

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

BAZI SÜBSTİTÜE 1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVİ  
BİLEŞİKLER ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

ECZ. SEVGİ APAYDIN

DANIŞMAN  
Dr. BİLGEHAN BARLAS DURGUN

İSTANBUL - 1994

Çalışmalarım süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, yardım ve dostluğunu benden esirgemeyen çok kıymetli hocam Prof.Dr.Sevim Rollas'a, Danışman Hocam Dr. Bilgehan Barlas Durgun'a, bütün kürsü arkadaşlarıma ve bana bu imkanı tanıdığı için Canım Babama teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kullanılan İlkel Maddeler	3
2.1.1. Benzokain (Etil-p-aminobenzoat)	3
2.1.2. p-Fluoro Benzoil klorür	3
2.1.3. Hidrazin Hidrat	4
2.1.4. İsoiyosiyanatlar	4
2.1.4.1. Metil isoiyosiyanat	4
2.1.4.2. Etil isoiyosiyanat	5
2.1.4.3. n-Propil isoiyosiyanat	5
2.1.4.4. Allil isoiyosiyanat	6
2.1.4.5. Fenetil isoiyosiyanat	6
2.1.4.6. Sikloheksil isoiyosiyanat	7
2.1.4.7. Fenil isoiyosiyanat	7
2.2. Substitüe-1,3,4-tiyadiazoller hakkında genel bilgiler	7
3. TEORİK BÖLÜM	11
3.1. 1-aroil-4-sübstitüe tiyosemikarbazidler	11
3.2. Sübstitüe 2-amino-1,3,4-tiyadiazoller	16
4. DENEYSEL BÖLÜM	28
4.1. Araç ve Gereçler	28
4.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	28
4.1.2. Kullanılan Aygıtlar	28
4.2. Spektroskopik Çalışmalar	29

4.2.1.	Ultraviyole spektroskopisi	29
4.2.2.	Infrared spektroskopisi	29
4.3.	Genel Elde Ediliş Yöntemleri	29
4.3.1.	Etil p-(p-fluorobenzoilamino)benzoat	29
4.3.2.	p-(p-fluorobenzoilamino)benzoilhidrazin	29
4.3.3.	1-aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazidler	30
4.3.4.	2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazoller	30
4.3.5.	Hidroliz	30
4.3.5.1.	2N NaOH ile hidroliz	30
4.3.5.2.	%70 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ile hidroliz	30
4.3.6.	Benzoil türevleri	31
4.4.	1-aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazidler	31
4.5.	5-[p-(p-fluorobenzoilamino)fenil]-2-substitüe amino-1,3,4-tiyadiazoller	31
4.5.1.	5-[p-(p-fluorobenzoilamino)fenil]-2-metilamino-1,3,4-tiyadiazol(2a)	31
4.5.2.	5-[p-(p-fluorobenzoilamino)fenil]-2-etilamino-1,3,4-tiyadiazol(2b)	32
4.5.3.	5-[p-(p-fluorobenzoilamino)fenil]-2-propilamino-1,3,4-tiyadiazol(2c)	35
4.5.4.	5-[p-(p-fluorobenzoilamino)fenil]-2-allilamino-1,3,4-tiyadiazol(2d)	38
4.5.5.	5-[p-(p-fluorobenzoilamino)fenil]-2-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol(2e)	42
4.5.6.	5-[p-(p-fluorobenzoilamino)fenil]-2-fenetilamino-1,3,4-tiyadiazol(2f)	44
4.5.7.	5-[p-(p-fluorobenzoilamino)fenil]-2-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol(2g)	46
4.5.8.	5-[p-(p-fluorobenzoilamino)fenil]-2-[N-Benzoil-N-propil] amino-1,3,4-tiya diazol(2c')	50
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	52
6.	ÖZET	67
7.	SUMMARY	68
8.	LİTERATÜR	69

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda 1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşikler üzerinde yoğun sentez ve aktivite çalışmaları yapılmaktadır. Literatürdeki çalışmalar farklı yapıdaki süstitüe 1,3,4-tiyadiazollerin hipoglisemik, antilösemik, karsinostatik, antimikrobiyal, antifungal, antiviral, antibakterial, tüberkülostatik, antihelmentik, antihistaminik, diüretik, antikolinerjik, antienflamatuar, etkilere sahip olduklarını göstermektedir. Sözü edilen farmakolojik ve mikrobiyolojik aktiviteler bizi bu yapılar üzerinde çalışmaya yöneltmiştir.

Araştırmada başlangıç maddesi olarak seçilen benzokain'in, p-fluorobenzoilklorür'le reaksiyonu ile oluşan etil p-(p-fluorobenzoilamino)benzoat'ın hidrazin hidratla etkileştirilmesiyle elde edilen p-(p-fluorobenzoilamino)benzoilhidrazin'in bazı süstitüe isotiyosiyanatlara katımıyla oluşan 1-aroil-4-süstitüetiyosemikarbazidler'in sentezi yapılmış; bu ürünlerin derişik sülfürik asitle siklizasyonu sonucunda 2-süstitüeamino-5-[p-(p-fluorobenzoilamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edilmiştir.

Elde edilen maddelerin reaksiyon koşullarında p-fluorobenzoil grubunun hidroliz olmadığı, reaksiyon şartları değiştirildiğinde debenzoil türevlerinin kazanılıp, kazanılmayacağını araştırmak için alkali ve asit hidrolizleri

yapılmıştır. Prototip olarak seçilen 2e maddesinin alkali ortamda hidrolize uğramadığı halde sıcakta sülfürik asidli ortamda hidrolize uğradığı ve bu şekilde aminlerinde kazanılabileceği saptanılmıştır.

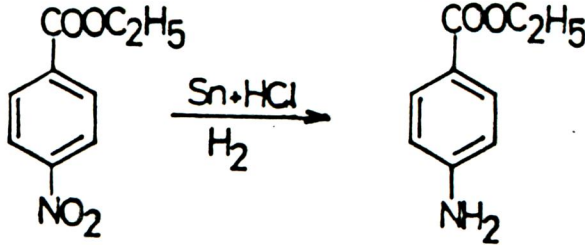
Sentez edilen maddelerin yapılarının aydınlatılmasında fiziksel, kimyasal (hidroliz,benzoilleme) ve spektroskopik (UV, IR, NMR, KÜTLE) yöntemlerinden yararlanılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

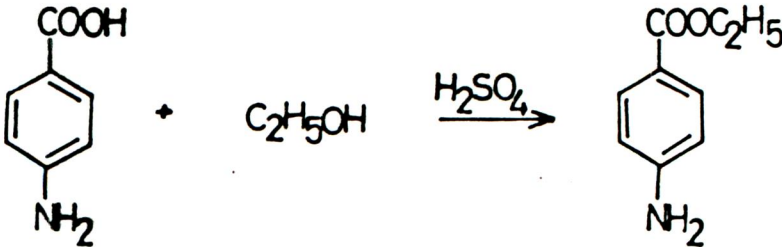
### 2.1. Kullanılan ilkel maddeler

#### 2.1.1. Benzokain ( Etil-p-aminobenzoat )

Benzokain, etil p-nitrobenzoat'ın kalay ve hidroklorik asitle redüksiyonundan(1),

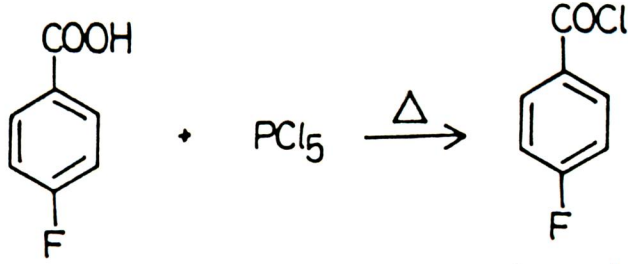


veya p-aminobenzoik asid ile etanolün sülfürik asidli ortamda ısıtılması ile(2) elde edilir.

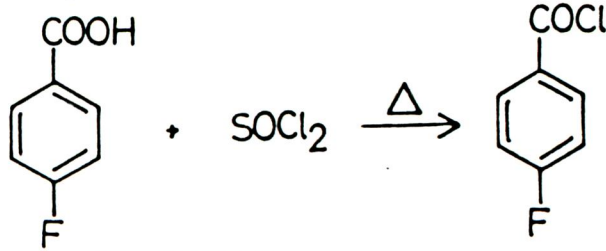


#### 2.1.2. p-Fluoro Benzoil Klorür

p-fluoro benzoik asidin, fosforpentaklorür ile 80°C'de(3),

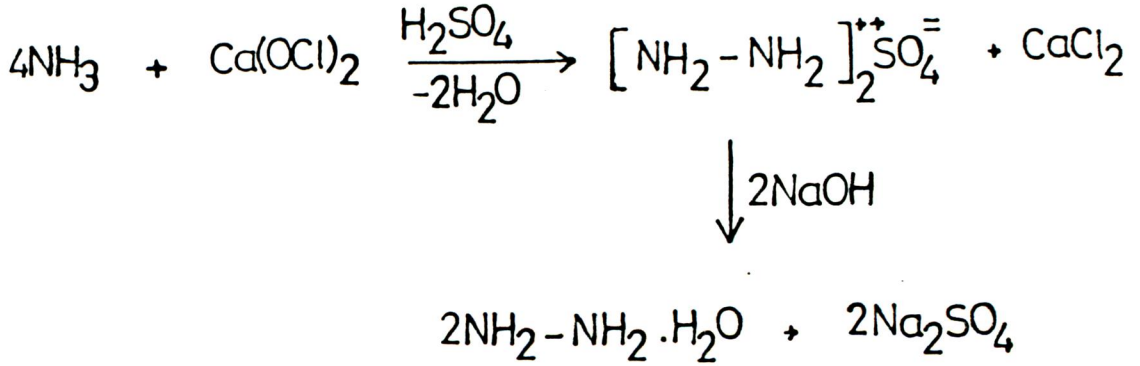


yada tiyonil klorür ile 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp(4), distillenmesiyle, p-fluoro benzoil klorür iki ayrı şekilde kazanılır.



### 2.1.3. Hidrazin Hidrat

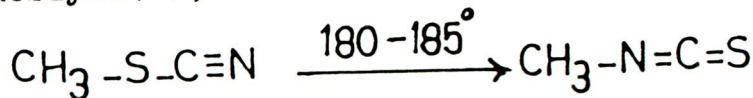
Sodyum karbonat ve bir kolloid madde beraberliğinde amonyak, kalsiyum hipoklorit ve sülfürik asidden kazanılan hidrazin sülfatın sodyum hidroksitle muamelesi ve sonra azot içinde distile edilmesiyle elde edilir(5).



### 2.1.4. İso tiyosiyanatlar

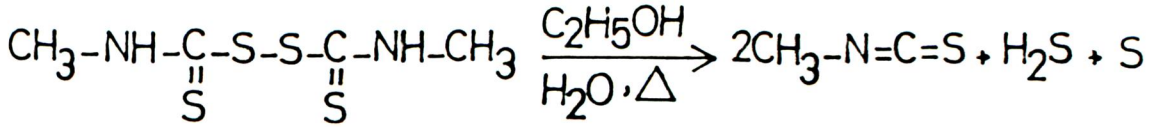
#### 2.1.4.1. Metil isotiyosiyanat

Metil tiyosiyanat'ın 180-185°C'de molekül içi çevrilmesiyle(6),

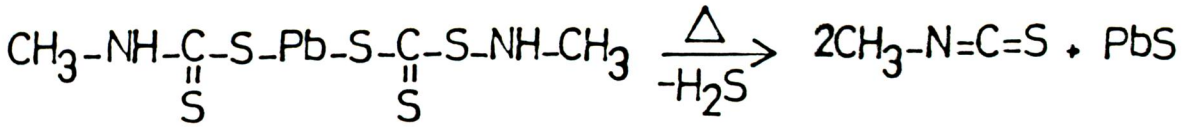
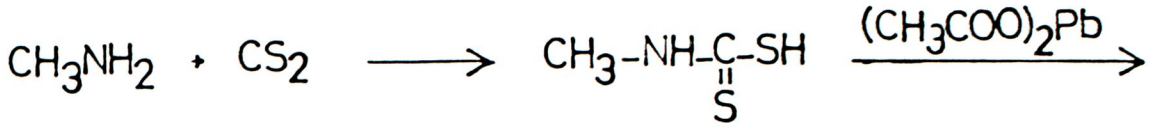




N,N'-dimetiltiurum disülfürün su veya etanolle kaynatılması ile(6),

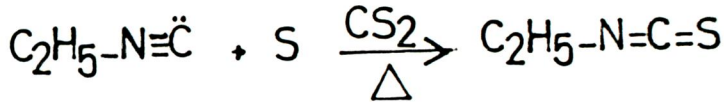


metil aminin sulu ortamda karbon sülfür ve sodyum hidrok-  
sit ile muamelesi sonucu oluşan ürünün bazik kurşun aseta-  
tın aşırısı ile verdiği N-metil ditiyokarbamik asid kurşun  
bileşiğinin kaynatılarak parçalanması suretiyle(6) kazanı-  
lır.

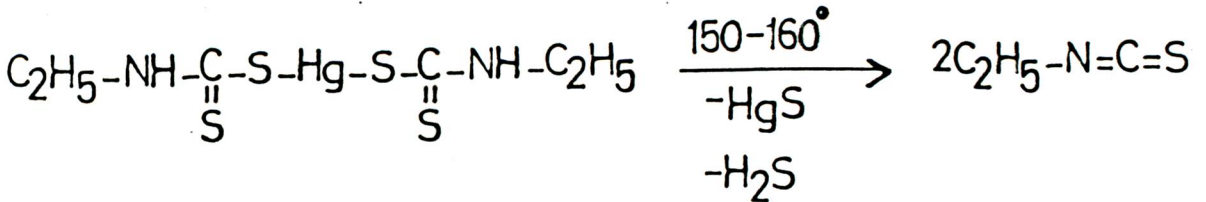


#### 2.1.4.2. Etil isotiyosiyanat

Etilisonitrilin karbon sülfür içinde kükürt ile  
110-120°C'ye ısıtılmasıyla;



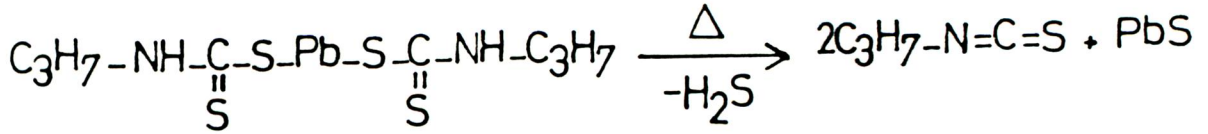
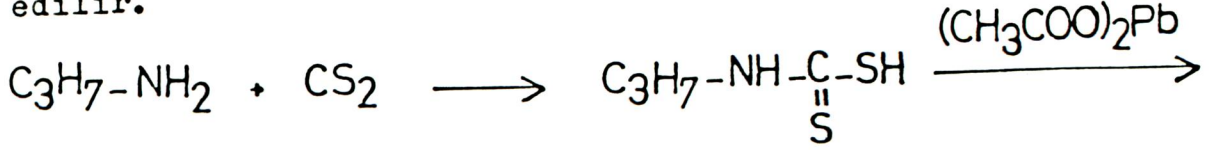
N-Etilditiyokarbamik asid civa tuzunun 150-160°C'ye ısıtıl-  
ması ile(7) hazırlanır.



#### 2.1.4.3. n-Propil isotiyosiyanat

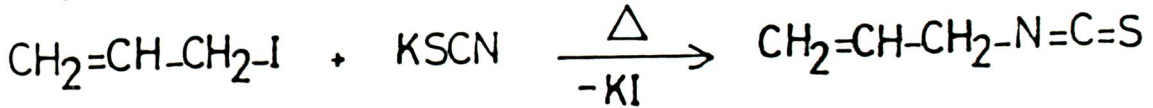
Propil amin sulu çözeltisinin karbon sülfür ile

etkileştirilip, sodyum hidroksit ve su ilavesinden sonra bazik kurşun asetatın aşırısı ile ısıtılmasıyla(8) elde edilir.



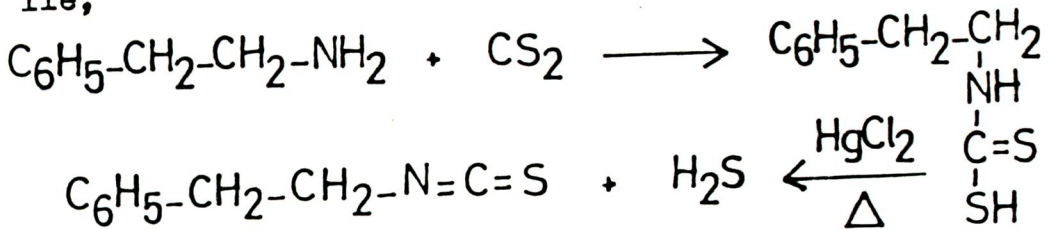
#### 2.1.4.4. Allil isotiyosiyanat

Alliliodür ile potasyumtiyosiyanatın sulu veya etanollü ortamda 100°C'ye ısıtılmasıyla(9) (potasyumtiyosiyanat yerine gümüş tiyosiyanat kullanılırsa reaksiyon soğukta yürüyebilir(10)) kazanılır.

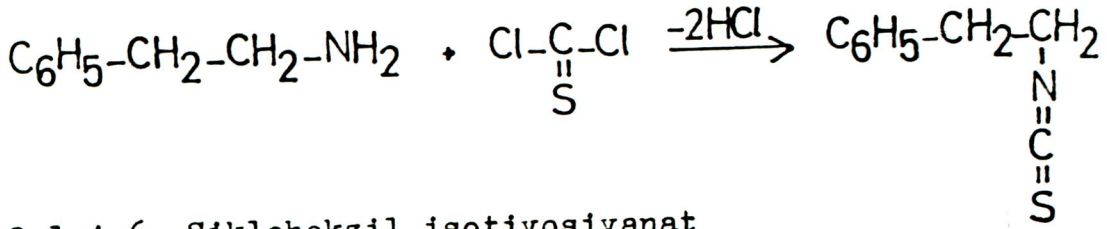


#### 2.1.4.5. Fenetil isotiyosiyanat

Birçok bitkide glikozit şeklinde bağlı olarak bulunan fenetil isotiyosiyanat ilk kez Gadamer'in(11) *Nasturtium officinale* ve *Barbarea praecox* adlı bitkiler üzerinde yaptığı bir çalışma sırasında izole edilmiştir. *Reseda Odorata* köklerinin distilasyonu sonucunda da kazanılabilmektedir(12). Fenetil isotiyosiyanat sentetik yollarla, N-fenetilamin ve karbon sülfürden hazırlanan N-fenetil ditiyokarbamik asidin civa klorür ile ısıtılması ile;

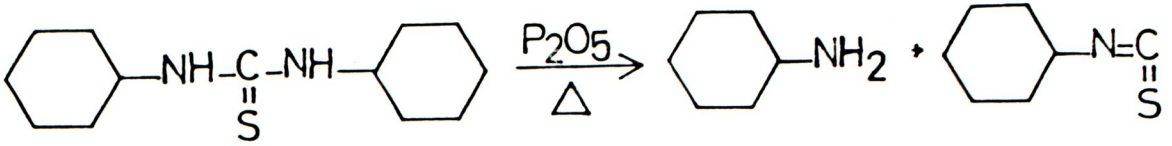


yada p-fenetilamin ve tiyofosgenin sulu ortamda reaksiyonu ile (13) elde edilir.



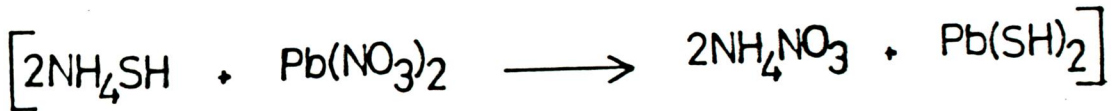
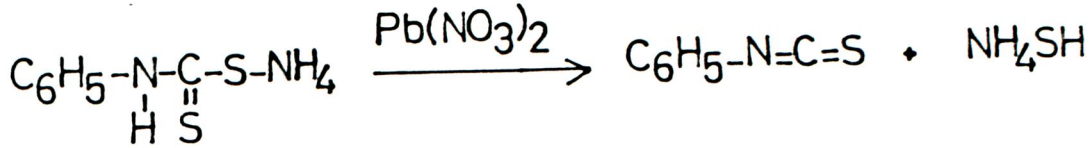
#### 2.1.4.6. Sikloheksil isotiyosiyanat

N,N'-disikloheksiltiyüenin fosfor pentoksit ile kuru distilasyonundan(14) hazırlanır.



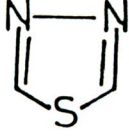
#### 2.1.4.7. Fenil isotiyosiyanat

Amonyum fenilditiyokarbamatın kurşun nitrat ile etkileştirilmesinden(15) elde edilir.

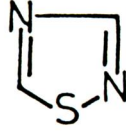


## 2.2. SÜBSTİTÜE 1,3,4-TİYADIAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

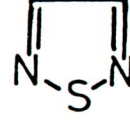
Tiyadiazol terimi, iki azot ve bir kükürt içeren beş üyeli halkalar için kullanılır. Burada diaz, iki tane azot bulunduğunu, ol'da, 5 üyeli doymamış bir halka olduğunu belirtir. Tiyadiazoller, hetero atomların konumuna göre 1,3,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,2,4-tiyadiazol olarak isimlendirilirler.



1,3,4-Tiyadiazol

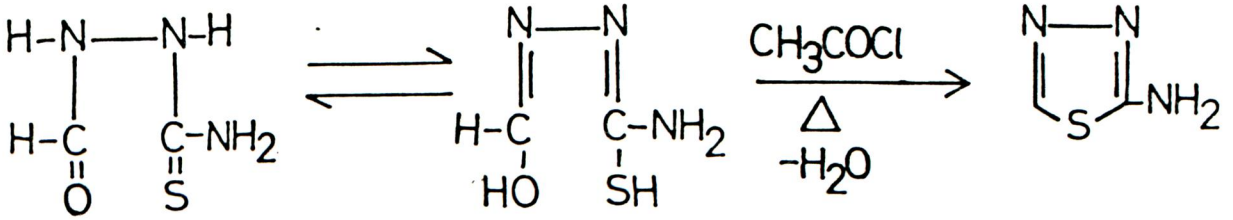


1,2,4-Tiyadiazol



1,2,5-Tiyadiazol

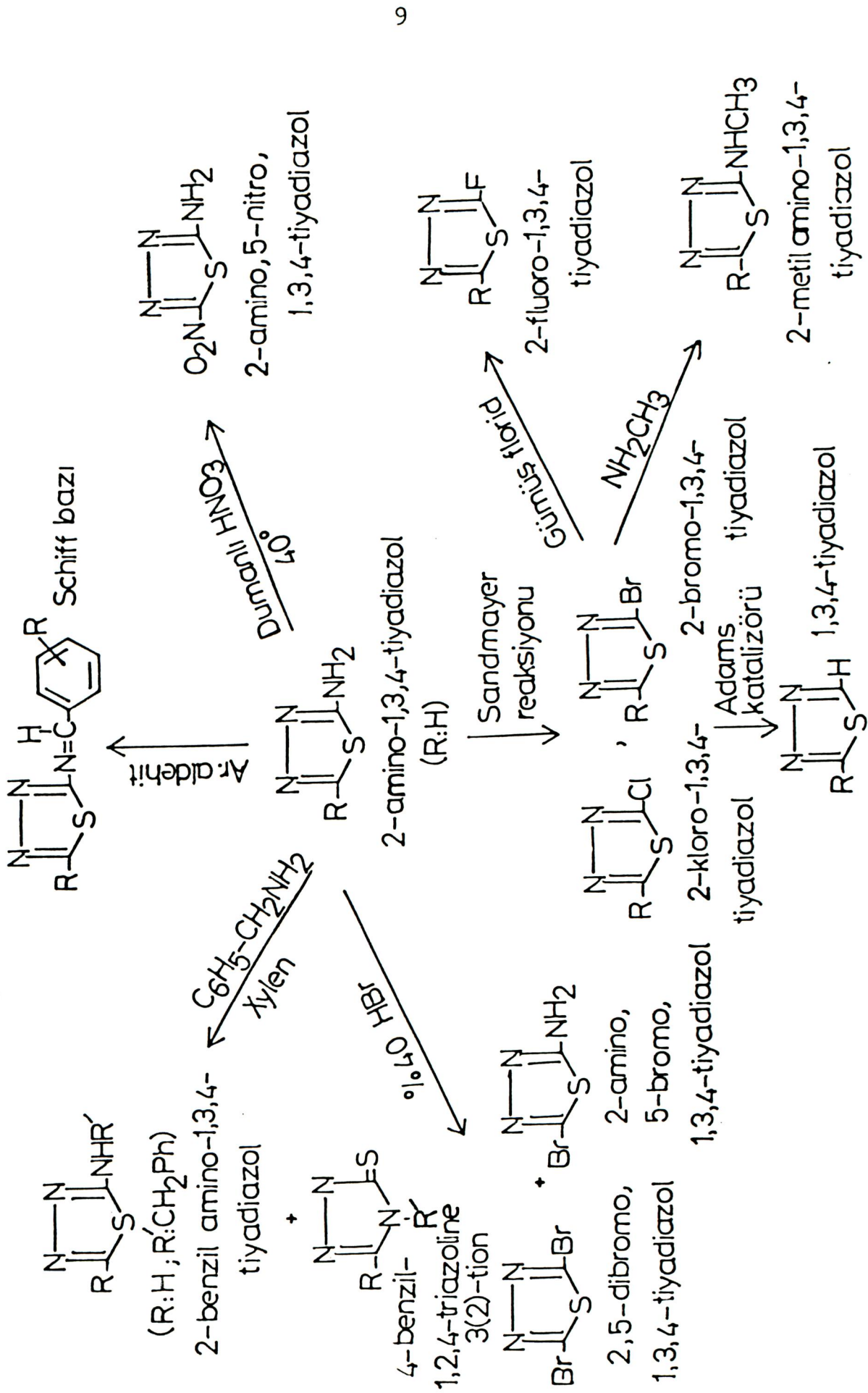
1896 yılında Freund ve Meinecke(16), tarafından ilk olarak sentezlenen 2-amino-1,3,4-tiyadiazol, 1-formiltiyosemikarbazidin asetil klorürlü ortamda ısıtılmasıyla hazırlanmıştır.



Sübstitüent içermeyen 1,3,4-tiyadiazollerde 1956 yılında Goerdeler(17) tarafından kazanılmıştır.

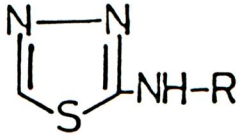
2-amino-1,3,4-tiyadiazol yapısı hareket maddesi olarak alındığında Sandmayer reaksiyonu ile 2-bromo ve 2-kloro türevlerine(17), burdan Adams katalizörlüğünde sübstitüent içermeyen 1,3,4-tiyadiazollere(17), 2-bromo türevlerinden gümüş florid etkisi ile 2-fluora(18) ve metilamino etkisi ile 2-metilamino türevlerine(17), 2-amino türevinden 40° dumanlı Nitrik asid ile 2-amino-5-nitro türevlerine(19), aromatik aldehitler ile Schiff bazı(20), %40'lık HBr ile 2-amino-5-bromo ve 2,5-dibromo türevlerine(21), Nitroz asid ile birlikte fenolle reaksiyona girdiğinde diazo türevlerine, Xylenli ortamda benzilamin ile reaksiyona sokulduğunda 1/1 oranında 2-benzilamino-1,3,4-tiyadiazol ile 4-benzil-1,2,4-triazolin-3(2)-tion(22) türevlerine geçildiği çeşitli kaynaklarda yer almıştır.(Bk.Şema 1).

1,3,4-tiyadiazollerle ilgili çalışmalarda bazı

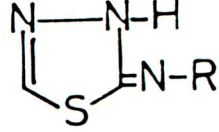


Şema 1 : 2-amino-1,3,4-tiyadiazol'den hareketle kazanılan maddeler

araştırıcılar elde ettikleri tiyadiazolleri 2-imino-1,3,4-tiyadiazol(16,23) yapısında göstermişlensede, daha sonra birçok araştırıcı aynı maddeler için 2-amino-1,3,4-tiyadiazol yapısını benimsemişlerdir(24,25,26,27).



amino

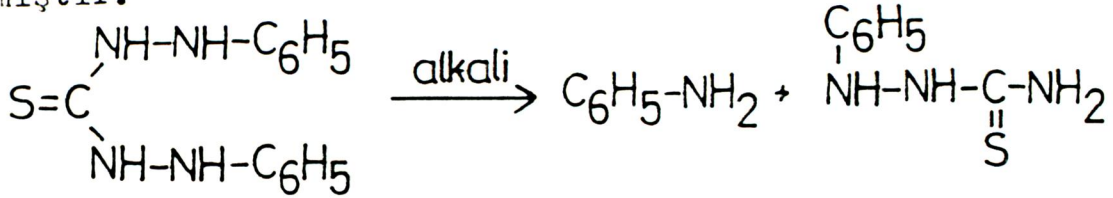


imino

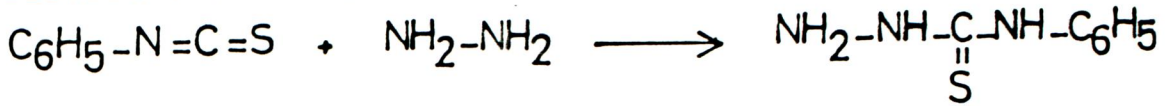
## 3. TEORİK BÖLÜM

## 3.1. 1-ARÖİL-4-SÜBSTİTÜE TİYÖSEMİKARBAZİDLER

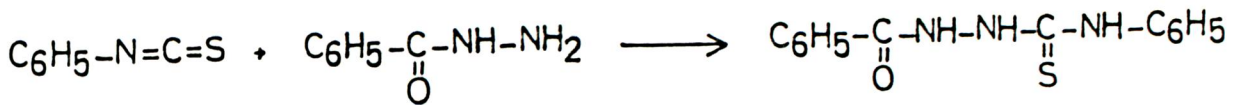
İlk tiyosemikarbazid olan 1-feniltiyosemikarbazidin sentezi 1882'de Fisher ve Besthorn(28) tarafından difenilsülfokarbohidrazidin alkalilerle ısıtılmasıyla elde edilmiştir.



Daha sonra fenil isotiyosiyanata hidrazin hidrat etki ettirilerek 4-feniltiyosemikarbazid(29) kazanılmıştır.



1896'da Marckwald ve Bott(30), fenil isotiyosiyanata, benzoilhidrazin katımı sonucunda 1-benzoil-4-feniltiyosemikarbazidi sentez ederek 1-aroil-4-sübstitüe tiyosemikarbazidleri hazırlamışlardır.

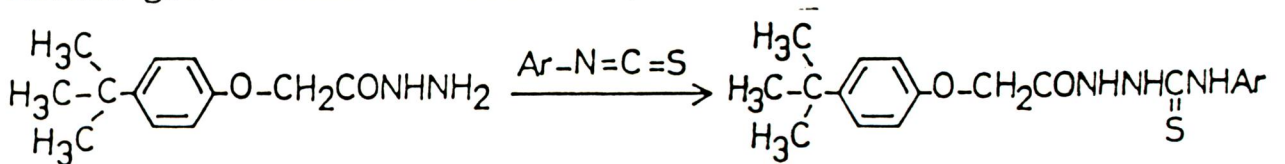


Pulvermacher(23), metil ve allil isotiyosiyanatı hidrazin hidrata katımı ile 4-metil ve 4-alliltiyosemikarbazidleri elde etmiş, bunları ayrı ayrı formik asitle reaksiyona sokarak 1-formil-4-metil ve 1-formil-4-alliltiyosemikarbazidleri hazırlarken; Freund'da(31), aynı yöntemi kullanarak 1-formil-4-etiltiyosemikarbazidi; Freund ve Meinelcke(16), 1-formil ve 1-asetiltiyosemikarbazidleri hazırlamışlardır.

Daha sonraki yıllarda Hoggart(25), benzoil hidrazin ve amonyum isotiyosiyanattan hareketle 1-benzoiltiyosemikarbazidi sentez etmiş, tiyosemikarbazide benzoil klorür ilavesi ile aynı maddeyi elde ederken, reaksiyon yan ürünü olarak 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol oluştuğunu bildirmiştir.

Habib ve Khalil(32), ekimolar miktarda alkil, aril yada ar/alkil isotiyosiyanat ile süstitüe hidrazidi etanollü ortamda 15 dak. ısıtarak 4-alkil-aril veya ar/alkil tiyosemikarbazidleri hazırlamışlardır.

Ram ve Pandey(33), ekimolar miktar 2,4 di ve 2,4,5 trikloro fenoksiasetohidrazid ile farklı isotiyosiyanatları etanollü ortamda 2 saat ısıtmak sureti ile 1-(2,4 dikloro ve 2,4,5 trikloro fenoksiasetil)-4-süstitüe tiyosemikarbazidleri; Parmar ve arkadaşları(34), ekimolar miktarda 4-tert.-butil-2-bromo-fenoksiasetil hidrazidi etanollü ortamda aril isotiyosiyanatla 6 saat ısıtma sureti ile 4-aril-1-(tert.butil-2-bromo-fenoksiasetil) tiyosemikarbazidi kazanmışlar, elde edilen bu tiyosemikarbazidin antikonvülsan aktivite gösterdikleri belirtilmiştir.





Bahadur ve Goel(35), benzenli ortamda 3-4 saat ısıtma sureti ile sübstitüe aroiltiyosemikarbazidleri; Ambrogi ve arkadaşları(36), 5-metilpirazinoil hidrazin ve etil isotiyosiyanattan hareketle dioksanlı ortamda 4 saat ısıtmak suretiyle 1-(5-metil)pirazinoil-4-etiltiyosemikarbazidi vb.(37,38); 1983 yılında Rollas(39), ekimolar miktarlarda 1-fenil-3,5-dimetil-4-(p-hidrazinokarbonilfenilazo) pirazolü allil-, butil-, sikloheksil-, fenetil- ve fenilisotiyosiyanatlarla dioksanlı ortamda geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtarak 1-[p-(1-fenil-3,5-dimetil-4-pirazolilazo)benzoil]-4-sübstitüe tiyosemikarbazidleri hazırlamıştır.

1984 yılında Budeanu ve arkadaşları(40), Salisilik asid hidrazidi ile allil isotiyosiyanatı reaksiyona sokarak 1-(2-karbonilfenol)-4-alliltiyosemikarbazidi kazanmışlar, bunların antifungal aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.

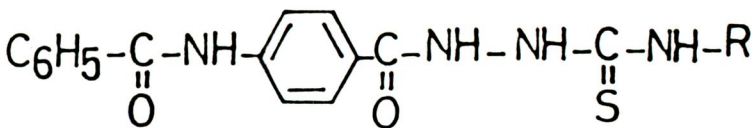
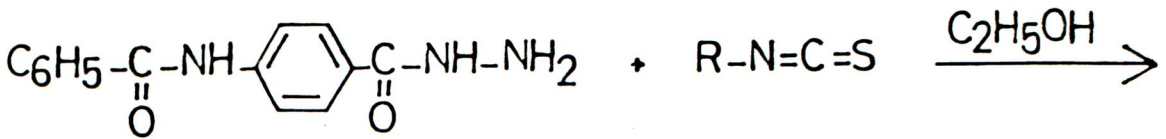
1988 yılında Zhong Ziyi ve Hu Yong(41),  $\beta$ -morfolino propiyonil hidrazin ile aril isotiyosiyanatları reaksiyona sokarak 1-( $\beta$ -morfolino propiyonil)-4-ariltiyosemikarbazidleri; 1989 yılında Cesur ve arkadaşları(42), ekimolar miktarlarda  $\alpha$ -hidroksi fenil asetik asit hidrazidi ile uygun isotiyosiyanatı absölü etanollü ortamda 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile 1-( $\alpha$ -hidroksi fenilasetil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazidleri; Yine aynı yıl Raman ve arkadaşları(43), 4-bifenoksiasetil hidrazid ile uygun isotiyosiyanatı etanollü ortamda 4 saat ısıtmak sureti ile 1-(4-bifenoksiasetil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazidleri sentez etmişler, bu tiyosemikarbazidlerin anti-proteolitik aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir.

1990 yılında Demirayak ve arkadaşları(44),

sübstitüe hidrazin ve aril/alkil isotiyosiyanatı alkollü ortamda 2 saat ısıtarak 1-aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazidi hazırlarken; Miller'de(45), metil hidrazin ile metil isotiyosiyanatı etanollü ortamda karıştırarak %75 verimle 2,4-dimetiltiyosemikarbazidi kazanmıştır.

1991 yılında N.Ergenç ve arkadaşları(46), ekivalan miktarlarda benzilik asid hidrazidi ile uygun isotiyosiyanatı etanollü ortamda ısıtarak 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazidleri elde etmişler, bunların bazılarının antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını saptamışlardır. Yine aynı yıl Sawhney ve arkadaşları(47), 2-metil-4-tiyazolilkarbonil hidrazidi alkil ve aril isotiyosiyanatla reaksiyona sokarak 1-(2-metil-4-tiyazolil karbonil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazidleri; Sung ve Lee(48), asid hidrazidi, isoniyazidi, fenil yada etil isotiyosiyanatla 4 saat geri çeviren soğutucuda ısıtmak sureti ile 4-açıl-1-sübstitüe tiyosemikarbazidleri hazırlamışlardır.

1992 yılında N.Kalyoncuoğlu ve arkadaşları(49) ekimolar miktarlarda p-(benzoilamino)benzoil hidrazin ile isotiyosiyanatı etanollü ortamda 1.5-2 saat ısıtarak 1-aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazidleri kazanmışlar ve bunların antifungal aktivite gösterdiklerini saptamışlardır.



Yine aynı yıl Rojendra ve arkadaşları(50), 3-metoksi-1-fenil-1H-pirazol-5-karbohidrazini, potasyum tiyosiyanat veya uygun isotiyosiyanat ile muamele ederek 1-(3-metoksi-1-fenil-1H-karbo)-tiyosemikarbazidi elde etmişlerdir.

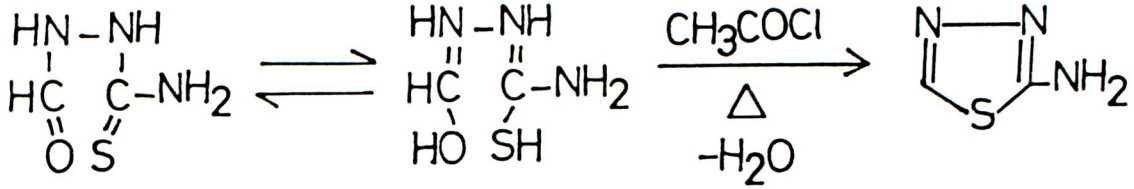
Çapan ve arkadaşları(51), 1-(2-furoyl)hidrazidi, alkil/aril isotiyosiyanatlarla etanollü ortamda 4 saat geri çeviren soğutucuda reaksiyonu sonucunda 4-alkil/aril-1-(2-furoyl)-3-tiyosemikarbazidleri kazanmışlar tüm maddelerde antimikrobiyal ve etil sübstitüentli maddede antikonvülsan aktivite araştırılmış, fakat kayda değer bir etki bulunamamıştır.

1993 yılında Santagati ve arkadaşları(52), hidrazin hidrat ile 5-fenil-3-karboetoksiten-2-isotiyosiyanatın dikloro metandaki çözeltilerini oda temperaturünde 2 saat karıştırmak sureti ile 4-(5-fenil-3-karboetoksiten-2-yl) tiyosemikarbazidi; Ashton ve arkadaşları(53), metil-N-(4-nitrobenzil) ditiyokarbamatın hidrazin hidrat ile etanollü ortamda 2 saat geri çeviren soğutucuda ısıtılması ile 4-(4-nitrobenzil)-3-tiyosemikarbazidi hazırlamışlardır.

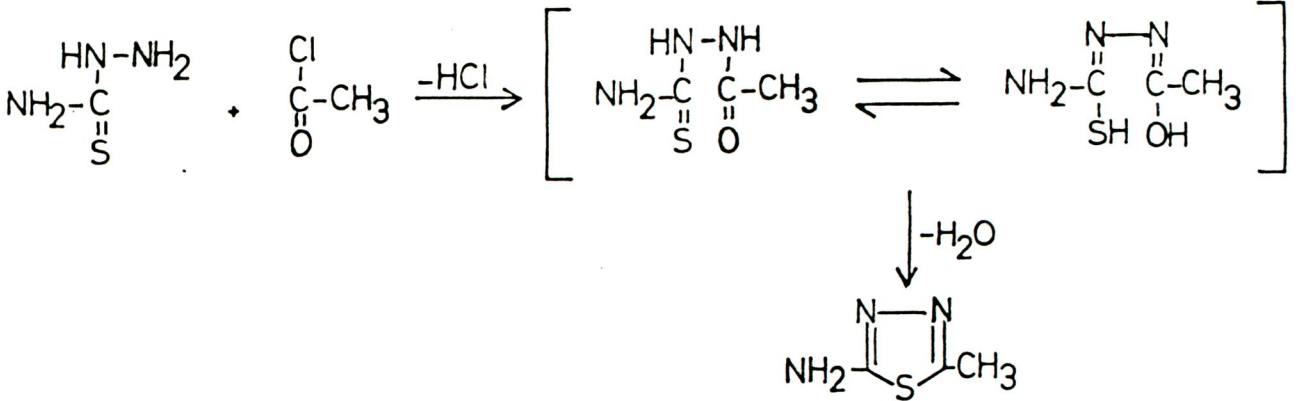
Tiyosemikarbazidlerin , yukarıda belirtilen aktivitelere ilave olarak antifungal(33), tüberkülostatik(35), antikonvülsan(34,38,54,55) etki gösterdikleri literatürce kanıtlanmıştır.

### 3.2. SUBSTITÜE 2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOLLER

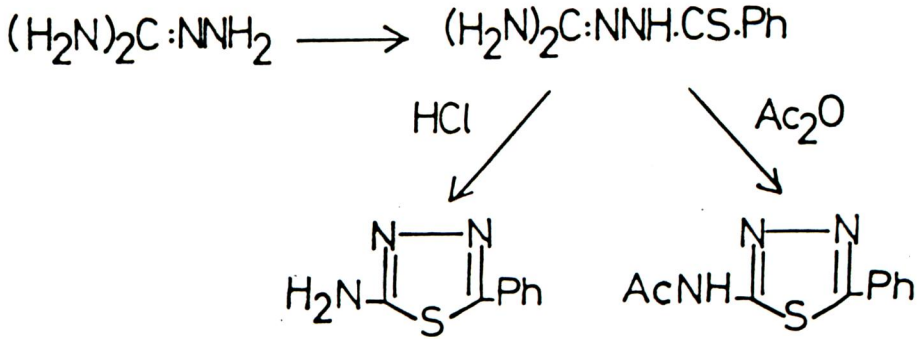
İlk olarak 1896 yılında Freund ve Meinecke(16), 1-formiltiyosemikarbazidi, asetil klorürlü ortamda ısıtmak suretiyle 2-amino-1,3,4-tiyadiazolü kazanmışlardır.



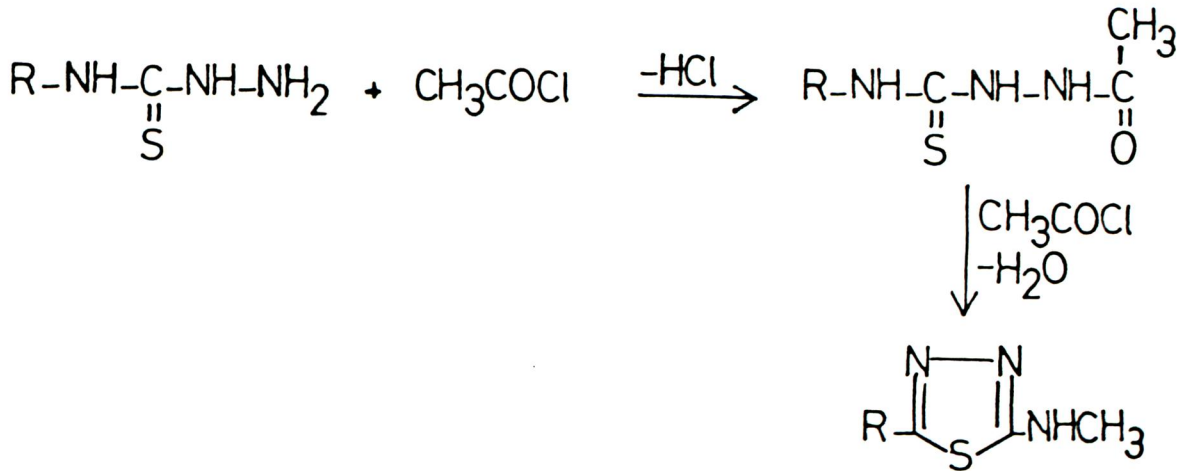
1-formiltiyosemikarbazid yerine tiyosemikarbazid kullanıldığında, başta tiyosemikarbazid ortamda bulunan asetil klorürle, asetil türevini vermekte, daha sonra maddenin enol şekli üzerinden yürüyen siklizasyonla 2-amino-5-metil-1,3,4-tiyadiazol hazırlanmaktadır.



2,5-disüstitüe tiyadiazol hazırlanmasında tiyosemikarbazid yerine aminoguanidin kullanıldığında siklizasyonun tiyoaçıllayıcı ajan ile yapılması gerekir. F.Kurzer(56), aminoguanidin ile karboksimetilditiyobenzoat'ın, tiyobenzoasyonu ile oluşan N-tiyobenzamidoguanidini sıcak hidroklorik asit ile muamele ederek 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazolü; asetik anhidrid ile muamelesi sonucu 2-asetilamino türevlerini elde etmiştir.

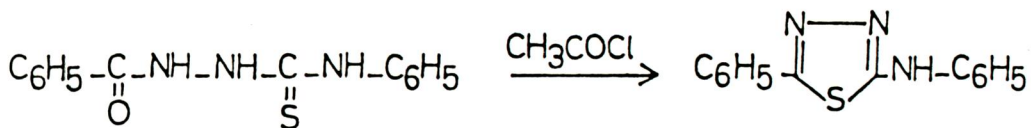


1894 yılında Pulvermacher(23), 5.konumu sübsti-  
tüe olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazolleri;

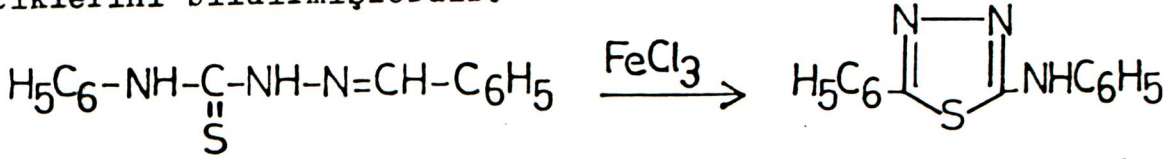


(R:  $-C_6H_5$ ,  $-CH_2-CH=CH_2$ ,  $-CH_3$ )

1896'da Marcwald ve Bott(30), 1-fenil-4-benzoiltiyosemikar-  
bazidi asetil klorürle ısıtarak 2-fenilamino-5-fenil-1,3,4-  
tiyadiazolü kazanmışlardır.

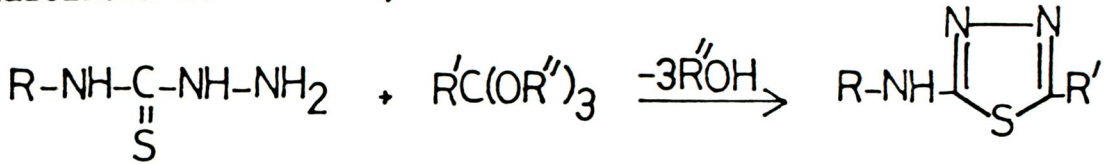


1901 yılında Young ve Eyre(57), aynı maddeyi 4-fenilbenzaltiyosemikarbazonun ferriklorürle oksidasyonundan hazırladıklarını ve bazı 2-amino-1,3,4-tiyadiazolleri elde ettiklerini bildirmişlerdir.

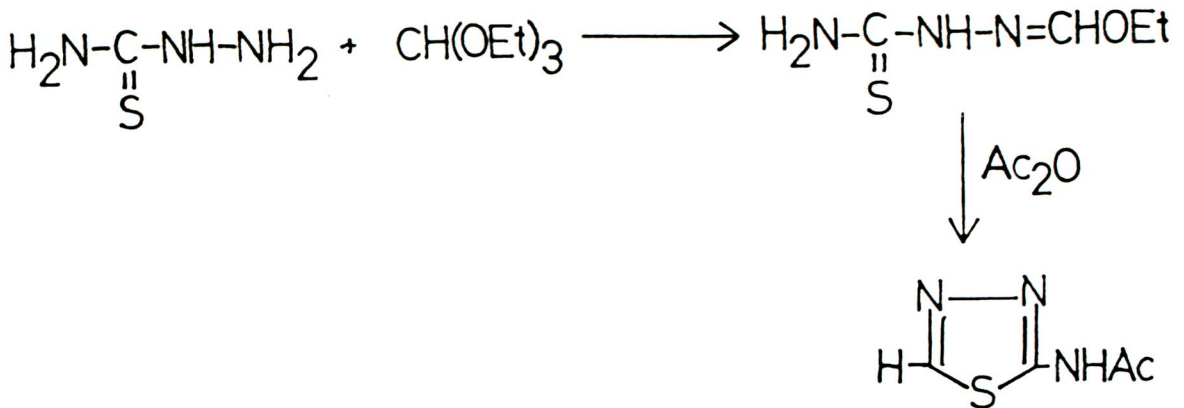


Literatürde 4-süstitüe ve nonsüstitüe tiyosemikarbazonlardan ferriklorür(58,59,60) oksidasyonu ile 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin kazanıldığı çalışmalar yer almaktadır.

Coburn ve arkadaşları(26), Whitehead ve Traverso (61), Ainsworth(62), 4-alkil/ariltiyosemikarbazidleri orto-esterlerle muameleleri sonucu süstitüe 2-amino-1,3,4-tiyadiazolleri kazanırken;

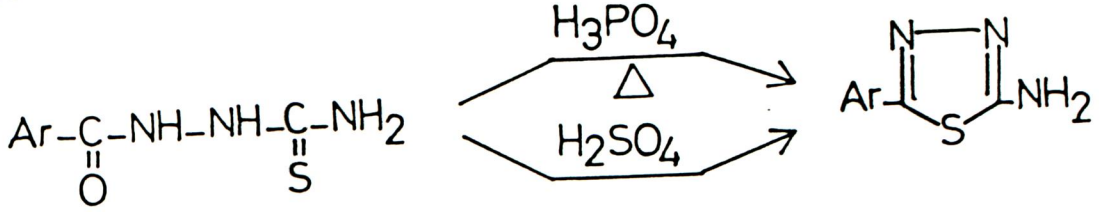


Kanaoka'da(63), tiyosemikarbazidin trietoksimetilen ile verdiği 1-etoksimetilentiyosemikarbazidi asetik anhidrid ile siklizasyona sokarak 2-asetilamino-1,3,4-tiyadiazolü hazırlamıştır.

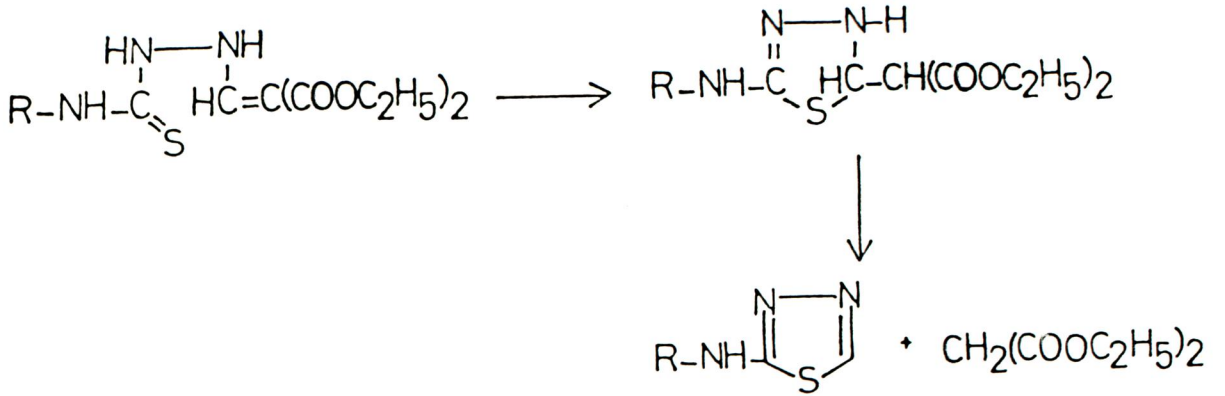


Daha sonra Hoggart(25), 4-aroiltiyosemikarba-

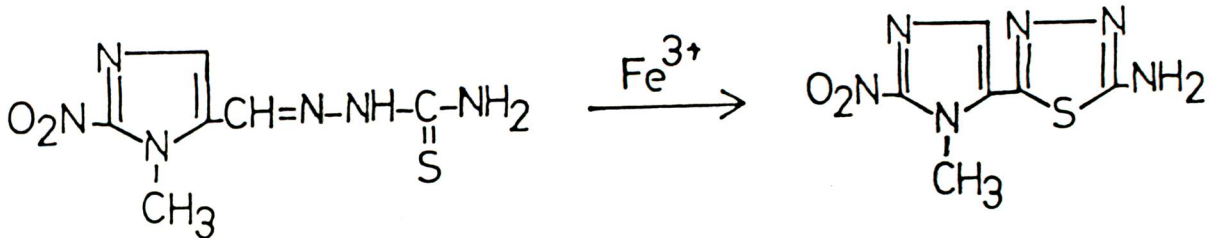
zidleri fosforik asitle yağ banyosunda ısıtarak ya da sülfürik asitle muamele ederek 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiyadiazollerin sentezini yapmıştır.



1960 yılında Howe ve Bolluyt(64), 4-etil/fenil-tiyosemikarbazidometilen malonatu etanollü ortamda 24-48 saat ısıtmak sureti ile 2-etil/fenilamino-1,3,4-tiyadiazolü;

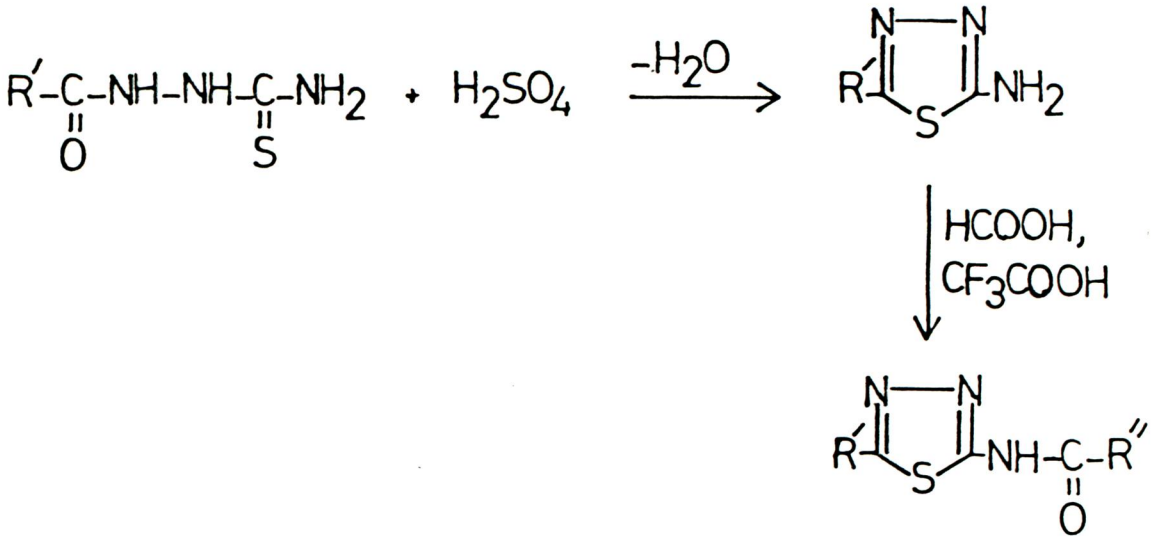


1972 yılında Goro ve Gerald(65), 1-metil-2-nitro-5-imidazolkarboaldehidtiyosemikarbazona demir(III)klorür çözeltisi ilave etmek suretiyle 2-amino-5-(1-metil-2-nitro-5-imidazoly-1,3,4-tiyadiazolü hazırlamışlar; bunların antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını saptamışlardır.



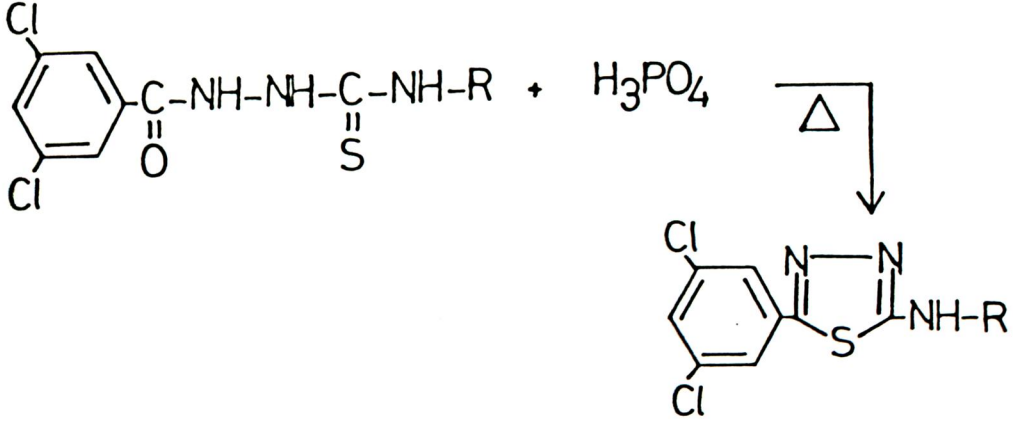
1982'de Mazzone ve arkadaşları(66), tiyosemikarbazidleri metilsülfonikasit veya konsantre sülfürik asit ile reaksiyona sokarak 5-aril-2-amino-1,3,4-tiyadiazollerini kazanmışlar; bunların antifungal, antipiretik ve antienflamatuar aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir.

1985 yılında Miyamoto ve arkadaşları(67), asetil tiyosemikarbazidlerin konsantre sülfürik asit ile etkileştirilmeleri sonucu 5-süstitüe-2-amino-1,3,4-tiyadiazollerini hazırlamışlar, sonra 2-amino grubunun formik asit, trifluora asetik asit ve diğer açılleyici ajanlarla açillemek suretiyle elde ettikleri 5-süstitüe-2-açilamino-1,3,4-tiyadiazollerin melanoma, antitümör(akciğer) ve lösemi üzerinde etkili olduğunu kanıtlamışlardır.

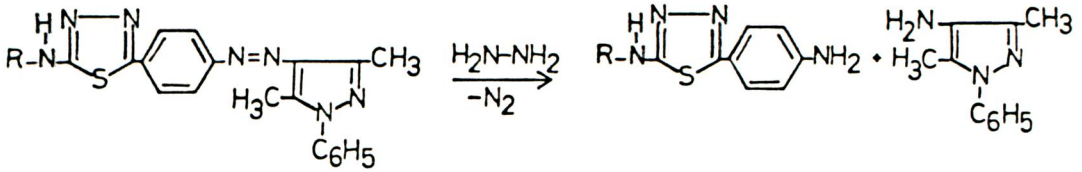


1987'de Dutta ve arkadaşları(68), 1-süstitüe-4-(2,4-diklorobenzoil)tiyosemikarbazidi fosforik asitle ısıtarak 2-süstitüe-amino-5-(2,4-diklorofenil)-1,3,4-tiyadiazolü sentez etmişler ve oluşan bu tiyadiazolün fungusidal aktiviteye sahip olduklarını belirtmişlerdir.



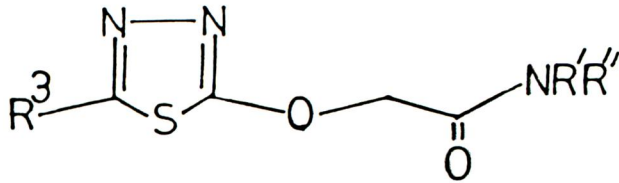


Rollas ve arkadaşları(69,70,71), 1-aroil/açıl-4-aril/alkiltiyosemikarbazidleri konsantre sülfürik asitle muamele ederek sağladıkları homojen karışımı, buzlu su ilave ederek ortandan ayırmışlar, kazandıkları 2-sübstitüe amino-5-[1'-fenil-3',5'-dimetil-4'-pirazolilazo)fenil]-1,3,4-tiyadiazolü redüklemek sureti ile 2-sübstitüe amino-5-(p-aminofenil)-1,3,4-tiyadiazolü elde etmişlerdir.

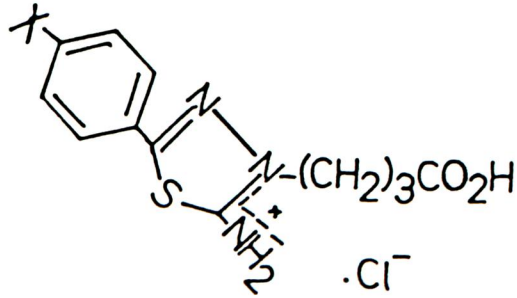


1991 yılında Foerster ve arkadaşları(72), hazırladıkları 2,5-disübstitüe tiyadiazollerin çok iyi herbisidal aktivite gösterdiklerini saptamışlardır.

[R<sup>1</sup>:-H,-sübstitüe(alkenil,alkinil,aralkil); R<sup>2</sup>:-sübstitüe(alkil,alkenil,alkinil,sikloalkil,sikloalkenil,aralkil, aril,alkoxy,alkeniloksi,alkiniloksi); R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N:sübstitüe heterosiklik; R<sup>3</sup>:sübstitüe sikloalkil.]

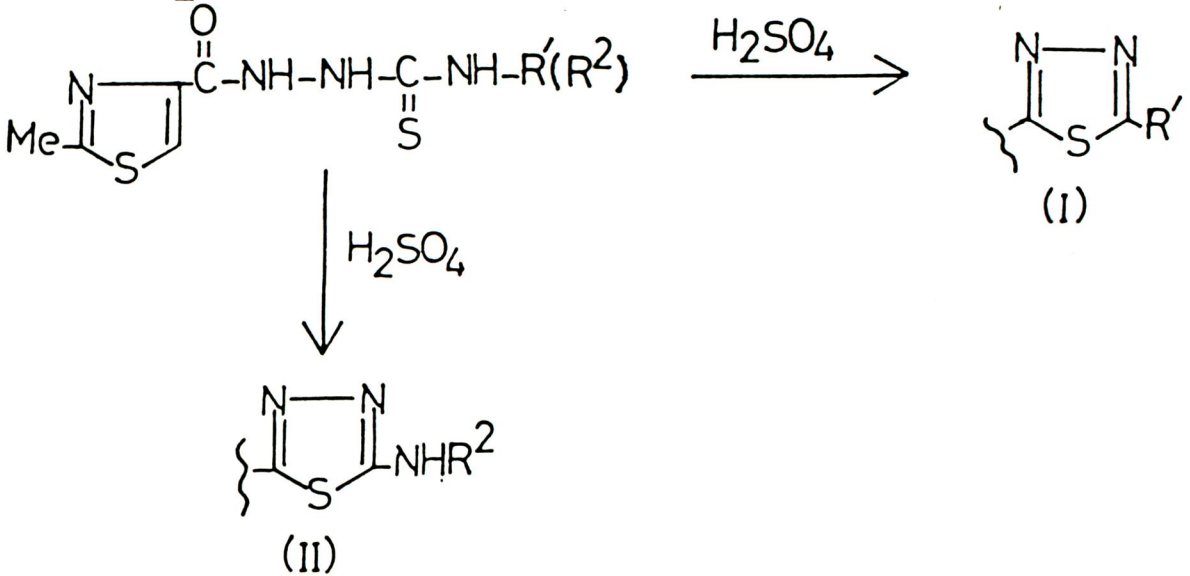


Allan ve arkadaşları(60), DMF'deki 2-amino-5-aryl-1,3,4-tiyadiazollerin alkilasyonu ile kazandıkları 2-imino-1,3,4-tiyadiazollerin üç konumundaki Gaba parçası ile Gaba'nın yeni heterosiklik türevlerini hazırlamışlar; bunların GABA reseptörlerine GABA veya agonistlerinin bağlanmasını kompetitif bir şekilde inhibe eden bikukulin isimli alkoloidden 5 kez daha az kobay incebağırsağı üzerinde GABA inhibisyonu yaptıklarını ve GABA antagonistleri gibi aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir.

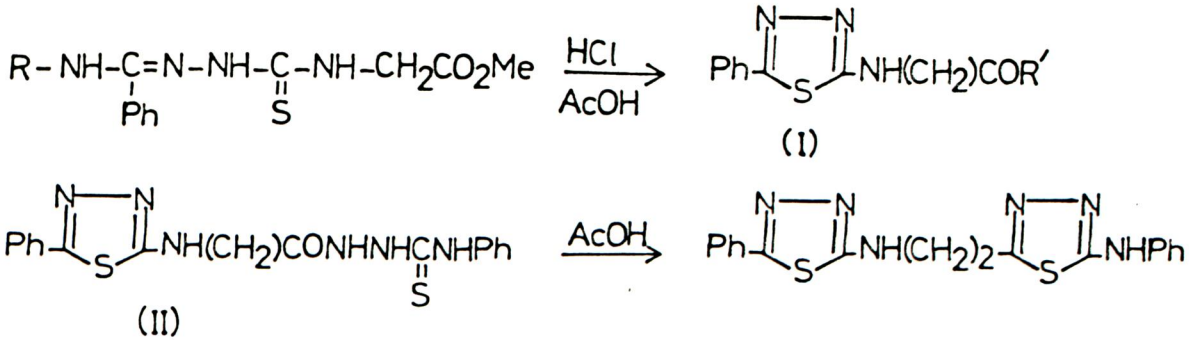


Sawhney ve arkadaşları(47), 1-(2-metil-4-tiyazolykarbonil)-4-süstitüetiyosemikarbazidleri konsantre sülfürik asid ile etkileştirerek 2-(2-metil-tiyazol-4-yl)-1,3,4-tiyadiazolleri hazırlamışlardır.

[R<sup>1</sup>(I):-Ph,-p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,-p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup>(II):-Me,-Et,-Ph,-p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]

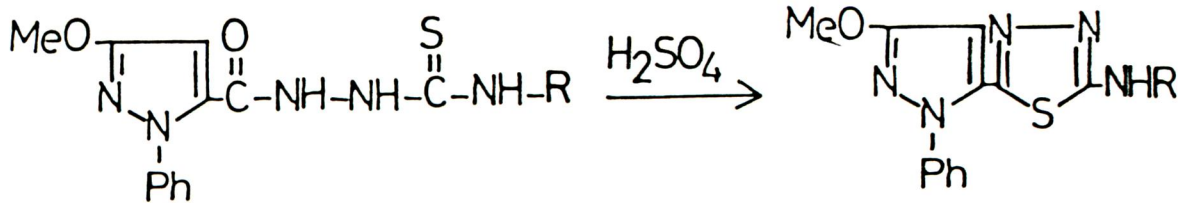


Aynı yıl Bazena(73), N<sup>3</sup>-süstitüe olan amidiazonlar ile metoksikarboniletıl isotiyosiyanatı reaksiyona sokarak kazandıkları 1-( $\alpha$ -arilaminobenzil)-4-metoksikarboniletıl tiyosemikarbazonu hidroklorik asid-asetik asid ile muamele ederek 2-(metoksikarboniletıl amino)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazolü kazanmışlar (I), I'deki metoksi grubu hidrazine dönüştürölüp fenil isotiyosiyanatla reaksiyona sokulduğunda oluşan II'nin asetik asid ile tepkimesi sonucu feniltiyadiazolyaminoetilfenilamino tiyadiazolü(III) sentez etmiştir.



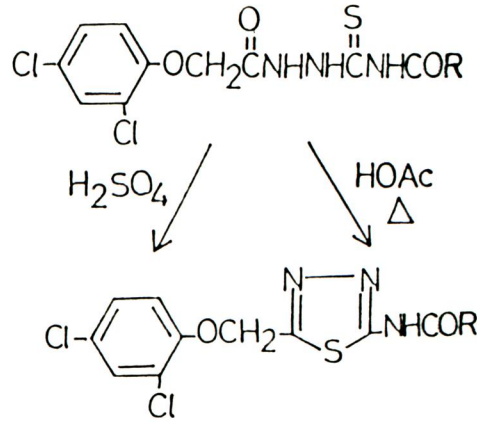
1992 yılında Rojendra ve arkadaşları(50), elde ettikleri 1-(3-metoksi-1-fenil-1H-pirazol-5-karbo)-4-süstitüe tiyosemikarbazidi sülfürik asid ile muamele ederek 2-süstitüeamino-5-(1-fenil-3-metoksi-1H-pirazol-5-yl)-1,3,4-tiyadiazolü hazırlamışlar, bunlardan bazılarının antibakteriyel aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir.

(R:-H,-Ph,-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe,-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me,-4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl)

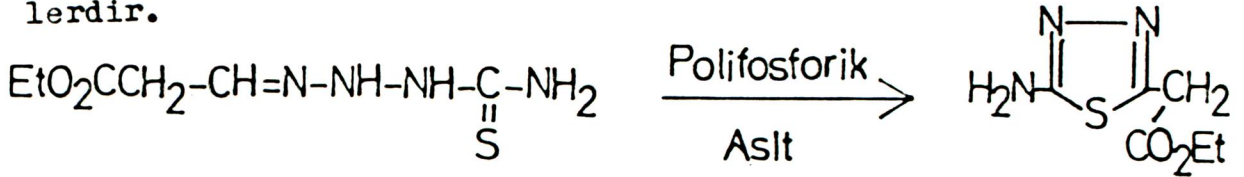


Aynı yıl Zhong ve Lin(74), tiyosemikarbazid türevlerinden asid katalizörlüğünde 5-(2,4-diklorofenoksietil)-2-aroilamino-1,3,4-tiyadiazolü kazanmışlar, 1 milimol tiyosemikarbazidi asetik asid içinde 2-3 saat ısıtarak

%91.7 verimle, sülfürik asid ile siklizasyonuyla %64 verimle 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazolü elde etmişlerdir.

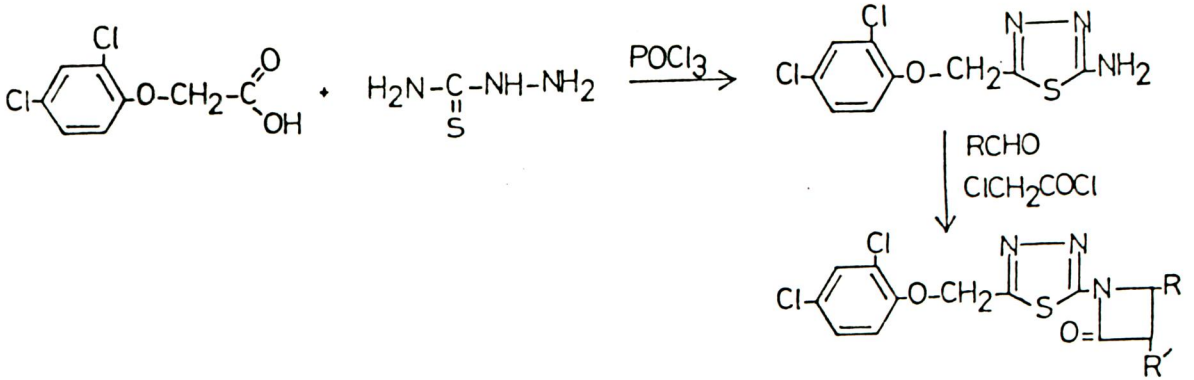


Shukurov ve arkadaşları(75), tiyosemikarbazid ile etilsiyanoasetatı muamele ettikten sonra polifosforik asid içinde etil-2-amino-1,3,4-tiyadiazol-5-asetatı sentez etmişlerdir.



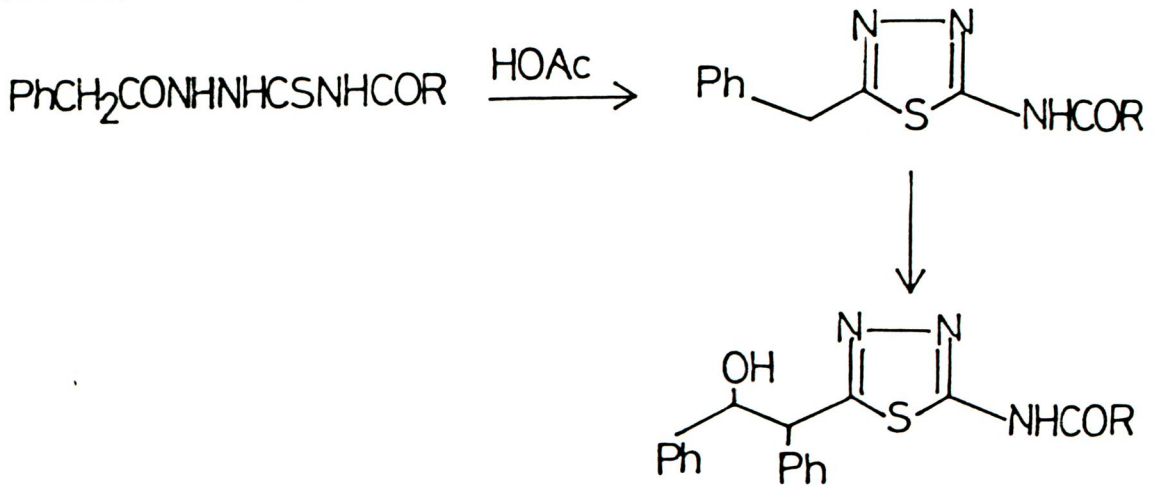
Desai ve arkadaşları(76), tiyosemikarbazid ile 2,4-dikloro fenoksi metil karboksilik asidin fosforoksiklorid ortamında siklocondensasyonu ile 2-amino-5-(2,4-dikloro fenoksi metil)-1,3,4-tiyadiazolü(I) hazırlamışlar, daha sonra I'in sübstitüe aldehit ve kloroasetiklorür (yada 2,4-diklorofenoksimetil karboksilik asid) ile kondensasyonu sonucu 5-(2',4'-diklorofenoksimetil)-2-(4''- aril-3''-kloro-2''-oksoazetidin-1'yl)-1,3,4-tiyadiazolü kazanarak, bunların bakterisidal ve fungusidal aktivitele-ri geliştirilmiştir.

(R:-Ph,-2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,-4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,-3-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,-4,3-HO(MeO)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,-2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,-2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,-3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; R :-Cl,-2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O)



1993 yılında Feng ve arkadaşları(77), 1-benzil karbonil-4-aroiltiyosemikarbazidi asetik asidli ortamda 5 saat geri çeviren soğutucuda ısıtmak sureti ile %42.3-%96.4 verimle 2-aroilamino-5-benzil-1,3,4-tiyadiazolleri elde etmişler, daha sonra bunu etanollü ortamda benzaldehit ve sodyumetilat ile geri çeviren soğutucuda reaksiyona sokarak 2-aroilamino-5-(1,2-difenil-2-hidroksietil)-1,3,4-tiyadiazolü sentez etmişlerdir.

(R:-Ph,-sübs.Ph,-PhCH:CH,-2-furyl)



Süstitüe 2-amino-1,3,4-tiyadiazollerin diazon-

yum tuzlarının aktif hidrojen komponentleri ile kenetlenerek 1,3,4-tiyadiazollerin azo türevleri elde edilmiş(78,79) bunlardan bazılarının aktif olduğu kanıtlanmıştır.

Habib ve Shams'da(80), 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin diazonyum tuzlarını, 8-hidroksikinolin ile kenetlemesiyle oluşan ürünlerin staphilococcus aureus'a karşı etkili olduklarını saptamışlardır.

Hökfelt ve Jönsson(81), 2-benzensülfonamido-5-alkil-1,3,4-tiyadiazolleri oral olarak sıçan ve tavşanlara verdiklerinde kuvvetli hipoglisemik aktivite sergilediklerini belirtirken; Shukla ve arkadaşları(82), hazırladıkları 2-arilamino-5-[(benzilimidazol-2-il-tiyo)metil]-1,3,4-tiyadiazollerin tobacco mosaic virüsünün büyümesini invitro %85, invivo %61 önlediğini belirtmişlerdir.

Wegner(83), sentez ettiği 5-fenil-2-amino-N-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazolün H<sub>2</sub> antagonist aktivitelerinin simebidine benzediğini, 2-amino-N-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazolün ise Ranitidine yakın aktivite gösterdiğini kanıtlamışlardır.

Ayrıca 2-amino-5-(2-nitro-5-furil)-1,3,4-tiyadiazoller(84), ve onların bazı türevleri GI sistemde infeksiyonlar için ilaç gibi kullanılmasında ümit verici gelişmeler sergilemiştir.

2-asetamido-5-sülfonamido-1,3,4-tiyadiazollerin (85), tuz salgısı ve göz basıncı üzerinde etkili oldukları, antikonvülsif ajan olarakta aktivite gösterdikleri yaygın olarak incelenmektedir.

Bazı 2,5-dimerkopto-1,3,4-tiyadiazol(86) yapısındaki bileşiklerin herbisid olarakta kullanıldığı belirtilmiştir.

Süstitüe 1,3,4-tiyadiazollerin yukarıda belirtilen aktivitelere ilave olarak ; antifungal (66,68,94), antiviral (82,94), antihelmentik (95), antibakterial ve tüberkülostatik (92,93), diüretik (91), antimikrobial (89), karsinostatik (90), hipoglisemik (24,36,81,87) ve antilösemik (67,88) aktivitelere sahip oldukları literatürlerce bilinmektedir.

## 4. DENEYSEL BÖLÜM

### 4.1. ARAÇ VE GEREÇLER

#### 4.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

p-Fluoro benzoil klorür (Merck); benzokain (Merck); dietileter (Merck); hidrazin hidrat (Sigma); metil, etil ve fenil isotiyosiyanat (Sigma), allil isotiyosiyanat (Merck); sikloheksil, fenetil isotiyosiyanat (Fluka AG), Propil isotiyosiyanat (Aldrich); der. sülfürik asid (Merck); sodyum karbonat (Merck); sodyum hidroksit (Merck); hidroklorik asid (Merck); benzoil klorür (Merck); kloroform (Merck).

#### 4.1.2. Kullanılan Aygıtlar

Ultraviyole Spektrofotometre	Shimadzu UV-2100s
İnfrared Spektrofotometre	Perkin-Elmer IR 5100 4367
NMR Spektrofotometre	Bruker Ac 200 L
Kütle Spektrometre	Kratos MS-9/50
Elemanter analiz aygıtı	Carlo Erba 1106
Erime derecesi aygıtı*	Buchi 530

---

\* Maddelerin erime dereceleri düzeltilmemiştir.



## 4.2. SPEKTROSKOPİK ÇALIŞMALAR

### 4.2.1. Ultraviyole spektroskopisi

1 mg. civarında madde hassas olarak tartılır. Etanolde çözündürülüp 100 ml.'ye yine etanolle seyreltilir. Etanol boşuna karşı yapılan taramada maksimum absorbanans gösterdiği dalga boyları saptanır.

### 4.2.2. Infrared spektroskopisi

1 mg. madde ve 100 mg. potasyum bromür agat havanda toz edilir, karışım oda temperaturünde ve vakum altında sıkıştırılarak saydam ince bir tablet hazırlanır. Bu tablet , özel taşıyıcısına yerleştirilip aletteki yerine konur ve spektrumu alınır.

## 4.3. GENEL ELDE EDİLİŞ YÖNTEMLERİ\*

### 4.3.1. Etil p-(p-fluorobenzoilamino)benzoat

0.03 mol. benzokain 30 ml. dietileterde çözülür, bir magnetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılarak damla damla benzoil klorür ilave edilir. Meydana gelen çökelti bol su ile yıkanarak ayrılır, kurutulur ve etanolden billurlandırılarak etil p-(p-fluorobenzoilamino)benzoat saf halde kazanılır. (Verim %59.6) e.d. 176-178°C (96).

### 4.3.2. p-(p-fluorobenzoilamino)benzoilhidrazin

0.01 mol etil p-(p-fluorobenzoilamino)benzoat ve 9 ml hidrazin hidrat kuru bir balona alınarak elektrikli mantoda 130°C civarında yarım saat ısıtılır. Üzerine 10-15 ml e-

---

\*Elde edilişi özellik gösteren maddelerin sentezleri ilgili monograflarda verilmiştir.

tanol ilave edilip geri çeviren soğutucu altında 45 dakika reaksiyona devam edilir. Beklemeyle meydana gelen billurlar su ile yıkanarak süzülür, kurutulur ve kaynar etanolden yıkanarak temizlenir. (Verim %75.8), e.d. 237°C (97).

#### 4.3.3. 1-Aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazidler

0.005 mol p-(p-fluorobenzoilamino)benzoilhidrazin 80 ml. etanolde ısıtılır. Üzerine 0.005 mol isotiyosiyanat bileşiği ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda 2 saat ısıtılır. Bekleme ile meydana gelen billurlar süzülerek ayrılır, su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. (97).

#### 4.3.4. 2,5-Disüstitüe-1,3,4-tiyadiazoller

0.001 mol la-g maddesine mekanik bir karıştırıcı ile karıştırmak sureti ile 1 ml. konsantre sülfürik asit ilave edilir, yarım saat karıştırıcıda karıştırılır. Karışım buzlu su içine dökülür, meydana gelen çökelti önce sodyum karbonat, sonra su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılarak saflaştırılır (69).

#### 4.3.5. Hidroliz

4.3.5.1. 0.005 mol 2e maddesi üzerine 5 ml 2N sodyumhidroksit çözeltisi ilave edilip, geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 4 saat ısıtılır. Çökelti bol su ile yıkanarak süzülür, kaynar etanolden yıkanarak temizlenir.

4.3.5.2. 2e maddesi üzerine 10-15 ml %70 sülfürik asit ilave edilip geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda yarım saat ısıtılır, soğutulur, çökelti bol su ile yıkanarak süzülür, etanolden billurlandırılarak ve yıkanarak saflaştırılır.

#### 4.3.6. Benzoil Türevleri

0.0003 mol 2c maddesi 3.12 ml sodyum hidroksit çözeltisinde süspande edilir. Belirli aralıklarla her seferinde aynı olacak şekilde 0.312 ml benzoil klorür damlatılır. Mağnetik karıştırıcı ile karıştırılır. Etanolden yada seyreltik alkolden billurlandırılarak saflaştırılır.

#### 4.4 1-AROİL-4-ALKİL/ARİLTİYOSEMİKARBAZİDLER

- 1- $\left[ p-(p\text{-fluorobenzoilamino})\text{benzoil} \right]$ -4-metiltiyosemikarbazid (1a) e.d. 223-225°C
- 1- $\left[ p-(p\text{-fluorobenzoilamino})\text{benzoil} \right]$ -4-etiltiyosemikarbazid. (1b) e.d. 220°C
- 1- $\left[ p-(p\text{-fluorobenzoilamino})\text{benzoil} \right]$ -4-propiltiyosemikarbazid. (1c) e.d. 210-213°C
- 1- $\left[ p-(p\text{-fluorobenzoilamino})\text{benzoil} \right]$ -4-alliltiyosemikarbazid (1d) e.d. 198-200°C
- 1- $\left[ p-(p\text{-fluorobenzoilamino})\text{benzoil} \right]$ -4-sikloheksiltiyosemikarbazid (1e) e.d. 222°C
- 1- $\left[ p-(p\text{-fluorobenzoilamino})\text{benzoil} \right]$ -4-fenetiltiyosemikarbazid (1f) e.d. 218°C
- 1- $\left[ p-(p\text{-fluorobenzoilamino})\text{benzoil} \right]$ -4-feniltiyosemikarbazid (1g) e.d. 204°C

#### 4.5. 5- $\left[ p-(p\text{-FLUOROBENZOİLAMİNO})\text{FENİL} \right]$ -2-SÜBSTİTÜEAMİNO-1,3,4-TİYADİAZOLLER

##### 4.5.1. 5- $\left[ p-(p\text{-FLUOROBENZOİLAMİNO})\text{FENİL} \right]$ -2-METİLAMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL (2a)

0.35g. madde 1a'dan genel yönteme göre çalışılarak elde edilir, etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 0.26g (verim % 78)

Krem renkli toz halinde billurlar, e.d. 267-268°C, etanolde sıcakta çözünür, kloroform, su ve eterde çözünmez.

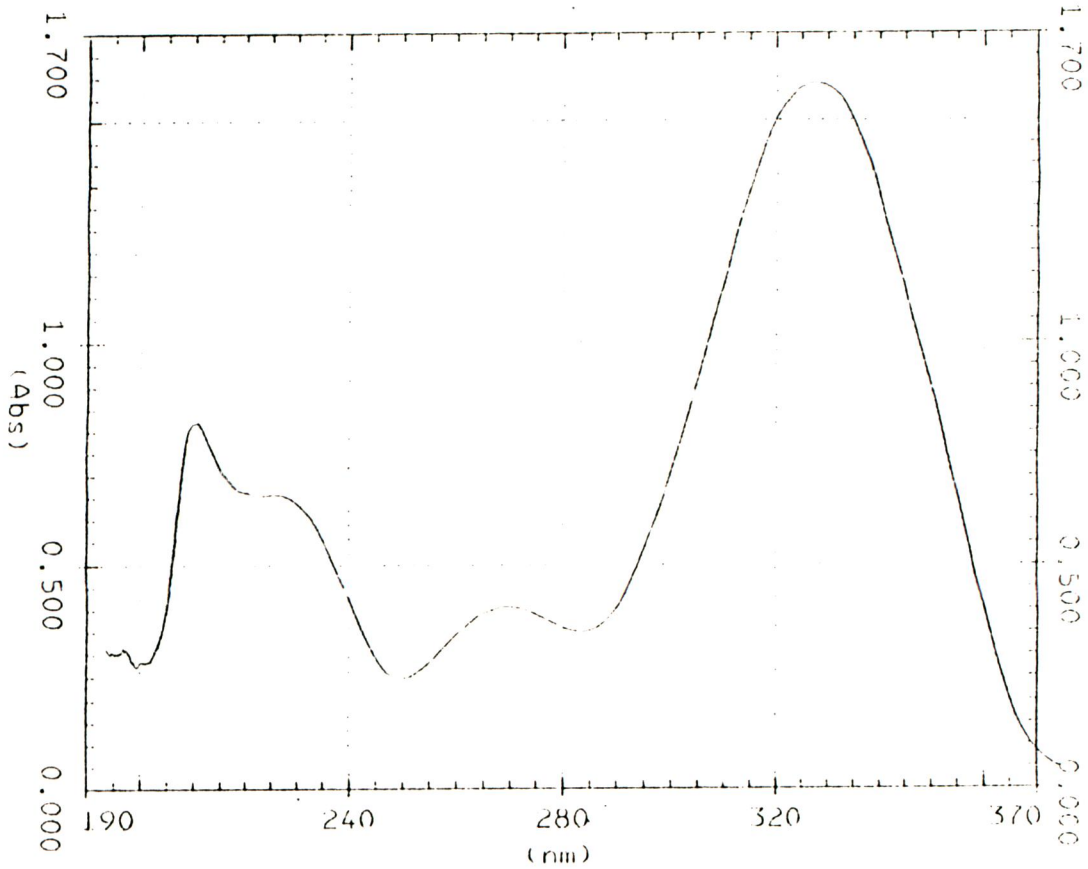
Elemanter analiz:  $C_{16}H_{13}FN_4O S$

Hesaplanan: C, 58.52; H, 3.98; N, 17.06

Bulunan : C, 59.17; H, 4.01; N, 16.63

#### SPEKTRAL BULGULAR

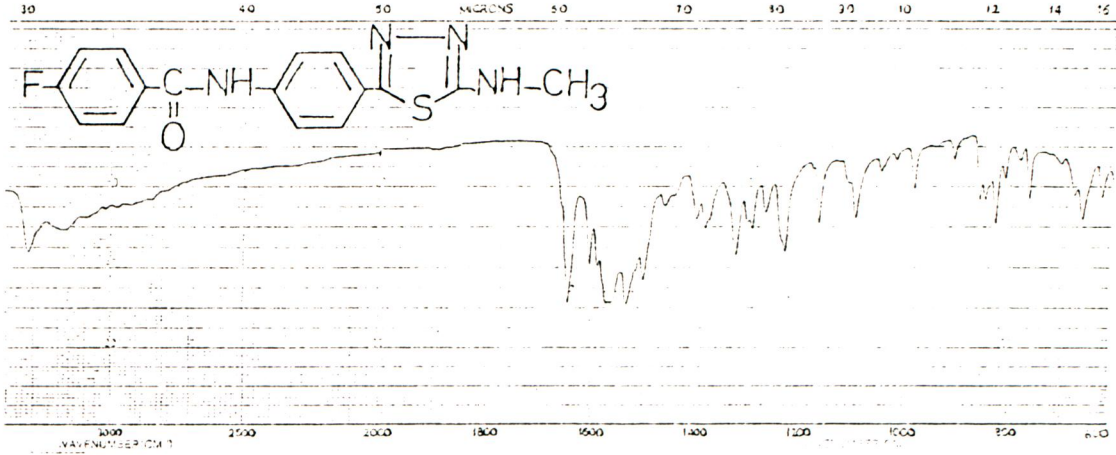
UV  $\lambda$  maks. 207.9 ( $\epsilon$ :26532), 227.5 (omuz) ( $\epsilon$ :21344), 325.9 ( $\epsilon$ :50733) nm. (100 ml.de 1 mg madde içeren etanollü çözelti) (Bk.Şekil 1).



Şekil 1 : 2a maddesinin UV spektrumu

IR (KBr)  $\gamma$  maks. 3320 (sekonder amin N-H gerilimi); 3170 (sekonder amid N-H gerilimi); 1642 (sekonder amid C=O gerilimi); 1600, 1530, 1500 (aromatik halka ve tiyadiazol halkası C=C, C=N gerilimi); 1530 (sekonder amin ve amid N-H

eğilme ve C-N gerilme titreşimlerinin deformasyon bandı); 1320 ve 1263 (sekonder aminin C-N gerilimi); 1225 (C-F gerilimi); 820 (1,4-disüstitüe benzen)  $\text{cm}^{-1}$  (Bk. Şekil 2)



Şekil 2 : 2a maddesinin IR spektrumu

#### 4.5.2. 5-[p-(p-FLUOROBENZOİLAMİNO)FENİL]-2-ETİLAMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL(2b)

0.25g. madde lb'den genel yönteme göre çalışılarak elde edilir,etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.0.15g (verim % 64)

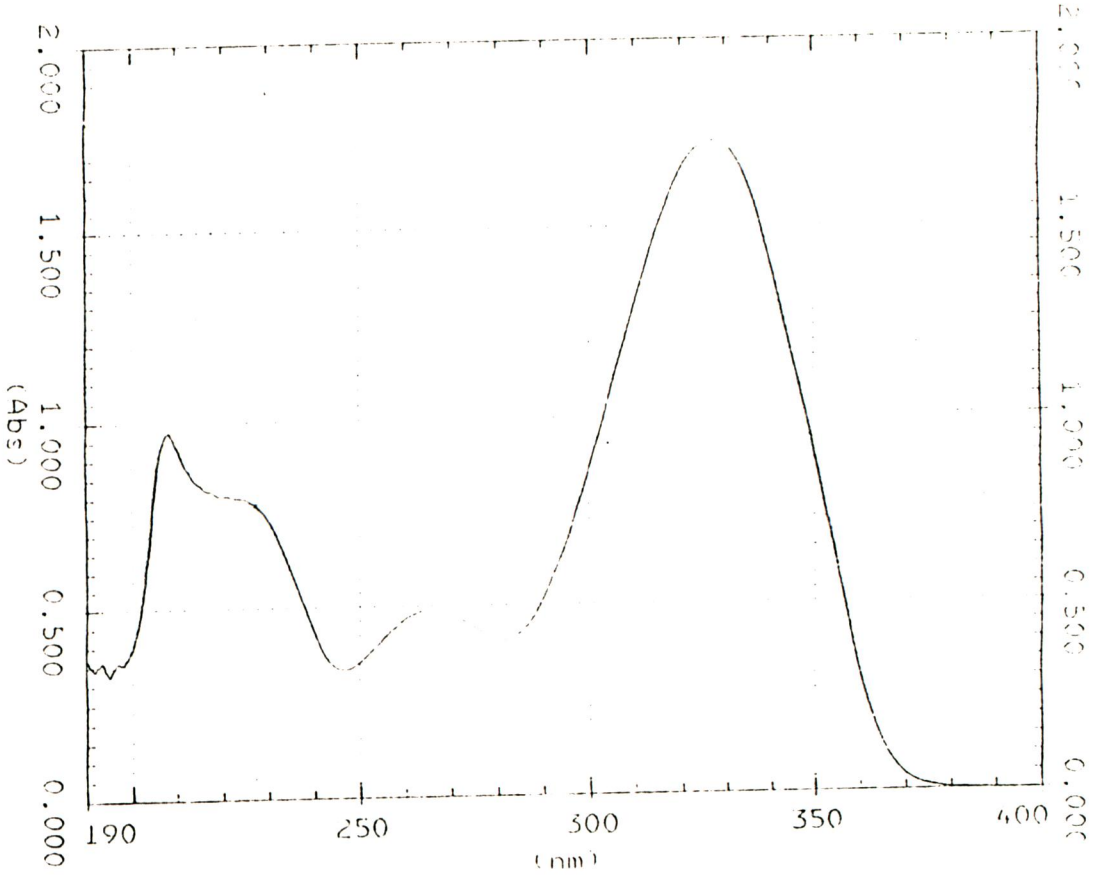
Krem renkli, küçük iğne şeklinde billurlar,e.d. 254-258°C,etanolda sıcakta çözünür,kloroform,su ve eterde çözünmez.

Elemanter analiz:  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F N}_4\text{O S}$   
 Hesaplanan: C,59.63; H,4.42; N,16.36  
 Bulunan: C,59.32; H,4.43; N,16.31

#### SPEKTRAL BULGULAR

UV  $\lambda$  maks. 208.3( $\epsilon$ :33452), 226(omuz)( $\epsilon$ :27392), 265.6

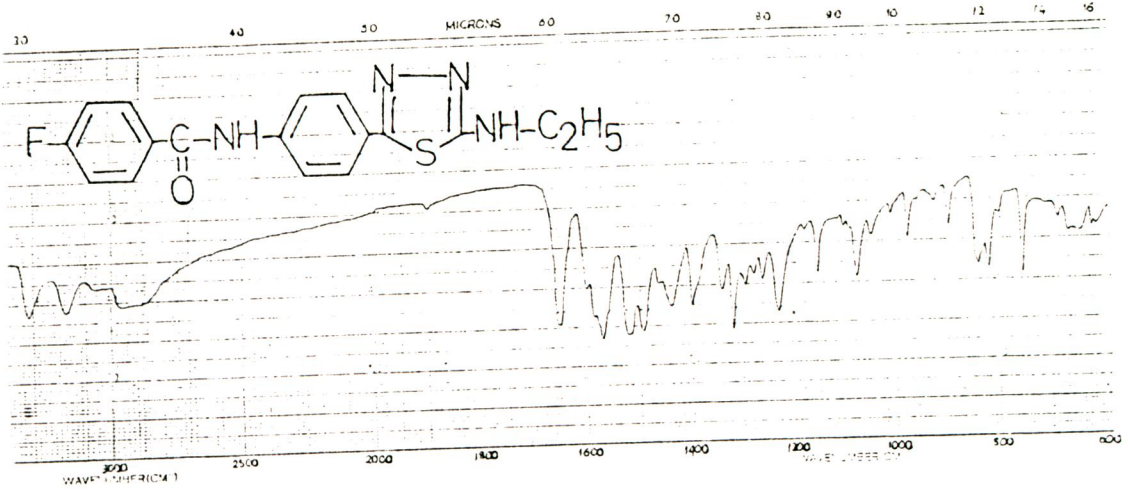
( $\epsilon$ :16880), 328( $\epsilon$ :59338) nm. (100 ml.de 1 mg madde içeren etanollü çözelti)(Bk.Şekil 3)



Şekil 3 : 2b maddesinin UV spektrumu

IR (KBr)  $\gamma$  maks. 3320 (sekonder amin N-H gerilimi); 3178 (sekonder amid N-H gerilimi); 1650 (sekonder amid C=O gerilimi); 1600, 1570, 1495 (aromatik halka ve tiyadiazol halkası C=C, C=N gerilimi); 1520 (sekonder amin ve amid N-H eğilme ve C-N gerilme deformasyon bandı); 1320 ve 1260 (sekonder aminin C-N gerilimi); 1230 (C-F gerilimi); 820 (1,4-disüstitüe benzen)  $\text{cm}^{-1}$ .

(Bk. Şekil 4)



Şekil 4 : 2b maddesinin IR spektrumu

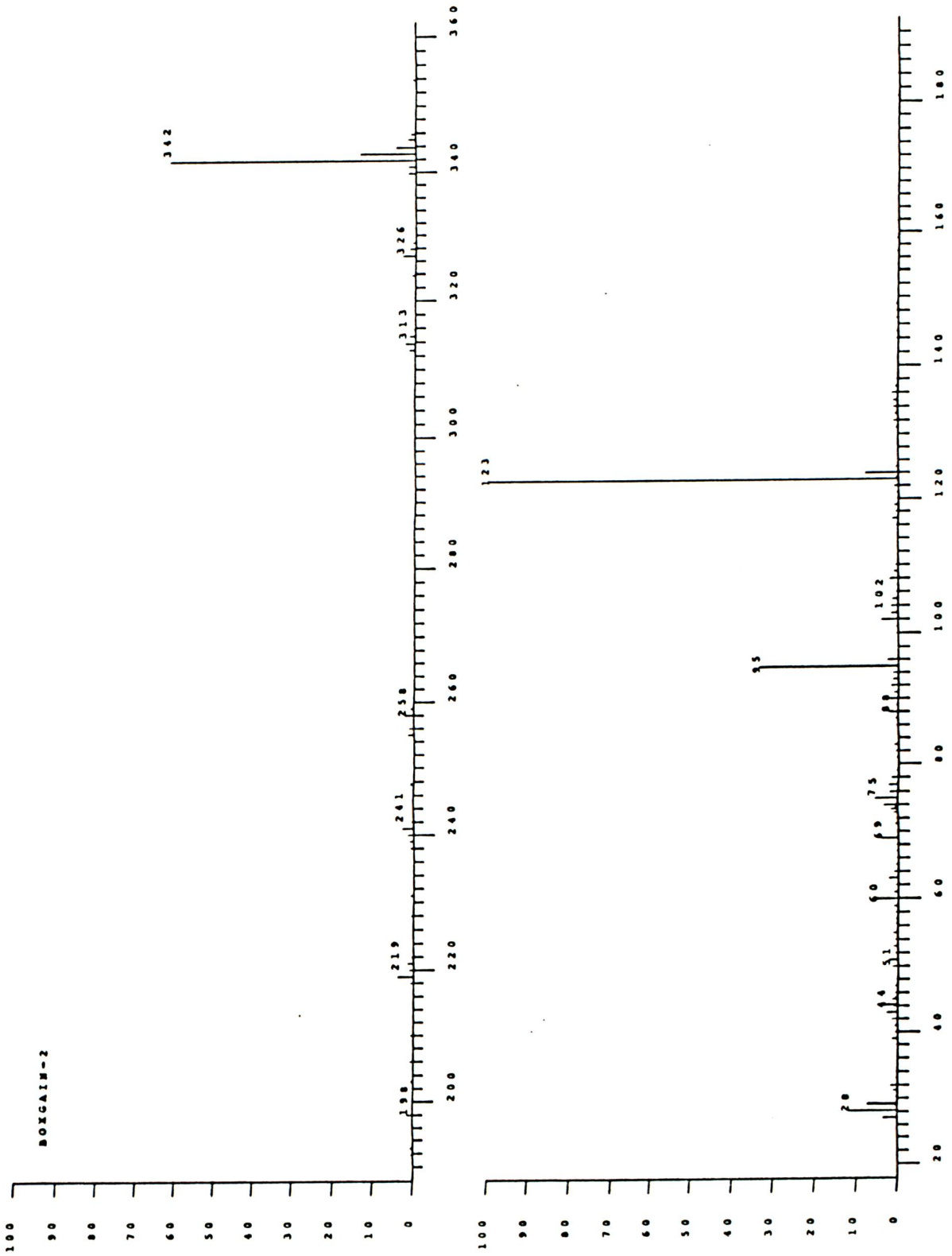
**Kütle** : Maddenin moleküler iyon piki  $m/z$  342(30.84), esas pik  $m/z$  123(100) olarak görülmektedir. Diğer parçalara ait pikler  $m/z$  343(M+1)(6.87), 344(M+2)(2.44), 326(1.43), 313(1.22), 241(1.30), 219(1.79), 117(1.42), 102(4.06), 95(33.25), 77(2.24), 76(2.8), 75(5.62), 74(3.50), 69(4.18), 44(3.35), 28(11.77) de çıkmıştır. (Bk. Şekil 5).

#### 4.5.3. 5-[p-(p-FLUOROBENZOİLAMİNO)FENİL]-2-PROPİLAMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL(2c)

0.37g. madde 1c'den genel yönteme göre çalışılarak elde edilir, etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 0.32g (verim % 88.59)

Sarı renkli, yaprakçıklar şeklinde billurlar, e.d. 233-237 °C, etanolde sıcakta çözünür, kloroform, su ve eterde çözünmez.

Elementer analiz:  $C_{18}H_{17}F N_4 O S$   
 Hesaplanan: C, 60.65; H, 4.80; N, 15.71  
 Bulunan: C, 60.56; H, 4.86; N, 15.50

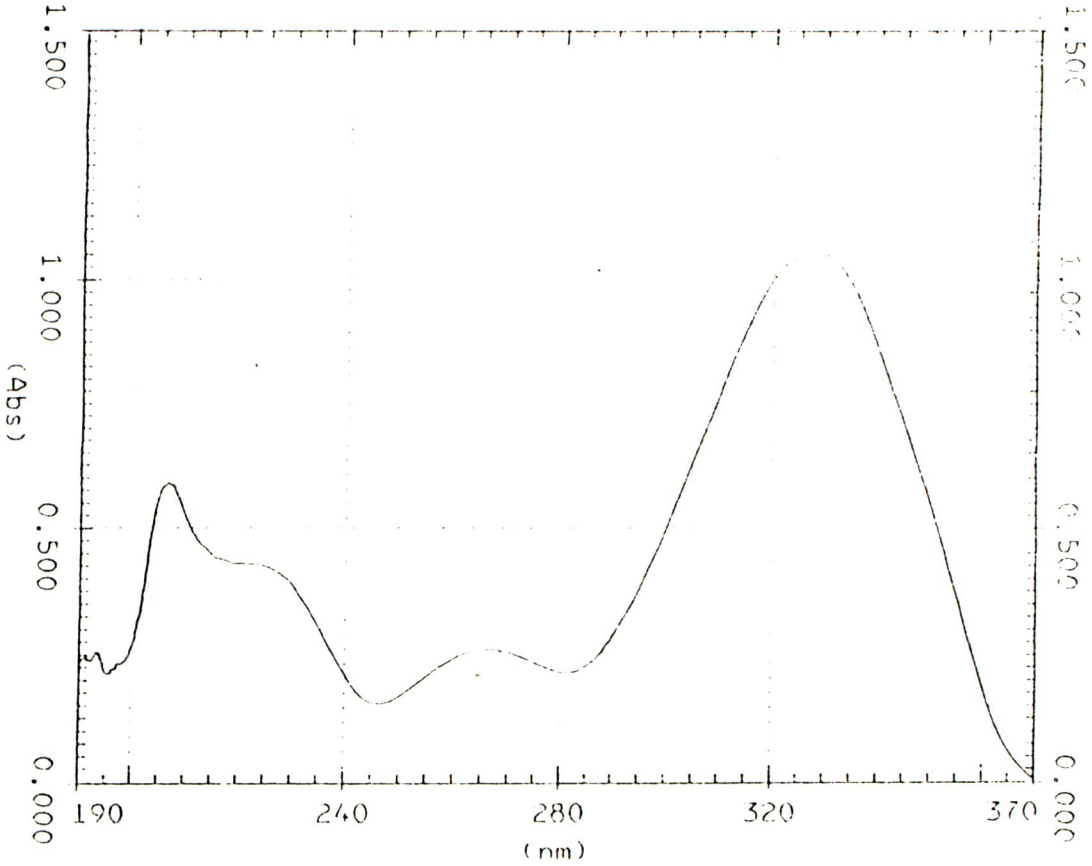


Şekil 5 : 2b maddesinin kütle spektrumu



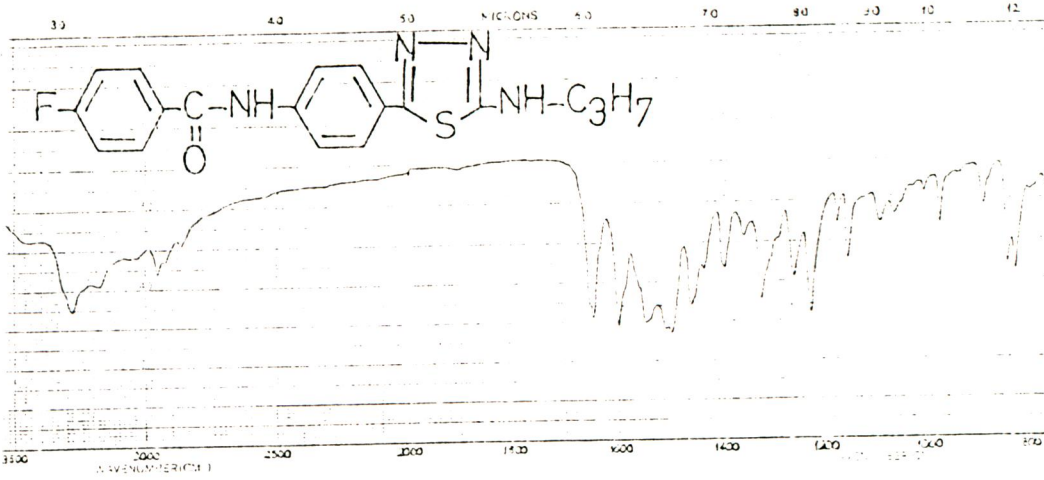
## SPEKTRAL BULGULAR

UV  $\lambda$  maks. 206.7( $\epsilon$ :21564), 226.3(omuz)( $\epsilon$ :15148), 328.5( $\epsilon$ :38102) nm. (100 ml.de 1 mg madde içeren etanollü çözeltili)(Bk.Şekil 6).



Şekil 6 : 2c maddesinin UV spektrumu

IR (KBr)  $\gamma$  maks. 3280 (sekonder amin N-H gerilimi); 3180 (sekonder amid N-H gerilimi); 2958,2868 (propil grubu asimetrik ve simetrik C-H gerilimi); 1650 (sekonder amid C=O gerilimi); 1600, 1550, 1500 (aromatik halka ve tiyadiazol halkası C=C, C=N gerilimi); 1550 (sekonder amin ve amid N-H eğilme ve C-N gerilme deformasyon bandı); 1330, 1265 (sekonder amin C-N gerilimi); 1230 (C-F gerilimi); 845, 830 (1,4-disübsitüe benzen)  $\text{cm}^{-1}$ . (Bk.Şekil 7).



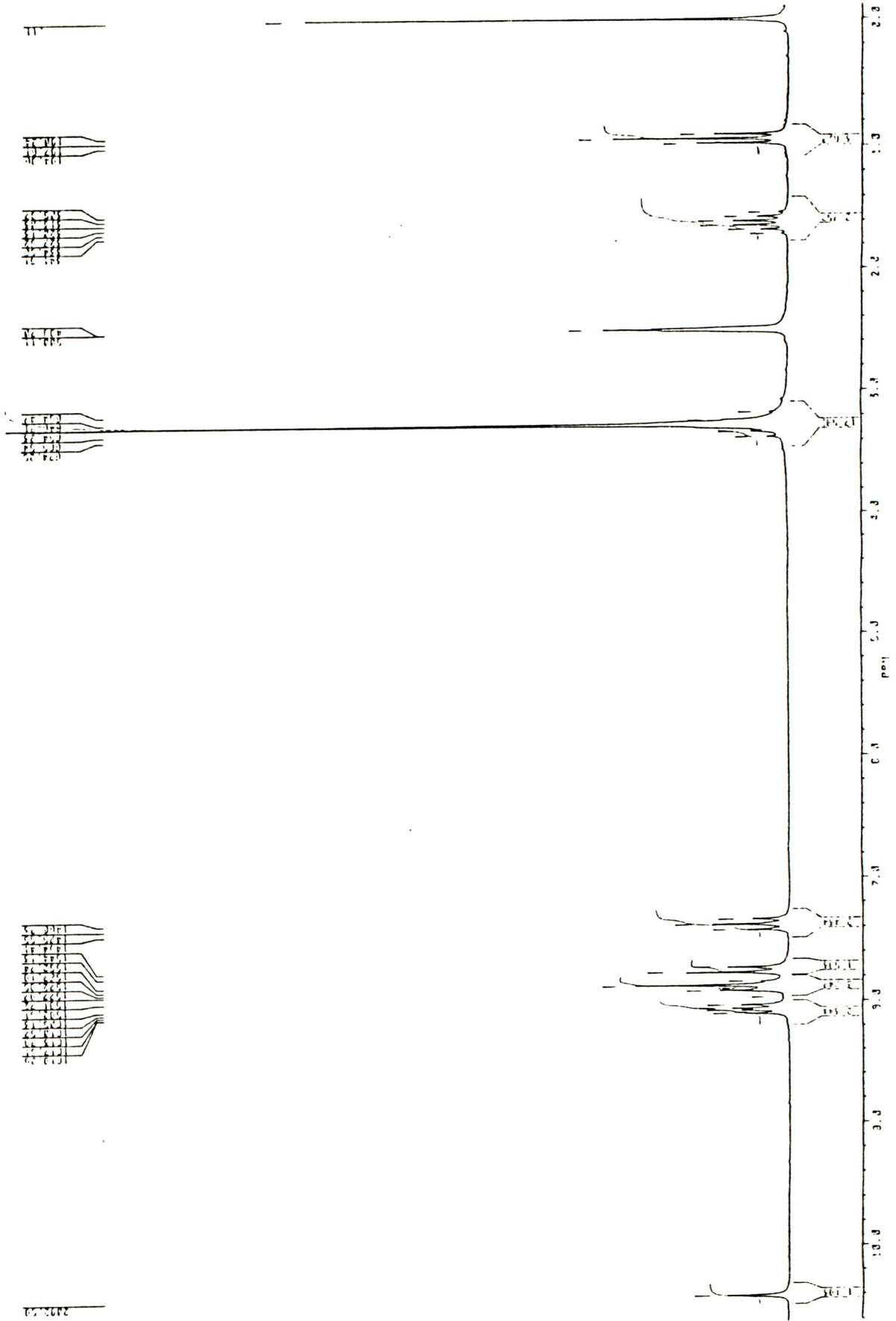
Şekil 7 : 2c maddesinin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO) :  $\delta$ .0.94 (propil grubunun  $-\text{CH}_3$  protonları, 3H, t) ; 1.6 (propil grubunun  $-\text{CH}_2$ 'e bağlı  $-\text{CH}_2$ -protonları, 2H, q) ; 3.27 (propil grubunun azota bağlı  $-\text{CH}_2$ -protonları, DMSO'nun piki ile gölgelendiği için proton sayısı verilmedi.) ; 7.35 (tiyadiazol halkasına göre m-konumundaki protonlar, 2H, t) ; 7.76 (fluoro göre o-konumundaki protonlar, 2H, d) ; 7.9 (tiyadiazol halkasına göre o-konumundaki protonlar ile 2. konumundaki sekonder amin protonu, 3H, d) ; 8.05 (fluoro göre m-konumundaki protonlar, 2H, t) ; 10.4 (amid protonu, 1H, s) ppm (Bk.Şekil 8).

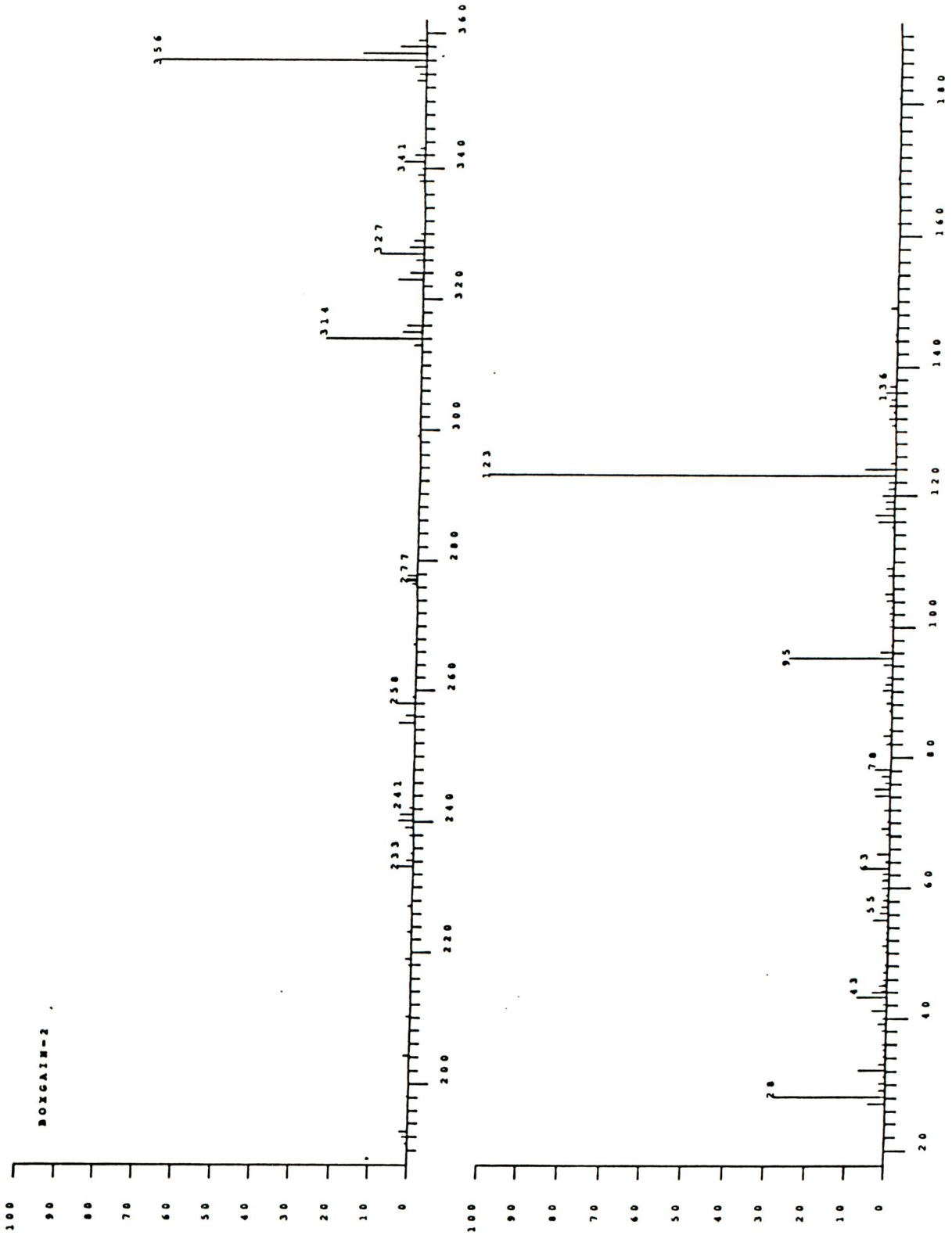
Kütle : Maddenin moleküler iyon piki m/z 356(34.00), esas pik m/z 123(100)'tür. Diğer parçalara ait pikler m/z 357(M+1)(8.25), 358(M+2)(3.44), 341(2.63), 327(5.62), 314(3.17), 241(1.76) 240(1.81), 119(2.27), 118(2.47), 117(4.71), 95(25.73), 77(2.42), 65(3.07), 63(5.61)'de çıkmıştır. (Bk. Şekil 9).

#### 4.5.4. 5-[p-(p-FLUOROBENZOİLAMİNO) FENİL]-2-ALLİLAMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL(2d)

0.37g. madde 1d'den genel yönteme göre çalışılarak elde edilir, etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 0.26g (verim %72.32)



Şekil 8 : 2c maddesinin NMR spektrumu



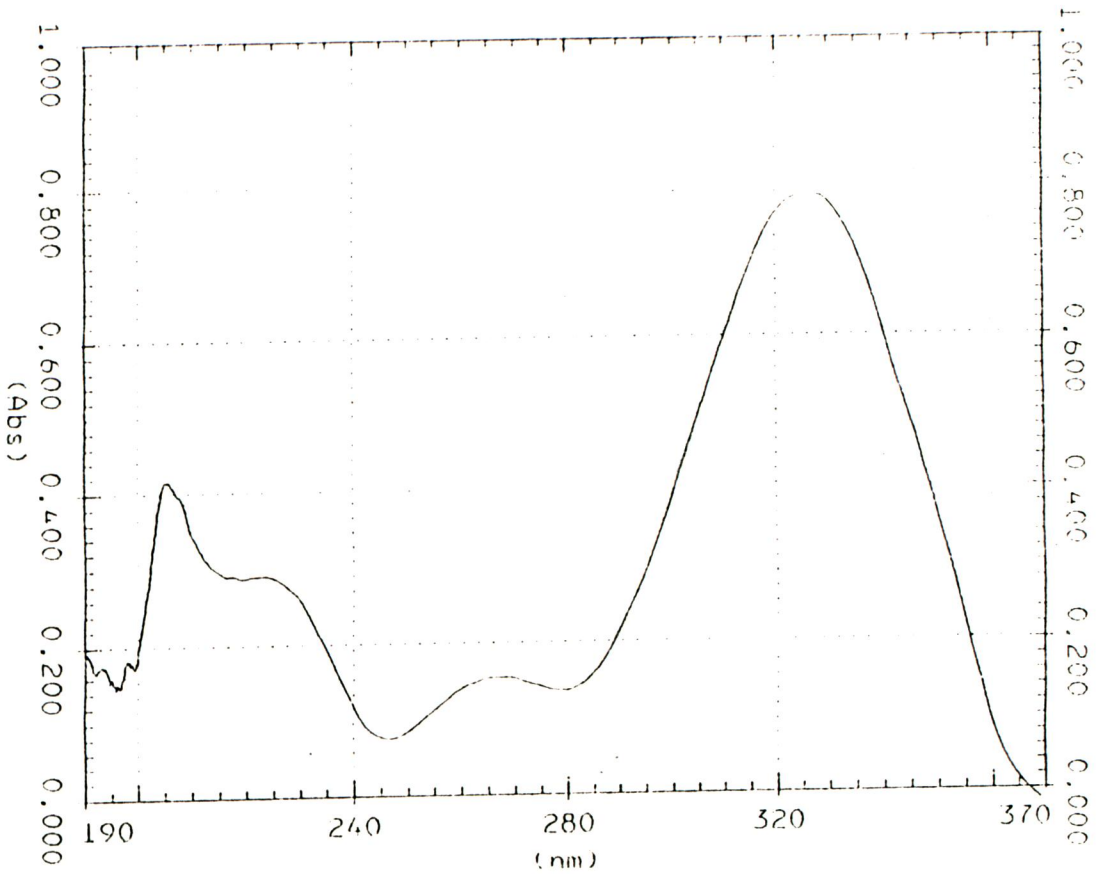
Şekil 9 : 2c maddesinin kütle spektrumu

Sarı renkli toz. e.d. 219-220°C, etanolde sıcakta çözünür, kloroform, su ve eterde çözünmez.

Elemanter analiz:  $C_{18}H_{15}F N_4 O S \cdot H_2O$   
 Hesaplanan: C, 58.05; H, 4.60; N, 15.04  
 Bulunan: C, 57.23; H, 4.35; N, 16.46

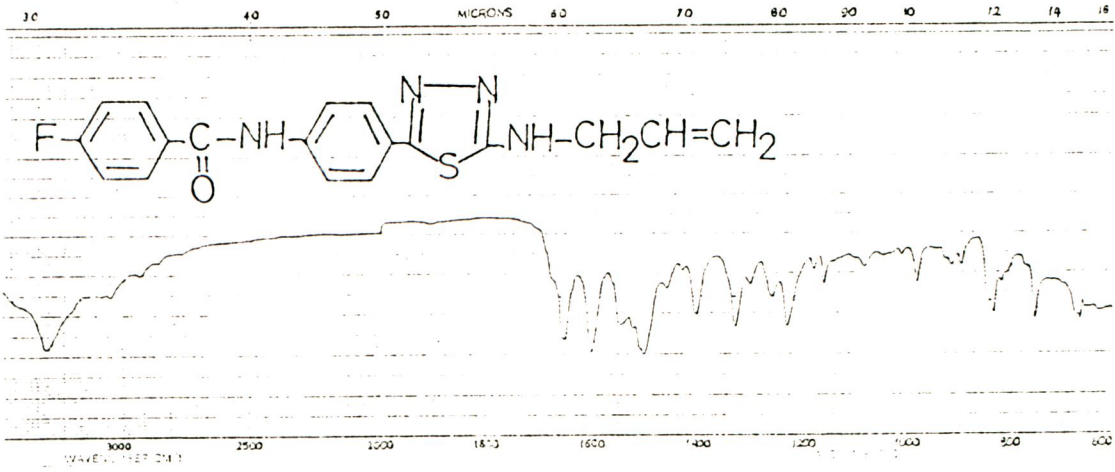
#### SPEKTRAL BULGULAR

UV  $\lambda$  maks. 205.1( $\epsilon$ :14885), 226.3(omuz)( $\epsilon$ :9923), 326.2( $\epsilon$ :27998) nm. (100 ml.de 1 mg madde içeren etanollü çözelti) (Bk.Şekil 10).



Şekil 10 : 2d maddesinin UV spektrumu

IR (KBr)  $\gamma$  maks. 3270 (sekonder amin N-H gerilimi); 3030 (aromatik halka  $\equiv$ C-H gerilimi); 2920, 2840 (allil grubu asimetric ve simetric C-H gerilmesi); 1650 (sekonder amid C=O gerilimi); 1600, 1550, 1500 (aromatik halka ve tiyadiazol halkası C=C, C=N gerilimi); 1548 (sekonder amin ve amid N-H eğilme ve C-N gerilme titreşimlerinin deformasyon bandı); 1330, 1260 (sekonder amin C-N gerilimi); 1230 (C-F gerilimi); 834 (1,4-disübstitüe benzen)  $\text{cm}^{-1}$ .  
(Bk.Şekil 11)



Şekil 11 : 2d maddesinin IR spektrumu

#### 4.5.5. 5-[p-(p-FLUOROBENZOİLAMİNO)FENİL]-2-SİKLOHEKZİLAMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL(2e)

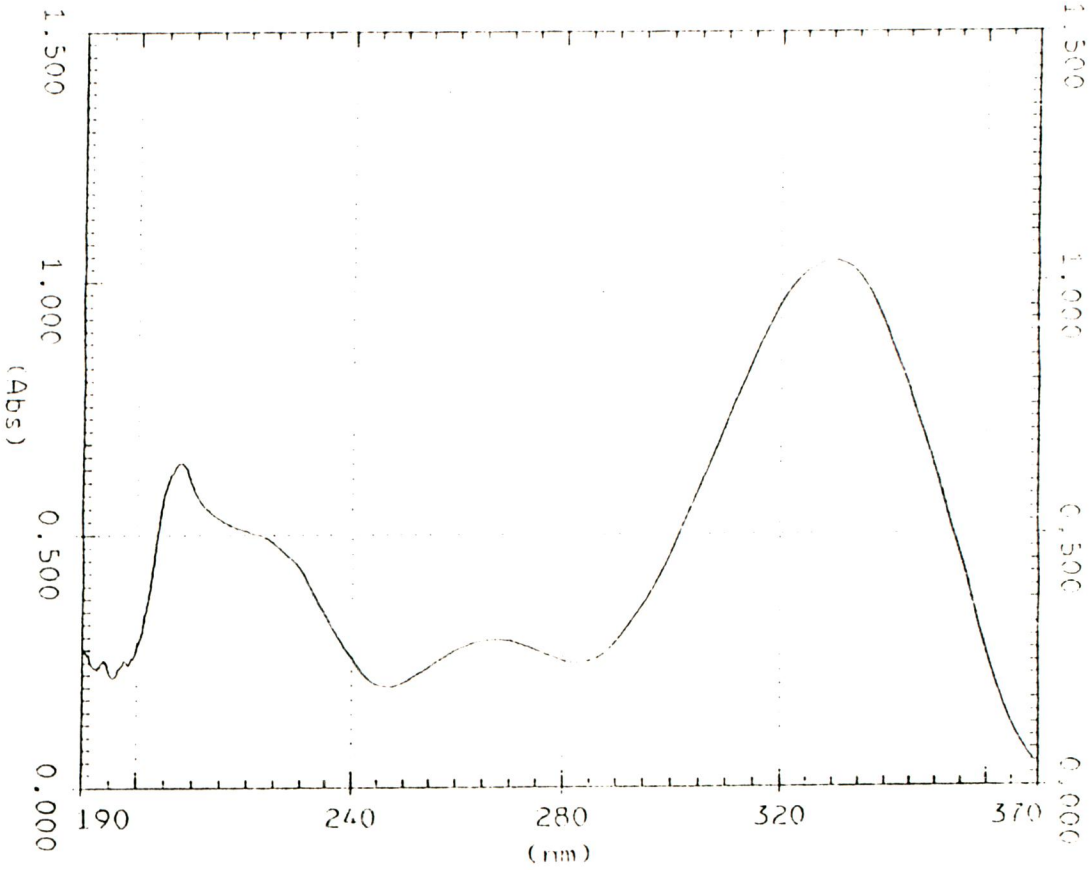
0.54g. madde 1e'den genel yöntemle göre çalışılarak elde edilir, etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 0.36g (verim %69.37)

Açık sarı renkli toz. e.d. 255°C, etanolde sıcakta çözünür, kloroform, su ve eterde çözünmez.

Elemanter analiz:  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F N}_4\text{O S}$   
Hesaplanan: C, 63.61; H, 5.33; N, 14.13  
Bulunan: C, 63.67; H, 5.46; N, 13.72

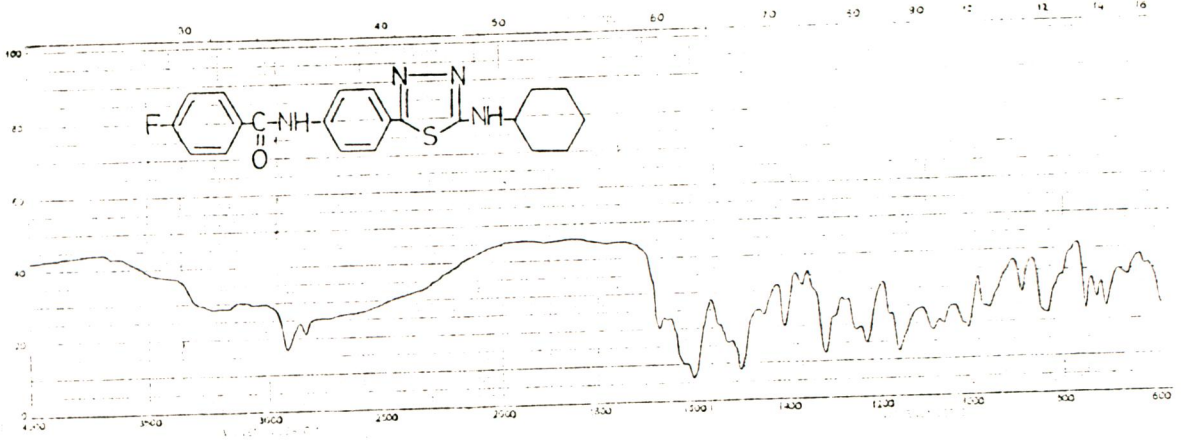
## SPEKTRAL BULGULAR

UV  $\lambda$  maks. 207.7( $\epsilon$ :25415), 225.6(omuz)( $\epsilon$ :18833), 330.1( $\epsilon$ :41354) nm. (100 ml.de 1 mg madde içeren etanollü çözelti)(Bk.Şekil 12).



Şekil 12 : 2e maddesinin UV spektrumu

IR (KBr)  $\gamma$  maks. 3500, 3000 (yaygın band) (sekonder amin ve amid N-H gerilimi); 2922, 2843 (sikloheksil asimetrik ve simetrik C-H gerilimi); 1670 (sekonder amid C=O gerilimi); 1600, 1525, 1500, 1450 (aromatik halka ve tiyadiazol halkası C=C, C=N gerilimi); 1525 (sekonder amin ve amid N-H eğilme ve C-N gerilme titreşimlerinin deformasyon bandı); 1370 (sekonder amin C-N gerilimi); 1230 (C-F gerilimi); 832 (1,4-disüstitüe benzen)  $\text{cm}^{-1}$ . (Bk.Şekil 13)



Şekil 13 : 2e maddesinin IR spektrumu

4.5.6. 5- $\left[ \text{p}-(\text{p-FLUOROBENZOİLAMİNO}) \text{FENİL} \right]$ -2-FENETİLAMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL(2f)

0.13g. madde 1f'den genel yöntemle göre çalışılarak elde edilir, etanolde billurlandırılarak saflaştırılır. 0.094g. (verim % 75.44)

Sarı renkli toz; e.d. 185°C, etanolde sıcakta çözünür, kloroform, su ve eterde çözünmez.

Elementer analiz:  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F N}_4\text{O S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$   
 Hesaplanan: C,60.64; H,5.08; N,12.30  
 Bulunan: C,61.47; H,4.50; N,12.05

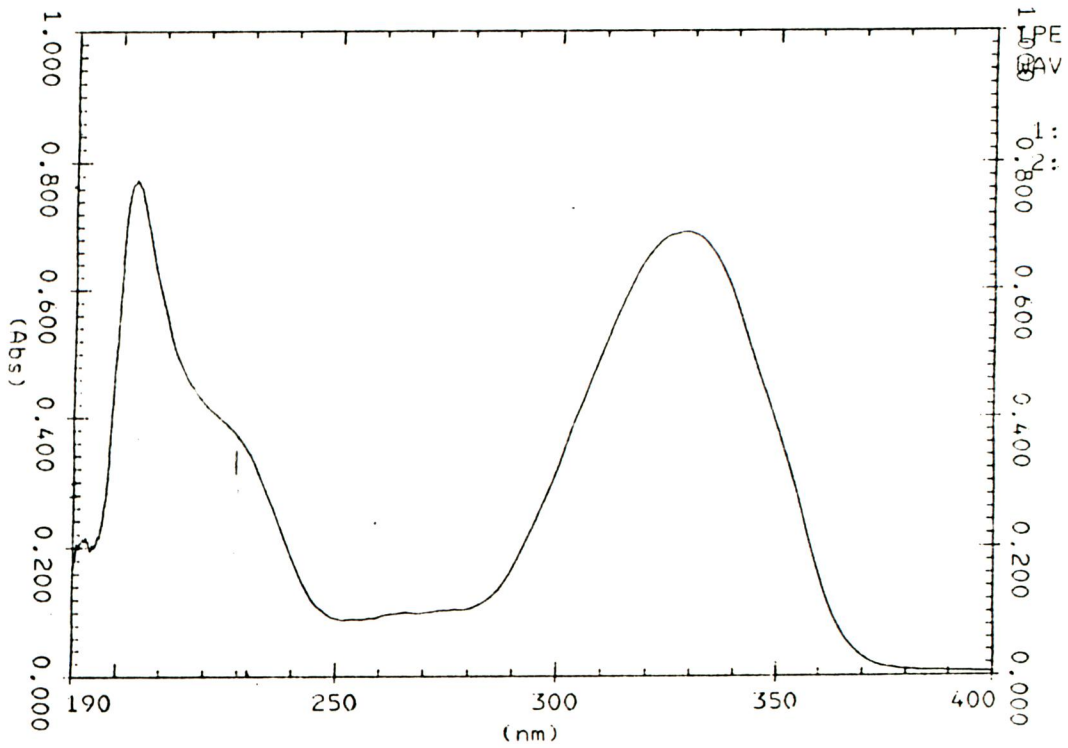
SPEKTRAL BULGULAR

UV  $\lambda$  maks. 203.7( $\epsilon$ :32391), 227.1(omuz)( $\epsilon$ :15275), 328.3( $\epsilon$ :28960) nm. (100 ml.de 1 mg madde içeren etanollü çözelti) (Bk.Şekil 14)

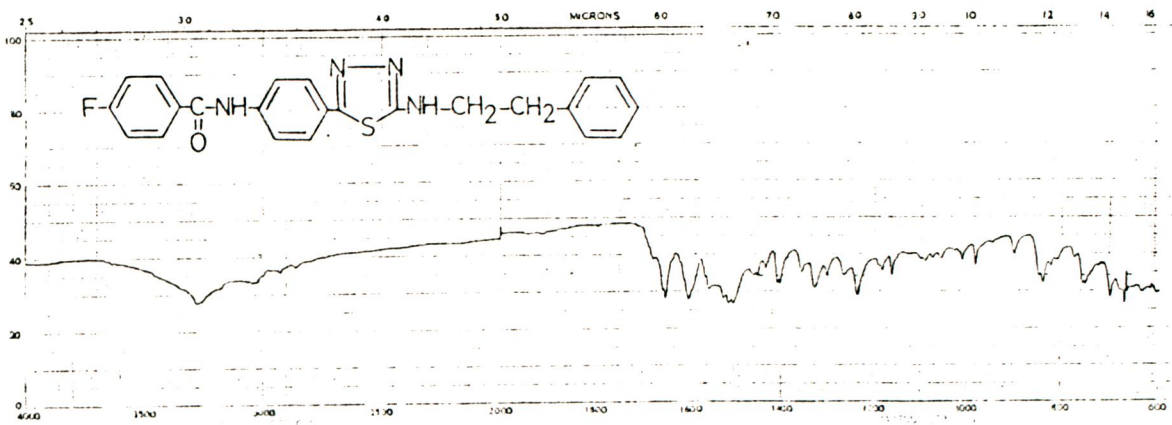
IR (KBr)  $\gamma$  maks. 3280 (sekonder amin N-H gerilimi); 3180 (sekonder amid N-H gerilimi); 3040 (aromatik halka =C-H gerilimi); 2922, 2860 (fenetil grubu asimetric ve simetric



C-H gerilimi); 1650 (sekonder amid C=O gerilimi); 1600, 1560, 1515, 1500 (aromatik halka ve tiyadiazol halkası C=C, C=N gerilimi); 1535 (sekonder amin ve amid N-H eğilme ve C-N gerilme titreşimlerinin deformasyon bandı); 1330, 1265 (sekonder amin C-N gerilimi); 1235 (C-F gerilimi); 840 (1,4-disüstitüe benzen); 750, 698 (mono süstitüe benzen)  $\text{cm}^{-1}$ .  
(Bk.Şekil 15).



Şekil 14 : 2f maddesinin UV spektrumu



Şekil 15 : 2f maddesinin IR spektrumu

4.5.7. 5- $\left[ p-(p\text{-FLUOROBENZOİLAMİNO})\text{FENİL} \right]$ -2-FENİLAMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL(2g)

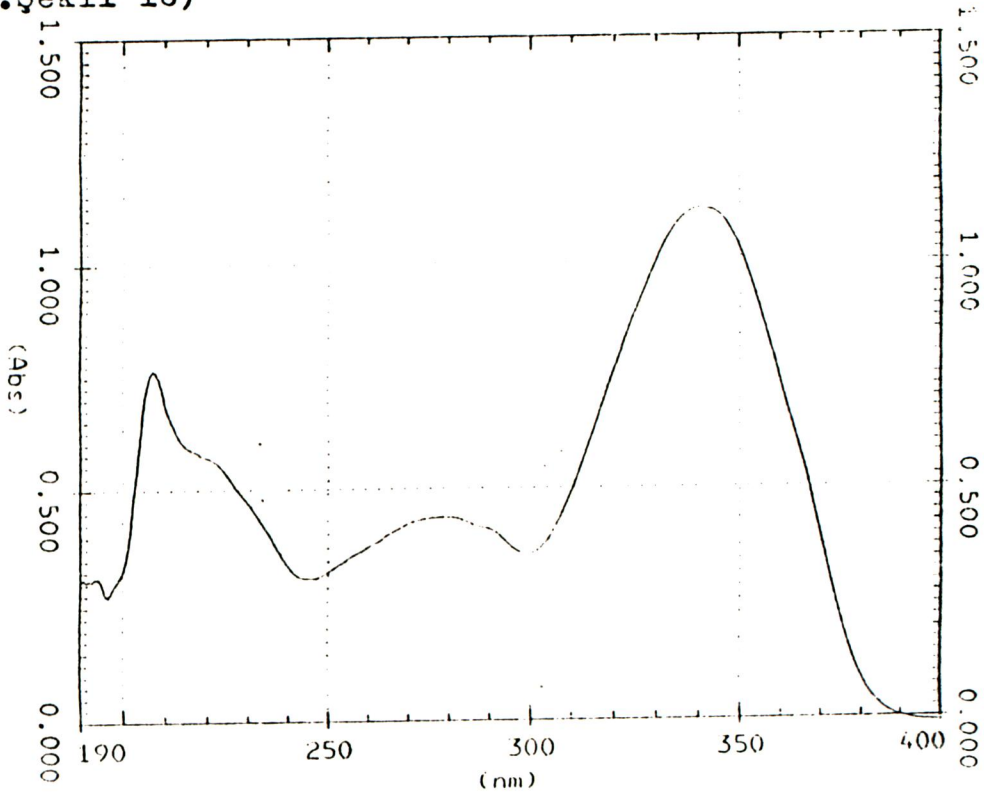
0.39g. madde lg'den genel yöntemle göre çalışılarak elde edilir, etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 0.25g (verim % 67.83)

Sarı renkli toz; e.d.  $293^{\circ}\text{C}$ , etanolde sıcakta çözünür, kloroform, su ve eterde çözünmez.

Elementer analiz:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F N}_4\text{O S}$   
 Hesaplanan: C,64.60; H,3.87; N,14.35  
 Bulunan: C,64.61; H,3.93; N,14.11

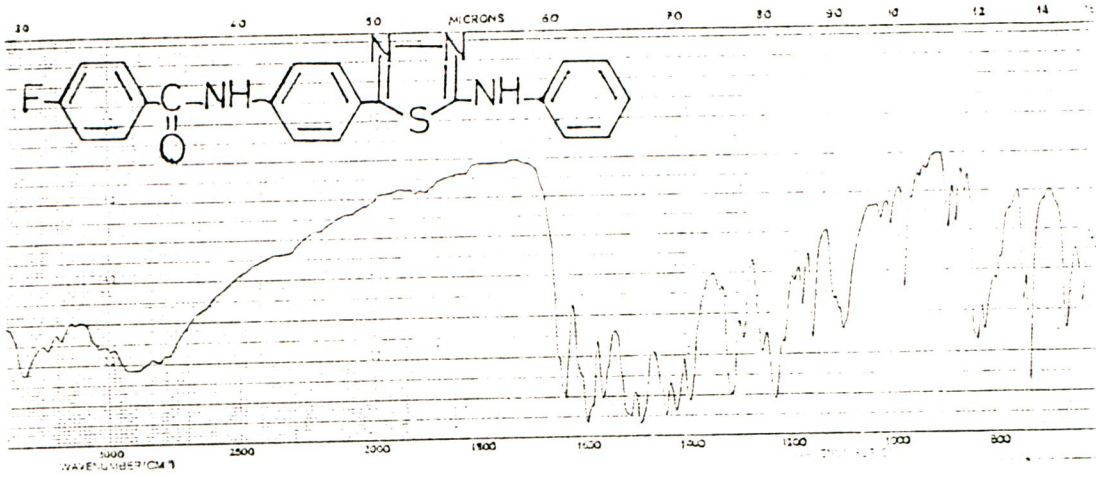
SPEKTRAL BULGULAR

UV  $\lambda$  maks. 207.1( $\epsilon$ :29947), 220.8(omuz)( $\epsilon$ :21981), 340.8 ( $\epsilon$ :43651) nm. (100 ml.de 1 mg madde içeren etanollü çözelti) (Bk.Şekil 16)



Şekil 16 : 2g maddesinin UV spektrumu

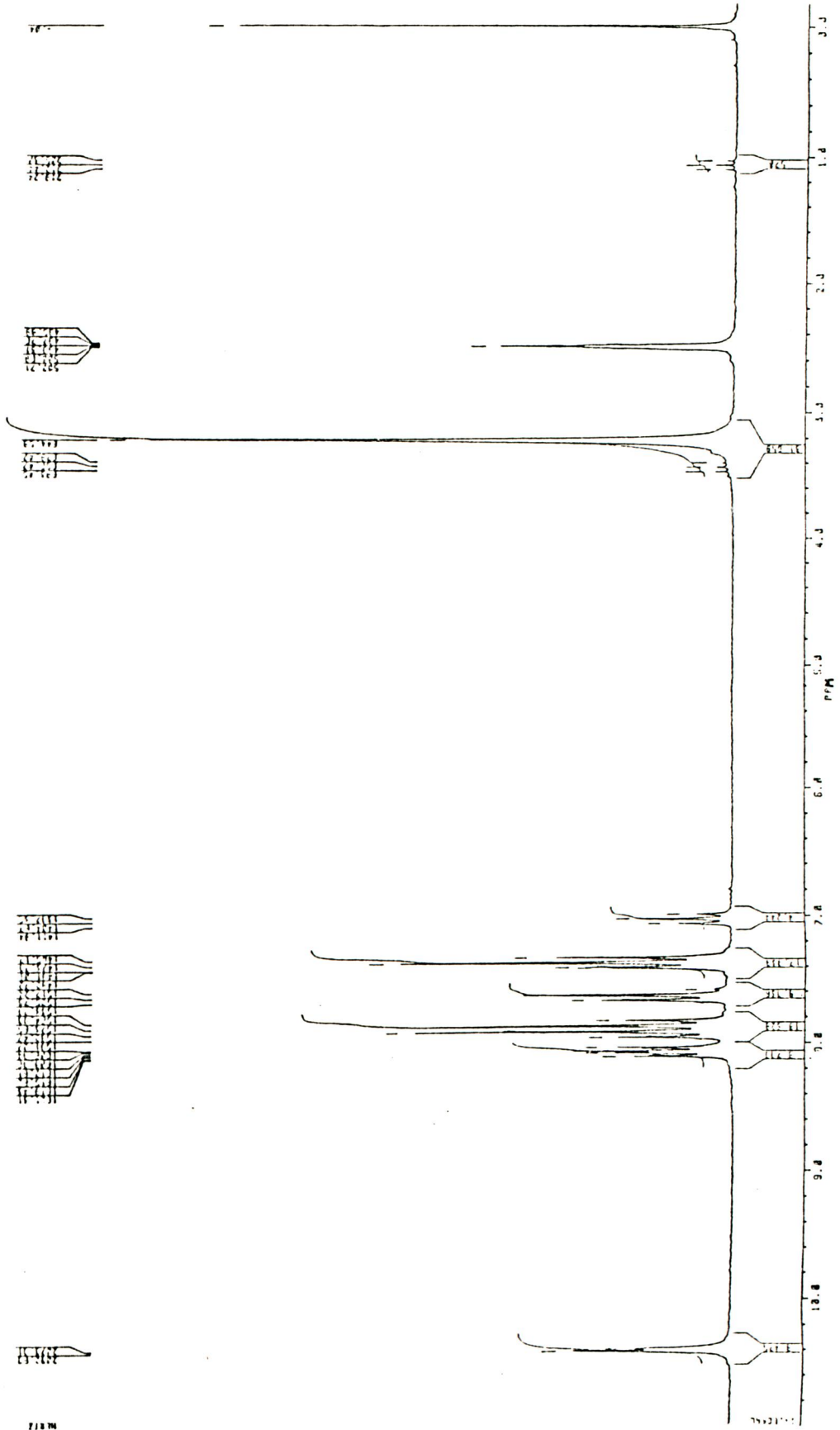
IR (KBr)  $\gamma$  maks. 3330 (sekonder amin N-H gerilimi); 3180 (sekonder amid N-H gerilimi); 3040 (aromatik halka =C-H gerilimi); 1642 (sekonder amid C=O gerilimi); 1600, 1570, 1500, 1450 (aromatik halka ve tiyadiazol halkası C=C, C=N gerilimi); 1518 (sekonder amin ve amid N-H eğilme ve C-N gerilme titreşimlerinin deformasyon bandı); 1320, 1259 (sekonder amin C-N gerilimi); 1230 (C-F gerilimi); 840, 828 (1,4-disübstitüe benzen); 750, 698 (monosübstitüe benzen)  $\text{cm}^{-1}$ . (Bk. Şekil 17).



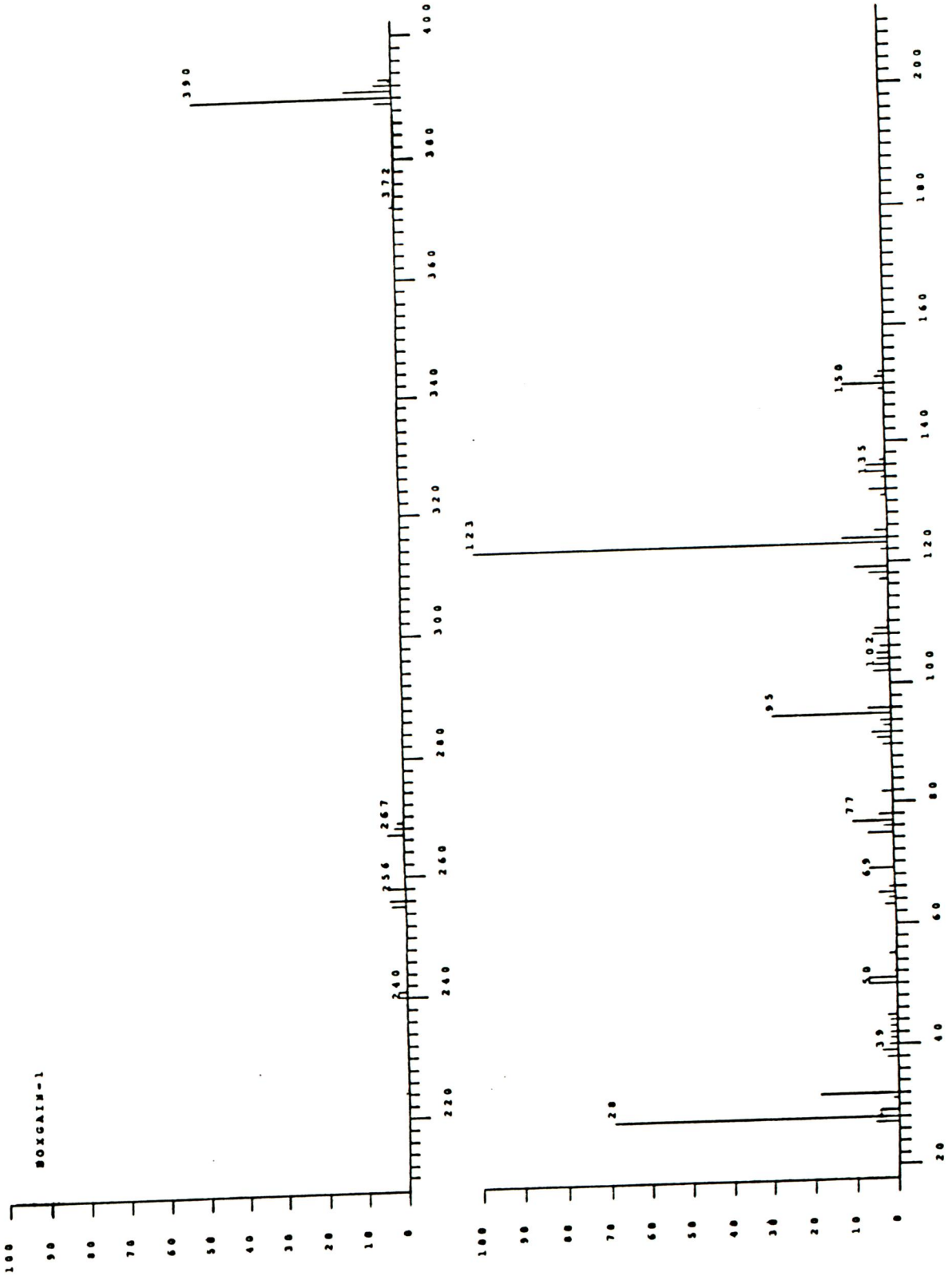
Şekil 17 : 2g maddesinin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO) :  $\delta$ .3.2 (DMSO'ya ait protonlar, s) ; 7.02 (sekonder amine göre p-konumundaki proton, 1H, t); 7.36 (sekonder amine o- ve p- konumundaki protonlar, 4H, t); 7.64 (fluoro göre o- konumundaki protonlar, 2H, d); 7.9 (tiyadiazol halkasına komşu protonlar, 4H, d); 8.1 (fluoro göre m- konumundaki protonlar, 2H, t); 10.4 (-CONH- ile -NH- protonları, 2H, s) ppm. (Bk. Şekil 18).

Kütle : Maddenin moleküler iyon piki  $m/z$  390(50.99), esas pik  $m/z$  123(100)'tür. Diğer parçalara ait pikler  $m/z$  391 (M+1)(11.96), 392(M+2)(4.28), 389(4.41), 267(3.99), 256(4.09), 240(1.96), 150(9.77), 124(10.80), 119(7.95), 118(4.76), 96(5.54), 95(28.50), 91(3.43), 77(9.71), 69(5.88), 65(3.94), 63(2.57), 77(9.71), 32(18.70), 28(69.06), 63(2.57)'de çıkmıştır. (Bk. Şekil 19).



Şekil 18 : 2g maddesinin NMR spektrumu



Şekil 19 : 2g maddesinin kütle spektrumu

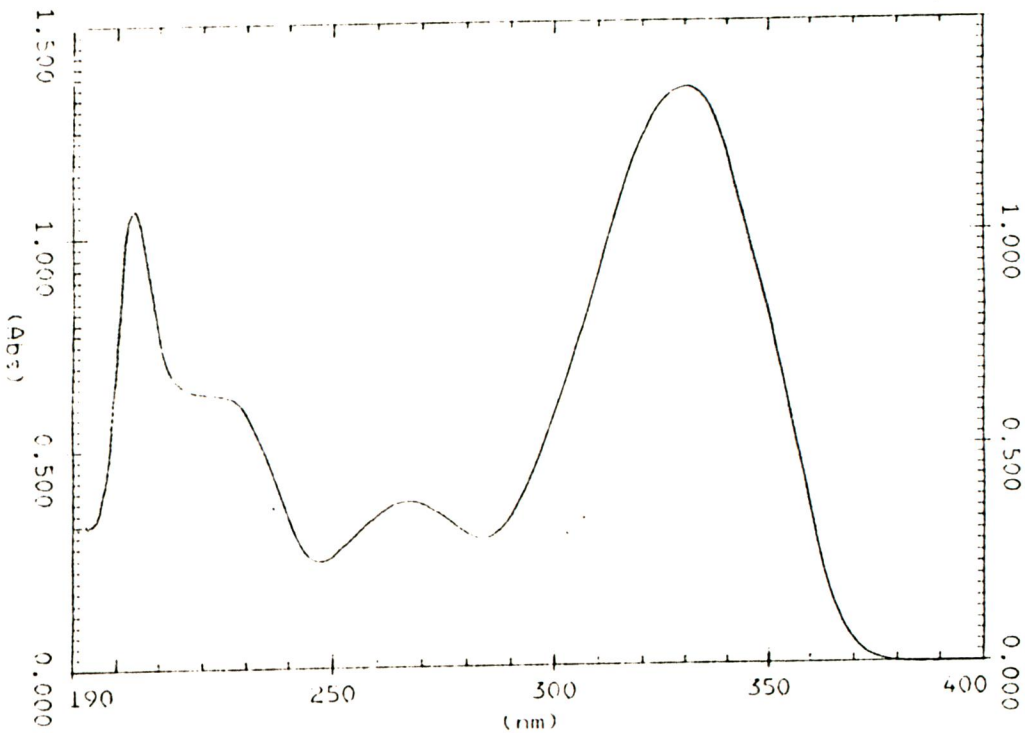
4.5.8. 5-[p-(p-FLUOROBENZOİLAMİNO)FENİL]-2-[N-BENZOİL-N-PROPİL]  
AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL(2c')

0.156g. madde 2c ile 3.12 ml sodyumhidroksit ve 0.312 ml benzoiklorür'den genel yöntemle göre çalışılarak elde edilir. 0.095g (verim % 47.5)

Parlak, sarı renkli yaprakçıklar şeklinde billurlar: e.d. 278-281°C, etanolde sıcakta çözünür, kloroform, su ve eterde çözünmez.

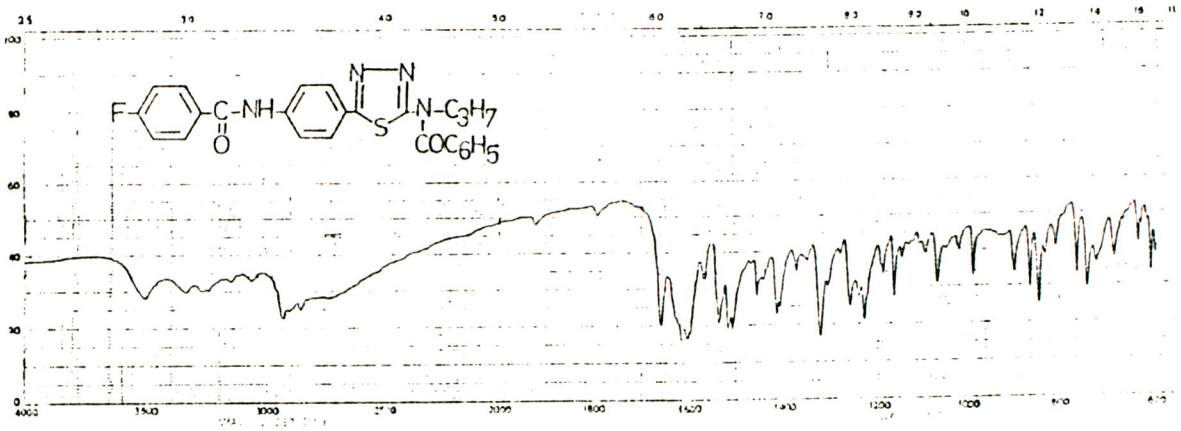
SPEKTRAL BULGULAR

UV  $\lambda$  maks. 204.2( $\epsilon$ :37995), 227.1(omuz)( $\epsilon$ :22063), 266.6( $\epsilon$ :13402), 330.3( $\epsilon$ :47975) nm. (100 ml.de 1 mg madde içeren etanollü çözelti). (Bk. Şekil 20).



Şekil 20 : 2c' maddesinin UV spektrumu

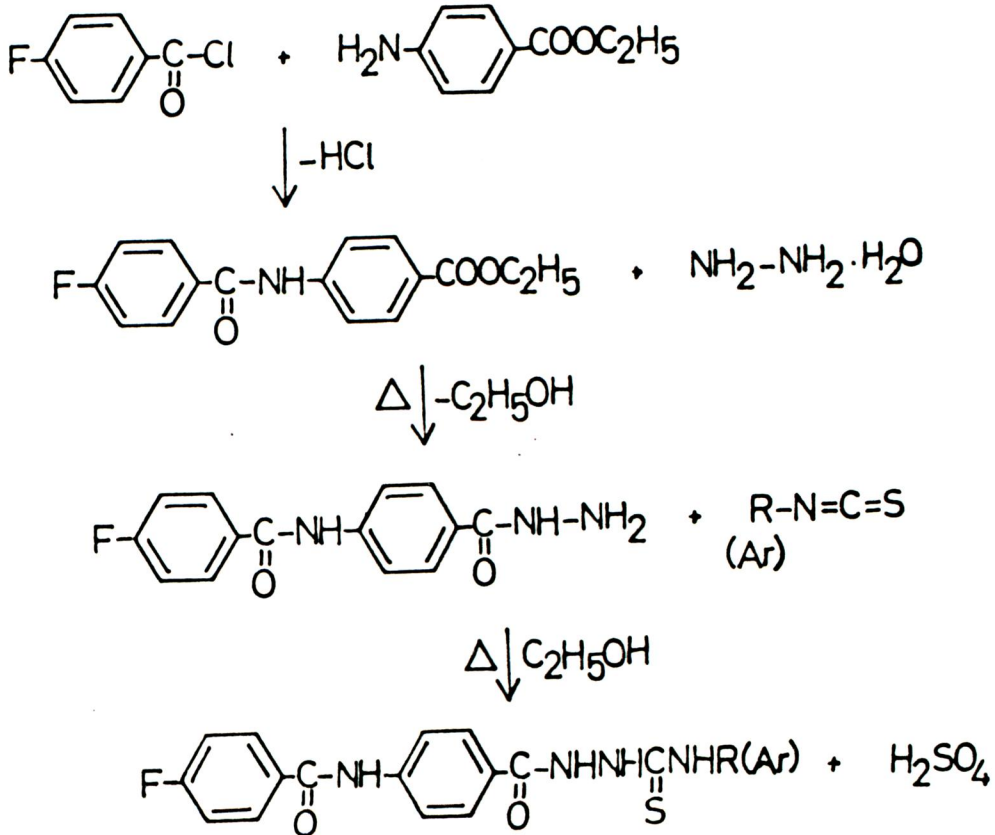
IR (KBr)  $\gamma$  maks. 3510 (sekonder amid N-H gerilimi); 2928, 2860 (propil grubu asimetric ve simetric C-H gerilimi); 1660 (sekonder amid C=O gerilimi); 1600, 1534, 1500 (aromatik halka ve tiyadiazol halkası C=C, C=N gerilimi); 1530 (sekonder amin ve amid N-H eğil ve C-N gerilme titreşimlerinin deformasyon bandı); 1324, 1260 (sekonder amin C-N gerilimi); 1230 (C-F gerilimi); 860, 840 (1,4-disübstitüe benzen)  $\text{cm}^{-1}$ . (Bk.Şekil 21).



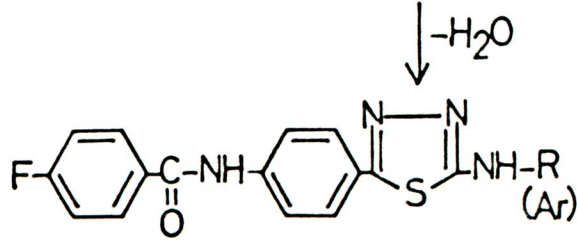
Şekil 21 : 2c' maddesinin IR spektrumu

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızın temel konusunu oluşturan 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki 2a-g maddeleri, benzokain ve p-fluorobenzoilklorürden hareketle sentezlenen etil p-(p-fluorobenzoilamino)benzoat'ın, hidrazin hidratla etkileştirilmesi ile kazanılan p-(p-fluorobenzoilamino)benzoilhidrazinden hareketle aşağıdaki denkleme göre elde edilmiştir.

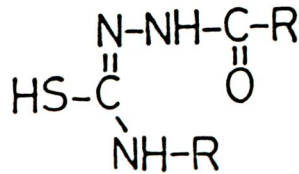






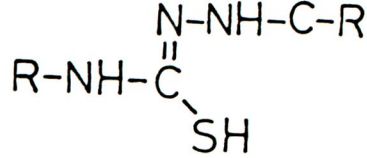
<u>Madde</u>	<u>R(Ar)</u>
2a	CH <sub>3</sub>
2b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
2c	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
2d	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
2e	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>
2f	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
2g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Açıl tiyosemikarbazidlerin alkali ortamda siklizasyonu ile triazol(24,98,99), asid ortamdaki siklizasyonu ile tiyadiazol(16,31,100) halkası oluşturduğu bilinmektedir. Açıl-tiyosemikarbazidlerin -SH grubunun kuvvetli alkali ortamda Formül 1'de görüldüğü gibi stabilize olduğu, C=N eksenine göre -C-R' grubu ile birbirine trans durumunda bulunduğu ve 4,5-disubstitüe-1,2,4-triazolin-3-tion halkası oluştuğu düşünülmektedir.



Formül 1

Sözü edilen yapıların asit ortamda ise Formül 2'de görüldüğü gibi stabilize oldukları, C=N eksenine göre -SH grubunun -C-R' grubu ile birbirine cis durumunda bulunduğu, yapıdan 1 molekül su çıkışı ile 2,5-disüstitüe-1,3,4-tiyadiazol halkasının kapandığı varsayılmaktadır.



Formül 2

2,5-disüstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin siklizasyonunda ortam ve temperatür bakımından farklılıklar görülmektedir. Şöyleki; 1-açıl/aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazidlerin siklizasyonu için değişik asitler fosforik asid(68), hidroklorik asid(56) kullanılmakla beraber en fazla kullanılan asid çalışmamızda da kullandığımız sülfürik asidle(25,67,69) oda temperatüründe yapılan siklizasyondur. Asetil klorür(30), asetik anhidrid(63) gibi ajanlarlada siklizasyonun yürütüldüğü literatürde kayıtlıdır.

1-açıl/aroiltiyosemikarbazidler asit ortamda bir proton alarak C=O yada C=S grubunda karbonium iyonu oluştururlar(101) ve oksijen, kükürtten daha elektronegatif olduğundan kükürt büyük bir olasılıkla karbonium iyonuna hücum ederek karbonla kükürt arasında bir bağ oluşturur. Bir seri protropik kaymalar sonucunda molekülden 1 mol su çıkışı ile tiyadiazol halkası kapanır.

1-açıl/aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazidlerin sülfürik asidle etkileştirilmesi sırasında benzoil grubunun hidroliz olmadığı elemanter analiz ve spektroskopik bulgular yardımı ile kanıtlanmıştır. Bileşikler primer aminler için uygulanan tanı reaksiyonlarına cevap vermemiştir.

Ayrıca Rollas(102) tarafından daha önce farklı bir yöntemle sentezi yapılan benzoil grubu içermeyen 2-süstitüe-amino-5-(p-aminofenil)-1,3,4-tiyadiazollerle elde ettiğimiz maddeleri karşılaştırdığımızda 2a-g maddelerinin farklı yeni bileşikler olduğu, p-fluorobenzoil grubunun bu koşullarda hidrolize uğramadığı görülmüştür.

Daha önce Gülerman ve arkadaşları(103) tarafından sentezi yapılan, yapıda fluor taşımayan bileşiklerin hidrolize uğramadığı bildirilmiştir. Biz çalışmamızda debenzoil türevlerinin 2a-g maddelerinden kazanılıp, kazanılamayacağını araştırmak için prototip olarak seçilen 2e maddesinin hem asit, hem alkali hidrolizlerini yaptık. Ancak alkali hidrolizin yürümediğini, asid hidrolizinden karşı gelen amini ortamda kazanarak diazonyum tuzunu oluşturup asetil asetonla kenetleme sureti ile erime derecesi 115°C olan 5-[p-(asetilasetonilidenhidrazino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol'ü elde ettik. Gülerman'ın(103) çalışmasında yer alan benzer yapının hidroliz olmadığı halde maddemizin hidroliz olması şu şekilde açıklanabilir: Fluor hem elektron veren, hem elektron çeken bir atom olduğundan karbonil grubunun kuvvetli elektron çekici özelliği nedeniyle fluor, üzerindeki elektron çiftlerinden bir tanesini mezomeriye sokar. Karbonil karbonu üzerindeki elektron yoğunluğu arttığından C-N arasındaki bağ azota doğru açılır ve bir proton alarak amine döner.

Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kimyasal yöntemler yanında, elemanter analiz, UV, IR, NMR ve kütle spektrel yöntemlerinden yararlanılmıştır (Bk. Tablo 1).

Maddelerin etanoldeki çözeltilerinin UV spektrumlarının 203.7-208.3 nm ; 325.9-340.8 nm'ler arasında ikişer maksimum absorpsiyon gösterdikleri saptanmıştır. 203.7-208.3 nm arasındaki maksimum absorpsiyon aromatik yapıyı karakterize e-

Tablo 1 - Sentezi yapılan bileşiklerin bazı karakteristik verileri

Madde	Erime Derecesi °C	Verim <sup>***</sup>	UV, $\lambda$ EtOH nm maks. ( $\epsilon$ )	Molekül formülü	Elementer Analiz(%) HESAPLANAN: C,H,N BULUNAN: C,H,N
2a	267-268	%78	207.9(26532) 227.5*(21344) 325.9(50733)	$C_{16}H_{13}FN_4O_5$ 328.37	58.52 ; 3.98 ; 17.06 59.17 ; 4.01 ; 16.63
2b	254-258	%64	208.3(33452) 226*(27392) 265.6(16880) 328(59338)	$C_{17}H_{15}FN_4O_5$ 342.4	59.63 ; 4.42 ; 16.36 59.32 ; 4.43 ; 16.31
2c	233-237	%88.59	206.7(21564) 226.3*(15148) 328.5(38102)	$C_{18}H_{17}FN_4O_5$ 356.43	60.65 ; 4.80 ; 15.71 60.56 ; 4.86 ; 15.30

\* Omuz

\*\* Erime dereceleri düzeltilmeden verilmiştir.

\*\*\* Verim saf madde üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 1'in devamı

2d	219-220	%72.32	205.1(14885) 226.3 (9923) 326.2(27998)	$C_{18}H_{15}FN_4O_5$ 354.41	58.05 ; 4.60 ; 15.04 57.23 ; 4.35 ; 16.46
2e	251	%69.37	207.7(25415) 225.6 (18833) 330.1(41354)	$C_{21}H_{21}FN_4O_5$ 396.49	63.61 ; 5.33 ; 14.13 63.67 ; 5.46 ; 13.72
2f	185	%75.44	203.7(32391) 227.1 (15275) 328.3(28959)	$C_{23}H_{19}FN_4O_5 \cdot 2H_2O$ 418.49	60.64 ; 5.08 ; 12.30 61.47 ; 4.50 ; 12.05
2g	293	%67.83	207.1(29947) 220.8 (21982) 340.8(43651)	$C_{21}H_{15}FN_4O_5$ 390.44	64.60 ; 3.87 ; 14.35 64.61 ; 3.93 ; 14.11

den E bandıdır.

Nonsübstitüe 1,3,4-tiyadiazolün 220 nm (17), 2-amino-5-feniltiyadiazolün 252.5 nm(104), benzoil grubu içermeyen ancak bizim maddelerimizin yapısına benzeyen 2-sübstitüe-amino-5-p-aminofenil-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiklerin ise 240-258 ve 325-376 nm'lerde(69,71,102) iki maksimum absorpsiyon gösterdikleri bilinmektedir. 325.9-340.8 nm'ler arasındaki maksimum absorpsiyonlar literatür bulgularıyla uygunluk göstermektedir. Bileşiklerin iki konumundaki amin grubunun, taşıdığı sübstitüentlere bağlı olarak belirtilen maksimum absorpsiyonlar farklı nm.lerde gözlenmiştir. Fenil grubu içeren bileşik mezomerik etki nedeniyle daha uzun dalga boylarında absorpsiyon yapmaktadır.

2a-g maddelerinin KBr disk içinde alınan IR spektrumları incelendiğinde yapıyı karakterize eden tiyadiazol halkasına ait C=N; sekonder amine ait N-H; sekonder amide ait C=O ve N-H; aromatik halkaya ait C=C ve =C-H; C-F; mono sübstitüe ve 1,4-disübstitüe benzene ait bandlar beklenen bölgelerde görülmektedir(Bk. Tablo 2).

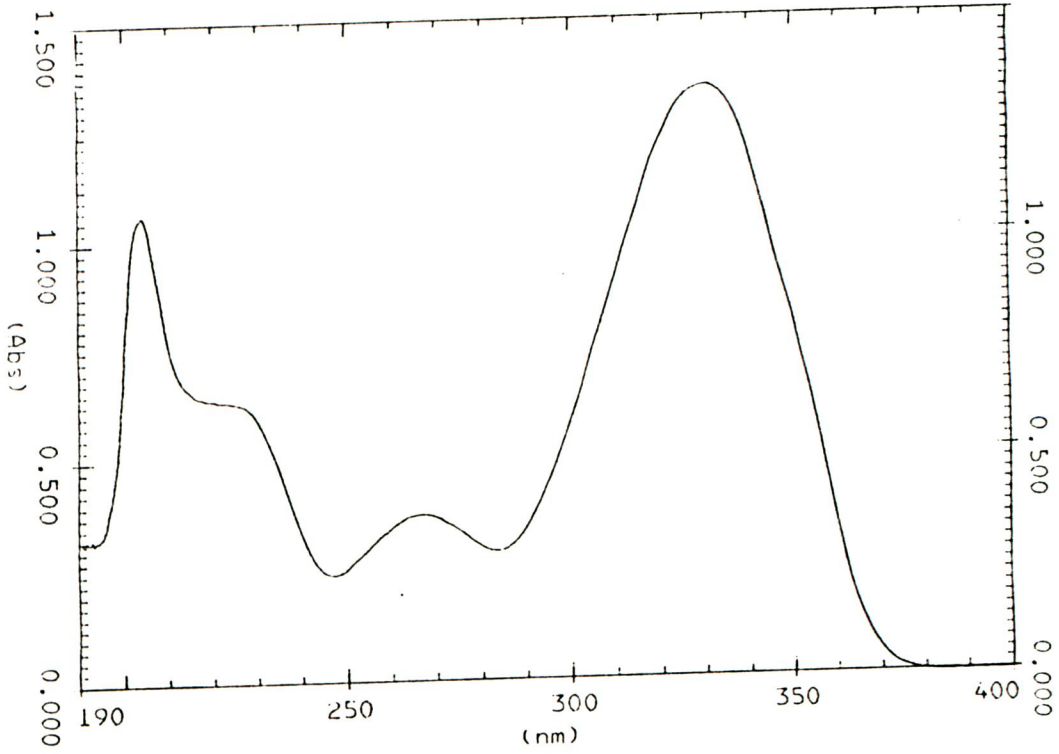
2a-g maddelerine ait sekonder amin ve amid N-H gerilme bandları 3270-3500  $\text{cm}^{-1}$  arasında bulunmuş, bunlardan 3270-3500  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki bandların sekonder amin N-H'na ait olduğunu kanıtlamak için 2c maddesinin benzoil türevi hazırlanmış, bu türevin IR spektrumunda daha önce belirtilen bandın bulunmaması bulgularımızı doğrulamıştır. 3280  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen N-H bandınının 3510  $\text{cm}^{-1}$ 'e kayması bu yapıda hidrojen bağı oluşmadığını göstermektedir(Bk.Şekil 21).

Sekonder amid grubunu karakterize eden C=O grubu 1642-1670  $\text{cm}^{-1}$  arasında gözlenmektedir. 2a-g maddelerinde 1518-1550  $\text{cm}^{-1}$  arasında yer alan bandın sekonder amin ve sekonder

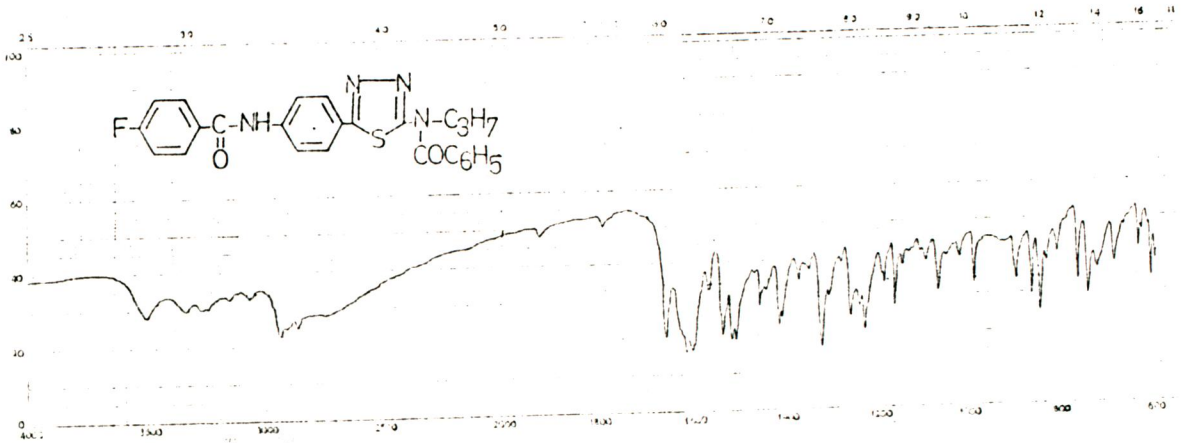
Tablo 2- Sentezi yapılan bileşiklerin IR bulguları

Madde	N-H g. (sekonder amin)	N-H g. (sekonder amid)	-C-H g. (-CH <sub>3</sub> ve/veya -CH <sub>2</sub> grup. as ve sin.)	C=O g. (sekonder amid)	C=C , C=N g. (aromatik halka ve tiyadiazol halkası)	C-N-H (sekonder amin ve amid)	C-N g. (sekonder amin)	C-F g.	1,4-disüstitüe benzen
2a	3320	3170		1642	1600 , 1530 1500	1530	1320,1263	1225	820
2b	3320	3178		1650	1600 , 1570 1495	1520	1320,1260	1230	840-822
2c	3280	3180	2958 , 2868	1650	1600 , 1550 1500	1550	1330,1265	1230	845-830
2d	3270		2920 , 2840	1650	1600 , 1550 1500	1548	1330,1260	1230	834
2e	3500 - 3000 (yaygın band)	3500 - 3000 (yaygın band)	2922 , 2843	1670	1600 , 1525 1500 , 1450	1525	1370,1320	1230	832
2f	3250	3180	2922 , 2860	1650	1600 , 1560 1515 , 1500	1535	1330,1265	1235	840
2g	3330	3180		1642	1600 , 1570 1500 , 1450	1518	1320,1259	1230	840-828
2e <sup>1</sup>		3510	2928 , 2860	1660	1600 , 1534 1500	1530	1324,1260	1230	860-840

amid N-H eğilme bandı olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca 1225-1235  $\text{cm}^{-1}$ , de gözlenen bandların C-F gerilimine ait olduğu, 820-860  $\text{cm}^{-1}$ ,deki bandların 1,4-disüstitüe benzene ve 675-750  $\text{cm}^{-1}$  arasında yer alan bandların monosüstitüe benzene ait bandlar olduğu görülmektedir.



Şekil 20 : 2c<sup>1</sup> maddesinin UV spektrumu



Şekil 21 : 2c<sup>1</sup> maddesinin IR spektrumu



Doyle ve Kurzer(105)'in de 2-anilino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol'ün 1575  $\text{cm}^{-1}$ 'de çıkan bandın C-N-H bandı olarak vermeleri maddelerimizin durumuna uymaktadır. Literatürde de 2-aminosüstitüe-tiyadiazolün 1530-1575  $\text{cm}^{-1}$  arasında bir band verdiği(17,26) saptanmıştır. 2a-g maddelerine ait IR bulguları Tablo 2'de görülmektedir.

Maddelerin yapılarının aydınlatılmasında NMR spektroskopisinden de yararlanılmış, bunun için 2c ve 2g maddeleri prototip olarak seçilmiştir. 2c maddesinin NMR spektrumu ele alındığında propil grubuna ait protonlar sırasıyla  $-\text{CH}_3$  0.94 ppm,  $-\text{CH}_2-$  1.6 ppm,  $-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2$  3.27 ppm'de çıkarırken sekonder amine ait N-H protonunda 7.9 ppm'de (106) çıkmıştır.

Fluor ve amid gruplarının o- ve p- konumlarına, elektronik etkileme parametreleri bilindiği için aromatik halkanın protonlarına ait piklerin yeri aşağıdaki eşitliğe göre yararlanılarak teorik olarak bulunabilmektedir.

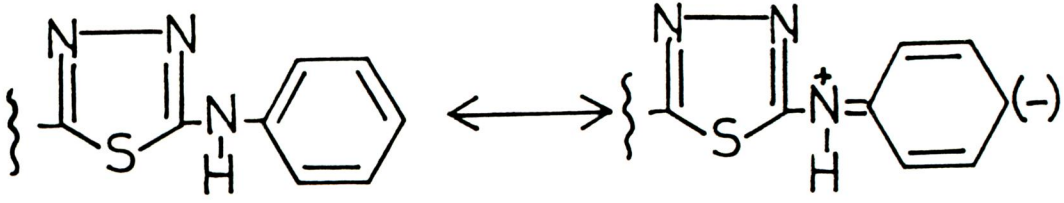
$$\delta = 7.27 + \sum S_i^*$$

Değerler yukarıdaki formüle uygulandığında fluoro göre o- konumundaki protonların 7.17 ppm'de, m- konumundaki protonların 7.90 ppm'de yer alacağı teorik olarak hesaplanabilmekte, spektrumda fluoro göre , o- konumundaki protonlar 7.89 ppm'de, m- konumundaki protonlar 8.05 ppm'de gözlenmektedir. Amide ait protonun 10.4 ppm gibi bir alanda çıkması daha önceki verilere uygunluk göstermektedir(107).

2g maddesinde sekonder amine bağlı fenil grubunun protonları azotun ortaklanmamış elektron çiftinin , halkanın elektron mezomerisine katılması nedeniyle yüksek alana kaymış, p- konumundaki elektron yoğunluğu artarak 7.02 ppm'de triplet olarak yer alırken, diğer aromatik protonlar 7.36 ppm'de multiplet olarak gözlenmiştir.

---

\* Ödevli grupların parametrelerinin toplamı.



Sekonder amin protonu, fenil sübstitüentinden dolayı düşük alana kayarak amid protonu ile 10.4 ppm'de singlet olarak çıkmıştır. Diğer aromatik yapılara ait protonların yeri 2c maddesi ile benzer alanlarda görülmüştür.

Ayrıca maddelerin yapılarının aydınlatılmasında kütle spektrumundan da yararlanılmış, prototip olarak 2b, 2c ve 2g maddeleri seçilmiştir. 2b'ye ait moleküler iyon piki m/z 342 (M.A.: 342.4) ve diğer parçalara ait pikler 344, 343, 327, 326, 313, 241, 240, 219, 149, 123, 119, 118, 117, 95, 77, 75, 74, 70, 69, 51, 44'de bulunmakta ve molekülün muhtemel parçalanması Şekil 5'te görülmektedir. Maddenin parçalanması iki şekilde olmaktadır. Birinci şekilde, heterolitik bölünme ile p-fluorobenzoil grubu ayrılmakta ve bağıl bolluğu en fazla olan 123 parçası oluşmaktadır. 123 parçası karbonmonoksit atarak 95 parçasını, burada fluor radikalini kaybederek 77 parçasını, asetilen atarak 51 parçasını vermektedir. Ayrıca tiyadiazol halkası üzerinden  $\text{H}_2\text{N}-\text{CNS}^{\bullet}$ 'yi atarak 240 parçasını oluşturmakta burada hidrojen radikalini alarak bağıl bolluğu oldukça fazla olan 241 parçasını meydana getirmektedir.

Ana parçalanmanın yollarından ikincisi, amin grubuna bağlı olan etil sübstitüenti üzerinden yürümektedir(69,107). Maddenin kütle parçalanma yolları Şema 2'de görülmektedir.

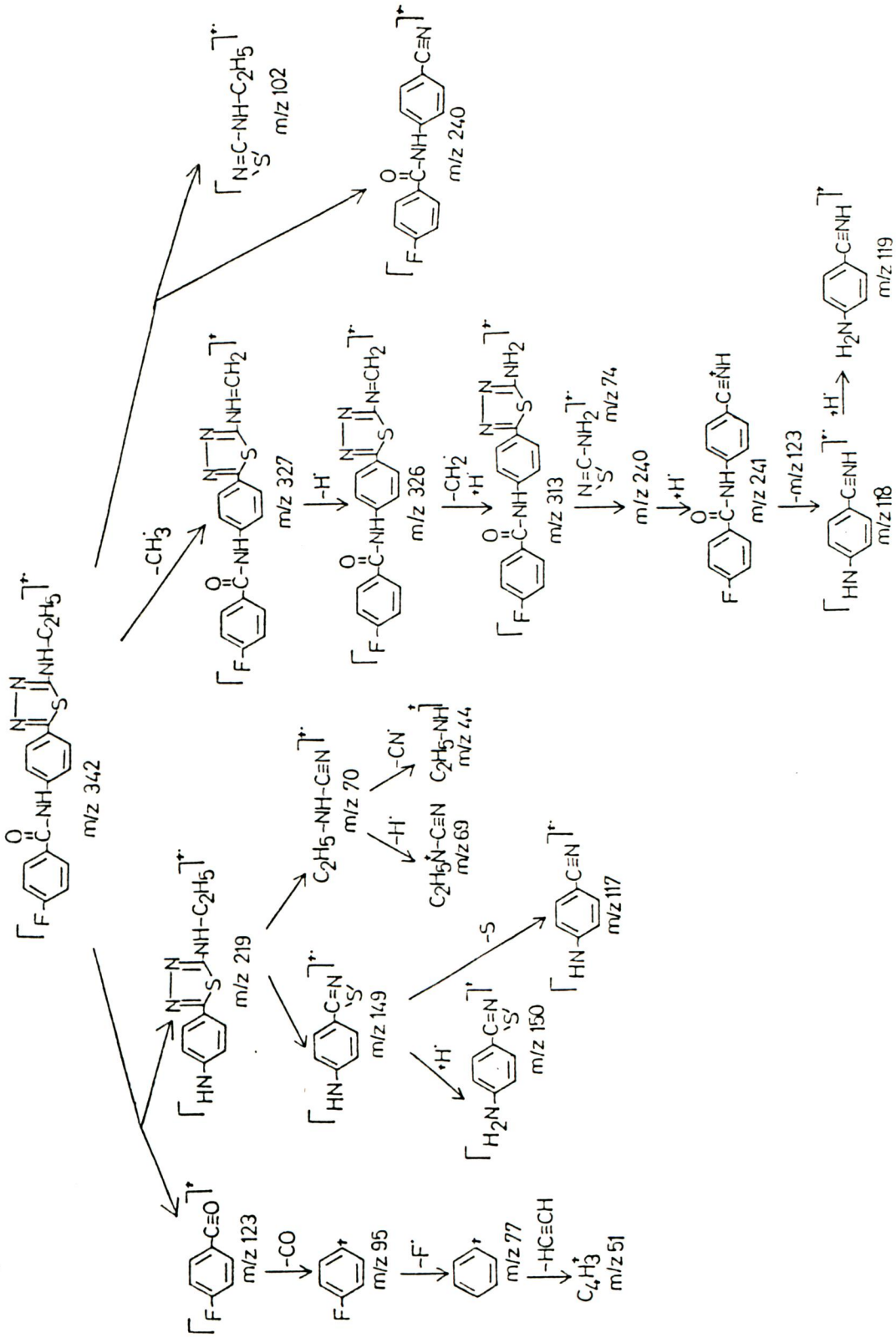
2c maddesine ait moleküler iyon piki m/z 356(M.A.: 356.43) ve diğer parçalara ait pikler 358, 357, 341, 327, 314, 241, 240, 233, 123, 119, 118, 117, 116, 95, 77, 65, 63'de bulunmakta ve muhtemel parçalanması Şekil 9'da yer almaktadır. Maddenin parçalanma şekilleri diğer maddelerde olduğu gibi yü-

rümekte, ana parçalanma ürünleri aynı olmaktadır. İkinci parçalanma şekli amin grubuna bağlı olan propil grubunda olmakta ve başlı bollukları yüksek 341 ve 327 parçaları meydana gelmektedir. Diğer parçalanma yolu tiyadiazol halkası üzerinden yürümekte, 240 ve 116 parçaları oluşmaktadır (Bk. Şema 3).

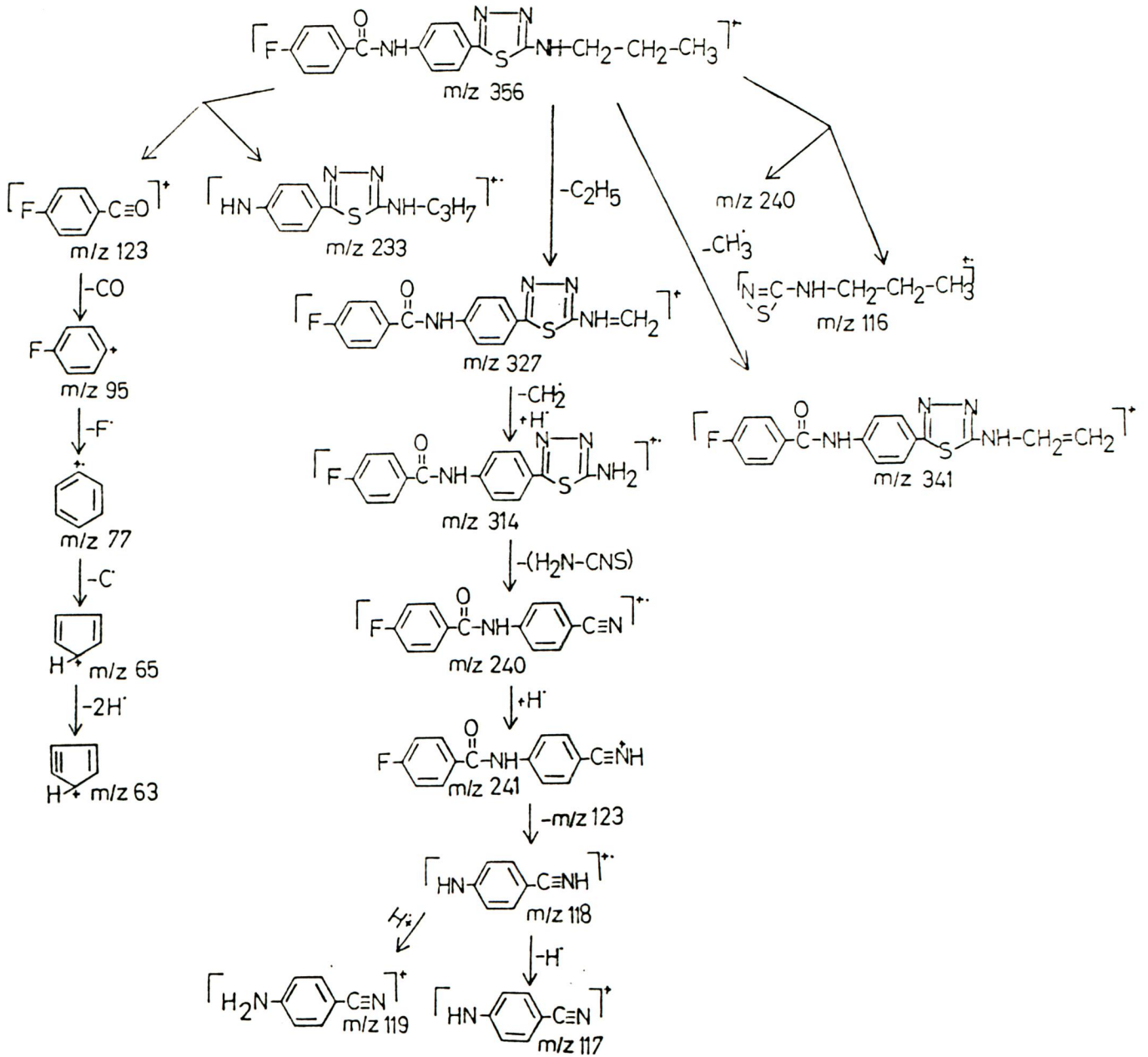
2g maddesine ait moleküler iyon piki m/z 390(M.A.: 390.44) ve diğer parçalara ait pikler 267, 241, 240, 150, 123, 118, 117, 95, 77, 65, 63, 51'de bulunmakta ve diğer parçalanma yolları Şema 4'de görülmektedir.

Bu bulgular ve moleküler iyon pikleri maddelerin yapılarını doğrulamaktadır.

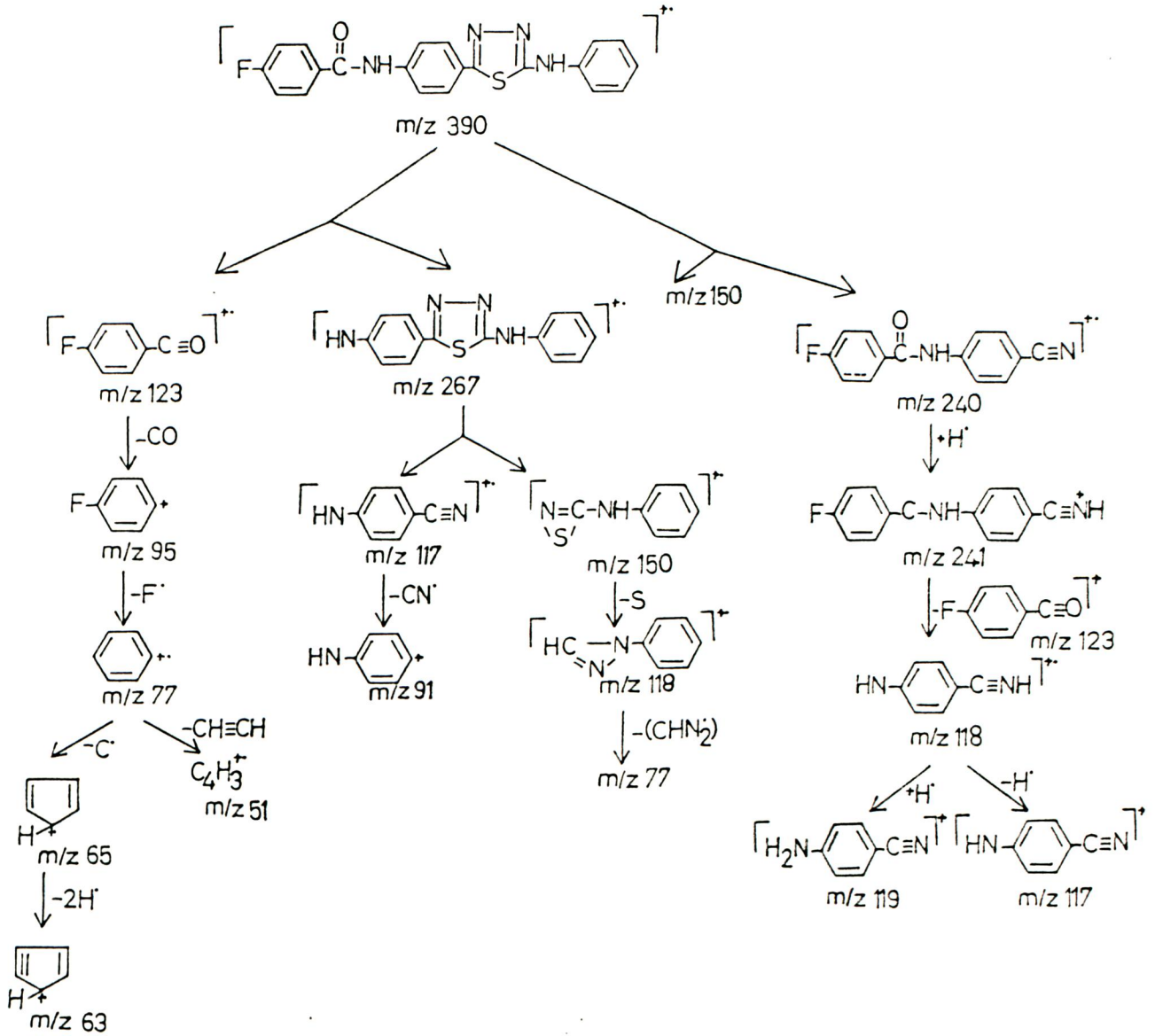
Sonuç olarak 5-[p-(p-fluorobenzoilamino)fenil]-2-süstitüeamino-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiklerin yapıları fiziksel, kimyasal, spektroskopik yöntemler (UV, IR,-NMR, KÜTLE) ve elementer analiz bulgularıyla aydınlatılmıştır.



Şema 2 : 2b maddesinin kütle parçalanma yolları



Şema 3 : 2c maddesinin kütle parçalanma yolları



Şema 4 : 2g maddesinin kütle parçalanma yolları

## 6. ÖZET

Bu çalışmada daha önce tarafımızdan hazırlanmış olan p-(p-fluorobenzoilamino)benzoilhidrazin'in metil-, etil-, propil-, allil-, sikloheksil-, fenetil-, fenilisotiyosiyanatlara katımı ile 1-aroil-4-süstitüe tiyosemikarbazidler elde edilmiştir. Bu maddelerin derişik sülfürik asidli ortamdaki siklizasyonu sonucunda 5-[p-(p-fluorobenzoilamino)-fenil]-2-süstitüeamino-1,3,4-tiyadiazol yapısına sahip bileşikler (2a-g) kazanılmıştır.

Bileşiklerdeki sekonder aminin varlığını saptamak için prototip olarak seçilen 2c maddesi benzoil klorür ile benzoillenmiştir. Diğer taraftan, amid grubunu hidroliz etmek amacıyla 2e maddesi prototip olarak seçilmiş, alkali ve asid hidrolize uğratılmıştır. 2N NaOH ile reaksiyona tabi tutulmuştur. 2N NaOH ile reaksiyona sokulduğunda maddenin hidrolize dayanıklı olduğu, %70 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile etkileştirildiğinde ise p-fluorobenzoil grubunun hidrolize uğradığı saptanmıştır.

Maddelerin yapılarının aydınlatılmasında kimyasal ve elemanter analiz yanında UV, IR, NMR(2c,2g) spektroskopik yöntemlerinden de yararlanmış, kütle spektrumları (2b,2c,2g) düşünülen yapıların doğruluğunu kanıtlamıştır.

## 7. SUMMARY

In this study, 1-aryl-4-substitutedthiosemicarbazides were obtained by the addition of p-(p-fluorobenzoylamino)-benzoylhydrazine, which was previously prepared in our department to methyl, ethyl, propyl, allyl, cyclohexyl, phenyl and phenylethyl isothiocyanates respectively. Finally, 5-[p-(p-fluoro-benzoylamino)phenyl]-2-substitutedamino-1,3,4-thiadiazole derivatives (2a-g) were synthesized by the cyclization of these thiosemicarbazides in the presence of concentrated sulphuric acid.

Compound 2c was chosen as a prototype and it was converted into amide by the reaction of benzoylchloride with the secondary amine function as in 2a-g. On the other hand, compound 2e was chosen as another prototype to observe the hydrolysis of the amide group in acidic and alkaline media. Compound 2e was stable when heated in the presence of aqueous NaOH, 2N; in contrast, an amide hydrolysis on the p-fluorobenzoyl moiety was observed by the effect of  $H_2SO_4$ , 70%.

In order to elucidate the structures of the synthesized compounds; UV, IR, NMR (for compounds 2c,2g) and MASS (for compounds 2b,2c,2g) spectral methods were utilised besides chemical and elementary analyses. Eventually, it appeared that all of the spectral and analytical findings were in accordance with the expected structures.



## 8. LITERATÜR

- 1- Limpricht, Ann., 303, 278(1898)
- 2- Salkowski, H., Ber., 28, 1921(1895)
- 3- Leffler, A. J., "Fluorination of hexachlorobenzene with antimony penta fluoride", J. Org. Chem., 24, 1132(1959).- Ref. C. A., 54, 5517i(1960)
- 4- Joshi, K. C., Giri, S., "Organik pesticides. II. Preparation of some N-substituted fluorobenzamides", J. Indian Chem. Soc., 37, 423(1960).-Ref. C. A., 55, 1509e(1961)
- 5- Adams, R., Brown, B. K., "Hydrazine Sulfate", Org. Syn., 2, 37 (1922).-Ref. C. A., 20, 44(1926)
- 6- Methylsenföl, Bl., 4, 77(1922)
- 7- Aethylisothiocyanat, ibid, 4, 123
- 8- Propylsenföl, ibid, 4, II, 627(1942)
- 9- Duliere, W., "Essential oil of mustard-impurities and a dultérations", J. Pharm. Belg., 2, 981(1920).-Ref. C. A., 15, 571(1921)

- 10- Allysenföl, Bl., 4, 214
- 11- Gadamar, J., "Nasturtium Officinale und Barbara Praecox", Ber., 32, 2339 (1899)
- 12- Phenaethylisothiocyanat, Bl., 12, 1100
- 13- Phenaethylisothiocyanat, ibid, 12, EII, 597
- 14- Cyclohexylisothiocyanat, ibid, 12, EII, 12
- 15- Dains, Brewster, Olander., Org. Synt. Coll., I, 447 (1941)
- 16- Freund, M., Meinecke, C., "Ueber Derivative des Thiodiazolins", Ber., 29, 2511 (1896)
- 17- Goerdeler, J., Ohm, J., Tegtmeyer, O., "Darstellung und Eigensehaften des 1.2.4- und des 1.3.4-Thiodiazols", Ber., 89, 1534 (1956)
- 18- Schroeder, H., Raetz, R.F.W., Schnabel, W., Ulrich, H., Kober, E., Grundmann, C., "Synthesis of polyfluorinated heterocycles by indirect fluorination with Ag fluorides, (IV) fluorothiadiazoles", J. Org. Chem., 27, 2589 (1962). -Ref. C.A., 57, 7235h (1962)
- 19- Towne, E.B., Dickey, J.B., "2-Amino-5-nitro-1,3,4-thiadiazole azo dyes", U.S. Pat. 2,790,791. 30 Apr 1957. -Ref. C.A., 51, 13402c (1957)
- 20- Ohta, M., Oya, H., Mifune, A., "1,3,4-thiadiazole derivatives. VIII. Antibacterial activities of 1,3,4-thiadiazole derivatives", J. Pharm. Soc. Japan, 73, 852 (1953). -Ref. C.A., 48, 10006h (1954)

- 21- Bak, B., Christensen, C.H., Christensen, D., Hansen, T.S., Pedersen, E.J., Nielsen, J.T., "Preparation of 1,3,4-thiadiazole and its 2-d, 2,5-d<sub>2</sub>, 2-<sup>13</sup>C and 3-<sup>15</sup>N isotopic species", Acta Chem.Scand., 19(10), 2434 (1966).-Ref.C.A., 64, 17580d(1966)
- 22- Katritzky, A.R., Boulton, A.J., "Recent Advances in the Chemistry of 1,3,4-Thiadiazoles", Advances in Heterocycl.Chem., 9, 165(1968).
- 23- Pulvermacher, G., "Ueber einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids und Umsetzungsproducte derselben", Ber., 27, 613(1974).
- 24- Mhasalkar, M.Y., Shah, M.H., Pilankar, D.D., Nikam, S.T., Anantanarayanan, K.G., Deliwala, C.V., "Synthesis and Hypoglycemic Activity of 3-Aryl(or aryl) amino-1,3,4-thiadiazoles and some sulphonylurea Derivatives of 4H-1,2,4-Triazoles", J.Med.Chem., 14, 1000(1971).
- 25- Hoggart, E., "Compounds related to Thiosemicarbazide", II.1-Benzoylthiosemikarbazides", J.Chem.Soc., 1163(1949).
- 26- Coburn, R.A., Bhooshan, B., Glennon, R.A., "The Preparation of 2-Alkyl-amino-1,3,4-thiadiazoles", J.Org.Chem., 38, 3947(1973).
- 27- Sherman, W.R., "5-Nitro-2-furyl-substituted-1,3,4-Oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles and 1,3,5-Triazines", J.Org.Chem., 26, 88(1961).
- 28- Fischer, E., Besthorn, E., "Ueber die Hydrazin Verbindungen", Ann., 212, 316(1882).

- 29- Pulvermacher, G., "Ueber einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids", Ber., 26, 2812 (1893)
- 30- Marckwald, W., Bott, A., "Ueber das 1-Benzoyl-4-phenylthiosemicarbazid", ibid, 29, 2914 (1896)
- 31- Freund, M., "Ein Verfahren zur Darstellung des Triazols und seiner Homolgen", Ber., 29, 2483 (1896)
- 32- Habib, N.S., Khalil, M.A., "Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Quinazolone Derivatives", J. Pharm. Sci., 73(7), 982 (1984)
- 33- Ram, V.J., Pandey, H.N., "Synthesis of 5-membered Heterocycles and Related Compounds", Chem. Pharm. Bull., 22, 2778 (1974)
- 34- Parmar, S.S., Chatuverdi, A.K., Chaudhari, A., Misra, R.S., "Relationship between MAO inhibitory and Anticonvulsant properties of substituted Cinnamides", J. Pharm. Sci., 61, 78 (1972)
- 35- Bahadur, S., Goel, A.K., "Potential Antimycobacterial Agents II. Synthesis of N-1-(2-anilinobenzoyl)-N-4-arylthiosemicarbazides and semicarbazides", Indian J. Pharm., 38, 71 (1976)
- 36- Ambrogi, V., Bloch, K., Daturi, S., Logemann, W., Parenti, M.A., "Synthesis of Pyrazin Derivatives as Potential Hypoglycemic Agents", J. Pharm. Sci., 61, 1483 (1972)
- 37- Ergenç, N., Rollas, S., "Bazı Azopirazoller I", İstanbul Ecz. Fak. Mec., 11, 138 (1975)

- 38- Parmar, S.S., Chaudhary, M., Chaudhary, S.K., Kumar, S., Spiro, H.R., "Anticonvulsant Activity and Selective Inhibition of NAD-Dependent Oxidation in Rat Brain Homogenates by Newer Mercaptotriazoles", *J. Pharm. Sci.*, 66, 971 (1977)
- 39- Rollas, S., "Bazı 1-Aroil-4-Alkil/Ariltiyosemikarbazidler I", *Doğa Bilim Dergisi, Tıp.*, 7, 64 (1983)
- 40- Budeanu, C., Lorga, T., Rusan, M., "Synthesis and fungicidal effect of some derivatives of salicylic acid hydrazide", *Reu. Chim. (Bucharest)*, 34(9), 791 (1983). - *Ref. C.A.*, 100, 138712y (1984)
- 41- Ziyi, Z., Yang, H., "Studies on acylthiosemicarbazides and their related heterocyclic derivatives. V. Synthesis of 1-(B-morpholinopropionyl)-4-arylthiosemicarbazides and related heterocyclic derivatives", *Youji Huaxue*, 8(2), 153 (1988). - *Ref. C.A.*, 110, 23801r (1989)
- 42- Cesur, Z., Ergenç, N., İlhan, E., "Synthesis of Some New Substituted Thiosemicarbazides and 1,2,4-Triazoline-5-thiones", *Acta Pharm. Turcica*, 31, 103 (1989)
- 43- Krishna, R., Surendra, P.S., Steven, S.K., "Antiinflammatory Activity of Substituted 1,3,4-Oxadiazoles", *J. Pharm. Sci.*, 78(12), 999 (1989)
- 44- Demirayak, Ş., Gürsoy, A., Reish, D., Ötük, G., "Synthesis of some new hydrazide-hydrazones thiosemicarbazides thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials", *Pharmazie*, 45, 246 (1990)

- 45- Miller, J.A., "Preparation of 5-aryl-4-alkyl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones useful as memory enhancers", Eur. Pat. Appl. EP 452,926.23 Oct 1991.-Ref.C.A., 116, 59380r (1992)
- 46- Ergenç, N., İlhan, E., Ötük, G., "Synthese und biologische Wirkung einiger 1,4-disubstituierter Thiosemicarbazide und deren 1,2,4-Triazol-5-thion-Derivate", Pharmazie, 47, 59(1992)
- 47- Sawhney, S.N., Gupta, A., Sharma, P.K., "Thiazole derivatives. Part V. Synthesis of some 2-(2-methylthiazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazoles, 2-(2-methylthiazol-4-yl)-1,3,4-thiadiazoles and 5-(2-methylthiazol-4-yl)-3-mercapto-1,2,4-triazoles as potential antiinflammatory agents", J. Heterocycl. Chem., 1(1), 8(1991).-Ref.C.A., 116, 6484w(1992)
- 48- Kuangsen, S., An-Rong, L., "Synthesis of (4,5-Disubstituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio alkanic Acids and Their Analogues as Possible Antiinflammatory Agents", *ibid*, 29, 1101(1992)
- 49- Kalyoncuoğlu, N., Rollas, S., Altınler, D.S., Yeğenoğlu, Y., Anđ, Ö., "1- p-(Benzoylamino)benzoyl -4-benzoyl -4-substituted thiosemicarbazides: Synthesis and antibacterial and antifungal activities", Pharmazie, 47, 59 (1992)
- 50- Mahajan, R.N., Havaladar, F.H., Fernandes, P.S., "Synthesis and biological activity of heterocycles derived from 3-methoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-5-carboxylate", J. Indian Chem. Soc., 68(4), 245(1991).-Ref.C.A., 116, 20998y (1992)

- 51- Çapan, G., Ergenç, N., Ötük, G., "Synthesis and Biological Evaluation of 4-Alkyl/aryl-1-(2-furoyl)-3-thiosemicarbazides and 4-Alkyl/aryl-2,4-dihydro-5-(2-furyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thiones", İstanbul Ecz. Fac. Mec., 26-28, 23(1990-1992)
- 52- Santagati, A., Modica, M., Santagati, M., Caruso, A., Cutulli, V., "Synthesis of 2,3-dihydro-3-amino-6-phenyl-2-thioxothieno 2,3-d pyrimidin-4(1H)-one and of potential antiinflammatory agents 2-aryl-7-phenyl-3H,9H-pyrimido 2,1-b thieno- 2 3 :4,5 1,3,4 thiadiazin-9-ones", Pharmazie, 49, 64(1994)
- 53- Ashton, W.T., Cantone, C.L., Chong, L.L., Hutchins, S.M., Strelitz, R.A., MacCoss, M., Chong, R.S.L., Lotti, V.J., Faust, K.A., Chen, T.B., Bunting, P., Schorn, T.W., Kivlighn, S.D., Siegl, P.K.S., "Nonpeptide Angiotensin II Antagonist Derived from 4H-1,2,4-Triazoles and 3H-Imidazo 1,2-b 1,2,4 triazoles", J. Med. Chem., 36, 591 (1993). -Ref. C.A., 118, 191630t(1993)
- 54- Singh, S.P., Pandey, B.R., Kumar, S.S., Parmar, S.S., "Anticonvulsant Activity and inhibition of Respiration in Rat Brain Homogenates by substituted Trimethoxybenzamides", J. Pharm. Sci., 67, 1682(1978)
- 55- Dwivedi, C., Harbison, R.D., Ali, B., Parmar, S.S., "Synthesis of Substituted Anilino- 3-methoxy-4-(4-arylthiosemicarbazidocarbonylmethyleneoxy) benzylidene: Correlation between Anticonvulsant Activity and Monoamine Oxidase Inhibitory and Antihemolytic Properties", J. Pharm. Sci., 63, 1124(1974)
- 56- Kurzer, F., "Thiadiazoles. XI. Synthesis and guanidies

- and related compounds", *J. Chem. Soc.* 1617 (1961). -Ref. -  
*C.A.*, 55, 17624h (1961)
- 57- Young, G., Eyre, W., "Oxidation of Benzalthiosemicarbazone", *ibid*, 79, 54 (1901)
- 58- Asato, G., Berkelhammer, G., "Nitroheterocyclic Antimicrobial Agents. 1-methyl-2-nitro-5-imidazolyl Derivatives", *J. Med. Chem.*, 15, 1086 (1972)
- 59- De, S.C., Roy-Choudhury, S.K., "Action of ferric chloride and hydrogen peroxide on thiosemicarbazones and the Synthesis of thiadiazoles and triazoles", *J. Indian Chem. Soc.*, 5, 268 (1928). -Ref. *C.A.*, 22, 4123 (1928)
- 60- Allan, R.D., Apostopoulos, C., Richardson, J.A., "2-Imino-1,3,4-thiadiazole Derivatives of Gaba as GABA<sub>A</sub> Antagonist", *Aust. J. Chem.*, 43, 1767 (1990)
- 61- Whitehaed, C.W., Traverso, J.J., "Reactions of Ortoesters with Ureas", *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5872 (1955)
- 62- Ainsworth, C., "The reaction of Thiosemicarbazide with Ortoesters", *ibid*, 78, 1973 (1956)
- 63- Kanaoka, M., "Synthesis of related compounds of thiosemicarbazide. I. 2 Hydrazino-1,3,4-thiadiazole derivatives", *J. Pharm. Soc. Japan*, 75, 1149 (1955). -Ref. *C.A.*, 50, 5647b (1956)
- 64- Howe, R.K., Bolluyt, S.C., "Synthesis and Cyclizations of Semicarbazidomethylenemalonates and Related Compounds", *J. Org. Chem.*, 34, 1713 (1969)



- 65- Asato, G., Berkelhammer, G., "Nitroheterocyclic Antimicrobial Agents. 1-Methyl-2-nitro-5-imidazolyl Derivatives", *J. Med. Chem.*, 15(10), 1086(1972)
- 66- Mazzone, G., Bonina, F., Puglisi, G., Reina, R.A., Cosentino, C., Blandino, G., "Synthesis and biological evaluation of some 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxo(thia)diazoles", *Farmacologia, Ed. Sci.*, 37(10), 685(1982). -Ref. C.A., 98, 100754r (1983)
- 67- Kenichi, M., Ryoza, K., Masao, M., Hideharu, Y., Chika, M., Takaki, H., Kichitaro, T., "Antitumor Activity of 5-substituted-2-Acylamino-1,3,4-thiadiazoles against Transplantable Rodent Tumors", *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 5126 (1985)
- 68- Dutta, M.M., Goswami, B.N., Katakya, J.C.S., "Synthesis and antifungal activity of some new 2-substituted-amino-5-(2,4-dichlorophenyl)-1,3,4-thiadiazoles and thiadiazoles", *J. Indian Chem. Soc.*, 64, 195(1987). -Ref. C.A., 108 75309g(1988)
- 69- Rollas, S., "Bazı 1,3,4-Tiyadiazollerin Sentezleri ve Spektroskopik Verileri", *İstanbul Ecz. Fak. Mec.*, 18, 3 (1982)
- 70- Rollas, S., Topaloğlu, Y., "2,4-Dihidro-3H-1,2,4-Triazol ve 2,3-dihidro-1,3,4-Tiyadiazol Türevlerinin Sentezi", *Mar. Üniv. Ecz. Der.*, 2, 1(1986)
- 71- Rollas, S., Özger, Y., "Azo Bileşiklerinin hidrazin ile Redüktif Bölünmesi ve bazı yeni 1,3,4-thiadiazol türevleri III", *M.Ü. Fen Bilimleri Dergisi*, 5, 133(1988)

- 72- Foerster, H., Diehr, H. J., Baasner, B., Kysela, E., Marhold, A., Gasson, K. R., Schmidt, R. R., "Preparation of cycloalkyl-substituted thiadiazolyl-oxyacetamides as herbicides", Eur. Pat. Appl. EP 460,479.11 Dec 1991.-Ref.C.A., 116,128933n(1992)
- 73- Modzelewska, B., "Studies on the reaction of N<sup>3</sup>-substituted amidrazones with methoxycarbonylethyl isothiocyanate. Part I.", Chem., 41,45(1986).-Ref.C.A., 114,185393u(1991)
- 74- Zhong, Z., Lin, H., "Synthesis of 5-(2,4-dichlorophenoxy-methyl)-2-arylamino-1,3,4-thiadiazoles", Youji Huaxue, 12(1), 58(1992).-Ref.C.A., 116,214420z(1992)
- 75- Shukurov, S. Sh., Kukaniev, M. A., Nasyrov, I. M., Karakhanou, R. A., "Reaction of thiosemicarbazide with cyanoacetic ester", Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim., (5), 1222(1992).-Ref.C.A., 118,80894n(1993)
- 76- Desai, K., Baxi, A. J., "Studies on 2-azetidinone; part-VI. Synthesis and antimicrobial activity of 5-(2',4'-dichlorophenoxy-methyl)-2-(4''-aryl-3''-chloro-2''-oxaazetidin-1'-yl)-1,3,4-thiadiazol", Indian J. Pharm. Sci., 54(5), 183(1992).-Ref.C.A., 119,95433f(1993)
- 77- Feng, X., Chen, R., Huang, J., Zhong, Z., "Synthesis of 2-arylamino-5-benzyl-1,3,4-thiadiazoles and studies on their reactions with benzaldehyde", Gaodeng Xue-xiao Huaxue Xuebao, 14(1), 65(1993).-Ref.C.A., 119,95428h(1993)
- 78- Stolle, R., Fehrenbach, K., "Amino derivatives of 1-

thio and furo-3,4-diazole", *J. Prakt. Chem.*, 122, 289 (1929).-Ref.C.A., 24, 114(1930)

- 79- Shams, El-Dine, S.A., Habib, N.S., "Synthesis of Azo-Heterocycles as Potential Antimicrobial Agents", *Sci. Pharm.* 46, 194(1978)
- 80- Habib, N.S., Shams El-Dine, S.A., "Synthesis of Heterocyclic Azo-Compounds of Potential Antibacterial and Antifungal activity", *ibid*, 45, 310(1977)
- 81- Hökfelt, B., Jönsson, A., "Hypoglysemic Activity in Relation to Chemical Structure of Potential Oral Antidiabetic Substances. I. 1-Sulfonyl-3-alkyl-ureas", *J. Med. Pharm. Chem.*, 5, 231(1962)
- 82- Shukla, S.K., Singh, S.P., Nautiyal, S.R., Mukherjee, D. D., "Synthesis of 2-arylamino-5-(benzimidazol-2-ylthio)methyl-1,3,4-thiadiazoles as Potential Antiviral Agents", *Indian Drugs*, 20(1), 21(1982).-Ref.C.A., 98, 16649v(1983)
- 83- Wegner, K., "A Convenient Synthesis of N-3-(1-piperidinylmethyl)-phenoxy propyl hydrazine carbthioamide", *Arch. Pharm.*, 318, 377(1985).-Ref.C.A., 103, 22528a(1986)
- 84- Skagius, K., Zetterberg, B., "Effect of certain 2-(5-nitro-2-furyl)-5-amino-1,3,4-thiadiazoles in vitro", *Antibiotics Chemotherapy*, 10, 37(1961).-Ref.C.A., 55, 14577f(1961)
- 85- Gores, E., Hilgetag, G., Jung, F., "The anticonvulsive

- action of acetazolamide, its derivatives, and some other sulfonamides.", *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 19, 95 (1961).-Ref.C.A., 61, 9923b(1964)
- 86- "Dimercaptothiadiazoles as herbicides", *Ger.* 964, 548. 23 May 1957.-Ref.C.A., 54, 3840a(1960)
- 87- Hökfelt, B., Jönsson, A., "Hypoglycemic Activity in Relation to Chemical Structure of Potential Oral Antidiabetic Substances. III. 2-Benzenesulfonamido-5-alkyl-1,3,4-thiadiazoles and-oxadiazoles", *J. Med. Pharm. Chem.*, 5, 247(1962)
- 88- Zee-Cheng, R.K.Y., Cheng, C.C., "Antileukemic Activity of substituted ureidothiazoles, ureidothiadiazoles and Related Compounds", *J. Med. Chem.*, 22, 28(1979)
- 89- Hubner, O., "Phenylsulfonamido-1,3,4-thiadiazole Compounds", (H. Lundbeck and Co.) U.S. 2,447. 24 Aug 1948. -Ref.C.A., 42, 8823h(1948)
- 90- Oleson, J.J., Sloboda, A., Troy, W.P., "The Carcinostatic Activity of some 2-Amino-1,3,4-thiadiazoles", *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6713(1955)
- 91- Young, R.W., Wood, K.H., Eichler, J.A., Vaughan, J.R., Anderson, G.W., "1,3,4-Thiadiazole and Thiadiazoline-sulfonamides as Carbonic Anhydrase Inhibitors. Synthesis and Structural Studies", *ibid.*, 79, 4649(1956)
- 92- Shukla, H.K., Desai, N.C., Astik, R.R., Thaker, K.A., "Studies on some thiosemicarbazones and 1,3,4-thiadiazoles as potential antitubercular and antibacterial agents", *J. Indian Chem. Soc.*, 61, 168(1984).-Ref.C.A., 101, 87310b(1985)

- 93- Desai, N.C., Parekh, B.R., Thakes, K.A., "Preparation of some important medicinal compounds. Thiosemicarbazones, thiadiazolines, 4-thiazolidones and 5-arylidene derivatives as antibacterial and tuberculostatic agents", *ibid*, 491(1987). -Ref.C.A., 109, 37770w(1988)
- 94- Giri, S., Nizamuddin., Srivastava, V.C., "Synthesis of some N-(5-aryl/aryloxymethyl-1,3,4-thiadiazol-2yl) glyoxylamide thiosemicarbazones as potential antiviral and antifungal agents", *Agric. Biol. Chem.*, 47, 103(1983). -Ref.C.A., 98, 121227m(1984)
- 95- Walchsofer, N., Tinland, B., Minjat, M., Petavy, A.F., Paris, J., "Search for Structural Parameters Influencing the Antihelmintic Activity of Thiadiazolyl urea Derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 22, 47(1987)
- 96- Coniglio, L., *Rend. Acad. Sci.*, 36, 56(1930). -Ref.C.A., 25, 18112(1931)
- 97- Durgun, B.B., Rollas, S., Apaydin, S., "Synthesis and antimicrobial activity of some new 1-[4-(4-Fluorobenzoylamino)benzoyl]-4-substituted thiosemicarbazides", *First International Meeting on Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 4-7 September 1994, Istanbul, Turkey, 171, 1994
- 98- Ram, V.J., Pandey, H.N., "Synthesis of 5-Membered Heterocycles and Related Compounds", *Chem. Pharm. Bull.*, 22, 2778(1994)
- 99- Ohta, M., Koyama, H., "1,3,4-Thiadiazole derivatives VI. Synthesis of 2-amino-5-substituted derivatives", *J. Pharm. Soc. Japan*, 72, 1636(1952). -Ref.C.A., 47, 9323c(1953)

- 100- Shasrabudhey, R., Krall, H., "The Phenylthiocarbamides. A Contribution to the Study of the Triod -N-C-S-X. Action of Hydrolytic Agents Alkaline Lead Acetate and Nitrous on Thiosemicarbazide", *J. Ind. Chem. Soc.*, 18, 225 (1941)
- 101- Young, R.W., Wood, K.H., "The Cyclization of 3-Acyldithiocarbamate Esterst", *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 400 (1955)
- 102- Rollas, S., "Azo bileşiklerinin Hidrazin Hidrat ile Redüktif Bölünmesi ve Bazı Yeni 1,3,4-Tiyadiazol Türevleri", *Mar. Üniv. Ecz. Der.*, 1, 5968 (1985)
- 103- Gülerman, N.N., M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi (1991)
- 104- Hirayama, K., Handbook of Ultraviolet and Visible Absorption Spectra of Organic Compounds, 504, Plenum Press Data Division, New York (1967)
- 105- Doyle, K.M., Kurzer, F., "Addition-Cyclization of Amidrazones with isocyanate Esters and Ethoxycarbonyl Isothiocyanate", *Tetrahedron*, 32, 2347 (1976)
- 106- Durgun, B.B., Rollas, S., "Bazı p-(benzoilamino)benzoik asit hidrazidi hidrazonların sentezi ve karakterizasyonu", *Mar. Üniv. Ecz. Der.*, 7, 107 (1991)
- 107- Martvon, A., Floch, L., Sekretar, S., "Reactions of N,N Thiocarbonyl Diimidazole with 1,3-Dipolar Agents. The Synthesis of 5-Substituted-2-(1-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazoles and 5-(1-imidazolyl)-1,2,3,4-thiatriazole", *Tetrahedron*, 34, 453 (1978)