



**SİMETRİK OLMAYAN TIYOSÜLFONAT TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**Emine GÜNBATAR KUTLUANA**  
**Yüksek Lisans Tezi**  
**Kimya Anabilim Dalı**  
**Prof. Dr. Kani ZİLBEYAZ**  
**AĞRI-2020**  
**(Her hakkı saklıdır.)**

**T.C.**

**AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**Emine GÜNBATAR KUTLUANA**

**SİMETRİK OLMAYAN TİYOSÜLFONAT TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**Prof. Dr. Kani ZİLBELAZ**

**AĞRI-2020**

...../...../2020

## FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum “**Simetrik Olmayan Tiyosülfonat Türevlerinin Sentezi**” adlı tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt eder, tezimin kâğıt ve elektronik kopyalarının Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü arşivlerinde aşağıda belirttiğim koşullarda saklanmasına izin verdiğimi onaylarım.

Lisansüstü Eğitim-Öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim.

- Tezimin tamamı her yerden erişime açılabilir.
- Tezim sadece Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi yerleşkelerinden erişime açılabilir.
- Tezimin ..... yıl süreyle erişime açılmasını istemiyorum. Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin tamamı her yerden erişime açılabilir.

...../...../2020

Emine GÜNBATAR KUTLUANA

## TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĐI

### FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Prof. Dr. Kani ZİLBEYAZ danışmanlığında, Emine GÜNBATAR KUTLUANA tarafından hazırlanan bu çalışma 04/09/2020 tarihinde aşğıdaki jüri tarafından. Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Kani ZİLBEYAZ

İmza: .....

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Hülya ÇELİK

İmza: .....

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Engin ŞAHİN

İmza: .....

Yukarıdaki imzalar adı geçen öğretim üyelerine ait olup;

Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../2020 tarih ve .... / . .... nolu kararı ile onaylanmıştır.

..../...../.....

Prof . Dr. İbrahim HAN

Enstitü Müdürü

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### SİMETRİK OLMAYAN TİYOSÜLFONAT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kani ZİLBEYAZ

Jüri: Doç. Dr. Hülya ÇELİK

Jüri: Doç. Dr. Engin ŞAHİN

Tiyosülfonatlar ( $R^1SO_2SR^2$ ), tiyosülfonik asidin S-esterleri olarak da bilinen organosülfür bileşikleridir. Disülfürlerin oksidasyonu veya organosülfonil halojenürlerin tiyolatlarla reaksiyonu yoluyla üretilirler. Tiyosülfonatlar, sülfür atomlarından birinin iki oksijen atomu taşıdığı bir disülfür bağı içerir. Bu ilginç bileşikle, disülfürlerden daha reaktiftir ve iki kükürt atomunun oksidasyon basamakları farklı olup,  $-SR^2$  için oksidasyon basamağı II ve  $R^1SO_2-$  için oksidasyon basamağı VI olduğu için hem nükleofiller hem de elektrofiller ile reaksiyona girebilirler. Ayrıca, reaksiyon koşullarına bağlı olarak sülfide edici veya sülfonilleyci reaktanlar olarak reaksiyona girebilirler. Tiyosülfonatları içeren organosülfür bileşikler birçok doğal üründe bulunurlar ve organik sentezlerde yapı taşı olarak kullanılırlar. Ayrıca, tiyosülfonatlar farmasötiklerde anti-mikrobiyal, anti-obezite, anti-mantar ve anti-kanser aktiviteleri ayrıca diğer biyolojik aktivitelerinde olduğu yapılan araştırmalar sonucunda görülmüştür. Bu nedenlerle yapılan tez çalışmasında, çok sayıda aktiviteye sahip olduğu düşünülen organosülfürlü bileşikler olan bir dizi tiyosülfonat türevinin sentezlenmesi planlanmıştır. Bu çalışmada, potasyum *p*-toluentiyosülfonatın, oda sıcaklığında DMF varlığında çeşitli *p*-substitue benzil halojenlerle reaksiyonu yoluyla bir dizi tiyosülfonat türevi elde edildi. Bileşikler, H-NMR, C-NMR, IR ile karakterize edildi ve erime noktaları belirlendi.

2020, 61 sayfa

**Anahtar sözcükler:** Anti-tümör, disülfid, organik sentez, sülfür, tiyosülfonat.

## ABSTRACT

### MASTERS DISSERTATION

#### SYNTHESIS OF UNSYMMETRICAL THIOSULFONATE DERIVATIVES

**Advisor: Professor Dr. Kani ZILBEYAZ**

**Jury: Associate Professor Dr. Hulya CELIK**

**Jury: Associate Professor Dr. Engin SAHIN**

Thiosulfonates ( $R^1SO_2SR^2$ ) are organosulfur compounds also known as the S-esters of thiosulfonic acid. They are produced by the oxidation of disulfides or by the reaction of organosulfonyl halides with thiolates. Thiosulfonates contain a disulfide bond where one of the sulfur atoms bears two oxygen atoms. These interesting compounds are more reactive than disulfides and are able to react with both nucleophiles and electrophiles since the oxidation states of the two sulfur atoms are different, oxidation state II for the  $-SR^2$  and oxidation state VI for the  $R^1SO_2-$ . Moreover, they can react as sulfenylating or as sulfonylating reactants depending on the reaction conditions. Organosulfur compounds, including thiosulfonates, are present in many natural products and are used as building blocks in organic synthesis. Furthermore, thiosulfonates are used in pharmaceuticals, they have demonstrated a wide range of biological activities including anti-microbial, anti-obesity, anti-fungal, and anti-cancer activities. In this study, a range of thiosulfonate derivatives were obtained by the reaction of potassium *p*-toluenthiosulfonate with various *p*-substituted benzyl halogens in the presence of DMF at room temperature. The compounds were characterized by H-NMR, C-NMR, IR and their melting points determined.

**2020, 61 pages**

**Keywords:** Anti-tumor, disulfide, organic synthesis, sülfür, thiosulfonate.

## TEŐEKKÖR

Yüksek Lisans eğitimin boyunca, benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, çalışmalarımın tamamlanabilmesi için her türlü çalışma ortamını sağlayan ve bana her zaman gereken desteği sunan çok değerli Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Kani ZİLBEYAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu çalışmamda desteklerini her daim arkamda hissettiğim eşime ve aileme teşekkür ederim.

04/09/2020

Emine GÜNBATAR KUTLUANA

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Tiyosülfonatlar .....	1
<b>2. KAYNAK ÖZETLERİ</b> .....	<b>5</b>
2.1. Tiyosülfonatların Sentezi.....	5
2.1.1. Disülfidleri kullanarak tiyosülfonat sentezi.....	5
2.1.2. Tiyosülfonat kullanarak tiyosülfonat sentezi.....	9
2.1.3. Tiyoller kullanarak tiyosülfonat sentezi .....	9
2.1.4. Sülfenil halojenürler kullanılarak tiyosülfonat sentezi .....	10
2.1.5. Sülfonil halojenürler kullanılarak tiyosülfonat sentezi.....	11
2.1.6. Alkali metal tiyosülfonatlar kullanılarak tiyosülfonat sentezi.....	12
2.1.7. Sülfonamidlerin farmakolojik aktiviteleri .....	13
2.1.8. Alkalimetal sülfonatlar kullanılarak tiyosülfonat sentezi.....	14
2.1.9. Simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi için alternatif çalışmalar .....	17
2.2. Çalışmanın Amacı.....	20
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>22</b>
3.1. Materyal .....	22
3.1.1. Kullanılan kimyasallar.....	22
3.1.2. Kullanılan cihazlar.....	22
3.2. Yöntem.....	22
3.2.1. Tiyosülfonat türevlerinin genel sentezi .....	22
3.2.1.1. S-metil 4-metilbenzensülfonotioat (48) .....	23
3.2.1.2. S-benzil 4-metilbenzensülfonotioat (49).....	23
3.2.1.3. S-4-klorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (50).....	24
3.2.1.4. S-4-nitrobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (51).....	24
3.2.1.5. S-4-(triflorometoksi) benzil 4-metilbenzensülfonotioat (52).....	25
3.2.1.6. S-4-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (53).....	25
3.2.1.7. S-4-(triflorometil) benzil 4-metilbenzensülfonotioat (54).....	26

3.2.1.8.	S-4-metoksibenzil 4-metilbenzen-sulfonotioat (55).....	26
3.2.1.9.	S-4-tert-butilbenzil 4-metilbenzen-sulfonotioat (56) .....	27
3.2.1.10.	S-4-izopropilbenzil 4-metilbenzen-sulfonotioat (57).....	27
3.2.1.11.	S-4-siyanobenxil 4-metilbenzen-sulfonotioat (58).....	28
<b>4.</b>	<b>ARAŐTIRMA BULGULARI .....</b>	<b>29</b>
<b>5.</b>	<b>SONUÇ .....</b>	<b>52</b>
<b>6.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>54</b>
<b>7.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>61</b>



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Organosülfür bileşikler.....	1
Şekil 1.2. Eczacılık ve zirai alanda kullanılan s bağı içeren bazı doğal ürünler.....	2
Şekil 1.3. S-S Bağlarını sentezlemek için klasik yaklaşımlar.....	3
Şekil 1.4. S-metil metansiyosülfonat ve S-fenilbenzenetiyosülfonat.....	4
Şekil 2.1. Tiyosülfonat sentez stratejileri.....	5
Şekil 2.2. Disüflitlerin oksidasyonunda olası reaksiyon ürünleri.....	6
Şekil 2.3. meta-Kloroperoksi benzoik asitüzerinden tiyosülfonatların sentezi.....	6
Şekil 2.4. Aktif kömür üzerinden tiyosülfonatların sentezi.....	7
Şekil 2.5. NBS Kullanılarak tiyosülfonatların sentezi.....	7
Şekil 2.6. TCCA Kullanılarak tiyosülfonatların sentezi.....	7
Şekil 2.7. KMnO <sub>4</sub> Kullanılarak tiyosülfonatların sentezi.....	8
Şekil 2.8. Oxone® Kullanılarak tiyosülfonatların sentezi.....	8
Şekil 2.9. Paladyum katalizli sülfonamidasyon.....	9
Şekil 2.10. Termal ayrışmayası ile tiyosülfonatların sentezi.....	9
Şekil 2.11. N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ile Tiyosülfonatların sentezi.....	10
Şekil 2.12. Sülfenil klorür hazırlanması için genel yöntemler.....	10
Şekil 2.13. Sülfenil klorür ile tiyosülfonat sentezi.....	11
Şekil 2.14. Tiyosülfonatların sülfonil klorürlerden ve tiyollerden sentezi.....	11
Şekil 2.15. Tiyosülfonatların sülfonil klorürlerden ve tiyollerden sentezi.....	12
Şekil 2.16. Sülfonil klorürlerden arensülfinatlardan, arenosülfonatların sentezi.....	13
Şekil 2.17. S-(florometil) benzensülosülfonatın sentezi.....	14
Şekil 2.18. Potasyum tiosülfonatların sülfenil klorürlerle alkilasyonunu.....	14
Şekil 2.19. Disüflit ve tiyollerin doğrudan oksidasyonu.....	15
Şekil 2.20. Simetrik olamayan tiyosülfonatların sülfinatlardan sentezi.....	15
Şekil 2.21. Simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi.....	16
Şekil 2.22. Glikosil benzensiyosülfonatların sentezi.....	16
Şekil 2.23. S-alkil alkanetiyosülfonatların ve S-aril arenetiyosülfonatların sentezi...17	17
Şekil 2.24. S-alkil alkanetiyosülfonatların ve S-aril arenetiyosülfonatların sentezi...17	17
Şekil 2.25. S-alkil alkanetiyosülfonatların ve S-aril arenetiyosülfonatların sentezi...17	17
Şekil 2.26. AgNO <sub>3</sub> varlığında tiyosülfonatların sentezi.....	18
Şekil 2.27. Simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi.....	18

<b>Şekil 2.28.</b> Simetrik olmayan tiyosülfonatların sülfonil halojenürlerin tiyolat anyonlarıyla sentezi.....	18
<b>Şekil 2.29.</b> Simetrik olmayantiyosülfinatlar sodyum metaperiyodat ile sentezi.....	19
<b>Şekil 2.30.</b> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ile simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi.....	19
<b>Şekil 2.31.</b> Tiyol ve sülfonik asit ile simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi.....	20
<b>Şekil 2.32.</b> Tez kapsamında sentezi hedeflen tiyosülfonat türevleri.....	21
<b>Şekil 3.1.</b> Tiyosülfonat türevlerinin genel sentez yöntemi.....	23
<b>Şekil 4.1.</b> <i>S</i> -metil 4-metilbenzensülfonotioat <b>48</b> in 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	30
<b>Şekil 4.2.</b> <i>S</i> -metil 4-metilbenzensülfonotioat <b>48</b> in 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	31
<b>Şekil 4.3.</b> <i>S</i> -benzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>49</b> un 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	32
<b>Şekil 4.4.</b> <i>S</i> -benzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>49</b> un 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	33
<b>Şekil 4.5.</b> <i>S</i> -4-klorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>50</b> nin 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	34
<b>Şekil 4.6.</b> <i>S</i> -4-klorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>50</b> nin 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	35
<b>Şekil 4.7.</b> <i>S</i> -4-nitrobenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>51</b> in 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	36
<b>Şekil 4.8.</b> <i>S</i> -4-nitrobenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>51</b> in 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	37
<b>Şekil 4.9.</b> <i>S</i> -4-(triflorometoksi) benzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>52</b> nin 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	38
<b>Şekil 4.10.</b> <i>S</i> -4-(triflorometoksi) benzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>52</b> nin 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	39
<b>Şekil 4.11.</b> <i>S</i> -4-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>53</b> ün 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	40
<b>Şekil 4.12.</b> <i>S</i> -4-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>53</b> ün 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	41

<b>Şekil 4.13.</b> S-4-(triflorometil) benzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>54</b> ün 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	42
<b>Şekil 4.14.</b> S-4-(triflorometil) benzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>54</b> ün 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	43
<b>Şekil 4.15.</b> S-4-metoksibenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>55</b> in 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	44
<b>Şekil 4.16.</b> S-4-metoksibenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>55</b> in 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	45
<b>Şekil 4.17.</b> S-4-tert-butilbenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>56</b> nın 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	46
<b>Şekil 4.18.</b> S-4-tert-butilbenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>56</b> nın 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	47
<b>Şekil 4.19.</b> S-4-izopropilbenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>57</b> nin 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu spektrumu.....	48
<b>Şekil 4.20.</b> S-4-izopropilbenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>57</b> nin 100 MHz <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	49
<b>Şekil 4.21.</b> S-4- siyanobenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>58</b> in 400 MHz <sup>1</sup> H-NMR spektrumu spektrumu.....	50
<b>Şekil 4.22.</b> S-4- siyanobenzil 4-metilbenzensülfonotioat <b>58</b> in 20 MHz <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	51
<b>Şekil 5.1.</b> Tez kapsamında sentezi hedeflen tiyosülfonat türevleri.....	53

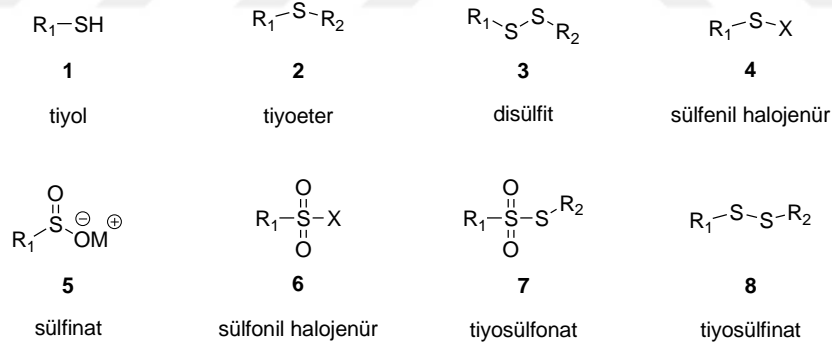
## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CNBr	: Siyanojen bromür
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
Cu	: Bakır
Dk	: Dakika
DMAP	: Dimetilaminopiridin
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetil sülfoksit
FT-IR	: Fourier transform infrared spektroskopisi
H <sub>2</sub> O	: Su
HCl	: Hidroklorik asit
<i>m</i> -CPBA	: <i>m</i> -kloroperoksibenzoik asit
M	: Molarite
Me	: Metal
N	: Normalite
NCS	: <i>N</i> -klorosüksinimit
NMM	: <i>N</i> -metilmorfolin
NMR	: Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
°C	: Santigrat derece
PMI	: Reaksiyon proses kütle yoğunluğu
rt	: Oda sıcaklığı
S	: Sülfür
s	: Saat
TEA	: Trietilenamin
TLC	: İnce tabaka kromatografisi

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Tiyosülfonatlar

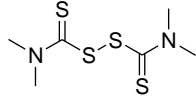
Organosülfür bileşikler (Şekil 1.1), doğal ürünlerin ve farmasötik moleküllerin yapısında bulunmakla birlikte, organik sentezlerde yaygın olarak kullanılırlar (Block 1992, Omann vd 2017). İlaç ve zirai kimyasal özelliklere sahip organosülfür bileşikler olan tiyoeterler (ya da okside edilmiş türevleri) son yıllarda oldukça ilgi çekmiştir (Şekil 1.2) (Reynolds vd 2004). Özellikle kükürt-kükürt bağı taşıyan disülfür bileşikleri geniş bir yelpazede birçok molekülün yapısında bulunmaktadır. Örneğin amino asidini içeren çeşitli doğal ürünlerde bulunan S-S bağları oluşturdukları disülfid köprüleri ile proteinlerin üç boyutlu yapısını düzenler (Lindquist vd 1990). Endüstride disülfidler kauçuk ve elastomerlerin kükürtle işlenmeleri için yaygın olarak kullanılırlar. Ayrıca disülfid fonksiyonel grubu içeren sülfür molekülleri, tarımsal alanda kullanılan birçok kimyasal maddenin yapısında bulunur (Mandal 2014; Beletskaya vd 2011).



Şekil 1.1. Organosülfür bileşikler

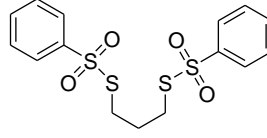
Yapısal olarak antibakteriyel ajan allisin (dialil tiyosülfinat) ile benzer olan tiyosülfonatlar ( $R^1SO_2SR^2$ ), sistein tarama reaktifleri olarak kullanımın yanı sıra (Gallardo-Godoy vd 2007) antimikrobiyal (Sotirova vd 2012), antifungal (Baerlocher vd 2000) ve antikanser (Smith vd 2016) gibi çeşitli biyolojik aktiviteler sergilerler. Ayrıca son yıllarda bazı tiyosülfonatlar,  $R^1SO_2-$  (Reddy vd 2018, Pranab vd 2017, Shyam vd 2017) ve  $R^2S-$  (Girijavallabhan vd 2011, Kanemoto vd 2018) gruplarının çeşitli kimyasal dönüşümler yoluyla organik moleküllere takılması için

çok yönlü sentetik öncüler olarak kullanılmıştır. Yukarıda belirtilen uygulamalar nedeniyle, tiyosülfonatların sentezi ve yeni stratejiler geliştirmek için büyük çaba sarf edilmiştir.



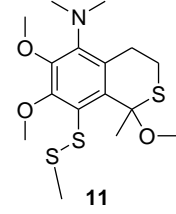
9

Thiram



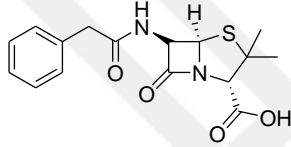
10

Bensultap



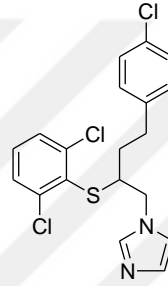
11

Polycarpamine A



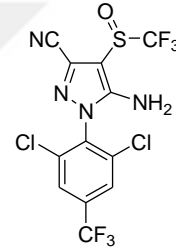
12

Penicillin G



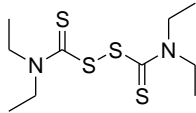
13

Butoconazole



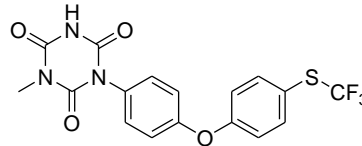
14

Fibronil



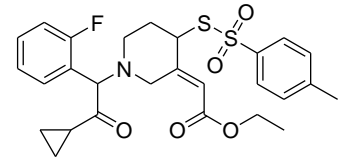
15

Disulfram



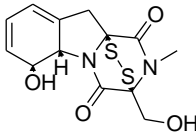
16

Toltrazuril



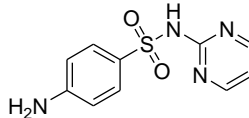
17

Antiplatelet Therapy



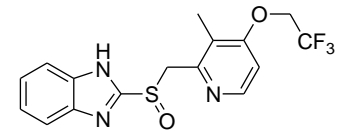
18

Gliotoxin



19

Sulfadiazine

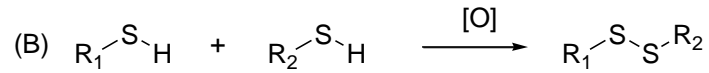
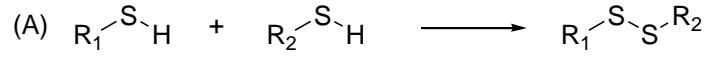


20

Lansoprazole

**Şekil 1.2.** Eczacılık ve zirai alanda kullanılan S bağı içeren bazı doğal ürünler

Geleneksel olarak S-S bağ oluşumunu sağlamak için tiyoller **1** ile sülfenil halojenürlerin **4** nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu kullanılmıştır (Şekil 1.3 (A)). Bununla birlikte günümüzde yan ürün dezavantajına rağmen iki farklı tiolün oksidatif eşleşmesi, disülfürleri hazırlamak için daha yaygın bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Şekil 1.3 (B)).



**Şekil 1.3.** S-S Bağlarını sentezlemek için klasik yaklaşımlar

Sülfonoatlar veya tiyosülfonik asidin S esterleri olarak da adlandırılan tiyosülfonatlar, kükürt atomlarından birinin iki oksijen atomu taşıdığı disülfürin özel bir sınıfıdır. Kolayca işlenebilen sıvı veya katı halde bulunan tiyosülfonatlar genellikle düşük ile orta derecede toksisite gösterirler. Tiyosülfonatlar, hem nükleofiller hem de elektrofiller ile reaksiyona girmelerini sağlayan oksidasyon basamağı II (-SR<sup>2</sup>) olan ve oksidasyon basamağı VI (R<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>-) olan iki sülfür atomu içerir. S-S bağlarındaki kutuplaşma nedeniyle disülfitlerden daha reaktif olan tiyosülfonatlar, sülfenil halojenürlere göre daha kararlıdır. Tiyosülfonatlar reaksiyon koşullarına bağlı olarak ya sülfenilasyon ya da sülfonasyon reaktantı olarak reaksiyona girebilirler. Ayrıca termoliz veya fotoliz altında homolitik olarak S-S bağının parçalanması sonucunda tiyosülfonatlar, sülfonil ile sülfenil radikalleri oluşturabilirler. Radikal ara ürün oluşturmalarına yanı sıra hem nükleofiller hem de elektrofiller ile iyonik reaksiyonlar gerçekleştirebilen tiyosülfonatlar çok yönlü moleküller olup, sentetik organik kimyada önemli bir yere sahiptirler.

Tiyosülfonatlar hakkında yapılan ilk çalışma 1840 yılında Weidmann ve Lowig tarafından bildirilmiştir. Ancak organik kimyacıların gerçek manada bu bileşik sınıfıyla ilgilenmesi Small'ın 1949 yılında antimikrobiyal aktivitelerini keşfettiği çalışmasıyla başlamıştır (Small vd 1949). Zottola kısa süre önce gerçekleştirdiği çalışmasında tiyosülfinatların, siyanür zehirlenmelerine karşı etkili

bir savunma sistemi olarak çalışabileceklerini de ortaya koymuştur (Zottola vd 2009).

Organik sentezlerde sıklıkla kullanılan S-metil metansiyosülfonat **21** ve S-fenil benzenetiyosülfonat **22** gibi basit yapıya sahip tiyosülfonatlar ticari olarak mevcuttur (Şekil 1.4). Çoğu durumda daha karmaşık moleküllerin yapı taşlarını oluşturan tiyosülfonatlar, küçük ölçeklerde organik kimyacılar tarafından laboratuvarlarda hazırlanmaktadır. Yeşil kimyanın giderek artan farkındalığı ve önemi, kimyagerlerin düşük toksisite, daha az çevresel etkiye sahip reaktifler ve daha küçük ekolojik ayak izi bırakan molekülleri sentezlemeleri için yeni yöntemler tasarlamalarına neden olmuştur. Yukarıda belirtilen esaslar günümüzde henüz geleneksel olmamakla birlikte, bir yöntem seçerken reaksiyon adımları, sayısı, verimi, reaktiflerin yaygınlığı gibi klasik parametrelerle birlikte değerlendirilmesi ve göz önünde bulundurulması gereken önemli hususlardandır.



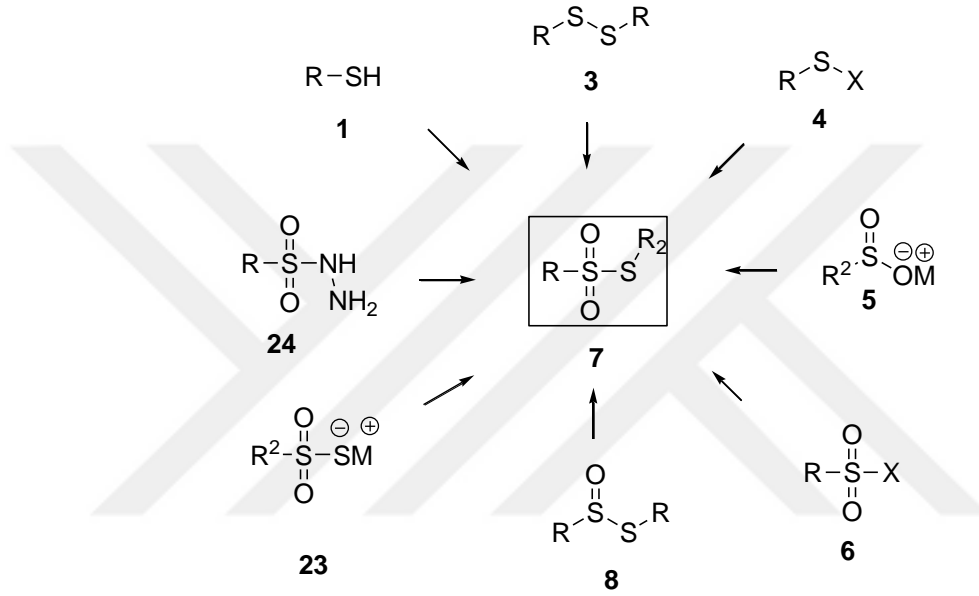
**Şekil 1.4.** S-metil metansiyosülfonat ve S-fenilbenzenetiyosülfonat

Simetrik tiyosülfonatlar, içinde özdeş olarak ikame edilmiş kükürt içeren iki bileşiğin substrat olarak kullanıldığı moleküller arası S-S bağ oluşumu ile elde edilebilir. Örnek olarak tiyollerin oksidasyon dimerizasyonu (Iranpoor vd 2002, Nair vd 2003), sülfonil hidrazidlerin bozunması (Wang vd 2015, Yang vd 2016) veya sülfonil klorürlerin indirgenmesi yer alır (Chemla vd 1998, Liu vd 2003). Simetrik olmayan tiyosülfonatlar ise, iki farklı süstitüe edilmiş kükürt içeren bileşiğin substrat olarak kullanıldığı moleküllerin çapraz bağlanması yoluyla üretilebilir. Örnek olarak sodyum sülfonatların disülfid (Taniguchi vd 2015) tiyoller (Taniguchi vd 2014) veya *N*- (organotio) süksinimidler (Liang vd 2012) ve sülfonilhidrazidlerin, tiyollerle reaksiyonu verilebilir (Zhang vd 2017). Alternatif bir yöntem ise sülfonil halojenürlere tiyollerin ilave edilmesini takip eden hidrojen halojenürün ayrılmasıyla meydana gelen nükleofilik süstitüsyondur (Prasad vd 2000, Yang vd 2013) .

## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

### 2.1. Tiyosülfonatların Sentezi

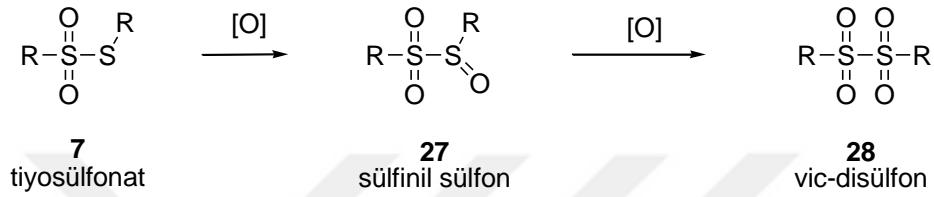
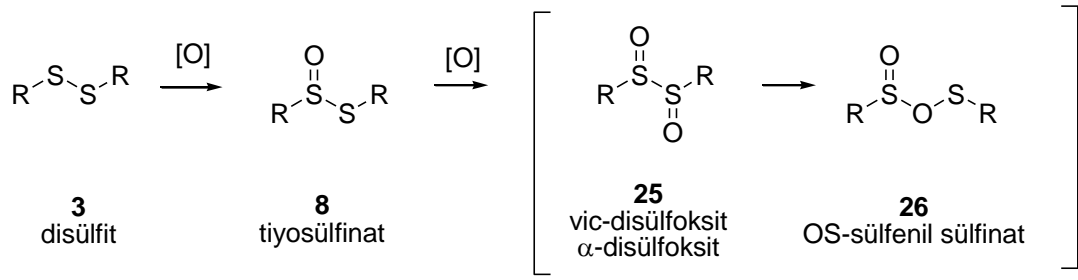
Daha öncede vurgulandığı gibi farklı uygulama alanlarına sahip olan tiyosülfonatların sentezi için çok sayıda metot geliştirilmiştir. Kükürt atomundan çıkılarak tiyosülfonat sentezlemek için geliştirilen sentetik stratejiler Şekil 2.1 de verilmiştir. Aşağıda bu stratejiler kısaca sunulmuştur.



Şekil 2.1. Tiyosülfonat sentez stratejileri

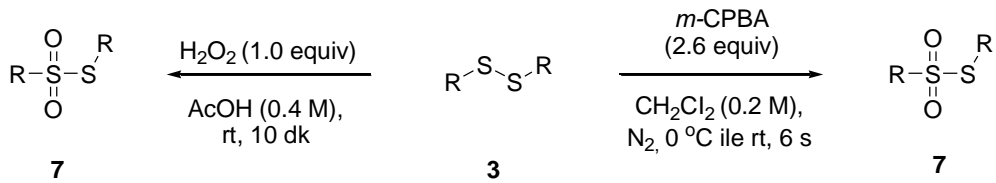
#### 2.1.1. Disüfitleri kullanarak tiyosülfonat sentezi

Simetrik olmayan tiyosülfonatların 7 sentezi için en pratik ve en çok kullanılan yöntemlerden biri disüfitlerin 3 doğrudan oksidasyonudur. Bu yaklaşım Freeman ve meslektaşları tarafından geliştirilmiştir (Freeman vd 1985). Disüfit ile yükseltgen arasındaki orana ve yükseltgenin yapısına bağlı olarak oksidasyon sonucunda tiyosülfinatlardan 8, daha kararlı tiyosülfonatlar 7, sülfenilsülfonlar 27 veya vic-disülfonlar 28 (Şekil 2.2) elde edilebilir. Vic-disülfoksitler 25 ve OS-sülfenilsülfinatlar 25 şimdiye kadar hiç izole edilememişlerdir. Ancak düşük sıcaklıklı NMR çalışmaları, tiyosülfinatlardan 8 tiyosülfonatların meydana geldiği reaksiyonda ara ürün olarak oluştuğunu göstermiştir (Şekil 2.2).



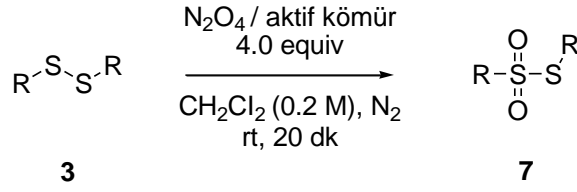
**Şekil 2.2.** Disülfidlerin oksidasyonunda olası reaksiyon ürünleri

İlerleyen yıllarda disülfid yapısında bulunan sülfür atomlarından birinin seçici olarak oksidasyonu gerçekleştirilmiştir **3** (Şekil 2.3). Asetik asit içerisinde *m*-kloroperoksibenzoik asit (*m*-CPBA) (Freeman vd 1983; Bhattacharya vd 1978) veya hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) gibi perasitler (Meier vd 1972) bu amaç için kullanılan en yaygın oksijen kaynağıdır.



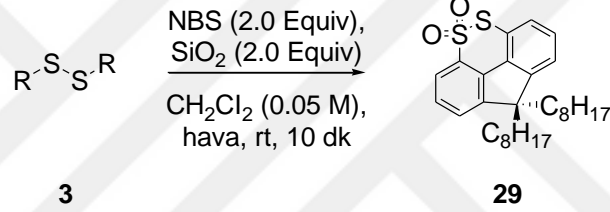
**Şekil 2.3.** *m*-CPBA asit üzerinden tiyosülfonatların sentezi

2004 yılında aktif kömür, tiyosülfonatlar elde etmek için katı destek materyali olarak kullanılmıştır (Iranpoor vd 2004). Ne yazık ki, diklorometan veya kloroform gibi kanserojen çözücüler bu yaklaşımları daha az ilgi çekici hale getirmiştir (Şekil 2.4).



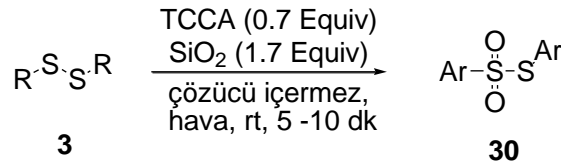
**Şekil 2.4.** Aktif kömür üzerinden tiyosülfonatların sentezi

Klasik oksidanlar ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , *m*-CPBA, v.b.) disülfür köprüleri içeren sterik engelli bifenil türevlerinin yükseltgenmesi için başarılı olamamıştır. Bonifácio ve arkadaşları *N*-bromosüksinimit (NBS) varlığında uygun bir disülfitten çıkarak tiyosülfonat köprülü 9,9-di-*n*-oktilflorene türevini oksidasyon yoluyla elde etmişlerdir (Şekil 2.5) (Bonifácio vd 2010).



**Şekil 2.5.** NBS kullanılarak tiyosülfonatların sentezi

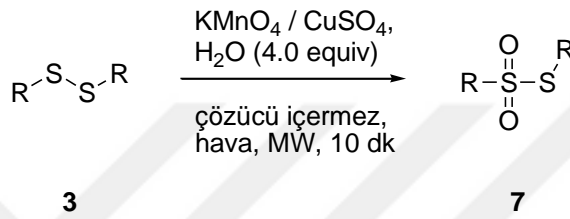
Yeşil kimyanın son yıllarda önem kazanması ile çözücüsüz reaksiyonlara duyulan ilgi bir hayli artmıştır. Chen ve grubu 2010 yılında aromatik disülfitlerden tromosülfonatları sentezlemek için trikloroizosiyanürik asidi (TCCA) havanda öğütüp katı halde bir harç haline getirerek kullanmıştır (Xu vd 2010). Oldukça hızlı bir şekilde ilerleyen ve yüksek verime sahip olan bu tiyosülfonat sentez yöntemi ekonomik kimya kullanımının ilk örneğini temsil eder (Şekil 2.6) (Balaz vd 2013).



**Şekil 2.6.** TCCA kullanılarak tiyosülfonatların sentezi

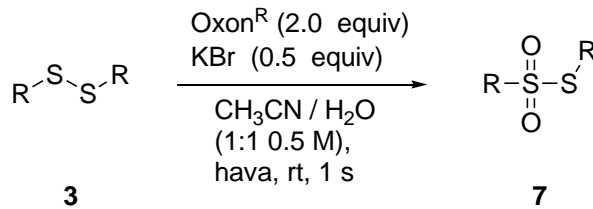
Alternatif bir yöntem olarak Luu ve grubu tarafından, bakır (II) sülfat pentahidrat üzerinde absorbe edilen potasyum permanganat kullanılmış, alifatik

disülfitlerin oksidasyonu için çevreci bir prosedür olarak sunulmuştur (Luu vd 2015). Reaksiyonlar ya mikrodalga ışıması altında veya çözücüsüz ortamda geleneksel ısıtma ile gerçekleştirilmiştir. Bu oksidasyon reaksiyonunda  $\text{KMnO}_4$  atık ürününü yakalamak için çok fazla miktarda Cu-tuzu ilave edilir ve bu şekilde önemli miktarda atık üreten destekleyici kullanılır. Bu örnek yeşil potansiyeli değerlendirmek üzere belirli bir reaksiyon için farklı parametrelerin incelenmesinin önemini göstermektedir. Birçok çözücüsüz reaksiyon ürününü izole etmek için, yoğun bir ekstraksiyon işlemine gerek duyulduğu da belirtilmelidir (Şekil 2.7).



**Şekil 2.7.**  $\text{KMnO}_4$  kullanılarak tiyosülfonatların sentezi

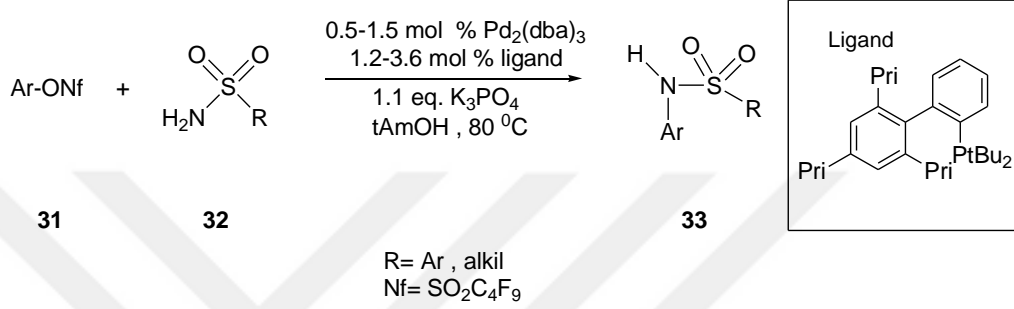
Oxone® (potasyum peroksimonosülfonat,  $\text{KHSO}_5 / \text{KHSO}_4 / \text{K}_2\text{SO}_4$ , 2: 1: 1 mol oranında) ticari olarak temin edilebilen toksik olmayan ve oldukça karalı yapıya sahip bir yükseltgeyicidir. 2015 yılında Natarajan tarafından geliştirilen metot disülfitlerin sulu asetonitril ortamında oksidasyon reaksiyonudur (Natarajan 2015). Metot, elektron veren ve elektron çeken grupları içeren alifatik ve aromatik disülfitlerin oksidasyonu için kullanılmıştır. Reaksiyon muhtemelen insitü  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$  veya  $\text{Cl}_2$ 'yi oluşturmak üzere MX oksidasyonu ile ilerler. Daha sonra hidroliz, disülfit ile reaksiyona girebilen hipohalojenür asitleri (HOX) verir. Oluşturulan katyonik ara maddeye su ile nükleofilik saldırı sonunda uygun tiyosülfonat oluşur. Bu metot az miktarda halojenli atık oluşturur (Şekil 2.8).



**Şekil 2.8.** Oxone® kullanılarak tiyosülfonatların sentezi

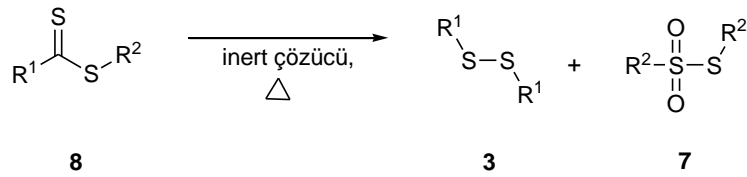
### 2.1.2. Tiyosülfonat kullanarak tiyosülfonat sentezi

Yukarıda sözü edilen oksidasyon yöntemleri, disülfidlerin oksidasyonunda aracı olan tiyosülfinat öncüllerini kullanarak tiyosülfonatların hazırlanması için de uygulanabilir. Oae ve arkadaşları çalışmalarında, asetik asit ile hidrojen peroksit kullanarak (Şekil 2.9) tiyosülfinatların kantitatif oksidasyonu yoluyla ilgili tiyosülfonatları elde etmişlerdir (Oae vd 1980).



Şekil 2.9. Paladyum katalizli sülfonamidasyon

Tiyosülfinatların inert bir çözücüde termal ayrışması sonucu (disproporrtiyon), ana ürünleri olarak simetrik tiyosülfonatlar ve disülfidler oluşur (Koch vd 1970). S(O<sub>2</sub>)-S bağının homolitik parçalanması ile bir sülfenil (R<sup>1</sup>S<sup>•</sup>) ve bir thil (R<sup>1</sup>S<sup>•</sup>) radikallerinin meydana geldiği serbest-radikal oluşum mekanizmasını izleyen dimerizasyonun gerçekleştiği düşünülmektedir (Şekil 2.10).

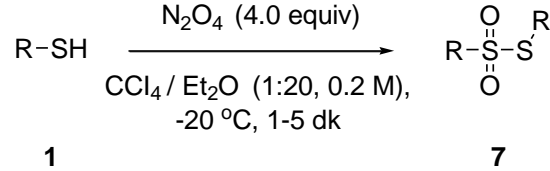


Şekil 2.10. Termal ayrışma ile tiyosülfonatların sentezi

### 2.1.3. Tiyoller kullanarak tiyosülfonat sentezi

Tiyosülfonatların hazırlanması disülfidlerin oksidasyonunun yanı sıra, tiyollerin doğrudan oksidatif kampliği ile gerçekleştirilebilir. 1978'de, Oae, düşük sıcaklıkta (-20 °C) aşırı miktarda dinitrojen tetraoksit (N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) ile muamele edildiklerinde hem arentiyollerden hem de alkantiyollerden tiyosülfonatlar elde

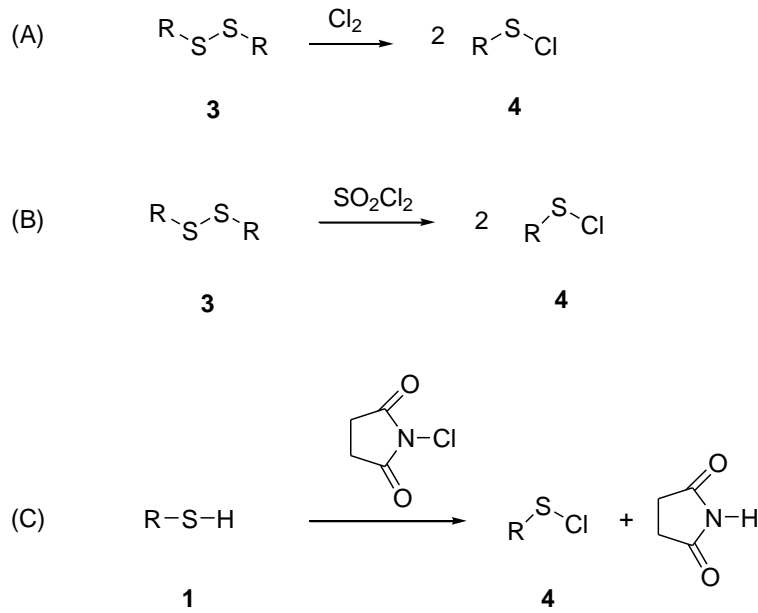
etmiştir (Kim vd 1978). Dinitrojen tetroksit ayrıca disülfidleri oksitlemek içinde kullanılır. Bununla birlikte reaksiyonun, sülfonik asitlerin oluştuğu ileri oksidiyon basamaklarına ilerlemesi ve yüksek derecede tehlikeli karbon tetraklorürün çözücü olarak kullanılması metodun dezavantajlarıdır (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ile tiyosülfonatların sentezi

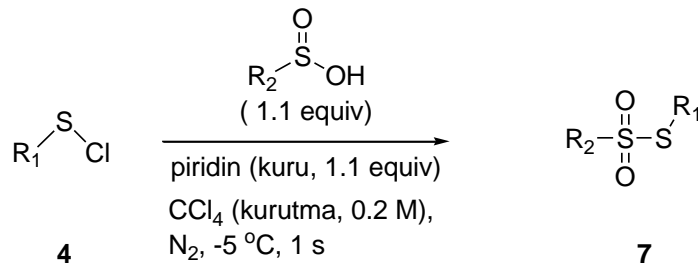
#### 2.1.4. Sülfenil halojenürler kullanılarak tiyosülfonat sentezi

Sülfenil klorürler (RSCl), tiyosülfonatların sentezi için de kullanılan çok güçlü sülfenile edici ajanlardır. Genellikle düşük sıcaklıklarda gaz halinde klor veya sülfürlü klorür ile ilgili disülfidlerden hazırlanırlar (Oae vd 1981). Alternatif bir yöntem ise tiyollerin *N*-klorosüksinimit (NCS) ile reaksiyonudur (Abu-yousef vd 2003) (Şekil 2.12). Sülfenil kloritler, son derece reaktif ve çoğu zaman kararsız bileşiklerdir. Bu durum bu bileşikler için neden toksisite verilerininin olmadığını açıklar.



Şekil 2.12. Sülfenil klorür hazırlanması için genel yöntemler

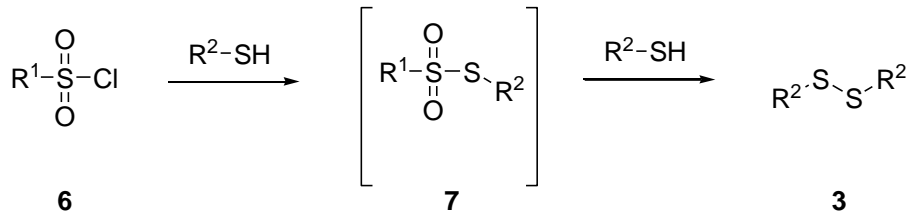
1957'de Stirling tarafından tiyosülfonatlar ilk kez sülfenil klorürler ve sülfirik asitlerden sentezlenmiştir (Stirling vd 1957). Bununla birlikte, oluşan asidi yakalamak için baz olarak piridin ilave eden Oae ve grubu tarafından önemli bir gelişme rapor edilmiştir. Bu şekilde reaksiyon verimi çoğu deneme için % 80'in üzerine çıkarılabilmektedir. Bu metod kullanılarak simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezinde gerçekleştirilebilir. Maalesef çözücü olarak yüksek derecede toksik karbon tetraklorür gerektirmesi reaksiyonun dezavantajıdır (Oae vd 1982; Oae vd 1981) (Şekil 2.13).



**Şekil 2.13.** Sülfenil klorür ile tiyosülfonat sentezi

### 2.1.5. Sülfonil halojenürler kullanılarak tiyosülfonat sentezi

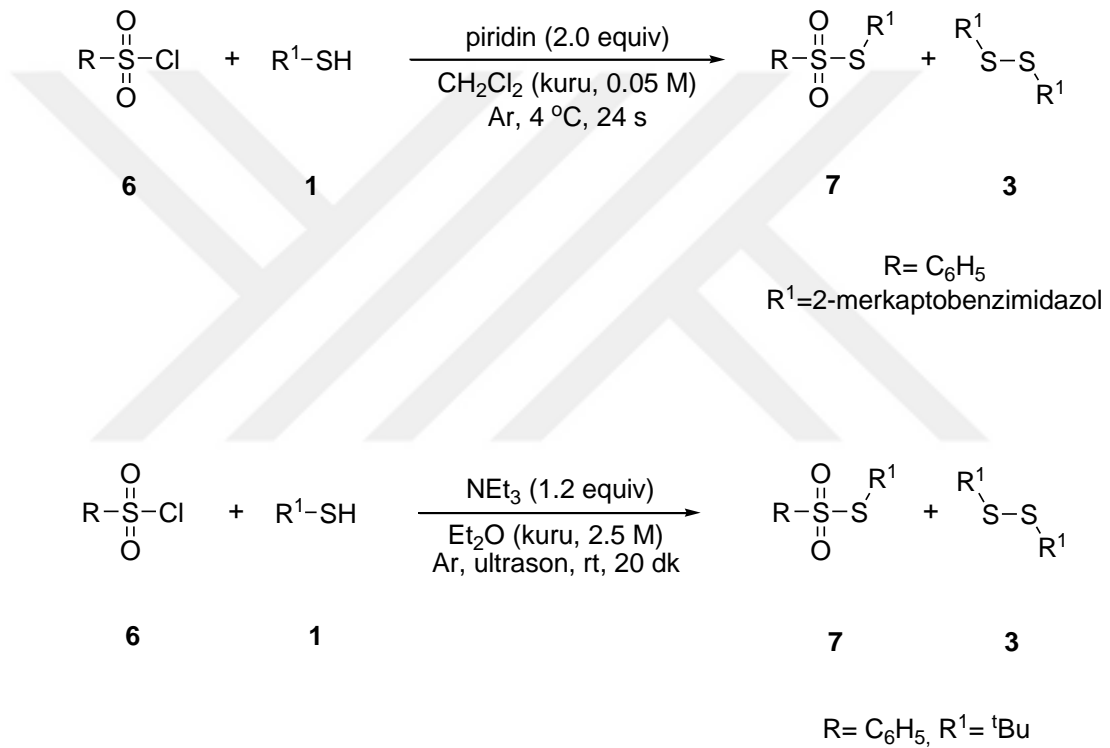
Sülfonil klorürler ucuz ve kolay bulunan bileşiklerdir. Organik sentez ve tıbbi kimyada bir asırdan fazla süredir kullanılmaktadırlar. Tiyosülfonatların, sülfonil klorürlerin ve tiyollerin reaksiyonuyla sentezlenmesi, tiyolün, tiyosülfonat ürününe hızlı nükleofilik saldırısı nedeniyle kontrol edilmesi zor olup disülfidlerin oluşumuna neden olurlar (Cipris vd 1979) (Şekil 2.14).



**Şekil 2.14.** Tiyosülfonatların sülfonil klorürlerden ve tiyollerden sentezi

Her ne kadar Mahieu ve meslektaşları bu yaklaşımla sınırlı sayıda farklı tiyosülfonat hazırlamayı başarmış olsalar da, reaksiyon koşullarının dikkatlice izlenmesi hedef bileşiklerin yüksek bir verimle elde edilmesinde önemli bir faktör

olmuştur (Cipris vd 1979; Mahieu vd 1986). Piridinin toksisitesi nedeniyle, bu reaksiyonda trietilamin gibi diğer bazlar farklı çalışma grupları tarafından denenmiştir (Pham vd 2015). Alternatif bazların kullanımı daha az toksik bir prosedürle sonuçlansa da disülfid oluşumu maalesef önlenememiştir. Dahası, çözücü olarak metilen klorür kullanılması, daha farklı dezavantajlar getirmiştir. Ancak bu durum, çözücü olarak daha az tehlikeli eter seçilerek giderilebilecekken, literatürde bu reaksiyonlar için alternatifler bir yöntem rapor edilmemiştir (Şekil 2.15).

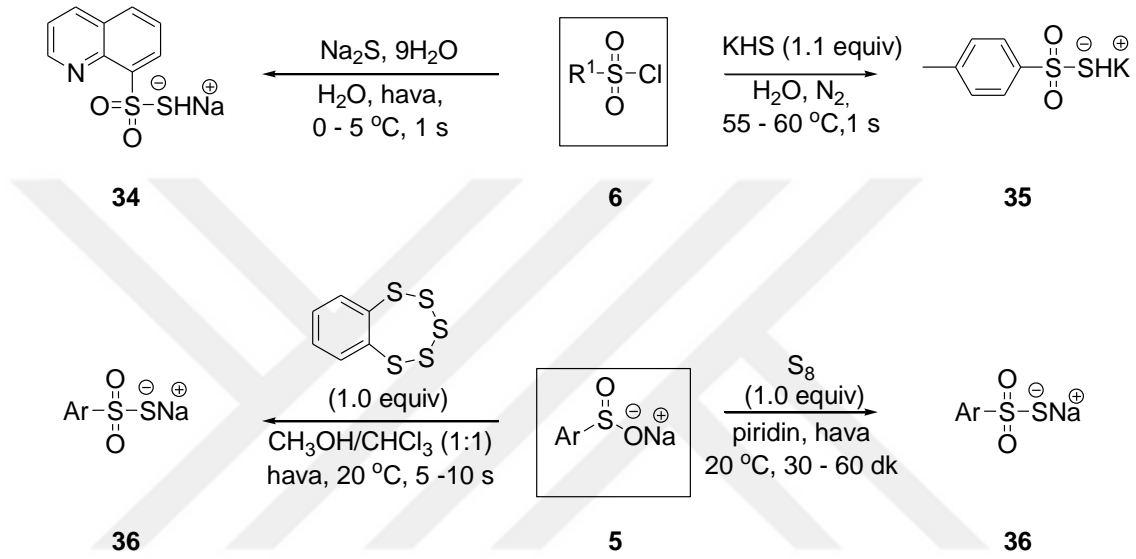


**Şekil 2.15.** Tiyosülfonatların sülfonil klorürlerden ve tiyollerden sentezi

### 2.1.6. Alkali metal tiyosülfonatlar kullanılarak tiyosülfonat sentezi

Simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi için alternatif bir yaklaşım, alkil halojenürlerin potasyum veya sodyum tiyosülfonat tuzları ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonunu içerir. Bununla birlikte, bu yöntemler sıklıkla substrata özgüdür ve sadece son zamanlarda Reddy, Morita-Baylis-Hilma tipi alil bromürler kullanılarak alil tiyosülfonatların sentezi için daha genel bir yaklaşım bildirmiştir. S-alkillenmiş alkil veya arenetiyosülfonatların sentezi için birkaç çalışma rapor

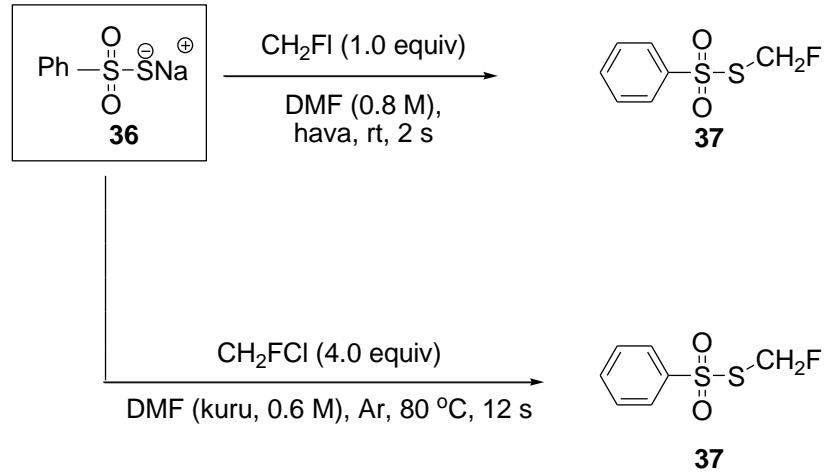
edilmiştir. Fakat genellikle alkol, ester ve dialkil karbonat çözücü içindeki reaksiyonlar tercih edilmiştir. Alkali metal tiyosülfonat tuzlarının piyasadan kolaylıkla temin edilemeyeceği göz önüne alındığında, sentezlenmesi gerekir. Alkali metal tiyosülfonat tuzları, sülfonil klorürlerden veya sodyum sülfınat tuzlarından başlayarak iki genel yoldan kolayca elde edilebilirler (Şekil 2.16).



**Şekil 2.16.** Sülfonil klorürlerden arensülfınatlardan, arenosülfonatların sentezi

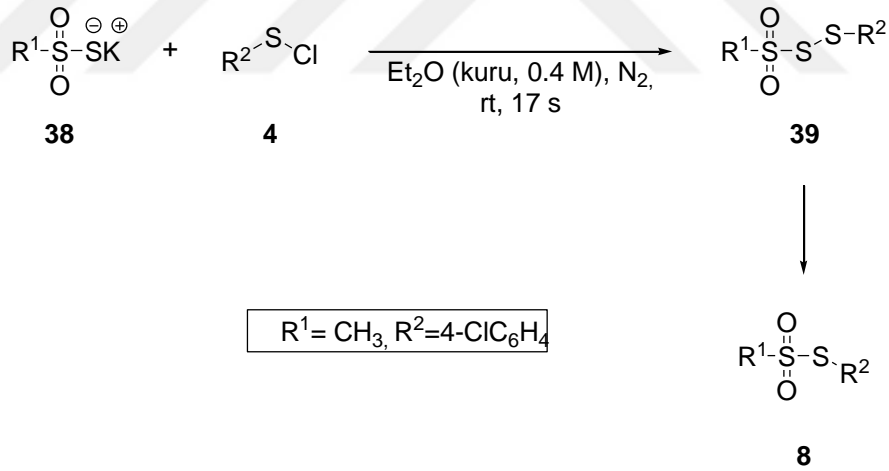
### 2.1.7. Sülfonamidlerin farmakolojik aktiviteleri

Florlu tiyosülfonatlara son zamanlarda gösterilen ilgiden ilham alan Chen ve grubu, *S*-(florometil) benzensülosülfonatın sentezini gerçekleştirmiştir. Reaksiyonun farklı çözücülerde gerçekleştirilebilmesi dikkate alındığında, düşük  $PMI_{RRC}$  ve  $PMI$  açısından cazip hale gelmiştir. Bu tiyosülfonat, havada kararlı olup preparatif ölçekte hazırlanabilir, ayrıca neme ve ışığa karşı stabildir (Zhao vd 2017) (Şekil 2.17).



**Şekil 2.17.** S-(florometil) benzensülosülfonatın sentezi

Tiyosülfonatların senteziyle ilgili dikkat çekici bir yaklaşım, potasyum tiosülfonatların sülfenil klorürlerle alkilasyonunu içerir. Sülfenik sülfonik tiyoanhidrid ara maddeleri, bir kükürt atomu çıkarmak için kendiliğinden kükürt ayrılmasına uğrar ve böylece uygun tiyosülfonatları elde edilir (Şekil 2.18).

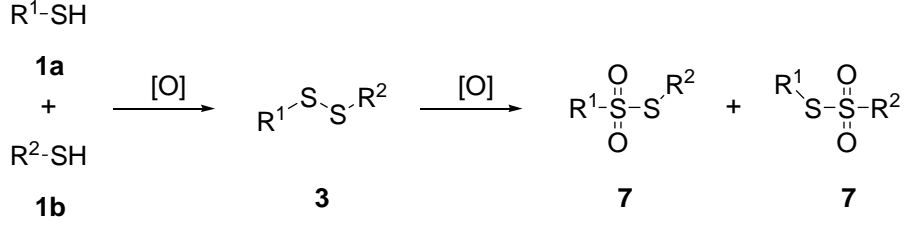


**Şekil 2.18.** Potasyum tiosülfonatların sülfenil klorürlerle alkilasyonunu

### 2.1.8. Alkalimetal sülfonatlar kullanılarak tiyosülfonat sentezi

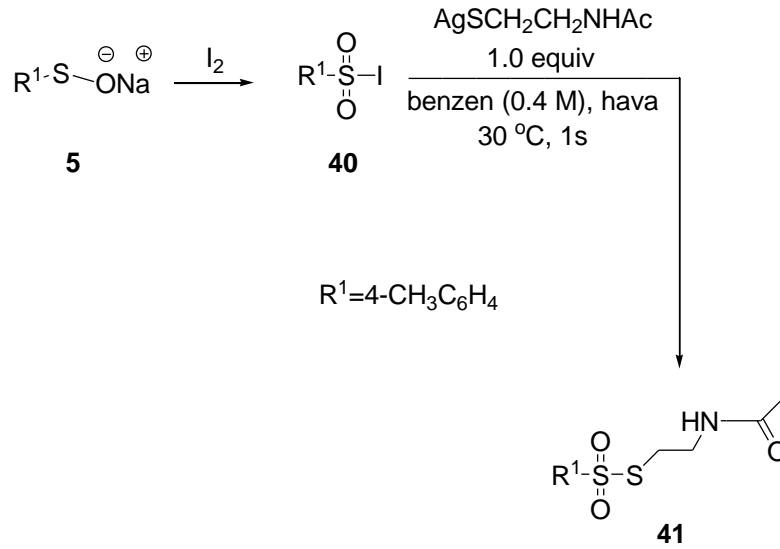
Her ne kadar tiyosülfonat sentezi için rapor edilen yöntemlerin çoğu disülfidlerin doğrudan oksidasyonuna veya insitü disülfidleri veren tiyollerden başlanmasına rağmen, bu yöntemler karışımlara yol açtığı için simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi için uygun değildir. Bu nedenle, hedef bileşiklerin sülfonil

kısmı için hali hazırda doğru sayıda oksijen atomuna sahip olan alkali metal sülfatları temel alan alternatif yöntemler geliştirilmiştir (Şekil 2.19).



**Şekil 2.19.** Disülfid ve tiyollerin doğrudan oksidasyonu

Simetrik olmayan tiyosülfonatların sülfinatlardan sentezi için kullanılan yöntemlerden biri Alan ve grubu tarafından geliştirilmiştir (Field vd 1964) (Şekil 2.20). Sodyum sülfinatlar ilk önce iyotla yükseltgenerek uygun sülfonil iyodürlere dönüştürülür. Tiyosülfinatlar, sülfonil iyodürlerin benzen içinde gümüş tiyolatla nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucu orta verimde elde edilir. Bu, S-(2-asetamidometil) tiyosülfinatlar için gösterilmiştir. Özellikle, sülfonil klorürlerin aksine sülfonil iyodürler kullanıldığında, hiçbir tiyosülfonat reaksiyon ürünü üzerinde tiyolün nükleofilik saldırısı ile disülfid oluşumu gözlenmemiştir.

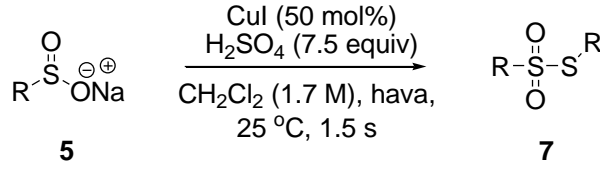


**Şekil 2.20.** Simetrik olmayan tiyosülfonatların sülfinatlardan sentezi

Simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi için bir başka başarılı yöntem, alkali metal sülfatların S-S bağına aktive eden bir düzenleyici varlığında disülfidlerle



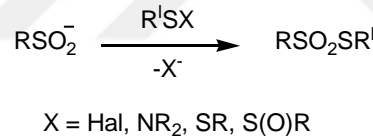
sülfürik asit varlığında homo-bağlanması yoluyla doğrudan sentezi rapor edilmiştir (Tranquilino vd 2017) (Şekil 2.23).



**Şekil 2.23.** S-alkil alkanetiyosülfonatların ve S-aril arenetiyosülfonatların sentezi

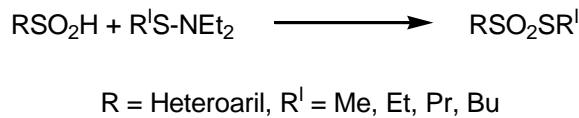
### 2.1.9. Simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi için alternatif çalışmalar

S (II) ve S (IV) atomunda farklı süstitüentlere sahip olan tiyosülfonatların sentezi için en önemli prosedür, sülfenat ve sülfirik asit türevleri arasındaki reaksiyondur. Bu reaksiyonun mekanizması sülfenat anyonunun sülfenamid (Bilozor vd 1984), sülfenil klorür (Boldyrev vd 1961), disülfid (Bentley vd 1972) ve tiyosülfenat (Kice vd 1967) gibi elektrofilik sülfenilasyon türlerine karşı tiyofilikliğine dayanır (Şekil 2.24).



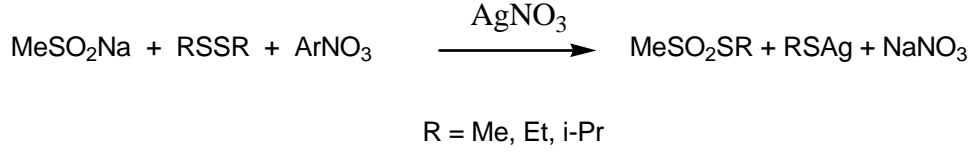
**Şekil 2.24.** S-alkil alkanetiyosülfonatların ve S-aril arenetiyosülfonatların sentezi

Buna göre triklorometansülfenil klorür ve sodyum sülfenatların reaksiyonu, uygun tiyosülfenatları vermek üzere oda sıcaklığında sorunsuz bir şekilde ilerler (Boldyrev vd 1961). Alifatik ve aromatik tiyosülfenatların verimleri % 35-40 civarındadır. Tiyosülfenatlar, heterosiklik sülfirik asitlerin alifatik sülfenamid ile reaksiyonu sonucunda da elde edilmiştir (Bilozor vd 1984) (Şekil 2.25).



**Şekil 2.25.** S-alkil alkanetiyosülfonatların ve S-aril arenetiyosülfenatların sentezi

Bentley ve arkadaşı, sülfenilleme reaktifleri olarak disülfürler kullanmıştır (Bentley vd 1972). Reaksiyon  $\text{AgNO}_3$  varlığında gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.26).



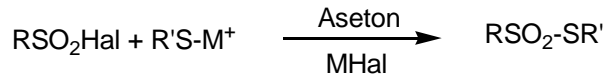
**Şekil 2.26.**  $\text{AgNO}_3$  varlığında tiyosülfonatların sentezi

Tiyosülfinatlar ayrıca nükleofilin genellikle S (II) 'ye saldırdığı sülfenilasyon kaynağı olarak da işlev görebilir. Bunun sebebi - S(0)R'deki nükleofilik süstitüsyon oranının, RS merkezindekinden çok daha yavaş olmasıdır (Şekil 2.27).



**Şekil 2.27.** Simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi

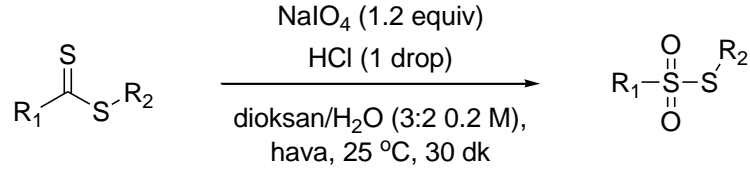
Bu sınıflandırmaya uyan tek yöntem, sülfonil halojenürlerin tiyolat anyonlarıyla olan reaksiyonudur (Parsons vd 1965) (Şekil 2.28).



R = A r

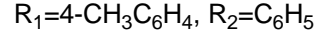
**Şekil 2.28.** Simetrik olmayan tiyosülfonatların, sülfonil halojenürler ve tiyolat anyonlarıyla sentezi

Simetrik olmayan tiyosülfinatlar, sodyum metaperiyodat ile sulu ortamda yüksek verimle uygun simetrik olmayan tiyosülfonatlara, regio selektif ve kemo selektif olarak yükseltgenirler (Kirn vd 1978). Katalitik miktarda hidroklorik veya trifloroasetik asit ilavesiyle oksidasyon hızlanır (Şekil 2.29).



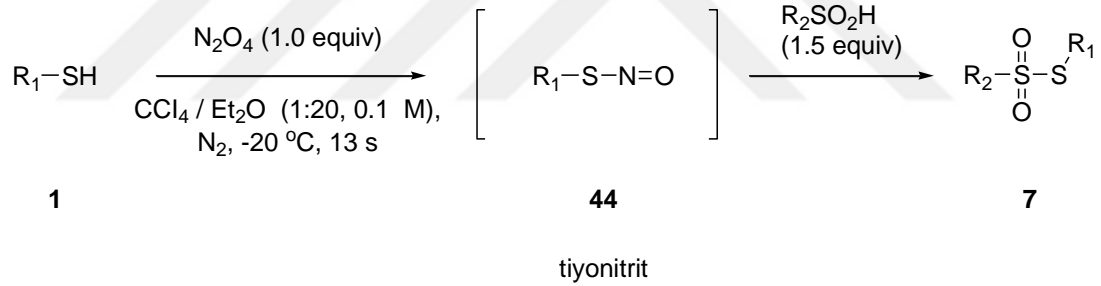
8

7



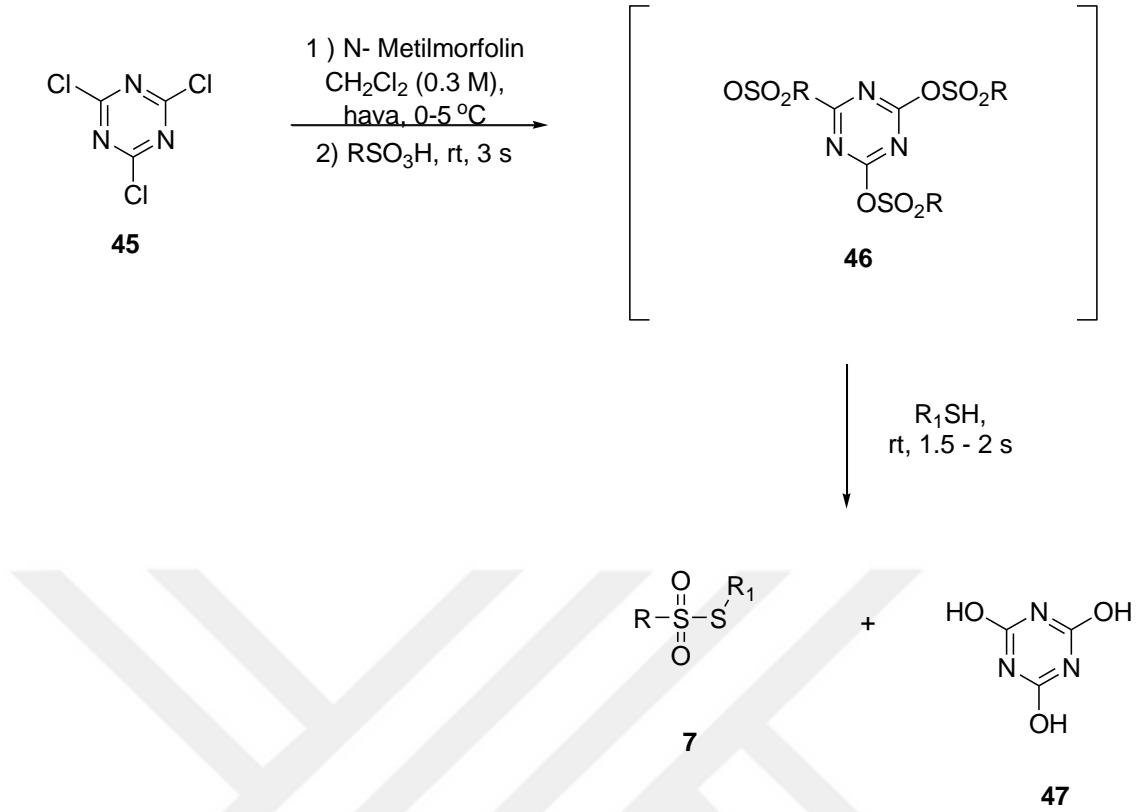
**Şekil 2.29.** Simetrik olmayan tiyosülfonatlar sodyum metaperiyodat ile sentezi

Simetrik olmayan tiyosülfonat türevleri, sülfonik asitlerden (Oae vd 1978) veya sodyum sülfonatlardan (Rajca vd 1990) hazırlanabilir. Reaktif *S*-nitroso türevleri, sistein türevli tiyosülfatın sentezi için Hart ve arkadaşları tarafından gösterildiği gibi sodyum nitrit ve hidroklorik asit ile de elde etmişlerdir (Hart vd 1985). Ayrıca simetrik tiyosülfonatlar da başarılı bir şekilde bu prosedürle hazırlanmıştır (Şekil 2.30). Reaksiyonda aşırı oksidasyonunu önlemek için N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> kullanılmıştır.



**Şekil 2.30.** N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ile simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi

2004 yılında Bandgar, başlangıç materyali olarak tiyol ve sülfonik asit kullanarak simetrik olmayan tiyosülfonatların hazırlanmasında farklı bir strateji geliştirmiştir. Sülfonik asitlerin 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin (siyanürik klorür) ve *N*-metilmorfolin (NMM) ile ilk etkileşiminden sonra, bir tiyol ile nükleofilik katılma-ayrılma sonucu yüksek verimle istenen tiyosülfonatlar elde edilmiştir (Şekil 2.31).



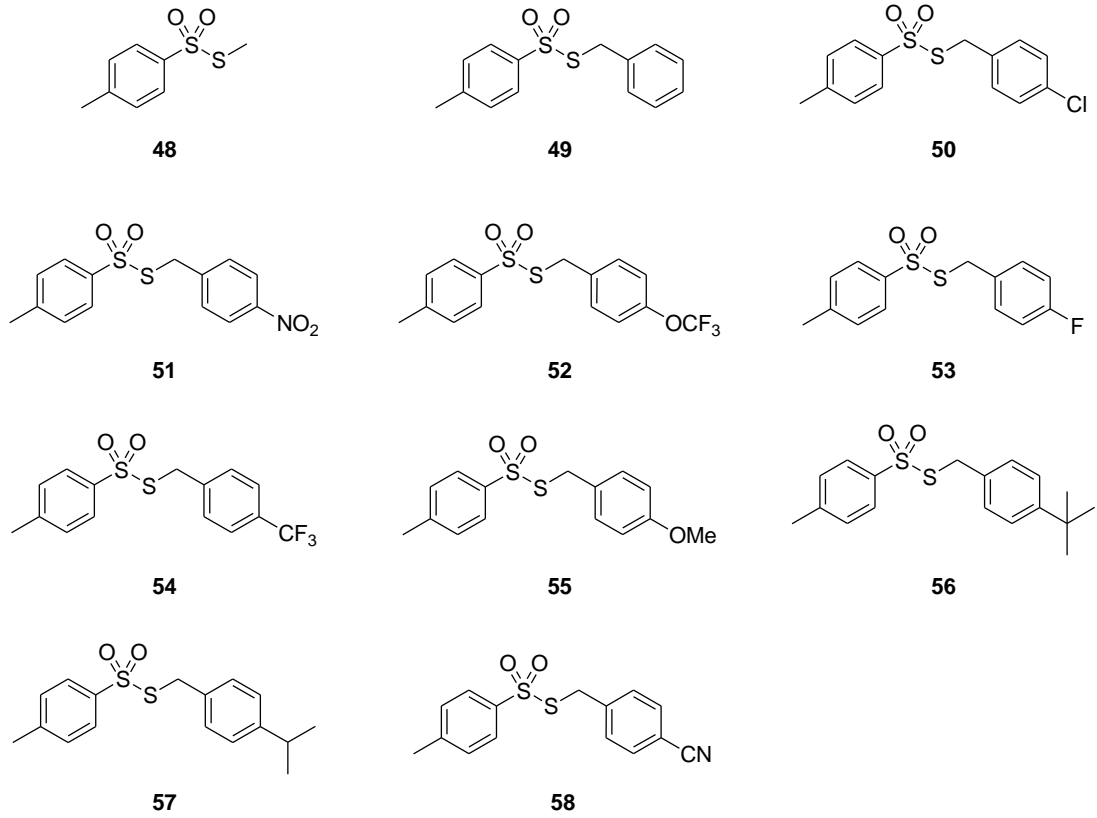
**Şekil 2.31.** Tiyol ve sülfonik asit ile simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi

## 2.2. Çalışmanın Amacı

İlaç ve zirai alanında kullanılabilecek etken kimyasal özelliklere sahip organosülfür bileşikler olan tiyoeterler son yıllarda oldukça ilgi çekmiştir. Özellikle kükürt-kükürt bağı taşıyan disülfür bileşikleri çok geniş uygulama alanına sahiptirler. Endüstride disülfidler kauçuk ve elastomerlerin kükürtle işlenmeleri için yaygın olarak kullanılırlar. Tiyosülfonatlar dahil olmak üzere organosülfür bileşikler birçok doğal ürünün yapısında bulunurlar ve organik sentezde yapı taşları olarak kullanılırlar. Ayrıca, tiyosülfonatların farmasötiklerde anti-mikrobiyal, anti-obezite, anti-mantar ve anti-kanser aktiviteleri dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Yukarıda açıklanmaya çalışılan nedenlerden dolayı sülfür-sülfür bağ oluşum reaksiyonları modern sentetik organik kimyada artan bir öneme sahiptir.

Yüksek lisans tezimi oluşturan bu çalışma, doğada sarımsağın yapısında bulunan ve yukarıda belirtilen biyolojik aktivitelere sahip olan bazı asimetrik

tiyosülfonat türevlerinin sentezini kapsamaktadır (Şekil 2.32). Günümüzde kullanılan etken maddeler ile karşılaştırıldığında sentezlediğimiz bileşiklerin ilaç etken maddesi olma potansiyeline yüksek oranda sahip olduğu görülmüştür. Yüksek lisans tez çalışması kapsamında sentezi hedeflenen aşağıdaki tiyosülfonat türevlerinin daha sonra biyolojik aktiviteleri incelenerek ilaç olma potansiyelleri araştırılarak, ilaç olarak kullanılıp kullanılmayacağı bu araştırmaların sonuçları değerlendirilerek belirlenecektir.



**Şekil 2.32.** Tez kapsamında sentezi hedeflenen tiyosülfonat türevleri

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kullanılan kimyasallar

Organik sentezde kullanılan tüm reaktifler ticari olarak Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiş ve herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılmıştır. Tüm çözücüler Merck'ten satın alınmış, herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılmışlardır. Sentezlenen tüm bileşikler, -20 °C'de depolanmıştır.

Reaksiyon takibi alüminyum destekli Merck silika jel 60 F254 plakaları kullanılarak ince tabaka kromatografisi (TLC) ile yapılmıştır. TLC plakalarındaki bileşikler UV ışığıyla gözlenmiştir. Saflaştırma işlemleri kolon kromatografisi ile yapılmış, ayrıcı dolgu materyali olarak Silikajel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck) kullanılmıştır.

##### 3.1.2. Kullanılan cihazlar

Erime noktaları Stuart Melting Point Meter SMP30 cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Infrared (IR) spektrumları Thermo Nicolet iS10 FT-IR spektrometresi kullanılarak kaydedilmiştir.

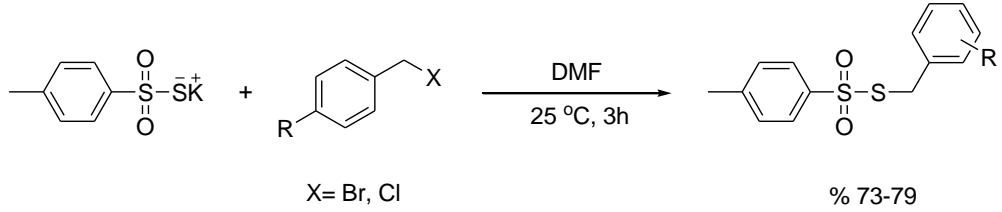
Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopi deneyleri 400 MHz'de (<sup>1</sup>H için) ve 100 MHz'de (<sup>13</sup>C için) çalışan Varian Unity 400 spektrometresinde alınmıştır. Bileşikler kloroform (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>) çözülerek spekturum kayıtları gerçekleştirilmiştir. Tüm kimyasal kaymalar ppm cinsinden ve etkileşme sabitleri Hz cinsinden verilmiştir.

#### 3.2. Yöntem

##### 3.2.1. Tiyosülfonat türevlerinin genel sentezi

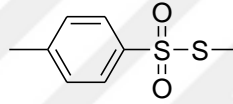
Potasyum-*p*-toluensülfonat (1.3 equiv) DMF (1 M) de çözüldü ve üzerine DMF de çözülmüş benzil halojenür türevi (1 equiv) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldıktan sonra TLC ile kontrol edilip,

başlangıç maddesi tamamen bitinceye kadar reaksiyon devam ettirildi. Karışıma doygun NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edilip diklormetan (3 x 15 mL) ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Kolon kromatografisi (30 g silikajel, % 5 etil asetat/hekzan) yapılarak tiyosülfonatlar saf bir şekilde elde edildi.



Şekil 3.1. Tiyosülfonat türevlerinin genel sentez yöntemi

### 3.2.1.1. S-metil 4-metilbenzensülfonotioat (48)



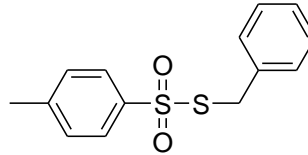
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.81 (d, AB  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.36 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  144.4, 140.4, 129.4, 126.7, 21.2, 17.6.

**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3288, 2928, 1590, 1507, 1395, 1327, 1275, 1139, 1073, 1017, 809, 749, 698, 654.

**Erime Noktası:** 57-58 °C

### 3.2.1.2. S-benzil 4-metilbenzensülfonotioat (49)



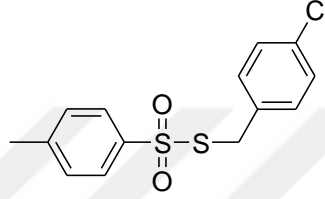
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.75 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.30 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.26-7.21 (m, 5H), 4.27 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 144.2, 141.5, 133.2, 129.3, 128.7, 128.3, 127.5, 126.5, 39.8, 21.2.

**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3288, 2931, 1590, 1556, 1507, 1418, 1327, 1275, 1139, , 1074, 1016, 809, 764, 698, 654.

**Erime Noktası:** 58-59 °C

### 3.2.1.3. S-4-klorobenzil 4-metilbensülfonotioat (50)

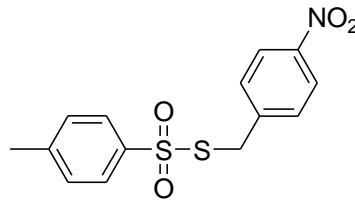


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.18-7.13 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 144.8, 141.9, 134.3, 132.1, 131.2, 129.8, 129.5, 127.1, 38.0, 21.7.

**FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3401, 3062, 3031, 2985, 2931, 1604, 1496, 1450, 1373, 1303, 1211, 1211, 1072. Madde saydam yağimsı sıvıdır.

### 3.2.1.4. S-4-nitrobenzil 4-metilbensülfonotioat (51)



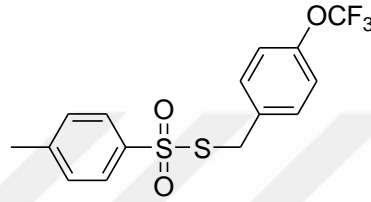
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.07 (d, AB sisteminin A kısmı, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, AB sisteminin A kısmı, *J* = 8.4 Hz, 2H) 7.38 (d, AB sisteminin B kısmı, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, AB sisteminin B kısmı, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  147.4, 145.2, 141.9, 141.8, 129.9, 129.8, 127.0, 123.8, 39.4, 21.6.

**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3178, 2939, 1576, 1558, 1447, 1320, 1293, 1139, 1072, 1013, 885, 811, 705.

**Erime Noktası:** 118-119 °C

### 3.2.1.5. S-4-(triflorometoksi) benzil 4-metilbensülfonotioat (52)

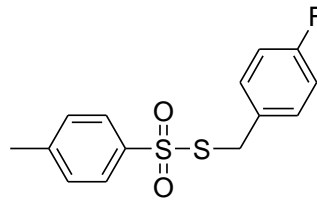


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.66 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.25 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.20 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.04 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  148.8, 144.8, 142.1, 132.9, 130.5, 129.7, 126.9, 121.1, 119.1, 39.5, 21.6.

**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3155, 2931, 1594, 1559, 1507, 1457, 1325, 1255, 1211, 1136, 1075, 1018, 810, 701, 650. Madde saydam yağimsı sıvıdır.

### 3.2.1.6. S-4-florobenzil 4-metilbensülfonotioat (53)



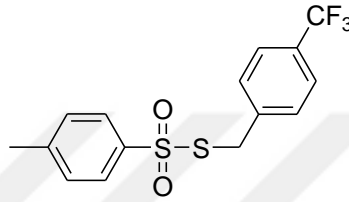
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.73 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.30 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 144.3, 141.6, 130.4, 130.3, 129.3, 126.5, 115.3, 115.1, 39.0, 21.1.

**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3172, 2928, 1594, 1507, 1417, 1317, 1301, 1290, 1223, 1142, 1073, 1015, 837, 813, 755, 688, 649.

**Erime Noktası:** 44-45 °C

### 3.2.1.7. *S*-4-(triflorometil) benzil 4-metilbensensülfonotioat (54)



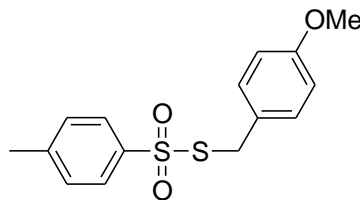
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.63 (d, AB sisteminin A kısmı, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, AB sisteminin A kısmı, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, AB sisteminin B kısmı, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, AB sisteminin B kısmı, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 144.9, 142.1, 138.3, 129.7, 129.4, 126.9, 125.6, 125.5, 122.5, 39.7, 21.5.

**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3243, 2930, 1590, 1507, 1489, 1419, 1316, 1137, 1106, 1065, 1015, 887, 813, 753, 702, 651.

**Erime Noktası:** 55-56 °C

### 3.2.1.8. *S*-4-metoksibenzil 4-metilbensensülfonotioat (55)



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.76 (d, AB sisteminin A kısmı, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, AB sisteminin A kısmı, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, AB sisteminin A kısmı, *J* =

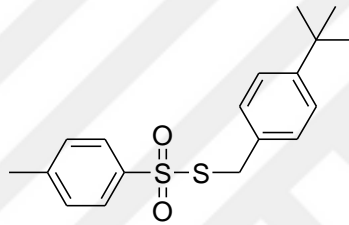
8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 8.4$  Hz, 2H) 4.23 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.9, 144.1, 141.6, 129.9, 129.3, 126.5, 124.8, 113.7, 54.8, 39.4, 21.2.

**FT-IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3214, 2936, 1653, 1540, 1507, 1457, 1318, 1247, 1174, 1137, 1075, 808, 747, 701, 649.

**Erime Noktası:** 59-60 °C

### 3.2.1.9. S-4-tert-butilbenzil 4-metilbensülfonotioat (56)



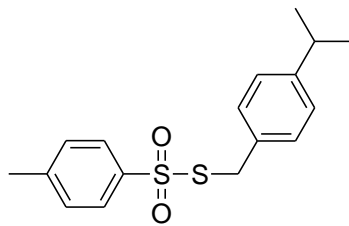
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 8.0$  Hz, 2H) 7.24-7.21 (m, 4H), 7.09 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.1, 144.5, 142.2, 130.5, 129.7, 128.8, 126.9, 125.7, 40.0, 34.5, 31.3, 21.6.

**FT-IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3163, 2952, 1595, 1558, 1472, 1418, 1319, 1138, 1076, 1017, 1015, 837, 807, 728, 753, 702, 651.

**Erime Noktası:** 65-66 °C

### 3.2.1.10. S-4-izopropilbenzil 4-metilbensülfonotioat (57)

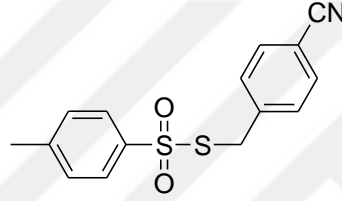


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.73 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.27 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.12-7.08 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 2.85 (h (heptet),  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 2.43, (s, 3H), 1.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  148.8, 144.5, 142.2, 130.9, 129.7, 129.1, 127.0, 126.8, 40.1, 33.8, 23.9, 21.6.

**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3567, 2961, 1647, 1594, 1457, 1323, 1138, 1076, 1053, 1018, 810, 737, 701, 650, 621. Madde saydam yağimsı sıvıdır.

### 3.2.1.11. S-4-siyanobenzil 4-metilbensensülfonotioat (58)



**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.65 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.49 (d, AB sisteminin A kısmı,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.30 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.24 (d, AB sisteminin B kısmı,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (20 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  145.2, 141.8, 139.9, 132.4, 129.9, 126.9, 118.4, 111.5, 39.7, 21.7.

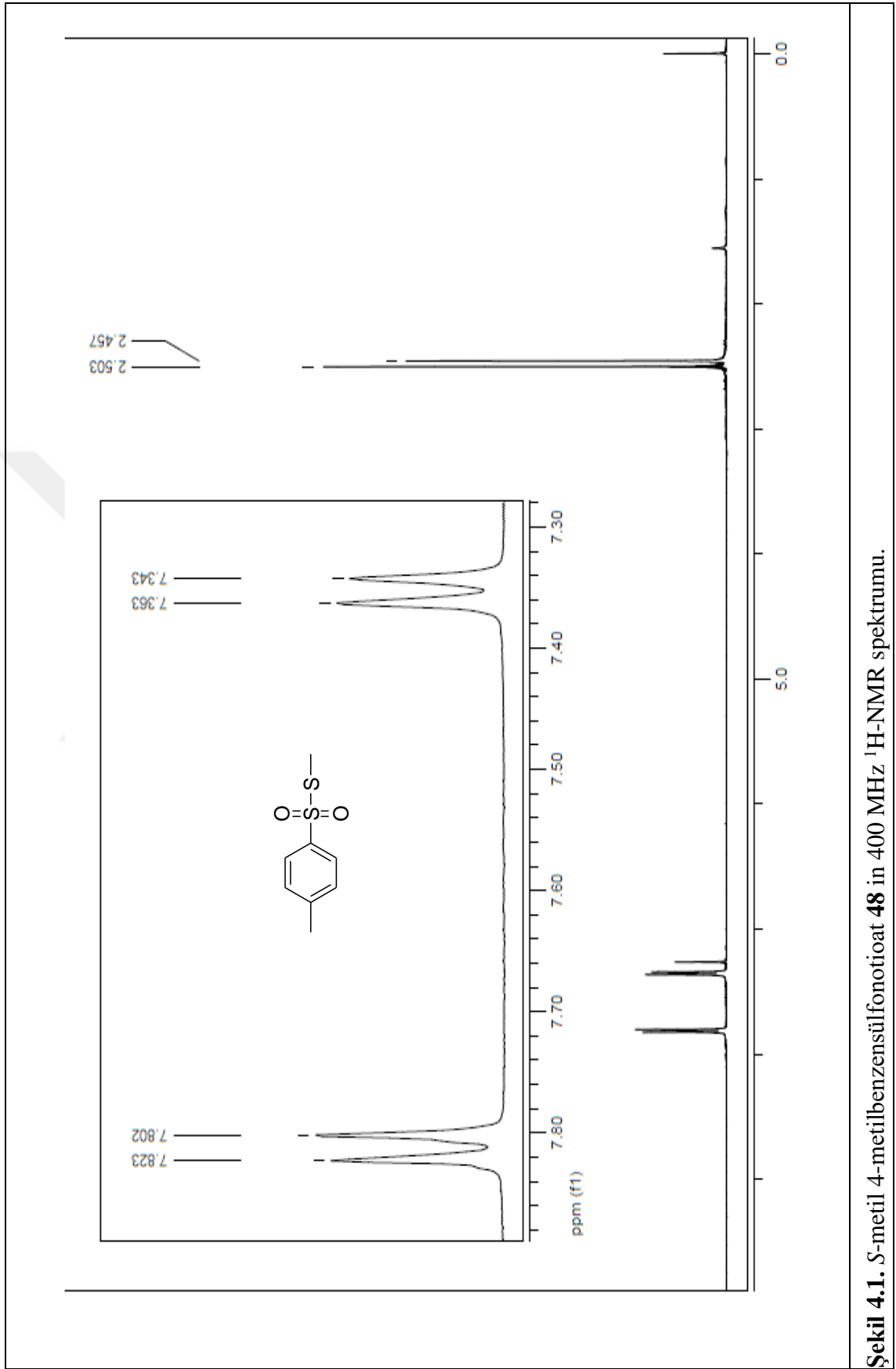
**FT-IR (cm<sup>-1</sup>):** 3566, 3064, 2239, 2959, 1647, 1558, 1457, 1328, 1259, 1136, 1073, 1053, 1018, 810, 742, 701, 668, 651.

**Erime Noktası:** 78-79 °C

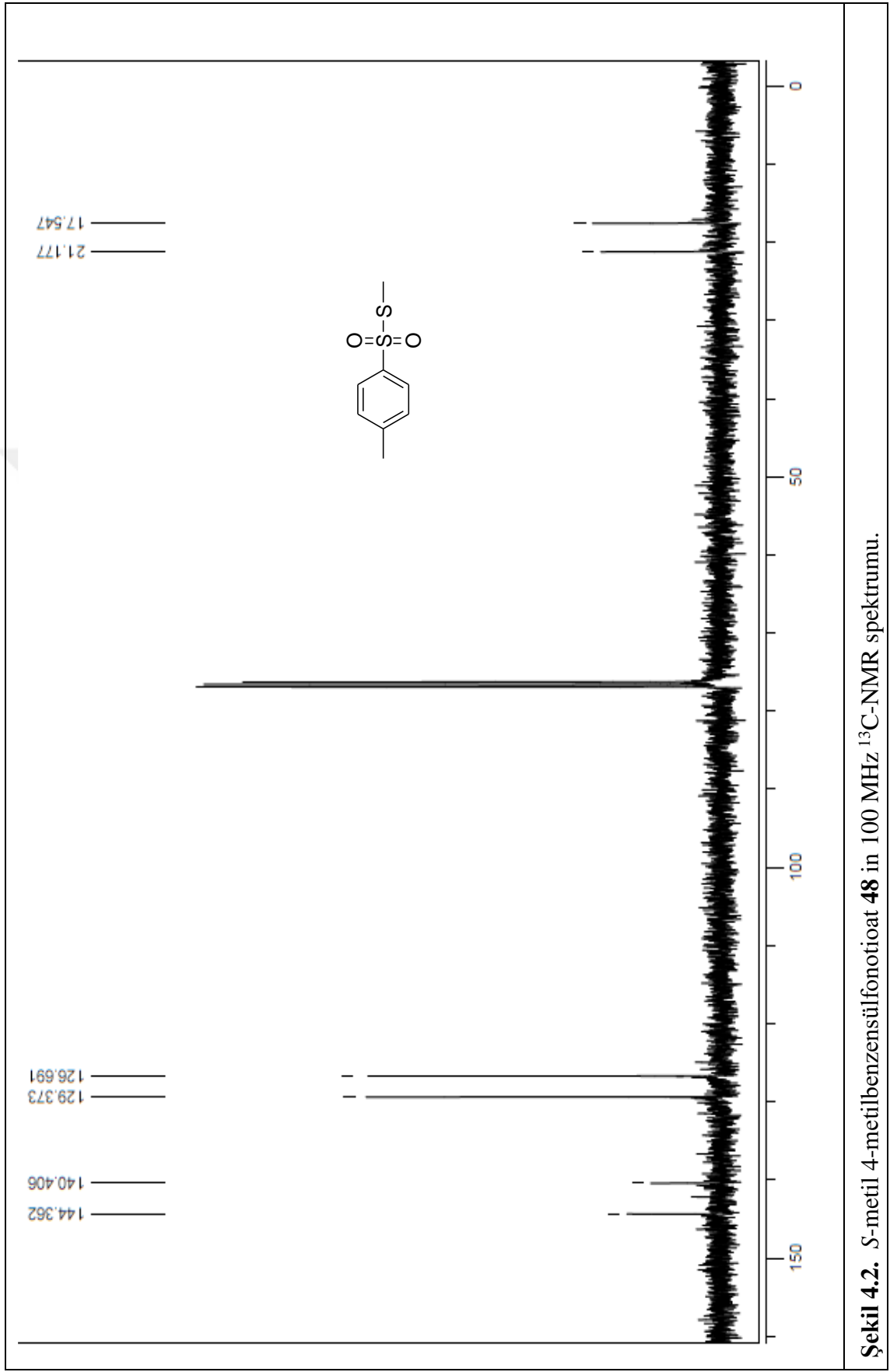
#### 4. ARAŐTIRMA BULGULARI

Sentezlenen ürünlerin yapıları FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Bu bölümde moleküllerin  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları sunulmuştur.

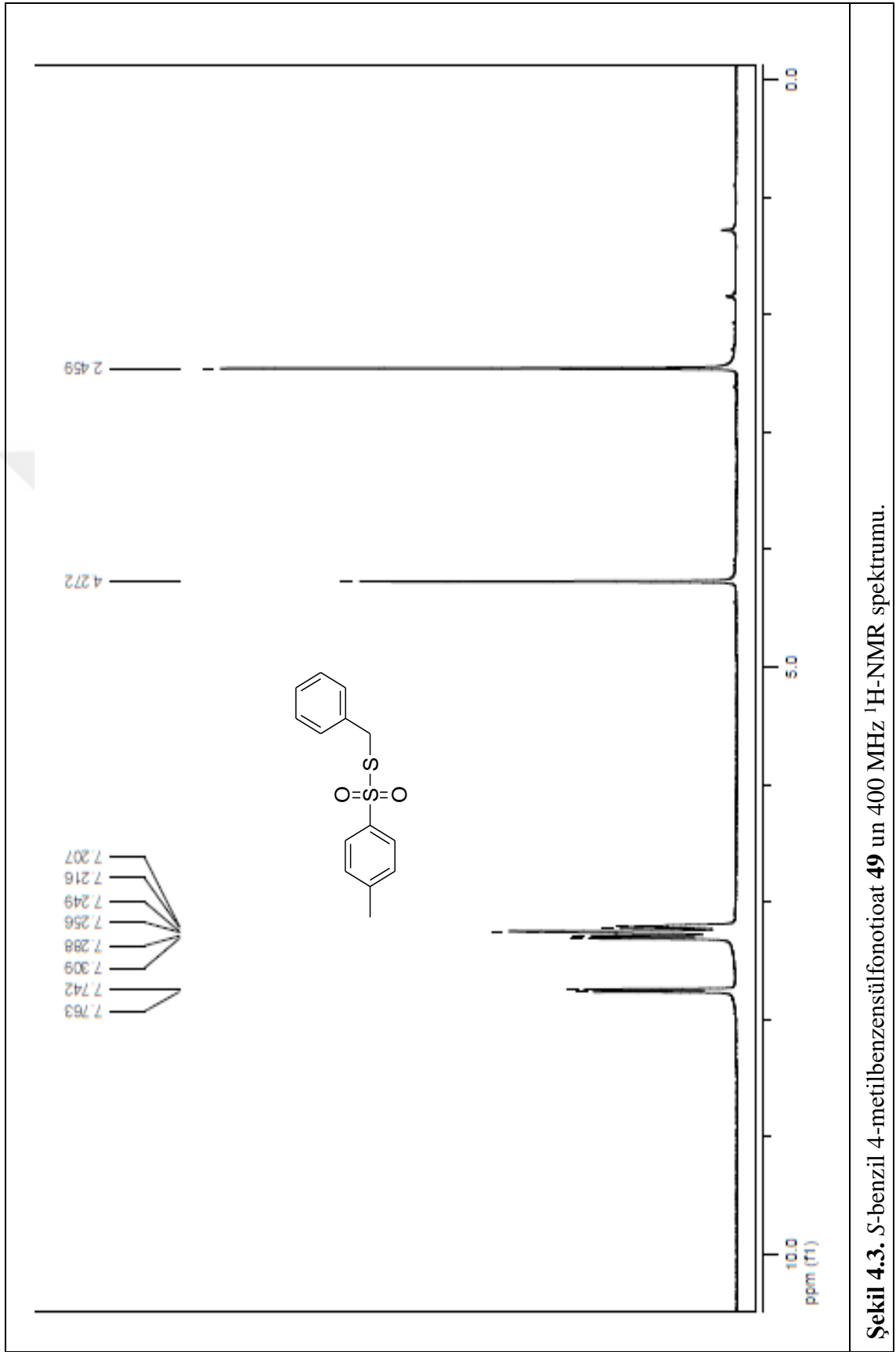




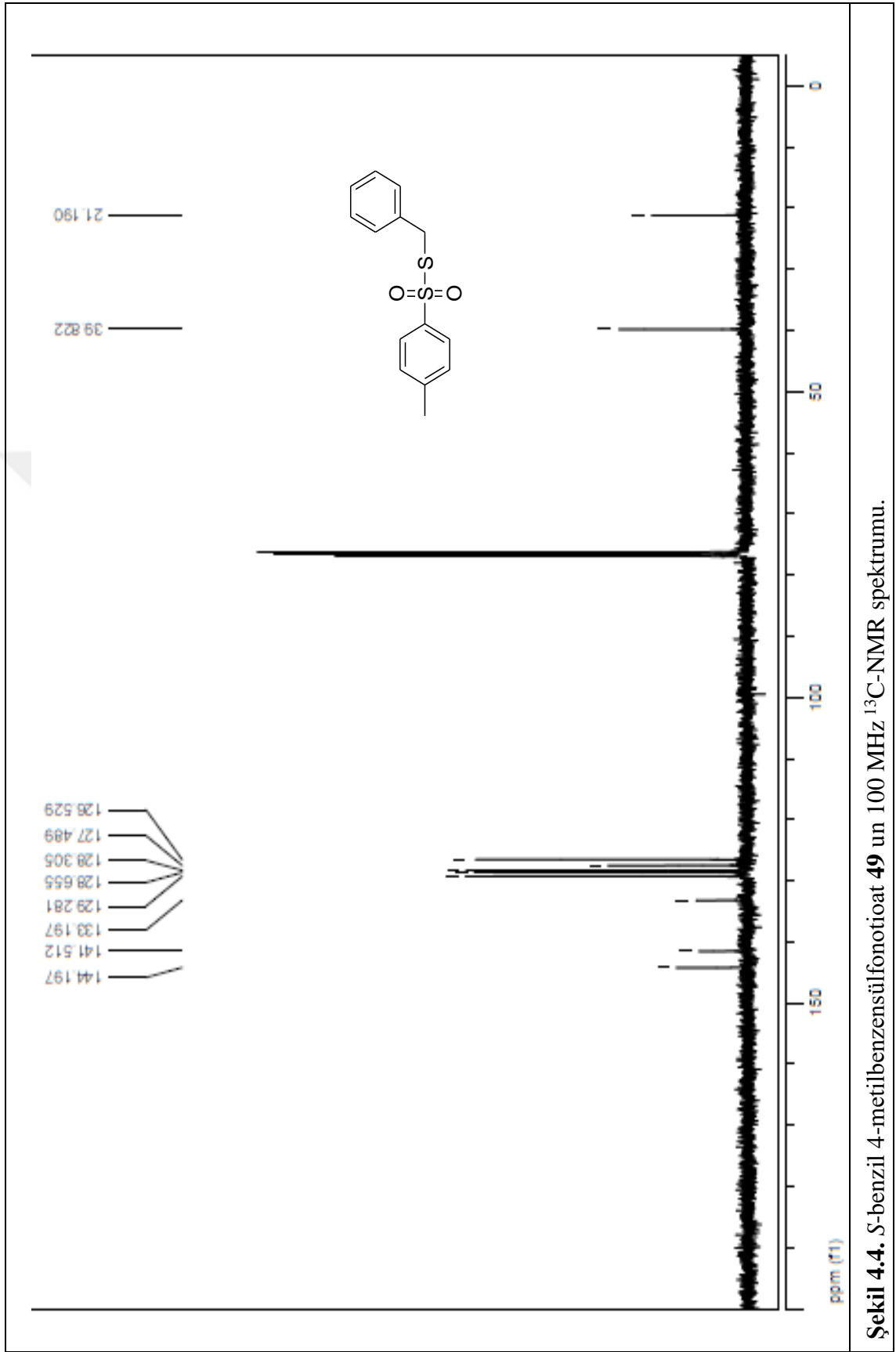
**Şekil 4.1.** S-metil 4-metilbenzenesülfonotat **48** in 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



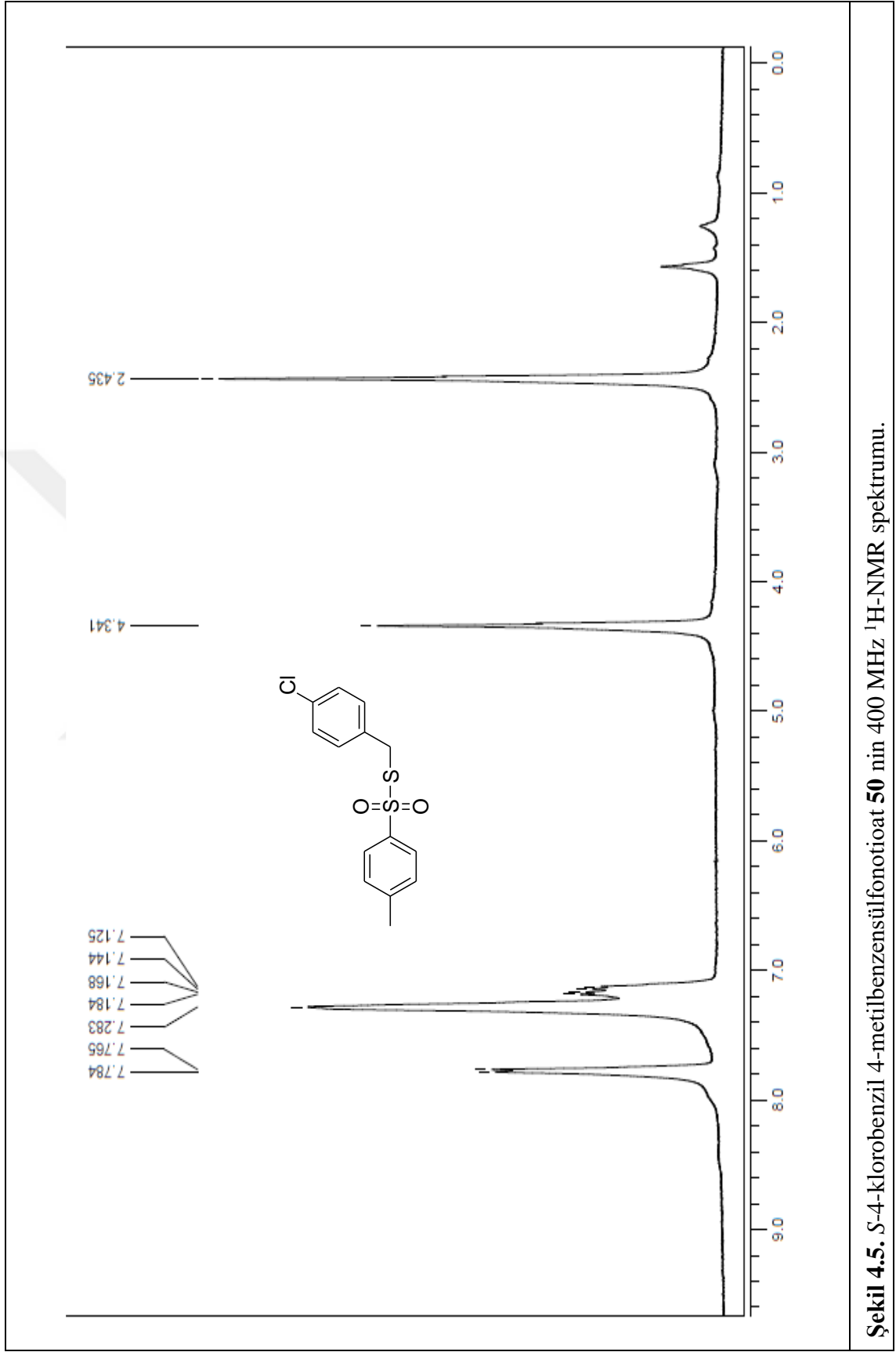
**Şekil 4.2.** S-metil 4-metilbenzenesülfonotioat **48** in 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



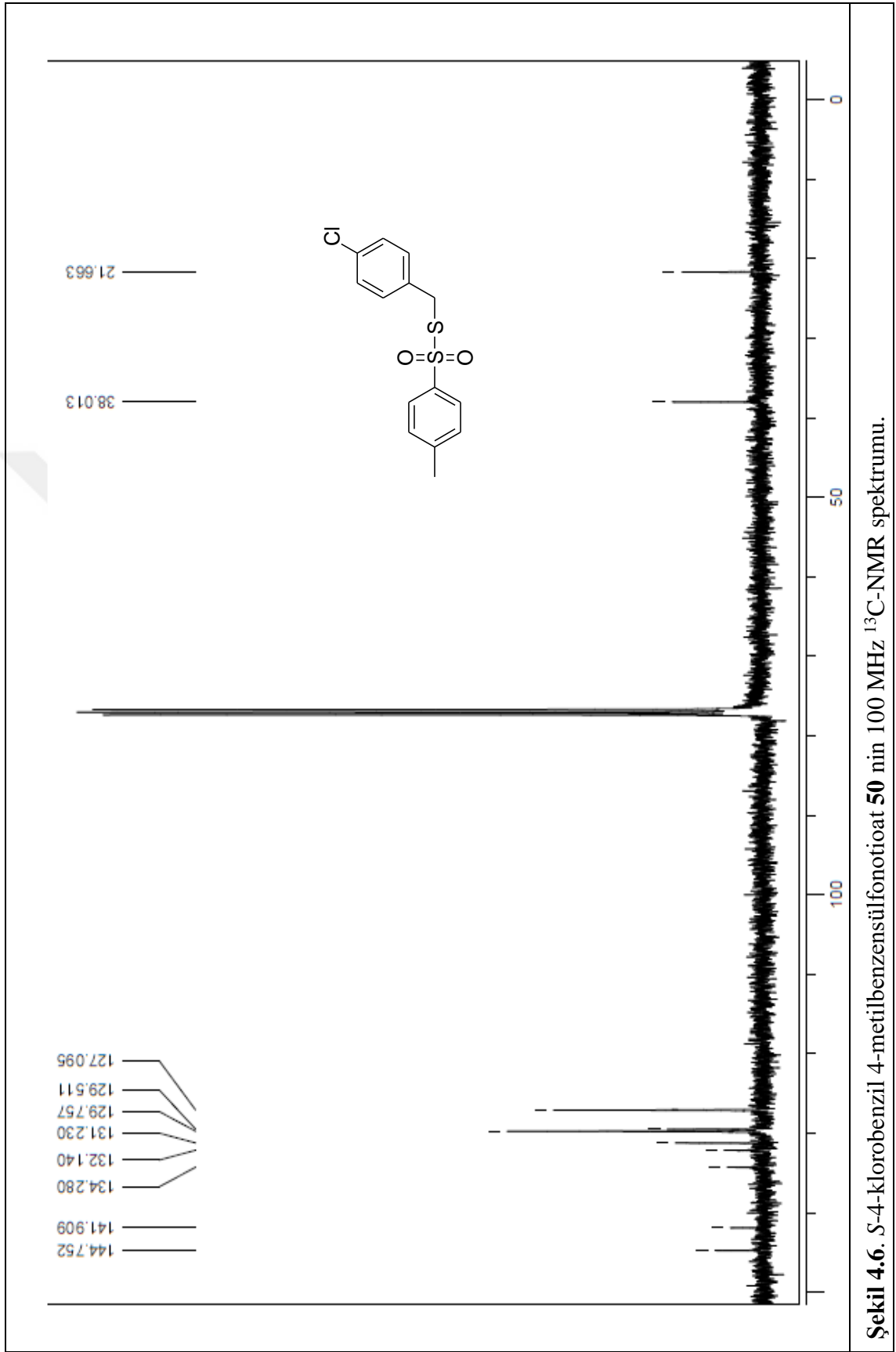
Şekil 4.3. S-benzil 4-metilbenzenesülfonotat **49** un 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



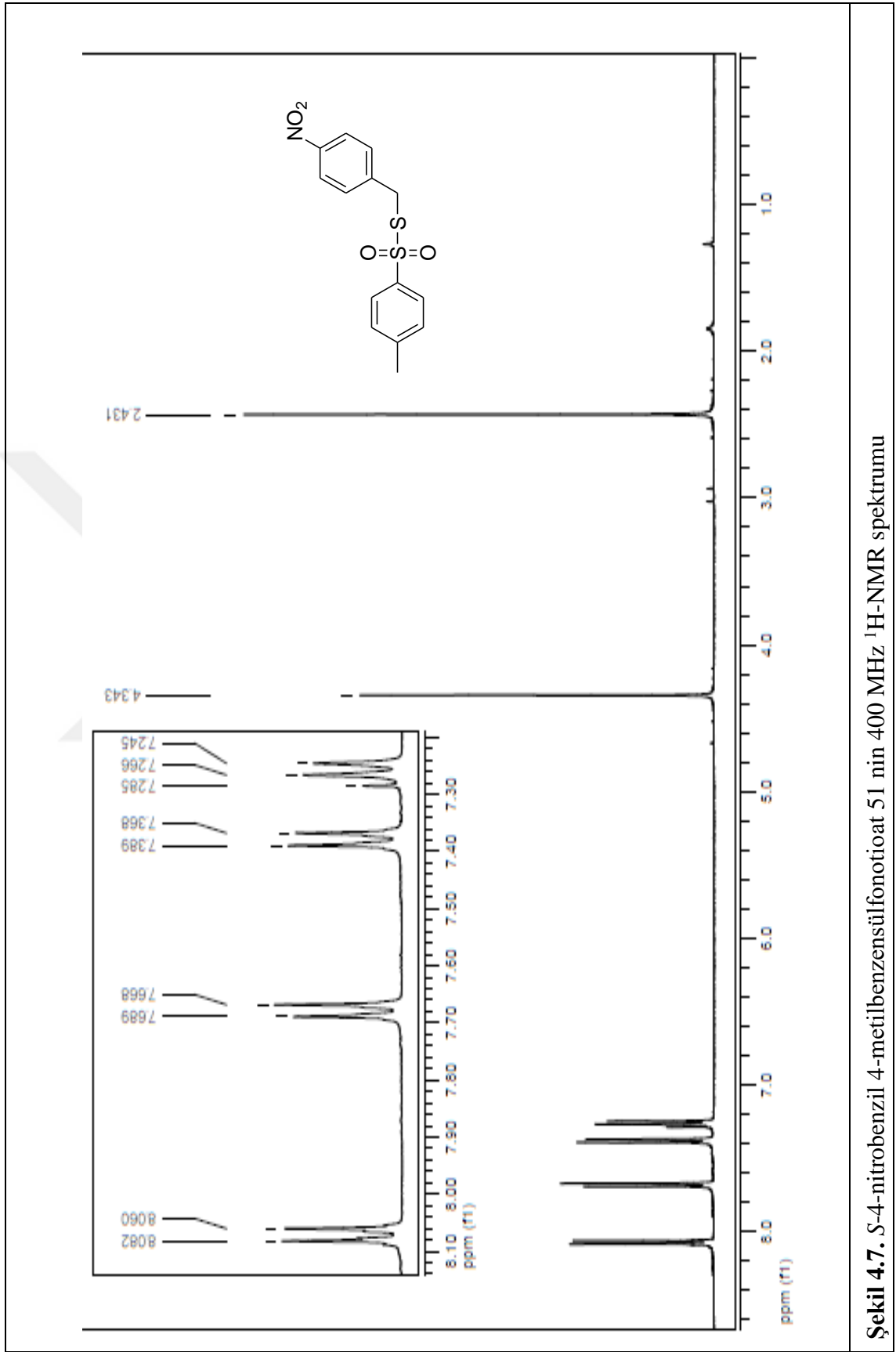
Şekil 4.4. S-benzil 4-metilbenzenülfonotat **49** un 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu.



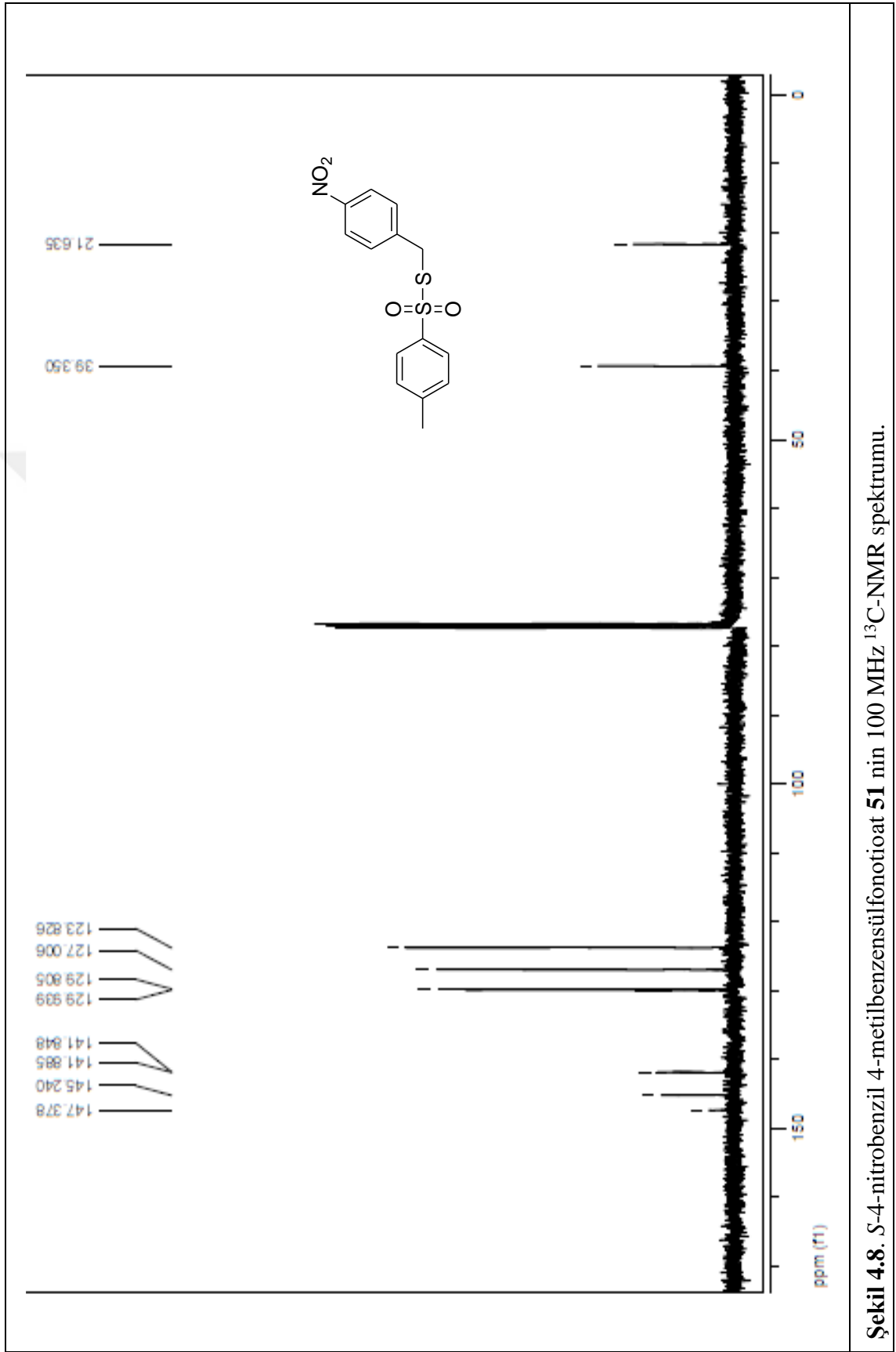
**Şekil 4.5.** S-4-klorobenzil 4-metilbenzenülfonotioat **50** nin 400 MHz  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



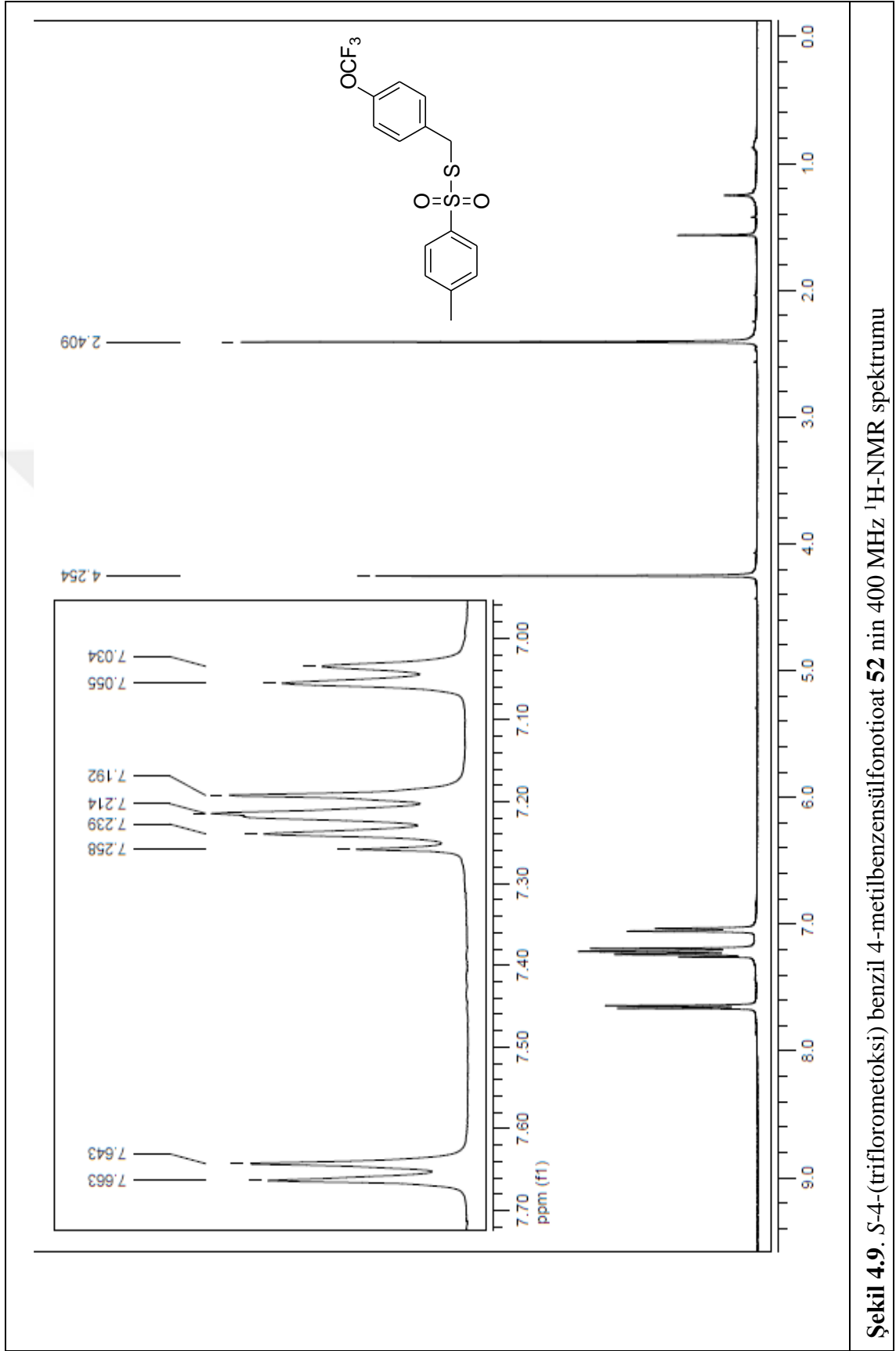
Şekil 4.6. S-4-klorobenzil 4-metilbenzenülfonotioat **50** nin 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu.



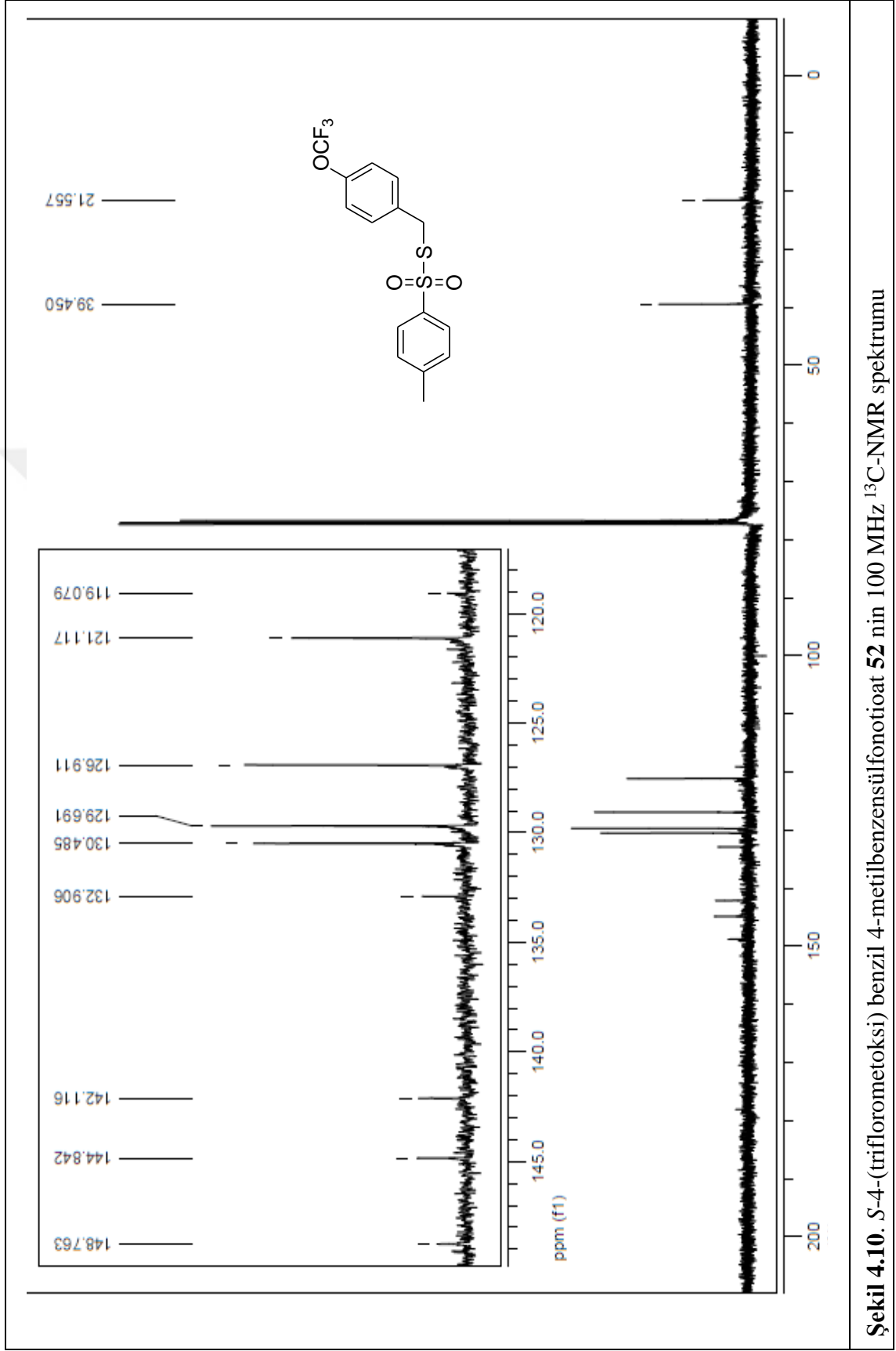
Şekil 4.7. S-4-nitrobenzil 4-metilbenzenülfonotat 51 nin 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



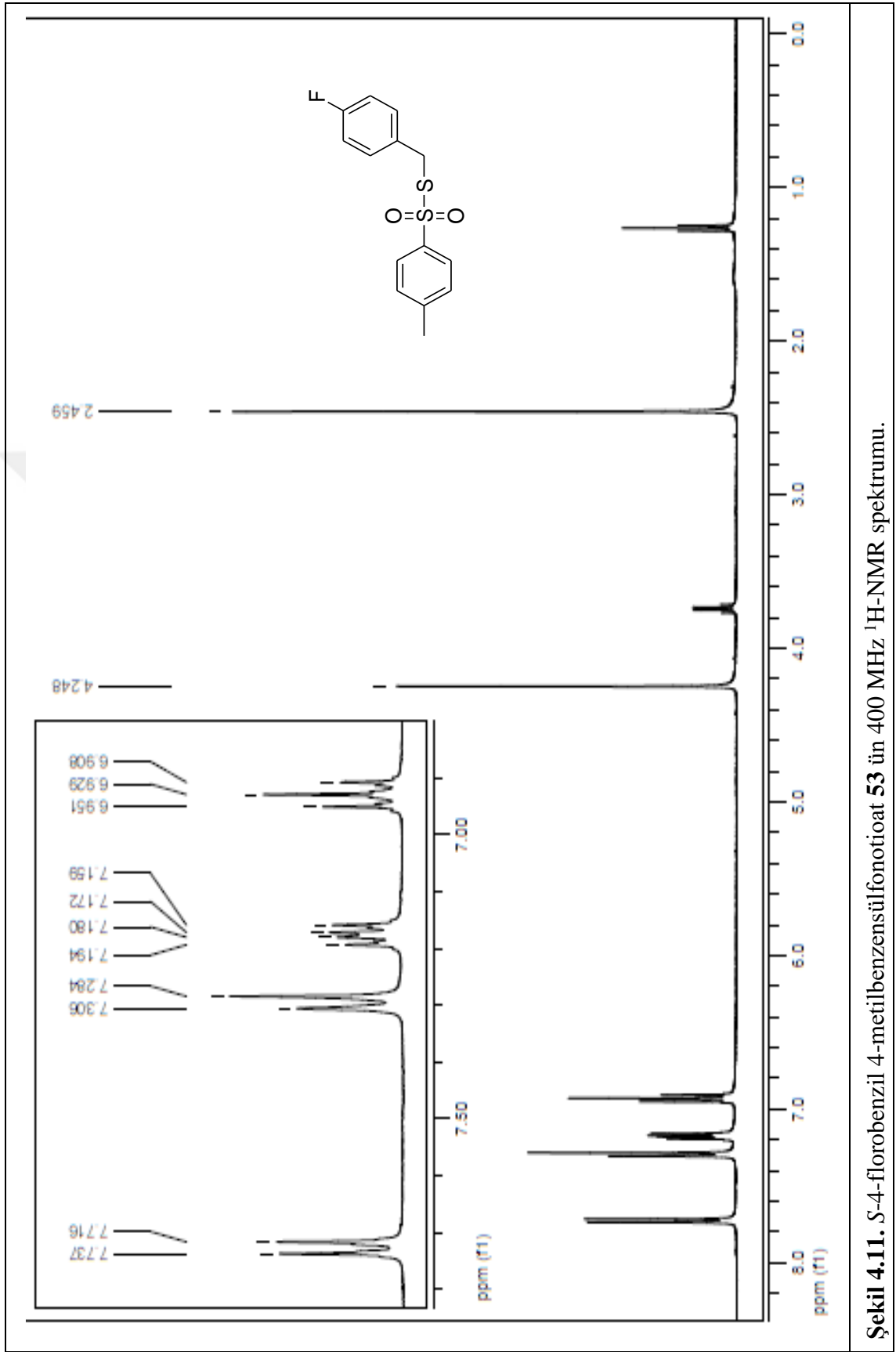
Şekil 4.8. S-4-nitrobenzil 4-metilbenzenülfonotioat **51** nin 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu.



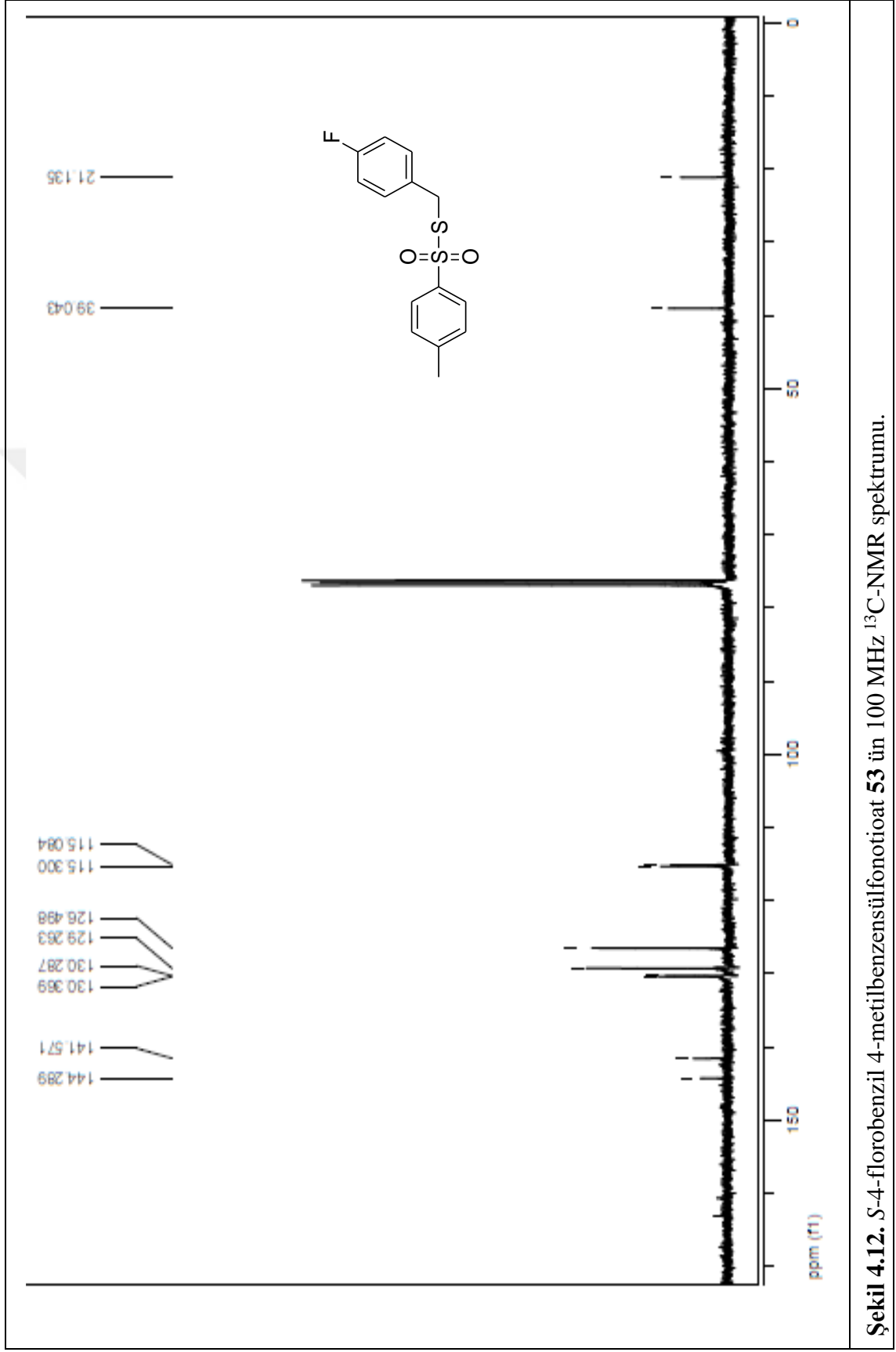
Şekil 4.9 . S-4-(triflorometoksi) benzil 4-metilbenzenesülfonotat **52** nin 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



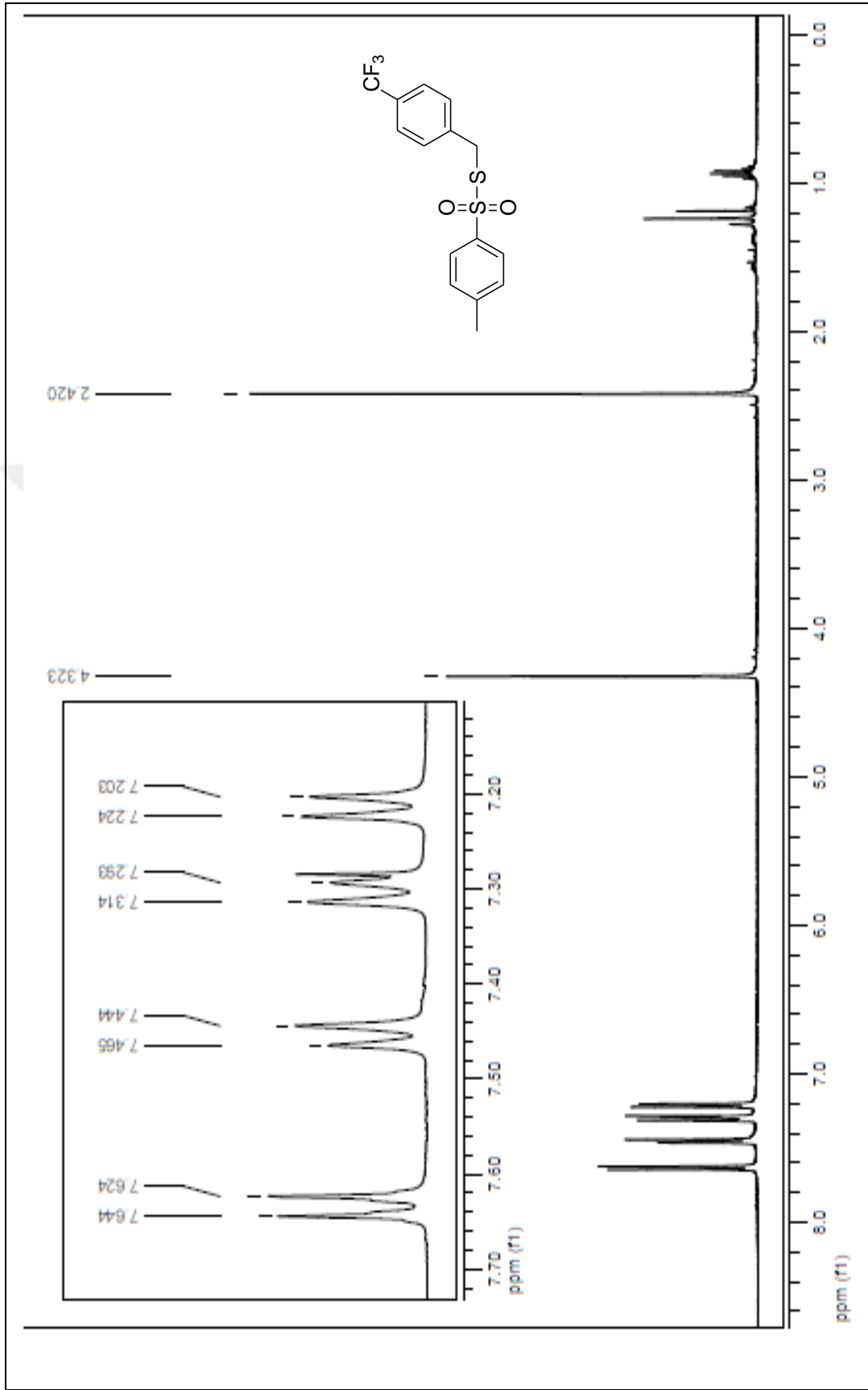
Şekil 4.10. S-4-(triflorometoksi) benzil 4-metilbenzenülfonotat **52** nin 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



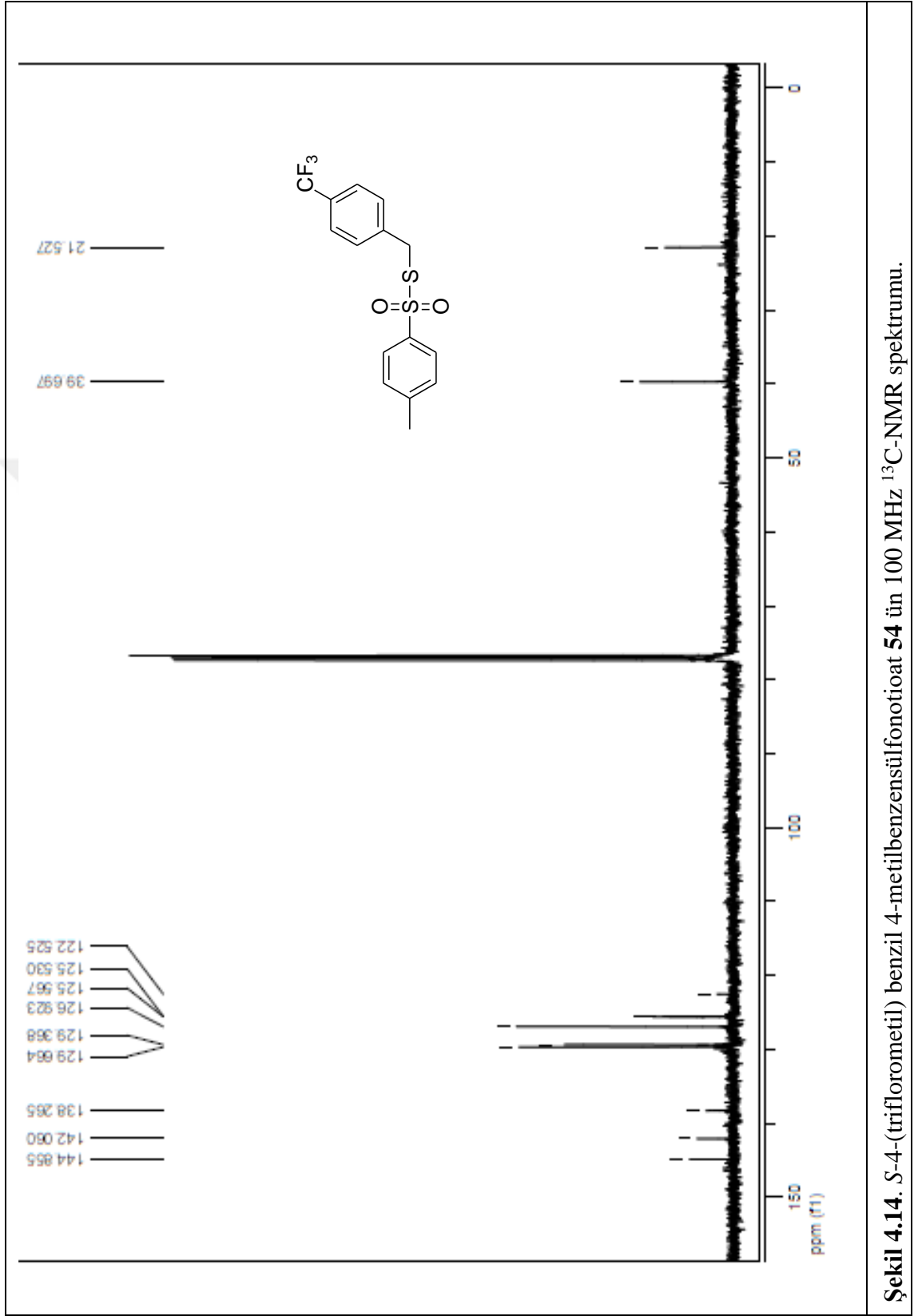
Şekil 4.11. S-4-florobenzil 4-metilbenzenesulfoniat **53** ün 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



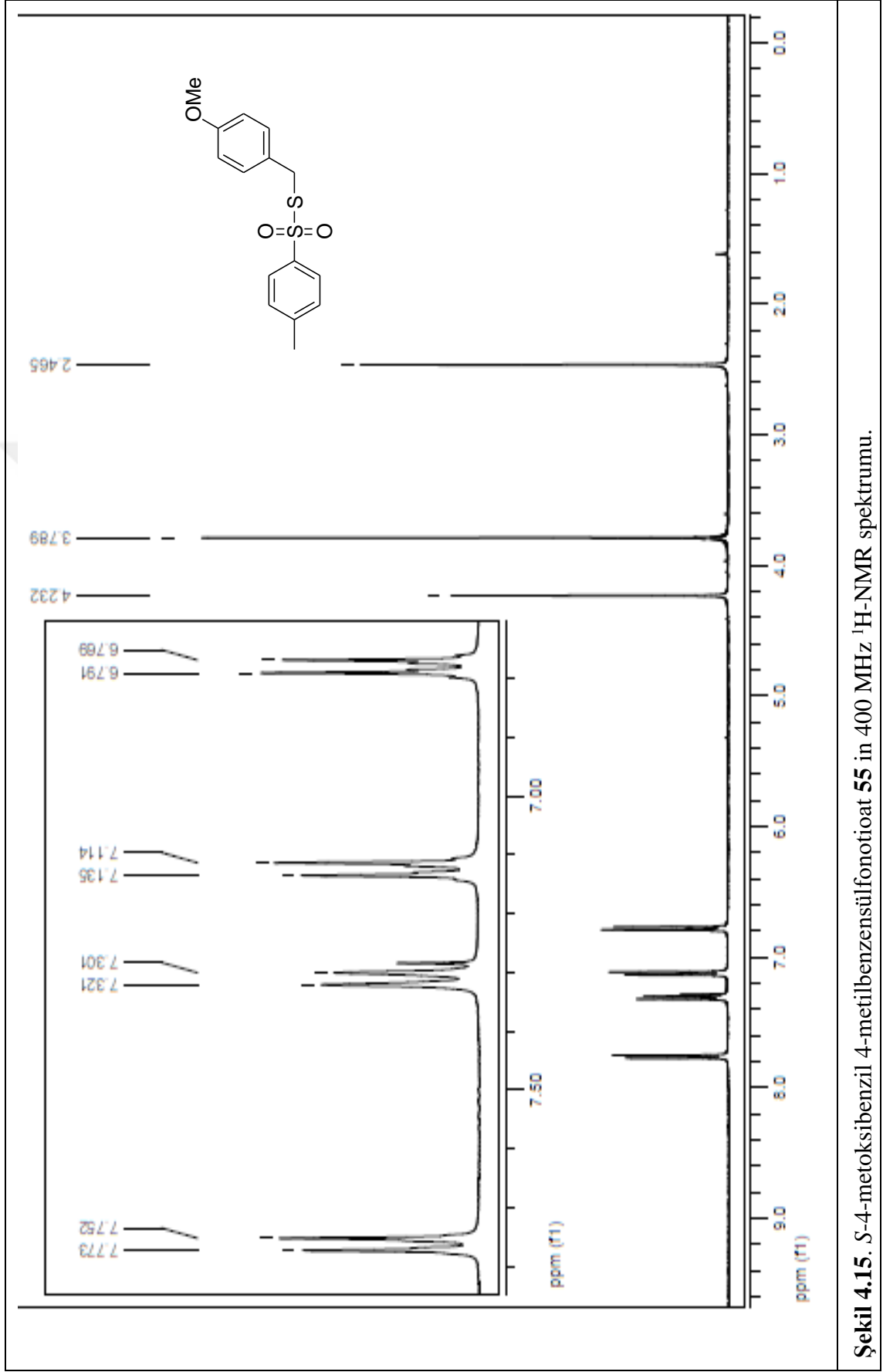
Şekil 4.12. S-4-florobenzil 4-metilbenzenzilsulfoniat **53** ün 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu.



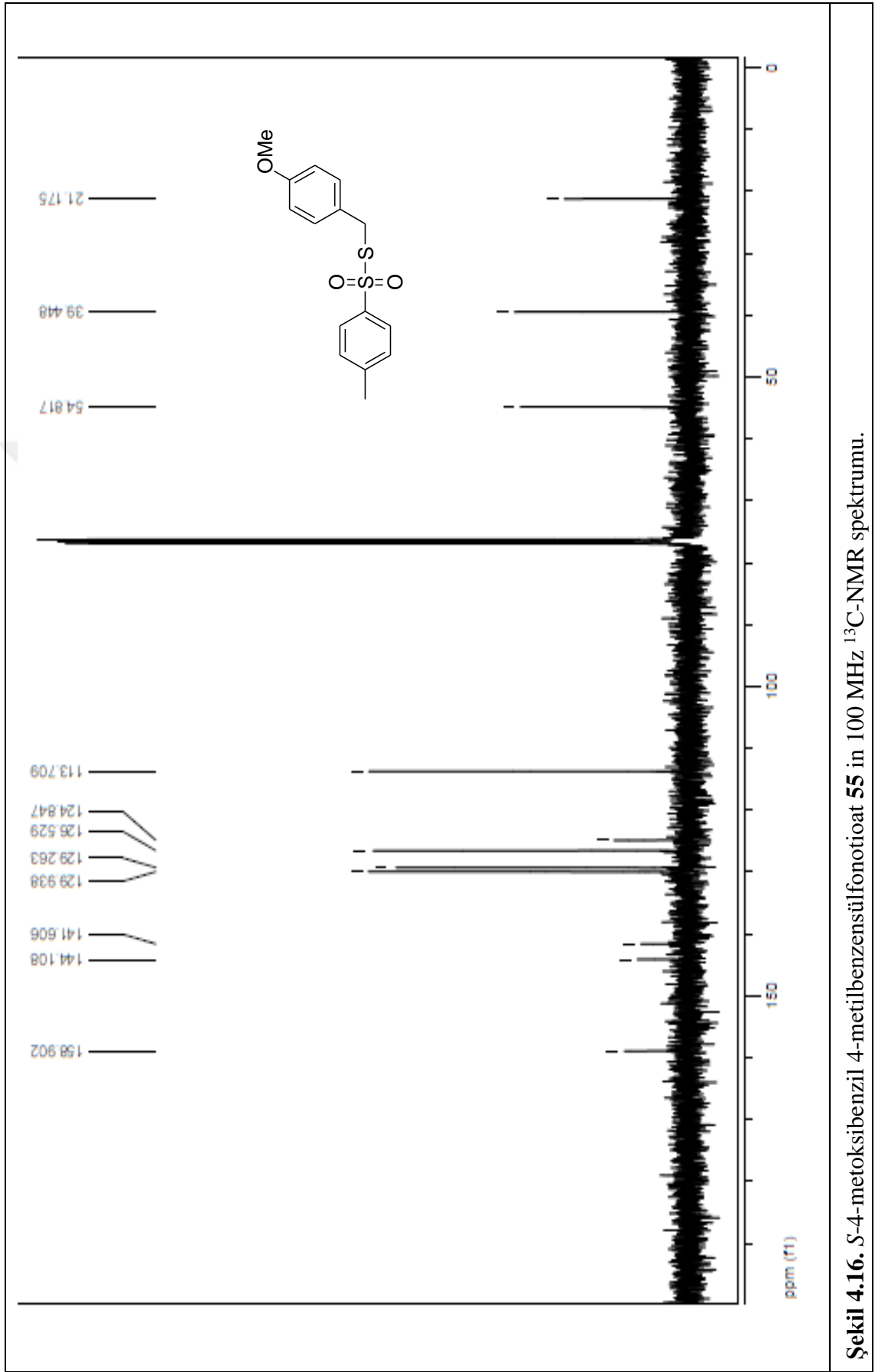
Şekil 4.13. S-4-(triflorometil) benzil 4-metilbenzenesülfonotat **54** un 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



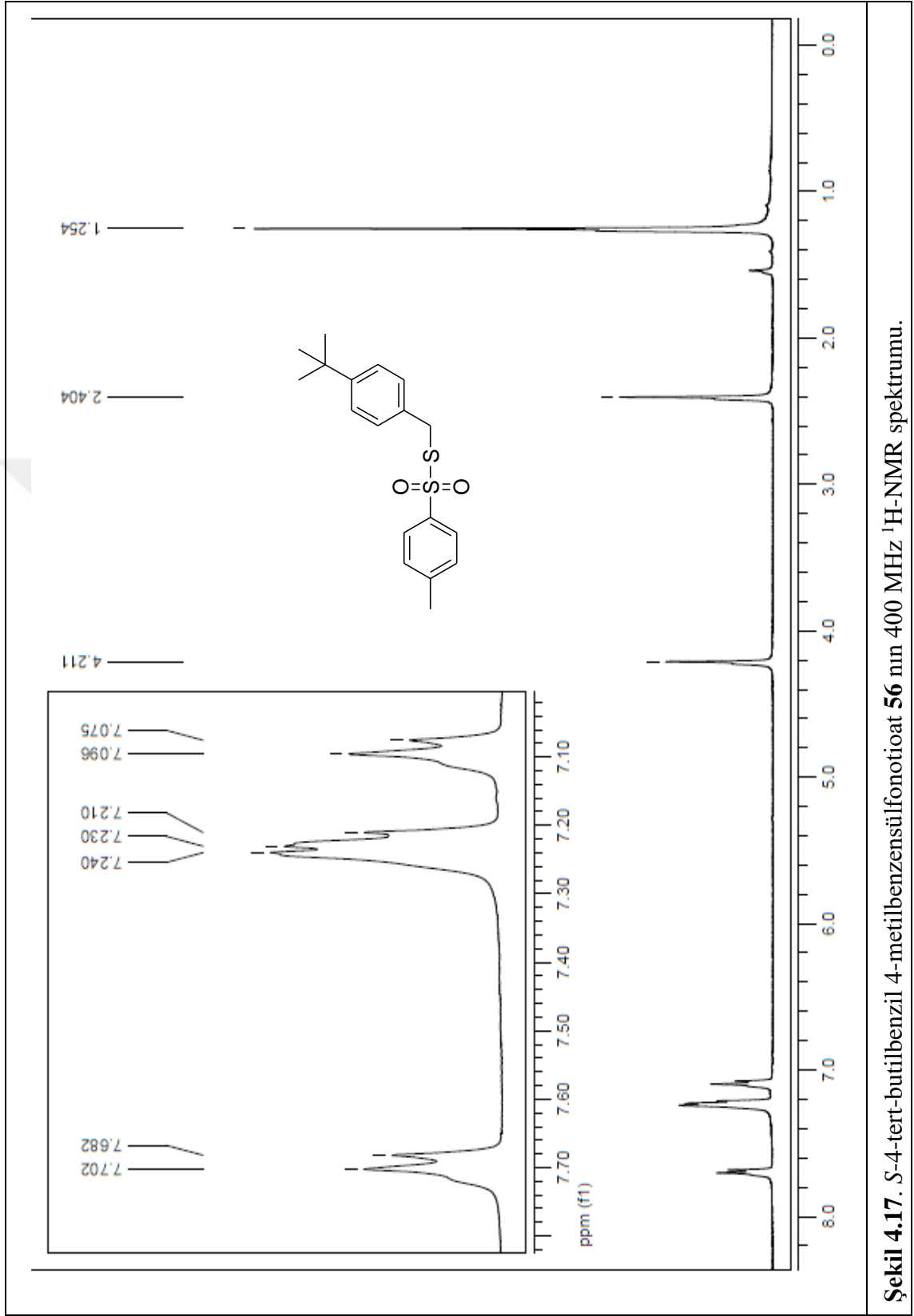
**Şekil 4.14.** S-4-(triflorometil) benzil 4-metilbenzenesülfonotat **54** ün 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

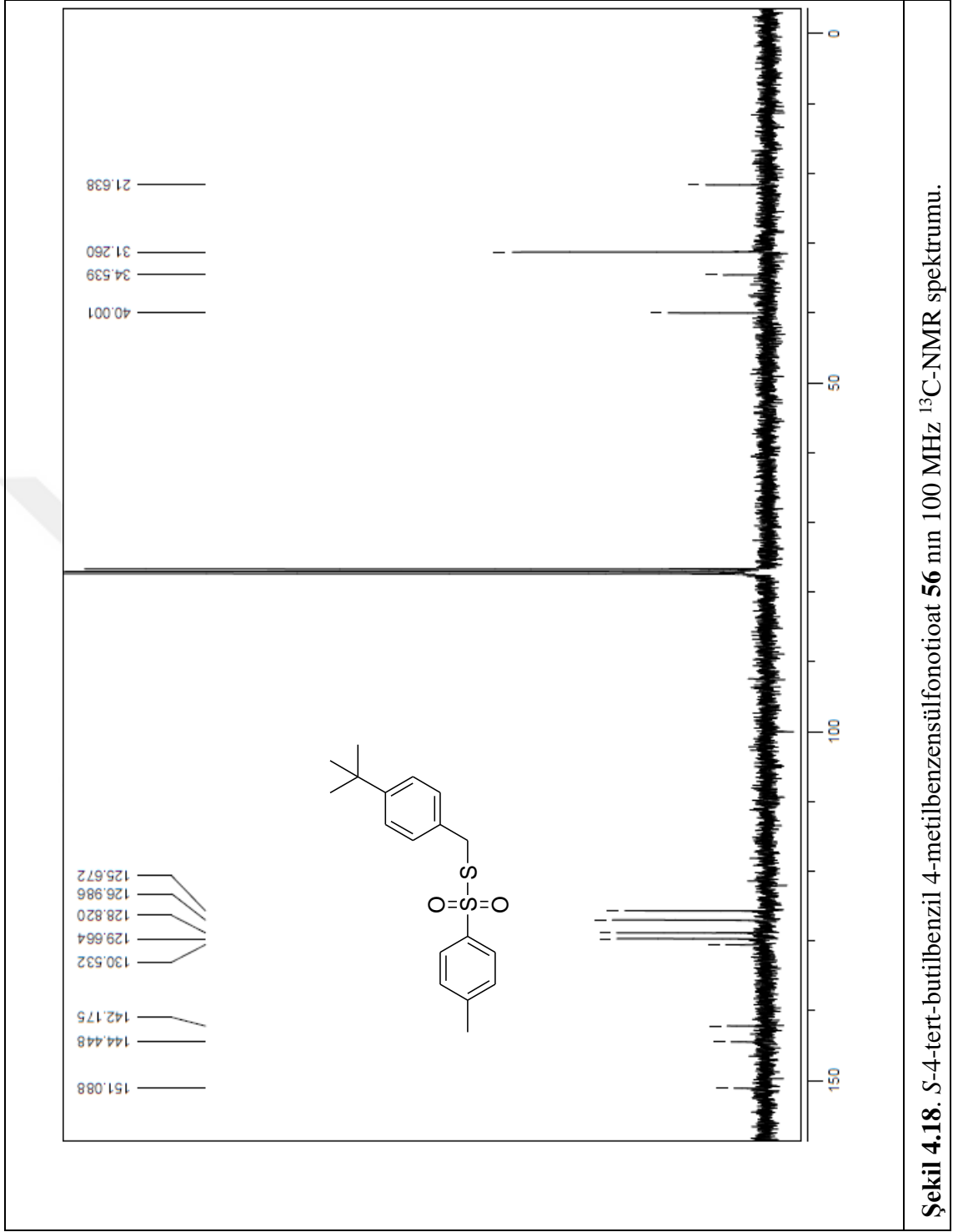


**Şekil 4.15.** S-4-metoksibenzil 4-metilbenzenülfonotat **55** in 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

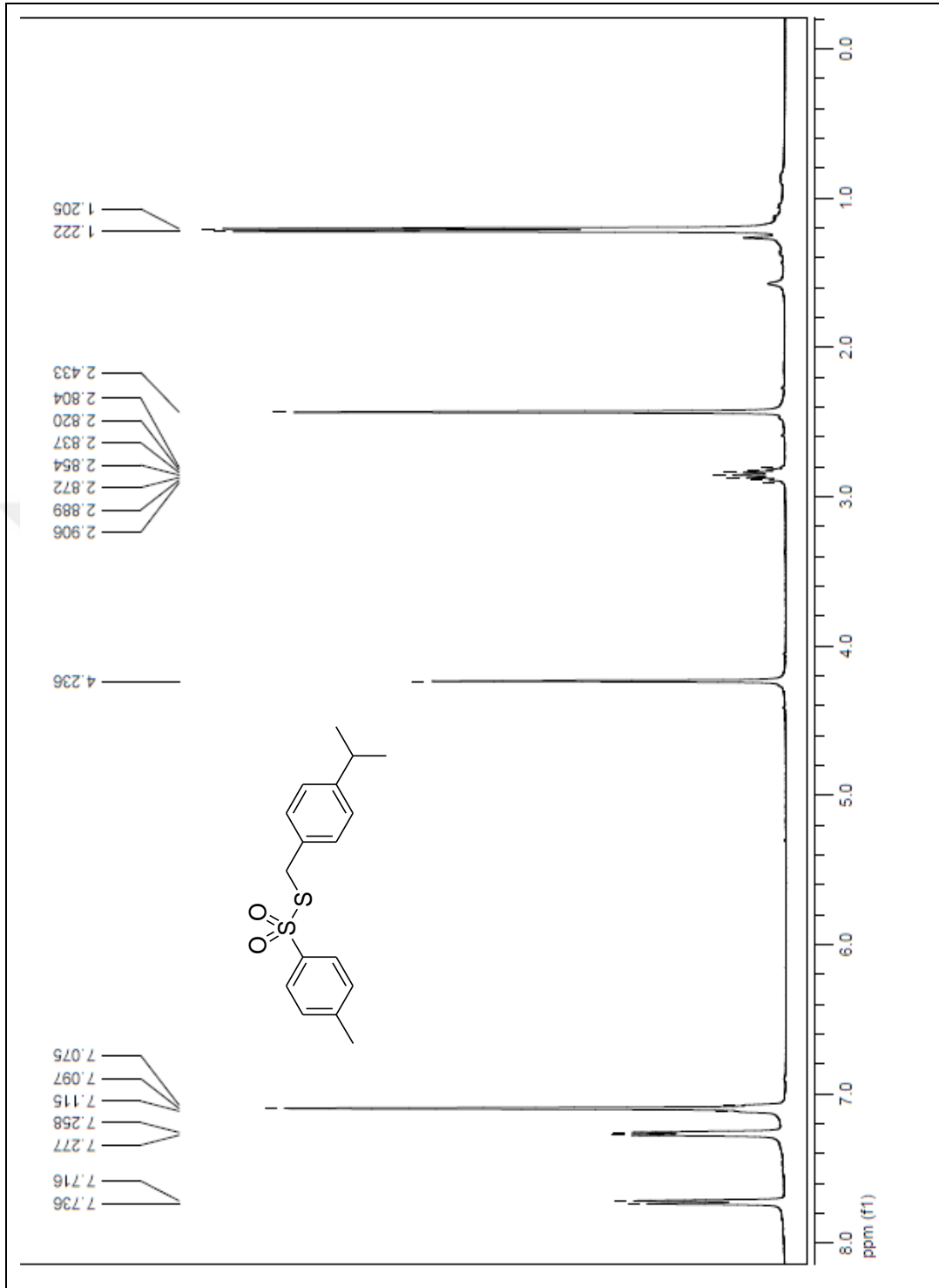


**Şekil 4.16.** S-4-metoksibenzil 4-metilbenzenesülfonotat **55** in 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu.

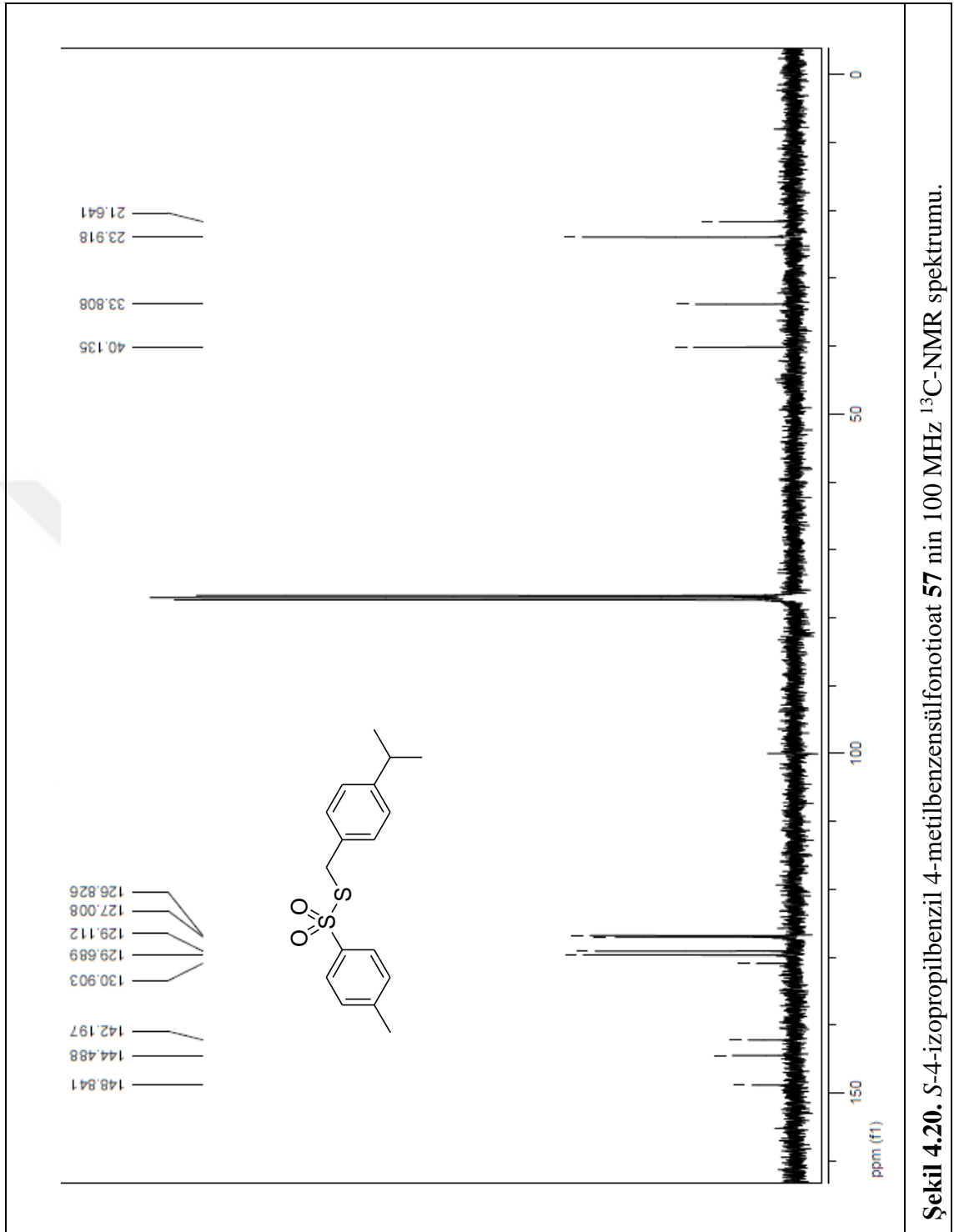




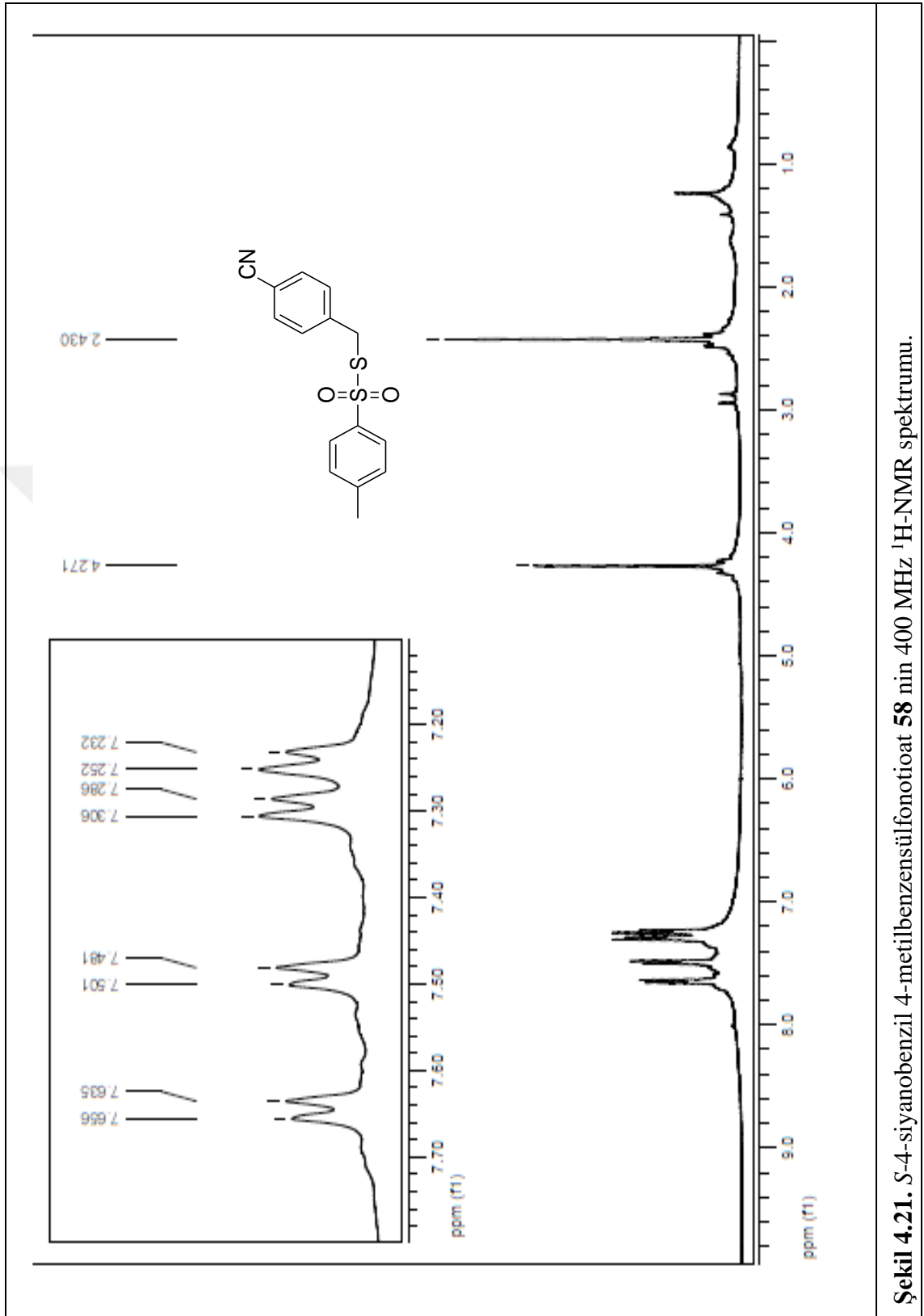
Şekil 4.18. S-4-tert-butilbenzil 4-metilbenzenülfonotioat **56** nin 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



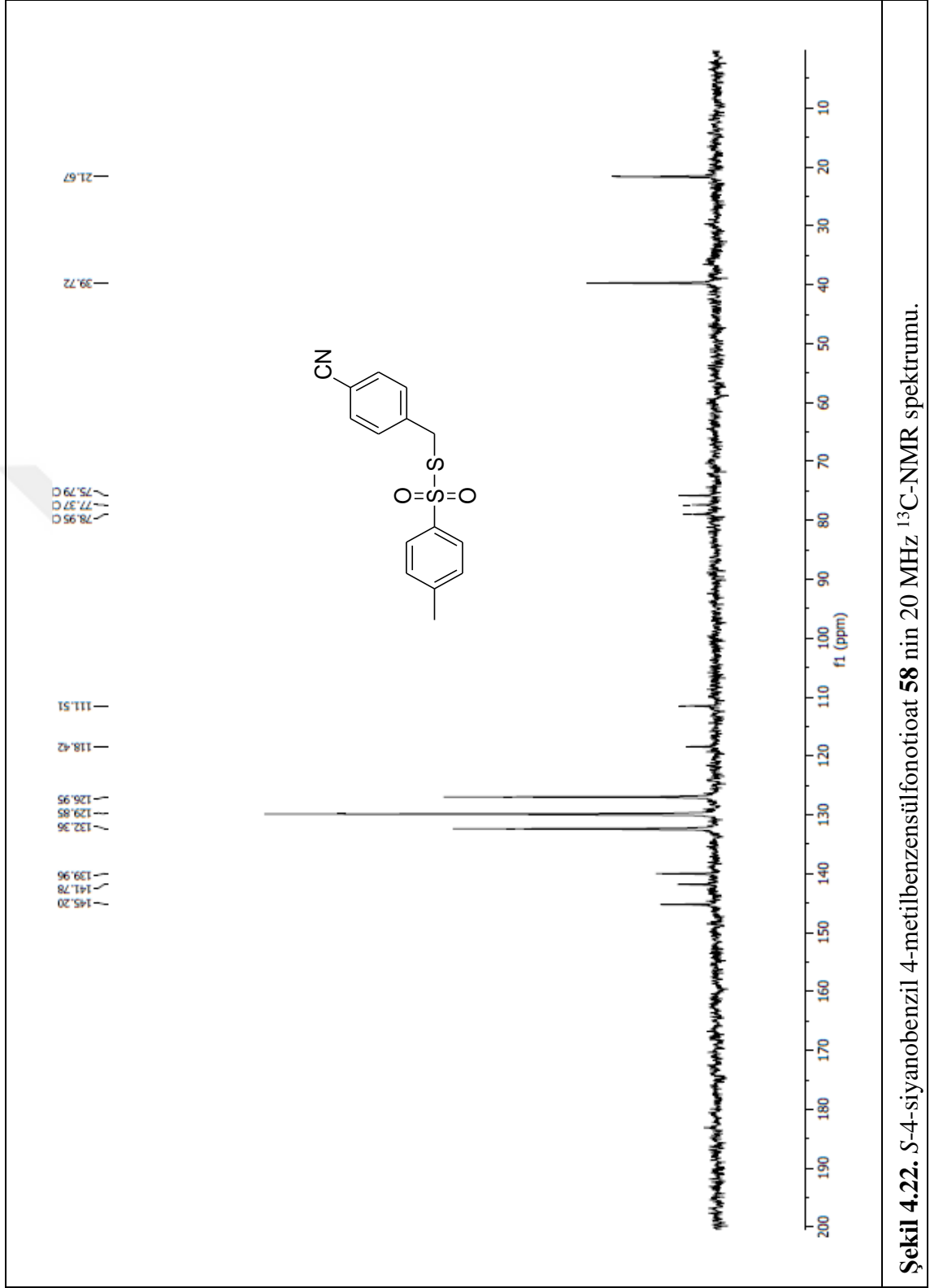
**Şekil 4.19.** S-4-izopropilbenzil 4-metilbenzensülfonotioat **57** nin 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



**Şekil 4.20.** S-4-izopropilbenzil 4-metilbenzensülfonotat **57** nin 100 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu.



**Şekil 4.21.** S-4-siyanobenzil 4-metilbenzenülfonotioat **58** nin 400 MHz <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



**Şekil 4.22.** S-4-siyanobenzil 4-metilbenzenülfonotioat **58** nin 20 MHz <sup>13</sup>C-NMR spektrumu.

## 5. SONUÇ

Tiyosülfonatlar ( $R^1SO_2SR^2$ ), tiyosülfonik asidin *S*-esterleri olarak da bilinen organosülfür bileşikler. Tiyosülfonatlar, sülfür atomlarından birinin iki oksijen atomu taşıdığı bir disülfür bağı içerirler ve disülfürlerden daha reaktiftirler. İki kükürt atomunun oksidasyon basamakları farklı olup,  $-SR^2$  için oksidasyon basamağı II ve  $R^1SO_2-$  için oksidasyon basamağı VI olduğu için hem nükleofiller hem de elektrofiller ile reaksiyona girebilirler.

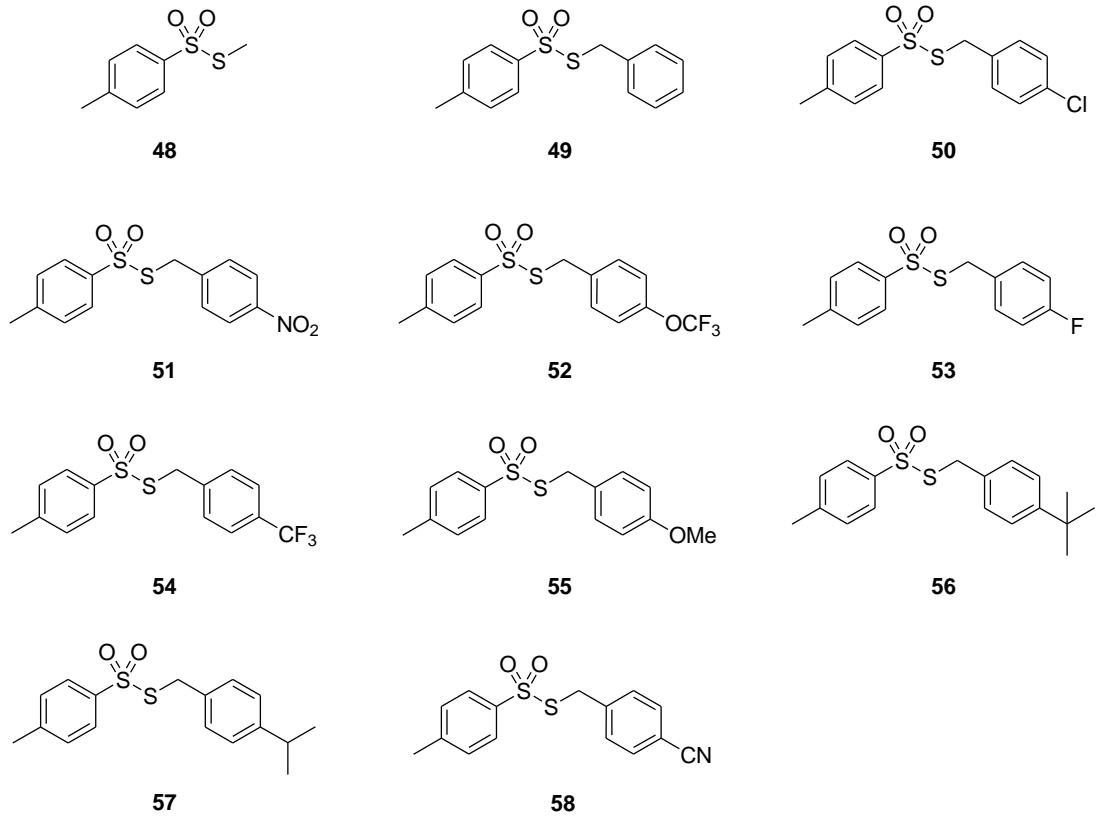
Molekülün "sağ" tarafı, bir sülfenilleme ajanı kullanılarak sülfenilleme ile oluşturulur. Tiyosülfonat grubu ( $-S(SO_2)R$ ),  $SN_2$  reaksiyonlarında kullanılan *O*-sülfonatesterine (örn., Tosilat) benzerdir. İki grup arasındaki fark ise sülfonat esterdeki ( $O(SO_2)R$ ) gibi bitişik karbon yerine, tiyotosilat sülfür nükleofilik saldırı için elektrofilik bölge sağlamasıdır. Bu olay, bir sülfür-nükleofile karşı yumuşak bir sülfenilleme maddesi olarak hareket eden tiyosülfonatu içerir. Tipik olarak, sülfenilleme maddeleri, uygun *R*-halidin nükleofilik substitüsyonu ile bir tiyotosilat varlığında sentezlenir.

Elde edilen tiyosülfonat türevleri sert-yumuşak asit baz teorisine uygun şekilde kemoselektif disülfid bağı oluşturarak, yüksek anti-tümör aktiviteye sahip ajen türevlerinin sentezinde kilit rol oynarlar.

Tiyosülfonatlar bileşiklerinin sentezi için oda sıcaklığında DMF çözücüsünde çözülmüş potasyum-*p*-toluensülfonat çözeltisine, DMF de çözülmüş benzil halojenür türevi damla damla ilave edilmiştir. Reaksiyonlar oda sıcaklığında yaklaşık olarak 3 saatte tamamlanmıştır. Reaksiyonun ılımlı şartlarda kısa sürede gerçekleşmesi, verimin yüksek olması ve yan ürün oluşturmamasını sağlamıştır. Bu yöntem ile Şekil 5.1 de verilen bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildikten sonra yüksek verimle elde edilen ürünlerin yapıları FT-IR,  $^1H$ -NMR ve  $^{13}C$ -NMR yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Katı maddelerin erime noktaları tespit edilmiştir.

Potasyum *p*-toluentiyosülfonatin oda sıcaklığında DMF varlığında çeşitli *p*-substitue benzil halojenlerle reaksiyonu yoluyla elde edilen tiyosülfonat türevleri,

$^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve FT-IR spektroskopi yöntemleri ile karakterize edildi ve erime noktaları belirlendi. NMR spekturumları incelendiğinde,  $^1\text{H-NMR}$  da 4.2 ppm ile 4.3 ppm arasında rezonans olan kükürt atomuna komşu metilenik protonlara (S-CH<sub>2</sub>) karşılık gelen piklerin ve  $^{13}\text{C-NMR}$  da yaklaşık 39 ppm civarında rezonans olan kükürt atomuna komşu karbon atomlarına (S-C) karşılık gelen piklerin kimyasal kayma değerleri hedeflenen tiyosülfonat molekülleri ile uyum içindedir. FT-IR spekturumları incelendiğinde 1327-1316 cm<sup>-1</sup> arasında gelen absorpsiyon bandları SO<sub>2</sub> grubunun asimetric titreşimlerine, 1142-1136 cm<sup>-1</sup> arasında gelen absorpsiyon bandları ise SO<sub>2</sub> grubunun simetric titreşimlerine karşılık gelmektedir.



**Şekil 5.1.** Tez kapsamında sentezi hedeflen tiyosülfonat türevleri

Tiyosülfonat iskeletine sahip maddelerin daha önceki çalışmalarda yüksek antitümör aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle elde ettiğimiz bu maddelerin antitümör özellikleri incelenerek ilaç olma potansiyelleri çalışmanın devamında araştırılacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

- Abu-Yousef I. A., Harpp D. N. 2003. New Sulfenyl Chloride Chemistry: Synthesis, Reactions And Mechanisms With Carbon-Carbon Double Bonds. *Sulfur Reports*, 24, 255-282.
- Baerlocher F. J., Baerlocher M. O., Chaulk C. L., Langler R. F., MacQuarrie S. L. 2000. Antifungal thiosulfonates: Potency with some selectivity. *Aust. J. Chem.*, 53, 399–402.
- Balaz P., Achimovicova M., Balaz M., Billik P., Cherkezova-Zheleva Z., Criado J. M., Delogu F., Dutkova E., Gaffet E., Gotor, F. Kumar J. R., Mitov I., Rojac T., Senna M., Wieczorek- Ciurawa K. 2013. Hallmarks Of Mechanochemistry: From Nanoparticles To Technology Streletskii A., *Chem. Soc. Rev.*, 42, 7571-7637 .
- Beletskaya I. P., V., Ananikov P. 2011. Transition-Metal-Catalyzed C–S, C–Se, And C–Te Bond Formation Via Cross-Coupling And Atom-Economic Addition Reactions. *Chem. Rev.* 111, 1596-1636.
- Bentley M. D., Douglass I. B., Lacadie J. A., 1972. Silver-Assisted Displacements On Sulfur. New Thiolsulfonate Ester Synthesis. *J. Org. Chem.* 37, 333-334.
- Bhattacharya A. K., Hortmann A. G., 1978 Peroxy Acid Oxidation Of Alkyl Phenyl Disulfides. *J. Org. Chem.*, 43, 2728-2730.
- Bilozor T. K., Yarish M. E. 1984. Alkaline hydrolysis of diesters of alkanethiosulfonic acids. *Vestnik L'vov. Politekh. Inst.*, 170, 40; CA 99, 1583702.
- Block E. 1992. The Organosulfur Chemistry Of The Genus Allium – Implications For The Organic Chemistry Of Sulfur. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 31, 1135–1178.

- Boldyrev B. G., Gorelova S. A., Dvorko A. T., Obshch Zh. 1961. Thiosulfonic acids. VI. Syntheses and antimicrobial properties of trichloromethyl and methyl esters of some thiosulfonic acid. *Khim.*, 31, 2402.
- Bonifácio V. D. B., Morgado J., Scherf U. 2010 Synthesis Of Thiosulfonate-Bridged Bromofluorene Endcapping Reagents. *Synlett*, 1333-1336.
- Chemla F. 1998. An easy and practical synthesis of symmetrical thiosulfonic S-esters. *Synlett*, 894–896.
- Cipris D., Pouli D. A Novel Reaction Of Aromatic Sulfonyl Chlorides And Thiols 1979. *Synth. Commun.*, 9, 207-213.
- Freeman F. C. N. Angeletakis. 1985. Formation Of Elusive Vic -Disulfoxides And Os -Sulfenyl Sulfinates During The *M*-Chloroperoxybenzoic Acid (Mcpba) Oxidation Of Alkyl Aryl Disulfides And Their Regioisomeric Sulfinothioic Acid S-Esters. *J. Org. Chem.* 50, 793-798.
- Feng C., Wang J., Tang Q., Zhong Z., Qiao S., Liu X., Chen C., Zhou A. 2019. One-Pot Synthesis Of Glycosyl Phenylthiosulfonates From Sulfinate, S And Glycosyl Bromides. *Carbohydr. Res.*, 471, 1-5.
- Field L., Parsons T. F., Crenshaw R. R. 1964. Organic Disulfides And Related Substances. X. Synthesis Of 2-Acetamidoethyl Arene- And Alkanethiosulfonates. *J. Org.Chem.*, 29, 918-921.
- Freeman F., Angeletakis C. N., Am J. 1983. Formation Of .Alpha.-Disulfoxides, Sulfinic Anhydrides, And Sulfines During The M-Chloroperoxybenzoic Acid Oxidation Of Symmetrical S-Alkyl Alkanethiosulfonates. *Chem. Soc.*, 105, 4039-4049.
- Gallardo-Godoy A., Torres-Altora M. I., White K. J., Barker E. L., Nichols D. E. 2007. 1-Methylpyridinium-4-(4-Phenylmethanethiosulfonate) Iodide, Mts-Mpp+, A Novel Scanning Cysteine Accessibility Method (Scam) Reagent For Monoamine Transporter Studies. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 305–311.

- Girijavallabhan V., Alvarez C., Njoroge F. G. 2011. Regioselective Cobalt-Catalyzed Addition Of Sulfides To Unactivated Alkenes. *J. Org. Chem.*, 76, 6442–6446.
- Hart T. W., Vine M. B., Walden N. R. 1985. Thiolsulphonate Derivatives Of Amino Acids. *Tetrahedron Lett.* 26, 3879-3882.
- Iranpoor N., Firouzabadi H., Pourali A.-R. 2002. Dinitrogen tetroxide supported on polyvinylpyrrolidone (PVP–N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>): a new nitrosating and coupling agent for thiols and a selective oxidant for sulfides and disulfides. *Tetrahedron*, 58, 5179–5184.
- Iranpoor N., Firouzabadi H., A.- Pourali R. 2004. Dinitrogen Tetroxide Impregnated Activated Charcoal (N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/Charcoal): Selective Oxidation Of Sulfides To Sulfoxides And Disulfides To Thiosulfonates . *Synlett*, 347-349.
- Kanemoto K., Yoshida S., Hosoya T. 2018. Modified Conditions For Copper-Catalyzed *Í*ps<sub>o</sub>-Thiolation Of Arylboronic Acid Esters With Thiosulfonates. *Chem. Lett.*, 47, 85–88.
- Kice J. L., Venier C. G., Heasley L. 1967. Mechanisms of reactions of thiosulfinates (sulfenic anhydrides). I. Thiosulfinate-sulfinic acid reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 3557-3565.
- Kim Y. H., Shinhama K., Fukushima D., Oae S. 1978. New Selective Oxidation Of Thiols To The Corresponding Thiolsulfonates With Dinitrogen Tetroxide: One Pot Syntheses Of Thiolsulfonates From Thiols. *Tetrahedron Lett*, 19, 1211-1212.
- Kirn Y. H., Takata T., Oae, S. 1978. New Selective Oxidation Of Unsymmetrical Thiolsulfonates To The Corresponding Thiolsulfonates With Sodium Metaperiodate. *Tetrahedron Lett.*, 19, 2305-2308.
- Koch P., Ciuffarin E., Fava A. 1970. Thermal Disproportionation Of Aryl Arenethiolsulfonates. Kinetics And Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 5971-5977.

- Liang G., Chen J., Chen J., Li W., J. Chen, Wu H. 2012. Sc(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed synthesis of thiosulfonates in ionic liquid-water. *Tetrahedron Lett.*, 53, 6768–6770.
- Lindquist N., Fenical W. 1990 Polycarpamines A-E, Antifungal Disulfides From The Marine Ascidian *Polycarpa Auzata*. *Tetrahedron Lett.*, 31, 2389-2392.
- Liu Y., Zhang Y. 2003. Temperature-controlled selective reduction of arenesulfonyl chlorides promoted by samarium metal in DMF. *Tetrahedron Lett.*, 44, 4291–4294.
- Luu T. X. T., Nguyen T.-T. T., Le, T. N., Spanget-Larsen J., Duus F. 2015. Fast And Efficient Green Synthesis Of Thiosulfonate S-Esters By Microwave-Supported Permanganate Oxidation Of Symmetrical Disulfides. *J. Sulfur Chem.*, 36, 340-350.
- Mahieu J.-P., Gosselet M., B. Seville, Beuzard Y. 1986. Synthesis Of New Thiosulfonates And Disulfides From Sulfonyl Chlorides And Thiols. *Synth. Commun.*, 16, 1709-1722.
- Mandal B., Basu B. 2014, Recent Advances In S–S Bond Formation. *RSC. Adv.* 4, 13854-13881.
- Mcreynolds M. D., Dougherty J. M. Ve, Hanson P. R. 2004. Synthesis Of Phosphorusandsulfurheterocyclesvia Ring-Closing Olefin Metathesis. *Chem. Rev.*, 104, 2239-2258.
- Meier H., Menzel I. 1972. Herstellung Von Arenthiosulfonsäure-S-Arylestern Durch Thermolyse Von Arensulfonsäure-Hydraziden. *Synthesis*, 267-268.
- Nair V., Augustine A. 2003. Novel Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles Mediated by Ceric Ammonium Nitrate (CAN): A Rebuttal. *Org. Lett.*, 5, 543–544.
- Natarajan P. 2015. Facile Synthesis Of Symmetric Thiosulfonates By Oxidation Of Disulfide With Oxone/Mx (Mx = Kbr, Kcl, Nabr And Nacl). *Tetrahedron Lett.*, 56, 4131-4134.

- Oae S., Kim Y. H., Fukushima D., Shinhama K. 1978. New Syntheses Of Thionitrites And Their Chemical Reactivities. *J.Chem. Soc.*, 1, 913-917.
- Oae S., Takata T. 1980. Mode Of Oxidations Of Organosulfur Compounds: Example Of Nucleophilic Oxygenations Of Thiolsulfinates. *Tetrahedron Lett.*, 21, 3213-3216.
- Oae S., Takata T., Kim Y. H. 1981. Reaction Of Organic Sulfur Compounds With Superoxide Anion. II. Oxidation Of Organic Sulfur Compounds To Sulfinic And Sulfonic Acids. *Tetrahedron*, 37, 37-44.
- Oae S., Takata T., Kim Y. H. 1982. Oxidation Of Unsymmetrical Disulfide And Thiosulfinic S-Esters With Peroxy Acids. Search For Formation Of A-Disulfoxide As An Intermediate In The Electrophilic Oxidation Of Thiosulfinic S-Ester. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 55, 2484- 2494.
- Omann L., Königs C. D. F., Klare H. F. T., Oestreich M. 2017. Cooperative Catalysis At Metal-Sulfur Bonds. *Acc. Chem. Res.*, 50, 1258–1269.
- Parsons T. F., J Buckman. D., Pearson D. E., Field L. 1965. Organic Disulfides and Related Substances. XIV. Aspects of the Reaction of Thiolsulfonates with Thiols. *J. Org. Chem.*, 30, 1923.
- Prasad J. V. N. V. 2000. Synthesis of heterocyclic thiosulfonates. *Org. Lett.*, 2, 1069–1072.
- Pham H. T., Nguyen N.-L. T., Duus F., Luu T. X. T. 2015. Ultrasound-Accelerated Synthesis Of Asymmetrical Thiosulfonate S-Esters By Base-Promoted Reaction Of Sulfonyl Chlorides With Thiols. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 190, 1934-1941.
- Pranab K., Soobin S., Hye-Young J. 2017. Copper-Catalyzed Sulfonylation of Alkenes and Amines by Using Thiosulfonates as a Sulfonylating Agent. *European Journal of Organic Chemistry*, 34, 5025-5031.

- Rajca A., Wiessler M. 1990. Synthesis Of Unsymmetrical Disulfides With Thiolsulfonates Immobilised On A Polystyrene Support. *Tetrahedron Lett.* 31, 6075-6076.
- Reddy R. J., Shankar A., Waheed M., Nanubolu J. B. 2018. Metal-free, highly regioselective sulfonylation of NH-1, 2, 3-triazoles with sodium sulfinates and thiosulfonates. *Tetrahedron Lett.* 2018, 59, 2014–2017.
- Shyam P. K., Jang H.-Y. 2017. Synthesis of Sulfones and Sulfonamides via Sulfinate Anions: Revisiting the Utility of Thiosulfonates. *J. Org. Chem.*, 82, 1761–1767.
- Small L. D., Bailey J. H. 1949. Comparison Of Some Properties Of Thiolsulfonates And Thiolsulfonatescavallito C. J., *Am.J. Chem. Soc.*, 71, 3565-3566.
- Smith M., Hunter R., Stellenboom N., Kusza D. A., Parker M. I., Hammouda A. N. H., Jackson G., Kaschula C. H. 2016. The cytotoxicity of garlic-related disulfides and thiosulfonates in WHCO1 oesophageal cancer cells is dependent on S-thiolation and not production of ROS. *Biochim. Biophys. Acta*, 1860, 1439–1449.
- Sotirova A., Avramova T., Stoitsova S., Lazarkevich I., Lubenets V., Karpenko E., Galabova D. 2012. The Importance Of Rhamnolipid-Biosurfactant-Induced Changes In Bacterial Membrane Lipids Of Bacillus Subtilis For The Antimicrobial Activity Of Thiosulfonates. *Curr. Microbiol.*, 65, 534–541.
- Stirling C. J. M. 1957. The Reactions Of Phosphorothiolates With Halogens. *J. Chem. Soc.*, 3597-3604.
- Takata T., Kim Y. H., Oae S. 1981. Selective Oxidation Of Unsymmetrical Thiosulfinic S-Esters To The Corresponding Thiosulfonic S-Esters With Sodium Periodate. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 54, 1443-1447.
- Taniguchi N. 2014. Copper-Catalyzed Synthesis of Thiosulfonates by Oxidative Coupling of Thiols with Sodium Sulfinates. *Eur. J. Org. Chem.*, 5691–5694.

- Taniguchi N. 2015. Oxidative Coupling of Dichalcogenides with Sodium Sulfinates via Copper-Catalyzed Cleavage of S–S and Se–Se Bonds. *J. Org. Chem.*, 80, 1764–1770.
- Tranquilino A., Andrade S. R. C. P., Silva A. P. M., Menezes P. H., Oliveira R. A. 2017. Non-Expensive, Open-Flask And Selective Catalytic Systems For The Synthesis Of Sulfinate Esters And Thiosulfonates. *Tetrahedron Lett.*, 58, 1265-1268.
- Xu Y., Peng Y., Sun J., Chen J., Ding J., Wu H. J. 2010. Cca-Promoted Solvent-Free Chemoselective Synthesis Of Thiosulfonates On Grinding. *Chem. Res.*, 34, 358-360
- Wang T.-T., Yang F.-L., Tian S.-K. 2015. Copper-Catalyzed Sulfenylation of Boronic Acids with Sulfonyl Hydrazides. *Adv. Synth. Catal.*, 357, 928–932.
- Yang Y.-L., Rajagopal B., Liang C.-F., Chen C.-C., Lai H.-P., Chou C.-H, Lee Y.-P., Yang Y.-L., Zeng J.-W., Ou C.-L., Lin P.-C. 2013. Chemoselective Synthesis of Aryl Carboxamido Sulfonic Acid Derivatives. *Tetrahedron*, 69, 2640–2646.
- Yang Y., Zhang S., Tang L., Hu Y., Zha Z., Wang Z. 2016. Catalyst-free thiolation of indoles with sulfonyl hydrazides for the synthesis of 3-sulfenylindoles in water. *Green Chem.*, 18, 2609–2613.
- Zhang G.-Y., Lv S.-S., Shoberu A., Zou J.-P. 2017. Copper-Catalyzed TBHP-Mediated Radical Cross-Coupling Reaction of Sulfonylhydrazides with Thiols Leading to Thiosulfonates. *J. Org. Chem.* 2017, 82, 9801–9807.
- Zhao Q., Lu L., Shen Q. 2017. Direct Monofluoromethylthiolation with S-(Fluoromethyl) Benzenesulfonothioate. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 11575-11578.
- Zottola M. A., Beigel K., S.- Soni D., Lawrence R. 2009. Disulfides As Cyanide Antidotes: Evidence For A New In Vivo Oxidative Pathway For Cyanide Detoxification. *Chem. Res. Toxicol.*, 22, 1948-1953.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Van'da doğdu. İlk, orta, lise tahsilini Adana'da tamamladı. 2008 yılında başladığı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünden 2012 yılında mezun oldu. 2018 yılında Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi organik kimya bilim dalında yüksek lisans eğitime başladı ve 2020 yılında yüksek lisansını tamamladı.

