

**BAZI N-TİYOKARBAMOİL HETEROSİKLIK
BİLEŞİKLER ÜZERİNDE KİMYASAL ÇALIŞMALAR**

DOKTORA TEZİ
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

Eczacı
Hülya AKGÜN

ANKARA - 1981

72

Çalışmalarımı yönlendirerek tezimin tamamlanmasına büyük katkıları bulunan hocam, Sayın Doç.Dr. A. Altan Bilgin'e teşekkürü bir borç bilirim.

IR spektrumlarımın çekilmesinde yardımcı olan Dr. Fethi Şahin'e, NMR spektrumlarımın alınmasında emeği bulunan O.D.T.Ü. Organik Kimya bölümü asistanlarından Altan Altınok'a, Fen Fakültesi uzmanlarından İhsan Onbaşıoğlu'na teşekkür ederim.

Ayrıca değerli yardımlarından dolayı Dr.İsmail İstanbullu, Dr. Hakkı Erdoğan, Dr. Sevim Dalkara, Ecz. Cihat Şafak'a ve ailemede özellikle teşekkür ederim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
G İ R İ Ş	1
GENEL B İ L G İ L E R	7
Tiyokarbamoil Bileşikleri	7
D E N E Y S E L K İ S İ M	12
MATERİYAL YÖNTEM	12
Sentez Çalışmaları	12
Ergime Derecesi Tayinleri	14
Refraksiyon İndeksi	14
İnce Tabaka Kromatografisiyle Kontroller	14
Spektrometrik Kontroller	16
Elementer Analizler	16
BULGULAR	17
T A R T İ Ş M A v e S O N U Ç	42
Ö Z E T	54
S U M M A R Y	55
L İ T E R A T Ü R	56
Ö Z G E Ç M İ Ş	71

G İ R İ Ő

Tiyokarbamoil bileşikleri ve azota bağlı olarak tiyokarbamoil grubu içeren tiyoüre, tiyosemikarbazit gibi N-tiyokarbamoil bileşikleri çeşitli biyolojik etkinlikleri nedeniyle uzun süreden beri araştırmacıların ilgisini çekmektedir.

1948 yılında Behnisch ve arkadaşları(1) tüberkülostatik etkili sülfonamidler geliŐtirmek amacı ile sürdürdükleri çalıŐmalarının bir bölümünde bazı tiyosemikarbazonların kuvvetli tüberkülostatik etki gösterdiklerini gözlemişlerdir. Bunu takip eden yıllarda çeşitli tiyosemikarbazit türevleri hazırlanmış ve tüberkülostatik etkileri incelenmiştir. Bu araştırmalar p-asetilaminobenzaldehit tiyosemikarbazonun (Tiyasetazon) ilaç olarak tedaviye girmesini sağlamıştır(2-4). 1954-1955 Yıllarında isonikotiniltiyoamidin tüberkülostatik etkisinin keŐfi (5,6) ise tiyosemikarbazonların yanı sıra tiyokarbamoil bileşiklerinin de tüberkülostatik ilaç araŐtırmaları bakımından önem kazanmasına yol açmıştır. Yapılan çalışmalarda çok sayıda bileŐiğın sentezi yapılıp etkileri incelenmiş, 2-etilizonikotiniltiyoamid (Etiyonamid) ve 2-propilizonikotiniltiyoamid (Protiyonamid) gibi ilaçlar geliŐti-

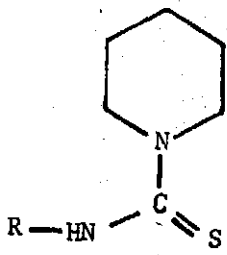
rilmiştir (7-9). Aynı yıllarda sentezlenen N'-metil, N'-benzil ve N'-siklohekzilizonikotiniltiyooamid (10), N-(4'-dimetilaminofeniltiyokarbamoil) piperidin (11) ve bazı diğer tiyokarbamoil türevleri ile (12-14) 1,3-disübstitüe tiyöüre türevlerinin de tüberkülostatik etki gösterdikleri ortaya konmuştur (15).

Hamre ve arkadaşları (16), 1950 yılında, bazı tiyosemikarbazonların antiviral etki gösterdiklerini gözlemişlerdir. Bu bulguyu takip eden araştırmalarda, çeşitli tiyosemikarbazit türevlerinin antiviral etkinlikleri ortaya konmuştur (17-20). Hazırlanan bileşiklerin en önemlisi, Bauer ve Sheffield (18) tarafından antiviral etkisi bulunan, izatin β -tiyosemikarbazondur. Ayrıca, 4'-sübstitüe izatin β -tiyosemikarbazonların da bazı tip virüslere karşı etkili olduğu gösterilmiştir (21). Aynı yıllarda Buu-Hoi ve arkadaşları (22,23) bazı tiyöüre türevlerinde antiviral etkinliğini saptamışlardır. Bu çalışmalar sonucu, etkinin -N-C-N- yapısından ileri geldiği benimsenmiştir (24). Bu görüşten hareketle Shindarov ve arkadaşları (25,26) Galabov ve arkadaşları (27,28), Schuster ve arkadaşları (29,30) 1,3-disübstitüe tiyöüre türevlerinin $R-NH-\underset{\text{S}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-NH-R'$ (R = alkil, R' = aril; R, R' = alkil) antiviral etkilerini ortaya koymuşlardır.

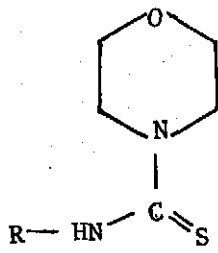
Antiviral etkinin, nükleoprotein sentezinin inhibe edilmesine dayanabileceği görüşü, bu bileşiklerin kanser tedavisinde de önemli olabileceklerini düşündürmüştü; bu yaklaşımdan hareketle sürdürülen çalışmalar sonunda, 1956 yılında Brockman ve arkadaşları (31) piridin-2-karboksaldehit tiyosemikarbazonun antilösemik etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda, tiyosemikarbazit türevlerine ek olarak çeşitli tiyöüre bileşiklerinin de antilösemik etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür (32,33).

Tiyokarbamoil ve tiyöüre yapısındaki bileşiklerin, yukarıda sözü edilen etkileri dışında, antifungal (34), herbisit (35-38) ve daha başka etkilerine ait literatürler de bulunmaktadır (39,40).

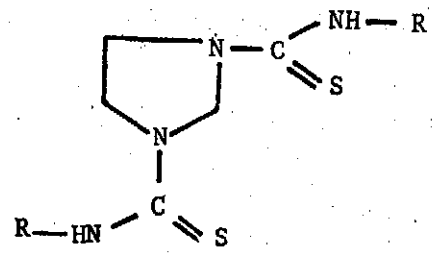
Biz de, bu literatür bilgilerine dayanarak tüberkülostatik (1-15), antiviral (16-30) veya antilösemik (31-33) etki gösterme olasılığına sahip, halka azotu ile birlikte düşündüğümüzde tiyoüre türevi olarak da nitelendirebileceğimiz, aşağıdaki heterosiklik N-tiyokarbamoil bileşiklerinin sentezini yaptık :



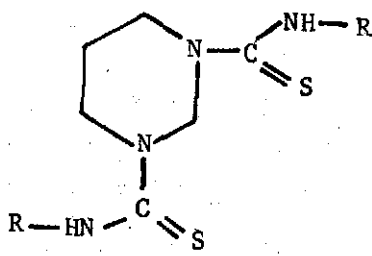
I - IV



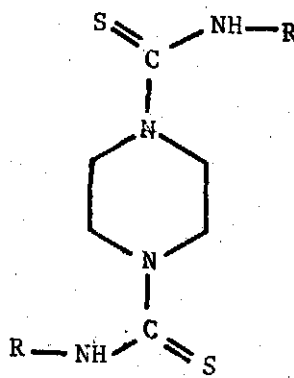
V - VIII



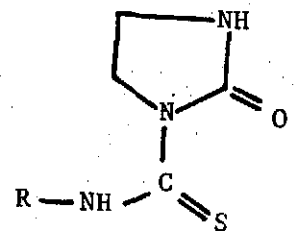
IX - XII



XIII - XVI

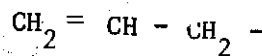
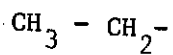


XVII - XX



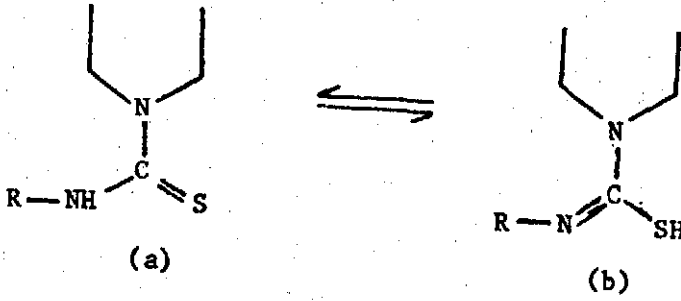
XXI - XIV

R:



Sentezini yaptığımız bileşiklerin fiziksel özelliklerini ve kromatografik karakteristiklerini saptadık; elementer analiz ve spektral yöntemlerle yapılarını kanıtladık.

Tiyokarbamoil grubu üzerindeki sübstitüentler, tiyonamid (a) veya tiyolimid (b) tautomerik yapısını kararlı kılacak ve ayrıca maddelere değişik lipofilik karakter kazandıracak şekilde seçilmiştir.



Sübstitüentlerin böyle seçimi, tiyoamid grubu tautomerik şekilleri ve maddelerin lipofilisitelerinin, etki üzerinde rolü olup olmadığının ortaya konulmasına olanak verecektir.

Sentezini yaptığımız yirmidört maddeden onüç tanesi (I,II,III,IV,V,VI,VII,VIII,XVIII,XIX,XX,XXI,XXII) literatürde kayıtlıdır (11,23,29,30,38,41-64). Ancak ileride ayrıntılı olarak tartışacağımız gibi:

1) Bazı maddeler üzerinde literatürde -sentez tekniği, sentez verimi, spektral bulgular gibi-veriler eksiktir,

2) Bazı maddeler için değişik literatürlerde belirtilen - e.d. gibi-veriler farklıdır,

3) Bu maddelerin elde edilmeleri için bizim geliştirdiğimiz sentez yöntemi, literatürde kayıtlı olan yöntemlerin bazılarına göre reaksiyon süresinin kısa olması, verimlerin çoğu yöntemlerden daha yüksek olması ve reaksiyonun tek basamaklı olması gibi nedenlerle üstündür.

Söz konusu maddeleri, literatür verilerindeki eksikleri tamamlayabilme ve elde edilmiş yöntemlerini pratikleştirme olanağını sağlayabildiğimiz için, literatürde kayıtlı bulunmalarına rağmen bu maddeleri tez kapsamına almak gereğini duyduk.

Tisler ve arkadaşları (11), söz konusu maddelerden 1-(N-metiltiyokarbamoil) piperidin (I), 1-(N-feniltiyokarbamoil) piperidin (IV) ve 4-(N-feniltiyokarbamoil) morfolin (VIII)'in tüberkülostatik etkisini *Micobacterium tuberculosis H37Rv*'ye karşı, 1-5 µg/ml konsantrasyonlar arasında in vitro olarak denemişler ve etki görülmediğini bildirmişlerdir. Ancak bizim görüşümüze göre, denenen konsantrasyonlar çok düşük olup, bu konuda kesin yargıya varabilmek için daha yüksek konsantrasyonların da denenmiş olması gerekirdi. Örneğin, Libermann ve arkadaşları (65), İzoniazid analogları ve Etiyonamid analoglarının (66) kontrolünde 40 µg/ml; Bonati ve arkadaşları, (67) Etiyonamid türevlerinin kontrolünde 2000 µg/ml; Santilli ve arkadaşları (68), tiyokarbamoil pirazolonların kontrollerinde 100 µg/ml gibi konsantrasyonlara çıkmışlardır. Bu konuda çok daha fazla örnek vermek mümkündür.

Beaver ve arkadaşları (59), çok sayıda süstitüe üre türevlerinin *Micrococcus pyrogenes var. aureus* üzerindeki bakteriostatik etkisini inceledikleri bir ön çalışmada, 4-(N-feniltiyokarbamoil) morfolin (VIII) ile de çalışmışlar ve bu maddenin bakteriostatik etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Sitotoksik etkili bileşikler üzerinde çalışmalar yapan bir Bulgar araştırma grubu ise, 1-(N-feniltiyokarbamoil) piperidinin (IV) kuvvetli sitotoksik (32,33,69), herbisit (38) etki gösterdiğini gözlemişlerdir. Ayrıca bu maddenin, *Nicotiana tabacum*'daki hastalık yapan bazı virüslere karşı da etkili olduğuna dair literatür bilgilerimiz bulunmaktadır (29,30). Bu bulgular, sentezini yaptığımız bileşiklerin, tahmin ettiğimiz biyolojik etkileri gösterebilecekleri konusundaki ümitlerimizi kuvvetlendirmektedir.

Ayrıca, literatürde kayıtlı bulunan maddelerimiz için yapılan biyolojik çalışmalarda, düşük konsantrasyon aralıklarında ve yetersiz sayıda madde grubu ile araştırmalar yapıldığı için, görüşümüze göre konunun geniş bir biçimde ele alınması gerekmektedir. Bu amaçla Bilim Dalımızda, birkaç yıldan beri çalışmalar sürdürülmektedir ve elliyi aşkın sayıda yeni tiyokarbamoil bileşiğinin sentezi yapılmıştır. Bizim bu tezde sunduğumuz bileşiklerle önceden düşünülen sentez programı tamamlanmış bulunmaktadır. Bundan sonra, ilgili bilim dallarının uzmanları ile birlikte, ekip çalışması halinde, tüm maddelerin biyolojik kontrolleri yapılacaktır.

GENEL BİLGİLER

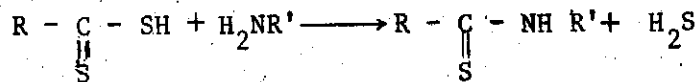
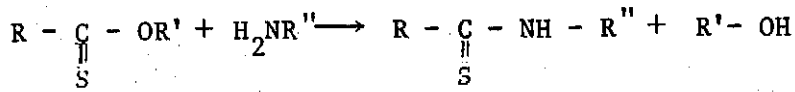
TIYOKARBAMOİL BİLEŞİKLERİ

Tiyokarbamoil grubu üzerindeki çalışmalar, 1815 yılında Gay-Lussac'ın (70) sinyanojene, hidrojen sülfür katımı sonucu okzalik asitin nitril-tiyoamidini hazırlamasıyla başlar. Gay-Lussac'tan bu yana çok sayıda bu tür bileşiğin sentezi yapılmış çeşitli sentez yöntemleri geliştirilmiş (71,72) ve grubun özellikleri araştırılıp belirlenmiştir. Bu bilgiler bazı klasik kaynaklarda (73,74) ayrıntılı olarak verilmiştir. Bu nedenle biz burada sadece tanıtıcı nitelikte bazı bilgileri kısaca aktarmakla yetineceğiz.

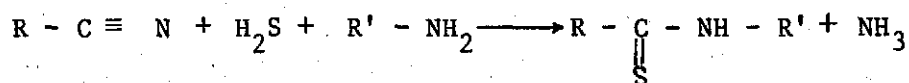
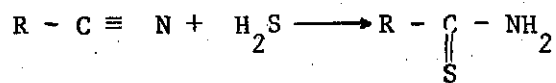
Elde Ediliş Yöntemleri

Günümüzde tiyokarbamoil bileşiklerinin sentezlerinde uygulanan yöntemleri aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz.

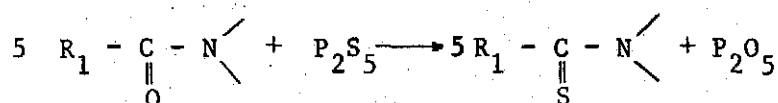
Aminlerin tiyo açilasyonu: Tiyokarboksilik asit esterleri veya ditiyokarboksilik asitler amonyakla nonsübstitüe, aminlerle ise N-sübstitüe tiyokarbamoil bileşiklerine dönüşürler (74-77).



Karboxilik asit türevlerinin tiyolizmi: Gay-Lussac'ın (70) ortaya koyduğu, daha sonra çeşitli araştırmacılar tarafından geliştirilmiş olan yöntemde, nitriller doğrudan doğruya veya bazik katalizörler karşısında hidrojen sülfürle reaksiyona sokulur. Reaksiyon ürünü nonsüstitüe tiyokarbamoil bileşikleridir (72, 78-82). Bu yolla ortama aminlerin ilavesiyle süstitüe tiyokarbamoil türevleri de elde edilmiştir (83, 84).

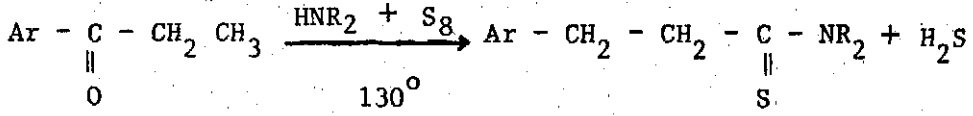


Hofmann (85) tarafından 1878 de bulunan ve sonradan geliştirilen yöntemde ise amidler, fosfor pentasülfürle ısıtılarak tiyokarbamoil bileşiklerine dönüştürülürler. Bu yolla ilkel madde olarak kullanılan amidin yapısına bağlı olarak nonsüstitüe, N-süstitüe ve halka içi tiyokarbamoil bileşiklerinin sentezi yapılabilmektedir (86-88).

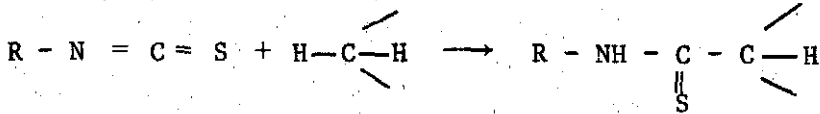


Willgerodt-Kindler reaksiyonu: Ketonların susuz ortamda ekimolar miktarlarda amin ve kükürt ile ısıtılmasıyla tiyokarbamoil bileşiklerinin sentezi bu reaksiyonun orjinal şeklidir. Reaksiyon üzerinde yapılar çalışmalarında pek çok bileşiğin benzer şekilde tiyokarbamoil

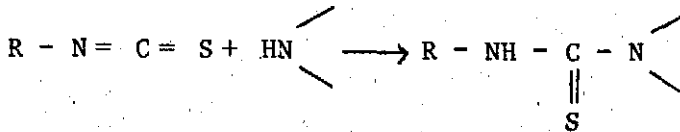
türevlerine dönüştürülebileceği ortaya çıkmıştır (82,89-91).



İzotiyosiyanatlara nükleofilik katım: İzotiyosiyanatlar, aktif metilen grubu içeren bileşiklerle reaksiyona sokulduklarında, nükleofilik katım sonucu substitüe tiyokarbamoil bileşiklerine dönüşürler. Aktif metilen bileşiği yerine bu bileşiklerin sodyum veya lityum türevleri de kullanılabilir (92).



İzotiyosiyanatlara aminlerin ve azotlu heterosiklik bazı halkaların da nükleofil olarak katılması mümkündür. Bu takdirde N-sübstitüe tiyokarbamoil heterosiklik bileşikler oluşur (41-50,93). Bizim maddelerimizin sentezinde uyguladığımız yöntem de budur.



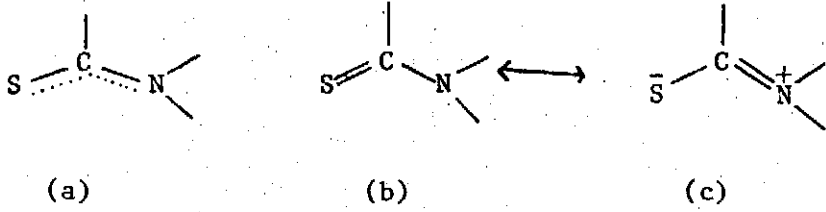
Bu reaksiyonda izotiyosiyanat yerine potasyum veya amonyum tiyosiyanat kullanıldığında nonsübstitüe tiyokarbamoil bileşikleri oluşur (51,94).

Özellikleri

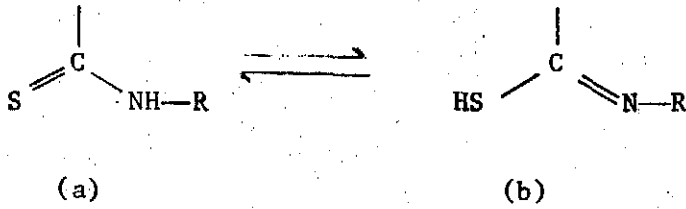
Tiyokarbamoil bileşikleri genellikle katı maddelerdir. E.d., çözünlük ve benzeri fiziksel özellikler, grubun bağlı olduğu çekirdek veya grup üzerindeki süstitüentlere göre değişir. Katı halde hidrojen bağları ile

bağlanmış dimer veya polimer yapısında olabilirler (95,96).

X-Işınları difraksiyonu ile yapılan incelemeler, tiyokarbamoil (b) yapısını oluşturan kükürt, karbon ve azot atomlarının aynı düzlemde bulunduğunu, atomlar arası açılarının 120° civarında olduğunu, bağ uzunluklarının ise tek bağlar ve çift bağlar için bilinen değerlerin arasında yer aldığını göstermiştir. Bunun sonucu olarak yapı, moleküler orbital (a) ve Valans -bağ (c) teorilerine göre aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (74,97-99).



Nonsüstitüe veya monosüstitüe türevler ortama bağlı olarak tiyolamid (a)-tiyolimid (b) tautomerisi gösterirler (74,100).



Nonsüstitüe tiyokarbamoil bileşikleri alkilleme ajanları ile kükürt üzerinden kolaylıkla reaksiyon vererek tiyolimid esteri (101), formaldehit ve aminlerle Mannich bazı oluştururlar (102,103). Ferri klorür, iyot ve benzeri oksidanlarla diimidoildisülfür, hidrojen peroksit veya perboratlarla S-oksit haline oksitlenir (104-108). Gümüş nitrat (109) ve alkali ortamda hidrojen peroksitle kükürtlerini kaybederler (106).

Tiyokarbamoil grubu asit ve alkalilerden etkilenerak karboksamid, tiyonik asit veya daha ileri hidroliz sonucu karboksil grubu haline dönüşür (110,111)

Tiyofosgen, diketen, α -halokarbonil bileşikleri ve burada sözü edilmeyen çeşitli ajanlarla siklize olarak değişik heterosiklik bileşikler verirler(112-114).Süstitüe tiyokarbamoil bileşikleri de,yukarıda sözü edilen reaksiyonların bazılarını verirler.

UV spektrumlarında,C = S yapısı $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi nedeniyle çözücü ve temperatüre bağılı olarak 260-320 nm arasında absorpsiyon görülür (74), IR spektrumlarında 3300 cm^{-1} civarında N - H gerilim, 1565 - 1525 cm^{-1} arasında N - H deformasyon, 1400-1300 cm^{-1} arasında N - C gerilim, 1300-1200 cm^{-1} arasında C = S gerilim pikleri gözlenmiştir(115,116).NMR spektrumlarında ise tiyokarbamoil azotu üzerindeki hidrojenler çözücü, temperatür ve süstitüentlere bağılı olarak δ 5.00 - 8.50 ppm arasında pik verirler (74,117).

DENEYSEL KISIM

MATERYAL VE YÖNTEMLER

SENTEZ ÇALIŞMALARI

M a t e r y a l

Maddelerimizin sentezlerinde kullanılan bileşiklerden, hazır olarak sağlanamayan imidazolidin, heksahidropirimidin, 2-imidazolidon ve fenil izotiyosiyanatın sentezi Laboratuvarlarımızda yapılmıştır. Metil izotiyosiyanat (Aldrich), etil izotiyosiyanat (% 95; Aldrich), allil izotiyosiyanat (% 99; Merck), piperidin (% 98; Merck), piperazin (Merck), morfolin (% 99; Merck) hazır olarak piyasadan sağlanmıştır.

Y ö n t e m l e r

İlkel Maddelerin Sentezi

İ m i d a z o l i d i n : 30 g (0.5 Mol) Etilendiamin ve 92 ml % 16.2 lik (0.5 Mol) formaldehit kullanarak Krassig'e göre hazırlandı. (Herhangi bir fiziksel sabite belirtilmemiş) (118).

H e k z a h i d r o p i r i m i d i n : 22.61 g (0.4 Mol) Trime-tilendiamin ve 32.4 ml % 37 lik (0.4 Mol) formaldehit kullanılarak Evans'ın yöntemine göre elde edildi. (k_{20} : 58-60°C) (119).

2- İ m i d a z o l i d o n : 3 g (0.05 Mol) Etilendiamin ve 3 g (0.05 Mol) üreden hareketle Schweitzer'in metoduna göre elde edildi. (e.d.: 130-1°C) (120).

F e n i l İ z o t i y o s i y a n a t : Dains ve arkadaşlarının yöntemine göre, 54 g (0.71 Mol) karbon sülfür, 90 ml (1.3 Mol) derişik amonyak, 56 g (0.6 Mol) anilin ve 200 g (0.6 Mol) kurşun nitrattan elde edildi. ($n_D^{20} = 1.1303$) (121).

Tiyokarbamoil Bileşiklerinin Sentezi

0.01 Mol Heterosiklik halka komponenti ve monotiyokarbamoil bileşikleri için 0.01 Mol, ditiyokarbamoil bileşikleri için ise 0.02 Mol izotiyosiyanat, 10 ml çözücü (etanol, tetrahidrofuran, toluen veya ksilen) içinde veya çözücü kullanılmaksızın doğrudan doğruya, geri çeviren soğutucu altında, yağ banyosunda, karıştırılarak ısıtıldı (30 dakika - 3 saat). Çözücü kullanıldığı hallerde çözücü alçak basınçta uçurulduktan sonra geriye kalan kısım, çözücü kullanılmaması halinde ise reaksiyon sonunda oluşan kısım saflaştırıldı.

Sentezlerde kullanılan ortam, uygulanan ısı ve süre gibi reaksiyon şartları ile saflaştırma yöntemleri "Bulgular" kısmında, maddelere ait monograflarda belirtilecektir.

ERGİME DERECEŚİ TAYİNLERİ

Maddelerimizin ergime dereceleri, Thomas Hoover "Capillary melting point apparatus" ergime derecesi tayin cihazı ile saptandı. Verilen ergime dereceleri, tashih edilmemiş değerlerdir.

REFRAKSİYON İNDEKSİ

Verilen refraksiyon indeksi, VEB-Carl Zeiss JENA Model G Abbe refraktometresinde 20°C de tayin edildi.

İNCE TABAKA KROMATOGRAFİSİYLE KONTROLLER

Plaklar : Kieselgel HF₂₅₄₋₃₆₆ Typ 60 (Merck) ile 0,03 mm kalınlıkta kaplanmış ve 120°C de 20 dakika ısıtılarak aktive edilmiş plaklar kullanıldı.

Solvan Sistemleri : Maddelerimizin kromatografik kontrollerinde aşağıda belirtilen solvan sistemleri kullanıldı.

Etil asetat - sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0,5)

Benzen - etil asetat (1 : 1)

Benzen - aseton (1 : 1)

Metanol- sikloheksan (50 : 5)

Revelatörler : Kromatogramlarda lekelerin yerlerinin belirlenmesinde UV lambası ile 254 ve 366 nm'de kontrol ve aşağıdaki belirteçlerden yararlanıldı.

Alkali Potasyum Permanganat (122) .

0,5 g Potasyum permanganatın 100 ml N sodyum hidroksitdeki çözeltisi.

Potasyum Ferrisiyanür - Ferri Klorür (123)

Çözelti I : Potasyum ferrisiyanürün sudaki % 1 lik çözeltisi.

Çözelti II: Ferri klorürün sudaki % 2 lik çözeltisi.

Çözelti I ve II kullanılmadan hemen önce eşit hacimde karıştırıldıktan sonra püskürtülür.

Gümüş Nitrat

Gümüş nitratın sudaki % 5 lik çözeltisi.

Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 50°C de 10 dakika ısıtılır.

Dragendorff. Belirteci (124)

Çözelti I : 0,85 g Bazik bizmut nitratın 10 ml asetik asit-40 ml su karışımındaki çözeltisi.

Çözelti II : 8 g Potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisi.

Stok Çözelti : I ve II nin eşit hacimdaki karışımı.

Püskürtme Çözeltisi : 1 ml Stok çözelti üzerine, 2 ml asetik asit ve 10 ml su konup hemen püskürtülür.

İyot Buharı (122)

Kapalı bir kap içine konulan iyotun buharlaşması sağlanır.

Plaklar bu kap içinde lekeler belirleninceye kadar iyot buharları ile temasa bırakılır.

Solvan sistemleri kromatografi kuvvetlerinde yirmidört saat bekletilerek doygunluk sağlandıktan sonra, sentez ürünleri ve ilkel maddelerinin etanoldeki seyreltik çözeltileri plaklara tatbik edildi. 10 cm sürüklenme yapıldı. Revelatörlerle lekelerin yerleri belirlendi.

Rf değerleri 20°C de saptandı.

SPEKTROMETRİK KONTROLLER

UV S p e k t r u m l a r ı : Maddelerin spektrumları, metanoldeki 10^{-4} M çözeltilerinden, 1 cm lik kuvars küvetlerde, Carl - Zeiss PMQ-II UV-VIS spektrofotometre ve PYE Unicam SP 1880 spektrofotometrede alındı.

IR S p e k t r u m l a r ı : Spektrumlar, potasyum bromür ile 10 t/cm^2 basınçta hazırlanmış, % 1 oranında madde içeren diskler kullanılarak Perkin-Elmer Model 457 Grating IR spektrofotometresinde alındı; dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirildi.

NMR S p e k t r u m l a r ı : Spektrumlar, maddelerin kloroform-d₆ veya dimetilsülfoksit-d₆ daki, ya da bu iki çözücünün karışımındaki (6:2) yaklaşık % 10 luk çözeltileri kullanılarak Varian H60-T 60 MHz NMR spektrometresi ile alındı; δ skalasında değerlendirildi.

ELEMENTER ANALİZ

Maddelerin elementer analizleri Hacettepe Üniversitesi Kimya Fakültesinde yaptırıldı. Tayinlerde Perkin-Elmer Model 240 elementer analiz cihazı kullanılmıştır.

B U L G U L A R

1-(N-Metiltiyokarbamoil) piperidin (I)

0.85 g Piperidin ve 0.73 g metil izotiyosiyanattan etanol içerisinde bir saat ısıtılarak elde edildi; etanolden kristallendirildi. Verim: 1.27 g (% 81.94).

Beyaz renkte kristalize bir maddedir. E.d. 127-8°C. Etanol, aseton, kloroform ve benzende kolay çözünür; suda çözünmez; petrol eterinde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat- sikloheksan-glasyal asetik asit (40: 40: 0.5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1) metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.40, 0.43, 0.50 ve 0.64 dür. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, Dragendorff belirteci ile turuncu, gümüş nitratla siyah, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde, floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 220 (log ϵ :4.11) ve 243 nm (log ϵ :4.14) dür. IR spektrumunda, 3260 (N-H gerilim), 2980, 2820 (C-H gerilim), 1535 (N-H deformasyon), 1330 (N-C gerilim) ve 1210 cm^{-1} de (C = S gerilim) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3) 1.60 (6 H; singlet; piperidin $\underline{\text{H}}^3, \underline{\text{H}}^4, \underline{\text{H}}^5$), 3.10 (3 H; dublet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\underline{\text{CH}}_3$), 3.80 (4H ; singlet ; piperidin $\underline{\text{H}}^2, \underline{\text{H}}^6$) ve 5.90 ppm de (1 H; yayvan bant; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-$) pik verir.

Analiz : $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ için hesaplanan C, 53.12 ;H, 8.92; N, 17.70 bulunan C, 54.36; H, 9.11; N, 18.06.

1-(N-Etiltiyokarbamoil)piperidin (II)

0.85 g Piperidin ve 0.87 g etil izotiyosiyanat tetrahidrofuran içerisinde iki saat ısıtıldı. Tetrahidrofuran uçurulduktan sonra geri kalan kısım sıcak sikloheksan ile ekstre edildi. Sikloheksanlı kısım alınıp uçuruldu. Artık, sıcak n-hekzanla tekrar ekstre edildi. Çözücü alçak basınçta uçuruldu. Yağ kıvamındaki ürün bekletilerek kristalize hale gelmesi sağlandı. Verim : 1,25 g (% 76.22).

Beyaz renkte kristallerdir. E.d. 38-40°C. Etanol ve kloroformda çok çözünür; su ve benzende çözünmez; petrol eteri, sikloheksan ve n-hekzanda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0.5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.42, 0.45, 0.57 ve 0.72 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV

ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 215 (log ϵ :4.18) ve 243 nm (log ϵ :3.98) dir. IR spektrumunda, 3300 (N-H gerilim), 2980, 2850 (C-H gerilim), 1530 (N-H deformasyon), 1380 (N-C gerilim) ve 1215 cm^{-1} de (C = S gerilim) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3) 1,20 (3 H; triplet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$), 1.60 (6 H; singlet; piperidin $\text{H}^3, \text{H}^4, \text{H}^5$), 3.50-3.95 (6 H; multipler; $-\overset{\text{S}}{\text{C}} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$ ve piperidin H^2, H^6) ve 5.45 ppm de (1 H; yayvan bant; $-\overset{\text{S}}{\text{C}} - \text{NH}-$) pik gözlenir.

Analiz : $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ için hesaplanan C, 55.77; H, 9.36; N, 16.26, bulunan C, 57.96; H, 9.36; N, 16.17.

1-(N-Allitiyokarbamoil) piperidin (III)

0.85 g Piperidin ve 0.99 g allil izotiyosiyanatın tetrahidrofurandaki çözeltisi iki saat ısıtılıp, tetrahidrofuran uçuruldu. Geride kalan kısım sıcak sikloheksan ile ekstre edildi. Sikloheksanlı kısım alınıp sikloheksan uçuruldu. Artık, sıcak n-hekzan ile tekrar ekstre edildi. Çözücü alçak basınçta uçuruldu. Verim : 1.30 g (% 72.22)

Açık sarı renkli yağ kıvamında bir sıvıdır. n_D^{20} : 1,5853. Etanol, metanol ve kloroformda çok çözünür; benzende çözünmez; sikloheksan, n-hekzan ve petrol eterinde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40: 40: 0,5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.46, 0.58, 0.62 ve 0.83 dür. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferri-

siyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff. belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde gözlenir.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 236 (omuz; $\log \epsilon: 4.23$) 255 (omuz $\log \epsilon: 4.26$) ve 262 nm ($\log \epsilon: 4.28$) dir. IR spektrumunda, 3280 (N-H gerilim), 3070, 2920, 2840 (C-H gerilim), 1640 (C = C gerilim), 1520 (N-H deformasyon), 1360 (N-C gerilim) ve 1210 cm^{-1} de (C = S gerilim) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3) 1.60 (6 H; singlet; piperidin $\underline{\text{H}}^3, \underline{\text{H}}^4, \underline{\text{H}}^5$), 3.80 (4 H; singlet; piperidin $\underline{\text{H}}^2, \underline{\text{H}}^6$), 4.30 (2 H; triplet; $\overset{\text{S}}{\text{C}} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$), 5.10 (2 H; triplet; $\overset{\text{S}}{\text{C}} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \underline{\text{CH}}_2$) ve 5.50-6.35 ppm de (2 H; multipllet; $\overset{\text{S}}{\text{C}} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \underline{\text{CH}} = \text{CH}_2$ ve $\overset{\text{S}}{\text{C}} - \text{NH}$) pik gözlenir.

Analiz: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ için hesaplanan C, 58.65; H, 8.75; N, 15.20 bulunan C, 60.43; H, 8.62; N, 14.82.

1-(N-Feniltiyokarbamoil) piperidin (IV)

0.85 g Piperidin ve 1.35 g fenil izotiyosiyanatın etanol içerisinde yarım saat ısıtılması suretiyle elde edildi; etanolden kristallendirilerek temizlendi. Verim : 1.79 g (% 82.87)

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E .d. 97°C . Aseton ve kloroformda çözünür; su, etanol ve benzende sıcakta çözünür; petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40: 40:0.5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.48, 0.65, 0.72 ve 0.89 dur. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum

ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 222 (log ϵ : 2,91) ve 255 nm (log ϵ : 3.94) dir. IR spektrumunda, 3250 (N-H gerilim), 3040 (C - H gerilim; aromatik), 2920, 2840 (C-H gerilim); alifatik), 1580, 1530, 1495 (C = C gerilim ve N-H deformasyon), 1310 (N-C gerilim), 1230 (C = S gerilim), 1150 ve 700 cm^{-1} de (monosüstitue benzen) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3) 1.66 (6 H; singlet; piperidin $\underline{\text{H}}^2, \underline{\text{H}}^4, \underline{\text{H}}^5$), 3.78 (4 H; singlet; piperidin $\underline{\text{H}}^2, \underline{\text{H}}^6$), 6.80-7.50 ppm de (6 H; multipllet; benzen halkası $\underline{\text{H}}^2, \underline{\text{H}}^3, \underline{\text{H}}^4, \underline{\text{H}}^5, \underline{\text{H}}^6$ ve $-\overset{\text{S}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{NH}-$) pik görülür.

Analiz : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ için hesaplanan C, 65.42; H, 7.32; N, 12.71, bulunan C, 67.18; H, 7.32; N, 13.42.

4-(N-Metiltiyokarbamoil) morfolin (V)

0.87 g Morfolin ve 0.73 g metil izotiyosiyannattan etanol içerisinde bir saat ısıtılarak elde edildi; benzenden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim : 1.15 g (% 72.33).

Esmer-beyaz renkte kristallerdir. E .d. 98-99°C. Su, etanol, eter ve kloroformda çözünür; petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40: 40: 0,5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.30, 0.39,

0.49 ve 0.60 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, gümüşnitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 215 (log ϵ : 4.20) ve 248 nm (log ϵ : 3.30) dir. IR spektrumunda, 3350 (N-H gerilim), 2960, 2920, 2850 (C-H gerilim), 1540 (N-H deformasyon), 1340 (N-C gerilim), 1240 (C-O-C gerilim) ve 1220 cm^{-1} de (C = S gerilim) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3) 3.10 (3 H; dublet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_3$), 3.67 (8 H; singlet; morfolin $\text{H}^2, \text{H}^3, \text{H}^5, \text{H}^6$) ve 6.05 ppm de (1 H; yayvan bant, $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-$) pik görülür.

Analiz : $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O S}$ için hesaplanan C, 44.98; H, 7.55; N, 17.48, bulunan C, 45.80; H, 7.67; N, 17.84.

4-(N-Etiltiyokarbamoil) morfolin (VI)

0.87 g Morfolin ve 0.87 g etil izotiyosiyanat tetrahidrofuran içerisinde iki saat ısıtıldı. Tetrahidrofuran uçuruldu. Kalan kısım sıcak sikloheksan ile ekstre edildi. Sikloheksanlı kısım alınıp sikloheksan uçurulduktan sonra geriye kalan kısım üzerine sıcak n-heksan konularak tekrar ekstre edildi. Ekstre alçak basınçta yoğunlaştırıldıktan sonra bekletilerek kristallendirildi. Verim : 1.20 g (% 72.29).

Esmer-beyaz renkte kristalize bir maddedir. E.d. 55-7 °C. Etanol ve kloroformda çok çözünür; benzen, sikloheksan, n-heksan ve petrol eterinde

sıcakta çözünür; suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat, sikloheksan-glasyal asetik asit (40: 40: 0,5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.35, 0.43, 0.54 ve 0.65 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 220 (log ϵ : 4.17) ve 250 nm (log ϵ :4.26) dir. IR spektrumunda, 3240 (N-H gerilim), 2960, 2850 (C-H gerilim), 1530 (N-H deformasyon), 1370 (N-C gerilim), 1230 (C-O-C gerilim) ve 1210 cm^{-1} de (C=S gerilim) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3) 1.23 (3 H; triplet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.65 (10 H; singlet; morfolin $\text{H}^2, \text{H}^3, \text{H}^5, \text{H}^6$, $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ve 5.50 ppm de (1 H; yayvan bant; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-$) pik görülür.

Analiz : $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O S}$ için hesaplanan C, 48.25; H, 8.10; N, 16.08, bulunan C, 47.81; H, 8.05, N, 16.17.

4-(N-Alliltiyokarbamoil) morfolin (VII)

0.87 g Morfolin ve 0.99 g allil izotiyosiyanat tetrahidrofuran içerisinde iki saat ısıtıldı. Tetrahidrofuran uçuruldu. Geride kalan kristalize artık önce eter, bunu takiben karbon tetraklorürle yıkanarak temizlendi.

Verim : 1.35 g (% 73.77).

Beyaz renkte kristalize bir maddedir, E.d. 55°C Etanol ve kloroformda çok çözünür: benzen ve petrol eterinde sıcakta çözünür; suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0.5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1) metanol-sikloheksan (50:5), solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.40, 0.48, 0.59, ve 0.68 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferriyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm'de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 215 (log ϵ : 4.11) ve 250 nm (log ϵ : 4.14) dir. IR spektrumunda, 3220 (N-H gerilim), 3030, 3020, 2960, 2900, 2840 (C-H gerilim), 1640 (C = C gerilim (1530 (N-H deformasyon), 1350 (N-C gerilim), 1230 (C-O-C gerilim) ve 1210 cm^{-1} de (C = S gerilim) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3) 3.70 (8 H; singlet; morfolin halkası $\text{H}^2, \text{H}^3, \text{H}^5, \text{H}^6$), 4.25 (2 H; triplet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.15 (2 H; triplet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) ve 5.40-6.30 ppm de (2 H; multipllet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ve $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-$) pik görülür.

Analiz : $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ için hesaplanan C, 51.58; H, 7.58; N, 15.04 bulunan C, 52.44; H, 7.72 ; N, 14.39.

4-(N-Feniltiyokarbamoil) morfolin (VIII)

0.87 g Morfolin ve 1.35 g fenil izotiyosiyanatın etanol içerisinde yarım saat ısıtılmasıyla elde edildi; etanolden kristallendirilerek temizlendi. Verim : 1.88 g (% 85.45).

Beyaz renkte kristallerdir, E.d. 130-131°C. Etanol, benzen ve eterde sıcakta çözünür; kloroformda çok çözünür; su ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0.5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.45, 0.50, 0.63 ve 0.72 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitrátla siyah, Dragendorff. belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görünür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 220 (log ϵ : 3.68) ve 255 nm (log ϵ : 3.70) dir. IR spektrumunda, 3160, 3100 (N-H gerilim), 3020 (C-H gerilim; aromatik), 2910, 2850 (C-H gerilim; alifatik), 1590, 1520, 1450 (C = C gerilim, ve N-H deformasyon), 1320 (N-C gerilim), 1230 (C-O-C gerilim) 1215 (C = S gerilim), 700 ve 600 cm^{-1} de (monosubstitüe benzen) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3) 3.50 (8 H; singlet; morfolin $\underline{\text{H}^2}, \underline{\text{H}^3}, \underline{\text{H}^5}, \underline{\text{H}^6}$) ve 6.90-7.65 ppm de (6 H; multiplét; benzen halkası $\underline{\text{H}^2}, \underline{\text{H}^3}, \underline{\text{H}^4}, \underline{\text{H}^5}, \underline{\text{H}^6}$ ve $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\underline{\text{NH}}-$) pik görülür.

Analiz : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan C, 59.43; H, 6.35; N, 12.60, bulunan C, 60.23; H, 6.50; N, 13.16.

1,3-Di(N-metiltiyokarbamoil) imidazolidin (IX)

0.72 g İmidazolidin ve 1.46 g metil izotiyosiyanat etanol içerisinde iki saat ısıtılarak elde edildi; etanolden kristallendirildi. Verim: 1.80 g (% 82.57).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.d. 215°C. Suda ve sıcak etanolde çözünür; dimetilsülfoksit ve kloroformda zor çözünür; karbon tetraklorür, benzen, petrol eteri ve diğer organik çözücülerde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0.5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0,25, 0,38, 0,55 ve 0,82 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde gözlenir.

UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 238 (log ϵ : 4,22) ve 245 nm (log ϵ : 4,23) dir. IR spektrumunda, 3260 (N-H gerilim), 2960, 2920, 2860 (C-H gerilim), 1530 (N-H deformasyon), 1340 (N-C gerilim) ve 1210 cm^{-1} de (C = S gerilim) pikler görülür. NMR spektrumunda, (DMSO- d_6) 3.00 (6 H ; dublet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_3$), 3.95 (4 H ; singlet; imidazolidin H^4, H^5), 5,33 (2 H ; singlet; imidazolidin H^2) ve 7.90 ppm de (2 H ; yayvan bant; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-$) pikler gözlenir.

Analiz : $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}_2$ için hesaplanan C 38.51; H 6.46; N 25.66; bulunan C 37.89; H 6.36; N 25.15.

1,3-Di(N-etiltiyokarbamoil) imidazolidin (X)

0.72 g imidazolidin ve 1.74 g etil izotiyosiyanatın etanolde iki saat ısıtılması ile elde edilip, etanolden kristallendirilerek temizlendi. Verim: 1.91 g (% 77.64).

Beyaz renkte kristallerdir. E .d. 208°C. Suda çözünmez; dimetilsülfoksit, kloroform, benzen ve sıcak etanolde çözünür; karbon tetraklorürde az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40: 40: 0.5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.29, 0.44, 0.58 ve 0.85 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışıkta 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 245 nm ($\log \epsilon$: 4.18) dir. IR spektrumunda, 3300 (N-H gerilim), 2960, 2920, 2860 (C-H gerilim), 1520 (N-H deformasyon), 1380 (N-C gerilim) ve 1220 cm^{-1} de (C≡S gerilim) pikler görülür. NMR spektrumunda, (CDCl_3 -DMSO- d_6) 1.13 (6 H; triplet ; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.58 (4 H; multipler; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.85 (4 H; singlet imidazolidin H^4, H^5), 5.18 (2 H; singlet; imidazolidin H^2) ve 7.20 ppm de (2 H; yayvan bant; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-$) pik verir.

Analiz : $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}_2$ için hesaplanan C, 43.87; H, 7.36; N, 22.74, bulunan C, 43.77; H 7.61; N, 23.49.

1,3-Di(N-alliltiyokarbamoil) imidazolidin (XI)

0,72 g İmidazolidin ve 1.98 g allil izotiyosiyanattan etanolü ortamda iki saat ısıtılarak elde edildi; etanolden kristallendirildi. Verim: 1.60 g (% 60.67).

Beyaz renkte kristalize bir maddedir. E.d. 134°C. Etanol, kloroform, karbon tetraklorür ve dimetilsülfoksitte sıcakta çözünür; su, eter ve benzende çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0.5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerin de Rf değerleri sırasıyla 0.32, 0.47, 0.60 ve 0.87 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışıkta 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 245 nm (log ϵ : 4,21) dir. IR spektrumunda, 3490, 3230 (N-H gerilim), 3060, 2910 (C-H gerilim), 1640 (C = C gerilim), 1530 (N-H deformasyon), 1370 cm^{-1} (N-C gerilim) ve 1215 cm^{-1} de (C = S gerilim) pikler görülür. NMR spektrumunda, (DMSO- d_6) 4.00 (4 H; singlet; imidazolidin $\underline{H^4}, \underline{H^5}$), 4.25 (4 H; triplet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30 (6 H; triplet; imidazolidin $\underline{H^2}$, $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.75-6.25 (2 H; multipllet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$) ve 8.15 ppm de (2 H; yayvan bant; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-$) pik verir.

Analiz : $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}_2$ için hesaplanan C, 48.86; H, 6.71; N, 20.72, bulunan C, 49,28; H, 6.73; N, 21.92.

1,3-Di(N-feniltiyokarbamoil) imidazolidin (XII)

0.72 g imidazolidin ve 2.70 g fenil izotiyosiyanat etanol içerisinde bir saat ısıtılarak elde edildi; önce soğuk etanol, daha sonra eterle yıkanarak temizlendi. Verim: 2.90 g (% 84.80).

Beyaz renkte kristalize bir maddedir. E.d. 230°C. Piridin, dimetil-sülfoksit, dimetilformamit de az çözünür; su, etanol, kloroform, karbon tetraklorür, benzen, eter ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0.5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.34, 0.54, 0.72 ve 0.92 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 253 (log ϵ : 4.15) ve 279 nm (Omuz; log ϵ :3.77) dir. IR spektrumunda, 3310, 3240 (N-H gerilim), 3040 (C-H gerilim; aromatik), 2920, 2870 (C-H gerilim; alifatik), 1580, 1540, 1440 (C = C gerilim ve N-H deformasyon) 1220 (Omuz; C = S gerilim), 770 ve 670 cm^{-1} de (monosubstitue benzen) pik görülür. NMR spektrumunda, (DMSO- d_6), 4.20 (4 H; singlet; imidazolidin H^4 , H^5), 5.60 (2 H; singlet; imidazolin H^2) ve 7.25-8.00 ppm de (12 H; multipllet benzen halkaları H^2 , H^3 , H^4 , H^5 , H^6 ve $-\overset{S}{C} - NH-$) pik verir.

Analiz : $C_{17}H_{18}N_4S_2$ için hesaplanan C, 59.62; H, 5.30 ; N, 16.36, bulunan C, 59.43; H, 5.26 ; N, 16.71.

1,3-Di(N-metiltiyokarbamoil) heksahidropirimidin (XIII)

0,86 g Heksahidropirimidin ve 1.46 g metil izotiyosiyanatın etanol içerisinde iki saat ısıtılması yoluyla elde edilip, sıcak etanoldeki çözeltisine bulanıklık oluşuncaya kadar sıcak su ilave edilerek kristallendirildi. Verim : 1.64 gr (% 70.69).

Beyaz renkte kristallerdir. E .d. 188-90°C. Etanol ve dimetilsülfoksitde çözünür; karbon tetraklorürde zor çözünür; su, eter, kloroform benzen ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0,5) benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.24, 0.34, 0.56 ve 0.62 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferriyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görünür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}$ 234 (log ϵ : 4.15) ve 250 nm (log ϵ : 4.20) dir. IR spektrumunda 3330 (N-H gerilim), 2910, 2880 (C-H gerilim), 1515 (N-H deformasyon) ve 1340 (N-C gerilim) ve 1205 cm^{-1} de (C= S gerilim) pik verir. NMR spektrumunda (DMSO- d_6) 1.68 (2 H; multiyet; heksahidropirimidin \underline{H}^5), 2.93 (6 H; dublet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}} - \text{NH} - \underline{\text{CH}_3}$), 3.93 (4 H; triplet; heksahidropirimidin \underline{H}^4 , \underline{H}^6), 5.82 (2 H; singlet; heksahidropirimidin \underline{H}^2) ve 8,15 ppm de (2 H; yayvan bant; $-\overset{\text{S}}{\text{C}} - \underline{\text{NH}} -$) pik görünür.

Analiz : $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}_2$ için hesaplanan C, 41.35; H, 6.94; N, 24.11, bulunan C, 41.77; H, 6.97 ; N, 24.99.

1,3-Di(N-etiltiyokarbamoil) heksahidropirimidin (XIV)

0.86 g Heksahidropirimidin ve 1.74 g etil izotiyosiyanatın etanol içerisinde iki saat ısıtılması yoluyla elde edilip, etanoldeki sıcak çözeltisine bulanıklık oluşuncaya kadar, sıcak su ilave edilerek kristallendirildi. Verim : 1.90 g (% 73 .07).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.d. 143°C. Etanol, klorform, aseton, eter ve benzende çözünür; su ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0.5), benzen-etil asetat (1:1) benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.37, 0.47, 0.58 ve 0.69 dur. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görünür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 234 (log ϵ : 4.15) ve 254 nm (log ϵ : 4.21) dir. IR spektrumunda, 3340 (N-H gerilim), 2960, 2920, 2860 (C-H gerilim), 1520 (N-H deformasyon), 1380 (N-C gerilim) ve 1220 cm^{-1} de (Omuz; C = S gerilim) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3), 1.33 (6 H; triplet $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.85 (2 H; multipler; heksahidropirimidin H^5), 3.50-4.38 (8H; multipler; heksahidropirimidin H^4, H^6 ve $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 5.92 (2 H; singlet; heksahidropirimidin H^2) ve 7.42 ppm de (2 H; yayvan bant; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-$) pik gözlenir.

Analiz : $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_2$ için hesaplanan C, 46.12 H, 7.74; N, 21.51, bulunan C, 45.94; H, 7.75; N, 22.05.

1,3-Di(N-alliltiyokarbamoil) heksahidropirimidin (XV)

0.86 g Heksahidropirimidin ve 1.98 g allil izotiyosiyanatın etanol içerisinde iki saat ısıtılmasıyla sentez edildi. Etanoldeki sıcak çözeltisinde bulanıklık oluşuncaya kadar sıcak su ilave edilerek kristallendirildi. Verim : 2 g (%70.42).

Beyaz renkte kristalize bir maddedir. E.d. 71-72°C. Etanol ve kloroformda çok özünür; aseton ve etil asetatda zor çözünür; su, eter ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40: 40:0.5), benzen-etil asetat (1:1) benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.40, 0.48, 0.63 ve 0.84 dür. Alkali potasyum permanganatta pembe zeminde sarı, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler görünür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 233 (log ϵ :4.15) ve 254 nm (log ϵ :4.19) dir. IR spektromunda, 3350 (N-H gerilim), 3070, 3000, 2960, 2900 (C-H gerilim), 1640 (C = C gerilim), 1540 (N-H deformasyon) 1330 (N-C gerilim) ve 1210 cm^{-1} de (C = S gerilim) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3) 1.90 (2H; multipllet; heksahidropirimidin H^5), 4.00-4.65 (8 H; multipllet; heksahidropirimidin H^4, H^6 ve $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.50 (4 H; triplet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.95 (2 H; singlet; heksahidropirimidin H^2), 6.00-6.63 (2 H; multipllet $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) ve 7.40 ppm de (2H; yayvan bant, $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-$) pik görülür.

Analiz: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_2$ için hesaplanan C, 50.67; H, 7.08; N, 19.70, bulunan C, 51.42; H, 7.12; N, 20.74.

1,3-Di(N-feniltiyokarbamoil) heksahidropirimidin (XVI)

0.86 g heksahidropromidin ve 2.70 g fenil izotiyosiyanatın etanol içinde yarım saat ısıtılması yoluyla elde edilip, etanol ve eterle yıkılarak temizlendi. Verim : 3 g (% 84 .03).

Beyaz renkte kristalize bir maddedir. E. d. 195°C. Piridin, dimetilsülfoksit ve dimetilformamitte az çözünür; su, alkol, aseton kloroform, eter, benzen ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-siklohek an-glasyal asetik asit (40:40:0,5) benzen-etil asetat (1: 1) benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.43,0.60,0.70 ve 0.86 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle mavi,gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 229 (log ϵ :3.70) ve 257 nm (log ϵ :3.26) dir. IR spektrumunda, 3300 (N-H gerilim), 3050, 3000 (C-H gerilim; aromatik), 2900,2850 (C-H gerilim; alifatik), 1590, 1530, 1450, 1400 (C = C gerilim ve N-H deformasyon), 1330 (N-C gerilim), 1210 (C = S gerilim), 790 ve 690 cm^{-1} de (monosubstitue benzen) pik verir. NMR spektrumunda, (DMSO- d_6) 1.90 (2 H; multiplet; heksahidropirimidin H^5), 4.18 (4 H; triplet, heksahidropirimidin H^4, H^6), 5.97 (2 H; singlet; heksahidropirimidin H^2) ve 7.10-7.90 ppm de (12 H; benzen halkaları H^2, H^3, H^4, H^5, H^6 ve $-C^S - NH-$) pik görülür.

Analiz : $C_{18}H_{20}N_4S_2$ için hesaplanan C, 60.64; H, 5.65; N, 15.72, bulunan C, 61.33; H, 5.56; N, 15.97.

1,4-Di(N-metiltiyokarbamoil) piperazin(XVII)

0.86 g Piperazin ve 1.46 g metil izotiyosiyanatın etanol içerisinde iki saat ısıtılmasıyla elde edilip, etanolden kristallendirilerek temizlendi. Verim: 1.67 g (% 73.25).

Beyaz renkte kristallerdir. E.d. 230-231°C. Su, eter, benzen ve petrol eterinde çözünmez; sıcak etanol ve kloroformda çözünür; dimetilsülfoksitde çok çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0.5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.35, 0.40, 0.54 ve 0.62 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi Dragendorff belirteci ile turuncu, gümüş nitratla siyah, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde, floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 210 (log ϵ :3.87) ve 247 nm (log ϵ : 3.83) dir. IR spektrumunda, 3300, 3210 (N-H gerilim), 2920 (C-H gerilim), 1530 (N-H deformasyon), 1340 (N-C gerilim) ve 1215 cm^{-1} de (C = S gerilim) pik verir. NMR spektrumunda, (DMSO- d_6 - CDCl_3) 2.97 (6 H; dublet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_3$), 3.83 (8 H; singlet; piperazin $\text{H}^2, \text{H}^3, \text{H}^5, \text{H}^6$) ve 7.40 ppm de (2 H; yayvan bant; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-$) pik görülür.

Analiz : $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}_2$ için hesaplanan C, 41.35; H, 6.94; N, 24.11, bulunan C, 42.16; H, 7.05; N, 25.72 .

1,4-Di(N-etiltiyokarbamoil) piperazin (XVIII)

0.86 g Piperazin ve 1.74 g etil izotiyosiyanatın etanol içerisinde bir saat ısıtılmasıyla elde edilip; etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim : 2.11 g (% 82.74).

Beyaz renkte kristalize bir maddedir. E.d. 215-218°C. Sıcak etanol, benzen ve kloroformda çözünür; su ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0.5) benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.43, 0.47, 0.56 ve 0.68 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığının da 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}$ 210 (log ϵ : 3.67) ve 248 nm (log ϵ : 3.68) dir. IR spektrumunda 3320, 3250 (N-H gerilim), 2960, 2920, 2860 (C-H gerilim), 1520 (N-H deformasyon), 1380 (N-C gerilim) ve 1210 cm^{-1} de (C=S gerilim) pik verir. NMR spektrumunda (CDCl_3) 1.22 (6 H; triplet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) 3.34-3.87 (4 H; multipllet- $\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4.00 (8 H; singlet; piperazin $\text{H}^2, \text{H}^3, \text{H}^5, \text{H}^6$) ve 5.38 ppm de (2 H; yayvan bant; $\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-$) pik görülür.

Analiz : $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_2$ için hesaplanan C, 46.12; H, 7.74; N, 21.51, bulunan C, 46.99; H, 7.35; N, 22.91.

1,4-Di(N-alliltiyokarbamoil) piperazin (XIX)

0.86 g Piperazin ve 1.98 g allil izotiyosiyanatın etanol içerisinde yarım saat ısıtılmasıyla elde edilip, etanolden kristallendirilerek temizlendi. Verim : 1.98 g (% 70.97).

Beyaz renkte kristallerdir. E .d. 152°C. Dimetilsülfoksitde çok çözünür; sıcak etanolde çözünür; eter, benzen ve suda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0.5) benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1: 1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.45, 0.51, 0.62 ve 0.73 dür. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 210 (log ϵ : 3.70) ve 250 nm (log ϵ : 2.58) dir. IR spektrumunda, 3280 (N-H gerilim), 3070, 2980, 2920, 2850 (C-H gerilim), 1635 (C = C gerilim), 1525 (N-H deformasyon) ve 1320 cm^{-1} de (N-C gerilim) pik verir. NMR spektrumunda, (DMSO- d_6) 3.80 (8 H; singlet; piperazin H^2, H^3 , H^5, H^6 , 4.15 (4 H; triplet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, 5.05 (4 H ; triplet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00-6.10 (2 H; multipler; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) ve 7.60 ppm de (2 H; yayvan bant; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-$) pik görülür.

Analiz : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_2$ için hesaplanan C, 50.67; H, 7.0 ; N, 19.70, bulunan C, 50.22; H, 7.08 ; N, 20.10.

1,4-Di(N-feniltiyokarbamoil) piperazin (XX)

0.86 g Piperazin ve 2.70 g fenil izotiyosiyanatı etanol içerisinde yarım saat ısıtılarak elde edildi; önce etanol, bunu takiben eterle yıkılarak temizlendi. Verim : 2.98 g (% 87.13).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E.d. 269°C (dek.). Sıcak piridin-
de çözünür; dimetilsülfoksitde az çözünür; su, etanol, kloroform, benzen ve
petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal ase-
tik asit (40:40:0.5) benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-
sikloheksan (50:5) solvan sistemlerin de Rf değerleri sırasıyla 0.49, 0.55,
0.68 ve 0.80 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potas-
yum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, Dragendorff belirteci ile turuncu,
gümüş nitrat ile siyah, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk ve-
rir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor leke-
ler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 220 (log ϵ : 3.31) ve 255 nm (log ϵ :
3.66) dir. IR spektrumunda, 3215 (N-H gerilim), 3100, 3040 (C-H gerilim;
aromatik), 2995, 2900 (C-H gerilim; alifatik), 1590, 1520, 1455 (C = C gerilim
ve N-H deformasyon), 1310 (N-C gerilim), 1210 (C = S gerilim) 770 ve 710
cm⁻¹ de (monosubstitüe benzen) pik verir. NMR spektrumunda, (DMSO-d₆) 4.00
(8 H; singlet; piperazin H², H³, H⁵, H⁶) 7.10-7.40 (10 H; multiyet; benzen
halkaları H², H³, H⁴, H⁵, H⁶) ve 9.16 ppm de (2 H; yayvan bant.; ^SC-NH-) pik
gözlenir.

Analiz : C₁₈H₂₀N₄S₂ için hesaplanan C, 60.64 ; H, 5.65; N, 15.72, bulu-
nan C, 62.28; H, 5.92; N, 16.55.

1-(N-Metiltiyokarbamoil)-2-imidazolidon (XXI)

0.86 g 2-İmidazolidon ve 0.73 g metil izotiyosiyannattan toluen içeri-
sinde üç saat ısıtılarak elde edildi; karbon tetraklorürden kristallendirildi.
Verim : 1.38 g (% 86.79).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E .d 150°C. Etanol, aseton ve kloroformda çok çözünür; benzende az çözünür; petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40;0.5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.32, 0.45, 0.53 ve 0.71 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendörff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görünür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 236 (log ϵ : 4.15) ve 255 nm (log ϵ :4.18) dir. IR spektrumunda, 3200 (N-H gerilim), 2900 (C-H gerilim), 1710 (C=O gerilim), 1540 (N-H deformasyon) ve 1270 cm^{-1} de (N-C gerilim) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3) 3.00 (3 H; dublet; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_3$), 3.40 (3 H kuartet; imidazolidon H^4 ve imidazolidon H^3) 4.25 (2 H; triplet; imidazolidon H^5) ve 6.20 ppm de (1 H; yayvan bant; $-\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{NH}-$) gibi verir.

Analiz $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{O S}$ için hesaplanan C, 37.72; H, 5.70; N, 26.39, bulunan C, 37.88 ; H, 5.76; N, 27.32.

1-(N-Etiltiyokarbamoil)-2-imidazolidon (XXII)

0.86 g 2-İmidazolidon ve 0.87 g etil izotiyosiyanatı toluen içerisinde üç saat ısıtarak elde edilip, karbon tetraklorürden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim : 1.50 g (% 86.71).

Beyaz renkte kristallerdir. E.d. 143°C. Etanol, aseton ve kloroformda kolay çözünür; karbon tetraklorürde sıcakta çözünür; benzen ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0.5), benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.37, 0.53, 0.59 ve 0.82 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 237 (log ϵ : 4.15) ve 257 nm (log ϵ : 4.17) dir. IR spektrumunda, 3210, 3100 (N-H gerilim), 2950, 2860 (C-H gerilim), 1710 (C = O gerilim), 1530 (N-H deformasyon), 1260 (N-C gerilim) ve 1205 cm^{-1} de (C = S gerilim) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3), 1.30 (3 H; triplet; $\text{C-NH-CH}_2\text{-CH}_3$), 3.40-4.00 (5 H; multipllet; $\text{C-NH-CH}_2\text{-CH}_3$, imidazolidon H^3, H^4), 4.60 (2 H; triplet; imidazolidon H^5) ve 6.15 ppm de (1 H; yayvan bant; C-NH) pik görünür.

Analiz : $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O S}$ için hesaplanan C, 41.60; H, 6.40; N, 24.26 bulunan C, 41.67; H 6.43; N, 25.22.

1-(N-Alliltiyokarbamoil)-2-imidazolidon (XXIII)

0.86 g 2-İmidazolidon ve 0.99 g allil izotiyosiyanat ksilen içerisinde üç saat ısıtılarak elde edildi; karbon tetraklorürden kristallendirildi. Verim: 1.50 g (% 81.08).

Beyaz renkte kristallerdir. E .d. 160-162°C. Etanol, aseton ve kloroformda çok çözünür; eter ve karbon tetraklorürde sıcakta çözünür; sikloheksan ve petrol eterinde çözünmez.

İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0.5) benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.45, 0.65, 0.67 ve 0.87 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferri-siyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler halinde görülür.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 236 (log ϵ : 4,17) ve 256 nm (log ϵ : 4.20) dir. IR spektrumunda, 3200 (N-H gerilim), 3100, 3000, 2960, 2880 (C-H gerilim), 1710 (C = O gerilim), 1640 (C = C gerilim), 1525 (N-H deformasyon), ve 1270 cm^{-1} de (N-C gerilim) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3) 3.70 (2H: triplet; imidazolidon H^5), 4.35-4.80 (5 H; multipler; imidazolidon H^4 ve H^3 - $\overset{\text{S}}{\text{C}}$ - NH - CH_2 -CH = CH_2) ve 5.30-5.80 (2 H; multipler - $\overset{\text{S}}{\text{C}}$ -NH- CH_2 -CH = CH_2) ve 5.90-6.60 ppm de (2 H; multipler; $\overset{\text{S}}{\text{C}}$ -NH- CH_2 - $\text{CH}=\text{CH}_2$ ve - $\overset{\text{H}}{\text{C}}$ -NH-) pik görülür.

Analiz : $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O S}$ için hesaplanan C, 45.39; H, 5.99; N, 22.68, bulunan C, 45.83; H, 6.01; N, 23.30.

1-(N-Feniltiyokarbamoil) -2-imidazolidon (XXIV)

0.86 g 2-İmidazolidon ve 1.35 g fenil izotiyosiyanat 170°C de üç saat ısıtılıp oluşan koyu renkli, yağsı ürün üzerine soğuk metanol ilave edilerek maddenin çökmesi sağlandı. Çökelti etanolden kristallendirilerek temizlendi. Verim : 1.80 g (% 81.45).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. E .d. 175-6°C. Kloroformda çok çözünür; etanol ve metanolde sıcakta çözünür; su, karbon tetraklorür ve petrol eterinde çözünmez.

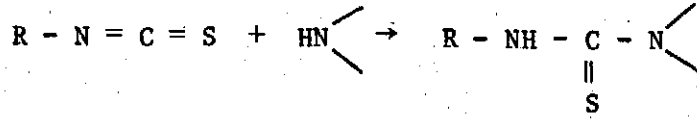
İnce tabaka kromatografisinde, etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (40:40:0.5) benzen-etil asetat (1:1), benzen-aseton (1:1), metanol-sikloheksan (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.57, 0.68, 0.69, ve 0.90 dur. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı, potasyum ferriyanür-ferri klorürle mavi, gümüş nitratla siyah, Dragendorff belirteci ile turuncu, iyot buharları ile sarı zeminde kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan mor lekeler verir.

Maddenin UV spektrumunda, $\lambda_{\text{Maks.}}$ 231 (omuz; $\log \epsilon$: 3.98), 257 ($\log \epsilon$: 4.25) ve 283 nm (omuz $\log \epsilon$: 4.03) dir. IR spektrumunda, 3210, (N-H gerilim), 3030 (C-H gerilim; aromatik), 2950, 2890 (C-H gerilim; alifatik), 1715 (C = O gerilim), 1600, 1560, 1470, (C = C gerilim, ve N-H deformasyon), 1260 (N-C gerilim), 1205 (C = S gerilim), 700 ve 650 cm^{-1} de (monosubstitüe benzen) pik verir. NMR spektrumunda, (CDCl_3) 3.50-3.90 (3 H; multipler; imidazolidon H^3 , H^5), 4.63 (2 H; multipler; imidazolidon H^4) ve 7.60-8.30 ppm de (6 H; multipler; benzen halkası H^2 , H^3 , H^4 , H^5 , H^6 ve $-\overset{\text{S}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{NH}-$) pik görülür.

Analiz : $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O S}$ için hesaplanan C, 54.28; H, 5.01 ; N, 18.99 bulunan C, 54.91; H, 4.99; N, 19.18 .

T A R T I Ő M A ve S O N U Ğ

Çalışmalarımızda piperidin, morfolin, imidazolidin, heksahidropirimidin, piperazin ve 2-imidazolidonun metil-,etil-, allil- ve fenil izotiyosiyanatla reaksiyonundan N-sübstitüe tiyokarbamoil yapısında 24 maddenin sentezini yaptık.



Sentezini yaptığımız maddeleri içerdikleri heterosiklik halka sistemlerine göre altı ana grupta toplayabiliriz:

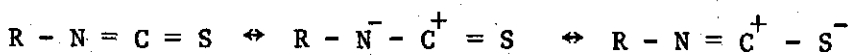
- 1-(N-Süstitüetiyokarbamoil) piperidinler (I-IV)
 4-(N-Süstitüetiyokarbamoil) morfolinler (V-VIII)
 1,3-Di(N-süstitüetiyokarbamoil)imidazolidinler (IX-XII)
 1,3-Di(N-süstitüetiyokarbamoil) heksahidropirimidinler (XIII-XVI).
 1,4-Di(N-süstitüetiyokarbamoil) piperazinler (XVII-XX)
 1-(N-Süstitüetiyokarbamoil)- 2-imidazolidonlar(XXI-XXIV).

Sentezlerimizde uyguladığımız yöntem, söz konusu heterosiklik bileşikler ve izotiyosiyanatların belirli aralıklarla alınan numuneleri ince tabaka kromatografisi ile kontrol ederek;

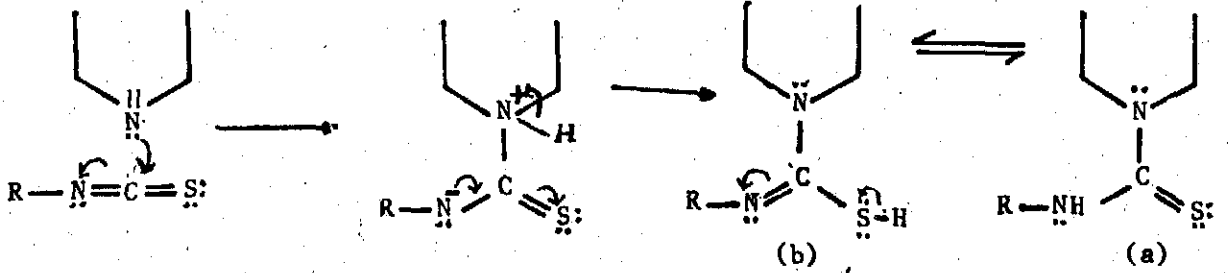
- a) Etanol, tetrahidrofuran, toluen, ksilen gibi çözücüler içinde
 b) Çözücü kullanılmaksızın doğrudan doğruya ısıtılmalarından ibaretir.

Bu yöntem kolay, basit ve ilkel maddelerin kolayca temini gibi nedenlerle süstitüe tiyokarbamoil bileşiklerinin elde edilmesinde kullanılan diğer yöntemlerden daha avantajlıdır. İnce tabaka kromatografisiyle yaptığımız kontroller ise reaksiyonun yürüyüşünü gözleme olanağı vermektedir.

Reaksiyon, heterosiklik halka azotunun izotiyosiyanat grubu karbon azot çifte bağına nükleofilik katımı şeklinde yürür. Heterosiklik halka azotunun izotiyosiyanatlara katımı için literatürde özel bir mekanizma bulunmamakla beraber klasik referans kitaplarında (125) aminlerin izotiyosiyanatlara katımı için verilen mekanizma bizim reaksiyonlarımıza da uygulanabilir. İzotiyosiyanat grubundaki karbon, aşağıdaki polar rezonans strüktürlerinde de görüldüğü gibi elektrofilik bir merkezdir.



Heterosiklik halka azotu üzerindeki ortaklaşmamış elektron çifti bu karbon üzerine kayarak bağ oluştururken, karbonla azot veya kükürt arasındaki π bağını oluşturan elektron çifti, azot veya kükürt üzerinde lokalize olur. Heterosiklik halka azotuna bağlı hidrojen, elektron çiftinin lokalize olduğu atomla bağ yaparak tiyonamid (a) veya enolik tautomeri olan tiyolimid (b) yapısını verir. Bu reaksiyonları aşağıdaki şekilde gösterebiliriz.

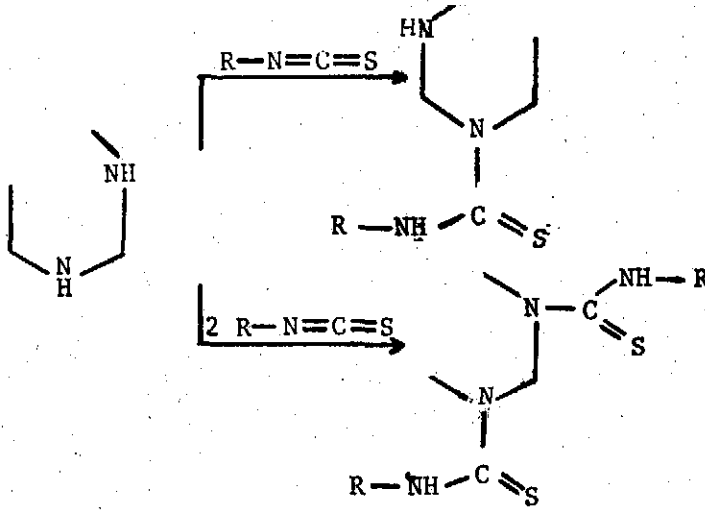


Reaksiyonların uygulanmasında ortamın, ısıtma süresi ve temperaturun seçiminde, ilkel madde olarak kullanılan heterosiklik halkaların nükleofilisitetleri ve oluşan ürünlerin ortamdaki kazanılabilmeleri gibi etkenler göz önüne alınmıştır. Kuvvetli nükleofil özellikte bulunan piperidin, morfolin, imidazolidin, heksahidropirimidin ve piperazin izotiyosiyanatlarla hemen ekzotermik bir reaksiyon vererek birleşebilmektedir. Biz reaksiyonları kontrol altında yürütmek için komponentleri doğrudan doğruya birleştirmek yerine, etanol içinde ve ince tabaka kromatografisiyle izleyerek yürütmeyi tercih ettik; yarım saat ile iki saat arasında değişen sürelerde ısıtmakla, beklediğimiz ürünler oluştu. Ancak sıvı olan madde III ve erime dereceleri $40-57^{\circ}\text{C}$ arasında olan madde II, VI ve VII nin ortamdaki kazanılabilmeleri veya etanolden kurtarılmaları mümkün olmamıştır. Bu nedenle bu dört maddenin sentezleri için çeşitli

denemelerden sonra en iyi çözücünün tetrahidrofuran olduğunu saptadık.

Zayıf bir nükleofil olan 2-imidazolidon izotiyosiyanatlarla yukarıdaki heterosiklik bileşiklerden farklı olarak hemen reaksiyon vermediği gibi, katımın yürümesi için toluen, ksilen gibi yüksek kaynama dereceli çözücüler içinde, bir bileşik için ise çözücüsüz olarak 170°C de ısıtmak gerekmiştir.

Çalışmalarımızın başlangıcında imidazolidin, heksahidropirimidin, piperazin, 2-imidazolidon gibi iki tane azot içeren bileşiklerin hem mono hem de di-tiyokarbamoil türevlerini elde etmeye çalıştık.

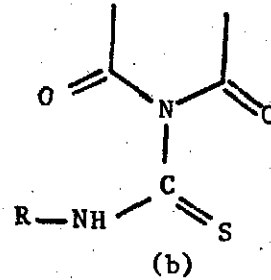
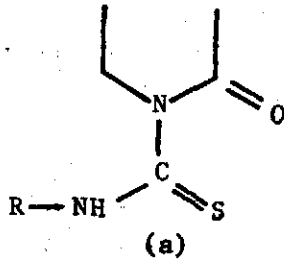


Monotiyokarbamoil türevlerini elde etmek amacıyla, heterosiklik baz-izotiyosiyanat oranını 1:1; di-tiyokarbamoil türevlerini elde etmek için ise bu oranı 1:2 şeklinde aldık. Ancak baz-izotiyosiyanat oranı ne olursa olsun bütün denemelerimize rağmen imidazolidin, heksahidropirimidin ve piperazinin oluşturdukları ürünler di-tiyokarbamoil yapısında idi; bu bileşiklerin mono-

tiyokarbamoil türevlerini elde edebilmemiz mümkün olmadı. Bunun nedeni, molekülde bulunan her iki azotun eşdeğer nükleofilisite göstermeleri olabilir.

2-İmidazolidonun izotiyosiyanatlarla reaksiyonunda ise, heterosiklik baz-izotiyosiyanat oranı 1:1 alındığında veya 1:2 alındığı durumlarda reaksiyon ürünü monotiyokarbamoilden ibarettir. Bu husus muhtemelen azotlardan birinin nükleofilisitesinin keto-enol tautomerisi nedeniyle azaltılmış olmasıyla açıklanabilir; bu durumdaki azot sp^2 hibrit orbitaline sahiptir ve elektron çiftini nükleofil olarak sunması daha güçtür.

Çalışmalarımızda sözü edilen bileşiklere ek olarak heterosiklik halka azotuna tek yönden, ya da çift yönden komşu karbonil grubu içeren N-tiyokarbamoil laktam (a) ve N-tiyokarbamoil imid (b) yapısındaki analogların sentezi de amaçlanmıştır .



Böylece etkilerini inceleyebileceğimiz hem daha çok sayıda maddenin sentezini yapmış olacak , hem de ilerideki çalışmalarımızda beklediğimiz biyolojik etkileri gördüğümüz taktirde, yapı- etki ilişkileri üzerinde karbonil grubunun etkisini de tartışma olanağını bulacaktık.

Bu amaçla başlangıçta elimizde bulunan ilkel maddelerden 2-piperidon, 2-oksotetrahidropirimidin, glutarimid ve hidantoini yukarıda belirttiğimiz şartlarda üç güne kadar uzayan sürelerde izotiyosiyanatlarla reaksiyona soktuk. Glutarimid ve hidantoinle yapılan reaksiyonlarda ince tabaka kromatogra-

fisi ile kontrol sonucunda ilkel maddelerin değişmeden kaldığı gözlemlendi. 2-Piperidon ve 2-oksotetrahidropirimidinle yürütölen reaksiyonlarda yeni ürünler elde etmiş olmamıza rağmen NMR spektrumlarında halkalara ait karakteristikler görölemedi. Bu nedenle bu nükleofillerin izotiyosiyanatlara katımı sonucu beklediğimiz ürünleri elde etmek mümkün olmadı. Yaptığımız bu ön çalışmaların başarısız olması nedeniyle seriyi tamamlamak için düşündüğümüz diğer karbonil içeren heterosiklik halkalar üzerinde çalışmaktan vazgeçtik. Reaksiyonun yürümemesinin nedeni karbonil grubunun azot üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltarak nükleofilisiteyi düşürmesi ile açıklayabiliriz.

Sentez ettiğimiz bileşiklerden aşağıdakiler (I,II,III,IV,VI,VII,VIII, XVIII,XIX,XX,XXI,XXII) literatürde kayıtlıdır (11,23,29,30,38,41-64).

Bu maddelerin elde edilmelerinde literatürde kayıtlı yöntemleri, uyguladıkları maddeleri ve reaksiyon verimlerini aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz:

1) İzotiyosiyanatların ve heterosiklik bazların çözücü kullanılmaksızın oda sıcaklığında reaksiyona sokulması : Madde I (e.d.: 125°C; V: -), II (e.d.: 44°C; V: -) III (sıvı, kd- ; V: -), IV (e.d.: 97-9°C; V: -), V (e.d.: 102.5-3.5°C; V : -), XVIII (e.d.: 219°C, V: -), XX (e.d.: 260°C; V: -) (41-49).

2) İzotiyosiyanat ve heterosiklik bazın çözücü kullanılmaksızın -5, -10°C arasında soğutulularak reaksiyonu: Madde IV (e.d.: 70°C; V : % 47), VIII (e.d.: 125°C ; V: % 75) XX (e.d.: 245°C; V : % 27) (50).

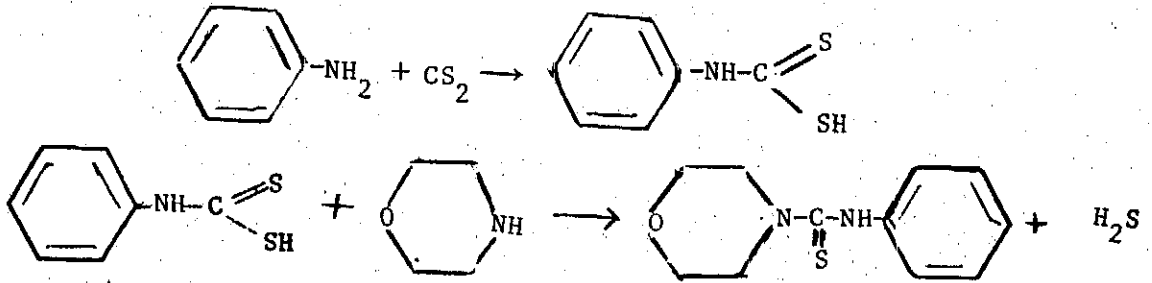
3) İzotiyosiyanat ve heterosiklik bazın çözücü kullanılmaksızın değişik sıcaklıklarda ısıtılması: Madde VII (e.d.: 56-7°C; V: -), VIII(e.d.: 131°C; V : -), XXI (e.d.: 168-71°C; V: -), XXII (e.d.: 135-6°C ; V:-) (51-54).

4) İzotiyasiyanat ve heterosiklik bazın etanolu ortamda oda temperatüründe reaksiyonu : Madde IV (e.d.: -; V: -), VI (e.d.: 81.5-2.5°C; V: -), VIII (e.d.: -; V: -), XIX (e.d.: 164°C; V : % 86.5), XX (e.d.: -; V: -) (46,55-57).

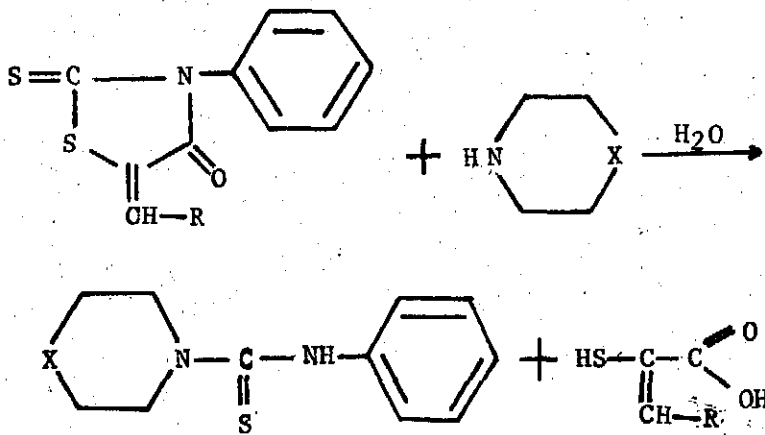
5) İzotiyosiyanat ve heterosiklik bazın, eter, absolu etanol veya asetonlu ortamda oda temperatüründe reaksiyonu : Madde I (e.d.: 131; V:-;), IV (e.d.: 99; V:-), VIII (e.d.: 134; V: -, e.d.: 132-3°C; V: % 72,6 , e.d.: -; V: -), (11, 58 -60).

6) İzotiyosiyanat ve heterosiklik bazın heptan içerisinde 5 saat ısıtılmasıyla: Madde VI (e.d.: 60-1°C ; V: % 98) (61).

7) Karbon sülfür, anilin ve heterosiklik bazın toluenli ortamda reaksiyonu : Madde VIII (e.d.: -, V: -) (62).

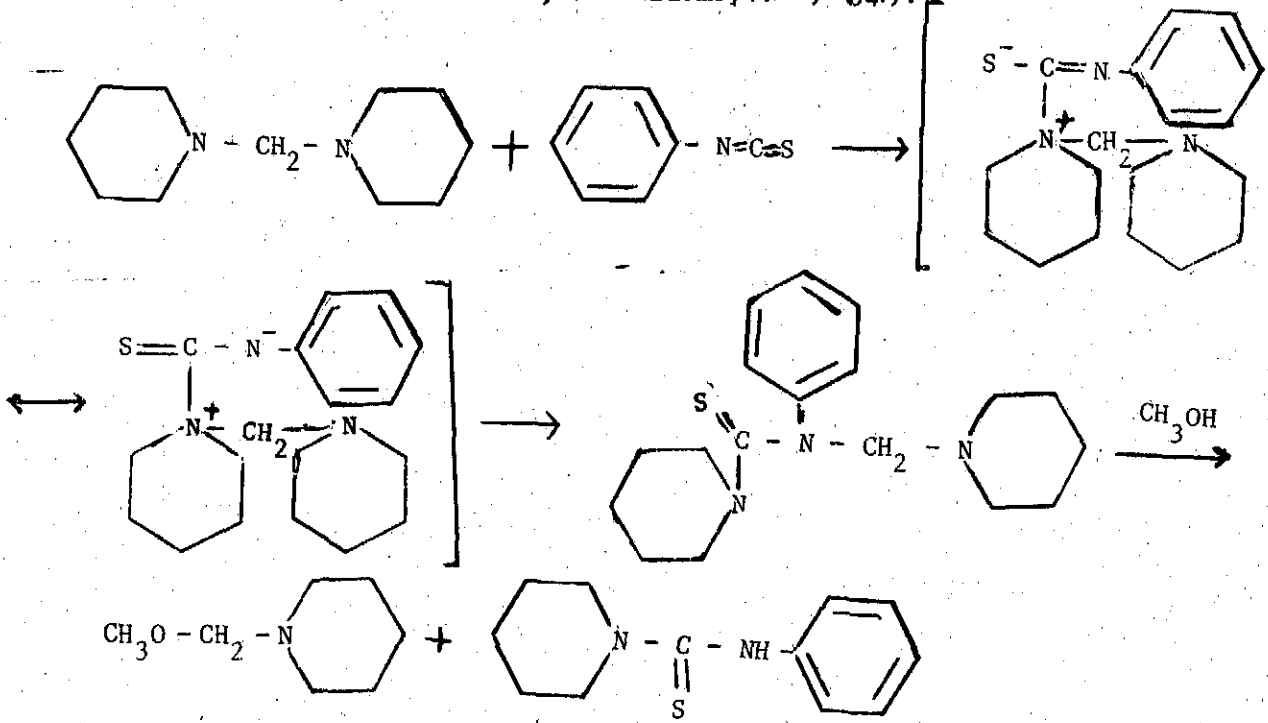


8) 5-Ariliden-3-fenilrodaninlerin heterosiklik baz ile reaksiyonu: Madde IV (e.d.: -; V: -), VIII (e.d.: -; V: -) (63).



X = O, CH₂

9) Metilen bis-heterosiklik bazın, izotiyosiyanatla oda temperaturünde benzenli ortamda oluşturduğu termolabil ürünün metanollu ortamda ısıtılması: Madde IV (e.d.: 98-9°C; son kademe, V: -) (64.).



Bu yöntemlerden son ikisi reaksiyonun birden fazla basamağı içermesi bakımından preparatif amaçla kullanılmaları uygun görülmemektedir. Şöylekişarilidenrodaninlerden hareket eden yöntemde önce bu bileşiklerin sentezi gerekmektedir. Diğer yöntem ise heterosiklik bazın metilen bis türevinin hazırlanması ve bunun disüstitüe tiyokarbamoil bileşiğine dönüştürülmesi gibi ön safhaları gerektirmektedir.

Diğer yöntemlere gelince görüleceği gibi çoğunlukla reaksiyon verimleri bildirilmemektedir. 2 numaralı yöntemde madde IV, VIII, ve XX için sırasıyla belirtilen % 47, % 75 ve % 27 gibi verimler bizim uyguladığımız yöntemde sırasıyla % 82,87, % 85,45 ve % 87,13 e yükselmiştir. 5 numaralı yöntemde madde VIII için verilen verim ise, bizim bu madde için elde ettiğimiz verime (% 72.33) yakındır. Altı numaralı yöntemde madde VI için bizim elde ettiğimiz verim (% 72.92) den daha yüksek bir verim elde edilmekle beraber, reaksiyon süresi bizim uyguladığımız sürenin (2 saat), 2.5 katıdır.

4 numaralı yöntemde de madde XIX için bizim uyguladığımız yöntemde elde ettiğimiz verimden (% 70,97) daha yüksek verim elde edildiği bildirilmektedir. Ancak bu yöntemle bizim çalışma şartlarımız arasında oldukça yakınlık bulunmaktadır. Biz bu araştırmacıları farklı olarak ortamı ısıttığımız ve reaksiyon süresini kromatografik kontrollerle tayin ettiğimiz için söz konusu araştırmacıların sonuçlarını kuşkuyla karşılamaktayız.

Diğer taraftan söz konusu araştırmacıların madde XIX için verdikleri e.d. si (164°C) diğer araştırmacıların buldukları e.d (153°C , 156°C) ve bizim saptadığımız e.d. (152°C) ile uygunluk göstermemektedir. Madde IV, VI, XXI, ve XXII nin e.d lerinde de çeşitli araştırmacıların verileri arasında veya bu araştırmacıların verileri ile bizim bulgularımız arasında bazı farklar vardır. Şöyleki: Makhsumov ve arkadaşları (50) madde IV için e.d.: 70°C olarak bildirmelerine karşılık bizim ve diğer bazı araştırmacıların (41-45) bulunduğu e.d. si 97°C civarındadır. Madde VI için Kjaer ve arkadaşları (46) e.d.: $81.5-2.5^{\circ}\text{C}$ olarak bildirmektedirler. Oysaki bu madde için D'Amico ve arkadaşları (61) e.d: $60-1^{\circ}\text{C}$ olarak biz ise e.d.: $55-7^{\circ}\text{C}$ bulduk.

Kajer ve arkadaşları (46) çalışmalarında sentezini yaptıkları bütün maddelerin C, H, N ve S analiz sonuçlarını bildirdikleri halde bu maddenin N analiz sonucunu vermemektedirler. Bu husus bize ilginç görünmektedir. Madde XXI ve XXII e.d. leri de bizim bulgularımızdan farklıdır. Ancak bu maddeleri daha önce hazırlayan araştırmacılar (52-54) sentez ilkel maddesi olarak kullanmışlardır ve maddenin elementer analiz, kromatografik ve spektral kontrollerinin yapıldığına dair çalışmalarında herhangi bir kayıt yoktur. Bu nedenle bu araştırmacıların verilerini kuşkuyla karşılamak gerekir.

Bizim yaptığımız maddelerden literatürde de kayıtlı bulunanlardan sadece madde III için UV (126), IV için UV (127), IR (50), MS (5), VI için NMR (61), VIII IR (50,58), MS (55), XX için IR (50) verileri bulunmaktadır.

Cörüldüğü gibi bizim çalışmalarımızla hem bu maddelerin sentezleri için kısa basit ve genellikle daha yüksek verimle yürüyen bir sentez metodu geliştirilmiş bulunmaktadır; hemde bu maddelere ait spektral analizlerin topluca bulunduğu bir çalışma ortaya konulmuş olmaktadır.

Sentezini yaptığımız bileşiklerden 1-(N-alliltiyokarbamoil) piperidin (III) sıvı, diğerleri kristalize katı bileşiklerdir. Suda çözünmemekte, buna karşılık organik çözücüler de değişen miktarlarda çözünmektedirler. İnce tabaka kromatografisinde değişik çözücü sistemlerinde, sentezlerinde kullanılan ilkel maddelerden farklı Rf değerinde ve tek leke halinde görünürler.

Maddelerimizin metanolde alınan UV spektrumlarında, 210-238 nm arasında ve 250 nm civarında maksimum absorpsiyon görülmektedir. Literatürde tiyokarbamoil bileşiklerinin süstitüent ve çözücü cinsine bağlı olarak (74) 260-320 nm arasında $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi nedeniyle, tiyoüre bileşiklerinin ise 270 nm civarında $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi, 237 nm (fenilitiyoüre de 253 nm) civarında (128,129) N-V geçişi nedeniyle absorpsiyon yaptıkları belirtilmektedir. (C=Ş: üzerindeki ortaklaşmamış elektronların, komşu azotlar nedeniyle daha düşük bir n seviyesinden, daha yüksek bir π^* seviyesine geçişi-) Maddelerimizin içerdikleri heterosiklik halkalar ise 200 nm civarında absorpsiyon yaparlar (130-132), Maddelerimizin spektrumlarında 210-238 nm arasında gözlediğimiz bantlar, tiyokarbamoil grubunun, batokromik etkisi ile uzun dalga boylarına kaymış olan heterosiklik halkaya ait absorpsiyon olabileceği gibi, tiyoüre türevleri için bildirilen N-V geçiş absorpsiyonu da olabilir. 250 nm civarında gözlediğimiz pikin ise, tiyokarbamoil bileşiklerinde 230-320 nm arasında, basit tiyoüre bileşiklerinde ise 279 nm civarında görülen $\pi \rightarrow \pi^*$ absorpsiyonu olduğu kanısındayız:

IR şpektrumlarında, maddelerimizin taşıdığı gruplara ait pikler literatürde belirtilen sahalarda bulunmaktadır. Sadece 1,4 -di(N-alliltiyokarbamoil)

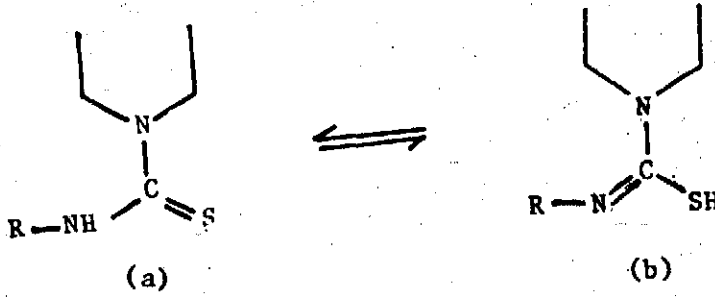
piperazin (XIX), 1-(N-metiltiyokarbamoil)-2-imidazolidon (XXI) ve 1-(N-allil-tiyokarbamoil)-2-imidazolidon (XXIII)'un spektrumlarında C = S gerilim piki görülmemiştir. Esasen zayıf şiddette olan bu pik muhtemelen hemen komşu mevkilerdeki kuvvetli bantlar altında kalmıştır.

NMR spektrumlarımızda gördüğümüz pikler de, literatürde verilen yerlerde dir. Sadece morfolin türevlerinde azota komşu metilen gruplarındaki hidrojenler. - muhtemelen azot üzerinde tiyokarbamoil grubunun etkisiyle - oksijene komşu metilen gruplarındaki hidrojenlerle aynı sahada pik vermiştir. Allil grubu içeren bileşiklerde ise bu gruptaki uç metilen grubu hidrojenleri komşu mevkide bir proton olmasına rağmen dublet değil, uçları çatallaşmış tripletler halinde pik vermektedir. Bu durum $\begin{array}{c} \text{H}_c \\ | \\ \text{C} = \text{C} \begin{array}{l} \text{Ha} \\ \text{Hb} \end{array} \end{array}$ yapısında a ile b arasında ($j \sim 0-3 \text{ Hz}$), a ile c arasında ($J \sim 6-12 \text{ Hz}$) ve b ile c arasında ($j \sim 12-18 \text{ Hz}$) ayrı ayrı etkileşmelerinden ileri gelmektedir. Birkaç maddemizin NMR spektrumlarında yarılmış olarak beklediğimiz (dublet, triplet v.s.) bazı pikleri "bulgular" kısmında singlet olarak belirttiğimiz dikkati çekecektir. Bu husus, spektrumların alınmasında alet amplitüdünün iyi seçilmemiş olması ve rezolusyonun düşük olmasından ileri gelmektedir. NMR spektrumlarımız fakültemiz dışındaki kuruluşlarda alındığı için spektrumlardaki bu durumu görmüş olmamıza rağmen düzeltmemiz mümkün olmamıştır.

Maddelerimizin hepsi de, antiviral etki için gerekli N-C-N yapısı ve tüberkülostatik, antiviral, antifungal ilaçların çoğunluğunda görülen, metal-^Sallerle kompleks oluşturma özelliğine sahiptir.

Tiyokarbamoil grubu üzerindeki süstitüentler daha önce de belirttiğimiz gibi tiyonamid (a) veya tiyolimid (b) tautomerik yapısını kararlı kılacak şekilde seçilmiştir. Metil ve etil grubu indüktif yolla elektron vererek tiyonamid, alil ve fenil grupları ise rezonans yoluyla elektron çekerek, tiyolimid tautomerik yapısını daha kararlı tutarlar. Buna göre biyolojik etki

için tiyolimid-tiyonamid tautomerlerinden biri gerektiği takdirde bu husus sağlanmış olmaktadır.



Diğer taraftan, tiyokarbamoil grubu üzerindeki süstitüentler nedeniyle maddelerimiz değişik lipofilisitededirler. Bu da biyolojik etki üzerinde lipofilisitenin rolü olduğu takdirde, etkin ilaç geliştirebilme şansımızı artırmaktadır.

Maddelerimizin ayrı bir çalışma olarak düşündüğümüz biyolojik kontrolleri sonunda elde edeceğimiz bulguları, değişik parametrelere göre değerlendirmemiz ve yapı-aktivite ilişkilerini tartışmamız mümkün olabilecektir.

Ö Z E T

Bu çalışmada metil, etil, allil ve fenil izotiyosiyanatın doğrudan doğruya veya etanol, tetrahidrofuran, toluen ve ksilen gibi çözücüler içinde, piperidin, morfolin, imidazolidin, heksahidropirimidin, piperazin ve 2-imidazolidon gibi azot içeren heterosiklik bileşiklerle ısıtılmasından, antiviral antilösemik ve tüberkülostatik etki gösterebileceğini tahmin ettik. Bizim aşağıda tablo halinde gösterilen çeşitli N-tiyokarbamoil bileşiklerinin sentezi yapıldı.

M a d d e		Verim (%)	e. d. °C/Kris. çözücüsü
I	1- (N-Metiltiyokarbamoil) piperidin	81.94	127-8/etanol
II	1- (N-Etiltiyokarbamoil) piperidin	76.22	38-40/n-hekzan
III	1- (N-Alliltiyokarbamoil) piperidin	72.22	Sıvı
IV	1- (N-Feniltiyokarbamoil) piperidin	82.87	97/etanol
V	4- (N-Metiltiyokarbamoil) morfolin	72.33	98-9/benzen
VI	4- (N-Etiltiyokarbamoil) morfolin	72.29	55- 7/n-hekzan
VII	4- (N-Alliltiyokarbamoil) morfolin	73.77	55/eter-karbon tetraklorür*
VIII	4- (N-Feniltiyokarbamoil) morfolin	85.45	130-10C/etanol
IX	1,3-Di(N-metiltiyokarbamoil) imidazolidin	82.57	215/etanol
X	1,3-Di(N-etiltiyokarbamoil) imidazolidin	77.64	208/etanol
XI	1,3-Di(N-alliltiyokarbamoil) imidazolidin	60.67	134/etanol
XII	1,3-Di(N-feniltiyokarbamoil) imidazolidin	84.80	230/eter-etanol*
XIII	1,3-Di(N-metiltiyokarbamoil) heksahidropirimidin	70.69	188-9/benzen
XIV	1,3-Di(N-etiltiyokarbamoil) heksahidropirimidin	73.07	143/etanol
XV	1,3-Di(N-alliltiyokarbamoil) heksahidropirimidin	72.42	71-2/etanol
XVI	1,3-Di(N-feniltiyokarbamoil) heksahidropirimidin	84.03	195/etanol
XVII	1,4-Di(N-metiltiyokarbamoil) piperazin	73.25	230-1/etanol
XVIII	1,4-Di(N-etiltiyokarbamoil) piperazin	82.74	215-8/etanol
XIX	1,4-Di(N-alliltiyokarbamoil) piperazin	70.97	152/etanol
XX	1,4-Di(N-feniltiyokarbamoil) piperazin	87.13	269(dek.)/eter-etanol*
XXI	1-(N-Metiltiyokarbamoil)-2-imidazolidon	86.79	150/karbon tetraklorür
XXII	1-(N-Etiltiyokarbamoil)-2-imidazolidon	86.71	143/karbon tetraklorür
XXIII	1-(N-Alliltiyokarbamoil)-2-imidazolidon	81.08	160-2/karbon tetraklorür
XXIV	1-(N-Feniltiyokarbamoil)-2-imidazolidon	81.45	175-6/etanol

* Yıkılarak temizlendi

Elde edilen ürünlerin fiziksel özellikleri ve ince tabaka kromatografisindeki Rf değerleri tayin edildi; UV, IR, NMR spektrometresi ve elementer analiz yardımıyla yapıları kanıtlandı.

S U M M A R Y

In this study, some N-thiocarbamoyl compounds, which have been expected to have antiviral, antileucemic and tuberculostatic activity, synthesised by heating methyl, ethyl, allyl and phenyl isothiocyanates with heterocyclic compounds containing nitrogen such as piperidine, morpholine, imidazolidine, hexahydropyrimidine, piperazine and 2-imidazolidone directly or with ethanol, tetrahydrofuran, toluene and xylene. These N-thiocarbamoyl compounds are shown in the following table.

Compound	Yield (%)	m. p. (°C) /Cris.Solvent
I 1-(N-Methylthiocarbamoyl)piperidine	81.94	127-8/ethanol
II 1-(N-Ethylthiocarbamoyl) piperidine	76.22	38-40/n.hexane
III 1-(N-Allylthiocarbamoyl) piperidine	72.22	Liquid
IV 1-(N-Phenylthiocarbamoyl) piperidine	82.87	97/ethanol
V 4-(N-Methylthiocarbamoyl) morpholine	72.33	98-9 benzene
VI 4-(N-Ethylthiocarbamoyl) morpholine	72.29	55-7/n.hexane
VII 4-(N-Allylthiocarbamoyl) morpholine	73.77	55/ether-carbon tetrachloride*
VIII 4-(N-Phenylthiocarbamoyl) morpholine	85.45	130-1°C/ethanol
IX 1,3-Di(N-methylthiocarbamoyl) imidazolidine	82.57	215/ethanol
X 1,3-Di(N-ethylthiocarbamoyl) imidazolidine	77.64	208/ethanol
XI 1,3-Di(N-allylthiocarbamoyl) imidazolidine	60.67	134/ethanol
XII 1,3-Di(N-phenylthiocarbamoyl) imidazolidine	84.80	230/ether-ethanol*
XIII 1,3-Di(N-methylthiocarbamoyl) hexahydropyrimidine	70.69	188-9/ethanol
XIV 1,3-Di(N-ethylthiocarbamoyl) hexahydropyrimidine	73.07	143/ethanol
XV 1,3-Di(N-allylthiocarbamoyl) hexahydropyrimidine	72.42	71-2/ethanol
XVI 1,3-Di(N-phenylthiocarbamoyl)hexahydropyrimidine	84.03	195/ethanol
XVII 1,4-Di(N-methylthiocarbamoyl) piperazine	73.25	230-1/ethanol
XVIII 1,4-Di(N-ethylthiocarbamoyl) piperazine	82.74	215-8/ethanol
XIX 1,4-Di(N-allylthiocarbamoyl) piperazine	70.97	152/ethanol
XX 1,4-Di(N-phenylthiocarbamoyl) piperazine	87.13	269(dec.)/ether-ethanol*
XXI 1-(N-Methylthiocarbamoyl)-2-imidazolidone	86.79	150/carbon tetrachloride
XXII 1-(N-Ethylthiocarbamoyl)-2-imidazolidone	86.71	143/carbon tetrachloride
XXIII 1-(N-Allylthiocarbamoyl)-2-imidazolidone	81.08	160-2/carbon tetrachloride
XXIV 1-(N-Phenylthiocarbamoyl)-2-imidazolidone	81.45	175-6/ethanol.

* purified by washing.

Physical properties, and R_f values on thin-layer chromatography of these products were determined, and their structures were proved by UV, IR, NMR spectra and elementer analysis.

L I T E R A T Ü R

1. Behnisch, R., Mietzsch, F., Schmidt, H., Neue Schwefel-haltige Chemotherapeutika Angew. Chem. 60, 113 (1948).
2. Domagk, G., Investigations on the antituberculous activity of the thiosemicarbazones in vitro and in vivo. Am.Rev. Tuberc. 61, 8 (1950).
3. Gardner, S.T., Smith, A.F., Wenis, E. and Lee, J., The synthesis of compounds for the chemotherapy of tuberculosis. I. Heterocyclic thiosemicarbazide derivatives. J. Org. Chem. 16, 1121 (1951).
4. Gardner, S.T., Smith, A.F., Wenis, E., Lee, J., The chemotherapy of tuberculosis. III. Thiosemicarbazide derivatives. J. Am. Chem. Soc. 74, 2106 (1952).
5. Gardner, S.T., Wenis, E., Lee, J., The synthesis of compounds for the the chemotherapy of tuberculosis. IV. The amide function. J. Org. Chem. 19, 753 (1954).
6. Meltzer, R.I., Lewis, A.D., King, J.A., Antitubercular substances. IV. Thioamides. J. Am. Chem. Soc. 77, 4062 (1955).
7. Libermann, D., Moyeux, M., Rist, N., Grumbach, F., Sur la preparation de nouveaux thioamides pyridiniques actifs dans la tuberculose expérimentale. Compt. Rend. 242, 2409, (1956).
8. Grumbach, F., Rist, N., Comparasion de l'activité antituberculeuse expérimentale de la thiocarbanidine et de l'ethioniamide. Ann. Inst. Pasteur. 98, 373 (1960).

9. Libermann, D., Rist, N., Grumbach, F., Cals, S., Sur les relations entre la constitution chimique et le pouvoir tuberculostatique des thioamides isonicotiques substitués. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 39, 1195 (1957).
10. Libermann, D., Rist, N., Grumbach, F., Cals, S., Moyeuoc, M., Rouaix, A., Etudes dans le domaine de la chimiothérapie antituberculeuse—Sur la préparation de quelques thioamides hétérocycliques et aromatiques. *Bull. Soc. Chim. France.* 694 (1958).
11. Tisler, M., Syntheses of some N-substituted thiocarbamoyl piperidines and thiocarbamoylmorpholines *Croat. Chem. Acta.* 29, 409 (1957).
12. Kharizanova, T., Kozhukharov, P., Gusteva, D., Simova, V., Antitubercular activity of thiocarbamide derivatives. *Farmatsiya.* 19, 33 (1969).
13. Hagelloch, G., Liebermister, K., Untersuchungen über die Keim hemmende Wirksamkeit einiger Stoffe mit der $=N-C(=S)$ Gruppierung. *Z. Natur.* 6b, 147 (1951).
14. Libermann, D., Rist, N., Grumbach, F., Etudes dans le domaine de la chimiothérapie antituberculeuse. Thioamides isonicotinique substitués en position 2 par un radical hydrocarboné. *Bull. Soc. Chim. France.* 687 (1958).
15. Doub, L., Richardson, M., Herbest, D.R., Black, U.L., Stevenson, O., Mambas, L., Youmans, G.P., Youmans, A.S., Some phenylthiourea derivatives and their antituberculous activity. *J. Am. Chem. Soc.* 80, 2205 (1958).
16. Hamre, D., Bernstein, J., Dovonick, R., Activity of p-aminobenzaldehyde, 3-thiosemicarbazone on vaccinia virus in the chick embryo and in the mouse. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 73, 275 (1950).

17. Thompson, R.L., Minton, S.A., Effect of heterocyclic and other thiosemicarbazones on vaccinia infection in the mouse. *J. Immunol.* 70, 229 (1953).
18. Bauer, J.D., Sheffield, W.F., Antiviral chemotherapeutic activity of isatin β -thiosemicarbazone in mice infected with rabbit-pox virus. *Nature.* 184, 4696 (1959).
19. Bauer, J.D., Sadler, P.W., New antiviral chemotherapeutic agent. Active against smallpox infection. *Lancet.* 1, 1110 (1960).
20. Bauer, J.D., Sadler, P.W., Derivatives of isatin β -thiosemicarbazone with anti-viral chemotherapeutic activity against ectromelia infection. *Nature.* 190, 1167 (1961).
21. O'Sullivan, G.D., Sadler, W.P., Agents with high activity against type 2 poliovirus. *Nature.* 192, 341 (1961).
22. Buu-Hoi, N.P., Gley, P., Xuong, D.N., Bouffanois, A., Chimiothérapie expérimentale de l'influenza au moyen de N,N'-diarylthiourées et de dérivés soufrés analogues, *Acad. Sci. Comp. Rend.* 283, 2582 (1954).
23. Buu-Hoi, N.P., Bouffanois, A., Gley, P., Xuong, D., Activité in vivo de dérivés de la thiourée contre le virus de l'influenza. *Experientia.* 12, 73 (1956).
24. Thompson, R.L., Chemoprophylaxis and chemotherapy of viral diseases, *Advances in Chemotherapy*, 1, 85 Academic Press, New York (1964).
25. Shinjarov, L., Galabov, A., Vassileva, D., Simov, D., Inhibitory effect of N-methyl-N-(2-hydroxyphenyl)-N'-benzylthiourea on multiplication of poliovirus in cell cultures. *Acta Virol.* 14, 401 (1970).

26. Shindarov, L.M., Galabov, A.S., Atanov, D.S., Neikova, N.K., Davidkov, K.A., Derivatives of N-2-hydroxyphenylthiourea. U.S. Pat. 3.846, 491.-ref C.A. 83, 9577q, 1975.
27. Galabov, A., Shindarov, L., Vassilev, G., Vassileva, R., Inhibitory effect of N-phenyl-N'-aryl or alkylthiourea derivatives on poliovirus multiplication in cell cultures. *Chemotherapy*. 17, 161 (1972).
28. Galabov, B., Velichkova, E., Vassilev, G., Antiviral activity of N-phenyl-N'-arylthiourea derivatives against some rhinoviruses. *Chemotherapy*, 23, 81 (1977).
29. Schuster, G., Strukturabhängige Wirkung substituierter Thioharnstoffe auf die Konzentration des Kartoffel-X-Virus in *Nicotiana tabacum* L. "Samsun". *Z. Bakteriol.* 133, 686 (1978).
30. Schuster, G., Vassilev, G.N., Vassileva, R.T., Gruenzel, H., Jumar, A., Agent for combatting virus diseases in crops. Ger. pat, 2.844.405 (1979).
31. Brockman, W.R., Thomson, R.J., Bell, J.M., Skipper, E.H. Observations on the antileukemic activity of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and thiocarbohydrazone. *Cancer Res.* 16, 167 (1956).
32. Vassilev, G., Stoichev, S., Silyanovska, K., Cytotoxic effect of certain derivatives of N-allyl and N-phenylthiourea. *Compt. Rend. Acad. Bul. Sci.* 22, 567 (1969).
33. Stoichev, S., Silyanovska, K., Vasilev, G., Nachev, C., Cytostatic effect of some derivatives of N-allyl and N-phenylthiourea. *Anchev, N. Nats. Kong. Onkol, Sb. Dokl., Ist* (1969).

34. Vassilev, G., Tomaleva, Z., Karanov, E., Chemical structure and fungicidal activity of certain N-alkyl-N'-arylthiourea derivatives. *Comp. Rend. Acad. Bul. Sci.* 2, 259 (1969).
35. Vassilev, G., Ibiev, L., Dobrev, K., Herbicidal activity of certain thiourea derivatives. *Ibid*, 20, 1193 (1967).
36. Karanov, E.N., Vassilev, G.N., Tancheva, S.N., Chemical structure and growth-regulating activity of some esters of meta and para allylthioureidobenzoic and phenylthioureidobenzoic acids. *Ibid*, 20, 1197 (1967).
37. Vassilev, G.N., Karanov, E.N., Chemical structure and growth-regulating activity of N-(2-chloroethyl)-trimethylammonium and 3-amino-1,2,4-triazole salts of allylthioureidobenzoic and phenylthioureidobenzoic acids. *Ibid*. 20, 1201, (1967).
38. Vassilev, G., Lyubomir, I., Vasileva, R., Chemical structure and herbicide activity of some derivatives of N-phenylthiourea. *Dokl. Acad. Sel'skokhoz. Nauk Bolg.* 2, 349 (1969) - ref C.A. 74, 30948k (1971).
39. Weuffen, W., Goeckeritz, D., Relations between chemical constitution and germicidal activity. XIV. Bacteriostatic and fungustatic properties of some aliphatic and aromatic isothiocyanates and their amine, dithiocarbamate, and thiourea analogs. *Pharmazie*, 22, 506 (1967) - ref.C.A. 68 28704 k (1968).
40. Tilley, W.J., Levitan, P., Kierstead, W., Antihypertensive (2-aminoethyl) thiourea derivatives. *J. Med. Chem.* 23, 1387 (1980).

41. Gebhardt, W., Zur Geschichte der sekundären Amine. II. Ber. 17, 3033 (1884).
42. Dixon, A.E., Further study of the thiocarbimides, J. Chem. Soc. 55, 618 (1888).
43. Avenarius, C., Umlagerung von Alkylthiosinaminen und Alkylallylsulfosemicarbaziden in isomere Basen. Ibid. 24, 260 (1891).
44. Bamberger, E., Einhorn, A., Zur Kenntniss der im Fuselöl enthaltenen Basen. Ibid. 30, 224 (1897).
45. Fromm, E., Spaltungen von Disulfiden mit benachbarten Doppeldindungen. Ibid 42, 1945 (1909).
46. Kjaer, A., Rubinstein, K., Paper chromatography of thioureas. Acta. Chem. Scand. 7, 528 (1953).
47. Kjaer, A., Rubinstein, K., Paper chromatography of thioureas. Nature 171, 840 (1953).
48. Rasenthaler, L., Versuche mit Senfölen II. Ar. der. Phar. 111, (1927).
49. Fromm, E., Kapeller, R.A., Adler, W., Friedenthal, L., Tautomerism of some heterocyclic compounds. Ann. 467 240 (1928)-ref. C.A. 23, 2177 (1929).
50. Makhsumov, A.G., Safaev, A.S., Abidova, S.V. Condensation of phenyl isothiocyanate with piperidine and its homologs. Katal. Pererab. Uglewdordn. Syrya. 2, 101 (1968).
51. Henry, A.R., Dehn, M.W., Miscellaneous derivatives of morpholine. J.Am. Chem. Soc. 72, 2806 (1950).

52. Nagarajan, K., Arya, P.V., George, T., *Avust. Pat.* 72, 326 (1974).
53. Nagarayan, K., Arya, V.P., George, T., Imidazole derivatives. *Ger. Pat.* 2,444,070 (1975).-ref. C.A. 83,58824b (1975).
54. New imidazoles and processes for their production, *Brit. Pat.* 1,474,630 (1977).
55. Shapiro, H.R., James, W.S., Duffield, M.A., Mass spectrometric and thermal fragmentation of 1-substituted-3-phenyl-2-thioureas. *J. Org. Chem.* 33, 243 (1968).
56. Budesinsky, Z., Roubinek, F., Kral, J., Nemcova, D., Janata, V., Nonsteroid regulators of ovarian cycles. I. 1,2 Bis-(thiocarbamoyl) hydrazines. *Cesk. Farm.* 23, 200 (1974).
57. Mohapatra, B.B., Paul, B., Mohapatra, B.K., Guru, S., Mercury (II) complexes with some dithioureas. *Indian J. Chem. Sect A.* 15, (1977).
58. Poupaert, J., Bouche, R., IR spectroscopic characterization of 2-thiohydantoins and 2-thiobarbiturates. *J. Pharm. Sci.* 65, 1258 (1976).
59. Beaver, J.D., Roman, P.D., Stoffel, J.P., Preparation of bacteriostatic activity of substituted ureas. *J. Am. Chem. Soc.* 79, 1236 (1957).
60. Masaki, O., Shigeru, S., Syntheses of mesoionic thiazole compounds bearing disubstituted amino group. *Nippon Kagaku Zasshi.* 89,199 (1968).
61. D'Amico, J.J., Tung, C.C., Dahl, E.W., Dahm, D.J., Derivatives of 4-chloro-3,5-dinitrobenzotrifluoride. 1.Synthesis of S,S'-[2,2'-dithiobis(6-nitro- α,α,α -trifluoro-p-tolyl)] bis (N,N-dimethylcarbamothioate) and related compounds. *J. Org. Chem.* 41, 3564 (1976).

62. Tatsuo, N., Kozo, S., Ozone-resistant rubbers. Japan Pat. 36.412 (1970).-
ref. C.A. 75, 141774r (1971).
63. Raouf, A., Omar, M.T., Omran, S.M.A., El-Bayoumy, K.E., 4-Thiazolidinones.
II. Reaction of secondary amines with 5-arylidenerhodanines and their salts.
Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 83, 359 (1974).-ref. C.A. 82, 139988q (1975).
64. Ulrich, H., Sayig, R.A.A., Reaktion von Isocyanaten, Isothiocyanaten und
Schwefelkohlenstoff mit Methylendiaminen. Angew. Chem. 78, 827 (1966).
65. Libermann, D., Rist, N., Grumbach, F., Moyeux, M., Gauthier, B., Rouaix,
A., Maillard, J., Himbert, J., Cals, S., Etudes dans le domaine de la
chimiothérapie antituberculeuse. Hydrazides et hydrazones. Bull. Soc. Chim.
France. 1430 (1954).
66. Libermann, M.M., Rouaix, A., Rist, N., Grumbach, F., Sur quelques nouveaux
thioamides isonicotiques substitués et leur activité dans la tuberculose
expérimentale. Compt. Rend. 244, 402 (1957).
67. Bonati, F., Activité antibacterienne et constitution de thioamides substitués.
Intern. Congr. Chemotherapy. Proc. 3rd, Stuttgart. 183, (1963).
68. Santilli, A.A., Kim, H.D., Gregory, F.J. Antitubercular activity of
substituted 5-oxo-1-thiocarbamoyl-3-pyrazoline-4-alkanoic acid derivatives.
J. Pharm. Sci. 64, 1057 (1975).
69. Mashev, N.P., Vasilev, G.N., Chemical structure and cytokinin activity
of certain new derivatives of phenylthiocarbamide and their influence
on the entry of amino acids in barley seedlings. Compt. Rend. Acad. Bulg.
Sci. 26, 1549. (1973).

70. Gay-Lussac, M., Recherches sur L'acide prussique. Ann. Chim. 1, 136 (1815),
71. Wöhler, F., Über Cyan-Verbindungen. Ann. d. Physik, 3, 177 (1825),
72. Hofmann, A.W., Ueber die Menaphtoxylsäure und ihre Abkömmlinge. Ber. I, 38 (1868).
73. Hurd, N.R., Delamater, G., The preparation and chemical properties of thionamides. Chem. Rev. 61, 45 (1961).
74. Walter, W., Voss, J., The Chemistry of thioamides. Zabicky J., The Chemistry of Amides, Interscience, Londra, (1970).
75. Alliger, G., Smith, P.E., Carr, L., Stevens, H.P., Oxidative condensation reactions of amines with carbidithioates and xanthates. J. Org. Chem. 14, 962 (1949).
76. Reynaud, P., Moreau, R.C., Samama, P., Réaction des thioesters de O-ethyle avec les amines aliphatiques et aromatiques. Bul. Soc. Chim. Fr. 3623 (1965).
77. Reynaud, P., Moreau, R.C., Samama, P., Thioamides. V. Préparation de quelque p-alcoxy-thiobenzamides N-substitutes. Ibid, 3628 (1965).
78. Fairfull, S.E., Lowe, L.J., Peak, D.A., A convenient reagent for the preparation of thioamides, and the thiohydrolysis of S-alkylisothioure derivatives. J. Chem. Soc. 742 (1952).
79. Taylor, E.C., Zoltewicz, J.A., A new synthesis of aliphatic and aromatic thioamides from nitriles. J. Am. Chem. Soc. 82, 2656 (1960).
80. Eilhauer, D.H., Reckling, G., 2-Ethylisonicotinic thioamide. Ger. (East) Pat., 50, 830 (1966).—ref. C.A. 66 55394z (1967).

81. Hanford, W.E., Secondary thioamides, U.S. patent 2.201.170(1940), -
ref C.A. 34, 6388² (1940).
82. Kindler, K., Reduktion von Amiden und Oxydation von Aminen. Ann. 431,
187 (1923).
83. Benneville, L.B., Strong, J.S., Elkind, T.V., Nitrile groups. III.
The preparation of N-substituted formamides and thioformamides from
hydrogen cyanide. J. Org. Chem. 21, 772 (1956).
84. Seefelder, M., Über Formamidine Ber. 99, 2678 (1966).
85. Hofmann, W.A., Gabriel S., Ueber das Produkt der Einwirkung des Jods
auf Thiobenzamid. Ibid. 11, 1578 (1878).
86. Streglitz J., Ueber das Verhalten der Amidoxime gegen Diazobenzolver-
bindungen. Ibid. 22, 3148 (1889).
87. Willstätter, R., Wirth, T., Über Thioformamid. Ibid. 42, 1908 (1909).
88. Vob, J., Walter, W., Direkte Darstellung von Thioamiden aus Säurechlor-
riden und Aminen. Ann. Chem. 716, 209 (1968).
89. Willgerodt, C., Ueber die Einwirkung von gelbem Schwefelammonium auf
Ketone und Chinone. Ber. 20, 2467 (1887).
90. Wegler, R., Kühle, E., Schäfer, W., Reaktionen des Schwefels mit ara-
liphatischen sowie aliphatischen Verbindungen. Angew. Chem. 70, 351
(1958).

91. Maier, L., Neue Methode zur Herstellung von Thioformamiden und Dithiocarbamaten. *Ibid.* 81, 154 (1969).
92. Worrall, D.E., The addition of sodium malonic ester to aliphatic mustard oils. *J. Am. Chem. Soc.* 50, 1456 (1928).
93. Papadopoulos, E.P., Bedrosian, S.B., Reactions of phenyl isocyanate and phenyl isothiocyanate with indole and metal derivatives of indole. *J. Org. Chem.* 33, 4551 (1968).
94. Nisnimura, T., Antituberculous Compounds. V. 1-Thiocarbamoyl-5-phenyl-2-pyrazoline, 1-thiocarbamoyl-3-methyl-5-(4-nitrophenyl)-2-pyrazoline, and related compounds. *Bull. Chem. Soc. Japan* 28, 197 (1955).
95. Truter, M.R., An accurate determination of the crystal structure of thioacetamide. *J. Chem. Soc.* 997 (1960).
96. Colleter, C.J., Gadret, M., Structure cristalline de la thiocarbamoyl-4-pyridine. *Bull. Soc. Chim. France.* 3463 (1967).
97. Jarchow, H.O., Die Kristall und Molekülstruktur von Thioacetanilid-S-Oxid. *Acta. Cryst. B* 25, 267 (1969).
98. Truter, M.R., Co-ordination complexes involving ligands containing sulphur. *Ibid.* .. 10, 785 (1957).
99. Prazzesi, A.M., Bardi, R., Mammi, M., Walter, W., Cis trans isomerism of thioamide structures of N-methyl-N-benzylthioformamide. *Ric. Sci. Rend.* 34, 173 (1964).--ref-C.A. 63 2878 d (1965).

100. Boudet, R., Sur les N-benzyl thiamides, 2^e mémoire. Leurs dérivés métallique et les imino-thio éthers correspondants. Bull. Soc.Chim. Fr.377 (1951).
101. Chabrier, P., Renard, S.H., Les Thiamides. Ibid. 272 (1949).
102. Reynaud, P., Moreau, R.C., Grousson, T., Propriétés des sels de thioimino-esters : Leurs réactions avec divers groupements-NH₂ autres que les amines. Comp. Rend. 259, 4067 (1964).
103. Böhme, H., Hotzel, H.H. Über N-Hydroxymethyl-und N-Dialkylaminomethyl-thiocarbonsäureamide. Arch. Pharm. 300, 241 (1967),
104. Walter, W., Kubersky, H.P., Infrarotspektroskopische Untersuchungen am Thioacetamid. Ann. 697, 78 (1966).
105. Hodosan, F., Sur les réactions des diacylperoxydes (I). L'action du peroxyde de benzoyle sur le thiobenzanilide et le N-benzyl-thiobenzamide. Bull.Soc.Chim. Fr. 669 (1957).
106. Kitamura, R., Über die Reaction zwischen organischen Schwefelverbindungen und Wasserstoffsperoxyd : (XVI.Mitteil). J. Pharm. Soc.Japan 58, 246 (1938).
107. Fries, K., Buschler, W., Untersuchungen in der Reihe des Benzothiazoles. Ann. 454, 233 (1927).

108. Schaeffer, J.R., Goodhue, C.T., Risley, H.A., Stevens, R.E., The synthesis, stability, and sulfur-elimination reactions of some bis (N-arylimidoyl) disulfides. *J.Org.Chem.* 32, 392 (1967).
109. Kindler, K., *Haftfestigkeit organischer Radikale und Reaktionsfähigkeit.* *Ann.* 450, I (1926).
110. Butler, E.A., Peters, D.G., Swift, E.H., Hydrolysis reactions of thioacetamide in aqueous solutions. *Anal. Chem.* 30, 1379 (1958).
111. Cefola, M., Peter, S., Gentile, P.S., Celiano, A.V., Rate of hydrolysis of thiolacetic acid in basic solutions. *Talanta* 9, 537 (1962).
112. Behringer, H., Deichmann, D., 3H-1,2,4-Dithiazol-thione-(3) und 2H-1,3,4-dithiazol-thione-(2) (4-azotrithione und 4-aza-iso-trithione). *Tetrahedron Lett.* 23, 1013 (1967).
113. Chabrier, P., Renard, S.H., Action des acides α -halogénés sur les thiamides. Préparation des aryl et alcoyl-5-thiazolinones. *Compt. Rend.* 226, 582 (1948).
114. Wiley, H.R., England, D.C., The preparation of thiazoles. Rogers, A., *Organic Reactions*, VI John Wiley, New York, 5. baskı (1957).
115. Jensen, K., Nielsen, P.H., Infrared spectra of thioamides and selenoamides. *Acta. Chem. Scand.* 20, 597 (1966).
116. Desseyn, H.O., Herman, M.A., The characteristic infra-red bands of primary and secondary thio-amides. *Spect. Acta.* 23, 2457 (1967).

117. Sandstrom, J., Uppström, B. NMR Spectra and conformations of some simple N-methylthioamides Acta Chem. Scand. 21, 2257 (1967).
118. Krässig, H., Über Umsetzungsprodukte von aliphatischen Diaminen mit Formaldehyd. Mac. Chem. 17, 77 (1955).
119. Evens, F.R., Hydropyrimidines. Hexahydropyrimidines, The reaction of aldehydes and ketones with 1,3-diaminopropanes. Avus. J. Chem. 20, 1643 (1967).
120. Schweitzer, E.C., Ethyleneurea. I. Synthesis from urea and ethylenediamine. J. Org. Chem. 15, 471 (1950).
121. Dains, F.B., Brewster, R.Q., Olander, C.P., Phenyl isothiocyanate, Gilman, H., Blatt, A.H. Organic Synthesis Col. Vol. I, John Wiley, New York, 2, baskı, (1967).
122. Hay, G.W., Lewis, B.A., Smith, F., Thin-film chromatography in the study of carbohydrates. J. Chromatog. 11, 479 (1963).
123. Hermann, J.H., Annemarie, S., Separation of some aromatic amines by thin-layer chromatography. Ibid 13, 571 (1964).
124. Munier, R., Macneboeuf, M., Microchromatographie de portage sur papier des alcaloides et de diverses bases azotées biologiques. Bul. Soc. Chim. Biol. 846 (1951).
125. Norman, R.O.C., Principle of Organic Synthesis. Methuen, Londra, (1968).
126. Miskidah'yan, S.P., Gladyshevskaya, T.N., Spectrophotometric investigation of the products of reaction between allyl isothiocyanate and amines. Zh. Fiz. Khim. 36, 1045 (1962).-ref C.A. 57, 9705^a (1962).

127. Berba, A.V., Turkevich, N.M., Ultraviolet absorption spectra of some phenylthiourea derivatives. *Farm. Zh.* 27, 14 (1972).
128. Janssen, M.J., Physical properties of organic thiones. Part II. Electronic absorption spectra of organic compounds containing the thiocarbonyl group. *Rec. Trav. Chim.* 79, 464 (1960).
129. Kjer, A., Zahradnik, R., Dusek, K., Klaban, J., Physical-chemical properties of N-substituted thioureas. *Acta. Chem. Scand.* 16, 2041 (1962).
130. Ley, H., Volbert, F., Lichtabsorption einfacher amine im Ultraviolett. *Ber.* 59, 2119 (1926).
131. Pickett, W.L., Corning, E.M., Wieder M.G., Semenow, A.D., Buckley, M.J. The vacuum ultraviolet spectra of cyclic compounds. III. Amines. *J.Chem. Soc.* 75, 1618 (1952).
132. Ferm, J.R., Riebsomer, L.J., Martin, E.L., Daub, H.G., Ultraviolet absorption spectra studies of 2-imidazolines and imidazolidines. *J. Org. Chem.* 18, 643 (1952).

Ö Z G E Ç M İ Ş

1954 yılında Ankara'da doğdum, ilk ve Orta tahsilime Ankara'da devam ettim. Başkent Lisesini 1970-71 ders yılında bitirerek Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesine girdim. 1976-1977 yılında mezun oldum. Aynı yıl bu fakültenin farmasötik kimya bilim dalında asistan olarak göreve başladım. Halen aynı görevde çalışmaktayım.