

**T.C.  
BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**PİRAZOL İÇEREN YENİ AÇIL TİYOÜRE  
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE  
KARAKTERİZASYONU**

**Latif GÖKBAŞ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. İrfan KOCA**

**Yozgat 2014**



**T.C.  
BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**PIRAZOL İÇEREN YENİ AÇIL TIYOÜRE  
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE  
KARAKTERİZASYONU**

**Latif GÖKBAŞ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. İrfan KOCA**

**Bu çalışma, Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından 2012 FBE/T-103 kodu ile desteklenmiştir.**

**Yozgat 2014**

T.C.  
BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ ONAYI

Enstitümüzün Kimya Anabilim Dalı 70110112003 numaralı öğrencisi Latif GÖKBAŞ'ın hazırladığı "Pirazol İçeren Yeni Açıl Tiyoüre Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu" başlıklı YÜKSEK LİSANS tezi ile ilgili TEZ SAVUNMA SINAVI, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği uyarınca 13/11/2014 günü saat 10:00'da yapılmış, tezin onayına OY BİRLİĞİ ile karar verilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. İsmail AKDENİZ



Üye : Doç. Dr. İrfan KOCA



Üye : Yrd. Doç. Dr. Yasin ÇETİNKAYA



ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 20/11/2014 tarih ve 36 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Enstitü Müdürü  
Doç. Dr. Hidayet ÇETİN

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

<b>ÖZET</b> .....	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>vii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>1. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI</b> .....	<b>2</b>
1.1. Pirazol Bileşiği .....	2
1.1.1. Pirazol Bileşiğinin Yapısal Özellikleri.....	3
1.1.1.1. Hidrojen bağları .....	5
1.1.1.2. Tautomerizm .....	6
1.1.1.3. Asitliği.....	6
1.1.1.4. Bazlığı .....	6
1.1.1.5. Metal kompleksleri .....	7
1.1.2. Pirazol Bileşiğinin Sentezi .....	7
1.1.3. Pirazol Bileşiğinin Reaksiyonları.....	8
1.1.3.1. Azota elektrofilik saldırı .....	9
1.1.3.1.1. <i>N</i> -Alkilasyon reaksiyonu.....	9
1.1.3.1.2. <i>N</i> -Açılasyon reaksiyonu .....	10
1.1.3.1.3. Konjuge Katılması .....	10
1.1.3.2. Karbona Elektrofilik saldırı .....	11
1.1.3.2.1. Reaktivite ve yönlendirme .....	11
1.1.3.2.2. Nitrolama reaksiyonu .....	12
1.1.3.2.3. Sülfolanma reaksiyonu.....	13

1.1.3.2.4. Halojenlenme reaksiyonu .....	14
1.1.3.2.5. Merkürasyon .....	14
1.1.3.2.6. Diazo kenetlenmesi .....	15
1.1.3.3. Yükseltgenme reaksiyonu .....	15
1.1.3.4. İndirgenme reaksiyonu.....	15
1.1.3.5. Karbona nükleofilik saldırı .....	16
1.1.3.6. Hidrojene nükleofilik saldırı .....	16
1.1.3.7. Elektron eksikliği olan türlerle reaksiyonu .....	17
1.1.3.8. Siklokatılma reaksiyonları .....	18
1.1.3.9. Fotokimyasal dönüşüm .....	18
1.1.4. Pirazol Bileşiklerinin Kullanım Alanları .....	19
1.2. Açıl Tiyoüreler .....	22
1.2.1 Açıl tiyoürelerin Sentezi .....	23
1.2.1.1. Heterohalkalaşma Reaksiyonları.....	24
1.2.2. Moleküler ve Kimyasal Yapısı.....	28
1.2.2.1. Konformasyonel ve Yapısal Özellikleri.....	28
1.2.2.2. Tiyon-Tiyol Tautomerisi .....	30
1.2.3. Spektroskopik özellikleri .....	31
1.2.4. Metal Kompleksleri.....	32
1.2.5. Uygulamalar .....	36
1.2.5.1. Anyon Reseptörleri ve İyonoforlar .....	36
1.2.5.2. Yeni Materyaller .....	39
1.2.5.3. Katalizör olarak kullanımı.....	39
1.2.5.4. Asimetrik katalizör olarak kullanımı .....	40
1.2.6. Biyolojik Çalışmalar .....	41
1.3. Hidrazon Bileşikleri .....	48

1.3.1. Hidrazonların Özellikleri .....	48
1.3.2. Hidrazon Türevlerinin Sentezi ve Özellikleri .....	49
1.3.3. Hidrazon türevlerinde tautomerizm ve geometrik izomeri .....	51
<b>2. MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>55</b>
2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	55
2.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar .....	55
2.3. Deneylerde Kullanılan Metotlar.....	55
<b>3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....</b>	<b>57</b>
3.1. Giriş.....	57
3.2. <b>1</b> Bileşiğinin sentez basamakları.....	57
3.2.1. Benzalasetofenon Sentezi.....	57
3.2.2. Benzalasetofenondibromür Sentezi.....	58
3.2.3. Dibenzoilmetan Sentezi .....	58
3.2.4. <b>1</b> Bileşiğinin sentezi .....	59
3.2.5. <b>1</b> Bileşiğinin Fenil hidrazin ve 4-Nitro fenil hidrazin ile Reaksiyonu .....	60
3.3.1. <b>2</b> bileşiğinin sentezi.....	61
3.3.2. <b>2</b> Bileşiğinin Fenil hidrazon ile Reaksiyonu .....	61
3.4. Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi .....	62
3.5. <b>3a-c</b> Bileşiklerinin Sentezi .....	63
3.5.1. <b>3a</b> Bileşiğinden <b>LG-1</b> Bileşiğinin sentezi.....	63
3.5.2. <b>3a</b> Bileşiğinden <b>LG-2</b> Bileşiğinin sentezi.....	67
3.5.3. <b>3a</b> Bileşiğinden <b>LG-3</b> Bileşiğinin sentezi.....	71
3.5.4. <b>3b</b> Bileşiğinden <b>LG-4</b> Bileşiğinin sentezi.....	74
3.5.5. <b>3c</b> Bileşiğinden <b>LG-5</b> Bileşiğinin sentezi .....	77
3.5.6. <b>3c</b> Bileşiğinden <b>LG-6</b> Bileşiğinin sentezi .....	80
3.5.7. <b>3c</b> Bileşiğinden <b>LG-7</b> Bileşiğinin sentezi .....	83

3.5.8. <b>3c</b> Bileşiginden <b>LG-8</b> Bileşiginin sentezi .....	86
3.5.9. <b>3c</b> Bileşiginden <b>LG-9</b> Bileşiginin sentezi .....	89
3.5.10. <b>3c</b> Bileşiginden <b>LG-10</b> Bileşiginin sentezi .....	92
3.5.11. <b>3c</b> Bileşiginden <b>LG-11</b> Bileşiginin sentezi .....	95
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>98</b>
4.1. 4-Benzoil- <i>N</i> -(diethylkarbonil)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilamit ( <b>LG-1</b> ) .	98
4.2. 4-Benzoil- <i>N</i> -(difenilkarbamatiyol)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilamit ( <b>LG-2</b> ) .....	99
4.3. 4-Benzoil- <i>N</i> -(dipropilkarbamatiyol)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilamit ( <b>LG-3</b> ) .....	100
4.4. 4-Benzoil- <i>N</i> -(dipropilkarbamatiyol)-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilamit ( <b>LG-4</b> ) .....	101
4.5. Etil 3-(2-benzilidin-1-fenilhidrazinkarbamiyolkarbamoil)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karboksilat ( <b>LG-5</b> ) .....	101
4.6. Etil 3-(2-(4-metilbenziliden)-1-fenilhidrazinkarbamiyolkarbamoil)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karboksilat ( <b>LG-6</b> ) .....	102
4.7. Etil 3-(2-(4-metoksibenziliden)-1-fenilhidrazinkarbamiyolkarbamoil)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karboksilat ( <b>LG-7</b> ) .....	103
4.8. Etil 3-(2-(2,4-dimetoksibenziliden)-1-fenilhidrazinkarbamiyolkarbamoil)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karboksilat ( <b>LG-8</b> ) .....	104
4.9. Etil 3-(2-(4-klorobenziliden)-1-fenilhidrazinkarbamiyolkarbamoil)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karboksilat ( <b>LG-9</b> ) .....	105
4.10. Etil 3-(2-(4-nitrobenziliden)-1-fenilhidrazinkarbamiyolkarbamoil)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karboksilat ( <b>LG-10</b> ) .....	106
4.11. Etil 3-(2-(4-etoksibenziliden)-1-fenilhidrazinkarbamiyolkarbamoil)-1,5-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-karboksilat ( <b>LG-11</b> ) .....	107
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>109</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>113</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>123</b>



# PIRAZOL İÇEREN YENİ AÇIL TİYOÜRE BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

**Latif GÖKBAŞ**

**Bozok Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**2014; Sayfa: 123**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. İrfan KOCA**

## ÖZET

Dünya piyasasında ekonomik anlamda ciddi yatırımlar gerektiren ilaç sektörü, bünyesindeki hızlı ilerlemelerle gittikçe büyümektedir. Büyüyen bu pazarda ilaç sektöründeki bilimsel çalışmalar ve uygulamaları önem kazanmakta olup, ilaç sentezlerinde organik kimyacılarla olan ihtiyaç da artmaktadır.

Çalışmamızda, bazı ilaçlarda etken madde olarak kullanılan açil tiyoüre grubu içeren bileşikler sentezlenmiştir. Hedeflenen sentez akışı içerisinde, başlangıç maddesi olarak kullanılan pirazol asitinin esteri literatüre göre sentezlenmiştir. Pirazol asitinin esteri önce bazik hidroliz, sonra klorlama reaksiyonu ile pirazol asit klorürüne çevrilmiştir. Oluşan ürünün amonyumtiyosiyanat varlığında hidrazon ve sekonderaminlerle tek kap reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucunda pirazol halkası ile kaynaşık açiltiyoüre grubu içeren yeni potansiyel biyolojik aktif bileşikler sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları Elementel Analiz, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Pirazol, Açil tiyoüre, Amonyumtiyosiyanat, Hidrazon, Sekonderamin

# SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NOVEL PYRAZOLE LINKED ACYL THIOUREA COMPOUNDS

Latif GÖKBAŞ

Bozok University,  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry  
Master of Science Thesis,

2014; Page: 123

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İrfan KOCA

## ABSTRACT

The pharmaceutical industry requires significant investments in the economic sense in the world market is growing within with rapid progression. Because in this growing market scientific studies and applications in the pharmaceutical sector is gaining importance, is increased the need in the organic chemist for drug synthesis.

In our study, for achylthio group-containing compounds used as active ingredients in certain medications were synthesized. Targeted synthesis in the course, the pyrazol acid ester used as starting material was synthesized according to the literature. The pyrazol acid ester, before alkaline hydrolysis, then chlorination reactions were converted into the pyrazole acid chloride. In the presence ammonium thiocyanate of the product formed, one-pot reacting the hydrazone and sekonderamin was performed. As a result of the reaction, pyrazole ring fused to containing achylthiourea group new potential biologically active compounds were synthesized.

The structures of the synthesized compounds are illuminated using the Elemental analysis, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy techniques.

**Keywords:** Pyrazole, Achyl thiourea, Ammonium thiocynate, Hydrazone, Secondary amine

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tez çalışmalarım süresince beni her konuda yönlendiren, ilgisini, yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. İrfan Koca'ya, tez çalışmam boyunca bölümümüzün tüm olanaklarını sunan bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI'ya ve Kimya Bölümü öğretim üyelerinden değerli hocam Sayın Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN'e Arş. Gör. Mehmet YAKAN'a, Arş. Gör. İ. Evren KIBRIZ'a, Uzman Mehmet GÜMÜŞ'e, tez çalışmalarım ve hazırlanmasında desteklerini gördüğüm kıymetli arkadaşlarım Muhammet ER'e, Ahmet GÜNAY'a;

Laboratuvar çalışmalarım için gerekli madde ve malzemelerin karşılanması hususunda verdikleri maddi destekten dolayı Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne;

Ayrıca, öğrenim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, bana her zaman güvenen aileme teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

## TABLULAR LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 1.1.</b> Pirazol bileşğinin bağ açıları ve uzunlukları.....	4
<b>Tablo 1.2.</b> Pirazol bileşğine ait spektral UV ve NMR verileri.....	5
<b>Tablo 5.1.</b> Sentezlenen bileşiklerin ( <b>LG1-4</b> ) reaksiyon denklemleri ve bazı özellikleri.....	110
<b>Tablo 5.2.</b> Sentezlenen bileşiklerin ( <b>LG5-11</b> ) reaksiyon denklemleri ve bazı özellikleri.....	111

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Oksazol ve diazol bileşiklerinin genel formülü .....	2
Şekil 1.2. Pirazol bileşiğinin yapısı .....	2
Şekil 1.3. Karboksilik asitin dekarboksillenmesinden pirazolün oluşumu .....	3
Şekil 1.4. 3-Nonilpirazol bileşiğinin açık yapısı.....	3
Şekil 1.5. Levo-B-(1-pirazolil) alanin bileşiğinin açık yapısı.....	3
Şekil 1.6. Pirazol bileşiğinin piridin ve pirol tipi azot atomları.....	4
Şekil 1.7. Pirazol bileşiğinin parametreleri.....	4
Şekil 1.8. Pirazoldeki moleküller arası etkileşim.....	5
Şekil 1.9. Pirazol bileşiklerinde gözlenen tautomerizm-I.....	6
Şekil 1.10. Pirazol bileşiklerinde gözlenen tautomerizm-II.....	6
Şekil 1.11. Pirazol bileşiklerinin metal kompleksleri .....	7
Şekil 1.12. Pirazol sentezi-I .....	7
Şekil 1.13. Pirazol sentezi-II.....	8
Şekil 1.14. Pirazol sentezi-III.....	8
Şekil 1.15. Pirazol anyonu ve pirazolyum katyonu eldesi .....	8
Şekil 1.16. N-Alkilasyon reaksiyonu .....	9
Şekil 1.17. N-Alkilasyon reaksiyonu .....	9
Şekil 1.18. N-Alkilasyon reaksiyonu .....	10
Şekil 1.19. Pirazol bileşiklerinin konjuge katılması-I.....	10
Şekil 1.20. Pirazol bileşiklerinin konjuge katılması-II .....	11
Şekil 1.21. Pirazol bileşiğindeki reaktivite ve yönlendirme-I.....	11
Şekil 1.22. Pirazol bileşiğindeki reaktivite ve yönlendirme-II .....	12
Şekil 1.23. Nitrolama reaksiyonu-I.....	12
Şekil 1.24. Nitrolama reaksiyonu-II .....	13
Şekil 1.25. Pirazol bileşiğinin nitrolanma konumları .....	13
Şekil 1.26. Para konumundan nitrolama reaksiyonu .....	13
Şekil 1.27. Sülfolanma reaksiyonu .....	13
Şekil 1.28. Halojenlenme reaksiyonu-I.....	14
Şekil 1.29. Halojenlenme reaksiyonu-II .....	14
Şekil 1.30. Merkürasyon .....	14
Şekil 1.31. Diazo kenetlenmesi.....	15

Şekil 1.32. Yükseltgenme reaksiyonu-I.....	15
Şekil 1.33. Yükseltgenme reaksiyonu-II.....	15
Şekil 1.34. İndirgenme reaksiyonu .....	15
Şekil 1.35. Karbon atomuna nükleofilik saldırı-I .....	16
Şekil 1.36. Karbon atomuna nükleofilik saldırı-II.....	16
Şekil 1.37. Karbon atomuna nükleofilik saldırı-III.....	16
Şekil 1.38. Bütil lityum ile reaksiyonu .....	17
Şekil 1.39. Nükleofilik saldırı ile halka yarılması .....	17
Şekil 1.40. Elektron eksikliği olan türlerle reaksiyonu.....	17
Şekil 1.41. Siklokatalizasyon reaksiyonları .....	18
Şekil 1.42. Pirazol bileşiğinin alken ve imin kısmı .....	18
Şekil 1.43. Pirazol bileşiğinde fotokimyasal dönüşüm.....	19
Şekil 1.44. Difenamizol bileşiğinin açık yapısı .....	20
Şekil 1.45. Difenzokuat bileşiğinin açık yapısı .....	20
Şekil 1.46. 3-Pirazolin-5-on bileşiğinin açık yapısı.....	20
Şekil 1.47. <i>O,O</i> -Dietil- <i>O</i> -(3-metil-5-pirazolil)fosfat ve fosfotiyolat (X- O ve S) bileşiğinin açık yapısı.....	20
Şekil 1.48. İsolan bileşiğinin açık yapısı .....	21
Şekil 1.49. Pirolan bileşiğinin açık yapısı.....	21
Şekil 1.50. Piroksazon bileşiğinin açık yapısı .....	21
Şekil 1.51. Metamizol bileşiğinin açık yapısı.....	21
Şekil 1.52. Fenazon bileşiğinin açık yapısı.....	21
Şekil 1.53. Propifenazon bileşiğinin açık yapısı .....	22
Şekil 1.54. Fenilbütazon bileşiğinin açık yapısı .....	22
Şekil 1.55. 1-(Açıl/aroil)-3-sübstitüe tiyoüre genel yapısı.....	22
Şekil 1.56. 1-(Açıl/aroil)-3-sübstitüe tiyoürelerin izotiyosiyanat-araürünlü sentezi .	24
Şekil 1.57. Tiyoüre ve açıl iyodürlerden 1-açıl tiyoüre sentezi .....	24
Şekil 1.58. İzomerik imidazol-2-tiyon ve tiyazol-2-imin bileşiklerinin kimyasal yapısı .....	25
Şekil 1.59. 1-(Açıl/aril)-tiyoürelerin $\alpha$ -karbonil bileşikleriyle heterosiklizasyon reaksiyonu için önerilen mekanizma.....	25
Şekil 1.60. Karbonil bileşikleri ve 1,3-di-sübstitüe tiyoürelerin kondenzasyonu için genel reaksiyon denklemi.....	26
Şekil 1.61. 1- (2-Haloaroil) -3-aril tiyoürelerin baz katalizörlüğünde molekül içi nükleofilik siklizasyonu .....	27

<b>Şekil 1.62.</b>	1-(Açıl)-3-(aroil)tiyoüreler ile dimetilasetilendikarboksilatların (DMAD) ile kinetik ve termodinamik kontrollü reaksiyonları .....	27
<b>Şekil 1.63.</b>	1-(Aroil)-3-(aril)tiyoüreler ile 2-(1,3-diokzoin-2-yiliden)malononitril ile reaksiyonu .....	28
<b>Şekil 1.64.</b>	1-(Açıl)-3-(fenil) tiyoürelerin siklizasyonu ile sübtitüe 2-aminobenzodiazollerin katı-faz sentezi .....	28
<b>Şekil 1.65.</b>	1-(Açıl)-3-sübtitüe tiyoürelerin $-C(O)NHC(S)N<$ kısmının merkezi çevresindeki mantıklı konformasyonlar .....	29
<b>Şekil 1.66.</b>	$S\cdots O$ mesafesinin alanı ( $d_{SO}$ ) ile mutlak değere karşı $S=C\cdots C=O$ torsiyon açısı ( $ \phi_{SCCO} $ ) arasındaki $CC(=O)NC(=S)N$ kısmını içeren 739 yapı analizi kristallografisi .....	29
<b>Şekil 1.67.</b>	1-(Açıl / aroil)-3-(mono-sübtitüe) tiyoürelerin S-şeklindeki konformasyon için kararlı bir $C = O\cdots H-N$ molekül içi hidrojen bağı... 30	30
<b>Şekil 1.68.</b>	Açiltiyoürelerde gözlenen tiyon-tiyol tautomerizmi .....	31
<b>Şekil 1.69.</b>	1-(Açıl/aroil)tiyoürelerin protonasyonunun giderilmesi ve $N_{(1)}-H$ grubu oluşturulması için tiyoüretat anyonunun elde edilişi .....	32
<b>Şekil 1.70.</b>	Kare bir düzlemsel bis(şelat) türü <i>cis-/trans-</i> metal kompleksleri oluşumu .....	33
<b>Şekil 1.71.</b>	1-(Benzoil)-3,3-(di-alkil) tiyoürelerin Pd bulunan ortamdaki koordinasyon şekilleri .....	35
<b>Şekil 1.72.</b>	1-(Açıl /aroil)-3-(mono-sübtitüe) tiyoürelerin için (S atomu aracılığıyla) nötral tek dişli metal kompleksi .....	35
<b>Şekil 1.73.</b>	Anyon reseptörleri olarak 1-(açıl)-3-(mono-sübtitüe) tiyoüreler .....	36
<b>Şekil 1.74.</b>	1-(Aroil)-3,3-(di-sübtitüe) tiyoürelerin metal koordinasyon üzerinde S ve U formları arasında yapısal olarak birbirine dönüşümü için önerilen mekanizma .....	38
<b>Şekil 1.75.</b>	Organik katalizör olarak geri dönüşümlü reçine destekli tiyoürelerin genel kimyasal yapısı .....	40
<b>Şekil 1.76.</b>	Organik katalizörlerden iki fonksiyonlu tiyoüre bileşiğinin kimyasal yapısı .....	41
<b>Şekil 1.77.</b>	Açiltiyoüreler, açilüreler ve açilguanidinlerin karboksilat anyonu için önerilen H-bağlayıcı ağ yapısı .....	44
<b>Şekil 1.78.</b>	1-(Aroil)-3-(benzamid)sübtitüe tiyoürelerin biyolojik aktivitelerini gösteren genel kimyasal yapısı .....	45
<b>Şekil 1.79.</b>	Nöraminidaz inhibitörü olan 1-(açıl)-3-(pirimidinil sübtitüe) açil tiyoüre türevlerinin genel kimyasal yapısı .....	46
<b>Şekil 1.80.</b>	Grip hastalığı tedavisinde kullanılan 1-(benzoil)-3-(aril) tiyoüre türevlerinin genel kimyasal yapısı .....	47
<b>Şekil 1.81.</b>	Antikanser maddeler olarak değerlendirilen, Epipodofillotoksin 1-açil tiyoüre türevleri genel kimyasal yapısı .....	47

Şekil 1.82. Hepatit C virüsü için etkin bir inhibitör olan 1-(4-pentiloksi-3-triflorometilfenil)-3-(piridin-3-karbonil) tiyoüenin kimyasal yapısı .....	48
Şekil 1.83. Aldehit ve ketonlardan hidrazon eldesi .....	49
Şekil 1.84. 1,3 ve 1,4 Diketonlardan pirazoller, dihidropridazinler ve pirollerin eldesi .....	50
Şekil 1.85. $\alpha,\omega$ -Diaroilalkenlerin hidrazin ile kondesasyonu yoluyla geniş halkalı hidrazonların eldesi .....	51
Şekil 1.86. $\beta$ -Haloketonların hidrazin ile reaksiyonundan beş üyeli halkalı hidrazonların eldesi .....	51
Şekil 1.87. Pürin türevinin hidrazon bileşiğinden eldesi .....	51
Şekil 1.88. Monosubstitüe hidrazonların azo bileşiklerine veya vinil hidrazinlere tautomerliği .....	52
Şekil 1.89. Fenilhidrazonlarının izomerizasyonu .....	52
Şekil 1.90. Fenilhidrazonların 1-hidroperoksi-1-fenilazoalkenlere oksitlenmesi.....	52
Şekil 1.91. 4-Arilazo-naftollerin keto-enol tautomerisi .....	53
Şekil 1.92. Hidrazonlarda <i>cis-trans</i> izomerisi .....	54
Şekil 1.93. Diastereoizomerik bileşiklerin ayrılması.....	54
Şekil 3.1. Benzalasetofenon sentezi.....	58
Şekil 3.2. Benzalasetofenondibromür sentezi.....	58
Şekil 3.3. Dibenzoilmetan sentezi.....	59
Şekil 3.4. 1 Bileşiğinin sentezi.....	60
Şekil 3.5. Pirazol-3-karboksilli asit türevi olan <b>1a-b</b> bileşiklerinin sentezi.....	60
Şekil 3.6. 2 Bileşiğinin sentezi.....	61
Şekil 3.7. 2a Bileşiğinin sentezi.....	62
Şekil 3.8. Hidrazon bileşiklerinin eldesi için genel reaksiyon denklemi.....	62
Şekil 3.9. Asitklorür fonksiyonel grubuna sahip <b>3a-c</b> bileşiklerinin sentez şeması ....	63
Şekil 3.10. LG-1 Bileşiğinin sentezi.....	64
Şekil 3.11. LG-1 Bileşiğinin IR spektrumu.....	64
Şekil 3.12. LG-1 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu .....	66
Şekil 3.13. LG-1 Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	67
Şekil 3.14. LG-1 Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumunun yapı analizi.....	67
Şekil 3.15. LG-2 Bileşiğinin sentezi.....	68
Şekil 3.16. LG-2 Bileşiğinin IR spektrumu.....	68
Şekil 3.17. LG-2 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu .....	69
Şekil 3.18. LG-2 Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	70



Şekil 3.19. LG-2 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumunun yapı analizi.....	70
Şekil 3.20. LG-3 Bileşiğinin sentezi.....	71
Şekil 3.21. LG-3 Bileşiğinin IR spektrumu.....	71
Şekil 3.22. LG-3 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	72
Şekil 3.23. LG-3 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	73
Şekil 3.24. LG-3 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumunun yapı analizi.....	73
Şekil 3.25. LG-4 Bileşiğinin sentezi.....	74
Şekil 3.26. LG-4 Bileşiğinin IR spektrumu.....	74
Şekil 3.27. LG-4 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	75
Şekil 3.28. LG-4 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	76
Şekil 3.29. LG-4 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumunun yapı analizi.....	76
Şekil 3.30. LG-5 Bileşiğinin sentezi.....	77
Şekil 3.31. LG-5 Bileşiğinin IR spektrumu.....	77
Şekil 3.32. LG-5 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	78
Şekil 3.33. LG-5 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	79
Şekil 3.34. LG-5 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumunun yapı analizi.....	79
Şekil 3.35. LG-6 Bileşiğinin sentezi.....	80
Şekil 3.36. LG-6 Bileşiğinin IR spektrumu.....	80
Şekil 3.37. LG-6 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	81
Şekil 3.38. LG-6 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	82
Şekil 3.39. LG-6 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumunun yapı analizi.....	82
Şekil 3.40. LG-7 Bileşiğinin sentezi.....	83
Şekil 3.41. LG-7 Bileşiğinin IR spektrumu.....	83
Şekil 3.42. LG-7 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	84
Şekil 3.43. LG-7 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	85
Şekil 3.44. LG-7 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumunun yapı analizi.....	85
Şekil 3.45. LG-8 Bileşiğinin sentezi.....	86
Şekil 3.46. LG-8 Bileşiğinin IR spektrumu.....	86
Şekil 3.47. LG-8 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	87
Şekil 3.48. LG-8 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu .....	88
Şekil 3.49. LG-8 Bileşiğinin <sup>13</sup> C NMR spektrumunun yapı analizi.....	88
Şekil 3.50. LG-9 Bileşiğinin sentezi.....	89
Şekil 3.51. LG-9 Bileşiğinin IR spektrumu.....	89
Şekil 3.52. LG-9 Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	90

<b>Şekil 3.53. LG-9</b> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	91
<b>Şekil 3.54. LG-9</b> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumunun yapı analizi.....	91
<b>Şekil 3.55. LG-10</b> Bileşiğinin sentezi.....	92
<b>Şekil 3.56. LG-10</b> Bileşiğinin IR spektrumu.....	92
<b>Şekil 3.57. LG-10</b> Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu .....	93
<b>Şekil 3.58. LG-10</b> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	94
<b>Şekil 3.59. LG-10</b> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumunun yapı analizi.....	94
<b>Şekil 3.60. LG-11</b> Bileşiğinin sentezi.....	95
<b>Şekil 3.61. LG-11</b> Bileşiğinin IR spektrumu.....	95
<b>Şekil 3.62. LG-11</b> Bileşiğinin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu .....	96
<b>Şekil 3.63. LG-11</b> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu .....	97
<b>Şekil 3.64. LG-11</b> Bileşiğinin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumunun yapı analizi.....	97

## GİRİŞ

Halkayı oluşturan atomlarından bir veya daha fazlası heteroatom olan halkalı bileşiklere heterosiklik bileşikler adı verilir. Heterosiklik bileşikler organik kimyanın büyük bir sınıfını oluştururlar ve bu bileşiklerin birçoğu aromatik özellik taşır.

Heterosiklik bileşikler heteroatom olarak genellikle N, O ve S içerirler. Heterosiklik halkalar çeşitli büyüklüklere sahip olmasına rağmen, en kararlı olanlar beşli ve altılı halkalardır. Beşli ve altılı heterosiklik bileşikler içerdikleri heteroatomun cinsi veya sayısına göre çeşitli sınıflara ayrılırlar. Beşli halkada tek heteroatom içeren bileşiklere örnek olarak pirozol verilebilir. Doğal bir bileşik olan piazol klorofil ve Hem'i oluşturan porfirin halkasında, bilirubinde ve bazı alkaloidlerde bulunur. Benzopiazol olarak da bilinen indol halkası, bir amino asit olan triptofanın yanı sıra doğadaki birçok bileşikte bulunur.

Piazol, beşli halkada iki azot atomu içeren bileşiklerdir. Antipirin ve piazidon gibi bazı ilaçların çıkış maddesi, piazol türevi olan piazolonlardır. İmidazol, bir amino asit olan histidinde bulunur. Tiazol, B<sub>1</sub> vitamini olan tiaminin etkin halkasını oluşturur. Ayrıca, penisilin bir tiazol türevi olan tiazolidin halkası içerir.

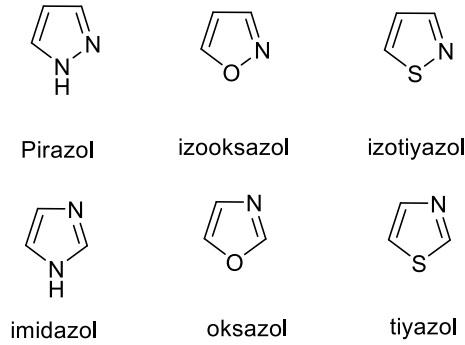
Heterosiklik bileşiklerin yaşam için gerekli olan birçok doğal bileşiğin yapısında bulunmaları ve birçok heterosiklik bileşiğin yapısında ilaç olarak aktif özellik göstermesi, bu tür bileşiklerin önemini artırmış ve araştırmacıların ilgisini bu yöne çekmiştir.

Heterosiklik bileşiklerin özelliklerinden dolayı çalışma konumuzu piazol bileşikleri ve bu bileşiklerin çeşitli gruplarla fonksiyonlandırılması olarak belirledik.

# 1. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

## 1.1. Pirazol Bileşiği

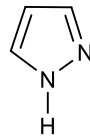
Pirazol (1,2-diazol) erime noktası 70°C, kaynama noktası 188°C olan renksiz, kararlı bir bileşiktir. Aromatik özellikler gösterir. Bazlık özelliği zayıftır. Beşli halkada iki azot atomu bulunan bileşiklere diazoller denir; bunlar 1,2-diazoller ve 1,3 diazoller olmak üzere iki farklı şekilde olabilirler. 1,2- ve 1,3- konumunda iki azot içeren bileşiklere sırasıyla, pirazol ve imidazol; azotla birlikte oksijen içeren iki atomlulara oksazol ve kükürt içerenlere ise tiyazol denir (Şekil 1.1) [1].



Şekil 1.1. Oksazol ve diazol bileşiklerinin genel formülü

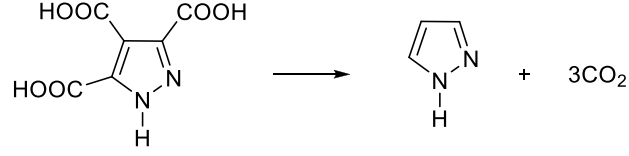
Diazollerin birçok doğal bileşiğin yapısında bulunmaları ve çok yönlü ilaç aktif özellik taşımaları bu bileşiklerin önemini arttırmıştır.

Pirazol kimyasına olan ilgi, pirazol türevlerinin antipirik (sıcaklık indirgeyici) etkisinin keşfedilmesiyle başlamıştır. Bu etkisi sonucu bileşiğin isimlendirilmesinde antipirin adı günümüzde de kullanılır [2].



Şekil 1.2. Pirazol bileşiğinin yapısı

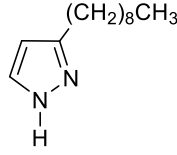
Daha sonraki yıllarda pirazol-3,4,5-trikarboksilikasit'in dekarboksillenmesinden pirazol hazırlanmıştır (Şekil 1.3) [3].



**Şekil 1.3.** Karboksilik asitin dekarboksillenmesinden pirazolün oluşumu

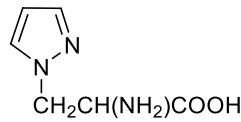
Pirazol kimyası hakkında edinilen temel bilginin pek çoğu; pirazolün aromatik özelliğiyle, benzen türevlerinin aromatik özelliklerinin karşılaştırılması ile geliştirmiştir.

Yakın zamanlara kadar pirazol halkasının doğada mevcut olmadığına inanılmıştır. 1954 yılında Japonlar tarafından ilk doğal pirazol türevi (3-nonil pirazol) “*Houttuynia Cordata* (Tropikal Asya’da “*piperaceae*” ailesine ait bir bitki)’dan izole edilip, antimikrobiyal aktivitesi incelenmiştir [4,5].



**Şekil 1.4.** 3-Nonilpirazol bileşiğinin açık yapısı

Pirazolik amino asit (levo-B-(1-pirazolil) alanin) kavun çekirdek suyundan izole edilmiştir [5].



**Şekil 1.5.** Levo-B-(1-pirazolil) alanin bileşiğinin açık yapısı

### 1.1.1. Pirazol Bileşiğinin Yapısal Özellikleri

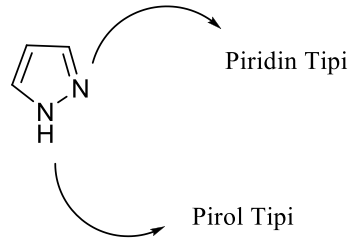
Pirazol  $\pi$  bağları içeren düzlemsel bir moleküldür. Bağ uzunlukları ve bağ açıları mikrodalga spektrumu yardımıyla ölçülmüştür. Yapı formülüyle uyumlu olarak 3. ve 4. atomlar arasındaki bağ en uzundur.

Pirazol molekülünün iyonizasyon enerjisi 9,15 eV ve benzen içerisindeki dipol momentini 1,92 D olarak ölçülmüştür. Bu değer konsantrasyona bağlıdır, çünkü

yüksek konsantrasyonlarda siklik dimerler oluşur. Dipol moment; molekülün merkezinden 2 ve 3 numaralı atomlar arasındaki bağa yönelmiştir [6].

Pirazollerin rezonans enerjileri 123 kJ/mol olarak bulunmuştur ve bu nedenle, imidazollerle kıyaslanabilir kararlılıklarına rağmen pirazoller imidazollerden daha aromatiktir [7].

Pirazol bileşiği piridin ve pirol tipi iki azot atomu içerir.

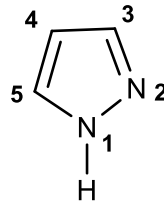


**Şekil 1.6.** Pirazol bileşiğinin piridin ve pirol tipi azot atomları

Pirazolün bağ açıları ve uzunlukları Tablo 1.1’de özetlenmiştir:

**Tablo 1.1.** Pirazol bileşiğinin bağ açıları ve uzunlukları

Bağ Uzunluğu (Å°)	Bağ Açısı (°)
$N_1-N_2 = 1.349$	$C_5-N_1-N_2 = 113,1$
$N_2-C_3 = 1.331$	$N_1-N_2-C_3 = 104,1$
$C_3-C_4 = 1.416$	$N_2-C_3-C_4 = 111,9$
$C_4-C_5 = 1.373$	$C_3-C_4-C_5 = 104,5$
$C_5-N_1 = 1.359$	$C_4-C_5-N_1 = 104,1$
$N_1-H = 0.998$	



**Şekil 1.7.** Pirazol bileşiğinin parametreleri

Pirazol bileşiğine ait spektral UV ve NMR verileri Tablo 1.2’ de gösterilmiştir [6].

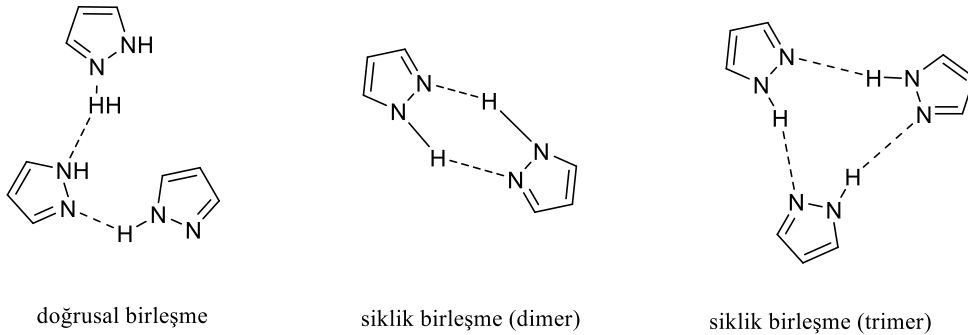
**Tablo 1.2.** Pirazol bileşğine ait spektral UV ve NMR verileri

UV(etanol)	<sup>1</sup> H-NMR (CCl <sub>4</sub> )	<sup>13</sup> C-NMR (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
λ(nm)(ε)	δ (ppm)	δ (ppm)
201(3,53) π → π*	H-1: 12,64 H-3: 7,61 H-4: 6.31 H-5: 7,61	C-3: 134,6 C-4: 105,8 C-5: 134,6

### 1.1.1.1. Hidrojen bağları

Pirazol 69-70°C erime noktasına sahip olan renksiz bir katıdır. Pirazolün kaynama noktası (186-188°C) *N*-alkil türevlerine göre daha yüksektir (*N*-metilpirazol k.n.=127°C) [8].

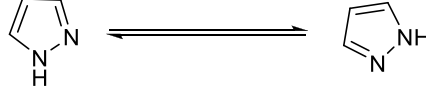
Pirazollerin yüksek kaynama noktasına sahip olmaları hidrojen bağlarından kaynaklanmaktadır. Fakat hidrojenin metil grubu ile yer değiştirmesi ile kaynama noktası, moleküller arası etkileşimin azalması dolayısı ile düşer. Bununla birlikte karbondaki alkil grubunun varlığı kaynama noktasını yükseltir. Pirazoldeki moleküller arası etkileşim doğrusal ya da siklik olabilir [7].



**Şekil 1.8.** Pirazoldeki moleküller arası etkileşim

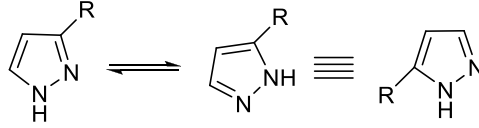
### 1.1.1.2. Tautomerizm

Pirazoller, halkadaki azot atomları arasında proton hareketi ile iki tautomerik formda olabilirler. Bu iki azot atomunun ayırt edilmesi mümkün değildir [8].



**Şekil 1.9.** Pirazol bileşiklerinde gözlenen tautomerizm-I

Fakat asimetrik süstitüe pirazollerde, bir tautomerik formun diğere baskın olmasına rağmen, tautomerlerin hızlı değışimleri nedeni ile bu iki tautomer ayırt edilemez. Bu nedenle, 3-süstitüe pirazoller ile 5-süstitüe pirazoller aynıdır. Tautomerler ancak  $^{13}\text{C}$  ve  $^{15}\text{N}$  spektrumlarının yorumlanmasıyla ayrılabilirler [6,7].



**Şekil 1.10.** Pirazol bileşiklerinde gözlenen tautomerizm-II

Bu tarz bileşiklerin numaralandırılması oldukça zordur ve atomlar iki numara ile belirlenir. Eğer; R=  $-\text{CH}_3$  ise, bileşik 3(5)-metilpirazol şeklinde isimlendirilir.

### 1.1.1.3. Asitliğı

*N*-süstitüe olmayan pirazoller N-H asitliğı gösterirler. Pirazoller;  $pK_a=14.21$  (proton kaybı için) sahip olan oldukça zayıf asitlerdir. Bununla birlikte, elektron çekici grupların varlığı göreceli olarak asitliğı artırır. *N*-süstitüe olmayan pirazoller sodyum ile reaksiyona girerek sodyum tuzlarını ve sulu gümüş nitrat çözeltisi ile kolayca çözünebilen gümüş tuzlarını oluştururlar [6,7].

### 1.1.1.4. Bazlığı

Pirazollerde indüktif etki, mezomerik etkiden daha baskındır ve bu nedenle pirazoller imidazollere göre daha az bazik özelliğindedir. Pirazolün konjuge asidinin değeri 2,52 dir. Pirazol ile imidazolün bazikliğı arasındaki farklılık, pirazolyum iyonundaki

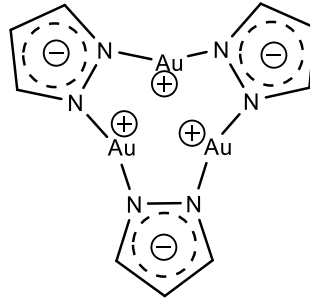


pozitif yükün imidazolyum iyonundakinden daha az delokalize olmasından kaynaklanmaktadır.

İmidazollerde 1 konumunda metil grubunun bulunması bazlığı artırırken, pirazollerde sterik etkiden dolayı bazlığın azalmasına neden olur [6,7].

#### 1.1.1.5. Metal kompleksleri

Azot atomunun elektron verici olması sebebiyle, pirazolün ligant olarak davrandığı birçok metal kompleksi hazırlanabilir. Örnek olarak; dikloro tetrapirazol nikel (II) kompleksi verilebilir. Aşağıdaki altın (I) kompleksinde görüldüğü gibi pirazol anyonu da ligant olarak davranabilir [6].

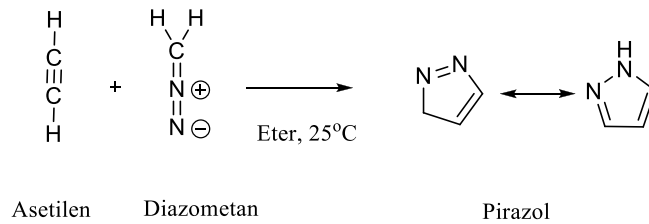


Şekil 1.11. Pirazol bileşiklerinin metal kompleksleri

#### 1.1.2. Pirazol Bileşiğinin Sentezi

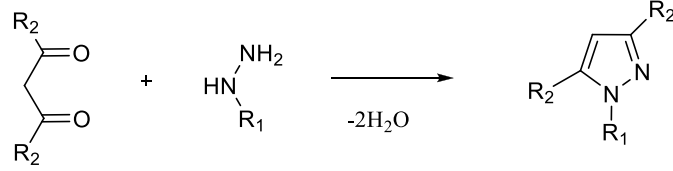
Pirazollerin çeşitli sentez metotları vardır. Bunların özellikle ikisi çok yönlü ve geniş uygulama alanına sahiptir.

Eterli diazometan çözeltisinden oda sıcaklığında asetilen geçirilirse pirazol meydana gelir [1].



Şekil 1.12. Pirazol sentezi-I

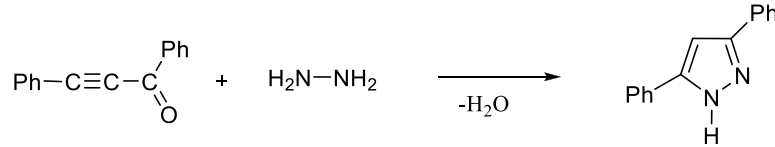
Hidrazin, alkil veya aril hidrazinler, 1,3-dikarbonil bileşikleri ile siklokondenzasyona uğrayarak pirazol türevlerini verirler [8].



Şekil 1.13. Pirazol sentezi-II

Simetrik olmayan 1,3-diketonlar yapısal izomerler karışımı verirler. Reaksiyonun mekanizması; ortamın pH'ı kadar sübstituent olan -R nin yapısına da bağlıdır.

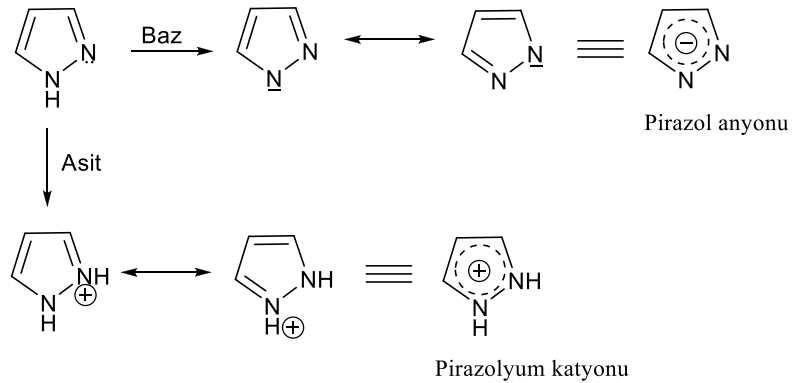
Bu sentezin başka bir çeşidinde, aşağıda görüldüğü gibi asetilenik ketonlar çift fonksiyonlu elemanlar olarak kullanılabilir [6].



Şekil 1.14. Pirazol sentezi-III

### 1.1.3. Pirazol Bileşiğinin Reaksiyonları

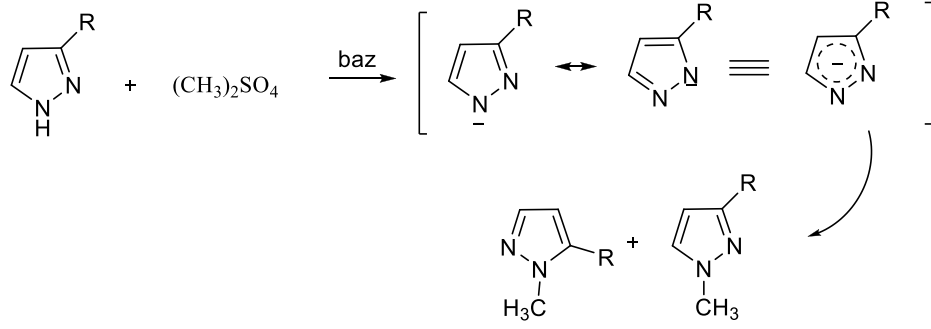
Pirazollere karşı elektrofilik saldırı tercihen C-4 konumundan gerçekleşir. Nükleofilik saldırı ise C-3 veya C-5 konumundan olur. Fakat güçlü nükleofillerin protona saldırması halkayı açar. Pirazolde proton transferiyle, pirazolyum katyonu ve pirazol anyonu olmak üzere iki tür iyon meydana gelir [7].



Şekil 1.15. Pirazol anyonu ve pirazolyum katyonu eldesi

### 1.1.3.1. Azota elektrofilik saldırı

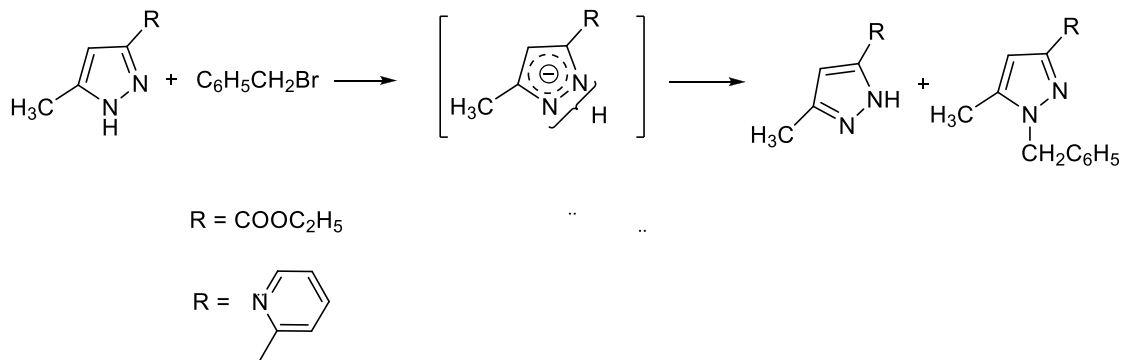
#### 1.1.3.1.1. N-Alkilasyon reaksiyonu



Şekil 1.16. N-Alkilasyon reaksiyonu

Serbest  $-NH$  grubuna sahip pirazoller, metil iyodür ya da dimetil sülfatlarla kolaylıkla alkillenerek N-alkilpirazoller verir. Simetrik olmayan pirazollerde, alkil grubunun katılma konumu alkilleme ajanına ve deneysel koşullara bağlıdır. Genellikle, N-alkilasyon daha az engellenen konumda meydana gelir.

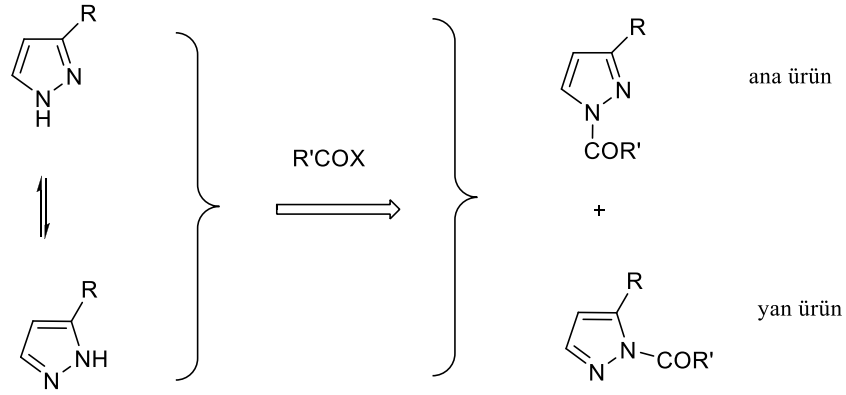
Eğer süstitüent üzerinde ortaklanmamış elektron çifti varsa, bitişikteki azotun nükleofilliğini artırır. Bu yüzden oluşan elektrostatik alan, karışımın düzenlenmesini etkiler.



Şekil 1.17. N-Alkilasyon reaksiyonu

Bununla beraber, azot üzerinde süstitüent içeren pirazoller, alkil halojenürler ile alkilendiği zaman kuarterner tuzlarını oluştururlar [7].

### 1.1.3.1.2. *N*-Açilasyon reaksiyonu

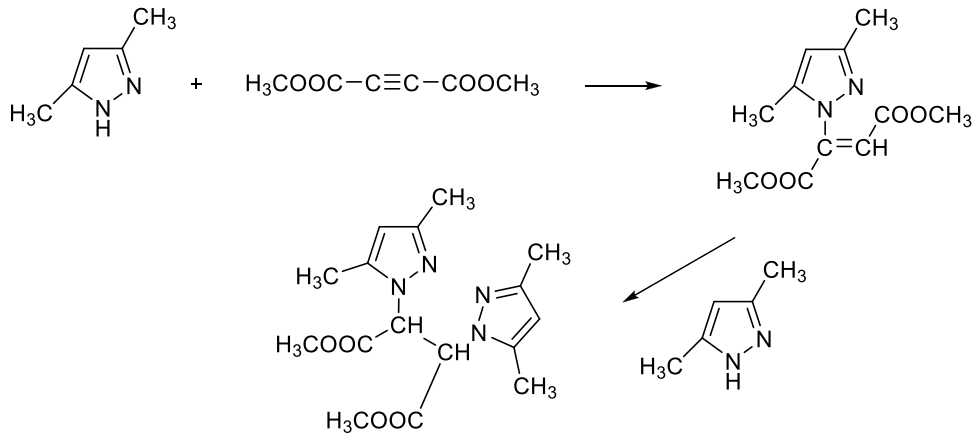


Şekil 1.18. *N*-Alkilasyon reaksiyonu

Pirazolün serbest N-H grubu, asetik anhidrit veya asetil klorür ile muamele edildiği zaman açilasyona uğrar. Simetrik olmayan pirazollerde her iki azotta da açilasyon meydana gelmesine rağmen, karşılıklı olarak daha az engellenmiş azotun *N*-açilasyon ürünü elde edilir. Çünkü reaksiyon ortamında daha az kararlı izomer daha kararlı izomere dönüşür [7].

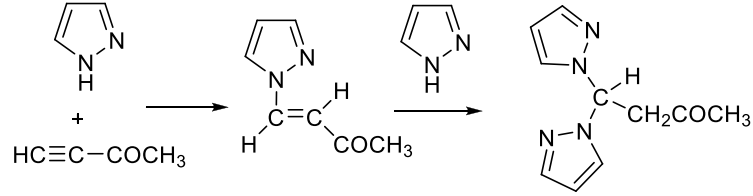
### 1.1.3.1.3. Konjuge Katılması

*N*-süstitüe pirazoller, aktif alkenler ve alkinlerle Michael katılması verirler. Bununla birlikte, aktive edilmiş alkinlerle iki katılma meydana gelir. Eğer reaktif yeterli değilse reaksiyon sonunda alken ara ürünü elde edilir.



Şekil 1.19. Pirazol bileşiklerinin konjuge katılması-I

Fakat metil etil ketonu ile art arda gelen iki katılma, aynı karbon atomunda meydana gelir [7].



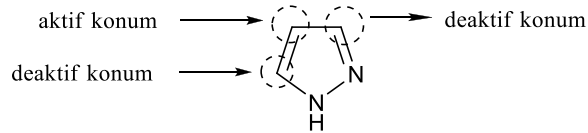
**Şekil 1.20.** Pirazol bileşiklerinin konjuge katılması-II

### 1.1.3.2. Karbona Elektrofilik saldırı

#### 1.1.3.2.1. Reaktivite ve yönlendirme

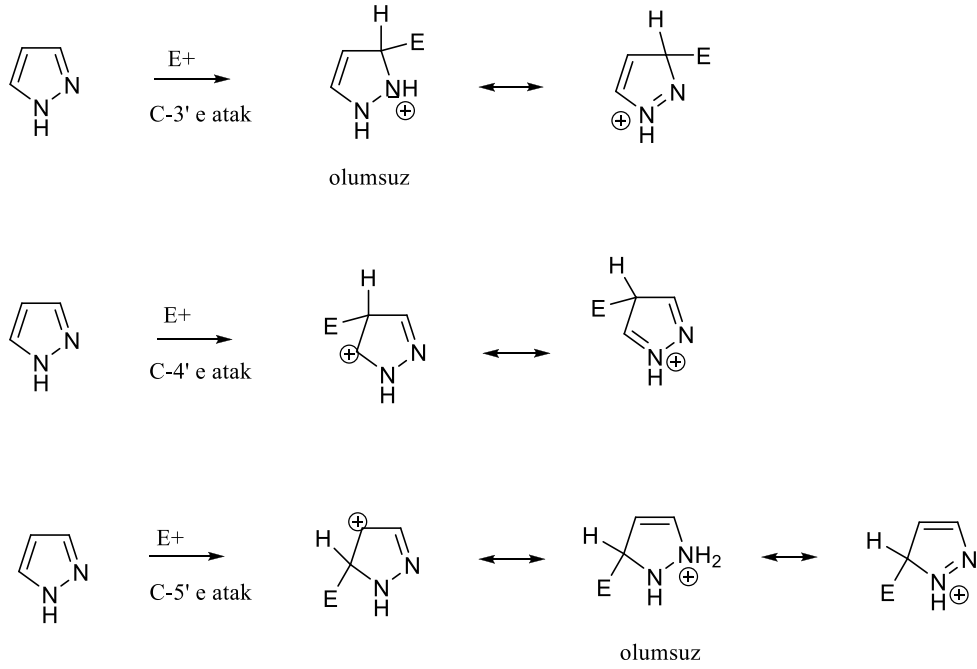
Pirazolün reaktivitesi, benzenin reaktivitesine benzer ve elektrofillerle kolaylıkla reaksiyon verir. Pirazolyum katyonu, elektrofillere karşı aktif değildir. Fakat pirazol anyonu, neredeyse fenoller gibi tepkime verir.

Pirazollerdeki elektrofilik katılma, Şekil 1.22’de gösterildiği gibi 4-konumundan gerçekleşir.



**Şekil 1.21.** Pirazol bileşiğindeki reaktivite ve yönlendirme-I

Dahası, pirazolün 4-konumuna yapılan bu saldırıyı tercih etmesinin sebebi; 3-, 4- ve 5-konumlarına yapılan saldırılarda oluşan ara ürünlerle de kanıtlanabilir.

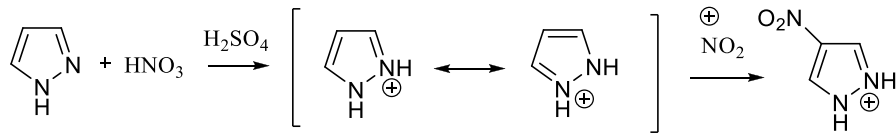


**Şekil 1.22.** Pirazol bileşiğindeki reaktivite ve yönlendirme-II

C-3 ve C-5 konumlarına yapılan saldırılarda, azot üzerinde pozitif yükün bulunduğu istenmeyen rezonans yapıları oluşurken, C-4 konumundan yapılan saldırıda böyle bir durum gözlenmez. Bu nedenle, elektrofilin saldırısı seçimli olarak C-4 konumundan gerçekleştirilir [7].

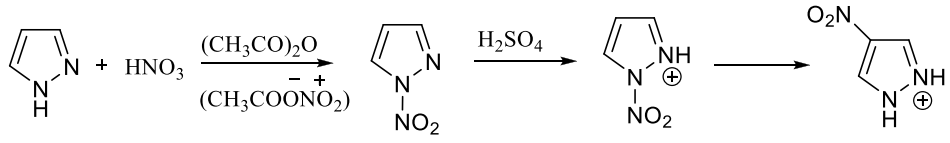
### 1.1.3.2.2. Nitrolama reaksiyonu

Pirazollerin, derişik nitrik asit ve sülfürik asit karışımında nitrolanması C-4 konumundan gerçekleşir.



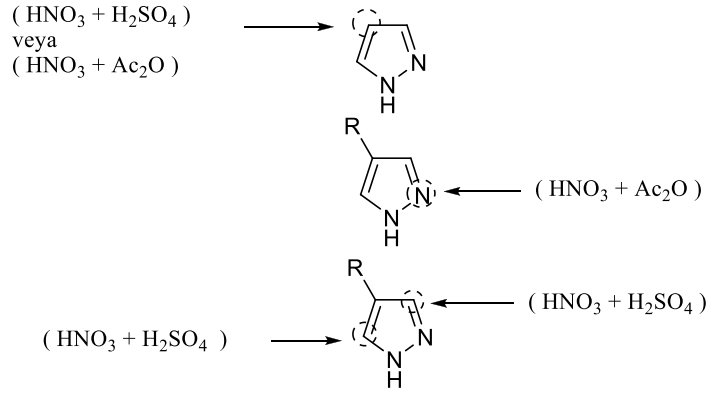
**Şekil 1.23.** Nitrolama reaksiyonu-I

Eğer pirazol, asetik anhidrit içerisindeki derişik nitrik asit ile nitrolanırsa, nitrolama 1-konumunda gerçekleşerek 1-nitropirazol oluşur ve bu bileşikte derişik sülfürik asit ile muamele edilirse 4-nitropirazole dönüşür. Reaksiyon nitro grubunun bir katyon ile transferi sayesinde olur. Çünkü 1-nitropirazol bileşiği aromatik hidrokarbonlar için etkili bir nitrolama reaktifidir.



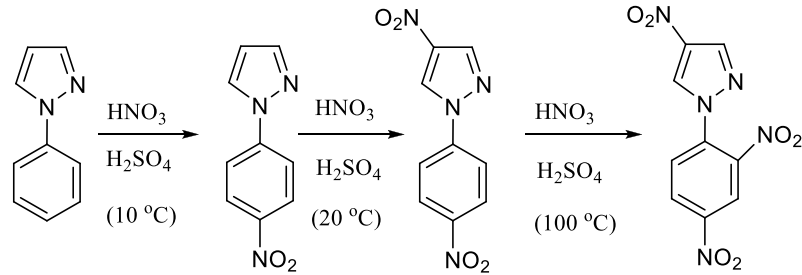
**Şekil 1.24.** Nitrolama reaksiyonu-II

Farklı nitrat ajanları ile sübtitüe pirazollerin nitrolanma konumları Şekil 1.25’de gösterilmiştir.



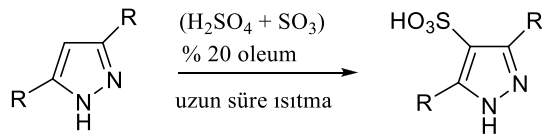
**Şekil 1.25.** Pirazol bileşiğinin nitrolanma konumları

Eğer, pirazol 1-konumundan fenil grubu ile sübtitüe olmuşsa, bu grup pirazol halkası ile yarışır ve fenil halkasının para konumu nitrolanır [7].



**Şekil 1.26.** Para konumundan nitrolama reaksiyonu

### 1.1.3.2.3. Sülfolanma reaksiyonu



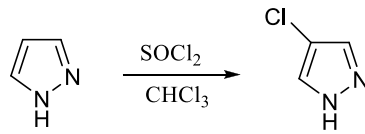
R = H, R = CH<sub>3</sub>

**Şekil 1.27.** Sülfolanma reaksiyonu

Pirazoller, ancak kuvvetli reaksiyon şartlarında sülfonasyona uğrarlar ve sülfonik asit grubu 4-konumuna bağlanır [7].

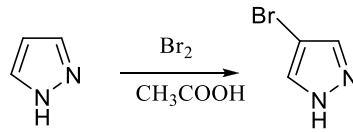
#### 1.1.3.2.4. Halojenlenme reaksiyonu

Pirazollerin halojenlenmesi, genellikle 4-konumundan gerçekleşir. Pirazoller; karbontetraklorür, asetik asit ve kloroform içerisinde klorlama ajanları ( $\text{Cl}_2$  veya  $\text{SOCl}_2$ ) ile klorlanabilirler [9].



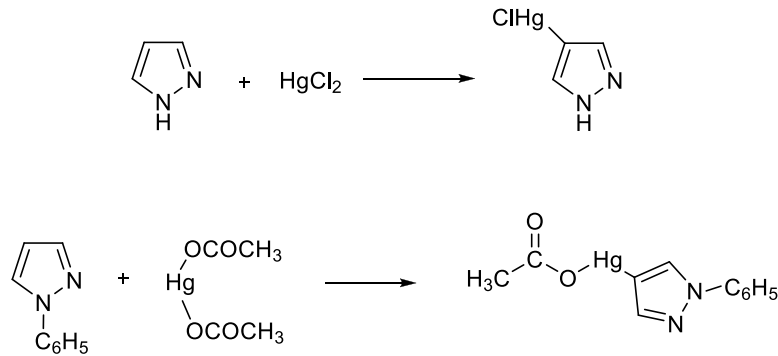
Şekil 1.28. Halojenlenme reaksiyonu-I

Pirazoller, kloroform ya da asetik asit içerisinde brom ile bromlanabilirler [7].



Şekil 1.29. Halojenlenme reaksiyonu-II

#### 1.1.3.2.5. Merkürasyon



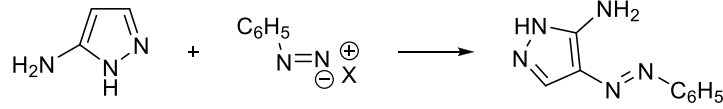
Şekil 1.30. Merkürasyon

Pirazoller, civa(II)klorür ile reaksiyona sokulursa ya da 1-fenilpirazol, civa asetat ile muamele edilirse merkürasyon 4-konumunda gerçekleşir [7].



#### 1.1.3.2.6. Diazo kenetlenmesi

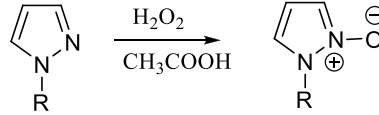
Pirazoller, genellikle diazonyum tuzları ile kenetlenme reaksiyonu vermezler. Eğer, pirazol halkasının 3- veya 5-konumunda aktive edici bir grup varsa, diazo kenetlenmesi 4-konumunda kolayca gerçekleşir [7].



Şekil 1.31. Diazo kenetlenmesi

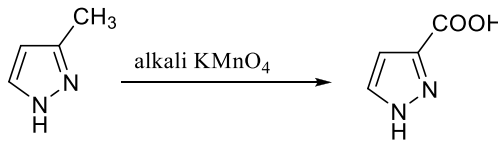
#### 1.1.3.3. Yükseltgenme reaksiyonu

Pirazol halkası genellikle yükseltgenmeye karşı dayanıklıdır, bununla birlikte peroksitlerle pirazol 2-oksit haline dönüşebilir.



Şekil 1.32. Yükseltgenme reaksiyonu-I

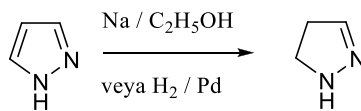
Alkil sübtitüe pirazollerin, bazık KMnO<sub>4</sub> ile yükseltgenmeleri, alkil yan zincirinin karboksilik asit grubuna dönüşmesine neden olur [7].



Şekil 1.33. Yükseltgenme reaksiyonu-II

#### 1.1.3.4. İndirgenme reaksiyonu

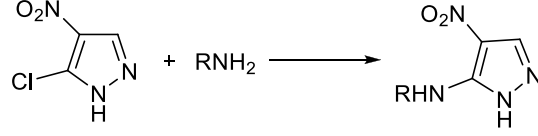
Pirazollerin; sodyum ve alkolle ya da paladyum varlığında katalitik hidrojenlenme ile indirgenmesi sonucunda 2-pirazolinler oluşur [7].



Şekil 1.34. İndirgenme reaksiyonu

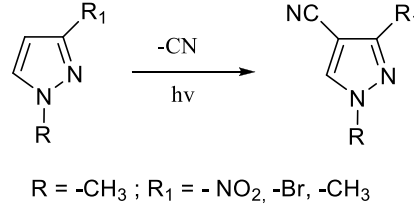
### 1.1.3.5. Karbona nükleofilik saldırı

Halopirazoller, nükleofilik reaksiyonlara karşı aktif değildirler. Fakat halojen atomuna alfa konumundan elektron çekici sübtitüent katılması halinde nükleofilik sübtitüsyona karşı aktif olurlar.



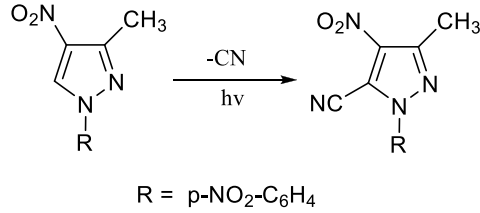
Şekil 1.35. Karbon atomuna nükleofilik saldırı-I

Pirazollerin ışıklı ortamda nükleofilik reaktiflerle reaksiyonu, 4-konumundaki hidrojen atomu ile nükleofilin yer değiştirdiği fotosübtitüsyona neden olur.



Şekil 1.36. Karbon atomuna nükleofilik saldırı-II

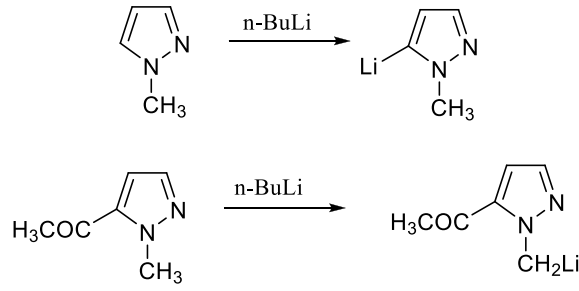
Eğer, 4-konumu dolu ise nükleofil 5-konumuna yerleşir [7].



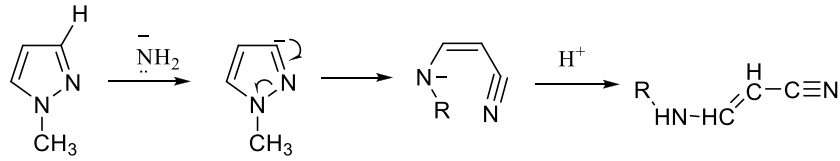
Şekil 1.37. Karbon atomuna nükleofilik saldırı-III

### 1.1.3.6. Hidrojene nükleofilik saldırı

N-sübtitüe pirazoller, n-bütillityum ile muamele edildiklerinde 5-konumuna lityum bağlanır. Eğer, 5-konumu dolu ise, bağlanma N-alkil grubunda gerçekleşir [7].



**Şekil 1.38.** Bütil lityum ile reaksiyonu



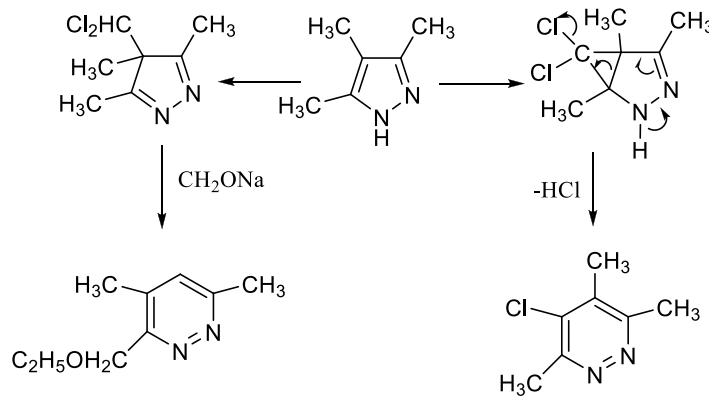
**Şekil 1.39.** Nükleofilik saldırı ile halka yarılmaması

3-konumunda süstitüe olmayan pirazol halkasının C-3 konumundan,  $\text{NaNH}_2$  gibi güçlü bazlarla deprotonlanması yoluyla halka yarıılır [7].

### 1.1.3.7. Elektron eksikliği olan türlerle reaksiyonu

Pirazollerin nötr koşullarda diklorokarbenlerle reaksiyonları, halka genişlemesi sonucunda oluşan 5-kloropiridazinleri verir.

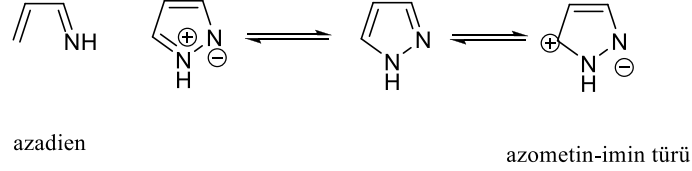
Bununla birlikte, bazik koşullarda reaksiyon, diklorokarbenin 4-konumuna saldırması ve 4-diklorometilpirazollerin oluşması ile gerçekleşir, bu bileşiginde sodyum etoksit ile reaksiyonu sonucu halka genişleyerek 6-etoksimetilpiridazinleri verir [7].



**Şekil 1.40.** Elektron eksikliği olan türlerle reaksiyonu

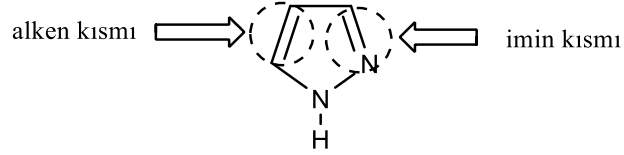
### 1.1.3.8. Siklokatılma reaksiyonları

Pirazollerin, teorik olarak azadienler ya da azometin iminlerin 1,3-dipolleri gibi reaksiyon vermeleri beklenir.



Şekil 1.41. Siklokatılma reaksiyonları

Buna ilave olarak, pirazoller bir alken ya da imin gibi düşünüldüğünde, dienler ya da 1,3-dipollerle siklokatılma reaksiyonuna uğrarlar.

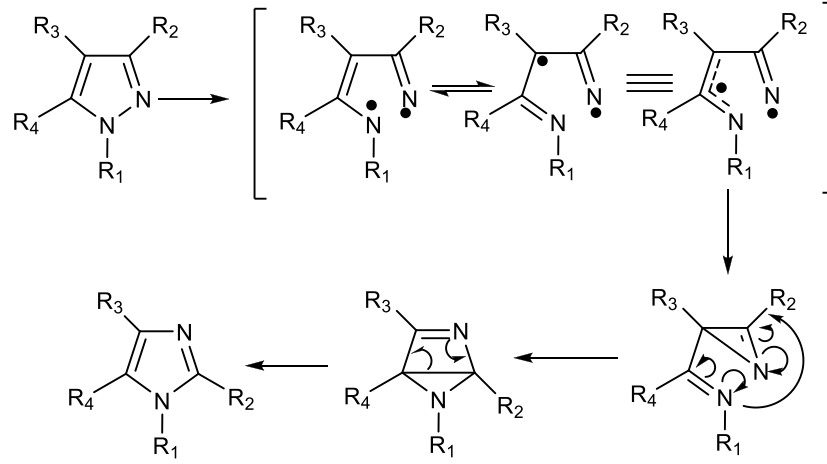


Şekil 1.42. Pirazol bileşiğinin alken ve imin kısmı

Bununla birlikte, reaksiyonlar teorik olarak mümkün gözükse de pratik olarak yeğlenmez ve pirazollerin bilinen siklik katılma reaksiyonları yoktur [7].

### 1.1.3.9. Fotokimyasal dönüşüm

Pirazoldeki N-2 ve C-3 konumları ile imidazoldeki C-2 ve N-3 konumlarının yer değiştirmesi sonucu pirazoller fotokimyasal olarak imidazollere dönüşebilirler. Fotokimyasal reaksiyon, en zayıf N-N bağının yarılmasını takiben, diradikal azirin vererek halkalaşma ve imidazol oluşumu şeklinde gerçekleşir [7].



**Şekil 1.43.** Pirazol bileşiğinde fotokimyasal dönüşüm

#### 1.1.4. Pirazol Bileşiklerinin Kullanım Alanları

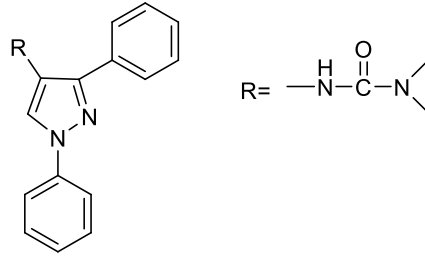
Fotoğrafçılıkta, boya endüstrisinde ve ilaç etken maddesi olarak önemli özelliklerinin bulunması sebebiyle pirazol halkası yıllar boyunca detaylı bir şekilde çalışılmıştır. Pirazol halka sistemi birçok farmasötik aktif bileşik için ortak bir merkez olmuştur [10].

Pirazoller, antihipergiliserik ve uyku verici özellikler taşırlar. Bazı azo pirazol türevleri ise boyar madde sentezinde kullanılmaktadır.

Metamizol sodyum ve propifenazon, pirazol türevi analjeziklerdir. Metamizol sodyum analjezik etkisini periferik antiinflamatuvar etkisinden çok, merkezi etkisiyle yaptığı sanılmaktadır. Pirazol türevleri, duyarlı kişilerde agranüloz dahil olmak üzere kemik iliği depresyonu yapabilir.

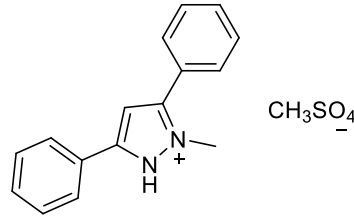
Bazı önemli pirazol türevleri ve aktiviteleri aşağıda gösterilmiştir.

Genellikle tıp alanında yaygın olarak kullanılan difenamizol bileşiğinin en önemli aktiviteleri ağrı kesici, ağrı dindirmek ve analjeziye (acı yitimine) yol açmak ve iltihapla savaşmaktır [7].



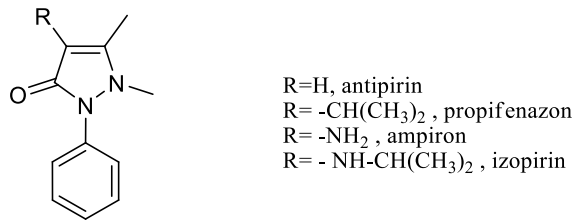
**Şekil 1.44.** Difenamizol bileşiğinin açık yapısı

Difenzokuat bileşiği de genellikle tıp alanının da yaygın olarak kullanılan ve ağrı kesici, ağrı dindirme ve iltihapla savaşmakta kullanılan en önemli ilaçların yapısında bulunmaktadır.

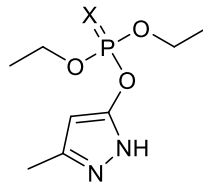


**Şekil 1.45.** Difenzokuat bileşiğinin açık yapısı

3-pirazolin-5-on bileşiği ve *O,O*-Dietil-*O*-(3-metil-5-pirazolil)fosfat ve fosfotiyolat bileşiği ziraat endüstrisinde çok sık kullanılan bir bileşiktir. Özellikle zararlı organizmaları engellemek, kontrol altına almak ya da zararlarını azaltmak için kullanılırlar. Analjezik, antipiratik, antienflamatuar etkileri de vardır.

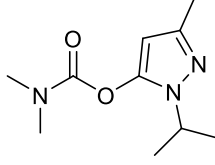


**Şekil 1.46.** 3-Pirazolin-5-on bileşiğinin açık yapısı

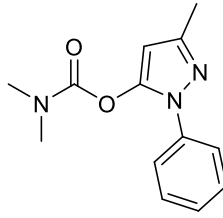


**Şekil 1.47.** *O,O*-Dietil-*O*-(3-metil-5-pirazolil)fosfat ve fosfotiyolat (X- O ve S) bileşiğinin açık yapısı

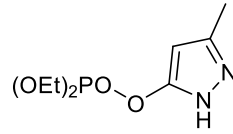
Pirolan ve Piroksazon olan pirazol türevleri de farmokolojik açıdan çok toksik olup bunlar sistematik insektisid olarak kullanılırlar [11].



Şekil 1.48. İsolan bileşiğinin açık yapısı

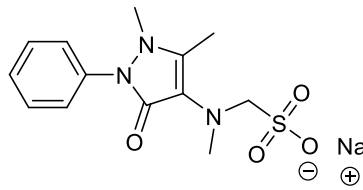


Şekil 1.49. Pirolan bileşiğinin açık yapısı



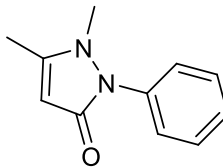
Şekil1.50. Piroksazon bileşiğinin açık yapısı

Metamizol ya da herkesin bildiği adıyla Novalgin, sık kullanılan ve reçetesiz satılabilen, ağrı kesici ve ateş düşürücü bir ilaçtır [12].



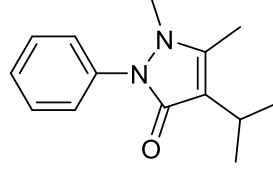
Şekil 1.51. Metamizol bileşiğinin açık yapısı

Fenazon (Antipirin), bir analjeziktir. 1883'te Knorr tarafından keşfedilmiş ve kuvvetli bir antipiretik tesiri olduğu anlaşılmıştır [2].



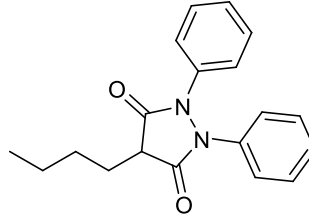
Şekil 1.52. Fenazon bileşiğinin açık yapısı

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar grubundan pirazolon türevi bir ilaç. Analjezik ve antipiretik etkisi yüksek, antienflamatuar etkisi düşüktür [13].



**Şekil 1.53.** Propifenazon bileşiğinin açık yapısı

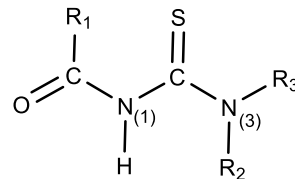
İltihaplanmaya karşı analjezik etkisi olan kimyasal bir ilaçtır. Romatizma ve damla rahatsızlıklarından başka, lumbago ya da siyatik gibi ağrılı belirtilerin tedavisinde kullanılır.



**Şekil 1.54.** Fenilbütazon bileşiğinin açık yapısı

## 1.2.Açıl Tiyöürelere

(>N–C(S)–N<) fonksiyonel grubunu içeren bileşikler tiyöürelere olarak adlandırılır [14,15]. Bunlar azot atomundaki süstitüsyon derecesine bağılı olarak mono-, di-, tri- veya tetra süstitüye tiyöüre türevleri olabilir. Tiyöüre 1-(açıl/aroil) süstitüsyonu çekirdeğine bağılı bir karbonil grubunun varlığını ifade etmektedir. Bu molekül grubunun ilk örneğı olan CH<sub>3</sub>C(O)NHC(S)NH<sub>2</sub> türünün varlığı bir yüzyılı aşkın süredir bilinmektedir [16]. Süstitüsyon ayrıca genel formülleri R<sub>1</sub>C(O)N<sub>(1)</sub>HC(S)N<sub>(3)</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub> olan 1-(açıl/aroil)-3-(mono-süstitüye) ve 1-(açıl/aroil)-3,3-(di-süstitüye) tiyöürelere verecek şekilde ikinci azot üzerinden gerçekleştirilebilir.



**Şekil 1.55.** 1-(Açıl/aroil)-3-süstitüye tiyöüre genel yapısı



Son on yılda çok çeşitli 1,3-disübstitüe tiyoürelerin sentezinde ve uygulamasında benzeri görülmemiş bir artış olmuştur. 1-(Açıl/aroil)-3-sübstitüe tiyoüreler her bir azot atomuna iki serbest hidrojen atomunun bağlı olmasından dolayı çok çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezi için oldukça uygun bir başlangıç maddesidir [17]. Aly ve arkadaşları 2007 yılında aroil sübstitüe tiyoürelerin kimyasındaki ve potansiyel uygulamalarındaki mevcut bilgileri güncellemişlerdir [18]. Ayrıca, hem karbonil hem de tiyokarbonil grupları farklı şekillerde metal iyonlarına bağlanabildiğinden bu yana bu bileşiklerdeki sert ve yumuşak dōnor atomların varlığı büyük bir bağlanma potansiyeli göstermektedir. Özellikle platin grubu metallerin bağlı olduğu 1-(açıl/aroil)-3-(alkil)- ve 1-(açıl/aroil)-3,3-(di-alkil)-tiyoürelerin koordinasyon kimyası 10 yıldan daha önce Koch tarafından derlenmiştir [19]. Açıl tiyoüre bileşikleri köpüklü yüzdürme işlemi ile maden ekstraksiyonunda kullanılan yumuşak metal katyonlarının seçici kompleksleşmesi için uygun kollektörlerdir [20, 21]. Son yıllarda tiyoüre ligandı içeren çeşitli metal kompleksleri hazırlanmış ve çevre kontrolünde kullanılan faydalı ara ürün ve iyon-seçici elektrotlarda iyonofor olarak kullanılmıştır [22]. Bu metal kompleksleri için yeni özellikler ve uygulamalar ilginç luminesans özellikleri içerir ve metal sülfid nanopartiküller için diğerleri arasında öncü madde olarak işlev yapabilir.

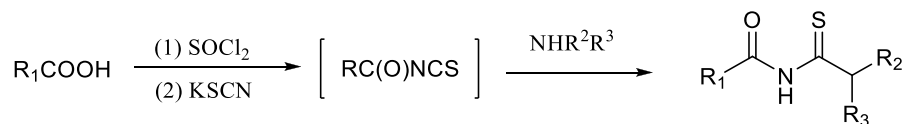
Son zamanlarda bu tür bileşiklerin biyolojik önemine dikkat çekilmektedir [23]. Ayrıca ana bileşikteki X-ışını kristal yapılarının varlığı son birkaç yıl içerisinde etkileyici bir şekilde artmıştır. Böylece, yüksek verimli kitaplık taraması ve ilaçsal özelliklerini optimize etmek için yapı-aktivite ilişkileri analizlerini içeren ilginç yapı-aktivite analizleri bu tür bileşikler için uygulanabilir [24].

Bu derlemede, 1-(açıl/aroil)-3-sübstitüe ve 3,3-di-sübstitüe tiyoürelerin sentezi ve kimyası, yapısal, spektroskopik ve biyolojik yönlerine özel bir önem verilmiştir.

### **1.2.1 Açıl tiyoürelerin Sentezi**

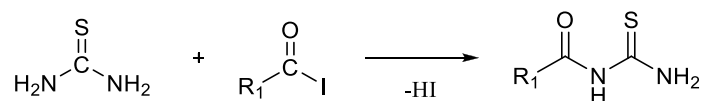
Tiyoürelerin en önemli sentetik elde edilış yöntemi hala Douglas-Dains [25] tarafından yayınlanan ve açıl izotiyosiyanatların ilgili asit klorürün potasyum veya amonyum tiyosiyanatla reaksiyonuyla yerinde üretilmesi ve ardından uygun bir sübstitüe alifatik veya aromatik amino-bileşiğıyle muamele edilmesi reaksiyonu olan

yöntemdir (Şekil 1.56). Bu reaksiyon genellikle kuru aseton veya asetonitrille gerçekleştirilir; bununla birlikte 1-bütül-3-etilimidazolyum tetrafloroborat-, PEG-400 veya çözücüsüz ortam gibi iyonik sıvılar içeren diğer şartlarda kullanılmıştır [26].



**Şekil 1.56.** 1-(Açıl/aroil)-3-substitüe tiyoürelerin izotiyosyanat-araürünlü sentezi

Daha önceden bildirildiği gibi, açiltiyoüreler ayrıca aminotiyokarbonilimidoil klorürlerin potasyum tiyosiyanatla muamele edilmesi ve ardından hidroliziyle veya *N*-açil aminoimidoil klorürlerin hidrojen sülfitle reaksiyonuyla elde edilebilir [27]. Voronkov ve çalışma arkadaşlarının son yıllarda gösterdiği gibi ilgili *N*-asetil türevlerini verecek şekilde açil iyodürlerin tiyoürelerle oda sıcaklığındaki reaksiyonu Şekil 1.57’de gösterilmiştir [28].



**Şekil 1.57.** Tiyöre ve açil iyodürlerden 1-açil tiyöre sentezi

1-Açil-tiyöürelerin sentezi için mümkün olan diğer yöntemler metil-*N*-arilkarbamoditiyoatların ve açil izotiyosiyanatların aminlerle muamelesini ve iminofosforanil tiyoürelerin karboksilik asitlerle reaksiyonunu içermektedir [29]. *N*-aminotiyokarbonilkarbodiimitlerin mineral asitlerle hidrolizi ayrıca ilgili 1-açilsübstitüe tiyöre ürününü vermektedir [30]. Son zamanlarda, Maddani ve Prabhu aminler ve karbon disülfitin bazik sulu çözeltideki kondenzasyonu ve ardından aminlerin reaksiyonu simetrik ve simetrik olmayan sübstitüe tiyoürelerin sentezinde etkili bir yöntem öne sürmüşlerdir [31].

### 1.2.1.1. Heterohalkalaşma Reaksiyonları

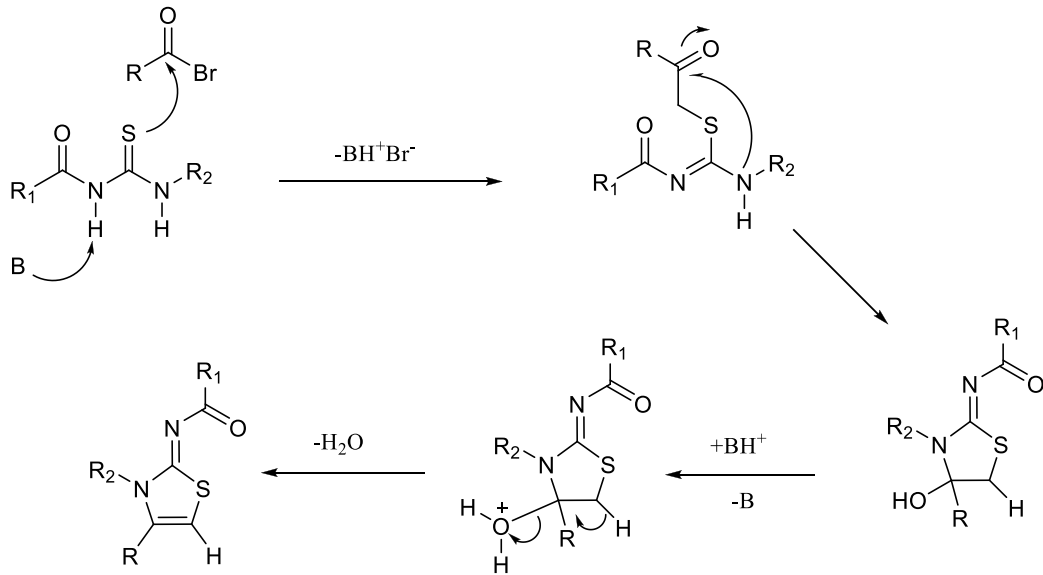
Tiyöürelerin en önemli halkalaşma reaksiyonları arasında  $\alpha$ -karbonil bileşikleriyle kondenzasyon 2-amino-1,3-tiyazollerini vermektedir. Zou ve çalışma arkadaşları 1-aroil-3-aril tiyoürelerin enolleşebilen  $\alpha$ -halokarbonil bileşikleriyle siklizasyonu ile imidazol-2-tiyonların oluştuğunu bildirmişlerdir [32]. Hemen sonrasında Wang ve

arkadaşları [33] bundan bağımsız olarak reaksiyonu sulu ortamda gerçekleştirdiğinde benzer sonuçları gözlemlədiler. Bununla birlikte, Saeed ve arkadaşları X-ışınları kristalografisiyle kesin bir şekilde belirlendiği gibi, bu koşullar altında termodinamik olarak daha kararlı izomerik tiyazol-2-iminlerin imidazol-2-tiyonlar (Şekil 1.58) yerine daha doğru ürünler olduğunu bildirmişlerdir. Gerçekten de bu izomerik bileşikler spektroskopik, kütle ve elementel analiz verilerine dayanarak ayırmak zordur [34].

Daha sonra, Patel ve çalışma arkadaşları 1-benzoil-3-fenil tiyoürelerle birlikte brom ve enolleşebilen ketonlar kullanarak aynı sonuca ulaşmışlardır yani 1-benzoil-3-fenil-4-metiltiyazolidin-2-iminlerin X-ışınları yapı tayiniyle belirlendiği gibi tiyazolidin-2-imin türevleri reaksiyon ürünleridir [35]. İzotiyoüre ara ürünün oluşum mekanizmasına ait önerilen mekanizma Şekil 1.59’da gösterilmektedir.



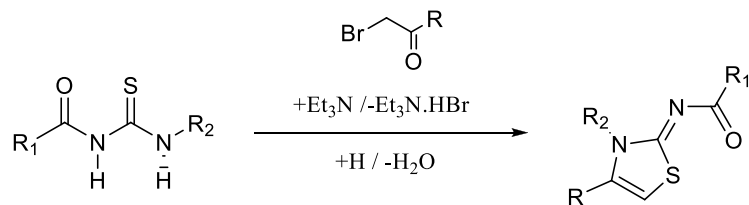
**Şekil 1.58.** İzomerik imidazol-2-tiyon ve tiyazol-2-imin bileşiklerinin kimyasal yapısı



**Şekil 1.59.** 1-(Açıl/aril)-tiyoürelerin  $\alpha$ -karbonil bileşikleriyle heterosiklizasyon reaksiyonu için önerilen mekanizma

Aynı yöntemin çevre dostu olan bir versiyonunda florlu imino-3-aril-4-metil-1,3-tiyazolin türevlerinin sentezi bazik sulu ortamda, ilgili 1-(florobenzoil)-3-(florofenil)tiyoüelerin  $\alpha$ -bromaseton ile siklizasyonu yapılmıştır. Aynı yaklaşım kullanılarak, bazı 3,5-dikloro-*N*-(3-(4-süstitüefenil)-4-feniltiyazol-2(3*H*)-ilid)benzamidler baz katalizörlüğünde ilgili 2,4-dikloro-*N*-benzamidlerin asetofenonla halkalaşması sonucunda hazırlanmıştır [36]. Benzer şekilde *N*-(4-metil-3-toliltiyazol-2(3*H*)-iliden) süstitüe benzamidler çözücüsüz ortamda ilgili 1-tolil-3-aril tiyoüelerin 2-bromaseton ile mikrodalga ışın destekli baz katalizörü ile doğrudan halkalaşmasıyla mükemmel yakın bir verimle sentezlenmiştir [36,37]. Mikrodalga ışınları ve çözücüsüz ortam koşulları kullanıldığında çeşitli *N*-(5-asetil-4-metil-3-(süstitüefenil)-tiyazol-2-iliden)-4-metil (süstitüe) benzamidler ilgili 1-süstitüe benzoil-3-ariltiyoüelerin 3-kloropentan-2,4-dion ile heterosiklizasyonu sonucu elde edilmiştir [38]. Ayrıca, 4-amino-2-iminotiyazol türevleri trietil amin varlığında simetrik olmayan 1-aroil-3-ariltiyoüelerin çeşitli 2-brom-2-arilasetonitriller ile siklizasyonu sonucunda hazırlanmıştır [39].

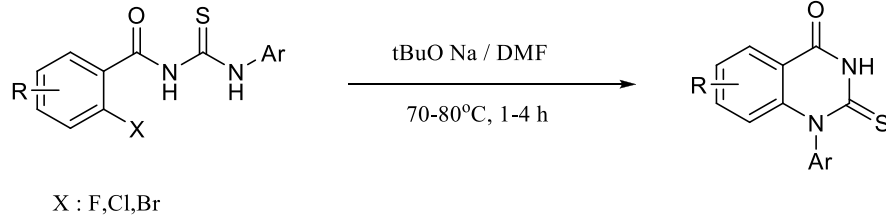
Patel ve çalışma arkadaşları bromlama maddesi olarak 1,1-(etan-1,2-tiyol)dipiridinyum kullanılarak hazırlanan ilgili süstitüe karbonil bileşikleri ve 1,3-di-süstitüe tiyoüelerin (Şekil 1.60) kondenzasyonundan tiyazol-2-iminler elde edilmiştir [17]. Simetrik tiyoüeler ketonların regioselektif bromlanması sonucu simetrik karbonil bileşikleri ile seçimli olarak ürün verirler, oysa simetrik olmayan 3,3-di-süstitüe tiyoüelerin simetrik ketonlar ile seçimli olarak ürün verdiğini belirtmekte de fayda vardır [35].



**Şekil 1.60.** Karbonil bileşikleri ve 1,3-di-süstitüe tiyoüelerin kondenzasyonu için genel reaksiyon denklemi

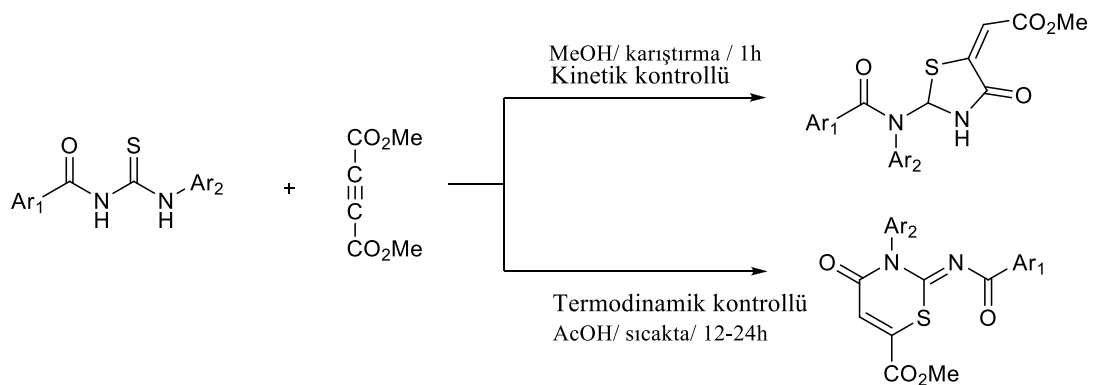
1-(2-Haloaroil)-3-aril tiyoüelerin baz katalizörlüğünde gerçekleştirilen moleküler içi halkalaşma reaksiyonu sonucunda 1-aril-2-tiyokso-2,3-dihidro-1*H*-kinazolin-4-on bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 1.61). Mekanik çalışmalar bu reaksiyonun moleküler

içi ( $S_NAr$  mekanizması) olmasından ziyade moleküler içi aromatik ( $S_N1$  mekanizması) olduğunu göstermektedir [40].



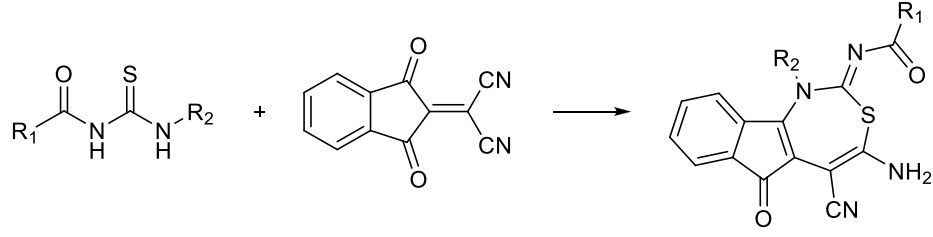
**Şekil 1.61.** 1- (2-Haloaroyl) -3-aril tiyoürelerin baz katalizörlüğünde molekül içi nükleofilik siklizasyonu

Açıl tiyoürelerin ikinci önemli halkalaşma reaktifi olarak dimetil asetilendikarboksilat (DMAD), karşımıza çıkmaktadır. Şekil 1.62’te gösterildiği gibi 1-açıl-3-aroiltiyoürelerin DMAD ile metanol içeren ortamda, oda sıcaklığında, yüksek verim ile veya metil 2-benzamit-4-okzo-3-aril-3,4-dihidro-2*H*-1,3-diazin-6-karboksilatların asetik asit içeren ortamda geri akışa alınması ile metil [4-okzo-2-(sübstitüe benzoilimino)-3-(sübstitüe fenil) diazolidin-5-yiliden]asetatlar elde edilmiştir [41]. Benzer bir araştırmada, 1-aril-3-aroiltiyoürelerin -5 °C trifenilfosfin ile katalize edilmiş diklorometan içinde DMAD ile muamele edilmesi ile (*Z*)-metil 2-[(*Z*)-2-(4-aroilimino)-4-okzo-3-aril-1,3-diazolidin-5-yiliden]asetatlar elde edilmiştir [41].



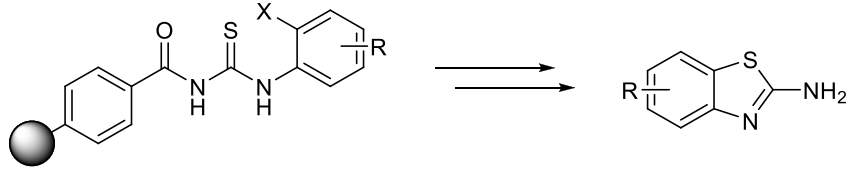
**Şekil 1.62.** 1-(Açıl)-3-(aroyl)tiyoüreler ile dimetilasetilendikarboksilatların (DMAD) ile kinetik ve termodinamik kontrollü reaksiyonları

1-Aroil-3-ariltiyoüreler ile 2-(1,3-diokzoin-2-yiliden)malononitril arasındaki reaksiyon sonucunda % 70-85 verimle indeno[1,2-d][1,3]diazepinler elde edilmiştir (Şekil 1.63) [42].



**Şekil 1.63.** 1-(Aroil)-3-(aril)tiyoüreler ile 2-(1,3-diokzoin-2-yiliden)malononitril ile reaksiyonu

Literatüre göre, 1-açıl-3-fenil tiyoürelerin halkalaşma reaksiyonlarını kapsayan katı-faz sentezi ile sübstitüe 2-aminobenzodiazoller (Şekil 1.64) elde edilmiştir. Hidrazin monohidrat korumayı kaldırma maddesi olarak kullanılmıştır. İkinci siklizasyon koşulları fenil halkası üzerinde orto konumunun bir fonksiyonu oldu. Bu durumda, X = H, F ve Br, brom ve asetik asit, NaH 25 °C’de ve NaH 100 °C dimetilformamit, sırasıyla kullanılmıştır [43].



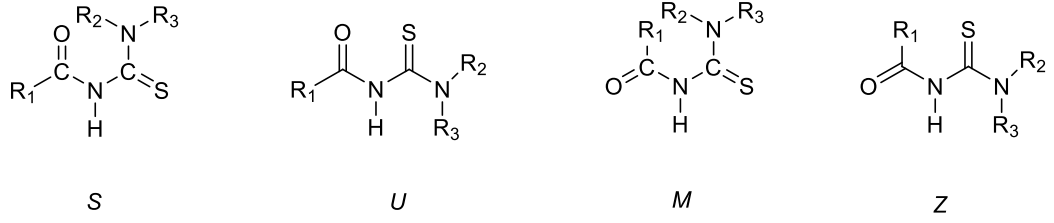
**Şekil 1.64.** 1-(Açıl)-3-(fenil) tiyoürelerin siklizasyonu ile sübstitüe 2-aminobenzodiazollerin katı-faz sentezi

## 1.2.2.Moleküler ve Kimyasal Yapısı

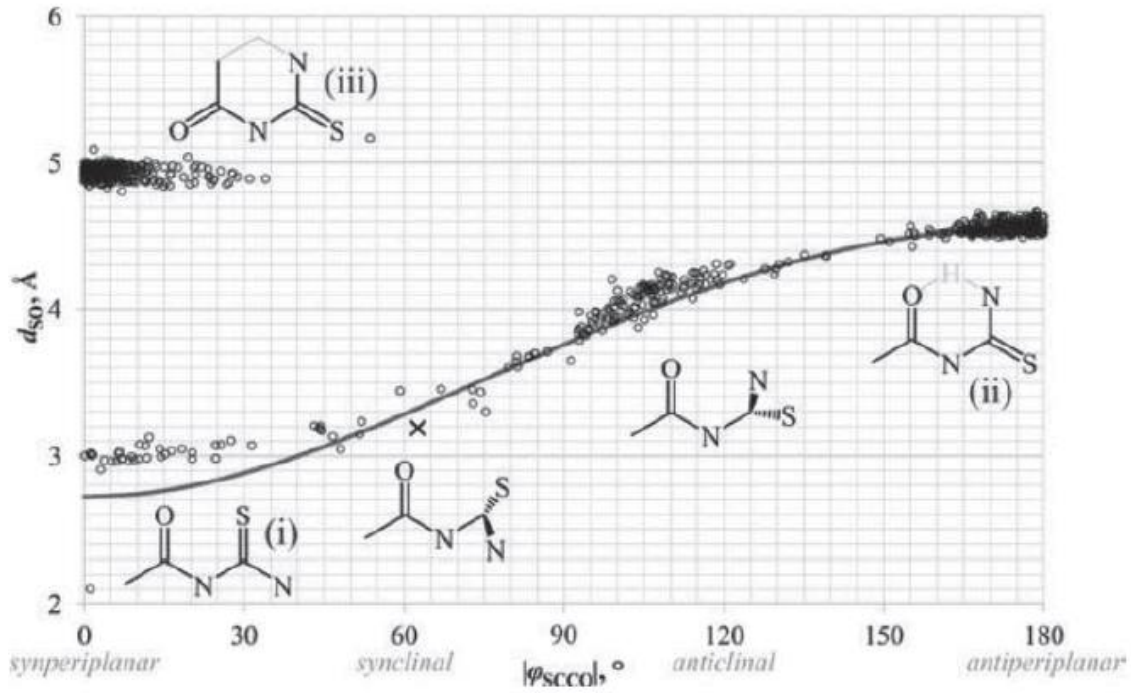
1-Açıl-tiyoüre bileşiklerinin literatürde N<sub>(3)</sub> atomundaki yer değiştirmeye dayanan çeşitli kristal yapıları vardır. Son yıllarda 3-mono ve 3,3-di-sübstitüe tiyoüreler bileşiklerinin x ışınları kristal yapıları yayınlanmıştır[44, 45].

### 1.2.2.1.Konformasyonel ve Yapısal Özellikleri

Açıl-N<sub>(1)</sub> bağı ve C-N<sub>(3)</sub>-C bağı etrafında dihedral yapıları dayanan çeşitli konformasyonları mümkündür [46]. Woldo ve Dillen dik olarak çizilen N-H bağına (Şekil 1.65) göre C=O ve C=S çifte bağlarının pozisyonları *S*, *U*, *M* ve *Z* olarak 4 temel formlarını yansıttığını ifade etmişlerdir [47].



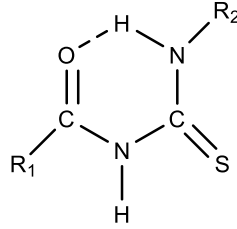
**Şekil 1.65.** 1-(Açıl)-3-sübstitüe tiyoürelerin  $-C(O)NHC(S)N<$  kısmının merkezi çevresindeki mantıklı konformasyonlar



**Şekil 1.66.**  $S \cdots O$  mesafesinin alanı ( $d_{SO}$ ) ile mutlak değere karşı  $S=C \cdots C=O$  torsiyon açısı ( $|\varphi_{SCCO}|$ ) arasındaki  $CC(=O)NC(=S)N$  kısmını içeren 739 yapı analizi kristalografisi

Yeni bir makalede, Becker ve arkadaşları Cambridge Kristalografik veritabanında bulunan  $-C(C=O)N(C=S)N-$  kısmını içeren 739 yapıyı analiz etmişlerdir [45]. Yapılan bu analizler sonucunda,  $S \cdots O$  mesafesi ( $d_{SO}$ ) ve  $C=S \cdots O=C$  arasında bir ilişkide bağ uzunlukları ve bağ açıları sayısal değerleri bakımından 980 uygunsuz torsiyon açısı ( $|\varphi_{SCCO}|$ ) belirlendi. Bu verilerin grafiksel gösterimi Şekil 1.66'da gösterilmiştir. Bu çalışmadan itibaren,  $S$  ve  $U$  formlarının yaygınlığı net bir şekilde belirlenmiştir.  $R_2=H$  ile 1-(açıl/aroil) tiyoüre türevleri, özellikle, merkezi  $-C(O)-NH-$  ile yerel bir düzlemsel yapı karşısında  $C=O$  ve  $C=S$  çift bağ ile yönde ("S" biçimindeki formu), tercih edilir. Şekil 1.67'de gösterildiği üzere, bu konformasyonda  $C=O$  ve  $H-N$  grubu, bir hidrojen bağı yoluyla moleküller arası bir

etkileşimi tercih eden, sözde-altı üyeli bir halka oluşturur [48]. Uygun bir hidrojen bağının oluşumu 1-(açıl/aroil)-3,3-(di-sübstitüe) tiyöüre türevlerinden ( $R_2, R_3= H$ ) gibi, engellenmiş olur. Diğer taraftan, antiklinal yapısı U formunu tercih etmektedir.



**Şekil 1.67.** 1-(Açıl / aroil)-3-(mono-sübstitüe) tiyöürelerin S-şeklindeki konformasyon için kararlı bir  $C = O \cdots H-N$  molekül içi hidrojen bağı

Aynı zamanda amidik grup etrafındaki konformasyonda incelenmiştir. Cambridge Kristalografik Veri tabanındaki bir araştırmada  $Ph-C(O) = N-C(S)N-Ph$  kısmına ait 116 sonuç elde edilmiştir [49].

Bütün bunların hepsinde  $O=C-N-C$  kabul edilen torsiyon açısı  $-13^\circ$  den  $24^\circ$  dereceye kadar yakın cis konformasyonları temsil eder. Mevcut kristal verilerin analizinden, C-N bağı mesafeleri arasındaki mesafenin giderek arttığı kabul edilmektedir. C-N bağı uzaklıkları ise  $C(S)-N_{(3)} < C(O)-N_{(1)} < C(S)-N_{(1)}$  şeklinde sıralanmaktadır. Böylece, muhtemelen  $C=O$  ve  $C=S$  çifte bağları ve N atomundaki elektron çiftleri arasında rezonans etkileşimi  $-C(O)NHC(S)NH-H-$  bütün düzlemde genişlemiştir. Benzer ilişki tiyokarbamat yüzeyler içinde rapor edilmiştir [50].

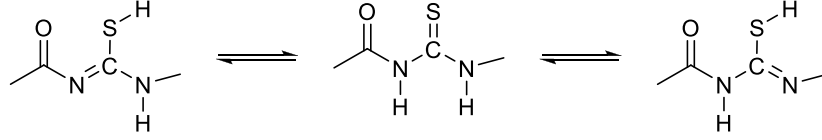
### 1.2.2.2. Tiyon-Tiyol Tautomerisi

Tiyosemikarbazonlara benzer şekilde, hidrojen bağlayıcı donör grupları kabul eden bir karbonil grubu gibi mevcut bir tyoamit  $-NH-C=S-$  fonksiyonel grubundan dolayı açıl tiyöüreler için tiyon-tiyol tautomerisi olasıdır. Şekil 1.68'de, tiyon (orta yapısı) ve tiyoller tautomerleri gösterilmektedir [51,52].

Tiyon formu kuvvetle tercih edilir ve en iyi bildiğimiz en güçlü tautomer olarak tiyol formunda gösterilen bileşikler literatürlerde yoktur. Zhou ve arkadaşları, 1-(2-florobenzoil)-3-(4-metoksifenil) tiyöüre bileşiğinin infrared spektrumunda  $2438 \text{ cm}^{-1}$  de (S-H) gerilmesine ait zayıf bir bant görüldüğünü kabul etmiştir [53]. Aydın ve arkadaşları,  $N-H \cdots S$  ve  $S-H \cdots N$  moleküler içi hidrojen bağı gibi tiyoketo-sülfür ve



amin-azot arasında moleküler içi hidrojen kaymasını destekleyen 4-(3-benzoiltiyöureido)benzoik asit içinde tautomerik eşitliğin varlığını önermiştir [54].



**Şekil 1.68.** Açiltiyöurelerde gözlenen tiyon-tiyol tautomerizmi

### 1.2.3. Spektroskopik özellikleri

Açıl tiyöure bileşiklerinin titreşim özellikleri Fourier Dönüşümlü (FTIR), kızılötesi ve Raman spektroskopileri dönüşümü kullanılarak incelenmiştir. Son yıllarda, temel yöntemlerin daha iyi açıklanması için bu analizler kuantum kimyasal hesaplamaları ile yapılmıştır. Örneğin  $R_1C(O)NHC(S)NHR_2$  bileşiği için kuantum kimyasal hesaplamaları oldukça farklı frekans ve şiddette iki N-H gerilme bağının varlığı tahmin edilmektedir. Gerçekte amit benzeri N- karşılaştırıldığında aslında, molekül içi hidrojen bağı dahil, N-H grubu temel (N-H) (tipik olarak da yaklaşık  $3150\text{ cm}^{-1}$  de görülmektedir) daha düşük dalga sayısı altında güçlü bir soğurma olarak ortaya çıkar H grubu yaklaşık bir geniş bant beklendiği gibi  $3350\text{ cm}^{-1}$  de görülmektedir [48].

$1700\text{ cm}^{-1}$  ve  $1800\text{ cm}^{-1}$  arasındaki bölgenin detaylı analizi (C=O) karbonil gerilmeleri için yerel çevreye duyarlı olması nedeniyle çok öğreticidir. Nispeten düşük bir değer olan mono-süstitüe açıl tiyöureler temel (C=O) üzerinde gözlenir ve bir moleküler içi C=O··H-N etkileşim varlığında (O)NHC(S) NH- parçası ile uyumludur [55].

Alternatif olarak, karbonil ve fenil halkası arasında rezonans etkileşimleri gözlenen 1-(benzoil)-3-süstitüe tiyöurelerin kırmızı kaymasının açıklanması için uygulanmıştır. Sözün kayda değer ölçüde C=O gerilme modunda C=N gemesi ile ve N-H eğilme modu ilgili bileşiklerde görüldüğü gibi birleştirilir [56]. Kızıl ötesi spektroskopisi, metal komplekslerinin tanımlanması için uygulanmıştır. Bir çok durumda,  $3200\text{ cm}^{-1}$  üzerinde bir geniş bant bulunmaması tiyöure grubunun proton gidermek için kompleks meydana geldiğinin doğrudan bir göstergesidir. Ayrıca, bant genişliğinin  $180\text{ cm}^{-1}$  e kadar azalması elektronik delokalizasyonu proton giderme ve

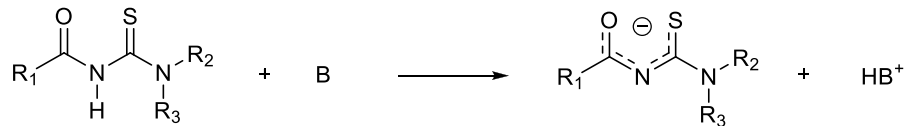
uyarılması (C=O) gerilme titreşim frekansı oksijen atomu yoluyla koordinasyonu olabileceğine işaret etmektedir [57].

Elektronik özellikleri bakımından 1-(açıl/aroil)-3-(alkil) ile süstitüe tiyoüreler de incelenmiştir. 1-Benzoil tiyoüre türevleri genellikle, güçlü bir moleküler yapı özelliklerine bağlıdır ve merkezi -C(O)NHC(S)N- grubu, özellikle de eğim açısı ilginç lüminesan özellikler göstermektedir. Polar bir çözücü içerisinde uyarılmış moleküllerde proton transferi veya bükülmüş molekül içi yük transferi emisyonun da çift floresans gözlenmiştir [53]. Floresan ve parlak baz sensörleri anyonlarının saptanması için 1-(aroil)-3,3-(dialkil) tiyoüreler başarılı bir şekilde geliştirilmiştir [58].

#### 1.2.4. Metal Kompleksleri

1-(Aroil/açıl)-3-(alkil/aril)-tiyoüreler karbonil (C=O) ve tiyokarbonil her ikisini de içeren (C=S) grupları sayesinde, oksijen ve kükürt atomları her ikisini de kullanarak metallerle koordine edebilir. Bu potansiyel tiyoüreler, S, O-verici ligandlar olarak görev yapan  $\beta$ -diketon süstitüe edilmiş benzerleri olarak kabul edilebilir çünkü bu sert ve yumuşak verici sitelerinin varlığı bağlama olanakları büyük bir dizi sunduğu bilinmektedir [59]. Şimdiye kadar 1-(benzoil)-3,3-(di-alkil/aril) tiyoürelerin ligantlarla tek çekirdekli geçiş metali komplekslerini içeren üç farklı koordinasyon şekilleri bulunmuştur. Bunlar (O, S), iki dişli veya kenetleyici monobazik şekli ve nötr monodentat (S) ve nötr iki dişli (O, N) şekilleridir.

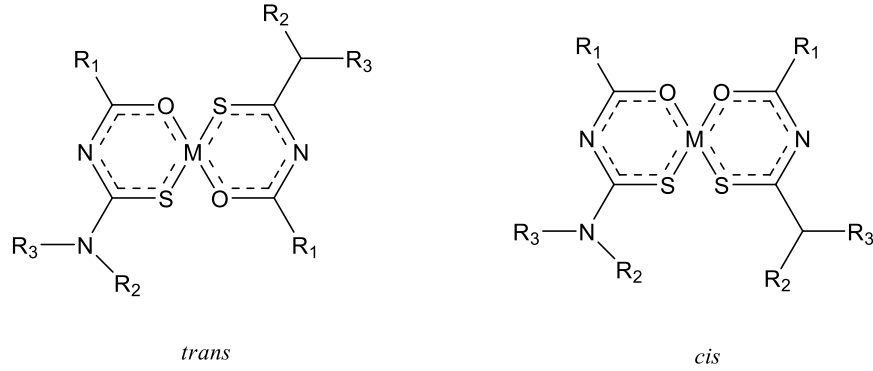
Kısa süre önce benzoil tiyoüre türevlerinin iyonizasyon sabitleri bildirilmiştir [60]. Şekil 1.69'da gösterildiği gibi negatif yük, merkezi tiyoüretat grubuna dağılır.



**Şekil 1.69.** 1-(Açıl/aroil)tiyoürelerin protonasyonunun giderilmesi ve N<sub>(1)</sub>-H grubu oluşturulması için tiyoüretat anyonunun elde edilmesi

Kare bir düzlemsel bis (şelat) olan metal komplekslerinin oluşumunu kapsayan kenetleme koordinasyon şekli 3,3-di-süstitüe tiyoüreler dikkate alındığında cis-

$[M\{k^2S,O-R_1C(O)NC(S)NR_2R_3\}_2]$  nin özellikle ortak oluşum olduğu görülür. Bu koordinasyon şekli 1.69’de gösterilmektedir. Son birkaç yıl içerisinde, Arslan grup ligandlar olarak 1-asil tiyöüre taşıyan metal komplekslerinden bir seri hazırlamıştır [61]. Örneğin, 2,2-difenil-*N*-(diethylkarbamatiol)asetamid HL<sup>1</sup> ve bis(2,2-difenil-*N*-(diethylkarbamatiyol)asetamid) nikel(II), Ni (L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, her ikisi de tek-kristal X-ışını kırılma çalışması ile karakterize edilmiştir. İki dişli ligandlar eksen (O, S kenetlenmiş) metal tipi *cis* [ML<sub>2</sub>] arasında nötr kompleksler elde edilmiştir [62]. *N*-(*R*-karbamatiyol)sikloheksankarboksilamidlerin nikel metali ile oluşturduğu komplekslerin kare düzlemsel bir koordinasyon da *cis*- konformasyon yapısına sahip olduğu gösterilmiştir [63].



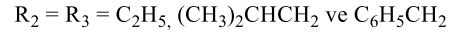
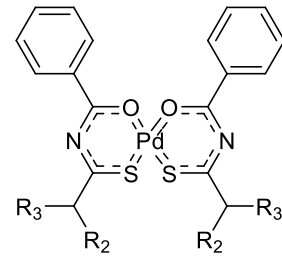
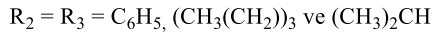
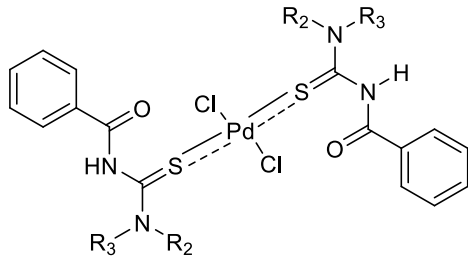
**Şekil 1.70.** Kare bir düzlemsel bis(şelat) türü *cis*-/*trans*- metal kompleksleri oluşumu

Çeşitli Ni(II) kompleksleri kullanılarak da Perez, Duque ve arkadaşları tarafından 1-(benzoil)-3,3-(di-süstitüe) tiyöürelere sentezlendi. Ni(II) iyonunda meydana gelecek hafif bir sapma kare düzlem koordinasyon geometrisinde bozulmaya neden olur ve bu ligantlardaki toplam S ve O atomuna göre koordine edilmektedir. Burada O ve S atomları, karşılıklı birbirine göre *cis* konumundadır. Benzer prosedürler kullanılarak, bir seri Ni(II), Pd(II) ve Cu(II) metalleri ile yakından ilişkili aroilaminokarbo-*N*-pirrolidin tiyol ligandları ile metal kompleksleri hazırlanmıştır. Ni(II) etrafında olağan metal kenetleme koordinasyonunun hakim olduğunu gösteren bir çift için X-ışını özelliklerini belirlenmiştir [64]. Kare düzlemsel koordinasyon şekli, aynı zamanda, Pd(II) ve Pt(II) d<sup>8</sup> metaller için de beklendiği gibi gözlenmiştir. Circu ve çalışma arkadaşları 1-(benzoil)-süstitüe tiyöüre lüminesans özellikleri ve yardımcı ligantlar gibi türevlerinin platin(II) 2-fenilpiridin komplekslerinin oluşumunu basit bir şekilde göstermiştir [65]. Mohr ve arkadaşları, mono katyonik hazırlanmasında

bir ligand olarak Pd(II) ve Pt(II) birlikte bir co-ligand olarak tBu<sub>2</sub>bpy kullanarak O, S iki dişli 2,6-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>C(O)NHC(S)N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> koordinasyon komplekslerini elde etmişlerdir [66]. Kısa süre önce 4-nitrobenzoil grubu ihtiva eden iki glukoz türevi, tiyoüreler de Pd(II) kompleksleri ile birlikte hazırlanmıştır. Bu bileşikler içinde, tiyoüre mono anyonik O, S şelat ligandları olarak metale koordine edilmişlerdir.

Ayrıca, Pd(II) 1-(benzoil)-3,3-(di-alkil) tiyoüre kompleksleri sentezlenmiştir. Bu ligandlar benzer reaksiyon koşulları altında elde edilen kompleksleri Pd (II) bir koordinasyon iki farklı şekil sergilemişlerdir. Şekil 1.71'de gösterildiği gibi 1-(benzoil)-3,3-(di-alkil) tiyoüre içeren ligandlar normal monobazik O, S koordinasyon iki dişli hem de S atomu yoluyla nötral tek dişli bir koordinasyon göstermektedir [67].

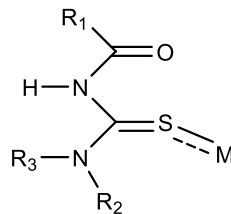
Yeni kompleksleri, Co(II) ile Cu(II) ve 1-(açıl)-3,3-(di-sübstitüe) tiyoüreler hazırlanmış ve element analizi ve spektroskopik tekniklerle karakterize edilmiştir. Co (II) kompleksleri daha önce bildirilen 1-furoil-3,3-dietil- veya 1-benzoil-3,3-dietil-tiyoürelerin benzer Ni(II) kompleksi gibidir: furoil ve benzoil de tiyoüre molekülleri S ve iki O atomu ile merkezi iyonuna sınırlı olarak cis konumunu benimserler. Ayrıca, yapının 1-(furoil veya benzoil)-3,3-(difenil) tiyoüre veya Co(III) kompleksleri X-ışını kristalografisi ile belirlenmiştir [68]. Yapısal veriler Co(III) etrafında hafif bir sapmanın kare düzlemsel koordinasyon ile uyumlu olduğunu göstermektedir, bununla birlikte C9O ve C9S grupları da karşılıklı olarak *cis* konformasyonunu benimsemektedir. Florobenzamit sübstitüe tiyoüreler ile kobalt kompleksleri hazırlanmıştır. Weiqun ve grubu bunların kristal yapısının, Co(III) merkezi üç ligand anyonlarla şelatlanırsa bunların her biri, iki dişli (O, S) anyon modunda koordine olduğunu göstermiştir [69].



**Şekil 1.71.** 1-(Benzoil)-3,3-(di-alkil) tiyöüelerin Pd bulunan ortamdaki koordinasyon şekilleri

O<sub>3</sub>S<sub>3</sub> verici grubu tarafından oktahedral geometrisi içinde, üç S ve O atomu metal atomunu (FAC izomer) çevreleyen bir oktahedron bir yüzünü kapladığı belirlenir. Bağ açıları sapma 84.0° ve 94.9° kadar *cis* açılarla ideal oktahedral geometrisi göstermektedir. Benzer yapısal özellikler kobalt(III) kompleksleri, [Co(L)<sub>3</sub>] ihtiva eden *N*-[di(alkil/aril)karbamatiyol]benzamid türü ligantlar için tespit edilmiştir [70].

Sadece kükürt ile dişli nötral koordinasyon (Şekil 1.72) diğer metallere göre daha az yaygındır. Buna birkaç örnek önce yumuşak d<sup>10</sup> metalleri sonra ise Cu(I), Ag(I), Au(I), ve Hg(II) metalleri ile oluşturdukları kompleksleri verilerbilir [71]. Kısa süre önce bu davranış Molter arkadaşları ve Mohr tarafından benzer çalışmalarla karşılaştırıldı [72]. Benzer şekilde, ilgili *N*-fosforil tiyöüeler için RNHC(S)NHP(O)(OR)<sub>2</sub> grubu, bir sülfür atomu yoluyla koordine edilen Pd(II) kompleksleri için bulunan tek ve ilk örneği Safin ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [73].



**Şekil 1.72.** 1-(Açıl /aroil)-3-(mono-sübstitüe) tiyöüelerin için (S atomu aracılığıyla) nötral tek dişli metal kompleksi

Bir dizi 1-furoil 3-mono- ve 3,3-di-sübstitüe tiyöüeler Cd(II) ve Hg(II) d<sup>10</sup> metal iyonları için ligand olarak kullanılmıştır. Tiyokarbonil grubunun kükürt atomu

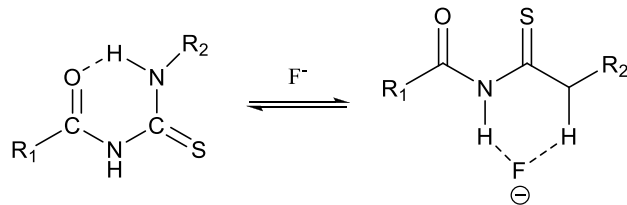
vasıtasıyla koordinasyon incelenmiş  $230\text{ cm}^{-1}$  ve  $300\text{ cm}^{-1}$  (Raman) arasında bulunan düşük frekanslı yoğun bir sinyal gözlenmiştir.

Tek dişli koordinasyonun son örnekleri, *N*-[(dibenzoil/metilfenil)karbamatiyol] benzamid ligandı Cu(I)'in merkezi çevresinde  $\text{ClP}_2\text{S}$  yapısında bozuk bir tetrahedral oluşturan bakır, sülfür atomu aracılığıyla özel olarak nötral tek dişli bir koordinasyon oluşturmuştur [74]. Bir X-ışını kırılım çalışması Ag(I)'in 1-(benzoil)-3,3-(dibütil) tiyoürelerle kompleksleşmesinde, Ag(I)'e kompleksleşme hem şelat hem de tek dişli koordinasyon şekillerinin mevcut olduğunun bir kanıtını sağlamaktadır. Bu yüzden, her bir gümüş atomunun (O, S) anyonik modunda ve başka bir tiyoüre içeren ligandının sülfür köprüsü o ligandın sülfür ve oksijen atomlarına koordine edilir [75].

## 1.2.5. Uygulamalar

### 1.2.5.1. Anyon Reseptörleri ve İyonoforlar

Anyon reseptörlerinin yapımında tiyoüre parçasının hidrojen bağlama kapasitesi yaygın olarak kullanılmaktadır. Fabbrizzi ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan yaratıcı çalışmalarda, üre içeren reseptörler ve tiyoüre gruplar, çeşitli anyon tanınması için tasarlanmıştır [76]. 1-(Açıl)-3-(mono)-süstitüe tiyoüreler içeren anyon reseptörlerinin özellikleri ilk olarak Zhang ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir [77]. Flor anyonu kullanıldığı durumda Şekil 1.73'te gösterildiği gibi, tiyoüre grubu, hidrojen bağı etkileşimleri için merkezi bir bağlama alanı sunar. Burada  $R_1$  ve  $R_2$  grupları, hem kromofor birimleri olarak görev yapar hem de konuk anyon ile etkileşim gerçekleştirebilir.

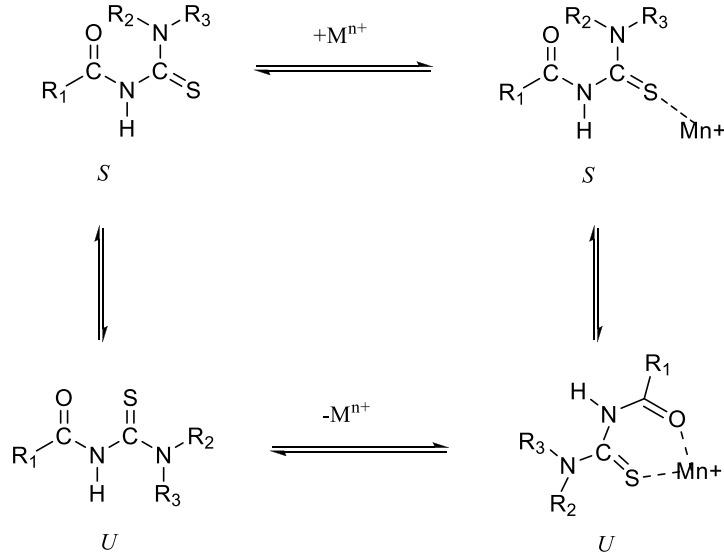


**Şekil 1.73.** Anyon reseptörleri olarak 1-(açıl)-3-(mono-süstitüe) tiyoüreler

Yeni salisilik asit odaklı tiyoürelerin reseptörleri bir dizi kolorimetrik özellikleri tanıyabilme yeteneğinden dolayı ve biyolojik olarak önemli anyonları içeren yeni

seçici ve hassas çıplak göz tanıma sensörlerinin gelişimi için ümit verici bileşikler olarak tarif edilmiştir. Açıl tiyoüre türevlerine bir izatin grubunun dahil edilmesi, asetat anyonuna karşı yüksek bir bağlanma afinitesi gösterir buna bağlı olarak ortak çoklu hidrojen bağı etkileşimleri gerçekleştirir ve burada reseptörün indol kısmı hem açıl tiyoüre hemde N-H grubunu temsil eder [78].

Daha önceki çalışmada, Otazo-Sanchez ve arkadaşları iyon seçici elektrotlar (İSE) için 46 tiyoüre türevi hazırlamış ve potansiyel iyonofor olarak kullanımlarını göstermişlerdir. Bunlardan bazıları, Pb(II), Cd(II) ve Hg(II) gibi ağır metaller potansiyometrik sensörler için kullanılmıştır. Sulu çözeltilerden Hg(II) uzaklaştırabilme yeteneği iyi olan, mezogözenekli silika üzerine bağlanmış 1-furoil tiyoüre ile hazırlanan yeni organik-inorganik hibrit malzemelerin üretimini içeren yeni bir yaklaşım son zamanlarda ortaya konulmuştur [79]. 1-(2-Furoil)-3-(1-naftil)tiyoüre bir sonojel-karbon matrisi içerisine yerleştirildiği zaman tespit sınırı ve Cd(II) iyonlarına ( $0,8 \mu\text{g l}^{-1}$ ) karşı tekrarlanabilirlik gözlenmiştir. Daha önceden belirtildiği gibi 1-(aroil)-3,3-(di-sübstitüe) tiyoürelerde C=O ve C=S gruplarının karşılıklı yönelmesi (*S* şeklinde) tercih edilir ve böylece *U* şeklinde bir ara-metal koordinasyon üzerine gerçekleştiği varsayılır. Şekil 1.74'de önerilen mekanizma gösterilmektedir. Bundan da iyon seçici elektrotlar (İSE) iyonoforları için şekilsel olarak daha esnek molekül adaylarının sert olanlardan daha iyi olduğu sonucuna varılabilir.



**Şekil 1.74.** 1-(Aroil)-3,3-(di-sübstitüe) tiyoüelerin metal koordinasyon üzerinde *S* ve *U* formları arasında yapısal olarak birbirine dönüşümü için önerilen mekanizma

Organik kükürt bileşikleri, köpüklü yüzdürme işlemlerinden yararlanılarak maden çıkarma enstitüsünde kullanılmaktadır. Beklendiği gibi, 1-(açıl)-3-(sübstitüe) tiyoüeler yumuşak bir metal katyonunun seçici kompleksleşme reaksiyonu için önemli bir ligand olduğu bulunmuştur. 1-(Etoksikarbonil)-3-(n-bütül) tiyoüre, bakır sülfid ve mineral bakırın geri kazanılması için ticari olarak elde edilebilen bir bileşiktir [20]. Çok benzer bir tür olan 1-(etoksikarbonil)-3-(propil) tiyoüre bakır sülfid minerallerine karşı yüksek verim ve özellikle demir sülfid olmak üzere porfirin cevherinde de bulunan diğer metal sülfidlerine karşı iyi bir seçicilik göstermektedir [21].

Son zamanlarda Koch ve arkadaşları 1-(kamfanil)-3,3-(di-til)tiyoüre ligantıyla Au(I) metalinin kristal yapısının yanısıra altı açıl(aroil)tiyoüre ligantı bağlı Au(III) metalinin ekstraksiyonunu ve taşınmasını bildirmişlerdir [80]. 1-Açıl tiyoüre ligantları Ag(I) metali için yüksek taşıma seçiciliği gösteren ve sulu bir faz içerisindeki membran nedeniyle karışık metal iyonları içeren kloroform çözeltilerinde iyon taşıma deneyleri için aktif ligantlar olarak kullanılır. Benzer *N*-(tiyo)fosforile (tiyo)amitin ve tiyoüre ligantlarının kullanıldığı deneyler de Ag(I) metale karşı benzer bir seçicilik göstermişlerdir.



### 1.2.5.2. Yeni Materyaller

Tiyöüelerin metal komplekslerinin önemi materyal kimyasının doğrudan pratik faydasının olmasıdır. Buna bağlı olarak bu alandaki geçiş metallere komplekslerinin uygulamaları giderek artmaktadır. 1-(2-Klorobenzoil)-3-(pirrolidin) tiyöüenin termal davranışları ve Ni(II), Cu(II) ve Co(II) metalleri ile kompleksleri 298-1450 K aralığındaki sıcaklıklarda termal analiz yöntemi ile çalışılmış ve bu çalışma sonrasında oluşan ürünler X-ışınları difraksiyonu analiziyle  $Ni_3S_2$ ,  $Cu_{1.96}S$  ve  $Co_4S_3$  olarak belirlenmiştir [81]. Uygun koşullar altında bis[1-(benzoil)-3,3-(diethyl tiyöüreat)]kadmium(II) bileşiğinin termal bozunması kuantum sınırlama gösteren küresel CdS nanopartikül destekli hekzadesilaminin sentezi için tek-kaynaklı başlangıç maddesi olarak kullanılabilir. Çok yakın bir zamanda, benzer selenoüreat ligandı içeren kurşun kompleksleri PbSe nanotellerinin sentezinde tek-kaynaklı başlangıç maddesi olarak kabul edilmiştir [82].

Ek gelişmeler, polimer matrisi içerisine tiyöüenin metal komplekslerinin eklenmesiyle Cu(II) ve Ni(II) iyonları içeren ve iyi bir gerilme kuvvetine ve yüksek termal kararlılığa sahip bir malzeme olan yeni epoksi polimerlerin hazırlanmasını içermektedir. Titreşim spektrumunun analizlerine dayanarak tiyöüelerin konjugasyonunun ve asimetrisinin artması doğrusal olmayan yüksek hiper polarizebiliteye neden olur ve bu bileşiklerin doğrusal olmayan optik malzemeler olarak umut verici uygulamaları bulunmaktadır. 1-(Benzoil)-3,3-dialkil tiyöüeler sıvı kristal materyallerin tasarımında kullanılırlar. Alkil zinciri uzunluğu etkisinin sistematik bir çalışması, alkoksijen gruplarının sayısı ve pozisyonu, hem de 1-(benzoil)-3-(aril) tiyöüere türevlerinin mezomorfik davranışlarında alkil zincirinin dallanması yakın zamanda bildirilmiştir. Bu iki dişli ligantların bağlı olduğu ferrosen türevlerinin çeşitli monomezojenleri Seshadri ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir [83].

### 1.2.5.3. Katalizör olarak kullanımı

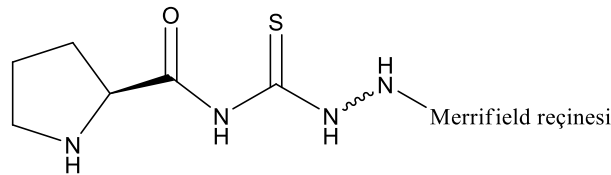
Karvembu ve arkadaşları oksitleme reaksiyonları için katalizör bileşenleri olarak 1-(açil) tiyöüere metal komplekslerinin potansiyel uygulamalarını incelemiştir. *N*-[di(alkil/aril)karbamatiyol]benzamid ligandları ve  $PPh_3/AsPh_3$  donör atomlar ile

birleşmesi ile Ru(III) ve Ru(II) kompleksleri hazırlanmıştır. Bu kompleksler, primer, sekonder, siklik, alilik, alifatik ve oda sıcaklığında oksitleyici olarak *N*-metilmorfolin-*N*-oksit ile eş karbonil bileşikleri ile benzilik alkollerin oksidasyonu için katalitik aktivite gösterir [84]. *N*-[di(alkil/aryl)karbamatiyol]benzamid komplekslerini içeren Co(III) komplekslerinin 80°C sıcaklıkta çeşitli alkollerin oksidasyonu için *ter*-bütil hidroperoksit ile birlikte etkili katalizörler olarak kullanılmıştır.

Benzen içerisinde [CuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ve 1-benzil-3,3-(difenil/dietil) tiyoüreler (HL) arasındaki reaksiyonlardan tetrahedral bakır(I) komplekslerinin sentezlenmiştir. [CuCl(HL)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> bileşiminin oda sıcaklığında, asetonitril içinde hidrojen peroksit ile primer ve sekonder alkollerin oksidasyonu için aktif bir katalizör olduğu bulunmuştur [85].

#### 1.2.5.4. Asimetrik katalizör olarak kullanımı

Tiyoürelerin asimetrik reaksiyonlarda etkin bir katalizör olarak kullanılması için yeni bir sentez yöntemi tasarlanarak geliştirilmiştir. Bunlar çevre dostu ve maliyeti düşük olması nedeniyle, hafif ve nötr koşullar altında, geri kazanımı ve yeniden kullanımı, oldukça fazladır ve asite duyarlı maddelere kolay uyum sağladığı için organik katalizörler içerisinde çok popülerdir. Ayrıca tiyoüre içeren katalizörler polimer reçineye bağlanarak veya çok az miktarda su içerisinde etkili olabilir. Derleme ve makalelerde tiyoürelerin organik katalizör olarak uygulamaları mevcuttur [86]. 1-Açıl-3-sübstitüe tiyoürelerin kullanımı ile ilgili son gelişmeler aşağıda verilmiştir.

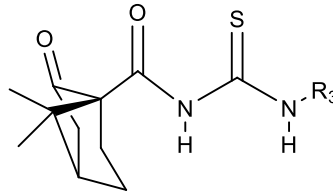


**Şekil 1.75.** Organik katalizör olarak geri dönüşümlü reçine destekli tiyoürelerin genel kimyasal yapısı

Kiral açıl-sübstitüe tiyoüreler, Pictet-Spengler reaksiyonlarında, ketonların siyanosilil ve Mannich reaksiyonlarında, iminlerin hidrofosforilasyon olarak Strecker reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmıştır [87]. Bir tiyoüre grubu ve kiral bir

iskelete bağılı tersiyer bir amino grubu içeren kiral bifonksiyonel organik katalizörler %85 lik yüksek verim ve yüksek enantiyo seçicilik içinde  $\beta$ -nitrostirene asetil aseton eklenmesini sağlamak için geliştirilmiştir [88].

Geri dönüşümlü Merrifield reçinesi destekli l-prolin içeren tiyoüre organo katalizörleri (Şekil 1.75) ketonlar ve aromatik aldehytlerin asimetrik aldol kondenzasyonu için kullanılmaktadır. Bileşikler yüksek verim ve orta derece diastereoseçicilik ile mükemmel enantiyoseçiciliğe sahiptir. Merrifield reçine-destekli katalizörler yeniden kazanılabilir ve yüksek enantiyoseçicilik ve çok az bir verim düşüklüğü ile en az dört döngü için yeniden kullanılabilir. Yapısal konformasyona dayalı olarak bifonksiyonel tiyoüre-amin organokatalizörler (Şekil 1.76) iyi bir verimle ucuz başlangıç malzemelerinden sentezlenmiş ve doğrudan aldol reaksiyonunu katalizlemek için kullanılmıştır.



**Şekil 1.76.** Organik katalizörlerden iki fonksiyonlu tiyoüre bileşiğinin kimyasal yapısı

Anti-aldol ürünleri suda yüksek diastereo- ve enantiyo-seçicilikte ve mükemmel verimde elde edilmiştir [89]. Organik katalizör ve alt tabakayı içeren mantıklı bir mekanizma, hidrojen bağı oluşumu tarafından düzenlenen bir geçiş durumu konformasyonunu içerir. Sterik etkileşimlerin yanısıra elektrostatik etkileşimler ile birlikte sübstitüentlerin hidrofobik doğası reaksiyonun stereokimyasal yönelimini açıklar.

### 1.2.6. Biyolojik Çalışmalar

Tiyoüre türevi bileşiklerinin farklı potansiyel biyolojik uygulamalar incelenmiş ve bu bileşiklerin biyoaktivitelerinden geniş bir spektrumu sergiledikleri anlaşılmıştır. Bu çalışmaların çoğu sistematik değildir ve etki mekanizması açıklığa kavuşmamıştır. 1-Aroil-3-(süstitüe-2-benzatiazolil) tiyoüreler güçlü antibakteriyel aktivite

gösterirler. 1-(Benzoil)-3-(süstitüe) tiyoüeler antimikrobiyal ajanlardır ve florlu türevi genelde antibakteriyel aktiviteden daha iyi bir antifungal aktivite gösterir [90].

Limban ve Missir antimikrobiyal aktivite gösteren 2-(4-metil/metoksi-fenoksümetil)-benzoik asit tiyoüelerinin bir serisini hazırlamışlardır [91]. Klorlu türevlerin patojenik bakteri ve mantarlara karşı benzer antimikrobiyal aktivitesinin olduğu bildirilmiştir. Benzer bir şekilde, benzotiyazol grubu içeren tiyoüre türevleri mantarlara karşı bakterilerden daha yüksek aktivite gösteren mikroorganizmalara karşı geniş spetrumlu bir aktivite gösterirler. Bir seri 1-(benzoil)-3-(4-metil-fenoksümetil) tiyoüeler anti-parazit aktiviteye karşı test edilmiştir. Tiyofen bağlı tiyoüre türleri mikrobiyal türlere karşı anlamlı anti-fungal aktivite göstermişlerdir. 6-tiyoüerido-4-anilinokinazolinler anti-malaryal ajanlardır ve 1-asetil-3-(o-florofenoksi)tiyoüeler herbisit özellik gösterirken poli-süstitüe 1-(açil)tiyoüeler grip virüsüne karşı yeni bir sınıf kuvvetli inhibitörlerdir [92].

Florlu 1-(aril)tiyoüeler yeni bir sınıf kuvvetli anti-tripanosomal reaktiflerdir ve ayrıca yeni bir sınıf grip virüsü nöraminidaz inhibitörleridirler. 1,3-dialkil/diaril tiyoüeler bitki patojeni olan *Pyricularia oryzae* ve *Drechslera oryzae* 'ye karşı anlamlı bir anti-fungal aktivite gösterirler [93]. Çok yakın bir zamanda, bilinen antranilik diamit insektisitleri ile karşılaştırmak için değişken uzunluk ve esneklikte bağlayıcılara sahip, 1-(açil)tiyoüre ve 1-(açil)üre bağlayıcıları içeren antranilik diamitler tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Uzakdoğu tırtılı (*Mythimna separata*), sivrisinek larvası (*Culex pipiens pallens*) ve lahana yaprak güvesine (*Plutella xylostella*) insektisit aktiviteleri incelenmiş ve bazı yapılardaki 1-(açil)tiyoüre grubunun katılmasının insektisit aktivitesinin korunması için önemli olduğu belirtilmiştir [94].

Aril ve amino asit ester yan zincirine sahip bir seri 1-(asetoksi-benzoil) tiyoüre türevleri, aspirinin bir açiloksi benzil ester bazlı türevi olan asetoksibenzoil izotiyosiyanatın aril aminler veya amino fonksiyonel gruplu amino asitlerle reaksiyonu sonucunda hazırlanmıştır. Bağlayıcı olarak bir tiyoüre kısmına sahip olan ürünler aspirin ile kıyaslandığında gelişmiş anti-bakteriyel özellik gösterirler [95].

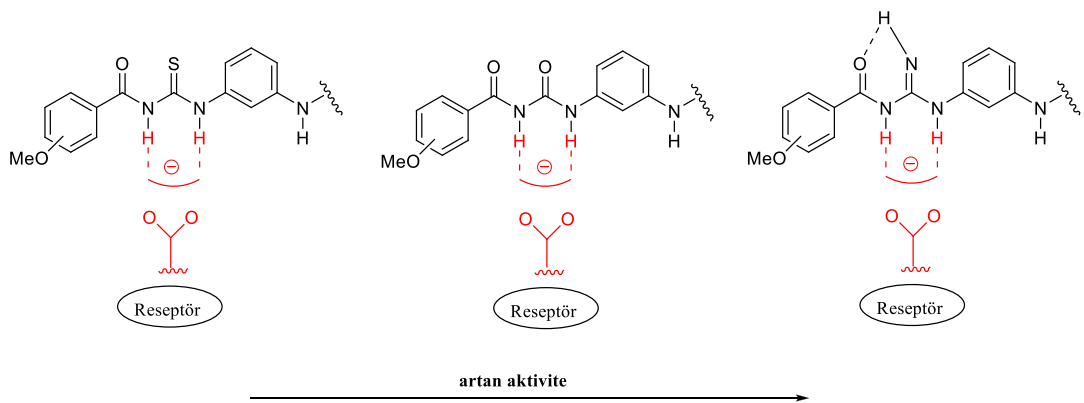
Zhou ve arkadaşları, yapısal çalışmaları kapsayan dört yeni tiyokarbonil florobenzamitleri ve bunların kobalt komplekslerini bildirmişlerdir. Bu bileşiklerin farklı bakterilere karşı antibakteriyel özellikleri incelenmiştir. Deneyler çalışılan tüm bakterilere karşı hem ligantların hem de komplekslerinin anti-bakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Tiyoil benzamitler *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine karşı tiyoil benzamitlerin kobalt komplekslerinden daha güçlü bir affiniteye sahiptirler. Yapı-ilişki analizi sonuçlarına göre *Shewanella sp.*'ye karşı flor atomunun para-süstitüsüyonu yüksek anti-bakteriyel aktivite gösterirken ortobenzoildeki flor süstitüsüyonu düşük aktivite göstermiştir. Karbonil grubunun polaritesi ayrıca yüksek bir antibakteriyel aktivite ile bağlantılıdır. Yapı-aktivite analizleri ayrıca tiyoil benzamitlere bir morfolin grubu yerine piperidin grubunun bağlanması tiyoüre bileşiklerinin antibakteriyel aktivitesini arttırdığını ortaya koymuştur [96].

Yeni bir seri çalışmada 1-(açıl)-süstitüe tiyoürelere fizyolojik olarak aktif alkaloidler sentezlenmiş ve böcek ilacı olarak bunların antibakteriyel ve antifungal faaliyetleri incelenmiştir. *N*-( $\beta$ -D-glukopiranosil)-*N*-süstitüe tiyoürelere hazırlanışı oda sıcaklığında, kuru piridin içinde bir izotiyosiyanat içerisinde  $\beta$ -D-glukopiranosilamonyum karbamat reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir [97]. 1-(Açıl) tiyoüre grubu içeren makromoleküllerin biyolojik aktivitesi değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda kitosan türevleri bileşikler sentezlenmiş ve bunların yapıları FTIR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Bakterilerin dört türünün ve ürünlere zarar verici dört patojenik mantar türüne karşı antimikrobiyal davranışları araştırılmıştır ve elde edilen sonuçlara göre açıl tiyoüre türevlerinin antimikrobiyal aktivitenin mantarlardan çok daha iyi olduğunu göstermiştir. Asetil, karboksimetilkitosan bir kloroasetil ve benzoil tiyoüre türevleri negatif bakterilere göre, pozitif bakteriler durumunda daha güçlüdürler. Kloroasetil tiyoüre grubu içeren benzer türevleri, antifungal aktivitesi daha yüksek olmasının nedeni asetil ya da benzoil grubu ile klor atomunun varlığına bağlı olmasıdır. Ayrıca, tiyoüre gruplarının kitosan iskeletine katılmasıyla molekül-arası disülfid bağlarının, pH değerine bağımlı gerçekleşmesi sonucunda oluşan bu türler jelleşme özelliği göstermektedir. Bu özellik bağırsak mukozası üzerinde potansiyel uygulama ile gömülü terapötik maddelerin serbest bırakılması için bir kontrol mekanizması sağlar [98].

Han ve arkadaşları üre ve tiyoüre bileşiklerinin bir grup mikrotübül düzeneği kurarak mitotik etkileşimi durduracak şekilde etkileşmesi ve en sonunda da hücre ölümüne sebep olması nedeniyle, bu bileşiklerin kanser hücreleri tedavisi için kabiliyetli maddeler olarak kullanımını rapor etmişlerdir. Sübstitüe 1-benzoil-3-fenil üre/tiyoüre benzerlerinin yeni bir serisi sentezlenmiş ve anti-tümör aktivitesi için değerlendirilmiştir. Özellikle kükürt benzerlerinin bu MGK-639829 (Faz I klinik denemeler de kullanılmıştır) gibi yeni maddeler ile karşılaştırıldığında kanser hücresi hatlarına karşı yüksek yeterliğe sahip olduğu gösterildi [99].

Hidrofenantren grubu içeren simetrik olmayan 1-açıl-3,3-(di-sübstitüe) tiyoürelere bir dizi sentezlendi ve bunların SMMC7721 ve A549 tümör hücrelerine karşı anti tümör aktiviteleri değerlendirildi [100].

Daha önceki bölümlerdeki kimyasal çok yönlülüğünden yararlanılarak 1-(açıl)-3-(mono- ve di-sübstitüe) tiyoürelere orijinal olarak teşhis edilen aktif bileşikler olan açılıüreler veya açılguanidinlere (Şekil 1.76) dönüştürülmüştür. Yazarlar, ligandlar ve reseptör hücreleri arasındaki hidrojen bağı etkileşimleriyle nedeniyle yapısal farklılıklara sahip olmalarına rağmen biyolojik faaliyetlerinin benzerlik gösterdiğini savunmuşlardır. Smo üzerinde bulunan varsayımsal bir karboksilat anyonuna doğru yönelen üç biyo-izosterik yapılar (açiltiyoürelere, açılıüreler ve açılguanidinler) için önerilen, H-bağlayıcı ağ yapısı Şekil 1.77’de gösterilmiştir.

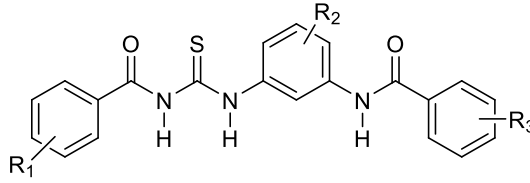


**Şekil 1.77.** Açiltiyoürelere, açılıüreler ve açılguanidinlerin karboksilat anyonu için önerilen H-bağlayıcı ağ yapısı

Dai ve arkadaşları, iki açiltiyoüre türevi bileşiğini virüslere karşı aktif madde olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca antiviral potansiyelini artırmak için ve ilaç-benzeri

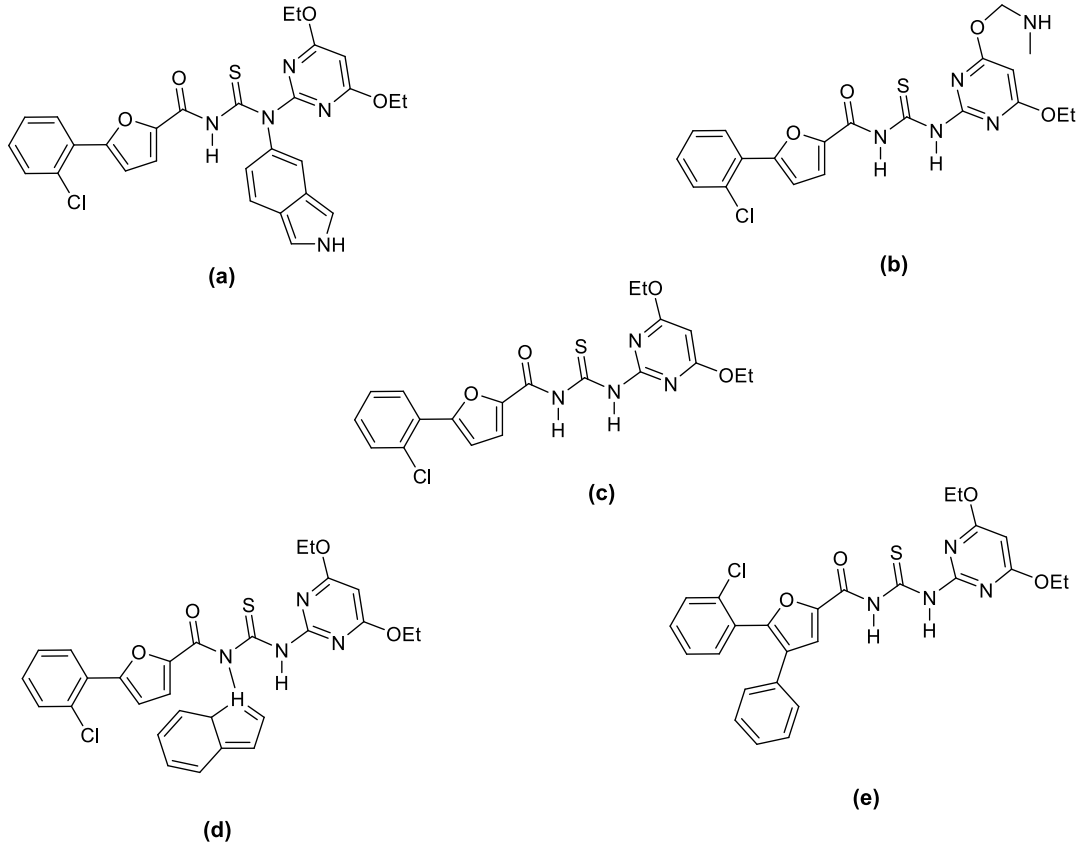
özelliklerini optimize etmek için, ayrıntılı bir yapı-etki ilişkisi analiz gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmadan, iki sübtitüe-benzoil tiyoürelere potansiyel olarak geniş spektrumlu antiviral özelliklere sahip bileşikler olarak seçilmiştir [101].

Şekil 1.78'deki  $R_1=4\text{-tertbutil}$ ,  $R_2=4\text{-CH}_3\text{O}$ ,  $R_3=2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$  bileşiklerinden her biri *Hem vaccinia* ( $EC_{50} = 0.25\mu\text{M}$ ) ve *La Crosse* ( $EC_{50} = 0.27\mu\text{M}$ ) virüslere karşı sitopatik etki hemde submikromolar anti-viral tahlillerde karşı aktivite göstermişlerdir. Bu bileşiklerin önceki serisi ile olan benzerlikleri oldukça belirgindir. Bu çalışmalar, lipofilik grup (örneğin *ter*-bütil ya da trimetoksi grupları) ve merkezi 1-(açil)tiyoüre parçasının büyük ölçüde geniş spektrumlu anti-viral etkinlik için gerekli olduğunu göstermektedir.



**Şekil 1.78.** 1-(Aroil)-3-(benzamid)sübtitüe tiyoürelere biyolojik aktivitelerini gösteren genel kimyasal yapısı

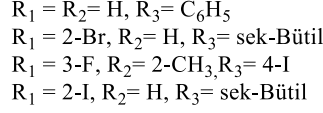
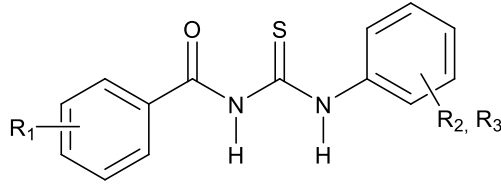
Yerleştirme ve kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) modelleri yöntemleri, poli-sübtitüe pirimidinil, *ter*-bütilaminokarbonil açiltiyoürelere benzerleri ve nöraminidaz arasındaki etkileşimleri incelemek için uygulanmıştır. İki faktör nöraminidaz önleyici etkinliğinin karakterize edilmesi için önemli olarak kabul edilmiştir. Bunlar; hidrojen-bağ ve elektrostatik etkileşimlerin bağlantılı olması, hidrofobik ve sterik faktörlerin birbirini takip etmesi faaliyetleri ile açıklanabilir [102]. En aktif örnek Şekil 1.79'da verilen (c) maddesidir. Bu molekülün glikoprotein aktif bölgede kilit amino asit kalıntıları ile en fazla dokuz hidrojen bağı oluşturulabileceği etkileşimi önerilmiştir. Tahmin edilen enerji ve geliştirilmiş önleyici aktivitesi olan gelişmiş bir bağlanma modeli QSAR ve bağlantı çalışmaları molekül tablolarını kullanılarak dört yeni bileşik sentezlenmiştir. Şekil 1.79'da gösterildiği gibi, tüm bu bileşiklerin yapısında açil tiyoüre grubu bulunmaktadır [102].



**Şekil 1.79.** Nöraminidaz inhibitörü olan 1-(açıl)-3-(pirimidinil süstitüe) açıl tiyoüre türevlerinin genel kimyasal yapısı

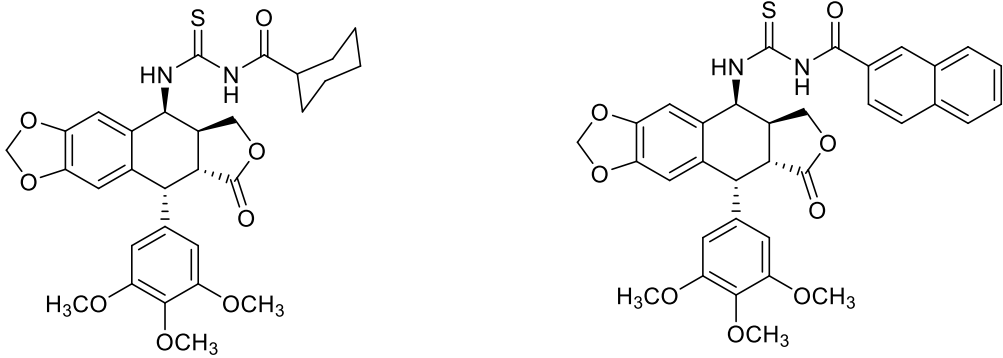
Severson ve arkadaşları gribe karşı kullanılacak virüs değerlendirmesi gerçekleştirmişlerdir [103]. Sadece 26 bileşik hücre toksisite deneyinde 14 doz tepkisi ve 114µM konsantrasyondan sonra faaliyet kriterlerini karşılamıştır. Bir yapı-aktivite ilişkisi analizinden sonra, 21 bileşik, doz-tepki deneyleri antiviral aktivitesi, hücre toksisitesi ve seçicilik açısından değerlendirilmiştir. Yazarların denetimi sonucunda altı bileşik belirlenmiştir. Şekil 1.80’de gösterildiği gibi, aralarında, dört bileşik 1-benzoil-3-ariltiyoüre türevleri olup, ( $R_1=R_2=H$ ,  $R_3=C_6H_5$ ,  $R_1=2-Br$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=sek-bütül$ ,  $R_1=3-F$ ,  $R_2=2-CH_3$ ,  $R_3=4-I$  ki burada  $R_1= 2-I$ ,  $R_2= H$ ,  $R_3= sek-bütül$ ) dir. Yazarların tavsiyelerine göre, büyük ölçüde geliştirilmiş hedeflenen benzerlerinin tasarımı, sentezi ve değerlendirmesi klinik açıdan yararlı tedavi edici maddeler olarak geliştirilebilir [103].





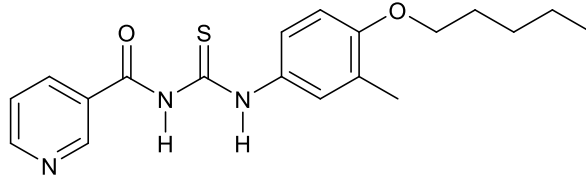
**Şekil 1.80.** Grip hastalığı tedavisinde kullanılan 1-(benzoil)-3-(aril) tiyoüre türevlerinin genel kimyasal yapısı

Kısa süre önce Epipodofilotoksin yeni açıl tiyoüre türevlerinden tasarlanarak (Şekil 1.81) sentezlenmiştir ve bunların sitotoksik aktivitesi, etoposidin göre daha iyi sitotoksitesini sergileyen dört insan tümör hücre hatlarına karşı incelenmiştir [104]. Yapı-aktivite ilişkisi (SAR), 1-açıl tiyoüre grubunun süstitüe hacimli bir grup ve ayrıca bu moleküllerin epipodofilotoksi grubun elektron yoğunluğu ve konfigürasyonu olan türevlerinin aktivitesi için önemli faktördür. Bu bileşikler, anti-kanser maddeler olarak daha fazla geliştirilmesi için yeni bir gelecek vaadeden adaylardır [113].



**Şekil 1.81.** Antikanser maddeler olarak değerlendirilen, Epipodofilotoksin 1-açıl tiyoüre türevleri genel kimyasal yapısı

Şekil 1.82'deki 1-(4-pentiloksi-3-triflorometilfenil)-3-(piridin-3-karbonil) tiyoüre (ACH-806) bileşiği hareket ve direnç yolunun yeni bir etki mekanizmasına sahip olmasından dolayı Hepatit C virüsünün bir inhibitörü (HCV) olduğu anlaşılmıştır [105].



**Şekil 1.82.** Hepatit C virüsü için etkin bir inhibitör olan 1-(4-pentiloksi-3-triflorometilfenil)-3-(piridin-3-karbonil) tiyoürenin kimyasal yapısı

Daha önce tartışılan sonuçlar, başlıktaki bileşikler için geniş bir ilaç ve biyolojik uygulamalar olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu moleküllerin mekanizması ve fizyolojik rolü hakkında çok az şey bilinmektedir.

### 1.3. Hidrazon Bileşikleri

Hidrazonlar aldehit veya keton türevi olarak düşünülür ve türetildikleri aldehit veya ketonun sonuna hidrazon kelimesi getirilerek adlandırılır. Karbamilhidrazonlar, özel bir durumdur ve genel olarak semikarbazonlar olarak adlandırılırlar.  $\alpha$ -Diketonların bis-hidrazonları genel olarak osazon olarak bilinir. Hidrazinin iki mol karbonil bileşiği ile reaksiyonundan elde edilen hidrazonlar, azinler (aldazinler ve ketazinler) olarak bilinirler. Bu tip bileşikler karbonil bileşiğinin sonuna azin kelimesi getirilerek; asetonazin  $[(CH_3)_2C=N-N=C(CH_3)_2]$  asetaldehitazin (PhCH=N-N=CHPh) gibi aldazin ve ketazin son eklerini kullanılarak adlandırılabilir.

#### 1.3.1. Hidrazonların Özellikleri

Basit alkil hidrazon türevleri genellikle sıvıdır ve eğer karbon zinciri küçük ise, suda çözünür. Fenilhidrazonlar genellikle katıdır fakat alifatik olanların birçoğu oldukça düşük erime noktasına sahiptir. Azinler ise, genellikle katıdır [106].

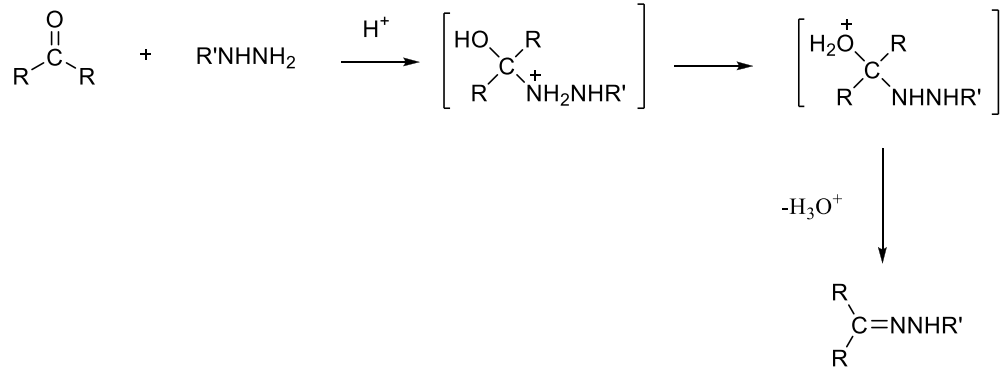
Hidrazon oluşumu çifte bağ oluşumunda rol oynayan azot atomunun bazikliğini azaltır. Aynı yolla, imin oluşumu aminlerin bazlık kuvvetini azaltır. Bu yüzden, fenilhidrazonlar ve semikarbazonlar, kendilerini meydana getiren hidrazinlerden ve semikarbazitlerden önemli derecede zayıf bazdır. Semikarbazonlar semikarbazitlerden  $10^5$  kat daha zayıftırlar.

Yapısındaki iki azotun çift bağ ile bağlandığı azinler genellikle sulu asitlerde çözünmezler. Bununla beraber aseton azinin  $pK_b$ 'sinin 9 olduğu rapor edilmiştir [106].

*p*-Nitrofenilhidrozanlar ve 2,4-dinitrofenilhidrazonlar NaOH çözeltisinde çözünecek kadar asidiktirler.

### 1.3.2. Hidrazon Türevlerinin Sentezi ve Özellikleri

En az bir primer amin fonksiyonu içeren hidrazin türevleri aldehit ve ketonların karbonil grubuna katılır. Uç azot atomu üzerindeki serbest elektron çifti polarize edilmiş karbonil grubu üzerine saldırıyı başlatır. Bunu suyun ayrılma basamağı takip eder [107].



**Şekil 1.83.** Aldehit ve ketonlardan hidrazon eldesi

Bu reaksiyon birçok sıvı aldehit ve ketonu katı hidrazonlara dönüştürülmesinde oldukça faydalı bulunmuştur [107].

Fenilhidrazinler aldehit ve ketonlarla tepkimeye girerek fenilhidrazonları verir ve bunlar, genellikle keskin erime noktasına sahip kristal yapıları bileşiklerdir. Dolayısıyla hidrazonların elde edilmesi aldehit ve ketonların tanımlanmasında kullanılabilir. Bu amaç için oksimler de kullanılmakla birlikte yüksek molekül ağırlıkları düşük çözünürlükleri olması ve çözeltiden kolay izole edilip kristallendirilmeleri nedeniyle hidrazonlar tercih edilirler. Düşük alifatik aldehit ve ketonların fenilhidrazonları çoğunlukla düşük erime noktasına sahiptirler ve bazı ayırteci amaçların tanımı için uygun değildirler. Bu zorlukların üstesinden gelmek için *p*-nitrofenilhidrazin ( $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NHNH}_2$ ), 2-4-dinitrofenilhidrazin ve *p*-

bromfenilhidrazin gibi yan grup (süstitüe) bağlı fenilhidrazinler kullanılır. Yan grup bağlı fenilhidrazonlar genellikle iyi kristallenirler ve düşük çözünürlük ve yüksek erime noktasına sahiptirler.

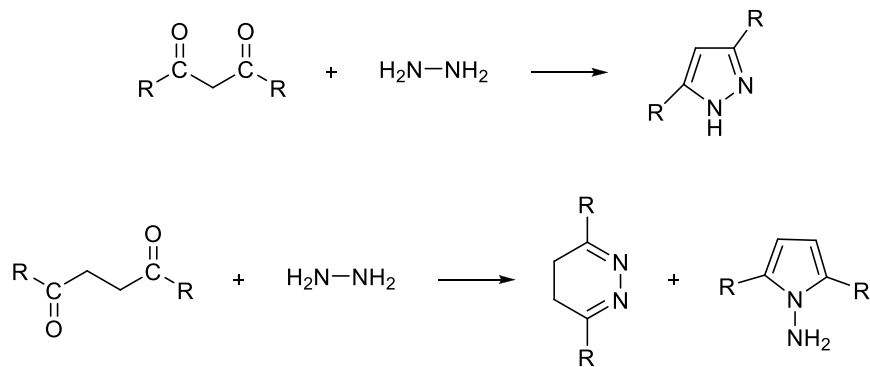
Bir keton ve aldehitin bir hidrazin ( $H_2NNH_2$ ) ile KOH ortamında muameleye tutularak imin oluşma reaksiyonu ilk olarak 1911 yılında birbirinden bağımsız olarak Ludwig Wolff ve N.M Kishner tarafından keşfedildi. Bu bir keton ve aldehiti bir alkana çevirmek için geçerli bir metottur.

$R_2C = O \rightarrow R_2CH_2$  Wolff-Kishner reaksiyonunun orjinali  $240^\circ C$  gibi yüksek sıcaklıkta gerçekleşmiştir. Çözücü olarak dimetilsülfoksit kullanılmasıyla oda sıcaklığı civarında da reaksiyon gerçekleşebilir.

Wolff-Kishner reaksiyonu bir hidrazon ara formuna neden olmaktadır ( $R_2C=NNH_2$ ). Baz katalizlenmesiyle çift bağ göçü oluşur ve ürün olarak alkan elde edildiğinde  $N_2$  gazı reaksiyondan ayrılır. Baz, bir hidrazon anyonu oluştururken zayıf asidik NH protonlarından birini ortadan kaldırdığından çift bağ göçü oluşur.

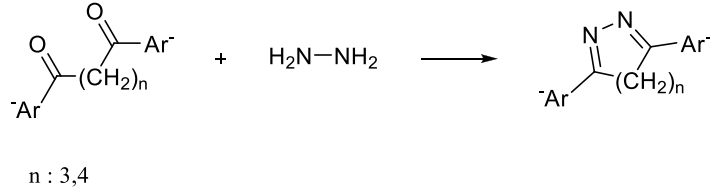
Hidrazon anyonu birleşik bir rezonans yapıya sahip olduğundan azot ve karbondaki negatif yükler arasında çift bağ oluşur. Sonraki adım azot kaybı ve bir alkil anyon formudur ki, bu olay  $N_2$  molekülünün büyük termodinamik düzenliliği ile yürütülür.

Hidrazinlerle reaksiyona sokulmuş diketonlar halkalı azinler veya onların izomerik eşdeğerlerini oluşturur; 1,3 ve 1,4 diketonlar pirazoller, dihidropridazinleri ve pirolleri hazırlamak için kullanılmıştır (Şekil 1.84) [107,108].



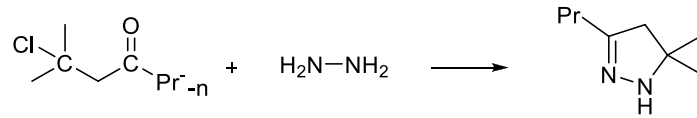
Şekil 1.84. 1,3 ve 1,4 Diketonlardan pirazoller, dihidropridazinler ve pirollerin eldesi

Bununla birlikte geniş halkalı sistemler  $\alpha,\omega$ -diaroilalkenlerin hidrazin ile kondensasyonu yoluyla hazırlanmıştır (Şekil 1.85) [107].



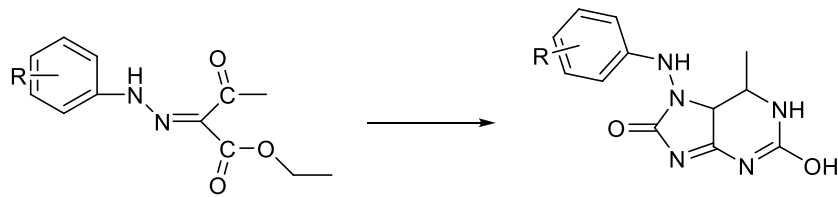
**Şekil 1.85.**  $\alpha,\omega$ -Diaroilalkenlerin hidrazin ile kondensasyonu yoluyla geniş halkalı hidrazonların eldesi

$\beta$ -Haloketonlar hidrazin ile beş üyeli halkalı hidrazonları verirler [107].



**Şekil 1.86.**  $\beta$ -Haloketonların hidrazin ile reaksiyonundan beş üyeli halkalı hidrazonların eldesi

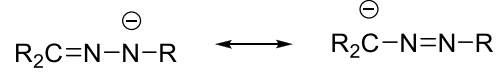
Protein fonksiyonu ve sinyal sağlamada önemli rol oynayan kofaktörler ve nükleik asitlerde yer alan pürinlerin geniş biyolojik aktivitelerinin olduğu bildirilmiştir. Pürin ve onun türevlerinin özellikleri antitümör, antimikrobiyal araştırmalara konu olmuştur. Aşağıda antibiyotik yapımında kullanılan pürin türevinin hidrazon bileşiğinden elde edildiği bildirilmiştir [109].



**Şekil 1.87.** Pürin türevinin hidrazon bileşiğinden eldesi

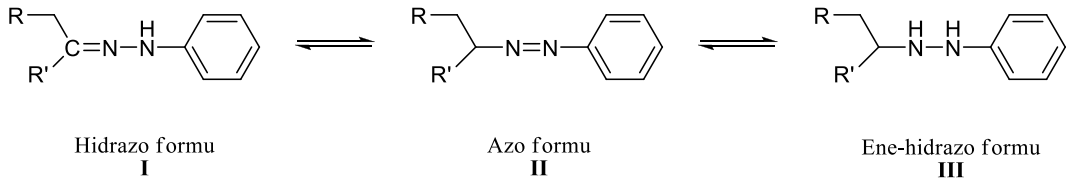
### 1.3.3. Hidrazon türevlerinde tautomerizm ve geometrik izomeri

Hidrazonlarda tautomerizm olasılığı çok uzun zamandan beri tartışılmaktadır. Fakat çok yakın zamanda bu olasılığı ispatlayabilecek fiziksel metotlar ortaya çıkmıştır. En az bir  $\alpha$ -hidrojenine sahip monosubstitüe hidrazonlar azo bileşiklerine veya vinil hidrazinlere tautomer olabilir (Şekil 1.88), genellikle hidrazonların rastlandığı birçok formun bir veya diğerinin azo tautomeri olduğu sık sık ifade edilmektedir.



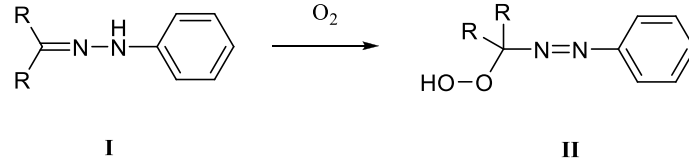
**Şekil 1.88.** Monosubstitüe hidrazonların azo bileşiklerine veya vinil hidrazinlere tautomerliği

Hidrazon (I) azo (II) ve en-hidrazin (III) yapılarını içeren fenilhidrazonlarının izomerizasyonu birçok araştırmanın konusu olmuştur [110,111].



**Şekil 1.89.** Fenilhidrazonlarının izomerizasyonu

Spektroskopik veriler temelinde, fenil hidrazonların ilgili fenilazoalkenlere nötr çözücü içerisinde kolaylıkla tautomerize oldukları bildirilmiştir. Ayrıca araştırmalarda tautomerizmden kaynaklanmayan fakat fenilhidrazonların 1-hidroperoksi-1-fenilazoalkenlere oksitlenmesinden kaynaklanan spektroskopik değişimler de gözlenmiştir [111].

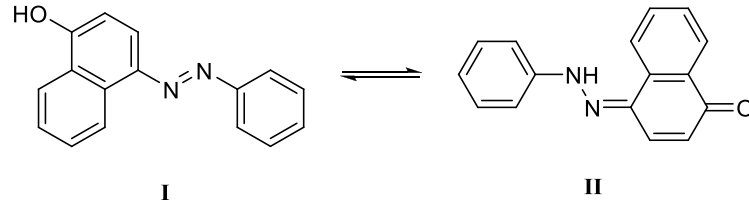


**Şekil 1.90.** Fenilhidrazonların 1-hidroperoksi-1-fenilazoalkenlere oksitlenmesi

Yakın IR ve NMR çalışmaları, bileşiklerin infrared spektrumlarında karbon-karbon çift bağı var iken polar olmayan çözücüler veya metanol gibi saf sıvılarda fenil hidrazonların hidrazo formda var oldukları bildirilmiştir. Bu farklılık polar çözücü içerisinde ene-hidrazin yapısı için tautomerik yön değişimine işaret eder. Metanol içerisinde yirmi dört fenil ve metil fenilhidrazonun polarografik eğrileri üç tautomerik formun hepsinin varlığını gösterir [111].

Bazı fenilhidrazonlar hidrazo-azo tautomerileri gösterir. Mesela 4-arilazo-naftoller I hidrazo-azo tautomerisinin yanı sıra keto-enol tautomerisi gösterebilirler. Dengenin

pozisyonu polar çözücüler içerisinde hidrazo **II** tautomer (Şekil 1.91) lehinedir. Çözücü polaritesi aynı yönde benzer keto-enol dengesini de etkiler.



**Şekil 1.91.** 4-Arilazo-naftollerin keto-enol tautomerisi

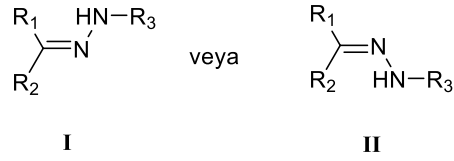
Meta ve para pozisyonlarındaki elektron çekici süstitüentler de, bağıl elektron çekici azo gruplaşması elektron verici süstitüentlerce kararlı kılındığında, dengeyi hidrazona doğru yönlendirir. Orto süstitüe olmuş  $-OCH_3$ ,  $-Cl$ - ve  $-NO_2$  türevleri tamamen hidrazo yapıda var olur. Bu molekül içi hidrojen bağı oluşumu yoluyla hidrazon türevinin kararlı kılınmasındandır.

Rezonans yapıları dikkate alındığında ve sadece bağı enerjileri düşünüldüğünde hidrazo formun azo formdan 9 kcal/mol daha kararlı olduğu hesaplanmıştır [110].

Hidrazon yapısı,  $C=N$  çift bağından dolayı, geometrik izomere sahip olmalıdır. Bu olay sadece aldehitlerin ve simetrik olmayan keton hidrazonlarında gözlenebilir. Sınırlı örnekler için, hidrazonların farklı formlarını ortaya koymak mümkündür.

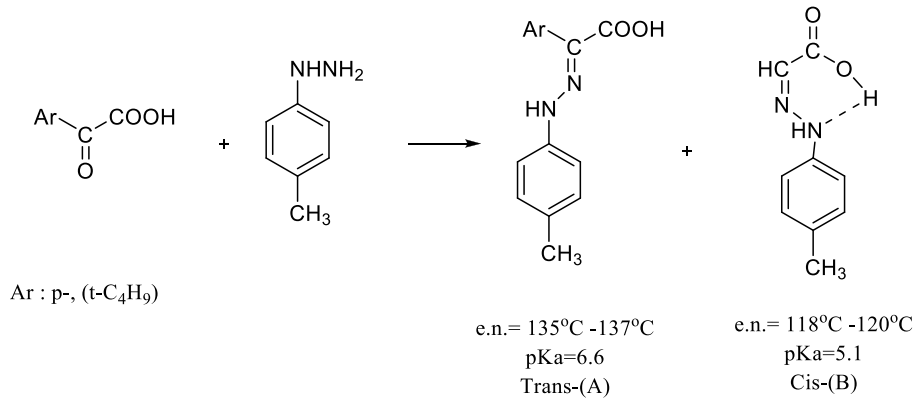
Geometrik izomerinin ilk örneği, sikloheksanon-4-karboksilik asidin fenilbenzoilhidrazonudur. Bu durumda geometrik izomerler birbirinin ayna görüntüsüdür ve 1914'de Mills ve Bain bu bileşiği optik izomerlerini ayırmayı başarmıştır. Ayrıca, yapısal olarak, tautomeriye uygun olmayan benzofenondifenilhidrazonlarının izomerleri elde edilmiştir. Ayrıca, benzil ve benzoin'in izomerik karboetoksihidrazonları ayrıştırılmıştır. *p*-Nitroasetofenonazin'in mümkün olan üç izomeri (*syn-syn*, *syn-anti* ve *anti-anti*) izole edilmektedir.

Karbon-azot çift bağı etrafında dönmenin engellenmesiyle *cis-trans* izomerisi ortaya çıkar [107].



**Şekil 1.92.** Hidrazonlarda *cis- trans* izomerisi

Muhtemel iki diastereoizomerik bileşiğin başarılı ayrılmasının örnekleri literatürde yer almıştır. Mesela *p*-butilfenilglioksilik asit ile *p*-tolulhidrazin farklı erime noktaları, ultraviyole spektrumları ve asitlik sabitlerine sahip iki ürün verir [107].



**Şekil 1.93.** Diastereoizomerik bileşiklerin ayrılması



## **2. MATERYAL VE METOT**

### **2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler**

DeneYlerimizde kullanılan reaktifler ve çözücüler, Merck, Aldrich, Fluka ve Sigma firmalarından alınmıştır ve analitik saflıktadırlar. Çözücü ve reaktifler saflaştırma işlemleri yapılmadan kullanılmıştır.

### **2.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar**

DeneYler sırasında kullanılan araç ve cihazlar aşağıda sıralanmıştır.

- Electrothermal 9200 marka erime noktası cihazı,
- LECO-932 CHNS-O Elementel analiz cihazı,
- Perkin Elmer Spectrum Two Model FTIR spektrometresi (ATR),
- Bruker Avance 400 MHz NMR cihazı,
- Isıtıcılı manyetik karıştırıcı,
- Heidolph marka döner buharlaştırıcı,
- Camag marka ince tabaka kromatogram lambası (254/366 nm),
- DC Alufolien Kiesegel 60 F 254 Merck TLC levhaları,
- Nüve marka FN-500 model etüv (300°C).

### **2.3. Deneylerde Kullanılan Metotlar**

Bilindiği gibi, kimyasal reaksiyonların gidişini belirleyen en önemli parametreler; sıcaklık, zaman, konsantrasyon, çözücünün cinsi, katalizör, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Çalışmalarımızda her bir reaksiyon için bu parametreler göz önüne alınarak, defalarca yapılan denemelerle, en uygun reaksiyon şartları belirlenmiştir. Genelde bütün reaksiyonlar, organik kimya preparatif çalışma metotlarına göre, kurutma başlıklı geri soğutucu altında, uygun çözücülerde reaktiflerin

kaynatılmasıyla veya oda şartlarında karıştırılmak suretiyle, yukarıda belirtilen parametreler göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonların yürüyüşü ve sentezlenen ürünlerin saflığı ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip ve kontrol edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise; elementel analiz, IR, NMR tekniklerinden faydalanılmıştır.

Elementel ve IR analizleri, Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde, NMR analizleri Erciyes Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

### 3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

#### 3.1. Giriş

Bu çalışmada lakton halkası ihtiva etmesi nedeniyle oldukça aktif bir bileşik olan 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion (**1**) sentezlenmiştir. **1**'in fenil hidrazin ve 4-Nitro fenil hidrazinle reaksiyonunun ardından 4-benzoil-1,5-difenil-3-pirazolkarboksilik asit (**1a**) bileşiği ve 4-benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilik asit (**1b**) bileşiği sentezlenmiştir. **1a**, **1b** bileşiklerinin tiyoniklorür ile etkileşimi sonucunda 4-benzoil-1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-karbonil klorür (**3a**) ve 4-benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karbonil klorür (**3b**) bileşikleri sentezlendi [112-114]. Yine aynı şekilde literatürden faydalanarak 4-etoksikarbonil-5-fenil-2,3-dihidro-2,3-furandion (**2**) bileşiği araştırma laboratuvarımızda sentezlendi. **2**'nin fenil hidrazin ile reaksiyonundan elde edilen 4-(etoksikarbonil)-1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-karboksilik asit (**2a**) bileşiğinin tiyoniklorür ile reaksiyonu etil 3-(klorokarbonil)-1,5-difenil-1*H*-pirazol-4-karboksilat (**3c**) bileşiğinin sentezlenmesi ile sonuçlandırıldı. Elde edilen **3a**, **3b**, **3c** bileşiklerinin amonyumizotiyosiyonat varlığında sekonderamin ve hidrazon gibi bazı nükleofillerle çeşitli şartlarda, şimdiye kadar yapılmamış olan reaksiyonları gerçekleştirildi.

Bu araştırma sonucunda pirazol içeren yeni multifonksiyonlu bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin yapıları elementel analiz, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

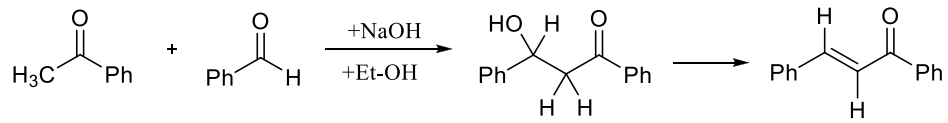
#### 3.2. 1 bileşiğinin sentez basamakları

Reaksiyonlarımızda başlangıç maddesi olarak kullanılan furan-2,3-dion bileşiklerinin **1** bileşiğinin sentez basamakları sırasıyla aşağıdaki gibidir [115,116].

##### 3.2.1. Benzalasetofenon Sentezi

1 Litrelik üç boyunlu bir balona 22 g NaOH konur ve üzerine 200 mL su + 140 mL etil alkol karışımı ilave edilir. Bir mekanik karıştırıcı vasıtasıyla buz üzerinde karıştırılarak süzülür. Üzerine damlatma hunisine alınan 51 mL distile asetofenon

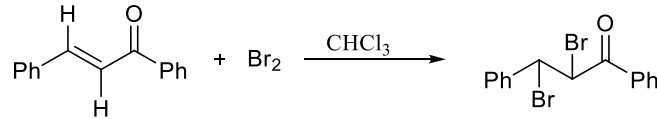
damla damla ilave edilir. Bu işlem tamamlanınca, 46 mL distile benzaldehit üç boyunlu balon içerisine ilave edilir. 5-6 saat tuz-buz karışımında karıştırılır. Sıcaklık  $-10^{\circ}\text{C}$  civarında tutulmalıdır. Bu arada verimin artması ve kristal oluşumunun daha kolay olması için reaksiyon ortamına 20 mL etil alkol ilave edilir. Çöken katı madde buzdolabında bir gece bekletilir. Vakumlanarak süzildükten sonra (200 mL su + 140 mL etil alkol) karışımı ile yıkanır. İyice yıkanan madde bir petri kabına alınıp, vakum desikatöründe  $\text{P}_2\text{O}_5$  üzerinde iki gece bekletilerek kuruması sağlanır. Ürün artık sarı yuvarlak kristaller halinde olup, erime noktası:  $58-59^{\circ}\text{C}$  dir.



**Şekil 3.1.** Benzalasetofenon sentezi

### 3.2.2. Benzalasetofenondibromür Sentezi

Tartılan 110 g benzalasetofenon, üç boyunlu balonda 200 mL n-hekzan'da tuz-buz ortamında süzildükten sonra eşdeğer miktarda brom (27,2 mL) damlatma hunisi vasıtasıyla buzlu ortamda yavaş yavaş damlatılır. Brom buharlarının bir lastik boru yardımıyla çeker ocaktan vakumlanması gerekir. Bromlama işlemi, bromun renginin kaybolmadığı ilk ana kadar devam ettirilir. Karıştırma işlemine brom ilavesi bittikten sonra 1 saat daha devam edilir. Vakumlanarak süzildükten sonra, fazla brom'un uzaklaştırılması için sıcak etil alkol ile iyice yıkanır. Petri kabına alınarak vakum desikatöründe  $\text{P}_2\text{O}_5$  üzerinde kurutulur.

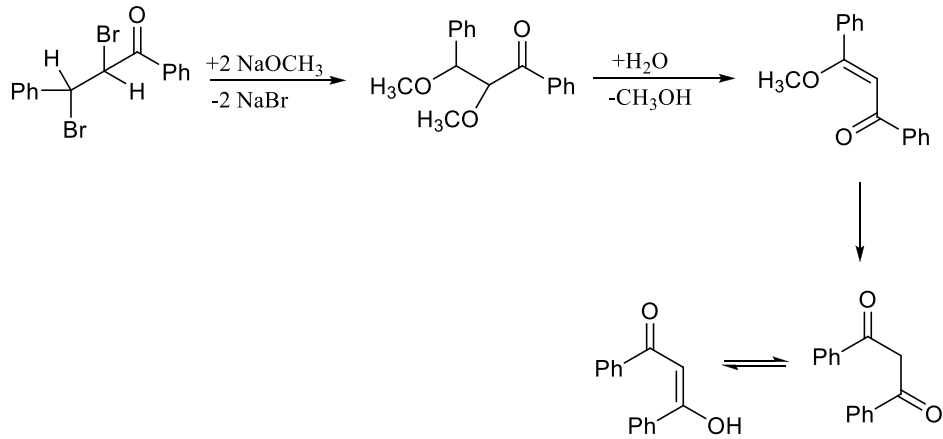


**Şekil 3.2.** Benzalasetofenondibromür sentezi

### 3.2.3. Dibenzoilmetan Sentezi

90 g benzalasetofenondibromür üç boyunlu balona konur ve üzerine 100 mL metil alkol ilave edilir. Diğer taraftan, şilifli kuru 300 mL'lik erlene üzerinde  $\text{CaCl}_2$  kurutma başlığı bulunan geri soğutucu takılır. Önce 120 mL mutlak metanol erlen içerisine konur, sonra küçük parçalar halinde metalik sodyum ilave edilir. 12 g

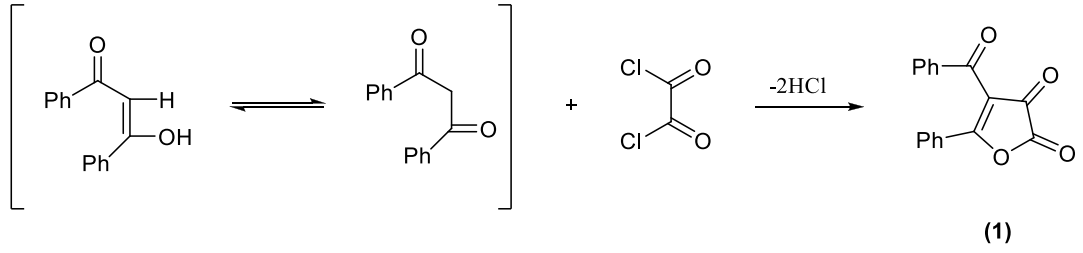
metalik sodyum ilave ettikten sonra oluşmuş olan NaOCH<sub>3</sub> damlatma hunisine alınır ve üç boyunlu balona monte edilir. Balonun diğer boynu kapatılır. Damlatma hunisindeki sodyum metilat (NaOCH<sub>3</sub>) yavaş yavaş balona ilave edilirken sıcaklığın yaklaşık 60°C civarında olmasına dikkat edilmelidir. Reaksiyona bu sıcaklıkta 1 saat daha devam edilir. Süre tamamlandığında ısıtma ve karıştırma işlemine son verilerek, soğuması için bekletilir. Soğukta 12 mL derişik HCl ilave edilir (pH=1 olmalı). Bundan sonra 8 mL daha HCl ilave edilerek sıcakta 5 dakika karıştırıldıktan sonra madde olduğu gibi buzdolabında 1 saat bekletilir. Çöken ürün vakumda süzöldükten sonra %50'lik 60 ml soğuk metanol, daha sonra da saf su ile yıkanır ve metanol'den kristallendirilir. Süzölen kristal ürün desikatörde P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulur. 1'in sentezinde oldukça kuru dibenzoilmetan ile çalışılmalıdır. Bu maddenin erime noktası: 77-78°C'dir.



Şekil 3.3. Dibenzoilmetan sentezi

### 3.2.4. 1 bileşğinin sentezi

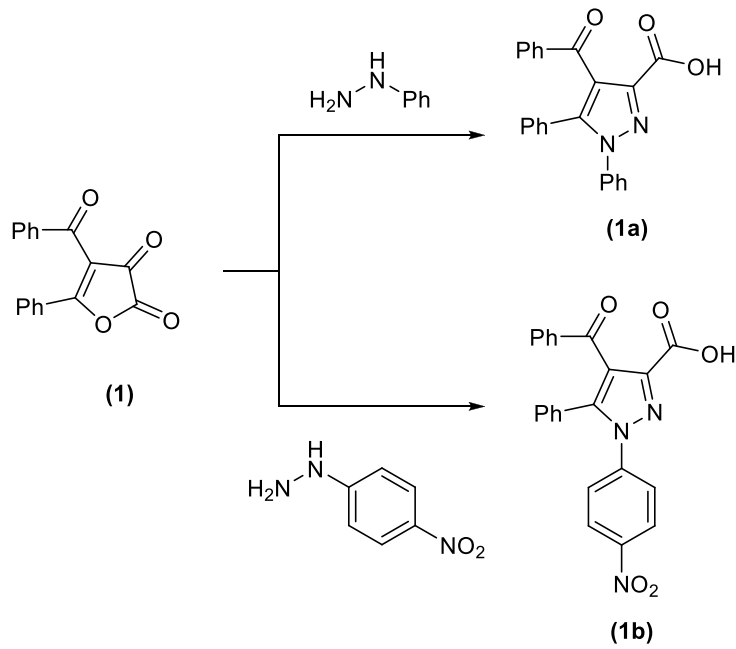
10 g dibenzoilmetan 300 mL'lik şilifli bir erlene konur. Üzerine 100 mL mutlak eter ilave edilerek süzölür. Anorganik tuzlardan iyice ayrılması için filtre edilir. Sonra üzerine 4,1 mL okzaliklorür ilave edilerek CaCl<sub>2</sub> başlığı altında laboratuvar sıcaklığında 2-3 gün bekletilir. Sarı iğnemi kristaller halinde çöken madde vakumlanarak süzölür ve CCl<sub>4</sub>'den kristallendirilir. Çöken kristal madde, vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulur. Erime Noktası: 120°C, MA = 278,26 g/mol.



Şekil 3.4. 1 Bileşiğinin sentezi

### 3.2.5. 1 Bileşiğinin Fenil hidrazin ve 4-Nitro fenil hidrazin ile Reaksiyonu

1 Bileşiğinin fenil hidrazin ve 4-nitro fenil hidrazin ile reaksiyonu, çalışma şartları literatürden alınarak yapıldı. Bunun için 1 bileşiğinin benzendeki çözeltisine, 1:1 mol oranında fenil hidrazin veya 4-nitro fenil hidrazin ilave edilerek, üzerine  $\text{CaCl}_2$  kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında, manyetik karıştırıcılı ısıtıcı üzerinde sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon ortamı soğuduktan sonra, benzen rotavapordan atıldı. Geriye kalan yağimsı ürün üzerine mutlak eter ilave edilip manyetle karıştırıldı. Eterde çöken ham ürün süzülerek ayrıldı, metil alkolde kristallendirildi. **1a**'nın EN: 195-196°C olarak **1b**'nin EN: 210°C olarak bulundu. Böylece literatürde verilen ve çalışmalarımızın başlangıç bileşiklerinden biri olan **1a-b** bileşiği elde edildi [112].

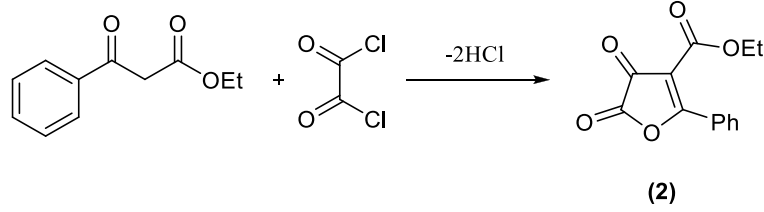


Şekil 3.5. Pirazol-3-karboksilli asit türevi olan **1a-b** bileşiklerinin sentezi

### 3.3.1. 2 bileşiğinin sentezi

Reaksiyonlarımızda başlangıç maddesi olarak kullanılan furan-2,3-dion bileşiklerinden **2** bileşiğinin sentezi aşağıdaki gibidir.

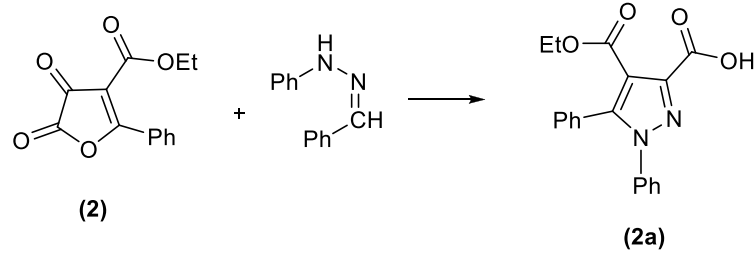
20 mL etilbenzoilasetat 200 mL şilifli bir erlen içerisinde konur. Üzerine çeker ocak içerisinde yavaş yavaş 16 mL okzalilklorür ilave edildikten sonra CaCl<sub>2</sub> başlığı takılır. Sonra laboratuvar sıcaklığında karanlık bir ortamda 2-3 gün bekletilir. Süre tamamlandıktan sonra üzerine yaklaşık olarak 50 mL mutlak eter ilave edilir ve buzdolabında 30 dakika bekletilir. Süre tamamlandıktan sonra manyetik karıştırıcı yardımı ile ürünün çökmesi sağlandı. Sarı renkte çöken madde vakumlanarak süzülür. Elde edilen madde vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulur. Erime Noktası: 89-90°C, MA = 246,05 g/mol [117].



Şekil 3.6. 2 Bileşiğinin sentezi

### 3.3.2. 2 Bileşiğinin Fenil hidrazon ile Reaksiyonu

100 mL şilifli bir balon içerisinde **2** bileşiğinden 0,246 g (1 mmol) konuldu. Üzerine 0,196 g (1 mmol) fenil hidrazon ilave edildi ve CaCl<sub>2</sub> başlığı takıldı. Etüvde 100°C’ de 40 dakika bekletildi. Süre tamamlandıktan sonra elde edilen yağimsı ürün üzerine mutlak eter ilave edildi manyetik karıştırıcı yardımı ile karıştırılarak çökmesi sağlandı. Beyaz renkte çöken madde vakumlanarak süzüldü. Elde edilen madde vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutuldu Bu ürünün E.N.: 168-172°C olarak bulundu. Böylece çalışmalarımızın başlangıç bileşiklerinden biri olan **2a** bileşiği elde edildi [118].



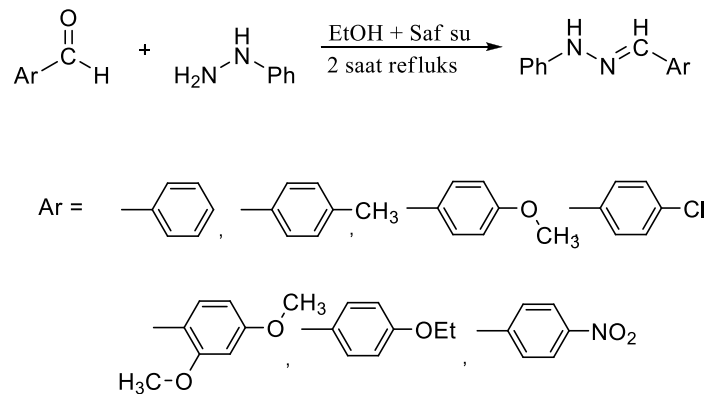
**Şekil 3.7. 2a Bileşiğinin sentezi**

### 3.4. Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi

Hidrazon bileşikleri ikinci seri sentezlerimizde reaktif olarak kullanılacaktır. Genel sentezi aşağıdaki gibidir.

100 mL şilifli bir balona (1 mmol) aldehit türevi bileşiklerden tartıldı. Üzerine çözücü olarak yaklaşık 30 mL (%50 etilalkol – saf su) ilave edilerek çözünmesi sağlandı. Daha sonra üzerine fenil hidrazin bileşiğinden (1 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında mağnetik karıştırıcı yardımı ile 2 saat refluks edildi. Spatül ucuyla bir miktar sodyumasetat ilave edildi. Süre tamamlandıktan sonra ürün manyetik karıştırıcı yardımı ile oda sıcaklığında 2 saat soğumaya bırakıldı. Çöken madde vakumlanarak süzüldü. Elde edilen madde vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutuldu [107].

Hidrazon bileşiklerinin genel sentez reaksiyonu aşağıdaki gibidir.

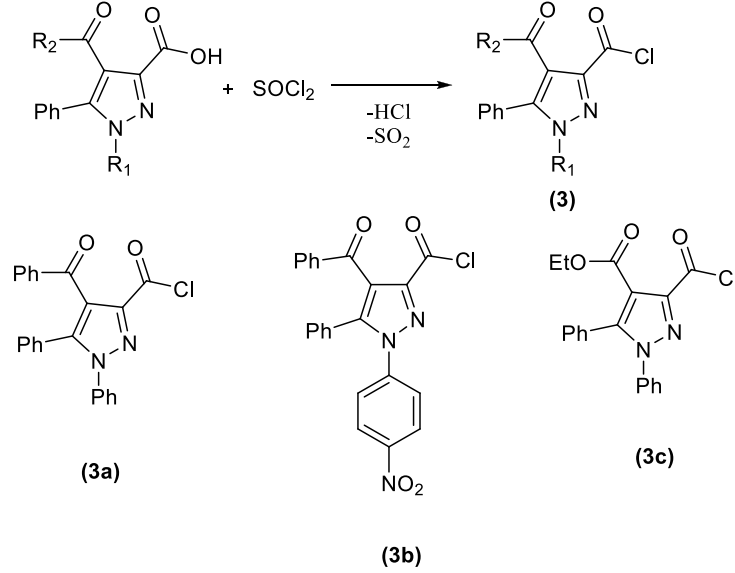


**Şekil 3.8. Hidrazon bileşiklerinin eldesi için genel reaksiyon denklemi**



### 3.5. 3a-c Bileşiklerinin Sentezi

Şilifli bir erlen içerisinde daha önce sentezlenen **1a-b**, **2a** bileşikler konuldu. Üzerine bir pipet yardımıyla tiyoniklorürden 1:1 mol oranında ilave edilip, erlen üzerine CaCl<sub>2</sub> kurutma başlığı takılarak 80°C sıcaklıkta, su banyosunda 3 saat süreyle (HCl gazı çıkışı tamamlanmaya kadar) reaksiyon sürdürüldü. Çözücü kullanmadan direk olarak yapılan reaksiyon sonucunda elde edilen ham ürün CCl<sub>4</sub>'den kristallendirildi. Elde edilen madde vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulması sonucunda **3a-c** bileşikler elde edildi.

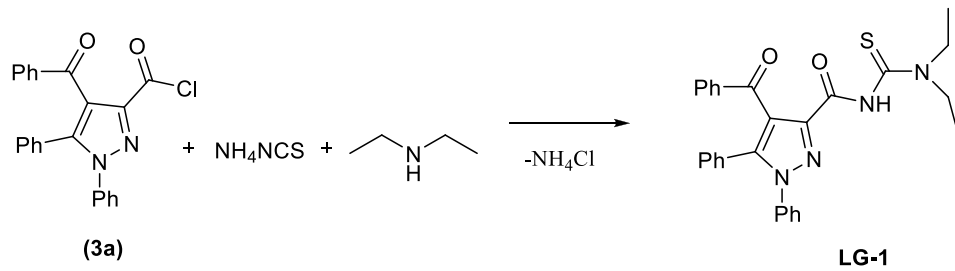


Şekil 3.9. Asitklorür fonksiyonel grubuna sahip **3a-c** bileşiklerinin sentez şeması

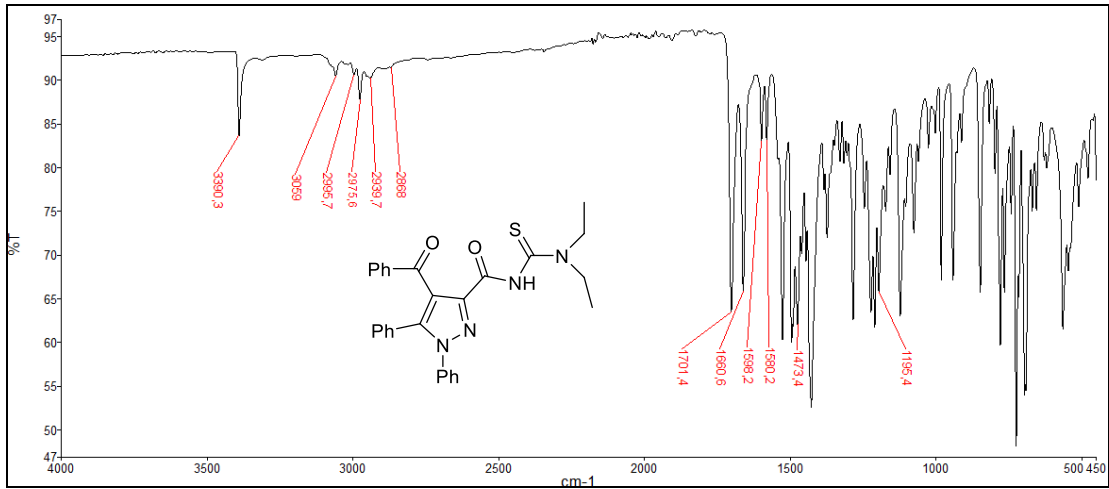
#### 3.5.1. 3a Bileşiğinden LG-1 Bileşiğinin sentezi

100 mL şilifli bir balona 0,386 g (1 mmol) **3a** bileşiğinden tartıldı. Üzerine 0,076 g (1 mmol) amonyumtiyosiyonat ilave edildi. Yaklaşık 40 mL asetonitrilde çözüldü ve geri soğutucu düzeneğe yerleştirildi. Mağnetik karıştırıcı yardımı ile sıcakta 30 dakika karıştırıldı. Beyaz krem renğinde süspansiyon oluştu. Süre tamamlandıktan sonra tartılmış olan 0,073 g (1 mmol) dietilamin reaksiyon ortamına ilave edildi. Tepkime süreci İTK ile takip edildi. Reaksiyon süresi yaklaşık 3 saat olarak tespit edildi. Bu süre sonunda oluşan süspansiyon, süzgeç kâğıdı yardımı ile başka bir 100 mL şilifli balona süzüldü. Süzgeç kâğıdında beyaz renkli tortu kaldı (NH<sub>4</sub>Cl). Balonda bulunan asetonitril döner buharlaştırıcı vasıtası ile uzaklaştırıldı. Elde edilen

yağimsı ürün üzerine izopropil alkol ilave edilerek mağnetik karıştırıcı üzerinde soğukta karıştırıldı. Beyaz renkte çöken ürün vakumlanarak süzöldü. Reaktiflerden farklı yeni bir ürünün olduğu İTK ile tespit edildi. Elde edilen ham ürün silikajel (230-400 mesh ASTM) dolgulu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen ürün vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulurken spektroskopik analizlere hazırlandı. Bu ürünün (**LG-1**) EN: 178-179°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formölününün C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S olduğu belirlendi.



**Şekil 3.10. LG-1 Bileşğinin sentezi**



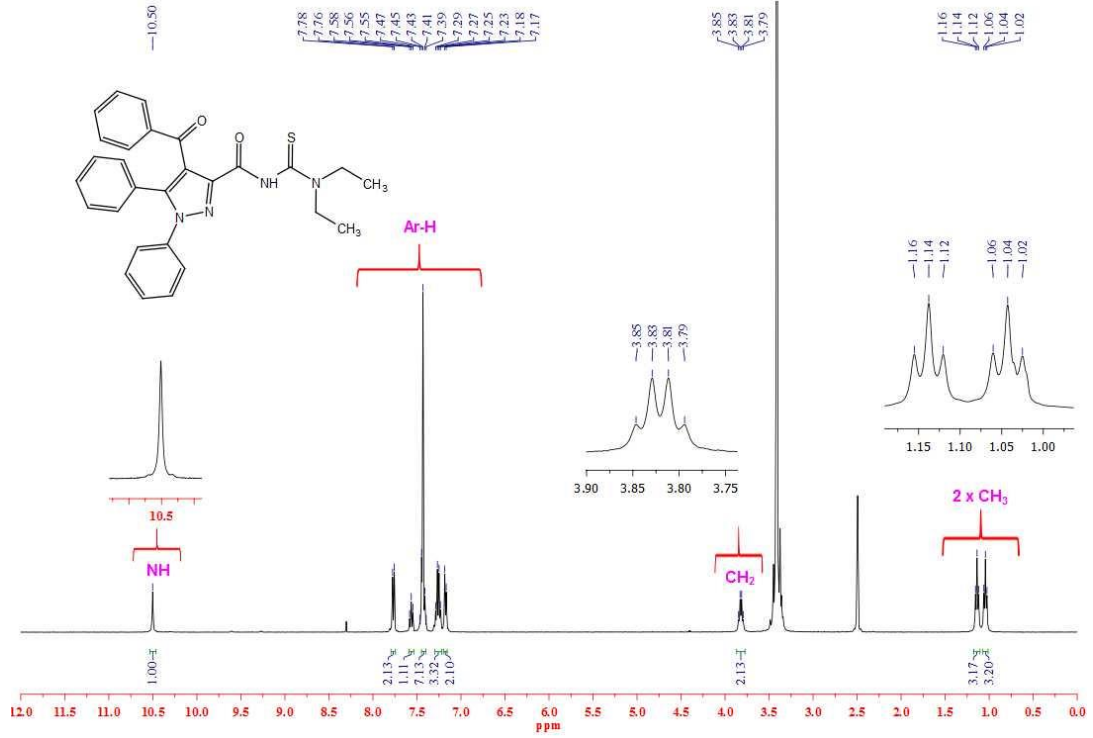
**Şekil 3.11. LG-1 Bileşğinin IR spektrumu**

Bilindiği gibi, IR spektroskopisi tekniği yardımıyla temel titreşim frekansları IR bölgede olan organik bileşiklerin fonksiyonel grupları belirlenir ve yapıları hakkında bazı ön bilgiler elde edilir. KBr disk tekniği ile bir bileşğinin spektrumu alınırken, kullanılan KBr'ün çok kuru olmasına dikkat edilmelidir. Genelde KBr yeterince saf olarak üretilir. Fakat KBr preslemeye hazırlanırken, ince öğütölüp yüzey alanı genişlediği için nem çekme olasılığı artar. Nemlilik özellikle 3450 cm<sup>-1</sup> ve 1640 cm<sup>-1</sup>

de bozucu etki yapar. Bu etkiyi azaltmak için KBr birkaç saat boyunca 200°C civarında kurutulmalıdır. En iyi kurutma vakum desikatörü içerisinde 150°C'de yapılır. Kurutulmuş KBr silikajel (özellikle mavisi) bulunan desikatörde saklanmalıdır [119]. Bazı katı ve sıvı maddelerin IR spektrumları kırılma indisi yüksek bir malzeme içinde ışığın tam yansımından yararlanılarak elde edilebilir. Bu uygulamada genellikle talyum bromür/talyum iyodürün bir karışık kristali veya germanyum ve çinko selenür levhalar kullanılır. İncelenecek örnek bu malzeme ile dıştan temas halindedir. Bu olayda ışık ara yüzeyden tam yansırken içinde örnek bulunan tarafa birkaç µm kadar girmekte ve kristale yeniden geri dönüp yoluna devam etmektedir. Işığın örnekle etkileştiği her ara yüzey bölgesinde absorbsiyon olanağı doğmakta ve böylece örneğin infrared spektrumu elde edilmektedir. Bu yöntemle iç yansıma spektroskopisi (IRS) veya azalan tam yansıma spektroskopisi (ATR) adı verilir. ATR spektrumları alışımlı absorbsiyon spektrumlarına benzerler, fakat onların tam aynısı değildirler. Genel olarak aynı pikler gözleendiği halde, bu piklerin bağıl şiddetleri farklıdır. Absorbans, gelme açısına bağılı olduğu halde numunenin kalınlığına bağılı değildir. Çünkü ışın numune içine doğru sadece birkaç mikrometrelik yol alır. Toplam azaltılmış yansıma spektroskopisinin absorbsiyon spektrumlarına başlıca üstünlüğü; oldukça az emekle, çok çeşitli numune tiplerine uygulanabilmesidir. İplikler, pamuk lifler, bezler ve yapay lifler yoğun bir kristal üzerine preslenerek incelenebilir. Pasta, toz veya süspansiyon halindeki numuneler de benzer bir kristal kullanılarak incelenebilir. Sıvı numuneler için ATR kristali sıvıya batırılarak spektrum alınır. Toplam azaltılmış yansıma spektroskopisi polimerler, kauçuk ve diğer benzeri katılar gibi bir çok maddeye uygulanmaktadır [120]. IR spektrumlarının değerlendirilmesinde, IR korelasyon tabloları ve bazı yardımcı kitaplardan yararlanılmıştır. IR spektrumlarının hidrojen gerilme bölgesinde 3700-3100 cm<sup>-1</sup> arasında yer alan geniş bantlar çeşitli O-H ve N-H gerilme titreşimlerine aittir. O-H bağları genellikle N-H bağlarından daha geniş, şiddetli ve yayvan bantlardır. Ayrıca, hidrojen köprüsü bağları bu gruplara ait pikleri genişletir ve düşük dalga sayısına kaymasına sebep olur [121-124].

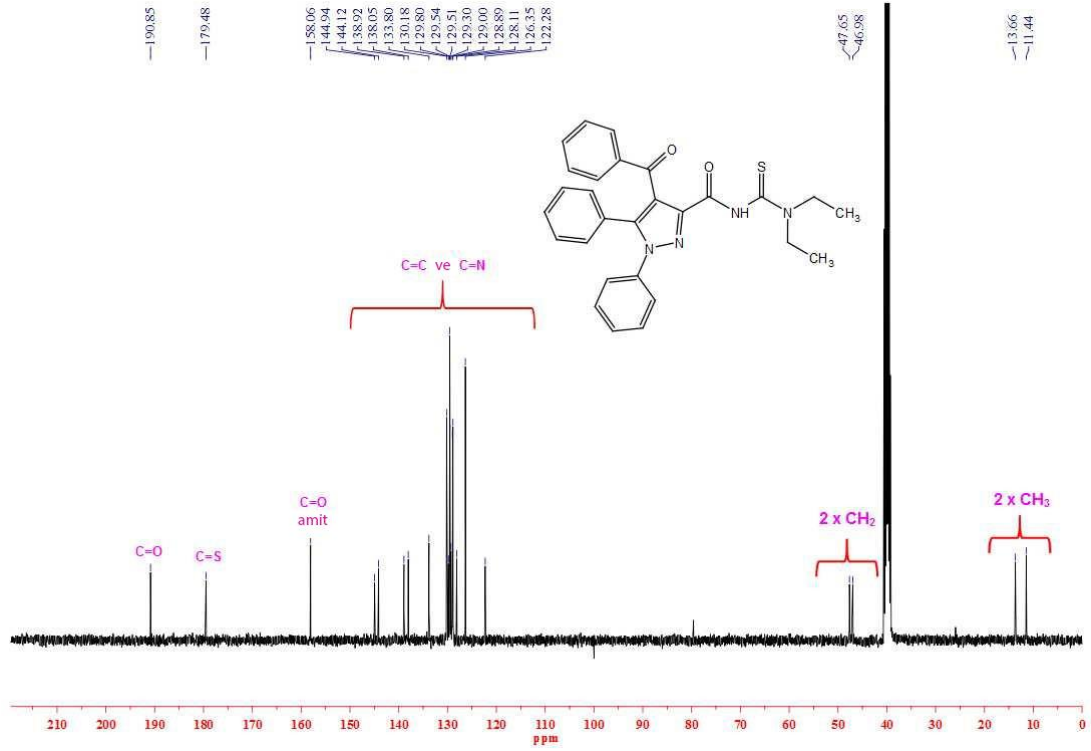
Şekil 3.11'de verilen ATR metodu ile alınmış **LG-1** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3390 cm<sup>-1</sup> de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3059-2868 cm<sup>-1</sup> aralığında bulunan pikler aromatik, alifatik C-H titreşimlerine, 1701cm<sup>-1</sup> ve 1660 cm<sup>-1</sup> de

gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1598-1473  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki pikler  $\text{C}=\text{C}$  ve  $\text{C}=\text{N}$  titreşimlerini, 1195  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C}=\text{S}$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



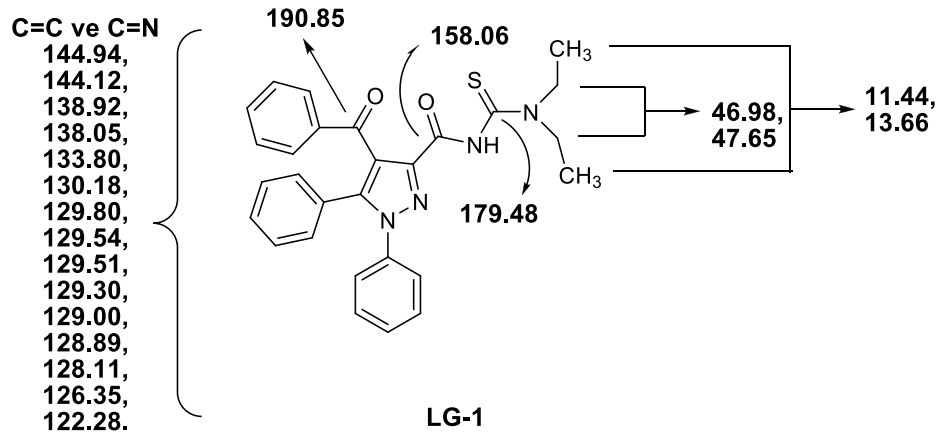
Şekil 3.12. LG-1 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Şekil 3.12’de verilen **LG-1** bileşiğinin  $\text{DMSO-}d_6$  çözücüsü içinde alınan  $^1\text{H NMR}$  spektrumunda 10.50 ppm de gözlenen tekli pik N-H hidrojenine aittir. On beş hidrojene karşılık gelen 7.78-7.17 ppm aralığındaki çoklu sinyaller aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Açıl tiyoüre kısmındaki azota bağlı olan  $-\text{CH}_2$  hidrojenlerinin sinyalleri iki adet yayvan dörlü pik sinyalleri olarak 3.82 ppm de diğer  $-\text{CH}_2$  sinyallerinin bir kısmı çözücü sinyali altında kaldığı için tam ayırt edilememektedir.  $-\text{CH}_2$  ye bağlı  $-\text{CH}_3$  hidrojenleri iki adet üçlü pik olarak 1.14 ve 1.04 ppm de gözlenmektedir.



Şekil 3.13. LG-1 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

Şekil 3.13’de verilen LG-1 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu DMSO- $d_6$  çözücüsü içinde çözülerek alınmıştır. Spektrumda görülen sinyallerin hangi gruplara ait olduğu aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

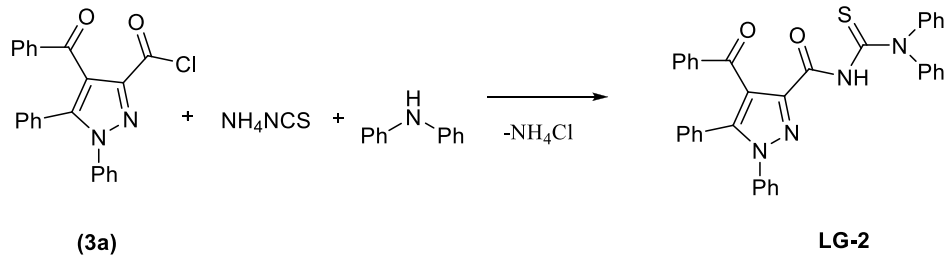


Şekil 3.14. LG-1 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunun yapı analizi

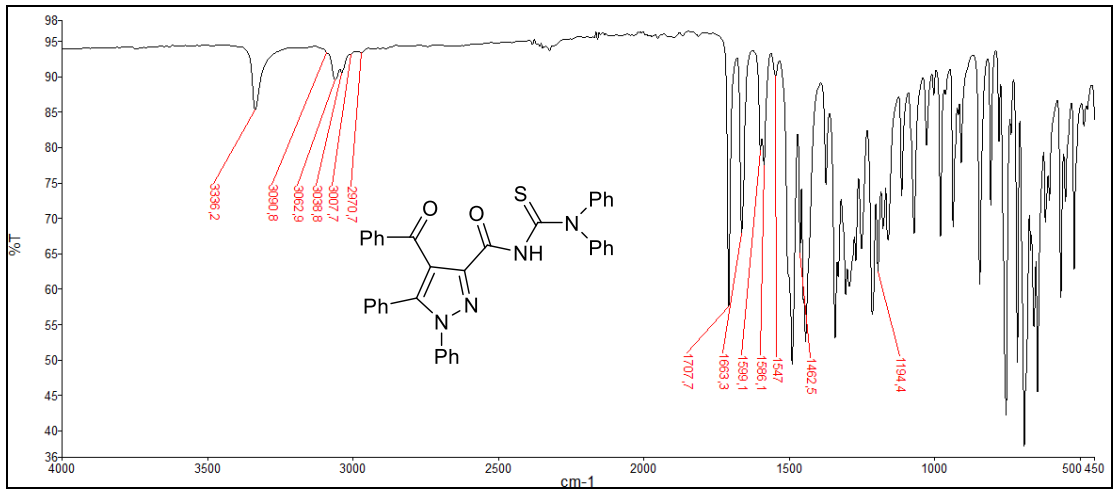
### 3.5.2. 3a Bileşiğinden LG-2 Bileşiğinin sentezi

0,386 g (1 mmol) 3a bileşiğinden, 0,076 g (1 mmol) amonyumtiyosyanat ve 0,169 g (1 mmol) difenilamin bileşiğinden alınarak LG-1 bileşiğinin sentez parametreleri

aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürünün oluştuğu İTK ile belirlendi. Ham ürün silikajel dolgulı kolonda kloroform-metanol (8:2) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen ürün vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Bu ürünün (LG-2) EN: 179-180°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C<sub>36</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S olduğu belirlendi.

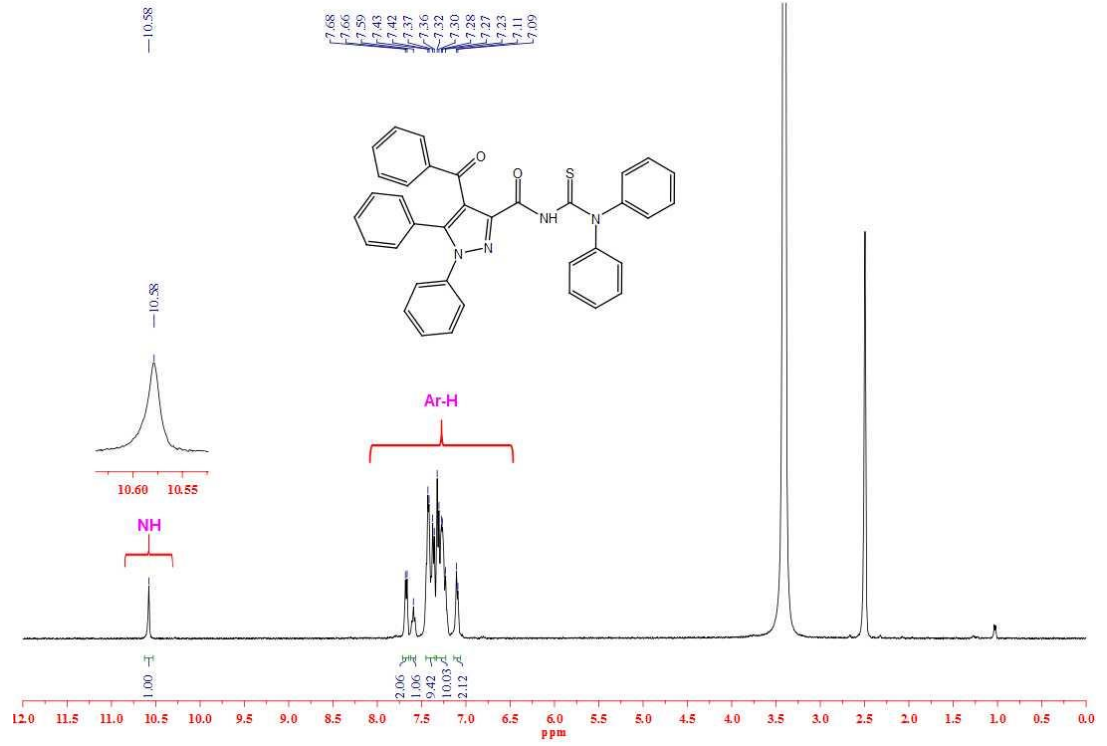


Şekil 3.15. LG-2 Bileşiğinin sentezi



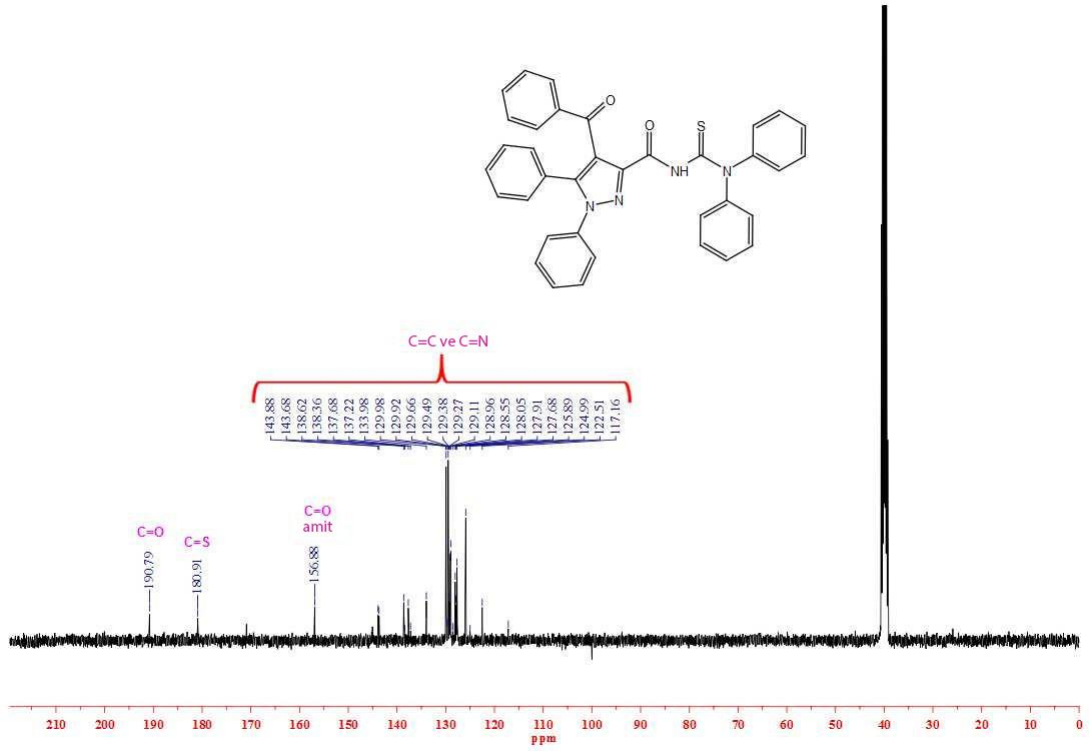
Şekil 3.16. LG-2 Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.16’da verilen ATR metodu ile alınmış **LG-2** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3336 cm<sup>-1</sup> de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3090-2970 cm<sup>-1</sup> aralığında bulunan pikler aromatik, alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1707 cm<sup>-1</sup> ve 1663 cm<sup>-1</sup> de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1599-1462 cm<sup>-1</sup> aralığındaki pikler C=C ve C=N titreşimlerini, 1194 cm<sup>-1</sup> C=S gerilme titreşimini temsil etmektedir.



Şekil 3.17. LG-2 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Şekil 3.17’de verilen LG-2 bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsü içinde alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumunda 10.50 ppm de gözlenen tekli pik N-H hidrojenine aittir. Yirmi beş hidrojene karşılık gelen 7.68-7.09 ppm aralığındaki çoklu sinyaller aromatik hidrojenleri temsil etmektedir.

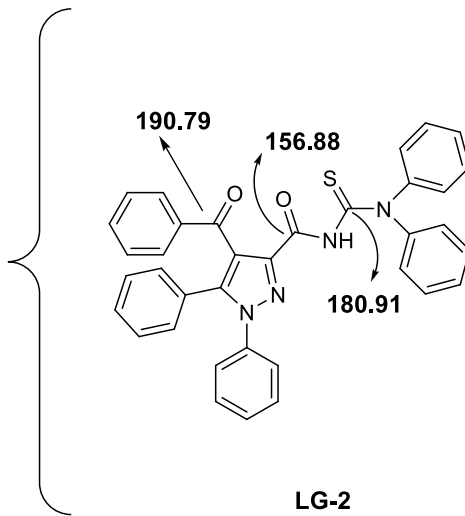


Şekil 3.18. LG-2 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

Şekil 3.18’de verilen LG-2 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu DMSO- $d_6$  çözücüsü içinde çözümlenerek alınmıştır. Spektrumda görülen sinyallerin hangi gruplara ait olduğu aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**C=C ve C=N.**

143.88,  
143.68,  
138.62,  
138.36,  
137.68,  
137.22,  
133.98,  
129.98,  
129.92,  
129.66,  
129.49,  
129.38,  
129.27,  
129.11,  
128.96,  
128.55,  
128.05,  
127.91,  
127.68,  
125.89,  
124.99,  
122.51,  
117.16.

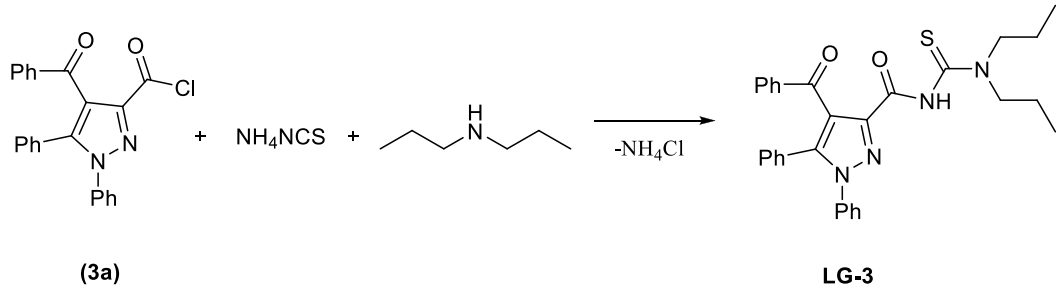


Şekil 3.19. LG-2 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunun yapı analizi

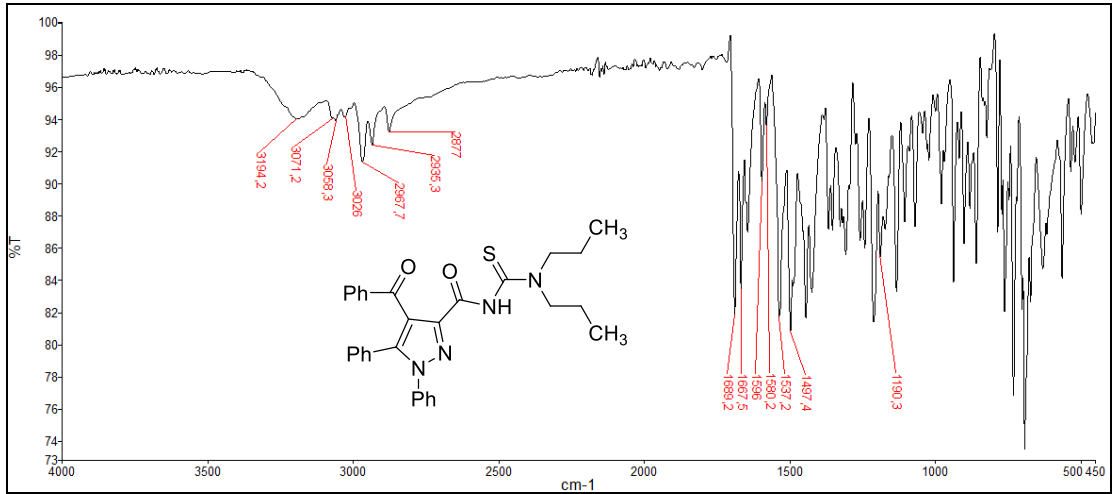


### 3.5.3. 3a Bileşiginden LG-3 Bileşiginin sentezi

0,386 g (1 mmol) **3a** bileşiginden, 0,076 g (1 mmol) amonyumtiyosiyanat ve 0,101 g (1 mmol) dipropilamin bileşiginden alınarak **LG-1** bileşiginin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşigin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürünün oluştuğu İTK ile belirlendi. Ham ürün silikajel dolgulı kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen ürün vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulurak spektroskopik analizlere hazırlandı. Bu ürünün (**LG-3**) EN: 145-146°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S olduğu belirlendi.



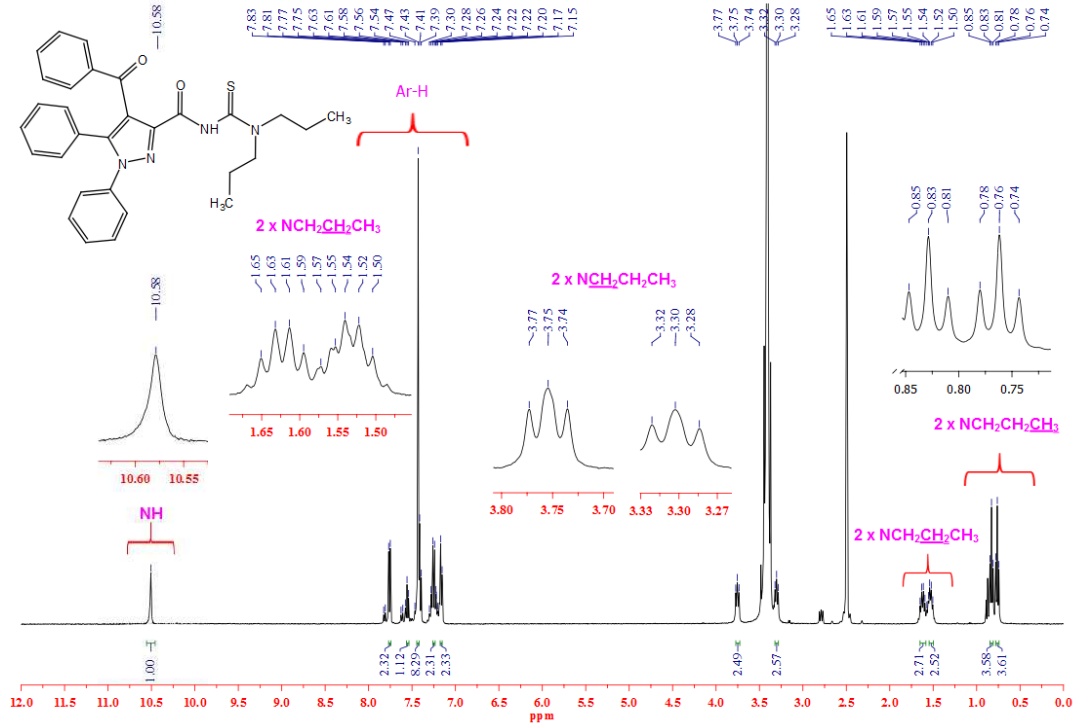
Şekil 3.20. LG-3 Bileşiginin sentezi



Şekil 3.21. LG-3 Bileşiginin IR spektrumu

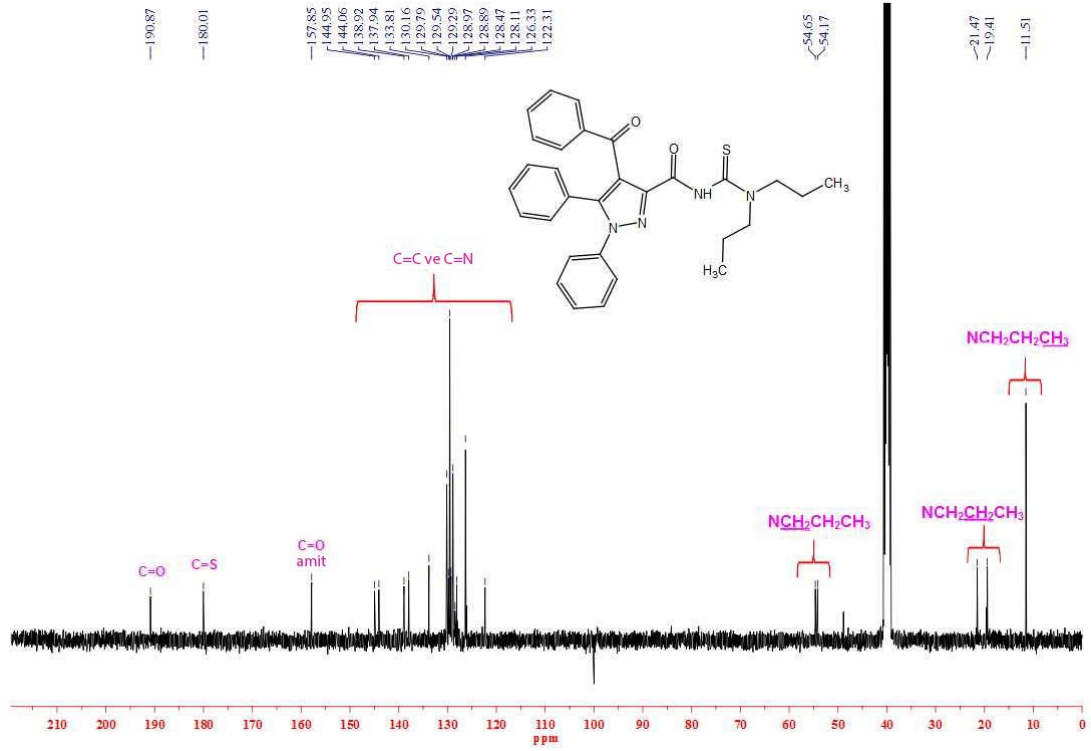
Şekil 3.21’de verilen ATR metodu ile alınmış **LG-3** bileşiginin FT-IR spektrumunda 3194 cm<sup>-1</sup> de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3071-2877 cm<sup>-1</sup> aralığında bulunan pikler aromatik, alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1689 cm<sup>-1</sup> ve 1667 cm<sup>-1</sup> de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1596-1497 cm<sup>-1</sup> aralığındaki

pikler C≡C ve C≡N titreşimlerini, 1190 cm<sup>-1</sup> C≡S gerilme titreşimini temsil etmektedir.



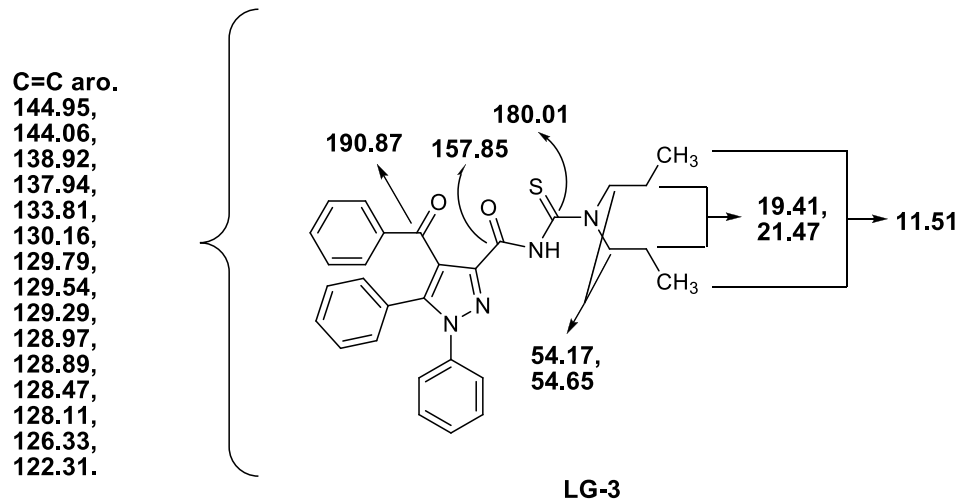
Şekil 3.22. LG-3 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Şekil 3.22’de verilen **LG-3** bileşiğinin DMSO-*d*<sub>6</sub> çözücüsü içinde alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumunda 10.50 ppm de gözlenen tekli pik N-H hidrojenine aittir. On beş hidrojene karşılık gelen 7.78-7.17 ppm aralığındaki çoklu sinyaller aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Açıl tiyoüre kısmındaki azota bağlı olan  $-CH_2-$  hidrojenlerinin sinyalleri 3.75 ve 3.30 ppm de iki adet üçlü pik olarak gözlenmektedir.  $-CH_2-$  ye bağlı  $-CH_2-$  hidrojenlerinin sinyalleri 1.61 ve 1.54 ppm de iki adet çoklu pik olarak gözlenmektedir.  $-CH_2-$  ye bağlı  $-CH_3$  hidrojenlerinin sinyalleri ise 0.83 ve 0.76 pmm de iki adet üçlü pik olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.23. LG-3 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

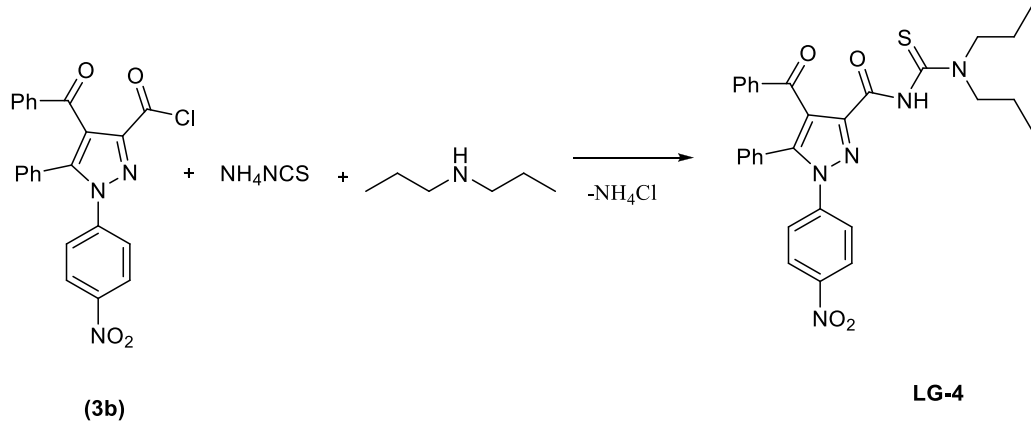
Şekil 3.23’de verilen LG-3 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu DMSO- $d_6$  çözücüsü içinde çözülerek alınmıştır. Spektrumda görülen sinyallerin hangi gruplara ait olduğu aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



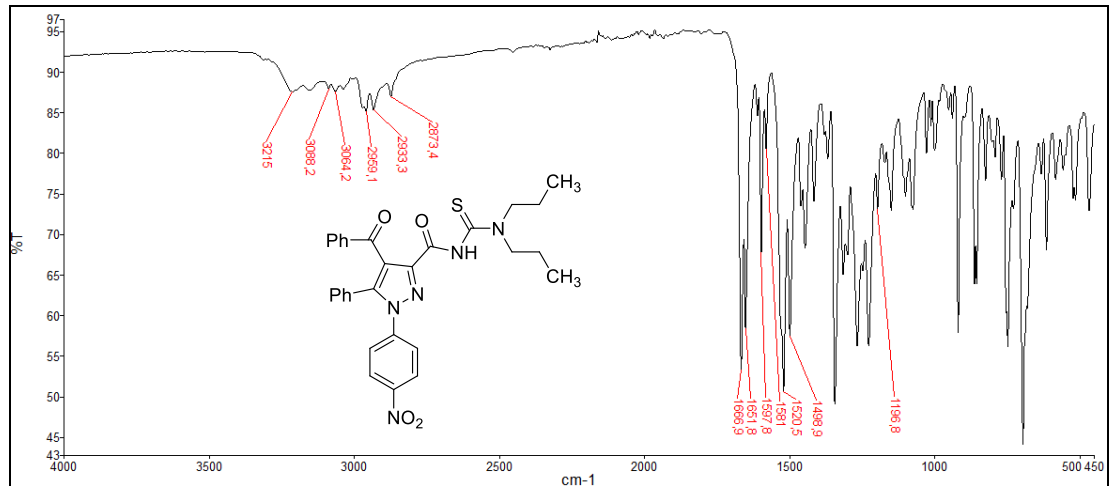
Şekil 3.24. LG-3 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunun yapı analizi

### 3.5.4. 3b Bileşiğinden LG-4 Bileşiğinin sentezi

0,431 g (1 mmol) **3b** bileşiğinden, 0,076 g (1 mmol) amonyumtiyosiyanat ve 0,101 g (1 mmol) dipropilamin bileşiğinden alınarak **LG-1** bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürünün oluştuğu İTK ile belirlendi. Ham ürün silikajel dolgululu kolonda kloroform-metanol (8:2) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen ürün vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulmuş spektroskopik analizlere hazırlandı. Bu ürünün (**LG-4**) EN: 181-182°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S olduğu belirlendi.



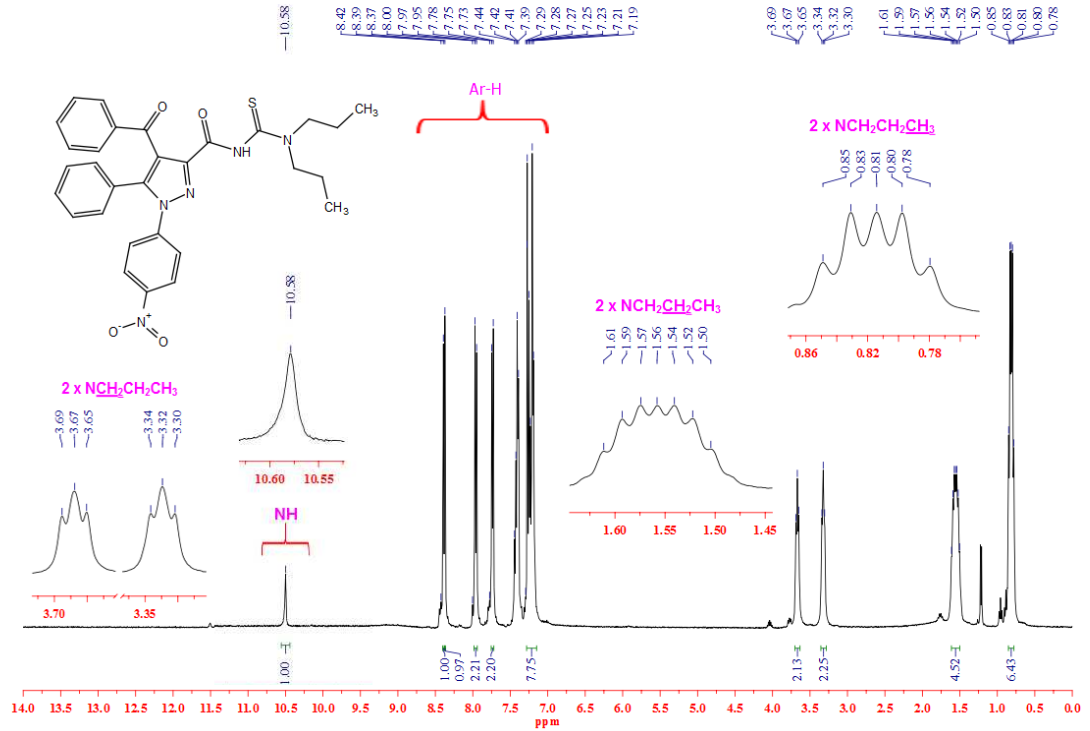
Şekil 3.25. LG-4 Bileşiğinin sentezi



Şekil 3.26. LG-4 Bileşiğinin IR spektrumu

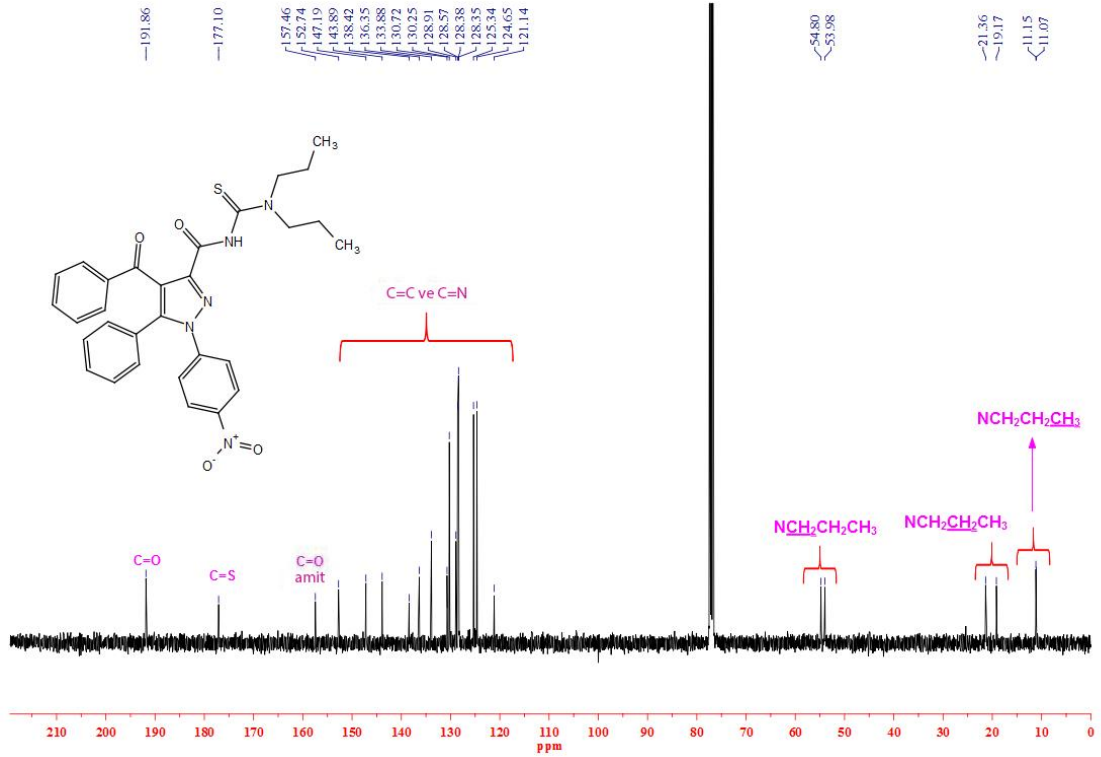
Şekil 3.26'da verilen ATR metodu ile alınmış **LG-4** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3215  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3088-2873  $\text{cm}^{-1}$  aralığında

bulunan pikler aromatik, alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1666  $\text{cm}^{-1}$  ve 1651  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1597-1498  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki pikler  $\text{C}\equiv\text{C}$  ve  $\text{C}\equiv\text{N}$  titreşimlerini, 1196  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C}\equiv\text{S}$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



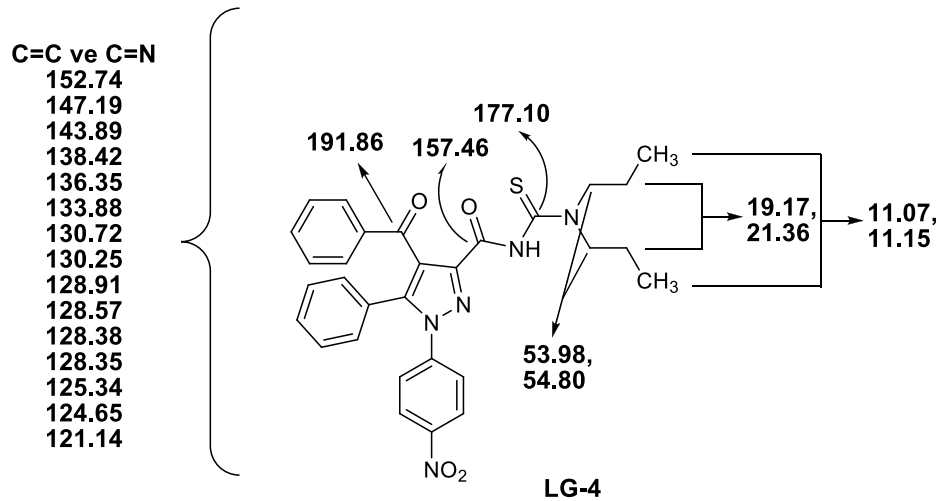
Şekil 3.27. LG-4 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

Şekil 3.27’de verilen LG-4 bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içinde alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 10.50 ppm de gözlenen tekli pik N-H hidrojenine aittir. On dört hidrojene karşılık gelen 8.42-7.19 ppm aralığındaki çoklu sinyaller aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Açıl tiyoüre kısmındaki azota bağlı olan  $-\text{CH}_2$  hidrojenlerinin sinyalleri 3.67 ve 3.32 ppm de iki adet üçlü pik olarak gözlenmektedir.  $-\text{CH}_2$  ye bağlı  $-\text{CH}_2$  hidrojenlerinin sinyalleri üst üste çakışarak 1.56 ppm de çoklu pik olarak gözlenmektedir.  $-\text{CH}_2$  ye bağlı  $-\text{CH}_3$  hidrojenlerinin sinyalleri ise üst üste çakışarak 0.81 pmm de üçlü pik olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.28. LG-4 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

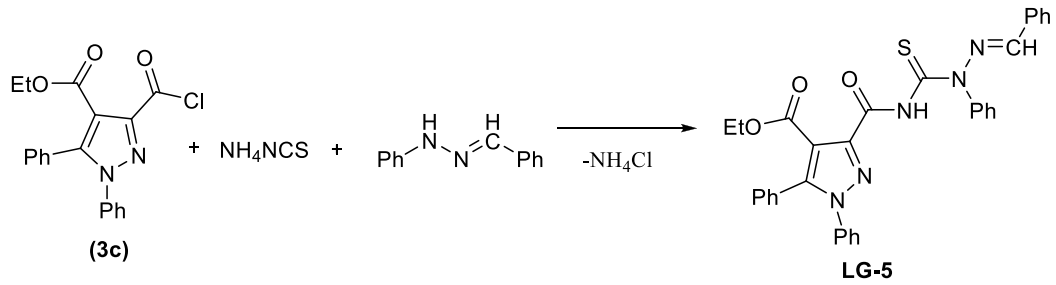
Şekil 3.28’de verilen **LG-4** bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu  $\text{DMSO-}d_6$  çözücüsü içinde çözümlenerek alınmıştır. Spektrumda görülen sinyallerin hangi gruplara ait olduğu aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



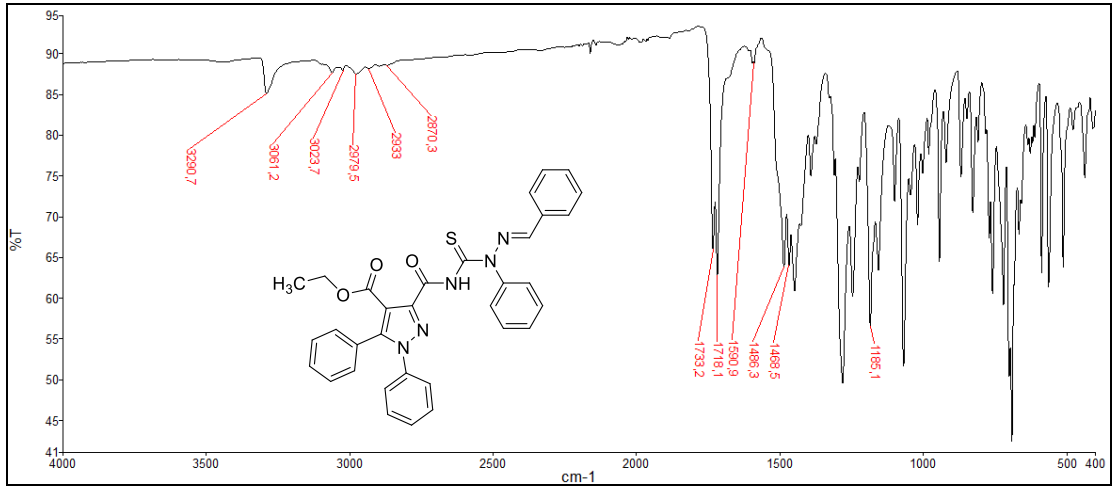
Şekil 3.29. LG-4 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunun yapı analizi

### 3.5.5. 3c Bileşiginden LG-5 Bileşiginin sentezi

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiginden, 0,076 g (1 mmol) amonyumtiyosiyanat ve 0,196 g (1 mmol) benzaldehit fenil hidrazon bileşiginden alınarak **LG-1** bileşiginin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşigin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürünün oluştugu İTK ile belirlendi. Ham ürün silikajel dolgulu kolonda kloroform-metanol (8:2) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen ürün vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulmuş olarak spektroskopik analizlere hazırlandı. Bu ürünün (**LG-5**) EN: 200°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S olduğu belirlendi.



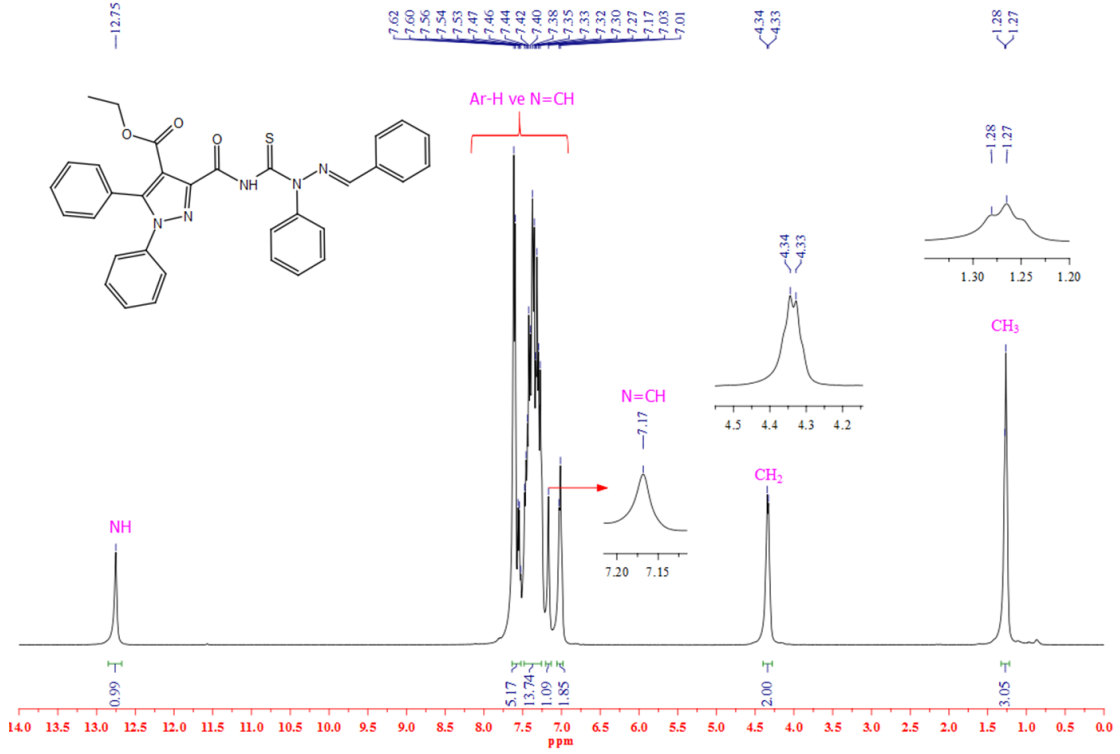
Şekil 3.30. LG-5 Bileşiginin sentezi



Şekil 3.31. LG-5 Bileşiginin IR spektrumu

Şekil 3.31’de verilen ATR metodu ile alınmış **LG-5** bileşiginin FT-IR spektrumunda 3290 cm<sup>-1</sup> de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3061-2870 cm<sup>-1</sup> aralığında bulunan pikler aromatik, alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1763 cm<sup>-1</sup> ve 1718 cm<sup>-1</sup> de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1590-1468 cm<sup>-1</sup> aralığındaki

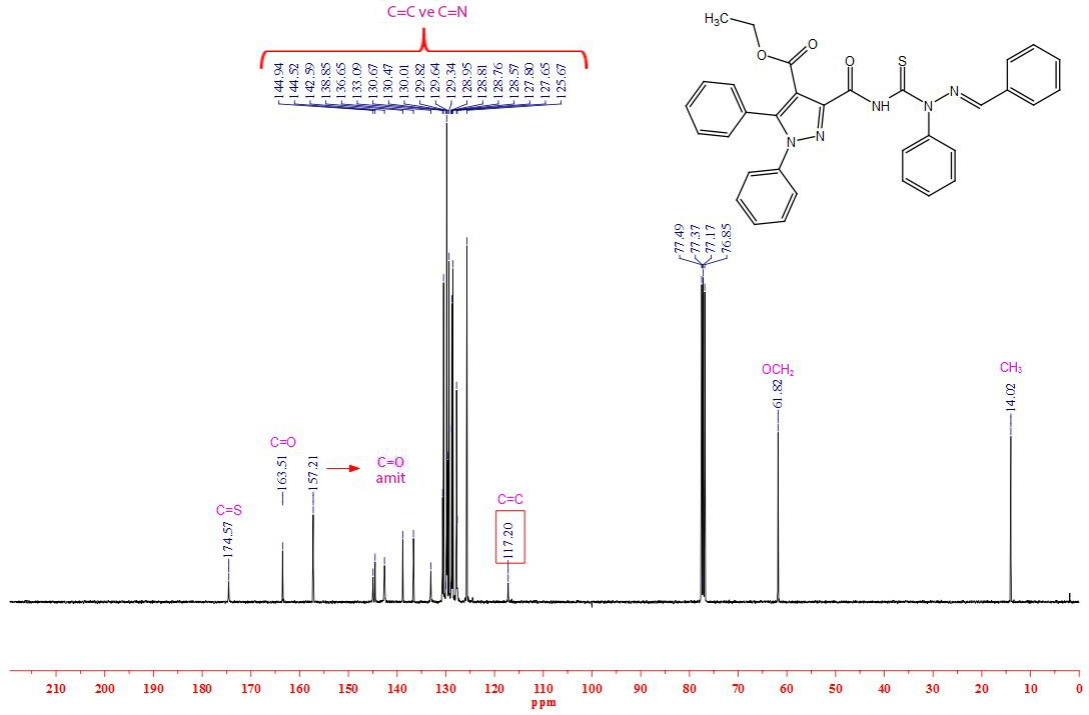
pikler C=C ve C=N titreşimlerini, 1185 cm<sup>-1</sup> C=S gerilme titreşimini temsil etmektedir.



Şekil 3.32. LG-5 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

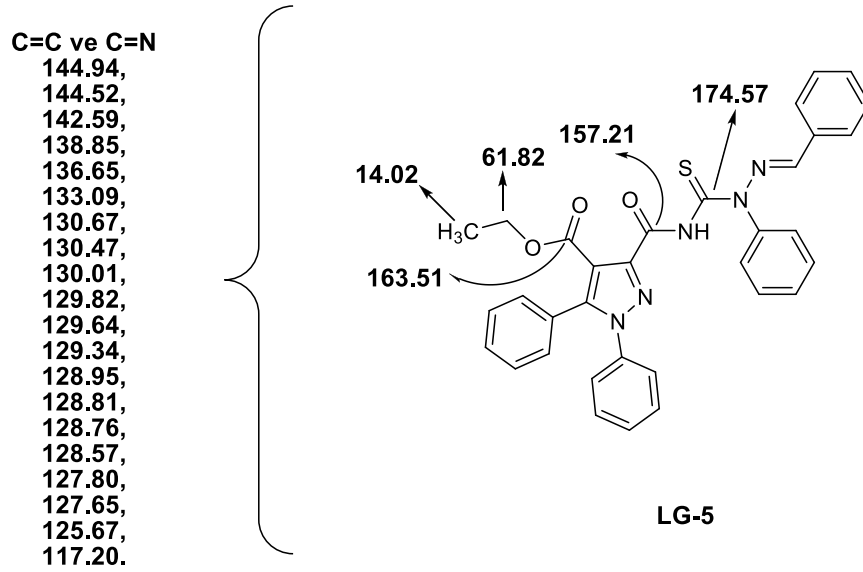
Şekil 3.32'de verilen LG-5 bileşiğinin CDCl<sub>3</sub> çözücüsü içinde alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumunda 12.75 ppm de gözlenen tekli pik N-H hidrojenine aittir. Yirmi hidrojene karşılık gelen 7.62-7.01 ppm aralığındaki çoklu sinyaller aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Azot atomuna bağlı olan -CH hidrojenin sinyali 7.17 ppm de tekli pik olarak gözlenmektedir. Oksijen atomuna bağlı olan -CH<sub>2</sub> hidrojenlerinin sinyalleri 4.39 ppm de dörtlü pik olarak gözlenmektedir. -CH<sub>2</sub> ye bağlı -CH<sub>3</sub> hidrojenlerinin sinyalleri ise 1.27 ppm de üçlü pik olarak gözlenmektedir.





Şekil 3.33. LG-5 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

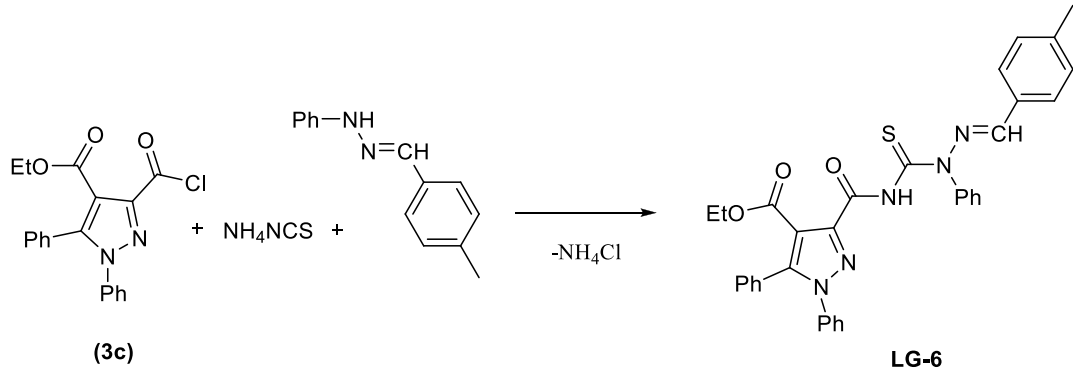
Şekil 3.3'de verilen LG-5 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içinde çözülerek alınmıştır. Spektrumda görülen sinyallerin hangi gruplara ait olduğu aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



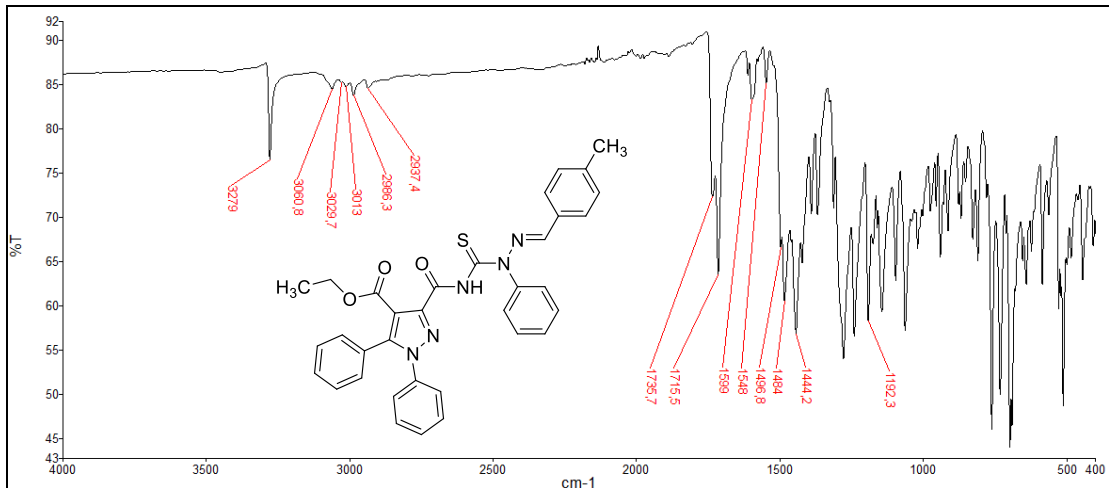
Şekil 3.34. LG-5 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunun yapı analizi

### 3.5.6. 3c Bileşiğinden LG-6 Bileşiğinin sentezi

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiğinden, 0,076 g (1 mmol) amonyumtiyosiyanat ve 0,210 g (1 mmol) 4-metil benzaldehit fenil hidrazon bileşiğinden alınarak **LG-1** bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürünün oluştuğu İTK ile belirlendi. Ham ürün silikajel dolgululu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen ürün vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulmuş olarak spektroskopik analizlere hazırlandı. Bu ürünün (**LG-6**) EN: 210°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S olduğu belirlendi.



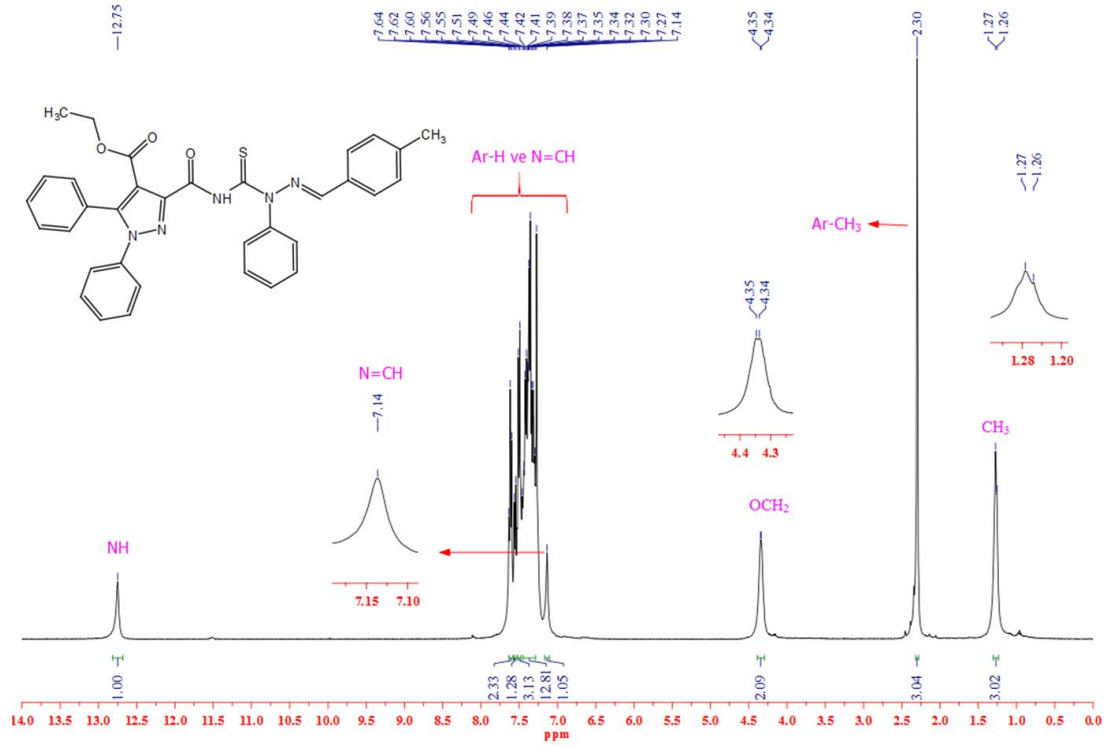
Şekil 3.35. LG-6 Bileşiğinin sentezi



Şekil 3.36. LG-6 Bileşiğinin IR spektrumu

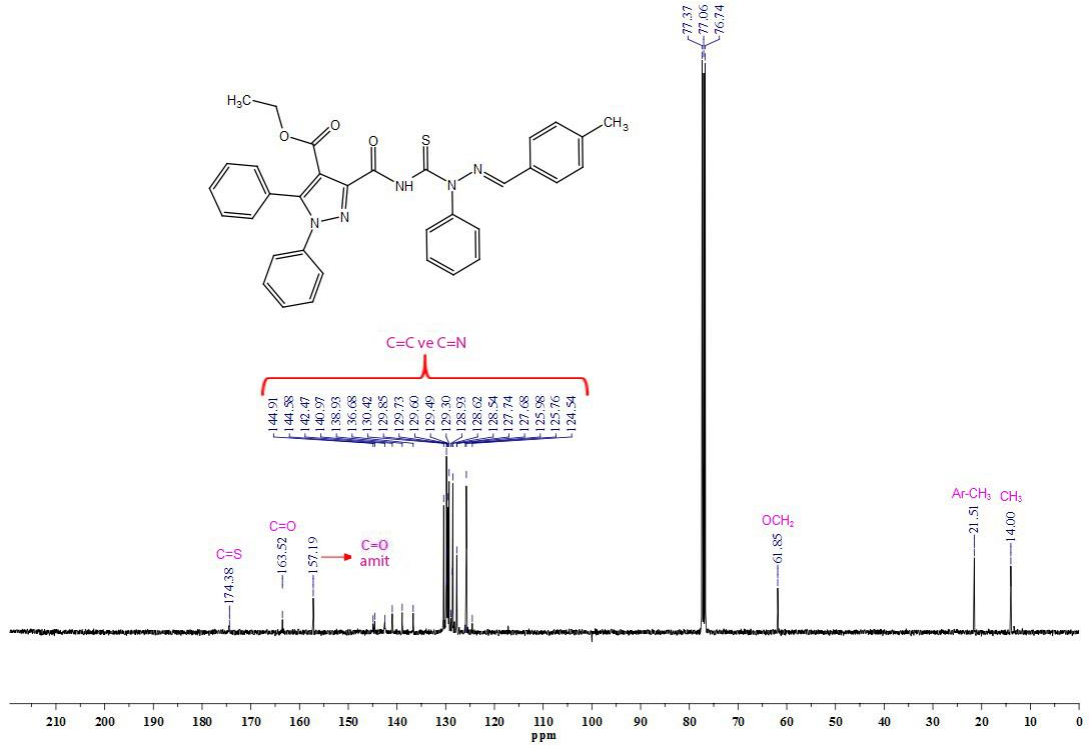
Şekil 3.36’da verilen ATR metodu ile alınmış **LG-6** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3279 cm<sup>-1</sup> de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3060-2937 cm<sup>-1</sup> aralığında

bulunan pikler aromatik, alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1735  $\text{cm}^{-1}$  ve 1715  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1599-1444  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki pikler  $\text{C}=\text{C}$  ve  $\text{C}=\text{N}$  titreşimlerini, 1192  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C}=\text{S}$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



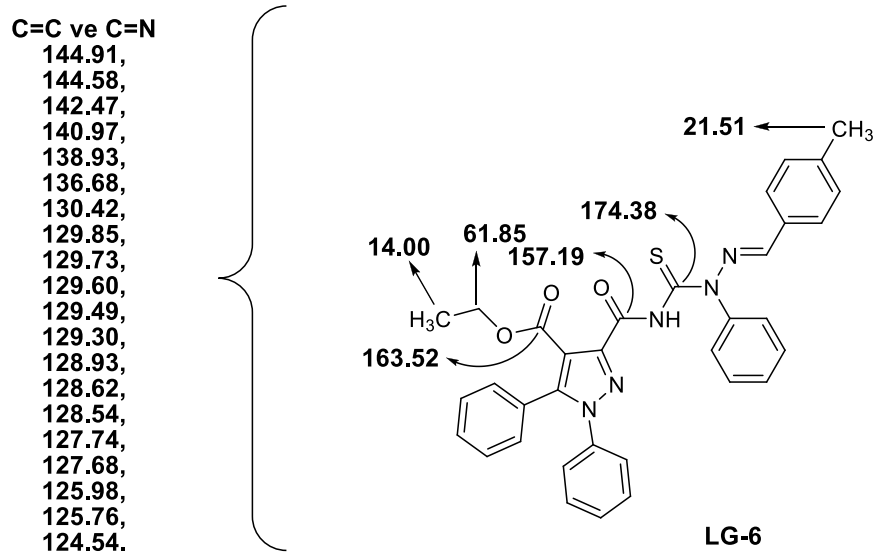
Şekil 3.37. LG-6 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

Şekil 3.37’de verilen **LG-6** bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içinde alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 12.75 ppm de gözlenen tekli pik N-H hidrojenine aittir. On dokuz hidrojene karşılık gelen 7.64-7.27 ppm aralığındaki çoklu sinyaller aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Azot atomuna bağlı olan  $-\text{CH}$  hidrojenin sinyali 7.14 ppm de tekli pik olarak gözlenmektedir. Oksijen atomuna bağlı olan  $-\text{CH}_2$  hidrojenlerinin sinyalleri 4.35 ppm de genişlemiş bir şekilde (broad) dördü tekli pik olarak gözlenmektedir.  $-\text{CH}_2$ ’ye bağlı  $-\text{CH}_3$  hidrojenlerinin sinyalleri 1.25 ppm de üçlü pik olarak gözlenmektedir. Aromatik  $-\text{CH}_3$  hidrojenleri ise 2.30 pmm de tekli pik olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.38. LG-6 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

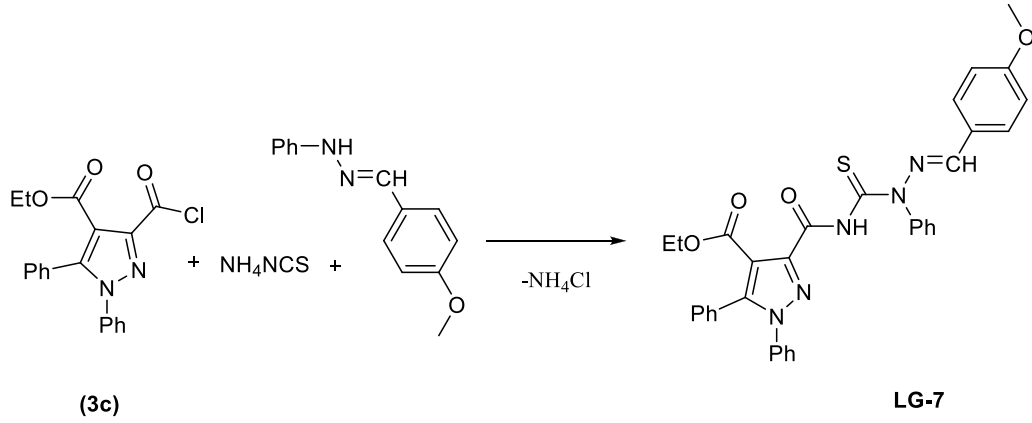
Şekil 3.38’da verilen **LG-6** bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içinde çözülerek alınmıştır. Spektrumda görülen sinyallerin hangi gruplara ait olduğu aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



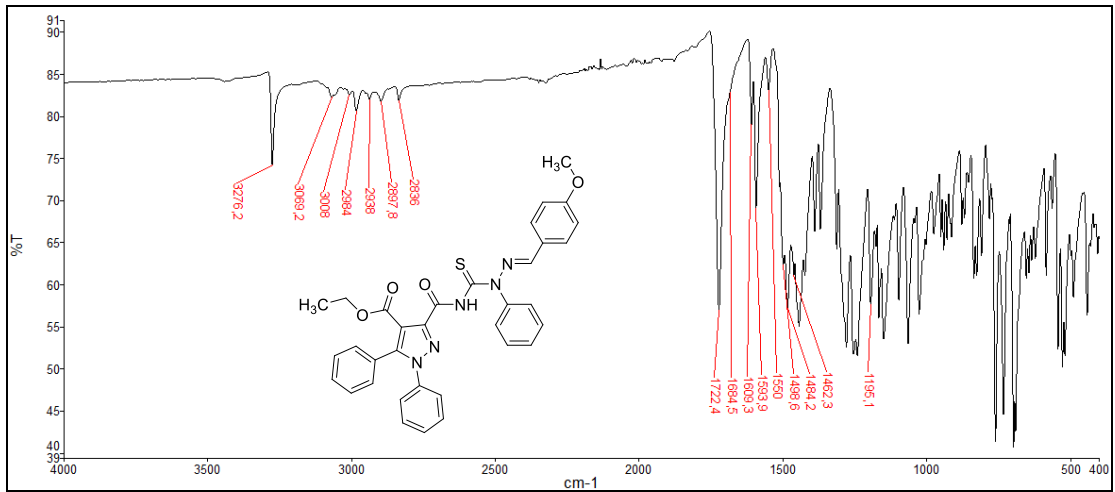
Şekil 3.39. LG-6 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunun yapı analizi

### 3.5.7. 3c Bileşiğinden LG-7 Bileşiğinin sentezi

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiğinden, 0,076 g (1 mmol) amonyumtiyosiyanat ve 0,226 g (1 mmol) 4-metoksi benzaldehit fenil hidrazon bileşiğinden alınarak **LG-1** bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürünün oluştuğu İTK ile belirlendi. Ham ürün silikajel dolgululu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen ürün vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulmuş spektroskopik analizlere hazırlandı. Bu ürünün (**LG-7**) EN: 193°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S olduğu belirlendi.

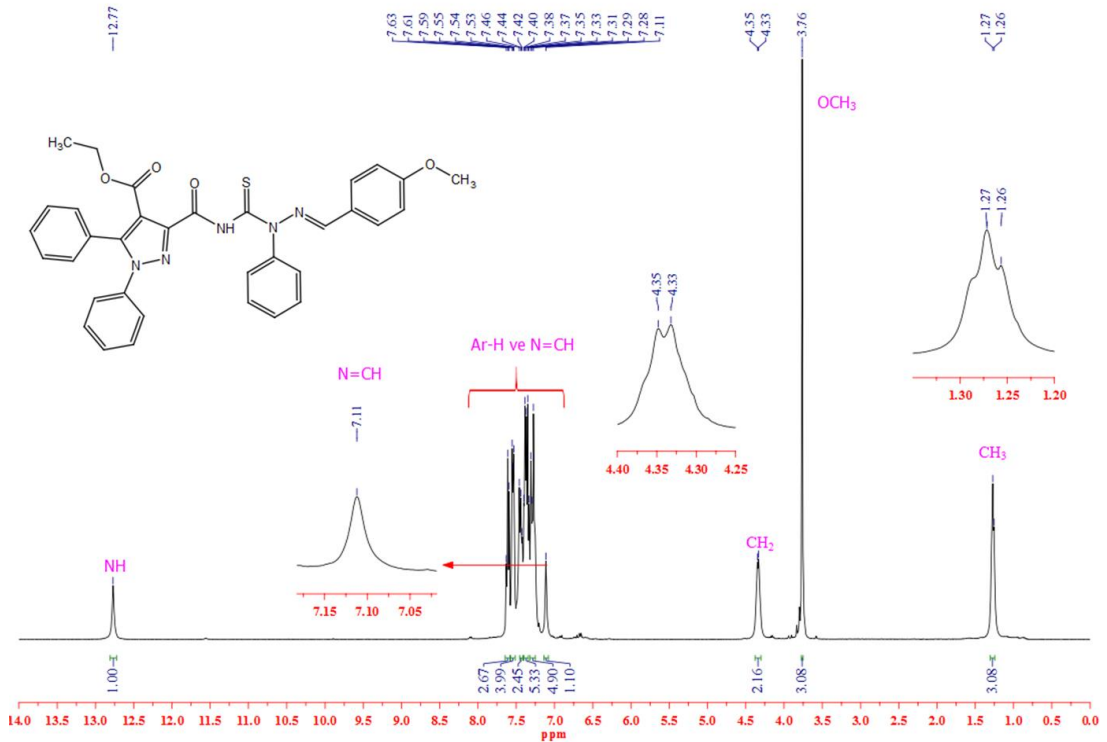


Şekil 3.40. LG-7 Bileşiğinin sentezi



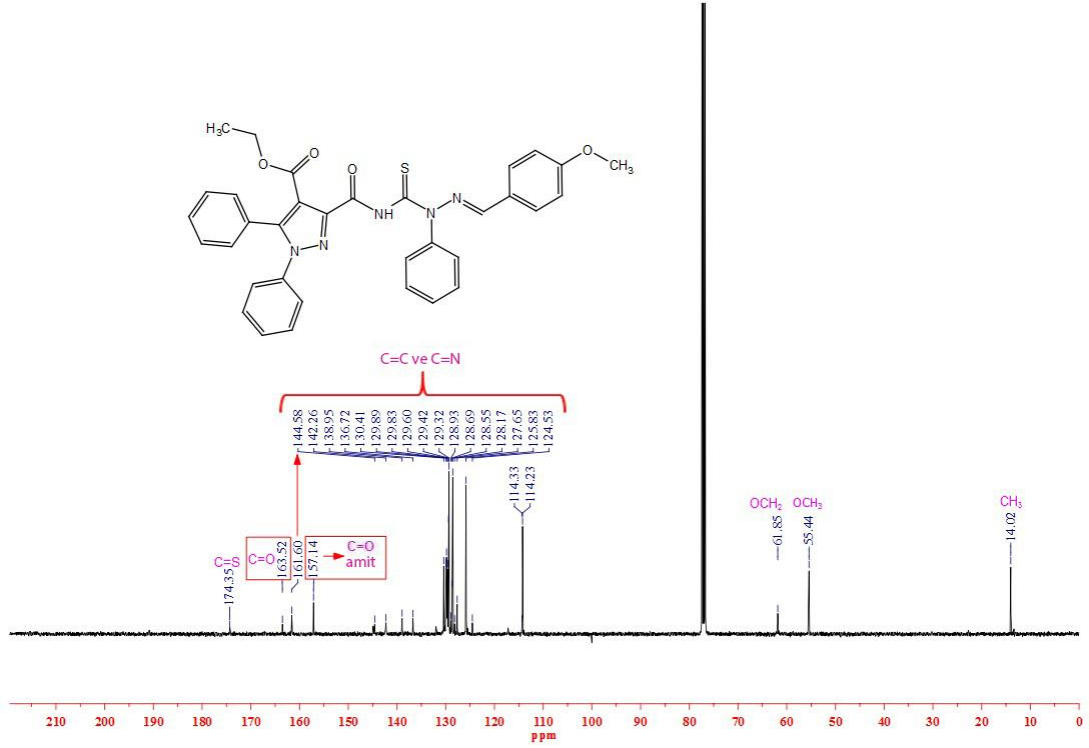
Şekil 3.41. LG-7 Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.41’de verilen ATR metodu ile alınmış **LG-7** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3276  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3069-2836  $\text{cm}^{-1}$  aralığında bulunan pikler aromatik, alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1722  $\text{cm}^{-1}$  ve 1684  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1609-1462  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki pikler  $\text{C}=\text{C}$  ve  $\text{C}=\text{N}$  titreşimlerini, 1195  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C}=\text{S}$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



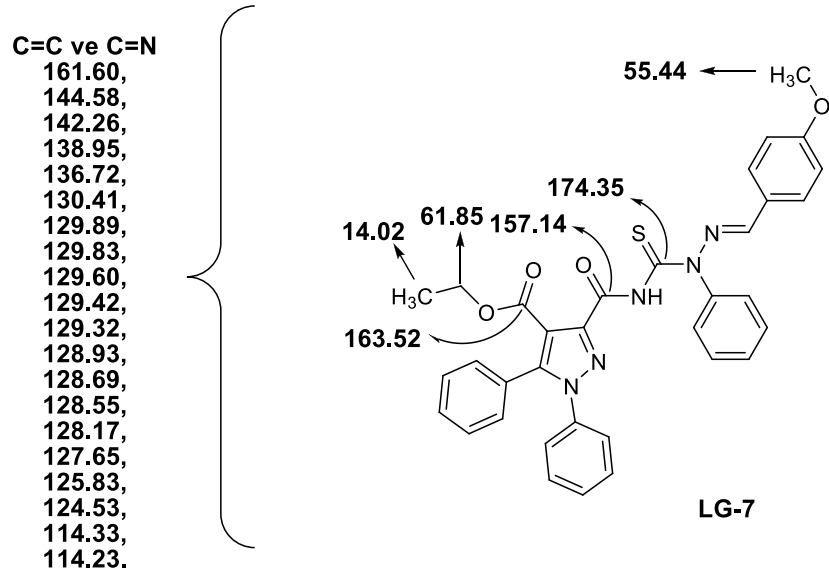
Şekil 3.42. **LG-7** Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Şekil 3.42’de verilen **LG-7** bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içinde alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 12.75 ppm de gözlenen tekli pik N-H hidrojenine aittir. On dokuz hidrojene karşılık gelen 7.63-7.28 ppm aralığındaki çoklu sinyaller aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Azot atomuna bağlı olan -CH hidrojenin sinyali 7.11 ppm de tekli pik olarak gözlenmektedir. Oksijen atomuna bağlı olan -CH<sub>2</sub> hidrojenlerinin sinyalleri 4.34 ppm de dördü pik olarak gözlenmektedir. -CH<sub>2</sub>’ye bağlı -CH<sub>3</sub> hidrojenlerinin sinyalleri 1.27 ppm de üçlü pik olarak gözlenmektedir. Aromatik oksijen atomuna bağlı -CH<sub>3</sub> hidrojenlerinin sinyalleri ise 3.76 pmm de tekli pik olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.43. LG-7 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

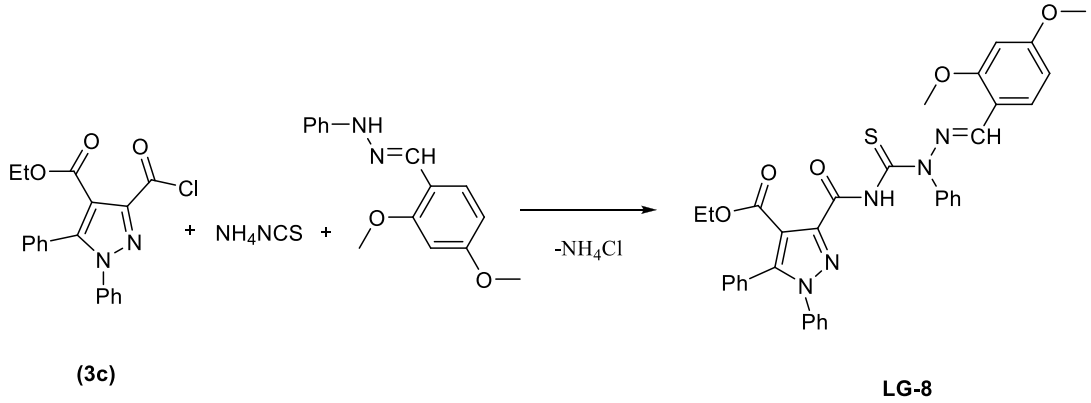
Şekil 3.43’de verilen **LG-7** bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içinde çözülerek alınmıştır. Spektrumda görülen sinyallerin hangi gruplara ait olduğu aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



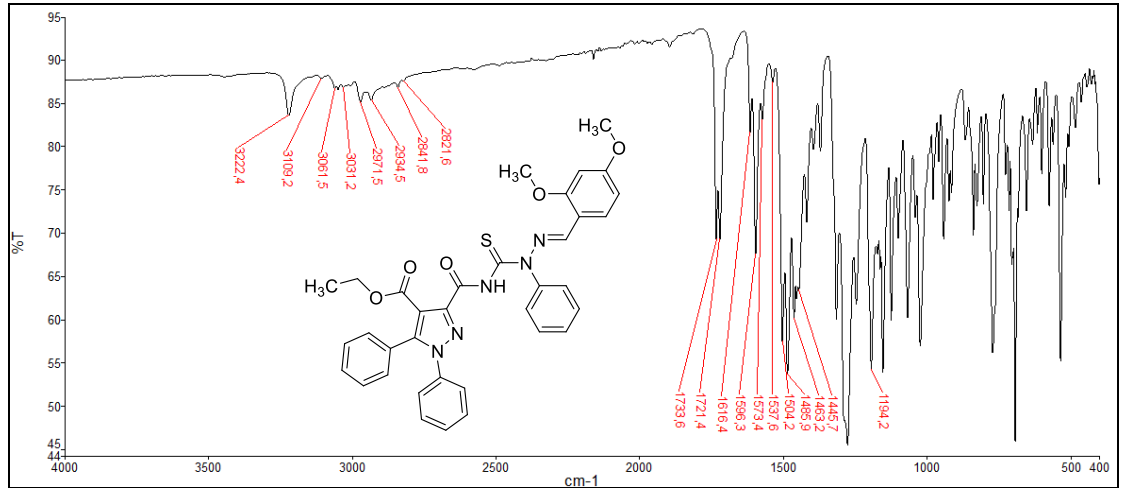
Şekil 3.44. LG-7 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunun yapı analizi

### 3.5.8. 3c Bileşiginden LG-8 Bileşiginin sentezi

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiginden, 0,076 g (1 mmol) amonyumtiyosiyanat ve 0,256 g (1 mmol) 4-klor benzaldehit fenil hidrazon bileşiginden alınarak **LG-1** bileşiginin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşigin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürünün oluştuğu İTK ile belirlendi. Ham ürün silikajel dolgulı kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen ürün vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutularak spektroskopik analizlere hazırlandı. Bu ürünün (**LG-8**) EN: 190°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S olduğu belirlendi.



Şekil 3.45. LG-8 Bileşiginin sentezi

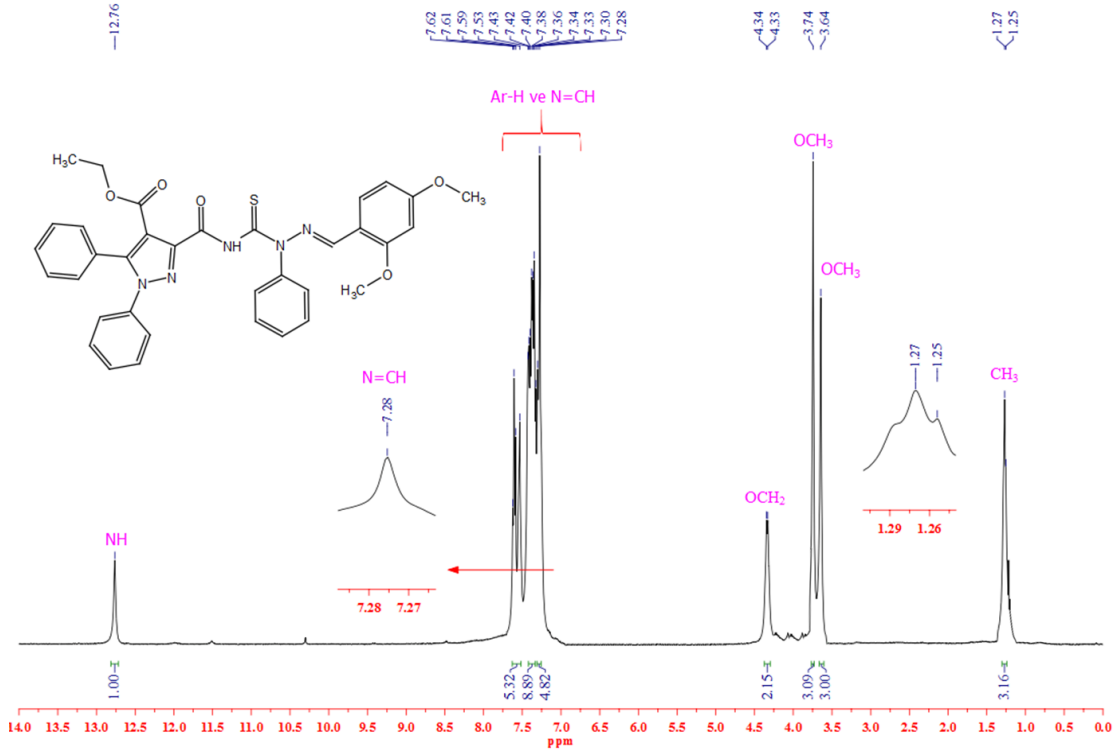


Şekil 3.46. LG-8 Bileşiginin IR spektrumu

Şekil 3.46’da verilen ATR metodu ile alınmış **LG-8** bileşiginin FT-IR spektrumunda 3222 cm<sup>-1</sup> de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3109-2821 cm<sup>-1</sup> aralığında bulunan pikler aromatik, alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1733 cm<sup>-1</sup> ve 1721 cm<sup>-1</sup> de

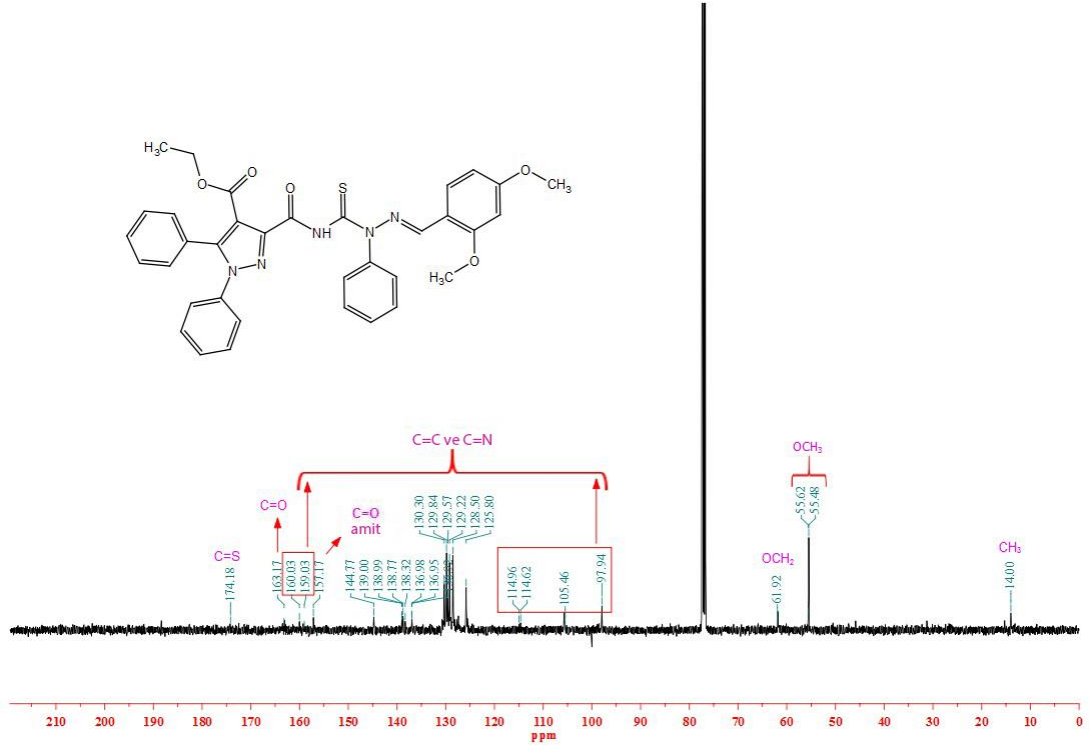


gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1616-1445  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki pikler  $\text{C}=\text{C}$  ve  $\text{C}=\text{N}$  titreşimlerini, 1194  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C}=\text{S}$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



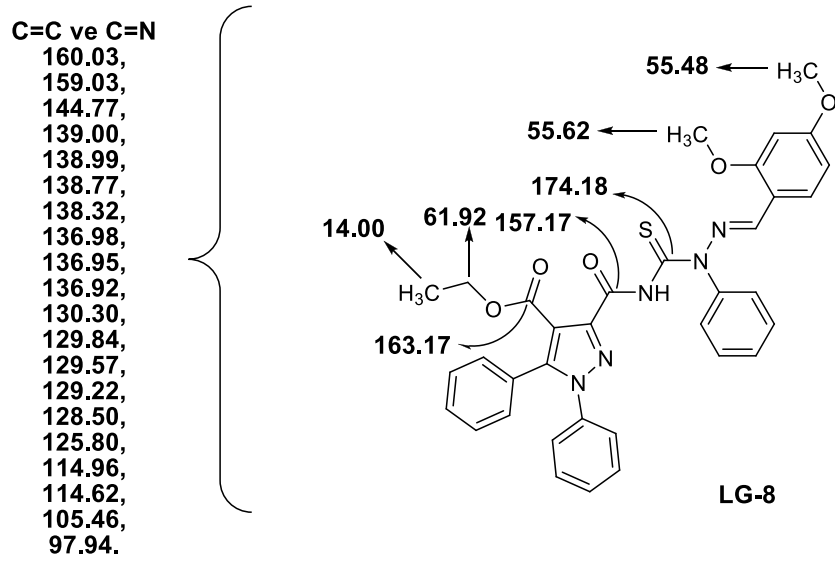
Şekil 3.47. LG-8 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Şekil 3.47’de verilen **LG-8** bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içinde alınan  $^1\text{H NMR}$  spektrumunda 12.76 ppm de gözlenen tekli pik N-H hidrojenine aittir. On sekiz hidrojeneye karşılık gelen 7.63-7.28 ppm aralığındaki çoklu sinyaller aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Azot atomuna bağlı olan  $-\text{CH}$  hidrojenin sinyali 7.28 ppm de tekli pik olarak gözlenmektedir. Oksijen atomuna bağlı olan  $-\text{CH}_2$  hidrojenlerinin sinyalleri 4.34 ppm de dördü pik olarak gözlenmektedir.  $-\text{CH}_2$ ’ ye bağlı  $-\text{CH}_3$  hidrojenlerinin sinyalleri 1.26 ppm de üçlü pik olarak gözlenmektedir. Aromatik oksijen atomuna bağlı  $-\text{CH}_3$  hidrojenlerinin sinyalleri ise 3.74 ve 3.64 pmm de iki adet tekli pik olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.48. LG-8 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

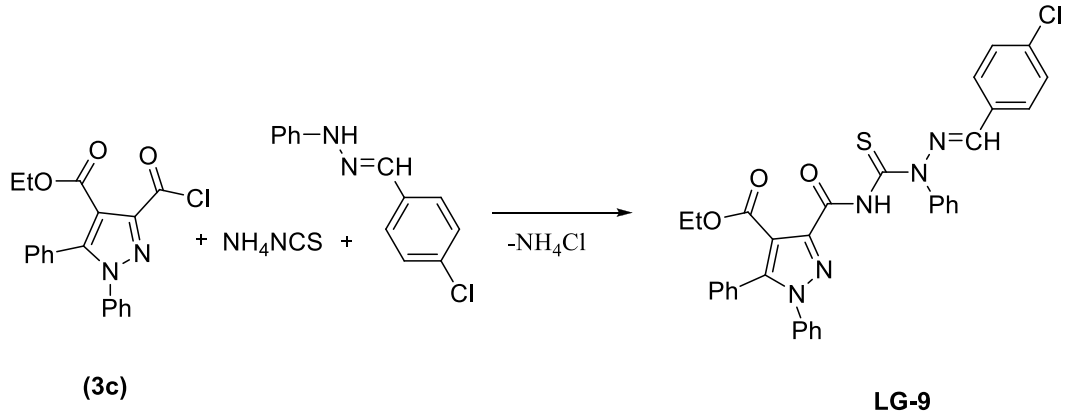
Şekil 3.48’de verilen **LG-8** bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içinde çözülerek alınmıştır. Spektrumda görülen sinyallerin hangi gruplara ait olduğu aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



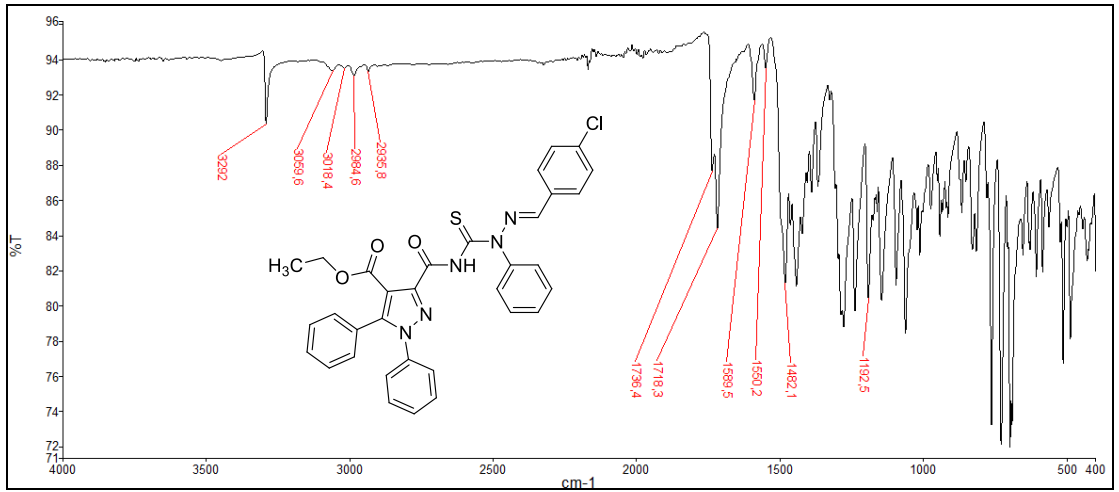
Şekil 3.49. LG-8 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunun yapı analizi

### 3.5.9. 3c Bileşiginden LG-9 Bileşiginin sentezi

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiginden, 0,076 g (1 mmol) amonyumtiyosiyanat ve 0,230 g (1 mmol) 2,4-dimetoksi benzaldehit fenil hidrazon bileşiginden alınarak **LG-1** bileşiginin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşigin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürünün oluştugu İTK ile belirlendi. Ham ürün silikajel dolgulu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen ürün vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulurken spektroskopik analizlere hazırlandı. Bu ürünün (**LG-9**) EN: 205°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Cl olduğu belirlendi.

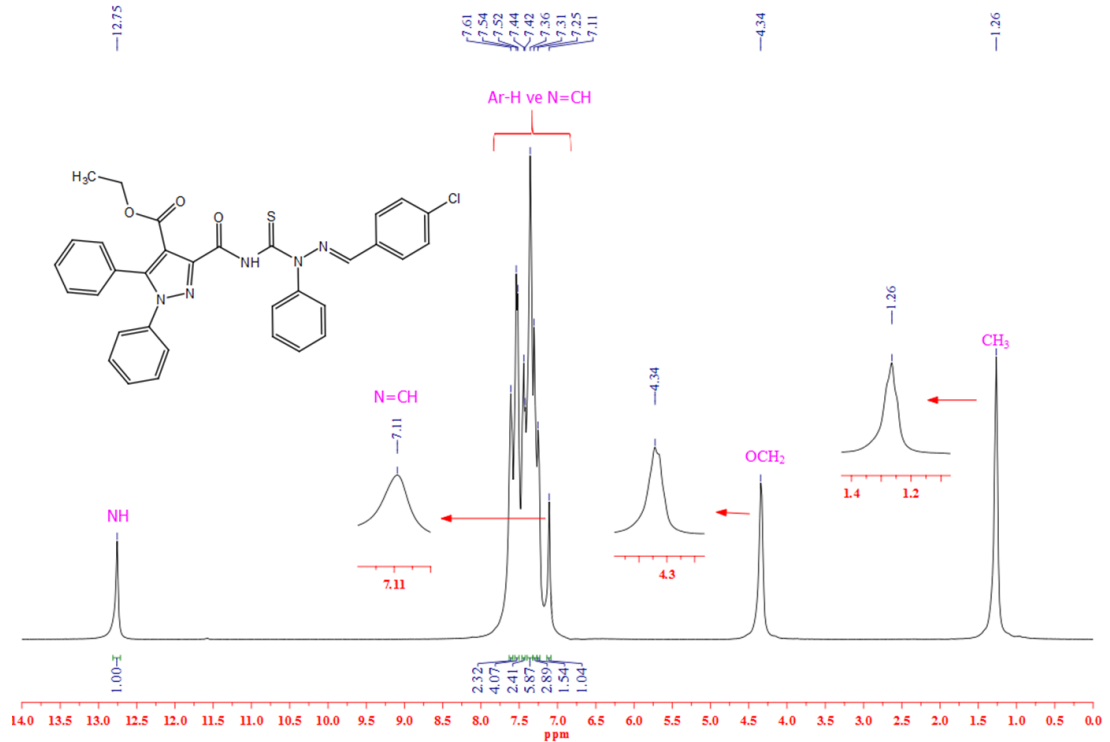


Şekil 3.50. LG-9 Bileşiginin sentezi



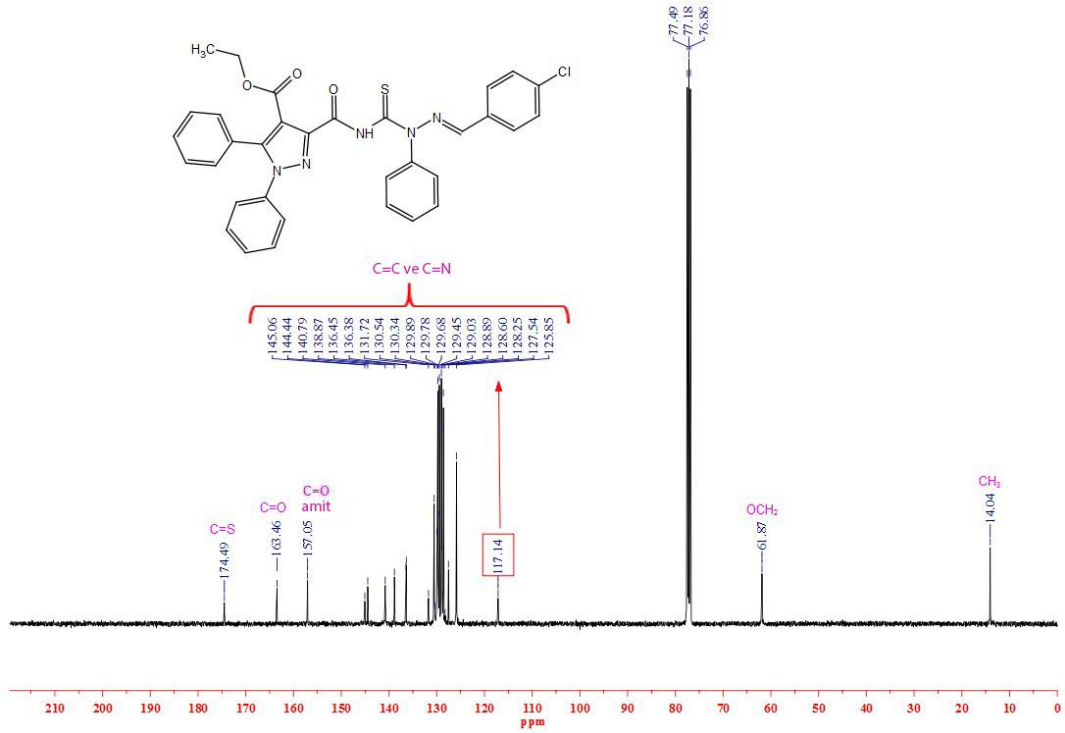
Şekil 3.51. LG-9 Bileşiginin IR spektrumu

Şekil 3.51’de verilen ATR metodu ile alınmış **LG-9** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3292  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3059-2935  $\text{cm}^{-1}$  aralığında bulunan pikler aromatik, alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1736  $\text{cm}^{-1}$  ve 1718  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1589-1482  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki pikler  $\text{C}=\text{C}$  ve  $\text{C}=\text{N}$  titreşimlerini, 1192  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C}=\text{S}$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



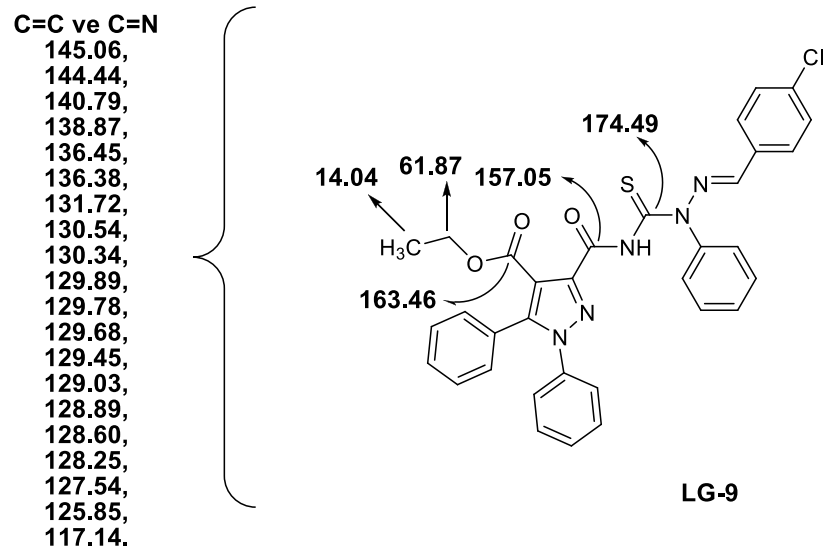
Şekil 3.52. **LG-9** Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Şekil 3.52’de verilen **LG-9** Bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içinde alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumunda 12.75 ppm de gözlenen tekli pik N-H hidrojenine aittir. On dokuz hidrojene karşılık gelen 7.61-7.25 ppm aralığındaki çoklu sinyaller aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Azot atomuna bağlı olan –CH hidrojenin sinyali 7.11 ppm de tekli pik olarak gözlenmektedir. Oksijen atomuna bağlı olan –CH<sub>2</sub> hidrojenlerinin sinyalleri 4.34 ppm de genişlemiş bir şekilde (broad) dördü pik olarak gözlenmektedir. –CH<sub>2</sub>’ ye bağlı –CH<sub>3</sub> hidrojenlerinin sinyalleri ise 1.26 ppm de üçlü pik olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.53. LG-9 Bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

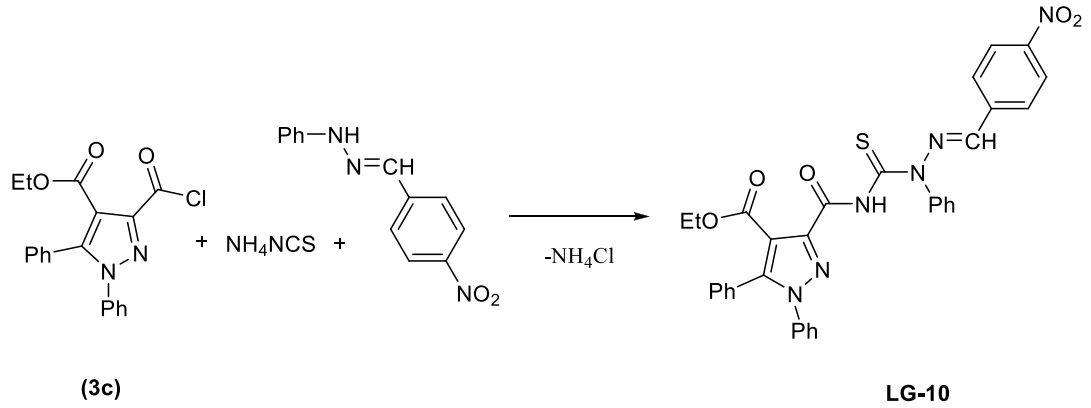
Şekil 3.53’de verilen LG-9 Bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spektrumu CDCl<sub>3</sub> çözücüsü içinde çözülmüş olarak alınmıştır. Spektrumda görülen sinyallerin hangi gruplara ait olduğu aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



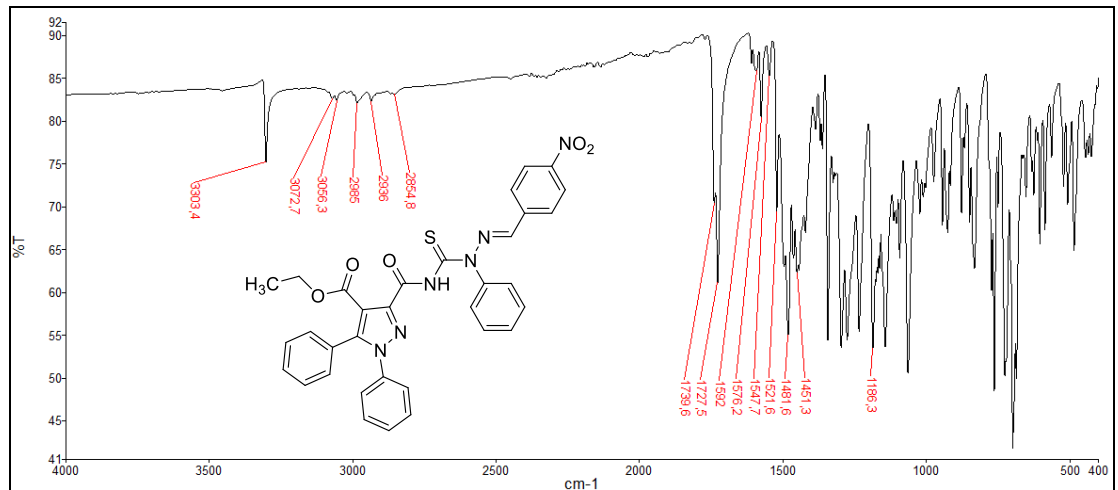
Şekil 3.54. LG-9 Bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spektrumunun yapı analizi

### 3.5.10. 3c Bileşiğinden LG-10 Bileşiğinin sentezi

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiğinden, 0,076 g (1 mmol) amonyumtiyosiyanat ve 0,241 g (1 mmol) 4-etoksi benzaldehit fenil hidrazon bileşiğinden alınarak **LG-1** bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürünün oluştuğu İTK ile belirlendi. Ham ürün silikajel dolgulu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen ürün vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulmuş olarak spektroskopik analizlere hazırlandı. Bu ürünün (**LG-10**) EN: 219°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S olduğu belirlendi.

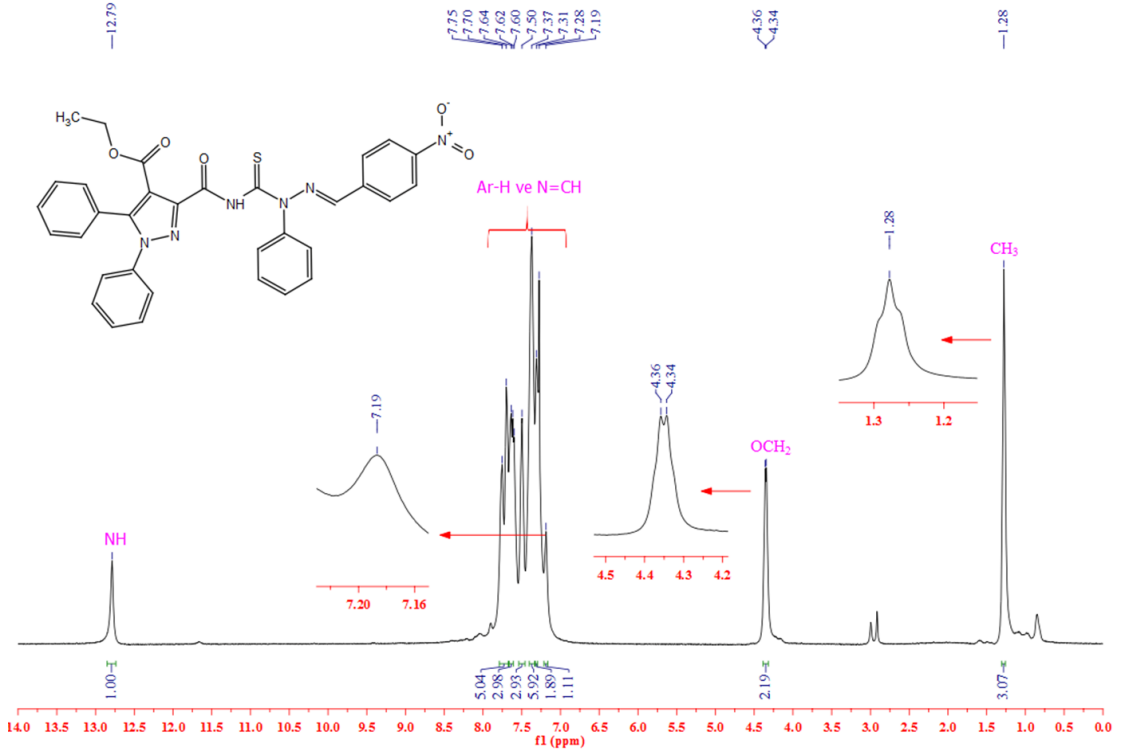


Şekil 3.55. LG-10 Bileşiğinin sentezi



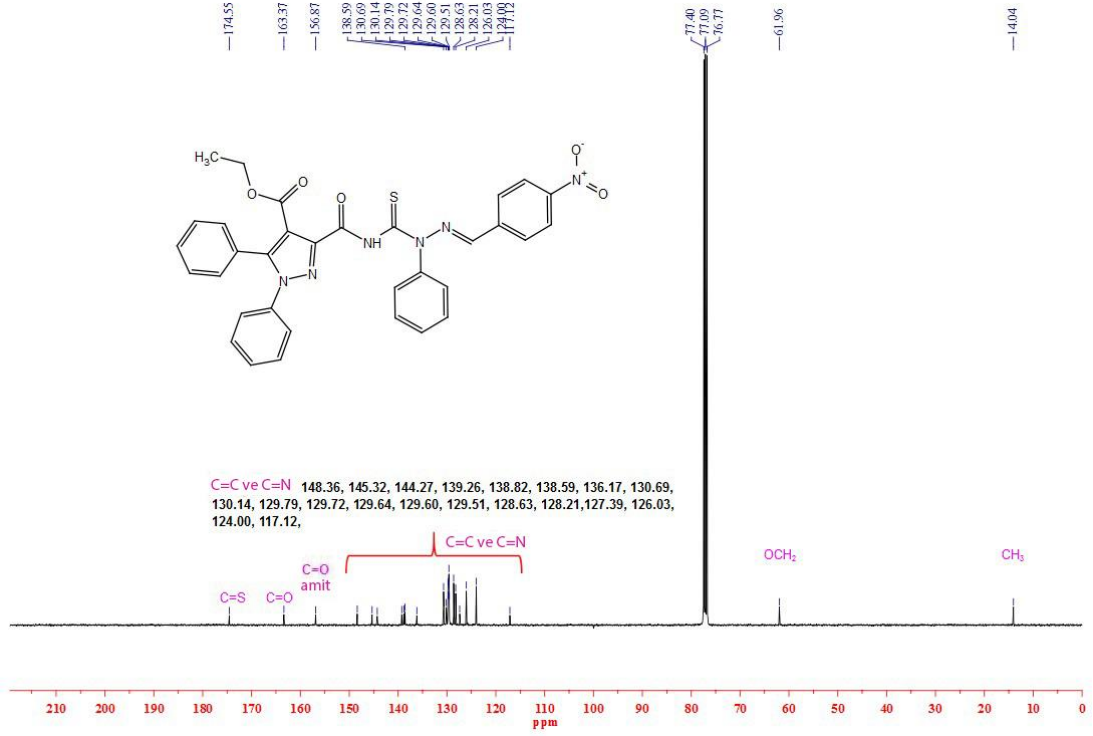
Şekil 3.56’da verilen ATR metodu ile alınmış **LG-10** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 3303 cm<sup>-1</sup> de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3072-2854 cm<sup>-1</sup>

aralığında bulunan pikler aromatik, alifatik C-H titreşimlerine aittir. 1739  $\text{cm}^{-1}$  ve 1727  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir. 1592-1451  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki pikler  $\text{C}\equiv\text{C}$  ve  $\text{C}\equiv\text{N}$  titreşimlerini, 1186  $\text{cm}^{-1}$   $\text{C}\equiv\text{S}$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



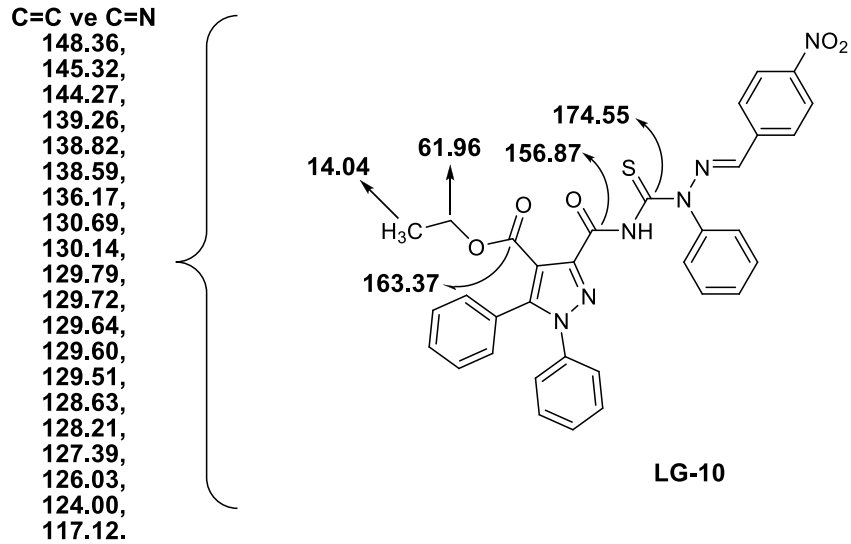
Şekil 3.57. LG-10 Bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

Şekil 3.57’de verilen LG-10 bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içinde alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 12.79 ppm de gözlenen tekli pik N-H hidrojenine aittir. On dokuz hidrojene karşılık gelen 7.75-7.28 ppm aralığındaki çoklu sinyaller aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Azot atomuna bağlı olan  $-\text{CH}$  hidrojenin sinyali 7.19 ppm de tekli pik olarak gözlenmektedir. Oksijen atomuna bağlı olan  $-\text{CH}_2$  hidrojenlerinin sinyalleri 4.35 ppm de dördü pik olarak gözlenmektedir.  $-\text{CH}_2$  ‘ye bağlı  $-\text{CH}_3$  hidrojenlerinin sinyalleri ise 1.28 ppm de üçlü pik olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.58. LG-10 Bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

Şekil 3.58’de verilen LG-10 Bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spektrumu CDCl<sub>3</sub> çözücüsü içinde çözülerek alınmıştır. Spektrumda görülen sinyallerin hangi gruplara ait olduğu aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

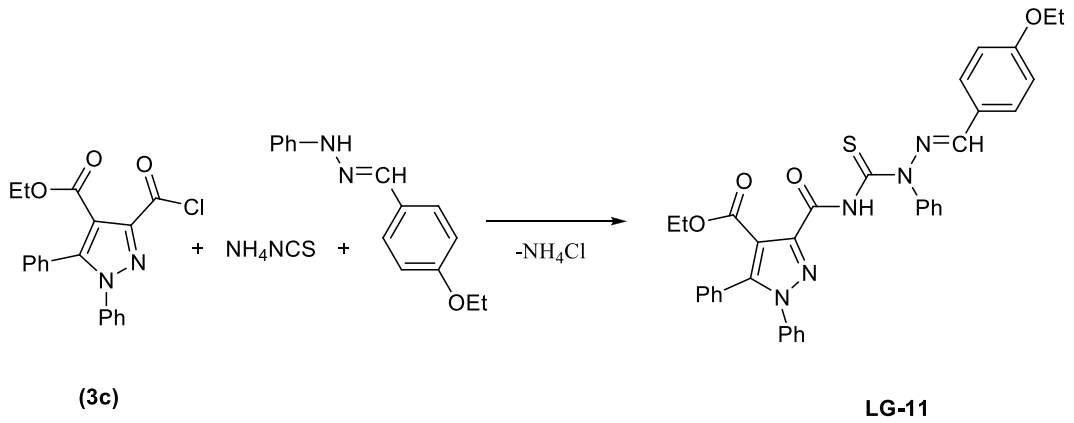


Şekil 3.59. LG-10 Bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR spektrumunun yapı analizi

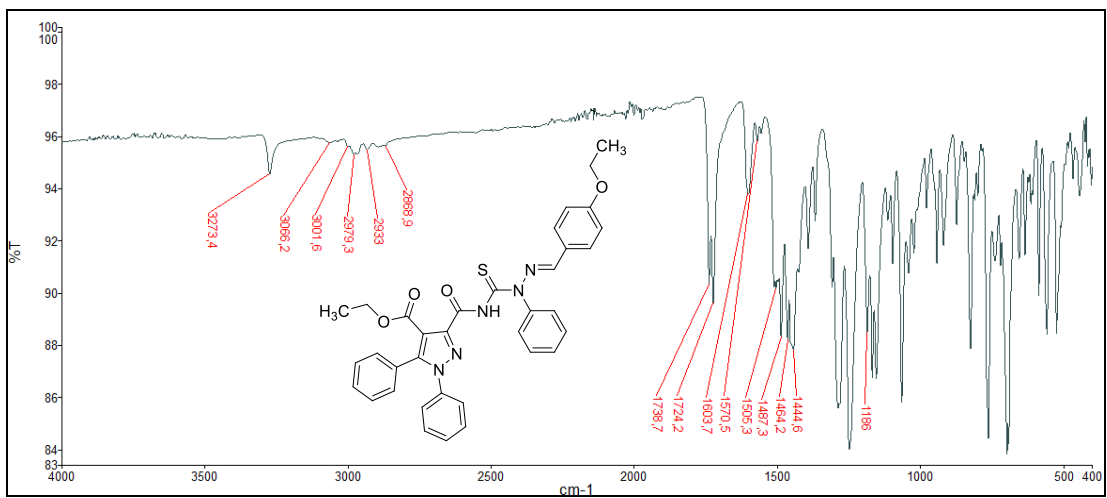


### 3.5.11. 3c Bileşiğinden LG-11 Bileşiğinin sentezi

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiğinden, 0,076 g (1 mmol) amonyumtiyosiyanat ve 0,240 g (1 mmol) 4-nitro benzaldehit fenil hidrazon bileşiğinden alınarak **LG-1** bileşiğinin sentez parametreleri aynen uygulandı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiklerinden farklı yeni bir ürünün oluştuğu İTK ile belirlendi. Ham ürün silikajel dolgululu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Elde edilen ürün vakum desikatöründe P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde kurutulmuş olarak spektroskopik analizlere hazırlandı. Bu ürünün (**LG-11**) EN: 173°C olarak bulundu. Elementel analiz sonuçlarına göre kapalı formülünün C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S olduğu belirlendi.

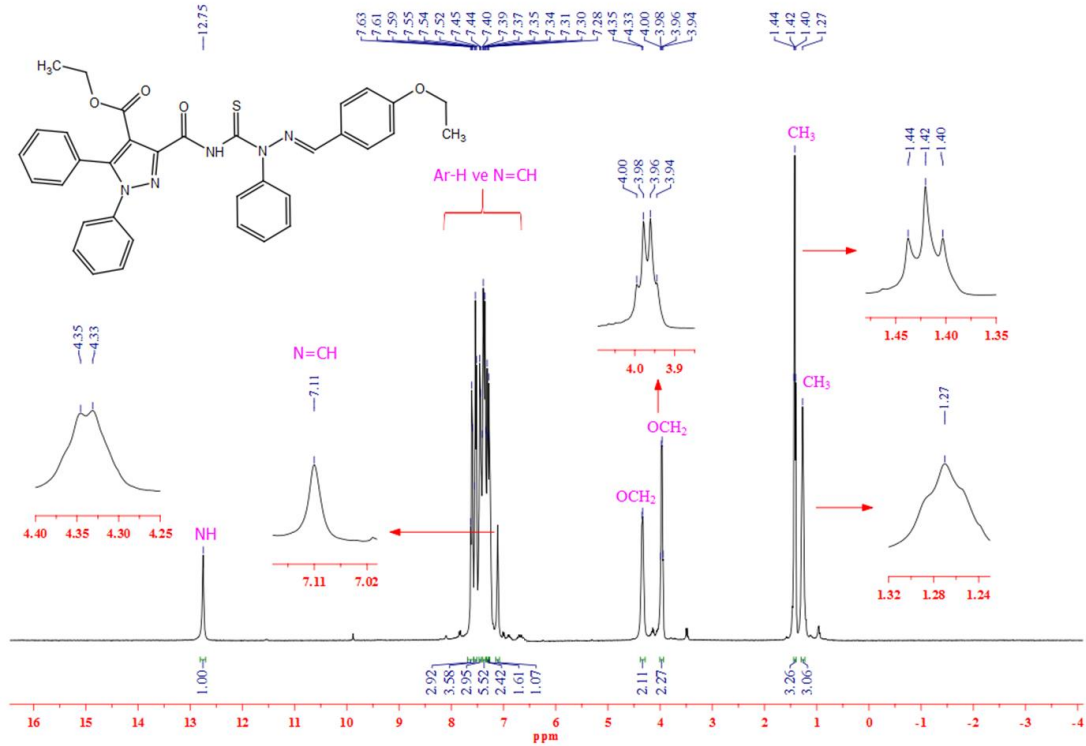


Şekil 3.60. LG-11 Bileşiğinin sentezi



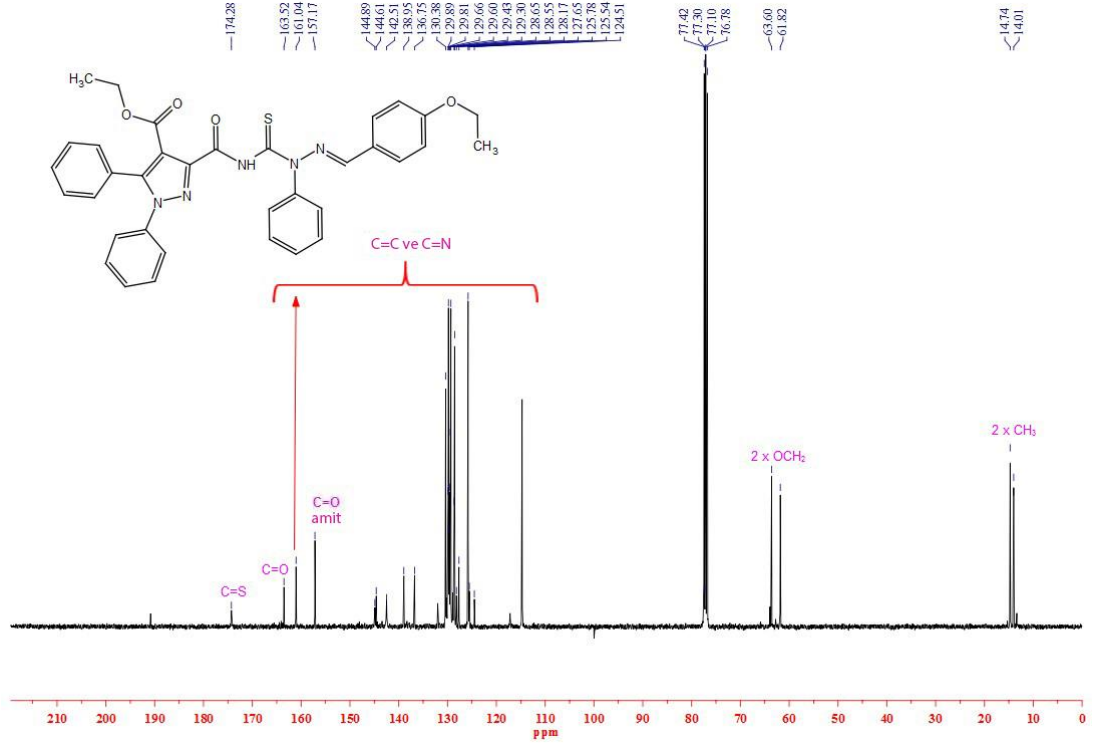
Şekil 3.61. LG-11 Bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 3.61’de verilen ATR metodu ile alınmış **LG-11** bileşiğinin FT-IR spektrumunda  $3273\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine,  $3066\text{-}2868\text{ cm}^{-1}$  aralığında bulunan pikler aromatik, alifatik C-H titreşimlerine aittir.  $1738\text{ cm}^{-1}$  ve  $1724\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen pikler moleküldeki karbonil gruplarına aittir.  $1603\text{-}1444\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki pikler  $\text{C}=\text{C}$  ve  $\text{C}=\text{N}$  titreşimlerini,  $1186\text{ cm}^{-1}$   $\text{C}=\text{S}$  gerilme titreşimini temsil etmektedir.



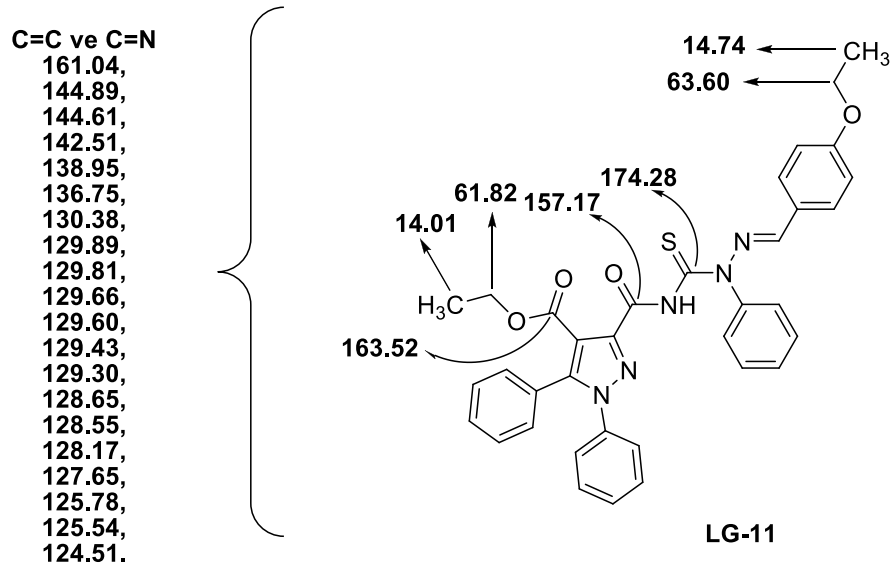
**Şekil 3.62.** **LG-11** Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Şekil 3.62’de verilen **LG-11** Bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içinde alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda  $12.75\text{ ppm}$  de gözlenen tekli pik N-H hidrojenine aittir. On dokuz hidrojene karşılık gelen  $7.63\text{-}7.28\text{ ppm}$  aralığındaki çoklu sinyaller aromatik hidrojenleri temsil etmektedir. Azot atomuna bağlı olan  $-\text{CH}$  hidrojenin sinyali  $7.11\text{ ppm}$  de tekli pik olarak gözlenmektedir. Oksijen atomuna bağlı olan  $-\text{CH}_2$  hidrojenlerinin sinyalleri  $4.34\text{ ppm}$  de dördü pik olarak ve bu  $-\text{CH}_2$ ’ye bağlı  $-\text{CH}_3$  hidrojenlerinin sinyalleri  $1.27\text{ ppm}$  de üçlü pik olarak gözlenmektedir. Aromatik oksijen atomuna bağlı  $-\text{CH}_2$  hidrojenlerinin sinyalleri ise  $3.97\text{ ppm}$  de dördü pik ve bu  $-\text{CH}_2$  ye bağlı  $-\text{CH}_3$  hidrojenlerinin sinyalleri de  $1.42\text{ ppm}$  de üçlü pik olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.63. LG-11 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

Şekil 3.63’de verilen **LG-11** Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu  $\text{CDCl}_3$  çözücüsü içinde çözülmüşür. Spektrumda görülen sinyallerin hangi gruplara ait olduğu aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.64. LG-11 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunun yapı analizi

## 4. BULGULAR

Bu araştırmada deneylerin nasıl yapıldığı, deney metotlarının ve sentezlenen yeni bileşiklerin reaksiyon şartlarının nasıl olduğu, bundan önceki deneysel çalışmalar bölümünde verildi. Ayrıca deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve yararlanılan alet ve cihazlar belirtildi, spektrumların yorumu yapıldı. Bu bölümde ise, literatüre kazandırılan bu bileşiklerin elementel analiz sonuçları, teorik ve deneysel olarak bulunan değerleri, diğer spektroskopik analiz verileri belirtilmiştir.

### 4.1. 4-Benzoil-N-(dietilkarbonil)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilamit (LG-1)

0,386 g (1 mmol) **3a** bileşiğinden tartıldı. Üzerine 0,076 g (1 mmol) NH<sub>4</sub>NCS ilave edildi. Geri soğutucu düzenekte 30 dk karıştırıldı. Süre tamamlandıktan sonra tartılmış olan 0,073 g (1 mmol) dietilamin reaksiyon ortamına ilave edildi ve 3 saat karıştırıldı. Daha sonra oluşan süspansiyon, başka balona süzöldü ve balonda bulunan asetonitril döner buharlaştırıcıdan atıldı. Yağımsı ürün üzerine izopropil alkol ilave edilerek soğukta çökmesi sağlandı. Elde edilen ham ürün silikajel (230-400 mesh ASTM) dolgulu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Reaktiflerden farklı yeni bir ürünün oluştuğu ince tabaka kromatografisi ile tespit edildi. Verim: % 80,7. E. N.: 178-179°C

Elementel Analiz: C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

Molekül Ağırlığı: 482,18 g/mol

Bileşen %	C	H	N	S
Hesaplanan:	69.69	5.43	11.61	6.64
Bulunan :	68.37	5.07	11.26	6.41

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3390 (NH) , 1701 (C=O), 1660 (C=O amit), 1598-1473 (C=C ve C=N), 1195 (C=S).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 10.50 (tekli, 1H, NH), 7.78-7.17 (çoklu, 15H, Ar-H), 3.82 (geniş dörlü, 2H, 2xNCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.14 ve 1.04 (geniş üçlü, 3H, 2xNCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO, ppm): δ 190.85 (C=O), 179.48 (C=S), 158.06 (C=O, amit), 144.94, 144.12, 138.92, 138.05, 133.80, 130.18, 129.80, 129.54, 129.51, 129.30, 129.00, 128.89, 128.11, 126.35, 122.28 (C=C, aro.) 47.65, 46.98 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.66, 11.44 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 4.2. 4-Benzoil-N-(difenilkarbamatiyol)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilamit (LG-2)

0,386 g (1 mmol) **3a** bileşğinden tartıldı. Üzerine 0,076 g (1 mmol) NH<sub>4</sub>NCS ilave edildi. Geri soğutucu düzenekte 30 dk karıştırıldı. Süre tamamlandıktan sonra tartılmış olan 0,169 g (1 mmol) difenilamin reaksiyon ortamına ilave edildi ve 3 saat karıştırıldı. Daha sonra oluşan süspansiyon, başka balona süzöldü ve balonda bulunan asetonitril döner buharlaştırıcıdan atıldı. Yağmsı ürün üzerine izopropil alkol ilave edilerek soğukta çökmesi sağlandı. Elde edilen ham ürün silikajel dolgulu kolonda kloroform-metanol (8:2) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Reaktiflerden farklı yeni bir ürünün oluştuğuna ince tabaka kromatografisi ile tespit edildi. Verim: % 80,7. E. N.: 179-180°C

Elementel Analiz: C<sub>36</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

Molekül Ağırlığı: 578,18 g/mol

Bileşen %	C	H	N	S
Hesaplanan:	74.72	4.53	9.68	5.54
Bulunan :	74.49	4.77	9.48	5.45

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3336 (NH) , 1707 (C=O), 1663 (C=O amit), 1599-1462 (C=C ve C=N), 1194 (C=S).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 10.58 (tekli, 1H, NH), 7.68-7.09 (çoklu, 25H, Ar-H).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO, ppm): δ 190.79 (C=O), 180.91 (C=S), 156.88 (C=O, amit), 143.88, 143.68, 138.62, 138.36, 137.68, 137.22, 133.98, 129.98, 129.92, 129.66, 129.49, 129.38, 129.27, 129.11, 128.96, 128.55, 128.05, 127.91, 127.68, 125.89, 124.99, 122.51, 117.16 (C=C, aro.).

### 4.3. 4-Benzoil-N-(dipropilkarbamatiyol)-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karboksilamit (LG-3)

0,386 g (1 mmol) **3a** bileşiğinden tartıldı. Üzerine 0,076 g (1 mmol) NH<sub>4</sub>NCS ilave edildi. Geri soğutucu düzenekte 30 dk karıştırıldı. Süre tamamlandıktan sonra tartılmış olan 0,101 g (1 mmol) dipropilamin reaksiyon ortamına ilave edildi ve 3 saat karıştırıldı. Daha sonra oluşan süspansiyon, başka balona süzüldü ve balonda bulunan asetonitril döner buharlaştırıcıdan atıldı. Yağimsı ürün üzerine izopropil alkol ilave edilerek soğukta çökmesi sağlandı. Elde edilen ham ürün silikajel dolgululu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Reaktiflerden farklı yeni bir ürünün oluştuğu ince tabaka kromatografisi ile tespit edildi. Verim: % 80,7. E. N.: 145°C

Elementel Analiz: C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

Molekül Ağırlığı: 510,21 g/mol

Bileşen %	C	H	N	S
Hesaplanan:	70.56	5.92	10.97	6.68
Bulunan :	70.44	6.00	10.50	6.45

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3194 (NH) , 1689 (C=O), 1667 (C=O amit), 1596-1497 (C=C ve C=N), 1190 (C=S).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 10.50 (tekli, 1H, NH), 7.83-7.15 (çoklu, 15H, Ar-H), 3.75 ve 3.30 (üçlü, 2H, 2xNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.61 ve 1.54 (geniş çoklu, 2H, 2xNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.83 ve 0.76 (üçlü, 3H, 2xNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

<sup>13</sup>C NMR (DMSO, ppm): δ 190.87 (C=O), 180.01 (C=S), 157.85 (C=O, amit), 144.95, 144.06, 138.92, 137.94, 133.81, 130.16, 129.79, 129.54, 129.29, 128.97, 128.89, 128.47, 128.11, 126.33, 122.31 (C=C aro.), 54.65, 54.17 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.47, 19.41 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11.51 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 4.4. 4-Benzoil-N-(dipropilkarbamatiyol)-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilamit (LG-4)

0,431 g (1 mmol) **3b** bileşiginden tartıldı. Üzerine 0,076 g (1 mmol) NH<sub>4</sub>NCS ilave edildi. Geri soğutucu düzenekte 30 dk karıştırıldı. Süre tamamlandıktan sonra tartılmış olan 0,101 g (1 mmol) dipropilamin reaksiyon ortamına ilave edildi ve 3 saat karıştırıldı. Daha sonra oluşan süspansiyon, başka balona süzüldü ve balonda bulunan asetonitril döner buharlaştırıcıdan atıldı. Yağimsı ürün üzerine izopropil alkol ilave edilerek soğukta çökmesi sağlandı. Elde edilen ham ürün silikajel dolgulu kolonda kloroform-metanol (8:2) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Reaktiflerden farklı yeni bir ürünün oluştuğu ince tabaka kromatografisi ile tespit edildi. Verim: % 80,7. E. N.: 181-182°C

Elementel Analiz: C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

Molekül Ağırlığı: 555,19 g/mol

Bileşen %	C	H	N	S
Hesaplanan:	64.85	5.26	12.60	5.77
Bulunan :	64.60	4.95	12.26	5.40

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3215 (NH) , 1666 (C=O), 1651 (C=O amit), 1597-1498 (C=C ve C=N), 1196 (C=S).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 10.50 (tekli, 1H, NH), 8.42-7.19 (çoklu, 14H, Ar-H), 3.67 ve 3.32 (üçlü, 2H, 2xNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.56 (geniş çoklu, 2H, 2xNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.81 (üçlü, 3H, 2xNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO, ppm): δ 191.86 (C=O), 177.10 (C=S), 157.46 (C=O, amit), 152.74, 147.19, 143.89, 138.42, 136.35, 133.88, 130.72, 130.25, 128.91, 128.57, 128.38, 128.35, 125.34, 124.65, 121.14, (C=C aro.), 54.80, 53.98 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.36, 19.17 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11.15, 11.07 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 4.5. Etil 3-(2-benzilidin-1-fenilhidrazinkarbamatyolkarbamoil)-1,5-difenil-1H-pirazol-4-karboksilat (LG-5)

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiginden tartıldı. Üzerine 0,076 g (1 mmol) NH<sub>4</sub>NCS ilave edildi. Geri soğutucu düzenekte 30 dk karıştırıldı. Süre tamamlandıktan sonra oluşan

süspansiyon, başka bir balona süzüldü. Tartılmış olan 0,196 g (1 mmol) benzaldehit fenil hidrazon bileşiği reaksiyon ortamına ilave edildi ve 3 saat karıştırıldı. Balonda bulunan asetonitril döner buharlaştırıcıdan atıldı. Yağimsı ürün üzerine izopropil alkol ilave edilerek soğukta çökmesi sağlandı. Elde edilen ham ürün silikajel dolgulu kolonda kloroform-metanol (8:2) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Reaktiflerden farklı yeni bir ürünün oluştuğu ince tabaka kromatografisi ile tespit edildi. Verim: % 80,7. E. N.: 200°C

Elementel Analiz: C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S

Molekül Ağırlığı: 573,66 g/mol

Bileşen %	C	H	N	S
Hesaplanan:	69.27	4.54	11.93	5.25
Bulunan :	69.09	4.74	12.21	5.59

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3290 (NH) , 1733 (C=O), 1718 (C=O amit), 1590-1468 (C=C ve C=N), 1185 (C=S).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 12.75 (tekli, 1H, NH), 7.62-7.01 (çoklu, 20H, Ar-H), 7.17 (tekli, 1H, CH), 4.39 (geniş dörtlü, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.28 (geniş üçlü, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 174.57 (C=S), 163.51 (C=O), 157.21 (C=O, amit), 144.94, 144.52, 142.59, 138.85, 136.65, 133.09, 130.67, 130.47, 130.01, 129.82, 129.64, 129.34, 128.95, 128.81, 128.76, 128.57, 127.80, 127.65, 125.67, 117.20 (C=C ve C=N), 61.82 (OCH<sub>2</sub>), 14.02 (CH<sub>3</sub>).

#### **4.6. Etil 3-(2-(4-metilbenziliden)-1-fenilhidrazinkarbamatyolkarbamoil)-1,5-difenil-1H-pirazol-4-karboksilat (LG-6)**

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiğinden tartıldı. Üzerine 0,076 g (1 mmol) NH<sub>4</sub>NCS ilave edildi. Geri soğutucu düzenekte 30 dk karıştırıldı. Süre tamamlandıktan sonra oluşan süspansiyon, başka balona süzüldü. Tartılmış olan 0,210 g (1 mmol) 4-metil benzaldehit fenil hidrazon bileşiği reaksiyon ortamına ilave edildi ve 3 saat karıştırıldı. Balonda bulunan asetonitril döner buharlaştırıcıdan atıldı. Yağimsı ürün üzerine izopropil alkol ilave edilerek soğukta çökmesi sağlandı. Elde edilen ham



ürün silikajel dolgulu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Reaktiflerden farklı yeni bir ürünün oluştuğu ince tabaka kromatografisi ile tespit edildi. Verim: % 63. E. N.: 210°C

Elementel Analiz: C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S

Molekül Ağırlığı: 587,69 g/mol

Bileşen %	C	H	N	S
Hesaplanan:	69.21	5.10	12.05	5.21
Bulunan :	69.49	4.97	11.92	5.46

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3279 (NH) , 1735 (C=O), 1715 (C=O amit), 1599-1444 (C=C ve C=N), 1192 (C=S).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 12.75 (tekli, 1H, NH), 7.64-7.27 (çoklu, 19H, Ar-H), 7.14 (tekli, 1H, CH), 4.35 (geniş dörtlü, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.30 (tekli, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27 (geniş üçlü, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 174.38 (C=S), 163.52 (C=O), 157.19 (C=O, amit), 144.91, 144.58, 142.47, 140.97, 138.93, 136.68, 130.42, 129.85, 129.73, 129.60, 129.49, 129.30, 128.93, 128.62, 128.54, 127.74, 127.68, 125.98, 125.76, 124.54 (C=C ve C=N), 61.85 (OCH<sub>2</sub>), 21.51 (Ar-CH<sub>3</sub>), 14.00 (CH<sub>3</sub>). ).

#### **4.7. Etil 3-(2-(4-metoksibenziliden)-1-fenilhidrazinkarbamatiyolkarbamoil)-1,5-difenil-1H-pirazol-4-karboksilat (LG-7)**

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiğinden tartıldı. Üzerine 0,076 g (1 mmol) NH<sub>4</sub>NCS ilave edildi. Geri soğutucu düzenekte 30 dk karıştırıldı. Süre tamamlandıktan sonra oluşan süspansiyon, başka balona süzüldü. Tartılmış olan 0,226 g (1 mmol) 4-metoksi benzaldehit fenil hidrazon bileşiği reaksiyon ortamına ilave edildi ve 3 saat karıştırıldı. Balonda bulunan asetonitril döner buharlaştırıcıdan atıldı. Yağimsı ürün üzerine izopropil alkol ilave edilerek soğukta çökmesi sağlandı. Elde edilen ham ürün silikajel dolgulu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Reaktiflerden farklı yeni bir ürünün oluştuğu ince tabaka kromatografisi ile tespit edildi. Verim: % 55. E. N.: 193°C

Elementel Analiz: C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

Molekül Ağırlığı: 603,69 g/mol

Bileşen %	C	H	N	S
Hesaplanan:	67.92	4.80	11.42	5.49
Bulunan :	67.64	4.84	11.60	5.31

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3276 (NH) , 1722 (C=O), 1684 (C=O amit), 1609-1462 (C=C ve C=N), 1195 (C=S).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 12.77 (tekli, 1H, NH), 7.63-7.28 (çoklu, 19H, Ar-H), 7.11 (tekli, 1H, CH), 4.34 (geniş dörtlü, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (tekli, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.27 (geniş üçlü, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 174.35 (C=S), 163.52 (C=O), 157.14 (C=O, amit), 161.60, 144.58, 142.26, 138.95, 136.72, 130.41, 129.89, 129.83, 129.60, 129.42, 129.32, 128.93, 128.69, 128.55, 128.17, 127.65, 125.83, 124.53, 114.33, 114.23 (C=C ve C=N), 61.85 (OCH<sub>2</sub>), 55.44 (OCH<sub>3</sub>), 14.02 (CH<sub>3</sub>).

#### 4.8. Etil 3-(2-(2,4-dimetoksibenziliden)-1-fenilhidrazinkarbamatyolkarbamoil)-1,5-difenil-1H-pirazol-4-karboksilat (LG-8)

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiğinden tartıldı. Üzerine 0,076 g (1 mmol) NH<sub>4</sub>NCS ilave edildi. Geri soğutucu düzenekte 30 dk karıştırıldı. Süre tamamlandıktan sonra oluşan süspansiyon, başka balona süzüldü. Tartılmış olan 0,256 g (1 mmol) 4-klor benzaldehit fenil hidrazon bileşiği reaksiyon ortamına ilave edildi ve 3 saat karıştırıldı. Balonda bulunan asetonitril döner buharlaştırıcıdan atıldı. Yağimsı ürün üzerine izopropil alkol ilave edilerek soğukta çökmesi sağlandı. Elde edilen ham ürün silikajel dolgulu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Reaktiflerden farklı yeni bir ürünün oluştuğu ince tabaka kromatografisi ile tespit edildi. Verim: % 59. E. N.: 190°C

Elementel Analiz: C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S

Molekül Ağırlığı: 633,72 g/mol

Bileşen %	C	H	N	S
Hesaplanan:	66.62	4.65	10.82	4.79
Bulunan :	66.33	4.93	11.05	5.06

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3222 (NH) , 1733 (C=O), 1721 (C=O amit), 1616-1455 (C=C ve C=N), 1194 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 12.76 (tekli, 1H, NH), 7.62-7.30 (çoklu, 18H, Ar-H), 7.28 (tekli, 1H, CH), 4.34 (geniş dörtlü, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.74 (tekli, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64 (tekli, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.26 (geniş üçlü, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  174.18 (C=S), 163.17 (C=O), 157.17 (C=O, amit), 160.03, 159.03, 144.77, 139.00, 138.99, 138.77, 138.32, 136.98, 136.95, 136.92, 130.30, 129.84, 129.57, 129.22, 128.50, 125.80, 114.96, 114.62, 105.46, 97.94 (C=C ve C=N), 61.92 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.62, 55.48 ( $\text{OCH}_3$ ), 14.00 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 4.9. Etil 3-(2-(4-klorobenziliden)-1-fenilhidrazinkarbamatyolkarbamoil)-1,5-difenil-1H-pirazol-4-karboksilat (LG-9)

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiğinden tartıldı. Üzerine 0,076 g (1 mmol)  $\text{NH}_4\text{NCS}$  ilave edildi. Geri soğutucu düzenekte 30 dk karıştırıldı. Süre tamamlandıktan sonra oluşan süspansiyon, başka balona süzüldü. Tartılmış olan 0,230 g (1 mmol) 2,4-dimetoksi benzaldehit fenil hidrazon bileşiği reaksiyon ortamına ilave edildi ve 3 saat karıştırıldı. Balonda bulunan asetonitril döner buharlaştırıcıdan atıldı. Elde edilen yağimsı ürün üzerine izopropil alkol ilave edilerek soğukta çökmesi sağlandı. Elde edilen ham ürün silikajel dolgulu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Reaktiflerden farklı yeni bir ürünün oluştuğu ince tabaka kromatografisi ile tespit edildi. Verim: % 60. E. N.:  $205^\circ\text{C}$

Elementel Analiz:  $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{SCl}$

Molekül Ağırlığı: 608,11 g/mol

Bileşen %	C	H	N	S
Hesaplanan:	64.96	4.42	11.34	5.03
Bulunan :	65.18	4.31	11.52	5.27

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3292 (NH) , 1736 (C=O), 1718 (C=O amit), 1589-1482 (C=C ve C=N), 1192 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 12.75 (tekli, 1H, NH), 7.61-7.25 (çoklu, 19H, Ar-H), 7.11 (tekli, 1H, CH), 4.34 (geniş dörtlü, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 (geniş üçlü, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  174.49 (C=S), 163.46 (C=O), 157.05 (C=O, amit), 145.06, 144.44, 140.79, 138.87, 136.45, 136.38, 131.72, 130.54, 130.34, 129.89, 129.78, 129.68, 129.45, 129.03, 128.89, 128.60, 128.25, 127.54, 125.85, 117.14 (C=C ve C=N), 61.87 ( $\text{OCH}_2$ ), 14.04 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 4.10. Etil 3-(2-(4-nitrobenziliden)-1-fenilhidrazinkarbamatyolkarbamoil)-1,5-difenil-1H-pirazol-4-karboksilat (LG-10)

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiğinden tartıldı. Üzerine 0,076 g (1 mmol)  $\text{NH}_4\text{NCS}$  ilave edildi. Geri soğutucu düzenekte 30 dk karıştırıldı. Süre tamamlandıktan sonra oluşan süspansiyon, başka balona süzüldü. Tartılmış olan 0,241 g (1 mmol) 4-etoksi benzaldehit fenil hidrazon bileşiği reaksiyon ortamına ilave edildi ve 3 saat karıştırıldı. Balonda bulunan asetonitril döner buharlaştırıcıdan atıldı. Yağimsı ürün üzerine izopropil alkol ilave edilerek soğukta çökmesi sağlandı. Elde edilen ham ürün silikajel dolgululu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Reaktiflerden farklı yeni bir ürünün oluştuğu ince tabaka kromatografisi ile tespit edildi. Verim: % 48. E. N.: 219°C

Elementel Analiz:  $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$

Molekül Ağırlığı: 618,66 g/mol

Bileşen %	C	H	N	S
Hesaplanan:	64.30	3.96	13.21	5.01
Bulunan :	64.07	4.24	13.58	5.18

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3303 (NH) , 1727 (C=O), 1739 (C=O amit), 1592-1451 (C=C ve C=N), 1186 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 12.79 (tekli, 1H, NH), 7.75-7.28 (çoklu, 19H, Ar-H), 7.19 (tekli, 1H, CH), 4.35 (geniş dörtlü, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.28 (geniş üçlü, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  174.55 (C=S), 163.37 (C=O), 156.87 (C=O, amit), 148.36, 145.32, 144.27, 139.26, 138.82, 138.59, 136.17, 130.69, 130.14, 129.79, 129.72, 129.64, 129.60, 129.51, 128.63, 128.21, 127.39, 126.03, 124.00, 117.12 (C=C ve C=N), 61.96 ( $\text{OCH}_2$ ), 14.04 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 4.11. Etil 3-(2-(4-etoksibenziliden)-1-fenilhidrazinkarbamatyolkarbamoil)-1,5-difenil-1H-pirazol-4-karboksilat (LG-11)

0,354 g (1 mmol) **3c** bileşiğinden tartıldı. Üzerine 0,076 g (1 mmol)  $\text{NH}_4\text{NCS}$  ilave edildi. Geri soğutucu düzenekte 30 dk karıştırıldı. Süre tamamlandıktan sonra oluşan süspansiyon, başka balona süzüldü. Tartılmış olan 0,240 g (1 mmol) 4-nitro benzaldehit fenil hidrazon bileşiği reaksiyon ortamına ilave edildi ve 3 saat karıştırıldı. Balonda bulunan asetonitril döner buharlaştırıcıdan atıldı. Yağimsı ürün üzerine izopropil alkol ilave edilerek soğukta çökmesi sağlandı. Elde edilen ham ürün silikajel dolgululu kolonda kloroform-metanol (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Reaktiflerden farklı yeni bir ürünün oluştuğu ince tabaka kromatografisi ile tespit edildi. Verim: % 52. E. N.:  $173^\circ\text{C}$

Elementel Analiz:  $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  Molekül Ağırlığı: 617,72 g/mol

Bileşen %	C	H	N	S
Hesaplanan:	67.89	5.21	11.56	5.40
Bulunan :	68.05	5.06	11.34	5.19

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3273 (NH), 1724 (C=O), 1738 (C=O amit), 1603-1444 (C=C ve C=N), 1186 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 12.75 (tekli, 1H, NH), 7.63-7.28 (çoklu, 19H, Ar-H), 7.11 (tekli, 1H, CH), 4.34 (geniş dörtlü, 2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.97 (dörtlü, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.42 (üçlü, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 (geniş üçlü, 3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

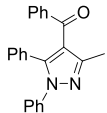
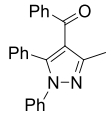

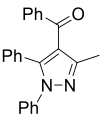
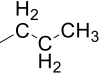
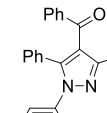
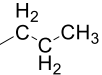
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  174.28 (C=S), 163.52 (C=O), 157.17 (C=O, amit), 161.04, 144.89, 144.61, 142.51, 138.95, 136.75, 130.38, 129.89, 129.81, 129.66, 129.60, 129.43, 129.30, 128.65, 128.55, 128.17, 127.65, 125.78, 125.54, 124.51 (C=C ve C=N), 63.60, 61.82 (2 x  $\text{OCH}_2$ ), 14.74, 14.01 (2 x  $\text{CH}_3$ ).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada başlangıç bileşikleri olarak kullanılan pirazol-3-karboksilik asit klorürleri literatüre göre sentezlendi. Bu amaçla öncelikli olarak furan-2,3-dionların sentezi gerçekleştirilmiş olup bunların sırası ile fenil hidrazin türevleri ve tisoniklorür ile müteakip reaksiyonları sonucunda başlangıç bileşikleri sentezlenmiştir. İlk aşamada bu bileşiklerin amonyumizotiyosiyanat varlığında sekonderaminlerle olan reaksiyonu sonucunda daha önce sentezi yapılmamış orjinal **LG-1, LG-2, LG-3, LG-4** bileşikleri sentezlenmiştir.

Bu reaksiyonlarda elde edilen ürünlerin yapıları gerek elementel analiz gerekse FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

**Tablo 5.1.** Sentezlenen bileşiklerin (LG1-4) reaksiyon denklemi ve bazı özellikleri

Madde	Ar	R	E.N (°C)	Mol. Formülü (Mol. ağı.)	Ver	Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan) %			
						C	H	N	S
LG-1		-Et	178	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 482,18	62	69.69 (68.37)	5.43 (5.07)	11.61 (11.2)	6.64 (6.41)
LG-2			179	C <sub>36</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 578,18	63	74.72 (74.49)	4.53 (4.77)	9.68 (9.48)	5.54 (5.45)
LG-3			145	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 510,21	55	70.56 (70.44)	5.92 (6.00)	10.97 (10.5)	6.68 (6.45)
LG-4			182	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S 555,19	55	64.85 (64.60)	5.26 (4.95)	12.60 (12.2)	5.77 (5.40)


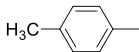
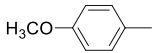
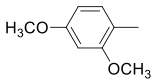
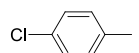
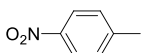
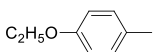
Sentezlenen **LG-1** bileşiğinin bölümümüzün öğretim üyelerinden Doç. Dr. İsmail AKDENİZ tarafından yürütülen “Ni(II)’nin 4-benzoil-*N*-[(diethylamino)karbonotiyolil]-1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-karboksamit Kompleksi Halinde Dispersif Sıvı-Sıvı Mikroekstraksiyon (DLLME) Yöntemiyle Su Örneklerinde Zenginleştirilmesi ve UV-VIS Spektrofotometre ile Tayini” tez çalışmasında analitik uygulamaları da yapılmıştır.



Çalışmamızın ikinci aşamasında ise bu bileşiklerin amonyumizotiyosiyanat varlığında hidrazonlarla olan reaksiyonu sonucunda daha önce sentezi yapılmamış orijinal **LG-5**, **LG-6**, **LG-7**, **LG-8**, **LG-9**, **LG-10**, **LG-11** bileşikleri sentezlenmiştir.

Bu reaksiyonlarda elde edilen ürünlerin yapıları gerek elementel analiz gerekse FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

**Tablo 5.2.** Sentezlenen bileşiklerin (**LG5-11**) reaksiyon denklemi ve bazı özellikleri

Madde	R	Ar	E.N (°C)	Mol. Formülü (Mol. ağı)	Ver	Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan) %			
						C	H	N	S
<b>LG-5</b>	-OEt		200	C <sub>33</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 573.66	62	69.27 (69.0)	4.54 (4.74)	11.93 (12.2)	5.25 (5.59)
<b>LG-6</b>	-OEt		210	C <sub>34</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S 587.69	63	69.21 (69.4)	5.10 (4.97)	12.05 (11.9)	5.21 (5.46)
<b>LG-7</b>	-OEt		193	C <sub>34</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S 603.69	55	67.92 (67.6)	4.80 (4.84)	11.42 (11.6)	5.49 (5.31)
<b>LG-8</b>	-OEt		190	C <sub>35</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S 633.72	59	66.62 (66.3)	4.65 (4.93)	10.82 (11.0)	4.79 (5.06)
<b>LG-9</b>	-OEt		205	C <sub>33</sub> H <sub>26</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> SCl 608.11	60	64.96 (65.1)	4.42 (4.31)	11.34 (11.5)	5.03 (5.27)
<b>LG-10</b>	-OEt		219	C <sub>33</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S 618.66	48	64.30 (64.0)	3.96 (4.24)	13.21 (13.5)	5.01 (5.18)
<b>LG-11</b>	-OEt		173	C <sub>35</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S 617.72	52	67.89 (68.0)	5.21 (5.06)	11.56 (11.3)	5.40 (5.19)

Bu araştırma sonucunda literatüre birçok orjinal pirazol içeren yeni açil tiyoüre türevi bileşikler ve bunların elde edildiği reaksiyon metotları kazandırılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Tüzün, C., Organik Kimya, Palme Yayın Dağıtım, 7. Baskı, Ankara, 1996.
2. Knorr, L., Ber. 17, 1635, 1884.
3. Buchner, E. Chem. Ber. 22, 2165, 1889.
4. Koyuncu Ü Gülsah, 4- Metil grubunun pirazol molekülünde asit katalizli hidrojen döteryum değişimi tepkime hızlarına etkisinin teorik olarak incelenmesi/In Theoretical studies the effect of methyl groups on reaction rate of acid catalyzed hydrogen-deuterium exchange in pyrazole, Osmangazi Üniversitesi Yüksek lisans Tezi, Eskişehir, 2003.
5. Smith, S. J. Am. Chem. Soc. 81, 4256, 1959.
6. Eicher, T. and Hauptmann, S., The Chemistry of Heterocyclics, Wiley VCH, pp.179-184, 2003.
7. Gupta, R.R., Kumar, M. and Gupta, V., Heterocyclic Chemistry II Five-Membered Heterocycles, Springer, pp.435-455, 1998.
8. Solomons, G., Fryhle, C., Organik Kimya (Çeviri), Literatür Kitapevi, 7. Baskı, İstanbul, s.972-974, 2002.
9. Katritzky A.R., Advances in Heterocyclic Chemistry, ,vol 41 sec VIII sf 252 Academic press, 1987.
10. Li, J.J., Corey, E.J., Name Reactions in Heterocyclic Chemistry, Wiley Interscience pp.292-293, 2005.
11. Kost A.N. and I.I. Grandberg "Progress in Pyrazole Chemistry" in "Advances in Heterocyclic Chemistry", A.R. Katritzky and A.J. Boulton, eds, Academic Press Inc., New York, p. 347-429, 1966.
12. Escobar, W., Ramirez, K., Avila, C., Limongi, R., Vanegas, H., Vazquez, E., Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats, European J. of Pain, 16(5), pp.676-689, 2012.
13. Güloğlu, O.F., Türkoğlu, V., Çelik, İ., Purification and characterization of acetylcholinesterase from sheep liver and inhibition by some painkillers, Asian J. of Chem., 18(2), pp.1097-1103, 2006.
14. Schroeder DC. Thioureas. Chem Rev. 55: 181–228, 1955.
15. Mertschenk B, Beck F, Bauer W. Thiourea and thiourea derivatives. In: Elvers B, editor. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; p. 671–683, 2000.

16. Neucki E. Zur Kenntniss des Sulfoharnstoffs. *Ber Dtsch Chem Ges.* 6: 598–600, 1873.
17. Murru S, Singh CB, Kavala V, Patel BK. A convenient one-pot synthesis of thiazol-2-imines: application in the construction of pifithrin analogues. *Tetrahedron.* 64: 1931–1942, 2008.
18. Aly AA, Ahmed EK, El-Mokadem KM, Hegazy ME-AF. Update survey on aroyl substituted thioureas and their applications. *J Sulfur Chem.* 28: 73–93, 2007.
19. Koch KR. New chemistry with old ligands: N-alkyl- and N,N-dialkyl-N'-acyl(aroyl)thioureas in co-ordination, analytical and process chemistry of the platinum group metals. *Coord Chem Rev.* 216–217: 473–488, 2001.
20. Hope GA, Woods R, Boyd SE, Watling K. A SERS spectroelectrochemical investigation of the interaction of butylethoxycarbonylthiourea with copper surfaces. *Colloids Surf A.* 232: 129–137, 2004.
21. Guang-yi L, Hong Z, Liu-yin X, Shuai W, Zheng-he X. Improving copper flotation recovery from a refractory copper porphyry ore by using ethoxycarbonyl thiourea as a collector. *Miner Eng.* 24: 817–824, 2011.
22. Wilson D, Arada MÁ, Alegret S, del Valle M. Lead(II) ion selective electrodes with PVC membranes based on two bis-thioureas as ionophores: 1,3-bis(N'-benzoylthioureido)benzene and 1,3-bis(N'-furoylthioureido)benzene. *J Hazard Mater.* 181: 140–146, 2010.
23. Solinas A, Faure H, Roudaut H, Traiffort E, Schoenfelder A, Mann A, Manetti F, Taddei M, Ruat M. Acylthiourea, acylurea, and acylguanidine derivatives with potent hedgehog inhibiting activity. *J Med Chem.* 55: 1559–1571, 2012.
24. Burgeson JR, Moore AL, Boutilier JK, Cerruti NR, Gharaibeh DN, Lovejoy CE, Amberg SM, Hrubby DE, Tyavanagimatt SR, Allen Iii RD, Dai D. SAR analysis of a series of acylthiourea derivatives possessing broad-spectrum antiviral activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 22: 4263–4272, 2012.
25. Douglass IB, Dains FB. Some derivatives of benzoyl and furoyl isothiocyanates and their use in synthesizing heterocyclic compounds. *J Am Chem Soc.* 56: 719–721, 1934.
26. Pourshamsian K, Montazeri N, Khameneh AS. An efficient, facial and green synthesis of substituted thiourea. *Asian J Chem.* 24: 837–839, 2012.
27. Pandey AK, Singh R, Verma VK. Synthesis of N,N-disubstituted 3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1,2,4-thiadiazoles: oxidative debenzoylation and cyclization of 1,1,5-trisubstituted S-benzyl-2-thioisobiurets. *Synthesis.* 1982: 1068–1070, 1982.

28. Voronkov MG, Vlasova NN, Grigor'eva OY, Belousova LI, Vlasov AV. Acyl iodides in organic synthesis. Reactions of acetyl iodide with urea, thiourea, and their N,N'-disubstituted derivatives. *Russ J Org Chem.* 45: 486–490, 2009.
29. Tamura Y, Kawasaki T, Adachi M, Kita Y. *Chem Pharm Bull.* 27: 1636–1640, 1979.
30. Goerdeler J, Losch R. Über acylcarbodiimide, III. Darstellung und reaktionen von (thiocarbamoyl)carbodiimiden. *Chem Ber.* 113: 79–89, 1980.
31. Maddani MR, Prabhu KR. A concise synthesis of substituted thiourea derivatives in aqueous medium. *J Org Chem.* 75: 2327–2332, 2010.
32. Zeng R-S, Zou J-P, Zhi S-J, Chen J, Shen Q. Novel synthesis of 1-aryloxy-3-aryl-4-substituted imidazole-2-thiones. *Org Lett.* 5: 1657–1659, 2003.
33. Zeng R-S, Zou J-P, Zhi S-J, Chen J, Shen Q. Novel synthesis of 1-aryloxy-3-aryl-4-substituted imidazole-2-thiones. *Org Lett.* 5: 1657–1659, 2003.
34. Saeed A, Zaman S, Bolte M. Synthesis and crystal structure of some novel 2-arylimino-3-aryl-4-phenyl-1,3-thiazolines. *Synth Commun.* 38: 2185–2199, 2008.
35. Singh CB, Murru S, Kavala V, Patel BK. It is “thiazolidene-2-imine” and not imidazole-2-thione as the reaction product of 1-benzoyl-3-phenylthiourea with Br<sub>2</sub>/enolizable ketone. *Org Lett.* 8: 5397–5399, 2006.
36. Saeed S, Wong W-T. A simple, convenient, and efficient synthetic route for the preparation of (Z)-3,5-dichloro-N-(3-(4-substitutedphenyl)-4-phenylthiazole-2(3H)-ylidene)benzamide heterocyclic compounds from aroyl thiourea derivatives via S-cyclization mechanism. *J Heterocycl Chem.* 49: 580–584, 2012.
37. Aly AA, Ramadan M, Mohamed AM, Ishak EA. Thieno[2,3-d]pyrimidines in the synthesis of new fused heterocyclic compounds of prospective antitumor and antioxidant agents (Part II). *J Heterocycl Chem.* 49: 1009–1018, 2012.
38. Saeed A, Al-Masoudi NA, Pannecouque C. In-vitro anti-HIV activity of new thiazol-2-ylidene substituted benzamide analogues. *Der Pharma Chem.* 4: 106–115, 2012.
39. Lakshmi Y, Murthy N, Saviri RMR, Ramaiah PA, Nareesh S. A facile synthesis of new 4-amino-2-iminothiazoles from unsymmetrical thioureas. *Chem Lett.* 41: 535–537, 2012.
40. Saeed A, Shaheen U, Bolte M. Synthesis, characterization and crystal structure of some novel 1-aryl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-quinazolin-4-ones. *J Chin Chem Soc.* 57: 82–88, 2010.
41. Ali S, Saeed A, Abbas N, Shahid M, Bolte M, Iqbal J. Design, synthesis and molecular modelling of novel methyl[4-oxo-2-(arylimino)-3-(substituted

phenyl)thiazolidin-5-ylidene]acetates as potent and selective aldose reductase inhibitors. *Med Chem Commun.* 3: 1428–1434, 2012.

42. Aly AA, Brown AB, Ramadan M, Abdel-Aziz M, Abuo-Rahma GE-DAA, Radwan MF, Gamal-Eldeen AM. Selectivity of N-aryyl-N'-arylthioureas towards 2-(1,3-dioxo-1*H*-inden-2(3*H*)-ylidene)malononitrile. Newsynthesis of (Z)-N-((E)-4-amino-1-aryl-5-cyano-6-oxo-1*H*-indeno[1,2-d][1,3]-thiazepin-2(6*H*)-ylidene)-4-arylamides of antitumor and antioxidant activities. *J Heterocycl Chem.* 47: 503–508, 2010.
43. Piscitelli F, Ballatore C, Smith III AB. Solid phase synthesis of 2-aminobenzothiazoles. *Bioorg Med Chem Lett.* 20: 644–648, 2010.
44. Kumar S, Foro S, Gowda BT. 3-Acetyl-1-(2,3-dimethylphenyl)thiourea. *Acta Crystallogr E.* 68: o2191, 2012.
45. Okuniewski A, Chojnacki J, Becker B. 3,3'-Dibenzoyl-1,1'-dibenzyl-1,1'-(ethane-1,2-diyl)dithiourea. *Acta Crystallogr E.* 68: o619–o620, 2012.
46. Plutín AM, Márquez H, Ochoa E, Morales M, Sosa M, Morán L, Rodríguez Y, Suárez M, Martín N, Seoane C. Alkylation of benzoyl and furylthioureas as polydentate systems. *Tetrahedron.* 56: 1533–1539, 2000.
47. Woldu MG, Dillen J. A quantum mechanical study of the stability and structural properties of substituted acylthiourea compounds. *Theor Chem Acc.* 121: 71–82, 2008.
48. Arslan H, Mansuroglu DS, VanDerveer D, Binzet G. The molecular structure and vibrational spectra of N-(2,2-diphenylacetyl)-N'-(naphthalen-1yl)-thiourea by Hartree-Fock and density functional methods. *Spectrochim Acta A.* 72: 561–571, 2009.
49. Saeed A, Shaheen U, Bolte M. Synthesis and crystal structure of 1-(3-fluorophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzoyl) thiourea. *Crystals.* 1: 34–39, 2011.
50. Zhang X, He H, Xu M, Zhong P. One-pot synthesis and crystal structure of N-acyl-N'-[1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethyl)phenyl-3-cyano-1*H*-pyrazol-5-yl]thioureas. *J Chem Res.* 35: 323–325, 2011.
51. Vrdoljaka V, Cindrića M, Milića D, Matkovića-Èalogovića D, Novak B, Kamenar B. Synthesis of five new molybdenum(VI) thiosemicarbazone complexes. Crystal structures of salicylaldehyde and 3-methoxy-salicylaldehyde 4-methylthiosemicarbazones and their molybdenum(VI) complexes. *Polyhedron.* 24: 1717–1726, 2005.
52. Gholivand K, Farshadian S, Erben MF, Della Védova CO. Synthesis and characterization of the first phosphonic diamide containing thiazolyl groups: structural properties and tautomeric equilibrium. *J Mol Struct.* 978: 67–73, 2010.

53. Yang W, Zhou W, Zhang Z. Structural and spectroscopic study on N-2-fluorobenzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea. *J Mol Struct.* 828: 46–53, 2007.
54. Aydin F, Ünver H, Aykaç D, Iskeleli NO. Spectroscopic studies and structure of 4-(3-benzoylthioureido)benzoic acid. *J Chem Crystallogr.* 40: 1082–1086, 2010.
55. Estévez-Hernández O, Otazo-Sánchez E, Hidalgo-Hidalgo de Cisneros JL, Naranjo-Rodríguez I, Reguera E. A Raman and infrared study of 1-furoyl-3-monosubstituted and 3,3-disubstituted thioureas. *Spectrochim Acta A.* 62: 964–971, 2005.
56. Dehghanpour S, Welter R, Barry AH, Tabasi F. Solid state and solution study of some phosphoramidate derivatives containing the P(O)NHC(O) bifunctional group: Crystal structures of  $\text{CCl}_2\text{HC(O)NHP(O)(NCH}_3(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5))_2$ ,  $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{C(O)NHP(O)(NCH}_3(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5))_2$ ,  $\text{CCl}_2\text{HC(O)NHP(O)(N(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2)_2$  and  $p\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{C(O)NHP(O)(N(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2)_2$ . *Spectrochim Acta A.* 75: 1236–1243, 2010.
57. Arslan H, Külcü N. Synthesis and characterization of copper(II), nickel(II) and cobalt(II) complexes with novel thiourea derivatives. *Trans Metal Chem.* 28: 816–819, 2003.
58. Nie L, Li Z, Han J, Zhang X, Yang R, Liu W-X, Wu F-Y, Xie J-W, Zhao Y-F, Jiang Y-B. Development of Nbenzamidothioureas as a new generation of thiourea-based receptors for anion recognition and sensing. *J Org Chem.* 69: 6449–6454, 2004.
59. Safin DA, Babashkina MG, Bolte M, Szyrwił L, Klein A, Kozłowski H. Complexes of Co(II) and Zn(II) with N-(Thio)phosphorylthioureas AdNHC(S)NHP(O)(OPr)<sub>2</sub> and MeNHC(S)NHP(S)(OPr)<sub>2</sub>. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem.* 185: 1739–1745, 2010.
60. Binzet G, Zeybek B, Kilic E, Külcü N, Arslan H. Determination of the ionization constants of some benzoyl thiourea derivatives in dioxane-water mixtures. *J Chem.* 2013: 1–7, 2012.
61. Arslan H, Duran N, Borekci G, Ozer CK, Akbay C. Antimicrobial activity of some thiourea derivatives and their nickel and copper complexes. *Molecules.* 14: 519–527, 2009.
62. Mansuroglu DS, Arslan H, Flörke U, Külcü N. Synthesis and characterization of nickel and copper complexes with 2,2-diphenyl-N-(alkyl(aryl)carbamothioyl)acetamide: the crystal structures of HL<sup>1</sup> and cis-[Ni(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>]. *J Coord Chem.* 61: 3134–3146, 2008.
63. Ozer CK, Arslan H, Vanderveer D, Binzet G. Synthesis and characterization of N-(alkyl(aryl)carbamothioyl) cyclohexanecarboxamide derivatives and their Ni(II) and Cu(II) complexes. *J Coord Chem.* 62: 266–276, 2008.

64. Kandil SS. Palladium(II) and platinum(II) complexes of N-phenyl- and N-ethyl-N'-pyrimidin-2-ylthiourea. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem.* 185: 2455–2463, 2010.
65. Cîrcu V, Ilie M, Ili<sup>o</sup> M, Dumitra<sup>o</sup>cu F, Neagoe I, Păsculescu S. Luminescent cyclometallated platinum(II) complexes with N-benzoyl thiourea derivatives as ancillary ligands. *Polyhedron.* 28: 3739–3746, 2009.
66. Pisiewicz S, Rust J, Lehmann CW, Mohr F. Cationic palladium(II), platinum(II) and ruthenium(II) complexes containing a chelating difluoro-substituted thiourea ligand. *Polyhedron.* 29: 1968–1972, 2010.
67. Selvakumaran N, Ng SW, Tiekink ERT, Karvembu R. Versatile coordination behavior of N,N-di(alkyl/aryl)-N'-benzoylthiourea ligands: synthesis, crystal structure and cytotoxicity of palladium(II) complexes. *Inorg Chim Acta.* 376: 278–284, 2011.
68. Pérez H, Corrêa RS, Plutín AM, O'Reilly B, Duque J. Tris[N-(2-furoyl)-N,N'-diphenylthioureato- $\kappa$ 2O,S]cobalt(III). *Acta Crystallogr E.* 64: m733–m734, 2008.
69. Weiqun Z, Wen Y, Liqun X, Xianchen C. N-benzoyl-N'-dialkylthiourea derivatives and their Co(III) complexes: structure, and antifungal. *J Inorg Biochem.* 99: 1314–1319, 2005.
70. Perez H, Mascarenhas Y, Plutín AM, de Souza Correa R, Duque J. Tris(N-benzoyl-N',N'-diphenylthioureato- $\kappa$ 2O,S)cobalt(III). *Acta Crystallogr E.* 64: m503, 2008.
71. Braun U, Richter R, Sieler J, Yanovsky AI, Struchkov YT. Kristall- und Molekülstruktur von Tris(1,1-diethyl-3-benzoylthioharnstoff)silber(I)-hydrogensulfid. *Z Anorg Allg Chem.* 529: 201–208, 1985.
72. Molter A, Rust J, Lehmann CW, Mohr F. Synthesis and structural studies of some gold(I) complexes containing selenoureato ligands. *Tetrahedron.* 68: 10586–10591, 2012.
73. Safin DA, Szyrwił L, Baranov SV, Sokolov FD, Babashkina MG, Kozłowski H. Intramolecular hydrogen bond controlled monodentate S-coordination of N-phosphoryl-N'-(R)-thioureas with Pd(II). *Inorg Chem Commun.* 11: 330–333, 2008.
74. Gunasekaran N, Ng SW, Tiekink ERT, Karvembu R. Hypodentate coordination of N,N-di(alkyl/aryl)-N'-acylthiourea derivatives in Cu(I) complexes. *Polyhedron.* 34: 41–45, 2012.
75. Habtu MM, Bourne SA, Koch KR, Luckay RC. Competitive bulk liquid membrane transport and solvent extraction of some transition and post-transition metal ions using acylthiourea ligands as ionophores. *New J Chem.* 30: 1155–1162, 2006.



76. Bonizzoni M, Fabbrizzi L, Taglietti A, Tiengo F. (Benzylideneamino)thioureas – chromogenic interactions with anions and N–H deprotonation. *Eur J Org Chem.* 2006: 3567–3574, 2006.
77. Zhang Y-M, Cao C, Wei W, Xie T-B. Thiourea based tweezer anion receptors for selective sensing of fluoride ions. *Chin J Chem.* 25: 709–713, 2007.
78. Hu S, Guo Y, Xu J, Shao S. Tunability of anion binding strength based on acyl-thiourea receptors containing isatin group. *Spectrochim Acta A.* 72: 1043–1046, 2009.
79. Mureseanu M, Reiss A, Cioatera N, Trandafir I, Hulea V. Mesoporous silica functionalized with 1-furoyl thiourea urea for Hg(II) adsorption from aqueous media. *J Hazard Mater.* 182: 197–203, 2010.
80. Luckay RC, Mebrahtu F, Esterhuysen C, Koch KR. Extraction and transport of gold(III) using some acyl(aryl)thiourea ligands and a crystal structure of one of the complexes. *Inorg Chem Commun.* 13: 468–470, 2010.
81. Emen F, Külcü N. Thermal behaviors of N-pyrrolidine-N'-(2-chlorobenzoyl)thiourea and its Ni(II), Cu(II), and Co(III) complexes. *J Therm Anal Calorim.* 109: 1321–1331, 2012.
82. Akhtar J, Akhtar M, Malik MA, O'Brien P, Raftery J. A single-source precursor route to unusual PbSe nanostructures by a solution-liquid-solid method. *J Am Chem Soc.* 134: 2485–2487, 2012.
83. Seshadri T, Haupt H-J, Flörke U, Henkel G. Novel cholesteric glassy liquid crystals of monosubstituted ferrocenes: synthesis and selective reflection properties of a dimesogen, and crystal structure of a monomesogen. *Liq Crystallogr* 34: 33–47, 2007.
84. Gunasekaran N, Remya N, Radhakrishnan S, Karvembu R. Ruthenium(II) carbonyl complexes with N-[di(alkyl/aryl)carbamothioyl]benzamide derivatives and triphenylphosphine as effective catalysts for oxidation of alcohols. *J Coord Chem.* 64: 491–501, 2011.
85. Gunasekaran N, Ramesh P, Ponnuswamy MNG, Karvembu R. Monodentate coordination of N-[di(phenyl/ethyl)carbamothioyl]benzamide ligands: synthesis, crystal structure and catalytic oxidation property of Cu(I) complexes. *Dalton Trans.* 40: 12519–12526, 2011.
86. Poulsen TB, Jørgensen KA. Catalytic asymmetric Friedel-Crafts alkylation reactions-copper showed the way. *Chem Rev.* 108: 2903–2915, 2008.
87. Sigman MS, Jacobsen EN. Schiff base catalysts for the asymmetric strecker reaction identified and optimized from parallel synthetic libraries. *J Am Chem Soc.* 120: 4901–4902, 1998.

88. Puglisi A, Benaglia M, Annunziata R, Rossi D. Stereoselective nucleophilic addition to imines catalyzed by chiral bifunctional thiourea organocatalysts. *Tetrahedron Asymmetry*. 19: 2258–2264, 2008.
89. Tzeng Z-H, Chen H-Y, Reddy RJ, Huang C-T, Chen K. Highly diastereo- and enantioselective direct aldol reactions promoted by water-compatible organocatalysts bearing a pyrrolidinyl–camphor structural scaffold. *Tetrahedron*. 65: 2879–2888, 2009.
90. Cunha S, Macedo FC, Costa GAN, Rodrigues MT, Verde RBV, de Souza Neta LC, Vencato I, Lariucci C, Sá FP. Antimicrobial activity and structural study of disubstituted thiourea derivatives. *Monatsh Chem*. 138: 511–516, 2007.
91. Limban C, Missir A-V, Chirita IC, Neagu AF, Draghici C, Chifiriuc MC. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new 2-(4-fluoro-phenoxy-methyl) benzoic acid thiourea derivatives. *Rev Chim (Bucharest)*. 62: 168–173, 2011.
92. Ke S-Y, Xue S-J. Synthesis and herbicidal activity of N-(o-fluorophenoxyacetyl)thiourea derivatives and related fused heterocyclic compounds. *Arkivoc*. x: 63–68, 2006.
93. Ramadas K, Suresh G, Janarthanan N, Masilamani S. Antifungal activity of 1,3-disubstituted symmetrical and unsymmetrical thioureas. *Pestic Sci*. 52: 145–151, 1998.
94. Zhang J-F, Xu J-Y, Wang B-L, Li Y-X, Xiong L-X, Li Y-Q, Ma Y, Li Z-M. Synthesis and insecticidal activities of novel anthranilic diamides containing acylthiourea and acylurea. *J Agric Food Chem*. 60: 7565–7572, 2012.
95. Ngaini Z, Mohd Arif MA, Hussain H, Mei ES, Tang D, Kamaluddin DHA. Synthesis and antibacterial activity of acetoxybenzoyl thioureas with aryl and amino acid side chains. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*. 187: 1–7, 2012.
96. Zhong Z, Xing R, Liu S, Wang L, Cai S, Li P. Synthesis of acyl thiourea derivatives of chitosan and their antimicrobial activities in vitro. *Carbohydr Res*. 343: 566–570, 2008.
97. Somsák L, Felföldi N, Kónya B, Hüse C, Telepó K, Bokor É, Czifrák K. Assessment of synthetic methods for the preparation of N-β-d-glucopyranosyl-N'-substituted ureas, -thioureas and related compounds. *Carbohydr Res*. 343: 2083–2093, 2008.
98. Sonone SB, Kokane SP, Shirote PJ, Naikawade NS. Formulation of controlled release matrix tablet using synthesized N-acyl thiolated chitosan derivative. *Int J Pharm Tech Res*. 3: 225–230, 2011.
99. Hallur G, Jimeno A, Dalrymple S, Zhu T, Jung MK, Hidalgo M, Isaacs JT, Sukumar S, Hamel E, Khan SR. Benzoylphenylurea sulfur analogues with potent antitumor activity. *J Med Chem*. 49: 2357–2360, 2006.

100. Rao X-P, Wu Y, Song Z-Q, Shang S-B, Wang Z-D. Synthesis and antitumor activities of unsymmetrically disubstituted acylthioureas fused with hydrophenanthrene structure. *Med Chem Res.* 20: 333–338, 2011.
101. Burgeson JR, Moore AL, Boutilier JK, Cerruti NR, Gharaibeh DN, Lovejoy CE, Amberg SM, Hruby DE, Tyavanagimatt SR, Allen Iii RD, Dai D. SAR analysis of a series of acylthiourea derivatives possessing broad-spectrum antiviral activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 22: 4263–4272, 2012.
102. Sun J, Cai S, Mei H, Li J, Yan N, Wang Q, Lin Z, Huo D. Molecular docking and QSAR studies on substituted acyl(thio)urea and thiadiazolo [2,3- $\alpha$ ] pyrimidine derivatives as potent inhibitors of influenza virus neuraminidase. *Chem Biol Drug Des.* 76: 245–254, 2010.
103. Severson WE, McDowell M, Ananthan S, Chung D-H, Rasmussen L, Sosa MI, White EL, Noah J, Jonsson CB. High-throughput screening of a 100,000-compound library for inhibitors of influenza a virus (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>). *J Biomol Screen.* 13: 879–887, 2008.
104. Li W-Q, Wang X-L, Qian K, Liu Y-Q, Wang C-Y, Yang L, Tian J, Morris-Natschke SL, Zhou X-W, Lee K-H. Design, synthesis and potent cytotoxic activity of novel podophyllotoxin derivatives. *Bioorg Med Chem.* 21: 2363–2369, 2013.
105. Wyles DL, Kaihara KA, Schooley RT. Synergy of a hepatitis C virus (HCV) NS4A antagonist in combination with HCV protease and polymerase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 1862–1864, 2008.
106. Smith, P. A. S. *The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds.* W.A. Benjamin, 2, 29-68, New York, 1966.
107. Overberger, C.G., Anselme, J.T., Lonbardino, J.G. *Organic Compounds with Nitrogen-Nitrogen Double Bonds,* Ronald Press Company, New York, 1966.
108. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P. *Organic Chemistry,* Oxford University Press, New York, 2001.
109. Sharma, P., Sharma, S., Rane, N. Synthesis and in vitro Antimicrobial Activities of 2-hydroxy-6-methyl-7-(arylamino)-1,7-dihydropurin-8-ones, *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* 12, 3135-3139, 2004.
110. March, J. *Advanced Organic Chemistry,* A Wiley-Interscience Publication, New York, 1972.
111. Patai, S. *The Chemistry of the Amino Group,* Interscience Publishers, London, 1968.
112. Penn, G., Ziegler, E., Sterk, H., Kollenz, G., Peters, K., Peters, E.M. und von Schnering, Zur eaktion von 4-benzoyl-5-phenyl-2,3-furandion mit Phenylhydrazonen bzw. Phenylhydrazin, *Monatsch. Chem.,* 117,231-245, 1986.

113. Akçamur, Y., A.Şener, A.M. İpekoğlu and G.Kollenz, Functionalization and Cyclization Reactions of 4-Benzoyl-1,5-diphenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic Acid, *J. Heterocycl. Chem.*, 34, 221-224, 1997.
114. Şener, A., Kasımoğulları, R., Şener, M.K., Bildirici, I., Akçamur, Y., Studies on the reactions of Cyclic Oxalyl Compounds With Hydrazones Synthesis and Reactions of 4-Benzoyl-1(3-Nitrophenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic Acid, *J.Heterocycl. Chem.*, 39, 869-875, 2002.
115. Ziegler, E., et al., Synthesen von Heterocyclen 103. Mitt: Über Reaktionen mit oxalylchlorid, *Monatsch. Chem.*, 98, 2249-2251, 1967.
116. Kollenz, G., Ziegler, E., Ott, W., Igel, H., Synthesen von Heterocyclen, Reaktionen mit Cyclischen Oxalyl Verbindungen, XVIII. Zur reaction von 4-Benzoyl-5-Phenyl-2,3-dihydrofuran-2,3-dion mit H-Aktiven Nucleophilen, *Z. Naturforschg*, 31, 1511-1514, 1976.
117. H.A. Abdel Nabi, A.M. Nour El-Din and M.S. Fahmi, *J. Chem. Research (S)*, 514 (2003).
118. İ. Yıldırım and İ.Özer İlhan, *J. Heterocyclic Chem.*, 34, 1047 (1997).
119. Günzler, H, Böck, H., *IR-Spektroskopie, Eine, Eihführung*, 104-106, Verlag Chemie, Gmbh, D-6940 Weinheim, 1975.
120. Yıldız, A., Genç, Ö., *Enstrümental Analiz*, 112, Hacettepe Üniv. Yayınları, A-64, Ankara, 1993.
121. Silverstein, R. M., Bassler, A. C., Morrill, T. C., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Fourth Edition, John Wiley and Sons, N.Y., p.95-304, USA, 1981.
122. Erdik, E., *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Bölüm 3-5, Gazi Yayınevi, Ankara, 1993.
123. Willard, E. D. H., Merrit, L., Dean, A., Setle, E., *Instrumental Methods of Analysis*, 6th von Nostrand Comp., Newyork, p. 177-216 and 316-372, 1981.
124. Williams, D. H., Fleming, J., *Spektroskopische Methoden zur Structur Aufklärung*, Stuttgart, p. 45-75, 1975.

## ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Yozgat'ta doğan Latif GÖKBAŞ, ilk, orta öğrenimini Çorum Mimar Sinan İlköğretim Okulunda ve lise öğrenimini Çorum Mimar Sinan Liseside tamamlamıştır. 2008 yılında Bozok Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazanıp 2012 yılında başarıyla mezun olmuştur.

2012 yılında yüksek lisans eğitimine Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında başlamıştır. Doç.Dr. İrfan KOCA danışmanlığında hazırladığı "Pirazol İçeren Yeni Açıl Tiyoüre Bileşiklerinin Sentezi ve Karakterizasyonu" başlıklı teziyle 2014 yılında mezun olmuştur.

### İletişim Bilgileri

Adres: Şeyh Osman Mah. Mezbahane Cad. İşbilir Apt. No:52/12 Merkez/Yozgat

Telefon: (0543) 557 66 66

E-posta: latif\_89@msn.com