

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

60963

KUMARİNİL KETON TİYOSEMİKARBAZONLAR
VE KUMARİNİL TİYAZOLON HİDRAZONLAR
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Yüksek Lisans Tezi

Ecz.Nilgün Olgun

60963

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul - 1987



Çalışmalarına olanak sağlayan
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Baş-
kanı sayın hocam Prof.Dr.Nedime
ERGENÇ'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımın her aşamasında
içten ilgi ve yardımlarını gördüğüm,
değerli fikirlerinden yararlandığım sayın
hocam Prof.Dr.Aysel GÜRSOY'a teşekkürlerimi
sunmayı bir borç bilirim.

- İ Ç İ N D E K İ L E R -

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
1- KULLANILAN İLKEKEL MADDELER	2
1.1- Hidrazin Hidrat	2
1.2- Etil İzotiyosiyanat	2
1.3- n-Butil İzotiyosiyanat	3
1.4- Sikloheksil İzotiyosiyanat	3
1.5- Fenil İzotiyosiyanat	3
1.6- 4-Klorobenzaldehid	3
1.7- 2-Hidroksibenzaldehid	3
1.8- 2-Hidroksi-5-bromobenzaldehid	4
1.9- 2-Nitrobenzaldehyd	4
1.10- 4-Nitrobenzaldehyd	4
1.11- 3-Etoksi-4-hidroksibenzaldehid	4
1.12- Etil Asetoasetat	4
2- TİYOSEMİKARBAZİDLER	5
3- TİYOSEMİKARBAZONLAR	8
4- 3-ASETİLKUMARİN	11
5- 3-(ω -BROMOASETİL)KUMARİN	14
6- TİYAZOLON HİDRAZONLAR	15
DENEYSSEL BÖLÜM	18
1- ARAÇ ve GEREÇLER	18
1.1- Kullanılan Kimyasal Maddeler	18
1.2- Kullanılan Elektronik Aygıtlar	18

2- KROMOTOGRAFIK ÇALIŞMALAR	19
3- YÖNTEMLER	20
3.1- 3-Asetilkumarin 4-Süstitüe Tiyosemikarbazonların Genel Elde Ediliş Yöntemi	20
3.2- 4-(3-Kumarinil)-3-Alkil/Ariltiyazol-2-on Arilidenhidrazonların Genel Elde Ediliş Yöntemi	20
4- MADDELERİN ELDE EDİLİŞİ VE ÖZELLİKLERİ	21
4.1- 3-Asetilkumarin 4-etiltiyosemikarbazon (Madde I)	21
4.2- 3-Asetilkumarin 4-butiltiyosemikarbazon (Madde II)	24
4.3- 3-Asetilkumarin 4-sikloheksiltiyosemikarbazon (Madde III)	28
4.4- 3-Asetilkumarin 4-feniltiyosemikarbazon (Madde IV)	31
4.5- 4-(3-Kumarinil)-3-etiltiyazol-2-on 2-hidroksi-5-bromobenzilidenhidrazon (Madde V)	34
4.6- 4-(3-Kumarinil)-3-sikloheksiltiyazol-2-on 2-nitrobenzilidenhidrazon (Madde VI)	38
4.7- 4-(3-Kumarinil)-3-sikloheksiltiyazol-2-on 4-nitrobenzilidenhidrazon (Madde VII)	40
4.8- 4-(3-Kumarinil)-3-sikloheksiltiyazol-2-on 4-hidroksi-3-etoksibenzilidenhidrazon (Madde VIII)	43
4.9- 4-(3-Kumarinil)-3-feniltiyazol-2-on 4-klorobenzilidenhidrazon (Madde IX)	46
4.10- 4-(3-Kumarinil)-3-feniltiyazol-2-on 2-hidroksi-5-bromobenzilidenhidrazon (Madde X)	49
TEORİK BÖLÜM	53
1- 3-Asetilkumarin Tiyosemikarbazonları	53
2- 4-(3-Kumarinil)-3-Alkil/Ariltiyazol-2-on Arilidenhidrazonlar	77
SONUÇ	110
ÖZET	111
SUMMARY	113
KAYNAKLAR	115

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
1- Madde I in IR spektrumu	22
2- Madde I in NMR spektrumu	23
3- Madde I in DMF-d ₇ + D ₂ O + CF ₃ COOD içindeki NMR spektrumu	23
4- Madde I in kütle spektrumu	24
5- Madde II nin IR spektrumu	25
6- Madde II nin NMR spektrumu	26
7- Madde II nin CDCl ₃ + D ₂ O + CF ₃ COOD içindeki NMR spektrumu	27
8- Madde II nin kütle spektrumu	27
9- Madde III ün IR spektrumu	29
10- Madde III ün NMR spektrumu	30
11- Madde III ün CDCl ₃ + D ₂ O + CF ₃ COOD içindeki NMR spektrumu	30
12- Madde III ün kütle spektrumu	31
13- Madde IV ün IR spektrumu	32
14- Madde IV ün NMR spektrumu	33
15- Madde IV ün DMSO-d ₆ + D ₂ O içindeki NMR spektrumu	33
16- Madde IV ün kütle spektrumu	34
17- Madde V in IR spektrumu	35
18- Madde V in NMR spektrumu	36
19- Madde V in DMF-d ₇ + D ₂ O içindeki NMR spektrumu	37
20- Madde V in kütle spektrumu	37
21- Madde VI nın IR spektrumu	39
22- Madde VI nın NMR spektrumu	39
23- Madde VI nın kütle spektrumu	40
24- Madde VII nin IR spektrumu	41
25- Madde VII nin NMR spektrumu	42
26- Madde VII nin kütle spektrumu	43
27- Madde VIII in IR spektrumu	44
28- Madde VIII in NMR spektrumu	45
29- Madde VIII in CDCl ₃ + D ₂ O içindeki NMR spektrumu	45
30- Madde VIII in kütle spektrumu	46
31- Madde IX un IR spektrumu	47
32- Madde IX un NMR spektrumu	48
33- Madde IX un kütle spektrumu	48

34- Madde X un IR spektrumu	50
35- Madde X un NMR spektrumu	50
36- Madde X un DMF-d ₇ + D ₂ O içindeki NMR spektrumu	51
37- Madde X un kütle spektrumu	52
38- Madde VI nın 300 MHz (CDCl ₃) de 7.2-7.7 ppm arasında alınan NMR spektrumu	89
39- Madde VI nın 300 MHz (CDCl ₃) de 7.8-8.8 ppm arasında alınan NMR spektrumu	90
40- Madde VII nin 300 MHz (CDCl ₃) de 6.15-8.35 ppm arasında alınan NMR spektrumu	91
41- Madde VIII in 300 MHz (CDCl ₃) de 6.85-8.30 ppm arasında alınan NMR spektrumu	92
42- Madde IX un 300 MHz (CDCl ₃) de 6.5-8.1 ppm arasında alınan NMR spektrumu	93

TABLO LİSTESİ

1- 3-Asetilkumarin Tiyosemikarbazon Türevlerinin Ortak IR Karakteristikleri	58
2- 3-Asetilkumarin Tiyosemikarbazon Türevlerinin Ortak NMR Karakteristikleri	60
3- 4-(3-Kumarinil)-3-Alkil/Ariltiyazol-2-on Arilidenhidrazon Türevlerinin Ortak IR Karakteristikleri	86
4- 4-(3-Kumarinil)-3-Alkil/Ariltiyazol-2-on Arilidenhidrazon Türevlerinin Ortak NMR Karakteristikleri	88

ŞEMA LİSTESİ

1- Madde I-IV ün A yolu ile parçalanması	65
2- Madde I-IV ün B yolu ile parçalanması	66
3- Madde I in parçalanma yolu	68
4- Madde I in parçalanma yolu	69
5- Madde II nin parçalanma yolu	70
6- Madde II nin parçalanma yolu	72
7- Madde III ün parçalanma yolu	74
8- Madde III ün parçalanma yolu	75
9- Madde IV ün parçalanma yolu	76
10- Madde V in parçalanma yolu	95
11- Madde V in parçalanma yolu	96

12- Madde VI ve VII nin parçalanma yolları	97
13- Madde VI ve VII nin parçalanma yolları	98
14- Madde VI ve VII nin parçalanma yolları	99
15- Madde VI ve VII nin parçalanma yolları	100
16- Madde VIII in parçalanma yolu	102
17- Madde VIII in parçalanma yolu	103
18- Madde VIII in parçalanma yolu	104
19- Madde IX un parçalanma yolu	105
20- Madde IX un parçalanma yolu	106
21- Madde X un parçalanma yolu	108
22- Madde X un parçalanma yolu	109



GİRİŞ VE AMAÇ

Kumarin türevlerinin antikoagülan, antifungal, diüretik ve tüberkülostatik etkilerinin, tiyosemikarbazonların tüberkülostatik etkilerinin olduğu gözönüne alınarak 3-asetilkumarin, N⁴-süstitüe tiyosemikarbazidlerle reaksiyona sokularak 3-asetilkumarin N⁴-süstitüe tiyosemikarbazon yapısında 4 yeni türev hazırlanmıştır. Ayrıca tiyazol halkası içeren bileşiklerin de değişik farmakolojik etkilerinin bulunmasından hareketle, 3-(ω -bromoasetil) kumarini N⁴-süstitüe tiyosemikarbazonlarla etkileştirerek 4-(3-kumarinil)-3-alkil/ariltiyazol-2-on arilidenhidrazon yapısında 6 yeni türevin sentezi yapılmıştır.

Reaksiyonun nötr ortamda yürütülmesi ve üç totomer şeklinde bulunan N⁴-süstitüe tiyosemikarbazonların NMR bulgularından (N⁴-H ın 7.5-8.5 ppm de N²-H ın 10.5-11.85 ppm de) N²-H ın N⁴-H a göre daha kolay totomeriye girebilmesi nedeniyle R-NH-CSH=N-N=CHAR yapısı 3-(ω -bromoasetil) kumarin ile reaksiyona girerek 4-(3-kumarinil)-3-alkil/ariltiyazol-2-on arilidenhidrazon yapısında bileşikler verecektir.

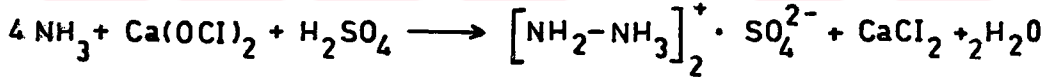
Gerek 3-asetilkumarin N⁴-süstitüe tiyosemikarbazonların, gerekse 4-(3-kumarinil)-3-alkil/ariltiyazol-2-on arilidenhidrazonların İTK ile saflık kontrolleri yapılmış; UV, IR, NMR, kütle spektroskopisi gibi spektral bulgular ve elementel analiz ile yapıları aydınlatılmıştır.

GENEL BİLGİLER

1- KULLANILAN İLKEL MADDELER

1.1- Hidrazin Hidrat

Hidrazin hidrat, teknikte Rasching metoduna göre sodyum karbonat ve bir kolloid madde beraberliğindeki amonyak, kalsiyum hipoklorit ve sülfürik asidden kazanılan hidrazin sülfatın sodyum hidroksidle muamelesi ve sonra azot içinde distilasyonu ile elde edilir(1,2).



Hidrazin hidrat, hafif özel kokuda yağimsı bir sıvıdır. k.n. 118-119°C, D²¹ 1.03. Su ve etanolle karışır; kloroform ve eterde çözünmez. Kuvvetli bazik ve redüktör karakterde bir maddedir.

1.2- Etil İzotiyosiyanat

Etilaminin karbon sülfürle oluşturduğu ürünün merkürü klorür ile etkileştirilmesinden elde edilir(3). 131-132°C de kaynayan, keskin, kötü kokulu bir sıvıdır. D¹⁸ 1.0030. Suda çözünmez; alkol ve eter ile karışır.

1.3- n-Butil İzotiyosiyanat

n-Butilaminin karbon sülfürle oluşturduğu ürünün merkürü klorür ile etkileştirilmesinden elde edilir(4). 167°C de kaynayan bir maddedir. D 0.955.

1.4- Sikloheksil İzotiyosiyanat

Sikloheksilaminin karbon sülfürle oluşturduğu ürünün merkürü klorür ile etkileştirilmesinden elde edilir(5). 219°C de kaynayan bir maddedir. D 0.996.

1.5- Fenil İzotiyosiyanat

Karbon sülfür ve amonyum hidrokside anilin ilave edilmesi ile oluşan amonyum fenilditiyokarbamatın kurşun nitrat ile reaksiyonundan elde edilir(6). 120-121°C de kaynayan, renksiz, keskin kokulu bir maddedir. D²⁵ 1.1288. Su ile dekompoze olmadan distillenebilir. Suda çözünmez; alkol ve eterle karışır.

1.6- 4-Klorobenzaldehid

Klorobenzenin karbon monoksit ve hidrojen klorür ile alüminyum klorür karşısında 75-85°C ve 70 atm. basınçta reaksiyonundan kazanılır(7). e.d. 47°C. Soğuk suda çözünmez; etanol, eter, asetik asit ve benzende çözünür. Su buharı ile sürüklenir; KMnO₄ ile 4-klorobenzoik aside oksidlenir.

1.7- 2-Hidroksibenzaldehid (Salisilaldehid)

Sodyum fenolat ve kloroformun sodyum hidroksit ile ısıtılmasından elde edilir(8). 197°C de kaynayan yağimsı bir maddedir. D²⁰ 1.1674. Su buharı ile sürüklenir, Fehling çözeltisini redüklemez; H₂O₂ ile 2,3-dihidroksibenzaldehid, NaHg ile salisil alkol oluşturur. FeCl₃ ile mor, sülfürik asit ile turuncu renk verir.

1.8- 2-Hidroksi-5-bromobenzaldehid

Bromun veya soğukta fosfor pentabromürün salisilaldehide etkisiyle(9,10), 5-bromo-2-oksibenzilalkolün potasyum bikromat ve sülfürik asit ile oksidasyonu ve ayrıca salisilaldehid-glasiyal asetik asidin soğutulmuş karışımına bromun glasiyal asetik asiddeki çözeltisinin damlatılması ile elde edilir(11). Suda çözünmeyen, alkol ve eterde çözünen bir maddedir. e.d. 104-105°C. Alkoldeki çözeltisi FeCl₃ ile mavi renk verir.

1.9- 2-Nitrobenzaldehyd

Antranilinün potasyum permanganat ile oksidasyonundan elde edilir(12). Sudan sarı kristaller halinde billurlanır. e.d. 43-44°C. Organik çözücülerin çoğunda çözünür; suda ise kısmen çözünür. Oksidasyonla o-nitrobenzoik asit oluşturur.

1.10- 4-Nitrobenzaldehyd

4-Nitrotoluenün karbon sülfür ya da karbon tetraklorür içindeki çözeltisinin kromil klorür ile oksidasyonundan elde edilir(13). Sudan prizmatik kristaller halinde billurlanır. e.d. 106°C. Etanol, asetik asid ve benzende çözünür.

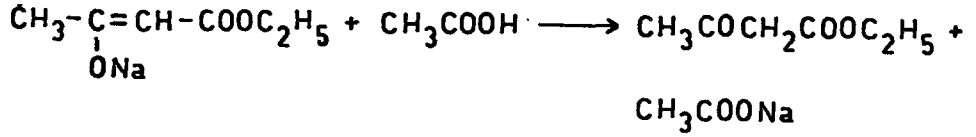
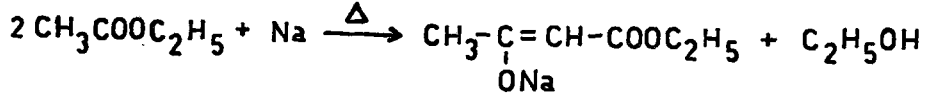
1.11- 3-Etoksi-4-hidroksibenzaldehid (Bourbonal)

Gayetolün glioksilik asit ile kondensasyonundan elde edilir; alkol, benzen ya da ligroinden billurlandırılarak temizlenir. e.d. 76-78°C(14). Alkol, eter, benzen ve kloroformda çözünen, vanilyaya benzeyentad ve kokuda bir maddedir.

1.12- Etil Asetoasetat

Etil asetat ve sodyumun geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile elde edilen ürünün asetik asid ile asidlendi-

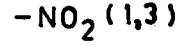
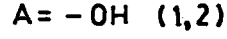
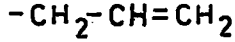
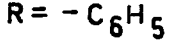
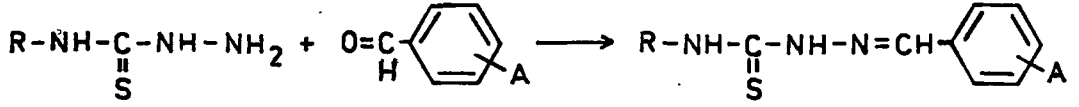
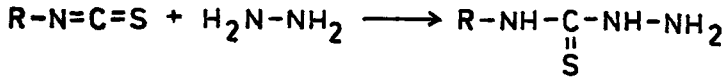
rilmesiyle kazanılır. Sodyum yerine sodyum etoksid, sodamid, kalsiyum kullanılarak da sentez gerçekleştirilebilir(15,16).



181°C de kaynayan karakteristik kokulu bir maddedir. D^{20} 1.0282. Suda kısmen çözünür; organik çözücülerin çoğu ile karışır. FeCl_3 ile kırmızı renk verir; NaHg ile 3-hidroksibutirik ester, konsantre alkalilerle asetik asit ve etanol, dilüe asidlerle aseton, etanol ve karbon dioksit oluşturur.

2- TİYOSEMİKARBAZİDLER

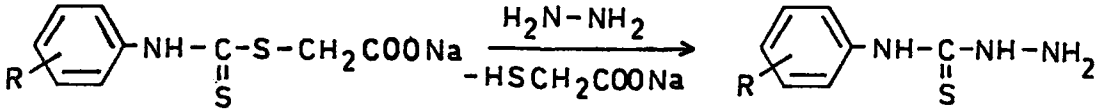
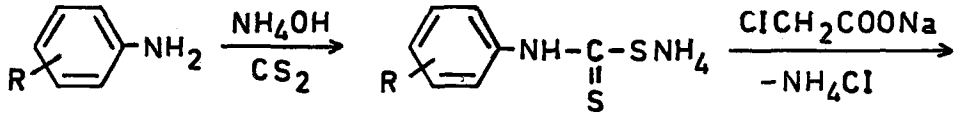
Tiyosemikarbazidlerin elde edilmiş tarihleri çok eski yıllara dayanmaktadır. 1882 de, ilk kez Fischer ve Besthorn(17) simetrik difeniltiyokarbohidrazidi alkali ile ısıtarak 1-feniltiyosemikarbazidin sentezini yapmış, daha sonra 1893 de Pulvermacher(18) fenil izotiyosiyanata hidrazin hidrat etki ettirerek Fischer ve Besthorn tarafından sentez edilen ve 1-feniltiyosemikarbazidin izomeri olan 4-feniltiyosemikarbazidi kazanmıştır. Pulvermacher çalışmalarına devam ederek(19) yine aynı yöntemi kullanmak suretiyle, fenil-, metil- ve aliltiyosemikarbazidleri sentez etmiş ve bunları süstitüe benzaldehid ile kondense ederek tiyosemikarbazonlarını hazırlamıştır.



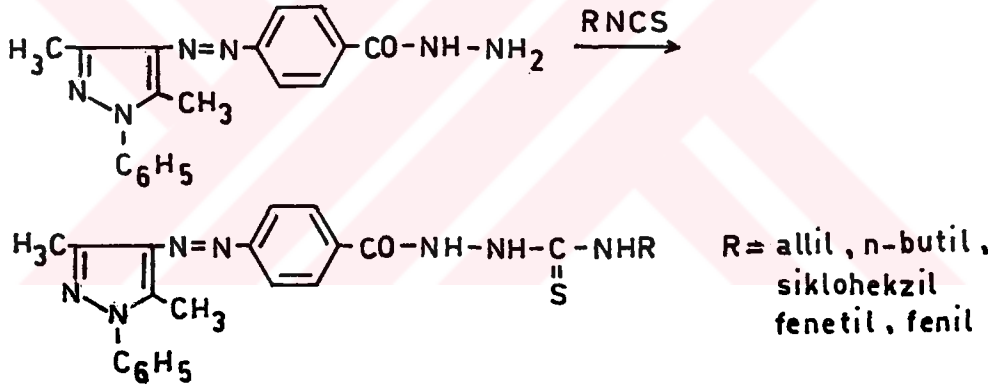
Maddelerimizin birkaçının sentezinde kullandığımız 4-etiltiyosemikarbazid 1896 da Freund(20) tarafından yine aynı yöntemle sentez edilmiştir. 4-Hekziltiyosemikarbazid ise 1956 da Tişler(21) tarafından, hidrazin hidratin sudaki çözeltisine sikloheksil izotiyosiyanatın alkoldeki çözeltisinin ilavesiyle, oluşan karışımın soğutulması ile kazanılmıştır.

1968 de Jensen ve arkadaşları(22) yine klasik yöntemle hidrazin hidrata uygun izotiyosiyanatların etkisiyle 4-metil-, 4-etil-, 4-(n-propil)- ve 4-feniltiyosemikarbazidi, 1970 de Oliver ve Stokes(23) aynı yolla 4-(1-adamantil)tiyosemikarbazidi, 1973 de Coburn ve arkadaşları(24) 4-(t-oktil)tiyosemikarbazid elde etmişlerdir.

1978 de Dimri ve Parmar(25), 1979 da Wahab(26) 4-ariltiyosemikarbazidlerin elde edilişi için değişik bir yöntem kullanarak o-, m- ve p- konumlarında farklı süstitüentler içeren 4-ariltiyosemikarbazidlerin sentezlerini yapmışlardır. Araştırmacılar, uygun aminin konsantre amonyum hidroksid ve karbon sülfür ile reaksiyonundan oluşan karışım üzerine monokloroasetik asid sodyum tuzu ilave etmek ve sonra hidrazin hidrat ile etkileştirmek suretiyle 4-ariltiyosemikarbazidleri hazırlamışlardır.



Aynı yıl Rollas(27) 1-fenil-3,5-dimetil-4-(p-hidrazino-karbonilfenilazo)pirazole izotiyosiyanatların etkisiyle 1-aro-il-4-süstitüe tiyosemikarbazid yapısında bileşikler elde etmiştir.



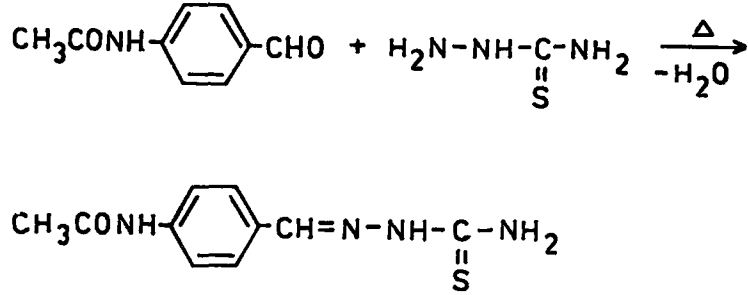
1984 de Toku(28) 1- ve 4- konumlarında alkil ve aril-süstitüe tiyosemikarbazidlerin sentezlerini yapmış ve bunların antimikrobiyal aktivitelerini incelemiş, 1- konumunda nonsüstitüe, metil, fenil, p-klorofenil ya da 3,5-diklorofenil taşıyan bileşiklerin aktif olduğunu ancak bunlardan 4- de alkilsüstitüe olanların bitki fungilerine, 4- de arilsüstitüe olanların ise hayvansal mikroorganizmalara karşı etkin olduğunu saptamıştır.

3- TİYOSEMİKARBAZONLAR

Çalışmalarımızdaki ilkel maddelerin bir grubunu oluşturan tiyosemikarbazonlar, hem çeşitli farmakolojik etkileri hem de bazı heterosiklik halkaların sentezinde kullanılmaları açısından, üzerinde çok fazla çalışılmıştır.

Tiyosemikarbazidlerin aldehid ve ketonlarla kondensasyon ürünü olan tiyosemikarbazonlar da ilk kez 1894 de Pulvermacher(19) tarafından hazırlanmış, 1902 de Neuberg ve Neimann(29) karbonil bileşiklerinin izolasyonu için, aynı yıl Freund ve Schander(30) aldehid reaktifi olarak analitik amaçlarla çeşitli tiyosemikarbazonların sentezini yapmışlardır.

1946 da Domagk ve arkadaşları(31) p-asetilaminobenzaldehidi tiyosemikarbazidle kondense ederek p-asetilaminobenzaldehid tiyosemikarbazonunu hazırlamışlar; daha sonra 1948 de Behnisch ve arkadaşları(32) maddenin tüberkülostatik etkisini saptamışlardır.



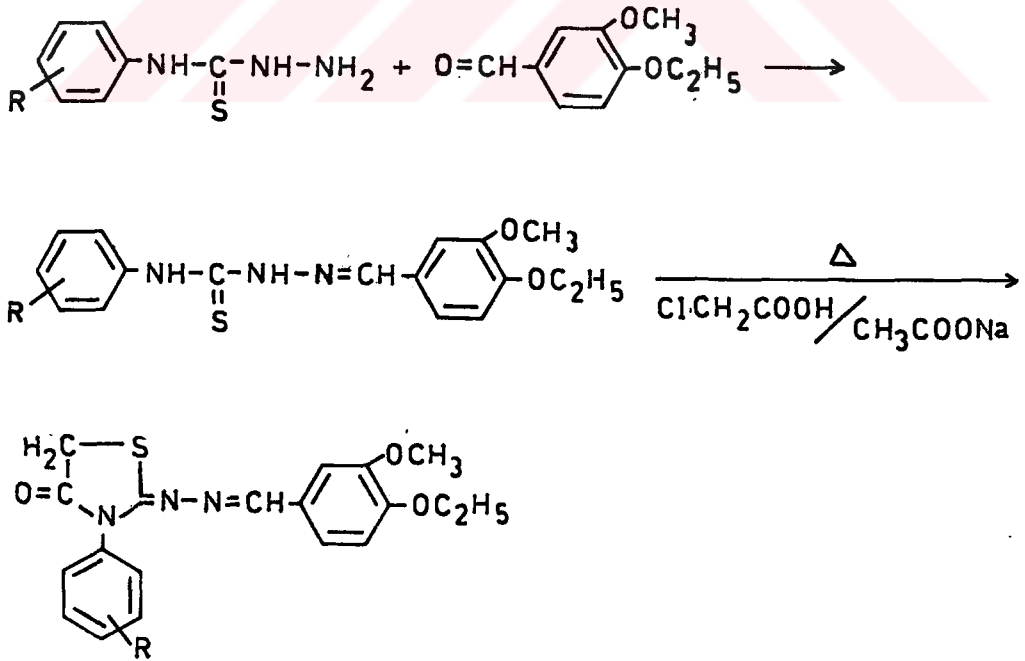
İlk yıllarda tiyosemikarbazonlardan yalnızca analitik amaçlarla ya da ilkel madde olarak yararlanılmasına karşılık, p-asetilaminobenzaldehid tiyosemikarbazonunun 1948 de tüberkülostatik etkisinin(32) bulunmasıyla tiyosemikarbazonlar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Daha sonraki yıllarda bu bileşiklerin antifungal, antiviral ve karsinostatik etkileri de saptanmıştır.

Hauges ve Mitchell(33) benzaldehid ve süstitüe ben-

zaldehid tiyosemikarbazonların gümüş nitratla gümüş türevlerini hazırlamışlar; Bavin ve arkadaşları(34) süstitüe benzaldehid tiyosemikarbazonların tüberkülostatik etkilerini incelemişler ve 2- konumunda hidroksil, 4- konumunda nitro, asetilamino ve etilsülfonil grupları içeren bileşiklerin aktif olduğunu belirlemişlerdir.

1972 de Bhat ve arkadaşları(35) stiril aril keton ve 5-nitro ya da 5-bromosalisilaldehid tiyosemikarbazonların, Willes ve Suprunchuk(36) furan, tiyofen ve pirol-2-aldehidlerin tiyosemikarbazonlarının antifungal etkilerini incelemişler, çoğunun antifungal etkiye sahip olduğunu saptamışlardır.

Dimri ve Parmar(25) 4-süstitüe ariltiyosemikarbazidlerin etoksivanilinle kondensasyon bileşiklerini elde etmişler ve bunların kloroasetik asid ile oluşturduğu siklizasyon ürünlerinin antikonvülsan etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır.



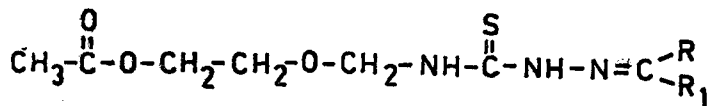
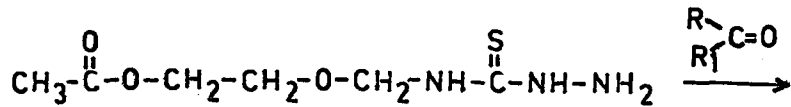
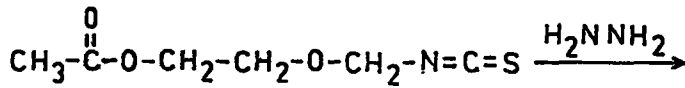
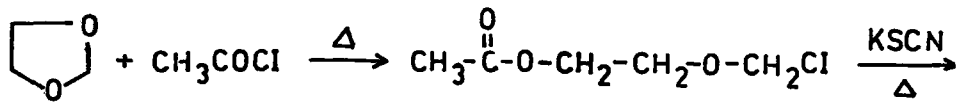
Bunu izleyen yıllarda bir grup araştırmacı keton ya da aromatik aldehid tiyosemikarbazonlarının antifungal etkili olduğunu rapor etmişlerdir(37,38).

Wahab(26,39) 4-sübstitüe ariltiyosemikarbazidlerin vanilin ya da salisilaldehid tiyosemikarbazonlarını hazırlayıp, bunların antitüberküloz etkilerini incelemiş, birçoğunun etkin olduğunu gözlemiştir.

1979 da Klayman ve arkadaşları(40) 2-asetilpiridinin 4-sübstitüe feniltiyosemikarbazidlerle kondensasyon ürünlerinin antimalaryal etkilerini araştırmışlar ve N⁴- de bazı fenil, benzil, fenetil ya da sikloalkil grubu taşıyanların aktif olduklarını saptamışlardır.

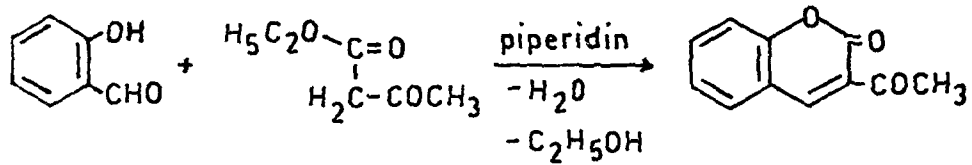
1980 de Mignot ve arkadaşları(41) aromatik aldehid tiyosemikarbazonların antienflamatuar etkilerini ve yapı-etki ilişkilerini araştırmışlar, kuvvetli aktivitesi ve düşük toksisitesi nedeniyle o-metoksibenzaldehid tiyosemikarbazonunu seçerek, ³⁵S ile işaretlemek suretiyle farmakokinetik çalışmalarını yapmışlardır.

1986 da Foye ve arkadaşları(42) 1,3-dioksolona asetil klorür etkisiyle kazanılan ve ribosil grubuna benzeyen 2-asetoksietoksimetil açık zincirini taşıyan tiyosemikarbazid, tiyoüre ve tiyosemikarbazon türevlerini hazırlamışlar ve bunların Gr (+) ve Gr (-) bakterilere karşı etkin olduğunu saptamışlardır.

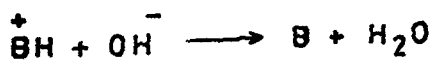
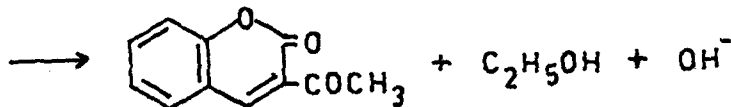
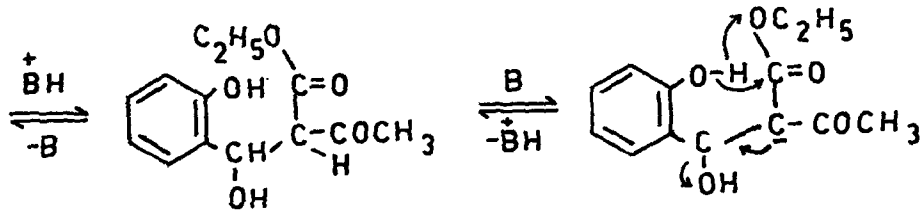
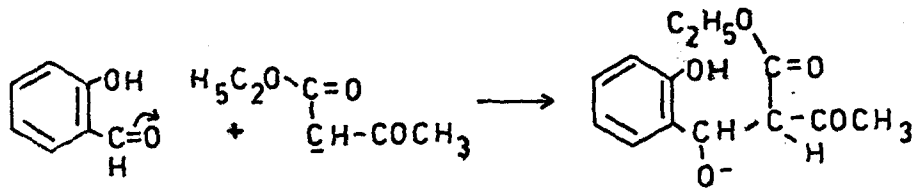
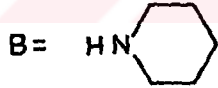


4- 3-ASETİLKUMARİN(3-KUMARİNİL METİL KETON)

Maddelerimizin sentezinde kullandığımız 3-asetilkumarin ilk kez 1898 de Knoevenagel(43) tarafından salisilaldehid ve etil asetoasetatin piperidin karşısında 3 saat oda ısısında bekletilmesi ile elde edilmiştir.

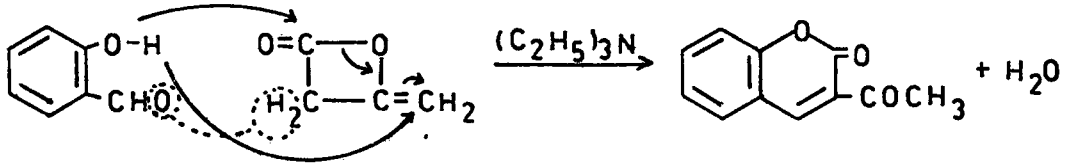


Aldehydlerin aktif metilen grubu taşıyan bileşiklerle (örn. etil malonat) piridin ya da piperidin gibi zayıf bir baz karşısında kondensasyonundan, α,β -doymamış asidler oluşmaktadır. Knoevenagel reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyon salisilaldehid ve etil asetoasetata uygulandığında 3-asetilkumarin elde edilmekte ve reaksiyonun mekanizması aşağıdaki şekilde olmaktadır:



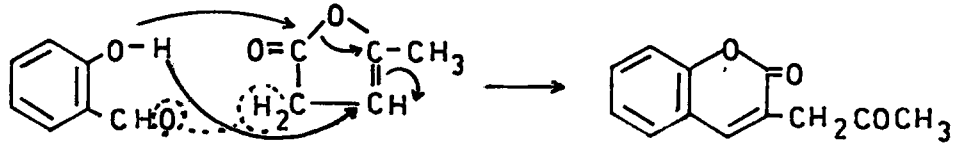
Knoevenagel tarafından yapılan sentez daha sonraki yıllarda değişikliğe uğratarak, etil asetoasetat ve piperidin yerine farklı maddeler kullanılmak suretiyle 3-asetilkumarin hazırlanmıştır:

Lacey(44) salisilaldehide trietilamin karşısında diketen katmak,



Rall ve Perekalin(45,46) salisilaldehid, diketen ve potasyum asetat; Pierre ve Nadezda(47) piperidin yerine aniyon değiştirici reçine; Trivedi(48) ise aniyon değiştirici reçine olarak Amberlit IRA-400 ü kullanmak suretiyle maddenin sentezini yapmışlardır.

1946 da Marrian ve Russel(49) angelikalakton ve salisilaldehiden bazik katalizörler karşısında 3-asetonilkumarini elde etmişlerdir.

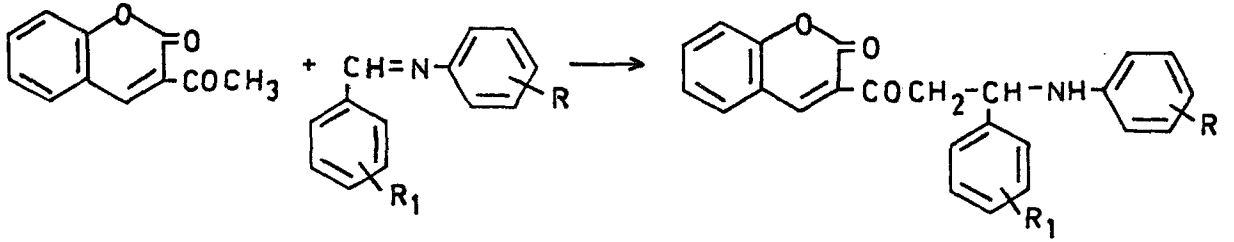


3-Aroilkumarinler ise yine Knoevenagel(43) ve Oskar(50) tarafından aroilasetik asid esterleri ve salisilaldehiden hareketle kazanılmıştır.

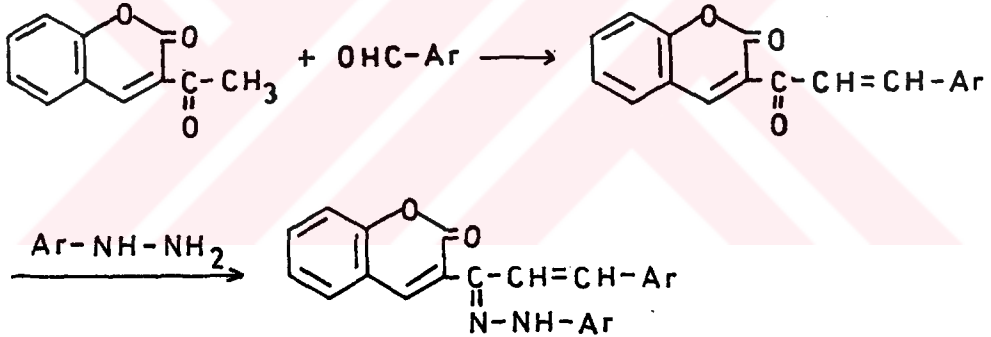
1957 de Buu-Hoi ve arkadaşları(51) 6- ve 8- konumlarından sübtitüe olan 3-benzoilkumarinleri; 1982 de Falsone ve arkadaşları(52) 3-adamantiloksokumarinleri sentez etmişlerdir.

3-Asetilkumarin bir aralkil keton olması nedeniyle, gerek keton gerekse aktif metilen grubunun reaksiyonlarını vermekte ve bunun sonucu olarak çeşitli türevleri hazırlanabilmektedir.

Aktif metilen grubundan yararlanarak Kozlov ve Zueva(53) 3-asetilkumarini aromatik Schiff bazları ile reaksiyona sokarak katım bileşiklerini,



Essawy ve arkadaşları(54) aromatik aldehydlerle etkileştirerek 3-sinnamoilkumarinleri ve bunların fenilhidrazin ya da p-toluidin ile reaksiyonundan hidrazon veya imin yapısındaki bileşikleri hazırlamışlardır.



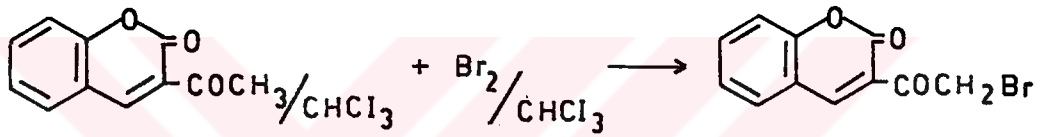
Mogilaiah ve Sreenivosulu(55) 2-aminonikotinaldehidi 3-asetilkumarin ile hem karbonil hem de aktif metilen ile reaksiyona sokarak 3-(1,8-naftiridin-2-il)kumarin türevlerinin sentezini yapmışlardır.

Bir grup araştırmacı(56,57), 3-asetilkumarin ile sübstitüe salisilaldehidi perklorik asid karşısında kondense ederek 2-(3-kumarinil)benzpirilyum tuzlarını hazırlamışlardır. 1983 de Raju ve arkadaşları(58) 3-asetilkumarinden hareketle kazanılan 3-sinnamoilkumarinlerin hidrazin, fenilhidrazin ya da hidroksilamin ile reaksiyonundan pirazolin ya da izoksazolilkumarinleri elde etmişler, invitro olarak fungusid ve bakterisid etkilerini incelemişlerdir.

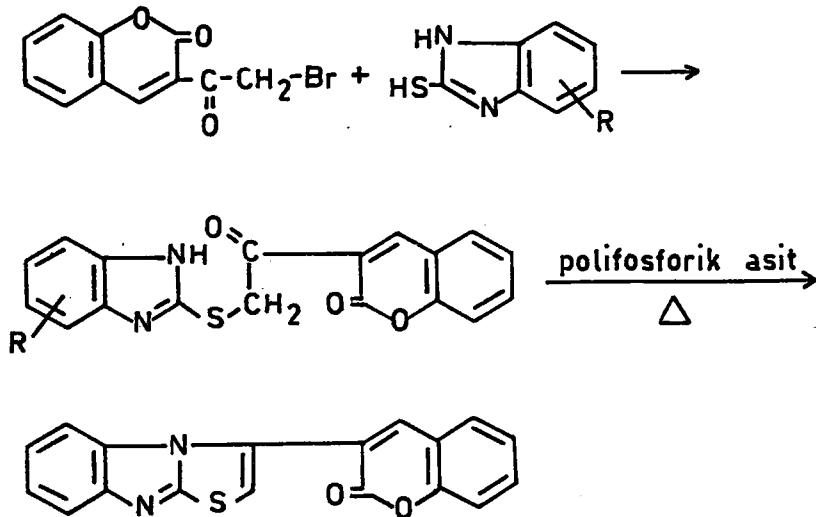
3-Asetilkumarinin tiyosemikarbazidle kondensasyon ürünü olan 3-asetilkumarin tiyosemikarbazon, Gürsoy(59) tarafından sentez edilmiştir.

5- 3-(ω-BROMOASETİL)KUMARİN

Çalışmalarımızın bir diğer ilkel maddesi de 3-(ω-bromoasetil)kumarindir. Bu madde Koelsch tarafından(60) 3-asetilkumarinin kloroformdaki çözeltisine bromun etkisiyle hazırlanmıştır.

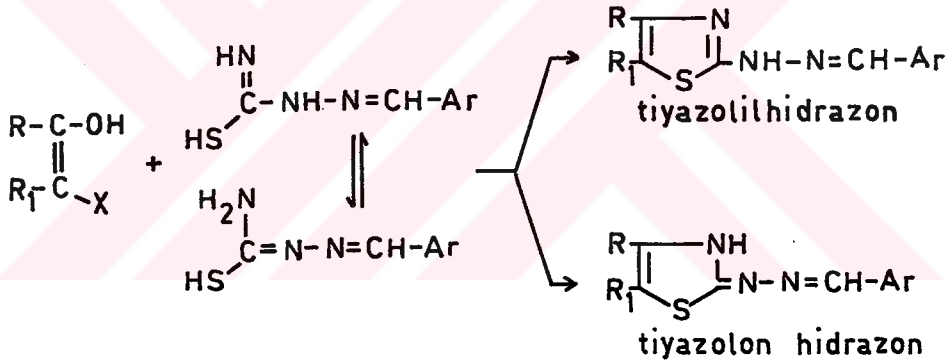


Bir α-haloketon olan 3-(ω-bromoasetil)kumarin sübtitüe tiyoüre ile kondense olarak kumariniltiyazolleri(61-63), 2-merkaptobenzimidazol ya da 3-fenil-5-merkaptotriazol ile siklize olarak sırasıyla 3-(3-kumarinil)benzimidazo [2,1-b] tiyazol ya da 3-fenil-7-(3-kumarinil)-5-triazolo [2,3-b] tiyazolu verir(64).



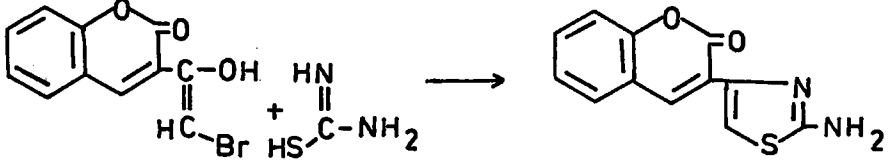
6- TİYAZOLON HİDRAZONLAR

Maddelerimizin bir kısmının ana yapısını oluşturan tiyazolon hidrazonlar üzerinde çok çalışılmıştır. α -Haloaldehid ya da α -haloketonların süstitüe tiyosemikarbazid ya da tiyosemikarbazon ile reaksiyonundan 2- konumunda hidrazino grubu taşıyan tiyazol türevi kazanıldığı ilk kez 1926 da Stephen ve Wilson(65) tarafından ortaya konmuş, daha sonra bunu izleyen yıllarda tiyosemikarbazonların totomerik şekillerine ve ortamın alkollü ya da asid oluşuna bağlı olarak ya tiyazolilhidrazonlar ya da tiyazolon hidrazonlar oluştuğu, kuvvetli asid ortamda ise 2-amino-1,3,4-tiyadiazin türevi meydana geldiği birçok araştırmacı tarafından öne sürülmüştür(66-68).



α -Haloketonların tiyosemikarbazonlarla siklizasyon ürünü olan bu bileşikler için bir grup araştırmacı tiyazolilhidrazon yapısını(69-75), bazı araştırmacılar ise tiyazolon hidrazon yapısını(76-81) önermişlerdir.

Kumariniltiyazol ilk kez 1949 da Koelsch(60) tarafından sentez edilmiştir. Koelsch 3-asetilkumarini bromlayarak 3-(ω -bromoasetil)kumarini hazırlamış ve bromlama sırasında süstitüsyonun halkanın 4- konumundan mı yoksa yan zincirden mi olduğunu kanıtlamak amacıyla kazanmış olduğu bu maddeyi tiyoüre ile kondense ederek 4-(3-kumarinil)-2-aminotiyazolü elde etmiştir.

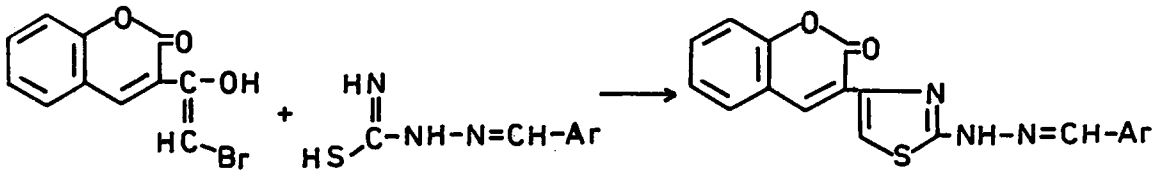


1969 da Westphal(82) 3-(bromoasetonil)kumarini aril sübstitüe tiyoüre ile etkileştirerek 5-(3-kumarinil)-4-metil-2-arilaminotiyazollerini sentez etmiştir.

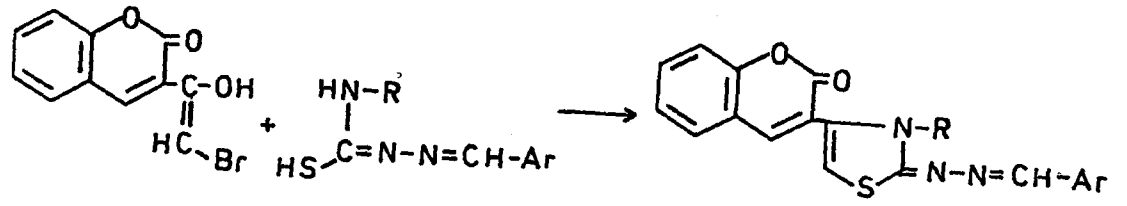
Bunu izleyen yıllarda Panigrohi ve Rout(61) 3-(α -bromoasetil)kumarini aril sübstitüe tiyoüre ile reaksiyona sokarak 4-(3-kumarinil)-2-arilaminotiyazollerini, 1983 de Czerney ve Hartmann(62) tiyoüre, aril sübstitüe tiyoüre ya da tiyosemikarbazidile kondense ederek 4-(3-kumarinil)-2-amino/2-aril-amino ya da 2-hidrazinotiyazollerini hazırlamışlardır.

1985 de Hanmantgad ve arkadaşları(63) yine aynı yöntemle 4-(3-kumarinil)-2-arilaminotiyazollerin sentezini yapmışlar ve maddelerin antienflamatuar etkilerinin olduğunu saptamışlardır.

Nonsübstitüe 4-(3-kumarinil)-2-hidrazinotiyazolün 1983 de(62) sentez edilmesine karşın, 4-(3-kumarinil)-2-arilidenhidrazinotiyazoller 1972 de Gürsoy tarafından(83-87), 3-(ω -bromoasetil)kumarinin tiyosemikarbazonlarla kondensasyonundan elde edilmiştir.



Daha sonra Gürsoy ve Ateş(88) 3-(ω -bromoasetil)kumarini N⁴-etil ya da allil sübstitüe arilidentiyosemikarbazidlerle etkileştirmek suretiyle 4-(3-kumarinil)-3-etil/allil tiyazol-2-on arilidenhidrazon yapısında bileşikler hazırlamışlardır.



1985 de Djudjic ve arkadaşları(89) yine aynı yöntemle 4-hidroksi-3-(α -bromoasetil)kumarini tiyosemikarbazid ya da arilidentiyosemikarbazidlerle etkileştirerek 2-amino-5-(4-hidroksikumarin-3-il)-1-tiya-3,4-diazin ya da 2-arilmetinazo-4-(4-hidroksikumarin-3-il)tiyazol-2-on türevlerinin sentezini yapmışlardır.

DENEYSEL BÖLÜM

1- ARAÇ VE GEREÇLER

1.1- Kullanılan Kimyasal Maddeler

Hidrazin hidrat (Merck-Schuchardt), etil asetoasetat (Anachemia Ltd. Montreal), piperidin (Merck-Darmstadt), butil izotiyosiyanat (Merck-Schuchardt), etil izotiyosiyanat (Merck-Schuchardt), sikloheksil izotiyosiyanat (Merck-Schuchardt), fenil izotiyosiyanat (Merck-Schuchardt), salisilaldehid (Merck-Schuchardt), 5-bromosalisilaldehid (Fluka AG, Buchs SG), 2-nitrobenzaldehyd (Merck-Schuchardt), 4-nitrobenzaldehyd (Merck-Schuchardt), 4-klorobenzaldehyd (Merck-Schuchardt), 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehyd (Merck-Schuchardt), silikajel HF²⁵⁴⁺³⁶⁶ (Merck-Darmstadt).

1.2- Kullanılan Elektronik Aygıtlar*

Ultraviyole Spektrofotometre (Beckmann A 25)

Infrared Spektrofotometre (Perkin-Elmer Model 577)

* Madde analizlerime büyük bir özveri ile yardımcı olan Sayın Doç.Dr. Servet Büyüktimkin'e, Sayın Doç.Dr.Günay Sarıyar'a, Doç.Dr.Yalçın Topaloğlu'na ve Sayın P.Kirby'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometre*
Kütle Spektrofotometre*
Elementel Analiz Aygıtı*,**
Erime Derecesi Aleti*** (Büchi-Flawil/Schweiz)

2- KROMOTOGRAFİK ÇALIŞMALAR

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

S₁: Benzen - Eter (120 : 10)
S₂: Benzen - Kloroform - Eter (100 : 10 : 10)
S₃: Benzen - Kloroform - Eter (80 : 10 : 20)

Çözücü sistemlerinin hazırlanmasında Merck malı çözücüler kullanılmıştır.

Sürükleme Şartları: Kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan sonra yirmidört saat bekletilerek doygunlukları sağlanmıştır.

Adsorban kaplı plaklara sentez ürünlerimizin ve bunların hazırlanmasında kullanılan ilkel maddelerin etanol ya da kloroformdaki seyreltik çözeltileri tatbik edilmiştir. S₁ sisteminde 18°C, S₂ sisteminde 12°C ve S₃ sisteminde 20°C de

* Maddelerin NMR ve Mass spektrumları Freie Universität (Berlin) de alınmış, elementel analizlerin bir kısmı da aynı üniversitede yapılmıştır.

** Elementel analizlerin bir kısmı Sittingbourne Research Centre, Sittingbourne (İngiltere) de yapılmıştır.

*** Maddelerin e.d. leri düzeltilmemiştir.

sürüklenme sağlanıp Rf değerleri saptanmıştır.

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

3- YÖNTEMLER

3.1- 3-Asetilkumarin 4-Sübstitüe Tiyosemikarbazonların Genel Elde Ediliş Yöntemi

0.01 mol 3-asetilkumarin (1.88 g) ile 0.01 mol den biraz fazla 4-sübstitüe tiyosemikarbazidin çözünmeye yeterli olacak hacimdeki etanollü çözeltilerinin karışımı kaynar su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 1 saat ısıtılır. Reaksiyon sonucunda oluşan madde süzülerek ayrılır (Madde I-IV). Etanolden (Madde I-III) ya da etanol- izo-butanol karışımından (Madde IV) en az üç kez billurlandırılarak temizlenir.

3.2- 4-(3-Kumarinil)-3-Alkil/Ariltiyazol-2-On Arilidenhidrazonların Genel Elde Ediliş Yöntemi

0.005 mol 3-(ω -bromoasetil)kumarin (1.33 g) ve 0.005 mol aldehid komponentinin N-sübstitüe tiyosemikarbazonunun kloroform-etanol karışımındaki çözeltileri kaynar su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 1 saat ısıtılır, çözücü fazlası alçak baskıda distillenir. Reaksiyon sonucunda oluşan madde süzülerek ayrılır (Madde V-X). Kloroform-etanol karışımından (Madde V-VII, IX,X) veya etanol-su karışımından (Madde VIII) en az üç kez billurlandırılarak temizlenir.

4- MADDELERİN ELDE EDİLiŞİ VE ÖZELLİKLERİ

4.1- 3-Asetilkumarin 4-etiltiyosemikarbazon

0.01 mol 4-etiltiyosemikarbazid (1.19 g) ve 0.01 mol 3-asetilkumarinden (1.88 g) hareketle 3.1 de verilmiş olan yönteme göre çalışılarak elde edilir. Üç kez etanolden bil-lurlandırılarak temizlenir, 2.3 g (verim % 80).

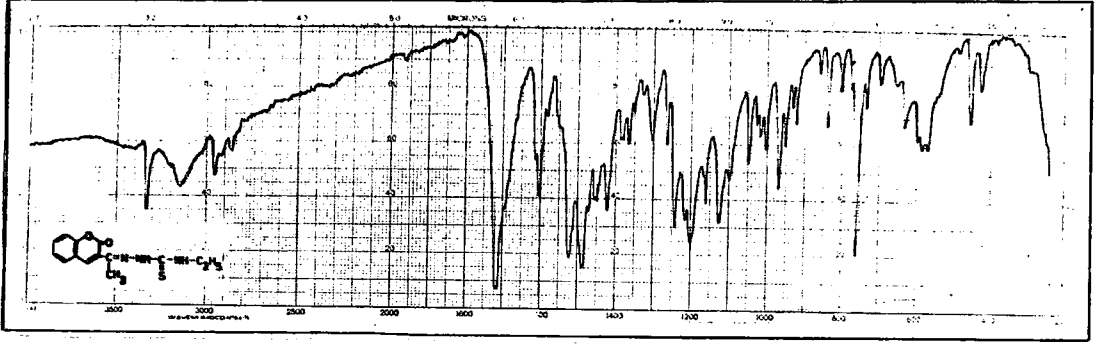
Sarı renkli, ince toz, e.d. 196-197°C (bozunarak). Benzende çözünür; metanol, etanol, kloroform ve asetonda sı-cakta çözünür; su ve eterde çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S₁, Rf 0.17 (3-asetilkumarin, Rf 0.38; 4-etiltiyosemikarbazid, Rf 0.02).

Spektral Bulgular

UV λ maks. 269 nm (ϵ : 21105); 343 nm (ϵ : 17058) (100 ml sinde 1.23 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν maks. 3335, 3150 (hidrojen bağı oluşturmuş tiyoamid N-H gerilme bandı); 3030 (aromatik halka C-H gerilme bandı); 2955 (-CH₃ grubu asim. C-H gerilme bandı); 2920 (-CH₂- grubu asim. C-H gerilme bandı); 2860 (-CH₃ grubu sim. C-H gerilme bandı); 1715 (lakton C=O gerilme bandı); 1615 (tiyosemi-karbazon C=N gerilme bandı); 1605, 1580, 1490, 1422 (aromatik halka C=C gerilme bandları); 1522 (tiyosemikarbazid N-H eğil-me ve C-N gerilme kombinasyon - tiyoamid II bandı); 1455 (-CH₂- grubu C-H eğilme bandı); 1450 (-CH₃ grubu asim. C-H eğilme bandı); 1365 (-CH₃ grubu sim. C-H eğilme bandı); 1240 (tiyosemikarbazid C=S gerilme bandı); 1215 (tiyosemikarbazid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon - tiyoamid III bandı); 1125 (lakton C-O gerilme bandı); 760 (1,2-disübstitüe benzen C-H eğilme bandı) cm⁻¹ (Bkz. Şekil 1).

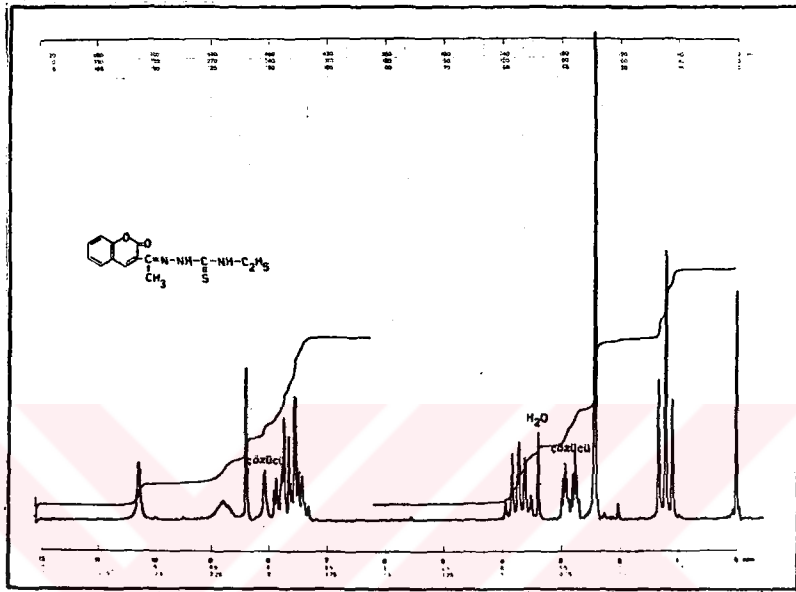


Şekil 1- Madde I in IR spektrumu

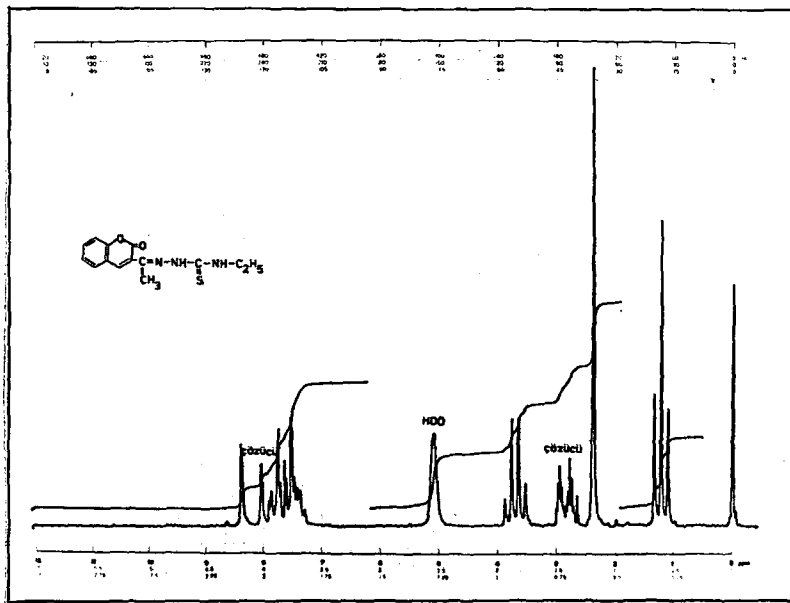
$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (DMF-d_7 , TMS) δ 1.23 (3H, t, J : 7 Hz, C_2H_5 grubunun metil hidrojenleri); 2.45 (3H, s, $\text{H}_3\text{C-C=N-}$ grubunun C-CH_3 hidrojenleri); 3.73 (2H, p, J: 7Hz, C_2H_5 grubunun $-\text{CSNH-}$ grubuna komşu metilen hidrojenleri); 7.36 - 7.93 (4H, m, kumarin halkası hidrojenleri); 8.38 (1H, s, kumarin halkasının 4 konumundaki hidrojeni); 8.78 (1H, yaygın s, etile komşu $-\text{CSNH-}$ hidrojeni); 10.26 (1H, s, $-\text{C=N-NH}$ hidrojeni) ppm (Bkz. Şekil 2).

Spektrum, DMF-d_7 e D_2O ilave edilerek alındığında 8.78 ppm deki etile komşu $-\text{CSNH-}$ hidrojenine ait pik değişmemiş; 10.26 ppm de $-\text{C=N-NH}$ hidrojenine ait pik kalkmıştır. DMF-d_7 + D_2O + CF_3COOD karışımı ile alınan spektrumda ise $-\text{CSNH-}$ hidrojenine ait pik gözlenmemiştir (Bkz. Şekil 3).

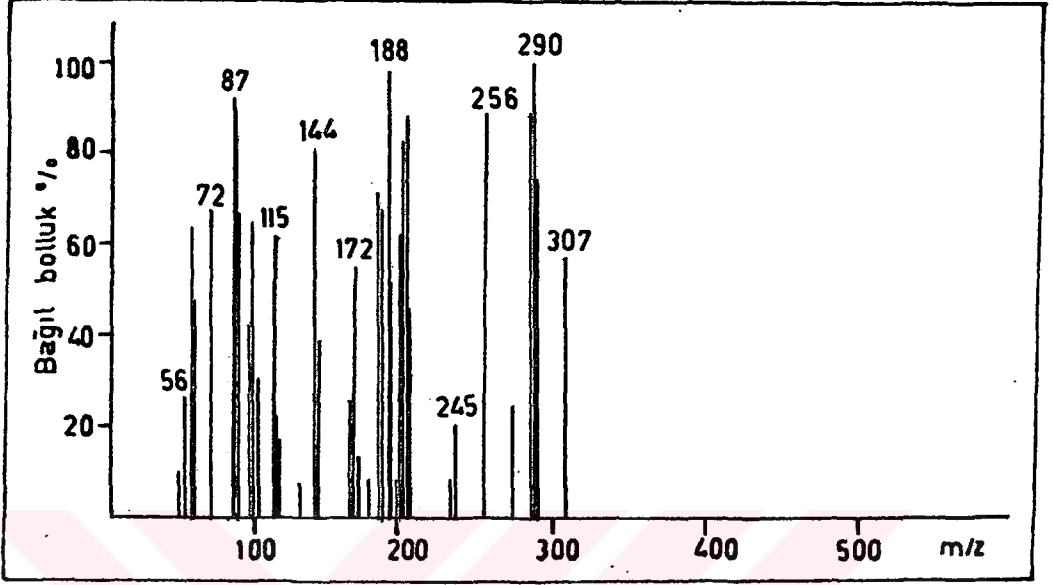
Kütle spektrumu (70 eV) m/z 307, 291 (M+2), 290 (M+1, temel pik), 289 M^+ , 274, 256, 245, 244, 204, 203, 202, 201, 200, 189, 188, 186, 185, 178, 174, 172, 171, 145, 144, 129, 117, 116, 115, 103, 99, 98, 89, 88, 87, 72, 59, 58, 56, 54, 45 (Bkz. Şekil 4).



Şekil 2- Madde I in NMR spektrumu



Şekil 3- Madde I in DMF-d₇ + D₂O + CF₃COOD içindeki NMR spektrumu



Şekil 4- Madde I in kütle spektrumu

Analiz: $C_{14}H_{15}N_3O_2S$ için hesaplanan: C, 58.11; H, 5.22; N, 14.52. Bulunan: C, 58.03; H, 5.24; N, 14.85.

4.2- 3-Asetilkumarin 4-butiltiyosemikarbazon

0.01 mol 4-butiltiyosemikarbazid (1.47 g) ve 0.01 mol 3-asetilkumarinden (1.88 g) hareketle 3.1 de verilmiş olan yönteme göre çalışılarak elde edilir. Üç kez etanolden bil-lurlandırılarak temizlenir, 2.35 g (verim % 75).

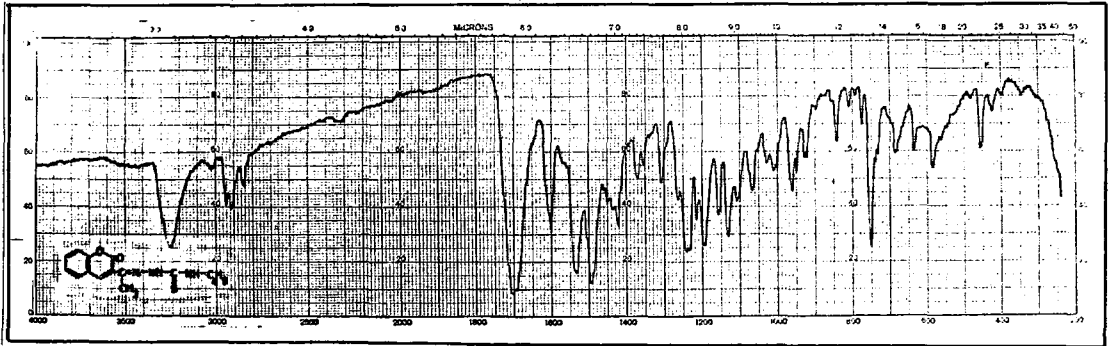
Sarı renkli, prizmatik billurlar, e.d. $133^{\circ}C$ (bozuna-rak). Kloroform, aseton ve benzende çözünür; etanol ve meta-nolde sıcakta çözünür; eter ve benzende çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S_1 , Rf 0.19 (3-asetilkumarin, Rf 0.35; 4-butiltiyosemikarbazid, Rf 0.03).

Spektral Bulgular

UV λ maks. 268 nm (ϵ : 26980); 344 nm (ϵ : 22662) (100 ml sinde 0.98 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν maks. 3250 (hidrojen bağı oluşturmuş tiyoamid N-H gerilme bandı); 3020 (aromatik halka C-H gerilme bandı); 2945 (-CH₃ grubu asim. C-H gerilme bandı); 2918 (-CH₂- grubu asim. C-H gerilme bandı); 2845 (-CH₃ ve -CH₂- grubu sim. C-H gerilme bandı); 1705 (lakton C=O gerilme bandı); 1600, 1495, 1422 (tiyosemikarbazon C=N ve aromatik halka C=C gerilme bandları); 1532 (tiyosemikarbazid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon - tiyoamid II bandı); 1450 (-CH₂- grubu C-H eğilme bandı); 1438 (-CH₃ grubu asim. C-H eğilme bandı); 1370 (-CH₃ grubu sim. C-H eğilme bandı); 1240 (tiyosemikarbazid C=S gerilme bandı); 1215 (tiyosemikarbazid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon - tiyoamid III bandı); 1110 (lakton C-O gerilme bandı); 752 (1,2-disübstitüe benzen C-H eğilme bandı) cm⁻¹ (Bkz. Şekil 5).

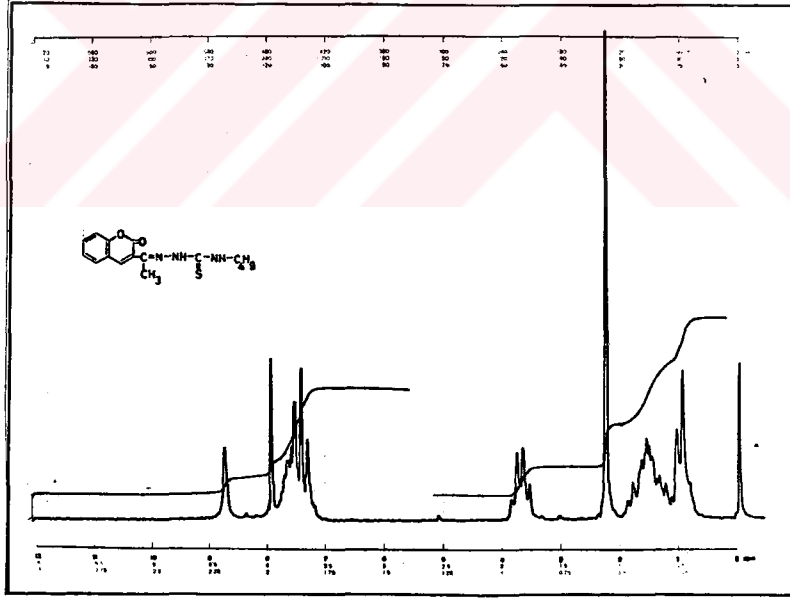


Şekil 5- Madde II nin IR spektrumu

¹H-NMR (60 MHz) (CDCl₃, TMS) δ 0.96 (3H, t, C₄H₉ grubunun metil hidrojenleri); 1.06 - 1.86 (4H, m, C₄H₉ grubunun metilen hidrojenleri); 2.30 (3H, s, H₃C-C_i=N- grubunun C-CH₃

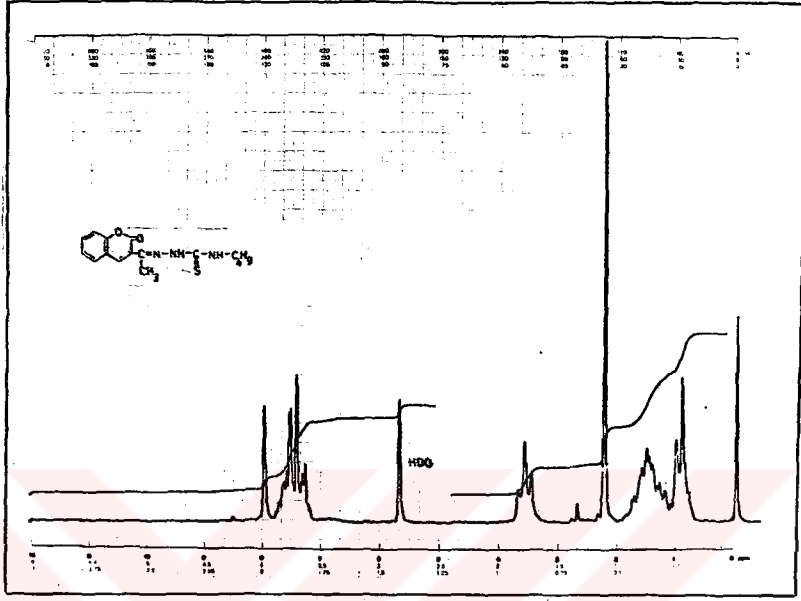
hidrojenleri); 3.73 (2H, q, J: 7 Hz, C₄H₉ grubunun -CSNH-a komşu metilen hidrojenleri); 7.10 - 7.86 (5H, m, kumarin halkası ve butile komşu -CSNH- hidrojenleri); 7.96 (1H, s, kumarin halkasının 4- konumundaki hidrojeni); 8.76 (1H; s, -C=N-NH hidrojeni) ppm (Bkz. Şekil 6).

Spektrum, CDCl₃ a D₂O ilave edilerek alındığında 7.10 - 7.86 ppm arasındaki multiplette butile komşu -CSNH- hidrojenine ait pik değişmemiş; 8.76 ppm deki -C=N-NH hidrojenine ait pik küçülmüştür. CDCl₃ + D₂O + CF₃COOD karışımı ile alınan spektrumda ise her iki pik de gözlenmemiştir (Bkz. Şekil 7).

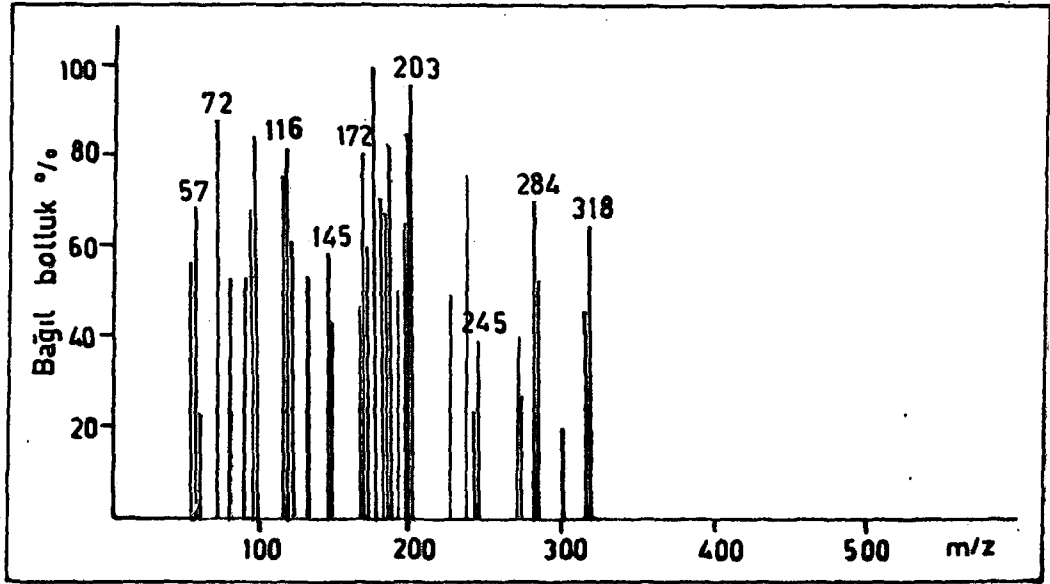


Şekil 6- Madde II nin NMR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z 318 (M+1), 317 M⁺, 301, 285, 284, 275, 274, 245, 244, 241, 230, 202, 201, 200, 197, 188, 186, 185, 178 (temel pik), 173, 172, 171, 146, 145, 131, 118, 117, 116, 115, 99, 98, 89, 82, 72, 58, 57, 55 (Bkz. Şekil 8).



Şekil 7- Madde II nin $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ içindeki NMR spektrumu



Şekil 8- Madde II nin kütle spektrumu

Analiz: $C_{16}H_{19}N_3O_2S$ için hesaplanan: C, 60.54; H, 6.03; N, 13.23. Bulunan: C, 60.74; H, 6.12; N, 13.27.

4.3- 3-Asetilkumarin 4-siklohekziltiyosemikarbazon

0.01 mol 4-siklohekziltiyosemikarbazid (1.73 g) ve 0.01 mol 3-asetilkumarinden (1.88 g) hareketle 3.1 de verilmiş olan yönteme göre çalışılarak elde edilir. Üç kez etanol-den billurlandırılarak temizlenir, 2.7 g (verim % 79).

Sarı renkli, iğne şeklindeki billurlar, e.d. 163-164°C (bozularak). Kloroform, aseton ve benzende çözünür; etanol ve metanolde sıcakta çözünür; su ve eterde çözünmez.

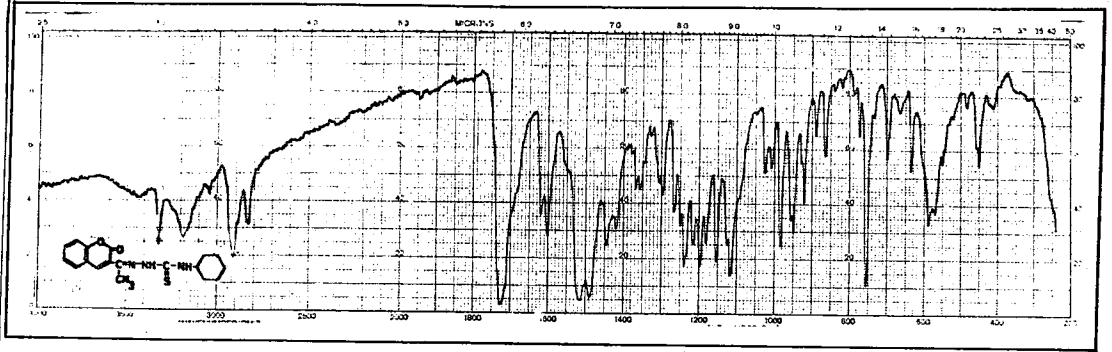
Kromatografisi: Sistem S_1 , Rf 0.27 (3-Asetilkumarin, Rf 0.38; 4-siklohekziltiyosemikarbazid, Rf 0.03).

Spektral Bulgular:

UV λ maks. 268 nm (ϵ : 17090); 346 nm (ϵ : 16387) (100 ml sinde 1.03 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν maks. 3320, 3188 (hidrojen bağı oluşturmuş tiyoamid N-H gerilme bandları); 3045 (aromatik halka C-H gerilme bandı); 2918 ($-CH_2-$ grubu "siklohekzil" ve $-CH_3$ grubu asim. C-H gerilme bandı); 2840 ($-CH_3$ grubu sim. C-H gerilme bandı); 2830 ($-CH_2-$ grubu "siklohekzil" sim. C-H gerilme bandı); 1725 (lakton C=O gerilme bandı); 1620 (tiyosemikarbazon C=N gerilme bandı); 1602, 1490, 1420 (aromatik halka C=C gerilme bandları); 1515 (tiyosemikarbazid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon - tiyoamid II bandı); 1445 ($-CH_2-$ grubu "siklohekzil" C-H eğilme ve $-CH_3$ grubu asim. C-H eğilme bandı); 1355 ($-CH_3$ grubu sim. C-H eğilme bandı); 1240 (tiyosemikarbazid C=S gerilme bandı); 1215 (tiyosemikarbazid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon - tiyoamid III bandı); 1120 (lakton C-O gerilme bandı); 755 (1,2-disüstitüe benzen C-H

eğilme bandı) cm^{-1} (Bkz. Şekil 9).



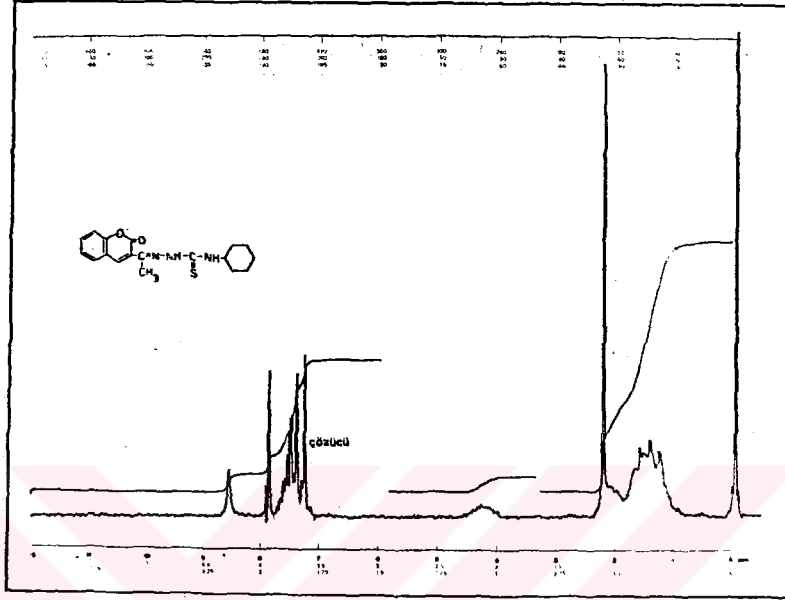
Şekil 9- Madde III ün IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3 , TMS) δ 1.00 - 2.21 (10H, m, sikloheksil hidrojenleri); 2.28 (3H, s, $\text{H}_3\text{C-C=N-}$ grubunun C-CH_3 hidrojenleri); 4.31 (1H, yaygın m, sikloheksil grubunun 1- konumundaki hidrojeni); 7.12-7.81 (5H, m, kumarin halkası ve sikloheksile komşu $-\text{CSNH-}$ hidrojenleri); 7.89 (1H, s, kumarin halkasının 4- konumundaki hidrojeni); 8.61 (1H, s, $-\text{C=N-NH}$ hidrojeni) ppm (Bkz. Şekil 10).

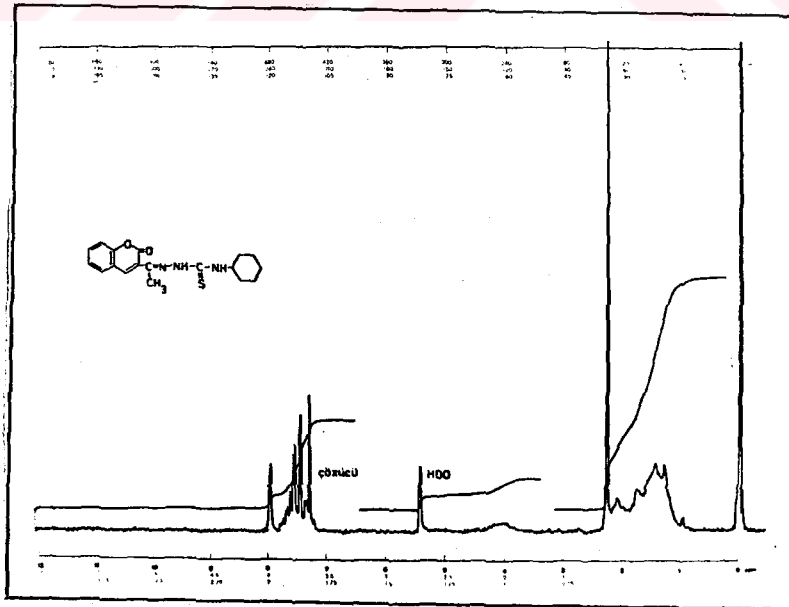
Spektrum, CDCl_3 a D_2O ilave edilerek alındığında 7.12-7.81 ppm arasındaki multipllette sikloheksile komşu $-\text{CSNH-}$ hidrojenine ait pik ile 8.61 ppm deki $-\text{C=N-NH}$ hidrojenine ait pik küçülmüş, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$ karışımı ile alınan spektrumunda ise her iki pik de gözlenmemiştir (Bkz. Şekil 11).

Kütle spektrumu (70 eV) m/z 318, 304, 276, 246, 245, 244, 213, 212, 203, 202, 201, 200, 188, 186, 185, 178, 172, 171, 146, 145, 141, 117, 115, 98 (temel pik), 89, 58, 56, 55 (Bkz. Şekil 12).

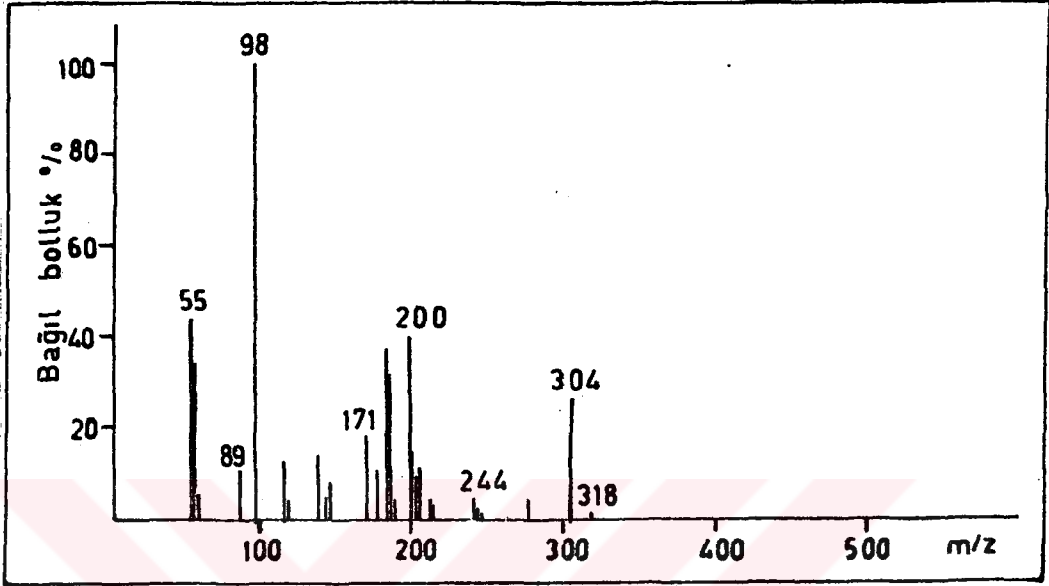
Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan: C, 62.94; H, 6.16; N, 12.23. Bulunan: C, 62.86; H, 6.20; N, 12.36.



Şekil 10- Madde III ün NMR spektrumu



Şekil 11- Madde III ün $CDCl_3 + D_2O + CF_3COOD$ içindeki NMR spektrumu



Şekil 12- Madde III ün kütle spektrumu

4.4- 3-Asetilkumarin 4-feniltiyosemikarbazon

0.01 mol 4-feniltiyosemikarbazid (1.67 g) ve 0.01 mol 3-asetilkumarinden (1.88 g) hareketle 3.1 de verilmiş olan yönteme göre çalışılarak elde edilir. Üç kez izo-butanol-etanol karışımından billurlandırılarak temizlenir. 3.35 g (verim % 99).

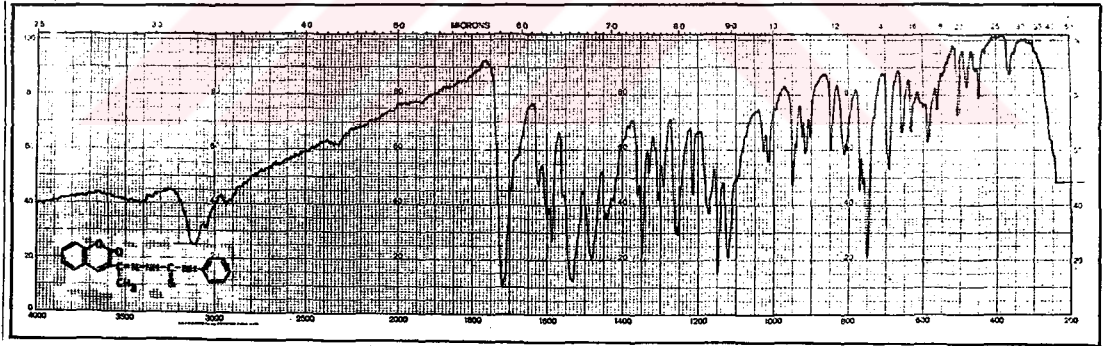
Turuncu renkli, iğne şeklindeki billurlar, e.d. 172°C (bozunarak). Kloroform ve asetonda sıcakta çözünür; su, metanol, etanol, eter ve benzende çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S₁, R_f 0.18 (3-asetilkumarin, R_f 0.29; 4-feniltiyosemikarbazid, R_f 0.01).

Spektral Bulgular

UV λ maks. 275 nm (ε: 24668); 344 nm (omuz) (100 ml sinde 1.02 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) v maks. 3120 (hidrojen bağı oluşturmuş tiyoamid N-H gerilme bandı); 3050 (aromatik halka C-H gerilme bandı); 2940 (-CH₃ grubu asim. C-H gerilme bandı); 2910 (-CH₃ grubu sim. C-H gerilme bandı); 1720 (lakton C=O gerilme bandı); 1623 (tiyosemikarbazon C=N gerilme bandı); 1720 (lakton C=O gerilme bandı); 1623 (tiyosemikarbazon C=N gerilme bandı); 1600, 1590, 1480, 1450 (aromatik halka C=C gerilme bandları); 1532 (tiyosemikarbazid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon - tiyoamid II bandı); 1442 (-CH₃ grubu asim. C-H eğilme bandı); 1350 (-CH₃ grubu sim. C-H eğilme bandı); 1260 (tiyosemikarbazid C=S gerilme bandı); 1215 (tiyosemikarbazid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon - tiyoamid III bandı); 1122 (lakton C-O gerilme bandı); 770, 690 (monosübstitüe benzen C-H eğilme bandları); 750 (1,2-disübstitüe benzen C-H eğilme bandı) cm⁻¹ (Bkz. Şekil 13).

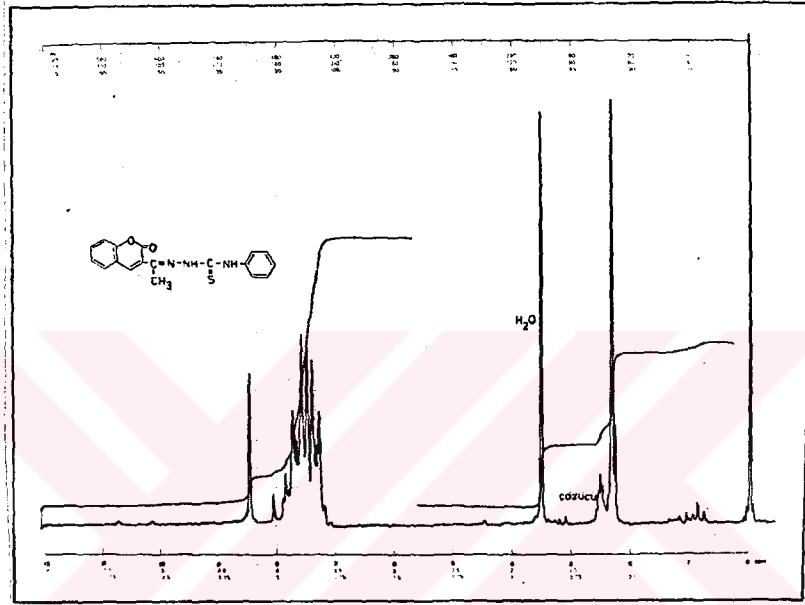


Şekil 13- Madde IV ün IR spektrumu

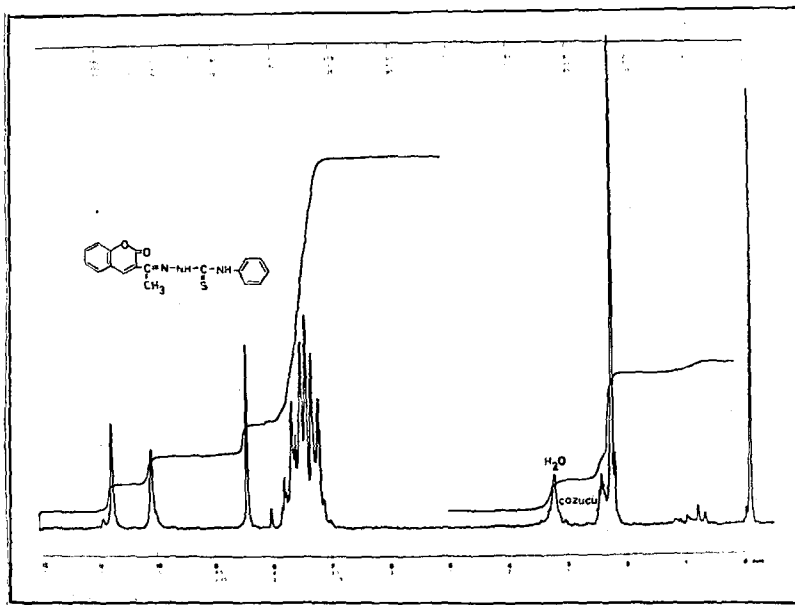
¹H-NMR (60 MHz) (DMSO-d₆, TMS) δ 2.33 (3H, s, H₃C-C=N-grubunun C-CH₃ hidrojenleri); 7.00 - 7.99 (9H, m, kumarin halkası ve fenil hidrojenleri); 8.51 (1H, s, kumarin halkasının 4- konumundaki hidrojeni); 10.15 (1H, s, fenile komşu -CSNH- hidrojeni); 10.85 (1H, s, -C=N-NH- hidrojeni) ppm (Bkz. Şekil 14).

Spektrum, DMSO-d₆ ya D₂O ilave edilerek alındığında,

10.15 ppm deki fenile komşu -CSNH- hidrojenine ait pik ve 10.85 ppm deki -C=N-NH hidrojenine ait pik döteryum ile deği-
şerek spektrumdan kalkmıştır (Bkz. Şekil 15).



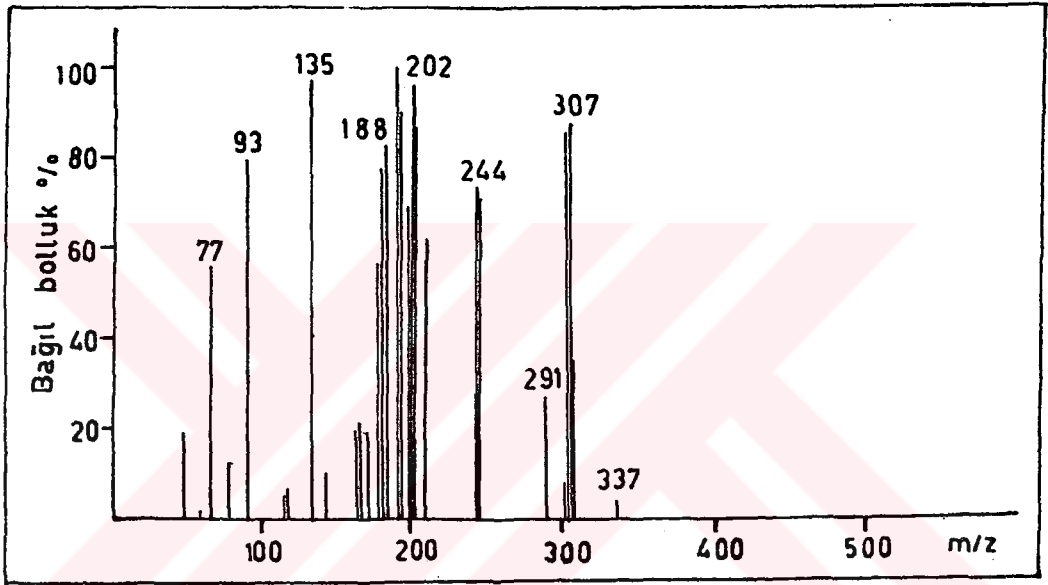
Şekil 15- Madde IV ün NMR spektrumu
(DMSO-d₆ + D₂O)



Şekil 14- Madde IV ün DMSO-d₆
NMR spektrumu

içindeki

Kütle spektrumu (70 eV) m/z 337 M⁺, 307, 306, 304, 291, 244, 212, 203, 202, 201, 200, 198, 197 (temel pik), 188, 186, 185, 178, 172, 171, 145, 135, 118, 117, 93, 89, 77, 58, 51 (Bkz. Şekil 16).



Şekil 16- Madde IV ün kütle spektrumu

Analiz: C₁₈H₁₅N₃O₂S için hesaplanan: C, 64.07; H, 4.48; N, 12.45. Bulunan: C, 63.99; H, 4.53; N, 12.47.

4.5- 4- (3-Kumarinil)-3-etiltiyazol-2-on 2-hidroksi-5-bromobenzilidenhidrazon

0.005 mol 3-(ω-bromoasetil)kumarin (1.33 g) ve 0.005 mol 2-hidroksi-5-bromobenzaldehid 4-etiltiyosemikarbazonundan (1.51 g) hareketle 3.2 de verilmiş olan yönteme göre çalışılarak elde edilir. Üç kez kloroform- etanol karışımından billurlandırılarak temizlenir, 2.06 g (verim % 88).

Sarı renkli, küçük billurlar, e.d. 217-218^oC (bozunarak). Kloroform, aseton ve benzende sıcakta çözünür; metanol

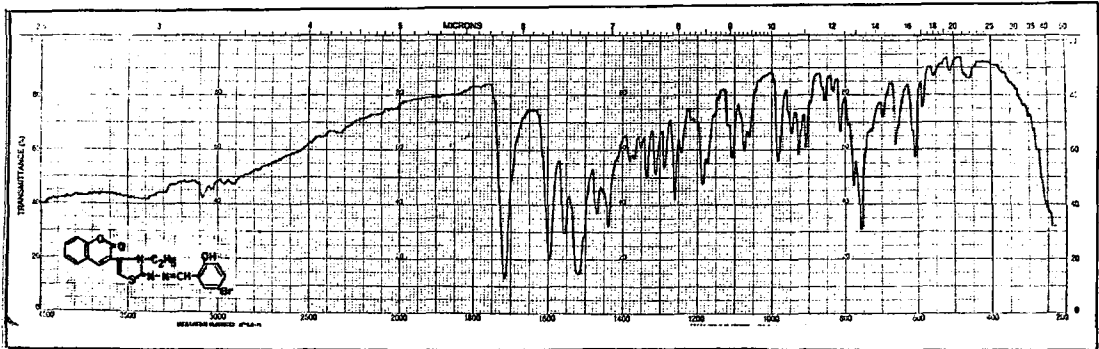
ve etanolde sıcakta güç çözünür; su ve eterde çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S₃, Rf 0.46 [3-(ω-bromoasetil)-kumarin, Rf 0.56; 2-hidroksi-5-bromobenzaldehid 4-etiltiyosemikarbazon, Rf 0.10].

Spektral Bulgular

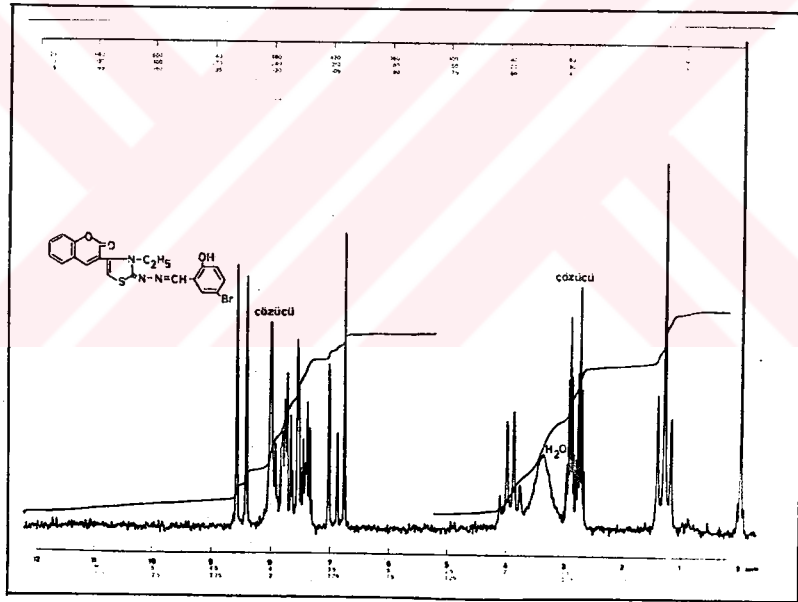
UV λ maks. 244 nm (omuz); 280 nm (ε: 8780); 328 nm (omuz); 381 nm (ε: 14552) (100 ml sinde 1.16 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν maks. 3400 (hidrojen bağı oluşturmuş aromatik O-H gerilme bandı); 3080 (aromatik halka C-H gerilme bandı); 2960 (-CH₃ grubu asim. C-H gerilme bandı); 2920 (-CH₂- grubu asim. C-H gerilme bandı) 1718 (lakton C=O gerilme bandı); 1596, 1556, 1520, 1470 (aromatik halka, tiyazol halkası C=C ve halka dışı C=N gerilme bandları); 1470 (-CH₂- grubu asim. C-H eğilme bandı); 1440 (-CH₃ grubu asim. C-H eğilme bandı); 1335, 1185 (fenol O-H eğilme ve C-O gerilme kombinasyon bandları); 1110 (lakton C-O gerilme bandı); 855, 815 (1, 2, 4-trisübstitüe benzen C-H eğilme bandları); 775, 700 (monosübstitüe benzen C-H eğilme bandları); 758 (1,2-disübstitüe benzen C-H eğilme bandı) cm⁻¹ (Bkz. Şekil 17).



Şekil 17- Madde V in IR spektrumu

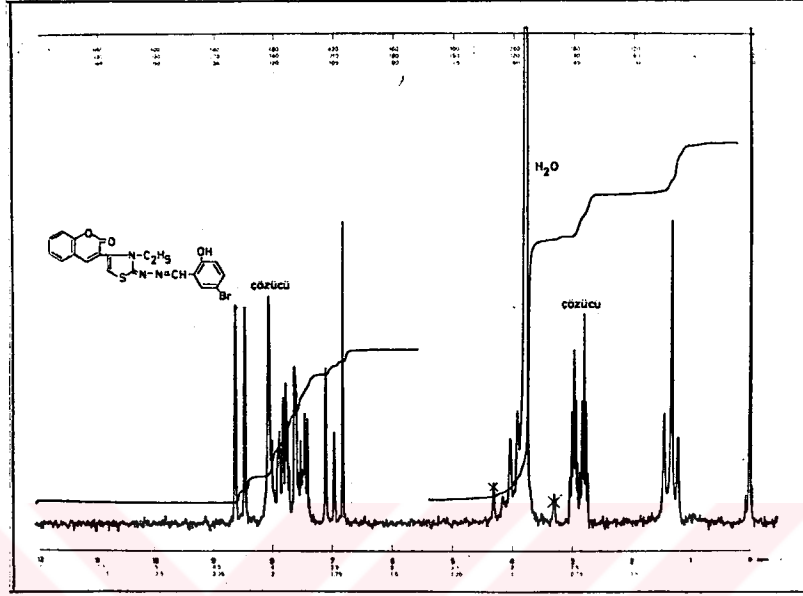
$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (DMF- d_7 , TMS) δ 1.30 (3H, t, J: 7Hz, N-C $_2\text{H}_5$ grubunun metil hidrojenleri); 3.92 (2H, q, J: 7Hz, N-C $_2\text{H}_5$ grubunun metilen hidrojenleri); 6.76 (1H, s, tiyazol halkasının 5 konumundaki hidrojeni); 6.83 - 8.06 (8H, m, kumarin, ariliden hidrojenleri ve fenolik -OH) [6.97 (1H, d, J: 9Hz, ariliden artığının 3 konumundaki hidrojeni); 7.68 (1H, d, J: 9Hz, ariliden artığının 4 konumundaki hidrojeni)]; 8.43 (1H, s, -N=CH- hidrojeni); 8.58 (1H, s, kumarin halkasının 4 konumundaki hidrojeni) ppm (Bkz. Şekil 18).



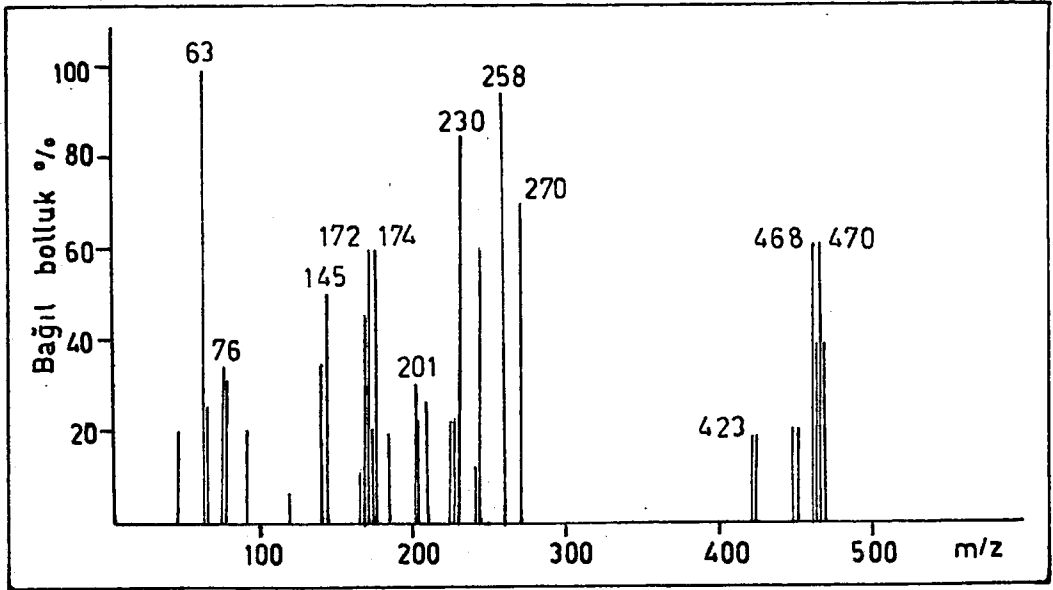
Şekil 18- Madde V in NMR spektrumu

Spektrum DMF- d_7 ye D_2O ilave edilerek alındığında 6.83-8.06 ppm arasındaki multiplette fenolik -OH a ait pik döteryum değişmesi nedeniyle gözlenmemiştir (Bkz. Şekil 19).

Kütle spektrumu (70 eV) m/z 471 (M+2), 470 (M+1), 469 M^+ , 468, 453, 451, 425, 423, 270, 258, 244, 243, 230, 229, 228, 211, 202, 201, 183, 174, 173, 172, 171, 170, 145, 142, 117, 89, 76, 75, 64, 63 (temel pik), 42 (Bkz. Şekil 20).



Şekil 19- Madde V in DMF-d₇ + D₂O içindeki NMR spektrumu



Şekil 20- Madde V in kütle spektrumu

Analiz: $C_{21}H_{16}N_3O_3SBr$ için hesaplanan: C, 53.62; H, 3.42; N, 8.93. Bulunan: C, 53.6; H, 3.4; N, 8.9.

4.6- 4-(3-Kumarinil)-3-sikloheksiltiyazol-2-on 2-nitrobenzididenhidrazon

0.005 mol 3-(ω -bromoasetil)kumarin (1.33 g) ve 0.005 mol 2-nitrobenzaldehyd 4-sikloheksiltiyosemikarbazonundan (1.53 g) hareketle 3.2 de verilmiş olan yöntemle göre çalışılarak elde edilir. Üç kez kloroform - etanol karışımından billurlandırılarak temizlenir, 2.37 g (verim % 100).

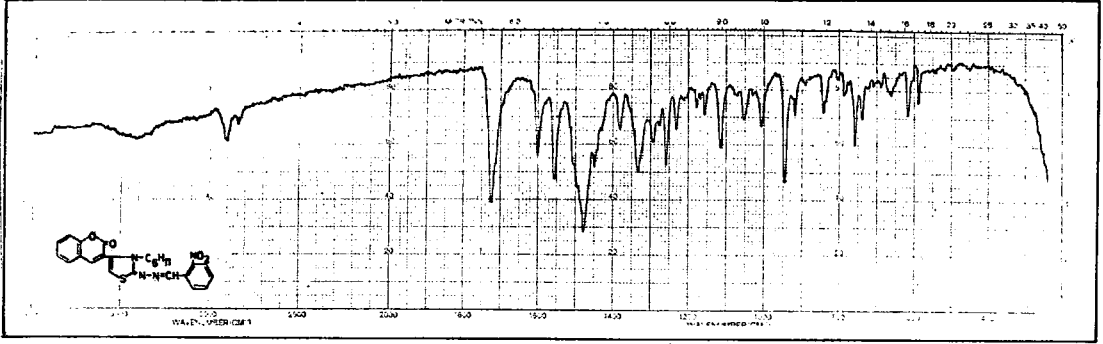
Koyu kırmızı renkli, ince plaka şeklindeki billurlar, e.d. 184-185°C (bozunarak). Kloroform ve asetonda çözünür; etanol ve benzende sıcakta çözünür; su, metanol ve eterde çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S_2 , Rf 0.55 [3-(ω -bromoasetil)kumarin, Rf 0.50; 2-nitrobenzaldehyd 4-sikloheksiltiyosemikarbazon, Rf 0.22].

Spektral Bulgular

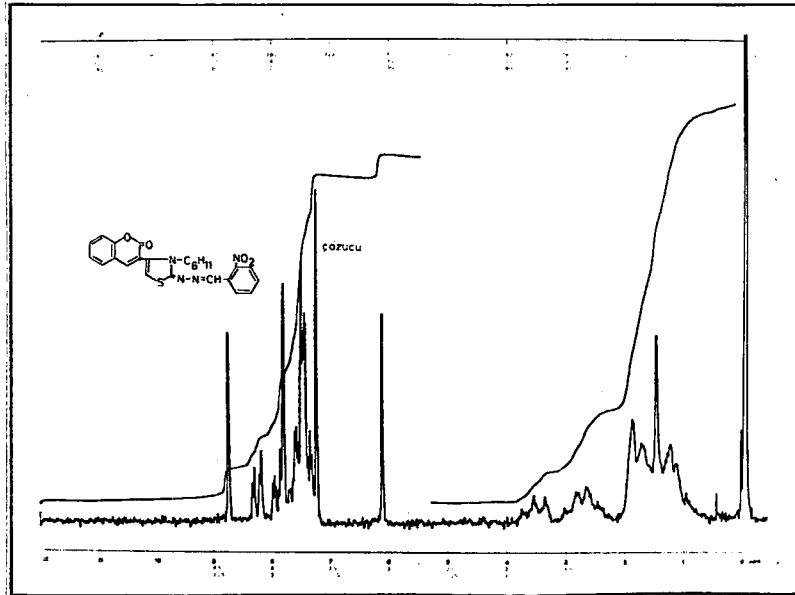
UV λ maks. 282 nm (ϵ : 17875); 327 nm (omuz); 413 nm (omuz) (100 ml sinde 1.14 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν maks. 3080 (aromatik halka C-H gerilme bandı); 2910 ($-CH_2-$ grubu "sikloheksil" asim. C-H gerilme bandı); 2840 ($-CH_2-$ grubu "sikloheksil" sim. C-H gerilme bandı); 1725 (lakton C=O gerilme bandı); 1600, 1555, 1480, 1450 (aromatik halka, tiyazol halkası C=C, halka dışı C=N gerilme, aromatik $-NO_2$ grubu asim. gerilme ve $-CH_2-$ grubu "sikloheksil" C-H eğilme bandları); 1335 (aromatik $-NO_2$ grubu sim. gerilme bandı); 1115 (lakton C-O gerilme bandı) 842 (aromatik $-NO_2$ grubu C-N gerilme bandı); 760 (1,2-disübstitüe benzen C-H eğilme bandı) cm^{-1} (Bkz. Şekil 21).



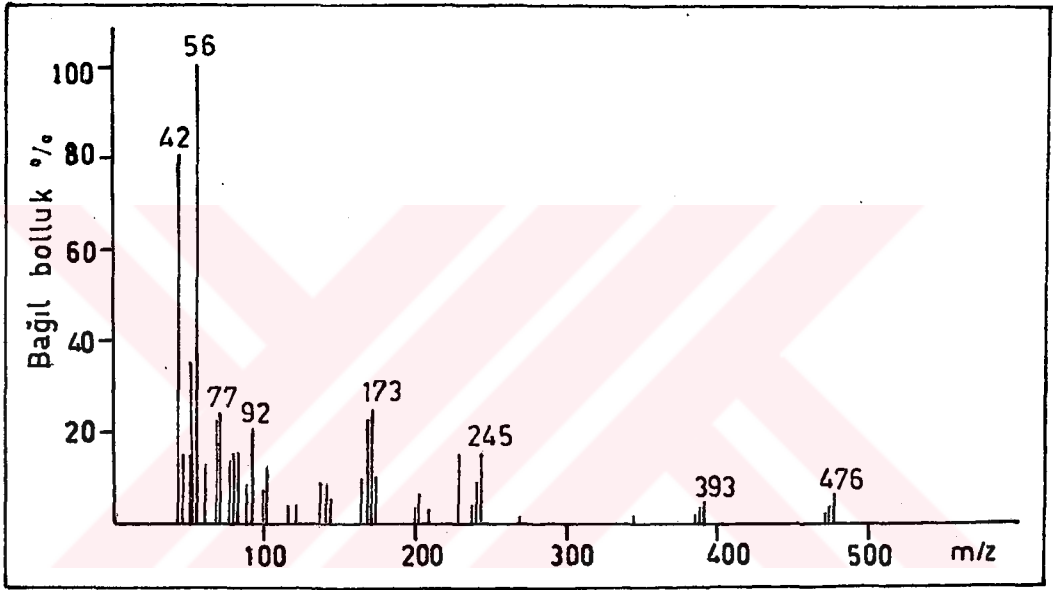
Şekil 21- Madde VI nın IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3 , TMS) δ 0.83-3.86 (11H, m, sikloheksil hidrojenleri); 6.15 (1H, s, tiyazol halkasının 5 konumundaki hidrojeni); 7.30-8.06 (6H, m, kumarin ve ariliden artığının 4 ve 5 konumlarındaki hidrojenleri); 7.8 (1H, s, -N=CH- hidrojeni); 7.9 (1H, d, J: 7Hz, ariliden artığının 6 konumundaki hidrojeni); 8.30 (1H, d, J: 7Hz, ariliden artığının 3 konumundaki hidrojeni); 8.75 (1H, s, kumarin halkasının 4 konumundaki hidrojeni) ppm (Bkz. Şekil 22).



Şekil 22- Madde VI nın NMR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z 476 (M+2), 475 (M+1), 474 M⁺, 393, 392, 391, 347, 270, 245, 244, 243, 230, 211, 202, 200, 174, 173, 172, 170, 146, 145, 142, 122, 117, 103, 102, 92, 89, 83, 82, 81, 77, 76, 63, 56 (temel pik), 52, 51, 46, 42 (Bkz. Şekil 23).



Şekil 23- Madde VI nın kütle spektrumu

Analiz: C₂₅H₂₂N₄O₄S için hesaplanan: C, 63.27; H, 4.67; N, 11.80. Bulunan: C, 63.2; H, 4.7; N, 11.9.

4.7- 4-(3-Kumarinil)-3-sikloheksiltiyazol-2-on 4-nitrobenzididenhidrazon

0.005 mol 3-(ω-bromoasetil)kumarin (1.33 g) ve 0.005 mol 4-nitrobenzalhid 4-sikloheksiltiyosemikarbazonundan (1.53 g) hareketle 3.2 de verilmiş olan yöntemle çalışılarak elde edilir. Üç kez kloroform - etanol karışımından billurlandırılarak temizlenir, 2.35 g (verim % 99).

Koyu kırmızı renkli, ince toz, e.d. 234-235°C (bozuna-

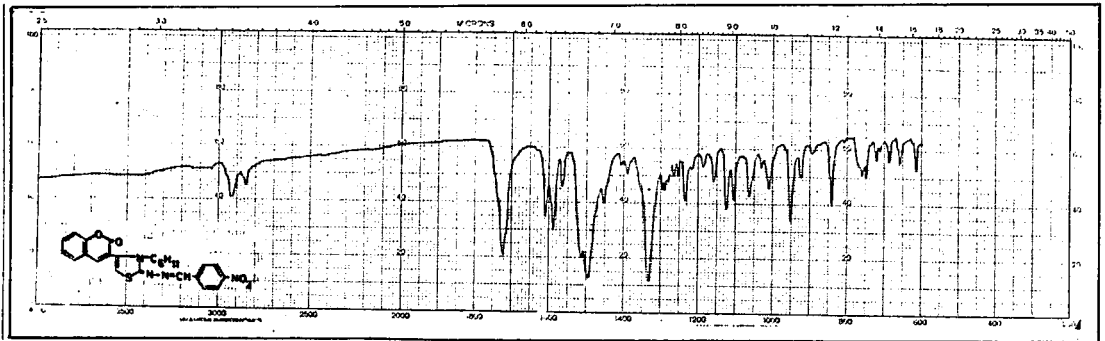
rak). Kloroform ve benzende sıcakta çözünür; etanolde sıcakta güç çözünür; su, metanol, eter ve asetonunda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S₂, Rf 0.33 [3-(ω-bromoasetil)-kumarin, Rf 0.50; 4-nitrobenzaldehyd 4-sikloheksiltiyosemi-karbazon, Rf 0.53].

Spektral Bulgular

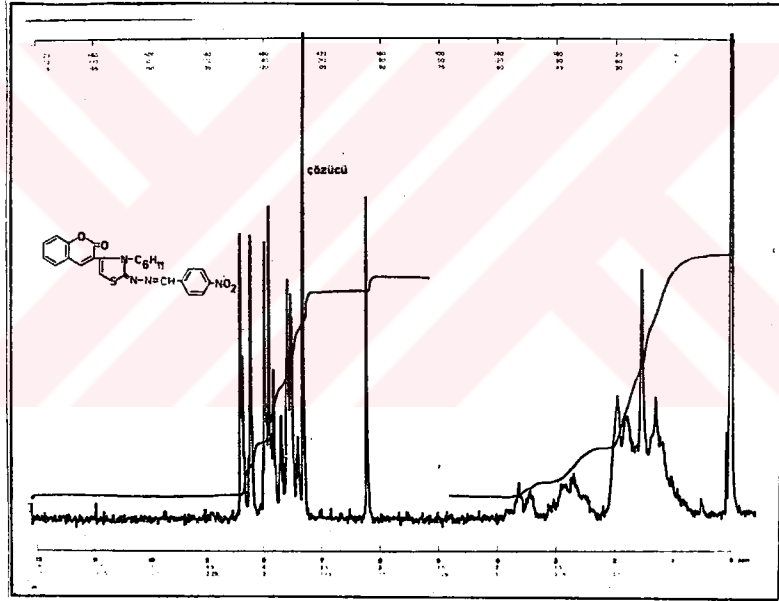
UV λ maks. 282 nm (ε: 21000); 451 nm (ε: 20952) (100 ml sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν maks. 3040 (aromatik halka C-H gerilme bandı); 2935 (-CH₂- grubu "sikloheksil" asim. C-H gerilme bandı); 2850 (-CH₂- grubu "sikloheksil" sim. C-H gerilme bandı); 1724 (lakton C=O gerilme bandı); 1610, 1590, 1565, 1495 (aromatik halka, tiyazol halkası C=C ve halka dışı C=N gerilme bandları); 1455 (-CH₂- grubu "sikloheksil" C-H eğilme bandı); 1515 (aromatik -NO₂ grubu asim. gerilme bandı); 1332 (aromatik -NO₂ grubu sim. gerilme bandı); 1105 (lakton C-O gerilme bandı); 840 (aromatik -NO₂ grubu C-N gerilme ve 1,4-disübstitüe benzen C-H eğilme bandı); 750 (1,2-disübstitüe benzen C-H eğilme bandı) cm⁻¹ (Bkz. Şekil 24).



Şekil 24- Madde VII nin IR spektrumu

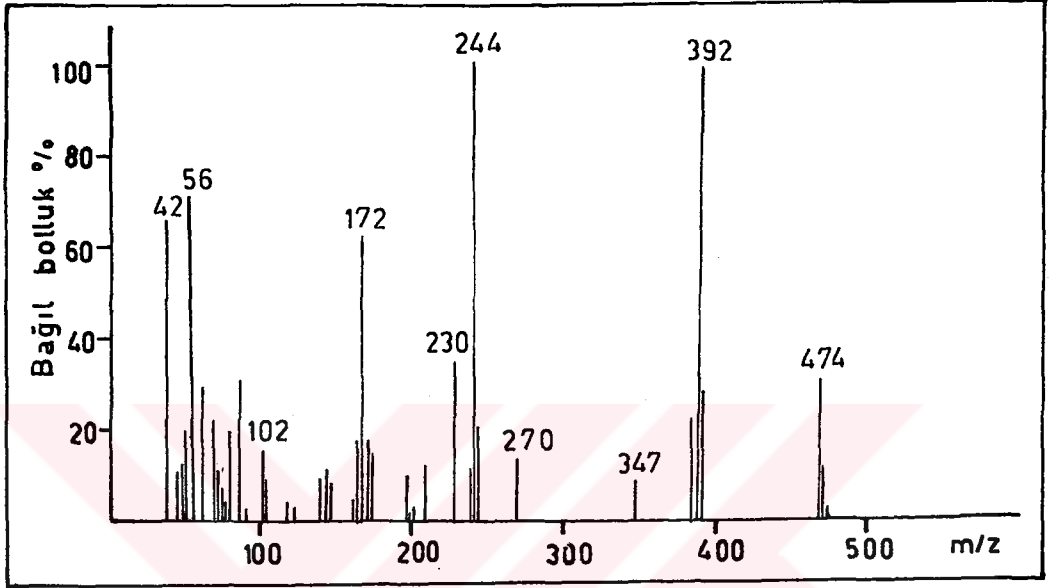
$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3 , TMS) δ 0.79-3.73 (11H, m, sikloheksil hidrojenleri); 6.20 (1H, s, tiyazol halkasının 5 konumundaki hidrojeni); 7.36-7.69 (4H, m, kumarin halkası hidrojenleri); 7.86 (1H, s, $-\text{N}=\text{CH}-$ hidrojeni); 7.86 (2H, d, ariliden artığının 2 ve 6 konumlarındaki hidrojenleri); 8.26 (2H, d, ariliden artığının 3 ve 5 konumlarındaki hidrojenleri); 8.36 (1H, s, kumarin halkasının 4 konumundaki hidrojeni) ppm (Bkz. Şekil 25).



Şekil 25- Madde VII nin NMR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z 476 (M+2), 475 (M+1), 474 M^+ , 393, 392, 391, 347, 270, 245, 244 (temel pik), 243, 230, 211, 202, 200, 199, 174, 172, 171, 170, 146, 145, 142, 122, 117, 103, 102, 91, 89, 83, 82, 81, 77, 76, 63, 56, 52, 51, 46, 42 (Bkz. Şekil 26).

Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ için hesaplanan: C, 63.27; H, 4.67; N, 11.80. Bulunan: C, 63.09; H, 4.55; N, 11.73.



Şekil 26- Madde VII nin kütle spektrumu

4.8- 4-(3-Kumarinil)-3-sikloheksiltiyazol-2-on 4-hidroksi-3-etoksibenzilidenhidrazon

0.005 mol 3-(ω -bromoasetil)kumarin (1.33 g) ve 0.005 mol 4-hidroksi-3-etoksibenzaldehid 4-sikloheksiltiyosemikarbazonundan (1.60 g) hareketle 3.2 de verilmiş olan yöntemle göre çalışılarak elde edilir. Üç kez etanol - su karışımından billurlandırılarak temizlenir, 1.55 g (verim % 63.5).

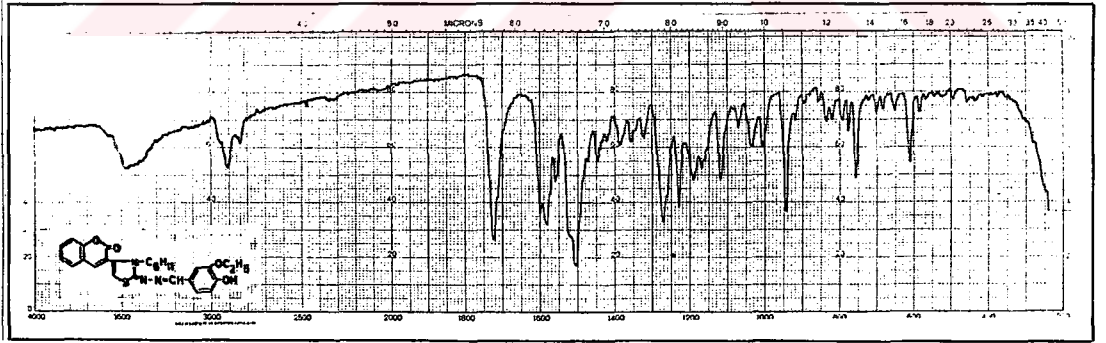
Koyu sarı renkli, ince toz, e.d. 191-192°C (bozunarak). Kloroform, eter, aseton ve benzende çözünür; metanol ve etanolde sıcakta çözünür; suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S₂, R_f 0.33 [3-(ω -bromoasetil)-kumarin, R_f 0.53; 4-hidroksi-3-etoksibenzaldehid 4-sikloheksiltiyosemikarbazon, R_f 0.21].

Spektral Bulgular:

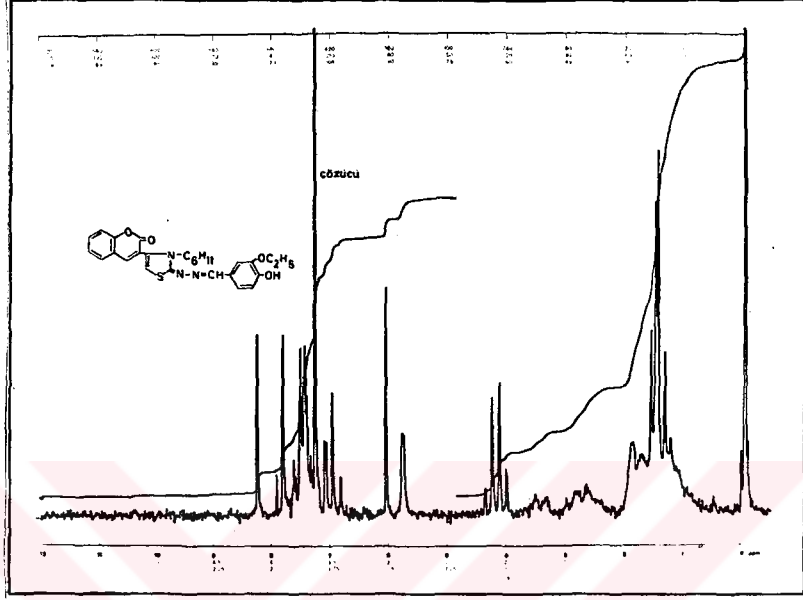
UV λ maks. 281 nm (ϵ : 10389); 368 nm (ϵ : 13112) (100 ml sinde 1.26 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν maks. 3480 (hidrojen bağı oluşturmuş aromatik O-H gerilme bandı); 3100 (aromatik halka C-H gerilme bandı); 2910 (-CH₂- grubu "sikloheksil" asim. C-H gerilme bandı); 2840 (-CH₂- grubu "sikloheksil" sim. C-H gerilme bandı); 1725 (lakton C=O gerilme bandı); 1600, 1582, 1560, 1525, 1505 (aromatik halka, tiyazol halkası C=C ve halka dışı C=N gerilme bandları); 1448 (-CH₂- grubu "sikloheksil" C-H eğilme bandı); 1388, 1192 (fenol O-H eğilme, C-O gerilme kombinasyon bandları); 1270 (aralkileter grubunun asim. =C-O gerilme bandı); 1035 (aralkileter grubunun sim. -O-C gerilme bandı); 1120 (lakton C-O gerilme bandı); 856, 820 (1,2,4-trisübstitüe benzen C-H eğilme bandları); 760 (1,2-disübstitüe benzen C-H eğilme bandı) cm⁻¹ (Bkz. Şekil 27).



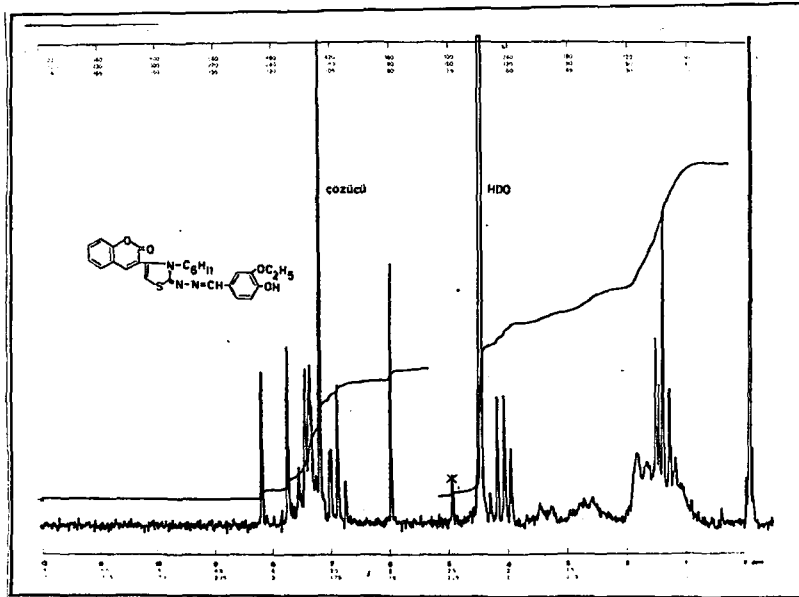
Şekil 27- Madde VIII in IR spektrumu

¹H-NMR (60 MHz) (CDCl₃, TMS) δ 0.89-3.63 (14H, m, sikloheksil ve -OC₂H₅ grubunun metil hidrojenleri); 4.81 (2H, q, J: 7Hz, -OC₂H₅ grubunun metilen hidrojenleri); 5.79 (1H, s, fenolik -OH); 6.06 (1H, s, tiyazol halkasının 5 konumundaki hidrojeni); 6.83-7.66 (7H, m, kumarin ve ariliden hidrojenleri); 7.83 (1H, s, -N=CH- hidrojeni); 8.26 (1H, s, kumarin halkasının 4 konumundaki hidrojeni) ppm (Bkz. Şekil 28).



Şekil 28- Madde VIII in NMR spektrumu

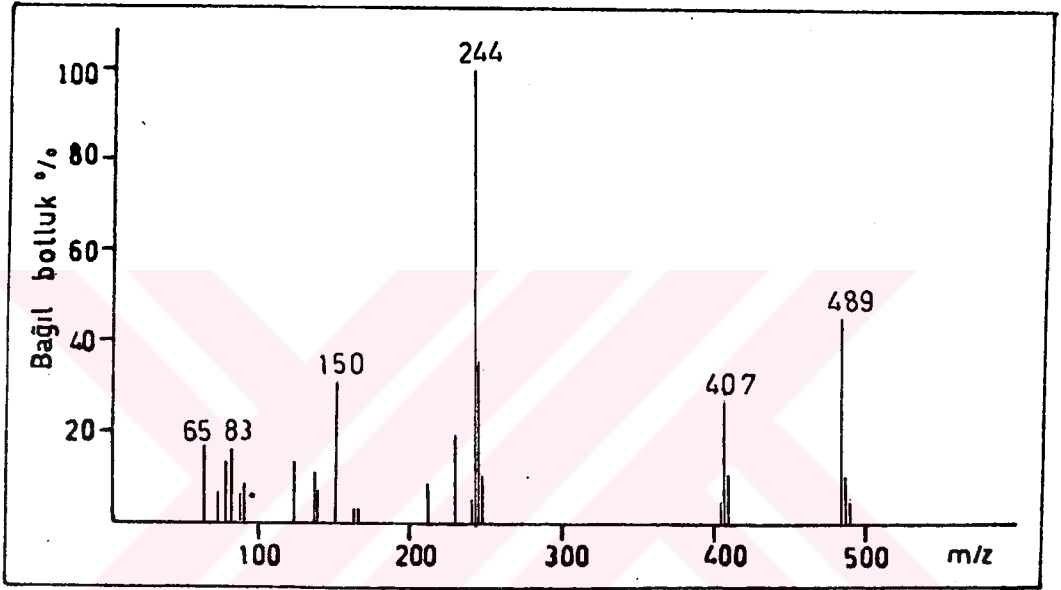
Spektrum $CDCl_3$ a D_2O ilave edilerek alındığında 5.79 ppm deki fenolik $-OH$ a ait pik döteryum değişmesi nedeniyle gözlenmemiştir (Bkz. Şekil 29).



Şekil 29- Madde VIII in $CDCl_3 + D_2O$ içindeki NMR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z 491 (M+2), 490 (M+1), 489 M⁺, 408, 407, 406, 246, 245, 244 (temel pik), 243, 230, 211, 164, 163, 150, 137, 136, 122, 94, 93, 83, 81, 77, 65 (Bkz. Şekil 30).

Analiz: C₂₇H₂₇N₃O₄S için hesaplanan: C, 66.23; H, 5.55; N, 8.58. Bulunan: C, 65.9; H, 5.6; N, 8.9



Şekil 30- Madde VIII in kütle spektrumu

4.9- 4-(3-Kumarinil)-3-feniltiyazol-2-on 4-klorobenzilidenhidrazon

0.005 mol 3-(ω-bromoasetil)kumarin (1.33 g) ve 0.005 mol 4-klorobenzaldehid 4-feniltiyosemikarbazonundan (1.44 g) hareketle 3.2 de verilmiş olan yöntemle çalışılarak elde edilir. Üç kez kloroform - etanol karışımından billurlandırılarak temizlenir, 2.17 g (verim % 95).

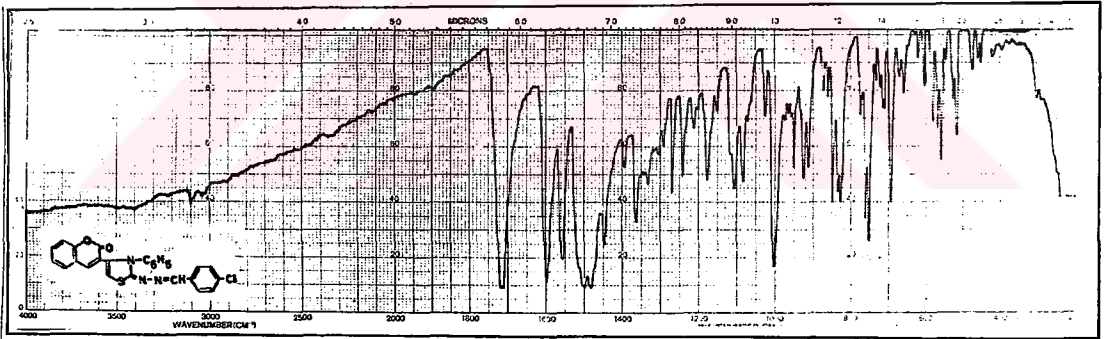
Turuncu renkli, küçük prizmatik billurlar, e.d. 229-230°C (bozunarak). Aseton ve benzende sıcakta çözünür; metanol ve etanolde sıcakta güç çözünür; su ve eterde çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S₂, R_f 0.45 [3-(ω-bromoasetil)-kumarin, R_f 0.53; 4-klorobenzaldehid 4-feniltiyosemikarbazon, R_f 0.39].

Spektral Bulgular

UV λ maks. 253 nm (ϵ : 29615); 287 nm (ϵ : 23397); 374 nm (ϵ : 35416); (100 ml sinde 1.43 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν maks. 3100 (aromatik halka C-H gerilme bandı); 1715 (lakton C=O gerilme bandı); 1600, 1558, 1500, 1482, 1448 (aromatik halka, tiyazol halkası C=C ve halka dışı C=N gerilme bandları); 1105 (lakton C-O gerilme bandı); 1082 (aromatik halka C-Cl gerilme bandı); 828 (1,4-disübstitüe benzen C-H eğilme bandı); 760, 695 (monosübstitüe benzen C-H eğilme bandları); 750 (1,2-disübstitüe benzen C-H eğilme bandı) cm^{-1} (Bkz. Şekil 31).

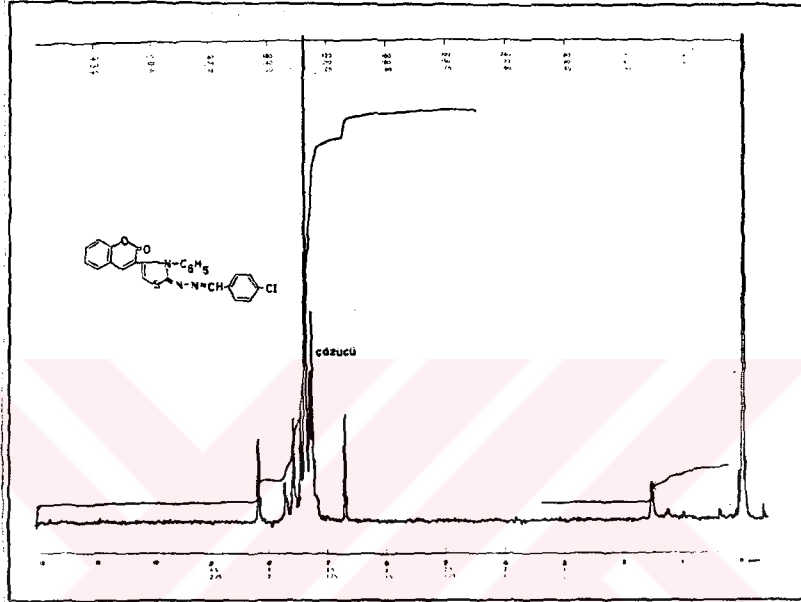


Şekil 31- Madde IX un IR spektrumu

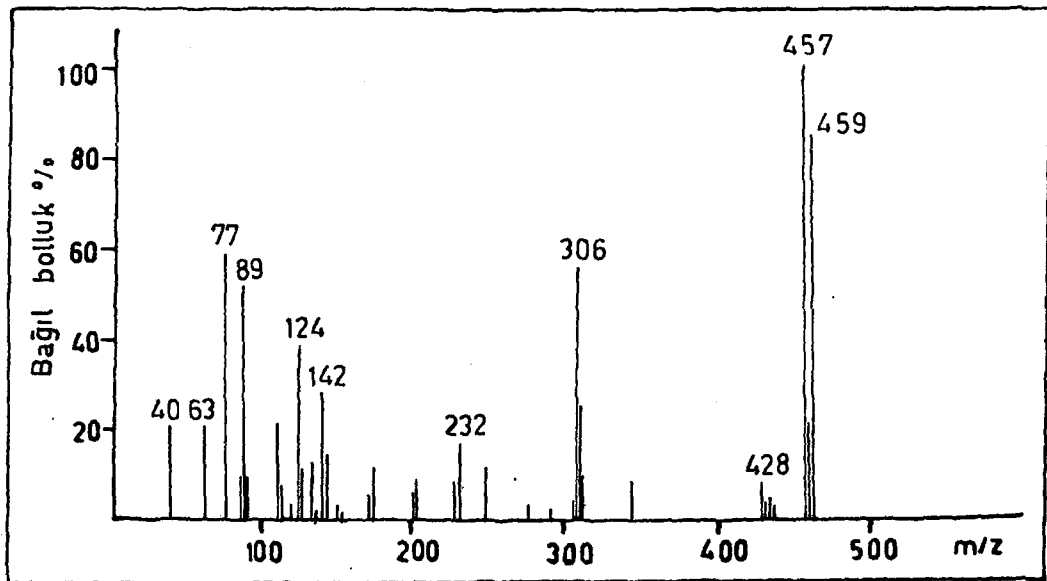
$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3 , TMS) δ 6.69 (1H, s, tiyazol halkasının 5 konumundaki hidrojeni); 7.10-7.40 (11H, m, kumarin, fenil halkası ve ariliden artığının 3 ve 5 konumlarındaki hidrojenler); 7.63 (2H, d, ariliden artığının 2 ve 6 konumlarındaki hidrojenler); 7.56 (1H, s, $-\text{N}=\text{CH}-$ hidrojeni); 8.18 (1H, s, kumarin halkasının 4 konumundaki hidrojeni) ppm (Bkz. Şekil 32).

Kütle spektrumu (70 eV) m/z 459 (M+2), 458 (M+1), 457 (M^+ , temel pik), 431, 430, 429, 428, 346, 308, 307, 306, 305,

291, 277, 249, 232, 229, 202, 201, 174, 172, 154, 152, 145, 142, 139, 137, 126, 124, 121, 113, 111, 90, 89, 77, 63, 40 (Bkz. Şekil 33).



Şekil 32- Madde IX un NMR spektrumu



Şekil 33- Madde IX un kütle spektrumu

Analiz: $C_{25}H_{16}N_3O_2SCl$ için hesaplanan: C, 65.57; H, 3.52; N, 9.17. Bulunan: C, 66.0; H, 3.5; N, 9.2.

4.10- 4-(3-Kumarinil)-3-feniltiyazol-2-on 2-hidroksi-5-bromo-benzilidenhidrazon

0.005 mol 3-(ω -bromoasetil)kumarin (1.33 g) ve 0.005 mol 2-hidroksi-5-bromobenzaldehid 4-feniltiyosemikarbazonundan (1.75 g) hareketle 3.2 de verilmiş olan yönteme göre çalışılarak elde edilir. Üç kez kloroform - etanol karışımından billurlandırılarak temizlenir, 2.27 g (verim % 88).

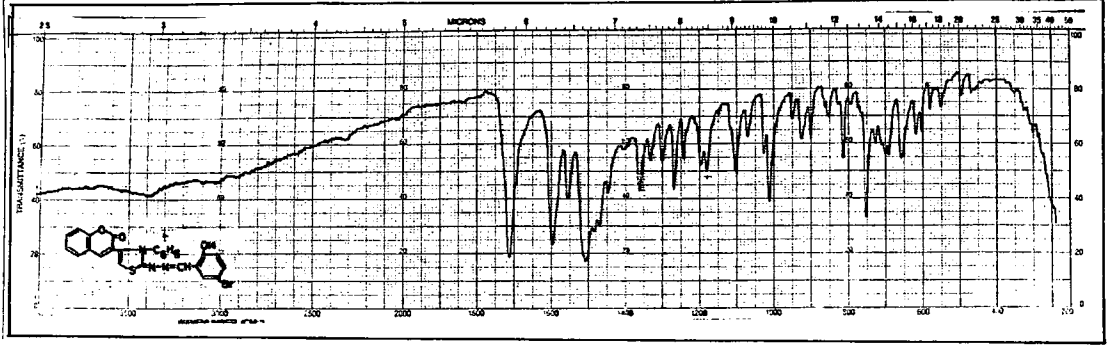
Koyu sarı renkli, ince toz, e.d. 278-279°C (bozunarak). Kloroform ve benzende sıcakta çözünür; su, metanol, etanol, eter ve asetonda  z nmez.

Kromatografisi: Sistem S_3 , Rf 0.53 [3-(ω -bromoasetil)-kumarin, Rf 0.56; 2-hidroksi-5-bromobenzaldehid 4-feniltiyosemikarbazon, Rf 0.07].

Spektral Bulgular

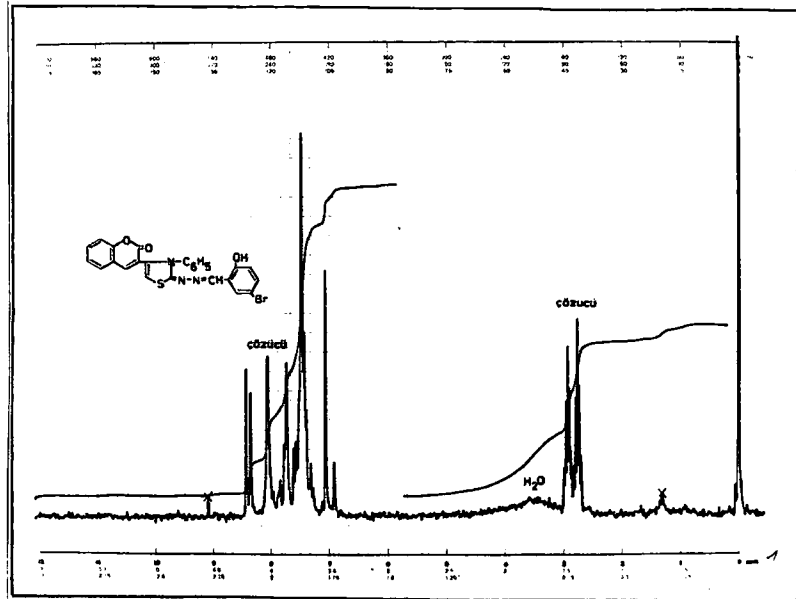
UV λ maks. 283 nm (ϵ : 10786); 331 nm (omuz); 375 nm (ϵ : 17684) (100 ml sinde 0.99 mg madde içeren etanollü  zelti).

IR (KBr) ν maks. 3400 (hidrojen bağı oluşturmuş aromatik O-H gerilme bandı); 3100 (aromatik halka C-H gerilme bandı); 1714 (lakton C=O gerilme bandı); 1598, 1555, 1510, 1482, 1470, 1450 (aromatik halka, tiyazol halkası C=C ve halka dışı C=N gerilme bandları); 1360, 1180 (fenol O-H eğilme ve C-O gerilme kombinasyon bandları); 1105 (lakton C-O gerilme bandı); 1070 (aromatik halka C-Br gerilme bandı); 852, 815 (1,2,4-trisübstitüe benzen C-H eğilme bandları); 752, 690, (monosübstitüe benzen C-H eğilme bandları) 752 (1,2-disübstitüe benzen C-H eğilme bandı) cm^{-1} (Bkz. Şekil 34).



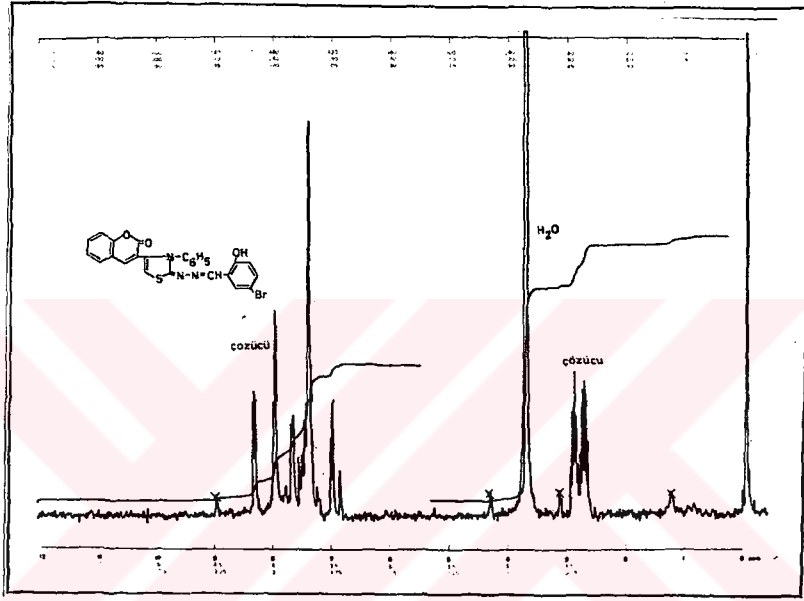
Şekil 34- Madde X nun IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (DMF- d_7 , TMS) δ 7.03 (1H, s, tiyazol halkasının 5 konumundaki hidrojeni); 7.20-8.13 (12H, m, kumarin, fenil halkası hidrojenleri ve fenolik -OH); 8.33 (1H, s, -N=CH- hidrojeni); 8.40 (1H, s, kumarin halkasının 4 konumundaki hidrojeni) ppm (Bkz. Şekil 35).



Şekil 35- Madde X un NMR spektrumu

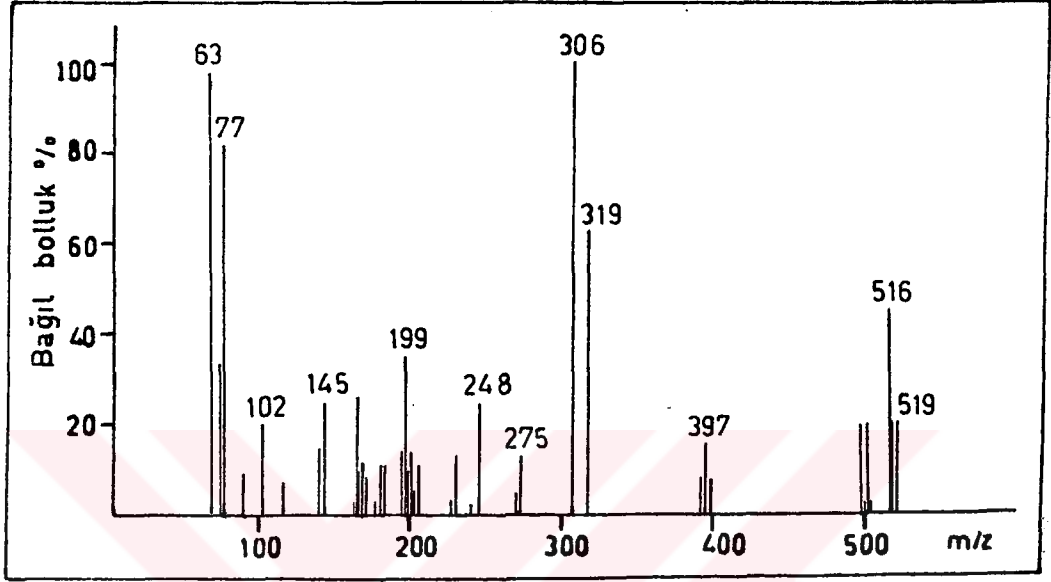
Spektrum DMF-d₇ ye D₂O ilave edilerek alındığında 7.20-8.13 ppm arasındaki multiplette fenolik -OH a ait pik döteryum değişmesi nedeniyle gözlenmemiştir (Bkz. Şekil 36).



Şekil 36- Madde X un DMF-d₇ + D₂O içindeki NMR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z 519 (M+2), 517 M⁺, 516, 502, 501, 500, 499, 399, 397, 395, 319, 306 (temel pik), 275, 274, 248, 242, 232, 230, 204, 202, 201, 200, 199, 198, 185, 183, 178, 174, 173, 172, 171, 170, 145, 142, 117, 102, 89, 77, 75, 63 (Bkz. Şekil 37).

Analiz: C₂₅H₁₆N₃O₃SBr için hesaplanan: C, 57.92; H, 3.11; N, 8.10. Bulunan: C, 57.8; H, 3.1; N, 8.2

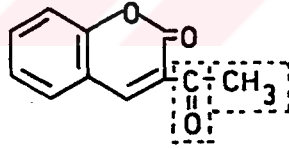


Şekil 37- Madde X un kütle spektrumu

TEORİK BÖLÜM

1- 3-ASETİLKUMARİN TİYOSEMİKARBAZONLARI

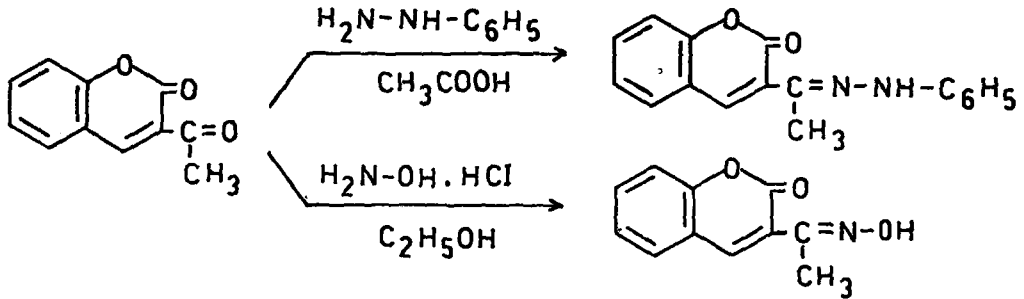
Kumarin (2H-1-benzopiran-2-on = 1,2-benzopiranon)in 3-konumundan asetil türevi olan 3-asetilkumarinin hem antibakteriyel etkisinin olması(90) hem de aralkil keton olması nedeniyle karbonil ve aktif metilen grubunun reaksiyonlarını vermesi, bu madde üzerinde geniş bir çalışma olanağı sağlamıştır.



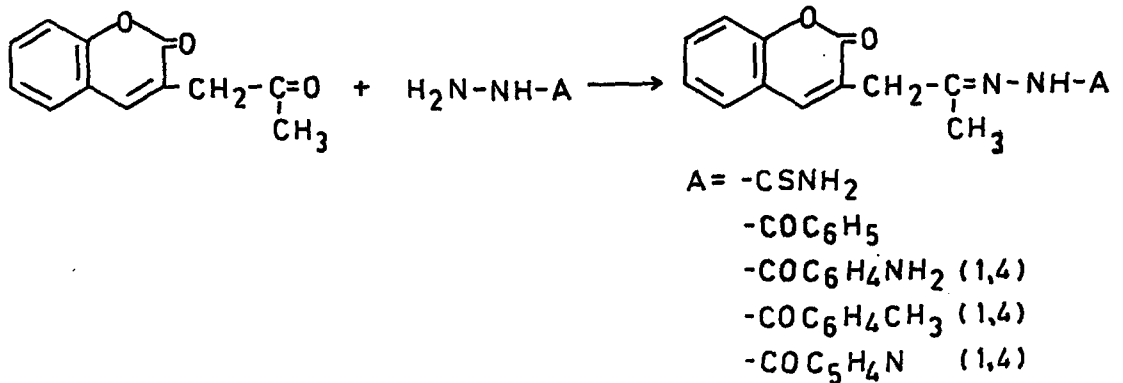
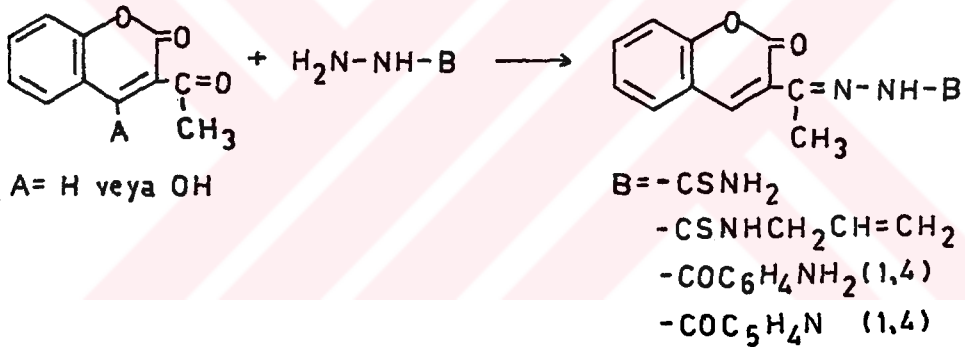
3-Asetilkumarin(3-Kumarinil Metil Keton)

Asetil grubunun aktif metileni üzerinden yürüyen çalışmaların çok olmasına karşılık, karbonil grubundan amin ya da amin gibi bazik grup içeren bileşiklerle reaksiyonun pek fazla olmadığı, yaptığımız literatür araştırmalarından anlaşılmaktadır.

3-Asetilkumarinin ilk kez sentezini yapan Knoevenagel(43) yapısını kanıtlamak amacıyla maddeyi fenilhidrazin ve hidrosilamin ile reaksiyona sokarak hidrazon ve oksimini hazırlamıştır.

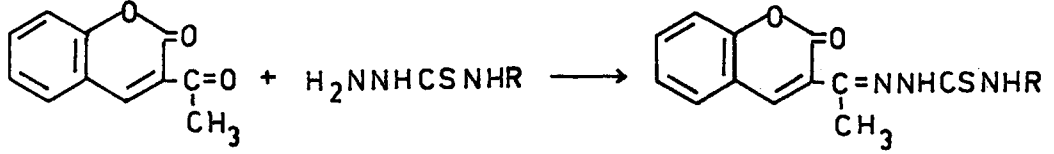


1978 de Gürsoy(59,91) 3-asetilkumarin, 4-hidroksi-3-asetilkumarin ya da 3-asetonilkumarini tiyosemikarbazid ve hidrazidlerle kondense ederek tiyosemikarbazon ya da hidrazid-hidrazon yapısında bileşikler sentez etmiş ve yapılarını spektroskopik verileriyle kanıtlamıştır.



Literatür araştırmalarına göre bu konuda fazla yayının bulunmaması, tiyosemikarbazon türevlerinin tuberkülostatik(26, 32,39), antifungal(37,38), antibakteriyel(42) gibi değişik farmakolojik etkilerinin olması bizi bu konu ile ilgili çalışmaya yöneltti.

Biz bu çalışmamızda, 3-asetilkumarini 4-süstitüe tiyosemikarbazidlerle, örneğin 4-etil-, 4-n-butil-, 4-sikloheksil- ya da 4-feniltiyosemikarbazidlerle, reaksiyona sokarak aşağıda formülleri verilen dört yeni madde

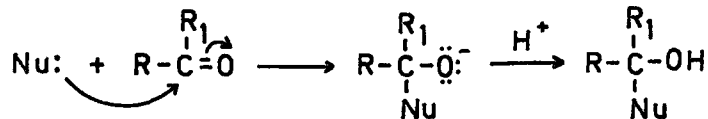


<u>Madde</u>	<u>R</u>
I	-C ₂ H ₅
II	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
III	
IV	

- 3-asetilkumarin 4-etiltiyosemikarbazon (I)
3-asetilkumarin 4-(n-butil)tiyosemikarbazon (II)
3-asetilkumarin 4-sikloheksiltiyosemikarbazon (III)
3-asetilkumarin 4-feniltiyosemikarbazon (IV)

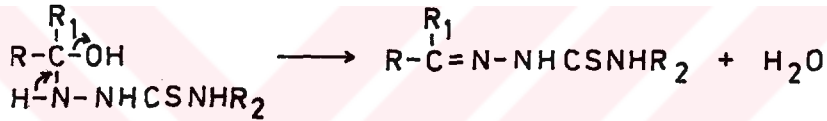
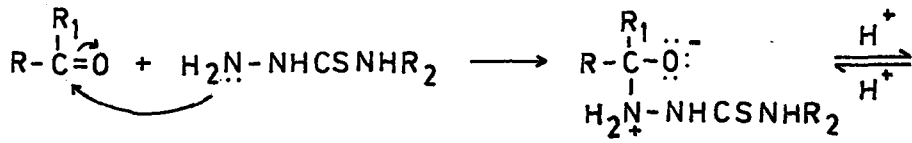
elde ettik.

Maddelerin oluşmasında reaksiyon mekanizmasının aşağıdaki şekilde olduğu düşünülebilir: Aldehid ve ketonların tiyosemikarbazidle reaksiyonu nükleofik bir grubun doymamış karbona katımından ibarettir. Karbonil bileşiklerinde oksijenin elektronları çekmesi nedeniyle karbonil karbonunda elektron yoğunluğu azalmakta, dolayısıyla nükleofil bu karbona yönelerek karbon ile nükleofil arasında bağ oluşurken karbon-oksijen çifte bağı açılmaktadır.



Örneğin amin, hidrazin, semikarbazid ya da tiyosemikarbazid gibi maddelerle oluşan ara ürün su kaybederek doymamış bileşiklere dönüşür, azometin bağı oluşur.

Bu reaksiyonda nükleofil olan tiyosemikarbazidin N¹ i ketona katılır, oluşan üründen su çıkışı ile tiyosemikarbazon meydana gelir.



3-Asetilkumarin ile 4-süstitüe tiyosemikarbazidin etanolü çözeltilerinin karışımının kaynar su banyosunda geri çeviren soğutucu ile ısıtılması suretiyle yürütülen reaksiyon, yaklaşık bir saat içinde tamamlanmaktadır.

Maddelerin tümü kumarin halkasının ve hidrazon grubunun neden olduğu mezomeriden dolayı renklidir.

Maddelerimizde -C=N-NH- grubunu belirlemek amacıyla derişik asidle hidroliz yapılmış, ayrılan keton komponenti kromatografik olarak TLC de saptanmıştır.

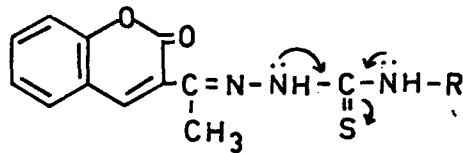
Maddelerimizin etanolde alınan UV spektrumlarında 268-275 nm ve 343-346 nm arasında olmak üzere iki absorpsiyon maksimumu saptanmıştır. Literatür verilerine göre yalın kumarin halkasının 274±4 ve 315±8 nm de(92-94), 3-asetilkumarinin ise 302 nm de(59,95) absorpsiyon maksimumu olduğu bilinmektedir.

Tiyosemikarbazonlar üzerinde geniş araştırma yapan

Evans ve Gillam(96) küçük molekülü doymuş aldehid ya da keton tiyosemikarbazonlarının 230 ile 270 nm civarında absorpsiyon verdiklerini, bunlardan 230 nm deki absorpsiyonun tiyosemikarbazid, 270 nm deki absorpsiyonun ise $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}=N-N-$ grubundan ileri geldiğini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar, α,β -doymamış aldehid ve keton tiyosemikarbazonlarında ise tiyosemikarbazon bandınının 301-303 nm arasında lokalize olduğunu ve buna $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}=N-$ grubunun neden olduğunu açıklamışlardır.

Bu bilgilere dayanarak 3-asetilkumarin 4-sübstitüe tiyosemikarbazidlerle tiyosemikarbazonuna dönüştürüldüğünde, kumarin halkasından ileri gelen maksimum absorbanlardan birinde değişme olmamış, 315 ± 8 nm de gözlenen diğer absorpsiyon maksimumu kromoforik hidrazon ($-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}=N-N-$) grubunun halkaya bağlanması ile 343-346 nm ye kaymıştır.

3-Asetilkumarin 4-sübstitüe tiyosemikarbazonlarda 343-346 nm arasındaki λ maksimumun, kumariniltiyosemikarbazondan ileri geldiği ve bir nonsübstitüe tiyosemikarbazon olan 3-asetilkumarin tiyosemikarbazonun 267 ve 340 nm deki λ maksimumları ile, maddelerin λ maksimumları karşılaştırıldığında, alkil gruplarının absorpsiyon maksimumlarına pek büyük bir katkısı olmadığı anlaşılmaktadır. Bunun nedeni tiyoüre artığındaki azotların ortaklanmamış elektronlarını sıra ile karbonil grubuna vermesi ve alkil gruplarının mezomeriye girmemesi ile açıklanabilir.



Maddelerimizin IR spektrumları değerlendirildiğinde ana yapıya ait bantlar tüm maddelerde ortak olarak gözlenmiştir (Bkz. Tablo 1). Bu ortak gruplar, literatür verilerine uygun olarak çıkması gereken yerlerde saptanmıştır: lakton C=O ve C-O- gerilimi sırasıyla $1705-1725$ ve $1110-1125$ cm^{-1} (97-99);

Tablo 1- 3-Asetilkumarin Tiyosemikarbazon Trüevlerinin Ortak IR Karakteristikleri* (ν maks. cm⁻¹)

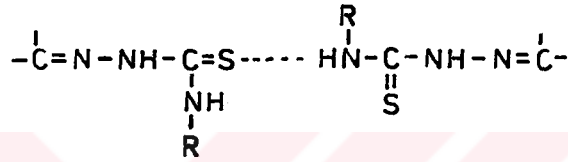
MADDE	H bağlı N-H g.b.**	Aromatik C-H g.b.	Lakton C=O g.b.	Halka dışı C-N g.b.	Aromatik Halka C=C g.b.	Tiyoamid II bandı	Tiyoamid I bandı	Tiyoamid III bandı	Lakton C-O g.b.	Aromatik Halka Süstitüsyon
I	3335 3150	3030	1715	1615	1605 1580 1490 1422	1522	1240	1215	1125	760 (1,2-disüstitüsyon)
II	3250	3020	1705	1600	1600 1495 1422	1532	1240	1215	1110	752 (1,2-disüstitüsyon)
III	3320 3188	3045	1725	1620	1602 1490 1420	1515	1240	1215	1120	755 (1,2-disüstitüsyon)
IV	3120	3050	1720	1623	1600 1590 1480 1450	1532	1260	1215	1122	770,690 (monosüstitüsyon); 750 (1,2-disüstitüsyon)

* Tiyosemikarbazonun 4 konumundaki süstitüentlere ait bandlar tabloya alınmamıştır.

** g.b. = gerilme bandı.

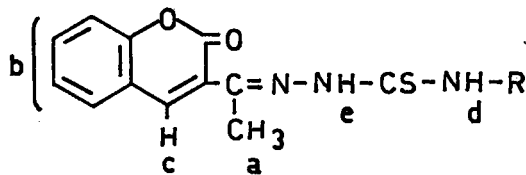
halka dışı -C=N- gerilimi 1600-1625 cm^{-1} (97); tiyoamid I bandı, C=S gerilme titreşimi 1240-1260 cm^{-1} ; tiyoamid II bandı, NH eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı 1515-1532 cm^{-1} ; tiyoamid III bandı, C-N gerilme ve N-H eğilme kombinasyon bandı 1215 cm^{-1} de(100,101) gözlenmiştir.

Tiyoamid grubunun hidrojen bağı oluşturması nedeniyle N-H gerilme titreşimleri düşük frekanslara kaymış ve 3120-3335 cm^{-1} arasında izlenmiştir.



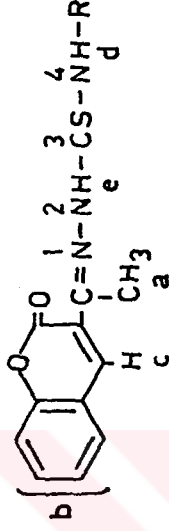
Aromatik halka C-H gerilme titreşimi 3020-3045 cm^{-1} arasında zayıf şiddette, C=C gerilme titreşimi 1422-1605 cm^{-1} arasında madde I ve IV de dört band, madde II ve III de üç band olarak saptanmıştır. Ayrıca kumarin halkası nedeniyle 1,2-disüstitüe benzene ait kuvvetli bandlar 750-760 cm^{-1} arasında çıkmıştır.

Maddelerimizin NMR spektrumları incelendiğinde ortak pikler gözlenmiştir (Bkz. Tablo 2). Aşağıda verilen genel formülde de görüldüğü gibi 3-asetilkumarin tiyosemikarbazonlarda



metil artığındaki a, tiyosemikarbazon artığındaki d ve e, kumarin artığındaki c hidrojeni ile aromatik hidrojenler ortakdır.

a hidrojenleri 2.23-2.45 ppm arasında singlet, kumarin halkasının b hidrojenleri 7.00-7.99 ppm arasında multipler



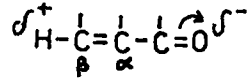
Tablo 2- 3-Asetilkumarin Tiyosemikarbazon Türevlerinin Ortak NMR Karakteristikleri* (ppm)

MADDE	Çözücü	a Hidrojeni	b Hidrojeni	c Hidrojeni	d Hidrojeni	e Hidrojeni
I	DMF-d ₇	2.45	7.36-7.93	8.38	8.78	10.26
II	CDCl ₃	2.30	7.10-7.86	7.96	**	8.76
III	CDCl ₃	2.28	7.12-7.81	7.89	**	8.61
IV	DMSO-d ₆	2.33	7.00-7.99	8.51	10.15	10.85

* Tiyosemikarbazonun 4- konumundaki sübstüentlere ait hidrojenler tabloya alınmamıştır.

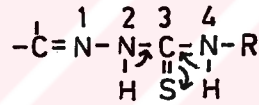
** Spektrumda aromatik hidrojenler ile birlikte belirlenmiştir.

olarak saptanmıştır. Kumarin halkasının 4- konumundaki c hidrojenu, α, β -doymamış karbonilin



β -karbonuna bağlı bir hidrojen olduğundan karbonilin elektron çekici etkisiyle polarize olarak, β -karbonundaki elektron yoğunluğunu azaltmakta ve dolayısıyla bu hidrojen az gölgelendiği için polarize olmamış çifte bağ hidrojenlerine göre düşük alanda çıkmaktadır. Maddelerimizde bu hidrojenler 7.89-8.51 ppm arasında singlet olarak bulunmaktadır(83-87,102).

Bir tiyoamid olan d ve e hidrojenleri, tiyoamid grubunun sağladığı oynaklık nedeniyle ve literatür verilerine uygun olarak düşük alanda(101,103) pik vermektedir; e hidrojeni



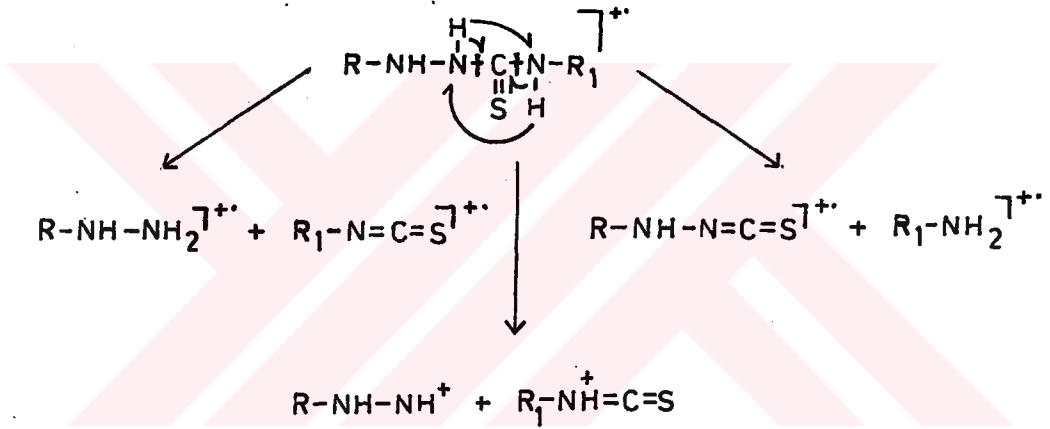
hem azometin grubu ile hem de tiyokarbonil ile totomeriye girebildiğinden d hidrojeninden daha oynaktır ve daha düşük alanda çıkmaktadır.

Madde II ve III ün CDCl_3 içinde alınan NMR spektrumunda d hidrojenleri aromatik hidrojenlerle birlikte 7.10-7.86 ppm arasında, e hidrojenleri madde II de 8.76 ppm de, madde III de 8.61 ppm de singlet olarak görülmektedir. Madde I ve IV ün NMR spektrumlarında ise DMF- d_7 ve DMSO- d_6 nın etkisiyle diğer maddelere göre piklerin çıkış yeri düşük alana kaymış ve d hidrojeni madde I de 8.78 ppm de yaygın singlet, madde IV de fenil halkasının elektron çekici etkisiyle daha düşük alanda (10.15 ppm de) singlet olarak saptanmış; e hidrojenleri singlet halinde sırasıyla 10.25 ve 10.85 ppm de izlenmiştir.

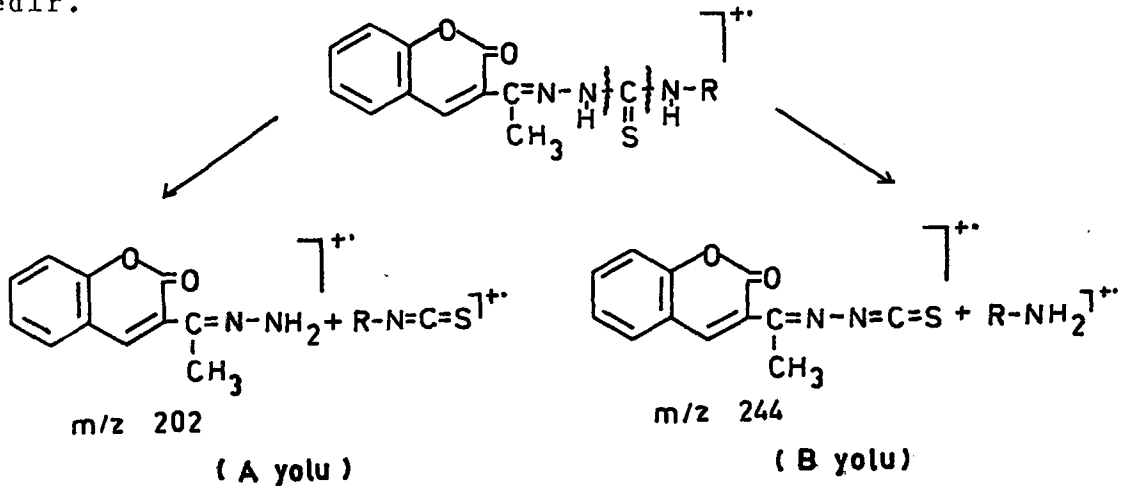
Bu ortak piklerin yanı sıra spektrumda tiyosemikarba-

Maddelerimizin (I, II ve IV) kütle spektrumları incelendiğinde molekül ağırlığına eşit moleküler iyon pikleri verdikleri ve literatür verilerine uygun olarak(104-109) ortak parçalanma yolu izledikleri görülmektedir.

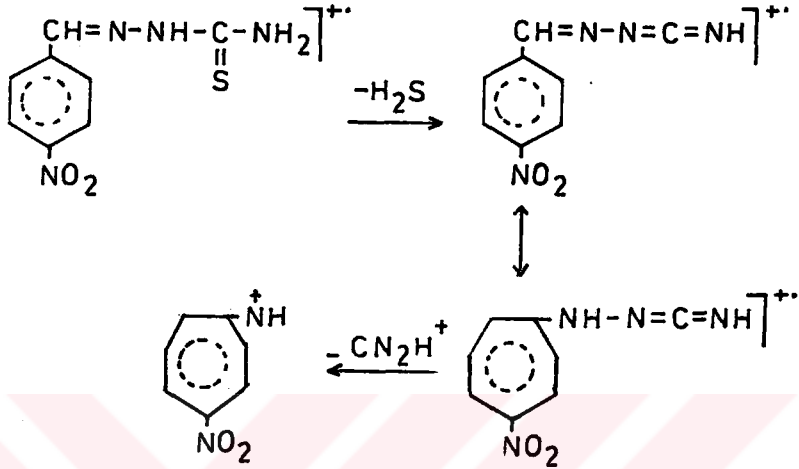
Literatür incelemelerimize göre, Sharbatyan ve arkadaşları(106) N¹-süstitüe feniltiyosemikarbazidlerin, Kazakova ve arkadaşları(107) aseton tiyosemikarbazonların, Czuba ve arkadaşları(108) feniltiyosemikarbazidlerin kütle spektrumları üzerinde çalışmışlar ve parçalanmanın aşağıdaki şekilde olduğunu belirtmişlerdir.



Bu bilgilere dayanarak, maddelerin tümünde CS grubuna komşu azot bağı koparken azot üzerindeki hidrojenin diğer parça üzerine kaymasıyla amin ve isotiyosiyanat parçalarının oluştuğunu söyleyebiliriz. Aşağıda gösterildiği gibi maddelerde ortak olan iki ayrı parçalanma yolu (A ve B) izlenmektedir.



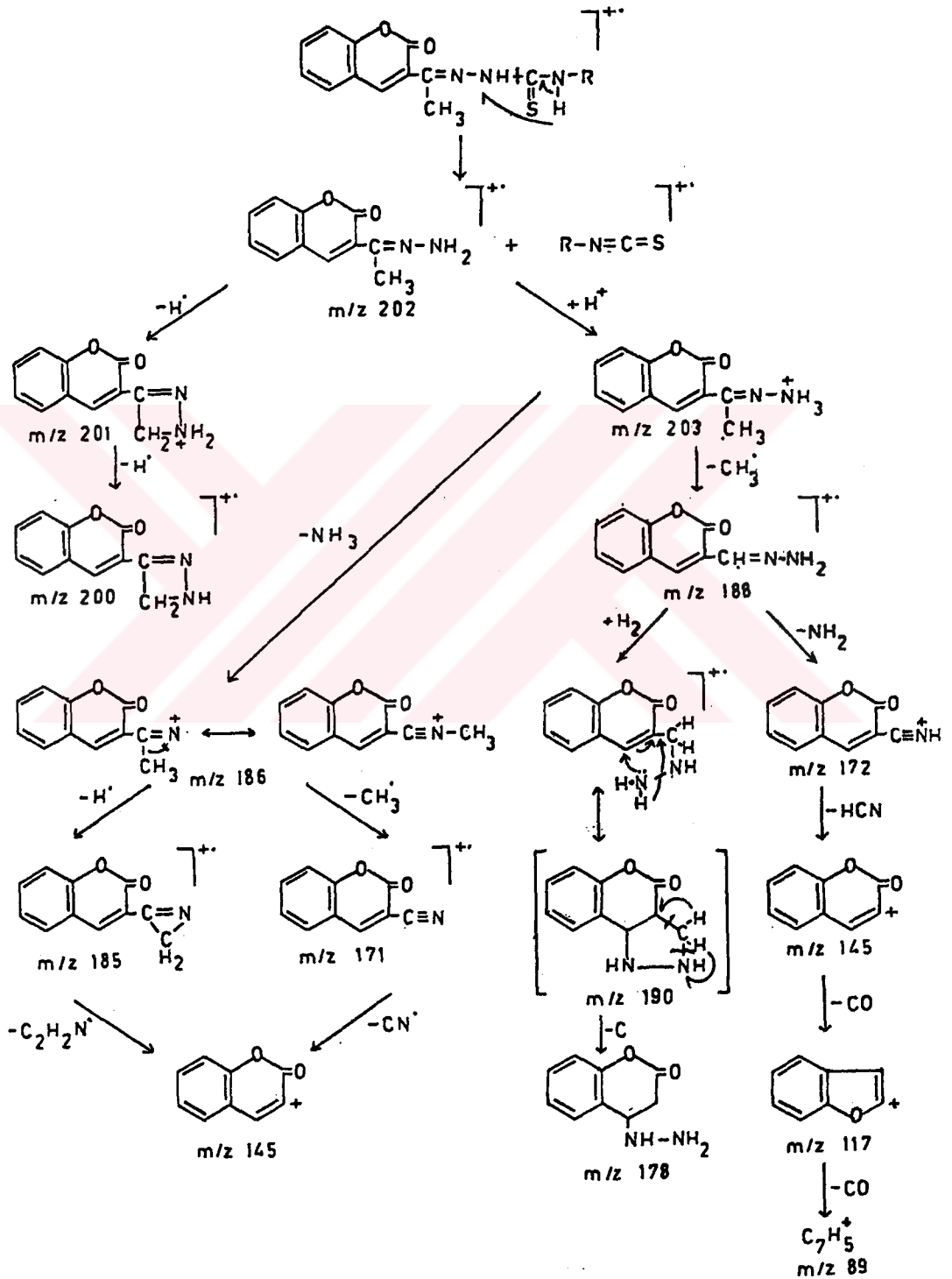
Sawhney ve Nain(109) p-nitrobenzalhid tiyosemikarbazonun mass parçalanmasınınin molekülünden H₂S ayrılması ile yürüdüğünü açıklamıştır.



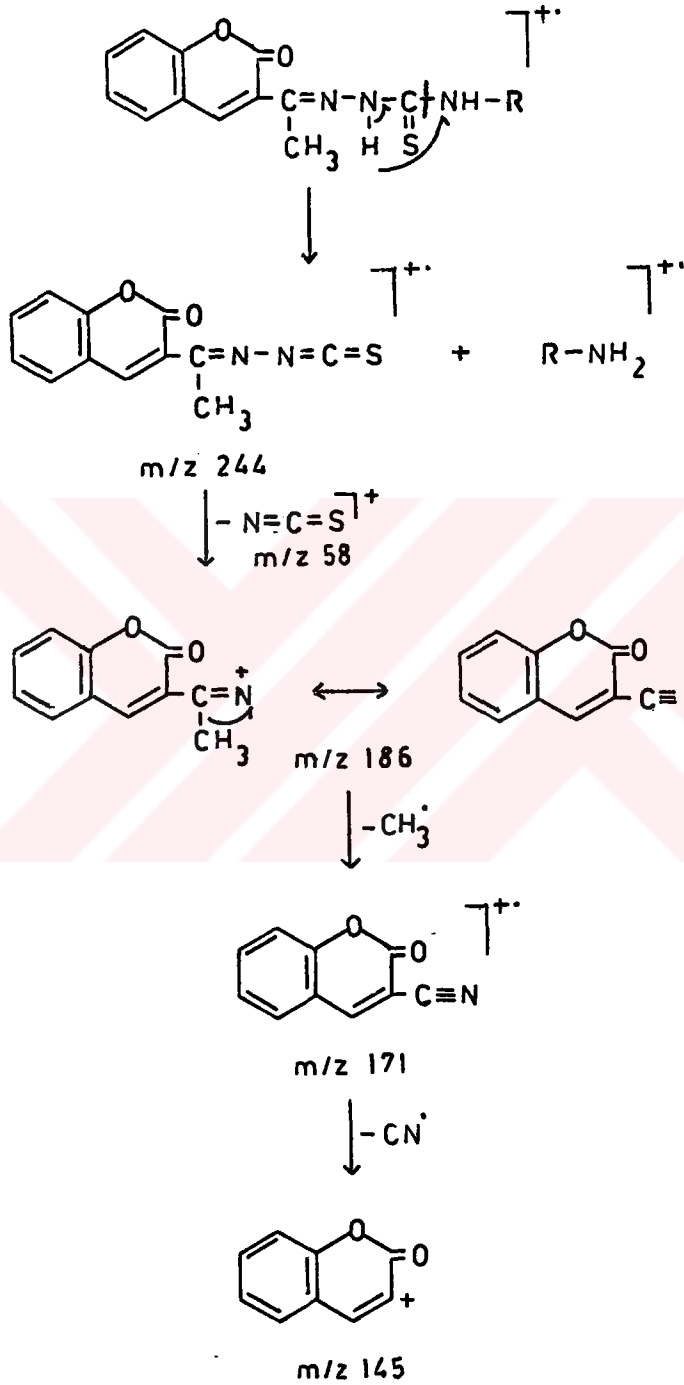
A yolu ile parçalanmada (Bkz. Şema 1) m/z 202 parçası olan asetilkumarin hidrazonu ile R-N=C=S⁺ parçası oluşmakta ve m/z 202 parçası ya iki kez hidrojen atarak m/z 201 ve 200 parçalarına ya da hidrojen alarak m/z 203 parçasına dönüşmektedir. m/z 203 parçasından ise ya metil radikali ya da amonyak ayrılarak sırasıyla m/z 188 ve m/z 186 parçaları oluşmaktadır. m/z 188 parçası birer hidrojen radikali alıp çevrilme ile m/z 178 parçasını meydana getirmektedir. m/z 188 parçası NH₂[•], m/z 186 parçası CH₃[•] atarak sırasıyla m/z 172 ve 171 parçalarını vermektedir. Bu parçalardan oluşan kumarin katyonu (m/z 145) literatür verilerine uygun olarak(110) arka arkaya CO kaybı ile m/z 117 ve 89 parçalarına dönüşmektedir.

B yolu ile parçalanmada (Bkz. Şema 2) ortak olan izotiyosiyanat (m/z 244), bu maddelere uygun olarak(111) NCS⁺ atarak m/z 186 parçasına dönüşmekte, bu parçadan da önce CH₃[•] sonra CN[•] ayrılarak, kumarin (m/z 145) parçası oluşmaktadır.

Maddelerimizde yukarıda anlatılan ortak parçalanma yollarından başka özel parçalanma yolları da izlenmiştir. Madde I de, moleküler iyon piki m/z 289 da gözlenmekte ve M+2 piki



Şema 1- Madde I-IV ün A yolu ile parçalanması.

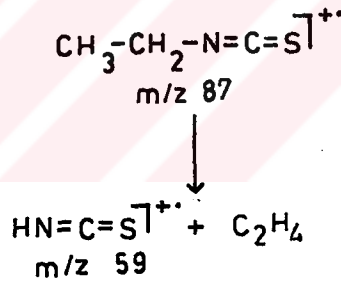


Şema 2- Madde I-IV ün B yolu ile parçalanması.

olan m/z 291 temel piki (base peak) oluşturmaktadır. Bu parçalanma yollarından birinde, molekülden SH' kopmasıyla oluşan M-33 (m/z 256) parçasında N-C bağı koparken, etil grubundan bir hidrojen, hidrazon azotu üzerine kayarak m/z 202 parçasını vermektedir. Diğer bir parçalanma yolu ile m/z 144 ve 145 parçaları meydana gelmekte, m/z 144 parçasından önce C₂H₅ sonra N₂ atılmasıyla m/z 115 ve 87 parçaları oluşmakta ya da önce etilamin sonra hidrojen radikali ayrılarak m/z 98 parçasına dönüşmektedir (Bkz. Şema 3 ve 4).

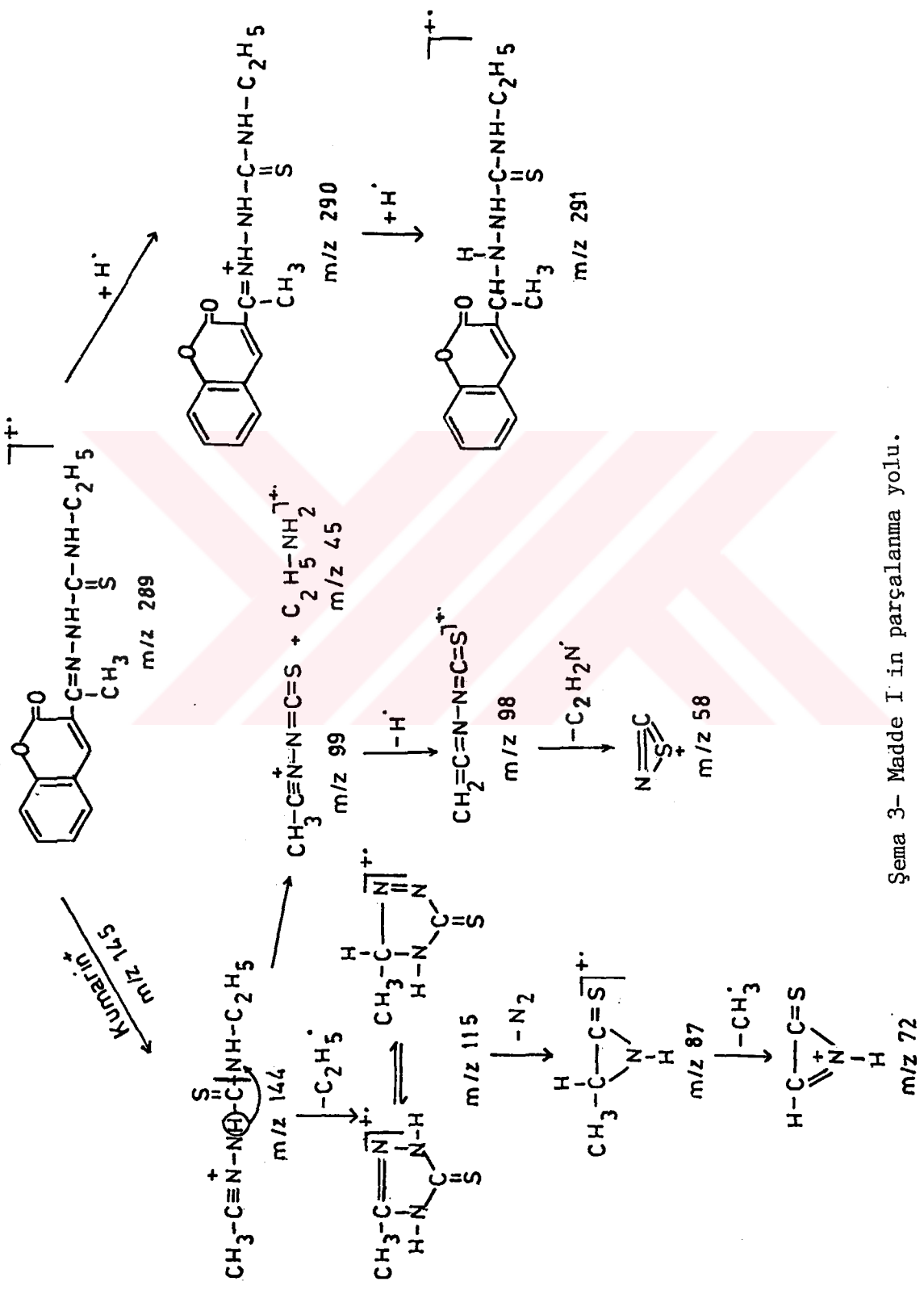
Maddelerimizin A yolu ile parçalanmasından oluşan R-N=C=S⁺. R grubuna bağlı olarak değişik parçalanma yolları izlemektedir.

Madde I de oluşan C₂H₅-N=C=S⁺. aşağıdaki şekilde parçalanmaktadır:

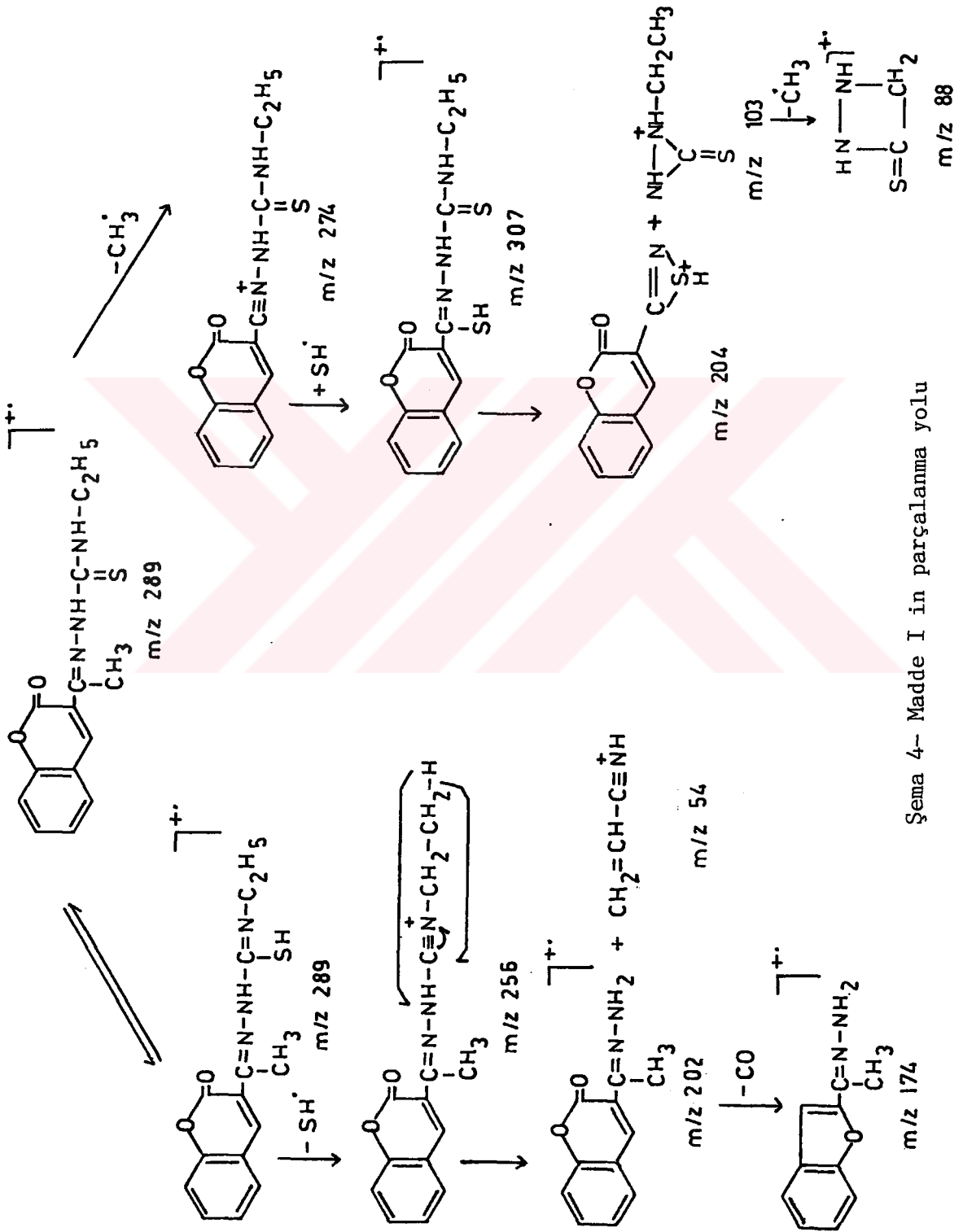


Madde II de moleküler iyon piki m/z 317 de çıkmakta ve ortak A parçalanma yolunda belirtilen m/z 178 de temel pik olarak görülmektedir.

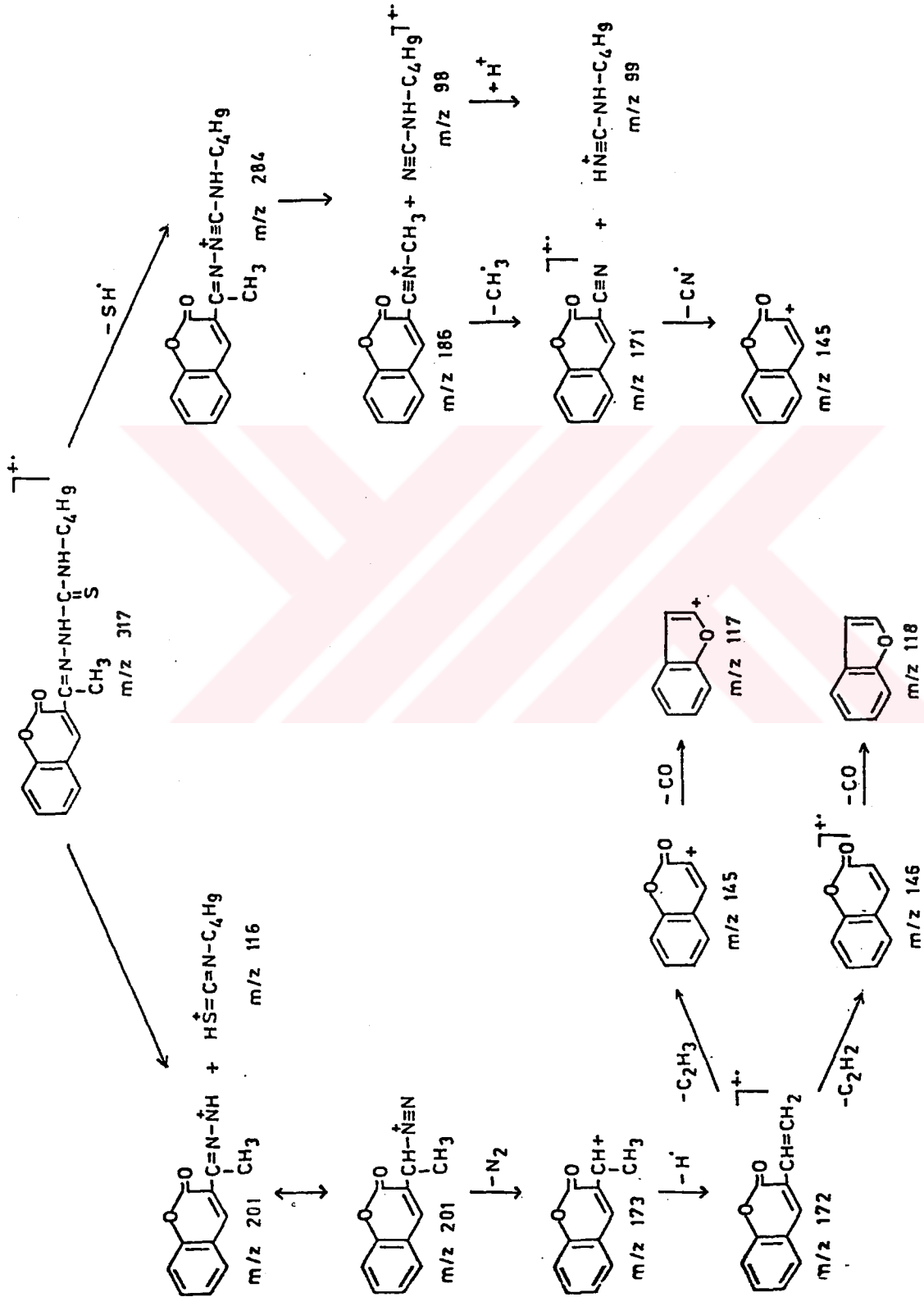
Madde II nin ortak parçalanmasından başka özel parçalanma şekli de vardır. Bunların birinde molekülden SH' atılmasıyla oluşan m/z 284 parçasından N-N bağının kopması ile m/z 186 ve 98 parçaları oluşmakta, diğerinde C-N bağının kopması ile m/z 201 parçası meydana gelmektedir. Bunların izledikleri parçalanma yolu Şema 5 de görülmektedir.



Şema 3- Madde I in parçalanma yolu.



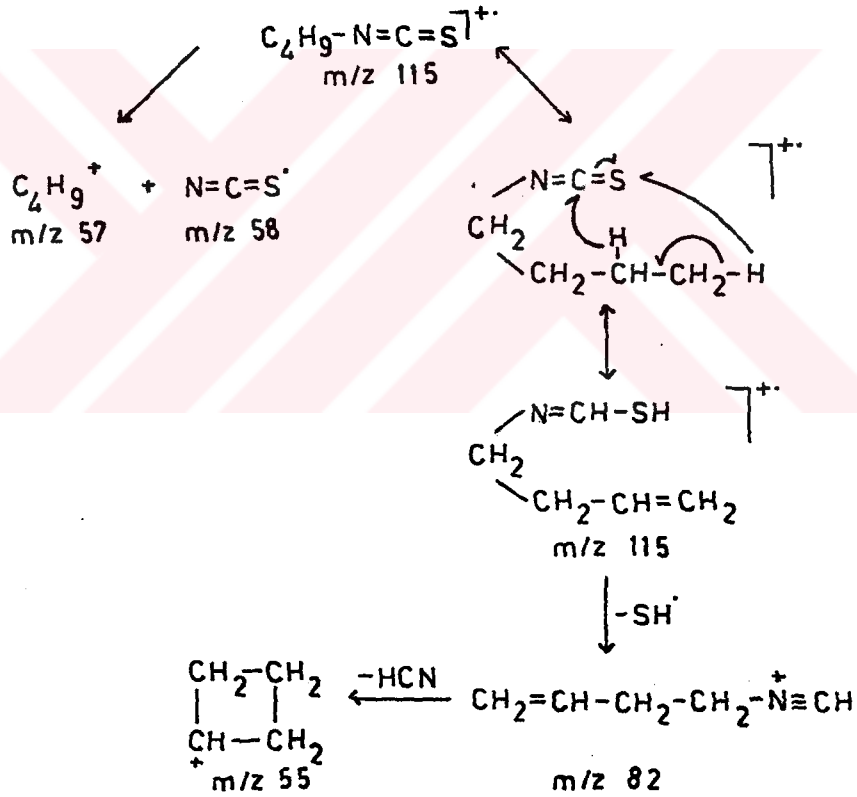
Şema 4- Madde I in parçalanma yolu



Şema 5- Madde II nin parçalanma yolu

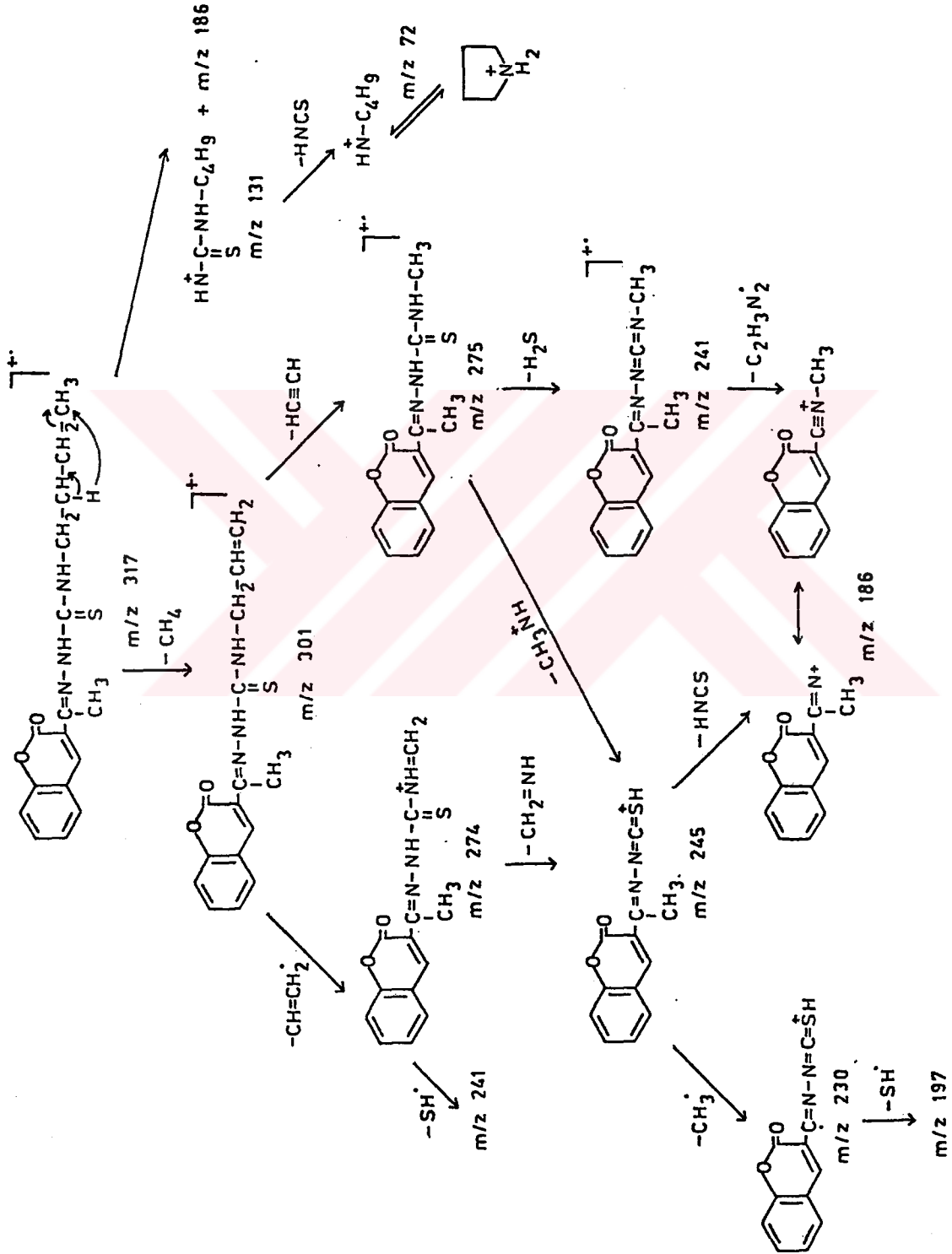
Madde II de izlenen diğ er bir parçalanma yolunda molekül den CH_4 atılması ile m/z 301, bundan ya asetilen ya da C_2H_3^+ atılması ile m/z 275₊ veya 274 parçaları meydana gelmektedir. Bu parçalardan CH_3NH veya $\text{CH}_2=\text{NH}$ kopması ile m/z 245, SH ya da H_2S ayrılması ile m/z 241 parçaları oluşmaktadır. m/z 241 parçası da m/z 186 parçasına çevrilmektedir (Bkz. Şema 6).

Madde II de oluşan $\text{C}_4\text{H}_9-\text{N}=\text{C}=\text{S}^{\dagger+}$ aşağıdaki şekilde parçalanarak m/z 82, 58, 57 ve 55 iyonlarını vermektedir.



Madde III ün kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon pikinin bulunmadığı ve sikloheksilamin artığından ileri gelen $\text{C}_6\text{H}_{11}^+\text{NH}$ katyonunun (m/z 98) temel pik olduğu görülmektedir.

Ortak parçalanma yolunun dışında molekülün sikloheksil kısmından ya C_2H^+ ya da C_3H_3^+ koparak m/z 318 ve 304 parçaları

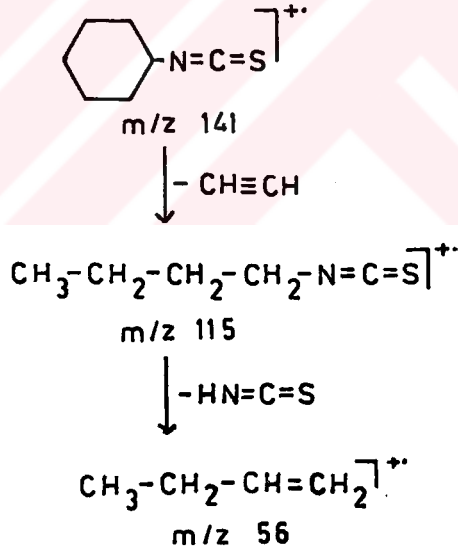


Şema 6- Madde II nin parçalanma yolu.

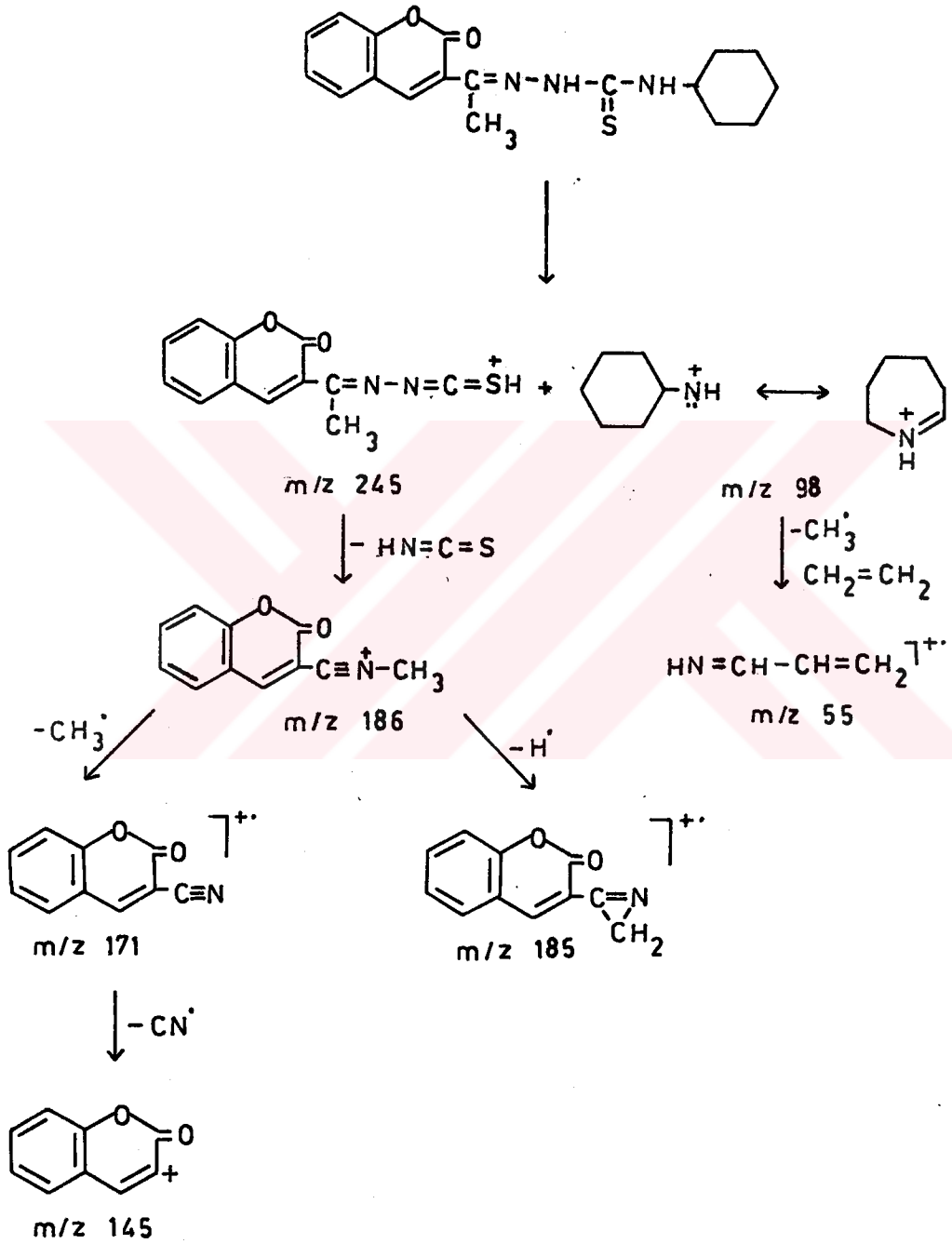
oluşmakta ve m/z 318 den $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$, m/z 304 den $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ ayrılarak her iki parçadan m/z 276 meydana gelmektedir. m/z 276 dan CH_3NH^+ atılarak m/z 246, bu parçadan da önce SH^+ sonra HCN ayrılması ile m/z 213 ve 186 ya geçilmektedir (Bkz. Şema 7).

Madde III ün diğer bir parçalanma şekli B yoluna çok benzer; ancak burada oluşan parça (m/z 245) bir proton almıştır. m/z 245 parçasından HNCS ayrılması ile oluşan m/z 186 parçası ise ya H^+ atarak m/z 185 e ya da sırasıyla CH_3^+ , CN^+ atarak m/z 171 ve 145 parçalarına dönüşmektedir (Bkz. Şema 8).

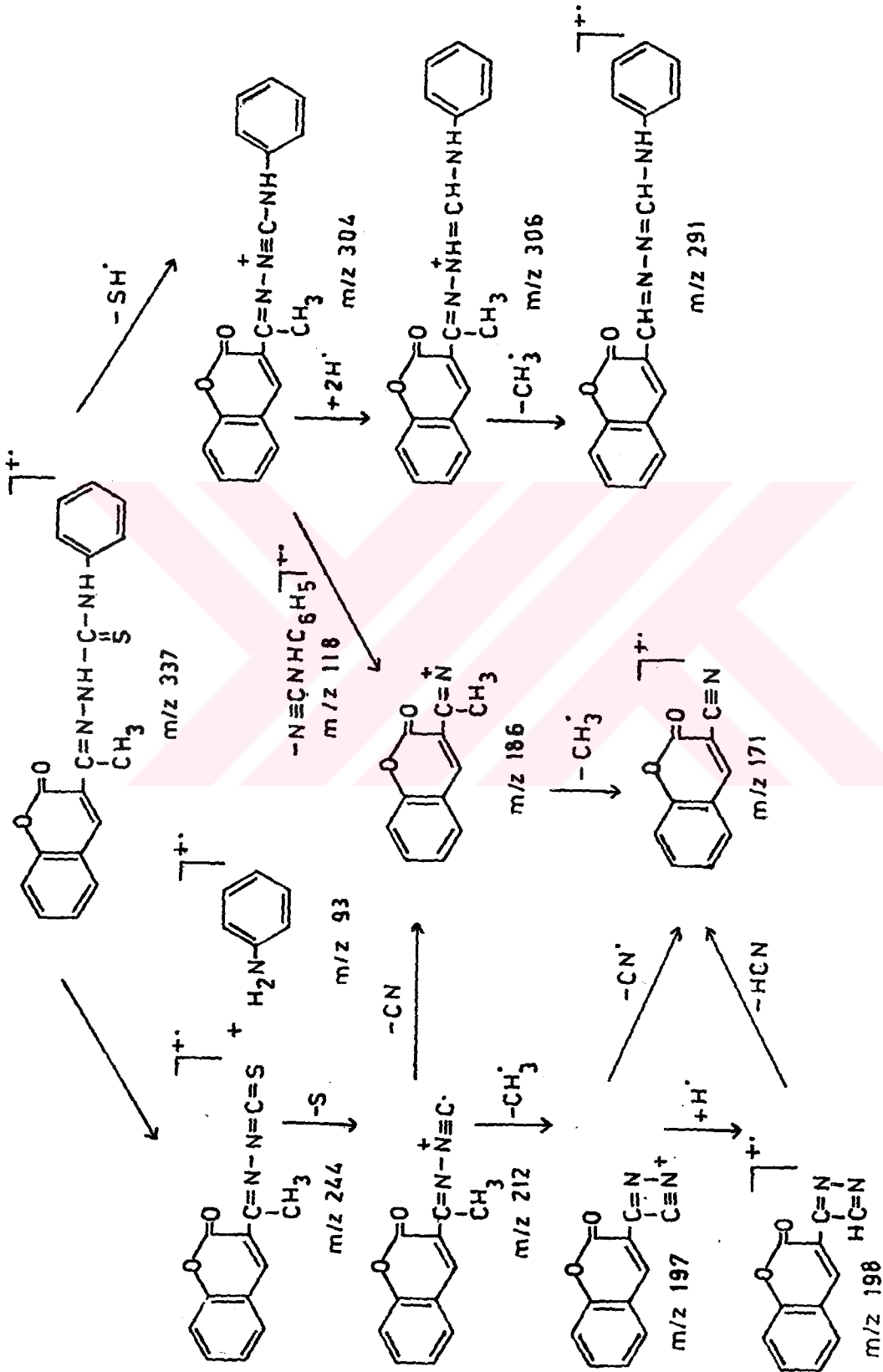
Madde III ün A yolu ile parçalanmasından oluşan $\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{N}=\text{C}=\text{S}^{\text{T}+}$ aşağıdaki şekilde parçalanmaktadır:



Madde IV ortak parçalanmaların yanı sıra özel parçalanmaya uğrayarak değişik iyonlar vermektedir. Örneğin molekülden SH^+ ayrılmasıyla oluşan m/z 304 protone olarak m/z 306 parçasına çevrilmekte ve bu parçadan da CH_3 koparak m/z 291 parçası meydana gelmektedir. B yolu ile parçalanmada oluşan m/z 244 parçası sırasıyla kükürt ve CH_3 atarak m/z 197 ye dönüşmekte, m/z 197 de CN^+ atarak m/z 171 parçasını vermektedir (Bkz. Şema 9).

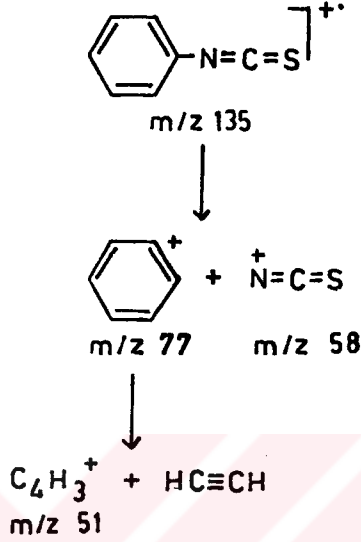


Şema 8- Madde III ün parçalanma yolu.



Şema 9- Madde IV ün parçalanma yolu.

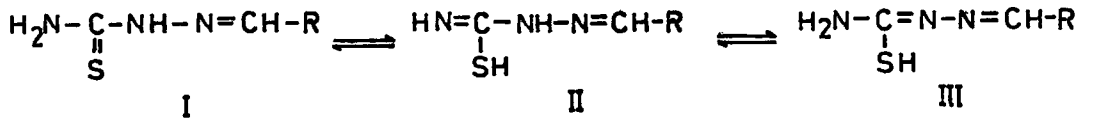
Madde IV de A yolu ile oluşan $C_6H_5-N=C=S^{+}$ ın parçalanması aşağıda gösterildiği gibi yürümektedir:



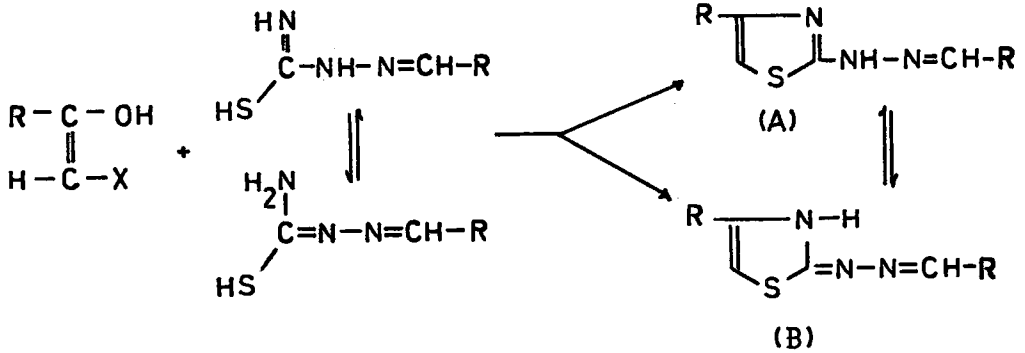
2- 4-(3-KUMARİNİL)-3-ALKİL/ARİLTİYAZOL-2-ON ARİLİDENHİDRAZON

Süstitüe tiyosemikarbazonların α -haloketonla reaksiyonundan 2-hidrazinotiyazol türevlerinin oluştuğu ilk kez Stephen ve Wilson(65) tarafından ortaya atılmıştır.

Tiyosemikarbazonların koşullara bağlı olarak üç totomer şeklinin olduğu çok eskiden beri bilinmekte ve α -haloketonların tiyosemikarbazonlarla II ya da III formülleri ile

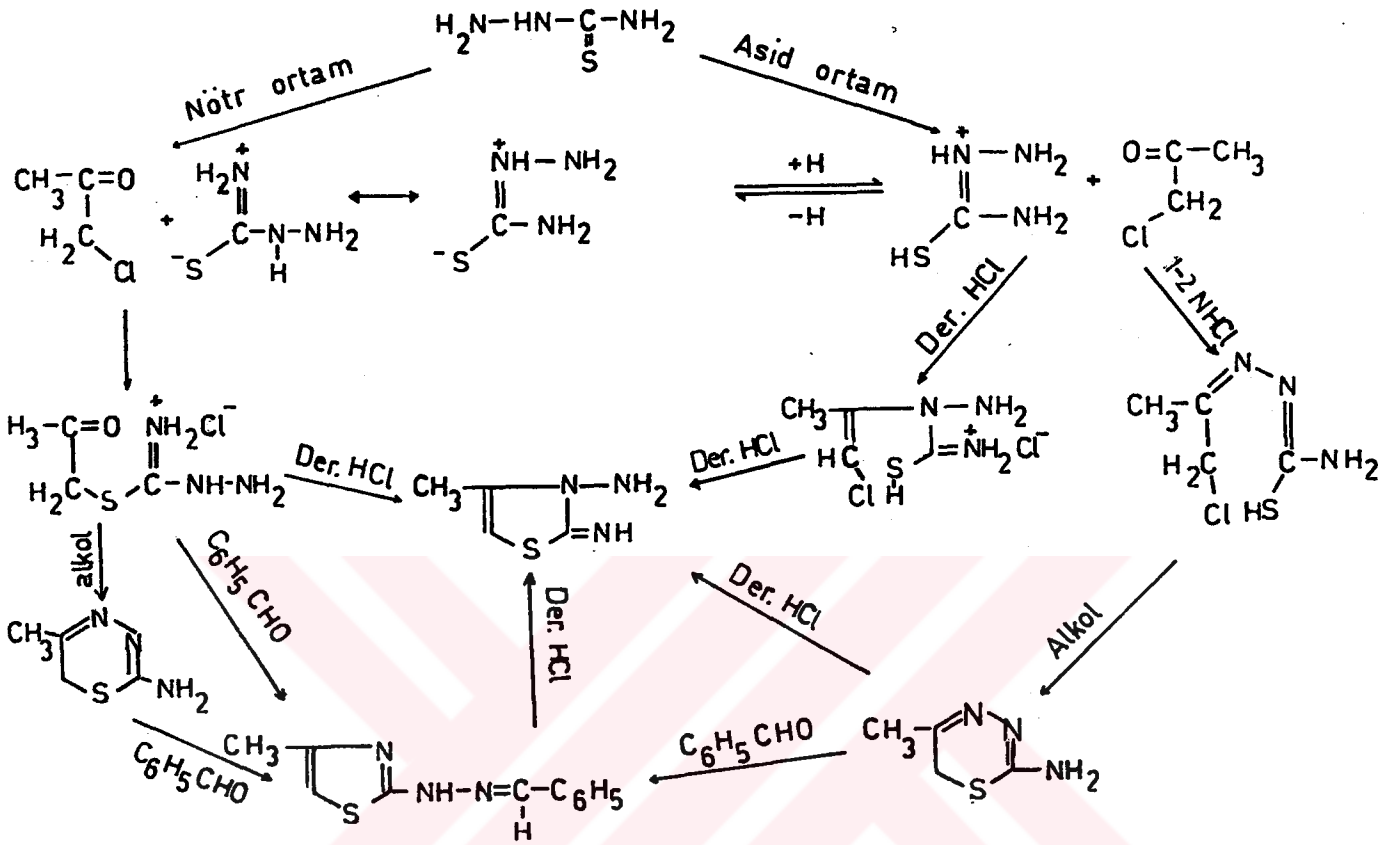


reaksiyona girerek birbirinin totomeri olan tiyazolilhidrazon (A)(69-75) ya da tiyazolon hidrazon (B)(76-81) yapısında bileşikler verdiği birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir.

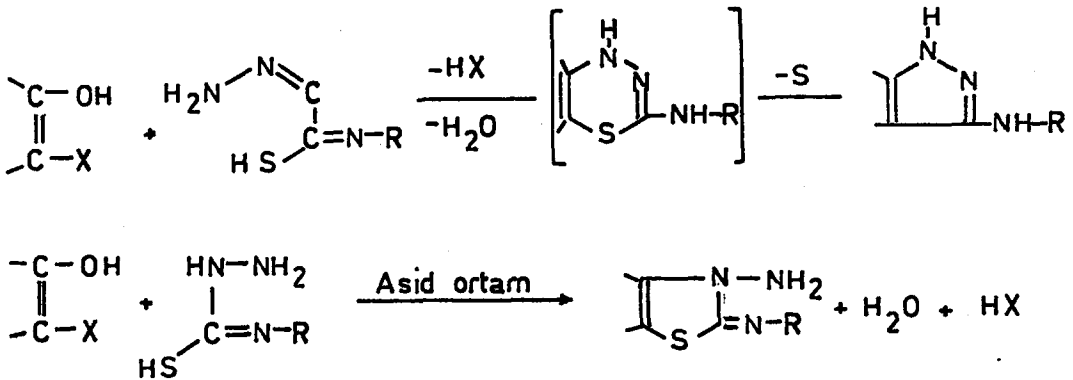


Hidrazinotiyazoller üzerinde çok sayıda çalışmalarını bulunan Beyer ve arkadaşları(67,68,70) tiyosemikarbazidin (veya tiyosemikarbazonun) α -haloketonla siklizasyonunda kondensasyon koşullarını ve ürünlerini araştırmışlar ve bu konuda ayrıntılı bilgi vermişlerdir. Nötr ortamda tiyosemikarbazidin mezomer şekil üzerinden kloroaseton ile birleşerek S-asetoniltiyosemikarbazid hidroklorür verdiğini, bu maddenin benzaldehid ile etkileştirilmesinden benzaldehid 4-metiltiyazolil-2-hidrazonu, alkol ile ısıtılmasından 2-amino-5-metil-1,3,4-tiyadiazin oluştuğunu ve bu maddenin benzaldehidle tekrar tiyazolilhidrazon türevine dönüştüğünü, gerek S-asetoniltiyosemikarbazid hidroklorür, gerekse benzaldehid 4-tiyazolil-2-hidrazon ve 2-amino-5-metil-1,3,4-tiyadiazin derişik hidroklorik asitle etkileştirildiğinde 3-amino-4-metiltiyazol-2-imide çevrildiğini öne sürmüşlerdir.

Tiyosemikarbazidin asid ortamda bir tiyol katyonu oluşturarak kloroaseton ile kloroaseton tiyosemikarbazonunu verdiği, alkolle ısıtıldığında 2-amino-5-metil-1,3,4-tiyadiazine dönüştüğü ve bu maddenin benzaldehid ile etkileşmesiyle benzaldehid tiyazolilhidrazon meydana geldiği belirtilmiştir. Kuvvetli asid ortamda ise tiyosemikarbazidin, 3-amino-4-metiltiyazol-2-imide dönüştüğü bilinmektedir(67,70).

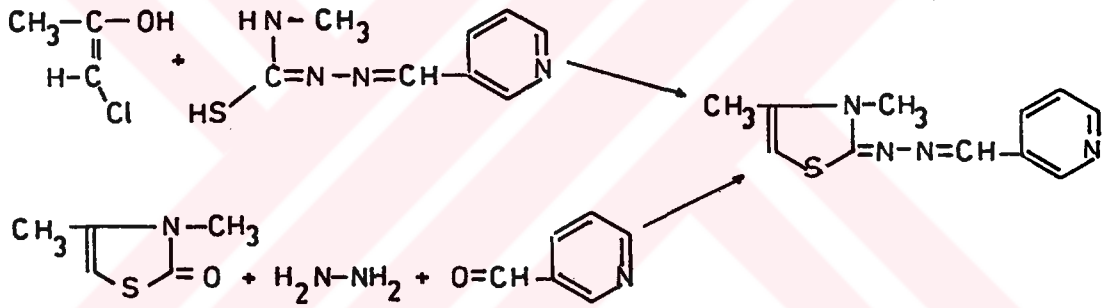


Bulka ve arkadaşları(112) α-haloketon ve N⁴-süstitüe tiyosemikarbazidlerden ortamın pH sına bağlı olarak nötr ortamda kükürt ayrılması ile pirazol halkasının oluştuğunu, asid ortamda ise 3-aminotiyazolon-2-imidin meydana geldiğini ve N⁴-süstitüe tiyosemikarbazonlarla halka kapanışının N⁴-den oluştuğunu bildirmişlerdir.

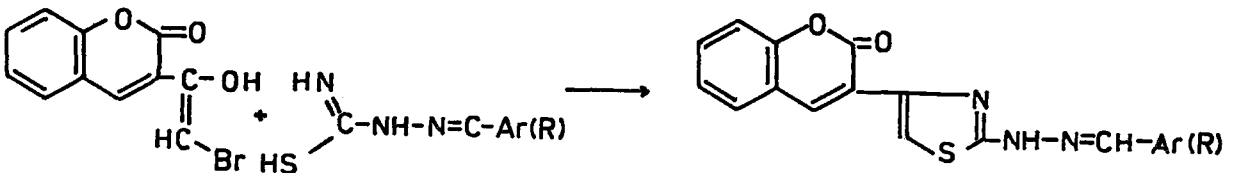


Dymek ve arkadaşları(76) ω -bromoasetofenon veya sübstitüe türevlerinin tiyosemikarbazonlarla reaksiyonundan tiyazolon hidrazonlar oluştuğunu belirtmişlerdir.

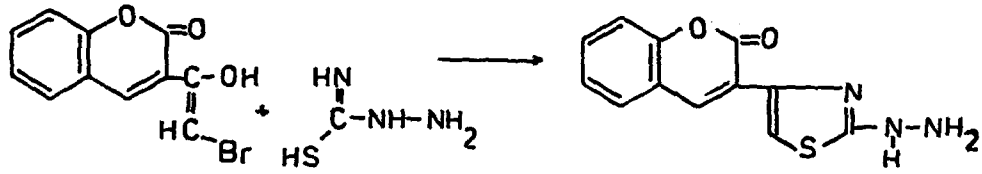
Stanislaw ve Lidia(113) N^4 - sübstitüe tiyosemikarbazonların α -haloketonlarla reaksiyonundan, tiyazolon hidrazon yapısında bileşiklerin meydana geldiğini bildirmişler; nikotinaldehid 4-metiltiliyosemikarbazon ile kloroasetonun reaksiyonundan kazanılan maddenin, 2,3-dimetiltiyazol-2-tiyonun hidrazin ve nikotin aldehidle etkileşmesinden elde edilen madde ile identik olduğunu saptayarak, kondensasyonun N^4 - den yürüdüğünü kanıtlamışlardır.



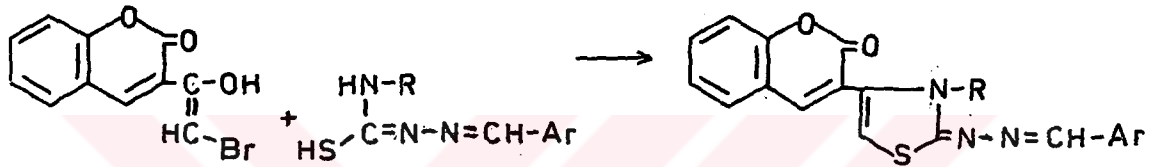
Genel bilgiler bölümünde de belirtildiği gibi, tiyazolilhidrazon ve tiyazolon hidrazonlar üzerinde çalışmaların çok fazla olmasına karşın kumariniltiyazolilhidrazonlarla ilgili çalışmalara literatürde pek fazla rastlanmamaktadır. Gürsoy(83-87) 3-(ω -bromoasetil)kumarini değişik aldehid tiyosemikarbazonları ile kondense ederek 4-(3-kumarinil)-2-arilidenedhidrazinotiyazol yapısında 19 madde elde etmiştir.



Daha sonra Czerney ve Hartmann(62) 3-(ω -bromoasetil)kumarini etanollü ortamda tiyosemikarbazidle siklize ederek 4-(3-kumarinil)-2-hidrazinotiyazolü hazırlamışlardır.

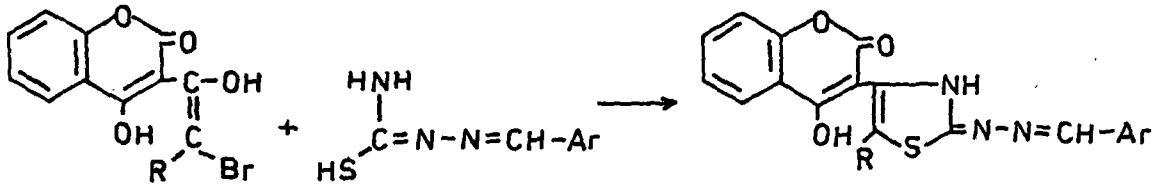


4-(3-kumarinil)-3-sübstitüe tiyazol-2-on arilidenhidrazonlar ilk kez Gürsoy ve Ateş(88) tarafından 3-(α -bromoasetil)kumarin ile N⁴-etil ya da alliltiyosemikarbazonların etanolü ortamda ısıtılmasıyla sentez edilmiştir.



R	Ar
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅
C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ OCH ₃ (1,4)
CH ₂ -CH=CH ₂	C ₆ H ₅
CH ₂ -CH=CH ₂	C ₆ H ₄ OH(1,2)
CH ₂ -CH=CH ₂	C ₆ H ₃ (OH)(OCH ₃)(1,3,4)

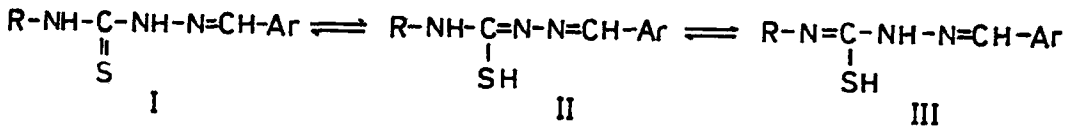
Daha sonra Djudjic ve arkadaşları(89) 4-hidroksi-3-(α -bromoasetil)kumarinin arilidentiyosemikarbazidlerle reaksiyonundan 4-hidroksi-3-kumariniltiyazolun hidrazon yapısında maddeler elde etmişlerdir.



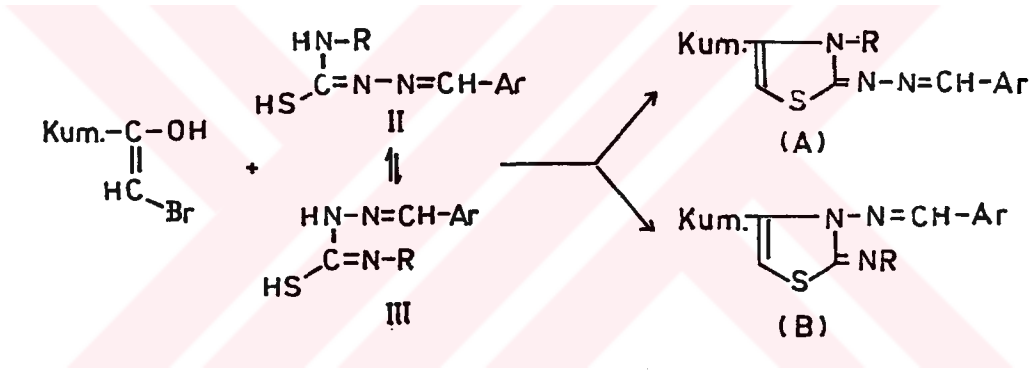
R	Ar
H, CH ₃	C ₆ H ₅
H, CH ₃	C ₆ H ₄ OH
H, CH ₃	C ₆ H ₄ Cl
H, CH ₃	C ₆ H ₄ NO ₂

Biz de bu çalışmalara dayanarak 3-(ω-bromoasetil)kumarini N⁴-etil, sikloheksil ya da feniltiyosemikarbazonlarla etanollü ortamda kondense ederek 6 yeni bileşik hazırladık.

Üç totomer şekilde bulunan N⁴-süstitüe tiyosemikarbazon 3-(ω-bromoasetil)kumarin ile II veya III formülüyle etkileşerek

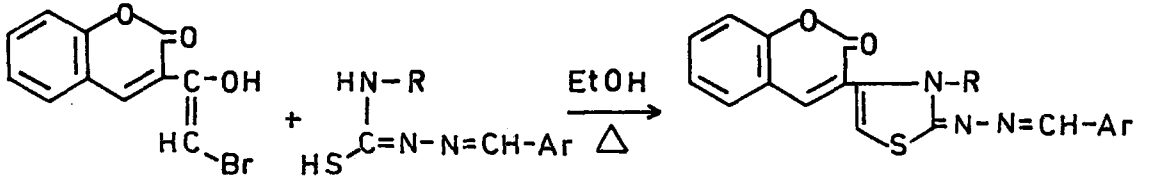


A veya B yapılarını verebilir:



Beyer ve arkadaşlarının çalışmalarından(67,68,70) kuvvetli asid ortamda B yapısının oluştuğu bilinmektedir. Çalışmalarımızı etanollü (nötr) ortamda yürüttüğümüze göre N⁴-süstitüe tiyosemikarbazon II totomer şekli ile reaksiyona girerek A yapısında türevler oluşacaktır. Bu durumu vurgulayan diğer bir husus; N⁴-süstitüe tiyosemikarbazonların NMR spektrumlarında N⁴-H ın 7.5-8.5 ppm, N²-H ın 10.5-11.85 ppm arasında pik vermeleri(101,103), N²-H ın N⁴-H a göre daha asidik olması dolayısıyla daha kolaylıkla totomeriye girebilmesi ve II totomer şeklinin daha üstün olmasıdır.

Biz de bu bulgulara dayanarak, sentezini yaptığımız maddelerin formüllerini aşağıdaki şekilde gösterebiliriz:



<u>R</u>	<u>Ar</u>	<u>Madde</u>
C ₂ H ₅	C ₆ H ₃ (OH)(Br)(1,2,5)	V
C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₄ NO ₂ (1,2)	VI
C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₄ NO ₂ (1,4)	VII
C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₃ (OC ₂ H ₅)(OH)(1,3,4)	VIII
C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ Cl(1,4)	IX
C ₆ H ₅	C ₆ H ₃ (OH)(Br)(1,2,5)	X

4-(3-kumarinil)-3-etiltiyazol-2-on 2-hidroksi-5-bromobenzilidenhidrazon V

4-(3-kumarinil)-3-sikloheksiltiyazol-2-on 2-nitrobenzilidenhidrazon VI

4-(3-kumarinil)-3-sikloheksiltiyazol-2-on 4-nitrobenzilidenhidrazon VII

4-(3-kumarinil)-3-sikloheksiltiyazol-2-on 3-etoksi-4-hidroksibenzilidenhidrazon VIII

4-(3-kumarinil)-3-feniltiyazol-2-on 4-klorobenzilidenhidrazon IX

4-(3-kumarinil)-3-feniltiyazol-2-on 2-hidroksi-5-bromobenzilidenhidrazon X

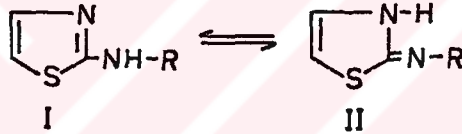
Genellikle çok iyi verimle kazanılmış olan maddelerimiz, kumarinil ve tiyazoloni artıkları ile hidrazon grubunun sağladığı mezomeriye, ayrıca ariliden artığındaki süstitüentlerin kromoforik ya da oksokromik gruplar olmasına bağlı olarak koyu sarı, turuncu veya kırmızı renkli billurlardır. Madde VI ve VII kromoforik nitro grubunu taşıması nedeniyle kırmızı; madde V, VIII, IX ve X oksokromik grup (OH, Cl, Br) içermesi nedeniyle koyu sarı ya da turuncu renklidir.

Maddelerimizin etanol içinde alınan UV spektrumlarında, 280-287 nm ve 368-381 nm arasında iki absorpsiyon maksimumu gözlenmektedir.

Yalın kumarin halkasının 274±4 ve 315±8 nm de olmak üzere iki λ maksimumu bulunmaktadır(92-94). 3- konumunda 2-aminotiyazol halkası içeren 3-(2-amino-4-tiyazolil)kumarinde bu absorpsiyon maksimumları 282 ve 364 nm ye kaymaktadır(114).

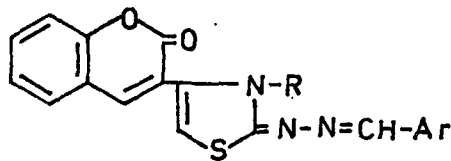
Aminotiyazollerde amin-imin (I-II) totomerisini inceleyen Sélim ve arkadaşları(115) amin yapısındaki maddelerde 283-286 nm arasındaki absorpsiyon maksimumunun, imin yapısındaki maddelerde 253-255 nm arasında olduğunu belirtmişlerdir.

Bariz olarak görülmektedir ki imin yapısındaki maddelerin λ maksimumunda 30 nm lik bir hipsokromik kayma mevcuttur.



Kumarinilaminotiyazol imin yapısında olursa maksimumlarının 252 ile 334 nm de gözlenmesi gerekir. Bu yapıya arilidenimin grubu bağlandığında, -CH=N- kromoforu nedeniyle λ maksimumlarında batokromik bir kayma olacak, kumariniltiyazolon arilidenhidrazon yapısında olan maddelerimizin λ maksimumları 280-287 ve 368-381 nm arasında gözlenecek; fakat 4-(3-kumarinil)-2-aminotiyazole göre absorpsiyon maksimumunda belirgin bir değişiklik olmayacaktır.

Maddelerimizin tümünde ortak olan kısım 4-(3-kumarinil)-2-tiyazolon arilidenhidrazon yapısıdır:



Tablo 3- 4-(3-Kumarinil)-3-Alkil/Arililtiyazol-2-on Arilidenhidrazon Türevlerinin Ortak IR Karakteristikleri* (ν maks cm⁻¹)

Madde	Aromatik C-H g.b.**	Lakton C=O g.b.	Aromatik Halka Tiyazol Halkası C=C ve Halka dışı C=N g.b.	Lakton C=O g.b.	Aromatik Halka Sübstitüsyon
V	3080	1718	1596 1556 1520 1470	1110	855,815 (1,2,4-trisübstitüsyon); 775,700 (monosübstitüsyon); 758 (1,2-disübstitüsyon)
VI	3080	1725	1600 1555 1480 1450	1115	760 (1,2-disübstitüsyon)
VII	3040	1724	1610 1590 1565 1495	1105	840 (1,4-disübstitüsyon); 750 (1,2-disübstitüsyon)
VIII	3100	1725	1600 1582 1560 1525 1505	1120	856,820 (1,2,4-trisübstitüsyon); 760 (1,2-disübstitüsyon)
IX	3100	1715	1600 1558 1500 1482 1448	1105	828 (1,4-disübstitüsyon); 760,695 (monosübstitüsyon); 750 (1,2-disübstitüsyon)
X	3100	1714	1598 1555 1510 1482 1470 1450	1105	852,815 (1,2,4-trisübstitüsyon); 752,690 (monosübstitüsyon); 752 (1,2-disübstitüsyon)

* Ariliden grubundaki sübstitüentlere ait bandlar tabloya alınmamıştır.

** g.b. = gerilme bandı.

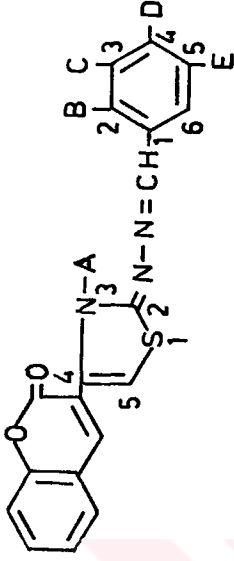
Ana bandlardan başka hidrojen bağı yapmış fenol grubu O-H gerilme bandı, madde V ve X da 3400, madde VIII de 3480 cm^{-1} de; C-O gerilme ve düzlem içi O-H eğilme kombinasyon bandları madde V de 1335 ve 1185, madde VIII de 1388 ve 1192, madde X da 1360 ve 1180 cm^{-1} de; eter grubuna ait =C-O-C asimmetrik ve simetrik gerilme bandları madde VIII de 1270 ve 1035 cm^{-1} de; C-Br gerilme bandı madde V de 1075, madde X da 1070 cm^{-1} de gözlenmiştir. Nitro grubu içeren madde VI ve VII de NO_2 asimmetrik ve simetrik gerilme bandları 1555 ve 1335, 1515 ve 1332 cm^{-1} de, C-N gerilme bandı 842 ve 840 cm^{-1} de; klor içeren madde IX da C-Cl gerilme bandı 1082 cm^{-1} de; ayrıca maddelerde, alkil gruplarını tanımlayan C-H gerilme ve C-H eğilme bandları saptanmıştır.

Maddelerimizin NMR spektrumları incelenmiş ve kumariniltiyazolon arilidenhidrazon yapısını tanımlayan pikler saptanmıştır (Bkz. Tablo 4).

Madde VI, VII, VIII ve IX un CDCl_3 , madde V ve X un DMF- d_7 içinde spektrumları alınmıştır. Ana yapıya ait olan tiyazol $\text{C}_5\text{-H}$, CDCl_3 içinde alınan spektrumlarda 6.06-6.69 ppm arasında, DMF- d_7 içinde alınan spektrumlarda çözücünün etkisiyle aşağı alana kayarak madde V de 6.76, madde X da 7.03 ppm de singlet olarak gözlenmiş; azometin -CH=N- hidrojeni 7.56-8.43 ppm arasında singlet olarak, kumarinin aromatik hidrojenleri ise multiplet olarak saptanmıştır.

Kumarin $\text{C}_4\text{-H}$, α,β -doymamış karbonilin β -hidrojeni olması nedeniyle az gölgelendiğinden aşağı alanda 8.18-8.75 ppm arasında singlet olarak çıkmıştır.

Ortak piklerin yanı sıra molekülde bulunan diğer hidrojenler, maddelere özel olarak aşağıdaki şekilde gözlenmiştir: Madde V de N- CH_2CH_3 grubunun metil hidrojenleri 1.30 ppm de triplet, metilen hidrojenleri 3.92 ppm de kuartet, ariliden artığındaki OH ve $\text{C}_6\text{-H}$ hidrojenleri aromatik hidrojenler-

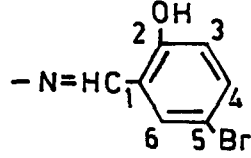


Tablo 4- 4-(3-Kumarinil)-3-Alkil/Ariltiyazol-2-on Arilidenhidrazon Türevlerinin Ortak NMR Karakteristikleri* (ppm)

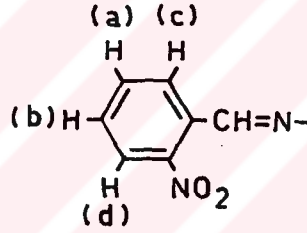
MADDE	A	B	C	D	E	Çözücü	Tiyazol C ₅ -H	Aromatik Hidrojenler	Süstitüe Ariliden Hidrojenleri	-N=CH- Hidrojeni	Kumarin C ₄ -H
V	C ₂ H ₅	OH	H	H	Br	DMF-d ₇	6.76	6.83-8.06	6.97 (C ₃ -H) 7.68 (C ₄ -H)	8.43	8.58
VI	C ₆ H ₁₁	NO ₂	H	H	H	CDCl ₃	6.15	7.30-8.06	7.90 (C ₆ -H) 8.30 (C ₃ -H)	7.80	8.75
VII	C ₆ H ₁₁	H	H	NO ₂	H	CDCl ₃	6.20	7.36-7.69	7.86 (C ₂ -H, C ₆ -H) 8.26 (C ₃ -H, C ₅ -H)	7.86	8.36
VIII	C ₆ H ₁₁	H	OC ₂ H ₅	OH	H	CDCl ₃	6.06	6.83-7.66	-	7.83	8.26
IX	C ₆ H ₅	H	H	Cl	H	CDCl ₃	6.69	7.10-7.40	7.63 (C ₂ -H, C ₆ -H)	7.56	8.18
X	C ₆ H ₅	OH	H	H	Br	DMF-d ₇	7.03	7.20-8.13	-	8.33	8.40

* Tiyazol halkasının 3- konumundaki süstitüentlere (A) ait hidrojenler, fenol ve etoksi hidrojenleri tabloya alınmamıştır.

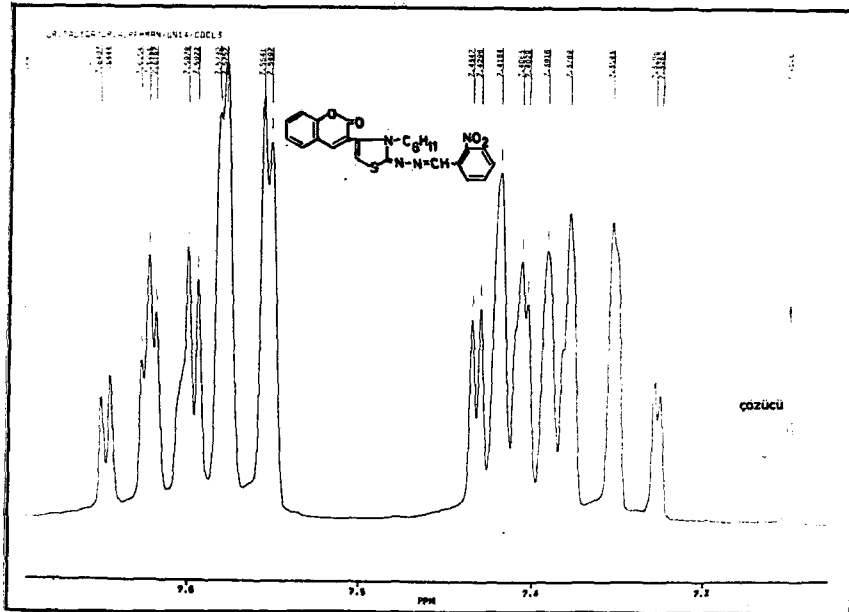
le birlikte 6.83-8.06 ppm arasında, ariliden grubundaki C₃-H ve C₄-H hidrojenleri birbirleriyle etkileşerek sırasıyla 6.97



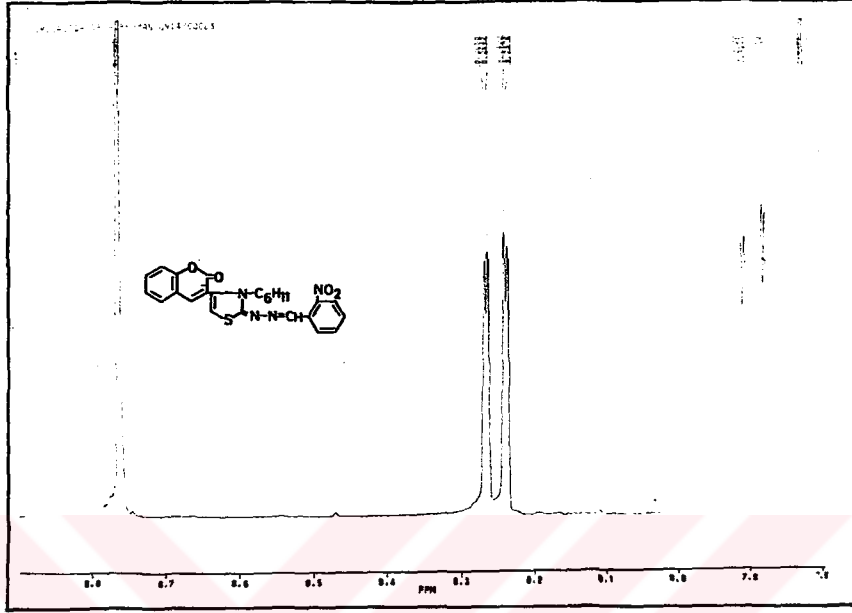
ve 7.68 ppm de dublet olarak çıkmaktadır. Madde VI nın 300 MHz (CDCl₃) de alınan spektrumunda ariliden artığındaki a hidrojeni, hem b hem de c hidrojeni ile etkileşerek 7.59 ve 7.61 ppm de iki dublet, b hidrojeni yine a ve d hidrojenleri



ile etkileşerek, 7.62 ve 7.64 ppm de iki dublet, c hidrojeni 7.90 ppm de dublet, d hidrojeni 8.23 ppm de dublet olarak saptanmıştır (Bkz. Şekil 38, 39).



Şekil 38- Madde VI nın 300 MHz (CDCl₃) de 7.2-7.7 ppm arasında alınan NMR spektrumu.



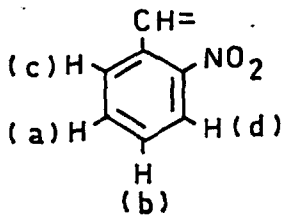
Şekil 39- Madde VI nın 300 MHz (CDCl₃) de 7.8-8.8 ppm arasında alınan NMR spektrumu.

Madde VI da süstitüe benzen halkasındaki hidrojenlerin kimyasal kayma değerlerini yaklaşık olarak bulmak için süstitüent parametreleriyle(116) hesaplanan değerler, spektrumdan elde edilen verilerle uyum içinde bulunmaktadır. Hesaplamalarda -CH=N grubu için -CH=O grubuna ait parametreler kullanılmıştır.

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

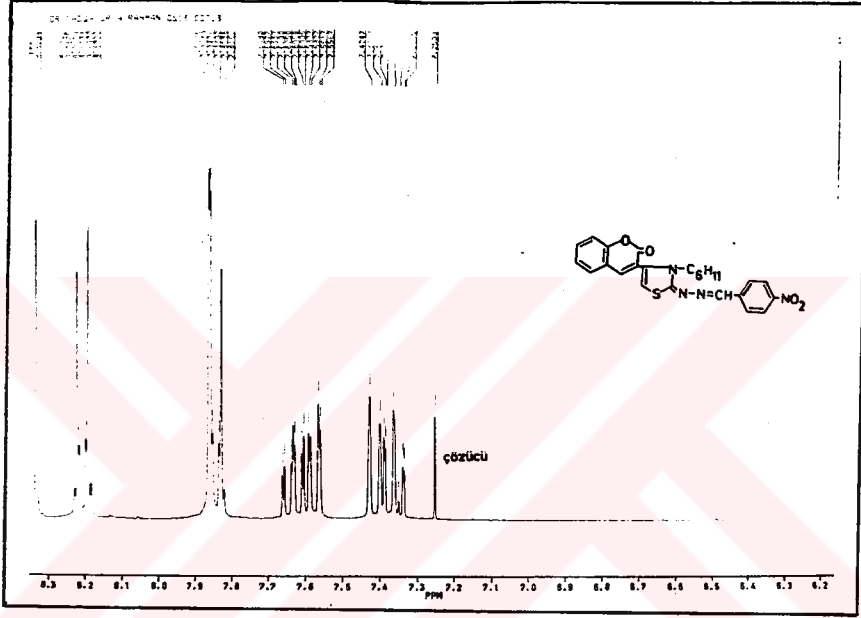
7.27 = Benzene ait değerler

S_i = Parametre

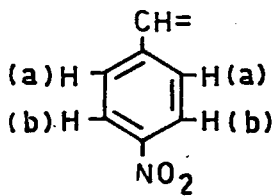


	$S_i(-\text{NO}_2)$	$S_i(-\text{CH}=\text{O})$	ppm
(a)	7.27 + 0.18	+ 0.26	= 7.71
(b)	7.27 + 0.18	+ 0.39	= 7.86
(c)	7.27 + 0.18	+ 0.58	= 8.03
(d)	7.27 + 0.94	+ 0.20	= 8.41

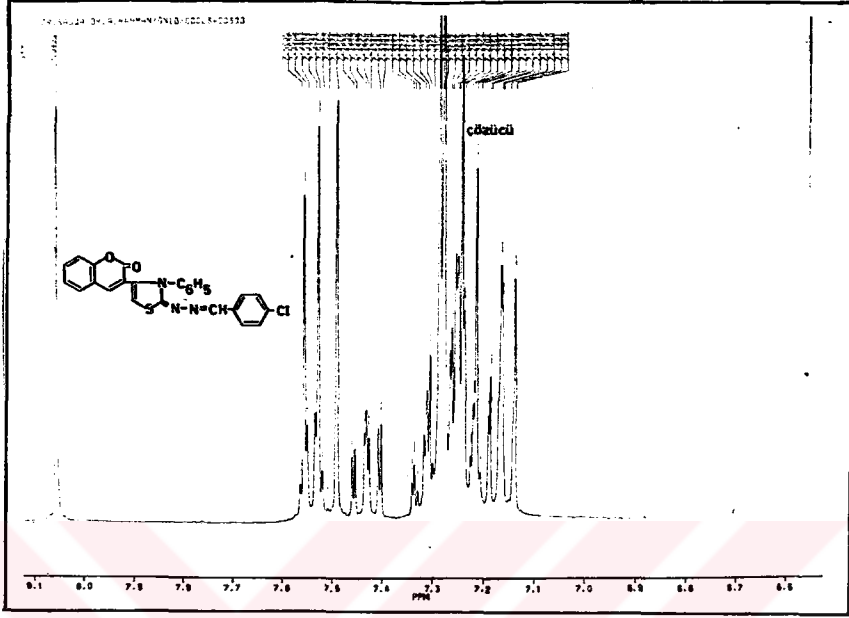
Madde VII de, $N-C_6H_{11}$ hidrojenleri 0.79-3.73 ppm arasında saptanmıştır. Ariliden grubundaki hidrojenler 300 MHz ($CDCl_3$) de alınan spektrumda değerlendirilmiş ve a hidrojenleri 7.84 ppm, b hidrojeni 8.20 ppm de dublet olarak, hesaplanan değerlere uygun alanlarda gözlenmiştir (Bkz. Şekil 40).



Şekil 40- Madde VII nin 300 MHz ($CDCl_3$) de 6.15-8.35 ppm arasında alınan NMR spektrumu.

		$S_i(-CH=O)$	$S_i(-NO_2)$	ppm
(a) H		(a) 7.27 + 0.58	+ 0.18	= 8.03
(b) H		(b) 7.27 + 0.20	+ 0.94	= 8.41

Madde VIII in 300 MHz ($CDCl_3$) de alınan spektrumunda $N-C_6H_{11}$ hidrojenleri 1.14 ppm de multiplet, 1.52 ppm de singlet, 1.76, 2.75 ve 3.49 ppm de multiplet; $-OCH_2CH_3$ grubunun metil hidrojenleri 1.47 ppm de triplet, metilen hidrojenleri 4.19 ppm de tetret; fenol hidrojeni 5.80 ppm de singlet; ariliden artığında $-CH=N-$ grubuna göre m- konumundaki hidrojen 6.90 ppm de dublet, o- konumundaki hidrojenlerden azometin



Şekil 42- Madde IX un 300 MHz (CDCl₃) de 6.5-8.1 ppm arasında alınan NMR spektrumu.

		$S_i(-Cl)$	$S_i(-CH=O)$	ppm
(b)H	H(b)			
(a)H	H(a)	(a) 7.27 + 0.01	+ 0.20	= 7.48
		(b) 7.27 - 0.06	+ 0.58	= 7.79

Madde X un NMR spektrumunda ortak piklerden başka ariliden hidrojenleri ve fenol hidrojeni kumarin hidrojenleri ile birlikte 7.20-8.13 ppm arasında gözlenmiştir.

Maddelerin (V-X) kütle spektrumları incelendiğinde, kumarin(110,117,118), tiyazol(119) halkalarının ve azometin grubunun(120) parçalanmasına uygun bir yol izledikleri görülmektedir.

Brom içeren madde V in kütle spektrumunda, moleküler iyon piki (469 M⁺) ile birlikte M+2 piki (m/z 471 : brom 81 izotopundan dolayı) izlenmektedir. M⁺ ve M+2 piklerinin bağıl bolluklarının birbirine oranı 1 dir. Bu nedenle brom içeren parçalanma ürünlerine ait piklerin yanında kütlesi iki fazla ve eşit intansitede olan pikler saptanmaktadır.

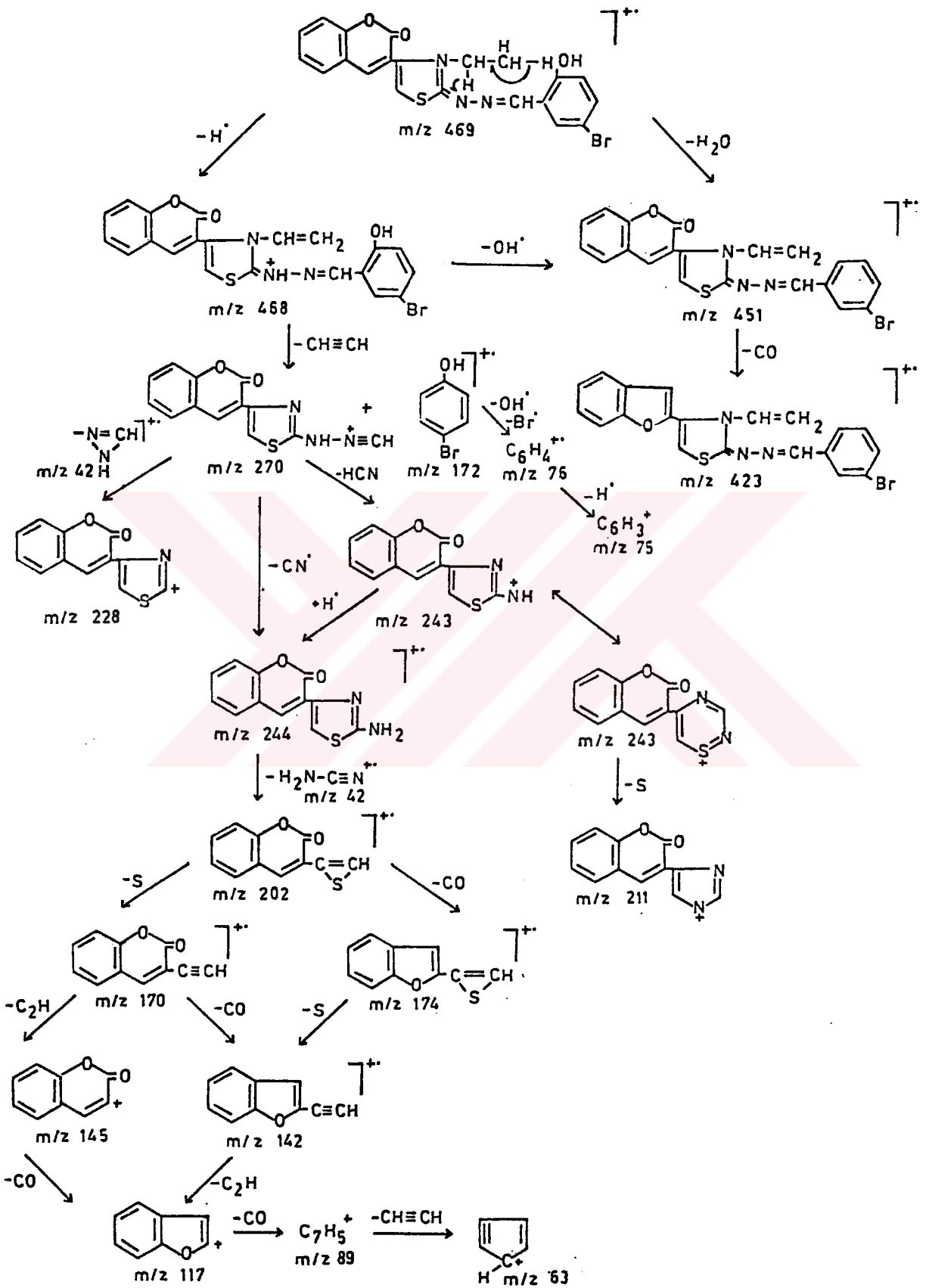
Bir parçalanma yolunda molekül, önce H^{\cdot} atarak m/z 468 ($M+2 : m/z$ 470), sonra asetilen ayrılarak m/z 270 ve brom taşıyan m/z 172 ($M+2 : m/z$ 174) parçalarına dönüşmektedir. Bu m/z 270 parçasından CN^{\cdot} ayrılarak m/z 244 parçası oluşmakta, bundan sonraki parçalanmalar kumarin ve tiyazol yapılarına uygun şekilde yürümektedir: kumarin halkası arka arkaya CO kaybederek, tiyazol kısmı $H_2N-C\equiv N^{\cdot+}$ atarak parçalanmaya uğramaktadır (Bkz. Şema 10).

Diğer parçalanma yolunda molekülden etilen ayrılıp, molekülün kopmasıyla kumariniltiyazolilhidrazin katyonu, m/z 258 ve m/z 171 oluşmaktadır (m/z 171 parçası diğer parçalanma yolundan da meydana geldiği için bağıl bolluğu m/z 173 den fazladır). m/z 258 parçasından önce N_2 , sonra H^{\cdot} ve CO atılarak sırasıyla m/z 230, 229 ve 201 parçaları; m/z 230 dan ayrıca $HNCS^{\cdot+}$ kopmasıyla m/z 171 parçası oluşmaktadır (Bkz. Şema 11).

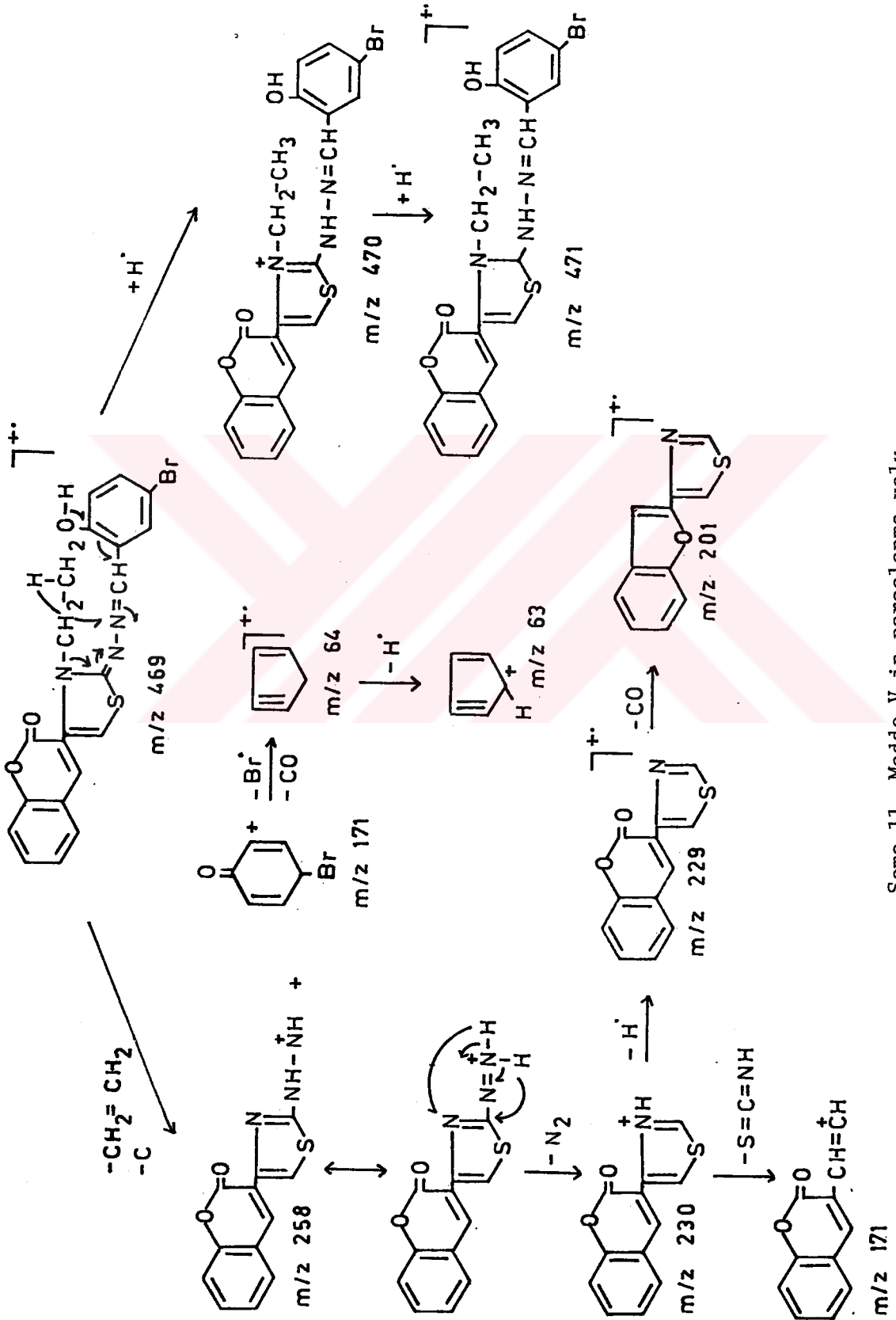
Nitro ve sikloheksil grubu içeren madde VI ve VII nin kütle spektrumlarının değerlendirilmesi ile ortak pikler saptanmıştır.

Maddelerde birkaç parçalanma yolu görülmektedir. Bu yolların birinde, molekülden ya C_6H_{11} ya da $C_6H_{10}^{\cdot+}$ atılması ile m/z 391 ya da m/z 392 (madde VII de temel pik) parçası oluşmakta, m/z 392 parçasında N-N bağında kopma olurken hemen NO_2^{\cdot} ayrılmasıyla m/z 243, m/z 103 ve m/z 244, m/z 102 parçaları meydana gelmektedir (Bkz. Şema 12, 13).

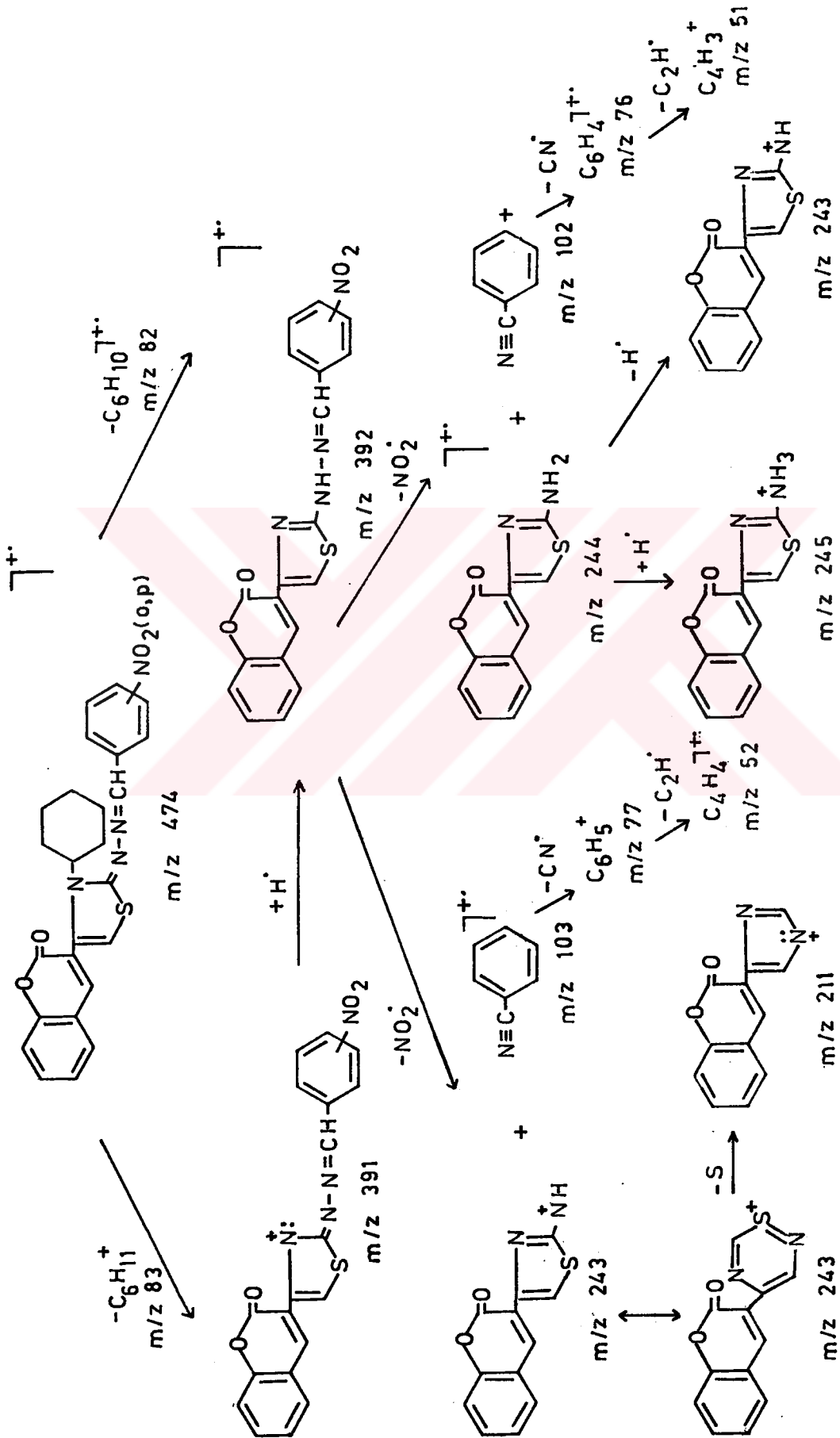
Diğer parçalanma yolunda, sikloheksil grubundaki iki hidrojen azot üzerine kayarken, siklohekzenil artığının nitril grubuna bağlanması ile m/z 244 ve m/z 230 parçaları oluşmaktadır (Bkz. Şema 14). m/z 230 parçası da ariliden artığındaki $-NO_2$ nun 2 veya 4 konumunda olmasına bağlı olarak benzer şekilde parçalanmaktadır (Bkz. Şema 15).



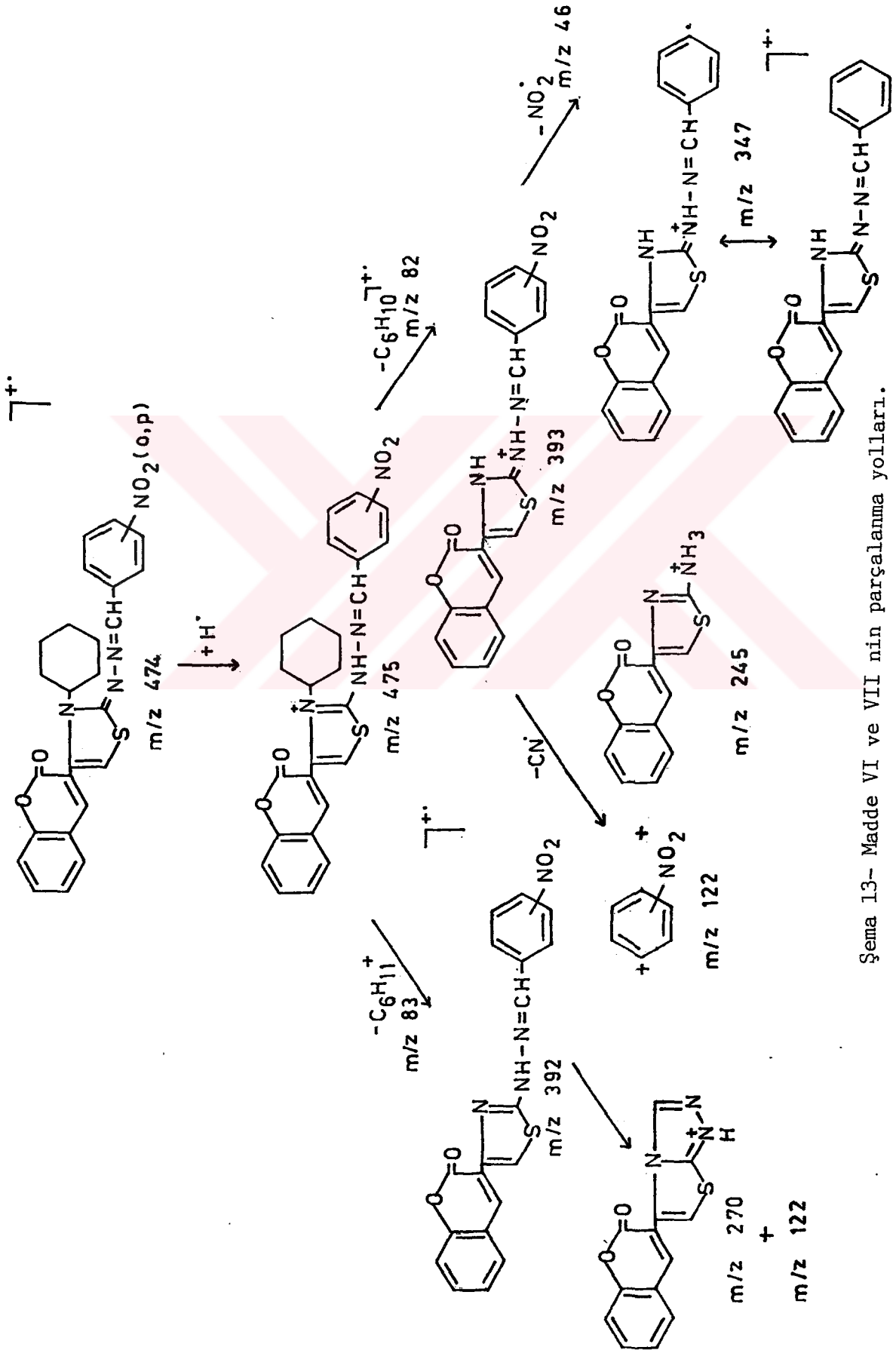
Şema 10- Madde V in parçalanma yolu.



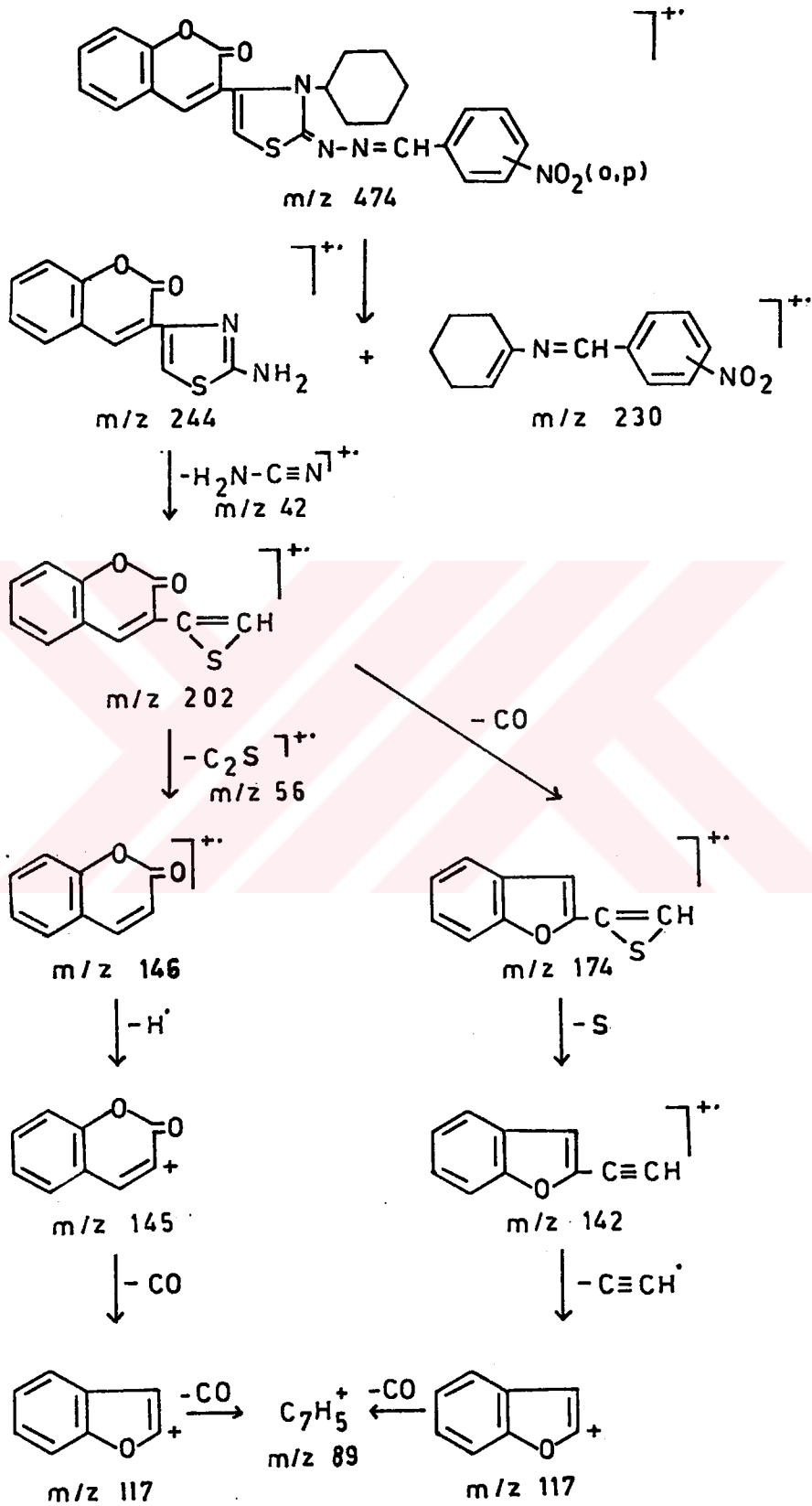
Şema 11- Madde V in parçalanma yolu.



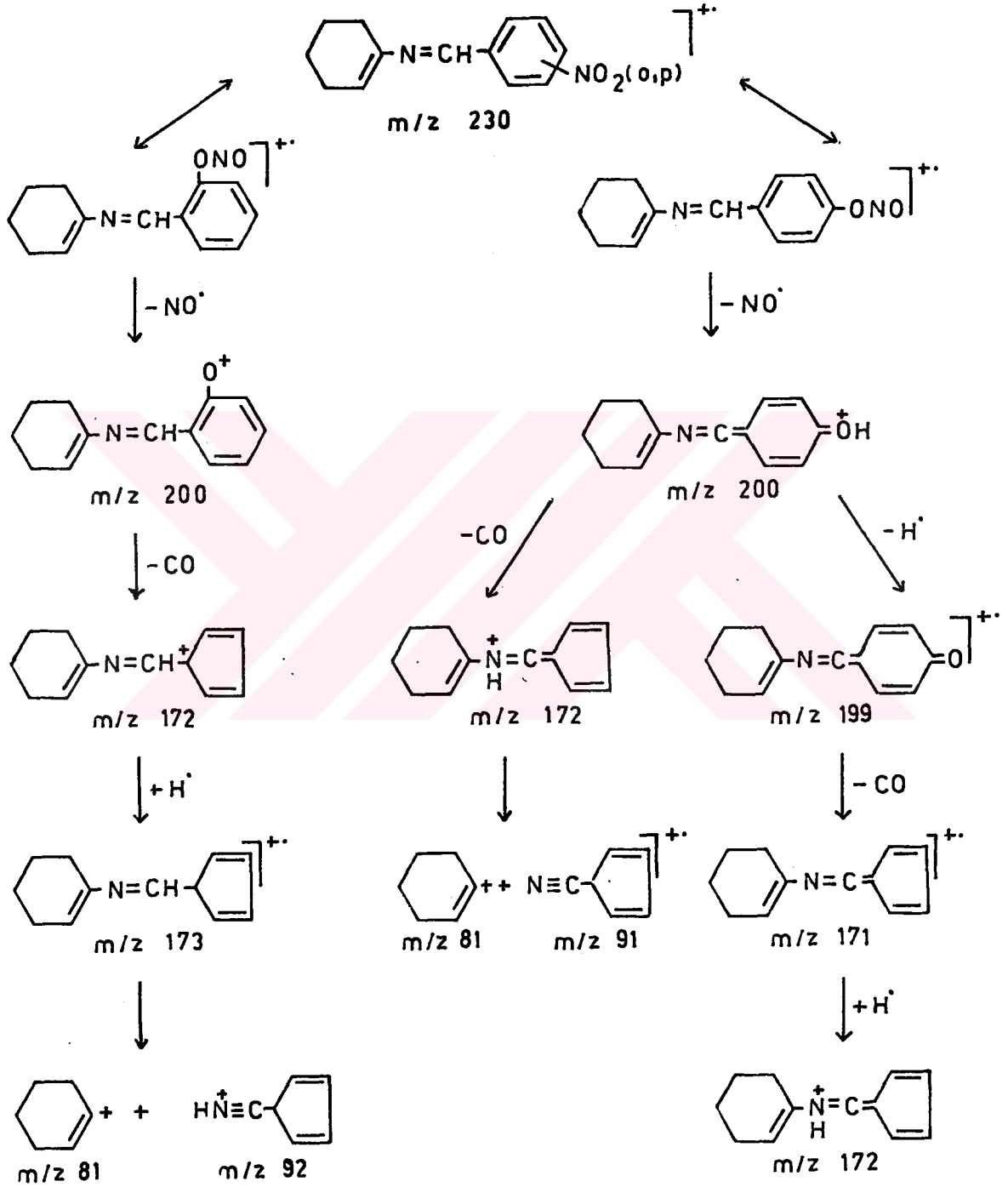
Şema 12- Madde VI ve VII nin parçalanma yolları.



Şema 13- Madde VI ve VII nin parçalanma yolları.



Şema 14- Madde VI ve VII nin parçalanma yolları.



Şema 15- Madde VI ve VII nin parçalanma yolları.

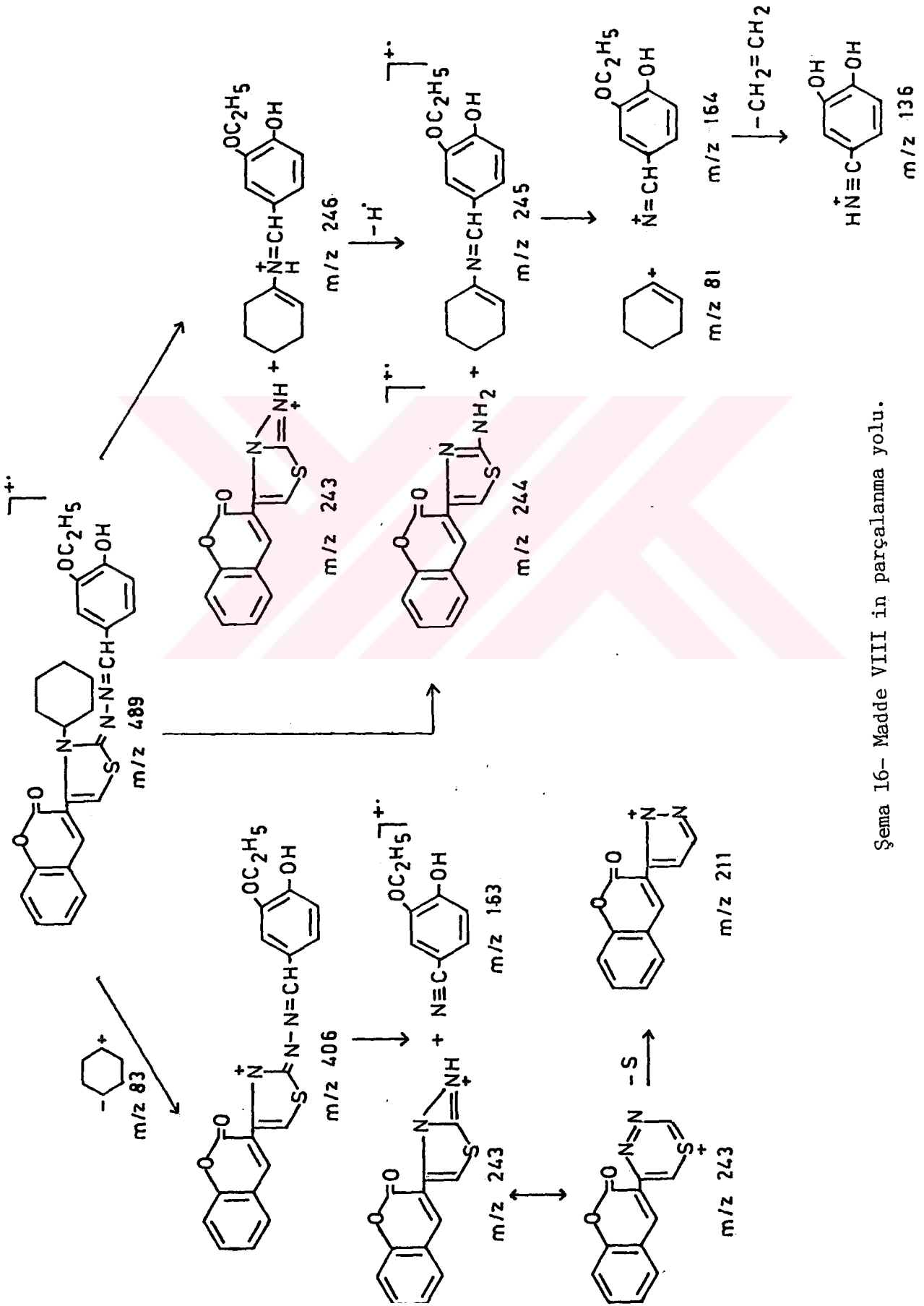
Madde VIII in kütle spektrumu değerlendirildiğinde, madde VI ve VII de görüldüğü gibi, N-N bağının kopması ve sikloheksil artığındaki hidrojenlerin azot üzerine, siklohekzenil artığının da nitril grubu üzerine göçü ile oluşan m/z 244 ve m/z 245 saptanmıştır. m/z 244 parçasına bu yolla gidilebildiği gibi, molekülden $C_6H_9^+$ atılması ile meydana gelen m/z 408 in N-N bağından kopması ile de ulaşılmaktadır (Bkz. Şema 16, 17).

Diğer bir parçalanma yolunda molekülden H^+ atılması ile oluşan m/z 488 katyonundan N_2 ve C_6H_8 ayrılması ile m/z 230 ve m/z 150 parçaları ya da arilidenazo grubu koparken bu parçadan azotun ayrılıp, siklohekzenil artığının ariliden grubuna bağlanmasıyla m/z 230 parçası oluşmaktadır. m/z 230 ve m/z 150 nin parçalanma yolu Şema 18 de verilmiştir.

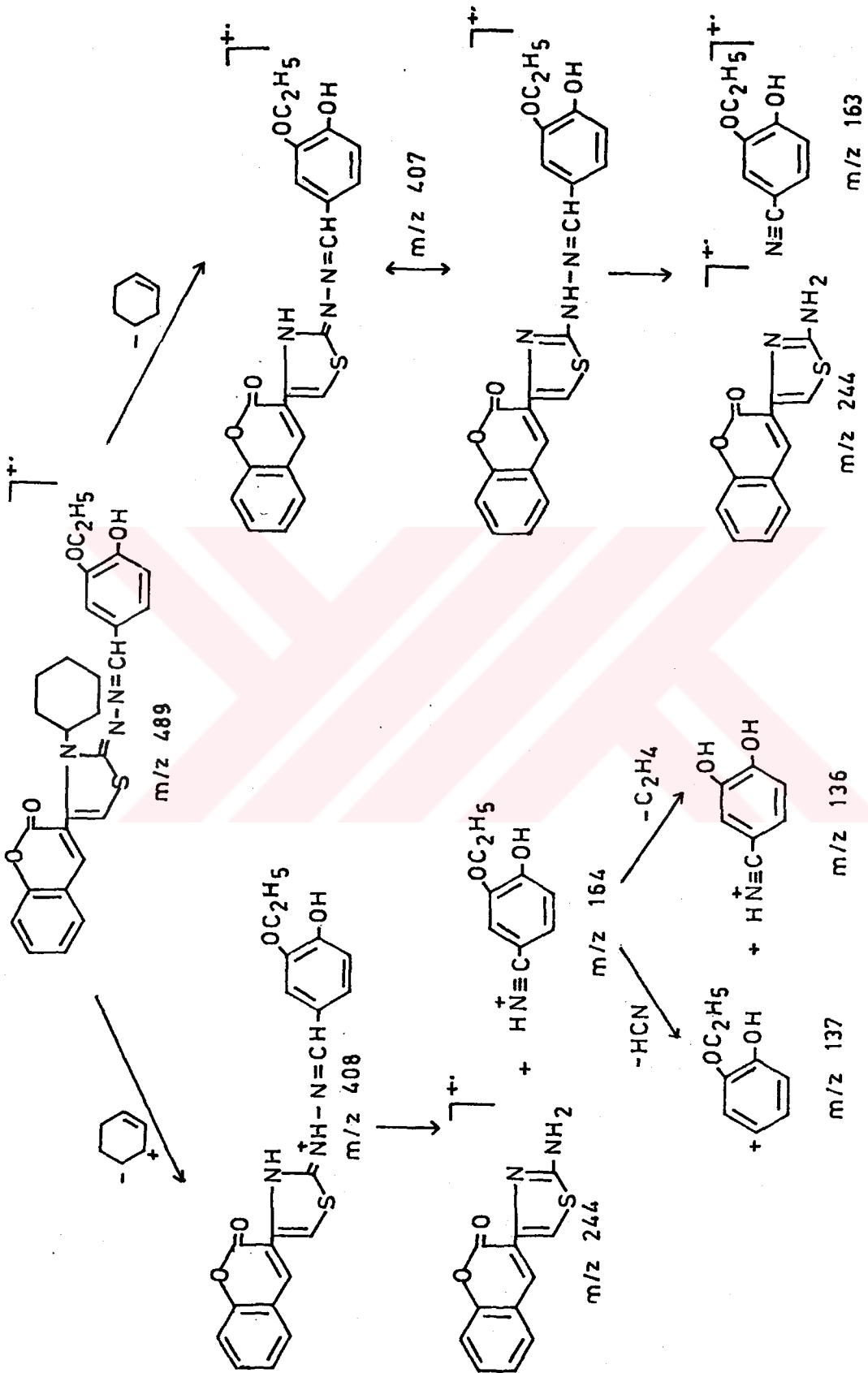
Klor içeren madde IX un kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon piki m/z 457, M+2 piki m/z 459 da izlenmiş ve klor içeren parçalanma ürünlerine ait piklerin yanı sıra, Cl^{37} izotopu nedeniyle, kütlesi iki fazla ve bağıl bollukları oranı 3 olan pikler saptanmıştır.

Maddede diğer türevlerden farklı olarak, değişik bir parçalanma yolu izlenmekte ve ariliden artığındaki azometin grubuna komşu bağ koparak m/z 346 ve m/z 111 (M+2: m/z 113) parçaları oluşmaktadır. m/z 346, önce CN_2^+ , sonra HCN ve CO atarak sırasıyla m/z 229; m/z 202 ve m/z 174 parçaları; m/z 202 den m/z 145, m/z 174 den m/z 142 parçaları meydana gelmektedir (Bkz. Şema 19).

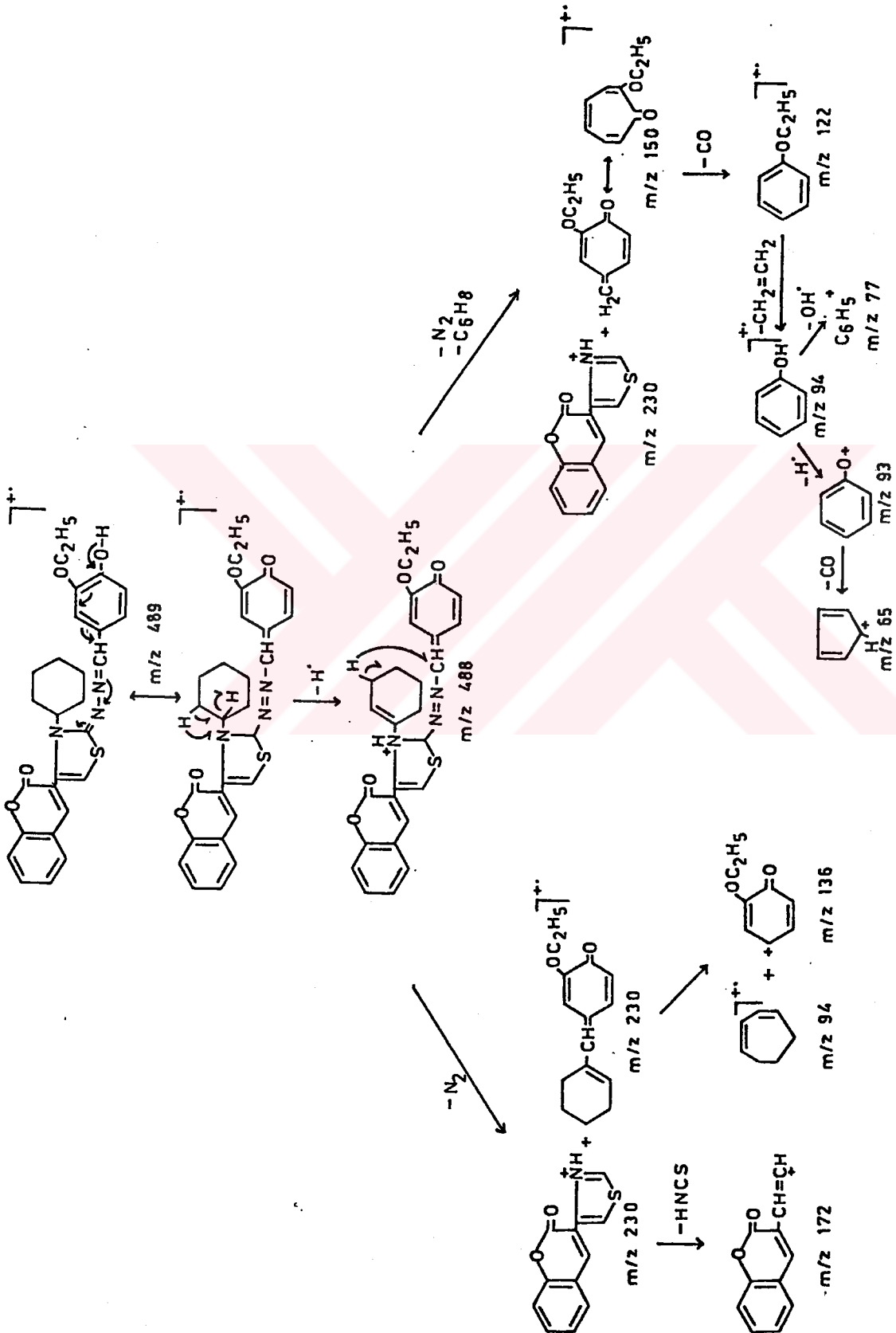
Diğer bir parçalanma yolunda arilidenhidrazin kısmına komşu bağ koparken fenil grubu tiyazol halkasına bağlanmakta, m/z 305 ile m/z 152 (M+2: m/z 154) parçaları meydana gelmektedir, m/z 305 den arka arkaya CO atılması ile m/z 249 ve bundan da fenil kopması ile m/z 172 parçaları oluşmaktadır. Klor içeren m/z 152 parçası önce N_2 sonra Cl^+ atarak sırasıyla m/z 124 (m/z 126) ve m/z 89 parçalarını vermektedir (Bkz. Şema 20).



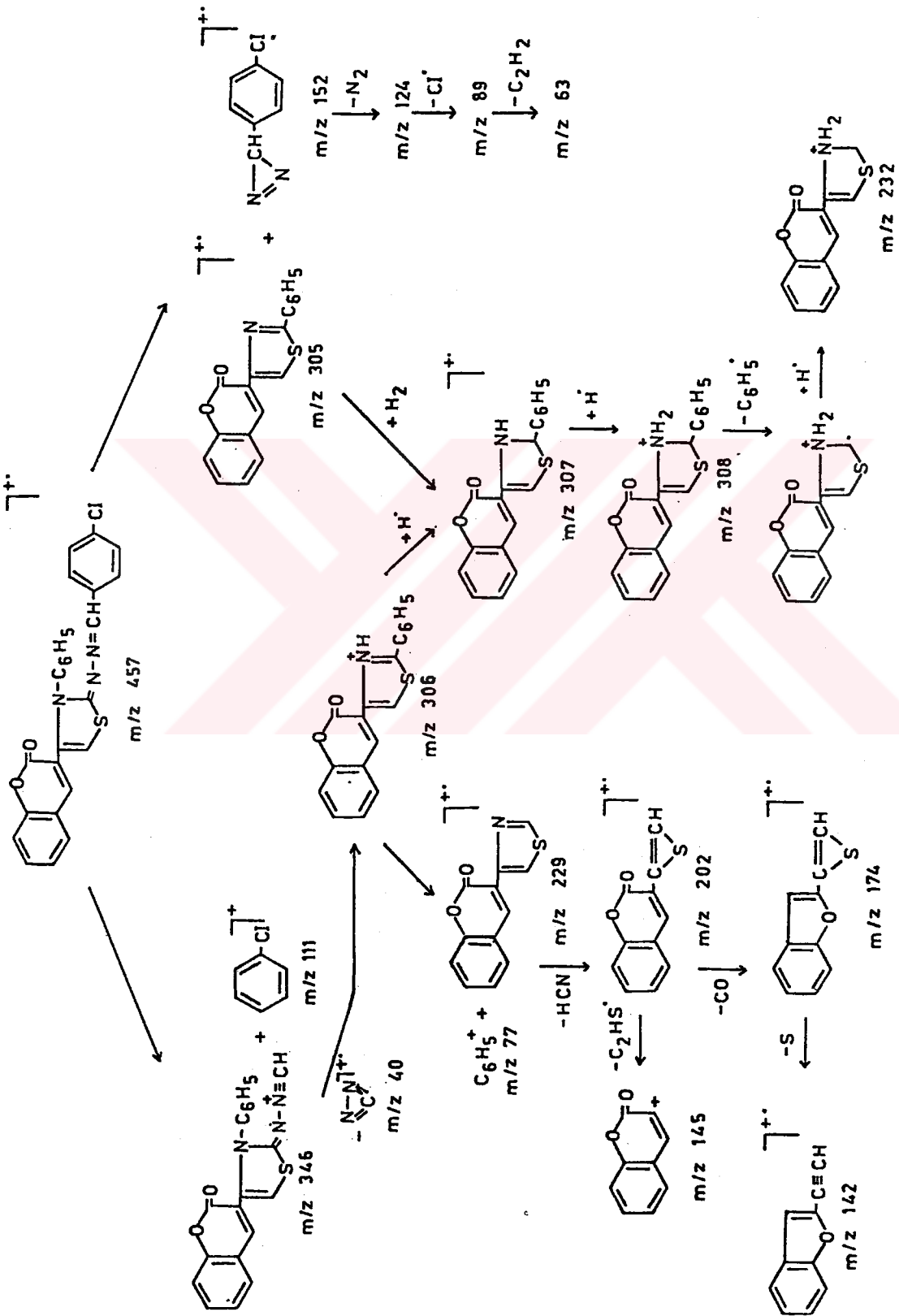
Şema 16- Madde VIII in parçalanma yolu.



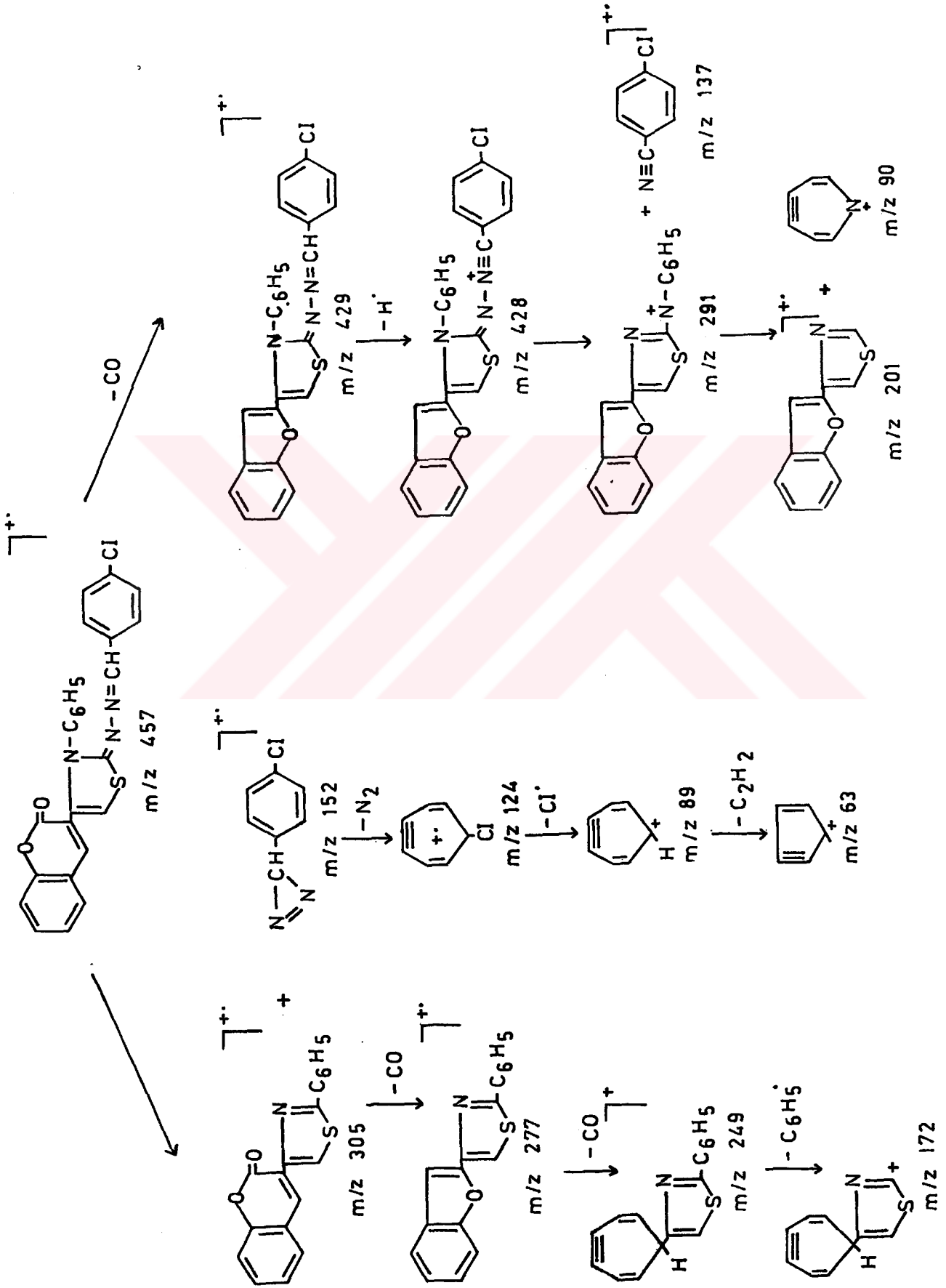
Şema 17- Madde VIII in parçalanma yolu.



Şema 18- Madde VIII in parçalanma yolu.



Şema 19- Madde IX un parçalanma yolu.



Şekil 20- Madde IX un parçalanma yolu.

Brom taşıyan madde X un kütle spektrumu incelendiğinde, moleküler iyon pikinin 517, M+2 pikinin 519 da olduğu ve parçalanma şeklinin, fenil içeren madde IX a benzer yol izlediği görülmektedir. Brom içeren parçalanma ürünlerine ait piklerin yanı sıra, Br⁸¹ izotopu nedeniyle, kütlesi 2 fazla ve eşit intansitede pikler saptanmaktadır.

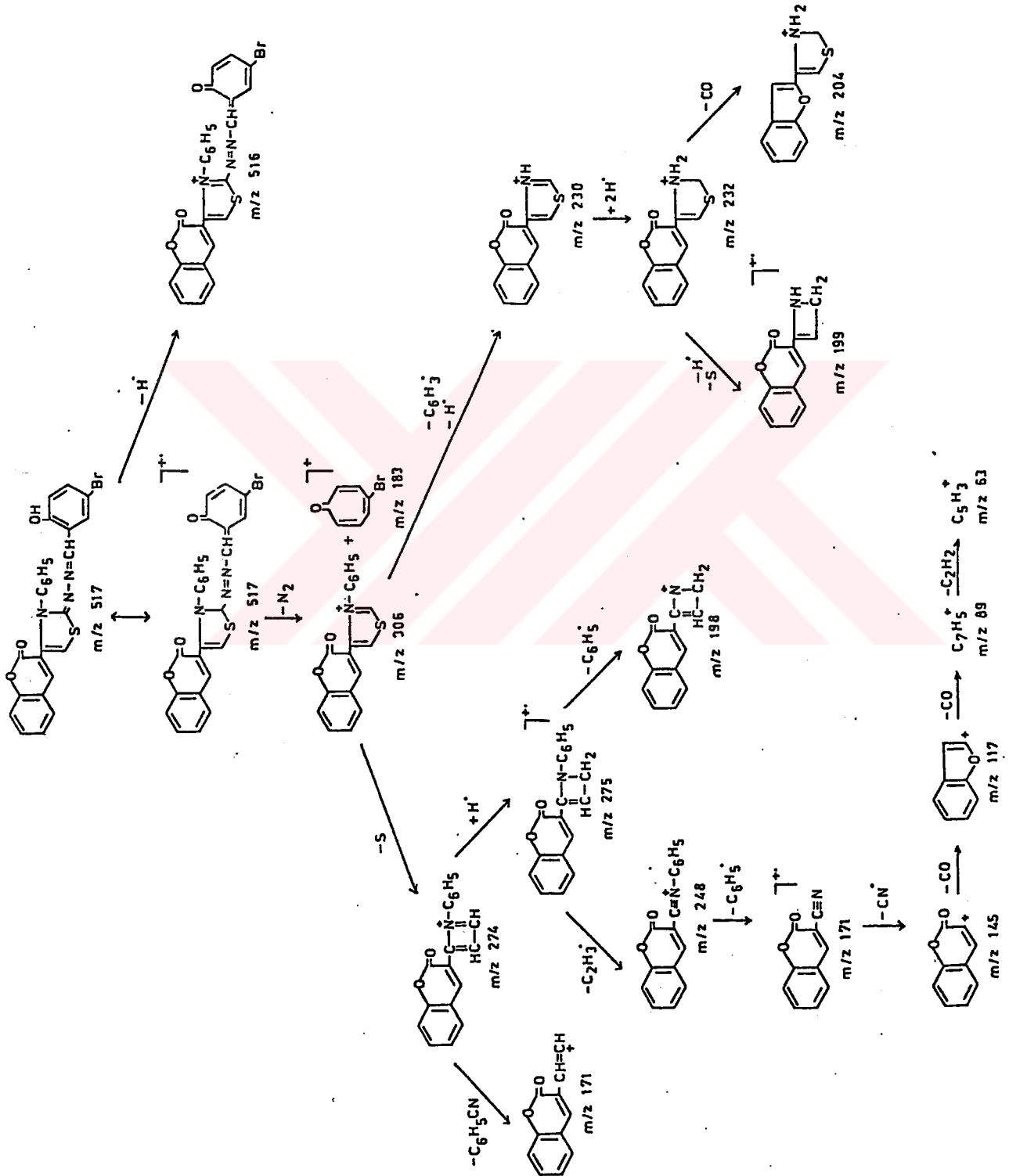
Maddenin bir parçalanma şeklinde, molekülden N₂ ayrılırken kopma ile m/z 306 parçası oluşmakta ve bundan iki ayrı yolla değişik parçalar meydana gelmektedir: m/z 306, önce S atıp sonra H⁺ alarak m/z 275 parçasını vermekte ve bundan önce C₂H₃ sonra C₆H₅ ayrılarak sırasıyla m/z 248 ve 171 parçaları oluşmaktadır. Diğer şekilde m/z 306 dan C₆H₃ ve H⁺ atılıp, sonra meydana gelen parçanın (m/z 230) hidrojenlenmesi ile m/z 232, bundan da S ve H⁺ ayrılmasıyla m/z 199, CO atılması ile m/z 204 parçaları meydana gelmektedir (Bkz. Şema 21).

Maddenin bir diğer parçalanma şeklinde arilidenhidrazon artığındaki N-N bağı koparken fenil grubu azometin üzerine göç ederek m/z 319 parçası ile m/z 198 parçası oluşmaktadır (Bkz. Şema 22).

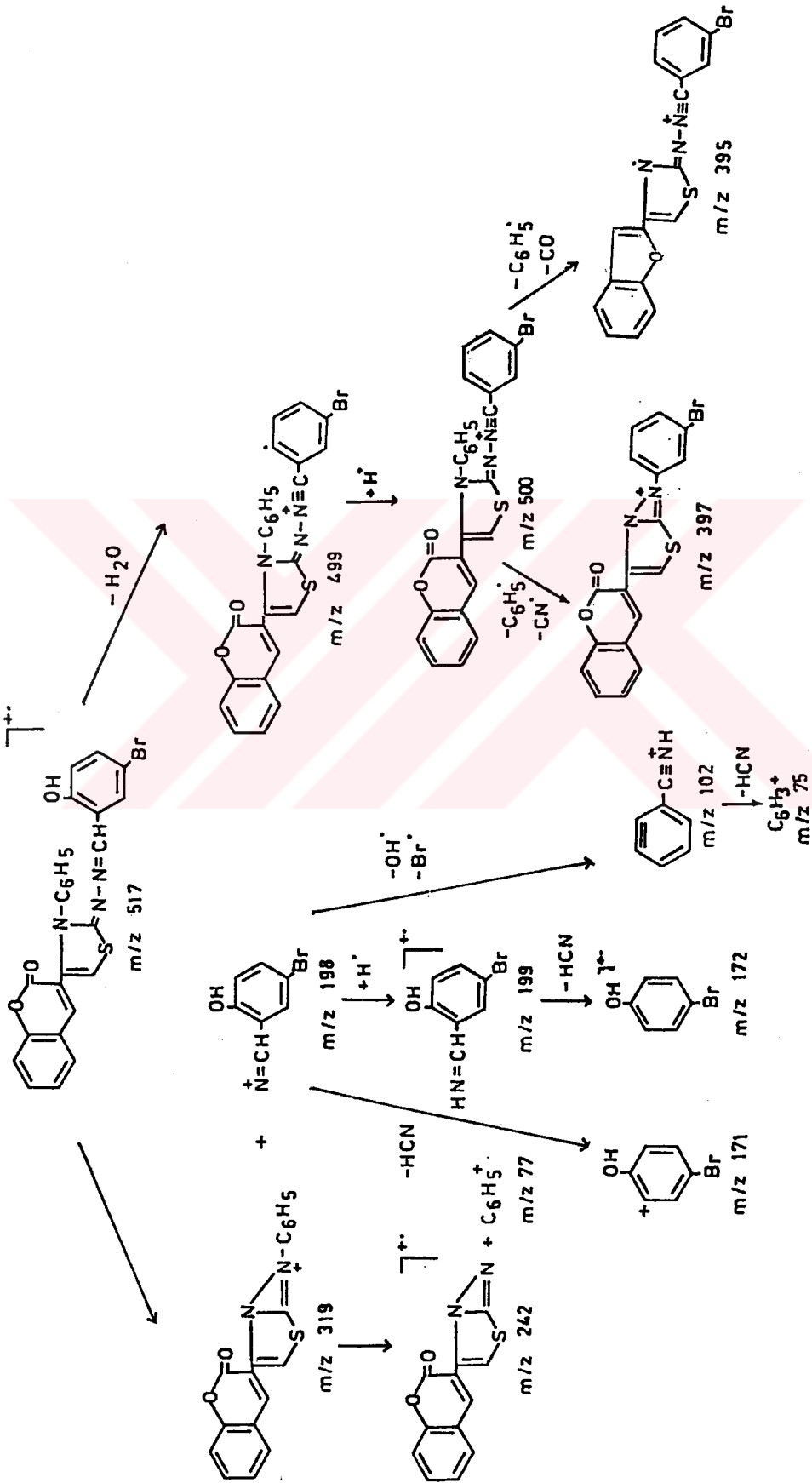
Brom içeren m/z 199, 198, 173 ve 172 parçalarına ait M+2 piklerinin intansitelerinin farklı olması, bir diğer parçalanma şekli ile aynı kütlede değişik parçaların oluşmasından ileri gelmektedir (Bkz. Şema 21 ve 22).

Molekülden su ayrılması ile oluşan m/z 499 (M+2 : m/z 501), bunun H⁺ alması ile meydana gelen m/z 500; m/z 500 den (M+2 : m/z 502) hem C₆H₅ ve CO ayrılması ile m/z 395 (M+2 : m/z 397), hem de C₆H₅ ve CN⁺ atılması ile m/z 397 (M+2 : m/z 399) parçaları oluşmaktadır.

m/z 395 in M+2 piki olan 397, aynı zamanda m/z 500 den C₆H₅ ve CN⁺ atılmasıyla da meydana geldiği için, bu pikin intansitesi 395 pikinin 2 katıdır. Bu bulgular da parçalanmanın bu şekilde olduğunu doğrulamaktadır.



Şema 21- Madde X un parçalanma yolu.



Şema 22- Madde X un parçalanma yolu.

SONUÇ

Tiyosemikarbazonların tüberkülostatik etkileri olduğu gözönüne alınarak 3-asetilkumarin ve 4-süstitüe tiyosemikarbazidlerin reaksiyonu ile 3-asetilkumarin 4-süstitüe tiyosemikarbazon yapısında ve aynı etkiye sahip bulunması muhtemel 4 yeni madde elde edilmiştir.

Ayrıca yine tüberkülostatik etki olasılığı düşünülerek 3-(ω -bromoasetil)kumarin ve aromatik aldehid 4-süstitüe tiyosemikarbazonun reaksiyonuyla oluşan ve 4-(3-kumarinil)-3-süstitüe tiyazol-2-on arilidenhidrazon yapısında 6 yeni bileşik sentezlenmiştir.

ITK ile saflık kontrolleri yapılan tüm maddelerin yapıları, spektral bulgular (UV, IR, NMR ve kütle) ve elementel analizler ile aydınlatılmıştır.

Ö Z E T

Bu çalışmanın birinci kısmında 3-asetilkumarin, 4-süstitüe tiyosemikarbazidler ile reaksiyona sokularak aşağıdaki 3-asetilkumarin 4-süstitüe tiyosemikarbazonlar elde edilmiştir:

- | | |
|---|-------|
| 3-Asetilkumarin 4-etiltiyosemikarbazon | (I) |
| 3-Asetilkumarin 4-butiltiyosemikarbazon | (II) |
| 3-Asetilkumarin 4-siklohekziltiyosemikarbazon | (III) |
| 3-Asetilkumarin 4-feniltiyosemikarbazon | (IV) |

Çalışmanın ikinci kısmında 3-(ω -bromoasetil)kumarin, aromatik aldehid 4-süstitüe tiyosemikarbazon ile etanollü ortamda reaksiyona sokulmuş ve 4-(3-kumarinil)-3-süstitüe tiyazol-2-on arilidenhidrazon yapısında maddeler elde edilmiştir:

- | | |
|---|-------|
| 4-(3-Kumarinil)-3-etiltiyazol-2-on 2-hidroksi-5-bromobenzilidenhidrazon | (V) |
| 4-(3-Kumarinil)-3-siklohekziltiyazol-2-on 2-nitrobenzilidenhidrazon | (VI) |
| 4-(3-Kumarinil)-3-siklohekziltiyazol-2-on 4-nitrobenzilidenhidrazon | (VII) |

4-(3-Kumarinil)-3-sikloheksiltiyazol-2-on 4-hidroksi-
3-etoksibenzilidenhidrazon (VIII)

4-(3-Kumarinil)-3-feniltiyazol-2-on 4-klorobenziliden-
hidrazon (IX)

4-(3-Kumarinil)-3-feniltiyazol-2-on 2-hidroksi-5-bro-
mobenzilidenhidrazon (X)

Sentezleri yapılan tüm maddelerin saflıkları İTK ile saptanmış; UV, IR, NMR ve kütle spektrumları ile yapıları aydınlatılmış, formülleri elementel analiz sonuçları ile doğrulanmıştır.

İkinci kısımda bulunan bu 6 yeni maddenin 4-(3-kumarinil)-3-sübstitüe tiyazol-2-on arilidenhidrazon yapısında olduğu, oluşma koşulları ve NMR spektrumundaki bulguların incelenmesi sonunda açıklanmıştır.

N^4 -sübstitüe tiyosemikarbazonların NMR spektrumlarında N^2 -H ve N^4 -H protonları sırası ile 7.50-8.50 ppm de ve 10.50-11.50 ppm de rezonansa girmektedir. Bu da totomerizasyonun N^2 pozisyonunda N^4 pozisyonundan daha kolay olduğu gösterdiğinden yukarıdaki yapı R-NH-CS-NH-N=CH-Ar şeklinde reaksiyona girmiş ve 4-(3-kumarinil)-3-alkil/ariltiyazol-2-on arilidenhidrazon yapısında bileşikler elde edilmiştir.

Bu reaksiyonların nötr ortamda yürütülmüş olması da oluşan yapının yukarıdaki olduğunu kanıtlamaktadır.

S U M M A R Y

In the first part of this study, 3-acetylcoumarin was reacted with 4-substituted thiosemicarbazides and the following 3-acetylcoumarin 4-substituted thiosemicarbazones were obtained:

- | | |
|--|-------|
| 3-Acetylcoumarin 4-ethylthiosemicarbazone | (I) |
| 3-Acetylcoumarin 4-butylthiosemicarbazone | (II) |
| 3-Acetylcoumarin 4-cyclohexylthiosemicarbazone | (III) |
| 3-Acetylcoumarin 4-phenylthiosemicarbazone | (IV) |

In the second part of the study 3-(ω -bromoacetyl)coumarin was reacted with 4-substituted thiosemicarbazones of aromatic aldehydes in ethanolic medium and compounds with 4-(3-coumarinyl)-3-substituted thiazole-2-one arylidenehydrazones structures were obtained:

4-(3-coumarinyl)-3-ethylthiazole-2-one	2-hydroxy-5-bromobenzylidenehydrazone	(V)
--	---------------------------------------	-----

4-(3-coumarinyl)-3-cyclohexylthiazole-2-one	2-nitrobenzylidenehydrazone	(VI)
---	-----------------------------	------

4-(3-coumarinyl)-3-cyclohexylthiazole-2-one	4-nitrobenzylidenehydrazone	(VII)
---	-----------------------------	-------

4-(3-coumarinyl)-3-cyclohexylthiazole-2-one	4-hydroxy-3-ethoxybenzylidenehydrazone	(VIII)
---	--	--------

4-(3-coumarinyl)-3-phenylthiazole-2-one 4-chlorobenzylidenehydrazone (IX)

4-(3-coumarinyl)-3-phenylthiazole-2-one 2-hydroxy-5-bromobenzylidenehydrazone (X)

The purity test of all the synthesized compounds were carried out on TLC; structural elucidations were made utilizing IR, NMR, and mass spectra and their molecular formulae were confirmed by the results of elemental analyses.

As a result of the examination of the reaction conditions and the findings provided by NMR spectra the structure of the six new compounds obtained in the second part of this study was determined to be 4-(3-coumarinyl)-3-substituted thiazole-2-one arylidenehydrazone.

In the NMR spectra of N^4 -substituted thiosemicarbazones N^2 -H and N^4 -H protons resonate at 7.50-8.50 ppm and 10.50-11.50 ppm respectively. This shows that tautomerization is easier at N^2 -position than it is at N^4 -position so the above mentioned compounds participated in the reaction as R-NH-CS-NH-N=CH-Ar and compounds carrying 4-(3-coumarinyl)-3-alkyl/arylthiazole-2-one arylidenehydrazone structure were obtained. The fact that these reactions were carried out in neutral medium also confirms the formation of the above structure.

K A Y N A K L A R

- 1- Adams,R., Brown,B.K., "Hydrazine Sulfate", Org. Syn., 2, 37 (1922). -Ref. C.A., 20, 44 (1926).
- 2- Kirk,R.E., Othmer,D.F., "Hydrazine and its derivatives", Encyclopedia of Chemical Technology, 7, 572 (1951).
- 3- Hofmann,A.W., "Ueber die dem Senföl entsprechenden Isomeren der Schwefelcyanwasserstoffsäureäther", Ber., 2, 452 (1869).
- 4- idem., "Synthese des ätherischen Oels der Cochlearia officinalis", ibid. 7, 508 (1874).
- 5- Skita,A., Rolfes,H., "Über Cyclohexylamine. (II)" ibid., 53, 1247 (1920).
- 6- Dains,F.B., Brewster,R.Q., Olander,C.P., "Phenyl Isothiocyanate", Org. Synt. Col. Vol. 1. 2 nd ed, 447 (1948).
- 7- "4-Chlor-benzaldehyd, p-Chlor-benzaldehyd", Boehringer + Söhne, D.R.P. 281212. -Ref. Bl., 7., 133.
- 8- Reimer,K., Tiemann,F., "Ueber die Einwirkung von Chloroform auf alkalische Phenolate", Ber., 9, 824 (1876).

- 9- Piria,R., "Untersuchunge Über das Salicin und die daraus entstehenden Producte", Annalen der Pharmacie, 30, 151 (1839).
- 10- Henry,L., "Zur Geschichte der Salicylverbindungen", Ber., 2, 274 (1869).
- 11- Auwers,K., Bürger,O., "Ueber Phenylhydrazone einiger aromatischer Oxyaldehyde. II.", ibid. 37, 3929 (1904).
- 12- Bamberger,E., Fodor,A., "Bildungsweisen des o-Nitrosobenzaldehyds", ibid., 43, 3321 (1910).
- 13- Richter,V.V., "Ueber die Einwirkung von Chromylchlorid auf Nitrotoluol Darstellung von Paranitrobenzaldehyd", ibid., 19, 1060 (1886).
- 14- Bazyrin,N.M., "Production and Purification of Vanillal", Sintezy Dushistykh Veshchestv, Zhur. 1940, No. 4, III. -Ref. C.A., 36, 3628⁷ (1942).
- 15- Inglis,J.K.H., Roberts,K.C., "Ethyl Acetoacetate", Org. Synt. Col. Vol. 1. 2nd ed., 235 (1941).
- 16- Scheibler,H., "Ueber die beiden Konkurrenzreaktionen: Acetessigester - Kondensation und Äthendioläther - Spaltung", Ann., 565, 176 (1949).
- 17- Fischer,E., Besthorn,E., "Ueber die Hydrazinverbindungen", ibid. 212, 316 (1882).
- 18- Pulvermacher,G., "Ueber einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids ", Ber., 26, 2812 (1893).
- 19- idem., "Ueber einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids und Umsetzungsproducte derselben", ibid., 27, 613 (1894).

- 20- Freund, M., "Ein Verfahren zur Darstellung des Triazols und seiner Homologen", *ibid.*, 29, 2483 (1896).
- 21- Tišler, M., "Syntheses in the 4-substituted thiosemicarbazide series", *Croat. Chem. Acta.*, 28, 147 (1956). -Ref. C.A., 51, 12016h (1957).
- 22- Jensen, K.A., Anthoni, U., Kagi, B., Larsen, C., Pedersen, C. T., "Studies of thioacids and their derivatives. IX. Thiosemicarbazides", *Acta Chem. Scand.*, 22 (1), 1 (1968) -Ref. C.A., 69, 26739 x (1968).
- 23- Oliver, J.E., Stokes, J.B., "Aminoadamantane derivatives as potential insect chemosterilants", *J. Med. Chem.*, 13 (4), 779 (1970). -Ref. C.A., 73, 44979 n (1970).
- 24- Coburn, R.A., Bhooshan, B., Glennon, R.A., "The Preparation of 2-Alkylamino-1,3,4-thiadiazoles", *J. Org. Chem.*, 38 (22), 3947 (1973).
- 25- Dimri, A.K., Parmar, S.S., "Synthesis of 3-Aryl-4-oxothiazolin-2-yl(4-ethoxy-3-methoxy)phenyl hydrazones as Possible Anticonvulsants", *J. Heterocyclic Chem.*, 15, 335 (1978).
- 26- Wahab, A., "Studies on some New Thiosemicarbazones as Potential Antitubercular Agents", *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 29 (1), 466 (1979).
- 27- Rollas, S., "Bazı Tiyosemikarbazidler, 1,2,4-Triazolin-5-tionlar, 1,3,4-Tiyadiazoller ve Hidrazid Hidrazonlar Üzerinde Çalışmalar", *Doçentlik Tezi*, İstanbul, 1979.
- 28- Toku, H., Tamio, N., Kuniomi, M., Harumi, F., Tadashi, N., Yuzo, K., Tetsuro, W., "Synthesis and antimicrobial activities of thiosemicarbazides", *Bokin Bobai*, 12 (1), 9 (1984). -Ref. C.A., 100, 191519s (1984).

- 29- Neuberger, C., Neimann, W., "Eine Methode zur Isolierung von Aldehyden und Ketonen", Ber., 35, 2049 (1902).
- 30- Freund, M., Schander, A., "Thiosemicarbazid als Reagens auf Aldehyde und Ketone", *ibid.*, 35, 2602 (1902).
- 31- Domagk, G., Behnisch, R., Mietzsch, F., Schmidt, H., "New compound active against tuberculosis bacilli in vitro", Naturwiss., 33, 315 (1946). -Ref. C.A., 43, 3523e (1949).
- 32- Behnisch, R., Mietzsch, F., Schmidt, H., Angew. Chem., 60, 113 (1948). -Ref. Bavin, E.M., Rees, J.W., Robson, J.M., Seiler, M., Seymour, D.E., Suddaby, D., "The Tuberculostatic Activity of some Thiosemicarbazones", J. Pharm. and Pharmacol., 2, 764 (1950).
- 33- Haugas, E.A., Mitchell, B.W., "Towards Silver Nitrate and a Gravimetric Estimation of 4-Acetamidobenzaldehyde Thiosemicarbazone", J. Pharm. and Pharmacol., 2, 759 (1950).
- 34- Bavin, E.M., Rees, J.W., Robson, J.M., Seiler, M., Seymour, D.E., Suddaby, D., "The Tuberculostatic Activity of some Thiosemicarbazones", *ibid.*, 2, 764 (1950).
- 35- Bhat, A.K., Bhamaria, R.P., Patel, M.R., Bellare, R.A., Deliwala, C.V., "Chemotherapy of Fungus Infections: Part III- Alkyl or Aryl Thiosemicarbazones, Acid Hydrazones, Styryl Aryl Ketones of 5-Bromo-, 5-Nitro-salicylaldehydes", Indian J. Chem., 10, 694 (1972).
- 36- Wiles, D.M., Suprunchuk, T., "Antifungal Activity of the Thiosemicarbazones of some Heterocyclic Aldehydes", J. Med. Chem., 14 (3), 252 (1971).

- 37- Nishimura, T., Toku, H., Matsumoto, K., Iwata, M., Watanabe, T., "Fungicidal composition", Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79, 119, 029 (Cl. A01N9/12), 14 Sep. 1979, Appl. 78/25, 450, 08 Mar. 1978; 6 pp. -Ref. C.A., 92, 53376h (1980).
- 38- Baklien, A., Serban, A., Warner, R.B., Alcock, K.T., "Treating seeds against fungi", Can 1, 064, 823 (Cl. A01N9/30), 23 Oct. 1979, Australian Appl. 75/1,908, 06 Jun. 1975; 20 pp. -Ref. C.A., 92, 71048g (1980).
- 39- Wahab, A., "Possible antituberculous compounds. Synthesis of some new salicylaldehyde-4-aryl-3-thiosemicarbazones", Egypt. J. Chem., 21 (5), 403 (1978). -Ref. C.A., 94, 102963z (1981).
- 40- Klayman, D.L., Bartosevich, J.F., Griffin, T.S., Mason, C. J., Scovill, J.P., "2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones. 1. A New Class of Potential Antimalarial Agents", J. Med. Chem., 22 (7), 855 (1979).
- 41- Mignot, A., Miocque, M., Binet, P., Rapin, J.R., Rinjard, P., Roux, M., Cals, M.J., Ekindjian, J.C., "Thiosemicarbazones d'aldehydes aromatiques antiinflammatoires; pharmacologie, étude pharmacocinétique préliminaire, action sur le fibroblaste en culture", Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica, 15 (1), 33 (1980).
- 42- Foye, W.O., Banijamali, A.R., Patarapanich, C., "Synthesis and Antimicrobial Activities of N⁴-(2-Acetoxyethoxymethyl)thiosemicarbazones and N³-(2-Acetoxyethoxymethyl)thioureas", J. Pharm. Sci., 75 (12), 1180 (1986).
- 43- Knoevenagel, E., "Ueber eine Darstellungsweise der Alkyliden-Acetessigester", Ber., 31, 730 (1898).

- 44- Lacey, R.N., "Derivatives of Acetoacetic Acid. Part I. The Reaction of Diketene with 1:2- and 1:3- Ketols to give γ - and δ - Lactones", J. Chem. Soc., 816 (1954).
- 45- Rall, K.B., Perekalin, V.V., "New method of preparation of coumarin derivatives", Doklady Akad. Nauk. USSR, 100, 715 (1955). -Ref. C.A., 50, 1787b (1956).
- 46- idem., "Reaction of diketene III. Reaction of diketene with some aromatic hydroxy compounds. Synthesis of phenyl acetoacetates", J. Gen. Chem. (USSR), 25, 259 (1955). -Ref. C.A., 50, 1794g (1956).
- 47- Mastagli, P., Andric, N., "Catalytic action of ion exchange resins in the Pechmann and Knoevenagel reactions", Compt. rend., 246, 3079 (1958). -Ref. C.A., 53, 1318b (1959).
- 48- Trivedi, K.N., "Anion-exchange resins as catalysts in Knoevenagel condensations. Synthesis of 3-substituted coumarins", J. Sci. and Ind. Research (India), 18 B, 308 (1959). -Ref. C.A., 54, 6708c (1960).
- 49- Marrian, D.H., Russell, P.B., "The Production of Coumarin Derivatives by Condensation of o-Hydroxy-aldehydes with $\Delta^{\beta\gamma}$ -Angelicalactone", J. Chem. Soc., 753 (1946).
- 50- Oskar, W., "Über eine neue Gruppe von Cyclopropan-Derivaten. I: Die Einwirkung von Phenyl-acylhalogeniden auf 3-Acidyl-cumarine bei Gegenwart von Natriumalkoholat", Ber., 51, 533 (1918).
- 51- Buu-Hoi, Ng. Ph., Saint-Ruf, G., Loc, T.B., Xuong, Ng. D., "Oxygen Heterocycles. Part VIII. Aroylbenzofurans, Aroyldibenzofurans, and Aroylcoumarins of Potential Biological Interest", J. Chem. Soc., 2593 (1957).

- 52- Falsone, G., Spur, B., Hundt, B., "Synthese substituierter 3-Adamantylloxocumarine unter Piperidinacetat/ β -Alanin-Katalyse", Arch. Pharm. (Weinheim), 316, 960 (1983).
- 53- Kozlov, N.S., Zueva, N.D., "Catalytic condensation of aromatic Schiff bases with 3-acetylcoumarin", Izv. Vyssh. Ucheb. Zaved., Khim. Khim. Technol., 13 (4), 544 (1970). -Ref. C.A., 73, 76987e (1970).
- 54- Essawy, A.I., Elkady, M., Mohamed, A.Y., "Some reactions of 3-cinnamoylcoumarins", Indian J. Chem., Sect. B., 19B (7), 567 (1980). -Ref. C.A., 94, 15495e (1981).
- 55- Mogilalaiah, K., Sreenivasulu, B., "Synthesis of 3-(1,8-naphthyridin-2-yl)-2H-1-benzopyran-2-ones", Indian J. Chem., Sect. B., 21B (5), 479 (1982). -Ref. C.A., 98, 53726w (1983).
- 56- Kubota, T., "Benzopyronylbenzopyrylium salts", Japan Kokai 74 125, 430 (Cl, 23 A0, 103 K 111), 30 Nov. 1974, Appl. 73 38, 046, 02 Apr. 1973; 6 pp. -Ref. C.A., 83, 61750e (1975).
- 57- Czerney, P., Hartmann, H., "Benzopyrylium Salts. IV. Synthesis and Spectral Properties of 2-Coumar-3'-yl-benzopyrylium Salts", J. Prakt. Chem., 325 (3), 505 (1983).
- 58- Raju, K.M., Raju, M.S., Rao, A.K., "Synthesis and antimicrobial activity of 3-(3'-coumaryl) 5-substituted phenyl-2-pyrazolines, 1-phenyl-3-(3'-coumaryl)-5-substituted phenyl-2-pyrazolines and 3-(3'-coumaryl)-5-substituted phenyl 2-isoxazolines", Acta Cienc. Indica, [Ser.]. Chem., 9 (1-4), 168 (1983). -Ref. C.A., 101, 90817c (1984).

- 59- Gürsoy,A., "Asetilkumarinlerin Bazı Hidrazon ve Tiyosemikarbazonları", İstanbul Ecz. Fak. Mec., 14, 111 (1978).
- 60- Koelsch,C.F., "Bromination of 3-Acetocoumarin", J. Am. Chem. Soc., 72, 2993 (1950).
- 61- Panigrohi,A.K., Rout,M.K., "4-(3-coumarinyl)-2-arylaminothiazoles and some of their derivatives", J. Indian Chem. Soc., 48 (7), 665 (1971). -Ref. C.A., 75, 129705m (1971).
- 62- Czerney,P., Hartmann,H., "3- α -Bromoacetyl-cumarine als Synthesebausteine für heterocyclisch substituierte Cumarine", J. Prakt. Chem., 325 (4), 551 (1983).
- 63- Hanmantgad,S.S., Kulkarni,M.V., Patil,V.D., "Biomimetic thiazolyl coumarins", Natl. Acad. Sci. Lett. (India), 7 (3), 77 (1984). -Ref. C.A., 103, 53986c (1985).
- 64- Kulkarni,M.V., Patil,V.D., "Synthesis and Biological Properties of Some 3-Heterocyclic Substituted Coumarins", Arch. Pharm. (Weinheim), 314, 435 (1981).
- 65- Stephen,H.Wm., Wilson,F.J., "Some Thiazole derivatives I", J. Chem. Soc., 2531 (1926). -Ref. C.A., 21, 245 (1927).
- 66- McLean,J., Wilson,F.J., "Thiazole and Thiadiazine Formation from Thiosemicarbazones", J. Chem. Soc., 556 (1937).
- 67- Beyer,H., Lässig,W., Buluka,E., "Über Thiazole, XX. Mitteil.: Die wahre Konstitution des in der Literatur beschriebenen 2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiodiazins", Ber., 87, 1385 (1954).

- 68- Beyer,H., Lässig,W., Bulka,E., Behrens,D., "Über Thiazole, XXI. Mitteil. : Die Synthese von alkylsubstituierten 2-Amino-1,3,4-thiodiazinen und deren Umlagerung in 3-Aminothiazolon-(2)-imide", *ibid.*, 87, 1392 (1954).
- 69- Fodor,G., "Synthesis of some new hydrazine derivatives of thiazole", *Acta Univ. Szeged, Chem. et Phys.*, 2, 167 (1949). -Ref. C.A., 44, 6414a (1950).
- 70- Beyer,H., Höhn,H., Lässig,W., "Über Thiazole, XII. Mitteilung: Synthesen von Thiazoly1-(2)-hydrazinen", *Ber.*, 85, 1122 (1952).
- 71- Taniyama,H., Tanaka,Y., Uchida,H., "Chemotherapeutics for Mycobacterium tuberculosis. II. Syntheses of some 2-thiazoly1hydrazones and their antibacterial activity on Mycobacterium tuberculosis", *J. Pharm. Soc. Japan*, 74, 370 (1954). -Ref. C.A., 49, 5442e (1955).
- 72- Simiti,I., Coman,M.M., "Contributions á l'étude de quelques hétérocycles. VIII. Condensation de la dichloracétone symétrique avec des thiosémicarbazones et le comportement chimique des produits résultats", *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3276 (1969).
- 73- Amâl,H., Ergenç,N., "Antipirin 4-[2'-Hidrazinotiyazolil-(4')] -p-Asetil-Aminobenzaldehid-Hidrazon", *İstanbul Üniversitesi Fen Fak. Mec.*, 23 (1), 38 (1958).
- 74- Ergenç,N., "Bazı tiyosemikarbazonların klormetilantipirilketonla reaksiyonları", *İstanbul Ecz. Fak. Mec.*, 6, 1 (1970).
- 75- Ergenç,N., Gürsoy,A., "Bazı tiyosemikarbazonların klormetilantipirilketonla reaksiyonları II", *ibid.*, 6, 80 (1970).

- 76- Dymek,W., "Reactions of thiosemicarbazones with halogen ketones", Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska, 6, 37 (1951). -Ref. C.A., 49, 1643i (1955).
- 77- Avramovici,S., Apachitei,E., Zugravescu,I., "Structure of 2-hydrazinothiazole derivatives" An. Stiint. Univ., 12, 73 (1966). -Ref. C.A., 67, 3019 g (1967).
- 78- Ateş,Ö., "Antipirin (4)-metiltiyazonilhidrazonlar üzerinde çalışmalar I", İstanbul Ecz. Fak. Mec., 8, 19 (1972).
- 79- idem., "Antipirin (4)-metiltiyazonilhidrazonlar üzerinde çalışmalar II", ibid., 9, 29 (1973).
- 80- idem., "Antipirin (4)-metiltiyazonilhidrazonlar üzerinde çalışmalar III", ibid., 9, 43 (1973).
- 81- idem., "Antipirin (4)-metiltiyazonilhidrazonlar üzerinde çalışmalar IV", ibid., 10, 53 (1974).
- 82- Westphal,G., "Heterocyclen aus Lävulinsäure. Reactionen des α -Angelicalactons und 3-Acetonylcumarins", Tetrahedron, 25, 5199 (1969).
- 83- Gürsoy,A., "Kumarin Türevi Tiyazolilhidrazonlar Üzerinde Çalışmalar I", İstanbul Ecz. Fak. Mec., 8, 75 (1972).
- 84- idem., "Kumarin Türevi Tiyazolilhidrazonlar Üzerinde Çalışmalar II", ibid., 8, 115 (1972).
- 85- idem., "Kumarin Türevi Tiyazolilhidrazonlar Üzerinde Çalışmalar III", ibid., 9, 51 (1973).
- 86- idem., "Kumarin Türevi Tiyazolilhidrazonlar Üzerinde Çalışmalar IV", ibid., 9, 77 (1973).

- 87- idem., "Kumarin Türevi Tiyazolilhidrazonlar Üzerinde Çalışmalar V", *ibid.*, 10, 57 (1974).
- 88- Gürsoy,A., Ateş,Ö., "N-Süstitüe Arilidentiyosemikarbazidlerin ω -Bromoasetilkumarin ile Reaksiyonları", *ibid.*, 14, 93 (1978).
- 89- Djudjic,R., Trkovnik,M., Kitan,D., "Synthesis of Thiadiazine and Arylmethineazothiazolone Derivatives of Coumarin", *Org. Prep. Proced. Int.*, 17, 206 (1985).
- 90- Sumiki,Y., Ishii,Y., "Preservatives for foods", Japan, 6697 ('55), Sept. 20. -Ref. C.A., 51, 17019g (1957).
- 91- Gürsoy,A., "Asetonilkumarinin Bazı Hidrazonları ve Tiyosemikarbazonu", *İstanbul Ecz. Fak. Mec.*, 14, 105 (1978).
- 92- Harle,A.J., Lyons,L.E., "The Polarographic Reduction of Some Heterocyclic Molecules. Part II. Coumarin and Certain Derivatives thereof.", *J. Chem. Soc.*, 1575 (1950).
- 93- Berson,J.A., "A Qualitative Correlation of the Spectra of Some Heterocyclic Carbonyl Compounds", *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 3521 (1953).
- 94- Böhme,H., Severin,T., "Optische Untersuchungen an Cumaringen", *Arch. Pharm.*, 285 (1957).
- 95- Bodfors,S., "Die Reaktion von ω -Halogenketonen mit ungesättigten Verbindungen", *Ann.*, 534, 226 (1938).
- 96- Evans,L.K., Gillam,A.E., "The Effect of Molecular Environment on the Absorption Spectra of Organic Compounds in Solution. Part III. Compounds Containing the Chromophore $\text{>C}=\underset{\underset{|}{\text{C}}}{\text{C}}-\underset{\underset{|}{\text{C}}}{\text{N}}-\text{.}$ ", *J. Chem. Soc.*, 565 (1943).

- 97- Nakanishi, K., Infrared Absorption Spectroscopy-Practical-
1. ed. Nankodo Co. Ltd. Tokyo (1962).
- 98- Czerney, P., Hartmann, H., "Heterocyclisch substituierte
Cumarine aus β -Chloropropeniminiumsalzen", J. Prakt.
Chem., 324, 255 (1982).
- 99- Bonsignore, L., Cabiddu, S., Loy, G., Secci, M., "Reactions
of Azomethines and Carbon Suboxide", Heterocycles, 22
(11), 2587 (1984).
- 100- Mohsen, A., Omar, M.E., Osman, S.A., "Characterization of
the C=S Frequencies in the Infrared Spectra of N,N'-Di-
substituted Thiourea Derivatives", Pharmazie, 28 (1), 30
(1973).
- 101- Sadtler, Research Laboratories, Inc. Philadelphia,
13202M, 13223M, 13228M, 13366M, 13369M, 13371M, 22663K,
22664K, 22689K, 22692K (1972).
- 102- Nathan, P.J., Dominguez, M., Ortega, D.A., "Shift Reagent
 ^1H NMR Study of Methoxycoumarins", J. Heterocyclic Chem.,
21 (14), 1141 (1984).
- 103- Bellitto, C., Gattegno, D., Giuliani, M., "Conformational
Studies of some Potentially Bidentate Thiosemicarbazones
and Related Complexes of Zinc (II)", J. Chem. Soc. Dal-
ton, 758 (1976).
- 104- Shapiro, R.H., Serum, J.W., Duffield, A.M., "Mass Spectro-
metric and Thermal Fragmentation of 1-Substituted 3-
Phenyl-2-thioureas", J. Org. Chem., 33 (1), 243 (1968).
- 105- Baldwin, M.A., Kirkien, A.M., Loudon, A.G., Maccoll, A.,
"The Fragmentation of Organic Molecules Under Electron -
Impact-III: The Mass Spectra of some Substituted Thio-
ureas", Org. Mass Spectrom., 4, 81 (1970).

- 106- Sharbatyan, P.A., Lebedenko, N.Yu., Kocm, A.H., "Mass spectra of 1-Arylthiosemicarbazides", Zh. Org. Khim., 14 (1), 116 (1978).
- 107- Kazakova, E.I., Dunina, V.V., Potapov, V.M., Rukhadze, E.G., Lyakhovetskaya, E.Ya., "Optically active organic thiones and their complexes. VI. Synthesis and spectral studies of some 4- α -phenylethyl-3-thiosemicarbazones.", ibid. 14 (4), 796 (1978).
- 108- Czuba, W., Prelicz, D., Hibner, D.S., Utko, K., Wyzgowska, L., "Primary Fragmentation of Some Phenyl Thiosemicarbazides", Zesz. Nauk. Univ. Jagiellon, Pr. Chem., 27, 7 (1982).
- 109- Sawhney, S.S., Nain, K., "Mass Spectral and pH-Metric Studies on p-Nitrobenzaldehyde Semi- and Thiosemi-carbazones and their Uranyl Complexes", Thermochim. Acta, 99, 373 (1986).
- 110- Mercier, M.C., "Spectrométrie de masse des hétérocycles oxygénés", Bull. Soc. Chim. Fr., 12, 4545 (1969).
- 111- Budzikiewicz, H., Djerassi, C., Williams, D.H., Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds 117, 208 Holden - Day, Inc. San Francisco (1965).
- 112- Bulka, E., Rohde, H.G., Beyer, H., Zur Kondensation substituiertes Thiosemicarbazide mit α -Chlor-acetessigester, Ber., 98, 259 (1965).
- 113- Stanislaw, B., Lidia, B., "Condensation of 4-R-thiosemicarbazones of pyridine aldehyde with halo ketones. I. Condensation of nicotinaldehyde 4-R-thiosemicarbazone with chloroacetone and ω -chloroacetophenon", Ann. Univ. Mariae Curie-Sklodowska, 23, 107 (1968). -Ref. C.A., 72, 21634m (1970).

- 114- Gürsoy,A., Gökçek,D., "Bazı Kumariniltiyazolilüre ve Tiyoüre Türevleri I", Doğa Bilim Dergisi Tıp, 5, 27 (1981).
- 115- Sélim,M., Sélim,M., Tétu,O., Drillien,G., Rumpf,P., "Tautomérie des composés hétérocycliques. 1.-Étude de la tautomérie des amino-2 thiazoles et des imino-2 thiazolines par l'examen de leurs dérivés N-méthylés", Bull. Soc. Chim. Fr., 3527 (1965).
- 116- Ergenç,N., Gürsoy,A., Ateş,Ö., İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini, Oğul Matbaacılık, İstanbul (1984).
- 117- Voigt,D., Schmidt,J., Schreiber,K., "Vergleichende anionen-kationenmassenspektroskopische Untersuchungen von Cumarin-Derivaten", J. Prakt. Chem., 319 (5), 767 (1977).
- 118- Budzikiewicz,H., Djerassi,C., Williams,D.H., Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry Vol. 2, 254, Holden-Day-Inc. London (1964).
- 119- Clarke,G.M., Grigg,R., Williams,D.H., "Studies in Mass Spectrometry. Part VII. Mass Spectra of Thiazoles", J. Chem. Soc., B, 339 (1966).
- 120- Bowie,J.H., Cooks,R.G., Fischer,J.W., Spotswood,T., McL., "Electron Impact Studies XXXI. Skeletal Rearrangement Fragments in the Mass Spectra of Anils", Aust. J. Chem., 21, 2021 (1968).