

**BAZI YENİ TİYAZOL VE TİYADİAZOL HALKASI
İÇEREN BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

**2012
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

AYŞE BELDER

**BAZI YENİ TİYAZOL VE TİYADIAZOL HALKASI İÇEREN
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Ayşe BELDER

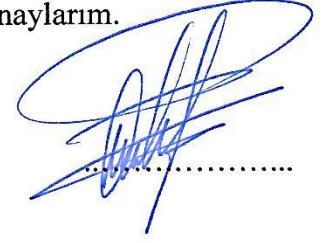
**Karabük Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

KARABÜK

Ocak 2012

Ayşe BELDER tarafından hazırlanan “BAZI YENİ TİYAZOL VE TİYADİAZOL HALKASI İÇEREN BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Mustafa ER
Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı



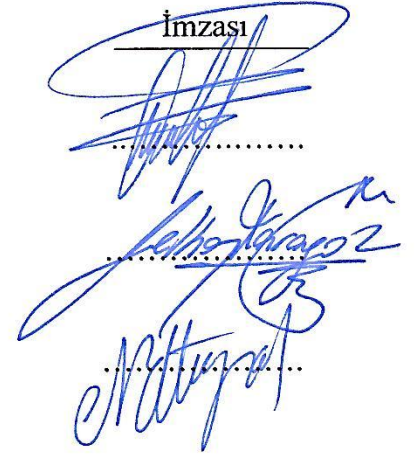
Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 19/01/2012

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

Başkan : Yrd. Doç. Dr. Mustafa ER (KBÜ)

Üye : Doç. Dr. Selhan KARAGÖZ (KBÜ)

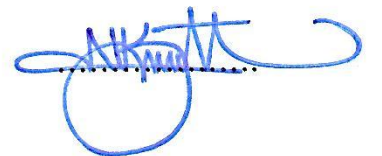
Üye : Yrd. Doç. Dr. Nurettin ELTUĞRAL (KBÜ)

İmzası


...../...../2012

KBÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Doç. Dr. Nizamettin KAHRAMAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Ayşe BELDER

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI YENİ TİYAZOL VE TİYADİAZOL HALKASI İÇEREN BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

Ayşe BELDER

**Karabük Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı:
Yrd. Doç. Dr. Mustafa ER
Ocak 2012, 169 sayfa**

Tiyazol ve tiyadiazol halkası içeren bileşikler heterosiklik kimyada önemli yapı taşlarıdır. Bu tür bileşiklerin biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Tiyazol ve tiyadiazol türevleri hipertansiyon, şizofreni, tüberküloz, mikrobiyal, allerjik ve parazitik enfeksiyonlar, HIV enfeksiyonları gibi ciddi hastalıkların tedavisinde ilaç aktif maddesi olarak kullanılmaktadır. Grip ya da soğuk algınlığı olarak bilinen influenzanın tedavisinde yine bu bileşikler kullanılmaktadır. Hastalıklara yol açan virüslerin ilaçlara karşı zamanla direnç kazanmasıyla, yeni bileşiklerin sentezlenmesine ihtiyaç duyulmuştur. Aynı zamanda bazı tiyazol bileşikleri endüstride, özellikle boya endüstrisinde kullanım alanına sahiptir. Literatürde bilinen sentez yöntemleri kullanılarak elde edilen birçok bileşik bulunmaktadır.

Tezin ana amacı, potansiyel biyolojik aktiviteye sahip tiyazol ve tiyadiazol halkası içeren yeni bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonudur. Sentezlenen bileşiklerin yapısı IR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR ve MS kullanılarak karakterize edilmiştir.

Anahtar Sözcükler : Tiyazol, tiyadiazol, tiyosemikarbazon.

Bilim Kodu : 201.1.112

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

THE SYNTHESIS AND STRUCTURE ELUCIDATION OF COMPOUNDS CONTAINING SOME NEW THIAZOLE AND THIADIAZOLE RING

Ayşe BELDER

**Karabük University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry**

Thesis Advisor:

Asst. Prof. Mustafa ER

January 2012, 169 pages

Thiazole and the compounds containing thiadiazole ring are important scaffold in heterocyclic chemistry. Such compounds are known to possess biological activity. Thiazole and thiadiazole derivatives are used as the active drug ingredient in the treatment of serious diseases such as hypertension, schizophrenia, tuberculosis, microbial, allergic and parasitic infections and HIV infections. These compounds are also used in the treatment of influenza, which is known as flu or cold. As the viruses causing illness became more resistant by the time, it was seen necessary to synthesis new compounds. At the same time, some thiazol compounds are commonly used in industry, especially in dye industry. There are many compound obtained by using the known synthesis methods in the literature.

The main objective of the thesis is the synthesis and characterization of compounds containing that thiazole and thiadiazole ring having potential biological activity. The structure of the synthesized compounds were characterized using IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS.

Key Words : Thiazole, thiadiazole, thiosemicarbazone.

Science Code : 201.1.112

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, Karabük Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa ER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Formülasyon sırasında benden yardımlarını esirgemeyen ve bana pek çok şey öğreten, Karabük Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim elemanı, değerli arkadaşım Öğr. Gör. Hakan TAHTACI'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Yine tezimin incelenmesinde bana ikinci bir göz olarak yardımcı olan ve fikirleriyle bana ışık tutan, Karabük Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi değerli hocam Doç. Dr. Selhan KARAGÖZ'e ve değerli arkadaşım Koray ALPER'e yürekten teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalar sonrası spektrumların alınması konusunda Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. İsmail DEĞİRMENCİOĞLU ($^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları) ve Rize Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Kerim SERBEST'e (IR ve MS spektrumları) ilgi ve yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatım boyunca daima yanımda olan ve her zaman her konuda desteklerini hissettiğim ve hissetmeye devam edeceğim canım aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xviii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xix
BÖLÜM 1.	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	13
GENEL BİLGİLER	13
2.1. TİYAZOLLER.....	13
2.1.1. Yapısı ve Karakteristik Özellikleri	13
2.1.2. Tiyazol ve Türevlerinin Önemi	14
2.1.3. Tiyazollerin Elde Edilme Yöntemleri ve Reaksiyon Mekanizmaları.....	21
2.1.3.1. α -Halojen Karbonil Bileşiklerinden (Hantzsch Sentezi)	21
2.1.3.2. α -Açilamino ketonlardan (Gabriel Sentezi).....	23
2.1.3.3. α -Aminonitrillerden (Cook-Heilborn Sentezi).....	23
2.1.3.4. α -Tiyosiyano ketonlardan (Tcherniac Sentezi).....	25
2.1.3.5. α -Merkapto keton veya asitlerden.....	25
2.2. TİYADİAZOLLER.....	27
2.2.1. Yapısı ve Karakteristik Özellikleri	27
2.2.2. Tiyadiazol ve Türevlerinin Önemi	28
2.2.3 Tiyadiazollerin Elde Edilme Yöntemleri.....	32

BÖLÜM 3.	34
DENEYSEL ÇALIŞMALAR	34
3.1. TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ.....	34
3.1.1. (<i>E</i>)-2-(4-hidroksibenziliden)- <i>N</i> -metilhidrazin karbotiyoamit (106)	34
3.1.2. (<i>E</i>)-2-(2-hidroksibenziliden)- <i>N</i> -metilhidrazin karbotiyoamit (107)	35
3.1.3. (<i>E</i>)-2-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)- <i>N</i> -metilhidrazin karbotiyoamit (108)	36
3.1.4. (<i>E</i>)-2-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)- <i>N</i> -metilhidrazin karbotiyoamit (109)	37
3.1.5. (<i>E</i>)-2-(4-hidroksi-3,5-dimetilbenziliden)- <i>N</i> -4-metilhidrazin karbotiyoamit (110)	38
3.2. TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ.....	39
3.2.1. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-hidroksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihid- rotiyazol-5-karboksilat (113)	39
3.2.2. Etil 2-((<i>E</i>)-(2-hidroksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidro- tiyazol-5-karboksilat (114)	40
3.2.3. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil- 2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (115).....	41
3.2.4. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dime- til-2,3dihidrotiyazol-5-karboksilat (116)	42
3.2.5. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-hidroksi-3,5-dimetilbenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil- 2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (117).....	43
3.3. TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ.....	44
3.3.1. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-(siyanometoksi)benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3- dihidrotiyazol-5-karboksilat (120).....	44
3.3.2. Etil 2-((<i>E</i>)-(2-(siyanometoksi)benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3- dihidrotiyazol-5-karboksilat (121).....	45
3.3.3. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-(siyanometoksi)-3-metoksibenziliden)hidrazono)-3,4- dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (122)	46
3.3.4. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-(siyanometoksi)-3,5-dimetoksibenziliden)hidrazono)- 3,4-di-metil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (123)	47
3.3.5. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-(siyanometoksi)- 3,5-dimetilbenziliden)hidrazono)- 3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (124).....	48
3.4. TİYADİZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ	49
3.4.1. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)benziliden)- hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (127).....	49
3.4.2. Etil 2-((<i>E</i>)-(2-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)benziliden)- hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (128).....	50

3.4.3. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)-3-metoksi-benzilidenhidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidratiyazol-5-karboksilat (129).....	51
3.4.4. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)-3,5-dimetok-sibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat (130).....	52
3.4.5. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)-3,5-dimetil-benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat (131).....	53
BÖLÜM 4.	54
DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA.....	54
BÖLÜM 5.	71
SONUÇLAR.....	71
BÖLÜM 6.	78
ÖNERİLER.....	78
KAYNAKLAR.....	79
ÖZGEÇMİŞ.....	85
EK AÇIKLAMALAR A. BİLEŞİKLERE AİT SPEKTRUMLAR.....	86

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. 1,3-tiyazol.....	13
Şekil 2.2. İzotiyazol.....	14
Şekil 2.3. Tiyamin	14
Şekil 2.4. Penicillin G, Penicillin V, Ampisilin ve Rodaninin yapısı	15
Şekil 2.5. Ritonavirin yapısı	16
Şekil 2.6. Tiyazol halkası içeren bazı sülfü ilaçları	16
Şekil 2.7. Farmakolojik olarak etkin tiyazol halkası içeren bazı maddeler.....	17
Şekil 2.8. Histamin	17
Şekil 2.9. Sübstitüe-imidazo[2,1-b]tiyazol.....	17
Şekil 2.10. 2,3,6-triklorofenil-imidazo[2,1-b]tiyazol	18
Şekil 2.11. İmidazo[2,1-b]tiyazol guanilhidrazon türevi.....	18
Şekil 2.12. 1-kloro-3,4-dihidronaftalen-2-karboksialdehitten tiyazol, tiyazolin ve tiyazolidinon sentezi	18
Şekil 2.13. Tiyazolo[5,4-d]pirimidinon, adenin ve guanin bazları.....	19
Şekil 2.14. Tiyazol halkası içeren antibakteriyel bileşikler.....	19
Şekil 2.15. Tiyazol ve Pirazolotiyazol türevleri	20
Şekil 2.16. Sidanoil.....	20
Şekil 2.17. Sidanoil sübstitüe tiyazolidinon	21
Şekil 2.18. Hantzsch sentezi ile tiyazol oluşum mekanizması	21
Şekil 2.19. α -haloketonlardan tiyazol eldesi	22
Şekil 2.20. Kloroasetaldehitten tiyazol eldesi	22
Şekil 2.21. 2-amino tiyazolün diazolandırılmasıyla tiyazol eldesi.....	22
Şekil 2.22. 2-amino-4-metiltiyazol eldesi	23
Şekil 2.23. Gabriel sentezi ile tiyazol oluşum mekanizması	23
Şekil 2.24. 5-amino tiyazol oluşum mekanizması.....	24
Şekil 2.25. Karbon oksisülfür, karbon disülfür ve izotiyosiyanat ile tiyazol eldesi..	24
Şekil 2.26. Tcherniac sentezi ile tiyazol oluşumu mekanizması	25

Şekil 2.27. α -Merkapto ketonların nitrillerle reaksiyonu	26
Şekil 2.28. α -Merkapto asitlerin nitrillerle reaksiyonu.....	26
Şekil 2.29. 1,2,3-tiyadiazol.....	27
Şekil 2.30. 1,2,4-tiyadiazol.....	27
Şekil 2.31. 1,2,5-tiyadiazol.....	27
Şekil 2.32. 1,3,4-tiyadiazol.....	28
Şekil 2.33. 2,4-disübstitüe 1,3,4-tiyadiazoller.....	28
Şekil 2.34. Piridazinon sübstitüenti taşıyan 1,3,4-oksadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol	29
Şekil 2.35. Sentezlenen propiyonik asit alkil esterleri	29
Şekil 2.36. 1,3,4-tiyadiazol türevi	30
Şekil 2.37. H_2SO_4 varlığında halka kapanması ile tiyadiazol sentezi	30
Şekil 2.38. Antikonvülzan etkiye sahip bileşikler.....	31
Şekil 2.39. Antibakteriyal etkiye sahip bileşikler.....	31
Şekil 2.40. Asetil ve etoksi karbonil grupları içeren tiyadiazol bileşikleri	32
Şekil 2.41. Diazoketonlardan tiyadiazol eldesi	33
Şekil 2.42. Benzo-1,2,3-tiyadiazol eldesi.....	33
Şekil 2.43. Benzo-1,2,5-tiyadiazol eldesi.....	33
Şekil 2.44. Diaçilhidrazinlerden 1,3,4-tiyadiazol eldesi.....	33
Şekil 3.1. (<i>E</i>)-2-(4-hidroksibenziliden)- <i>N</i> -metilhidrazin karbotiyoamit	34
Şekil 3.2. (<i>E</i>)-2-(2-hidroksibenziliden)- <i>N</i> -metilhidrazin karbotiyoamit	35
Şekil 3.3. (<i>E</i>)-2-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)- <i>N</i> -metilhidrazin karbotiyo- amit.....	36
Şekil 3.4. (<i>E</i>)-2-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)- <i>N</i> -metilhidrazin karbotiyo- amit.....	37
Şekil 3.5. (<i>E</i>)-2-(4-hidroksi-3,5-dimetilbenziliden)- <i>N</i> -4-metilhidrazin karbotiyo- amit.....	38
Şekil 3.6. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-hidroksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidro- tiyazol-5-karboksilat.....	39
Şekil 3.7. Etil 2-((<i>E</i>)-(2-hidroksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidro- tiyazol-5-karboksilat.....	40
Şekil 3.8. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil- 2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat.....	41
Şekil 3.9. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dime- til-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat	42
Şekil 3.10. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-hidroksi-3,5-dimetilbenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil- 2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat.....	43

Şekil 3.11. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-(siyanometoksi)benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat	44
Şekil 3.12. Etil 2-((<i>E</i>)-(2-(siyanometoksi)benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat	45
Şekil 3.13. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-(siyanometoksi)-3-metoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat	46
Şekil 3.14. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-(siyanometoksi)-3,5-dimetoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat.....	47
Şekil 3.15. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-(siyanometoksi)- 3,5-dimetilbenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat.....	48
Şekil 3.16. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)benziliden)-hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat	49
Şekil 3.17. Etil 2-((<i>E</i>)-(2-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi) benziliden)-hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat	50
Şekil 3.18. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)-3-metoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat	51
Şekil 3.19. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)-3,5-dimetoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat	52
Şekil 3.20. Etil 2-((<i>E</i>)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)-3,5-dimetilbenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat	53
Şekil 5.1. 105 tipi bileşikler için reaksiyon mekanizması	71
Şekil 5.2. 112 tipi bileşikler için reaksiyon mekanizması	72
Şekil 5.3. 119 tipi bileşikler için reaksiyon mekanizması	74
Şekil 5.4. 126 tipi bileşikler için reaksiyon mekanizması	75
Şekil Ek A.1. 106'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	87
Şekil Ek A.2. 106'nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	88
Şekil Ek A.3. 106'nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR (D ₂ O) Exchange Spektrumu	89
Şekil Ek A.4. 106'nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu	90
Şekil Ek A.5. 106'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	91
Şekil Ek A.6. 108'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.....	92
Şekil Ek A.7. 108'nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	93
Şekil Ek A.8. 108'nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR (D ₂ O) Exchange Spektrumu	94
Şekil Ek A.9. 108'nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu	95
Şekil Ek A.10. 108'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	96
Şekil Ek A.11. 109'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.....	97
Şekil Ek A.12. 109'nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	98
Şekil Ek A.13. 109'nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR (D ₂ O) Exchange Spektrumu	99

Şekil Ek A.14.	109'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu	100
Şekil Ek A.15.	109'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	101
Şekil Ek A.16.	110'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	102
Şekil Ek A.17.	110'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	103
Şekil Ek A.18.	110'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR (D_2O) Exchange Spektrumu	104
Şekil Ek A.19.	110'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu	105
Şekil Ek A.20.	110'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	106
Şekil Ek A.21.	113'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	107
Şekil Ek A.22.	113'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	108
Şekil Ek A.23.	113'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR (D_2O) Exchange Spektrumu	109
Şekil Ek A.24.	113'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu	110
Şekil Ek A.25.	113'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	111
Şekil Ek A.26.	115'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	112
Şekil Ek A.27.	115'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	113
Şekil Ek A.28.	115'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR (D_2O) Exchange Spektrumu	114
Şekil Ek A.29.	115'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu	115
Şekil Ek A.30.	115'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	116
Şekil Ek A.31.	116'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	117
Şekil Ek A.32.	116'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	118
Şekil Ek A.33.	116'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR (D_2O) Exchange Spektrumu	119
Şekil Ek A.34.	116'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu	120
Şekil Ek A.35.	116'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	121
Şekil Ek A.36.	117'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	122
Şekil Ek A.37.	117'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	123
Şekil Ek A.38.	117'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR (D_2O) Exchange Spektrumu	124
Şekil Ek A.39.	117'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu	125
Şekil Ek A.40.	117'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	126
Şekil Ek A.41.	120'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.....	127
Şekil Ek A.42.	120'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	128
Şekil Ek A.43.	120'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu	129
Şekil Ek A.44.	120'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	130
Şekil Ek A.45.	121'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	131
Şekil Ek A.46.	121'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	132

Şekil Ek A.47.	121'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu	133
Şekil Ek A.48.	121'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	134
Şekil Ek A.49.	122'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	135
Şekil Ek A.50.	122'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	136
Şekil Ek A.51.	122'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu	137
Şekil Ek A.52.	122'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	138
Şekil Ek A.53.	123'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	139
Şekil Ek A.54.	123'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	140
Şekil Ek A.55.	123'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	141
Şekil Ek A.56.	124'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	142
Şekil Ek A.57.	124'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	143
Şekil Ek A.58.	124'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu	144
Şekil Ek A.59.	124'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	145
Şekil Ek A.60.	127'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	146
Şekil Ek A.61.	127'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	147
Şekil Ek A.62.	127'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR (D_2O) Exchange Spektrumu	148
Şekil Ek A.63.	127'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	149
Şekil Ek A.64.	128'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	150
Şekil Ek A.65.	128'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	151
Şekil Ek A.66.	128'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR (D_2O) Exchange Spektrumu	152
Şekil Ek A.67.	128'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu	153
Şekil Ek A.68.	128'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	154
Şekil Ek A.69.	129'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	155
Şekil Ek A.70.	129'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	156
Şekil Ek A.71.	129'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR (D_2O) Exchange Spektrumu	157
Şekil Ek A.72.	129'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu	158
Şekil Ek A.73.	129'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	159
Şekil Ek A.74.	130'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	160
Şekil Ek A.75.	130'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	161
Şekil Ek A.76.	130'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR (D_2O) Exchange Spektrumu	162
Şekil Ek A.77.	130'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu	163
Şekil Ek A.78.	130'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	164
Şekil Ek A.79.	131'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu	165

Şekil Ek A.80. 131'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR Spektrumu.....	166
Şekil Ek A.81. 131'nolu bileşiğe ait ^1H -NMR (D_2O) Exchange Spektrumu	167
Şekil Ek A.82. 131'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu	168
Şekil Ek A.83. 131'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu	169

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 1.1.	Formüller çizelgesi	3
Çizelge 4.2.	105 tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (KBr, cm^{-1})	55
Çizelge 4.3.	105 tipi bileşiklere ait ^1H -NMR spektrum değerleri (DMSO- d_6 , δ /ppm).....	56
Çizelge 4.4.	105 tipi bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum değerleri (DMSO- d_6 , δ /ppm).....	56
Çizelge 4.5.	112 tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (KBr, cm^{-1})	59
Çizelge 4.6.	112 tipi bileşiklere ait ^1H -NMR spektrum değerleri (DMSO- d_6 , δ /ppm).....	60
Çizelge 4.7.	112 tipi bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum değerleri (DMSO- d_6 , δ /ppm).....	61
Çizelge 4.8.	119 tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (KBr, cm^{-1})	63
Çizelge 4.9.	119 tipi bileşiklere ait ^1H -NMR spektrum değerleri (DMSO- d_6 , δ /ppm).....	64
Çizelge 4.10.	119 tipi bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum değerleri (DMSO- d_6 , δ /ppm).....	65
Çizelge 4.11.	126 tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (KBr, cm^{-1})	67
Çizelge 4.12.	126 tipi bileşiklere ait ^1H -NMR spektrum değerleri (DMSO- d_6 , δ /ppm).....	68
Çizelge 4.13.	126 tipi bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum değerleri (DMSO- d_6 , δ /ppm).....	69

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

°C	: Santigrat
OH	: Hidroksil
O	: Oksijen
N	: Azot
H	: Hidrojen
S	: Kükürt
R	: Sübstitüent
C	: Karbon
Ar	: Aromatik halka
EtOH	: Etil alkol
H ₂ O	: Su
HCl	: Hidroklorik asit
P ₂ S ₅	: Fosfor pentasülfür
H ₂ S	: Hidrojen sülfür
HNO ₂	: Nitroz asit
H ₂ SO ₄	: Sülfirik asit
CH ₃ OH	: Metil alkol
NH ₂ NH ₂	: Hidrazin
NaOH	: Sodyum hidroksit
TFA	: Trifloroasetik asit
DMF	: Dimetil formamit
g	: Gram
ml	: Mililitre
CHCl ₃	: Kloroform
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
cm	: Santimetre

ppm	: Milyonda bir
KBr	: Potasyum bromür
DMSO	: Dimetil sülfoksit
CDCl ₃	: Dötörokloroform
TMS	: Trimetil silan
D ₂ O	: Dötöryum oksit
Tyz	: Tiyazol
Tyd	: Tiyadiazol
CF ₃ COOH	: Trifloro asetik asit

KISALTMALAR

NMR	: Nüclear Magnetic Rezonans (Nükleer Manyetik Rezonans)
IR	: Infrared (Kızıl Ötesi)
MS	: Mass Spectrometry (Kütle Spektrometrisi)
DNA	: Deoksiribonükleik asit
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü)
HSV	: Herpes simplex virus

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Heterohalkalı bileşiklerin ve özellikle heterohalkalı aromatik bileşiklerin pek çok biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Sanayide kullanılan boyalardan insan DNA'sına kadar çok geniş bir yelpazeye sahip olan bu bileşiklerin bir kısmı yaşamda doğal kaynaklarda bulunurken, bir kısmı da yüzyıllar süren araştırmalar neticesinde çeşitli yöntemlerle sentezlenmiş ve her geçen gün daha ileri seviyede özelliklere sahip bileşikler sentezlenmeye devam edilmektedir. Biyolojik açıdan aktiviteye sahip olan heterohalkalı sistemlerin başında gelen kükürt ve azot atomu içeren tiyazol ve tiyadiazol halkaları ve bu halkaları içeren yapılar, zamanla değişen koşullar karşısında farmakolojik ve teknolojik açıdan son derece önem arz eden yapılar olarak özellikle son yıllarda ilgi odağı haline gelmiştir.

Bu çalışma, genel olarak literatür taraması ve deneysel çalışmalar olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır. Literatür taraması ve deneysel çalışmalar ise kendi aralarında alt dallara ayrılmış olup, bunlardan ilki çalışmanın işleyişinin ve tez çalışmasının içerisinde yer alan gerek literatür taramasında karşımıza çıkan, gerekse deneysel aşamada sentezlerde kullanılan ve elde edilen tüm bileşiklerin yapı formüllerinin çizelge halinde verildiği giriş bölümüdür.

Çalışmanın ikinci bölümde ise tiyazol ve tiyadiazol yapılarıyla ilgili genel bilgiler, geçmişten günümüze yapılan araştırmalar, elde ediliş yöntemleri ve reaksiyon mekanizmaları literatür taramasına dayandırılarak geniş bir şekilde açıklanmıştır.

Deneysel çalışmalarımızın bulunduğu üçüncü bölümde ise, ilk olarak uygun aldehit (4-hidroksi-3-metoksi benzaldehit, 4-hidroksi-3,5-dimetil benzaldehit, 4-hidroksi benzaldehit, 4-hidroksi-3,5-dimetoksi benzaldehit ve 2-hidroksi benzaldehit) türevlerinden başlanarak 4-metiltiyosemikarbazonlar, son adımda hedef bileşikler

olan tiyazol ve tiyadiazol halkalarını bir arada içeren yapılar sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin verim hesabı çoklu saflaştırma işlemlerinden sonra yapıldığı için bileşiklere ait verimler saf verim olarak verilmiştir.

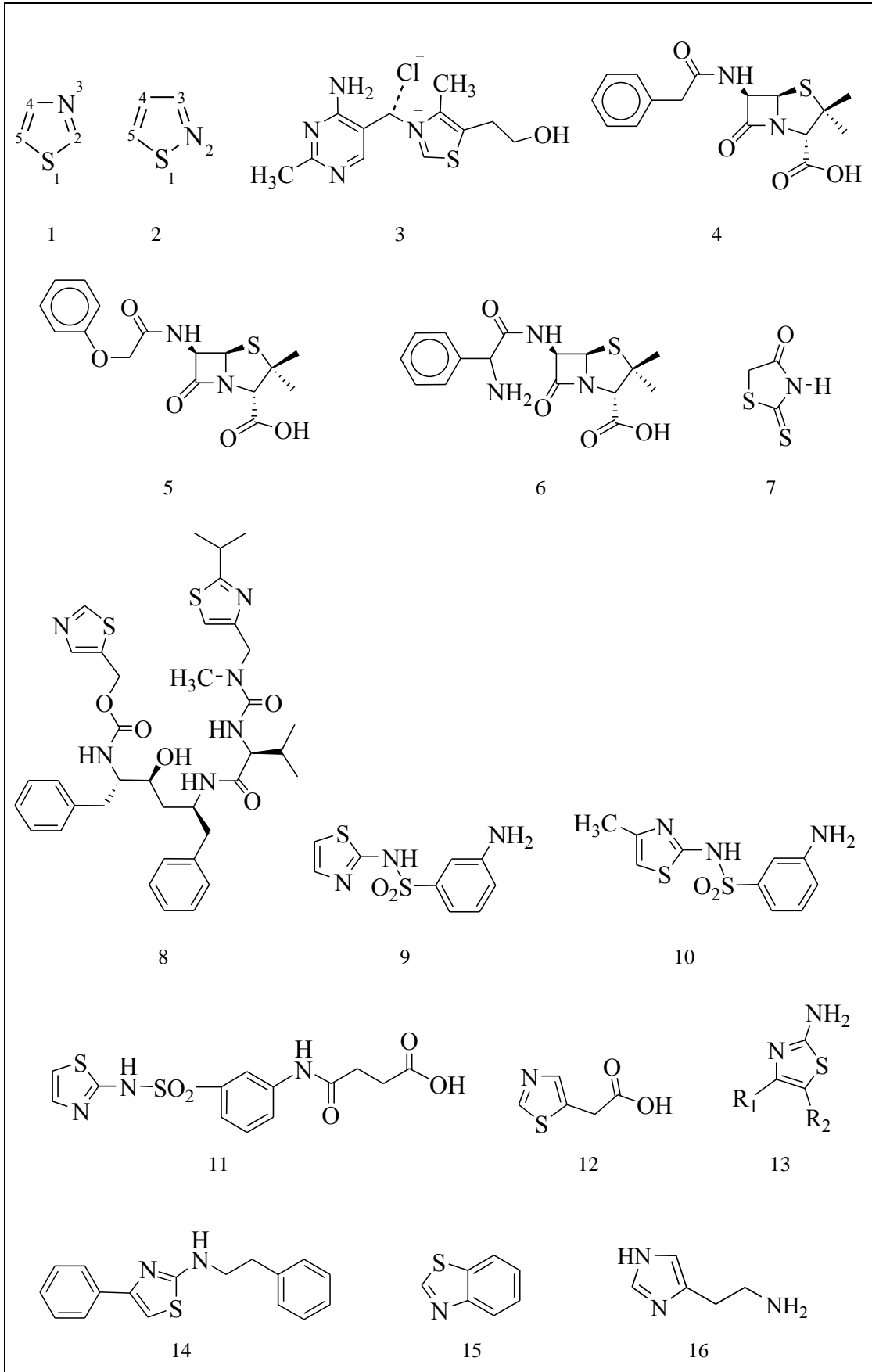
Dördüncü bölüm olan deneysel sonuçlar ve tartışma kısmında sentezlenen tüm bileşiklerle ilgili elde edilen spektral veriler çizelgeler halinde sunulmuş, sentezi gerçekleştirilen bileşikler dört ana grup altında toplanarak (105 tipi, 112 tipi, 119 tipi ve 126 tipi bileşikler) çizelgelere geçirilen veriler ışığında ayrıntılı bir şekilde literatürel verilerle desteklenerek yorumlanmıştır.

Sonuçlar kısmı olan beşinci bölümde deneysel çalışmalarda sentezlenen bileşiklere ait reaksiyonların yürüyüşü genel reaksiyon mekanizmaları şeklinde denklemler halinde verilmiştir.

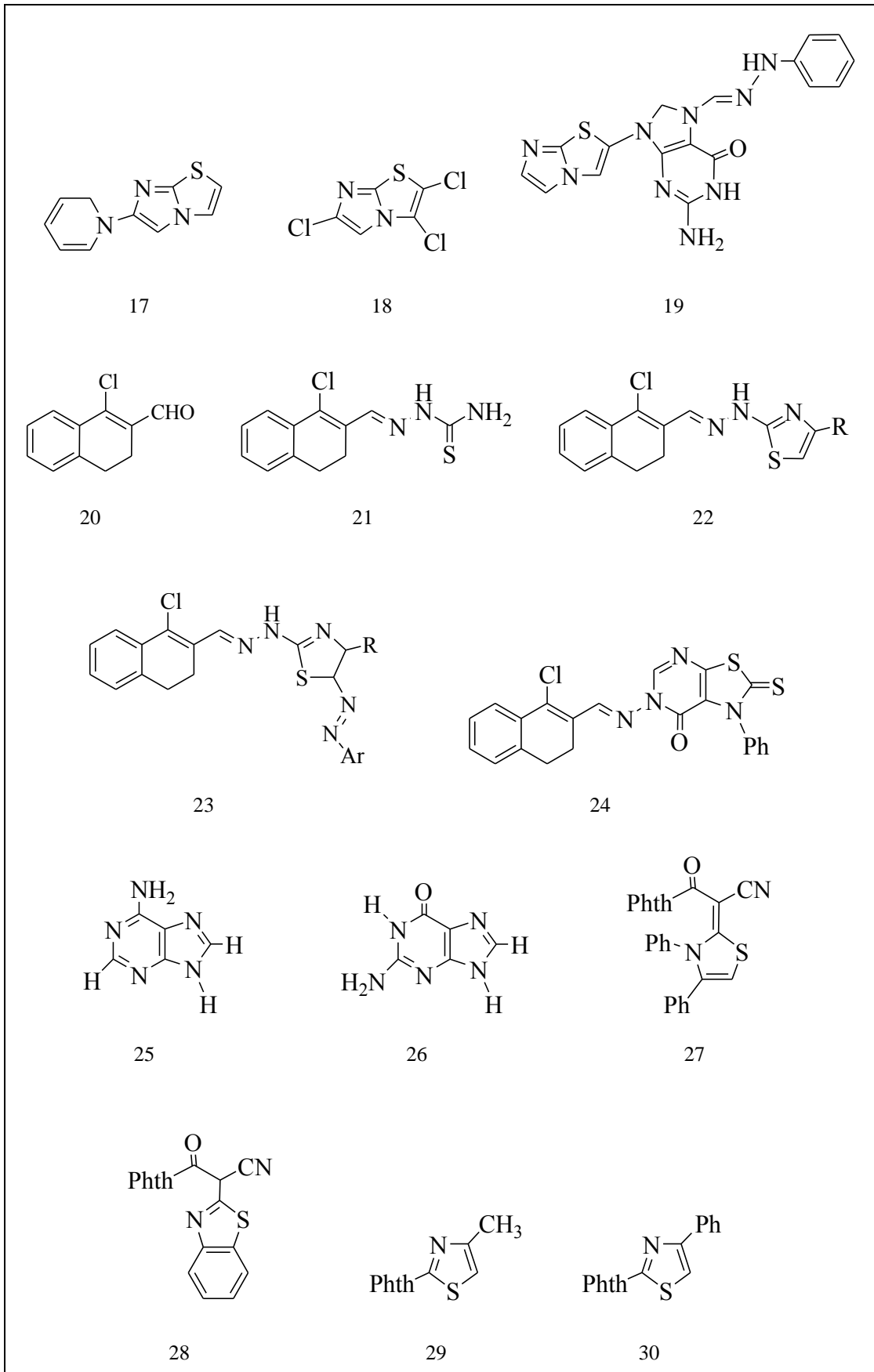
Deneysel kısmın son basamağı olan öneriler kısmında ise, daha önce yapılmış olan çalışmalar ve bu çalışmalardan elde edilen bilgiler göz önüne alınarak sebep-sonuç ilişkisi içinde detaylı bir şekilde tartışılmıştır.

Tez çalışmasında genel bilgiler kısmında ve deneysel çalışmalar kısmında bahsi geçen tüm bileşiklerin yapı formüllerinin bulunduğu Çizelge 1.1 aşağıda sunulmuştur.

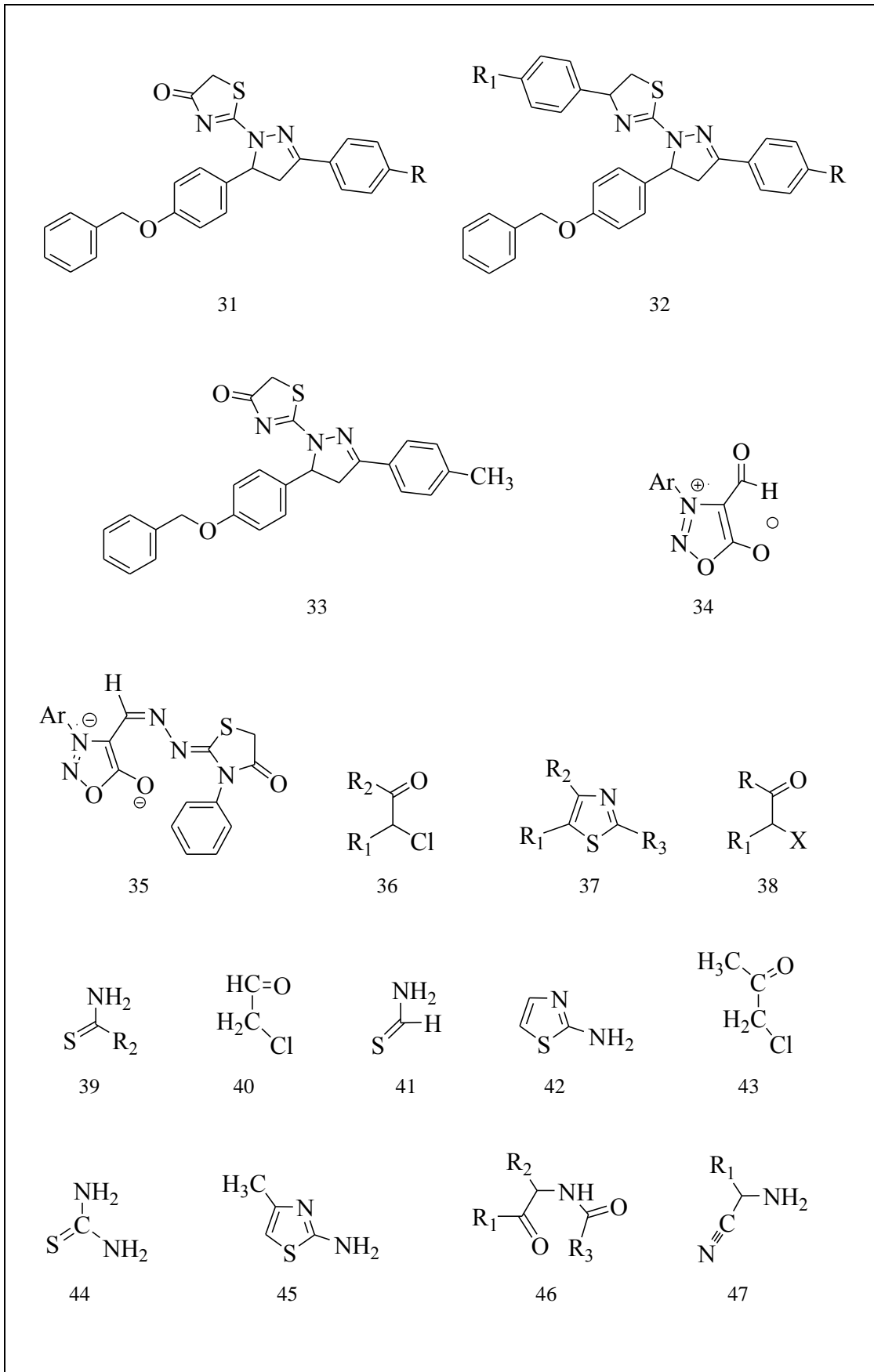
Çizelge 1.1. Formüller Çizelgesi.



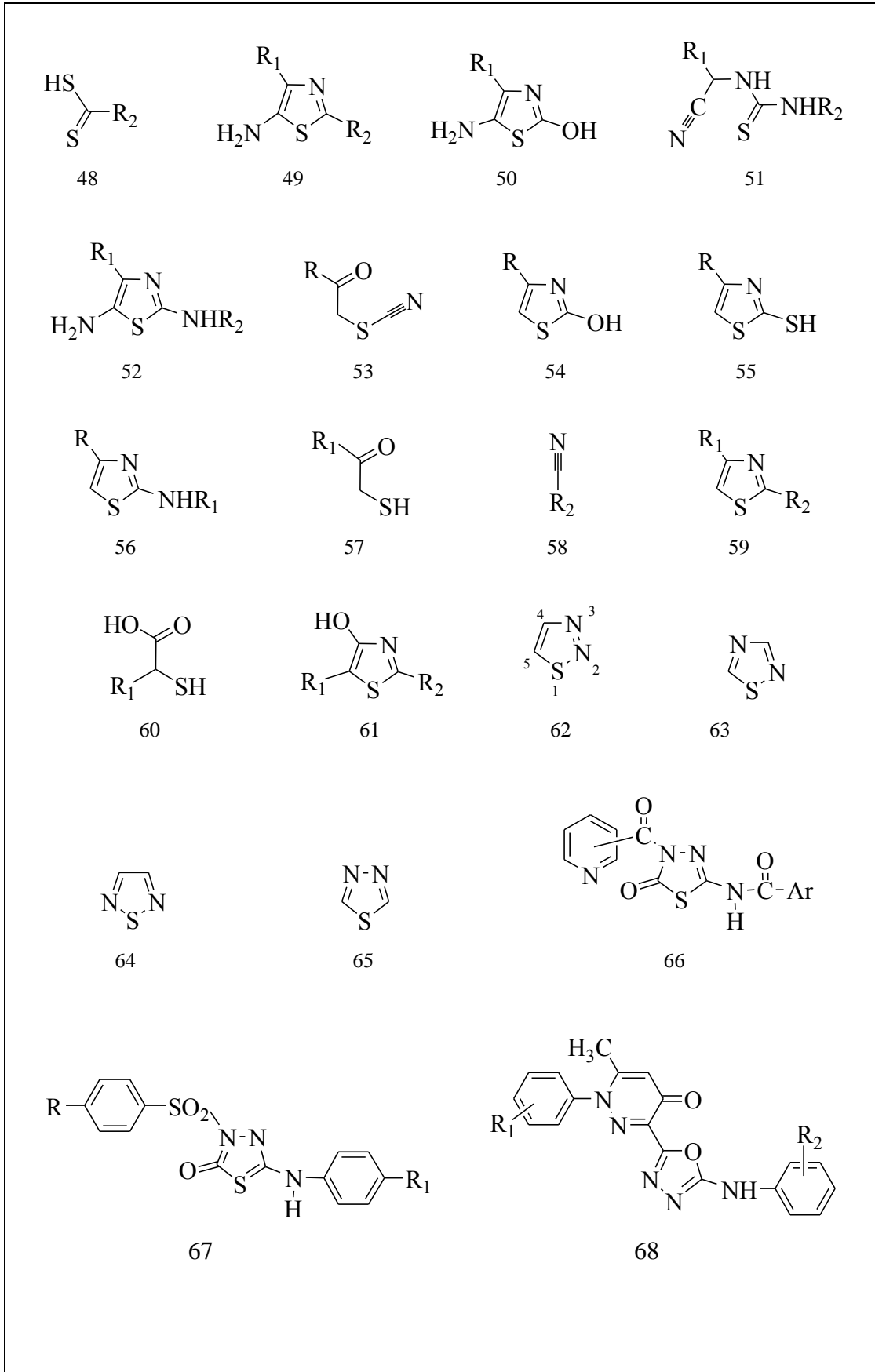
Çizelge 1.1. (Devam ediyor).



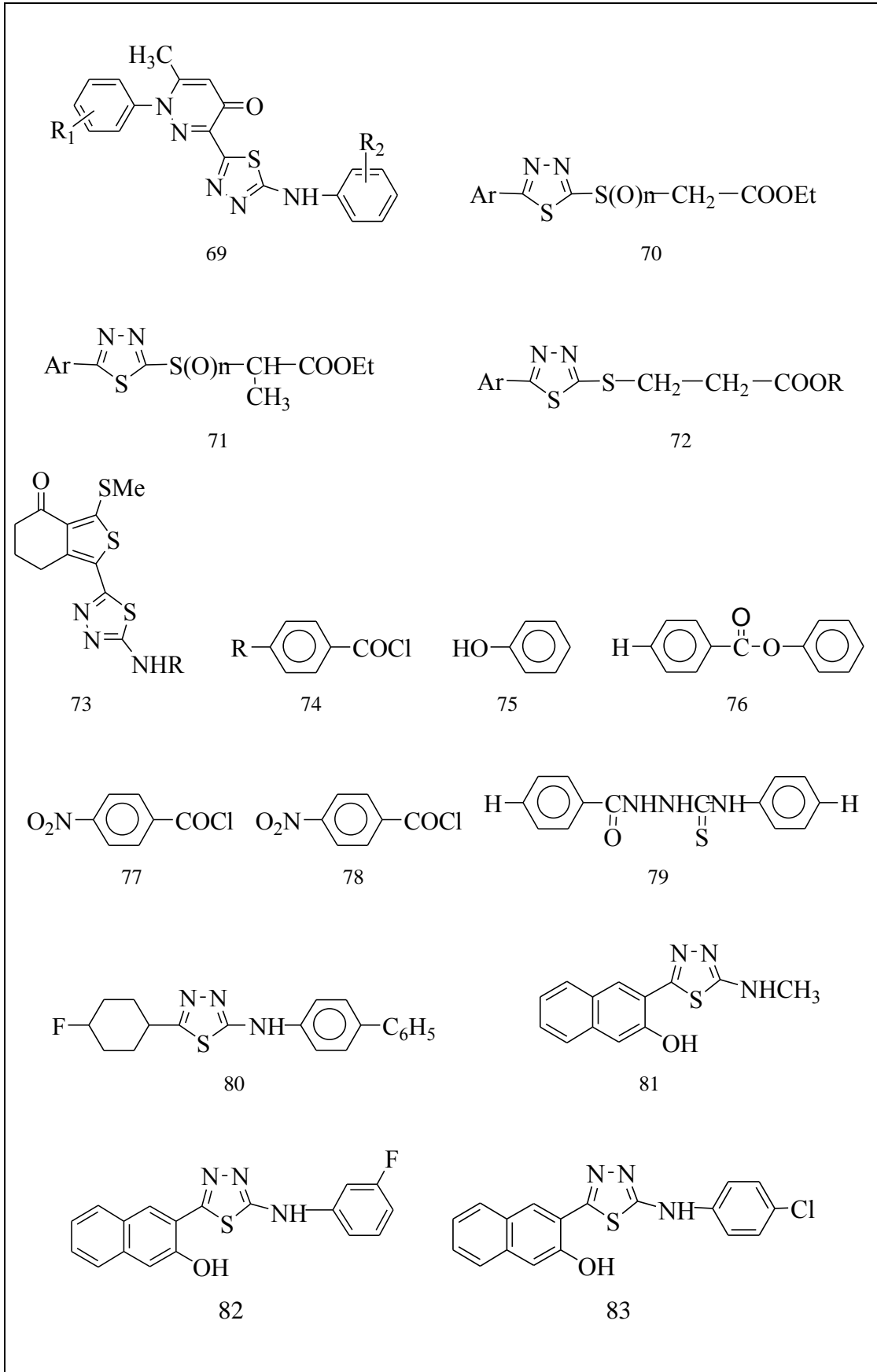
Çizelge 1.1. (Devam ediyor).



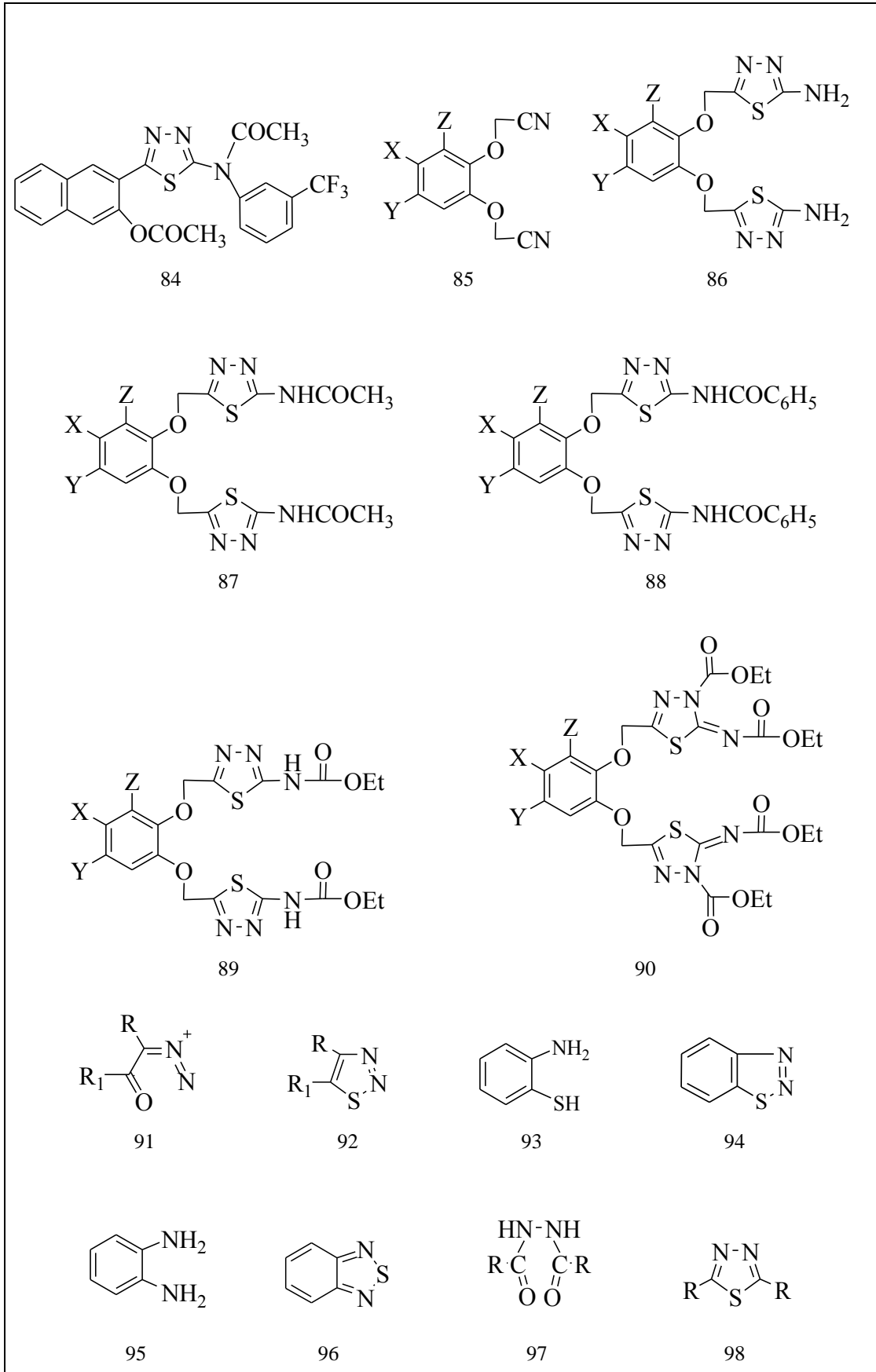
Çizelge 1.1. (Devam ediyor).



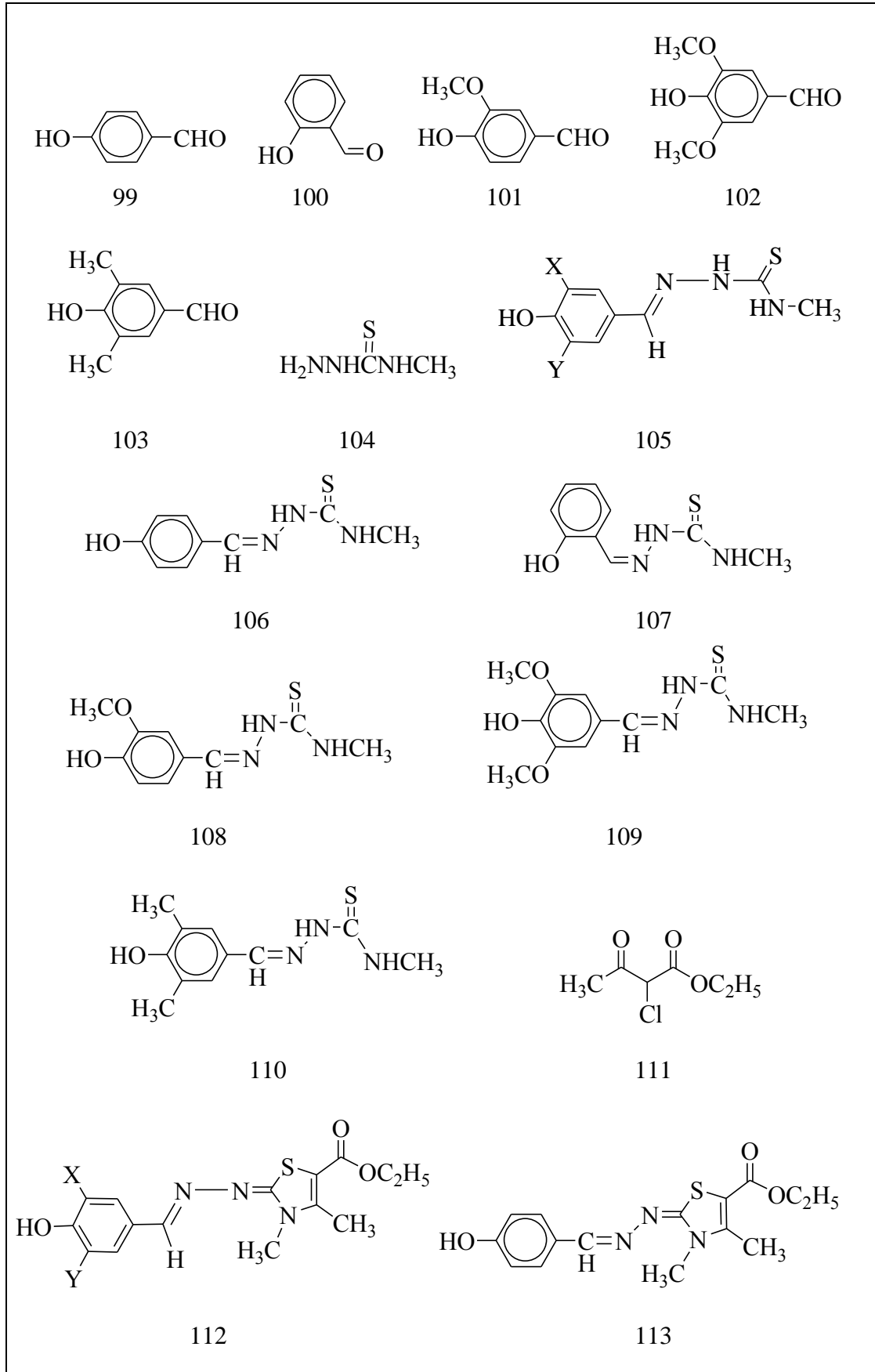
Çizelge 1.1. (Devam ediyor).



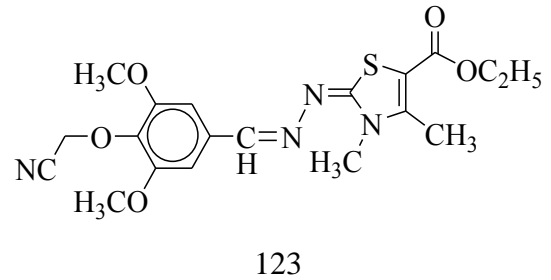
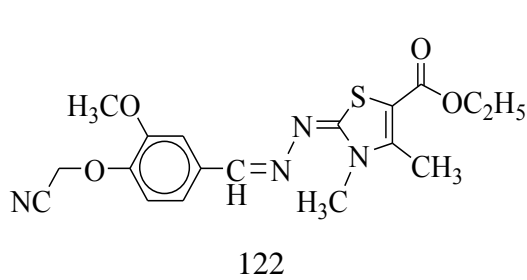
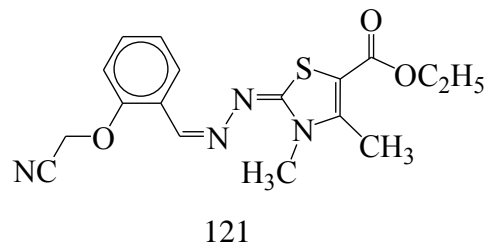
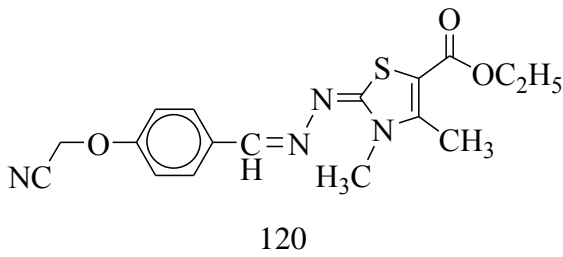
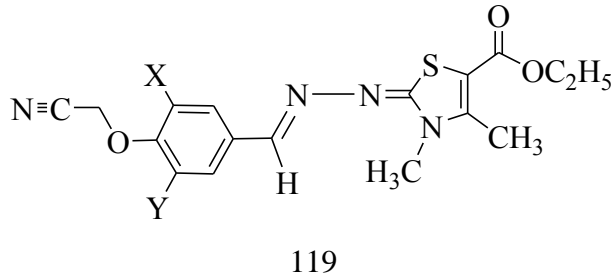
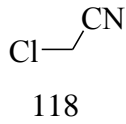
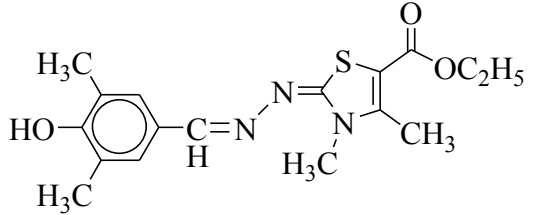
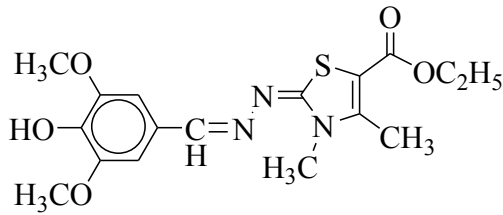
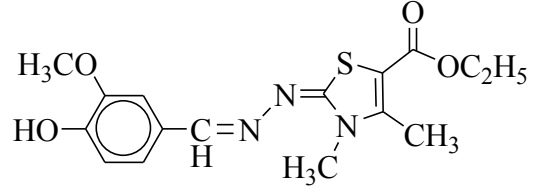
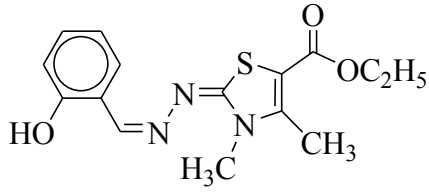
Çizelge 1.1. (Devam ediyor).



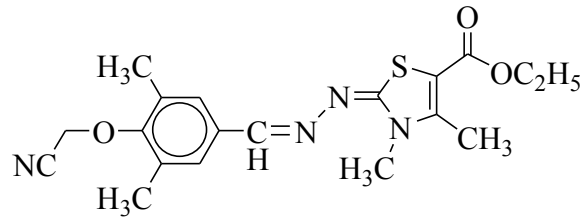
Çizelge 1.1. (Devam ediyor).



Çizelge 1.1. (Devam ediyor).



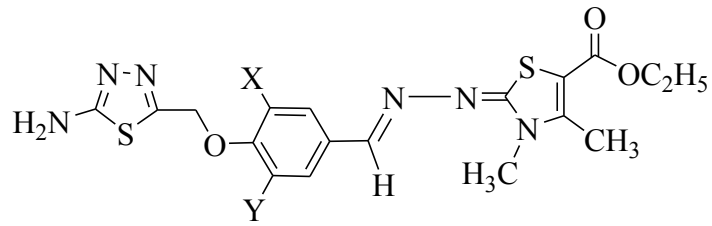
Çizelge 1.1. (Devam ediyor).



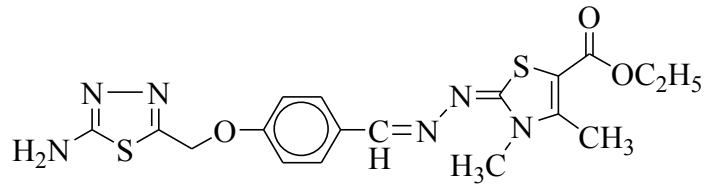
124



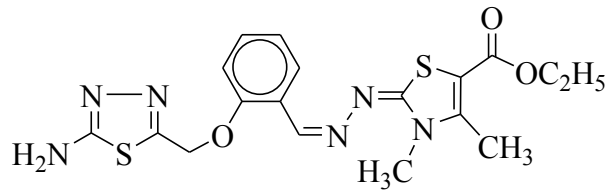
125



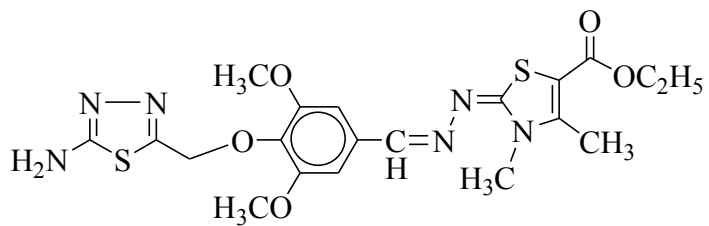
126



127

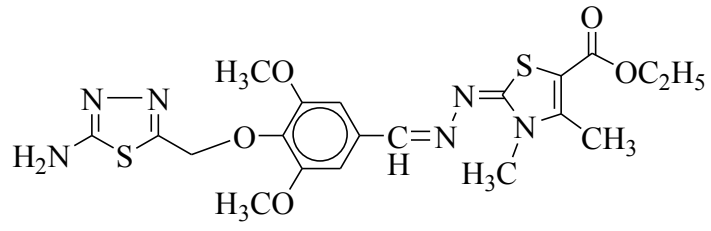


128

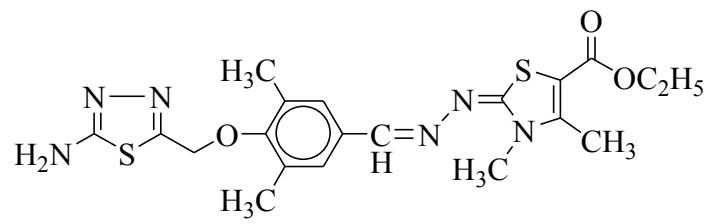


129

Çizelge 1.1. (Devam ediyor).



130



131

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

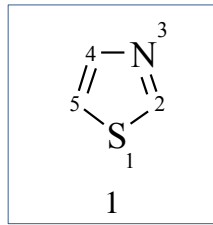
2.1. TİYAZOLLER

2.1.1. Yapısı ve Karakteristik Özellikleri

Doğal bir halka ve zayıf bir baz olan tiyazol; kükürt (S) ve azot (N) atomu taşıyan beşli halka sisteminin en önemli temsilcisidir. Renksiz, sıvı ve ısıya dayanıklı olan tiyazol halkası aromatik yapılıdır. Kaynama noktası 118,2 °C olan molekül oldukça kararlı bir yapıya sahip olup, 530 °C’de bozunur [1].

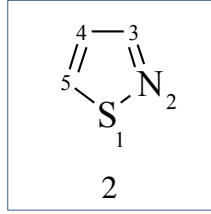
Tiyazol halkasının keşfi 19. yy’ın sonlarına doğru Hantzsch, Hubacher, Trauman, Miolatti, Tcherniac ve Gabriel tarafından gerçekleştirilmiştir. En yaygın sentez yolu ise 1887 yılında Hantzsch tarafından ortaya konulmuştur [1-6].

Tiyazoller A. Hantzsch ve J. Weber tarafından tiyofen serisinin piridini olarak tanımlanmış ve 1,3-tiyazol (1) halkası aşağıda gösterildiği gibi numaralandırılarak IUPAC (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)’a göre 1-tiya-3-aza-2,4-siklopentadien olarak adlandırılmıştır [7].



Şekil 2.1. 1,3-tiyazol [7].

Beşli halka sisteminde bir kükürt atomu ve bir azot atomu 1,3 yerinde bulunuyorsa "tiyazol"; 1,2 yerinde bulunuyorsa "izotiyazol (2)" olarak adlandırılır [1,2].

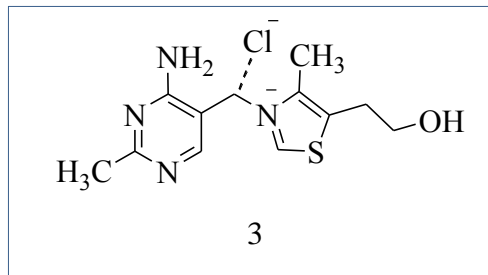


Şekil 2.2. İzotiyazol [1,3].

2.1.2. Tiyazol ve Türevlerinin Önemi

Tiyazoller ve türevleri çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı yıllardır alerji, hipertansiyon, iltihaplı hastalıklar, şizofreni, tüberküloz, bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle influenza gibi viral hastalıklar, HIV enfeksiyonları, ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaç geliştirmede, lokal anestezi uygulamalarında, obezite tedavisinde, bakterilerde yağ asiti biyosentezinin inhibisyonunda, son zamanlarda antitrombotik aktivitesinden dolayı fibrinojen reseptör antagonisti ve DNA Gyrase B'nin yeni inhibitörleri olarak kullanılmaktadır [4,6,8-16].

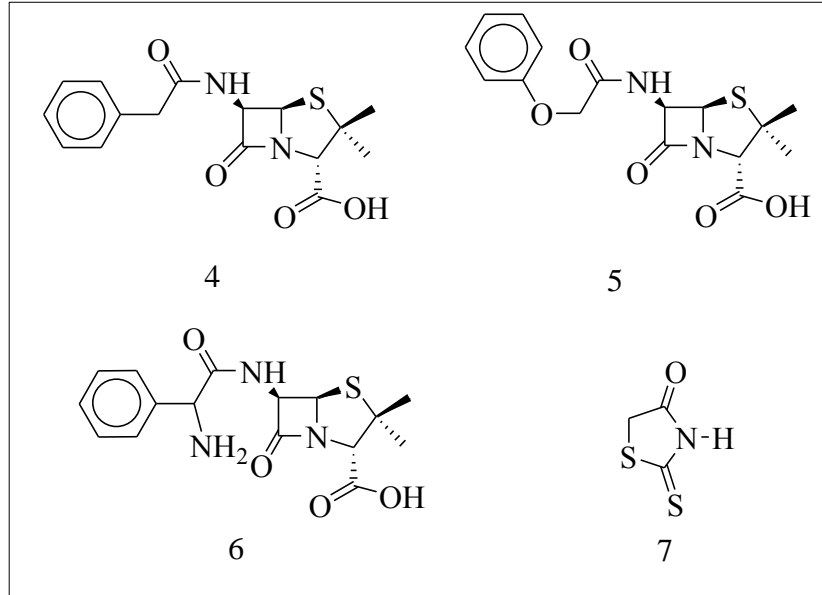
Tiyazol halkası içeren pek çok bileşik doğada doğal olarak bulunur ki; bunlardan biyolojik bakımdan en önemli olanı Tiyamin (3) sinir sistemi ve beynin enerji üretimi için, tiyaminin koenzim formu ise α -keto asitlerin dekarboksilasyonu için çok önemlidir. Pirimidin ve tiyazol halkasına sahip heterosiklik bir amino alkol olan B₁ vitamini (Tiyamin); pirinç kepeği, maya, buğday embriyosu, çavdar unu, havuç, patates, yumurta sarısı, domates ve portakalda bulunur [2,9].



Şekil 2.3. Tiyamin [9].

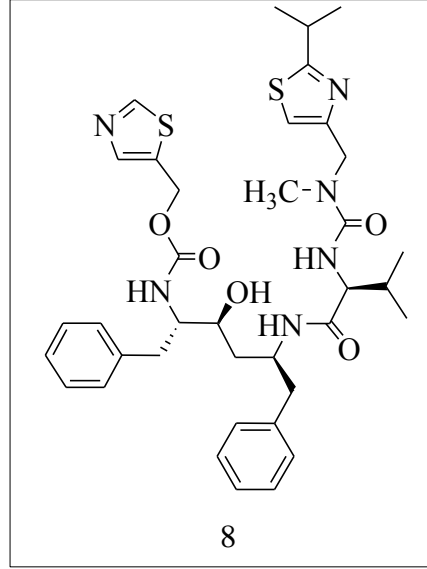
Tiyazol halkası ihtiva eden bazı bileşikler farmasötik alanda olduğu kadar tarım kimyasında da önemli uygulama alanları sağlarlar. Azot (N) ve kükürt (S) atomları içeren bu bileşikler diğer moleküllerle kolayca köprü oluşturabilirler ya da birkaç metal iyonu ile koordine olabilirler. Örneğin; doğada civanın tutulması bu yolla gerçekleştirilebilmektedir [17].

Penisilin G (4) ve Penisilin V (5) ile Ampisilin (6) gibi doğal antibiyotik özellikli biyolojik aktif maddeler ve sentez yoluyla elde edilen pek çok ilaç aktif maddesi, boya sanayisinde kullanılan kimyasal maddeler ve rodanin (7) boyası da tiyazol halkası içerir [7].



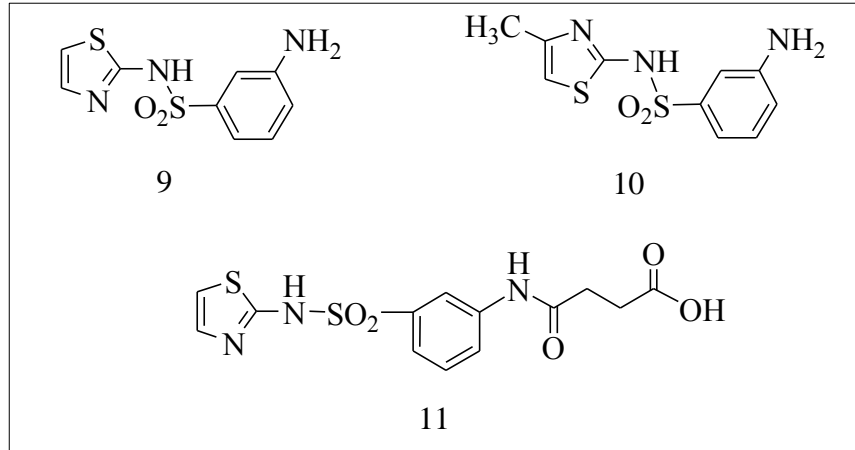
Şekil 2.4. Penisilin G, Penisilin V, Ampisilin ve Rodaninin yapısı [7].

Tiyazol türevi olan Ritonavir (8), HIV enfeksiyonları ve AIDS tedavisinde kullanılan antiviral ilaçların aktif maddesidir [18].



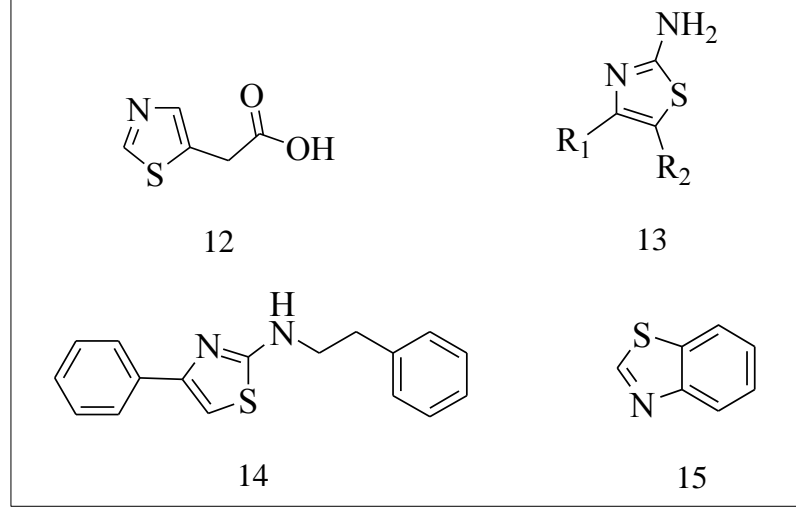
Şekil 2.5. Ritonavirin yapısı [18].

Antibakteriyel etkileri olan sülfatiazol (9) ve ultraseptil (10) türevi ilaçlar ve bağırsak enfeksiyonları için kullanılan süksinilsülfatiazol (11) türevi ilaçlar tiyazol halkası ihtiva ederler [2].

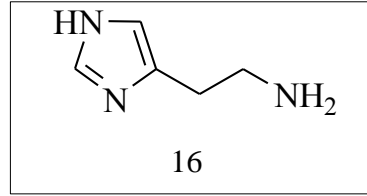


Şekil 2.6. Tiyazol halkası içeren bazı sülfat ilaçları [2].

Tiyazol halkası farmakolojik olarak aktif olan pek çok maddede bulunur. Örneğin; tiyazol-5-il-asetik asit (12) türevleri ve 2-aminotiyazol (13) türevi olan Fanetizole (14) antiinflamatuvar (iltihap giderici) madde, 1,3-benzotiyazoller (15) ve türevleri Histamin H₃ (16) antagonisti olarak kullanılır [5,9,19].

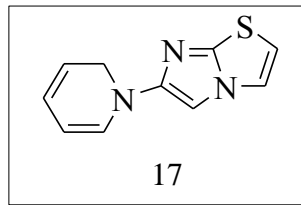


Şekil 2.7. Farmakolojik olarak etkin tiyazol halkası içeren bazı maddeler [5,9,19].



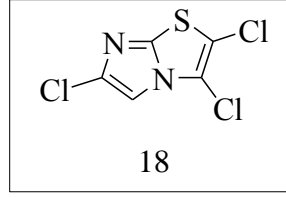
Şekil 2.8. Histamin [5].

İmidazo[2,1-b]tiyazoller dihidropridinlerle süstitüe edildiğinde oluşan süstitüe bileşiklerin (17) kardiyodepresant aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir [5].

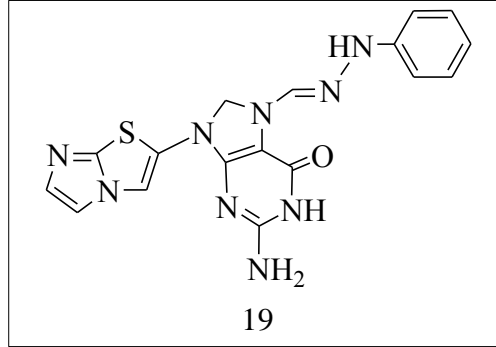


Şekil 2.9. Süstitüe-imidazo[2,1-b]tiyazol [5].

2,3,6-triklorofenil-imidazo[2,1-b]tiyazol (18), herbisitik (zararlı bitkileri öldürücü) aktiviteye, imidazo[2,1-b]tiyazol guanilhidrazon türevleri (19) ise antitumoral aktiviteye sahiptir [5].

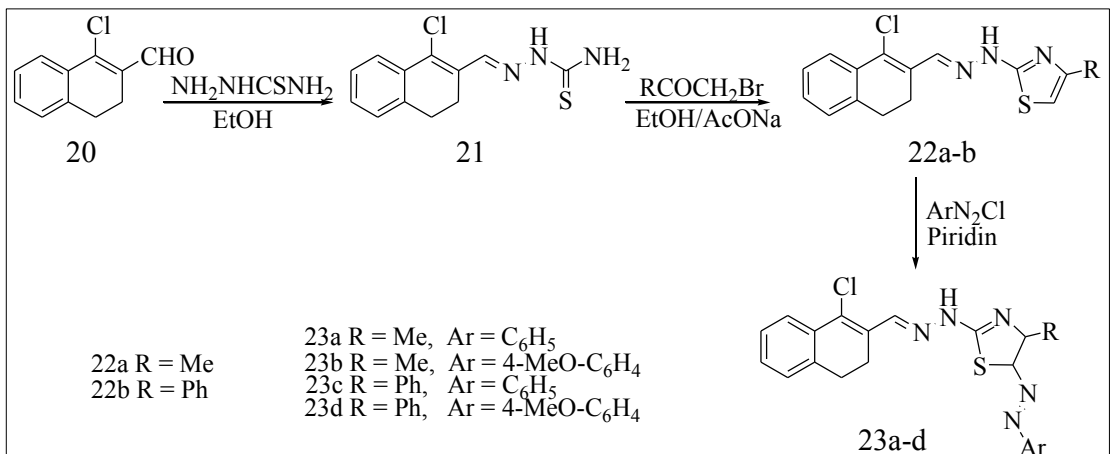


Şekil 2.10. 2,3,6-triklorofenil-imidazo[2,1-b]tiyazol [5].



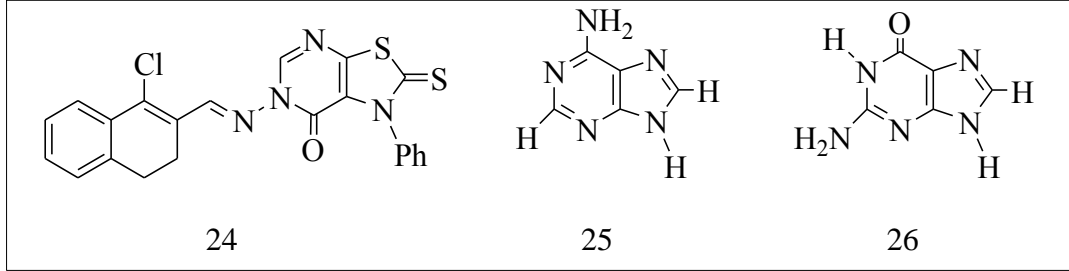
Şekil 2.11. İmidazo[2,1-b]tiyazol guanilhidrazon türevi [5].

1-kloro-3,4-dihidronaftalen-2-karboksialdehitten (20) başlanarak sentezlenen bazı yeni tiyazol (21), tiyazolidinon (22) ve tiyazolin (23) türevlerinin, *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Escherichia coli* bakterileri ve *Aspergillus niger* ve *Aspergillus oryzae* mantarlarına karşı antibakteriyel etkiye sahip olduğu saptanmıştır [8]. İlgili reaksiyon aşağıdaki gibidir.



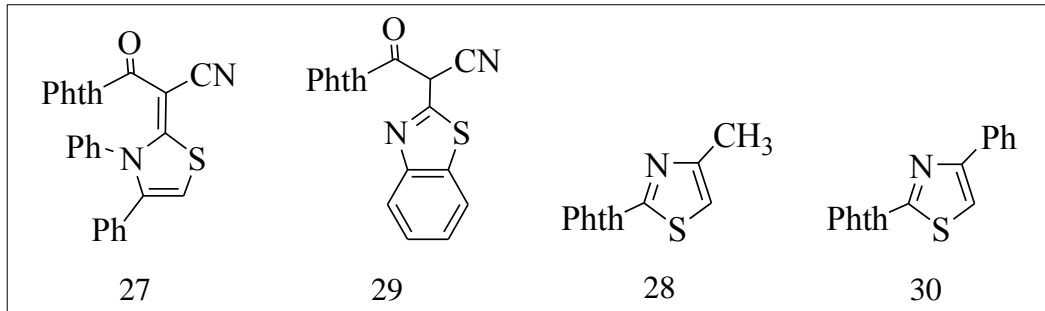
Şekil 2.12. 1-kloro-3,4-dihidronaftalen-2-karboksialdehitten tiyazol, tiyazolin ve tiyazolidinon sentezi [8].

Burada tiyazol 23b ve 23d'nin referanslardan çok daha fazla aktivite gösterdiği ve sonraki aşamalarda elde edilen tiyazolidinon türevi tiyazolo[5,4-d]pirimidinonun (bisiklik sistem) (24) doğal pürin bazları adenin (25) ve guaninin (26) 7-tiya analogları olduğu görülmüştür [8].



Şekil 2.13. Tiyazolo[5,4-d]pirimidinon, adenin ve guanin bazları [8].

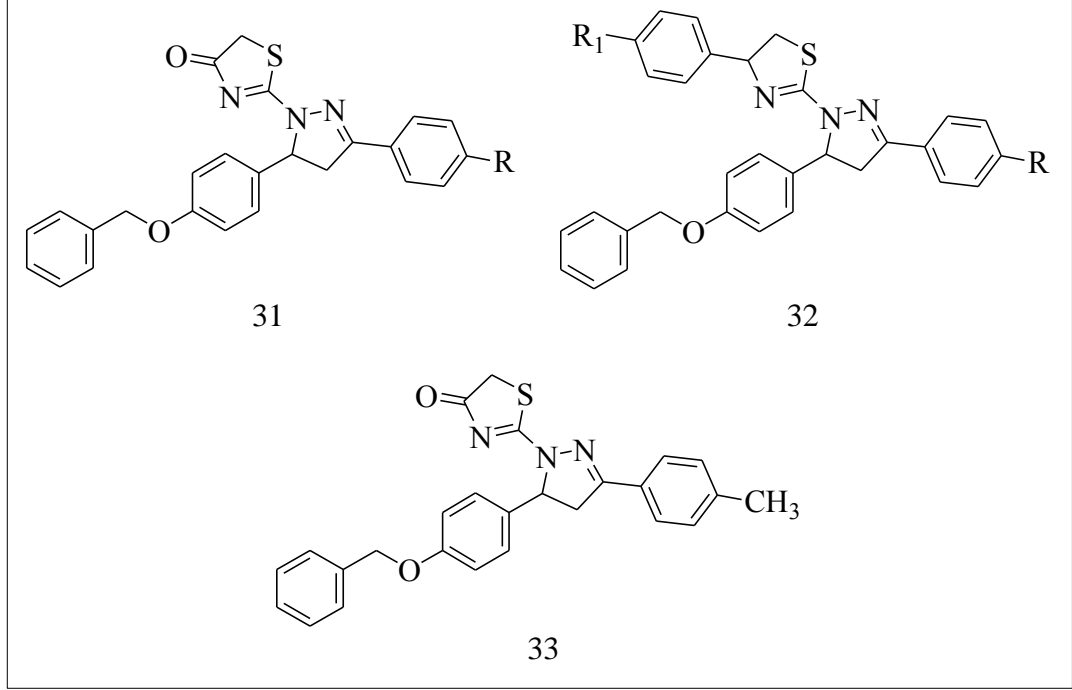
Yine benzer şekilde sentezlenen tiyazol ve tiyofen türevlerinin antibakteriyel etkileri incelenmiş; kontrol grubu antibiyotikler olan Ampicillin ve Chloroamphenicol ile sonuçlar karşılaştırıldığında 27, 28, 29 ve 30'olu bileşiklerin Gram-pozitif bakteri *B. Theringiensis*'e karşı ve 27'nolu bileşiğin Gram-negatif bakteri *E. Coli*'ye karşı da iki kat daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür [4].



Şekil 2.14. Tiyazol halkası içeren antibakteriyel bileşikler [4].

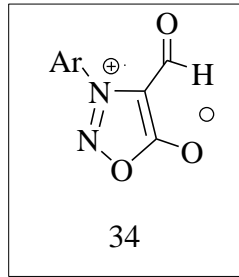
Son zamanlarda nannükleosid analoglar arasında, bazı yeni pirazoller, tiyazolonlar ve tiyazol türevlerinin, özellikle BILS 179 BS, Hepatit A, Hepatit C, HSV (Herpes Simpleks Virüs) ve influenza virüslerine karşı yüksek antiviral aktivite gösterdiklerinin anlaşılmasıyla, nannükleosid türevler dikkat çekmiş ve tiyazolon (31) ve pirazolotiyazol (32) türevleri sentezlenmiş ve tiyazolon türevi bileşikler

içerisinde metil sübstitüenti taşıyan türevin (33) ortalama aktivite gösterirken, diğer türevlerin sitotoksik (hücreler için zehir) etki gösterdiği belirlenmiştir [6].

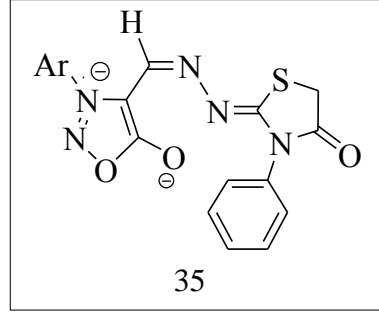


Şekil 2.15. Tiyazol ve pirazolotiyazol türevleri [6].

Sidanoil (34) yapısı içeren sidanoil sübstitüe tiyazolidinon (35) ve tiyazolinlerin radikalik formlarının elektron konjugasyonu ile serbest radikal oluşturarak biyokimyasal reaksiyonlarda bozucu etkiyi ortadan kaldırdığı bilinmektedir [10].



Şekil 2.16. Sidanoil [10].



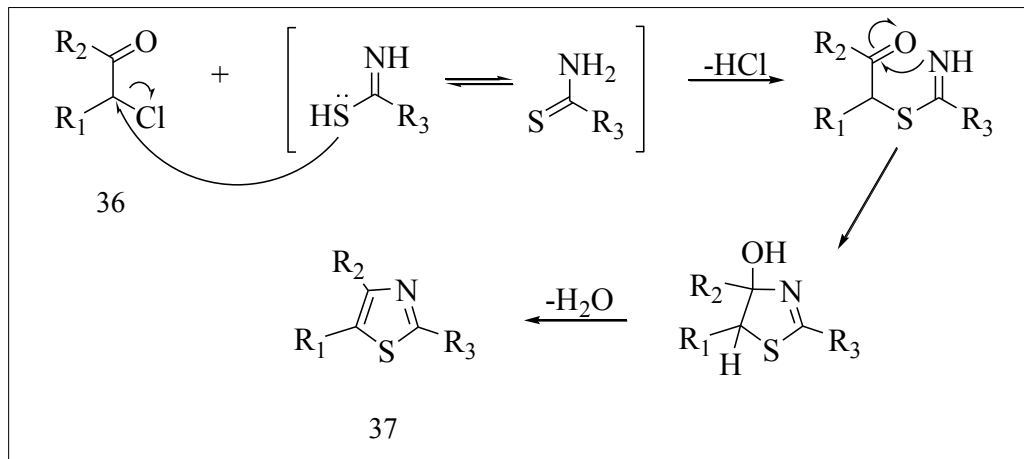
Şekil 2.17. Sidanoil süstitüe tiyazolidinon [10].

2.1.3. Tiyazollerin Elde Edilme Yöntemleri ve Reaksiyon Mekanizmaları

Tiyazol bileşiklerinin sentezi birkaç değişik yöntemle yapılabilir. Bu yöntemler içerisinde literatürde belirtilenler Hantzsch, Tchernic, Cook-Heilborn ve Gabriel yöntemleridir. Son zamanlarda amonyum 12-molibdofosfat, siklodekstrin, iyot ve silisyum klorür katalizli reaksiyonlarla tiyazol sentezi gerçekleştirilebilse de, sentez için en iyi ve en kullanışlı olan Hantzsch yöntemidir [6,13-16,20].

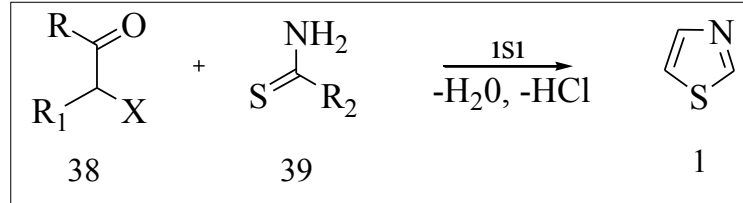
2.1.3.1. α -Halojen Karbonil Bileşiklerinden (Hantzsch Sentezi)

Bu yöntem tiyazol ve tiyazol türevlerinin (37) genel elde edilme yöntemi olup, α -Halojen karbonil (36) bileşiklerinin bir tiyoamit ile kondenzasyon (katılma ve ardından su eliminasyonu) reaksiyonuna dayanır [1-4,8,9,11,21-27]. Reaksiyonun ilerleyişi aşağıdaki gibidir.



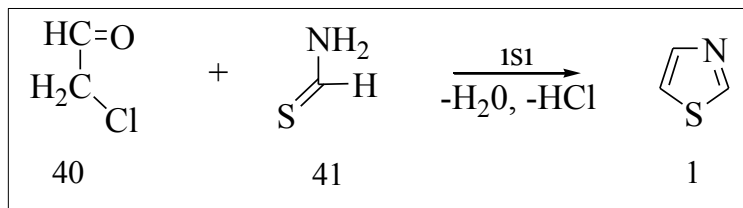
Şekil 2.18. Hantzsch sentezi ile tiyazol oluşum mekanizması [1-5,8,9,11].

α -Halojen karbonil bileşiği (38) ve tyoamidin (39) yapısı değiştirilerek (türevleri kullanılarak) aşağıda gösterildiği gibi bir çok farklı tiyazol sentezi yapılabilir [1,2].



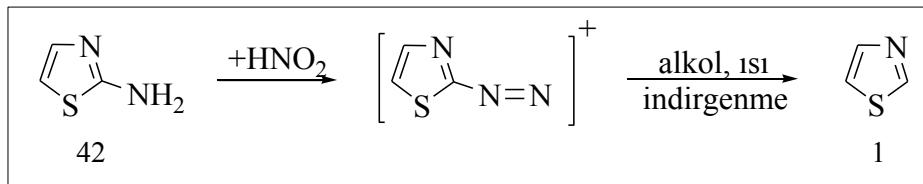
Şekil 2.19. α -haloketonlardan tiyazol eldesi [1,2].

Tiyazol, Şekil 2.20.'de gösterildiği gibi kloroasetaldehitin (40) tyoformamid (41) ile reaksiyonundan elde edilir [1,2].



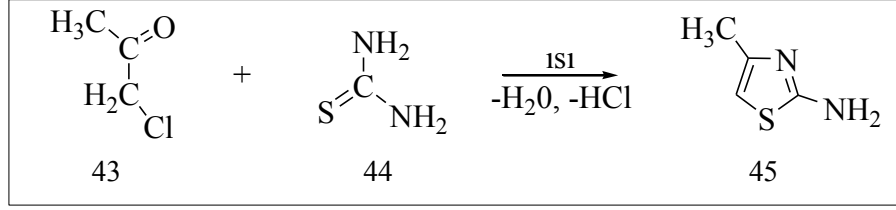
Şekil 2.20. Kloroasetaldehitten tiyazol eldesi [1,2].

Bu yöntemde tyoamid yerine tyoüre kullanılması halinde 2-amino tiyazoller (42) elde edilir. 2-amino tiyazolün diazolanırılması ile Şekil 2.21.'de gösterildiği gibi tiyazol elde edilir ki; bu da tiyazol eldesi için en iyi yöntemdir [1,5].



Şekil 2.21. 2-amino tiyazolün diazolanırılmasıyla tiyazol eldesi [1].

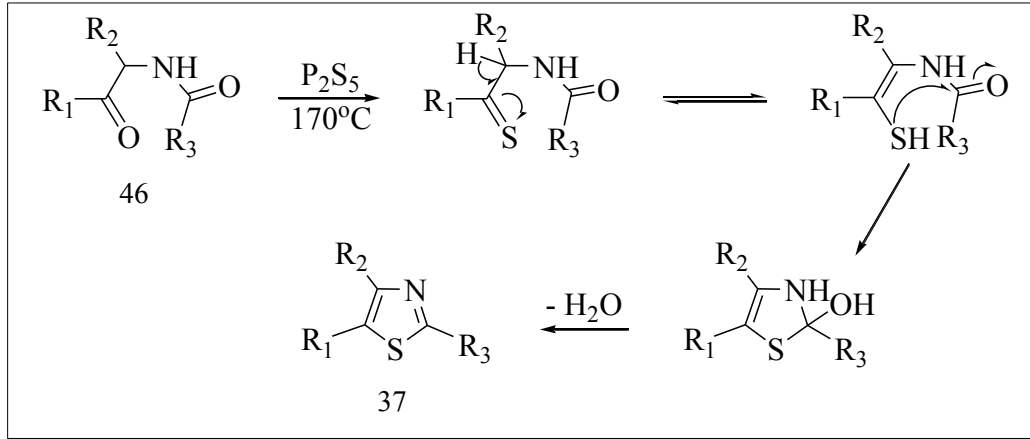
Tiyöüenin (44) kloroaseton (43) ile reaksiyonundan ise aşağıda gösterildiği gibi 2-amino-4-metiltiyazol (45) oluşur [1].



Şekil 2.22. 2-amino-4-metiltiyazol eldesi [1].

2.1.3.2. α -Açilamino ketonlardan (Gabriel Sentezi)

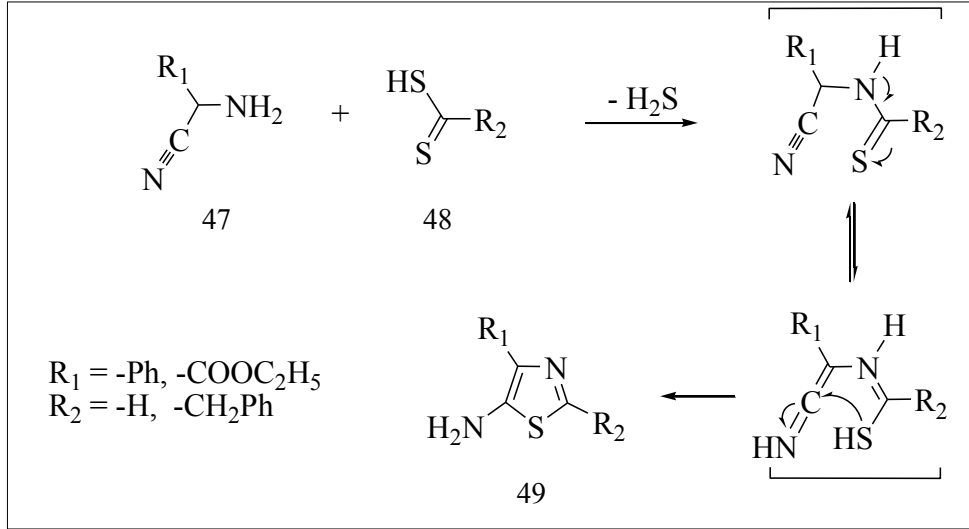
α -Açilamino ketonların (46) fosfor pentasülfür (P_2S_5) ile reaksiyonunda halka kapanması ile süstitüe tiyazoller (47) oluşur [1,3]. Reaksiyon yürüyüşü aşağıdaki gibidir.



Şekil 2.23. Gabriel sentezi ile tiyazol oluşum mekanizması [1,3].

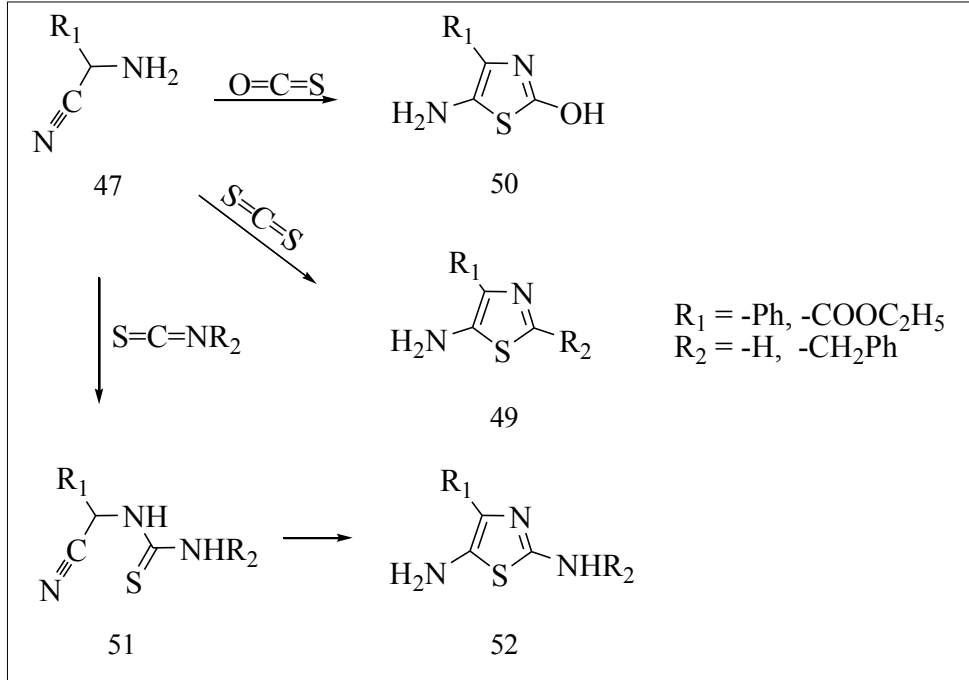
2.1.3.3. α -Aminonitrillerden (Cook-Heilborn Sentezi)

α -Aminonitrillerin (47) ditiyoasitler (48) veya esterler ile reaksiyonu sonucu 5-amino tiyazoller (49) oluşur [1]. İlgili reaksiyon Şekil 2.24.'de gösterildiği gibidir.



Şekil 2.24. 5-amino tiyazol oluşum mekanizması [1].

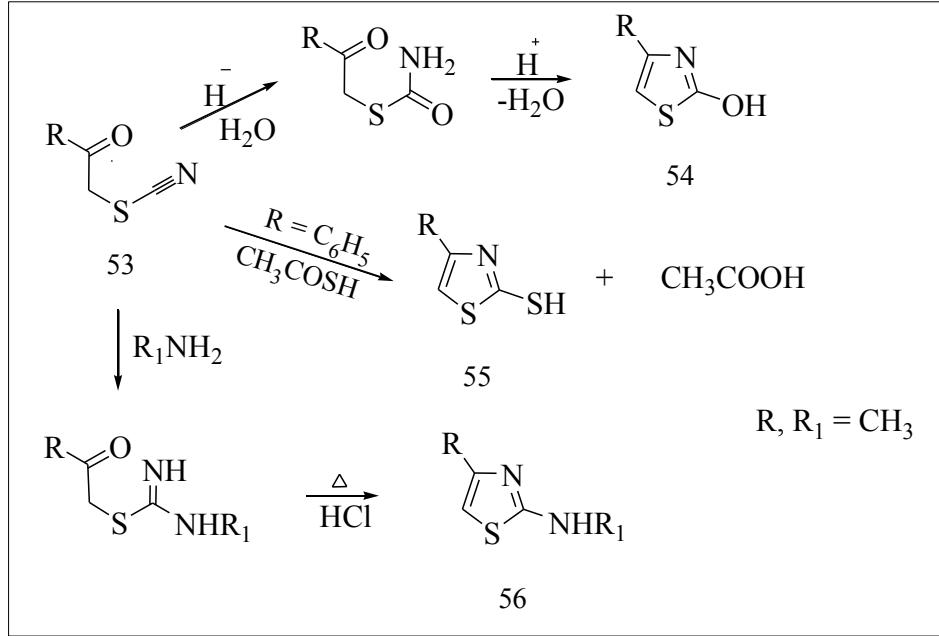
Yine benzer şekilde α -Aminonitrillerin (47) karbon oksisülür, karbon disülür ve izotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu Şekil 2.25.'de gösterildiği üzere süstitüe tiyazoller elde edilir [1,3].



Şekil 2.25. Karbon oksisülür/disülür ve izotiyosiyanat ile tiyazol eldesi [1,3].

2.1.3.4. α -Tiyosiyano ketonlardan (Tcherniac Sentezi)

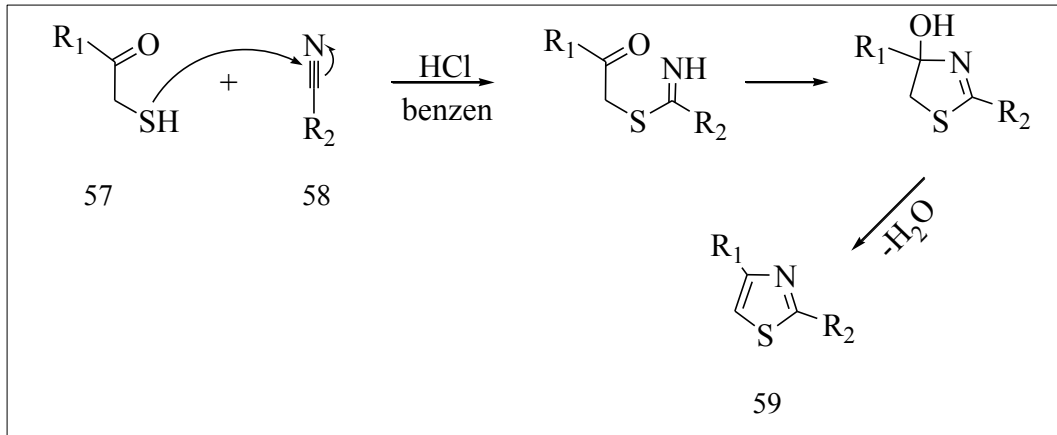
α -Tiyosiyano ketonların (53) asidik ortamda hidrolizi ya da amin veya sülfür bileşikleriyle reaksiyonundan 2-süstitüe tiyazoller (54-56) aşağıda gösterildiği gibi elde edilir [1,3].



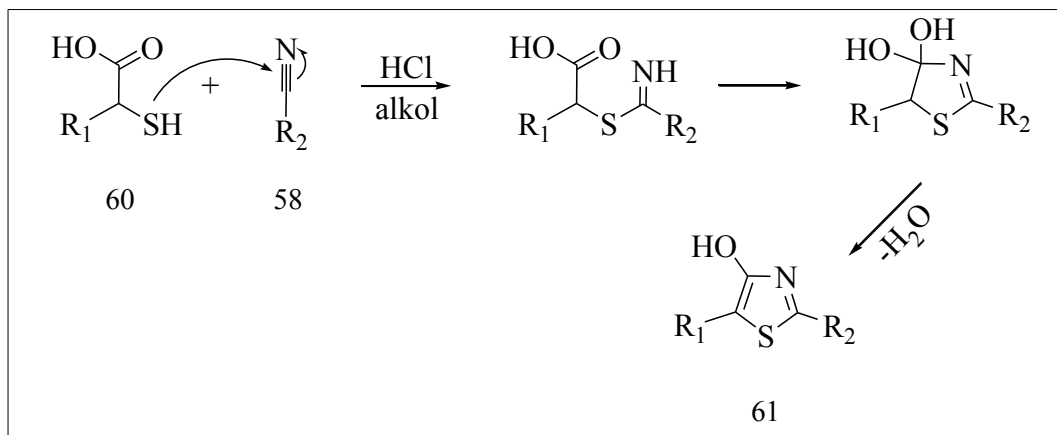
Şekil 2.26. Tcherniac sentezi ile tiyazol oluşumu mekanizması [1,3].

2.1.3.5. α -Merkapto keton veya asitlerden

α -Merkapto keton (57) veya asitlerin nitrillerle (58) reaksiyonundan Şekil 2.27. ve Şekil 2.28.'de gösterildiği gibi C-N ve C-S bağları oluşumu ile tiyazoller (59, 61) meydana gelir. α -merkapto ketonlar, siyanamid ($\text{R}^2=\text{NH}$) ile reaksiyona girerse, 2-amino tiyazoller oluşur [1,3].



Şekil 2.27. α -Merkapto ketonların nitrillerle reaksiyonu [3].



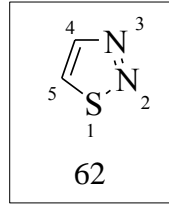
Şekil 2.28. α -Merkapto asitlerin nitrillerle reaksiyonu [3].

2.2. TİYADİAZOLLER

2.2.1. Yapısı ve Karakteristik Özellikleri

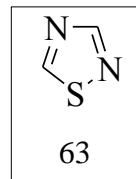
Bir kükürt (S) atomu ve iki azot (N) atomu içeren beşli heterohalkalar “tiyadiazoller” olarak tanımlanır. Tiyadiazollerin 1,2,3-tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol olmak üzere dört izomer şekli olasıdır. Aromatik karakterdeki bu halkaların elektronik yapıları da diğer benzer beşli heteroaromatik halka sistemlerine benzer özelliktedir [1].

1,2,3-tiyadiazol (62) kaynama noktası 157°C olan bir bileşiktir [1].



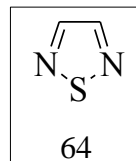
Şekil 2.29. 1,2,3-tiyadiazol [1].

1,2,4-tiyadiazol (63) yaklaşık 30 yıl önce sentezi yapılmış olan ve kaynama noktası 121°C olan bir bileşiktir [1].



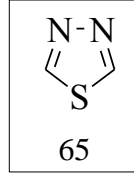
Şekil 2.30. 1,2,4-tiyadiazol [1].

1,2,5-tiyadiazoller (64) çok bilinen bileşikler değildir [1].



Şekil 2.31. 1,2,5-tiyadiazol [1].

1,3,4-tiyadiazol (65) ise tiyadiazol serisi içerisinde en geniş sentez aralığına sahip, kaynama noktası 203°C olan bir bileşiktir [1].

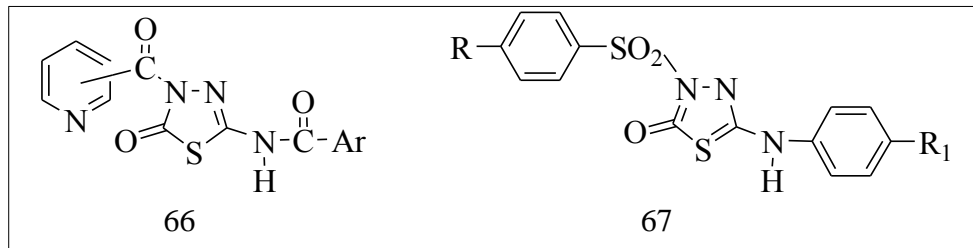


Şekil 2.32. 1,3,4-tiyadiazol [1].

2.2.2. Tiyadiazol ve Türevlerinin Önemi

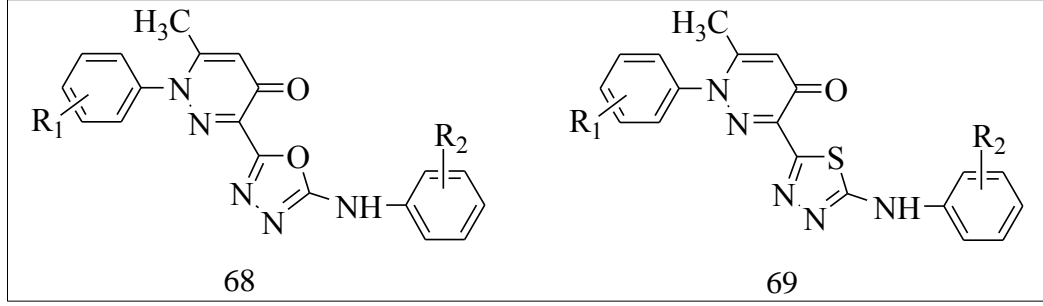
1,3,4-tiyadiazollerin farklı süstitüentlerle oluşturduğu bileşiklerin antimikrobiyal, antitüberküler, antikonvulsant ve antidepresant etkilerinin olduğu bilinmektedir [24,28-41]. Ayrıca açiltiyosemikarbazitten elde edilen 1,3,4-tiyadiazol anti-inflamatuar etkiye sahiptir [28]. Mycobacterium tuberculosis bakterisinin yol açtığı tüberküloz hastalığının tedavisinde ve HIV enfeksiyonlarında ilaç geliştirmede 1,3,4-tiyadiazol ve türevleri sıklıkla kullanılmaktadır [29].

1,3,4-tiyadiazolün 2,4-disüstitüe türevlerinin (66 ve 67) biyolojik aktiviteleri incelendiğinde sülfonamit fragmenti taşıyan bileşiğin ağrı kesici etkisinin daha yüksek olduğu, ancak mide mukozasında tahribata yol açtığı anlaşılmıştır [28].



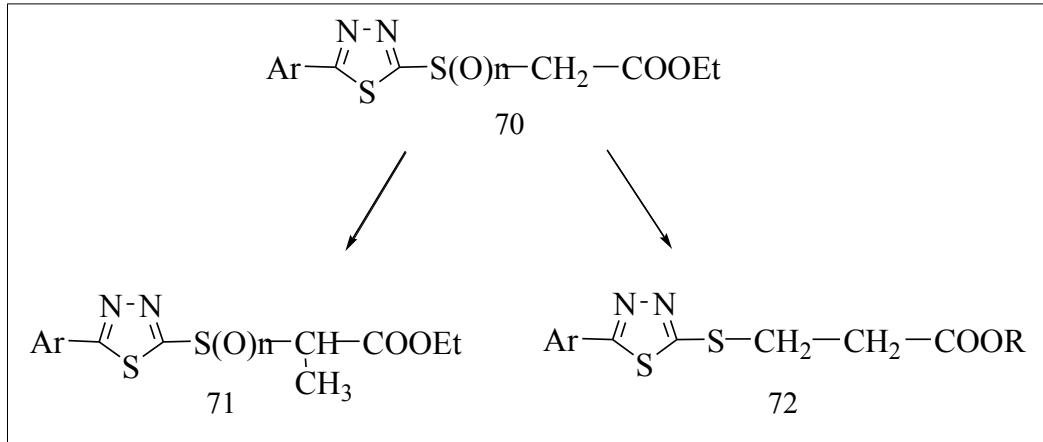
Şekil 2.33. 2,4-disüstitüe 1,3,4-tiyadiazoller [28].

Piridazinon süstitüenti taşıyan 1,3,4-oksadiazolün (68) buğday yapraklarında oluşan küfe karşı çok yüksek fungusitik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Buradan hareketle oksadiazolün biyoizosterik analogu olan piridazinon 1,3,4-tiyadiazolünde (69) benzer şekilde fungusitik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür [42].



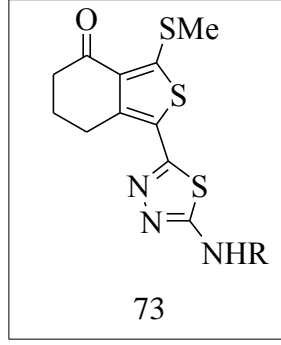
Şekil 2.34. Piridazinon süstitüenti taşıyan 1,3,4-oksadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol [42].

Tiyadiazol halkasının C-2 pozisyonunda farklı süstitüentler taşıyan 1,3,4-tiyadiazol (70) bileşiklerinin *M. tuberculosis* bakterisine karşı aktivitesinin bilinmesi üzerine, bu bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisini daha iyi ortaya koymak için 2- ve 3-[5-(nitro-aril)-1,3,4-tiyadiazol-2-iltiyo, sülfenil ve sülfonil] propiyonik asit alkil esterleri sentezlenmiş (71 ve 72) ve en iyi yapı-aktivite ilişkisinin karbonil ve kükürt (S)'e bağlı metilen grubu taşıyan 72'nolu bileşikte olduğu görülmüştür [29]. İlgili oluşum aşağıda gösterildiği şekildedir.



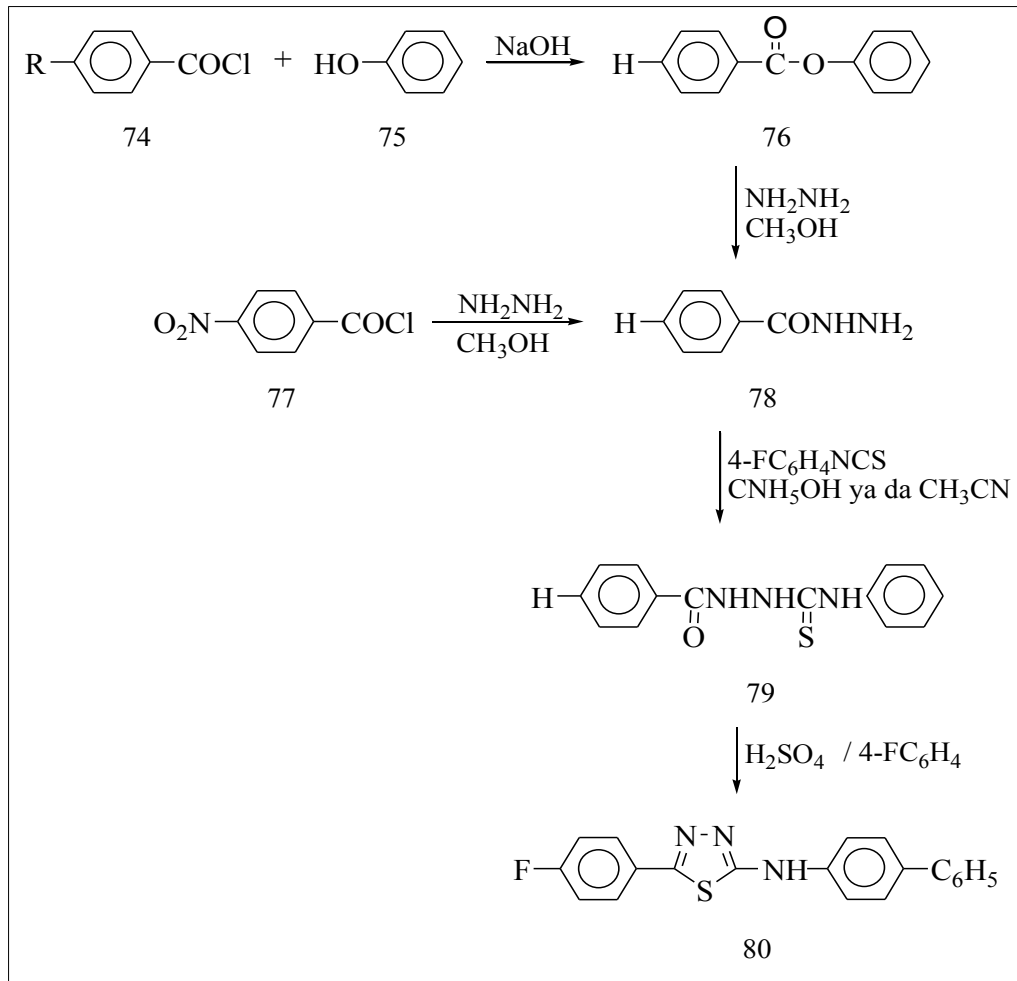
Şekil 2.35. Sentezlenen propiyonik asit alkil esterleri [29].

Gram pozitif bakteriler arasında antibiyotik direncinin artmasıyla var olan türevlerden ziyade yeni antimikrobiallerin sentezlenmesi yoluna gidilmiştir. Bu noktada etil 3-(metiltiyo)-4-okso-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiyofen-1-karboksilattan başlanarak H_2SO_4 içerisinde siklizasyonla 1,3,4-tiyadiazol türevleri (73) sentezlenmiş ve yeni bileşiklerin aynı zamanda mantar türlerine karşı da aktivite gösterdikleri görülmüştür [30].



Şekil 2.36. 1,3,4-tiyadiazol türevi [30].

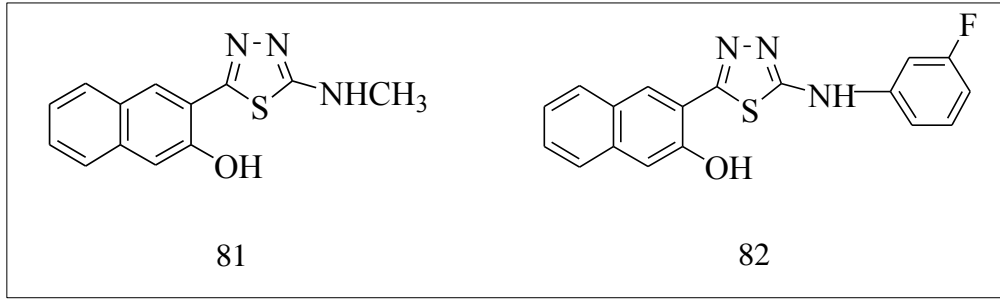
Yine benzer şekilde başlangıç metaryali olarak 4-süstitüe benzoik asit (74) hidrazinlerden başlanarak, tiyosemikarbazid ara ürünü üzerinden H_2SO_4 varlığında halka kapanması ile tiyadiazollerin (80) sentezlenmesi mümkündür [31]. İlgili reaksiyon yürüyüşü Şekil 2.37.'de gösterildiği gibidir.



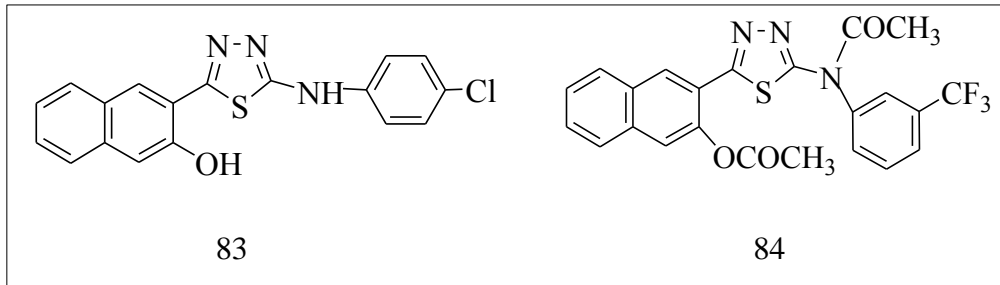
Şekil 2.37. H_2SO_4 varlığında halka kapanması ile tiyadiazol sentezi [31].

Burada elde edilen 80 nolu bileşğin antitüberküler testler sonucunda yüksek inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir [31].

Asetillenmiş triazollerin, asetillenmemiş triazollerden daha güçlü aktiviteye sahip olmasından hareketle 1,3,4-oksadiazolin halkasındaki oksijen atomu daha lipofilik kükürt atomu ile yer değiştirilerek asetillenmiş 1,3,4-tiyadiazoller sentezlenmiş ve bu bileşikler referans olarak Penicillin ve Ketoconazole ile karşılaştırıldığında, bir grup bileşğin antikonvülzan (81-82), bir grup bileşğinde antibakteriyal (83-84) aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir [32].



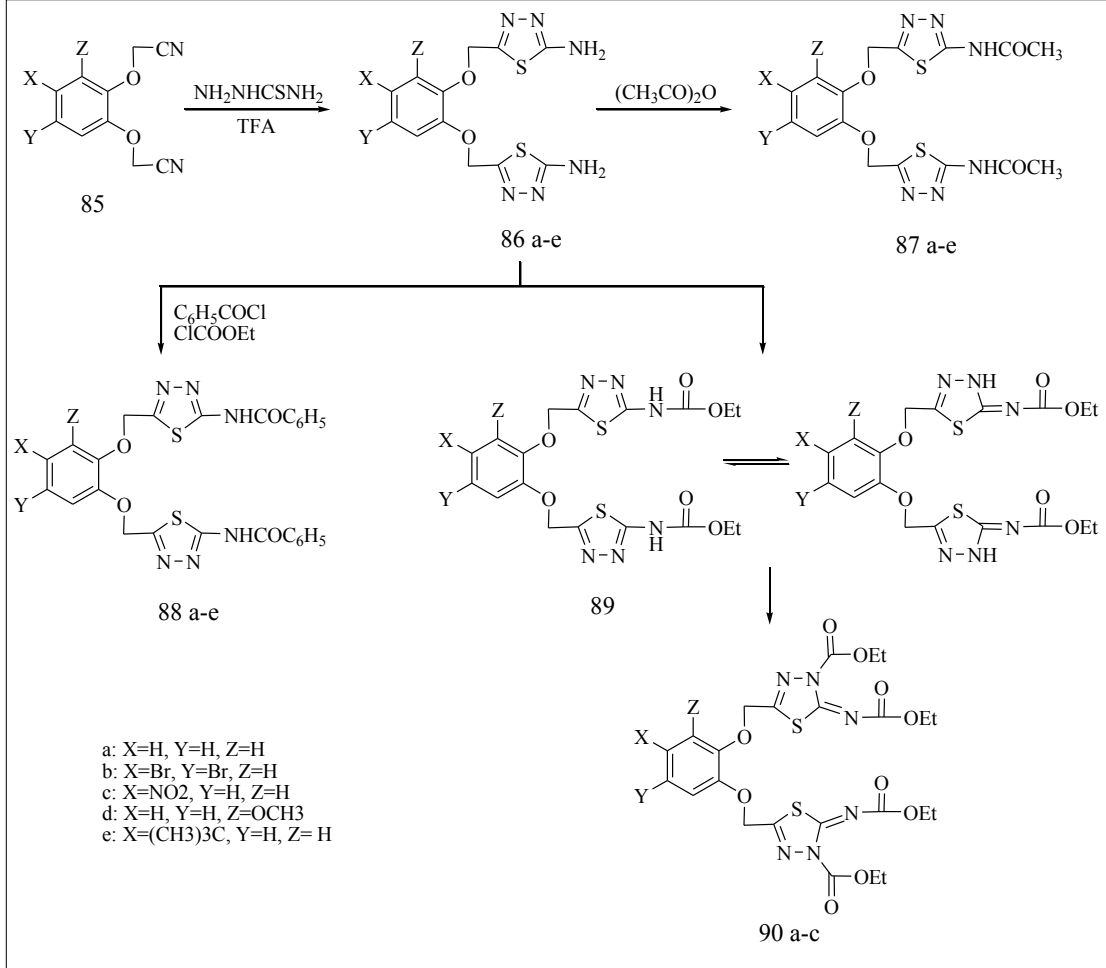
Şekil 2.38. Antikonvülzan etkiye sahip bileşikler [32].



Şekil 2.39. Antibakteriyal etkiye sahip bileşikler [32].

1,3,4-tiyadiazollerin sülfonamid türevlerinin bazı sitotoksik bileşiklerle kombinasyonlarının, kanser tedavisinde düzenleyici olarak davrandığının belirlenmesi üzerine antitümör ilaçları olarak 1,3,4-tiyadiazol ve türevlerinin sentezlenmesi yoluna gidilmiş, National Cancer Institute, USA, tarafından seçilen bileşiklerin üç insan tümör hücresi üzerinde, göğüs kanseri (MCF7), akciğer kanseri (NCI-H460) ve merkezi sinir sistemi üzerinde gelişen bir kanser türü CNS (8SF-268) üzerinde

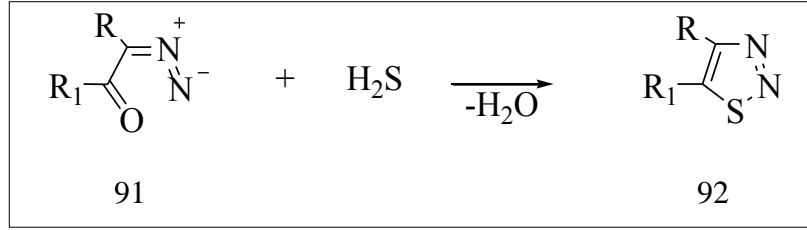
gelişen inhibisyon özellikleri taranmış ve tiyadiazoller ve asetil ve etoksi karbonil grupları içeren tiyadiazol bileşiklerinin, antitümöral maddelerinin yeni bir sınıfı olarak izah edilebileceği sonucuna varılmıştır [43]. İlgili sentez şeması Şekil 2.40.'da verilmiştir.



Şekil 2.40. Asetil ve etoksi karbonil grupları içeren tiyadiazol bileşikleri [43].

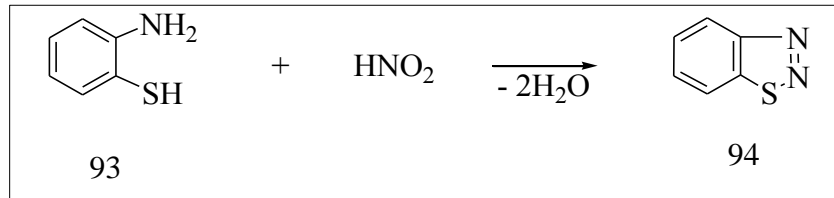
2.2.3. Tiyadiazollerin Elde Edilme Yöntemleri

Genel olarak, 1,2,3-tiyadiazollerin elde edilmesi için uygun bir yöntem, aşağıda gösterildiği gibi diazoketonların (91) hidrojen sülfür (H₂S) ile reaksiyonudur [1,31,32,37,38,44,45].



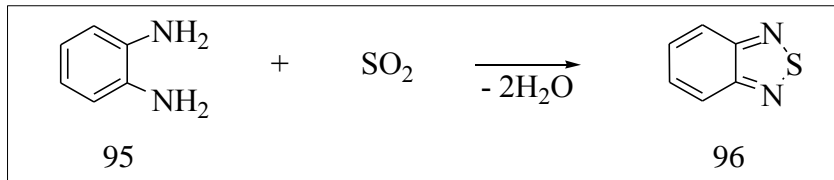
Şekil 2.41. Diazoketonlardan süstitüe tiyadiazol eldesi [1].

o-Aminotiyofenolün (93) aşağıda gösterildiği gibi HNO_2 ile reaksiyonu ise Benzo-1,2,3-tiyadiazolün (94) elde edilmesi için uygun bir yöntemdir [1].



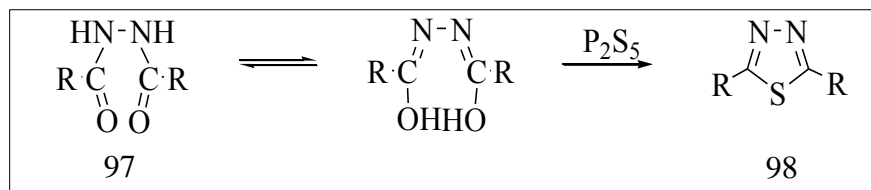
Şekil 2.42. Benzo-1,2,3-tiyadiazol eldesi [1].

Benzo-1,2,5-tiyadiazol (96), Şekil 2.43.'de gösterildiği gibi o-fenilendiamine (95) SO_2 (ya da SOCl_2) etkisi ile elde edilen kararlı bir bileşiktir [1,31,32].



Şekil 2.43. Benzo-1,2,5-tiyadiazol eldesi [1,31,32].

1,3,4-tiyadiazollerin elde edilmesi için aşağıda da gösterildiği gibi diaçilhidrazinlerin (97) fosfor pentasülfür (P_2S_5) ile muamelesine başvurulur [28].



Şeki 2.44. Diaçilhidrazinlerden 2,5-dialkil 1,3,4-tiyadiazol eldesi [28].

BÖLÜM 3

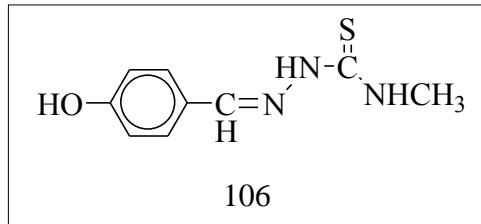
DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİNİN SENTEZİ

3.1.1. (E)-2-(4-hidroksibenziliden)-N-metilhidrazinkarbotiyoamit (106)

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 99 bileşiği (0,125 mol; 15,25 g) ve 104 bileşiği (0,125 mol; 13,125 g) konulup yağ banyosu üzerinde geri soğutucu altında 160°C'de iki buçuk saat kuru kuruya ısıtıldı. İçeriğe DMF ilave edilerek çözüldü ve sıcakken süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntüye alkol-su (1:1) ilave edildi ve 72 saat kristallenmeye bırakıldı. Oluşan kristaller sinterden süzüldü ve alkol-eterle yıkanarak kurutuldu.

Saf Verim	: % 78,3	
Erime noktası	: 224°C	
Kapalı Formül	: C ₉ H ₁₁ N ₃ OS	
Molekül Ağırlığı	: 209,27 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.1	İlgili değer : Çizelge 4.2
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.2	İlgili değer : Çizelge 4.3
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: Şekil Ek A.3	
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.4	İlgili değer : Çizelge 4.4
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.5	

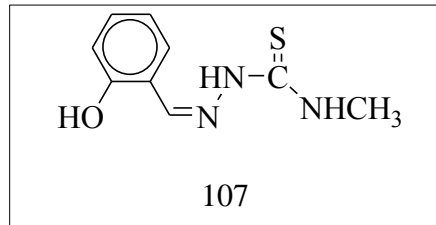


Şekil 3.1. (E)-2-(4-hidroksibenziliden)-N-metilhidrazinkarbotiyoamit.

3.1.2. (*E*)-2-(2-hidroksibenziliden)-*N*-metilhidrazinkarbotiyoamit (107)

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 100 bileşiği (0,122 mol; 14,88 g) ve 104 bileşiği (0,122 mol; 12,83 g) konulup yağ banyosu üzerinde geri soğutucu altında kuru kuruya ısıtıldı ve 128°C'de ani bir buhar çıkışının ardından bir polimer oluştuğu gözlemlendi. Sıcaklık 160°C'ye çıkarıldı ve bu sıcaklıkta üç saat süreyle içerik reflux edildi. Bu süre sonunda oluşan madde alkol ile yıkanarak sinterden süzüldü ve DMF-alkol-su (3:4:1)'dan kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutuldu.

Saf Verim	: % 81,2	
Erime noktası	: [46]	
Kapalı Formül	: C ₉ H ₁₁ N ₃ OS	
Molekül Ağırlığı	: 209,27 g/mol	
IR Spektrumu	: [46]	İlgili değer : [46]
¹ H-NMR Spektrumu	: [46]	İlgili değer : [46]
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: [46]	
¹³ C-NMR Spektrumu	: [46]	İlgili değer : [46]
Kütle Spektrumu	: [46]	

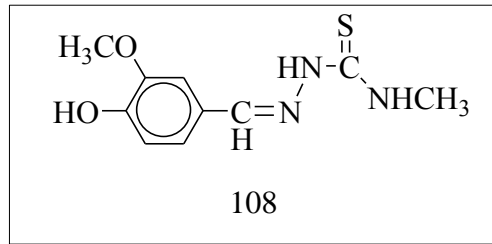


Şekil 3.2. (*E*)-2-(2-hidroksibenziliden)-*N*-metilhidrazinkarbotiyoamit.

**3.1.3. (E)-2-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-N-metilhidrazinkarbotiyoamit
(108)**

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 101 bileşiği (0,1 mol; 1,52 g) ve 104 bileşiği (0,1 mol; 1,05 g) konulup yağ banyosu üzerinde geri soğutucu altında 155°C’de üç saat kuru kuruya ısıtıldı. Oluşan açık sarı renkli kalıntı sinterden süzüldü ve sırasıyla sıcak su ve alkolle yıkandı. DMF-alkol (1:2)’den kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutuldu.

Saf Verim	: % 83,1	
Erime Noktası	: 195°C	
Kapalı Formül	: C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	
Molekül Ağırlığı	: 239,29 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.6	İlgili değer : Çizelge 4.2
¹ H-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.7	İlgili değer : Çizelge 4.3
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: Şekil Ek A.8	
¹³ C-NMR Spektrumu	: Şekil Ek A.9	İlgili değer : Çizelge 4.4
Kütle Spektrumu	: Şekil Ek A.10	

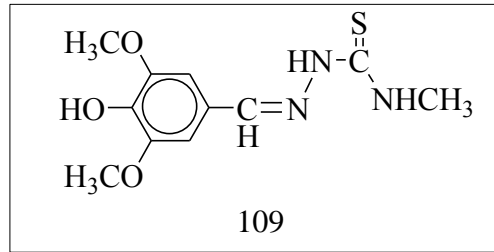


Şekil 3.3. (E)-2-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-N-metilhidrazinkarbotiyoamit.

3.1.4. (*E*)-2-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)-*N*-metilhidrazinkarbotiyo- amit (109)

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 102 bileşiği (0,075 mol; 13,65 g) ve 104 bileşiği (0,1125 mol; 11,81 g) konulup yağ banyosu üzerinde geri soğutucu altında 140°C'de üç saat ve 160°C'de bir saat kuru kuruya ısıtıldı. Bu süre sonunda oluşan madde sıcak su ile yıkanarak sinterden süzüldü ve DMF-alkol (1:1)'den kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutuldu.

Saf Verim	: % 94,4	
Erime noktası	: 233°C	
Kapalı Formül	: C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	
Molekül Ağırlığı	: 269,32 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.11	İlgili değer : Çizelge 4.2
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.12	İlgili değer : Çizelge 4.2
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: Şekil Ek A.13	
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.14	İlgili değer : Çizelge 4.2
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.15	

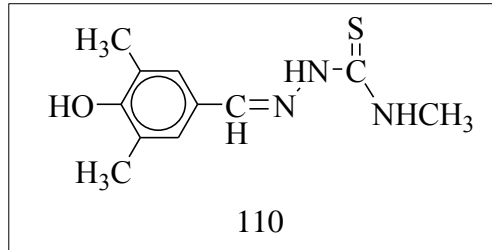


Şekil 3.4. (*E*)-2-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)-*N*-metilhidrazinkarbotiyoamit.

**3.1.5. (E)-2-(4-hidroksi-3,5-dimetilbenziliden)-N-4-metilhidrazinkarbotiyoamit
(110)**

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 103 bileşiği (0,1 mol; 1,52 g) ve 104 bileşiği (0,1 mol; 1,05 g) konulup yağ banyosu üzerinde kuru kuruya ısıtılmaya başlandı. 130°C’de yumuşama oldu ve su çıkışı gözlemlendi. Bu sıcaklıkta reaksiyona bir saat devam edildi ve katılaşma gözlemlendi. Sıcaklık 150°C ye çıkarıldı ve reaksiyona yarım saat daha devam edildi. Oluşan madde DMF’de çözülüp süzüldü ve madde su ile çöktürüldü, süzüldü. Sıcak su ile yıkanarak alkolden kristallendirildi ve saflaştırıldı.

Saf Verim	: % 89,7	
Erime noktası	: 214°C	
Kapalı Formül	: C ₁₁ H ₁₅ N ₃ OS	
Molekül Ağırlığı	: 237,32 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.16	İlgili değer : Çizelge 4.2
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.17	İlgili değer : Çizelge 4.2
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: Şekil Ek A.18	
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.19	İlgili değer : Çizelge 4.2
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.20	



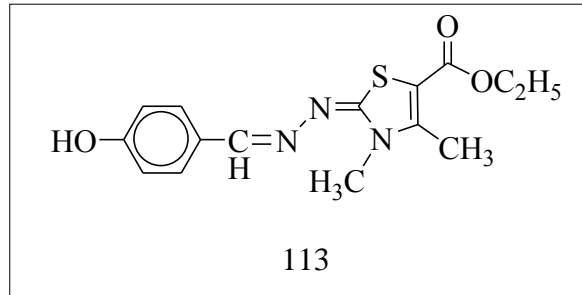
Şekil 3.5. (E)-2-(4-hidroksi-3,5-dimetilbenziliden)-N-4-metilhidrazinkarbotiyoamit.

3.2. TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

3.2.1. Etil 2-((*E*)-(4-hidroksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (113)

İki boyunlu bir balonda 106 bileşiği (0,09 mol; 18,81 g) absolute alkolde süspanse edildi. Daha sonra balona damlatma hunisi yardımıyla etil-2-kloroasetoasetat (0,09 mol; 14,81 g; 12,96 ml) (111) damla damla ilave edildi ve başlangıçta berrak olan karışımın damlatma ile kanarya sarısı renk aldığı gözlemlendi. Sistem geri soğutucu altında 72 saat reflux edildi. Bu süre sonunda oluşan açık sarı renkli ürün sinterden süzüldü ve madde DMF-alkol-su (1:4:1)'dan kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz iğne şeklinde oluşan kristaller vakumda kurutuldu.

Saf Verim	: % 92,3	
Erime noktası	: 289°C	
Kapalı Formül	: C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	
Molekül Ağırlığı	: 319,38 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.21	İlgili değer : Çizelge 4.5
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.22	İlgili değer : Çizelge 4.6
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: Şekil Ek A.23	
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.24	İlgili değer : Çizelge 4.7
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.25	

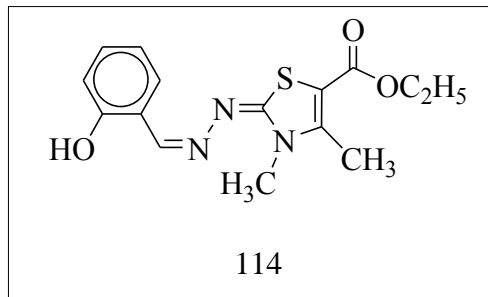


Şekil 3.6. Etil 2-((*E*)-(4-hidroksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat.

3.2.2. Etil 2-((*E*)-(2-hidroksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (114)

İki boyunlu bir balonda 107 bileşiği (0,02934 mol; 6,1614 g) absolute alkolde süspansiyon edildi. Daha sonra balona damlatma hunisiyle etil-2-kloroasetoasetat (0,069 mol; 11,29 g; 9,85 ml) (111) damla damla ilave edildi ve rengin limon sarısından önce berrak sarıya, daha sonra çökelmeyle birlikte açık sarıya dönüştüğü gözlemlendi. Sistem geri soğutucu altında 30 saat reflux edildi. Oluşan ürün sinterden süzülde. Madde DMF-alkol (1:4)'den kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutuldu.

Saf Verim	: % 70,7	
Erime noktası	: [46]	
Kapalı Formül	: C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	
Molekül Ağırlığı	: 319,38 g/mol	
IR Spektrumu	: [46]	İlgili değer : [46]
¹ H-NMR spektrumu	: [46]	İlgili değer : [46]
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: [46]	
¹³ C-NMR spektrumu	: [46]	İlgili değer : [46]
Kütle spektrumu	: [46]	

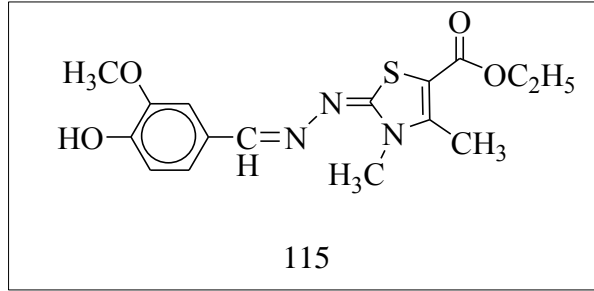


Şekil 3.7. Etil 2-((*E*)-(2-hidroksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat.

3.2.3. Etil 2-((*E*)-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (115)

İki boyunlu bir balonda 108 bileşiği (0,073 mol; 17,48 g) absolute alkolde süspansiyon edildi. Daha sonra balona damlatma hunisi yardımıyla etil 2-kloroasetoasetat (0,073 mol; 10,5 ml) (111) damla damla ilave edildi ve sistem geri soğutucu altında 48 saat reflux edildi. Bu süre sonunda oluşan açık sarı renkli ürün sinterden süzülür ve vakumda kurutuldu. Elde edilen madde DMF-alkol-su (1:4:1)'dan kristallendirilerek saflaştırıldı.

Saf Verim	: % 90,9	
Erime noktası	: 169-170°C	
Kapalı Formül	: C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	
Molekül Ağırlığı	: 349,40 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.26	İlgili değer : Çizelge 4.5
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.27	İlgili değer : Çizelge 4.6
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: Şekil Ek A.28	
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.29	İlgili değer : Çizelge 4.7
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.30	

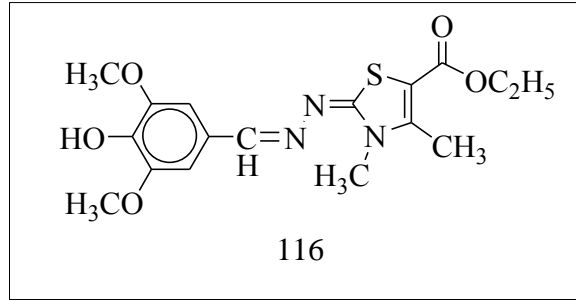


Şekil 3.8. Etil 2-((*E*)-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat.

3.2.4. Etil 2-((*E*)-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (116)

İki boyunlu bir balonda 109 bileşiği (0,069 mol; 18.45 g) absolute alkolde süspansiyon edildi. Daha sonra balona damlatma hunisiyle etil-2-kloroasetoasetat (0,069 mol; 11,29 g; 9,85 ml) (111) damla damla ilave edildi ve rengin krem renginden kanarya sarısına dönüştüğü gözlemlendi. Sistem geri soğutucu altında 72 saat reflux edildi. Bu süre sonunda oluşan açık sarı renkli ürün sinterden süzüldü. Madde sırasıyla su, alkol ve eterle yıkandı ve vakumda kurutuldu.

Saf Verim	: % 92,6	
Erime noktası	: 228°C	
Kapalı Formül	: C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₅ S	
Molekül Ağırlığı	: 379,43 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.31	İlgili değer : Çizelge 4.5
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.32	İlgili değer : Çizelge 4.6
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: Şekil Ek A.33	
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.34	İlgili değer : Çizelge 4.7
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.35	

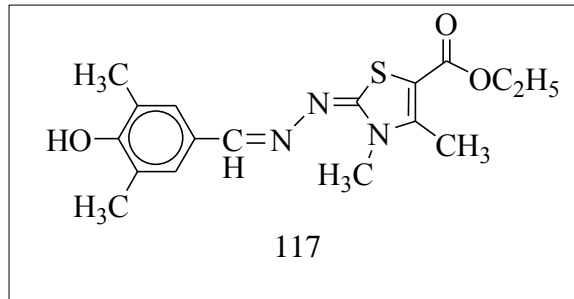


Şekil 3.9. Etil 2-((*E*)-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat.

3.2.5. Etil 2-((*E*)-(4-hidroksi-3,5-dimetilbenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (117)

İki boyunlu bir balonda 110 bileşiği (0,062 mol; 14,494 g) absolute alkolde süspansiyon edildi. Gül kurusu (pembe) içerik üzerine daha sonra damlatma hunisiyle etil-2-kloroasetoasetat (0,062 mol; 10,20 g; 8,93 ml) (111) damla damla ilave edildi ve rengin koyu kırmızıya dönüştüğü görüldü. Geri soğutucu altında ısıtılan sistemin renginin zamanla açılmaya başladığı ve turuncuya dönüştüğü gözlemlendi. İlk bir buçuk saatin sonunda çökeltme ile birlikte kıvamlı bir hal alan içeriğin kanarya sarısı renk aldığı gözlemlendi. Sistem 72 saat süreyle geri soğutucu altında reflux edildi. Sinterden süzülerek katı kısım alkol-eter ile yıkandı ve kurumaya bırakıldı. Çözelti kısmı evaporasyonla buharlaştırıldı ve oluşan açık sarı renkli ürün DMF-alkol (1:5)'den kristallendirilerek saflaştırıldı.

Saf Verim	: % 70,8	
Erime noktası	: 203°C	
Kapalı Formül	: C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	
Molekül Ağırlığı	: 347,43 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.36	İlgili değer : Çizelge 4.5
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.37	İlgili değer : Çizelge 4.6
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: Şekil Ek A.38	
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.39	İlgili değer : Çizelge 4.7
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.40	



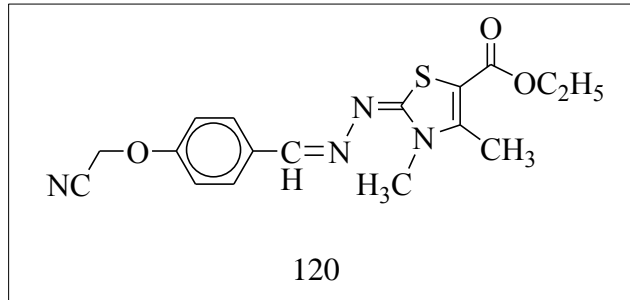
Şekil 3.10. Etil 2-((*E*)-(4-hidroksi-3,5-dimetilbenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat.

3.3. NİTRİL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

3.3.1. Etil 2-((*E*)-4-(siyanometoksi)benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat (120)

İki boyunlu bir balona 113 bileşiği (0,01 mol; 3,17 g) ile K₂CO₃ (0,015 mol; 2,07 g) konularak kuru asetonunda tuzu hazırlandı. Oluşan açık sarı renkli çözeltiye bir saat sonra damlatma hunisinden damla damla kloroasetonitril (0,01 mol; 0,755 g; 0,629 ml) (118) ilave edildi ve balon içeriği 48 saat geri soğutucu altında reflux edildi. Bu süre sonunda içerik sinterden süzülde ve süzde tüntü evapore edildi. Kalıntı asetonunda çözde lde ve süzgeç kağıdından süzde lde kristallenmeye bırakıldı. Çözde nmeyen (süzgeç kağıdında kalan) kısım DMF-aseton (1:3)'dan kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli single kristaller elde edildi.

Saf Verim	: % 83,7	
Erime noktası	: 194°C	
Kapalı Formül	: C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	
Molekül Ağırlığı	: 358,41 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.41	İlgili değer : Çizelge 4.8
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.42	İlgili değer : Çizelge 4.9
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.43	İlgili değer : Çizelge 4.10
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.44	

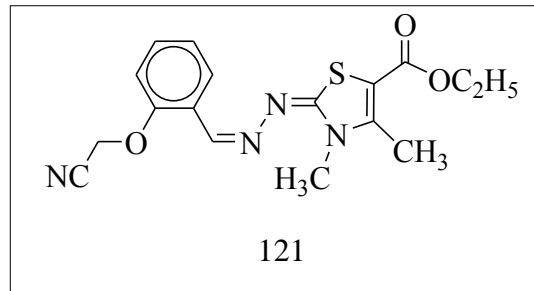


Şekil 3.11. Etil 2-((*E*)-4-(siyanometoksi)benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat.

3.3.2. Etil 2-((*E*)-(2-(siyanometoksi)benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat (121)

İki boyunlu bir balona 114 bileşiği (0,0162 mol; 5,1234 g) ile K₂CO₃ (0,0242 mol; 3,34 g) konularak kuru asetonunda tuzu hazırlandı. Oluşan sarı renkli çözeltiye bir saat sonra damlatma hunisinden damla damla kloroasetonitril (0,005 mol; 0,3775 g; 0,315 ml) (118) ilave edildi ve balon içeriği 48 saat geri soğutucu altında reflux edildi. Bu süre sonunda açık kahve renk alan içerik sinterden süzüldü ve süzüntü evaporasyonla buharlaştırıldı. Oluşan katı aseton-CHCl₃-petrol eteri (1:1:1)'den kristallendirilerek saflaştırıldı.

Saf Verim	: % 58,2	
Erime noktası	: 195°C	
Kapalı Formül	: C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	
Molekül Ağırlığı	: 358,41 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.45	İlgili değer : Çizelge 4.8
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.46	İlgili değer : Çizelge 4.9
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.47	İlgili değer : Çizelge 4.10
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.48	

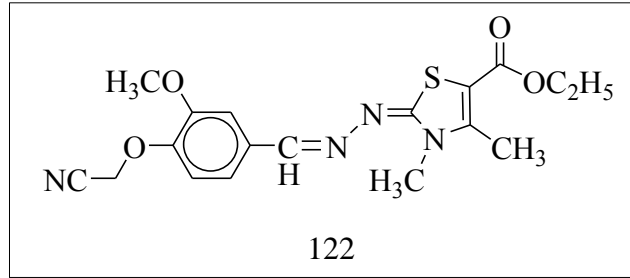


Şekil 3.12. Etil 2-((*E*)-(2-(siyanometoksi)benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat.

3.3.3. Etil 2-((*E*)-(4-(siyanometoksi)-3-metoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (122)

İki boyunlu bir balona 116 bileşiği (0,02 mol; 0,698 g) ile K₂CO₃ (0,003 mol; 0,414 g) konularak kuru asetonunda tuzu hazırlandı. Oluşan sarı renkli çözeltiye bir saat sonra damlatma hunisinden damla damla kloroasetonitril (0,002 mol; 0,151 g; 0,126 ml) (119) ilave edildi ve balon içeriği 24 saat geri soğutucu altında reflux edildi. Bu süre sonunda içerik süzüldü ve süzüntü evaporate edildi. Oluşan katı ürün aseton-kloroform (3:1)'dan kristallendirilerek saflaştırıldı.

Saf Verim	: % 63,0	
Erime noktası	: 184°C	
Kapalı Formül	: C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	
Molekül Ağırlığı	: 388,44 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.49	İlgili değer : Çizelge 4.8
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.50	İlgili değer : Çizelge 4.9
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.51	İlgili değer : Çizelge 4.10
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.52	

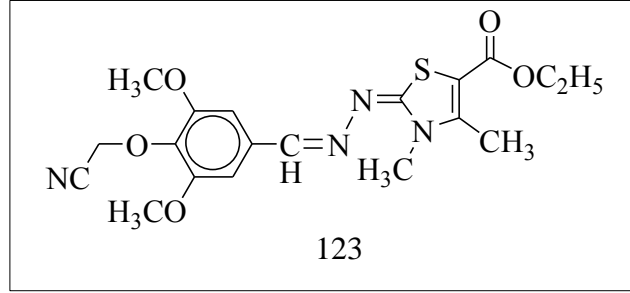


Şekil 3.13. Etil 2-((*E*)-(4-(siyanometoksi)-3-metoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat.

3.3.4. Etil 2-((*E*)-(4-(siyanometoksi)-3,5-dimetoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (123)

İki boyunlu bir balona 116 bileşiği (0,005 mol; 1,895 g) ile K₂CO₃ (0,0075 mol; 1,035 g) (118) konularak kuru asetonunda tuzu hazırlandı. Oluşan açık sarı renkli çözeltiye bir saat sonra damlatma hunisinden damla damla kloroasetonitril (0,005 mol; 0,3775 g; 0,315 ml) ilave edildi ve balon içeriği 48 saat geri soğutucu altında reflux edildi. Bu süre sonunda içerik sinterden süzüldü ve süzüntü evapore edildi. Oluşan katı ürün asetonundan kristallendirilerek saflaştırıldı.

Saf Verim	: % 71,4	
Erime noktası	: 220°C	
Kapalı Formül	: C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	
Molekül Ağırlığı	: 418,47 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.53	İlgili değer : Çizelge 4.8
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.54	İlgili değer : Çizelge 4.9
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.55	

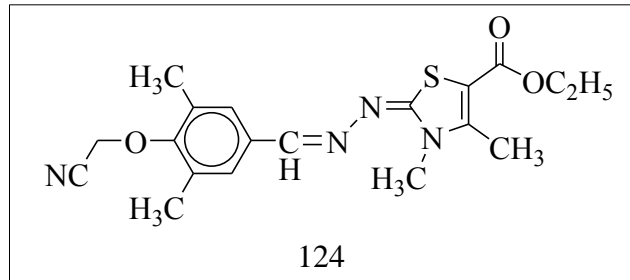


Şekil 3.14. Etil 2-((*E*)-(4-(siyanometoksi)-3,5-dimetoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat.

3.3.5. Etil 2-((*E*)-(4-(siyanometoksi)-3,5-dimetilbenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (124)

İki boyunlu bir balona 117 bileşiği (0,01 mol; 3,47 g) ile K₂CO₃ (0,015 mol; 2,07 g) konularak kuru asetonunda tuzu hazırlandı. Oluşan açık sarı renkli çözeltiliye bir saat sonra damlatma hunisinden damla damla kloroasetonitril (0,01 mol; 0,755 g; 0,629 ml) (118) ilave edildi ve balon içeriği 48 saat geri soğutucu altında reflux edildi. Bu süre sonunda kirli sarı renk aldığı gözlenen içerik sinterden süzüldü ve süzüntü evapore edildi. Kalıntı CHCl₃-petrol eteri (1:1)'den kristallendirilerek saflaştırıldı.

Saf Verim	: % 82,0	
Erime noktası	: 174-175°C	
Kapalı Formül	: C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	
Molekül Ağırlığı	: 386,47 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.56	İlgili değer : Çizelge 4.8
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.57	İlgili değer : Çizelge 4.9
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.58	İlgili değer : Çizelge 4.10
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.59	



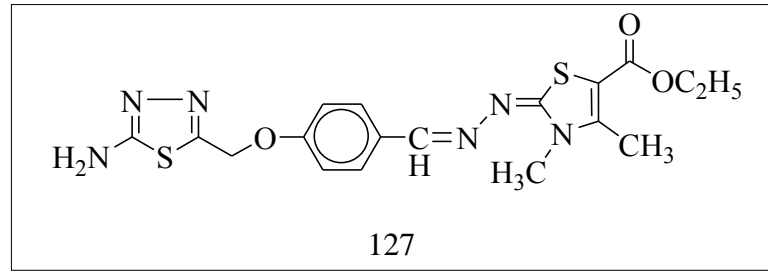
Şekil 3.15. Etil 2-((*E*)-(4-(siyanometoksi)-3,5-dimetilbenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat.

3.4. TİYADİZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

3.4.1. Etil 2-((*E*)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat (127)

Yuvarlak dipli bir balonda 120 bileşiği (0,00553 mol; 1,97974 g) 5 ml trifloroasetik asit ile çözüldü ve tiyosemikarbazit (0,00829 mol; 0,756 g) (125) ilave edilerek geri soğutucu altında 60°C su banyosu üzerinde beş saat reflux edildi. Bu süre sonunda balon içeriği su-buz karışımı bulunan behere aktarıldı ve reaksiyon ortamı bazik olana kadar amonyak ilave edildi. Sarı renkli içeriğin amonyak ilavesi ile açık sarı renk aldığı gözlemlendi. İçerik sinterden süzülde ve DMF-alkol (1:2)'den kristallen-dirilerek saflaştırıldı.

Saf Verim	: % 56,9	
Erime noktası	: 256°C	
Kapalı Formül	: C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 432,52 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.60	İlgili değer : Çizelge 4.11
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.61	İlgili değer : Çizelge 4.12
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: Şekil Ek A.62	
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.63	

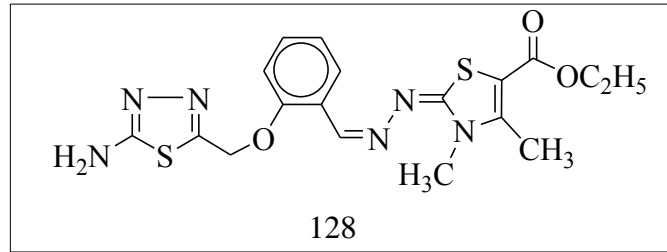


Şekil 3.16. Etil 2-((*E*)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat.

3.4.2. Etil 2-((E)-2-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat (128)

Yuvarlak dipli bir balonda 121 bileşiği (0,00837 mol; 2,9953 g) 5 ml trifloroasetik asit ile çözüldü ve tiyosemikarbazit (0,01255 mol; 1,1438 g) (125) ilave edilerek açık kahve renkli içerik geri soğutucu altında 60°C su banyosu üzerinde beş saat reflux edildi. Bulanık koyu sarı renk alan balon içeriği su-buz karışımı bulunan behere aktarıldı ve reaksiyon ortamı bazik olana kadar amonyak ilave edildi ve rengin açık sarıya dönüştüğü gözlemlendi. İçerik sinterden süzülde ve DMF-alkol (1:2)'den kristallendirilerek saflaştırıldı.

Saf Verim	: % 62,0	
Erime noktası	: 247°C	
Kapalı Formül	: C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 432,52 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.64	İlgili değer : Çizelge 4.11
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.65	İlgili değer : Çizelge 4.12
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: Şekil Ek A.66	
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.67	İlgili değer : Çizelge 4.13
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.68	

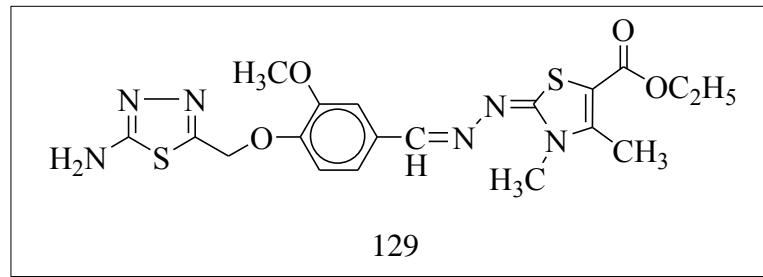


Şekil 3.17. Etil 2-((E)-2-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat.

3.4.3. Etil 2-((E)-4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)-3-metoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidratiyazol-5-karboksilat (129)

Yuvarlak dipli bir balonda 122 bileşiği (0,00108 mol; 0,41904 g) 5 ml trifloroasetik asit ile çözüldü ve tiyosemikarbazit (0,00163 mol; 0,148 g) (125) ilave edilerek geri soğutucu altında 60°C su banyosu üzerinde beş saat reflux edildi. Bu süre sonunda balon içeriği su-buz karışımı bulunan behere aktarıldı ve reaksiyon ortamı bazik olana kadar amonyak ilave edildi. Sarı renkli içeriğin amonyak ilavesi ile açık sarı renk aldığı gözlemlendi. Balon içeriği sinterden süzüldü ve DMF-alkol (1:1)'den kristallendirilerek saflaştırıldı.

Saf Verim	: % 58,0	
Erime noktası	: 224-225°C	
Kapalı Formül	: C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O ₄ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 462,55 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.69	İlgili değer : Çizelge 4.11
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.70	İlgili değer : Çizelge 4.12
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: Şekil Ek A.71	
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.72	İlgili değer : Çizelge 4.13
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.73	

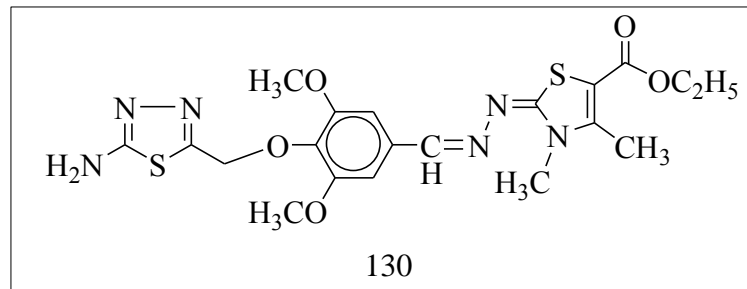


Şekil 3.18. Etil 2-((E)-4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)-3-metoksibenziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidratiyazol-5-karboksilat.

3.4.4. Etil 2-((E)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)-3,5-dimetoksibenzi- liden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat(130)

Yuvarlak dipli bir balonda 123 bileşiği (0,00316 mol; 1,3216 g) 5 ml trifloroasetik asit ile çözüldü ve tiyosemikarbazit (0,00474 mol; 0,432 g) (125) ilave edilerek geri soğutucu altında 60°C su banyosu üzerinde beş saat reflux edildi. Bu süre sonunda balon içeriği su-buz karışımı bulunan behere aktarıldı ve reaksiyon ortamı bazik olana kadar amonyak ilave edildi. Sarı renkli içeriğin amonyak ilavesi ile açık sarı renk aldığı gözlemlendi. İçerik sinterden süzüldü ve amonyak uzaklaşana kadar saf su ile yıkandı. DMF-alkol (1:4)'den kristallendirilerek saflaştırıldı.

Saf Verim	: % 56,6	
Erime noktası	: 211°C	
Kapalı Formül	: C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₅ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 492,57 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.74	İlgili değer : Çizelge 4.11
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.75	İlgili değer : Çizelge 4.12
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: Şekil Ek A.76	
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.77	İlgili değer : Çizelge 4.13
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.78	

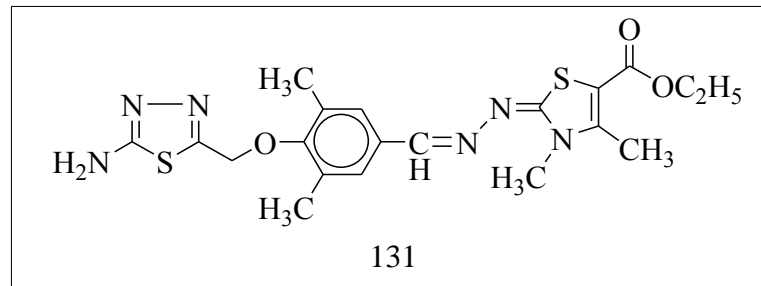


Şekil 3.19. Etil 2-((E)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)-3,5-dimetoksi- benziliden)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotiyazol-5-karboksilat.

3.4.5. Etil 2-((*E*)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)-3,5-dimetilbenzili-den)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat(131)

Yuvarlak dipli bir balonda 124 bileşiği (0,0055 mol; 2,125 g) 5 ml trifloroasetik asit ile çözüldü ve tiyosemikarbazit (0,00825 mol; 0,75 g) (125) ilave edilerek geri soğutucu altında 60°C su banyosu üzerinde beş saat reflux edildi. Bu süre sonunda balon içeriği su-buz karışımı bulunan behere aktarıldı ve reaksiyon ortamı bazik olana kadar amonyak ilave edildi. Sarı renkli içeriğin amonyak ilavesi ile açık sarı renk aldığı gözlemlendi. İçerik sinterden süzüldü ve süzüntü buharlaştırıldı. Kalıntı DMF-alkol (1:8)'den kristallendirilerek saflaştırıldı.

Saf Verim	: % 50,7	
Erime noktası	: 227°C	
Kapalı Formül	: C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₃ S ₂	
Molekül Ağırlığı	: 460,57 g/mol	
IR Spektrumu	: Şekil Ek A.79	İlgili değer : Çizelge 4.11
¹ H-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.80	İlgili değer : Çizelge 4.12
¹ H-NMR(D ₂ O) spektrumu	: Şekil Ek A.81	
¹³ C-NMR spektrumu	: Şekil Ek A.82	İlgili değer : Çizelge 4.13
Kütle spektrumu	: Şekil Ek A.83	



Şekil 3.20. Etil 2-((*E*)-(4-([5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metoksi)-3,5-dimetilbenzili-den)hidrazono)-3,4-dimetil-2,3-dihidrotyazol-5-karboksilat.

BÖLÜM 4

DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

Bazı yeni tiyazol ve tiyadiazol halkası içeren yapıların sentezi ile ilgili yaptığımız çalışmamızda ikisi literatürde kayıtlı, on sekiz tanesi orjinal olan toplam yirmi maddenin sentezi gerçekleştirilmiştir. Tiyazol ve tiyadiazol reaksiyonlarının incelendiği bu çalışmamızda beş adet tiyosemikarbazon (105 tipi), 4-metiltiyosemikarbazitin (104) muhtelif aromatik aldehit (99, 100, 101, 102 ve 103) ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Çalışmamızın önemli bir bölümünü oluşturan tiyazol türevleri (112 tipi), 105 tipi tiyosemikarbazonların etil-2-kloroasetoasetat (111) ile ayrı ayrı reaksiyona sokulmasıyla orjinal nitelikte beş adet (112 tipi) tiyazol bileşiği elde edilmiştir.

Çalışmamızın ilerleyen bölümlerinde 112 tipi tiyazol bileşiklerinin K_2CO_3 mevcudiyetinde kloroasetonitril (118) ile reaksiyonundan nitril türevi bileşiklerin (119 tipi) sentezi gerçekleşmiştir. Çalışmamızın son bölümünde ise anahtar bileşik niteliğinde olan beş adet orjinal nitelikli 2-amino 1,3,4-tiyadiazol türevleri (126 tipi) 119 tipi nitril bileşiklerinin tiyosemikarbazitin (125) trifloro asetik asit (TFA) ile gerçekleştirilen reaksiyonundan elde edilmiştir. Sentezlenen ikisi literatürde kayıtlı, on sekizi orjinal nitelikte olan bileşiklerin yapı aydınlatmalarını gerçekleştirmek üzere IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve MS spektrumları, kaydedilmiş spektrumlara ilişkin olarak elde edilen spektral veriler gruplar halinde ve çizelgeler şeklinde toplu olarak aşağıda verilmiştir. Kaydedilen spektrumlara ilişkin spektral verilerin incelenmesi ve tartışılması, söz konusu çizelgeleri takiben yapılmıştır.

Sentezlenen maddelerin tümü katı formda olup, elde edilen orjinal bileşiklerin IR spektrumları KBr tabletleri halinde ve ATR ile alınmıştır. Sentezlenen bazı bileşiklerin çözünürlük problemleri sebebiyle 1H -NMR spektrumları DMSO- d_6 'da alınmış, nispeten kolay çözünenler ise $CDCl_3$ - d_6 'da alınmıştır. 1H -NMR spektrum-

larında DMSO-d₆'dan ileri gelen metil pikleri 2,50-2,60 ppm civarında, su pikleri ise 3,20-3,40 ppm aralığında gözlenmiştir. CDCl₃-d₆'dan ileri gelen standart kloroform piki ise 7,26 ppm'de gözlenmiştir. ¹H-NMR spektrumlarında ise standart kimyasal kayma noktası olarak dötöro çözücülerde kullanılan TMS esas alınmıştır.

Çalışmamızda başlangıç bileşiği olarak kullanılan aromatik aldehitler (99, 100, 101, 102 ve 103) ve 4-metiltiyosemikarbazit (104) satın alma ile temin edilmiştir. Çalışmamızın ilk bölümünü oluşturan 105 tipi tiyosemikarbazonlar muhtelif aromatik aldehitlerin (99, 100, 101, 102 ve 103) 4-metiltiyosemikarbazitle (104) katılma ve eliminasyon içeren reaksiyonundan elde edilmiştir. Bu bileşiklere ilişkin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumlarının spektral verileri toplu biçimde sırası ile Çizelge 4.2, Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'de sunulmuştur.

Çizelge 4.2. 105 tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (KBr-ATR, cm⁻¹).

Fonksiyonel grup	106	108	109	110
-OH	3342	3358	3331	3100-3450
-NH	3178	3147	3147	3165
Ar-CH	3009	2999	3001	3001
Al-CH	2936	2954	2937	2971
C=N	1599	1599	1583	1591
C=C	1562	1553	1553	1483
Süstitüent	834 (1,4-di)	827, 799 (1,3,4-tri)	853, 828 (1,3,4,5-tetra)	869, 824 (1,3,4,5-tetra)

Çizelge 4.3. 105 tipi bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d₆, δ/ppm).

Fonksiyonel grup	106	108	109	110
CH ₃	-----	-----	-----	2.17, (s), 6H
N(CH ₃)	2.98-3.00, (d), 3H	3.01-3.03, (d), 3H	3.03-3.05, (d), 3H	2.99, (s), 3H
OCH ₃	-----	3.83, (s), 3H	3.81, (s), 6H	
NH-(CH ₃)	8.36, (s), 1H	8.35-8.37, (d), 1H	8.36, (s), 1H	8.34, (d), 1H
Ar-CH	6.76-6.80, (d), 2H 7.59-7.63, (d), 2H	6.77-6.80, (d), 1H 7.07-7.12, (d), 1H 7.40, (s), 1H	7.04, (s), 2H	7.34, (s), 2H
CH=N	7.94, (s), 1H	7.93, (s), 1H	7.94, (s), 1H	7.88, (s), 1H
-NH	11.26, (s), 1H	11.30, (s), 1H	11.32, (s), 1H	11.29, (s), 1H
-OH	9.88, (s), 1H	9.47, (s), 1H	8.79, (bs), 1H	8.74, (bs), 1H

Çizelge 4.4. 105 tipi bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrum değerleri (DMSO-d₆, δ/ppm).

Fonksiyonel grup	106	108	109	110
CH ₃	-----	-----	-----	17.25
N(CH ₃)	30.66	30.70	30.68	31.45
OCH ₃	-----	55.70	56.05	-----
Ar-(C)	115.44 (CH) 125.15 (C) 128.86 (CH) 159.06 (C)	109.66 (CH) 115.24 (CH) 121.87 (CH) 127.54 (C) 147.90 (C) 148.63 (C)	104.87 (CH) 124.29 (C) 137.64 (C) 147.98 (C)	125.10 (C) 125.73 (C) 128.25 (CH) 155.87 (C)
CH=N	142.04	142.37	142.46	143.20
C=S	177.22	177.22	177.24	177.84

Elde edilen 105 tipi bileşikler olan 106, 108, 109 ve 110' nolu bileşiklere ilişkin IR spektral verileri Çizelge 4.2' de toplu olarak sunulmuştur. 106, 108, 109 ve 110 bileşiklerini içeren bu grup yapılarına ilişkin en önemli veri yaklaşık 3147-3178 cm⁻¹ civarında çıkan iki farklı -NH gerilim bantıdır. Öte yandan 105 tipi bileşiklerin eldesinde kullanılan muhtelif aromatik aldehytlerde (99, 100, 101, 102 ve 103) var olan 1650-1730 cm⁻¹ civarında gözlenen -C=O gerilim bantları ve fermi dublet olarak bilinen 2650-2850 cm⁻¹ aralığında ortaya çıkan dublet piklerin tamamıyla 105

tipi bileşiklerde kaybolduğu görülmektedir. Aromatik aldehitlerde görülen C=O gerilim bandının 105 tipi bileşiklerde tamamen kaybolduğu, bunun yerine spektrumda oluşan C=N grubuna ait gerilim bandının 1583-1599 cm^{-1} aralığında ortaya çıktığı gözlenmiştir. 105 tipi bileşikler için sunulan IR spektral verileri literatürde bu tip bileşikler için sunulan verilerle uyumlu olmakla birlikte, literatürde C=S grubu için sunulan 760-790 cm^{-1} aralığında söylenen gerilim bandı spesifik bir bant niteliğini taşımamaktadır [47]. Bir başka literatür kaynağında C=S bandının 1236-1250 cm^{-1} aralığında olduğu ifade edilmektedir [48]. Spesifik bir gerilim bandı özelliği taşımadığı için C=S gerilim bandına ilişkin spektral veriler çizelge halinde yansıtılmamıştır.

Çizelge 4.3'de 105 tipi bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri incelendiğinde 106, 107, 108, 109 ve 110 bileşiklerinin eldesinde kullanılan muhtelif aromatik aldehitlerde yaklaşık 10 ppm civarında ortaya çıkan CHO protonlarının yerini, 105 tipi bileşiklerde, 7,88-7,94 ppm'de ortaya çıkan azometin grubundaki CH=N proton pikine bıraktığı gözlenmektedir. Öte yandan 105 tipi bileşiklerde tiyosemikarbazonun iki pozisyonundaki NH protonu nispeten asidik bir proton özelliğini kazanıp, yaklaşık 11,26-11,32 ppm'de bir singlet olarak ortaya çıkmaktadır. 105 tipi bileşiklerde 2-NH protonları yaklaşık olarak 11,30 ppm civarında bir protona karşılık gelecek bir singlet olarak ortaya çıkarken, 4-NH-CH₃ protonları ise bileşiğin yapısındaki C=S grubunun ortaya çıkardığı bağ anizotropisinin oluşturduğu magnetik alan etkisinde kalarak perdelememe bölgesine düştüğünden dolayı, yukarı alanda yaklaşık 8,34-8,37 ppm aralığında bir protona karşılık gelecek bir singlet olarak ortaya çıkmıştır. D₂O ile yapılan exchange işleminde yaklaşık 11,30 ppm civarındaki 2-NH piklerinin ve yaklaşık 8,35 civarında olan 4-NH-CH₃ piklerinin kaybolması, bu piklerin varlığını ortaya koymaktadır. İlave olarak 4-NH-CH₃ grubu -CH₃ protonları NH protonları ile etkileşerek yaklaşık 2,99-3,05 ppm'de üç protona karşılık gelen bir dublet olarak karşımıza çıkmaktadır.

105 tipi bileşiklerde aromatik halkaya bağlı fenolik -OH'ların 8,74-9,88 ppm aralığında bir protona karşılık gelen bir singlet olarak ortaya çıktığı yapılan D₂O ile exchange işlemiyle ortaya konulmuştur. 108 nolu bileşiğe ait olan O-CH₃ pikleri 3,83 ppm'de üç protona karşılık gelecek şekilde singlet olarak, 109 bileşiğinde ise altı

protona karşılık gelecek şekilde 3,81 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. 110 nolu bileşikteki aromatik halkaya bağlı CH₃ protonları ise 2,17 ppm'de singlet olarak altı protona karşılık gelecek şekilde ortaya çıkmaktadır. 105 tipi bileşiklerde aromatik halkaya ait protonlar ise 106 nolu bileşikte 1,4-disübstitüe benzen halkasındaki aromatik halkaya ait, 2,6- ve 3,5- pozisyonundaki CH protonlarının karşılıklı etkileşmesi ile 6,76-6,80 ppm'de iki protona karşılık gelen bir dublet, 7,59-7,63'de yine 2H'a karşılık gelen bir dublet olarak gözlenmiştir. 1,3,4-tri sübstitüe 107 bileşiğinin 2-, 5- ve 6- pozisyonundaki CH protonlarının ise 5- ve 6- pozisyonundaki -CH protonları etkileşerek biri 6,77-6,80 ppm'de bir protona karşılık gelen bir dublet, diğeri ise 7,07-7,12 ppm'de bir protona karşılık gelen bir dublet olarak, iki pozisyonundaki -CH protonu ise 7,40 ppm'de bir protona karşılık gelen bir singlet olarak karşımıza çıkmıştır. 109 ve 110 nolu bileşiklerdeki 1,3,4,5- tetra sübstitüe aromatik halkadaki 2- ve 6- pozisyonlarındaki CH protonları 109 bileşiğinde 7,04 ppm'de iki protona karşılık gelen bir singlet olarak karşımıza çıkarken, 110 nolu bileşikte ise 7,34 ppm'de yine iki protona karşılık gelen bir singlet olarak gözlenmiştir.

105 tipi bileşikler için ¹³C NMR spektrum verileri Çizelge 4.4'de sunulmuştur. Bu verilerde C=S grubuna ait karbonlar için kimyasal kayma değerleri 177,22-177,84 ppm'de gözlenmiştir. 106, 108, 109 ve 110 bileşiklerine ait CH=N (azometin) grubuna ait karbonlar ise sırası ile 142,04, 142,37, 142,46 ve 143,20 ppm'de gözlenmiştir. 105 tipi bileşiklerdeki -CH₃, -NCH₃ ve -OCH₃ karbon pikleri sp³ hibridize karbonlardan beklendiği şekilde, -CH₃ karbon piki 17,25 ppm'de, -NCH₃ karbon pikleri 30,66-31,45 ppm aralığında ve -OCH₃ karbon pikleri ise 108 bileşiğinde 55,70, 109 bileşiğinde 56,05 ppm'de ortaya çıkmıştır. 106 nolu bileşikteki aromatik halkaya ait 2- ve 6- pozisyonlarındaki karbon pikleri 128,86 ppm'de, 3- ve 5- pozisyonlarındaki karbon pikleri ise 115,44 ppm'de gözlenmiştir. Yine bu halkaya ait aromatik halkanın azometin grubuna bağlı olduğu kuarterner karbon piki 125,15 ppm'de, -OH grubunun aromatik halkaya bağlandığı kuarterner karbon piki ise 159,06 ppm'de görülmüştür. 108 nolu bileşikteki aromatik halkaya ait 2-, 5- ve 6- pozisyonlarındaki -CH karbon pikleri sırası ile 109,66 ppm, 115,24 ppm ve 121,87 ppm'de ortaya çıkmış, 1-, 3- ve 4- pozisyonlarındaki sübstitüe grupların bağlı olduğu kuarterner karbon pikleri ise sırası ile 127,54 ppm, 148,63 ppm ve

147,90 ppm'de gözlenmiştir. 109 nolu bileşiğin aromatik halkasındaki 2- ve 6- pozisyonlarındaki -CH protonları 104,87 ppm'de, 1-, 3- ve 4- pozisyonlarındaki kuaterner karbon pikleri sırası ile 124,29 ppm, 147,98 ppm ve 137,64 ppm'de gözlenmiştir. 110 nolu bileşikte ise aromatik halkaya ait 2- ve 6- pozisyonundaki -CH karbonları 128,25 ppm'de, 1-, 3- ve 4- pozisyonlarındaki kuaterner karbon pikleri ise sırasıyla 125,73 ppm, 125,10 ppm ve 155,87 ppm'de görülmüştür.

105 tipi bileşiklere ait MS spektral verileri incelendiğinde 106 bileşiğine ait $(M+1)^+$: 209,79, 108 bileşiğine ait $(M+1)^+$: 240,14, 109 bileşiğine ait $(M+1)^+$: 269,96 ve 110 bileşiğine ait $(M+1)^+$: 238,02 değerlerinin önerilen yapıya uygun olacak şekilde ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Çizelge 4.2, Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'de 105 tipi bileşikler için sunulan IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve MS spektral verileri toplu olarak değerlendirildiğinde, elde edilen sonuçların 106, 108, 109 ve 110 bileşikleri için önerilen yapıları tamamıyla teyid ettiği görülmüştür [49,50].

105 tipi tiyosemikarbazonların etil-2-kloroasetoasetik asit esteri ile gerçekleşen reaksiyondan elde edilen 112 tipi 4-metil 1,3-tiyazol 5-etoksi karbonil etil esterlerinin IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarının spektral verileri Çizelge 4.5, Çizelge 4.6 ve Çizelge 4.7'de toplu olarak sunulmuştur.

Çizelge 4.5. 112 tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (KBr, cm^{-1}).

Fonksiyonel grup	113	115	116	117
-OH	3150-3450	3100-3470	3416	3437
Ar-CH	3026	3053	3122	3120
Al-CH	2980	2934	2937	2976
C=O	1700	1655	1685	1672
C=N	1603	1579	1584	1585
C-O-C	1278, 1262, 1234	1266, 1196	1271, 1246	1293, 1189
OCH ₂ -CH ₃	1084	1087	1087	1093
Süstitüent	816 (1,4-di)	871,807 (1,3,4-tri)	848, 811 (1,3,4,5-tetra)	866, 816 (1,3,4,5-tetra)

Çizelge 4.6. 112 tipi bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d₆, δ/ppm).

Fonksiyonel grup	113	115	116	117
Es-CH ₃	1.20-1.28, (t), 3H	1.21-1.27, (t), 3H	1.22-1.27, (t), 3H	1.26 (bs), 3H
CH ₃	-----	-----	-----	2.21, (s), 6H
N-CH ₃	3.38, (s), 3H	3.39, (s), 3H	3.37, (s), 3H	3.38, (s), 3H
OCH ₃	-----	3.81, (s), 3H	3.81, (s), 6H	-----
Tyz-CH ₃	2.52, (s), 3H	2.51, (s), 3H	2.50, (s), 3H	2.53, (s), 3H
Es-OCH ₂	4.14-4.21, (q), 2H	4.15-4.21, (q), 2H	4.16-4.23, (q), 2H	4.20 (bs), 2H
Ar-CH	6.79-6.84, (d), 2H 7.54-7.59, (d), 2H	6.80-6.84, (d), 1H 7.14-7.18, (d), 1H 7.29, (s), 1H	7.02, (s), 2H	7.31, (s), 2H
CH=N	8.22, (s), 1H	8.21, (s), 1H	8.21, (s), 1H	8.17, (s), 1H
-OH	9.90, (s), 1H	9.49, (s), 1H	8.88, (s), 1H	8.71, (s), 1H

Çizelge 4.7. 112 tipi bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrum değerleri (DMSO-d₆, δ/ppm).

Fonksiyonel grup	113	115	116	117
CH ₃	-----	-----	-----	16.31
Es-CH ₃	12.45	12.48	12.54	12.41
Tyz-CH ₃	14.12	14.20	14.17	14.10
OCH ₃	-----	55.42	55.86	-----
N-CH ₃	31.28	31.35	31.36	31.25
Es-OCH ₂	60.22	60.27	60.27	60.17
Tyz-(C)	100.87 (C) 148.25 (C) 161.34 (C)	100.48 (C) 148.27 (C) 161.37 (C)	100.81 (C) 148.28 (C) 161.36 (C)	100.70 (C) 148.21 (C) 161.31 (C)
Ar-(C)	115.51 (CH) 125.81 (C) 128.82 (CH) 159.17 (C)	109.93 (CH) 115.48 (CH) 121.44 (CH) 126.23 (C) 147.70 (C) 148.68 (C)	104.68 (CH) 124.96 (C) 137.74 (C) 147.92 (C)	124.27 (C) 125.67 (C) 127.41 (CH) 155.14 (C)
CH=N	152.67	152.99	153.25	153.18
C=O	165.27	165.13	165.05	164.88

Çizelge 4.5'deki IR verileri göz önüne alındığında önerilen yapıdan beklenen C=O gerilim bantlarının 112 tipi bileşikler olan 113 bileşiğinde 1700 cm⁻¹'de, 115

bileşiginde 1655 cm^{-1} 'de, 116 bileşiginde 1685 cm^{-1} 'de ve 117 bileşiginde ise 1672 cm^{-1} 'de ortaya çıktığı gözlenmiştir. Yine 105 tipi bileşiklerde 3176 cm^{-1} civarında gözlenen $-\text{NH}$ grubu gerilim bantları, tiyazol halkasında N-3 pozisyonundaki azotta bir H bulunmadığı için 112 tipi bileşiklerin spektrumlarında doğal olarak gözlenmemiştir. Bu bileşiklere ait OH gerilim bantları ise 113 ve 115 bileşiklerinde 3100 ve 3470 cm^{-1} 'de geniş yayvan bir pik olarak gözlenirken, 116 ve 117 bileşiklerinde sırasıyla 3416 ve 3437 cm^{-1} 'de keskin bir pik olarak gözlenmiştir. Bu durum iki yapının da hidrojen bağlarını içerdiğini göstermektedir. İlave olarak IR spektrumunda esterik köprüyü ifade eden C-O-C gerilim bandı beklendiği şekilde yaklaşık olarak 1250 cm^{-1} civarında kalın bir pik olarak ortaya çıkmıştır. 112 tipi bileşiklere ait diğer azometin gerilim bantları aromatik, alifatik CH gerilim bantları ve aromatik halkaya ait deformasyon bantları ile C-O-C gerilim bantlarına ait değerler ayrıntılı olarak Çizelge 4.5'de sunulmuştur.

112 tipi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektral verileri göz önüne alındığında 5-etoksikarbonil-1,3-tiyazol halkasının oluştuğuna dair veriler elde edildiği görülmüştür. Örneğin, 105 tipi tiyosemikarbazonların yaklaşık $11,30\text{ ppm}$ 'de gözlenen asidik 2-NH proton piklerinin 112 tipi bileşiklerde görülmemesi halkanın kapandığına dair en önemli veriyi oluşturmakta ve bu durum literatürel bilgilerle paralellik göstermektedir [10]. Aynı bileşikte oluşan tiyazol halkasının 5-pozisyonunda var olan etoksikarbonil grubuna ait CH_3 protonları 113, 115 ve 116 bileşiklerinde $1,20-1,28\text{ ppm}$ aralığında üç protona karşılık gelecek şekilde bir triplet, 117 bileşiginde ise broad singlet şeklinde oluşmuştur. Yine bu fonksiyona ait CH_2 protonları ise $4,14-4,23\text{ ppm}$ aralığında komşu CH_3 protonları etkisiyle iki protona karşılık gelecek şekilde bir kuartete yarılmıştır. Aynı zamanda 3- pozisyonunda N- CH_3 grubu protonuna ait pik DMSO- d_6 'nın su pikinden ileri gelen pik ile iç içe girmektedir. Nitekim bu bileşiklerin D_2O ile yapılan exchange işleminde tiyazolün 3-pozisyonundaki CH_3 grubu protonlarının DMSO'nun su pikinden ayrıldığı ve $3,37-3,39\text{ ppm}$ aralığında üç protona karşılık gelen net bir singlet olarak ortaya çıktığı görülmüştür. 112 tipi bileşiklerdeki tiyazol halkasının 4- pozisyonuna bağlı Tyz- CH_3 proton pikleri $2,50-2,53\text{ ppm}$ aralığında 3 protona karşılık singlet olarak ortaya çıkmıştır. OH proton pikleri, 112 tipi bileşiklerinden olan 113, 115, 116 ve 117 nolu bileşiklerde sırasıyla $9,90$, $9,49$, $8,88$ ve $8,71\text{ ppm}$ 'de singlet olarak bir protona

karşılık gelecek şekilde gözlemlenmiş, yapılan D₂O exchange işlemi ile piklerin kaybolması bu yapının varlığının ortaya konulmasındaki en önemli işaret olarak karşımıza çıkmıştır. 115 ve 116 nolu bileşiklerdeki aromatik halkaya bağlı O-CH₃ proton pikleri 115 nolu bileşikte 3,81 ppm'de 3 protona karşılık gelen bir singlet, 116 nolu bileşikte yine 3,81 ppm'de 6 protona karşılık gelen bir singlet olarak gözlemlenmiştir. 117 bileşiğine ait aromatik halkaya bağlı 3- ve 5- pozisyonlarındaki -CH₃ protonları ise 2,21 ppm'de 6 protona karşılık gelen bir singlet olarak ortaya çıkmıştır. 112 tipi bileşiklerdeki aromatik halka protonları ile metilen protonları 105 tipi bileşiklerdeki ¹H NMR değerleri ile paralellik göstermiş ve Çizelge 4.6'da ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Çizelge 4.7'de 112 tipi bileşiklere ait ¹³C-NMR verileri toplu olarak sunulmuştur. Bu verilerden, oluşan tiyazol halkasının 5 pozisyonunda var olan etoksi karbonil grubuna ait O-CH₂ karbonlarının 60,17-60,27 ppm aralığında ortaya çıktığı görülmüştür. Etoksikarbonil grubuna ait CH₃ karbonları ise 12,41-12,54 ppm aralığında ortaya çıkarken, tiyazol halkasının 4- pozisyonunda var olan -CH₃ karbonları ise 14,10-14,20 ppm aralığında gözlenmiştir. Tiyazol halkasına bağlı 3- pozisyonundaki N-CH₃ karbonları ise 31,25-31,36 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. ¹³C-NMR spektral verilerinde tiyazol halkasının 5- pozisyonunda var olan etoksikarbonil karbonu çok belirgin bir şekilde 164,88-165,77 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. İlave olarak bu bileşiklerin eldesinde kullanılan tiyosemikarbazonlarda var olan C=S grubu karbonuna ait 177-178 ppm'de net olarak gözlenebilen pikin ise bu spektrumlarda ortadan kalktığı gözlemlenmiştir. Yine 112 tipi bileşiklere ilişkin tiyazol halkasına ait C-4 kuaterner karbonu 100,48-100,87 ppm aralığında, C-2 kuaterner karbonu ise 161,31-161,37 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. 112 tipi bileşiklere ait aromatik karbon pikleri ile azometin (CH=N) karbon piklerine ait değerler Çizelge 4.7'de ayrıntılı olarak verilmiştir. 112 tipi bileşiklerdeki tiyazol halkasına ait verilen değerler literatürde sunulan verilerle oldukça uyumlu sonuçlardır [10,25,49-51].

112 tipi bileşiklere ait MS spektral verileri incelendiğinde 113 bileşiğine ait (M+1)⁺ : 319,87, 114 bileşiğine ait (M+1)⁺ : 320,15 [47], 115 bileşiğine ait (M+1)⁺ :

349,90, 116 bileşiğine ait $(M+1)^+$: 380,14 ve 117 bileşiğine ait $(M+1)^+$: 348,12 değerlerin önerilen yapıya uygun olacak şekilde ortaya çıktığı gözlenmiştir.

112 tipi 4-metil 1,3-tiyazol 5-etoksi karbonil etil esterlerinin kloroasetonitril (118) ile gerçekleşen reaksiyonundan elde edilen 119 tipi nitril türevlerinin IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarının spektral verileri Çizelge 4.8, Çizelge 4.9 ve Çizelge 4.10'da toplu olarak sunulmuştur.

Çizelge 4.8. 119 tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (KBr, cm^{-1}).

Fonksiyonel grup	120	121	122	123	124
Ar-CH	3051	3073	3073	3068	3046
Al-CH	2972	2978	2972	2972	2979
C \equiv N	2255	2248	2245	2243	2269
C=O	1673	1676	1689	1665	1691
C=N	1597	1597	1582	1579	1588
C-O-C	1289- 1231	1265- 1169	1268- 1146	1302-1240	1262-1159
OCH ₂ -CH ₃	1089	1088	1085	1091	1081
Süstitüent	846 (1,4-di)	751 (1,2-di)	872, 802 (1,3,4-tri)	852, 807 (1,3,4,5-tetra)	866, 816 (1,3,4,5-tetra)

Çizelge 4.9. 119 tipi bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d₆, δ/ppm).

Fonksiyonel grup	120	121	122	123	124
Es-CH₃	1.19-1.26, (t), 3H	1.19-1.27, (t), 3H	1.21-1,27, (t), 3H	1.25, (bs), 3H	1.20-1.27, (t), 3H
CH₃	-----	-----	-----	-----	2.28, (s), 6H
Tyz-CH₃	2.51, (s), 3H	2.53, (s), 3H	2.52, (s), 3H	2.49, (s), 3H	2.52, (s), 3H
OCH₃	-----	-----	3.84, (s), 3H	3.84, (s), 6H	-----
N-CH₃	3.37, (s), 3H	3.41, (s), 3H	3.36, (s), 3H	3.41, (s), 3H	3.39, (s), 3H
Es-OCH₂	4.12-4.21, (q), 2H	4.13-4.22, (q), 2H	4.13-4,23, (bq), 2H	4.17-4.24, (bs), 2H	4.14-4.22, (q), 2H
Ar-OCH₂	5.21, (s), 2H	5.23, (s), 2H	5.17, (s), 2H	4.92, (s), 2H	4.94, (s), 2H
Ar-CH	7.09-7.14, (d), 2H 7.70-7.75, (d), 2H	6.90-6.94, (dd), 1H 7.13-7.22, (dd), 1H 7.43-7.47, (d), 1H 7.84-7.93, (m), 1H	7.13-7,17, (d), 1H 7.28-7,33, (d), 1H 7.40, (s), 1H	7.10, (s), 2H	7.42, (s), 2H
CH=N	8.51, (s), 1H	8.28, (s), 1H	8.28, (s), 1H	8.28, (s), 1H	8.22, (s), 1H

Çizelge 4.10. 119 tipi bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum değerleri (DMSO- d_6 , δ /ppm).

Fonksiyonel grup	120	121	122	123*	124
CH₃	-----	-----	-----		16.82
Es-CH₃	13.26	13.29	13.31		13.29
Tyz-CH₃	14.90	14.90	14.93		14.96
OCH₃	-----	-----	56.26		-----
N-CH₃	32.16	32.28	32.18		32.22
Es-OCH₂	61.12	61.21	61.12		61.16
Ar-OCH₂	54.19	54.83	55.09		58.03
C\equivN	117.19	117.21	116.71		117.81
Tyz-(C)	101.94 (C) 149.06 (C) 162.08 (C)	102.13 (C) 149.23 (C) 162.19 (C)	102.04 (C) 148.99 (C) 162.11 (C)		101.98 (C) 149.13 (C) 162.09 (C)
Ar-(C)	115.77 (CH) 129.49 (C) 130.01 (CH) 158.19 (C)	114.09 (CH) 122.67 (CH) 126.95 (C) 131.65 (CH) 147.53 (CH) 156.54 (C)	110.68 (CH) 115.52 (CH) 121.31 (CH) 130.90 (C) 147.73 (C) 150.21 (C)		124.27 (C) 128.47 (C) 131.74 (CH) 156.22 (C)
CH=N	152.56	155.28	152.91		152.72
C=O	167.06	167.54	166.94		167.18

(*) Çözünürlük düşük olduğu için alınamadı.

Çizelge 4.8’de 119 tipi bileşiklerin IR değerlerinde en belirgin gerilme titreşimi olarak 2243-2269 cm^{-1} ’de gözlenen $\text{C}\equiv\text{N}$ piki zayıf bir bant olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu spektrumlarda 119 tipi bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıtlardan biride 109 tipi bileşiklerde 3100-3470 cm^{-1} ’de gözlemlenen yayvan -OH gerilim piklerinin kaybolmasıdır. 119 tipi bileşiklere ait diğer azometin gerilim bantları, aromatik ve alifatik CH gerilim bantları ve aromatik halkaya ait deformasyon bantları ile C-O-C gerilim bantlarına ait değerler ayrıntılı olarak Çizelge 4.8’de verilmiştir.

Çizelge 4.9’da sunulan ^1H -NMR spektral verileri göz önüne alındığında 5-etoksikarbonil 1,3-tiyazol halkasının (112 tipi) bağlı olduğu aromatik halkadaki fenolik -OH gruplarının kloroasetonitril ile reaksiyonundan elde edilen 119 tipi bileşikler için uygun olduğu görülmüştür.

119 tipi bileşiklerin oluşumuna dair en önemli kanıt; 112 tipi bileşiklerde gözlemlenen 113 bileşiği için 9,90 ppm, 114 bileşiği için $CDCl_3-d_6$ 'da alınan 11,26 ppm [46], 115 bileşiği için 9,49 ppm, 116 için 8,88 ppm ve 117 bileşiği için 8,71 ppm'de bir protona karşılık gelecek şekilde singlet olarak gözlemlenen -OH piklerinin kaybolması ve bunun yerine 119 tipi bileşiklerde 4,92-5,23 ppm aralığında iki protona karşılık gelecek şekilde NC-CH₂-O piklerinin bir singlet olarak gözlemlenmesidir.

119 tipi bileşiklerdeki aromatik halka protonları ile metilen protonları ve tiyazol halkasına bağlı olan diğer metil ve metilen protonları 112 tipi bileşiklerdeki ¹H-NMR değerleri ile paralellik göstermiş ve Çizelge 4.9'da bu bileşikler ile ilgili olan veriler ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 4.10'da 119 tipi bileşiklere ait ¹³C-NMR verileri toplu olarak sunulmuştur. Bu verilerdeki aromatik halka karbonları ile tiyazol halkası ve bu halkaya bağlı gruplara ait karbon pik değerleri 112 tipi bileşiklerle paralellik göstermiştir. 119 tipi bileşiklere ait en önemli kanıt fenolik -OH'a bağlı olan O-CH₂ ve C≡N gruplarına ait karbon pikleridir. Çizelge 4.10'da sunulan ¹³C-NMR değerleri O-CH₂ karbonuna ait pik 120 bileşiği için, 54,19 ppm, 121 bileşiği için 54,83 ppm, 122 bileşiği için 56,10 ppm, 123 bileşiği için 56,11 ppm ve 124 bileşiği için 58,03 ppm'de gözlenmiştir. C≡N grubunun karbonuna ait pikler ise 119 tipi bileşikler için 116,62-117,81 ppm aralığında zayıf bir pik olarak ortaya çıkmıştır. Bu veriler 119 tipi bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıttır.

119 tipi bileşiklere ait aromatik karbon pikleri ile azometin karbon piklerine ait değerler ve tiyazol halkası ve buna bağlı olan diğer süstitüe gruplara ait ¹³C-NMR değerleri Çizelge 4.10'da ayrıntılı olarak verilmiştir. 119 tipi bileşiklerdeki tiyazol halkasına ait verilen değerler ile fenolik -OH'a bağlı O-CH₂-CN değerlerinin literatürde sunulan verilerle oldukça uyumlu sonuçlar olduğu gözlemlenmiştir [46,49,50].

119 tipi bileşiklere ait MS spektral verileri incelendiğinde 120 bileşiğine ait (M+1)⁺ : 359,02, 121 bileşiğine ait (M+1)⁺ : 359,09, 122 bileşiğine ait (M+1)⁺ : 389,10, 123 bileşiğine ait (M+1)⁺ : 419,29 ve 124 bileşiğine ait (M+1)⁺ : 387,04 değerlerinin önerilen yapıya uygun olacak şekilde ortaya çıktığı gözlenmiştir.

119 tipi bileşiklerin TFA içerisinde tiyosemikarbazitle olan reaksiyonundan elde edilen 126 tipi 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarının spektral verileri Çizelge 4.11, Çizelge 4.12 ve Çizelge 4.13’de toplu olarak sunulmuştur.

Çizelge 4.11. 126 tipi bileşiklere ait IR spektrum değerleri (KBr, cm⁻¹).

Fonksiyonel grup	127	128	129	130	131
NH₂	3313-3095	3285-3169	3307-3121	3297-3109	3281-3131
Ar-CH	3030	3064	3034	3053	3043
Al-CH	2982	2977	2986	2966	2963
C=C	1601	1597	1577	1611	1583
C=O	1698	1672	1676	1694	1688
N-C-S	1577	1537	1546	1581	1536
C=N	1540	1522	1500	1540	1504
C-O-C	1020	1081	1085-1132	1085-1121	1086
OCH₂CH₃	1260-1170	1267-1228	1276-1227	1264-1160	1266-1147
Süstitüent	827 (1,4-di)	757 (1,2-di)	823, 756 (1,3,4-tri)	833, 817 (1,3,4,5-tetra)	864, 828 (1,3,4,5-tetra)

Çizelge 4.12. 126 tipi bileşiklere ait ¹H-NMR spektrum değerleri (DMSO-d₆, δ/ppm).

Fonksiyonel grup	127	128	129	130	131
Es-CH ₃	1.24, (bs), 3H	1.19-1.26, (t), 3H	1.23, (bs), 3H	1.23, (bs), 3H	1.20-1.26, (t), 3H
CH ₃	-----	-----	-----	-----	2.23, (s), 6H
Tyz-CH ₃	2.52, (s), 3H	2.51, (s), 3H	2.52, (s), 3H	2.51, (s), 3H	2.50, (s), 3H
OCH ₃	-----	-----	3.80, (s), 3H	3.81, (s), 6H	-----
N-CH ₃	3.36, (s), 3H	3.39, (s), 3H	3.38, (s), 3H	3.39, (s), 3H	3.37, (s), 3H
Es-OCH ₂	4.8, (bs), 2H	4.13-4.20, (q), 2H	4.19, (bs), 2H	4.17-4.19, (bs), 2H	4.14-4.19, (q), 2H
Ar-OCH ₂	5.32, (s), 2H	5.35, (s), 2H	5.30, (s), 2H	5.05, (s), 2H	4.97, (s), 2H
Ar-CH	7.10, (bs), 2H 7.69, (bs), 2H	7.01-7.05, (m), 1H 7.19-7.23, (d), 1H 7.35, (bs), 1H 7.85-7.92,	7.18, (bs), 1H 7.26, (bs), 1H 7.53, (bs), 1H	7.04, (s), 2H	7.34, (s), 2H
NH ₂	7.34, (s), 2H	7.34, (s), 2H	7.34, (s), 2H	7.27, (s), 2H	7.36, (s), 2H
CH=N	8.27, (s), 1H	8.50, (s), 1H	8.26, (s), 1H	8.25, (s), 1H	8.19, (s), 1H

Çizelge 4.13. 126 tipi bileşiklere ait ^{13}C -NMR spektrum değerleri (DMSO- d_6 , δ /ppm).

Fonksiyonel grup	127*	128	129	130	131
CH₃		-----	-----	-----	16.91
Es-CH₃		13.26	13.32	13.35	13.26
Tyz-CH₃		14.90	14.96	14.94	14.93
OCH₃		-----	56.25	56.60	-----
N-CH₃		32.26	32.21	30.87	32.40
Es-OCH₂		61.17	61.16	61.21	61.13
Ar-OCH₂		65.45	65.58	69.12	68.54
Tyd-(C)		154.53 (C) 170.57 (C)	154.52 (C) 170.67 (C)	153.74 (C) 170.87 (C)	154.61 170.68
Tyz-(C)		102.11 (C) 149.13 (C) 162.08 (C)	101.85 (C) 149.16 (C) 162.16 (C)	102.08 (C) 149.10 (C) 162.13 (C)	101.95 (C) 149.04 (C) 162.10 (C)
Ar-(C)		114.16 (CH) 122.40 (CH) 126.13 (C) 131.94 (CH) 147.90 (CH) 156.44 (C)	110.41 (CH) 114.85 (CH) 121.66 (CH) 129.52 (C) 148.95 (C) 150.04 (C)	104.85 (CH) 131.70 (C) 137.55 (C) 155.28 (C)	128.35 (C) 131.05 (C) 131.75 (CH) 156.89 (C)
CH=N		154.37	153.26	153.28	152.94
C=O		167.61	166.64	167.08	166.96

*Çözünürlük olmadığı için alınmadı.

126 tipi bileşiklerin Çizelge 4.11'deki IR verilerinde beklenildiği gibi NH₂ titreşim bantları 3095-3313 cm⁻¹'de görülmektedir. Daha az spesifik olmakla birlikte C=N ve N-C-S gerilim titreşimlerine ait piklerde Çizelge 4.11'de değerlendirilmiştir. 126 tipi bileşiklerin oluşumuna ait önemli bir diğer kanıt ise 119 tipi bileşiklerde 2243-2269 cm⁻¹'de gözlemlenen C≡N pikinin 126 tipi bileşiklerdeki IR spektrumlarında kaybolmasıdır. 126 tipi bileşiklere ait diğer azometin gerilim bantları, aromatik ve alifatik CH gerilim bantları ve aromatik halkaya ait deformasyon bantları ile C-O-C gerilim bantlarına ait değerler ayrıntılı olarak Çizelge 4.11'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

126 tipi bileşiklerin Çizelge 4.12’de sunulan $^1\text{H-NMR}$ spektral verilerinden 1,3-tiyadiazol halkasına C-2 pozisyonunda bağlı olan NH_2 grubuna ait pikler 7,27-7,36 ppm aralığında 2 protona karşılık gelen bir singlet olarak gözlemlenmiştir. Nitekim D_2O ile yapılan proton-döteryum değişimi (exchange) sonucu NH_2 grubu proton pikleri spektrumunda kaybolmuştur. 126 tipi bileşiklere ait diğer tüm gruplara ait pikler ayrıntılı olarak Çizelge 4.12’de sunulmuştur. Aromatik halkayı 1,3,4-tiyadiazol halkasına bağlayan O-CH_2 protonları 126 tipi bileşikler için 4,97-5,35 ppm aralığında iki protona karşılık gelen bir singlet olarak karşımıza çıkmıştır. Bu durum 126 tipi bileşiklerin oluşumunda bize en önemli kanıttır.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrum değerleri 126 tipi bileşikler için Çizelge 4.13’de verilmiştir. 2-amino-1,3,4-tiyadiazol halkasının oluşumuna ait en büyük veri 126 tipi bileşiklerdeki tiyadiazolün C-2 ve C-5 pozisyonunda bulunan karbonlara ait piklerdir. Tiyadiazolün C-2 ve C-5 pozisyonlarındaki karbonlara ait rezonans değerleri benzer bileşiklere ilişkin $^{13}\text{C-NMR}$ verileri [49,52,53] büyük bir uyumluluk göstermektedir.

126 tipi bileşiklerdeki 2-amino 1,3,4-tiyadiazol halkasına ait C-2 karbon pikleri 153,74-154,61 ppm aralığında, C-5 karbonuna ait pikler 170,57-170,87 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Yine 126 tipi bileşiklere ait olan aromatik-tiyazol-azometin ve bu gruplara bağlı olan diğer karbonlara ait pikler Çizelge 4.13’de ayrıntılı olarak sunulmuştur. 126 tipi bileşiklerdeki 2-amino-1,3,4-tiyadiazol halkasına ait veriler, literatürde sunulan verilerle oldukça uyumlu sonuçlardır [54]. 126 tipi bileşiklerden olan 127 nolu bileşiğin çözünürlüğünün düşük olması sebebiyle $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu alınamamıştır.

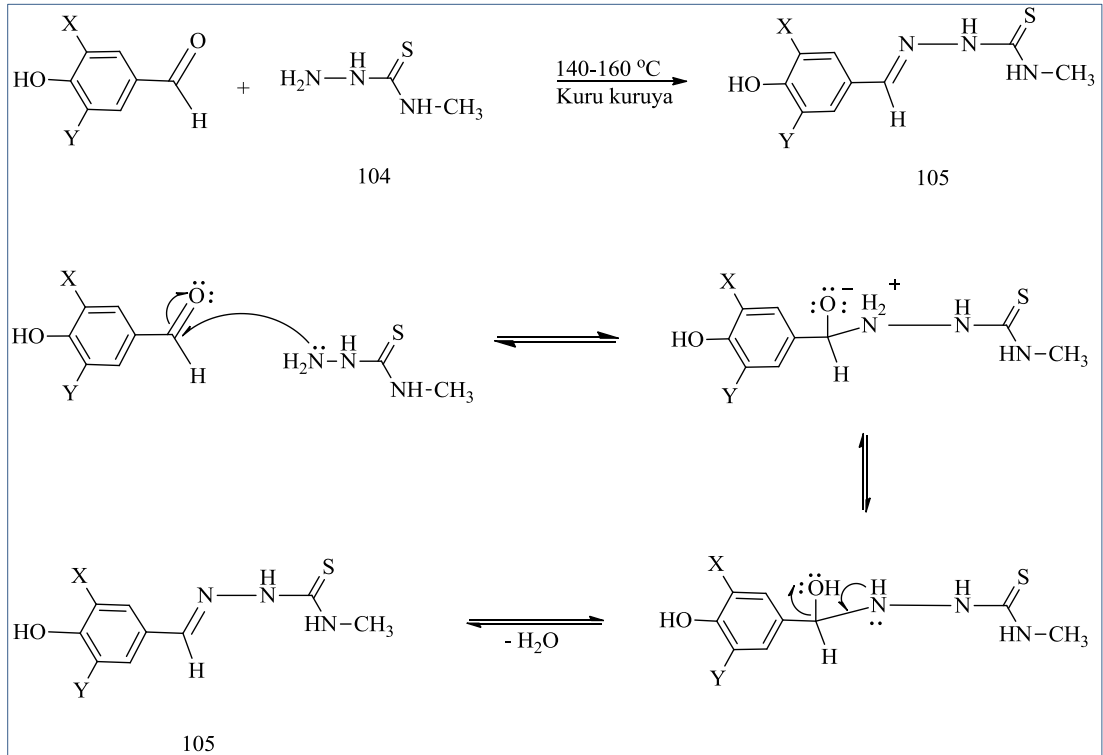
126 tipi bileşiklere ait MS spektral verileri incelendiğinde 127 bileşiğine ait $(\text{M}+1)^+$: 433,24, 128 bileşiğine ait $(\text{M}+1)^+$: 433,24, 129 bileşiğine ait $(\text{M}+1)^+$: 463,08, 130 bileşiğine ait $(\text{M}+1)^+$: 493,08 ve 131 bileşiğine ait $(\text{M}+1)^+$: 461,28 değerlerinin önerilen yapıya uygun olacak şekilde ortaya çıktığı gözlenmiştir.

BÖLÜM 5

SONUÇLAR

Çalışmamızda ikisi literatürde kayıtlı, on sekiz tanesi orijinal olan toplam yirmi madde sentezlenmiştir.

Çalışmamızın ana iskeletini oluşturan tiyosemikarbazonlar (105 tipi) muhtelif aromatik aldehitlerin (99, 100, 101, 102 ve 103) 4-metil tiyosemikarbazitle (104) reaksiyonundan elde edilmiştir. Tiyosemikarbazonlara ilişkin reaksiyon yürüyüşü klasik bir karbonil bileşiğine nükleofilik katılma ve eliminasyon reaksiyonu olup, reaksiyon tiyosemikarbazitin hidrazin ucundan (¹N nolu azot atomu) nükleofilik saldırı olarak karbonil karbonuna doğru gerçekleşir. Reaksiyon yürüyüşü aşağıda gösterildiği şekildedir.



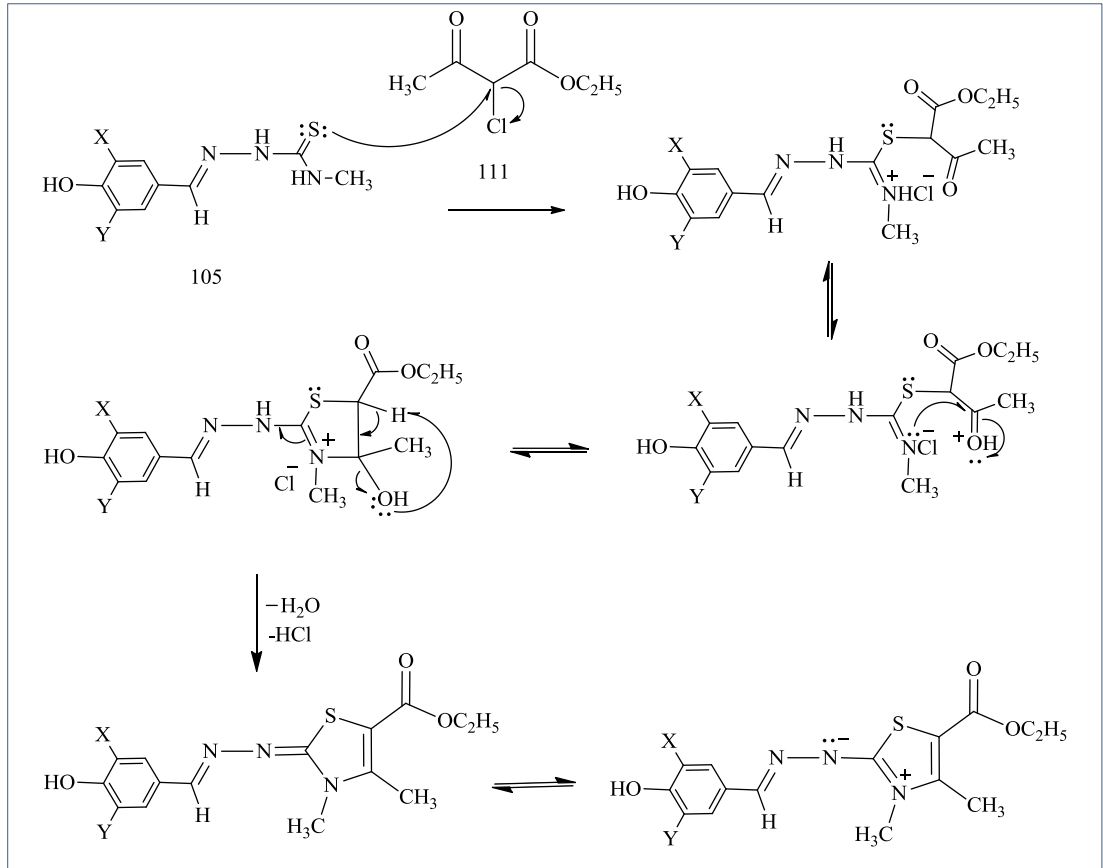
Şekil 5.1. 105 tipi bileşikler için reaksiyon mekanizması.

Bileşik No	X	Y
106	H	H
107	H	OH
108	OCH ₃	H
109	OCH ₃	OCH ₃
110	CH ₃	CH ₃

Şekil 5.1. (Devam ediyor).

Verilen reaksiyon gereği 105 tipi beş adet tiyosemikarbazon türevi elde edilmiştir.

Çalışmamızın tiyosemikarbazonların reaksiyonlarının incelenmesine yönelik bölümünde tiyosemikarbazonların (105 tipi bileşikler) α -halojeno karbonil bileşikleri içeren etil-2-kloro asetoasetik ester (111) ile Hantzsch reaksiyonu gereği reaksiyona sokulmuş ve karşılık gelen 4-metil-5-etoksi karbonil-2,3-dihidro-1,3-tiyazol türevleri (112 tipi) elde edilmiştir. 4-metil-5-etoksi karbonil-2,3-dihidro-1,3-tiyazol türevlerinin (112 tipi) eldesine ilişkin reaksiyon yürüyüşü aşağıda Şekil 5.2.'de gösterilmiştir.



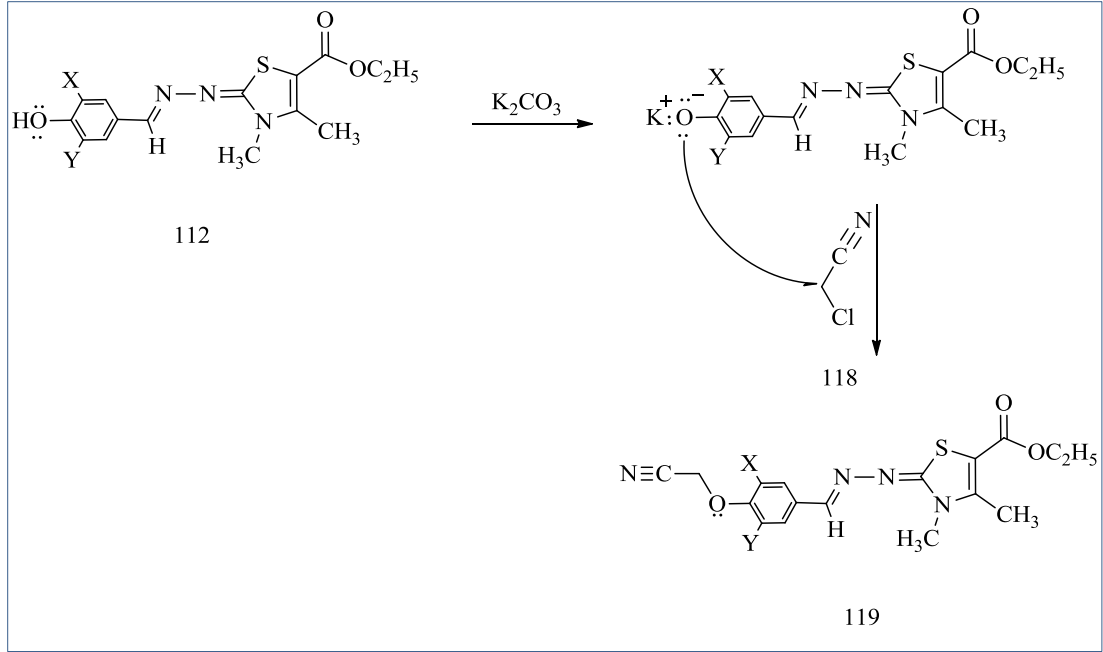
Şekil 5.2. 112 tipi bileşikler için reaksiyon mekanizması.

Bileşik No	X	Y
113	H	H
114	H	OH
115	OCH ₃	H
116	OCH ₃	OCH ₃
117	CH ₃	CH ₃

Şekil 5.1. (Devam ediyor).

Bir siklokondenzasyon reaksiyonu niteliğini taşıyan bu oluşum üç intermediat basamağı içerir. Genel olarak Hantzsch reaksiyonu olarak bilinen tiyoamidlerin α -halojeno aldehit ya da α -halojeno ketonlarla verdiği ve 1,3-tiyazol oluşumuna yol açan Hantzsch reaksiyonu niteliğini taşımaktadır. Bu reaksiyon mekanizmasında α -halojenokarbonil bileşiğinin halojen atomu ile tiyosemikarbazonun 3-pozisyonundaki tiyoamidlerdeki benzer kükürt atomuyla nükleofilik süstitüsyona uğrar. Ardından oluşan iminyum tuzu üzerinden proton transferi gerçekleşir ve sonuçta siklizasyonun ara ürünü olan 4-hidroksi-4,5-dihidro-1,3-tiyazol oluşur. Mekanizmanın ilerleyen basamağında suyun asit katalizli eliminasyonu ile 4,5-disubstitüe ve/veya 4-substitüe tiyazol oluşumu gerçekleşir. Bu mekanizmada oluşan orijinal nitelikli ürünler için iki tautomerik nitelikli form söz konusudur. Elde ettiğimiz spektral veriler ve moleküle ait fiziksel parametreler tiyazol molekülünün 2-pozisyonunda ekzo-imin formunda olduğu yönündedir.

Çalışmamızın diğer kısmında birer nitril türevi olan 119 tipi bileşiklerin (120, 121, 122, 123, 124) sentezleri; muhtelif 3,5-disubstitüe-4-hidroksibenzaldehid-4-metil-5-etoksikarbonil-2,3-dihidro-1,3-tiyazol türevlerinden (112 tipi) oluşturulan fenoksit nükleofili ile kloroasetonitril (118)'in arasında gerçekleşen nükleofilik süstitüsyonu içerir. Reaksiyonla ilgili mekanizma aşağıda verilmiştir.

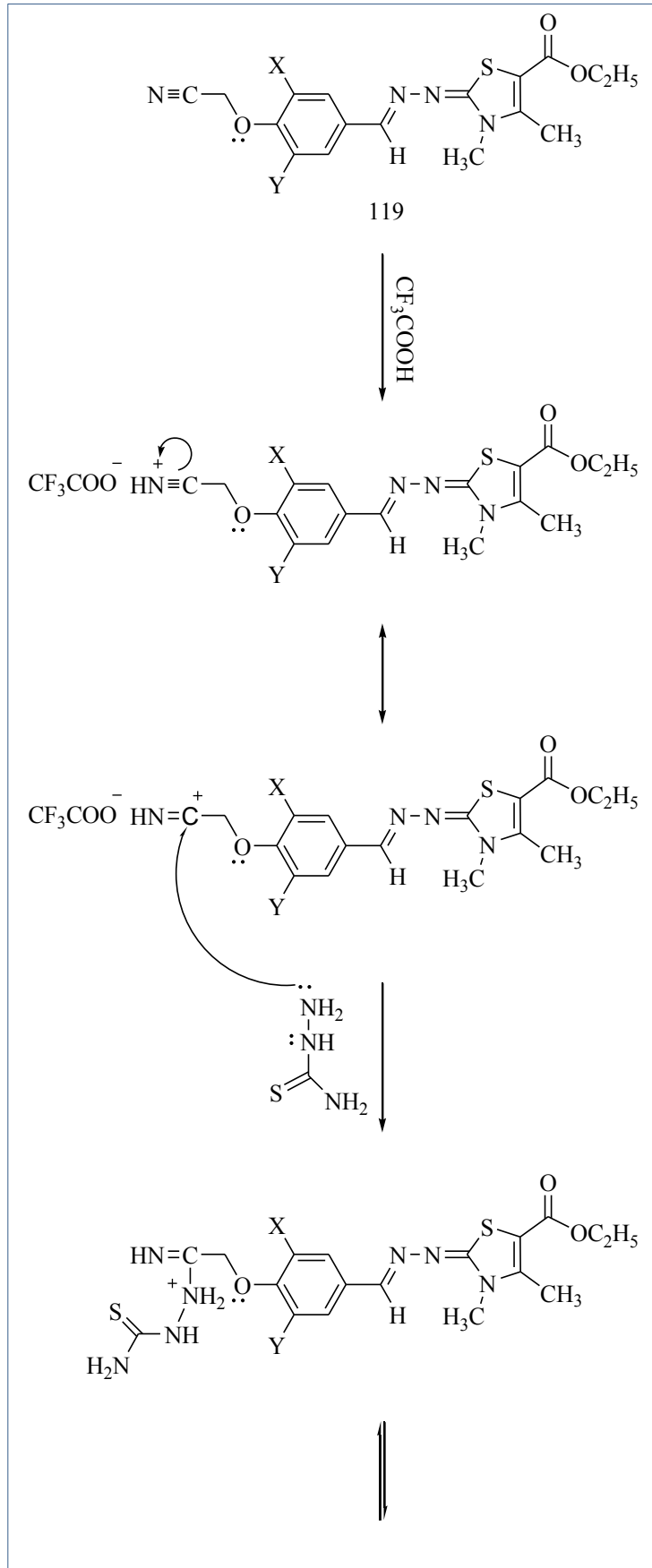


Bileşik No	X	Y
120	H	H
121	H	OH
122	OCH ₃	H
123	OCH ₃	OCH ₃
124	CH ₃	CH ₃

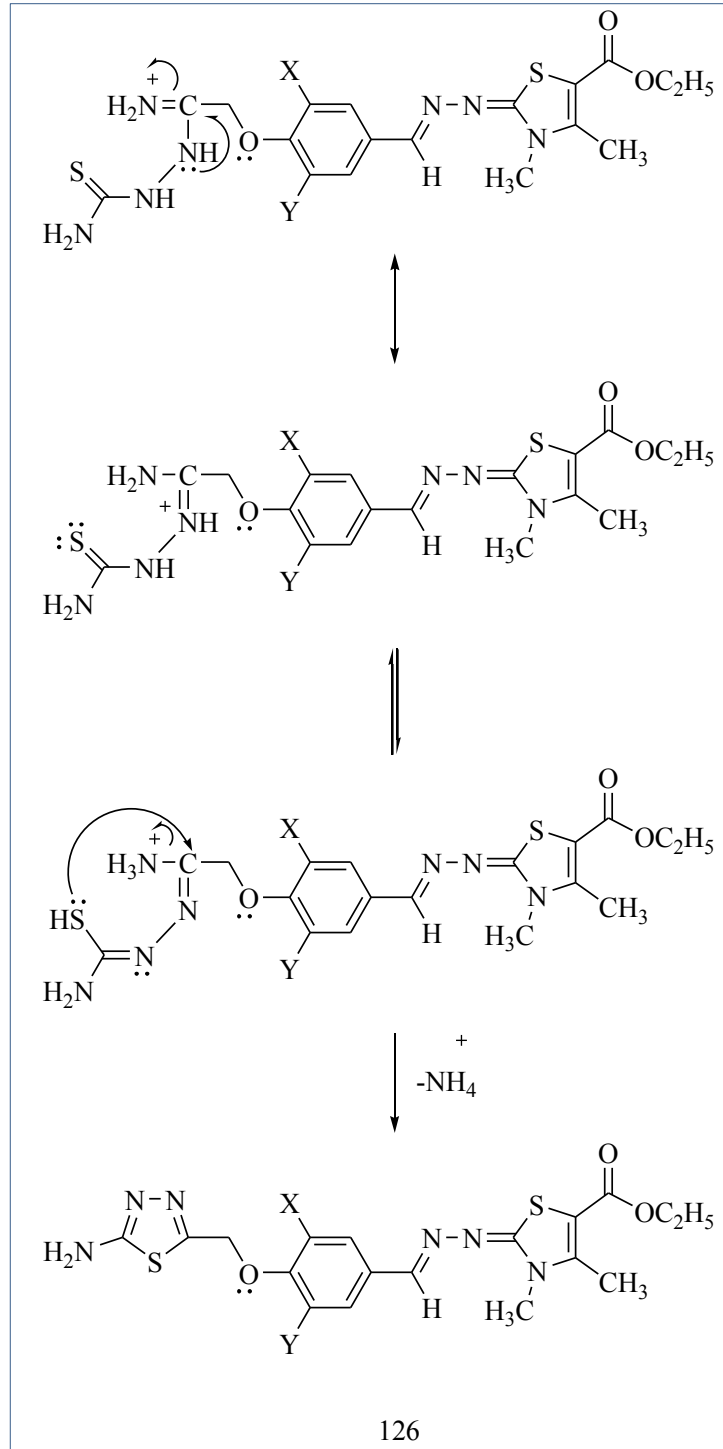
Şekil 5.3. 119 tipi bileşikler için reaksiyon mekanizması.

Bu reaksiyon susuz ortamda benziltriethylamonyum klorür katalizörlüğünde oldukça yüksek verimde gerçekleşmiştir. Reaksiyonun kolayca gerçekleşmesi, başlıca fenoksit anyonunun ekstra bulunan oksijeninde katıldığı için rezonans ile kararlı hale gelmesi ve nükleofil karakterinin artması ile açıklanabilir.

Çalışmamızın son bölümünde ise elde edilen 119 tipi nitril ihtiva eden bileşiklerin (120, 121, 122, 123, 124) tiyosemikarbazitle (125) reaksiyona sokularak 126 tipi 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerine (127, 128, 129, 130, 131) varılmıştır. Reaksiyon yürüyüşü Şekil 5.4.'de gösterilmiştir.



Şekil 5.4. 126 tipi bileşikler için reaksiyon mekanizması.



Bileşik No	X	Y
127	H	H
128	H	OH
129	OCH ₃	H
130	OCH ₃	OCH ₃
131	CH ₃	CH ₃

Şekil 5.4. (Devam ediyor).

Bu reaksiyonlarda literatürel veriler [55] trifloroasetik asidin katalitik etkisi altında oluşan pozitif yük taşıyan iminyum karbonuna tiyosemikarbazitin daha bazik olan hidrazin ucundan nükleofilik saldırısı ile bir katılma vukubudur. Reaksiyonda intermediat nitelikte stabil bir ürün gözlenmemesine karşılık benzer reaksiyonlarda elde edilen ara ürünlerden gözlenen sonuca paralel olarak, katılmanın ardından amonyum iyonunun ayrılması ve bunun ardında da eliminasyonun gerçekleştiği karbon atomuna kükürt atomunun nükleofilik saldırısı üzerinden bir heterosiklizasyon ile 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (127, 128, 129, 130, 131) oluştuğu öngörülmektedir.

BÖLÜM 6

ÖNERİLER

105 tipi tiyosemikarbazonların özellikle bakır ve platin komplekslerinin çok yüksek anti kanser etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda sentezlediğimiz 105 tipi tiyosemikarbazonların ve bunların farklı türevlerinin ileri bir çalışma olarak bakır ve platin komplekslerinin hazırlanması, oldukça etkili kemoterapik reaktiflerin elde edilmesine imkan sağlayabilecek niteliktedir. Diğer yandan tiyosemikarbazonların bu çalışmada sunduğumuz siklizasyon reaksiyonlarına ilave olarak α -halojenodikarbonil veya dihalojeno bileşikleri ile siklizasyon reaksiyonlarının incelenmesinin oldukça ilginç heterosiklik moleküllerin sentezine olanak sağlayabileceği ve reaksiyon yolları itibariyle organik literatüre orijinal veriler sunulabileceği düşünülmektedir.

Yine bu çalışmada tiyosemikarbazonların azometin fonksiyonları sadece bir reaksiyon için reaksiyon merkezi niteliği taşıyor olmasına karşın, muhtelif elektrofil reaktifler kullanılarak 1,3,4-tiyadiazol türevlerini oluşturmak için farklı ve ilginç reaksiyon yolları olarak karşımıza çıkabileceği ve bu yönüyle farklı 5-üyel heterohalkaların elde edilmesine imkan sağlayabileceği tahmin edilmektedir.

Tiyazol ve tiyadiazol türevleri çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle uzun yıllardan beri devam eden bir ilgiye sahip olması nedeniyle, kimyacılar bunların türevlerinin senteziyle yakından ilgilenmektedir. Son zamanlarda alerji, hipertansiyon, iltihap giderici, şizofreni, HIV-enfeksiyonları, hypnotics ve enfeksiyöz (mikrobiyal ya da paraziter) hastalıkların tedavisi için ilaçların geliştirmesinde ve daha yakın zamanlarda da ağrı tedavisi, antitrombotik aktivitesi ile Fibrinojen reseptor antagonistleri olarak kullanılmaktadırlar. Yine tiyazol ve türevleri yeni olarak da bakteriyel DNA gyrase B 'nin inhibitörü olarak da kullanılmaktadır. Bu nedenle bu bileşiklerin sentezi ve bunların biyolojik aktivitelerinin incelenmesi bilim dünyasına önemli olabilecek sonuçların çıkmasında rol alacağı tahmin edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. İkizler, A., “Heterohalkalı bileşikler”, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi*, Genel Yayın No: 84, Fakülte Yayın No: 38, Trabzon, 225-231, 243-245 (1985).
2. Söyleyici, H. C., “Tiyazollerin türevlerinin ve komplekslerinin sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, *Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Aydın, 5-16 (2006).
3. Duran, M., “Biyolojik aktif ve ilaç öncüsü olan bazı tiyazol türevlerinin sentezi yapı-etki ilişkilerinin deneysel ve teorik incelenmesi”, Doktora Tezi, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Eskişehir, 22-27 (2006).
4. Khalil, A. M., Berghot, M. A. and Gouda, M. A., “Synthesis and antibacterial activity of some new thiazole and thiophene derivatives”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 4434-4440 (2009).
5. Thomae, D., Perspicace, E., Xu, Z., Henryon, D., Schneider, S., Hesse, S., Kirsch, G. and Seck, P., “One-pot synthesis of new 2,4,5-trisubstituted 1,3-thiazoles and 1,3-selenazoles”, *Tetrahedron*, 65: 2982-2988 (2009).
6. El-Sabbgah, O. E., Baraka, M. M., Ibrahim, S. M., Pannecouque, C., Andrei, G., Snoeck, R., Balzarini, J. and Rashed, A. A., “Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 3746-3753 (2009).
7. Solomons, T. W. G. and Fryhle, C. B. “Organik kimya”, Çeviri Editörleri: Okay, G. ve Yıldırım, Y., *Literatür Yayınları*, 7. Basım, 84: 844 (2002).
8. Bondock, S., Khalifa, W. and Fadda, A. A., “Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thiazole, thiazolidinone and thiazoline derivatives starting from 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2 carboxaldehyde”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42: 948-954 (2007).
9. Potewar, T. M., Ingale, S. A. and Srinivasan, V., “Efficient synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles using ionic liquid under ambient conditions: a practical approach toward synthesis of fanetizole”, *Tetrahedron*, 63: 11066-11069 (2007).
10. Shih, M-H. and Ke, F-Y., “Synthesis and evaluation of antioxidant activity of sydnonyl substituted thiazolidinon and thiazoline derivatives”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12: 4633-4643 (2004).

11. Lv, P-C., Wang, K-R., Yang, Y., Mao, W-J., Chen, J., Xiong, J. and Zhu, H-L., "Design, synthesis and biological evaluation of novel thiazole derivatives as potent fabH inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19: 6750-6754 (2009).
12. Liu, H-L., Li, Z. and Anthonsen, T., "Synthesis and fungicidal activity of 2-imino-3-(4-aryl)-thiazolidin-4-ones and their 5-arylidene derivatives", *Molecules*, 5: 1055-1061 (2000).
13. Casas, J.S., Castano, M.V., Castellano, E.E., Ellena, J., Garcia-Tasende, M.S., Gato, A., Sanchez, A., Sanjuan, L.M. and Sordo, J., "Metal-induced cyclization of thiosemicarbazones derived from β -keto amides and β -keto esters: open-chain and cyclized ligands in zinc(II) complexes", *Inorg. Chem.*, 41: 1550-1557 (2002).
14. Ragenovic, K.C., Dimova, V., Kakurinov, V., Molnar, D.G. and Buzarovska, A., "Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4-substituted-5-aryl-1,2,3-triazoles", *Molecules*, 6: 815-824 (2001).
15. Hovsepiyan, T.R., Dilanian, E.R., Engoyan, A.P. and Melik-Ohanjanian, R.G., "Synthesis of substituted 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles", *Chem. Het. Comp.* 40: 1194-1198 (2004).
16. Jalilian, A.R., Sattari, S., Bineshmarvasti, M., Shafiee, A. and Daneshtabal, M., "Synthesis and in vitro antifungal and cytotoxicity evaluation of thiazolo-4H-1,2,4-triazoles and 1,2,3-thiadiazolo-4H-1,2,4-triazoles", *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 333: 347-354 (2000).
17. Yavari, I., Hossaini, Z. and Souiri, S., "Diastereoselective synthesis of fused[1,3]thiazolo[1,3]oxazines and [1,3]oxazino[2,3-b][1,3]benzothiazoles", *Mol Divers*, 13: 439-443 (2009).
18. Karegoudar, P., Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Mahalinga, M., Holla, B. S. and Kumari, N. S., "Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43: 261-267 (2008).
19. Hekimoğlu, A. and Çiçek, R., "Histamin H₃ reseptörlerinin rat gastrik fundusundaki kasılma yanıtları üzerine etkisi" *Dicle Tıp Dergisi*, 33: 127-133, (2006).
20. Reddy, D.B., Reddy, A.S. and Padmaja, A., "Synthesis of some spiro piperidino-1,2,4-triazolidines and azirines", *Heteroatom Chem.*, 10: 313-317 (1999).
21. Abbady, M.A., Abdel-Hafez, H., Kandeel, M.M. and Abdel-Monem, M.I., "Synthesis of new unsymmetrical and symmetrical diarylsulphides and diarylsulphones containing thiazoliny and thiazolidinonyl moieties using 4,4'-diacetyldiphenylsulphide", *Molecules*, 8: 622-641 (2003).

22. Foroumadi, A., Pournourmohammadi, S., Soltani, F., Rezaee, M.A., Dabiri, S., Kharazmi, A. and Shafiee, A., "Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(5-nitro-2-furyl) and 2-(5-nitro-2-thienyl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles", *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 15: 1983-1985 (2005).
23. Soykan, C. and Erol, İ., "Synthesis, characterization, and biological activity of N-(4-acetylphenyl)maleimide and its oxime, carbazone, thiosemicarbazone derivatives and their polymers", *J. Polymer Science, Polymer Chem.*, 41: 1942-1951 (2003).
24. Maccioni, E., Cardia, M. C., Distinto, L., Bonsignore, L. and De Logu, A., "An investigation of the biological effect of structural modifications of isothiosemicarbazones and their cyclic analogues", *Farmaco*, 58: 951-959 (2003).
25. Yogoewari, P., Thirumurugan, R., Kavaya, R., Samuel, J. S., Stables, J. and Sriram, D., "3-Chloro-2-methylphenyl-substituted semicarbazones: synthesis and anticonvulsant activity", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39: 729-734 (2004).
26. Ustabas, R., Çoruh U., Sancak, K., Er, M., Ünver, Y. and Yavuz, M., "2-[2-(cyanomethoxy)phenoxy]acetonitrile", *Acta Crystallographica*, E (60) : 968-970 (2004).
27. Ustabas, R., Sancak, K., Er, M., Ünver, Y., Çoruh U., Va'zquez-Lo'pez, E.M. and Yavuz, M., "Ethene-1,1,2,2-tetraethyltetramethylene tetrathiocyanate", *Acta Crystallographica*, E (61): 3529-3331 (2005).
28. Schenone, S., Brullo, C., Bruno, O., Bondavalli, F., Ranise, A., Filippelli, W., Rinaldi, B., Capuano, A. And Falcone, G., "New 1,3,4-thiadiazole derivatives and owed with analgesic and anti-inflammatory activities", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14: 1698-1705 (2006).
29. Foroumadi, A., Kargar, Z., Sakhteman, A., Sharifzadeh, Z., Feyzmohammadi, R., Kazemi, M. and Shafiee, A., "Synthesis and antimicrobial activity of some alkyl [5-(nitroaryl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]propionates" *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 1164-1167 (2006).
30. Tehranchian, S., Akbarzadeh, T., Fazeli, M. R., Jamalifar, H. and Shafiee, A., "Synthesis and antibacterial activity of 1-[1,2,4-triazol-3-yl] and 1-[1,3,4-thiadiazol-2-yl]-3-methylthio-6,7-dihydrobenzo[c]thiophen-4(5H)ones", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15: 1023-1025 (2005).
31. Oruç, E. E., Rollas, S., Kandemirli, F., Shvets, N. and Dimoglo, A. S., "1,3,4-Thiadiazole derivatives, synthesis, structure elucidation and structure antituberculosis activity relationship investigation", *Journal of Medicinal Chemistry*, 47: 6760-6767 (2004).

32. Doğan, H. N., Duran, A., Rollas, S., Şener, G., Uysal, M. K. and Gülen, D., "Synthesis of new 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10: 2893-2898 (2002).
33. Mamolo, M. G., Vio, L. and Banfi, E., "Synthesis and antimicrobial activity of some 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazoles derivatives", *Farmaco*, 51: 71-74 (1996).
34. Shucla, H. K., Desai, N. C., Astik, R. R. and Thaker, K. A., "Studies on some thiosemicarbazones and 1,3,4-thiadiazoles as potential antitubercular and antibacterial agents", *J.IndianChem. Soc.*, 61: 168-171 (1984).
35. Miyamoto, K., Koshiura, R., Mori, M., Yokoi, H., Mori, C., Hasegawa, T. and Takatori, K., "Antitumoractivity of 5-substituted 2-acylamino-1,3,4-thiadiazoles agonist transplantable rodent tumors", *Chem. Pharm. Bull.*, 33: 5126-5129 (1985).
36. Chou, J.Y., Lai, S. H., Pan, S.L., Jow, G. M., Chern, J. W. and Guh, J.H., "Investigation of anticancer mechanism of thiadiazole based compound in human non small cell lung cancer A549 cells", *Biochem. Pharmacol.*, 66: 115-124 (2003).
37. Ernst, S., Richter, C., Hobert, A., Mariam, G. G. and Schulze, K., "Synthesis of new 1,2,4-triazolines and 1,3,4-thiadiazolines from bithioureas", *J. Het. Chem.*, 32: 275-281 (1995).
38. Suzuki, N., Miwa, T., Aibara, S., Kanno, H., Takamori, H., Tsubokawa, M., Ryokawa, Y., Tsukada, W. and Isoda, S., "Synthesis and anti-allergy activity of [1,3,4]thiadiazolo[3,2- α]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-9(3H)-one derivatives", *Chem. Pharm. Bull.*, 40: 357-363 (1992).
39. Kramer, J. B., Boschelli, D. H. and Connor, D. T., "Synthesis of 2,6-ditertbutylphenols linked to 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles", *J. Het. Chem.*, 31: 1439-1443 (1994).
40. Shafice, A., Naimi, E., Mansobi, P., Foroumadi, A. and Shckari, M., "Syntheses of substituted-oxazolo-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles", *J. Het. Chem.*, 32: 1235-1239 (1995).
41. Kurzer, F. and Secker, J. L., "Addition cyclisations of ethoxycarbonyl isothiocyanate with hydrazine derivatives as a source of thiadiazoles and triazoles", *J. Het. Chem.*, 26: 355-360 (1989).
42. Zou, X-J., Lai, L-H., Jin, G-Y. and Zhang, Z-X., "Synthesis, fungicidal activity, and 3D-QSAR of pyridazinone-substituted 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 3757-3760 (2002).

43. Sancak, K., Er, M. and Ünver, Y., "Synthesis of 2-acylamino, 2-arylamino and ethoxycarbonyl imino-1,3,4-thiadiazoles as antitumor agents", *Türk J. Chem. (TÜBİTAK)*, 31: 125-134 (2007).
44. Desai, K. and Baxi, A.J., "Studies on 2-azetidinone: part-VI synthesis and antimicrobial activity of 5-(2',4'-dichlorophenoxyethyl)-2-(4'aryl-3''-chloro-2''-azetidinone-1''-yl)-1,3,4-thiadiazole, *Indian J. Pharm. Sci.*, 54: 183-188 (1992).
45. Gawande, N. G. and Shingare, M. S., "Synthesis of some thiazolyl thiosemicarbazides, triazoles, oxadiazoles, thiadiazoles & their microbial activity", *Indian J. Chem.*, B (26) : 387-389 (1987).
46. Değirmencioğlu, İ., Atalay, E., Er, M., Köysal, Y., Işık, Ş. and Serbest, K., "Novel phthalocyanines containing substituted salicyclic hydrazone-1,3-thiazole moieties: microwave-assisted synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure and thermal characterization", *Dyes and Pigments*, 84: 69-78 (2009).
47. Chandra, S. and Kumar, U., "Spectroscopic characterization of copper (II) complexes of indoxyl-*N*(4)-methylthiosemicarbazone", *Spectrochimica Acta Part A*, 60: 2825-2829 (2004).
48. Aguirre, G., Boiani, L., Cerecetto, H., Fernandez, M., Gonzales, M., Denicola, A., Otero, L., Gambino, D., Rigol, C., Oleo-Azar, C. and Faundez, M., "In vitro activity and mechanism of action against the protozoan parasite trypanosomacruzi of 5-nitrofuryl containing thiosemicarbazones", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12: 4885-4893 (2004).
49. Er, M., Ünver, Y., Sancak, K. and Düğdü, E., "Synthesis and characterizations of some new tetrathiosemicarbazones and their cyclization reactions; tetra-4-methyl-5-etoxy carbonyl-2,3-dihydro-1,3-thiazole and tetra-2-acetylamino-4-acetyl-4,5-dihydro-1,3,4-thiodiazole derivatives", *Arkivoc*, xv: 99-120 (2008).
50. Er, M., Ünver, Y., Sancak, K., Değirmencioğlu, İ. and Karaoğlu, Ş.A. "Synthesis, characterization and cyclization reactions of some new bithiosemicarbazones", *Arkivoc*, ii: 149-167 (2009).
51. Serbest, K., Kayi, H., Er, M., Sancak, K. and Değirmencioğlu, İ., "Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes of tetra dentate schiff base containing two thiadiazoles units: structural, spectroscopic, magnetic properties and molecular modeling studies", *Heteroatom Chemistry*, 19 (7): 700-712 (2008).
52. Ra, D., Y., Cho, N., S. and Cho, J., "Acylation of 5-amino-3*H*-1,3,4-thiadiazolin-2-one", *J. Het.Chem.*, 35: 525-529(1998).
53. Reiter, J. and Barkoczy, J., "The reaction of triazolyl thiohydrazides with isocyanates and isothiocyanates", *J. Het. Chem.*, 30: 333-338 (1993).

54. Sancak, K., Ünver, Y. and Er, M., “Synthesis of 2-acylamino, 2-arylamino and ethoxycarbonyl imino-1,3,4-thiadiazoles as antitumor agents”, *Turk J. Chem. (TÜBİTAK)*, 31: 125-134 (2007).
55. Kramer, J. B., Boschelli, D. H. and Connor, D. T., “Synthesis of 2,6-di-tert-butylphenols linked to 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles”, *J. Het. Chem.*, 32: 1235-1239 (1995).

ÖZGEÇMİŞ

Ayşe BELDER 1984 yılında Safranbolu’da doğdu; ilk ve orta öğrenimini aynı şehirde tamamladı. 2001 yılında Safranbolu Lisesi Fen Bilimleri alanından mezun oldu. 2002 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nde yüksek öğrenimine başlayıp, 2007 yılında iyi derece ile mezun oldu. 2008-2009 ve 2009-2010 Eğitim-Öğretim yıllarında üç dönem Karabük Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde part-time olarak öğrenci laboratuvarlarında çalıştı. 2009 yılında Karabük Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans programına kaydoldu. 2010 yılında Uzman Kataforez Yüzey Kaplama Sanayi ve Limited Şirketi’nde laboratuvar proses kontrol ve arge sorumlusu olarak çalışmaya başladı ve halen aynı yerde çalışmaya devam etmektedir.

ADRES BİLGİLERİ

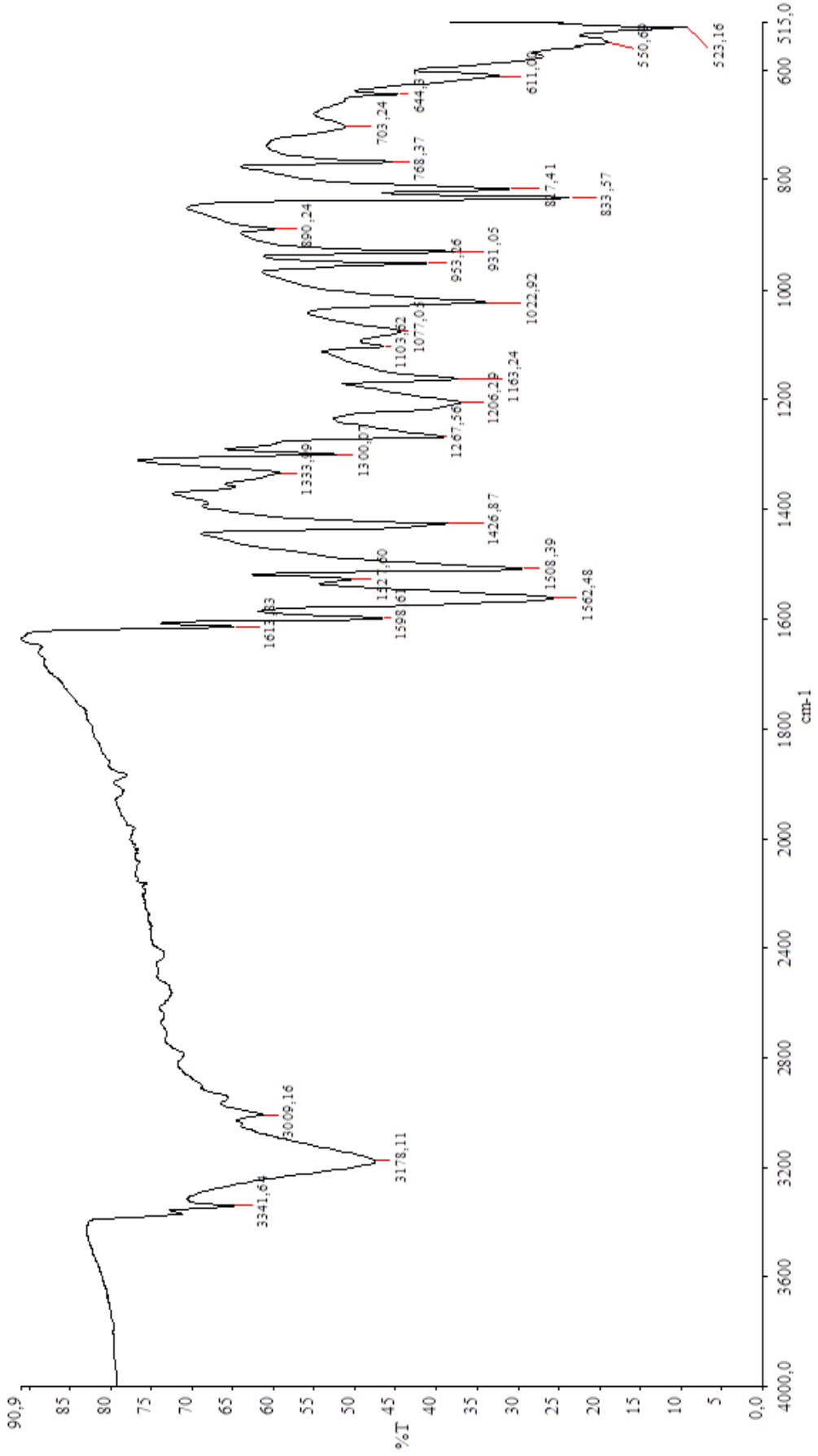
Adres : Atatürk Mahallesi
Sadri Artunç Caddesi
Sedef Apartmanı 74/5 Safranbolu/ KARABÜK

Tel : (505) 775 79 03

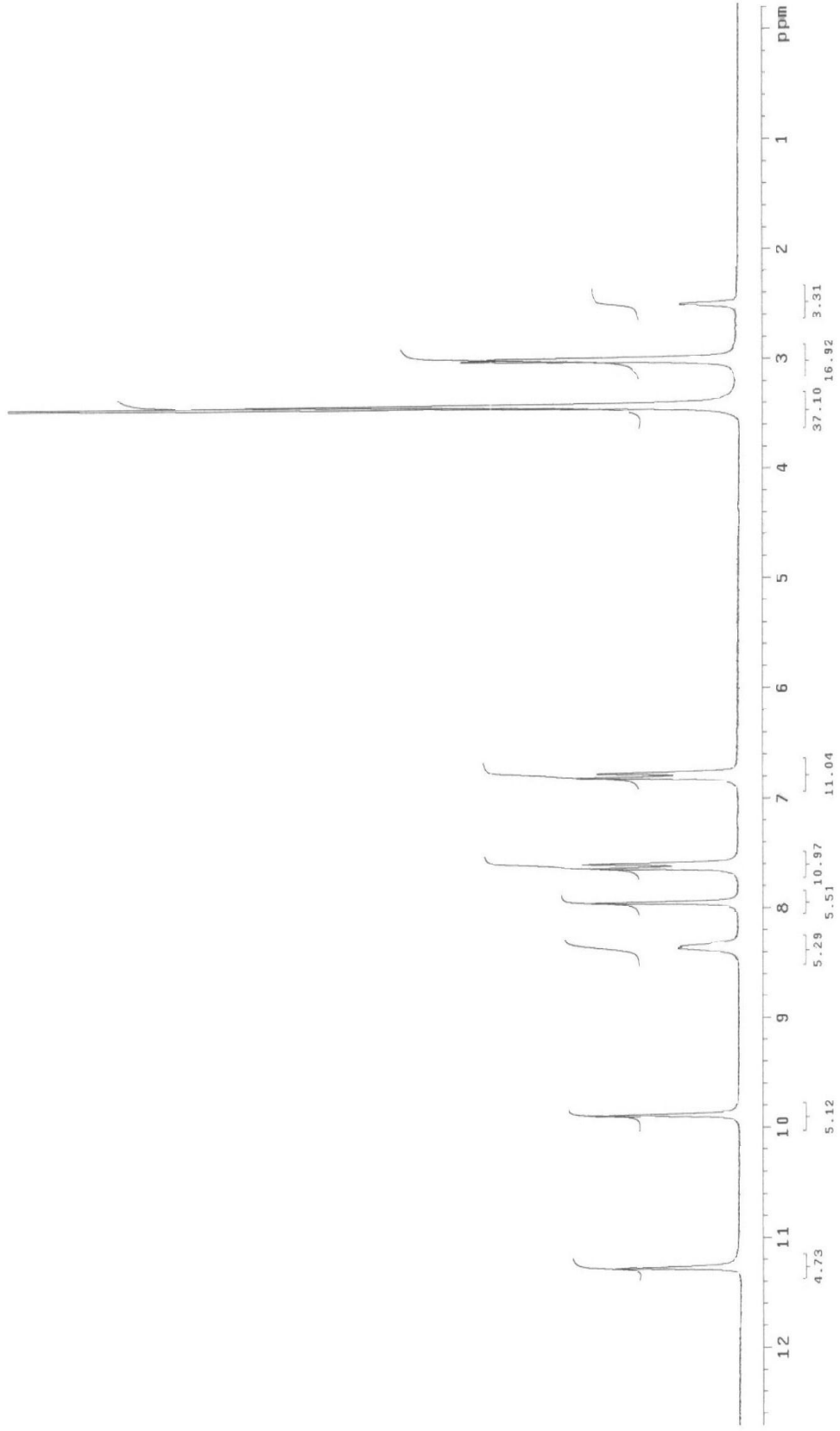
E-posta : aysebelder84@gmail.com

EK AÇIKLAMALAR A.

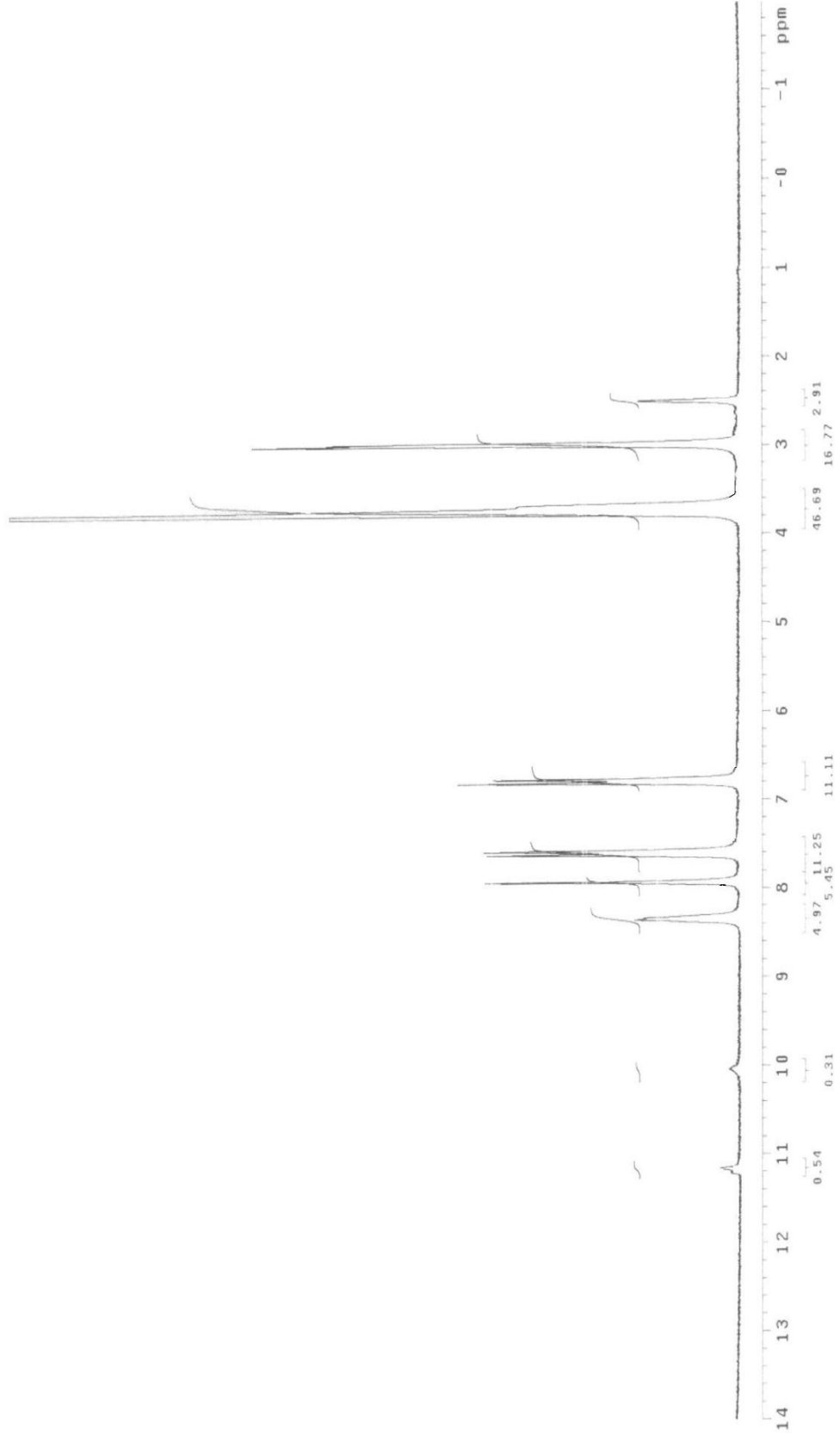
BİLEŞİKLERE AİT SPEKTRUMLAR



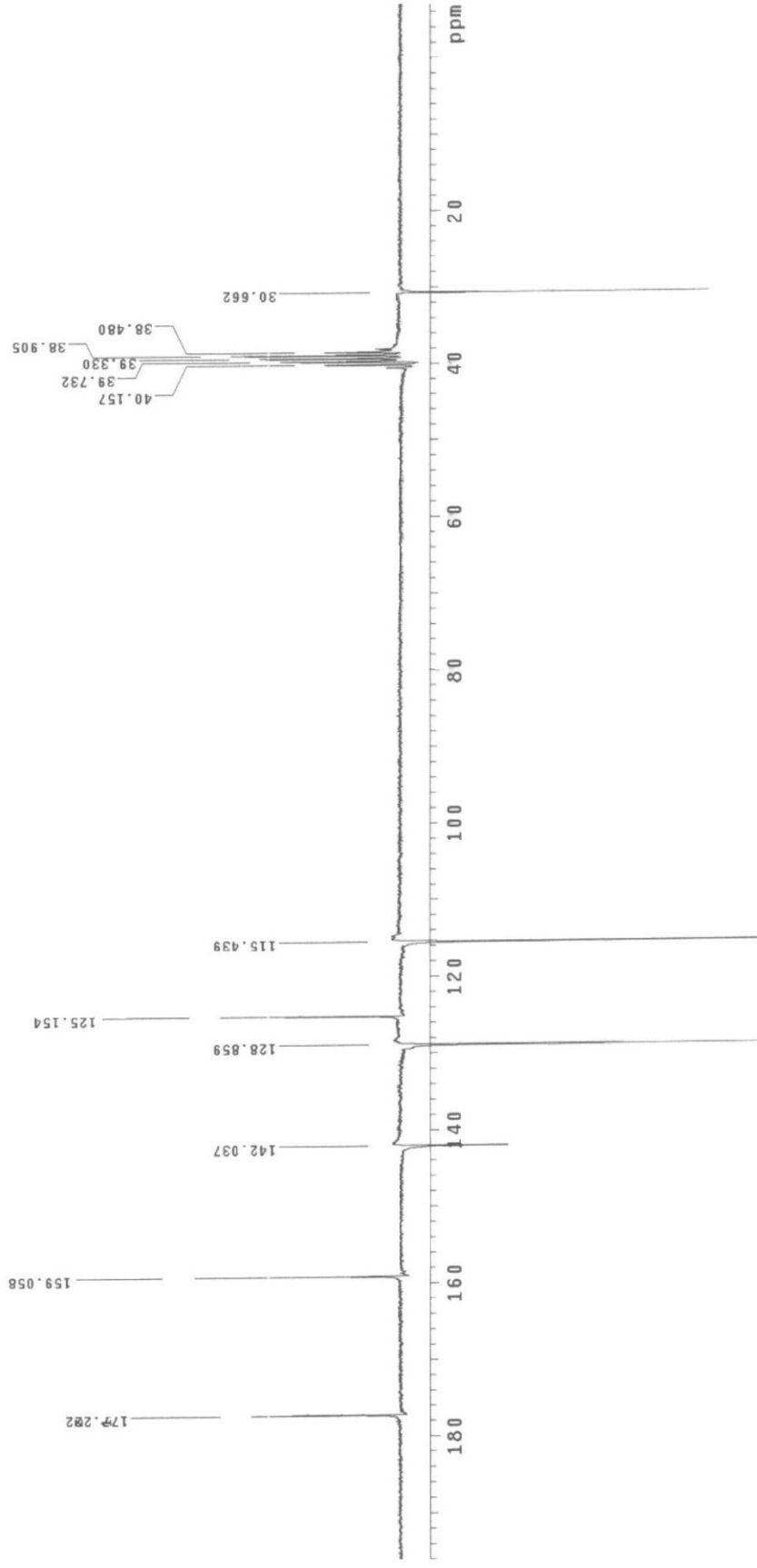
Şekil Ek A.1. 106' nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.



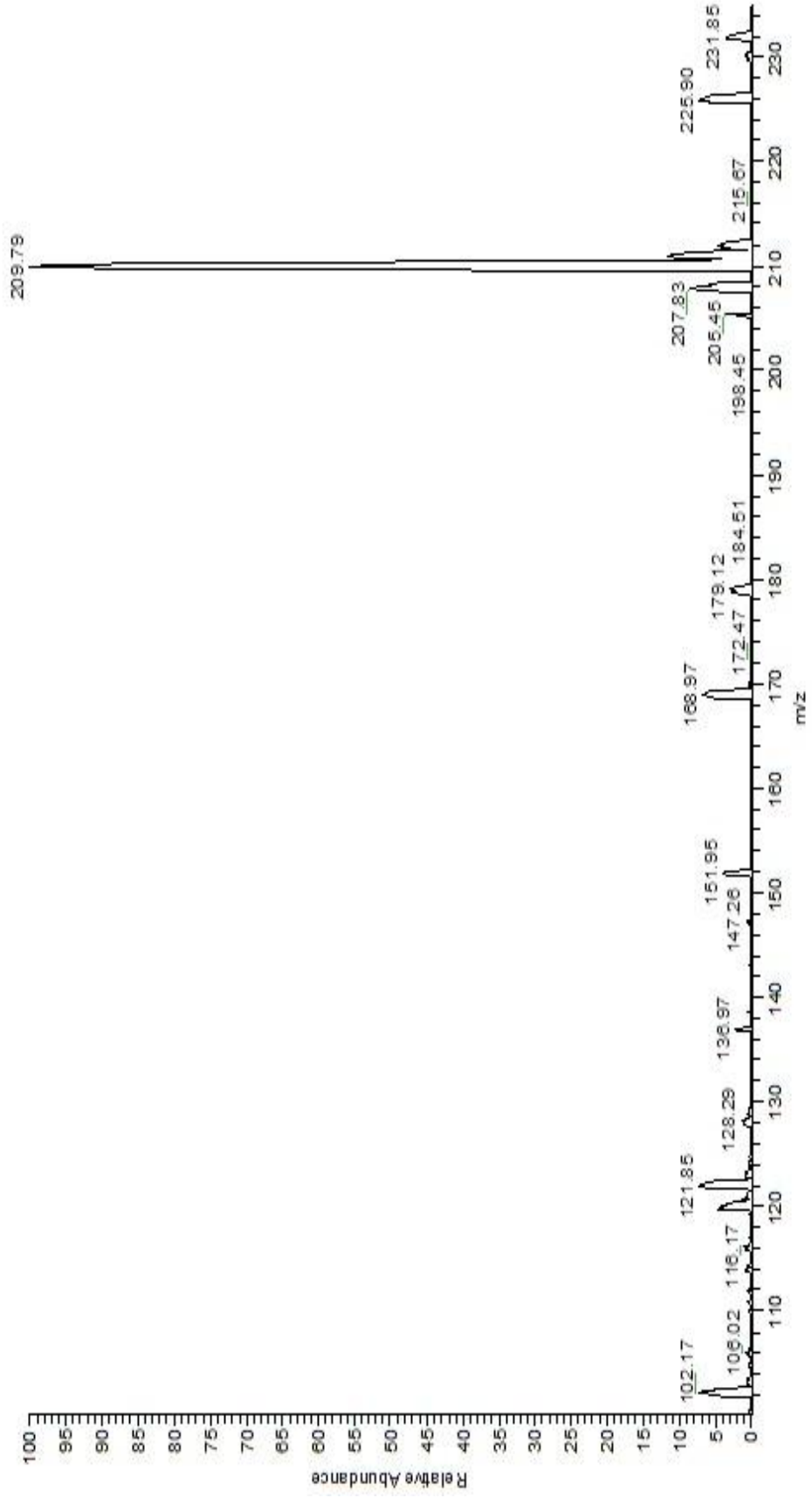
Şekil Ek A.2. 106' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



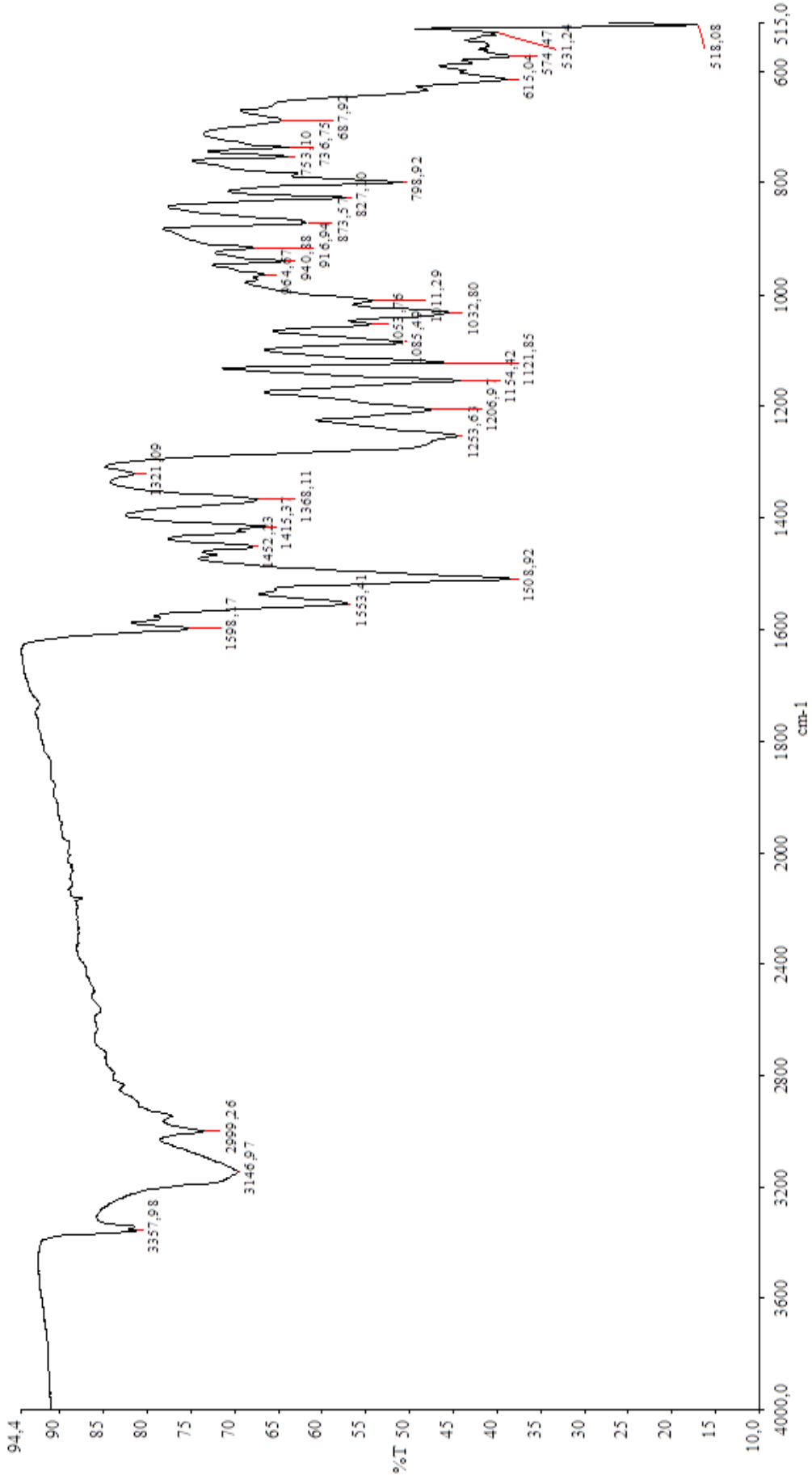
Şekil Ek A.3. 106' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Exchange Spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O).



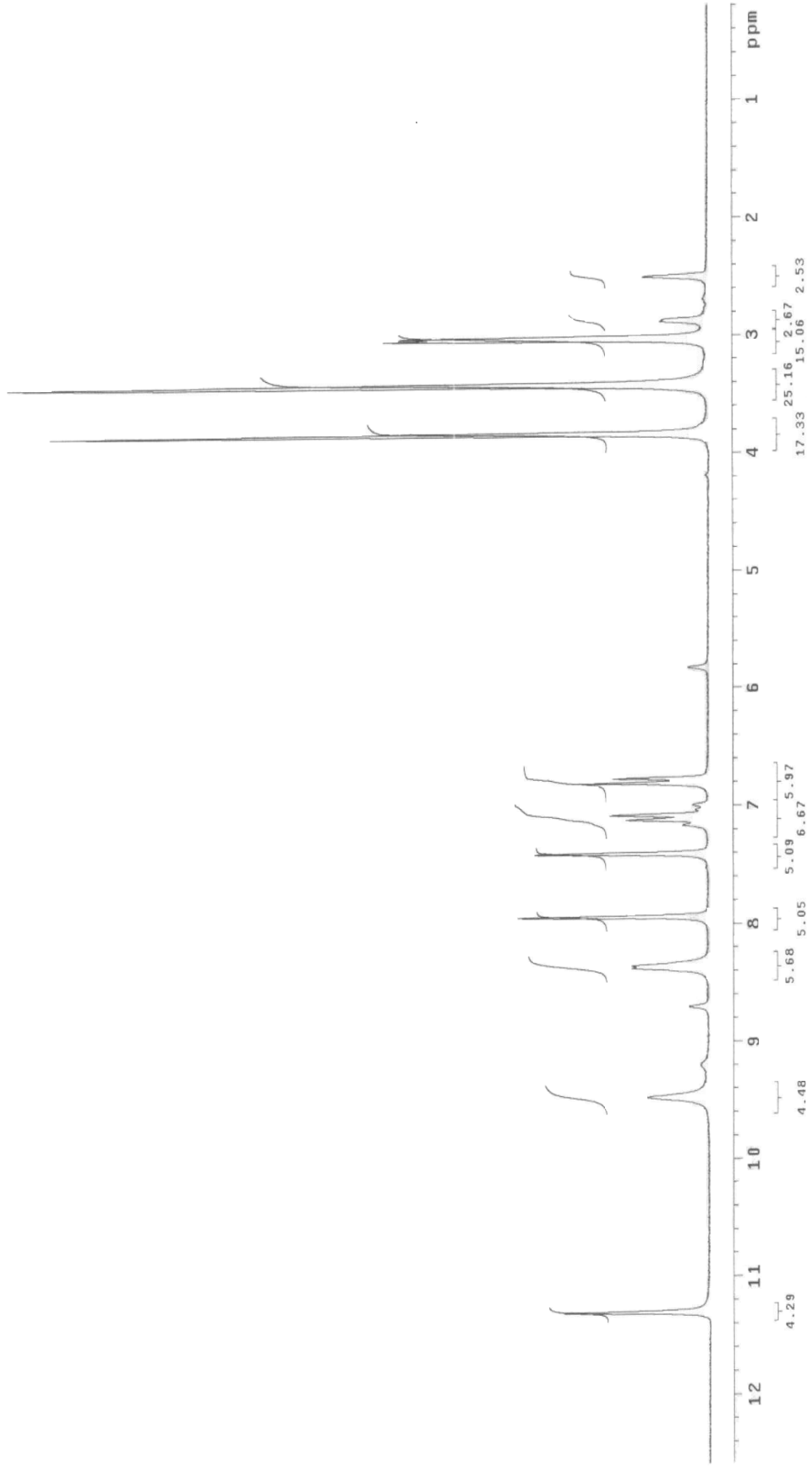
Şekil Ek A.4. 106' nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (DMSO-d_6).



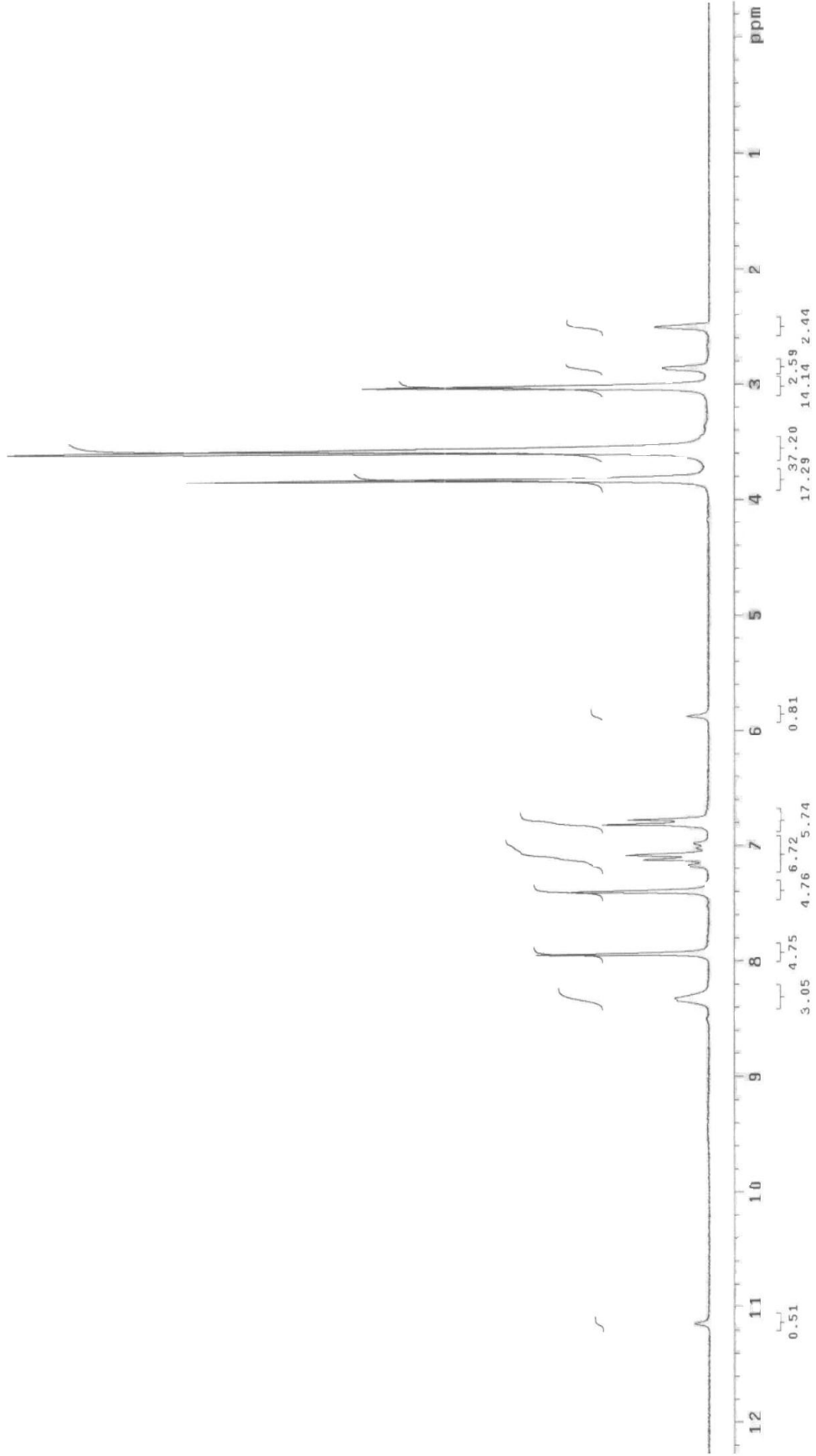
Şekil Ek A.5. 106'numlu bileşiğe ait MS Spektrumu.



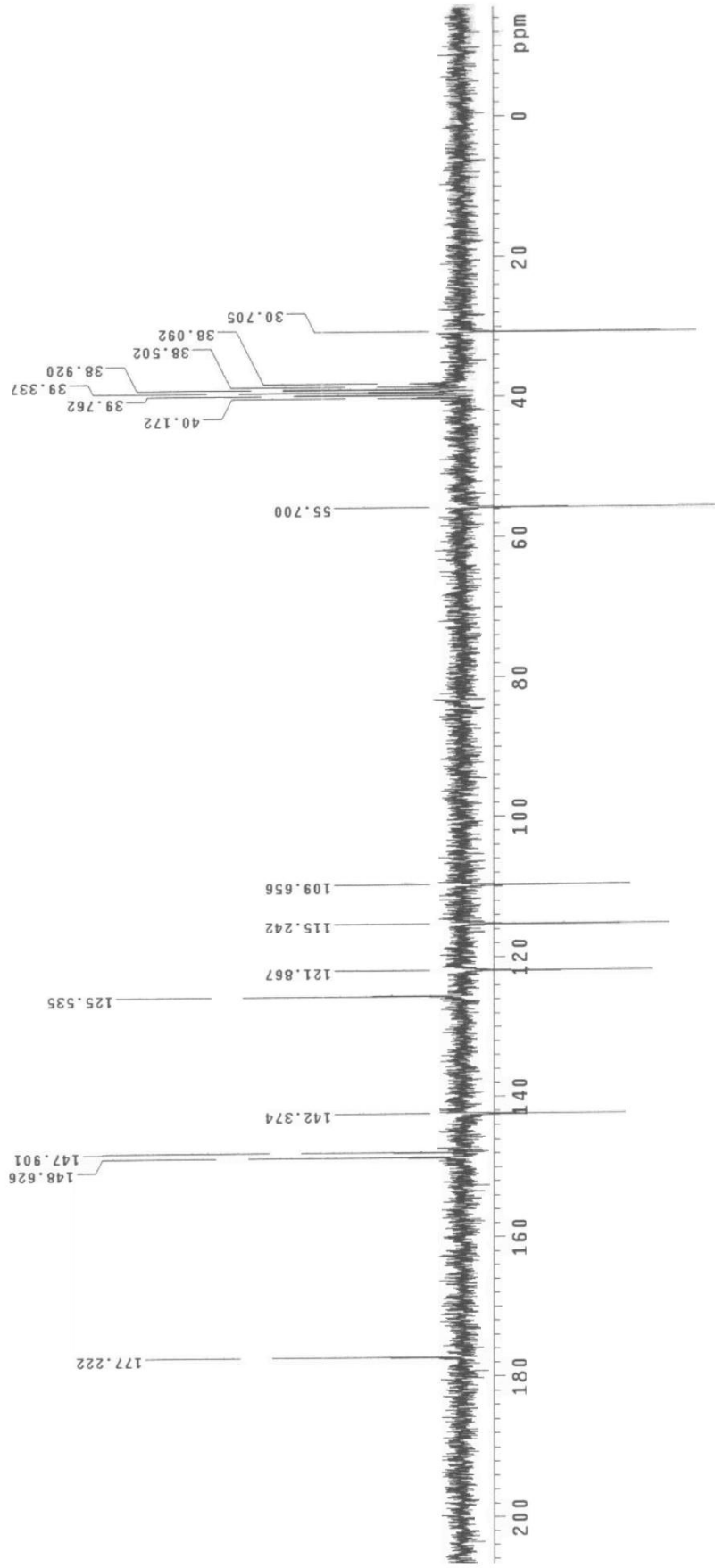
Şekil Ek A.1. 108'olu bileşiğe ait IR Spektrumu.



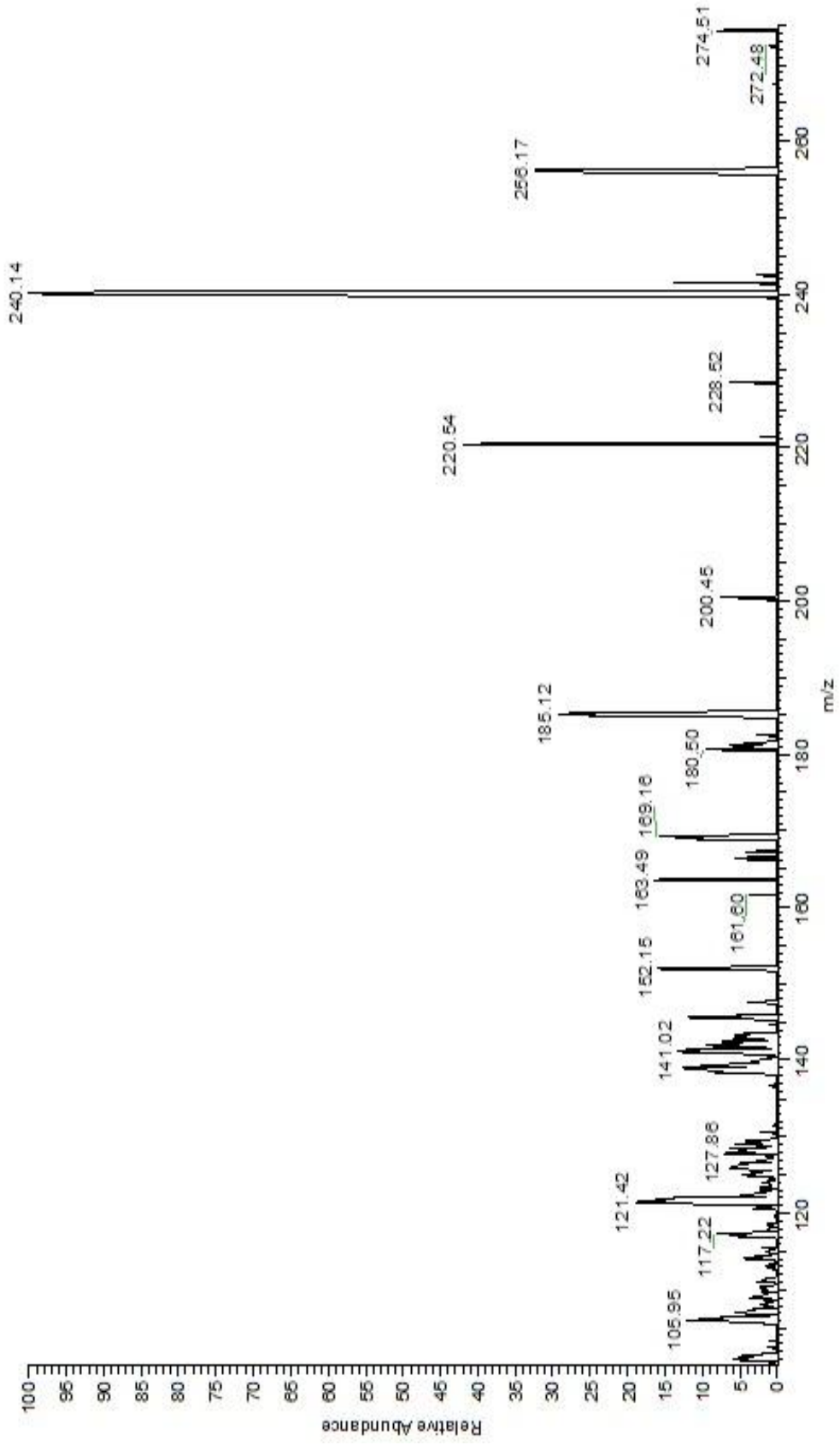
Şekil Ek A.7. 108'olu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



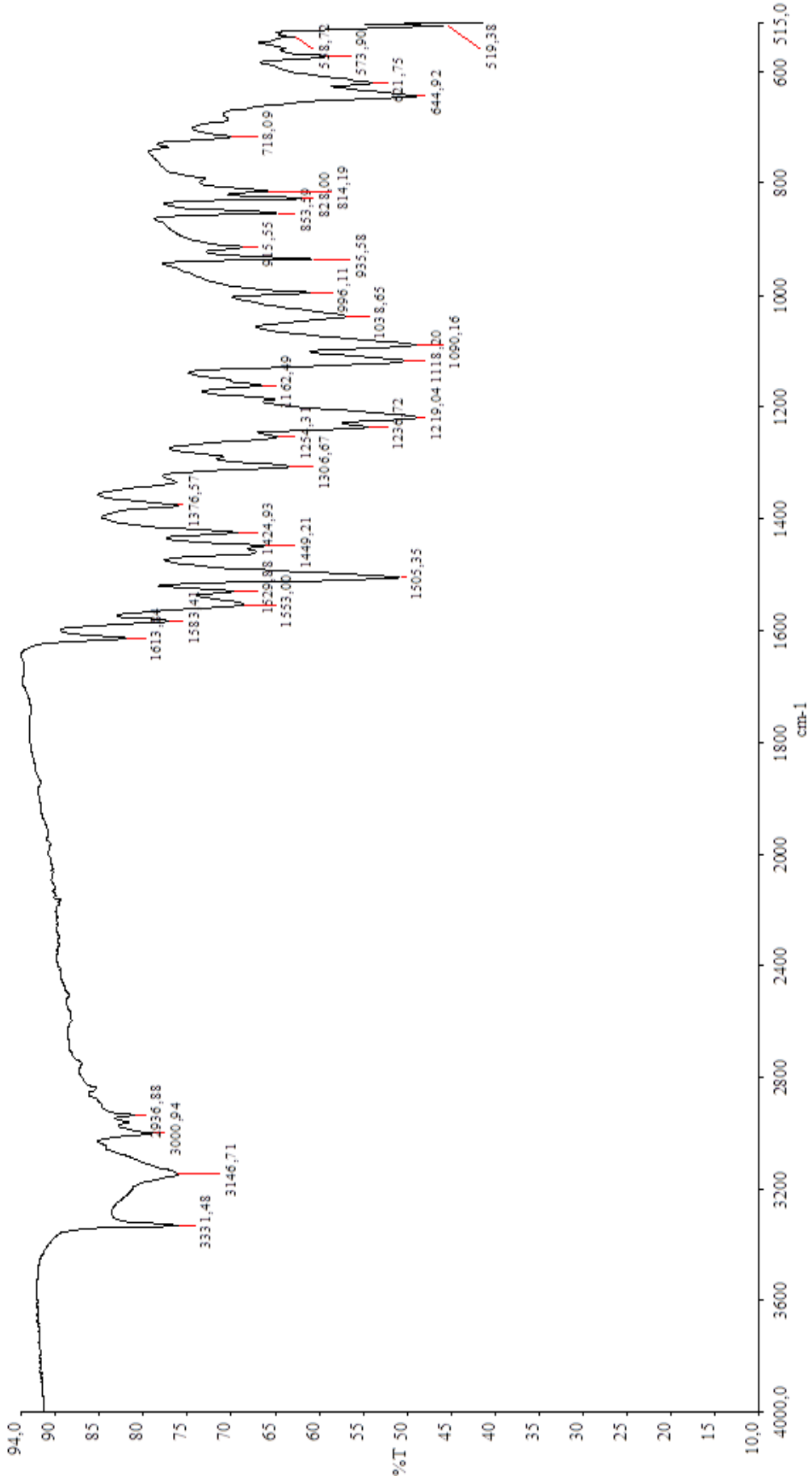
Şekil Ek A.8. 108' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Exchange Spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O).



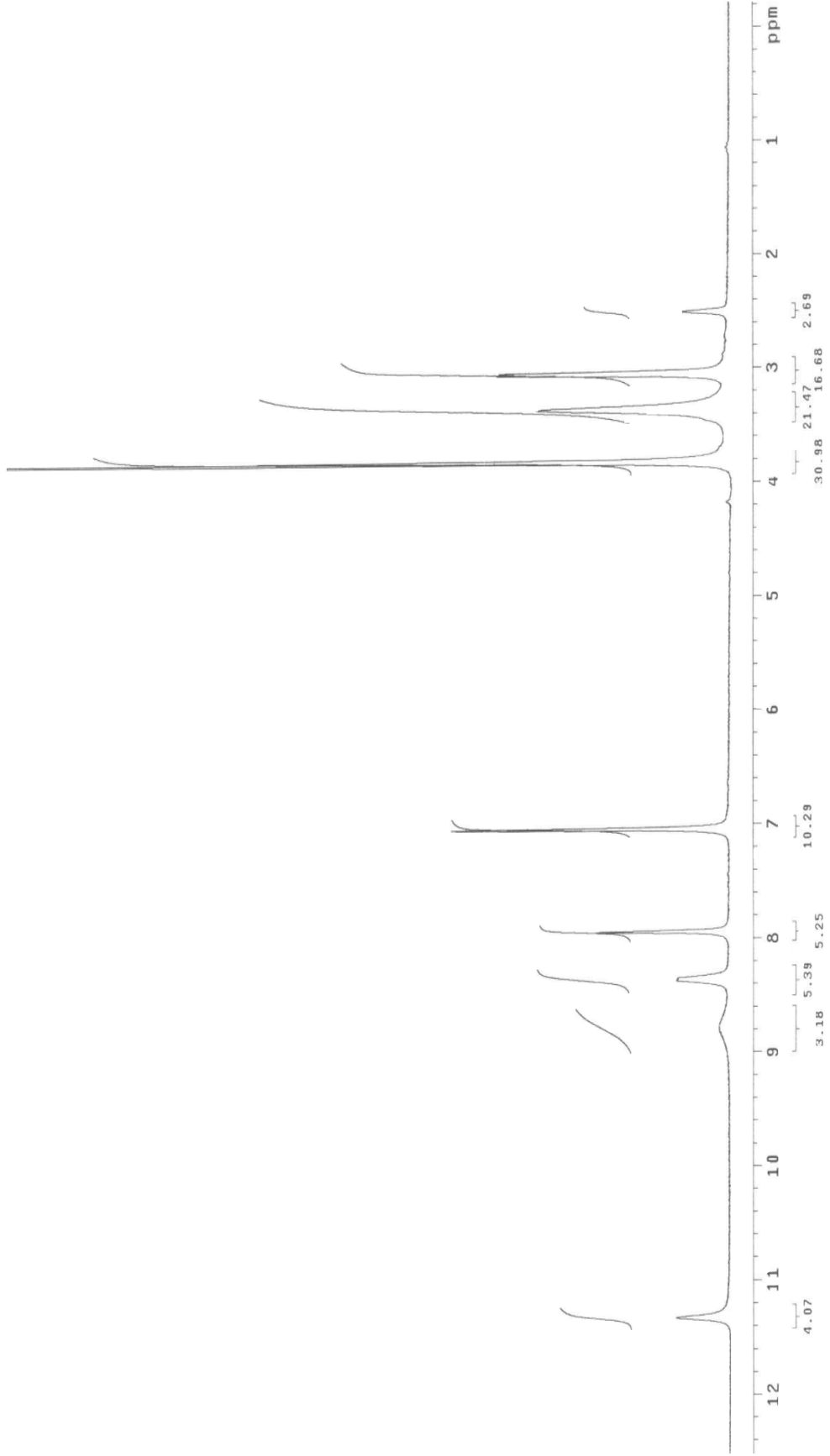
Şekil Ek A.9. 108' nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (DMSO- d_6).



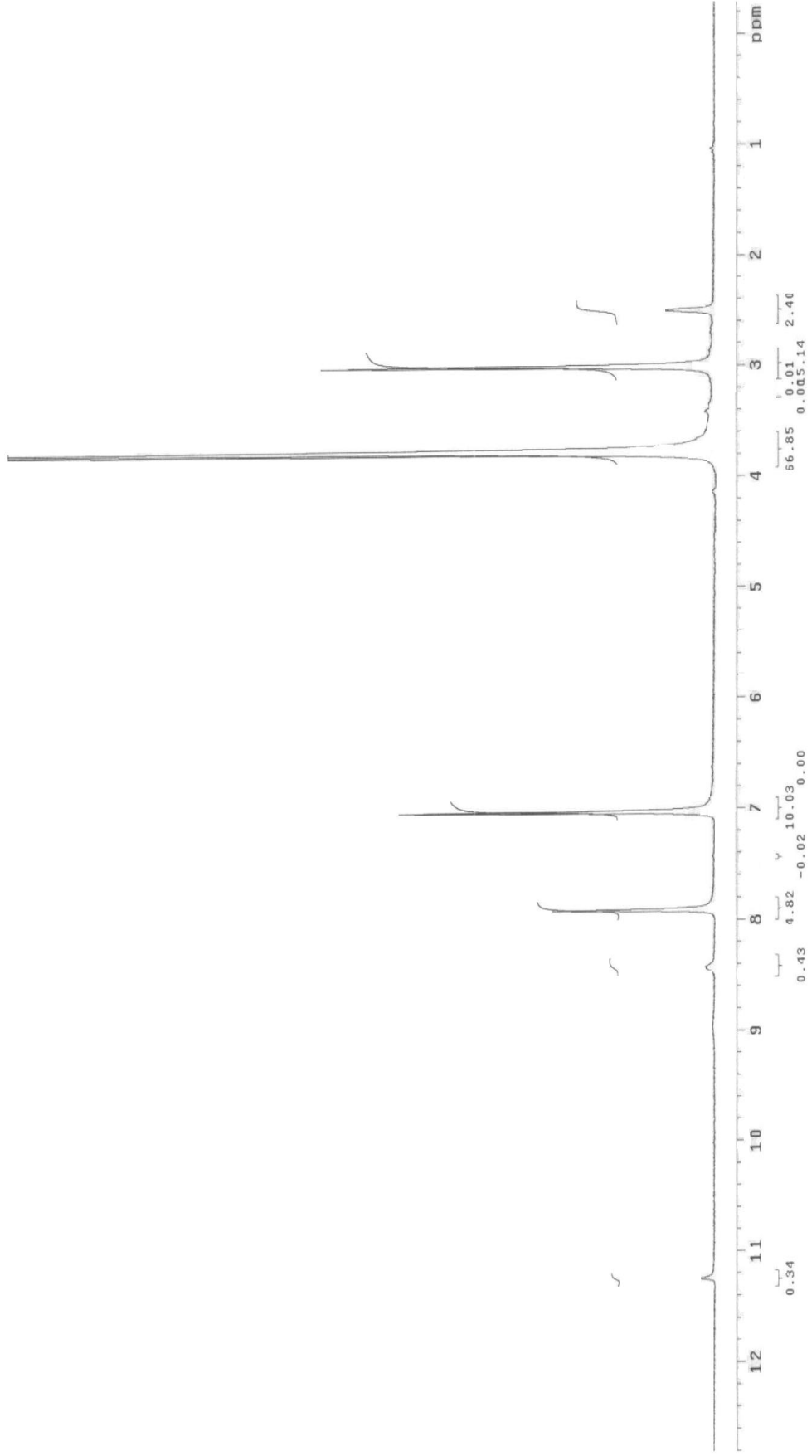
Şekil Ek A.10. 108'olu bileşiğe ait MS Spektrumu.



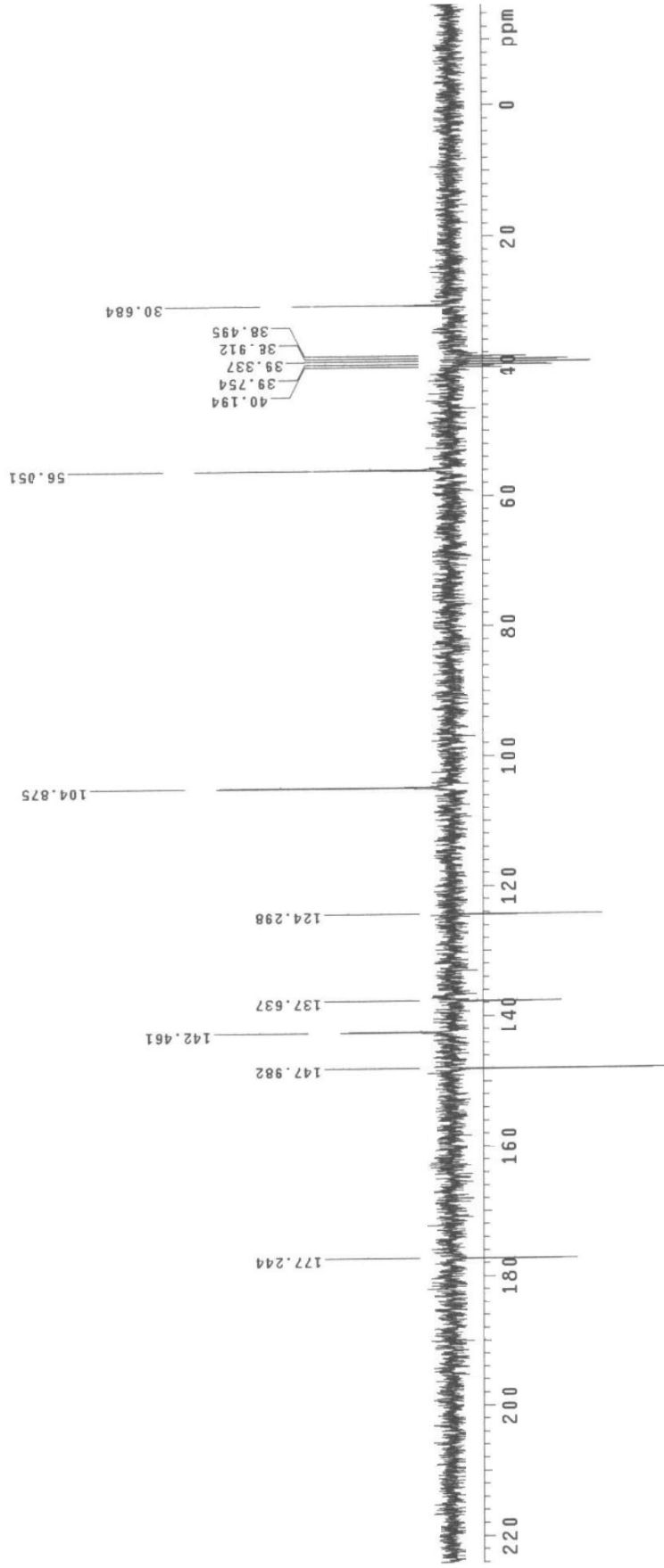
Şekil Ek A.1. 109' nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.



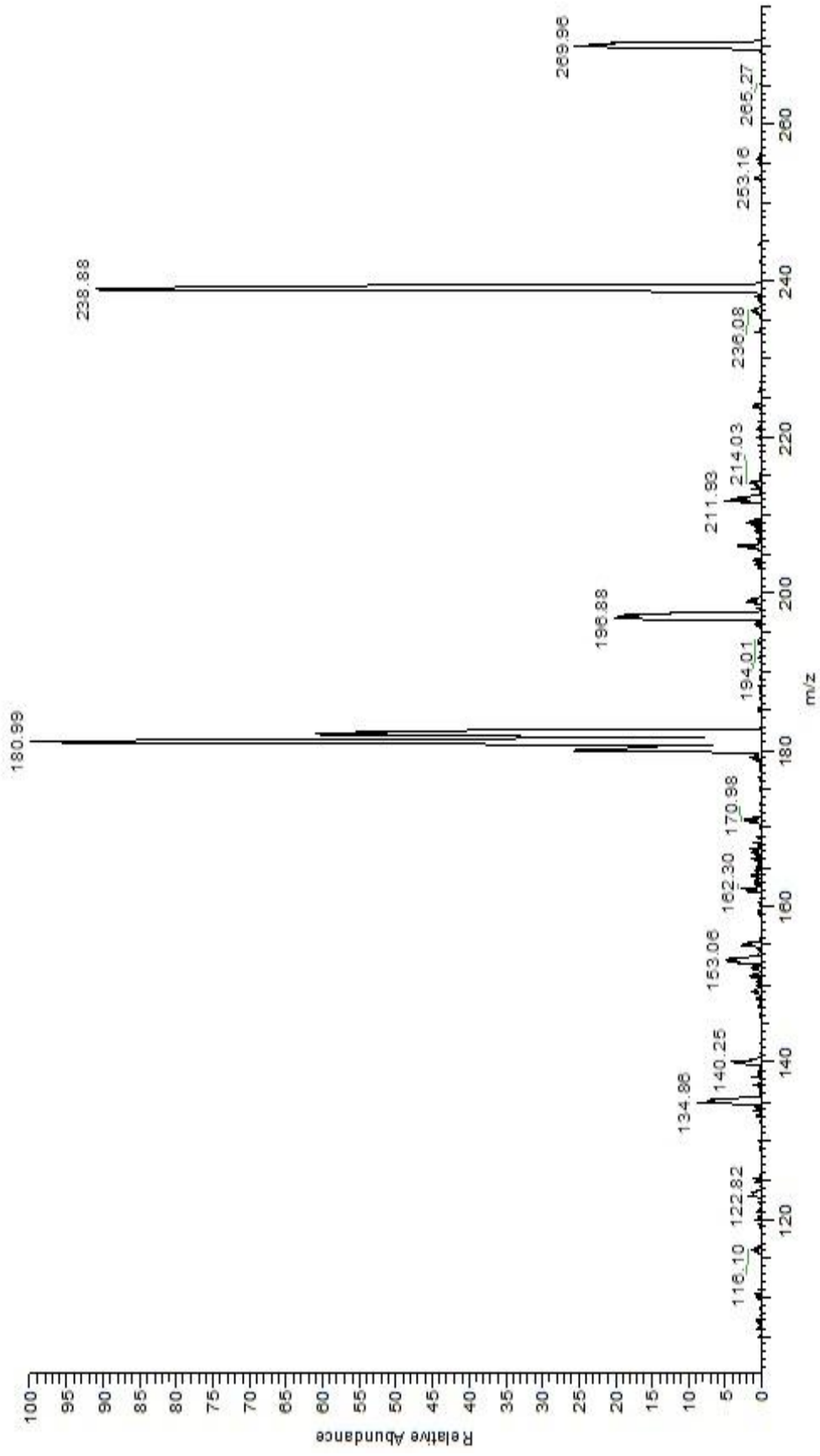
Şekil Ek A.12. 109'nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



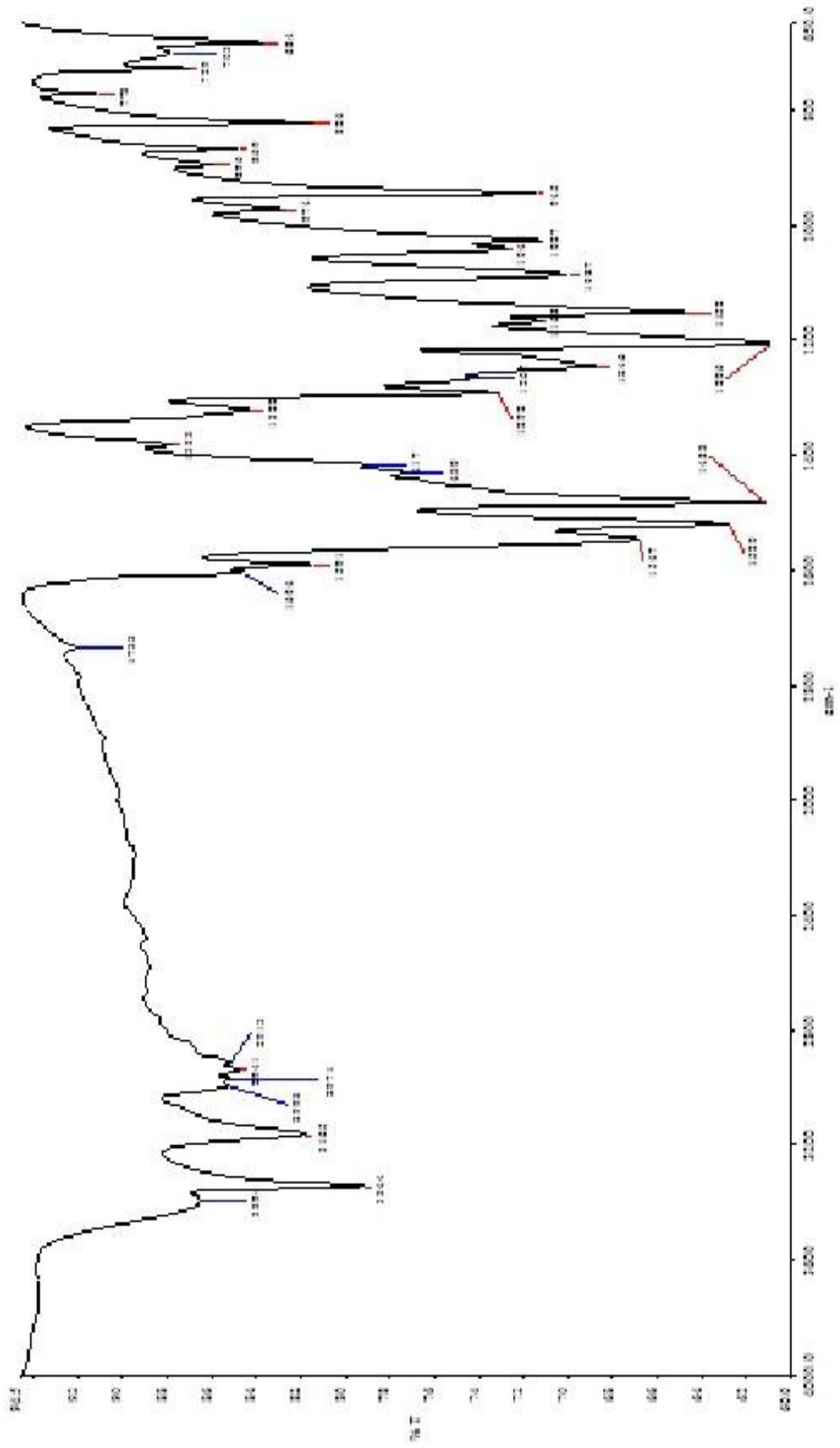
Şekil Ek A.13. 109' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Exchange Spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O).



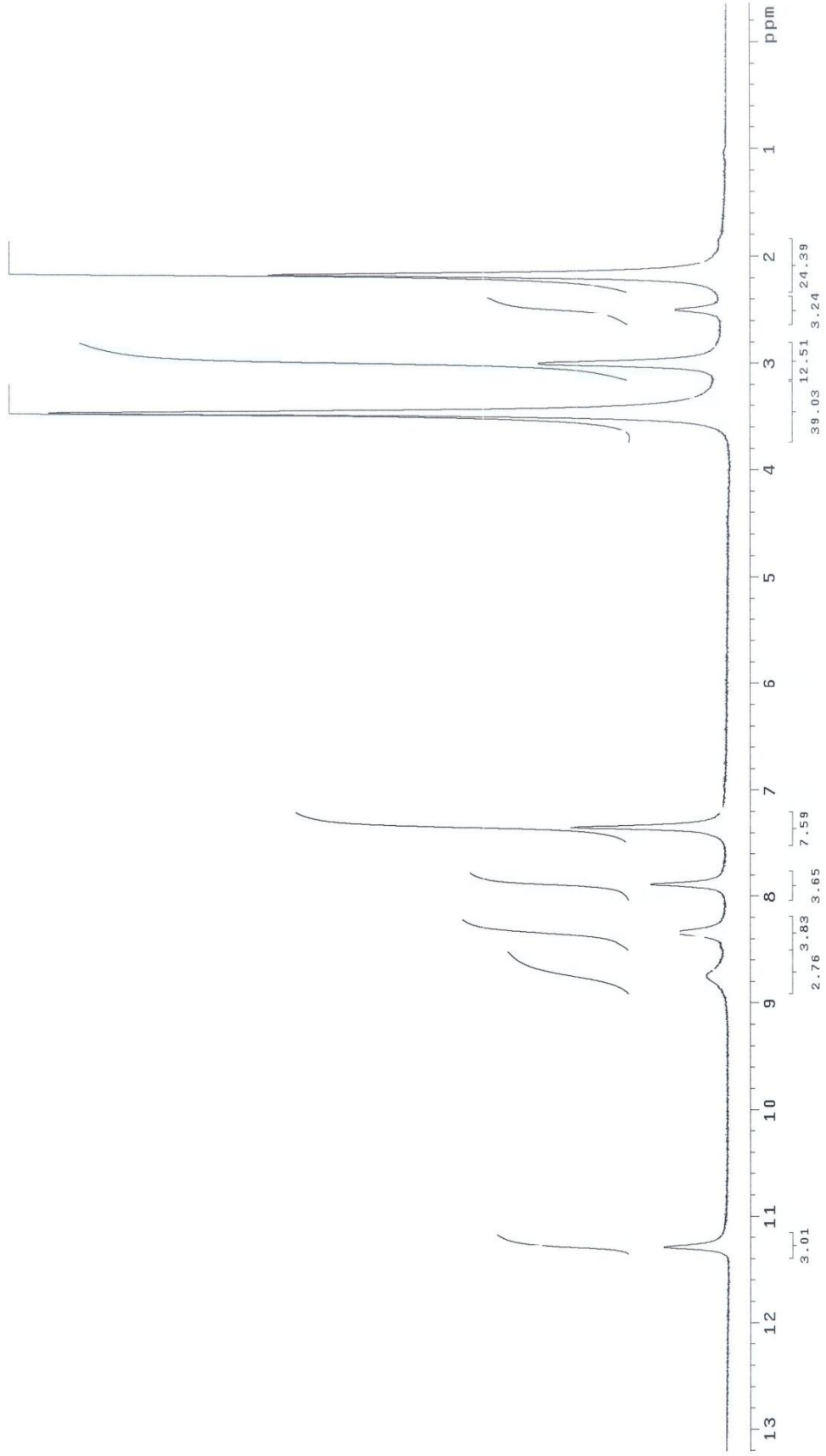
Şekil Ek A.14. 109' nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (DMSO-d_6).



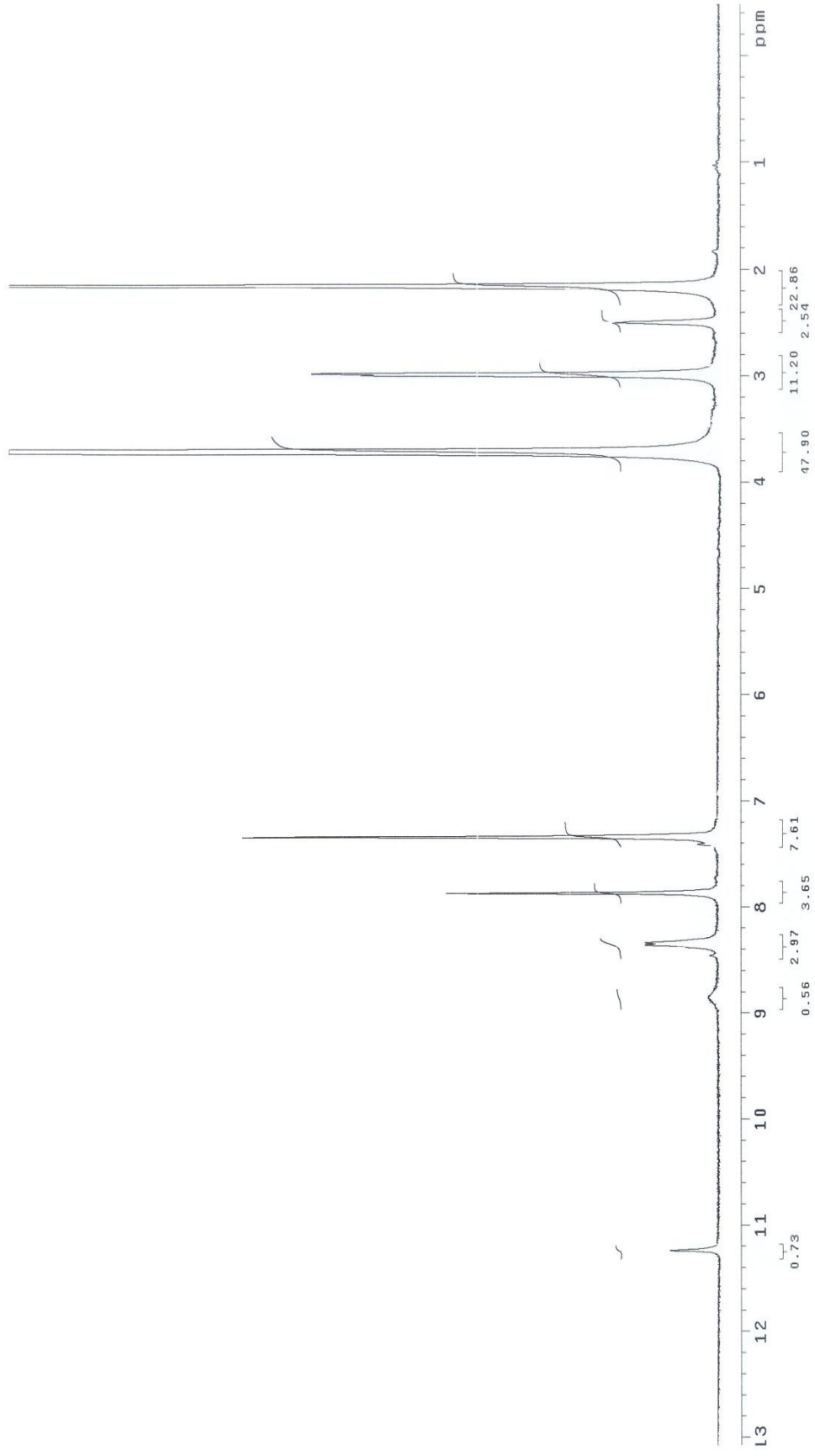
Şekil Ek A.15. 109'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu.



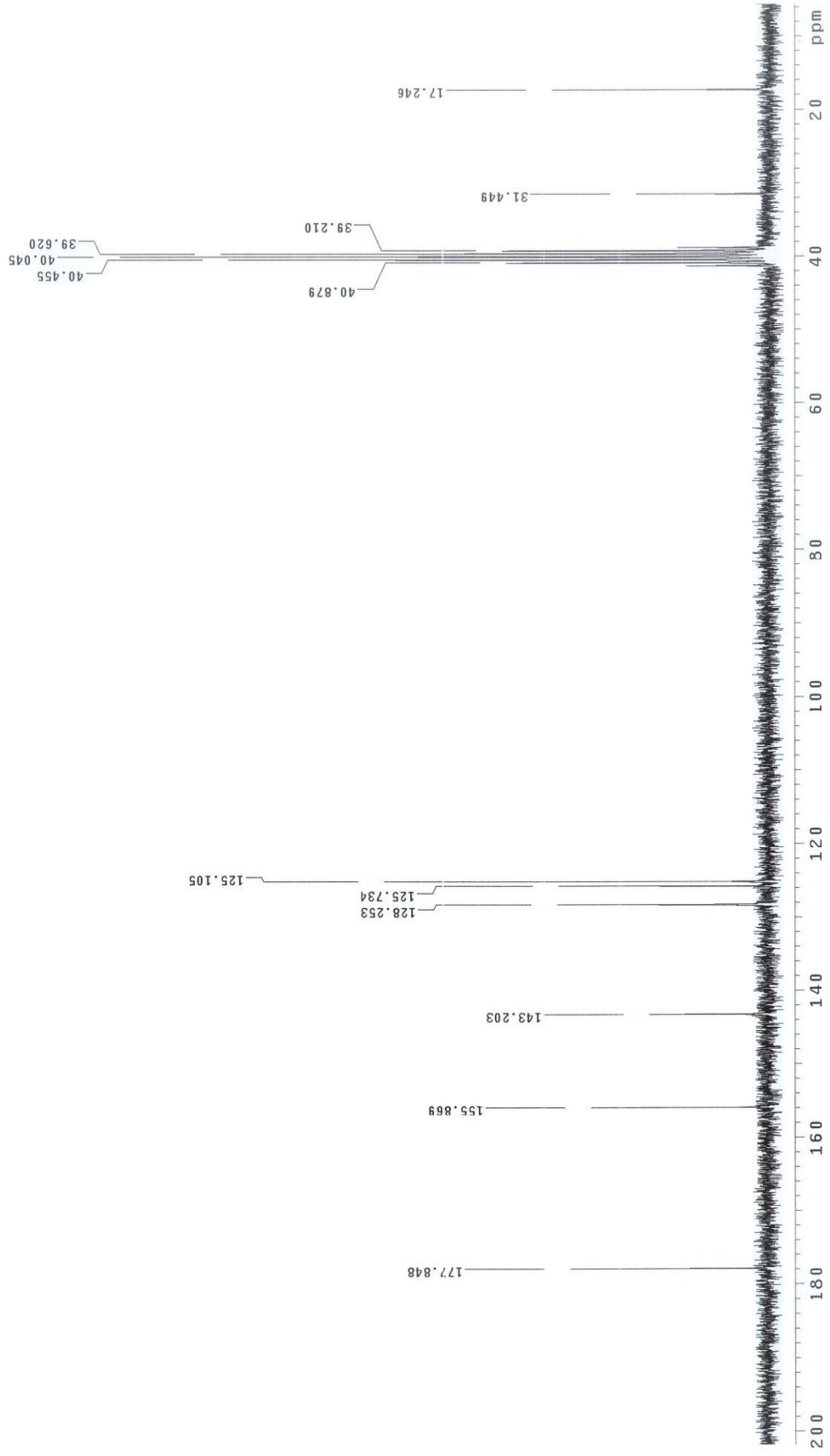
Şekil Ek A.16. 110'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.



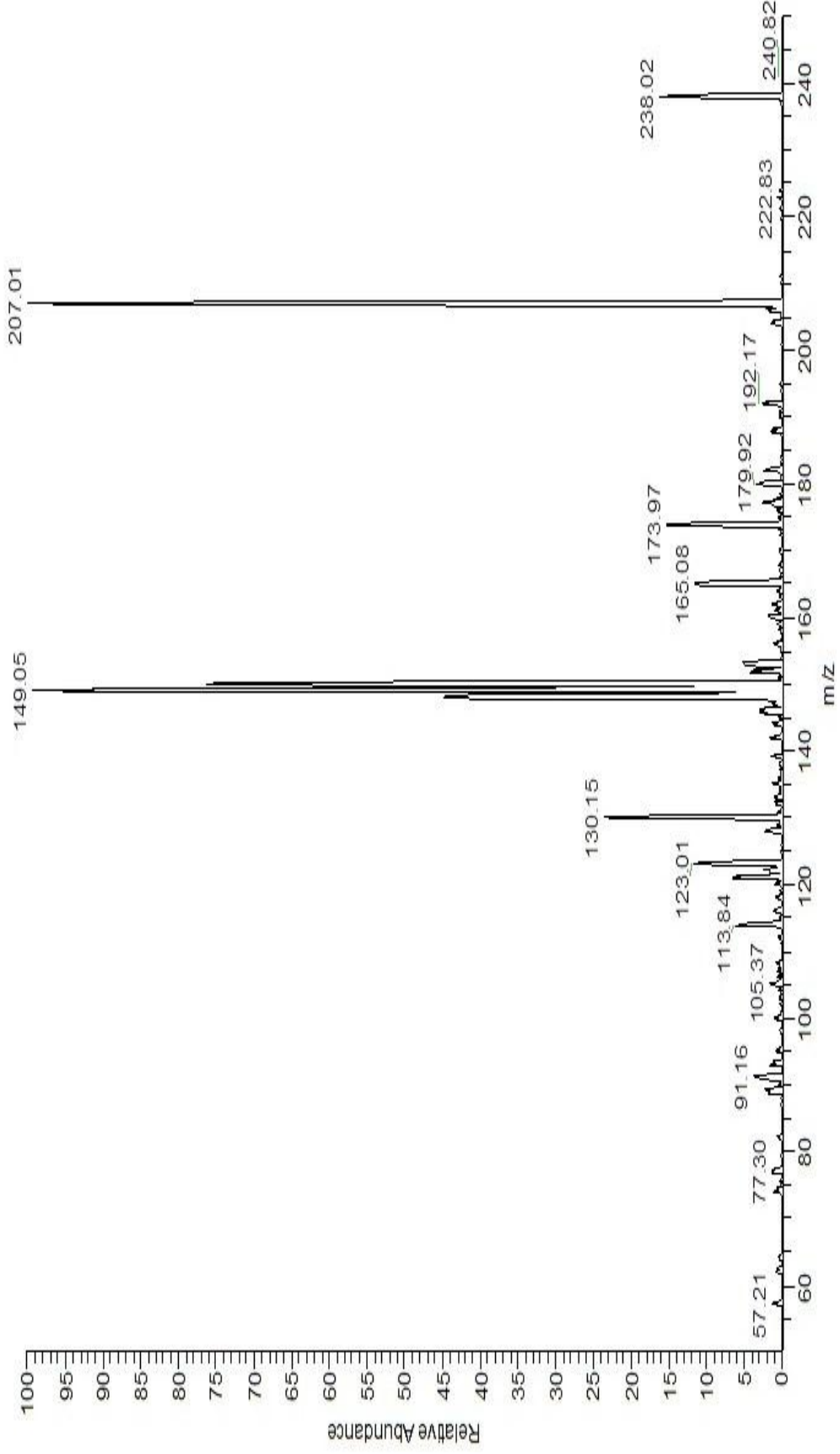
Şekil Ek A.17. 110' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



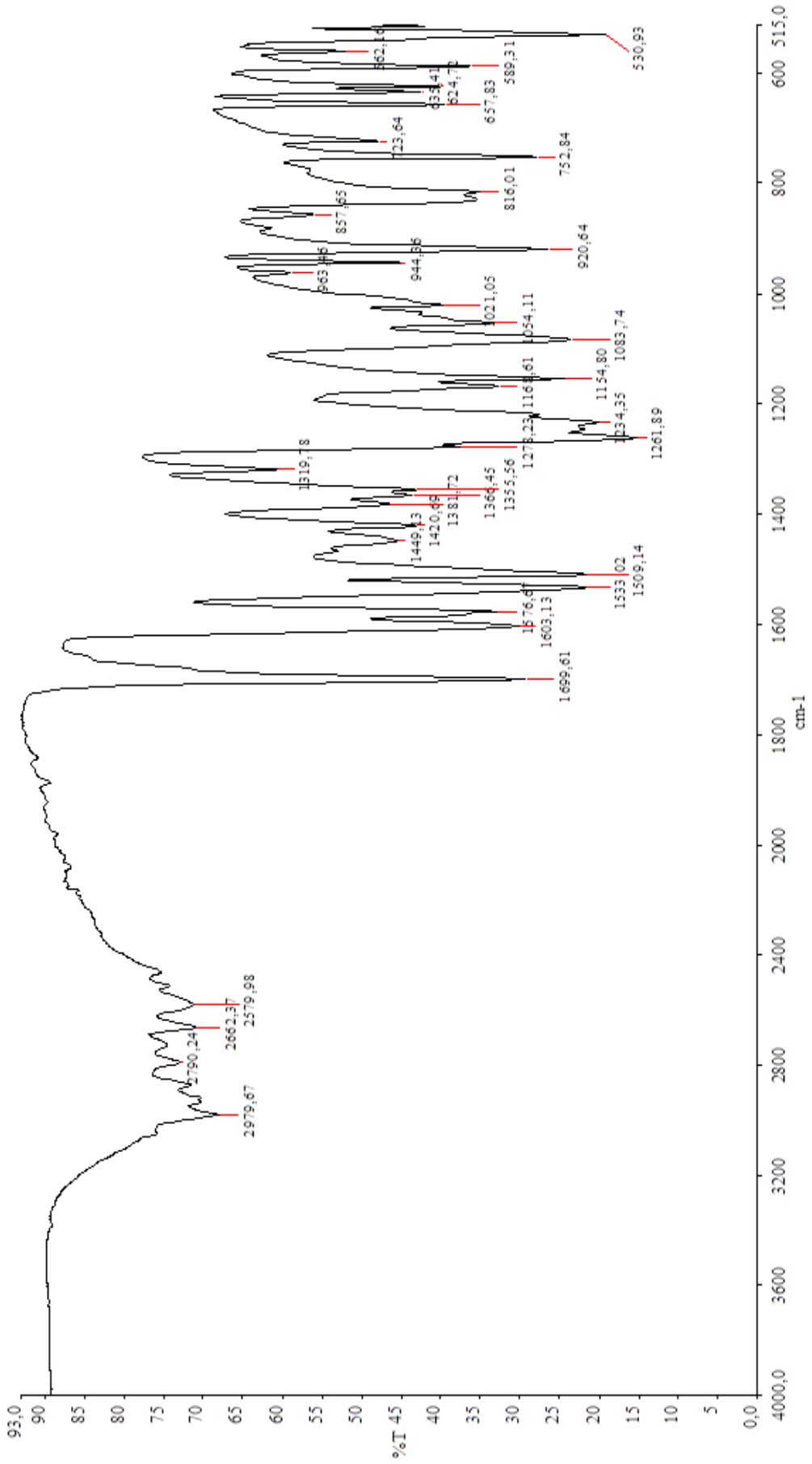
Şekil Ek A.18. 110'nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Exchange Spektrumu ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$).



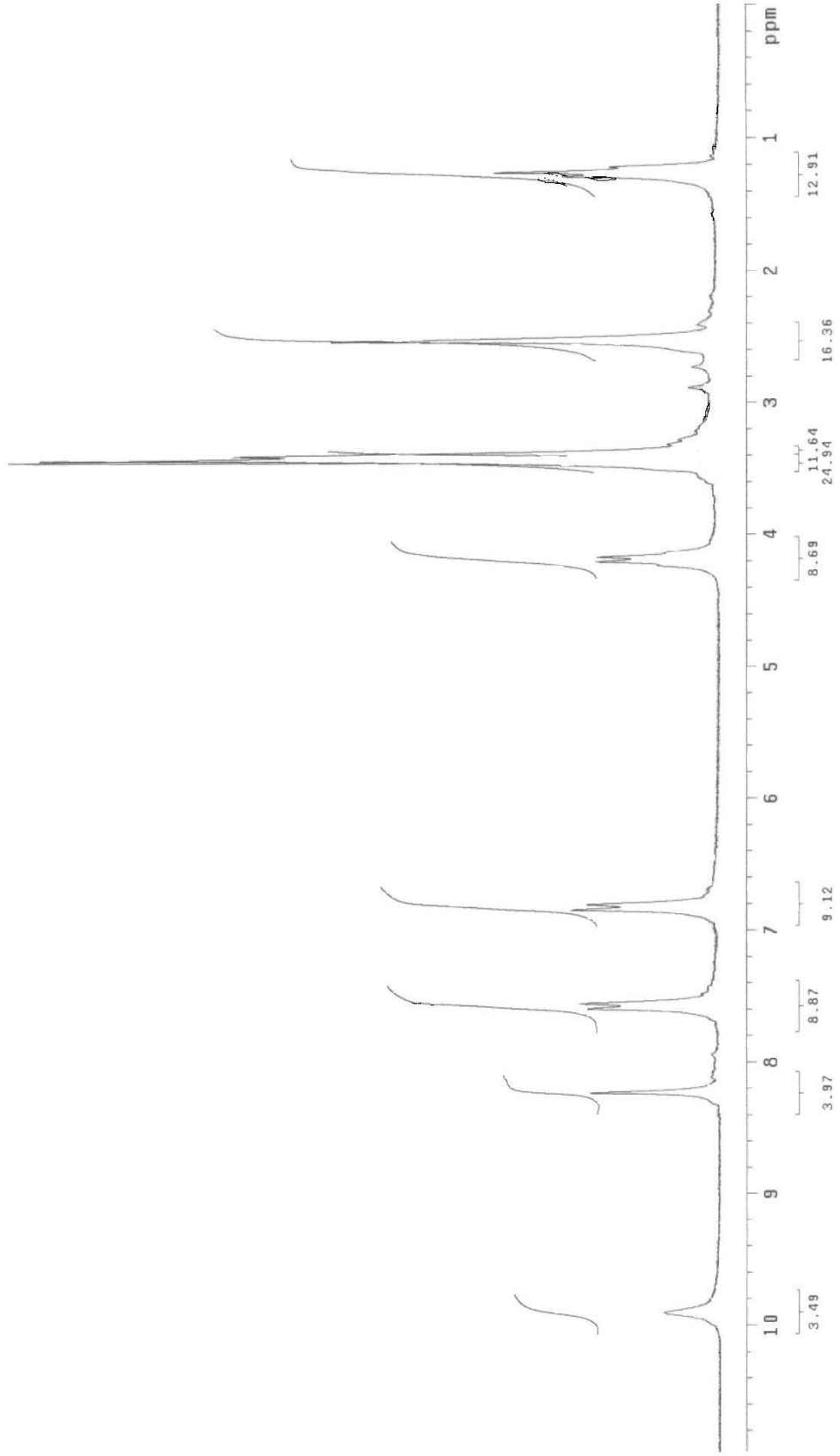
Şekil Ek A.19. 110'nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6).



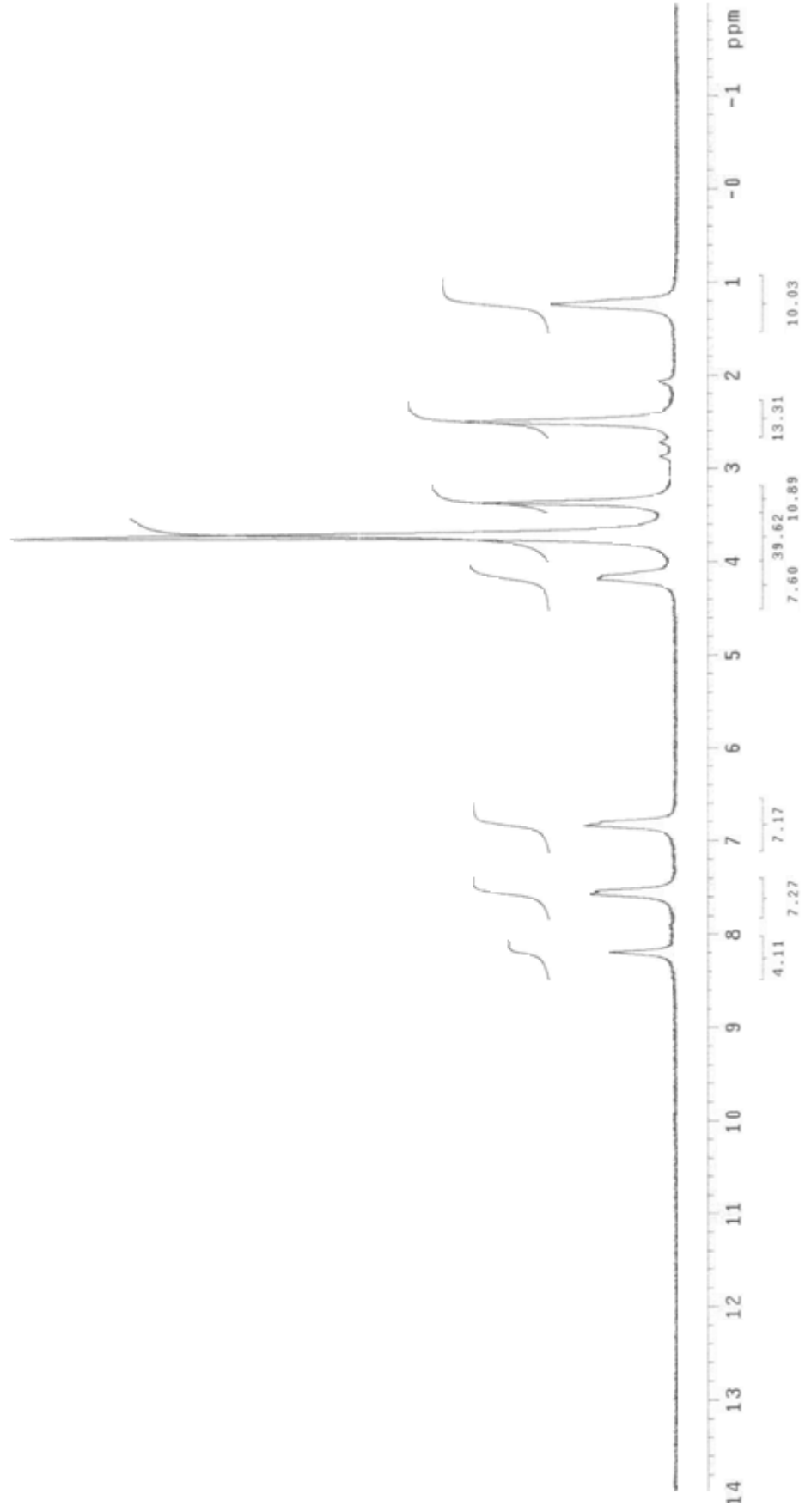
Şekil Ek A.20. 110' nolu bileşiğe ait MS Spektrumu.



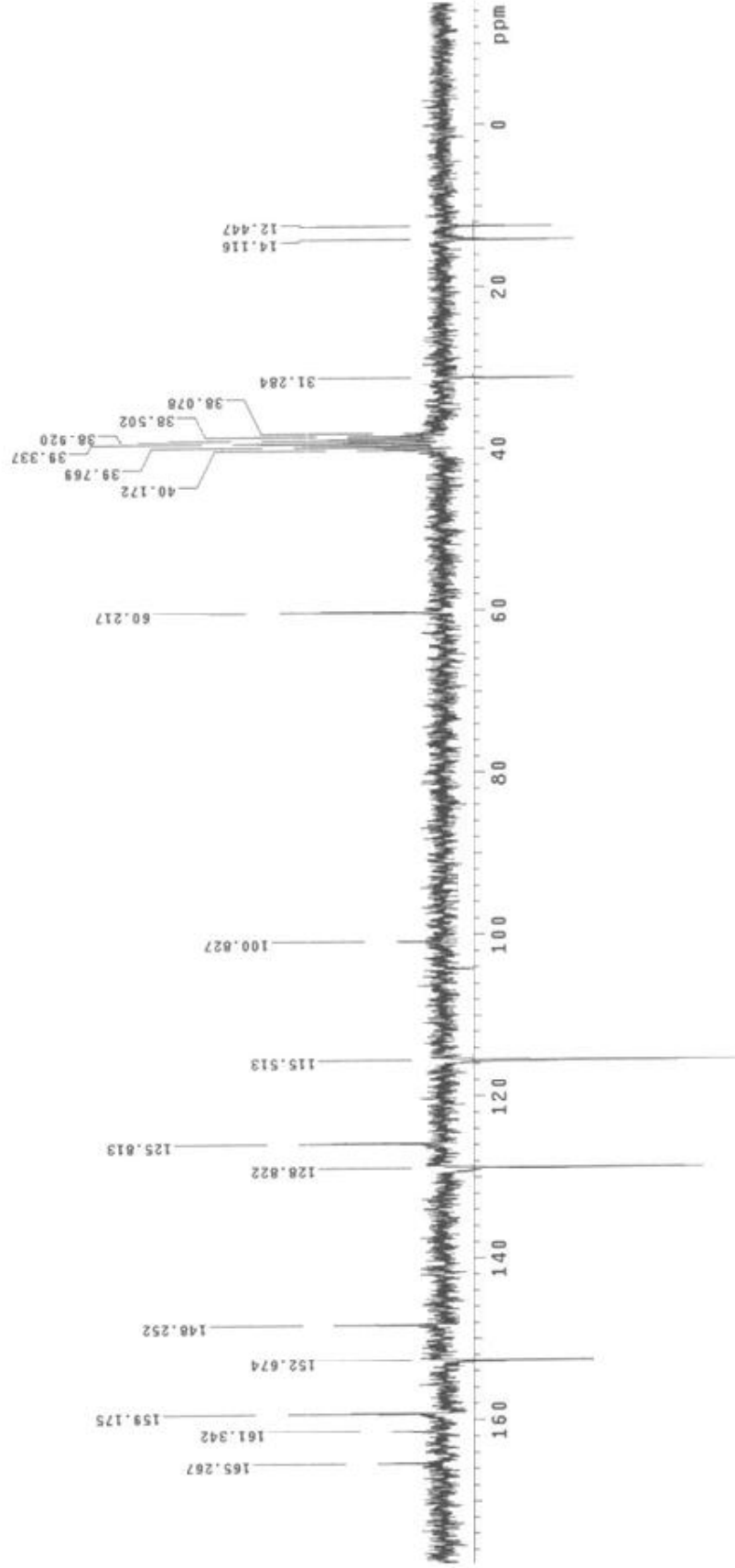
Şekil Ek A.16. 113' nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.



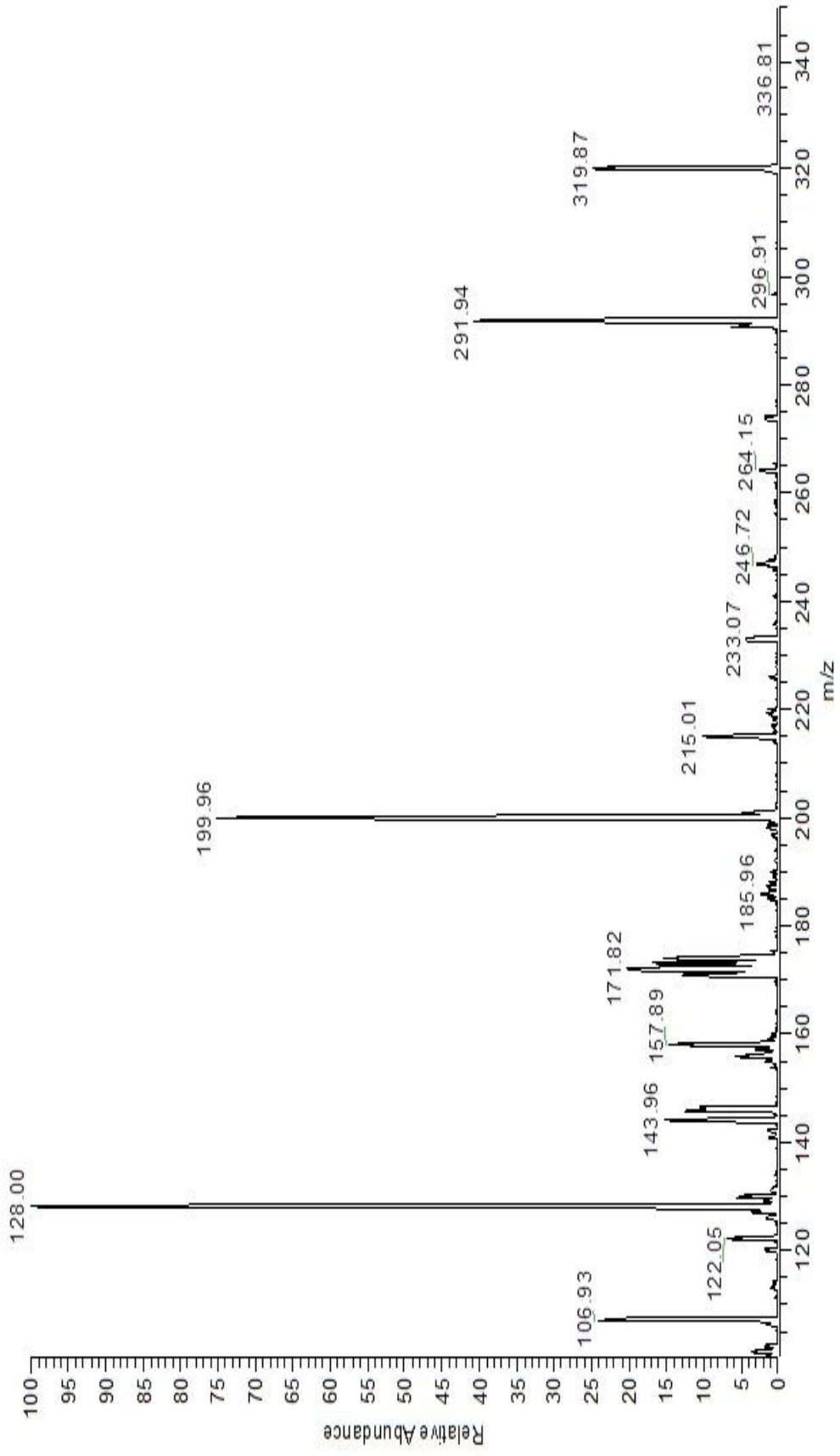
Şekil Ek A.22. 113'nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



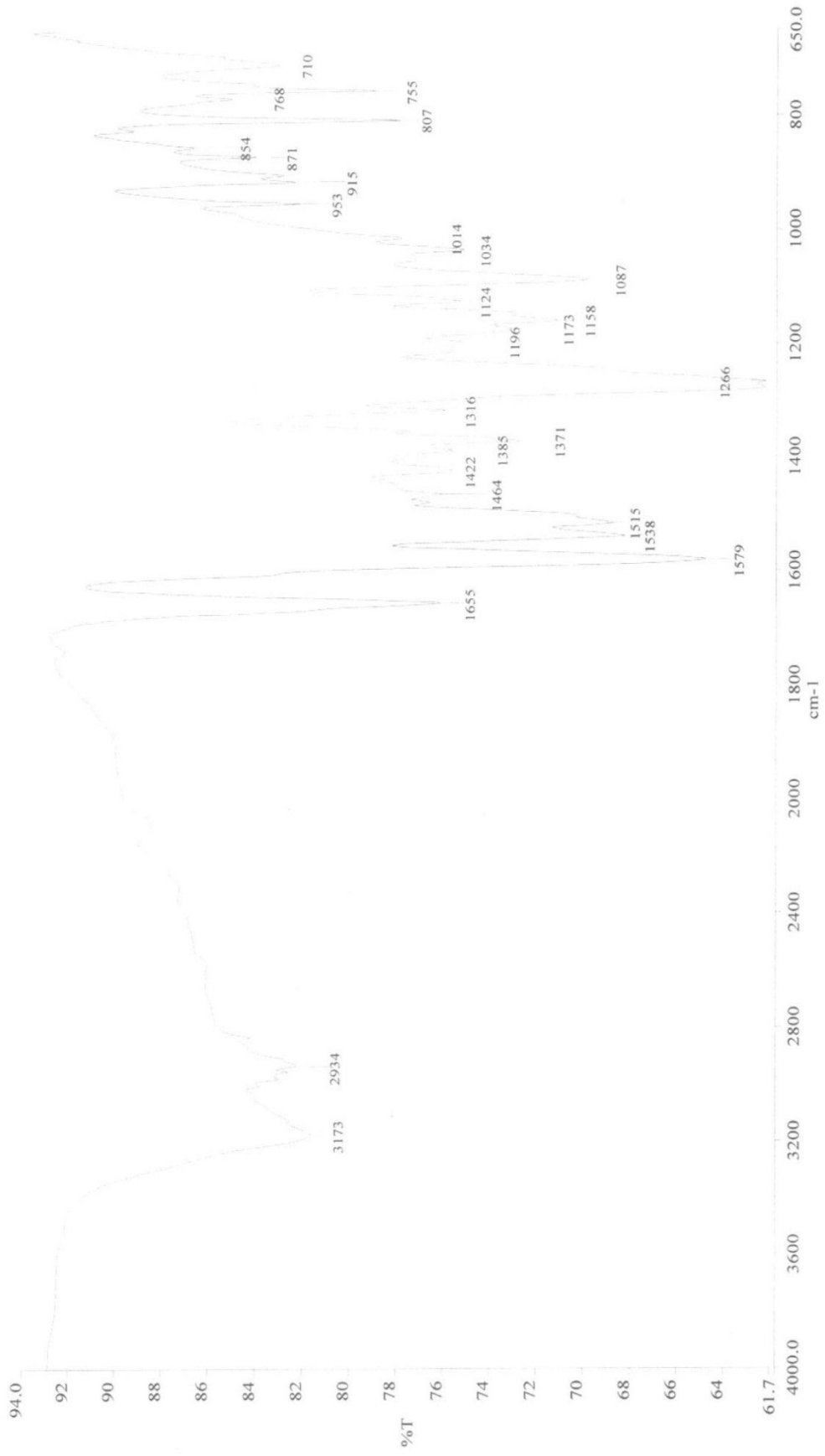
Şekil Ek A.23. 113' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Exchange Spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O).



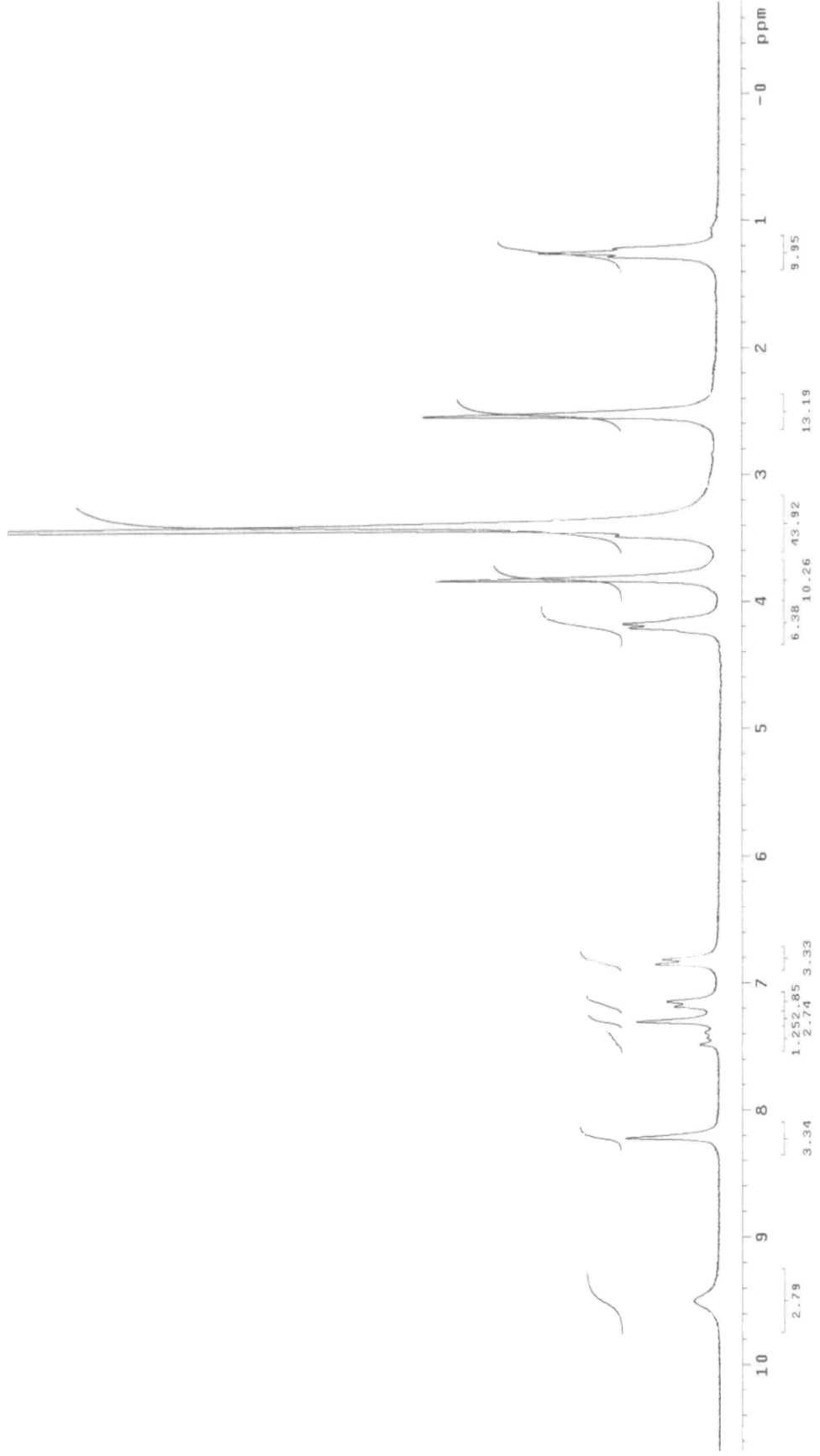
Şekil Ek A.24. 113'olu bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (DMSO-d_6).



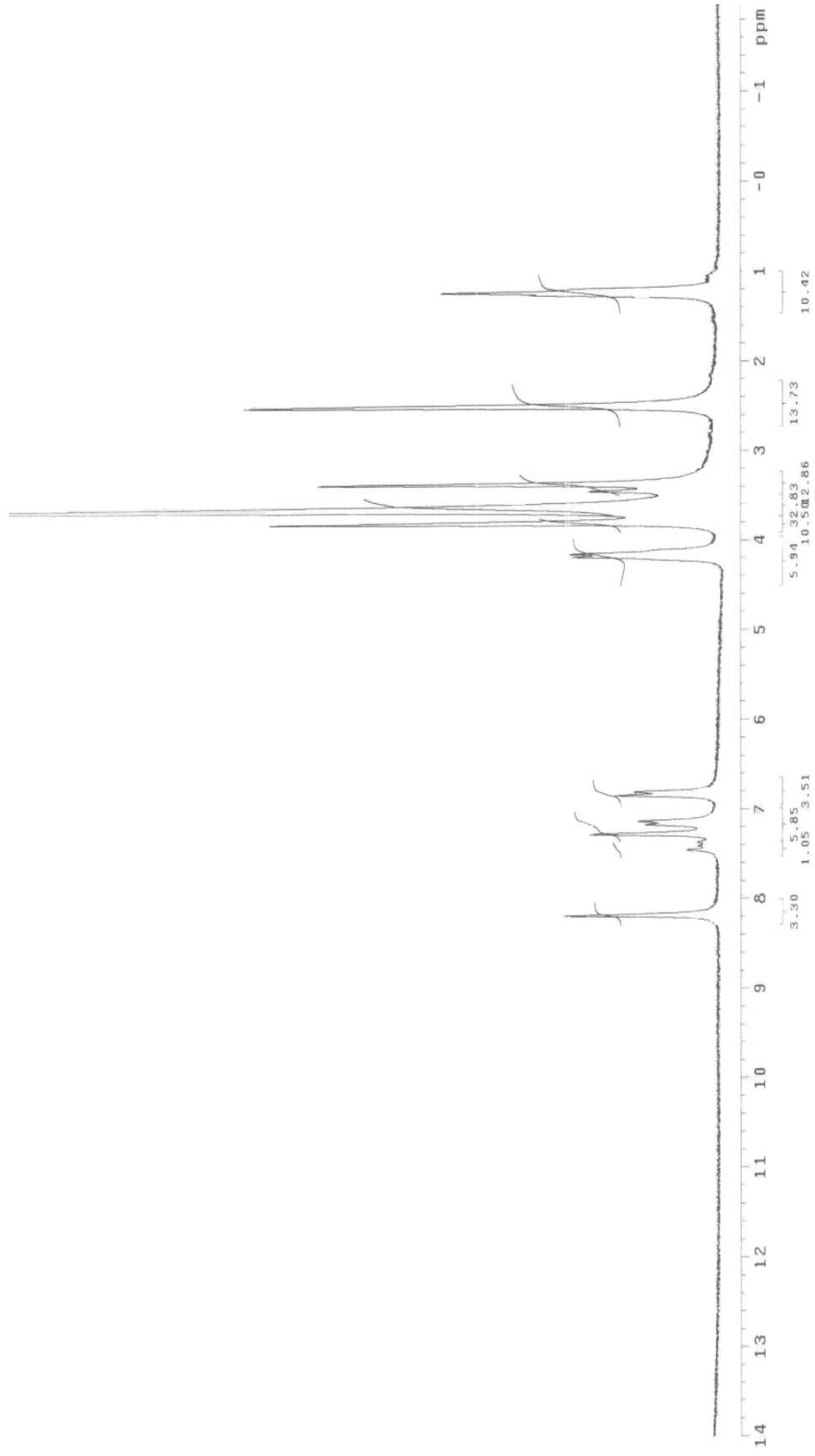
Şekil Ek A.25. 113' nolu bileşiğe ait MS Spektrumu.



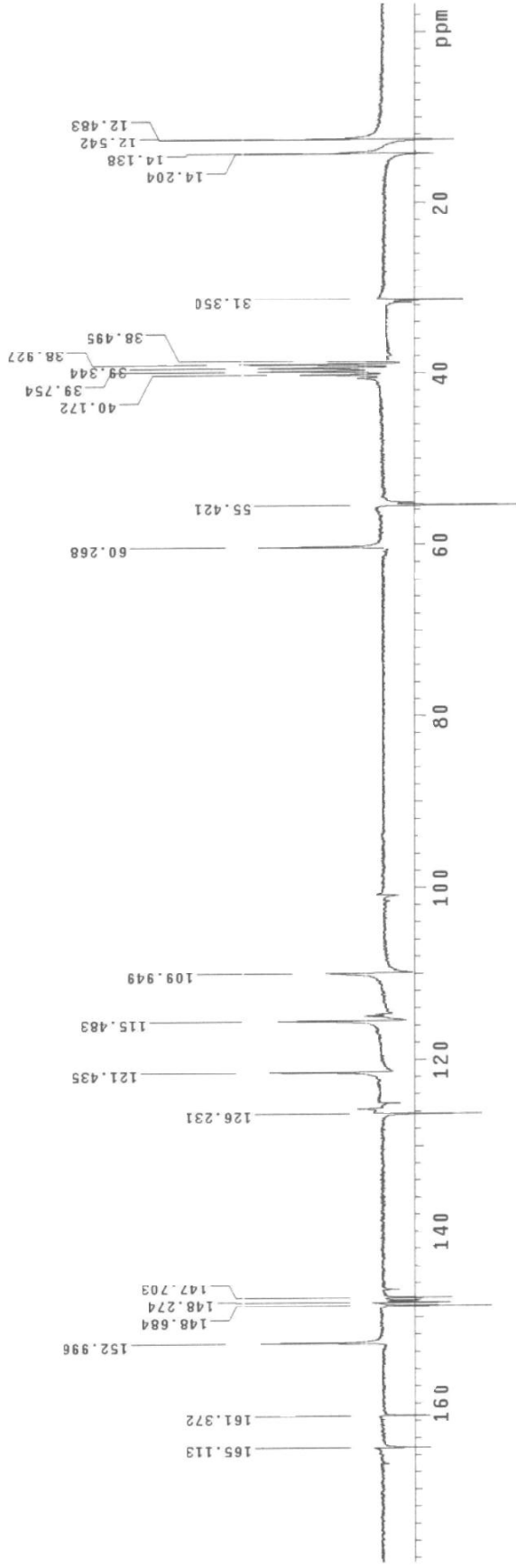
Şekil Ek A.26. 115' nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.



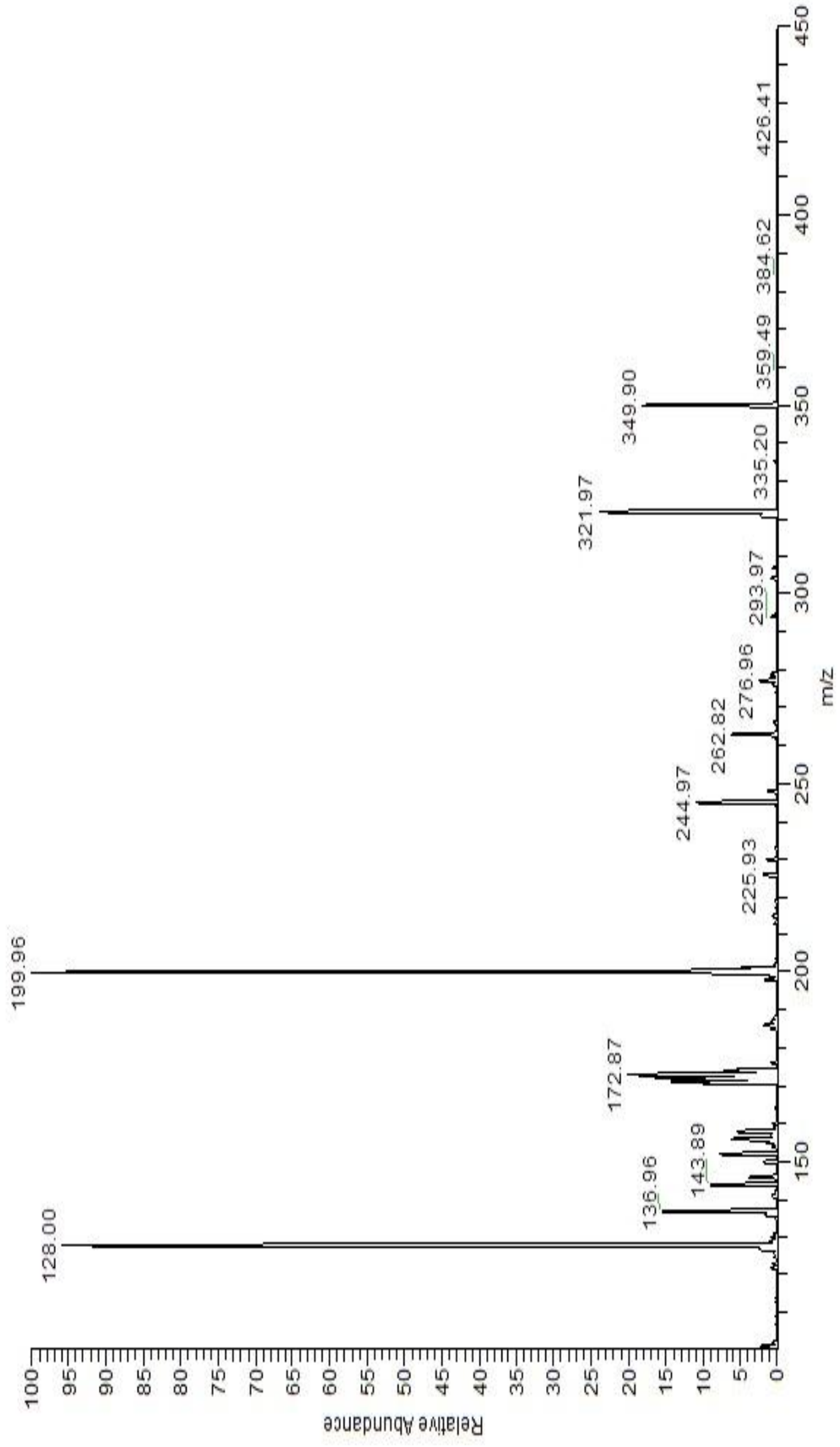
Şekil Ek A.27. 115'olu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



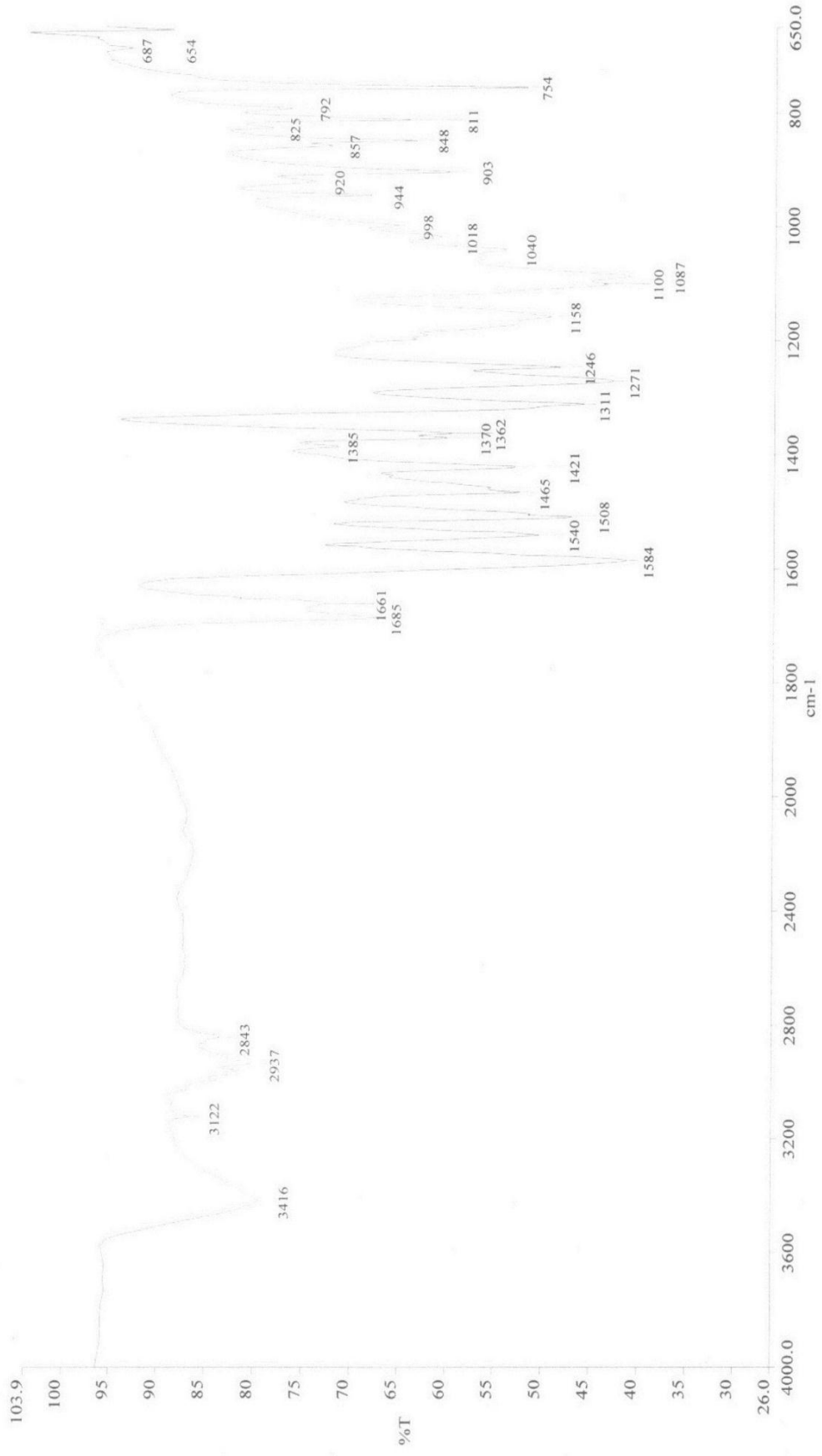
Şekil Ek A.28. 115' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Exchange Spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O).



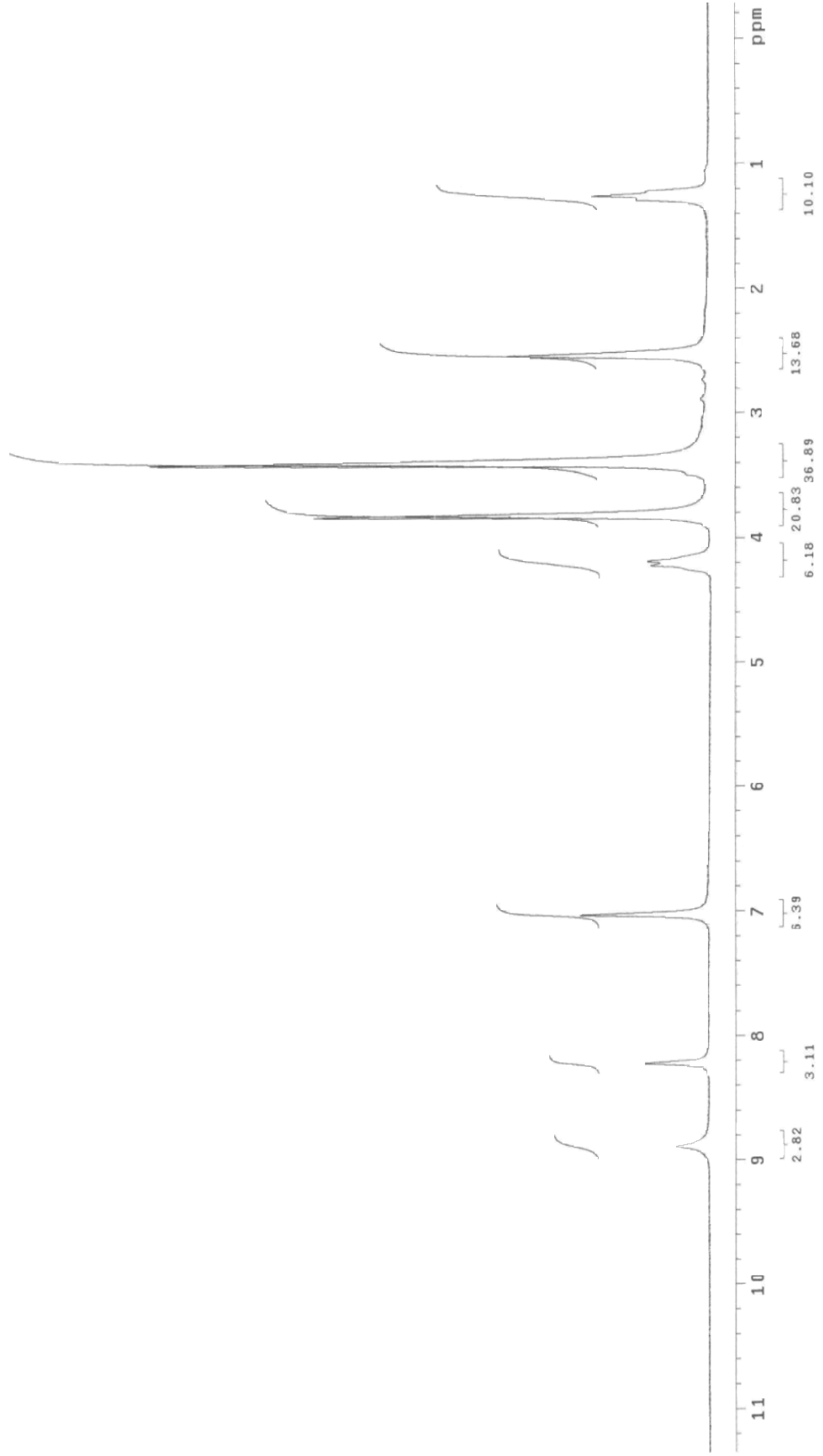
Şekil Ek A.29. 115'olu bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (DMSO-d_6).



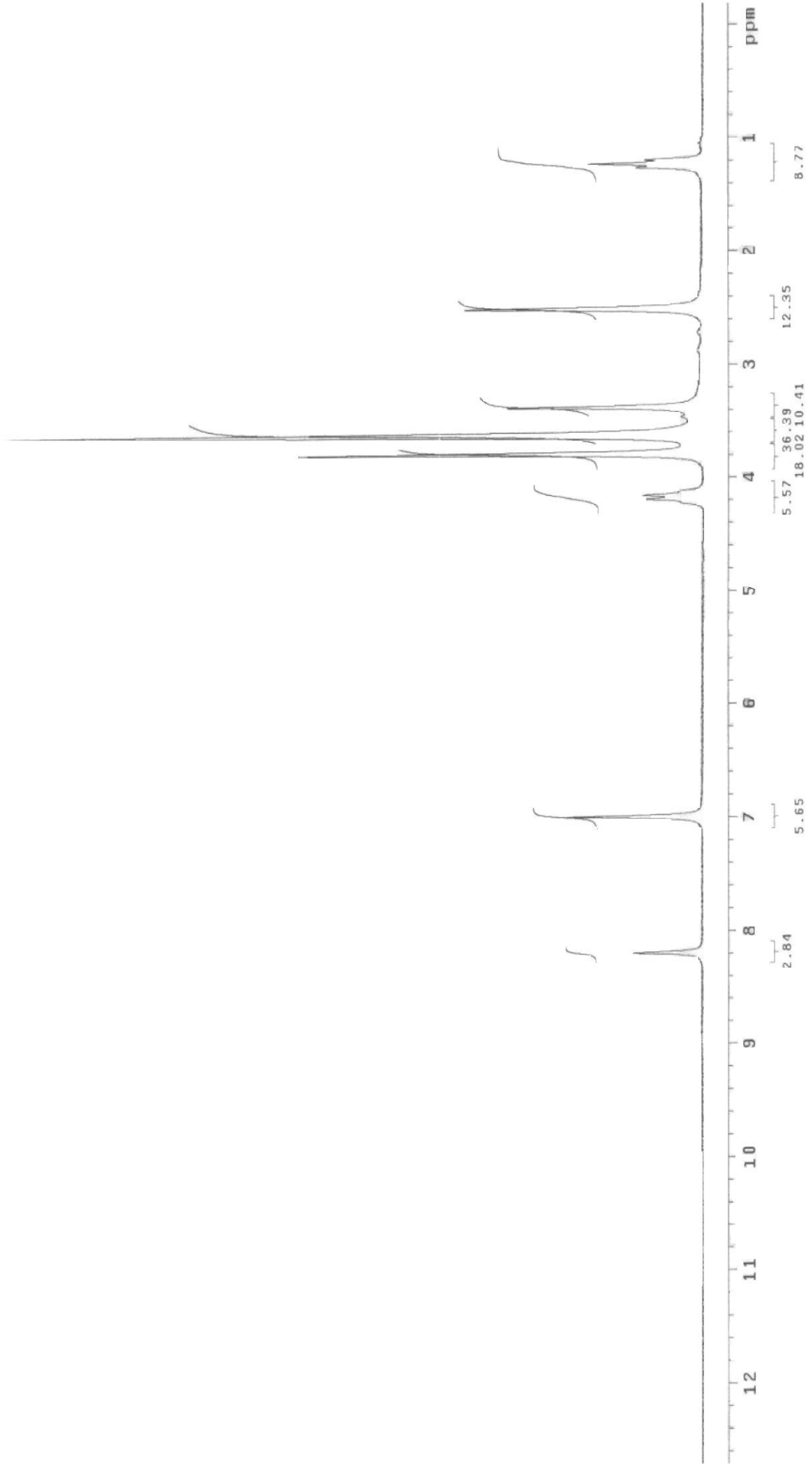
Şekil Ek A.30. 115'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu.



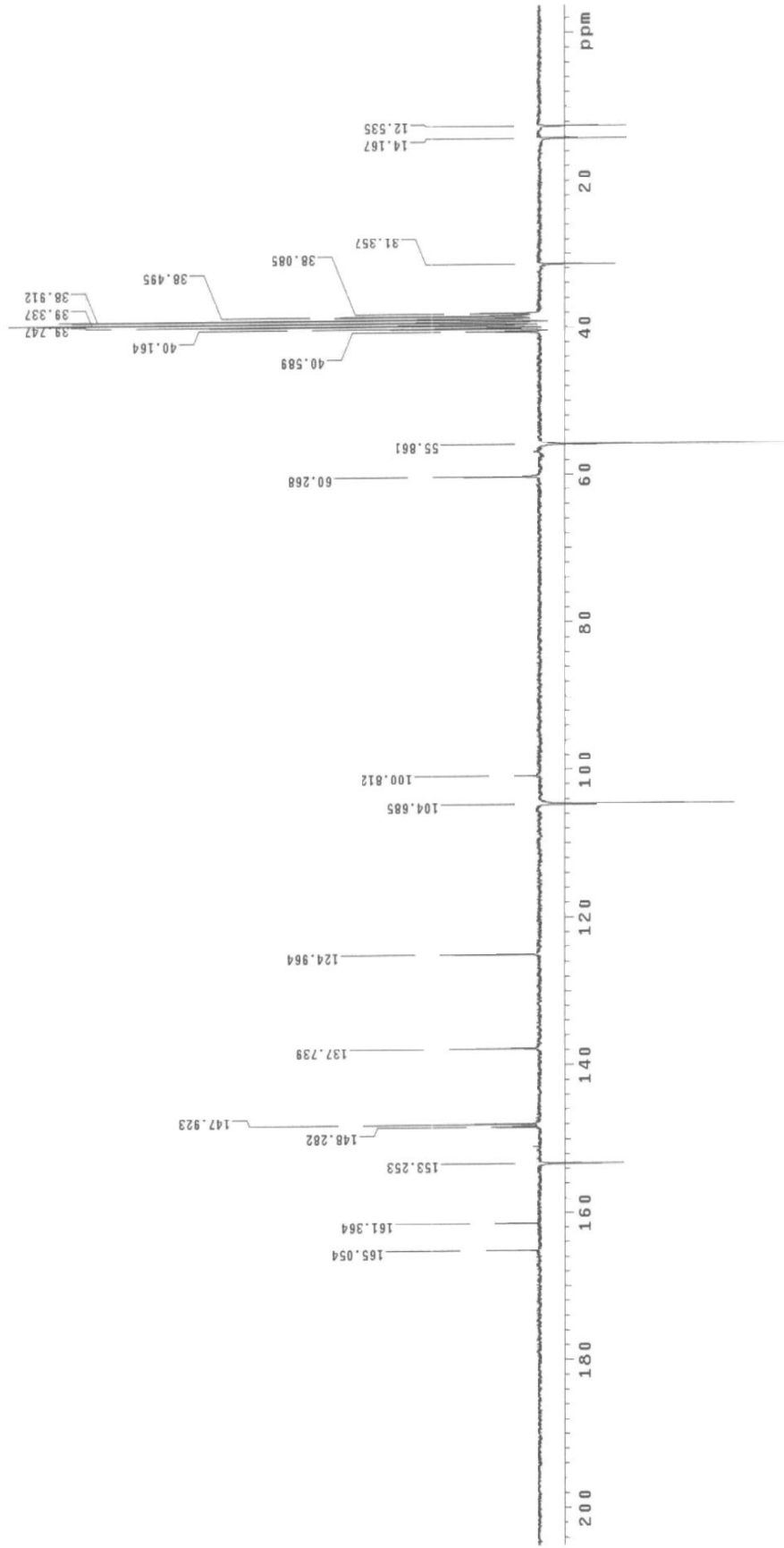
Şekil Ek A.31. 116'numlu bileşiğe ait IR Spektrumu.



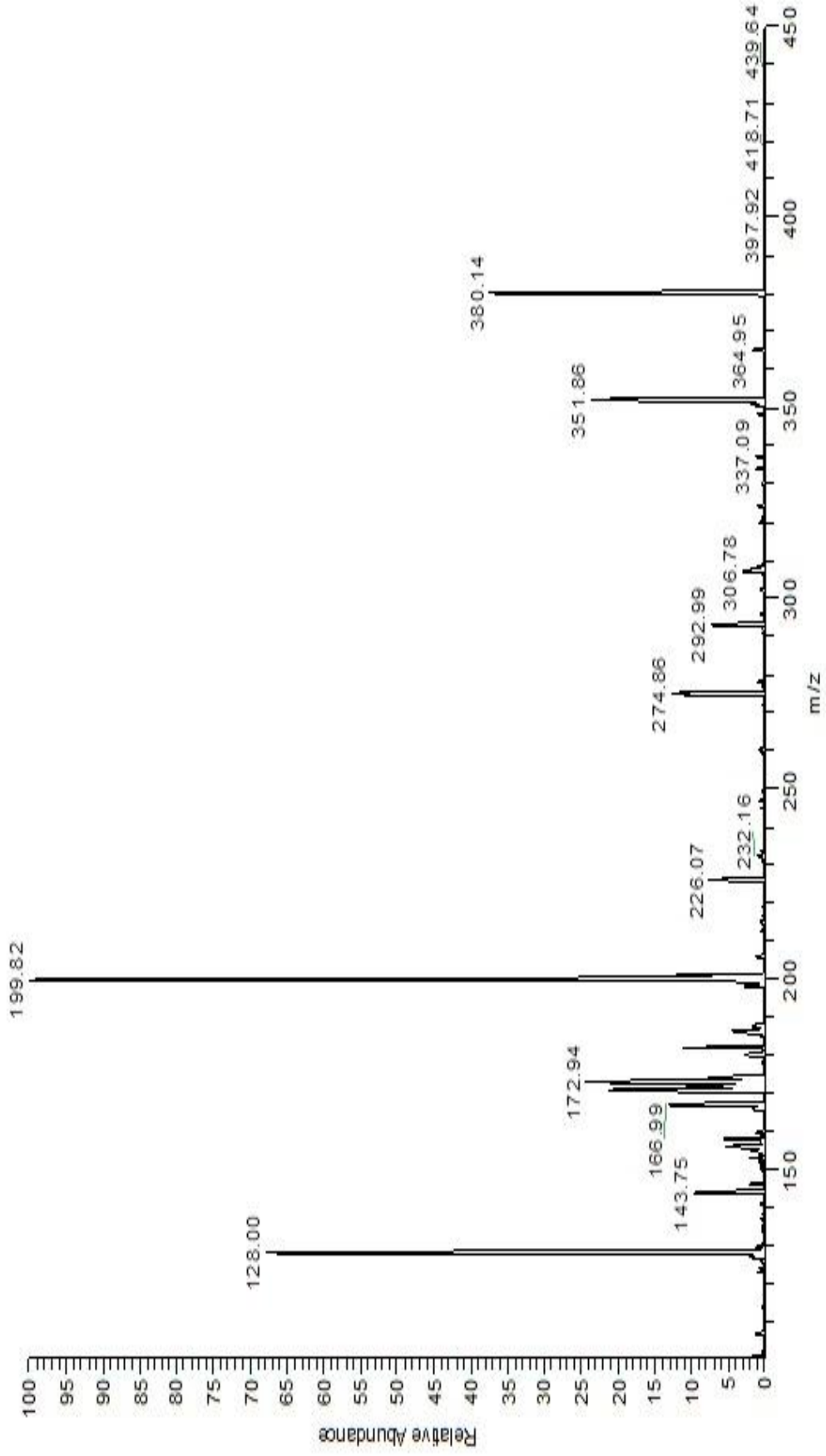
Şekil Ek A.32. 116'olu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



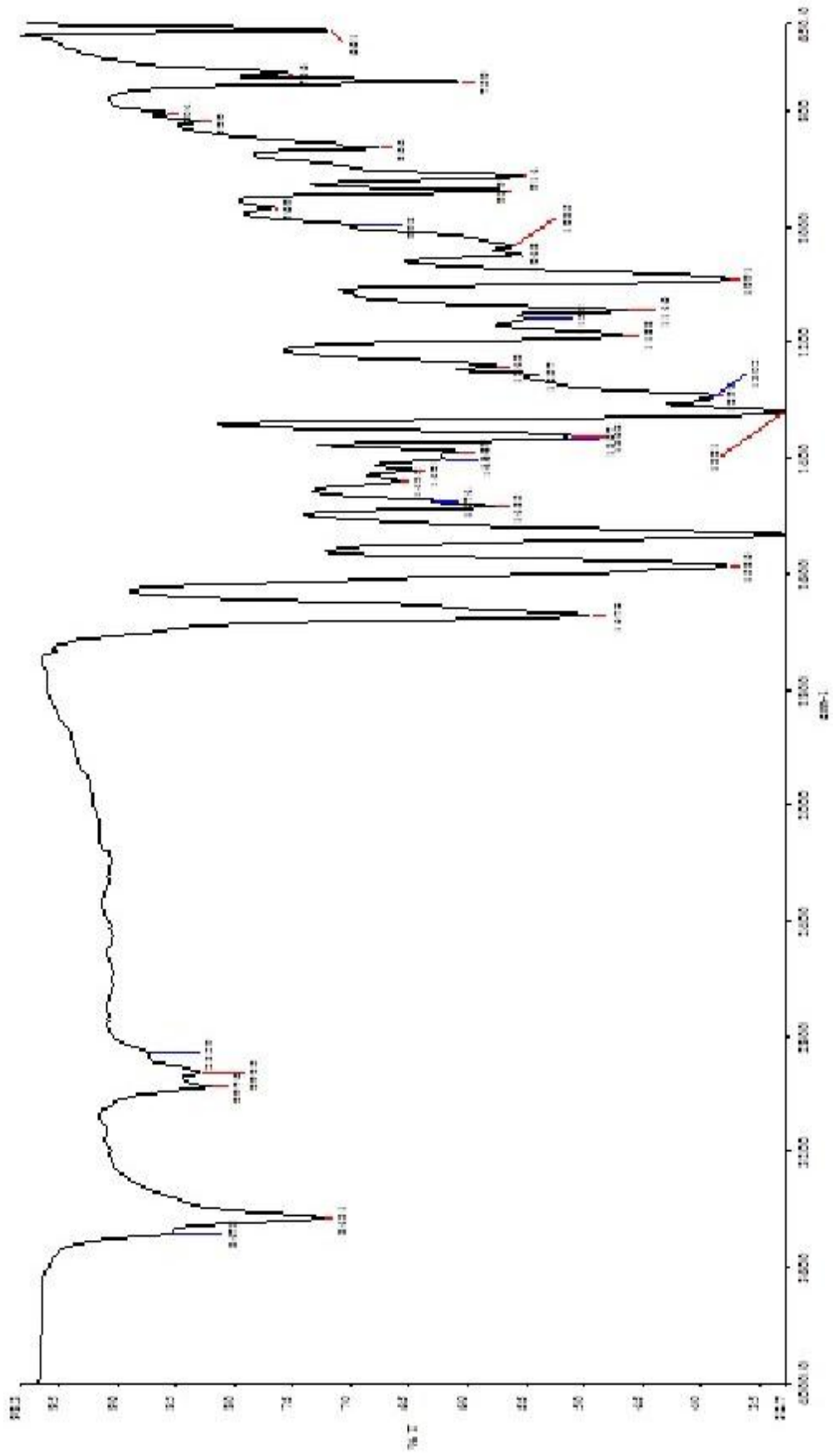
Şekil Ek A.33. 116' nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Exchange Spektrumu ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$).



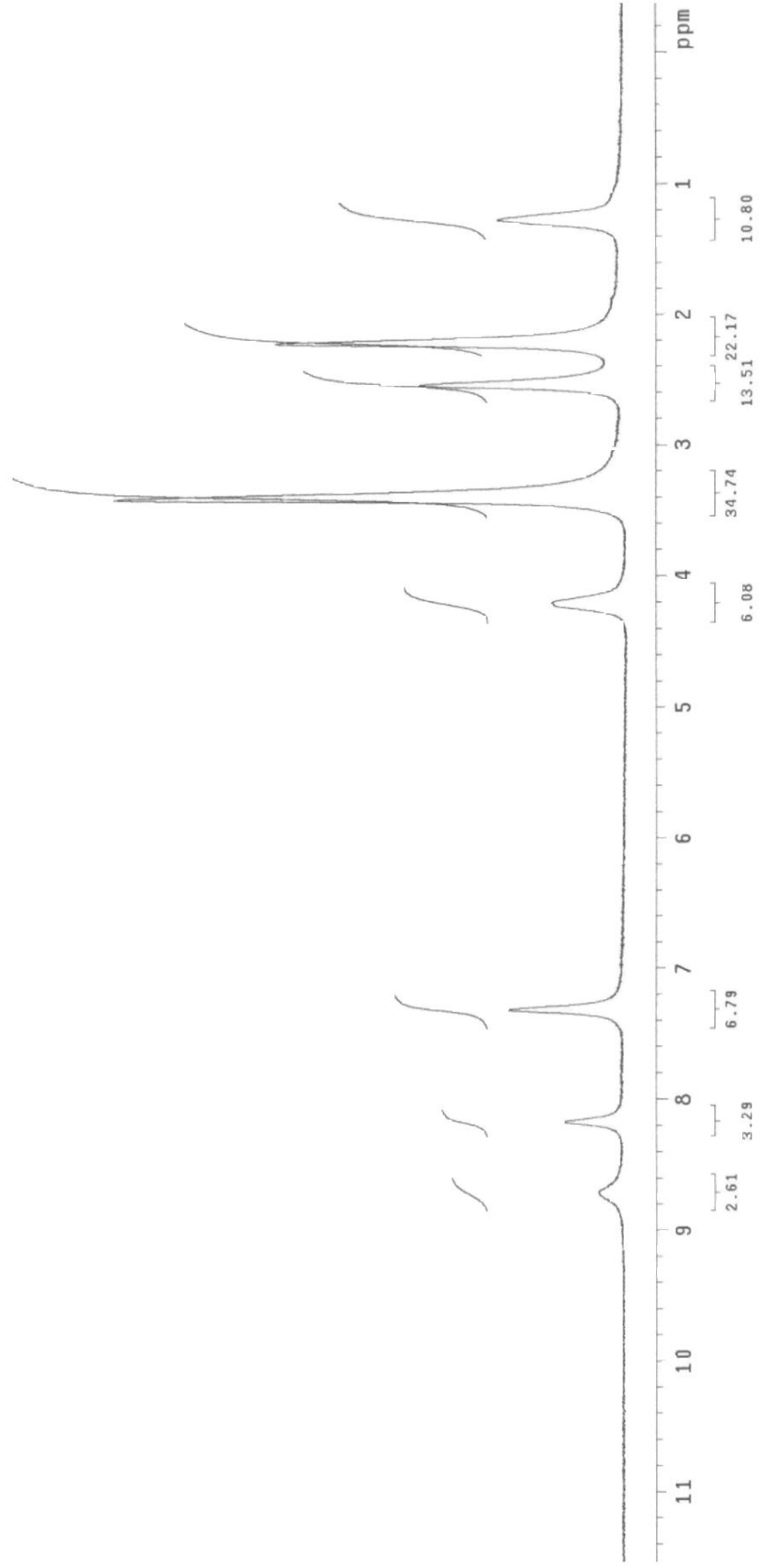
Şekil Ek A.34. 116' nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (DMSO-d_6).



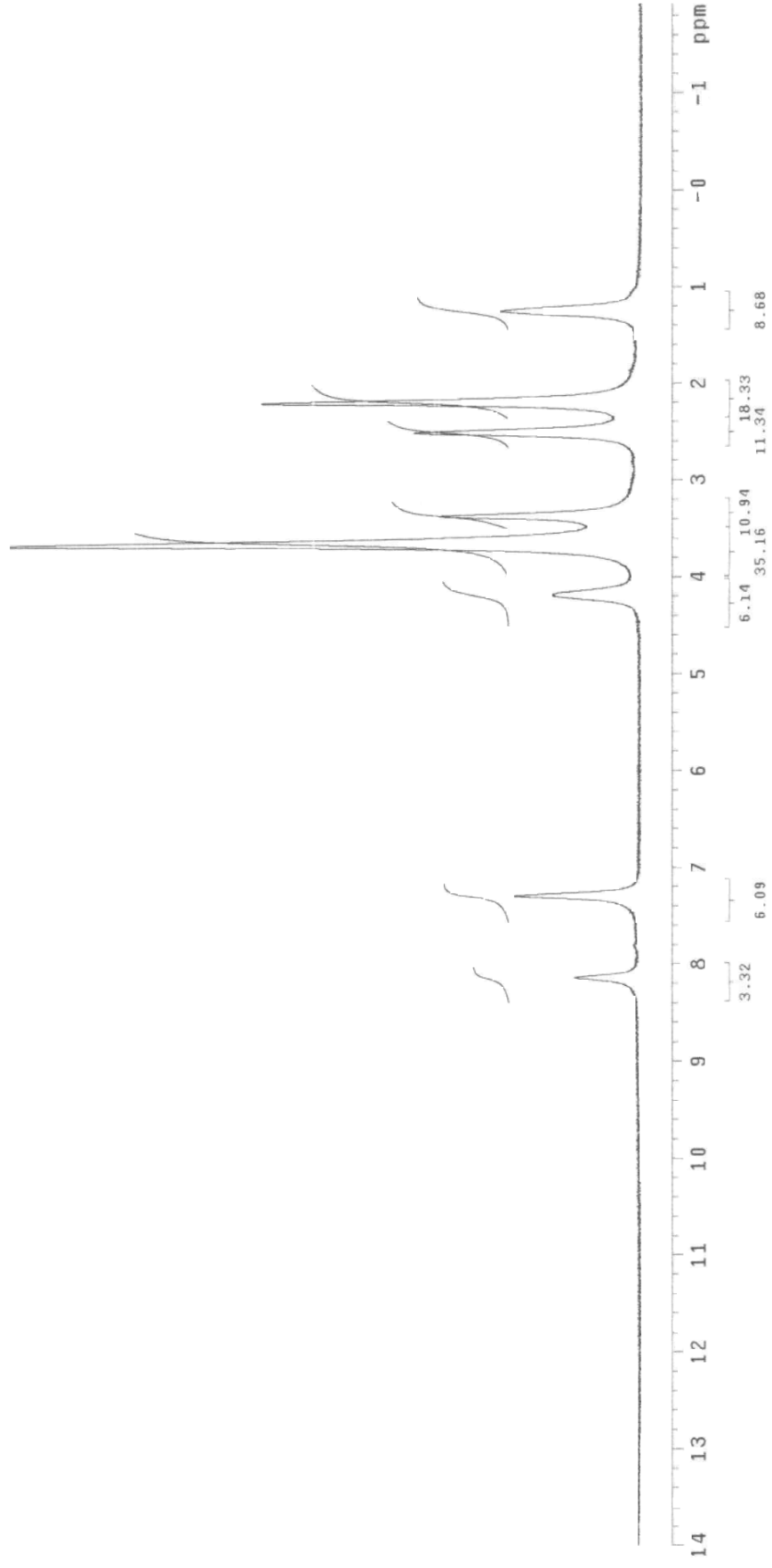
Şekil Ek A.35. 116'olu bileşiğe ait MS Spektrumu.



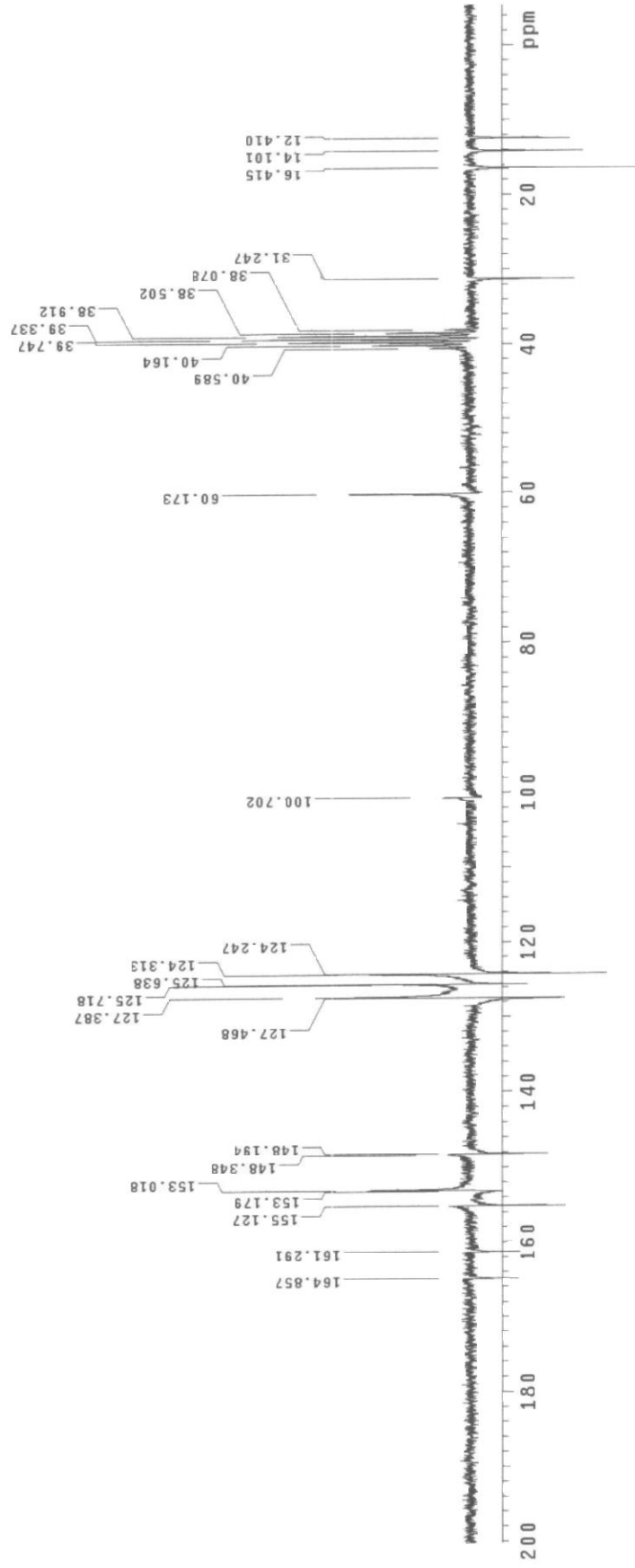
Şekil Ek A.36. 117'nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.



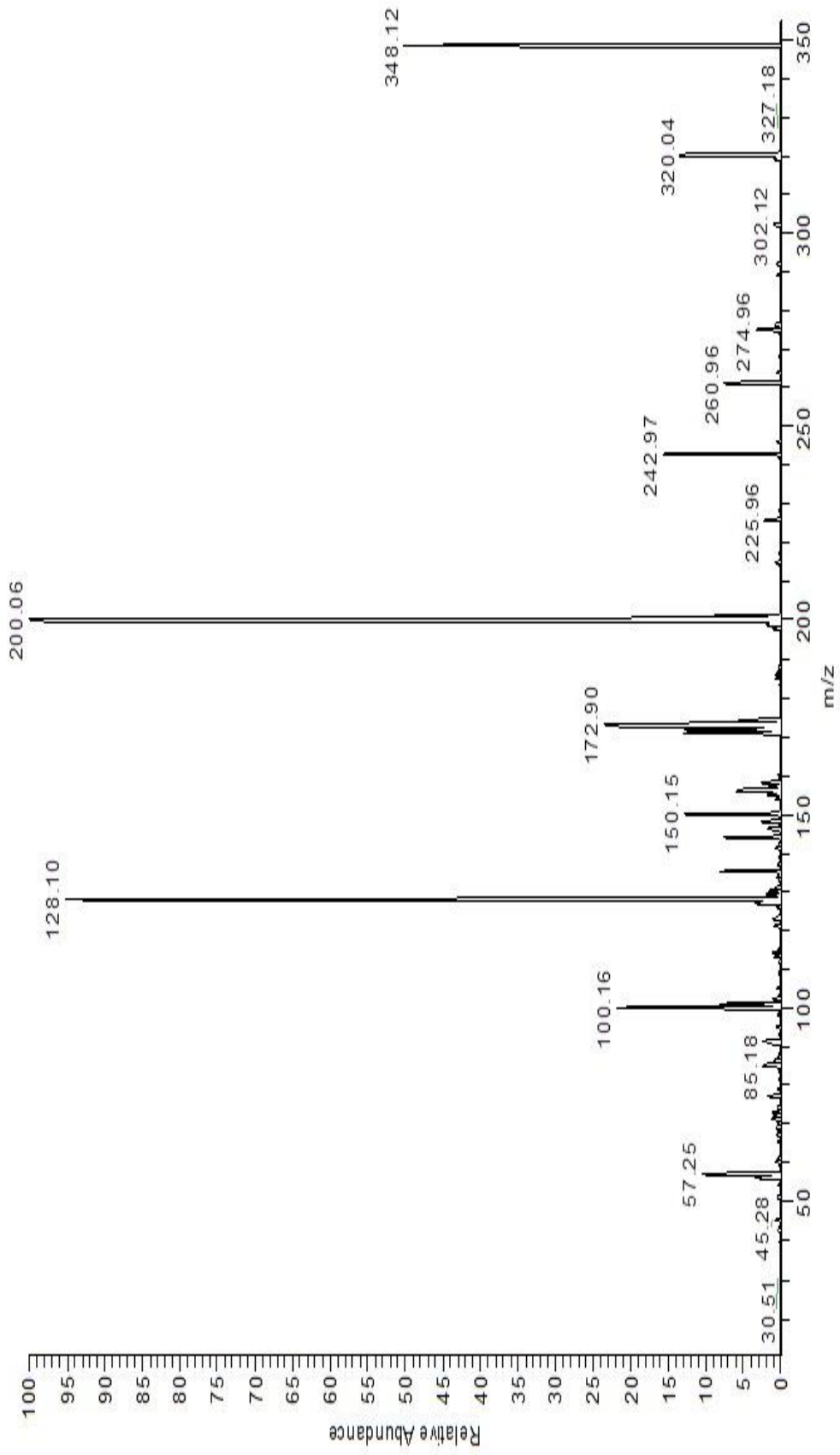
Şekil Ek A.37. 117'olu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



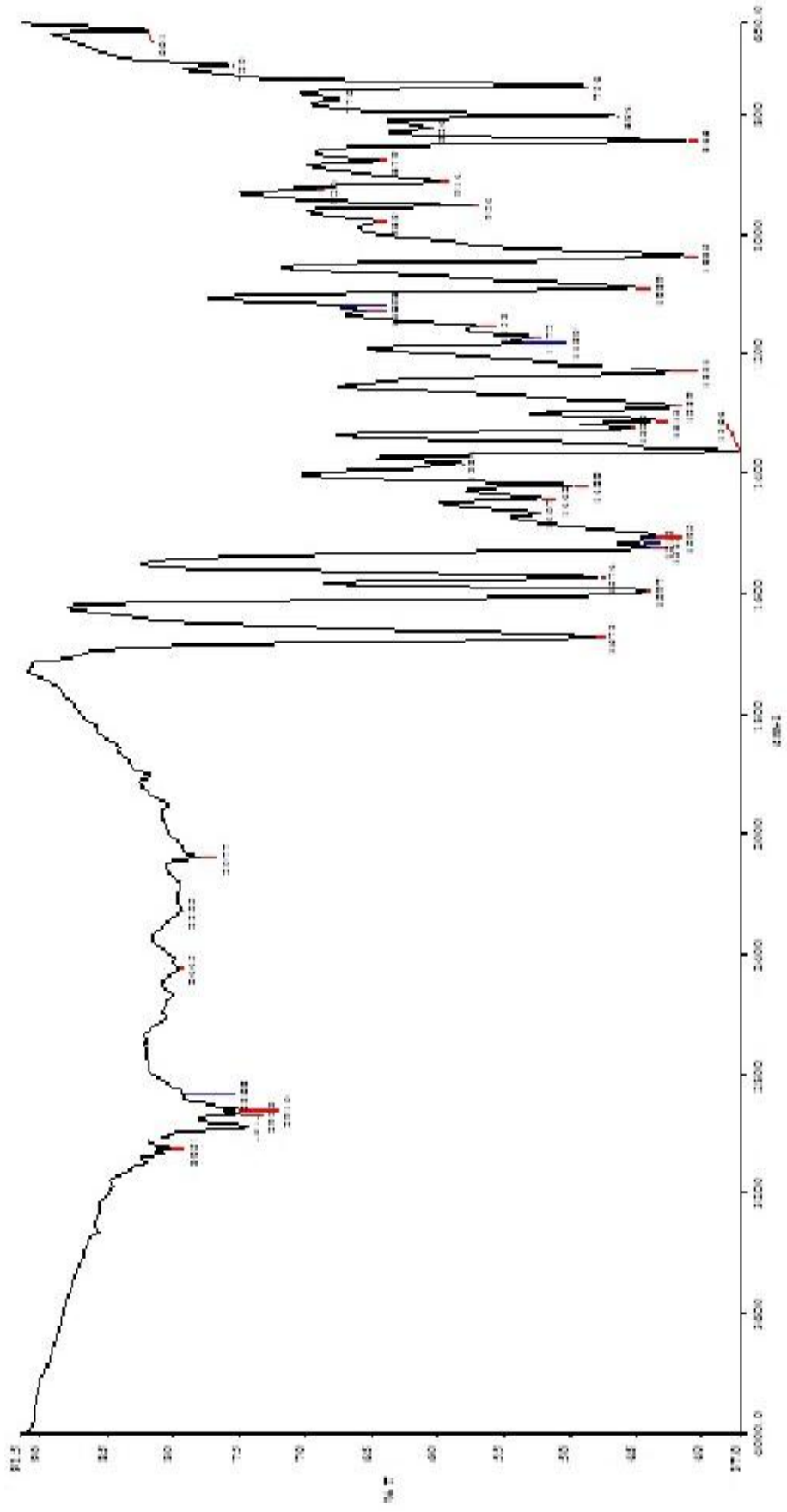
Şekil Ek A.38. 117' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Exchange Spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O).



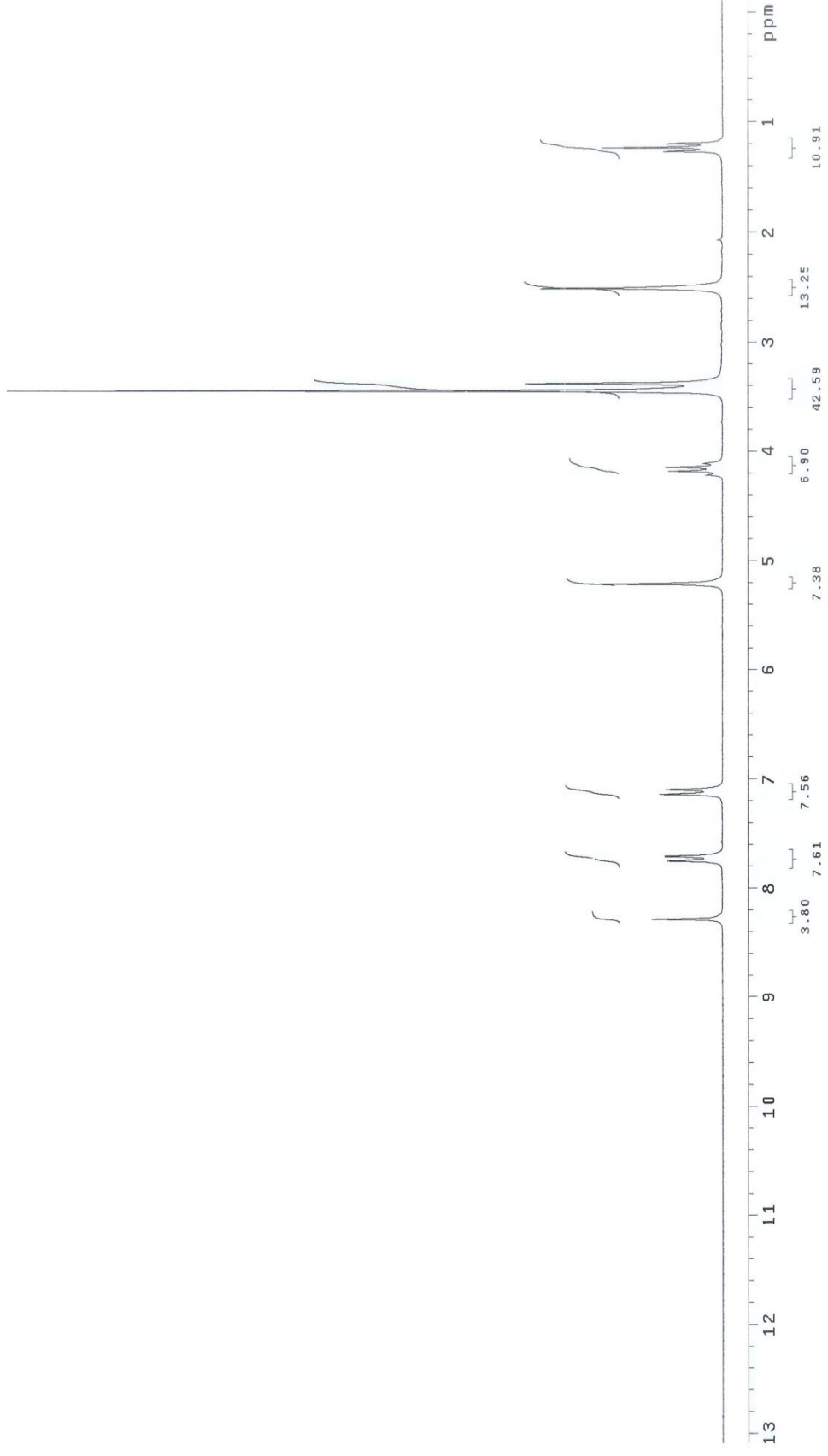
Şekil Ek A.39. 117'olu bileşiğe ait ¹³C-NMR (APT) Spektrumu (DMSO-d₆).



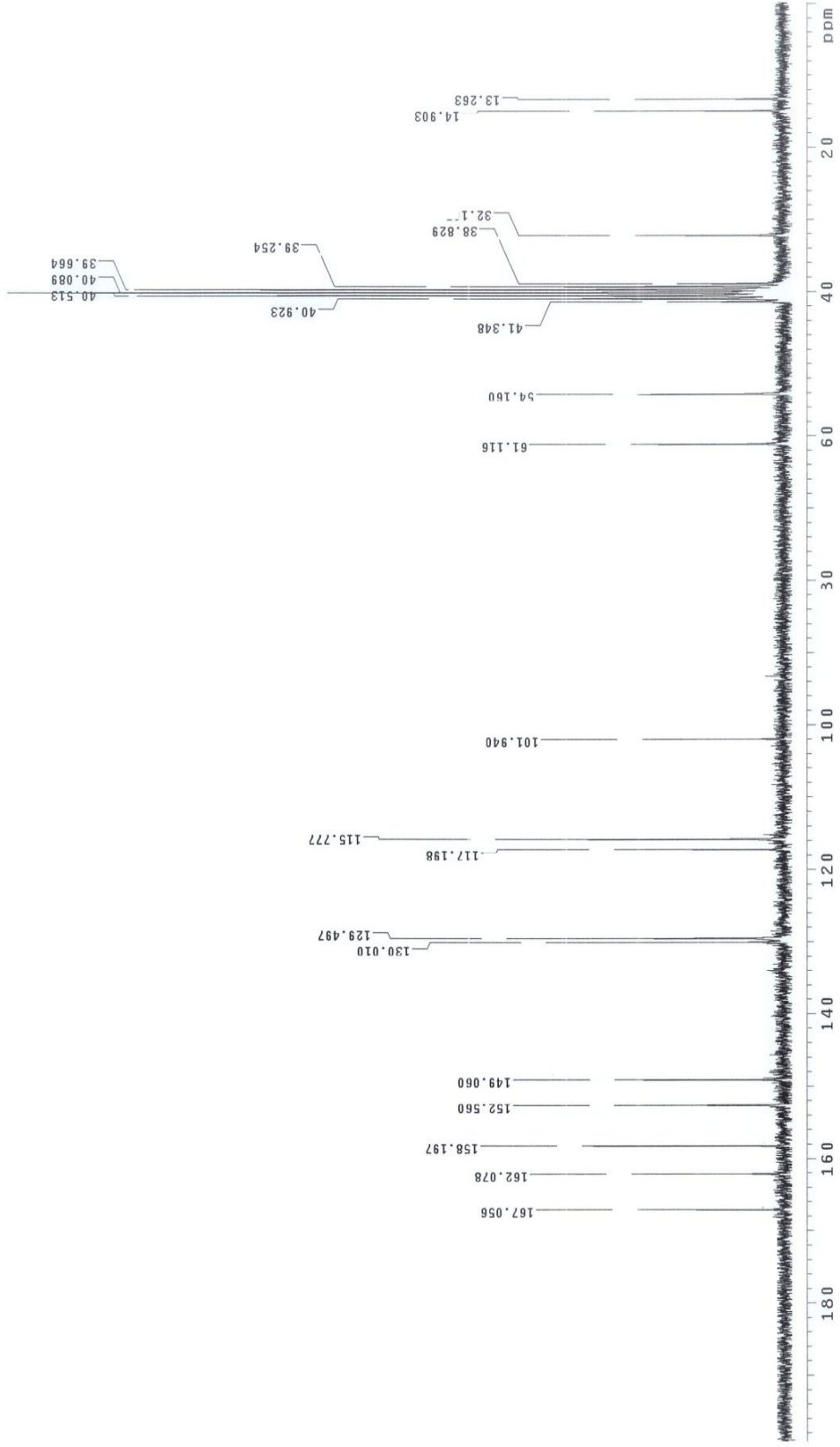
Şekil Ek A.40. 117' nolu bileşiğe ait MS Spektrumu.



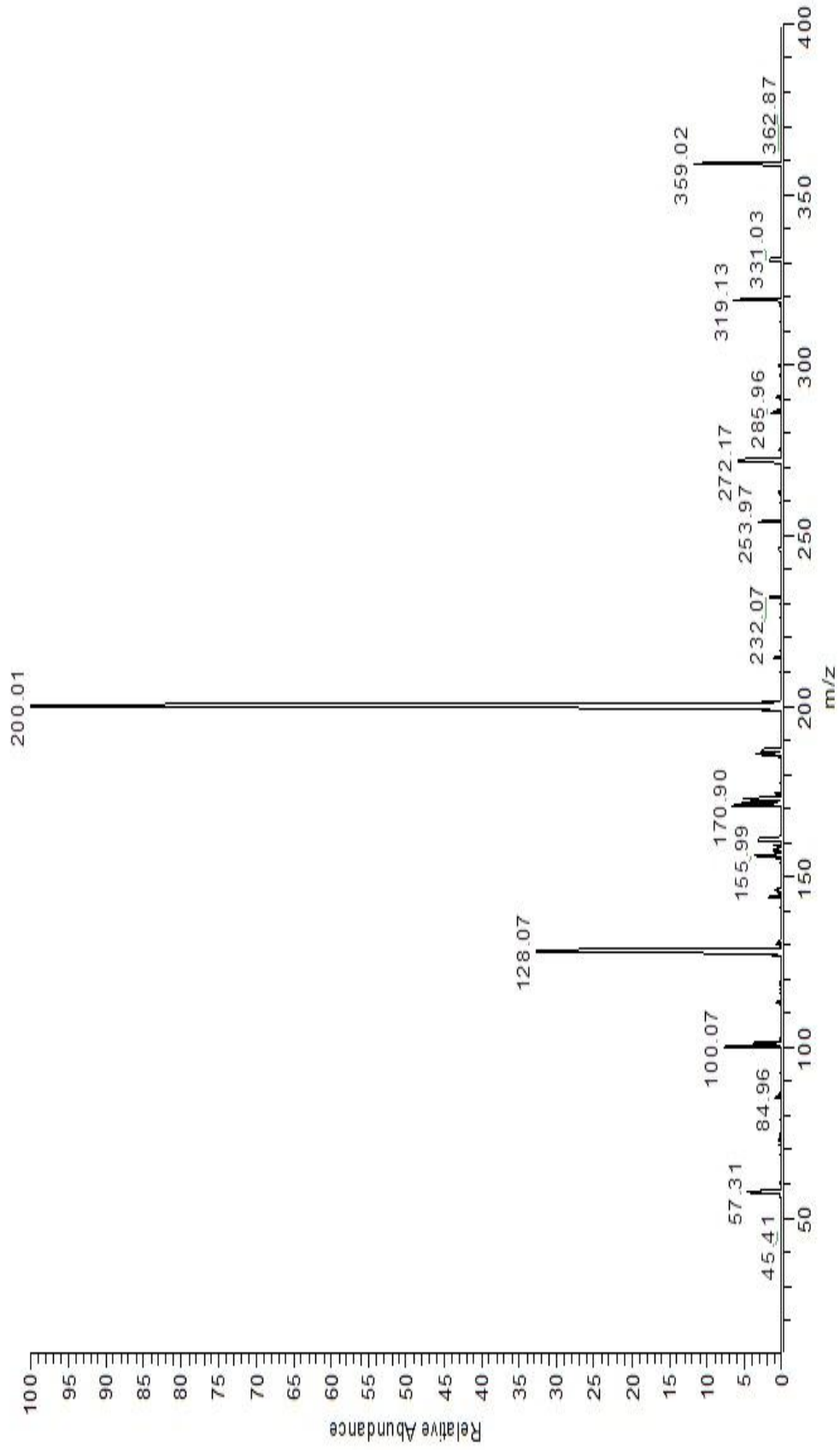
Şekil Ek A.41. 120'numlu bileşiğe ait IR Spektrumu.



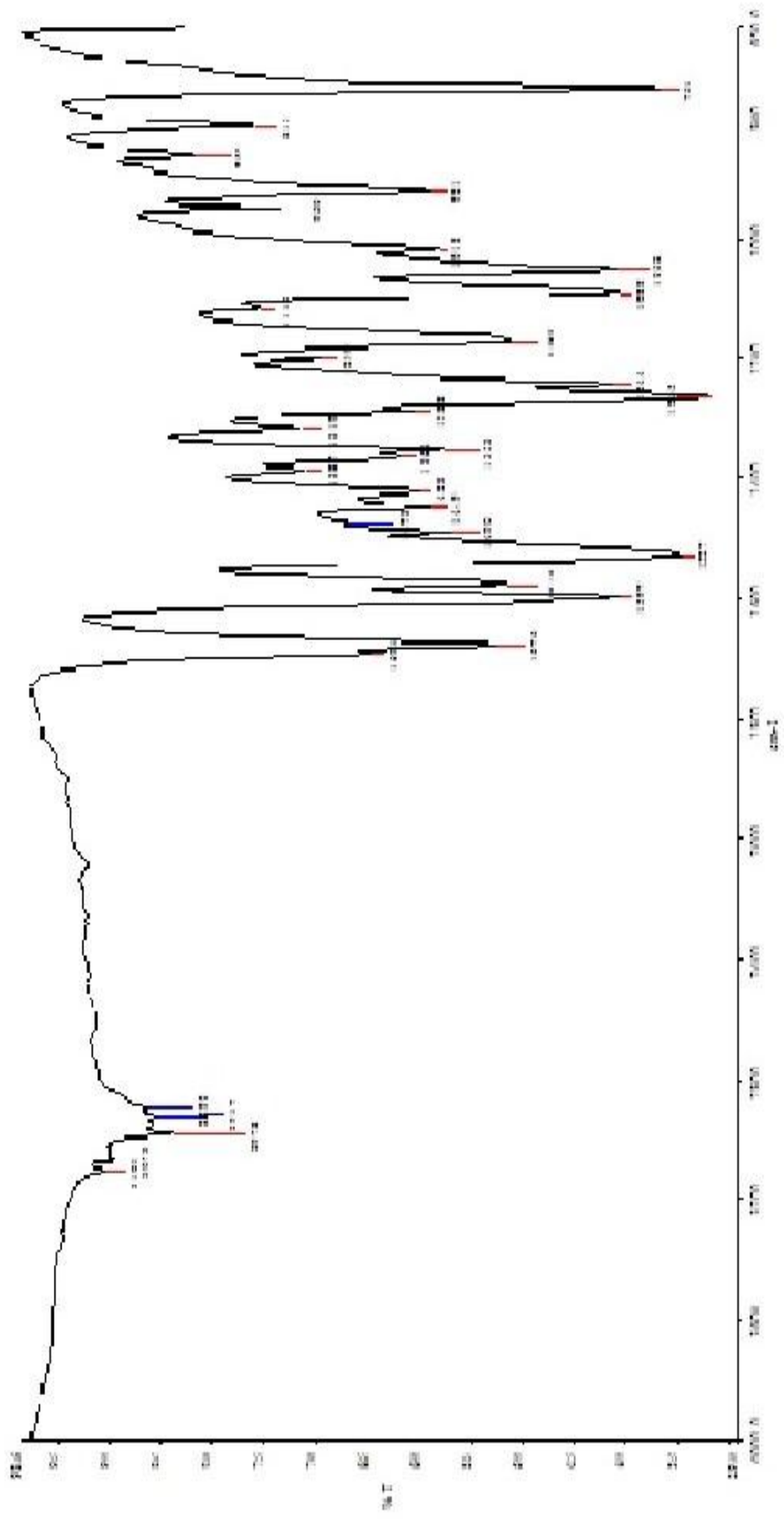
Şekil Ek A.42. 120' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



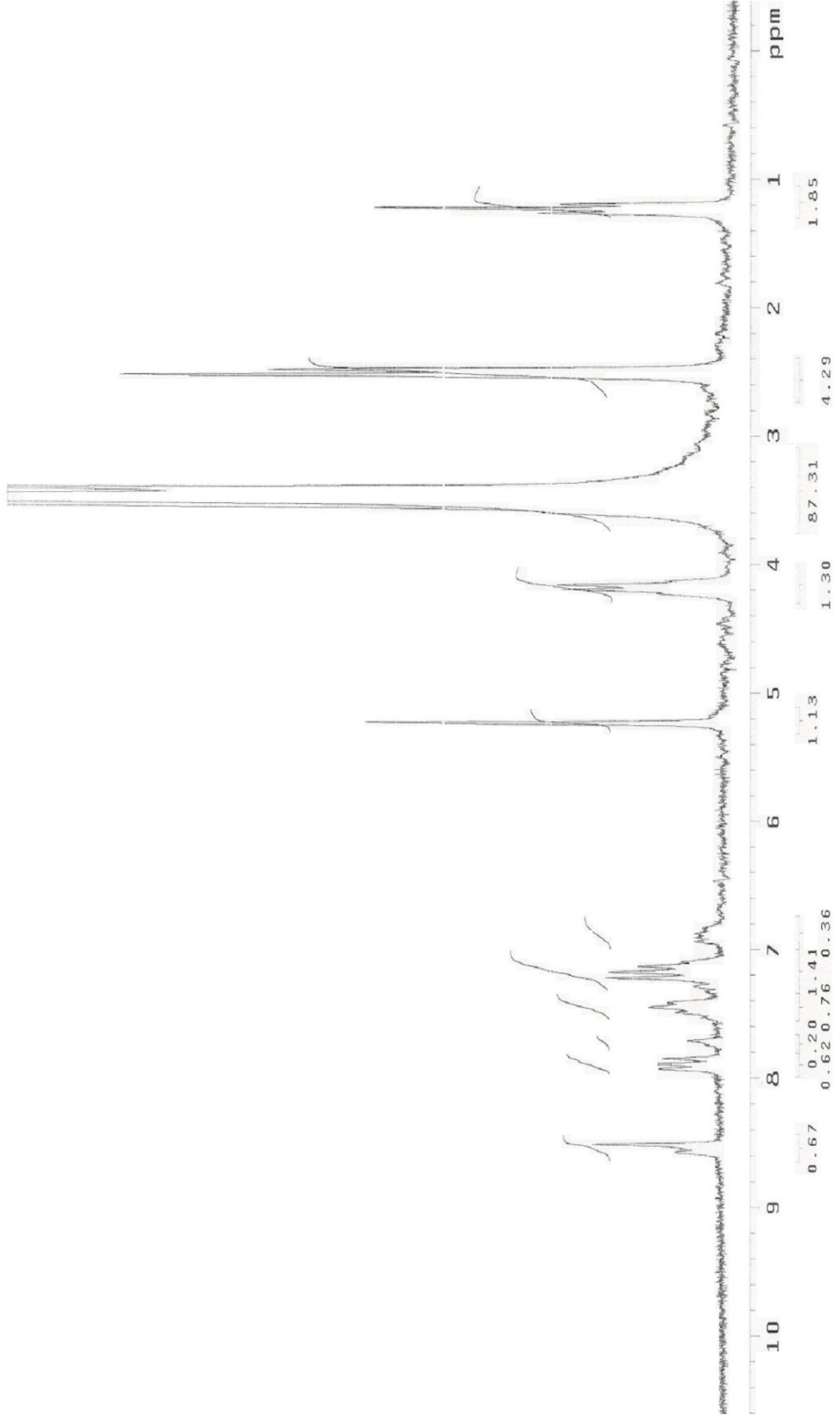
Şekil Ek A.43. 120'numlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6).



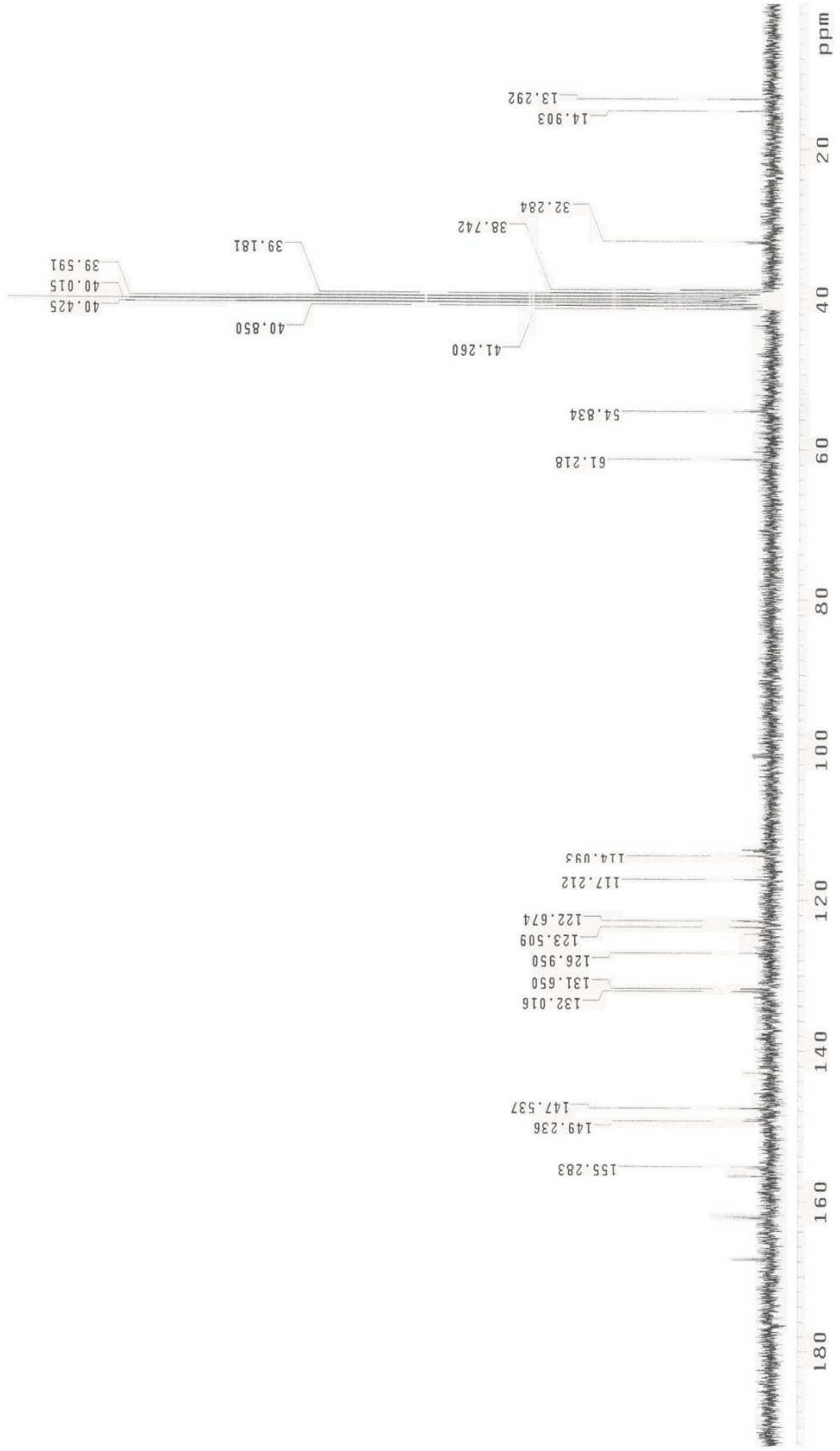
Şekil Ek A.44. 120'olu bileşiğe ait MS Spektrumu.



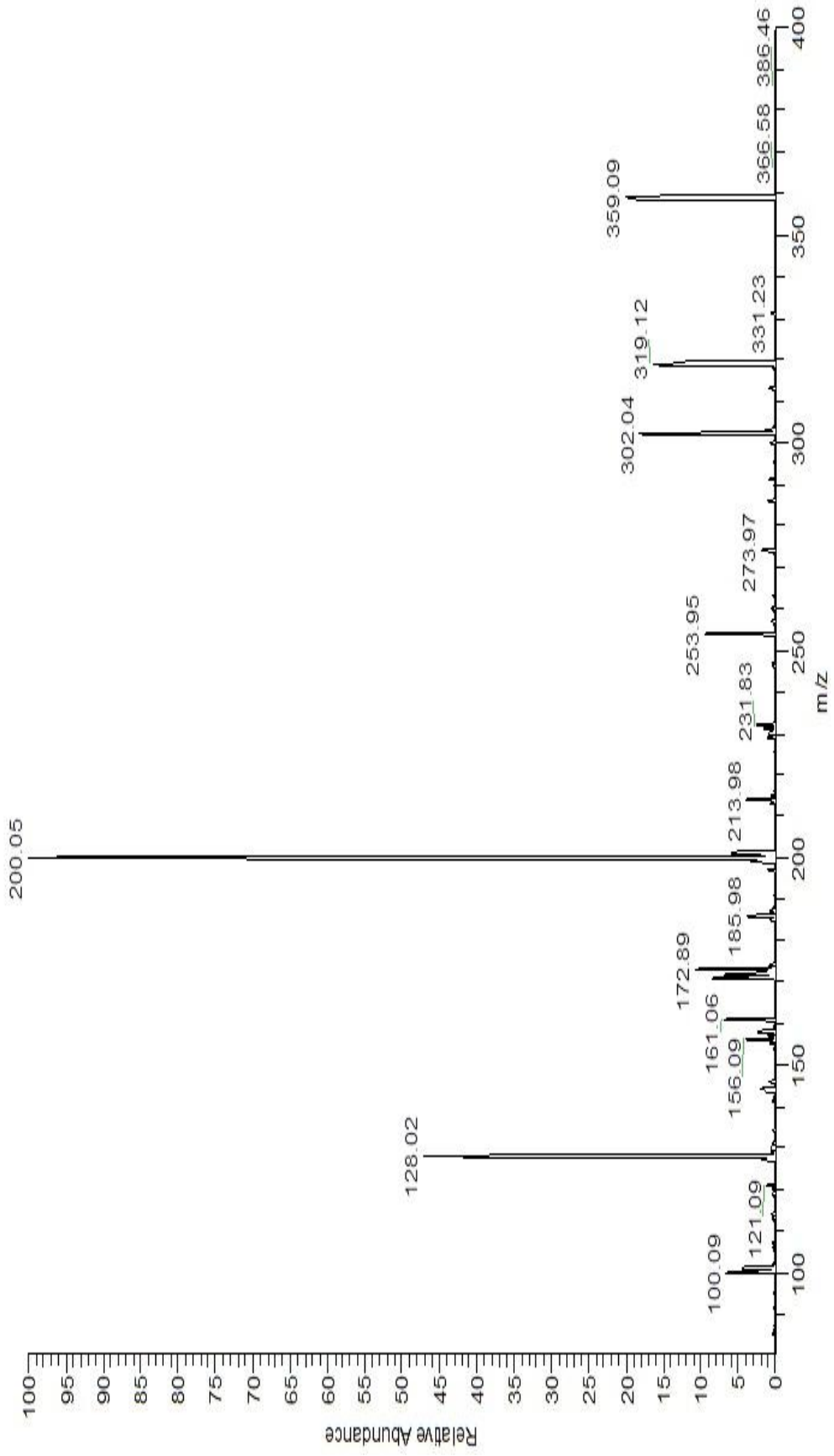
Şekil Ek A.45. 121' nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.



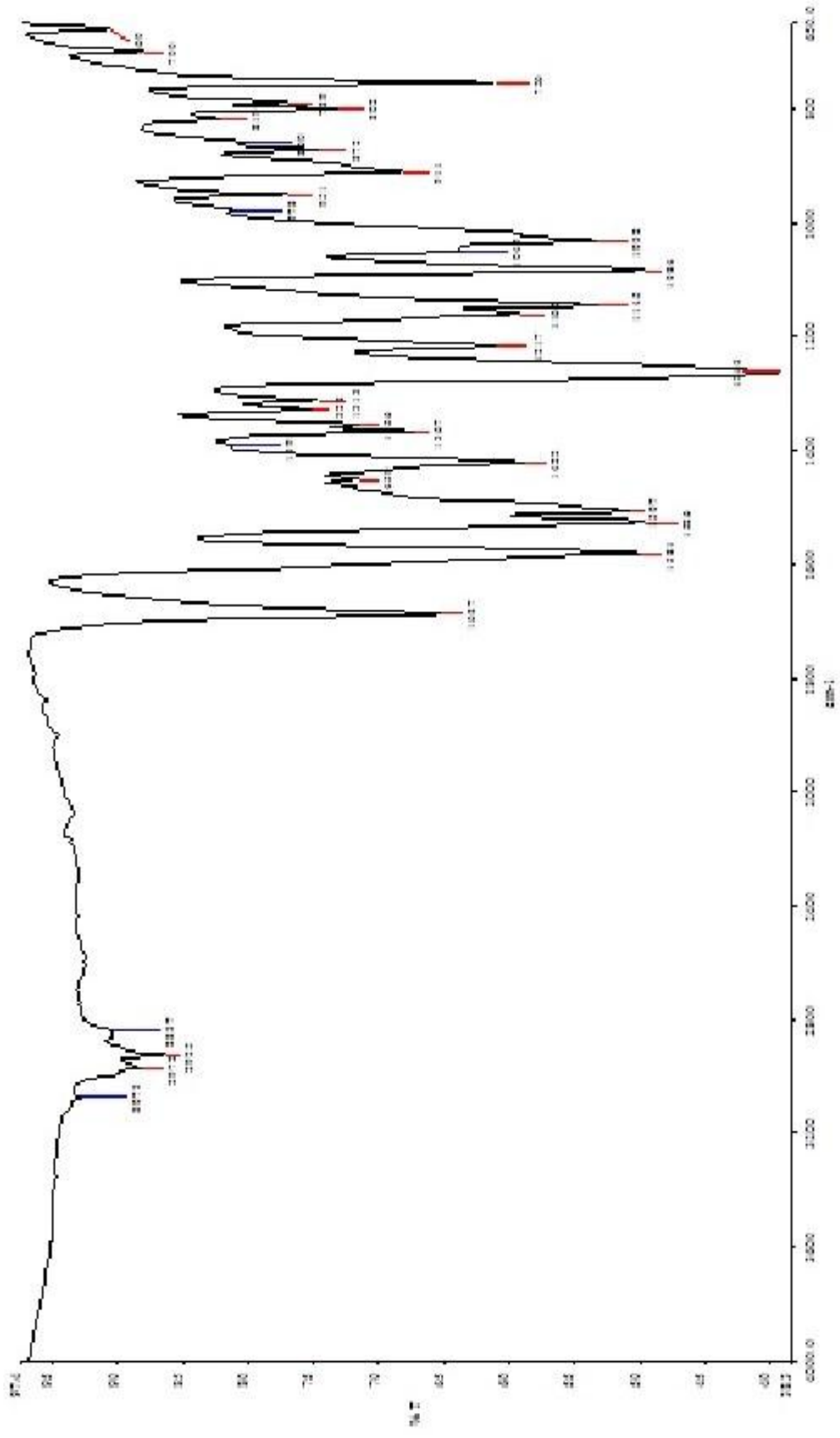
Şekil Ek A.46. 121' nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO-d_6).



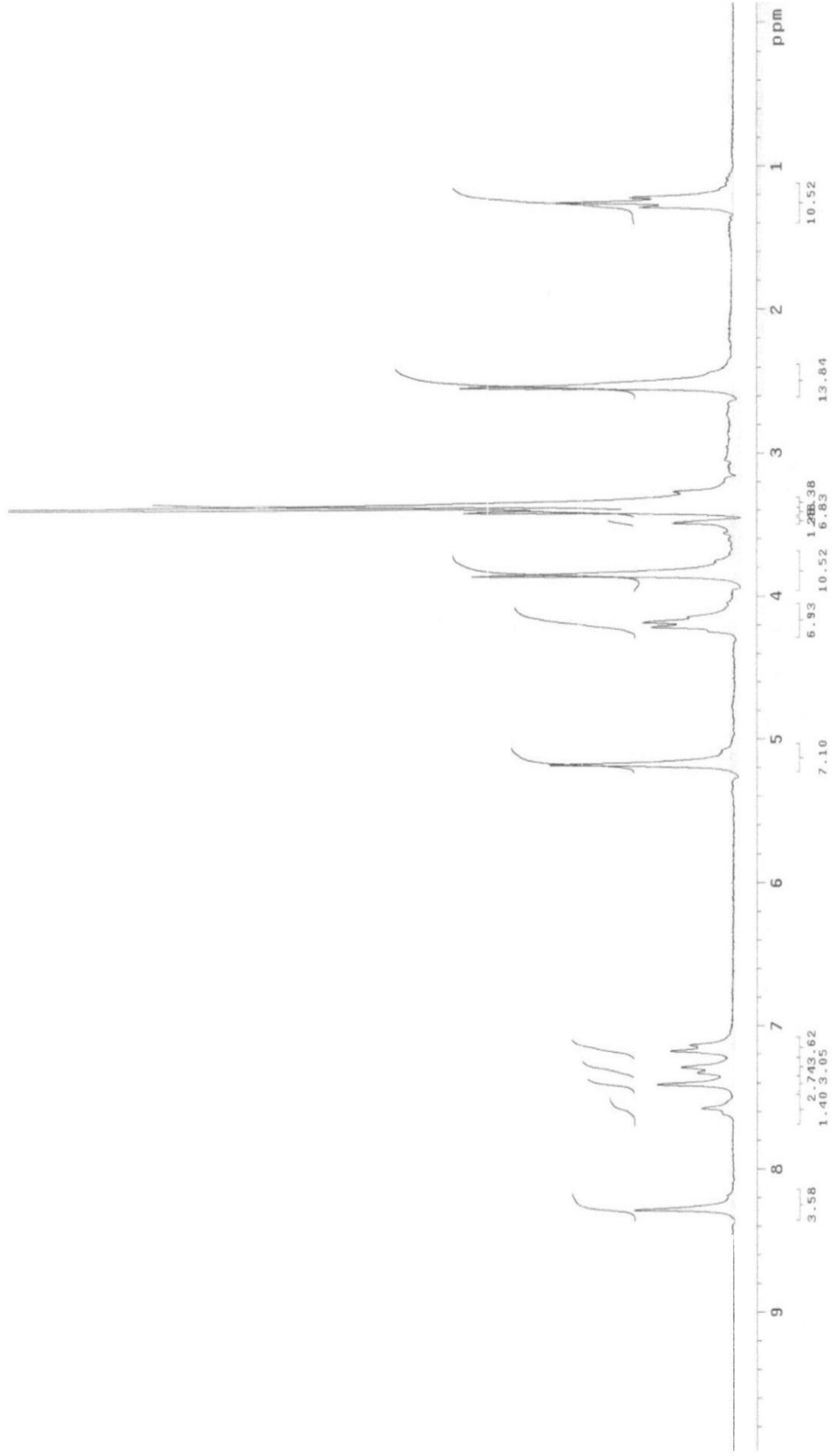
Şekil Ek A.47. 121' nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6).



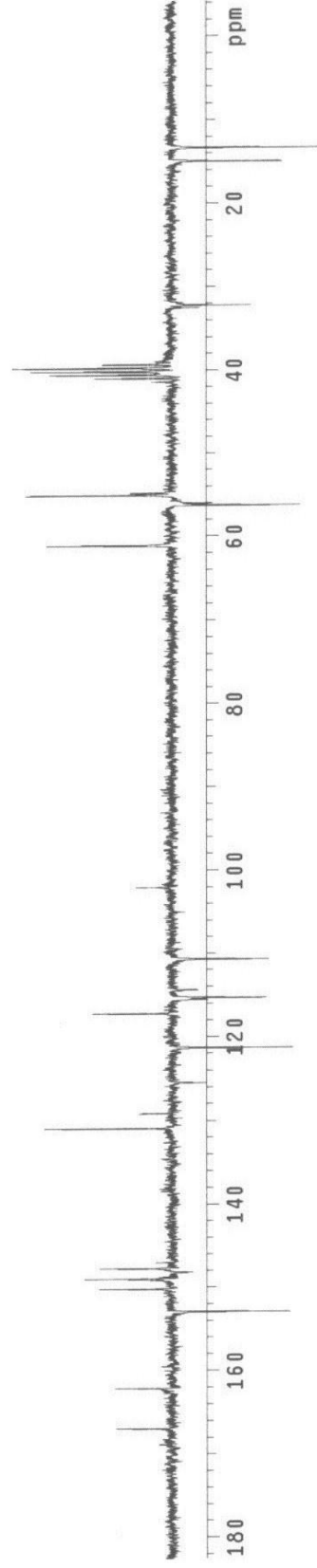
Şekil Ek A.48. 121'olu bileşiğe ait MS Spektrumu.



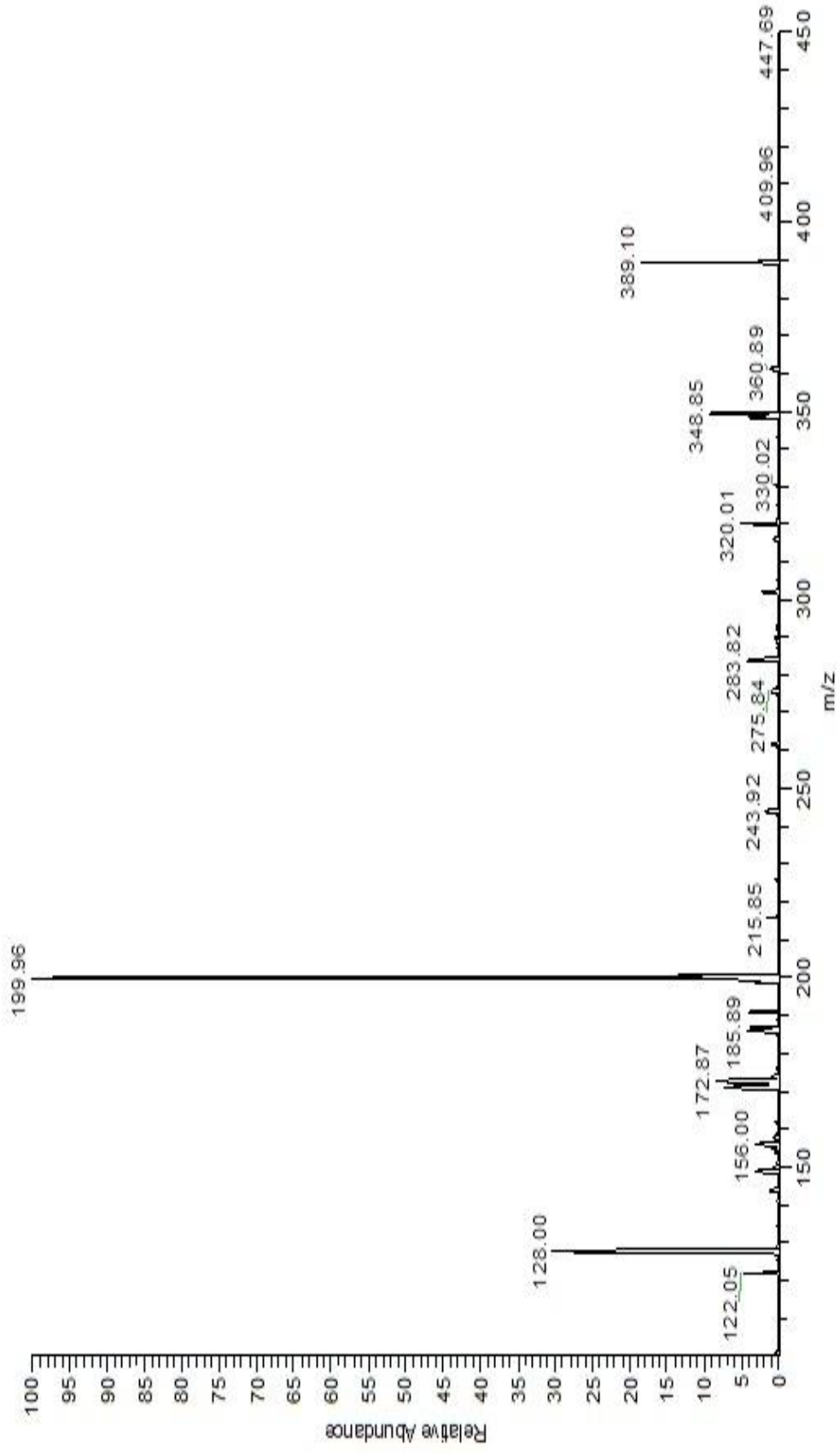
Şekil Ek A.49. 122' nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.



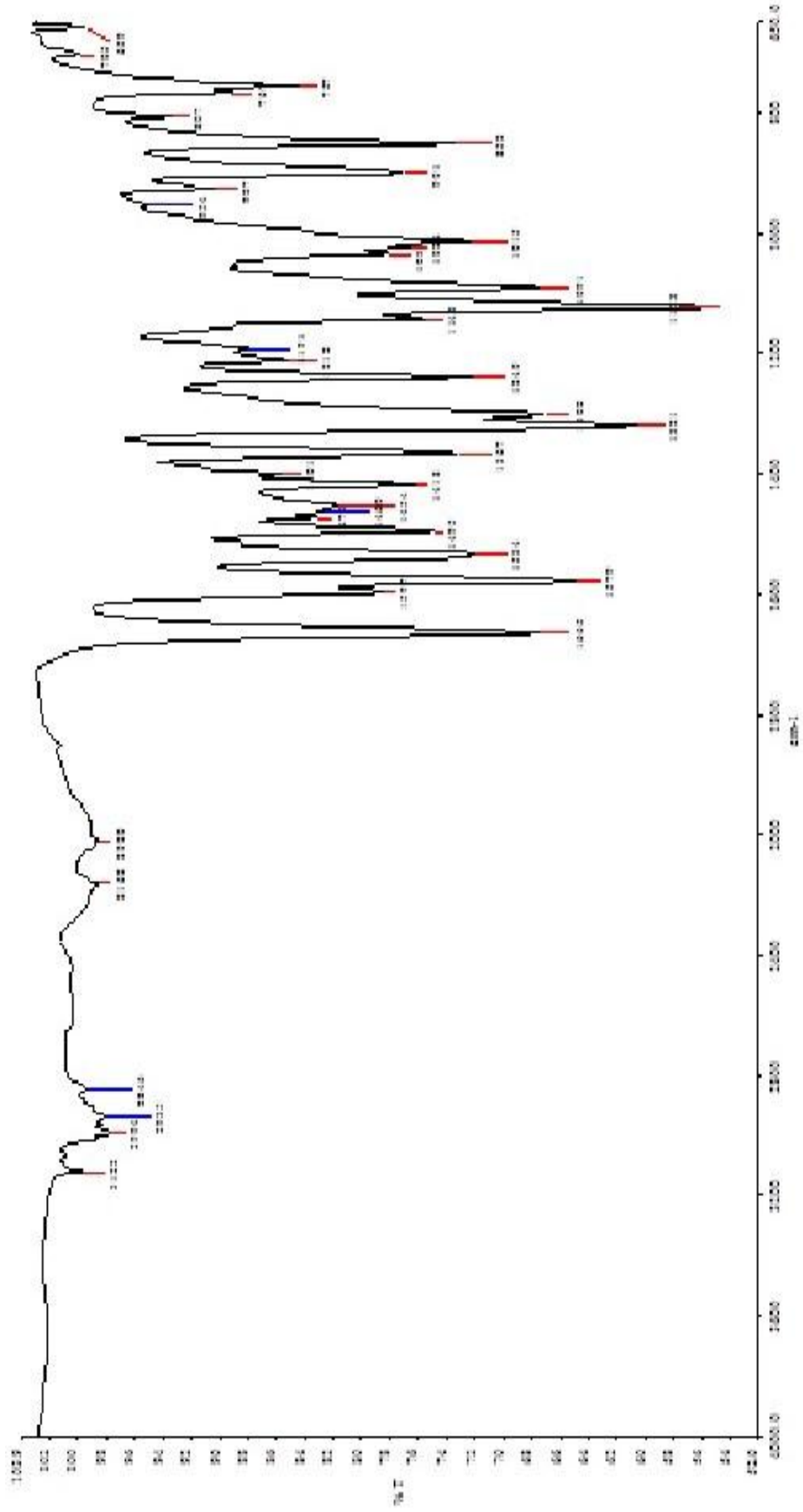
Şekil Ek A.50. 122' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



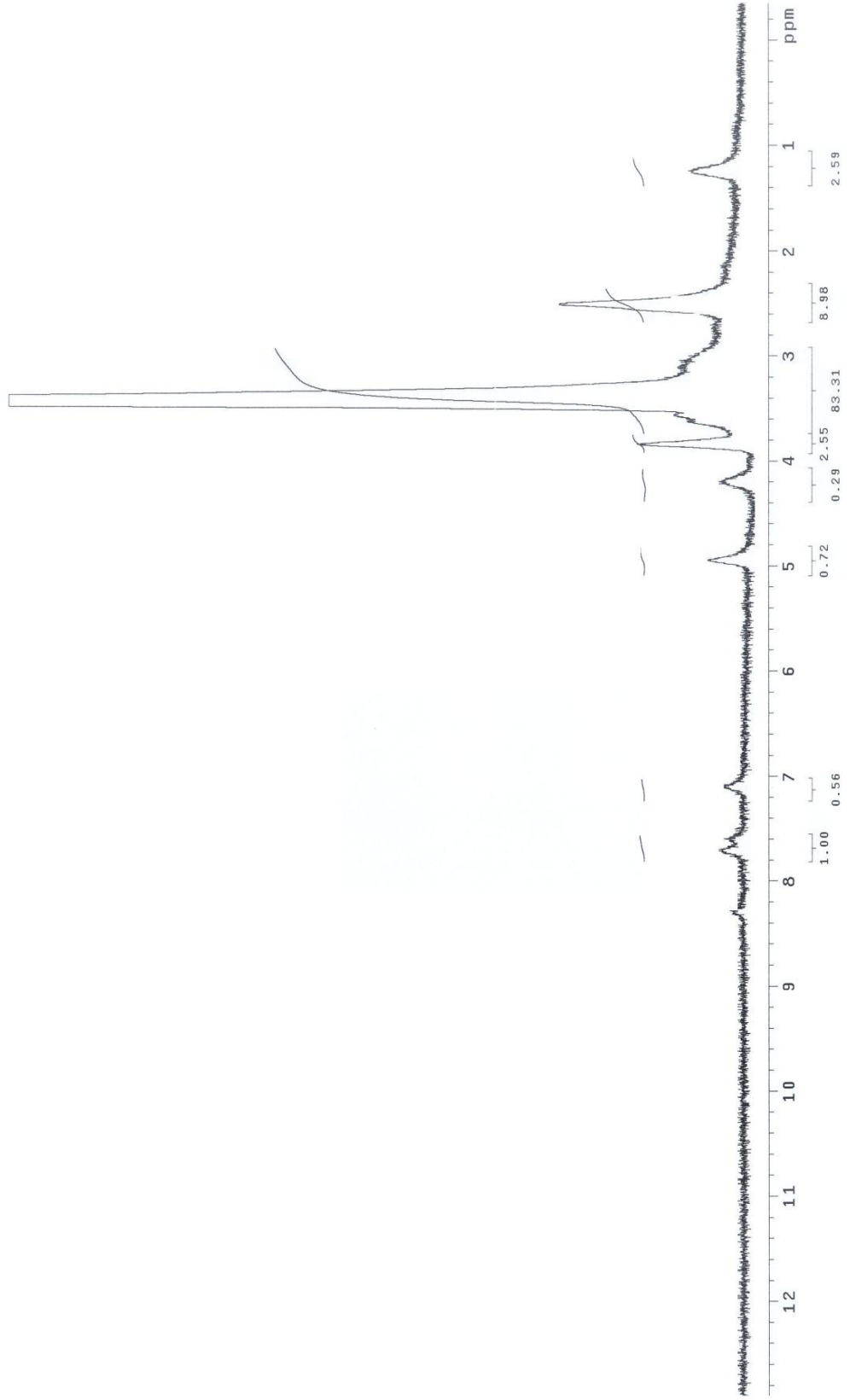
Şekil Ek A.51. 122' nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (DMSO- d_6).



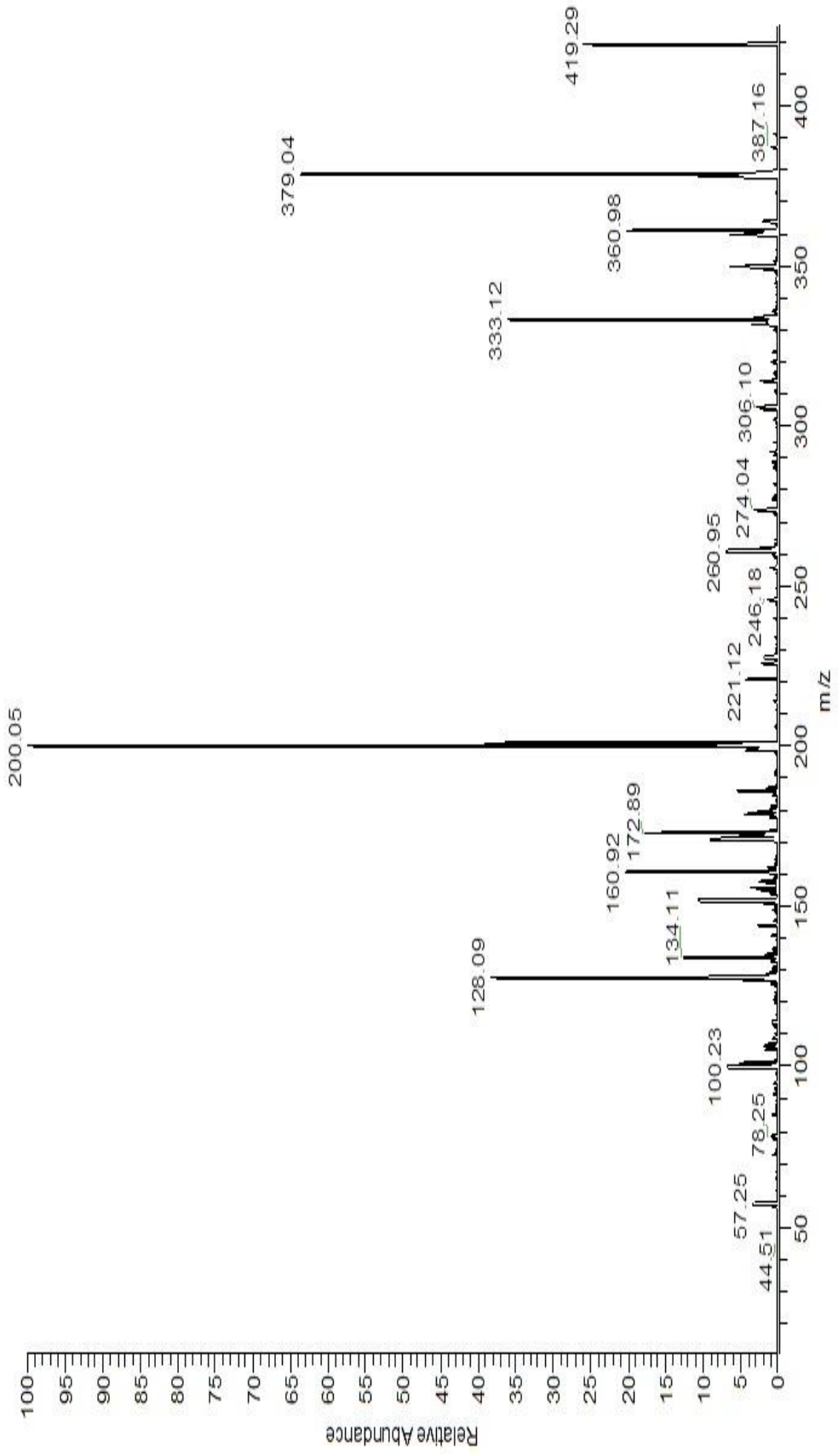
Şekil Ek A.52. 122' nolu bileşiğe ait MS Spektrumu.



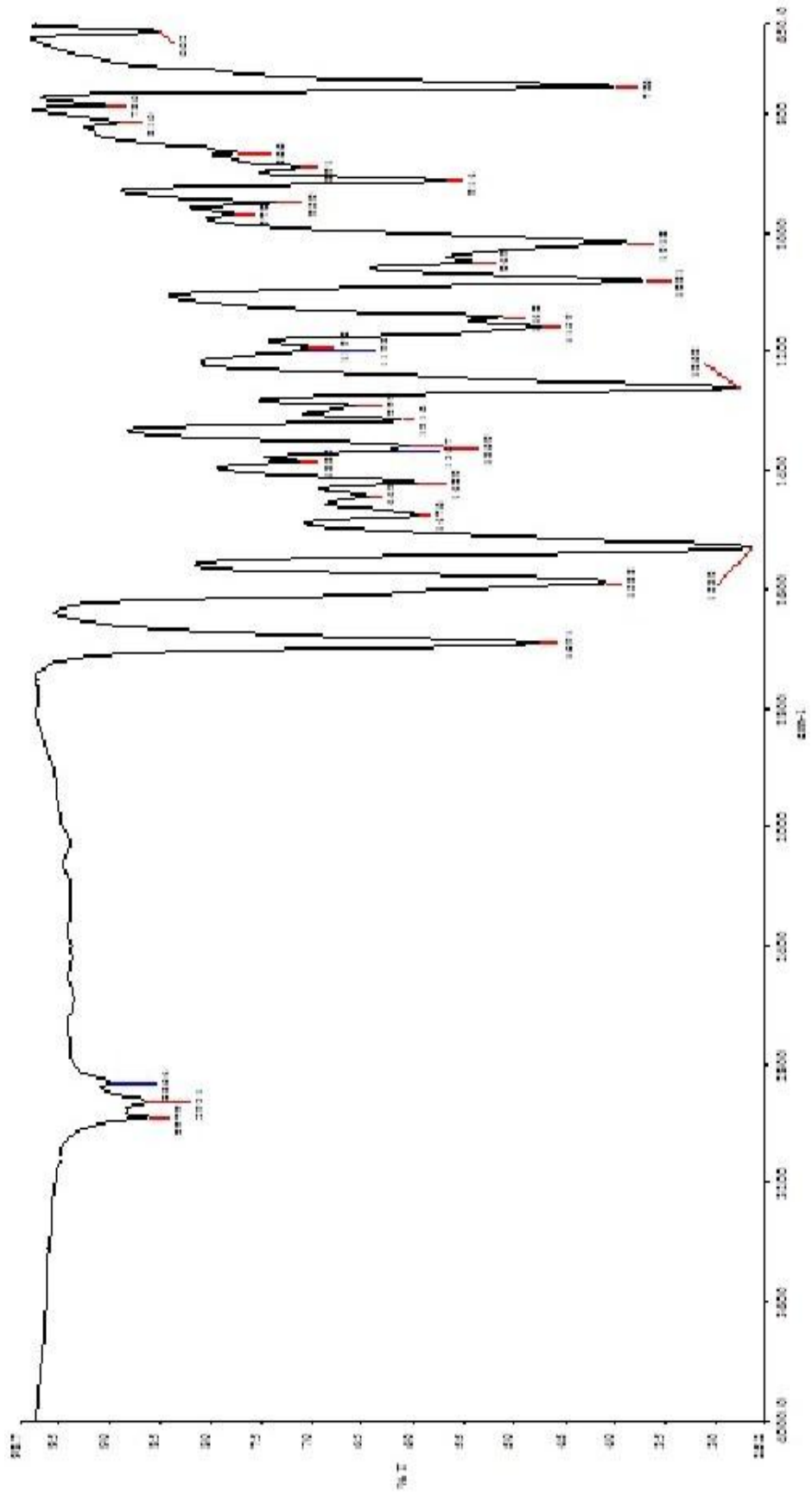
Şekil Ek A.53. 123' nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.



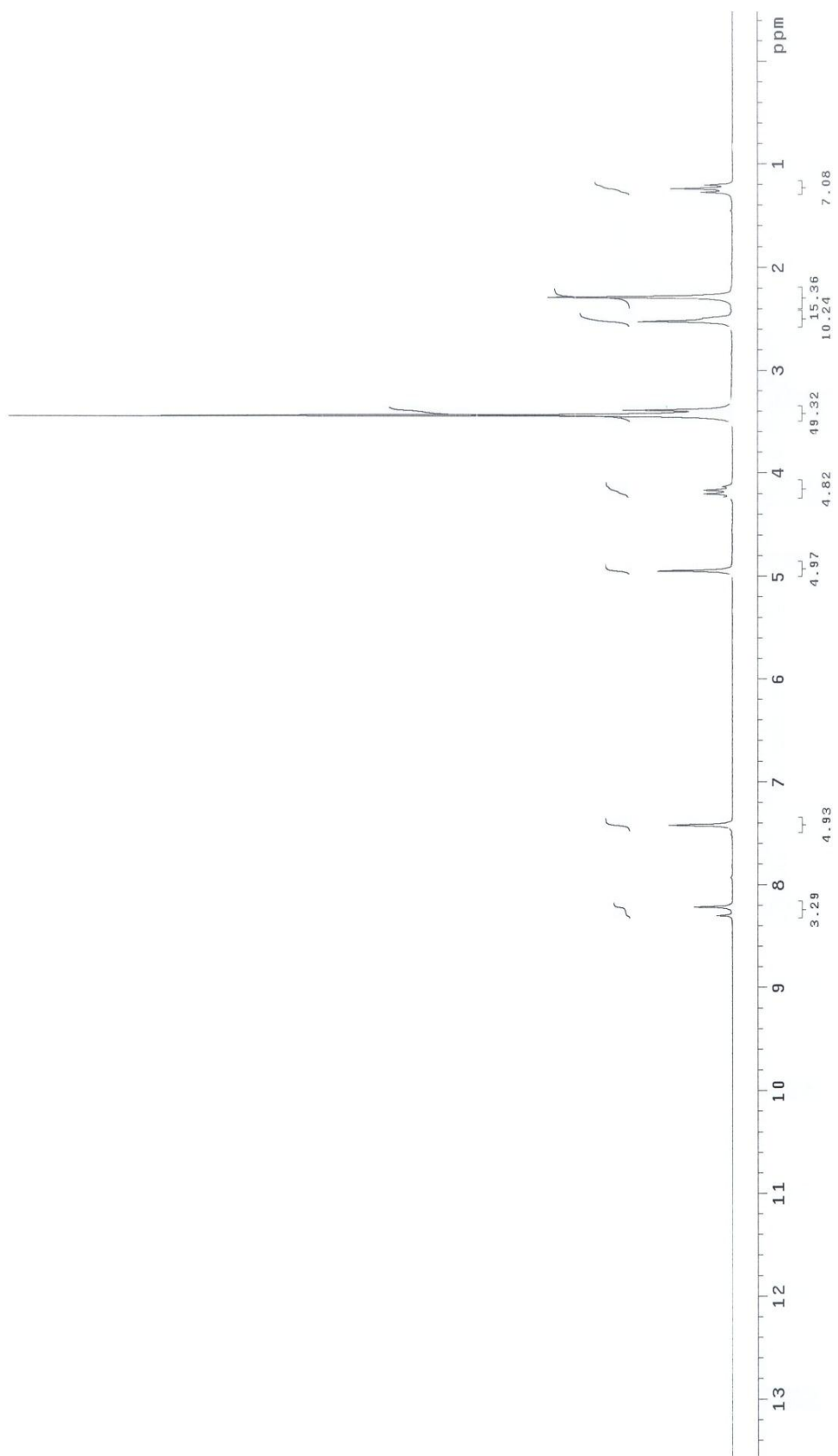
Şekil Ek A.54. 123' nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO-d_6).



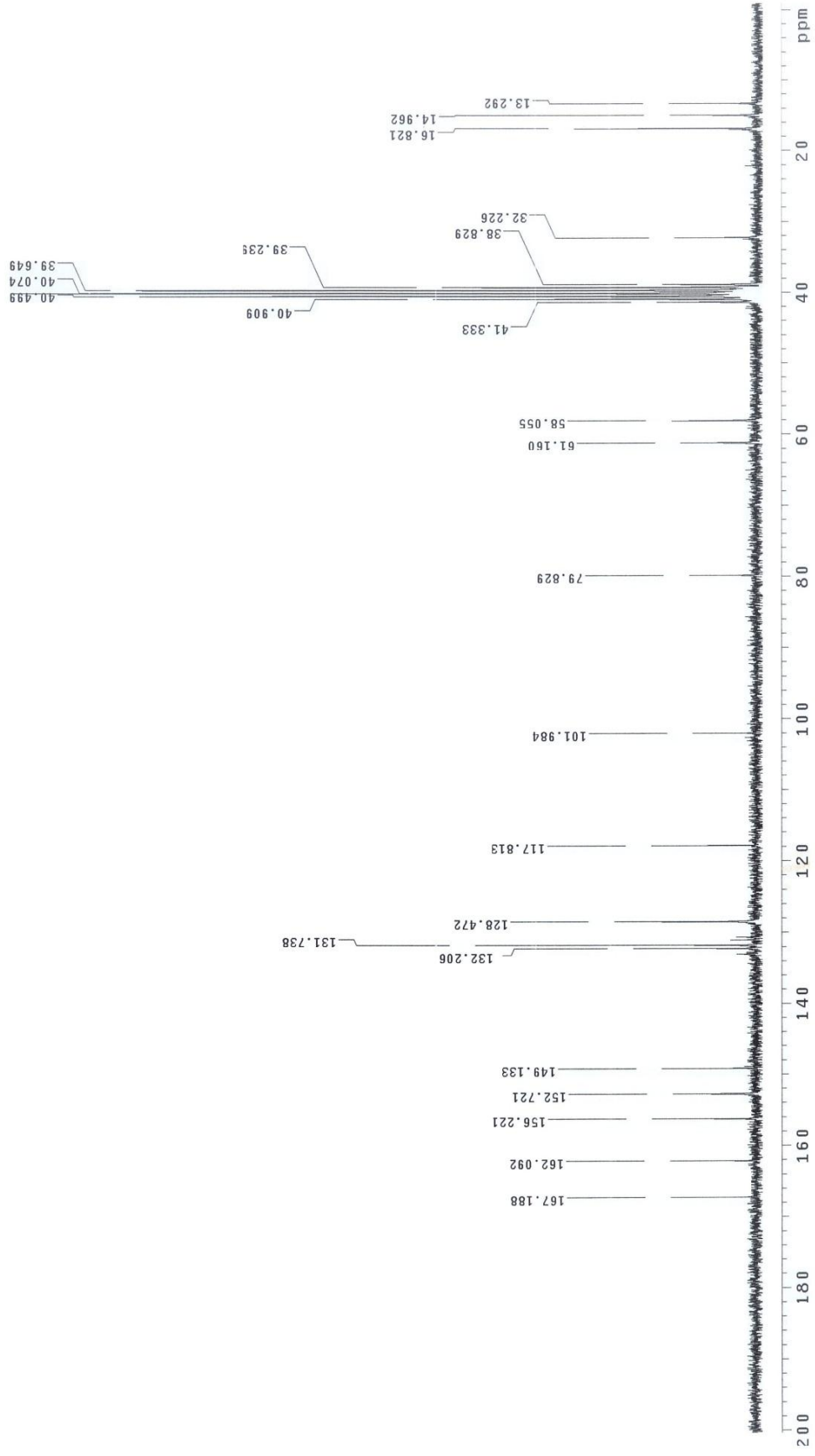
Şekil Ek A.55. 123'olu bileşiğe ait MS Spektrumu.



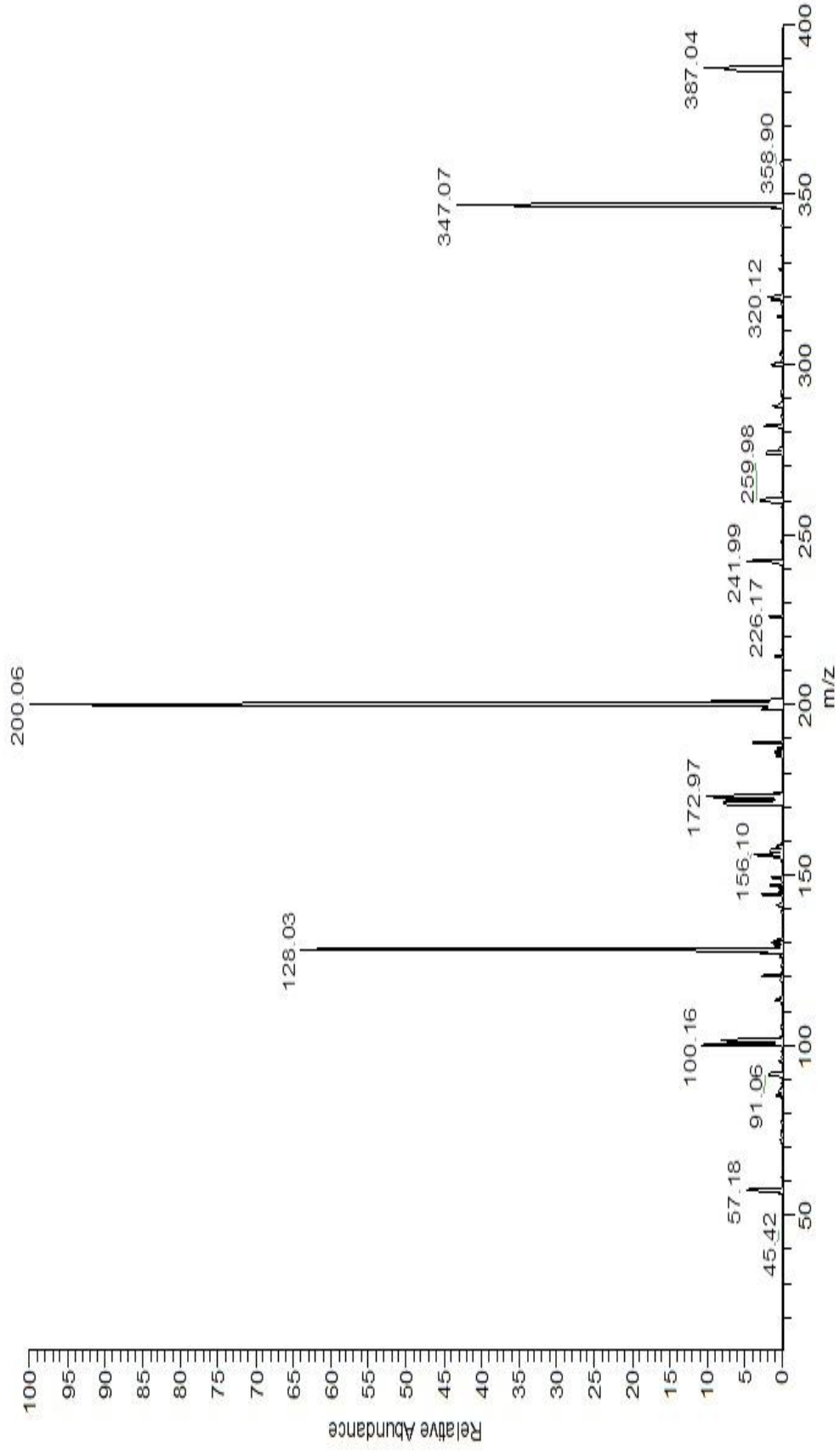
Şekil Ek A.56. 124'numlu bileşiğe ait IR Spektrumu.



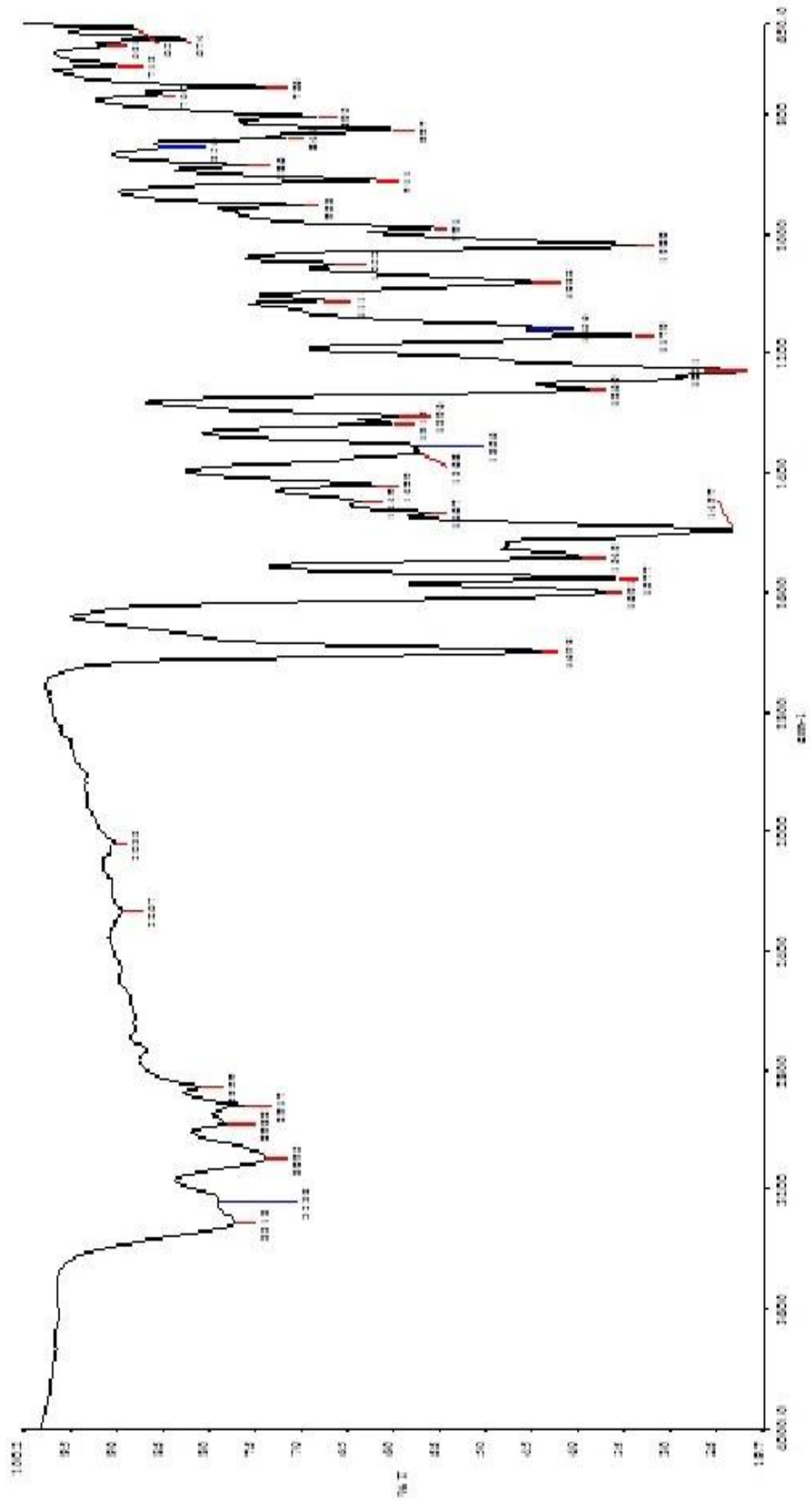
Şekil Ek A.57. 124' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



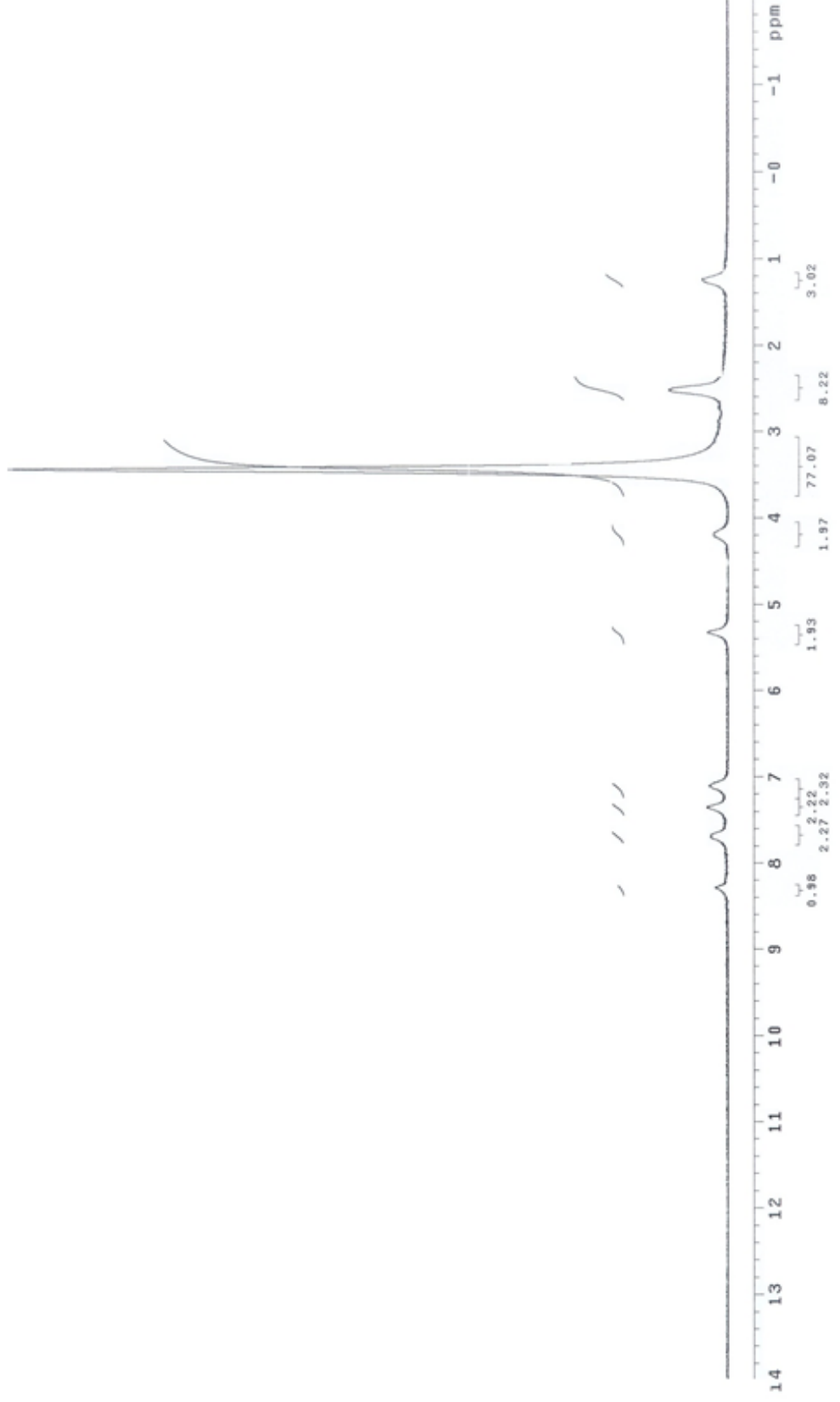
Şekil Ek A.58. 124' nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO-d_6).



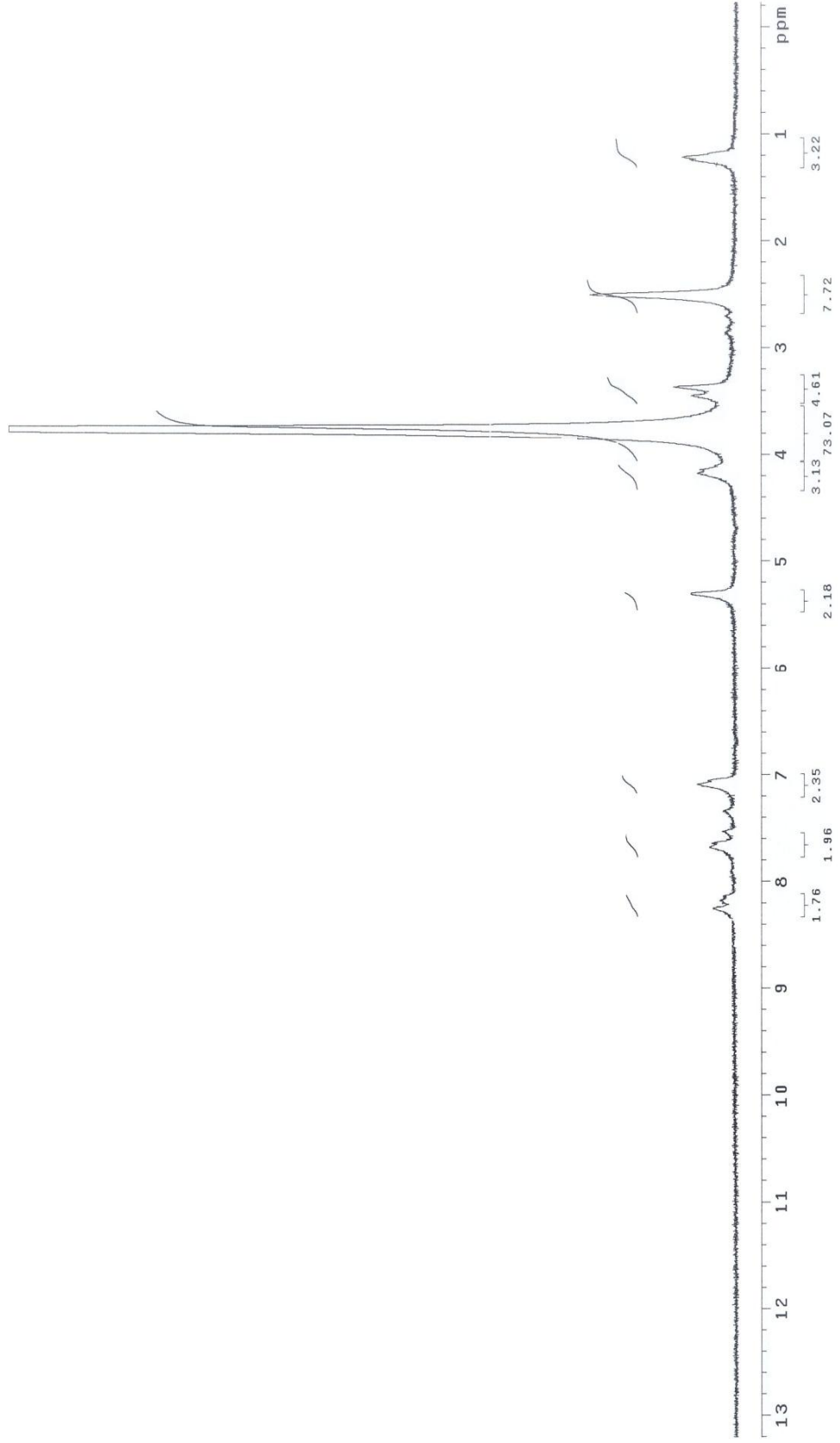
Şekil Ek A.59. 124' nolu bileşiğe ait MS Spektrumu.



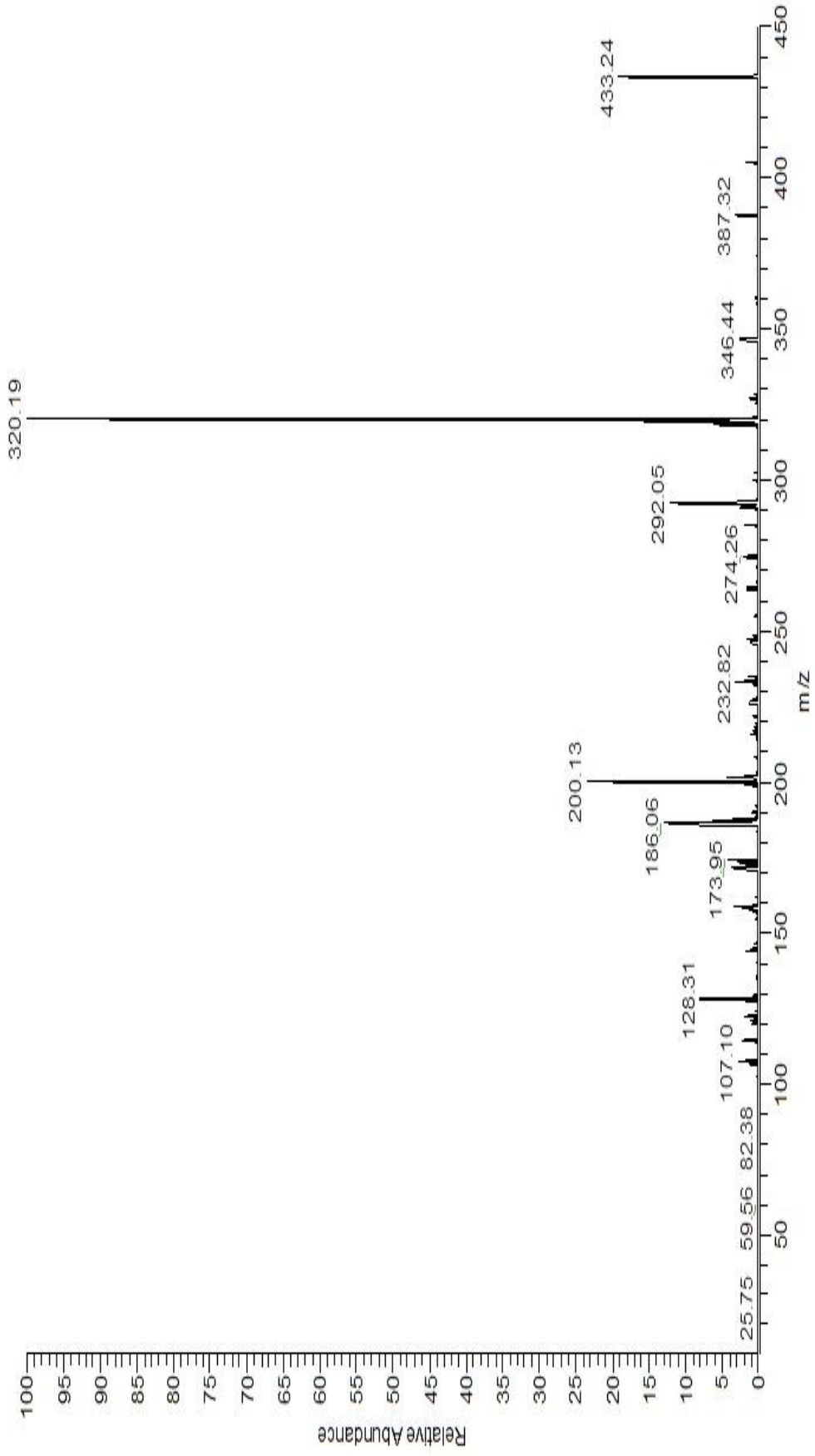
Şekil Ek A.60. 127' nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.



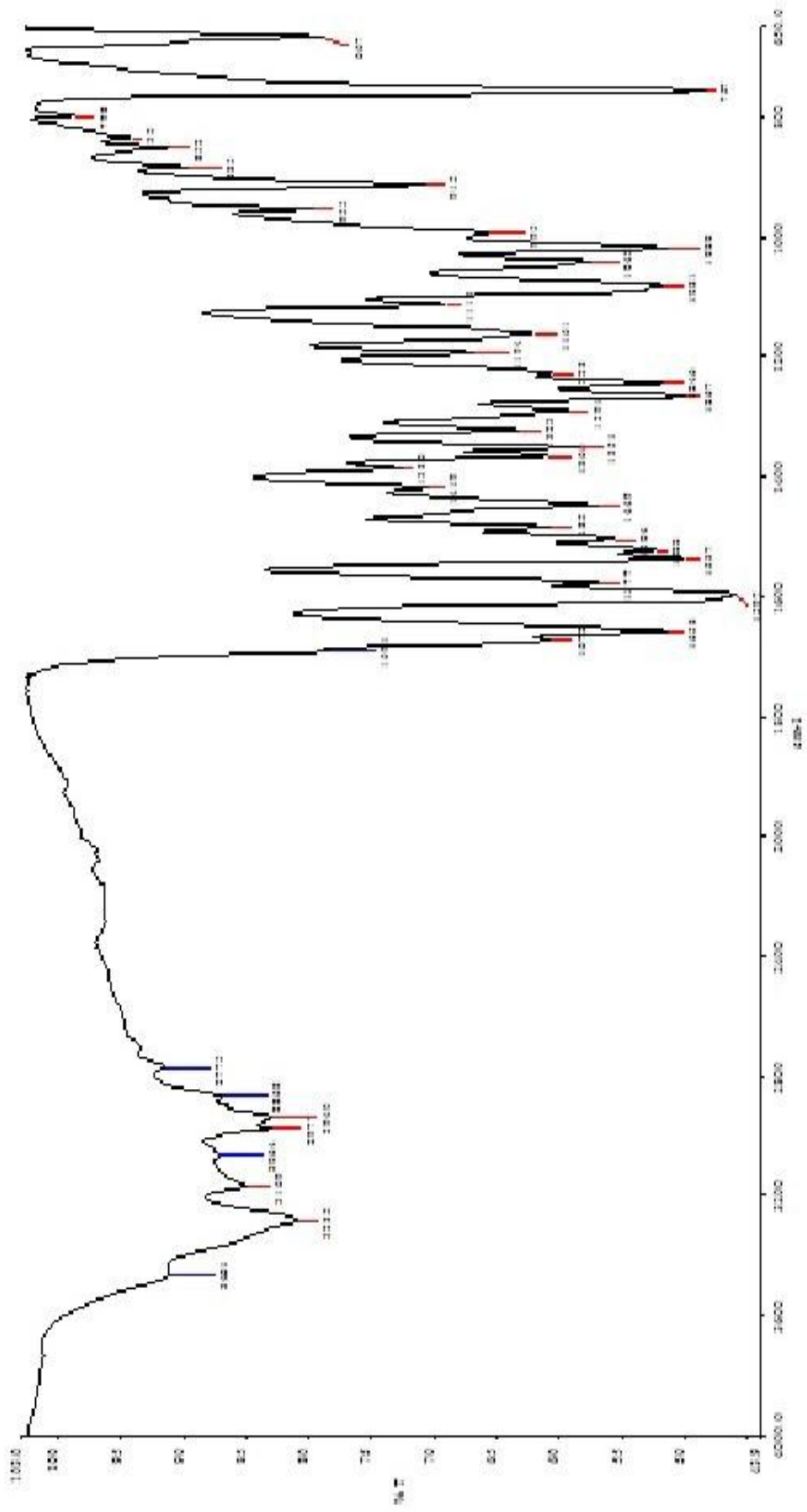
Şekil Ek A.61. 127' nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO-d_6).



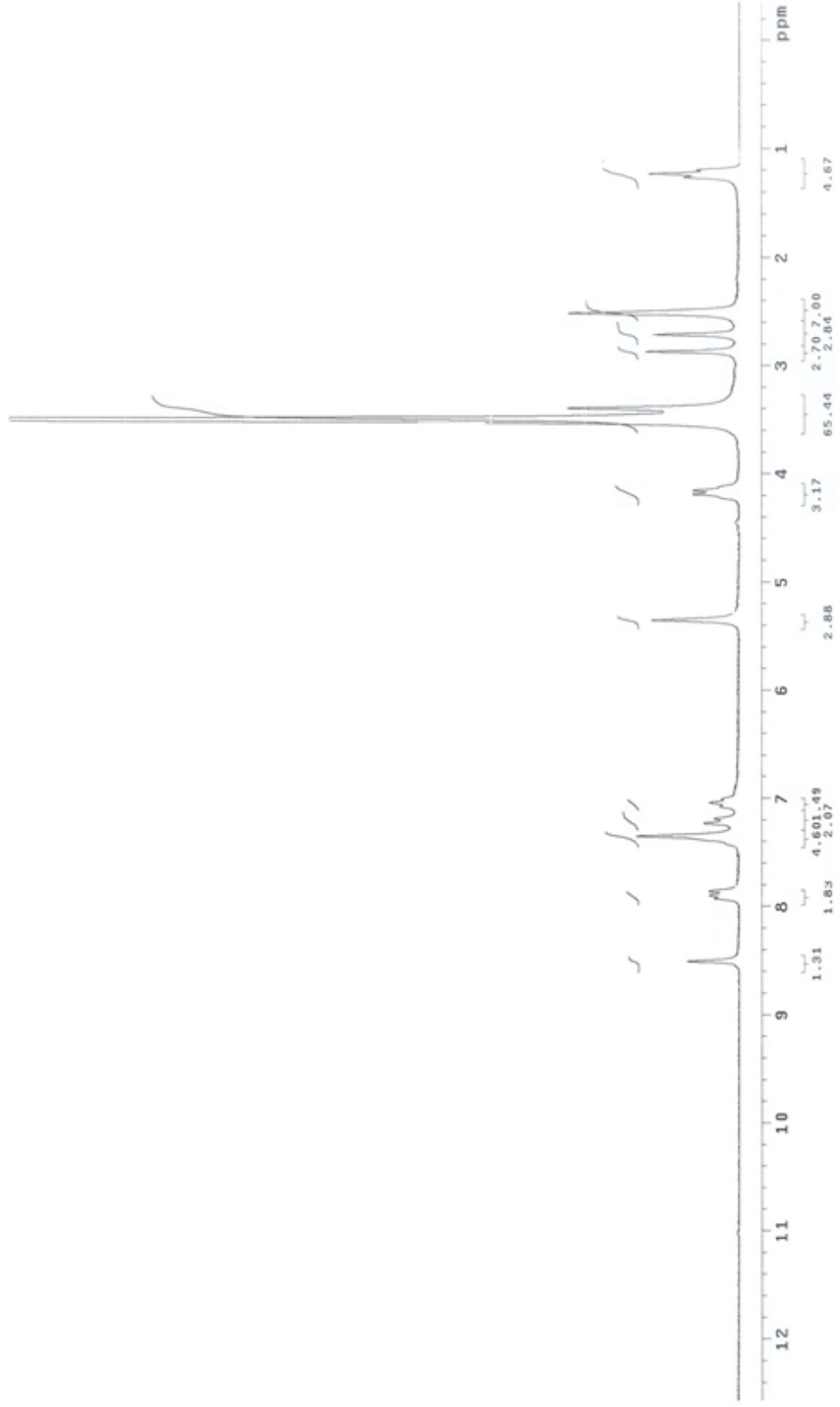
Şekil Ek A.62. 127' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Exchange Spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O).



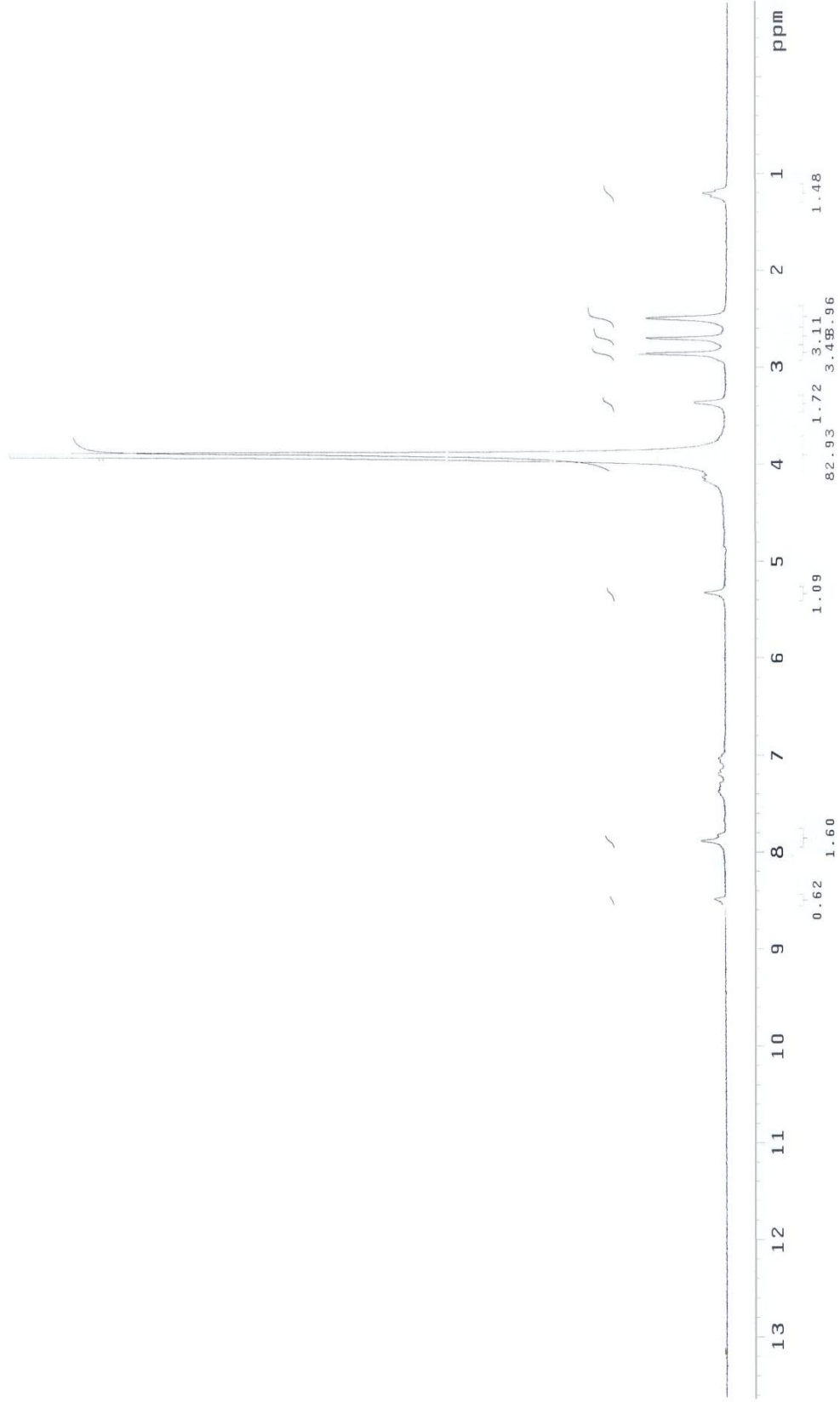
Şekil Ek A.63. 127'olu bileşiğe ait MS Spektrumu.



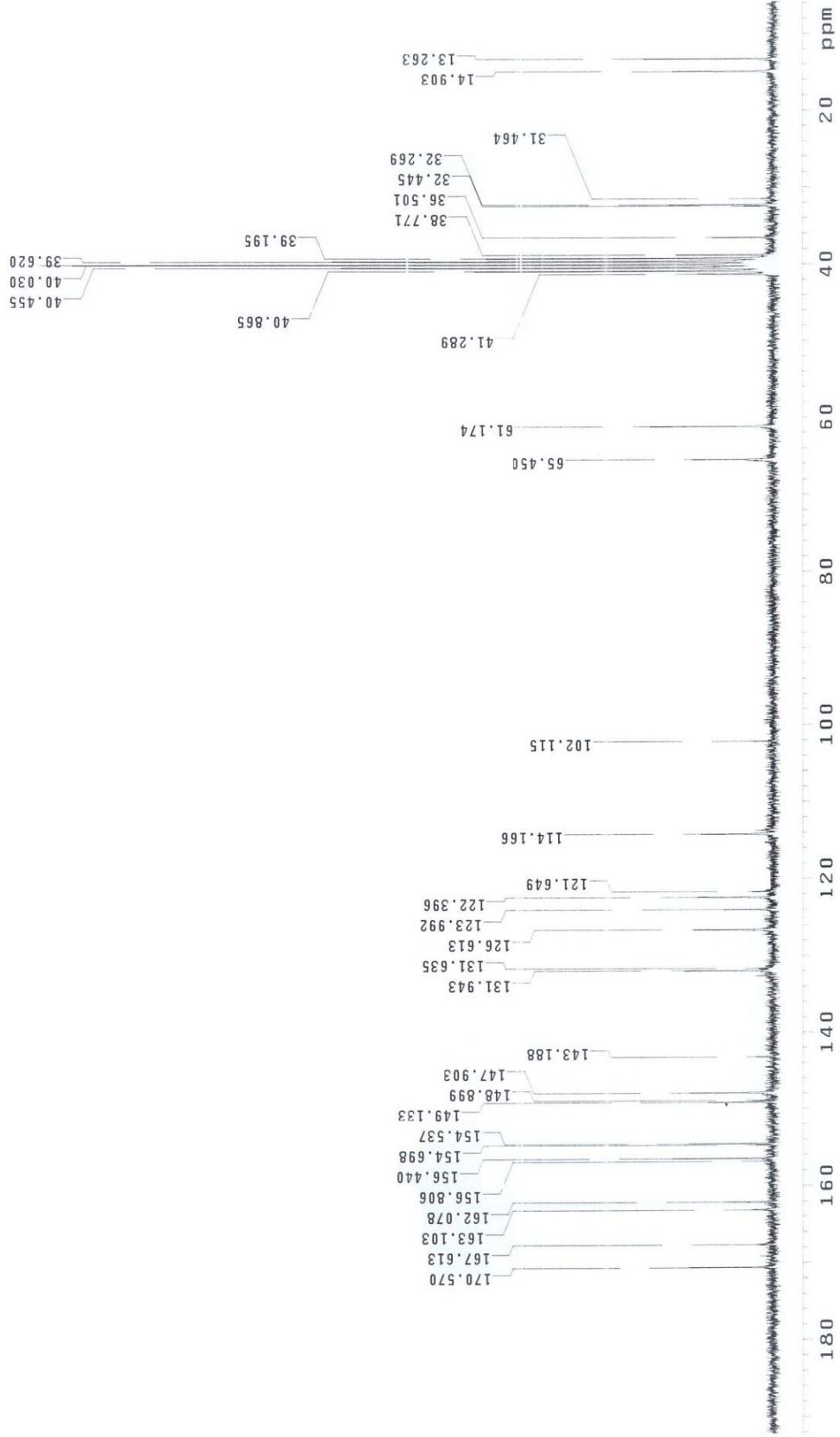
Şekil Ek A.64. 128'olu bileşiğe ait IR Spektrumu.



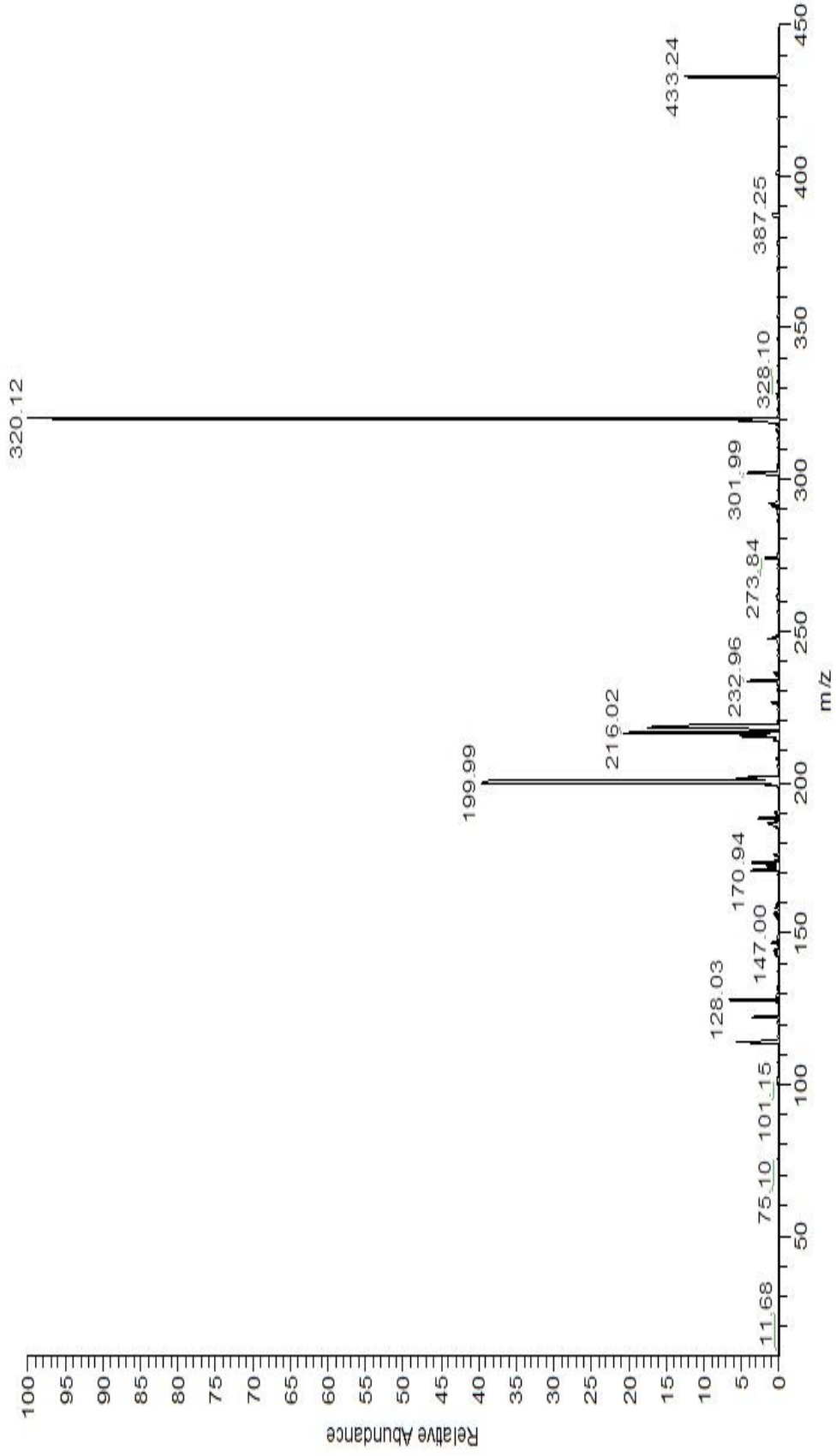
Şekil Ek A.65. 128'nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



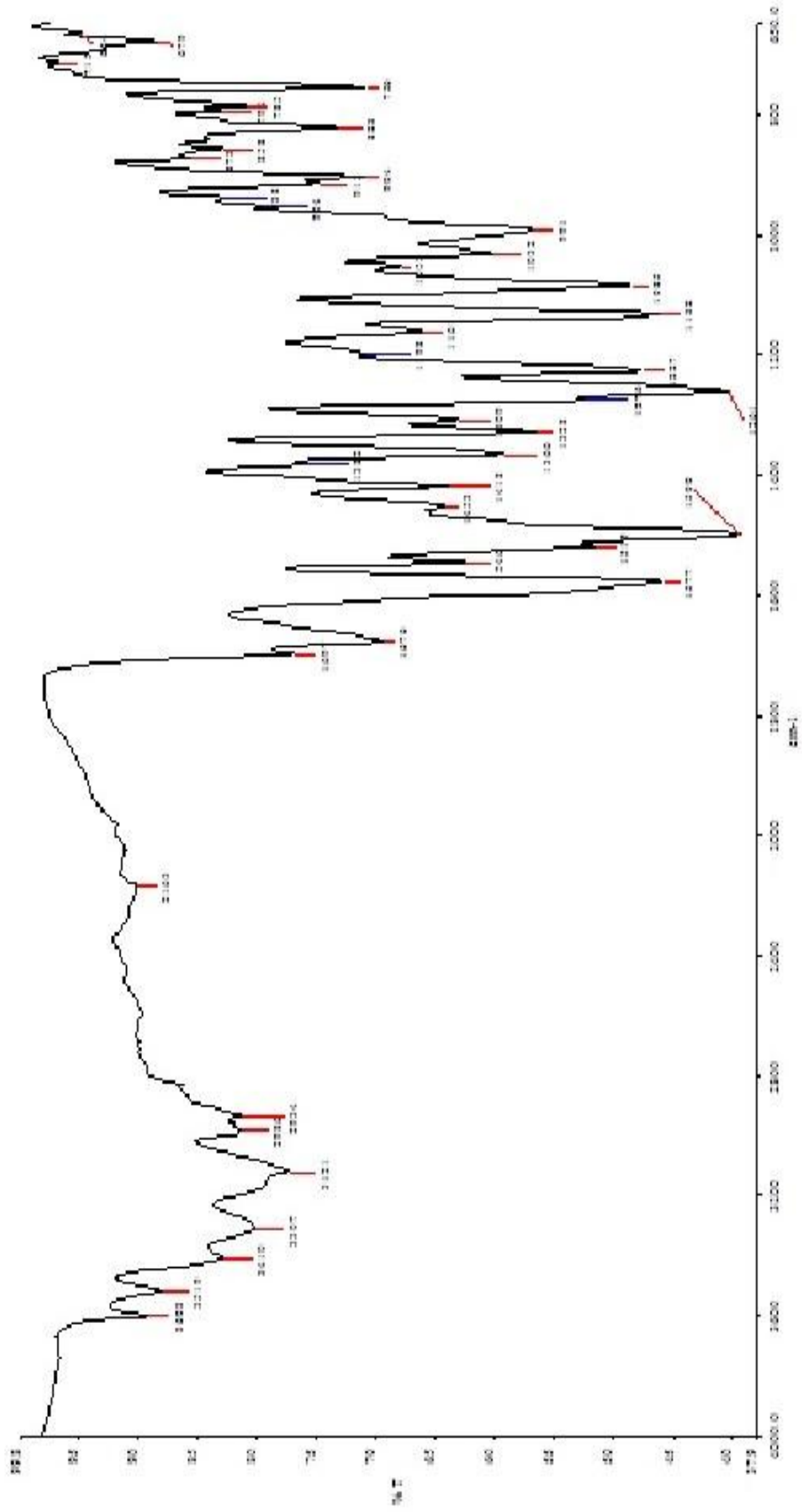
Şekil Ek A.66. 128' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Exchange Spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O).



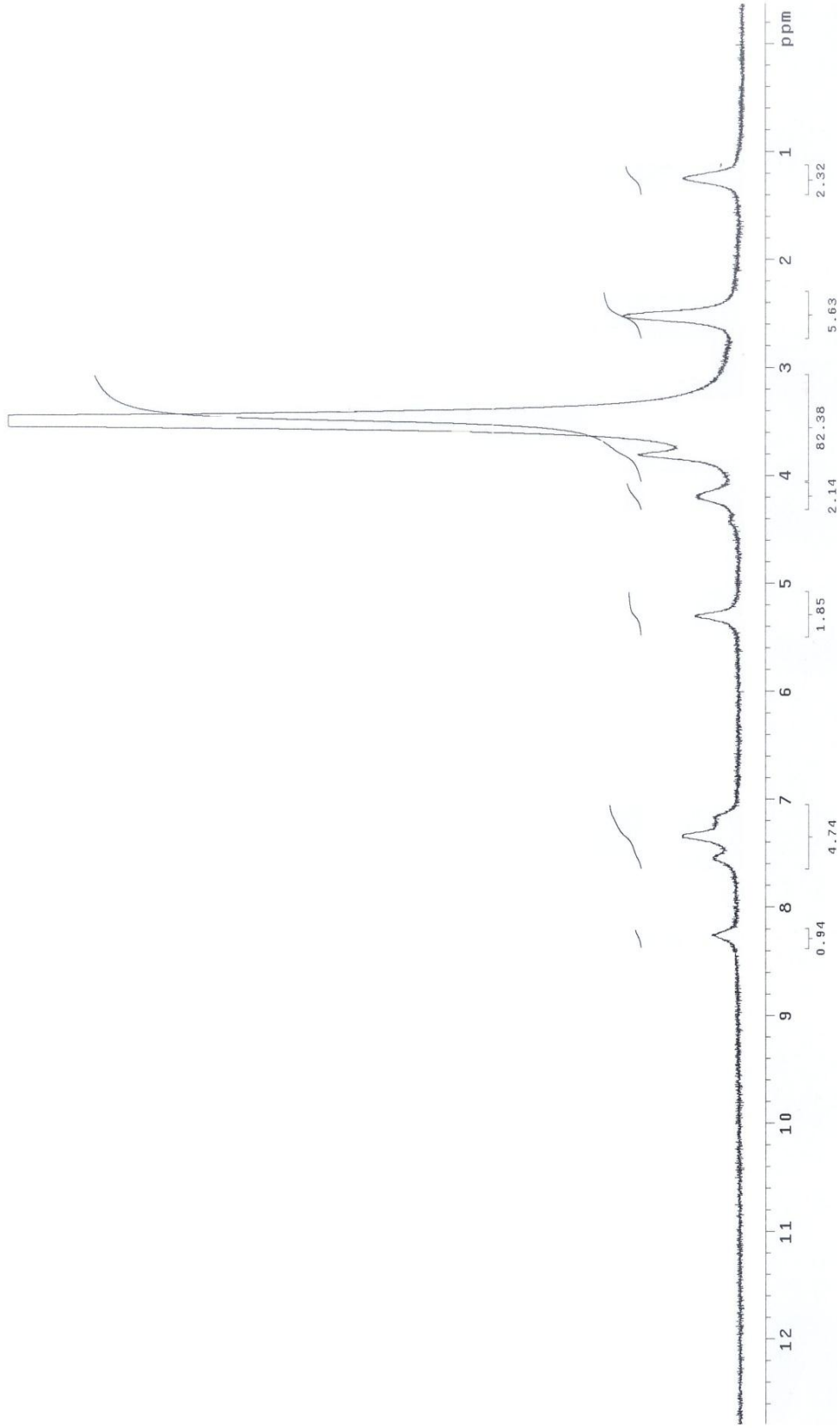
Şekil Ek A.67. 128' nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6).



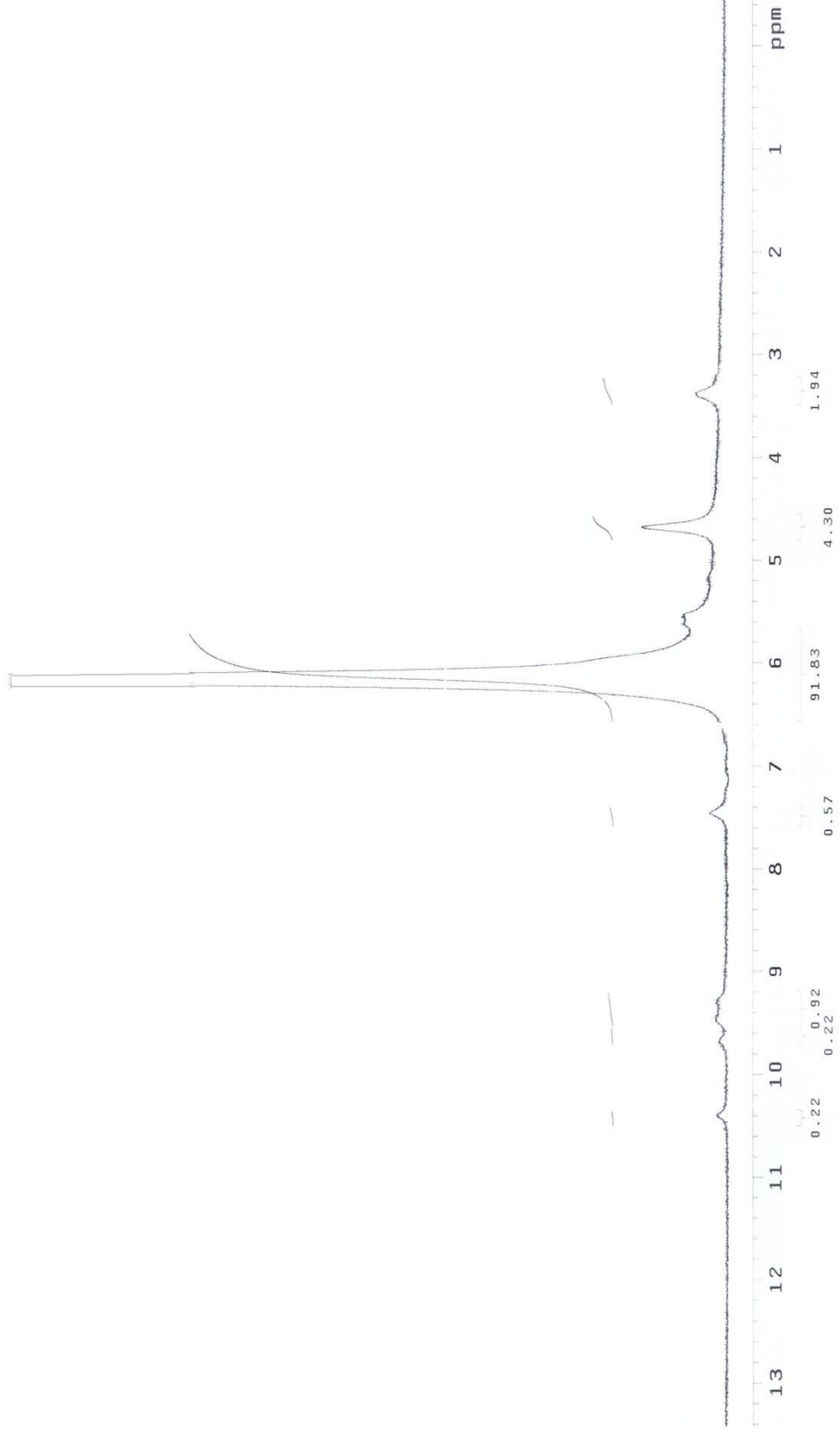
Şekil Ek A.68. 128'olu bileşiğe ait MS Spektrumu.



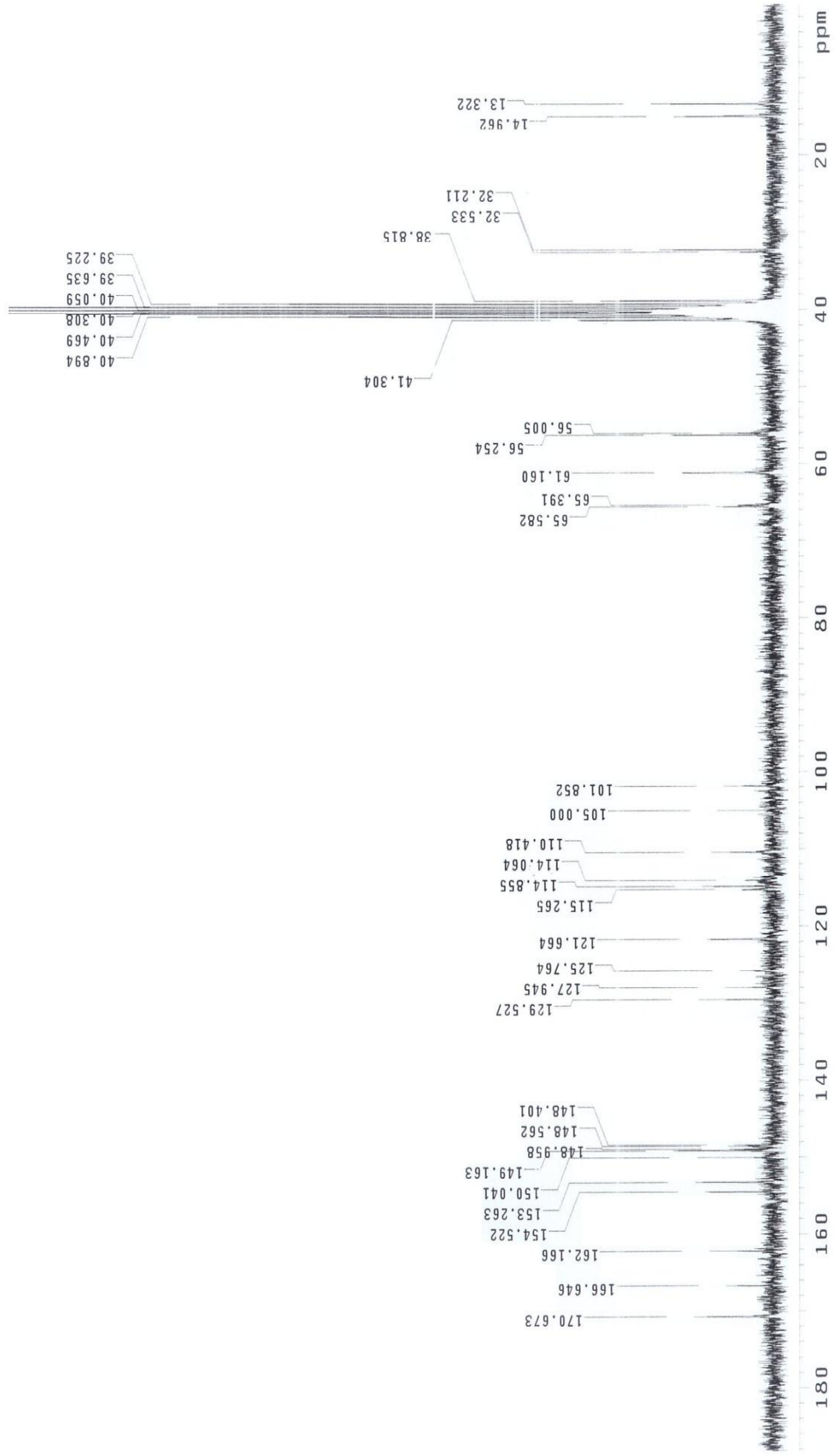
Şekil Ek A.69. Şekil 89: 129' nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.



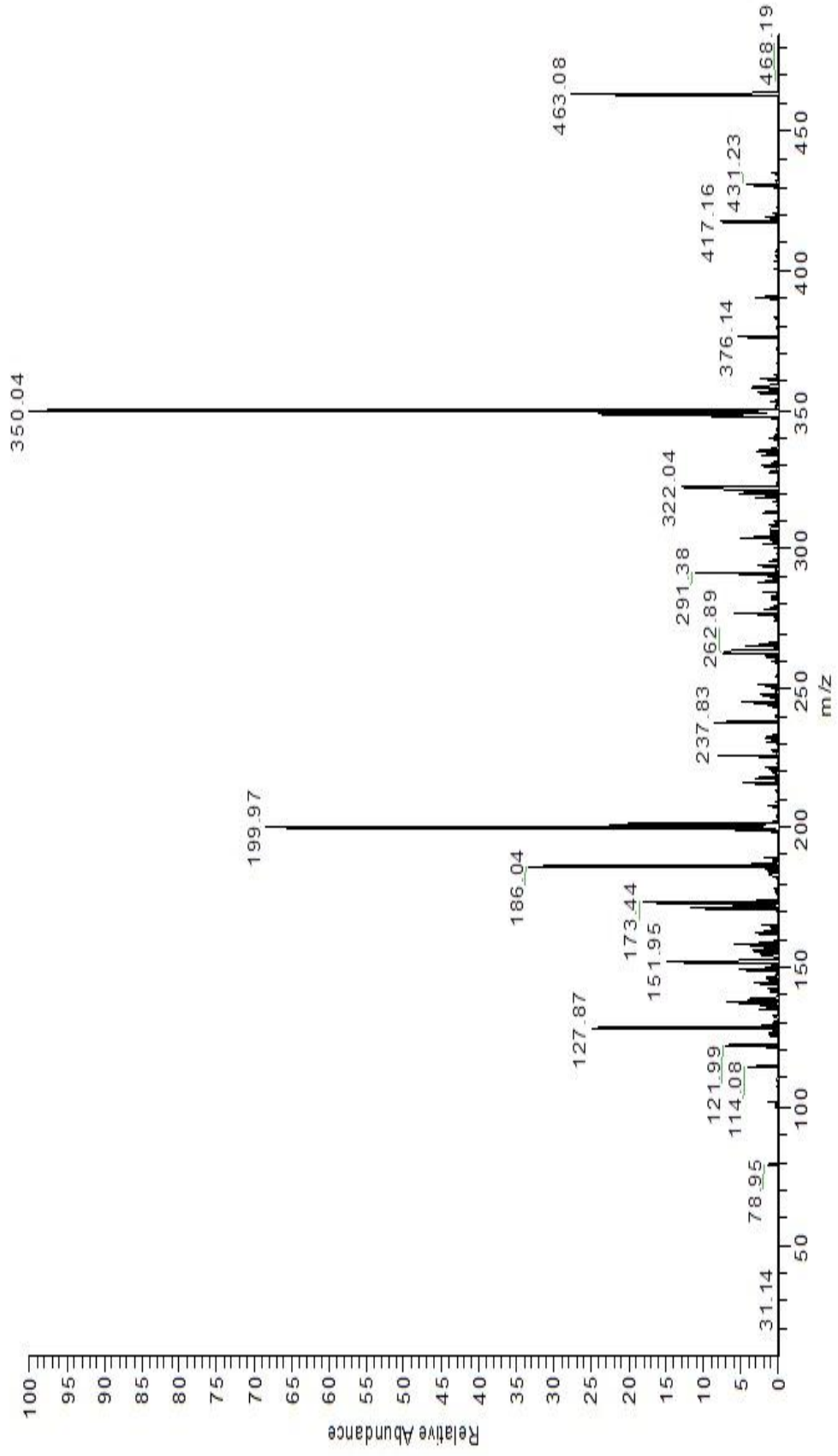
Şekil Ek A.70. 129' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



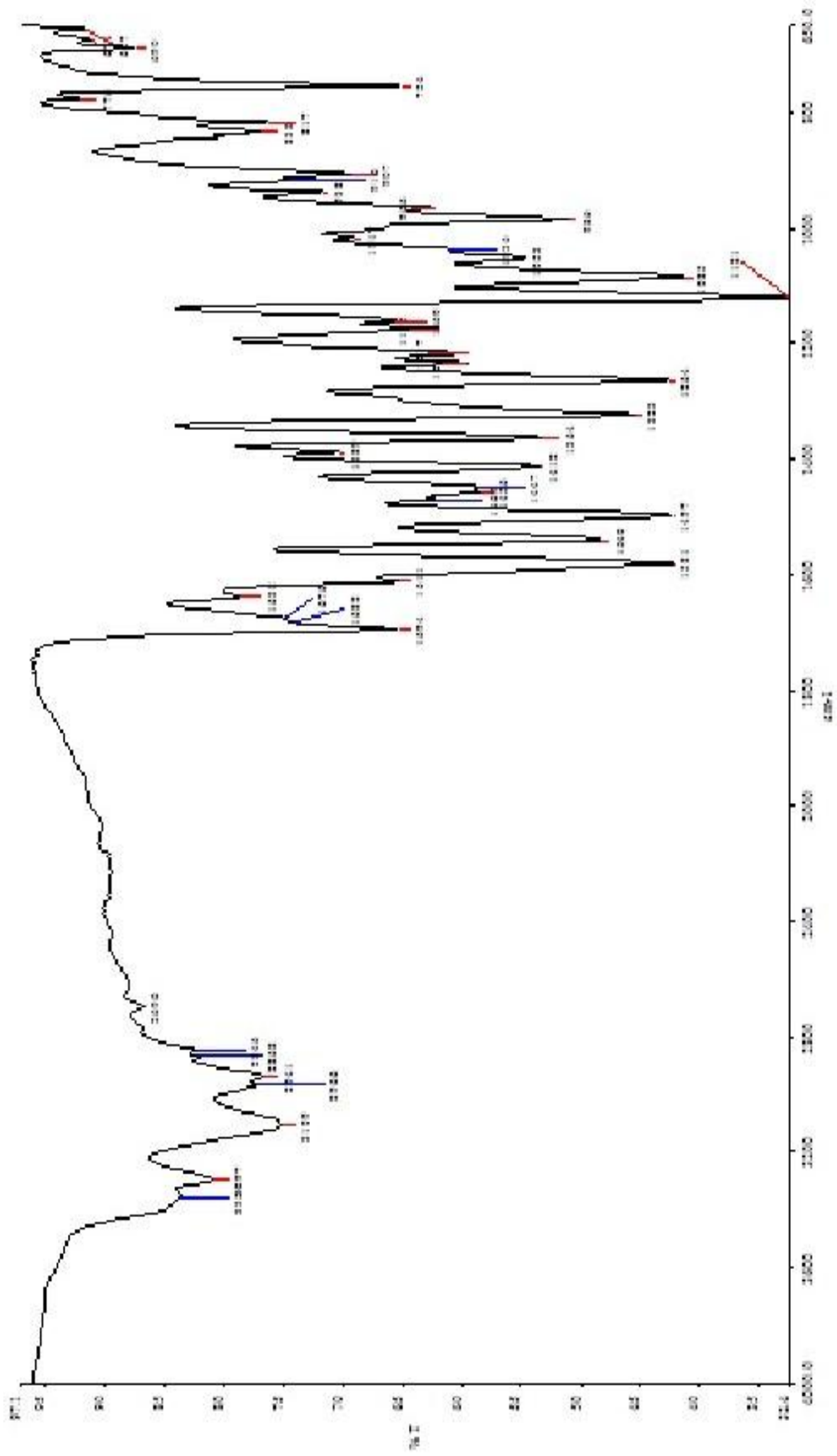
Şekil Ek A.71. 129' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Exchange Spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O).



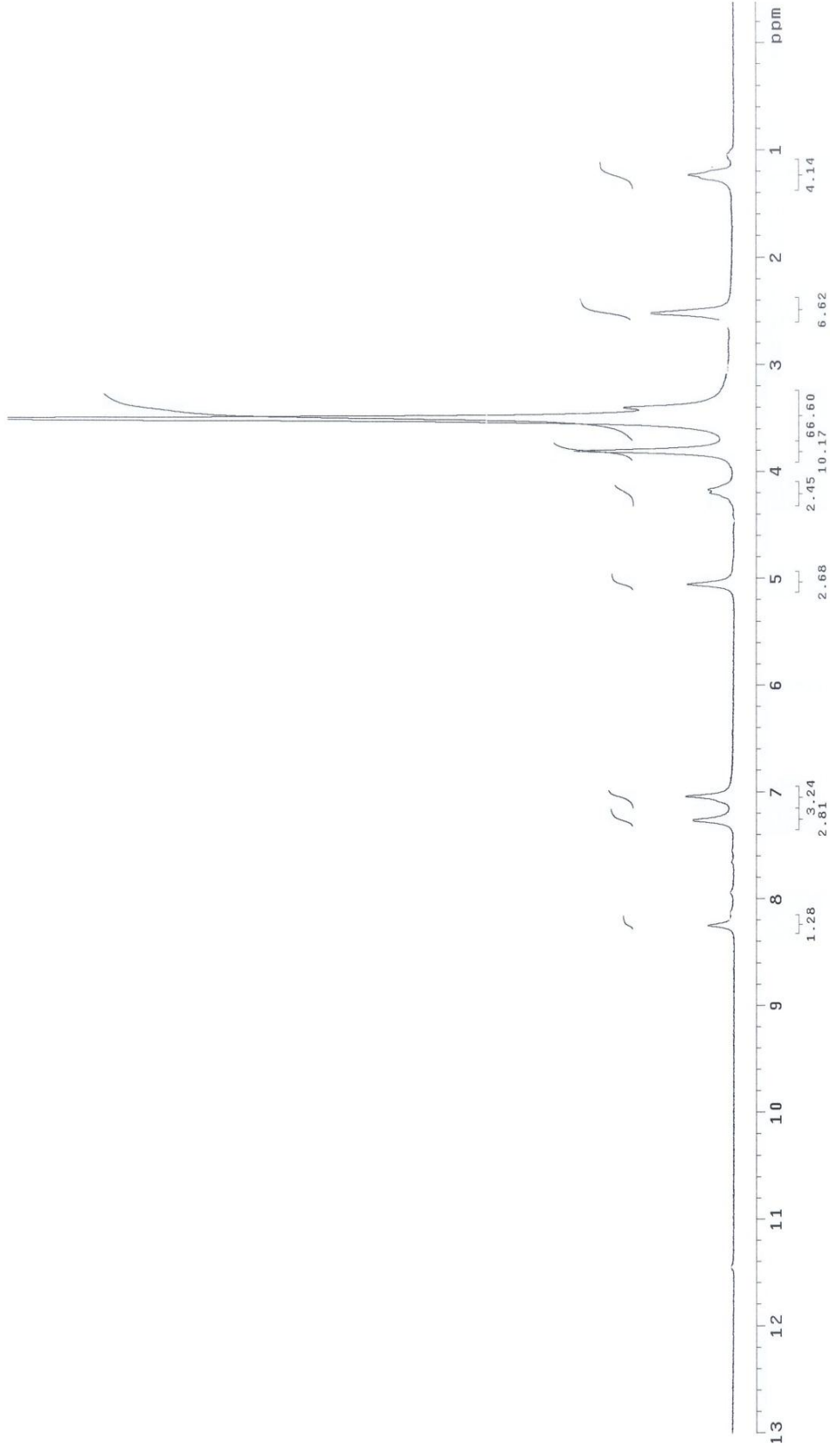
Şekil Ek A.72. 129' nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



Şekil Ek A.73. 129' nolu bileşiğe ait MS Spektrumu.



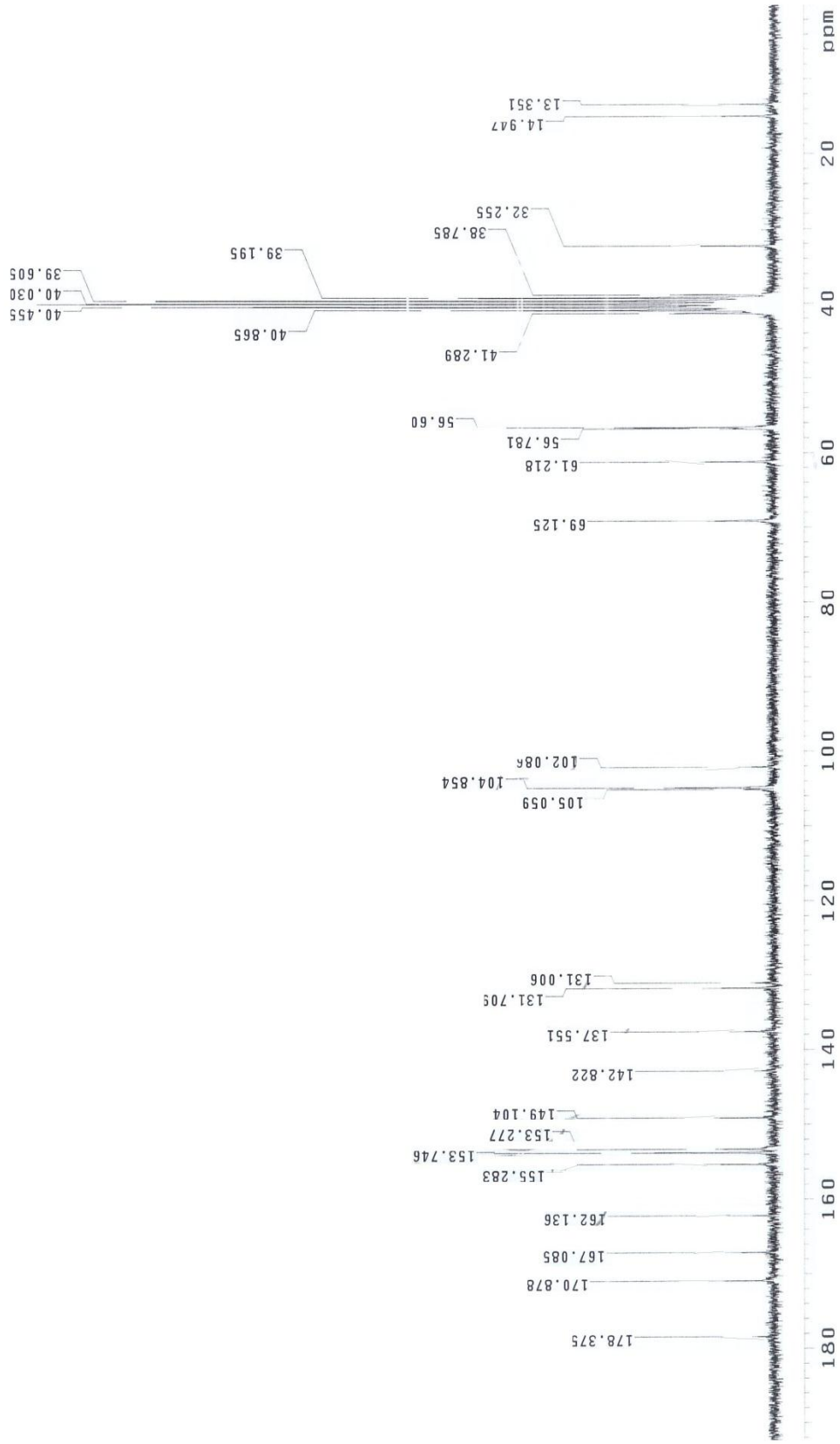
Şekil Ek A.74. 130'numlu bileşiğe ait IR Spektrumu.



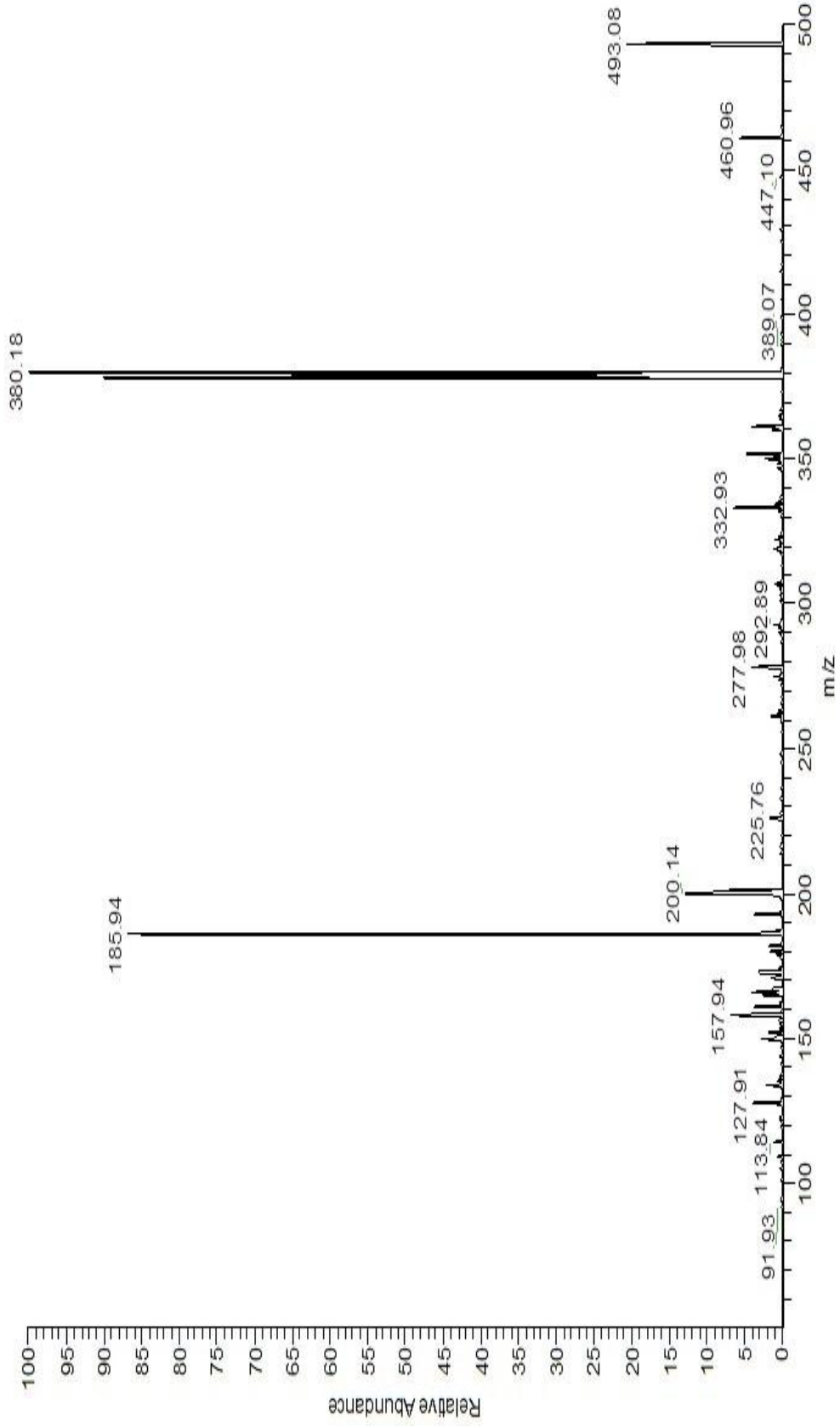
Şekil Ek A.75. 130'nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



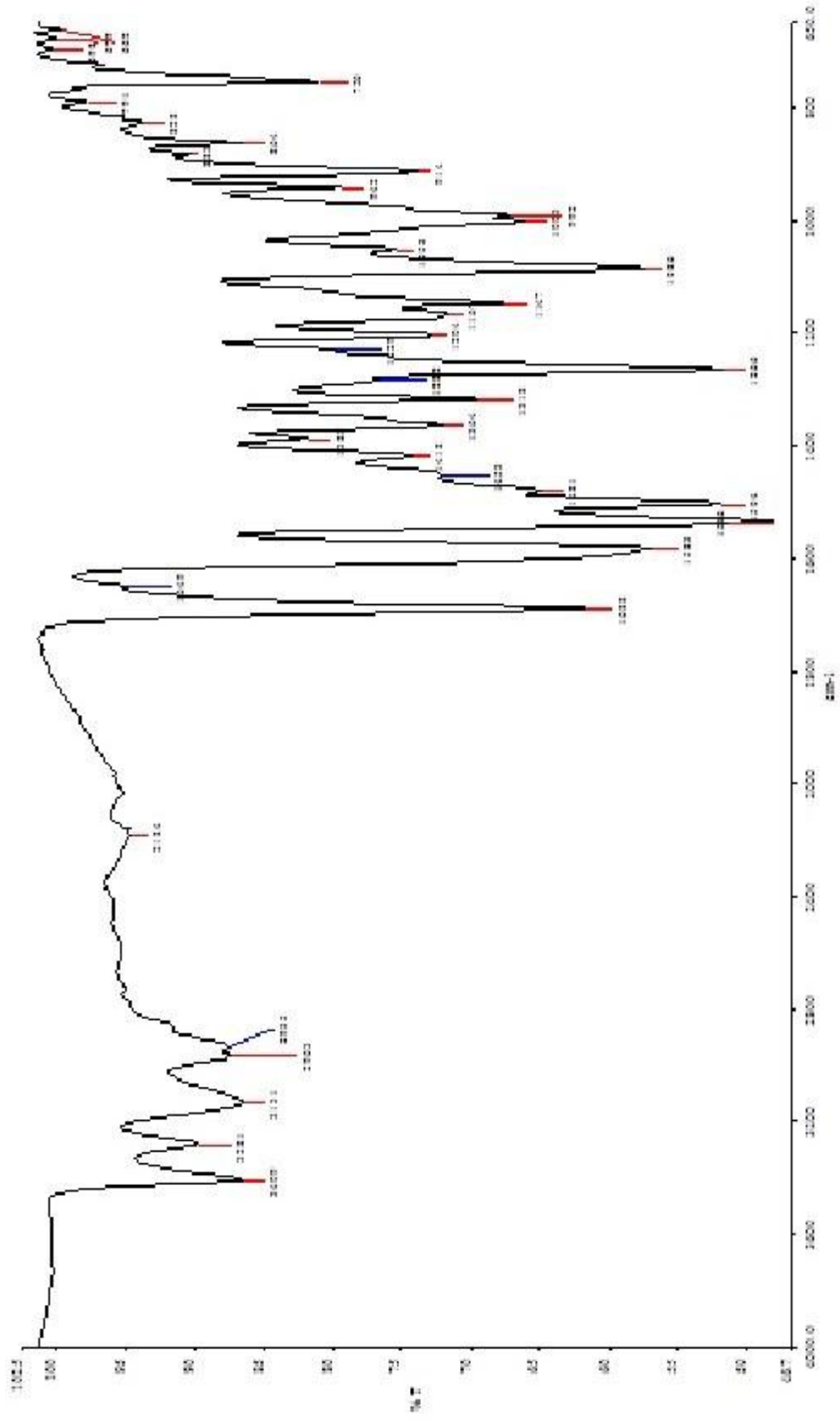
Şekil Ek A.76. 130'nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Exchange Spektrumu ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$).



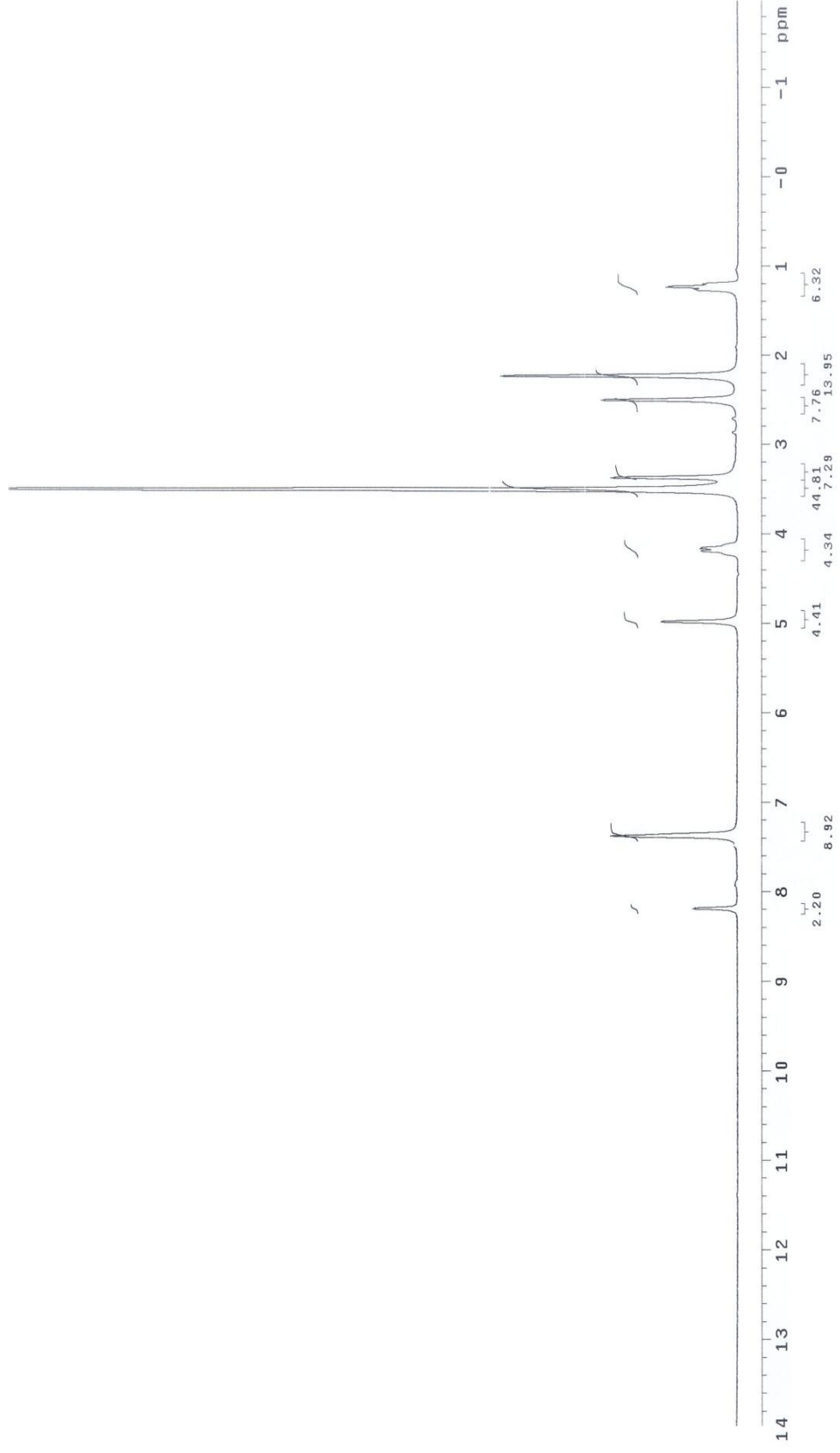
Şekil Ek A.77. 130' nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6).



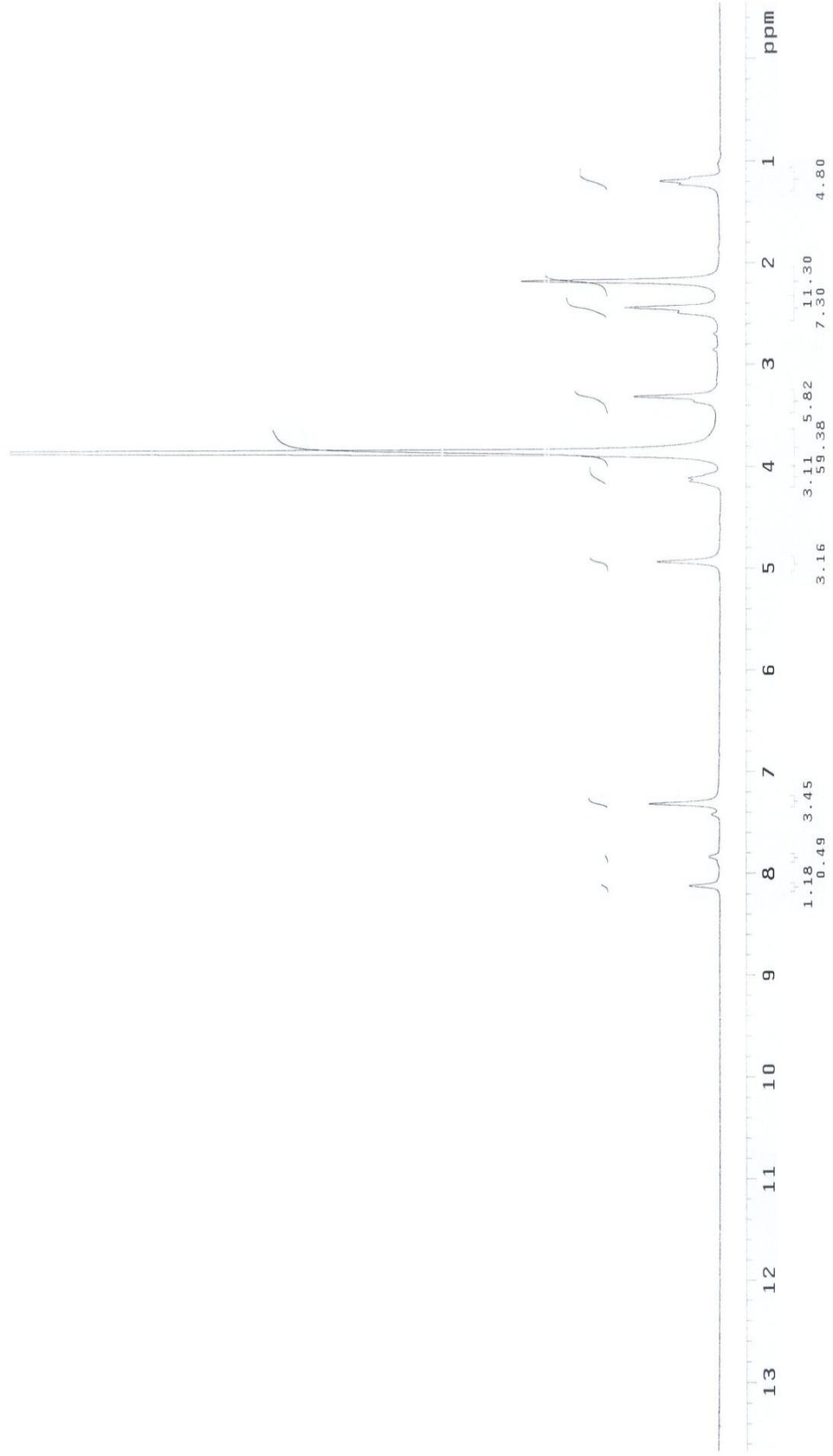
Şekil Ek A.78. 130'nolu bileşiğe ait MS Spektrumu.



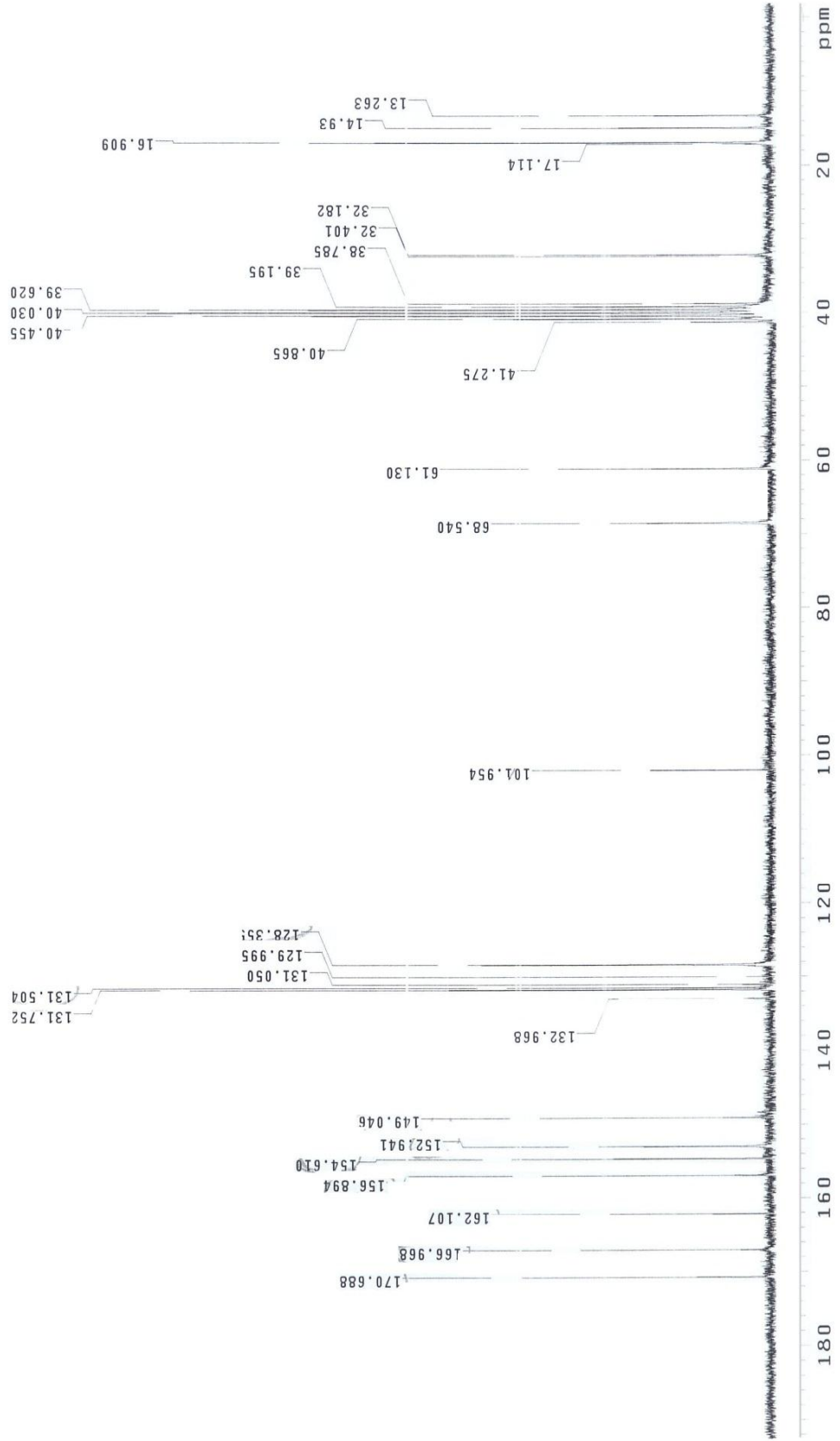
Şekil Ek A.79. 131' nolu bileşiğe ait IR Spektrumu.



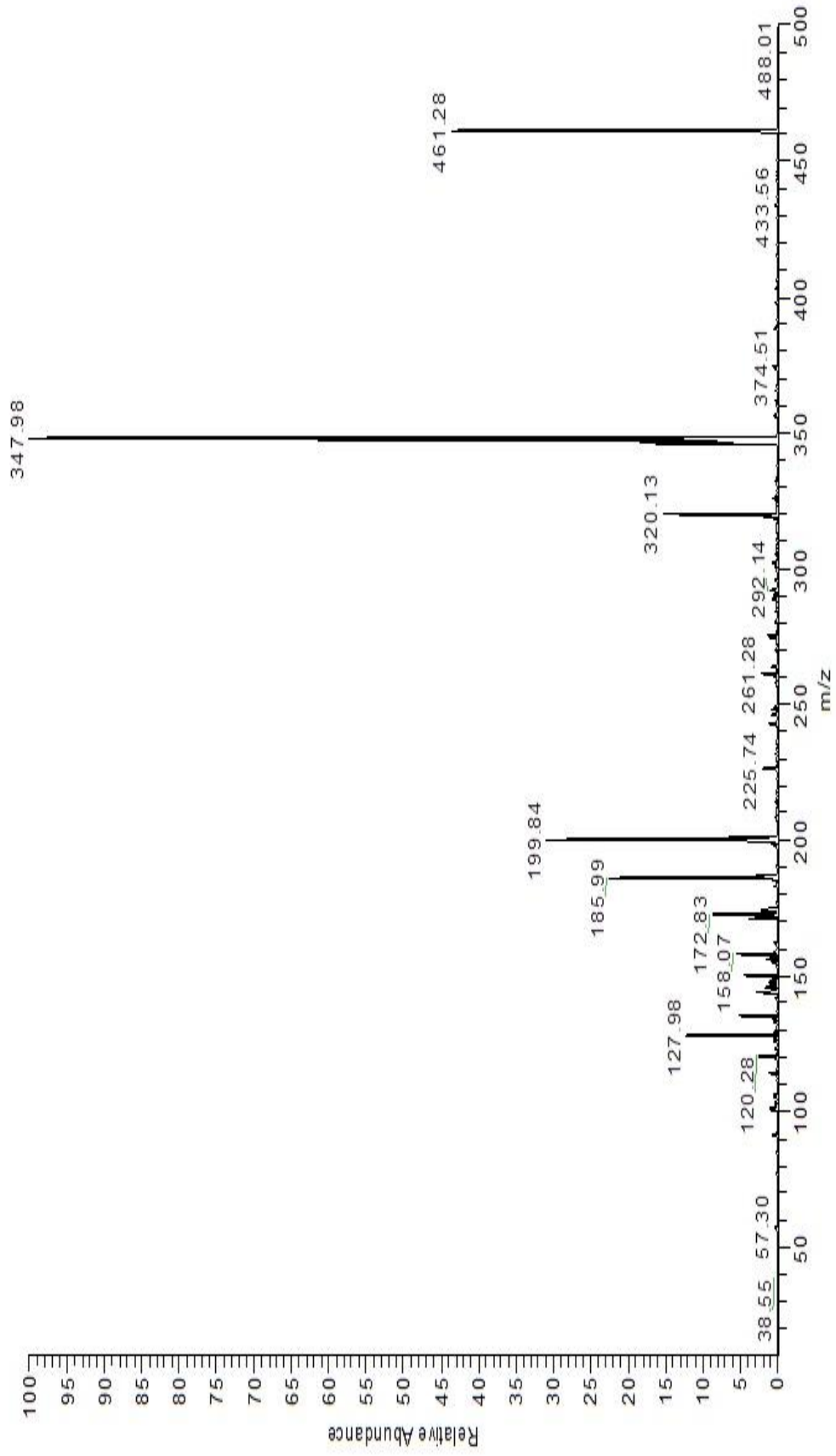
Şekil Ek A.80. 131'nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (DMSO-d_6).



Şekil Ek A.81. 131' nolu bileşiğe ait ¹H-NMR Exchange Spektrumu (DMSO-d₆ + D₂O).



Şekil Ek A.82. 131'nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).



Şekil Ek A.83. 131' nolu bileşiğe ait MS Spektrumu.