

1841

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇEŞİTLİ 3 - (2 - FENİLETİL) - 5 - SÜBSTİTÜE - TETRAHİDRO
- 2H - 1, 3, 5 - TİADİAZİN - 2 - TİON TÜREVLERİ
ÜZERİNDE SENTEZ VE YAPI AYDINLATMA ÇALIŞMALARI

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. Erhan PALASKA

Rehber Öğretim Üyesi
Doç.Dr. A. Altan BİLGİN

ANKARA-1987

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
Tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionlar	4
2.1. Genel yapı	4
2.2. Sentezleri	6
2.2.1. 4,6-Disübstitüe türevlerinin sentezleri	6
2.2.2. 3,3'- Etilenbis-5,5'-disübstitüe türevlerinin sentezleri	7
2.2.3. 5,5'-Etilenbis-3,3'- disübstitüe türevlerinin sentezleri	7
2.2.4. 3,5-Disübstitüe türevlerinin sentezleri	8
2.3. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	10
2.4. Spektral Özellikleri	14
2.4.1. UV Spektrumları	14
2.4.2. IR Spektrumları	14
2.4.3. NMR Spektrumları	15
2.5. Antibikrobiyal Etkileri ve Yapı-Aktivite ilişkileri	16
3. DENEYSEL KISIM	24
3.1. Sentez Çalışmaları	24
3.1.1. Materyal	24

3.1.2. Yöntem	24
3.1.3. Erime Derecesi Tayinleri	25
3.1.4. İnce Tabaka Kromatografisiyle Kontroller	25
3.1.5. Spektrometrik Kontroller	28
3.1.6. Eleman Analizleri	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	54
6. ÖZET	60
SUMMARY	61
7. LİTERATÜR	62
ÖZGEÇMİŞ	70

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anabilim Dalımızda uzun bir süreden beri sürdürülen antifungal ve antibakteryel aktivitede ilaç geliştirme çalışmalarından bir bölümünü 3,5-disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionlar üzerinde olanlar oluşturmaktadır.

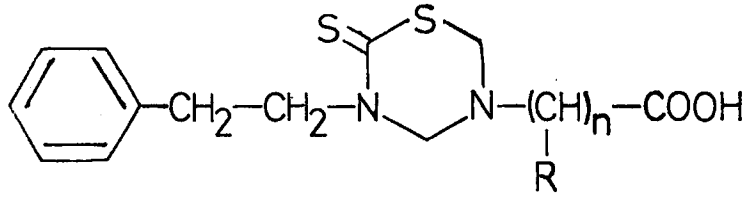
1950'li yılların başlarından itibaren antifungal ve antibakteryel amaçla sentezi yapılan bazı 3,5-disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionların yüksek aktivite, düşük toksisite göstermeleri bu grup bileşikler üzerinde yoğun çalışmalara neden olmuş, ilerleyen yıllarda bir kısım bileşikler ise ilaç olarak tedaviye girmiştir.

3,5-Disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionların ana çekirdeğini ve aktiviteden sorumlu kısmını oluşturan izotiosiyanatlar çok eskiden beri antimikrobiyal açıdan etkili bileşikler olarak görülmüş, fakat farmasötik ve fizikokimyasal problemlerinden dolayı tedaviye sunulamamış, bu nedenle ön ilaç olarak hazırlanması yoluna gidilmiştir. Bu amaçla rodanin(1-4), tiazolin(1), ditiazolidin, tiohidantoin(1) ve tiadiazin yapısında birçok bileşiğin sentezi yapılmıştır.

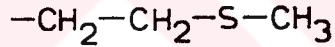
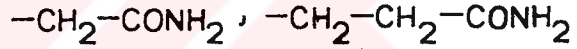
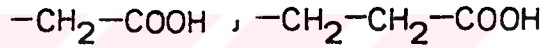
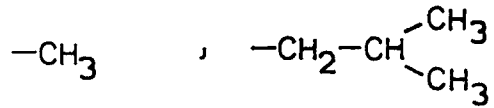
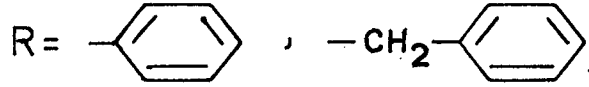
3,5-Disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion türevlerinin gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antibakteryel(5-14), küfler ve maya benzeri funguslara karşı kuvvetli antifungal(5-7,9-13,15-18), antiviral (5,6,19-21), antihelmintik(11), nematosidal(22-25), tüberkülostatik(10, 26-28) ve antifibrinolitik (29) aktiviteleri çeşitli araştırmacı grupları tarafından ortaya konmuştur.

Rieche ve arkadaşları(5) ilk olarak 3-fenilalkilsübstitüe türevlerinin antimikrobiyal özelliklerinin diğer türevlere göre daha üstün olduğunu, Zsolnai(13) ise 5-numaralı konumdaki sübstitüentlerin, bu bileşiklerin toksisitesi açısından önem taşıdığını belirtmiştir. Çeşitli araştırmacı grupları tarafından yapılan birçok çalışmada (5-18) bileşiklerin kimyasal yapıları ile antimikrobiyal etkileri arasında bağıntılar belirlenmiştir.

Biz de bu çalışmamızda Anabilim Dalımızda daha önce yapılan araştırmalara ve çeşitli literatür bilgilerine göre antimikrobiyal etki göstermesini beklediğimiz, literatürde kayıtlı bulunmayan on yeni 3,5-disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion bileşiğinin sentezini yaptık. Sentezi yapılan bu bileşiklerde yüksek antimikrobiyal aktivite görülebilmesi için 3-numaralı konuma 2-feniletıl sübstitüenti ile genelde konakçı hücreye toksisitesinin düşük olması nedeniyle de 5-numaralı konuma değişik amino asitler getirdik.



n=1



n=2

R= -H

Sentezini yaptığımız bileşiklerin ince tabaka kromatografisinde R_f değerlerini ve UV absorpsiyonlarını belirledik. IR, NMR ve eleman analizi ile yapılarını kanıtladık.

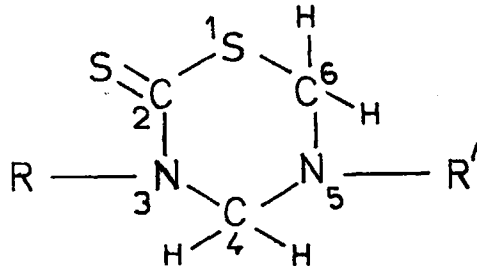
Söz konusu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması ve parçalanma hızları ile aktivite arasındaki bağıntılar ayrı bir çalışma konusu olarak inceleneceğinden tez kapsamına alınmamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionlar

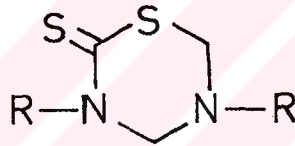
2.1. Genel Yapı

Tabiatta hardal yağı olarak bulunan ve parçalanarak kuvvetli antimikrobiyal etkiye sahip izotiosiyanatları veren tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion yapısındaki maddelerin ilk sentezi asetaldehitin reaksiyonlarını araştırırken bu maddenin amonyak ve karbon sülfür ile reaksiyonu sonucu sentez edilen 4,6-dimetil-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionu yanlış bir şekilde 1,3,5-ditiazin şeklinde yorumlayan Radtenbacher ve Liebig tarafından 1848 yılında yapılmıştır(11). İleriki tarihlerde Mulder, Guareschi, Delephine, Levi ve Bodendorf da(11) bu konu üzerinde çalışıp yeni türevlerin sentezini yapmışlardır. Ancak hiçbir araştırmacı bu türevler üzerinde kesin bir fikir öne sürmemiş ve konstitüsyonuna dair hiçbir açıklamada bulunmamışlardır. 1944 yılında Ainley ve arkadaşları(30) bu grup bileşikler üzerinde spektroskopik çalışmalarda bulunmuşlar ve yapıyı ilk kez aydınlatarak aşağıdaki formülü vermişlerdir.

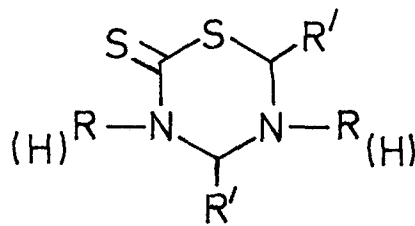


Tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion yapısı içeren dört grup bileşik görülebilir. Bunlar:

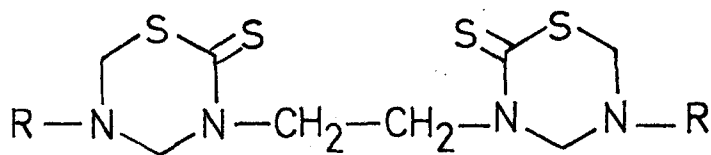
3,5-Disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion yapısında olabileceği gibi,



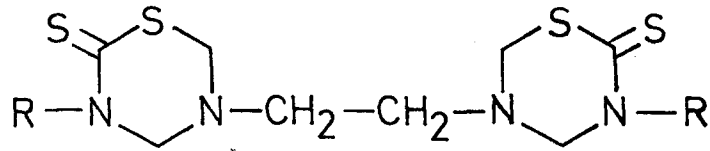
4,6-Disübstitüe veya 3,4,5,6-tetrasübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion,



3,3'-Etilenbis-5,5'-disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion,



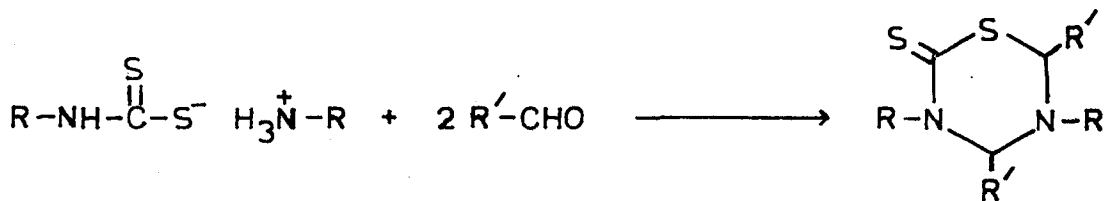
5,5'-Etilenbis-3,3'-disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion yapılarında da olabilir.



2.2. Sentezleri

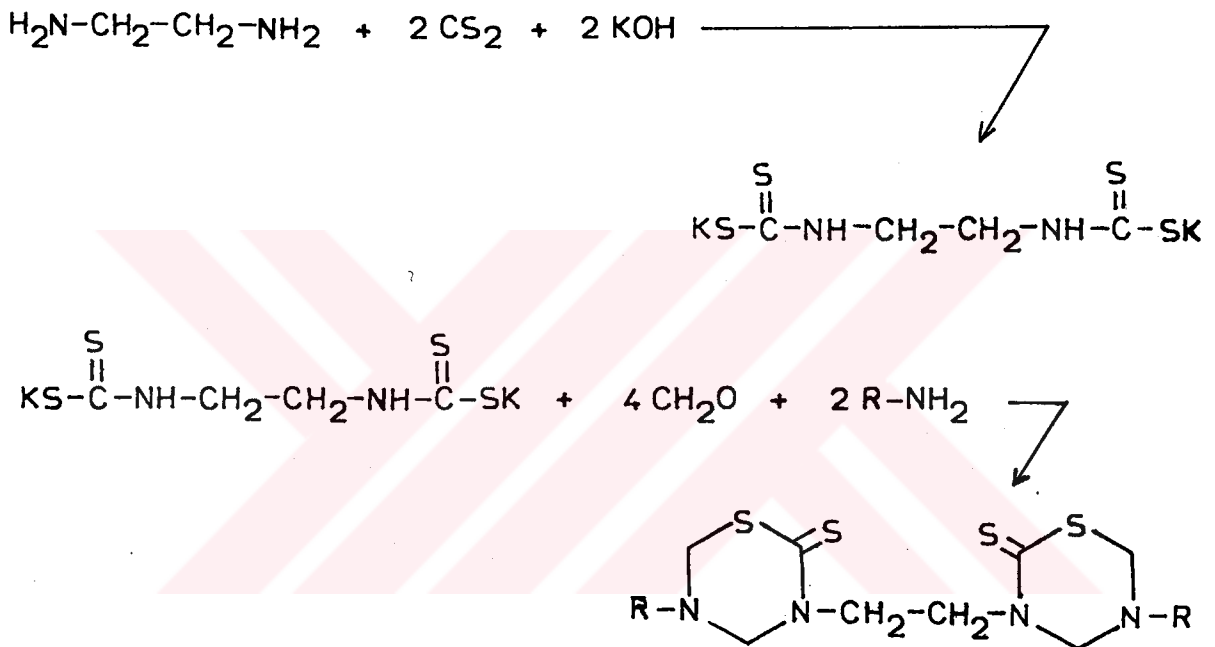
2.2.1. 4,6-Disübstitüe türevlerinin sentezleri

Istenilen primer aminin karbon sülfür ile ditiokarbamatının oluşturulmasını takiben uygun aldehitlerle halka kapatılması sonucu yapılmaktadır. Örneğin 4-ve 6-numaralı konumdaki sübstitüentlerin etil olabilmesi için propiyonaldehit kullanılır (31,32).



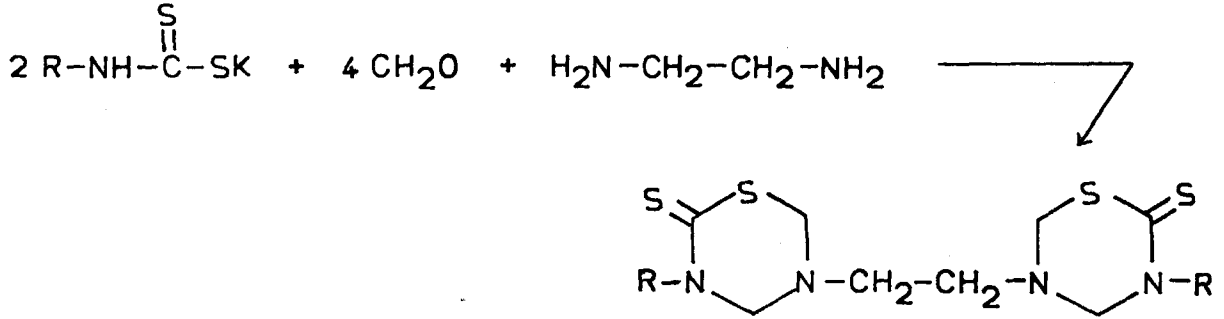
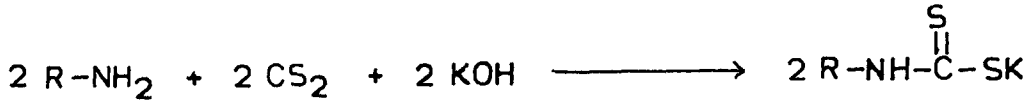
2.2.2. 3,3'-Etilenbis-5,5'-disübstitüe türevlerinin elde edilmesi

1 mol etilendiaminin 2 mol karbon sülfür ve 2 mol potasyum hidroksit ile hazırlanan dipotasyum etilenbisditio_karbamatının 4 mol formaldehit ve 2 mol primer aminle reaksiyonu sonucu olmaktadır(7,33,34).



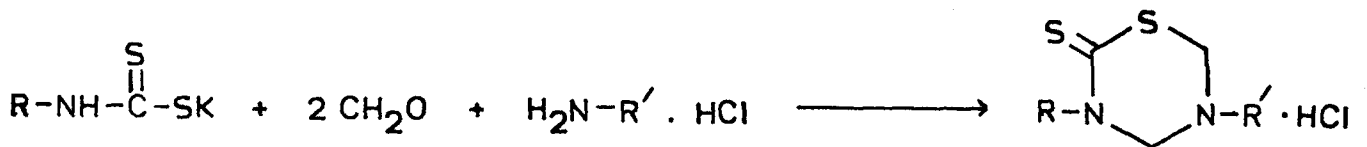
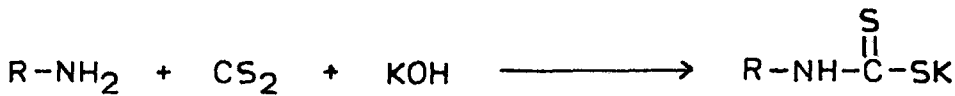
2.2.3. 5,5'-Etilenbis-3,3'-disübstitüe türevlerinin elde edilmesi

2 mol primer aminin 2 mol karbon sülfür ve 2 mol potasyum hidroksit ile oluşturulan potasyum ditiokarbamatının 4 mol formaldehit ve 1 mol etilendiamin ile olan reaksiyonu sonucu mümkündür(7,35).



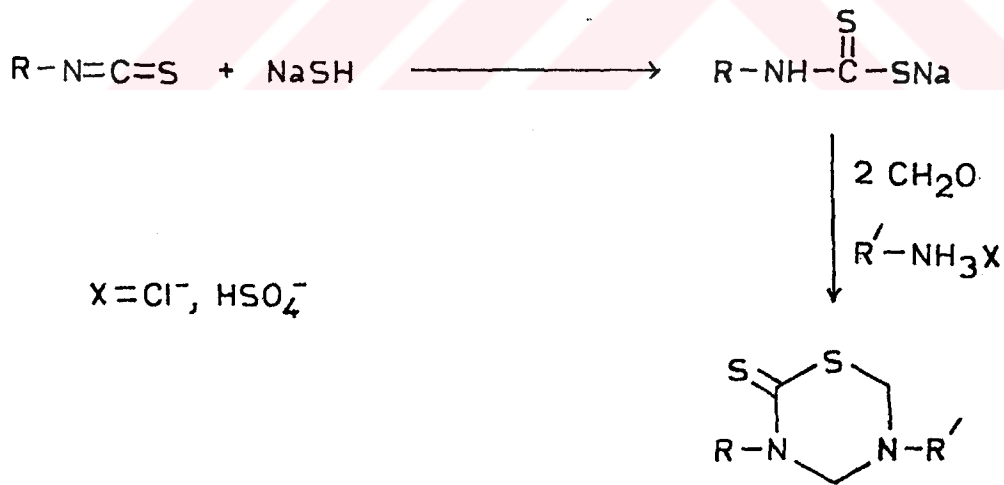
2.2.4. 3,5-Disübstitüe türevlerinin sentezleri

Bizim sentezini yaptığımız bu türevler 1 mol primer aminin 1 mol karbon sülfür ve 1 mol potasyum hidroksit ile potasyum ditiokarbamatı oluşturulduktan sonra 2 mol formaldehit ve 1 mol primer aminle reaksiyona sokulmasıyla elde edilirler (5,7,11,12,14,17,18).



Reaksiyon değişik şartlarda yapılabilir. Nitekim literatürde metanol içinde ditiokarbamata, soğutulmuş formaldehit eklendikten sonra su banyosunda ısıtma ile (5), aseton içinde soğukta (5), etanol içinde oda sıcaklığında (5,7), ditiokarbamatın su içinde, oda sıcaklığında sodyum karbonatla oluşturulması ile (5,11), pH:7,8 tamponu içinde oda sıcaklığında (14) ve piridinli ortamda soğukta (17) yürütülen sentez yöntemleri kayıtlıdır.

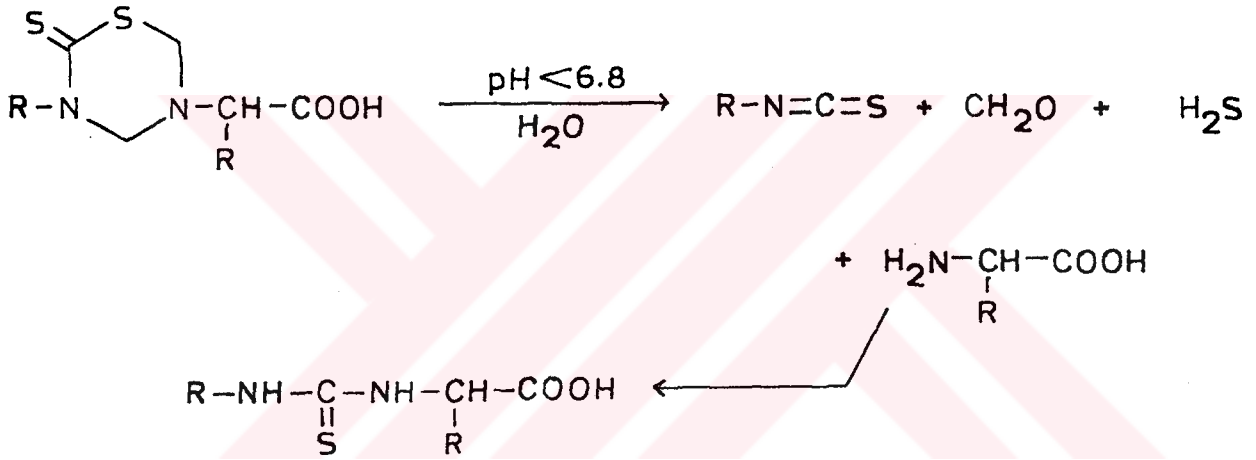
Ayrıca bu türevler izotiosiyanatların alkoldeki çözeltilisinin ekimolar miktarda sodyum bisülfür ile reaksiyona sokulup daha sonra formaldehit ile aminin klorür veya sülfat tuzu ile muamele edilmesiyle elde edilebilirler (36,37).



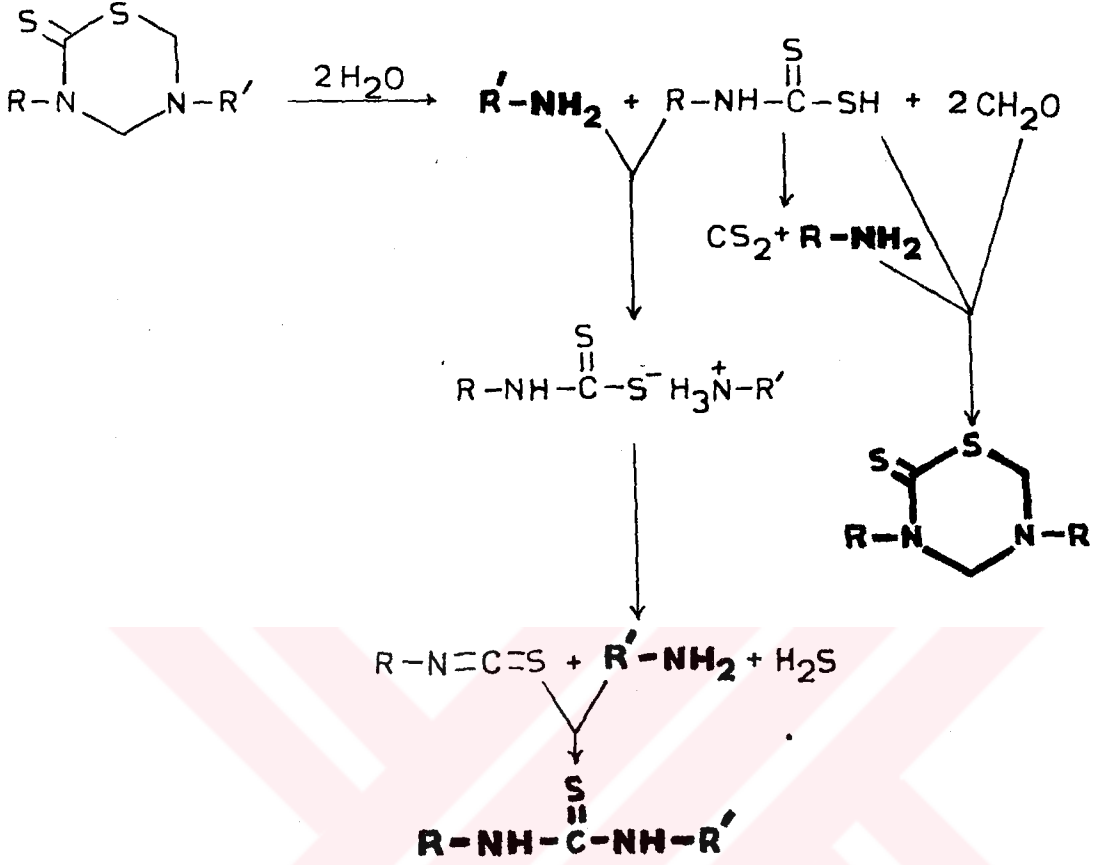
2.3. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

3,5-Disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion türevi bileşikler genellikle beyaz veya açık sarı renkte kristalize bileşiklerdir. Su, alkol, kısmen ısı, asit, iyot, nitrik asit ve civa klorür varlığında dekompoze olurlar(30).

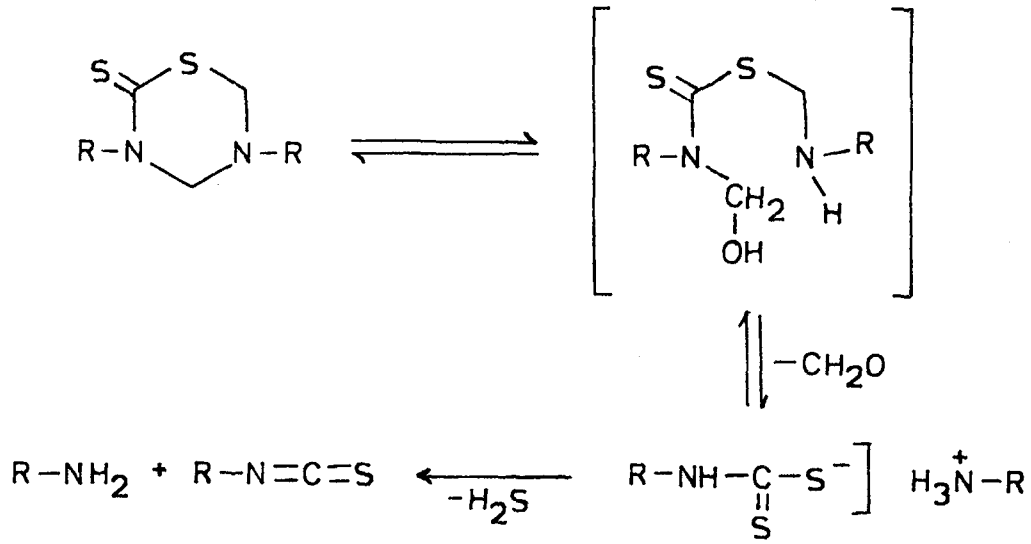
Bileşikler sulu ortamda ve asit pH da hidroliz olurlar(18).



Schade ve Rieche (38) kağıt kromatografisi ile bu yapıdaki bileşiklerin sulu ortamdaki parçalanma ürünlerini saptamışlardır, bunlar şemada koyu renkle belirlenmiştir. Bazı parçalanma ürünleri ise uçucu olmaları nedeniyle belirlenememiştir.



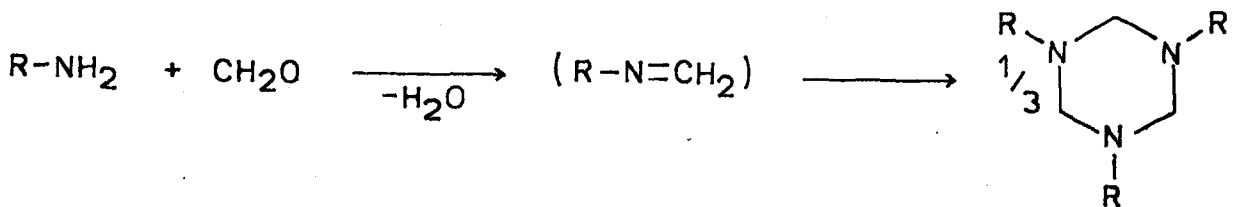
Würbach ve arkadaşlarının(39) 1971'de yayınlanan çalışmalarında bileşiklerin solvolizinin, ortamda protik solvan bulunması ve asiditedeki artış ile artacağı savunulmuştur. Bileşiklerin hidrolizi formaldehit ve hidrojen sülfürün eliminasyonu ile amine ve izotiosiyanata kadar sürmekte, oluşan ürünler ikincil reaksiyonlar ile değişik ürünlere dönüşmektedirler.



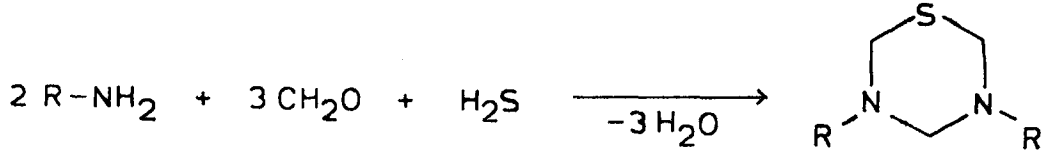
Primer aminin metanollü ortamda izotiosiyanat ile reaksiyonu sonucu süstitüe üre türevleri oluşmaktadır.



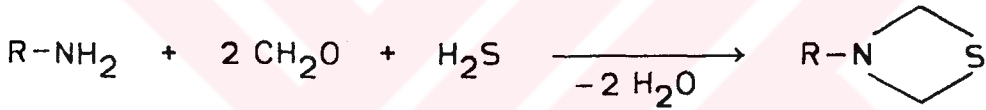
1 mol primer aminin 1 mol formaldehit ile reaksiyonu sonucu 1,3,5-trisüstitüeperhidro-1,3,5-triazin meydana gelmektedir.



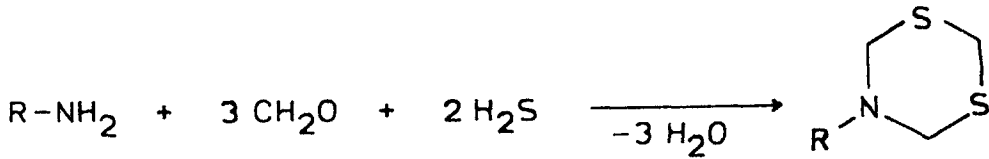
2 mol primer aminin 3 mol formaldehit ve 1 mol hidrojen sülfür ile reaksiyona girmesi sonucu 3,5-disübstitüeperhidro-1,3,5-tiadiazin oluşur.



1 mol primer aminin 2 mol formaldehit ve 1 mol hidrojen sülfür ile reaksiyona girmesi sonucu 3-sübstitüe-1-tia-3-azetidinin oluşmaktadır.



1 mol primer aminin 3 mol formaldehit ve 2 mol hidrojen sülfür ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan ürün 5-sübstitüe-1,3-ditia-5-azin yapısındadır.



2.4. Spektral Özellikleri

2.4.1. UV Spektrumları

3,5-Disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion_ ların spektral özelliklerini ilk inceleyen Ainley ve arkadaş_ ları(30) yaptıkları çalışmada 276-289 ve 245 nm de gözledik_ leri iki kuvvetli absorpsiyonun -CS-S kromoforundan kaynak_ landığını, NPh- nın ise buna katkıda bulunduğunu belirtmiş_ lerdir. Talukdar(40) ise 3,5-disübstitüe türevlerinin 250 ve 290 nm deki şiddetli bantların yanısıra 300-360 nm de zayıf bir bant verdiğini belirtmiş, buna ek olarak 3,5-dialkil türevlerinin 290 nm de, 3,5-diaril türevlerinin 250 nm de, 3-aril-5-alkil türevlerinin ise her iki dalga boyunda da şiddetli absorpsiyon gösterdiklerini ve bu absorpsiyonların S- ve N- konjugasyonu ile ilgili olup $\Pi \rightarrow \Pi^*$ geçişinden kay_ naklandığını belirtmiştir. Kristian ve Bernat'ın(41) elde ettiği bulguların da aynı olduğu görülmektedir.

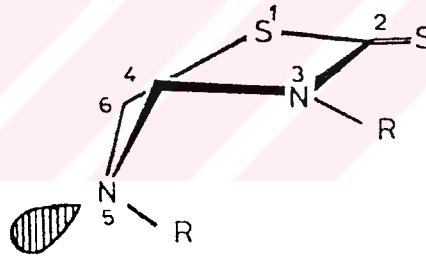
2.4.2. IR Spektrumları

5-Numaralı konumda karboksialkil içeren türevlerin IR spektrumunda $3500-3200 \text{ cm}^{-1}$ de O-H gerilim, fenil halkası ve alifatik gruplar taşıyan türevlerin $3100-2800 \text{ cm}^{-1}$ arasında aromatik ve alifatik C-H gerilim, karboksilli asit ve amid taşıyan türevlerin $1800-1740 \text{ cm}^{-1}$ arasında karboksilli asit_ lere ait C=O gerilim, $1700-1690 \text{ cm}^{-1}$ arasında amidlere ait C=O gerilim, $1530-1490 \text{ cm}^{-1}$ arasında tiadiazin halkasındaki tion grubuna ait C=S gerilim, aromatik sübstitüent taşıyan

türevlerin (Benzil) 1460 cm^{-1} civarında aromatik C-H defor_ masyon, 1600 ve 1330 cm^{-1} civarında C=C gerilim ayrıca tiadi_ azin halkasının 1240 cm^{-1} civarında tiolaktam, 1100 cm^{-1} civarında tioeter C-S gerilim ile karboksilli asitlere ait C-O gerilim pikleri verdikleri bildirilmiştir(14,18,42).

2.4.3.NMR Spektrumları

3,5-Disüstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion türevi bileşiklerde tiadiazin halkası H^4 ve H^6 protonlarının $4.50-4.60\text{ppm}$ de singlet veya H^6 protonlarının $4.60-5.10 \text{ ppm}$, H^4 protonlarının ise $4.50-5.00 \text{ ppm}$ de iki singlet halinde gö_ rüldüğü bildirilmektedir(43).



Bazı türevlerde $0,20 \text{ ppm}$ lik para- ve diamagnetik kayma sonucunda 3.konumdaki süstitüentin azota komşu metilen ve H^4 protonları çift dublet olarak pikler vermektedir. Bu durum tetrahidrotiadiazin-2-tion halka sisteminin yarı sandalye konformasyonu ve magnetik anizotropi ile açıklanmaktadır(43, 44). Fenil halkasına ait protonlar ise $7.50-7.80 \text{ ppm}$ de multip_ let olarak pikler vermektedir(17,42-44).

2.5. Antimikrobiyel Etkileri ve Yapı-Aktivite İlişkileri

3,5-Disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion bileşikleri üzerindeki antimikrobiyal çalışmalar 1950'li yıllarda başlamış, 1953'de Herschler, 1958'de Freyschus 3,5-dimetil türevinin antibakteryel etkilerini incelemişlerdir (45). Bu grup bileşiklerde küfler ve maya benzeri funguslara karşı kuvvetli antifungal, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı ise antibakteryel etki gözlenmiştir (5-18).

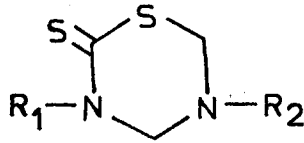
Bu bileşiklerin antimikrobiyal etkisinin molekülün neresinden kaynaklandığını araştıran Goksoyr (45) 3,5-dimetil türevinin parçalanma ürünlerini inceleyerek antimikrobiyal etkiden mono veya dialkilditiokarbamatın sorumlu olduğunu bulmuştur. Bu konuda çok geniş bir çalışma Schade ve arkadaşları tarafından yapılmış (38), mono veya dialkilditiokarbamatı halka içinde taşıyan, asit ve alkali ortamda hidrolize dayanıklı bileşiklerin aktivite göstermediği ortaya konulmuştur. Bu da tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion halkasının parçalandıktan sonra etki gösterdiğini ispatlamıştır. Parçalanma ürünlerinin hangisinin bu etkiyi gösterdiğini bulmak için de parçalanma ürünleri mikrobiyolojik testlere tabi tutulmuş ve antimikrobiyal etkiden sorumlu yapıların ditiokarbamik asit tuzları ve parçalanma geçiş ürünü olan izotiosiyanatlardan kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Bu araştırmalardan da anlaşıldığı gibi bu bileşiklerin parçalanması ile ortaya çıkan ürünler etki göstermek

tedir, dolayısıyla tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionlar önilaçtır.

Zsolnai(13) izotiosiyanatların ve ditiokarbamik asit tuzlarının tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion şeklinde önilaç olarak verilmesinin nedenini izotiosiyanatların kötü lezzetlerine, erime derecelerinin düşüklüğüne ve en önemli dezavantajları olan LD₁₀₀ ve tolere edilebilir dozlarının tiadiazin türevi bileşiklere göre çok düşük olmalarına bağlamıştır. Ditiokarbamik asit tuzlarının LD₁₀₀ ve tolere edilebilir dozlarının ise tiadiazin türevleri ile izotiosiyanatların dozları arasında kaldığını bildirmiştir.

1960 yılında Rieche ve arkadaşları(5) 3,5-disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionların Staphylococcus aureus, Bacillus mesentericus, B.subtilis, Escherichia coli, Bacterium pyocyaneum, B.pneumoniae, B.lactis aerogenes gibi bakterilerle, Endomyces lactis, Rhodotorula, Candida pseudo _ tropicalis, C.albicans, Epidermophyton interdigitale (Kaufmann, Wolf), Microsporum gypseum gibi bazı funguslar üzerine etkilerini incelemişler; genel yapısı;



şeklinde gösterilen bileşiklerin aktiviteden esas sorumlu olan kısmının $\overset{|}{-C=S}$ 'e komşu olan azot atomu üzerindeki sübstitüentler olduğunu (R_1), 5-numaralı konumdaki R_2 sübstitüentinin ise aktiviteyi daha az etkilediği ancak bileşiklerin yağ/su

çözünürlüğünü etkilemek suretiyle aktivitede rol oynadıklarını belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada, R_1 ve R_2 grupları aynı olduğunda, azot atomlarına metil bağlıyken aktivitenin yüksek olduğu, bu grup etil olunca aktivitenin daha da arttığı, ancak alkil zincirinin daha uzaması ile aktivitede büyük kayıplar görüldüğü, allil sübstitüenti varlığında aktivitenin yüksek olduğu, fenil varlığında ise benzil ve feniletıl türevlerinden daha düşük olduğu belirtilmiştir. Azot atomları üzerinde farklı sübstitüentlerin varlığında, R_1 'e metil, allil, benzil ve feniletıl sübstitüentleri getirildiğinde aktivitenin yüksek olduğu, bu sübstitüentler, R_2 ile yer değiştirildiğinde ise aktivitede büyük kayıplar olduğu gözlenmiştir.

Rieche ve arkadaşlarının(7) 1963'de yapmış olduğu başka bir çalışmada 3,5-dibenzil türevinin *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus mesentericus*, *Bacterium pyocyaneum*, *B.lactis aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis* ve Enterokokken gibi bakterilere, *Candida albicans*, *C.pseudotropicalis*, *Rhodotorula rosea*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum audouini*, *M.canis*, *Epidermophyton floccosum* gibi funguslara olan etkileri incelenmiş 5.konumda karboksialkil, alkilsülfonik asit, alkilsülfirik asit ve şeker komponentleri gibi hidrofilik sübstitüentler içeren bileşiklerin ortalamanın oldukça üstünde aktiviteye sahip oldukları maksimum aktivitenin ise karboksimetil ve karboksietil gruplarını taşıyan bileşiklerde gözlemlendiği bildirilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlar doğrultusunda iyi bir aktivite için

3-numaralı konumda benzil, feniletıl, allıl gibi sübstıtüentler, 5-numaralı konumda ise bileşığın sudaki çözünürlüğünü belli oranda artıran grupların bulunması gerektiğini belirtmişlerdir.

Weuffen, Martin ve Schade'nin (8) bakterıostatık aktivite üzerinde durdukları çalışmada birçok bileşik grubuna karşı gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere göre daha az duyarlı iken, tetrahidro-2H-1,3,5-tıadiazin-2-tion yapısı içeren bileşiklerde gram pozitif kok ve gram negatif bakterilerin üreme inhibisyonunda hiçbir farklılık bulunmadığı, ayrıca Pseudomonas aeruginosanın diğer kemoterapötiklerin birçoğuna direnç gösterirken bu grup bileşiklere büyük hassasiyet gösterdiği bildirilmiştir.

Tartler ve arkadaşları (15) fungostatık aktivite çalışmalarında R_1 ve R_2 sübstıtüentleri aynı olduğunda yan zincirin etile kadar uzatılmasının, doymamış olmasının, feniletıl veya benzil olmasının aktiviteyi artıracığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada karboksilli bileşiklerin aktivitelerinin düştüğünü belirtmişlerdir. Buda Rieche ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elde edilen sonuçlar ile çelişmektedir.

Weuffen, Martin ve Schade'nin(8) bakterıostatık aktivite çalışmalarında işaret ettikleri bir noktada mikroorganizma inhibe edici özelliğın saptanması için bileşiklerin çeşitli solvanlarda çözünürlüğünün ve yağ/su sisteminde dağılımının saptanmasının önemidir. Çalışmalarında kullandık

ları tüm maddeler suda az yada çok çözünmektedir. Sudaki çözünürlüğü 1:100000 den az olan bileşiklerin inhibisyon değerleri düşük kabul edilmektedir.

Schorr ve arkadaşları(11) 3-numaralı konumdaki benzil veya feniletıl sübstıtüentine halojen sübstıtüsyonu ile aktivitenin devam edeceği veya biraz düşeceği, 5-numaralı konumdaki sübstıtüentin büyümesi ile de aktivitenin biraz düşeceğini belirtmişlerdir.

Aynı çalışmada 3- ve 5-numaralı konumdaki sübstıtüentleri azot atomuna bağlayan ara zincirin uzaması ile aktivitenin biraz düşeceği, 5-numaralı konumda hidrofilik sübstıtüent içeren türevlerde aktivitenin iyi olduğu, bu konumda karboksilli asit içeren türevlerin aktivitesinin asit tuz halinde bulunduğunda da pek değişmemesine rağmen, asidin ester halinde bulunmasının aktiviteyi düşürdüğu belirtilmiştir. Ayrıca karboksilli asit tuzlarının daha dayanıklı yapılar olduğu da bildirilmektedir.

Zsolnai'nin değişik yıllarda yaptığı çalışmalarda(8,9, 12,13) ditiokarbamatların, izotiosiyanatların ve 3,5-disübstıtü-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazinlerin *Staphylococcus aureus pyogenes*, *S.albus*, *E.coli communis*, *Aerobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonos pyocyanea* gibi bakteri, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichophyton gypseum*, *Epidermophyton K.W.*, *Penicillum simplicissimum*, *Aspergillus niger* gibi fungus, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba hystolytica* gibi protozoa ve *Mycobacterium tbc. H₃₇Rv* ye karşı antimikro-

biyal etkilerini incelemiş, 3-numaralı konumda benzil ve feniletil sübstitüenti içeren türevlerin *Pseudomonas pyocyanea* ve *Entamoeba hystolytica* dışındaki mikroorganizmalara etkili olduğunu, 3-numaralı konumda fenil veya çeşitli konumlardan metil, klor, diklor, klor ve brom, metil ve brom ile sübstitüefenil halkası taşıyan türevlerde de aktivitenin çoğu kez olmadığını kaydetmiştir. Zsolnai benzil ve feniletil izotiosiyanatlarında *Pseudomonas pyocyanea* ve protozoalar hariç etkili bileşikler olduğunu ancak izotiosiyanatların 3,5-disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion türevlerine göre oldukça toksik bileşikler olduğunu belirtmiştir.

Manohar ve arkadaşlarının(16) *Trichophyton mentagrophytes*, *T.rubrum*, *T.violaceum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microrosporum canis* ve *Candida albicans* funguslarını kullandığı çalışmada; R_1 ve R_2 sübstitüentleri aynı olduğunda R:p-bromo, o-kloro, o,p-dikloro, o,p-dibromo, m,p-diklorobenzil türevlerinde aktivite bulunamamış, buna karşılık benzil, furfuril, tetrahidronaftil türevleri ile, benzil izotiosiyanat ve acetetrahidro-β-naftil izotiosiyanatın yüksek aktivitede olduğu belirtilmiştir.

Ertan ve arkadaşları(17) antifungal aktivite üzerinde durdukları bir çalışmada 3-furfuril-5-α-fenilkarboksimetil-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion'un *Candida albicans*, *C.stellatoides*, *Cryptococcus neoformans*, *C.laurentii*, *Aspergillus fumigatus*, *A.niger*, *A.flavus*, *Penicillium sp.*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*'a karşı

yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmaları(18) ise, 3-numaralı konumda etil, 2-bütil, furfuril ve benzil, 5-numaralı konumda ise karboksimetil sübstitüenti içeren türevlerin fitopatojen *Phytophthora capsici* leon fungusuna karşı etkili olduğu ve 2-bütil ve benzil türevlerinin *invivo* çalışmalarda kullanılabileceği belirtilmiştir.

Rieche ve arkadaşlarının(5) 1960 yılında yaptıkları çalışmada 2-numaralı konumdaki tion grubu yerine okso grubu getirilmesinin aktivitede büyük düşüslere neden olduğu bildirilmiştir.

3,5-Disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion yapısındaki bileşiklerin bazılarında antiviral aktivite de gözlenmektedir.

Rieche ve arkadaşları(5) sadece 3-benzil-5-β-hidroksi etil türevi ile 3-benzil-5-metil türevlerinin konakçı hücrede influenza virusunun üremesini inhibe edici özellikte olduklarını belirtmişlerdir.

Schmidt ve arkadaşları(19,20) sadece 3-benzil-5-β-hidroksietil türevinin kobaylardaki ayak ve ağız hastalık viruslarına karşı etkiliyken domuzlardakine etkili olmadığını bildirmiştir.

Rada ve arkadaşları da(21) 3,5-difurilmetil türevinin vaccinea virusuna karşı plak-inhibisyon testinde büyük bir zon oluşturduğunu, ancak geniş toksisite zonuna da sahip

olduğunu belirtmiş ve bileşiklerin hücrede izotiosiyanatlara parçalanarak etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Rao (21) birçok süstitüe benzil izotiosiyanatın influenza vaccinea virusuna karşı etkili olduğunu bulmuştur.

Tetrahidrotiadiazin-2-tion yapısındaki bileşiklerin tüberkülostatik amaçla kullanımı birçok araştırmacı tarafından incelenmiş ve etkili bileşikler olarak bildirilmişlerdir (10,26-28).



3. DENEYSEL KISIM

3.1. Sentez Çalışmaları

3.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullanılan 2-feniletülamın, karbon sülfür, formaldehit, potasyum hidroksit, DL- α -alanin, β -alanin, L(-) fenilalanin , L-asparajin, L-metiyonin, L(+) aspartik asit, L-glutamik asit Merck ; fenilglisin Fako ilaç fabrikası ; lösin Fisher ; L-glutamin B.D.H. firması_ nın ürünüdür.

3.1.2. Yöntem

1.21 g(0.01 mol) 2-feniletülamın, 2.8 ml(0.01 mol) %20 lik potasyum hidroksit çözeltisi ile su içinde karıştı_ rıldı. Üzerine oda sıcaklığında 0.6 ml (0.01 mol) karbon sülfür yavaş yavaş ilave edildi. 3,5 saat karıştırılmak suretiyle feniletülditiokarbamat potasyum tuzunun oluşması sağlandı. Karışım üzerine 1.49 ml (0.02 mol) % 37 lik formal_ dehit çözeltisi ilave edilip 1 saat karıştırıldı. Oluşan

bulanıklık ve yağlı kısım süzülerek giderildi. Elde edilen berrak çözelti pH 7,8 tampon çözeltisinde çözülen veya süspanse edilen 0.01 mol amino asit üzerine yavaş yavaş eklendi. 2 saat sonra karışım bir ayırma hunisine alınarak 15 ml eter ile üç kez ekstre edildi. Alınan sulu faz soğutulduktan sonra % 15 lik hidroklorik asit çözeltisi ile asitlendirilerek pH 2 ye getirildi. Otuz dakika karıştırıldı. Çöken bileşik vakumda süzülerek ayrıldı ve soğuk su ile yıkandı. Oda ısısında kurutuldu, uygun çözücüler ile yıkanarak saflaştırıldı.

3.1.3. Erime derecesi tayinleri

Bileşiklerimizin erime dereceleri, "Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus" erime derecesi tayin cihazında saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmiş değerlerdir.

3.1.4. İnce tabaka kromatografisiyle kontroller

Materyal

Plaklar: Çalışmamızda Kieselgel HF₂₅₄₋₃₆₆ Typ 60 (Merck) ile 0,3 mm kalınlıkta kaplanıp, 120°C de 20 dakika ısıtılarak aktive edilmiş plaklar kullanıldı.

Solvan sistemleri: Bileşiklerimizin kromatografik kontrollerinde tarafımızdan geliştirilen veya literatürden tespit edilen aşağıdaki solvan sistemleri kullanıldı.

Benzen-etil asetat-formik asit(75:24:1)

Kloroform-metanol (80:20)

Benzen-metanol-etil asetat-formik asit(75:10:7,5:7,5)

Solvan sistemlerinin hazırlanmasında kullanılan çözümler Merck firmasının ürünüdür.

Yöntem

Sürüklenme şartları: Solvan sistemleri konulan kromatografi küvetlerinin yirmidört saat bekletilmesi ile doygunlukları sağlandı. Plaklara sentez ürünleri ve sentezlerde kullanılan hareket maddeleri tatbik edildi. Lekelerin R_f değerleri 20°C de 10 cm lik sürüklenme sonucunda saptandı.

Lekelerin belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünleri ve hareket maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 ve 366 nm) ve aşağıda verilen belirteçlerden yararlanıldı.

İyot buharı (46):

İyot buharlarıyla doyurulmuş bir küvet içine plaklar yerleştirilerek kromatogramın iyot buharı ile teması sağlandı.

Potasyum ferrisiyanür-ferri klorür (47):

Çözelti I: Potasyum ferrisiyanürün sudaki % 1 lik çözeltisi

Çözelti II: Ferri klorürün sudaki % 2'lik çözeltisi

Püskürtme çözeltisi: Çözelti I ve II kullanılmadan hemen önce eşit hacimlerde karıştırılıp püskürtüldü.

Ninhidrin belirteci (48,49):

0.3 g ninhidrinin 100 ml 1-butanoldeki çözeltisine 3 ml glasyal asetik asit ilave edildi.

Çözelti doğrudan doğruya püskürtüldü ve lekeler belirginleşinceye kadar 110°C de ısıtıldı.

Alkali potasyum permanganat(50):

Çözelti I: Potasyum permanganatın sudaki % 1 lik çözeltisi

Çözelti II: Sodyum karbonatın sudaki % 5 lik çözeltisi

Püskürtme çözeltisi: Çözelti I ve II eşit hacimlerde karıştırılarak püskürtüldü.

Sodyum nitroprussiyat(51):

Çözelti I: 1 N sodyum hidroksit çözeltisi

Çözelti II: 2 g sodyum nitroprussiyatın 100 ml % 75 lik etanoldeki çözeltisi

Çözelti I püskürtülüp kurutuldu ve çözelti II püskürtüldü.

3.1.5. Spektrometrik kontroller*

UV Spektrumları: Bileşiklerin UV spektrumları, metanoldeki yaklaşık 5×10^{-5} M çözeltilerinden 1 cm lik kuvars küvetlerde Hitachi 220 S UV spektrofotometresinde alındı.

IR Spektrumları: Spektrumlar, yaklaşık % 1 konsantrasyonda madde ve potasyum bromür karışımından 10 t/cm^2 basınçta hazırlanmış disklerle, Perkin-Elmer Model 457 IR spektrofotometresinde alınıp dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirildi.

NMR Spektrumları: Spektrumlar, bileşiklerin metanol- d_4 , aseton- d_6 , dimetilsülfoksit- d_6 (Merck) deki yaklaşık % 10 luk çözeltileri ile Bruker-WM-80 ve Bruker-WM-360 NMR spektrometrelerinde alınıp δ skalasından değerlendirildi.

3.1.6. Eleman analizleri

Bileşiklerin eleman analizleri Mainz Üniversitesi Eczacılık Fakültesi-Batı Almanya'da yapılmıştır.

*UV, IR, NMR spektrumlarının ve eleman analizi sonuçlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Sayın Prof.Dr.Mevlüt Ertan, Sayın Prof.Dr.Ulf Pindur, Sayın Doç.Dr.Murat Şumnu, Sayın Yrd.Doç.Dr.O.Cihat Şafak, Sayın Dr.Namık Evren'e teşekkürü borç bilirim.

4. BULGULAR

3-(2-Feniletıl)-5-[α -(fenıl)karboksımetıl]-tetrahıdro- 2H-1,3,5-tıadıazın-2-tıon (I)

1.21 g(0.01 mol) 2-feniletılamın, 2.8 ml(0.01 mol) % 20 lik potasyum hidroksıt, 0.6 ml (0.01 mol) karbon sülfür, 1.49 ml(0.02 mol) % 37 lik formaldehit ve 1.51 g (0.01 mol) fenılglısınden genel yöntemle göre elde edılıp, metanol ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Verım:2.34g(%62.82).

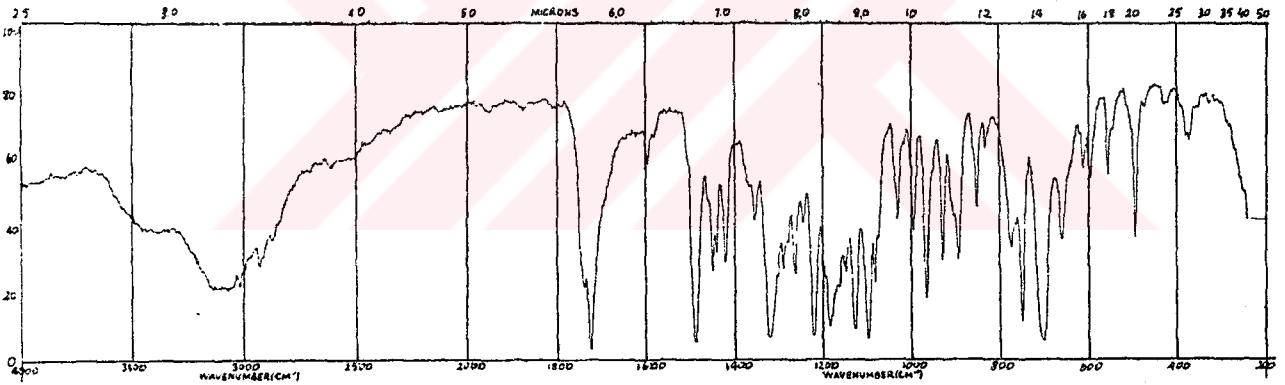
Beyaz renklı kristaller toz halindedır. E.d.143-4°C. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez, eter ve kloroformda sıcakta çözünür, metanol, etanol ve asetonu çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etıl asetat-formık asıt (75:24:1), kloroform-metanol(80:20), benzen-metanol-etıl asetat-formık asıt (75:10:7,5:7,5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.37, 0.42, 0.89 dur. UV ışıkında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrısıyanür-ferri klorür ile sarı zeminde yeşilimsi mavi,ninhıdrın belirteci ile beyaz zeminde turuncu,alkali

potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, sodyum nitroprussiyat ile sarı zeminde uçuk pembe renk verir.

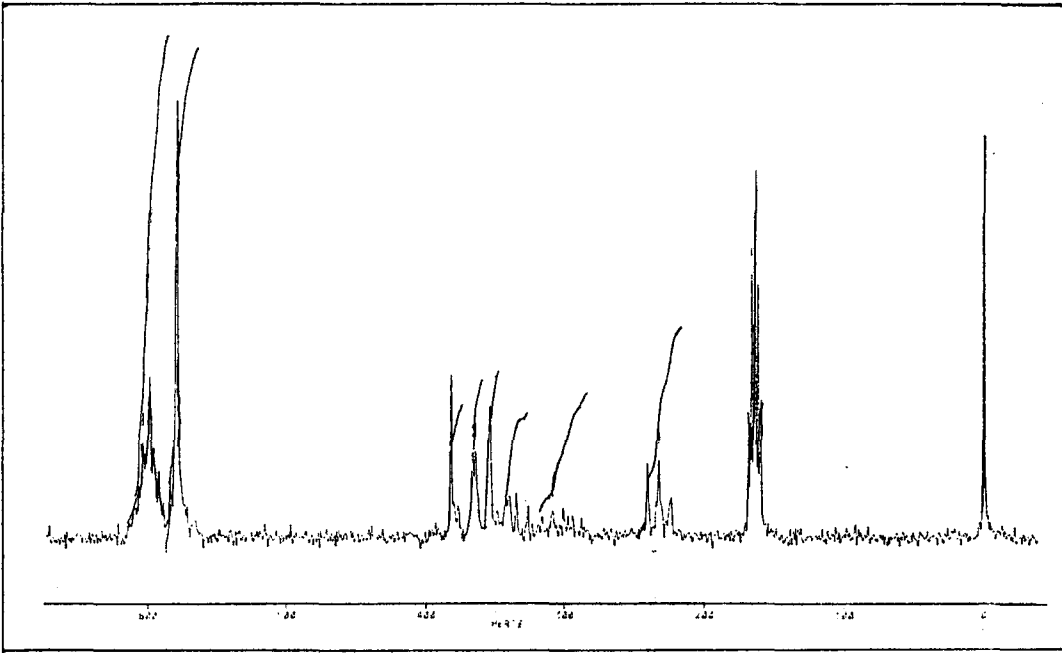
UV spektrumunda λ MeOH 251 (log ϵ :3.89) ve 288 nm de maks. (log ϵ : 4.03) dir.

IR spektrumunda 3100 (O-H gerilim), 3070, 3020 (aromatik C-H gerilim), 2930 (alifatik C-H gerilim), 1725 (C=O gerilim), 1595,1450,1420,1320 (aromatik C=C gerilim ve C-H deformasyon), 1490 (C=S gerilim), 1220,1095 (C-S gerilim), 1130 (C-O gerilim), 750,700 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür(Şekil 1).



Şekil 1: Bileşik I IR Spektrumu

NMR spektrumunda δ 2.90 (2H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.97 (2H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.42 (2H; singlet; tiadiazin H^6), 4.55 (2H; dublet; tiadiazin H^4), 4.77 (1H; singlet; $\text{N-CH-C}_6\text{H}_5$) 7.24 (5H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 7.48 ppm de (5H; multiplet; $\text{N-CH-C}_6\text{H}_5$) pikler görülür(Şekil 2).



Şekil 2: Bileşik I NMR Spektrumu

Analiz: $C_{19}H_{20}N_2O_2S_2$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	61.26	5.41	7.52
Bulunan :	61.26	5.41	7.73

3-(2-Feniletıl)-5-[α -(benzil)karboksımetıl]-tetrahıdro-2H-1,3,5-tıadıazın-2-tıon (II)

1.21 g 2-feniletılamın, 2.8 ml % 20 lık potasyum hid_ roksıt, 0.6 ml karbon sülfür, 1.49 ml % 37 lık formaldehit ve 1.65 g fenılalanından genel yöntemle göre elde edılıp, meta_ nol ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Verım:2.61 g (% 67.52).

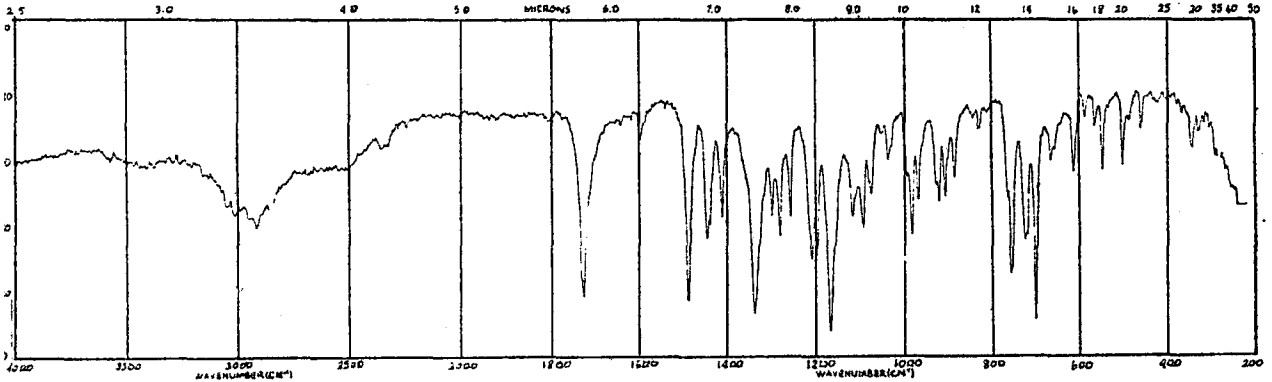
Beyaz renklı kristaller toz halindedır. E.d. 132-3°C. Su ve petrol eterinde çözünmez; benzende sıcakta çözünür;

metanol, etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-formik asit (75:24:1), kloroform-metanol (80:20), benzen-metanol-etil asetat-formik asit (75:10:7,5:7,5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.37, 0.80, 0.78 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kahve rengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile sarı zeminde yeşilimsi mavi, ninhidrin belirteci ile beyaz zeminde menekşe, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, sodyum nitroprussiyat ile sarı zeminde uçuk pembe renk verir.

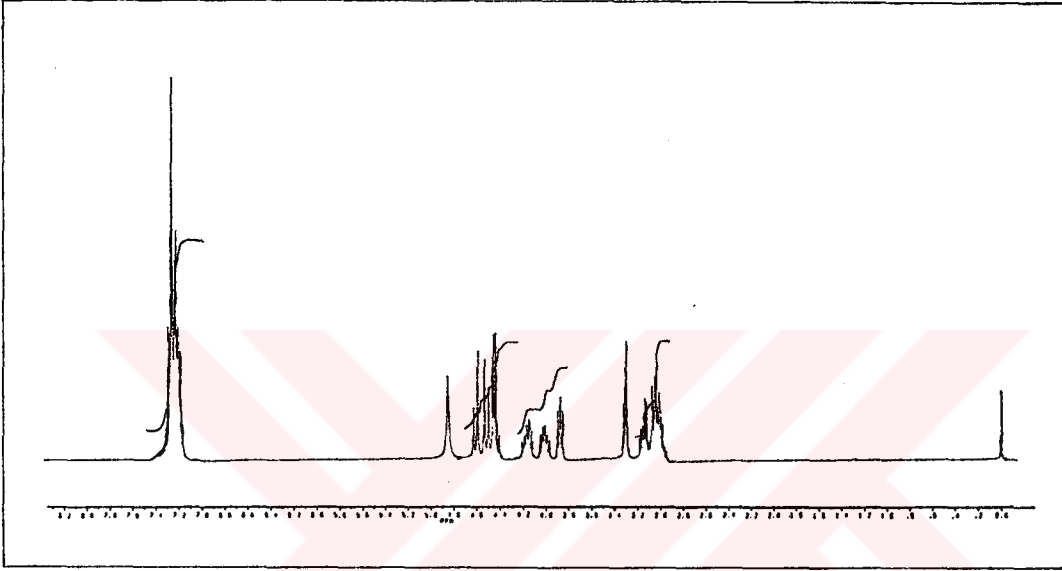
UV spektrumunda λ MeOH 251 (log ϵ :3.93) ve 288 nm de maks. (log ϵ : 4.08) dir.

IR spektrumunda 3100 (O-H gerilim), 3040,3010 (aromatik C-H gerilim), 2980,2950,2920 (alifatik C-H gerilim), 1725 (C=O gerilim), 1600,1445,1340 (aromatik C=C gerilim ve C-H deformasyon), 1490 (C=S gerilim), 1210,1120 (C-S gerilim) 1170 (C-O gerilim), 760,725 ve 720,700 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür (Şekil 3).



Şekil 3: Bileşik II IR Spektrumu

NMR spektrumunda δ 3.07 (4H; multiplet; $C_6H_5-CH_2-CH_2-N$), 3.88 (1 H; kuartet; $N-CH-CH_2-C_6H_5$), 4.01 ve 4.14 (2H; multiplet; $N-CH-CH_2-C_6H_5$), 4.45 (2H; dublet; tiadiazin H^6), 4.55 (2H; çift dublet; tiadiazin H^4), 7.24 (5H; multiplet; $C_6H_5-CH_2-CH_2-N$), 7.25 ppm de (5H; multiplet; $N-CH-CH_2-C_6H_5$) pikler görülür (Şekil 4).



Şekil 4: Bileşik II NMR Spektrumu

Analiz: $C_{20}H_{22}N_2O_2S_2$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	62.15	5.74	7.25
Bulunan :	62.04	5.86	7.56

3-(2-Feniletıl)-5-[α -(metıl)karboksımetıl]-tetrahıdro-2H-1,3,5-tıadıazın-2-tıon (III)

1.21 g 2-feniletılamin, 2.8 ml % 20 lik potasyum hid_ roksıt, 0.6 ml karbon sülfür, 1.49 ml % 37 lik formaldehit ve 0.89 g DL- α -alanından genel yöntemle göre elde edılıp,

metanol ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Verim: 1.85 g (%59.60).

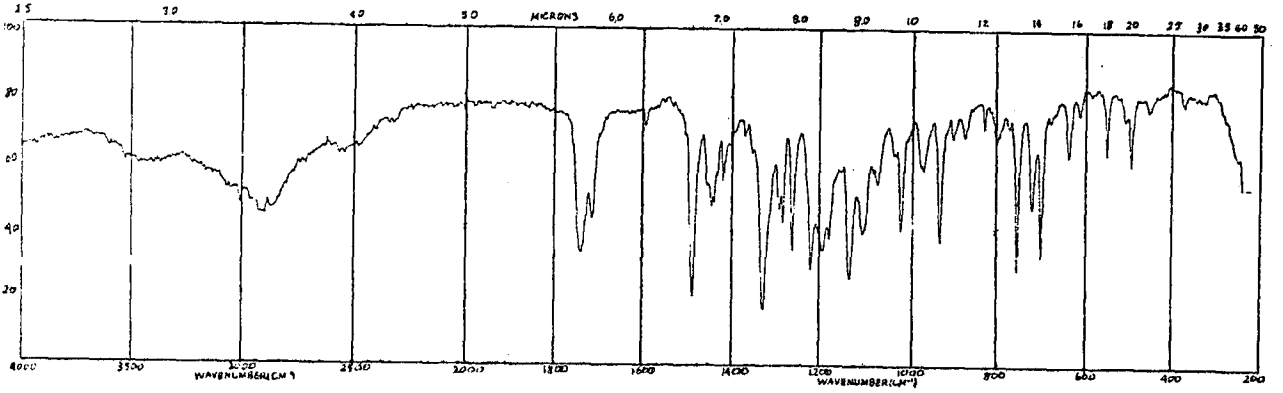
Beyaz renkli kristaller toz halindedir. E.d.131-3°C. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez; metanolde soğukta zor çözünür; etanol, aseton, eter ve kloroformda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-formik asit (75:24:1), kloroform-metanol (80:20), benzen-metanol-etil asetat-formik asit (75:10:7,5:7,5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.23, 0.41 ve 0.69 dur. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile sarı zeminde yeşilimsi mavi, ninhidrin belirteci ile beyaz zeminde menekşe, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, sodyum nitroprussiyat ile sarı zeminde uçuk pembe renk verir.

UV spektrumunda λ_{MeOH} 251 (log ϵ : 3.89) ve 288 nm de maks.

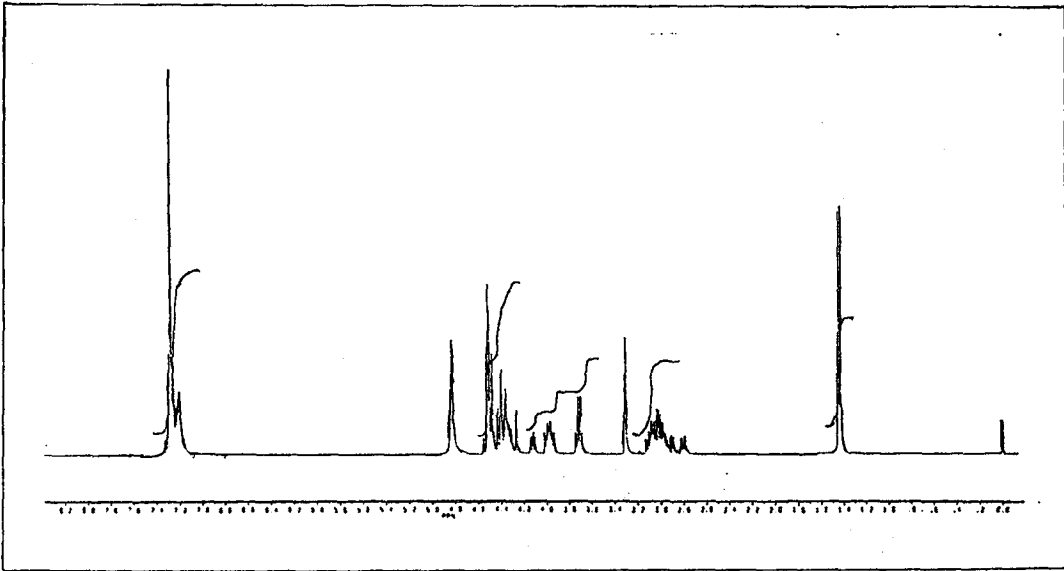
(log ϵ : 4.04) dir.

IR spektrumunda 3100 (O-H gerilim), 3010 (aromatik C-H gerilim), 2960,2920 (alifatik C-H gerilim), 1740 (C=O gerilim), 1595, 1445,1325 (aromatik C=C gerilim ve C-H deformasyon), 1490 (C=S gerilim), 1220, 1105 (C-S gerilim), 1135 (C-O gerilim), 750,700 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür (Şekil 5).



Şekil 5: Bileşik III IR Spektrumu

NMR spektrumunda δ 1.43 (3H; dublet; N-CH-CH_3), 3.04 (2H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.71 (1H; kuartet; N-CH-CH_3), 3.96 (2H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.40 (2H; multiplet; tiadiazin H^6), 4.51 (2H; dublet; tiadiazin H^4), 7.28 ppm de (5H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$) pikler görülür (Şekil 6).



Şekil 6: Bileşik III NMR Spektrumu

Analiz : $C_{14}H_{18}N_2O_2S_2$ için;

	% C	% H	%N
Hesaplanan :	54.17	5.84	9.02
Bulunan :	54.23	6.02	9.28

3-(2-Feniletıl)-5-[α -(izobütıl)karboksımetyl]-tetrahidro-
2H-1,3,5-tıadiazın-2-tıon (IV)

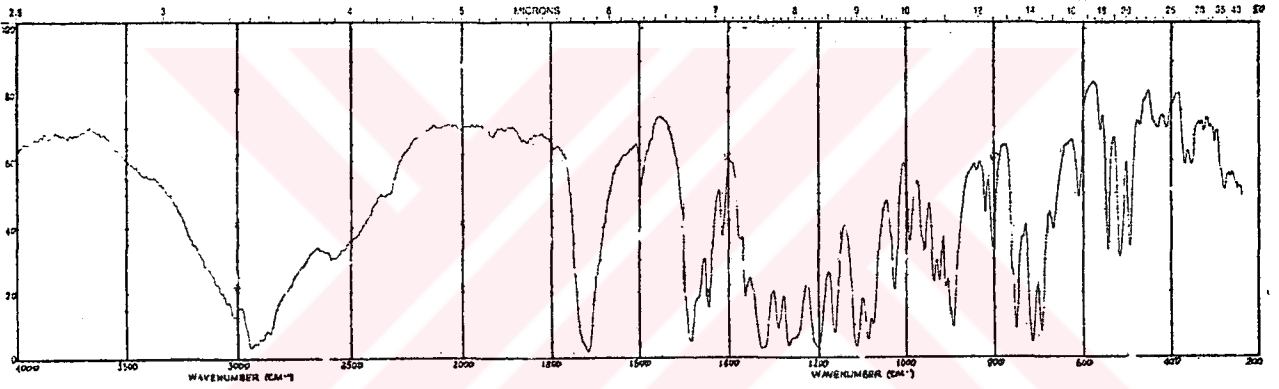
1.21 g 2-feniletılamın, 2.8 ml % 20 lik potasyum hidrok_sıt, 0.6 ml karbon sülfür, 1.49 ml % 37 lik formaldehit ve 1.31 g lösından genel yönteme göre elde edilip aseton ile saflaştırılmıştır. Verim: 1.12 g (% 31.77).

Beyaz renklı kristaller toz halindedir. E.d.169 -70 °C. Su ve petrol eterinde çözünmez; metanol, etanol, aseton, eter, kloroform ve benzende çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etıl asetat-formik asit (75:24:1), kloroform-metanol(80:20), benzen-metanol-etıl asetat-formik asit (75:10:7,5:7,5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.39, 0.82, 0.74 dür. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile sarı zeminde yeşilimsi mavi, ninhidrin belirteci ile beyaz zeminde menekşe, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, sodyum nitroprussiyat ile sarı zeminde uçuk pembe renk verir.

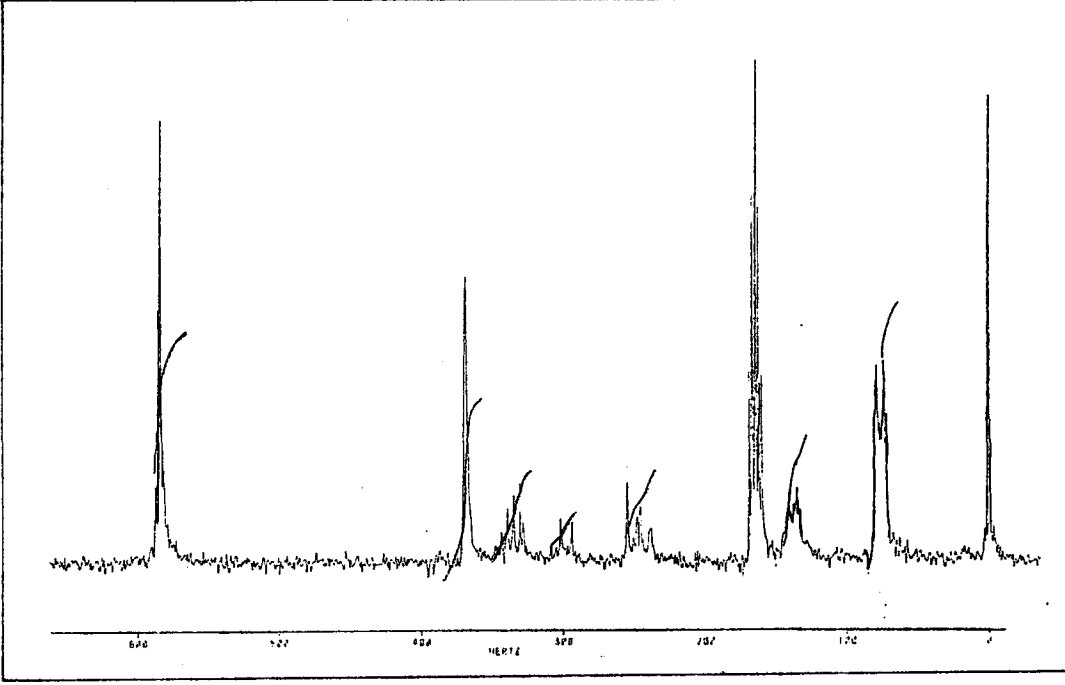
UV spektrumunda MeOH λ 251 (log ϵ :3.78) ve 288 nm de maks. (log ϵ :3.92) dir.

IR spektrumunda 3100 (O-H gerilim), 3040,3020 (aromatik C-H gerilim), 2940,2920 (alifatik C-H gerilim), 1720 (C=O gerilim), 1595,1445,1325 (aromatik C=C gerilim ve C-H defor_masyon), 1485 (C=S gerilim), 1270,1250,1115 (C-S gerilim), 1170 (C-O gerilim), 750,710,695 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür (Şekil 7).



Şekil 7: Bileşik IV IR Spektrumu

NMR spektrumunda δ 0.95 (6H; dublet; $\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.72 (3H; multiplet; $\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}$), 3.08 (2H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.72 (1H; triplet; $\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}$), 4.18; (2H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 4.61 (4H; singlet; tiadiazin H^4 ve H^6), 7.30 ppm de (5H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$) pik_ ler görülür(Şekil 8).



Şekil 8: Bileşik IV NMR Spektrumu

Analiz : $C_{17}H_{24}N_2O_2S_2$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	57.92	6.86	7.94
Bulunan :	57.77	6.87	8.39

3-(2-Feniletıl)-5-[α -(karboksımetıl)karboksımetıl]-
tetrahıdro-2H-1,3,5-tıadıazın-2-tıon (V)

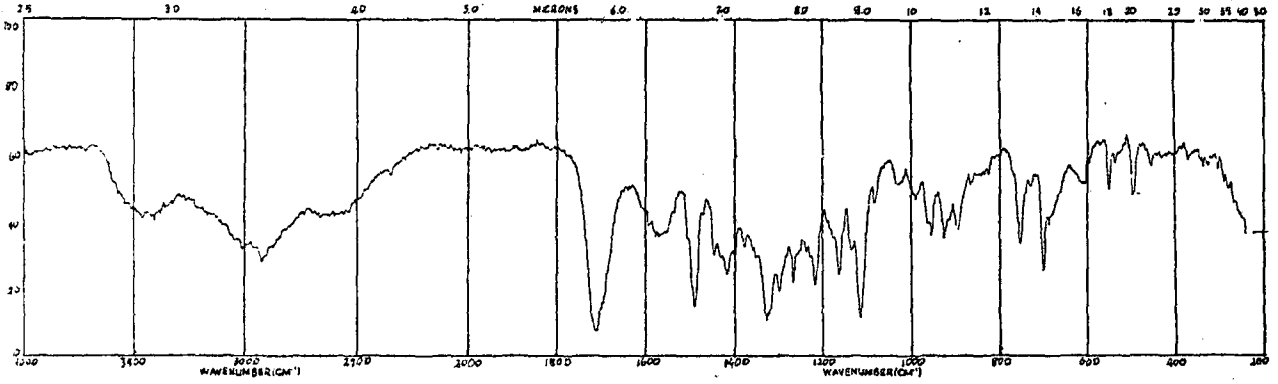
1.21 g 2-feniletılamın, 2.8 ml % 20 lik potasyum hid_ roksıt, 0.6 ml karbon sülfür, 1.49 ml % 37 lik formaldehit ve 1.33 g L(+) aspartık asıttın genel yöntemne göre elde edı_ lip metanol ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Verım:2.22 g (% 62.63).

Beyaz renkli kristaller toz halindedir. E.d.
123-4°C. Su, kloroform, benzen ve petrol eterinde çözünmez;
metanol, etanol, aseton ve eterde çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-
formik asit (75:24:1), kloroform-metanol (80:20), benzen,
metanol, etil asetat, formik asit (75:10:7,5:7,5) solvan
sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.07, 0.28, 0.53 dür.
UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde flore_
san olmayan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde
kahverengi, potasyum ferrisiyanür- ferri klorür ile sarı ze_
minde yeşilimsi mavi, ninhidrin belirteci ile beyaz zeminde
mor, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı,
sodyum nitroprussiyat ile sarı zeminde uçuk pembe renk verir.

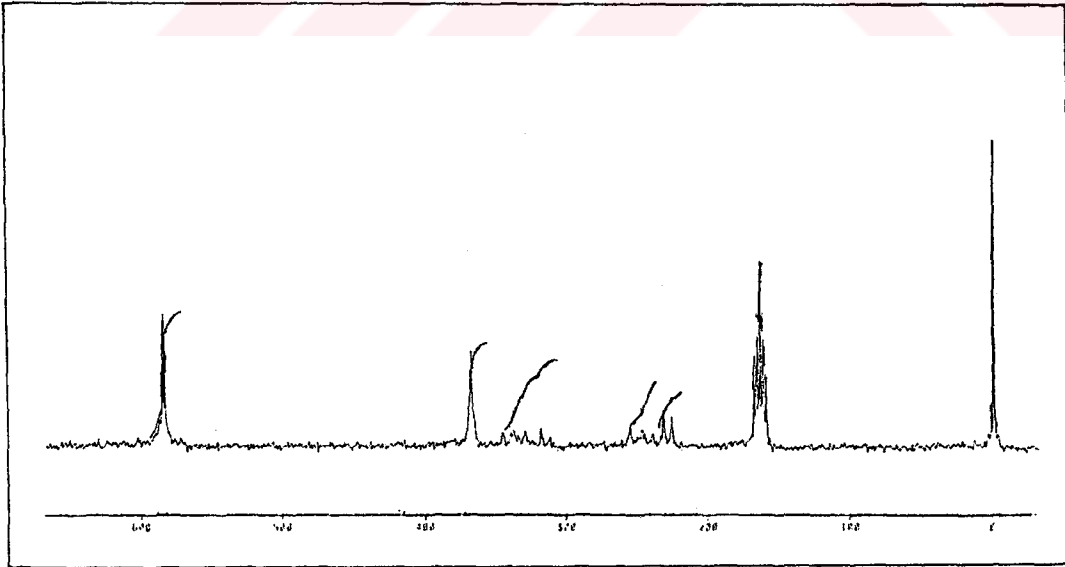
UV spektrumunda λ MeOH 250 (log ϵ :3.87) ve 288 nm de
maks. (log ϵ :4.03) dir.

IR spektrumunda 3450,3000 (O-H gerilim), 3010 (aro_
matik C-H gerilim), 2930 (alifatik C-H gerilim), 1715 (C=O
gerilim), 1595,1420,1330 (aromatik C=C gerilim ve C-H defor_
masyon), 1490 (C=S gerilim), 1265,1220,1115 (C-S gerilim),
1160 (C-O gerilim), 755,700 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen
C-H deformasyon) pikler görülür (Şekil 9).



Şekil 9: Bileşik V IR Spektrumu

NMR spektrumunda δ 2.86 (2H; dublet; $\overset{1}{N}-\underset{1}{CH}-\underset{2}{CH_2}-COOH$), 3.14 (2H; multiplet; $C_6H_5-CH_2-\underset{1}{CH_2}-\overset{1}{N}$), 4.15 (3H; multiplet; $\overset{1}{N}-\underset{1}{CH}-CH_2-COOH, C_6H_5-\underset{1}{CH_2}-CH_2-\overset{1}{N}$), 4.59 (4H; singlet; tiadiazin H^4 ve H^6), 7.30 ppm de (5H; multiplet; $C_6H_5-\underset{1}{CH_2}-CH_2-\overset{1}{N}$) pik_ ler görülür (Şekil 10).



Şekil 10: Bileşik V NMR Spektrumu

Analiz : $C_{15}H_{18}N_2O_4S_2$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	50.83	5.12	7.90
Bulunan :	47.08	4.77	7.30

3-(2-Feniletıl)-5-[α -(2-karboksietıl)karboksietıl]-
tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion (VI)

1.21 g 2-feniletılamin, 2.8 ml %20 lik potasyum hidroksit, 0.6 ml karbon sülfür, 1.49 ml % 37 lik formaldehit ve 1.47 g L-glutamik asitten genel yöntemle göre elde edilip metanol ile saflaştırılmıştır. Verim : 2.14 g (% 58.08).

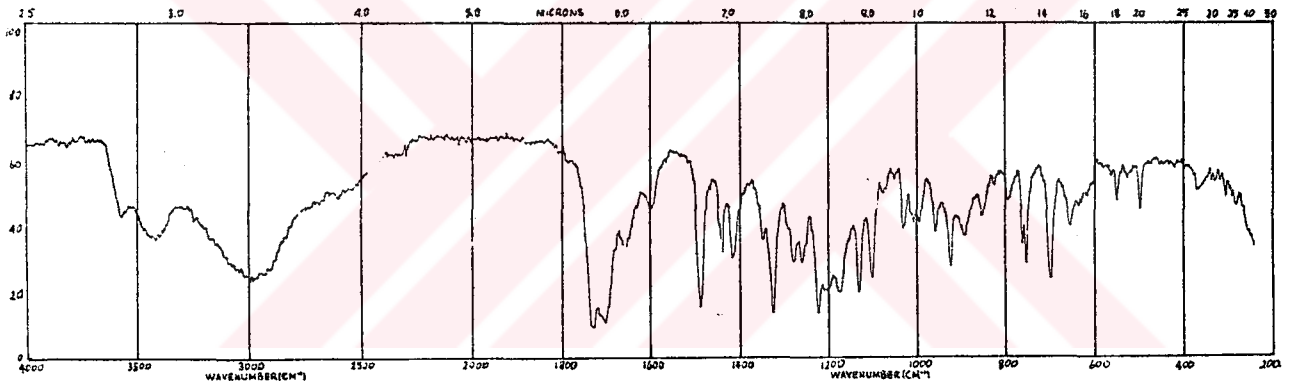
Beyaz renkli kristaller toz halindedir. E.d. 99-101°C. Su ve petrol eterinde çözünmez; benzende soğukta zor, sıcakta iyi çözünür; metanol, etanol, aseton, eter ve kloroformda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etıl asetat-formik asit (75:24:1), kloroform-metanol (80:20), benzen-metanol-etıl asetat-formik asit (75:10:7,5:7,5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.09, 0.38, 0.55 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile sarı zeminde yeşilimsi mavi, ninhidrin belirteci ile beyaz zeminde menekşe, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, sodyum nitroprussiyat ile sarı zeminde uçuk pembe renk verir.

UV spektrumunda λ MeOH 250 (log ϵ :3.95) ve 288 nm de maks.

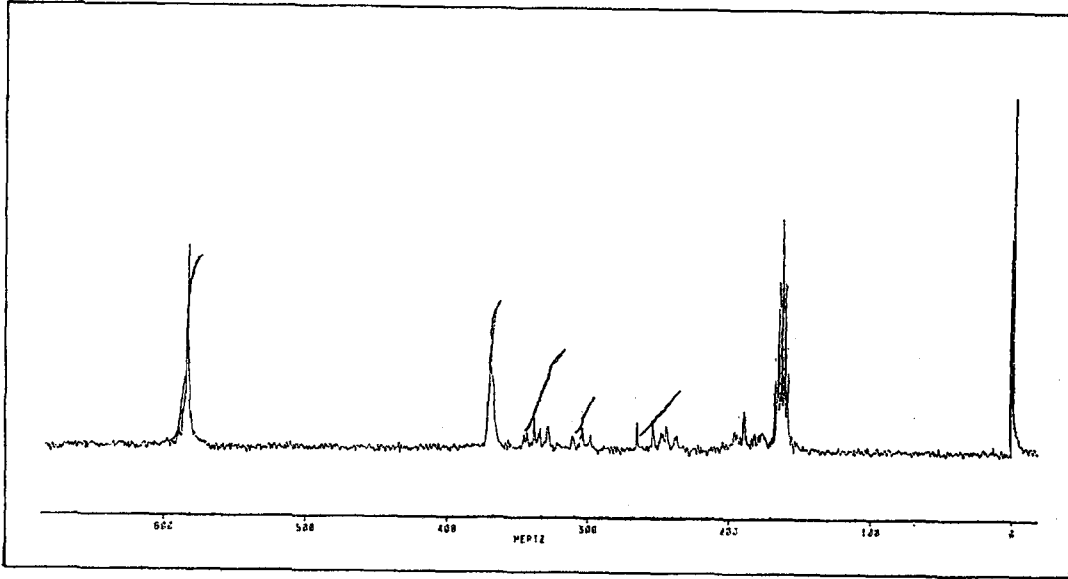
(log ϵ :4.12) dir.

IR spektrumunda 3580,3420 (O-H gerilim), 3040,3020 (aromatik C-H gerilim), 2990,2980 (alifatik C-H gerilim), 1735,1705 (C=O gerilim), 1600,1440,1420,1330 (aromatik C=C gerilim ve C-H deformasyon), 1490 (C=S gerilim), 1225,1100 (C-S gerilim), 1175,1130 (C-O gerilim), 750,700 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür(Şekil 11).



Şekil 11: Bileşik VI IR Spektrumu

NMR spektrumunda δ 2.37 (2H; multiplet; $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$), 3.05 (2H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$) 3.80 (2H; triplet; $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$), 4.20 (3H; multiplet; $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.63 (4H; singlet; tiadiazin H^4 ve H^6), 7.30 ppm de (5H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$) pikler görülür (Şekil 12).



Şekil 12: Bileşik VI NMR Spektrumu

Analiz : $C_{16}H_{20}N_2O_4S_2$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	51.16	5.47	7.60
Bulunan :	49.81	5.68	7.27

3-(2-Feniletıl)-5-[α -(karbamidometıl)karboksımetıl]-
tetrahıdro-2H-1,3,5-tıadıazın-2-tıon (VII)

1.21 g 2-feniletılın, 2.8 ml % 20 lik potasyum hidroksıt, 0.6 ml karbon sülfür, 1.49 ml % 37 lik formaldehit ve 1.32 g L-asparajınden genel yöntemne göre elde edılıp metanol ile saflaştırılmıştır. Verım 1.45 g (%41.02).

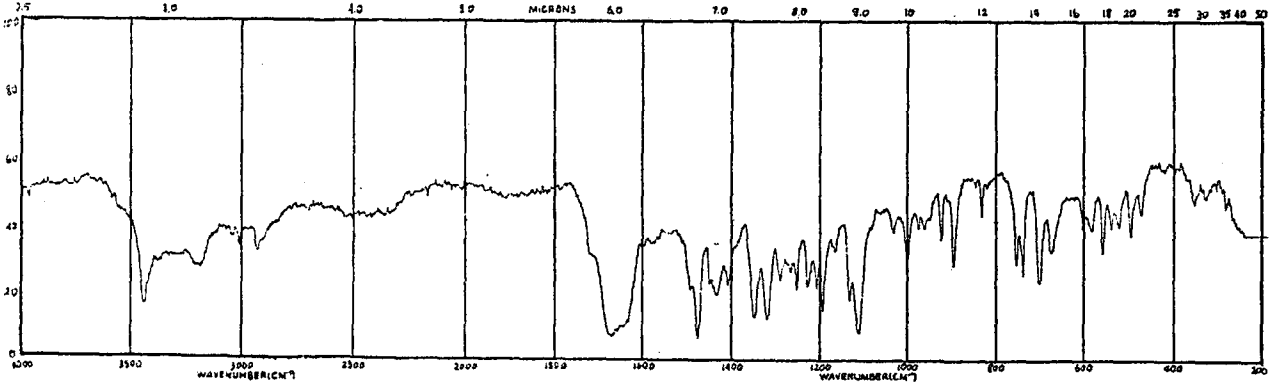
Beyaz renklı kristaller toz halindedır. E.d.144-5°C. Su,benzen ve petrol eterinde çözünmez; eterde sıcakta zor

çözünür; metanol, etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-formik asit (75:24:1), kloroform-metanol (80:20), benzen-metanol-etil asetat-formik asit (75:10:7,5:7,5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.02, 0.21, 0.39 dur. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile sarı zeminde yeşilimsi mavi, ninhidrin belirteci ile beyaz zeminde pembe, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, sodyum nitroprussiyat ile sarı zeminde uçuk pembe renk verir.

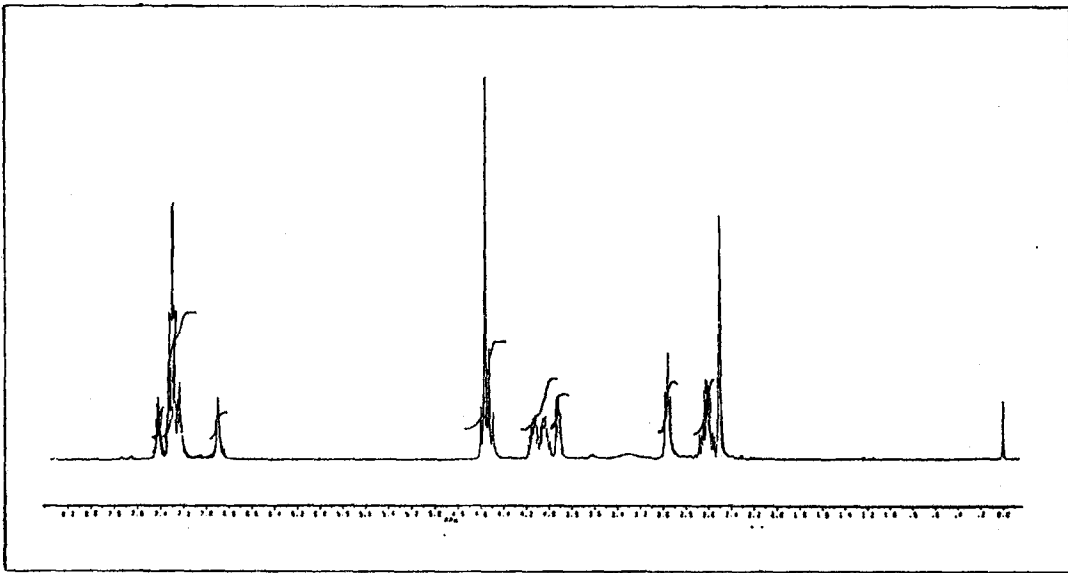
UV spektrumunda λ MeOH 250 (log ϵ :3.87) ve 288 nm de maks. (log ϵ :4.04) dir.

IR Spektrumunda 3440 (O-H gerilim), 3200 (N-H gerilim), 3040, 3015 (aromatik C-H gerilim), 2925 (alifatik C-H gerilim), 1670 (karboksilli asit C=O gerilim), 1640 (amid C=O gerilim), 1595,1430,1350 (aromatik C=C gerilim ve C-H deformasyon), 1475 (C=S gerilim), 1250,1230,1100 (C-S gerilim), 1190 (C-O gerilim), 740,700 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür (Şekil 13).



Şekil 13: Bileşik VII IR Spektrumu

NMR spektrumunda δ 2.61 (2H; multiplet; $\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$), 2.95 (2H; triplet; $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.92 (1H; triplet; $\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$), 4.07 (2H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 4.54 (2H; çift dublet; tiadiazin H^4), 4.56 (2H; singlet; tiadiazin H^6), 6.89 (1H; singlet; $\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$), 7.29 (5H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 7.42 ppm de (1H; singlet; $\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$) pikler görülür (Şekil 14).



Şekil 14: Bileşik VII NMR Spektrumu

Analiz : $C_{15}H_{19}N_3O_3S_2$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	50.97	5.42	11.89
Bulunan :	50.49	5.44	12.17

3-(2-Feniletıl)-5-[α -(2-karbamidoetil)karboksımetıl]-
tetrahıdro-2H-1,3,5-tıadiazın-2-tıon (VIII)

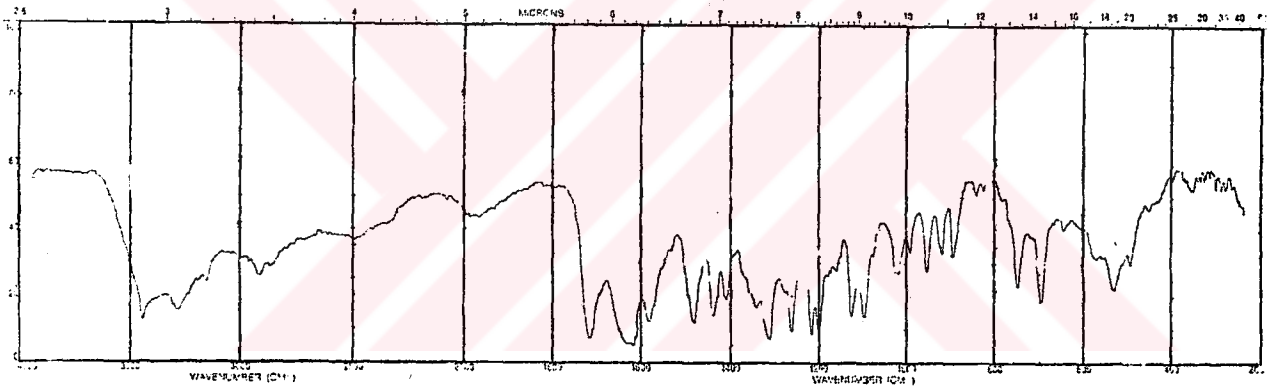
1.21 g 2-feniletılamin, 2.8 ml % 20 lik potasyum hidroksıt, 0.6 ml karbon sülfür, 1.49 ml % 37 lik formaldehit ve 1.46 g glutamınden genel yöntemeye göre elde edılıp metanol ile saflaştırılmıştır. Verım : 1.37 g (% 37.28).

Beyaz renklı kristaller toz halindedır. E.d.110-2°C. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez; eter ve kloroformda sıcakta zor çözünür, metanol, etanol ve asetonunda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etıl asetat-formik asıt (75:24:1), kloroform-metanol (80:20), benzen-metanol-etıl asetat-formik asıt (75:10:7,5:7,5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.01, 0.10, 0.50 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile sarı zeminde yeşilimsi mavi, ninhidrin belirteci ile beyaz zeminde menekşe, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, sodyum nitroprussiyat ile sarı zeminde uçuk pembe renk verir.

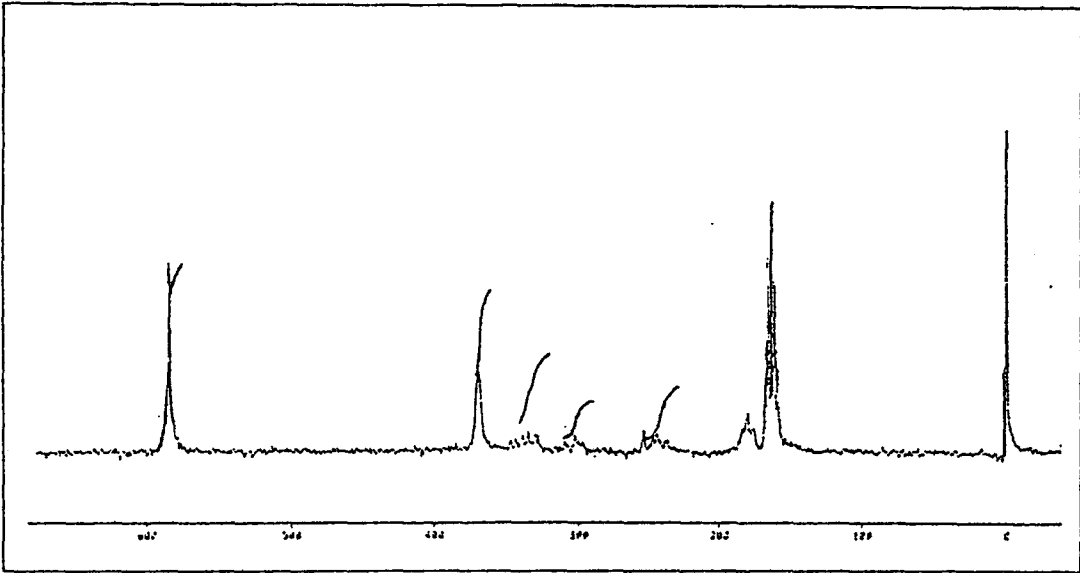
UV spektrumunda λ MeOH 250 (log ϵ :3.87) ve 288 nm de maks. (log ϵ :4.04) dir.

IR spektrumunda 3440 (O-H gerilim), 3280 (N-H gerilim), 3040,3020 (aromatik C-H gerilim), 2920 (alifatik C-H gerilim), 1720 (karboksilli asit C=O gerilim), 1625 (amid C=O gerilim), 1585,1440,1420,1315 (aromatik C=C gerilim ve C-H deformasyon), 1480 (C=S gerilim), 1260, 1220,1100 (C-S gerilim), 1125(C-O gerilim), 750 ve 700 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen C-H defor_ masyon) pikler görülür(Şekil 15).



Şekil 15: Bileşik VIII IR Spektrumu

NMR spektrumunda δ 2.25 (2H; multiplet; $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}_2$), 3.05 (2H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.77 (2H; multiplet; $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}_2$), 4.17 (3H; multiplet; $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.60 (4H; singlet; tiadiazin H^4 ve H^6), 7.30ppm de (5H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$) pikler görülür(Şekil 16).



Şekil 16: Bileşik VIII NMR Spektrumu

Analiz: $C_{16}H_{21}N_3O_3S_2 \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	48.71	6.13	10.65
Bulunan :	48.34	6.18	10.57

3-(2-Feniletıl)-5-[α -(2-metiltioetil) karboksimetil]-
tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion (IX)

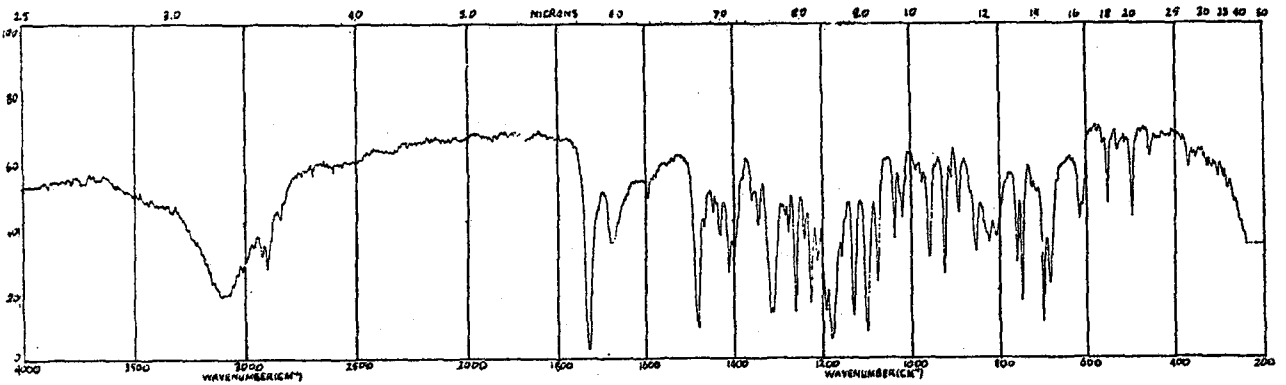
1.21 g 2-feniletılamin, 2.8 ml %20 lik potasyum hid_ roksit, 0.6 ml karbon sülfür, 1.49 ml % 37 lik formaldehit ve 1.37 g L(-) metiyoninden genel yöntemle göre elde edilip metanol ile saflaştırılmıştır. Verim: 2.97 g (%80.05).

Beyaz renkli kristaller toz halindedir. E.d. 123-4°C. Su ve petrol eterinde çözünmez; benzende soğukta güç, sıcakta iyi çözünür; metanol, etanol,aseton,eter ve kloroformda çözünür.

Ince tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-formik asit (75:24:1), kloroform-metanol (80:20), benzen-metanol-etil asetat-formik asit (75:10:7,5:7,5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.31, 0.69, 0.69 dur. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile sarı zeminde yeşilimsi mavi, ninhidrin belirteci ile beyaz zeminde menekşe, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, sodyum nitroprussiyat ile sarı zeminde uçuk pembe renk verir.

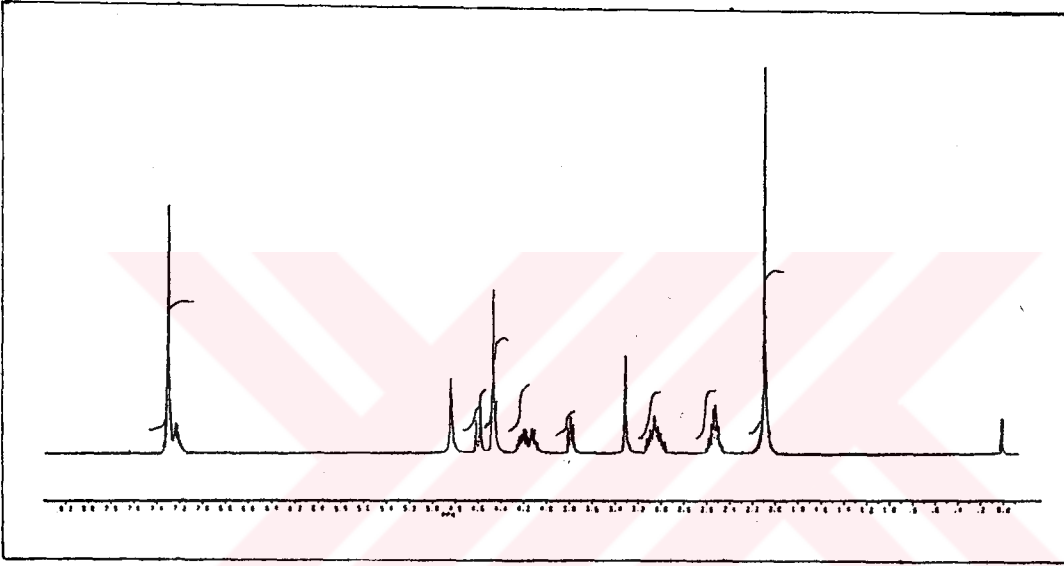
MeOH
UV spektrumunda λ 250 (log ϵ :3.90) ve 288 nm de maks.
(log ϵ :4.06) dir.

IR spektrumunda 3100 (O-H gerilim), 3020 (aromatik C-H gerilim), 2960,2930,2900 (alifatik C-H gerilim), 1730 (C=O gerilim), 1600,1415,1315 (aromatik C=C gerilim ve C-H deformasyon), 1485 (C=S gerilim), 1260,1230, 1130,1100 (C-S gerilim), 1180 (C-O gerilim), 750,700 cm^{-1} de (mono-sübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür(Şekil 17).



Şekil 17: Bileşik IX IR Spektrumu

NMR spektrumunda δ 2.08 (5H; multiplet; $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_3$), 2.51 (2H; multiplet; $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_3$), 3.05 (2H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.78 (1H; triplet; $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_3$), 4.15 (2H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.45 (2H; singlet; tiadiazin H^6), 4.52 (2H; çift dublet; tiadiazin H^4), 7.29 ppm de (5H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$) pikler görülür (Şekil 18).



Şekil 18: Bileşik IX NMR Spektrumu

Analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	51.86	5.99	7.56
Bulunan :	51.92	5.99	7.42

3-(2-Feniletıl)-5-(~~β~~karboksietıl)-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion (X)

1.21 g 2-feniletılamin, 2.8 ml % 20 lik potasyum hidroksit, 0.6 ml karbon sülfür, 1.49 ml % 37 lik formaldehit

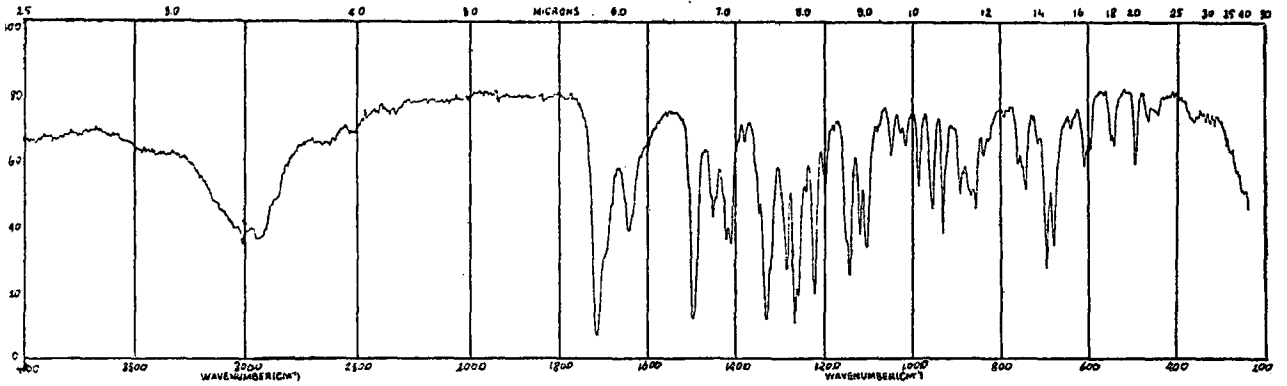
ve 0.89 g β -alaninden genel yöntemle göre elde edilip metanol ile saflaştırılmıştır. Verim: 2.31 g (%74.42).

Beyaz renkli kristaller toz halindedir. E.d. 146-7°C. Su, benzen ve petrol eterinde çözünmez; metanol ve eterde soğukta zor çözünür; etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat- formik asit (75:24:1), kloroform-metanol (80:20), benzen-metanol-etil asetat- formik asit (75:10:7,5:7,5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.21, 0.79, 0.65 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür- ferri klorür ile sarı zeminde yeşilimsi mavi, ninhidrin belirteci ile beyaz zeminde mor, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı, sodyum nitroprussiyat ile sarı zeminde uçuk pembe renk verir.

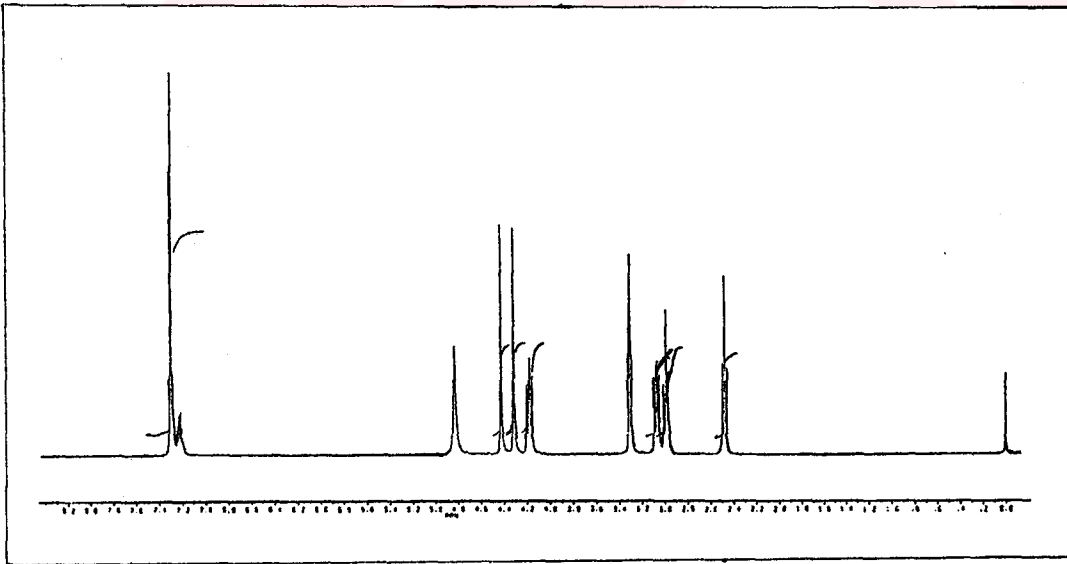
UV spektrumunda λ_{MeOH} 250 (log ϵ :3.94) ve 288 nm de maks. (log ϵ :4.08) dir.

IR spektrumunda 3100 (O-H gerilim), 3010 (aromatik C-H gerilim), 2950 (alifatik C-H gerilim), 1715 (C=O gerilim), 1600,1420,1410,1330 (aromatik C=C gerilim ve C-H deformasyon), 1495 (C=S gerilim), 1225,1105 (C-S gerilim), 1145 (C-O gerilim), 740,700 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür (Şekil 19).



Şekil 19: Bileşik X IR Spektrumu

NMR spektrumunda δ 2.47 (2H; triplet; $\overset{1}{\text{N}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$), 2.98 (2H; triplet; $\overset{1}{\text{N}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$), 3.07 (2H; triplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\overset{1}{\text{N}}$), 4.18 (2H; triplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\overset{1}{\text{N}}$), 4.31 (2H; singlet; tiadiazin H^6), 4.42 (2H; singlet; tiadiazin H^4), 7.30 ppm de (5H; multiplet; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\overset{1}{\text{N}}$) pikler görülür (Şekil 20).



Şekil 20: Bileşik X NMR Spektrumu

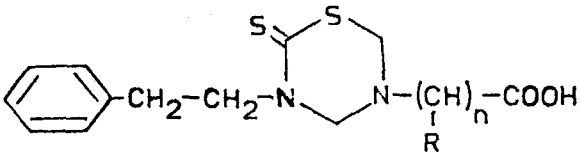
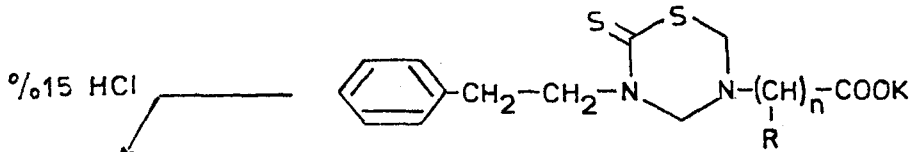
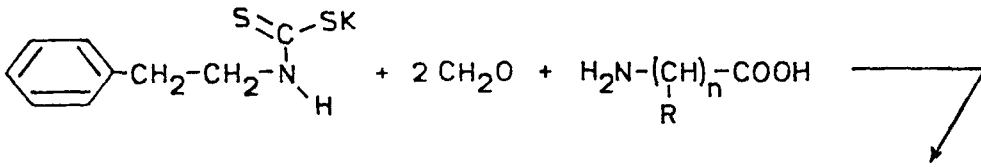
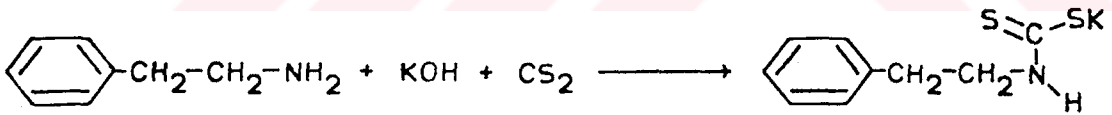
Analiz : $C_{14}H_{18}N_2S_2O_2$ için;

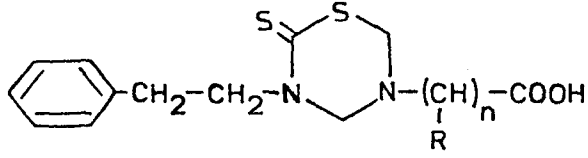
	% C	% H	% N
Hesaplanan :	54.17	5.84	9.02
Bulunan :	54.23	6.02	9.28



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada 2-feniletilaminin potasyum hidroksit ve karbon sülfür ile reaksiyonu sonucu oluşan 2-feniletilditio_karbamat potasyum tuzunun formaldehit ve çeşitli amino asit_lerle reaksiyonuyla literatürde kayıtlı olmayan 3,5-disübsti_tüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion yapısında on yeni bileşiğin sentezini gerçekleştirdik.





Bileşik		<u>n</u>	<u>R</u>
I		1	
II		1	
III		1	-CH ₃
IV		1	
V		1	-CH ₂ -COOH
VI		1	-CH ₂ -CH ₂ -COOH
VII		1	-CH ₂ -CONH ₂
VIII		1	-CH ₂ -CH ₂ -CONH ₂
IX		1	-CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃
X		2	-H

Genel bilgiler kısmında da belirtildiği gibi 3,5-disübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tionların sen_ tezinde farklı yöntemler uygulanmaktadır. Bunları başlıca 2 grup altında toplayabiliriz. Bunlardan ilki primer amin_ lerin değişik solvanlardaki çözeltisinin karbon sülfür ve bir alkali metal tuzu ile reaksiyonu sonucu ditiokarbamatı_ nın oluşturulup, formaldehit ve diğer bir primer aminle mua_ melesi sonucunda 3,5-disübstitüe türevlerinin elde edilmesine dayanır(5,7,11,12,14,17). İkinci yöntemde ise, izotiosiya_ natların önce alkol içinde ekimolar sodyum bisülfür ile reaksiyona sokulması, daha sonra da formaldehit ve diğer bir primer aminin tuzuyla muamelesi sonucu bileşiklerin oluşt_u

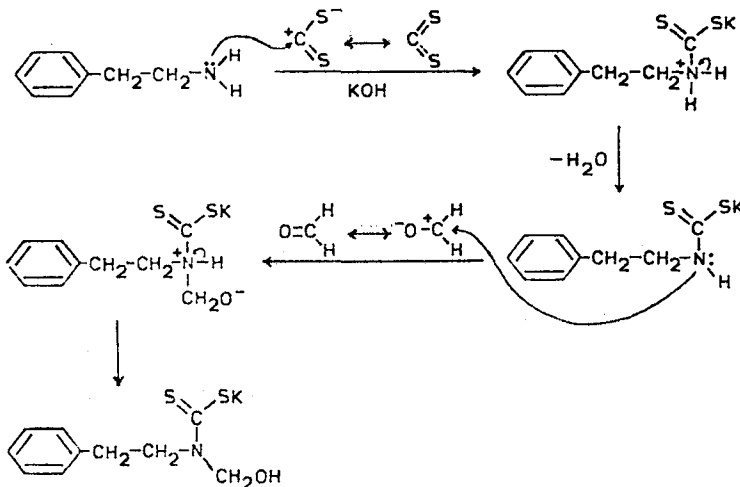
rulması söz konusudur (36,37).

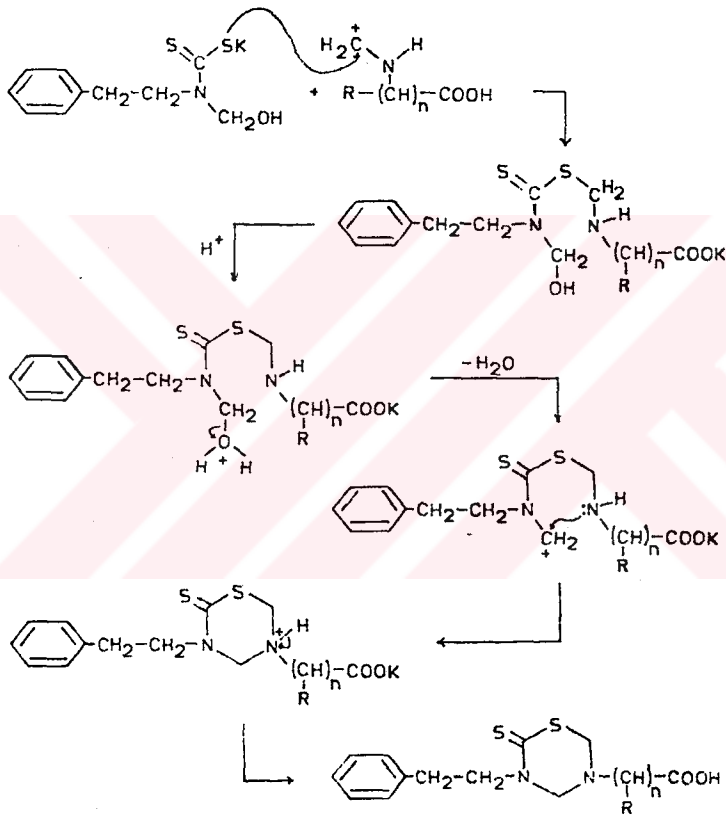
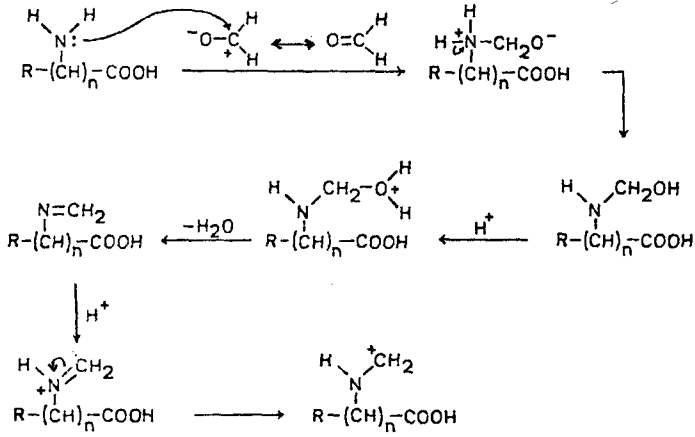
Biz bu çalışmamızda gerek uygulama kolaylığı, gerekse daha iyi verimle sonuçlanması nedeniyle birinci sentez yöntemi tercih ettik.

Bileşiklerin sentezleri için yaptığımız ön çalışmalarda, reaksiyon seyrini ince tabaka kromatografisi ile kontrol ederek literatürde verilen değişik yöntemler denenmiştir. Bu ön çalışmalar sonucunda, reaksiyonun en iyi şekilde suda ve pH 7.8 tamponunda, reaksiyon süresinin literatürde verilenden bir miktar uzatılması ve yan ürünlerin eter ekstraksiyonu ile uzaklaştırılması suretiyle yürüdüğünü tespit ettik.

Bileşiklerin hazırlanmasında ilk aşama primer aminin ditiokarbamat potasyum tuzunun hazırlanmasıdır. Bu reaksiyon primer veya sekonder aminler ile karbon sülfür ve potasyum hidroksit arasında olur. Bizim çalışmamızda söz konusu amin 2-fenilettilamindir.

Reaksiyonun aşağıdaki mekanizmaya göre yürüdüğü görülmüşüzdür.





Bileşiklerin UV spektrumlarında 249-250 ve 287-288 nm lerde kuvvetli absorpsiyonlar gözlenmektedir. Bu absorpsiyon maksimumları literatürdeki bulgular ile uyum göstermektedir (30,40,41).

Bileşiklerimizin IR spektrumlarında O-H gerilimleri 3500-3100, amid N-H gerilimleri 3280-3200, aromatik halka

C-H gerilimleri 3040-3010, alifatik C-H gerilimleri 2990-2900, karboksilli asit C=O gerilimleri 1740-1670, amid C=O gerilimleri 1640-1625, aromatik halka C=C gerilimleri ve C-H deformasyonları 1600-1320, C=S gerilimleri 1495-1475, tioester ve tioeter C-S gerilimleri 1270-1095, karboksilli asit C-O gerilimleri 1190-1125, monosübstitüe benzen C-H deformasyonları 750-700 cm^{-1} civarında görülmektedir. Bulgularımız bileşiklerimize yapısal benzerlik gösteren bileşiklerin literatür verilerine ve söz konusu fonksiyonel grupların IR absorpsiyonları konusundaki klasik bilgilere uymaktadır(14,18,42,52).

Bileşiklerimizin NMR spektrumlarında 2.90-3.15 ppm civarında $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{N}}$, 3.75-4.20 ppm arasında $\overset{|}{\text{N}}-\underset{|}{\text{CH}}-\text{R}$ ve $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{N}}$ protonlarına ait pikler gözlenmektedir. Bazen bu protonların net olarak ayırımları yapılamamakla beraber integral değerleri proton sayılarına uygun bulunmuştur. Tiadiazin halkası 6-numaralı konumunu oluşturan metilen grubuna ait protonlar 4.30-4.65 ppm arasında singlet, 4-numaralı konumunu oluşturan metilen grubuna ait protonlar ise bileşiğin yapısına ve kullanılan aletin hassasiyetine göre 4.40-4.65 ppm arasında dublet, 6-numaralı konum metilen grubu ile birlikte singlet, ya da 6-numaralı konum metilen grubundan ayrı olarak çift dublet halinde genel bilgiler bölümünde de verildiği gibi 2-numaralı konumdaki tion grubunun 3-numaralı konum azot atomu ile laktam-laktim totomer formuna bağlı olarak magnetik anizotropi göstermesi halinde görülmektedir. Tiadiazin halkasının 3-numaralı konumundaki feniletıl sübstitüentinin

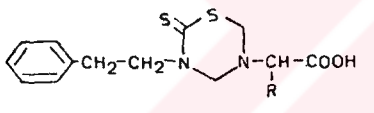

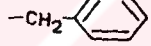
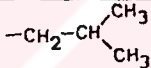
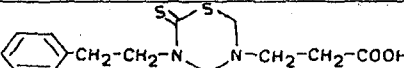
fenil grubuna ait protonları ile 5-numaralı konumdaki sübstitüentte fenil halkası içeren türevlerin bu gruplara ait protonları 7.25-7.30 ppm civarında pikler vermektedir. Bulunan bu bulgular literatür verileri ile benzerlik göstermektedir (17,42,44).

Sentezi yapılan bileşiklerin NMR spektrumlarında $-COOH$ gruplarına ait protonlar ile Bileşik VIII deki $-COOH$ grubu protonu yanısıra $-CONH_2$ grubu protonları da gözlenememektedir. Bu durum yapılarıdaki döteryum değişimi ile açıklanmaktadır.

Eleman analizi sonuçları da maddelerin yapılarını kanıtlamaktadır.

6. ÖZET

Bu çalışmada 2-feniletilaminin potasyum hidroksit, karbon sülfür, formaldehit ve değişik amino asitler ile reaksiyonundan antifungal ve antibakteryel aktivite göstereceğini beklediğimiz 3,5-disüstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion yapısında aşağıda gösterilen on bileşik elde edilmiştir.

No	Kimyasal Yapı	R	Safıaştırma çözücüsü	E.d. °C	% Verim
I			Metanol	143-4	62.82
II			Metanol	132-3	67.52
III		-CH ₃	Metanol	131-3	59.60
IV			Aseton	169-70	31.77
V		-CH ₂ -COOH	Metanol	123-4	62.63
VI		-CH ₂ -CH ₂ -COOH	Metanol	99-101	58.08
VII		-CH ₂ -CONH ₂	Metanol	144-5	41.02
VIII		-CH ₂ -CH ₂ -CONH ₂	Metanol	110-2	37.28
IX		-CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃	Metanol	123-4	80.05
X			—	Metanol	146-7

Sentezi yapılan bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisindeki R_f değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri tespit edilmiş, IR, NMR spektroskopisi ve eleman analizi ile yapıları kanıtlanmıştır.

SUMMARY

In this study ten 3,5-disubstituted-tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione derivatives which are expected antifungal and antibacterial activities have been synthesized by the reaction of potassium hydroxide, carbon disulfide, formaldehyde and different amino acids with 2-phenylethylamine.

No	Chemical Structure	R	Purification Solvent	M.p. °C	% Yield
I			Methanol	143-4	62.82
II		$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Methanol	132-3	67.52
III		$-\text{CH}_3$	Methanol	131-3	59.60
IV		$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Acetone	169-70	31.77
V		$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Methanol	123-4	62.63
VI		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Methanol	99-101	58.08
VII		$-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$	Methanol	144-5	41.02
VIII		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$	Methanol	110-2	37.28
IX		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	Methanol	123-4	80.05
X		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	—	Methanol	146-7

Physical properties, R_f values on thin layer chromatography and UV absorption properties of the synthesized compounds have been determined. Structure of these compounds have been proved by IR, NMR spectroscopy and elemental analysis.

7. LITERATUR

1. Martin, D., Rieche, A., Iyer R.N.: Darstellung Substituierter Thiohydantoinensäuren, Thiohydantoinine und Verwandter Verbindungen als Mögliche Antimikrobiell Wirksame Substanzen; Arch. Pharm. 296, 641 (1963).
2. Rieche, A., Hilgetag, G., Martin, D., Kreyzi, I. : Untersuchungen über Dithiocarbamidsäureester als Mikrobizid Wirksame Substanzen; Ibid. 296, 310 (1963).
3. Foye, W.O., Tovivich, P.: N-Glucopyranosyl-5-aralkylidenerhodanines; Synthesis and Antibacterial and Antiviral Activities; J.Pharm. Sci. 66, 1607 (1977).
4. Foye, W.O., An, S.H.: Synthesis of N-Glycosylthioureas, N-Glycosylrhodanines, and N-Glycosyl-2-aminothiazoles and Their Antimicrobial Activity; Ibid. 70, 1059 (1981).
5. Rieche, A., Hilgetag, G., Martini, A., Nejedly, O., Schlegel, J.: Neue Verbindungen mit Bakterizider, Fungizider und das Wachstum von Viren Hemmender Wirkung I ; Arch. Pharm. 293, 957 (1960).

6. Rieche, A., Hilgetag, G., Martini, A., Philippson, R.:
Neue Verbindungen mit Bakterizider, Fungizider und
das Wachstum von Viren Hemmender Wirkung II ; *ibid.*
294, 201 (1961).
7. Rieche, A., Martin, D., Schade, W. : Darstellung und
Antimikrobielle Eigenschaften Wasserlöslicher, Senföle
Bildender Verbindungen; *ibid.* 296, 770 (1963).
8. Weuffen, W., Martin, D., Schade, W. : Untersuchungen
der Bakteriostatischen Eigenschaften Einiger 2-Thion-
tetrahydro-1,3,5-thiadiazine; *Pharmazie* 18, 420 (1963).
9. Zsolnai, T. : Die Antimikrobielle Wirkung von Potentiellen
Isothiocyanat-Bildnern 2. ; *Arzneim.-Forsch.* 16, 1092
(1966).
10. Zsolnai, T.: Die Antimikrobielle Wirkung von Potentiellen
Isothiocyanat-Bildnern 4. ; *ibid.* 18, 1319 (1968).
11. Schorr, M., Dürckheimer, W., Klatt, P., Lömmeler, G.,
Nesemann, G., Schrinner, E.: Neue Tetrahydro-1,3,5-
thiadiazin-2-thione mit Antimycotischer, Antibakterieller
und Anthelmintischer Wirksamkeit; *ibid.* 19, 1807 (1969).
12. Zsolnai, T.: Die Antimikrobielle Wirkung von Potentiellen
Isothiocyanat-Bildnern 5.; *ibid.* 19, 558 (1969).
13. Zsolnai, T. : Die Antimikrobielle Wirkung von Potentiellen
Isothiocyanat-Bildnern 6. ; *ibid.* 21, 121 (1971).
14. Ertan, M.: Yeni Bazı Yarısentetik β -Laktam Antibiyotik_
leri Üzerinde Sentez Çalışmaları ve Biyolojik Araştırma_
ları; *Acta Pharm. Turc.* 27, 82 (1985).

15. Tartler, G., Martin, D., Weuffen, W., Theus, K.:
Untersuchungen der Fungistatischen Eigenschaften Einiger
2-Thion-tetrahydro-1,3,5-thiadiazine; Pharmazie 18,
426 (1963).
16. Manohar, V., Murthy, S.V.K.N., Sırsı, M., Rao, G.R.,
Rao, P.L.N.: Antidermatophytic Activity of 2-Thio_
tetrahydro-1,3,5-thiadiazines and Isothiocyanates;
J.Pharm. Sci. 64, 164 (1975).
17. Ertan, M., Erkmen, H., Üreten, M., Bal, M.: Bazı PAS ve
Tetrahidro-1,3,5-tiadiazin Türevi Bileşiklerin Anti_
fungal Etkileri Üzerinde Araştırmalar; Mikrobiol.Bült.
16, 268 (1982).
18. Ertan, M., Ertan, R., Üreten, M., Nebioğlu, D., Maden,
S.: Studies on The Synthesis of Some 3,5-Disubstituted
tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione Derivatives
and Their Fungicide Activities Against Phytophthora
Capsici Leon; Acta Pharm. Turc. 28, 65 (1986).
19. Schmidt, U., Martin, D.: Versuche zur Beeinflussung
von Viruskrankungen Durch Synthetische Senfölbildner;
Arch. Exp. Veterinarmedizin 18, 1163 (1964).
20. Schmidt, U, Beyer, E., Martin, D.: Versuche zur Beein_
flussung von Viruskrankungen Durch Synthetische
Senfölbildner; Monatsber. Deut. Akad. Wiss. 6, 458
(1964).

21. Rada, B., Hanusouska, T., Drobnica, L., Nemeč, P :
Inhibition of Virus Multiplication by Selected
Isothiocyanates; *Acta Virol.* 15, 329 (1971).
22. Besemer, A.F.H., Dostenbrink, M.: Comparison of Some
Soil Disinfectants with Nematocidal Properties; *Staat.*
Gent. 22, 387 (1957); ref. C.A. 53, 6514 c (1959).
23. Hartill, W.F.T., Campbell, J.M.: Control of Sclerotinia
in Tobacco Seedbeds; *Plant Dis. Repr.* 57, 932 (1973).
24. Franco, P.J. Oshita, N.: Response of 3 Potato Varieties
to the Chemical Control of Root-Knot Nematode, *Meloidogyne*
Incognita; *Fitopatologia* 8, 25 (1973); ref. C.A. 80,
117004 x (1974).
25. Vitangelo, M., Vovlas, N.: Herbicides and Nematocides
for Celery Seedbeds; *Fitopatologia* 25, 17(1975); ref.
C.A. 85, 1168 c (1976).
26. Tartler, G., Weuffen, W., Fröhling, P.: Tuberkulostatische
Eigenschaften Einiger 2-Thion-tetrahydro-1,3,5-thiadiazine
In Vitro; *Arch. Exp. Veterinarmedizin* 19, 9 (1965).
27. Odlerova, Z., Augustin, J., Nemeč, P.: Antituberculatic
Action of 3,5-Disubstituted tetrahydro-1,3,5-thiadiazine-
2-thiones; *Proc. Int. Congr. Chemother.*, 7th 1971, 1085
(1972); ref. C.A. 79, 61985 c (1973).
28. Odlerova, Z.: Evaluations of the Antimycobacterial
Effectiveness of Natural and Synthetic Drugs Using Growth
Curves; *Stud. Pneumol. Phtiseol. Czech.* 36, 156(1976);

- ref. C.A. 85, 117350 k (1976).
29. Würbach, G., Klöcking, H.P. : 2-Thiontetrahydro-1,3,5-thiadiazine mit Antifibrinolytischen Eigenschaften; Pharmazie 28, 254 (1973).
30. Ainley, A.D., Davies, W.H., Gudgeon, H., Harland, J.C., Sexton, W.A. : The Constitution of the So-called Carbothialdines and the Preparation of Some Homologous Compounds; J.Chem. Soc. 1944, 147 (1944).
31. Augustin, M., Bauer, S., Koehler, M.: Synthesis of Substituted Tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thiones; Z.Chem. 14, 270 (1974); ref. C.A. 81, 136119 a (1974).
32. Fujikawa, Y., Sakashita, M., Tsuruzoe, N. :3,5-Dialkyl-4,6-diaryltetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione Derivative, and Antihyperlipidemic Agent Containing it; Eur. Pat. Appl. EP 183,173 Nov. 1984 ; ref. C.A. 105, 97507 t (1986).
33. E.I. du Pont de Nemours and Co.: 3,3'-Alkylenebis(tetrahydro-1,3,5-thiadiazine-2-thiones); Brit. 918,151 Feb.13, 1963; ref. C.A. 59, 2839 f (1963).
34. Belasco, I.J., Kouba, N.R. :Thiadiazines as Fertilizer Nitrification Inhibitors; U.S. Pat. 3,503,733 31 Mar. 1970; ref. C.A. 72, 132802 j (1970).
35. Lederle, E. : 5,5'-Ethylenebis [tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thiones]; Fr.Pat. 1,525,723 17 May.1968; ref. C.A.71, 39016 (1969).

36. Kristian, P., Bernat, J.: Neue Darstellungsmethode für 3,5-Disubstituierte-2-thion-tetrahydro-1,3,5-thiadiazinen; Tetrahedron Letters 6, 679 (1968).
37. Bernat, J., Kristian, P.: Isothiocyanates and Their Use in Syntheses. I. Synthesis of 3,5-Disubstituted tetrahydro-1,3,5-thiadiazine-2-thiones; Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 4283 (1968); ref. C.A. 70, 37793 g (1969).
38. Schade, W., Rieche, A. : Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der 2-Thion-tetrahydro-1,3,5-thiadiazine; Arch. Pharm. 299, 589 (1966).
39. Würbach, G., Martin, D., Rieche, A. : Solvolyse von 2-Thiontetrahydro-1,3,5-thiadiazinen; Pharmazie 26, 78 (1971).
40. Talukdar, P.B.: Dithiocarbamates. II. Ultraviolet Absorption Spectra of Tetrahydro-1,3,5-thiadiazine-2-thiones; J.Indian Chem. Soc. 44, 17 (1967); ref. C.A. 66 120383 m (1967).
41. Kristian, P., Bernat, J. : Isothiocyanates and Their Synthetic Precursors. VI. The Ultraviolet Absorption Spectra of 3,5-Disubstituted-tetrahydro-1,3,5-thiadiazine-2-thiones; Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 2952 (1969); ref. C.A. 72, 2859 x (1970).
42. Ertan, M., Üreten, M., Ertan, R., Baykara, T.: Die Synthetische Untersuchungen über die Derivaten von 5-(1-Adamantyl)-3-substituierte-tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazin-2-thion und deren Zerfallsgeschwindigkeiten;

- J. Fac. Pharm. Istanbul 20, 87 (1984).
43. Nebioglu, D., Ertan, R., Ertan, M.: The Synthesis and Structural Analysis of 3,5-Disubstituted-tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione Derivatives, Starting from Some Biologically Active Amino Acids; *Ibid.* 22, 77 (1986).
44. Szalontai, G., Dudas, J.: ^{13}C - and ^1H -NMR Study of Tetrahydro-3,5-dialkyl-1,3,5-thiadiazin-2-thiones; *Acta Chim. Hung.* 119, 7 (1985).
45. Goksoyr, J. : Chemical and Fungicidal Reactions of 3,5-Dimethyltetrahydro-1,3,5-thiadiazine-2-thione (3,5-D). A Comparison with Sodium N-Methyl Dithiocarbamate and Methyl Isothiocyanate; *Acta Chem. Scand.* 18, 1341 (1964).
46. Barrett, G.C. : Iodine as a "Non-Destructive" Colour Reagent in Paper-and Thin-Layer Chromatography; *Nature* 194, 1171 (1962).
47. Barton, G.M., Evans, R.S., Gardner, J.A.F.: Paper Chromatography of Phenolic Substances; *Ibid.* 170, 249 (1952).
48. Patton, A.R., Chism, P. : Quantitative Paper Chromatography of Amino Acids; *Anal. Chem.* 23, 1683 (1951).
49. Fahmy, A.R., Niederwieser, A., Pataki, G., Brenner, M.: Eine Schnellmethode zur Trennung und zum Qualitativen Nachweis von 22 Aminosauern; *Helv. Chim. Acta* 44, 2022 (1961).

50. Hay, G.W., Lewis, B.A., Smith, F.: Thin-Film Chromatography in the Study of Carbohydrates; *J. Chromatog.* 11, 497 (1963).
51. Korte, F., Vogel, J.: Dünnschichtchromatographie von Lactonen, Lactamen und Thiol-Lactonen; *Ibid.* 9, 381 (1962).
52. Silverstein, R.M., Bassler, C.G., Morrill, T.C., Spectrometric Identification of Organic Compounds, 3. Baskı, John Wiley and Sons Inc., New York (1974).



ÖZGEÇMİŞ

1963 yılında Ankara'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1981 yılında girdiğim Hacettepe Üniver_ sitesi Eczacılık Fakültesinden 1985 yılında mezun oldum. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalına araştırma görevlisi olarak girdim. Halen aynı görevi sürdürmekteyim.