T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

N-(AMİNOAMİDİNO)TİYOÜRE TÜREVLERİNİN PIFA ORTAMINDA SİKLİZASYON REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Hilal DOĞAN

Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR
Doç. Dr. Şengül Dilem DOĞAN

Yüksek Lisans Tezi

Temmuz 2019
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

N-(AMİNOAMİDİNO)TİYOÜRE TÜREVLERİNİN PIFA ORTAMINDA SİKLİZASYON REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Hilal DOĞAN

Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR
Doç. Dr. Şengül Dilem DOĞAN

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından Proje No: FYL-2019-9164 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Temmuz 2019
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Hilal DOĞAN

İmza



"N-(Aminoamidino)Tiyoüre Türevlerinin PIFA Ortamında Siklizasyon Reaksiyonlarının Araştırılması" adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi' ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan
Hilal DOĞAN
İmza

Danışman
Prof. Dr. Emin SARIPINAR
İmza

Kimya ABD Başkanı
Prof. Dr. Emin SARIPINAR
İmza

Prof. Dr. Emin SARIPINAR danışmanlığında **Hilal DOĞAN** tarafından hazırlanan **"N-(Aminoamidino)Tiyoure Türevlerinin Pifa Ortamında Siklizasyon Reaksiyonlarının Araştırılması"** adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

26 / 07 / 2019

JÜRİ:

Danışman : Prof. Dr. Emin SARIPINAR .....

Üye : Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN .....

Üye : Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI .....

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 06/08/2019 tarih ve 2019/67-20 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

06 / 08 / 2019

Prof. Dr. Mehmet AKKURT

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, maddi ve manevi her türlü desteğini gördüğüm değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Emin Sarıpınar ve Doç. Dr. Ş. Dilem Doğan'a en içten dileklerimle teşekkür ediyorum.

Aynı zamanda çalışmalarım sırasında ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve IR spektrumlarının alınmasında yardımları olan Öğr. Gör. Mehmet Çadır'a, bu araştırmayı destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi yetkililerine ve X-ray analizi için yardımda bulunan Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde görevli Doç. Dr. Onur Şahin'e teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan, bana güvenen ve desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Meliha Alkan'a ve tez boyunca beni yalnız bırakmayan sevgili arkadaşım Tuğba Meşeli'ye teşekkür ediyorum.

Ve her zaman yanımda olan, maddi ve manevi hiçbir desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

Hilal DOĞAN

Temmuz 2019, KAYSERİ

N-(AMİNOAMİDİNO)TİYOÜRE TÜREVLERİNİN PIFA ORTAMINDA SİKLİZASYON REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Hilal DOĞAN

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Temmuz 2019

Danışman: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ÖZET

N-(Aminoamidino)tiyoüre bileşiklerinin PİFA katalizörlüğünde halkalaşma reaksiyonları yapılarak N-S bağı içeren 1,2,4-tiyadiazol halkasına sahip yeni bileşikler sentezlenmiştir.

Bu çalışmada aromatik aldehitlerle aminoguanidinlerin reaksiyonları yapılarak guanilhidrazon türevleri sentezlenmiştir. Guanil hidrazonların izotiyosiyanatlarla türevlendirilmesi yapılarak N-(Aminoamidino)tiyoüre türevi bileşikler sentezlenmiştir. Oluşan N-(Aminoamidino)tiyoüre türevi bileşiklerininde PIFA ile reaksiyonundan halka kapanması ile N-S bağı içeren 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşikler sentezlenerek %43-91 verimle literatüre yeni bileşikler kazandırılmıştır. Bileşiklerin yapısı NMR, IR, X-ray ve HR-MS analizleriyle aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pifa, Aminoguanidin, İzotiyosiyanat

STUDY OF CYCLIZATION REACTIONS OF N-(AMINOAMIDINO)THIOUREA DERIVATIVES CATALIZED WITH PIFA

Hilal DOĞAN

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Master Thesis, July 2019

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Emin SARIPINAR

ABSTRACT

N-(Aminoamidino)thiourea compounds catalized with PIFA processed with cyclization reaction can synthesize new compounds having 1,2,4-thiodiazole containing rings N-S bonds.

In this study reactions between aromatic aldehydes and aminoguanidines made and have derivatives of guanylhydrazone. Guanylhydrazone and isotiocionates derivatizated and synthesized derivatives of N-(Aminoamidino)thiourea compounds. With formed N-(Aminoamidino) thiourea compounds, compounds having N-S bond derivatives of 1,2,4- thiodiazole synthesized with ring closure of PIFA reactions new compounds have been introduced to the literatüre structure of compounds clear up with NMR, IR, X-ray and HR-MS analyses.

Keywords: PIFA, Aminoguanidine, Isotiocionate

İÇİNDEKİLER

N-(AMİNOAMİDİNO)TİYOÜRE TÜREVLERİNİN PIFA ORTAMINDA SİKLİZASYON REAKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASI

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK ii

YÖNERGEYE UYGUNLUK iii

KABUL VE ONAY iv

TEŞEKKÜR v

ÖZET vi

ABSTRACT vii

İÇİNDEKİLER viii

KISALTMALAR xii

TABLOLAR LİSTESİ xiii

ŞEKİLLER LİSTESİ xiv

GİRİŞ 1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. AMİNOGUANİDİN 3

1.1.1. KİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE TARİHÇESİ 3

1.1.2. AMİNOGUANİDİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİ 4

1.1.3. AMİNOGUANİDİNİN HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ 4

1.1.4. AKTİVİTE GÖSTEREN AMİNOGUANİDİN YAPILARI 5

1.1.5. AMİNOGUANİDİN İLE YAPILAN ÇALIŞMALAR 6

1.2. HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER 7

1.2.1 TİYADİAZOL 7

1.2.2. 1.2.4-TİYADİAZOL İÇEREN AKTİF BİLEŞİKLER 12

1.2.2.1. 1,2,4-tiyadiazollerin sentezi 13

1.3. YÜKSEK DEĞERLİKLİ İYOT BİLEŞİKLERİ..... 14

1.3.1. DMP (Dess-Martin Periodinanı) 14

1.3.2 HİDROKSİ(TOSİLOKSİ)İYODOBENZEN (HTIB)..... 14

1.3.3. PIFA (Feniliyodo (III) bis trifloroasetat) ve PIDA (Feniliyodo (III) diasetat)..... 15

1.3.4. İYODOZİLBENZEN..... 15

1.3.5. IBX (o-iyodoksibenzoik asit) 16

1.3.6. İYODOBENZEN DİKLORÜR 17

1.4. PİFA..... 18

1.4.1. PİFA İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN HALKA KAPANMALARI..... 18

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler 21

2.2. Deneyde Faydalanılan Araç ve Cihazlar..... 21

2.3. Deneyde Kullanılan Metotlar 22

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1 DENEYSEL ÇALIŞMALAR 23

3.1.1. Aminoguanidin sentez çalışmaları 23

3.1.1.2. (E)-2-benzilidinhidrazin-1-karboksiimidamit (A1) 23

3.1.1.3.(E)-2-(4-metilbenzilidin)hidrazin-1-karboksiimidamit (A2) 24

3.2. A1 VE A2 MADDELERİNİN İZOTİYOSİYANAT TÜREVLERİ..... 24

3.2.1.(E)-2-((Z)-benzilidin)-N'-(fenilkarbamotiyol)hidrazin-1-karboksiimidamit (B1) 24

3.2.2.(E)-2-((Z)-4-metilbenzilidin)-N'-(fenilkarbamotiyol) hidrazin-1-karboksiimidamit (C1) 24

3.3. N-(aminoamidino)tiyoürelerle PİFA'nın Reaksiyonları 29

3.4. GENEL PROSEDÜR 1 29

3.4.1. 3-(2-benzilidinhidrazinil)-N-fenil-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL1) 29

3.4.2. 3-(2-benzilidinhidrazinil)-N-(p-tolil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL2) 31

3.4.3. 3-(2-benzilidinhidrazinil)-N-(4-nitrofenil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL3) 33

3.4.4. 3-(2-benzilidinhidrazinil)-N-(4-metoksifenil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL4) 35

3.4.5. 3-(2-benzilidinhidrazinil)-N-(4-bromofenil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL5) 37

3.4.6. 3-(2-benzilidinhidrazinil)-N-(4-iyodofenil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL6) 39

3.4.7. 3-(2-benzilidinhidrazinil)-N-(4-florofenil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL7) 41

3.4.8. 3-(2-benzilidinhidrazinil)-N-(2,4-diklorofenil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL8) 43

3.4.9. 2-3-(2-benzilidinhidrazinil)-N-(2-(triflorometil)fenil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL9) 45

3.4.10. Genel prosedür2 3-(2-(4-metilbenzilidin)hidrazinil)-N-fenil-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL10) 47

3.4.11. 3-(2-(4-metilbenzilidin)hidrazinil)-N-(p-tolil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL11) 50

3.4.12. 3-(2-(4-metilbenzilidin)hidrazinil)-N-(4-nitrofenil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL12) 52

3.4.13. N-(4-metoksifenil)-3-(2-(4-metilbenzilidin)hidrazinil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL13) 54

3.4.14. N-(4-bromofenil)-3-(2-(4-metilbenzilidin)hidrazinil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL14) 56

3.4.15. N-(4-iyodofenil)-3-(2-(4-metilbenzilidin)hidrazinil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL15) 58

3.4.16. N-(4-florofenil)-3-(2-(4-metilbenzilidin)hidrazinil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL16)..... 60

3.4.17. N-(2,4-diklorofenil)-3-(2-(4-metilbenzilidin)hidrazinil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL17) 62

3.4.18. 2-3-(2-(4-metilbenzilidin)hidrazinil)-N-(2-(triflorometil) fenil)-1,2,4-tiyadiazol-5-amin'in sentezi (HİL18) 64

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1.Tartışma ve Sonuç..... 67

KAYNAKÇA..... 74

EKLER..... 79

ÖZGEÇMİŞ 84

KISALTMALAR

AMG:	Aminoguanidin
DMP:	Dess-Martin Periodinanı
HTIB:	Hidroksi(tosiloksi)iyodobenzen
NOS:	Nitrik oksit sentaz
PİFA:	Bis(trifloroasetoksi)iyodo benzen
TAUM:	Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi
DCM:	Diklormetan

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1. 1,2,4-tiyadiazol bileşikleri ve aktivitesi 12
Tablo 3.1. B1 ve türevi bileşikler 25
Tablo 3.2. C1 ve türevi bileşikler 27
Tablo 4.1. HİL1-HİL18 Bileşiklerinin Özellikleri ……..……..72

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Aminoguanidin ……..... 3
Şekil 1.2. L-Arjinin……... 3
Şekil 1.3. Aminoguanidinin biyolojik etkileri……..... 4
Şekil 1.4. Triazin bileşiği türevi……..... 6
Şekil 1.5. Triazin bileşiği türevi…… 6
Şekil 1.6. 3-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-2(3H)-carboxyimidamide eldesi……..... 6
Şekil 1.7. 1,2,3-tiyadiazol…… 8
Şekil 1.8. 1,2,3-tiyadiazol pechmann sentezi…… 8
Şekil 1.9. 1,3,4-tiyadiazol……..... 9
Şekil 1.10. 1,3,4-tiyadiazol sentezi…… 9
Şekil 1.11. 1,2,5-tiyadiazol …… 9
Şekil 1.12. 1,2,5-tiyadiazol sentezi…… 9
Şekil 1.13. 1.2.4 tiyadiazol……..... 10
Şekil 1.14. 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşik…… 11
Şekil 1.15. 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşik……..... 11
Şekil 1.16. 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşik……..... 11
Şekil 1.17. 5-amino-l,2,4-tiyadiazol türevi……..... 13
Şekil 1.18. 3-sübstitüe-5-arilamino-l,2,4-tiadiazol……..... 13
Şekil 1.29. N-klorasetamidin ve potasyum tiyosiyanat reaksiyonu sonucu oluşan 1,2,4 tiyadiazol sentezi……13
Şekil 1.20. 3-fenil-1,2,4-tiyadiazol sentezi……..... 13
Şekil 1.21. Dess-Martin Periodinanı……..... 14
Şekil 1.22. Dess-Martin Periodinanı ile örnek reaksiyon…… 14
Şekil 1.23. HTIB…… 15
Şekil 1.24. HTIB ile örnek reaksiyon…… 15
Şekil 1.25. PİFA'nın eldesi…… 15
Şekil 1.26. PİFA ile örnek reaksiyon…… 15
Şekil 1.27. İyodozilbenzen eldesi……..... 16
Şekil 1.28. İyodozilbenzen ile örnek reaksiyon……..... 16
Şekil 1.29. IBX eldesi…… 17

Şekil 1.30. IBX ile örnek reaksiyon……. 17
Şekil 1.31. İyodobenzendiklorür eldesi……. 17
Şekil 1.32. İyodobenzendiklorür ile örnek reaksiyon……. 17
Şekil 1.33. PİFA ile C-N bağı oluşumu……. 19
Şekil 1.34. PİFA ile halkalaşma reaksiyonu……..... 19
Şekil 1.35. PİFA ile N-N bağı oluşumu……..... 19
Şekil 1.36. PİFA ile halkalaşma reaksiyonu……..... 20
Şekil 1.37. PİFA ile S-N bağı oluşumu……. 20
Şekil 3.1. Aminoguanidin sentezi……..... 23
Şekil 3.2. A1 sentezi……. 23
Şekil 3.3. A2 sentezi……..... 24
Şekil 3.4. B1 sentezi……. 24
Şekil 3.5. C1 sentezi……..... 25
Şekil 3.6. B1 oluşumu……25
Şekil 3.7. C1 oluşumu……27
Şekil 3.8. HİL1 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu……..... 30
Şekil 3.9. HİL1 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu……..... 30
Şekil 3.10. HİL1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu……. 31
Şekil 3.11. HİL2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu……. 32
Şekil 3.12. HİL2 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu……..... 32
Şekil 3.13. HİL2 Bileşiğinin FT-IR spektrumu……. 33
Şekil 3.14. HİL3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu……..... 34
Şekil 3.15. HİL3 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu……. 34
Şekil 3.16. HİL3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu……..... 35
Şekil 3.17. HİL4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu……. 36
Şekil 3.18. HİL4 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu……. 36
Şekil 3.19. HİL4 Bileşiğinin FT-IR spektrumu……..... 37
Şekil 3.20. HİL5 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu……..... 38
Şekil 3.21. HİL5 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu……. 38
Şekil 3.22. HİL5 Bileşiğinin FT-IR spektrumu…… 39
Şekil 3.23. HİL6 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu……..... 40
Şekil 3.24. HİL6 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu……..... 40
Şekil 3.25. HİL6 Bileşiğinin FT-IR spektrumu……. 41

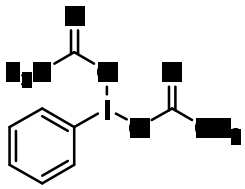
Şekil 3.26. HİL7 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu……..... 42
Şekil 3.27. HİL7 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu…… 42
Şekil 3.28. HİL7 Bileşiğinin FT-IR spektrumu……..... 43
Şekil 3.29. HİL8 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu…… 44
Şekil 3.30. HİL8 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu……..... 44
Şekil 3.31. HİL8 Bileşiğinin FT-IR spektrumu……..... 45
Şekil 3.32. HİL9 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu……..... 46
Şekil 3.33. HİL9 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu……46
Şekil 3.34. HİL9 Bileşiğinin FT-IR spektrumu……..... 47
Şekil 3.35. HİL10 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu…… 48
Şekil 3.36. HİL10 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu……..... 49
Şekil 3.37. HİL10 Bileşiğinin FT-IR spektrumu……..... 49
Şekil 3.38. HİL11 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu…… 50
Şekil 3.39. HİL11 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu…… 51
Şekil 3.40. HİL11 Bileşiğinin FT-IR spektrumu…….. 51
Şekil 3.41. HİL12 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu…… 52
Şekil 3.42. HİL12 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu…… 53
Şekil 3.43. HİL12 Bileşiğinin FT-IR spektrumu…… 53
Şekil 3.44. HİL13 Bileşiğinin X-RAY Görüntüsü… 54
Şekil 3.45. HİL13 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu…… 55
Şekil 3.46. HİL13 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu…… 55
Şekil 3.47. HİL13 Bileşiğinin FT-IR spektrumu……..... 56
Şekil 3.48. HİL14 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu…… ..57
Şekil 3.49. HİL14 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu…… 57
Şekil 3.50. HİL14 Bileşiğinin FT-IR spektrumu…… 58
Şekil 3.51. HİL15 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu……..... 59
Şekil 3.52. HİL15 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu……..... 59
Şekil 3.53. HİL15 Bileşiğinin FT-IR spektrumu……..... 60
Şekil 3.54. HİL16 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu…… 61
Şekil 3.55. HİL16 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu……..... 61
Şekil 3.56. HİL16 Bileşiğinin FT-IR spektrumu…… 62
Şekil 3.57. HİL17 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu…… 63
Şekil 3.58. HİL17 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu……..... 63

Şekil 3.59. HİL17 Bileşiğinin FT-IR spektrumu……..... 64
Şekil 3.60. HİL18 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu……..... 65
Şekil 3.61. HİL18 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu……..... 65
Şekil 3.62. HİL18 Bileşiğinin FT-IR spektrumu…… 66
Şekil 4.1. Azin-hidrazin tautomerisi……..... 67
Şekil 4.2. N-(aminoamidino)tiyoüre oluşum mekanizması…… 68
Şekil 4.3. 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin oluşum mekanizması…… 68
Şekil 4.4. N-(aminoamidino)tiyoüre türevleri……..……..... 69
Şekil 4.5. 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşikler…… 69
Şekil 4.6. HİL1-HİL18 Bileşikleri…… 71
Şekil 4.7. 1,2,4-tiyadiazol türevi çalışma……..... 72

GİRİŞ

Bu çalışmada biyolojik yönden öneme sahip olabileceğini düşündüğümüz yapısal iskeletinde siklikaminoguanidin yapısı içeren bileşiklerin sentezinde ilk defa PİFA katalizör olarak kullanılacaktır. Bahsedilen aktiviteye sahip diyabet, alzheimer, parkinson gibi hastalıkların tedavisi açısından umut vadedecek yeni ve etkin bileşiklerin sentezlenmesi için tiyoüre bileşikleri başlangıç maddesi olarak kullanıldı ve bunların PİFA katalizörlüğünde siklizasyon reaksiyonları yapılarak yeni bileşikler sentezlendi.

PİFA (bis(trifloroasetoksi)iyodo benzen) son yıllarda heteroatom-heteroatom bağı (N-S, N-N, N-O) oluşturma çalışmalarında kullanılmaya başlanmış kuvvetli bir oksidanttır. Kuvvetli oksidant özelliğinin yanında çevre dostu ve düşük maliyete sahip olması bu bileşik grubuna olan ilgiyi artırmıştır. PİFA katalizörlüğünde heterosiklik bileşiklerin sentezi ile ilgili çok kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır [1].



PİFA

Tiyoüre türevleri sentezlendikten sonra bu bileşiklerin PİFA katalizörlüğünde, hetero halka içeren yeni bileşikler sentezlendi. PİFA katalizörlüğünde birden fazla ürün oluşma olasılığı bulunduğu için oluşan ürün/ürünler spektroskopik yöntemler kullanılarak karakterize edildi.

Guanidin, aminoguanidin ve türevleri; antikanserojenik, antifungal, antiprotozoal, antibakteriyel, antimalaryal, tripanosidal, antisekretuvar, antidiyaretik, antikoagülan, antihipertansif, antiviral, antilösemik, kardiotonik, antikanserantikoagulant gibi pek çok yararlı farmakolojik aktivite göstermektedirler [2]. PİFA katalizörlüğünde oluşacak olan tiyadiazol bileşiklerin de benzer şekilde aktiviteler göstermekte olup tıpta yaygın olarak

kullanılmakta, özellikle anti-tümör aktivitesi nedeni ile bazı tür kanser tedavisinde de kullanılabilen farmakolojik aktiviteye sahiptirler.

Çalışma kapsamında hedeflenen siklikaminoguanidin-tiyadiazol türevlerinin; farmakolojik özellikleri bakımından çok önemli bir grup olan aminoguanidin grubu içermesi hem de aminoguanidin grubu türevi olması, tıpta anti-tümör aktiviteleri nedeniyle kullanılıyor olmaları, potansiyel farmakolojik aktivite sahibi olmaları, literatüre önemli katkı sağlamakta ve yeni bileşikler kazandırmaları kaçınılmazdır [3].

Literatürde aminoguanidin türevli ilaçlar ile ilgili önemli çalışmalar mevcut olmasına karşın, bu çalışma kapsamında hedeflenen her iki grubu birden içeren türevleri mevcut değildir. Çalışmanın hedef kısmında belirtilen bileşiklerinin sentezi yapılarak literatüre 18 yeni bileşik kazandırıldı. Sentezlenen bu bileşiklerin de biyolojik öneme sahip olabileceği tahmin edilmektedir.

Bu bileşiklerin sentezi için aminoguanidin nitrat tuzunun çeşitli aldehit, ketonlarla reaksiyonu sonucu karboksiamitler oluşur. Karboksiamitlerin izotiyosiyanat türevleri ile reaksiyonları sonucu N-(aminoamidino)tiyoüreler meydana gelir. Tiyoüre bileşiklerinin PİFA katalizörlüğünde siklizasyon reaksiyonları sonucunda da 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşikler elde edildi.

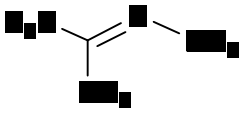
1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. AMİNOGUANİDİN

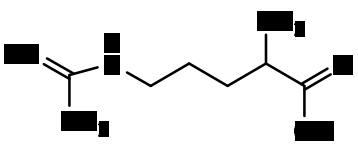
1.1.1. KİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE TARİHÇESİ

Aminoguanidin (Şekil 1.1), diğer isimleriyle imidamid, guanilhidrazin, pimagedin (AMG), ilk kez 1892 yılında nitroguanidinin redüksiyonu ile elde edilmiştir. Molekül ağırlığı (MA) 74.09 g/mol olup, kimyasal formülü CH_6N_4 şeklindedir. Yapısında %16.21 C, %8.16 H, %75.62 N içermektedir. AMG kristal bir yapıdadır. Su ve alkolde çözünür fakat eterde çözünmez. Güçlü bazik özelliğe sahiptir. AMG açık havada kızarır, ısıtıldığında ise amonyak açığa çıkarır. Klorür ve sülfat tuzları suda çözünmektedir.



Şekil 1.1. Aminoguanidin

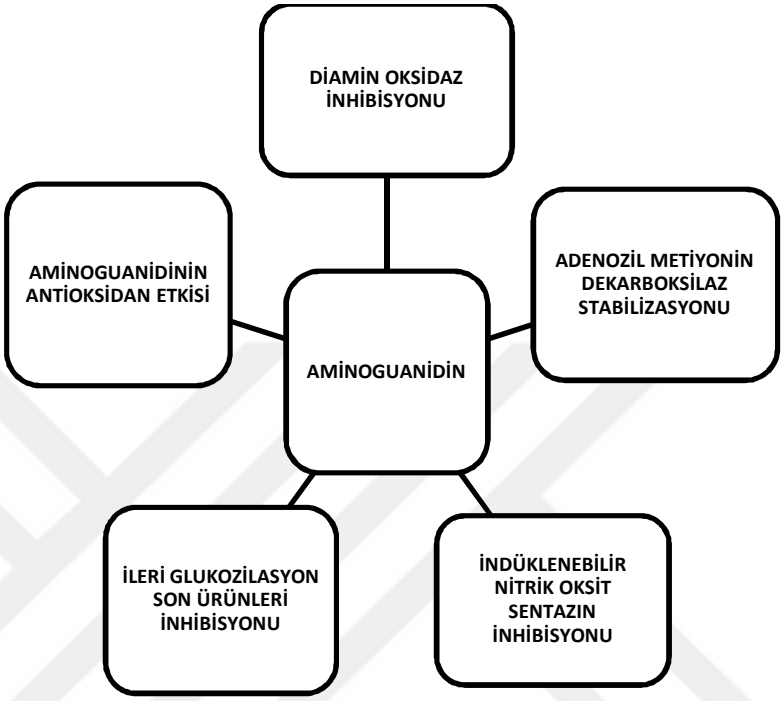
AMG'nin, ayrıca guanidin benzeri bileşiklerin hidrasyonu veya hidrolizi ile sentezlenebileceği belirtilmiştir. AMG, pek çok guanidin türevinden biri olmasına rağmen, benzer özellikleri nedeni ile hidrazinlere benzetilmiştir ve sık sık hidrazin bileşikleri sınıfına sokulmaktadır. Ayrıca AMG yapısal olarak L-Arjininaminoasitiyle benzer özellik göstermektedir. L-Arjinin (Şekil 1.2) guanidin grubu içerir. Bu bileşik nitrik oksit sentaz (NOS)'ın katalitik etkisiyle nitrik oksit (NO)'in oluşumunda önemli bir moleküldür [4].



Şekil 1.2. L-Arjinin

1.1.2. AMİNOGUANİDİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Aminoguanidin, 100 yıldan fazla bir geçmişe sahiptir. Aminoguanidin, pek çok guanidin türevinden biridir ve çok önemli biyolojik etkilere sahiptir [5].



Şekil 1.3. Aminoguanidinin biyolojik etkileri

1.1.3. AMİNOGUANİDİNİN HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Aminoguanidin türevleri son zamanlarda antibakteriyel, antifungal, anti-enflamatuar ve antimikrobiyal aktiviteleride dahil olmak üzere çeşitli biyolojik özelliklerinden dolayı sayısız araştırmanın odağı olmuştur. Aminoguanidinler çeşitli hastalıklar üzerinde yeni, etkili ve güvenli ajanların belirlenmesinde önemli rol oynarlar [5].

Bu hastalıklar:

-Diyabet

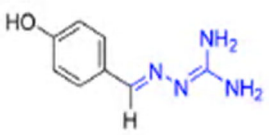
-Katarakt

-Alzheimer ve parkinson

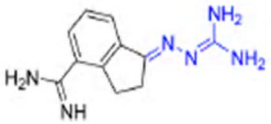
-Yaşlanma olarak özetlenebilir [5].

1.1.4. AKTİVİTE GÖSTEREN AMİNOGUANİDİN YAPILARI

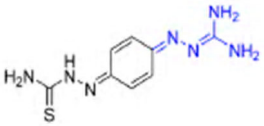
Aminoguanidin içeren ve aktivite gösteren ajanlardan bazıları [6]:



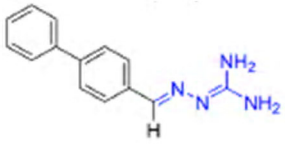
MAO İnhibitör



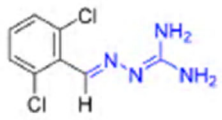
SAMDC İnhibitör



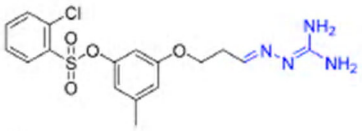
Antiseptik Ajan



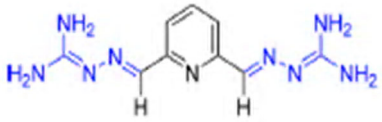
Antibakteriyel Ajan



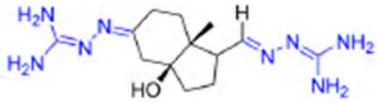
Antihipertansif Ajan



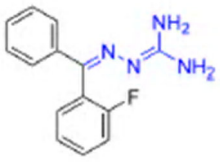
Trombin İnhibitör



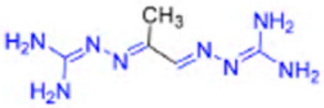
Trypanosidal Ajan



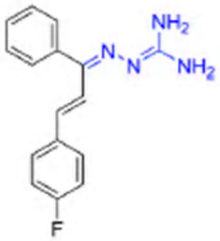
İnotropik Ajan



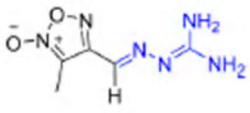
Antimalaryal Ajan



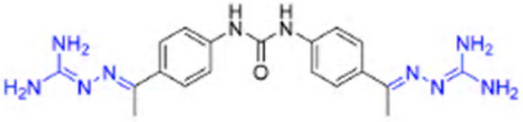
Antikanser Ajan



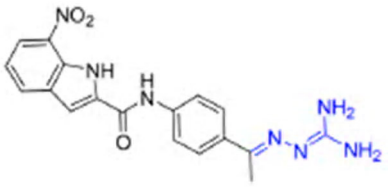
Antitubulin Ajan



Yüksek Enerji Materyali



Chk İnhibitör (NSC 10956555)

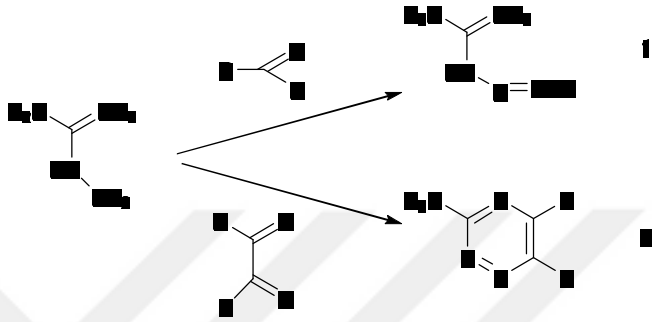


Chk İnhibitör (PV 1019)

1.1.5. AMİNOGUANİDİN İLE YAPILAN ÇALIŞMALAR

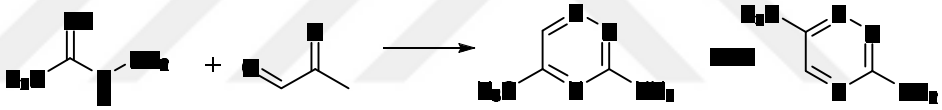
→1 nolu reaksiyonda aminoguanidin hidrazon oluşturmak üzere hidroksi karbonil bileşiği ile reaksiyona girer.

2 nolu reaksiyonda aminoguanidin bir triazin oluşturmak üzere dikarbonil bileşiği ile reaksiyona girer [7].



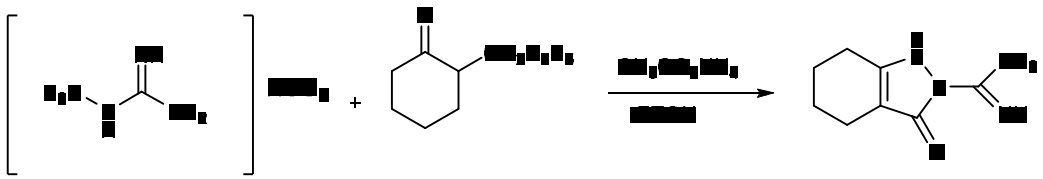
Şekil 1.4. Triazin bileşiği türevi

→Aminoguanidin ile methilglioksal reaksiyonundan oluşan triazin ürünü [8].



Şekil 1.5. Triazin bileşiği türevi

→Aminoguanidin bikarbonat ile siklohegzanon-2-karboksilat reaksiyonundan oluşan 3-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-2(3*H*)-karboksiimidamit ürünü [9].



Şekil 1.6. 3-okso-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-2(3*H*)-karboksiimidamit eldesi

1.2. HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER

Heterosiklik bileşikler**,** halka içi atomlarından en az biri hetero-atom (O, N, S) olan halkalı bileşiklerdir. Heterosiklik bileşikler, siklik yapıya sahip bir organik bileşikler sınıfıdır. Bir halka içerenlere furan, tiyazol ve piridin gibi tekli heterosiklik bileşikler denir. İki veya daha fazla halka içerenlere kinolin ve pürin gibi kaynaşık heterosiklik bileşikler denir. En yaygın ve en kararlı, beş veya altı üyeli heterosiklik halkadır. Heterosiklik bileşikler doğada yaygın olarak bulunur ve önemli biyolojik bileşiklerin çoğu, nükleik asitler, bazı vitaminler, antibiyotikler, hormonlar, pigmentler ve alkaloidler gibi heterosiklik bileşiklerdir. Buna ek olarak, çeşitli özellikleri olan çeşitli heterosiklik bileşikler sentezlenmiştir. Bunların bazıları ilaçlar, böcek öldürücüleri, herbisitler, boyalar, plastikler ve benzerleri olarak kullanılabilir.

Heterosiklik bileşikler, 3'lü, 4'lü, 5'li, 6'lı veya daha büyük halkalı yapıda olabilir. Üçlü ve dörtlü halkalı heterosiklik bileşikler**,** açı gerginliğinden dolayı fazla kararlı yapıya sahip değillerdir.

Bu çalışmada beşli halka yapısında 1,2,4-tiyadizol halka sistemi içeren yapılar sentezlenmesi nedeniyle sadece tiyadiazol yapısına sahip halka sistemleri hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir.

1.2.1 TİYADİAZOL

Tiyadiazol ve schiff bazı içeren bileşikler heterosiklik kimyada önemli bir yere sahiptir. Bu bileşiklerin çeşitli biyolojik aktivite gösterdiği uzun yıllardır bilinmektedir. Schiff bazı ve bunların türevleri antienflammatuar, antidepresif, antibakteriyal özelliklerinin yanı sıra bazı türevlerinin herbisitlere ve fungisitlere karşıda etkin olduğu bilinmektedir. Bu özelliklerinden dolayı, günümüzde schiff bazlarını ve türevlerini içeren bileşikler üzerinde çokça çalışılmaktadır. Tiyadiazol, molekül formülü $C_2H_2N_2S$ olan beş üyeli heterosiklik organik bir bileşiktir. Yapısında hem elektron çekici (-S) hem de elektron verici bir grup (-C=N) olmasından dolayı, kimyasal reaksiyonlara karşı oldukça reaktiftir. Çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olan heterohalkalı sistemlerin başında gelen tiyadiazol ve türevleri, farmakolojik ve teknolojik açıdan son derece önem arz eden yapılar olarak özellikle son yıllarda ilgi odağı haline gelmiştir. Tiyadiazol ve onların heterosiklik türevlerinin, antifungal, antibakteriyel, antienflamatuar, antikonvülzan,

antikanser, antihipertansif, anti-HIV, antitüberküloz vb. gibi çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı sentezleri yıllardır hızlı bir şekilde devam etmektedir [10].

Tiyadiazollerin sınıflandırılması [11];

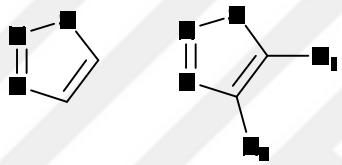
A. 1, 2, 3-tiyadiazol

B. 1, 3, 4-iyadiazol

C. 1, 2, 5-tiyadiazol

D. 1, 2, 4-tiyadiazol

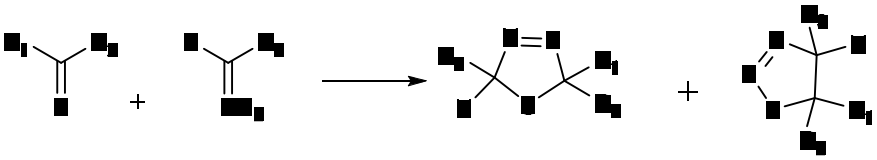
A. 1,2,3-TİYADİAZOL



Şekil 1.7. 1,2,3-tiyadiazol

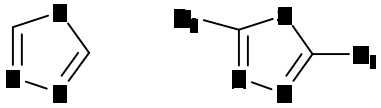
Pechmann sentez yöntemiyle eldesi;

1,2,3-tiyadiazolleri oluşturan bu yöntem çeşitli tiyokarbonil bileşikleri olan (tiyo-ketonlar, tiyoesterler, tiyoamidler, karbondisülfür gibi) diazo reaksiyonlarını içerir. Diazoalkanların tiyoketonlarla reaksiyonu, 1,3,4-tiyadiazolin ve 1,2,3-tiyadiazolin karışımlarını verir. Çözücü polaritesinin artırılması ve sterik engelin azaltılması, 1,2,3-tiyadiazollerin oluşumunu kolaylaştırır.



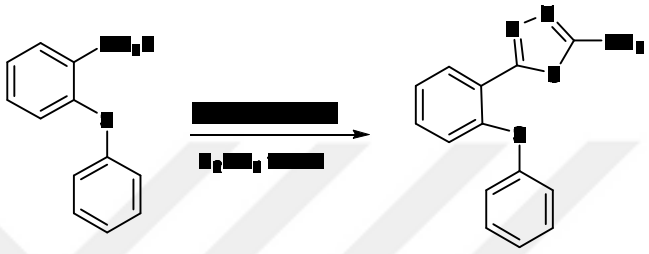
Şekil 1.8. 1,2,3-tiyadiazol pechmann sentezi

B. 1,3,4-TİYADİAZOL



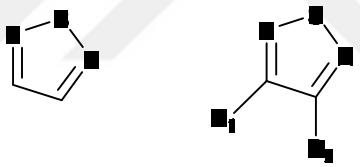
Şekil 1.9. 1,3,4-tiyadiazol

1,3,4-tiyadiazol sentezi;



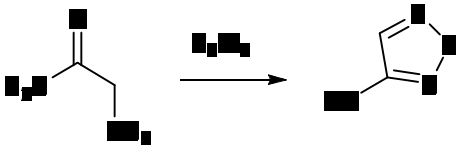
Şekil 1.10. 1,3,4-tiyadiazol sentezi

C. 1,2,5-TİYADİAZOL



Şekil 1.11. 1,2,5-tiyadiazol

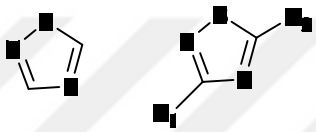
1,2,5-tiyadiazol sentezi;



Şekil 1.12. 1,2,5-tiyadiazol sentezi

D. 1,2,4-TİYADİAZOL

Çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı 1,2,4-tiyadiazol türevleri çok ilgi çekmektedir. 1,2,4-tiyadiazolün kimyasal özellikleri son birkaç yılda gözden geçirilmiştir. Bununla birlikte, 1,2,4-tiyadiazolün tıbbi kimyada kullanılması, bu sistemin terapötik potansiyelinde gelişmelere yol açmıştır. Günümüzde farmakope'de ticari antibiyotik olan cefozopramda 1,2,4-tiyadiazol kısmı kullanılır. Bu bileşikler alzehimer hastalığının, serebral amiloid anjiyopatinin,çok enfarktüslü demansın ve diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabilir [12-13].

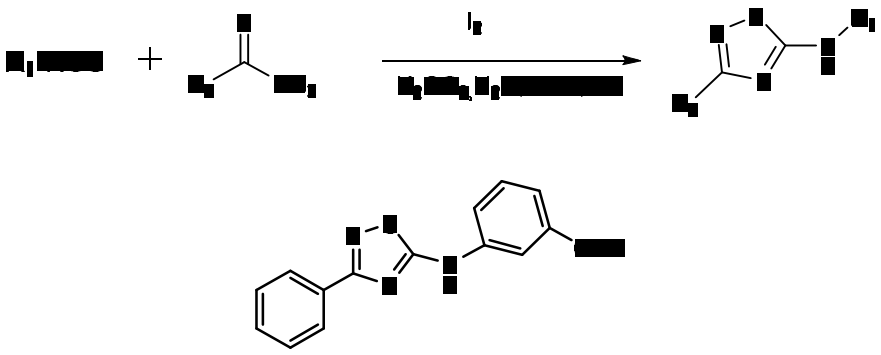


Şekil 1.13. 1.2.4-tiyadiazol

1,2,4-tiyadiazoller, halkanın aromatik yapısından dolayı genellikle ısıya karşı oldukça kararlıdır. Ana bileşik asitler ve alkalilerle ve oksitleyici ve indirgeyici ajanlarla reaksiyona girer. 1,2,4-tiyadiazolün reaktivitesi üzerine çalışmalar, asit , alkali , oksitleyici ajanlar ve indirgeyici ajanlara karşı daha kararlı olan 3- ve 5-pozisyonlarında ikame edicilere sahip 1,2,4-tiyadiazoller üzerinde gerçekleştirilmiştir. 1,2,4-tiyadiazol oda sıcaklığında bir sıvıdır. 1,2,4-tiyadiazollerde X-ışını kristalografik çalışmalar 1,2,4-tiyadiazol halkasının düzlemsel olduğunu göstermektedir [14].

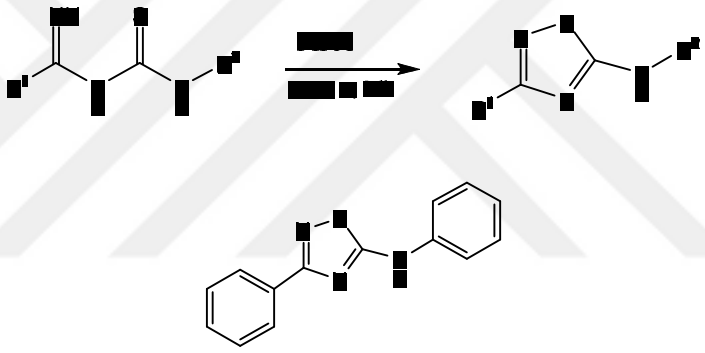
1,2,4-tiyadiazol içeren bileşikler ile ilgili çalışmalar**:**

→Metalsiz ve çevre dostu bir ürün geliştirildi. C-N ve C-S bağ oluşum stratejisini ilk kez izotiyosiyanatlarla deneyerek 1,2,4-tiyadiazol sentezi elde edildi. Üstelik basit olan prosedür, toksik olmayan ve ucuz katalizör olarak kullanılan iyot ve çevre dostu su kullanılarak yüksek verimle elde edildi [15].



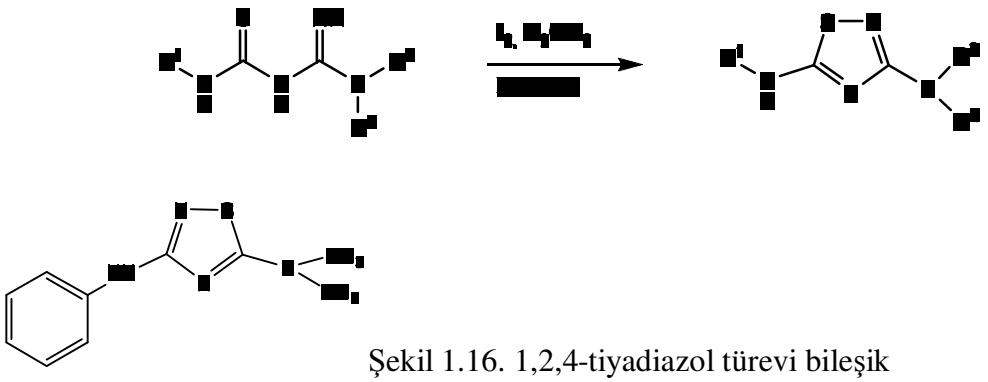
Şekil 1.14. 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşik

→1,2,4-tiyadiazollerin sentezi için verimli bir prosedür geliştirildi. İntramoleküler oksidatif S-N bağ oluşumunu hipervalent iyot reaktifi PİFA ile gerçekleştirildi [16].



Şekil 1.15. 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşik

→1,2,4-tiyadiazol sentezi için bağ oluşum reaksiyonunda N-S bağı oluşturuldu. Bu yöntem pratik ve geçiş metalsiz sentetik yaklaşım çalışmalarına uygulanabilir. Reaksiyon yüksek verim, hafif reaksiyon şartları ve kısa reaksiyon süresiyle gerçekleşti [17].

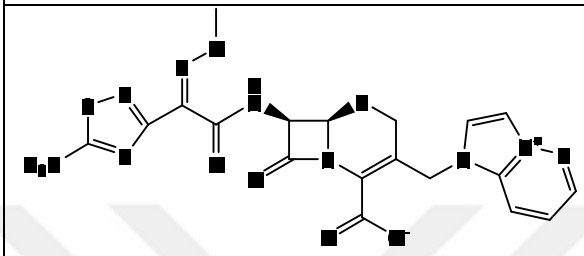
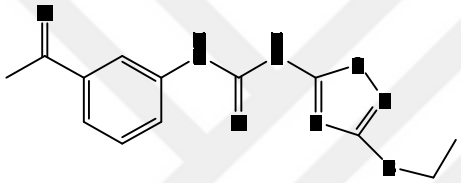
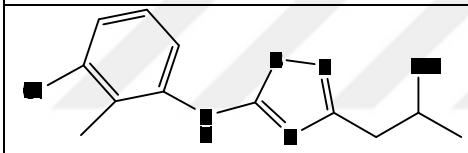
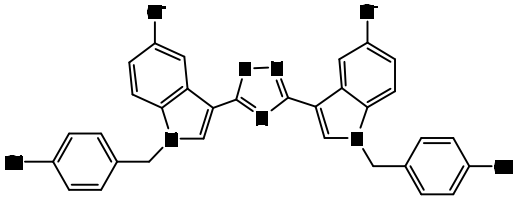


Şekil 1.16. 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşik

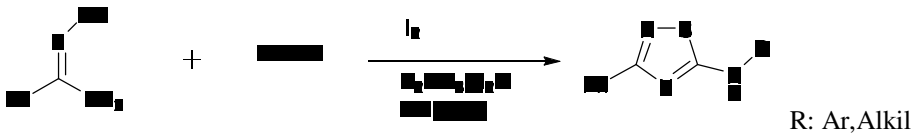
1.2.2. 1.2.4-TİYADİAZOL İÇEREN AKTİF BİLEŞİKLER

1,2,4-tiyadiazol içeren ve aktivite gösteren yapılar [18].

Tablo 1.1. 1,2,4-tiyadiazol bileşikleri ve aktivitesi

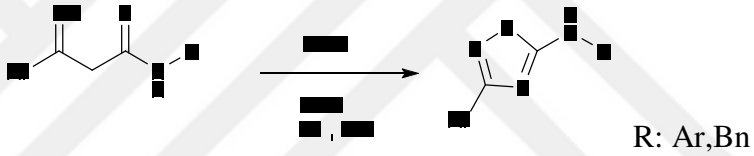
1.2.4 TİYADİAZOL BİLEŞİKLERİ	**AKTİFLİK**
	Cefozopran (antibiyotik aktivite)
	β-secretase inhibitör aktivitesi
	Neuroprotective aktivitesi
	Antikanser aktivitesi

1.2.2.1. 1,2,4-TİYADİAZOLLERİN SENTEZİ



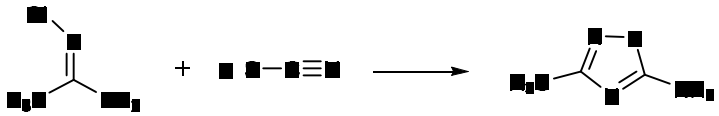
Şekil 1.17. 5-amino-l,2,4-tiyadiazol türevi

Suda I_2 –oksidatif C-N ve N-S bağ oluşumları, 4,5-sübstitüe edilmiş N- 3-amino- l,2,4-triazol sentezi için metal içermeyen, çevresel açıdan iyi ve uygun bir strateji sağlar. İzotiyosiyanatlardan sübstitüe edilmiş 5-amino-l,2,4-tiyadiazoller oluşur [19].

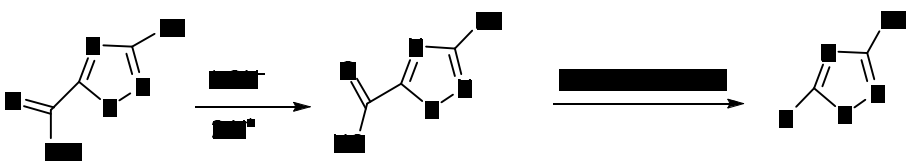


Şekil 1.18. 3-sübstitüe-5-arilamino-l,2,4-tiyadiazol

Feniliodin (III) bis (trifloroasetat) aracılığı ile tiyoürenin intramoleküler oksidatif S-N bağı oluşumu, 3-sübstitüe-5-arilamino-l,2,4-tiyadiazollerin verimli, metalsiz bir sentezini sağlar. Kısa reaksiyon süresi ve iyi verimle ürün oluşumu sağlanır [20-21].



Şekil 1.19. N-klorasetamidin ve potasyum tiyosiyanat reaksiyonu sonucu oluşan 1,2,4 tiyadiazol sentezi [22].



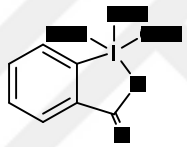
Şekil 1.20. 3-fenil-1,2,4-tiyadiazol sentezi [23].

1.3. YÜKSEK DEĞERLİKLİ İYOT BİLEŞİKLERİ

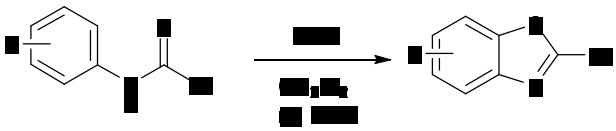
Hipervalent bağlar kovalent bağlardan daha zayıf ve daha uzundur. İyot reaktifleri, düşük toksisiteleri, hazır bulunmaları ve kullanım kolaylıkları nedeniyle faydalı sentetik araçlardır. Son yıllarda yüksek değerlikli iyot bileşikleri ile ilgili çok fazla çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların sebebi iyot bileşikleri kolay değerlik kaybeder ve karşısındaki maddeyi oksitler. Bu bileşiklerin başında dess-martin periodinanı (DMP), hidroksi(tosiloksi)iyodobenzen (HTIB), iyodosobenzen diasetat, iyodozobenzen bis(trifloroasetat), iyodosilbenzen, 2-iyodoksibenzoik asid, iyodobenzen diklorid gelmektedir.

1.3.1. DMP (DESS-MARTİN PERİODİNANI)

DMP, ısıya ve darbeye duyarlıdır ve 130 ° C'ye kadar ısıtıldığında bir ekzoterm gösterir [24].



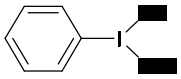
Şekil 1.21. Dess-Martin Periodinanı



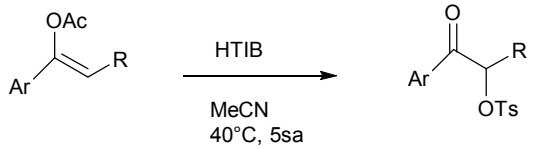
Şekil 1.22. Dess-Martin Periodinanı ile örnek reaksiyon

1.3.2 HİDROKSİ(TOSİLOKSİ)İYODOBENZEN (HTIB)

HTIB, bir dizi organik substratın feniliyodinasyonu ve oksilasyonu için piyasadan temin edilebilen bir reaktiftir. Örnek olarak: Enol esterleri, yüksek verimle [hidroksi (tosiloksi) iyodo] benzen (HTIB) varlığında karşılık gelen a-tosiloksi ketonlarına hızla dönüştürüldü. Aromatik, alifatik ve siklik enol esterlerin reaksiyon için uygun substratlar olduğu bulundu [25].



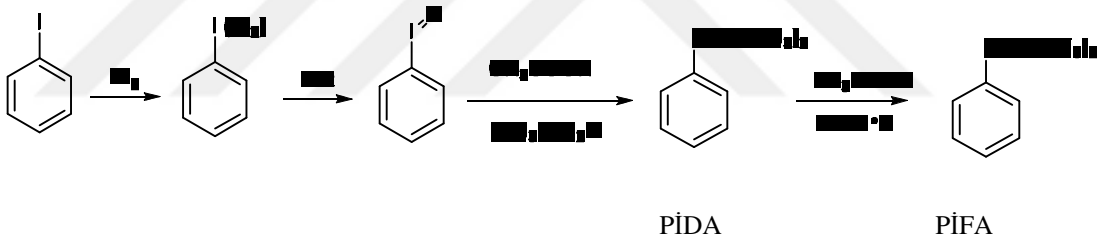
Şekil 1.23. HTIB



Şekil 1.24. HTIB ile örnek reaksiyon

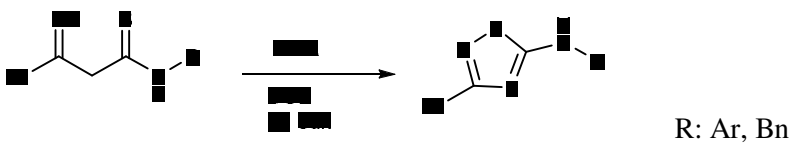
1.3.3. PIFA (FENİLİYODO (III) BİS TRİFLOROASETAT) VE PIDA (FENİLİYODO (III) DİASETAT)

1990'lı yılların başlarında PIDA (Feniliyodo (III) diasetat) ve onun türevi PIFA (Feniliyodo (III) bis trifloroasetat) oksidant olarak geliştirildi. +3 değerlikli iyot bileşiklerinin içinde son yıllarda en çok dikkat çeken oksidant olan PIFA, PIDA'nın trifloroasetik asitle reaksiyonundan elde edilmektedir.



Şekil 1.25. PİFA'nın eldesi

Feniliyodin (III) bis (trifloroasetat) aracılığıyla SN bağı oluşumu, 3-sübstitüe-5-arilamino-l,2,4-tiyadiazollerin verimli, metalsiz bir sentezini sağlar. Sonuç olarak, ürün çok kısa reaksiyon süresi ve iyi bir verimle elde edilir [26].

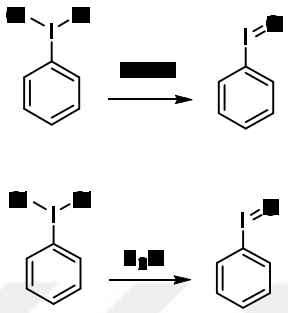


Şekil 1.26. PİFA ile örnek reaksiyon

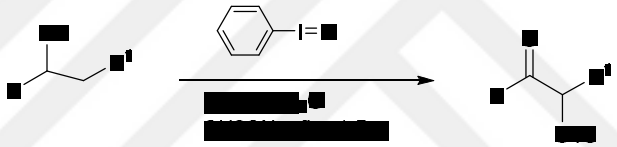
1.3.4. İYODOZİLBENZEN

İyodozilbenzen ilk önce 1892'de iyodobenzen'den C. Willgerodt tarafından sentezlendi ve deneysel PhIO formülüne sahipti. İyodobenzenin ticari kullanımı yoktur, ancak

laboratuvarda "okso transfer reaktifi" olarak kullanılır. Bazı alkenleri epoksidize eder ve bazı metal komplekslerini karşılık gelen okso türevlerine dönüştürür. Oksitleyici olmasına rağmen, aynı zamanda hafif nükleofiliktir. Bu bileşik patlayıcıdır ve vakum altında ısıtılmamalıdır.



Şekil 1.27. İyodozilbenzen eldesi

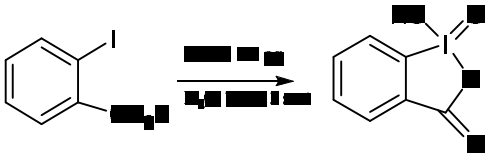


Şekil 1.28. İyodozilbenzen ile örnek reaksiyon

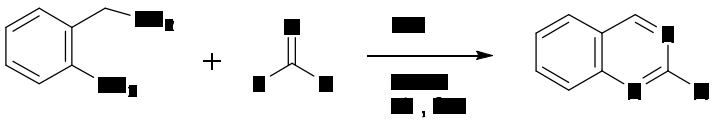
α-Tosiloksiketonlar ve α-tosiloksialdehitler, iyi verimlerle iyodosilbenzen ve p - toluensülfonik asit monohidrat ile muamele edilerek doğrudan alkollerden hazırlandı. Modifiye edilmiş metotlar alkollerden iyi-orta verimde tiyazol, imidazol ve imidazo [1,2- a] piridin verdi [27-28].

1.3.5. IBX (O-İYODOKSİBENZOİK ASİT)

IBX, iyotun +5 değerlikli, seçici oksitleme özelliği olan organometalik bir bileşiğidir. İlk olarak 1893'te bulunmasına rağmen organik çözücülerdeki çözünmezliği yüzünden organik sentezlerde kullanılamadı. IBX, o-iyodobenzoik asitten sentezlenir. Dess-Martin periodinanın sentezindeki darbeye duyarlı ara ürün olan 2-İyodoksibenzoik asit (IBX), bir DMSO çözeltisinde bulunur ve bir oksitleyici madde olarak kullanılır.



Şekil 1.29. IBX eldesi



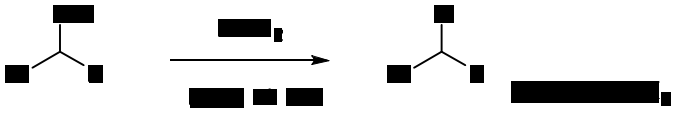
R: Ar, 1°Alkil

Şekil 1.30. IBX ile örnek reaksiyon

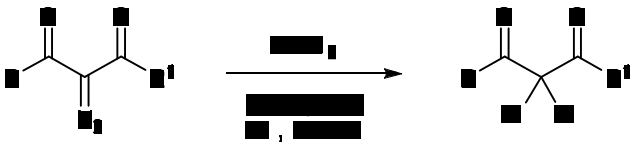
Hafif bir o- iyodoksibenzoik asit (IBX), hali hazırda mevcut olan o-aminobenzilamin ve aldehidlerin ikili reaksiyonuna aracılık etti, çok iyi verimlerde çeşitli sübstitüe edilmiş kinazolinlerin ve 3,4-dihidrokinazolinlerin kolay bir şekilde sentezlenmesini sağladı [29].

1.3.6. İYODOBENZEN DİKLORÜR

(Dikloroiyodo) benzenin kullanımı, hali hazırda temin edilebilen ikincil ve üçüncül alkil fenil sülfürlerin hafif ve hızlı bir nükleofilik klorlanmasını sağlar. Enantiyosensile edilmiş benzilik sülfitler, yüksek stereospesifikliğe sahip olan karşılık gelen ters klorürlere dönüştürülebilir. Sülfa-Michael türevli sülfürlerin klorlanması, eliminasyona duyarlı β-kloro karbonil ve nitro bileşiklerini iyi verimlerle sağlar [30].



Şekil 1.31. İyodobenzendiklorür eldesi



R, R1: Alkil,Ar,O-Alkil

Şekil 1.32. İyodobenzendiklorür ile örnek reaksiyon

α-Diazo-β-dikarbonil bileşikleri (dikloro) iyodobenzen ve aktive edici bir katalizör kullanılarak klorlandı. Asiklik diazokarboniller sikliklerden daha hızlı reaksiyona girmişlerdir ve β-diketonlar β-keto esterlerinden veya β-diesterlerden daha hızlı tepki vermiştir [31-32].

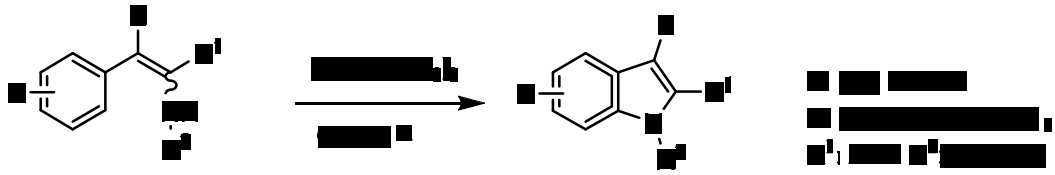
Son yıllarda hipervalent iyot kimyasının etkileyici gelişimi, bu alandaki yayınların sayısı tarafından yansıtılmaktadır. Her ne kadar ilk hipervalent iyot bileşiğinin sentezi 100 yıldan daha eskilere dayansa da, bu bileşiklerin reaktivitelerinin araştırılması ve organik sentezde metal içermeyen reaktifler olarak verimli kullanımları halen devam etmektedir. Bu katkı son kazanımları özetlemekte ve gelecekteki araştırmaları etkileyecek ve sentezde hipervalent iyot reaktiflerinin yeni uygulamalarına yol açacak önemli bulguları ve gelişmeleri vurgulamaktadır [33].

1.4. PİFA

PİFA (bis(trifloroasetoksi)iyodo benzen) son yıllarda heteroatom-heteroatom bağı (N-S, N-N, N-O) oluşturma çalışmalarında kullanılmaya başlanmış kuvvetli bir oksidanttır. Kuvvetli oksidant özelliğinin yanında çevre dostu ve düşük maliyete sahip olması bu bileşik grubuna olan ilgiyi artırmıştır. PİFA katalizörlüğünde heterosiklik bileşiklerin sentezi ile ilgili çok kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. PIFA, Tl (III), Hg (II) ve Pb (IV) 'e benzer şekilde bir oksidan görevi görürken, bu ağır metal içeren reaktiflerden daha az toksiktir.

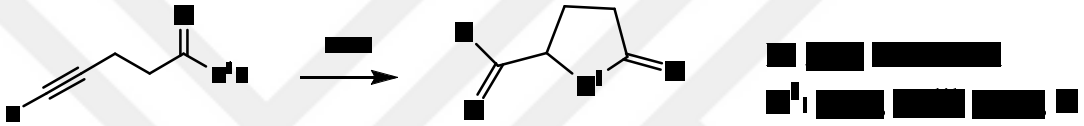
1.4.1. PİFA İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN HALKA KAPANMALARI

1-Çeşitli N-arillenmiş ve N-alkillenmiş indol türevleri, bir feniliyodin bis (trifloroasetat) (PIFA) aracılığıyla intramoleküler siklizasyon yoluyla sentezlendi. Bu yeni yöntem, son sentetik adımda, yan zincirdeki N-atomunu benzen halkasına birleştirerek bir indol iskelet yapısının oluşturulmasına izin verir. Diğer yeni pirolle kaynaşmış aromatik bileşikler de bu yöntemle elde edilebilir [34].



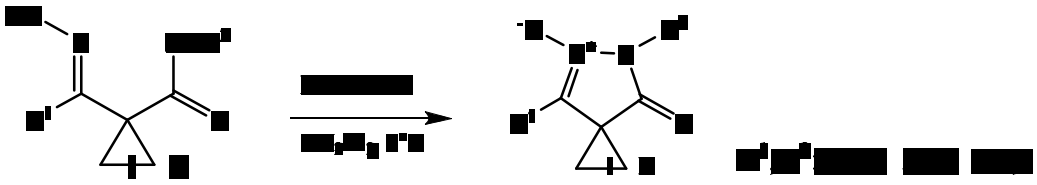
Şekil 1.33. PİFA ile C-N bağı oluşumu

2-Hipervalent iyot reaktif PIFA, kolayca erişilebilir alkinlamidlerin ve alkinil karboksilik asitlerin intramoleküler elektrofilik siklizasyonunu destekleyerek sırasıyla pirolidinon ve lakton iskeletlerinin oluşumunu çok verimli bir şekilde sağlar. Sentetik bir çalışma ve bu dönüşümler için bir mekanik öneri sunulmuştur [35].



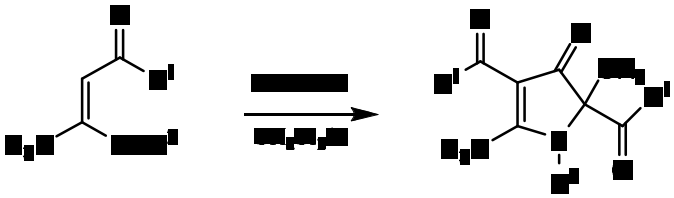
Şekil 1.34. PİFA ile halkalaşma reaksiyonu

3- Hazır olarak bulunan 1-karbamoil-1-oksimetilsikloalkanlardan başlayarak spiro ile kaynaşmış pirazolin-5-on N-oksitlerin uygun ve verimli bir sentezi geliştirilmiştir. Bu genel protokol, yeni bir N – N tekli bağ oluşturarak beş üyeli azaheterosikliklere erişim için yeni ve kolay bir yol sunar. Anahtar siklizasyon aşaması, hipervalent iyot reaktif PIFA'nın aracılık ettiği bir N-oksonitrenyum ara ürünün oluşur [36].



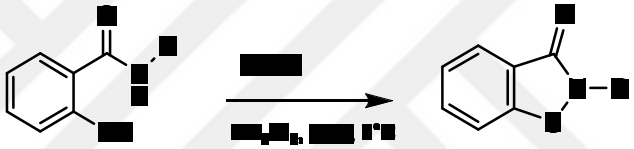
Şekil 1.35. PİFA ile N-N bağı oluşumu

4- Yüksek oranda sübstitüe pirolin-4-on'ların uygun ve verimli bir sentezi, hali hazırda temin edilebilir enaminonların PIFA aracılı siklizasyon reaksiyonları ve N – C bağının sıralı bölünmesini, yeni N-C bağının oluşumu, intramoleküler ekleme reaksiyonunu içeren bir mekanizma vasıtasıyla geliştirilir [37].



Şekil 1.36. PİFA ile halkalaşma reaksiyonu

5- Hazırda bulunan metil tiyosalisilattan başlayarak bir dizi benzizotiyazolon türevinin sentezi sunulur. Anahtar siklizasyon aşaması, hipervalent iyot reaktif PIFA tarafından üretilen bir N-asilnitrenyum iyonunun oluşumunu ve bunun, tiyol parçasının intramoleküler tuzaklanmasını, yeni bir N-S bağının oluşturulmasıyla bileşiğin yapımına yol açan özelliklere sahiptir. [38]



Şekil 1.37. PİFA ile S-N bağı oluşumu

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. DENEYDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Deneylerde kullanılan başlıca kimyasal maddeler, analitik saflıkta olup Merck, Fluka, Sigma ve Aldrich firmalarına ait kimyasallar kullanılmıştır. Reaksiyon ortamında ve saflaştırma işlemlerinde su, etil alkol, metil alkol, diklormetan, asetonitril, etil asetat ve hegzan gibi çözücüler kullanıldı.

2.2. DENEYDE FAYDALANILAN ARAÇ VE CİHAZLAR

Bu araştırmada elde edilen tüm bileşiklerin IR spektrumları, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (TAUM)'da alınmıştır. Kütle analizleri Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)'da yapıldı. X-ray analizleri Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (SÜBİTAM)'da yapıldı. Çalışma sırasında aşağıdaki cihazlardan gerektiği yerlerde yararlanıldı.

- Bruker-400 MHz Ultra Shield NMR Spektrofotometresi,
- Shimadzu 8400 FT-IR Spektrofotometresi,
- Elecrothermal Marka 9200 Model Erime noktası Cihazı,
- HR-MS, (Agilent 6530 Accurate-Mass-Q-TOF)
- Vakum Pompası,
- Isıtıcılı Magnetik Karıştırıcı,
- Heidolph Marka Laborota 4001 HB digital Rotary Evaporator,
- Camag Marka İnce Tabaka Kromatogram Cihazı (254/366 nm)

- DC Alufolien Kieselgel 60 / 254 Merck İTK levhaları

2.3. DENEYDE KULLANILAN METOTLAR

Bu çalışmada kimyasal reaksiyonların gidişini belirleyen en önemli parametreler olan sıcaklık, zaman, katalizör, konsantrasyon, çözücünün cinsi, reaktiflerin yapısı ve aktifliği göz önüne alınarak yapılan birçok denemeyle reaksiyon şartları belirlenmiştir. Reaksiyonlar geri soğutucu altında kaynatılarak ve buzda gerçekleştirildi.

Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi. Ayırma yöntemi olarak kolon kromatografisi kullanıldı. Sentezlenen bileşikler saflaştırılıp erime noktasına bakıldıktan sonra X-ray, NMR spektrometreleri ve HR-MS kullanılarak yapıları aydınlatıldı.

DMSO gibi çözücülerde alınan NMR spektrumlarının yorumu, literatür bilgileri, bazı yardımcı kitaplardan ve bilgisayar programlarından faydalanılarak yapılmıştır. Yorumlamalarda Mestr Nova programından yararlanıldı. Çizimlerden Chem Draw programından yararlanıldı. NMR analizleri Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkez'inde (ERÜ TAUM)'da yapılmıştır. Kütle analizleri Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)'da yapıldı. X-ray analizleri Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (SÜBİTAM)'da yapıldı.

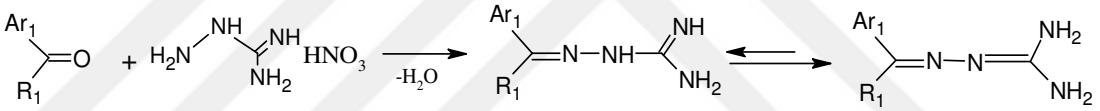
3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1 DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1.1. AMİNOGUANİDİN SENTEZ ÇALIŞMALARI

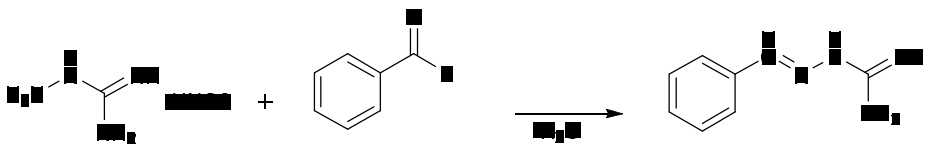
Aminoguanidinler tuz halinde bulunurlar ve organik kimyada kullanılan kuvvetli bir bazdır. Bu çalışmada benzaldehit ve p-metil benzaldehit ile reaksiyonları yapılarak aminoguanidinler sentez edilmiştir [39].



Şekil 3.1. Aminoguanidin sentezi

3.1.1.2. (E)-2-BENZİLİDİNHİDRAZİN-1-KARBOKSİİMİDAMİT (A1)

5 g (36,46 mmol) aminoguanidin nirat tuzu tartılır. 15 mL suda çözülür. Üzerine benzaldehit (1eq) eklenir. 1 saat oda sıcaklığında karışır. Nötralleştirmek için NaOH (1eq) eklenir. 1 gece oda sıcaklığında karışır. Oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Kuruduktan sonra su ile kristallendirme yapılır.

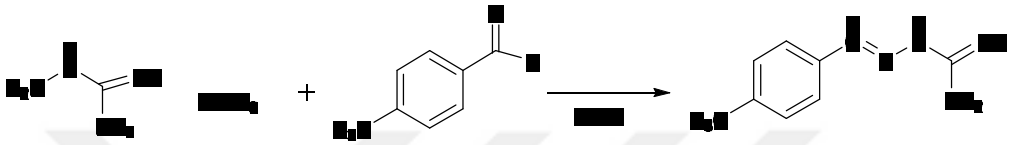


A1

Şekil 3.2. A1 sentezi

3.1.1.3.(E)-2-(4-METİLBENZİLİDİN)HİDRAZİN-1-KARBOKSİİMİDAMİT (A2)

5 g (36,46 mmol) aminoguanidin nirat tuzu tartılır. 15 mL suda çözülür. Üzerine 4-metil benzaldehit (1eq) eklenir. 1 saat oda sıcaklığında karışır. Nötralleştirmek için NaOH (1eq) eklenir. 1 gece oda sıcaklığında karışır. Oluşan katı süzülür ve su ile yıkanır. Kuruduktan sonra su ile kristallendirme yapılır.



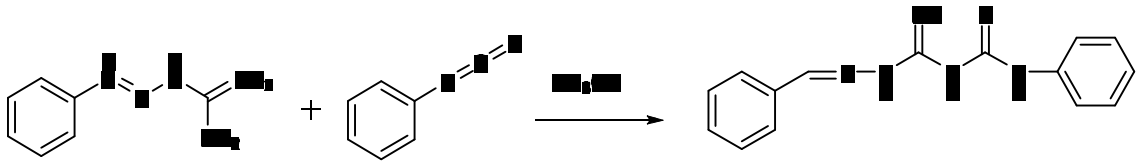
A2

Şekil 3.3. A2 sentezi

3.2. A1 VE A2 MADDELERİNİN İZOTİYOSİYANAT TÜREVLERİ

3.2.1.(E)-2-((Z)-BENZİLİDİN)-N'-(FENİLKARBAMOTİYOL)HİDRAZİN-1-KARBOKSİİMİDAMİT (B1)

0.1 g A1 maddesi tartılır. 5 mL asetonitrilde çözülür. Üzerine fenilizotiyosiyanat (1.2eq) eklenir. 1-1,5 saat yağ banyosunda 80°de reflux olur. İTK ile ürün oluşumu kontrol edilir. Çözelti 1 gece buzdolabında bekletilir. Çöken katılar süzülür ve etanolde yıkanır.

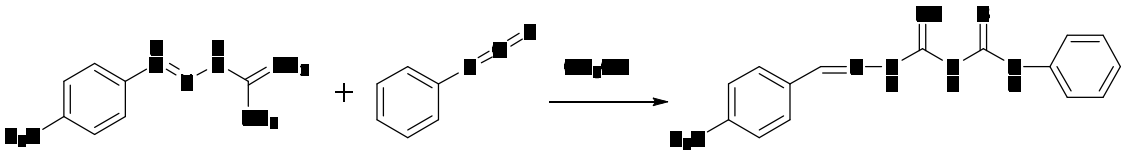


A1 B1

Şekil 3.4. B1 sentezi

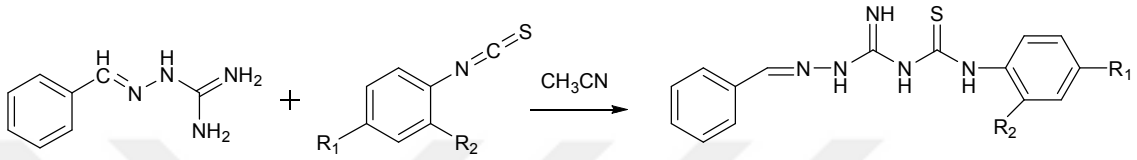
3.2.2.(E)-2-((Z)-4-METİLBENZİLİDİN)-N'-(FENİLKARBAMOTİYOL) HİDRAZİN-1-KARBOKSİİMİDAMİT (C1)

0,1 g A2 maddesi tartılır. 5 mL asetonitrilde çözülür. Üzerine fenilizotiyosiyanat (1.2eq) eklenir. 1-1.5 saat yağ banyosunda 80°de reflux olur. İTK ile ürün oluşumu kontrol edilir. Çözelti 1 gece buzdolabında bekletilir. Çöken katılar süzülür ve etanolde yıkanır.



A2 C1

Şekil 3.5. C1 sentezi

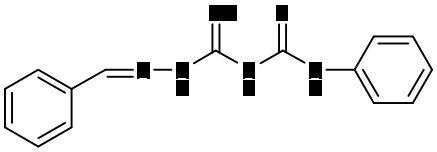


A1 B1

Şekil 3.6. B1 oluşumu

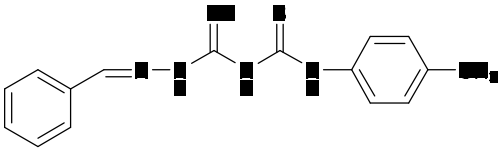
Tablo 3.1. B1 ve türevi bileşikler

BİLEŞİK	-R GRUBU	ERİME NOKTASI °C
B1	R_1=H R_2=H	172-174
B2	R_1=CH_3 R_2=H	164-166
B3	R_1=NO_2 R_2=H	226-228
B4	R_1=OCH_3 R_2=H	167-169
B5	R_1=Br R_2=H	181-183
B6	R_1=I R_2=H	180-182
B7	R_1=F R_2=H	179-181
B8	R_1=CI R_2=CI	190-192
B9	R_1=H R_2=CF_3	162-164



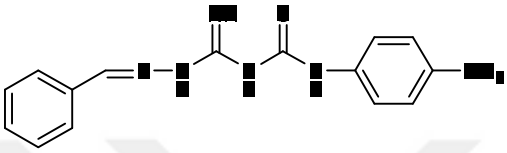
2-benzilidin-N-(fenilkarbamotiyol) hidrazin-1-karboksiimidamit

B1



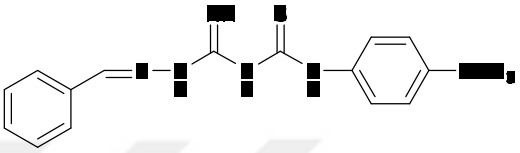
2-benzilidin-N(p_tolilkarbamotiyol) hidrazin-1-karboksiimidamit

B2



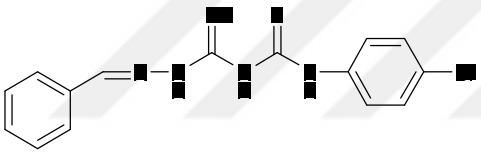
2-benzilidin-N-((4-nitrofenil)karbamotiyol) hidrazin-1-karboksiimidamit

B3



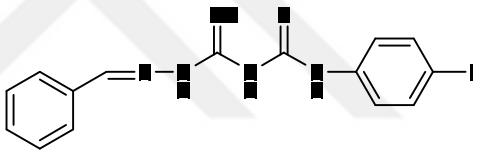
2-benzilidin-N-((4-metoksifenil))karbamotiyol) hidrazin-1-karboksiimidamit

B4



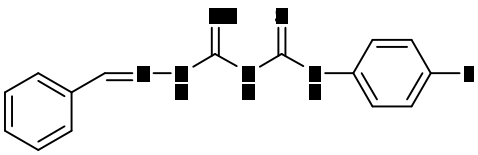
2-benzilidin-N-((4-bromofenil)karbamotiyol) hidrazin-1-karboksiimidamit

B5



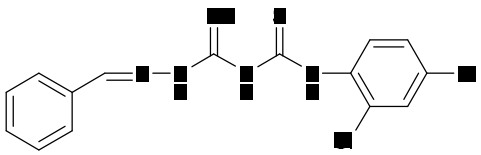
2-benzilidin-N-((4-iyodofenil)karbamotiyol) hidrazin-1-karboksiimidamit

B6



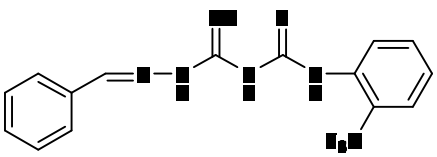
2-benzilidin-N-((4-florofenil)karbamotiyol) hidrazin-1-karboksiimidamit

B7



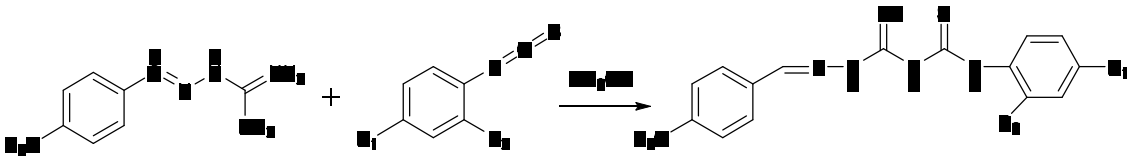
2-benzilidin-N-((2,4-diklorofenil)karbamotiyol) hidrazin-1-karboksiimidamit

B8



2-benzilidin-N-((2-(triflorometil)fenil)karbamotiyol) hidrazin-1-karboksiimidamit

B9

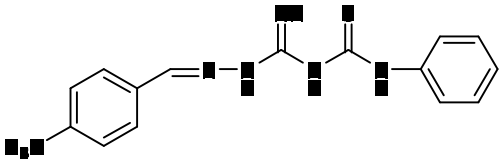


A2 C1

Şekil 3.7. C1 oluşumu

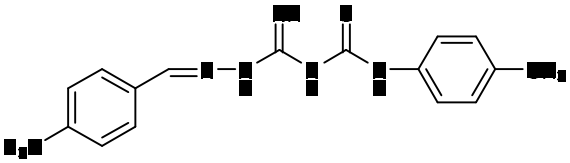
Tablo 3.2. C1 ve türevi bileşikler

BİLEŞİK	-R GRUBU	ERİME NOKTASI ^{O}C
C1	R_1=H R_2=H	187-189
C2	R_1=CH_3 R_2=H	193-195
C3	R_1=NO_2 R_2=H	221-223
C4	R_1=OCH_3 R_2=H	170-172
C5	R_1=Br R_2=H	189-191
C6	R_1=I R_2=H	193-195
C7	R_1=F R_2=H	186-188
C8	R_1=CI R_2=CI	195-197
C9	R_1=H R_2=CF_3	179-181



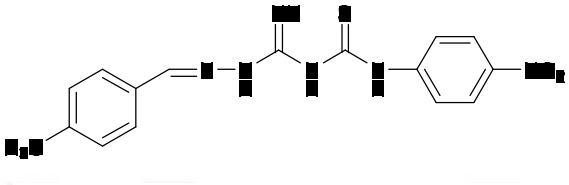
2-(4-metilbenzilidin)-N-(fenilkarbamotiyol)
hidrazin-1-karboksiimidamit

C1



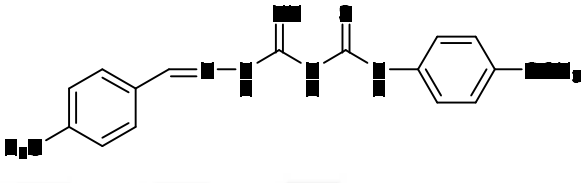
2-(4-metilbenzilidin)-N-(p-tolilkarbamotiyol)
hidrazin-1-karboksiimidamit

C2



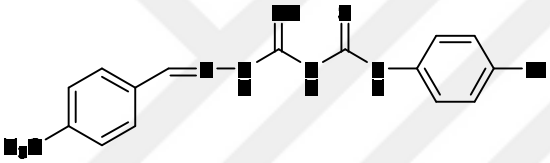
2-(4-metilbenzilidin)-N-((4-nitrofenil)karbamotiyol)
hidrazin-1-karboksiimidamit

C3



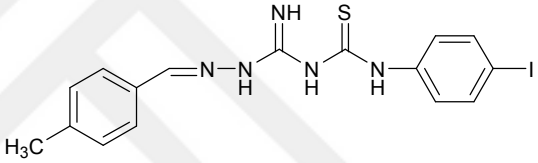
N-((4-metoksifenil)karbamotiyol)-2-(4-metil
benzilidin)hidrazin-1-karboksiimidamit

C4



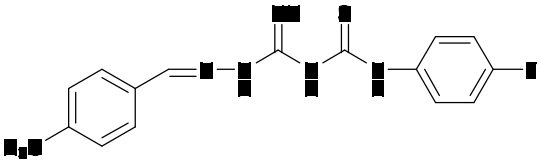
N-((4-bromofenil)karbamotiyol)-2-(4-metil
benzilidin)hidrazin-1-karboksiimidamit

C5



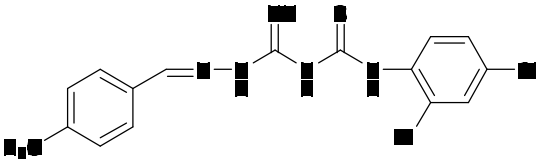
N-((4-iyodofenil)karbamotiyol)-2-(4-metil
benzilidin)hidrazin-1-karboksiimidamit

C6



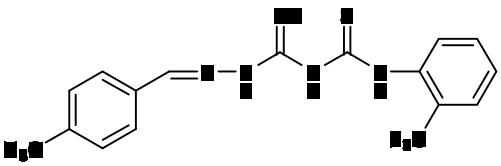
N-((4-florofenil)karbamotiyol)-2-(4-metil
benzilidin)hidrazin-1-karboksiimidamit

C7



N-((2,4-diklorofenil)karbamotiyol)-2-(4-metil
benzilidin)hidrazin-1-karboksiimidamit

C8



2-(4-metilbenzilidin)-N-((2-(triflorometil)fenil)
karbamotiyol)hidrazin-1-karboksiimidamit

C9

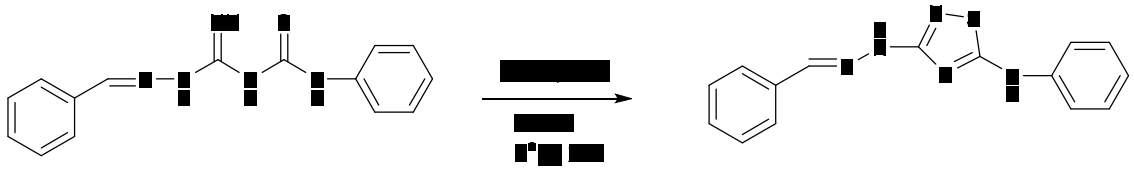
3.3. N-(AMİNOAMİDİNO)TİYOÜRELERLE PİFA'NIN REAKSİYONLARI

Aşağıda sentez ettiğimiz bileşikler için çeşitli şartlar denendi. Farklı denemeler sonucunda en uygun optimum şartlar yakalandı ve reaksiyonlar bu koşullara göre gerçekleştirildi. Reaksiyonlar oda sıcaklığında ve yüksek sıcaklıkta denendiğinde daha az verimle ve daha kirli ürünler elde edildi. PİFA ile reaksiyonlarımız $0^{O}C$ de gerçekleştirildi. Reaksiyon üzerinden verim hesabı yapıldı.

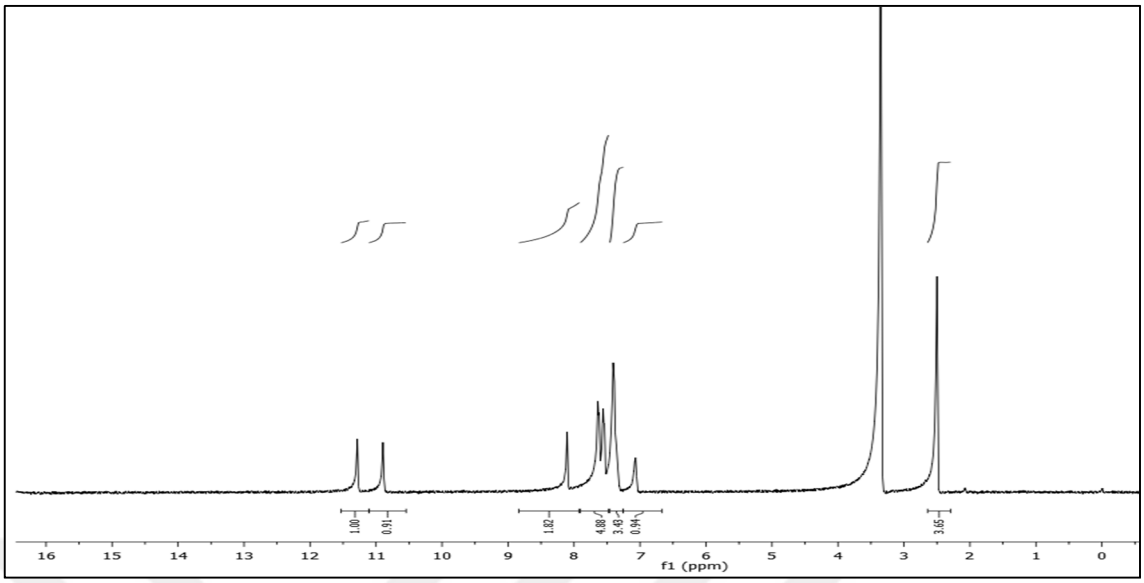
3.4. GENEL PROSEDÜR 1

3.4.1. 3-(2-BENZİLİDİNHİDRAZİNİL)-N-FENİL-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL1)

B1 başlangıç maddesi (1eq) alınır. Diklormetanda çözülür. 0°C'de 2 dk karıştırılır. Üzerine trifloroasetik asit (TFA-3eq) damla damla ilave edilir. Karışmaya devam ederken üzerine PİFA (1.3eq) eklenir. İTK ile kontrol edilir ve 2 saat sonunda ürün oluşur reaksiyon sonlandırılır. Sonrasında 10 mL su eklenir ve 3x15 mL etilasetat fazına çekilip ekstraksiyon yapılır. 3x15 mL brine ile yıkanır. Oluşan ürünümüz $MgSO_4$'da kurutulur ve çözücü düşük basınç altında vakumda uçurulur. Kolon kromatografisi yapılır (2:3 etil asetat:hegzan). Elde edilen ürün metanol ile kristallendirildi ve katılaştı. Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN; 249-251^{O}C, Rf;0.44, verim %73



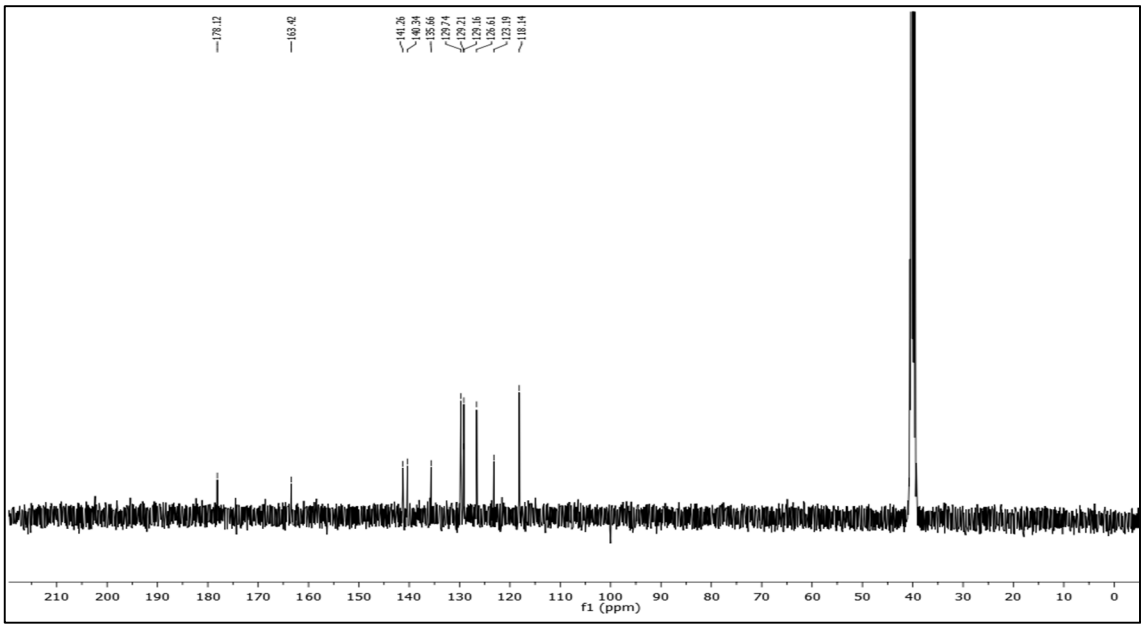
B1 bileşiği HİL1 Bileşiği



Şekil 3.8. HİL1 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.28 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.63 (d, J = 6.6 Hz, 5H), 7.40 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.07 (s, 1H).

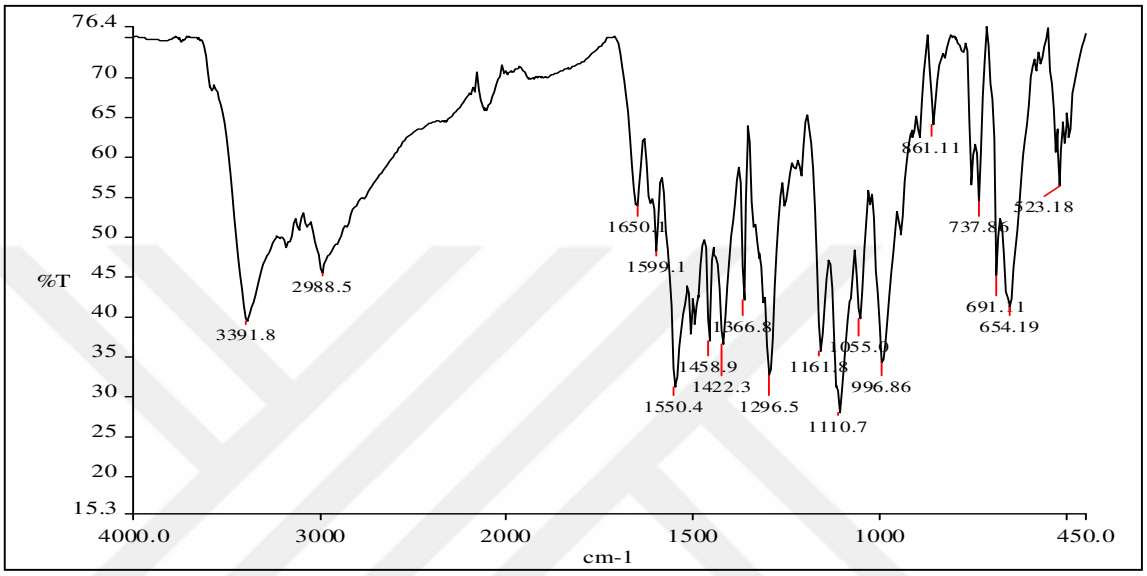
δ 11.28 ve δ 10.89'da NH pikleri , δ 8.10'da imin grubu CH piki, δ 7.07-7.63 arası aromatik halka pikleri



Şekil 3.9. HİL1 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 178.12, 163.42, 141.26, 140.34, 135.66, 129.74, 129.21, 129.16, 126.61, 123.19, 118.14.

δ 178.12'de S-C=N, 140.34'te -C=N, 163.42'te N=C-N, geriye kalan pikler aromatik halka piklerine aittir.



Şekil 3.10. HİL1 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

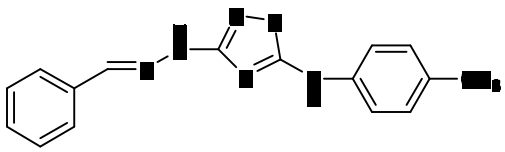
IR(cm^{-1}): 3391 N-H gerilimi (alifatik), 2988 –C-H gerilimi (alifatik), 1650 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 737 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir [40-41].

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 296.0957 (hesaplanan $C_{15}H_{13}N_5S$:295.0891) değeri ile uyumludur.

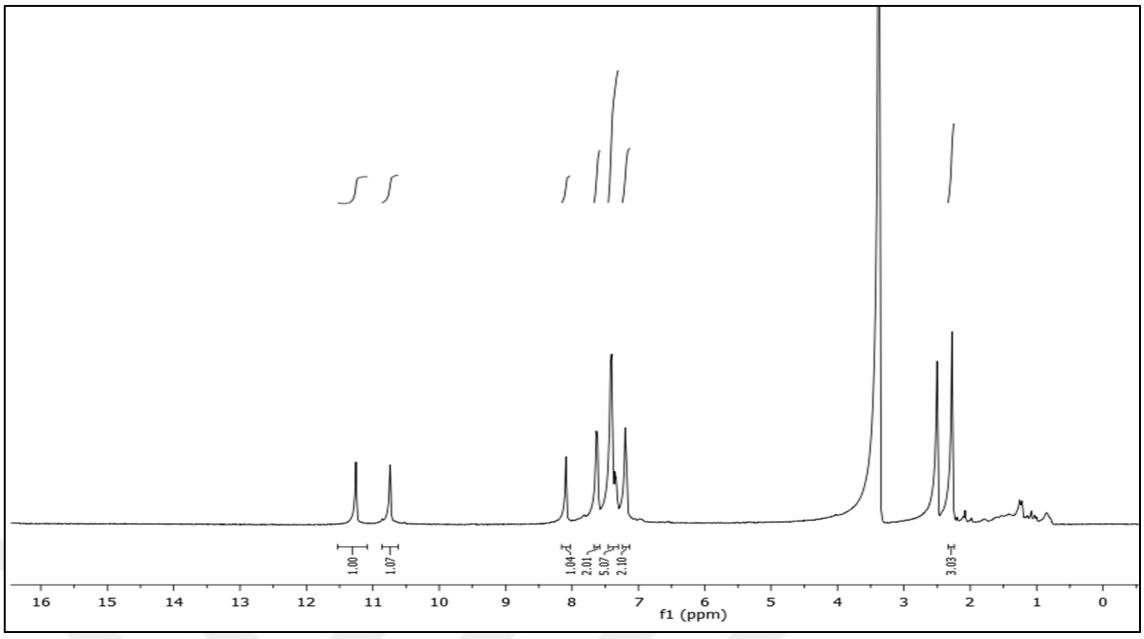
3.4.2. 3-(2-BENZİLİDİNHİDRAZİNİL)-N-(P-TOLİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL2)

Genel prosedür 1'e göre B2 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN; 220-222^{O}C, Rf;0.43, verim %71

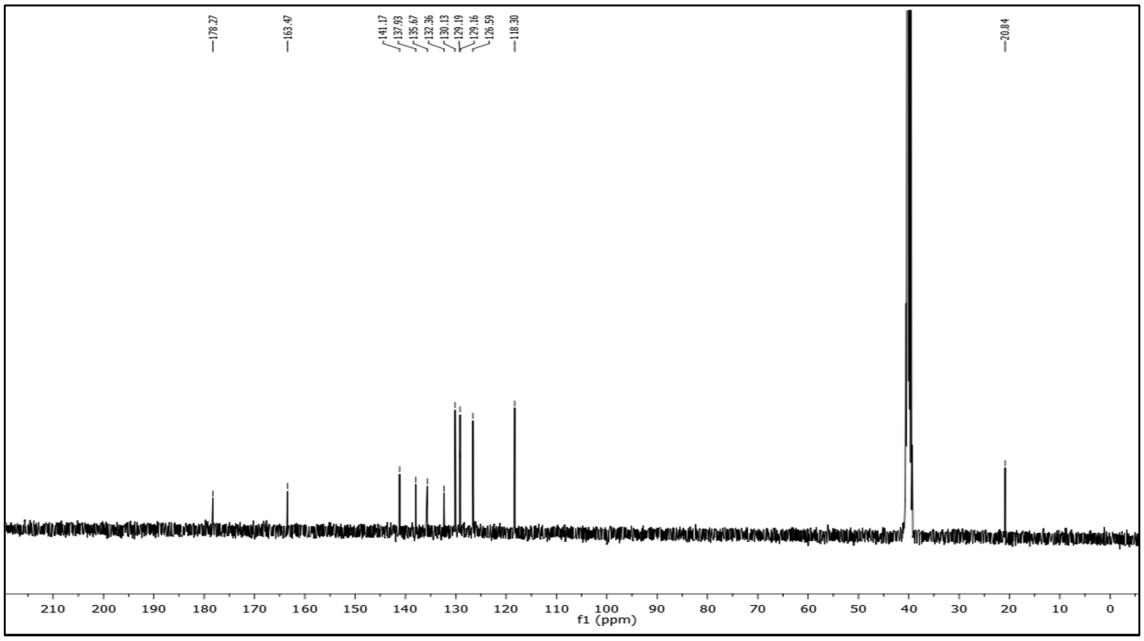


HİL2 Bileşiği



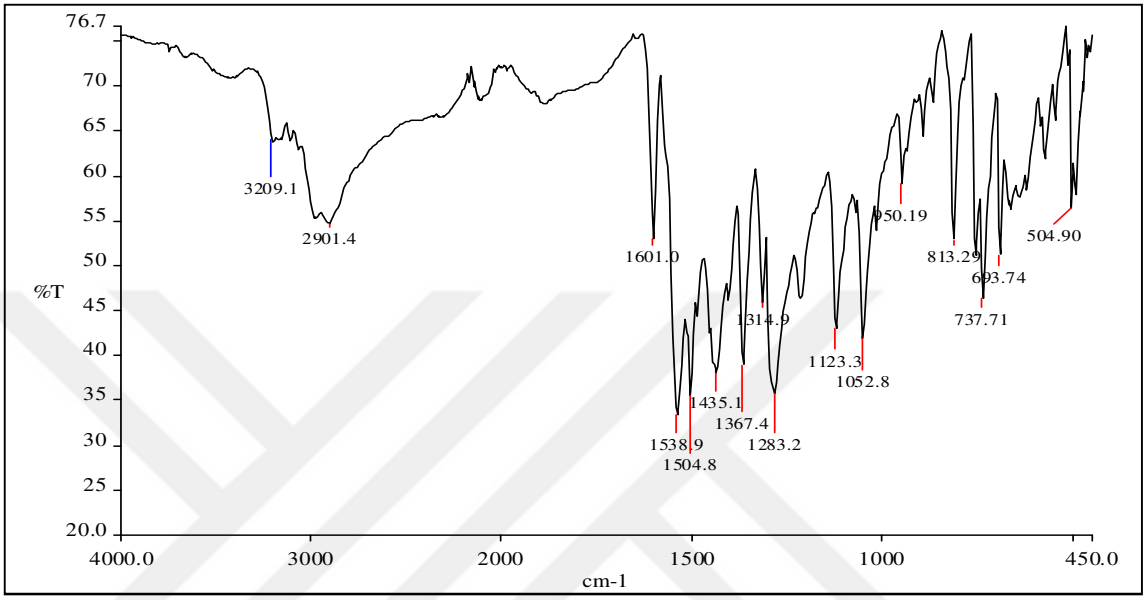
Şekil 3.11. HİL2 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.26 (s, 1H (NH), 10.74 (s, 1H (NH)), 8.09 (s, 1H (CH)), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 13.5 Hz, 5H), 7.20 (s, 2H), 2.28 (s, 3H (CH_3).



Şekil 3.12. HİL2 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 178.27 (S-C=N), 163.47 (N=C-N), 141.17, 137.93, 135.67, 132.36, 130.13, 129.19, 129.16, 126.59, 118.30, 20.84 (CH_3).



Şekil 3.13. HİL2 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

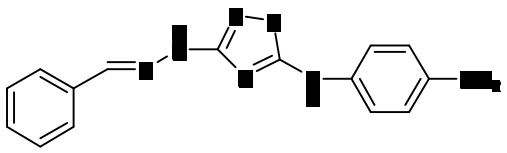
IR(cm^{-1}): 3209.1 N-H gerilimi (alifatik), 2901.4 –C-H gerilimi (alifatik), 1601 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 737.71 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 310.1095 (hesaplanan $C_{16}H_{15}N_5S$:309.1048) değeri ile uyumludur.

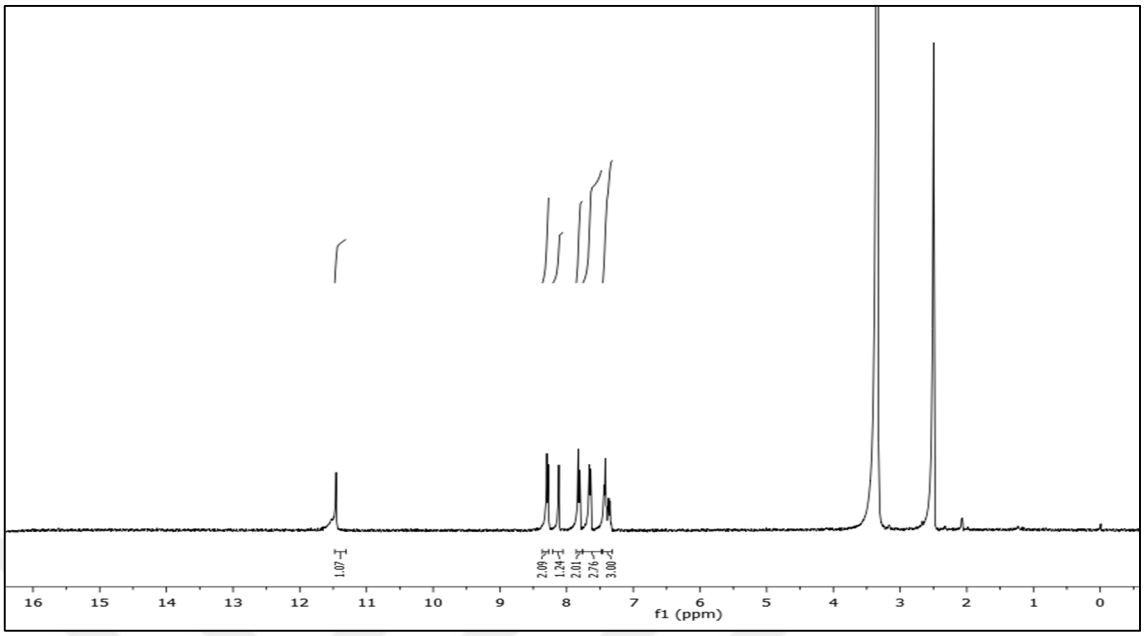
3.4.3. 3-(2-BENZİLİDİNHİDRAZİNİL)-N-(4-NİTROFENİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL3)

Genel prosedür 1'e göre B3 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün sarı renkte katı, EN; 237-239^{O}C, Rf;0.29, verim %45

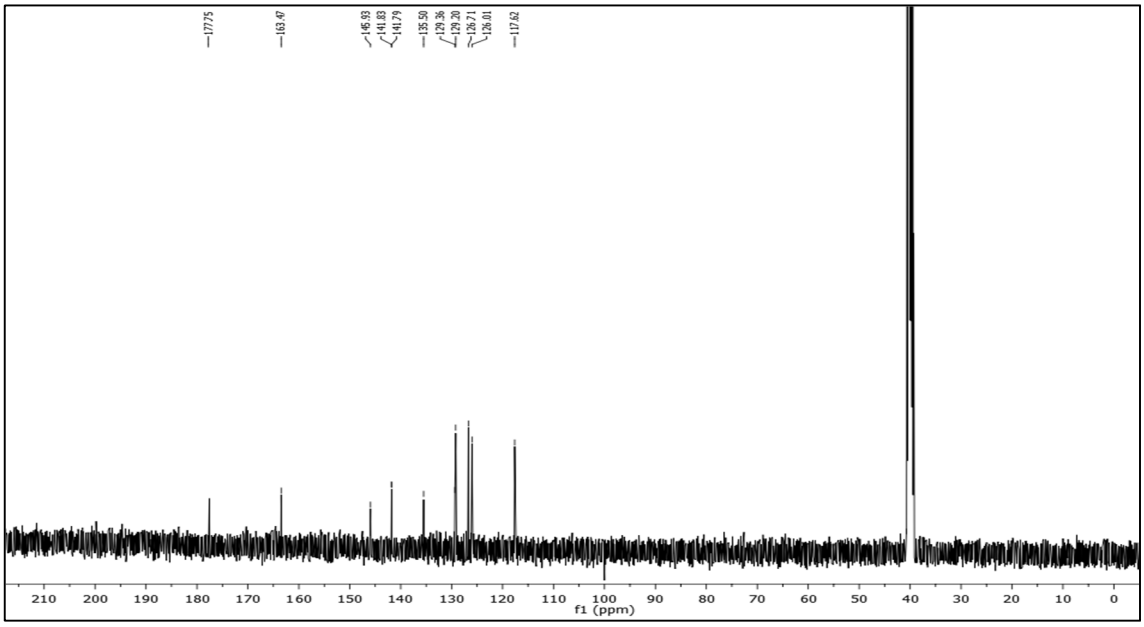


HİL3 Bileşiği



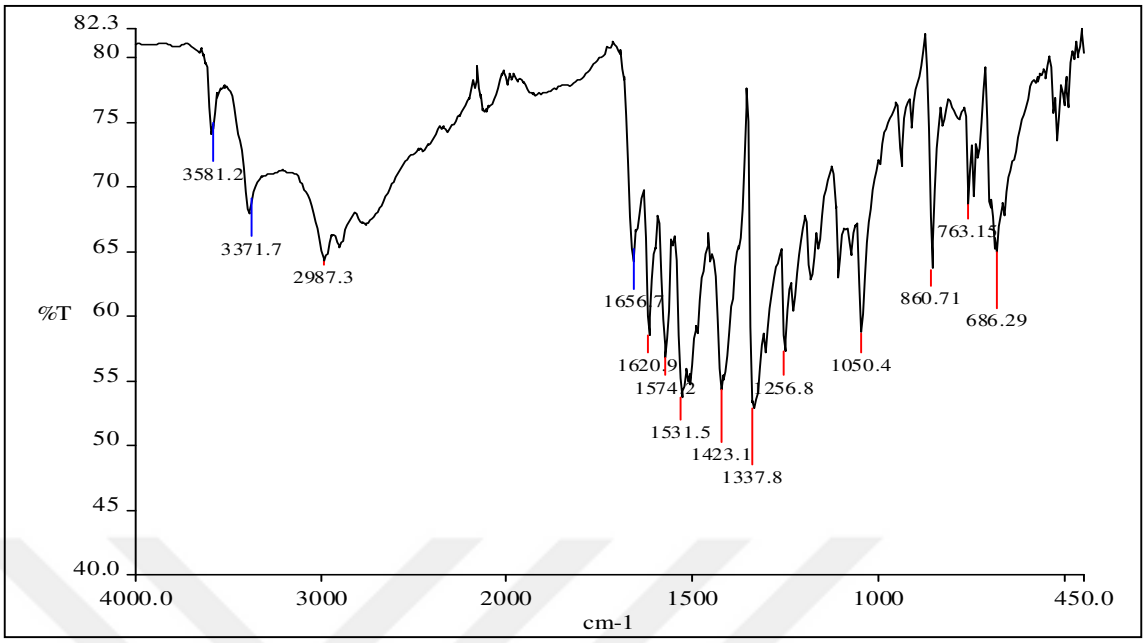
Şekil 3.14. HİL3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.46 (s, 1H (NH)), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 2H (CH)), 8.12 (s, 1H (NH)), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 7.50 – 7.23 (m, 3H).



Şekil 3.15. HİL3 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 177.75 (S-C=N), 163.47 (N=C-N), 145.93, 141.83, 141.79, 135.50, 129.36, 129.20, 126.71, 126.01, 117.62.



Şekil 3.16. HİL3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

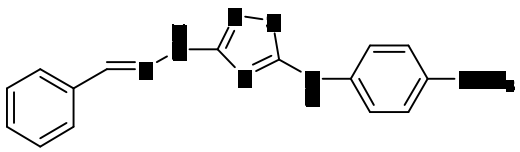
IR(cm^{-1}): 3371.2 N-H gerilimi (alifatik), 2987.3 –C-H gerilimi (alifatik), 1620.9 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 763.15 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 341.0788 (hesaplanan $C_{15}H_{12}N_6O_2S$:340.0742) değeri ile uyumludur.

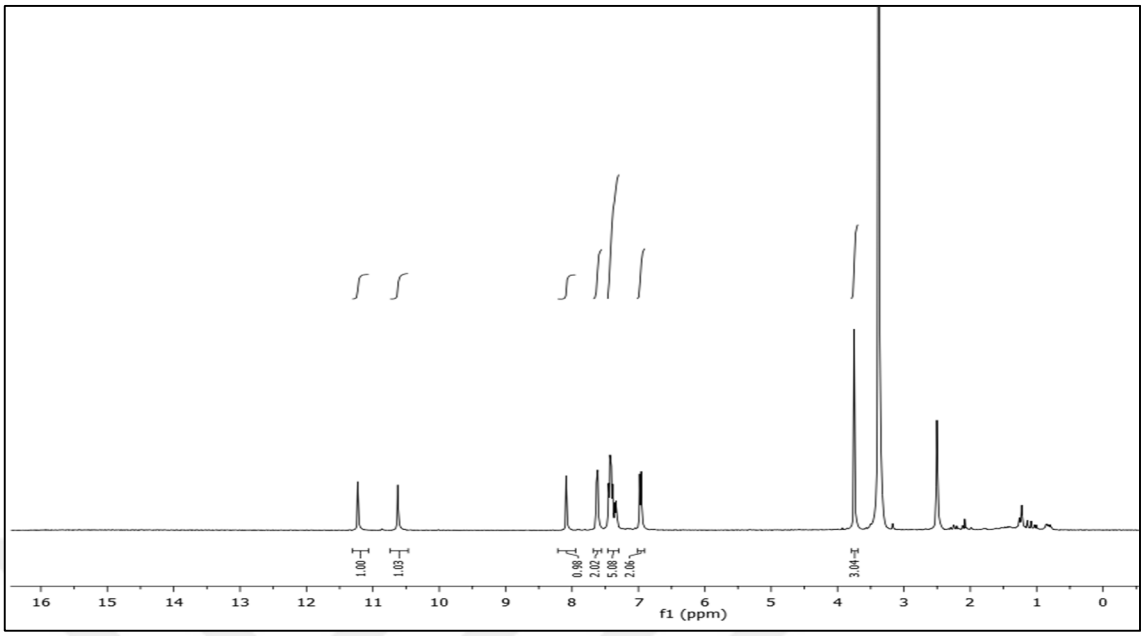
3.4.4. 3-(2-BENZİLİDİNHİDRAZİNİL)-N-(4-METOKSİFENİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL4)

Genel prosedür 1'e göre B4 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün krem sarı renkte katı, EN; 240-242^{o}C, Rf;0.32, verim %88

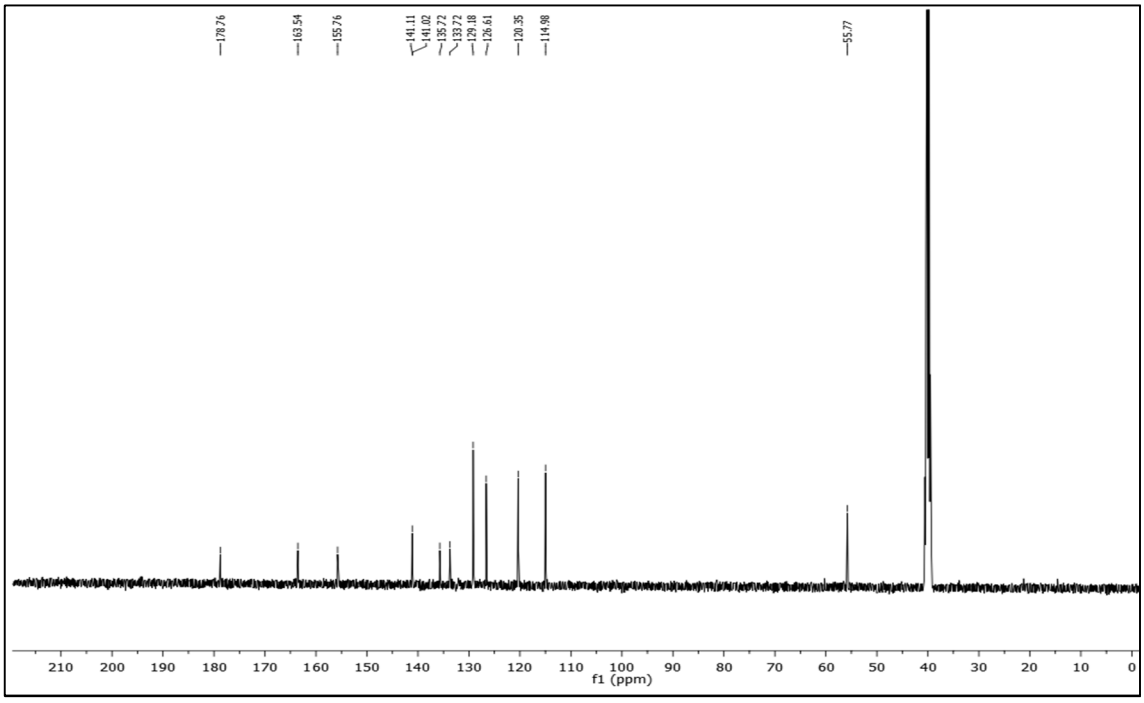


HİL4 Bileşiği



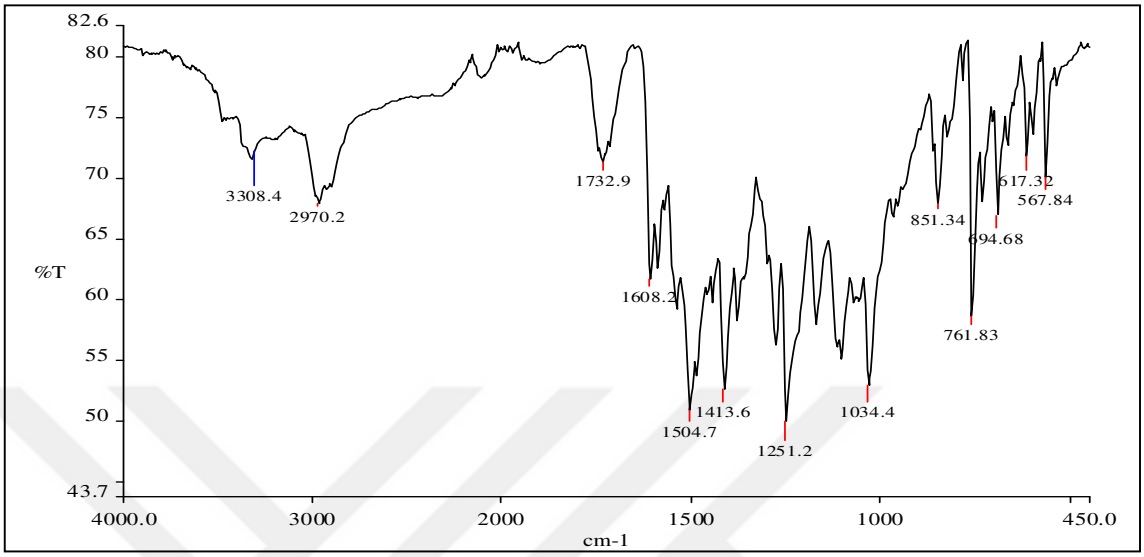
Şekil 3.17. HİL4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.23 (s, 1H (NH)), 10.62 (s, 1H (NH)), 8.09 (s, 1H (CH)), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.49 – 7.28 (m, 5H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H (OCH_3)).



Şekil 3.18. HİL4 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 178.76 S-C=N, 163.54 N=C-N, 155.76, 141.11, 141.02, 135.72, 133.72, 129.18, 126.61, 120.35, 114.98, 55.77 OCH_3.



Şekil 3.19. HİL4 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

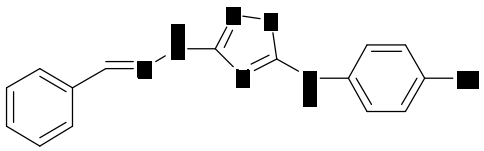
IR(cm^{-1}): 3308.4 N-H gerilimi (alifatik), 2970.2 –C-H gerilimi (alifatik), 1608.2 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 761.83 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 326.1052 (hesaplanan $C_{16}H_{15}N_5OS$:325.0997) değeri ile uyumludur.

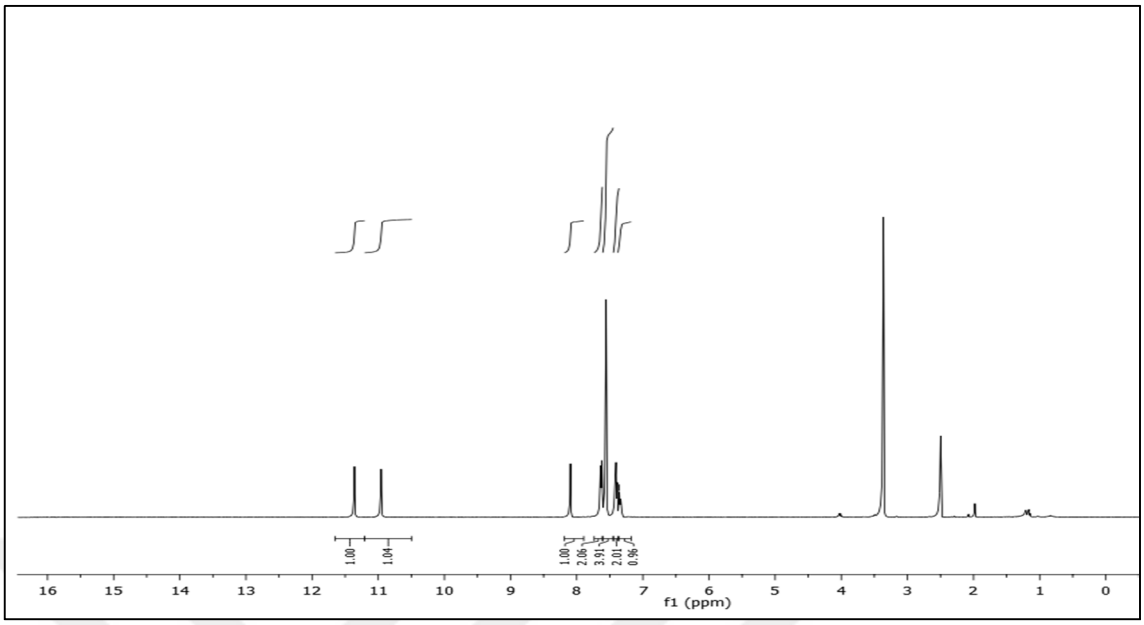
3.4.5. 3-(2-BENZİLİDİNHİDRAZİNİL)-N-(4-BROMOFENİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL5)

Genel prosedür 1'e göre B5 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN; 224-226^{O}C, Rf;0.44, verim % 83

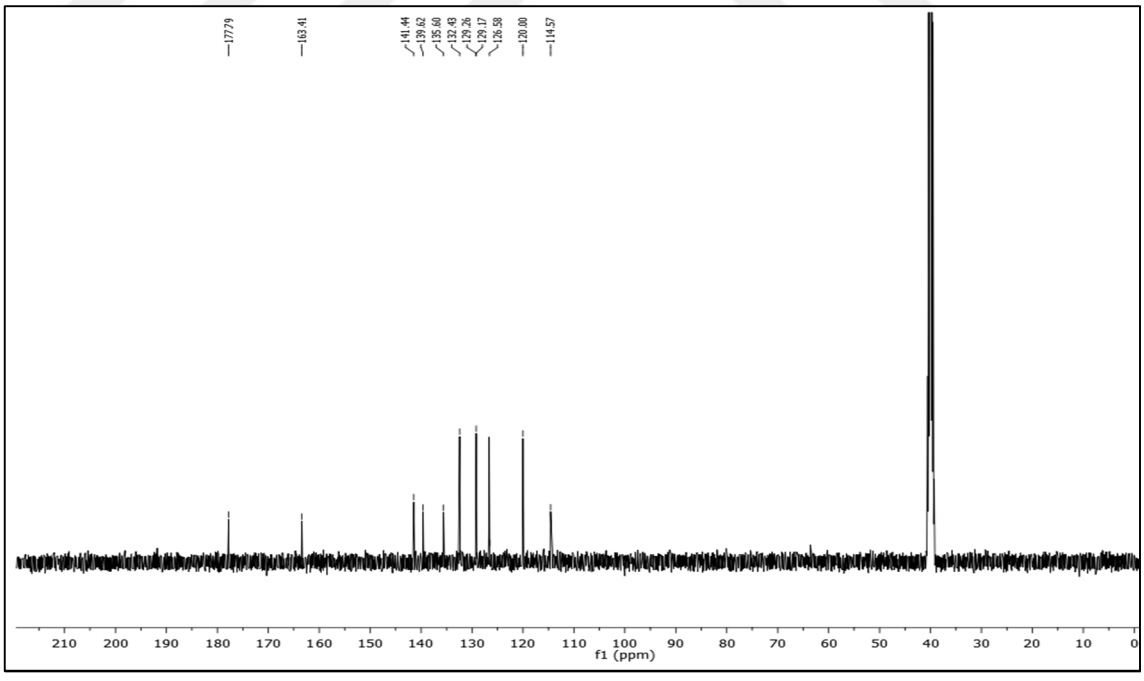


HİL5 Bileşiği



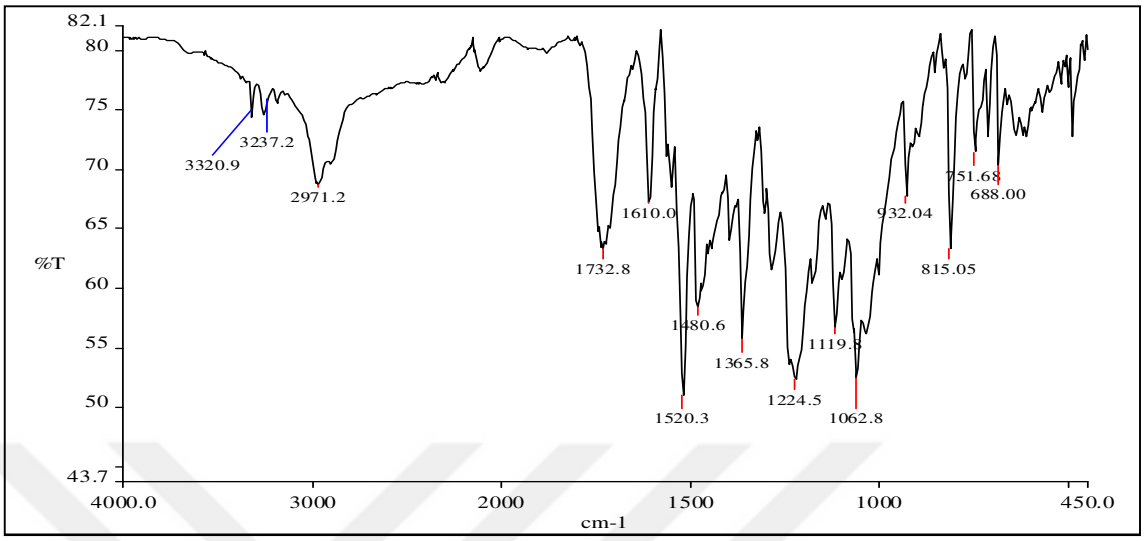
Şekil 3.20. HİL5 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.36 (s, 1H (NH)), 10.96 (s, 1H (NH)), 8.09 (s, 1H (CH)), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 4H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H).



Şekil 3.21. HİL5 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 177.79 S-C=N, 163.41 N=C-N, 141.44, 139.62, 135.60, 132.43, 129.26, 129.17, 126.58, 120.00, 114.57.



Şekil 3.22. HİL5 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

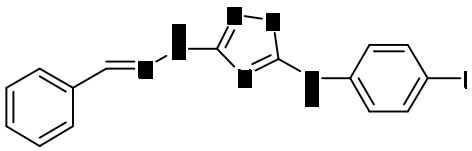
IR(cm^{-1}): 3320.9 N-H gerilimi (alifatik), 2971.2 –C-H gerilimi (alifatik), 1610-N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 751.6 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 374.0051 (hesaplanan $C_{15}H_{12}BrN_5S$:372.9996) değeri ile uyumludur.

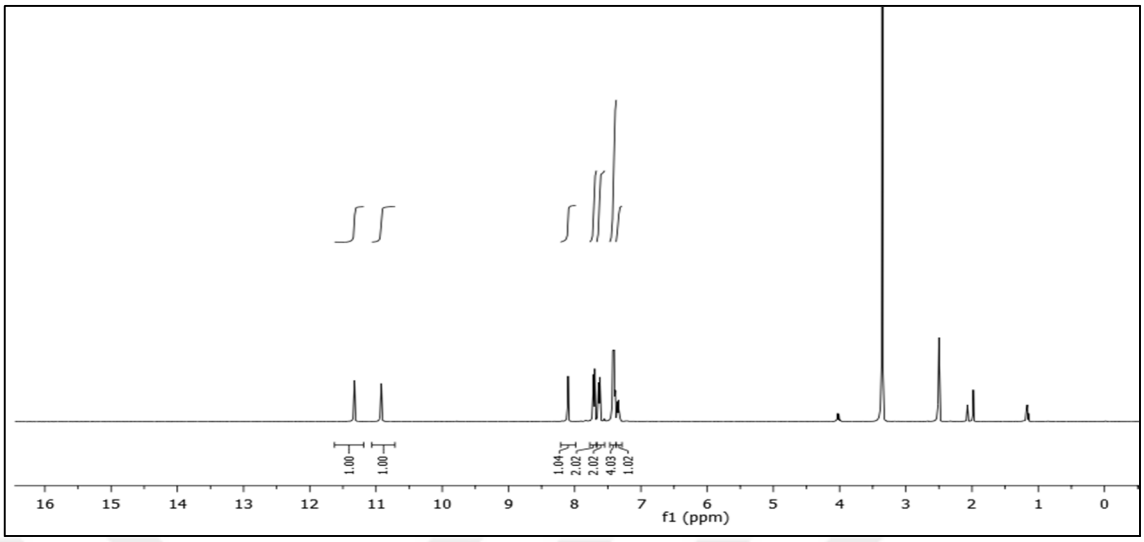
3.4.6. 3-(2-BENZİLİDİNHİDRAZİNİL)-N-(4-İYODOFENİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL6)

Genel prosedür 1'e göre B6 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN; 69-71^{o}C, Rf;0.43, verim %79

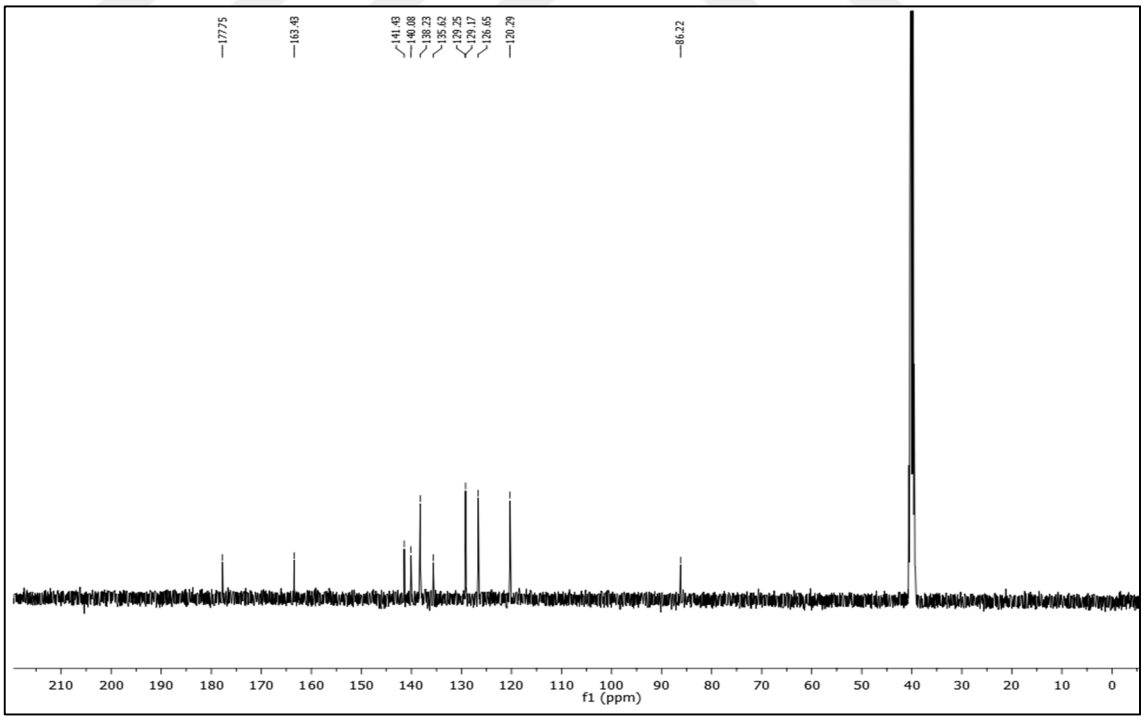


HİL6 Bileşiği



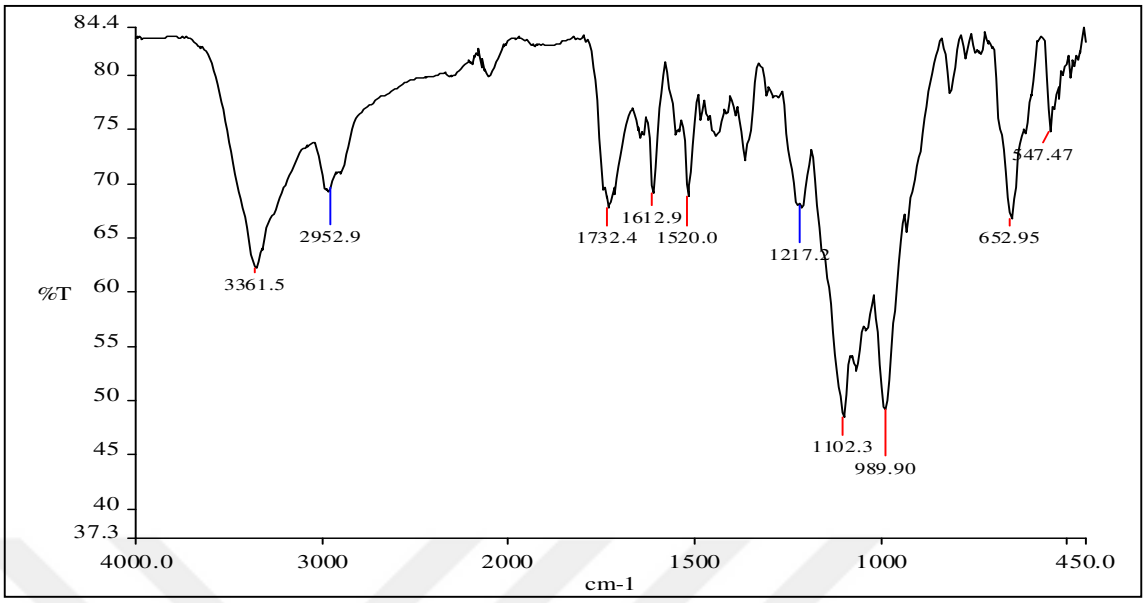
Şekil 3.23. HİL6 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.32 (s, 1H (NH)), 10.92 (s, 1H (NH)), 8.10 (s, 1H (CH)), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 16.9 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.0, 6.5 Hz, 4H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H).



Şekil 3.24. HİL6 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 177.75 S-C=N, 163.43 N=C-N, 141.43, 140.08, 138.23, 135.62, 129.25, 129.17, 126.65, 120.29, 86.22.



Şekil 3.25. HİL6 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

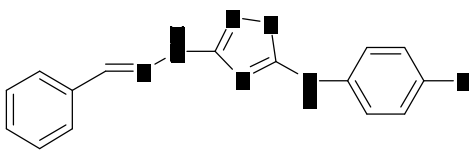
IR(cm^{-1}): 3361.5 N-H gerilimi (alifatik), 2952.9 –C-H gerilimi (alifatik), 1612 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), titreşimlerine aittir

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 421.99 (hesaplanan $C_{15}H_{12}IN_5S$:420.9858) değeri ile uyumludur.

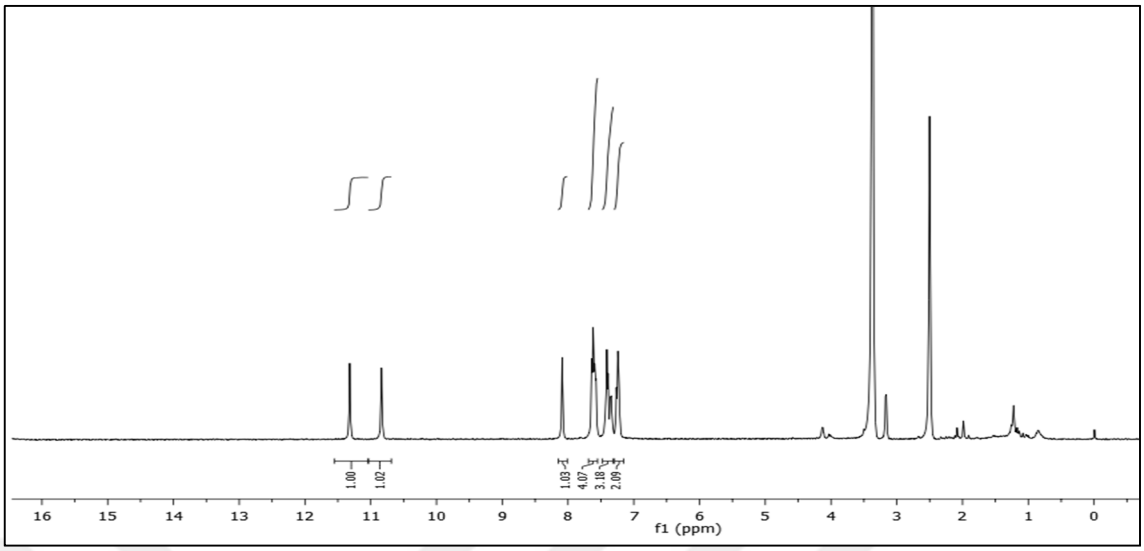
3.4.7. 3-(2-BENZİLİDİNHİDRAZİNİL)-N-(4-FLOROFENİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL7)

Genel prosedür 1'e göre B7 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN; 237-239^{O}C, Rf;0.44, verim %82

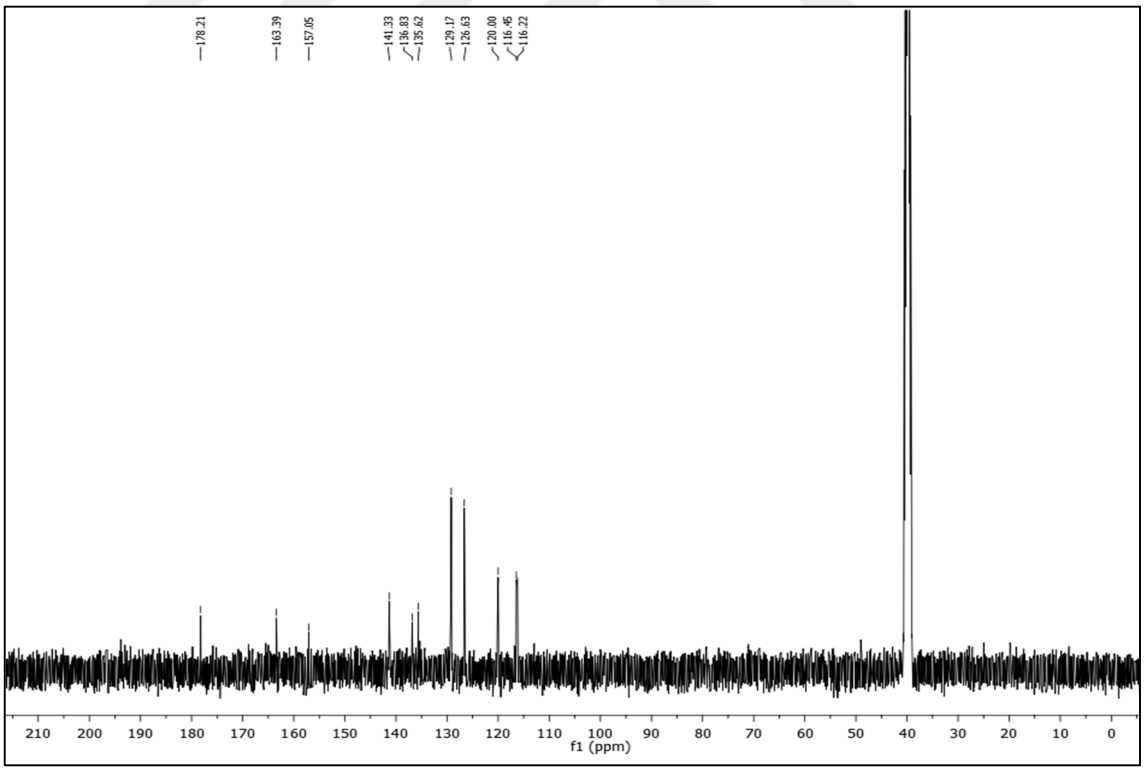


HİL7 Bileşiği



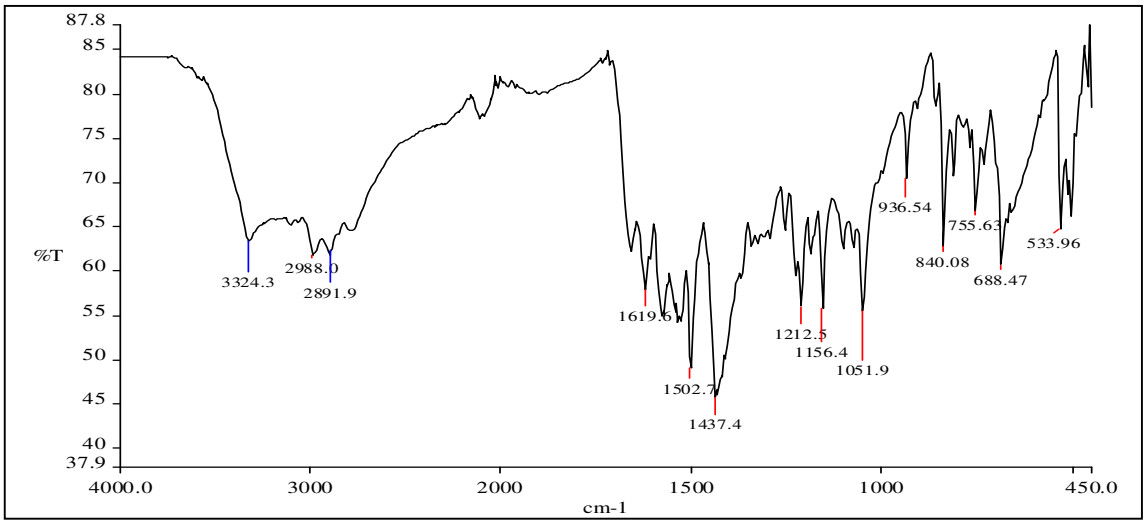
Şekil 3.26. HİL7 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.32 (s, 1H (NH)), 10.84 (s, 1H (NH)), 8.09 (s, 1H (CH)), 7.69 – 7.51 (m, 4H), 7.49 – 7.30 (m, 3H), 7.24 (t, J = 8.7 Hz, 2H).



Şekil 3.27. HİL7 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 178.21 S-C=N, 163.39 N=C-N, 157.05, 141.33, 136.83, 135.62, 129.17, 126.63, 120.00, 116.45, 116.22.



Şekil 3.28. HİL7 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

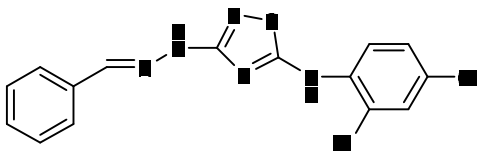
IR(cm^{-1}): 3324.3 N-H gerilimi (alifatik), 2988 –C-H gerilimi (alifatik), 1619 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 755.63 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 314.0842 (hesaplanan $C_{15}H_{12}FN_5S$:313.0797) değeri ile uyumludur.

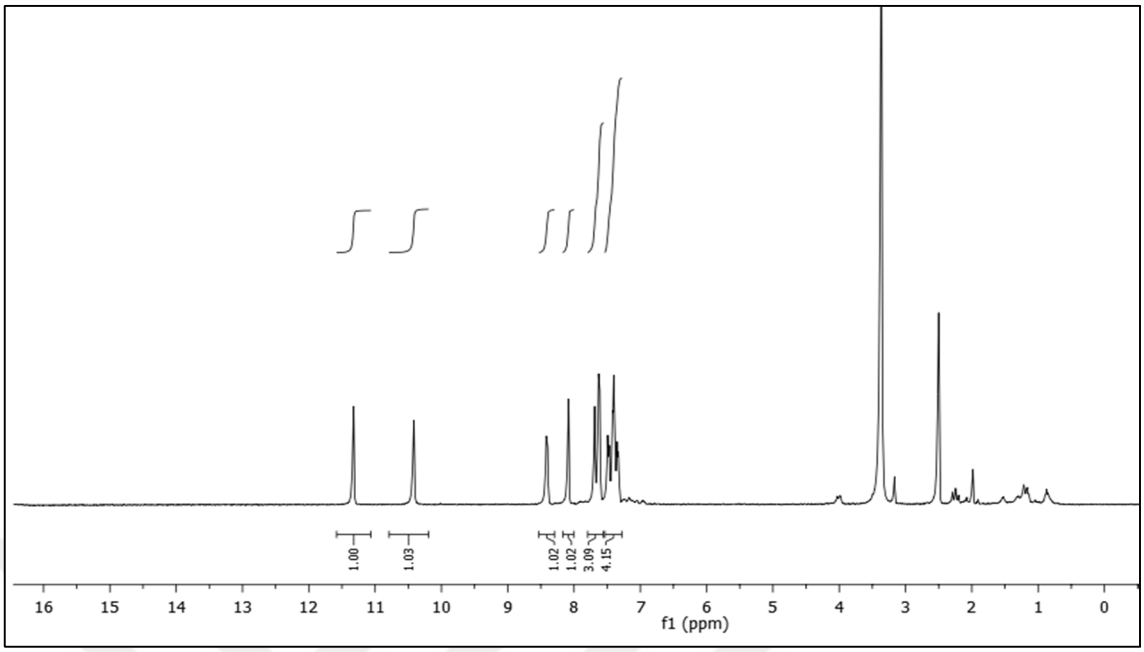
3.4.8. 3-(2-BENZİLİDİNHİDRAZİNİL)-N-(2,4-DİKLOROFENİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL8)

Genel prosedür 1'e göre B8 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN; 213-215^{O}C, Rf;0.63, verim %90

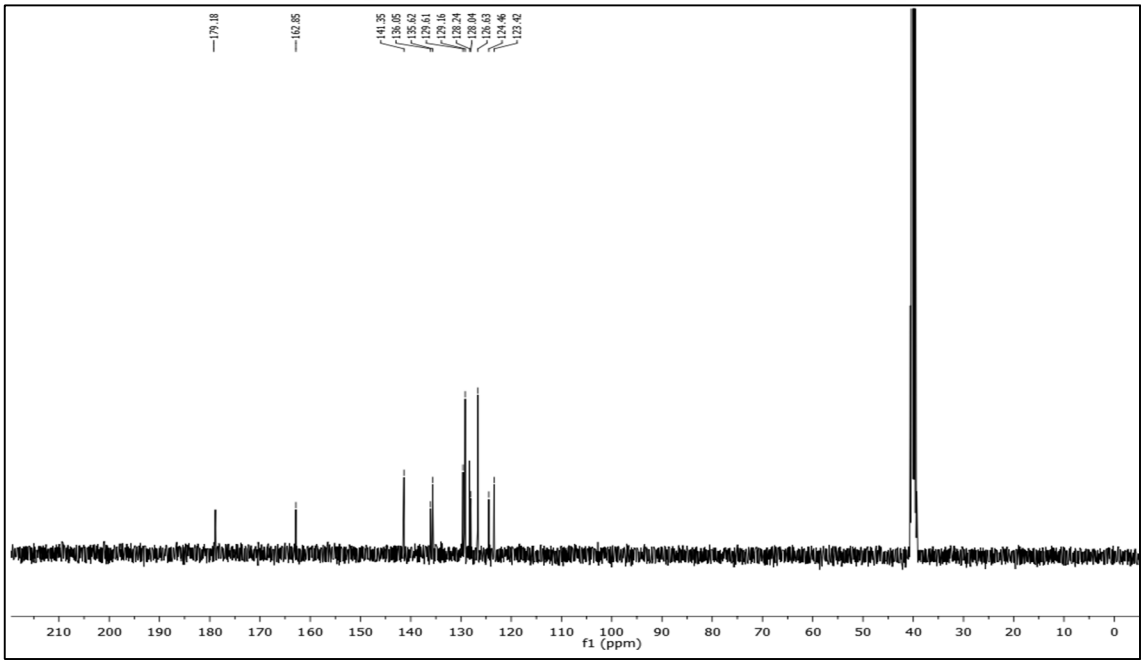


HİL8 Bileşiği



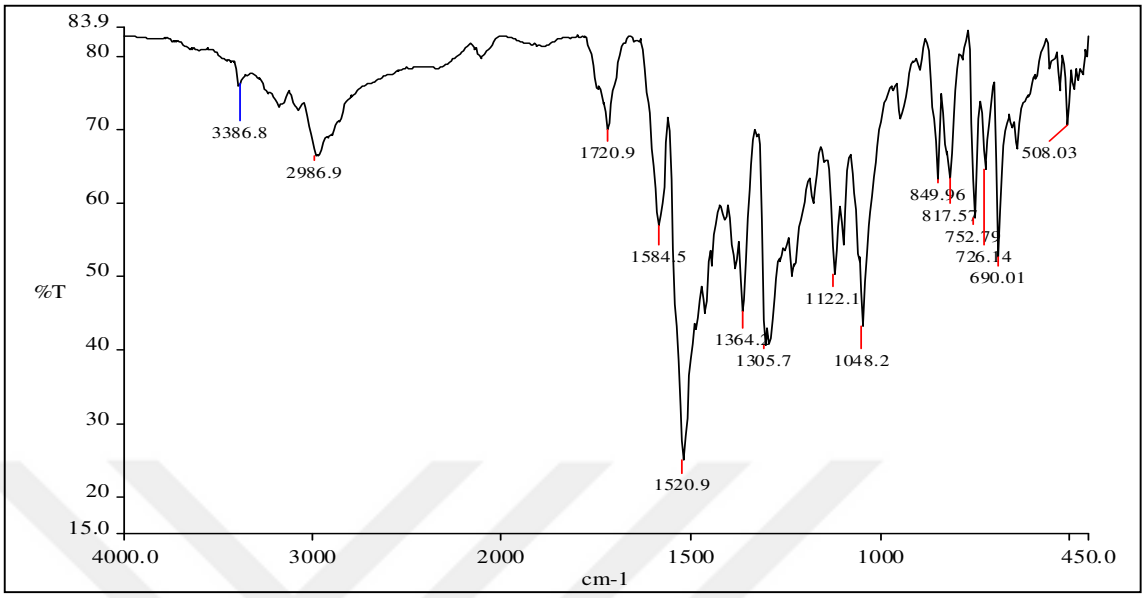
Şekil 3.29. HİL8 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.32 (s, 1H (NH)), 10.42 (s, 1H (NH)), 8.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H (NH)), 8.08 (s, 1H), 7.86 – 7.56 (m, 3H), 7.54 – 7.13 (m, 4H).



Şekil 3.30. HİL8 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 179.18 S-C=N, 162.85 N=C-N, 141.35, 136.05, 135.62, 129.61, 129.16, 128.24, 128.04, 126.63, 124.46, 123.42.



Şekil 3.31. HİL8 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

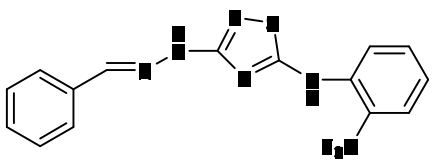
IR(cm^{-1}): 3386.8 N-H gerilimi (alifatik), 2986.9 –C-H gerilimi (alifatik), 1584.5 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 752.79 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 364.0162 (hesaplanan $C_{15}H_{11}Cl_2N_5S$:363.0112) değeri ile uyumludur.

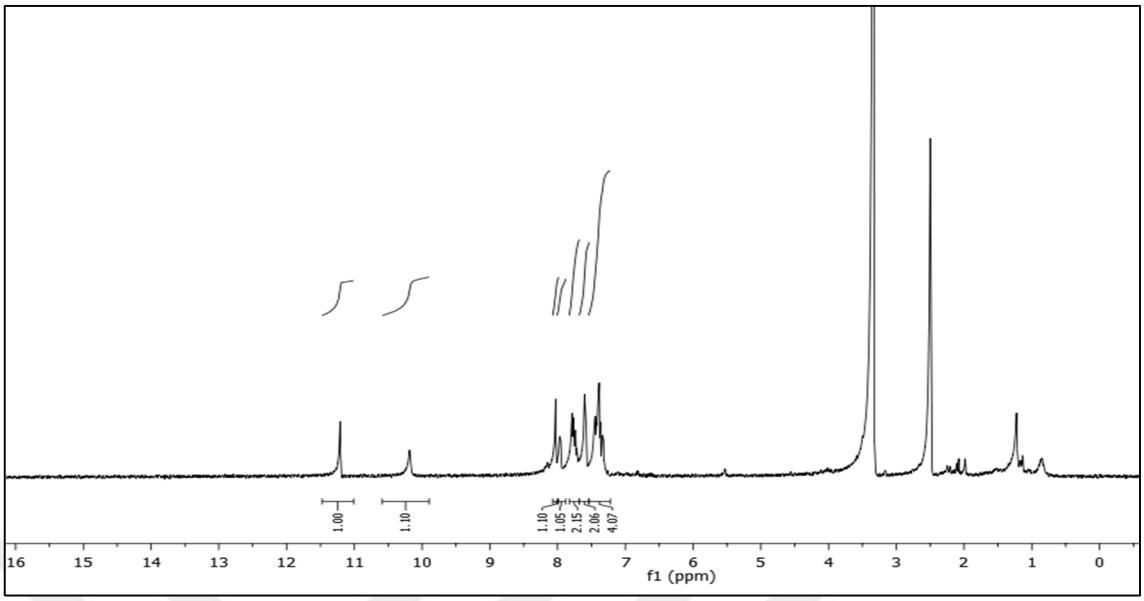
3.4.9. 2-3-(2-BENZİLİDİNHİDRAZİNİL)-N-(2-(TRİFLOROMETİL)FENİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL9)

Genel prosedür 1'e göre B9 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN; 131-133^{O}C, Rf;0.44, verim % 55

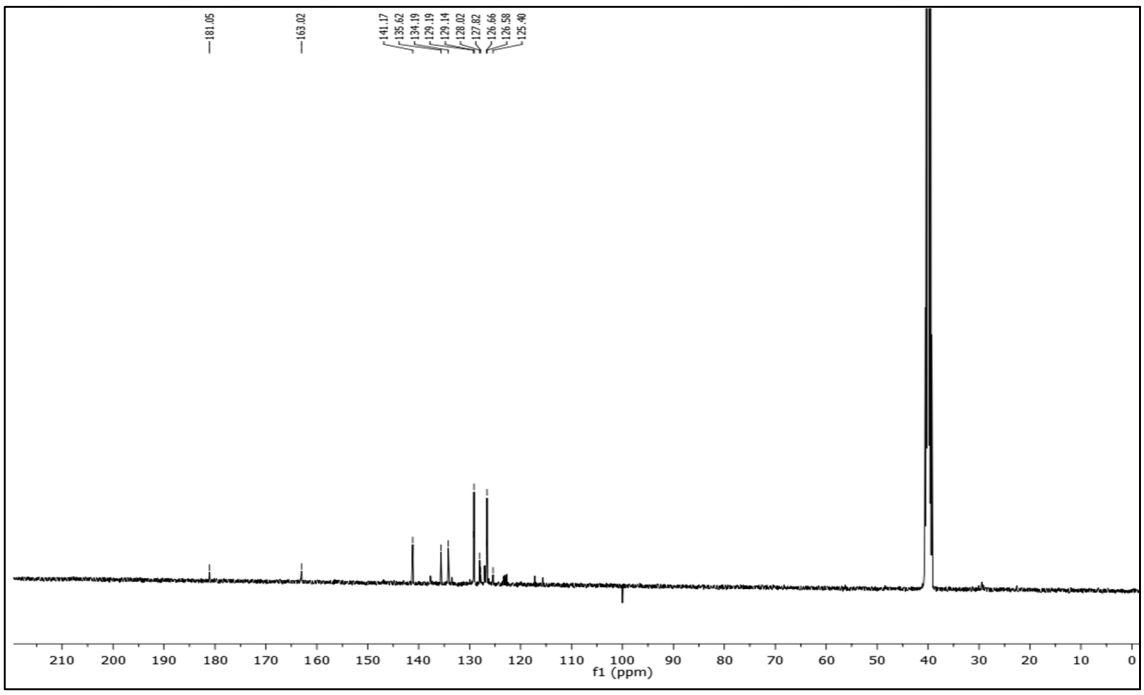


HİL9 Bileşiği



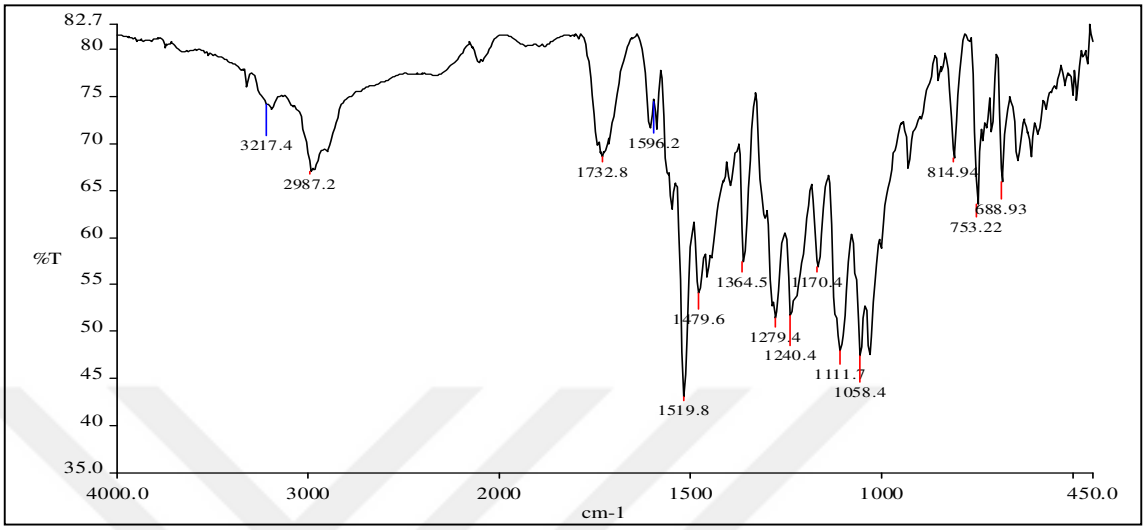
Şekil 3.32. HİL9 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.21 (s, 1H (NH)), 10.18 (s, 1H (NH)), 8.03 (s, 1H (CH)), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 19.6, 7.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 – 7.22 (m, 4H).



Şekil 3.33. HİL9 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 181.05 S-C=N, 163.02 N=C-N, 141.17, 135.62, 134.19, 129.19, 129.14, 128.02, 127.82, 126.66, 126.58, 125.40,



Şekil 3.34. HİL9 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

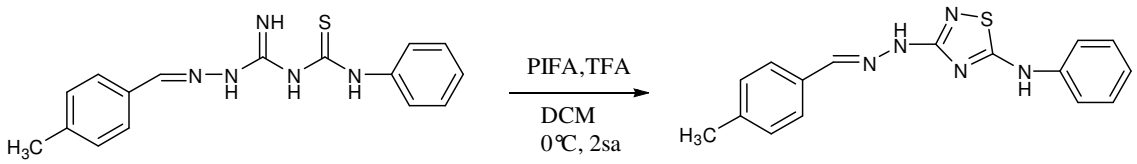
IR(cm^{-1}): 3217.4 N-H gerilimi (alifatik), 2987.2 –C-H gerilimi (alifatik), 1596.2 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 753.22 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 364.0816 (hesaplanan $C_{16}H_{12}F_3N_5S$:363.0765) değeri ile uyumludur.

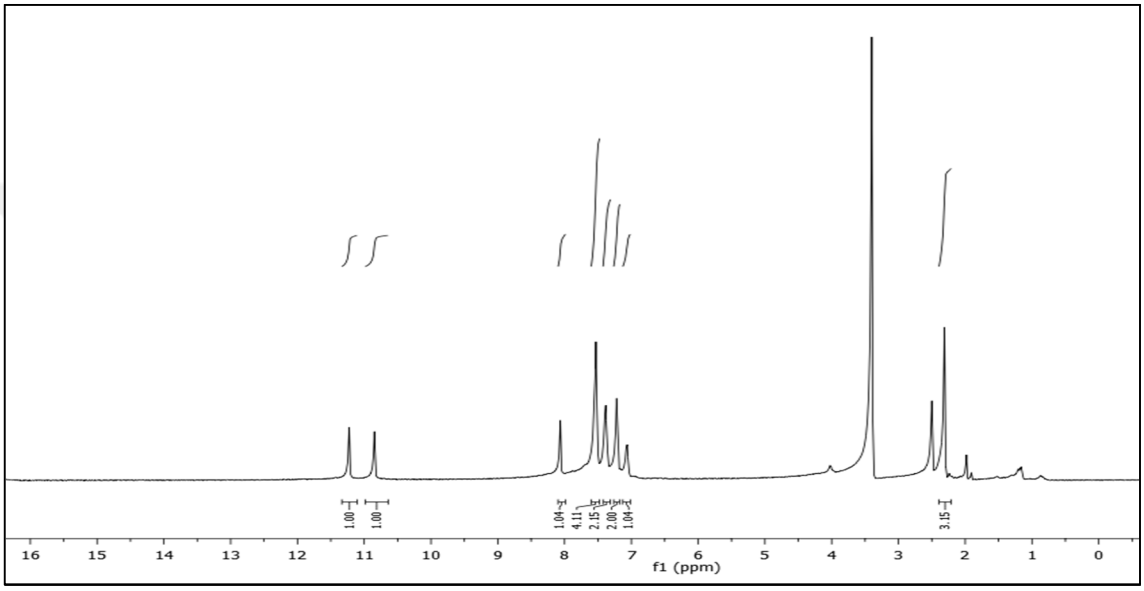
3.4.10. GENEL PROSEDÜR2 3-(2-(4-METİLBENZİLİDİN)HİDRAZİNİL)-N-FENİL-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL10)

C1 başlangıç maddesi (1eq) alınır. Diklormetanda çözülür. 0°C'de 2 dk karıştırılır. Üzerine trifloroasetik asit (TFA-3eq) damla damla ilave edilir. Karışmaya devam ederken üzerine PİFA (1.3eq) eklenir. TLC ile kontrol edilir ve 2 saat sonunda ürün oluşur reaksiyon sonlandırılır. Sonrasında 10 mL su eklenir ve 3x15 mL etilasetat fazına çekilip ekstraksiyon yapılır.3x15 mL brine ile yıkanır. Oluşan ürünümüz MgSO4'da kurutulur ve çözücü düşük basınç altında vakumda uçurulur. Kolon kromatografisi yapılır. (3:7 etil asetat:hegzan). Metanol ile kristallendirildi.

Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN; 223-225^{O}C, Rf;0.44,verim %87

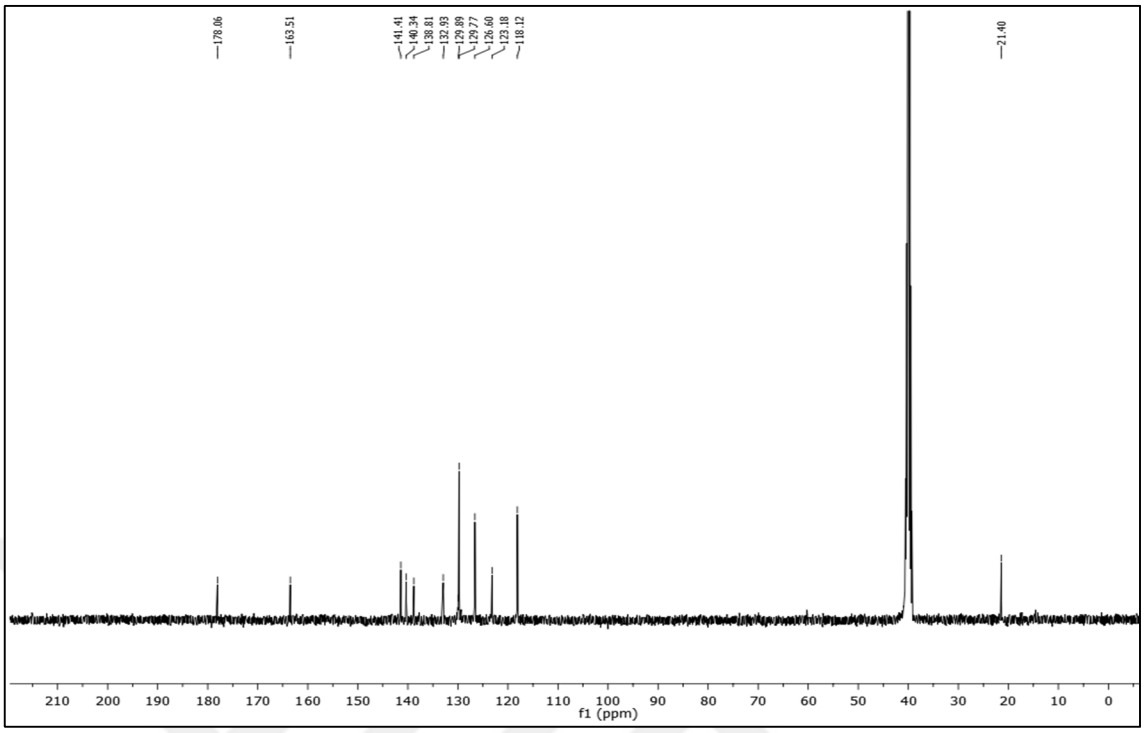


C1 HİL10 Bileşiği



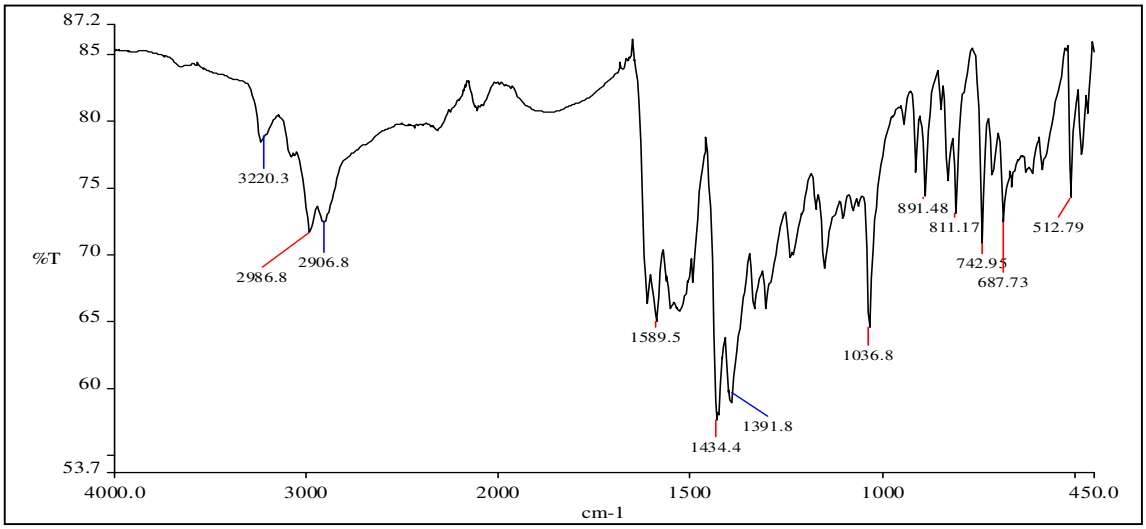
Şekil 3.35. HİL10 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.23 (s, 1H (NH)), 10.85 (s, 1H (NH)), 8.06 (s, 1H (CH)), 7.53 (s, 4H), 7.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 2.31 (s, 3H (CH_3)).



Şekil 3.36. HİL10 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 178.06 S-C=N, 163.51 N=C-N, 141.41, 140.34, 138.81, 132.93, 129.89, 129.77, 126.60, 123.18, 118.12, 21.40 CH_3.



Şekil 3.37. HİL10 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

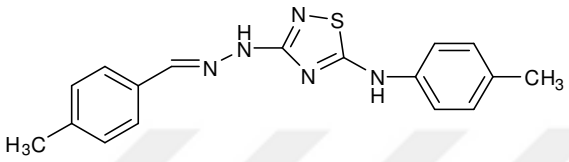
IR(cm^{-1}): 3220.3 N-H gerilimi (alifatik), 2986.8 –C-H gerilimi (alifatik), 1589.5 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 742.95 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 310.1101 (hesaplanan $C_{16}H_{15}N_5S$:309.1048) değeri ile uyumludur.

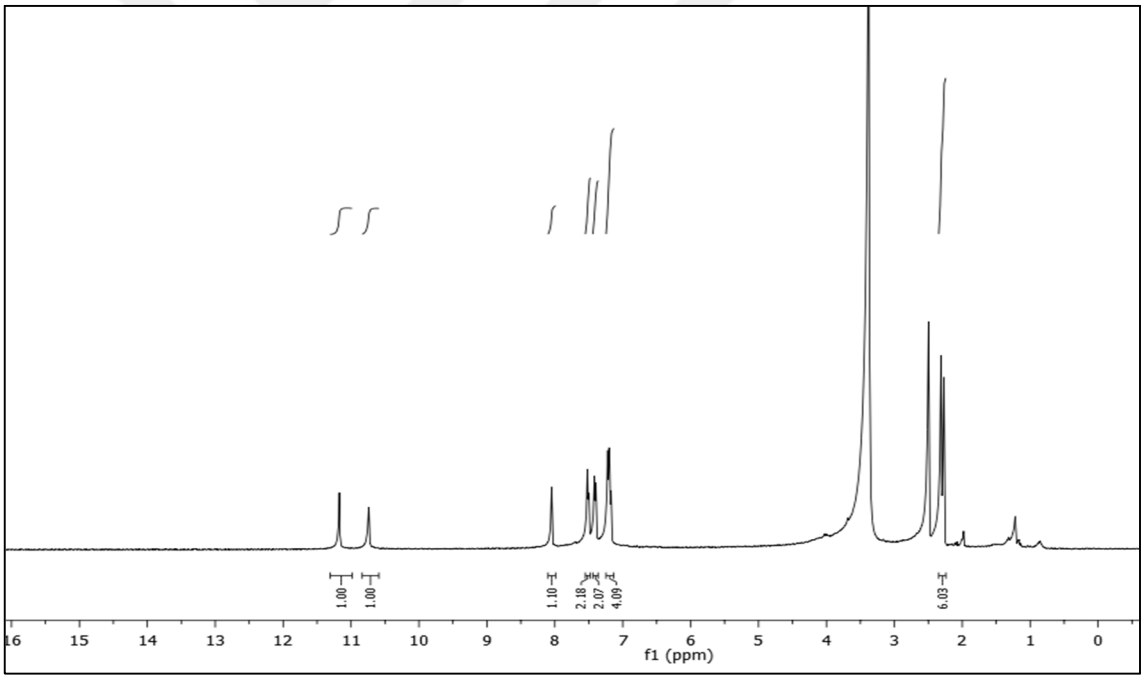
3.4.11. 3-(2-(4-METİLBENZİLİDİN)HİDRAZİNİL)-N-(P-TOLİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL11)

Genel prosedür 2'ye göre C2 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün krem renkte katı, EN; 204-206^{O}C, Rf;0.47, verim % 83

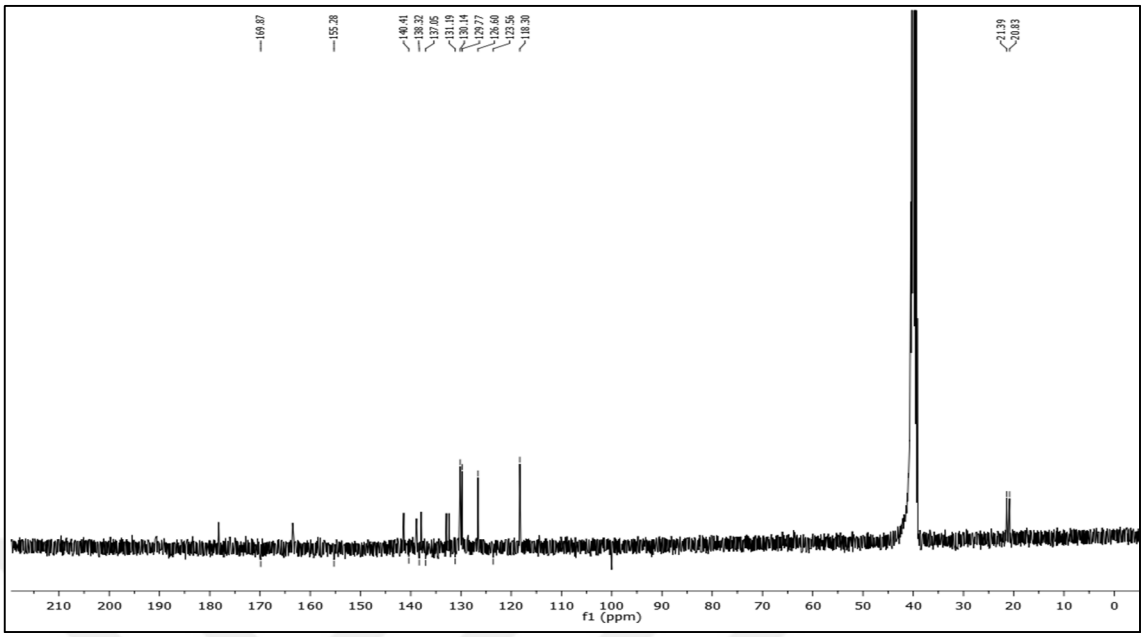


HİL11 Bileşiği



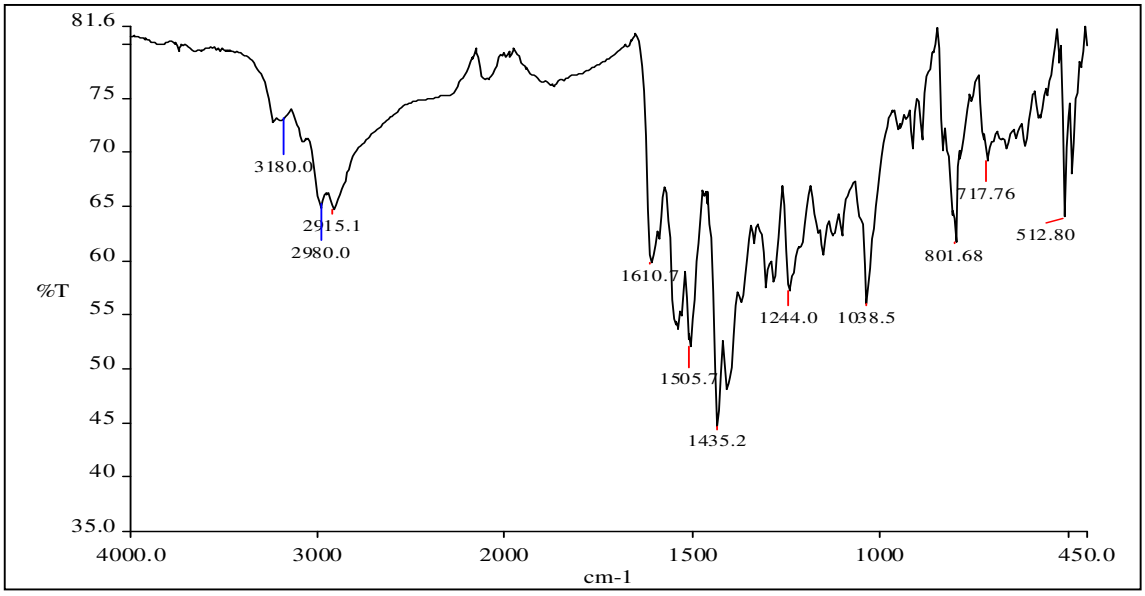
Şekil 3.38. HİL11 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.17 (s, 1H (NH)), 10.74 (s, 1H (NH)), 8.05 (s, 1H (CH)), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 4H), 2.29 (d, J = 16.6 Hz, 6H (CH_3)).



Şekil 3.39. HİL11 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 169.87 S-C=N, 155.28 N=C-N, 140.41, 138.32, 137.05, 131.19, 130.14, 129.77, 126.60, 123.56, 118.30, 21.39, 20.83 CH_3.



Şekil 3.40. HİL11 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

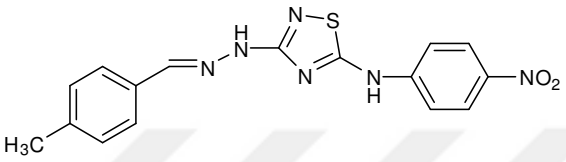
IR(cm^{-1}): 3180 N-H gerilimi (alifatik), 2980 –C-H gerilimi (alifatik), 1610 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 717.76 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 324.127 (hesaplanan $C_{17}H_{17}N_5S$:323.1204) değeri ile uyumludur.

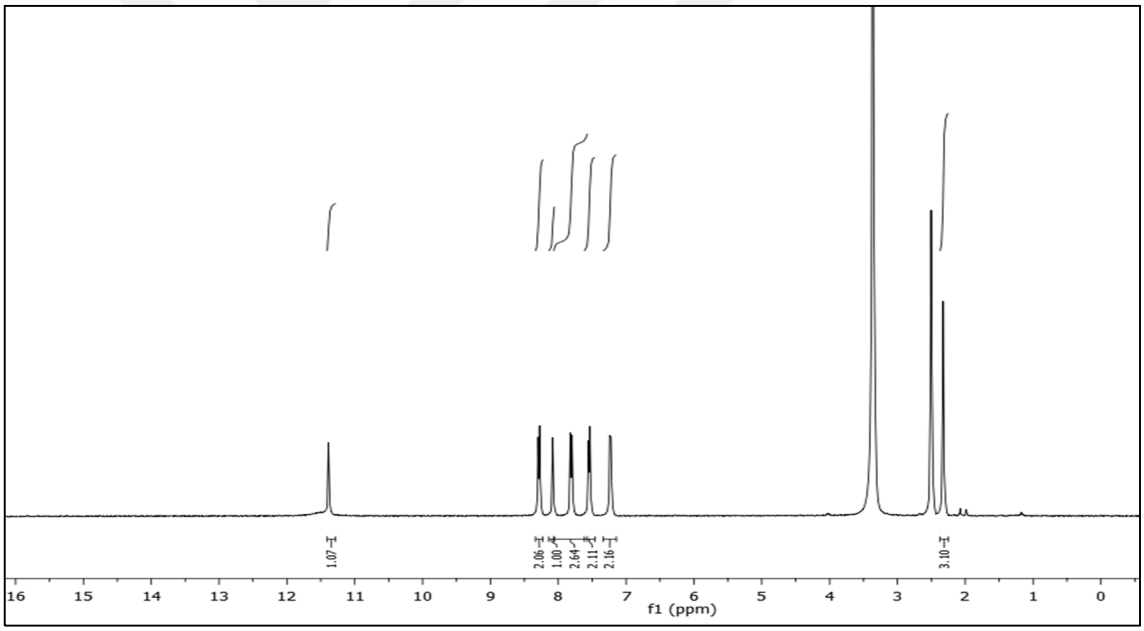
3.4.12. 3-(2-(4-METİLBENZİLİDİN)HİDRAZİNİL)-N-(4-NİTROFENİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL12)

Genel prosedür 2'ye göre C3 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün sarı renkte katı, EN; 268-270^{O}C, Rf;0.29, verim %52

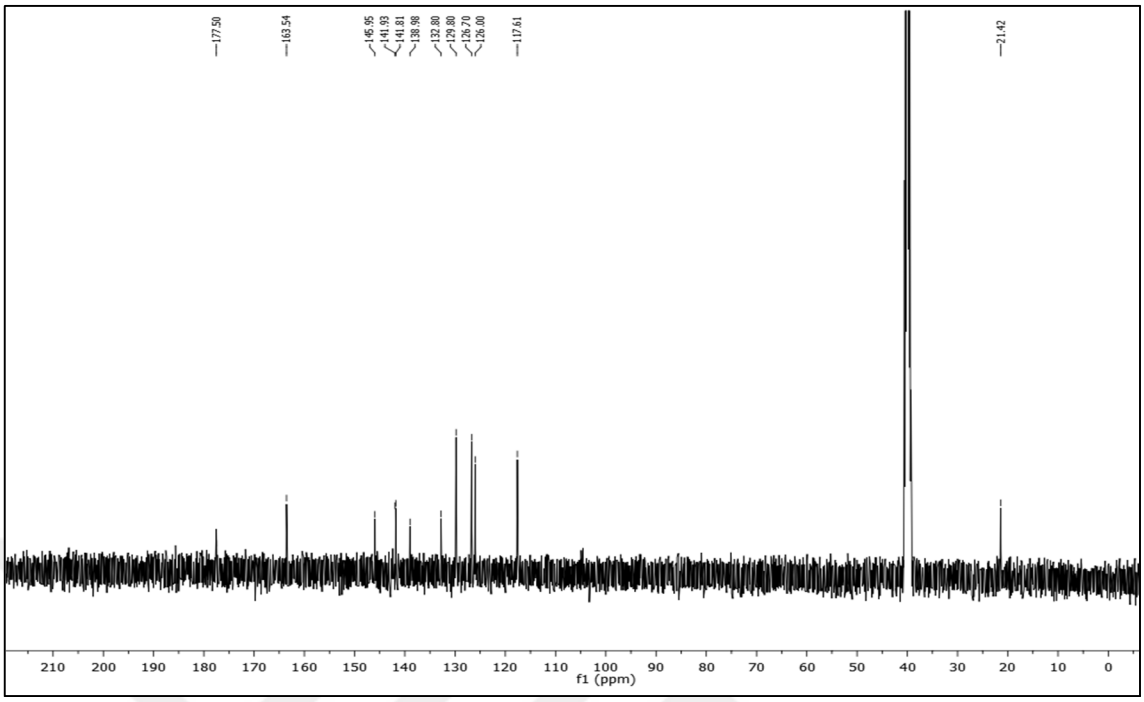


HİL12 Bileşiği



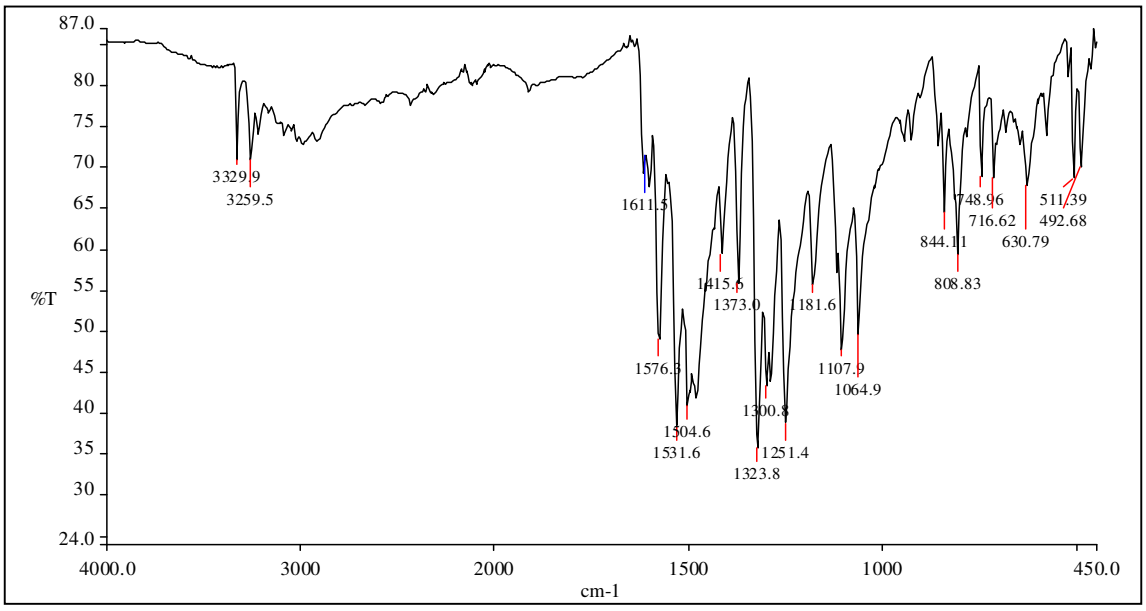
Şekil 3.41. HİL12 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.39 (s, 1H (NH)), 8.29 (d, J = 9.1 Hz, 2H (CH)), 8.08 (s, 1H (NH)), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H (CH_3)).



Şekil 3.42. HİL12 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 177.50 S-C=N, 163.54 N=C-N, 145.95, 141.93, 141.81, 138.98, 132.80, 129.80, 126.70, 126.00, 117.61, 21.42 CH_3.



Şekil 3.43. HİL12 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

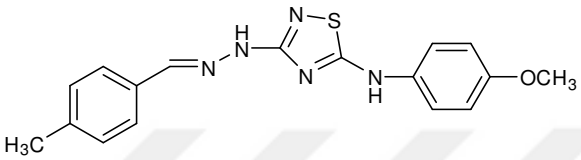
IR(cm^{-1}): 3259 N-H gerilimi (alifatik), 2900 lerde –C-H gerilimi (alifatik), 1611.5 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 716.62 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 355.0948 (hesaplanan $C_{16}H_{14}N_6O_2S$:354.0898) değeri ile uyumludur.

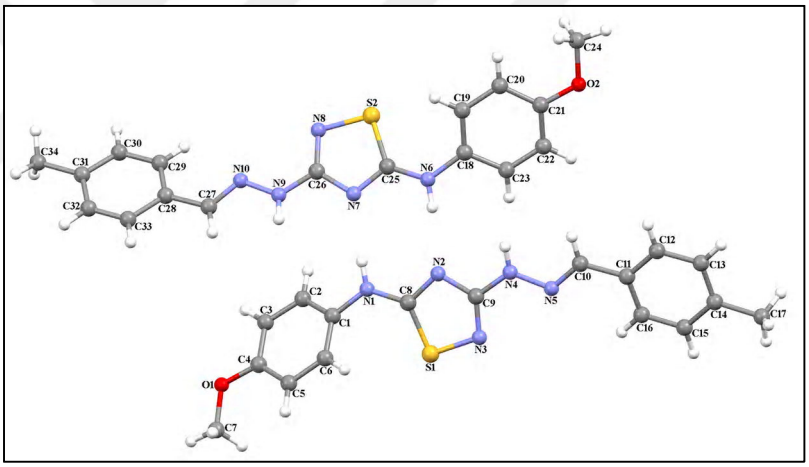
3.4.13. N-(4-METOKSİFENİL)-3-(2-(4-METİLBENZİLİDİN)HİDRAZİNİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL13)

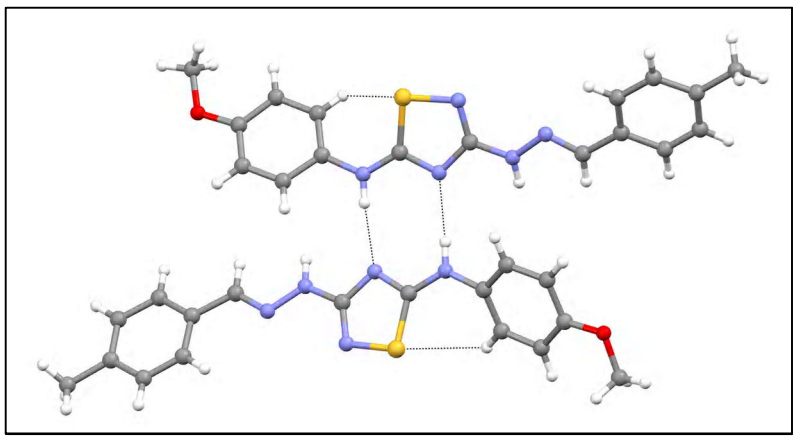
Genel prosedür 2'ye göre C4 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün açık pembe renkte katı, EN; 205-207^{O}C, Rf;0.36, verim %91

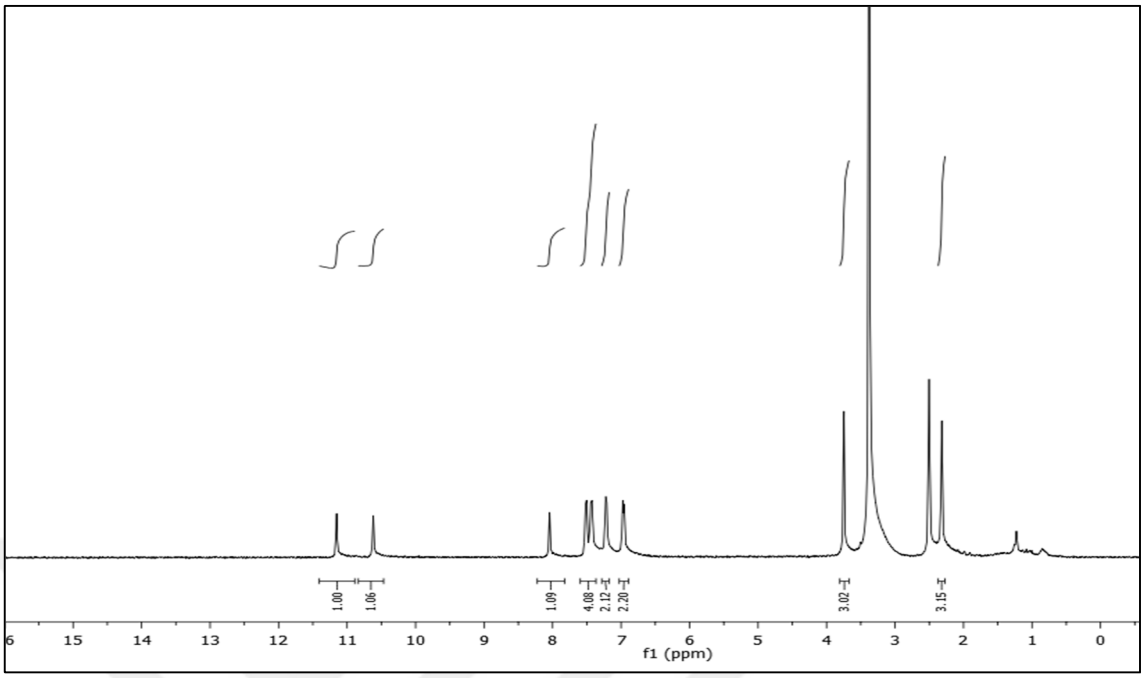


HİL13 Bileşiği



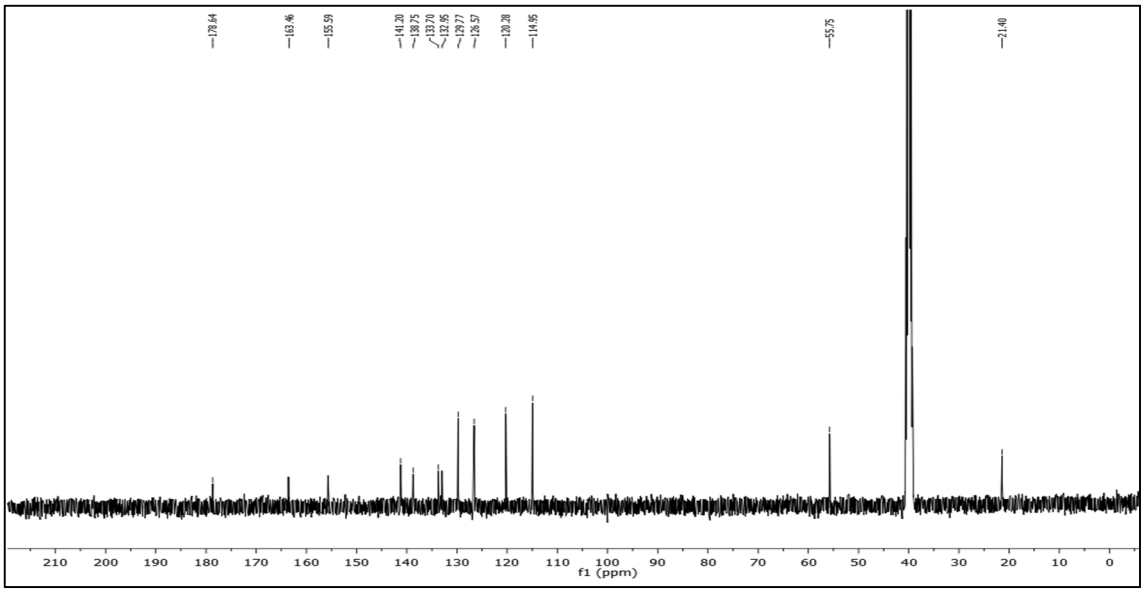


Şekil 3.44. HİL13 Bileşiğinin X-ray Görüntüsü



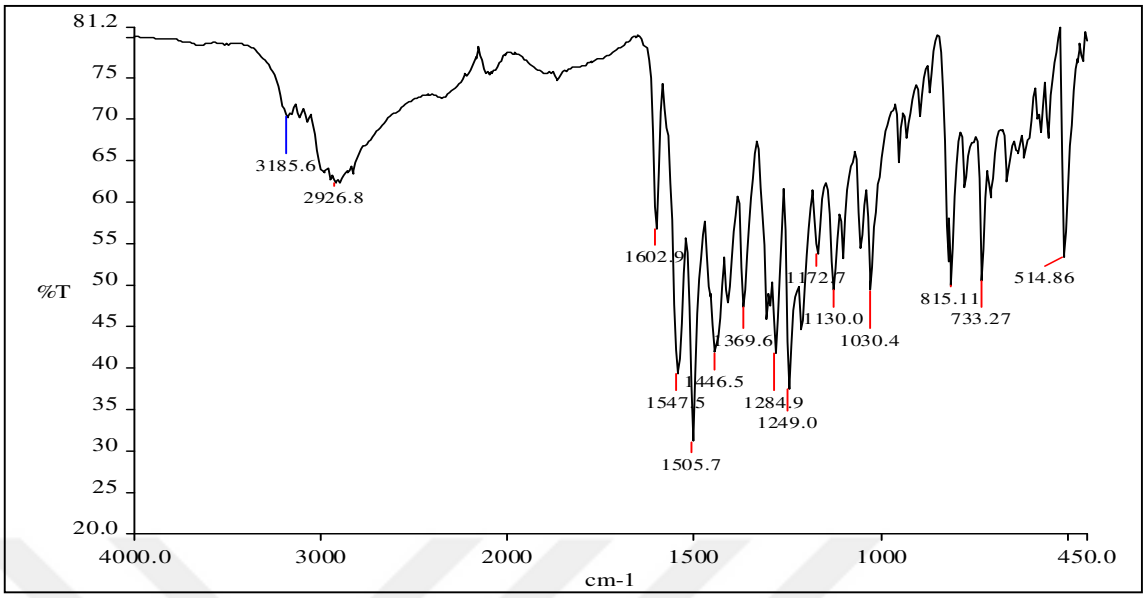
Şekil 3.45. HİL13 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.15 (s, 1H (NH)), 10.62 (s, 1H (NH)), 8.04 (s, 1H (CH)), 7.47 (dd, J = 31.0, 7.3 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H (OCH_3)), 2.32 (s, 3H (CH_3)).



Şekil 3.46. HİL13 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 178.64 S-C=N, 163.46 N=C-N, 155.59, 141.20, 138.75, 133.70, 132.95, 129.77, 126.57, 120.28, 114.95, 55.75, 21.40 CH_3.



Şekil 3.47. HİL13 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

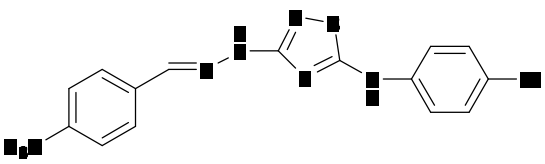
IR(cm^{-1}): 3185.6 N-H gerilimi (alifatik), 2926.8 –C-H gerilimi (alifatik), 1602.9 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 733.27 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 340.1209 (hesaplanan $C_{17}H_{17}N_5O_5$:339.1153) değeri ile uyumludur.

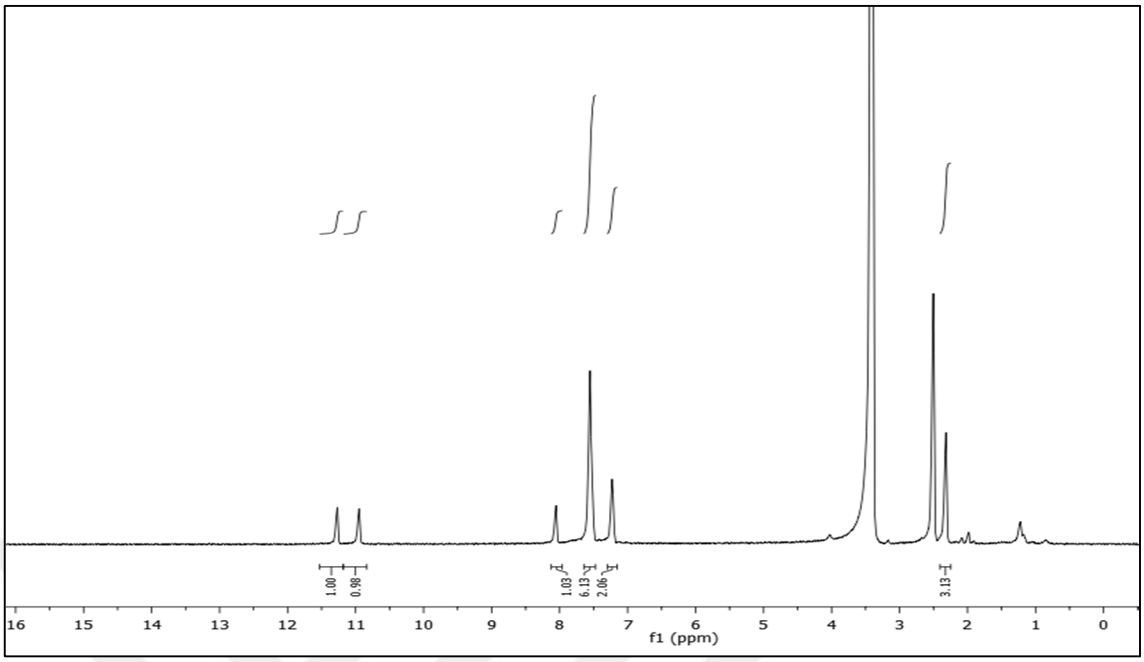
3.4.14. N-(4-BROMOFENİL)-3-(2-(4-METİLBENZİLİDİN)HİDRAZİNİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL14)

Genel prosedür 2'ye göre C5 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN; 233-235^{O}C, Rf;0.42, verim % 88

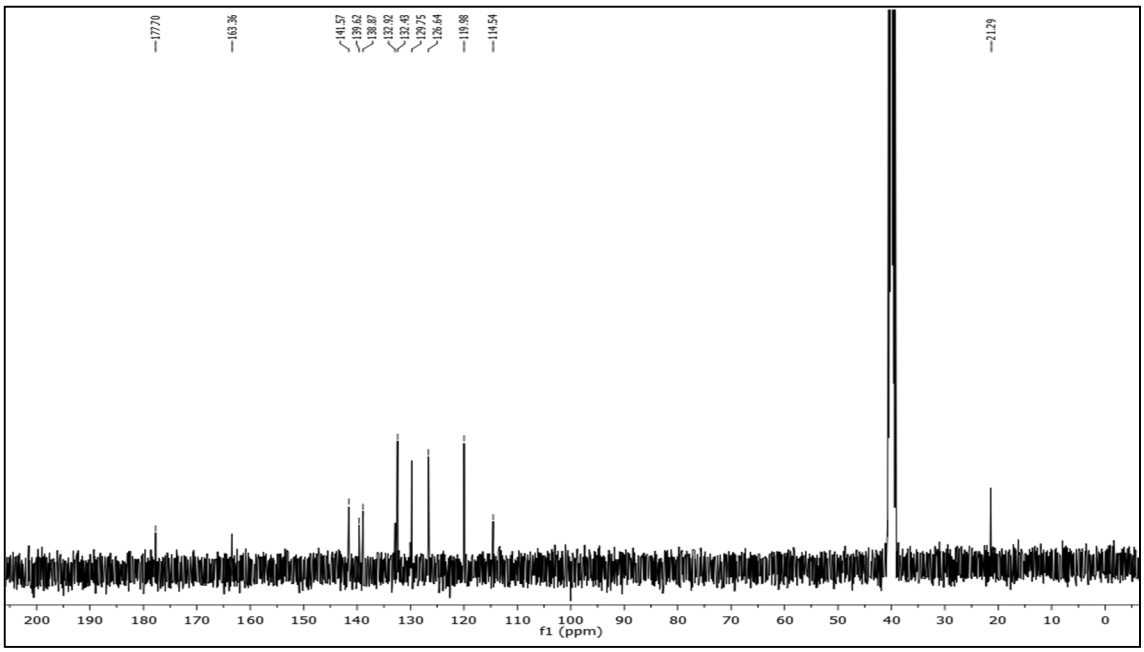


HİL14 Bileşiği



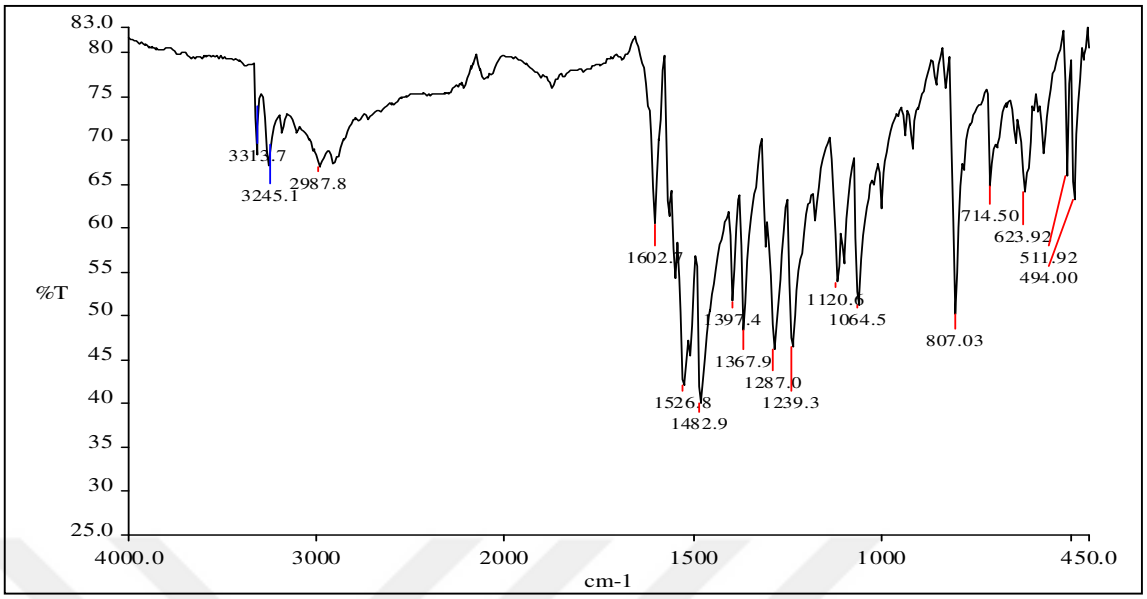
Şekil 3.48. HİL14 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.27 (s, 1H (NH)), 10.95 (s, 1H(NH)), 8.05 (s, 1H (CH)), 7.55 (s, 6H), 7.23 (s, 2H), 2.32 (s, 3H (CH_3)).



Şekil 3.49. HİL14 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 177.70 S-C=N, 163.36 N=C-N, 141.57, 139.62, 138.87, 132.92, 132.43, 129.75, 126.64, 119.98, 114.54, 21.29 CH_3.



Şekil 3.50. HİL14 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

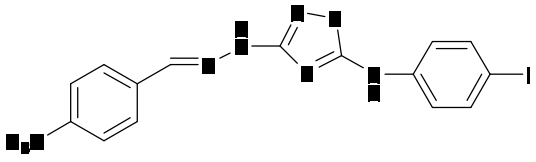
IR(cm^{-1}): 3245.1 N-H gerilimi (alifatik), 2987.8 –C-H gerilimi (alifatik), 1602 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 714.50 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 388.0198 (hesaplanan $C_{16}H_{14}BrN_5S$:387.0153) değeri ile uyumludur.

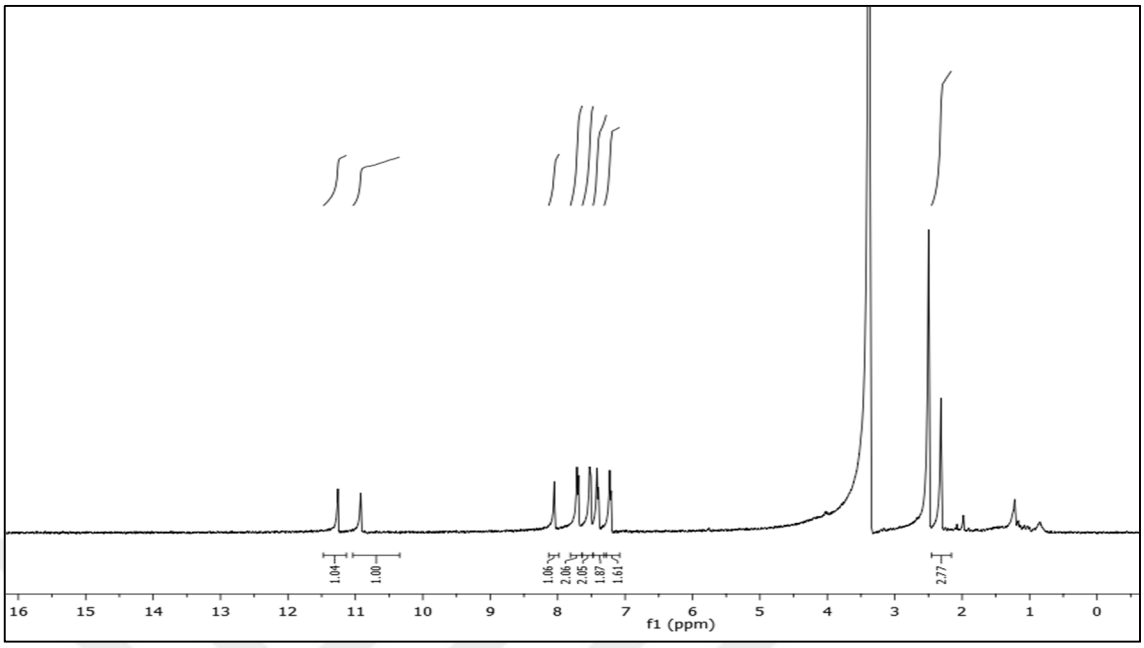
3.4.15. N-(4-İYODOFENİL)-3-(2-(4-METİLBENZİLİDİN)HİDRAZİNİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL15)

Genel prosedür 2'ye göre C6 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün krem renkte katı, EN; 235-237^{o}C, Rf;0.44, verim %76

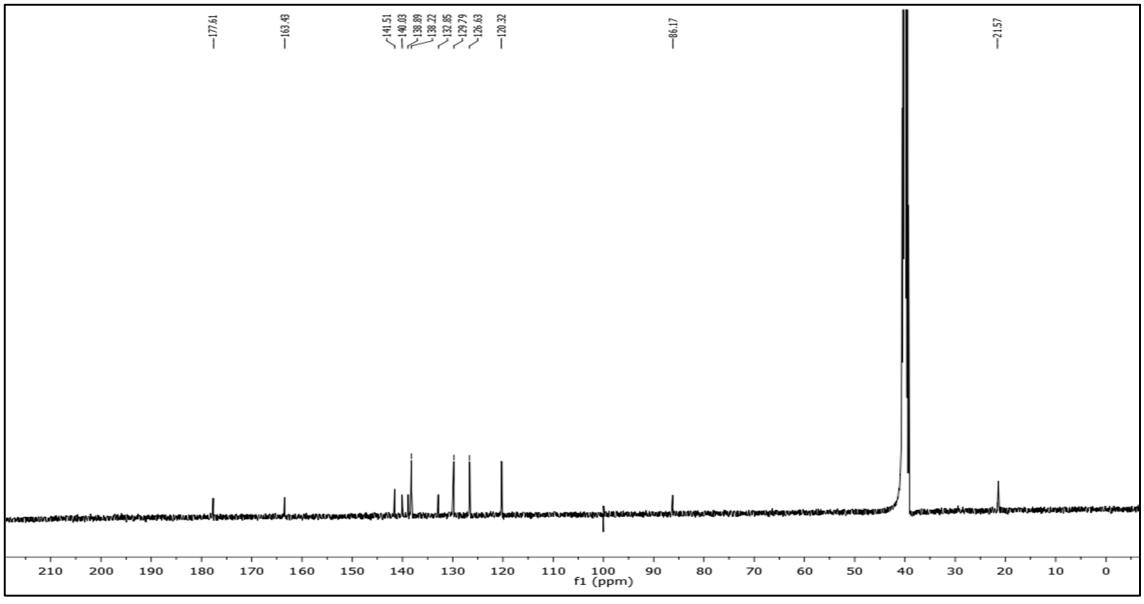


HİL15 Bileşiği



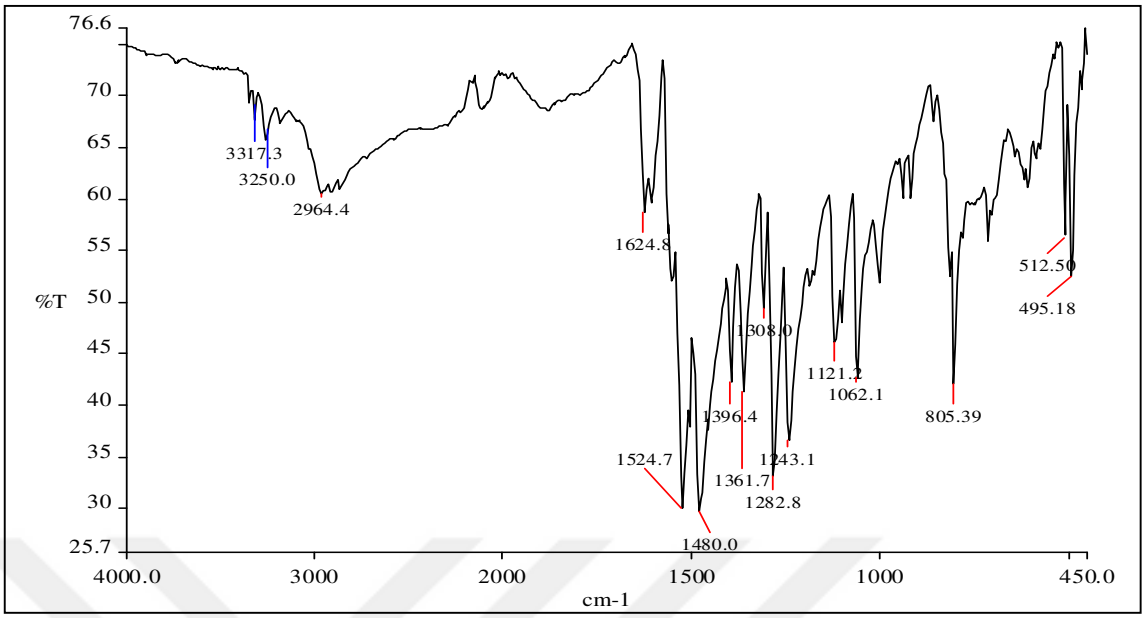
Şekil 3.51. HİL15 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.26 (s, 1H (NH)), 10.92 (s, 1H (NH)), 8.05 (s, 1H (CH)), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H (CH_3)).



Şekil 3.52. HİL15 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 177.61 S-C=N, 163.43 N=C-N, 141.51, 140.03, 138.89, 138.22, 132.85, 129.79, 126.63, 120.32, 86.17, 21.57.



Şekil 3.53. HİL15 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

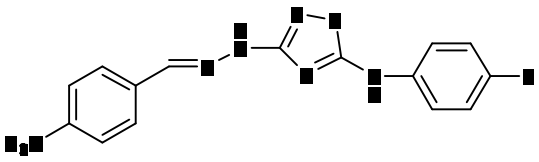
IR(cm^{-1}): 3250 N-H gerilimi (alifatik), 2964.4 –C-H gerilimi (alifatik), 1624 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 700 lerde C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 436.0062 (hesaplanan $C_{16}H_{14}IN_5S$:435.0014) değeri ile uyumludur.

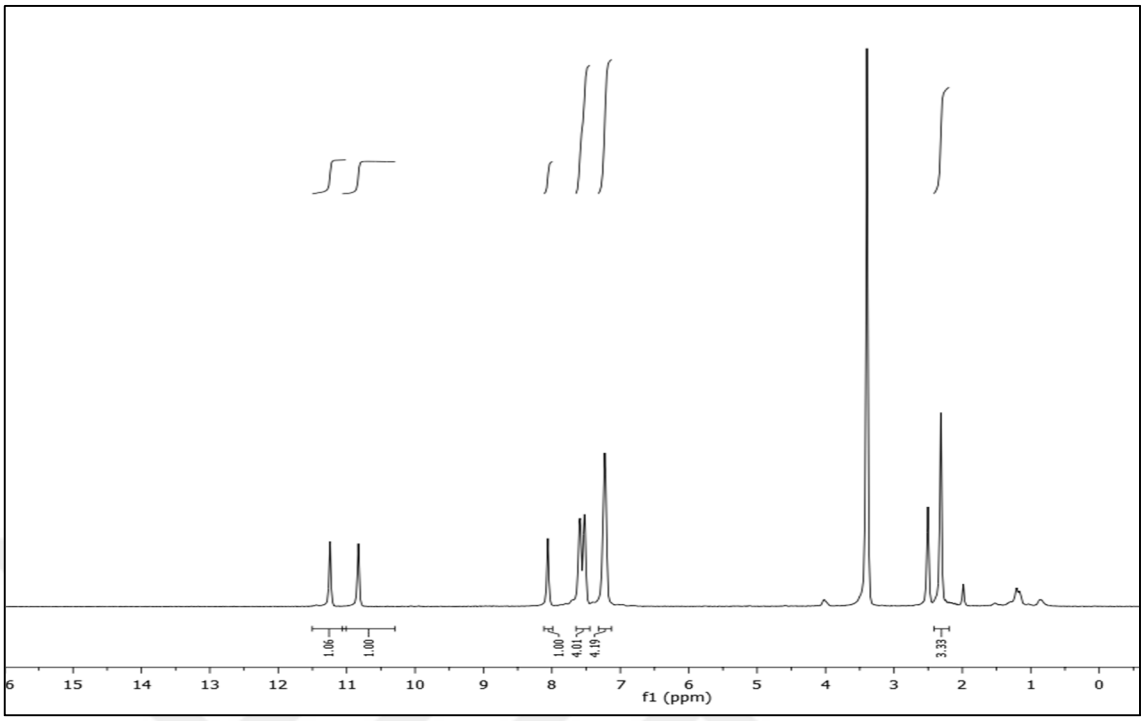
3.4.16. N-(4-FLOROFENİL)-3-(2-(4-METİLBENZİLİDİN)HİDRAZİNİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL16)

Genel prosedür 2'ye göre C7 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN; 215-217^{O}C, Rf;0.44, verim %63

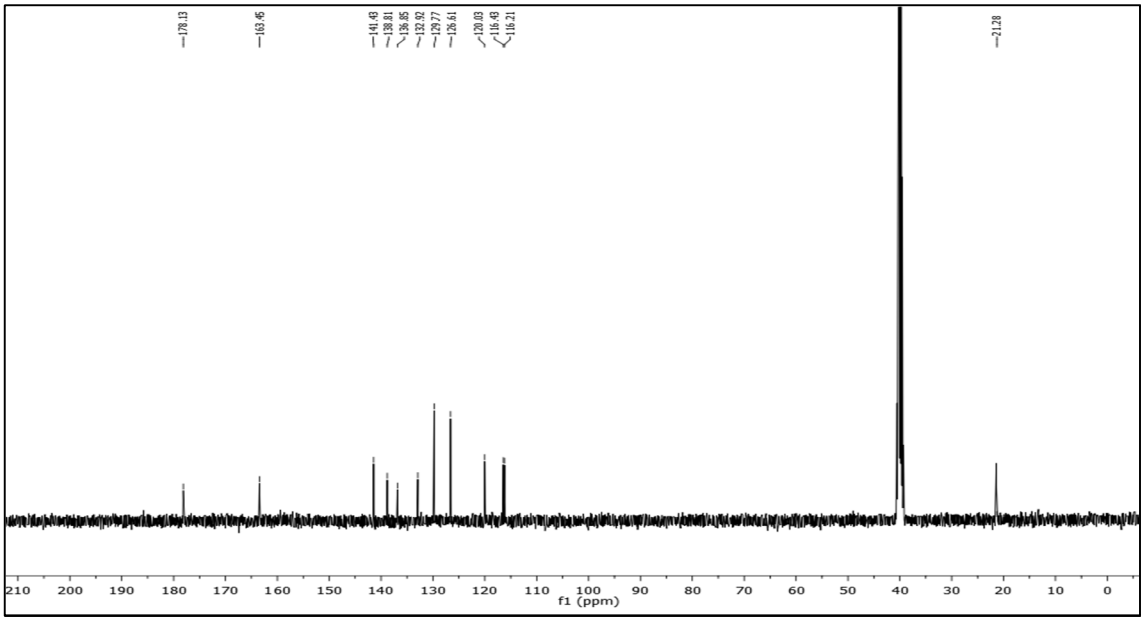


HİL16 Bileşiği



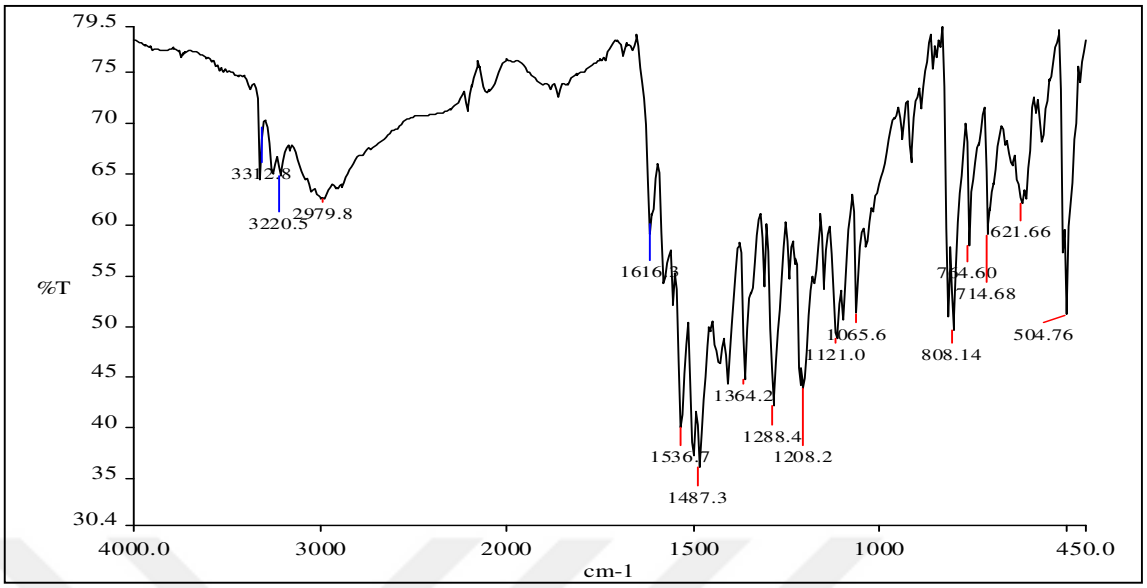
Şekil 3.54. HİL16 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.24 (s, J = 80.1 Hz, 1H (NH)), 10.83 (s, 1H (NH)), 8.06 (s, 1H (CH)), 7.56 (d, J = 25.9 Hz, 4H), 7.23 (s, 4H), 2.42 – 2.20 (m, 3H (CH3)).



Şekil 3.55. HİL16 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 178.13 S-C=N, 163.45 N=C-N, 141.43, 138.81, 136.85, 132.92, 129.77, 126.61, 120.03, 116.43, 116.21, 21.28 CH_3.



Şekil 3.56. HİL16 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

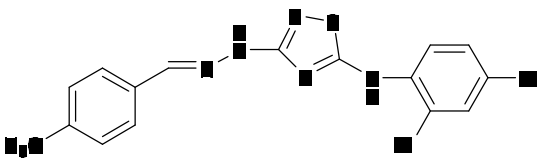
IR(cm^{-1}): 3220.5 N-H gerilimi (alifatik), 2979.8 –C-H gerilimi (alifatik), 1616 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 714.68 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 328.1004 (hesaplanan $C_{16}H_{14}FN_5S$:327.0953) değeri ile uyumludur.

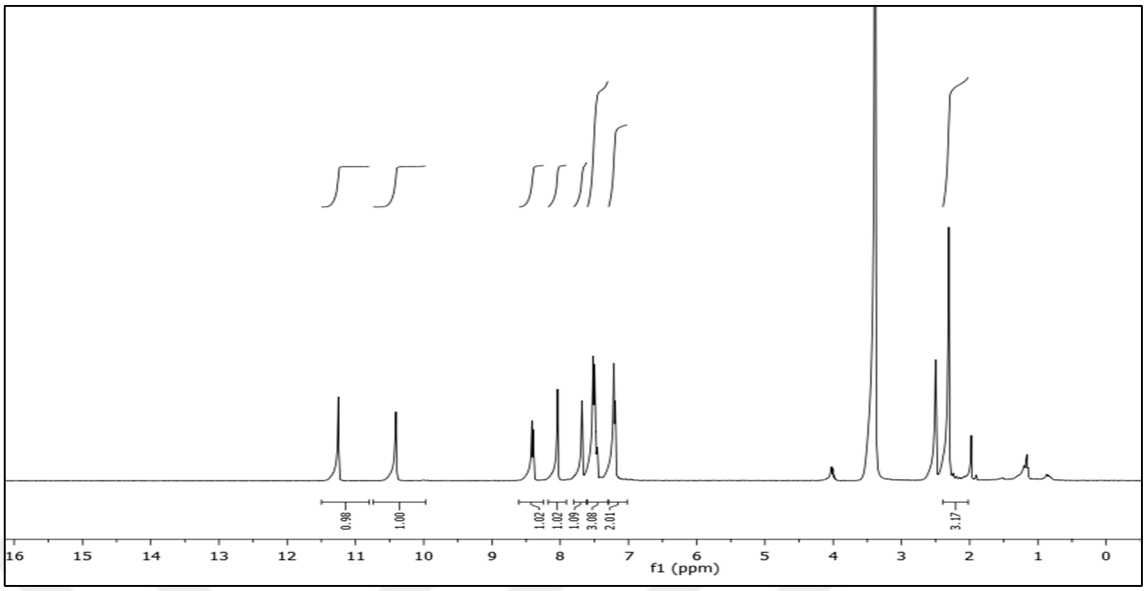
3.4.17. N-(2,4-DİKLOROFENİL)-3-(2-(4-METİLBENZİLİDİN)HİDRAZİNİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL17)

Genel prosedür 2'ye göre C8 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN; 190-192^{O}C, Rf;0.67, verim %89

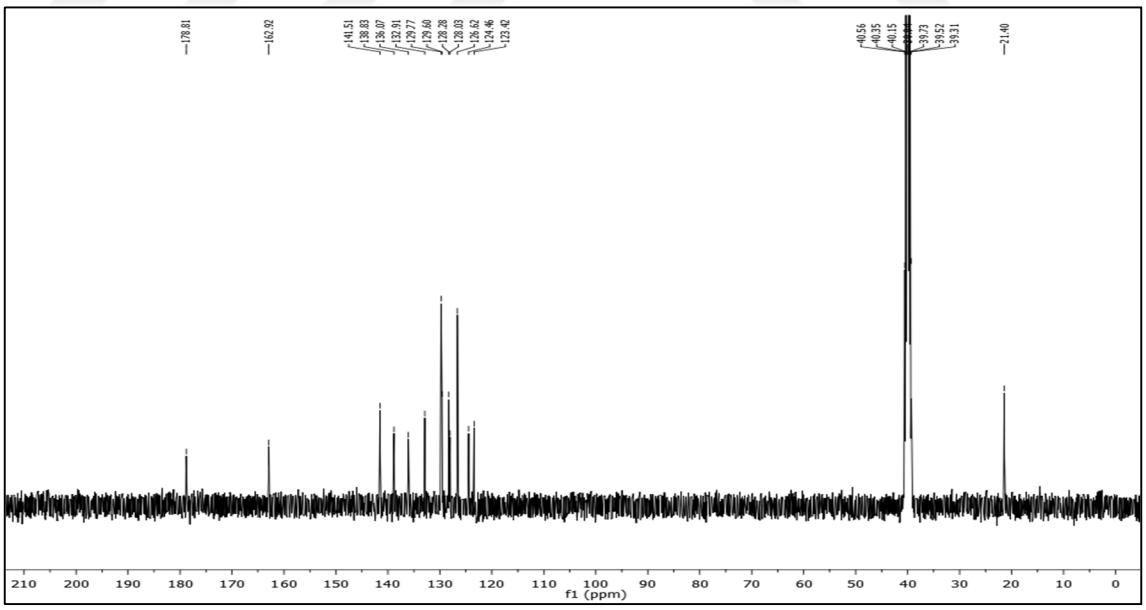


HİL17 Bileşiği



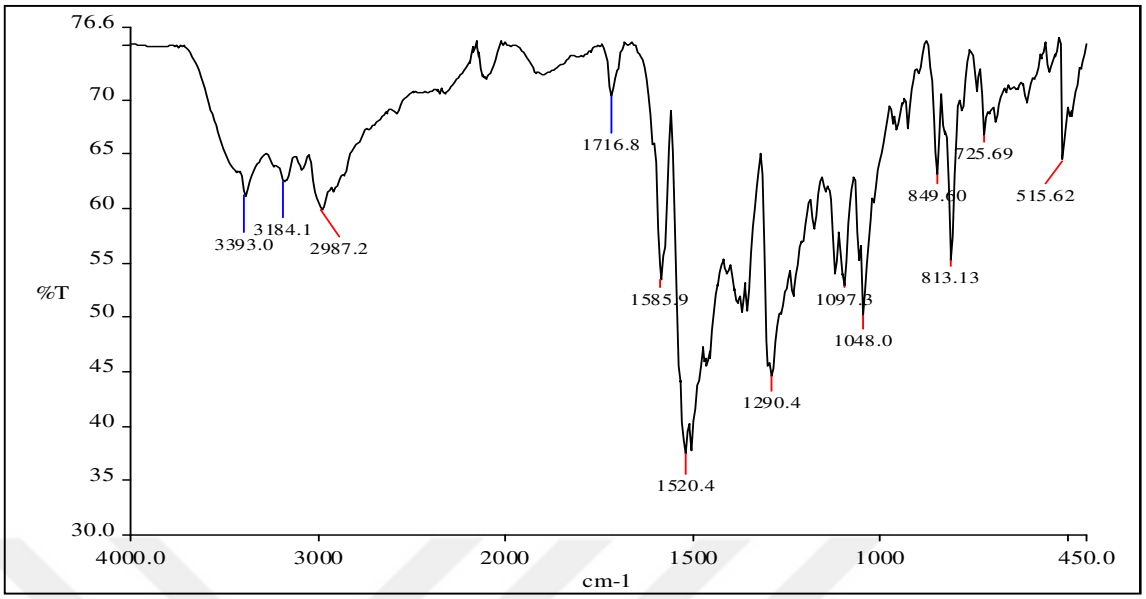
Şekil 3.57. HİL17 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.25 (s, 1H (NH)), 10.41 (s, 1H (NH)), 8.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H (CH)), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 14.1, 8.4 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H (CH_3)).



Şekil 3.58. HİL17 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 178.81 S-C=N, 162.92 N=C-N, 141.51, 138.83, 136.07, 132.91, 129.77, 129.60, 128.28, 128.03, 126.62, 124.46, 123.42, 21.40 CH_3.



Şekil 3.59. HİL17 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

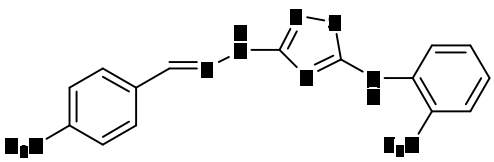
IR(cm^{-1}): 3184.1 N-H gerilimi (alifatik), 2987.2 –C-H gerilimi (alifatik), 1585 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 725.69 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 378.0316 (hesaplanan $C_{16}H_{13}CI_2N_5S$:377.0268) değeri ile uyumludur.

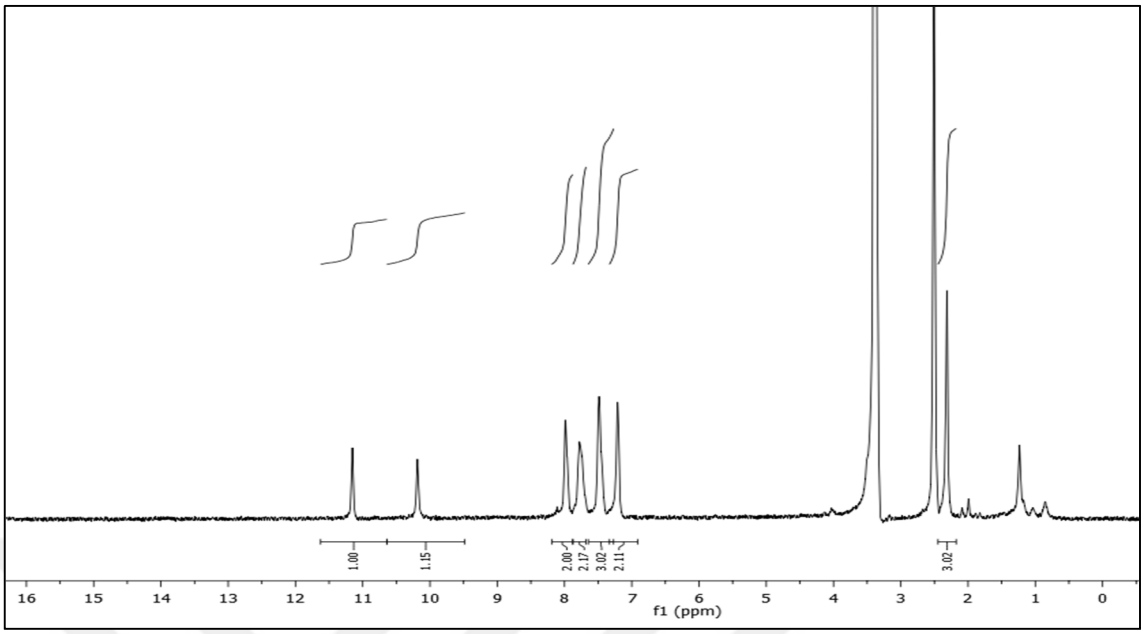
3.4.18. 2-3-(2-(4-METİLBENZİLİDİN)HİDRAZİNİL)-N-(2-(TRİFLOROMETİL) FENİL)-1,2,4-TİYADİAZOL-5-AMİN'İN SENTEZİ (HİL18)

Genel prosedür 2'ye göre C9 ile reaksiyonundan elde edildi.

Elde edilen ürün beyaz renkte katı, EN;117-119^{O}C, Rf;0.44, verim %57

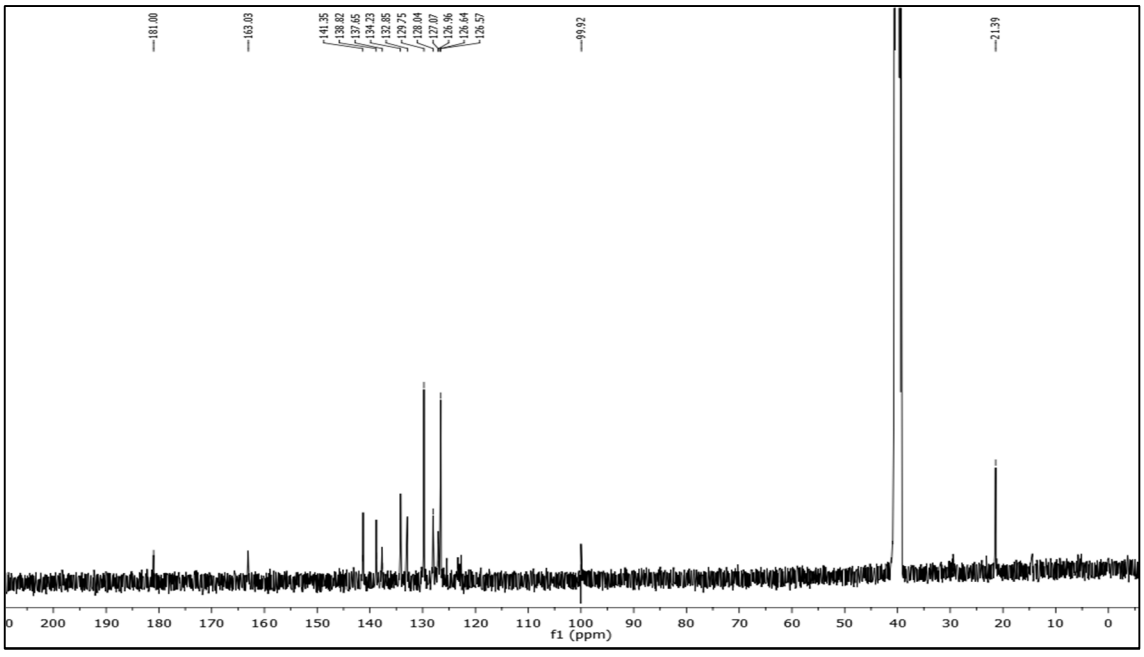


HİL18 Bileşiği



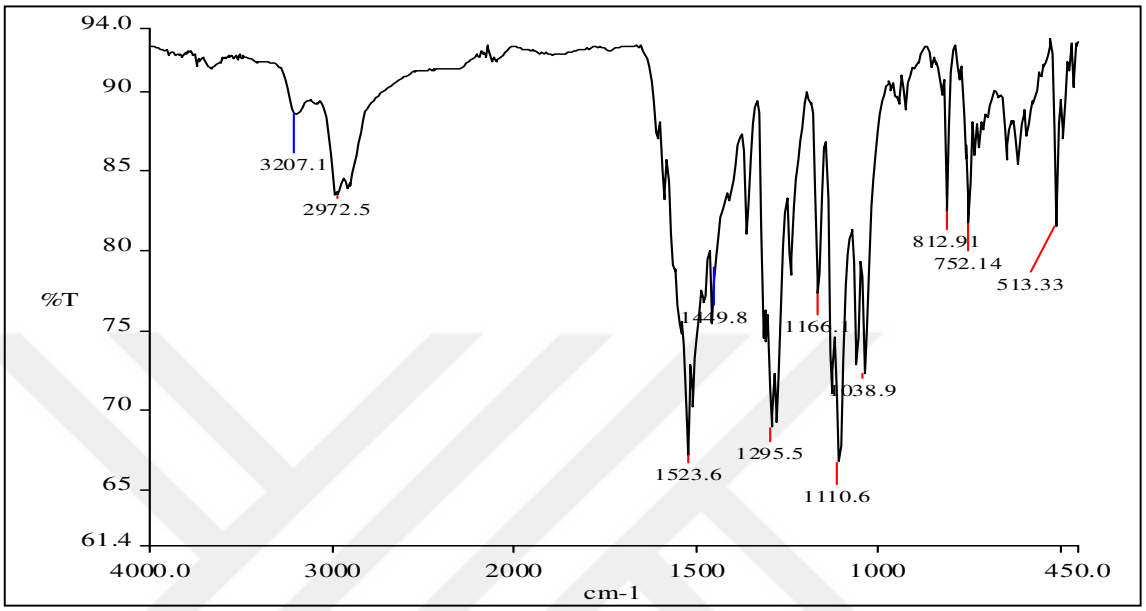
Şekil 3.60. HİL18 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.15 (s, 1H (NH)), 10.19 (s, 1H (NH)), 7.99 (s, 2H (CH)), 7.78 (s, 2H), 7.49 (s, 3H), 7.21 (s, 2H), 2.31 (s, 3H (CH_3)).



Şekil 3.61. HİL18 Bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ 181.00 S-C=N, 163.03 N=C-N, 141.35, 138.82, 137.65, 134.23, 132.85, 129.75, 128.04, 127.07, 126.96, 126.64, 126.57, 99.92, 21.39 CH_3.



Şekil 3.62. HİL18 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

IR(cm^{-1}): 3207.1 N-H gerilimi (alifatik), 2972.5 –C-H gerilimi (alifatik), 1523.6 -N=C gerilimi (tiyadizol halkası), 725.14 C-S gerilimi, titreşimlerine aittir.

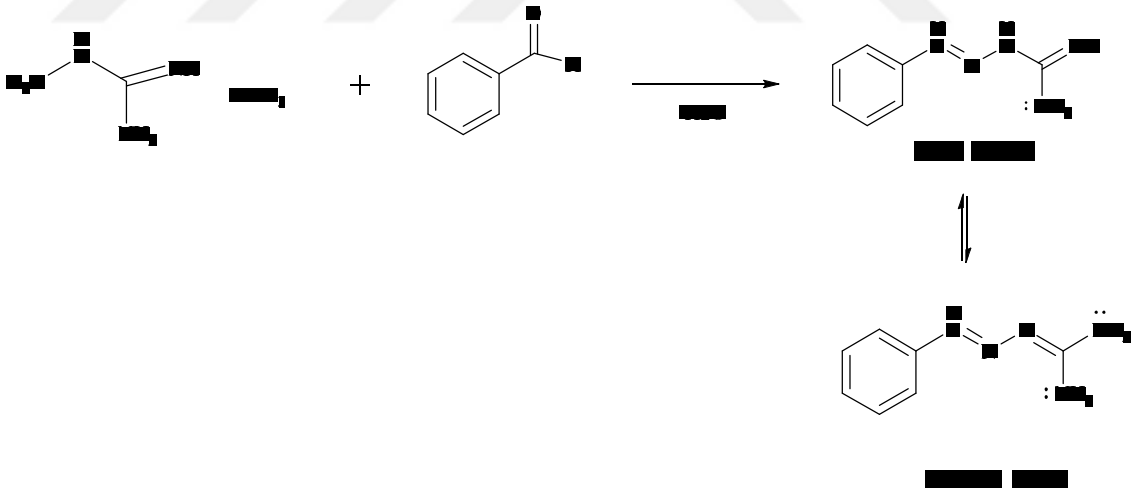
HR-MS m/z $[M+H]^+$ bulunan 378.0971 (hesaplanan $C_{17}H_{14}F_3N_5S$:377.0922) değeri ile uyumludur.

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ VE ÖNERİLER

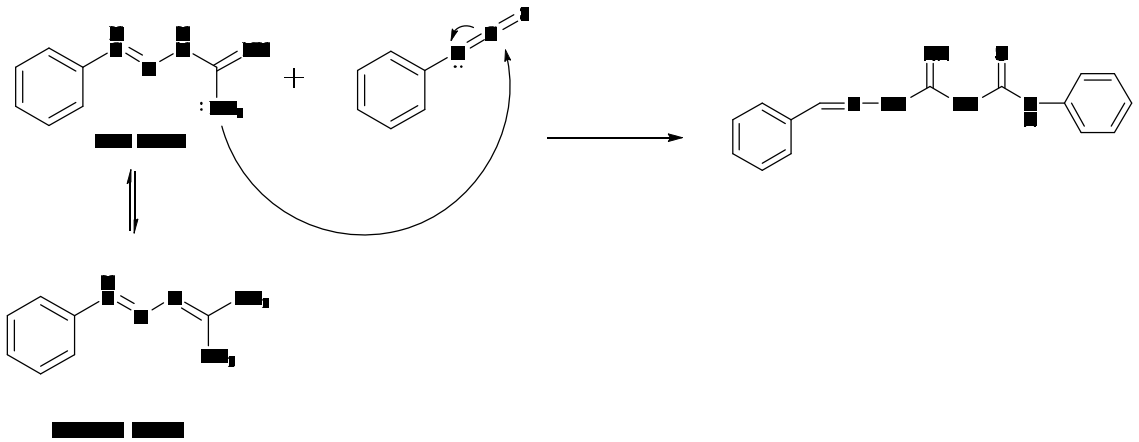
4.1.TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada aminoguanidin bileşiklerinin karbonil bileşiği ile reaksiyona girmesiyle kondenzasyon sonucu guanilhidrazon bileşikleri oluşur. Uçtaki NH_2 grubunun karbonil grubu ile reaksiyona girmesinin nedeni $-NH_2$ grubunun nükleofilik gücü diğer NH_2 grubuna göre daha güçlü nükleofilik özelliğe sahip olmasından kaynaklanır. Oluşan bu bileşikler azin-hidrazin tautomerisi gösterir. Yapılan bilgisayarlı ve deneysel çalışmalarda azin yapısının hidrazin yapısından 3-8kcal/mol daha kararlı olduğu bulunmuştur [42,43].



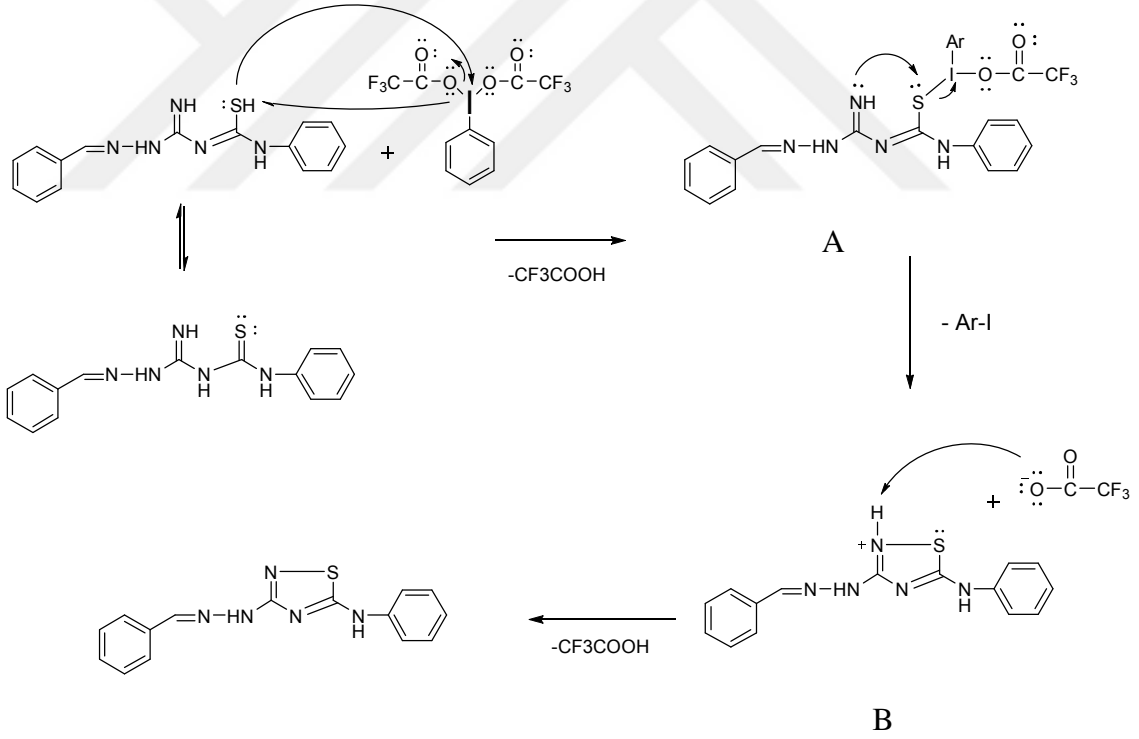
Şekil 4.1. Azin-hidrazin tautomerisi

Bu çalışmada aminoguanidin bileşiği çeşitli izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokularak N-(aminoamidino) tiyoüre türevleri sentezlenmiştir. NH_2 grubu izotiyosiyanatların sp melezleşmesi yapmış karbon atomuna atak yaparak katılma reaksiyonu sonucu tiyoüre türevi bileşik oluşur.



Şekil 4.2. N-(aminoamidino)tiyoüre oluşum mekanizması

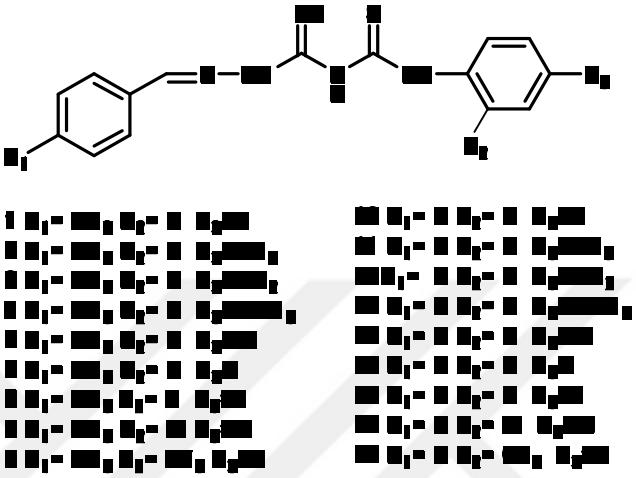
Bu bileşikler başlangıç maddesi olarak kullanılarak PİFA katalizörlüğünde 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve 18 yeni bileşik literatüre kazandırılmıştır. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir.



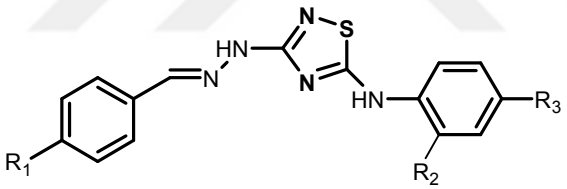
Şekil 4.3. 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin oluşum mekanizması

Oluşan karbamotiyol hidrazin türevlerinde bulunan kükürt elektronca zengin olup iyi bir nükleofilik özellik gösterir. Kükürt atomu PİFA bileşiğindeki kısmi pozitif iyot atomuna nükleofilik olarak atak ederken trifloroasetik asit grubu ayrılarak ara ürün A oluşur. Daha sonra İmin grubu kükürt atomuna atak ederken S-I bağı parçalanarak fenil iyodür

ve trifloroasetik asit ayrılır. Bu esnada halkalaşma meydana gelir B ara ürünü meydana gelir ve daha sonra trifloroasetat iyonu azot atomuna bağlı hidrojeni alarak 1,2,4-tiyadiazol halkası oluşur. Bu çalışmanın önerilen mekanizmaları Mariappan ve Wang tarafından dikkate alınarak oluşturulmuştur [44-45].



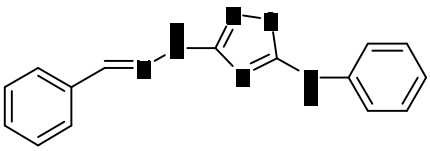
Şekil 4.4. N-(aminoamidino)tiyoüre türevleri



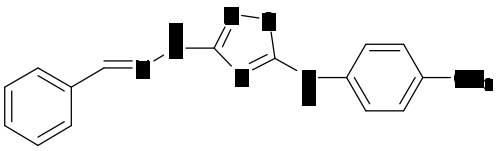
1 R_1= CH_3 R_2= H R_3=H
2 R_1= CH_3 R_2= H R_3=CH_3
3 R_1= CH_3 R_2= H R_3=NO_2
4 R_1= CH_3 R_2= H R_3=OCH_3
5 R_1= CH_3 R_2= H R_3=Br
6 R_1= CH_3 R_2= H R_3=I
7 R_1= CH_3 R_2= H R_3=F
8 R_1= CH_3 R_2= Cl R_3=Cl
9 R_1= CH_3 R_2= CF_3 R_3=H
10 R_1= H R_2= H R_3=H
11 R_1= H R_2= H R_3=CH_3
12 R_1= H R_2= H R_3=NO_2
13 R_1= H R_2= H R_3=OCH_3
14 R_1= H R_2= H R_3=Br
15 R_1= H R_2= H R_3=I
16 R_1= H R_2= H R_3=F
17 R_1= H R_2= Cl R_3=Cl
18 R_1= H R_2= CF_3 R_3=H

Şekil 4.5. 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşikler

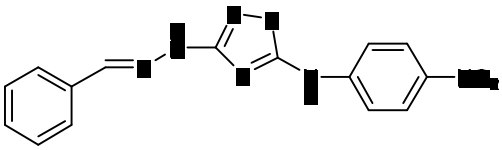
Sentezlediğimiz 18 bileşik aşağıda verilmiştir:



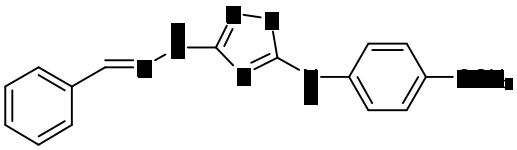
HİL1 bileşiği



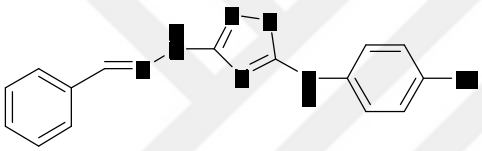
HİL2 bileşiği



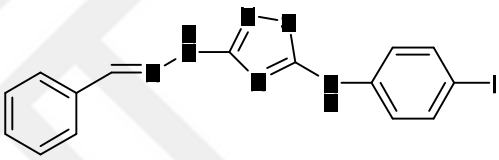
HİL3 bileşiği



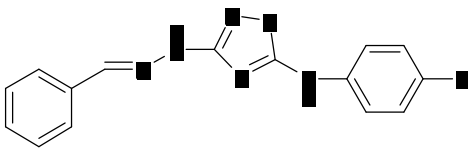
HİL4 bileşiği



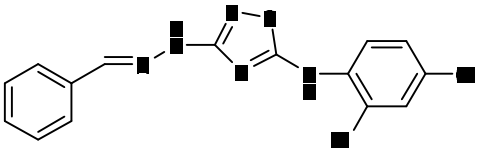
HİL5 bileşiği



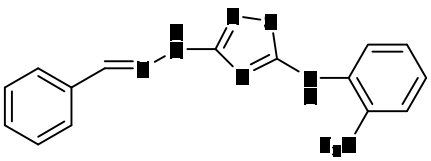
HİL6 bileşiği



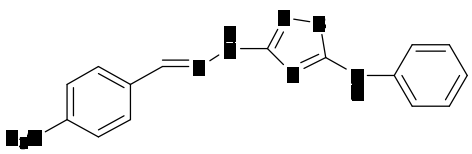
HİL7 bileşiği



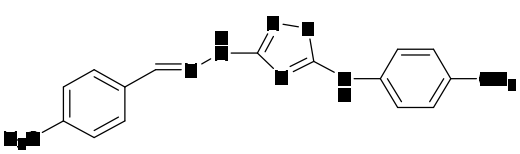
HİL8 bileşiği



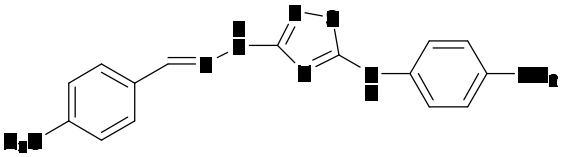
HİL9 bileşiği



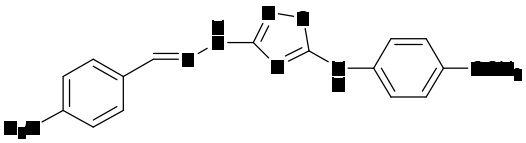
HİL10 bileşiği



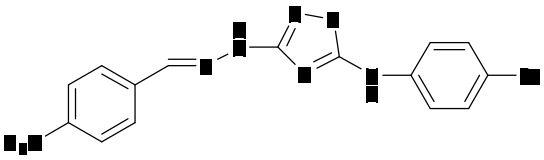
HİL11 bileşiği



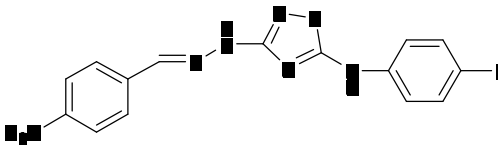
HİL12 bileşiği



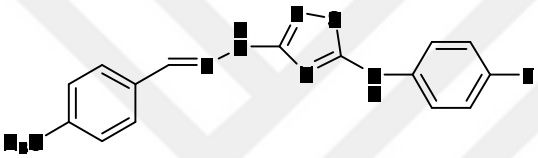
HİL13 bileşiği



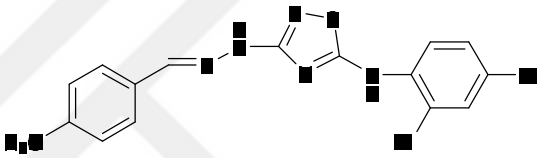
HİL14 bileşiği



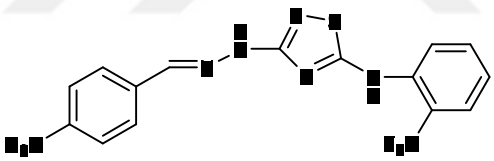
HİL15 bileşiği



HİL16 bileşiği



HİL17 bileşiği



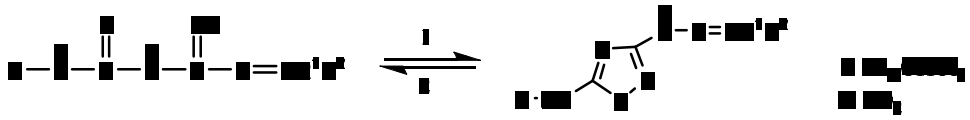
HİL18 bileşiği

Şekil 4.6. HİL1-HİL18 Bileşikleri

Sentezlediğimiz bileşiklerin yapıları ^{1}H, ^{13}C NMR, IR, HR-MS ve X-ray analizleri alınarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen bu bileşiklerin 1,2,4-tiyadiazol halkası içermesinden dolayı biyolojik öneme sahip olduğunu düşünmekteyiz. Yapılan benzer çalışmalarda tiyadiazol ve onların heterosiklik türevleri, antifungal, antibakteriyel, antienflamatuar, antikonvülzan, antikanser, antihipertansif, anti-HIV, antitüberküloz vb. gibi çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı büyük öneme sahiptir.

Çalışmanın hedef kısmında belirtilen bileşiklerinin sentezi yapılarak %45-91 verimle literatüre yeni bileşikler kazandırılmıştır. 18 bileşiğin biyolojik aktivite çalışmaları devam etmektedir.

Benzer bir çalışma 1963 yılında yapılmıştır ve 1,2,4-tiyadiazol türevi bileşikler sentezlenmiştir [46].



Şekil 4.7. 1,2,4-tiyadiazol türevi çalışma

Oluşan 2 nolu ürün bizim bileşiğimizle en benzer özellikte olan bileşiktir. Biz aminoguanidinden yola çıkarak tiyoüre türevi bileşikler elde ettik.

Reaksiyon için farklı ortamlar ve koşullar denendi. Sıcak ortamda birden fazla ürün oluşup verim azaldı. PİFA ortamında TFA kullanmadığımız zaman beklediğimiz ürün daha geç oluştu. Farklı çözücüler denendiğinde kirlilik arttı ve farklı ürünler oluşmaya başladı. Reaksiyon oluşumu için en uygun sıcaklık buz ortamı, en uygun çözücü diklormetan, en iyi oksidant PİFA olarak belirledik.

Tablo 4.1. HİL1-HİL18 Bileşiklerinin Özellikleri

BİLEŞİK İSMİ	RENK	ERİME NOKTASI ^{O}C	VERİM %
HİL1	Beyaz	249-251	73
HİL2	Beyaz	220-222	71
HİL3	Sarı	237-239	45
HİL4	Krem-sarı	240-242	88
HİL5	Beyaz	224-226	83
HİL6	Beyaz	69-71	79
HİL7	Beyaz	237-239	82
HİL8	Beyaz	213-215	90
HİL9	Beyaz	131-133	55
HİL10	Beyaz	223-225	87
HİL11	Krem	204-206	83
HİL12	Sarı	268-270	52
HİL13	Açık pembe	205-207	91
HİL14	Beyaz	233-235	88
HİL15	Krem	235-237	76
HİL16	Beyaz	215-217	63
HİL17	Beyaz	190-192	89
HİL18	Beyaz	117-119	57

Aromatik halkaya bağlı gruplara göre verimlerde değişiklik gözlenmiştir. En yüksek verim metoksi içeren bileşikte çıkmıştır. Bunun nedeni halkaya elektron verici bir gruptur. Oksijen üzerinden serbest elektron çiftinin rezonans ile elektron vermesinden kaynaklanır. En düşük verim nitro içeren bileşikte çıkmıştır. Bunun nedeni elektron çekici bir grup olmasından kaynaklanır. Halojen içeren bileşiklerin ara değerde çıkmasının nedeni halojenler indüktif olarak elektron çekici bir grup olup rezonans ile halkaya elektron verici özelliğinden kaynaklanır.

KAYNAKÇA

1. Neochoritis, C.G., Zarganes-Tzitzikas, T., Stephanidou-Stephanatou, J., 2014. Dimethyl acetylenedicarboxylate: a versatile tool in organic synthesis. **Synthesis, 46 (05)**: 537-585.

2. Chourasiya, S.S., Kathuria, D., Nikam, S.S., Ramakrishnan, A., Khullar, S., Mandal, S.K., Chakraborti, A.K., Bharatam, P.V, 2016. Azine-Hydrazone tautomerism of guanylhydrazones: evidence for the preference toward the azine tautomer. **Journal of Organic Chemistry, 81** (17): 7574-7583.

3. Lieber, E., Smith, G, 1939. The chemistry of aminoguanidine and related substances. **Chem. Rev., 25** (2): 213-271.

4. Su, CM., Hou, GG., Wang, CH., Zhang, HQ., Yang, C., Liu, M., Hou, Y., 2019. Multifunctional agents with anti-hepatoma and anti-inflammation properties by inhibiting NF-KB activation. **J Enzyme Inhib Med Chem. 34** (1): 1287-1297.

5. Özgüneş, H., Atasayar, S., 2009. Aminoguanidin ve hastalıklardaki önemi. **Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 29** (4): 976-86.

6.Vaillancourt, V.A., Larsen, S.D., Tanis, S.P., Burr, J.E., Connell, M.A., Cudahy, M.M., Evans, B.R., Fisher, P.V., May, P.D., Meglasson, M.D., Robinson, D.D., Stevens, F.C., Tucker, J.A., Vidmar, T.J., and Yu, J.H., 2001. Synthesis and biological activity of aminoguanidine and diaminoguanidine analogues of the antidiabetic/antiobesity agent 3-guanidinopropionic acid. **Journal of Medicinal Chemistry, 44** (8): 1231-1248.

7. Nagai, R., Murray, D. B., Metz, T. O., & Baynes, J. W. Chelation 2012. A fundamental mechanism of action of age ınhibitors, age breakers, and other ınhibitors of diabetes complications. **Diabetes, 61** (3): 549–559.

8. Lund, M. N., & Ray, C. A. 2017. Control of maillard reactions in foods: strategies and chemical mechanisms. **Journal of Agricultural and Food Chemistry, 65** (23): 4537–4552.

9. Hassan, A. A., Aly, A. A., Tawfeek, H. N., 2018. Indazoles: synthesis and bond-forming heterocyclization. **Advances in Heterocyclic Chemistry 39** (11): 235–300.

10. Tahtacı, H., 2017. 2-Amino-1,3,4-Tiyadiazol halkası içeren schiff bazı türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu. **AKU J. Sci. Eng. 17** (460-468).

11. Kushwaha, N., Swatantra, K. S., Kushwaha, A.K., Rai, 2012. Biological activities of thiadiazole derivatives: a review. **Internatıonal Journal of Chemtech Research 4** (2): 517-531.

12. Proshin, A. N., Serkov, I. V., Petrova, L. N., Bachurin, S. O., 2014. 5Amino3(2aminopropyl) 1,2,4-thiadiazoles as the basis of hybrid multifunctional compounds. **Russian Chemical Bulletin 63** (5): 1148–1152.

13. Castro, A., Castaño, T., Encinas, A., Porcal, W., Gil, C. 2006. Advances in the synthesis and recent therapeutic applications of 1,2,4-thiadiazole heterocycles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14** (5): 1644–1652.

14. Wilkins, D. J., 2008. 1,2,4-Thiadiazoles. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry III**, 487–513.

15. Jatangi, N., Tumula, N., Palakodety, R. K., Nakka, M., 2018. I_2-Mediated oxidative C–N and N–S bond formation in water: a metal-free synthesis of 4,5-disubstituted/N-fused 3-amino-1,2,4-triazoles and 3-substituted 5-amino-1,2,4-thiadiazoles. **The Journal of Organic Chemistry, 83** (10): 5715–5723.

16. Mariappan, A., Rajaguru, K., Merukan Chola, N., Muthusubramanian, S., Bhuvanesh, N., 2016. Hypervalent iodine(III) mediated synthesis of 3-substituted 5-amino-1,2,4-thiadiazoles through ıntramolecular oxidative S–N bond formation**. The Journal of Organic Chemistry, 81** (15): 6573–6579.

17. Wang, B., Meng, Y., Zhou, Y., Ren, L., Wu, J., Yu, W., & Chang, J. 2017. Synthesis of 5-amino and 3,5-diamino substituted 1,2,4-thiadiazoles by I_2-mediated oxidative N–S bond formation. **The Journal of Organic Chemistry, 82** (11): 5898–5903.

18. Frija, L. M. T., Pombeiro, A. J. L., Kopylovich, M. N., 2017. Building 1,2,4-thiadiazole: ten years of progress. **European Journal of Organic Chemistry, 2017** (19): 2670–2682.

19. Jatangi, N., Tumula, N., Palakodety, R. K., Nakka, M., 2018. I_2-Mediated oxidative C–N and N–S bond formation in water: a metal-free synthesis of 4,5-disubstituted/n-fused 3-amino-1,2,4-triazoles and 3-substituted 5-amino-1,2,4-thiadiazoles. **The Journal of Organic Chemistry, 83** (10): 5715–5723.

20. Mariappan, A., Rajaguru, K., Chola, N., Muthusubramanian, S., Bhuvanesh, N., 2016. Hypervalent ıodine(III) mediated synthesis of 3-substituted 5-amino-1,2,4-thiadiazoles through ıntramolecular oxidative S-N bond formation. **J. Org. Chem., 81** (15): 6573-6579.

21. Frija, L. M. T., Pombeiro, A. J. L., & Kopylovich, M. N. 2017. Building 1,2,4-thiadiazole: ten years of progress. **European Journal of Organic Chemistry, (19)**: 2670–2682.

22. Kandil, S. A., 2009. Computer Aided Drug Design. Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, Doktora Tezi, 231.

23. Kushwaha, N., Swatantra, K. S., Kushwaha, A.K., Rai, 2012. Biological activities of thiadiazole derivatives: a review. **Internatıonal Journal of Chemtech Research, 4** (2): 517-531.

24. Bose, D. S., Idrees, M., 2006. Hypervalent ıodine mediated ıntramolecular cyclization of thioformanilides: expeditious approach to 2-substituted benzothiazoles. **The Journal of Organic Chemistry, 71** (21): 8261–8263.

25. Basdevant, B., Legault, C. Y., 2015. Study of the reactivity of [hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene toward enol esters to access α-tosyloxy ketones. **The Journal of Organic Chemistry, 80** (13): 6897–6902.

26. Mariappan, A., Rajaguru, K., Merukan Chola, N., Muthusubramanian, S., Bhuvanesh, N., 2016. Hypervalent ıodine(III) mediated synthesis of 3-substituted 5-amino-1,2,4-thiadiazoles through ıntramolecular oxidative S–N bond formation. **The Journal of Organic Chemistry, 81** (15): 6573–6579.

27. Togo, H., Yamamoto, Y., 2006. PhI-Catalyzed α-tosyloxylation of ketones withm-chloroperbenzoic acid andp-toluenesulfonic acid**. Synlett**, (5): 798–800.

28. Ivanov, A. S., Popov, I. A., Boldyrev, A. I., & Zhdankin, V. V., 2014. The IX (X=O,N,C) double bond in hypervalent ıodine compounds: ıs it real? **Angewandte Chemie International Edition, 53** (36): 9617–9621.

29. S. Hati, S. Sen., 2016, Sentez, 12. Türkiye Acil Tıp Kongresi, 48, 1389-1398.

30. Canestrari, D., Lancianesi, S., Badiola, E., Strinna, C., Ibrahim, H., & Adamo, M. F. A., 2017. Desulfurative chlorination of alkyl phenyl sulfides. **Organic Letters, 19** (4): 918–921.

31. Murphy, G., Coffey, K., 2015. Dichlorination of α-diazo-β-dicarbonyls using (dichloroiodo)benzene. **Synlett, 26** (08): 1003–1007.

32. Tao, J., Tran, R., Murphy, G. K., 2013. Dihaloiodoarenes: α,α-dihalogenation of phenylacetate derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, **135** (44): 16312–16315.

33. Wirth, T., 2005. Hypervalent ıodine chemistry in synthesis: scope and new directions. **Angewandte Chemie International Edition, 44** (24): 3656–3665.

34. Du, Y., Liu, R., Linn, G., Zhao, K., 2006. Synthesis of N-substituted ındole derivatives via pıfa-mediated ıntramolecular cyclization. **Organic Letters, 8** (26): 5919–5922.

35. Tellitu, I., Serna, S., Herrero, M. T., Moreno, I., Domínguez, E., SanMartin, R., 2007. Intramolecular pıfa-mediated alkyne amidation and carboxylation reaction. **The Journal of Organic Chemistry, 72** (4): 1526–1529.

36. Wang, K., Fu, X., Liu, J., Liang, Y., Dong, D., 2009. Pıfa-mediated oxidative cyclization of 1-carbamoyl-1-oximylcycloalkanes: synthesis of spiro-fused pyrazolin-5-onen-oxides. **Organic Letters, 11** (4): 1015–1018.

37. Huang, J., Liang, Y., Pan, W., Yang, Dong, D., 2007. Efficient synthesis of highly substituted pyrrolin-4-ones via pıfa-mediated cyclization reactions of enaminones. **Organic Letters, 9** (26): 5345–5348.

38. Correa, A., Tellitu, I., Domínguez, E., SanMartin, R., 2006. Novel alternative for the N−S bond formation and its application to the synthesis of benzisothiazol-3-ones. **Organic Letters, 8** (21): 4811–4813.

39. Doğan, N., 2017. Çok Fonksiyonlu 4-Oksotiyoazolidin Sentezi ve Kuantum Hesaplamaları. Erciyes Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 112.

40. Çankaya, N., Besci, G., 2018. Synthesis, characterization, thermal properties and reactivity ratios of methacrylate copolymers including methoxy group. **Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University, 33** (3): 1155-1170.

41. SÖYLEYİCİ, H., C., 2006. Tiyazollerin Türevlerinin Ve Komplekslerinin Sentezi. Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 86.

42. Chourasiya, S. S., Kathuria, D., Nikam, S. S., Ramakrishnan, A., Khullar, S., Mandal, S. K., Bharatam, P. V., 2016. Azine-hydrazone tautomerism of guanylhydrazones: evidence for the preference toward the azine tautomer. **The Journal of Organic Chemistry, 81** (17), 7574–7583.

43. Demir, S., Dinçer, M., & Sarıpınar, E., 2006. 2-(1-Phenylethylideneamino) guanidine**. Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online, 62** (9): 4194–4195.

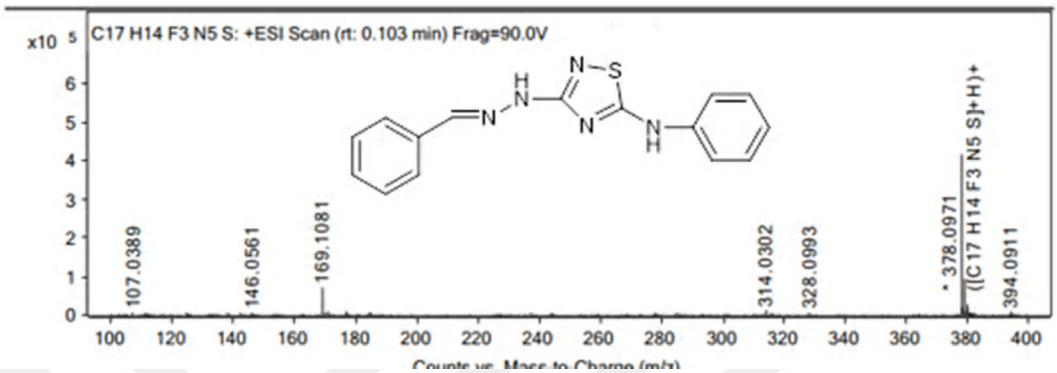
44. Wang, B., Meng, Y., Zhou, Y., Ren, L., Wu, J., Yu, W., & Chang, J., 2017. Synthesis of 5-amino and 3,5-diamino substituted 1,2,4-thiadiazoles by I_2-mediated oxidative N–S bond formation. **The Journal of Organic Chemistry, 82** (11): 5898–5903.

45. Mariappan, A., Rajaguru, K., Santharam Roja, S., Muthusubramanian, S., & Bhuvanesh, N., 2015. Hypervalent ıodine promoted regioselective oxidative C-H functionalization: synthesis of N-(pyridin-2-yl)benzo[d]thiazol-2-amines. **European Journal of Organic Chemistry, 2016** (2): 302–307.

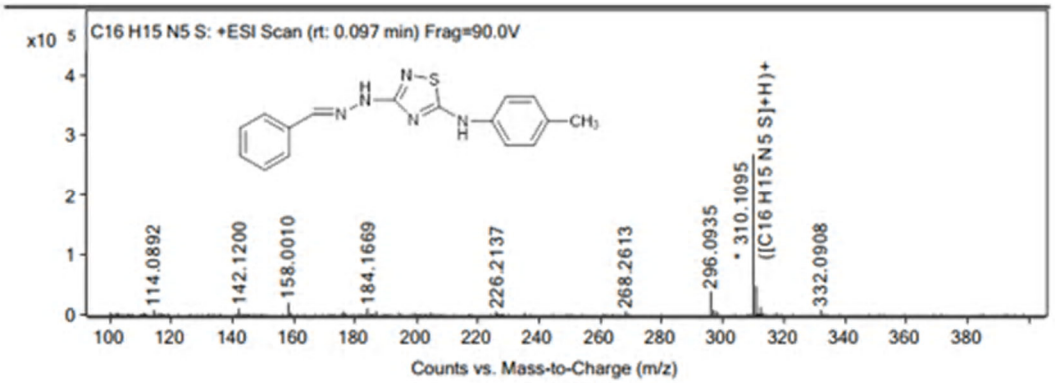
46. Godfrey, L. E. A., & Kurzer, F., 1963. 1,2,4-Thiadiazoles, 119-202. Advances in Heterocyclic Chemistry, New York and London

EKLER

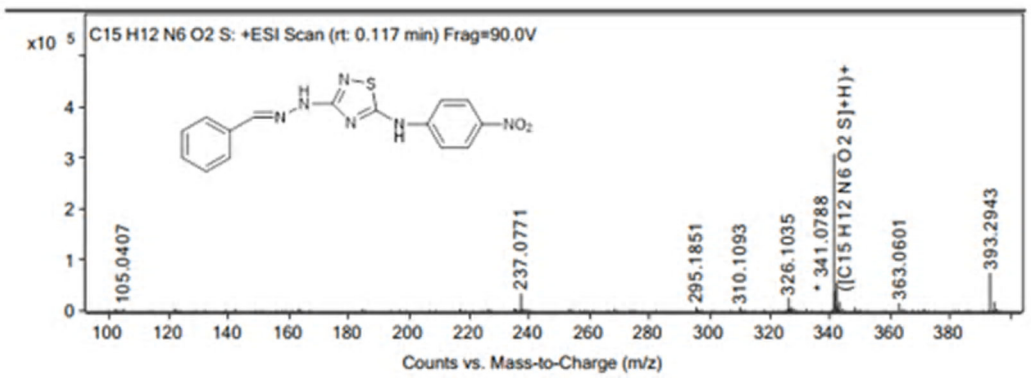
EK 1.



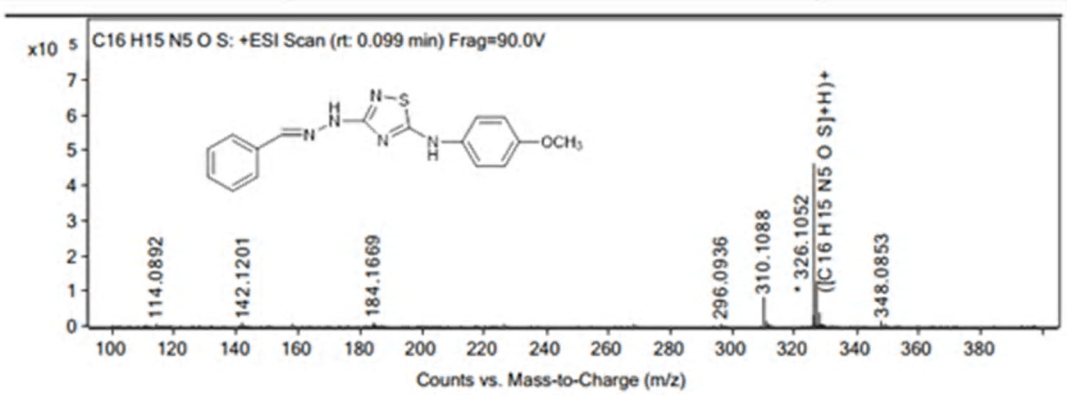
Hil1 bileşiği



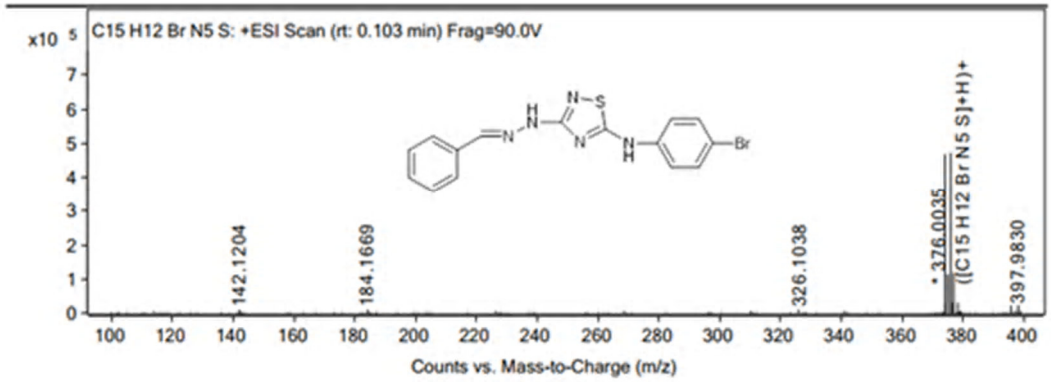
Hil2 bileşiği



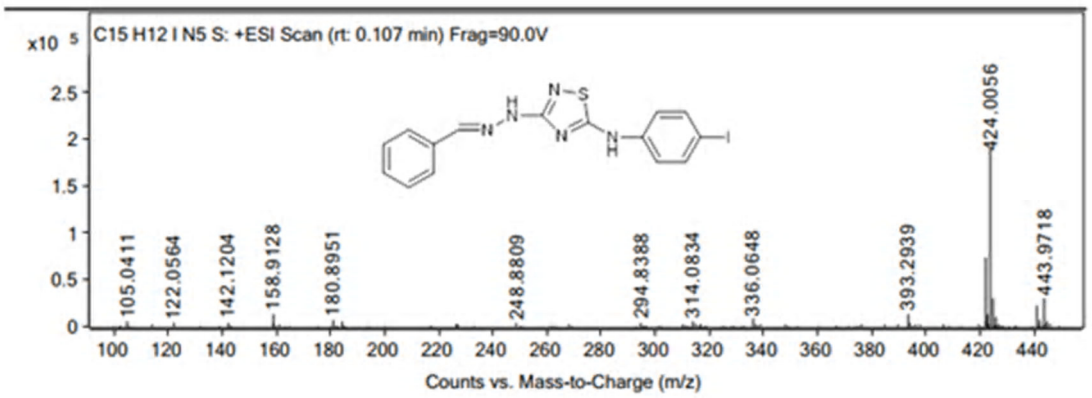
Hil3 bileşiği



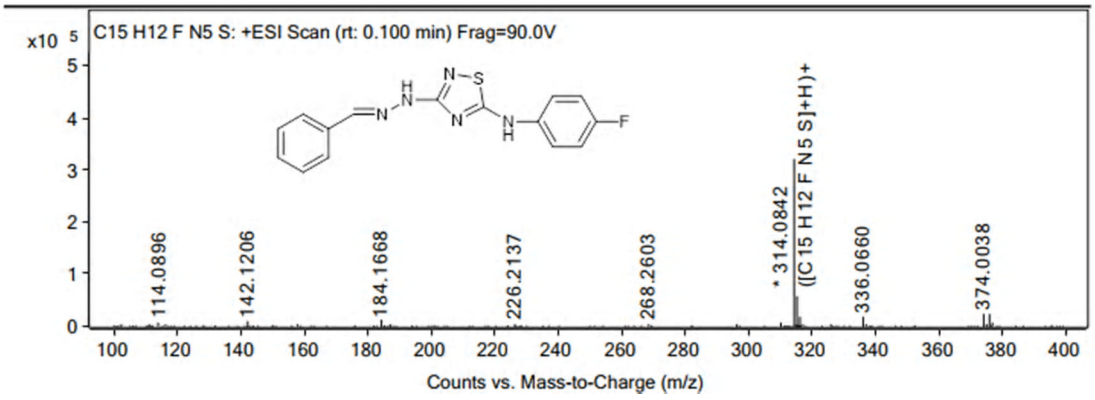
Hil4 bileşiği



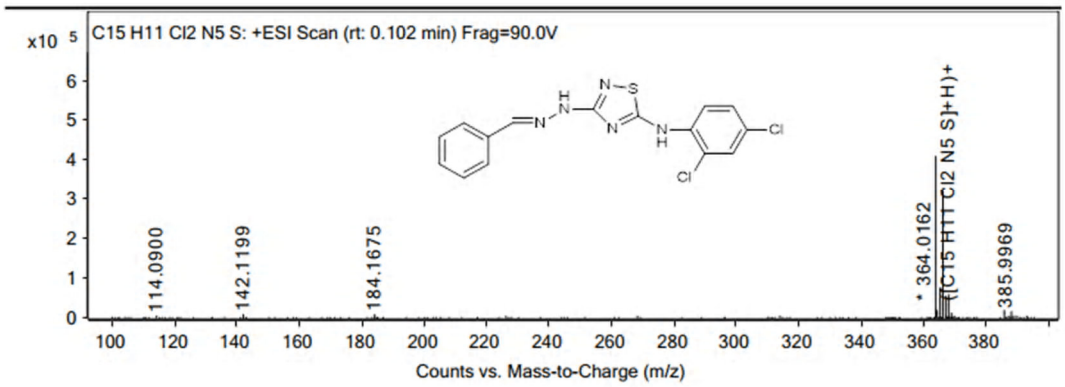
Hil5 bileşiği



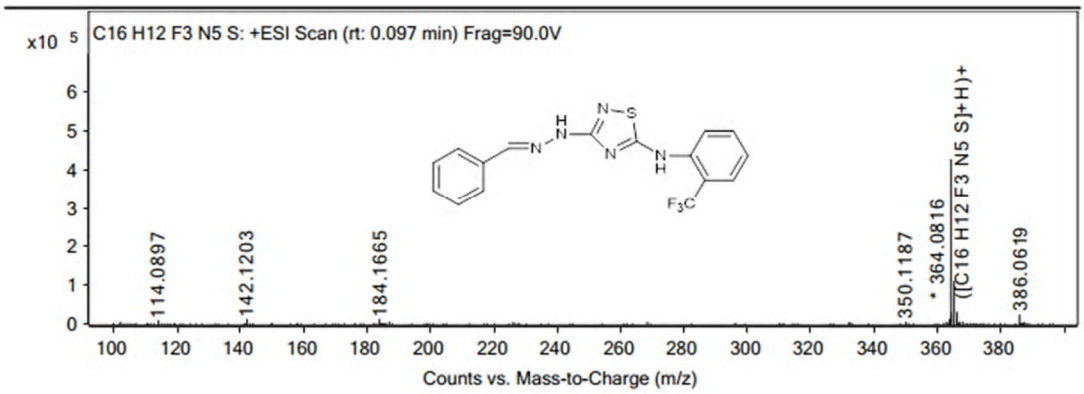
Hil6 bileşiği



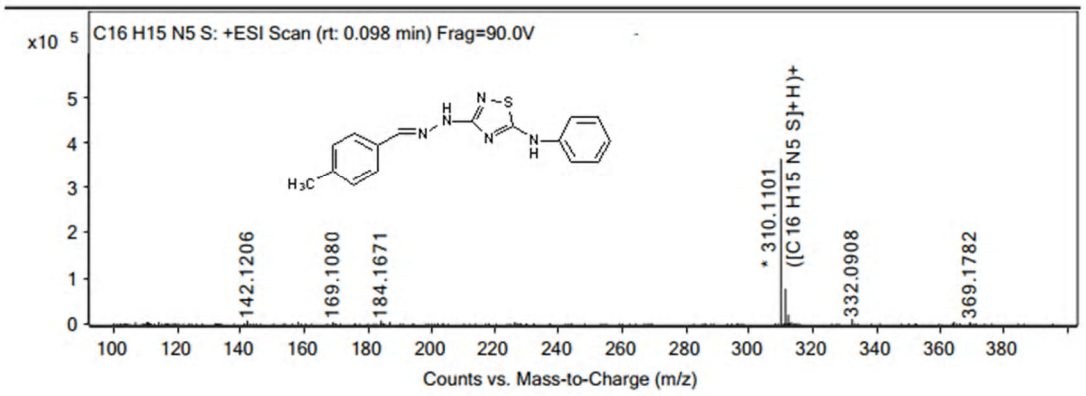
Hil7 bileşiği



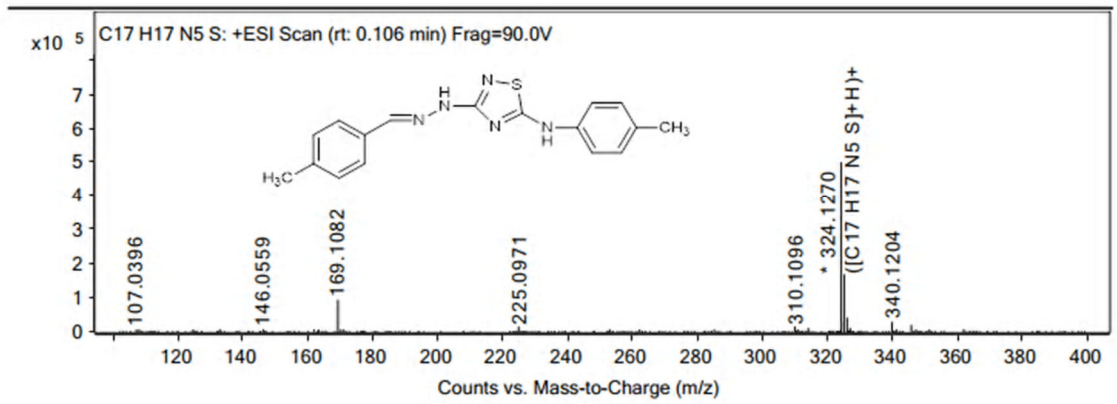
Hil8 bileşiği



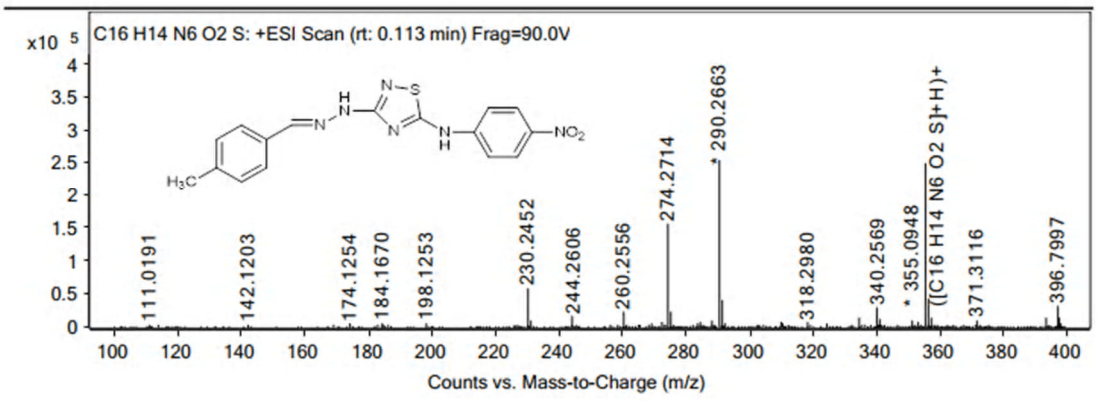
Hil9 bileşiği



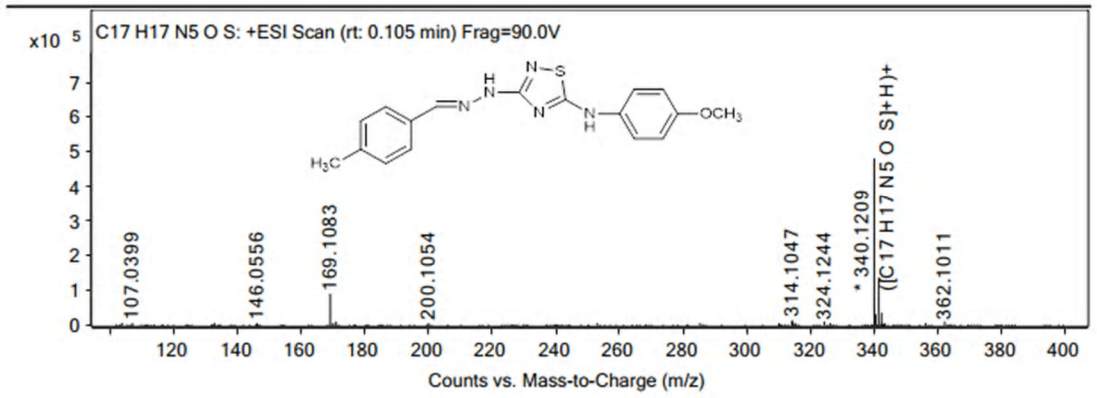
Hil10 bileşiği



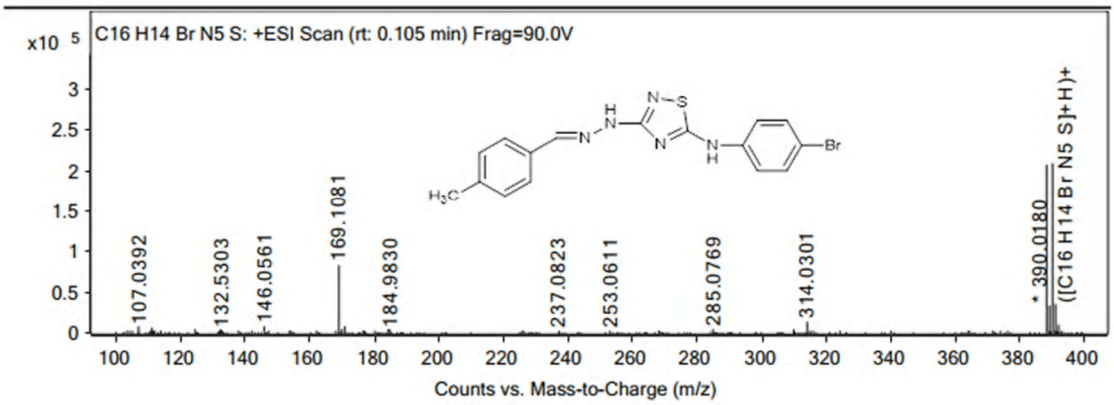
Hil11 bileşiği



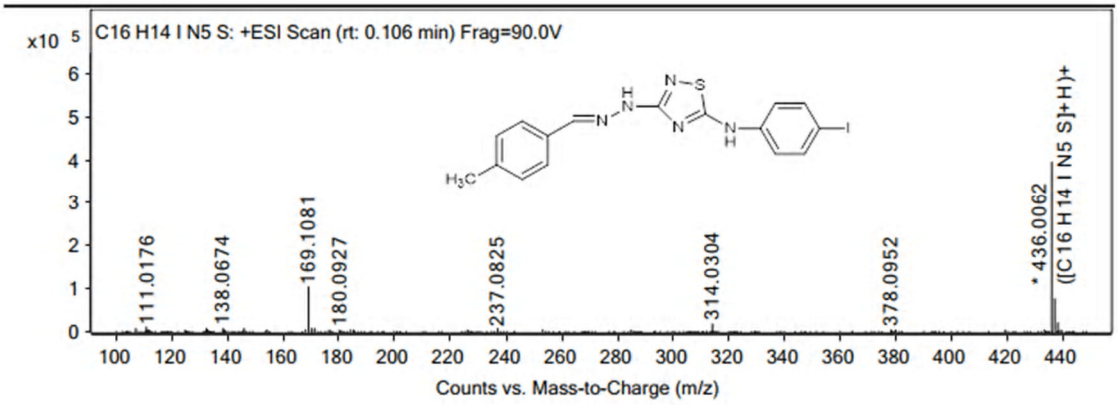
Hil12 bileşiği



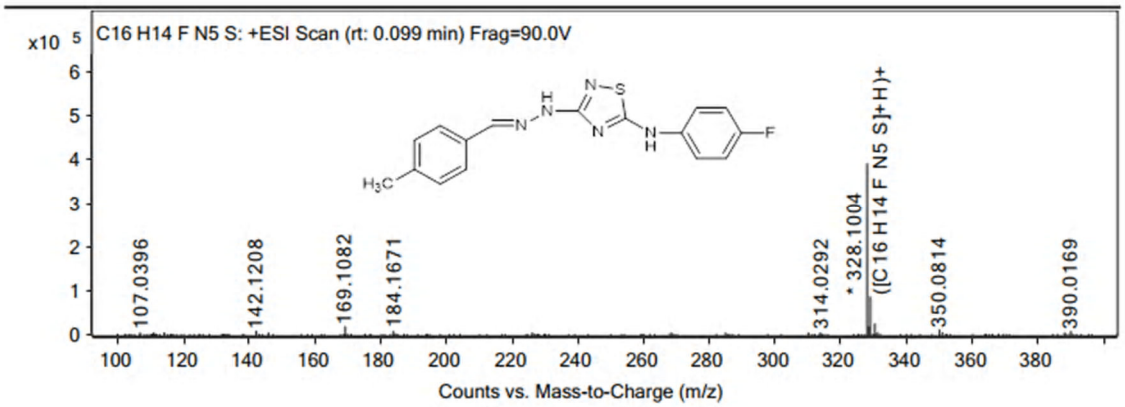
Hil13 bileşiği



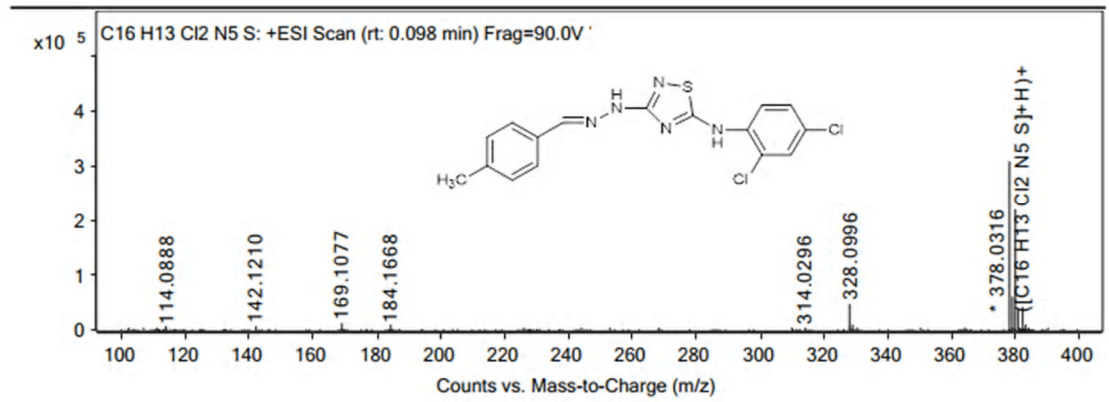
Hil14 bileşiği



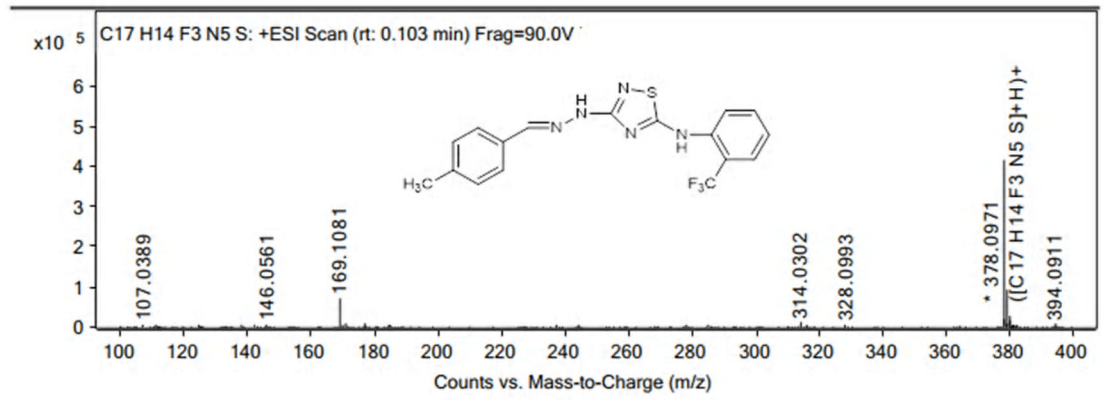
Hil15 bileşiği



Hil16 bileşiği



Hil17 bileşiği



Hil18 bileşiği

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı:	Hilal
Uyruğu:	Türkiye (T.C)
Doğum Tarihi ve Yeri:	08.04.1991 - KAYSERİ
Medeni Durum:	Bekar
e-mail:	hilaldogan6091@hotmail.com
Yazışma Adresi:	Yakut mah. 3845. Cad. Serace konutları. A blok.7/8 KOCASİNAN/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	**Kurum**	**Mezuniyet Tarihi**
Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi, Kimya	2017-2019
Lisans	Erciyes Üniversitesi, Kimya	2013
Lise	Aydınlıkevler Lisesi	2009

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görev**
2017-2019	Eczacılık Fakültesi	Araştırmacı
2013-2013	Kayseri şeker fabrikası	Kimyager

YABANCI DİL

İngilizce