

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ BİS İMİNOTİYAZOLİDİNONLARIN
YEŞİL SENTEZİ**

GİZEM KAHRAMAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. BELKİZ BİLGİN ERAN**

İSTANBUL, 2014

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ BİS İMİNOYAZOLİDİNONLARIN
YEŞİL SENTEZİ

Gizem KAHRAMAN tarafından hazırlanan tez çalışması 09.06.2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Belkız Bilgin Eran
Yıldız Teknik Üniversitesi

Eş Danışman

Dr. F. Tülay Tuğcu
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Belkız Bilgin Eran
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Zuhall Turgut
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Gül Cevahir Öz
İstanbul Üniversitesi

Bu alışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 2013-01-02 GEP 03 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyerek çalışmamıza katkı ve yönlendirmede bulunarak bizlere hoşgörü ve sabırla destek veren Değerli Hocam Prof. Dr. Belkıs BİLGİN ERAN'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışma konumu belirleyen, çalışmanın uygulamasını yönlendiren, her konuda beni bilgilendirerek ve desteğini esirgemeyerek bugün ulaştığım bilgi ve becerilerin ana kaynağı olan ve bunların değerlendirilmesini sağlayan Dr. Fatma Tülay TUĞCU Hocam'a saygı, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca her zaman yanımda olan, beni hiç bir zaman kırmayan, öğütleriyle destekleyip maddi ve manevi olarak varlıklarını hissettiren sevgili annem babam ve kardeşime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Ve benden hiç bir desteğini esirgemedi en zor zamanlarımda bile yanımda olarak beni cesaretlendiren ve hayatımın her alanında olduğu gibi bu tezi yazmamda da büyük emeği olan sevgili Tolga ÇEPER'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Mayıs, 2014

Gizem KAHRAMAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÇİZELGE LİSTESİ	xii
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Hipotez	3
BÖLÜM 2	
TIYOÜRE	4
2.1 Tiyoürelerin Sentez Metodları	4
2.1.1 Mikrodalga Yöntemiyle Çözücüsüz Ortamda 1,4-Fenilenizotiyosiyanatların Reaksiyonundan	4
2.1.2 Bis Tiyoürelerin 1,4-Fenilenizotiyosiyanat Türevlerinden Sentezlenmesi.....	5
2.1.3 İzotiyosiyanatlar ve Amino Grubu İçeren Bileşiklerin Reaksiyonundan	5
2.1.4 Alkali-metal İzotiyosiyanatlar ile Amin Hidroklorürlerin Reaksiyonundan	6
2.1.5 Tiyokarbonil Klorür ile Primer ve Sekonder Aminlerden.....	7
2.1.6 Tiyoüre ve Diaminlerden	8
2.1.7 Karbon Disülfür ile Primer ve Sekonder Aminlerin Reaksiyonundan....	8
2.1.8 Hidrojen Sülfür ile Substitue Siyanamidlerin Reaksiyonundan	9
2.2 Tiyoürelerin Biyolojik Aktiviteleri	9
2.2.1 Antifenoloksidaz Aktivite.....	9

2.2.2	Antitüberküloz Aktivite.....	10
2.2.3	Antiviral Aktivite.....	10
2.2.4	Anti-HIV Aktivite	10
2.2.5	Hipnotik ve Anestezik Özellikler	11
2.2.6	Anti-tiroid Özellikler	11
2.2.7	Antimikrobiyal Aktivite	11
2.2.8	Antihipertansif Aktivite	12
2.2.9	Antikonvülzan Aktivite.....	13
BÖLÜM 3		
2-İmino-4-Tiyazolidinon		14
3.1	Yapı ve Adlandırma	14
3.2	2-İmino-4-Tiyazolidinonların Sentez Yöntemleri	15
3.2.1	Tiyoüre ve Türevlerinin [2+3] Siklokondenzasyonu ile Sentezi.....	15
3.2.2	Tiyosemikarbazonların [2+3] Siklokondenzasyonu ile	18
3.3	2-İmino-4-Tiyazolidinonların Özellikleri	19
3.3.1	Fiziksel Özellikleri.....	19
3.3.2	Stereokimyası	19
3.3.2.1	Optik İzomeri	19
3.3.2.2	Geometrik İzomeri	20
3.3.3	Spektroskopik Özellikleri	20
3.3.3.1	Infrared Spektrumları	20
3.3.3.2	¹ H NMR Spektrumları	21
3.3.3.3	¹³ C NMR Spektrumları.....	21
3.3.3.4	Kütle Spektrumları	22
3.3.4	2-İmino-4-Tiyazolidinonların Biyolojik Aktiviteleri	22
3.3.4.1	Antienflamatuar ve Antikanser Etki.....	22
3.3.4.2	Anti Lung Kanseri Etkisi.....	23
3.3.4.3	Nematisit Etki.....	24
3.3.4.4	Antibakteriyel Etki	24
3.3.4.5	Antitüberküloz Etki	24
3.3.4.6	Antikonvülzan Etki	24
3.3.4.7	Hipnotik Etki.....	25
3.3.4.8	Antelmintik Etki	25
3.3.4.9	Kardiyovasküler Etki.....	25
3.4	2-İmino-4-Tiyazolidinonların Aldehit ve Ketonlarla Aldol.....	26
BÖLÜM 4		
MULTİKOMPONENT REAKSİYONLAR		29
4.1	Genel Bilgi	29
4.2	Multikomponent Reaksiyon ile Gerçekleştirilen Bazı Sentezler	31
BÖLÜM 5		
MATERYAL.....		33

5.1	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	33
5.2	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	34
BÖLÜM 6		
DENEYSEL ÇALIŞMALAR,YÖNTEMLER VE BULGULAR		35
6.1	Giriş	35
6.2	Tiyoürelerin Hazırlanması ve Özellikleri	36
6.2.1	Genel İşlem: 1,1'-(1,4-Fenilen)bis(3-feniltiyoüre) (Bileşik 1).....	36
6.2.1.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri	36
6.2.2	1,1'-(1,4-Fenilen)bis(3-p-toliltiyoüre) (Bileşik 2).....	39
6.2.2.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri	39
6.2.3	1,1'-[4,4'-Metilenbis(1,4-fenilen)]bis(3-feniltiyoüre) (Bileşik 3)	42
6.2.3.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	42
6.3	Bis İminotiyazolidinon Türevlerinin Sentezi	47
6.3.1	Genel İşlem : 3,3'-(1,4-Fenilen)bis[5-(tiyofen-2-ilmetilen)-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on] (Bileşik 4)	47
6.3.1.1	Bileşik 4'ün Fiziksel Analiz Verileri	48
6.3.1.2	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri	48
6.3.2	3,3'-(1,4-Fenilen)bis[5-(tiyofen-2-ilmetilen)-2-(p-tolilimino)tiyazolidin-4-on] (Bileşik 5).....	52
6.3.2.1	Bileşik 5'in Fiziksel Analiz Verileri.....	52
6.3.2.2	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri	53
6.3.3	3,3'-(1,4-Fenilen)bis{5-[(3-metiltiyofen-2-il)metilen]-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on} (Bileşik 6)	57
6.3.3.1	Bileşik 6'nın Fiziksel Analiz Verileri.....	57
6.3.3.2	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	58
6.3.4	3,3'-(1,4-Fenilen)bis{5-[(3-metiltiyofen-2-il)metilen]-2-(p-tolilimino)tiyazolidin-4-on} (Bileşik 7)	62
6.3.4.1	Bileşik 7'nin Fiziksel Analiz Verileri.....	62
6.3.4.2	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri	63
6.3.5	3,3'-(4,4'-metilenbis(4,1-fenilen)bis(2-(fenilimino)-5-(tiyofen-2-ilmetilen)tiyazolidin-4-on) (Bileşik 8)	67
6.3.5.1	Bileşik 8'in Fiziksel Analiz Verileri.....	67
6.3.5.2	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri	68
6.3.6	3,3'-(4,4'-metilenbis(4,1-fenilen)bis(5-((3-metilfenilen-2-il)metilen)-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on) (Bileşik 9)	72
6.3.6.1	Bileşik 9'un Fiziksel Analiz Verileri	72
6.3.6.2	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri	73

KISALTMA LİSTESİ

Ar	Aril Grubu
ATR	Attenuated Total Reflectance
CDCl ₃	Deutero kloroform
CHCl ₃	Kloroform
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
¹³ C NMR	Karbon 13 Nükleer Magnetik Rezonans
DMSO	Dimetil sulfoksid
FT-IR	Fourier Transform Infrared
¹ H NMR	Proton 1 Nükleer Magnetik Rezonans
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
m/e	Kütle/Yük
M ⁺	Moleküler iyon Piki
MS	Mass Spectroscopy
R	Alkil Grubu
TLC	Thin Layer Chromatography
TMS	Tetrametilsilan

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1 2-Piridil ve 5-pirazolon taşıyan tiyoüre türevleri	10
Şekil 2.2 2,5-Disubstitue fenil tiyoüre yapısı	10
Şekil 2.3 Ariltiyoüre yapısı	11
Şekil 2.4 1-Etil-1-feniltiyoüre bileşiğinin yapısı	11
Şekil 2.5 1,3-Difeniltiyoüre türevleri	12
Şekil 2.6 p-Asetilfeniltiyoüre türevleri	12
Şekil 2.7 Klonidin ve 1-fenil-3-(1,2,4-triazol-3-il)tiyoüre	12
Şekil 2.8 N-(substitue-3-piridil)-N'-alkiltiyoüre türevleri	13
Şekil 2.9 N-(2-Kloro-6-metilfenil) -N'-substitue heteroariltiyoüre türevi	13
Şekil 3.1 Tiyazolidinon ve türevleri	14
Şekil 3.2 Tiyazol, tiyazolin, tiyazolidin ve tiyazolidinon yapıları	15
Şekil 3.3 2-İmino-4-okso tiyazolidinil-5-asetat bileşiğinin yapısı	21
Şekil 3.4 Bir 4-tiyazolidinon Türevinin ¹³ C NMR verileri.....	22
Şekil 3.5 2-İmino-4-okso tiyazolidinil-5-asetat bileşiği.....	22
Şekil 3.6 2-İmino-4-tiyazolidinon türevi	23
Şekil 3.7 (2E,5E)-5-(4-Aminobenziliden)-2-(fenilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on	23
Şekil 3.8 Nematisidal aktivite gösteren bis imino tiyazolidinon bileşiği	24
Şekil 3.9 3-(3-(N-morfolin-4-il)-propil)-2-fenilimino-4-tiyazolidinon ve	25
Şekil 3.10 2-İmino-3-(2-asetamidofenil)-4-tiyazolidinonun Yapısı	25
Şekil 3.11 2-(Sikloheksilimino)-3-fenil-4-tiyazolidinon-5-ilasetik asid'in yapısı	26
Şekil 4.1 1-Bileşenli, 2- ve 6- bileşenli multikomponent reaksiyonlar	29
Şekil 6.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu	37
Şekil 6.2 Bileşik 1'in ¹ H NMR spektrumu	38
Şekil 6.3 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu	40
Şekil 6.4 Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu	41
Şekil 6.5 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu	43
Şekil 6.6 Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu	44
Şekil 6.7 Fenilen bis iminotiyazolidinonların sentez şeması	45
Şekil 6.8 Metiliden bis iminotiyazolidinonların sentez şeması	46
Şekil 6.9 Bileşik 4'ün moleküler modeli	48
Şekil 6.10 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu	48
Şekil 6.11 Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu	50
Şekil 6.12 Bileşik 4'ün kütle spektrumu	51

Şekil 6.13 Bileşik 5'in moleküler modeli	53
Şekil 6.14 Bileşik 5'in FTIR spektrumu.....	54
Şekil 6.15 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu.....	55
Şekil 6.16 Bileşik 5'in kütle spektrumu	56
Şekil 6.17 Bileşik 6'nın moleküler modeli	58
Şekil 6.18 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu.....	59
Şekil 6.19 Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu.....	60
Şekil 6.20 Bileşik 6'nın kütle spektrumu	61
Şekil 6.21 Bileşik 7'nin moleküler modeli	63
Şekil 6.22 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu.....	64
Şekil 6.23 Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu.....	65
Şekil 6.24 Bileşik 7'nin kütle spektrumu	66
Şekil 6.25 Bileşik 8'in moleküler modeli	68
Şekil 6.26 Bileşik 8'in FTIR spektrumu.....	69
Şekil 6.27 Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu.....	70
Şekil 6.28 Bileşik 8'in kütle spektrumu	71
Şekil 6.29 Bileşik 9'un moleküler modeli	73
Şekil 6.30 Bileşik 9'un FTIR spektrumu	74
Şekil 6.31 Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu	75
Şekil 6.32 Bileşik 9'un kütle spektrumu	756
Şekil 7.1 Bileşik 8'in Eede edildiği ham ürünün kütle kromatogram	84

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 5. 1 Kimyasal maddeler	34

**YENİ BİS İMİNOTİYAZOLİDİNON TÜREVLERİNİN
YEŞİL SENTEZİ**

Gizem KAHRAMAN

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Belkıs BİLGİN ERAN

Eş Danışman: Dr. F. Tülay TUĞCU

Tiyazolidinonlar ve türevleri, makro halkalı kompleks ilâçların yapılarında yer alıyor olmaları, endüstrideki uygulamaları ve biyolojik özelliklerinden dolayı farmasötik amaçlı araştırmalarda kullanılmaları nedeniyle heterohalkalı bileşikler içinde önemli bir yer tutmaktadırlar.

Ayrıca, tiyazolidinon halkasının 2-, 3-, 4- ve 5-pozisyonlarında değişik fonksiyonel grupların yer alması geniş bir farmakolojik aktiviteye sahip sentetik ürünlerin elde edilmesine olanak sağlamaktadır.

Yapılan literatür araştırmalarının ışığında, bu çalışmada biyolojik aktiviteye sahip olabilecek bazı yeni bis imino-tiyazolidinon türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma başlıca iki basamaktan oluşmaktadır. İlk basamakta, hedeflenen sentez işlemlerinde substrat olarak kullanılacak olan substitue tiyoüreler, aril izotiyosiyanatlar ve substitue aminler ile reaksiyonundan hazırlanmıştır. Tiyoüreler ileri reaksiyonlar verebilme yetenekleri nedeniyle kükürt ve azot içeren heterohalkalı yapıdaki bileşiklerin sentezlenmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca, tiyoüre türevleri son yıllarda gösterdikleri antitüberküler, antibakteriyel, antifungal, anti-HIV, antihipertansif

ve özellikle antikonvülzan gibi önemli biyolojik aktiviteleri nedeniyle dikkat çekmektedirler.

Çalışmanın esasını oluşturan ikinci basamakta ise daha önce hazırlanmış olan substitue tiyoürelerin herbirinin, kloroasetik asid ve hetaril aldehyidler ile siklokondenzasyonu tek-kap multikomponent reaksiyon tekniğinden yararlanılmak suretiyle gerçekleştirilerek ve yeni bis imino-4-tiyazolidinon bileşikleri elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bis imino-tiyazolidinon, tiyoüre, multikomponent reaksiyon.

ABSTRACT

Synthesis of novel bis imino thiazolidinone derivatives via green method

Gizem KAHRAMAN

Department of Chemistry

MSc. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Belkıs BİLGİN ERAN

Co-Adviser: Dr. F. Tülay TUĞCU

Thiazolidinones and derivatives have an important place in the area of heterocyclic compounds because of their presence in the structures of macrocyclic complex drugs, their applications in industry and usage in pharmaceutical researches due to their biological properties.

Besides, modification of the 2-, 3-, 4- or 5-positions of thiazolidinone ring is successful to achieve synthetic products with a wide spectrum pharmacological activity.

In the light of literature researches made, synthesis of some new bis iminothiazolidinone derivatives that may have biological activity is aimed in this study.

The study consists of two steps. In the first step, substituted thioureas which were planned to use as substrates in the principal reactions, will prepare by the reaction of aryl isothiocyanates with substituted amines. Thioureas have an important role in the synthesis of sulphur- and nitrogen-containing heterocyclic compounds due to their ability to make advanced reactions. Addition to this, thiourea derivatives have attracted attention during the last decades due to their significant biological activities as antitubercular, antibacterial, antifungal, anti-HIV, antihypertensive as well as good anticonvulsant properties.

In the second step which is the main part of the study, cyclocondensation of each of the previously prepared substituted thioureas with chloroacetic acid and hetaryl

carboxaldehydes is achieved by the technique of one-pot multicomponent reaction; and new bis imino-4-thiazolidinone compounds will be obtained.

Keywords: Bis iminothiazolidinone, thiourea, multicomponent reaction.

1.1 Literatür Özeti

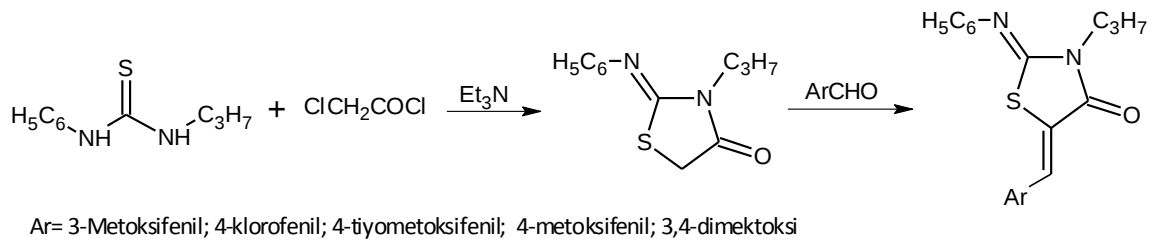
Yapısında azot ve kükürt bulunan tiyoüreler hem N-nükleofil hem de S-nükleofil olarak reaksiyona girebilme yeteneklerinden dolayı biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde ve birçok maddenin sentezinde başarıyla kullanılmaktadırlar. Son yıllarda yapılan yoğun araştırmalar sonucu yeni antimikrobiyal, anti-HIV, antihipertansif, antikonvülzan ve diğer çeşitli farmakolojik aktiviteye sahip tiyoüre bileşikleri sentezlenmektedir [1].

Bununla beraber, imino-tiyazolidinon türevi bileşikler antifungal, antitüberküloz, antikanser, antienflammatuar ve antimikrobial aktiviteleri organik kimyada oldukça önemli bir alanı oluşturmaktadırlar [2, 3]. Bu durum, bu tür bileşiklerin sentezi önem kazandırmaktadır.

Tiyazolidinon halkasının 2-, 3-, 4- ve 5-pozisyonlarındaki farklı substituentler ya da aynı konumlarda değişik fonksiyonel grupların yer almış olması geniş bir farmakolojik aktiviteye sahip sentetik ürünlerin elde edilmesine olanak sağlamaktadır [4].

Çalışmada sentez yöntemi olarak kullanılması planlanan multikomponent reaksiyonlar, üç ya da daha fazla sayıda başlangıç maddesinin one-pot (tek-kap) reaksiyon ile tüm başlangıç maddelerinin kısımlarını içeren hedef ürünü oluşturmak üzere verdikleri reaksiyonlara denir. Sentez yöntemlerinin kalitesi; basamak sayısı, toplam verim, seçicilik, maliyet, araştırma ihtiyaçları, gelişme zamanı, uygulama zamanı, çevre dostu olması gibi pek çok parametrenin ölçülmesi ile belirlenmektedir. Bu açıdan bakıldığında multikomponent reaksiyonlar ideal bir sentez yöntemi olarak kabul edilmektedir [5].

Literatürlerde 2-imino-4-tiyazolidinon bileşiklerinin genellikle iki basamakta aril türevlerinin sentezlendiği gözlenmektedir. İlk basamakta tiyoüreler veya N-substitue tiyoürelerin α -kloroasetik asid ya da bu asidin esterleri veya amidleriyle reaksiyonu sonucu substitue-4-tiyazolidinonlar oluşturulmakta, daha sonra sentezlenen bu bileşikler aromatik aldehydler ile bazik ortamda reaksiyona sokularak 5-ariliden-4-tiyazolidinon türevi bileşikler sentezlenmektedir [6]. Örneğin, Ottana ve arkadaşları, ilk basamakta fenilzotiyosiyanat ve propilaminden hazırladıkları N-propil-N'-feniltiyoüre bileşiğinin trietilaminli ortamda kloroasetil klorürle verdiği reaksiyon sonucunda substitue-4-tiyazolidinon bileşiğini sentezlemişler; ikinci basamakta bu bileşiği aromatik aldehydlerle piperidinli ortamda kondenzasyona sokarak 5-ariliden-4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişler ve karragenanın neden olduğu ödemlere karşı antienflamatuar etkisinin olduğunu ispatlamışlardır [3].



Planlanan bu çalışma da ise, bis 2-imino-4-tiyazolidinon bileşiklerinin hetaril türevleri tek kap multikomponent reaksiyon yöntemiyle sentezlenecektir. Bu yöntem sayesinde, pek çok ara ürün saflaştırılması gerekmediğinden hem zaman hem de enerji tasarrufu sağlamaktadır [8].

1.2 Tezin Amacı

Yapısında heteroatom içeren imino-tiyazolidinon türevi bileşikler biyolojik etkinlikleri nedeniyle organik kimyada oldukça önemli bir alanı oluşturmaktadırlar. Dolayısıyla bu durum bu tür bileşiklerin sentezini önemli kılmaktadır.

İminotiyazolidinonlar ve türevlerine ilişkin yapılan literatür araştırmaları sonucunda, bu bileşiklerin antifungal, antikanser, antitüberkuloz ve anti-inflammatuar aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir [9-10].

Aynı zamanda, imino-tiyazolidinon tipi bileşiklerin AIDS'e ve Hepatit B'ye karşı kullanılmalarının yanı sıra antihistaminik, anti-fungal ve antidiabetik özelliklerinin de olduğu rapor edilmektedir [3-11]. Ayrıca, bis tiyazolidinon bileşikleri üzerine yapılan biyolojik ve farmakolojik aktivite çalışmaları, bu tür bileşiklerin de antibakteriyel, antimikrobiyal, anti-inflamatuar etkilerinin olduğunu göstermektedir [12-14].

Sentezlerde başlangıç maddesi olarak kullanılacak olan tiyoüre ve türevleri de önemli farmakolojik aktiviteler gösteren ve son yıllarda oldukça fazla sayıda bileşiğin yapısında yer alan önemli fonksiyonel gruplardır. Tiyoüreler özellikle tiyohidantoin, imino-tiyazolidinon, tiyoksopirimidindion gibi heteroçiklik bileşiklerin hazırlanmasında çok yönlü sentetik ara ürünlerdir. Ayrıca boya, plastik, fotoğraf filmi ve tekstil endüstrisinde kullanılmaktadırlar. Tüm bunlara ilaveten, tiyoüre türevleri de son yıllarda gösterdikleri antitüberküler, antibakteriyel, antifungal, anti-HIV, antihipertansif ve özellikle antikonvülzan gibi önemli biyolojik aktiviteleri nedeniyle dikkat çekmektedirler [1].

Bu nedenle hedeflenen çalışmada, biyokimyasal ve farmakolojik aktiviteye sahip olmaları durumunda sentetik ilaçların üretilmesinde yararlı olacağı düşünülen yeni bis imino-tiyazolidinon türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

1.3 Hipotez

İminotiyazolidinon türevlerine ilişkin yapılan literatür araştırmalarında, bu bileşiklerin antimikrobiyal, antiinflamatuar, antihiperlipidemik, antihipertansif ve antikonvülzan özellikler gibi önemli biyolojik aktiviteleri dikkat çekmektedirler. Bu nedenle, çalışmada biyolojik aktiviteye sahip olabilecek bazı yeni bis imino-tiyazolidinon türevlerinin sentezlenmesi planlanmıştır.

Bu çalışma; substitue tiyoürelerin herbirinin, kloroasetik asid ve hetaril aldehidler ile tek-kap multikomponent reaksiyon tekniğinden yararlanılarak siklokondenzasyonun gerçekleştirilmesini ve yeni bis imino-tiyazolidinon türevlerinin eldesini kapsamaktadır.

BÖLÜM 2

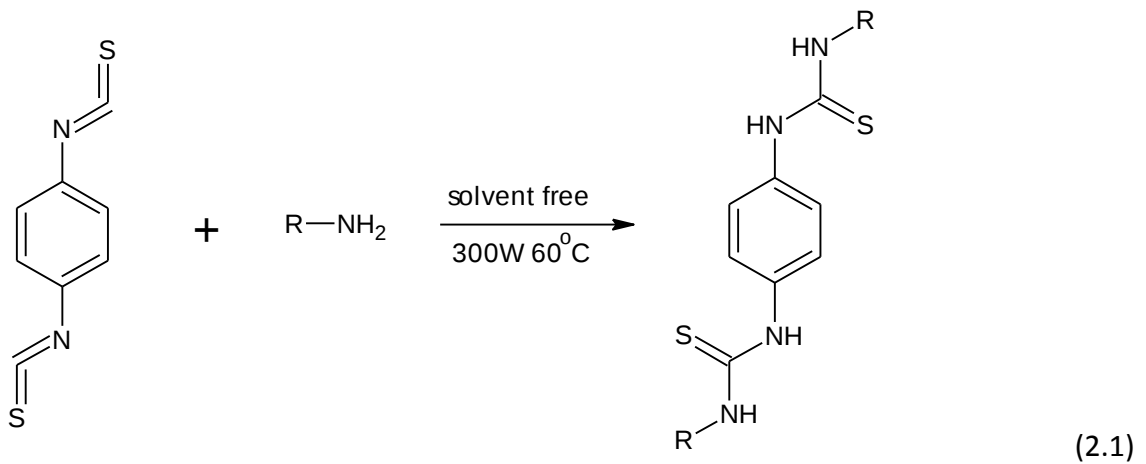
TİYOÜRE

2.1 Tiyoürelerin Sentez Metodları

Tiyoüreler; genel olarak çeşitli izotiyosiyanatların, bir çözücü varlığında, uygun bir amin bileşiği ile reaksiyona girmesiyle elde edilir. Çözücü olarak; etanol, piridin, dimetilformamid, aseton, piridin-su, dioksan, dioksan-metanol, tetrahidrofuran ve eter kullanılmaktadır. Reaksiyon mekanizması: izosiyanatlar ile amin bileşikleri arasında, doymamış bir karbon atomuna nükleofilik katılma gerçekleştirilmesiyle yürümektedir.

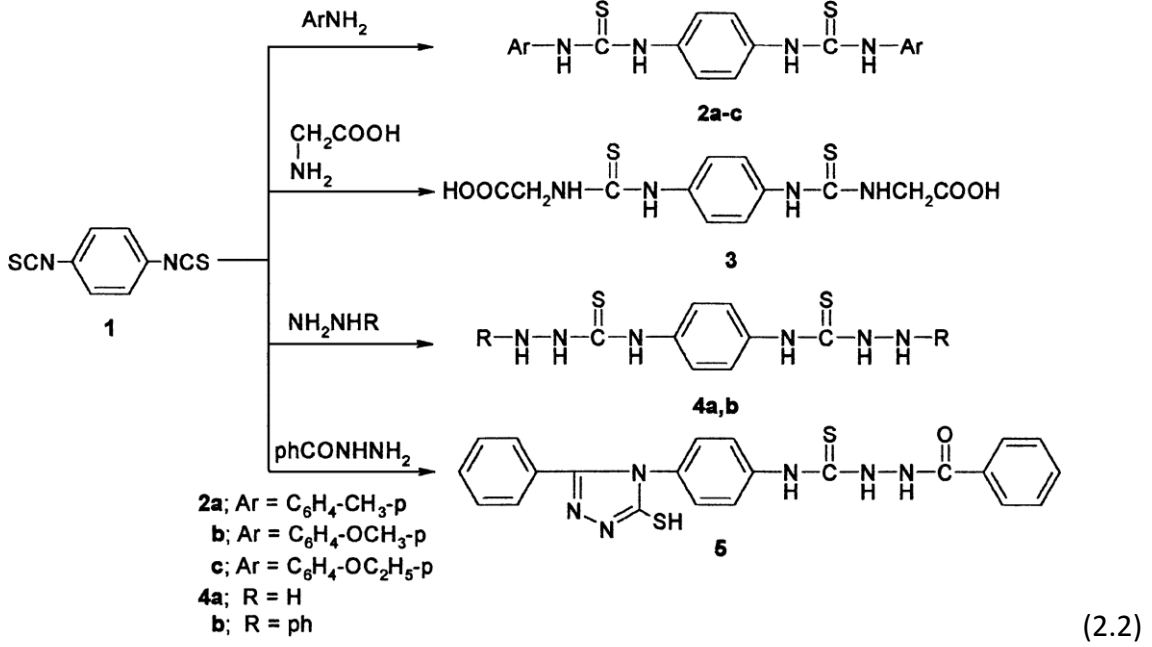
2.1.1 Mikrodalga Yöntemiyle Çözücüsüz Ortamda 1,4-Fenilenizotiyosiyanatların Reaksiyonundan

Optimum mikrodalga (300W, 60°C) koşulları altında 1,4-fenilenizotiyosiyanatlar ile aromatik aminlerin reaksiyonu sonucu 1,4-fenilenditiyoüreler % 75-93 verim ile elde edilmektedir [15].



2.1.2 Bis Tiyörelerin 1,4-Fenilenizotiyosiyanat Türevlerinden Sentezlenmesi

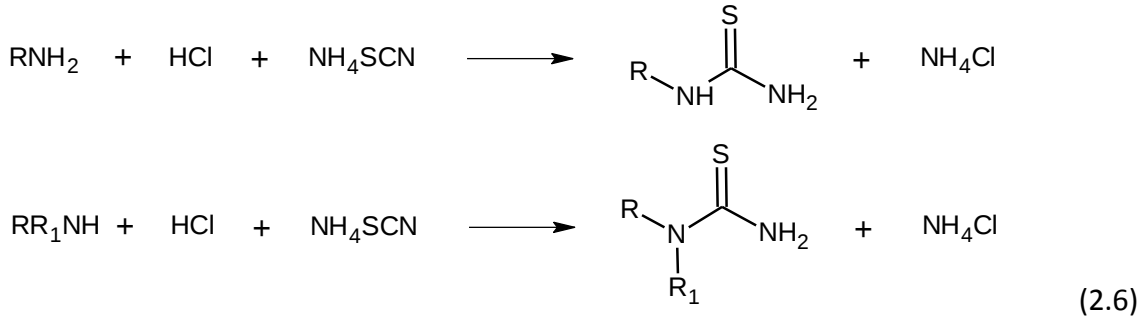
1,4-Fenilendiizotiyosiyanat ve türevlerinin aromatik aminlerle verdiği reaksiyon sonucunda yüksek verimle bis tiyöre bileşikleri ve türevleri elde edilmektedir [16].



2.1.3 İzotiyosiyanatlar ve Amino Grubu İçeren Bileşiklerin Reaksiyonundan

Bu metotta, amino grubu içeren bileşikler ile izotiyosiyanatların reaksiyonundan asimetrik tiyöreler sentezlenmektedir. Tiyörelerin, 1-monosubstitue türevleri, 1,3-disubstitue türevleri ve 1,3,3-trisubstitue türevleri bu yöntemle elde edilmektedir. Çözücü olarak genellikle metanol ve etanol kullanılmakta ve reaksiyon, soğukta veya oda sıcaklığında bazen de ısıtılarak gerçekleştirilmektedir. Asimetrik 1,3-disubstitue tiyöreler primer aminle ile izotiyosiyanatların olağan reaksiyon ürünleridir. Buna karşılık, aril izotiyosiyanatlar ile heterosiklik aminlerin daha uzun süre ısıtılmasıyla meydana gelen kondenzasyon reaksiyonlarında, simetrik ve asimetrik 1,3-disubstitue tiyöreler birlikte oluşmaktadır. Simetrik substitue tiyöreler, muhtemelen başlangıçta oluşan asimetrik tiyörelerin ikincil tepkimelerinin ürünleridir [17].

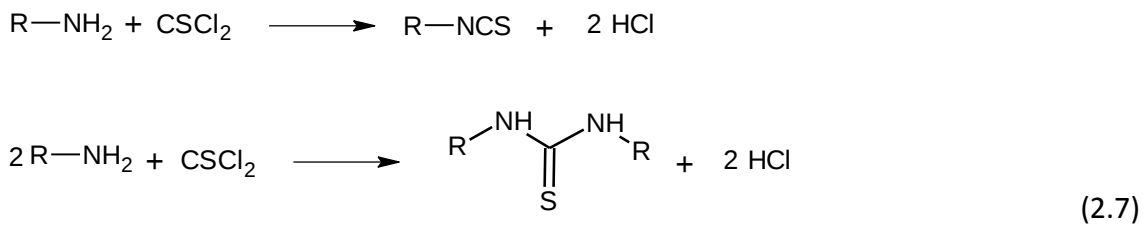
Tri ve tetrasubstitue amonyum katyonları ile benzer düzenleme reaksiyonunu yapmak imkânsızdır. Bu yöntem, 1-monosubstitue tiyoürelerin ve 1,1-disubstitue türevlerin hazırlanmasında kullanılmaktadır [17].



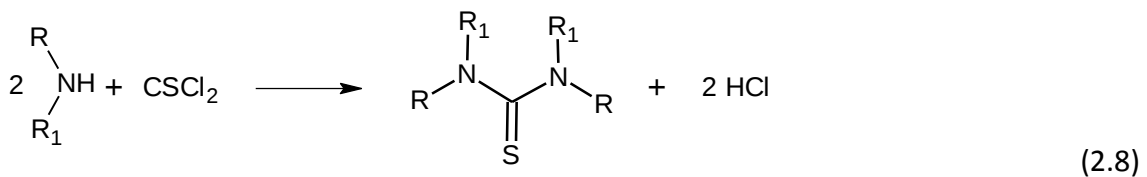
Reaksiyonlarda; alifatik, aromatik, heteroaromatik aminlerin yanı sıra aminoasid esterleri ve diaminler de kullanılabilir. Alkali-metal tiyosiyanatların aminlerle reaksiyonları genellikle inert organik solventlerle, sıklıkla klorobenzen veya sulu ortamda yürütülmektedir. Glasiyel asetik asid, metanol, etanol diğer kullanılabilen çözücülerdir [17].

2.1.5 Tiyokarbonil Klorür ile Primer ve Sekonder Aminlerin Reaksiyonundan

Primer aminlerin tiyokarbonil klorürler ile verdiği reaksiyon sonunda, miktara bağlı olarak, ya izotiyosiyanatlar ya da simetrik 1,3-disubstitue tiyoüreler meydana gelmektedir [17].



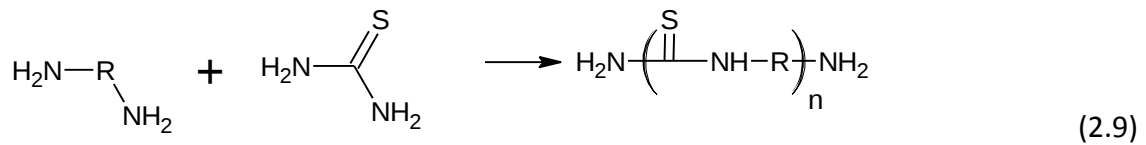
Sekonder aminlerden ise sadece 1,1,3,3-tetrasubstitue tiyoüreler oluşmaktadır [17].



Tiyokarbonil klorürün toksik olmasından dolayı bu yöntem, diğer metodlarla ürün elde edilemediğinde, örneğin kuvvetli elektronegatif substituent içeren simetrik 1,3-disubstitue tiyoürelerin hazırlanmasında nadiren kullanılmaktadır [17].

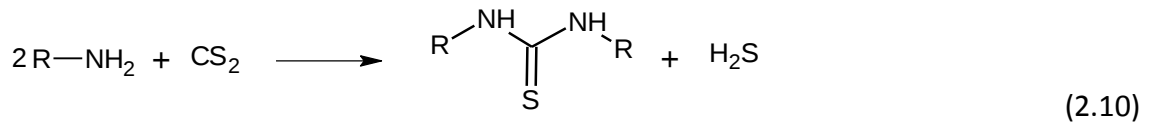
2.1.6 Tiyoüre ve Diaminlerden

Tiyoürenin diamin bileşikleriyle mikrodalga altında reaksiyona girmesiyle polimerik tiyoüre türevleri oluşmaktadır [18].

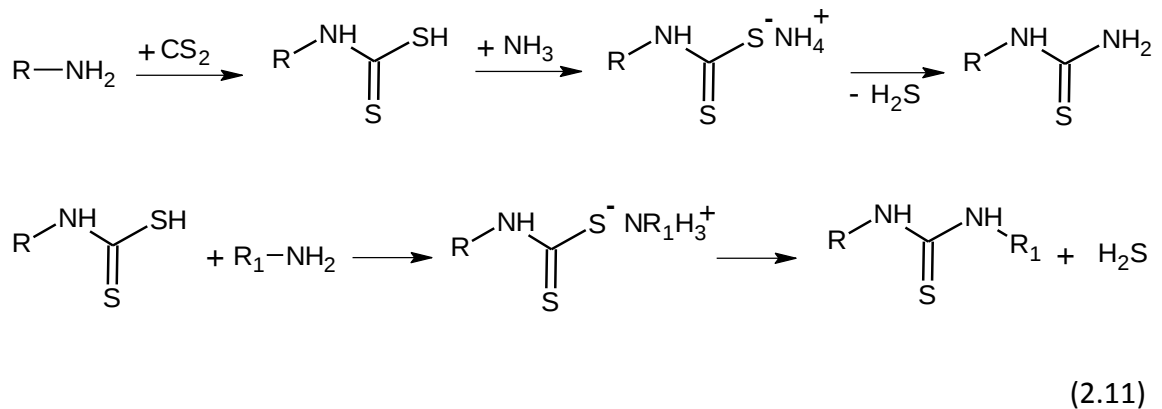


2.1.7 Karbon Disülfür ile Primer ve Sekonder Aminlerin Reaksiyonundan

Bu metod basit olmakla birlikte, genellikle simetrik 1,3-disubstitue tiyoürelerin hazırlanmasında kullanılmaktadır [17].



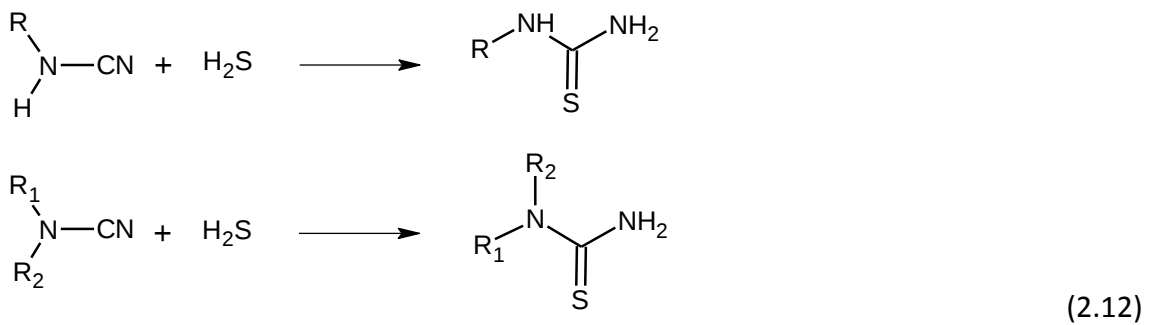
Karbon disülfür çok uçucu olduğu için aşırısı kullanılmaktadır. Reaksiyon hidrojen sülfürün oluşumu bittiğinde tamamlanmaktadır. Bu metodla; tiyoürelerin 1-monosubstitue türevleri, asimetrik 1,3-disubstitue türevleri ve 1,3,3-trisubstitue türevleri sentezlenebilmektedir [17].



Primer aminlerin, karbon disülfür ile reaksiyonundan simetrik ve asimetrik 1,3-disubstitue tiyoüreler; sekonder aminlerin reaksiyonundan ise 1,3,3-trisubstitue tiyoüreler elde edilmektedir [17].

2.1.8 Hidrojen Sülfür ile Substitue Siyanamidlerin Reaksiyonundan

Hidrojen sülfür ile siyanamidlerin reaksiyonundan tiyoüreler sentezlenmektedir. Mono substitue siyanamidlerden 1-monosubstitue tiyoüreler, disubstitue siyanamidlerden 1,1-disubstitue tiyoüreler elde edilmektedir [17].



Reaksiyon, uygun siyanamidin etanoldeki doymuş çözeltisi ile hidrojen sülfür ve amonyakla gerçekleştirilmektedir. Amonyak burada katalizör gibi davranmaktadır [17].

2.2 Tiyoürelerin Biyolojik Aktiviteleri

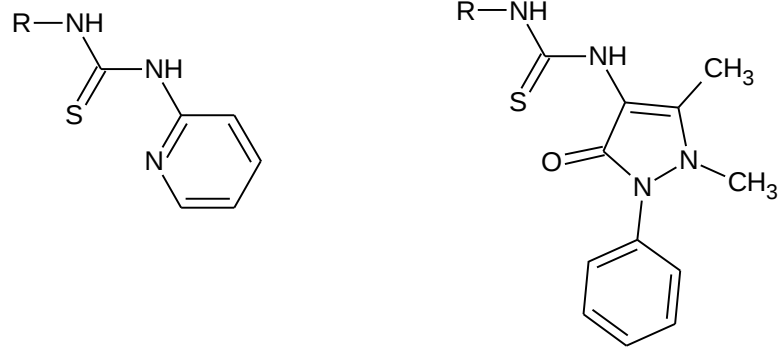
Tiyoüreler ve türevleri, biyolojik olarak aktif pek çok bileşiğin sentezinde kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında tiyoürelerin; anti-HIV, antimikrobiyal, antiviral, antitüberküloz gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri saptanmıştır.

2.2.1 Antifenoloksidaz Aktivite

Bakır ile kompleks oluşturabilen tiyoürelerin antifenoloksidaz ya da antitirozin etkileri mevcuttur. Fenil-, p-fenetil- ve p-bütoksifenil-tiyoürelerin inhibisyon yetenekleri bulunmaktadır. 3,4-Dimetilfenil-, 2,5-dimetilfenil-, 1-naftil-, benzil- ve etil-tiyoüreler ise patatesteki fenoloksidaz enzimini inhibe etmektedirler [19].

2.2.2 Antitüberküloz Aktivite

2-Piridil veya 4-(1-fenil-2,3-dimetil)-5-pirazolon gibi halkalara sahip tiyürelerin alkil ya da p-alkoksifenil ile substitue olanlarının aktiviteleri incelenmiştir. 2-Piridil serisinde fenil ve n-oktil türevleri, 5-pirazolon serilerinde izopropoksifenil türevleri maksimum aktivite göstermiştir [20].



R= C₂H₅; n-C₄H₉; n-C₃H₇; n-C₈H₁₇;
i-C₃H₇; C₆H₅; C₃H₅; C₆H₁₂

R= C₆H₅; 4-i-C₃H₇OC₆H₄; C₆H₁₁; 4-i-C₄H₉OC₆H₄;
4-CH₃OC₆H₄; 4-C₂H₄OC₆H₄; 4-n-C₆H₁₁OC₆H₄;

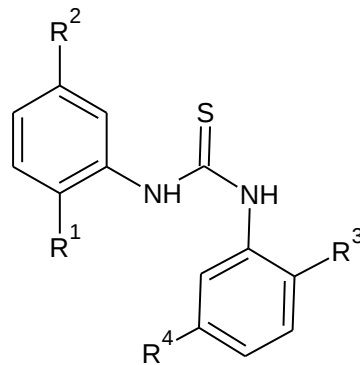
Şekil 2.1 2-Piridil ve 5-pirazolon taşıyan tiyüre türevleri

2.2.3 Antiviral Aktivite

N,N'-Disubstitue tiyürelerin hem in vitro hem in vivo antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Birçok tiyürenin yapı-aktivite analizleri NH-(C=S)-NH grubunun varlığının antiviral etki için gerekli olduğunu ortaya koymaktadır [21].

2.2.4 Anti-HIV Aktivite

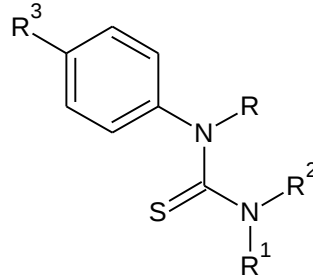
Fenil tiyüre türevleri anti HIV ajanları olarak da kullanılmaktadır [22].



Şekil 2.2 2,5-Disubstitue fenil tiyüre yapısı

2.2.5 Hipnotik ve Anestezik Özellikler

Tiyoürelerin hipnotik etkileri içerdikleri homolog serilerinin molekül ağırlıklarının arttırılmasıyla sağlanmaktadır. $R^3C_6H_4N(R)CSNR^1R^2$ yapısındaki tiyoürelerin genel ya da lokal anestezide kullanıma uygun hipnotize edici özellikleri bilinmektedir [23].

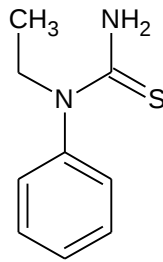


R = H, alkil, alkenil(karbon sayısı 8'den az olan)
R¹, R² = H, alkil, alkenil(karbon sayısı 8'den fazla olan)
R³ = 1-8 karbonlu alkil radikali

Şekil 2.3 Ariltiyoüre yapısı

2.2.6 Anti-tiroid Özellikler

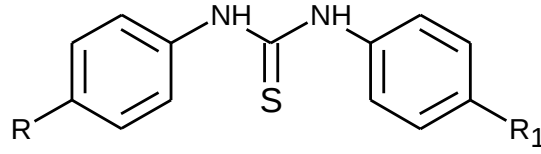
Tiyoüre türevleri, anti-tiroid ilaçlarının içinde önemli bir yere sahiptir ve hipertiroidizm tedavisinde kullanılmaktadır [24].



Şekil 2.4 1-Etil-1-feniltiyoüre bileşiğinin yapısı

2.2.7 Antimikrobiyal Aktivite

Tiyoüre türevlerinin birçok mikrobakterilere karşı aktif olduğu bildirilmektedir. Bu düşünceye dayanarak pek çok tiyoüre sentezlenmiş, dirençli bakterilere karşı denemeler yapılmış ve 4,4'-konumunda substituent taşıyan benzen halkalarına sahip olan 1,3-difeniltiyoürelerin aktif olduğunu bulunmuştur [21].

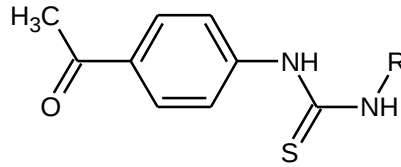


R : Alkil; o-substitue alkil; o-substitue aril; halojen

R₁: Etoksi; i-butoksi; dimetilamino; dimetilaminoetoksi

Şekil 2.5 1,3-Difeniltiyoüre türevleri

Bazı p-asetilfeniltiyoüreler antitüberküloz ajanı olarak kullanılmaktadır. Tiyoüre azotu üzerinde kısa düz zincirli bir substitue alkil grubu içeren türevlerde daha yüksek aktivite görülmektedir [21].

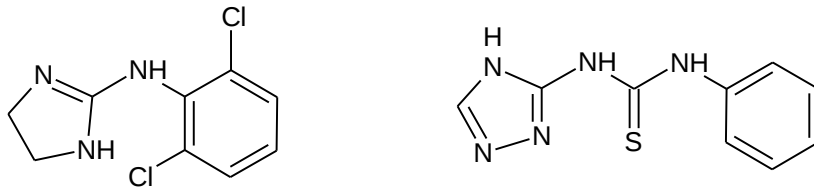


R= CH₃; C₂H₅; CH₃-CH=CH₂; CH(CH₃)₂

Şekil 2.6 p-Asetilfeniltiyoüre türevleri

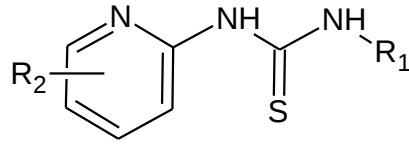
2.2.8 Antihipertansif Aktivite

Klonidin, guanabenz ve guanifensin; hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadırlar. Klonidinle benzer yapıdaki 1-fenil-3-(1,2,4-triazol-3-il)tiyoüre de güçlü dopamin β-hidroksilaz inhibitörü olarak denenmiş, in vivo çalışmalar dopamin seviyesinin artmasıyla beraber farelerin beyinlerindeki noradrenalin miktarının düştüğünü göstermiştir[21].



Şekil 2.7 Klonidin ve 1-fenil-3-(1,2,4-triazol-3-il)tiyoüre

Bazı yeni bir seri N-(sübstítue-3-piridil)-N'-alkiltiyöürelér elde edilmiş, in vitro ve in vivo antihipertansif etkileri incelenmiştir. Bu serilerin yapı-etki ilişkilerinde, in vitro ve in vivo antihipertansif etki arasında korelasyon olduğu gözlemlenmiştir [21].



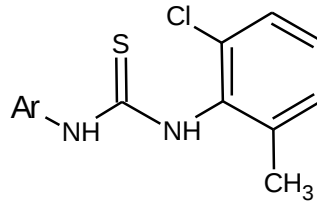
R₁ = Me, n-Bu, sikloheksil, CH₂CHMe₂, CHMeCMe₃, CMe₂CH₂CH₃

R₂ = 6-SMe, 6-NHMe, 6-NHPh, 6-(1-piperidil), 6-(1-imidazolil), 6-CN, 6-CONH₂, 6-NHNH₂

Şekil 2.8 N-(substitue-3-piridil)-N'-alkiltiyöüre türevleri

2.2.9 Antikonvülzan Aktivite

N-(2-kloro-6-metilfenil)-N'-substitue heteroariltiyöürelér sentezlenmiş ve antikonvülzan aktiviteleri incelenmiştir [21].



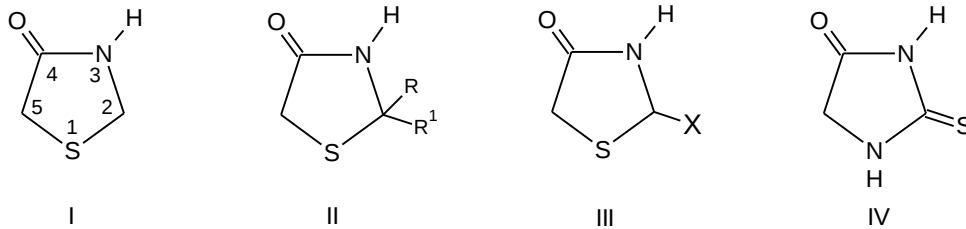
Ar = 2/3-piridil; 2/4-pirimildinil; 2-prazinil;
2,6-dikloro-4-pirimidinil

Şekil 2.9 N-(2-Kloro-6-metilfenil) -N'-substitue heteroariltiyöüre türevi

2-İMİNO-4-TİYAZOLİDİNON

3.1 Yapı ve Adlandırma

4-Tiyazolidinonlar, 4-pozisyonunda bir karbonil grubu bulunduran tiyazolidin türevleridir (I). 2-, 3- ve 5-Pozisyonlarında çeşitli substituentler olabilir; fakat yapıdaki ve özelliklerindeki en büyük fark, 2-pozisyonundaki karbon atomuna bağlı bulunan gruptan ileri gelmektedir (formül II’de R ve R’ veya formül III’de X). 2-Pozisyonu alkil veya aril (formül II), oksijen (formül IIIA: 2,4-tiyazolidindion), kükürt (formül IIIB: rodanin), imino (formül IIIC: pseudotiyohidantoin; hidrojen atomu alkil veya aril gruplarıyla yer değiştirirse 2-imino-4-tiyazolidinon türevleri olarak adlandırılır) ve hidrazino (formül IIID: aldehid veya ketonların 4-okso-2-tiyazolin-2-ilhidrazonları) gibi grupları içermektedir. Azot atomuna ve metilen karbonuna bağlı substituentlerin farklı olması sonucu oluşabilecek yapılar, formül II ve III ile açıklanmıştır [6].



A: X=O

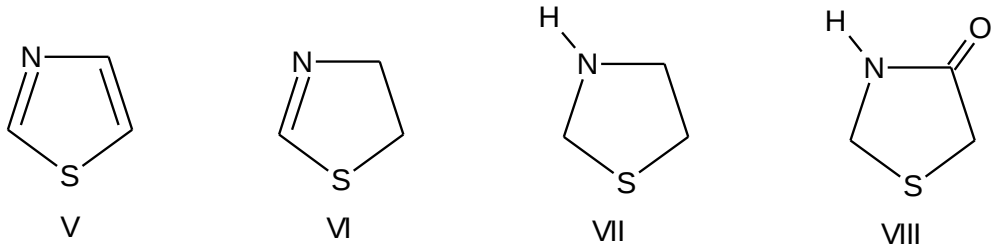
B: X=S

C: X=NR

D: X=NN=CRR¹

Şekil 3.1 Tiyazolidinon ve Türevleri [6]

Organik bileşikler IUPAC sistemine göre adlandırılmakta ve numaralandırılmaktadır. Halka üyesi olarak en az iki farklı element atomu içeren heterohalkalı bileşikler de IUPAC sistemine göre adlandırılmaktadır. Halkadaki kükürt atomu için “tiya-”, azot atomu için “aza-” öneki kullanılmaktadır. Halkada bulunan heteroatomlar adlandırılırken periyodik tablodaki azalan ve artan grup numaralarına göre sıralandırılmaktadır [25]. 3-10 üyeli halkaların adlandırılması için Hantzsch-Widman Sistemi kullanılmakta ve bu sistemde atomlar yine aynı örnekleri almaktadır. Doymamış ve azot içeren beş üyeli halkalar “-ol” son ekini (formül V: tiyazol), bir çift bağ içeren yani kısmen doymuş azotlu halkalar “-olin” son ekini (formül VI: tiyazolin), tamamen doymuş beş üyeli azot içeren halkalar ise “olidin” son ekini (formül VII: tiyazolidin, formül VIII: tiyazolidinon) almaktadır [25].

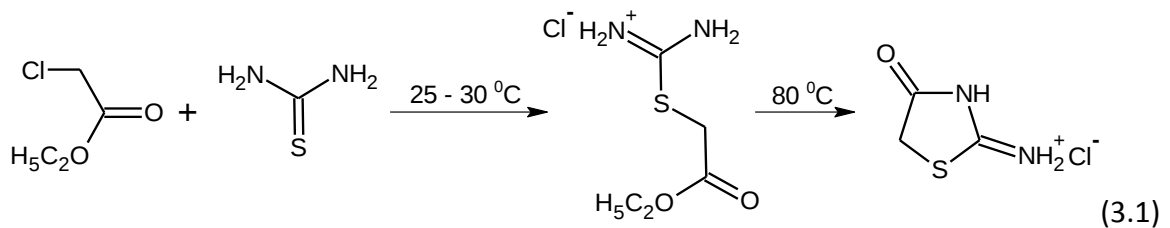


Şekil 3.2 Tiyazol, Tiyazolin, Tiyazolidin ve Tiyazolidinon Yapıları

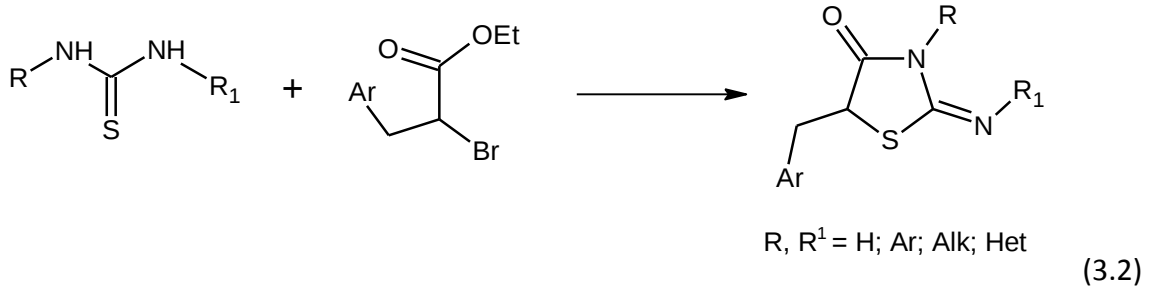
3.2 2-İmino-4-Tiyazolidinonların Sentez Yöntemleri

3.2.1 Tiyoüre ve Türevlerinin [2+3] Siklokondenzasyonu ile Sentezi

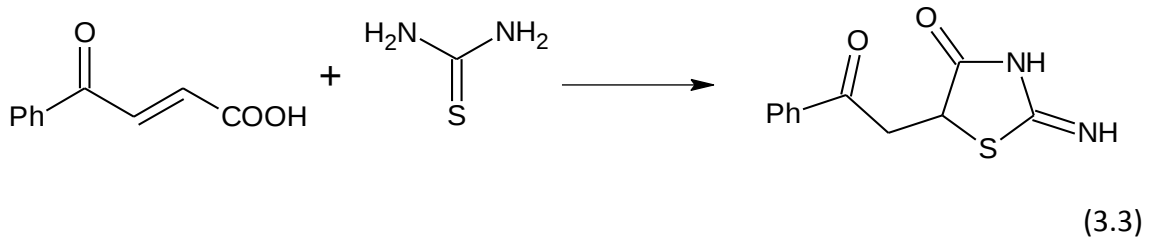
Tiyoürelerin veya N-substitue tiyoürelerin α -kloroasetik asid ya da bu asidin esterleri veya amidleriyle reaksiyonu sonucu 2-imino-4-tiyazolidinonlar oluşmaktadır. Eğer sıcaklık $25-30^{\circ}\text{C}$ 'de korunursa, çözücünün önemli olmaksızın, reaksiyon başlıca ürün olan izotiyouronyum tuzunu oluşturacak şekilde ilerlemektedir. Buna karşılık, reaksiyon etanol veya benzenle kaynatılarak gerçekleştirildiğinde oldukça düşük verimlerle halkalanma meydana gelmektedir [6].



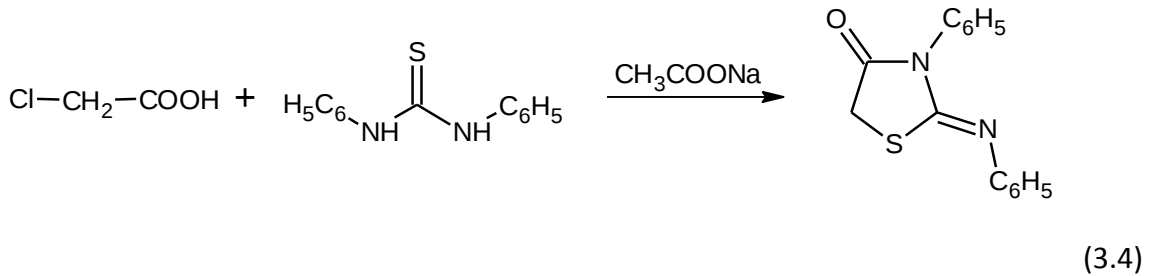
α -Alkil- α -bromoalkanoik asitlerin esterleri; tiyöüre ile reaksiyona girdiğinde, 5-alkil-2-imino-4-tiyazolidinonlar oluşmaktadır [26].



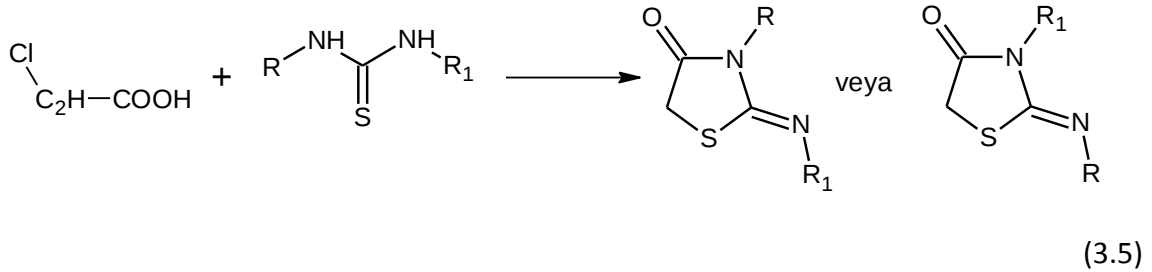
Tiyöürelerin, doymamış karboksilli asitlerin esterleri ve imidleri ile benzoil peroksitli ortamda verdiği reaksiyon sonucunda 2-imino-4-tiyazolidinonlar sentezlenmektedir. Örneğin 3-benzoilakrilik asidin reaksiyonundan 2-imino-5-fenasil-4-tiyazolidinon elde edilmektedir [6].



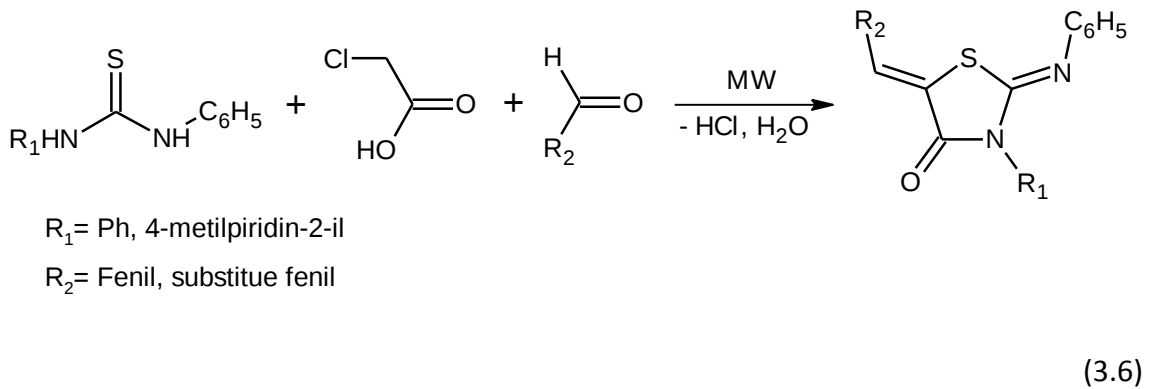
Simetrik 1,3-disubstitue tiyöürelerin, α -haloalkanoik asitlerle ya da bunların esterleriyle reaksiyonundan 3-aril(alkil)-2-aril(alkil)imino-4-tiyazolidinon bileşikleri oluşturmaktadır [6].



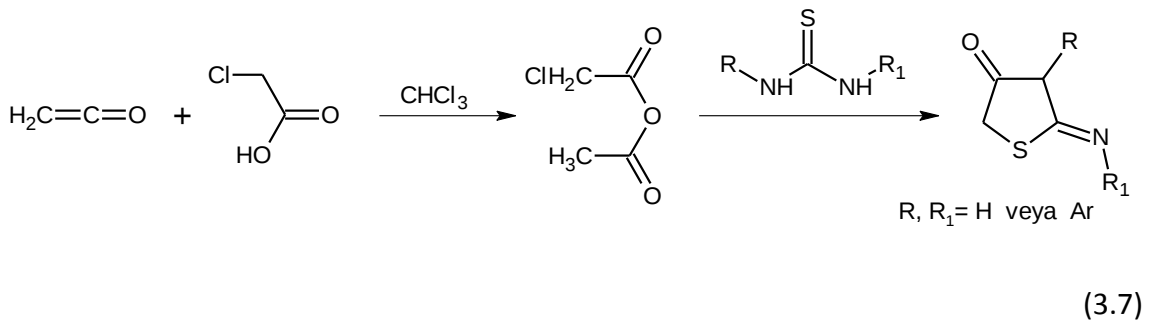
Eğer, tiyörelerin azot atomlarına birbirinden farklı substituentler bağlı ise, bu durumda iki izomer ürün elde edilmektedir [6].



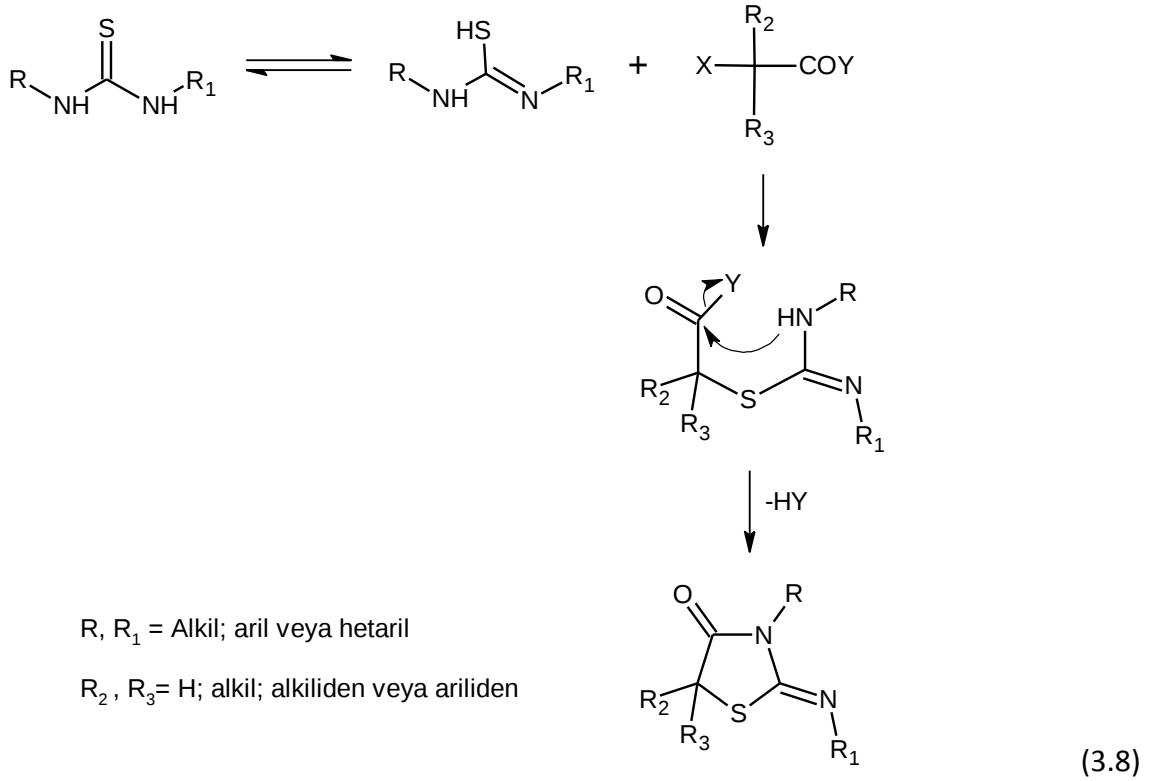
Kasmi-Mir ve arkadaşları, 5-ariliden-2-imino-4-tiyazolidinon bileşiklerini kloroasetik asid, substitue tiyöreler ve aromatik aldehydlerden tek kap yöntemiyle çözücü kullanmadan mikrodalgada sentezlemişlerdir [27].



Kloroasetikasid ve ketenden hazırlanan anhidridin, tiyöreler ile 60 °C deki reaksiyondan çeşitli 2-imino-4-tiyazolidinonlar elde edilmektedir [28].

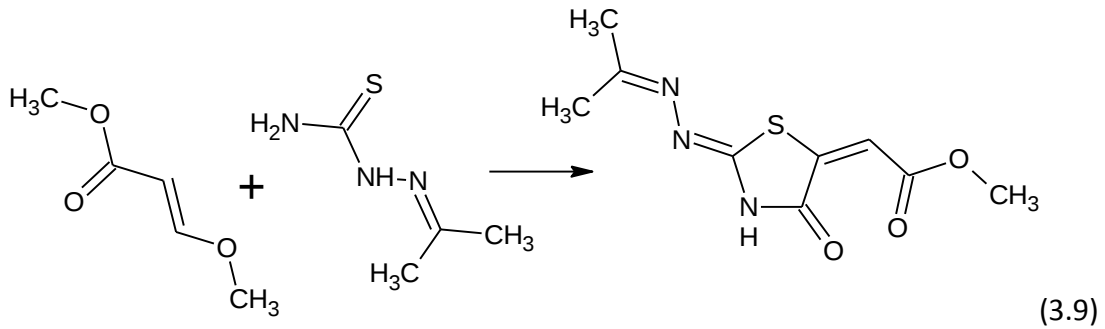


Simetrik veya asimetrik tiyörelerin, çeşitli α -haloalkanoik asitler ya da bunların esterleri, asid klorürleri, amidleri ve karbamatları ile verdiği siklokondenzasyon reaksiyonlarından substitue 2-imino-4-tiyazolidinonlar oluşturmaktadır [28].



3.2.2 Tiyosemikarbazonların [2+3] Siklokondenzasyonu ile

Tiyosemikarbazonlar, N,S-nükleofili olarak 2-imino-4-tiyazolidinonların sentezlenmesi için kullanılmaktadır. DMAD ile aseton tiyosemikarbazonun reaksiyonundan 2-imino-4-tiyazolidinonlar elde edilebilmektedir. Reaktiflerdeki nükleofilik azot atomu, DMAD'daki ester karbonlarına saldırarak amid oluşturmaktadır. Diğer bir taraftan, kükürt atomu da oluşan amid karbonuna komşu asetilen karbonuna atak yaparak halkayı kapatmaktadır [6].



3.3 2-İmino-4-Tiyazolidinonların Özellikleri

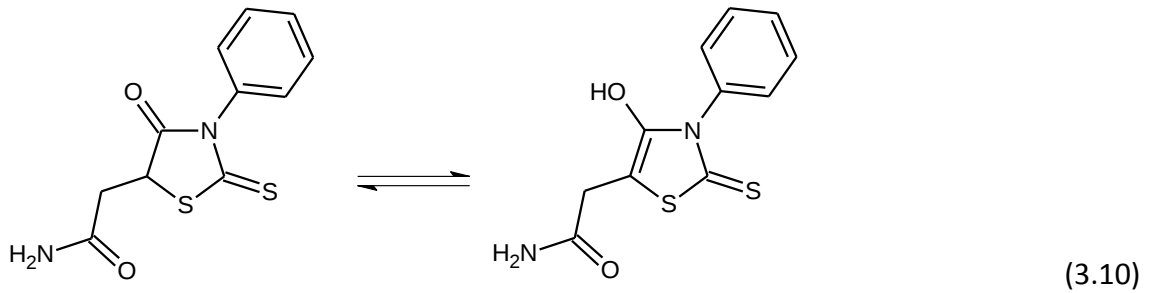
3.3.1 Fiziksel Özellikleri

3-Konumunda substituent içermeyen 4-tiyazolidinonlar genellikle katıdır ve genellikle bozunarak erirler; bununla beraber azota bir alkil grubunun bağlanması erime noktasını düşürebilmekte ve ürün yağ halinde meydana gelmektedir. Alkil ya da aril substituentleri içermeyen 4-tiyazolidinonlar bir dereceye kadar suda çözünmektedirler. Bazı düşük molekül ağırlıklı 4-tiyazolidinonlar sudan kristallendirilebilmektedir [6].

3.3.2 Stereokimyası

3.3.2.1 Optik İzomeri

Halkalı bileşiklerde asimetrik karbon atomu keto-enol tautomerisine katıldığı zaman, tautomerik formlar arasındaki denge hızlı bir şekilde kurulduğu için bileşik optikçe aktif olamamaktadır [6]:



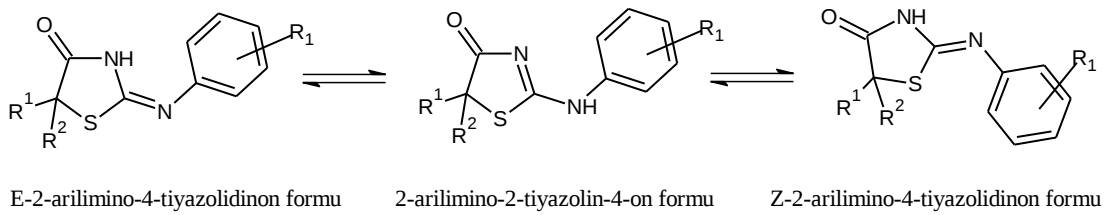
Metilen karbon atomundaki her iki hidrojen atomu alkil ya da substitue alkil gruplarıyla yer değiştirdiğinde böyle bir tautomerizasyon mümkün olmamaktadır [6].

Asimetrik karbon atomunun keto-enol tautomerisine katılmadığı durumlarda ise, optikçe aktif halkalı bileşikler elde edilebilmektedir. Ayrıca 2-imino-4-tiyazolidinonların sentezinde aktif aminlerden türetilmiş tiyoürelerin kullanılması sonucunda optikçe aktif halkalanma ürünleri meydana gelmektedir [6].

3.3.2.2 Geometrik İzomeri

4-Tiyazolidinonların 5-substitue metiliden türevlerinin geometrik izomerlerinin olması teorik olarak mümkün ise de, cis ve trans izomerleri olarak izole edilebilen sadece birkaç örnek verilebilmektedir [6].

3-Konumunda substituent içermeyen 2-arilimino-4-tiyazolidinon bileşiklerinin prototropik amino-imino tautomerisine sahip oldukları belirlenmiş, bu durum FT-IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektroskopik analiz değerleriyle doğrulanmıştır [26].



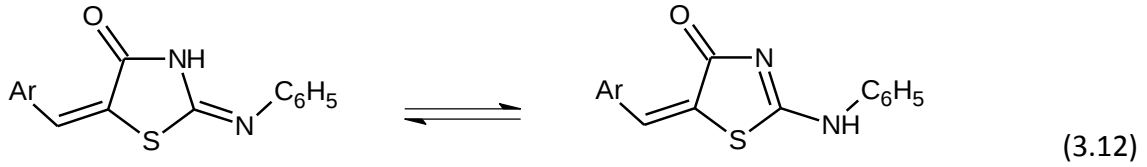
(3.11)

3.3.3 Spektroskopik Özellikleri

3.3.3.1 Infrared Spektrumları

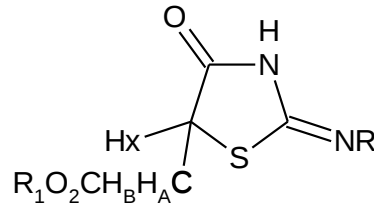
4-Tiyazolidinon bileşiklerinin yapılarının belirlenmesinde IR spektrumlarından yararlanılmaktadır. Karbonil piki, genellikle $1760\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ arasında güçlü ve karakteristik bir piktir. Azota bağlı hidrojen içeren 4-tiyazolidinonlar, $3400\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ deki bölgede N-H gerilmesinin karakteristik absorpsiyonunu göstermektedirler [6].

2-İmino-4-tiyazolidinonların ve türevlerinin imino-amino tautomerliklerine ilişkin gerçekleştirilen infrared spektroskopisi çalışmalarında; kristal halde imino izomerlerinin, çözelti halinde ise amino izomerlerinin daha baskın olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber, infrared spektral çalışmaları 5-ariliden-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğinin hem kristal halinde ve hem de dioksandaki çözeltisinde imino formunda bulunduğunu; ve sadece ariliden grubunun fenil halkasında elektron-verici substituentlerin bulunması durumunda dioksan çözeltisi içinde az da olsa amino formunun bulunabileceğini göstermektedir [28].



3.3.3.2 ¹H NMR Spektrumları

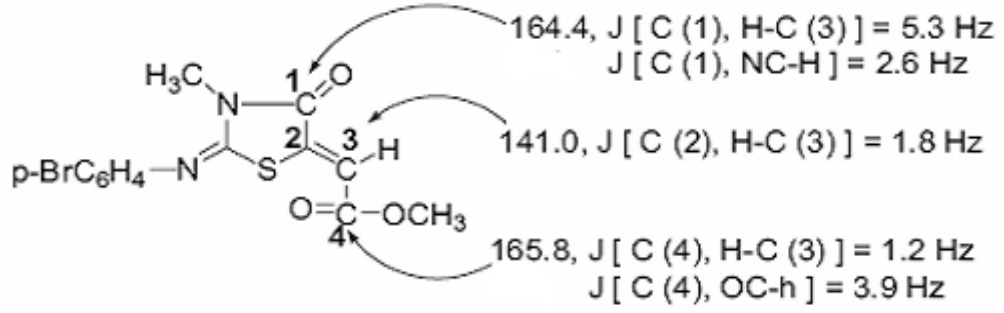
2-İmino-4-okso-1,2,3,4-tiyazolidin-5-asetatlar ile 2,4-diokso-1,2,3,4-tiyazolidin-5-asetatlar ¹H NMR spektrumlarında, eşleşme sabitleri yaklaşık JAB= 17.0-18.0, JAX= 5.0-7.5 ve JAX= 4.0-5.0 Hz olan karakteristik bir ABX sistemi örneğini göstermektedir. JAB sabitinin geniş bir aralığa sahip olması, yapısal olarak benzeri bir bileşik olan 2-tiyano-5-(karboksimetil)-4-tiyazolidinonlar için Takashi tarafından metilen gruplarının eşleşme sabitine “karbonil grubunun etkisi” olarak açıklanmaktadır. HA, HB ve HX protonlarının kimyasal kaymaları sırasıyla 3.09-3.35, 2.78-3.07 ve 4.36-4.60 ppm olarak belirlenmiştir. Bu durum, asimetrik merkeze komşu metilen protonlarının magnetik olarak eşdeğer olmadığını göstermektedir [28].



Şekil 3.3 2-İmino-4-okso-1,2,3,4-tiyazolidin-5-asetat bileşiğinin yapısı

3.3.3.3 ¹³C NMR Spektrumları

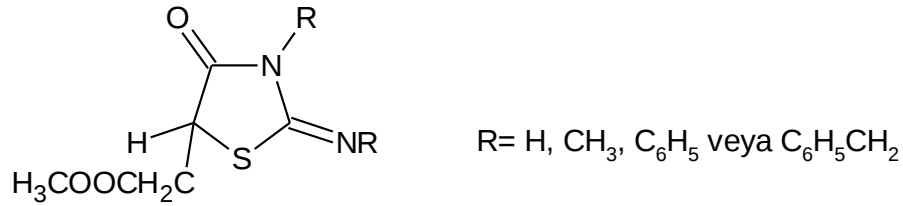
Vogeli ve arkadaşları, bir seri substitue 4-tiyazolidinonların CDCl₃ de çözülerek alınan ¹³C NMR spektrumları üzerinde çalışmışlar; kimyasal kaymalarını ve C-H spin-eşleşme sabitlerini vermişlerdir. Farklı yapısal izomerler ayırt edilebilmiş ve üç substituent içeren eksosiklik C=C çifte bağlarının konfigürasyonu, ikili ve üçlü bağlardaki C-H spin-eşleşme sabitlerinin ana prensiplerine dayanarak belirlemişlerdir [29].



Şekil 3.4 Bir 4-tiyazolidinon türevinin ^{13}C NMR verileri [29]

3.3.3.4 Kütle Spektrumları

2-İmino-4-okso-tiyazolidinil-5-asetatların Şekil 3.5’de kütle spektrumlarındaki moleküler iyon pikleri belirlenmiştir. Önemli kardeş iyon pikleri, deuteryum değişimi ve yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi ile saptanmıştır [28].



Şekil 3.5 2-İmino-4-okso-tiyazolidinil-5-asetat bileşiği

Metil 2-(metilimino)-3-metil-4-okso-tiyazolidinil-5-asetat bileşiğinin kütle spektrumunda gözlenen m/e 71 ve 112 fragmentleri 5 üyeli halka yapısını desteklemektedir. Bu pikler, deuteryum spektrumunda sırasıyla m/e 72 ve 113’de meydana çıkmaktadırlar [28].

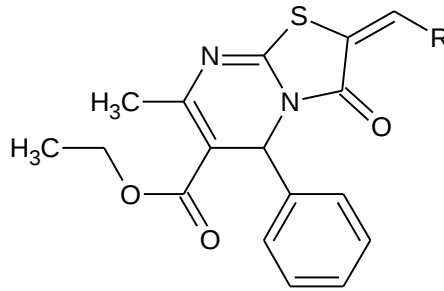
3.3.4 2-İmino-4-Tiyazolidinonların Biyolojik Aktiviteleri

3.3.4.1 Antienflamatuar ve Antikanser Etki

Enflamasyon (iltihaplanma) bir çok hastalıkta görülmektedir ve kalıcı iltihaplanma ise sepsisemi (kan zehirlenmesi), eklem iltahabı, ateroskleroz (atardamarı etkileyen bir tür hastalık), diyabet ve hatta kanser gibi bir dizi akut veya kronik hastalıklara neden

olmaktadır. Bu hastalıkların geleneksel tedavi yöntemlerine olan direnci ve yan etkileri sebebiyle anti-enflamatuar ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

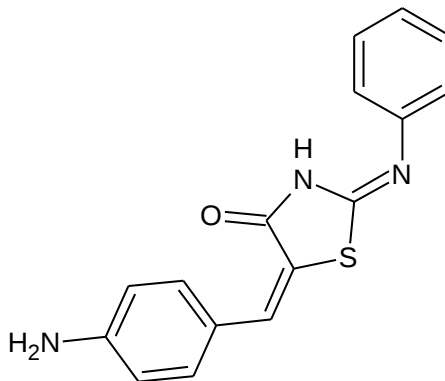
Azot ve kükürt ihtiva eden bir dizi hetero halkalı bileşiğin geniş çaplı biyolojik aktivite gösterdiği oldukça iyi bilinmektedir. Tiyazolidinonlar yapısında beş üyeli halka içerisinde sülfür ve azot atomları bulunan tiyazolidinlerden türevlendirilmiştir. Biyolojik olarak birçok aktivitesinin yanında son yıllarda anti-enflamatuar etkisi de ortaya koyulmuştur. Örnek olarak; Sharma ve ekibi tarafından 2011 yılında raporlanan yayında bir dizi tiyazolidinon türevi sentezlenmiş ve 2-hidroksifenil tiyazolidinon'un olası anti-enflamatuar etkileri ortaya konmuştur. Ek olarak bugüne dek raporlanan tiyazolidinon türevleri anti-tümör özellikleri olduğunu gösterir. Ancak tiyazolidinonların moleküler mekanizması hala kesin değildir [30].



Şekil 3.6 2-İmino-4-tiyazolidinon türevi

3.3.4.2 Anti Lung Kanseri Etkisi

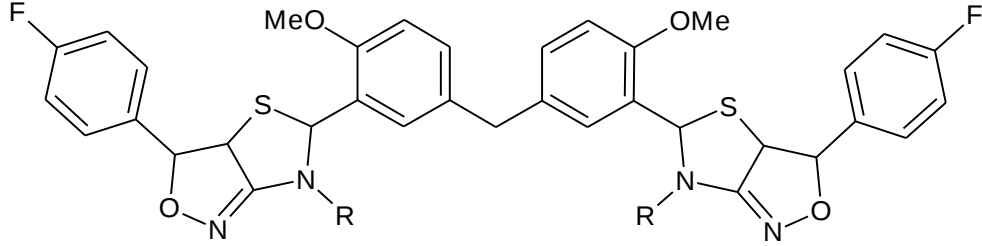
Paul J. Edwards'ın yaptığı çalışmada tiyazolidinon türevlerinin; ilaca dayanım gösteren akciğer kanser hücrelerinin vücuttan bertarafında kullanılabileceği öngörülmüştür [31].



Şekil 3.7 (2E,5E)-5-(4-Aminobenziliden)-2-(fenylimino)-1,3-tiyazolidin-4-on

3.3.4.3 Nematisit Etki

Tiyazol çekirdeği, tüm bakteriyal hastalıkların mevcut tedavisinde penisilinlerin bir parçası olup güçlü nematisit özellik gösterir [32].



Şekil 3.8 Nematisidal aktivite gösteren bis imino tiyazolidinon bileşiği

3.3.4.4 Antibakteriyel Etki

Birçok 2-[(diklorofenil)imino]-4-tiyazolidinon ve bunların 5-ariliden türevleri, *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı test edilmiştir. 5-Ariliden türevlerinin antibakteriyel etkilerinin ana bileşiklerinkine göre daha fazla olduğu bulunmuştur [33]. 50'den fazla tiyazol ve tiyazolidinon türevlerinin antibakteriyel aktivitesi incelenmiş ve tiyazolidinonların daha aktif olduğu açıklanmıştır. Civa içeren tiyazolidinon türevlerinin, civa içermeyen türevlerine nazaran aktivitelerinin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir [29].

3.3.4.5 Antitüberküloz Etki

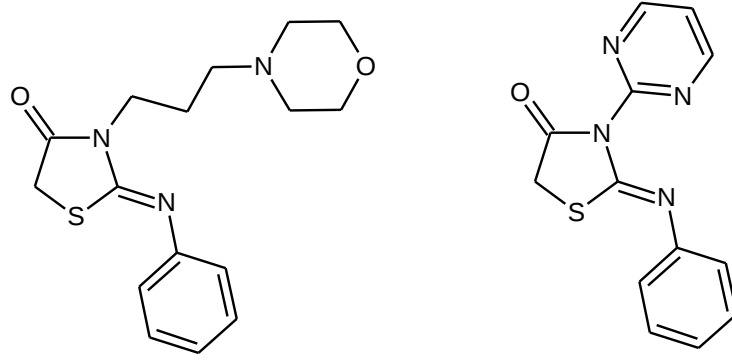
Düşük toksik etkisiyle birlikte bazı 2-imino-4-tiyazolidinon türevlerinin antitüberkülar etkileri Litvinchok tarafından bildirilmiştir. Bazı 4-tiyazolidinonların ise insan tüberküloz basilinin büyümesini yavaşlattığı ortaya koyulmuştur [34].

3.3.4.6 Antikonvülzan Etki

4-Tiyazolidinon bileşiklerinin çeşitli serilerinin, dişi ve erkek albino fareler üzerinde pentilentetrazolin'in uyardığı nöbetlere karşı antikonvülzan (havale önleyici) aktivite çalışmaları yapılmıştır. Kullanılan çoğu bileşiğin %80'in üstünde pentilentetrazolin'in uyardığı nöbetlere karşı koruma gösterdikleri bulunmuştur [29].

3.3.4.7 Hipnotik Etki

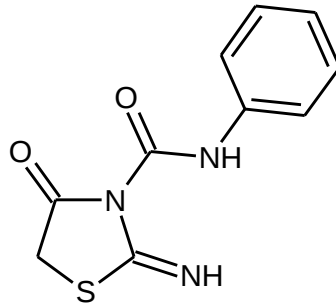
Birçok 3-(3-[N-(morfolin-4-il)-propil]-2-(arilimino)-4-tiyazolidinonlar ve 2-(arilimino)-3-(pirimidin-2-il)-4-tiyazolidinon türevlerinin farelerde pentobarbitale bağlı hipnoza (bilinç uyuşması) karşı muhtemel güçleri ölçülmüştür. Kullanılan tüm tiyazolidinon türevlerinin olası pentobarbital uyuma zamanları bulunmuştur [29].



Şekil 3.9 3-(3-(N-morfolin-4-il)-propil)-2-fenilimino-4-tiyazolidinon ve 2-fenilimino-3-(pirimidin-2-il)-4-tiyazolidinon bileşiklerinin yapıları

3.3.4.8 Antelmintik Etki

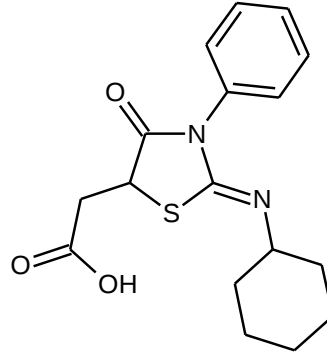
2-İmino-3-(2-asetamidofenil)-4-tiyazolidinon türevlerinin atlardaki Strongyloidlere karşı etkili olduğu bulunmuştur [29].



Şekil 3.10 2-İmino-3-(2-asetamidofenil)-4-tiyazolidinonun yapısı

3.3.4.9 Kardiyovasküler Etki

2-Siklopentil / (sikloheksilimino)-3-aril-4-tiyazolidinon-5-ilasetik asid serisinin yetiştin kedilerde kardiyovasküler etkileri rapor edilmiştir. Tüm substitue 4-tiyazolidinonlar, çeşitli derecelerde hipotansiyona sebep olmaktadır. Bu bileşiklerin çoğu için kan basıncını düşürme etkinliği süresi 15 dakikadan az olarak gözlemlenmiştir [29].



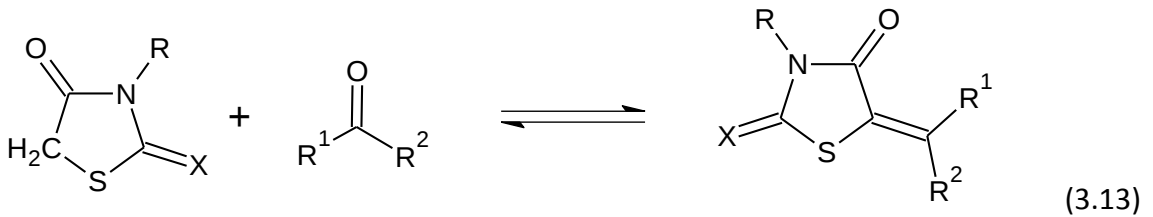
Şekil 3.11 2-(Sikloheksilimino)-3-fenil-4-tiyazolidinon-5-ilasetik asidin yapısı

3.4 2-İmino-4-Tiyazolidinonların Aldehit ve Ketonlarla Aldol Kondenzasyonu

4-Tiyazolidinonların 5-pozisyonundaki metilen karbon atomu nükleofilik aktiviteye sahiptir ve elektrofilik bir merkeze hücum edebilmektedir. Yapısal olarak uygun bileşiklerle reaksiyona girdiklerinde, su kaybederek 5-konumunda doymamışlık içeren 4-tiyazolidinon türevlerini meydana getirmektedirler. Bu tür reaksiyonlar genellikle bazik ortamda gerçekleşmekte ve oluşan 4-tiyazolidinon anyonu hücum eden kısmı oluşturmaktadır [6].

4-Tiyazolidinon bileşiğinin anyonunun oluşum kolaylığı ve nükleofilik aktivitesinin derecesi sadece komşu karbonil grubunun sahip olduğu elektron çekici etkiye bağlı değildir, aynı zamanda 2-konumundaki diğer elektron çekici gruplar da bu aktivite üzerinde etkilidir. 2-Tiyon grubunda bulunan kükürt atomunun elektron çekici gücü, 2-karbonil grubunun oksijen atomundan daha büyüktür. 2-Arilimino-4-tiyazolidinonların 5-metilen karbon atomunun nükleofilik aktivitesi, aril grubuna bağlı substituentlerin türüne bağlı olarak değişmektedir [6].

4-Tiyazolidinon bileşiklerinin 5-konumundaki metilen grubu ile bir aldehid veya ketonun karbonil grubu arasında bazik ortamda su kaybedilmesiyle meydana gelen reaksiyon sonucunda, bir α,β -doymamış karbonil grubunu içeren bileşikler elde edilmektedir [6].



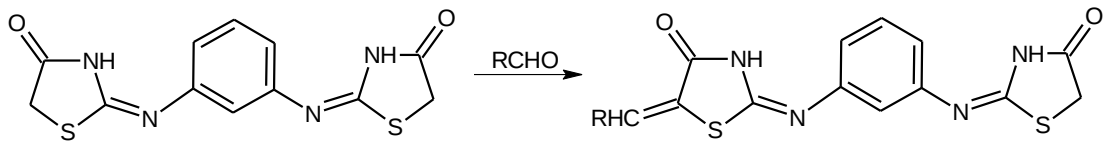
Substitue 2-imino-4-tiyazolidinonlar, susuz sodyum asetatlı ortamda alifatik, aromatik veya heterosiklik aldehydlerle kolaylıkla aldol kondenzasyonu vermektedir. Metilen hidrojenlerinin hareketliliği, ekzosiklik azot atomu üzerindeki substituentlerin elektronegativitesine ve koplanaritesine bağlı olarak değişmektedir [28].



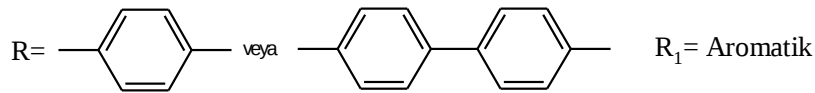
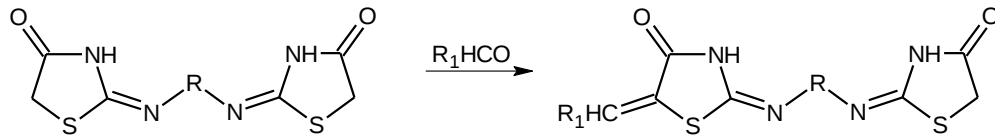
$R_1, R_2, R_3 = \text{Alkil, aril, hetaril}$

(3.14)

m- veya p-Bis-(2-imino-4-tiyazolidinon-N2-il)benzen ya da p,p'-bis-(2-imino-4-okso-tiyazolidin- N2-il)bifenil bileşiklerinin 4-tiyazolidinon kısmı, aldehydlerle reaksiyona girerek 5-konumunda doymamışlık içeren ürünleri oluştururlar [28].



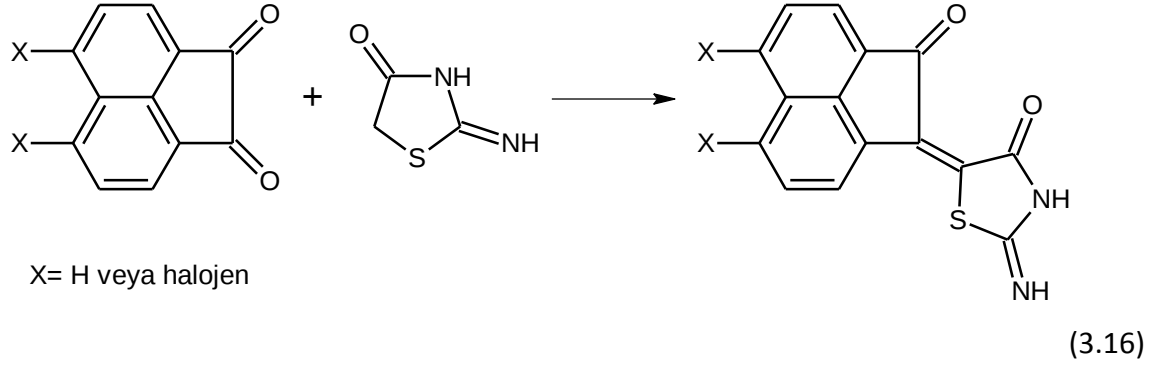
$R = \text{Aromatik}$



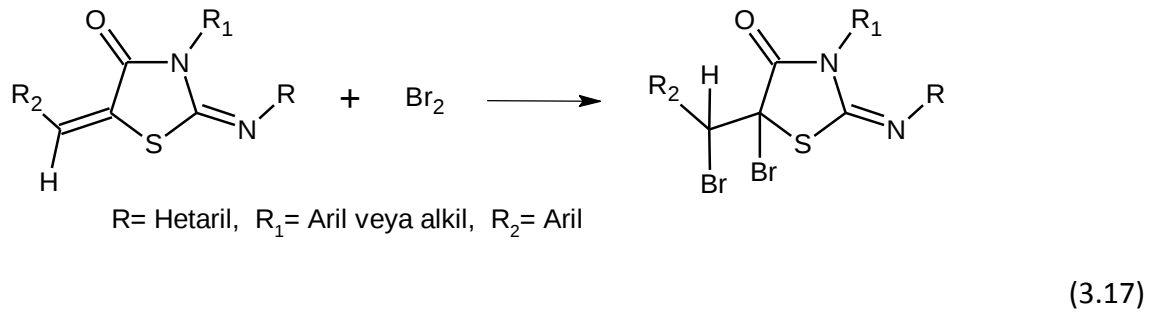
(3.15)

2-Alkil(aril)-4-tiyazolidinonlar, 2-konumunda tiyokso- veya imino- grubu olmadığı için metilen grubunun reaktivitesi azalacağından asetik asid ve sodyum asetatlı ortamda aldehydlerle kondenzasyon reaksiyonu vermezler. Bununla beraber, Karishin ve Samusenko asenaftenkinon ya da 5-konumunda halojen içeren türevlerinin sadece bir

karbonil grubunun, sıcak asetik asid içerisinde 2-imino-4-tiyazolidinon bileşiği ile kondenzasyon reaksiyonu verdiğini belirtmişlerdir [28].



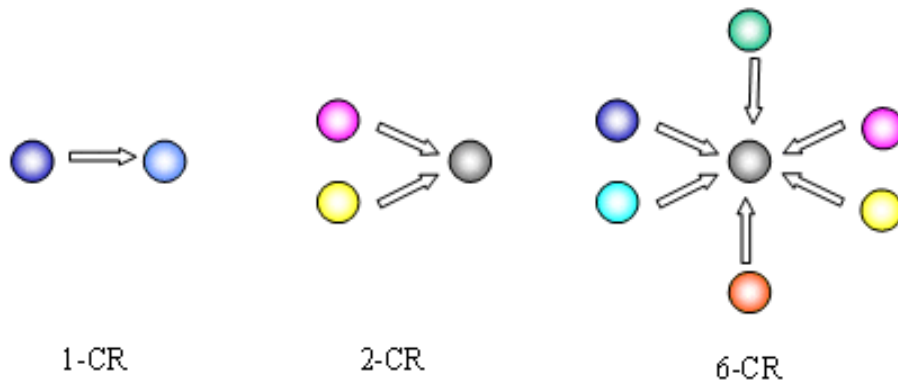
Aldol kondenzasyonuyla elde edilen 5-ariliden türevleri, brom ile reaksiyona girmesi sonucunda dibromo bileşiklerini oluşturmaktadır [28].



MULTİKOMPONENT REAKSİYONLAR**4.1 Genel Bilgi**

Organik kimyada reaksiyonların çoğu bir ya da iki başlangıç maddesinin birbirleri ile reaksiyonlarını içeren klasik reaksiyonlardır. İki'den daha fazla sayıda başlangıç maddesinin kullanıldığı reaksiyonlar ise “multikomponent reaksiyonlar” olarak adlandırılır [35].

Multikomponent reaksiyonlar, üç ya da daha fazla sayıda başlangıç maddesinin one-pot (tek-kap) reaksiyon ile tüm başlangıç maddelerinin kısımlarını içeren hedef ürünü oluşturmak üzere verdikleri reaksiyonlara denir [36].



Şekil 4.1 1-Bileşenli, 2- ve 6- bileşenli multikomponent reaksiyonlar [37]

Multikomponent reaksiyonlar, reaksiyonun her aşamasında bir önceki basamakta görev alan maddelerin fonksiyonel özelliklerinin değişmediği bir dizi basamak halinde

ilerleyen bir domino prosesidir. Bilinen çok basamaklı sentez yöntemlerinin aksine, multikomponent reaksiyonlarda ürün herhangi bir ara ürün izole edilmeden, reaksiyon koşulları değiştirilmeden ya da başlangıç maddesi eklenmeden tek-kap yöntemiyle gerçekleştirilmektedir. Bu tip reaksiyonlar, pek çok ara ürün ve son ürünün saflaştırılmasını gerektirmediğinden hem zaman hem de enerji tasarrufu sağlamaktadır [8].

Multikomponent reaksiyonlar; üretkenliklerinin fazla olması, verim yüksekliği, kolay uygulanması, küçük molekül ağırlıklı bileşiklerin hızlı ve yüksek verimde üretimi, total sentezler için kullanımı ve bu konuda çok geniş literatürlerin bulunması nedeniyle diğer tüm reaksiyon türleri arasında önemli bir yere sahip olmaktadır. Biyolojik olarak aktif bileşiklerin tanınmasında ve optimizasyonunda çok yararlı olan bu reaksiyon türü kullanılarak ilâç ürünlerinin keşfinde önemli gelişmeler sağlanmıştır [39].

Sentezlenmesi hedeflenen organik moleküllerin karmaşıklığı her gün artmaktadır. Bu nedenle fonksiyonel gruplar arasında yeni C-C bağlarının oluşumunu sağlayacak fikirlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alanda çok önemli ilerlemeler olmasına rağmen kimyasal reaksiyonların her bir basamağı ile yapısal karmaşıklıkta önemli bir artışı gerçekleştirebilmek son derece zor olmaktadır. Bu zorluk özellikle karbon iskeletinde fonksiyonel grupların bulunduğu ve birden fazla sayıda bağ oluşumun gerçekleştiğinde ortaya çıkmaktadır. Doğal ürünlerin sentezinde ve farmasötik araştırmalarında kullanılacak kompleks çok fonksiyonlu moleküllerin hazırlanması için gerekli yöntemlerin tasarlanmasının yanı sıra organik sentezler için seçici organometalik reaktif ve katalizörlerin bulunması amacıyla ekonomik yeni tekniklerin geliştirilmesi gerekmektedir [40].

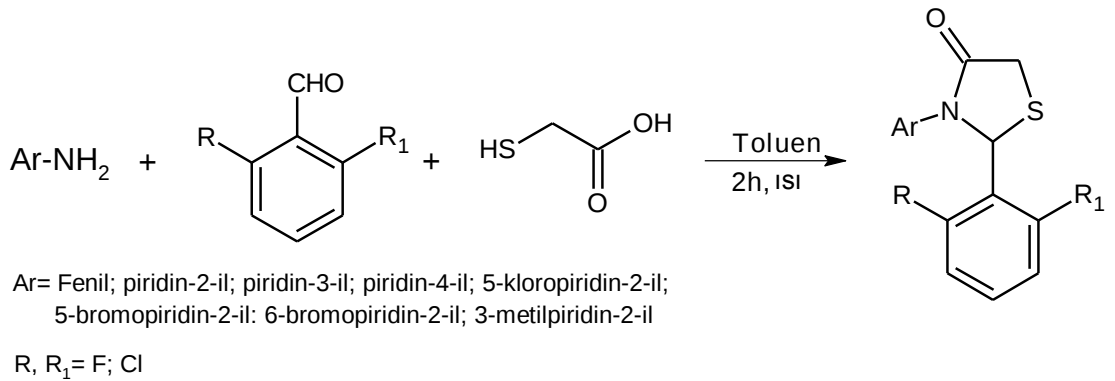
Sentez yöntemlerinin kalitesi; basamak sayısı, toplam verim, seçicilik, maliyet, araştırma ihtiyaçları, gelişme zamanı, uygulama zamanı, çevre dostu olması gibi pek çok parametrenin ölçülmesi ile belirlenmektedir. Bu açıdan bakıldığında multikomponent reaksiyonlar ideal bir sentez yöntemi olarak kabul edilmektedir [41].

Multikomponent reaksiyonlar kimyasına ilk katkı 1850 yılında Strecker tarafından yapılmıştır. Bu yöntem α -aminoasidlerin elde edilmesi amacıyla, aldehid, hidrojen siyanür ve amonyanın tek kap içerisindeki reaksiyonu sonucu en önemli sentez

yöntemlerinden biridir. Günümüzde en çok kullanılan multikomponent reaksiyonlar ise 1959 yılında Ugi tarafından bulunmuştur. 1993 yılında Dömling ve arkadaşları birleştirilmiş multikomponent reaksiyonlarını bulmuşlardır. Bu yöntemle, fazla sayıda başlangıç maddesi aynı anda reaksiyona sokulamadığından birkaç multikomponent reaksiyon birleştirilerek yeni ürünler oluşturulmaktadır.

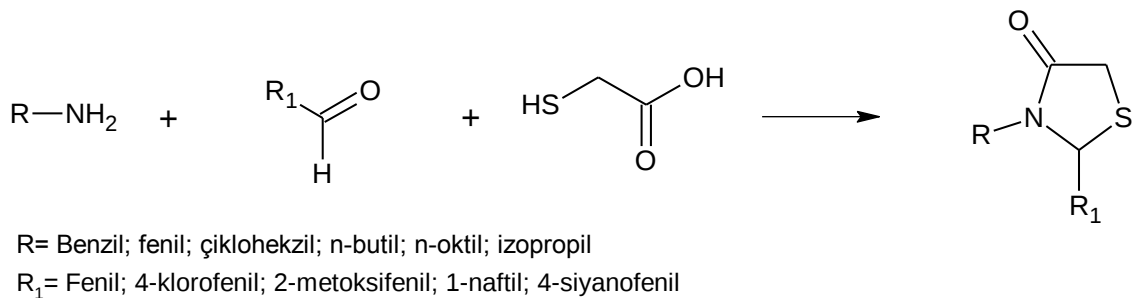
4.2 Multikomponent Reaksiyon ile Gerçekleştirilen Bazı Tiyazolidinon Sentezleri

Bir çalışmada 2,6-dihalosubstitue benzaldehid, hetaril(aril)amin ve merkaptasetik asid kullanarak 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerini sentezlenmiş ve bu maddelerin Anti-HIV aktivitelerini incelenmiştir [42].



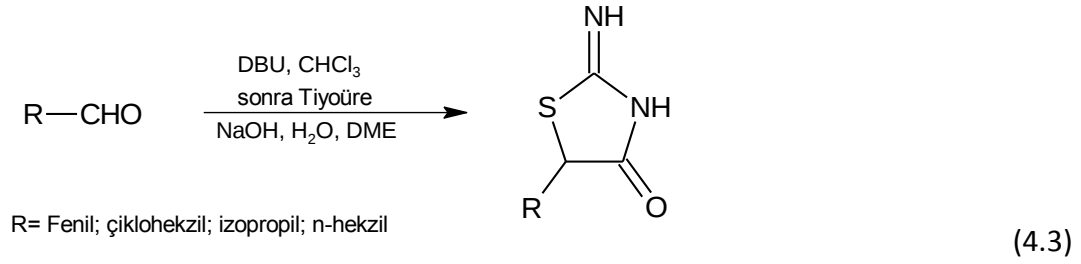
(4.1)

Benzer bir araştırmada; amin, aldehid ve merkaptasetik asid kullanarak bazı substitue 4-tiyazolidinonlar sentezlenmiştir [43].

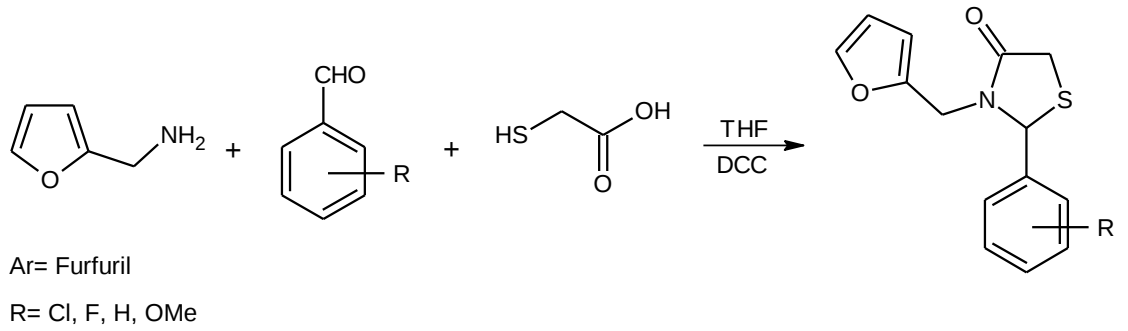


(4.2)

Multikomponent reaksiyon yöntemi ile yürütülen bir diğer çalışmada, alkil (aril) triklorometilkarbinol ve üre kullanarak 2-imino-4-tiyazolidinonlar elde edilmiştir [44].



Substitue amin, aldehyd ve merkaptasetik asidi DCC'li ortamda multikomponent bir reaksiyona sokarak furfuril substitue 4-tiyazolidinon bileşiklerini sentezlemişler ve biyolojik aktivite çalışmalarını yapmışlardır [45].



(4.4)

BÖLÜM 5

MATERYAL

5.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirme işlemleri sırasında çözücülerin uzaklaştırılarak geriye kazanılması “Heidolph VV 2000” marka döner buharlaştırıcı da yapıldı.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) floresans indikatörlü “ Merck, 5554” silika jel tabaka ile “Desega Min UVIS, 50 Hz UVP” ultraviyole lamba kullanıldı.

İzole edilen saf maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” model erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Ürünlerin ve başlangıç maddelerinin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları, ATR tekniği ile “Perkin Elmer Spektrum One” marka FTIR spektrofotometresinde alındı.

Nükleer manyetik rezonans (^1H ve ^{13}C NMR) spektrumları, tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak kloroform-D’de “Bruker 500 MHz” spektrometresinde sağlandı. Kütle (MS) spektrumları, 70 eV’ luk “Agilent GC/MS 6890/5973” ile elde edildi.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin FT-IR ve MS spektrumları İstanbul Üniversitesi İleri Analiz Laboratuvarında; ^1H NMR spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi NMR Laboratuvarında alındı.

Elde edilen yeni bileşikler; "Chem Bio Draw" programında adlandırıldı, moleküler modelleri "ACD Labs 2 (Chem Sketch 10-3D)" bilgisayar programında (C: gri, H: açık mavi, N: koyu mavi, O: kırmızı, S: sarı) çizildi.

5.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

5.1 Kimyasal maddeler

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
Diklormetan	Merck	808315
1,4-Fenilen diamin	Merck	807246
Fenil izotiyosiyanat	A. Aesar	A12693
n-Hekzan	Merck	4368
Kloroasetik asid	Riedel De Haen	38012
Kloroform	Merck	2431
Metilendiamin	Merck	14010
4,4 Metilendianilin	Aldrich	491500
Metilen Klorür	Merck	6049
Silicagel 60(0.063-0.200mm)	Merck	107734
Tiyofen-2-karboksaldehid	Merck	138831000
Tiyofen-3-karboksaldehid	ABCR	AB179928
p-Tollil izotiyosiyanat	Aldrich	253715
p-Toluidin	Merck	808315

DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR

6.1 GİRİŞ

Halka üyesi olarak azot, kükürt ve oksijen gibi heteroatomları içeren bileşikler, gerek biyolojik etkin maddeler olarak sağlık ve gerekse de tekstil, boya v.b. endüstriyel açıdan ilgiyi üzerlerine çekmeleri nedeniyle organik kimyanın en önemli sınıflarından birini oluşturmakta ve bu nedenle büyük ilgi görmektedirler. Yapısında heteroatom içeren tiyazolidinon bileşikleri de, biyolojik etkinlikleri nedeniyle organik kimyada oldukça önemli bir alanı oluşturmakta ve dolayısıyla bu tip bileşiklerin sentezini önemli kılmaktadır.

Yapılan literatür araştırmalarının ışığında, bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılan çalışmada, biyolojik aktiviteye sahip olabileceği düşünülen bazı yeni substitue imino-tiyazolidinon türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma iki bölümden oluşmaktadır.

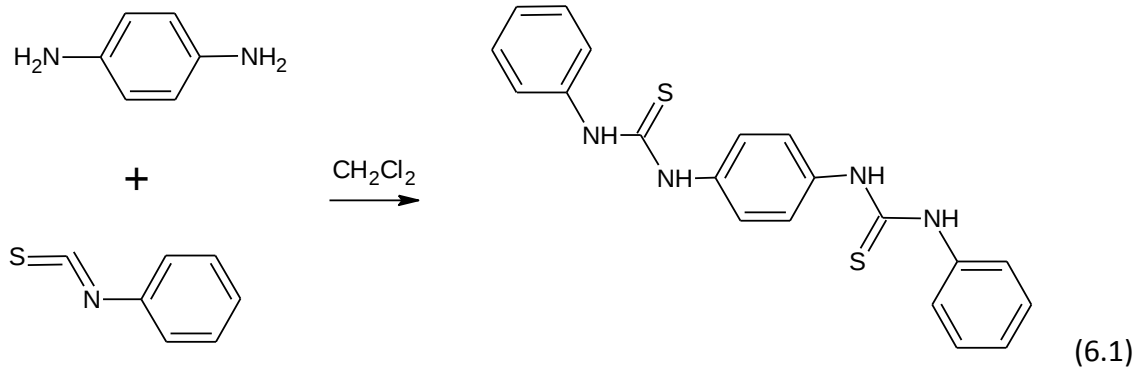
İlk bölümde: reaksiyonlarda substrat olarak kullanılması planlanmış olan bis tiyoüre bileşikleri, substitue fenil izotiyosiyanat ve substitue amin bileşiklerinden elde edilmiştir.

İkinci bölümde: hazırlanmış olan bu substitue tiyoüre bileşiklerinin kloroasetik asid ve hetaril karboksaldehidler ile tek-kap multikomponent yöntemiyle reaksiyona sokulması sonucunda 6 adet orijinal Bis imino-tiyazolidinon bileşikleri sentezlenmiştir. Elde edilen tüm bu bileşiklerin spektrofotometrik yöntemlerle yapılarının aydınlatılmasına ilişkin ölçümler tamamlanmıştır.

6.2 Tiyoürelerin Hazırlanması ve Özellikleri

Tiyoürelerin sentezine ilişkin ayrıntılı bilgi, “genel işlem” adı altında ilk bileşik için verilmiştir. Diğer tiyoüre bileşiklerinin ile ilgili bölümlerinde ise, aksi bir işlem olmadıkça, sadece fiziksel ölçümleri belirtilmiştir.

6.2.1 Genel İşlem: 1,1'-(1,4-Fenilen)bis(3-feniltiyoüre) (Bileşik 1)



Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 1,4-fenilendiamin (0.54 g, 5 mmol)’in 5.0 mL diklorometandaki çözeltisine, fenilizotiyosiyanat (1.35 g, 10.0 mmol)’ın 5.0 mL diklorometandaki çözeltisi ilave edildi ve karışım magnetik karıştırıcı yardımıyla (TLC kontrollü olarak) 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılarak, ham ürün elde edildi. Kurutulduktan sonra alınan ürün örneği etilasetatta çözüldü ve kloroformda yürütülerek başlangıç maddeleriyle karşılaştırmalı TLC kontrolü yapıldı.

Erime noktası: 205-6⁰C beyaz çubuk kristaller (etil alkol, % 72) [46].

Çözünürlüğü: Kloroform : çözünür

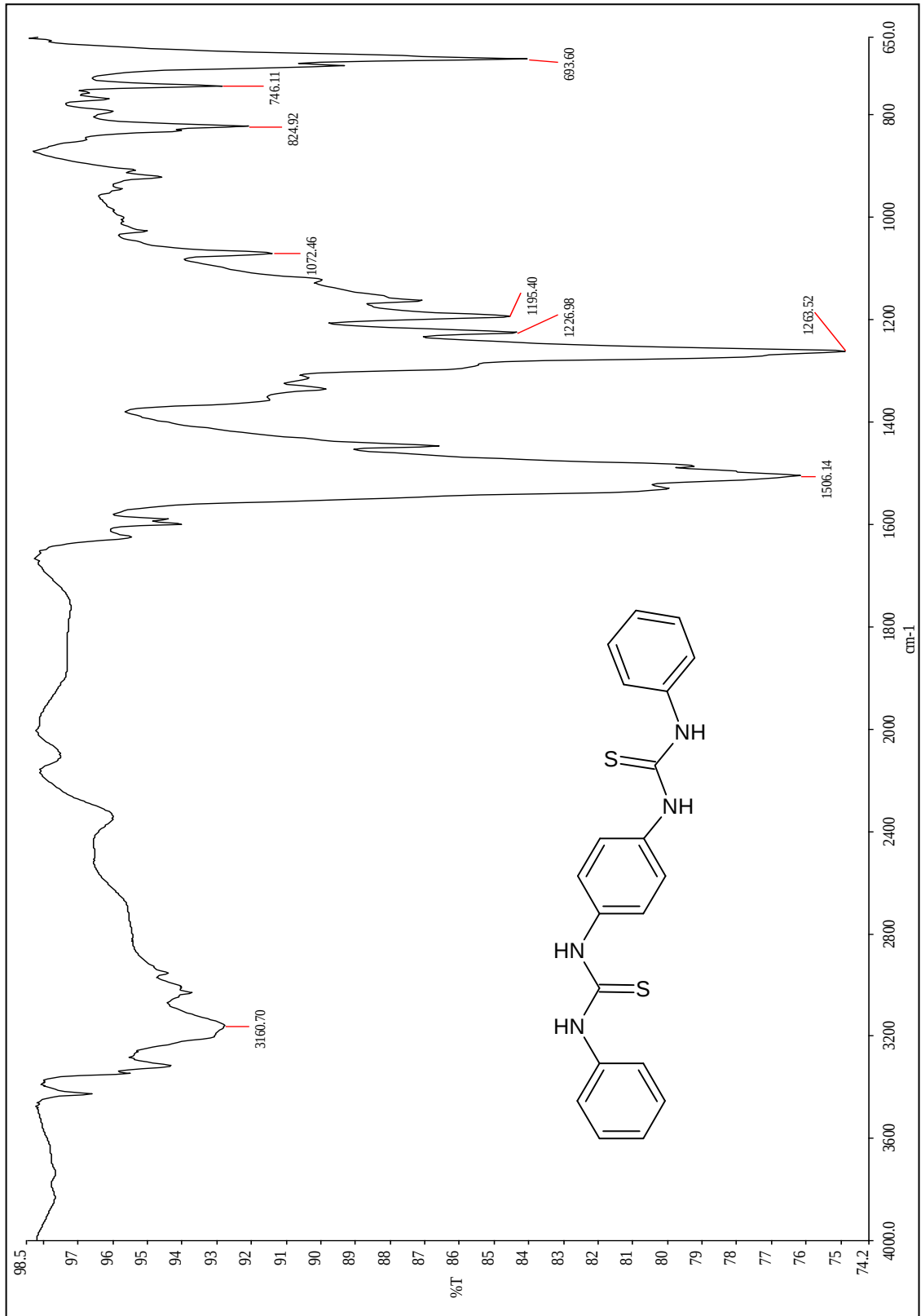
Diklorometan : çözünür

Etil alkol : çözünür (sıcakta)

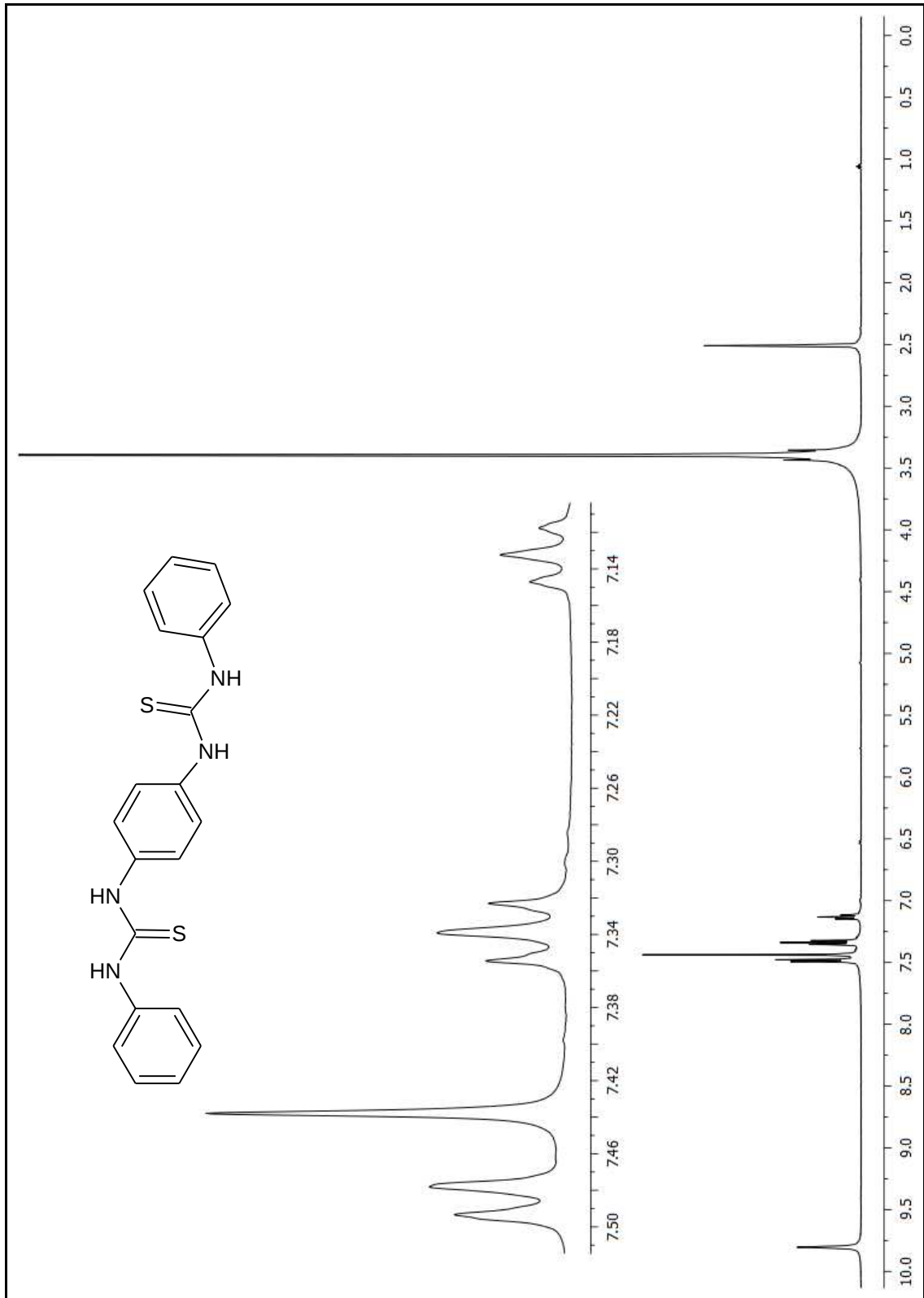
6.2.1.1 Bileşik 1’in Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (ATR) : 3221 (N-H gerilimi), 2922 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 1506 (N-H düzlem içi eğilimi), 1072 (C-S gerilimi), 746 (N-H düzlem dışı eğilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (d-DMSO): δ 7.13 (1H, t, J≈7.4 Hz, Ar-H), 7.34 (2H, t, J≈7.7 Hz, Ar-H), 7.44 (2H, s, Ar-H), 7.49 (2H, d, J≈7.7 Hz, Ar-H), 9.80 (2H, s, N-H).

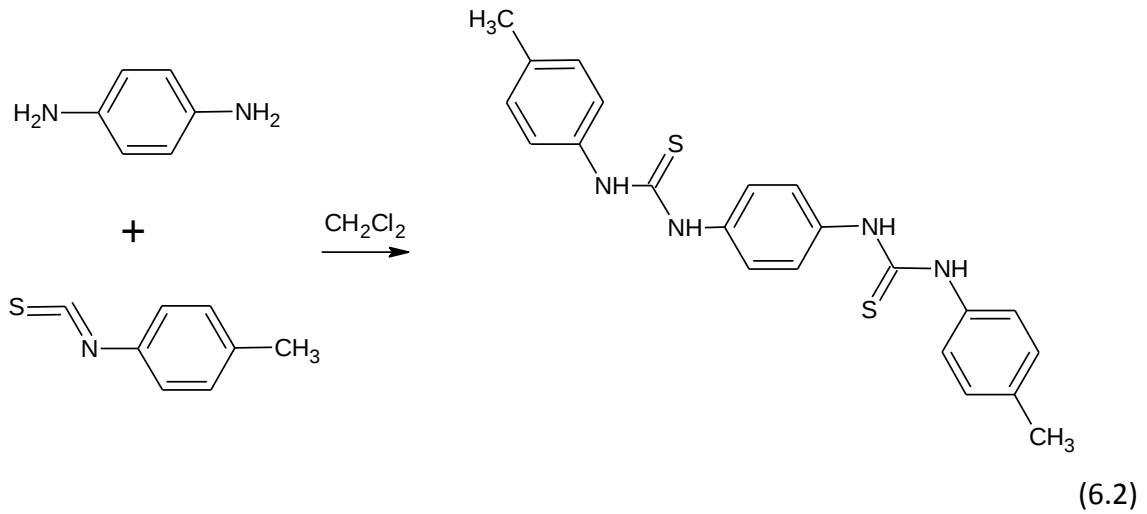


Şekil 6.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu



Şekil 6.2 Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu ($d\text{-DMSO}$)

6.2.2 1,1'-(1,4-Fenilen)bis(3-p-toliltiyoüre) (Bileşik 2)



1,1'-(1,4-Fenilen)bis(3-p-toliltiyoüre); 6.2.1'de verilen genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.54 g (5 mmol) 1,4-difenilamin ile 1.49 g (10.0 mmol) 4-metilfenil-izotiyosiyanat'ın reaksiyonundan hazırlandı.

Erime noktası: 230-32 °C, beyaz toz kristaller (etil alkol, % 71) [16].

Çözünürlüğü: Kloroform : çözünür

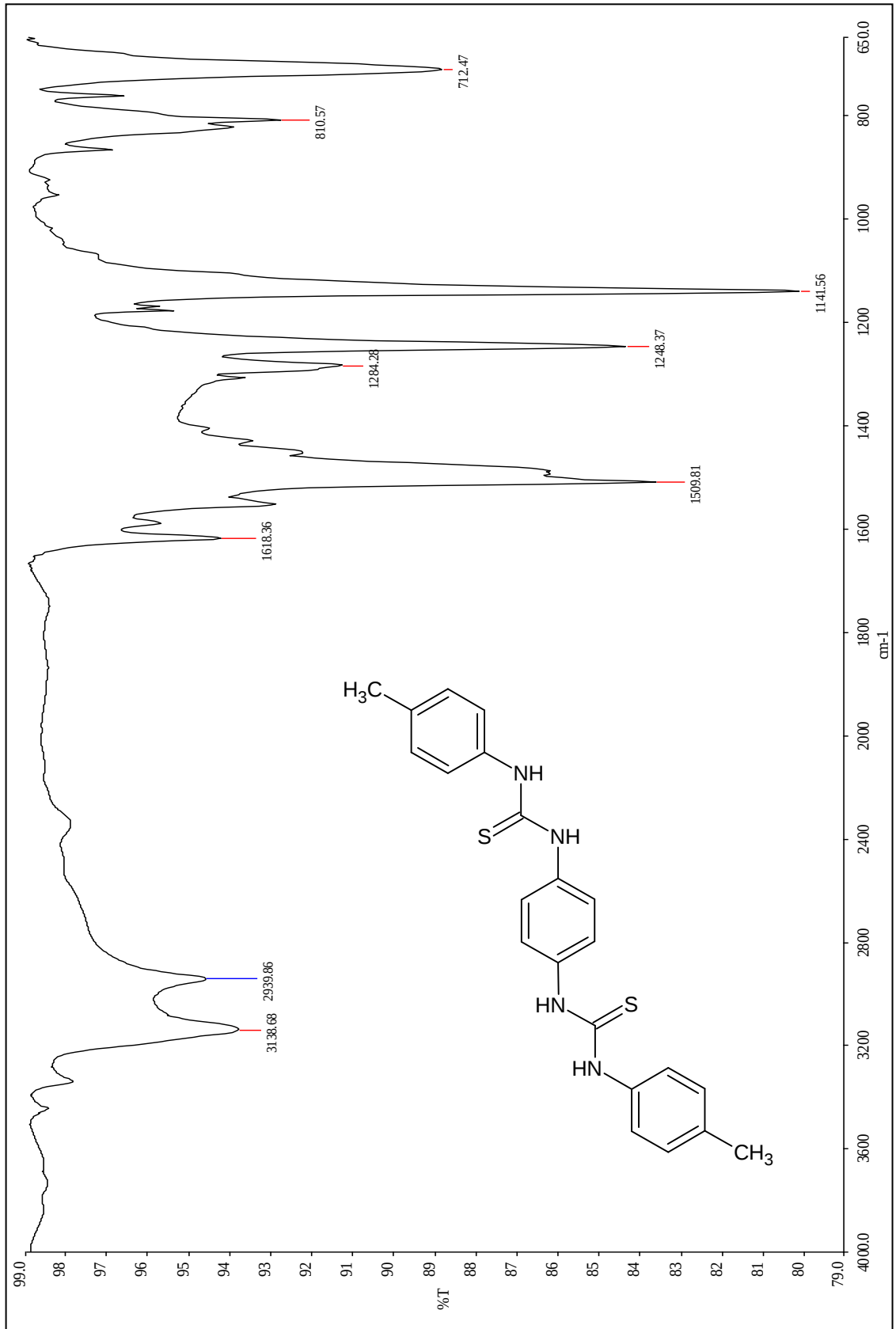
Diklorometan : çözünür

Etil alkol : çözünür (sıcakta)

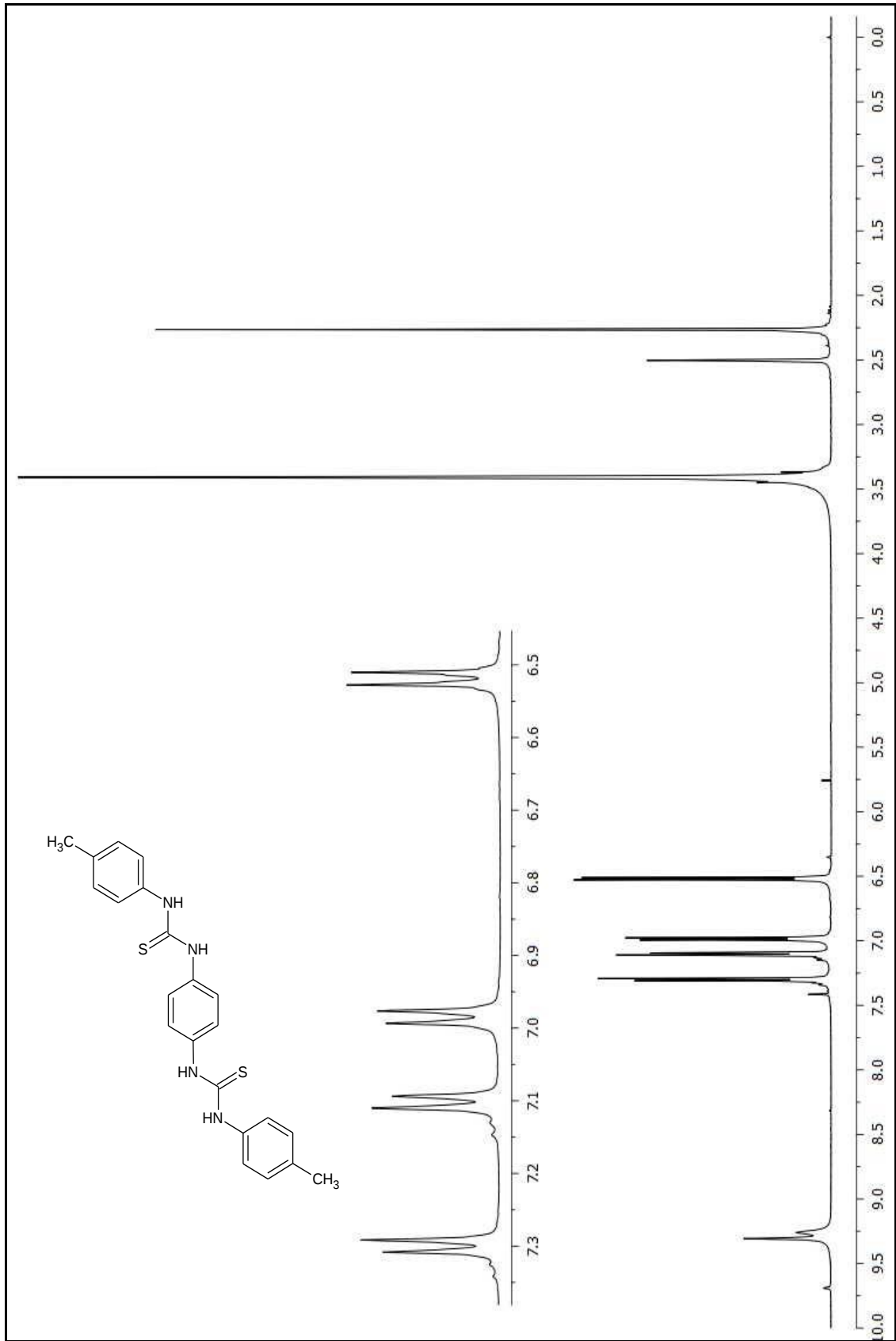
6.2.2.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (ATR) : 3295 (N-H gerilimi), 2939 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 1509 (N-H düzlem içi eğilimi), 1141 (C=S gerilimi), 810 (N-H düzlem dışı eğilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (d-DMSO): δ 2.26 (3H, s, CH₃), 6.52 (2H, d, J≈8.6 Hz, Ar-H), 6.99 (2H, d, J≈8.6 Hz, Ar-H), 7.10 (2H, d, J≈8.2 Hz, Ar-H), 7.30 (2H, d, J≈8.2 Hz, Ar-H), 9.31 (2H, s, N-H).

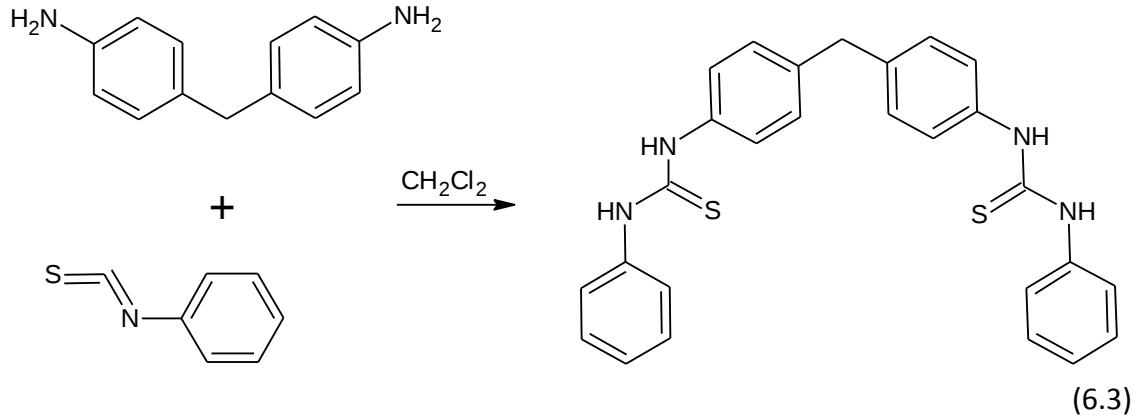


Şekil 6.3 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu



Şekil 6.4 Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu ($d\text{-DMSO}$)

6.2.3 1,1'-[4,4'-Metilenbis(1,4-fenilen)]bis(3-feniltiyoüre) (Bileşik 3)



1,1'-[4,4'-Metilenbis(1,4-fenilen)]bis(3-feniltiyoüre) ; 6.2.1'de verilen genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.99 g (5 mmol) 4,4'-metilendianilin ile 1,35 g (10.0 mmol) fenilizotiyosyanat'ın reaksiyonundan hazırlandı.

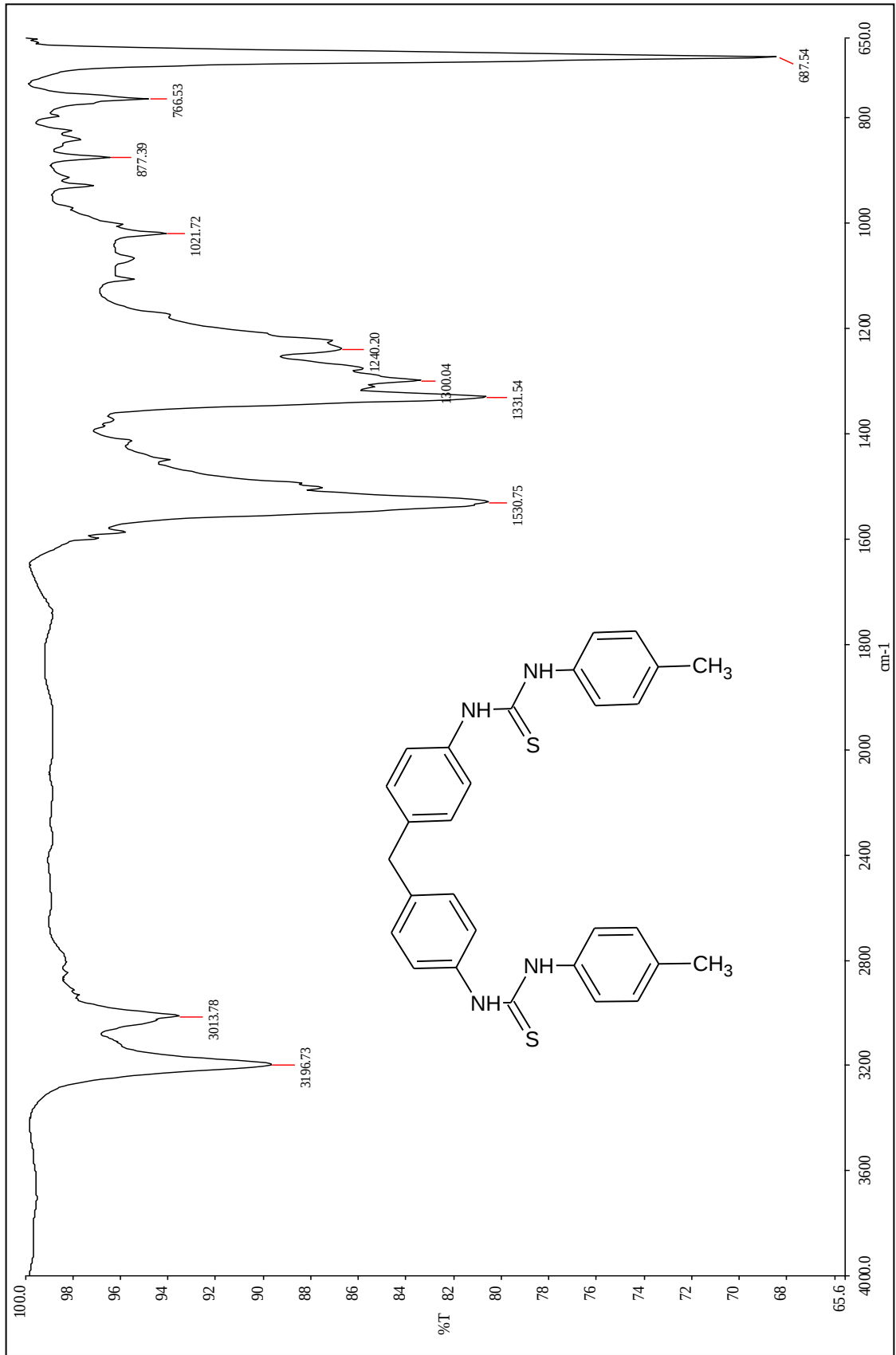
Erime noktası: 320-22 °C, beyaz toz kristaller (etil alkol, % 96) [47].

Çözünürlüğü: Kloroform : çözünür
Diklorometan : çözünür
Etil alkol : çözünür (sıcakta)

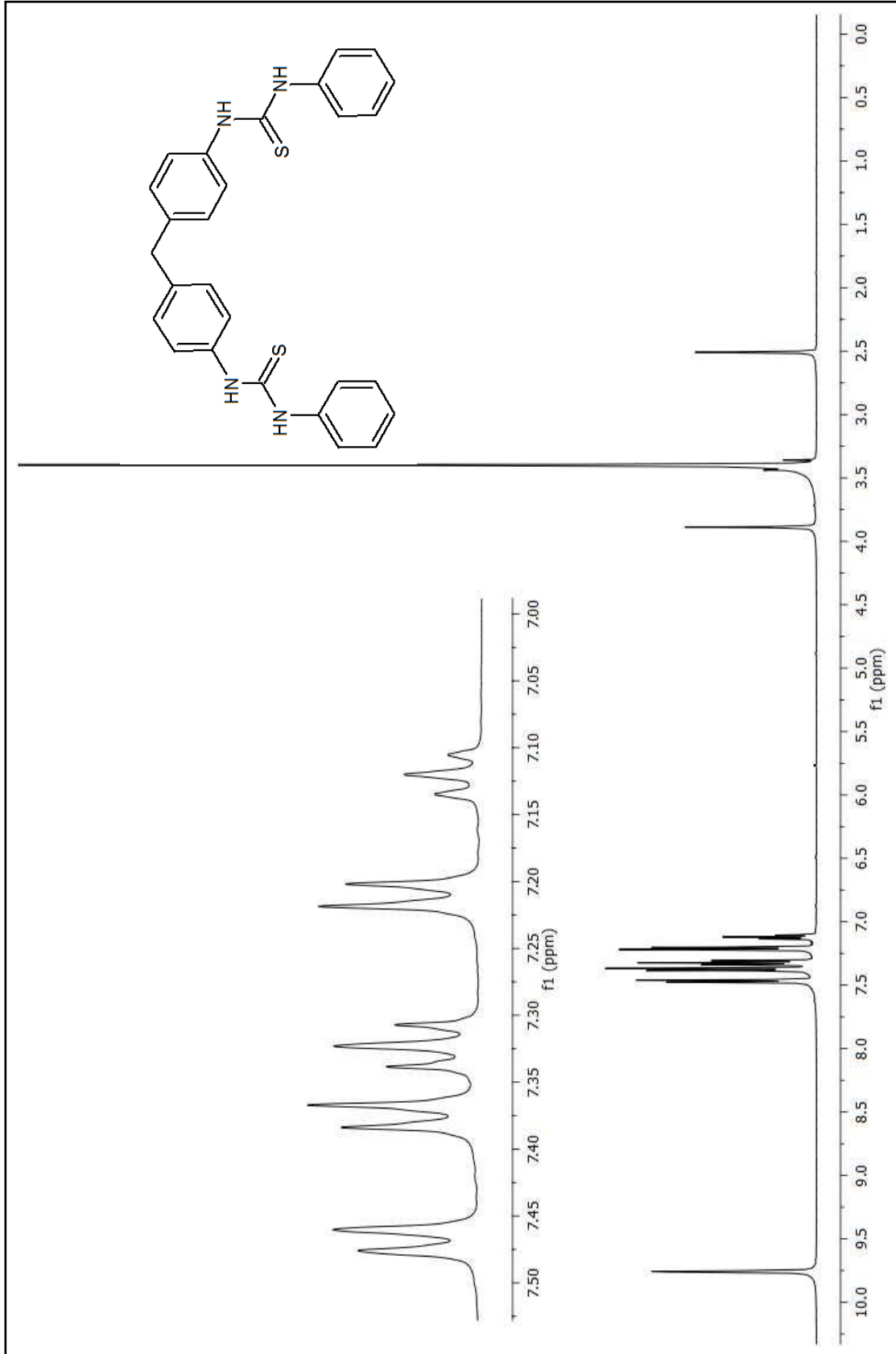
6.2.3.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (ATR) : 3190 (N-H gerilimi), 3020 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2954–2859 (alifatik, C-H gerilimi), 1580 (N-H düzlem içi eğilimi), 1538 (N-C=S gerilimi), 1331 (aromatik, N-H gerilimi), 1233 (C-S gerilimi), 877 (N-H düzlem dışı eğilimi) cm⁻¹.

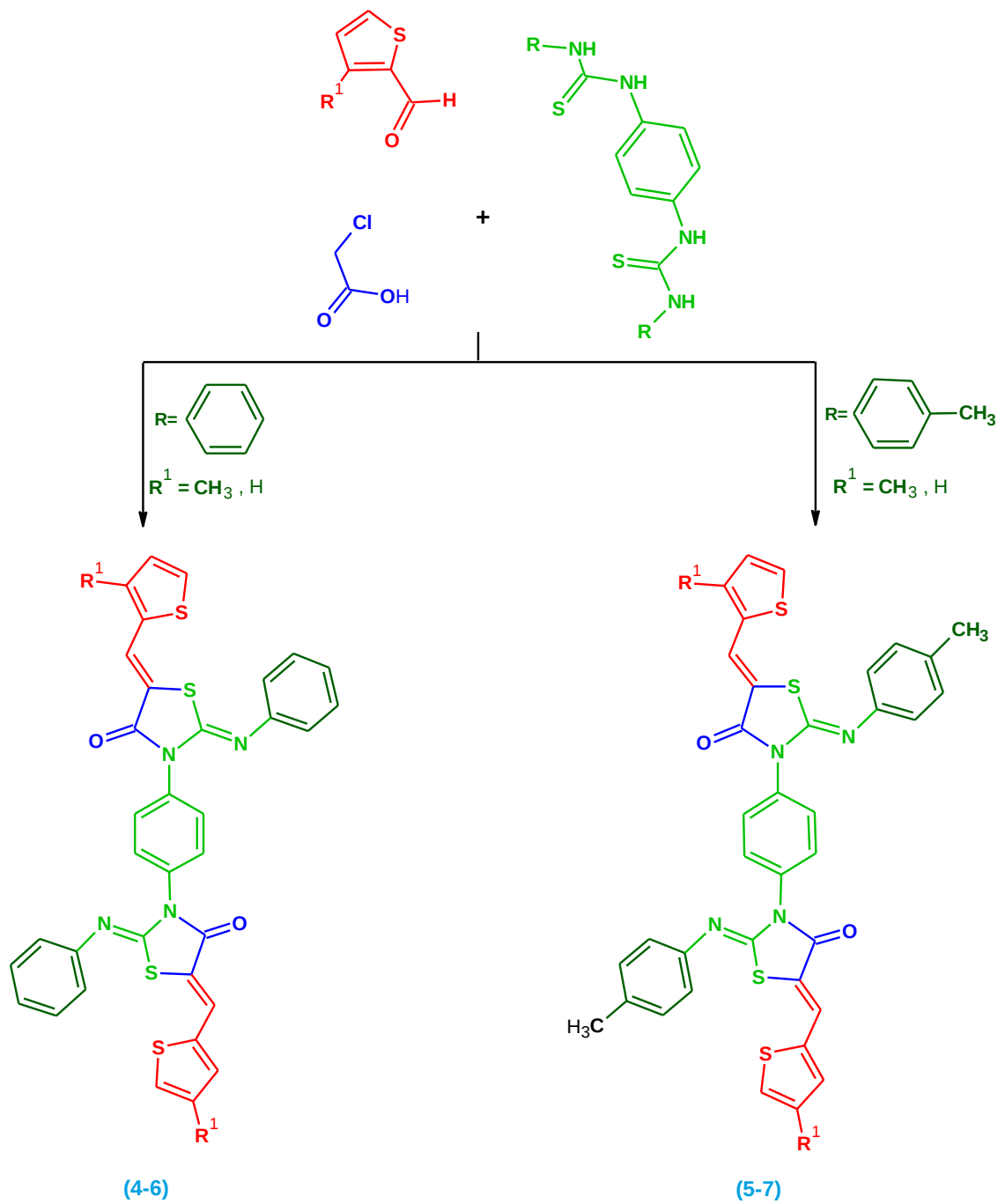
¹H NMR (d-DMSO): δ 3.89 (2H, s, CH₂), 7.12 (1H, t, J≈7.4 Hz, Ar-H), 7.21 (2H, d, J≈8.4 Hz, Ar-H), 7.32 (2H, t, J≈7.8 Hz, Ar-H), 7.38 (2H, d, J≈8.4 Hz, Ar-H), 7.47 (2H, d, J≈7.8 Hz, Ar-H), 9.31 (2H, s, N-H).



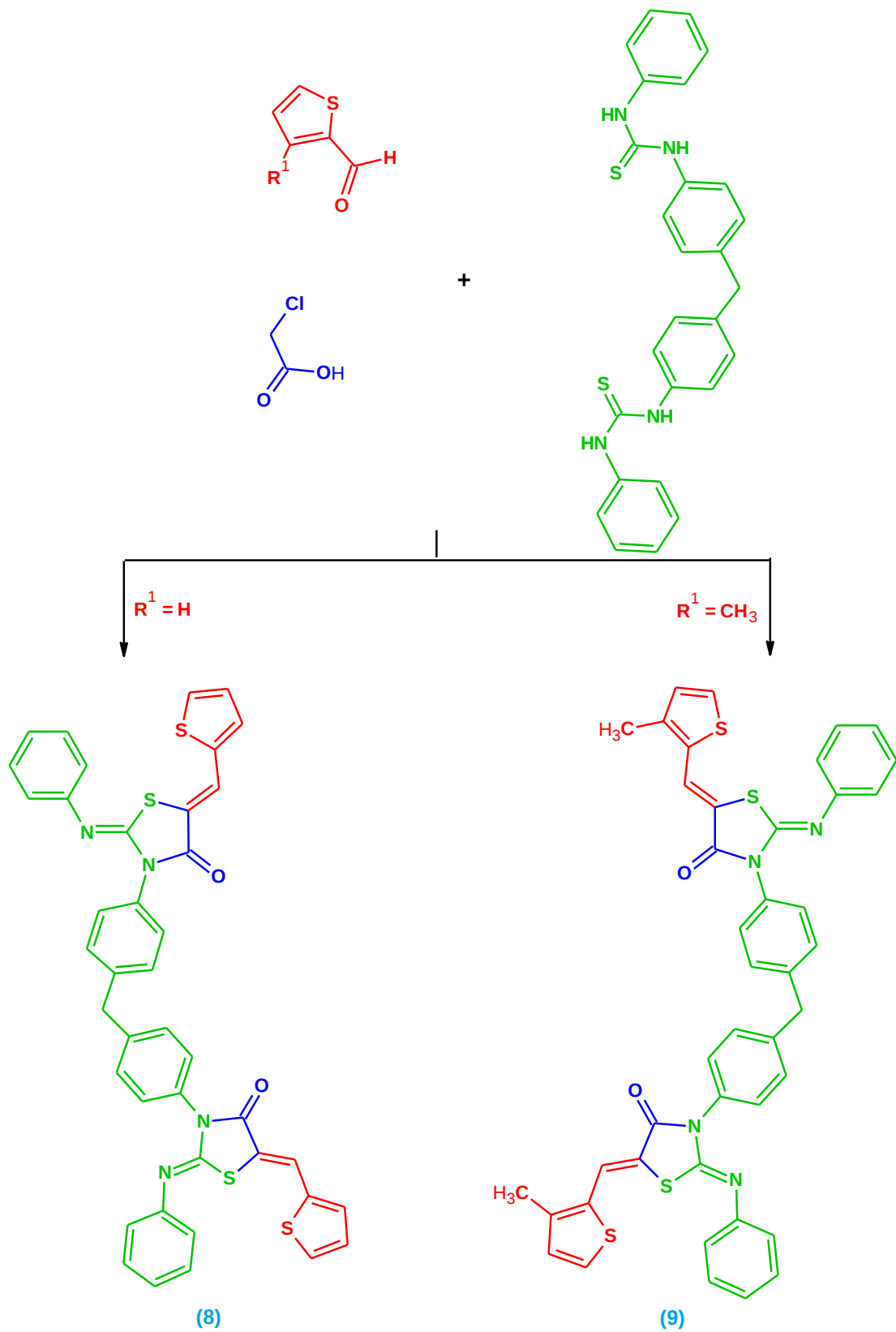
Şekil 6.5 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu



Şekil 6.6 Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu (d -DMSO)



Şekil 6.7 Fenilen bis iminotiyazolidinonların sentez şeması

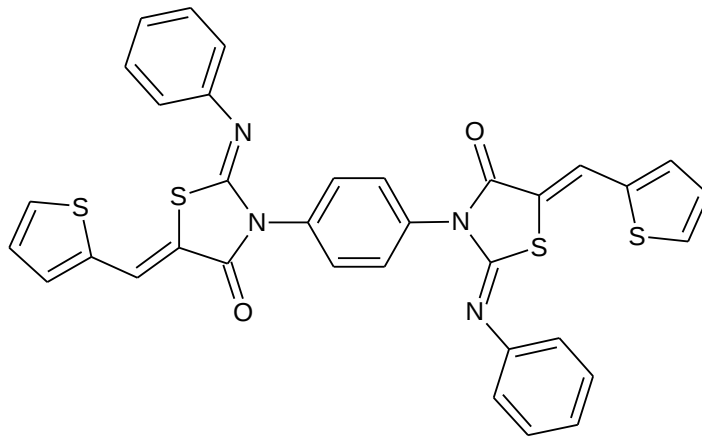


Şekil 6.8 Metiliden bis iminotiyazolidinonların sentez şeması

6.3 Bis İminotiyazolidinon Türevlerinin Sentezi

Bis İmino-tiyazolidinonların sentezlerine ilişkin ayrıntılı bilgi “genel işlem” adı altında sadece ilk bileşik için verilmiştir. Diğer bis imino-tiyazolidinon bileşikleriyle ilgili bölümlerde ise, aksi bir işlem olmadıkça, sadece saflaştırma yöntemleri ve fiziksel ölçümleri belirtilmiştir. Sentezlenen ürünlerin yüzde verimleri kolon verimi olarak hesaplanmıştır.

6.3.1 Genel İşlem: 3,3'-(1,4-Fenilen)bis[5-(tiyofen-2-ilmetlen)-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on] (Bileşik 4)



Bileşik 4

Yuvarlak dipli bir balon içine sırasıyla konulan 0.225 g (2.0 mmol) tiyofen-2-karboksaldehid, 0.378 g (1.0 mmol) 1,1'-(1,4-fenilen)bis(3-feniltiyoüre) (Bileşik 1) ve 0.227 g (2 mmol) kloroasetik asid karışımı, magnetik karıştırıcı yardımıyla, belirli aralıklarla TLC kontrolü yapılmak suretiyle önce 24 saat oda sıcaklığında ve daha sonra da 24 saat 40 °C de karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra soğumaya bırakılan koyu renkli katı madde karışımından ürün kolon kromatografisi yöntemiyle (4/1 Etilasetat/hekzan) saf halde alındı.

6.3.1.1 Bileşik 4'ün Fiziksel Analiz Verileri

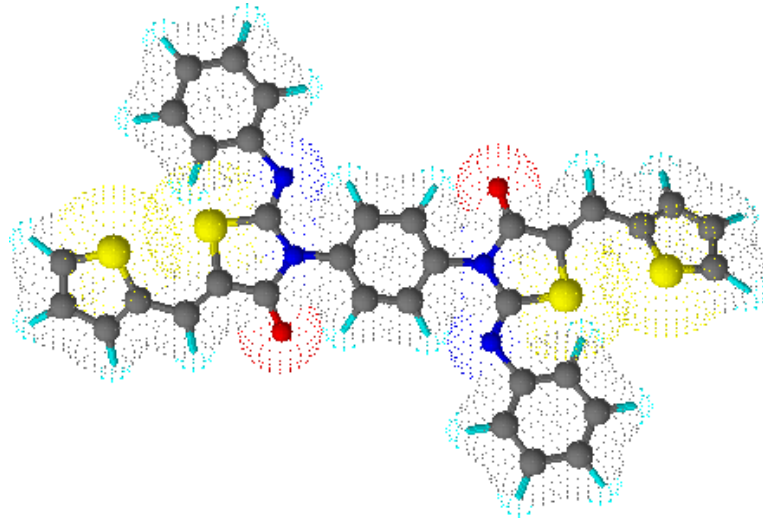
0.385 g (%60), açık sarı toz kristaller

Erime noktası: 161-62 °C

Çözünürlüğü: Kloroform : çözünür

Diklorometan : çözünür

Etil asetat : çözünür



Şekil 6.9 Bileşik 4'ün moleküler modeli

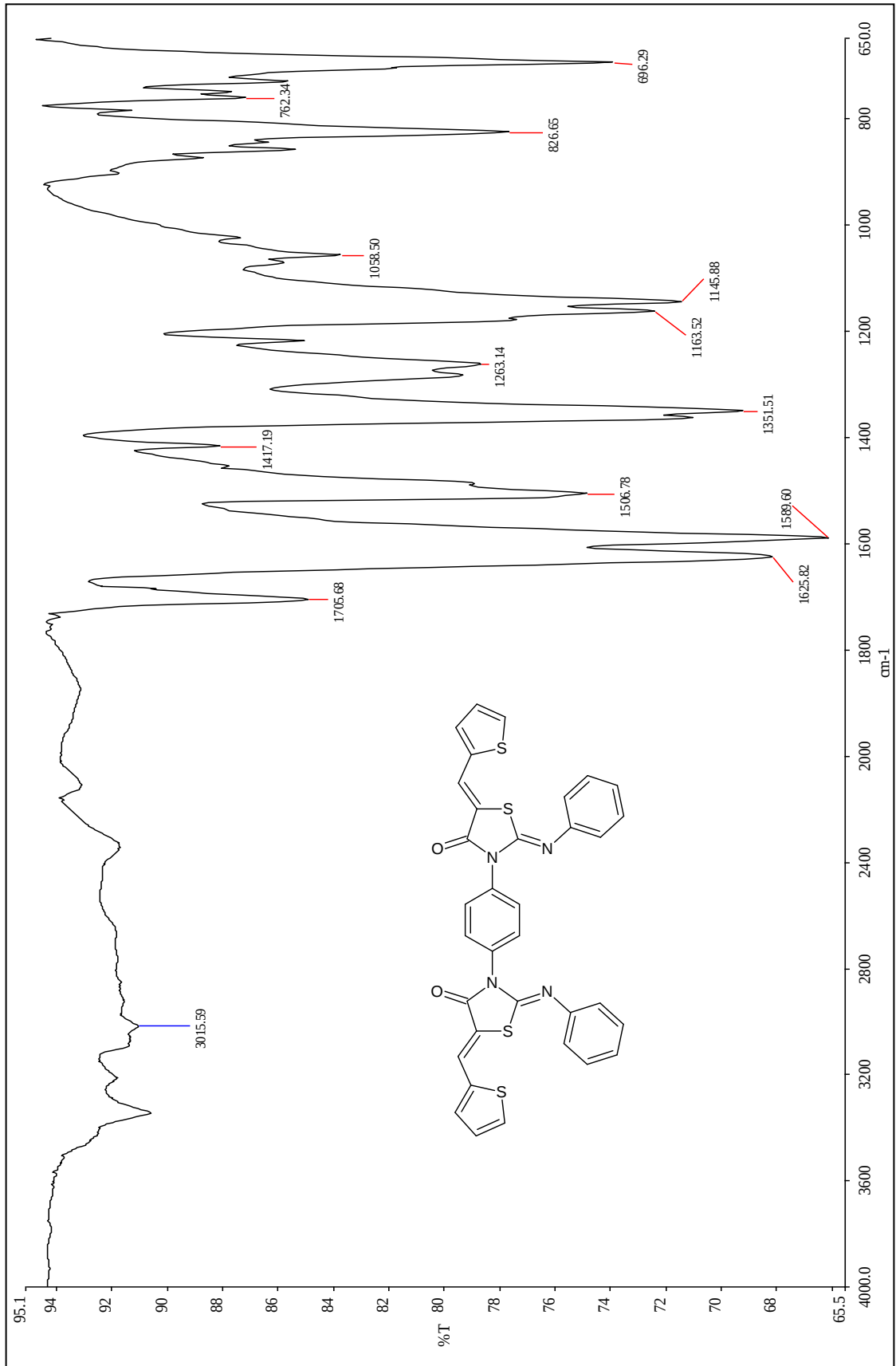
6.3.1.2 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

C₃₄H₂₂N₄O₂S₄ (646,82)

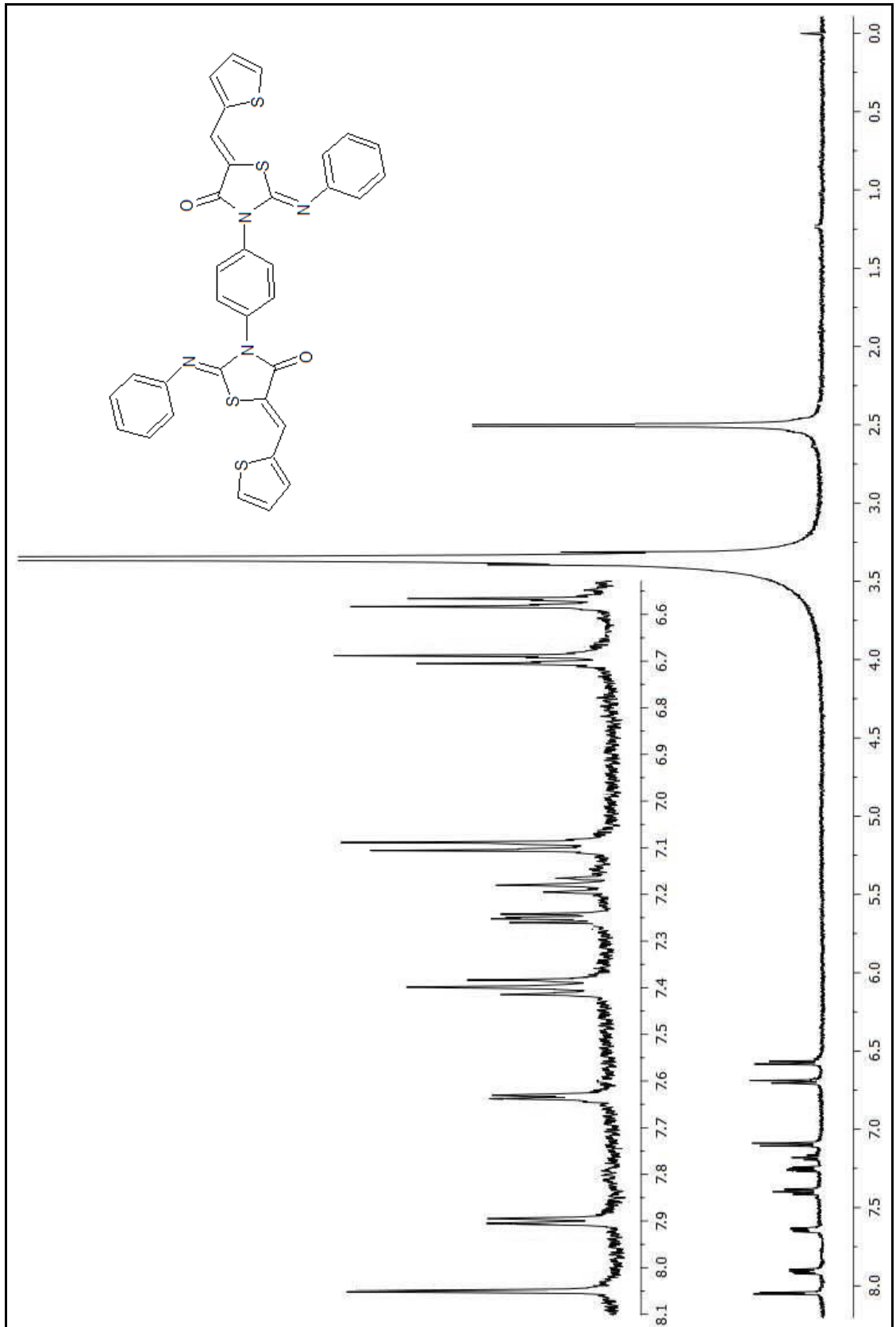
FT-IR (ATR) : 3015 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 1705 (amid, C=O gerilimi), 1625 (imin, C=N gerilimi), 1580-1506 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C gerilimleri), 1351 (C-N gerilimi), 826 (C-S gerilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (d-DMSO) : δ 6.57 (2H, d, J≈7.0 Hz, Ar-H), 6.70 (2H, d, J≈7.4 Hz, Ar-H), 7.10 (2H, d, J≈7.0 Hz, Ar-H), 7.18 (1H, t, J≈7.4 Hz, Ar-H), 7.28 (1H, t, J≈4.9 Hz, Ar-H), 7.40 (2H, t, J≈8.1 Hz, Ar-H), 7.65 (1H, d, J≈3.7 Hz, Ar-H), 7.90 (1H, d, J≈5.1 Hz, Ar H), 8.05 (1H, s) ppm.

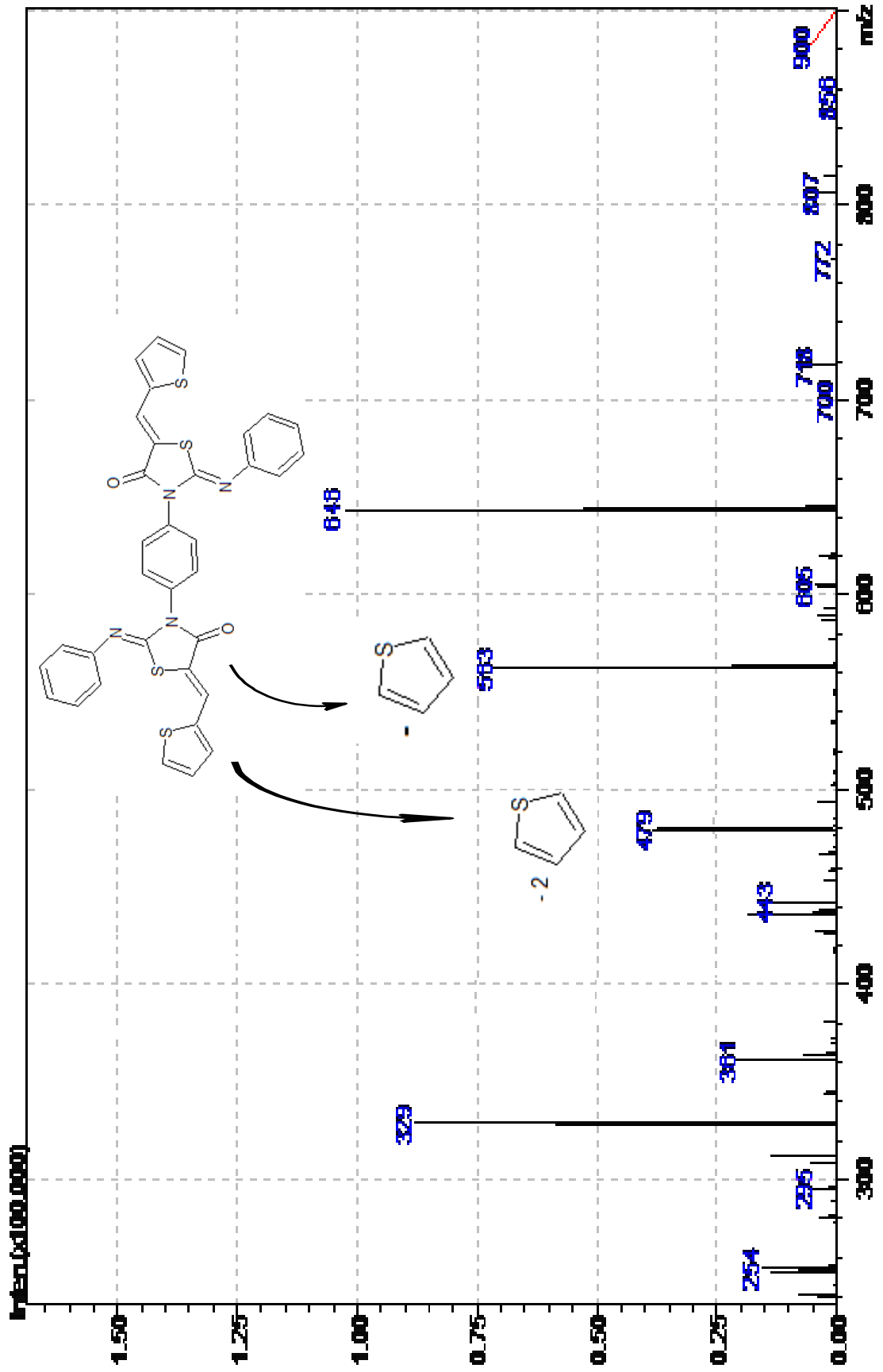
MS m/z : 646 (M⁺), 563, 480, 330.



Şekil 6.10 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu

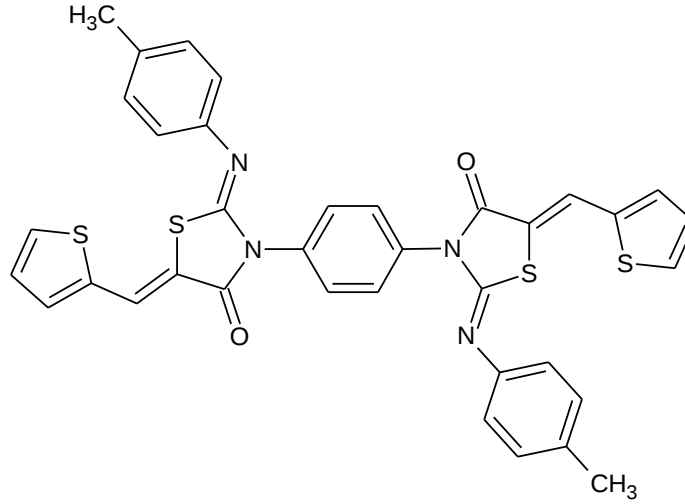


Şekil 6.11 Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu (d -DMSO)



Şekil 6.12 Bileşik 4'ün kütle spektrumu

6.3.2 3,3'-(1,4-Fenilen)bis[5-(tiyofen-2-ilmetylen)-2-(p-tolylimino)tiyazolidin-4-on]
(Bileşik 5)



Bileşik 5

Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.225 g (2.0 mmol) tiyofen-2-karboksaldehid, 0.398 g (1.0 mmol) 1,1'-(1,4-fenilen)bis(3-p-toliltiyoüre) (Bileşik 2) ve 0.227 g (2 mmol) kloroasetik asid arasındaki reaksiyondan sonra soğumaya bırakılan koyu renkli katı madde karışımından ürün, kolon kromatografisi yöntemiyle (kloroform) saf halde alındı.

6.3.2.1 Bileşik 5'in Fiziksel Analiz Verileri

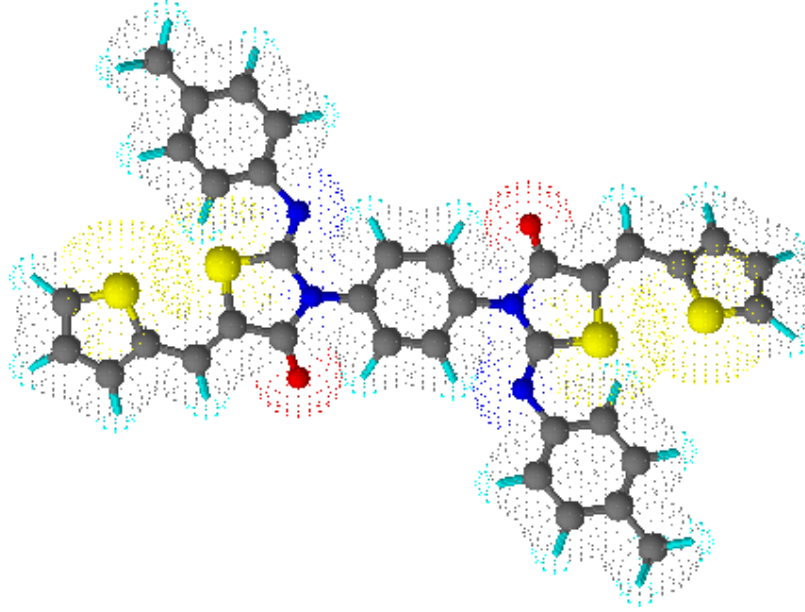
0.498g (%68), açık sarı tabaka kristaller

Erime noktası: 181-82 °C

Çözünürlüğü: Kloroform : çözünür

Diklorometan : çözünür

Etil asetat : çözünür



Şekil 6.13 Bileşik 5'in moleküler modeli

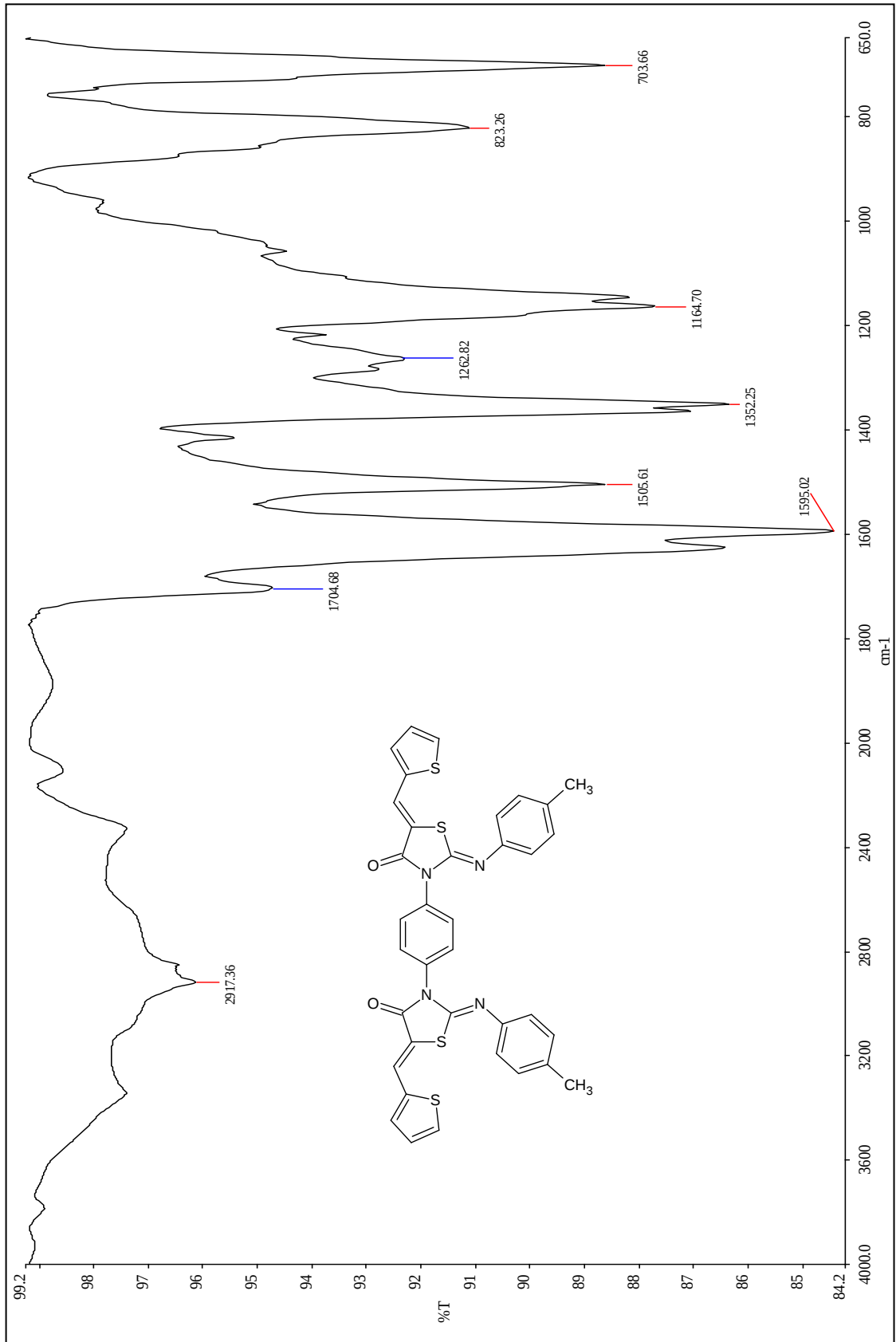
6.3.2.2 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{36}H_{26}N_4O_2S_4$ (674.87)

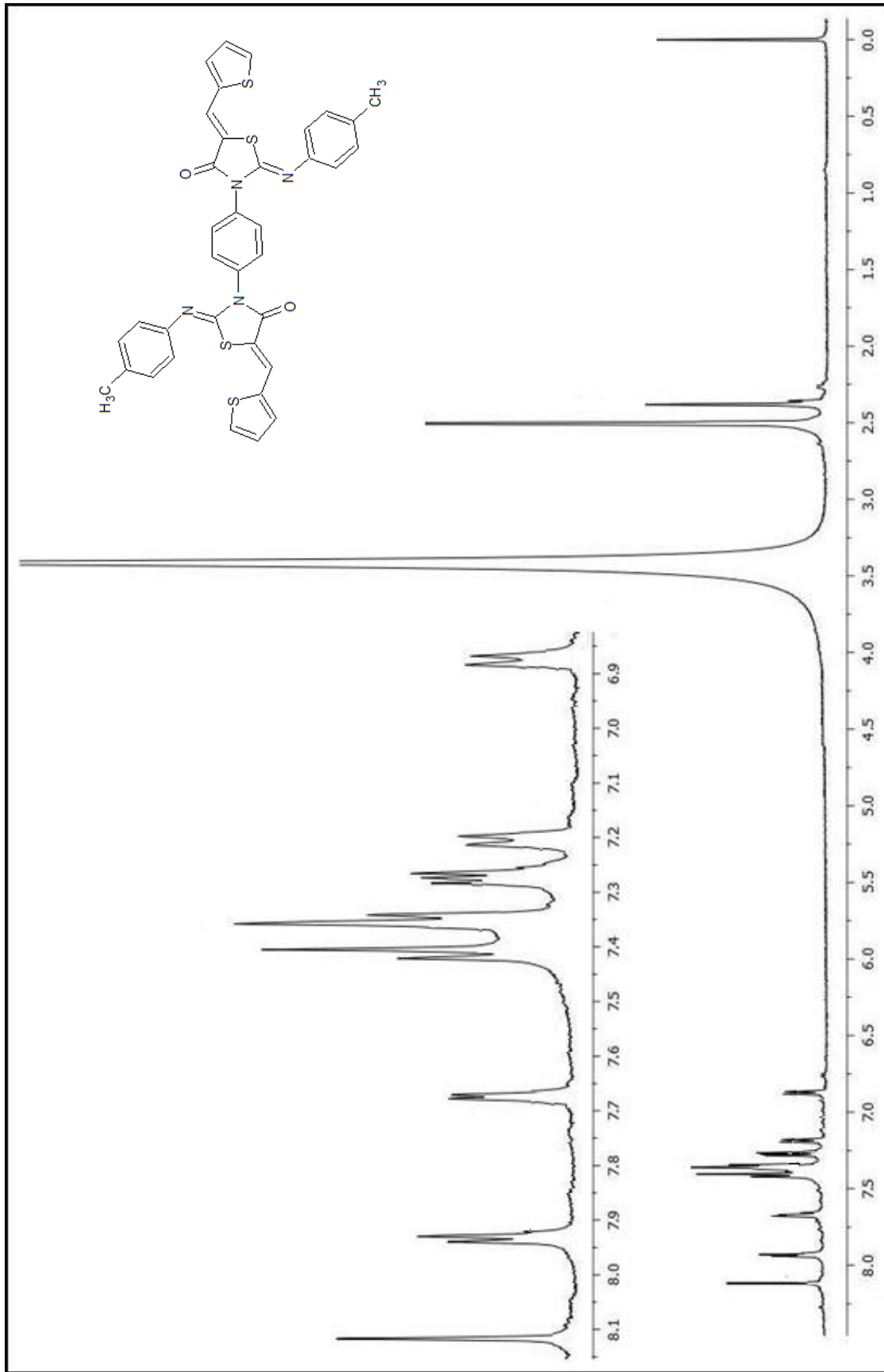
FT-IR (ATR) : 3082 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2917 (alifatik, CH₃ gerilimi), 1704 (amid, C=O gerilimi), 1624 (imin, C=N gerilimi), 1595 ve 1505 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C gerilimleri), 1352 (C-N gerilimi), 823 (C-S gerilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (d-DMSO) : δ 2.37 (3H, s, CH₃), 6.81 (2H, d, J≈ 8.1 Hz, Ar-H), 7.2 (2H, d, J≈8.1 Hz, Ar-H), 7.29 (1H, t, J≈5.0 Hz, Ar-H), 7.38 (2H, d, J≈8.4 Hz, Ar-H), 7.41 (2H, d, J≈8.3 Hz, Ar-H) 7.64 (1H, d, J≈3.5 Hz, Ar-H), 7.92 (1H, d, J≈5.1 Hz, Ar-H), 8.05 (1H, s) ppm.

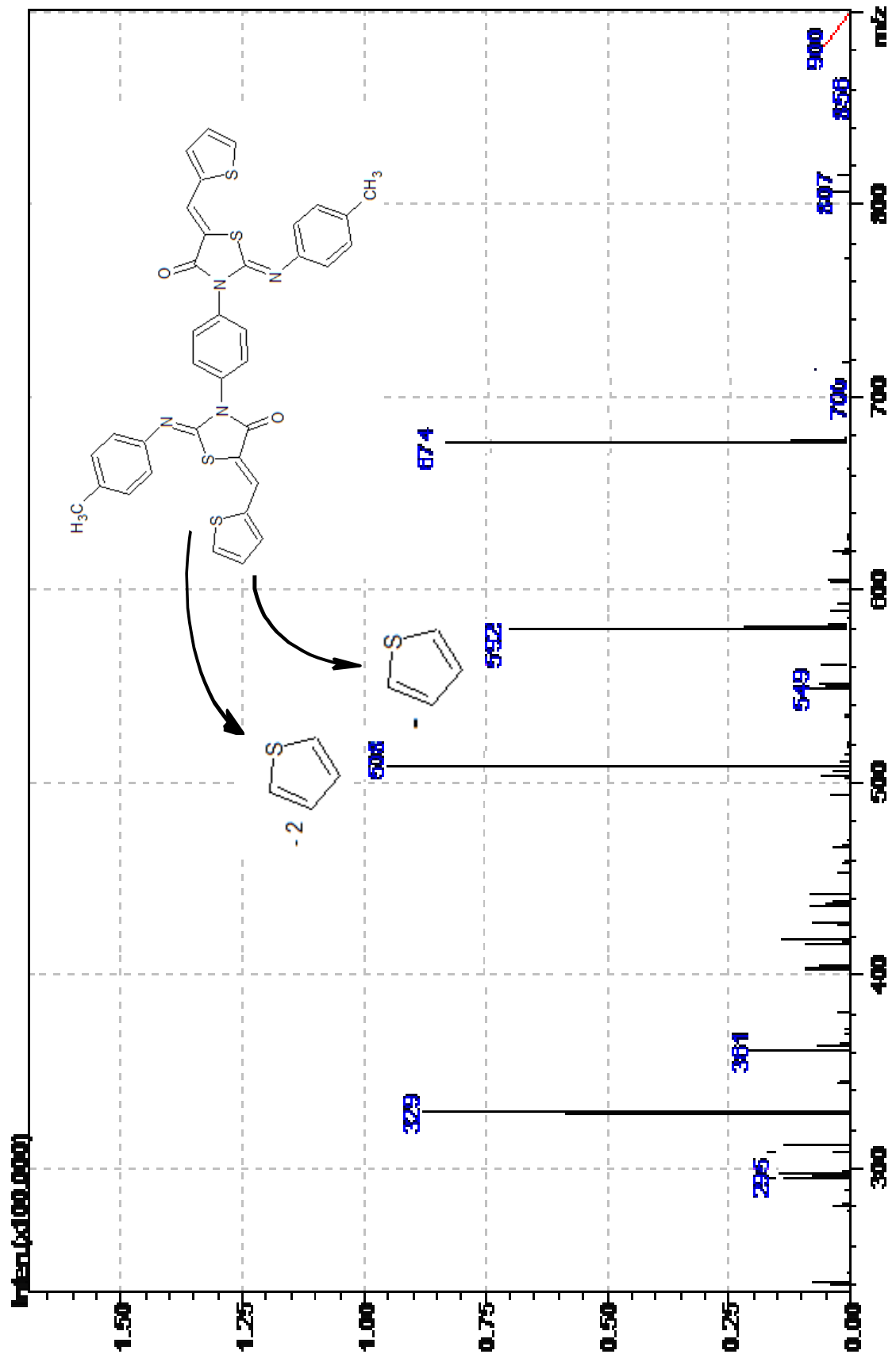
MS m/z : 674 (M⁺), 592, 508, 330.



Şekil 6.14 Bileşik 5'in FTIR spektrumu

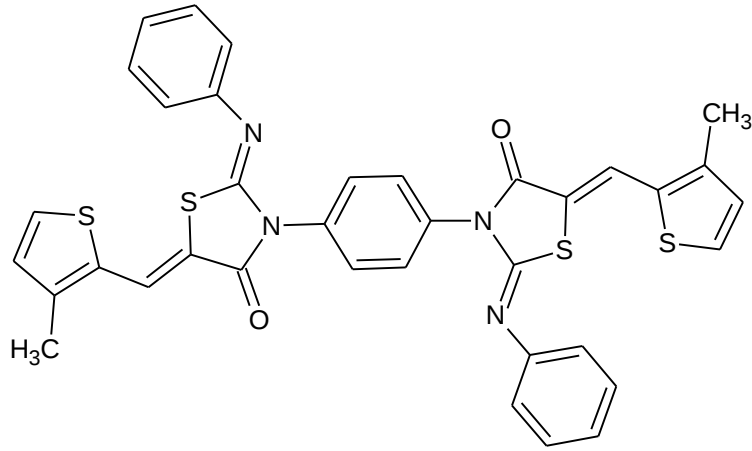


Şekil 6.15 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (d -DMSO)



Şekil 6.16 Bileşik 5'in kütle spektrumu

6.3.3 3,3'-(1,4-Fenilen)bis{5-[(3-metiltiyofen-2-il)metilen]-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on} (Bileşik 6)



Bileşik 6

Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.253 g (2.0 mmol) 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid, 0.298 g (1.0 mmol) 1,1'-(1,4-fenilen)bis(3-feniltiyoüre) (Bileşik 1) ve 0.113 g (2 mmol) kloroasetik asid arasındaki reaksiyonun tamamlanmasından sonra soğumaya bırakılan koyu renkli katı madde karışımından ürün, kolon kromatografisi yöntemiyle (etilasetat/hekzan : 1/1) saf halde alındı.

6.3.3.1 Bileşik 6'nın Fiziksel Analiz Verileri

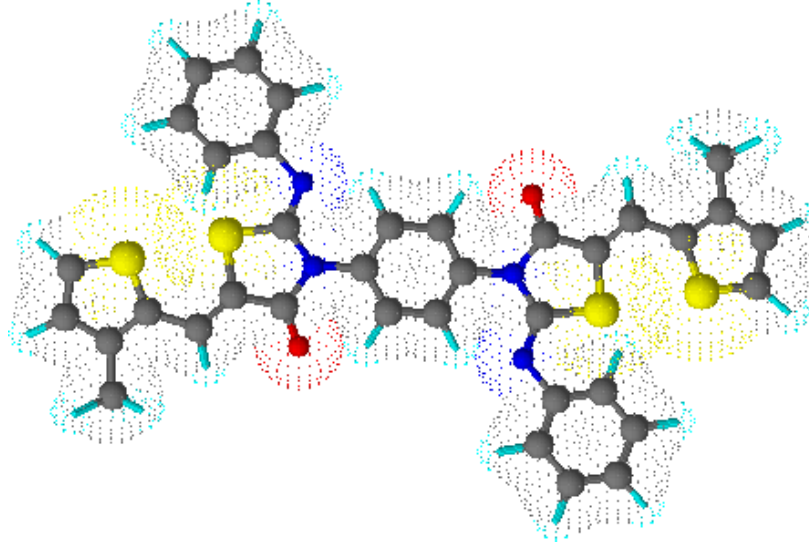
0.321g (%45), açık sarı çubuk kristaller

Erime noktası: 173-74 °C

Çözünürlüğü: Kloroform : çözünür

Diklorometan : çözünür

Etil asetat : çözünür



Şekil 6.17 Bileşik 6'nın moleküler modeli

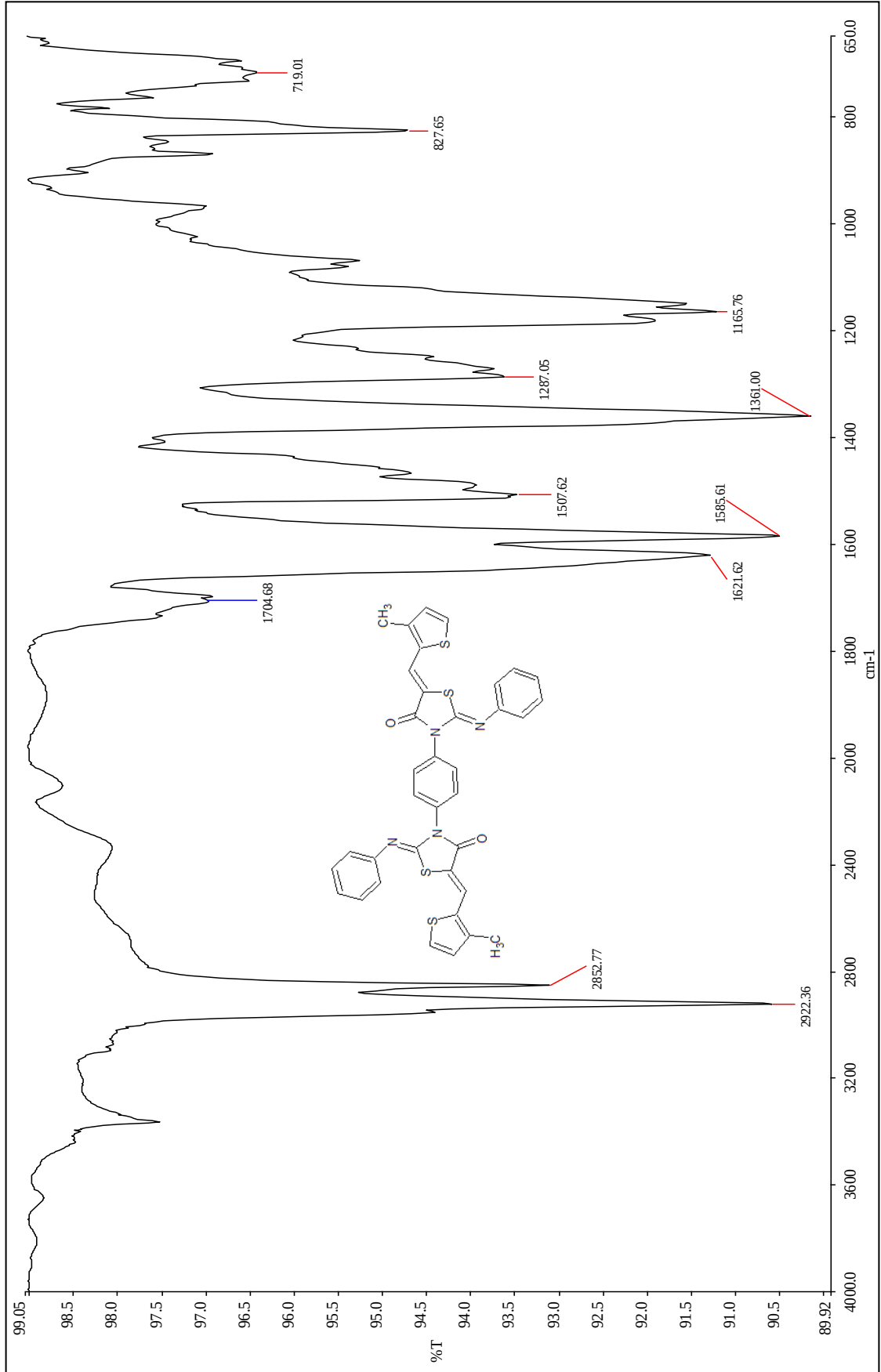
6.3.3.2 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

C₃₆H₂₆N₄O₂S₄ (674.88)

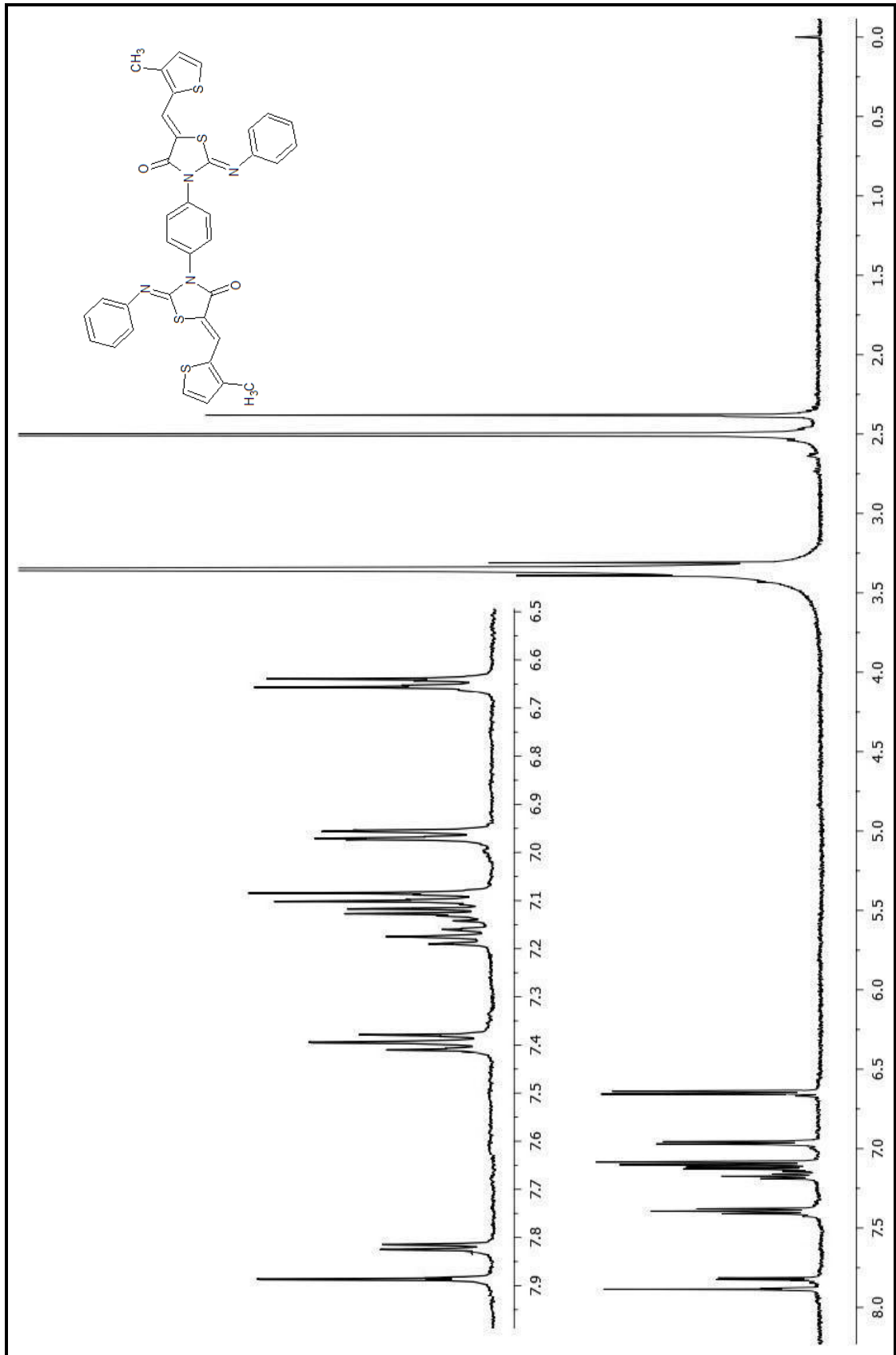
FT-IR (ATR) : 3091 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2922 (alifatik, CH₃ gerilimi), 1704 (amid, C=O gerilimi), 1621 (imin, C=N gerilimi), 1585 ve 1507 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C gerilimleri), 1361 (C–N gerilimi), 827 (C–S gerilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (d-DMSO) : δ 2.38 (3H, s, CH₃), 6.6 (2H, d, J≈7.0 Hz, Ar-H), 6.95 (2H, bd, J≈7.25 Hz, Ar-H), 7.09 (2H, d, J≈7.0 Hz, Ar-H), 7.12 (1H, d, J≈5.1 Hz, Ar-H), 7.18 (1H, t, J≈7.4 Hz, Ar-H), 7.39 (2H, t, J≈8.2 Hz, Ar-H), 7.82 (1H, d, J≈5.1 Hz, Ar-H), 7.88 (1H, s) ppm.

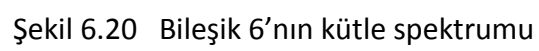
MS m/z : 674 (M⁺), 576, 480, 330.



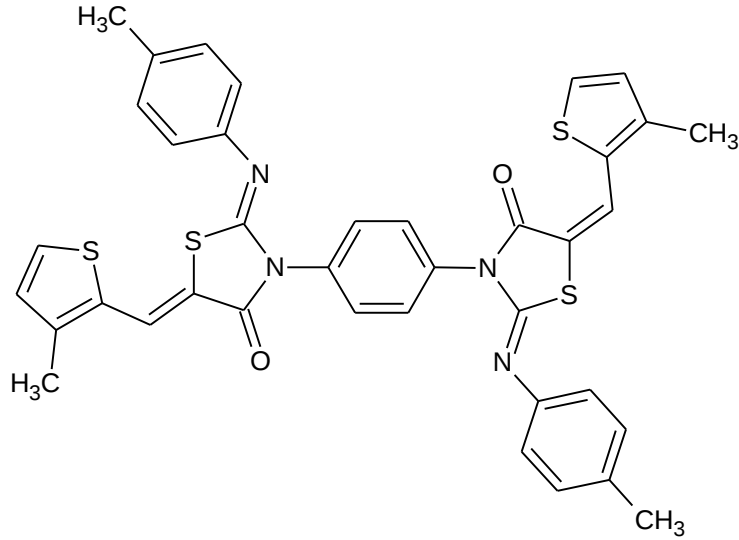
Şekil 6.18 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu



Şekil 6.19 Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu (d -DMSO)



6.3.4 3,3'-(1,4-Fenilen)bis{5-[(3-metiltiyofen-2-il)metilen]-2-(p-tolilimino)tiyazolidin-4-on} (Bileşik 7)



Bileşik 7

Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.253 g (2.0 mmol) 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid, 0.398 g (1.0 mmol) 1,1'-(1,4-fenilen)bis(3-p-toliltiyöre) (Bileşik 2) ve 0.227 g (2 mmol) kloroasetik asid arasındaki reaksiyonun tamamlanmasından sonra soğumaya bırakılan koyu renkli katı madde karışımından ürün, kolon kromatografisi yöntemiyle (etilasetat/hekzan : 1/1) saf halde alındı.

6.3.4.1 Bileşik 7'nin Fiziksel Analiz Verileri

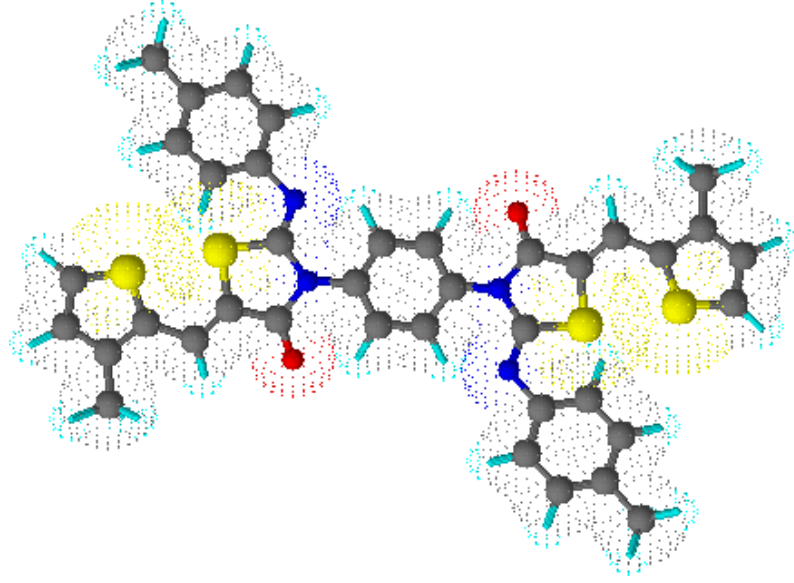
0.500g (%69), açık sarı çubuk kristaller

Erime noktası: 186-87 °C

Çözünürlüğü: Kloroform : çözünür

Diklorometan : çözünür

Etil asetat : çözünür



Şekil 6.21 Bileşik 7'nin moleküler modeli

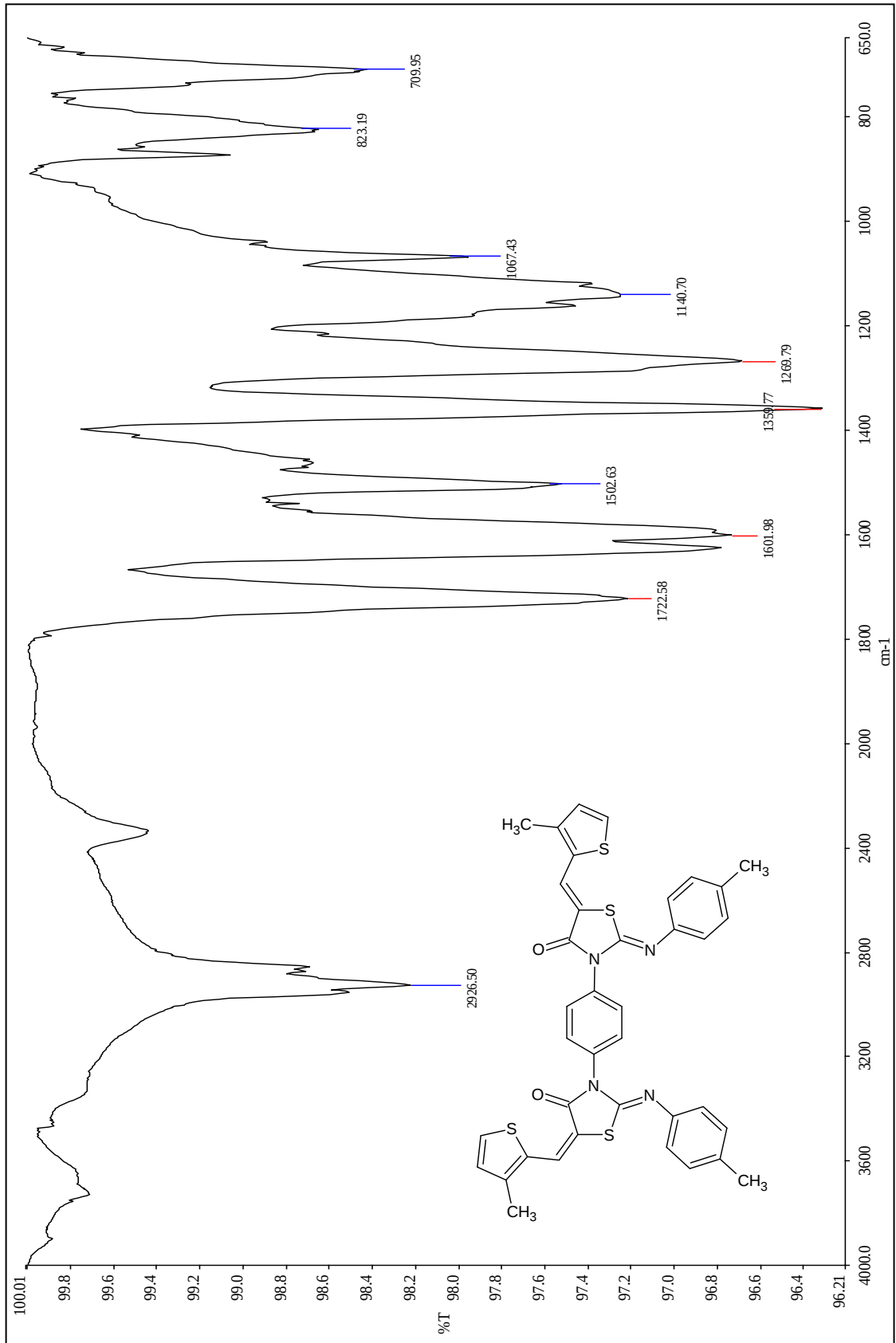
6.3.4.2 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

C₃₈H₃₀N₄O₂S₄ (702.9304)

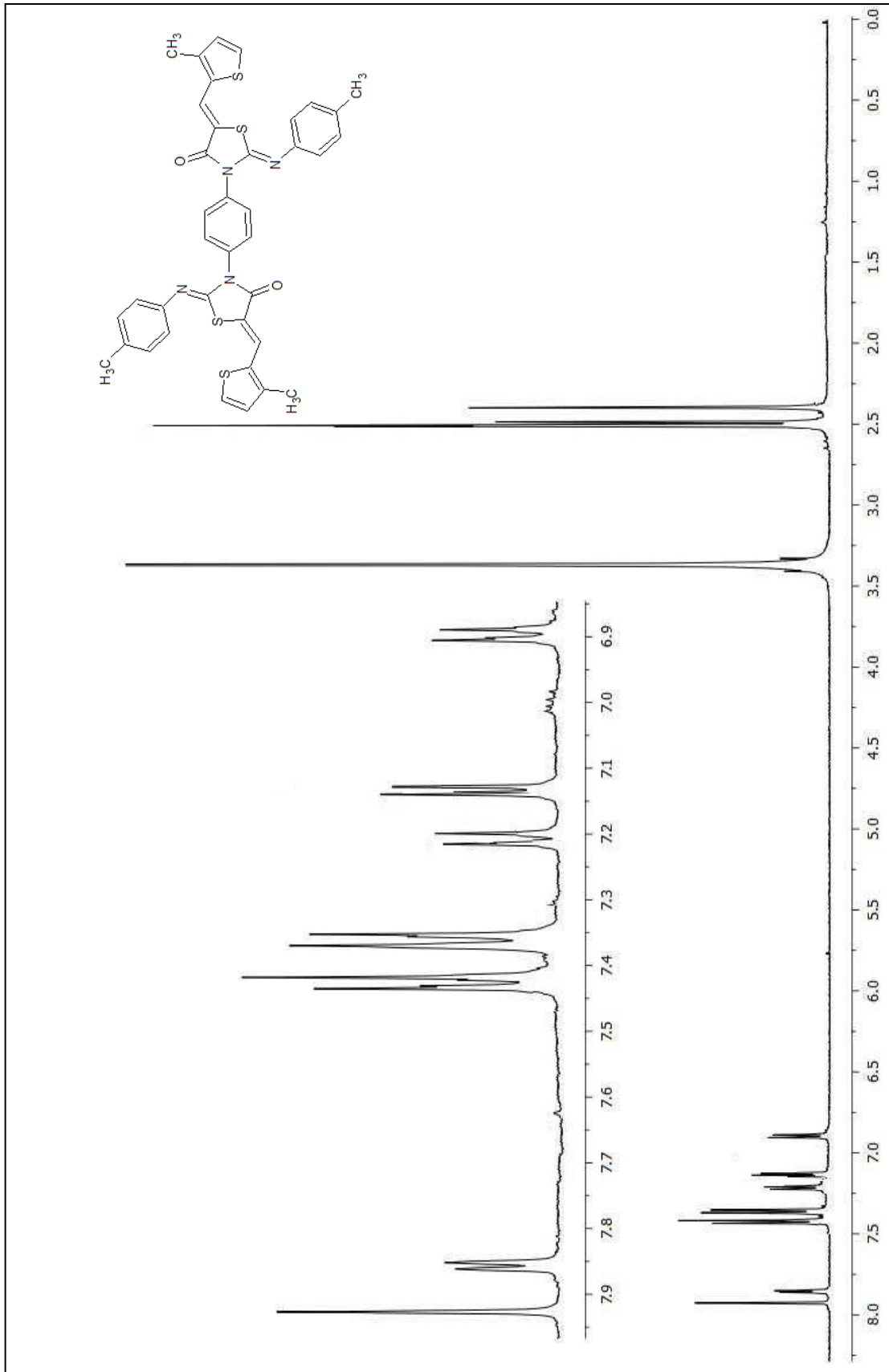
FT-IR (ATR) : 3140 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2926 (alifatik, CH₃ ve C–H gerilimleri), 1722 (amid, C=O gerilimi), 1601 (imin, C=N gerilimi), 1502 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C gerilimi), 1359 (C–N gerilimi), 1269 (metil, düzlem içi C–H eğilimleri), 1140 ve 1067 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 823 (C–S gerilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (d-DMSO) : δ 2.40 (3H, s, CH₃), 2.49 (3H, s, CH₃), 6.90 (2H, d, J≈8.2 Hz, Ar-H), 7.13 (1H, d, J≈4.9 Hz, Ar-H), 7.2 (2H, d, J≈8.2 Hz, Ar-H), 7.35 (2H, d, J≈8.6 Hz, Ar-H), 7.42 (2H, d, J≈8.6 Hz, Ar-H), 7.86 (1H, d, J≈4.9 Hz, Ar-H), 7.93 (1H, s) ppm.

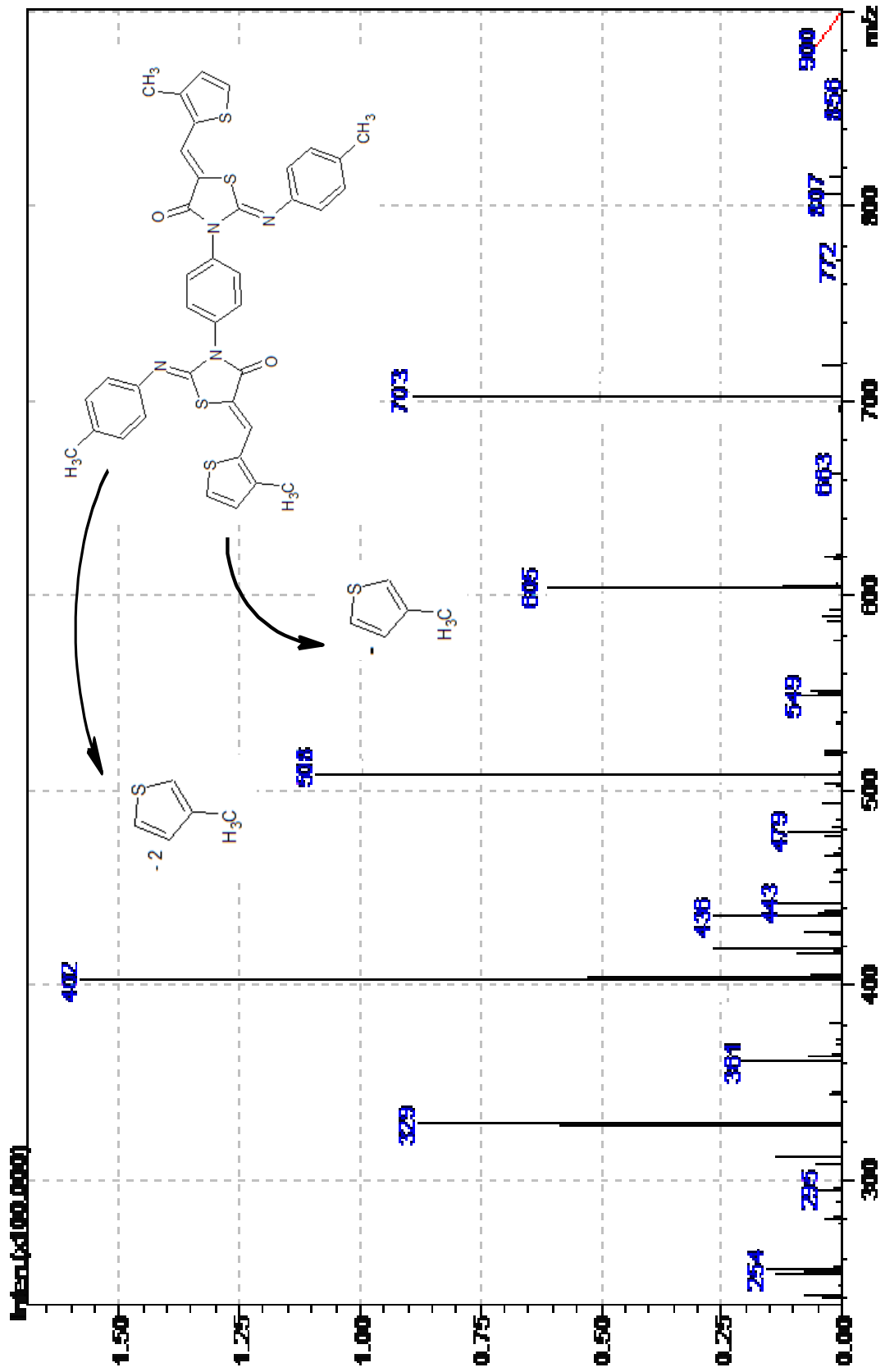
MS m/z : 703 (M⁺), 605, 518, 330.



Şekil 6.22 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu

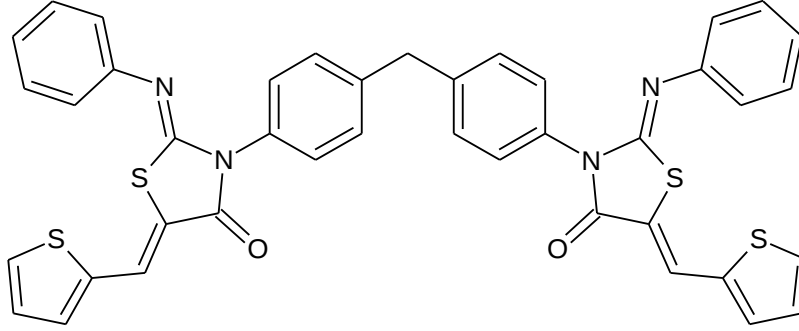


Şekil 6.23 Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu (d -DMSO)



Şekil 6.24 Bileşik 7'nin kütle spektrumu

6.3.5 3,3'-(4,4'-metilenbis(4,1-fenilen))bis(2-(fenilimino)-5-(tiyofen-2-ilmetilen)tiyazolidin-4-on) (Bileşik 8)



Bileşik 8

Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.225 g (2.0 mmol) tiyofen-2-karboksaldehid, 0.468 g (1.0 mmol) 1,1'-[4,4'-metilenbis(1,4-fenilen)]bis(3-feniltiyoüre) (Bileşik 3) ve 0.227 g (2 mmol) kloroasetik asid arasındaki reaksiyonun tamamlanmasından sonra soğumaya bırakılan koyu renkli katı madde karışımından ürün, kolon kromatografisi yöntemiyle (diklorometan) saf halde alındı.

6.3.5.1 Bileşik 8'in Fiziksel Analiz Verileri

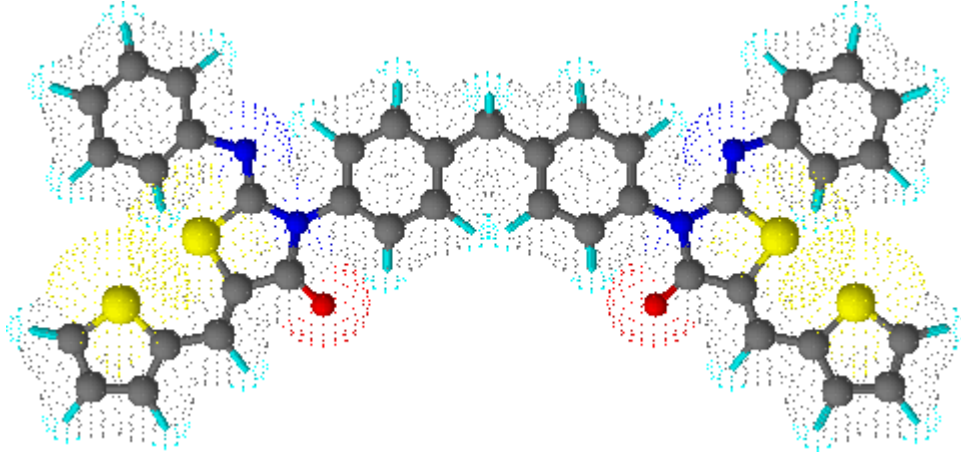
0.540g (%75), açık sarı toz kristaller

Erime noktası: 205-06 °C

Çözünürlüğü: Kloroform : çözünür

Diklorometan : çözünür

Etil asetat : çözünür



Şekil 6.25 Bileşik 8'in moleküler modeli

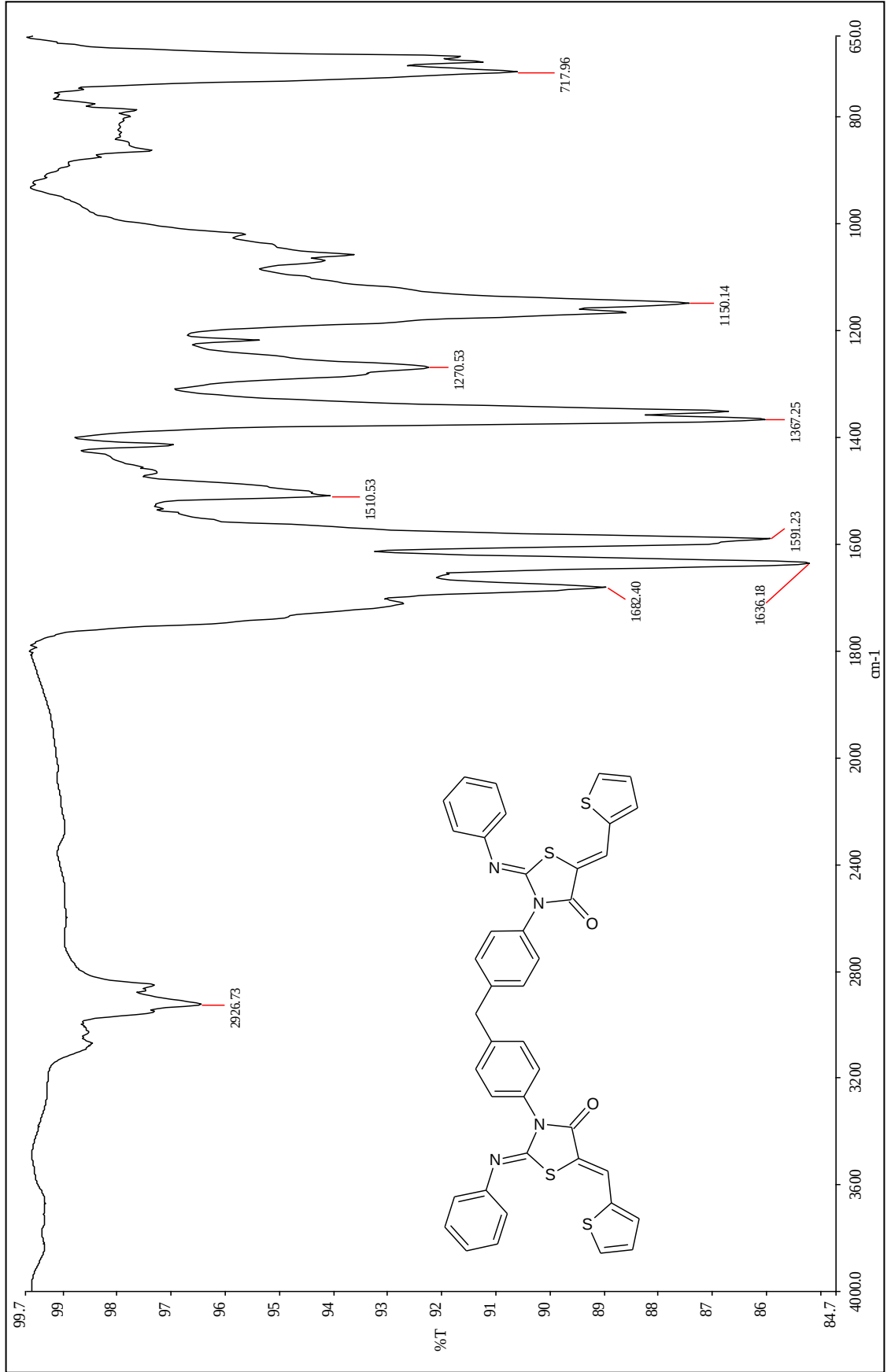
6.3.5.2 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

C₄₁H₂₈N₄O₂S₄ (736.95)

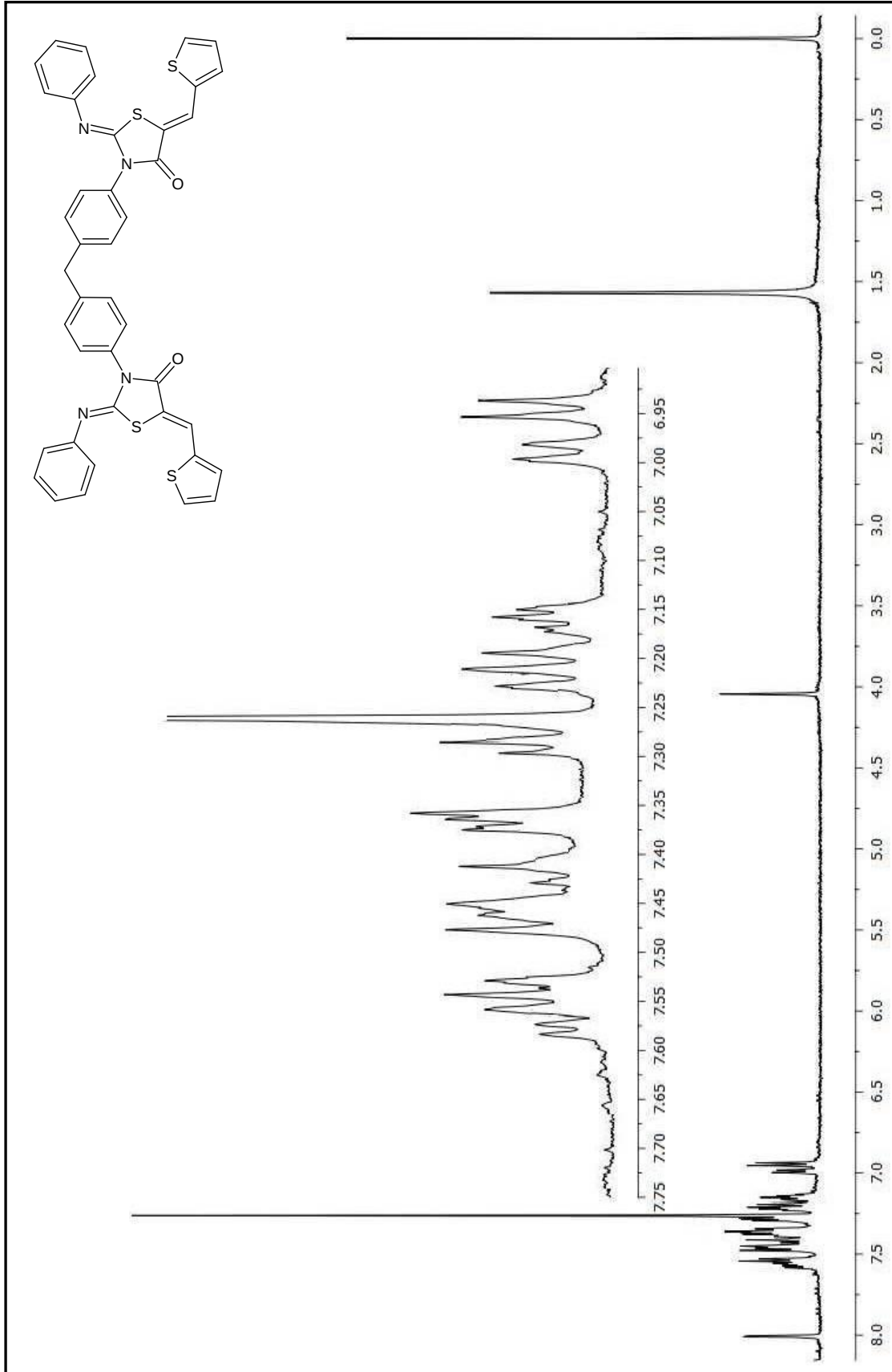
FT-IR (ATR) : 3140 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2996 (alifatik, CH₃ ve C–H gerilimleri), 1682 (amid, C=O gerilimi), 1636 (imin, C=N gerilimi), 1591-1510 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C gerilimi), 1270 (C-N gerilimi), 1150 (substitue halka, düzlem içi C–H).

¹H NMR (CDCl₃) : δ 4.03 (2H, s, CH₂), 6.94 (2H, d, J≈8.2 Hz, Ar-H), 6.99-7.17 (3H, m, Ar-H), 7.21 (2H, t, J≈8.2 Hz, Ar-H), 7.29 (2H, m, Ar-H), 7.37-7.58 (3H, m, Ar-H), 8.00 (1H, s, Ar-H) ppm.

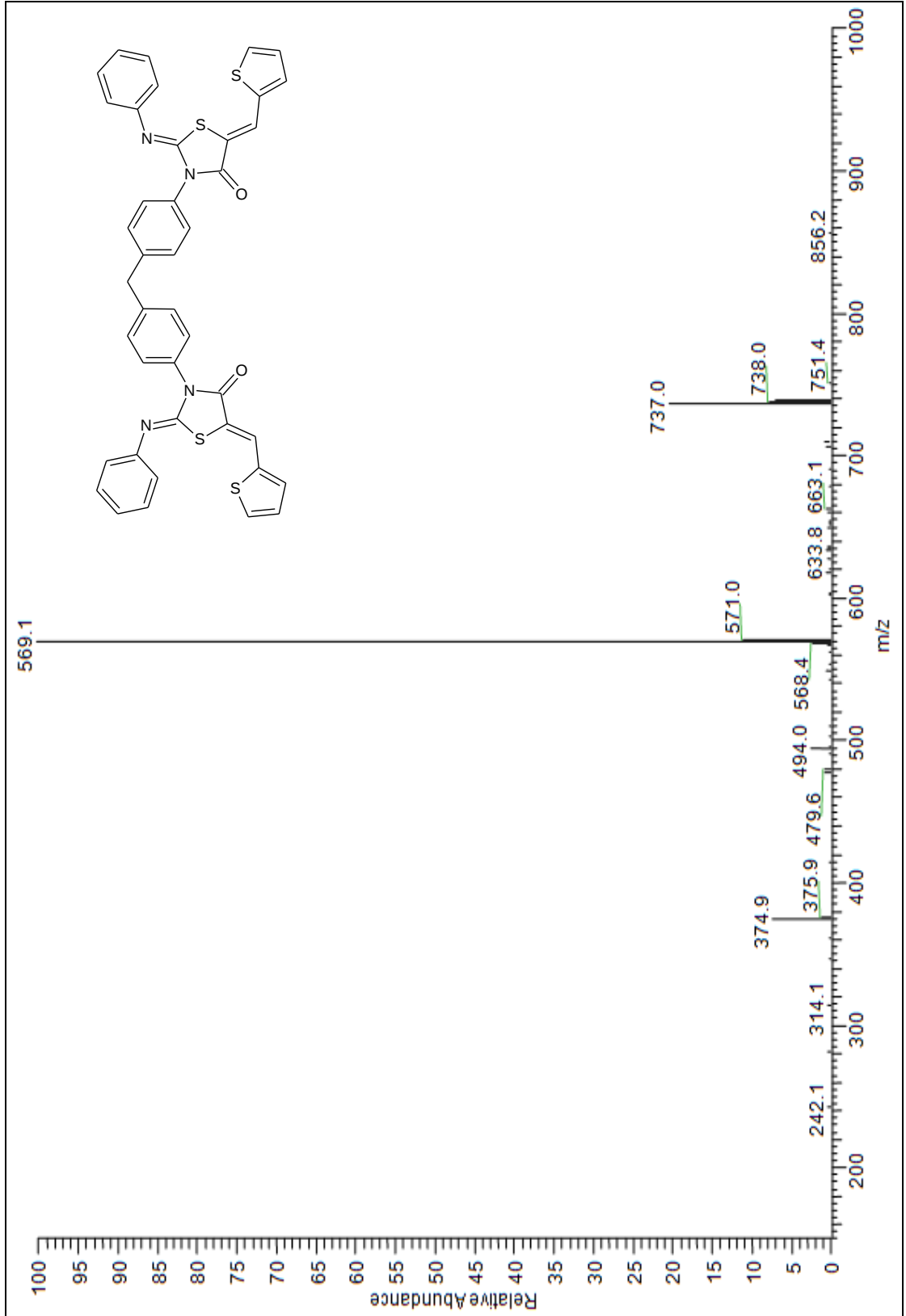
MS m/z : 738 (M+1), 737 (M⁺), 736 (M-1), 643, 569, 475.



Şekil 6.26 Bileşik 8'in FTIR spektrumu

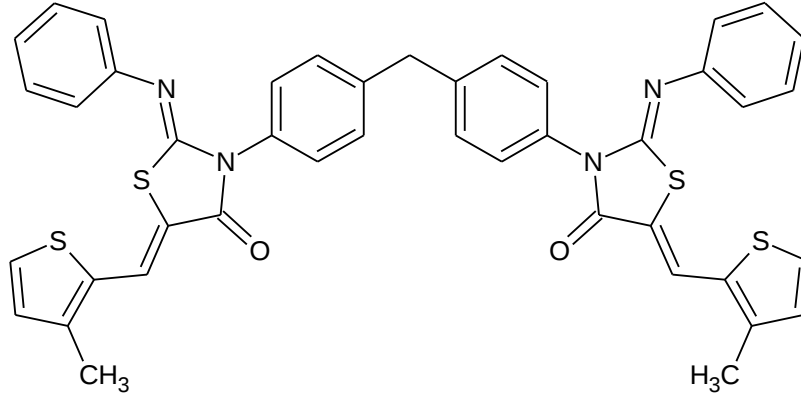


Şekil 6.27 Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 6.28 Bileşik 8'in kütle spektrumu

6.3.6 3,3'-(4,4'-metilenbis(4,1-fenilen))bis(5-((3-metilfenilen-2-il)metilen)-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on) (Bileşik 9)



Bileşik 9

Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.253 g (2.0 mmol) 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid, 0.468 g (1.0 mmol) 1,1'-[4,4'-metilenbis(1,4-fenilen)]bis(3-feniltiyöüre) (Bileşik 3) ve 0.227 g (2 mmol) kloroasetik asid arasındaki reaksiyonun tamamlanmasından sonra soğumaya bırakılan koyu renkli katı madde karışımından ürün, kolon kromatografisi yöntemiyle (kloroform) saf halde alındı.

6.3.6.1 Bileşik 9'un Fiziksel Analiz Verileri

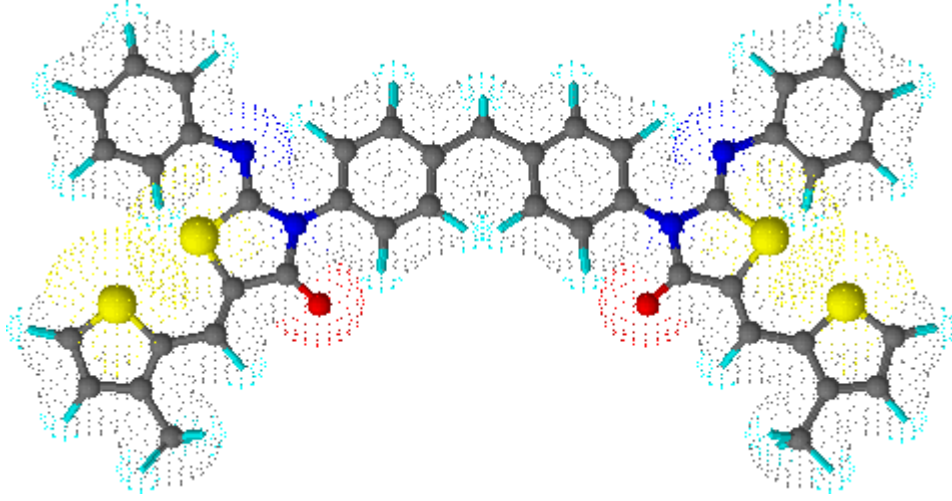
0.300g (%37), koyu sarı toz kristaller

Erime noktası: 198-99 °C

Çözünürlüğü: Kloroform : çözünür

Diklorometan : çözünür

Etil asetat : çözünür



Şekil 6.29 Bileşik 9'un moleküler modeli

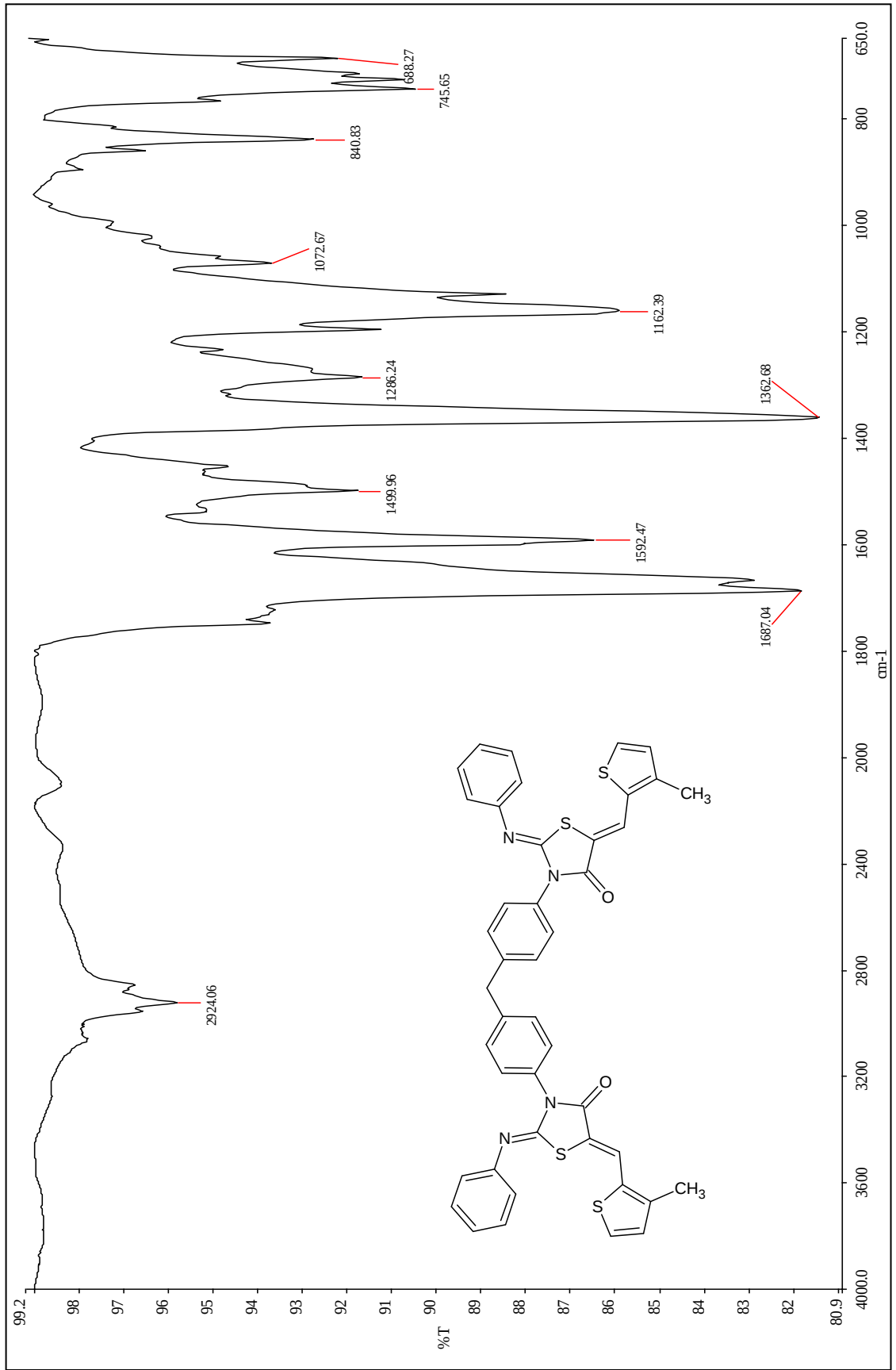
6.3.6.2 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

C₄₃H₃₂N₄O₂S₄ (765.00)

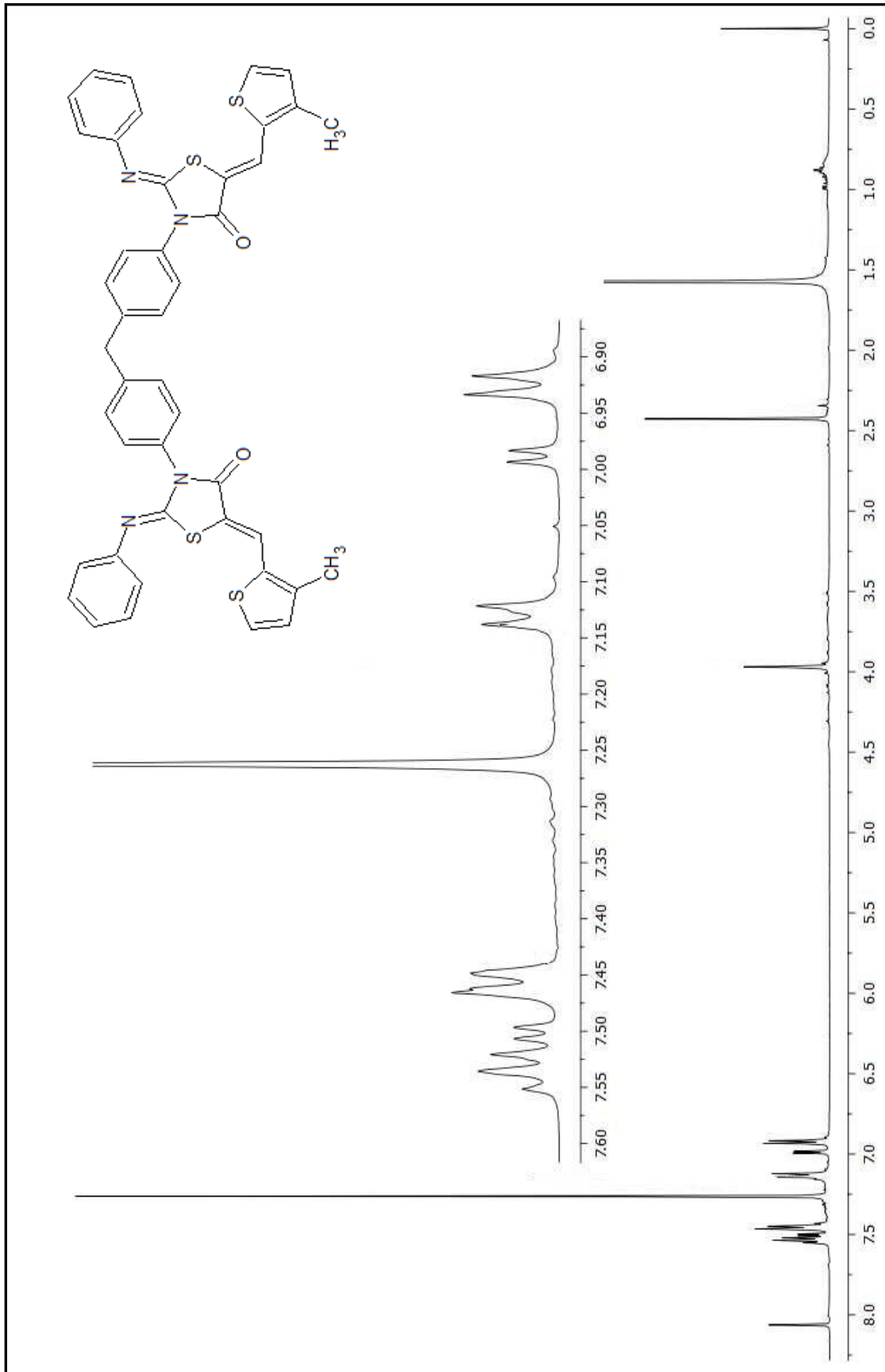
FT-IR (ATR) : 3060 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2924 (alifatik, CH₃ ve C–H gerilimleri), 1687 (amid, C=O gerilimi), 1687 (imin, C=N gerilimi), 1592 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C gerilimi), 1362 (C–N gerilimi), 1286 (metil, düzlem içi C–H eğilimleri), 1162 ve 1072 (substitue halka, düzlem içi C–H).

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.43 (3H, s, CH₃), 3.97 (2H, s, CH₂), 6.92 (2H, d, J≈8.2 Hz, Ar–H), 6.99 (1H, d, J≈5.0 Hz, Ar–H), 7.13 (2H, d, J≈8.2 Hz, Ar–H), 7.46 (2H, dd, J≈8.6; 1,7 Hz, Ar–H), 7.50 (1H, d, J≈5.0 Hz, Ar–H), 7.54 (3H, t, J≈7.9; 7.4 Hz, Ar–H), 8.06 (1H, s, Ar–H) ppm.

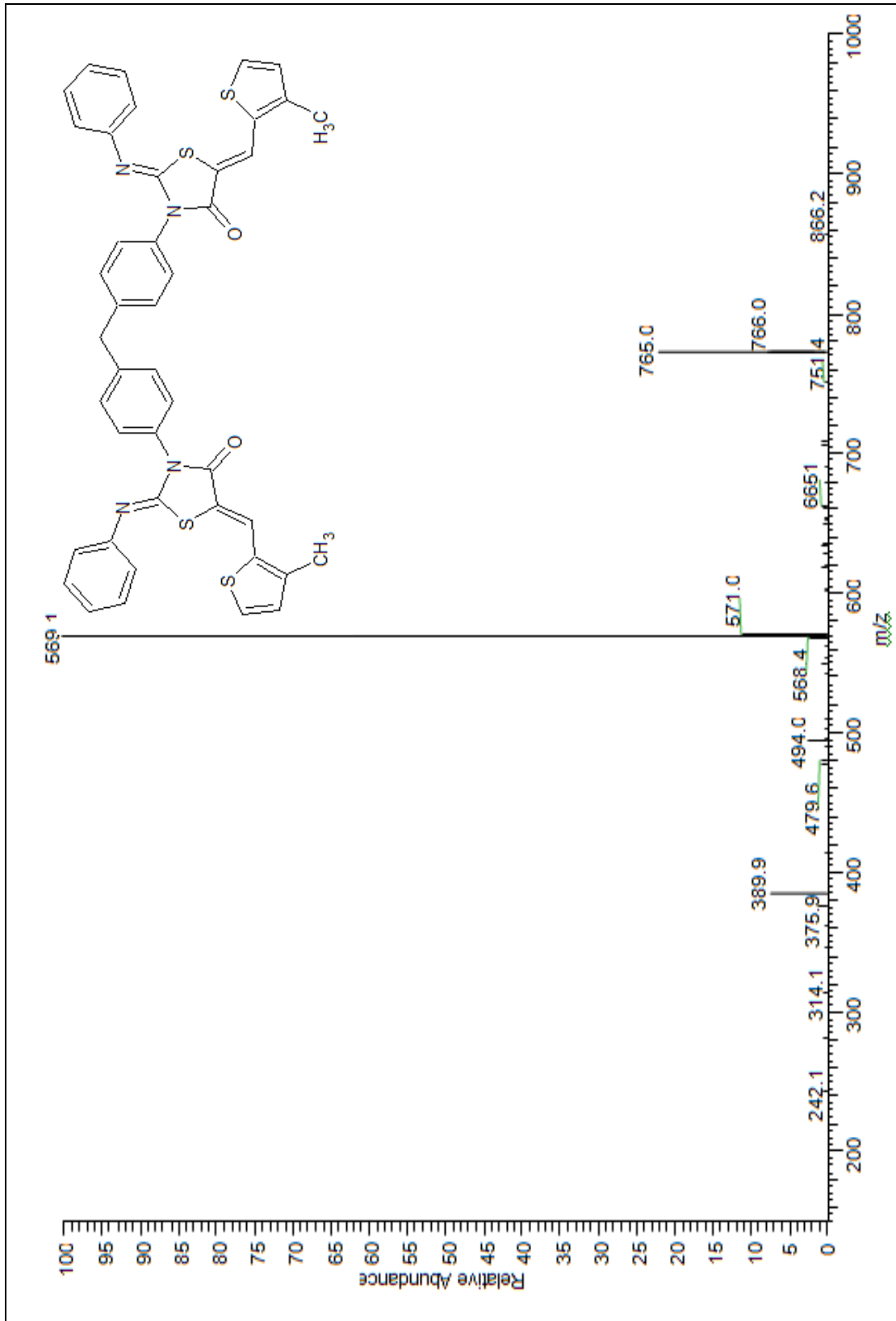
MS m/z : 766 (M+1), 765 (M⁺), 764 (M-1), 569, 389.



Şekil 6.30 Bileşik 9'un FTIR spektrumu



Şekil 6.31 Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 6.32 Bileşik 9'un kütle spektrumu

SONUÇ VE ÖNERİLER

İmino-tiyazolidinon bileşikleri yapılarında heteroatom içermekle birlikte antifungal, antitüberküloz, antikanser, antienflammatuar ve antimikrobial aktivitelerinden dolayı organik kimya alanında önemli bir yere sahiptirler [48-49]. Bu nedenle bu tür bileşiklerin sentezlenmesi önem arz etmektedir.

Bazı araştırmacılar tarafından yapılan araştırmalarda imino-tiyazolidinon türevi bileşiklerinin AIDS'e ve Hepatit B'ye karşı kullanılmalarının yanı sıra antihistaminik ve antidiabetik özelliklerinin de olduğu saptanmıştır [50].

Ayrıca 2-, 3-, 4- ve 5-konumlarındaki farklı substituentler içeren tiyazolidinon halkalı bileşikler geniş bir farmakolojik etkiye sahip sentetik ürünlerin elde edilmesine imkan tanımaktadır [51].

Bis imino-tiyazolidinon sentezi bugüne kadar yapılan çalışmalarda genel olarak iki basamakta sentezlenmiştir. Birinci basamakta tiyoüreler veya N-substitue tiyoürelerin α -kloroasetik asit ya da bu asidin esterleri veya amidleriyle reaksiyonu sonucu bis tiyoüreler oluşturulmakta, daha sonra da sentezlenen bu bileşikler aromatik aldehydler ile bazik ortamda reaksiyona sokularak bis imino-tiyazolidinon bileşikleri sentezlenmektedir.

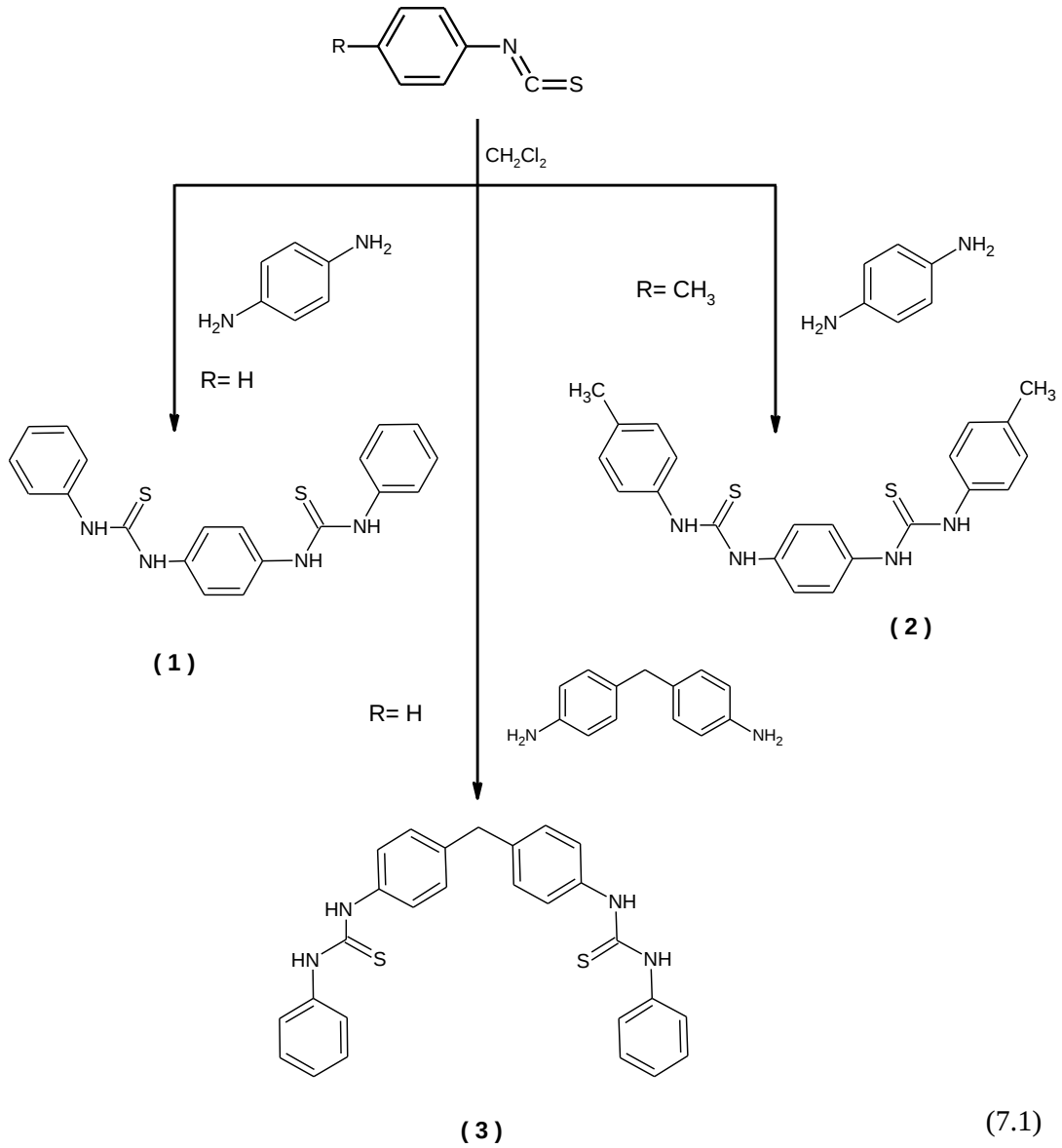
Ayrıca imino-tiyazolidinon bileşiklerinin sentezlenmesinde; başlangıç maddesi olarak kullanılan tiyoüre türevleri de biyolojik aktivitelerinden dolayı farmasötik kimyada önemli bir yere sahiptir [52].

Bununla birlikte, birçok heterosiklik bileşimin hazırlanmasında tiyoüreler çok yönlü sentetik ara ürünler olarak da kullanılmaktadırlar.

Bu nedenle, biyokimyasal ve farmakolojik etkiye sahip olmaları halinde sentetik ilâçların üretilmesinde yararlı olabileceği düşünülerek başlatılan bu çalışmada, yeni bis imino-tiyazolidinon türevleri; hetarilkarboksaldehidler, bis tiyoüreler ile kloroasetik asid kullanılarak tek-kap multikomponent yöntemiyle başarılı bir şekilde hazırlanmıştır.

Tez çalışması iki aşama halinde gerçekleştirilmiştir.

Birinci aşamada, reaksiyonda substrat olarak görev alan arilaminler, substitue fenilizotiyosiyanat ile CH_2Cl_2 'li ortamda oda sıcaklığında reaksiyona sokularak çeşitli bis tiyoüre bileşikleri saf halde ve oldukça yüksek bir verimle elde edilmiştir:



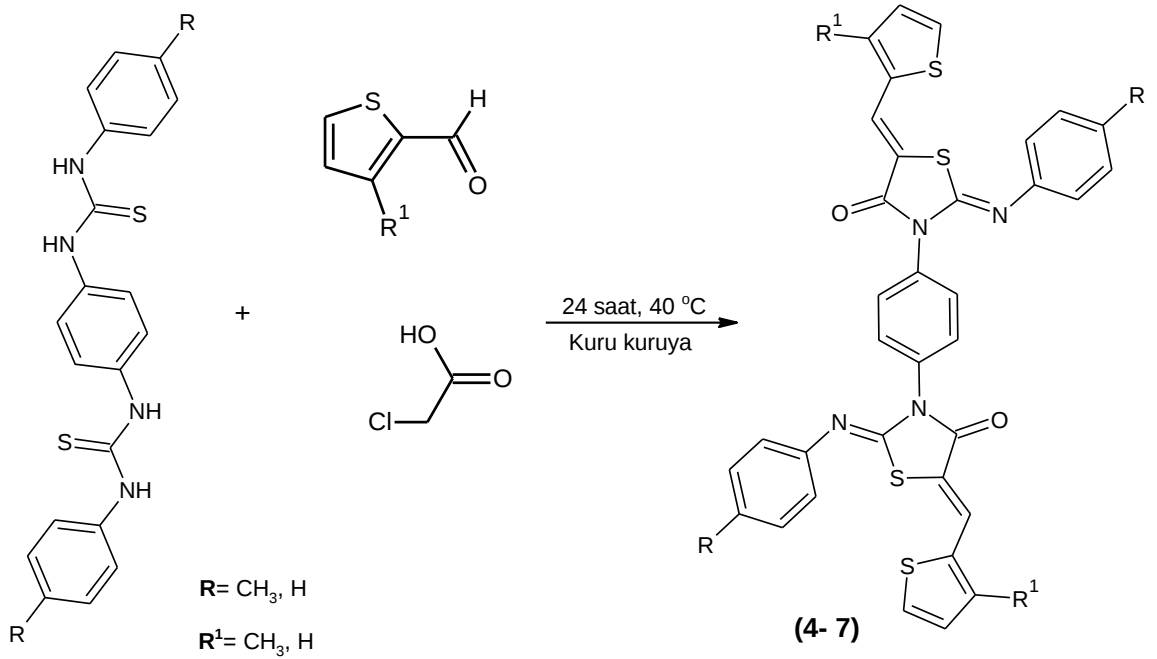
İdeal koşulların belirlenmesi için çok sayıda deneme yapılarak ve diklorometanlı ortamda gerçekleştirilmiş olan kondenzasyon reaksiyonlarından elde edilen bis tiyoürelerin verimi %71-96 arasında değişmektedir. Sentezlenen bu 3 adet bis tiyoüre bileşiğinin **(1 - 3)** infrared spektrumları incelendiğinde (sayfa 37, 40, 43); azot içeren heterohalkalı bileşiklere özgü konjuge C=C ve C=N gerilimlerinin yanı sıra, özellikle 3321 ile 3190 cm^{-1} arasındaki bölgede serbest N-H gerilimleri belirmektedir. Aromatik =C-H gerilimleri, alifatik C-H gerilim ve eğilimleri, C=S gerilimleri kendileri için belirgin olan bölgelerde gözlemlenmekte ve kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmektedirler [53-58].

Reaksiyonlarda reaktif olarak kullanılmış olan substitue aminlerin infrared spektrumlarında 3467-3438 ve 3315-3360 cm^{-1} aralıklarında ortaya çıkan iki adet şiddetli primer aminlere özgü ikili bant halindeki asimetric ve simetric NH gerilimlerine; substitue fenilizotiyosiyyanatlara ait 2200-2000 cm^{-1} aralığında gözlenen $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ gerilimine sentezlenen tiyoüre bileşiklerinin spektrumlarında rastlanılmaması da tiyoüre bileşiklerinin oluştuğunun bir diğer kanıtıdır.

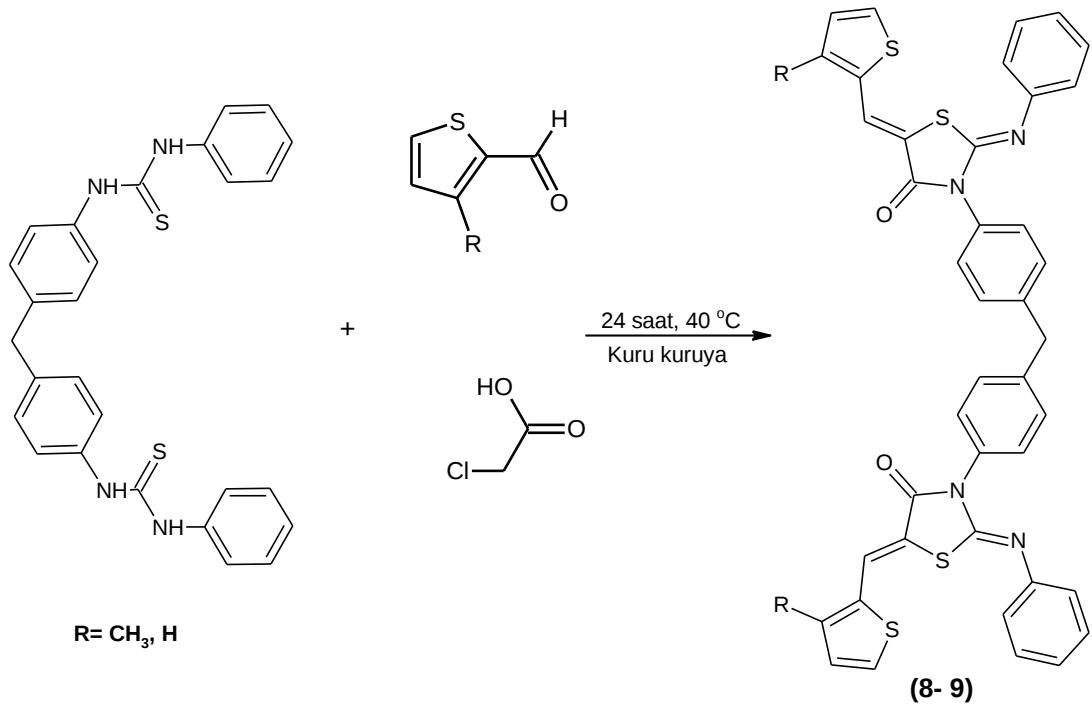
Sentezlenen tiyoüre bileşiklerinin DMSO'da çözülerek TMS standardına göre alınmış olan ^1H -NMR spektrumlarının (sayfa 38, 41, 44) toplu halde genel bir sistematik incelemesi yapıldığında, bileşiklerin yapısında bulunan aromatik halkalara ait proton rezonansları kendilerine özgü bölgede çoklu pikler halinde gözlenilmektedir.

Sentezlenmiş olan 3 adet ariltiyoüre bileşikleri daha önce literatürde rapor edildiği için bu bileşiklerin karakterizasyonunda sadece IR ve ^1H -NMR spektrumlarından yararlanılmıştır.

İkinci ve asıl basamakta ise, ilk aşamada hazırladığımız bis tiyoüre bileşikleri, tiyofen aldehidler ve kloroasetik asid ile tek-kap üç-bileşen kondenzasyon yöntemi kullanılarak, çözücüsüz ortamda reaksiyona uğratılmış ve yeni bis imino-tiyazolidinon bileşikleri iyi bir verimle sentezlenmiştir:



(7.2)



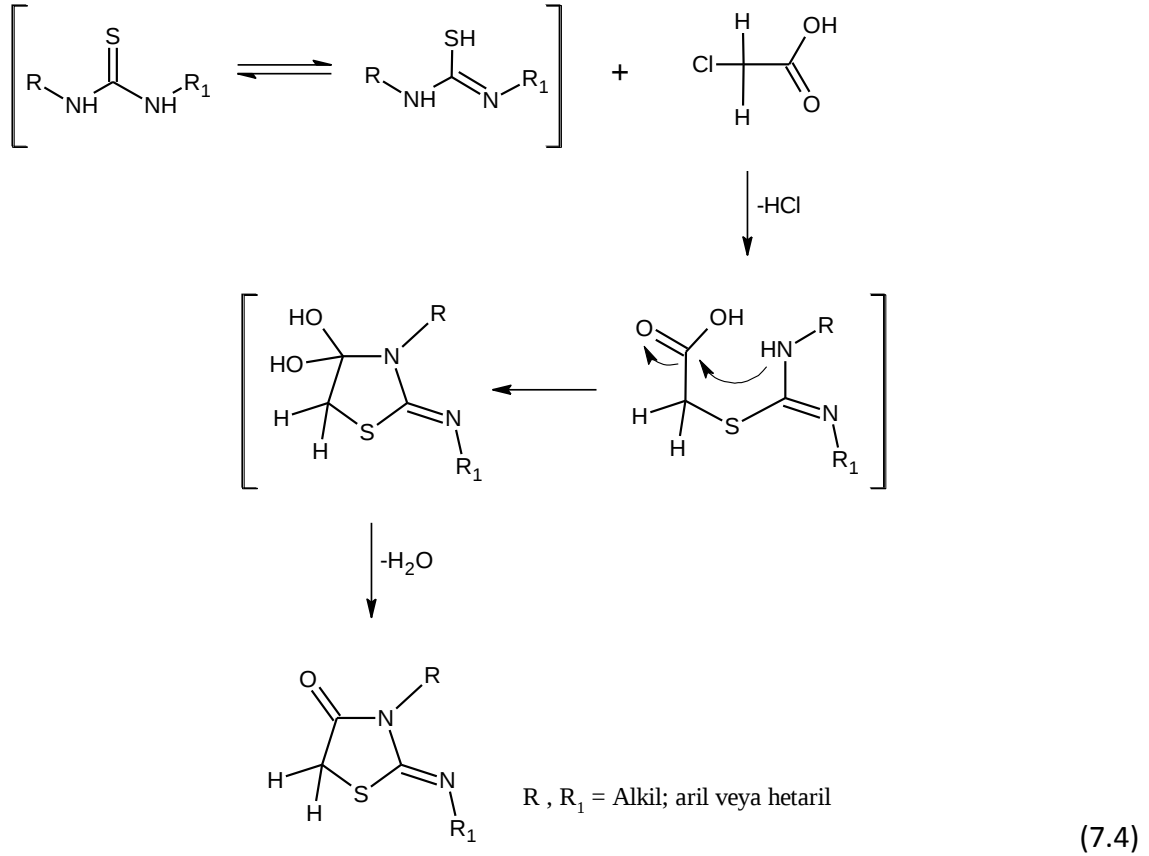
(7.3)

Hedeflenen bis imino-tiyazolidinon bileşiklerinin en yüksek verimle sentezlerini gerçekleştirebilmek için başlangıç maddelerinin ideal koşulları belirleme çalışmaları yapılmış ve 2 : 1 : 2 oranı (sırasıyla aldehid, tiyoüre ve kloroasetik asid) olarak bulunmuştur. Yapılan literatür çalışmalarında tek-kap üç-bileşen multikomponent reaksiyon yöntemi ile bis imino-tiyazolidinon bileşiklerinin sentezi için kanıtlanmış herhangi bir mekanizma çalışmasına rastlanılmamıştır. Bu nedenle, substitue tiyoüreler ile substitue tiyofen-2-karboksaldehid ve kloroasetik asid arasındaki tek-kap üç-bileşen kondenzasyon yöntemi için, aşağıda belirtildiği gibi, bir reaksiyon yürüyüşü düşünülmektedir.

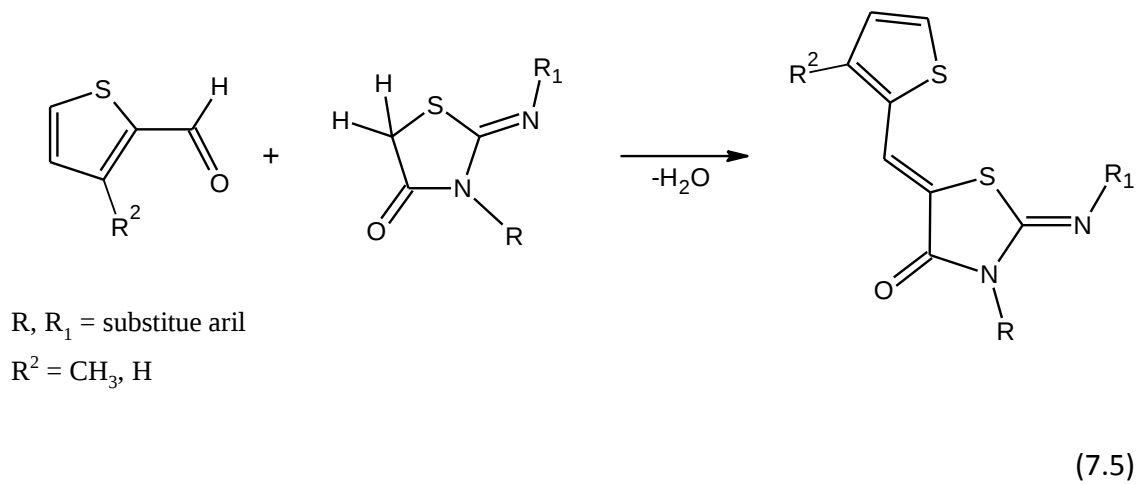
Reaksiyon başlıca iki basamakta gerçekleşmektedir.

I. Basamak: Tiyoüreler ile kloroasetik asid arasındaki siklokondenzasyon reaksiyonlarından substitue bis imino-tiyazolidinonlar oluşmaktadır. Reaksiyonda önce tiyon-tiyol tautomerisi yardımıyla kükürtün nükleofilik hücumu gerçekleşmekte; daha

sonra tiyoüre azotu üzerindeki ortaklaşmamış elektron çifti yardımıyla karbonil karbonuna nükleofilik hücumu sonucunda siklokondenzasyon reaksiyonu meydana gelmektedir [14], [60].



II. Basamak: Birinci basamakta oluşan imino-tiyazolidinon bileşikleri, tiyofen-2-aldehidle (tiyofen-3-aldehid) Aldol kondenzasyon reaksiyonunu gerçekleştirerek imino-tiyazolidinonları meydana getirmektedirler :



Sentezlenen ham ürünler, başlangıç maddelerinin yapılarına bağlı olarak değişen verimlerle elde edilmiş ve kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırılmışlardır.

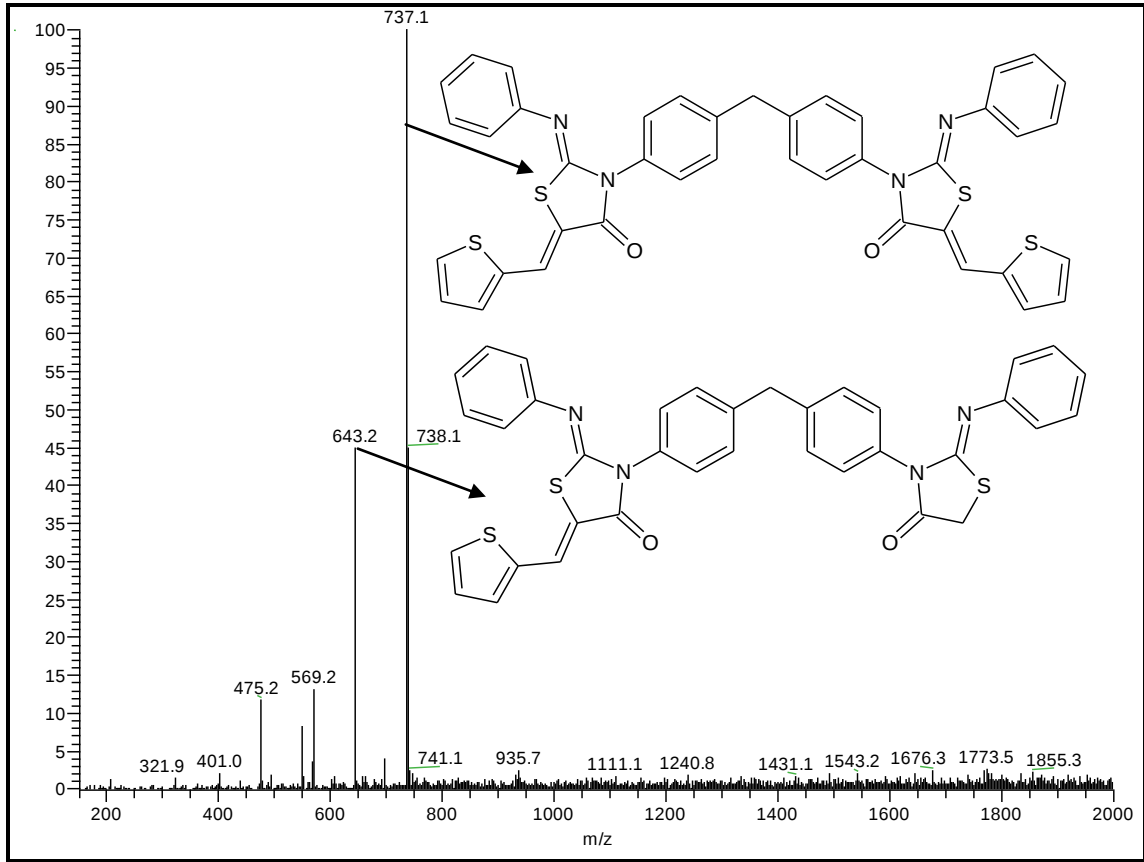
Çözücüsüz ortamda gerçekleştirilen bu tek-kap üç-bileşen kondenzasyon reaksiyonları sonucunda sentezlediğimiz 6 tane bis imino-tiyazolidinon bileşiğinin (**4 - 9**) yapıları infrared, ^1H magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Elde edilen sonuçlar, kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmektedir [59-64].

Bileşiklerin infrared spektrumları (sayfa 49, 54, 59, 64, 69, 74) incelendiğinde, aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi ile substitue halka düzlem dışı $=\text{C}-\text{H}$ eğilim salınımlarının yanı sıra azot içeren heterohalkalı bileşikler için karakteristik olan $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ gerilim bandları kendileri için belirgin olan bölgelerde ve kaynaklarda belirtilen değerlerde gözlemlenmektedir [61-62], [38]. Ama en önemlisi, çalışmanın ilk basamağında sentezlenmiş olan bis tiyoüre bileşiklerinin infrared spektrumlarında 3321 ile 3145 cm^{-1} arasındaki serbest $\text{N}-\text{H}$ gerilimlerine ait absorpsiyon bandlarına, kloroasetik asidin $3400-2800\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen yaygın OH bandına ürünlerin infrared spektrumlarında rastlanılmamış olması halkalanmanın meydana geldiğini göstermektedir. Substitue tiyofen-2-karboksaldehidlerin 1674 cm^{-1} de görünen şiddetli $\text{C}=\text{O}$ bandının kaybolması ve kloroasetik asidin 1730 cm^{-1} de gözlenen $\text{C}=\text{O}$ bandının $1722-1704\text{ cm}^{-1}$ aralığına kayması substitue imino-tiyazolidinon bileşiklerinin oluştuğunun bir diğer kanıtıdır. Diğer taraftan $2996-2917\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen absorpsiyon bandları yapıda alifatik substituentlerin varlığını belirtmektedir.

Sentezlenen ürünlerin ^1H nükleer magnetik rezonans spektrumları DMSO 'da çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. ^1H NMR spektrumlarının (sayfa 50, 55, 60, 65, 70, 75) toplu halde genel bir sistematik incelemesi yapıldığında, bileşiklerin yapısında bulunan heteroaromatik ve aromatik halkalara ait proton rezonansları kendilerine özgü bölgede çoklu pikler halinde gözlenilmektedir[62], [64], [7]. Bis imino-tiyazolidinon bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında; substitue tiyofen-2-karboksaldehidlerin 10.00 ppm civarında gözlenen aldehid protonuna özgü singletine, substitue tiyoürelerin 9.00 ppm civarında görülen 2 protonluk yaygın $\text{N}-\text{H}$ singletine ve kloroasetik asidin 11.40 ppm 'deki asid protonunun singletine rastlanılmamış olması halkalanmanın meydana geldiğini doğrulayan önemli birer kanıttır. Bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında $3.50-4.50\text{ ppm}$

civarında hiçbir pikin gözlenmemesi Aldol kondenzasyonunun da gerçekleştiğinin bir göstergesidir. Eğer kondenzasyon gerçekleşmemiş olsa idi, tiyazolidinon halkasının 5-konumunda bulunacak olan iki proton için 3.50-4.50 ppm civarında integrasyonu bir CH₂ grubuna karşılık gelen çatı şeklinde 2 adet dublet görülmesi gerekirdi. Ayrıca 8.00 ppm civarındaki vinilik protona ait singlet de kondenzasyonun oluştuğunun bir diğer ispatıdır.

Belirlenen bu yapılar kesinlik kazandırmak amacıyla bileşiklerin kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. **Bileşik 4 - 9**'un MS spektrumları (sayfa 51, 56, 61, 66, 71, 76) incelendiğinde, gözlenilen moleküler iyon pikleri sentezlenen ürünlerin molekül ağırlıklarını belirlemektedir. Kütle spektrumlarında, elde edilen bileşiklerin moleküler iyon pikleri görülmektedir. Bileşik 8'in sentez reaksiyonu sonucu ham üründen alınan kütle kromotogramına bakıldığında: 737 moleküler iyon pikinin yanı sıra; moleküler iyon piki 643 olan 1 mol tiyofen-2-karboksaldehidin reaksiyona girdiği bileşiğin de yan ürün olarak oluştuğu gözlenmektedir.



Şekil 7.1 Bileşik 8'in elde edildiği ham ürünün kütle kromotogram

Sonuç olarak, yapılan bu tez çalışmasında 3 tane bis tiyoüre ile 6 adet orjinal (yeni) bis imino-tiyazolidinon bileşiği oldukça yüksek verimlerle sentezlenmiş ve yapıları IR, ^1H NMR ve MS değerleri ile aydınlatılmıştır. Bis tiyoüre bileşikleri ise, daha önceden yapılmış olup kaynaklarda yer almaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Kumamoto, K., Misawa, Y., Tokita, S., Kubo, Y. ve Kotsuki, H., (2002). "High-Pressure-Promoted Condensation Of Isothiocyanates With Aminopyridines : Efficient Synthesis Of Pyridine-Thiourea Conjugates As Building Blocks For Hydrogen-Bonding Receptors", *Tetrahedron Letter*, 43: 1035-1038.
- [2] Küçükgülzel, Ş. G., Oruç, E. E., Rollas, S., Şahin, F. ve Özbek, A., (2002). "Synthesis, Characterization And Biological Activity Of Novel 4-Thiazolidinones, 1,3,4-Oxadiazoles And Some Related Compounds", *Eur. J. Med. Chem.*, 37: 197-206.
- [3] Ottana, R., Maccari, R., Barreca, M.L., Bruno, G., Rotondo, A., Rossi, A., Chiricosta, G., Di Paola, R., Sautebin, L., Cuzzocrea, S. ve Vigorita, M. G., (2005). "5-Arylidene-2-imino-4-Thiazolidinones: Design And Synthesis Of Novel Anti-inflammatory Agents", *Bioorg. and Med. Chem.*, 13: 4243-4252.
- [4] Metwally, M.A. ve Keshk, E.M., (2004). "Synthesis Of Some New Thiazolidin-5-One Derivatives Of Pharmaceutical Interest", *Phosphorus, Silicon and Sulfur*, 179: 2067-79.
- [5] Wender, P.A., Handy, S.T. ve Wright, D.L., (1997). "Towards The Ideal Synthesis", *Chemistry and Industry*, 19: 765.
- [6] Brown, F.C., (1961). "Z-Substitutedthiazolidinone Oxazolidinone, And Imidazolidinone Derivatives Of Fenamates As Antiinflammatory Agents", *Chemical Reviews*, 61: 463-521.
- [7] Pavia, vd., (1979). *Introduction to Spectroscopy*, W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- [8] Ugi, I., Almstetter, M., Bock, H., Dömling, A., Ebert, B., Gruber, B., Hanusch-Kompa, C., Heck, S., Kehagia-Drikos, K., Lorenz, K., Papathoma, S., Raditschnig, R., Schmid, T., Werner, B. ve Zychlinski, A., (1998). "MCR XVII. Three Types of MCR's and the Libraries – their Chemistry of Natural Events and the Preparative Chemistry", *Croatica Chemica Acta*, 71(3): 527-547.
- [9] Küçükgülzel, Ş. G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., Ekinçi, A. C. ve Vidin, A., (2000). "Synthesis, Characterization And Pharmacological Properties Of Some 4-Arylhydrazono-2-Pyrazoline-5-One Derivatives Obtained From Heterocyclic Amine", *Eur. J. Med. Chem.*, 35: 761-771.

- [10] Rahman, M., Mukhtar, S., Ansari, W. ve Lemiere, G., (2005). "Synthesis, Stereochemistry and Biological Activity Of Some Novel Long Alkyl Chain Substituted Thiazolidin-4-Ones And Thiazan-4-One From 10-Undecenoic Acid Hydrazide", *Eur. J. Med. Chem.*, 40: 173-184.
- [11] Liu, H., Li, Z. ve Anthonsen, T., (2000). "Synthesis And Fungicidal Activity Of 2-İmino-3-(4-Arylthiazol-2-Yl)-Thiazolidin-4-Ones And Their 5-Arylidene Derivatives", *Molecules*, 5: 1055-1061.
- [12] Benetollo, F., Bombieri, G., Del Pra, A., Orsini, F., Previtera, T. ve Vigorita, M. G., (1998). "Structural And Conformational Studies On 3,3'-Bis [1,3-Thiazolidin-4-One] Derivatives With Biological Activity", *Journal of Molecular Structure*, 443:131-139.
- [13] Shaker, R. M., (1999). "One Pot Synthesis of Novel 1,1'- and 1,4- Bridged Bis-Thiozalidinone Derivatives and Their Antimicrobial Activities", *Phosphorus, Silicon and Sulfur*, 149:7-14.
- [14] Vigorita, M.G., Otona, R., Monforte, F., Maccari, R., Trovato, A., Monforte, M.T. ve Taviano, M.F., (2001). "Synthesis And Antiinflammatory, Analgesic Activity Of 3,3'-(1,2-Ethanediy)l-Bis[2-Aryl-4-Thiazolidinone] Chiral Compounds", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11: 2791-2794.
- [15] Li-Ping Zhang, Xiao-Bo Shang, Qing-Fen Wu, Yang Zhang ve Jian-Ping Li., (2012). "Highly Efficient Method for the Synthesis of 1,4-Phenylenedithioureases Under Solvent- and Catalyst-Free Conditions Promoted by Microwave Irridiation", *Synthetic Communications*, 42: 1045–1052.
- [16] A. M. Sh. El-Sharief., Y. A. Ammar., M. A. Zahran. ve H. Kh. Sabet., (2004). "1,4-Phenylenediisothiocyanate In The Synthesis Of Bis(Thiourea, Benzothiazole, Quinazoline, 1,3-Benzoxazine And İmidazolidineiminothiones) Derivatives" *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 179: 267–275.
- [17] Mozolis, V.V. ve İokubaitite, S.P., (1973), "Preparation of N-Substituted Thiourea", *Russian Chemical Reviews*, 42: 7.
- [18] Banhashemi, A., Hazarkhani, H. ve Abdolmaleki, A., (2004). "Under Microwave Irradiation", 4: 305-308.
- [19] Jaques, R., (1950). "Die Wirkung Von Thioharnstoff Und Einiger Seiner Derivate Auf Phenoloxydase Verschiedener Herkunft", *Helv. Chim. Acta*, 33: 650.
- [20] Rollas, S. ve Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., (2003). "Biological Activity Of Disubstituted Thiourea Derivatives", *Current Topics İn Med. Chem.*, 3: 121-134.
- [21] Rollas, S. ve Koçyigit-Kaymakçioğlu, B., (2003), "Biological Activity of Disubstituted Thiourea Derivatives", *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 3: 121-134.

- [22] Uckum, F., (2001). "Phenethyl Thiourea Compounds and Use. United State", 6: 207- 688.
- [23] Buck, J . S., ve De Beer, E. J., (1941). "U. S. Patent2,254,136", Chem. Abstracts, 36: 8212.
- [24] Kubat Üzüm A. ve Özbey N., (2007). "Endocrinology and Metabolic Diseases", J. Med. Sci., 27: 419-425.
- [25] Fletcher, J.H., Dermer, O.C. ve Fox, R. B., (1974). "Nomenclature of Organic Compounds", American Chemical Society, Washington.
- [26] Lesyk, R.B. ve Zimenkovsky, B.S., (2004), "4-Thiazolidinones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry", Current Organic Chemistry, 8: 1547-77.
- [27] Kasmi-Mir, S., Djafri, A., Paquin, L., Hamelin, J. ve Rahmouni, M., (2006), "One-Pot Synthesis of 5-Arylidene-2-Imino-4-Thiazolidinones under Microwave Irradiation", Molecules, 11: 597-602.
- [28] Singh, S. P., Parmar, S. S., Raman, K. ve Stenberg, V. I., (1981), "Chemistry and Biological Activity of Thiazolidinones", Chemical Reviews, 81: 175-203.
- [29] Verma, A. ve Saraf, K. S., (2008), "4-Thiazolidinone - A Biologically Active Scaffold", European Journal of Medicinal Chemistry, 43: 897-905.
- [30] Jie Hu, Yi Wang, Xiaoyan Wei, Xixi Wu, Gaozhi Chen, Gaozhong Cao, Xueqian Shen, Xiuhua Zhang, Qinqin Tang ve Guang Liang, Xiaokun Li., (2013). "Synthesis And Biological Evaluation Of Novel Thiazolidinone Derivatives As Potential Anti-Inflammatory Agents", European Journal of Medicinal Chemistry, 64, 292-301.
- [31] Paul J. Edwards., (2008). "Combinatorial Library Methodology Applied To Cancer And Protease Targets", Drug Discovery Today, 13,:Numbers 23/2.
- [32] Srinivas, A., Nagaraj, A. ve Reddy., (2010). "Synthesis And in Vitro Study Of Methylene-Bis-Tetrahydro[1,3]Thiazolo[4,5-C]isoxazoles As Potential Nematicidal Agents", European Journal of Medicinal Chemistry, 45: 2353-2358.
- [33] Mandlik, J. V., Patwardhan, V. A. ve Nareund, K. S., (1968). J. Uniu. Poona, Sci. Technol., 32: 43.
- [34] M. D. Litvinchuk, (1964). "Effect Of 2-Mercaptobenzothiazole (Captax) On The Bil-Secretory Activity Of The Liver", Farmakol. Toksikol., 26: 725.
- [35] Weber, L., Illgen, K ve Almstetter, M., (1999), "Discovery of Multicomponent Reactions with Combinatorial Methods", Synlett, 3: 366-374.
- [36] Zhu, J. ve Bienayme, H., (2005). "Multicomponent Reactions" WILEY-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- [37] Dömling, A., (2002), "Recent Advances in Isocyanide-based Multicomponent Chemistry", Current Opinion in Chemical Biology, 6: 306-313.

- [38] Erdik, E., (1998). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Gazi Kitabevi, Ankara.
- [39] Dömling, A., (2000), "The Discovery of New Isocyanide-based Multi-component Reactions", *Current Opinion in Chemical Biology*, 4: 318-323.
- [40] Marek, I., (2005). "Multicomponent Reactions", *Tetrahedron* 61: 11309.
- [41] Wender, P.A., Handy, S.T. ve Wright, D.L., (1997), "Towards The Ideal Synthesis", *Chemistry and Industry*, 19: 765.
- [42] Barreca, M.L., Balzarini, J., Chimirri, A., De Clercq, E., De Luca, L., Höltje, H.D, Höltje, M., Monforte, A.M., Monforte, P., Pannecouque, C., Rao, A. ve Zappala, M., (2002), "Design, Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Molecular Modeling Studies of 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as Potent Anti-HIV Agents", *Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 5410-5413.
- [43] Srivastava, T., Haq, W. ve Katti, S.B., (2002), "Carbodiimide Mediated Synthesis of 4-Thiazolidinones by One-pot Three-component Condensation", *Tetrahedron*, 58: 7619-7624.
- [44] Blanchet, J. ve Zhu, J., (2004) , "Reeve's Synthesis of 2-Imino-4-thiazolidinone from Alkyl (aryl)trichloromethylcarbinol Revisited, a Three-component Process from Aldehyde, Chloroform and Thiourea", *Tetrahedron Letters*, 45: 4449-4452.
- [45] Rawal, R.K., Prabhakar, Y.S., Katti S.B ve De Clercq, E., (2005), "2-(Aryl)-3-furan-2-ylmethyl-thiazolidin-4-ones as Selective HIV-RT Inhibitors", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13: 6771-6776.
- [46] Truong Phuong, Thai Khac-Minh, Nguyen Thi Van Ha. ve Huynh Thi Ngoc Phuong., (2004). "Synthesis and Antifungal Activities of Phenylenedithioureas", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14: 653–656.
- [47] Kumar V., Rana H. ve Kaushik M.P., (2011). "A Naked-Eye Selective Detection Of Cyanide Ion: Studies On The Effect Of Chromophores And Spacers On Ditopic Receptors", *Analyst*, 136: 1873-1880.
- [48] Küçükgüzel, Ş.G., Oruç, E.E., Rollas, S., Şahin, F. ve Özbek, A., (2002). "Synthesis, Characterisation and Biological Activity of Novel 4-Thiazolidinones, 1,3,4-Oxadiazoles and Some Related Compounds", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37: 197-206.
- [49] Ottana, R., Maccari, R., Barreca, M.L., Bruno, G., Rotondo, A., Rossi, A., Chiricosta, G., Paola, R., Sautebin, L., Cuzzocrea, S. ve Vigorita, M. G., (2005), "5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and Synthesis of Novel Anti-inflammatory Agents", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13: 4243-4252.
- [50] Rahman, V.P.M., Mukhtar, S., Ansari W.H. ve Lemiere, G., (2005), "Synthesis, Stereochemistry and Biological Activity of Some Novel Long Alkyl Chain Substituted Thiazolidin-4-ones and Thiazan-4-one from 10-Undecenoic Acid Hydrazide", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40: 173-184.

- [51] Metwally, M.A., Keshk, E.M., Fekry A. ve Etman, H. A., (2004), "Synthesis Of Some New Thiazolidin-5-One Derivatives Of Pharmaceutical Interest" Phosphorus, Silicon and Sulfur, 179: 2067-79.
- [52] Kumamoto, K., Misawa, Y., Tokita, S., Kubo, Y. ve Kotsuki, H., (2002), "High-pressure-Promoted Condensation of Isothiocyanates with Aminopyridines: Efficient Synthesis of Pyridine–Thiourea Conjugates as Building Blocks for Hydrogen-Bonding Receptors", Tetrahedron Letters, 43: 1035-1038.
- [53] Sudha, L.V., Sathyanarayana, D.N. ve Manogaran, S., (1986). "¹³C NMR Spectra of 1,3-Dipyridyl- and Pyridylphenylthioureas. Chemical Shift Assignments and Conformational Implications", Spectrochimica Acta, 42A(12): 1373-1378.
- [54] Ramnathan, A., Sivakumar, K., Subramanian, K., Janarthanan, N., Ramadas K. ve Fun, H.K., (1995). "Symmetrically Substituted Thiourea Derivatives", Acta Crystallography, C51: 2446-2450.
- [55] Cauzzi, D., Costa, M., Gonsalvi, L., Pellinghelli, M.A., Predieri, G., Tiripicchio, A. ve Zanoni, R., (1997). "Anchoring Rhodium(I) on Thiourea-functionalized Silica Xerogels and Silsesquioxanes. Part II. Matrix Effects on The Selectivity in The Hydroformylation of Styrene", Journal of Organometallic Chemistry, 541: 377-389.
- [56] Mohanta, P.K., Dhar, S., Samal, S.K., Ilaa, H. ve Junjappa H., (2000). "1-(Methyldithiocarbonyl)imidazole: a Useful Thiocarbonyl Transfer Reagent for Synthesis of Substituted Thioureas", Tetrahedron, 56: 629-637.
- [57] Ranu, B. C., Dey, S. S. ve Bag, S., (2003). "A Simple and Green Procedure for The Synthesis of Symmetrical N,N-Disubstituted Thioureas on the Surface of Alumina Under Microwave Irradiation", Arkivoc, (ix): 14-20.
- [58] Perveen, S., Abdul Hai, S.M. ve Khan, R.A., (2005). "Expeditious Method for Synthesis of Symmetrical 1,3-Disubstituted Ureas and Thioureas", Synthetic Communications, 35: 1663-1674.
- [59] Hearn, M.J., Chen, M.F., Cynamon, M.H., Wang'ondur R. ve Webster, E.R., (2006). "Preparation and Properties of New Antitubercular Thioureas and Thiosemicarbazides", Journal of Sulfur Chemistry, 27(2): 149-164.
- [60] Yang, X.F. ve Wang, H., (2006). "Selective Thiourea Optical Probe Based on Thiourea-Induced Removal of Chloroacetyl Group from Chloroacetylamine", Spectrochimica Acta Part A, 65: 1063-1067.
- [61] Colthup, N.B., Daly, L.H. ve Wiberley, S.E., (1975). Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, Academic Press, New York.
- [62] Silverstein, R.M., Bassler, G.C. ve Morrill, T.C., (1981). Spectrometric Identification of Organic Compounds, 4th Ed., John Wiley and Sons Inc., New York.

- [63] Porter, Q.N., (1985). Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, John Wiley and Sons Inc., New York.
- [64] Balcı, M., (1986). Nükleer Magnetik Rezonans, Tur Yayın Ltd.Şti., İstanbul.

AÇIKLAMALAR

Antelmintik	Bağırsak kurtlarını yok eden veya felç ederek atılmasını sağlayan madde
Antibakteriyel	Bakterileri yok eden veya onların gelişimini durduran madde
Antihipertansif	Yüksek kan basıncını normal değerlerine düşüren madde
Anti-HIV	Kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromuna karşı Kullanılan madde
Antimikrobiyal	Hastalığa neden olan mikroorganizmaları yokeden veya gelişimini durduran madde
Antikonvulzan	Konvülsiyon (havale) tedavisinde kullanılan madde
Antitüberküloz	Tüberküloz tedavisinde kullanılan madde
Antiviral	Virüslerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan madde
Hipnotik	Uyku getirici veya uyutucu madde
In Vitro	Laboratuvar ortamında ya da yapay koşullar
In Vivo	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullar
Antikardiyovasküler	Tip2 diyabetlerde görülen ve ölüme neden olabilen kalp damarları ile ilgili hastalıkları tedavi edici madde
One-Pot	Tek-kap
Anti Lung	Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan madde
Nematisit	Toprakta, suda ve çürümekte olan organik maddelerde yaşayan yılan balığı şeklinde mikroskobik organizmalara

Nematisidal Aktivite yani nematotlara karşı kullanılan ilaçlar.
Nematotlara karşı gösterilen aktivite.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Gizem KAHRAMAN
Doğum Tarihi ve Yeri : İstanbul / 02.01.1990
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : gizemkahramann@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2012
Lise	Fen	Pertevniyal Anadolu lisesi	2008

YAYINLAR

Bildiri

1. Kahraman, G. ve Tuğcu, F. T. " Aril İminotiyazolidinon Bileşiklerinin Multikomponent ile sentezi " Uluslararası Katılımlı 26. Ulusal Kimya Kongresi 01-06.10.2012, OP-044.
2. Kahraman, G., Tuğcu F. T. " Synthesis of Aryl Iminothiazolidinone Compounds via Multicomponent Reaction (Non-Solvent) That is Suitable For The Green Chemistry" 15.JCF Frühjahrsymposium, Almanya 06-09.03.2013, poster 031.
3. Tuğcu F. T., Kahraman G. " Yeni Bis İminotiyazolidinon Türevlerinin Yeşil Sentezi" 3. AR-GE Proje Pazarı, YTÜ Davutpaşa, İstanbul, 08-09.05.2013.
4. Tuğcu, F. T., Kahraman, G. "Synthesis of Substituted Bis İminothiazolidinone Compounds via One-Pot Method" 16.JCF Frühjahrsymposium, Almanya 26-29.03.2014, P84.

Proje

1. Yeni Bis İminotiyazolidinon Türevlerinin Yeşil Sentezi
Proje No:2013-01-02 GEP 03 (Araştırmacı)