

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HETEROHALKALI MAKROMOLEKÜLER BİLEŞİK  
SENTEZİ**

Yük. Kimyager Erdoğan KİRPİ

**F.B.E. Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında  
Hazırlanan**

**DOKTORA TEZİ**

**Tez Savunma Tarihi** : 22 Şubat 2007  
**Tez Danışmanı** : Prof.Dr. Şeniz KABAN (YTÜ)  
**Jüri Üyeleri** : Prof.Dr. Keriman GÜNAYDIN (İÜ)  
Doç.Dr. Belkız BİLGİN ERAN (YTÜ)  
Prof.Dr. Olcay ANAÇ (İTÜ)  
Prof.Dr. Oya ATICI GALİOĞLU (İTÜ)

**İSTANBUL, 2007**

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HETEROHALKALI MAKROMOLEKÜLER BİLEŞİK  
SENTEZİ**

Yük. Kimyager Erdoğan KİRPİ

**F.B.E. Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında  
Hazırlanan**

**DOKTORA TEZİ**

**Tez Savunma Tarihi** : 22 Şubat 2007  
**Tez Danışmanı** : Prof.Dr. Şeniz KABAN (YTÜ)  
**Jüri Üyeleri** : Prof.Dr. Keriman GÜNAYDIN (İÜ)  
Doç.Dr. Belkız BİLGİN ERAN (YTÜ)  
Prof.Dr. Olcay ANAÇ (İTÜ)  
Prof.Dr. Oya ATICI GALİOĞLU (İTÜ)

**İSTANBUL, 2007**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
AÇIKLAMA LİSTESİ.....	vii
KISALTMA LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÇİZELGE LİSTESİ .....	xvi
ÖNSÖZ .....	xix
ÖZET .....	xx
ABSTRACT .....	xxi
1. GİRİŞ .....	1
2. MULTİKOMPONENT REAKSİYONLAR .....	3
2.1 Multikomponent Reaksiyonların Önemi.....	3
2.2 Multikomponent Reaksiyonların Tanımı .....	6
2.3 Yeni Multikomponent Reaksiyonların Bulunması.....	9
2.3.1 Kombinyasyonel Multikomponent Reaksiyonlar.....	10
2.3.2 Multikomponent Reaksiyonların Birleştirilmesi .....	11
2.4 Multikomponent Reaksiyonların Tarihsel Gelişimi .....	13
2.5 Multikomponent Reaksiyonların Sınıflandırılması .....	19
2.5.1 I. Tip Multikomponent Reaksiyonlar .....	20
2.5.2 II. Tip Multikomponent Reaksiyonlar .....	20
2.5.3 III. Tip Multikomponent Reaksiyonlar.....	20
2.6 Multikomponent Reaksiyonlar ile Doğal Ürün Sentezleri.....	22
2.6.1 Bicyclomycin Sentezi .....	22
2.6.2 Polioksin Sentezi .....	22
2.6.3 Furanomycin Sentezi .....	23
2.6.4 Hydrastine Sentezi.....	23
2.6.5 Eledoisin Sentezi .....	23
2.7 Multikomponent Reaksiyonların Endüstriyel Uygulamaları .....	24
2.7.1 Merck Tarafından Crixivan Sentezi.....	24
2.7.2 Bayer Tarafından Nifedipin Sentezi .....	24
2.7.3 Penisilin Türevlerinin Sentezlenmesi .....	24
3. 4-TİYAZOLİDİNONLAR.....	25
3.1 Genel Bilgi .....	25
3.2 Adlandırma.....	27
3.3 Fiziksel Özellikleri.....	27
3.4 Fotokimyası.....	28

3.5	Metal Kompleksleri .....	30
3.6	Stereokimyası .....	31
3.6.1	Optik İzomerlik .....	31
3.6.2	Geometrik İzomerlik.....	32
3.7	Spektroskopik Özellikleri .....	33
3.7.1	Ultraviyole Spektrumları.....	33
3.7.2	İnfrared Spektrumları.....	35
3.7.3	<sup>1</sup> H-Nükleer Magnetik Rezonans Spektrumları.....	36
3.7.4	Kütle Spektrumları.....	36
3.8	4-Tiyazolidinonların Kullanım Alanları .....	37
3.8.1	Kantitatif ve Kalitatif Analizlerde Kullanımları .....	37
3.8.2	Fotoğraf Filmlerinde Kullanımı .....	38
3.8.3	Anti-mikrobiyal, İnsektisit ve Parasitikal Olarak Kullanımları .....	39
3.8.4	Farmakolojik Özellikleri ve Klinik Kullanımları .....	42
3.8.5	Diğer Kullanım Alanları .....	48
3.9	4-Tiyazolidinonların Sentez Yöntemleri.....	49
3.9.1	Açıklık Bileşiklerin [2+3]-Çiklokondenzasyon Reaksiyonu ile .....	49
3.9.2	Benzer Yapıdaki Heterohalkalı Bileşiklerden.....	56
3.9.3	Halka Değişimi Reaksiyonları ile.....	59
3.10	4-Tiyazolidinonları Reaksiyonları .....	61
3.10.1	Metilen Karbon Atomunun Nükleofilik Aktivitesine Bağlı Reaksiyonlar .....	61
3.10.1.1	Aldehid ve Ketonlarla Aldol Kondenzasyonları .....	62
3.10.1.2	Nitrik Asid ve Nitroso Bileşikleri ile.....	67
3.10.1.3	Diazonyonyum Tuzları ile.....	68
3.10.1.4	Difenilformamidin ile Reaksiyonu .....	68
3.10.1.5	Ortoesterler ile Reaksiyonu.....	69
3.10.1.6	Metalik Sodyum ile Reaksiyonu .....	69
3.10.1.7	Elektrofilik Karbon Atomları ile Reaksiyonu .....	70
3.10.2	Eksoçiklik Metilen Karbon Atomunun Elektrofilik Aktivitesi Nedeniyle Meydana Gelen Reaksiyonlar.....	70
3.10.2.1	Konjuge Karbonil Grubuna 1,4-Katılması.....	71
3.10.2.1.1	Michael Katılması .....	71
3.10.2.1.2	Grignard Reaktifi ile.....	71
3.10.2.2	Yer Değiştirme Reaksiyonlarına Bazı Örnekler.....	71
3.10.2.2.1	Alkoksi- Grubunun Alkiltiyo- ya da Ariltiyo- Grubuyla Yer Değiştirmesi.....	71
3.10.2.2.2	Alkoksi- Grubunun Amino Grubuyla Yer Değiştirmesi.....	72
3.10.2.2.3	Asetanilino- Grubunun Amino- Grubuyla Yer Değiştirmesi.....	72
4.	MATERYAL.....	73
4.1	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	73
4.2	Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	74
4.3	4-Tiyazolidon Bileşiklerinin Elde Edilmesinde Kullanılan Hetaril-aminlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri.....	76
4.3.1	2-Aminopiridin.....	76
4.3.1.1	Özellikler.....	76
4.3.1.2	Spektroskopik Veriler .....	76
4.3.2	2-Amino-5-kloropiridin .....	82
4.3.2.1	Özellikleri.....	82
4.3.2.2	Spektroskopik Veriler .....	82
4.3.3	2-Amino-6-metilpiridin.....	88
4.3.3.1	Özellikleri.....	88

4.3.3.2	Spektroskopik Veriler .....	88
4.3.4	4-Aminopiridin .....	94
4.3.4.1	Özellikleri.....	94
4.3.4.2	Spektroskopik Veriler .....	94
4.3.5	4,4'-Metilendianilin.....	100
4.3.5.1	Özellikleri.....	100
4.3.5.2	Spektroskopik Veriler .....	100
4.4	4-Tiyazolidon Bileşiklerinin Elde Edilmesinde Kullanılan Hetaril-aldehidlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	106
4.4.1	Piridin-2-aldehid.....	106
4.4.1.1	Özellikleri.....	106
4.4.1.2	Spektroskopik Veriler .....	106
4.4.2	Piridin-3-aldehid.....	112
4.4.2.1	Özellikleri.....	112
4.4.2.2	Spektroskopik Veriler .....	112
4.5	4-Tiyazolidon Bileşiklerinin Elde Edilmesinde Kullanılan Merkaptokanoik Asitlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri.....	118
4.5.1	Merkaptoasetik asid .....	118
4.5.1.1	Özellikleri.....	118
4.5.1.2	Spektroskopik Veriler .....	118
4.5.2	2-Merkaptopropiyonik asid .....	124
4.5.2.1	Özellikleri.....	124
4.5.2.2	Spektroskopik Veriler .....	124
4.6	Reaksiyonlarda Kullanılan Susuz Çözücülerin Hazırlanması.....	130
4.6.1	Susuz Etil Alkolün Hazırlanması .....	130
4.6.2	Susuz Toluenin Hazırlanması.....	130
5.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR.....	131
5.1	Genel Bilgi .....	131
5.2	2,3-Disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Sentezlenmesi, Özellikleri ve Spektroskopik Verileri .....	132
5.2.1	2,3-Dipiridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 1).....	135
5.2.1.1	Bileşik 1'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	135
5.2.1.2	Spektroskopik Veriler .....	136
5.2.2	3-(5-Kloropiridin-2-il)-2-piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 2) .....	142
5.2.2.1	Bileşik 2'nin Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	142
5.2.2.2	Spektroskopik Veriler .....	143
5.2.3	3-(6-Metilpiridin-2-il)-2-piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 3) .....	149
5.2.3.1	Bileşik 3'ün Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	149
5.2.3.2	Spektroskopik Veriler .....	150
5.2.4	2-Piridin-2-il-4-piridin-4-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 4) .....	156
5.2.4.1	Bileşik 4'ün Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	156
5.2.4.2	Spektroskopik Veriler .....	157
5.2.5	3-Piridin-2-il-2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 5) .....	163
5.2.5.1	Bileşik 5'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	163
5.2.5.2	Spektroskopik Veriler .....	164
5.2.6	3-(5-Kloropiridin-2-il)-2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 6) .....	170
5.2.6.1	Bileşik 6'nın Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	170
5.2.6.2	Spektroskopik Veriler .....	171
5.2.7	3-(6-Metilpiridin-2-il)-2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 7) .....	177
5.2.7.1	Bileşik 7'nin Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	177

5.2.7.2	Spektroskopik Veriler .....	178
5.2.8	2-Piridin-2-il-4-piridin-4-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 8) .....	184
5.2.8.1	Bileşik 8'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	184
5.2.8.2	Spektroskopik Veriler .....	185
5.2.9	5-Metil-2,3-dipiridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 9).....	191
5.2.9.1	Bileşik 9'un Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	191
5.2.9.2	Spektroskopik Veriler .....	192
5.2.10	3-(5-Kloropiridin-2-il)-5-metil-2piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 10) .	198
5.2.10.1	Bileşik 10'un Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	198
5.2.10.2	Spektroskopik Veriler .....	199
5.2.11	5-Metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-2-piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 11).	205
5.2.11.1	Bileşik 11'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	205
5.2.11.2	Spektroskopik Veriler .....	206
5.2.12	5-Metil-2-Piridin-2-il-3-piridin-4-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 12) .....	212
5.2.12.1	Bileşik 12'nin Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	212
5.2.12.2	Spektroskopik Veriler .....	213
5.2.13	5-Metil-3-Piridin-2-il-2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 13) .....	219
5.2.13.1	Bileşik 13'ün Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	219
5.2.13.2	Spektroskopik Veriler .....	220
5.2.14	3-(5-Kloropiridin-2-il)-5-metil-2piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 14) .	226
5.2.14.1	Bileşik 14'ün Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	226
5.2.14.2	Spektroskopik Veriler .....	227
5.2.15	5-Metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 15).	233
5.2.15.1	Bileşik 15'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	233
5.2.15.2	Spektroskopik Veriler .....	234
5.2.16	5-Metil-2-Piridin-3-il-3-piridin-4-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 16) .....	240
5.2.16.1	Bileşik 16'nın Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	240
5.2.16.2	Spektroskopik Veriler .....	241
5.3	3,3'-Bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] Bileşiklerinin Sentezlenmesi, Özellikleri ve Spektroskopik Verileri.....	247
5.3.1	4,4'-Bis[2-piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on-3-il]metilendifenilen (Bileşik 17) ..	249
5.3.1.1	Bileşik 17'nin Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	249
5.3.1.2	Spektroskopik Veriler .....	250
5.3.2	4,4'-Bis[2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on-3-il]metilendifenilen (Bileşik 18) .	255
5.3.2.1	Bileşik 18'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	255
5.3.2.2	Spektroskopik Veriler .....	256
5.3.3	4,4'-Bis[5-metil-2-piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on-3-il]metilendifenilen (Bileşik 19).....	261
5.3.3.1	Bileşik 19'un Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	261
5.3.3.2	Spektroskopik Veriler .....	262
5.3.4	4,4'-Bis[5-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on-3-il]metilendifenilen (Bileşik 20).....	267
5.3.4.1	Bileşik 20'nin Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	267
5.3.4.2	Spektroskopik Veriler .....	268
5.4	5-Hetariliden-2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Sentezlenmesi, Özellikleri ve Spektroskopik Verileri.....	273
5.4.1	2,3-Dipiridin-2-il-5-(piridin-2-ilmetlen)-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 21) .....	274
5.4.1.1	Bileşik 21'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	274
5.4.1.2	Spektroskopik Veriler .....	275

5.4.2	3-(5-kloropiridin-2-il)-2-piridin-3-il-5-(piridin-2-ilmethilen)-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 22).....	281
5.4.2.1	Bileşik 22'nin Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri.....	281
5.4.2.2	Spektroskopik Veriler .....	282
6.	TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	286
KAYNAKLAR.....		321
ÖZGEÇMİŞ.....		325

## AÇIKLAMA LİSTESİ

Aldoz	Aldehid grubu içeren monosakkaridler
anti-Artrit	Herhangi bir eklemdeki inflamatuvar (iltihap) olayını önleyici madde
anti-Fungal	Mantarların gelişimini durduran veya yok eden madde
anti-Histaminik	Deri mikrovaskular endotelinde bulunan histamin reseptörlerini histamin ile yarışarak bağlayan ve histamin etkilerini önleyen ilaçlar
anti-HIV	Kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromuna karşı kullanılan madde
anti-Hyperglisemik	Genetik olarak obez ve diabetik hastalarda insülin direncini azaltıcı etki gösteren madde
anti-Malaryal	Plasmodium türü protozoonlar tarafından oluşturulan malarya (sıtma) hastalığının tedavisinde kullanılan ilaç
anti-Mikrobiyal	Mikroorganizmaları öldüren ya da onların çoğalmasını ve büyümesini önleyen madde
anti-Parasitikal	Parazit önleyici madde
anti-Tuberkulostik	Tuberkuloz basillerinin çoğalmasını önleyici madde
anti-Viral	Virüslerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan madde
Anesteziik	Duyu kaybına yol açma olayı
Cascade	Basamaklı
Convergent	Birleşerek yürüyen reaksiyon
Divergent	Ayrı ayrı ilerleyen reaksiyon
Domino	Bir olayın benzer olaylara yol açma durumu
Farmasötik	İlaçla, eczacılıkla ilgili
Fungusit	Hastalığa neden olan mantarları öldürücü etki
Herbisit	Bitkilerin büyüme ve gelişimini önleyen veya yabancı otları yok etmek amacıyla kullanılan pestisit grubu
Inflamatuvar	İnflamasyon (iltihap) ve ödemi azaltan herhangi bir ajan (buz, aspirin vb)
Insektisit	Böcekleri yok etmek amacıyla kullanılan bir pestisit türü
In situ	Doğal ortamında veya normal yerinde sınırlı kalma durumu
In vitro	Test tüpü ya da kültür ortamı gibi yapay ortamlarda gerçekleşen süreç ya da reaksiyon
In vivo	İnsanlarda ya da deney hayvanları gibi yaşayan canlılarda gerçekleşen süreç veya reaksiyon
Kardiovaskular	Tip 2 diyabetiklerde görülen ve ölüme neden olabilen kalp damarları ile ilgili hastalıkları tedavi edici madde
Katarakt	Gözde bulunan lens tabakasının opaklaşması
Nematosit	Yuvarlak, simetrik, iki ucu sivri bazı türleri insanda parazit olarak yaşayan ipsi solucanları yok eden madde
Nefropati	Diabetes mellitusta böbrekte görülebilen patoloji topluluğu
Nöropati	Diabetes mellitusta periferik ve otonom sinirlerde görülen bozukluklar
One-pot	Tek-kap
Patojenik	Hastalığa neden olan
Pestisit	Böcek ve bitkileri yok etmek, azaltmak veya uzaklaştırmak amacıyla kullanılan madde ya da madde karışımı
Retinopati	Çocukluk çağında görülen kötü huylu, retinadan kaynaklanan göz tümörü
Tandem	İkili
Terapötik	Tedavi edici, tedaviyle ilgili
Thyromimetic	Hipertiroidizm ve tirotoksikoz tedavisinde kullanılan ilaç
Ülserojenik	Ülsere neden olan
Vulkanizasyon	Kükürtle sertleştirme
Zipper	Fermuar şeklinde



## KISALTMA LİSTESİ

A-4CR	Asinger-4 Components Reaction (Asinger-4 Bileşenli Reaksiyon)
AIST	National Institute of Advanced Industrial Science and Technology
Ar	Aril grubu
BFE	Bond-forming economy (Bağ-oluşum ekonomisi)
CDCl <sub>3</sub>	Deutero-kloroform
<sup>13</sup> C-NMR	Karbon 13 Nükleer Magnetik Rezonans
9CR	9 Components Reaction (9 Bileşenli Reaksiyon)
10CR	10 Components Reaction (10 Bileşenli Reaksiyon)
DMDA	Dimetilasetilen dikarboksilat
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
FT-IR	Fourier Transform Infrared
HIV	Human Immuno-deficiency Virus
<sup>1</sup> H-NMR	Proton 1-Nükleer Magnetik Rezonans
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Likit Kro.)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MCR	Multicomponent Reaction (Multikomponent Reaksiyon)
MCRs	Multicomponent Reactions (Multikomponent Reaksiyonlar)
m/e	Kütle/yük
M <sup>+</sup>	Moleküler iyon piki
MS	Mass Spectroscopy (Kütle spektroskopisi)
NMIJ	National Metrology Institute of Japan
P-3CR	Passerini-3 Components Reaction (Passerini-3 Bileşenli Reaksiyon)
PMR	Proton Magnetik Rezonans
R	Alkil grubu
RNA	Ribonükleik asit
U-4CR	Ugi-4 Components Reaction (Ugi-4 Bileşenli Reaksiyon)
UV	Ultraviyole
TLC	Tin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
TMS	Tetrametilsilan
X-ray	Röntgen

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Klasik ve multikomponent reaksiyonlar.....	3
Şekil 2.2	İdeal sentez yöntemlerinin özellikleri .....	5
Şekil 2.3	Sentezlenmesi hedeflenen organik bileşikler.....	5
Şekil 2.4	Sentezlenmesi hedeflenen bileşiklerin MCRs ile sentezi.....	6
Şekil 2.5	Multikomponent reaksiyonların genel gösterimi .....	6
Şekil 2.6	Divergent 1-bileşenli, convergent 2 ve 6-bileşenli reaksiyonlar .....	7
Şekil 2.7	(a) Lineer 12 basamaklı divergent sentez, (b) 12 basamaklı convergent sentez. ....	8
Şekil 2.8	Üç multikomponent reaksiyonun karşılaştırılması .....	10
Şekil 2.9	Kombinasyonel multikomponent reaksiyonlar .....	11
Şekil 2.10	Multikomponent reaksiyonların birleştirilmesi.....	12
Şekil 2.11	İlk 7 bileşenli multikomponent reaksiyon .....	12
Şekil 2.12	Multikomponent reaksiyonların tarihsel gelişimi. ....	13
Şekil 2.13	Adenin molekülünün prebiyotik sentezi.....	14
Şekil 2.14	Multikomponent reaksiyon tipleri.....	19
Şekil 2.15	I. Tip multikomponent reaksiyonların denge durumu.....	20
Şekil 2.16	II. Tip multikomponent reaksiyonların denge durumu.....	20
Şekil 2.17	III. Tip multikomponent reaksiyonların denge durumu. ....	21
Şekil 3.1	4-Tiyazolidinonlar ve çeşitli türevleri. ....	25
Şekil 3.2	Tiyazol halkası içeren bileşikler. ....	26
Şekil 3.3	4-Tiyazolidinon halkasının numaralandırılması. ....	27
Şekil 3.4	2-(Alkiltiyotiyazol-4-on bileşikleri. ....	29
Şekil 3.5	A kompleksi: 2-tiyono-5,5-dimetil-4-tiyazolidinon bileşiğinin altın kompleksi. ....	30
Şekil 3.6	B kompleksi: 2-imino-4-tiyazolidinon bileşiğinin nikel (II) kompleksi. ....	31
Şekil 3.7	5-Benziliden rodanin bileşiğinin rezonans formları.....	33
Şekil 3.8	11 nolu bileşiğin kütle fragmentleri. ....	37
Şekil 3.9	Aktitiyazik asid ve biotin bileşiklerinin yapısal formülleri. ....	40
Şekil 3.10	2-Aril-3-( <i>p</i> -karboksifenil)-4-tiyazolidinon bileşiğinin yapısal formülü.....	41
Şekil 3.11	Ciglitazone bileşiğinin yapısal formülü.....	42
Şekil 3.12	Troglitazone bileşiğinin yapısal formülü.....	43
Şekil 3.13	Pioglitazone bileşiğinin yapısal formülü. ....	43
Şekil 3.14	Rosiglitazone, Mitsubishi ve Englitazone bileşiklerinin yapısal formülleri.....	43
Şekil 3.15	Bazı aldoz-reduktaz inhibitörleri.....	44
Şekil 3.16	Darbufelone bileşiğinin yapısal formülü. ....	45

Şekil 3.17 CGP 52608 bileşiğinin yapısal formülü. ....	46
Şekil 3.18 MKT-077 ve MKH-57 bileşiklerinin yapısal formülleri. ....	46
Şekil 3.19 Bistiyazolidinon bileşiklerinin genel gösterimi. ....	47
Şekil 3.20 2-Aroilimino-4-tiyazolidinonların prototropik amino-imino tautomerisi. ....	51
Şekil 4.1 2-Aminopiridinin bileşiğinin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	77
Şekil 4.2 2-Aminopiridinin bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr disk).....	78
Şekil 4.3 2-Aminopiridinin bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	79
Şekil 4.4 2-Aminopiridinin bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	80
Şekil 4.5 2-Aminopiridinin bileşiğinin GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	81
Şekil 4.6 2-Amino-5-kloropiridinin bileşiğinin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	83
Şekil 4.7 2-Amino-5-kloropiridinin bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr disk).....	84
Şekil 4.8 2-Amino-5-kloropiridinin bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (DMSO).....	85
Şekil 4.9 2-Amino-5-kloropiridinin bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (DMSO).....	86
Şekil 4.10 2-Amino-5-kloropiridinin bileşiğinin GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	87
Şekil 4.11 2-Amino-6-metilpiridinin bileşiğinin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	89
Şekil 4.12 2-Amino-6-metilpiridinin bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr disk).....	90
Şekil 4.13 2-Amino-6-metilpiridinin bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	91
Şekil 4.14 2-Amino-6-metilpiridinin bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	92
Şekil 4.15 2-Amino-6-metilpiridinin bileşiğinin GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	93
Şekil 4.16 4-Aminopiridinin bileşiğinin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	95
Şekil 4.17 4-Aminopiridinin bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr disk).....	96
Şekil 4.18 4-Aminopiridinin bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (DMSO).....	97
Şekil 4.19 4-Aminopiridinin bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	98
Şekil 4.20 4-Aminopiridinin bileşiğinin GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	99
Şekil 4.21 4,4'-Metilendianilin bileşiğinin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	101
Şekil 4.22 4,4'-Metilendianilin bileşiğinin FT-IR spektrumu (KBr disk).....	102
Şekil 4.23 4,4'-Metilendianilin bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	103
Şekil 4.24 4,4'-Metilendianilin bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	104
Şekil 4.25 4,4'-Metilendianilin bileşiğinin GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	105
Şekil 4.26 Piridin-2-aldehid bileşiğinin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	107
Şekil 4.27 Piridin-2-aldehid bileşiğinin FT-IR spektrumu (Likit film).....	108
Şekil 4.28 Piridin-2-aldehid bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	109
Şekil 4.29 Piridin-2-aldehid bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	110
Şekil 4.30 Piridin-2-aldehid bileşiğinin GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	111

Şekil 4.31 Piridin-3-aldehid bileşiğinin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	113
Şekil 4.32 Piridin-3-aldehid bileşiğinin FT-IR spektrumu (Likit film) .....	114
Şekil 4.33 Piridin-3-aldehid bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	115
Şekil 4.34 Piridin-3-aldehid bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	116
Şekil 4.35 Piridin-3-aldehid bileşiğinin GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	117
Şekil 4.36 Merkптоasetik asid bileşiğinin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	119
Şekil 4.37 Merkптоasetik asid bileşiğinin FT-IR spektrumu (Likit film) .....	120
Şekil 4.38 Merkптоasetik asid bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	121
Şekil 4.39 Merkптоasetik asid bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	122
Şekil 4.40 Merkптоasetik asid bileşiğinin GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	123
Şekil 4.41 2-Merkptpropiyonik asid bileşiğinin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	125
Şekil 4.42 2-Merkptpropiyonik asid bileşiğinin FT-IR spektrumu (Likit film) .....	126
Şekil 4.43 2-Merkptpropiyonik asid bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	127
Şekil 4.44 2-Merkptpropiyonik asid bileşiğinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	128
Şekil 4.45 2-Merkptpropiyonik asid bileşiğinin GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	129
Şekil 5.1 2-Aminopiridin kullanılarak elde edilen 1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri. ....	133
Şekil 5.2 2-Amino-5-kloropiridin kullanılarak elde edilen 1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri. ....	133
Şekil 5.3 2-Amino-6-metilpiridin kullanılarak elde edilen 1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri. ....	134
Şekil 5.4 4-Aminopiridin kullanılarak elde edilen 1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri. ....	134
Şekil 5.5 Bileşik 1'in moleküler modeli ve yapısal formülü.....	136
Şekil 5.6 Bileşik 1'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	137
Şekil 5.7 Bileşik 1'in FT-IR spektrumu (KBr disk) .....	138
Şekil 5.8 Bileşik 1'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	139
Şekil 5.9 Bileşik 1'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	140
Şekil 5.10 Bileşik 1'in GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	141
Şekil 5.11 Bileşik 2'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.....	143
Şekil 5.12 Bileşik 2'nin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	144
Şekil 5.13 Bileşik 2'nin FT-IR spektrumu (KBr disk) .....	145
Şekil 5.14 Bileşik 2'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	146
Şekil 5.15 Bileşik 2'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	147
Şekil 5.16 Bileşik 2'nin GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	148
Şekil 5.17 Bileşik 3'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.....	150
Şekil 5.18 Bileşik 3'ün UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	151
Şekil 5.19 Bileşik 3'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).....	152

Şekil 5.20 Bileşik 3'ün $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	153
Şekil 5.21 Bileşik 3'ün $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	154
Şekil 5.22 Bileşik 3'ün GC-MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	155
Şekil 5.23 Bileşik 4'ün moleküler modeli yapısal formülü. ....	157
Şekil 5.24 Bileşik 4'ün UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ) .....	158
Şekil 5.25 Bileşik 4'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).....	159
Şekil 5.26 Bileşik 4'ün $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	160
Şekil 5.27 Bileşik 4'ün $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	161
Şekil 5.28 Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	162
Şekil 5.29 Bileşik 5'in moleküler modeli yapısal formülü. ....	164
Şekil 5.30 Bileşik 5'in UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ) .....	165
Şekil 5.31 Bileşik 5'in FT-IR spektrumu (KBr disk) .....	166
Şekil 5.32 Bileşik 5'in $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	167
Şekil 5.33 Bileşik 5'in $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	168
Şekil 5.34 Bileşik 5'in GC-MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	169
Şekil 5.35 Bileşik 6'nın moleküler modeli yapısal formülü. ....	171
Şekil 5.36 Bileşik 6'nın UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ) .....	172
Şekil 5.37 Bileşik 6'nın FT-IR spektrumu (KBr disk) .....	173
Şekil 5.38 Bileşik 6'nın $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	174
Şekil 5.39 Bileşik 6'nın $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	175
Şekil 5.40 Bileşik 6'nın GC-MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	176
Şekil 5.41 Bileşik 7'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.....	178
Şekil 5.42 Bileşik 7'nin UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ) .....	179
Şekil 5.43 Bileşik 7'nin FT-IR spektrumu (KBr disk) .....	180
Şekil 5.44 Bileşik 7'nin $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	181
Şekil 5.45 Bileşik 7'nin $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	182
Şekil 5.46 Bileşik 7'nin GC-MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	183
Şekil 5.47 Bileşik 8'in moleküler modeli ve yapısal formülü.....	185
Şekil 5.48 Bileşik 8'in UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ) .....	186
Şekil 5.49 Bileşik 8'in FT-IR spektrumu (KBr disk) .....	187
Şekil 5.50 Bileşik 8'in $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	188
Şekil 5.51 Bileşik 8'in $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).....	189
Şekil 5.52 Bileşik 8'in GC-MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ ).....	190
Şekil 5.53 Bileşik 9'un moleküler modeli ve yapısal formülü.....	192

Şekil 5.54 Bileşik 9'un UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	193
Şekil 5.55 Bileşik 9'un FT-IR spektrumu (KBr disk).....	194
Şekil 5.56 Bileşik 9'un <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	195
Şekil 5.57 Bileşik 9'un <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	196
Şekil 5.58 Bileşik 9'un GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	197
Şekil 5.59 Bileşik 10'un moleküler modeli ve yapısal formülü .....	199
Şekil 5.60 Bileşik 10'un UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	200
Şekil 5.61 Bileşik 10'un FT-IR spektrumu (KBr disk).....	201
Şekil 5.62 Bileşik 10'un <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	202
Şekil 5.63 Bileşik 10'un <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	203
Şekil 5.64 Bileşik 10'un GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	204
Şekil 5.65 Bileşik 11'in moleküler modeli ve yapısal formülü.....	206
Şekil 5.66 Bileşik 11'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	207
Şekil 5.67 Bileşik 11'in IR spektrumu (KBr disk) .....	208
Şekil 5.68 Bileşik 11'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	209
Şekil 5.69 Bileşik 11'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	210
Şekil 5.70 Bileşik 11'in GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	211
Şekil 5.71 Bileşik 12'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.....	213
Şekil 5.72 Bileşik 12'nin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	214
Şekil 5.73 Bileşik 12'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).....	215
Şekil 5.74 Bileşik 12'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	216
Şekil 5.75 Bileşik 12'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	217
Şekil 5.76 Bileşik 12'nin GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	218
Şekil 5.77 Bileşik 13'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.....	220
Şekil 5.78 Bileşik 13'ün UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	221
Şekil 5.79 Bileşik 13'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).....	222
Şekil 5.80 Bileşik 13'ün <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	223
Şekil 5.81 Bileşik 13'ün <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	224
Şekil 5.82 Bileşik 13'ün GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	225
Şekil 5.83 Bileşik 14'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.....	227
Şekil 5.84 Bileşik 14'ün UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	228
Şekil 5.85 Bileşik 14'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).....	229
Şekil 5.86 Bileşik 14'ün <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	230
Şekil 5.87 Bileşik 14'ün <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	231

Şekil 5.88 Bileşik 14'ün GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	232
Şekil 5.89 Bileşik 15'in moleküler modeli ve yapısal formülü.....	234
Şekil 5.90 Bileşik 15'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	235
Şekil 5.91 Bileşik 15'in FT-IR spektrumu (KBr disk) .....	236
Şekil 5.92 Bileşik 15'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	237
Şekil 5.93 Bileşik 15'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	238
Şekil 5.94 Bileşik 15'in GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	239
Şekil 5.95 Bileşik 16'nın moleküler modeli ve yapısal formülü.....	241
Şekil 5.96 Bileşik 16'nın UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	242
Şekil 5.97 Bileşik 16'nın FT-IR spektrumu (KBr disk).....	243
Şekil 5.98 Bileşik 16'nın <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	244
Şekil 5.99 Bileşik 16'nın <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	245
Şekil 5.100 Bileşik 16'nın GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	246
Şekil 5.101 Sentezlenen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on]bileşikleri.....	248
Şekil 5.102 Bileşik 17'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.....	250
Şekil 5.103 Bileşik 17'nin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	251
Şekil 5.104 Bileşik 17'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).....	252
Şekil 5.105 Bileşik 17'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	253
Şekil 5.106 Bileşik 17'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	254
Şekil 5.107 Bileşik 18'in moleküler modeli ve yapısal formülü.....	256
Şekil 5.108 Bileşik 18'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	257
Şekil 5.109 Bileşik 18'in FT-IR spektrumu (KBr disk).....	258
Şekil 5.110 Bileşik 18'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	259
Şekil 5.111 Bileşik 18'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	260
Şekil 5.112 Bileşik 19'un moleküler modeli ve yapısal formülü.....	262
Şekil 5.113 Bileşik 19'un UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	263
Şekil 5.114 Bileşik 19'un FT-IR spektrumu (KBr disk).....	264
Şekil 5.115 Bileşik 19'un <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	265
Şekil 5.116 Bileşik 19'un <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	266
Şekil 5.117 Bileşik 20'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.....	268
Şekil 5.118 Bileşik 20'nin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	269
Şekil 5.119 Bileşik 20'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).....	270
Şekil 5.120 Bileşik 20'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	271
Şekil 5.121 Bileşik 20'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	272

Şekil 5.122 Bileşik 21'in moleküler modeli ve yapısal formülü.....	275
Şekil 5.123 Bileşik 21'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	276
Şekil 5.124 Bileşik 21'in FT-IR spektrumu (KBr disk).....	277
Şekil 5.125 Bileşik 21'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	278
Şekil 5.126 Bileşik 21'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	279
Şekil 5.127 Bileşik 21'in GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	280
Şekil 5.128 Bileşik 22'nin moleküler modeli ve spektroskopik formülü. ....	282
Şekil 5.129 Bileşik 22'nin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	283
Şekil 5.130 Bileşik 22'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).....	284
Şekil 5.131 Bileşik 22'nin GC-MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	285
Şekil 6.1 Aldimin bileşiğinin oluşum mekanizması. ....	291
Şekil 6.2 II.Basamak için önerilen I. mekanizma.....	293
Şekil 6.3 II.Basamak için önerilen II. mekanizma.....	294
Şekil 6.4 Elde edilen bileşiklerdeki ortak parçalanmalar.....	302
Şekil 6.5 Merkaptasetik asid kullanılarak elde edilen bileşikler için olası izomer yapılar.	307
Şekil 6.6 Reaksiyon sırasında oluşan asidik yan ürün. ....	308
Şekil 6.7 Elde edilen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşikleri. ....	310
Şekil 6.8 Sentezlenen 5-substitue tiyazolidin-4-on bileşiği (21).....	315
Şekil 6.9 Sentezlenen 5-substitue tiyazolidin-4-on bileşiği (22).....	316



## ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 4.1	Kullanılan kimyasal maddeler .....	74
Çizelge 4.2	2-Aminopiridin bileşiğinin özellikleri.....	76
Çizelge 4.3	2-Aminopiridin bileşiğinin spektroskopik verileri.....	76
Çizelge 4.4	2-Amino-5-kloropiridin bileşiğinin özellikleri .....	82
Çizelge 4.5	2-Amino-5-kloropiridin bileşiğinin spektroskopik verileri .....	82
Çizelge 4.6	2-Amino-6-metilpiridin bileşiğinin özellikleri.....	88
Çizelge 4.7	2-Amino-6-metilpiridin bileşiğinin spektroskopik verileri .....	88
Çizelge 4.8	4-Aminopiridin bileşiğinin özellikleri.....	94
Çizelge 4.9	4-Aminopiridin bileşiğinin spektroskopik verileri.....	94
Çizelge 4.10	4,4'-Metilendianilin bileşiğinin özellikleri.....	100
Çizelge 4.11	4,4'-Metilendianilin bileşiğinin spektroskopik verileri.....	100
Çizelge 4.12	Piridin-2-aldehid bileşiğinin özellikleri.....	106
Çizelge 4.13	Piridin-2-aldehid bileşiğinin spektroskopik verileri.....	106
Çizelge 4.14	Piridin-3-aldehid bileşiğinin özellikleri.....	112
Çizelge 4.15	Piridin-3-aldehid bileşiğinin spektroskopik verileri.....	112
Çizelge 4.16	Merkaptoasetik asid bileşiğinin özellikleri.....	118
Çizelge 4.17	Merkaptoasetik asid bileşiğinin spektroskopik verileri .....	118
Çizelge 4.18	2-Merkaptopropiyonik asid bileşiğinin özellikleri .....	124
Çizelge 4.19	2-Merkaptopropiyonik asid bileşiğinin spektroskopik verileri.....	124
Çizelge 5.1	Bileşik 1'in reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	135
Çizelge 5.2	Bileşik 1'in spektroskopik verileri .....	136
Çizelge 5.3	Bileşik 2'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	142
Çizelge 5.4	Bileşik 2'nin spektroskopik verileri .....	143
Çizelge 5.5	Bileşik 3'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	149
Çizelge 5.6	Bileşik 3'ün spektroskopik verileri .....	150
Çizelge 5.7	Bileşik 4'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	156
Çizelge 5.8	Bileşik 4'ün spektroskopik verileri .....	157
Çizelge 5.9	Bileşik 5'in reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	163
Çizelge 5.10	Bileşik 5'in spektroskopik verileri .....	164
Çizelge 5.11	Bileşik 6'nın reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	170
Çizelge 5.12	Bileşik 6'nın spektroskopik verileri .....	171
Çizelge 5.13	Bileşik 7'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	177
Çizelge 5.14	Bileşik 7'nin spektroskopik verileri .....	178

Çizelge 5.15 Bileşik 8'in reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	184
Çizelge 5.16 Bileşik 8'in spektroskopik verileri .....	185
Çizelge 5.17 Bileşik 9'un reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	191
Çizelge 5.18 Bileşik 9'un spektroskopik verileri .....	192
Çizelge 5.19 Bileşik 10'un reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	198
Çizelge 5.20 Bileşik 10'un spektroskopik verileri .....	199
Çizelge 5.21 Bileşik 11'in reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	205
Çizelge 5.22 Bileşik 11'in spektroskopik verileri .....	206
Çizelge 5.23 Bileşik 12'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	212
Çizelge 5.24 Bileşik 12'nin spektroskopik verileri .....	213
Çizelge 5.25 Bileşik 13'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	219
Çizelge 5.26 Bileşik 13'ün spektroskopik verileri .....	220
Çizelge 5.27 Bileşik 14'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	226
Çizelge 5.28 Bileşik 14'ün spektroskopik verileri .....	227
Çizelge 5.29 Bileşik 15'in reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	233
Çizelge 5.30 Bileşik 15'in spektroskopik verileri .....	234
Çizelge 5.31 Bileşik 16'nın reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	240
Çizelge 5.32 Bileşik 16'nın spektroskopik verileri .....	241
Çizelge 5.33 Bileşik 17'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	249
Çizelge 5.34 Bileşik 17'nin spektroskopik verileri .....	250
Çizelge 5.35 Bileşik 18'in reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	255
Çizelge 5.36 Bileşik 18'in spektroskopik verileri .....	256
Çizelge 5.37 Bileşik 19'un reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	261
Çizelge 5.38 Bileşik 19'un spektroskopik verileri .....	262
Çizelge 5.39 Bileşik 20'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	267
Çizelge 5.40 Bileşik 20'nin spektroskopik verileri .....	268
Çizelge 5.41 Bileşik 21'in reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	274
Çizelge 5.42 Bileşik 21'in spektroskopik verileri .....	275
Çizelge 5.43 Bileşik 22'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri .....	281
Çizelge 5.44 Bileşik 22'nin spektroskopik verileri .....	282
Çizelge 6.1 Merkaptasetik asid kullanılarak elde edilen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri .....	289
Çizelge 6.2 2-Merkaptopropiyonik asid kullanılarak elde edilen 2,3-disubstitue-1,3- tiyazolidin-4-on bileşikleri.....	290

Çizelge 6.3 Merkптоasetik asid kullanılarak elde edilen 2,3-disubstitue-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin <sup>1</sup> H-NMR verileri.....	298
Çizelge 6.4 2-Merkптоpropiyonik asid kullanılarak elde edilen 2,3-disubstitue-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin <sup>1</sup> H-NMR verileri .....	299
Çizelge 6.5 Merkптоasetik asid kullanılarak elde edilen 2,3-disubstitue-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	300
Çizelge 6.6 2-Merkптоpropiyonik asid kullanılarak elde edilen 2,3-disubstitue-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin <sup>13</sup> C-NMR verileri .....	301
Çizelge 6.7 2-Aminopiridin kullanılarak sentezlenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin kütle parçalanmaları .....	303
Çizelge 6.8 2-Amino-5-kloropiridin kullanılarak sentezlenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin kütle parçalanmaları.....	304
Çizelge 6.9 2-Amino-6-metilpiridin kullanılarak sentezlenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin kütle parçalanmaları.....	305
Çizelge 6.10 4-Aminopiridin kullanılarak sentezlenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin kütle parçalanmaları.....	306
Çizelge 6.11 Sentezlenen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin genel gösterimi.....	309
Çizelge 6.12 Merkптоasetik asid kullanılarak elde edilen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin <sup>1</sup> H-NMR verileri.....	314
Çizelge 6.13 Merkптоasetik asid kullanılarak elde edilen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin <sup>1</sup> H-NMR verileri.....	314
Çizelge 6.14 Merkптоasetik asid kullanılarak elde edilen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	314
Çizelge 6.15 2-Merkптоpropiyonik asid kullanılarak elde edilen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin <sup>13</sup> C-NMR verileri.....	315
Çizelge 6.16 Bileşik 21 ve 22'nin kütle parçalanmaları .....	318
Çizelge 6.17 2,3-Disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin fiziksel özellikleri.....	319
Çizelge 6.18 3,3'-Bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin fiziksel özellikleri.....	320
Çizelge 6.19 5-Hetariliden-2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin fiziksel özellikleri.....	320

## ÖNSÖZ

Gerçekten hem ilim hem de sanat olan kimya bilimi içinde aktif olarak bulunan biri olarak, insanlık ve bilim tarihiyle kıyaslandığında çok kısa kalan bu hayatta iyi bir şeyler ortaya koymamız gerektiğine inanıyorum.

Hacmi küçük, fakat kimya bilimine faydası olacağını ümit ettiğim bu çalışmamı, mesleki hayatımın önemli basamaklarından biri olarak sunmaktan gurur duyuyorum.

Bu vesileyle çalışma hayatına adım attığım ilk günden bu yana, yanında olmaktan onur duyduğum, bilimsel araştırma anlayışına önemli katkılarda bulunan, doktora çalışmamın uygulamasını yönlendiren, değerlendirilmesini sağlayan, her konuda bilgilendiren ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Şeniz KABAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez izleme komitesinde görev alarak çalışmama değerli katkılar sağlayan değerli hocalarım Prof.Dr. Keriman GÜNAYDIN ve Doç.Dr. Belkız BİLGİN ERAN'a teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarım sırasındaki yardımları nedeniyle Arş.Gör. Musatafa Kemal GÜMÜŞ'e, Arş.Gör. Kerim BEKER'e, Kadri Gökhan ÖZOKAN'a ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca, sentezlenmiş olan bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için nükleer magnetik rezonans spektrumlarını çeken Erzurum Atatürk Üniversitesi'nden Doç.Dr. Cavit Kazaz ve Sakarya Üniversitesi'nden Arş.Gör. Hülya DUYMUŞ'a; kütle spektrumlarının alınmasında katkıda bulunan Sayın Tuncay Gezin ve Şerif Cansever'e teşekkürlerimi belirtmeyi bir borç bilirim.

Son olarak, kendimi geliştirmem için en uygun koşulları sağlayan, maddi-manevi desteklerini ve koşulsuz güvenlerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili aileme sonsuz teşekkürler.

## ÖZET

Son yıllarda, çeşitli heteroaromatik bileşikler sentezlenmekte ve bunların biyolojik aktiviteleri araştırılmaktadır. Özellikle heterohalkalı bileşiklerin kanser hücrelerine karşı davranışları incelenmektedir.

İlaç hammaddesi olarak kullanılabilmesi nedeniyle 4-tiyazolidinon bileşikleri (2,4-tiyazolidindion, 2-tiyokso(imino)-4-tiyazolidinon vb.) 20.yüzyılın başlarından itibaren farmasötik kimyacılar tarafından üzerinde önemle durulan bir konu haline gelmiştir. Bu tür heterohalkalı bileşiklerin yüzyıllık tarihinin incelenmesi sonucunda 4-tiyazolidinon yapı iskeletinin biyolojik olarak aktif bileşiklerin modellenmesinde kullanılması durumunda büyük bir çeşitliliğin ortaya çıktığı görülmüştür.

Tiyazol, tiyazolin ve tiyazolidinon gibi kükürt atomu içeren heterohalkalı organik bileşiklerin oldukça önemli biyolojik ve fizyolojik aktivite göstermelerinin nedeni karakteristik olarak N-C-S grubuna sahip olmalarından kaynaklandığı bilinmektedir.

Günümüzde 4-tiyazolidinon bileşikleri anti-diabetik (insülin-duyarlı) ilaçların yeni bir türü ve güçlü aldoz-reduktaz önleyici olarak kullanılmaktadır. Bu tür bileşiklerin katarakt, nefropati ve nöropati gibi şeker hastalığı komplikasyonlarının tedavisinde kullanılabilme olasılığı da düşünülmektedir. Ayrıca, yeni 4-tiyazolidinonlar tiromimetik, anti-mikrobiyal, anti-viral, anti-iskermik, kardiovaskular ve anti-kanser ilaç hammaddesi olarak klinik araştırmaların çeşitli basamaklarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bistiyazolidinon türevleri ise iki tiyazolidin halkası arasında bulunan ve tiyazolidin halkasına halka azot atomu ile bağlı olan grupların türüne ve sahip oldukları substituentlerin yapısına bağlı olarak farklı farmakolojik aktivitelere sahip olmaktadır.

Bu çalışmada, çeşitli piridin aldehidler, aminopiridinler ve merkaptalkanoik asitler tek-kap üç-bileşen multikomponent reaksiyon (MCR) tekniği ile reaksiyona sokularak onaltı yeni 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidinon ve dört yeni 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiği sentezlenmiştir.

Bunlara ek olarak, 4-tiyazolidinon halkasının 2-, 3-, 4- ya da 5-pozisyonlarındaki değişiklikler geniş bir farmakolojik aktivite spektrumuna sahip sentetik ürünlerin elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu amaçla, sodyum etoksit varlığında bazı 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidinon bileşikleri ile piridin-2-aldehidin Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu sonucunda iki yeni 5-hetariliden-2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidinon bileşiği sentezlenmiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları ultraviyole, infrared, nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle karakterize edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** 4-Tiyazolidinon, multikomponent reaksiyon, Knoevenagel reaksiyonu, bistiyazolidinon.

## ABSTRACT

In the recent years, various heteroaromatic compounds are being synthesized and their biological activities are being examined. Especially heterocyclic compounds are being investigated against to cancer cells.

The potential of 4-thiazolidinones (2,4-thiazolidinediones, 2-thioxo(imino)-4-thiazolidinones etc.) as raw materials of drugs is under consideration by the pharmaceutical science since the beginning of the XX th century. Centerarian history of synthetic research possibilities of that kind of heterocycles lead to diversity in modelling biologically active compounds using 4-thiazolidinone scaffolds.

The diversity of biological and physiological activities of organic sulfur heterocycles may be attributed to the presence of the N-C-S fragment, which is characteristic of thiazoles, thiazolines and thiazolidines.

Currently 4-thiazolidinones are considered as a new class of antidiabetic (insulin-sensitising) drugs and potent aldose reductase inhibitors, which possess potential for the treatment of diabetic complications (cataract, nephropathy, neuropathy). Novel 4-thiazolidinones are undergoing different stages of clinical trials as potential thyromimetic, antimicrobial, antiviral, anti-ischaemic, cardiovascular, anti-cancer drugs.

Bisthiazolidinone derivatives show different pharmacological activities depending on the substituents and types of the groups localized between the thiazolidinone rings which are connected to these moieties by their ring nitrogens.

In this study, sixteen new compounds of 2,3-disubstitued-1,3-thiazolidin-4-one and four new 3,3'-bis[2,3-disubstitued-1,3-thiazolidin-4-one] have been synthesized by the technique of one-pot three-component multicomponent reaction (MCR) of various pyridine aldehydes, aminopyridines and mercaptoalcanoic acids.

Addition to these, modification of the 2-, 3-, 4- or 5-positions of 4-thiazolidinone ring is successful to achieve synthetic products with a wide spectrum of pharmacological activity. For this purpose, two new 5-hetarylidene-2,3-disubstitued-1,3-thiazolidin-4-one compounds have been synthesized via Knoevenagel condensation reaction of some 2,3-disubstitued-1,3-thiazolidin-4-one compounds with pyridine-2-aldehyde in the presence of sodium ethoxide.

The structures of all synthesized compounds have been characterized by ultraviolet, infrared, nuclear magnetic resonance and mass spectral methods.

**Keywords:** 4-Thiazolidinone, multicomponent reaction, Knoevenagel reaction, bisthiazolidinone.

## 1. GİRİŞ

Hem dünyada yaşamın varlığı hem de evrende yaşam olasılığı açısından bakıldığında organik moleküller yaşamın kalbi olmaktadır. Bir canlının, doğumundan ölümüne ve hatta doğada var olan gerekli bileşenlerin bir araya gelmesi ile oluşmuş bedeninin öldükten sonra tekrar doğaya dönmesine kadar geçen süreç bir organik reaksiyonlar dizisidir. Saç, cilt ve kasları meydana getiren RNA ve DNA organik moleküllerden oluşmuştur. Tüm bu nedenlerden dolayı organik kimya değerini ve kapsama alanını her geçen gün arttırmaktadır.

Biz sadece, başlıca organik moleküllerden oluşmuş, onlardan türemiş ve onlarla beslenen insanlar olmakla kalmıyoruz, aynı zamanda organik kimya çağında yaşıyoruz. Organik kimya; polimerler, yakıtlar, tarım kimyasalları, boyarmaddeler, sabunlar, parfümler, ilaçlar ve daha saymakla bitmeyecek olan birçok maddenin yapımında başrol oynamaktadır. Başka bir deyişle, organik moleküller beslenmemize, giyinmemize, sağlıklı kalmamıza, hastalıkta iyileşmemize yani yaşamımızı sürdürmemize yardımcı olan en önemli etkenlerdir. Kısacası organik kimyanın geçmiş, şimdiki ve gelecekteki faydaları şüphesiz olarak uçsuz bucaksız olmaktadır.

Organik kimya, insan beyninin hayal gücü ve yaratıcılığının doğanın sunduğu imkanlar ile birleşmesi ve bunu takiben araştırmacıların bilgi birikimleri ve kabiliyetlerinin artması sonucunda kimya literatürüne yeni birçok madde kazandırmaktadır.

Yapılan tüm bilimsel araştırmalara ve bu araştırmaların meyvelerine rağmen, bilim aslında çeşitli sınırlarla çevrilidir. Maliyet ve zaman bu sınırları belirleyen iki önemli parametre olarak bilim adamlarının karşısına çıkmaktadır. İşte bu sınırlamalar organik kimyacıları yeni sentez tekniklerini keşfetmeye yöneltmektedir.

Günümüzde kimyasal araştırmaların birçoğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi yönünde yapılmaktadır. Özellikle organik kimyanın önemli bir bölümünü oluşturan heterohalkalı bileşikler doğada çok yaygın bir şekilde bulunmakta olup biyolojik ve farmakolojik aktivitelerinin yüksek olması nedeniyle araştırmacılar tarafından oldukça fazla ilgi görmektedirler. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda halka üyesi olarak kükürt, azot ve oksijen atomu içeren tiyazolidinon bileşiklerinin pek çoğunun biyolojik aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir.

Tüm bu nedenlerden dolayı, bu çalışma hem konjuge heterohalkalı bileşik sınıfına katkıda bulunmak hem de biyokimyasal ve farmakolojik araştırmalarda yararlı olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bunun yanı sıra, tiyazolidinon

bileşiklerinin sentezlenmesi için, klasik iki bileşenli organik reaksiyonlardan farklı olarak tek-kap içerisinde üç-bileşenin aynı anda verdiği reaksiyonları içeren multikomponent reaksiyon tekniği kullanılmıştır.

Çalışma kapsamında biyokimyasal ve farmakolojik çalışmalarda yararlı olabilecek yeni tiyazolidinon türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiş; piridin aldehidler (piridin-2-aldehid ve piridin-3-aldehid), aminopiridinler (2-aminopiridin, 2-amino-5-kloropiridin, 2-amino-6-metilpiridin, 4-aminopiridin ve 4,4'-metilendianilin) ve merkaptoalkanoik asitler (merkaptoasetik asid ve merkaptopropiyonik asid) kullanılarak 22 yeni tiyazolidinon türevi başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları spektrofotometrik yöntemlerle (UV, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve GC-MS) aydınlatılmıştır.

Ayrıca, tüm bu konularla ilgili olarak, tezin teorik kısmını oluşturan ilk iki bölümünde çalışma konularına ve reaksiyonlara esas teşkil eden multikomponent reaksiyonlar ve 4-tiyazolidinonlar başlıklı toplu bilgiler verilmiştir.

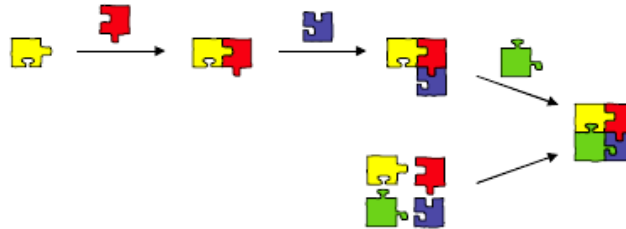


## 2. MULTİKOMPONENT REAKSİYONLAR

### 2.1 Multikomponent Reaksiyonların Önemi

Organik kimya bir kurallar bilimidir ve yeni moleküllerin oluşturulması için kimyasal maddelerin her birinin nasıl reaksiyona girdiğini açıklamaktadır (Weber vd., 1999). Sentezlenmesi hedeflenen organik moleküllerin karmaşıklığı her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle fonksiyonel gruplar arasında yeni C-C bağlarının oluşumunu sağlayacak orijinal stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alanda çok önemli ilerlemeler olmasına rağmen kimyasal reaksiyonların her bir basamağı ile yapısal karmaşıklıkta önemli bir artışı gerçekleştirebilmek son derece zor olmaktadır. Bu zorluk özellikle karbon iskeletinde fonksiyonel grupların bulunduğu ve birden fazla sayıda bağ oluşum olayının gerçekleştiği dönüşümler sırasında ortaya çıkmaktadır. En karmaşık organik molekülleri sentezleyebilmek için organik sentezcilerin yetenekleri vardır fakat bu karmaşık yapıya sahip ürünleri hazırlayabilmek için gerekli deney tekniklerinin yetersiz olduğu da bilinmektedir. Gerek doğal ürünlerin total sentezinde ve farmasötik araştırmalarda kullanılacak kompleks polifonksiyonel moleküllerin hazırlanması için gerekli yöntemlerin tasarlanması, gerekse organik sentezler için seçici organometalik reaktif ve katalizörlerin bulunması amacıyla öncelikle deney basamakları ekonomisinin ön planda olduğu yeni deney tekniklerinin geliştirilmesi gerekmektedir (Marek, 2005).

Organik kimya kitaplarında ve bilimsel dergilerde yayınlanan organik reaksiyonların çoğu bir ya da iki başlangıç maddesinin birbirleri ile reaksiyonlarını içeren klasik organik reaksiyonlardır. İki'den daha fazla sayıda başlangıç maddesinin kullanıldığı reaksiyonlar ise "multikomponent reaksiyonlar" olarak adlandırılır. Çok kısa bir zamana kadar multikomponent reaksiyonlar organik reaksiyonların egzotik bir türü olarak düşünülmekteydi. Çok geçmeden multikomponent reaksiyonların fırsatlarla dolu bir alan olduğu fark edildi (Weber, 1999).

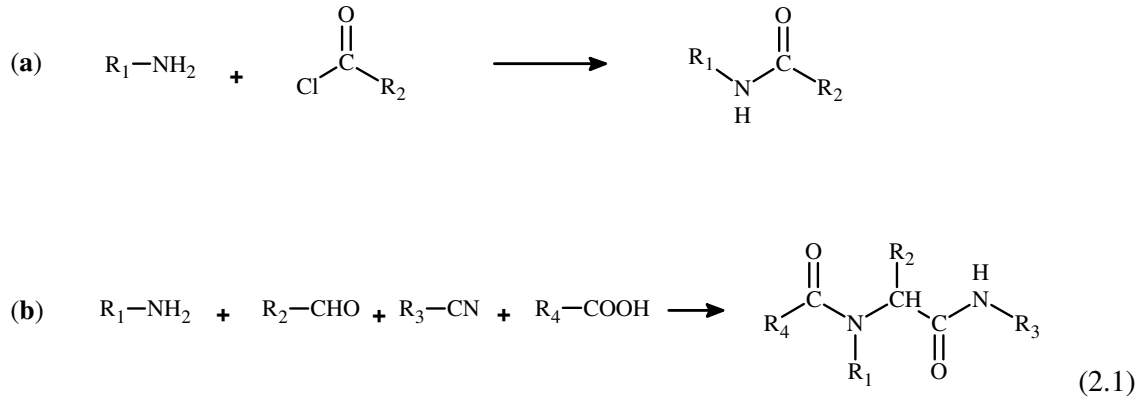


Şekil 2.1 Klasik ve multikomponent reaksiyonlar (Stribing vd., 2005)

Multikomponent reaksiyonlar üretkenliklerinin fazla olması, verim yüksekliği, convergence olması, kolay uygulanması, küçük molekül ağırlıklı bileşiklerin hızlı ve yüksek verimde üretimi, yüksek atom ekonomisi, total sentezler için kullanımı ve bu konuda çok geniş literatürler bulunması nedeniyle diğer tüm reaksiyon türleri arasında önemli bir yere sahip olmaktadır. Biyolojik olarak aktif bileşiklerin tanınması ve optimizasyonunda çok yararlı olan bu reaksiyon türü kullanılarak ilaç ürünlerinin keşfinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Küçük molekülü organik bileşiklerin birçoğu potansiyel ilaç hammaddesi olduğundan bu tür bileşiklerin elde edilebilmesi için çok fazla araştırma yapılmaktadır. Örneğin; peptidler ve oligonükleotidler biyolojik olarak aktif terapatik olarak kullanılmaktadır (Dömling, 2000).

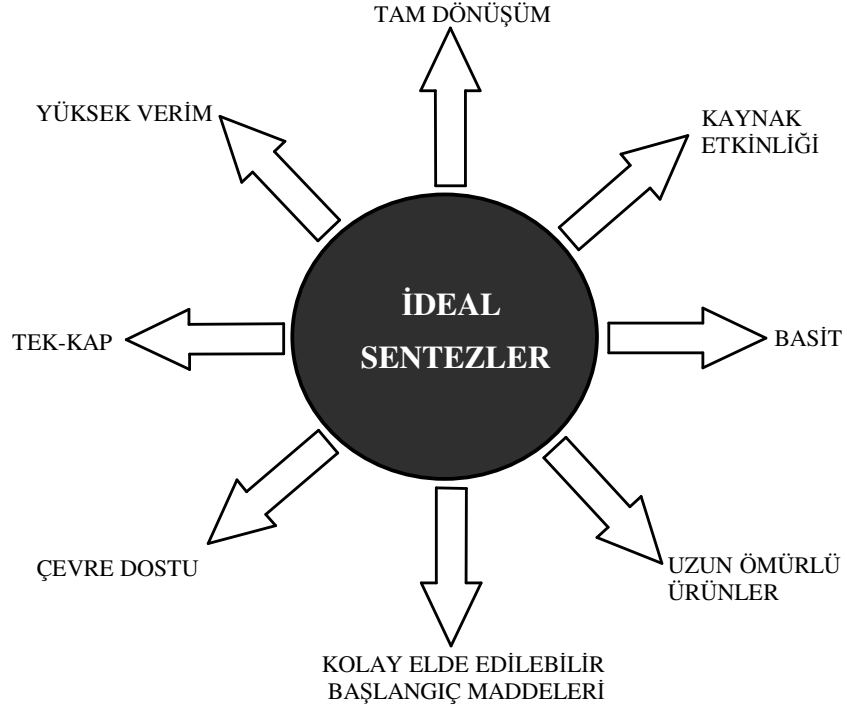
Tüm bu nedenlerden dolayı, tek bir reaksiyon basamağında farklı türde başlangıç maddeleri reaksiyona sokularak organik bileşikler sınıfına hızlı ve kolay katkılar yapabilmek için multikomponent reaksiyon tekniğinin kullanılması düşünülmüş ve akademik çalışmalar için çok önemli bir gelişmeyi gerçekleştireceğine inanılmıştır.

Tek-kap yöntemi ile gerçekleştirilen multikomponent reaksiyonlar **(b)**, klasik çok basamaklı organik reaksiyonlardan **(a)** daha kolay gerçekleştirilmektedir (Zhu ve Bienayme, 2005).

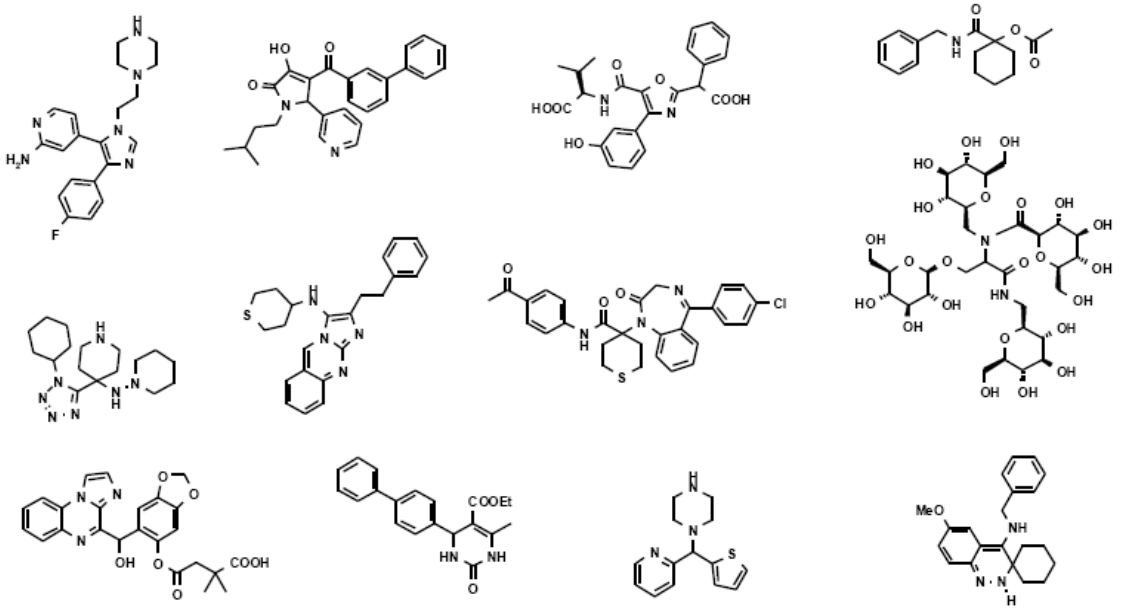


Bulunan ve tasarlanan yeni ve kullanışlı multikomponent reaksiyonların hedefi organik kimyanın temel düşüncesinin daha iyi kavranması ve organik kimyacılar için yararlı olacak yeni fikirlerin geliştirilmesidir (Weber, 1999).

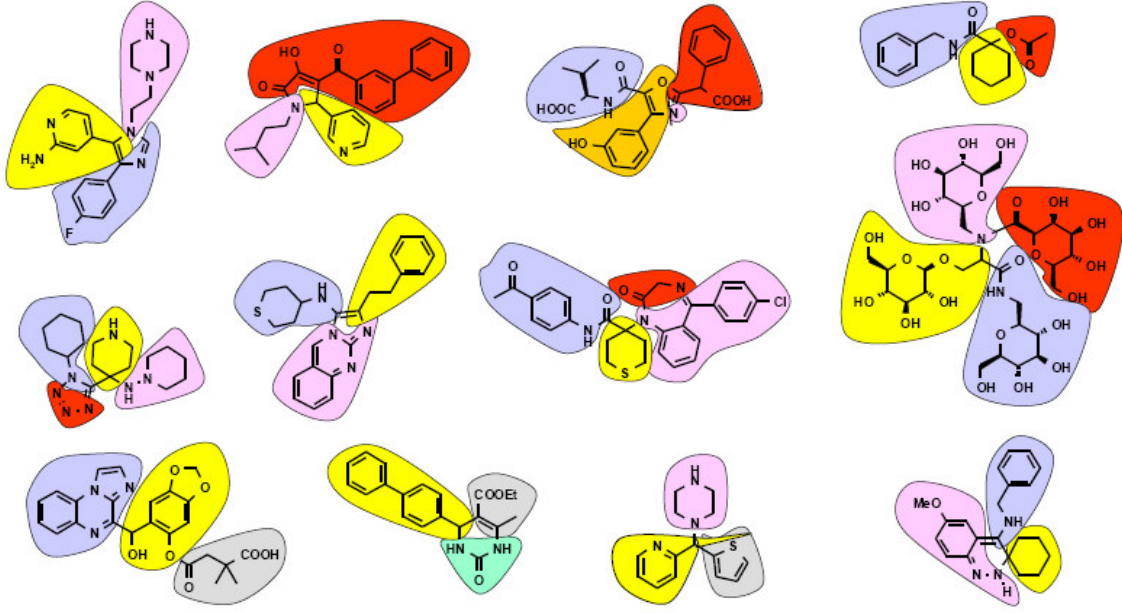
Sentez yöntemlerinin kalitesi, basamak sayısı, toplam verim, seçicilik, maliyet, araştırma ihtiyaçları, gelişme zamanı, uygulama zamanı, çevre dostu olması gibi pek çok parametrenin ölçülmesi ile belirlenebilmektedir (Şekil 2.2). Bu açıdan bakıldığında multikomponent reaksiyonlar ideal bir sentez yöntemi olarak kabul görmektedir (Wender vd., 1997). Nitekim, Şekil 2.3'te örnek olarak gösterilen tipteki bileşikler, Şekil 2.4'te açıklandığı gibi farklı bileşikler arasındaki multikomponent reaksiyonlar ile sentezlenebilmektedir.



Şekil 2.2 İdeal sentez yöntemlerinin özellikleri.



Şekil 2.3 Sentezlenmesi hedeflenen organik bileşikler (Corey ve Cheng, 1995).

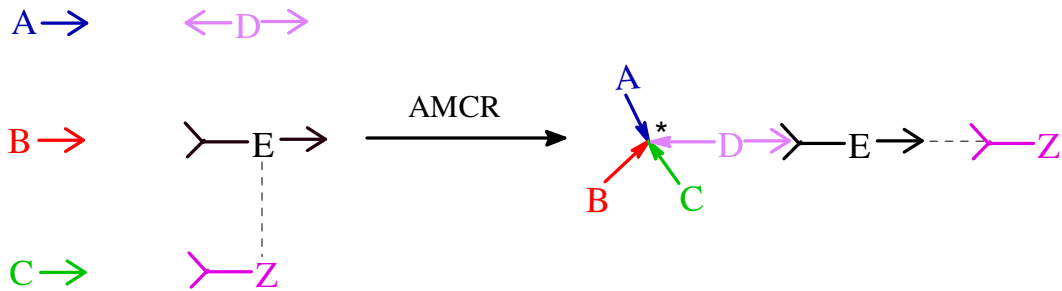


Şekil 2.4 Sentezlenmesi hedeflenen bileşiklerin MCRs ile sentezi (Corey ve Cheng, 1995).

## 2.2 Multikomponent Reaksiyonların Tanımı

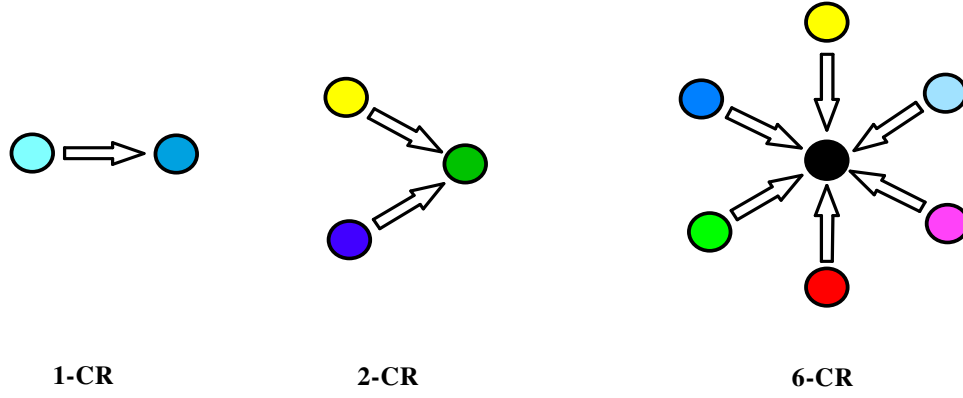
Multikomponent reaksiyonlar, üç ya da daha fazla sayıda başlangıç maddesinin tek bir reaksiyon kabı içerisinde tüm başlangıç maddelerinin kısımlarını içeren hedef ürünü oluşturmak üzere vermiş oldukları reaksiyonlara verilen addır. Multikomponent reaksiyonlar İngilizce söyleniş şekli olan *multicomponent reactions* göz önüne alınarak "MCRs" kısaltması ile gösterilmektedir (Zhu ve Bienayme, 2005).

Bu reaksiyon tekniğinin gelişiminde önder isimlerden biri olan İvar Ugi MCR'ları "Multikomponent reaksiyonlar ikiden daha fazla sayıda başlangıç maddesini one-pot(tek-kap) reaksiyon ile doğrudan ürünlerine dönüştürür" şeklinde tanımlamıştır (Ugi vd., 1998).



Şekil 2.5 Multikomponent reaksiyonların genel gösterimi.

Başlangıç maddelerinin doğrudan ürünlere dönüştüğü kimyasal prosesler "one-pot (tek-kap) reaksiyonlar" olarak adlandırılır. Bir kimyasal reaksiyondan elde edilen ürün, en az iki yeni kimyasal bağ içeriyorsa bu reaksiyona tek-kap multikomponent reaksiyon adı verilmektedir. Böylece, MCR'ler one-pot reaksiyonların bir parçası olmaktadır (Ugi vd., 1998).



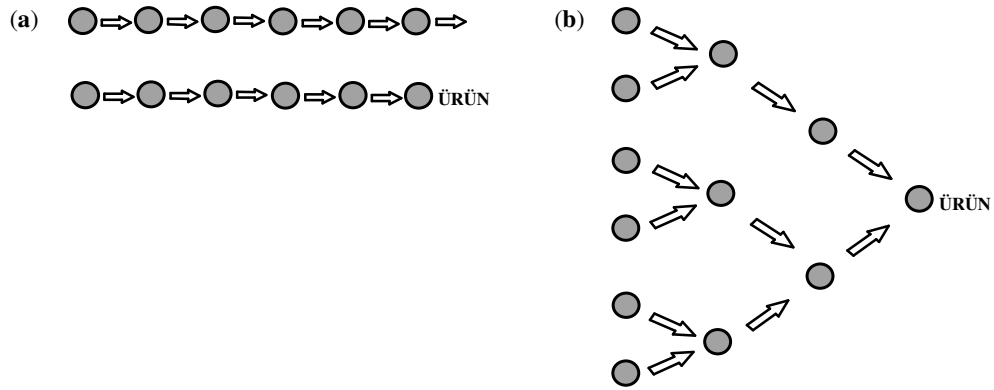
Şekil 2.6 Divergent 1-bileşenli, convergent 2 ve 6-bileşenli reaksiyonlar (Dömling, 2002).

Multikomponent reaksiyonlar, reaksiyonun her basamağında bir önceki aşamada görev alan maddelerin fonksiyonel özelliklerinin değişmediği bir dizi basamak halinde ilerleyen bir domino prosesidir. Alışılmış çok basamaklı sentez yöntemlerinin aksine, multikomponent reaksiyonlarda herhangi bir ara ürün izole edilmeden, reaksiyon koşulları değiştirilmeden ya da reaktan eklenmeden ürünün oluşumu tek-kap yöntemiyle gerçekleştirilmektedir. Bu tip reaksiyonlar pek çok ara basamak ürünü ve son ürünün izolasyonu ve saflaştırılması gibi birbirini izleyen işlemleri gerektirmediğinden hem çalışma zamanı hem de enerji bakımından tasarruf sağlamaktadır (Ugi, 1998).

Kimyasal reaksiyonların bir çoğunda bir ya da daha fazla sayıdaki başlangıç maddesi ile ürünler arasındaki değişimler denge halindedir. Aslında tercih edilen reaksiyonlar pratik olarak geri dönüşümsüz gerçekleşen reaksiyonlardır. Bir kimyasal ürün birçok başlangıç maddesi kullanılarak elde edilmişse, bu ürünün hazırlanması için genellikle basamaklar halinde ilerleyen bir reaksiyon dizisi kullanılmıştır. Multikomponent reaksiyonların reaksiyon dengesi ise, geri dönüşümsüz ürün oluşum basamağı tarafından belirlenmektedir. Geri dönüşümsüz olarak gerçekleşen multikomponent reaksiyonlar preparatif çalışmaya hemen hemen hiç gerek olmadığı ve saf ürünler kantitatif verimle elde edilebildiği için farklı başlangıç maddeleri tek-kap yöntemi ile doğrudan ürünlere dönüştürülebilmektedir. Hedeflenen bir ürün MCR ile elde edilebiliyorsa bu preparatif kimya için önemli bir avantajdır (Ugi vd., 1998).

Bir multikomponent reaksiyonda, başlangıç maddeleri tek bir reaksiyon basamağında hedeflenen ürüne dönüştürülemez. İki bileşenli birçok alt reaksiyon meydana gelir. Bu alt reaksiyonlar bazı ürün ve yan ürünlerin oluşumuna yol açar (Ugi, 1998).

Bir çok alanda yararlı olabilecek ürünlerin sentezlenmesinde multikomponent reaksiyonlar klasik sentez yöntemlerine (lineer ve tekrarlayan ya da divergent sentezler) oranla çok daha önemli avantajlara sahiptir. Lineer, çok basamaklı sentez reaksiyonlarının her basamağında aynı verimin elde edildiği kabul edilse dahi, convergent sentez yöntemi ile gerçekleştirilen reaksiyonların verimi divergent sentez yöntemlerine oranla çok daha yüksektir. Convergent sentez yönteminde birçok reaksiyon basamağı paralel olarak gerçekleştirildiğinden ve farklı lokasyonlar oluşabildiğinden reaksiyon süresinde önemli bir azalma meydana gelmektedir. Convergent sentez yöntemine benzerlik durumunda multikomponent reaksiyonlar convergent reaksiyonlar olarak adlandırılmaktadır. Çünkü tek bir reaksiyon basamağında birçok molekül birleşerek hedeflenen ürünü oluşturmaktadır (Beck vd., 2000).



Şekil 2.7 (a) Lineer 12 basamaklı divergent sentez, (b) 12 basamaklı convergent sentez.

Multikomponent reaksiyonlar organik moleküllerin pek çok türevinin sentezlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu reaksiyonların çeşitliliği sayesinde reaksiyon sonucunda elde edilmesi olası ürünlerin sayısı en üst noktaya çıkmaktadır. Bu sayede çok geniş bir kimyasal alan kontrol edilebilmekte ve reaksiyonun matematiksel analizi yapıldığında oldukça ilginç bir durum ortaya çıkmaktadır. Örneğin Ugi 1961 yılında başlangıç maddesi olarak amin, aldehid, karboksilli asid ve izosiyanyür bileşiklerinin her birinden 1000 tane kullanarak  $1000^4$  tane ürünün elde edilebileceğini göstermiştir. Matematiksel yaklaşımdan da görüldüğü gibi multikomponent reaksiyonlar klasik kimyasal reaksiyonlardan çok daha fazla çeşitlilik sunmaktadır (Zhu ve Bienayme, 2005).

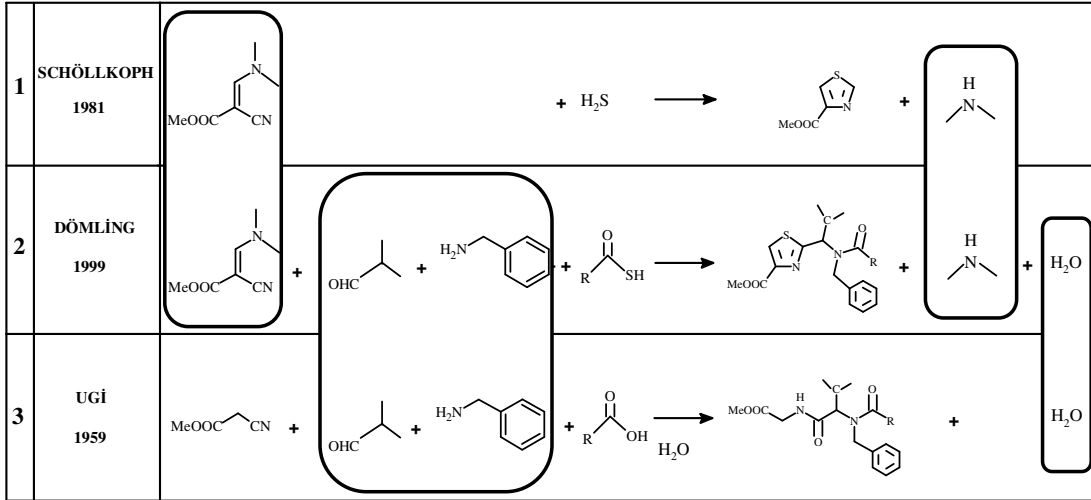
Multikomponent reaksiyonların verimliliği ve kalitesi Tietze tarafından bulunan bağ-oluşum ekonomisi ölçüsüne göre belirlenmektedir. Bu ölçüm, İngilizce karşılığı olan "bond-forming economy" teriminin baş harflerinden çıkılarak "BFE" şeklinde kısaca ifade edilmektedir. Tek-basamakta gerçekleşen multikomponent reaksiyonlarda reaksiyon sonucunda oluşan ürün, başlangıç maddelerinin birçok kısmını içerdiği için oldukça yüksek BFE özelliği göstermektedir. Multikomponent reaksiyonlar ile tek-kap içerisinde gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda oluşan ürünün içerdiği yeni bağ sayısı, bilinen klasik reaksiyonlara göre çok daha fazla olmaktadır. Böylece ürün yüksek BFE özelliği kazanmaktadır (Tietze, 1996).

Multikomponent reaksiyonlar, çevresel koşullar, çözücü, sıcaklık, katalizör, konsantrasyon, başlangıç maddelerinin türü ve fonksiyonel grupları gibi birçok parametreye bağlıdır.

### **2.3 Yeni Multikomponent Reaksiyonların Bulunması**

Bir kimyasal reaksiyon, başlangıç maddelerinin tamamının ürünlere dönüşümünü içeren bir süreçtir. Bu dönüşüm sonucunda moleküllerin bağlanma özellikleri değişmiş olur. Bunun yanı sıra, bir kimyasal reaksiyon bu reaksiyonun mekanizmasını oluşturan birkaç temel reaksiyon basamağından meydana gelmektedir. Birbirini izleyen basamaklardan oluşan ve yüksek düzenlenmeye sahip bu reaksiyonlar sonucunda oluşan organik reaksiyonların binlercesi organik kimya literatüründe bulunmasına rağmen bu reaksiyon basamaklarının sayısı sınırlıdır. 9. Yüzyılın başlarında organik kimya çalışmalarının başlamasıyla birlikte, Novalis, Berzelius, Döberiner, Wöhler, Leibig ve diğer araştırmacılar reaktivite, yeni reaksiyonların bulunması, bu reaksiyonların mekanizmaları ve sınıflandırılmaları üzerinde çalışmışlardır (Zhu ve Bienayme, 2005).

Bir organik reaksiyonu kalitatif olarak değerlendirmek oldukça zordur. Yeni bir kimyasal reaksiyon, literatürde yer alan benzer reaksiyonların mekanizma, başlangıç maddeleri, ürünleri, olanak ve sınırlama gibi karakteristik özellikleri ile karşılaştırılabilir. Örneğin; Schöllkopf tarafından 1981 yılında gerçekleştirilen tiyazol sentezine benzeyen reaksiyonlar, aslında 1959 yılında Ugi (U-4CR) ve daha sonra da 1999 yılında Dömling tarafından yapılmıştır. Bu üç kimyasal reaksiyon Şekil 2.8'de gösterildiği gibi karşılaştırıldığında başlangıç maddeleri ve ürünler arasında küçük farklılıklar olduğu görülmektedir. 2 nolu reaksiyon 1 ve 3 nolu reaksiyon ile ortak başlangıç maddeleri ve ürünlere sahipken her kimyasal reaksiyon en az bir tane diğerlerinde bulunmayan bir bileşen bulundurmaktadır. Tüm reaksiyonların ürünleri aynı değildir. 1 ve 2 nolu reaksiyonlar birbirine benzemeyen substitusyona sahip tiyazol ürünlerinin oluşumu ile sonuçlanmaktadır.



Şekil 2.8 Üç multikomponent reaksiyonun karşılaştırılması (Zhu ve Bienayme, 2005).

1 nolu reaksiyon ile tek bir tiyazol ürünü elde edilebilirken, 2 nolu reaksiyonun tiyazol ürünü oldukça değişkendir. 3 nolu reaksiyonun ürünü ise en değişken ürün olup, bu ürün bir tiyazol türevi değildir (Zhu ve Bienayme, 2005).

### 2.3.1 Kombinasyonel Multikomponent Reaksiyonlar

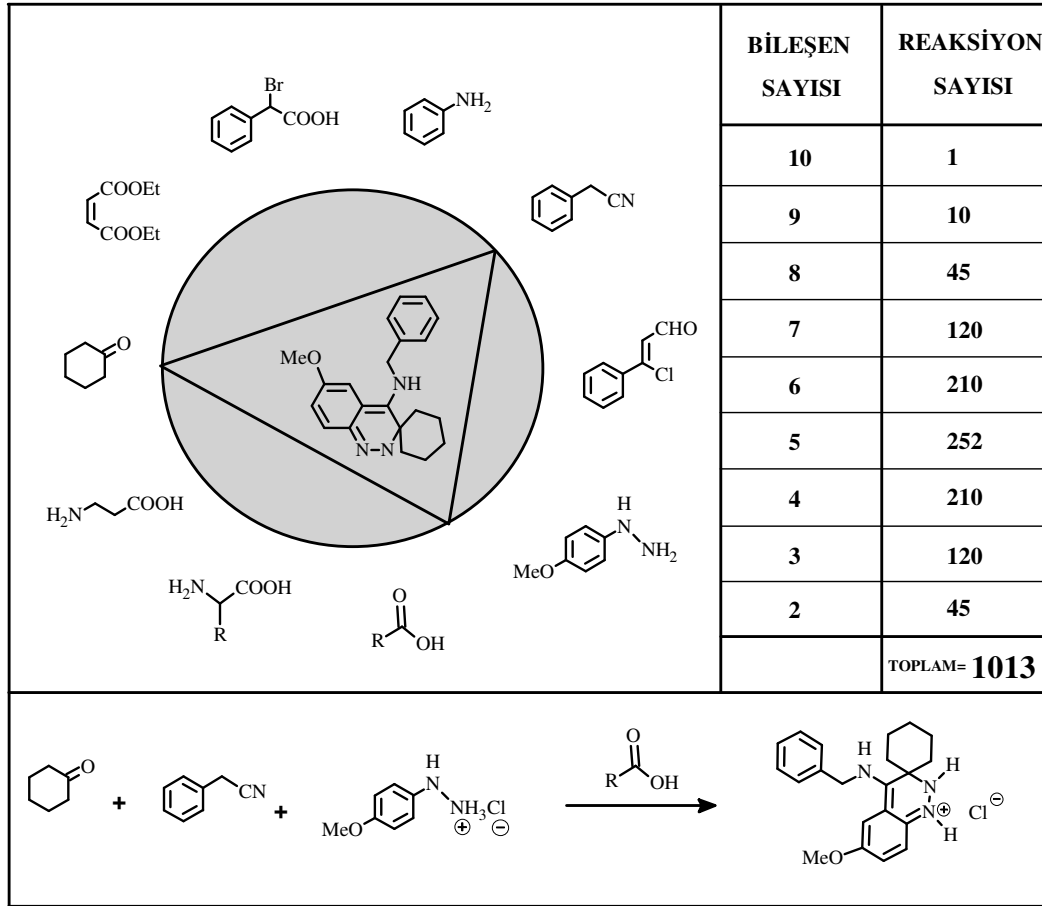
Weber ve Lacke adlı bilim adamları yeni multikomponent reaksiyonlar bulabilmek için bir dizi sentez basamağını içeren yeni bir yaklaşım ortaya attılar. Bu yaklaşımda farklı fonksiyonel gruplara sahip 10 başlangıç maddesi olası tüm multikomponent türlerinde birbirleri ile reaksiyona sokulmuştur. Bunun sonucu olarak Şekil 2.9’da gösterildiği gibi sadece bir tane 10-CR, 10 tane 9-CR, 45 tane 8-CR ve sırasıyla tüm diğer kimyasal reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon formülüne göre 10 başlangıç maddesinin reaksiyonu sonucunda 1013 tane kombinasyon olasılığı olduğu belirlenmiştir. 1013 kombinasyonun tümünde başlangıç maddelerinin 0.1 M konsantrasyonda çözeltileri hazırlanmış ve 20°C sıcaklıkta 24 saat süre ile reaksiyon sürdürülmüştür. Başlangıç maddelerinin kolay elde edilebilir ve kimyasal değişime uğrayabilmesi için bir ya da daha fazla sayıda fonksiyonel gruba sahip olması gerekmektedir. Reaksiyonların her bir kombinasyonunun analizi için HPLC-MS cihazı kullanılmıştır.

Örneğin; Brönsted asidi olarak kullanılan asetik asid varlığında benzil izosiyanür, sikloheksanon, ve 4-metoksifenilhidrazin arasındaki multikomponent reaksiyon sonucunda 2,3-dihidrokinolinler elde edilmiştir (Lacke ve Weber, 1996).



Benzer şekilde Mironov tarafından multikomponent reaksiyonların kombinasyonel kimyası için yeni bir yaklaşım ortaya atılmıştır. Bu yaklaşım, başlangıç maddelerinin oligomerizasyon ürünleri ile yer değiştirmesini içermektedir.

Böylece, yeni multikomponent reaksiyonların bulunması için yeni bir yöntem tamamen tesadüfi olarak ortaya çıkmıştır. Bu yöntemin kullanılmasıyla gelecekte çok daha fazla multikomponent reaksiyon bulunabilecek ve araştırmalar hız kazanacaktır.

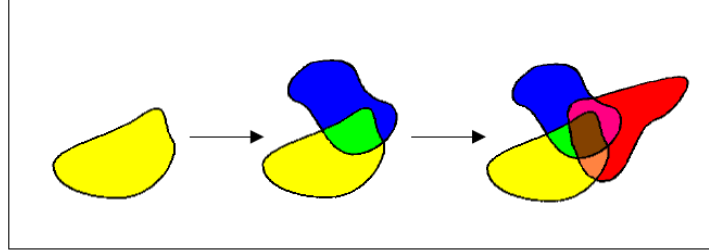


Şekil 2.9 Kombinasyonel multikomponent reaksiyonlar (Lacke ve Weber, 1996).

### 2.3.2 Multikomponent Reaksiyonların Birleştirilmesi

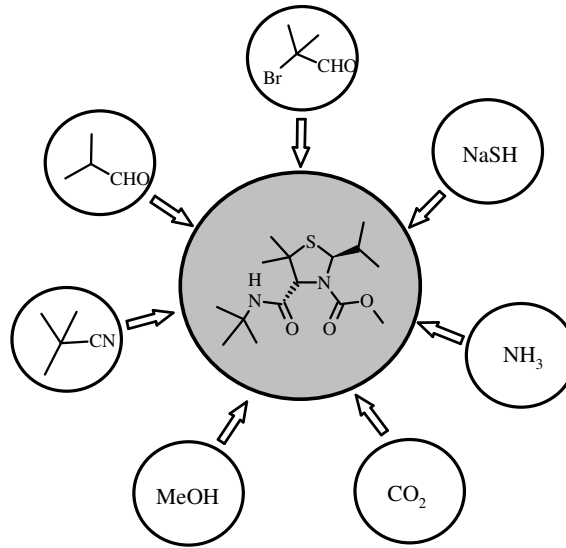
Yeni multikomponent reaksiyonların bulunabilmesi için kullanılan bir başka yöntem, 1993 yılında Dömling ve çalışma arkadaşları tarafından bulunmuştur. Bu yöntem "birleştirilmiş multikomponent reaksiyonlar" olarak adlandırılmıştır. Bu yöntem kullanılarak tek bir multikomponent reaksiyonda çok fazla sayıda başlangıç maddesi aynı anda reaksiyona sokulamadığından birkaç multikomponent reaksiyon birleştirilerek başlangıç maddelerinin

sayısının artırılması hedeflenmiştir. Bir multikomponent reaksiyonun ürünü ya da ara basamak ürünü bir başka multikomponent reaksiyonun ara basamak ürünü ya da başlangıç maddesi ise bu iki multikomponent reaksiyon birleştirilebilir ve bunun sonucunda yeni bir reaksiyon ürünü oluşturulmuş olur (Dömling ve Ugi, 1993).



Şekil 2.10 Multikomponent reaksiyonların birleştirilmesi (Zhu ve Bienayme, 2005).

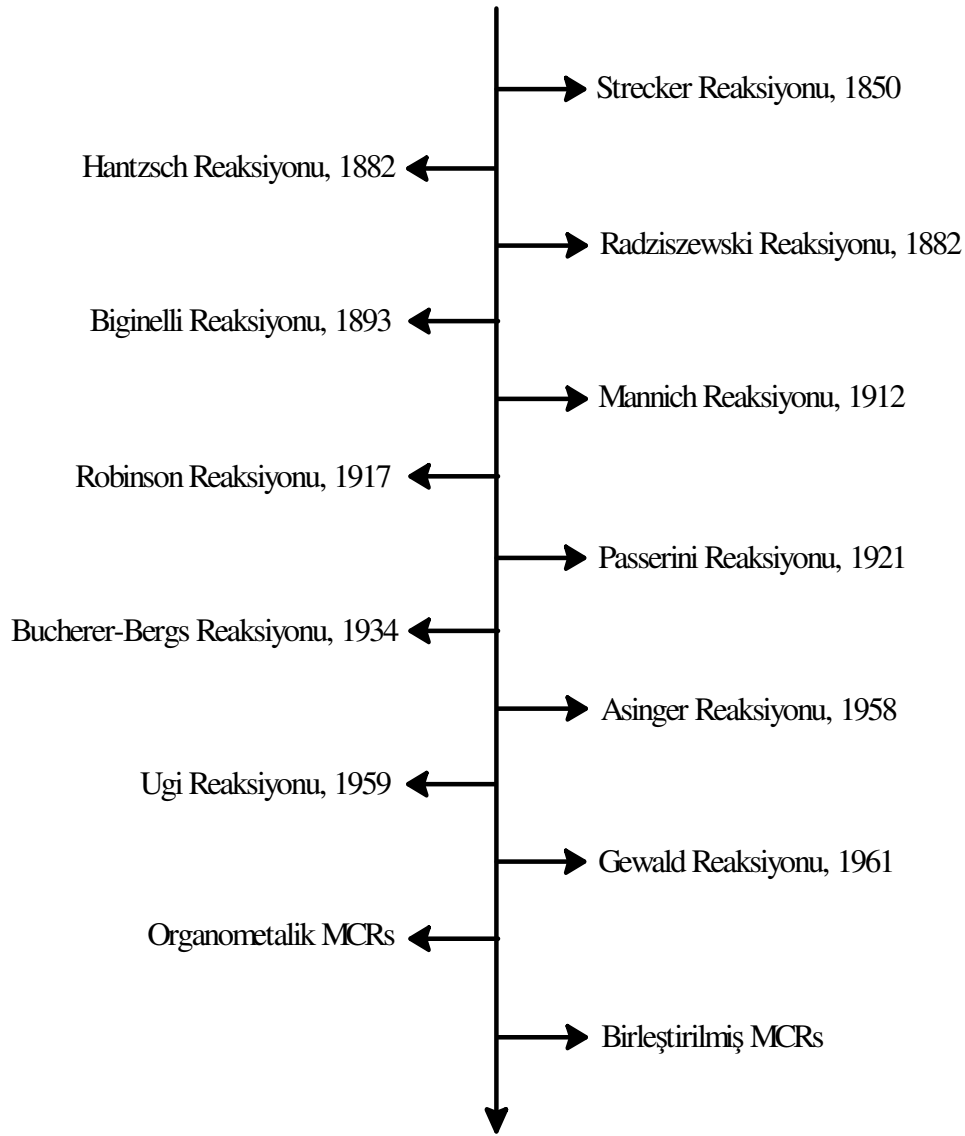
$\alpha$ -Bromoizobutiraldehid, izobutiraldehid, amonyak, sodyum hidrojen sülfür, tert-butil izosiyaniür, karbon dioksit ve metanol arasındaki ilk 7 bileşenli multikomponent reaksiyon bu yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.11). Bu 7 bileşenli reaksiyon, Ugi reaksiyonunun bir türü ile Asinger reaksiyonunun birleştirilmiş halidir. Örneğin;  $\alpha$ -Bromo aldehydler, aldehydler, amonyak ve sodyum hidrojen sülfürün A-4CR türü reaksiyonu sonucunda heterohalkalı bir Schiff bazı olan tiyazolin bileşiği oluşmaktadır. Elde edilen bu Schiff bazı, Ugi reaksiyonunda önemli bir ara basamak ürünüdür. Böylece iki multikomponent reaksiyonunun birleştirilmesi ile yeni bir ürün olan tiyazolidin türevi elde edilmiştir (Dömling, Ugi ve Herdtweck, 1998).



Şekil 2.11 İlk 7 bileşenli multikomponent reaksiyon

Multikomponent reaksiyonların birleştirilmesini içeren bir başka reaksiyon ise Ugi tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde P-3CR ile U-5C-4CR türü reaksiyonlar birleştirilmiştir. Örneğin; glutarik ya da aspartik asid metanol içinde aldehid ve izosiyanürün bir ekivalenti ile reaksiyona sokulduğunda Ugi ürününe benzeyen bir ürün elde edilmiştir. Elde edilen bu ara basamak ürünü, izole edilmeden ikinci basamakta fonksiyonel grup içeren karboksilli asid, aldehid ve izosiyanürün bir ekivalenti ile reaksiyona girerek Passerini ürününü vermiştir (Ugi, Demharter vd., 1996).

## 2.4 Multikomponent Reaksiyonların Tarihsel Gelişimi

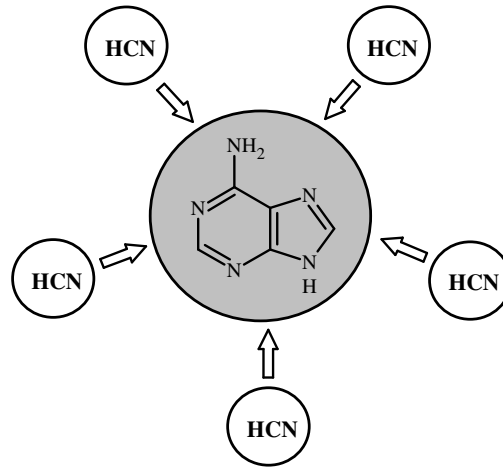


Şekil 2.12 Multikomponent reaksiyonların tarihsel gelişimi.

Dünyamızda organo-kimyasal ürünlerin oluşumu yaklaşık 4.6 milyon yıl önce başlamıştır. Bu süreç içerisinde doğal atmosferde pek çok kimyasal bileşik oluşmuştur. Bu oluşum reaksiyonları, iki bileşenli klasik kimyasal reaksiyonlardan ziyade multikomponent reaksiyonlar türünde reaksiyonlardı. Dolayısıyla, dünyada kimyasal reaksiyonlar başlar başlamaz multikomponent reaksiyonlar türünde reaksiyonlar başlamış ve pek çok organik molekül oluşmuştur.

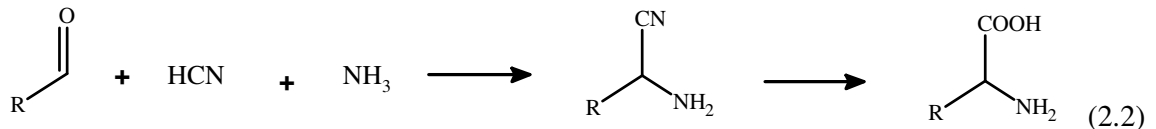
Çok geçmeden canlı hücreler oluşmaya başlamıştır. Bu canlı hücreler kimyasal bileşiklerin oluşumunda geçiş materyalleri olarak kullanılmış ve kimyasal bileşiklerin sayısında çok büyük bir ilerleme gerçekleşmiştir (Ugi vd., 1998).

Örneğin DNA ve RNA'nın başlıca bileşeni olan adenin, doğada amonyağın katalitik etkisi ile 5 molekül HCN'in kondenzasyonundan prebiyotik şartlar altında oluşmaktadır (Ugi, Dömling ve Hörl, 1994):

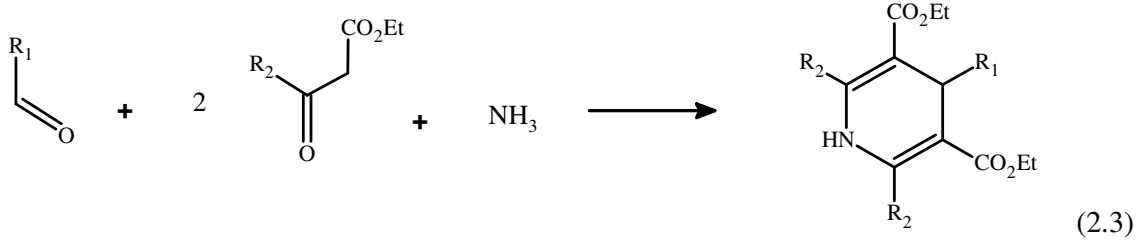


Şekil 2.13 Adenin molekülünün prebiyotik sentezi.

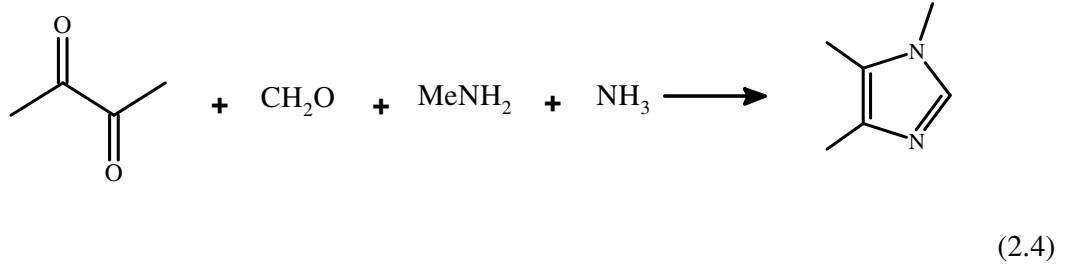
Multikomponent reaksiyonlar kimyasına ilk modern katkı 1850 yılında Strecker tarafından yapılmıştır.  $\alpha$ -Aminoasitlerin en önemli sentez yöntemlerinden biri olan bu yöntemde, en önemli reaksiyon basamağı aldehid, hidrojen siyanür ve amonyağın tek bir kap içerisindeki reaksiyonu sonucu  $\alpha$ -aminonitrillerin elde edilmesidir. Ara ürün olarak meydana gelen  $\alpha$ -aminonitrillerin hidrolizi sonucu ise  $\alpha$ -aminoasitler oluşmaktadır (Hellmann ve Opitz, 1960):



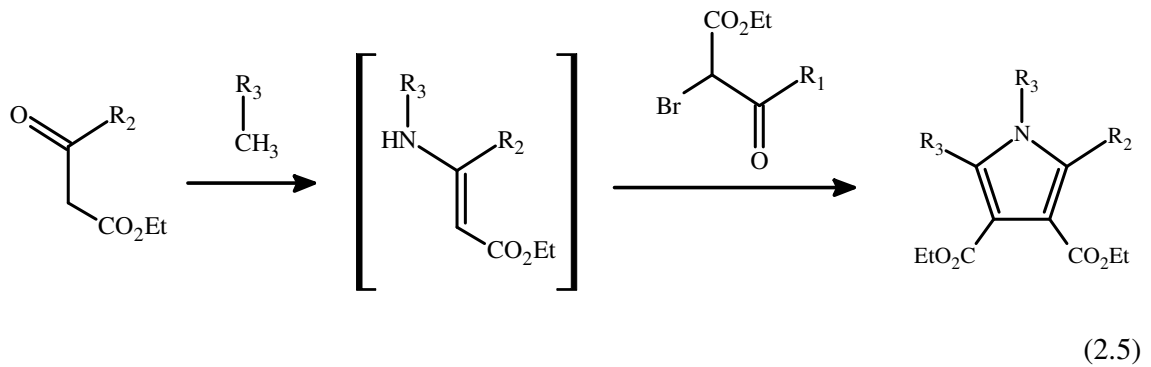
Multikomponent reaksiyonlar kimyasının ilerlemesi 1882 yılında Hantzsch tarafından yapılan çalışmalar ile gerçekleşmiştir. Hantzsch aldehid, amonyak ve iki ekivalent  $\beta$ -ketoesterin aynı kap içerisindeki reaksiyonu sonucu simetrik bir yapıya sahip olan substitue dihidropiridinleri sentezlemiştir (Hellmann ve Opitz, 1960):



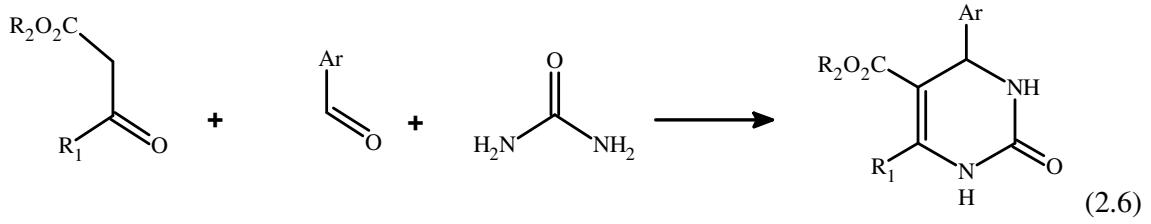
1882 yılında Radziszewski tarafından çeşitli imidazol türevleri multikomponent reaksiyonlar ile başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Hellmann ve Opitz, 1960):



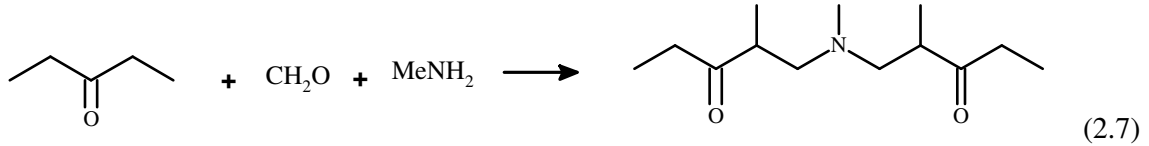
1890 yılında multikomponent reaksiyonlar kimyasına Hantzsch tarafından yapılan bir başka önemli katkı ise primer aminler,  $\beta$ -ketoesterler ve  $\alpha$ -halo- $\beta$ -ketoesterler arasında gerçekleştirilen reaksiyon sonucu substitue pirrol bileşiklerinin elde edilmesidir (Hellmann ve Opitz, 1960):



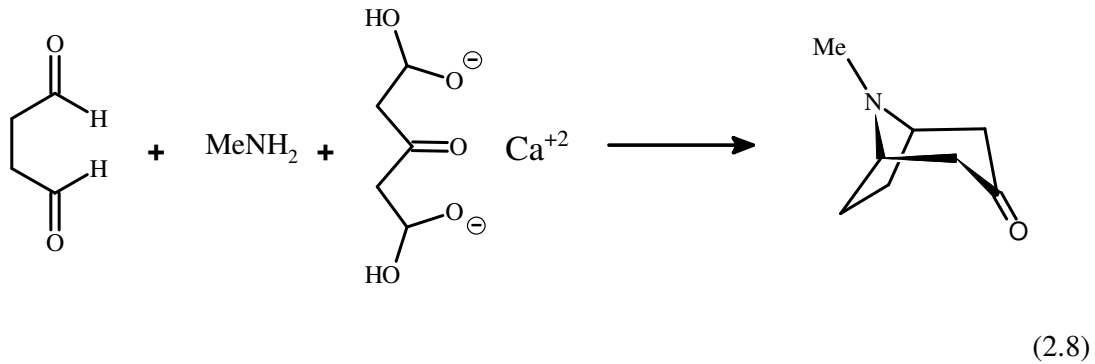
Substitue dihidropirimidin türü bileşiklerin multikomponent sentezleri 1893 yılında Biginelli tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonda  $\beta$ -ketoesterler asid katalizörlüğünde aromatik aldehidler ve üre ile çiklokondenzasyon reaksiyonuna uğratarak dihidropirimidinler elde edilmiştir (Kappe, 2000):



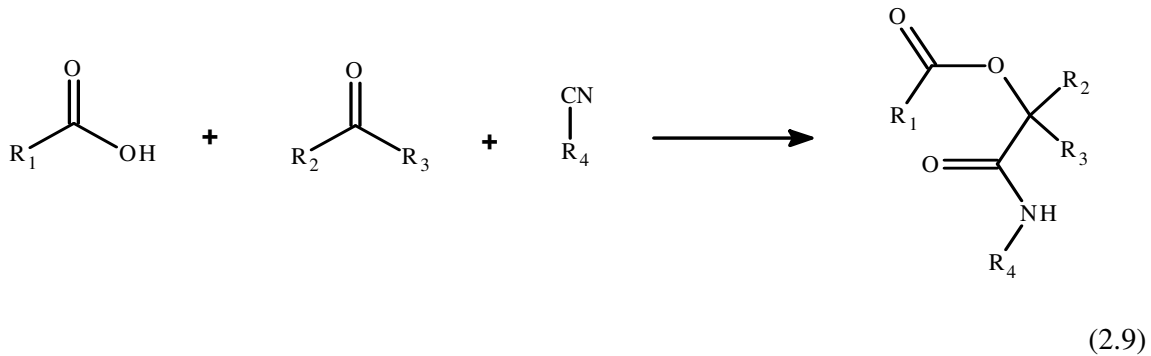
1912 yılında Mannich tarafından ketonlar, aldehidler ve aminler arasındaki tek-kap reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve "Mannich bazı" adı verilen ürün elde edilmiştir. (Bur ve Martin, 2001):



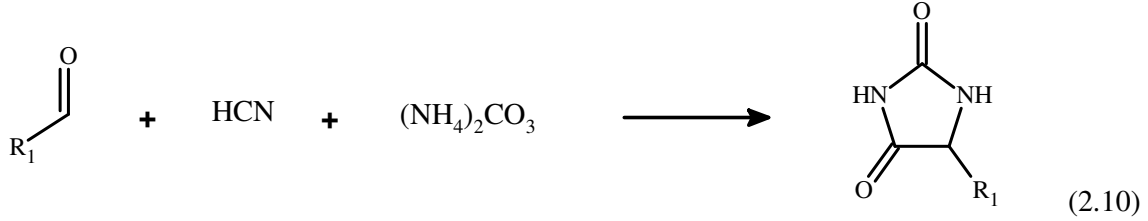
Doğal ürünlerin sentezlenmesiyle ilgili ilk önemli multikomponent reaksiyon, 1917 yılında Robinson tarafından gerçekleştirilmiştir. Robinson, bir alkaloid türü olan tropinon bileşiğini süksinik aldehid, metil amin ve asetondikarboksilik asidin kalsiyum tuzunun multikomponent reaksiyonu sonucu elde etmiştir (Veljkovic, 2005):



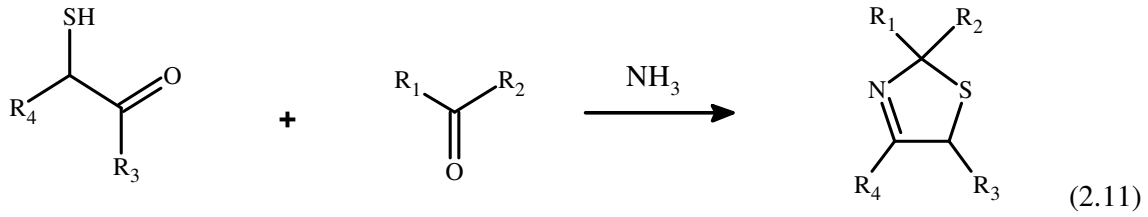
İzosiyanat türü bileşiklerin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı ilk multikomponent reaksiyon 1921 yılında Passerini tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu sentezde karboksilik asitler, karbonil bileşikleri ve izosiyanatlar tek-kap yöntemiyle reaksiyona sokularak  $\alpha$ -açiloksikarboksamidler elde edilmiştir (Dömling ve Ugi, 2000):



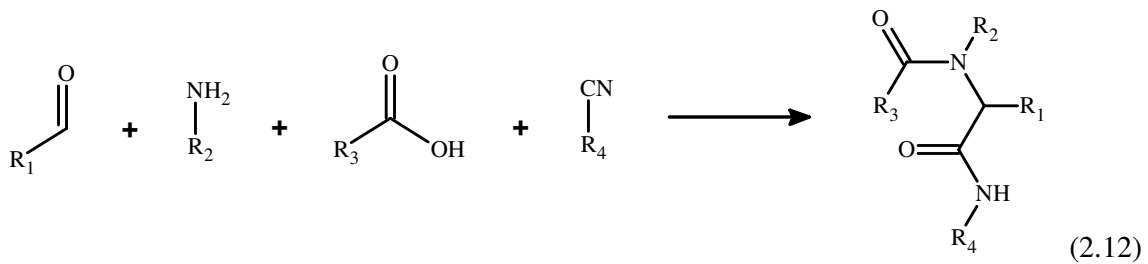
Bucherer ve Bergs tarafından 1934 yılında hidantoin bileşiğinin sentezi için dört-bileşenli bir reaksiyon tanımlanmıştır. Bu sentez yönteminde hidrojen siyanür, aldehid, amonyak ve karbon dioksidin tek-kap reaksiyonu ile kolaylıkla  $\alpha$ -aminoasidlere hidroliz olabilen hydantoin bileşiği elde edilmektedir (Kubik vd., 1994):



Multikomponent reaksiyonların önemli bir örneği ise 1958 yılında Asinger tarafından gerçekleştirilmiştir.  $\alpha$ -halokarbonil bileşikleri ve sodyum hidrojen sülfürün reaksiyonundan elde edilen tiyol bileşikleri, karbonil bileşikleri ve amonyak ile tek-kap reaksiyonuna uğratıldığında tiyazolin türevleri elde edilmiştir (Asinger vd., 1967):

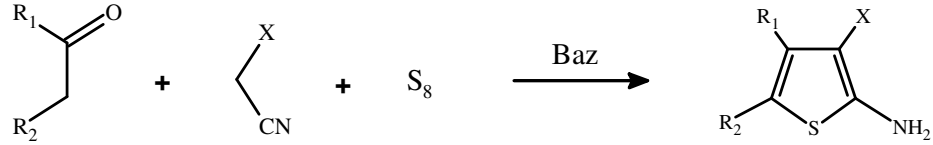


Günümüzde en çok kullanılan multikomponent reaksiyon 1959 yılında Ugi tarafından bulunmuştur. Ugi,  $\alpha$ -açilaminoamidlerin sentezini aldehidler, primer aminler, karboksilik asitler ve izosiyanatlar arasındaki 4-bileşenli multicomponent reaksiyon ile gerçekleştirmiştir (Ugi, Dömling ve Hörl, 1994 ve Dömling ve Ugi, 2000):



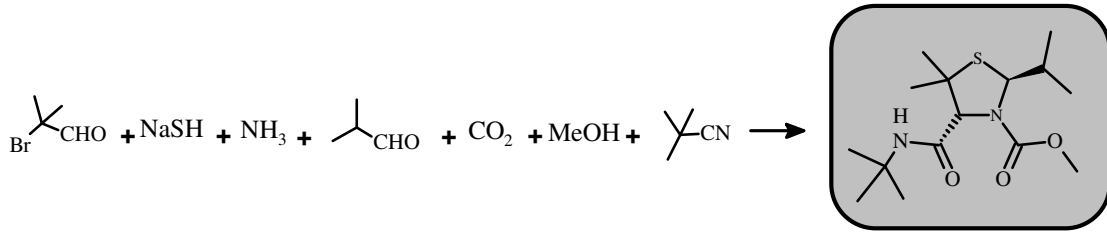
1961 yılında Gewald ve çalışma arkadaşları 3-konumunda siyano-, karbetoksi- ve karboksiamido- gibi elektron-çekici grupları; 4 ve 5-pozisyonlarında alkil-, aril-, çikloalkil- ve hetaril- grupları bulunan çeşitli polisubstitue tiyofen türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Çeşitli 2-aminotiyofen türevlerinin sentezlenmesini sağlayan bu metot ile ilgili 3 önemli modifikasyon tanımlanmıştır. Bu modifikasyonlar içinde en basit ve en zarif olanı tek-kap

prosesi ile gerçekleştirilendir. Bu proses, oda sıcaklığında bir amin varlığında aktive edilmiş bir nitril ve sülfür ile aldehid, keton ya da 1,3-dikarbonil bileşikleri arasındaki kondenzasyon reaksiyonunu içermektedir. Bu reaksiyonda çözücü olarak etanol, metanol, dimetilformamid, metil etil keton ya da çikloheksanon; amin olarak ise dietilamin, morfolin ya da trietilamin kullanılmaktadır (Sabnis vd., 1999):



(2.13)

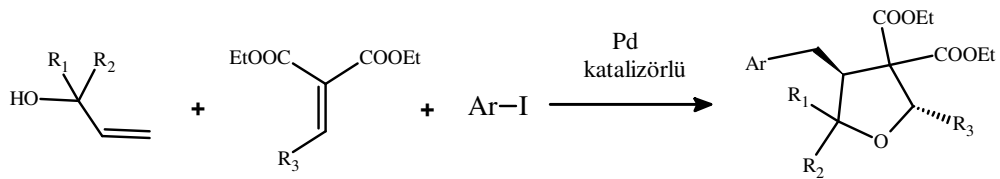
Tüm bu 3 ve 4 bileşenli reaksiyonların yanı sıra, 1993 yılında Ugi ve Dömling tarafından yedi bileşenli ilk reaksiyon gerçekleştirilmiş ve hedeflenen ürün % 43'lük bir verimle elde edilmiştir (Dömling, Ugi ve Herdtweck, 1998):



(2.14)

Daha sonraki yıllarda organometalik bileşiklerin kullanıldığı multikomponent reaksiyonlar yapılmaya başlanmıştır. İlk organometalik bileşik iki yüzyıl kadar önce 1760 yılında Fransız kimyacı Cadet tarafından sentezlenen  $(\text{CH}_3)_2\text{As}-\text{As}(\text{CH}_3)_2$  formülüne sahip "dikakodil" isimli bileşiktir. Organometalik bileşiklerin katalizör olarak kullanılabileceğinin anlaşılması üzerine multikomponent reaksiyonlarda bu tip bileşiklerin katalitik etkileri araştırılmaya başlanmış ve bazı önemli sonuçlar elde edilmiştir.

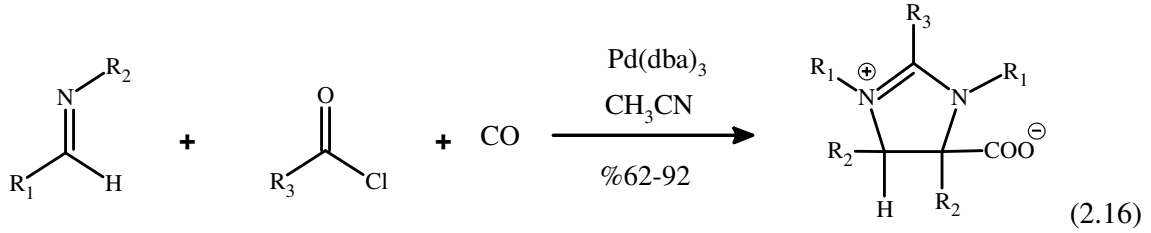
Tetrahidrofuran türevi bileşiklerin sentezi, palladyum katalizörü kullanılarak 1997 yılında Cavicchioli tarafından gerçekleştirilmiştir (Cavicchioli vd., 1997) :



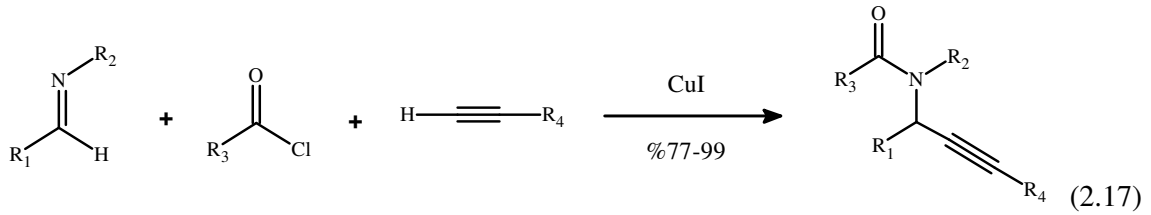
(2.15)



2003 yılında Dhawan da imidazolin türevi bileşikleri sentezleyebilmek için palladyum türü katalizörlerden yararlanmışır (Dhawan vd., 2003):



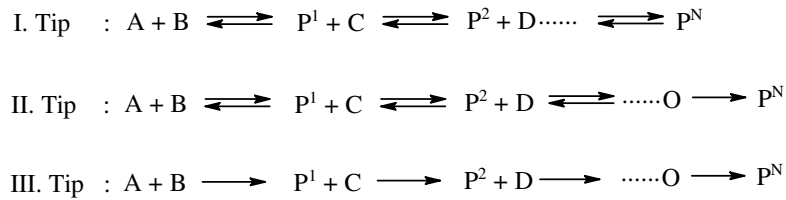
Daha sonra, Dhawan bakır katalizörlüğünde iminler, asid klorürler ve alkinlerin tek-kap reaksiyonu ile propargil amidler elde etmiştir (Dhawan vd., 2004):



## 2.5 Multikomponent Reaksiyonların Sınıflandırılması

Yeni multikomponent reaksiyonların keşfedilebilmesi için bu tür reaksiyonların karakteristik özelliklerinin ve amacının çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Multikomponent reaksiyonların keşfedilmesine öncülük yapmış ve bu tür reaksiyonların üretilmesine en büyük katkıyı sağlamış olan İvar Ugi tarafından multikomponent reaksiyonlar temel olarak üç ana sınıfa ayrılmıştır. Ugi bu sınıflandırmayı yaparken reaksiyon sırasında oluşan ara basamak ürünleri  $P^1$ ,  $P^2$ ..... ve hedeflenen son ürün  $P^N$  arasındaki denge durumlarını dikkate almıştır (Weber vd., 1999).

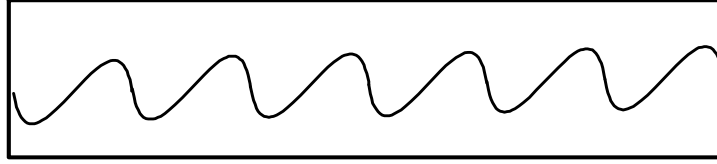
Tüm multikomponent reaksiyonlar son ürünün verimini ve saflığını etkileyen çok sayıdaki alt-reaksiyonlardan oluşmaktadır. Bu alt-reaksiyonların çoğunluğu birbirleri ile denge halindeyken bazıları geri dönüşümsüz (irreversibl) bir dengeye sahiptir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14 Multikomponent reaksiyon tipleri (Weber vd., 1999).

### 2.5.1 I. Tip Multikomponent Reaksiyonlar

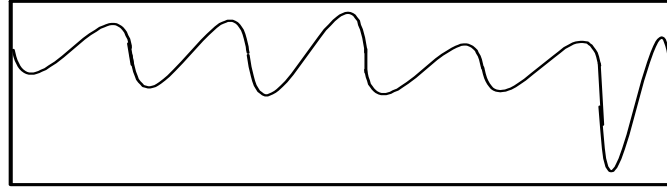
Multikomponent reaksiyonların bu tipinde başlangıç maddeleri, ara basamak ürünleri ve ürünler hareketli bir denge durumundadır. Denge reaksiyonlarının herhangi biri diğerine üstün gelebileceğinden reaksiyonun verimi % 0-100 arasında değişmektedir. Reaksiyon sonunda başlangıç maddeleri, ara basamak ürünleri ve ürünler karışım halinde bulunabileceği için reaksiyon ürününün izole edilmesi son derece güçtür. Reaksiyonun tam olarak gerçekleşmediği durumlarda istenmeyen bazı yan-reaksiyonlar meydana gelebilir ve bunun sonucunda istenmeyen yan ürünler oluşur (Ugi vd., 1998):



Şekil 2.15 I. Tip multikomponent reaksiyonların denge durumu.

### 2.5.2 II. Tip Multikomponent Reaksiyonlar

Reaksiyonun son basamağı olan ürün oluşum basamağı geri dönüşümsüz (irreversibl) olarak gerçekleşirken diğer tüm alt-reaksiyonlar birbirleri ile denge halindedir. Bu tip multikomponent reaksiyonlar, toplam denge ürünler yönüne olduğundan diğer reaksiyon tiplerine göre preparatif avantajlara sahiptir (Ugi vd., 1998):

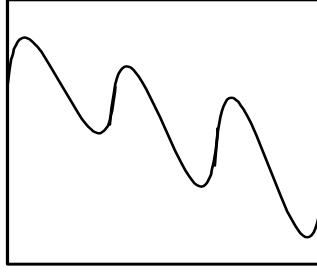


Şekil 2.16 II. Tip multikomponent reaksiyonların denge durumu.

### 2.5.3 III. Tip Multikomponent Reaksiyonlar

Başlangıç maddeleri geri dönüşümsüz (irreversibl) olarak gerçekleşen alt-reaksiyonların birbirini izlemesiyle ürünü oluşturur. Bu tür reaksiyonlar genellikle preparatif kimya çalışmalarında kullanılmakta olup istenmeyen bazı ara ürünlerin oluşumu ile de sonuçlanabilmektedir. Canlı hücrelerdeki kimyasal bileşiklerin birçoğu, alt-reaksiyonları enzimler tarafından hızlandırılan III. Tip reaksiyonlar ile oluşmaktadır.

İrreversibl olarak gerçekleşen bu alt-reaksiyonlar ya termodinamik ya da ekzotermik veya endotermik reaksiyonların kombinasyonu şeklinde meydana gelmektedir (Ugi vd., 1998):

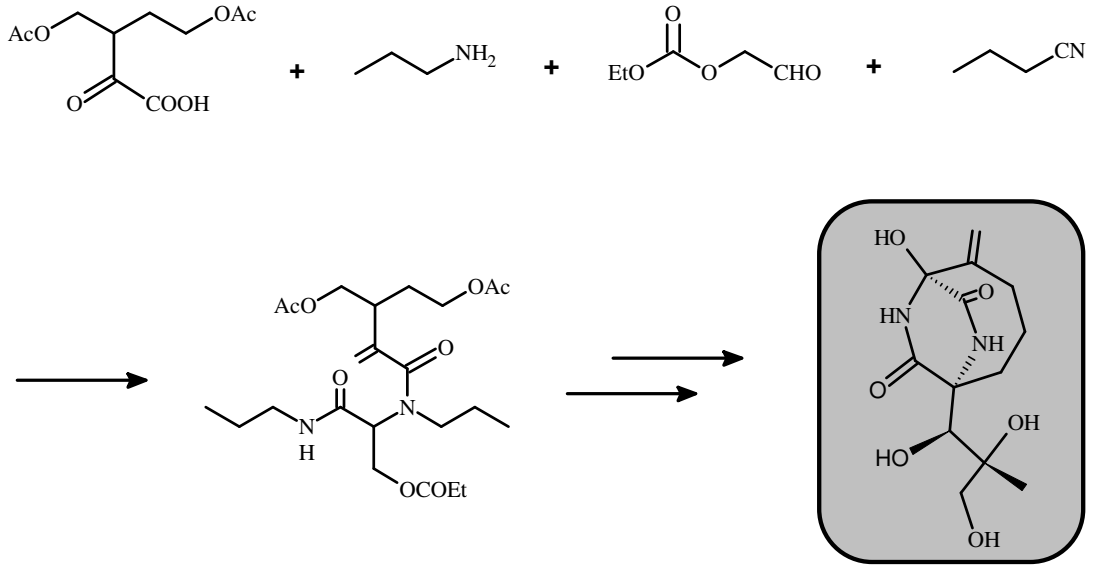


Şekil 2.17 III. Tip multikomponent reaksiyonların denge durumu.

Multikomponent reaksiyonlar "tandem", "cascade", "domino" ya da "zipper" olarak adlandırılan reaksiyon türleri ile karıştırılmamalıdır. Bu tür reaksiyonlarda, bir başlangıç maddesi birbirini takip eden pek çok basamakta reaksiyona giren birçok fonksiyonel grubu içermektedir. Bu maddeler, birbirini takip eden reaksiyonlar şeklinde gerçekleşiyorsa bu reaksiyonlar domino, tandem ya da zipper olarak tanımlanabilmelidir. Örneğin;  $A+B \rightleftharpoons P^1 \longrightarrow P^2 \longrightarrow \dots \longrightarrow P^N$ . Bu one-pot çok basamaklı sentez yöntemleri üçüncü reaktan C'nin katılmasına izin verecek  $A+B \rightleftharpoons P^1$  dönüşümüne bağlıdır (Ugi vd., 1998).

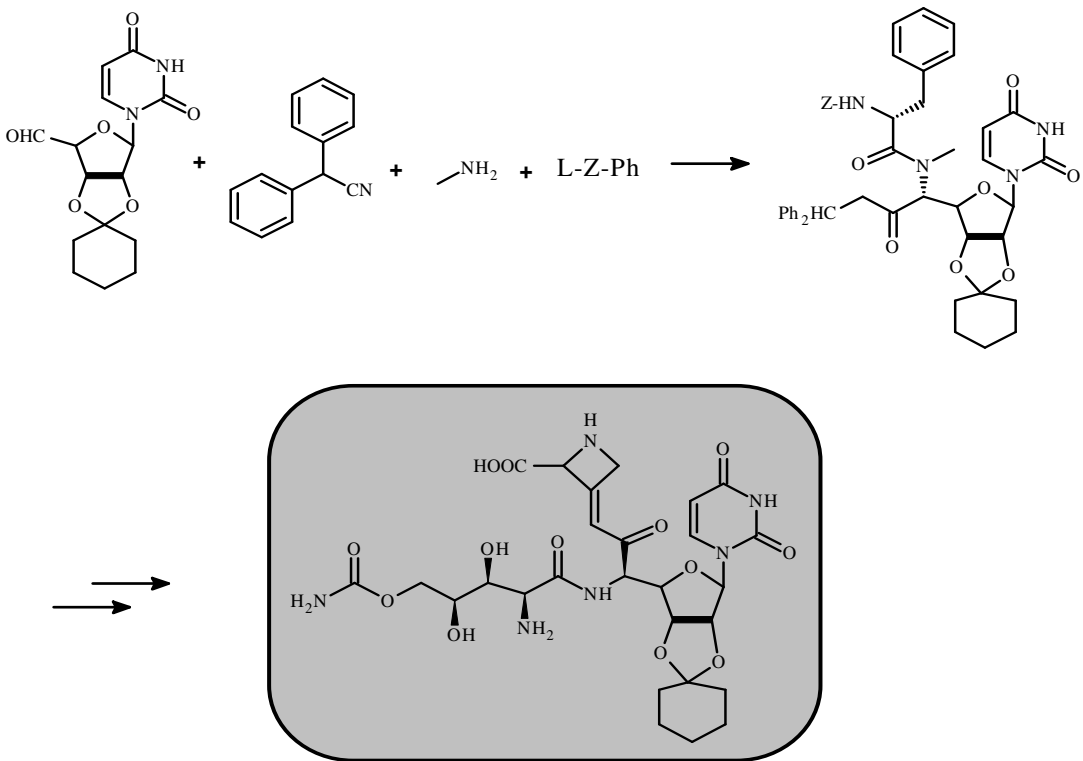
## 2.6 Multikomponent Reaksiyonlar ile Doğal Ürün Sentezleri

### 2.6.1 Bicyclomycin Sentezi (Fukujama, 1981)



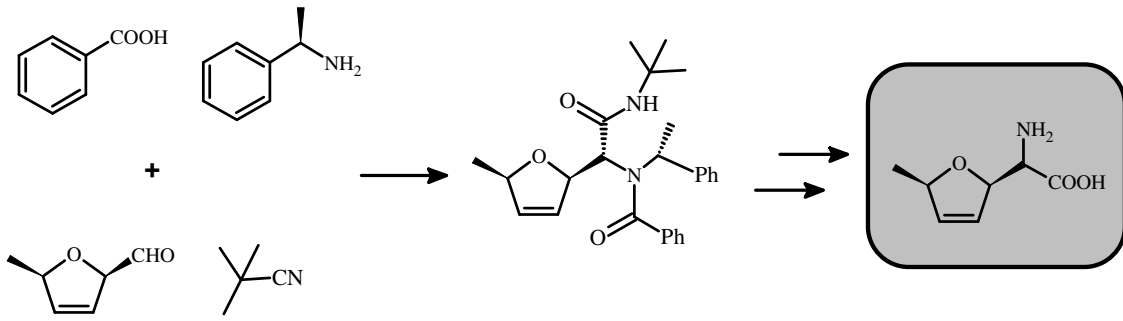
(2.18)

### 2.6.2 Polioksin Sentezi (Boehm vd., 1986)



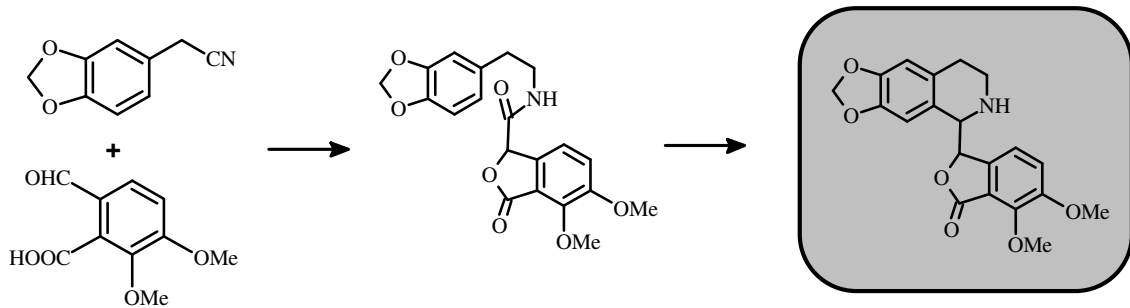
(2.19)

### 2.6.3 Furanomycin Sentezi (Joullie vd., 1980)



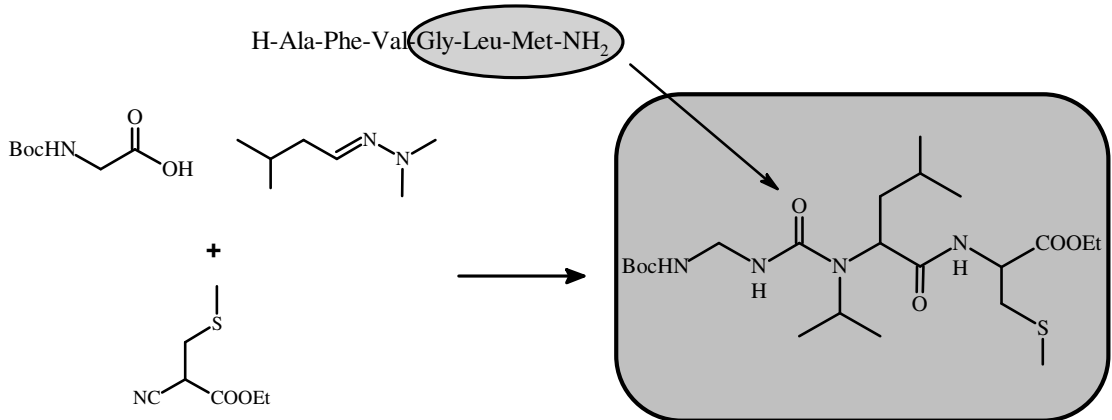
(2.20)

### 2.6.4 Hydrastine Sentezi (Falck ve Mana, 1981)



(2.21)

### 2.6.5 Eledoisin Sentezi (Immer, 1973)

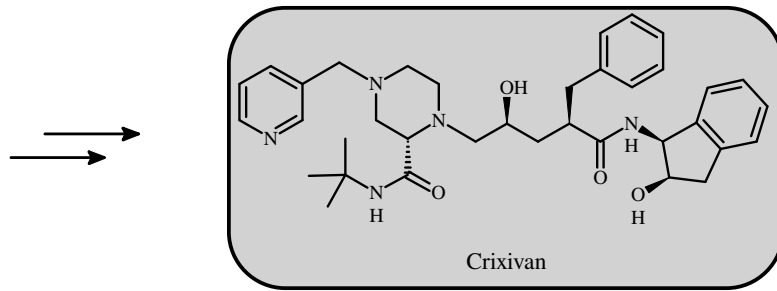
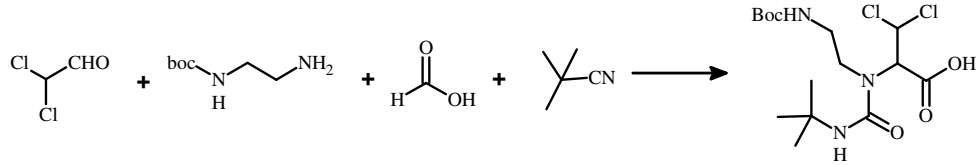


(2.22)

## 2.7 Multikomponent Reaksiyonların Endüstriyel Uygulamaları

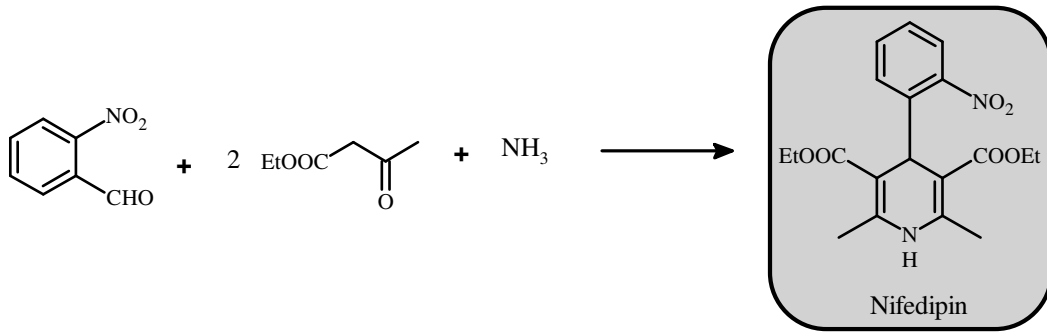
### 2.7.1 Merck Tarafından Crixivan Sentezi (Rossen vd., 1998)

HIV proteaz inhibitörü olarak kullanılan Crixivan, Merck firması tarafından, Ugi dört bileşenli multikomponent reaksiyonundan yararlanılarak sentezlenmiştir.



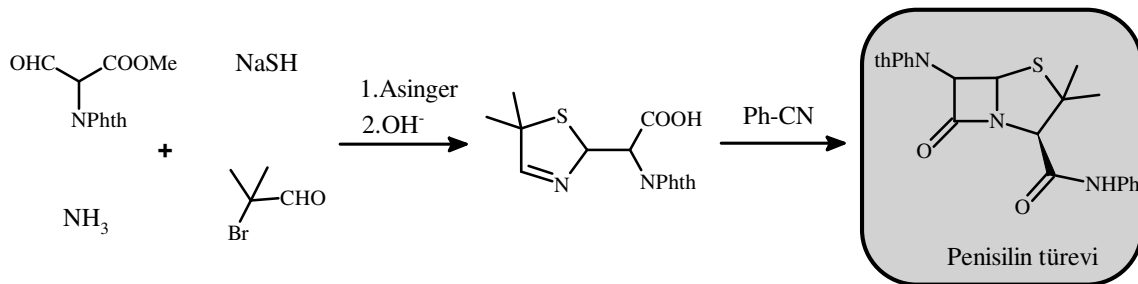
(2.23)

### 2.7.2 Bayer Tarafından Nifedipin Sentezi (Breitenbucher ve Figliozi, 2000)



(2.24)

### 2.7.3 Penisilin Türevlerinin Sentezlenmesi (Ugi ve Wishofer, 1962)

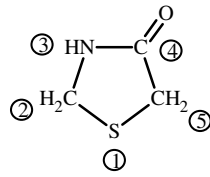


(2.25)

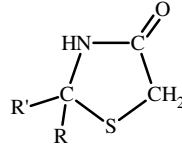
### 3. 4-TİYAZOLİDİNONLAR

#### 3.1 Genel Bilgi

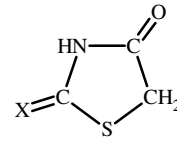
4-Tiyazolidinonlar (formül I), 4-konumunda karbonil grubu bulunduran tiyazolidin türevleridir. 4-Tiyazolidinonlar 2-, 3- ve 5-konumlarında substituent içerebilirler, fakat bu tür bileşiklerin yapısal ve fiziksel özellikleri arasındaki en büyük farklılık 2-konumundaki (formül II'de R ve R' ya da formül III'de X) karbon atomuna bağlı olan atom ya da atom gruplarından ileri gelmektedir. 2-Konumundaki gruplar bir alkil ya da aril grubu (formül II), oksijen atomu (formül IIIA : 2,4-tiyazolidindion), kükürt atomu (formül IIIB : rodanin), imino grubu (formül IIIC : pseudotiyohidantoin) ve hidrazino grubu (formül IIID : aldehid ya da ketonların 4-okso-2-tiyazolin-2-ilhidrazon) gibi atom ya da atom grupları olabilir. Azot atomuna ve metilen karbon atomuna bağlı substituentlerin çeşitliliği formül II ve formül III ile (Şekil 3.1) gösterilmiştir (Brown, 1961).



I



II



III

IIIA : X= O

IIIB : X= S

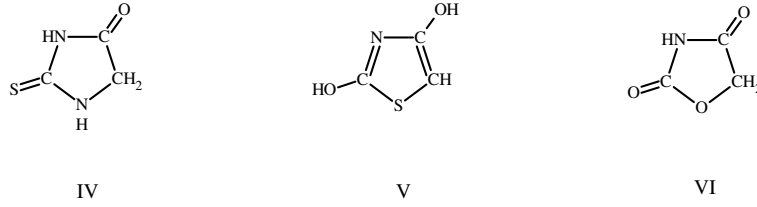
IIIC : X= NR

IIID : X= NN=CRR'

Şekil 3.1 4-Tiyazolidinonlar ve çeşitli türevleri.

Eski yıllara ait literatürlere bakıldığında 4-tiyazolidinonların yapıları ile ilgili büyük bir karışıklık olduğu göze çarpmaktadır. 4-Tiyazolidinonların türevi olan pseudotiyohidantoin ve rodanin bileşikleri için ilk önce halkalı olmayan yapılar önerilmiştir. Daha sonra pseudotiyohidantoin için halkalı yapı olarak IIIC (R=H) formülü ortaya atılmıştır. 3-Fenil-2-fenilimino-4-tiyazolidinon bileşiğinin hidrolizi sonucu primer bir ürün olarak merkaptoasetik asidin elde edildiğinin farkına varılmasıyla 2-imino türevleri için doğru yapının formül IV yerine formül IIIC, rodanin için formül IIIB olduğu belirtilmiştir. 2,4-Tiyazolidindion'un tautomerik formunda (formül V), rodaninde ve pseudotiyohidantoinde bir tiyazol halkasının varlığı üç madde arasında yapısal bir ilişkinin bulunduğunu göstermektedir.

Hidantoin ve 2,4-oksazolidindionlar (VI) ile ilgili yapılan çalışmalarda bu bileşiklerin birbirleri ile izosterik yapıda olduğu ve 2,4-tiyazolidindionlara benzediği belirtilmektedir (Brown, 1961).



Şekil 3.2 Tiyazol halkası içeren bileşikler.

İlaç hammaddesi olarak kullanılabilmesi nedeniyle 4-tiyazolidinon bileşikleri (2,4-tiyazolidindionlar ve 2-tiyokso- ya da 2-imino-4-tiyazolidinonlar) 20. yüzyılın başlarından itibaren farmasötik kimyacılar tarafından üzerinde önemle durulan bir konu haline gelmiştir. Biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin modellenmesinde 4-tiyazolidinon yapı iskeletinin kullanılması büyük bir çeşitliliğe yol açmıştır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).

Tiyazol, tiyazolin ve tiyazolidinon gibi kükürt atomu içeren heterohalkalı organik bileşiklerin oldukça önemli biyolojik ve fizyolojik aktivite göstermelerinin nedeni karakteristik olarak N-C-S grubuna sahip olmalarından kaynaklandığı bilinmektedir (Metwally vd., 2004).

Ayrıca 4-tiyazolidinon halkasının 2-, 3-, 4- ya da 5-pozisyonlarındaki değişiklikler geniş bir farmakolojik aktivite spektrumuna sahip sentetik ürünlerin elde edilmesine olanak sağlamaktadır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).

Biyolojik olarak etkin olan tiyazolidinon bileşikleri sentezlenen ve denenen binlerce bileşik içerisinde anti-parazitikal, anti-tuberkulostik, anti-fungal, pestisit, insektisit, herbisit ve nematosit gibi özellikleri göstermeleri nedeniyle oldukça önemli bir yere sahiptirler. Dolayısıyla bu durum bu tür bileşiklerin sentezini önemli kılmaktadır.

Günümüzde 4-tiyazolidinon bileşikleri anti-diabetik (insülin-duyarlı) troglitazone, pioglitazone ve darglitazone gibi ilaçların yeni bir türü ve güçlü aldoz-redüktaz önleyici olarak kullanılmaktadır. Bu tür bileşiklerin katarakt, nefropati ve nöropati gibi şeker hastalığı komplikasyonlarının tedavisinde kullanılabilme olasılığı da düşünülmektedir. Ayrıca, yeni 4-tiyazolidinonlar, thyromimetic, anti-mikrobiyal, anti-viral, anti-ischæmic, kardiyovaskular ve anti-kanser ilaç hammaddesi olarak klinik araştırmaların çeşitli basamaklarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).

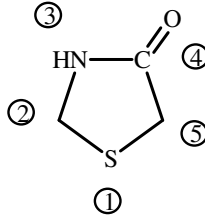


Sentezlenen 4-tiyazolidinon bileşiklerinin klinik çalışmalarda kullanılabilir olması bu tür bileşikler üzerine yapılan çalışmaların artmasına neden olmaktadır.

### 3.2 Adlandırma

Halka üyesi olarak en az iki farklı element atomunu içeren heterohalkalı bileşiklerin (3-10 üyeli) adlandırılmasında Hantzsch-Widman sistemi kullanılmaktadır. Bu sisteme göre, halkada bulunan kükürt atomu için "tiya-", azot atomu için "aza-" öneki kullanılır ve bu heteroatomların öncelik sırası heteroatomların periyodik cetveldeki azalan grup numaraları ve artan atom numaraları göz önüne alınarak belirlenir.

Doymamış ve halka üyesi olarak azot atomu içeren beş üyeli halka sistemleri "-ol" son ekini , bir çifte bağ içeren azot atomuna sahip halka sistemleri ise "-olin" son ekini alarak adlandırılmaktadır. Beş üyeli, halka üyesi olarak azot atomu içeren tamamen doymuş halka sistemleri ise "-olidin" son ekini almaktadır. Halka üzerindeki substituentlerin konumlarını belirtebilmek için numaralandırma, elektronegativitesi en büyük olan heteroatomdan başlayarak ve heteroatomlar mümkün olan en küçük numarayı alacak şekilde yapılmaktadır (Fletcher vd., 1974):



Şekil 3.3 4-Tiyazolidinon halkasının numaralandırılması.

### 3.3 Fiziksel Özellikleri

3-Konumunda substituent içermeyen 4-tiyazolidinonlar genellikle katı haldedirler ve daha çok bozunarak erirler. Bu tür bileşiklerde azot atomuna bir alkil grubunun bağlanması erime noktalarının düşmesine neden olmakta ve bazen yağmımsı bir ürün de meydana gelmektedir (Brown,1961).

3-Fenil-2,4-tiyazolidindion ve 3-aminorodanin bileşiklerinde polimorfizm ortaya çıkmaktadır (Mısra, 1958). Rodanin ve pseudotiyahidantoin türevleri için kristalografik çalışmalar, refraksiyon indeksi ve yoğunluk ölçümleri yapılmıştır (Brown,1961).

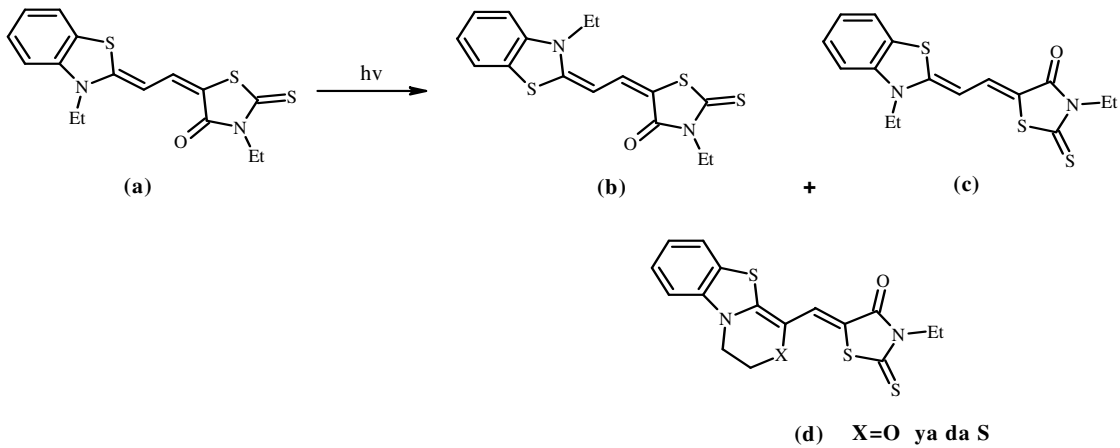
Aril ya da çok sayıda alkil substituenti içermeyen 4-tiyazolidinonların sudaki çözünürlükleri sınırlıdır. Örneğin; 25°C sıcaklıkta rodanin bileşiğinin sudaki çözünürlüğü litrede 2.25 gramdır (Holmberg, 1909). Düşük molekül ağırlıklı 4-tiyazolidinonların bazıları sudan kristallendirilebilir. Fenilsülfonik asid grubu dışındaki grupların substituent olarak yapıya katılması bu bileşiklerin sudaki çözünürlüklerini belirli oranlarda azaltmaktadır. Çözünürlükteki azalma bu tür bileşiklerin sulu ortamlardaki kullanımlarını kısıtlamaktadır (Brown, 1961).

Bazı tiyazolidinon türevlerinin dipol moment değerleri aşağıda verilmiştir (Brown, 1961):

2,4-Tiyazolidindion : 2.03 D; Rodanin : 2.20 D; 3-Etilrodanin : 1.75 D

### 3.4 Fotokimyası

4-Tiyazolidinonların bir türevi olan merosiyanin bileşiği (a) toluen içinde kolaylıkla fotoizomerizasyona uğramaktadır. Bu fotoizomerizasyon sonucunda iki izomer yapı meydana gelmektedir. İzomerler spektroskopik yöntemler kullanılarak daha uzun ömürlü izomer (b) ve daha kısa ömürlü izomer (c) olarak tanımlanmıştır. (a) ve (b) bileşikleri karbonil grubu ve metin hidrojeni arasındaki H-bağı, (a) ve (c) bileşikleri ise trans-konjuge sistemlerde benzotiyazol azot atomunu içermesi nedeniyle kararlı olmaktadır. Fotoizomerizasyon triplet donör olarak flor atomunun varlığında uyarılmış triplet durumu üzerinden gerçekleştirilirse sadece (b) bileşiği oluşmaktadır. (d) bileşiğinin ışınlanması sonucunda hem singlet hem de triplet ara basamak üzerinden tek bir izomer meydana gelmektedir (Singh, Parmar vd., 1981).



(3.1)

Barton ve çalışma arkadaşları (Barton vd., 1977), mesoiyonik 2-(alkiltiy)tiyazol-4-on (**1-7**) bileşiklerinin fotolitik halka kapanması ile  $\beta$ -laktam türevlerinin sentezine olanak sağladığını bulmuşlardır. 4-Tiyazolidinon türevleri 3,5-disubstitue-2-tiyono-4-tiyazolidinon bileşiklerinin alkilasyonu ile hazırlanmıştır.

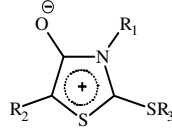
1-  $R_1 = R_3 = \text{Me}$  ;  $R_2 = \text{Ph}$

2-  $R_1 = R_3 = \text{Me}$  ;  $R_2 = \text{COOEt}$

3-  $R_1 = R_3 = \text{CH}_2\text{COOEt}$  ;  $R_2 = \text{COOEt}$

4-  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  ;

$R_2 = \text{COCOOEt}$  ;  $R_3 = \text{Me}$



5-  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$  ;  $R_2 = \text{COCOOEt}$  ;

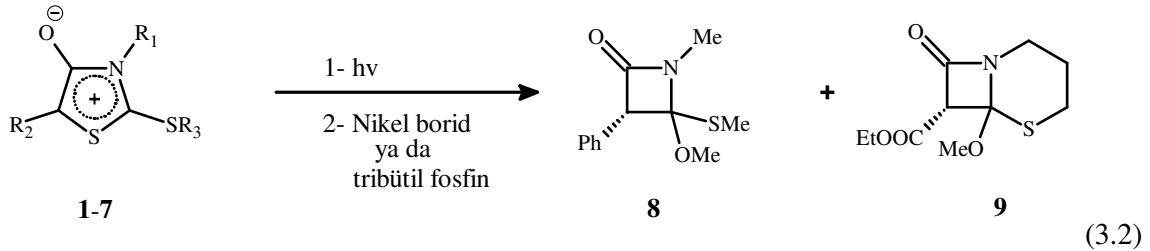
$R_3 = \text{Me}$

6-  $R_1 = R_3 = (\text{CH}_2)_3$  ;  $R_2 = \text{COOEt}$

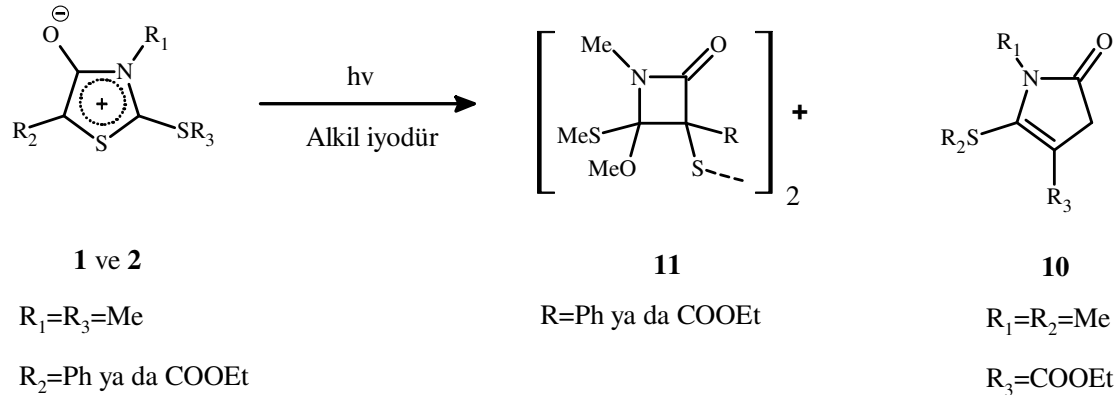
7-  $R_1 = R_3 = (\text{CH}_2)_3$  ;  $R_2 = \text{COCH}_2\text{Ph}$

Şekil 3.4 2-(Alkiltiy)tiyazol-4-on bileşikleri.

Mesoiyonların (**1-7**) metanolik çözeltilerinin argon atmosferi altında gerçekleştirilen fotolizi sonucunda elde edilen karışım ürününün, nikel borid ya da tributil fosfin ile reaksiyonundan desülfürlenmiş  $\beta$ -laktam ürünü olan **8** ve **9** nolu bileşikler meydana gelmektedir:



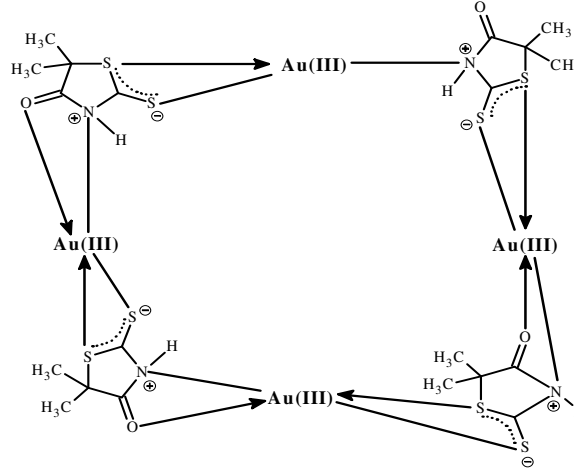
**1** ve **2** nolu bileşiklerin metanolik çözeltilerinin alkil iyodür varlığında gerçekleştirilen fotolizi sonucunda ise ağır atom etkisinden dolayı izomerik tiyazol-2-on (**10**) ile beraber bir  $\beta$ -laktam bileşiği (**11**) elde edilmektedir:



### 3.5 Metal Kompleksleri

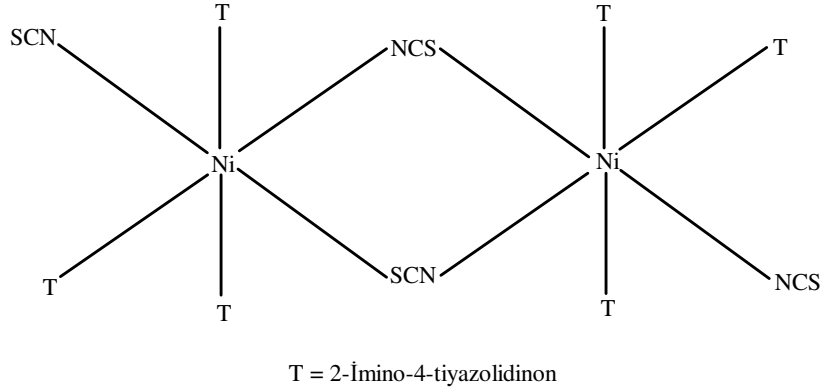
Ligand olarak kullanılan rodanin (2-tiyano-4-tiyazolidinon) ve 3-konumunda substitue olmuş türevlerinin, bakır (I), gümüş (I), altın (I), paladyum (II) ve platin (II) gibi metallerle koordinasyon kompleksleri başarılı bir şekilde hazırlanmıştır. Bu komplekslerdeki koordinasyonun ligand olarak kullanılan bileşiğin tiyokarbonil grubu üzerinden olduğu molar iletkenlik, infrared ve nükleer magnetik rezonans analizleri sonucunda belirlenmiştir. Moers ve çalışma arkadaşları, (3-metilrodanin)bakır (I) iyodür'ün X-ray kristal analizleri sonucunda polimerik bir yapıya sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu yapıda iyot atomları köprü olarak davranmakta ve ligand olarak davranan bileşiğin tiyokarbonil grubuyla terminal olarak koordine olmaktadır (Singh, Parmar vd., 1981).

2-Tiyono-5,5-dimetil-4-tiyazolidinon bileşiği altın ile 1:1 oranında kompleks oluşturmaktadır. Elde edilen koordinasyon bileşiğinin molekül ağırlığının belirlenmesi ve elementel analiz çalışmaları ile tetramer yapıda olduğu bulunmuştur. Ayrıca yapılan spektroskopik analizler sonucunda bu koordinasyon bileşiğinin Şekil 3.5'de gösterilen **A** yapısına sahip olduğu belirlenmiştir. Bu kompleksteki bağlanma noktaları azot, oksijen ve iki kükürt atomudur (Singh, Parmar vd., 1981):



Şekil 3.5 **A** kompleksi: 2-tiyono-5,5-dimetil-4-tiyazolidinon bileşiğinin altın kompleksi.

2-İmino-4-tiyazolidinonların çinko (II), kadmiyum (II), civa (II), kobalt (II) ve nikel (II) gibi metallerle tiyosiyanat kompleksleri hazırlanmıştır. Bu tür komplekslerin yapısal analizi, molar iletkenlik, infrared ve elektronik spektral ölçümleri ile yapılmıştır. Örneğin; bu çalışmalar sonucunda nikel (II) komplekslerinin **B** şeklinde gösterilen (Şekil 3.6) oktahedral yapıya sahip olduğu bulunmuştur (Singh, Parmar vd., 1981):

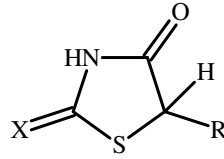


Şekil 3.6 **B** kompleksi: 2-imino-4-tiyazolidinon bileşiğinin nikel (II) kompleksi.

### 3.6 Stereokimyası

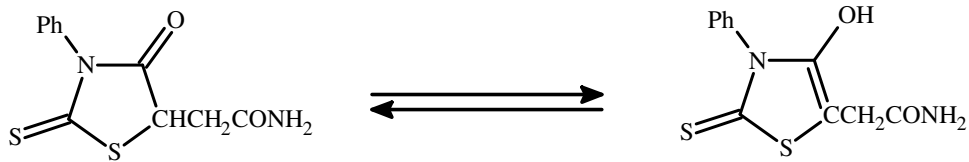
#### 3.6.1 Optik İzomerlik

Yapısında asimetrik metilen karbon atomu bulunduran pseudotiyohidantoin türevleri için optik izomerliğin varlığı bilinmektedir. Optikçe aktif olmayan 2-imino-5-metil-4-tiyazolidinon bileşiği, tiyolaktik asid ve siyanamid arasındaki reaksiyon sonucu elde edilmektedir (Brown, 1961).



(3.4)

Optikçe aktif di( $\alpha$ -karboksietil)tiyokarbamatın amonyak ile reaksiyonu aktif olmayan 5-metilrodanin bileşiğini; anilin ile reaksiyonu da aktif olmayan 5-metil-3-fenilrodanin bileşiğini vermektedir. Optikçe aktif olmayan 5-karboksamidometil-3-fenilrodanin bileşiği, *l*-bromosuksinamidik asid ile amonyumfenilditiyokarbamat arasındaki reaksiyon sonucu elde edilmektedir. Halkalı ürünlerde optik aktivitenin olmaması, tautomerik formlar arasındaki dengenin hızlı bir şekilde kurulmasından kaynaklanmaktadır (Brown, 1961):



(3.5)

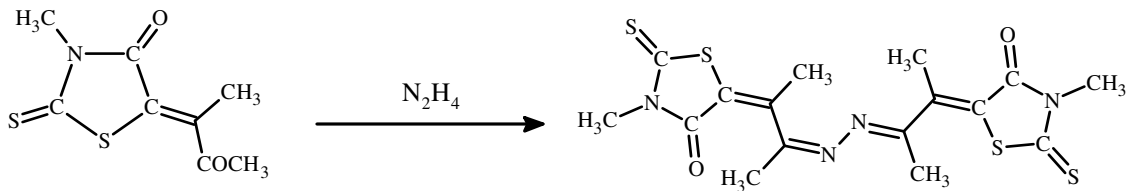
Optikçe aktif olmayan 3-amino-5-karboksimetilrodanin bileşiği ise amonyumdiyokarbazinat ile sodyum *l*-bromosuksinat bileşiklerinin reaksiyonu sonucu elde edilmektedir (Sandstrom, 1955). Metilen karbon atomu üzerindeki her iki hidrojen atomunun alkil ya da substitue alkil grupları ile yer değiştirmesi durumunda tautomerleşme olayı gerçekleşmez. Ayrıca, asimetrik karbon atomunun keto-enol tautomerisinde görev almadığı durumlarda da optikçe aktif halkalı ürünler elde edilebilmektedir (Brown, 1961).

Optikçe aktif olmayan rodanin türevleri rasemik asitlerden, optikçe aktif rodanin türevleri ise optikçe aktif  $\alpha$ -haloalkanoik asitlerden hazırlanmaktadır. Rodanin türevlerinin sentezinde aktif aminlerin; 2-imino-4-tiyazolidinonların sentezinde ise aktif aminlerden türemiş tiyoürelerin kullanımı sonucunda optikçe aktif halkalanma ürünleri meydana gelmektedir (Brown, 1961).

### 3.6.2 Geometrik İzomerlik

4-Tiyazolidinonların 5-substitue metiliden türevlerinin geometrik izomerleri teorik olarak mümkündür, fakat sadece birkaç durumda cis- ve trans- olduğu düşünülen iki izomer yapı izole edilebilmiştir. Örneğin;  $ZnCl_2$  ve HCl varlığında 3-çikloheksil-5-(1-etoksietiliden) rodanin ile merkaptanlar arasındaki reaksiyon sonucunda erime noktaları ve çözünürlükleri oldukça farklı olan iki izomer yapı elde edilebilmiştir. 3-Benzil- ve 3-karboksimetil-türevlerinin benzer denemeleri de iki izomer oluşumu ile sonuçlanmaktadır. 3-(2-Tiyazolil)rodanin bileşiğinin etil asetoasetat ve asetik anhidrit ile reaksiyonu sonucunda da iki izomer yapı meydana gelmektedir (Brown, 1961).

Trans-konfigürasyonuna sahip bileşiklerin elde edilebilmesi için bazı spesifik reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Örneğin; 3,3'-diallil-4,4'-ditiyo-5,5'-ditiyazoliden bileşiğinin karbonil frekansını gösteren  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil grubu konjuge durumdadır ve trans-izomeriye sahiptir. 3-Metil-5-(3-oksobut-2-iliden)rodanin ile hidrazin arasındaki reaksiyon sonucunda bir açıklık yapı yerine bir ketazin türevinin oluşumu, rodanin bileşiğinin trans-konfigürasyona sahip olması ile açıklanmaktadır (Brown, 1961).



(3.6)

### 3.7 Spektroskopik Özellikleri

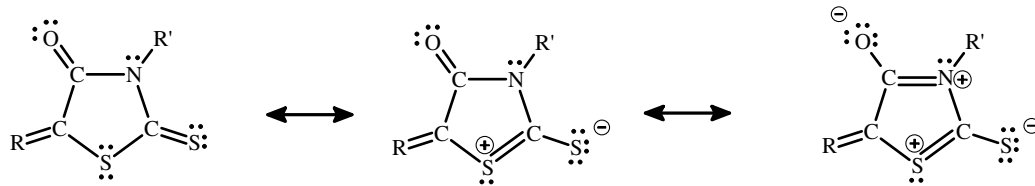
#### 3.7.1 Ultraviyole Spektrumları

Rodanin ve rodaninin 3-substitue ve 5-alkil türevlerinin UV-spektrumlarında 250 ve 290 nm bölgelerinde karakteristik pikler gözlenmektedir. Bu bölgelerde gözlenen pikler aşağıdaki şekilde tespit edilmektedir (Brown vd., 1959):

- Tiyon grubu ile konjugasyon halindeki C-N bağına ve ditiyoester gruplarına göre
- Tiyon ve amid gruplarına göre

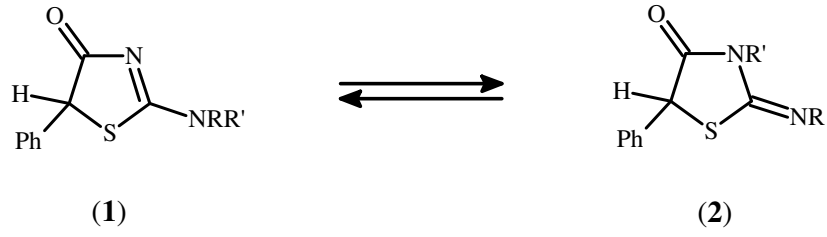
Bu tür bileşiklerde beş üyeli halkanın bozulması, halkadaki atom sayısının altıya çıkmasıyla (4-keto-2-tiyano-1,3-tiyazin bileşiğinde olduğu gibi) ya da halkalı yapının açılmasıyla meydana gelmektedir (Brown, 1961).

5-konumunda doymamışlık içeren rodanin bileşiklerinin UV-spektrumları incelendiğinde, doymamış grupların rodanin bileşiklerine ait karakteristik piklerin konumlarında batokromik kaymaya neden olduğu görülmüştür. 5-Benziliden rodanin bileşiğinin, rodanin ve aromatik kısımları arasında vinil gruplarının bulunması rodanin piklerinin 25 nm daha uzak bölgeye batokromik olarak kaymasına neden olmaktadır. Eğer aromatik kısım bir metoksi substituenti içeriyorsa aynı büyüklük ve özellikte bir kayma gözlenmektedir. 5-Benzilidenrodanin bileşiğindeki batokromik kayma 4-tiyazolidinon halkasının kükürt atomu üzerinde bulunan bir pozitif yükün neden olduğu rezonans formlarından (Şekil 3.7) kaynaklanmaktadır (Brown, 1961):



Şekil 3.7 5-Benziliden rodanin bileşiğinin rezonans formları.

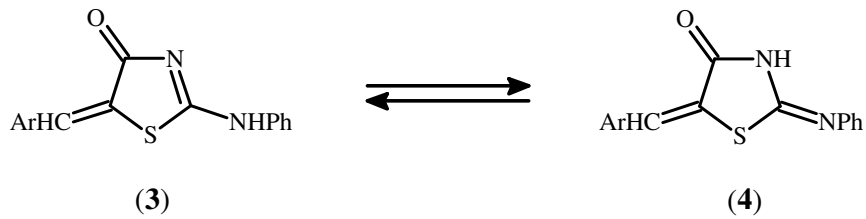
5-Fenil-2-amino-4<sup>2</sup>-tiyazolin-4-on (1) ve 5-fenil-3-metil-2-aminotiyazolidin-4-on (2) tautomer yapılarının etanol içindeki UV-spektrumları incelendiğinde, bu tautomer yapılar arasındaki denge durumunun ekzoçiklik azot atomu üzerinde bulunan substitüente bağlı olduğu belirlenmiştir. R, hidrojen, alkil ya da arilalkil grubu ise (1) tautomeri baskın; R, fenil grubu ise (2) tautomeri baskın olmaktadır (Singh, Parmar vd., 1981) :



(3.7)

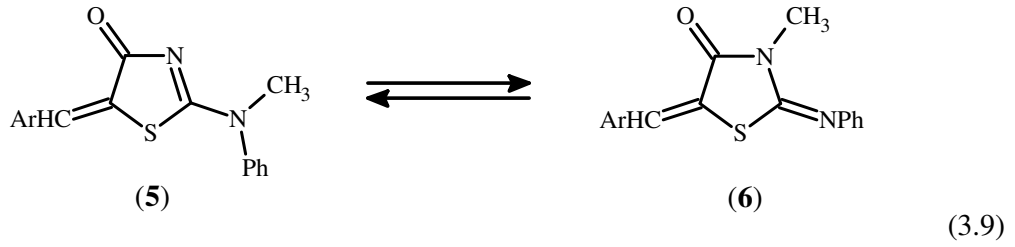
Fenil halkasında elektron-çekici veya elektron verici substituentler içeren 2-(arilimino)-4-tiyazolidinon bileşiklerinin UV-spektrumları incelendiğinde bazı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin; substituentlerin fenil halkasının *p*-konumunda bulunması durumunda tiyon grubunun absorpsiyonunda değişim olduğu gözlenmiştir. Substituentlerin metil-, nitro- ve dimetilamino- gibi gruplar olması durumunda ise batokromik kayma meydana geldiği görülmüştür. Substituent; ortaklanmamış elektron çifti ya da çoklu bağa sahip ise 222-227 nm bölgesinde yeni bir pik ortaya çıkmaktadır. *o*-Konumunda metoksi-grubunun bulunması durumunda ise hipsokromik kayma ortaya çıkmaktadır (Singh, Parmar vd., 1981).

**3** ve **4** ile gösterilen tautomerik yapılar [2-(fenilamino)-5-ariliden- $\Delta^2$ -tiyazolin-4-on (**3**) ve 2-(fenilimino)-5-arilidentiyazolidin-4-on (**4**) bileşikleri] ile bu bileşiklerin metil türevlerinin [2-(metilfenilamino)-5-ariliden- $\Delta^2$ -tiyazolin-4-on (**5**) ve 2-(fenilimino)-3-metil-5-arilidentiyazolidin-4-on (**6**)] UV-spektrumları dioksan, %70 sulu dioksan ve metanol gibi polar çözücüler içinde incelendiğinde, tüm bileşiklerin 320-430 nm aralığında uzun zincir konjugasyonunun neden olduğu şiddetli bir band (K bandı) gösterdiği görülmüştür. Ayrıca, hidroksil grubu içeren çözücülerdeki batokromik kaymaya  $\pi$ - $\pi^*$ -geçişlerinin neden olduğu saptanmıştır. 5-Konumunda bulunan fenil grubuna elektron-çekici ya da elektron-verici substituentlerin girişi K-bandının batokromik olarak kaymasına neden olmaktadır. 2-(Metilfenilamino)-5-ariliden- $\Delta^2$ -tiyazolin-4-on (**5**) bileşiği 270-330 nm aralığında şiddetli bir absorpsiyon bandına sahiptir ve bu band sadece yapıda elektron-verici substituentlerin bulunması durumunda K-bandından ayırt edilebilmektedir (Singh, Parmar vd., 1981).



(3.8)





### 3.7.2 İnfared Spektrumları

IR spektroskopisi, 4-tiyazolidinon bileşiklerinin yapılarının aydınlatılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Karbonil piki, bu bileşiklerin spektrumlarında 1760-1655  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenen güçlü ve karakteristik bir piktir. 2,4-Tiyazolidindion bileşikleri iki tane karbonil grubuna sahip olduklarından spektrumun bu bölgesinde iki pik vermektedirler. 2-Tiyantiyazolidin bileşiği ise karbonil grubuna sahip olmadığı için spektrumun bu bölgesinde pik vermez. Rodanin türevlerinin 5-konumunda doymuş bir alkil grubuna sahip olması, 4-konumunda bulunan karbonil grubunun absorpsiyonunda önemli bir değişikliğe yol açmamaktadır. Buna karşılık, 5-konumunda doymamış grupların bulunması, bu grubun karbonil grubu ile konjugasyonu nedeniyle karbonil grubunun absorpsiyonunda batokromik kaymaya neden olmaktadır (Brown, 1961).

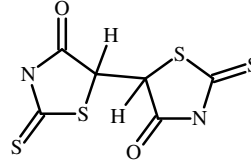
Azot atomu üzerinde hidrojen atomu bulunduran 4-tiyazolidinon bileşikleri, spektrumlarının 3400-3100  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde N-H geriliminden kaynaklanan absorpsiyon bandı göstermektedirler. Rodanin türevlerinin spektrumlarında ise 1250-1100  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde gözlenen güçlü bandlar ise C=S grubunun varlığından kaynaklanmaktadır (Brown vd., 1959).

2-Substitue-4-tiyazolidinon bileşiklerinde konjuge sistemin belirlenebilmesi için  $\text{pK}_a$  ölçümlerinin yanı sıra IR analizlerinden de yararlanılmıştır. Bunun sonucunda H-bağının olduğu durumlarda cis-, diğer durumlarda trans-izomerinin kararlı olduğu belirlenmiştir (Taylor, 1970).

2-İmino-4-tiyazolidinonların IR spektrumları incelenerek bu bileşiklerin imino-amino tautomerliği hakkında bilgi edinilmiştir. Spektral veriler kristal durumunda imino-izomerinin, çözelti durumunda amino-izomerinin baskın bir şekilde bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, 5-ariliden-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğinin IR spektrumu bu bileşiğin hem kristal durumunda ve hem de dioksan çözeltisi içinde imino-formunun kararlı olduğunu göstermektedir, fakat ariliden grubunda bulunan fenil halkasında elektron-verici substituentlerin bulunması durumunda dioksan çözeltisi içinde azda olsa amino-formuna da rastlandığı görülmüştür (Singh, Parmar vd., 1981).

### 3.7.3 <sup>1</sup>H-Nükleer Magnetik Rezonans Spektrumları

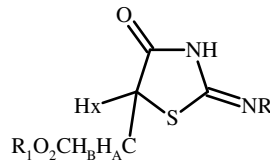
2,2'-ditiyokso-5,5'-bis-4-tiyazolidinon (7) bileşiğinin 5 ve 5' konumlarında hidrojen atomunun bulunması durumunda bu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda iki protonun eşdeğeri olan keskin bir singlet ortaya çıkmaktadır (Singh, Parmar vd., 1981).



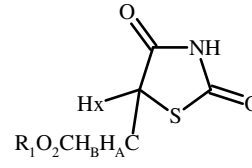
(7)

(3.10)

2-İmino-4-oksotiyazolidinil-5-asetat (8) ve 2,4-dioksotiyazolidin-5-asetat (9) bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları ABX sisteminin karakteristik bir örneğini oluşturmaktadır. ABX sisteminde eşleşme sabitleri yaklaşık olarak  $J_{AB}=7.0-18.0$ ,  $J_{AX}=5.0-7.5$  ve  $J_{BX}=4.0-5.0$  Hz.'dir (Nagase, 1973).  $J_{AB}$  eşleşme sabiti değerinin geniş bir aralığa sahip olması, benzer 2-tiyano-5-(karboksimetil)-4-tiyazolidinon bileşiklerindeki metilen grubunun eşleşme sabitine karbonil grubunun etkisi olarak açıklanmaktadır.  $H_A$ ,  $H_B$  ve  $H_X$  protonlarının kimyasal kayma değerleri sırasıyla 3.09-3.35, 2.78-3.07 ve 4.36-4.60 ppm olarak belirlenmiştir. Bu durum asimetric merkeze komşu metilen grubu protonlarının eşdeğer olmadığını göstermektedir (Emsley vd., 1965).



(8)

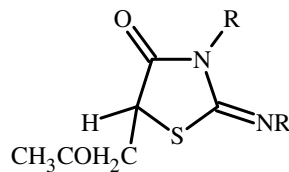


(9)

(3.11)

### 3.7.4 Kütle Spektrumları

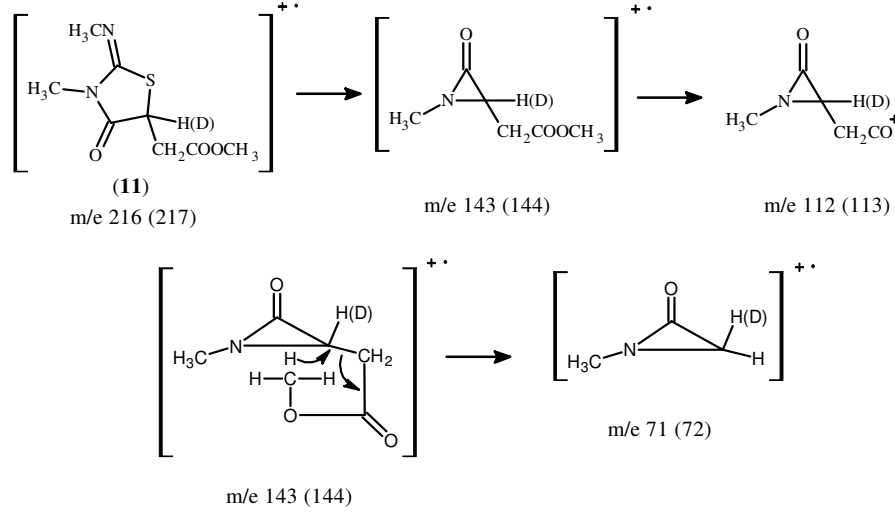
2-İmino-4-oksotiyazolidinil-5-asetat (10) bileğinin kütle spektrumu alınarak moleküler iyon pikleri belirlenmiş ve kardeş iyon pikleri deuteryum değişimi ile tespit edilmiştir (Singh, Parmar vd., 1981).

R= H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ya da C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>

(10)

(3.12)

Metil 2-(metilimino)-3-metil-4-okso-tiyazolidinil-5-asetat (**11**) bileşiğinin kütle spektrumunda görülen m/e 71 ve 112 fragmentleri 5-üyeli halka yapısını desteklemektedir. Bu pikler deuteriyum değişim spektrumunda sırasıyla m/e 72 ve 113'te ortaya çıkmaktadır (Singh, Parmar vd., 1981).



Şekil 3.8 **11** nolu bileşiğin kütle fragmentleri.

### 3.8 4-Tiyazolidinonların Kullanım Alanları

#### 3.8.1 Kantitatif ve Kalitatif Analizlerde Kullanımları

Rodanin ve pseudotiyohidantoin bileşiklerinin özellikleri üzerine yapılan araştırmalar, bu bileşiklerin ağır metallerle çöktürme oluşturduğunu göstermiştir. Bu özellik, rodanin bileşiğinin 5-metilen- ve 5-oksimino-türevleri için karakteristiktir (Brown, 1961).

Rodanin ve türevleri, gümüş, altın, bakır, civa ve palladyum gibi metallerin tanıma testlerinde analitik reaktifler olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Örneğin; 5-(*p*-dimetilaminobenziliden)rodanin, Feigl's reaktifi olarak adlandırılmakta olup bu amaçla kullanılan önemli bir rodanin türevidir. 5-(*o*-Sulfobenziliden)rodanin bileşiği, metalik iyon tuzlarını çöktürme hızına göre üç sınıfa ayırmaktadır. Titanyum (IV), 5-(3,4-dihidroksibenziliden)rodanin ve bu bileşiğin 2-okso- ile 2-imino-analogları ile renkli kompleksler oluşturmaktadır. Toryum ise 3-(4-karboksifenil-3-hidroksi)rodanin bileşiğinin kullanılmasıyla kantitatif olarak tayin edilebilmektedir. 5-(3-indolilmetilen)rodanin ve üç mol 5-piridilmetilenrodanin bileşiği kullanılarak hazırlanan karışım, kromatografik kağıt ile bazı metalik iyonların belirlenmesinde reaktif olarak kullanılmaktadır (Brown, 1961).

5-(*p*-dietilaminobenziliden)rodanin bileşiği, altının çok küçük miktarlarının kolorimetrik bir yöntemle kantitatif olarak tayinine olanak sağlamaktadır (Brown, 1961).

5-(*p*-Dimetilaminobenziliden)rodanin bileşiği ise gümüş nitratlđ ortamda klorür, bromür ve siyanür iyonlarının titrasyonunda indikatör olarak görev yapmaktadır. Bu bileşik susuz asetik asid çözeltilerinde de indikatör olarak kullanılmaktadır (Brown, 1961).

Askorbik asid gibi kolaylıkla okside olabilen maddelerin çok küçük miktarları bakır sülfat ve sodyum pirofosfat varlığında 5-(*p*-dimetilaminobenziliden)rodanin bileşiği ile tayin edilebilmektedir. Askorbik asid oksidasyona uğradığında kuprik iyonu kuproz iyonuna indirgenir. Kuproz iyonu 5-(*p*-dimetilaminobenziliden)rodanin bileşiği ile çözünmeyen kırmızı renkli bir çökelti oluşturur (Brown, 1961).

Bazı kimyasal reaksiyonlar, rodanin ve türevlerinin analizi için kullanılmaktadır. Örneğin; tiyano- ve tiyol-grubu içeren bileşikler, iyot ile sodyum azid arasındaki reaksiyonu katalizlemektedir. Azot atomunun değişimi, testin pozitif olduğunu gösteren önemli bir işaret olmaktadır (Brown, 1961).

### 3.8.2 Fotoğraf Filmlerinde Kullanımı

4-Tiyazolidinonların önemli kullanım alanlarından biri de merosiyanin boyarmaddelerinin sentezlenmesidir. Merosiyanin boyarmaddeleri, gümüş halojenür emülsiyonlarının duyarlılığını spektrumun VIS-bölgesindeki dalga boylarına kaydırmaktadır (Broker, 1954).

Bazı rodanin türevleri, fotoğraf filmlerinde filmin oluşumu sırasında gümüş halojenürün indirgenmesi sonucunda meydana gelen bulanıklığı önleyici madde olarak kullanılmaktadır. Rodanin türevlerinin çözünmeyen gümüş tuzları oluşturarak fotoğraf filmlerinde meydana gelen bulanıklığı önlediği düşünölmektedir. Buna karşılık, pseudotiyohidantoin bileşiğinin bakır tuzları tiyosülfonatın çok küçük miktarlarına karşı hassas olan fotoğraf filmlerinin oluşumuna neden olmaktadır. Bu durum film üzerindeki bulanıklığın artmasına yol açmaktadır (Brown, 1961).

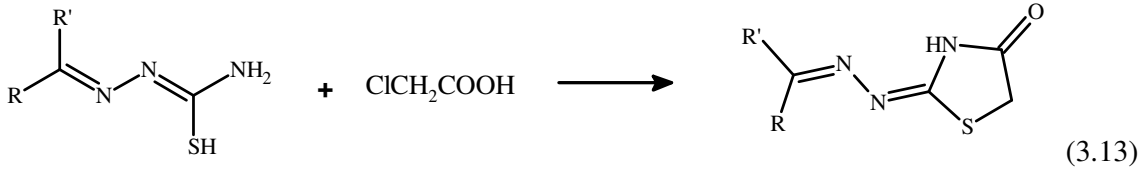
Bazı 3-substitue-5-ariliden-2-fenilimino-4-tiyazolidinon bileşikleri, ışığa karşı hassas olan fotoğraf filmlerini UV-radyasyonun zararlı etkilerinden koruyucu etki göstermektedir. 3-(2,2-Dietoksietil)-2-fenil-5-(*o*-sulfobenziliden)-4-tiyazolidinon bileşiğinin polivinil alkole katılması sonucu meydana gelen asetal bileşiği, UV-radyasyonunu absorbe etme özelliğine sahiptir (Brown, 1961).

3-(2-Aminoetil)-5-ariliden-2,4-tiyazolidindion bileşiği ile poliakrilik anhidridin reaksiyonu sonucu, fotoğraf filmlerini UV-radyasyondan koruyan polimerik bir bileşik elde edilmektedir (Brown, 1961).

3-Dodesilrodanın, 3-(*p*-dimetilaminofenil)rodanın ve alkilenbis(3,3'-rodanın) gibi bazı 3-substitüerodanın bileşikleri, X-ray (röntgen) filmlerinin kırılmasını önleyici madde olarak kullanılmaktadır. 3-Oktadesilrodanın bileşiği ise gümüş halojenür emülsiyonunun tane büyüklüğünü arttırmaktadır (Brown, 1961).

### 3.8.3 Anti-mikrobiyal, İnsektisit ve Parasitikal Olarak Kullanımları

Hücre içi (In vivo) tuberkulostik aktivite gösteren bileşiklerin, –NHCSNH- grubuna ya da tautomerisine sahip olduğu belirlenmiştir. Tiyoüre grubuna sahip olan pek çok tuberkulostik aldehid ya da keton tiyosemikarbazonlar, 2,4-tiyazolidindion bileşiğinin 2-hidrazonuna dönüştürülebilmektedir (Brown, 1961):



Elde edilen bu bileşik, canlı fare ve sıçanların karaciğerlerinde yağ dejenerasyonuna ve kanamalara neden olmaktadır. Ayrıca, hidrazon kısmında bulunan R grubunun ( $\text{R}'=\text{H}$ ) etkileri de araştırılmıştır. R grubunun *o*-hidroksifenil grubu olması durumunda bileşiğin güçlü bir aktiviteye sahip olduğu ve 0.5-1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'lik konsantrasyonlarda Mycobacterium Tuberculosis kültürünün gelişimini engellediği görülmüştür. *o*-Hidroksifenil grubunun aktivitesi, *p*-konumuna ikinci bir hidroksi grubunun ya da bir ester veya bir klor atomunun bağlanmasıyla arttığı saptanmıştır. Fenolik grubun allil etere dönüştürülmesi, R'deki hidrojen atomunun bir metil grubuyla yer değiştirmesi, 4-tiyazolidinon halkasındaki azot atomuna bağlı hidrojen atomunun bir alkil ya da aril grubuyla yer değiştirmesi de bu bileşiğin sahip olduğu aktivitenin artmasına neden olmaktadır (Brown, 1961).

Bazı 1,3-bis(tiyokarbonilid) bileşiklerinin, anti-tuberkuloz aktivitesi göstermeleri nedeniyle bu bileşiğe benzer yapıya sahip 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidinon bileşikleri sentezlenmiş ve aktivite tayinleri yapılmıştır. 3-Aril-2,4-tiyazolidindion bileşiği aktif olmadığı halde, 3 ya da 6 karbon atomlu bir alkoksi substituentini içeren bir fenil grubunun yapıda yer alması bileşiğin in vivo aktivite göstermesine artmasına neden olmaktadır (Brown, 1961).

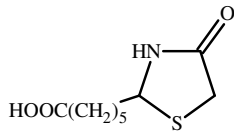
Bunun yanı sıra, 2-(*p*-aminobenzensülfonilhidrazino)-4-tiyazolidinon bileşiğinin 2-(*p*-aminobenzensülfonilimino)-4-tiyazolidinon bileşiğine oranla *Mycobacterium Tuberculosis* kültürüne karşı daha etkin olduğu belirlenmiştir. Bu ve benzer bileşiklerde bulunan 2-hidrazino-grubunun 2-tiyano-, 2-imino- ve 2-okso-gruplarına oranla çok daha etkin olduğu saptanmıştır (Brown, 1961).

Elde edilen 2-aroilhidrazino-4-tiyazolidinon bileşikleri arasında yapılan araştırmalar sonucunda aromatik substituent olarak 4-piridil- ya da 4-klorofenil-grubu bulunduran bileşiklerin daha yüksek aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Brown, 1961).

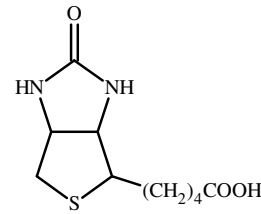
3-Aroilrodanin bileşiklerinde, aril grubu olarak fenil-, *p*-nitrofenil- ya da 4-piridil-gruplarının bulunması, 0.5 mg/ml gibi düşük konsantrasyonlarda dahi *Mycobacterium Tuberculosis* kültürünün gelişimini azaltıcı yönde etki gösterdiği belirlenmiştir (Brown, 1961).

3-Aminorodanin bileşiğinin ariliden türevlerinin *in vitro* tuberkulostik aktivitelerine ilişkin çalışmalar yapılmış ve en aktif bileşiklerin 3-(*o*-hidroksibenzilidenamino)rodanin ve 3-amino-5-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)rodanin olduğu saptanmıştır (Brown, 1961).

Aktitiazik asid (Şekil 3.9); *Streptomyces* bakterisinden izole edilen, antibiyotik olarak kullanılan, *Mycobacterium Tuberculosis* kültürüne karşı *in vitro* aktivitesi gösteren bir bileşiktir (Sobin, 1952). Aktitiazik aside benzer yapısal özelliklere sahip olan biotin ise (Şekil 3.9), aktitiazik asidin tersi antibiyotik aktiviteye sahip olduğundan biotin eksikliğinde aktitiazik asid, aktitiazik asid eksikliğinde biotin kullanılmasının yararlı olmadığı düşünülmüştür (Brown, 1961).



Aktitiazik asid



Biotin

Şekil 3.9 Aktitiazik asid ve biotin bileşiklerinin yapısal formülleri.

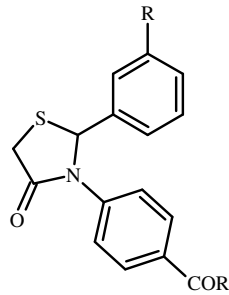
3,5-Dimetil- ve 3-etil-5-metilrodanin bileşikleri ile bazı 2-aril(ya da furil)-3-substitue-4-tiyazolidinon bileşikleri üzerine yapılan araştırmalar, bu bileşiklerin patojenik bakterilere karşı ılımlı bir aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Brown, 1961).

Metilen karbonuna çeşitli alkil gruplarının bağlı olduğu 2-sülfolamido-2-tiyazolin-4-on bileşiklerinin, yapılarında bulunan sülfolamid kısmından dolayı Streptococci ve Pneumococci gibi bakterilere karşı aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Brown, 1961).

Azot atomuna bağlı bir hidrojen atomu ya da bir hidrokarbon substituenti bulduran rodanin ve türevlerinin fungusit özelliğine sahip olduğu belirlenmiştir (CIBA, A.G., 1946). 3-Fenilrodanin ve bazı substitue fenil türevleri, A. Niger, Botrytis Cinerea, Penicillium Italicum ve Rhizopus Nigricans gibi mantarların gelişimini engelleyici etki göstermektedir. Benzen halkasının *p*-konumunda metoksi-, kloro-, bromo- ya da asetil- substituentlerini bulduran 3-fenilrodanin bileşikleri de 250 ppm konsantrasyonda A. Niger mantarının gelişimini engellemektedir (Brown, 1961).

Anti-fungal aktivitesinin bir başka örneği, 3-fenil- ya da 3-benzil-2,4-tiyazolidindion bileşiklerinde ortaya çıkmaktadır. Örneğin; 3-benzilrodanin bileşiği mantarlara karşı aktif değilken, 3-substituebenzil-2,4-tiyazolidindion bileşikleri A.Niger, Stemphylium Sarcinaeform ve Monilia Frucicola bakterilerine karşı toksik etki göstermektedir (Brown, 1961).

Sah ve çalışma arkadaşları, 1998 yılında 2-aril-3-(*p*-karboksifenil)-4-tiyazolidinon bileşikleri üzerine yaptıkları çalışmalarda bu bileşiklerin anti-fungal aktiviteye sahip olduklarını belirlemişlerdir (Fletcher vd., 1974).



Şekil 3.10 2-Aril-3-(*p*-karboksifenil)-4-tiyazolidinon bileşiğinin yapısal formülü.

3-Triklorometilsülfenil-2,4-tiyazolidinon bileşiğinin bakteri, mantar ve insektisitlerin gelişimini engelleyici yönde aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, bu bileşiğin alkil ya da 5-alkiliden türevlerinin pestisit gibi görev yaptığı saptanmıştır. Azot atomuna bağlı triklorosülfenil grubu içeren diğer heterohalkalı bileşikler de aynı aktiviteye sahip olmaktadır (Kittleson, 1954).

Rodanin türevlerinin birçoğu insektisit ve nematosit olarak kullanılmaktadır. Örneğin, 5-etilrodanin ve 3-izobutil-5-substituebenzilidenrodanin bileşikleri insektisit; 3-fenil-5-(*o*-sülfobenziliden)rodanin bileşiğinin sodyum tuzu ise nematosit olarak etki göstermektedir (Brown, 1961).

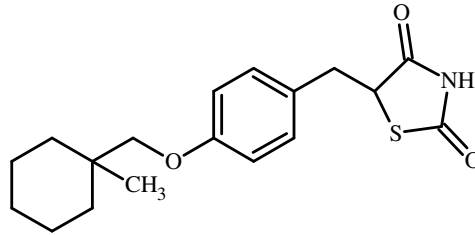
### 3.8.4 Farmakolojik Özellikleri ve Klinik Kullanımları

4-Tiyazolidinon türevleri, ilaç üretiminde kullanılan biyolojik aktif maddelerin en önemli kaynaklarından birisidir.

Örneğin; en basit ve temel tiyazolidinon türevlerinden birisi olan 2,4-tiyazolidindion bileşiği, radyo dalgalarından koruyucu reaktif olarak kullanılmaktadır. Bu bileşikte tiyazolidin halkası üzerinde gerçekleştirilen değişiklikler farmokolojik aktivite çeşitliliğini önemli ölçüde arttırmaktadır. Bu bileşiğin amid türevleri incelendiğinde anti-diabetik aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).

Ayrıca, Takeda ve Sankyo adlı firmaların araştırmacıları tarafından yapılan çalışmalar sonucunda tiyazolidindion türü bileşiklerin gizli insülin uyarıcı etkileri olduğu da belirlenmiştir.

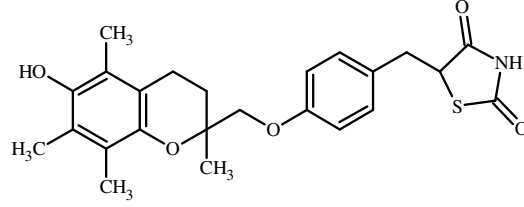
1982 yılında Takeda firması araştırmacıları tarafından 5-(4-alkoksibenzil)-2,4-tiyazolidindion bileşiklerinin bir serisi hazırlanarak anti-hyperglycaemic reaktiflerin (genetik olarak obez ve diabetik hastalarda insülin direncini azaltıcı etki gösteren madde) yeni bir türü oldukları saptanmıştır. Bu tür bileşiklere örnek olarak sentezlenen ilk bileşik olan Ciglitazone maddesi (Şekil 3.11) ile insülin-dirençli kobaylar üzerinde yapılan denemeler sonucunda kan glikozunu ve trigliserid basamaklarını düşürdüğü, fakat diabetik olmayan kobaylarda hipoglisemik etki göstermediği saptanmıştır. 2,4-Tiyazolidindion türevlerinin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde son yıllarda bu tür bileşiklerin anti-diabetik ilaçların üretiminde son derece etkin bir şekilde kullanıldığı görülmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



Şekil 3.11 Ciglitazone bileşiğinin yapısal formülü.

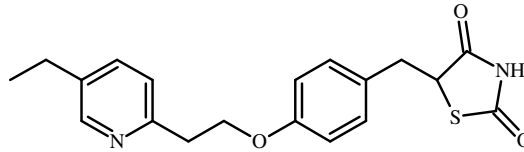


Daha sonra, 1997 yılında Sankyo firması tarafından bu tür bileşiklerin bir başka örneği olan Troglitazone bileşiği (Şekil 3.12) sentezlenmiş; USA ve Japonya’da farmasötikler tarafından yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



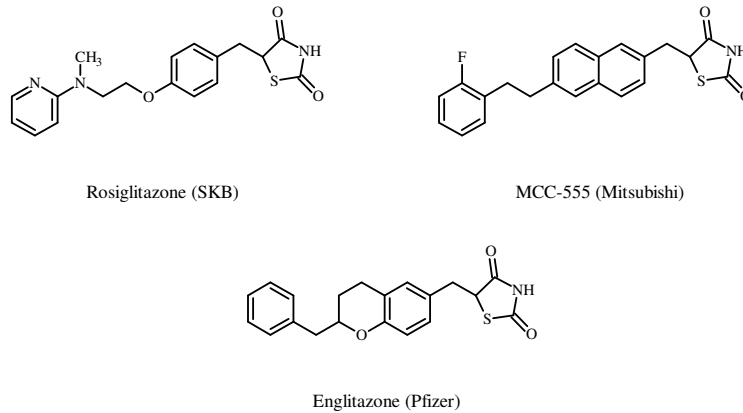
Şekil 3.12 Troglitazone bileşiğinin yapısal formülü.

1996 yılında Takeda firması tarafından Japonya’daki klinik çalışmalarda kullanılmak üzere Şekil 3.13’te gösterilen Pioglitazone adlı 2,4-tiyazolidindion türevidir sentezlenmiştir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



Şekil 3.13 Pioglitazone bileşiğinin yapısal formülü.

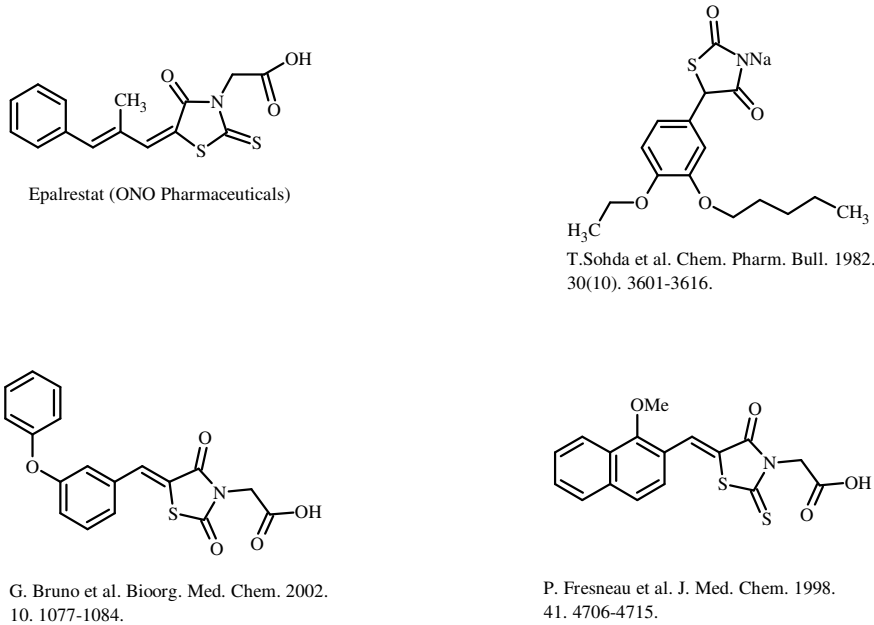
Bu bileşikler temel alınarak yapılan sentez çalışmaları sonucunda Smith Kline Beecham (SKB) firması tarafından Rosiglitazone, Pfizer tarafından Englitazone ve Mitsubishi tarafından MCC-555 adlı bileşikler (Şekil 3.14) başarılı bir şekilde elde edilmiş ve klinik araştırmalarda kullanılmıştır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



Şekil 3.14 Rosiglitazone, Mitsubishi ve Englitazone bileşiklerinin yapısal formülleri.

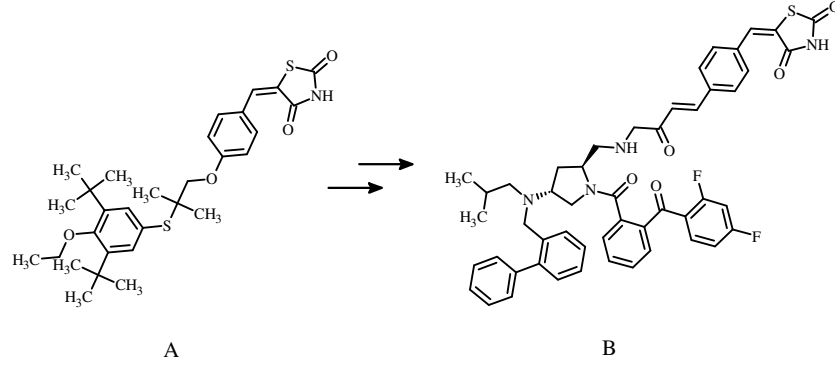
Rodanin ve 2,4-tiyazolidindion türevleri, şeker hastalığı komplikasyonları için ilaç üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda katarakt başlangıcı, nefropati, nöropati ve retinopati gibi kronik şeker hastalığı komplikasyonlarındaki ilerlemenin dokulardaki serbest glikoz fazlalığından kaynaklandığı belirlenmiştir. Ayrıca, yapılan araştırmalar şeker hastalığı komplikasyonlarına aldoz-reduktaz etkisinin neden olduğunu da ortaya koymuştur. Şeker hastalığı komplikasyonlarının incelenmesi ve önlenmesinde kullanılan en önemli yöntem, aldoz-reduktaz inhibisyonu (yavaşlatma, engelleme)'dur. Bu amaçla yapılan çalışmalar sonucunda çok sayıda aldoz-reduktaz inhibitörü (ARI) sentezlenmiştir. Örneğin; bir rodanin türevi olan (Z,E)-5-(2-metil-3-fenil-2-propeniliden)-4-okso-2-tiyokso-3-tiyazolidin asetik asid (Epalrestat, ONO) bileşiği, 1982 yılında ONO Pharmaceuticals firması tarafından sentezlenen oldukça yüksek aldoz-reduktaz aktivitesine sahip bir bileşiktir. Ayrıca, 4-okso-5-(naftilmetiliden)-3-tiyazolidin asetik asid bileşiği, aldoz-reduktaz inhibitörü olarak davranmaktadır. Bu bileşiğin 2-okso analoglarının (tiyazolidindion) aktivitesi, karşılık gelen 2-tiyokso analoglarından (rodanin) daha düşük olmaktadır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).

Bunun yanı sıra, 5-(3,4-dialkoksifenil)-2,4-tiyazolidindion ve 5-ariliden-2,4-tiyazolidindion-3-asetik asid bileşiklerinin çoğu oldukça yüksek etkili aldoz-reduktaz inhibitörü olarak kullanılmaktadır. Şekil 3.15'de bazı ilginç aldoz-reduktaz inhibitörleri gösterilmiştir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004):

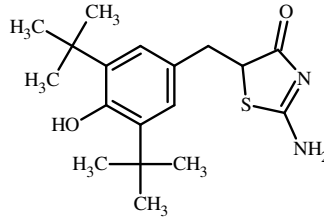


Şekil 3.15 Bazı aldoz-reduktaz inhibitörleri.

4-Tiyazolidinon bileşikleri üzerine yapılan aktivite çalışmaları sonucunda, bazı 4-tiyazolidinon türevlerinin inflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu belirlenmiştir. Bu amaçla karmaşık bir yapıya sahip olan bazı 5-ariliden-2,4-tiyazolidindion bileşikleri sentezlenmiş ve iltihaplanma ve kızarıklık tedavisi için kullanılan ilaçların üretiminde kullanılmıştır. Bu tür bir bileşik olan **A** bileşiği  $A_2(PLA)_2$  fosfolipaz'ı inhibe etmektedir. **A** bileşiğinin modifikasyonu ile elde edilen **B** bileşiğinin çok daha etkili bir inhibitör olduğu belirlenmiştir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).

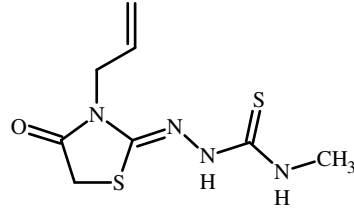


4-Tiyazolidinon bileşiklerinin hetaril-substitue di-tert-butilfenol türevleri, ikili COX/5-LOX inhibitörü olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla, 4-tiyazolidinon türevi olarak Darbufelone adı verilen bileşik (Şekil 3.16) sentezlenmiş ve aktivite özellikleri incelenmiştir. Araştırmalar sonucunda Darbufelone bileşiğinin anti-oksidan özellik göstermesinin nedeni olarak fenol kısmına sahip olması gösterilmiştir. (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



Şekil 3.16 Darbufelone bileşiğinin yapısal formülü.

Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda 4-tiyazolidinon türevlerinin anti-artrit (eklem iltihabı önleyici) aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Bu bileşikler gizli kronik iltihaplanmalar karşısında oldukça yüksek etki göstermektedir. Bu amaçla sentezlenen CGP 52608 bileşiğinin (Şekil 3.17) oldukça yüksek anti-artrit aktiviteye sahip olduğu saptanmış ve romatizmal eklem iltihabı tedavisinde potansiyel bir ilaç olarak kullanılmıştır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



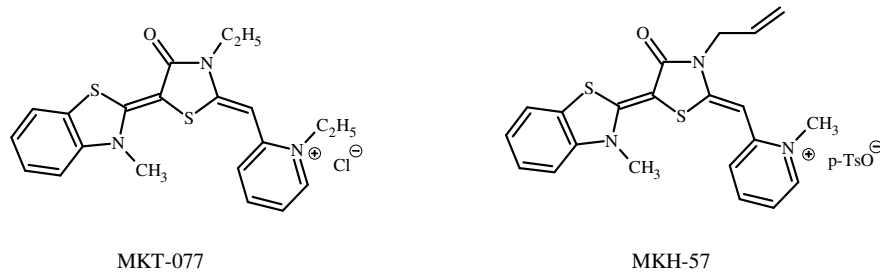
Şekil 3.17 CGP 52608 bileşiğinin yapısal formülü.

2,4-Tiyazolidindion bileşiklerinin bir çoğu thyromimetic (tiroid önleyici) madde olarak etki göstermektedir. Bu amaçla sentezlenen 5-[[4-(3-*tert*-butil-4-hidroksifenil)oksi-3,5-diyodo-fenil]etil]-2,4-tiyazolidindion bileşiği ve bu bileşiğin 3-izopropil türevi tiroid hormon reseptör 1 (TR1) üzerinde yüksek aktive edici etkiye sahiptir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).

Bazı 2,4-tiyazolidindion bileşiklerinin ise anti-viral etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Örneğin; 2,4-tiyazolidindion-5-asetik asid bileşiği yüksek seyreltiklikte ( $2.10^4$  M) insan böbreklerindeki hücre kültürlerine Herpes Simplex ve Poliovirus Type I tarafından bulaştırılan sito-patojenik değişimleri engellemektedir. Bu bileşiğin kimyasal modifikasyonu bazı anti-viral türevlerdeki toksiditenin azalmasını sağlar (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).

Biçiklik yapıdaki 5-monoiliden-2,4-tiyazolidindion bileşiği, yüksek anti-viral aktivite göstermektedir. İliden bileşeni olarak N-asetilsatin, *p*-kloro- ya da *p*-iyodobenzaldehidler kullanılmıştır. Bu bileşiğe 5-nitrofurfural kısmının girişiyle fungistatik aktivite ortaya çıkmaktadır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).

Şekil 3.8’de verilen rodasiyanin boyarmaddesi (MKT-077) anti-kanser ilacı olarak geliştirilmiş ve katı tümörlerin tedavisi için klinik araştırmalarda kullanılmıştır. Bunun yanı sıra, bu bileşiğin düşük toksiditeye sahip Plasmodium Falciparum’a karşı in vitro aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, MKT-077 bileşiğinin türevi olan MKH-57 bileşiğinin yüksek anti-malaryal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Küçükgül vd., 2002).

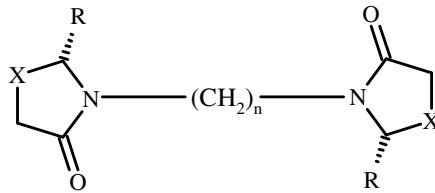


Şekil 3.18 MKT-077 ve MKH-57 bileşiklerinin yapısal formülleri.

Azot atomuna bağı aminoalkil grubu içeren 2-aril-4-tiyazolidinonlar, yapısal olarak prokaine benzemektedirler ve anestetik özelliğe sahiptirler. 5,5-Dialkil-2,4-tiyazolidindion bileşikleri ise yapısal olarak barbiturik aside benzedikleri için uyuşturucu özellik göstermektedirler. Bu serinin en aktif bileşikleri 5,5-dietil- ve 5,5-dipropil-türevleri olup özellikleri 5,5-dietilbarbiturik asidin özellikleri ile karşılaştırılabilir. 5,5-Dietilrodanin, veronale oranla biraz daha fazla narkotik etki göstermesine rağmen sudaki çözünürlüğü daha az olduğu için terapide kullanılmamaktadır. 5-Fenil-2,4-tiyazolidindion bileşiği ise, farelerde narkoz etkisi göstermektedir (Brown, 1961).

Yapılan aktivite çalışmaları, 4-tiyazolidinon bileşiklerinin bir çoğunun kasılma önleyici özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin; hayvanlar üzerinde yapılan denemeler sonucunda, 3-metil-2-fenil-4-tiyazolidinon bileşiğinin kedileri elektrikle oluşturulan kasılmalara karşı koruduğu belirlenmiştir. 3-Butil-5,5-dimeil-2,4-tiyazolidindion bileşiği ise fareleri elektrik şokuna karşı korumuş fakat hayvanlar üzerinde durgunluk etkisi yaratmıştır (Brown, 1961).

Yapısında iki tiyazolidin halkası bulunduran bistiyazolidinon türevleri (Şekil 3.19), N-tiyazolidin halkasına bağı alifatik zincirin uzunluğuna ve sahip oldukları substituentlerin türüne bağı olarak farklı farmakolojik aktivitelere sahip olmaktadır.



Şekil 3.19 Bistiyazolidinon bileşiklerinin genel gösterimi.

3,3'-(1,2-Etanedil)*bis*[2-substitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşikleri, C2 ve C2' konumlarındaki substitusyona ve 2, 2' merkezlerindeki konfigürasyona bağı olarak farklı biyolojik aktiviteler göstermektedirler. n=0, X=S ve R=Ar olan bistiyazolidinon türevleri anti-inflamatuar aktiviteye sahiptir. Florofenil türevlerinde n=2 ise anti-histaminik aktivite ön plana çıkmaktadır. (Benetollo vd, 1998).

C-2 ve N-3 konumlarında çeşitli substitue diaril halkası içeren 1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri, anti-YFV (Yellow Fever Virus) aktivitesi göstermektedir. Yellow fever, tropik bölgelerde yaşayan sivrisineklerden bulaşan ciddi bir viral enfeksiyon türüdür (Sriram, 2005).

Bazı 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin anti-HIV reaktifi olarak görev yaptığı saptanmıştır. Yapılan in vitro analizleri sonucunda bu tür bileşiklerin minimum toksiditeye sahip olduğu ve 30-50 nM konsantrasyonlarda oldukça yüksek etkili HIV-1 inhibitörü olarak davrandığı belirlenmiştir (Rao vd., 2004).

Ayrıca, 5-konumunda metil grubu bulunduran bazı 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin de anti-HIV inhibitörü olarak etki gösterdiği saptanmıştır (Rao vd., 2002).

### 3.8.5 Diğer Kullanım Alanları

Rodanın bileşiğinin 5-ariliden türevleri merosiyanin boyarmaddelerinin bulunmasından önce sarı ve kırmızı renkli boya olarak kullanılmıştır, fakat bu bileşiklerin ışığa karşı olan kararsızlıkları bu bileşiklerin boya olarak kullanımlarını sınırlandırmıştır. Bunun yanı sıra rodanın bileşiğinin yükseltgenmesi sonucu elde edilen kırmızı renkli ürün, rodanın kırmızısı olarak adlandırılmış ve ışığa karşı dayanıklı olduğu belirlenmiştir (Brown, 1961).

5-Ariliden (ve 5-arilimino)-3-fenil-2-fenilimino-4-tiyazolidinon bileşikleri ile yün üzerine boyama işlemi yapıldığında kalıcı renklerin elde edildiği belirlenmiştir (Brown, 1961).

Rodanın türevleri sentetik kauçuk üretiminde vulkanizasyon (kükürtle sertleştirme) hızlandırıcı madde olarak kullanılmaktadır (Brown, 1961).

Zein, kazein ve soya fasulyesi gibi proteinlerden elde edilen pseudotiyohidantoin polimerleri ile rodanın formaldehidle kondenzasyonundan oluşan polimerler yapılarında 4-tiyazolidinon birimleri içeren polimerik maddelerdir (Brown, 1961).

Bakır ve gümüş kaplama işlemlerinde, elektrobiriktirme banyolarında küçük miktarlarda rodanın, 3-fenilrodanın ve bu bileşiklerin 5-ariliden türevlerinin kullanılması kaplanacak yüzeyde metalin pürüzsüz ve parlak bir şekilde birikimini sağlamaktadır (Brown, 1961).

Rodanın ve türevleri yağlama yağları ve gresle karıştırıldığında aşınmayı önleyici olarak etki göstermektedirler (Brown, 1961).

Polietilene %1 oranında 5-benziliden-3-hekzadesil-2-fenilimino-4-tiyazolidinon bileşiğinin katılması hava değişimlerine karşı oldukça iyi bir koruma sağlandığını göstermiştir (Brown, 1961).

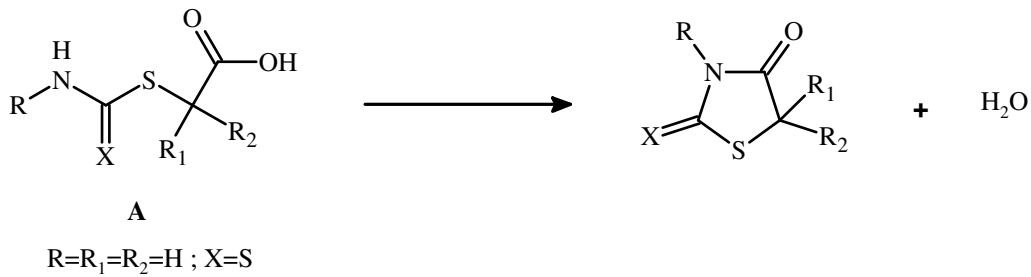
### 3.9 4-Tiyazolidinonların Sentez Yöntemleri

4-Tiyazolidinon halka sisteminin oluşumu için kullanılan yöntemler başlıca üç grupta toplanabilir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004) :

- 1) Açıklık bileşiklerin [2+3]-çiklokondenzasyon reaksiyonu ile
- 2) Benzer yapıdaki heterohalkalı bileşiklerden
- 3) Halka değişimi reaksiyonları ile

#### 3.9.1 Açıklık Bileşiklerin [2+3]-Çiklokondenzasyon Reaksiyonu ile

Halka kapanması reaksiyonlarında, 4-tiyazolidinon halkasını oluşturacak 1 ve 5, 1 ve 2 ya da 2 ve 3 nolu atomlar arasındaki reaksiyonlar sırasında açıklık bir ara ürün meydana gelmektedir. Genellikle izole edilemeyen bu ara ürün, uygun substituentler içeren bir alkanolik asid, asidin tuzu ya da esteridir ki halka kapanması reaksiyonu asid grubu ile üzerinde hidrojen atomu bulunduran azot atomu arasında (yani tiyazolidin halkasının 3 ve 4 nolu atomları arasında) meydana gelmektedir. Çözelti içerisinde bulunan S-karboksimetil ditiyokarbamat (A) bileşiği halkalanma reaksiyonu sonucunda rodanin bileşiğini oluşturmaktadır (Brown, 1961).

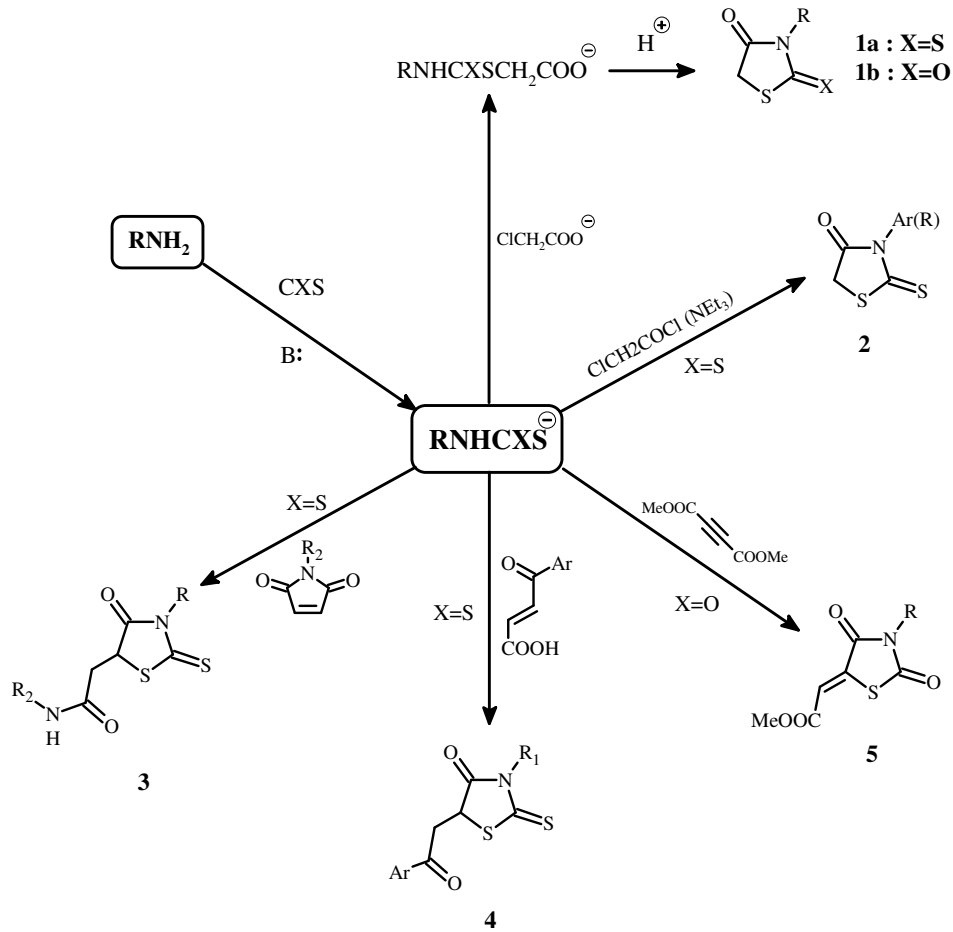


(3.15)

2-Aril- ya da 2-alkil-4-tiyazolidinonların oluşumunda ise, halka kapanması tiyazolidin halkasını oluşturacak 1 ve 2 ya da 2 ve 3 nolu atomlar arasında meydana gelmektedir. Eğer bu reaksiyonlarda  $\alpha$ -haloalkanoik asid, kloroasetik asiden daha etkin ise  $R_1$  ve  $R_2$  alkil ya da aril grupları ya da onların substitue türevleri olacaktır (Brown, 1961).

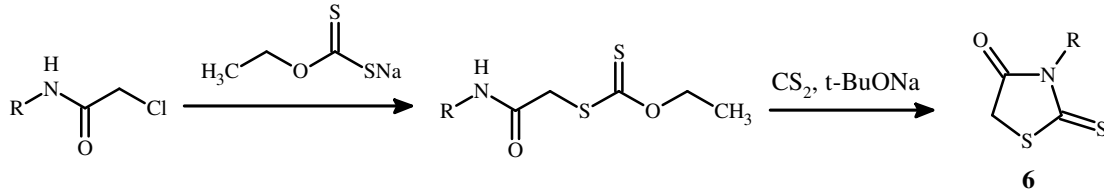
4-Tiyazolidinon halka sisteminin oluşumu için en çok kullanılan yöntem [2+3]-çiklokondenzasyon reaksiyonudur.  $\alpha$ -Halokarboksilli asidlerin çeşitli türevleri, maleik asid türevleri ve aroilakrilik asidler, N,S-nükleofilik reaksiyonlarda dielektrofilik synthon  $[C_2]_2^+$ 'nin ekivalenti olarak kullanılmaktadır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).

Ditiyokarbamatlar, [2+3]-çiklokondenzasyon metodu ile rodanın (**1a**) ve çeşitli türevlerinin elde edilebilmesi için kullanılan en önemli başlangıç maddelerinden biridir. Bu metotta, CS<sub>2</sub> yerine COS bileşiği kullanılarak 2,4-tiyazolidindion (**1b**) türevleri de elde edilebilmektedir. Krus ve çalışma arkadaşları da bazı rodanın türevlerinin (**2**) sentezlenmesi için ditiyokarbamat bileşiklerinin kullanıldığı metodu uygulamışlardır. Bu metotta baz olarak trietil amin kullanılarak N-alkil(aril)ditiyokarbaminik asid tuzları ile kloroasetil klorür reaksiyona sokulmuştur. Son basamakta kloroasetik asid türevleri yerine doymamış karboksilli asid türevlerinin kullanılması bu metot kullanılarak elde edilen ürünlerin çeşitliliğini arttırmaktadır. Ditiyokarbaminatların, maleimid ya da aroilakrilik asidler ile reaksiyonu sonucunda rodanın-5-asetik asidlerin amidleri (**3**) ve 5-aroilmetilenrodaninler (**4**) oluşmaktadır. Benzer şekilde, alkilamonyum N-alkilditiyokarbamatlar oda sıcaklığında metanol içinde DMDA (dimetilasetilen dikarboksilat) bileşiği ile reaksiyona girerek 5-[(metoksikarbonil)metiliden]-3-R-2,4-tiyazolidindion (**5**) bileşiğini vermektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



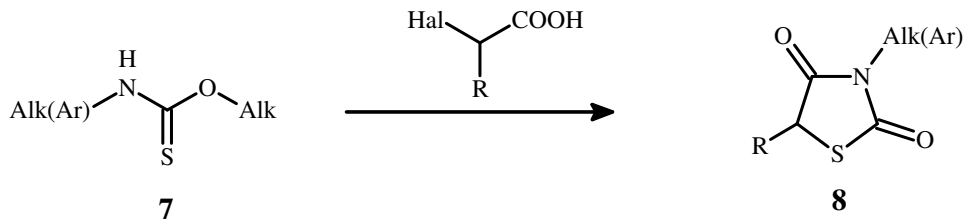


CS<sub>2</sub>-sodyum tert-butilat sistemi içerisinde, -10°C'de, çözücü olarak DMF kullanılarak kloroasetamidler ile potasyum ethylx-anthogenate reaksiyona sokulduğunda 3-alkil rodanin bileşikleri (**6**) elde edilmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



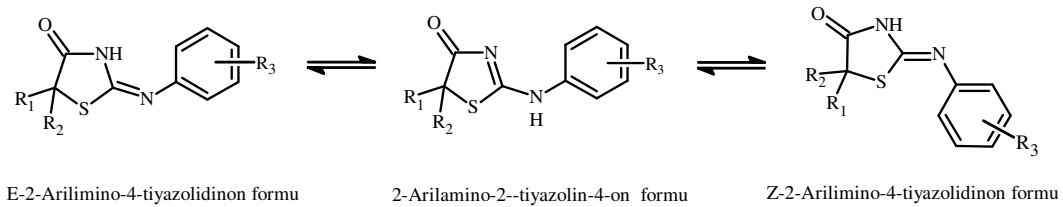
(3.17)

2,4-Tiyazolidindion bileşikleri (**8**),  $\alpha$ -halokarboksilli asitler ile alkil(aril)tiyokarbamatların (xanthogenamides) (**7**) etil alkol ya da asetik anhidritli ortamdaki reaksiyonu sonucu sentezlenmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



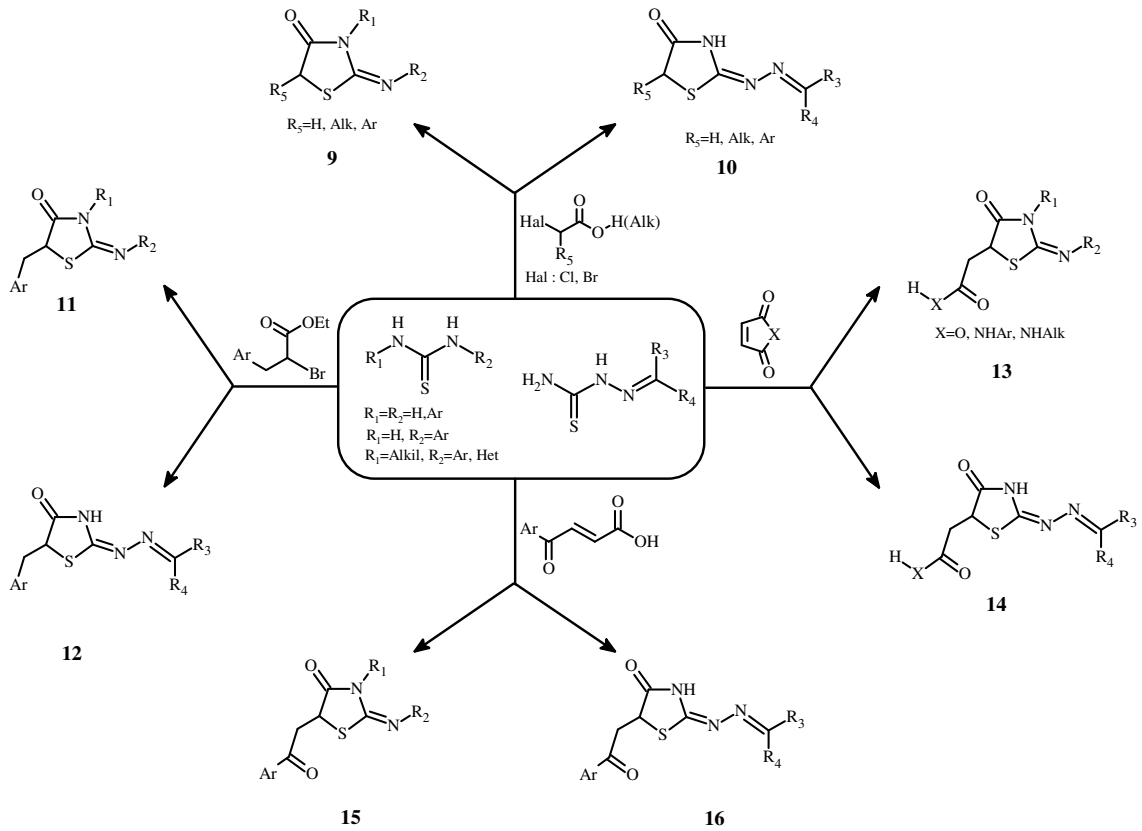
(3.18)

3-Konumunda substitue olmamış 2-arilimino-4-tiyazolidinon bileşiklerinin prototropik amino-imino tautomerisine sahip olduğu belirlenmiş ve bu durum IR ve <sup>1</sup>H-NMR spektroskopik analiz sonuçları ile doğrulanmıştır (Lesyk vd., 2003).



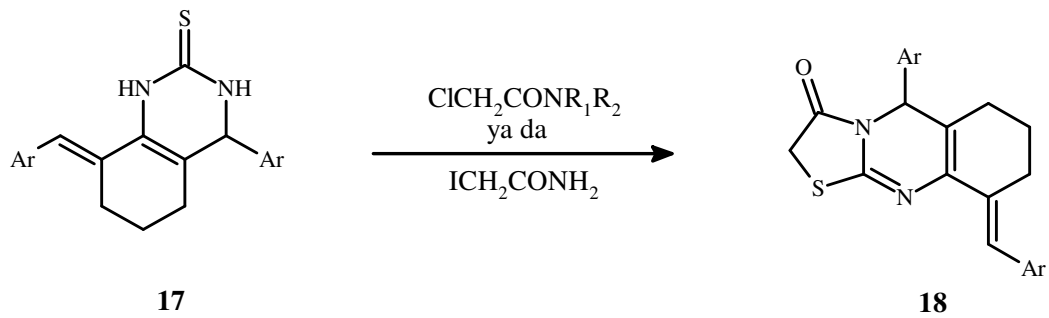
Şekil 3.20 2-Aroilimino-4-tiyazolidinonların prototropik amino-imino tautomerisi.

Ditiyokarbamatlar gibi çeşitli tiyüere ve tiyosemikarbazonlar da N,S-nükleofili olarak 2-imino-4-tiyazolidinonların (pseudotiyohidantoin) (**9-16**) sentezlenmesi için kullanılan önemli başlangıç maddeleridir. Bu reaksiyonlarda kullanılan  $\alpha$ -halokarboksilli asitler, etil(3-aril-2-bromo)propanoatlar, maleik anhidridler ve maleimidler dielektrofilik synthon [C<sub>2</sub>]<sub>2</sub><sup>+</sup>'nın eşdeğeri olarak düşünülmüştür (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



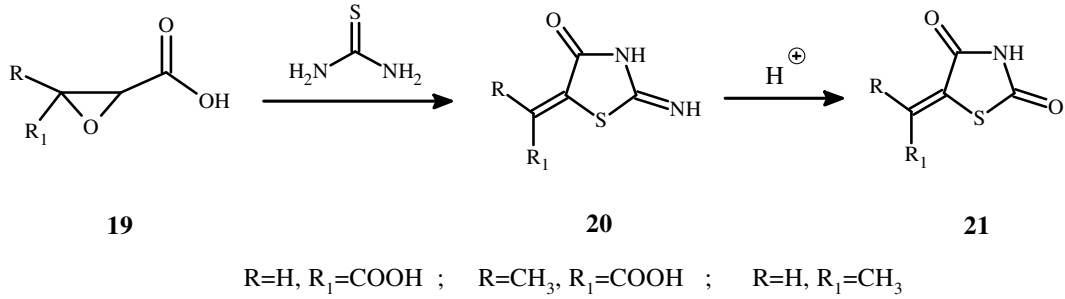
(3.19)

Halkalı tiyöürelere kullanılarak pseudotiyohidantoin yapı iskeletine sahip kaynaşmış heterohalkalı sistemler başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Örneğin; iyodoasetamid ya da kloroasetik asidin alifatik ya da aromatik amidleri ile oktahidro-2-kinazolinetion bileşiğinin (17) reaksiyonu, pseudotiyohidantoin iskeletine sahip kaynaşmış heterohalkalı tiyazolo[2,3b]kinazolin-3-on (18) bileşiğini vermektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004):



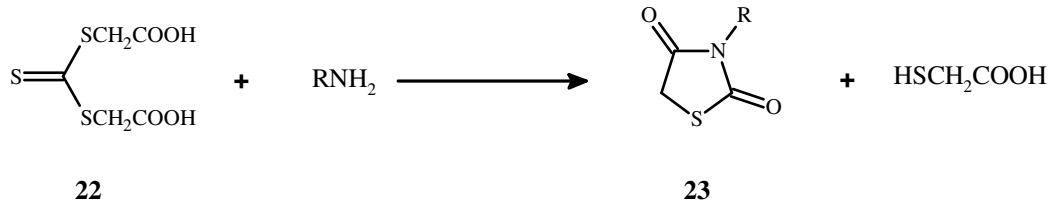
(3.20)

Bazı epoksi asitler (**19**) (örneğin; cis- ve trans-epoksisuksinik, 2,3-epoksibutirik ve metil-cis-epoksisuksinik asitler), [2+3]-çiklokondenzasyon reaksiyonunda dielektrofilik synthon  $[C_2]_2^+$ 'nın eşdeğeri olarak görev yapmakta ve tiyoüre ile reaksiyona girerek 5-substitue pseudotiyohidantoinleri (**20**) ve 2,4-tiyazolidindionları (**21**) oluşturmaktadırlar (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



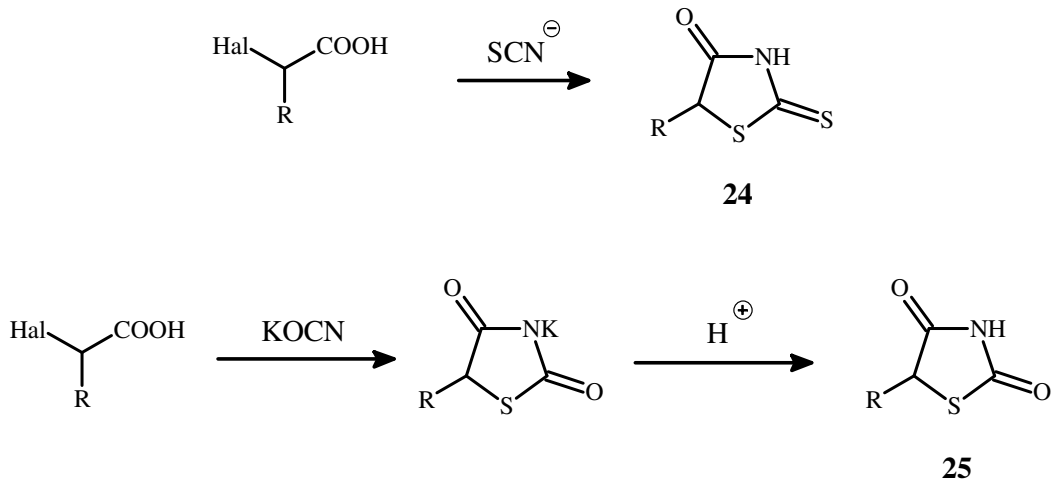
(3.21)

Aromatik aminler ve aromatik karboksilli asitlerin hidrazidlerinin kısımlarını içeren rodanın türevlerinin (**23**) sentezi için Holmerg metodu yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Örneğin; etil alkol ya da etil alkol:su ortamında tiyokarbonil-bis-tiyoglikolik asid (**22**) ve amin bileşikleri arasındaki reaksiyon sonucunda rodanın türevleri oluşmaktadır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



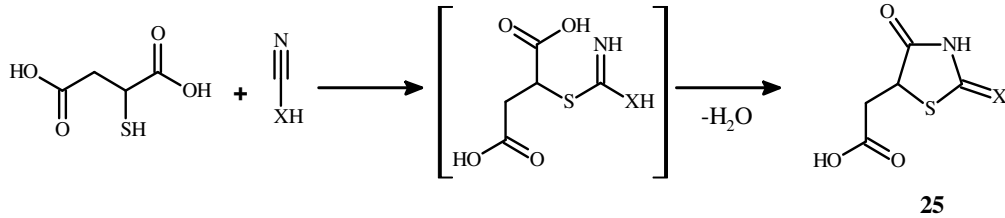
(3.22)

3-Konumunda substitue olmamış 4-tiyazolidinonların elde edilmesi için kullanılan en önemli metot,  $\alpha$ -halokarboksilli asitler ile rodanınların amonyum ya da alkali tuzlarının reaksiyonudur. Bu reaksiyon M. Nencki tarafından rodanın türevlerinin sentezi için önerilmiştir. Daha sonra, Grishchuk A.P., Baranov S.M. ve Mynka A.F. tarafından bu reaksiyon metodu geliştirilmiş ve özellikle 5-substituerodanınların (**24**) sentezi için kullanılan yöntemlerin sayısında önemli bir artış sağlanmıştır. Örneğin; Siyanatlar ile  $\alpha$ -merkaptokarboksilli asitler arasındaki reaksiyon sonucunda 2,4-tiyazolidindionlar (**25**) yüksek bir verimle elde edilmiştir.



(3.23)

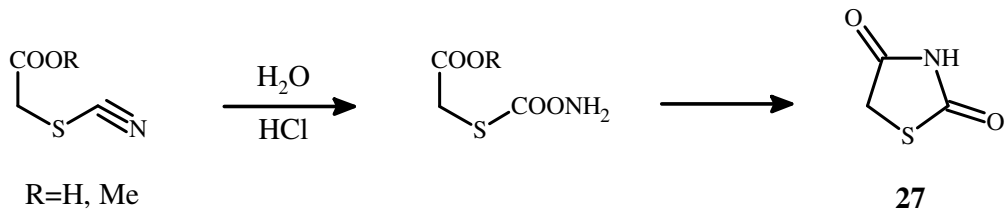
Çeşitli 4-tiyazolidinon-5-asetik asid bileşikleri (**26**), siyano-grubu içeren bileşikler ile merkaptosuksinik asidin reaksiyonu sonucu elde edilmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



X=O, S, NH, N-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, N-C(=O)-NH<sub>2</sub>, N-C(=O)-NH-Ar, N-C(=S)-NH-Alk, N-C(=S)-Ph

(3.24)

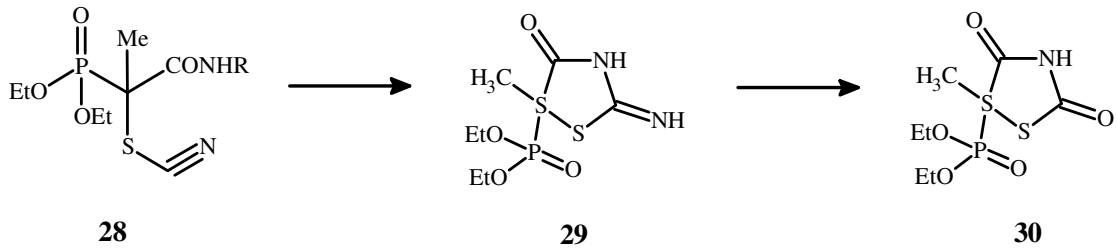
Rodanasetik asid (tiyosiyanoasetik asid) ya da bu bileşiğin metil esterinin HCl varlığında gerçekleşen halkalanma reaksiyonu sonucunda ürün olarak 2,4-tiyazolidindion (**27**) bileşiği elde edilmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



R=H, Me

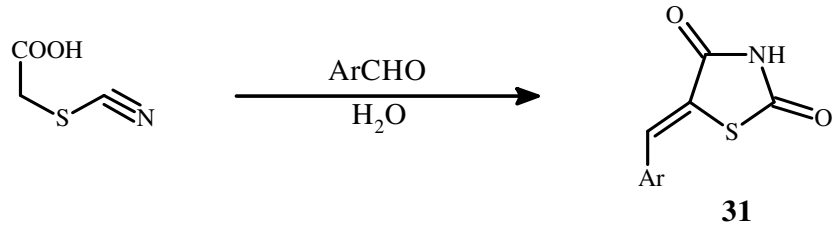
(3.25)

$\alpha$ -Dietoksifosforil- $\alpha$ -tiyosiyano propiyonik asidin amidlerinin (**28**) baz katalizörlüğünde gerçekleşen halkalanma reaksiyonu sonucunda 2-imino-4-tiyazolidinon bileşiği (**29**) elde edilmektedir. Elde edilen bu bileşik %10'luk HCl-etil alkol karışımı içerisinde ısıtıldığında hidrolize olarak tiyazolidindion bileşiğine (**30**) dönüşmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



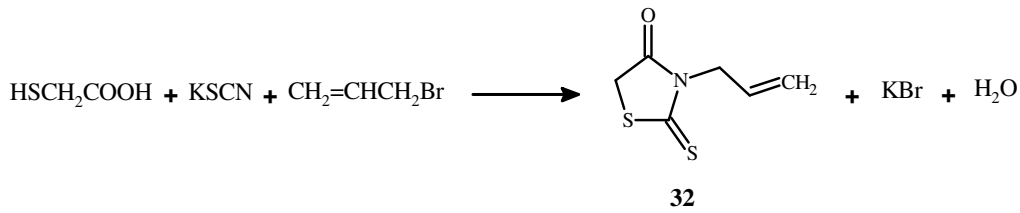
(3.26)

Rodanasetat ve aromatik aldehidler arasındaki tek basamaklı hidroliz reaksiyonu sonucunda iyi bir verimle 5-ariliden-2,4-tiyazolidindion bileşiği (31) elde edilmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



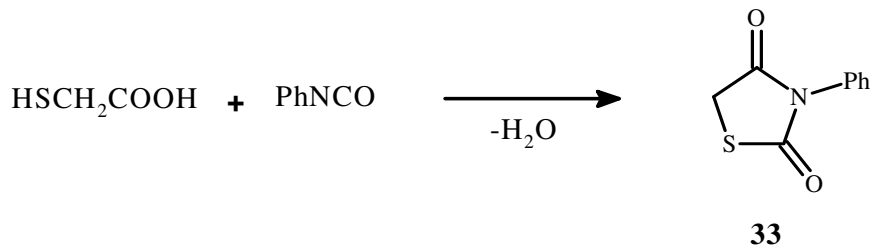
(3.27)

J. Pirki ve J. Podstat, 3-allilrodanin bileşiklerini (32) tiyosiyanat metodunu kullanarak tiyoglikolik asid, potasyum tiyosiyanat ve allil bromür arasındaki reaksiyon sonucu elde etmişlerdir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



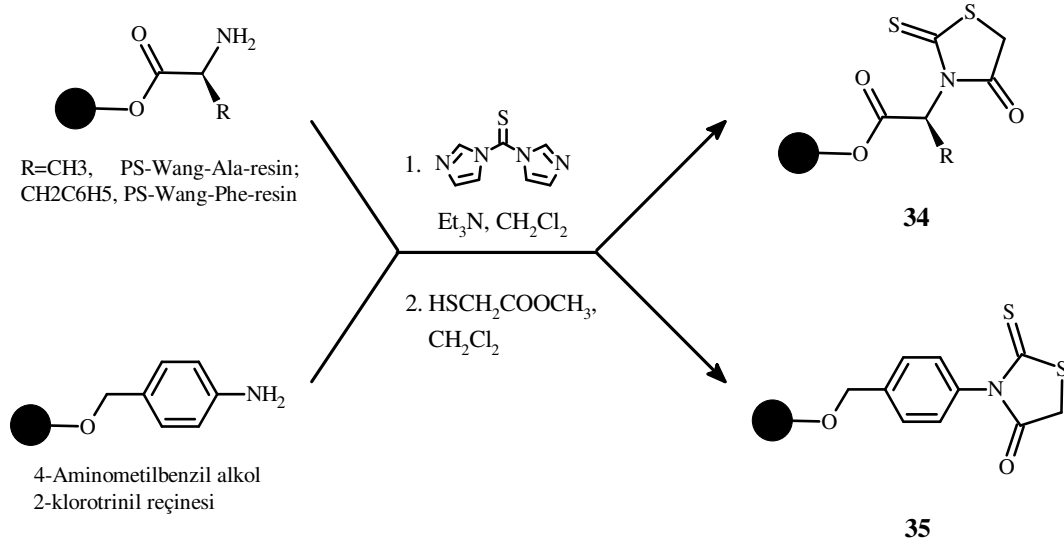
(3.28)

2,4-Tiyazolidindion bileşikleri(33), izosiyanatların tiyoglikolik asidler ile reaksiyonu sonucu sentezlenmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



(3.29)

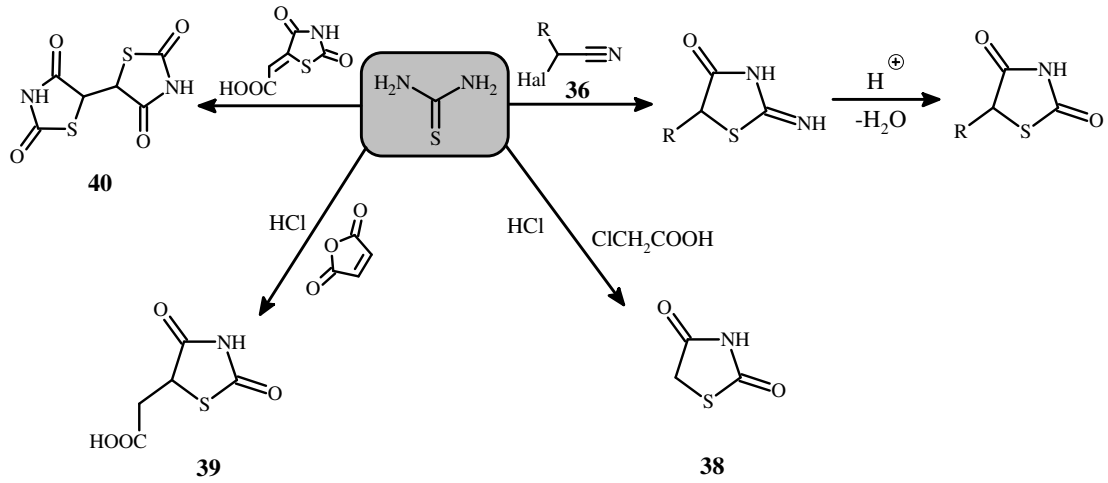
Katı-faz ve çözücü-faz organik sentezleri, ilaç geliştirme çalıştırmalarında biyolojik olarak aktif bileşiklerin hazırlanması için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Katı yüzeyler üzerinde rodanin kısımlarının oluşumu için bazı sentetik yöntemler geliştirilmiştir. Örneğin; **34** ve **35** nolu bağlayıcı bileşikleri elde edilebilmek için Fmoc-Ala-Wong ve Fmoc-Phe-Wang reçineleri ile aminometilbenzil alkol 2-klorotrinitil kullanılmıştır. Bu bağlayıcı bileşiklerin sentezinde kendi aminleri ile tiyokarbonilimidazolün reaksiyonundan yararlanılır. İmidazol yerine metil tiyoglikolat bileşiğinin kullanılması durumunda halkalanma reaksiyonu kendiliğinden gerçekleşir ve rodanin iskeleti meydana gelir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



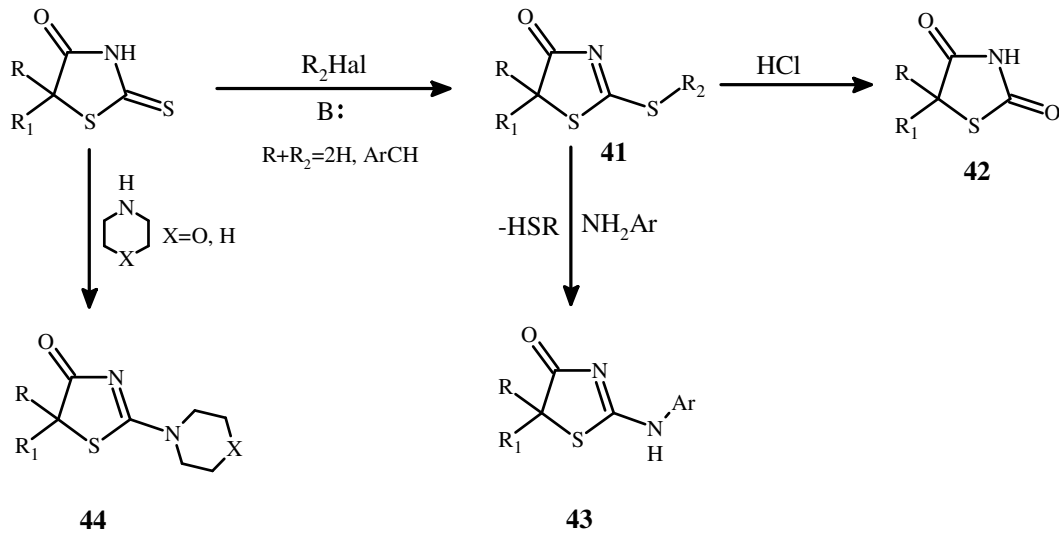
(3.30)

### 3.9.2 Benzer Yapıdaki Heterohalkalı Bileşiklerden

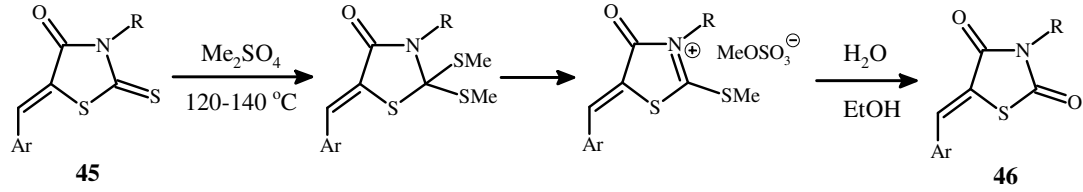
2,4-Tiyazolidindion bileşiklerinin sentezi için oldukça kapsamlı uygulamalar sağlayan pseudotiyohidantoinlerin asidik ortamda hidrolizini temel alan bir metot 1874 yılında gerçekleştirilmiştir. 2,4-Tiyazolidindionların sentezi için kullanılan alışılmış yaklaşım N,S-nükleofili olarak tiyüenin kullanıldığı [2+3]-çiklokondenzasyon reaksiyonunu takiben gerçekleşen asidik hidrolizdir. Örneğin; dielektrofilik synthon  $[\text{C}_2]_2^{+}$ 'nın ekivalenti olarak  $\alpha$ -halonitrillerin (**36**) kullanılmasıyla gerçekleştirilen bazı  $\alpha$ -halohiperglisemik tiyazolidindionların (**37**) sentez reaksiyonlarında bu yaklaşım görülmektedir. Ayrıca, 2,4-tiyazolidindion-5-asetik asid (**39**) ve 5,5'-bis-2,4-tiyazolidindion (**40**) bileşiklerinin sentezi de heterohalkalanma ve asidik hidroliz sonucu gerçekleşmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



Rodanin türevlerinin detiyonasyonu başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Ayrıca, 2,4-tiyazolidindionların sentezinde başlangıç maddesi olarak rodaninlerin alkilasyon ürünlerinin kullanılması preparatif bir metod olarak dikkat çekmektedir. 3-Konumunda substitue olmamış rodaninler ve bu bileşiklerin 5-substitue türevleri ile alkil halojenürlerin bazik ortamdaki reaksiyonu sonucunda 2-alkilrodaninler (**41**) elde edilmektedir. Bu bileşiğin asit ile muamelesi 2,4-tiyazolidindion (**42**) bileşiğini vermektedir. 2-Alkilrodaninler etanol içinde aromatik aminler ile reaksiyona sokulduğunda 2-arilamino-2-tiyazolin-4-on (**43**) bileşiğini oluşturan oldukça kullanışlı bir başlangıç maddesidir. Sekonder alifatik aminler (morfolin, piperidin vb.) ile alkillenmemiş rodaninler arasındaki reaksiyon sonucunda 2-imino-2-tiyazolin-4-on (**44**) bileşiği elde edilmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).

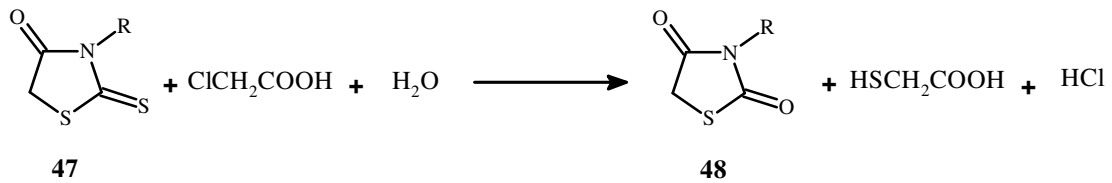


5-Arilidenrodaninlerin (**45**) çözücüsüz ortamda dimetilsülfat ile ısıtılması ve takiben etanol içindeki hidrolizi sonucunda 5-ariliden-2,4-tiyazolidindion bileşiği (**46**) elde edilmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



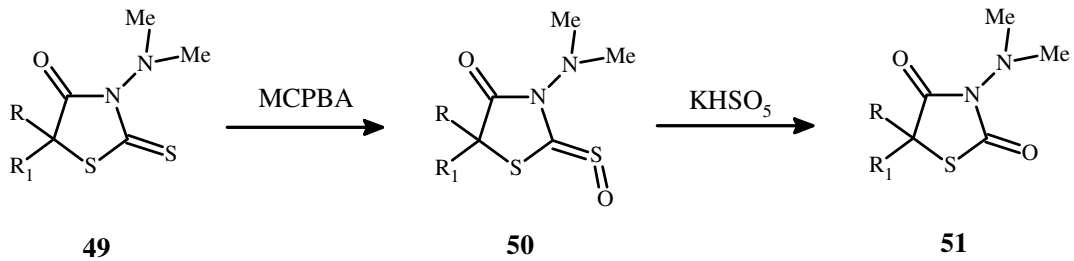
(3.33)

2,4-tiyazolidindionların (**48**) sentezi için kullanılan bir diğer metot ise, rodaninlerin (**47**) kloroasetik asid tarafından alkilasyonunu içermektedir. Bu reaksiyonda kloroasetik asid hem alkilleme hem de hidroliz reaktifi olarak görev yapmaktadır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



(3.34)

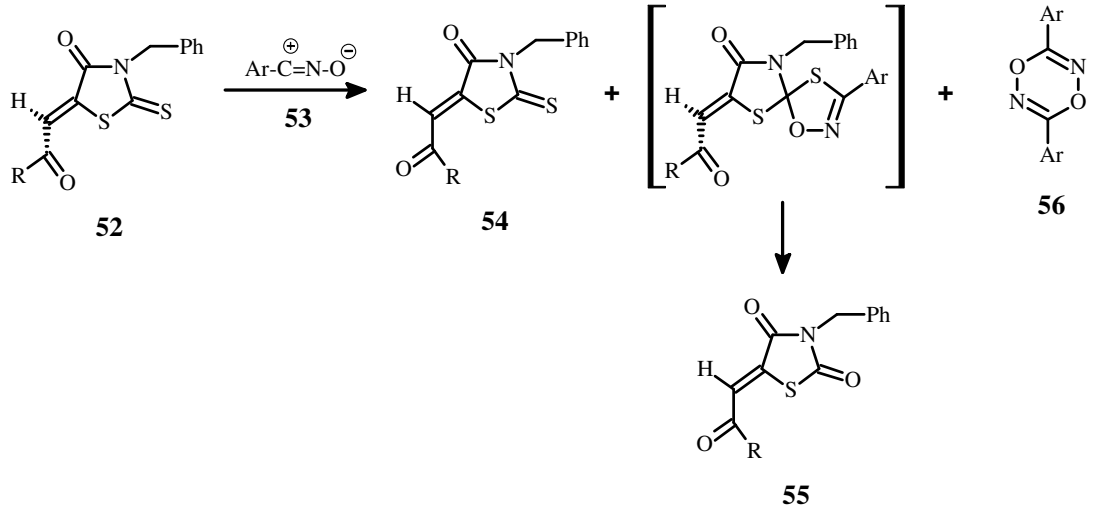
3,5-Disubstitue-2,4-tiyazolidindionlar, uygun rodanin türevleri ile oksidasyon reaktifleri arasındaki reaksiyonlar sonucunda elde edilebilmektedir. Örneğin; rodaninler (**49**), aseton ya da eter içerisinde perklorobenzoik asid ile oksidasyona uğrayarak tiyon-S-oksitleri (**50**) oluşturmaktadır. Tiyon-S-oksitler (**50**), 18-Crown-6 varlığında KHSO<sub>5</sub> ile okside olarak 2,4-tiyazolidindionları (**51**) oluşturmaktadır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



(3.35)



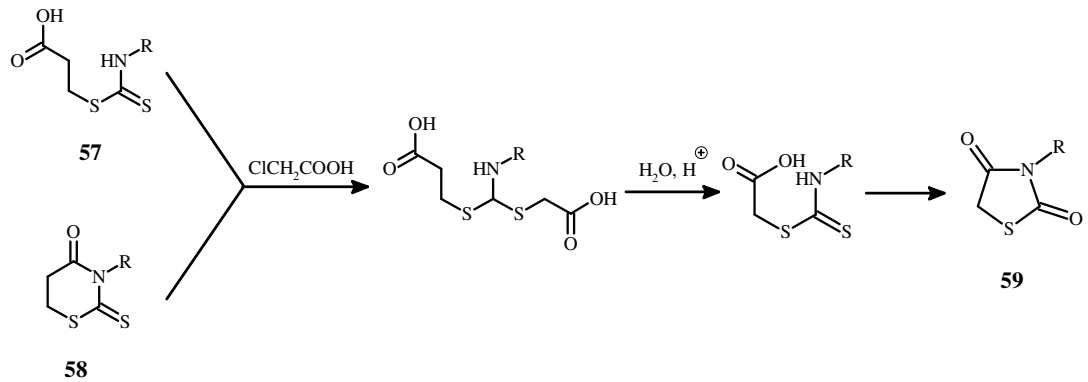
(*E,Z*)-5-Aroilmetlen-2-tiyokso-4-tiyazolidonlar (**52**) ile arilnitrit oksitlerin (**53**) (piridine  $\alpha$ -hidroksimino-4-metoksi- ya da  $\alpha$ -hidroksimino-4-klorobenzilklorürün katılması sonucu in situ olarak elde edilen) reaksiyonu sonucunda *Z*-5-aroilmetlen-2-tiyokso-4-tiyazolidon (**54**), *Z*-5-aroilmetlen-2,4-tiyazolidindion (**55**) ve 3,6-diaril-1,4,2,5-dioksodiazin (**56**) bileşikleri elde edilmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



(3.36)

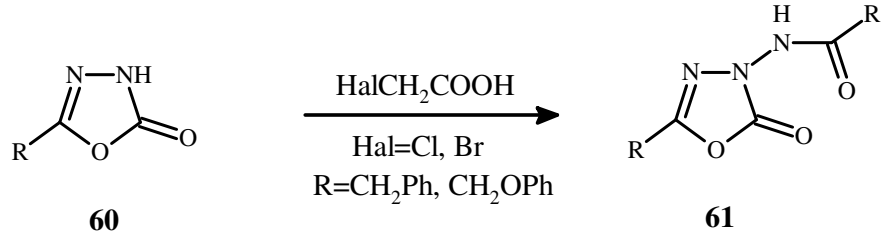
### 3.9.3 Halka Değişimi Reaksiyonları ile

Rodaninlerin detiyonasyon metodunun gelişi, 3-(*S*-tiyokarbamoiltiyo)propiyonik asid (**57**) ve 2-tiyokso-1,3-tiyazanon-4 (**58**) bileşikleri üzerine kloroasetik asidin etkisi ile açıklanmaktadır. 2-Tiyokso-1,3-tiyazanon-4 bileşiğinin (**58**) halka değişimine uğraması sonucunda 2,4-tiyazolidindion bileşiği (**59**) elde edilmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



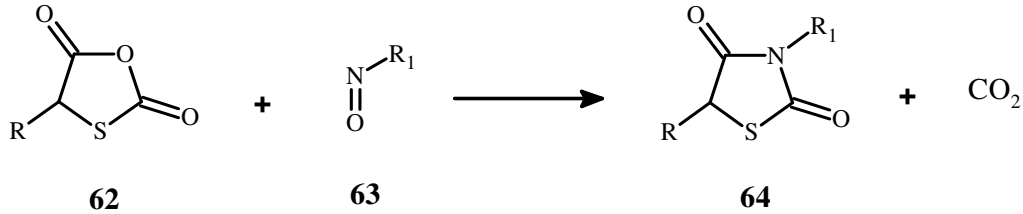
(3.37)

Çok zor elde edilebilen 3-açilamino-2,4-tiyazolidindion bileşiği (**61**), 5-*R*-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tiyonların (**60**) kloro(bromo)asetik asitle halka değişimine uğraması sonucunda sentzlenebilmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



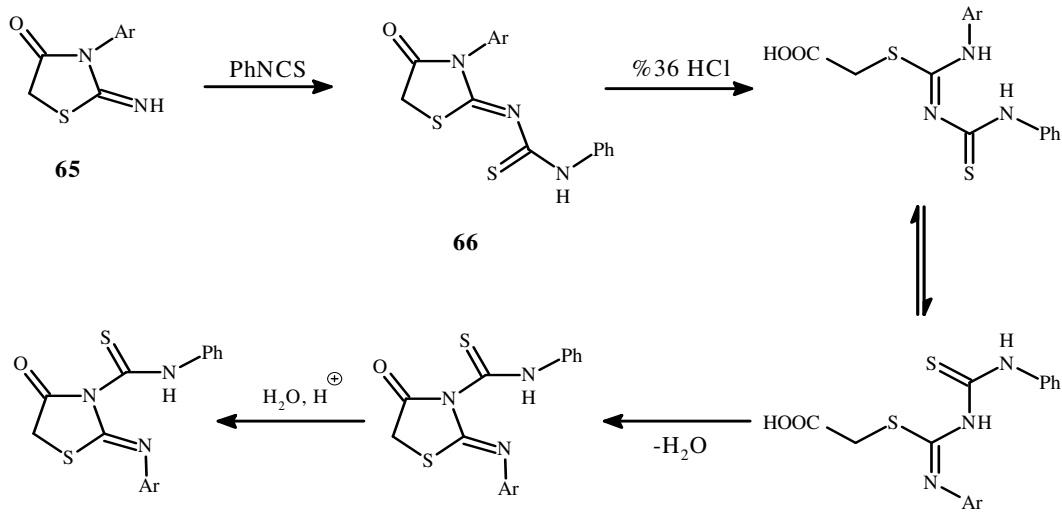
(3.38)

Halkalı tiyokarbonatların (**62**) izotiyosiyanatlarla (**63**) kondenzasyon reaksiyonu sonucunda 3,5-disübstitüe-2,4-tiyazolidindion bileşikleri (**64**) elde edilmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



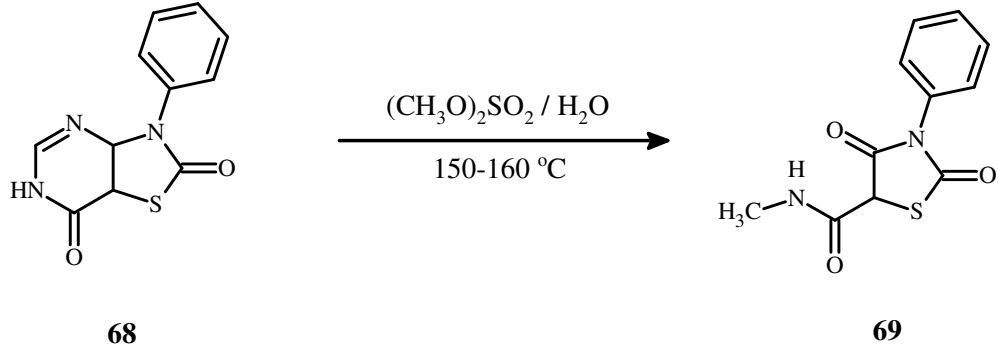
(3.39)

Fenil izotiyosiyanat ile 2-imino-3-aril-4-tiyazolidinonların (**65**) reaksiyonu sonucunda yüksek verimle 2-[(feniltiyokarbamido)imido]-3-aril-4-tiyazolidon (**66**); bu bileşiğin %36'lık HCl ile muamelesi sonucunda ise halka değişimi reaksiyonu üzerinden 2,4-tiyazolidindion bileşiği (**67**) elde edilmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



(3.40)

3-Feniltiyazolo[4,5-*d*]pirimidin-2,7(6*H*)-dion (**68**) ile dimetil sülfatın sulu ortamda 150-160°C sıcaklıktaki reaksiyonu, kaynaşmış heterohalkalı sistemin parçalanmasına neden olmaktadır. Bu parçalanma reaksiyonu sonucunda 5-*N*-metilkarbomil-3-fenil-2,4-tiyazolidindion bileşiği (**69**) oluşmaktadır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



(3.41)

### 3.10 4-Tiyazolidinonları Reaksiyonları

#### 3.10.1 Metilen Karbon Atomunun Nükleofilik Aktivitesine Bağlı Reaksiyonlar

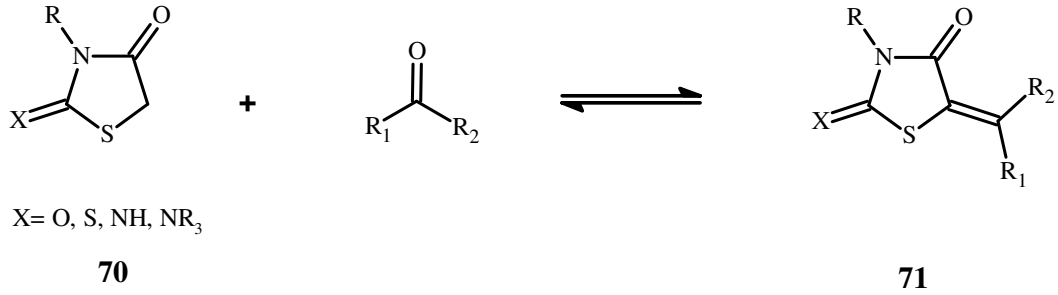
4-Tiyazolidinonların 5-konumundaki metilen karbon atomu nükleofilik aktiviteye sahiptir ve bu aktivite sayesinde elektrofilik bir merkeze hücum edebilmektedir. 5-Konumunda metilen grubu içeren 4-tiyazolidinonlar uygun bileşiklerle reaksiyona sokulduklarında bir ara ürün meydana gelmekte ve bu ara ürün su kaybederek 5-konumunda doymamışlık içeren 4-tiyazolidinon türevlerini vermektedir. Bu tür reaksiyonlar genellikle bir baz varlığında meydana gelmektedir (Brown, 1961).

4-Tiyazolidinon bileşiğinin anyonunun oluşum kolaylığı ve nükleofilik aktivitesinin derecesi sadece komşu karbonil grubunun sahip olduğu elektron-çekici etkiye bağlı olmamaktadır. 2-Konumunda bulunan elektron-çekici gruplar da bu aktiviteler üzerinde etkilidir. 2-tiyon grubunda bulunan kükürt atomunun elektron çekim gücü, 2-karbonil grubunun oksijen atomundan daha büyüktür. Örneğin; bir ketonun karbonil karbon atomunun elektrofilik gücü bir aldehidin karbonundan daha düşük olduğundan aldehidler, 2,4-tiyazolidindion bileşikleriyle rodanin bileşiklerine oranla daha kolay reaksiyon vermektedir (Brown, 1961).

2-Aril-4-tiyazolidinon ya da 2-arilimino-4-tiyazolidinonların 5-metilen karbon atomunun nükleofilik reaktivitesi, aril grubuna bağlı substituentlerin türüne bağlı olarak değişmektedir (Brown, 1961).

### 3.10.1.1 Aldehid ve Ketonlarla Aldol Kondenzasyonları

5-Konumunda metilen grubu içeren 4-tiyazolidinon bileşikleri (**70**) ile bir aldehid ya da ketonun karbonil grubu arasında bazik ortamda meydana gelen kondenzasyon reaksiyonu sonucunda  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil grubuna sahip biyolojik olarak aktif, yeni 5-ariliden-4-tiyazolidinon bileşikleri (**71**) elde edilmektedir (Brown, 1961).



(3.42)

Bu tür reaksiyonlar ilk kez rodanin ve benzaldehid (ya da asetaldehid) arasında kondenzasyon reaktifi olarak sülfirik asidin kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen bu reaksiyonlar sonucunda rodanin bileşiğinin açık-zincir formülünü, HSCH<sub>2</sub>COSCN, destekleyen ürünler izole edilmiştir. Daha sonra, etanol içinde sodyum hidroksid, etanol içinde sodyum etoksid, asetik asid içinde susuz sodyum asetat, susuz sodyum asetat, asetik anhidrid, asetik asid, etanol içinde amonyak ve amonyum klorür, etanol içinde amonyum hidroksid, dietanol amin, piridin, piperidin, alkol içinde piperidinyum benzoat ya da asetat, toluen içinde piperidinyum benzoat ve toluen içinde piperidin gibi kondenzasyon reaktifleri kullanılarak bu tür reaksiyonlar yapılmıştır. Bunun yanı sıra, bazı reaksiyonlar kondenzasyon reaktifi katılmaksızın reaksiyon çözücüsü ile hızlı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Örneğin; 5-ariliden-3-R-rodanin bileşiklerinin sentezi sırasında kondenzasyon reaktifi olarak DMF içinde K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO içinde K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ya da DMF, asetik asid ya da sodyum asetat, toluen içinde amonyum asetat, metanol içinde etilendiamonyum diasetat ve moleküler sieves kullanılması önerilmiştir (Brown, 1961 ve Lesyk, 2004).

Asetaldehid, rodanin ile kondenzasyon reaksiyonu verebildiği halde diğer alifatik aldehidlerin sülfirik asid varlığında gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonları başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Alifatik aldehidler, asetik asid çözeltisi içinde birkaç saat kaynatıldığı takdirde rodanin bileşikleriyle kondense olabilmektedir. Alifatik aldehid ve rodaninlerin eşdeğer miktarları kondenzasyon reaktifi olarak asetik asid içinde sodyum asetat ya da etanol içinde amonyak kullanılarak reaksiyona sokulmuş ve reaksiyon sonucunda 5-alkiliden türevleri elde

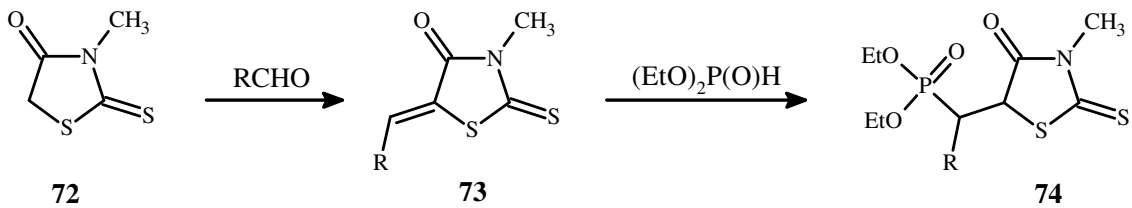
edilmiştir. 3-Substitue rodaninler ise susuz sodyum asetat ya da asetik anhidridli ortamda kondenzasyon ürününü oluşturmaktadır, fakat reaktiflerin ısıtılması gerekmektedir (Brown, 1961).

Rodanin bileşiği ile aseton, metil nonil keton, etil asetoasetat ve benzil gibi karbonil bileşikleri arasındaki kondenzasyon reaksiyonlarının gerçekleşmesi için reaktif olarak sülfirik asid kullanılması uygun değildir. Rodaninler, kondenzasyon reaktifi olarak amonyak ve amonyum klorür kullanıldığında karbonil grubunun sterik olarak engelli olmadığı pek çok keton ile hedeflenen 5-disubstitue metilen türevlerini oluşturmaktadır (Brown, 1961).

Aromatik aldehydler ile 2,4-tiyazolidindionlar, birkaç damla piperidin ya da glasiyel asetik asid içinde susuz sodyum asetat varlığında reaksiyona girerek 5-ariliden türevlerini oluşturmaktadırlar. Sodyum asetat-asetik asid metodu alifatik aldehydler için kullanıldığında 5-alkiliden-2,4-tiyazolidindion bileşikleri düşük verimlerde elde edilmektedir. Kondenzasyon reaktifi olarak etanol içinde amonyak ve amonyum klorür kullanıldığında 5-isopropiliden-2,4-tiyazolidindion bileşiği çok az miktarda elde edilmiştir, fakat katalizör olarak piperidinyum asetat kullanılması daha yüksek verimlerin elde edilmesini sağlamaktadır (Brown, 1961).

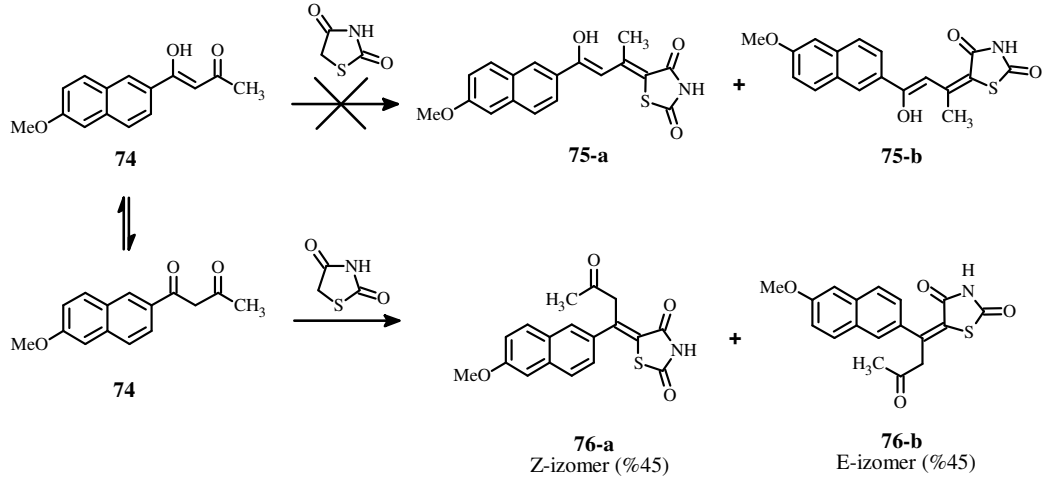
Pseudotiyohidantoin bileşiğinin 5-ariliden türevlerinin sentezinde kondenzasyon reaktifi olarak ilk önce asidik maddeler kullanılmış, fakat daha sonra bu tür reaksiyonlarda etanol içinde sodyum hidroksid ya da sodyum etoksidin küçük miktarlarının kullanılmasının daha yararlı olduğu belirlenmiştir (Brown, 1961).

D. Villemin ve çalışma arkadaşları,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  içinde  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ' ün yüzeyi üzerinde aromatik aldehydler ile 3-metilrodanin (**72**) arasındaki reaksiyon sonucunda 5-ariliden türevlerini (**73**) sentezlemişlerdir. Bu araştırmacılar benzer reaksiyon şartları altında fosfonotiyazolidon (**74**) bileşiklerini de elde etmeyi başarmışlardır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



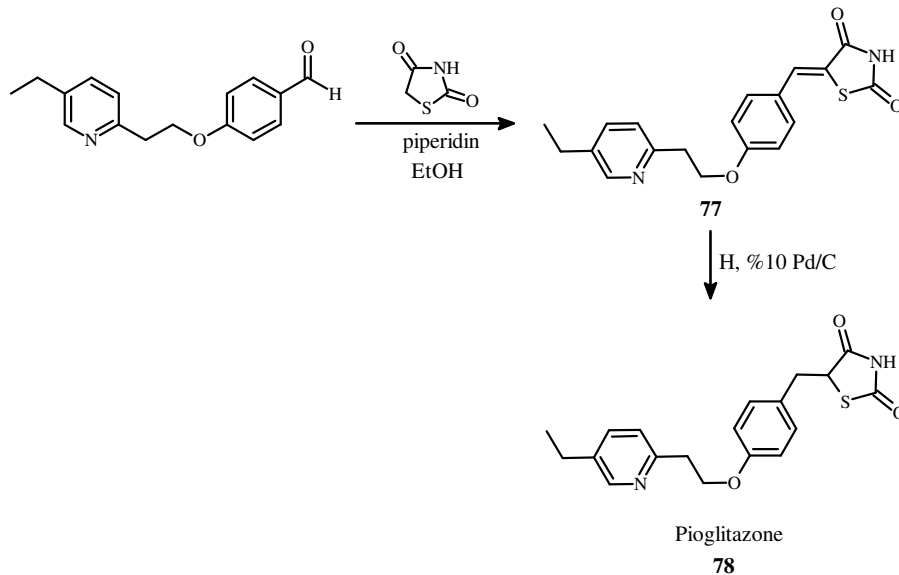
(3.43)

2,4-Tiyazolidindionlar ile asimetrik ketonlar arasındaki Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu sonucunda genellikle *Z*- ve *E*-izomerlerinin bir karışımı elde edilmektedir. Enolik bir ketonun (**75**), 2,4-tiyazolidindion bileşiği ile reaksiyonu sonucunda ürün olarak *Z*- (**76-a**) ve *E*-izomerlerinin (**76-b**) bir karışımı meydana gelmektedir, fakat bu ürünler elde edilmesi beklenen (**77-a**) ve (**77-b**) bileşiklerinden farklı olmaktadır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



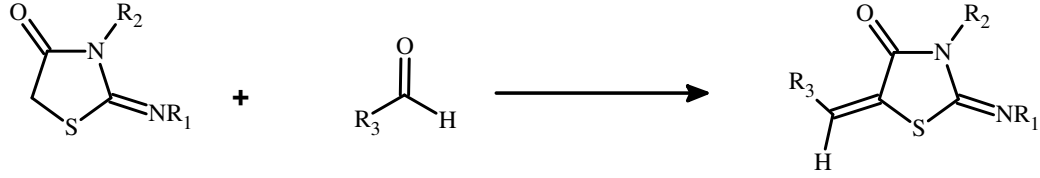
(3.44)

Knoevenagel reaksiyonu ile elde edilen 5-ariliden türevleri, bazı hipoglikemik tiyazolidindionların yarı-ürünleri olarak bilinmektedir. Örneğin; 5-ariliden-2,4-tiyazolidindionların (**77**) metanol içinde %10 Pd/C ya da Mg katalizörlüğünde hidrojenlenmesi sonucu Pioglitazone (**78**), Rosiglitazone ve Englitazone gibi ilaç üretiminde kullanılan bileşikler elde edilmektedir (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004).



(3.45)

Substitue 2-imino-4-tiyazolidinonlar (**79**), asetik asid içinde susuz sodyum asetat varlığında kolaylıkla aldol kondenzasyonuna uğramaktadır. Bu reaksiyonlarda alifatik, aromatik ya da heterohalkalı aldehydler kullanılabilir. Metilen grubundaki hidrojen atomlarının hareketliliği ekzoçiklik azot atomu üzerindeki substituentlerin koplantitesi ve elektronegativitesine bağlı olarak değişmektedir (Singh, Parmar vd., 1981).

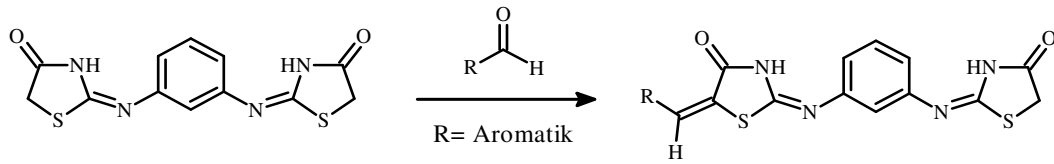


**79**

$R_1=R_2=R_3=$  Alkil, aril ya da heterohalkalı

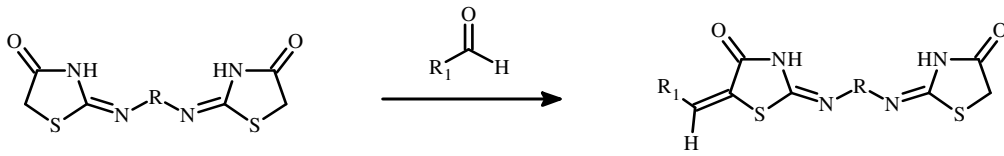
(3.46)

Aldehydler, *m*- ya da *p*-bis-(2-imino-4-tiyazolidinon- $N^2$ -il)benzen (**80**) ya da *p,p'*-bis(2-imino-4-oksotiyazolidin- $N^2$ -il)bifenil (**81**) bileşiklerinin 4-tiyazolidinon kısmı ile reaksiyona girerek 5-konumunda doymamışlık içeren ürünleri oluştururlar (Singh, Parmar vd., 1981).

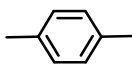
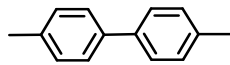


**80**

$R=$  Aromatik

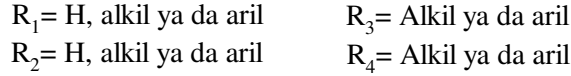
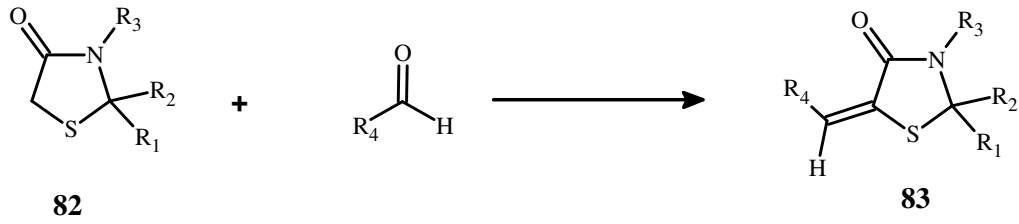


**81**

$R=$   ya da   $R_1=$  Aromatik

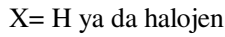
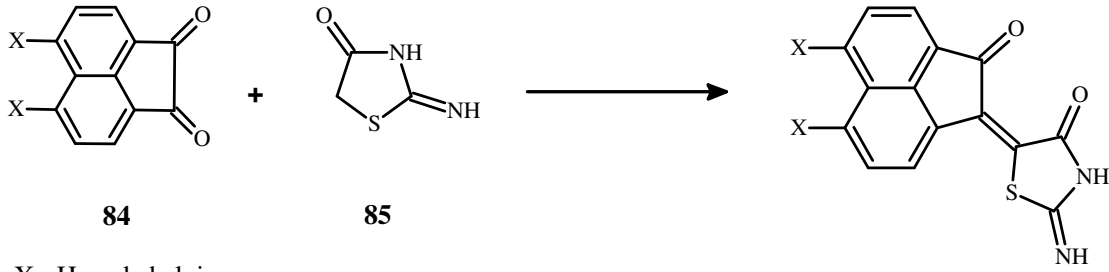
(3.47)

Schiff bazları ile merkptoasetik arasındaki reaksiyon sonucu elde edilen 2-substitue-4-tiyazolidinonlar (**82**), benzen içinde susuz sodyum etoksid varlığında aldehydler ile reaksiyona girerek yüksek bir verimle 5-ariliden ya da 5-alkiliden türevlerini (**83**) vermektedir (Singh, Parmar vd., 1981).



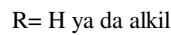
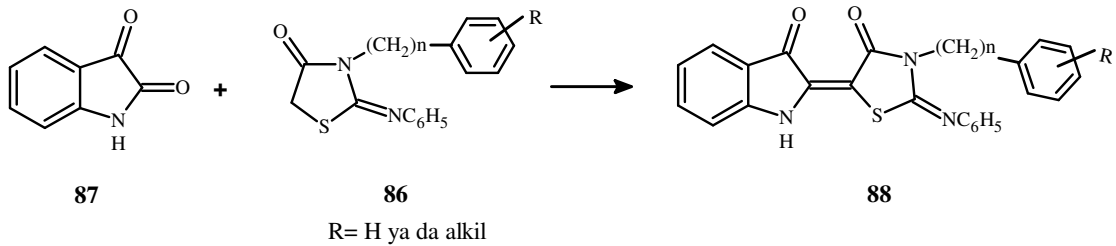
(3.48)

2-Alkil- ya da 2-aril-4-tiyazolidinonlar, 2-konumunda tiyokso- ya da imino-grubu olmaması nedeniyle metilen grubunun reaktivitesi azalacağından asetik asid ve sodyum asetat varlığında aldehidlerle kondenzasyon reaksiyonu vermezler. Buna karşılık, Karishin ve Samusenko asenaftakinon ya da 5-konumunda halojen atomu içeren türevlerinin (**84**) sıcak asetik asid içinde 2-imino-4-tiyazolidinon bileşiği (**85**) ile kondenzasyon reaksiyonu verdiğini belirlemiştirler (Singh, Parmar vd., 1981).



(3.49)

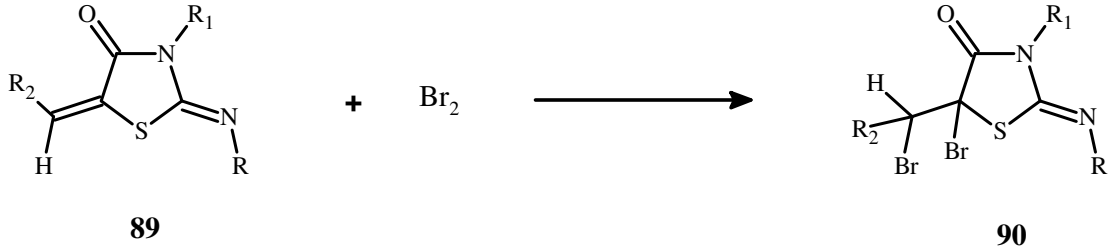
İsatin bileşiği (**86**), çeşitli 2-imino-4-tiyazolidinonların (**87**) 5-konumundaki karbonil grubu ile kondenzasyona uğrayarak tiyoindigoid boyarmaddelerinin (**88**) bir türünü oluşturmaktadır (Singh, Parmar vd., 1981).



(3.50)



Aldol kondenzasyonu ile elde edilen 5-ariliden türevleri (**89**), kloroform içinde brom ile reaksiyona sokulduğunda bu bileşiğin 5-konumundaki karbon-karbon çifte bağı üzerinde gerçekleşen reaksiyon sonucunda dibromo bileşiklerini (**90**) oluşturmaktadır (Singh, Parmar vd., 1981).

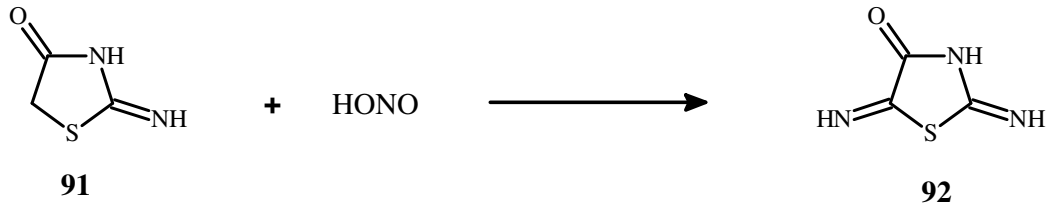


R= Heterohalkalı, R<sub>1</sub>= Alkil ya da aril, R<sub>2</sub>= Aril

(3.51)

### 3.10.1.2 Nitrik Asid ve Nitroso Bileşikleri ile

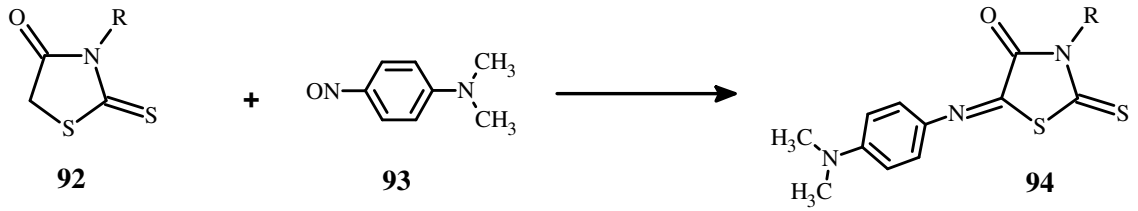
Pseudotiyohidantoin bileşiğinin (**91**) nitrik asid ile reaksiyonu sonucunda düşük bir verimle 5-oksiminopseudotiyohidantoin (**92**) elde edilmektedir (Brown, 1961).



(3.52)

Aynı ürün, pseudotiyohidantoin bileşiğine nitroz asidinin (hidroklorik asid çözeltisine sodyum nitrit katılmasıyla ya da nitrik asidin indirgenmesiyle hazırlanan) etkisiyle daha iyi bir verimde elde edilebilmektedir. Ayrıca rodanin bileşiğinin benzer türevleri ile 3-substitue türevleri de HCl ve amilnitrit (ya da izopropilnitrit) ile olan reaksiyonu sonucunda elde edilebilmektedir (Brown, 1961).

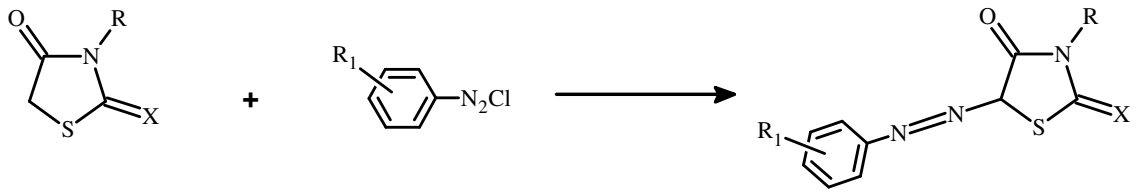
Diğer taraftan, 3-substitue rodaninler (ya da 2-substitue-imino-4-tiyazolidinonlar) (**93**) ile *p*-nitrosodimetilanilin (**94**) ya da nitrosoaftol gibi aromatik nitroso bileşikleri arasındaki reaksiyon sonucu 5-arilamino türevleri (**95**) elde edilmiştir (Brown, 1961).



(3.53)

### 3.10.1.3 Diazonyonyum Tuzları ile

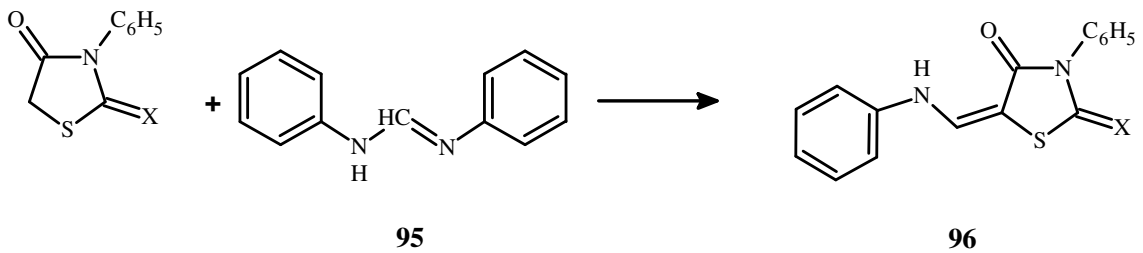
Rodaninlerin, 2,4-tiyazolidindionların ve 2-substitue-imino (ya da hidrojen)-4-tiyazolidinonların 5-konumundaki metilen grubu diazonyum tuzları ile kenetlenme reaksiyonu vermektedirler (Brown, 1961).



(3.54)

### 3.10.1.4 Difenilformamidin ile Reaksiyonu

Rodaninler, 2,4-tiyazolidindionlar ve 2-substitue-imino-4-tiyazolidinonların nükleofilik metilen karbon atomunun difenilformamidin bileşiğinin (95) elektrofilik karbon atomuna hücumu ile 5-anilinometilen türevleri (96) meydana gelmektedir (Brown, 1961).

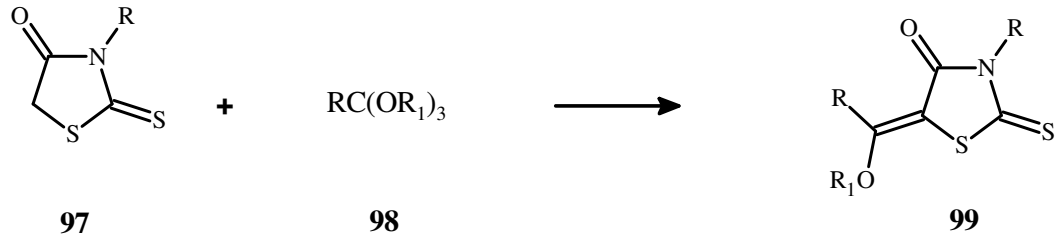


(3.55)

Reaksiyon asetik anhidrid içinde gerçekleştirilirse 5-asetanilinometilen türevleri de elde edilebilmektedir.

### 3.10.1.5 Ortoesterler ile Reaksiyonu

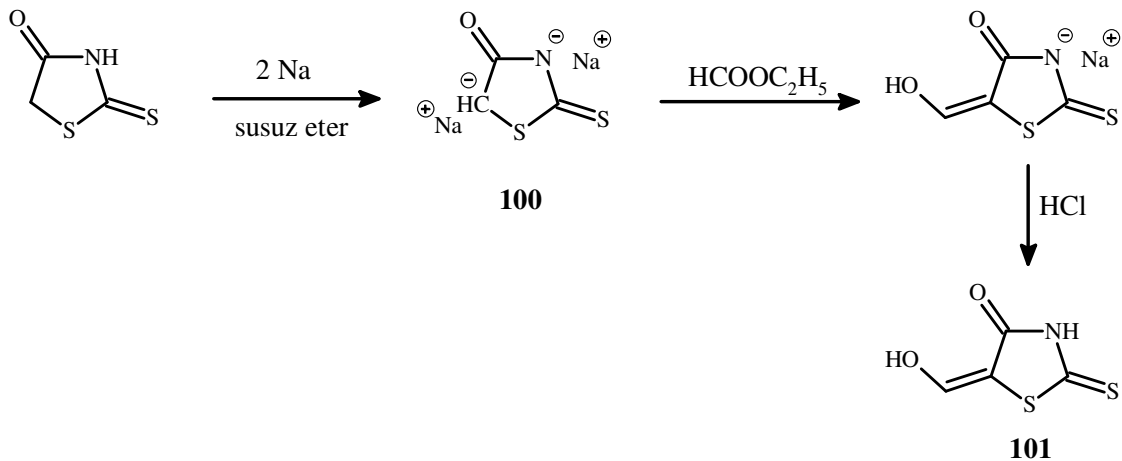
Aktif metilen grubu içeren bileşikler, genellikle kondenzasyon reaktifi olarak asetik anhidridin kullanıldığı ortamda, ortoesterler ile reaksiyon vermektedirler. Örneğin; rodanin ve 3-substitue türevleri (**97**), asetik anhidridli ortamda metil ya da etil ortoformat, metil ya da etil ortoasetat ve etil ortopropiyonat (**98**) ile kondenzasyona uğrayarak 5-(1-alkoksialkiliden) türevlerini (**99**) oluştururlar (Brown, 1961).



(3.56)

### 3.10.1.6 Metalik Sodyum ile Reaksiyonu

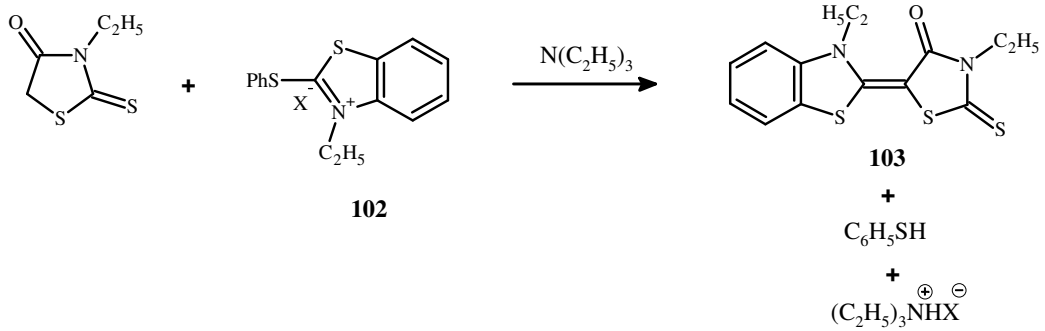
Rodanin ile iki mol sodyumun susuz eterli ortamdaki reaksiyonundan bir dianyon (**100**) elde edilmektedir ki bu dianyonun, etil format ile verdiği kondenzasyon reaksiyonu ve bunu izleyen asitlendirme sonucunda 5-hidroksimetilrodanin bileşiği (**101**) oluşmaktadır (Brown, 1961).



(3.57)

### 3.10.1.7 Elektrofilik Karbon Atomları ile Reaksiyonu

Substitue rodaninlerin, elektrofilik karbon atomuna bağılı aktif bir alkiltiyo- ya da ariltiyo- grubu içeren heterohalkalı kuarterner amonyum tuzları (**102**) ile verdiği reaksiyon sonucu bir merkaptanın ayrılmasıyla merosiyanin boyarmaddelerini (**103**) oluşturdukları belirtilmiştir (Brown, 1961).

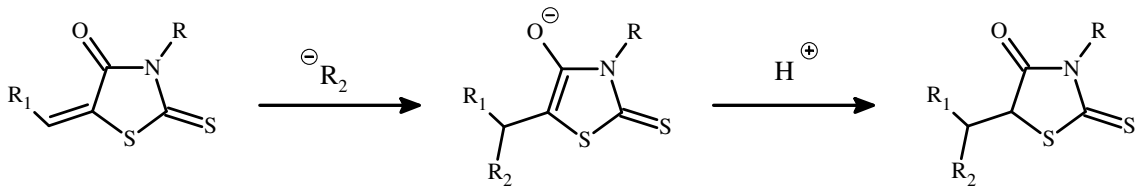


(3.58)

### 3.10.2 Eksoçiklik Metilen Karbon Atomunun Elektrofilik Aktivitesi Nedeniyle Meydana Gelen Reaksiyonlar

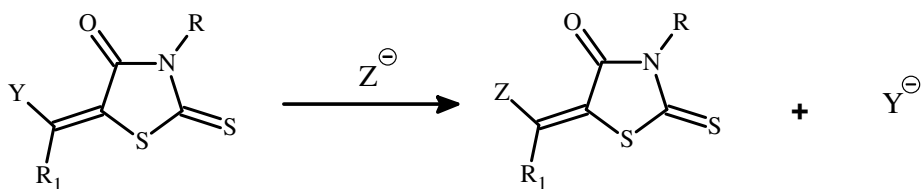
5-Alkiliden-4-tiyazolidinonların 1'-konumundaki karbon atomu elektrofilik karakteri nedeniyle nükleofilik reaktiflerin birçoğu ile reaksiyon verebilmektedir. Bu reaksiyonlar iki bölümde incelenmektedir (Brown, 1961):

- Konjuge karbonil grubuna 1,4-katılması



(3.59)

- S<sub>N</sub>2 Tipi yerdeğiştirme

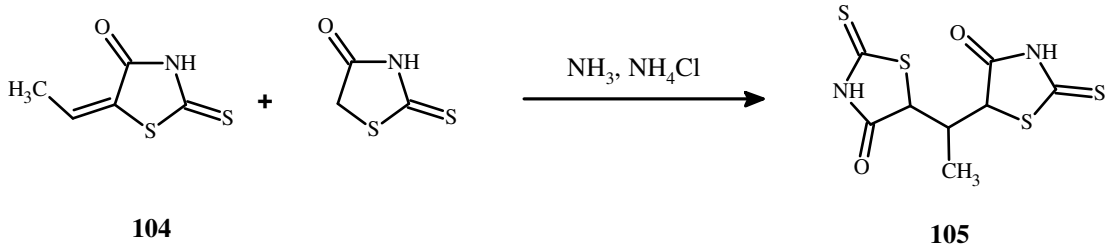


(3.60)

### 3.10.2.1 Konjuge Karbonil Grubuna 1,4-Katılması

#### 3.10.2.1.1 Michael Katılması

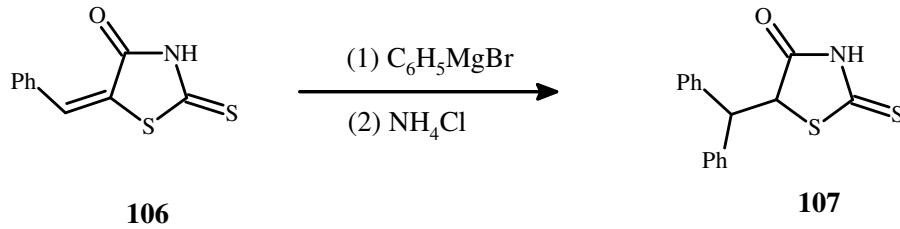
Rodanın, içerdiği nükleofilik metilen grubu nedeniyle bir baz varlığında 5-etilenrodanınla (104) Michael reaksiyonu vermektedir. Reaksiyon sonucunda elde edilen 1,1-bis(4-ketotetrahidro-2-tiyo-5-tiyazol)etan ürünü (105), iki mol rodanın bileşiğinin aynı koşullar altında asetaldehid ile verdiği reaksiyon ile de sentezlenebilmektedir (Brown, 1961).



(3.61)

#### 3.10.2.1.2 Grignard Reaktifi ile

Grignard reaktifi, tiyazolidin halkasının karbonil ya da tiyon grubuna saldırılamamaktadır. Nitekim, rodanın ve 3-fenil-2,4-tiyazolidindion bileşikleri bu reaktife karşı dayanıklıdır. Buna karşılık, 5-benzilidenrodanın (106) ile 5-benziliden-3-fenil-2,4-tiyazolidindion bileşiklerinin konjuge karbonil bağına Grignard reaktifinin katılması sonucu 5-aralkil türevleri (107) elde edilmektedir (Brown, 1961).

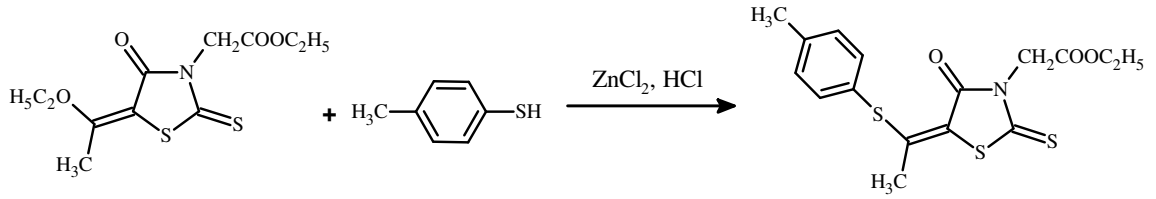


(3.62)

### 3.10.2.2 Yer Değiştirme Reaksiyonlarına Bazı Örnekler

#### 3.10.2.2.1 Alkoksi- Grubunun Alkiltiyo- ya da Ariltiyo- Grubuyla Yer Değiştirmesi

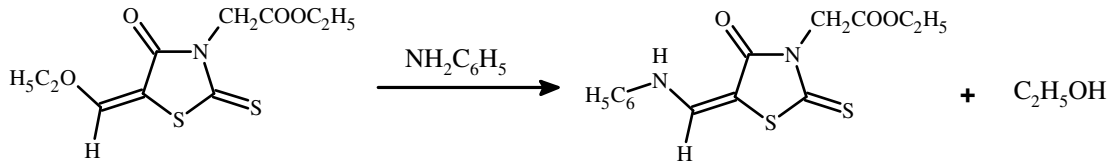
5-(1-Alkoksialkilden)rodanın bileşiğinin alkoksi grubu, alkiltiyo- ya da ariltiyo- grubuyla yer değiştirmekte ve karşılık olan alkiltiyo- ya da ariltiyo- türevleri elde edilmektedir. Reaksiyon HCl ile doyurulmuş dioksan çözeltisi içinde  $\text{ZnCl}_2$  katalizörlüğünde gerçekleştirilmektedir (Brown, 1961).



(3.63)

### 3.10.2.2.2 Alkoksi- Grubunun Amino Grubuyla Yer Değiştirmesi

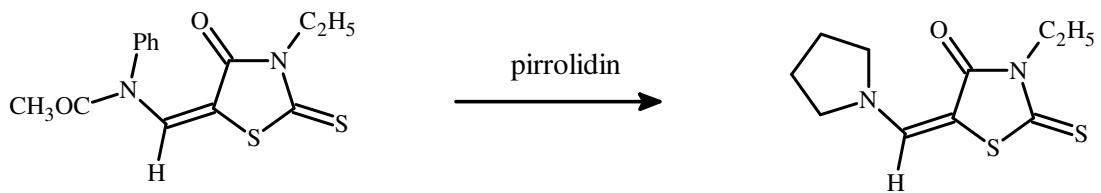
Primer ya da sekonder aminlerin 5-(1-etoksialkiliden)rodanin ve bu bileşiğin 3-substitue türevleri ile verdiği reaksiyon sonucunda 5-(1-aminoalkiliden)rodaninler sentezlenmiştir (Brown, 1961).



(3.64)

### 3.10.2.2.3 Asetanilino- Grubunun Amino- Grubuyla Yer Değiştirmesi

Aminlerin amino- grubu, elektrofilik karbon atomuna bağlı asetanilino- grubuyla da yer değiştirebilmektedir. Örneğin; 5-asetanilinometilen-3-etilrodanin bileşiğinin bir amin bileşiği olan pirrolidin ile birlikte geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda 3-etil-5-pirrolidilmetilenrodanin bileşiği elde edilmektedir (Brown, 1961).



(3.65)

## 4. MATERYAL

### 4.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirme işlemleri sırasında çözücülerin geriye kazanılması işlemi "Heidolph VV 2000" marka döner buharlaştırıcı (rotary evaporator)'da yapıldı.

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

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

Ultraviyole (UV) spektrumları, "Philips PU 8700 UV/VIS" spektrofotometresinde kloroform içinde ölçüldü.

Başlangıç maddelerinin ve elde edilen ürünlerin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları, ölçüme gereken saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak "Perkin Elmer Spectrum One" marka FT-IR spektrofotometresinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans (PMR ve <sup>13</sup>C-NMR) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak kloroform-D (CDCl<sub>3</sub>)'de "Varian 400 MHz Gemini" ve "Varian 300 MHz Gemini" spektrofotometrelerinde sağlandı.

Kütle (MS) spektrumları, 70 eV'luk "Hewlett Packard GC/MS 6890/5973" ile elde edildi.

Elementel analizler Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı'nda "Thermo Electron Corporation, CHNS-O Analyzer" ile yapıldı.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin UV ve FT-IR spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı'nda; NMR spektrumları Atatürk Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı-Erzurum ve Sakarya Üniversitesi Enstrümantal Laboratuvarı-Sakarya'da; MS spektrumları ise İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde alındı.

Başlangıç maddelerinin bir kısmının IR, NMR ve GC-MS spektrumları AIST ve NMIJ laboratuvar kataloglarından ve ALDRICH kataloğundan sağlandı.

Elde edilen yeni bileşiklerin moleküler modelleri "ACD/Labs 8.00 (3D Viewer)" bilgisayar programında (C: siyah, H: açık mavi, N: koyu mavi, O: kırmızı, Cl: yeşil S: sarı) çizildi.

## 4.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 4.1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
2-Aminopiridin	Merck	801113
4-Aminopiridin	Aldrich	A7,840-3
2-Amino-5-kloropiridin	Merck	802217
2-Amino-6-metilpiridin	Merck	800417
Aseton	Merck	13
Benzen	Merck	1782
Dietil eter	Merck	926
Etil alkol	Teknik	–
Etil asetat	Teknik	–
n-Hekzan	Merck	4368
Kalsiyum klorür	Merck	2387
Kalsiyum sülfat	Merck	2162
Karbon tetraklorür	Merck	2221
Kloroform	Merck	2431
Magnezyum sülfat	Merck	105882
Merkaptoasetik asid	Fluka	88650
2-Merkaptopropiyonik asid	Fluka	88880
Metil alkol	Merck	6011
4,4'-Metilendianilin	Acros Organics	101-77-9
Metilen klorür	Merck	6049
Tetrahidrofuran	Merck	108114



N,N-Dimetilformamid	Merck	822275
Petrol eteri (40-60°C)	Merck	909
Piridin-2-aldehid	Acros Organics	1121-60-4
Piridin-3-aldehid	Merck	807468
Sodyum hidrojenkarbonat	Teknik	–
Sodyum hidroksid	Merck	6462
Toluen	Merck	8323

### 4.3 4-Tiyazolidon Bileşiklerinin Elde Edilmesinde Kullanılan Hetaril-aminlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

#### 4.3.1 2-Aminopiridin (Merck 801113)

##### 2-Piridinamin

##### 4.3.1.1 Özellikler (Lide, 2004)

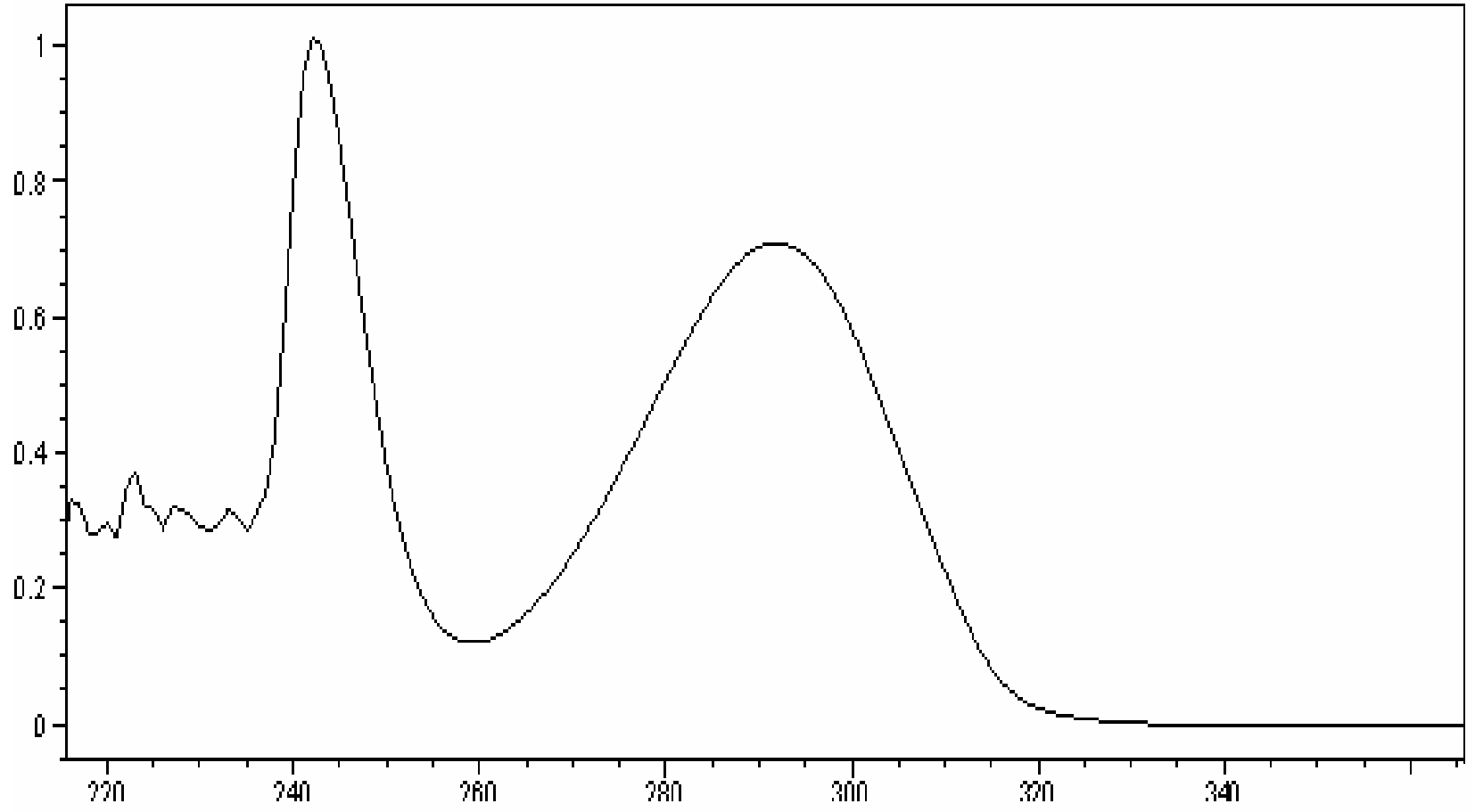
Çizelge 4.2 2-Aminopiridin bileşiğinin özellikleri

Molekül formülü	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub>
Molekül ağırlığı (g/mol)	94.12
Erime noktası (°C)	55-58
Kaynama noktası (°C)	209-211
Yoğunluğu	---
Kırılma indisi (n <sub>D</sub> <sup>20</sup> )	---
Fiziksel hali/ Renk/ Koku	Kristal/ Sarımtırak/ Piridin gibi
Çözünürlük	Benzen, Dietil eter, Etil alkol, Aseton (çözünür) Kloroform (az çözünür)

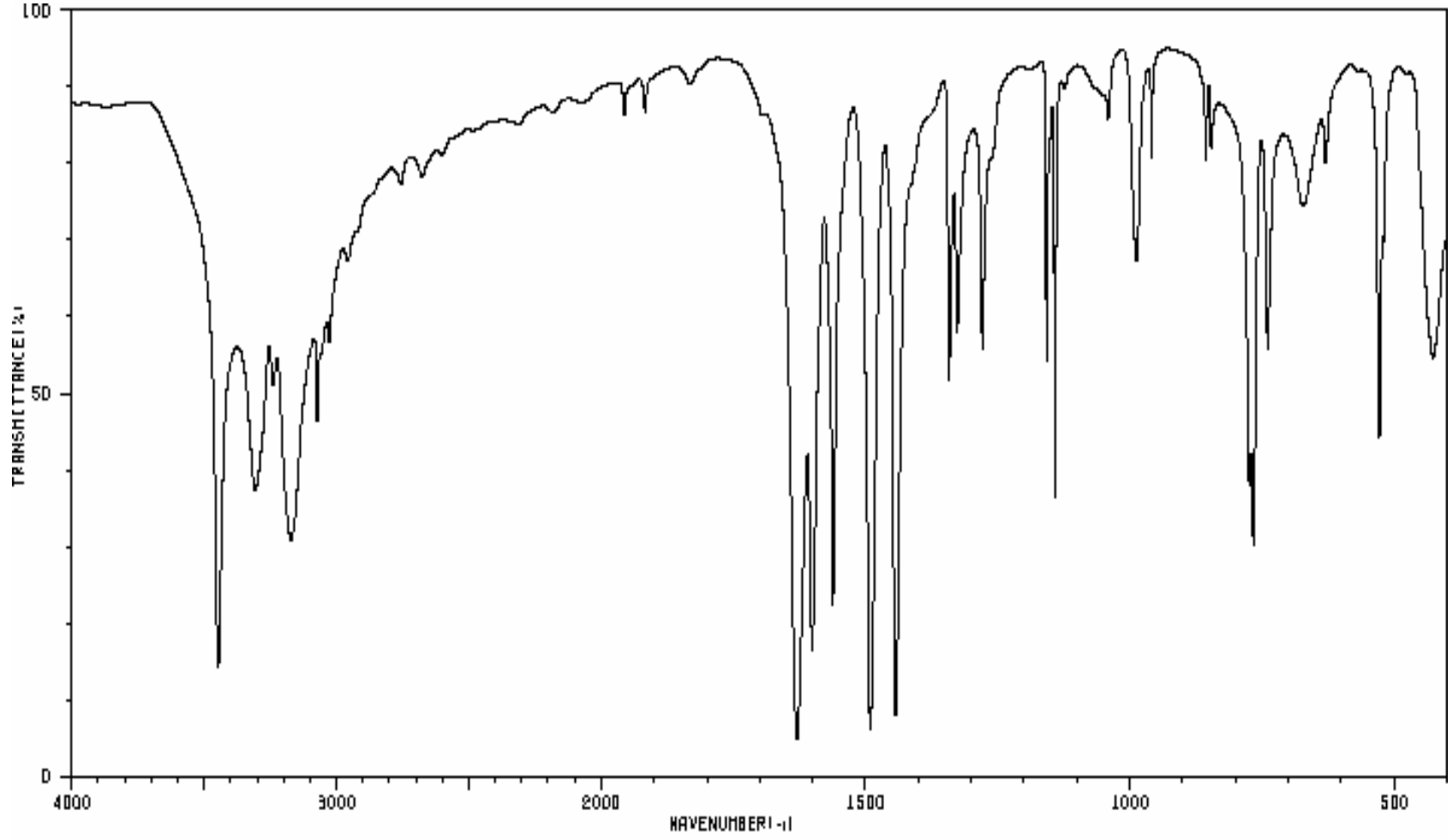
##### 4.3.1.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 4.3 2-Aminopiridin bileşiğinin spektroskopik verileri

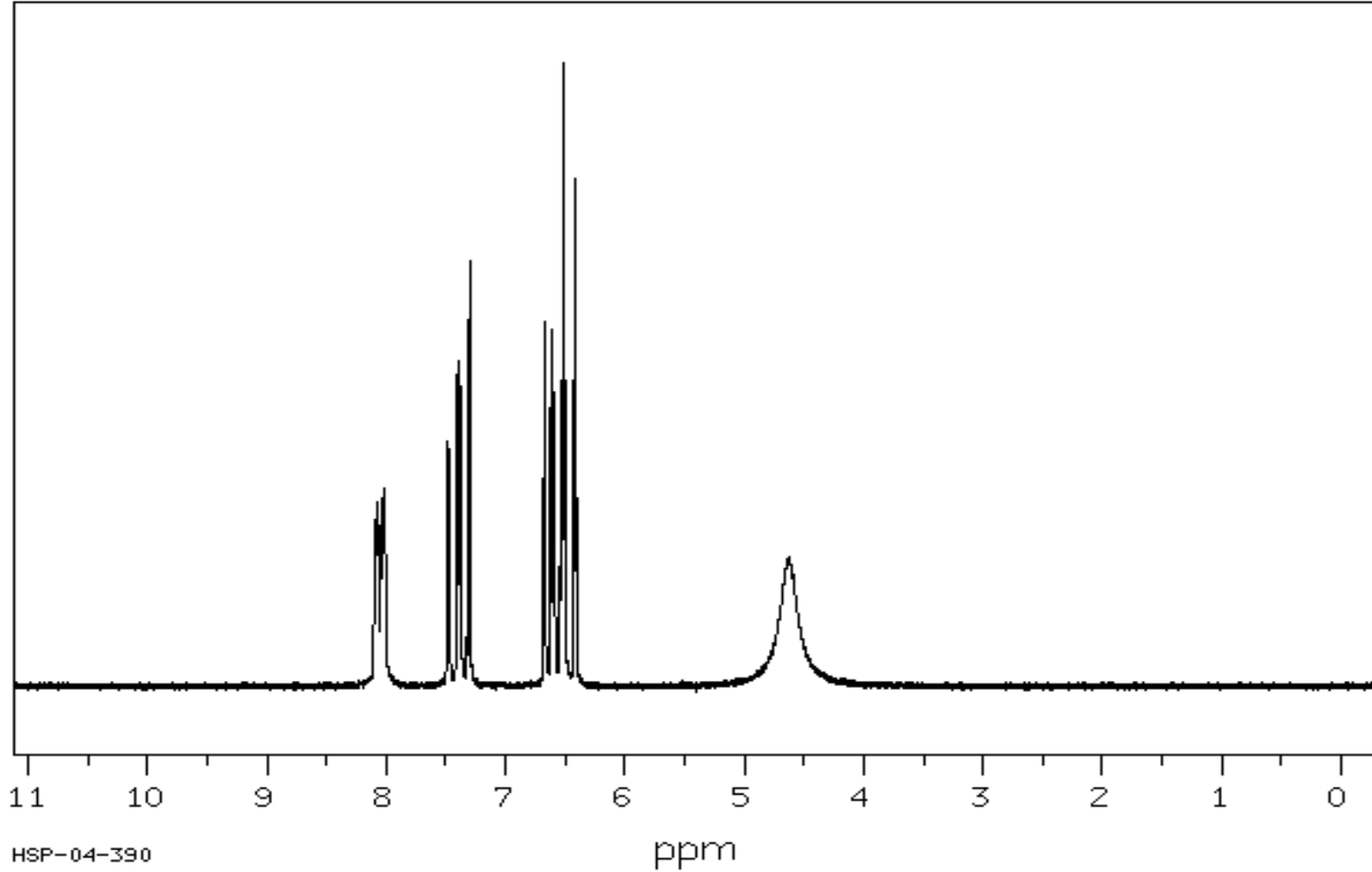
UV (CHCl <sub>3</sub> ) λ <sub>max</sub>	242 ve 292 nm.
FT-IR (KBr)	3447 ve 3307 (primer amin, N-H gerilimleri), 3170 ve 3073 (aromatik, C-H gerilimleri), 1630, 1601, 1492, 1443 ve 1343 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri ve primer amin, N-H eğilimi), 1279 (aromatik, C-N gerilimi), 766 (C-H düzlem dışı C-H bozunma) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	4.40-4.62 (bs, NH <sub>2</sub> , 2H), 6.40-8.09 (m, aromatik-CH, 4H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	108.66 (C3), 113.67 (C5), 137.66 (C4), 147.98 (C6), 158.85 (C2) ppm.
MS (m/z)	95 (M+1,6), 94 (M <sup>+</sup> ,100), 67 (75), 66 (12), 41 (23), 28 (12).



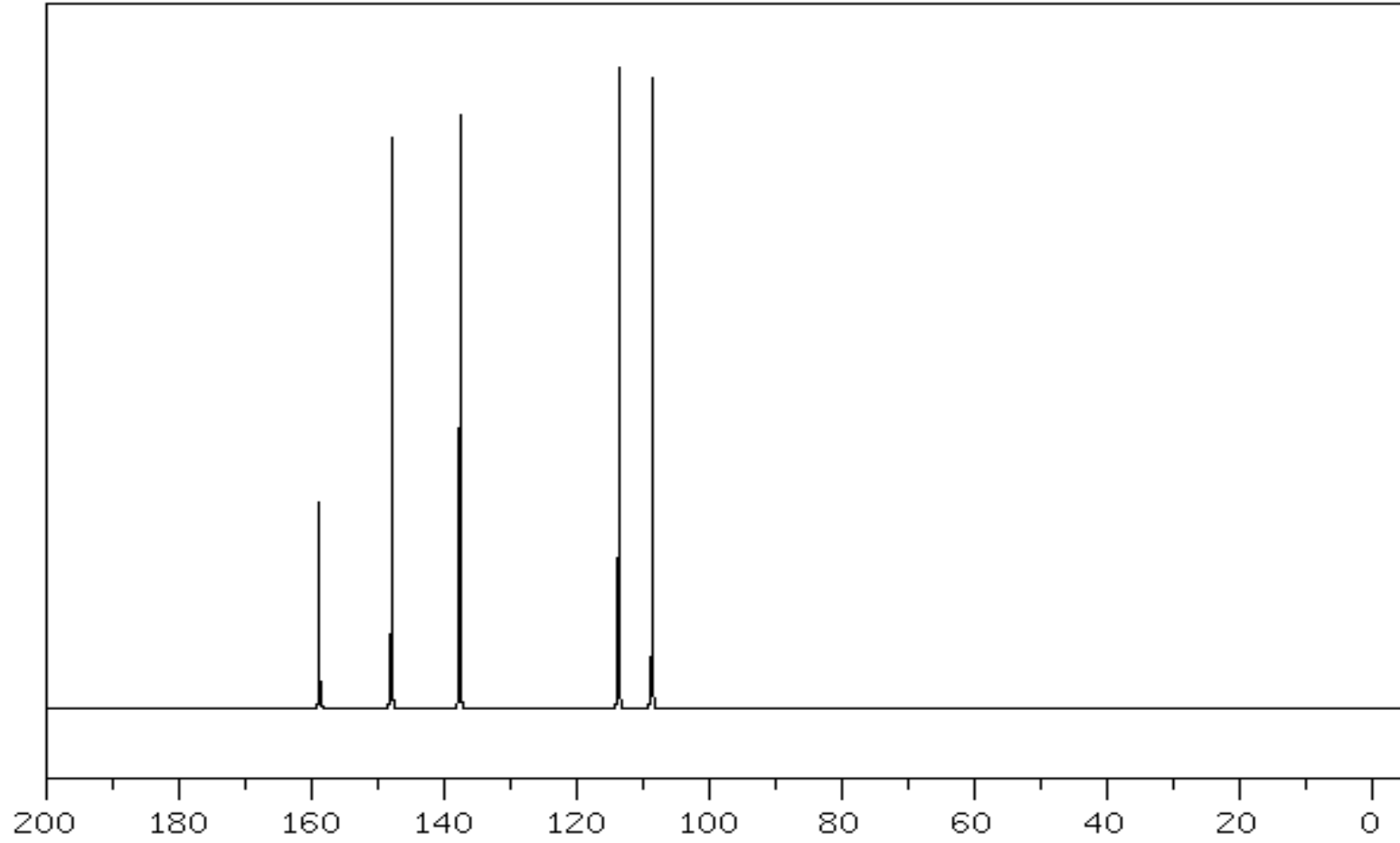
Şekil 4.1 2-Aminopiridin bileşiğinin UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



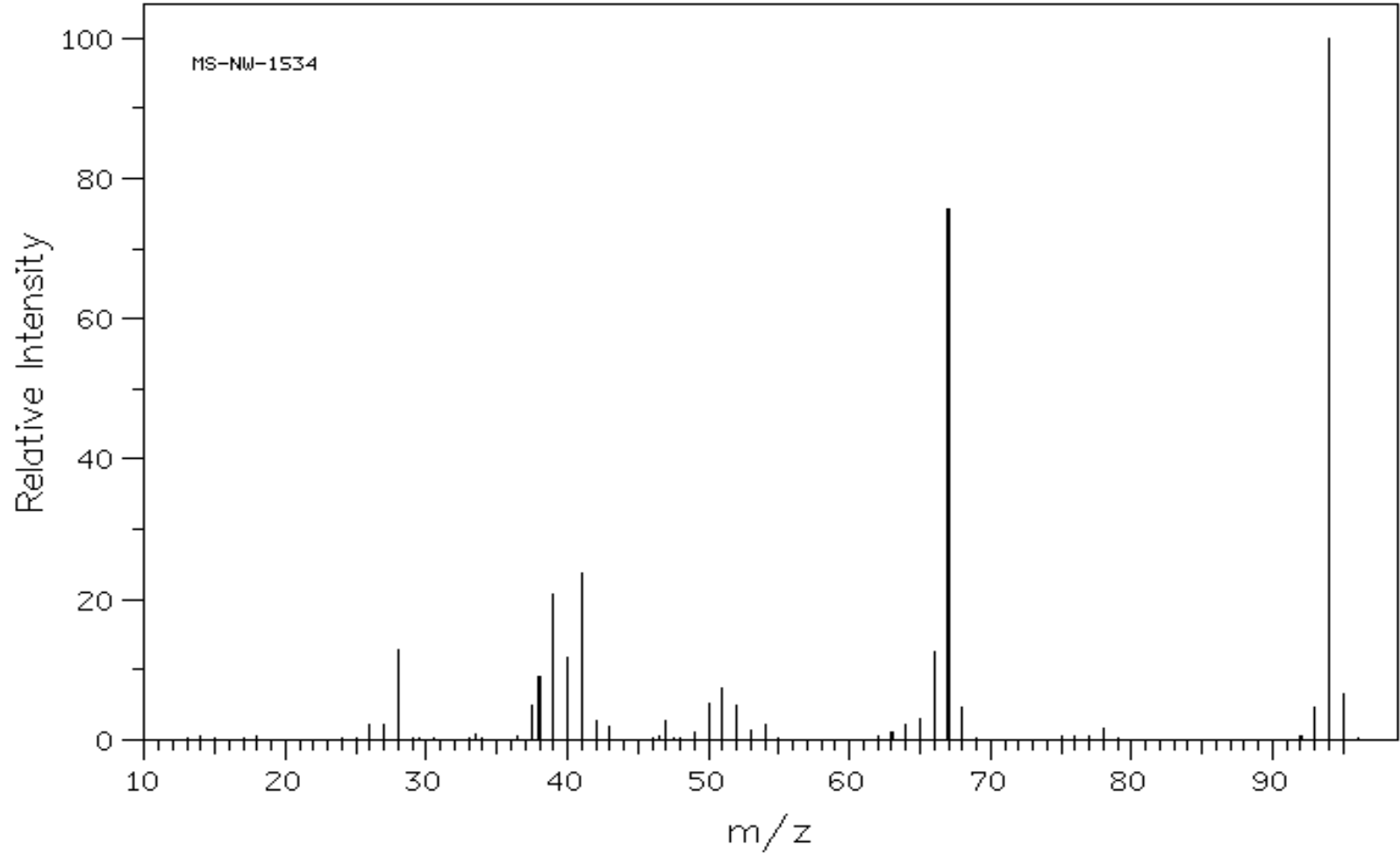
Şekil 4.2 2-Aminopiridin bileşiğinin FT-IR (KBr disk) spektrumu (AIST).



Şekil 4.3 2-Aminopiridin bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu (AIST).



Şekil 4.4 2-Aminopiridin bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu (AIST).



Şekil 4.5 2-Aminopiridin bileşiğinin GC-MS (CHCl<sub>3</sub>) spektrumu (NMIJ).

### 4.3.2 2-Amino-5-kloropiridin (Merck 802217)

#### 5-kloro-2-Piridinamin

#### 4.3.2.1 Özellikleri (Lide, 2004)

Çizelge 4.4 2-Amino-5-kloropiridin bileşiğinin özellikleri

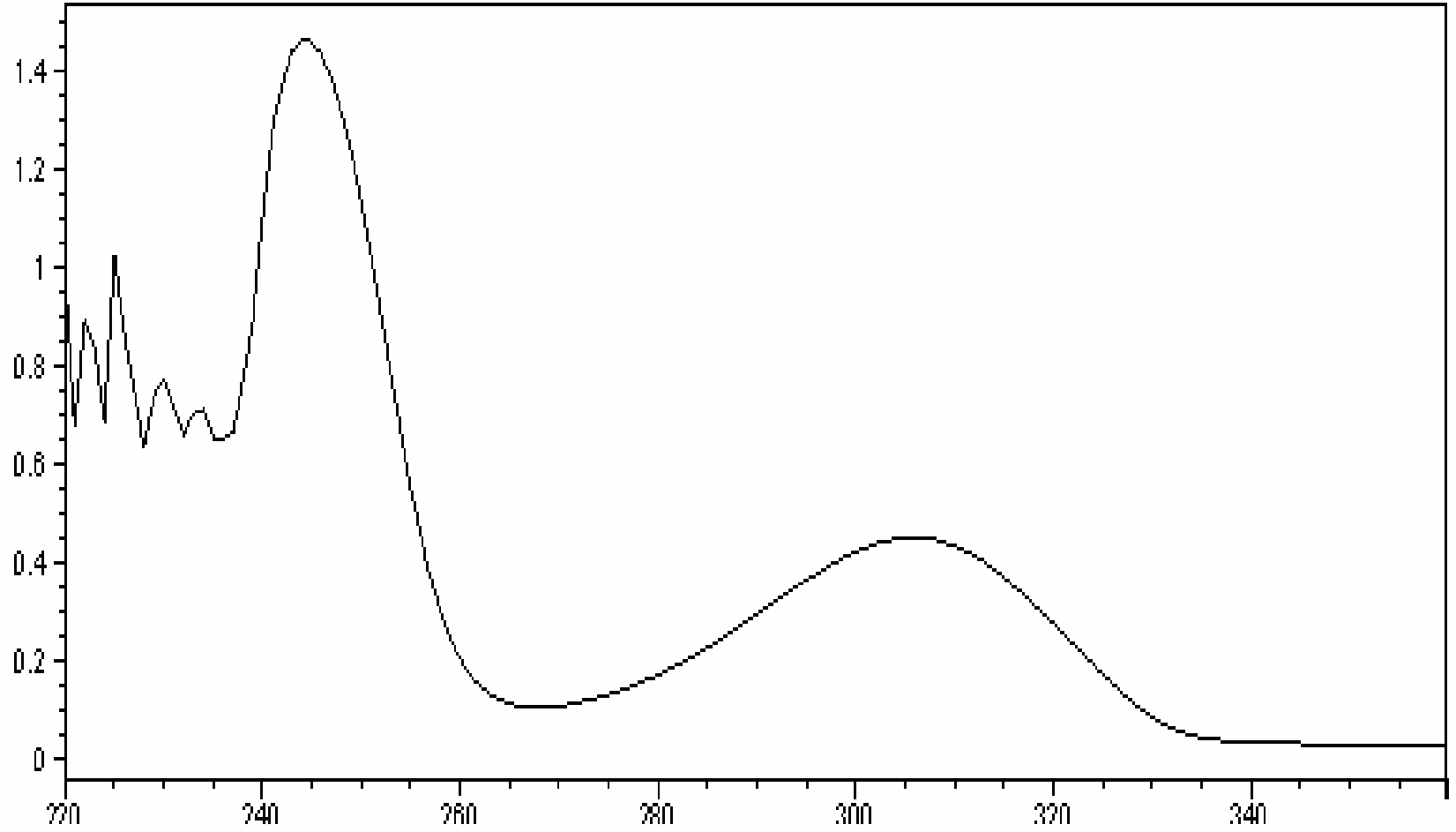
Molekül formülü	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ClN <sub>2</sub>
Molekül ağırlığı (g/mol)	128.56
Erime noktası (°C)	77-80
Kaynama noktası (°C)	127-129
Yoğunluğu	---
Kırılma indisi ( n <sub>D</sub> <sup>20</sup> )	---
Fiziksel hali/ Renk/ Koku	Toz ya da büyük parçalar/ Açık kahverengi/ ---
Çözünürlük	Benzen, Dietil eter, Etil alkol, aseton (çözünür) Toluen, kloroform (sıcakta), Su-1.0 g/l (20°C)

#### 4.3.2.2 Spektroskopik Veriler

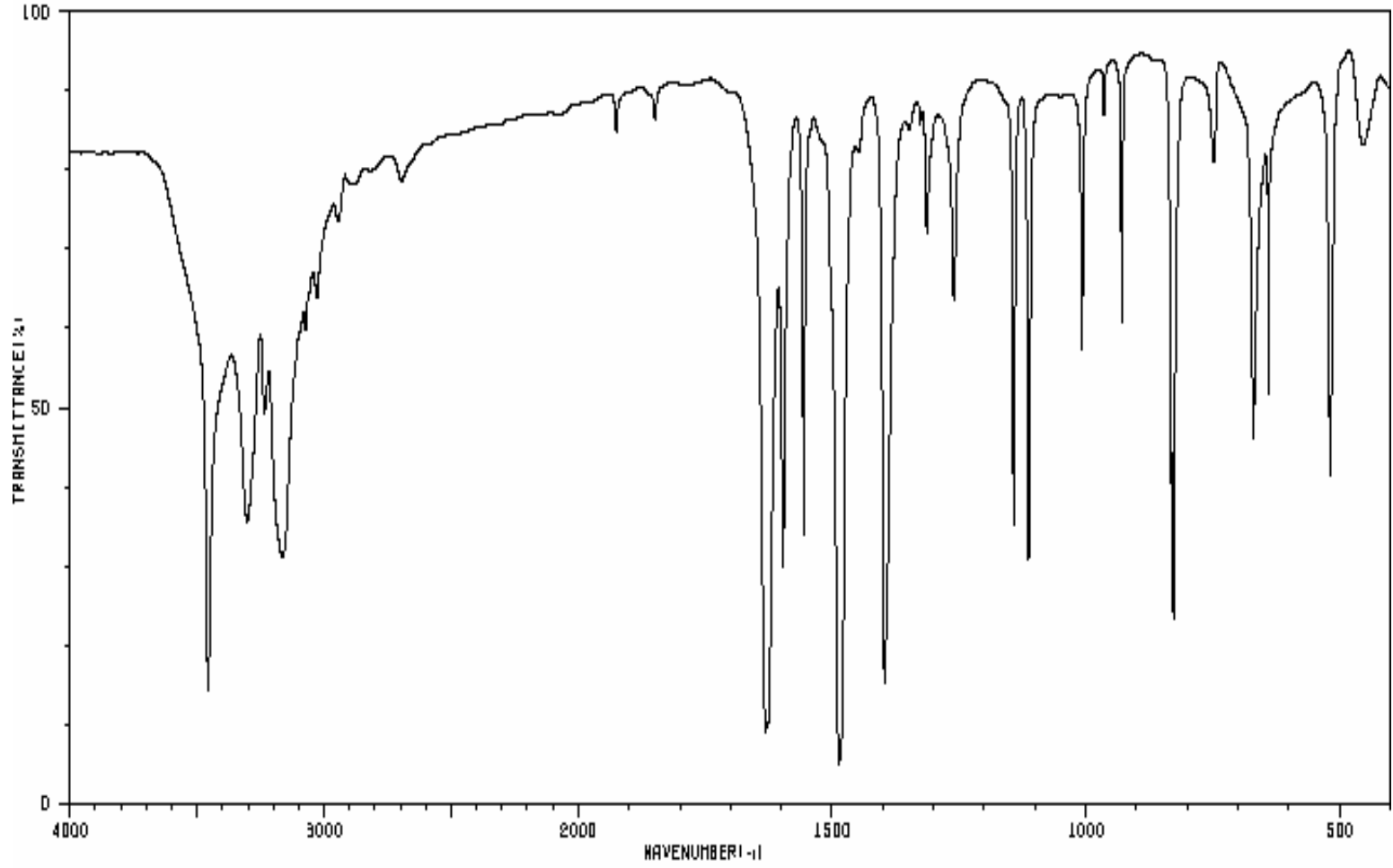
Çizelge 4.5 2-Amino-5-kloropiridin bileşiğinin spektroskopik verileri

UV (CHCl <sub>3</sub> ) λ <sub>max</sub>	244 ve 306 nm.
FT-IR (KBr)	3467 ve 3303 (primer amin, N-H gerilimleri), 3164, 3073 ve 3029 (aromatik, C-H gerilimleri), 1631, 1628, 1597, 1566, 1486 ve 1397 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri ve primer amin, N-H eğilimi), 1260 (aromatik, C-N gerilimi), 828 (C-H düzlem dışı C-H bozunma), 529 (C-Cl gerilimi) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO)-δ	6.20 (s, NH <sub>2</sub> , 2H), 6.01-8.05 (m, aromatik-CH, 3H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR (DMSO)-δ	109.33 (C3), 117.51 (C5), 136.67 (C4), 145.61 (C6), 158.48 (C2) ppm.
MS (m/z)	129 (M+1, 6), 128 (M <sup>+</sup> , 100), 103 (21), 101 (65), 66 (19), 41 (12).

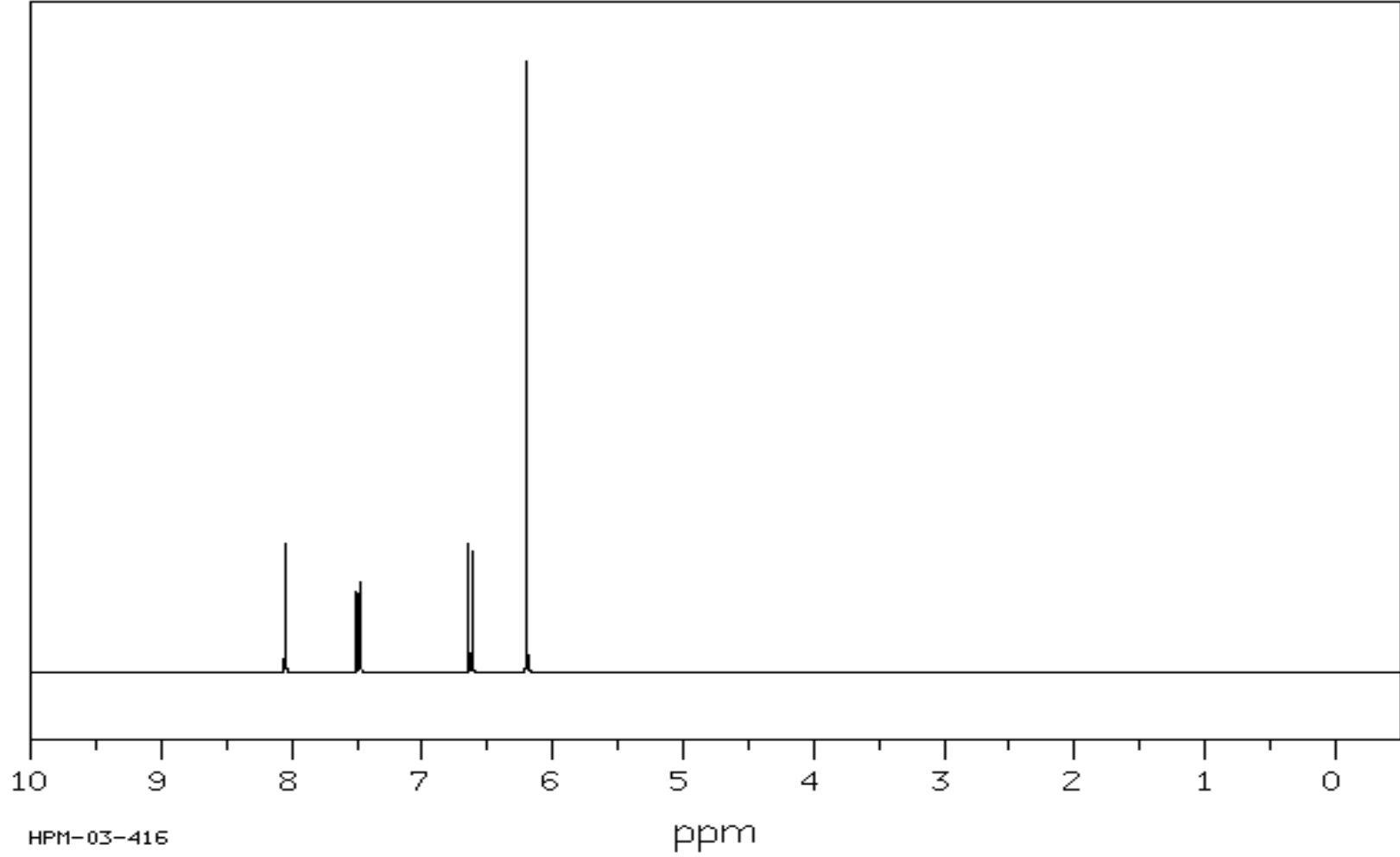




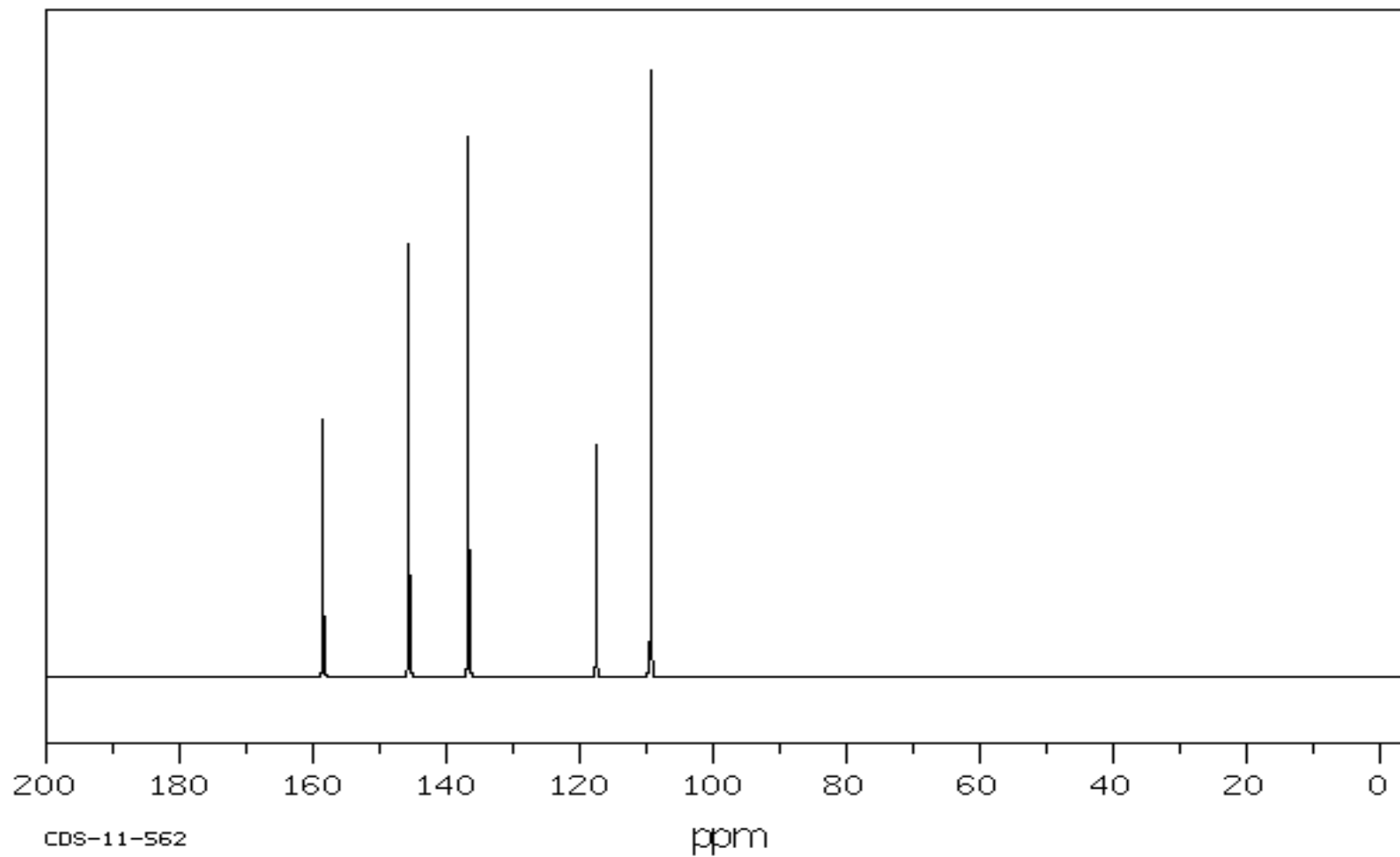
Şekil 4.6 2-Amino-5-kloropiridin bileşiminin UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



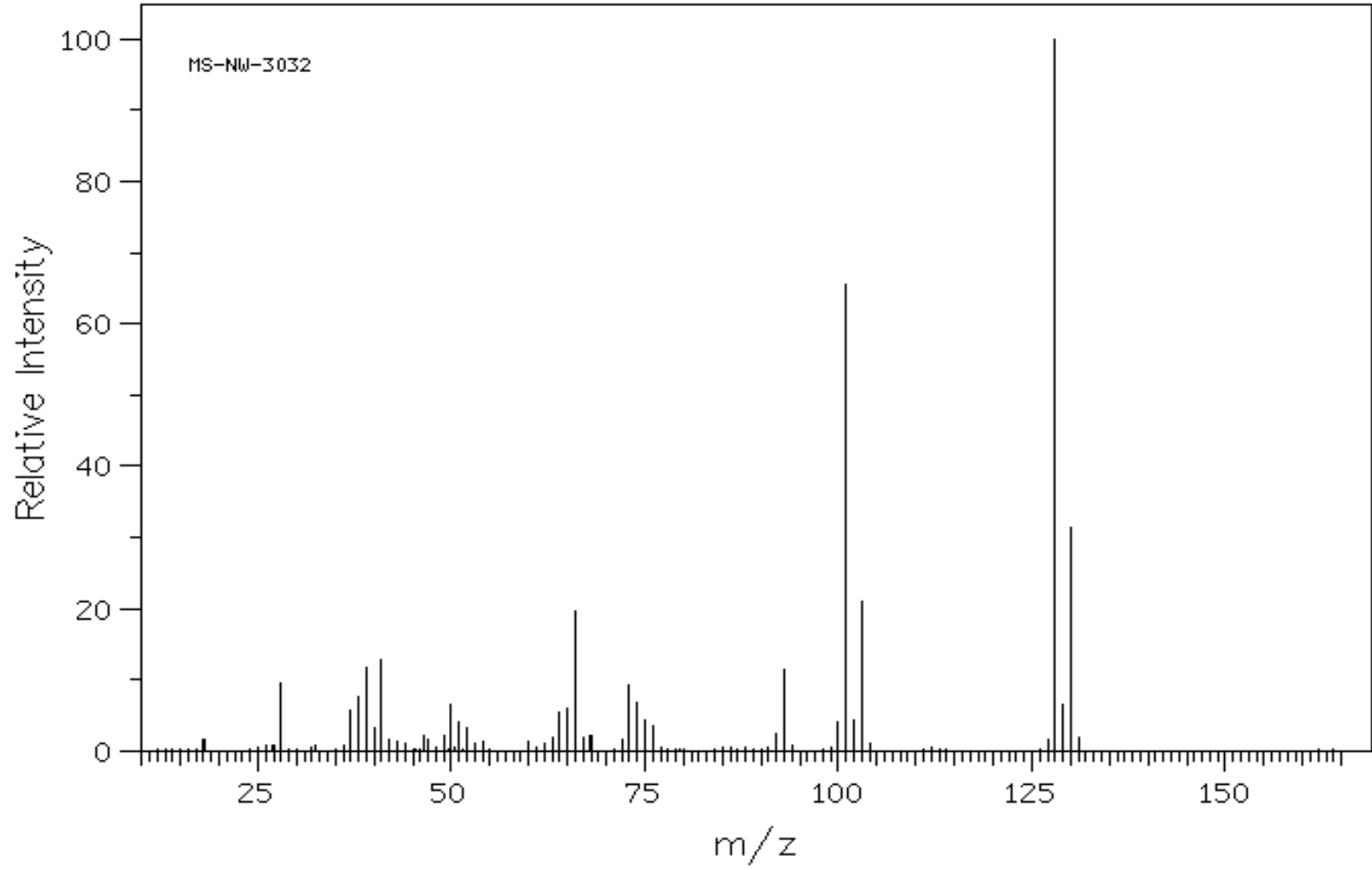
Şekil 4.7 2-Amino-5-kloropiridin bileşiğinin FT-IR (KBr disk) spektrumu (AIST).



Şekil 4.8 2-Amino-5-kloropiridin bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO) spektrumu (Bruegel, 1962).



Şekil 4.9 2-Amino-5-kloropiridin bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO) spektrumu (AIST).



Şekil 4.10 2-Amino-5-kloropiridin bileşiğinin GC-MS (CHCl<sub>3</sub>) spektrumu (NMIJ).

### 4.3.3 2-Amino-6-metilpiridin (Merck 800417)

#### 6-Metil-2-aminopiridin

#### 2-Amino-6-pikolin

#### 4.3.3.1 Özellikleri (Lide, 2004)

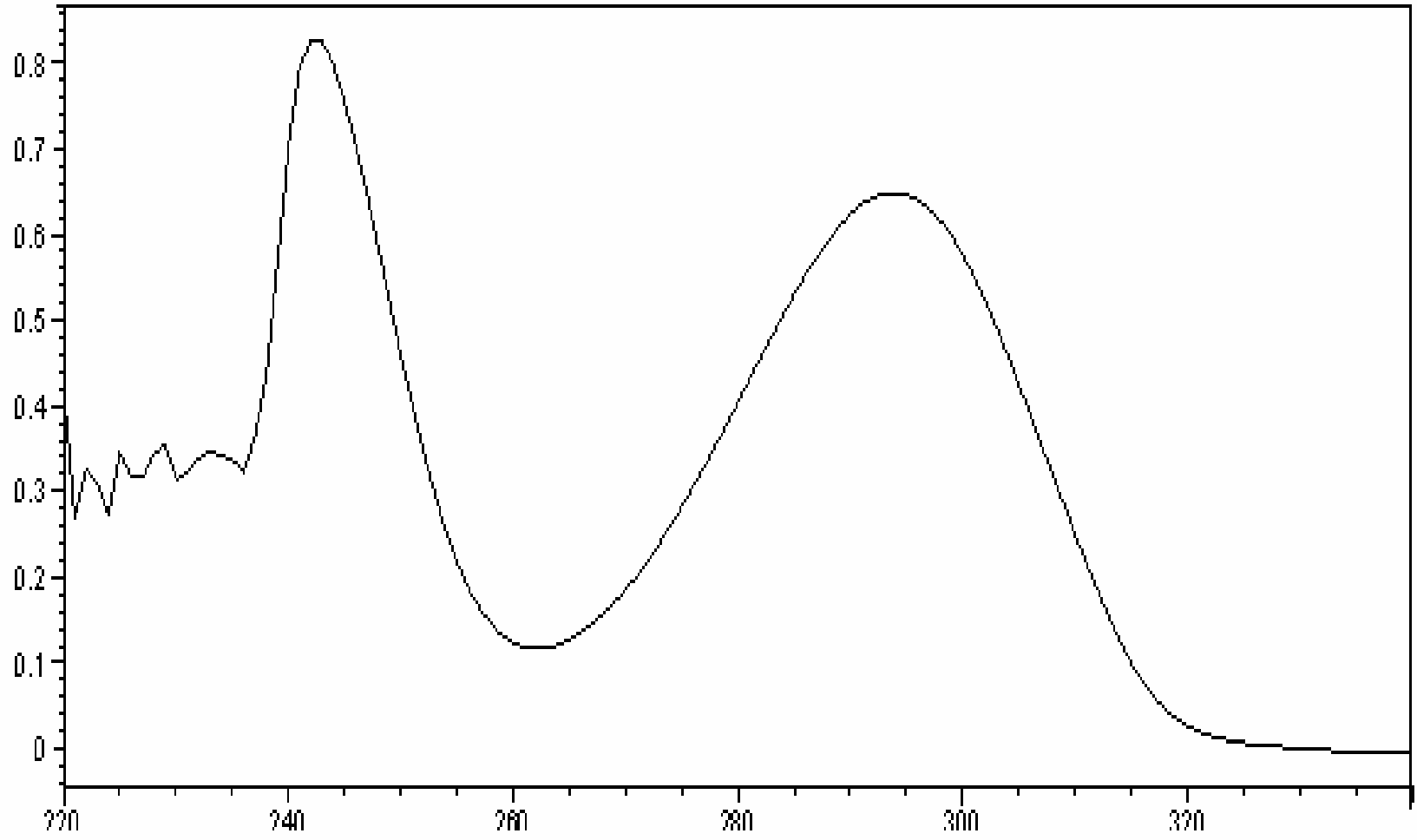
Çizelge 4.6 2-Amino-6-metilpiridin bileşiğinin özellikleri

Molekül formülü	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub>
Molekül ağırlığı (g/mol)	108.14
Erime noktası (°C)	40-43
Kaynama noktası (°C)	208
Yoğunluğu	---
Kırılma indisi ( n <sub>D</sub> <sup>20</sup> )	---
Fiziksel hali/ Renk/ Koku	Kristal/ Renksiz/ Piridin gibi
Çözünürlük	Benzen, Dietil eter, Etil alkol, Aseton, Su (çözünür) Toluen, Kloroform (sıcakta)

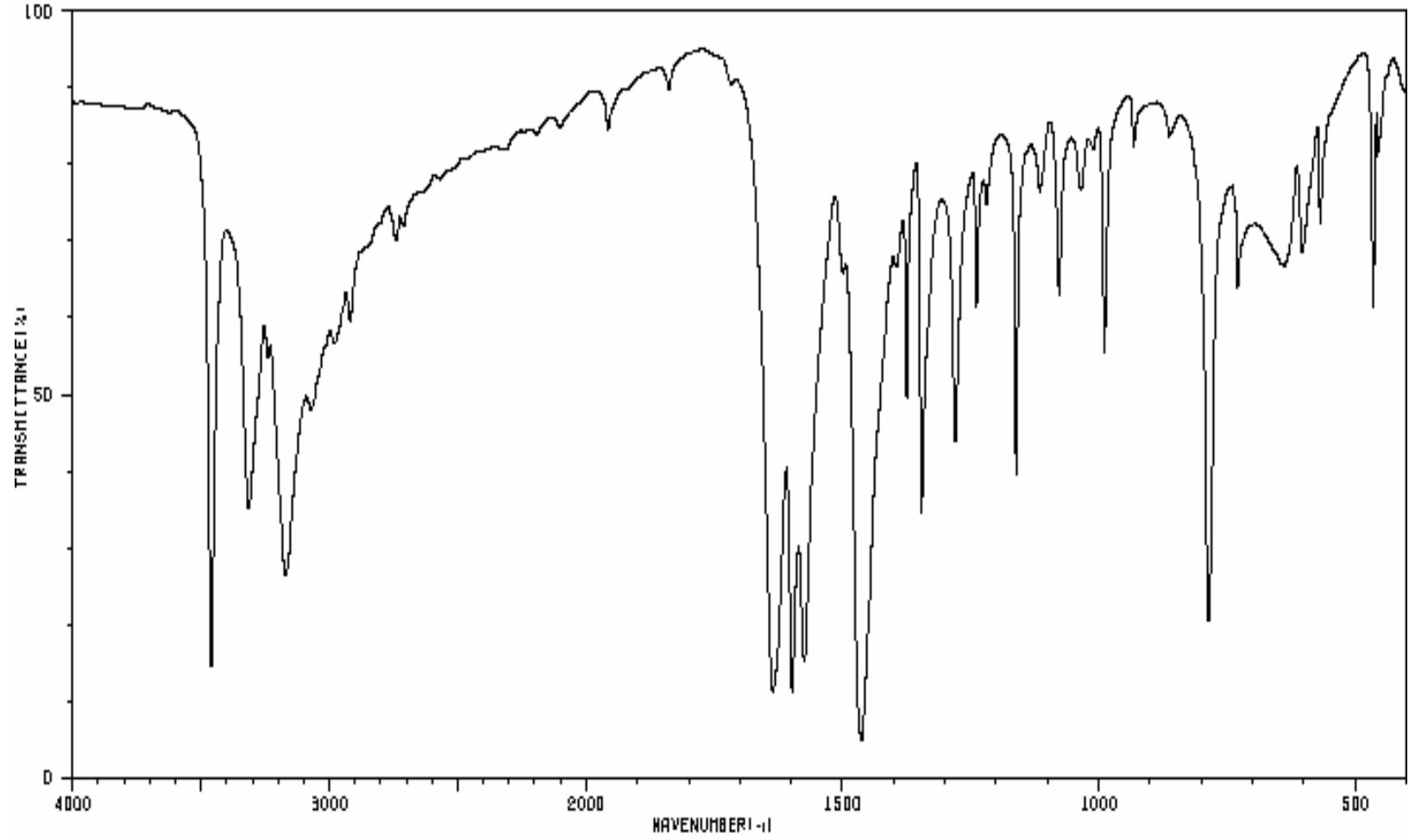
#### 4.3.3.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 4.7 2-Amino-6-metilpiridin bileşiğinin spektroskopik verileri

UV (CHCl <sub>3</sub> ) λ <sub>max</sub>	242 ve 294 nm.
FT-IR (KBr)	3461 ve 3314 (primer amin, N-H gerilimleri), 3170 ve 3070 (aromatik, C-H gerilimleri), 2983 (metil, C-H gerilimi), 1636, 1598, 1575, 1499, 1462, 1395 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri ve primer amin, N-H eğilimi), 1280 (aromatik, C-N gerilimi), 786 (C-H düzlem dışı C-H bozunma) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	2.28 (s, CH <sub>3</sub> , 3H), 5.23 (s, NH <sub>2</sub> , 2H), 6.11-7.16 (m, aromatik-CH, 3H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	23.95 (CH <sub>3</sub> ), 105.43 (C5), 112.76 (C3), 137.99 (C4), 156.66 (C6), 158.46 (C2) ppm.
MS (m/z)	109 (M+1, 7), 108 (M <sup>+</sup> , 100), 81 (39), 80 (51), 66 (12), 39 (17).

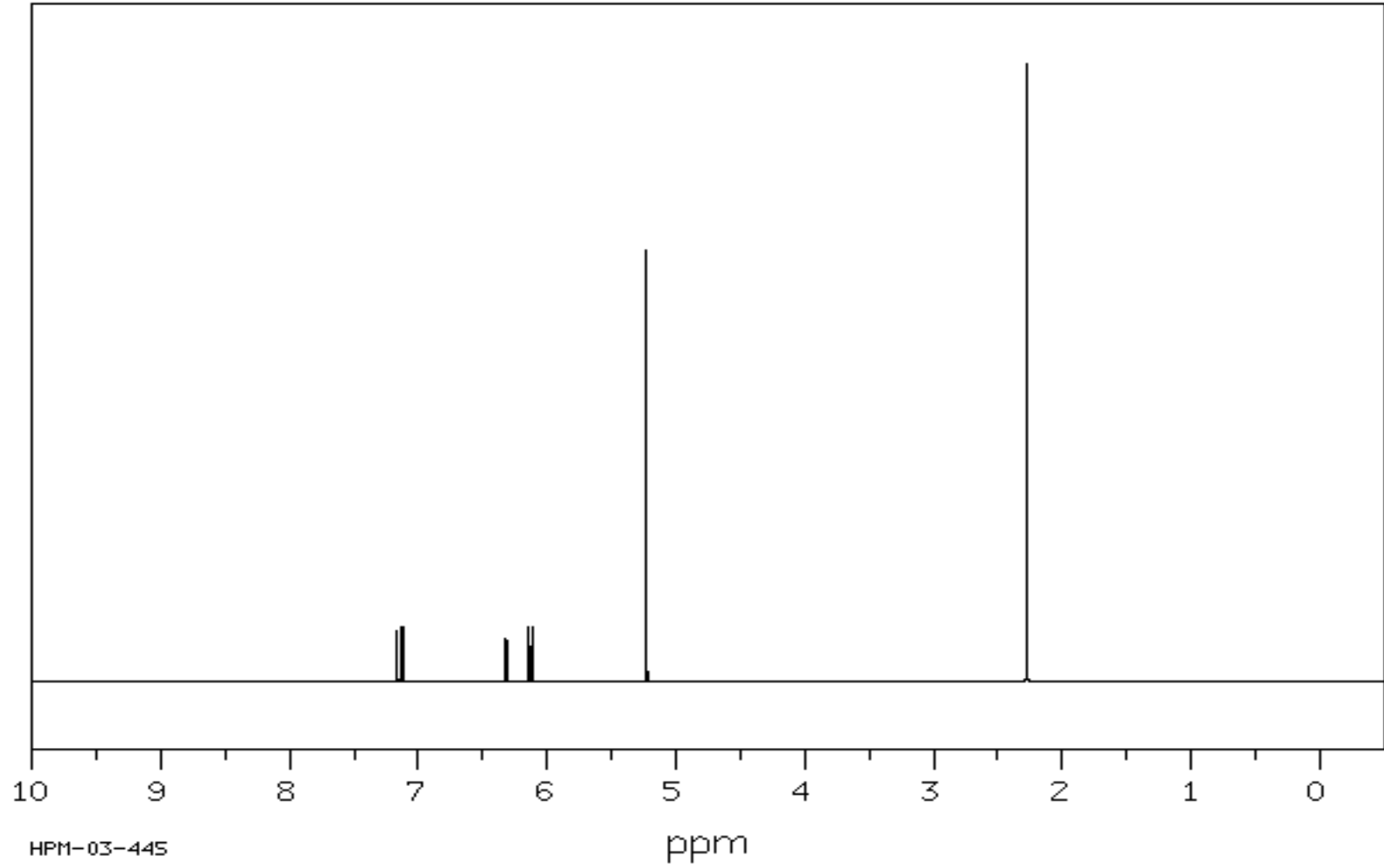


Şekil 4.11 2-Amino-6-metilpiridin bileşiğinin UVspektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

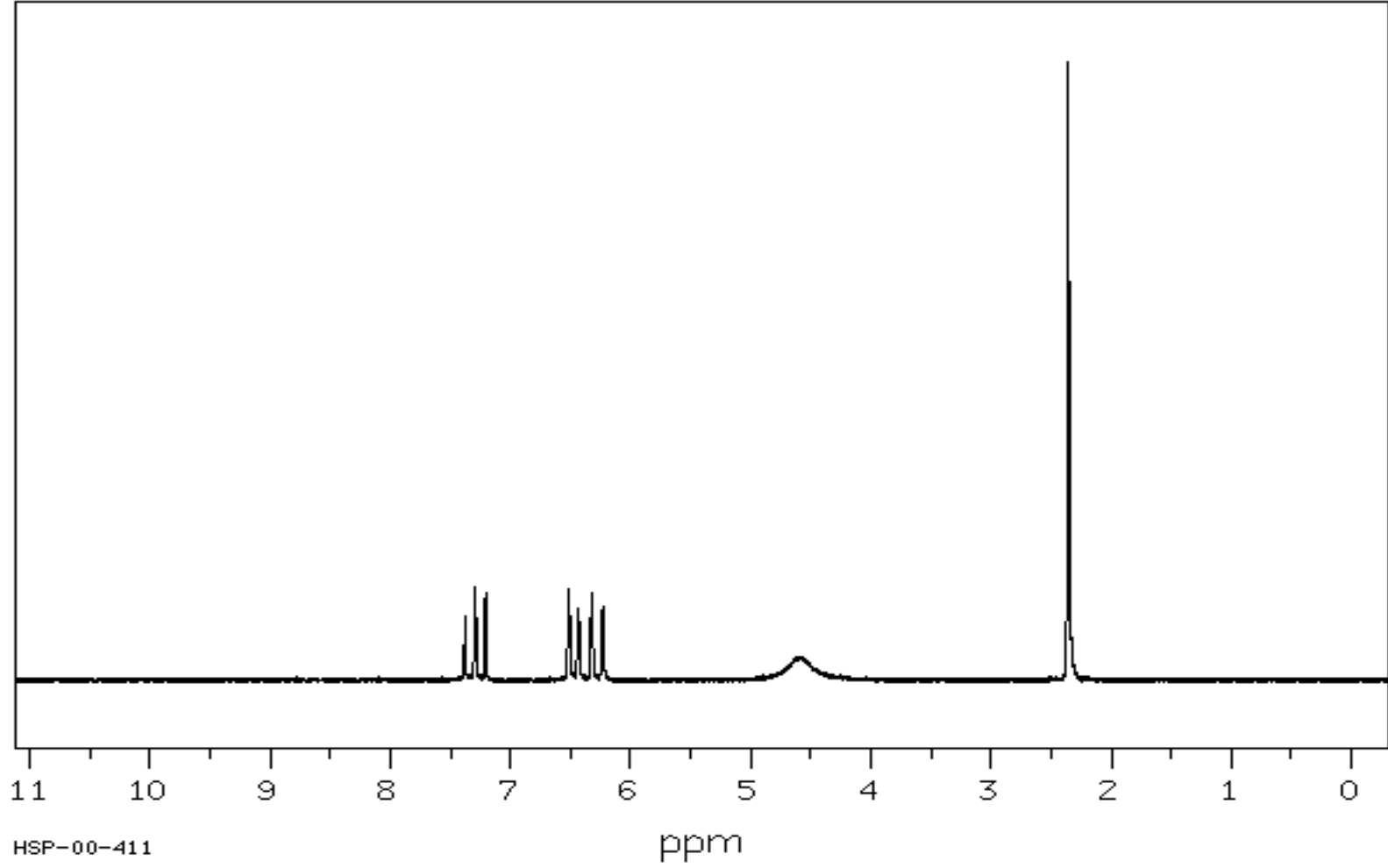


Şekil 4.12 2-Amino-6-metilpiridin bileşiminin FT-IR (KBr disk) spektrumu (AIST).

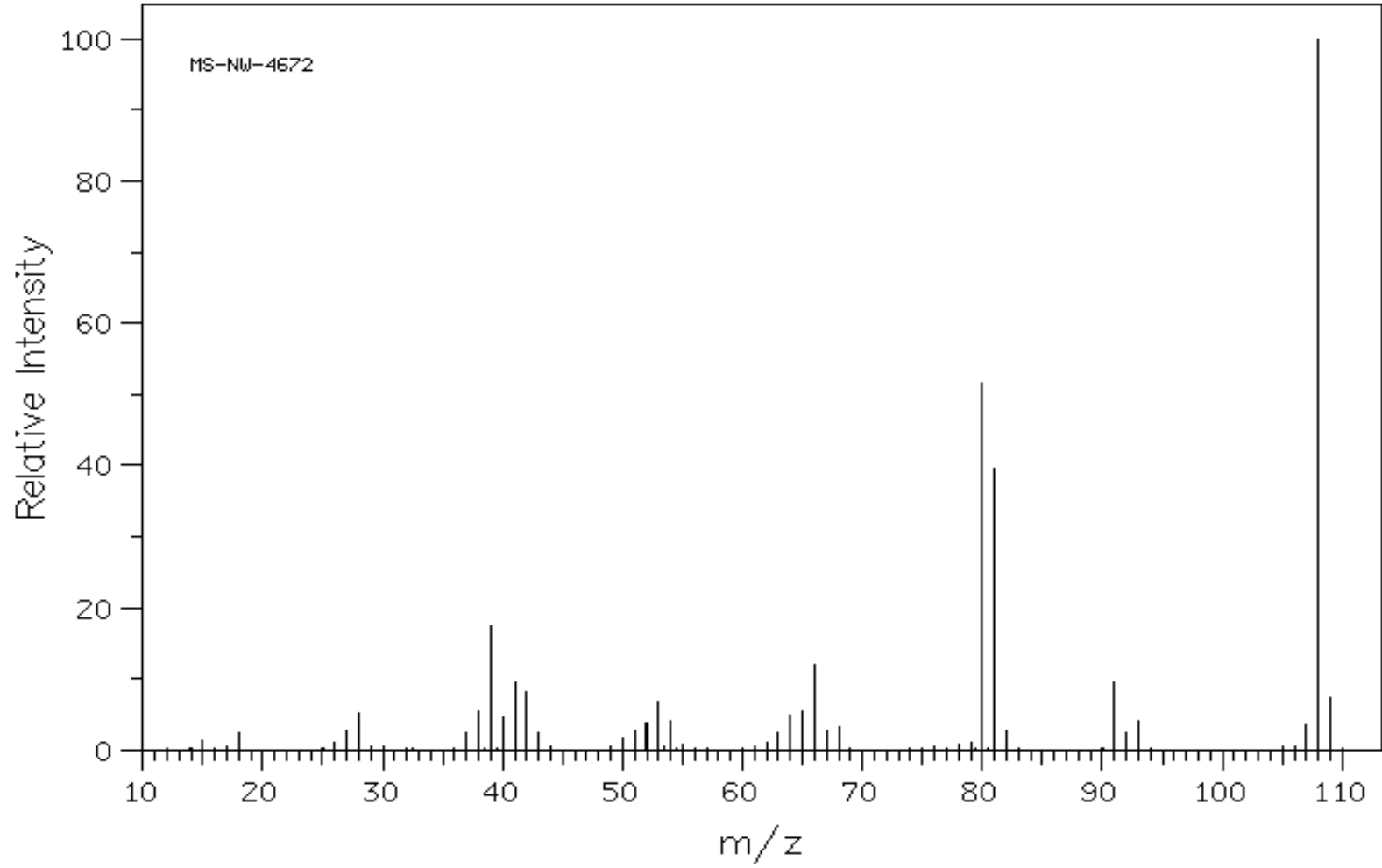




Şekil 4.13 2-Amino-6-metilpiridin bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu (Bell, 1965).



Şekil 4.14 2-Amino-6-metilpiridin bileşiminin  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu (AIST).



Şekil 4.15 2-Amino-6-metilpiridin bileşiminin GC-MS ( $\text{CHCl}_3$ ) spektrumu (NMIJ).

#### 4.3.4 4-Aminopiridin (Aldrich A7,840-3)

##### 4-Piridinamin

##### 4.3.4.1 Özellikleri (Lide, 2004)

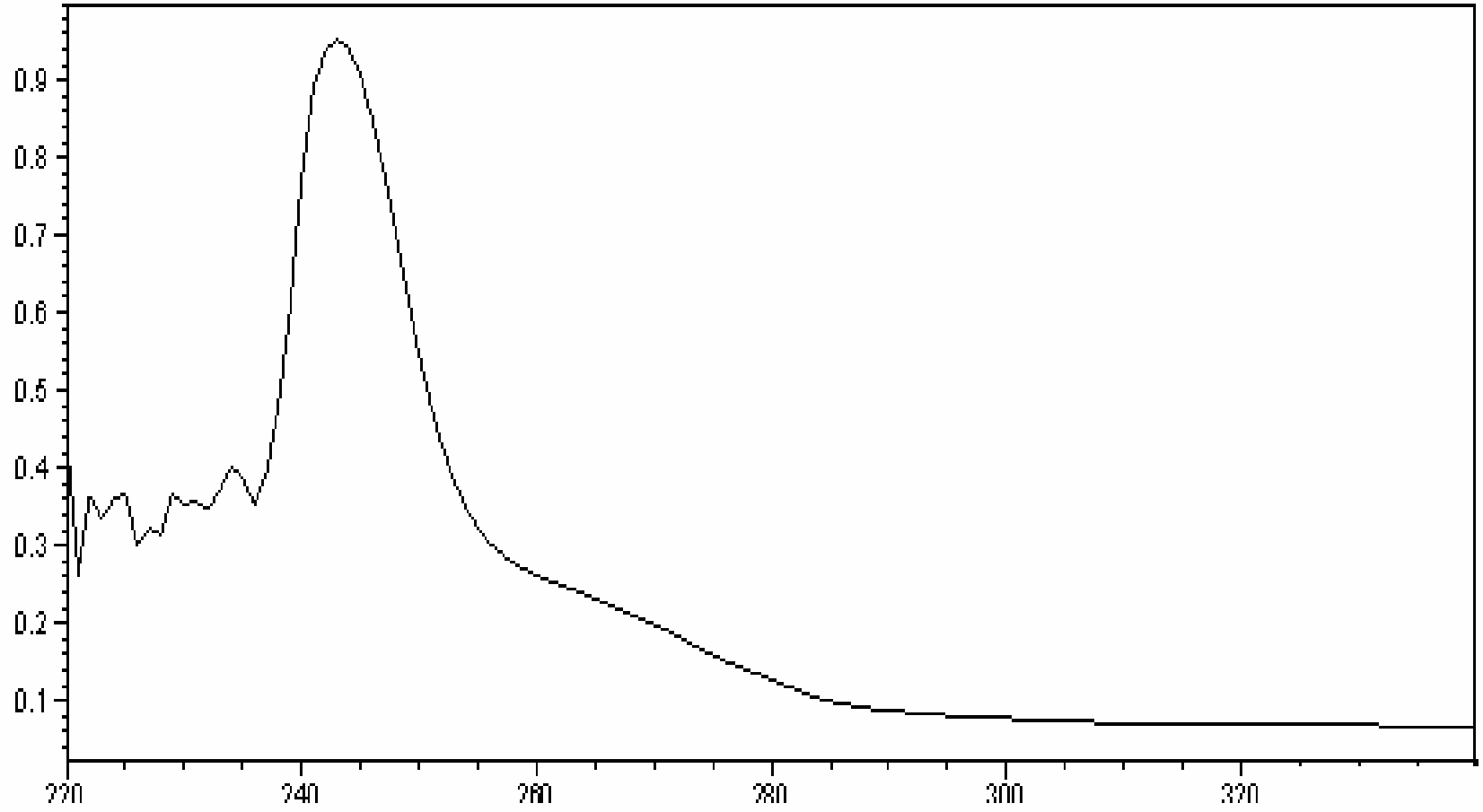
Çizelge 4.8 4-Aminopiridin bileşiğinin özellikleri

Molekül formülü	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub>
Molekül ağırlığı (g/mol)	94.12
Erime noktası (°C)	157-160
Kaynama noktası (°C)	274 (1013 hPa)
Yoğunluğu (g/cm <sup>3</sup> )	1.26 (25 °C)
Kırılma indisi ( n <sub>D</sub> <sup>20</sup> )	---
Fiziksel hali/ Renk/ Koku	Kristal/ Bej/ Nahış
Çözünürlük	Dietil eter, Benzen (çözünür), su-74 g/l (20 °C) Etil alkol (çok iyi çözünür)

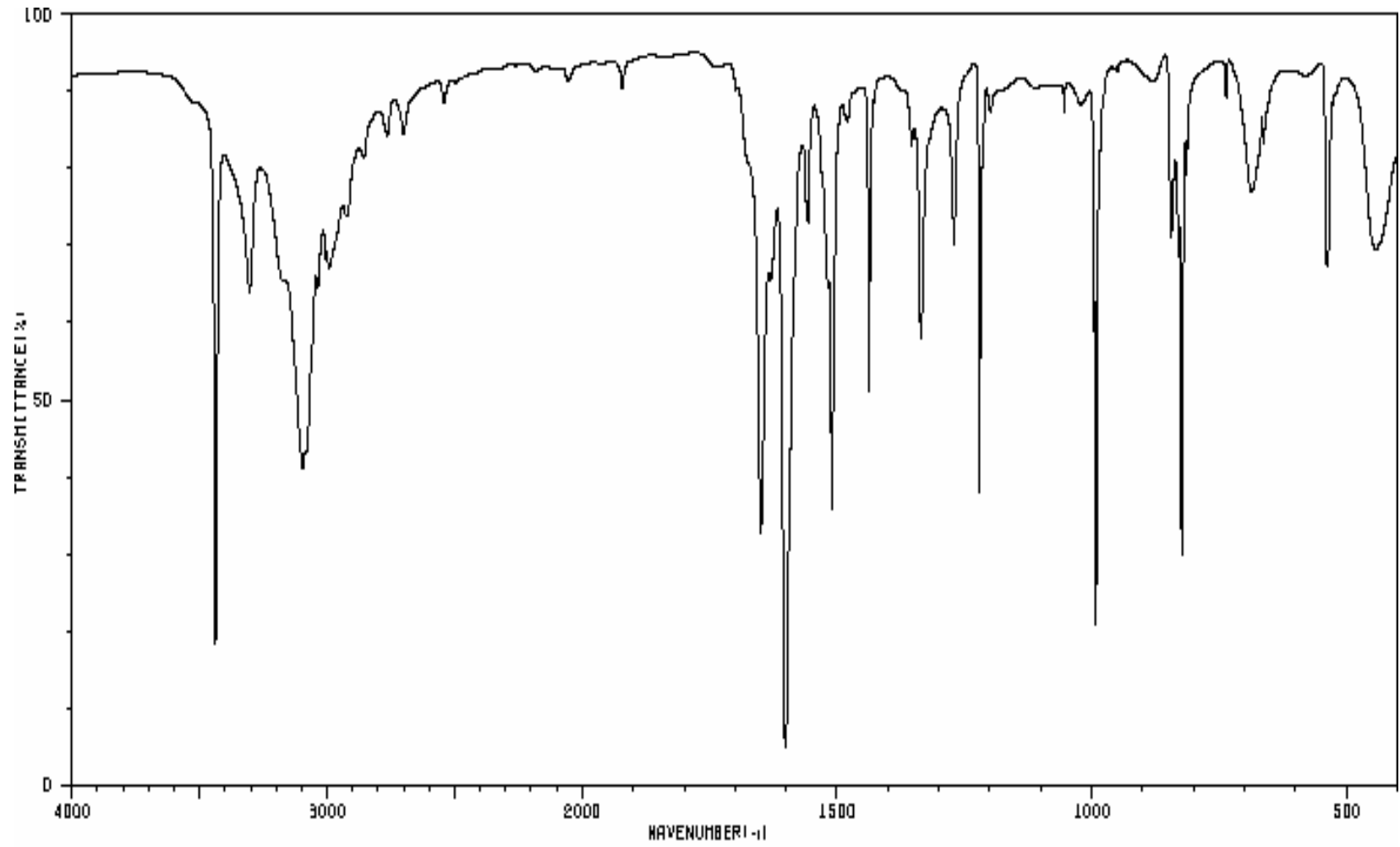
##### 4.3.4.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 4.9 4-Aminopiridin bileşiğinin spektroskopik verileri

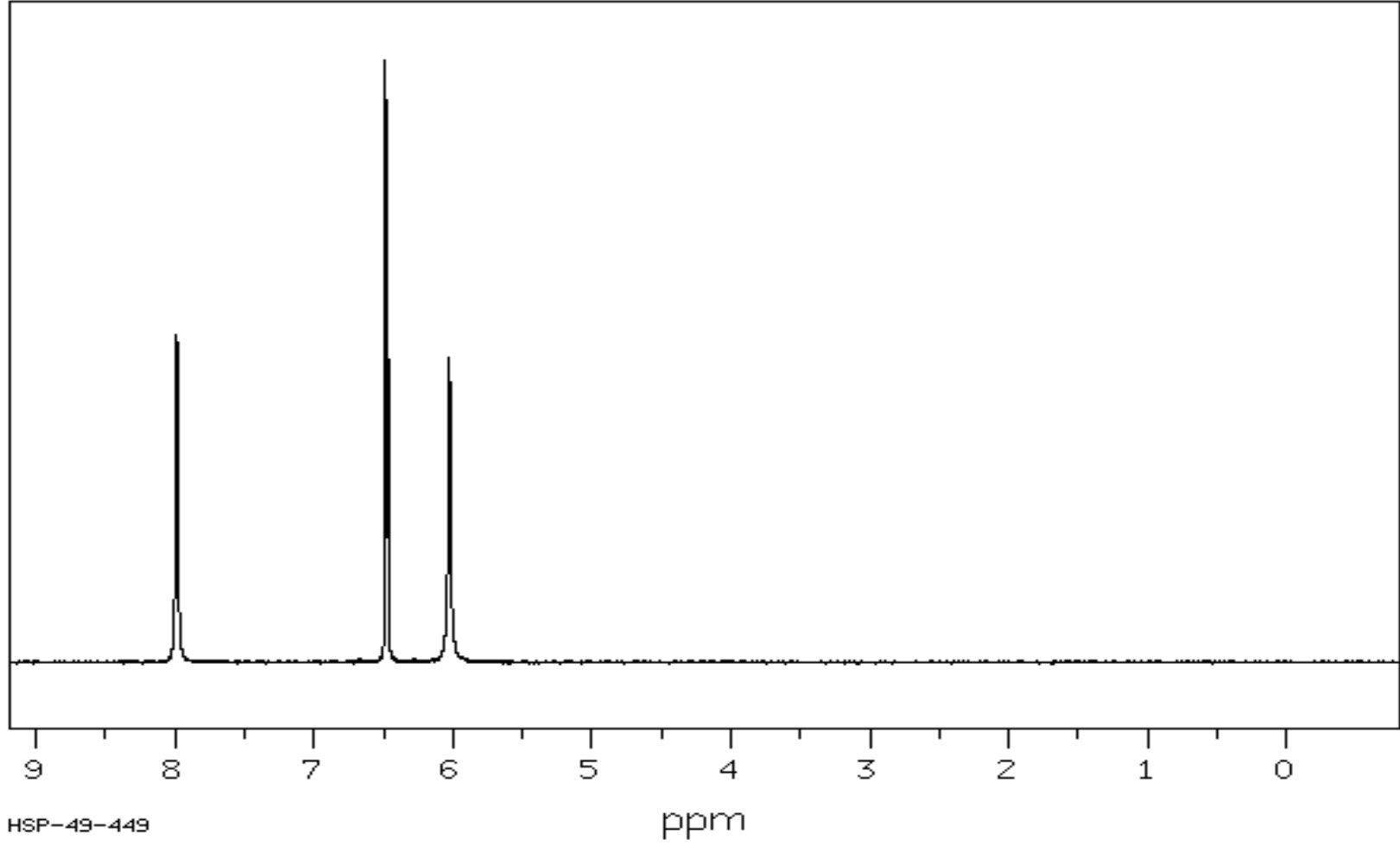
UV (CHCl <sub>3</sub> ) λ <sub>max</sub>	243 nm.
FT-IR (KBr)	3438 ve 3304 (primer amin, N-H gerilimleri), 3095 ve 3082 (aromatik, C-H gerilimleri), 1649, 1601, 1567, 1511, 1438, 1364 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri ve primer amin, N-H eğilimi), 1271 (aromatik, C-N gerilimi), 992 (C-H düzlem dışı C-H bozunma) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO)-δ	6.02 (s, NH <sub>2</sub> , 2H), 6.46-7.09 (m, aromatik-CH, 4H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	109.63 (C3 ve C5), 150.29 (C2 ve C6), 152.73 (C4) ppm.
MS (m/z)	95 (M+1, 6), 94 (M <sup>+</sup> , 100), 67 (37), 41 (26), 28 (8).



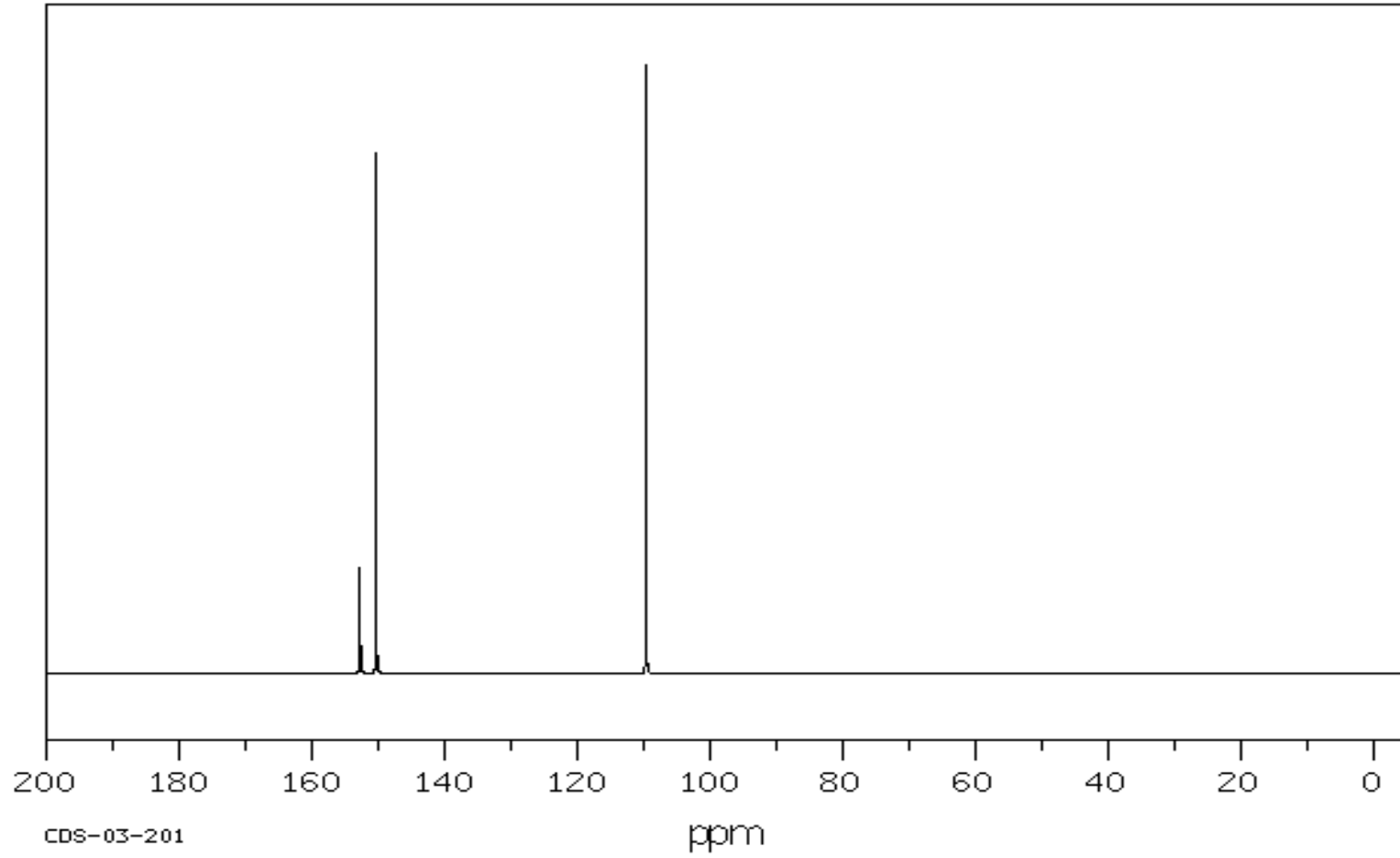
Şekil 4.16 4-Aminopiridin bileşiğinin UVspektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



Şekil 4.17 4-Aminopiridin bileşiminin FT-IR (KBr disk) spektrumu (AIST).

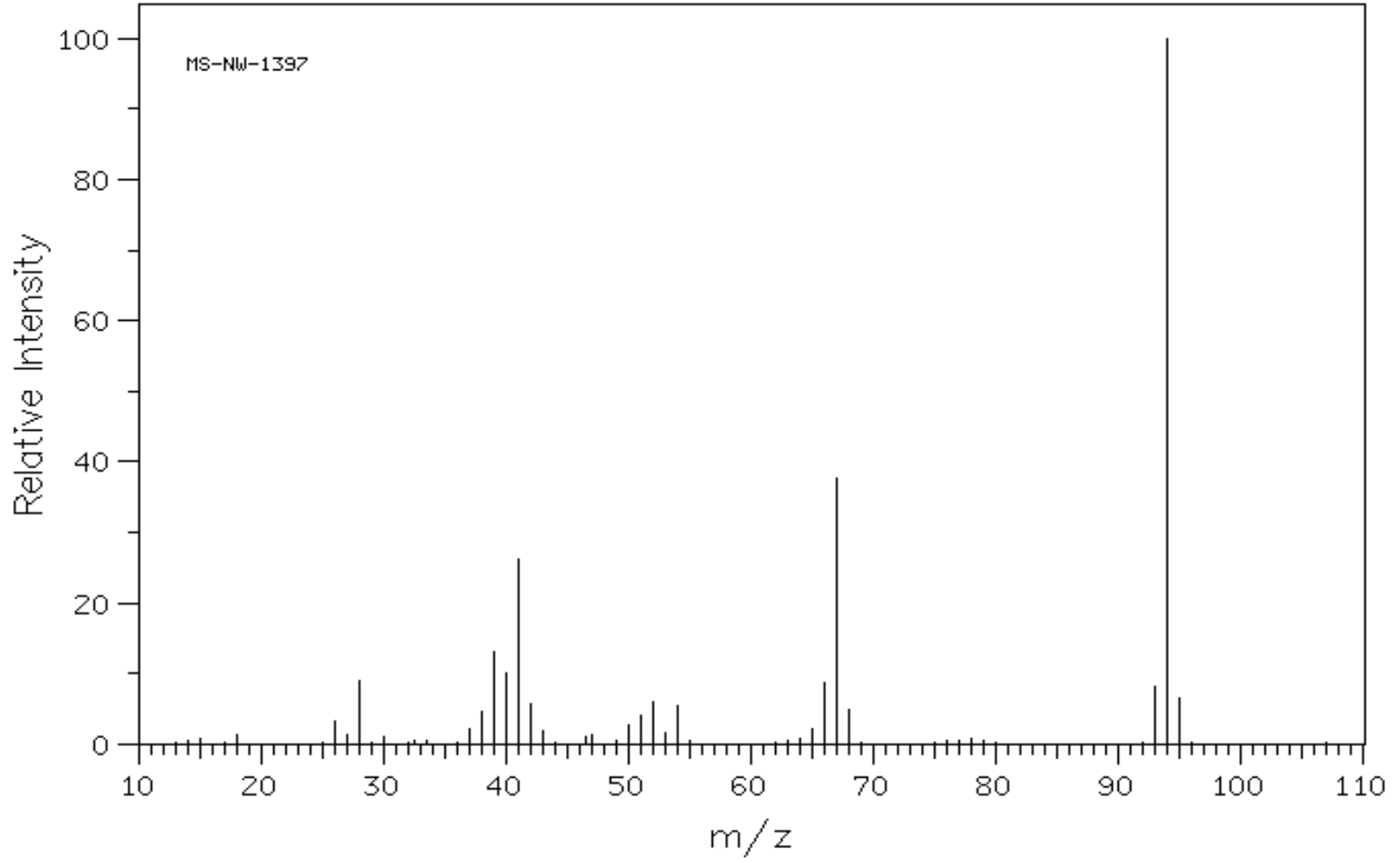


Şekil 4.18 4-Aminopiridin bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) spektrumu (AIST).



Şekil 4.19 4-Aminopiridin bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu (AIST).





Şekil 4.20 4-Aminopiridin bileşiğinin GC-MS (CHCl<sub>3</sub>) spektrumu (NMIJ).

### 4.3.5 4,4'-Metilendianilin (Acros 101-77-9)

#### 4,4'-Diaminodifenilmetan

#### 4-(4-aminobenzil)anilin

#### 4.3.5.1 Özellikleri

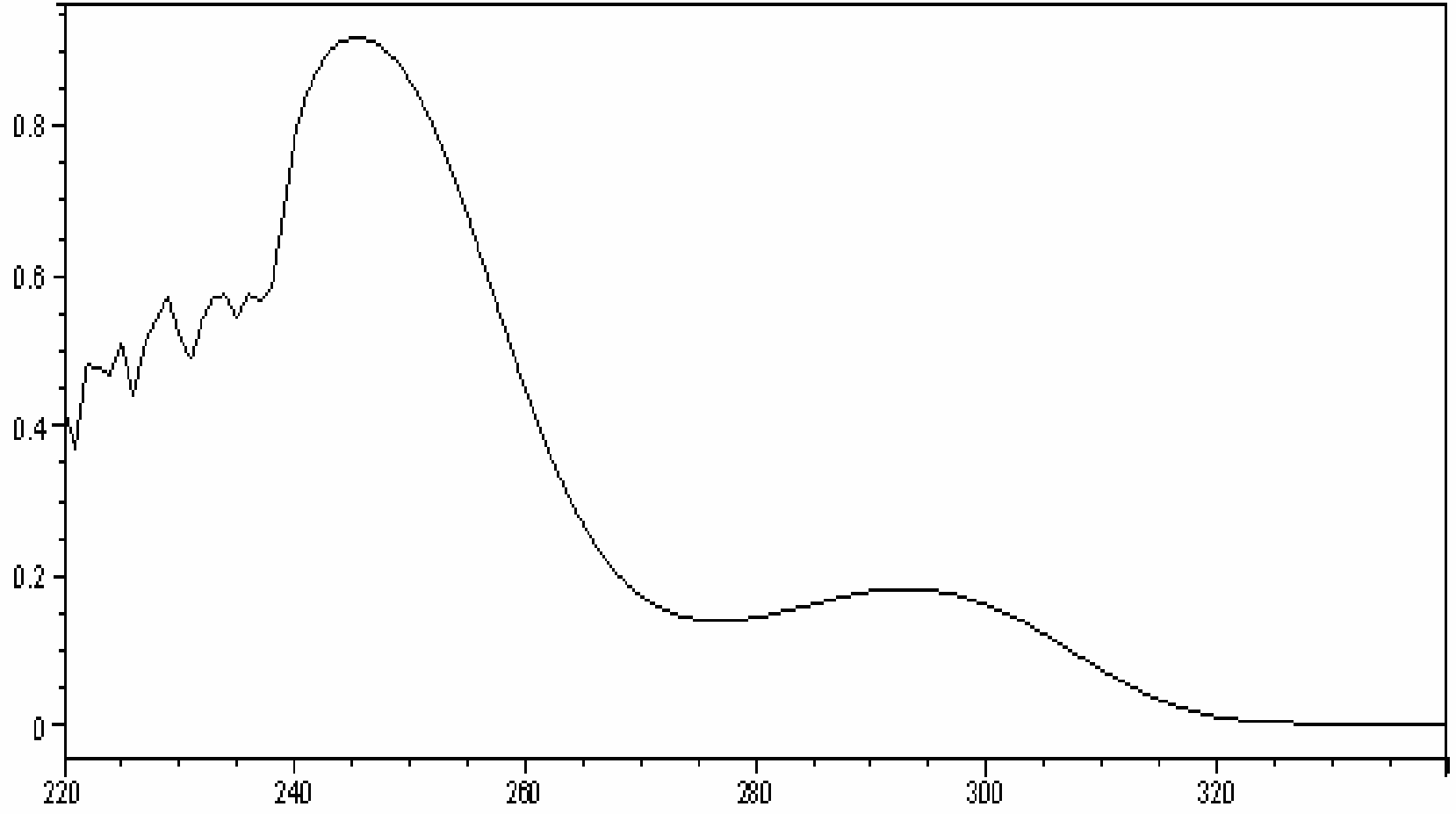
Çizelge 4.10 4,4'-Metilendianilin bileşiğinin özellikleri

Molekül formülü	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>
Molekül ağırlığı (g/mol)	198.26
Erime noktası (°C)	88-92
Kaynama noktası (°C)	---
Yoğunluğu (g/cm <sup>3</sup> )	---
Kırılma indisi ( n <sub>D</sub> <sup>20</sup> )	---
Fiziksel hali/ Renk/ Koku	Kristal/ Bej/ Nahış
Çözünürlük	Benzen, Dietil eter, Etil alkol, Aseton (çözünür) Toluen, kloroform (sıcakta), Su-74 g/l (20°C)

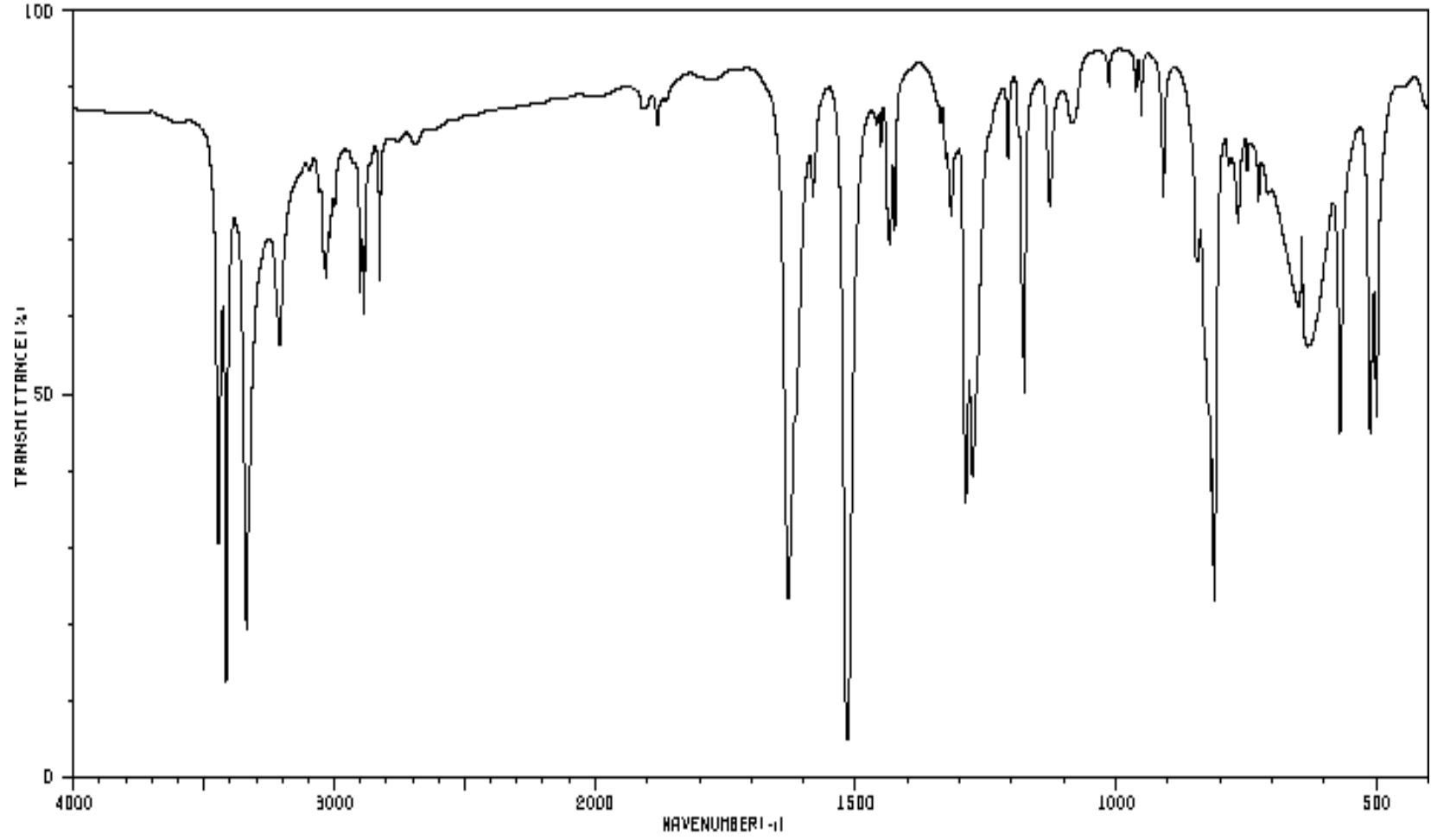
#### 4.3.5.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 4.11 4,4'-Metilendianilin bileşiğinin spektroskopik verileri

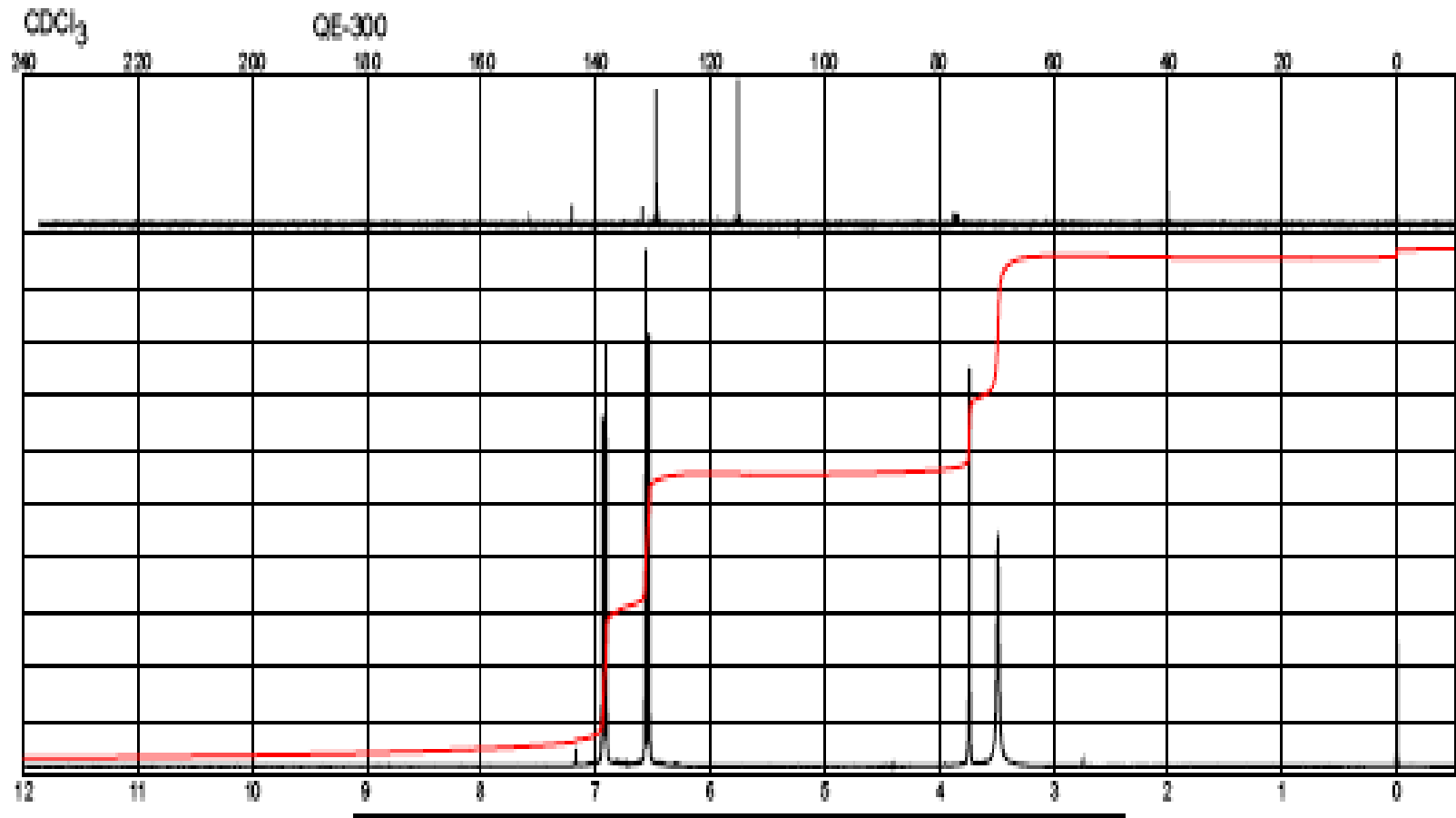
UV (CHCl <sub>3</sub> ) λ <sub>max</sub>	245 ve 293 nm.
FT-IR (KBr)	3445 ve 3415 (primer amin, N-H gerilimleri), 3033 ve 3018 (aromatik, C-H gerilimleri), 2999-2886 (alifatik, C-H gerilimleri), 1629, 1615, 1434 ve 1425 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri ve primer amin, N-H eğilimi), 1279 (aromatik, C-N gerilimi), 811 (C-H düzlem dışı C-H bozunma) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	3.50 (d, CH <sub>2</sub> , 2H), 3.80 (s, NH <sub>2</sub> , 2H), 6.00-7.00 (m, aromatik-CH, 4H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	40.14 (CH <sub>2</sub> ), 115.21, 129.50, 131.83, 144.35 (aromatik halka karbonları) ppm.
MS (m/z)	199 (M+1, 14), 198 (M <sup>+</sup> , 100), 197 (M-1, 59), 182 (19), 180 (12), 106 (30).



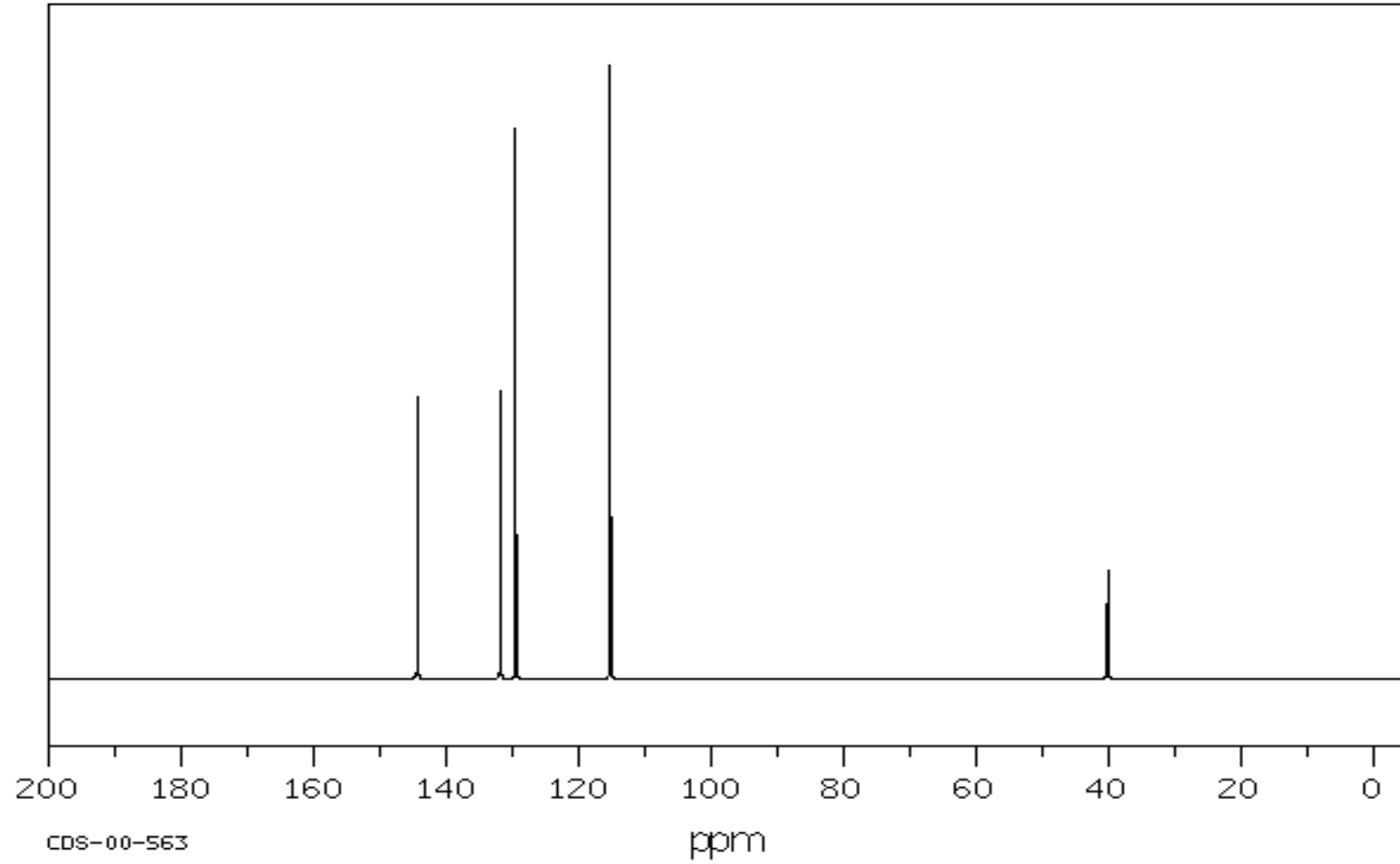
Şekil 4.21 4,4'-Metilendianilin bileşiğinin UVspektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



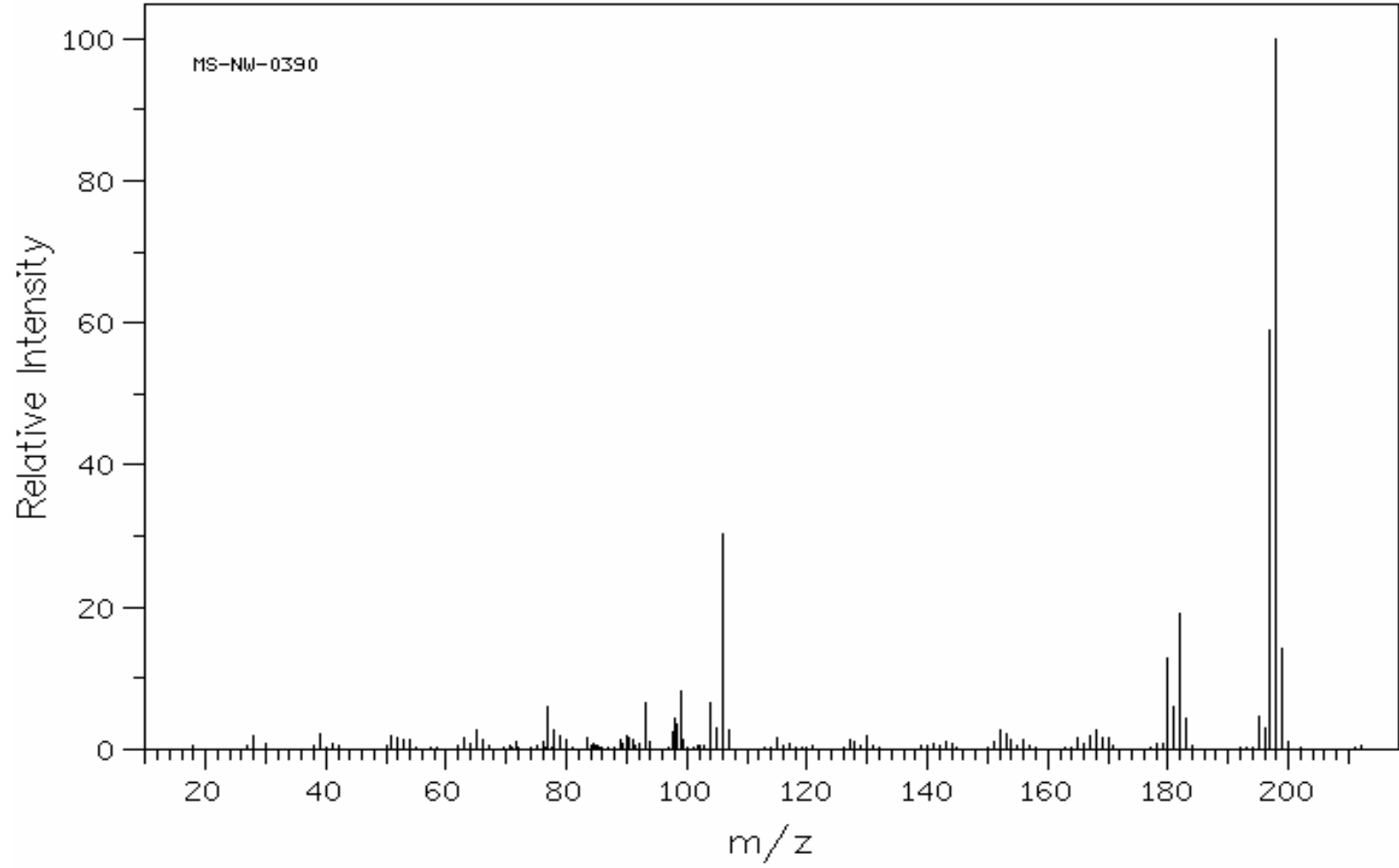
Şekil 4.22 4,4'-Dimetilendianilin bileşiğinin FT-IR (KBr disk) spektrumu (AIST).



Şekil 4.23 4,4'-Dimetilendianilin bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrumu (ALDRICH).



Şekil 4.24 4,4'-Dimetilendianilin bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu (AIST).



Şekil 4.25 4,4'-Dimetilendianilin bileşiminin GC-MS (CHCl<sub>3</sub>) spektrumu (NMIJ).

#### 4.4 4-Tiyazolidon Bileşiklerinin Elde Edilmesinde Kullanılan Hetaril-aldehidlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

##### 4.4.1 Piridin-2-aldehid (Acros Organics 1121-60-4)

###### Pikolin aldehid

##### 4.4.1.1 Özellikleri (Lide, 2004)

Çizelge 4.12 Piridin-2-aldehid bileşiğinin özellikleri

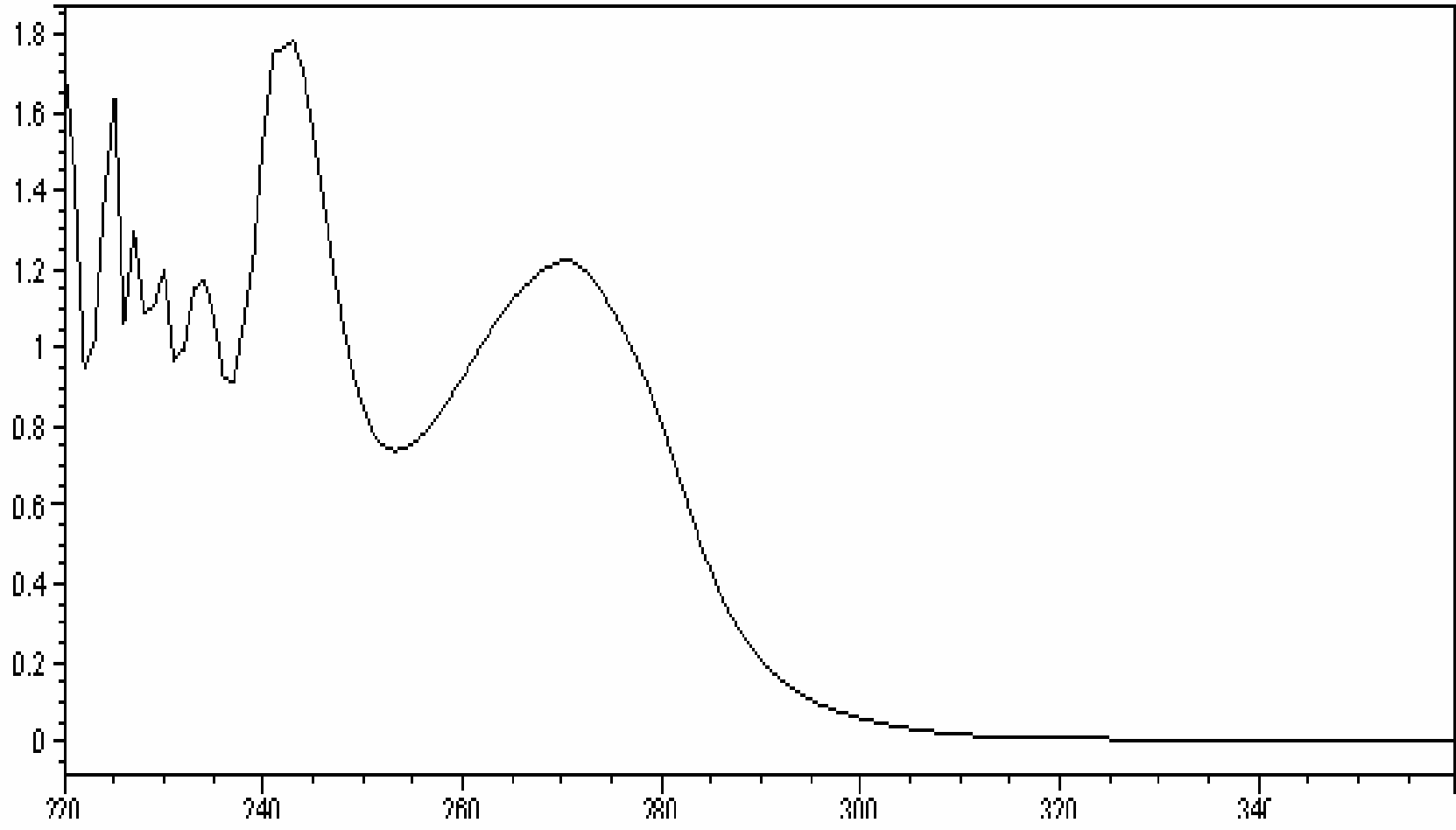
Molekül formülü	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO
Molekül ağırlığı (g/mol)	107.11
Erime noktası (°C)	-21
Kaynama noktası (°C)	181
Yoğunluğu (g/cm <sup>3</sup> )	1.12 (20 °C)
Kırılma indisi ( n <sub>D</sub> <sup>20</sup> )	1.5389
Fiziksel hali/ Renk/ Koku	Sıvı/ Sarımturak/ Piridin gibi
Çözünürlük	Dietil eter, Etil alkol, Etil asetat, Su (çözünür) Karbon tetraklorür (zor çözünür)

##### 4.4.1.2 Spektroskopik Veriler

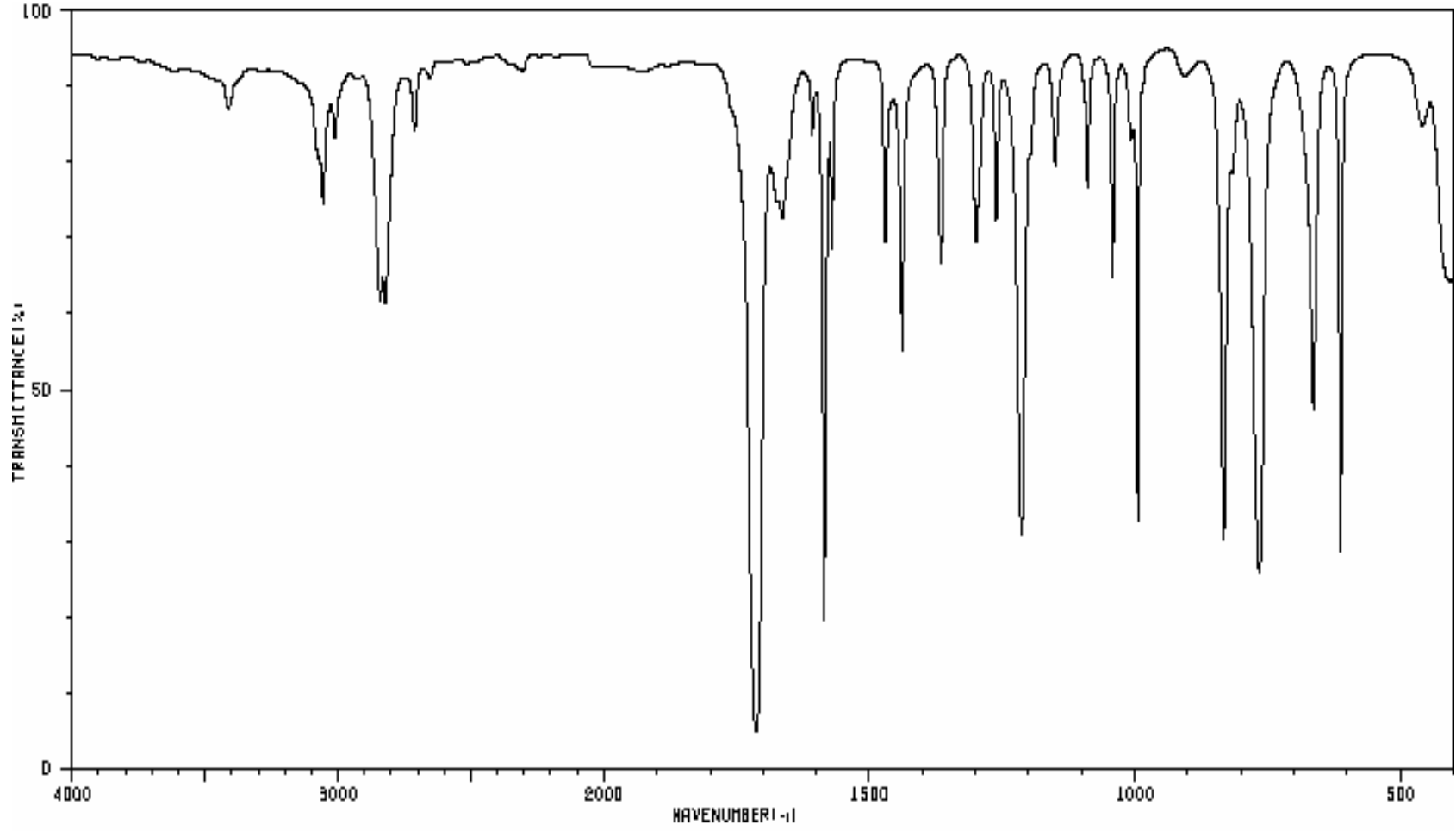
Çizelge 4.13 Piridin-2-aldehid bileşiğinin spektroskopik verileri

UV (CHCl <sub>3</sub> ) λ <sub>max</sub>	243 ve 270 nm.
FT-IR (KBr)	3074 ve 3012 (aromatik, C-H gerilimleri), 2820 (aldehid, C-H gerilimi), 1713 (aldehid, C=O gerilimi), 1585-1438 (piridin, C=C ve C=N vibrasyonları), 1271 (aromatik, C-N gerilimi), 994-766 (aromatik, düzlem dışı =C-H eğilmeleri) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	7.45-8.83 (m, aromatik-CH, 4H), 10.09 (s, CHO, 1H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	121.65 (C3), 127.90 (C5), 137.09 (C4), 150.23 (C6), 152.84 (C2), 193.34 (CHO) ppm.
MS (m/z)	108 (M <sup>+</sup> , 1), 107 (M-1, 20), 79 (100), 78 (34), 52 (54), 51 (30), 50 (12).

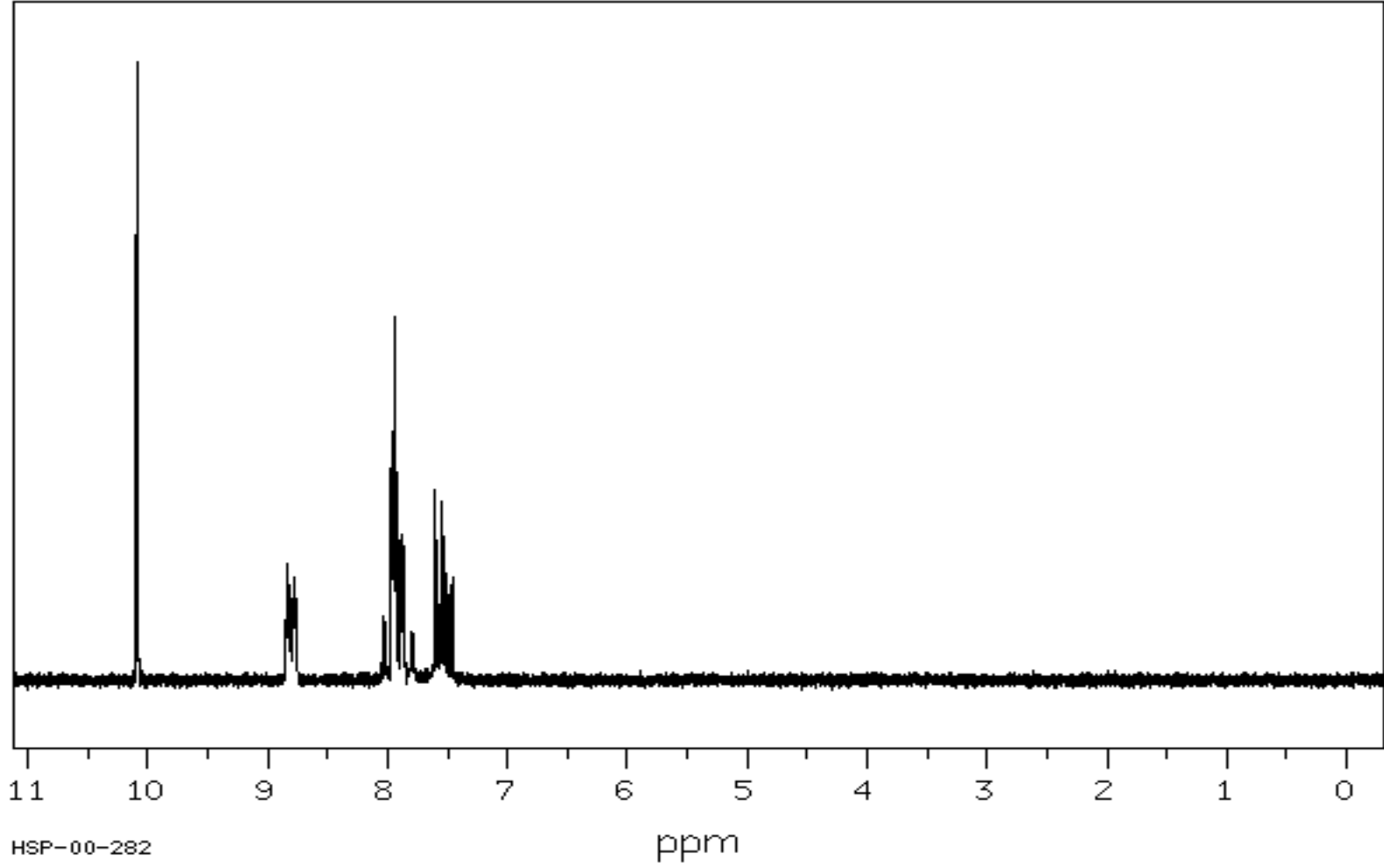




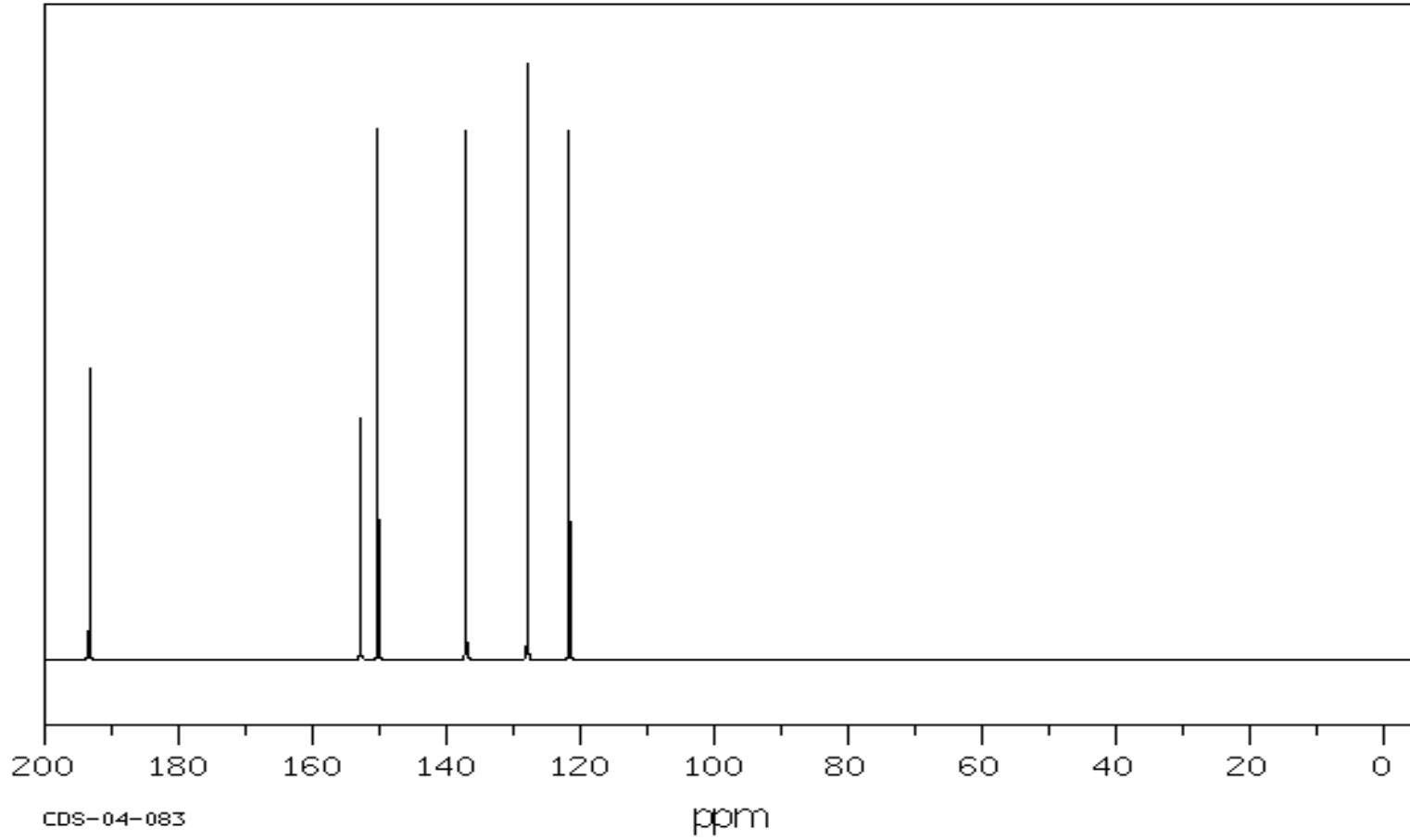
Şekil 4.26 Piridin-2-aldehid bileşiğinin UVspektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



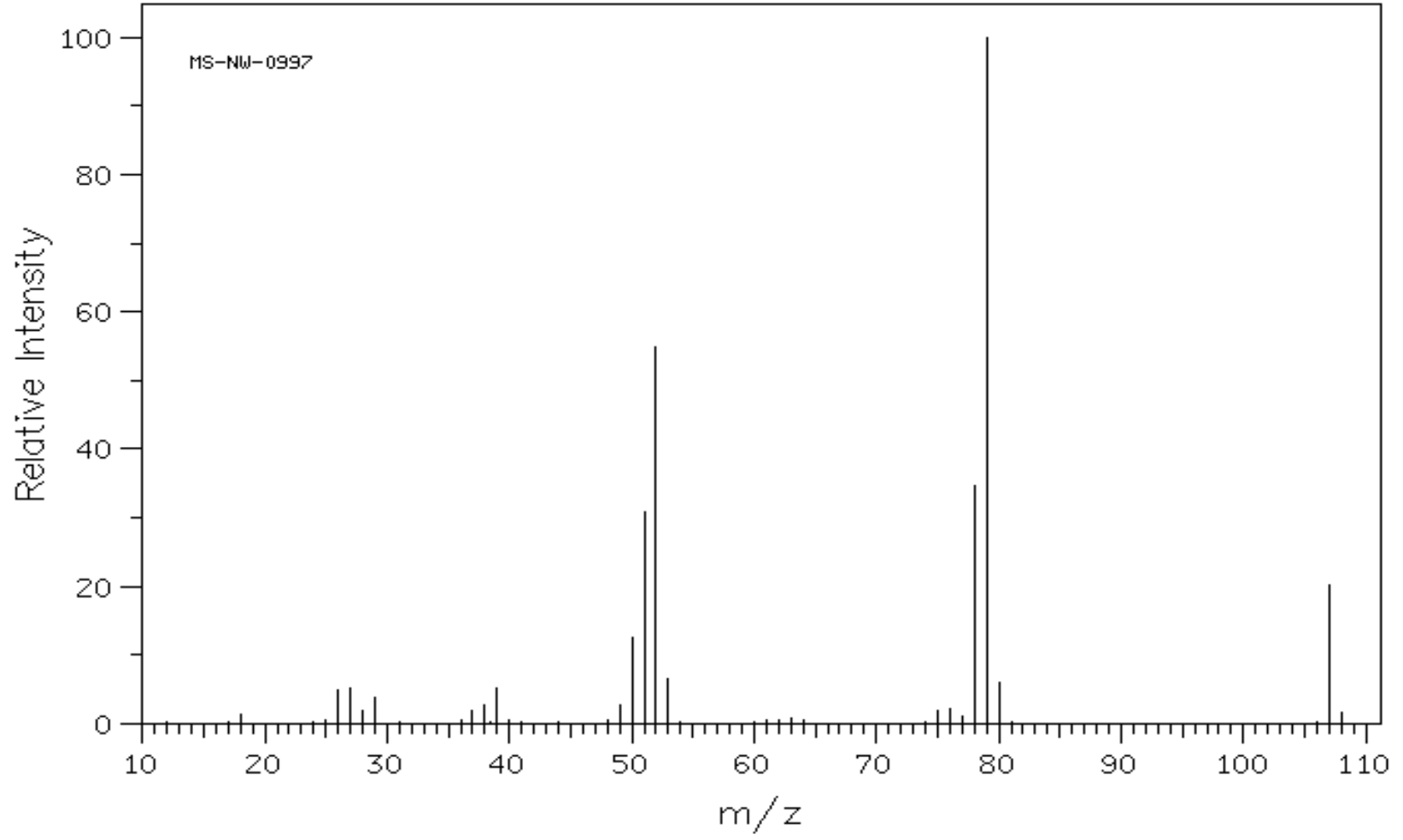
Şekil 4.27 Piridin-2-alhid bileşğinin FT-IR (likit film) spektrumu (AIST).



Şekil 4.28 Piridin-2-alhid bileşğinin  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu (AIST).



Şekil 4.29 Piridin-2-alhid bileşğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu (AIST).



Şekil 4.30 Piridin-2-alhid bileşiğinin GC-MS (CHCl<sub>3</sub>) spektrumu (NMIJ).

#### 4.4.2 Piridin-3-aldehid (Merck 800468)

**3-Piridinkarbaldehid**

**3-Piridinkarboksaldehid**

**Nikotin aldehid**

##### 4.4.2.1 Özellikleri (Lide,2004)

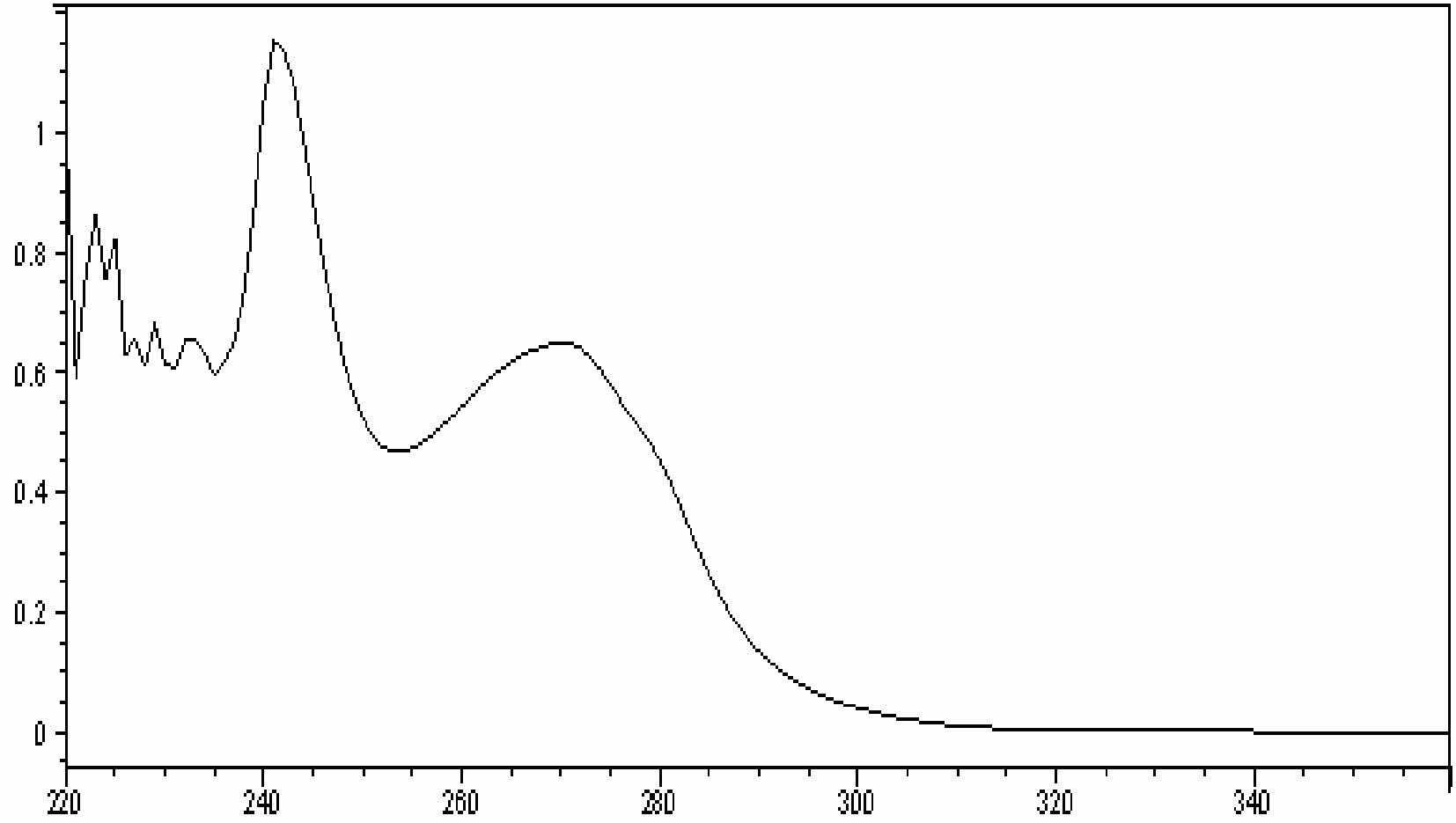
Çizelge 4.14 Piridin-3-aldehid bileşiğinin özellikleri

Molekül formülü	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO
Molekül ağırlığı (g/mol)	107.11
Erime noktası (°C)	7
Kaynama noktası (°C)	202
Yoğunluğu (g/cm <sup>3</sup> )	1.14 (20 °C)
Kırılma indisi ( n <sub>D</sub> <sup>20</sup> )	---
Fiziksel hali/ Renk/ Koku	Sıvı/ Sarımtırak/ Piridin gibi
Çözünürlük	Kloroform, Etil alkol, Aseton, Su (çözünür) Dietil eter, Petrol eteri (zor çözünür)

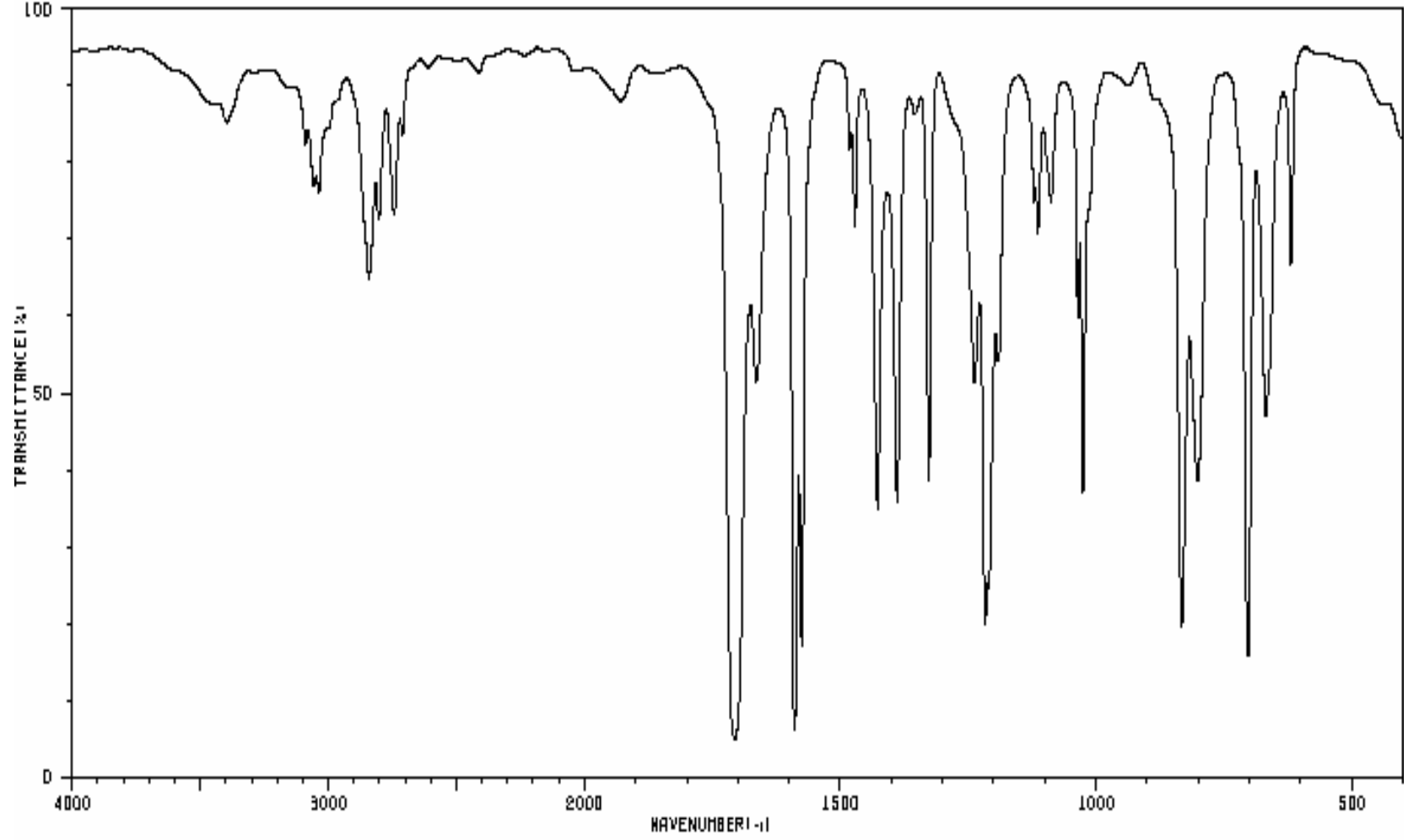
##### 4.4.2.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 4.15 Piridin-3-aldehid bileşiğinin spektroskopik verileri

UV (CHCl <sub>3</sub> ) λ <sub>max</sub>	241 ve 270 nm.
FT-IR (KBr)	3090 ve 3037 (aromatik, C-H gerilimleri), 2841 (aldehid, C-H gerilimi), 1706 (aldehid, C=O gerilimi), 1590-1427 (piridin, C=C ve C=N vibrasyonları), 888-703 (aromatik, düzlem dışı =C-H eğilmeleri) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	7.44-9.12 (m, aromatik-CH, 4H) 10.15 (s, CHO, 1H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	124.13 (C3), 131.47 (C5), 135.88 (C4), 151.86 (C6), 154.63 (C2), 190.93 (CHO) ppm.
MS (m/z)	108 (M <sup>+</sup> , 7), 107 (M-1, 100), 106 (M-2, 50), 78 (74), 52 (28), 51 (45), 50 (19).

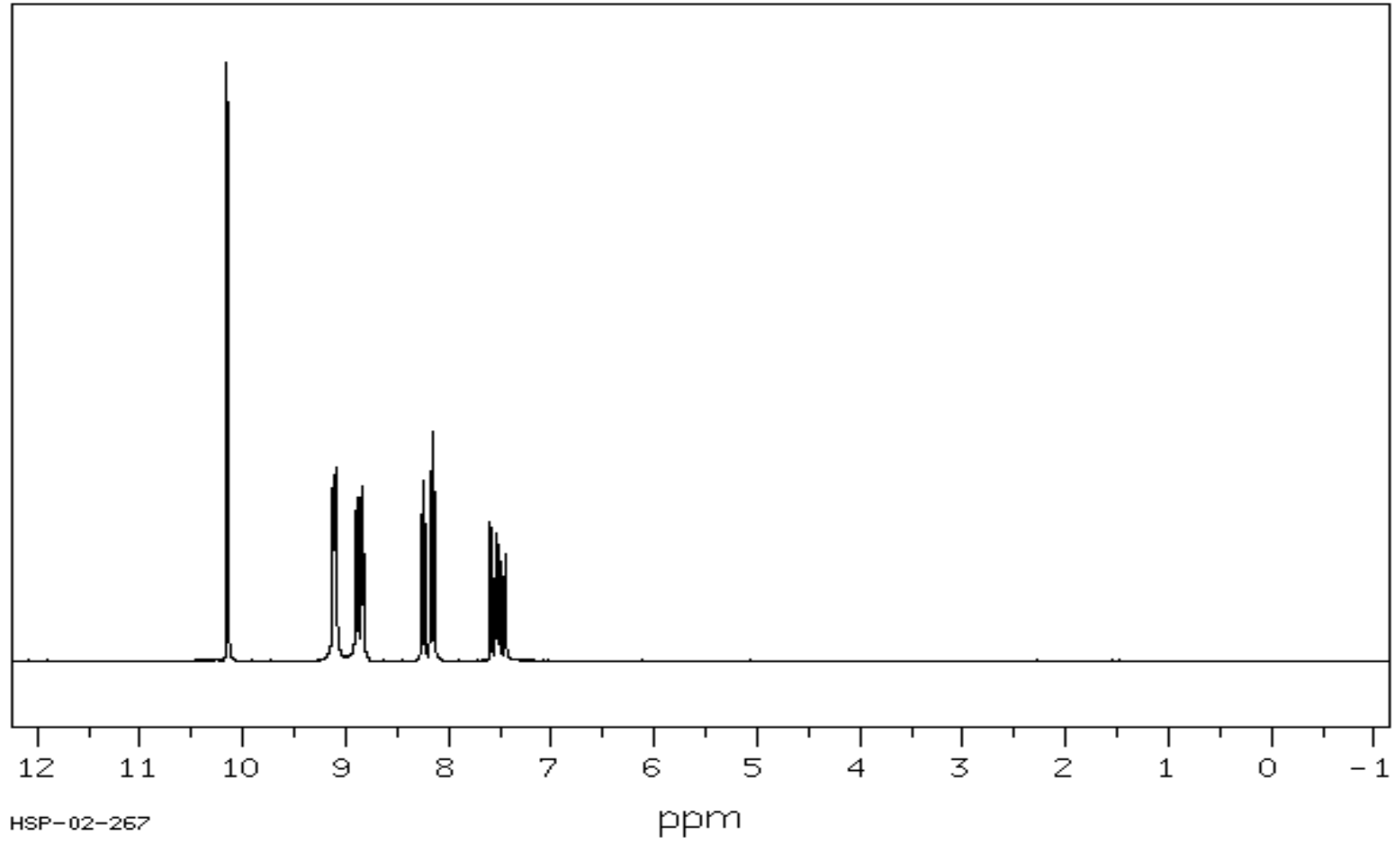


Şekil 4.31 Piridin-3-aldehid bileşiğinin UVspektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

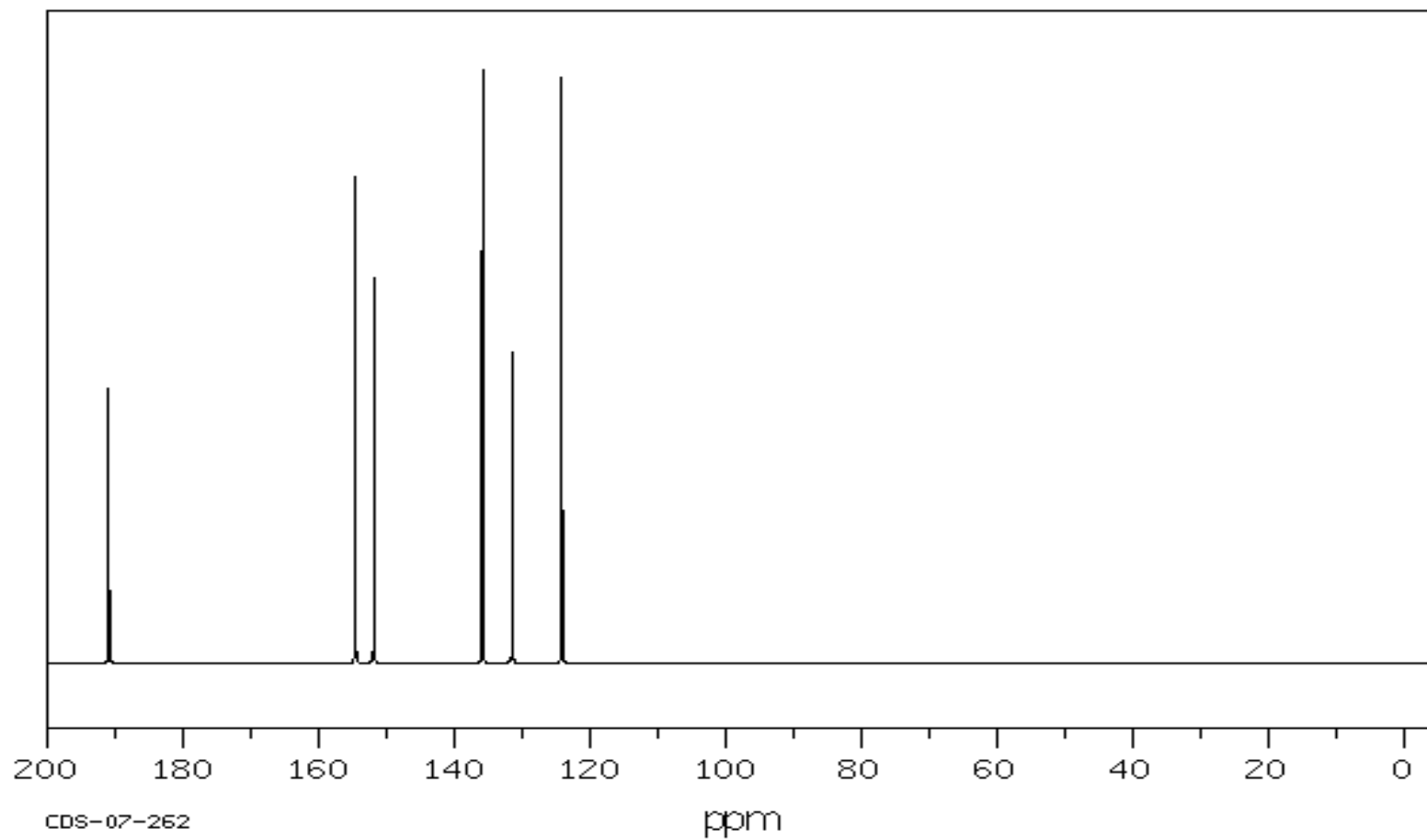


Şekil 4.32 Piridin-3-alhid bileşğinin FT-IR (likit film) spektrumu (AIST).

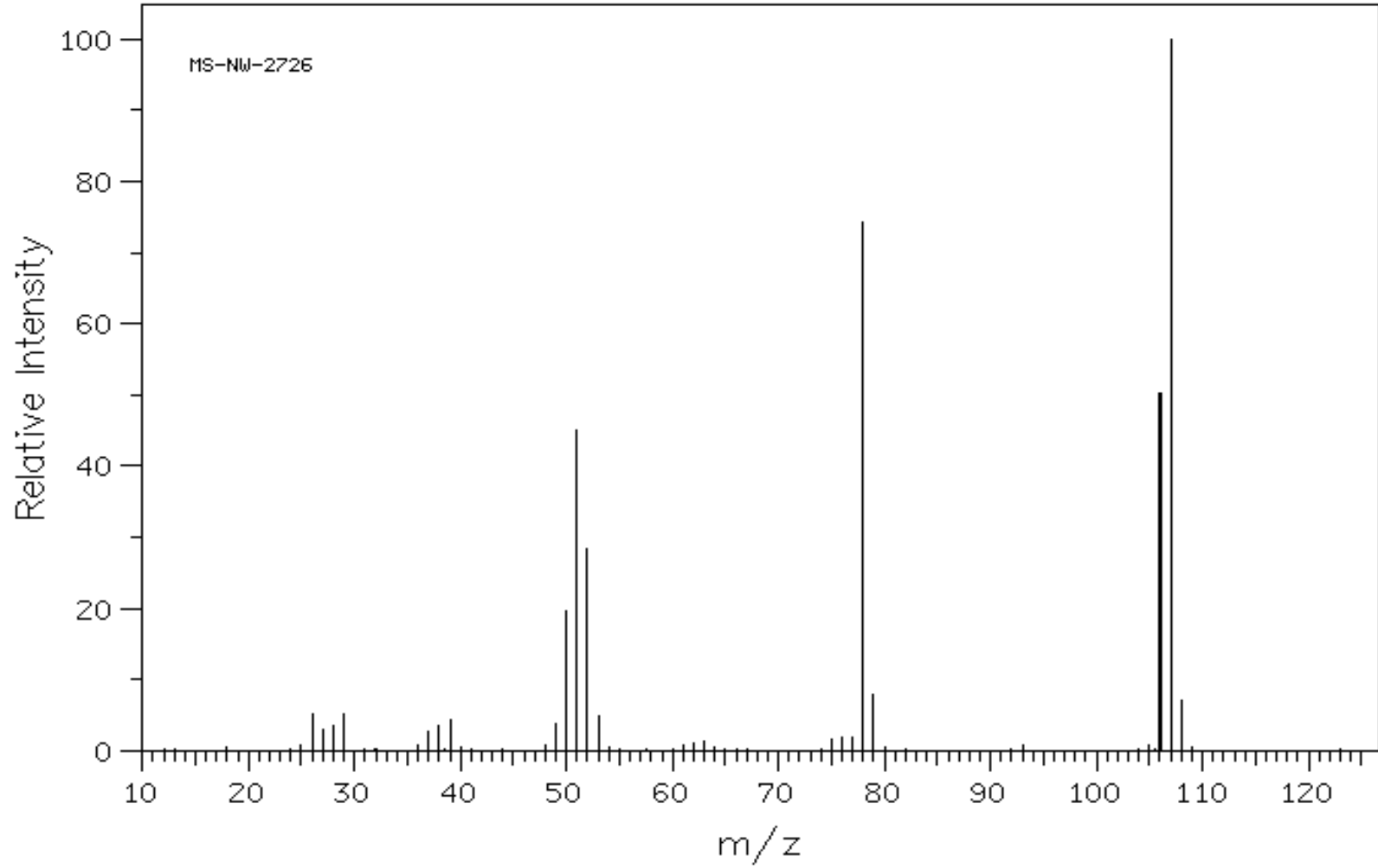




Şekil 4.33 Piridin-3-alhid bileşğinin  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu (AIST).



Şekil 4.34 Piridin-3-alhid bileşğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu (AIST).



Şekil 4.35 Piridin-3-aldehid bileşiğinin GC-MS (CHCl<sub>3</sub>) spektrumu (NMIJ).

#### 4.5 4-Tiyazolidon Bileşiklerinin Elde Edilmesinde Kullanılan Merkaptoalkanoik Asidlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

##### 4.5.1 Merkaptoasetik asid (Fluka 88650)

##### Tiyoglikolik asid

##### 4.5.1.1 Özellikleri (Lide, 2004)

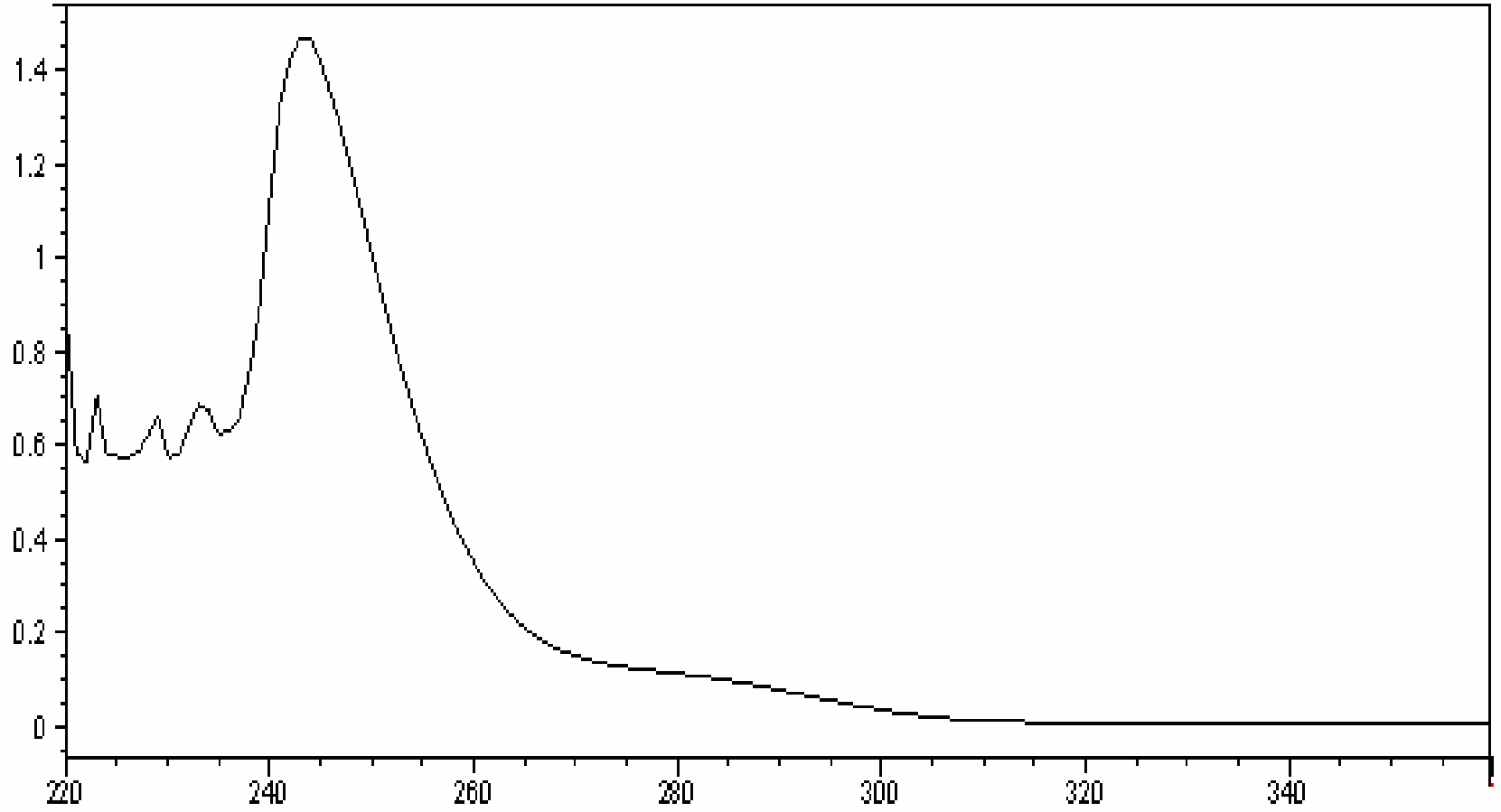
Çizelge 4.16 Merkaptoasetik asid bileşiğinin özellikleri

Molekül formülü	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
Molekül ağırlığı (g/mol)	92.11
Erime noktası (°C)	-15-(-10)
Kaynama noktası (°C)	96 (5 mmHg)
Yoğunluğu (g/cm <sup>3</sup> )	1.27 (20 °C)
Kırılma indisi ( n <sub>D</sub> <sup>20</sup> )	1.5030
Fiziksel hali/ Renk/ Koku	Sıvı/ Renksiz/ Nahoş
Çözünürlük	Dietil eter, Toluen, Karbon tetraklorür, Etil alkol, Su (çözünür)

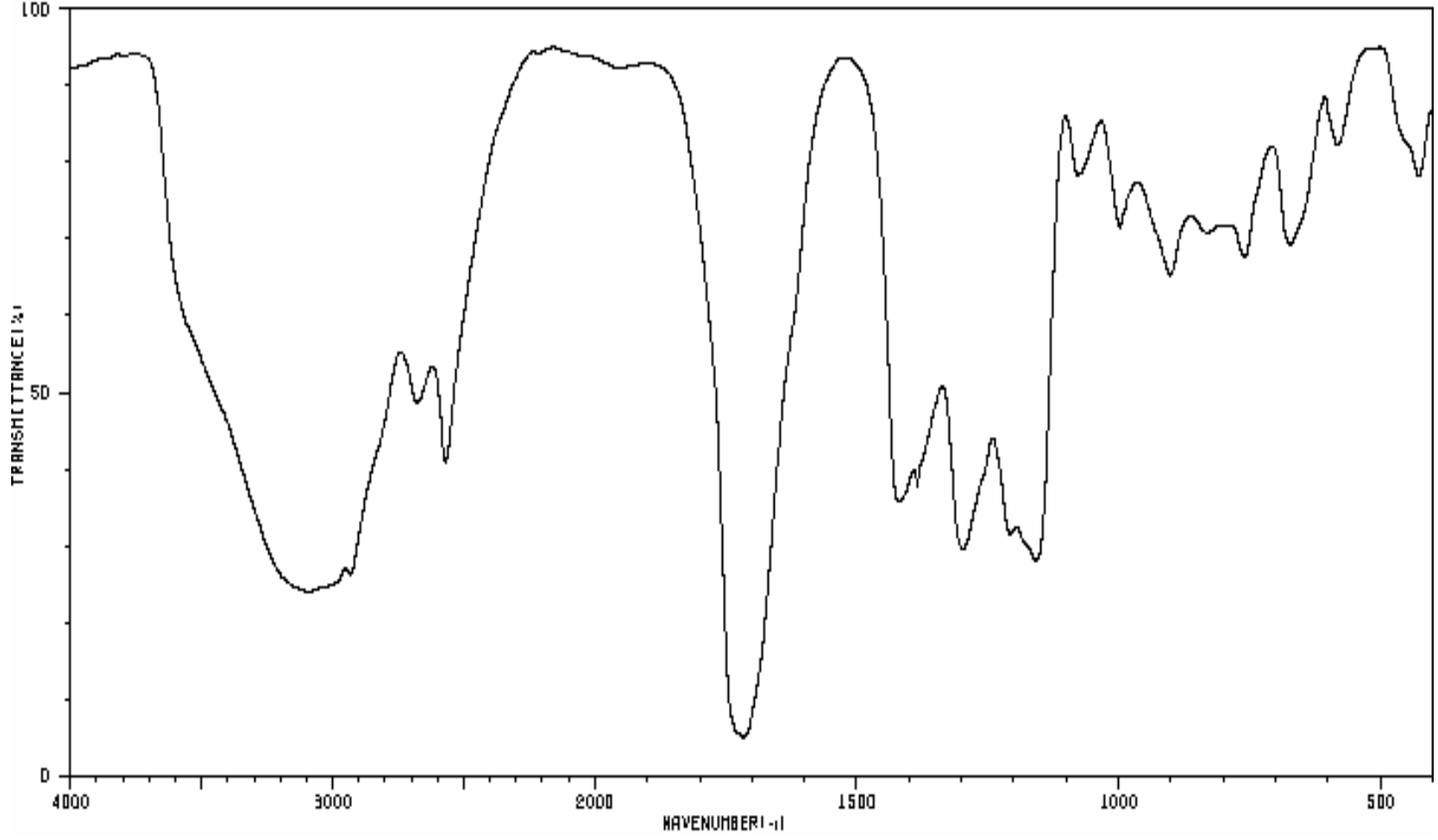
##### 4.5.1.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 4.17 Merkaptoasetik asid bileşiğinin spektroskopik verileri

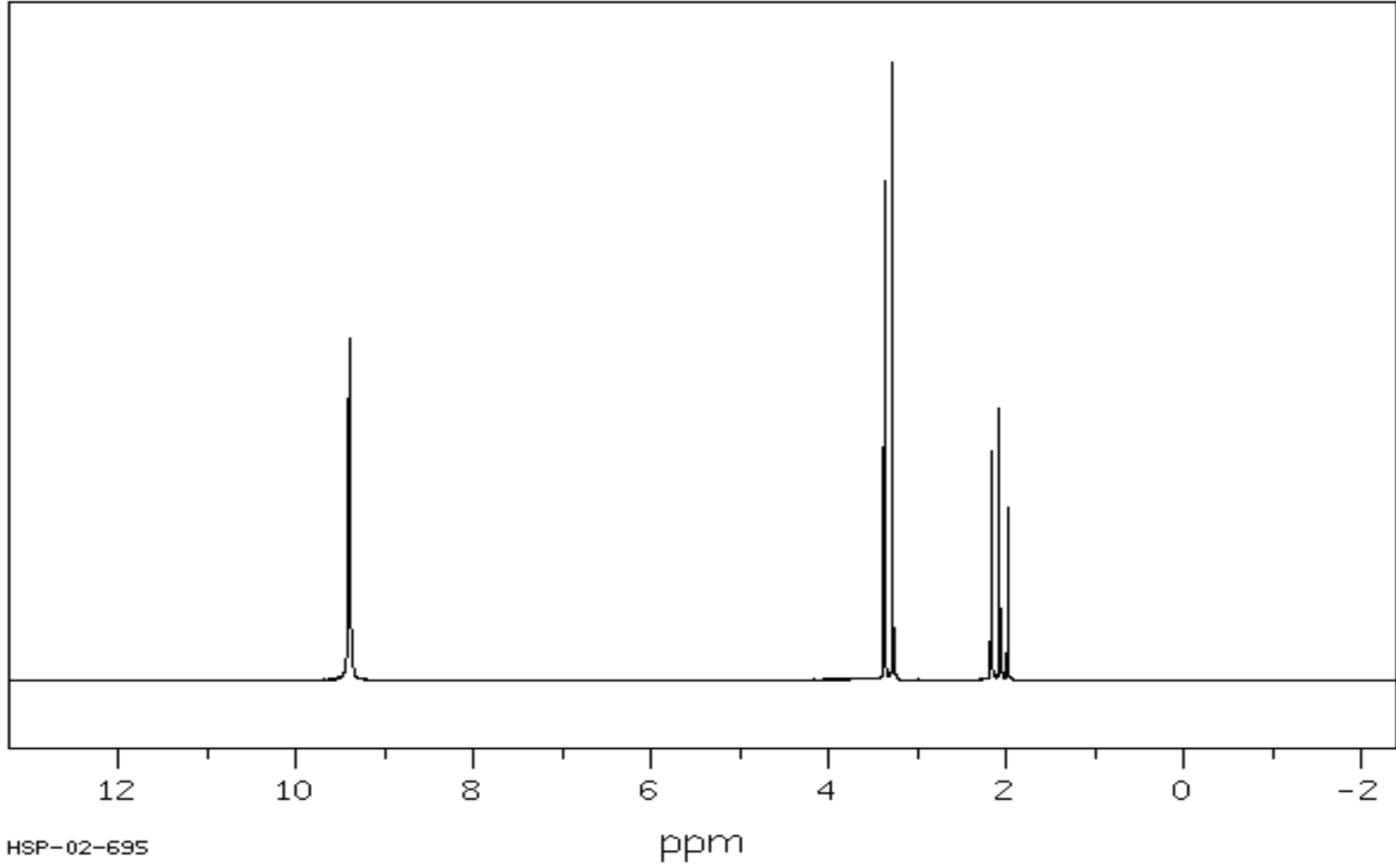
UV (CHCl <sub>3</sub> ) λ <sub>max</sub>	243 nm.
FT-IR (KBr)	3454-2554 (karboksilli asid, O-H gerilimi ve alifatik C-H gerilimi), 1713 (karboksilli asid, C=O gerilimi), 1420 ve 1384 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimi), 1296 (karboksilli asid, C-O gerilimi) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	2.08 (t, SH, 1H), 3.32 (d, CH <sub>2</sub> , 2H), 9.39 (s, COOH, 1H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	26.38 (CH <sub>2</sub> ), 176.44 (COOH) ppm.
MS (m/z)	92 (M <sup>+</sup> , 59), 74 (18), 47 (100), 46 (47), 45 (41), 42 (12), 18 (20).



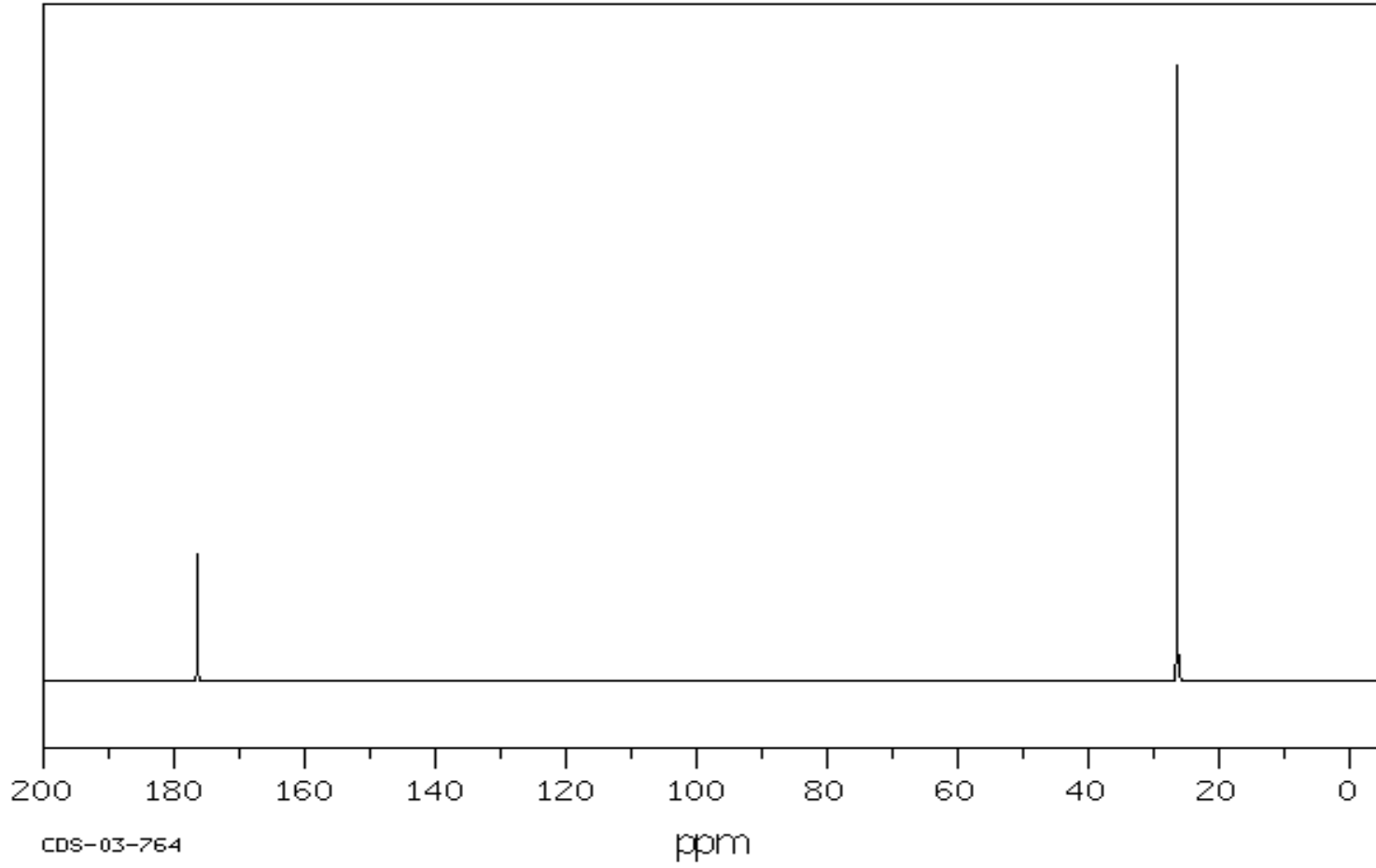
Şekil 4.36 Merkaptasetik asid bileşiğinin UVspektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



Şekil 4.37 Merkaptasetik asidin bileşiminin FT-IR (likit film) spektrumu (AIST).

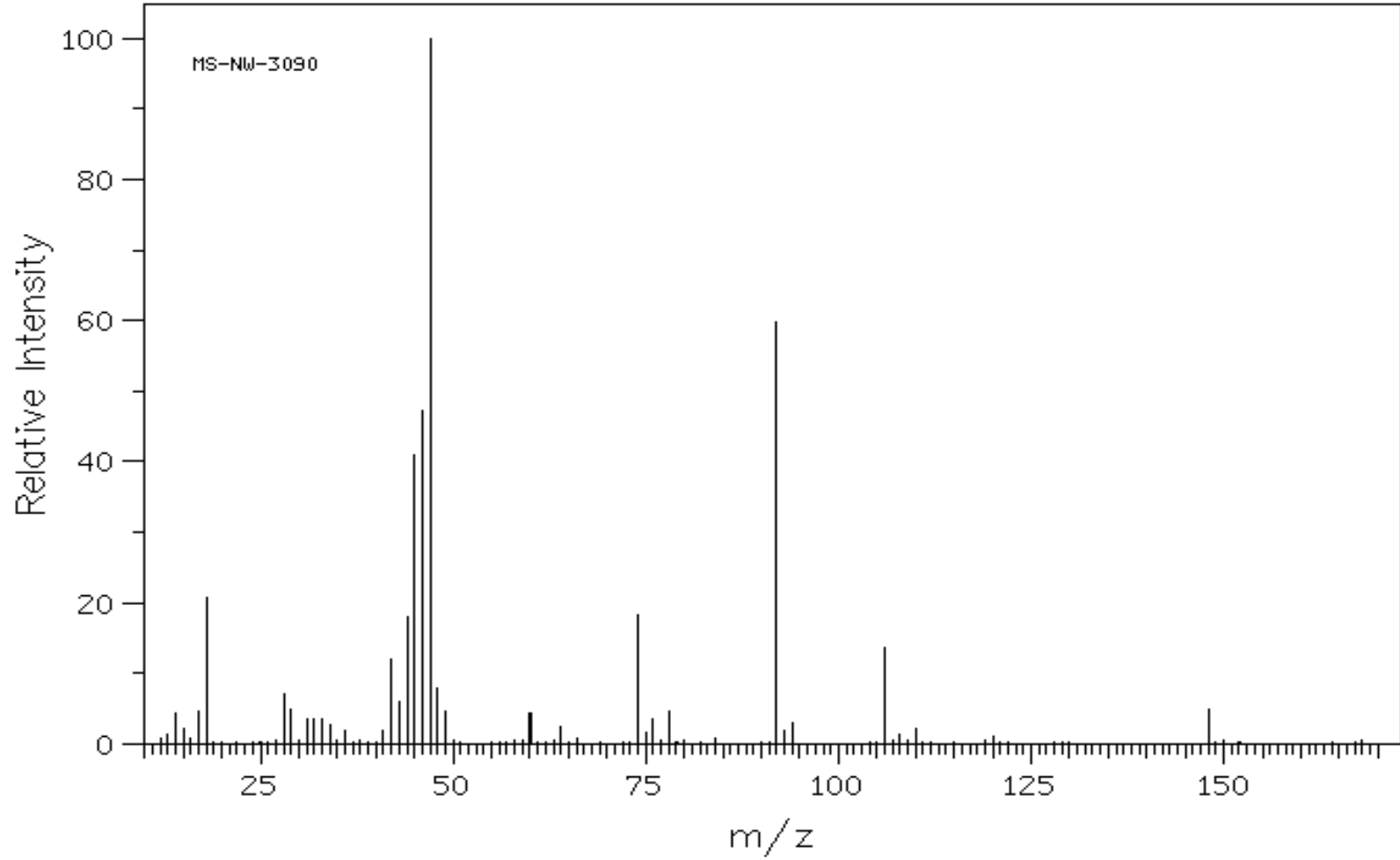


Şekil 4.38 Merkaptoasetik asid bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrumu (AIST).



Şekil 4.39 Merkaptosasetik asid bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu (AIST).





Şekil 4.40 Merkптоasetik asid bileşğinin GC-MS (CHCl<sub>3</sub>) spektrumu (NMIJ).

#### 4.5.2 2-Merkaptopropiyonik asid (Fluka 88880)

##### Tiyolaktik asid

##### 4.5.2.1 Özellikleri (Lide, 2004)

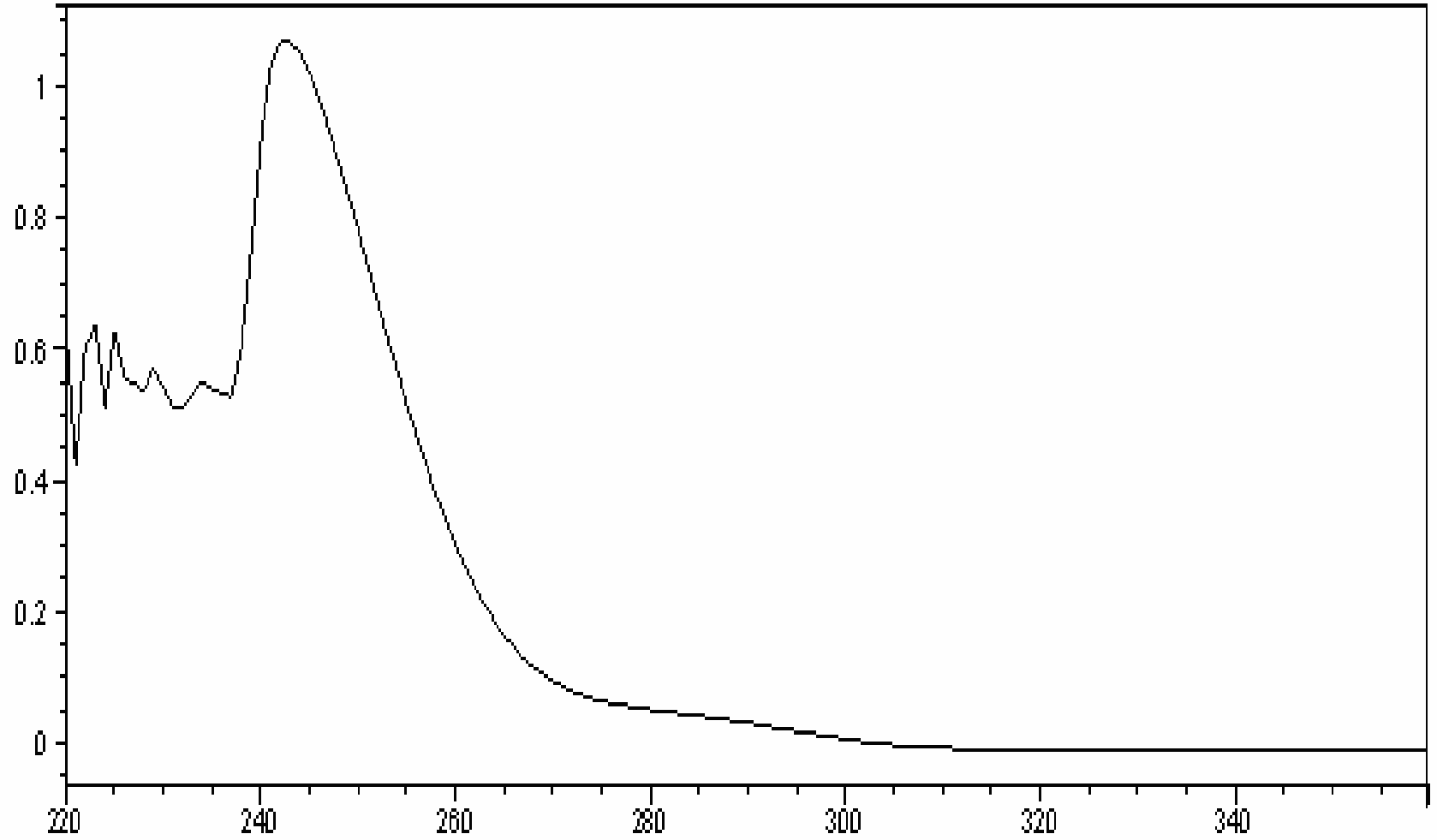
Çizelge 4.18 2-Merkaptopropiyonik asid bileşiğinin özellikleri

Molekül formülü	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S
Molekül ağırlığı (g/mol)	106.14
Erime noktası (°C)	10-14
Kaynama noktası (°C)	94-96 (13 hPa)
Yoğunluğu (g/cm <sup>3</sup> )	1.20 (20°C)
Kırılma indisi ( n <sub>D</sub> <sup>20</sup> )	1.4809
Fiziksel hali/ Renk/ Koku	Sıvı/ Renksiz/ Acımiş
Çözünürlük	Dietil eter, Toluen, Karbon tetraklorür, Kloroform, Etil alkol, Su (çözünür)

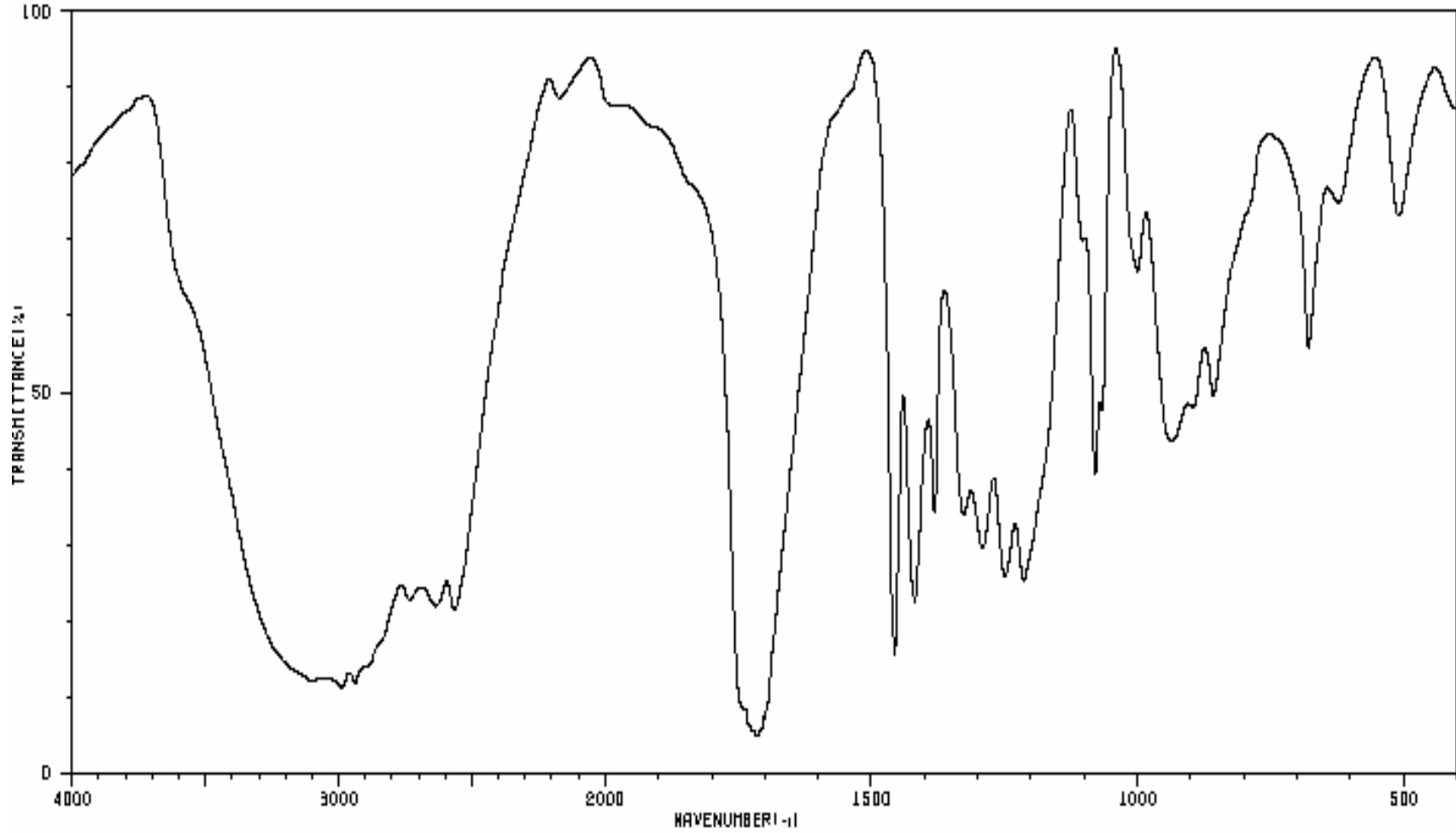
##### 4.5.2.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 4.19 2-Merkaptopropiyonik asid bileşiğinin spektroskopik verileri

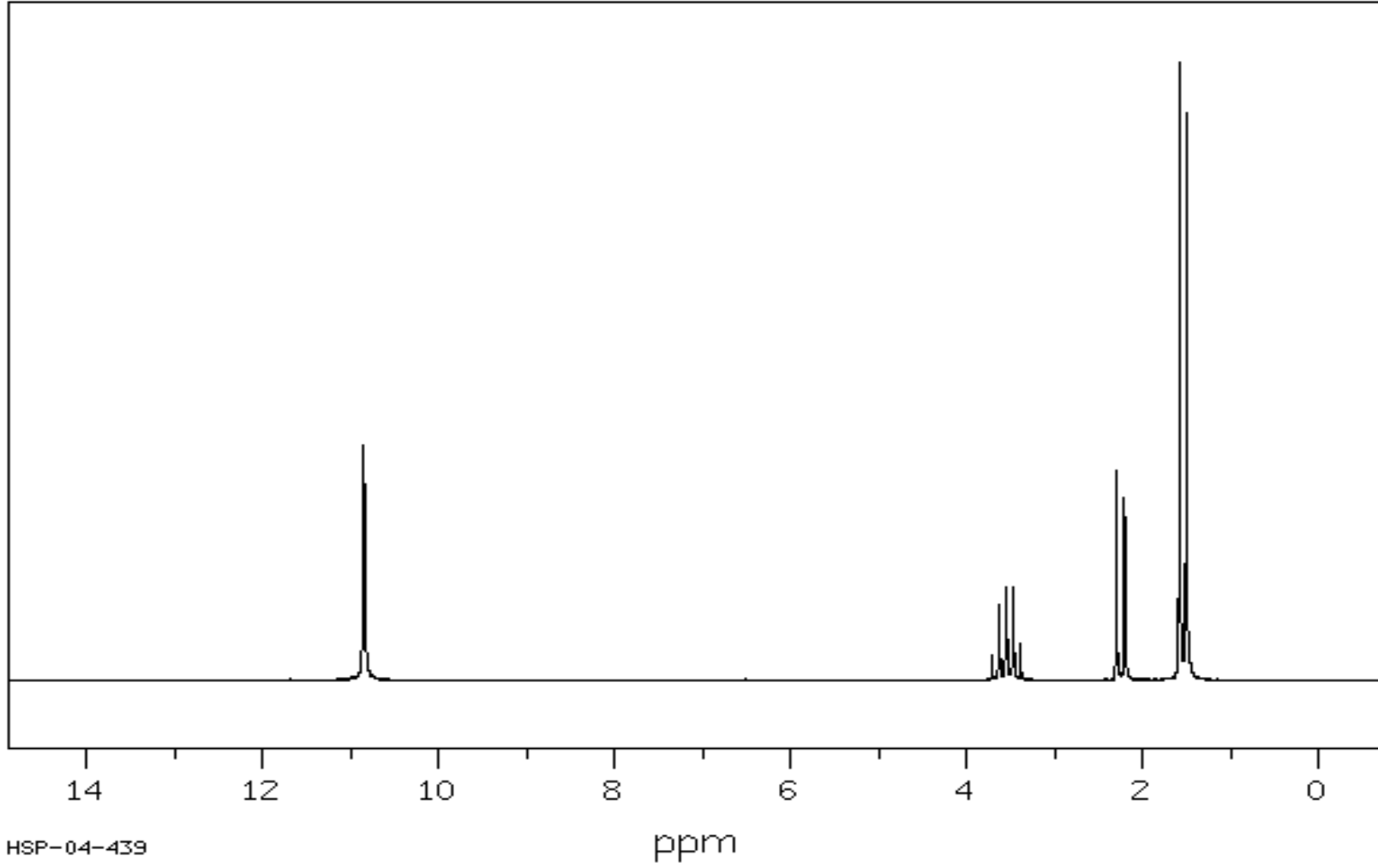
UV (CHCl <sub>3</sub> ) λ <sub>max</sub>	243 nm.
FT-IR (KBr)	3450-2400 (karboksilli asid, O-H gerilimi ve alifatik C-H gerilimi), 1717 (karboksilli asid, C=O gerilimi), 1456 ve 1419 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimi), 1249 (karboksilli asid, C-O gerilimi) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	1.54 (d, CH <sub>3</sub> , 3H), 2.25 (d, SH, 1H), 3.54 (p, CH, 1H), 10.85 (s, COOH, 1H), ppm.
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> )-δ	20.65 (CH <sub>3</sub> ), 35.53 (CH), 179.83 (COOH) ppm.
MS (m/z)	108 (M+2), 107 (M+1), 106 (M <sup>+</sup> , 34), 61 (100), 45 (18), 35 (17).



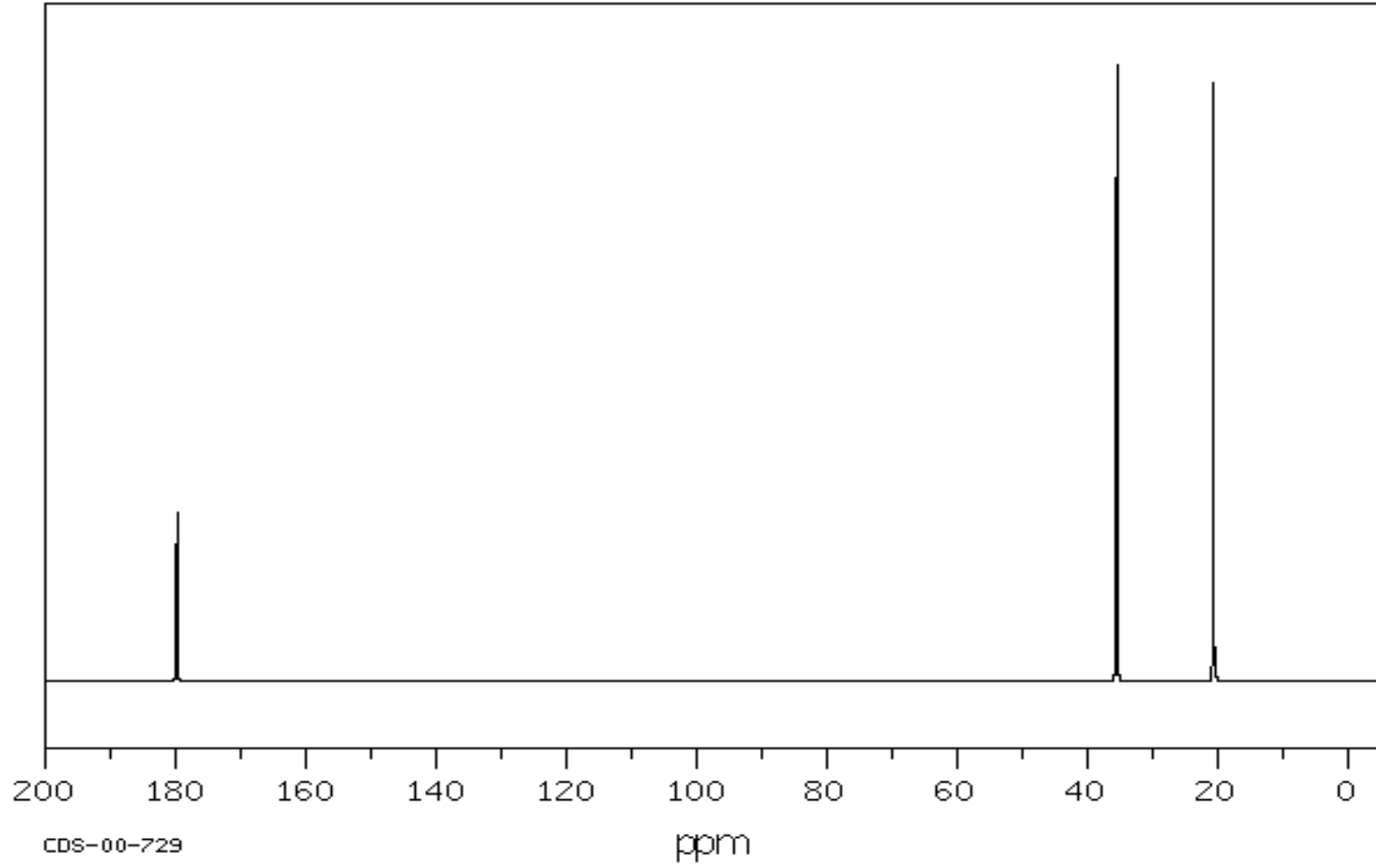
Şekil 4.41 2-Merkaptopropiyonik asid bileşiminin UVspektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



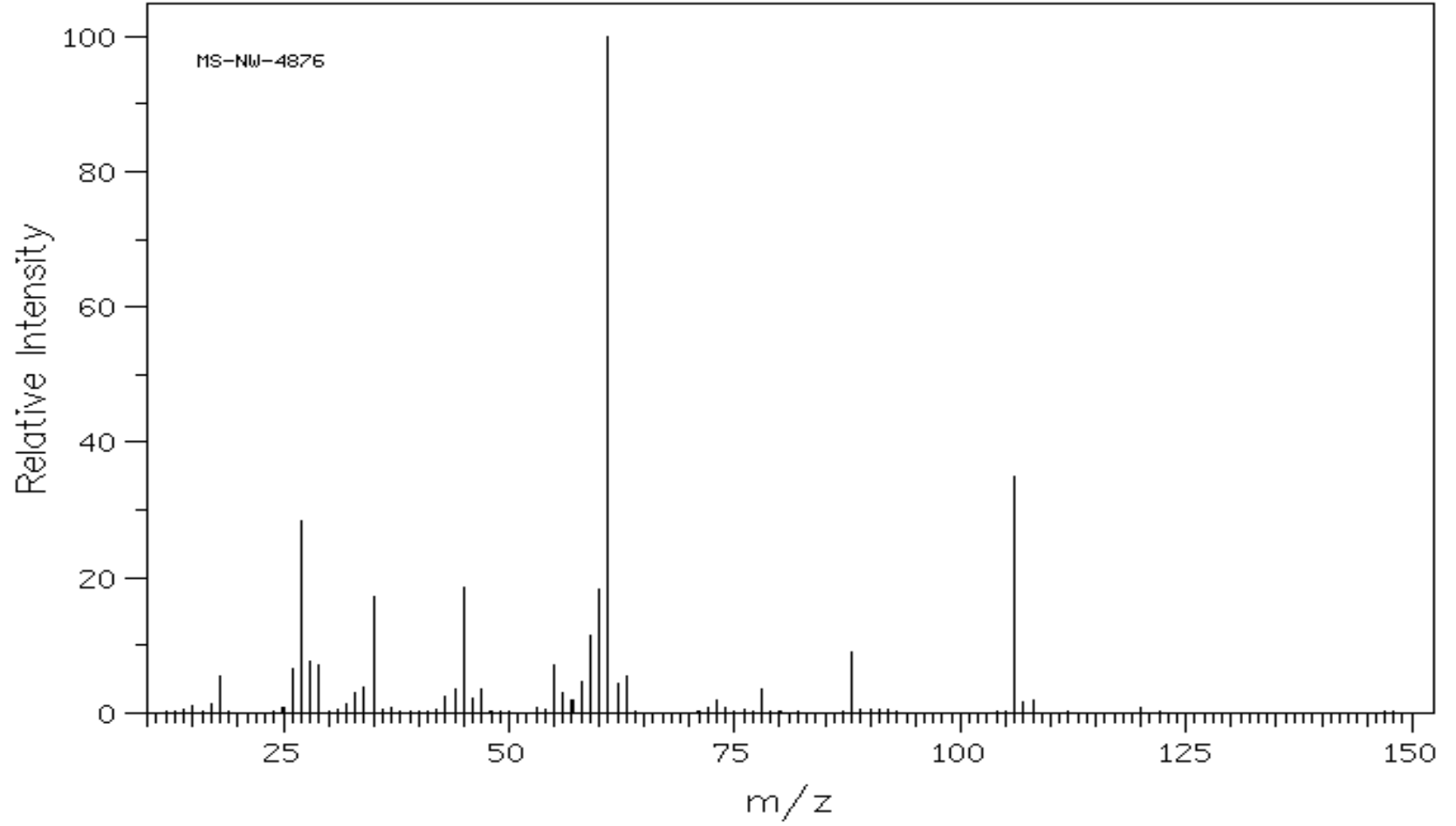
Şekil 4.42 2-Merkaptopropiyonik asidin bileşiminin FT-IR (likit film) spektrumu (AIST).



Şekil 4.43 2-Merkaptopropiyonik asid bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrumu (AIST).



Şekil 4.44 2-Merkaptopropiyonik asid bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu (AIST).



Şekil 4.45 2-Merkaptopropiyonik asid bileşğinin GC-MS (CHCl<sub>3</sub>) spektrumu (NMIJ).

## **4.6 Reaksiyonlarda Kullanılan Susuz Çözücülerin Hazırlanması**

### **4.6.1 Susuz Etil Alkolün Hazırlanması**

Yuvarlak dipli 2 litrelik bir balonda bulunan %95'lik etil alkole (1 litre), bir fırında yüksek sıcaklıkta yaklaşık 6 saat ısıtılmış ve havayla temas ettirilmeden soğutulmuş olan kalsiyum oksid (250 g) katılır. Geri soğutucu altında 6 saat kaynatılan karışım 12 saat bekletildikten sonra etil alkol destillenerek alınır. İlk damıtılan 10-15 ml lik kısım atılır (Erdik, 1987).

### **4.6.2 Susuz Toluenin Hazırlanması**

Safsızlık olarak su ve tiyofen içerebilir. Kapaklı bir balonda toluenin içine kalsiyum klorür ilavesi veya sodyum teli çekme yöntemi ile su uzaklaştırılabilir. Metil tiyofenlerin uzaklaştırılması için toluenin ağırlığının %10'u kadar sülfirik asilde çalkalama yapılır. Saf toluen'in kaynama noktası 100.5°C (760 mmHg)'dir (Erdik, 1987).



## 5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR

### 5.1 Genel Bilgi

Organik kimyanın önemli bir alanını oluşturan heterohalkalı sistemler ve bunların substitue türevleri endüstride ve tıpta yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu sınıfta yer alan, heteroatom olarak hem azot hem de kükürt içeren 4-tiyazolidinonlar; çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivitelere sahip olup tarımsal ilaçların ve farmasötik amaçlı kimyasalların hazırlanmasında görev almaktadırlar.

Geniş bir literatür taramasını takiben yapılan incelemelerin sonucu olarak bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılan bu çalışmada çeşitli 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on, 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] ve 5-hetaril-2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin sentetik olarak elde edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma başlıca üç aşamada gerçekleştirilmiştir:

**I. Aşama:** Biyolojik aktivite açısından etkin gruplar içeren bazı 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin sentezlenmesi.

**II. Aşama:** Bazı 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin sentezlenmesi.

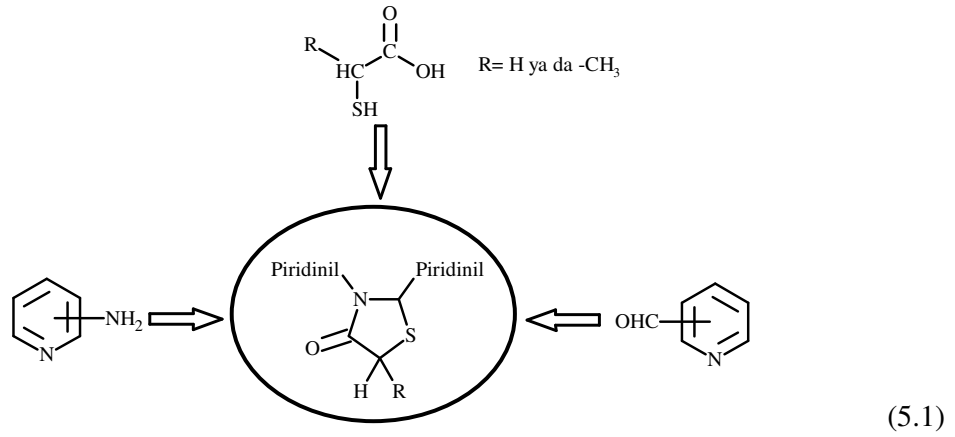
**III. Aşama:** Birinci aşamada elde edilen ve 5-konumunda metilen grubu içeren bazı 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri ile piridin-2-aldehid arasındaki Knoevenagel reaksiyonu sonucu 5-konumunda substitue olmuş tiyazolidinon türevlerinin sentezlenmesi.

## 5.2 2,3-Disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Sentezlenmesi, Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

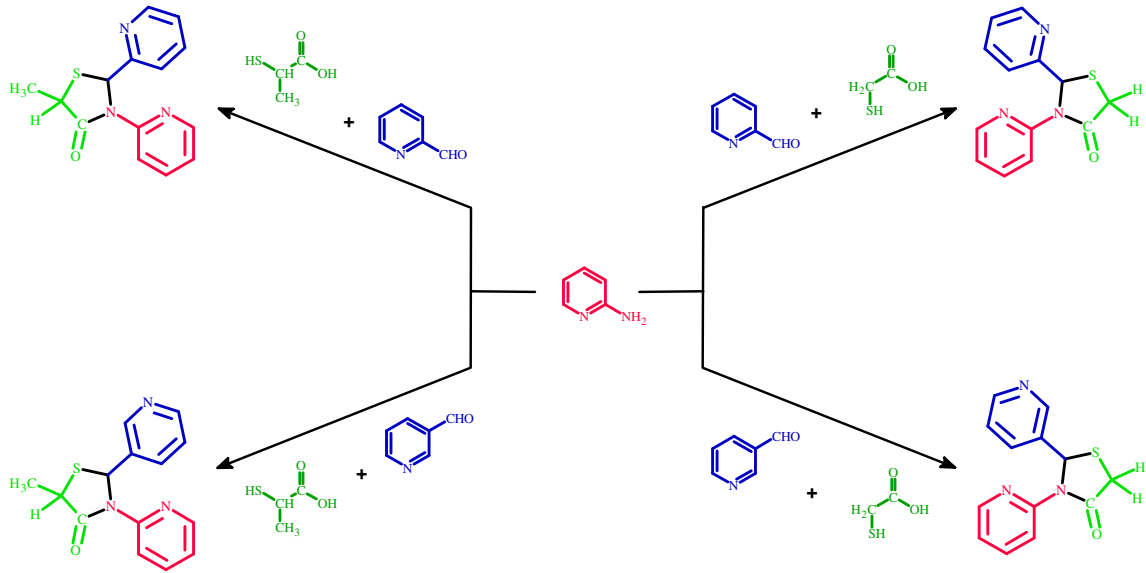
Elde edilen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin sentezlerine ilişkin ayrıntılı bilgi "genel işlem" adı altında aşağıda verilmiştir. Sentezlenen her bileşik ile ilgili bölümde aksi bir işlem olmadıkça, sadece renk dönüşümleri, saflaştırma yöntemi ve fiziksel ölçümler belirtilmiştir.

### Genel işlem:

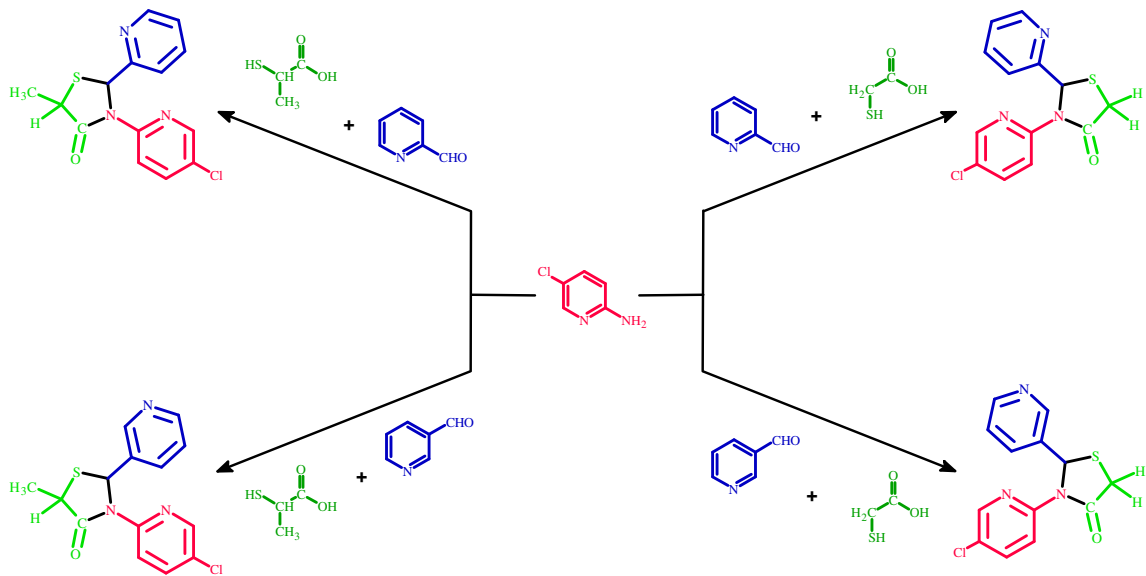
Sentezlenmesi hedeflenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri, çeşitli piridin aldehidler, çeşitli aminopiridinler ve çeşitli merkптоalkanoik asidler arasındaki üç-bileşenli multikomponent reaksiyon tekniği kullanılarak başarılı bir şekilde elde edilmiştir.



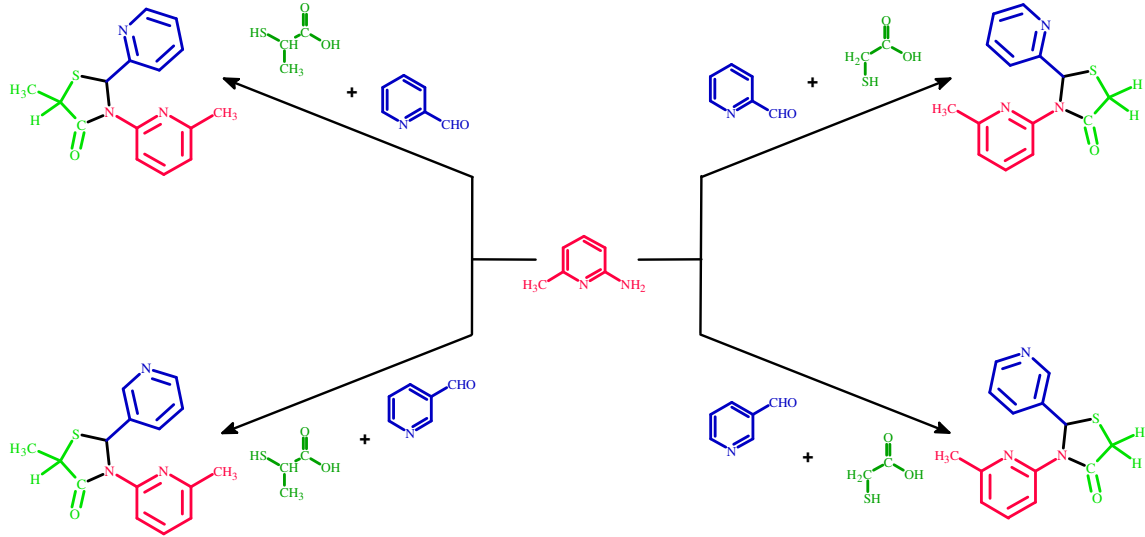
Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan aminopiridin (1 mmol) bileşiğinin susuz toluendeki çözeltisine sırasıyla piridinaldehid (1 mmol) ve merkптоalkanoik asid (2 mmol) bileşiklerinin (1:1:2) susuz toluendeki çözeltileri karıştırılarak yavaş yavaş katıldı. Reaksiyon karışımı CaCl<sub>2</sub> tübü takılmış bir geri soğutucu altında belirli zaman aralıklarında TLC kontrolü yapılarak her bir bileşik için değişen sürelerde kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözelti oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve süzülerek oluşan yağimsi kısımdan ayrıldı. Çözelti bir ayırma hunisine alındı ve reaksiyona girmeyen merkптоalkanoik asidin fazlası %10'luk sodyum hidrojenkarbonat çözeltisi (4x25 mL) ile ekstrakte edilerek uzaklaştırıldı. Toluen fazı susuz CaSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücünün tamamı döner buharlaştırıcıda alındı. Geriye kalan yağimsi ham ürün çeşitli çözücüler kullanılarak kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı.



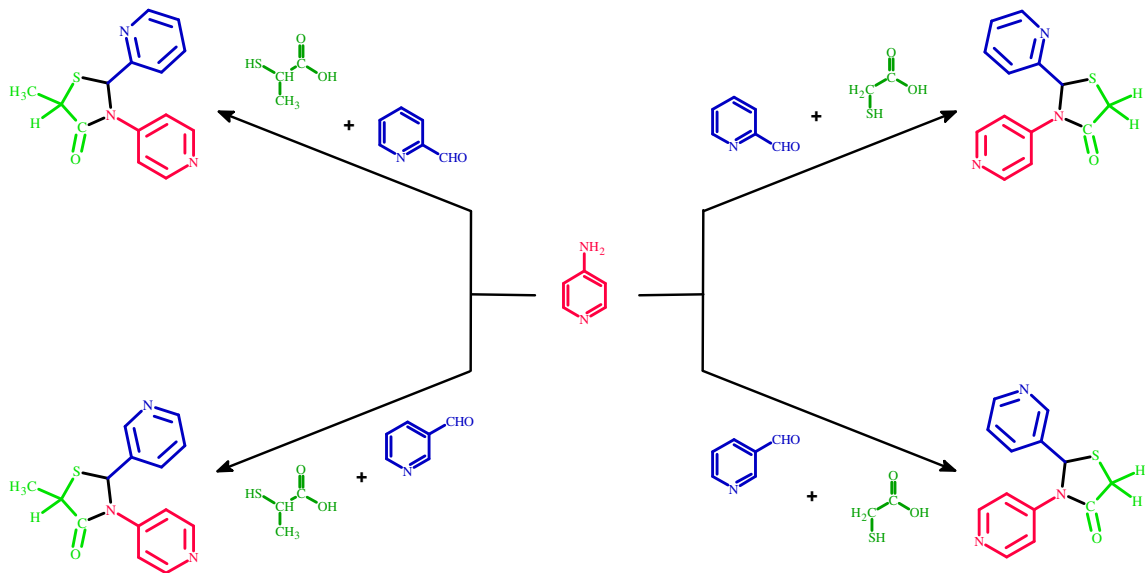
Şekil 5.1 2-Aminopiridin kullanılarak elde edilen 1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri.



Şekil 5.2 2-Amino-5-kloropiridin kullanılarak elde edilen 1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri.

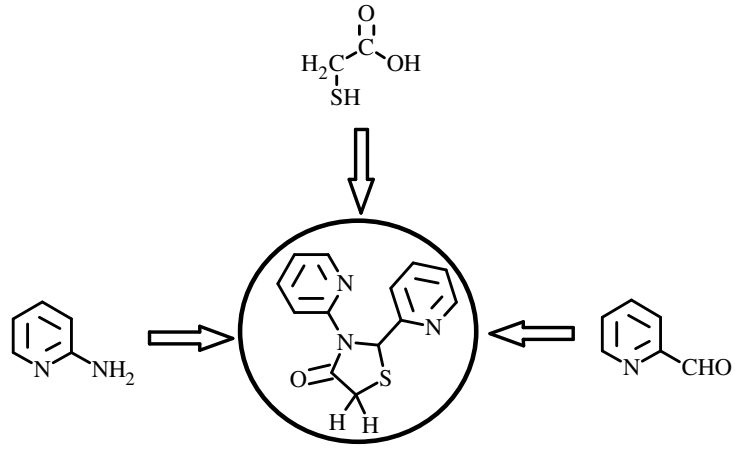


Şekil 5.3 2-Amino-6-metilpiridin kullanılarak elde edilen 1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri.



Şekil 5.4 4-Aminopiridin kullanılarak elde edilen 1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri.

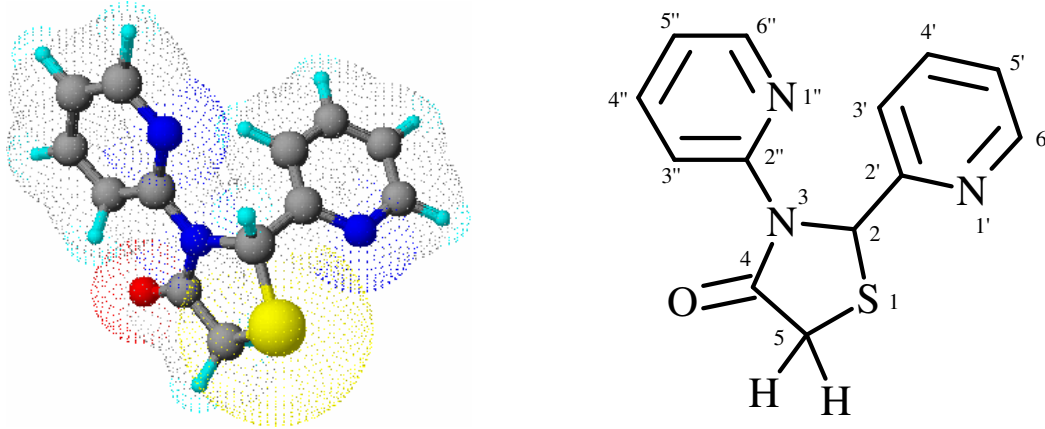
### 5.2.1 2,3-Dipiridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 1)



#### 5.2.1.1 Bileşik 1'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.1 Bileşik 1'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	2	
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol : su	
Verim %	83	
Molekül formülü	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	257.3109	
Erime noktası (°C)	169-170	
Kristal yapısı/ Renk	Tabaka / Renksiz, şeffaf	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)

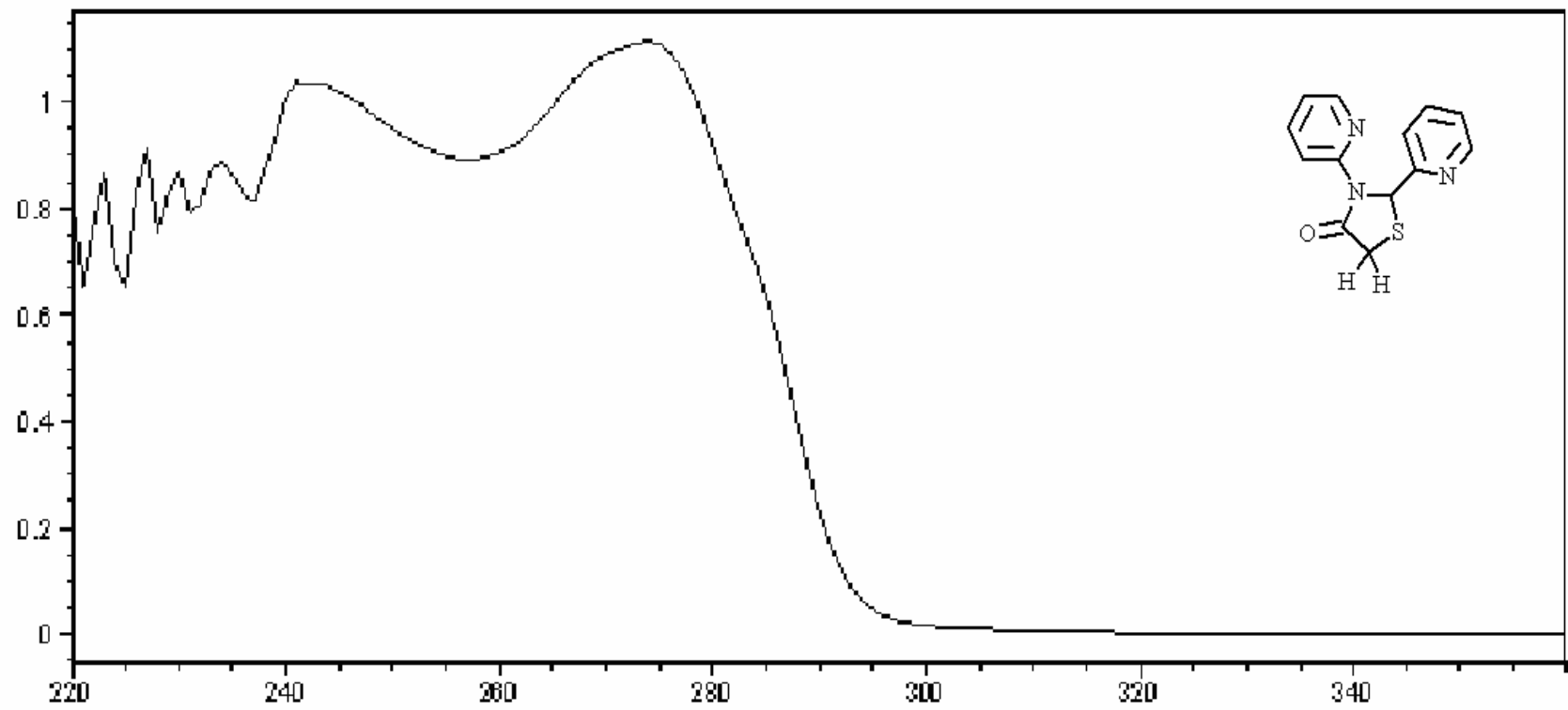


Şekil 5.5 Bileşik 1'in moleküler modeli ve yapısal formülü.

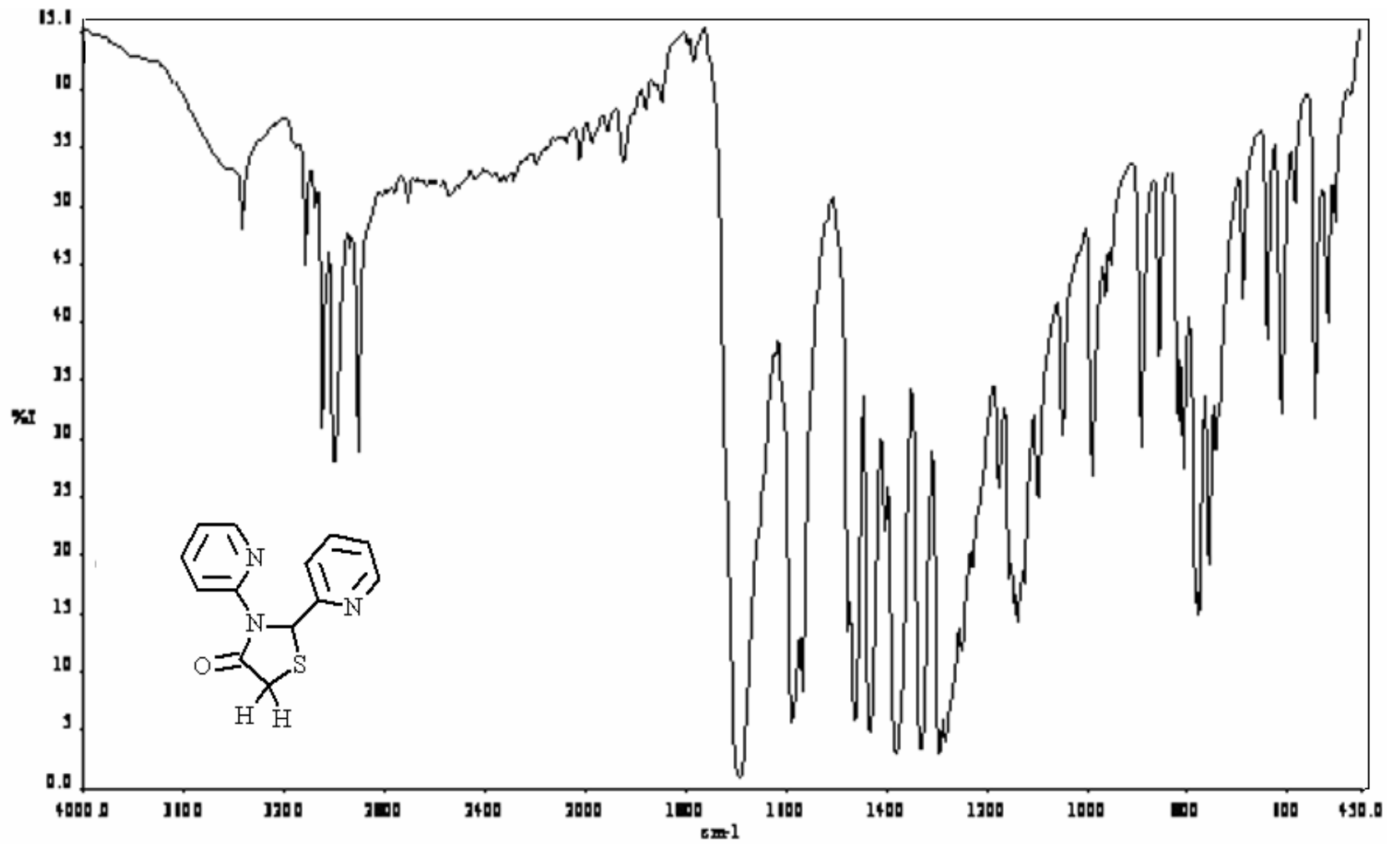
### 5.2.1.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.2 Bileşik 1'in spektroskopik verileri

UV ( $\lambda_{\max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	243 ve 274 nm.				
FT-IR (KBr disk)	3120-3007 (aromatik, =C-H gerilimi), 2970 ve 2908 (alifatik, C-H gerilimi), 1690 (keton, C=O gerilimi), 1589, 1568, 1463 ve 1433 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1382, 1332 ve 1295 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1140 (C-N gerilimi), 778 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .				
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	3.70-3.76 (d, C5-H <sub>A</sub> , 1H), 4.18-4.23 (d, C5-H <sub>B</sub> , 1H), 6.82 (s, C2,-H,1H), 6.70-6.97 (td, C5''-H, 1H), 7.12-7.16 (ddd, C5'-H, 1H), 7.20-7.27 (dd, C3'-H, 1H), 7.58-7.66 (td, C4'-H, 1H), 7.66-7.72 (td, C4''-H, 1H), 8.17-8.19 (ddd, C3''-H, 1H), 8.33-8.36 (dd, C6''-H, 1H), 8.50-8.53 (dt, C6'-H, 1H) ppm.				
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	34.51 (C5), 63.78 (C2), 115.63 (C3''), 120.13 (C5''), 120.45 (C5'), 122.98 (C3'), 137.05 (C4'), 138.02 (C4''), 147.68 (C2''), 150.05 (C6''), 151.15 (C6'), 160.60 (C2'), 172.19 (C4) ppm.				
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	257 (M <sup>+</sup> ), 224, 210, 184, 179, 169, 151, 137, 125, 118, 105, 78, 51.				
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT	C	H	N	S
	TEORİK DEĞERLER	60.68	4.31	16.33	12.46
	ANALİZ SONUÇLARI	60.69	4.29	16.46	11.96

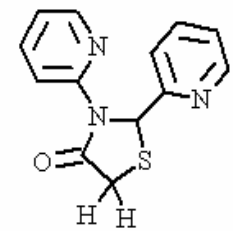
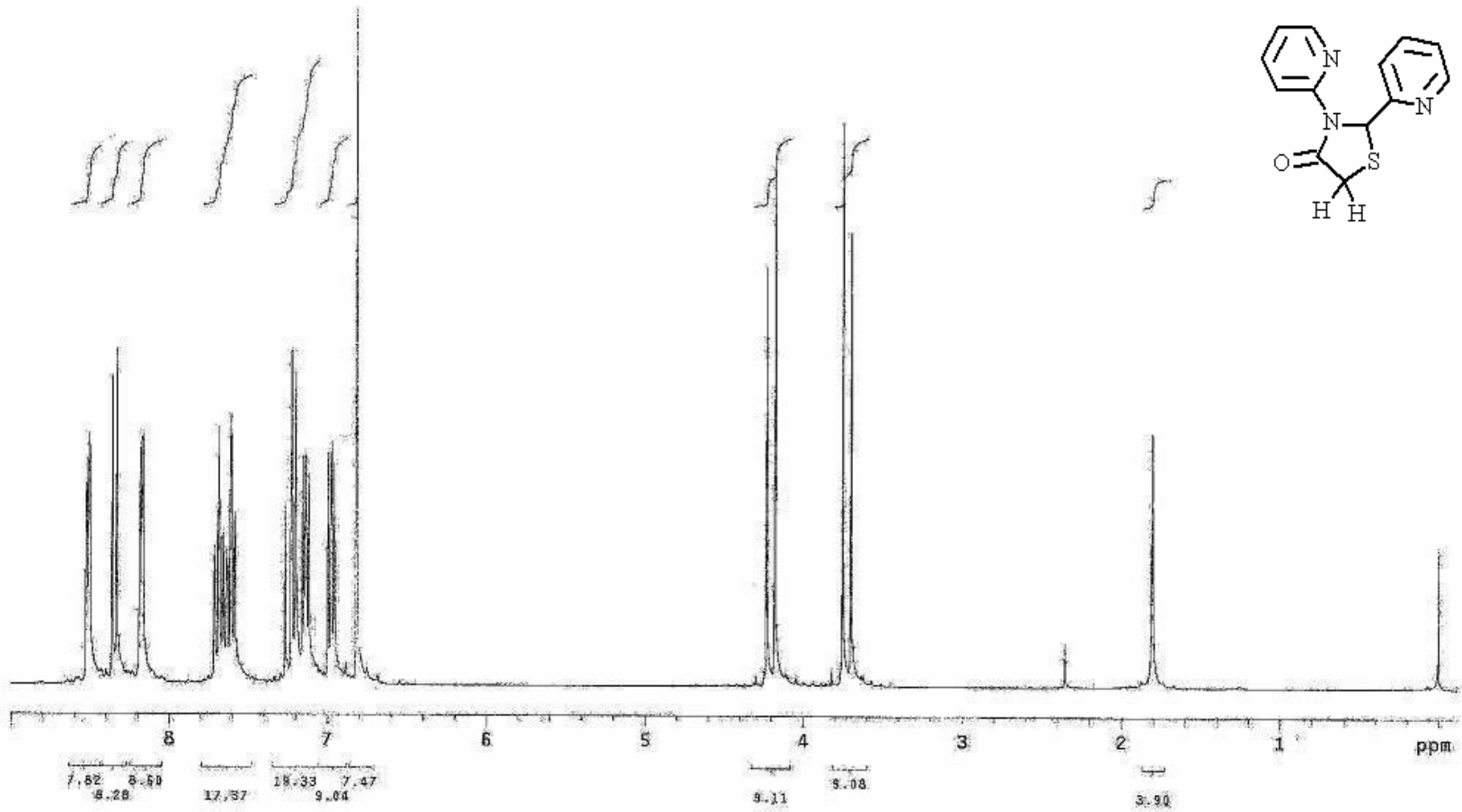


Şekil 5.6 Bileşik 1'in UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

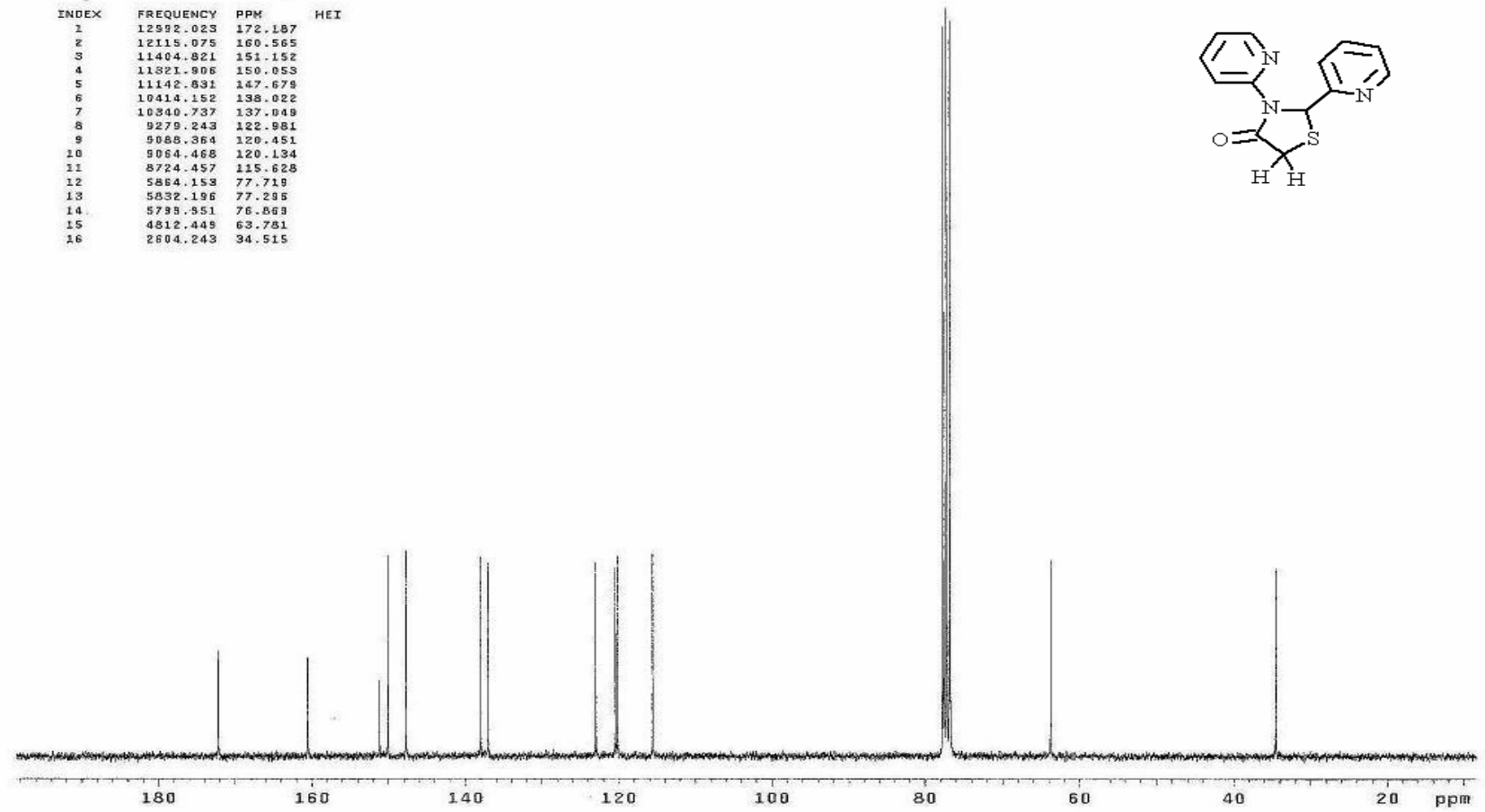


Şekil 5.7 Bileşik 1'in FT-IR spektrumu (KBr disk).

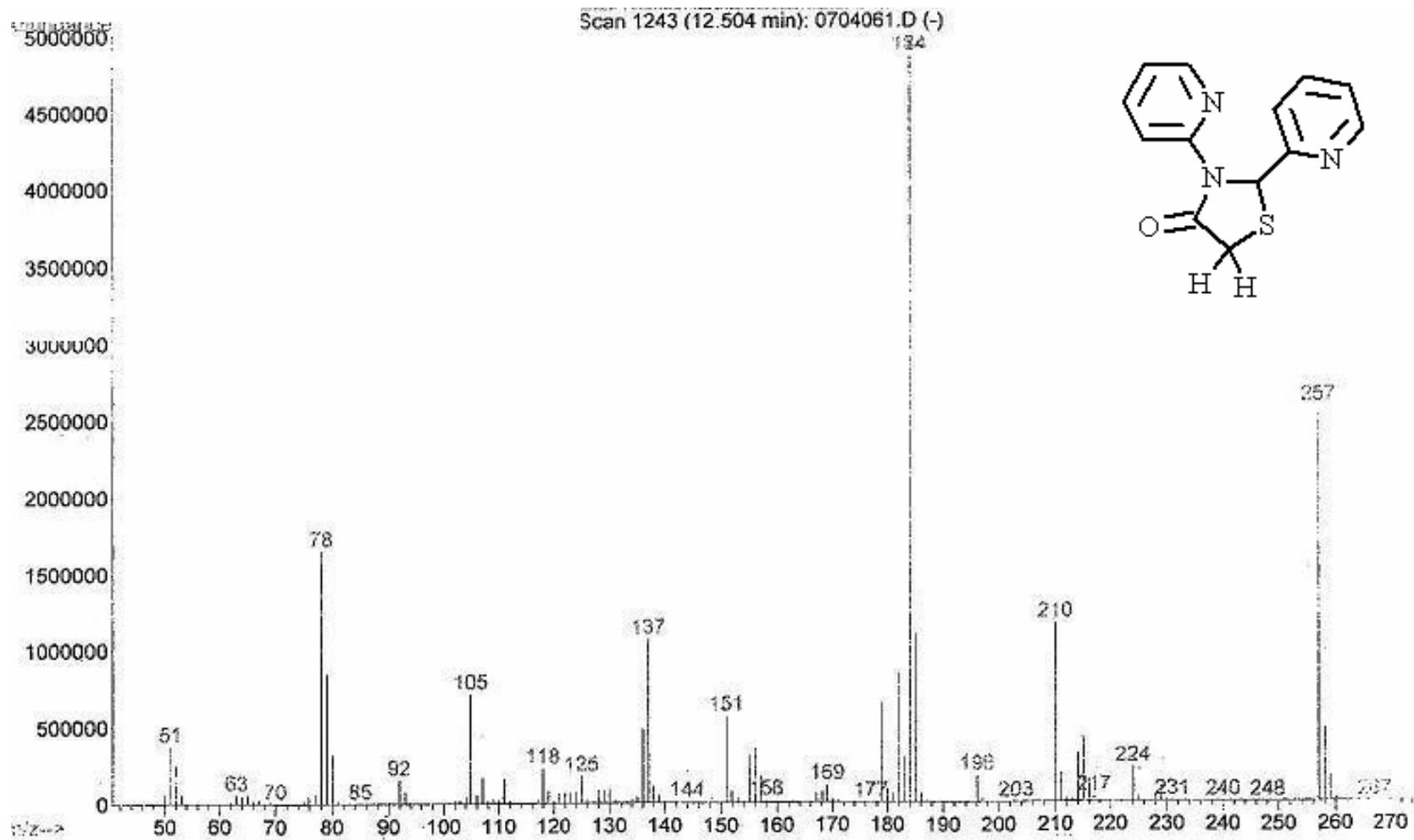




Şekil 5.8 Bileşik 1'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).

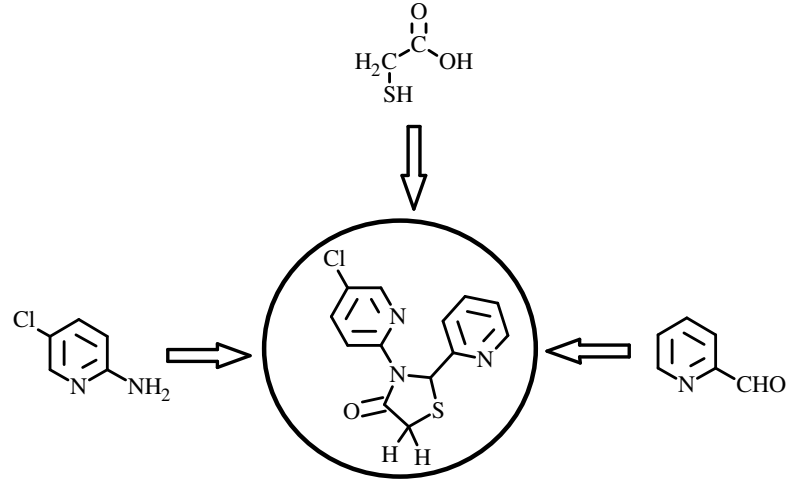


Şekil 5.9 Bileşik 1'in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 5.10 Bileşik 1'in GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

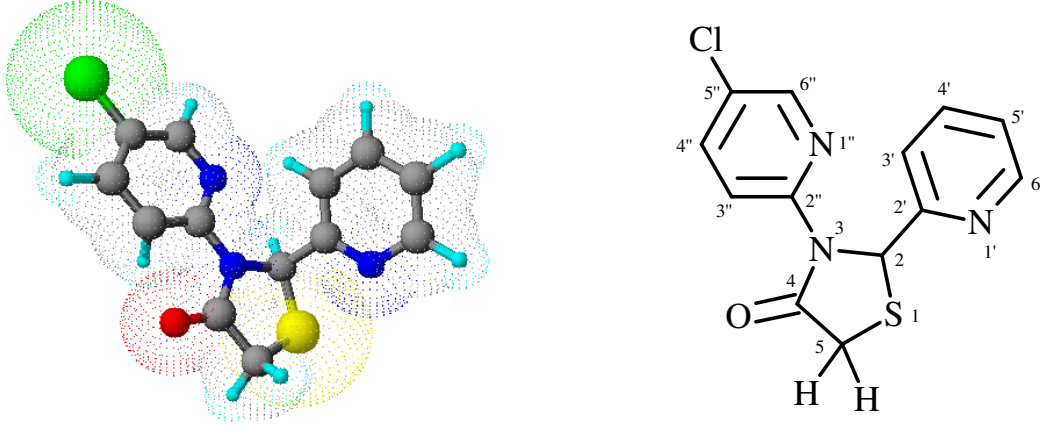
### 5.2.2 3-(5-Kloropiridin-2-il)-2-piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 2)



#### 5.2.2.1 Bileşik 2'nin Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.3 Bileşik 2'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	2	
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol : su	
Verim %	83	
Molekül formülü	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	291.756	
Erime noktası (°C)	126-127	
Kristal yapısı/ Renk	Çubuk / Krem, şeffaf	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)

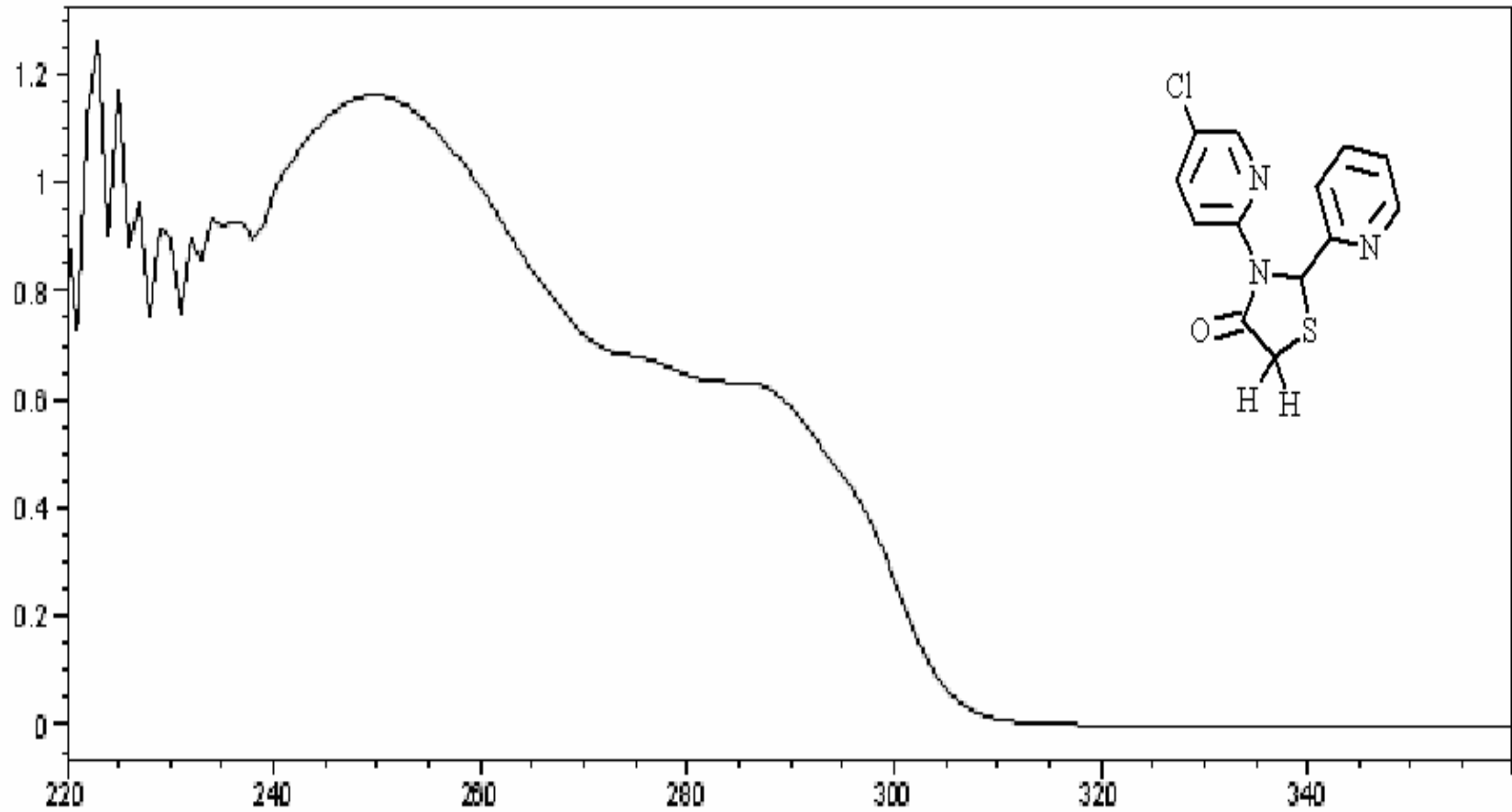


Şekil 5.11 Bileşik 2'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.

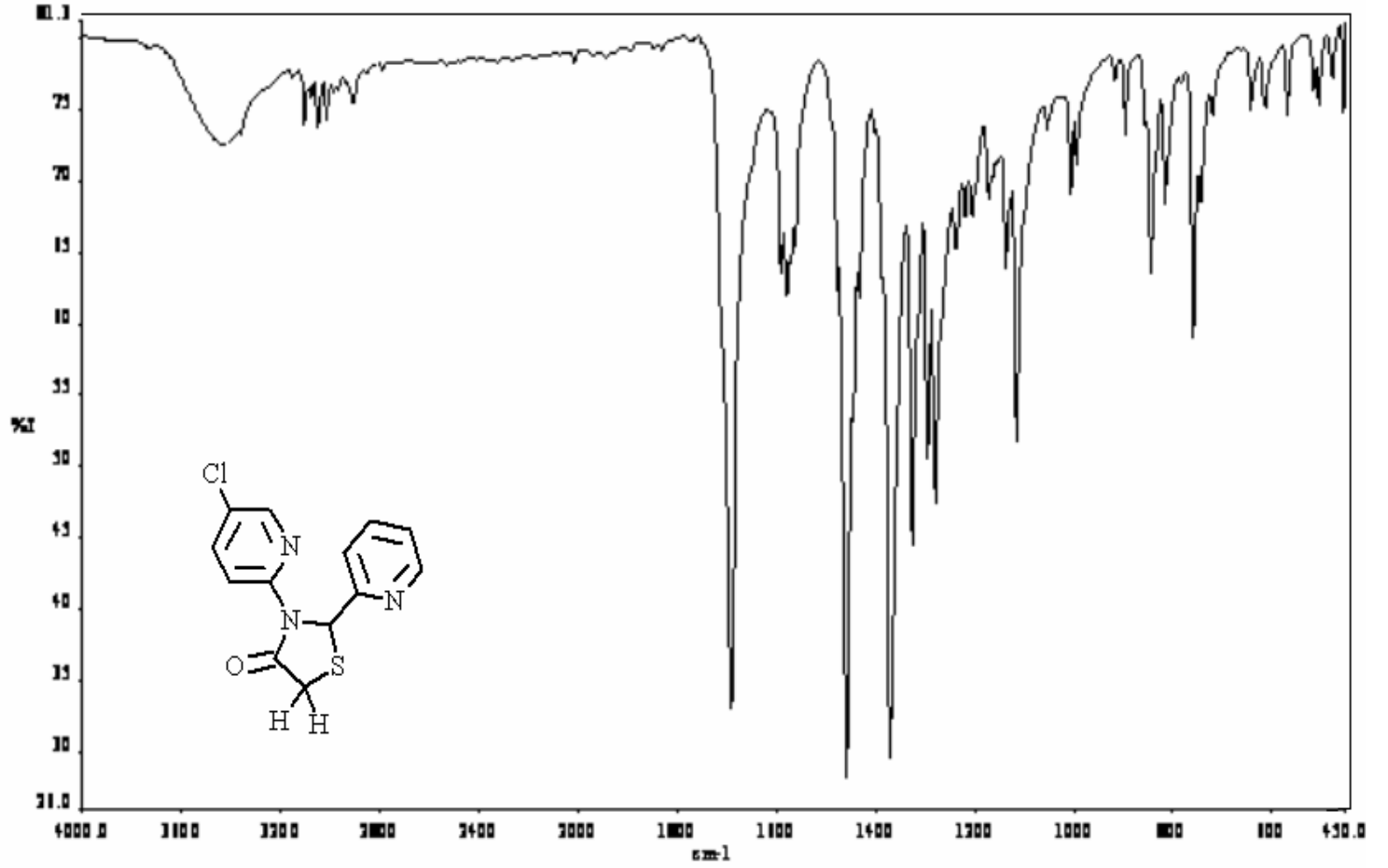
### 5.2.2.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.4 Bileşik 2'nin spektroskopik verileri

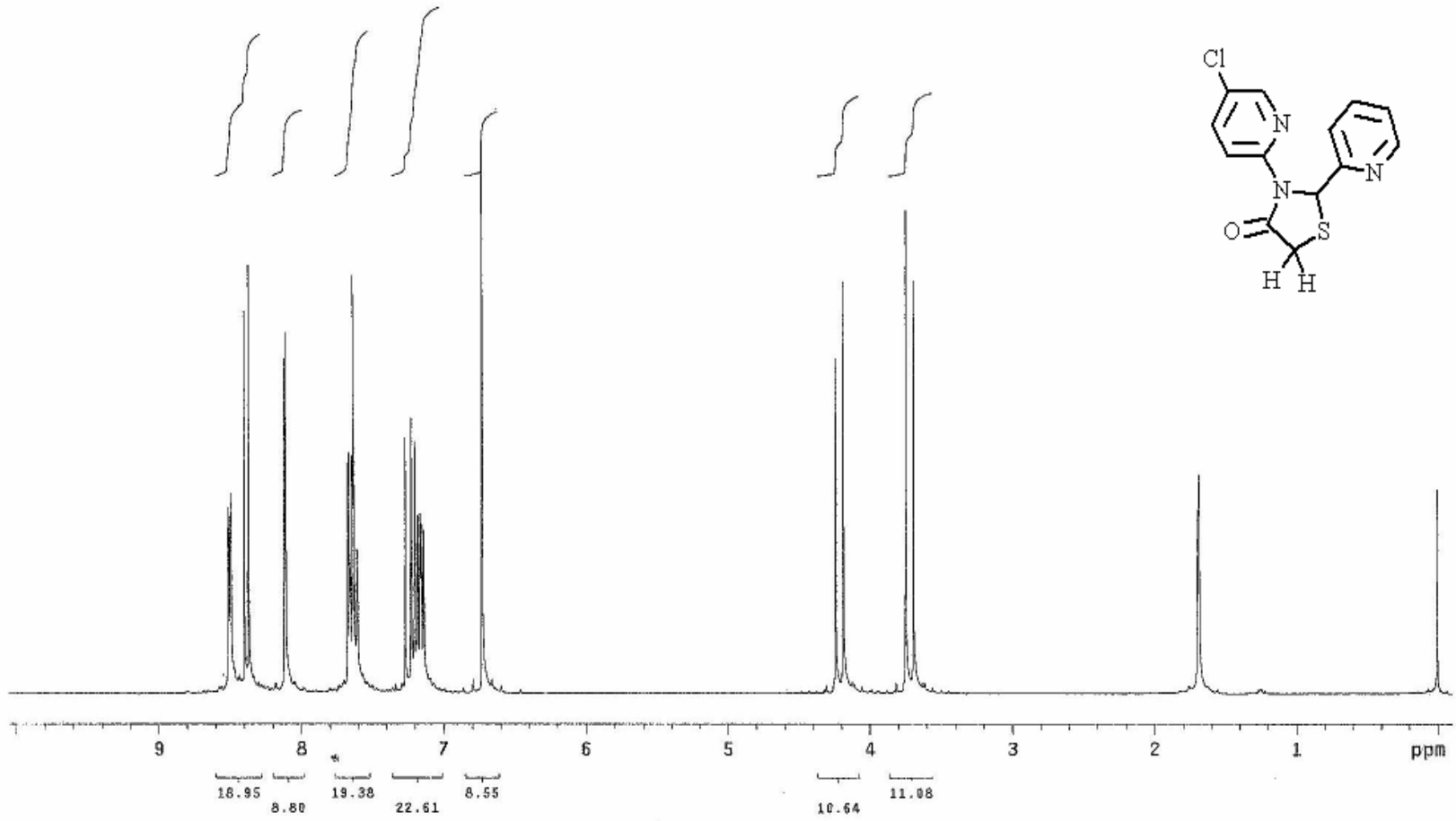
UV ( $\lambda_{max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	250 ve 285 nm.
FT-IR (KBr disk)	3107-3019 (aromatik , =C-H gerilimi), 2980 ve 2911 (alifatik, C-H gerilimi), 1691 (keton, C=O gerilimi), 1591, 1579, 1459 ve 1433 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1371, 1326 ve 1280 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1116 (C-N gerilimi), 845 (C-Cl gerilimi), 778 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	3.69-3.75 (d, C5-H <sub>A</sub> , 1H), 4.19-4.24 (d, C5-H <sub>B</sub> , 1H), 6.73 (s, C2-H, 1H), 7.14-7.20 (dt, C5'-H, 1H), 7.20-7.27 (dd, C3'-H, 1H), 7.60-7.61 (d, C3''-H, 1H), 7.66-7.72 (td, C4'-H, 1H), 8.11-8.12 (d, C4''-H, 1H), 8.37-8.49 (dd, C6'-H, 1H), 8.49-8.51 (dd, C6''-H, 1H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	34.40 (C5), 63.64 (C2), 116.10 (C3''), 120.26 (C5'), 123.13 (C3'), 127.72 (C5''), 137.11 (C4'), 137.80 (C4''), 146.19 (C2''), 149.39 (C6'), 150.09 (C6''), 160.20 (C2'), 172.20 (C4) ppm.
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	291 (M <sup>+</sup> ), 258, 244, 220, 218, 185, 171, 155, 136, 112, 78.



Şekil 5.12 Bileşik 2'nin UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

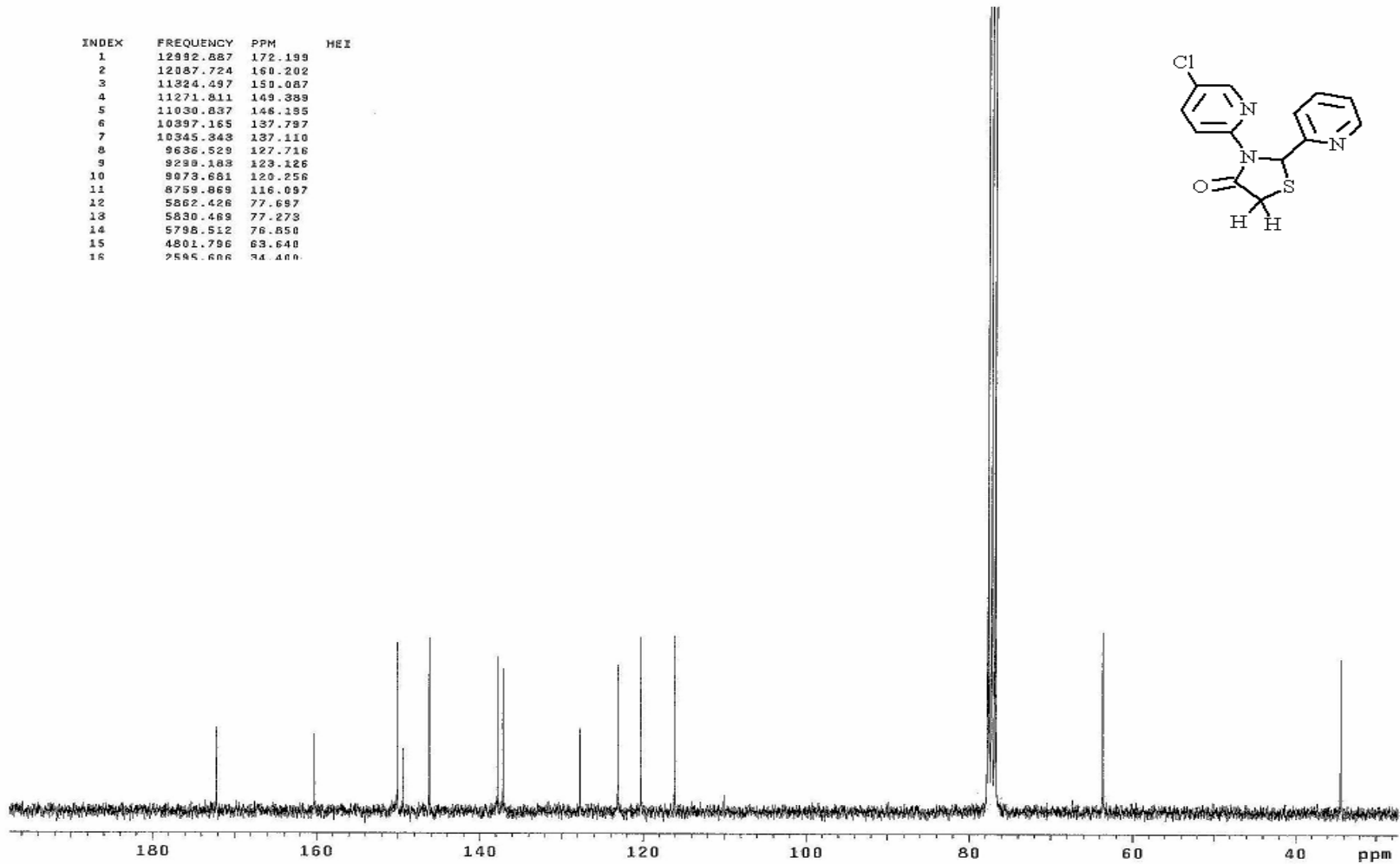


Şekil 5.13 Bileşik 2'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).

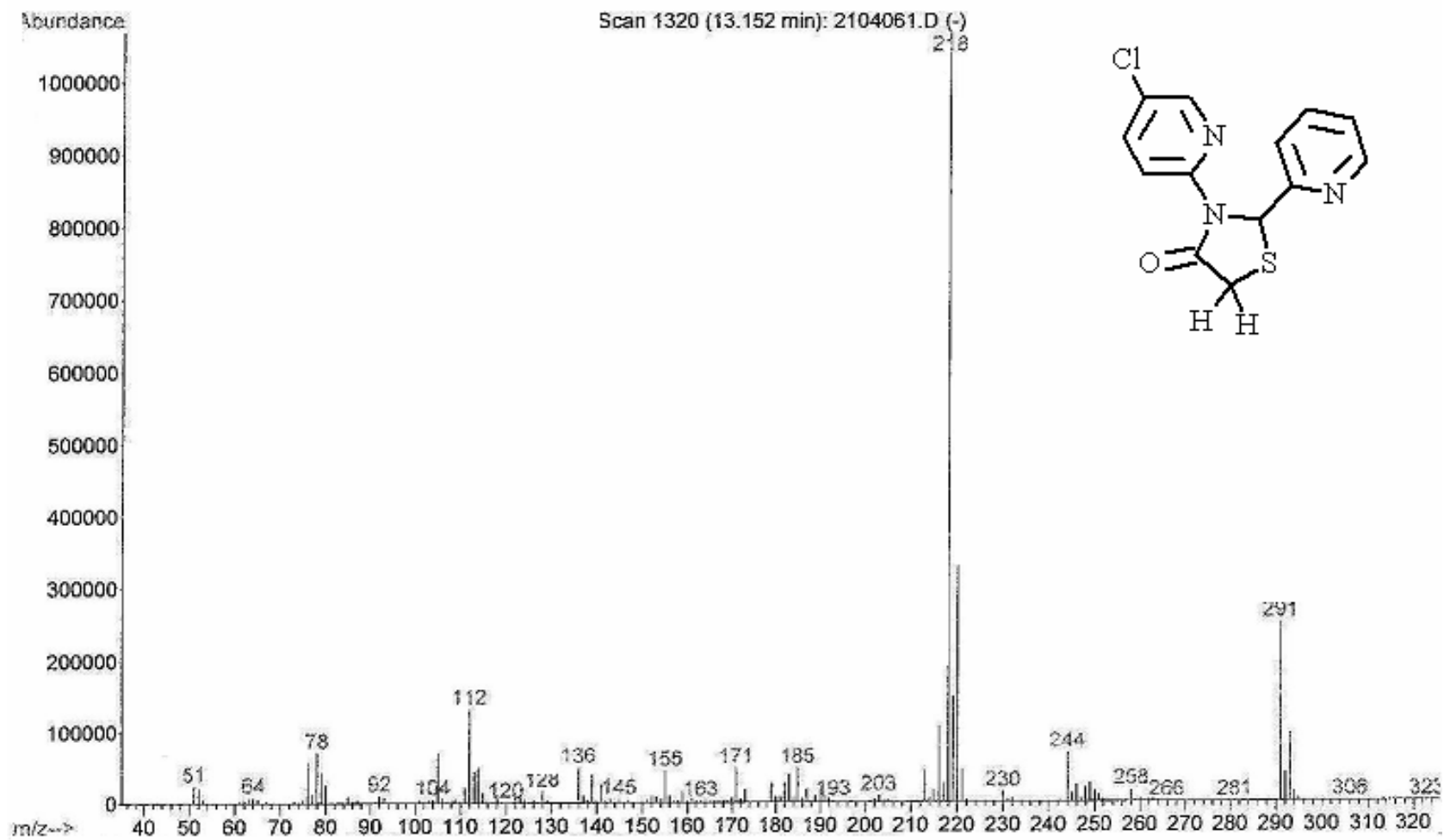


Şekil 5.14 Bileşik 2'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



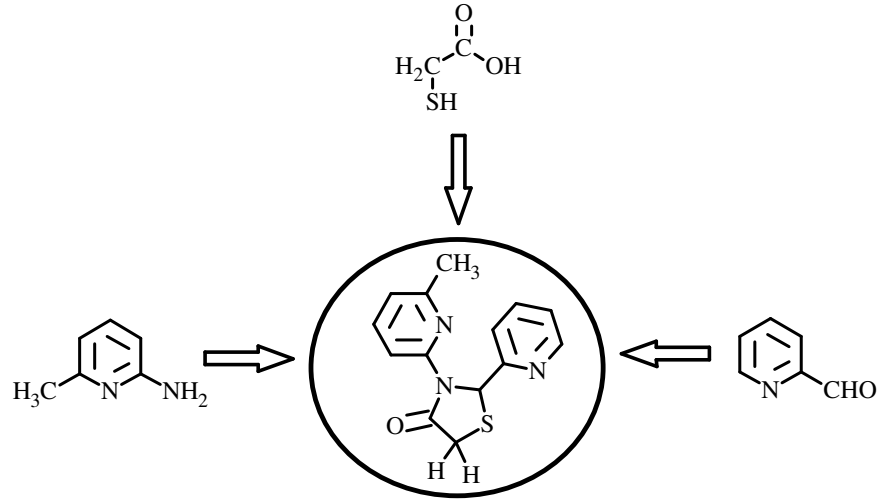


Şekil 5.15 Bileşik 2'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 5.16 Bileşik 2'nin GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

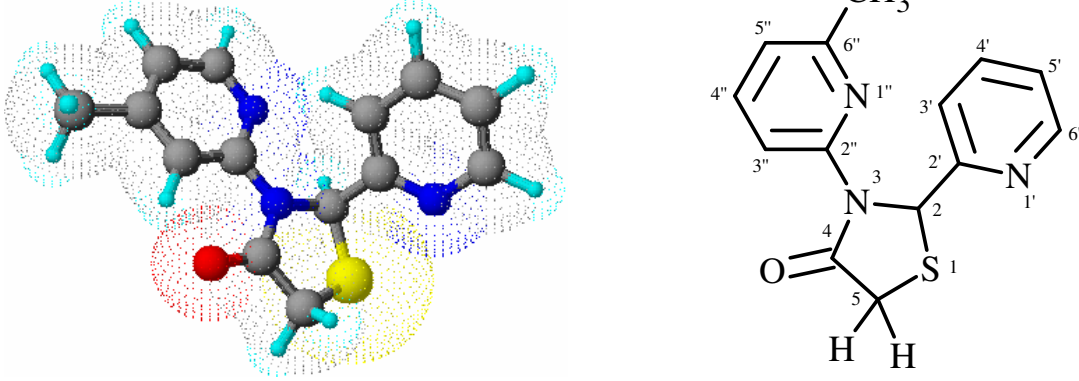
### 5.2.3 3-(6-Metilpiridin-2-il)-2-piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 3)



#### 5.2.3.1 Bileşik 3'ün Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.5 Bileşik 3'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	3
Kristallendirme çözücüsü	Dimetil formamid : su
Verim %	51
Molekül formülü	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS
Molekül ağırlığı (g/mol)	271.3375
Erime noktası (°C)	100-101
Kristal yapısı/ Renk	Çubuk / Renksiz, şeffaf
Çözünürlük	n-Hekzan      çözümlü (sıcakta) Toluen          çözümlü Kloroform      çözümlü Etil asetat      çözümlü Metilen klorür   çözümlü Aseton          çözümlü Etil alkol       çözümlü (sıcakta)

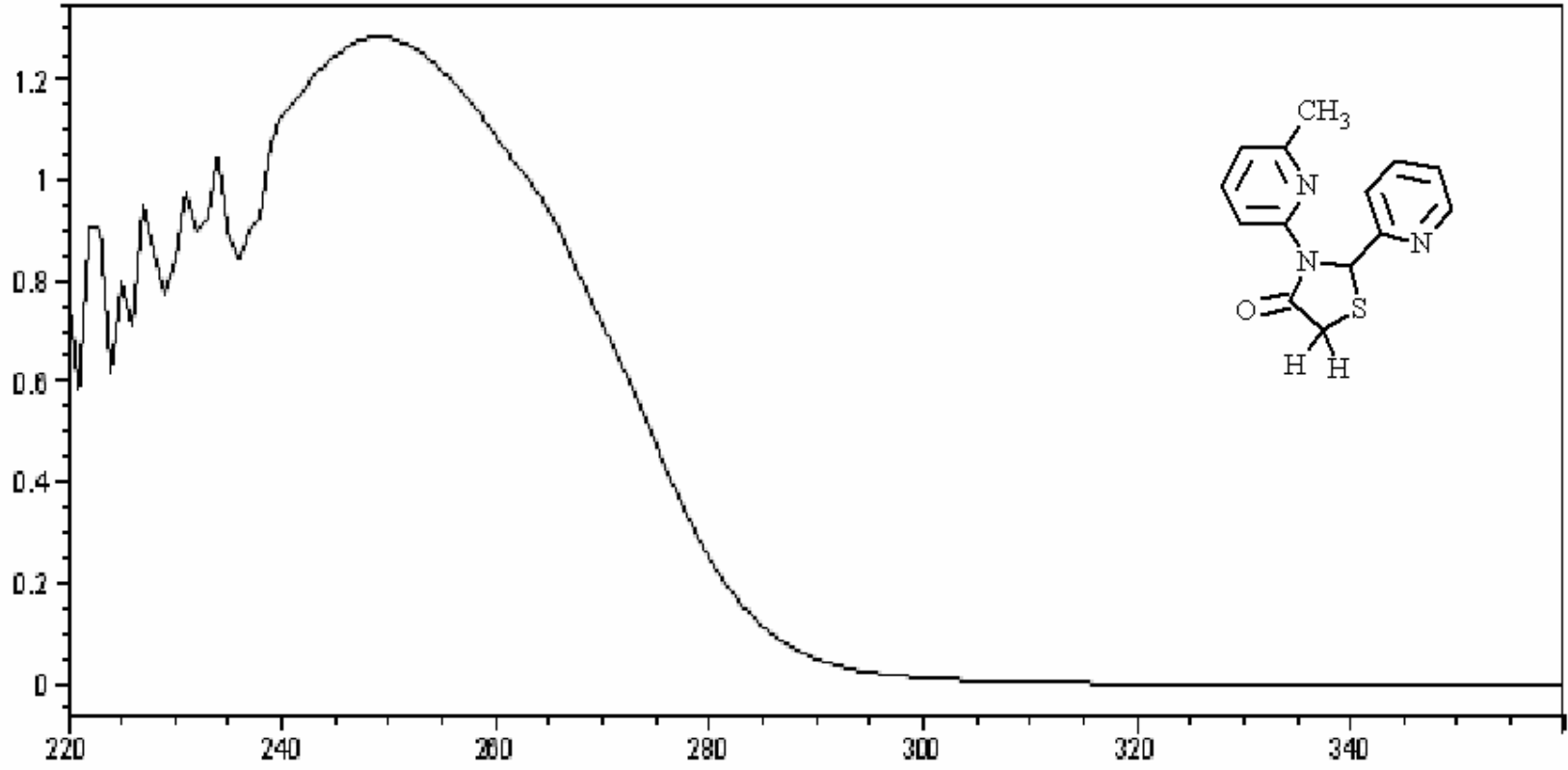


Şekil 5.17 Bileşik 3'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.

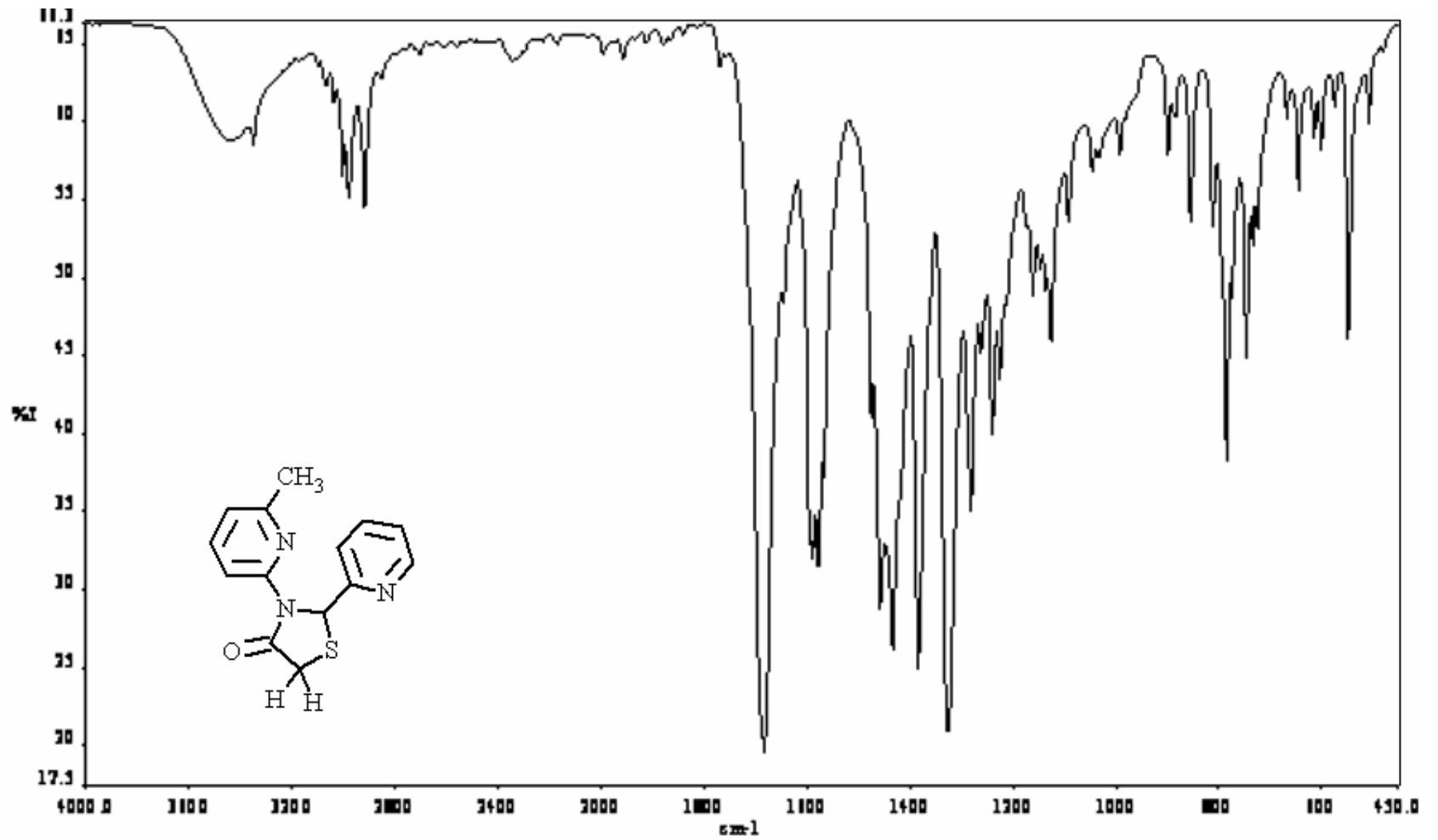
### 5.2.3.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.6 Bileşik 3'ün spektroskopik verileri

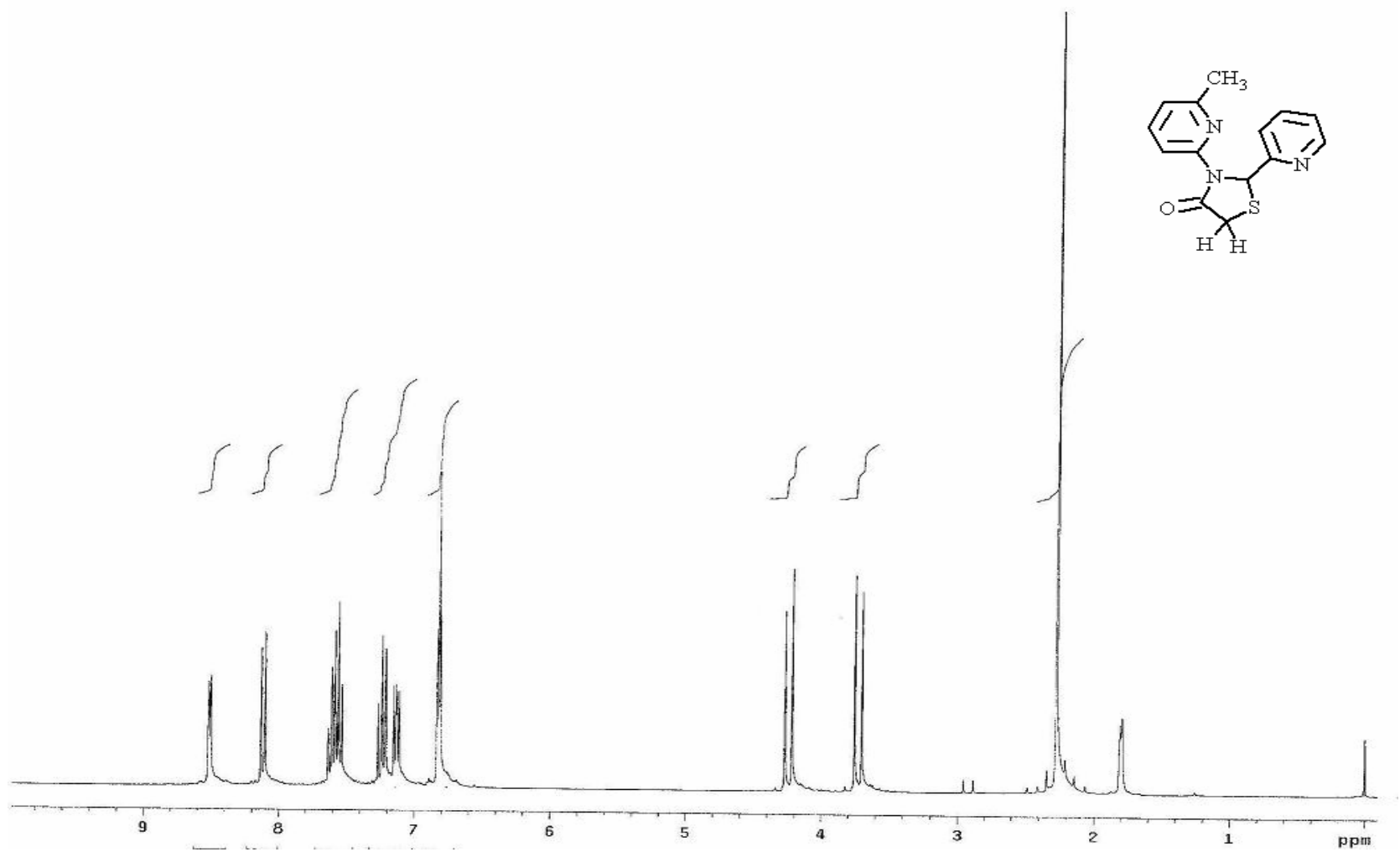
UV ( $\lambda_{\max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	241 ve 277 nm.
FT-IR (KBr disk)	3120-3006 (aromatik , =C-H gerilimi), 2982 ve 2919 (alifatik, C-H gerilimi), 1683 (keton, C=O gerilimi), 1589, 1577, 1458 ve 1434 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1384, 1327 ve 1281 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1127 (C-N gerilimi), 786 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	2.28 (s, C6''-CH <sub>3</sub> , 3H), 3.70-3.76 (d, C5-H <sub>A</sub> , 1H), 4.22-4.27 (d, C5-H <sub>B</sub> , 1H), 6.83 (s, C2,-H,1H), 6.81-6.84 (dd, C5''-H, 1H), 7.11-7.15 (td, C5'-H, 1H), 7.21-7.27 (td, C3'-H, 1H), 7.53-7.59 (td, C4'-H, 1H), 7.60-7.63 (td, C4''-H, 1H), 8.11-8.50 (dd, C3''-H, 1H), 8.51-8.52 (dd, C6'-H, 1H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	24.18 (C6''-CH <sub>3</sub> ), 34.71 (C5), 63.83 (C2), 112.39 (C3''), 119.75 (C5''), 120.39 (C5'), 122.87 (C3'), 136.83 (C4'), 138.28 (C4''), 150.03 (C2''), 150.30 (C6'), 156.60 (C6''), 160.87 (C2'), 172.09 (C4) ppm.
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	272 (M+1), 271 (M <sup>+</sup> ), 243, 229, 210, 199, 198, 179, 169, 151, 139, 121, 105, 93, 92, 78, 65.



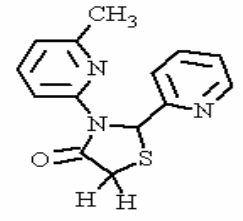
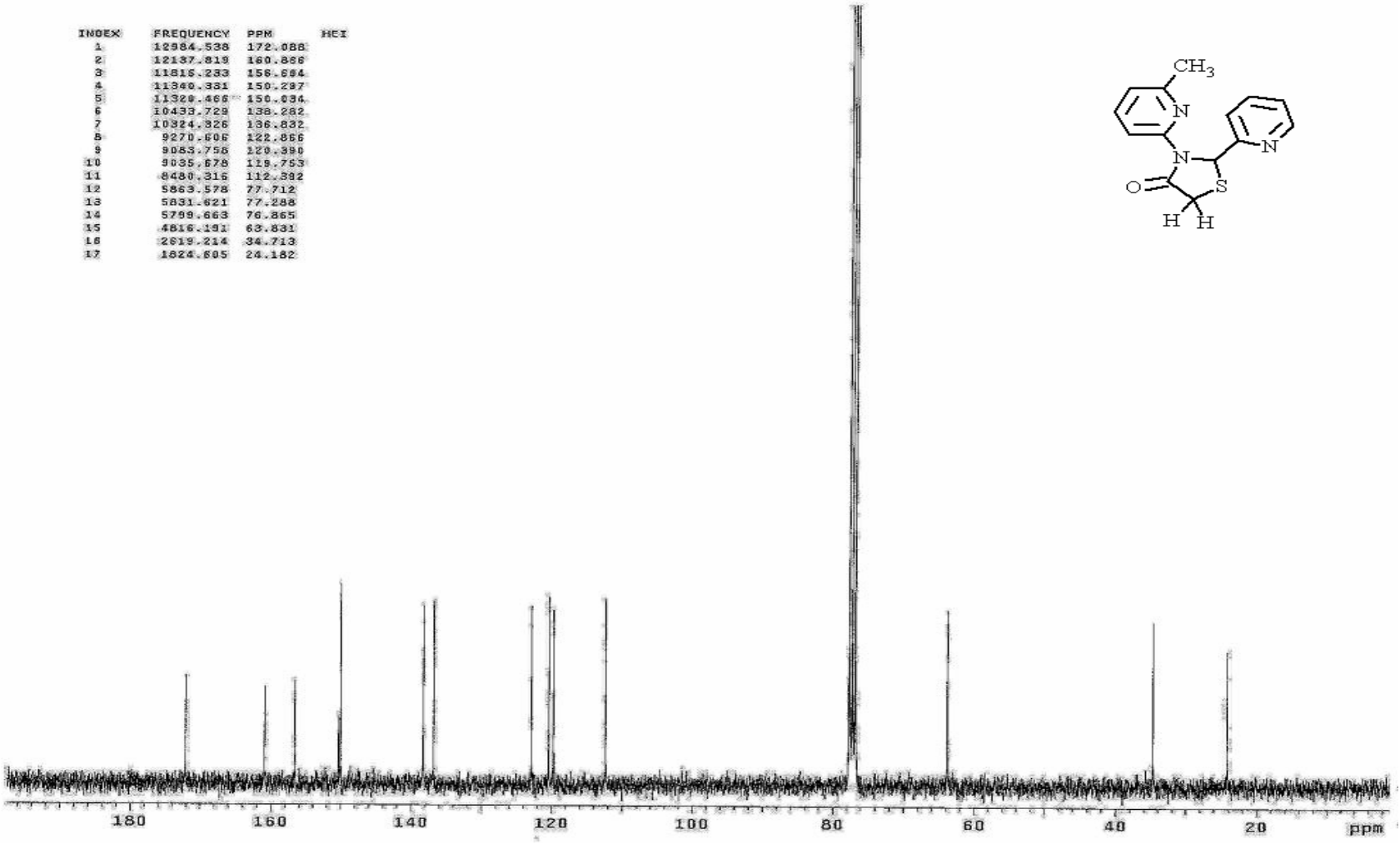
Şekil 5.18 Bileşik 3'ün UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



Şekil 5.19 Bileşik 3'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).

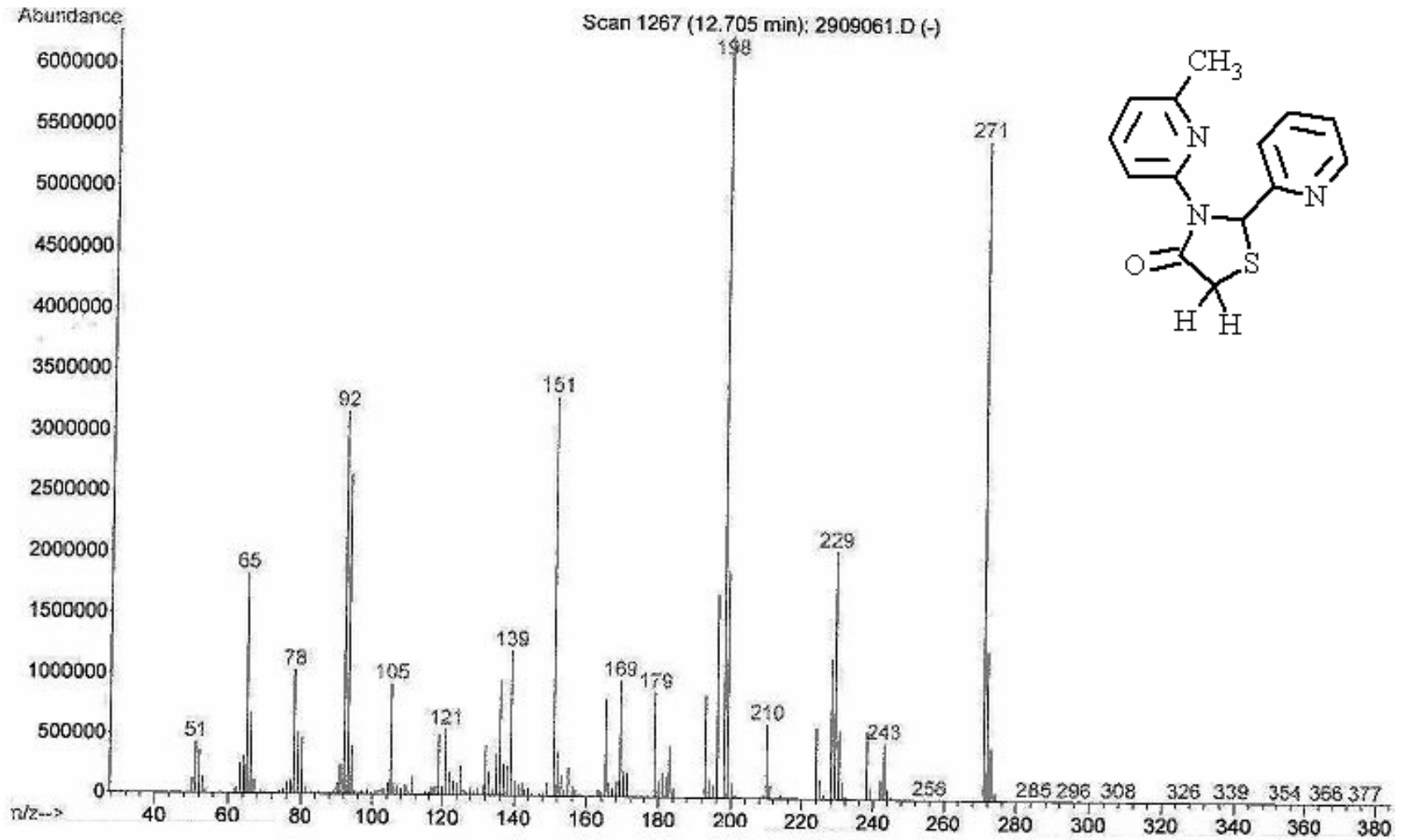


Şekil 5.20 Bileşik 3'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



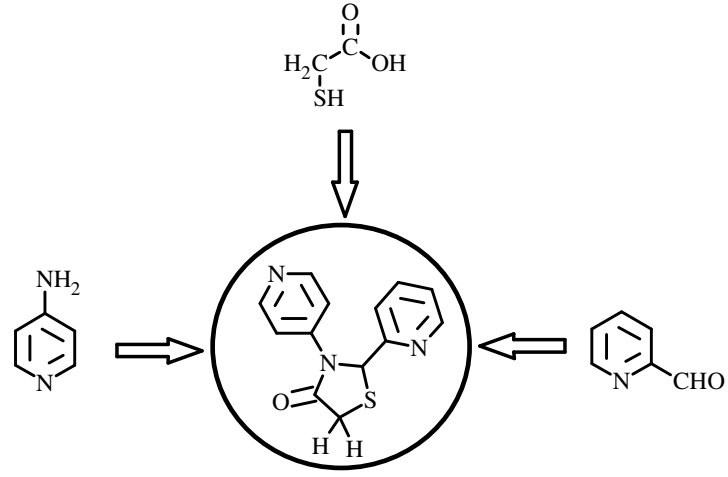
Şekil 5.21 Bileşik 3'ün <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).





Şekil 5.22 Bileşik 3'ün GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

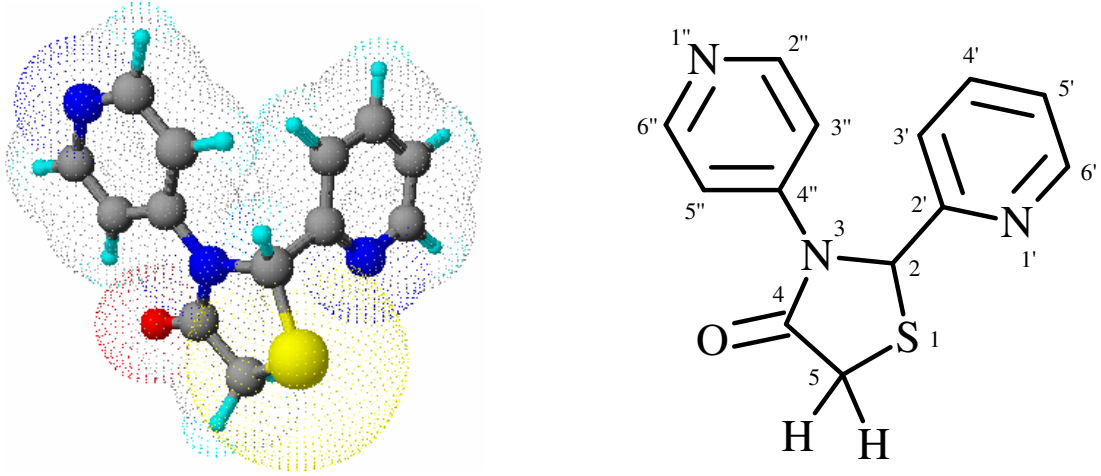
### 5.2.4 2-Piridin-2-il-3-piridin-4-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 4)



#### 5.2.4.1 Bileşik 4'ün Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.7 Bileşik 4'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	3	
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat : n-hekzan	
Verim %	14	
Molekül formülü	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	257.3109	
Erime noktası (°C)	153-154	
Kristal yapısı/ Renk	Tabaka / Renksiz, şeffaf	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)

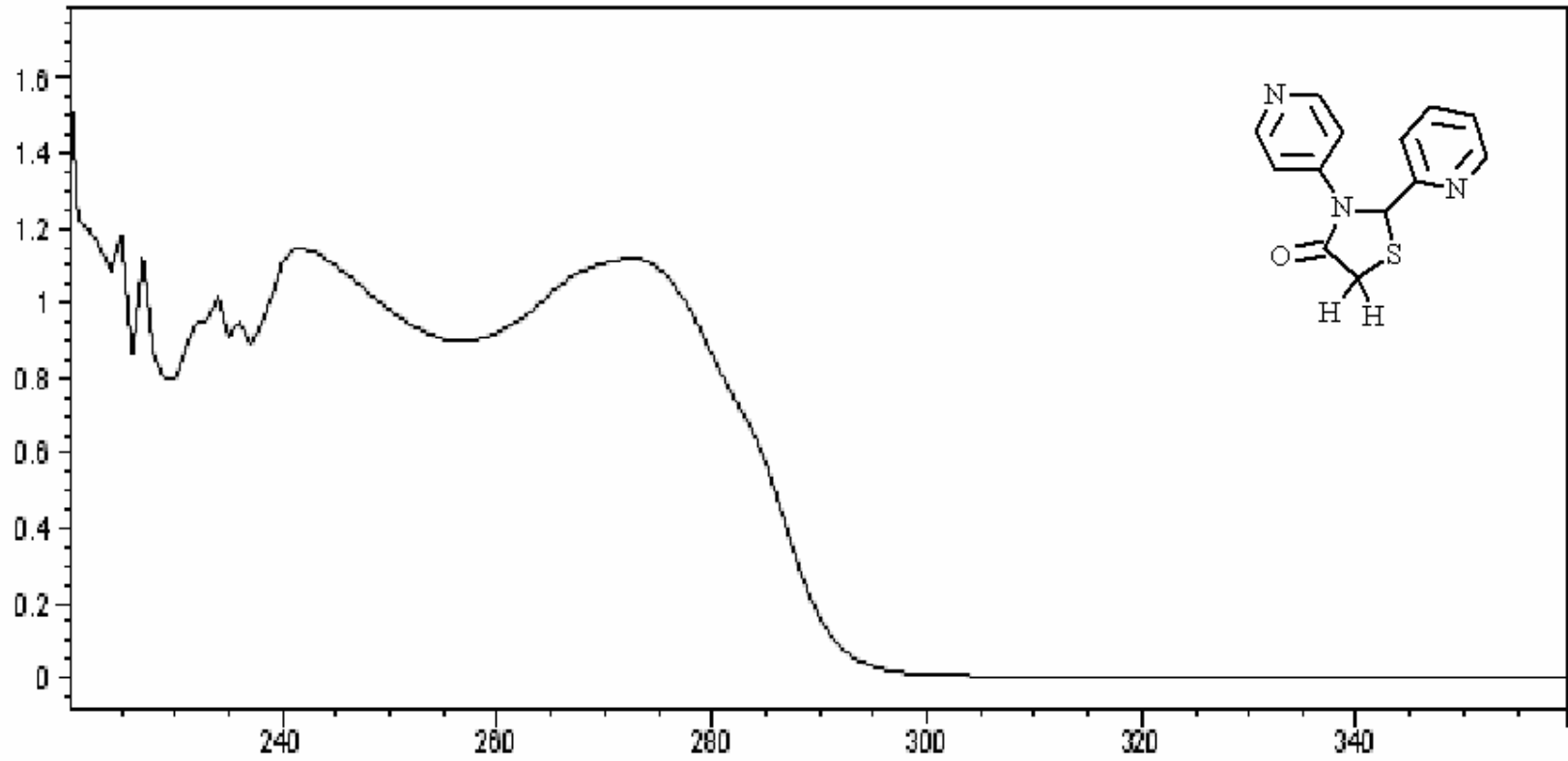


Şekil 5.23 Bileşik 4'ün moleküler modeli yapısal formülü.

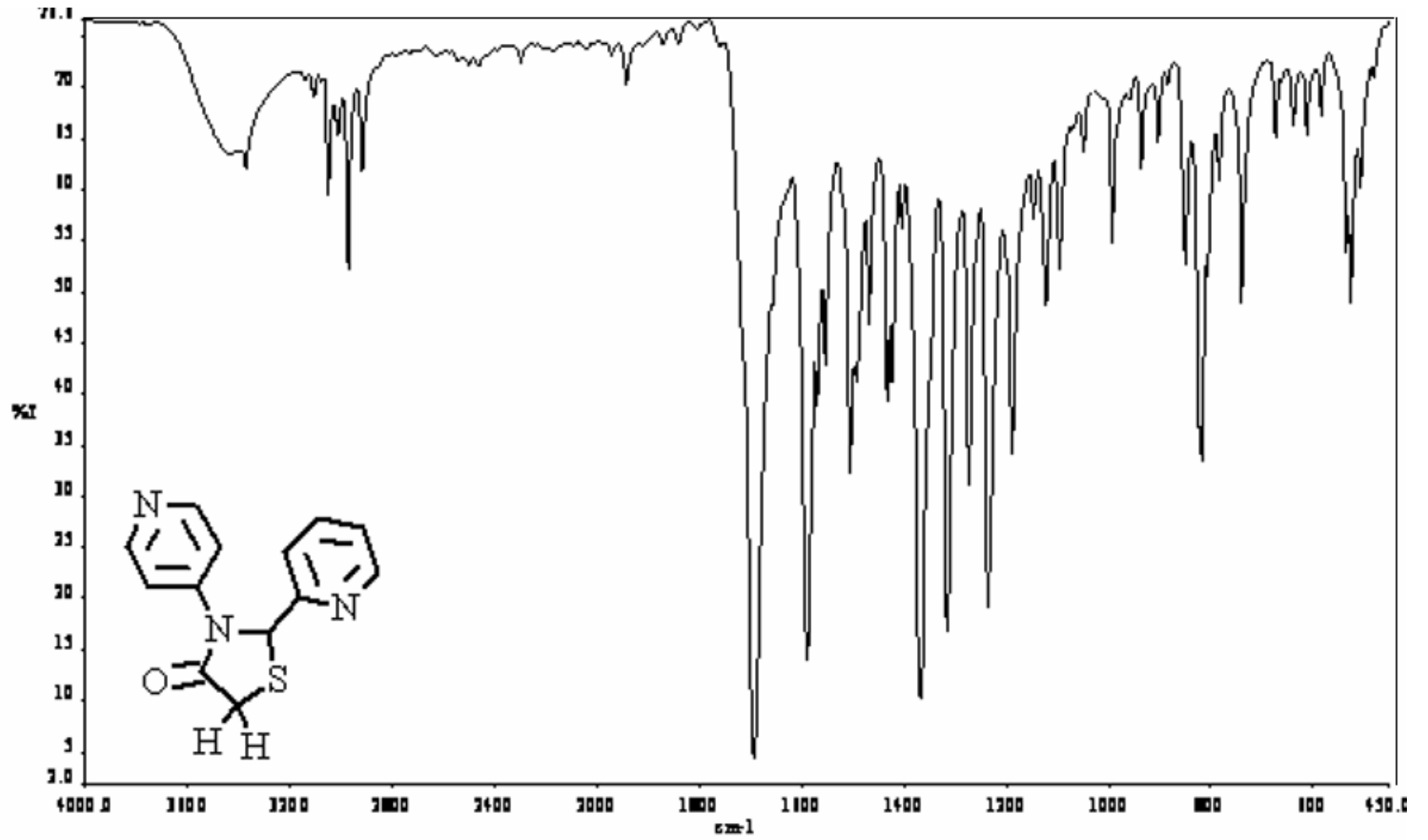
#### 5.2.4.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.8 Bileşik 4'ün spektroskopik verileri

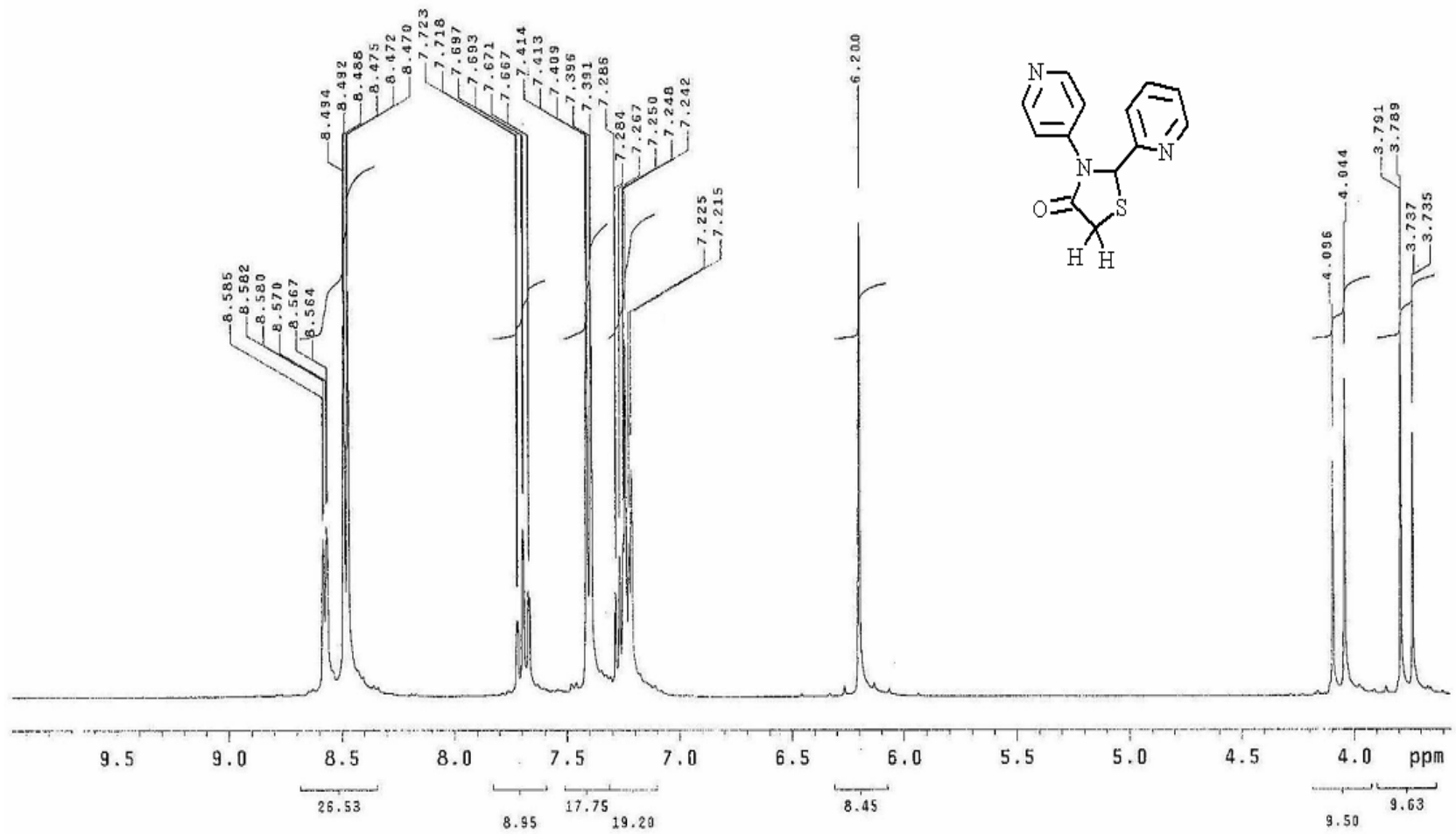
UV ( $\lambda_{max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	249 ve 270nm.
FT-IR (KBr disk)	3106-3013 (aromatik, =C-H gerilimi), 2975 ve 2917 (alifatik, C-H gerilimi), 1694 (keton, C=O gerilimi), 1589, 1570, 1468 ve 1434 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1368, 1316 ve 1236 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1122 (C-N gerilimi), 740 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	3.74-3.79 (d, C5-H <sub>A</sub> , 1H), 4.04-4.10 (d, C5-H <sub>B</sub> , 1H), 6.20 (s, C2,-H, 1H), 7.22-7.41 (m, C3' ve C5'-H, 2H), 7.39-7.41 (dd, C3'', C5''-H, 2H), 7.68-7.72 (td, C4'-H, 1H), 8.47-8.49 (dt, C2'' ve C6''-H, 2H), 8.56-8.59 (dt, C6'-H, 1H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	33.32 (C5), 64.32 (C2), 115.88 (C3'' ve C5''), 119.97 (C5'), 123.89 (C3'), 137.90 (C4'), 145.26 (C6'), 150.47 (C4''), 150.90 (C2'' ve C6''), 158.67 (C2'), 172.11 (C4) ppm.
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	257 (M <sup>+</sup> ), 185, 184, 168, 155, 136, 119, 105, 92, 78, 51.



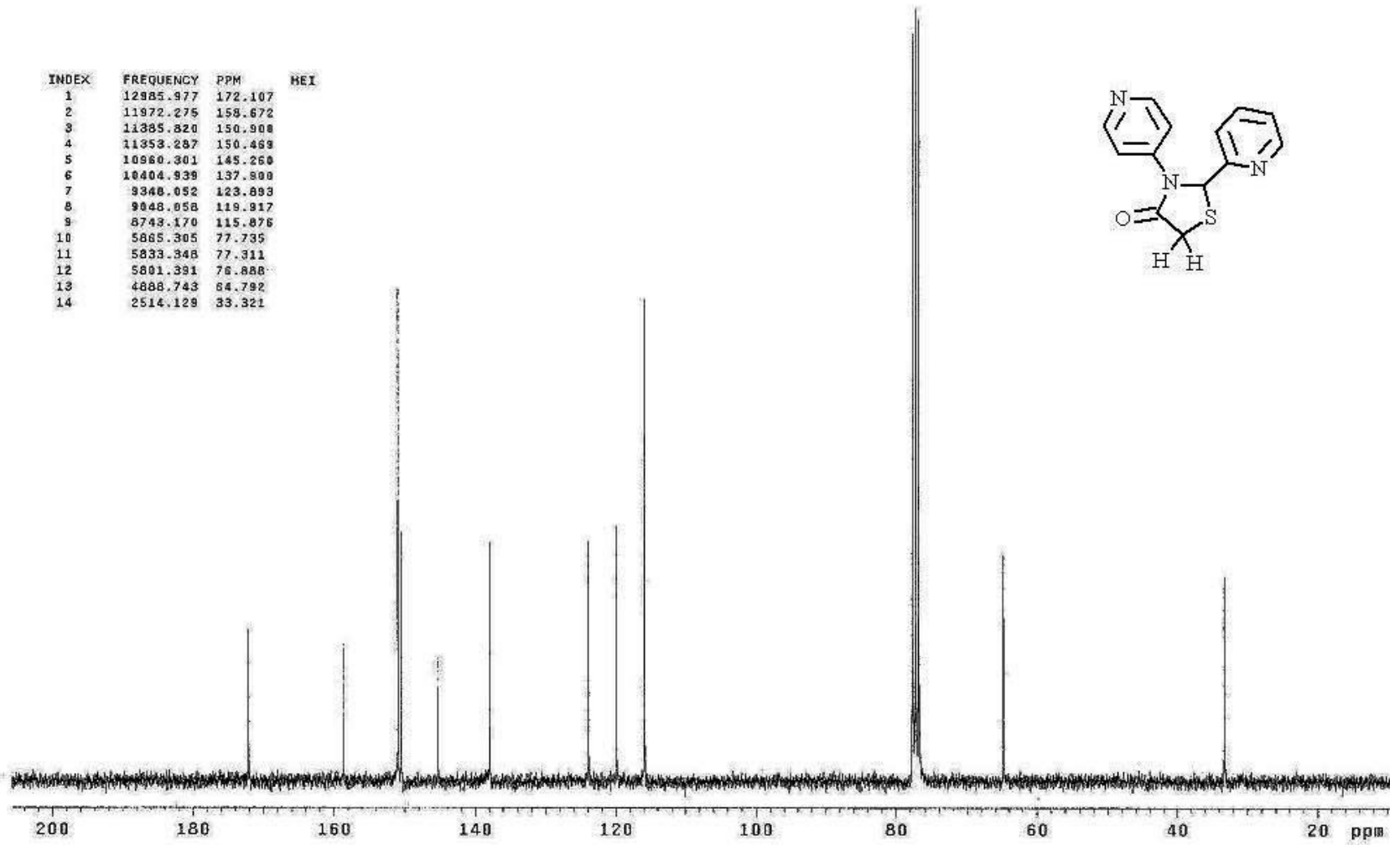
Şekil 5.24 Bileşik 4'ün UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



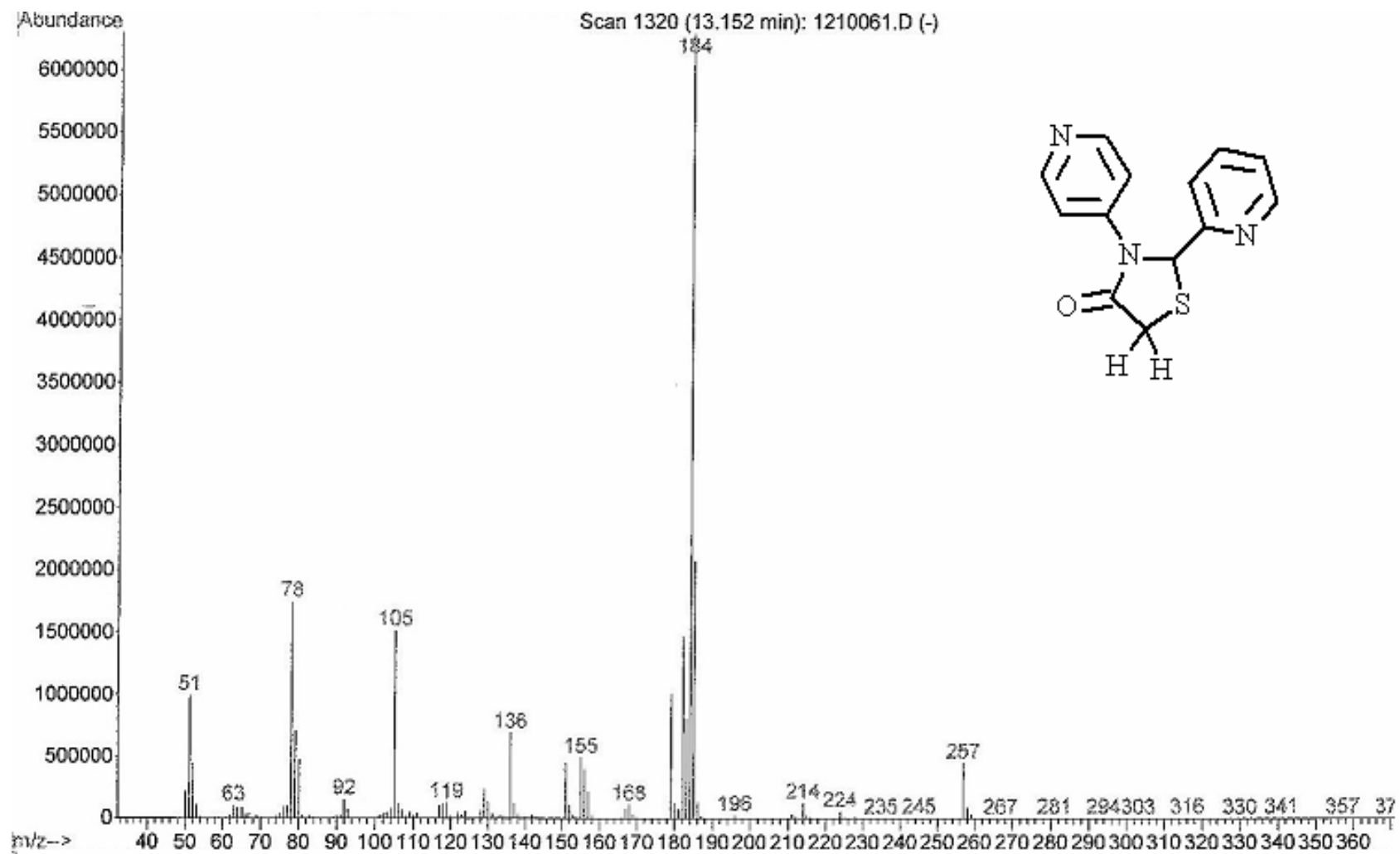
Şekil 5.25 Bileşik 4'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 5.26 Bileşik 4'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



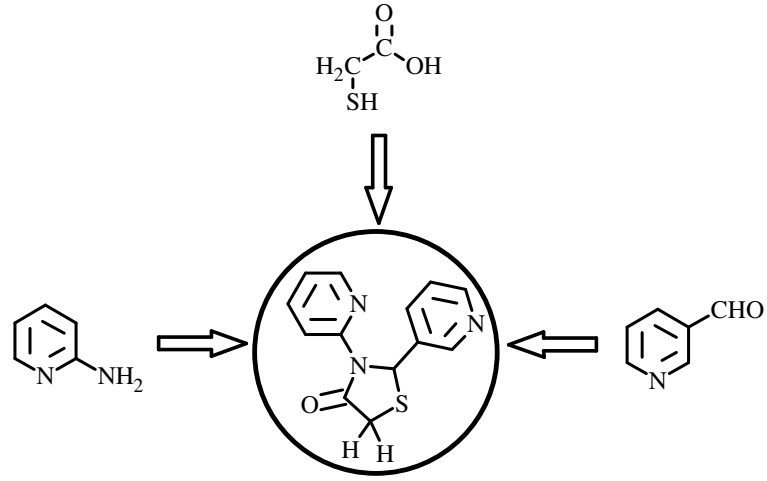
Şekil 5.27 Bileşik 4'ün <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



Şekil 5.28 Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



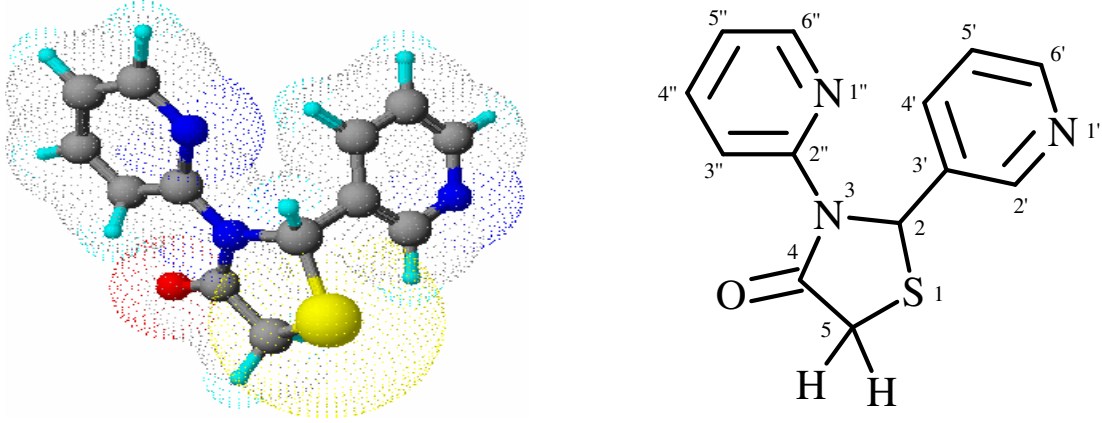
### 5.2.5 3-Piridin-2-il-2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 5)



#### 5.2.5.1 Bileşik 5'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.9 Bileşik 5'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	2														
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat : n-hekzan														
Verim %	39														
Molekül formülü	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$														
Molekül ağırlığı (g/mol)	257.3109														
Erime noktası ( $^{\circ}\text{C}$ )	148-149														
Kristal yapısı/ Renk	Tabaka / Renksiz, şeffaf														
Çözünürlük	<table style="width: 100%; border: none;"> <tbody> <tr> <td>n-Hekzan</td> <td>çözünür (sıcakta)</td> </tr> <tr> <td>Toluen</td> <td>çözünür</td> </tr> <tr> <td>Kloroform</td> <td>çözünür</td> </tr> <tr> <td>Etil asetat</td> <td>çözünür</td> </tr> <tr> <td>Metilen klorür</td> <td>çözünür</td> </tr> <tr> <td>Aseton</td> <td>çözünür</td> </tr> <tr> <td>Etil alkol</td> <td>çözünür (sıcakta)</td> </tr> </tbody> </table>	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)	Toluen	çözünür	Kloroform	çözünür	Etil asetat	çözünür	Metilen klorür	çözünür	Aseton	çözünür	Etil alkol	çözünür (sıcakta)
n-Hekzan	çözünür (sıcakta)														
Toluen	çözünür														
Kloroform	çözünür														
Etil asetat	çözünür														
Metilen klorür	çözünür														
Aseton	çözünür														
Etil alkol	çözünür (sıcakta)														

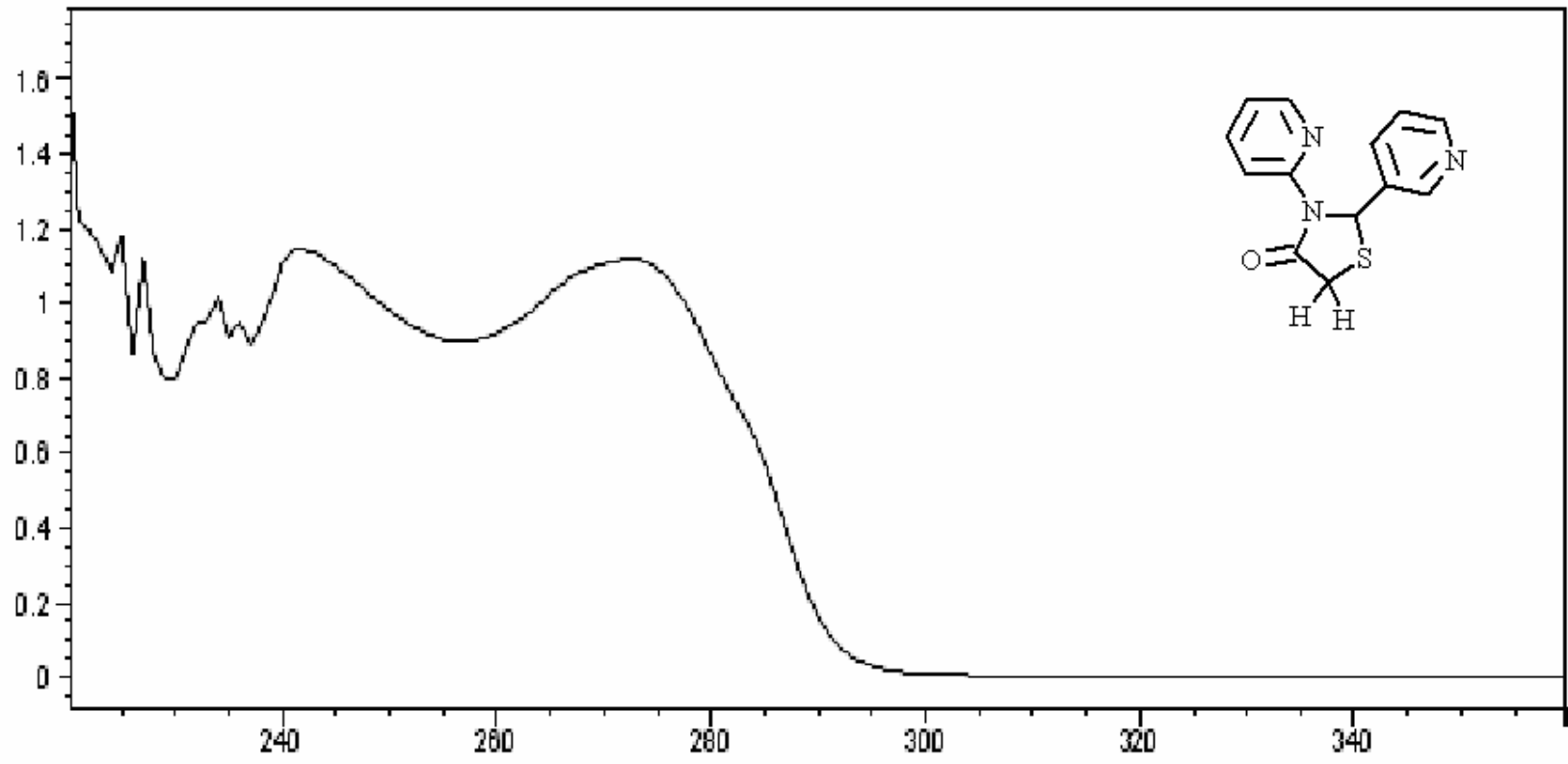


Şekil 5.29 Bileşik 5'in moleküler modeli yapısal formülü.

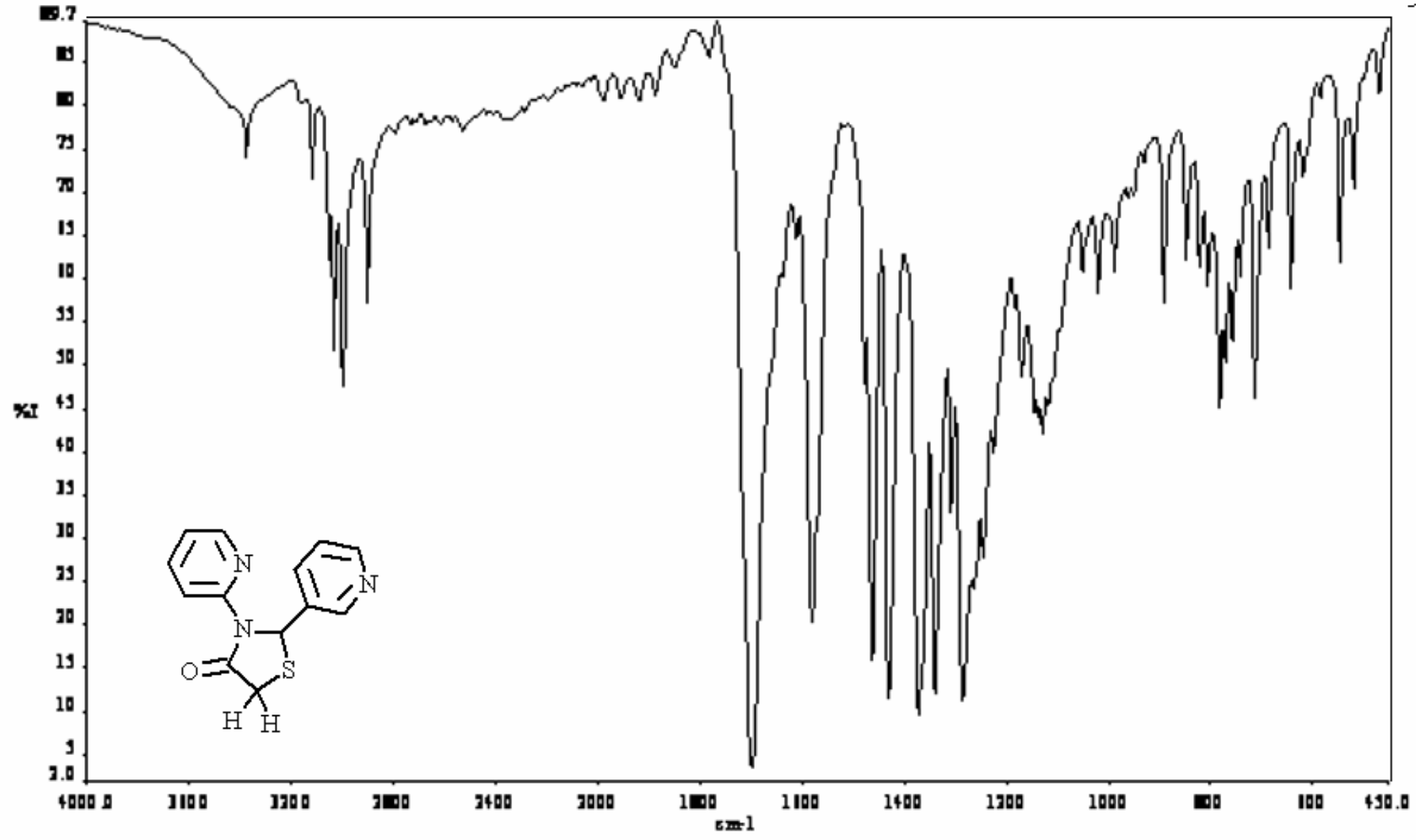
### 5.2.5.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.10 Bileşik 5'in spektroskopik verileri

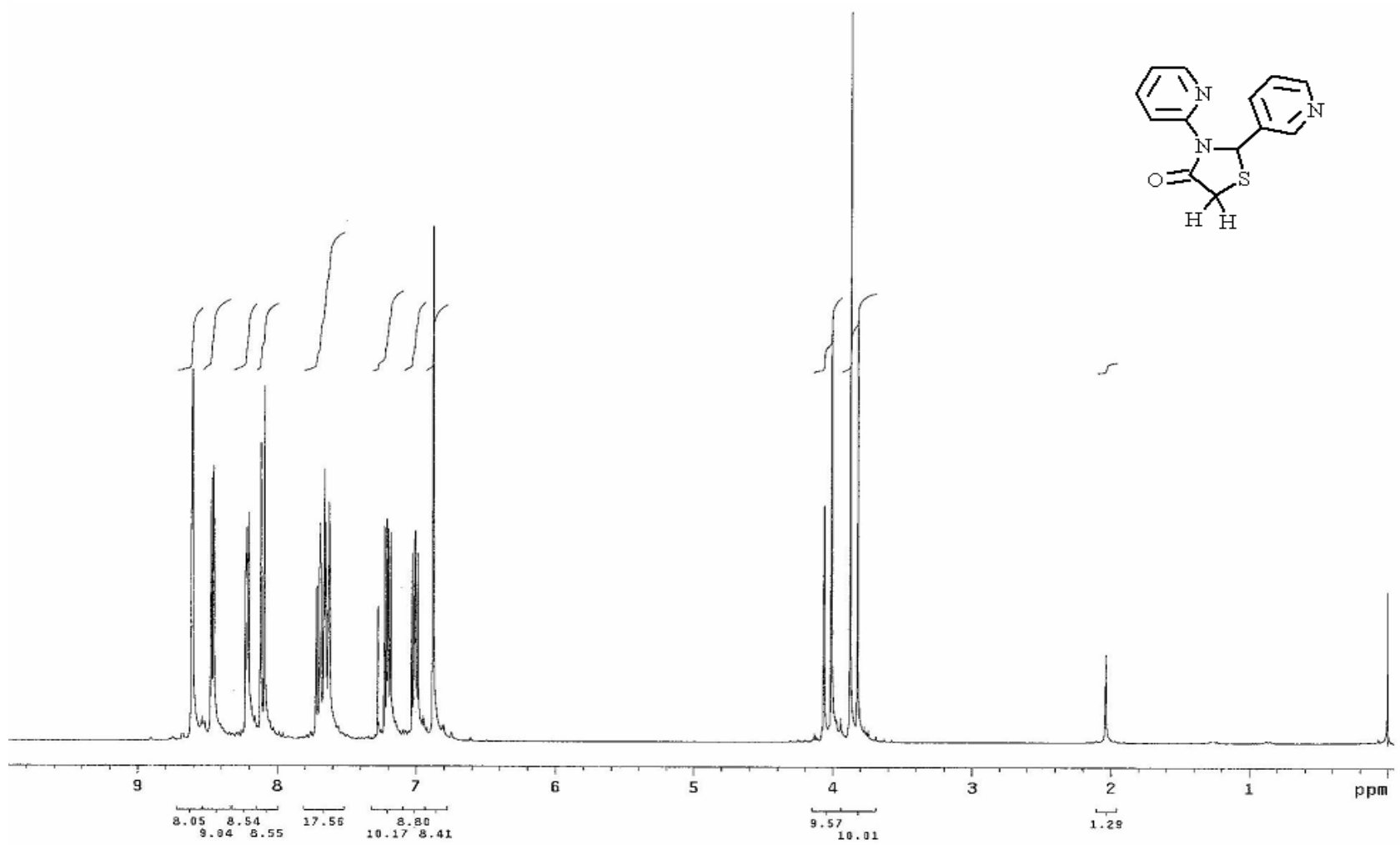
UV ( $\lambda_{max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	242 ve 273 nm.
FT-IR (KBr disk)	3121-3036 (aromatik, =C-H gerilimi), 2999 ve 2904 (alifatik, C-H gerilimi), 1698 (keton, C=O gerilimi), 1581, 1462, 1431 ve 1373 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1341, 1308 ve 1286 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1130 (C-N gerilimi), 783 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	3.81-3.88 (d, C5-H <sub>A</sub> , 1H), 4.01-4.07 (d, C5-H <sub>B</sub> , 1H), 6.88 (s, C2-H, 1H), 6.99-7.03 (td, C5''-H, 1H), 7.18-7.28 (ddd, C5'-H, 1H), 7.61-7.67 (ddd, C4'-H, 1H), 7.67-7.72 (ddd, C4''-H, 1H), 8.18-8.19 (d, C3''-H, 1H), 8.21-8.23 (td, C6''-H, 1H), 8.45-8.48 (dd, C6'-H, 1H), 8.61-8.62 (d, C2'-H, 1H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	34.35 (C5), 61.03 (C2), 117.12 (C3''), 121.09 (C4''), 123.98 (C5'), 133.98 (C3'), 137.12 (C4'), 138.15 (C4''), 147.92 (C2''), 148.50 (C6''), 149.65 (C6'), 150.56 (C2'), 172.18 (C4) ppm.
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	257 (M <sup>+</sup> ), 228, 215, 214, 184, 182, 169, 155, 136, 125, 105, 79, 78, 63, 51.



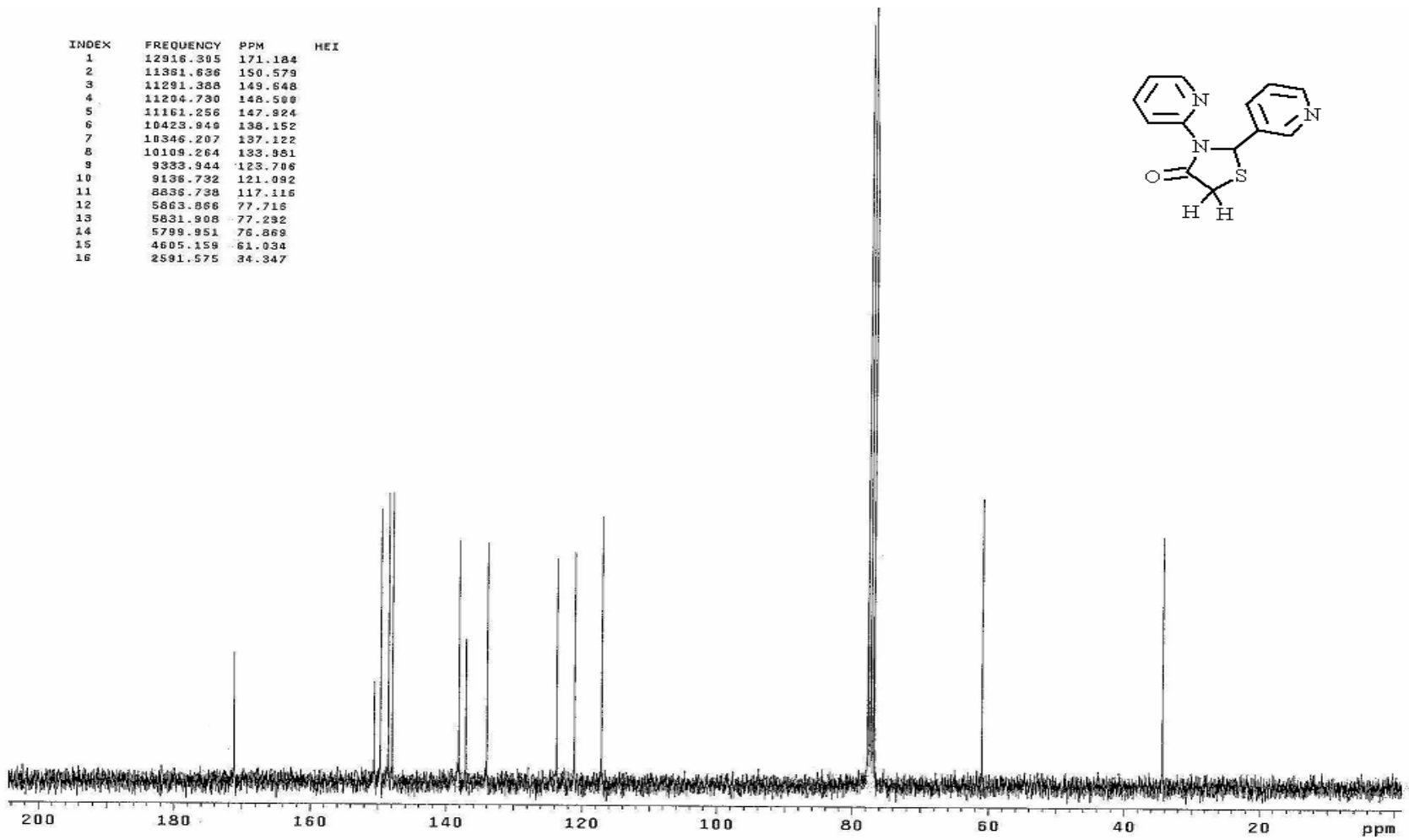
Şekil 5.30 Bileşik 5'in UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



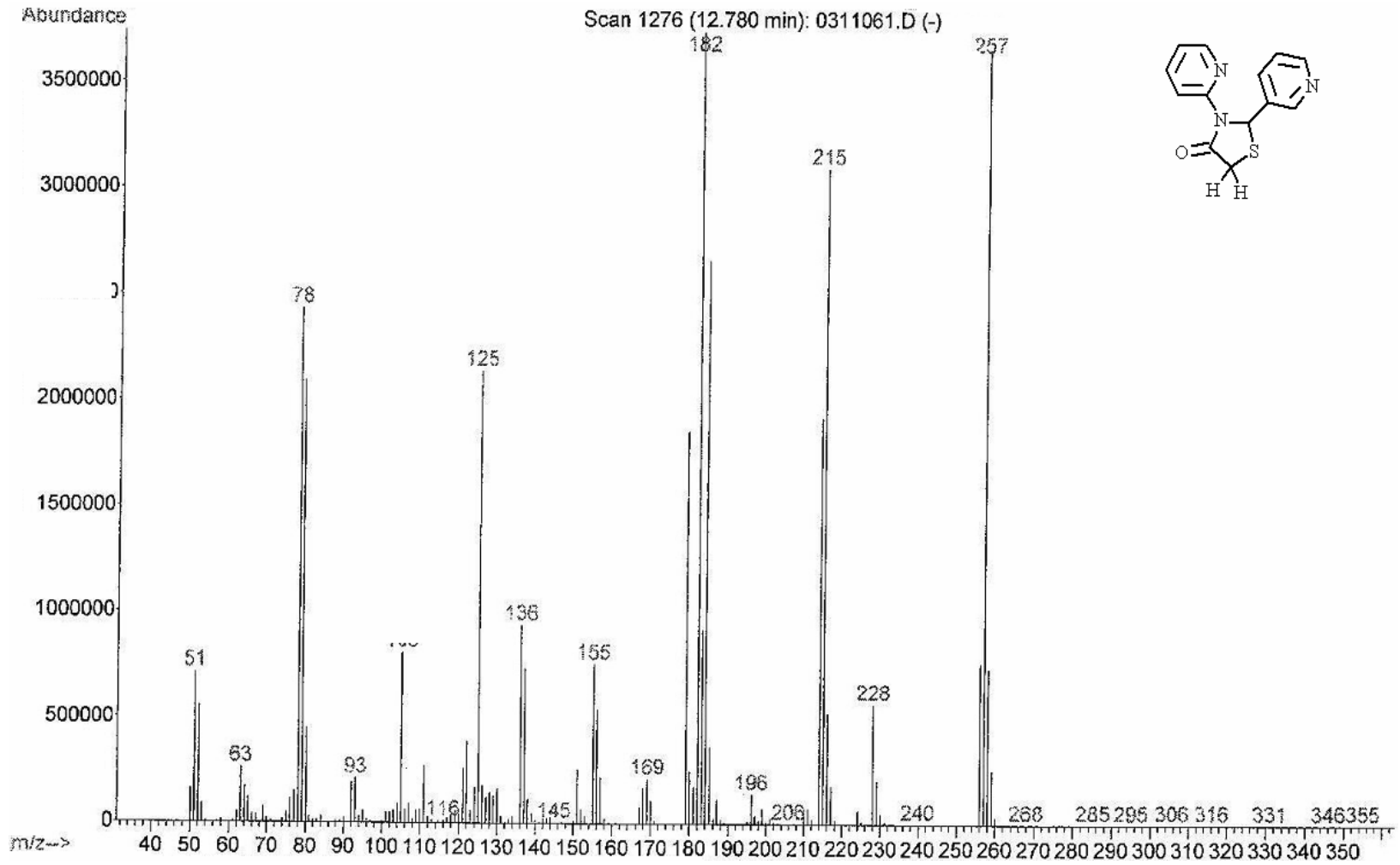
Şekil 5.31 Bileşik 5'in FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 5.32 Bileşik 5'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

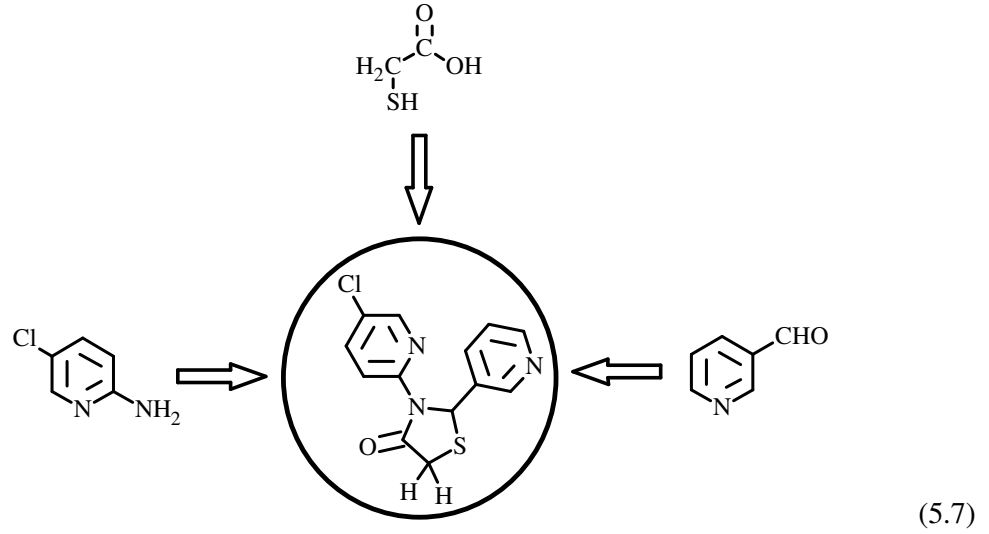


Şekil 5.33 Bileşik 5'in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 5.34 Bileşik 5'in GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

### 5.2.6 3-(5-Kloropiridin-2-il)-2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 6)

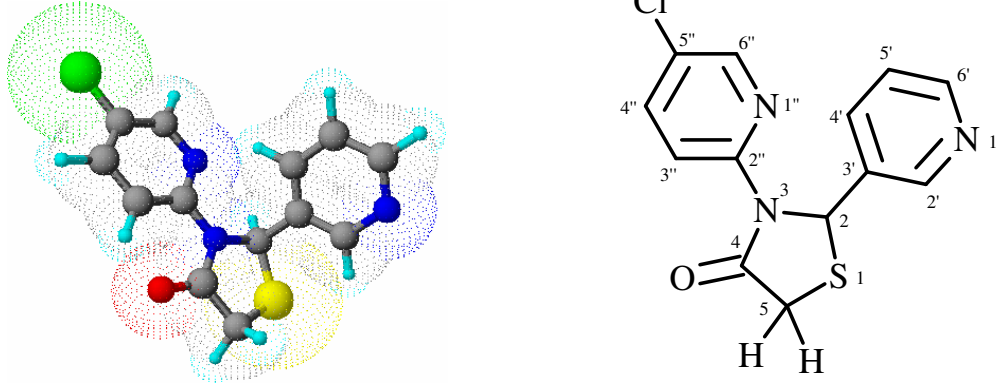


#### 5.2.6.1 Bileşik 6'nın Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.11 Bileşik 6'nın reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	2	
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat : n-Hekzan	
Verim %	49	
Molekül formülü	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	291.756	
Erime noktası (°C)	110-111	
Kristal yapısı/ Renk	Küçük, iğne / Renksiz, şeffaf	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)



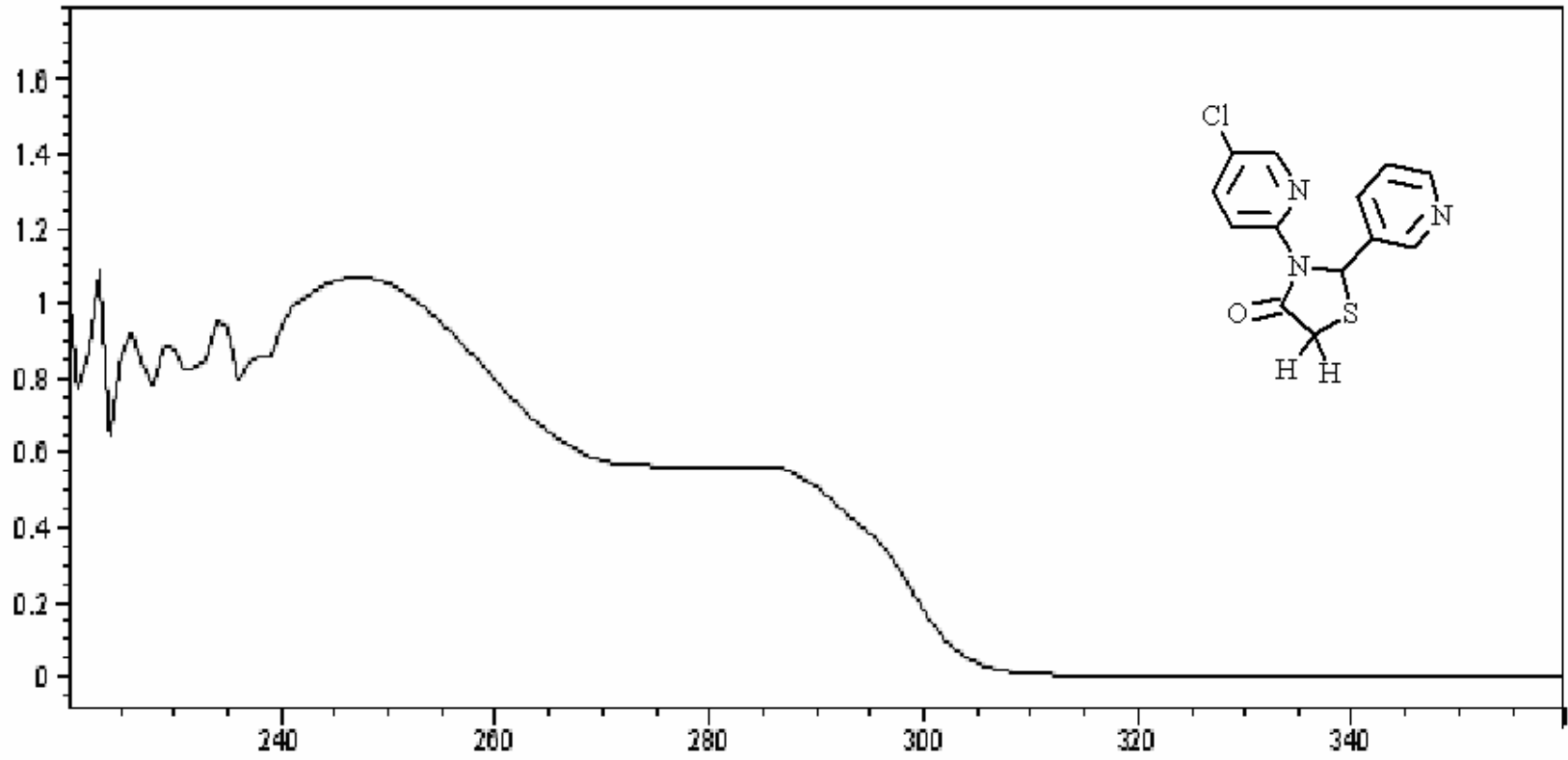


Şekil 5.35 Bileşik 6'nın moleküler modeli yapısal formülü.

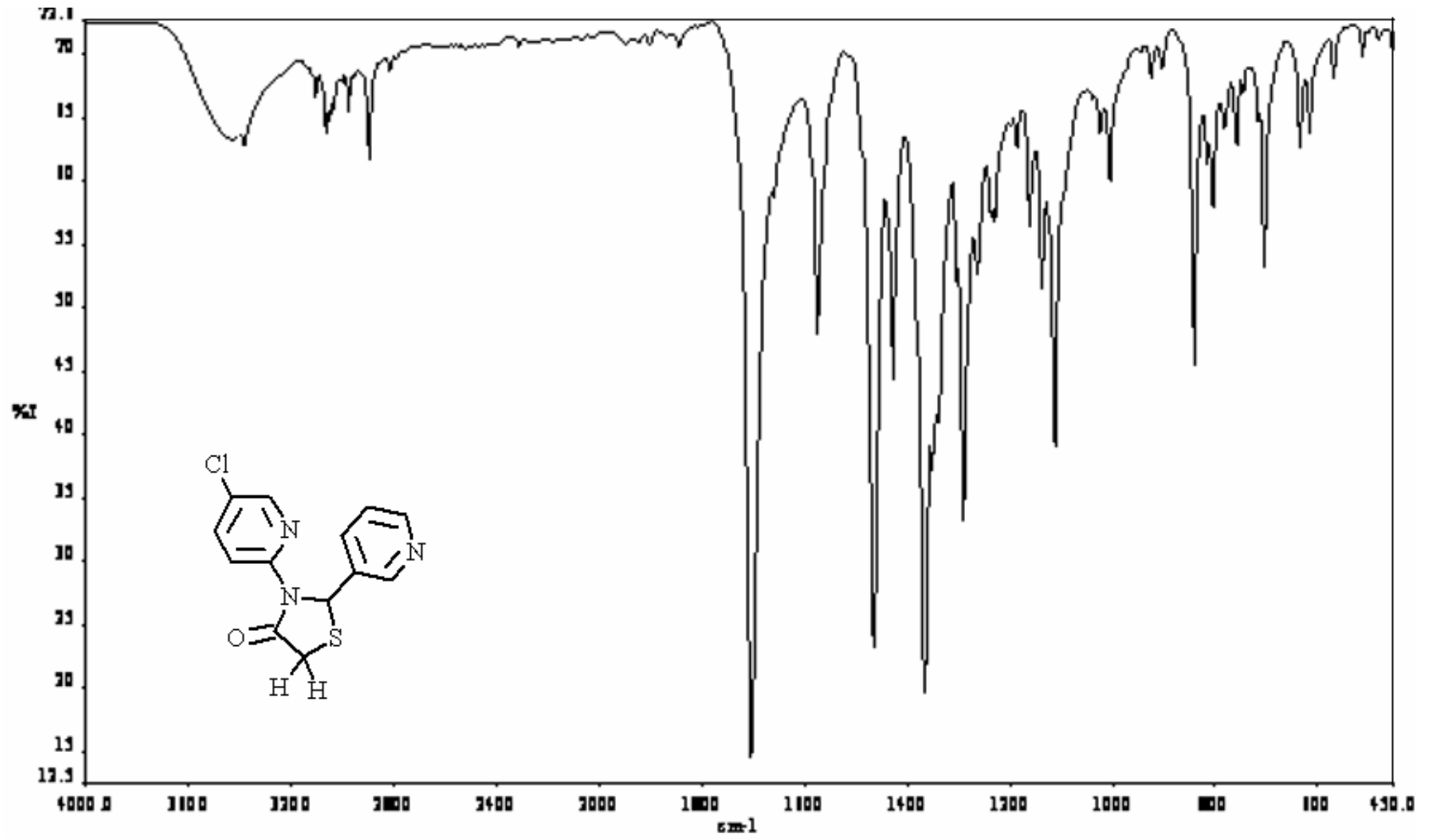
### 5.2.6.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.12 Bileşik 6'nın spektroskopik verileri

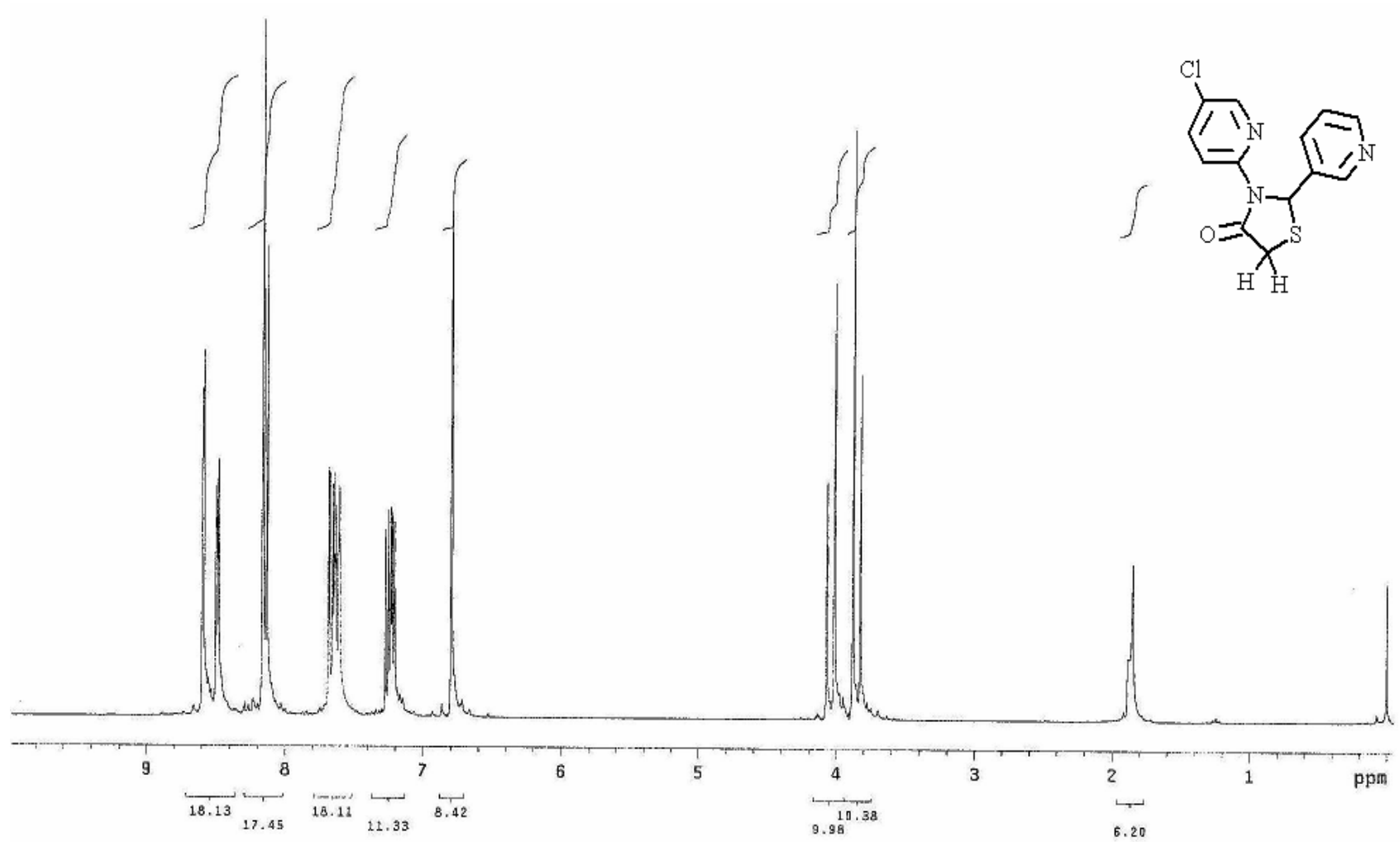
UV ( $\lambda_{\max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	247 ve 285 nm.
FT-IR (KBr disk)	3108-3067 (aromatik, =C-H gerilimi), 2979 ve 2899 (alifatik, C-H gerilimi), 1704 (keton, C=O gerilimi), 1575, 1465 ve 1428 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1366, 1352 ve 1291 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1133 (C-N gerilimi), 841 (C-Cl gerilimi), 705 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	3.83-3.88 (d, C5-H <sub>A</sub> , 1H), 4.02-4.07 (d, C5-H <sub>B</sub> , 1H), 6.80 (s, C2,-H,1H), 7.21-7.27 (dt, C5'-H, 1H), 7.60-7.64 (dt, C4'-H, 1H), 7.65-7.68 (dd, C4''-H, 1H), 8.13-8.20 (d, C3''-H, 1H), 8.15-8.16 (d, C6'-H, 1H), 8.48-8.50 (dd, C6''-H, 1H), 8.59-8.60 (dd, C2'-H, 1H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	34.23 (C5), 60.98 (C2), 117.50 (C3''), 123.81 (C5'), 128.55 (C5''), 133.92 (C3'), 136.87 (C4'), 137.96 (C4''), 146.52 (C2''), 148.38 (C6'), 148.75 (C6''), 149.81 (C2'), 171.19 (C4) ppm.
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	293 (M+2), 292 (M+2), 291 (M+), 262, 249, 218, 216, 189, 179, 159, 136, 122, 112, 93, 78, 63, 51.



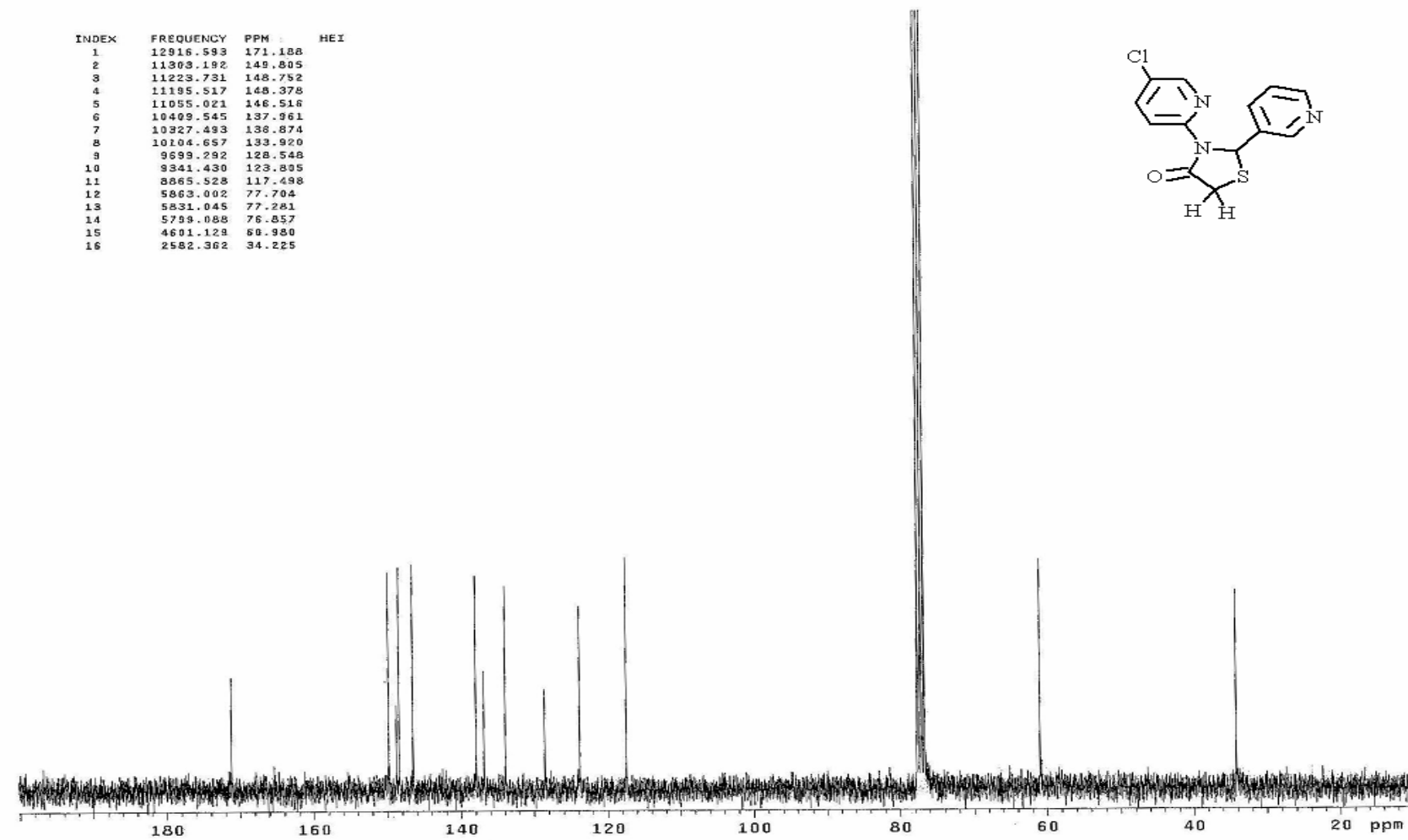
Şekil 5.36 Bileşik 6'nın UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



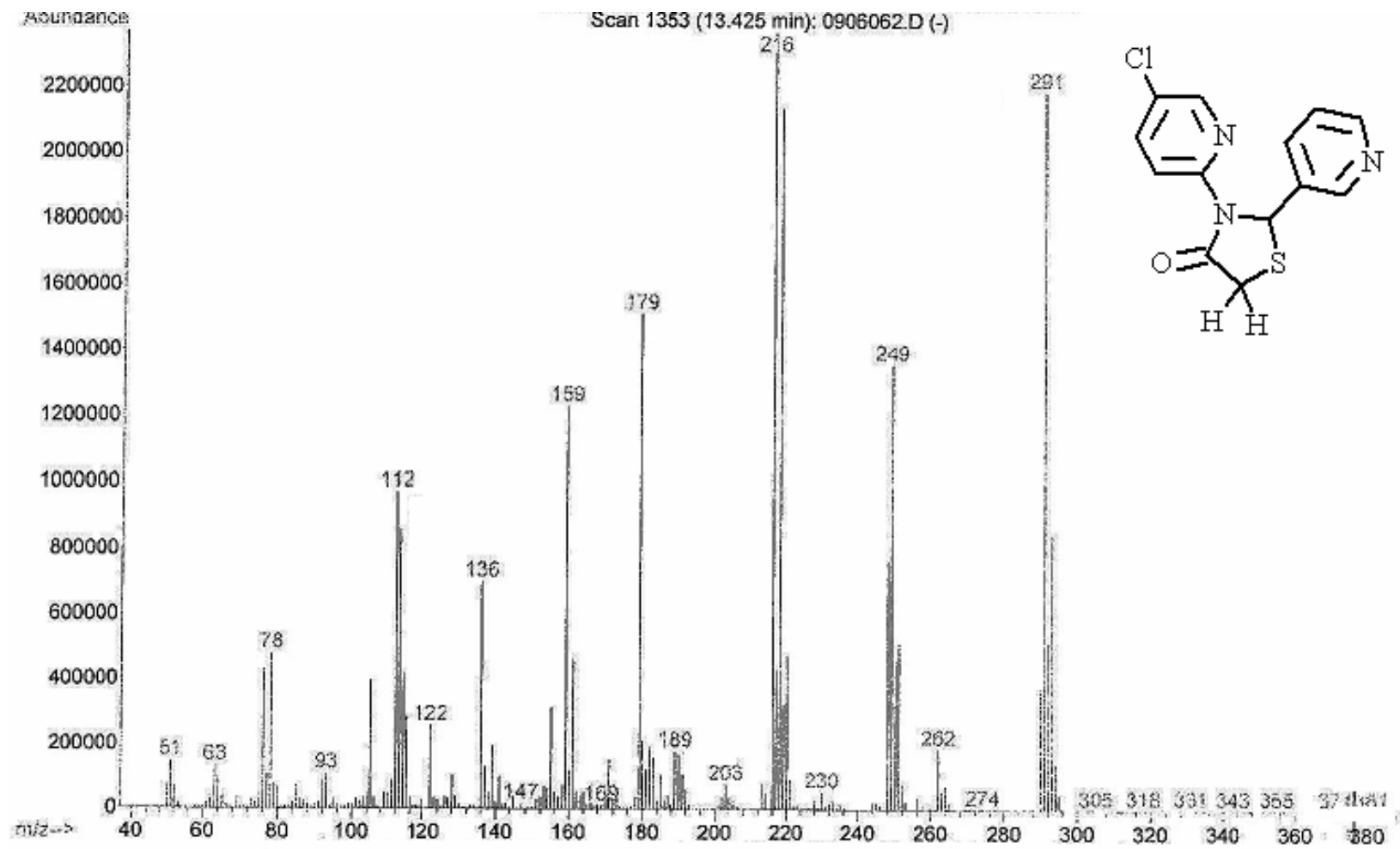
Şekil 5.37 Bileşik 6'nın FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 5.38 Bileşik 6'nın <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).

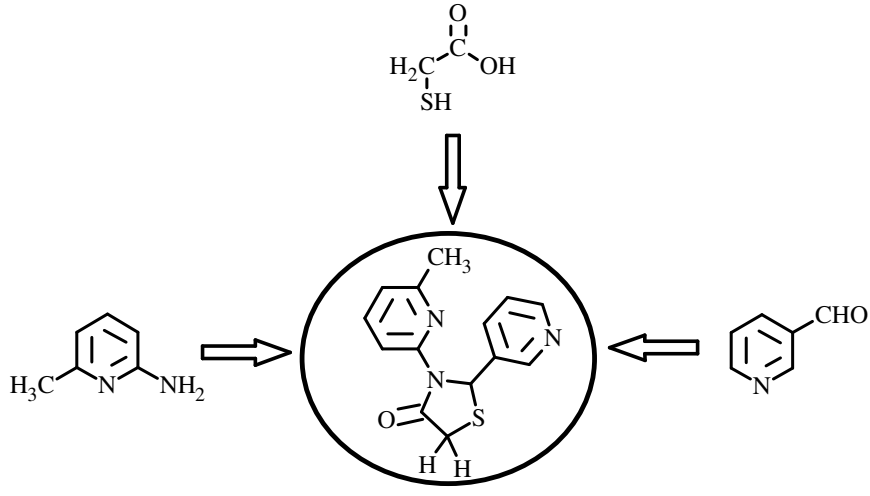


Şekil 5.39 Bileşik 6'nın <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



Şekil 5.40 Bileşik 6'nın GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

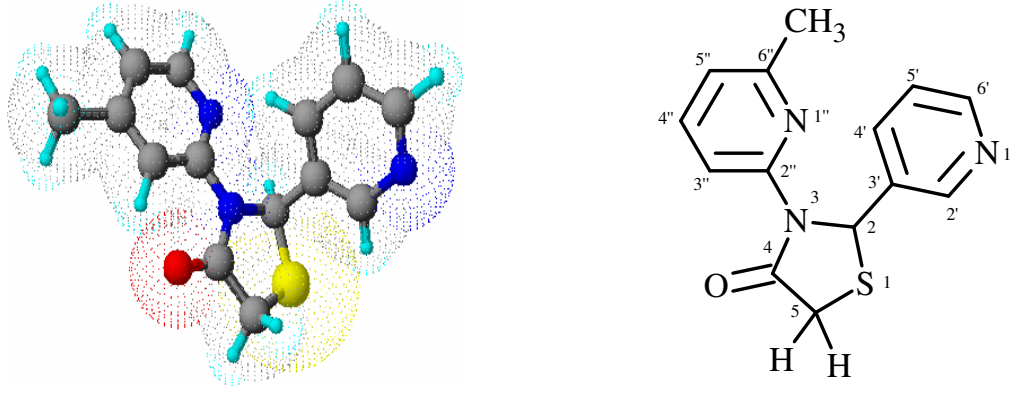
### 5.2.7 3-(6-Metilpiridin-2-il)-2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 7)



#### 5.2.7.1 Bileşik 7'nin Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.13 Bileşik 7'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	3	
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol	
Verim %	44	
Molekül formülü	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	271.3375	
Erime noktası (°C)	136-138	
Kristal yapısı/ Renk	Tabaka / Açık sarı, şeffaf	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)



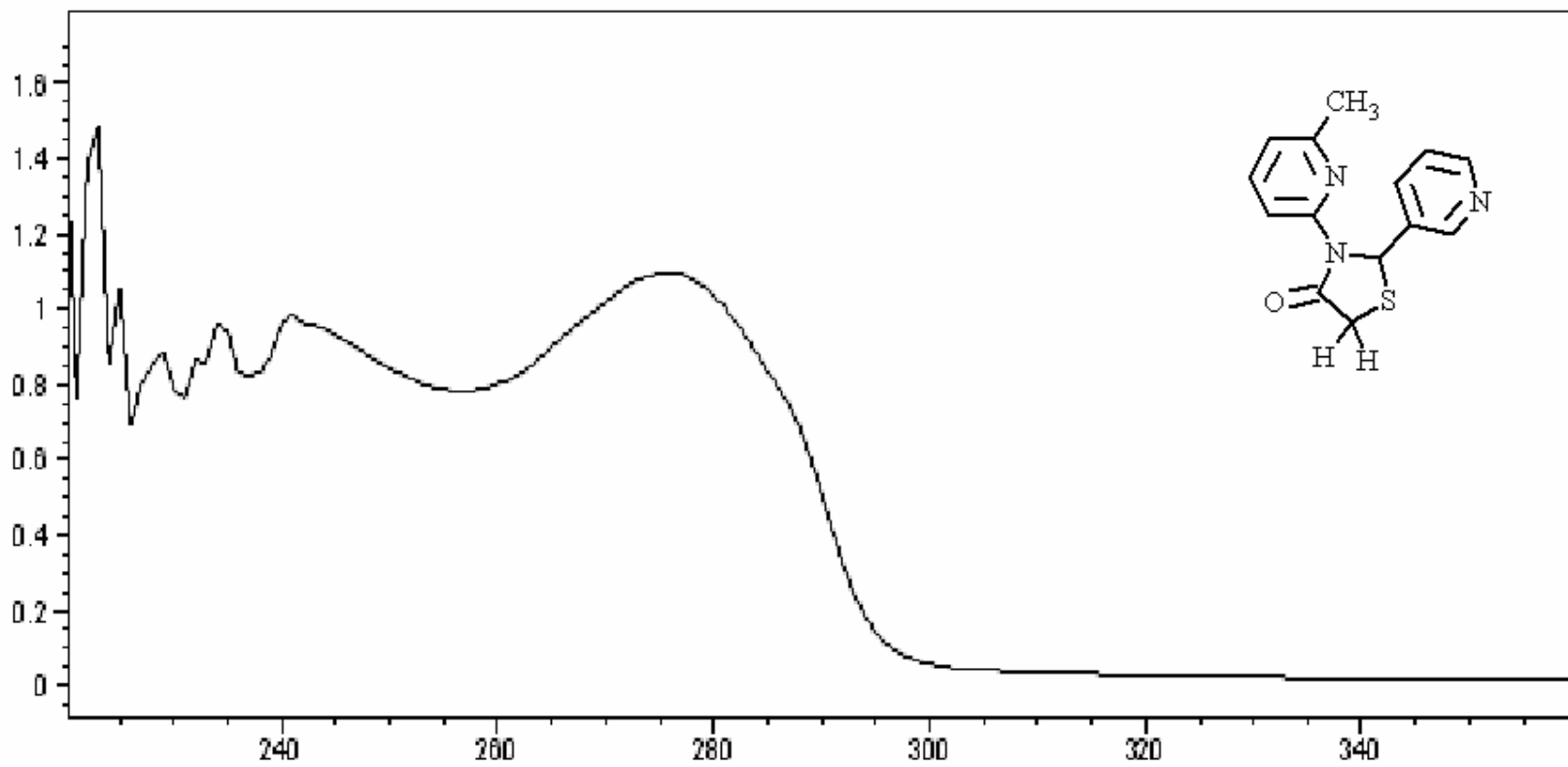
Şekil 5.41 Bileşik 7'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.

### 5.2.7.2 Spektroskopik Veriler

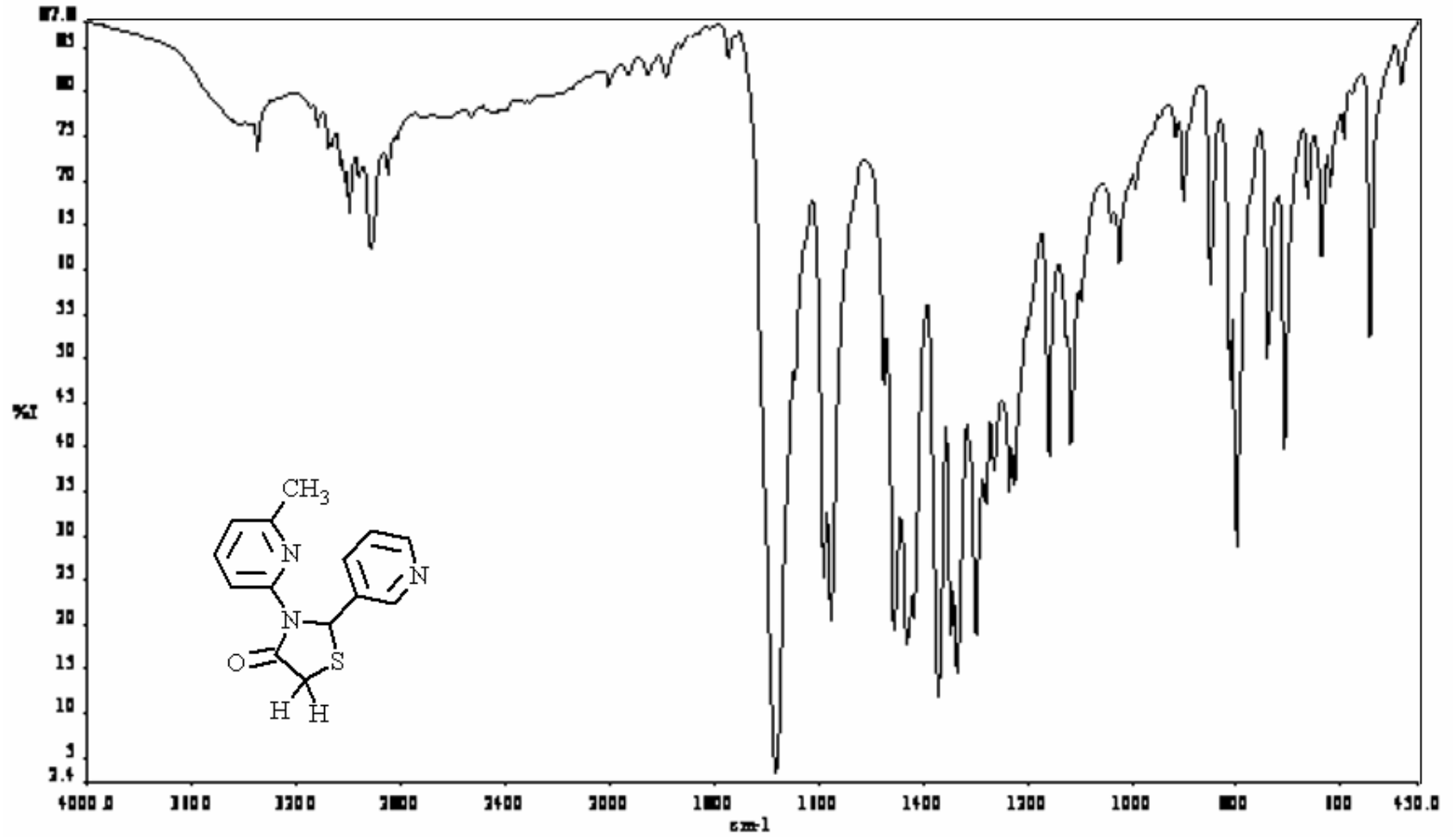
Çizelge 5.14 Bileşik 7'nin spektroskopik verileri

UV ( $\lambda_{max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	241 ve 276 nm.				
FT-IR (KBr disk)	3122-3018 (aromatik, =C-H gerilimi), 2999 ve 2916 (alifatik, C-H gerilimi), 1682 (keton, C=O gerilimi), 1591, 1576, 1456 ve 1432 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1371, 1335 ve 1300 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1160 (C-N gerilimi), 800 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .				
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	2.30 (s, C6''-H, 3H), 3.82-3.86 (d, C5'-H <sub>A</sub> , 1H), 4.01-4.05 (d, C5'-H <sub>B</sub> , 1H), 6.87 (s, C2,-H,1H), 6.82-6.84 (d, C5''-H, 1H), 7.17-7.20 (dd, C5'-H, 1H), 7.52-7.56 (t, C4''-H, 1H), 7.63-7.66 (dt, C4'-H, 1H), 7.83-7.85 (d, C3''-H, 1H), 8.43-8.45 (dd, C6''-H, 1H), 8.60-8.61 (d, C6'-H, 1H) ppm.				
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	24.14 (C6''), 61.09 (C2), 34.45 (C5), 114.02 (C3''), 120.43 (C5''), 123.68 (C5'), 134.21 (C3'), 137.33 (C4'), 138.37 (C4''), 148.81 (C2''), 149.57 (C6'), 149.73 (C2'), 157.00 (C6''), 171.02 (C4) ppm.				
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	271 (M <sup>+</sup> ), 243, 229, 198, 179, 169, 151, 139, 121, 105, 92, 78, 65, 51.				
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT	C	H	N	S
	TEORİK DEĞERLER	61.97	4.83	15.49	11.82
	ANALİZ SONUÇLARI	61.87	4.78	15.38	10.98

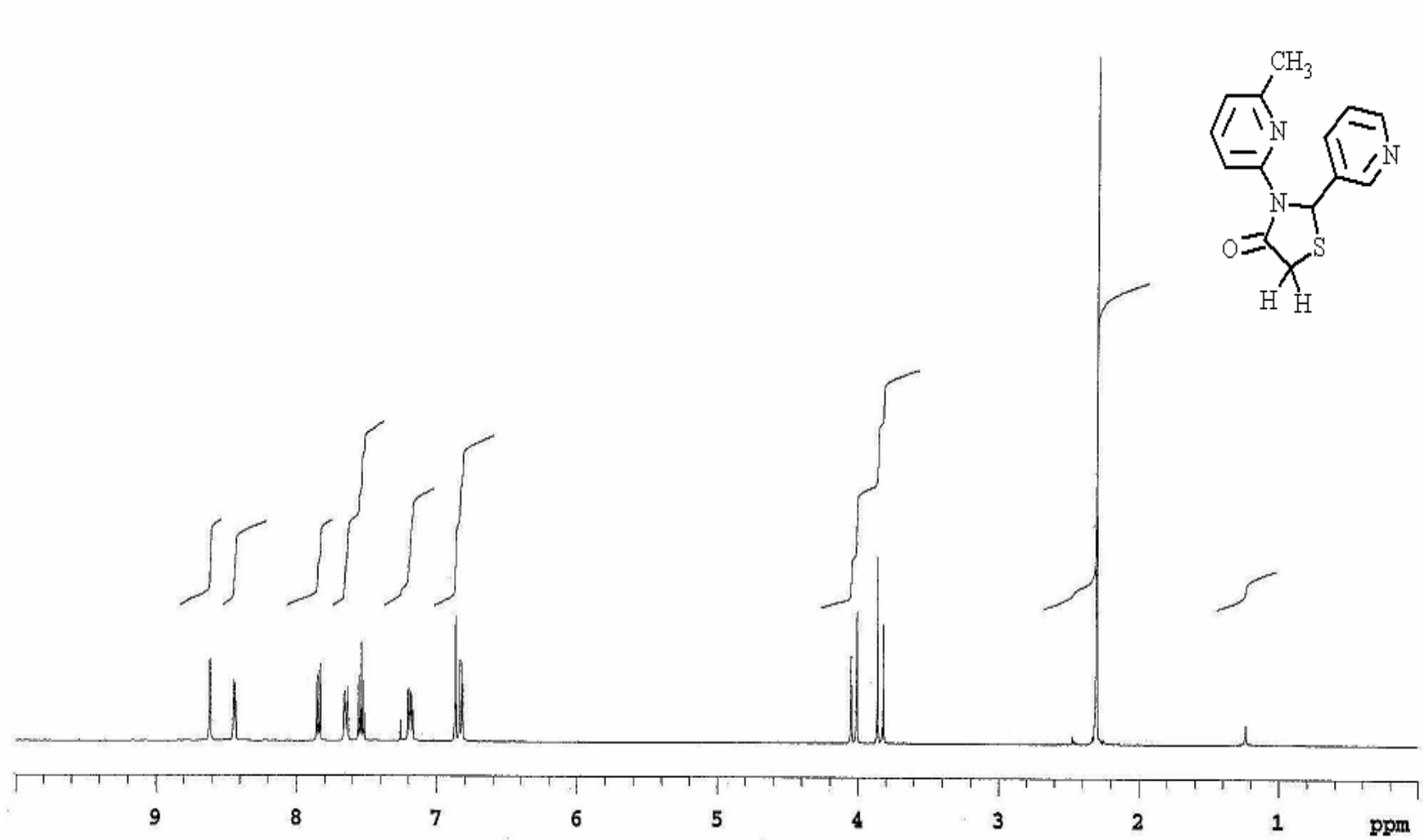




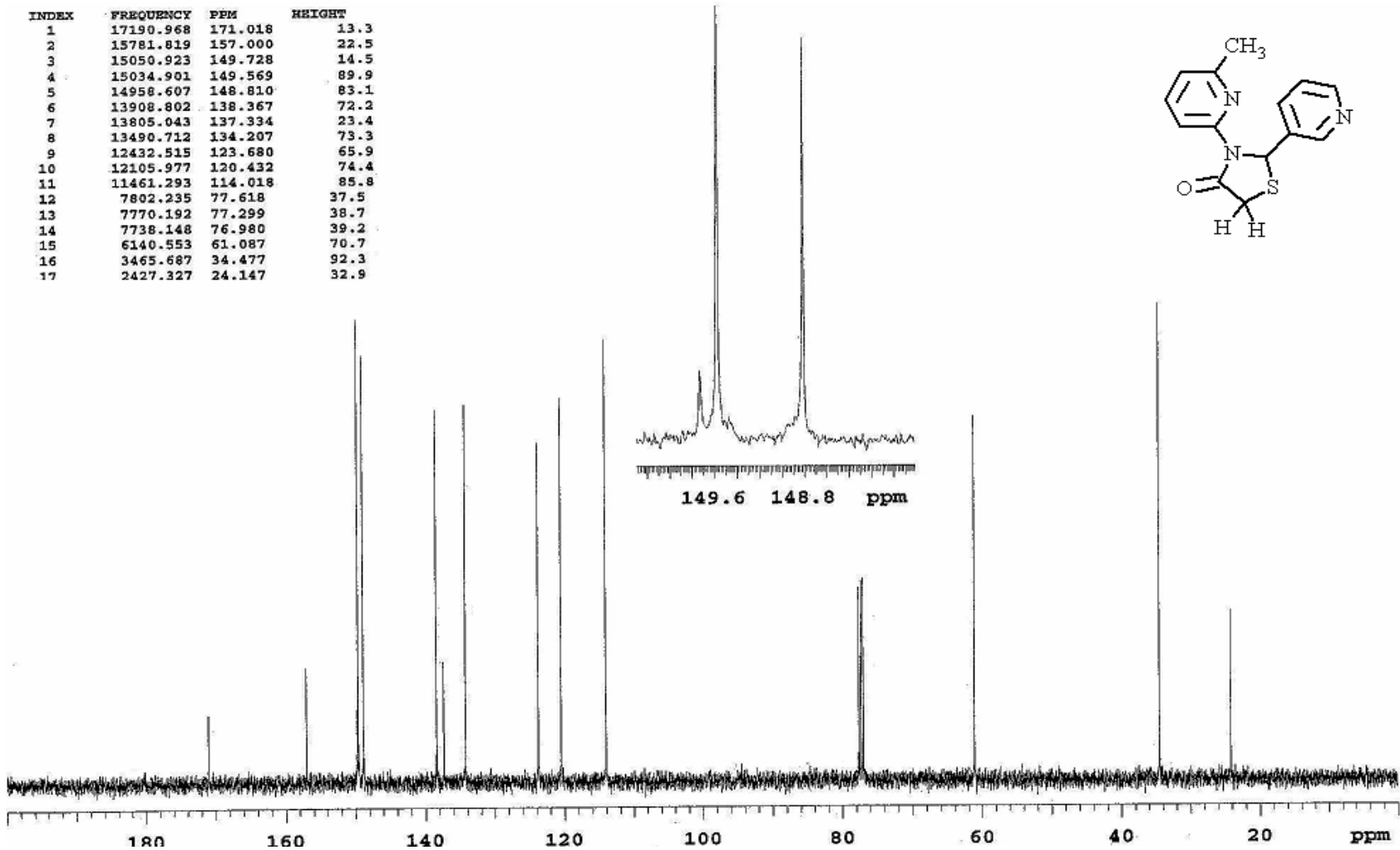
Şekil 5.42 Bileşik 7'nin UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



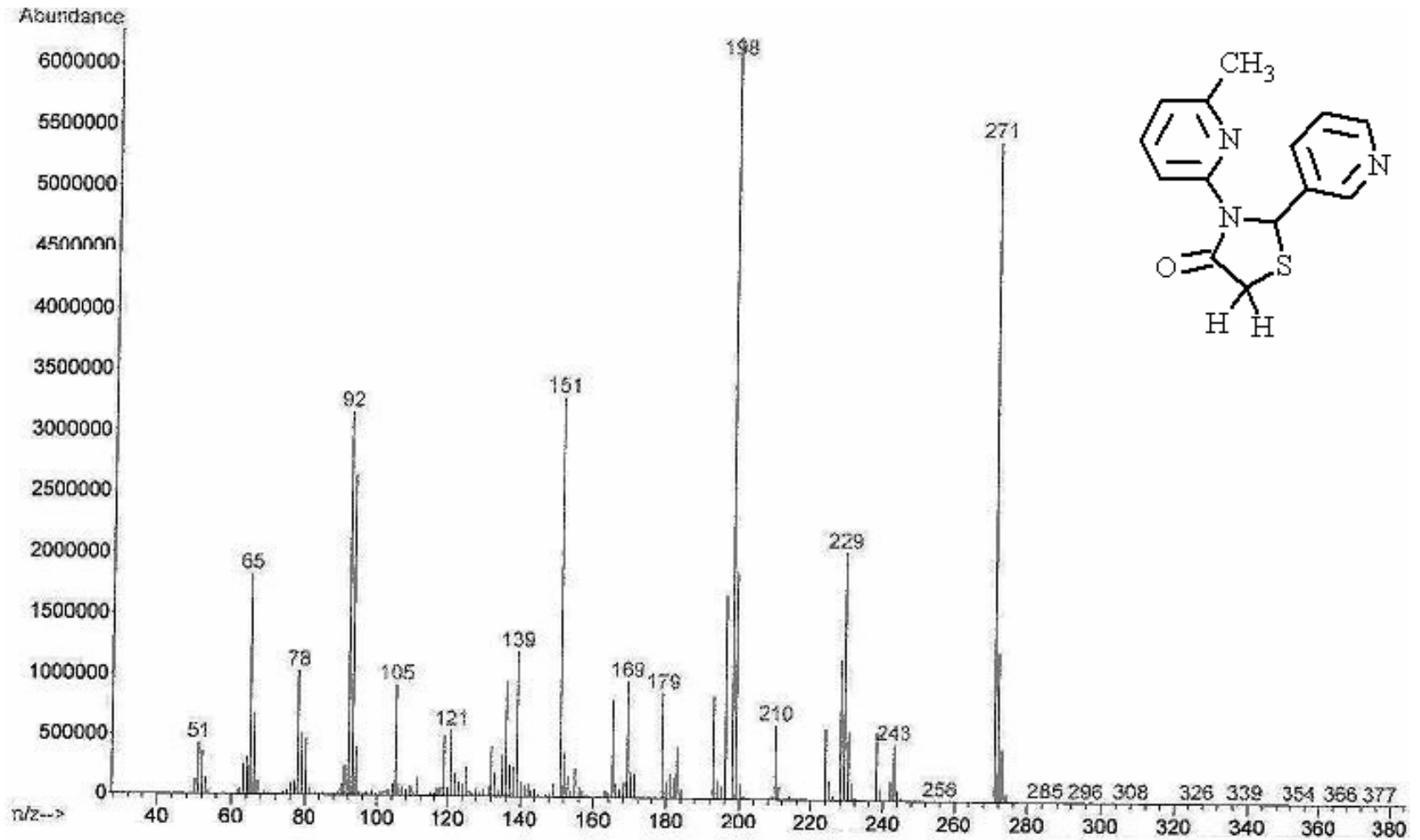
Şekil 5.43 Bileşik 7'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 5.44 Bileşik 7'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

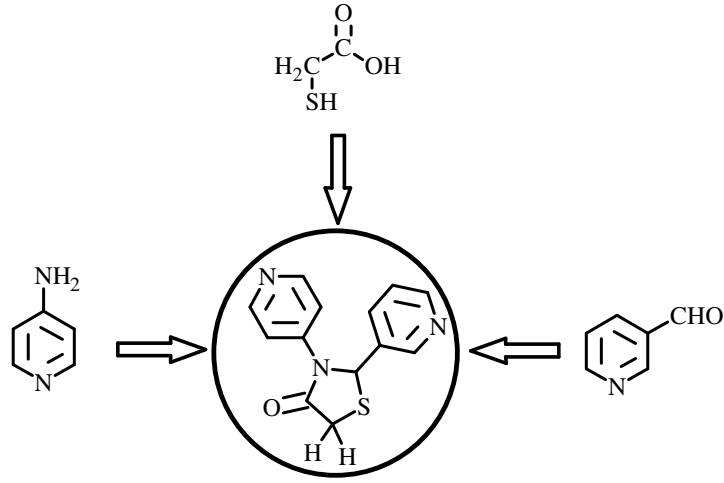


Şekil 5.45 Bileşik 7'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 5.46 Bileşik 7'nin GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

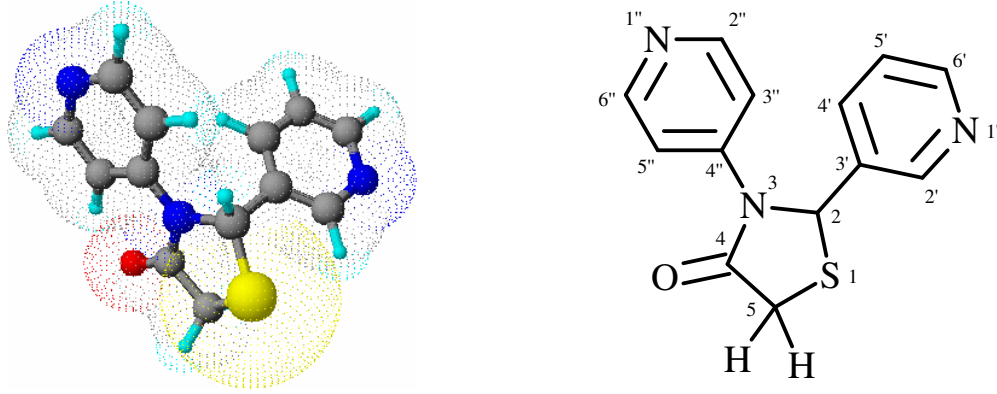
### 5.2.8 2-Piridin-2-il-4-piridin-4-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 8)



#### 5.2.8.1 Bileşik 8'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.15 Bileşik 8'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	4
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol : su
Verim %	12
Molekül formülü	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS
Molekül ağırlığı (g/mol)	257.3109
Erime noktası (°C)	165-166
Kristal yapısı/ Renk	Çubuk/ Renksiz, şeffaf
Çözünürlük	n-Hekzan      çözüdür (sıcakta) Toluen      çözüdür Kloroform      çözüdür Etil asetat      çözüdür Metilen klorür      çözüdür Aseton      çözüdür Etil alkol      çözüdür (sıcakta)

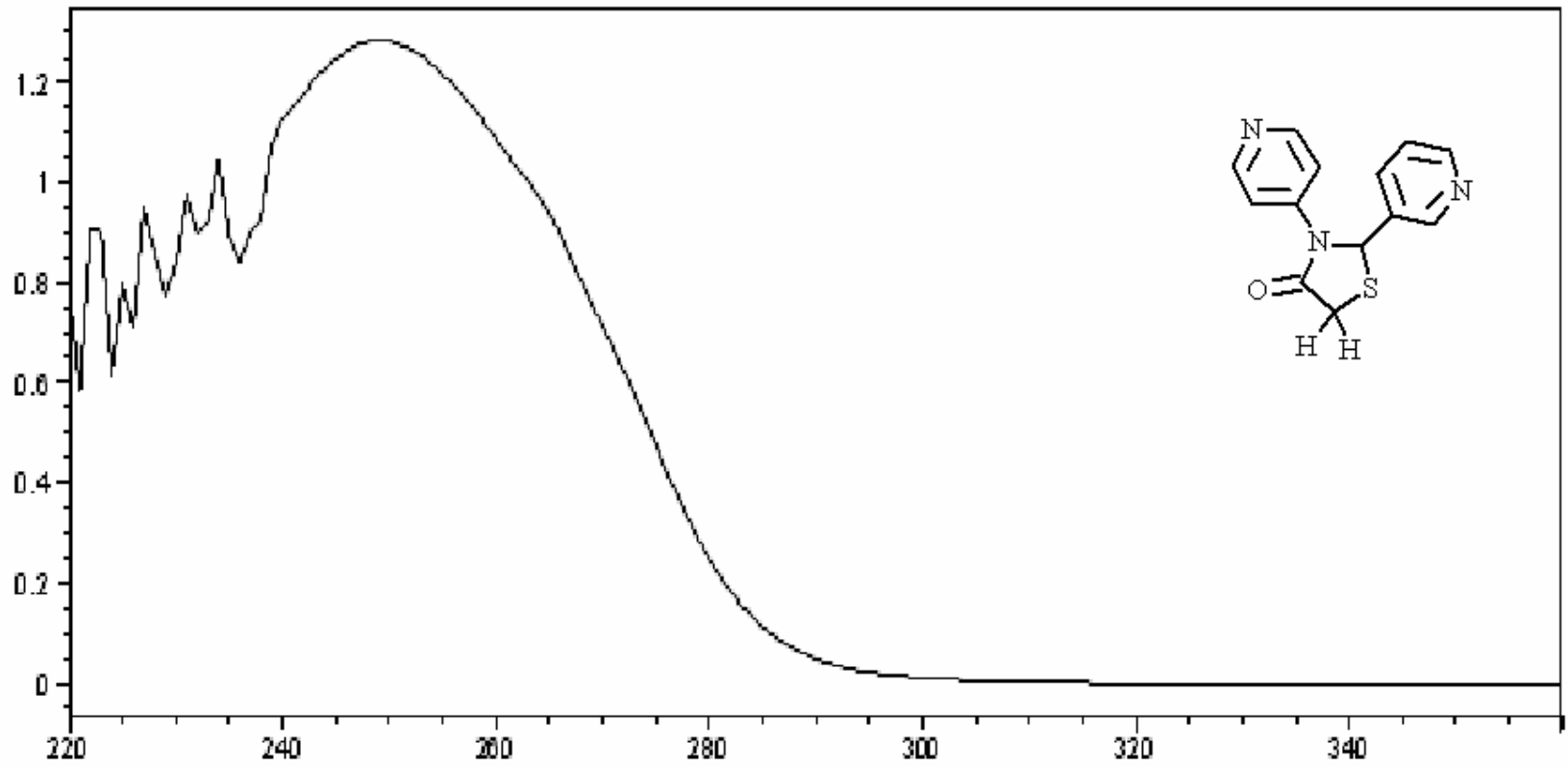


Şekil 5.47 Bileşik 8'in moleküler modeli ve yapısal formülü.

### 5.2.8.2 Spektroskopik Veriler

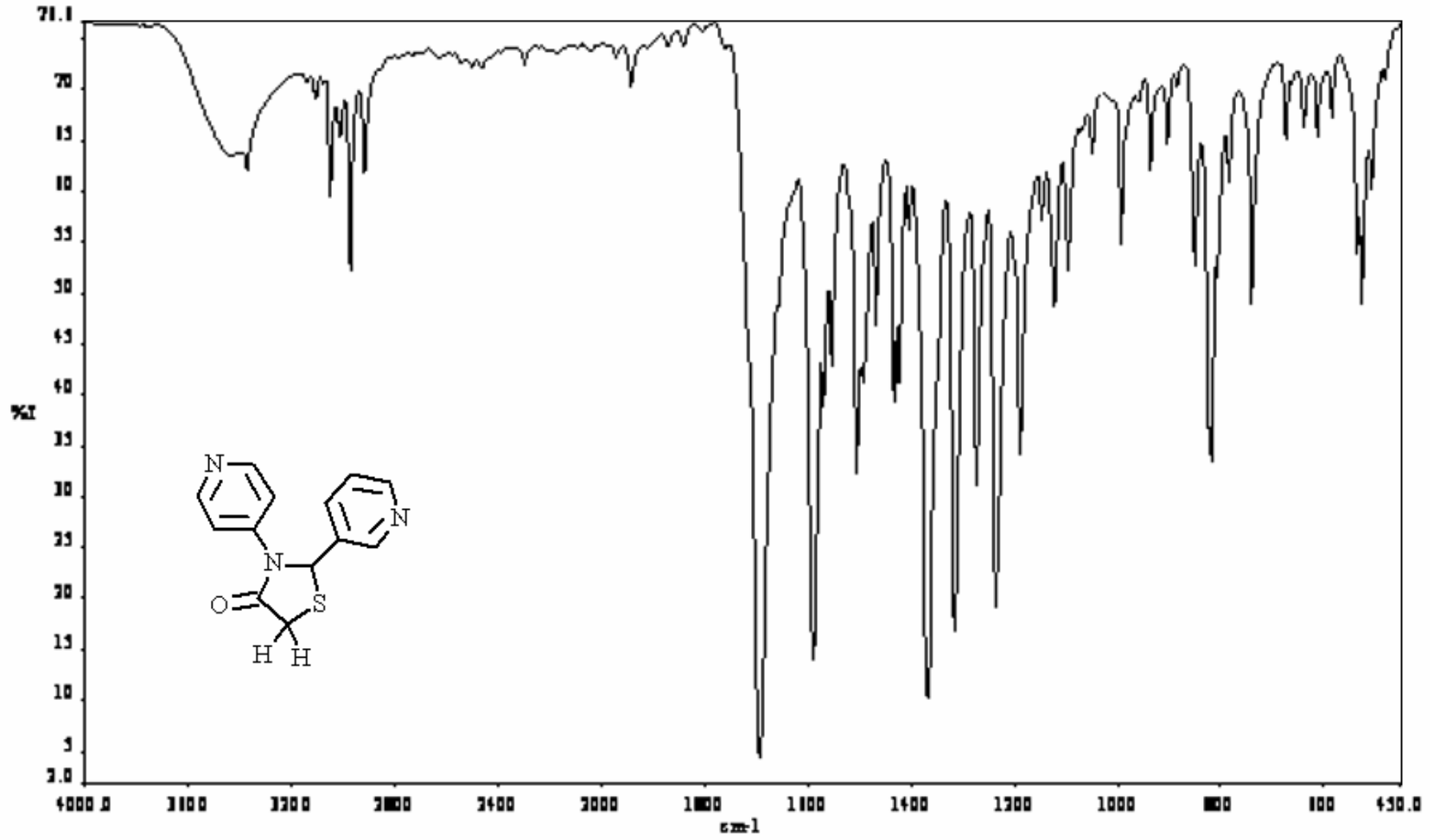
Çizelge 5.16 Bileşik 8'in spektroskopik verileri

UV ( $\lambda_{max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	248 nm.
FT-IR (KBr disk)	3110-3015 (aromatik, =C-H gerilimi), 2977 ve 2922 (alifatik, C-H gerilimi), 1696 (keton, C=O gerilimi), 1594, 1575, 1506 ve 1436 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1372, 1324 ve 1240 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1130 (C-N gerilimi), 820 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	3.74-3.80 (d, C5-H <sub>A</sub> , 1H), 4.06-4.09 (d, C5-H <sub>B</sub> , 1H), 6.22 (s, C2-H, 1H), 7.13-8.60 (m, heteroaromatik-CH, 6H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	33.43 (C5), 63.84 (C2), 115.91 (C3'' ve C5''), 119.64 (C5'), 122.88 (C3'), 137.87 (C4'), 145.16 (C6'), 150.42 (C4''), 150.82 (C2'' ve C6''), 157.64 (C2'), 172.61 (C4) ppm.
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	257 (M <sup>+</sup> ), 184, 155, 105, 78, 51.

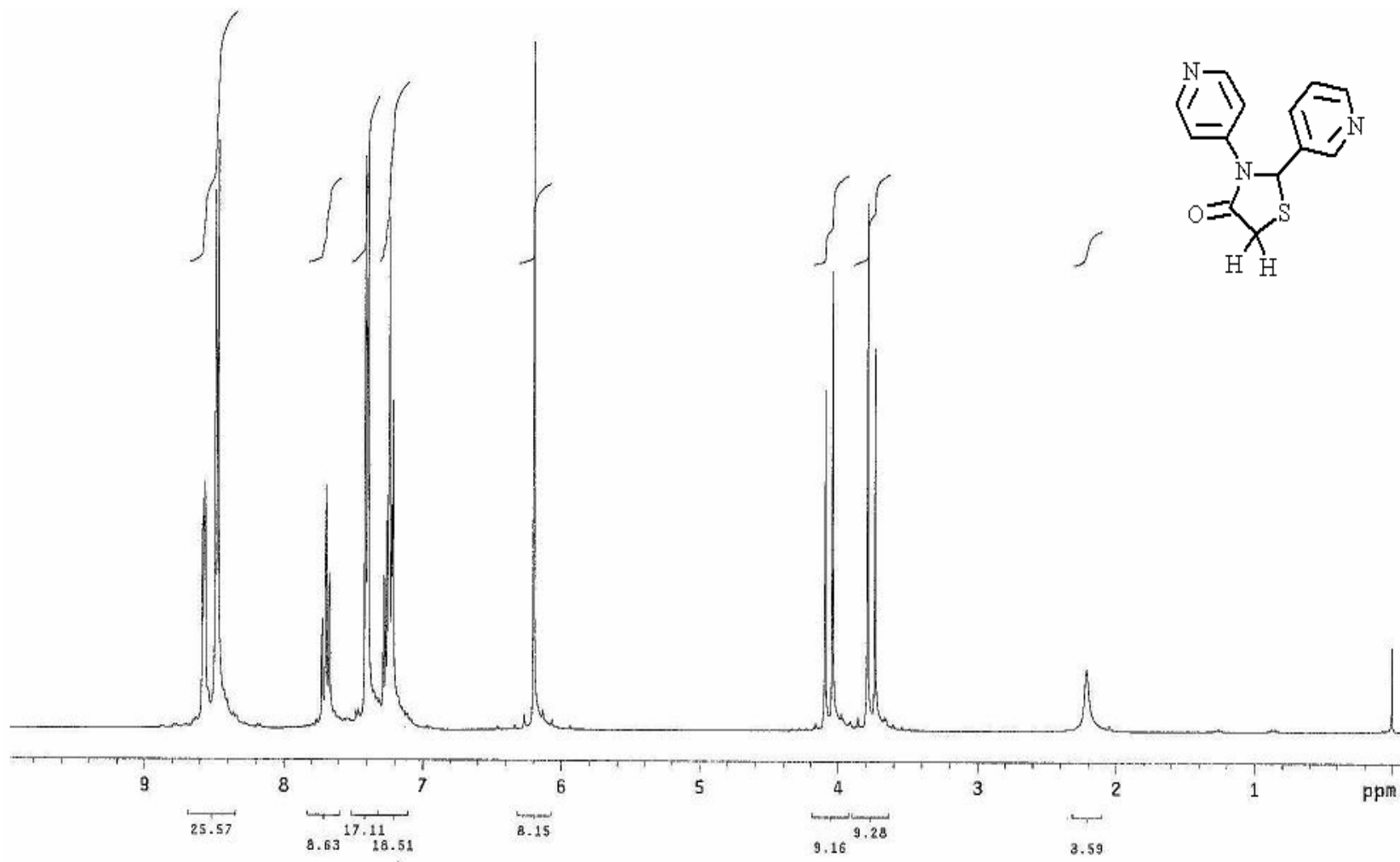


Şekil 5.48 Bileşik 8'in UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

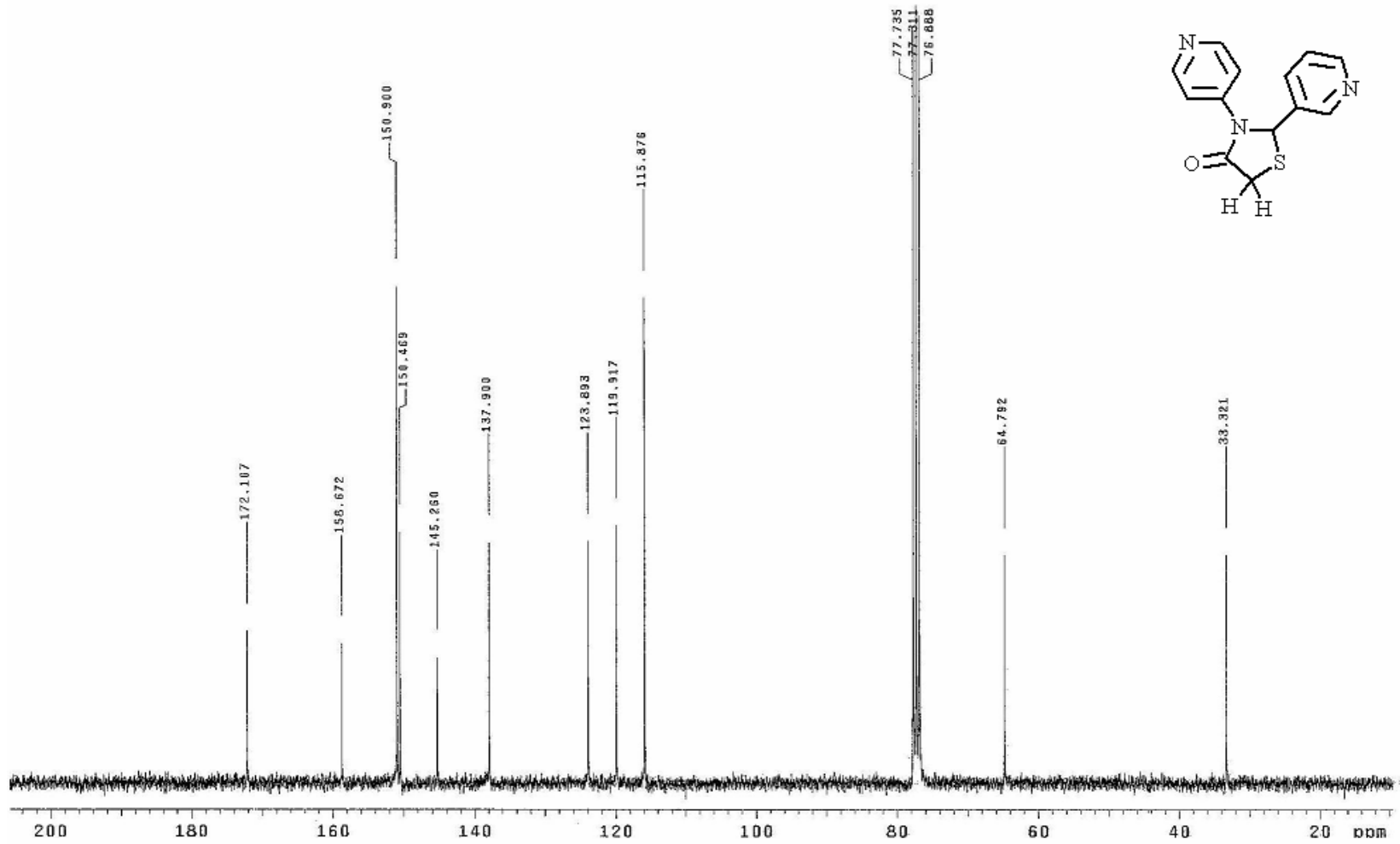




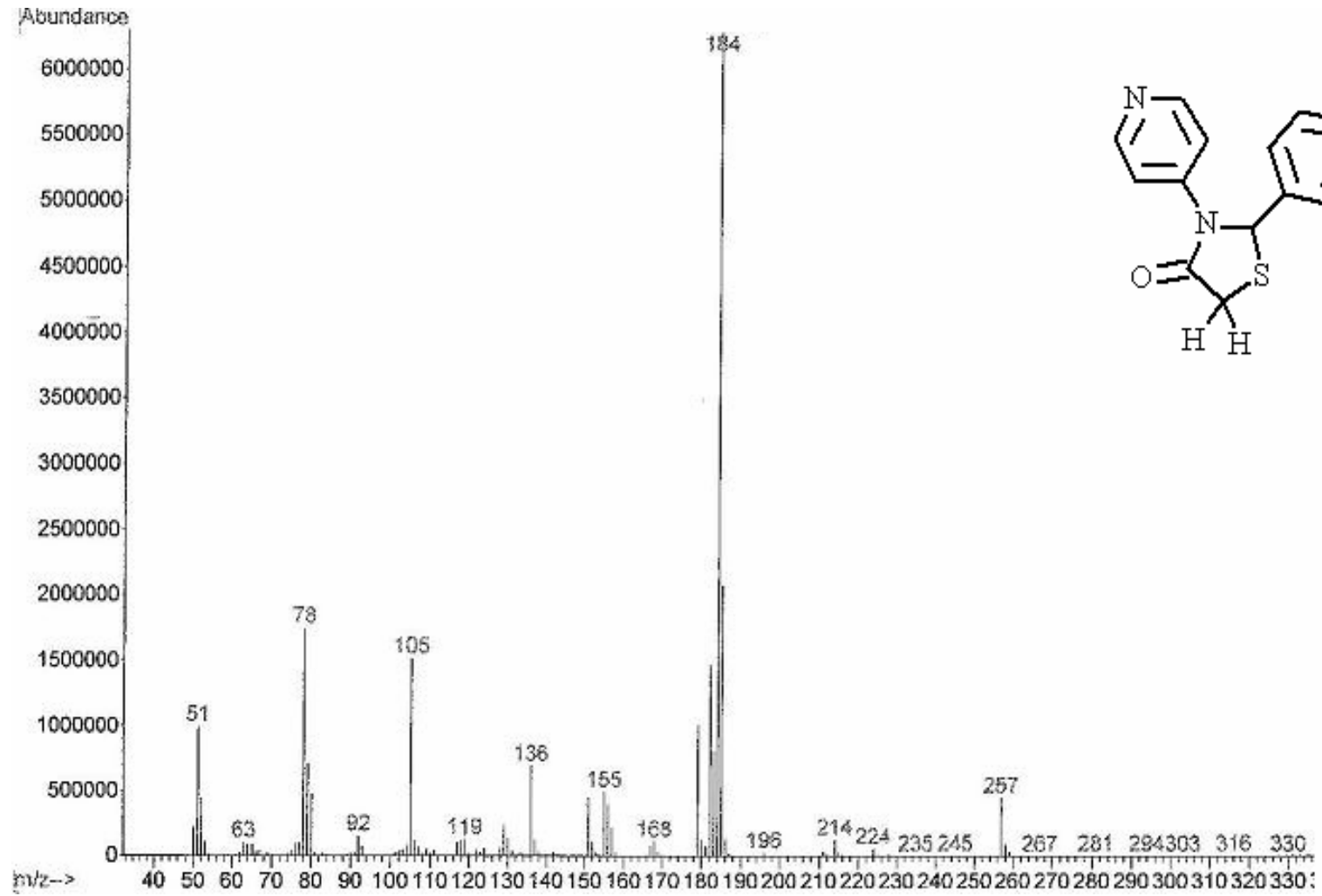
Şekil 5.49 Bileşik 8'in FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 5.50 Bileşik 8'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

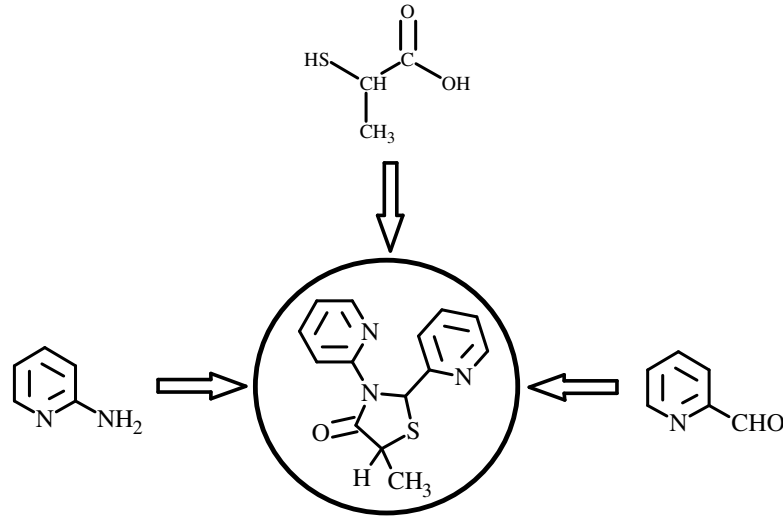


Şekil 5.51 Bileşik 8'in  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 5.52 Bileşik 8'in GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

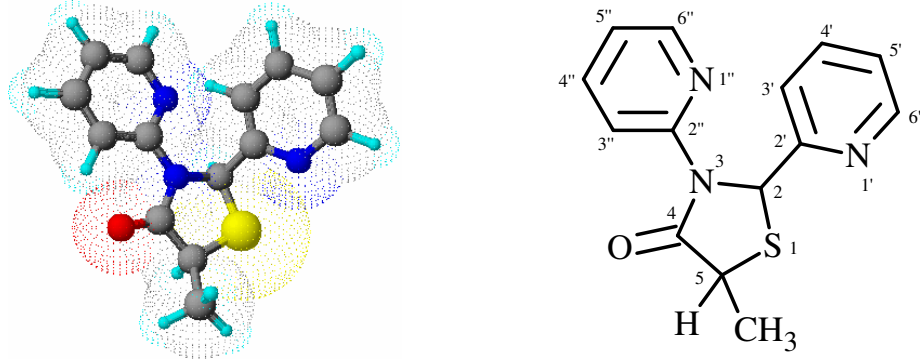
### 5.2.9 5-Metil-2,3-dipiridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 9)



#### 5.2.9.1 Bileşik 9'un Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.17 Bileşik 9'un reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	2	
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol	
Verim %	67	
Molekül formülü	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	271.3375	
Erime noktası (°C)	140-142	
Kristal yapısı/ Renk	İğne / Açık sarı	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)

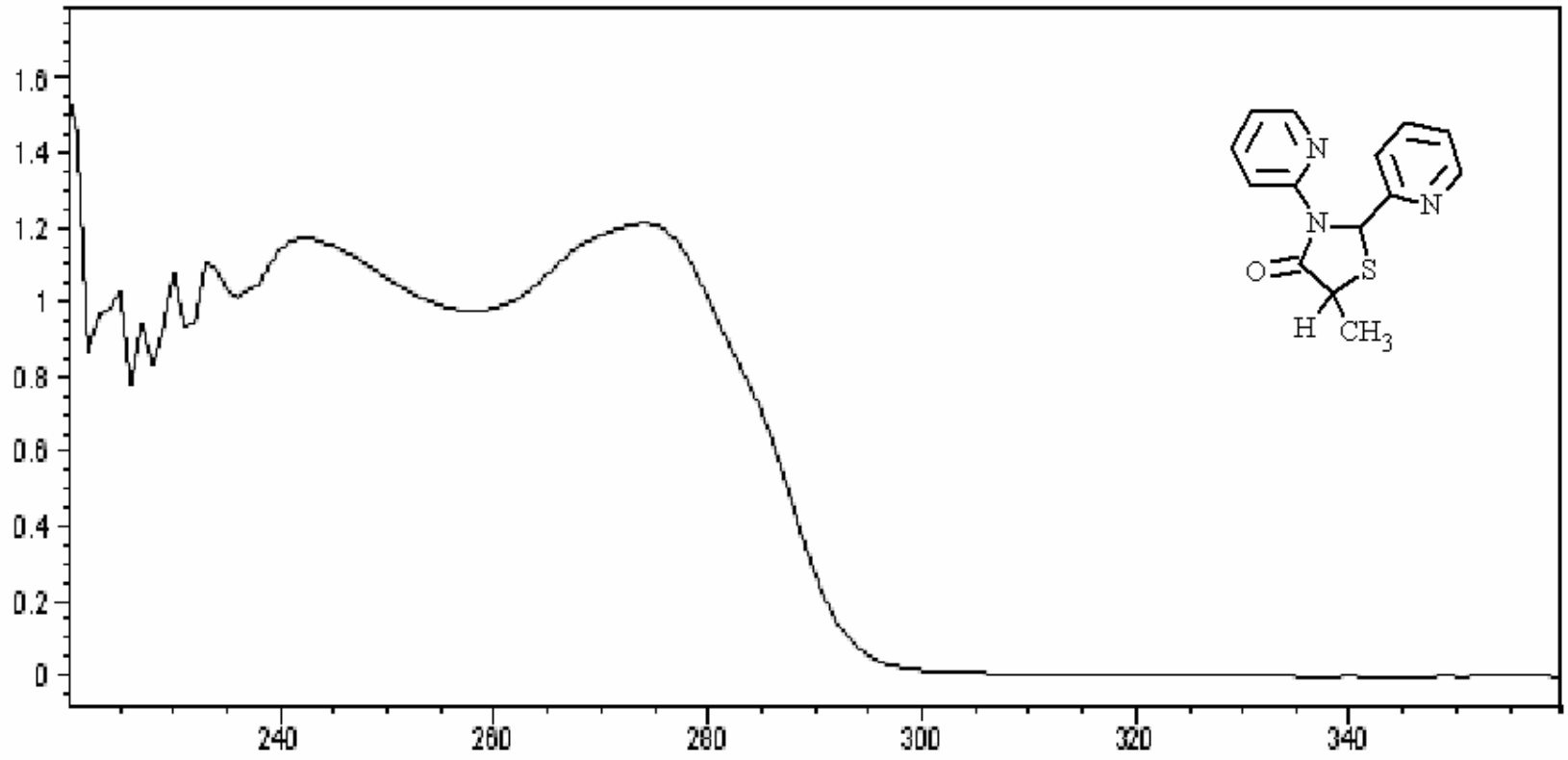


Şekil 5.53 Bileşik 9'un moleküler modeli ve yapısal formülü.

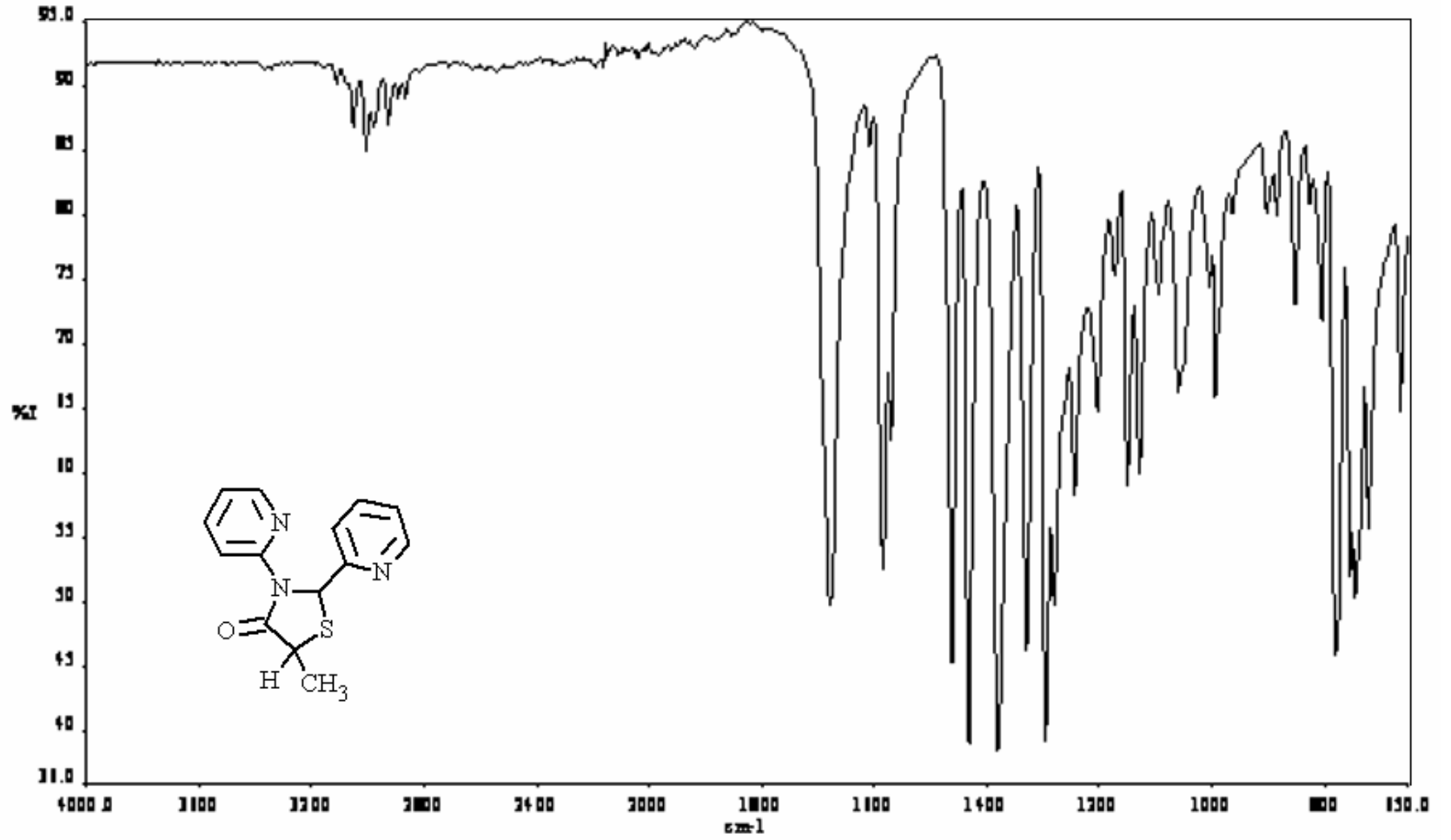
### 5.2.9.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.18 Bileşik 9'un spektroskopik verileri

UV ( $\lambda_{\max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	242 ve 274 nm.				
FT-IR (KBr disk)	3112-3009 (aromatik, =C-H gerilimi), 2982 ve 2868 (alifatik, C-H gerilimi), 1680 (keton, C=O gerilimi), 1585, 1570, 1463 ve 1433 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1380, 1330 ve 1296 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1150 (C-N gerilimi), 781 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .				
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	1.60-1.62 (d, izomer A, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 1.71-1.73 (d, izomer B, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 4.07-4.13 (q, izomer A, C5-H, 1H), 4.37-4.42 (q, izomer B, C5-H, 1H), 6.73 (s, izomer A, C2-H, 1H), 6.83 (s, izomer B, C2-H, 1H), 6.93-8.50 (m, A ve B izomerlerinin heteroaromatik halka-CH, 16H) ppm.				
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	17.49 (izomer A, C5-CH <sub>3</sub> ), 21.34 (izomer B, C5-CH <sub>3</sub> ), 42.29 (izomer A, C5), 42.40 (izomer B, C5), 61.15 (izomer A, C2), 62.54 (izomer B, C2), 116.56-160.63 (m, A ve B izomerlerinin heteroaromatik karbon atomları, 20C), 174.73 (C4) ppm.				
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	271 (M <sup>+</sup> ), 238, 210, 193, 184, 165, 156, 137, 121, 105, 92, 78, 51.				
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT	C	H	N	S
	TEORİK DEĞERLER	61.97	4.83	15.49	11.82
	ANALİZ SONUÇLARI	62.08	4.93	15.69	10.92

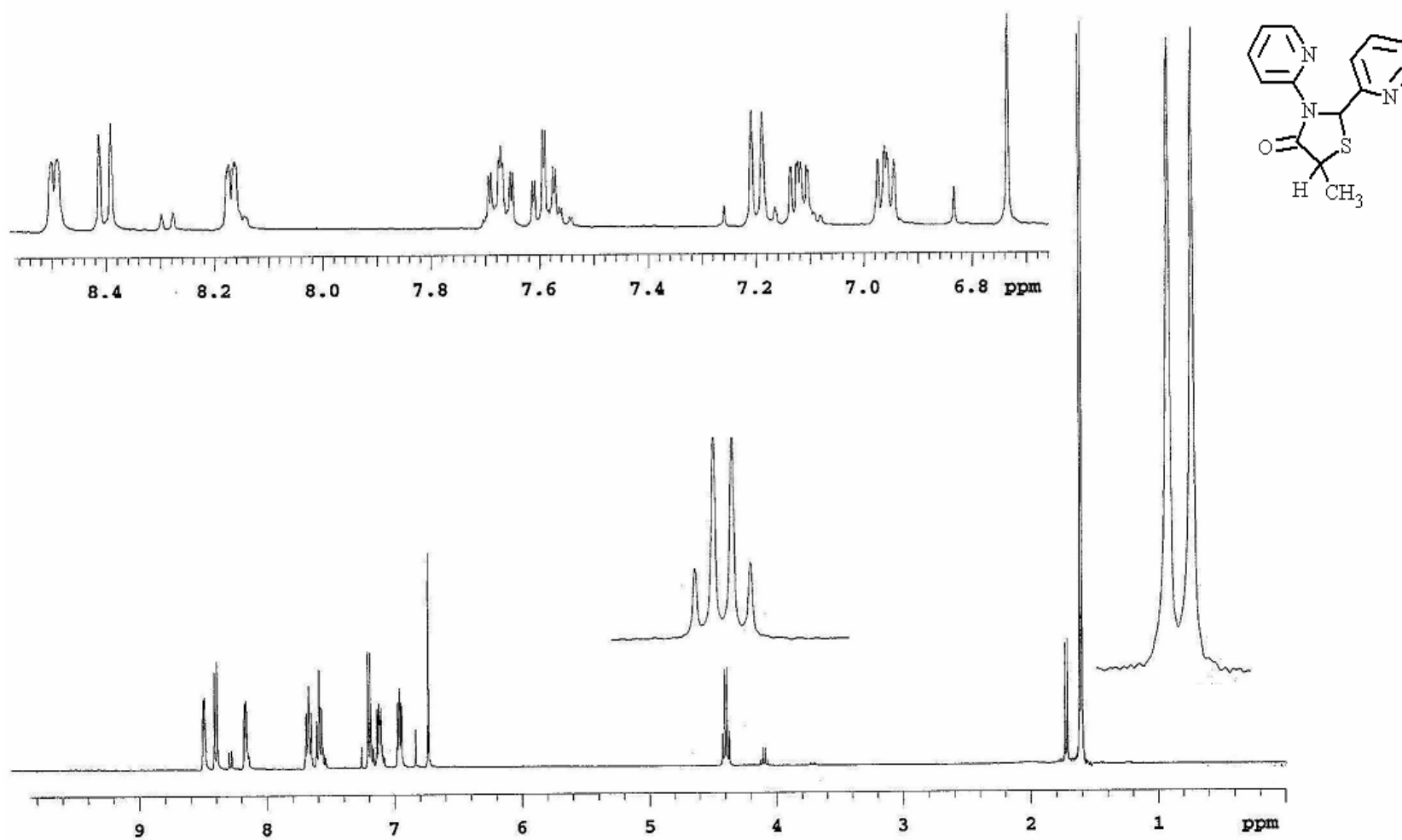


Şekil 5.54 Bileşik 9'un UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



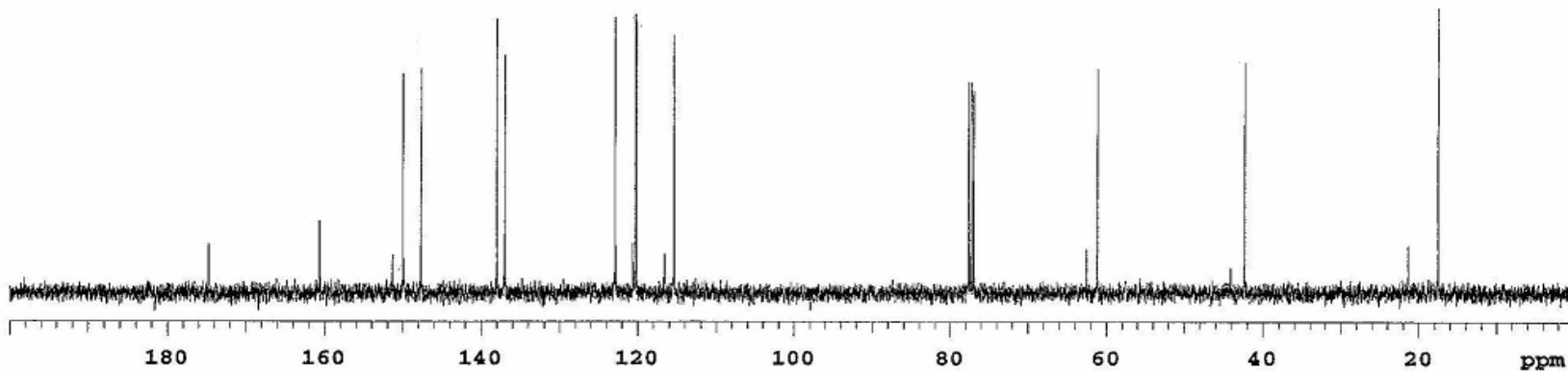
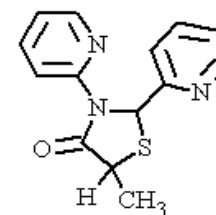
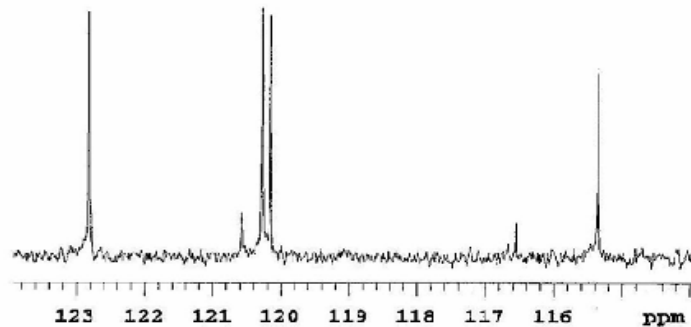
Şekil 5.55 Bileşik 9'un FT-IR spektrumu (KBr disk).



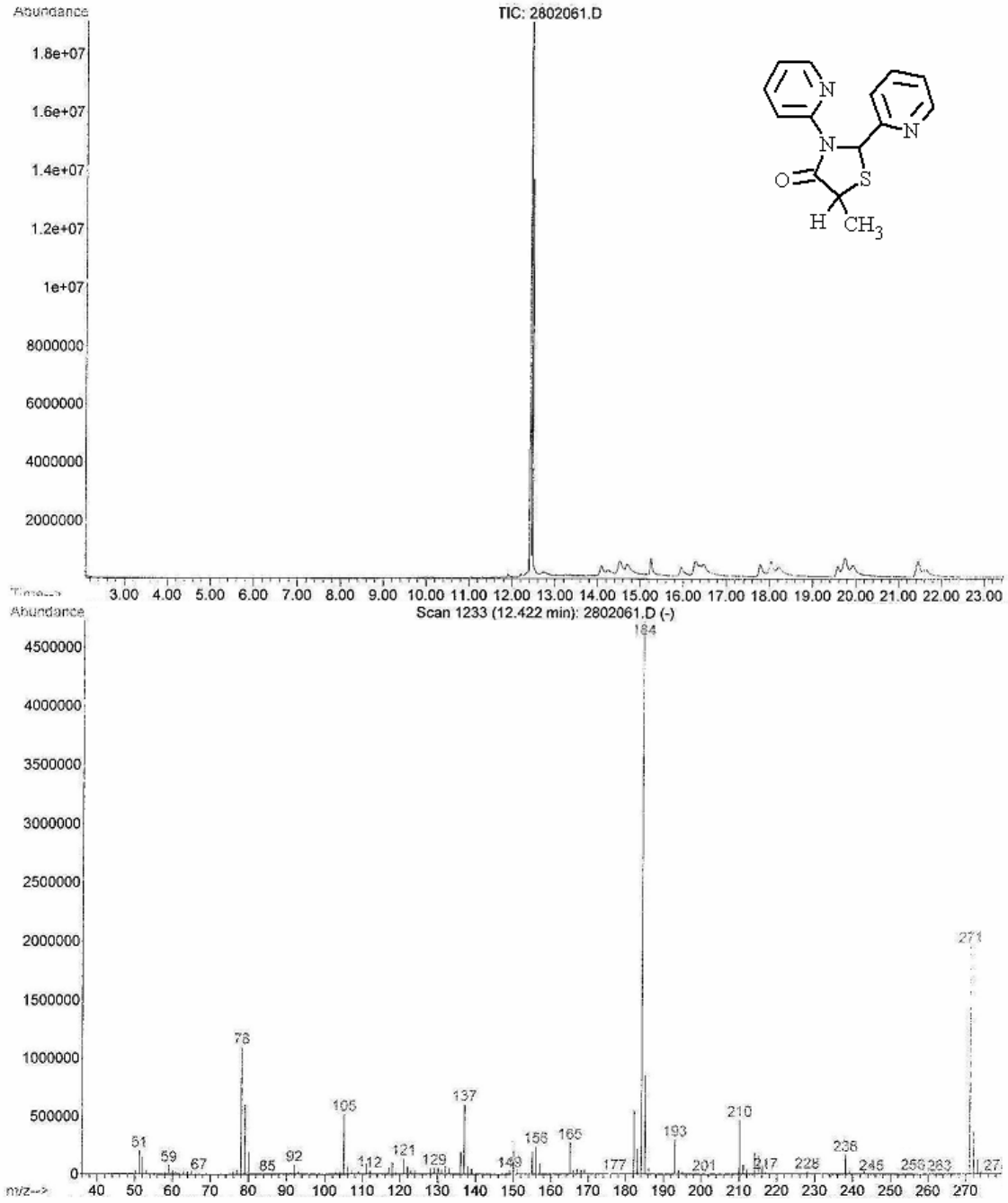


Şekil 5.56 Bileşik 9'un  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	17564.045	174.729	8.3
2	16146.504	160.627	12.2
3	15208.851	151.300	6.4
4	15074.574	149.964	37.1
5	15060.078	149.820	5.9
6	14847.981	147.710	7.9
7	14840.352	147.634	41.0
8	13869.893	137.979	46.5
9	13864.552	137.926	7.9
10	13775.288	137.038	10.0
11	13769.185	136.978	40.3
12	12347.065	122.830	46.7
13	12341.725	122.777	8.1
14	12121.235	120.584	8.5
15	12089.955	120.272	47.3
16	12077.748	120.151	45.9
17	11716.877	116.561	6.6
18	11595.570	115.354	43.8
19	7799.946	77.595	35.8
20	7767.903	77.276	35.7
21	7735.859	76.957	34.3
22	6287.037	62.544	7.5
23	6146.656	61.148	37.9
24	4250.752	42.287	39.0
25	2145.039	21.339	8.0
26	1758.229	17.491	48.4

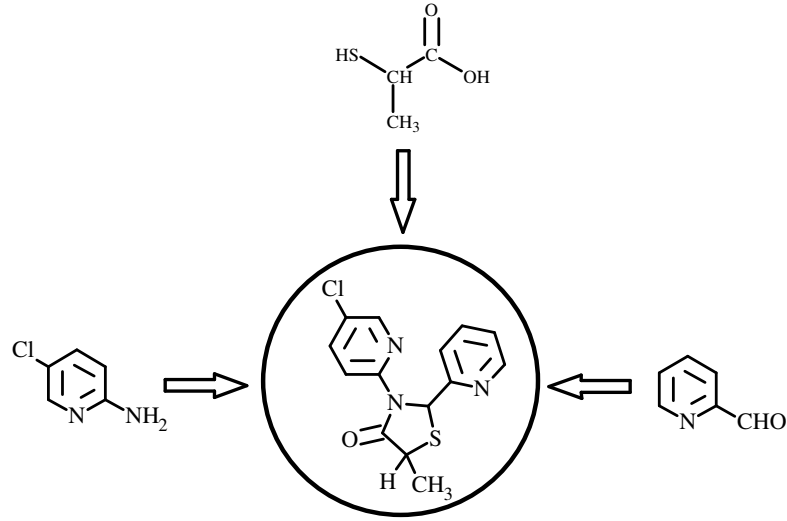


Şekil 5.57 Bileşik 9'un  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 5.58 Bileşik 9'un GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

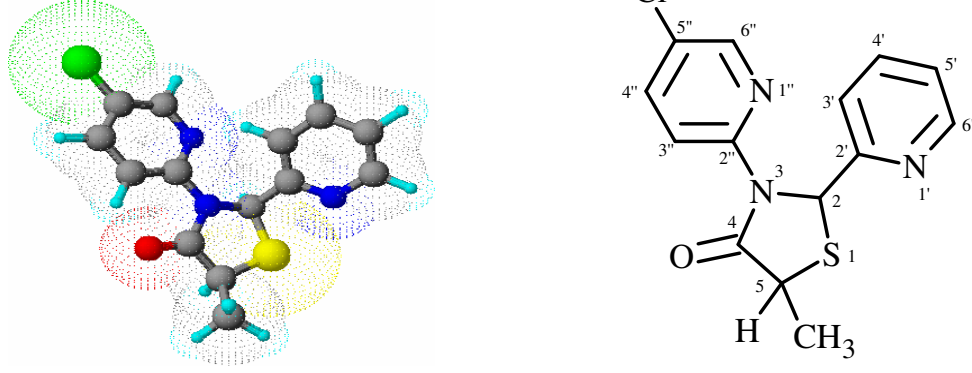
### 5.2.10 3-(5-Kloropiridin-2-il)-5-metil-2piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 10)



#### 5.2.10.1 Bileşik 10'un Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.19 Bileşik 10'un reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	2	
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol : su	
Verim %	62	
Molekül formülü	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	305.7825	
Erime noktası (°C)	72-74	
Kristal yapısı/ Renk	Çubuk / Krem, şeffaf	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)

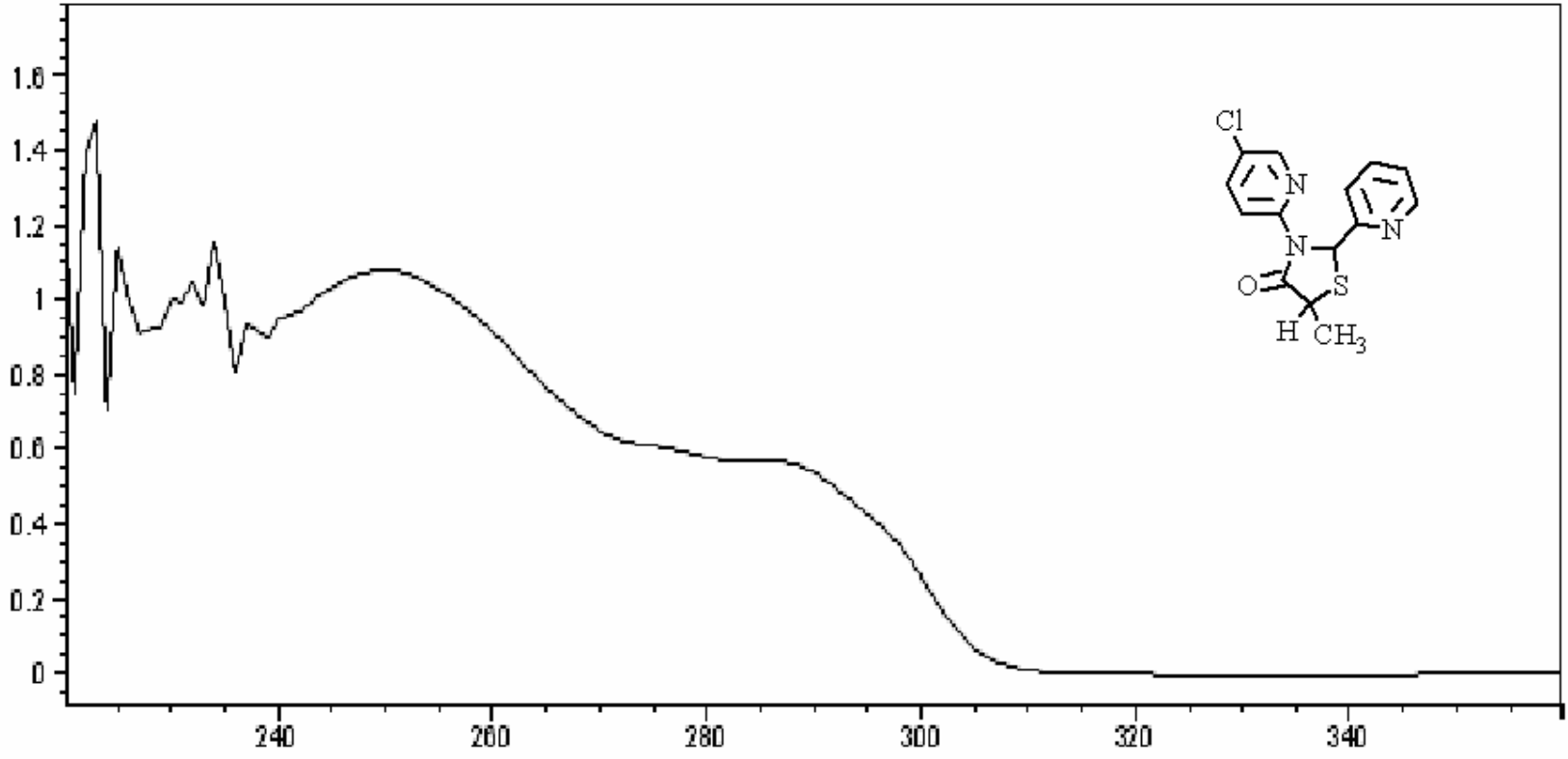


Şekil 5.59 Bileşik 10'un moleküler modeli ve yapısal formülü .

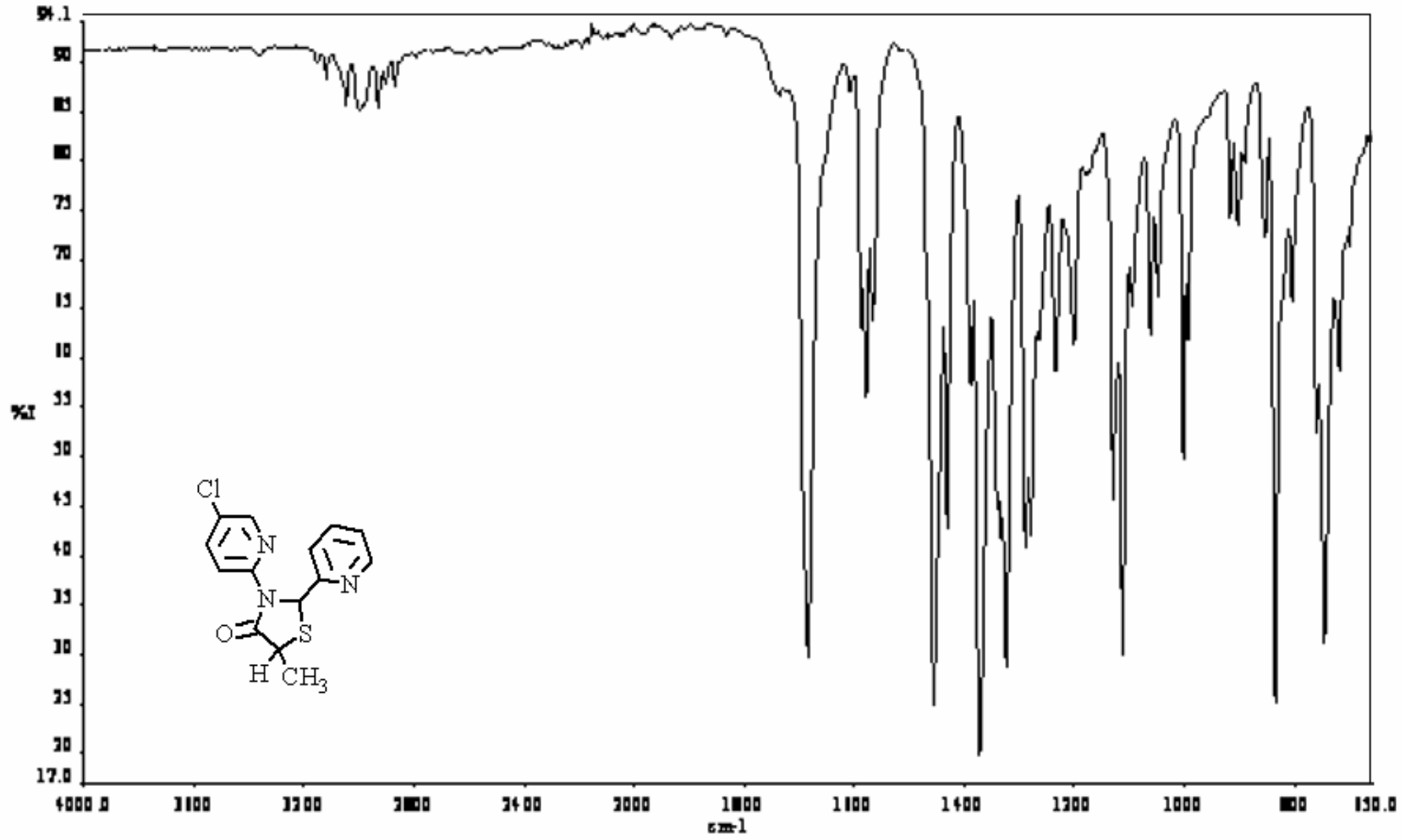
### 5.2.10.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.20 Bileşik 10'un spektroskopik verileri

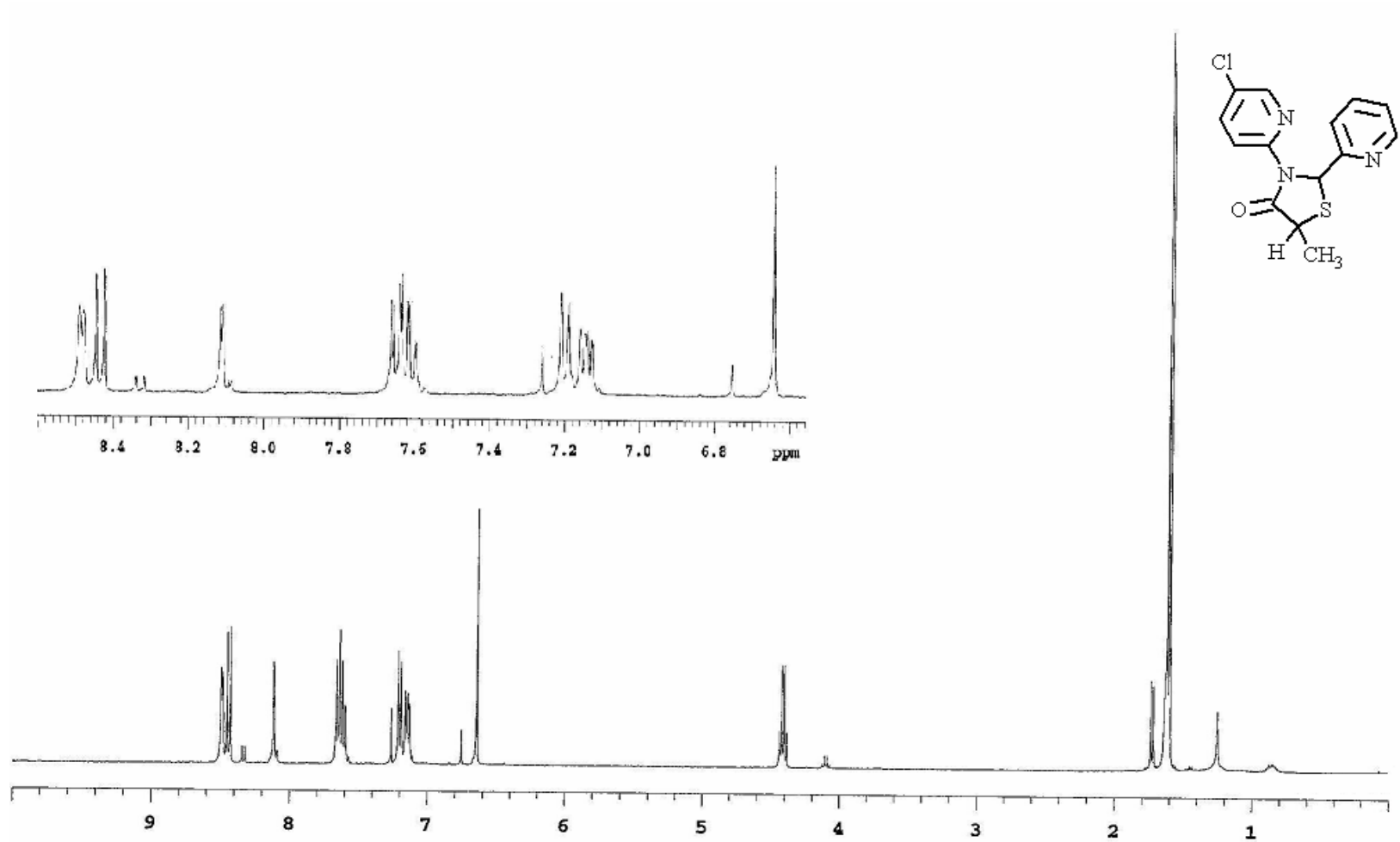
UV ( $\lambda_{max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	250 ve 286 nm.				
FT-IR (KBr disk)	3122-3050 (aromatik, =C-H gerilimi), 2996 ve 2872 (alifatik, C-H gerilimi), 1684 (keton, C=O gerilimi), 1589, 1579, 1456 ve 1431 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1373, 1324 ve 1289 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1112 (C-N gerilimi), 835 (C-Cl gerilimi), 746 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .				
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	1.60-1.62 (d, izomer A, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 1.72-1.74 (d, izomer B, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 4.09-4.11 (q, izomer A, C5-H, 1H), 4.39-4.44 (q, izomer B, C5-H, 1H), 6.64 (s, izomer A, C2-H, 1H), 6.75 (s, izomer B, C2-H, 1H), 7.11-8.49 (m, A ve B izomerlerinin heteroaromatik halka-CH, 14H) ppm.				
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	17.35 (izomer A, C5-CH <sub>3</sub> ), 21.31 (izomer B, C5-CH <sub>3</sub> ), 42.18 (izomer A, C5), 43.97 (izomer B, C5), 61.08 (izomer A, C2), 62.45 (izomer B, C2), 115.86-160.26 (m, A ve B izomerlerinin heteroaromatik karbon atomları, 20C), 174.75 (C4) ppm.				
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	305 (M <sup>+</sup> ), 272, 244, 220, 218, 199, 183, 171, 155, 139, 112, 78, 51.				
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT	C	H	N	S
	TEORİK DEĞERLER	54.99	3.96	13.74	10.49
	ANALİZ SONUÇLARI	55.01	3.99	14.01	9.92



Şekil 5.60 Bileşik 10'un UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

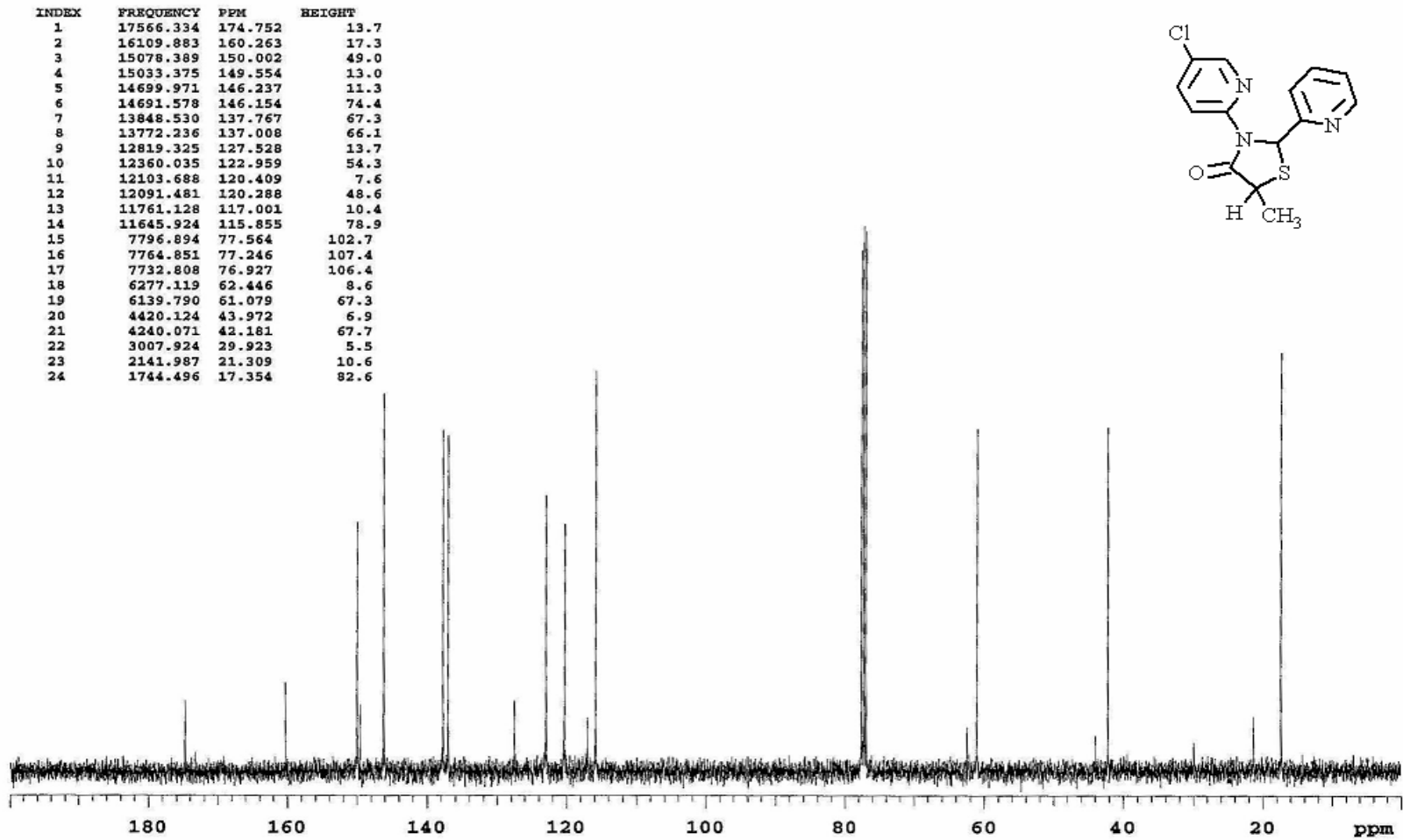


Şekil 5.61 Bileşik 10'un FT-IR spektrumu (KBr disk).

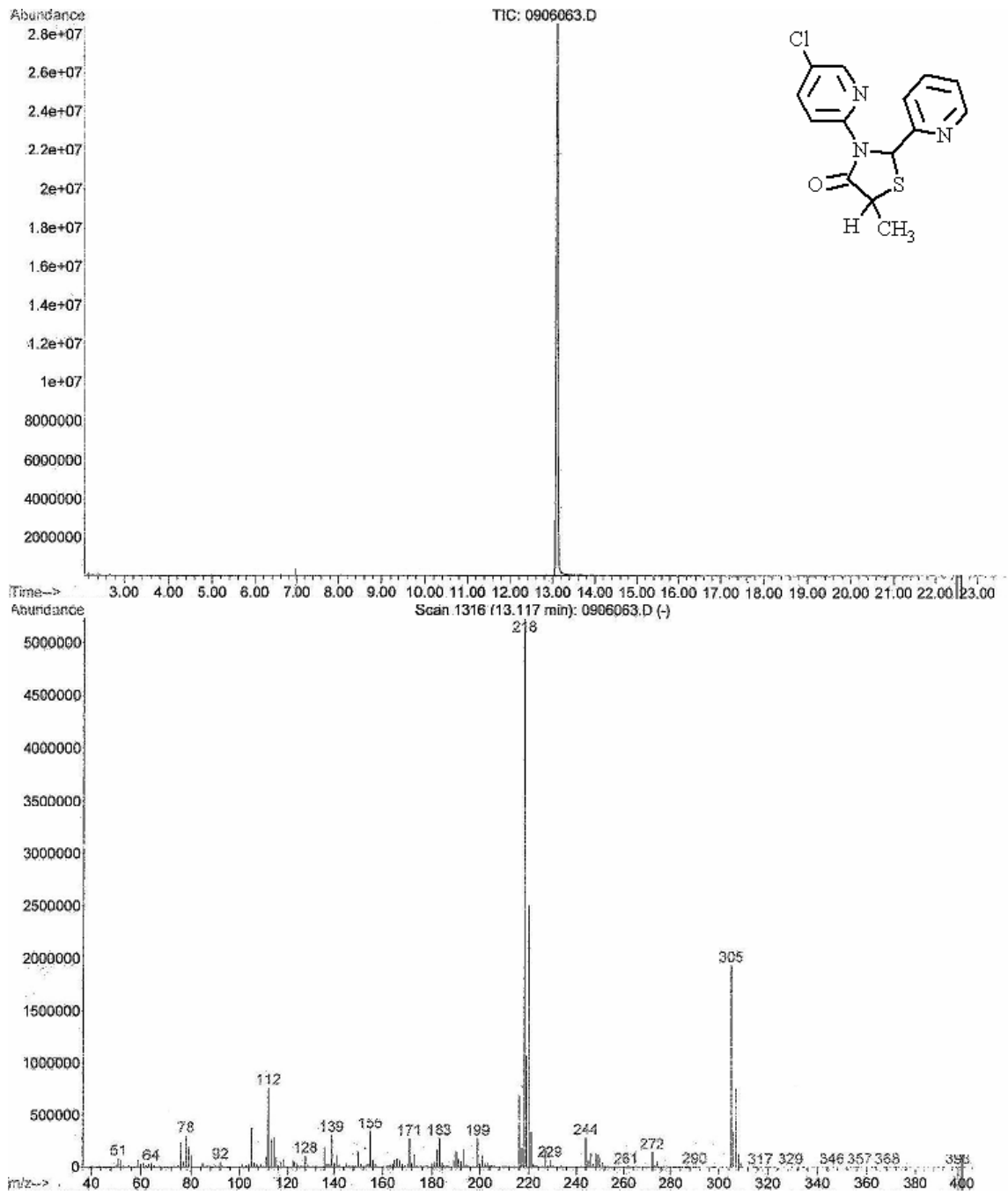


Şekil 5.62 Bileşik 10'un <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



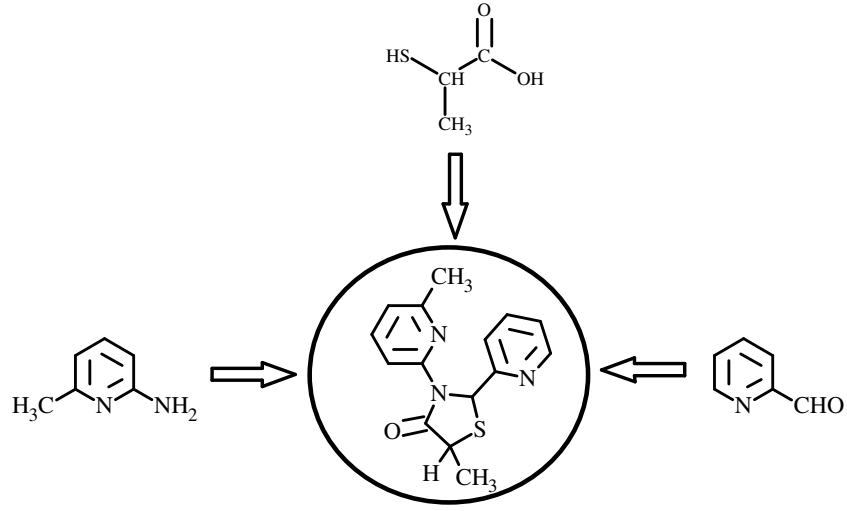


Şekil 5.63 Bileşik 10'un  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 5.64 Bileşik 10'un GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

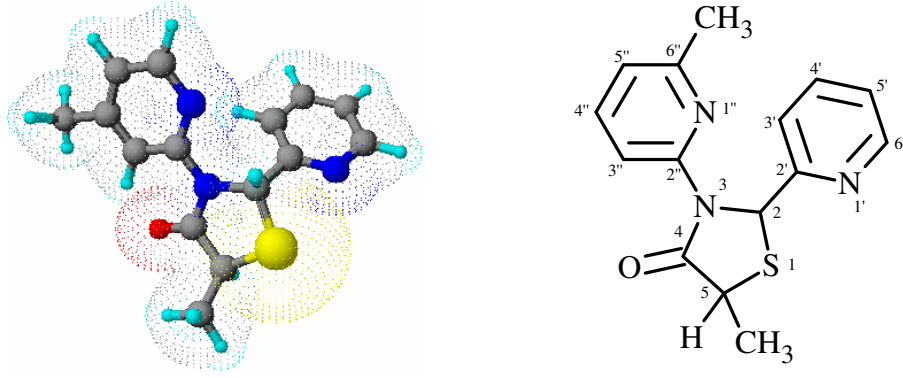
### 5.2.11 5-Metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-2-piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 11)



#### 5.2.11.1 Bileşik 11'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.21 Bileşik 11'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	4	
Kristallendirme çözücüsü	Dimetilformamid : su	
Verim %	47	
Molekül formülü	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	285.3641	
Erime noktası (°C)	100-101	
Kristal yapısı/ Renk	Tabaka/ Renksiz, şeffaf	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)

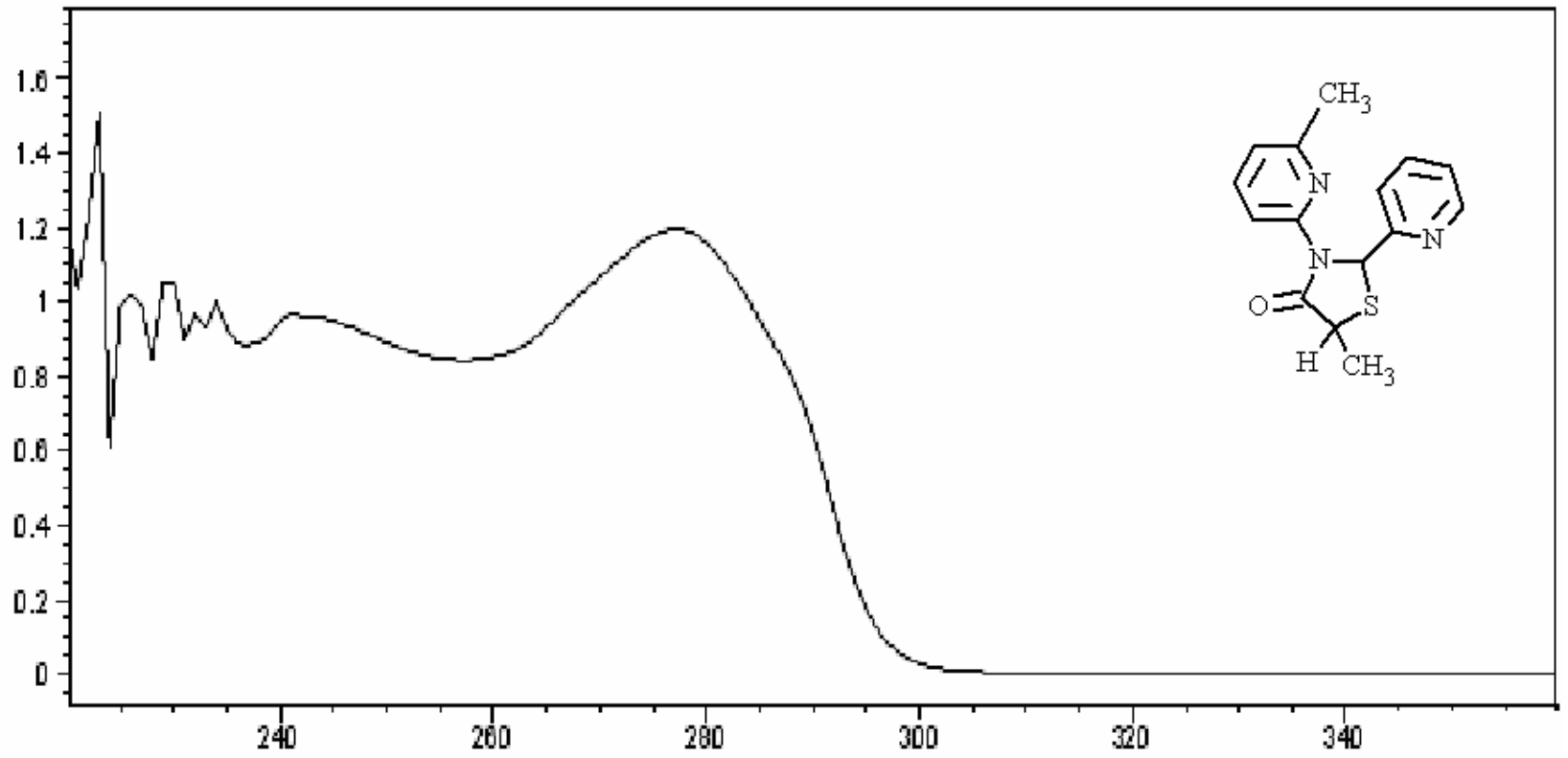


Şekil 5.65 Bileşik 11'in moleküler modeli ve yapısal formülü.

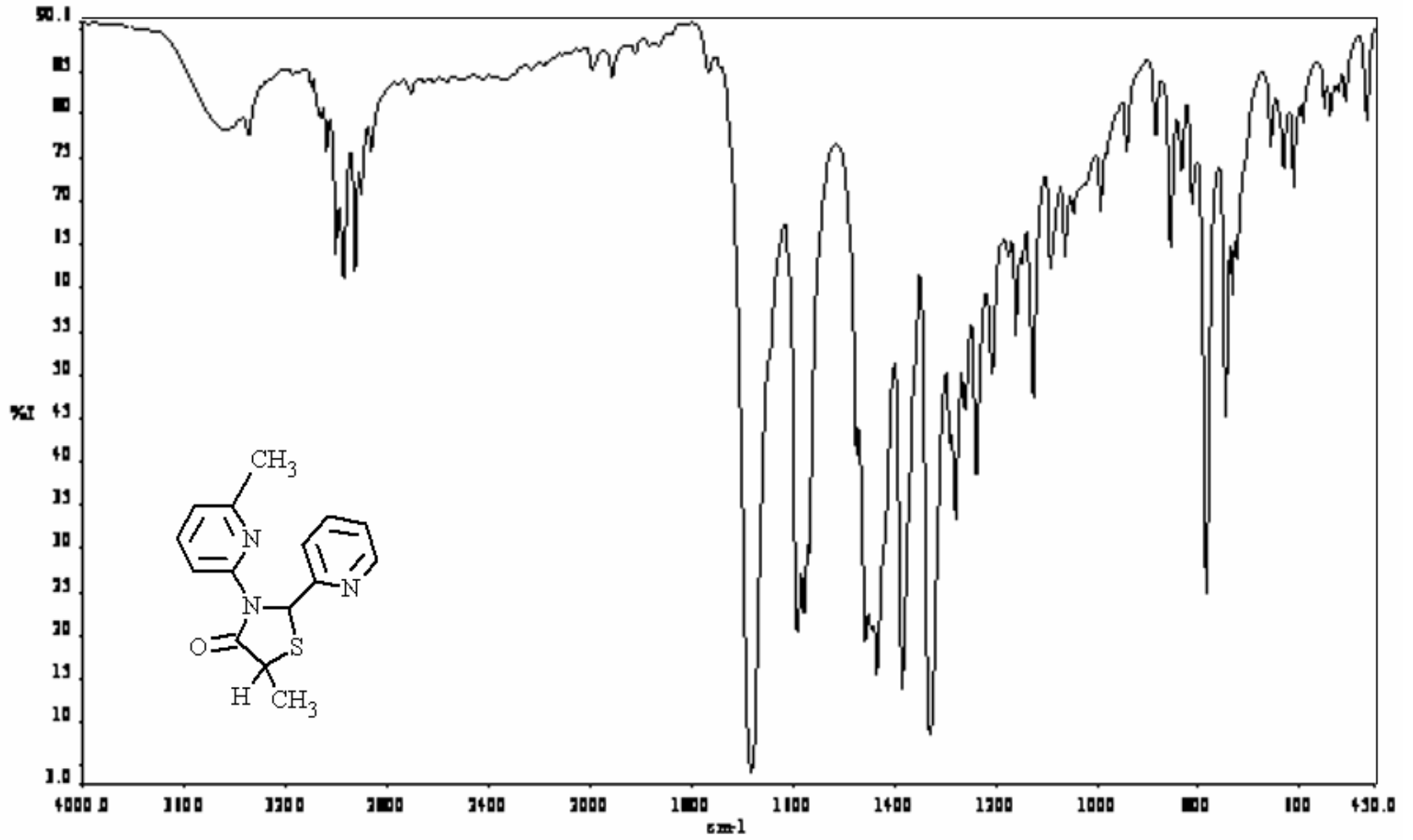
### 5.2.11.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.22 Bileşik 11'in spektroskopik verileri

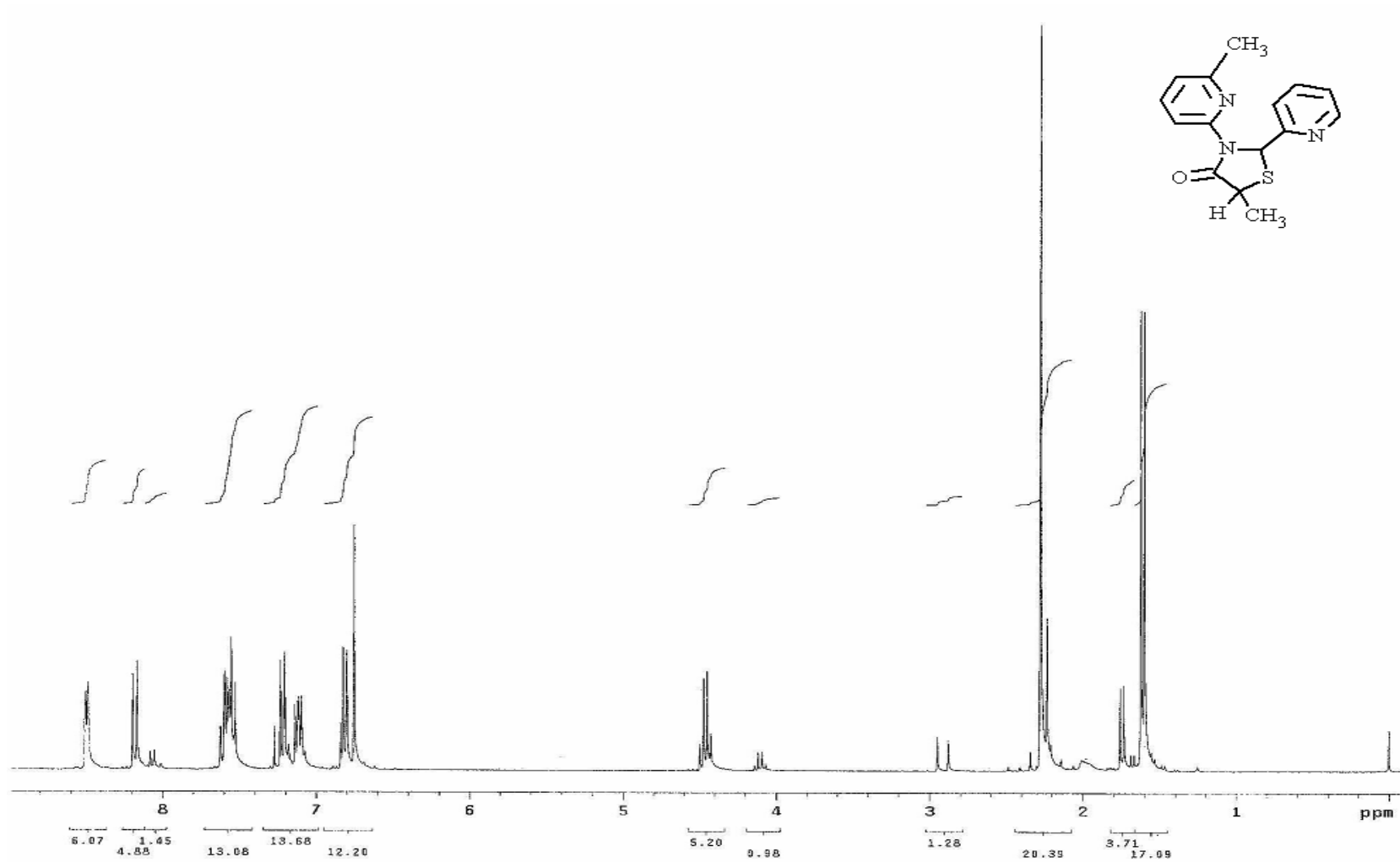
UV ( $\lambda_{max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	242 ve 277 nm.				
FT-IR (KBr disk)	3067-3006 (aromatik, =C-H gerilimi), 2977 ve 2866 (alifatik, C-H gerilimi), 1682 (keton, C=O gerilimi), 1592, 1578, 1458 ve 1434 (piridin, C=C ve C=N gerilmeleri), 1385, 1330 ve 1280 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1126 (C-N gerilimi), 785 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .				
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	1.60-1.62 (d, izomer A, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 1.73-1.76 (d, izomer B, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 2.88 (s, izomer A, C6''-CH <sub>3</sub> , 3H), 2.95 (s, izomer B, C6''-CH <sub>3</sub> , 3H), 4.42-4.45 (izomer A, C5-H, 1H), 4.47-4.49 (q, izomer B, C5-H, 1H), 6.85 (s, izomer A, C2-H, 1H), 6.90 (s, izomer B, C2-H, 1H), 6.80-8.60 (A ve B izomerlerinin heteroaromatik-CH, 14H) ppm.				
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	17.63 (izomer A, C5-CH <sub>3</sub> ), 21.37 (izomer B, C5-CH <sub>3</sub> ), 24.11 (izomer A, C6''-CH <sub>3</sub> ), 24.21 (izomer B, C6''-CH <sub>3</sub> ), 42.51 (izomer A, C5), 44.12 (izomer B, C5), 61.18 (izomer A, C2), 62.65 (izomer B, C2), 112.10-160.92 (m, A ve B izomerlerinin heteroaromatik karbon atomları, 20C), 174.64 (C4) ppm.				
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	286 (M+1), 285 (M <sup>+</sup> ), 270, 252, 229, 198, 183, 169, 151, 135, 119, 105, 93, 92, 78, 65, 51.				
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT	C	H	N	S
	TEORİK DEĞERLER	63.13	5.30	14.73	11.24
	ANALİZ SONUÇLARI	62.87	5.37	14.92	10.98



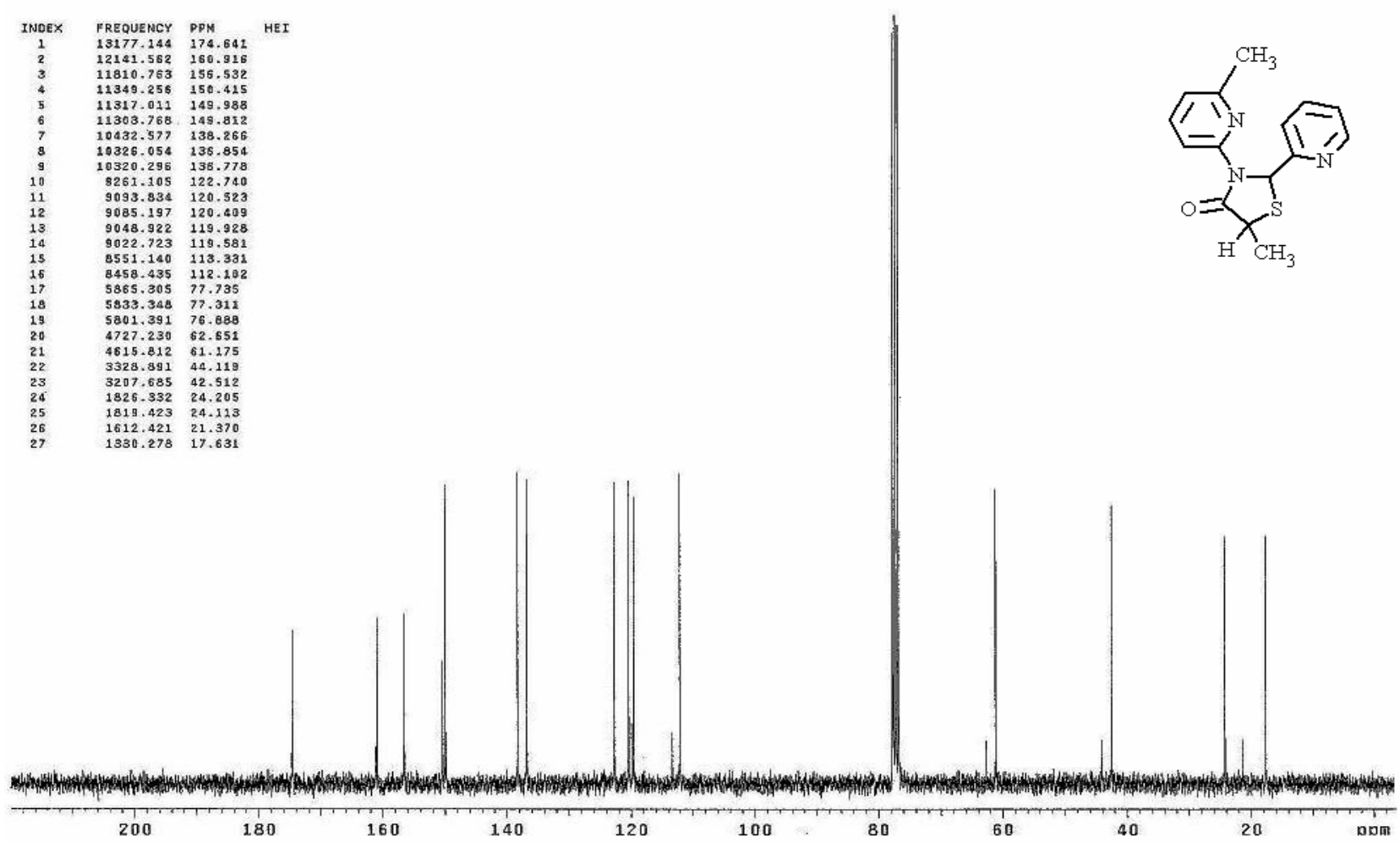
Şekil 5.66 Bileşik 11'in UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



Şekil 5.67 Bileşik 11'in FT-IR spektrumu (KBr disk).

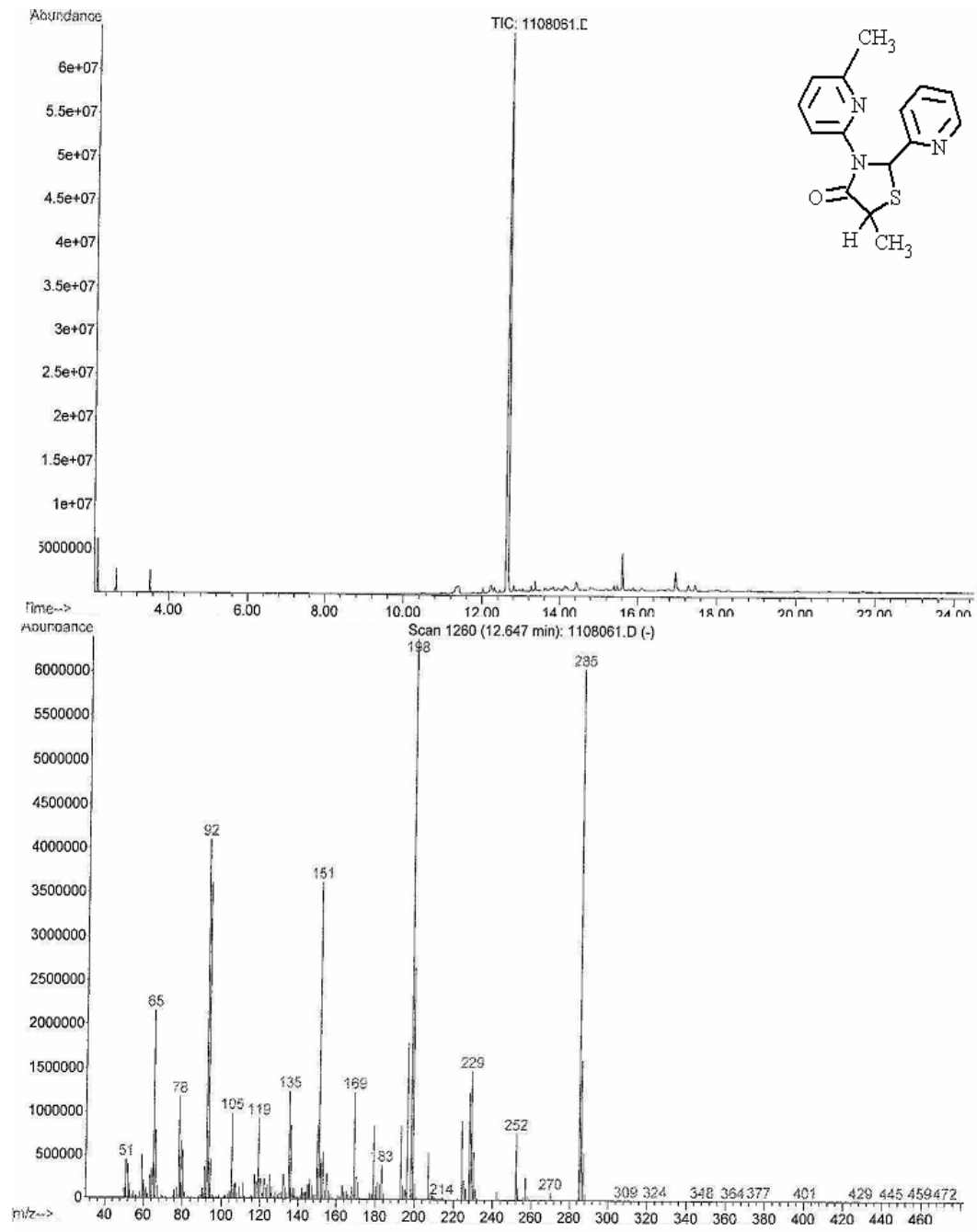


Şekil 5.68 Bileşik 11'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



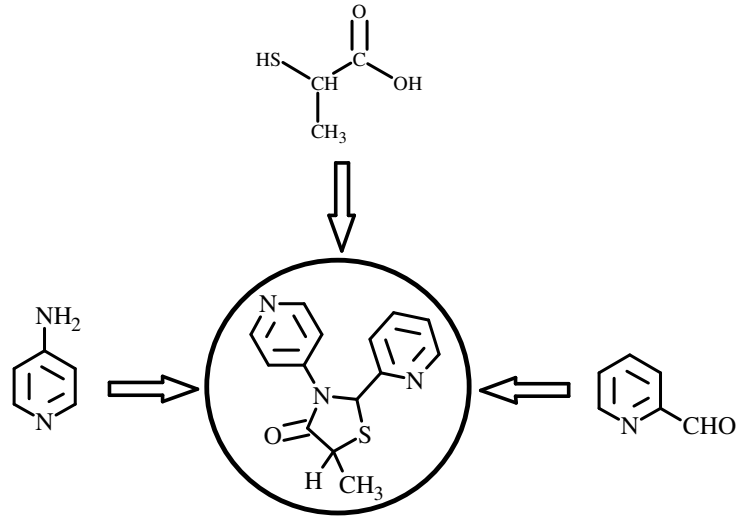
Şekil 5.69 Bileşik 11'in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).





Şekil 5.70 Bileşik 11'in GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

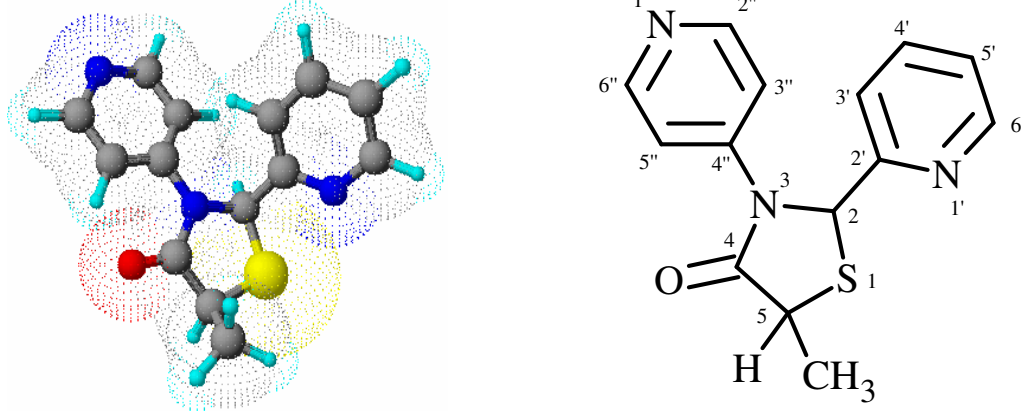
### 5.2.12 5-Metil-2-Piridin-2-il-3-piridin-4-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 12)



#### 5.2.12.1 Bileşik 12'nin Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.23 Bileşik 12'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	4	
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol	
Verim %	19	
Molekül formülü	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	271.3375	
Erime noktası (°C)	167-168	
Kristal yapısı/ Renk	İğne / Açık sarı, şeffaf	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)

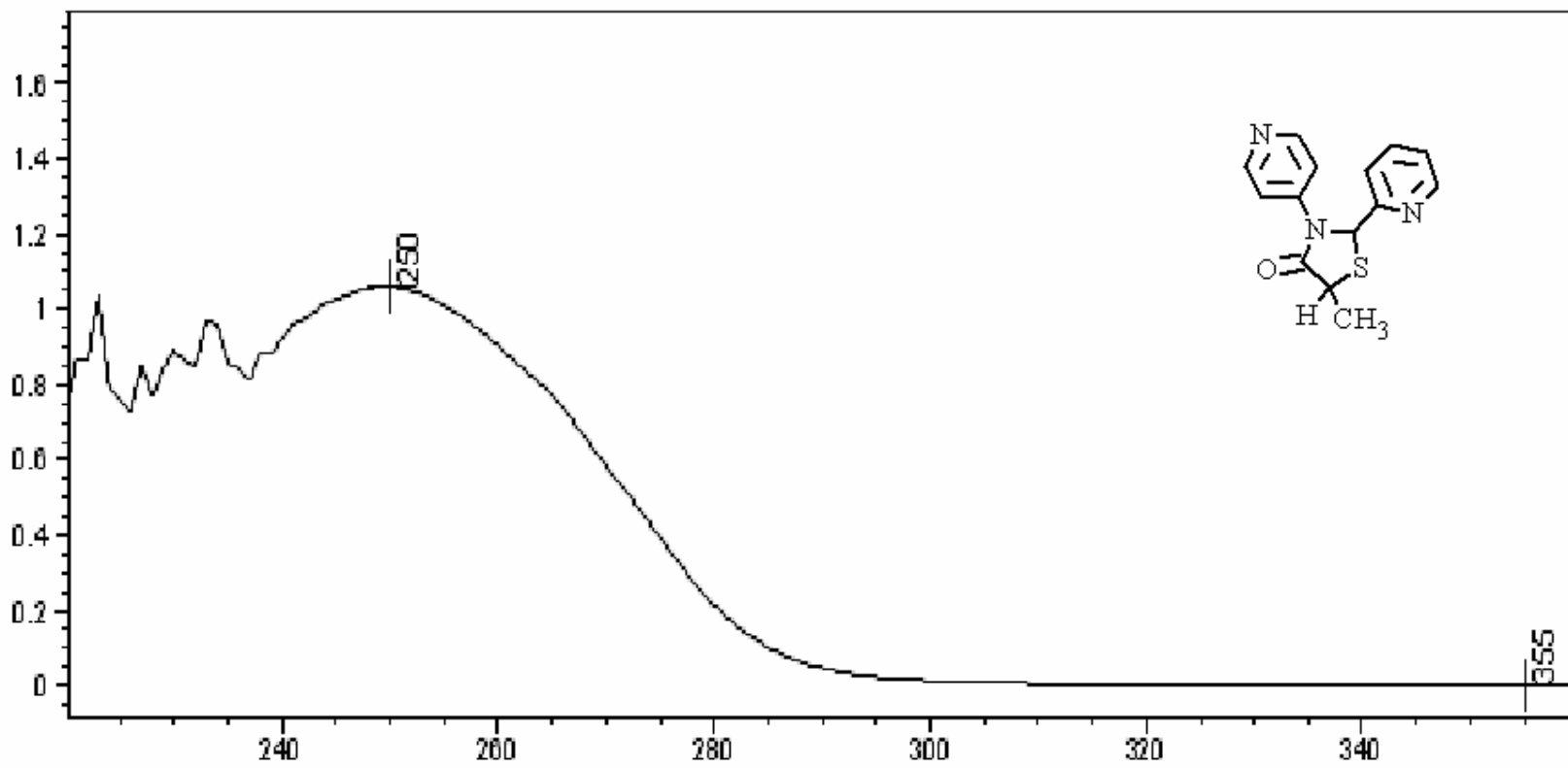


Şekil 5.71 Bileşik 12'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.

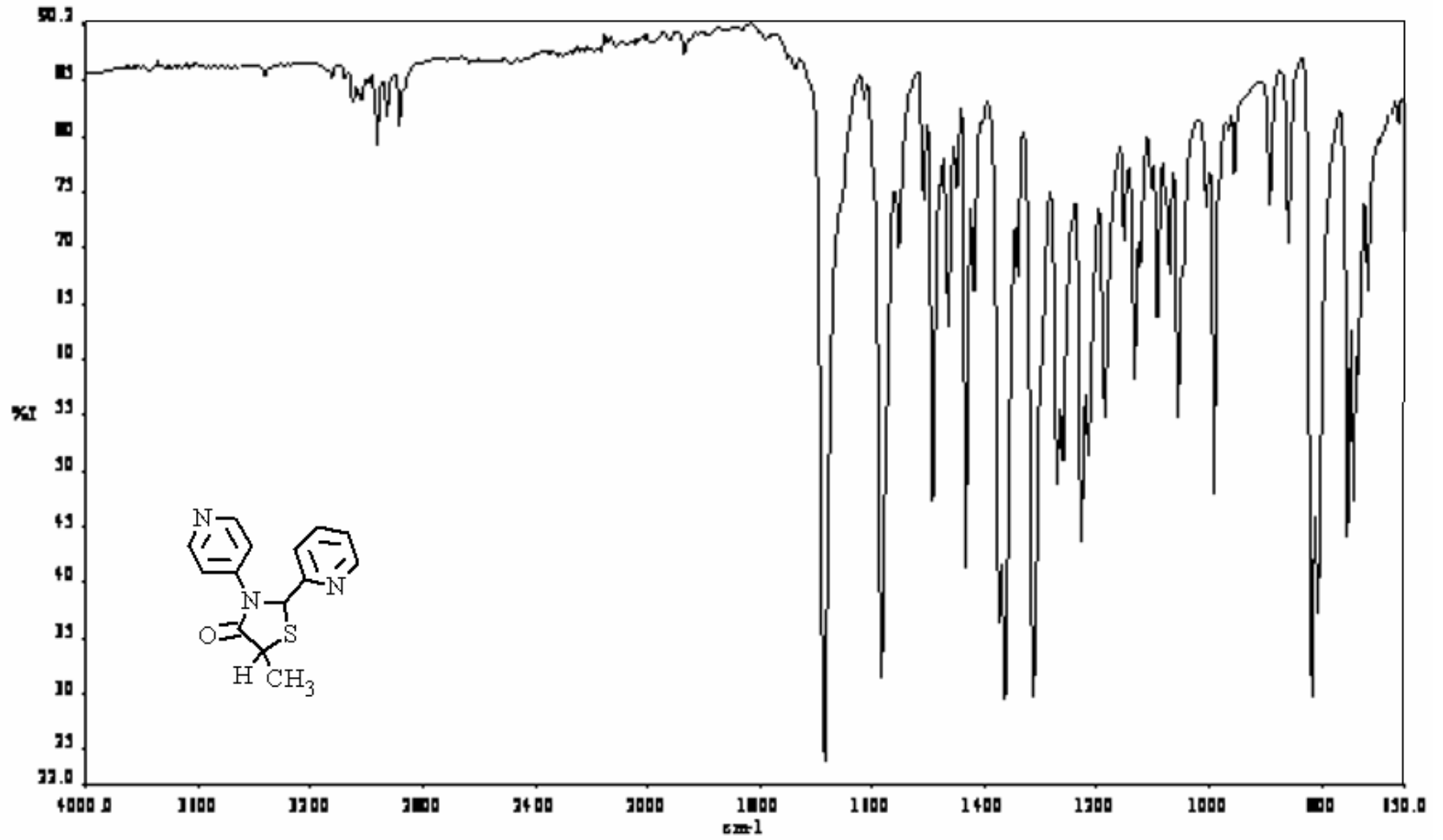
### 5.2.12.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.24 Bileşik 12'nin spektroskopik verileri

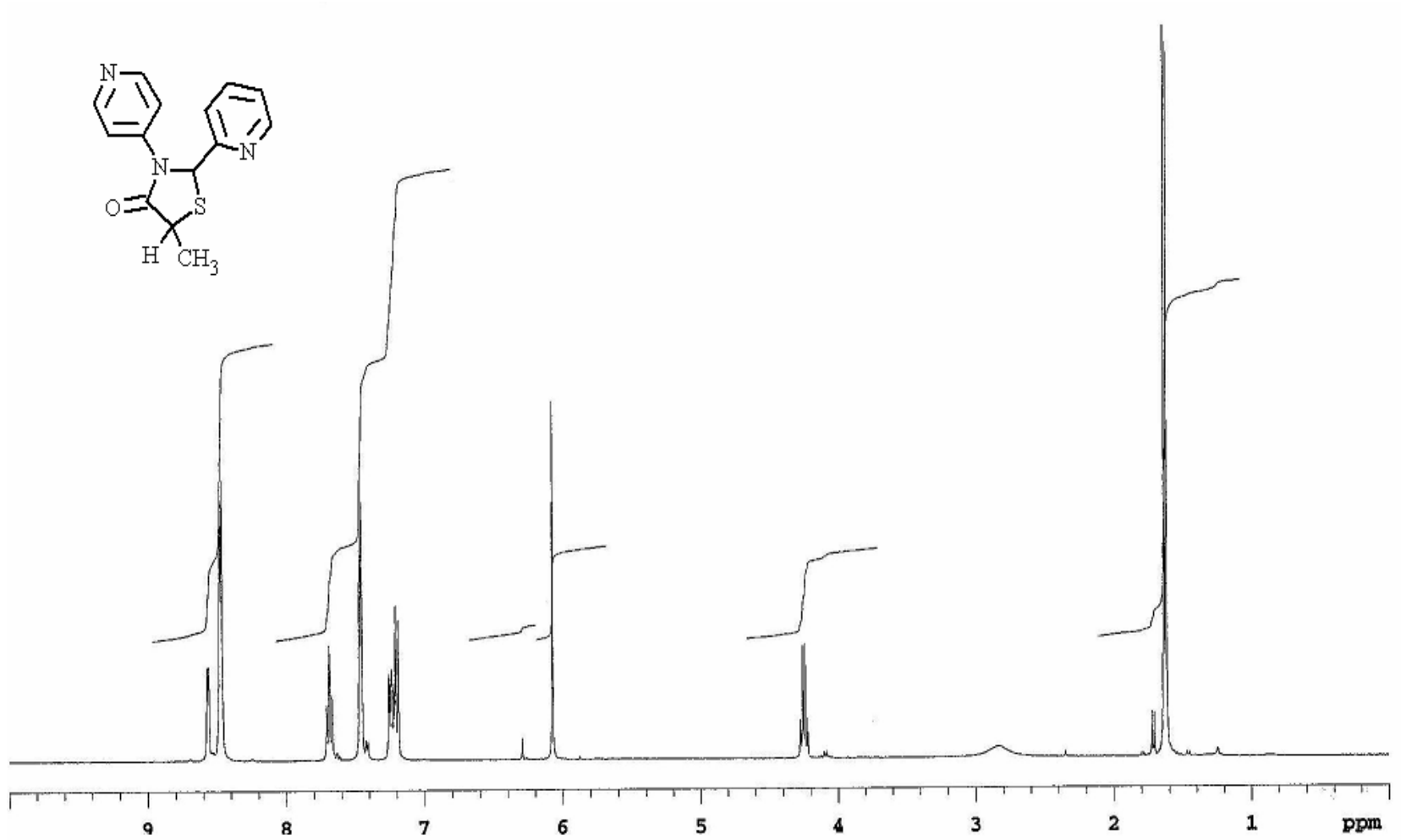
UV ( $\lambda_{\max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	250 nm.				
FT-IR (KBr disk)	3126-3021 (aromatik, =C-H gerilimi), 2964 ve 2886 (alifatik, C-H gerilimi), 1686 (keton, C=O gerilimi), 1584, 1592, 1493 ve 1434 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1375, 1364 ve 1313 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1228 (C-N gerilimi), 753 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .				
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	1.62-1.64 (d, izomer A, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 1.70-1.72 (d, izomer B, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 4.10-4.20 (izomer A, C5-H, 1H), 4.22-4.27 (q, izomer B, C5-H, 1H), 6.07 (s, izomer A, C2-H, 1H), 6.29 (s, izomer B, C2-H, 1H), 7.19-8.57 (A ve B izomerlerinin heteroaromatik-CH, 12H) ppm.				
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	17.63 (izomer A, C5-CH <sub>3</sub> ), 20.05 (izomer B, C5-CH <sub>3</sub> ), 41.26 (izomer A, C5), 42.20 (izomer B, C5), 62.47 (izomer A, C2), 62.65 (izomer B, C2), 115.74-158.42 (m, A ve B izomerlerinin heteroaromatik karbon atomları, 20C), 174.84 (C4) ppm.				
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	271 (M <sup>+</sup> ), 215, 193, 184, 165, 150, 136, 122, 105, 93, 78, 60, 51.				
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT	C	H	N	S
	TEORİK DEĞERLER	61.97	4.83	15.49	11.82
	ANALİZ SONUÇLARI	61.86	4.90	15.62	11.04



Şekil 5.72 Bileşik 12'nin UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

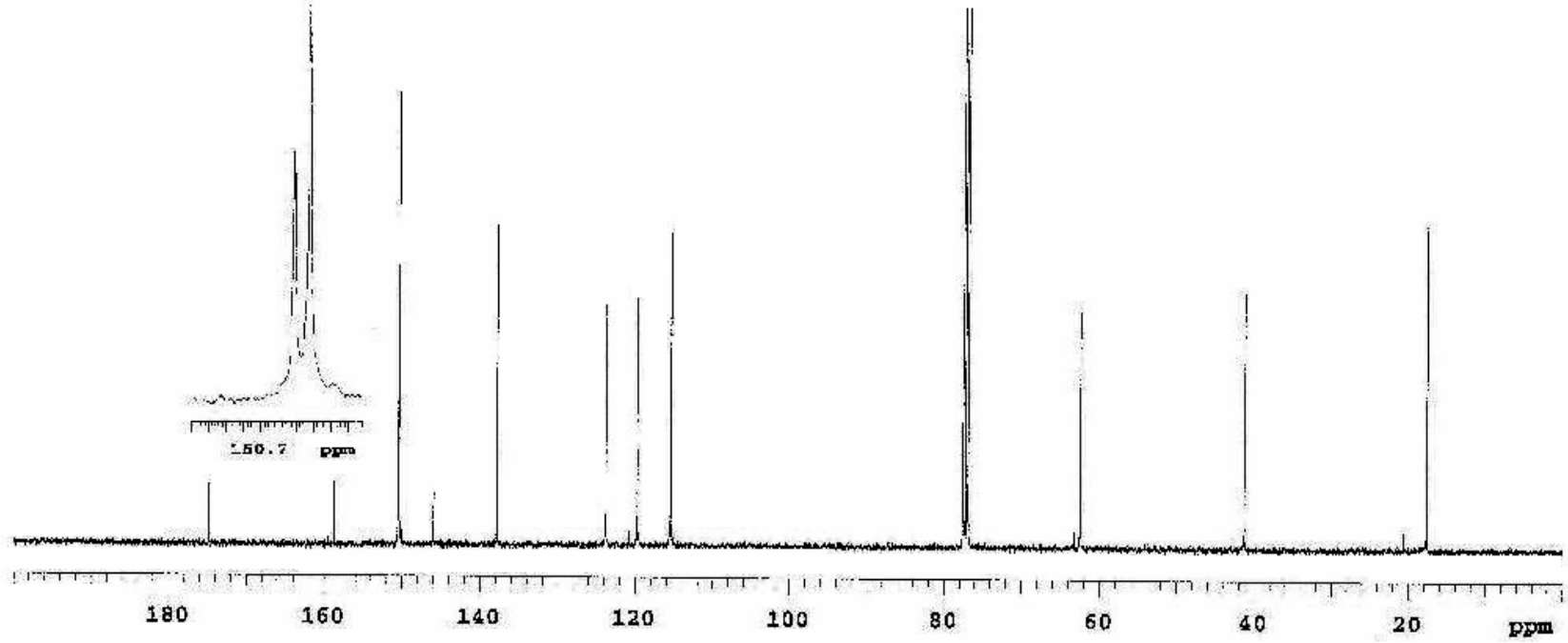
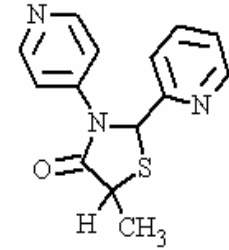


Şekil 5.73 Bileşik 12'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).

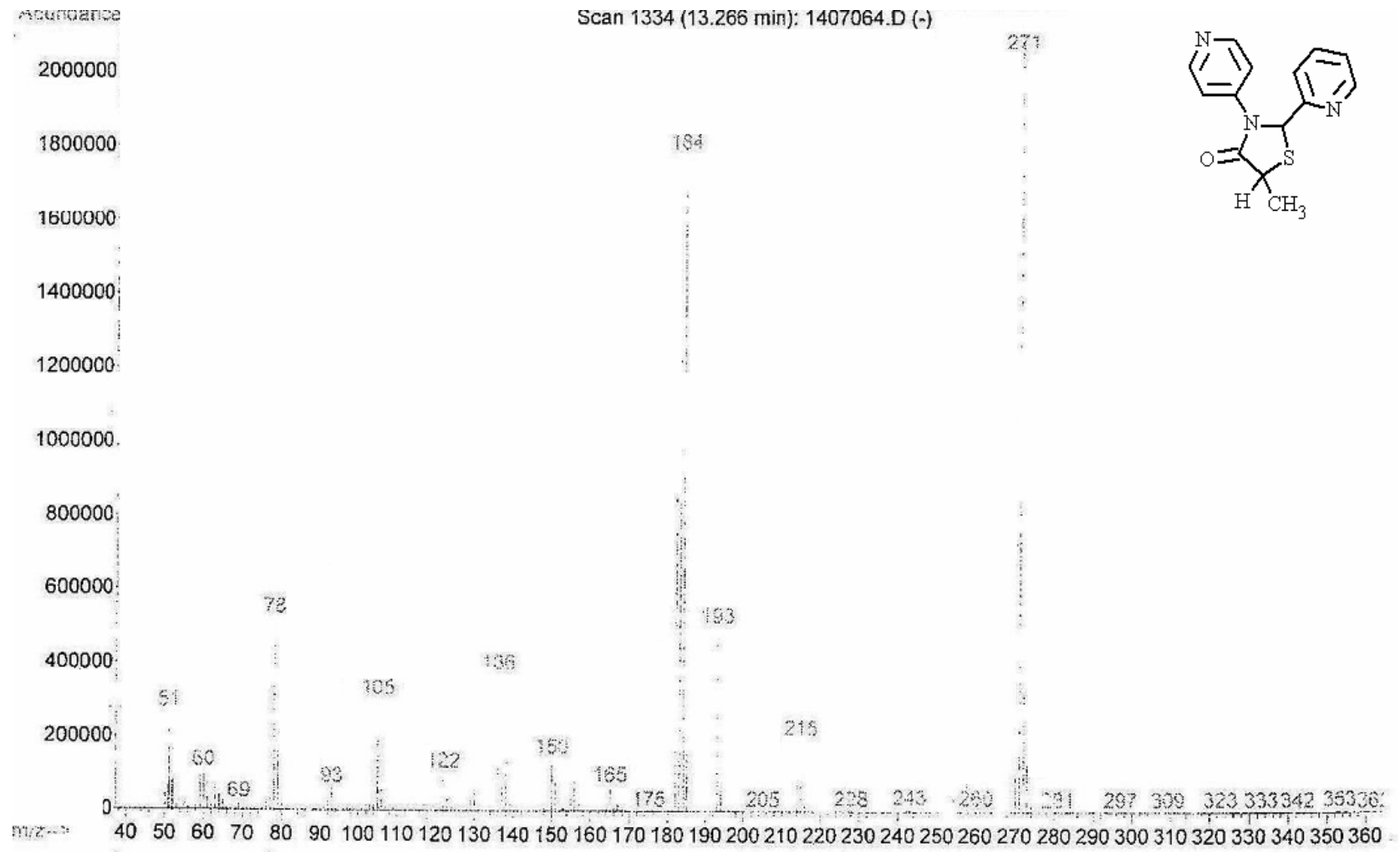


Şekil 5.74 Bileşik 12'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

AREA%	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	17574.727	174.836	8.9
2	15956.532	158.738	9.8
3	15130.269	150.518	42.1
4	15121.113	150.427	68.6
5	14670.216	145.941	8.1
6	13059.871	137.820	48.3
7	12438.618	123.741	39.1
8	12032.734	119.703	37.5
9	11602.436	115.422	47.3
10	7795.369	77.549	84.7
11	7763.325	77.231	85.4
12	7733.045	76.919	87.9
13	6279.408	62.468	35.6
14	4146.992	41.355	38.5
15	1771.962	17.628	49.2



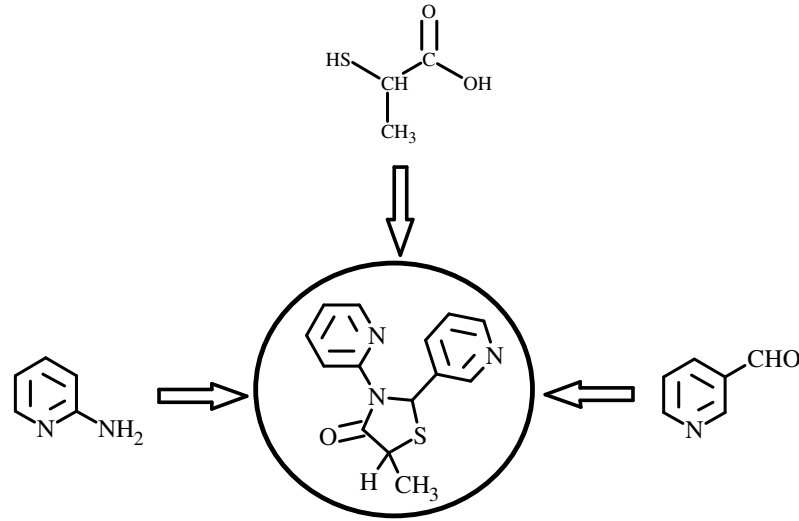
Şekil 5.75 Bileşik 12'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



Şekil 5.76 Bileşik 12'nin GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



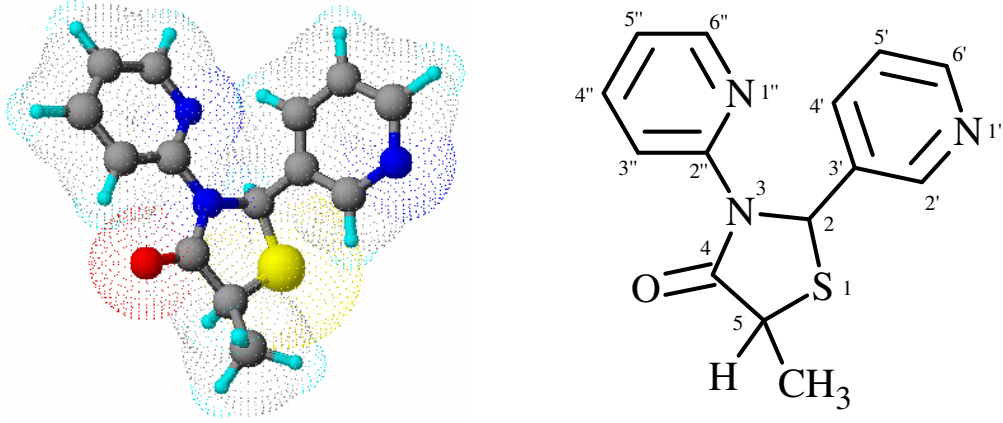
### 5.2.13 5-Metil-3-Piridin-2-il-2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 13)



#### 5.2.13.1 Bileşik 13'ün Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.25 Bileşik 13'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	3	
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol	
Verim %	68	
Molekül formülü	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	271.3375	
Erime noktası (°C)	94-96	
Kristal yapısı/ Renk	İğne / Açık sarı, şeffaf	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)

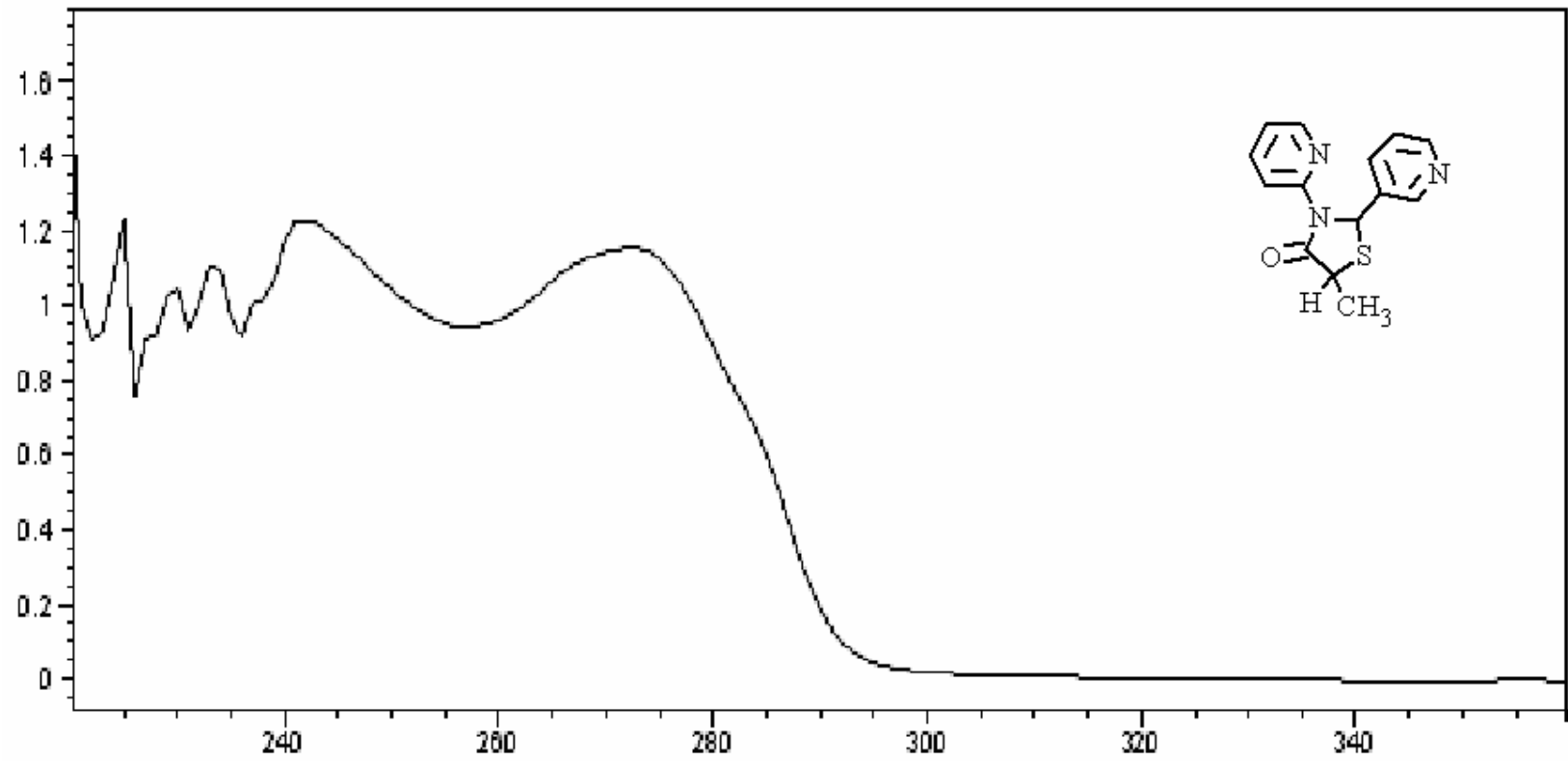


Şekil 5.77 Bileşik 13'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.

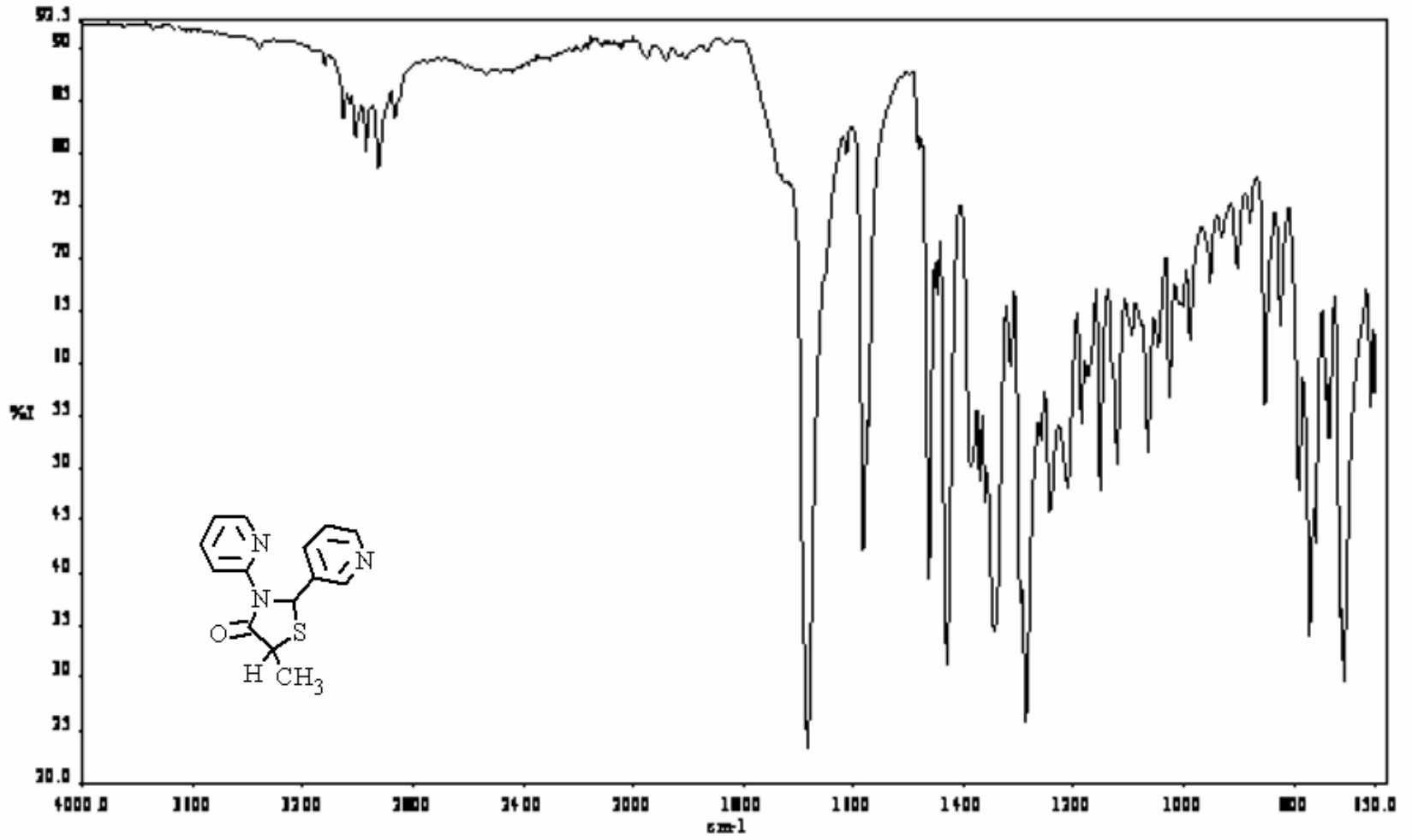
### 5.2.13.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.26 Bileşik 13'ün spektroskopik verileri

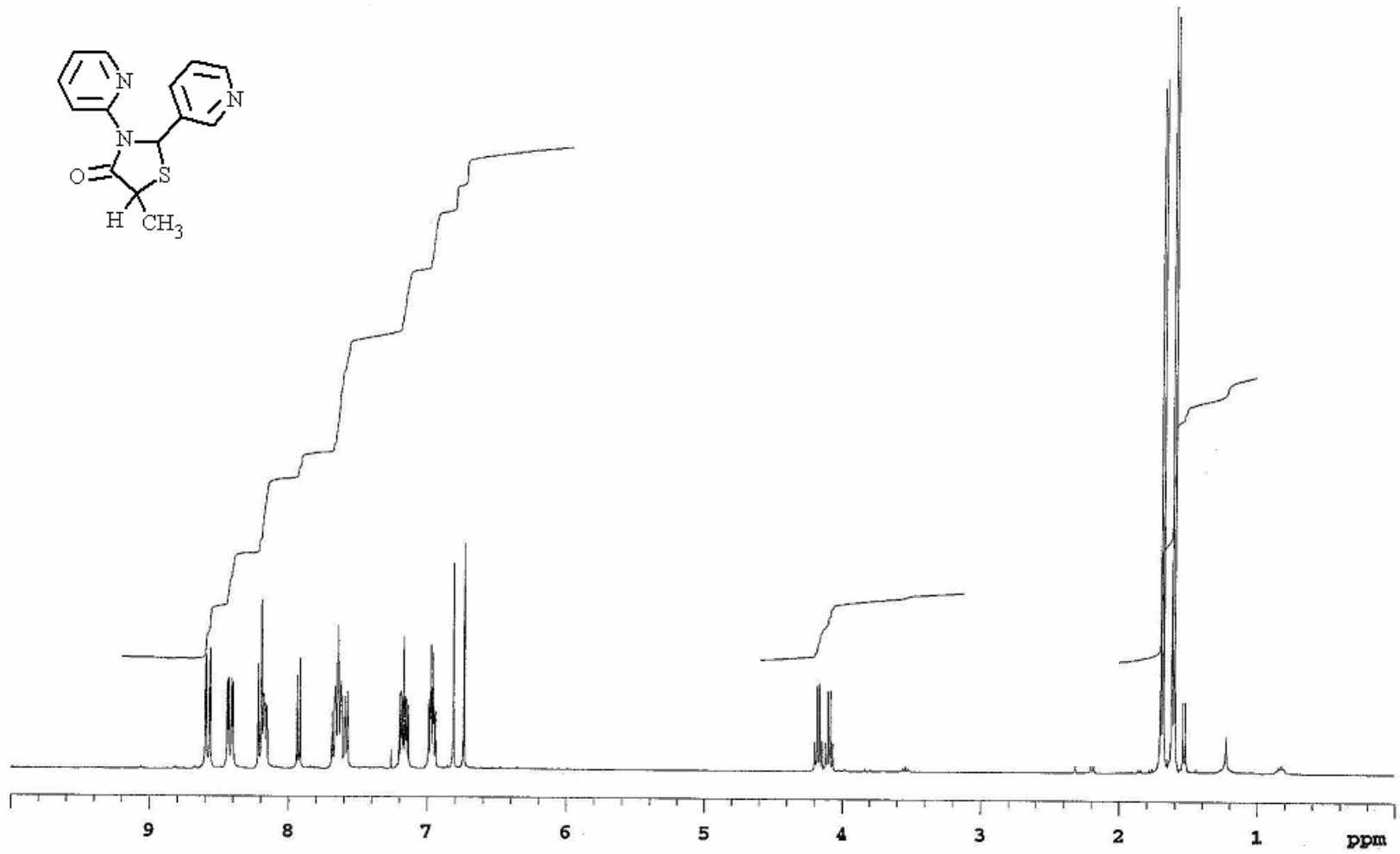
UV ( $\lambda_{max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	242 ve 272 nm.				
FT-IR (KBr disk)	3058-3012 (aromatik, =C-H gerilimi), 2973 ve 2928 (alifatik, C-H gerilimi), 1684 (keton, C=O gerilimi), 1583, 1568, 1464 ve 1430 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1388, 1344 ve 1287 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1152 (C-N gerilimi), 772 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .				
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	1.60-1.62 (d, izomer A, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 1.68-1.70 (d, izomer B, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 4.07-4.12 (izomer A, C5-H, 1H), 4.15-4.20 (q, izomer B, C5-H, 1H), 6.74 (s, izomer A, C2-H, 1H), 6.81 (s, izomer B, C2-H, 1H), 6.93-8.60 (A ve B izomerlerinin heteroaromatik-CH, 12H) ppm.				
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	18.25 (izomer A, C5-CH <sub>3</sub> ), 20.18 (izomer B, C5-CH <sub>3</sub> ), 42.41 (izomer A, C5), 43.49 (izomer B, C5), 58.37 (izomer A, C2), 59.31 (izomer B, C2), 149.43-116.38 (m, A ve B izomerlerinin heteroaromatik karbon atomları, 20C), 174.00 (C4) ppm.				
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	271 (M <sup>+</sup> ), 256, 242, 215, 214, 193, 184, 182, 155, 139, 121, 105, 79, 78, 63.				
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT	C	H	N	S
	TEORİK DEĞERLER	61.97	4.83	15.49	11.82
	ANALİZ SONUÇLARI	62.12	4.90	15.77	11.16



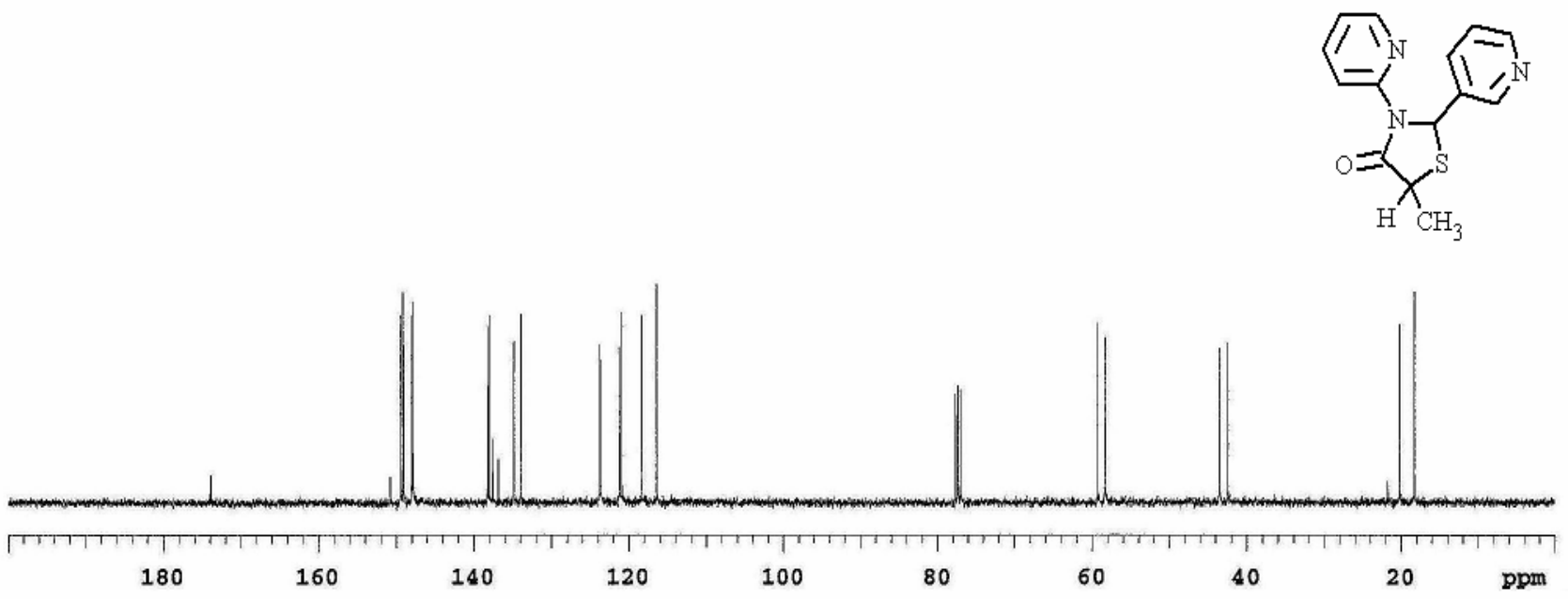
Şekil 5.78 Bileşik 13'ün UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



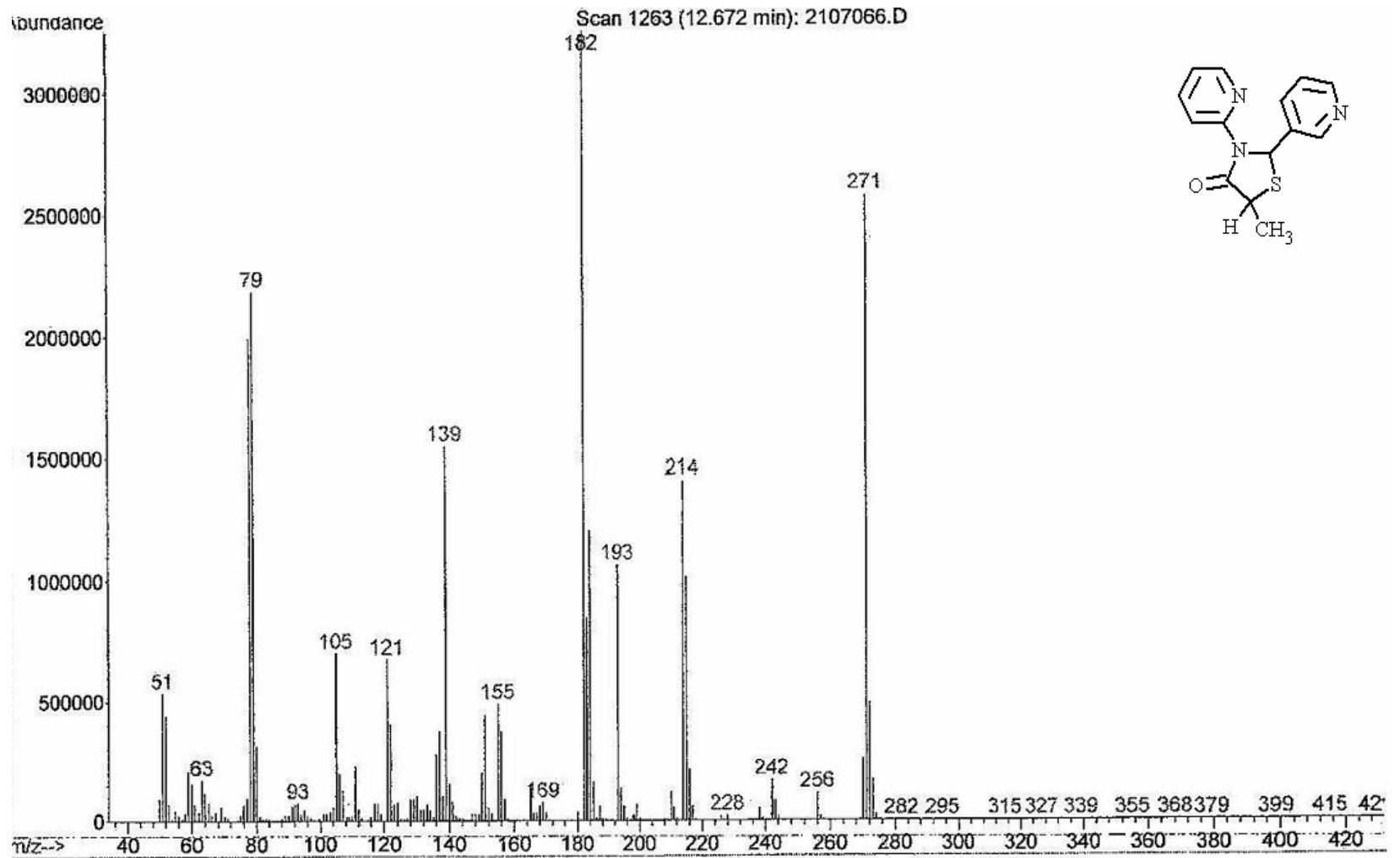
Şekil 5.79 Bileşik 13'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 5.80 Bileşik 13'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

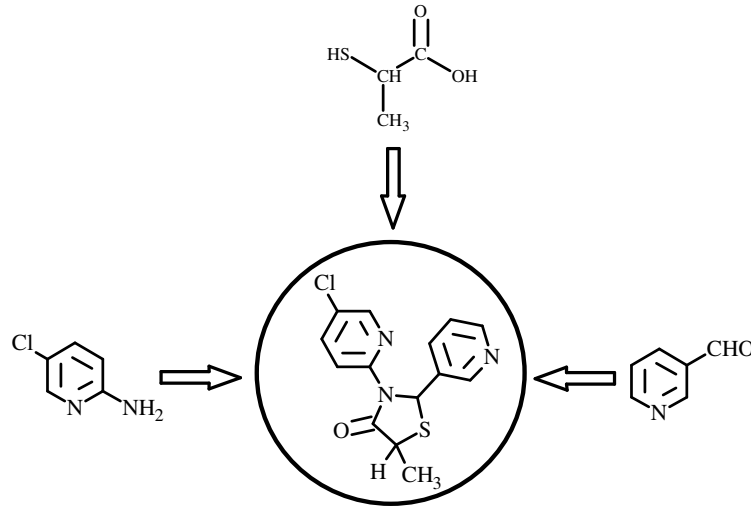


Şekil 5.81 Bileşik 13'ün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 5.82 Bileşik 13'ün GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

### 5.2.14 3-(5-Kloropiridin-2-il)-5-metil-2piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 14)

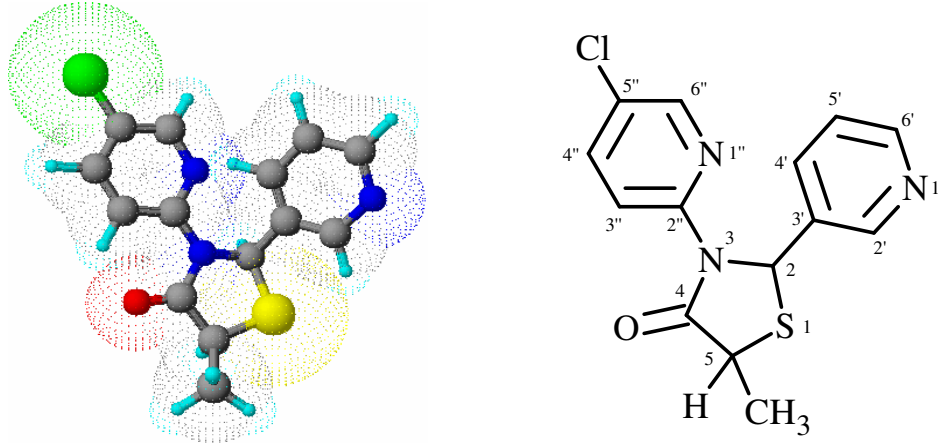


#### 5.2.14.1 Bileşik 14'ün Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.27 Bileşik 14'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	2	
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol : su	
Verim %	57	
Molekül formülü	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	305.7825	
Erime noktası (°C)	96-98	
Kristal yapısı/ Renk	Yıldız şeklinde / Renksiz, şeffaf	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)



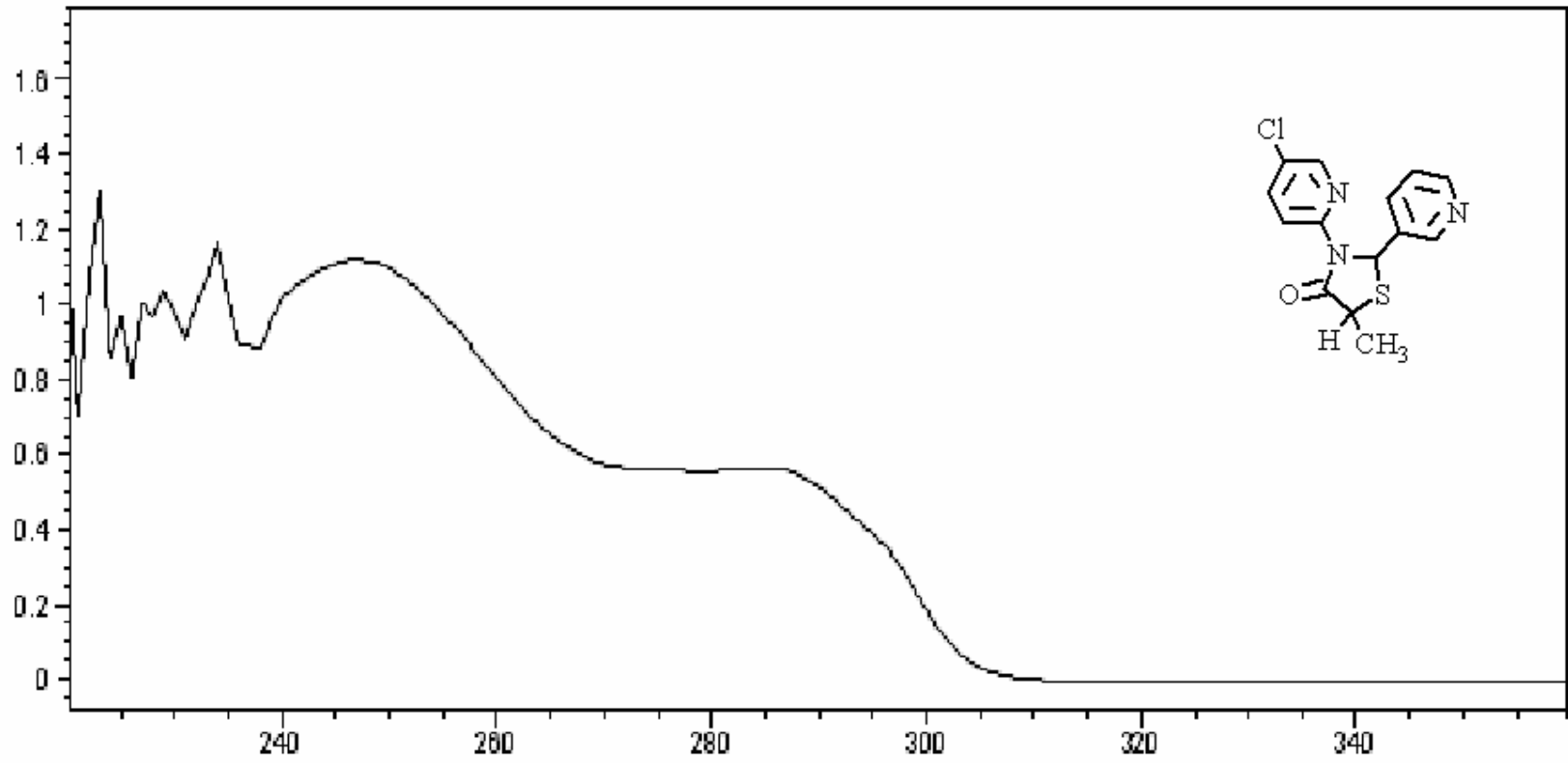


Şekil 5.83 Bileşik 14'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.

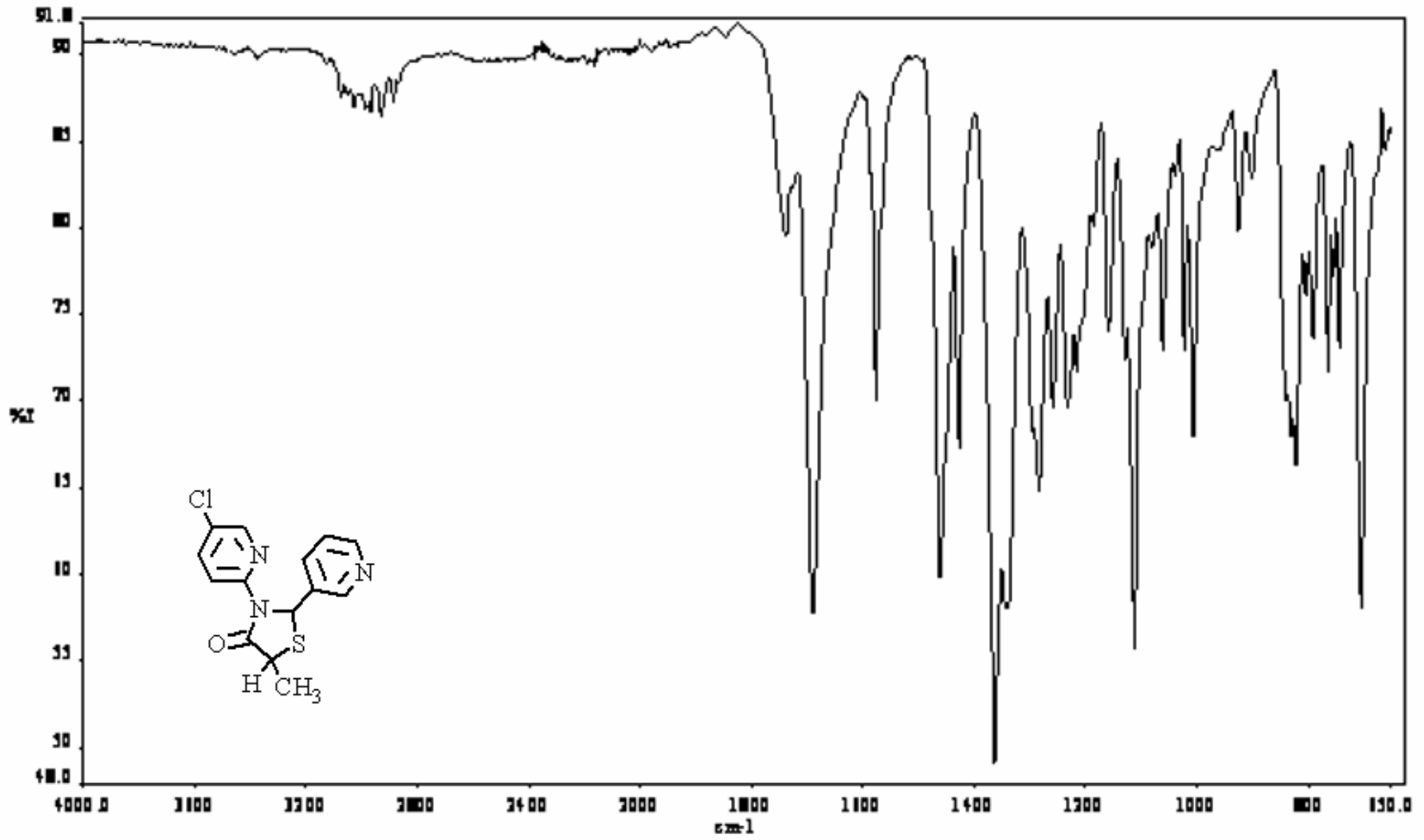
### 5.2.14.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.28 Bileşik 14'ün spektroskopik verileri

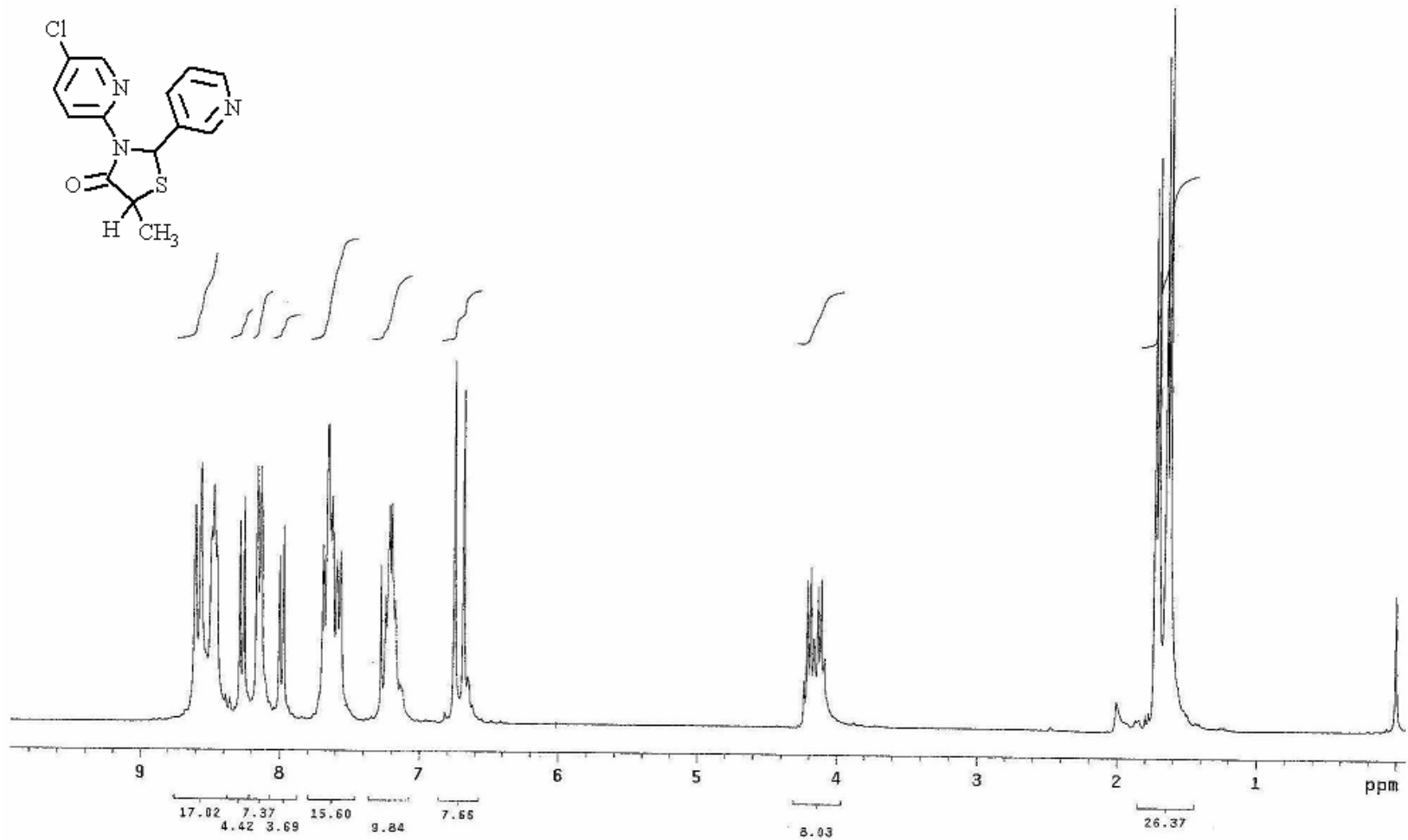
UV ( $\lambda_{\max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	247 ve 285 nm.
FT-IR (KBr disk)	3120-3007 (aromatik, =C-H gerilimi), 2970 ve 2889 (alifatik, C-H gerilimi), 1690 (keton, C=O gerilimi), 1577, 1568, 1462 ve 1428 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1364, 1339 ve 1284 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1112 (C-N gerilimi), 823 (C-Cl gerilimi), 705 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	1.63-1.66 (d, izomer A, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 1.71-1.73 (d, izomer B, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 4.09-4.17 (izomer A, C5-H, 1H), 4.17-4.24 (q, izomer B, C5-H, 1H), 6.69 (s, izomer A, C2-H, 1H), 6.75 (s, izomer B, C2-H, 1H), 7.14-8.61 (A ve B izomerlerinin heteroaromatik-CH, 12H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	18.16 (izomer A, C5-CH <sub>3</sub> ) 20.10 (izomer B, C5-CH <sub>3</sub> ), 42.29 (izomer A, C5), 43.39 (izomer B, C5), 58.39 (izomer A, C2), 59.29 (izomer B, C2), 149.82-116.80 (m, A ve B izomerlerinin heteroaromatik karbon atomları, 20C), 173.91 (izomer A, C4), 174.04 (izomer B, C4) ppm.
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	307 (M+2), 306 (M+1), 305 (M <sup>+</sup> ), 290, 276, 248, 218, 216, 193, 173, 165, 136, 113, 93, 78, 63, 51.



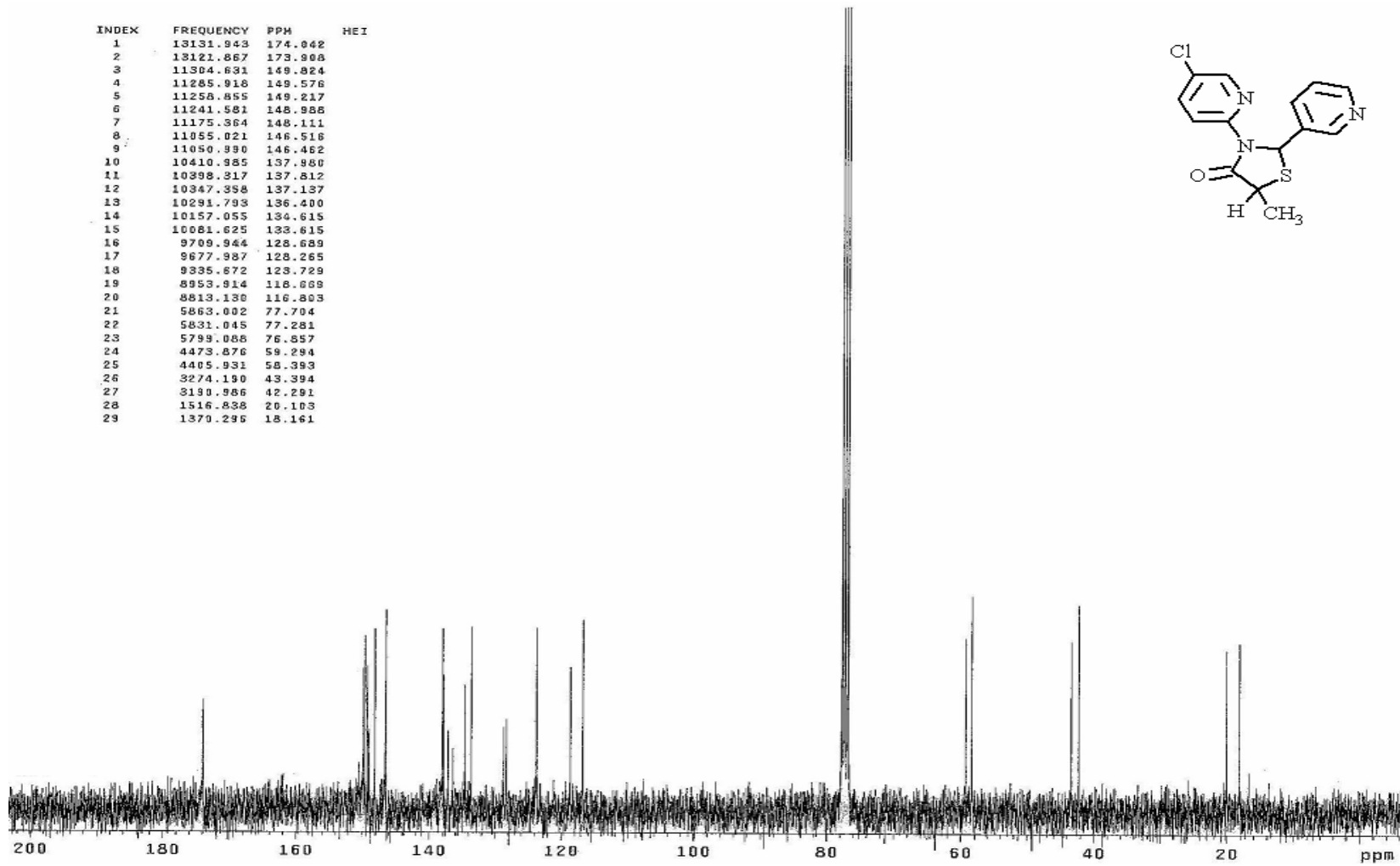
Şekil 5.84 Bileşik 14'ün UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



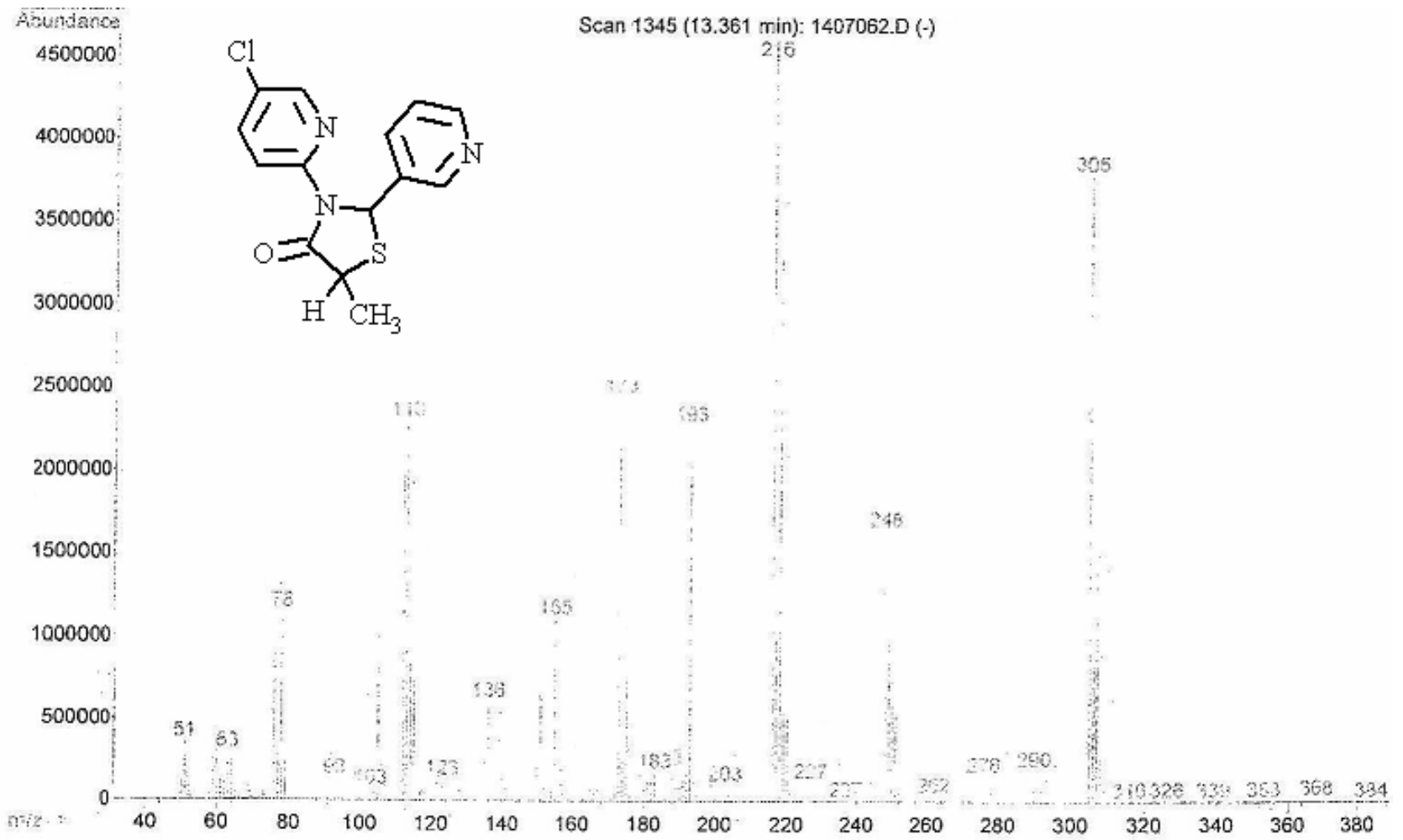
Şekil 5.85 Bileşik 14'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 5.86 Bileşik 14'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

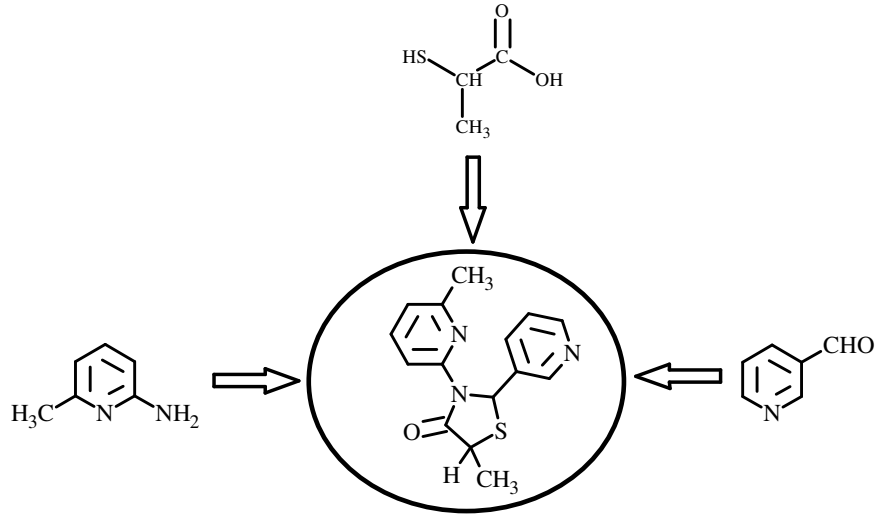


Şekil 5.87 Bileşik 14'ün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 5.88 Bileşik 14'ün GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

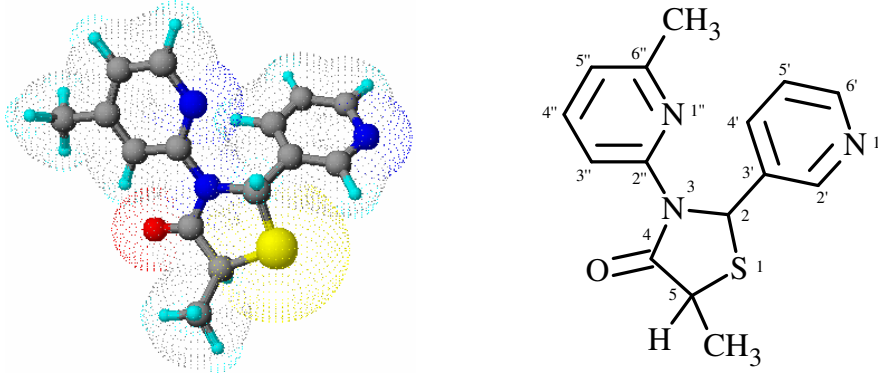
### 5.2.15 5-Metil-3-(6-metilpiridin-2-il)-2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 15)



#### 5.2.15.1 Bileşik 15'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.29 Bileşik 15'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	4	
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol	
Verim %	37	
Molekül formülü	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	285.3641	
Erime noktası (°C)	82-84	
Kristal yapısı/ Renk	Tabaka / Açık sarı, şeffaf	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)



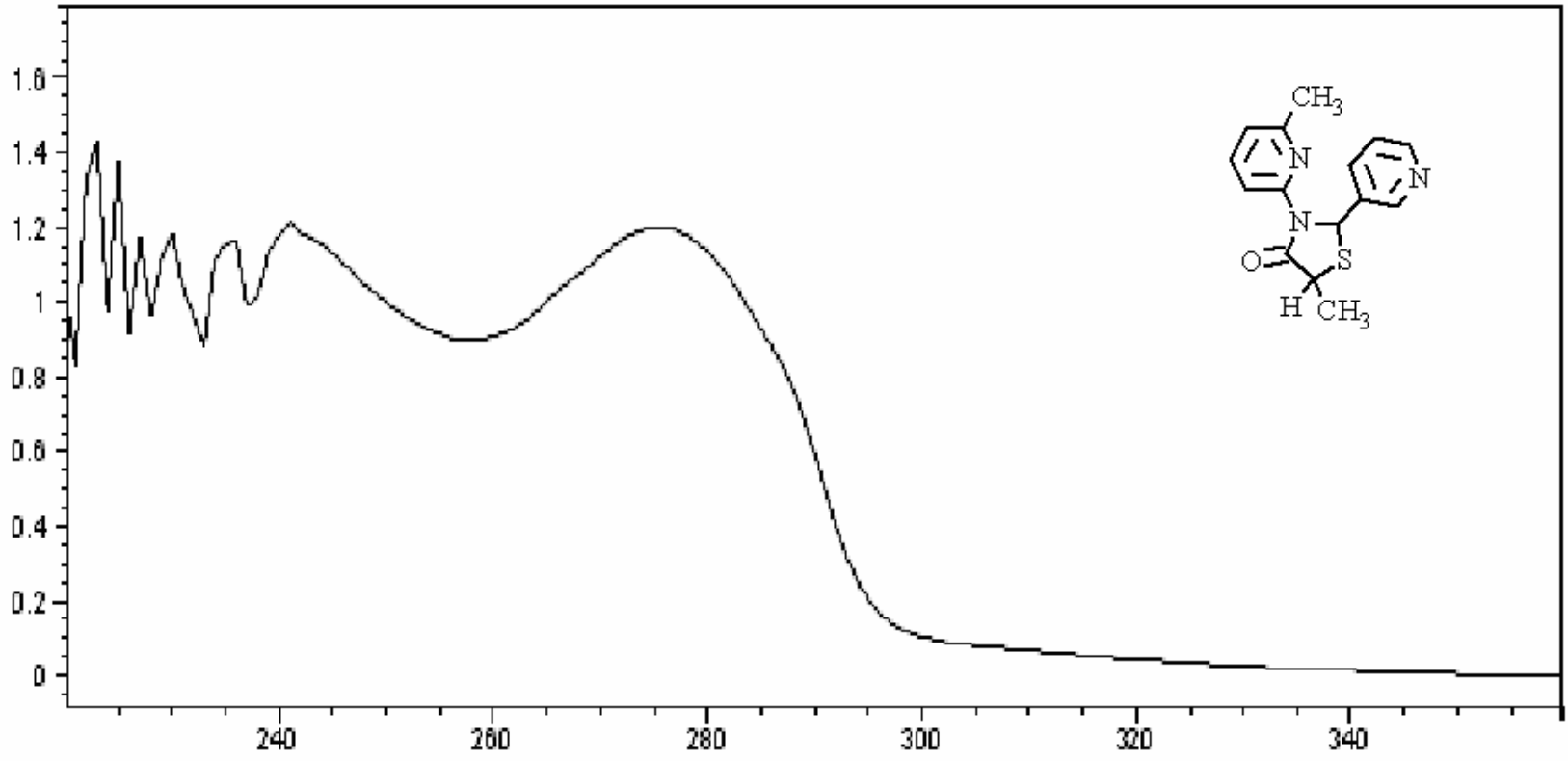
Şekil 5.89 Bileşik 15'in moleküler modeli ve yapısal formülü.

### 5.2.15.2 Spektroskopik Veriler

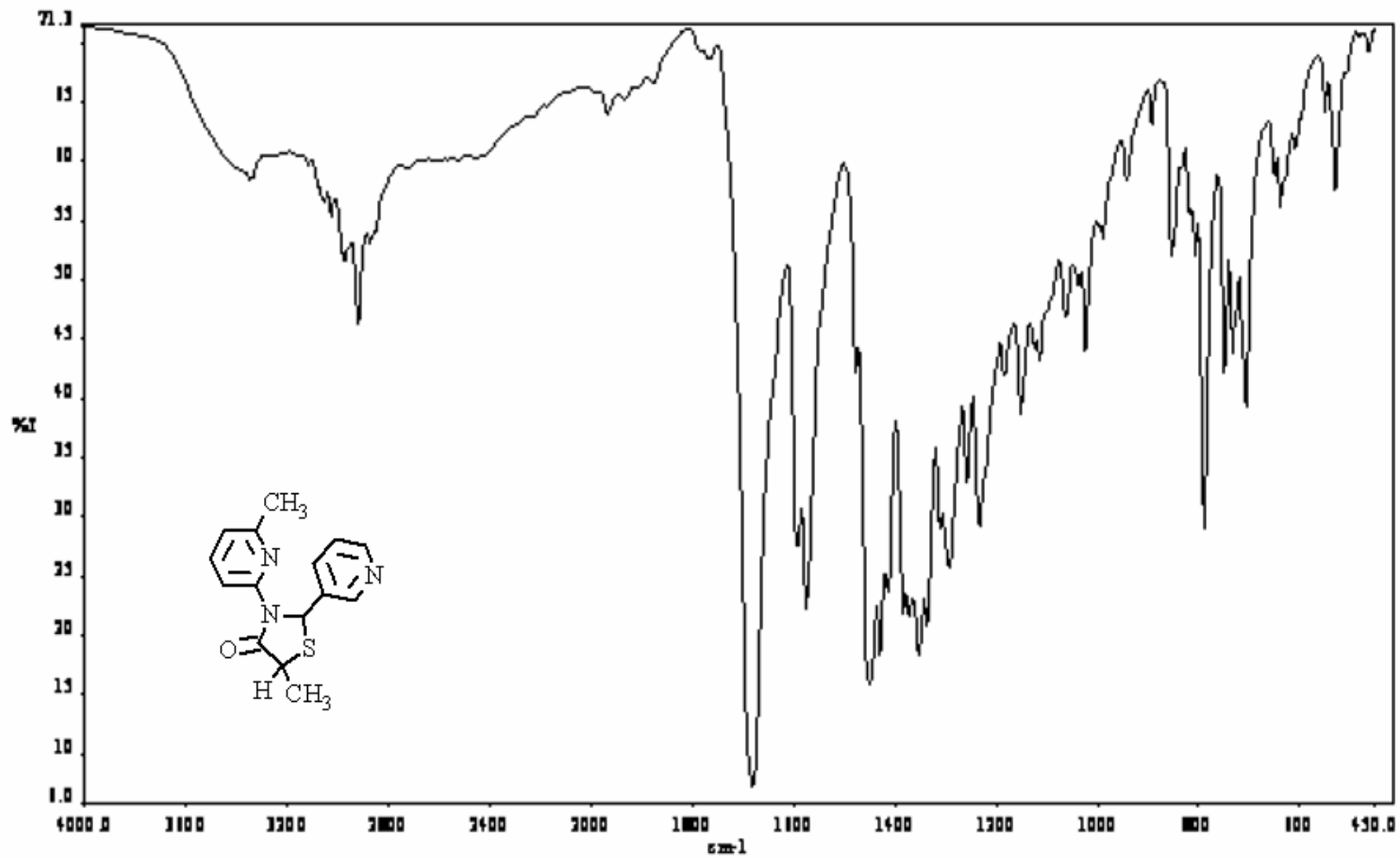
Çizelge 5.30 Bileşik 15'in spektroskopik verileri

UV ( $\lambda_{max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	241 ve 275 nm.
FT-IR (KBr disk)	3100-3031 (aromatik, =C-H gerilimi), 2975 ve 2922 (alifatik, C-H gerilimi), 1682 (keton, C=O gerilimi), 1593, 1576, 1451 ve 1429 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1384, 1354 ve 1373 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1152 (C-N gerilimi), 789 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	1.62-1.64 (d, izomer B, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 1.71-1.73 (d, izomer A, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 2.28 (s, izomer B, C6''-CH <sub>3</sub> , 3H), 2.31 (s, izomer A, C6''-CH <sub>3</sub> , 3H), 4.08-4.20 (izomer B, C5-H, 1H), 4.21-4.25 (q, izomer A, C5-H, 1H), 6.74 (s, izomer B, C2-H, 1H), 6.84 (s, izomer A, C2-H, 1H), 6.80-8.62 (A ve B izomerlerinin heteroaromatik-CH, 12H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	18.65 ve 20.11 (izomer A ve B, C5-CH <sub>3</sub> ), 24.05 ve 24.19 (izomer A ve B, C6''-CH <sub>3</sub> ), 42.67 ve 43.42 (izomer A ve B, C5), 58.45 ve 59.38 (izomer A ve B, C2), 113.31 ve 115.13 (izomer A ve B, C3''), 120.20 ve 120.50 (izomer A ve B, C4''), 123.59 ve 123.67 (izomer A ve B, C5'), 133.98 ve 134.99 (izomer A ve B, C3'), 136.80 ve 137.76 (izomer A ve B, C4'), 138.24 ve 138.39 (izomer A ve B, C4''), 148.45 ve 149.23 (izomer A ve B, C2''), 149.46 ve 149.52 (izomer A ve B, C6'), 149.87 ve 149.97 (izomer A ve B, C2'), 156.93 ve 156.98 (izomer A ve B, C6''), 173.76 ve 173.86 (izomer A ve B, C4) ppm.
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	285 (M <sup>+</sup> ), 270, 256, 229, 228, 198, 196, 183, 169, 153, 135, 122, 105, 93, 92, 78, 65, 51.

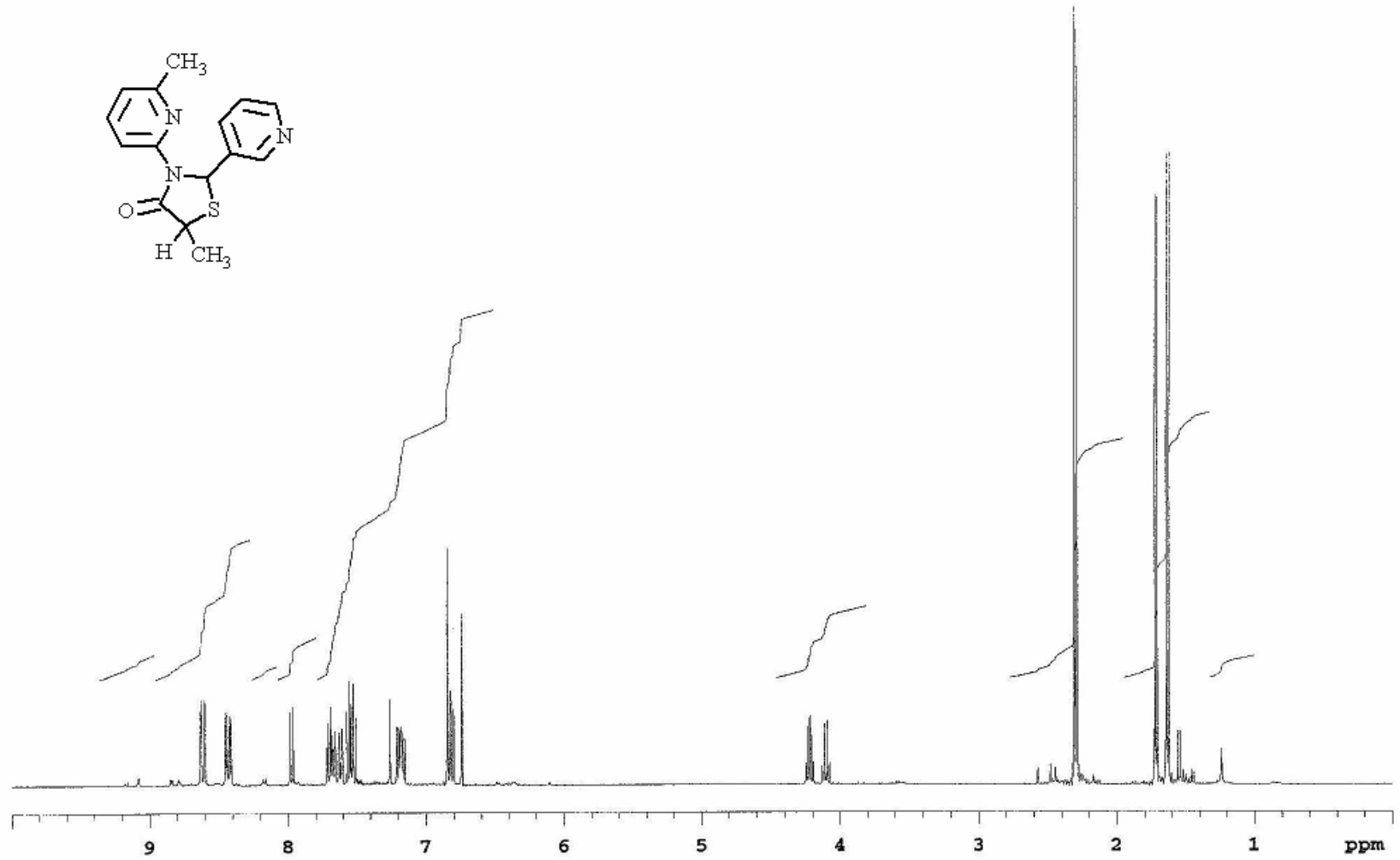




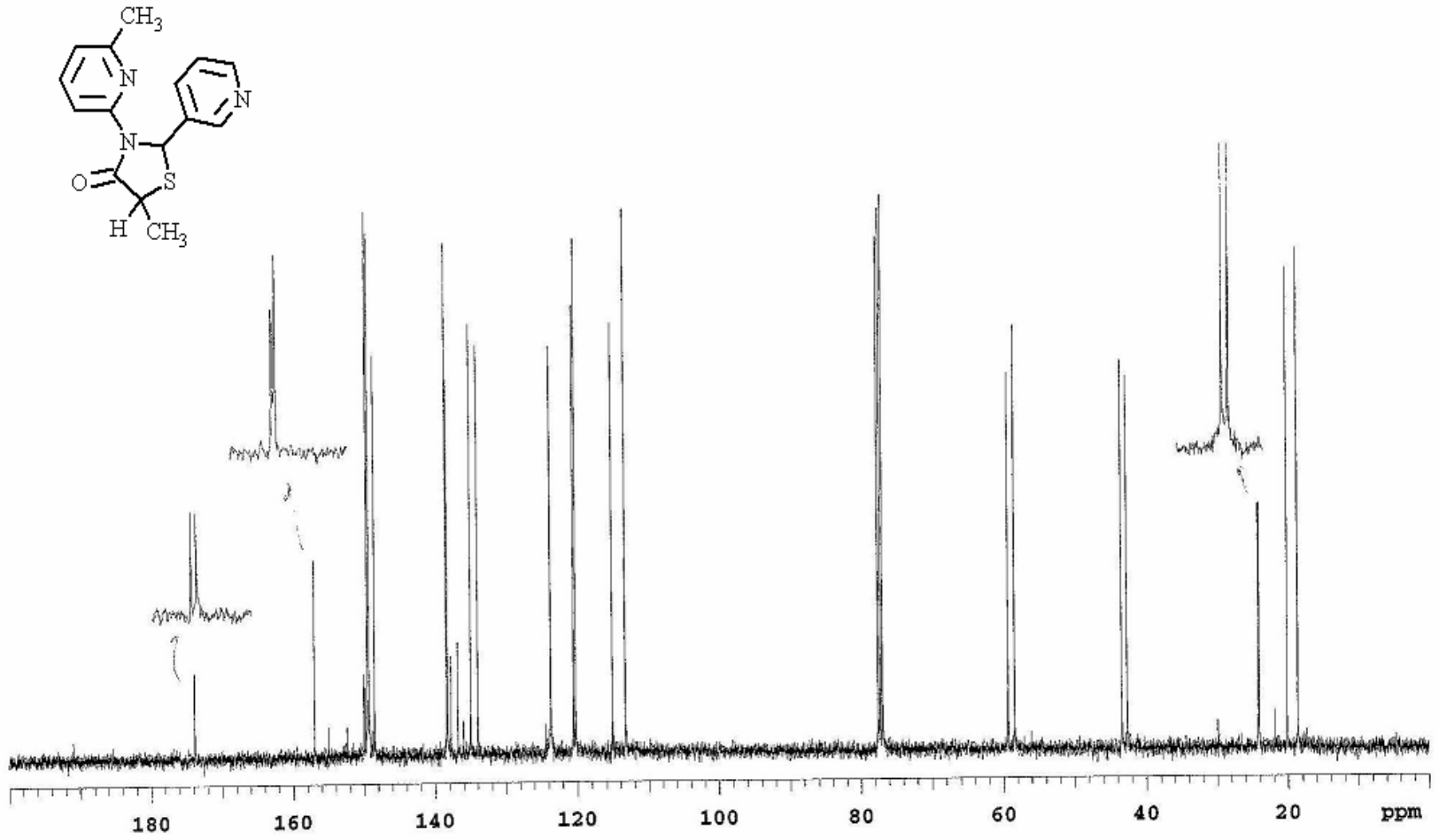
Şekil 5.90 Bileşik 15'in UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



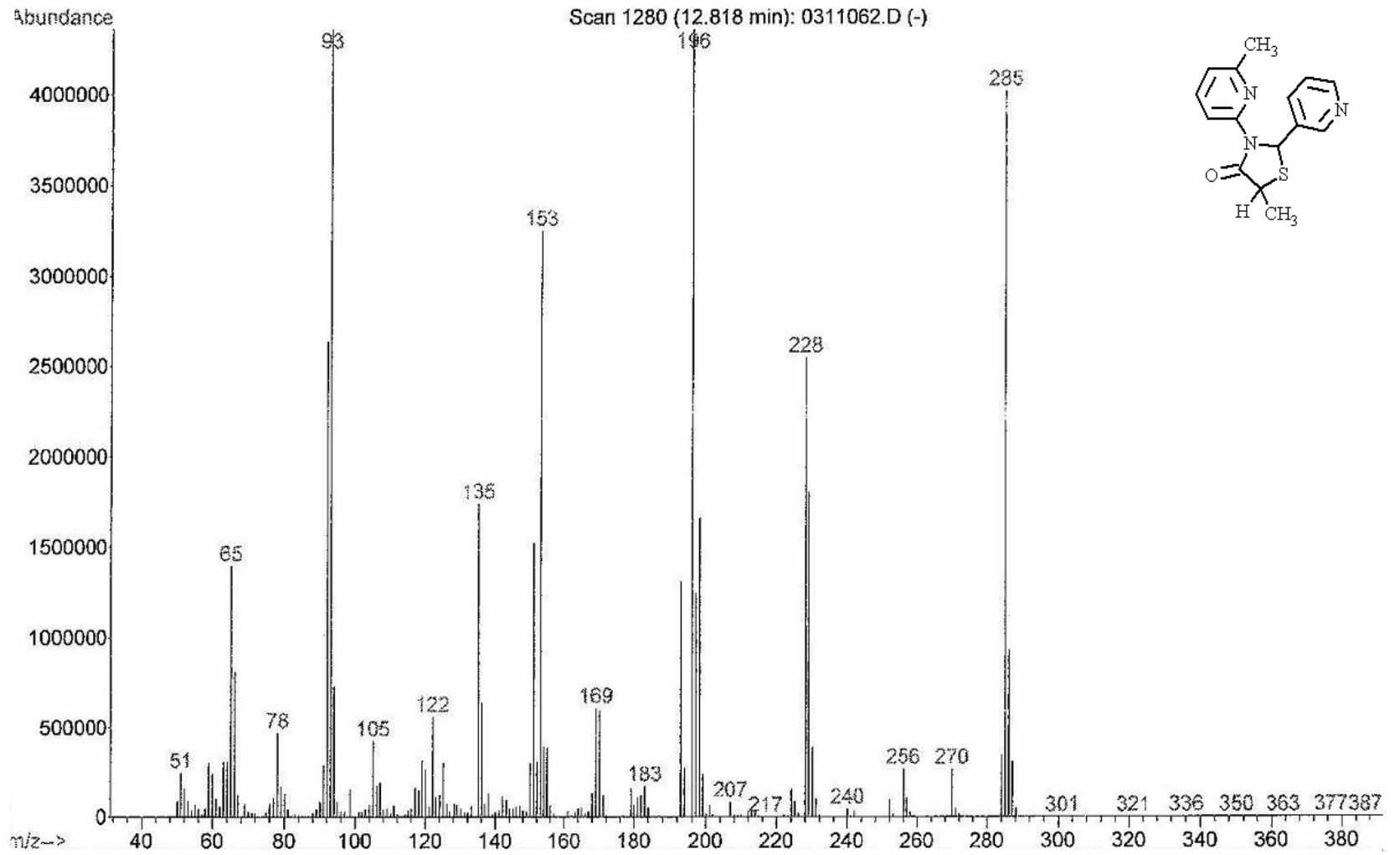
Şekil 5.91 Bileşik 15'in FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 5.92 Bileşik 15'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

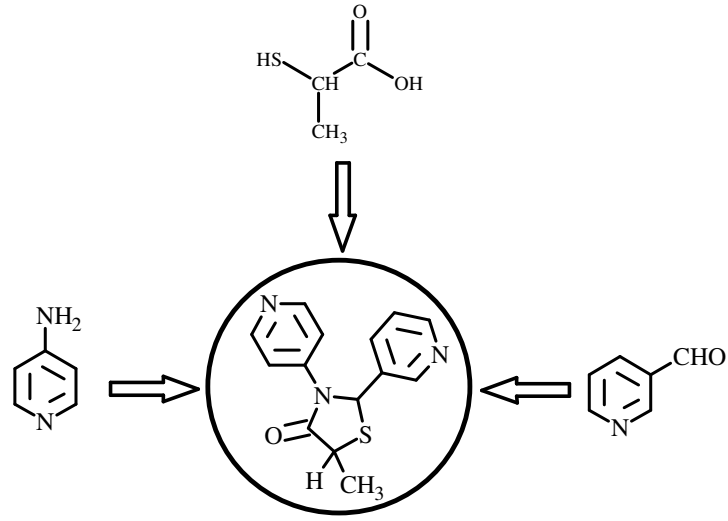


Şekil 5.93 Bileşik 15'in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 5.94 Bileşik 15'in GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

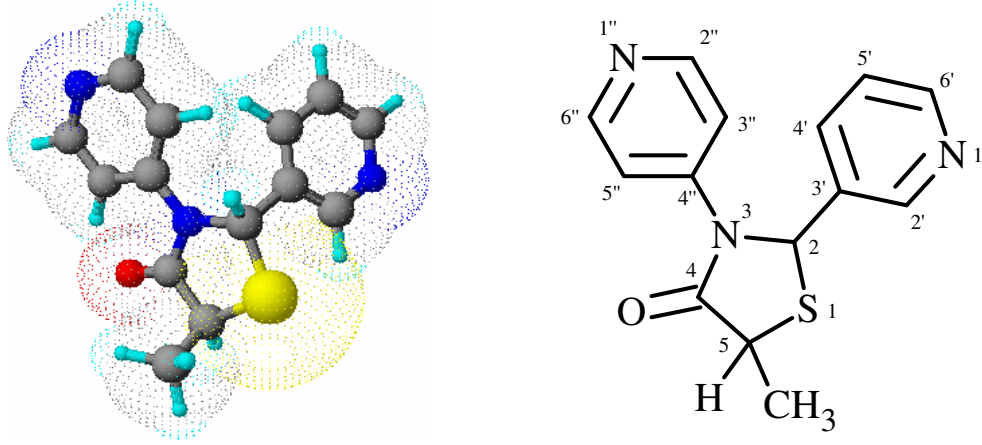
### 5.2.16 5-Metil-2-Piridin-3-il-3-piridin-4-il-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 16)



#### 5.2.16.1 Bileşik 16'nın Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.31 Bileşik 16'nın reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	2	
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat : n-hekzan	
Verim %	10	
Molekül formülü	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	271.3375	
Erime noktası (°C)	148-150	
Kristal yapısı/ Renk	Tabaka şeklinde / Krem, şeffaf	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)

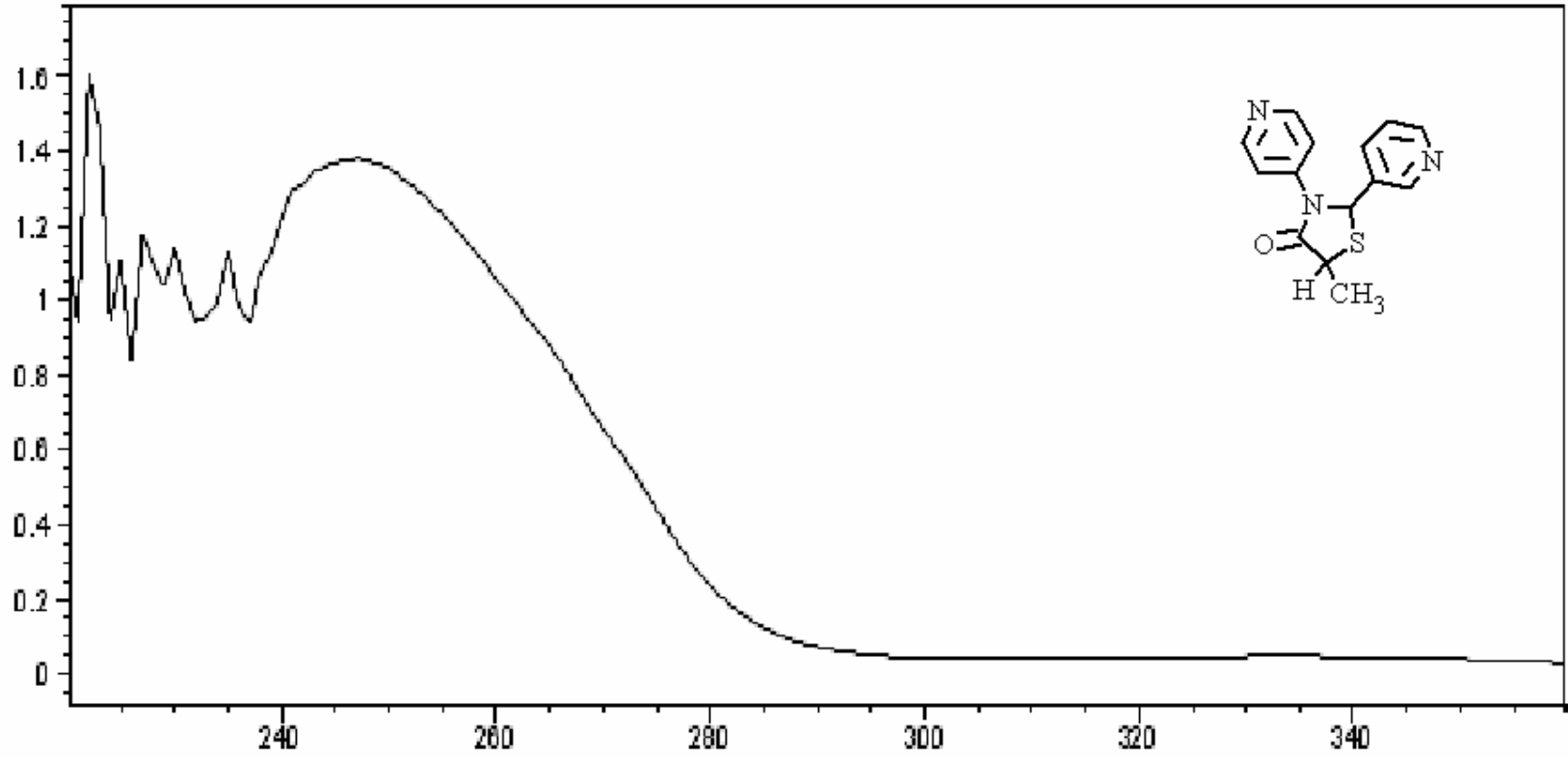


Şekil 5.95 Bileşik 16'nın moleküler modeli ve yapısal formülü.

### 5.2.16.2 Spektroskopik Veriler

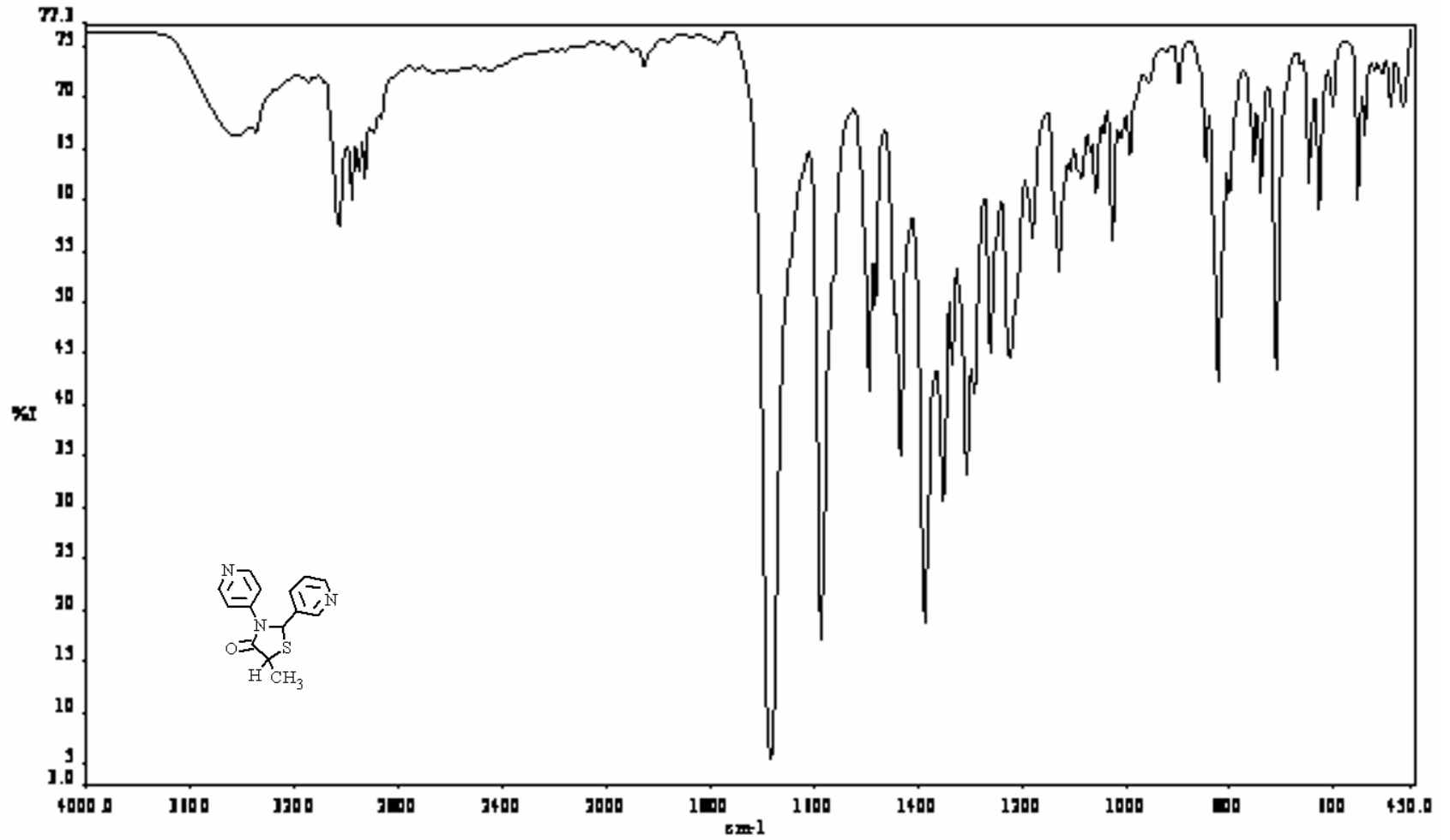
Çizelge 5.32 Bileşik 16'nın spektroskopik verileri

UV ( $\lambda_{\max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	247 nm.
FT-IR (KBr disk)	3032-3007 (aromatik, =C-H gerilimi), 2981 ve 2930 (alifatik, C-H gerilimi), 1682 (keton, C=O gerilimi), 1586, 1568, 1494 ve 1433 (piridin, C=C ve C=N gerilimleri), 1387, 1351 ve 1306 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1129 (C-N gerilimi), 822 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	1.64-1.66 (d, izomer A, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 1.70-1.72 (d, izomer B, C5-CH <sub>3</sub> , 3H), 4.08-4.11 (izomer A, C5-H, 1H), 4.12-4.14 (q, izomer B, C5-H, 1H), 6.17 (s, izomer A, C2-H, 1H), 6.26 (s, izomer B, C2-H, 1H), 7.22-8.57 (A ve B izomerlerinin heteroaromatik-CH, 12H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	18.31 (izomer A, C5-CH <sub>3</sub> ), 19.43 (izomer B, C5-CH <sub>3</sub> ), 41.63 (izomer A, C5), 42.98 (izomer B, C5), 59.58 (izomer A, C2), 59.81 (izomer B, C2), 150.16-116.31 (m, A ve B izomerlerinin heteroaromatik karbon atomları, 20C), 174.16 (C4) ppm.
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	271 (M <sup>+</sup> ), 215, 193, 184, 165, 150, 136, 122, 105, 93, 78, 60, 51.

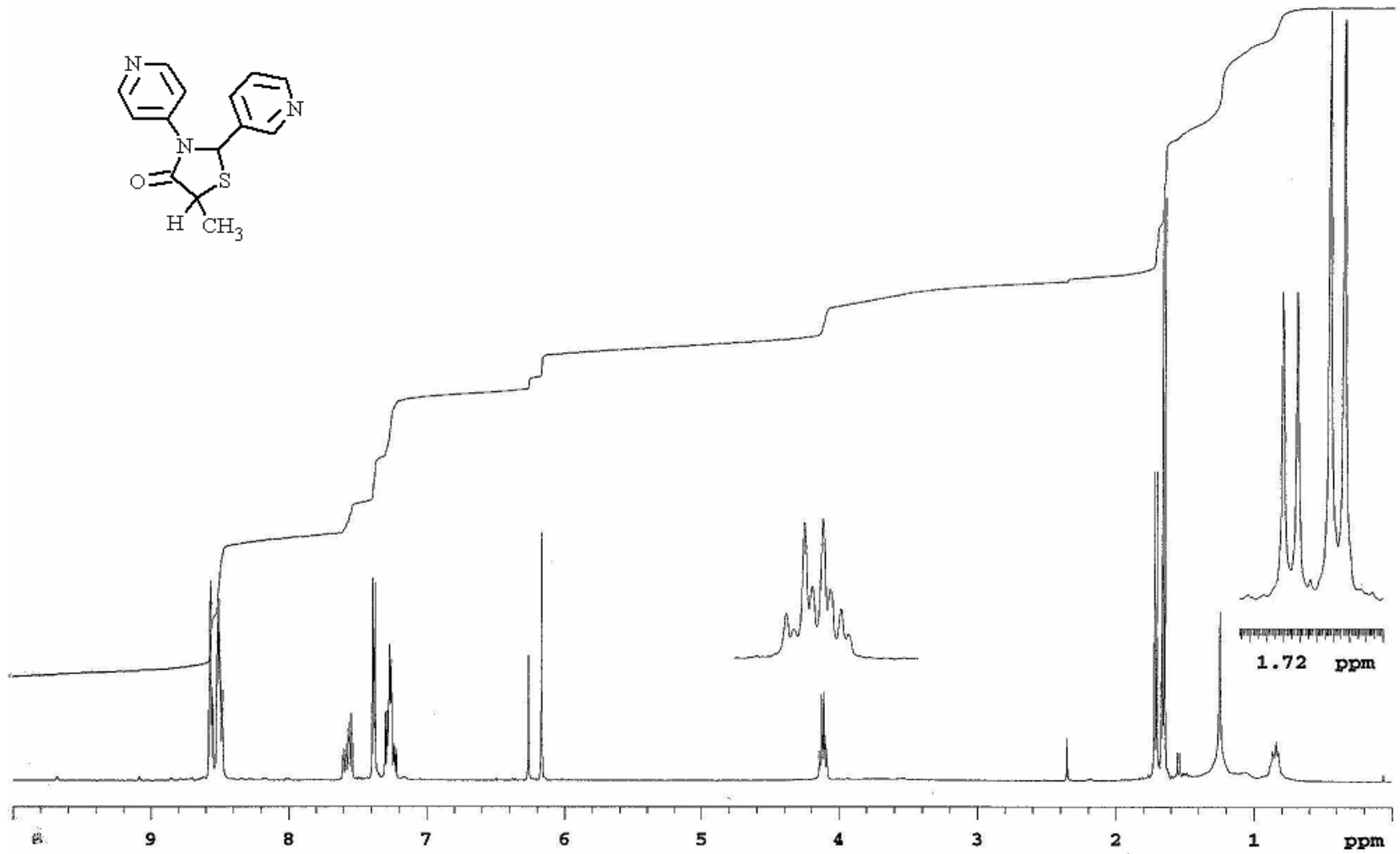


Şekil 5.96 Bileşik 16'nın UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

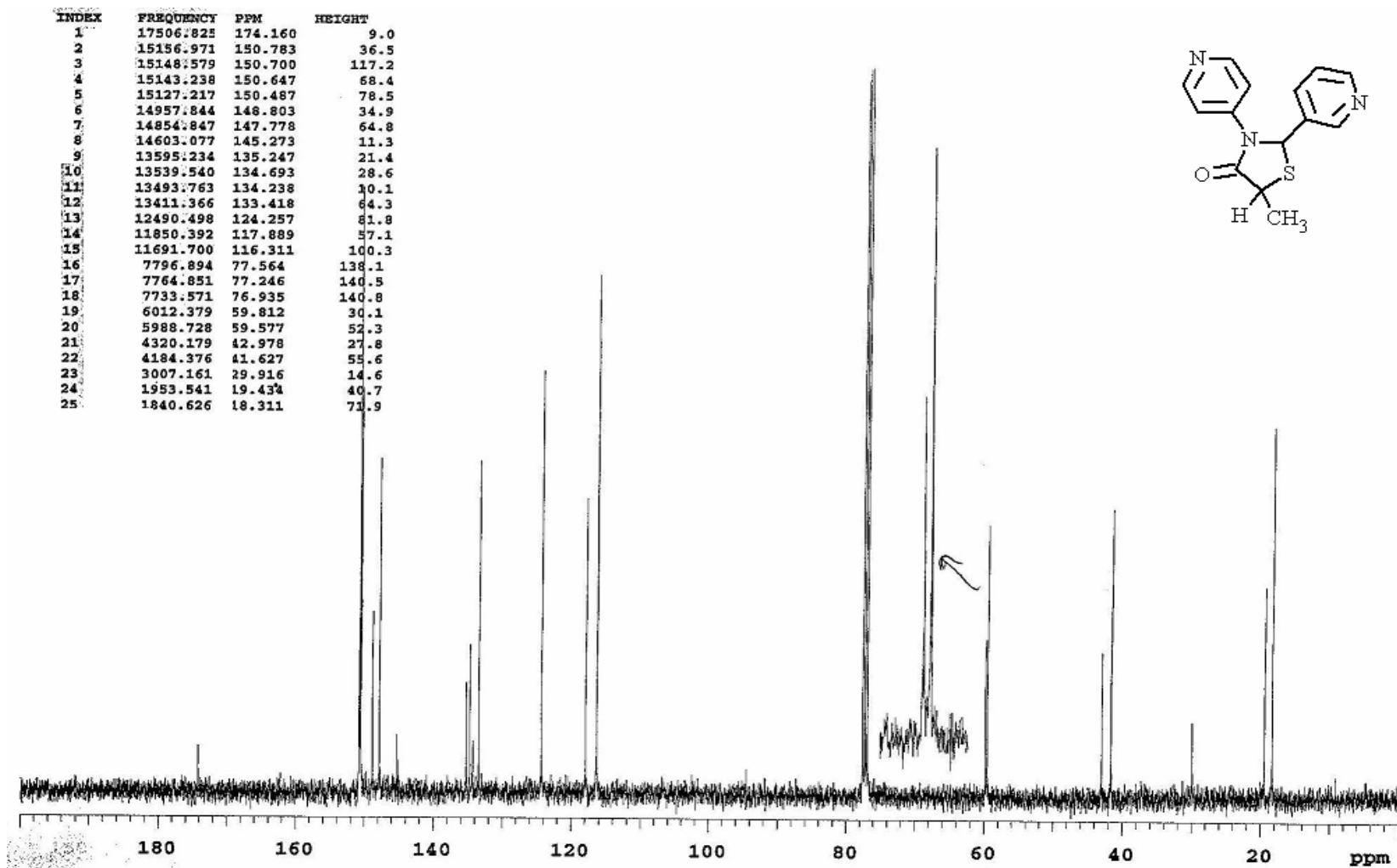




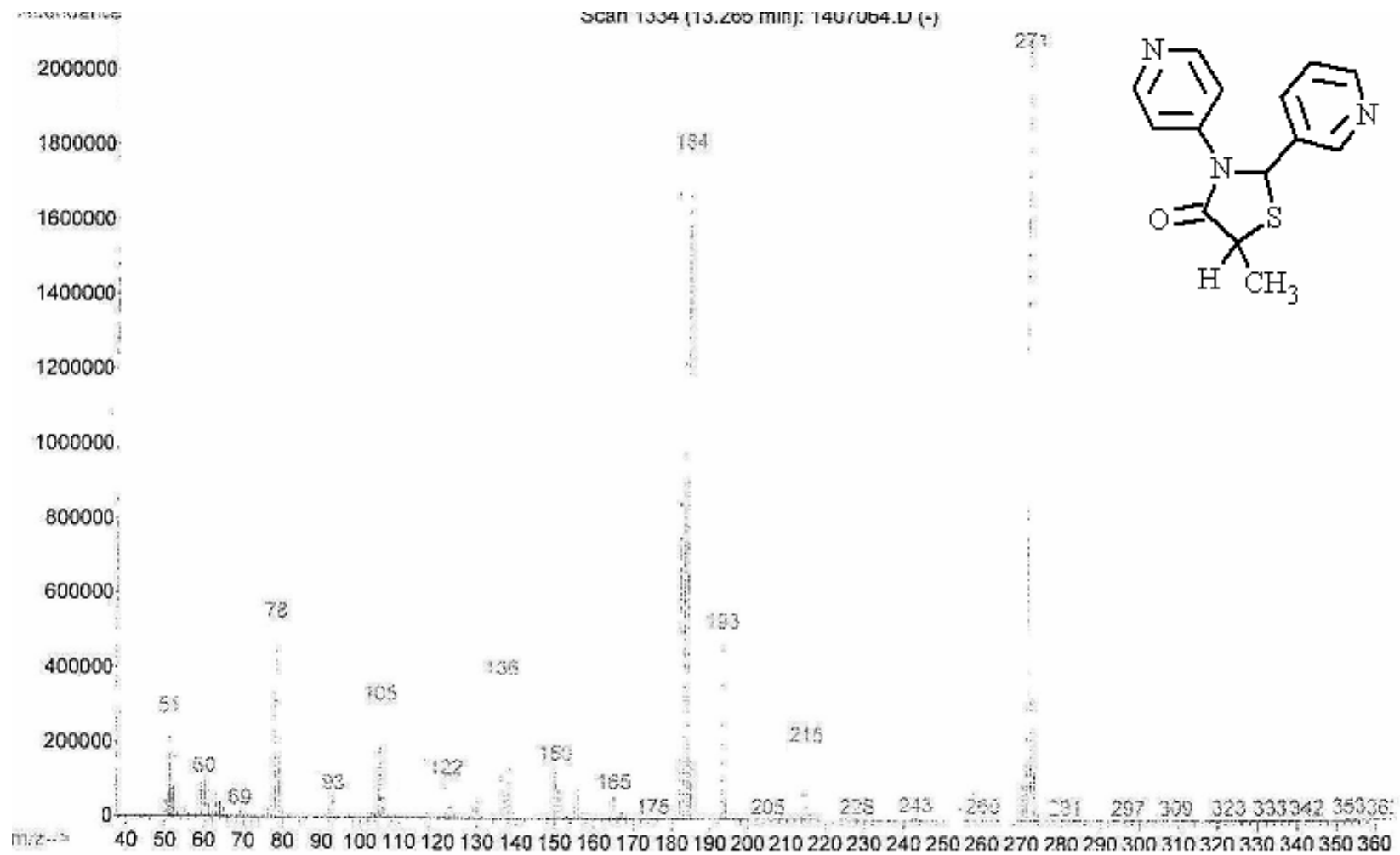
Şekil 5.97 Bileşik 16'nın FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 5.98 Bileşik 16'nın  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



Şekil 5.99 Bileşik 16'nın  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



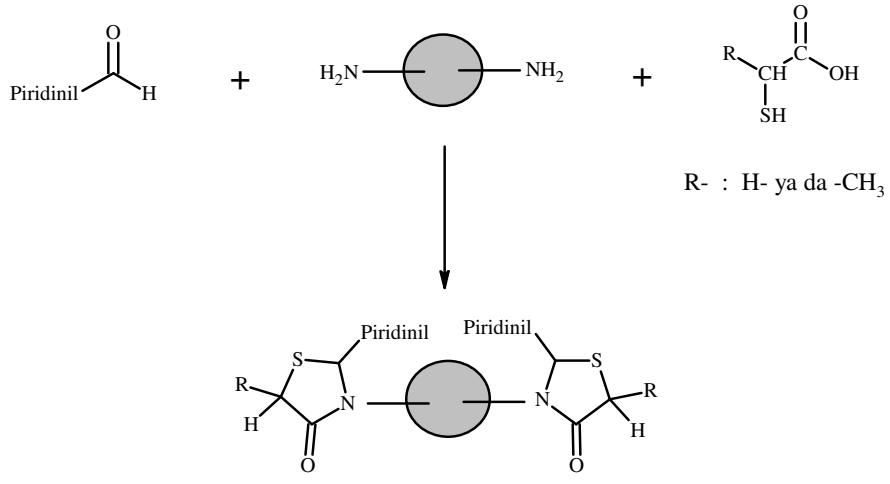
Şekil 5.100 Bileşik 16'nın GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

### 5.3 3,3'-Bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] Bileşiklerinin Sentezlenmesi, Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

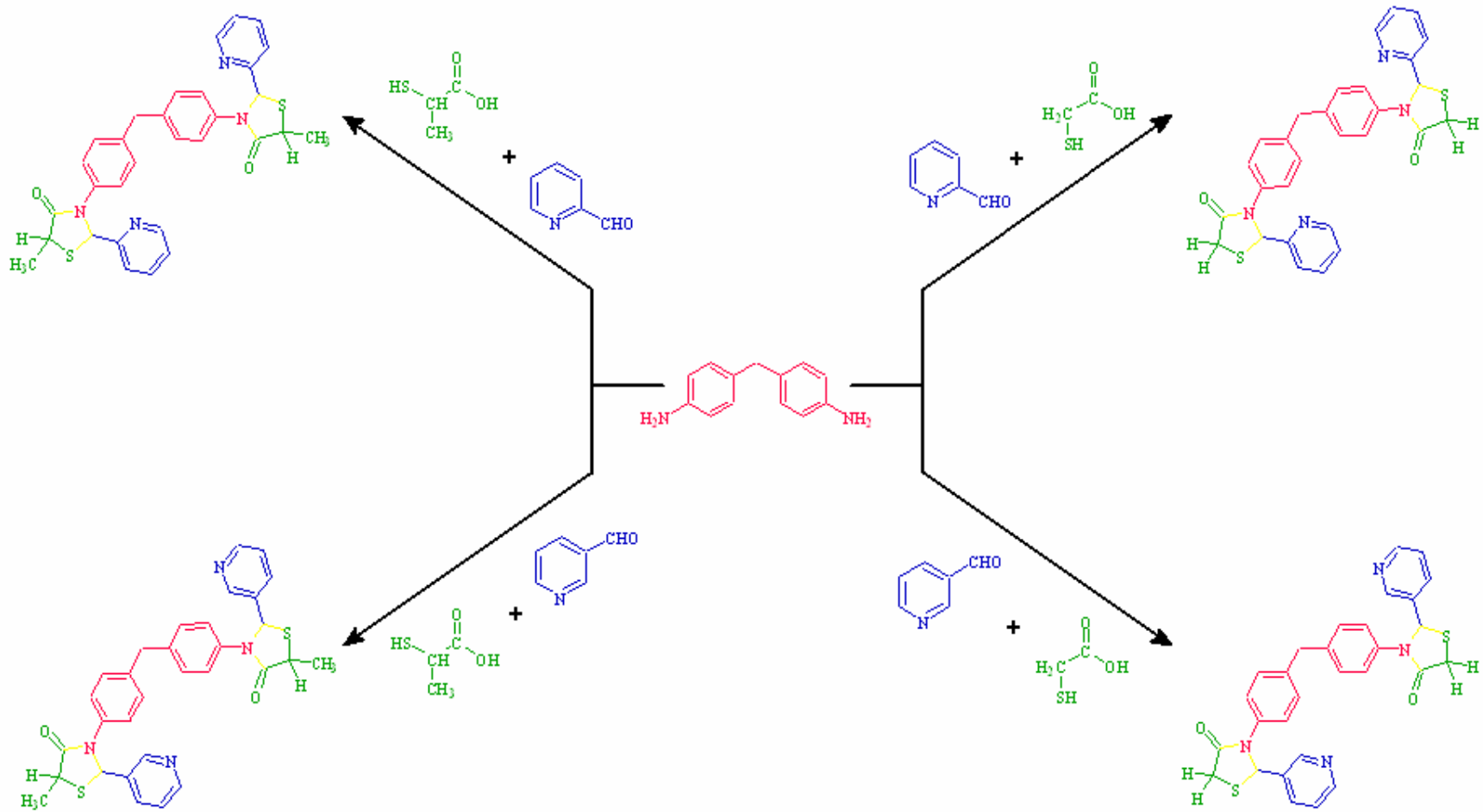
Elde edilen 3,3'-Bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin sentezlerine ilişkin ayrıntılı bilgi "genel işlem" adı altında aşağıda verilmiştir. Sentezlenen bileşikler ile ilgili bölümlerde aksi bir işlem olmadıkça, sadece renk dönüşümleri, saflaştırma yöntemi ve fiziksel ölçümler belirtilmiştir.

#### Genel işlem:

Sentezlenmesi hedeflenen bazı 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on]bileşikleri, aminopiridin bileşiği olarak 4,4'-metilendianilin kullanılarak, çeşitli piridinaldehidler ve merkaptoalkanoik asitler ile üç-bileşenli multikomponent reaksiyon tekniği ile reaksiyona uğratarak başarılı bir şekilde elde edilmiştir.

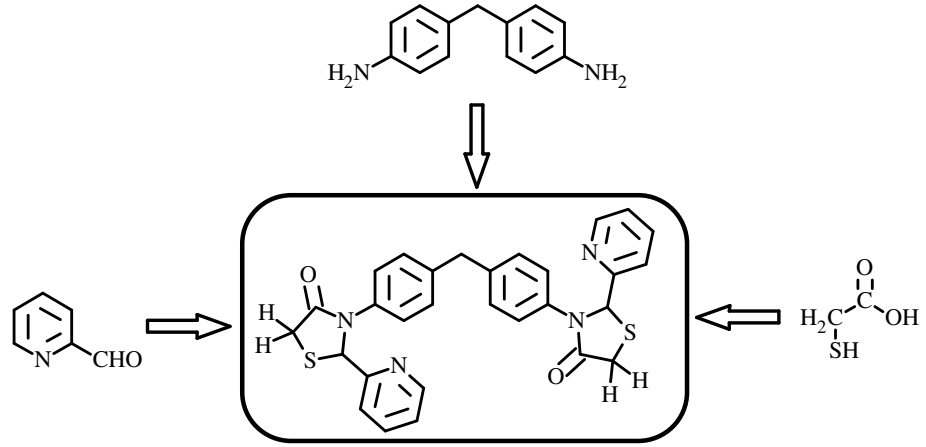


Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 4,4'-metilendianilin (1 mmol) susuz toluendeki çözeltisine sırasıyla piridinaldehid (2 mmol) ve merkaptoalkanoik asid (4 mmol) bileşiklerinin susuz toluendeki çözeltileri karıştırılarak yavaş yavaş katıldı. Reaksiyon karışımı CaCl<sub>2</sub> tübü takılmış geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Kaynatma işlemi belirli zaman aralıklarında TLC kontrolü yapılarak her bir bileşik için değişen sürelerde devam ettirildi. Reaksiyon sonunda oluşmuş olan ve balonun dibinde bulunan yağimsı kısım, reaksiyon çözeltisinden süzülerek ayrıldı. Çözelti sodyum hidrojenkarbonat ile nötrleştirildi. Çözücünün tamamı döner buharlaştırıcıda alındıktan sonra geriye kalan yağimsı ham ürün çeşitli çözücüler kullanılarak kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı.



Şekil 5.101 Sentezlenen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşikleri.

**5.3.1 4,4'-Bis[2-piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on-3-il]metilendifenilen (Bileşik 17)**  
**3,3'-(Metilendi-4, 1-fenilen)bis[2-piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on]**

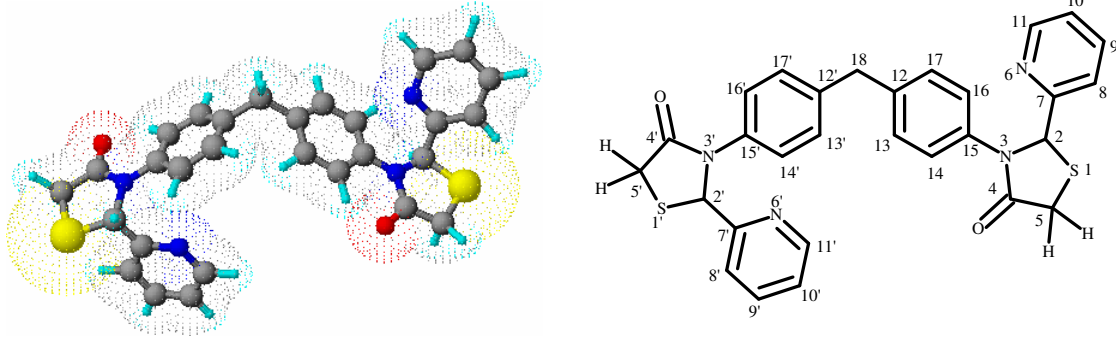


(5.19)

**5.3.1.1 Bileşik 17'nin Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri**

Çizelge 5.33 Bileşik 17'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	6	
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol	
Verim %	26	
Molekül formülü	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	
Molekül ağırlığı (g/mol)	524.6564	
Erime noktası (°C)	200-202	
Kristal yapısı/ Renk	İğne / Açık sarı	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)



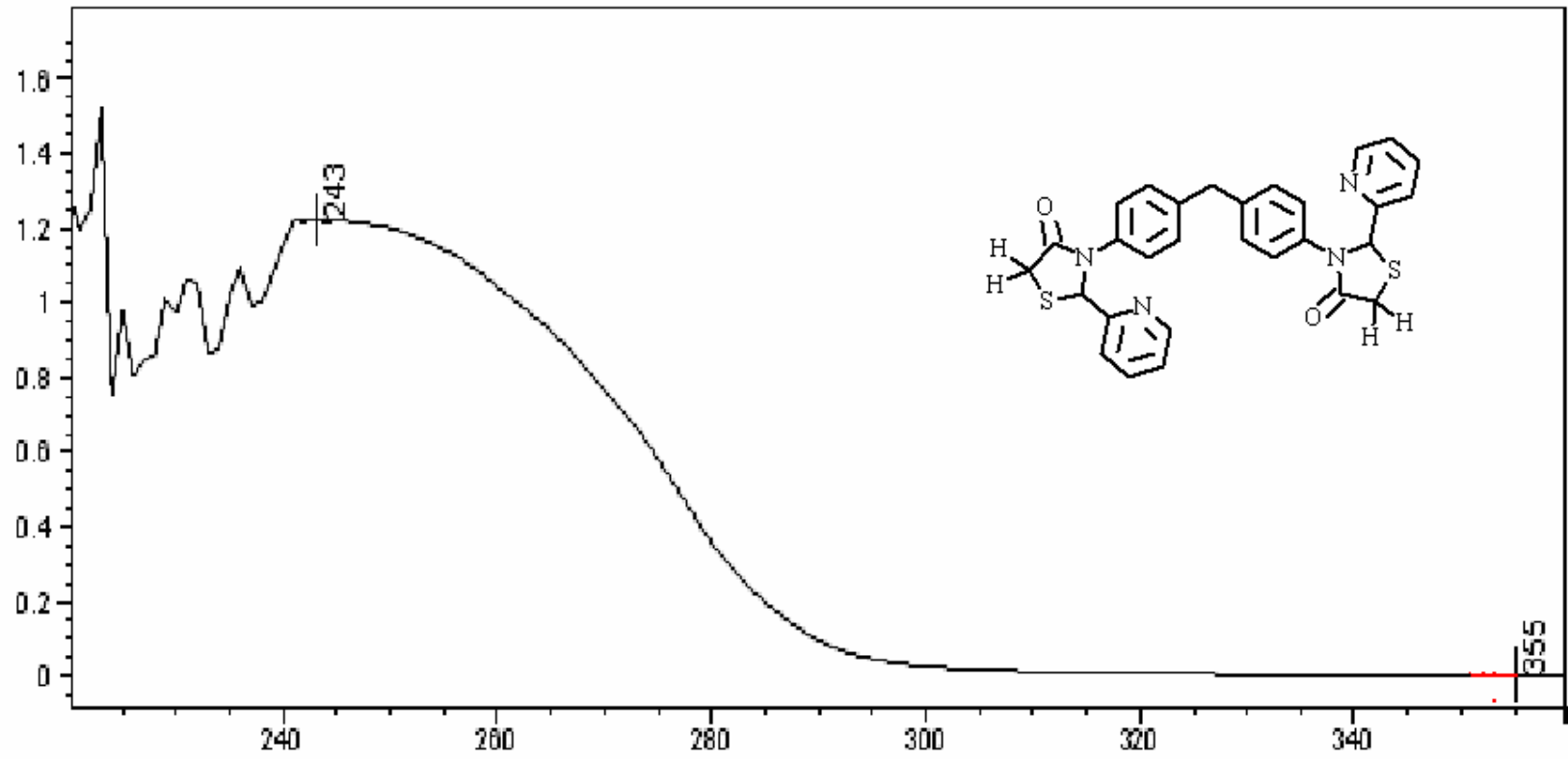
Şekil 5.102 Bileşik 17'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.

### 5.3.1.2 Spektroskopik Veriler

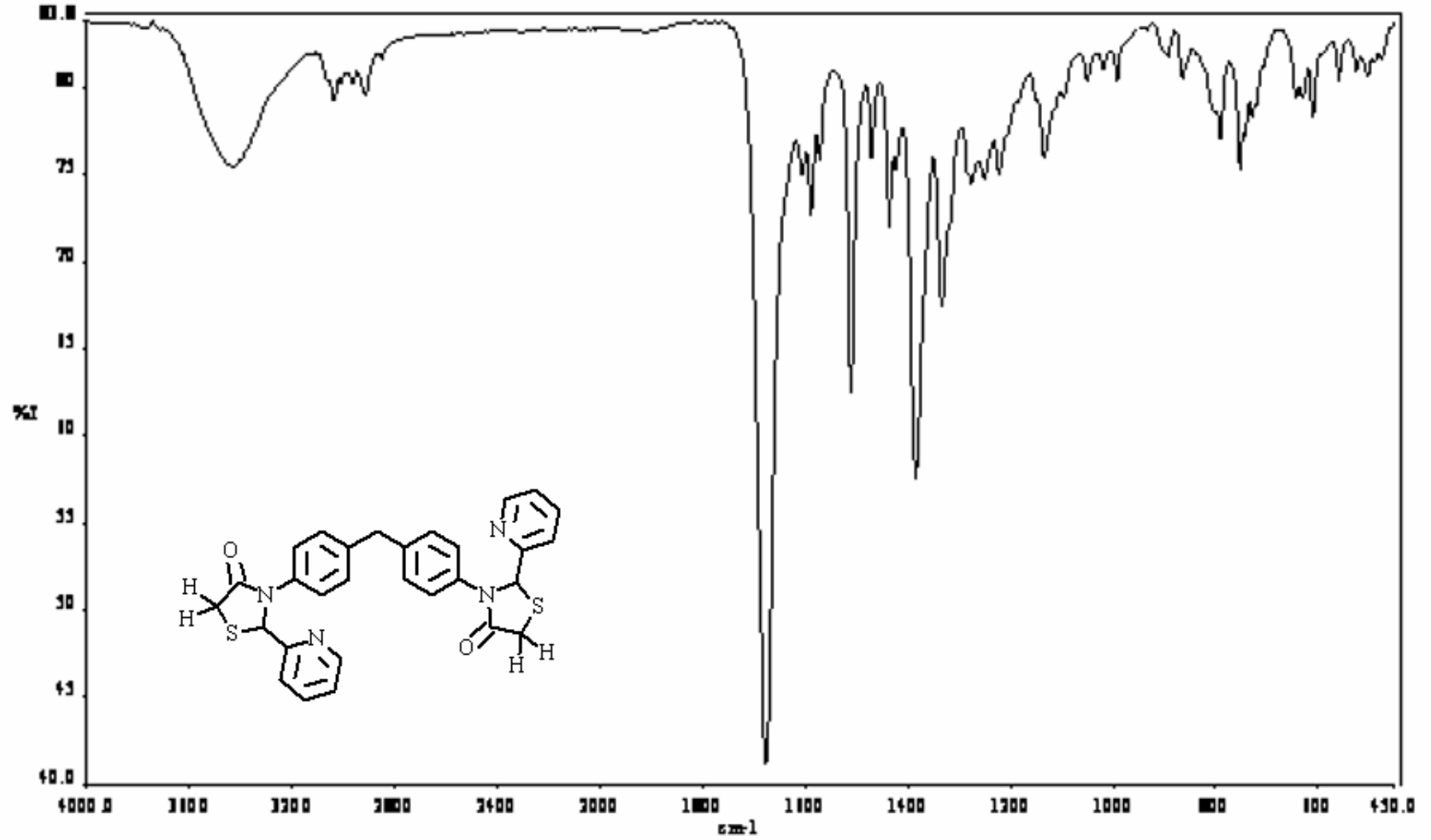
Çizelge 5.34 Bileşik 17'nin spektroskopik verileri

UV ( $\lambda_{\max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	243 nm.				
FT-IR (KBr disk)	3038 (aromatik, =C-H gerilimi), 2916 (alifatik, C-H gerilimi), 1677 (keton, C=O gerilimi), 1606-1436 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1385, 1334 ve 1276 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1135 (C-N gerilimi), 753 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .				
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	3.75 ve 3.74 (d, C(5, 5')-H <sub>A</sub> , 1H), 3.80 (s, C(18, 18')-H, 1H), 4.09 ve 4.10 (d, C(5, 5')-H <sub>B</sub> , 1H), 6.06 (s, C(2, 2')-H, 1H), 7.01 ve 7.03 (d, C(14, 14')-H ve C(16, 16')-H, 2H), 7.15 ve 7.16 (d, C(17, 17')-H ve C(13, 13')-H, 2H), 7.17-8.56 (m, heteroaromatik-CH, 4H) ppm.				
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	33.34 (C5 ve C5'), 41.03 (C18), 66.47 (C2 ve C2'), 120.72 (C10 ve C10'), 123.71 (C8 ve C8'), 125.30 (C(16 ve 16') ve C(14 ve 14')), 125.32 (C(17 ve 17') ve C(13 ve 13')), 129.88 (C9 ve C9'), 136.00 (C12 ve C12'), 137.53 (C15 ve C15'), 139.48 (C11 ve C11'), 150.19 (C7 ve C7'), 171.75 (C4 ve C4') ppm.				
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT	C	H	N	S
	TEORİK DEĞERLER	66.39	4.61	10.68	12.22
	ANALİZ SONUÇLARI	65.78	4.39	10.40	-

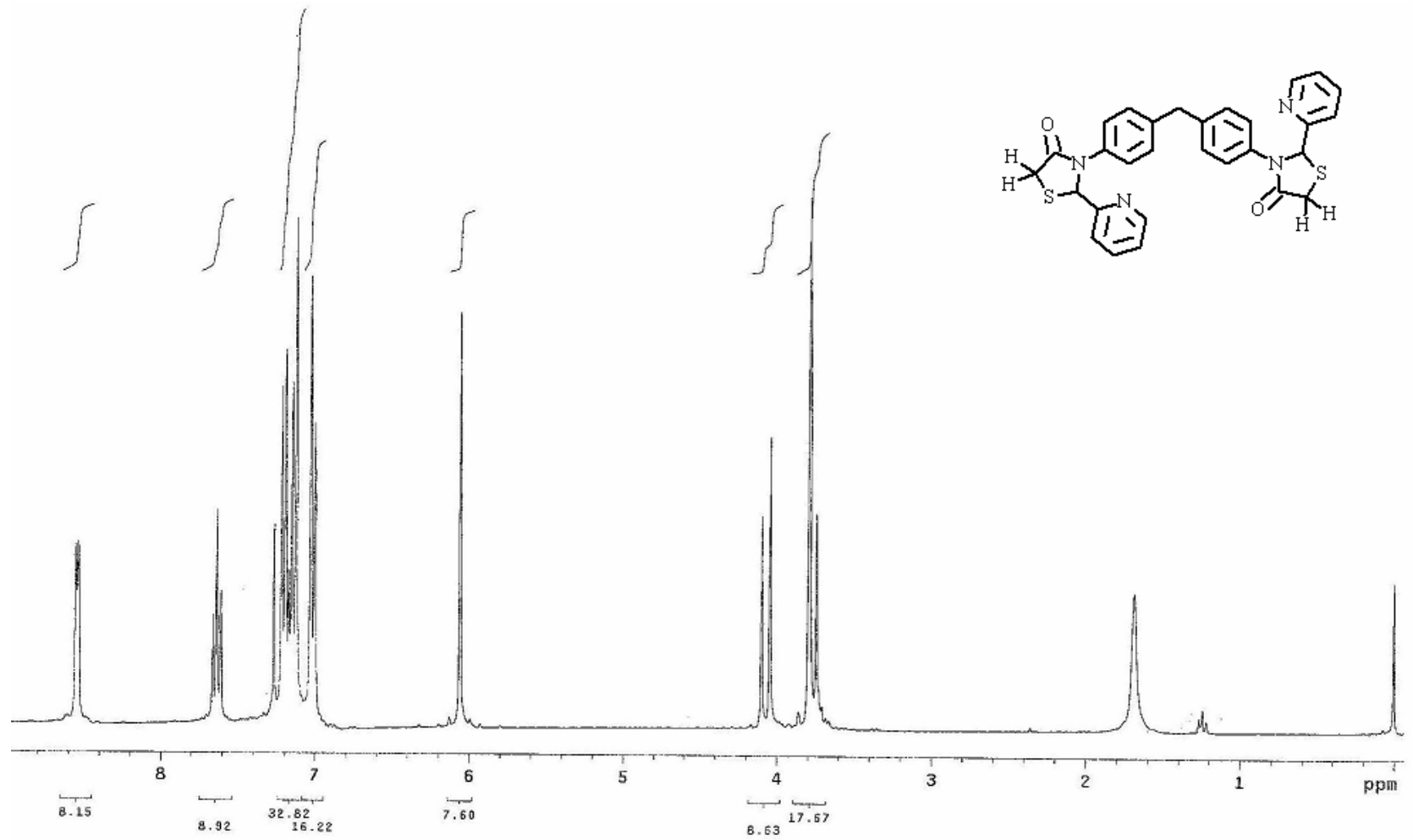




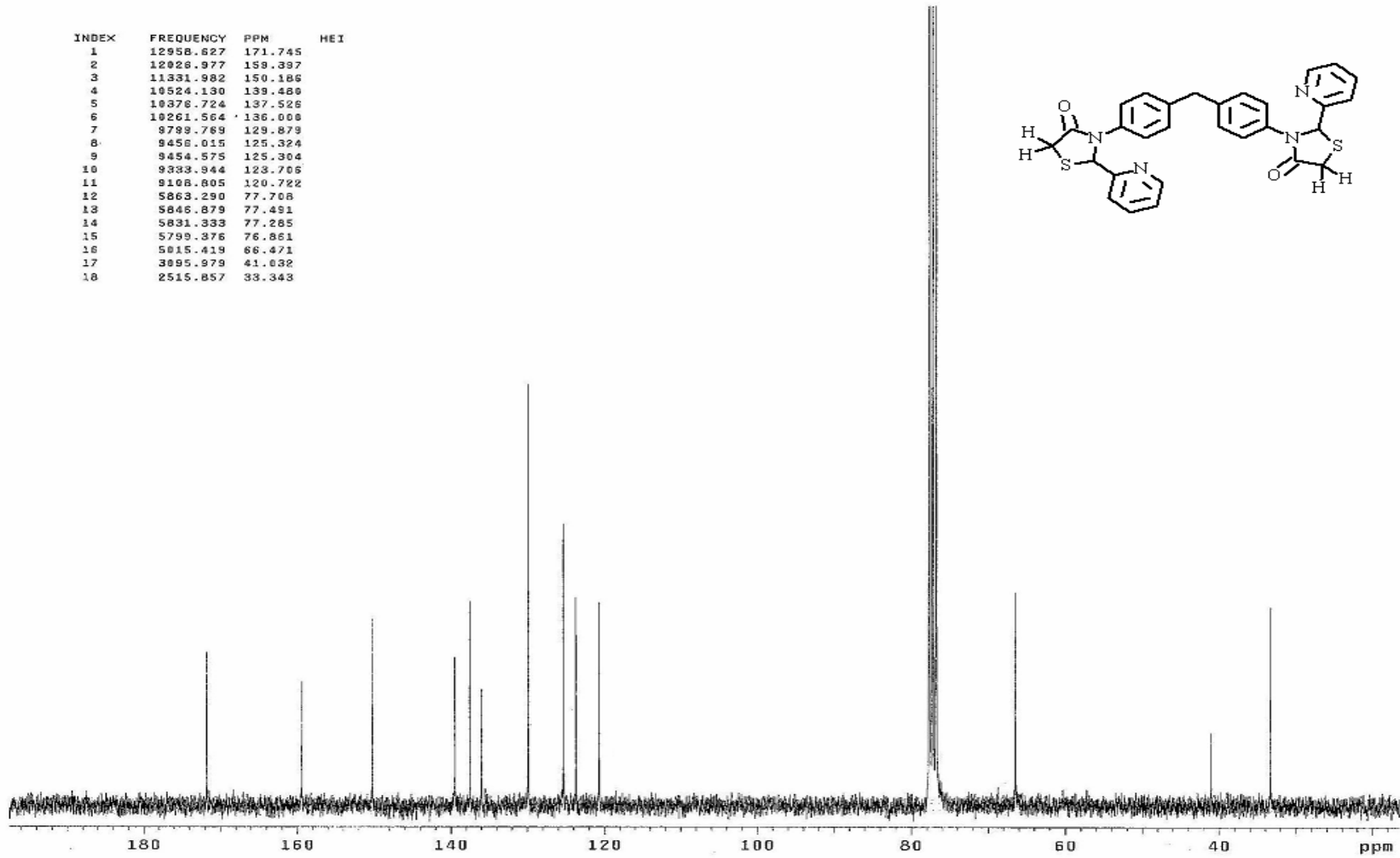
Şekil 5.103 Bileşik 17'nin UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



Şekil 5.104 Bileşik 17'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).

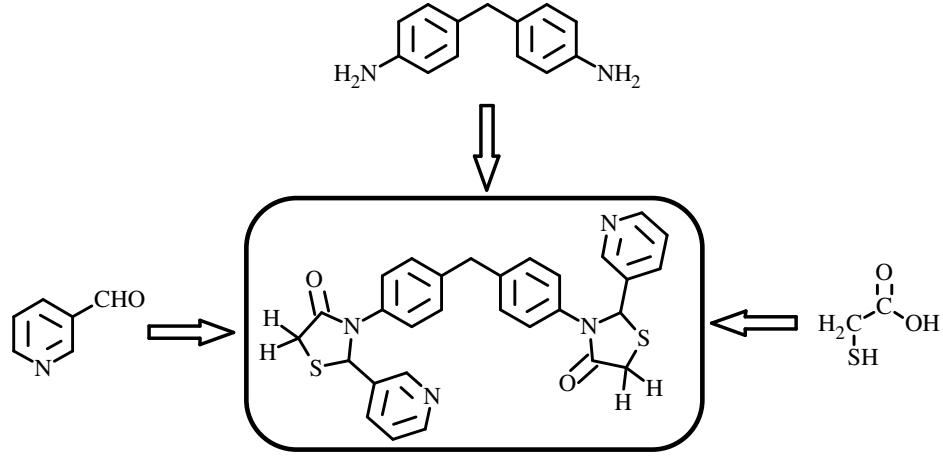


Şekil 5.105 Bileşik 17'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



Şekil 5.106 Bileşik 17'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

**5.3.2 4,4'-Bis[2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on-3-il]metilendifenilen (Bileşik 18)**  
**3,3'-(Metilendi-4, 1-fenilen)bis[2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on]**

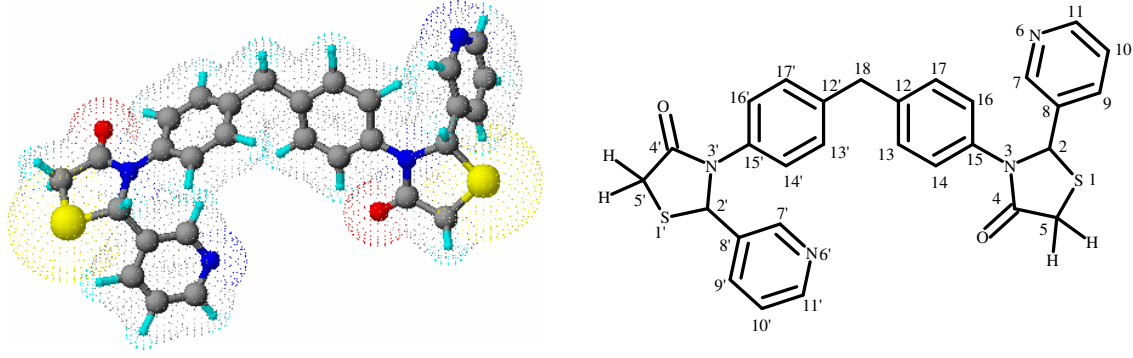


(5.20)

**5.3.2.1 Bileşik 18'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri**

Çizelge 5.35 Bileşik 18'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	6	
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol	
Verim %	32	
Molekül formülü	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	
Molekül ağırlığı (g/mol)	524.6564	
Erime noktası (°C)	196-198	
Kristal yapısı/ Renk	İğne / Krem, şeffaf	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)

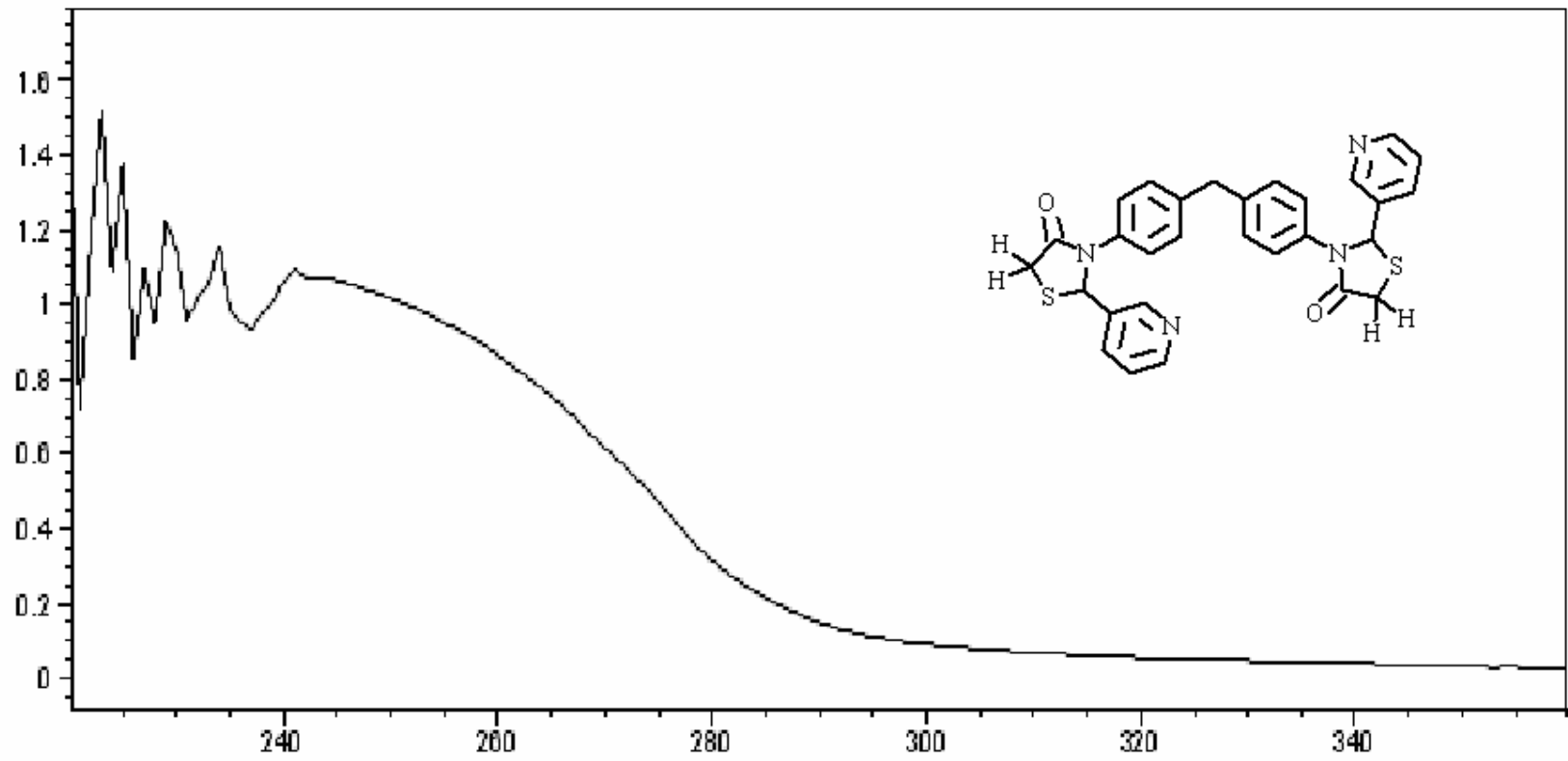


Şekil 5.107 Bileşik 18'in moleküler modeli ve yapısal formülü.

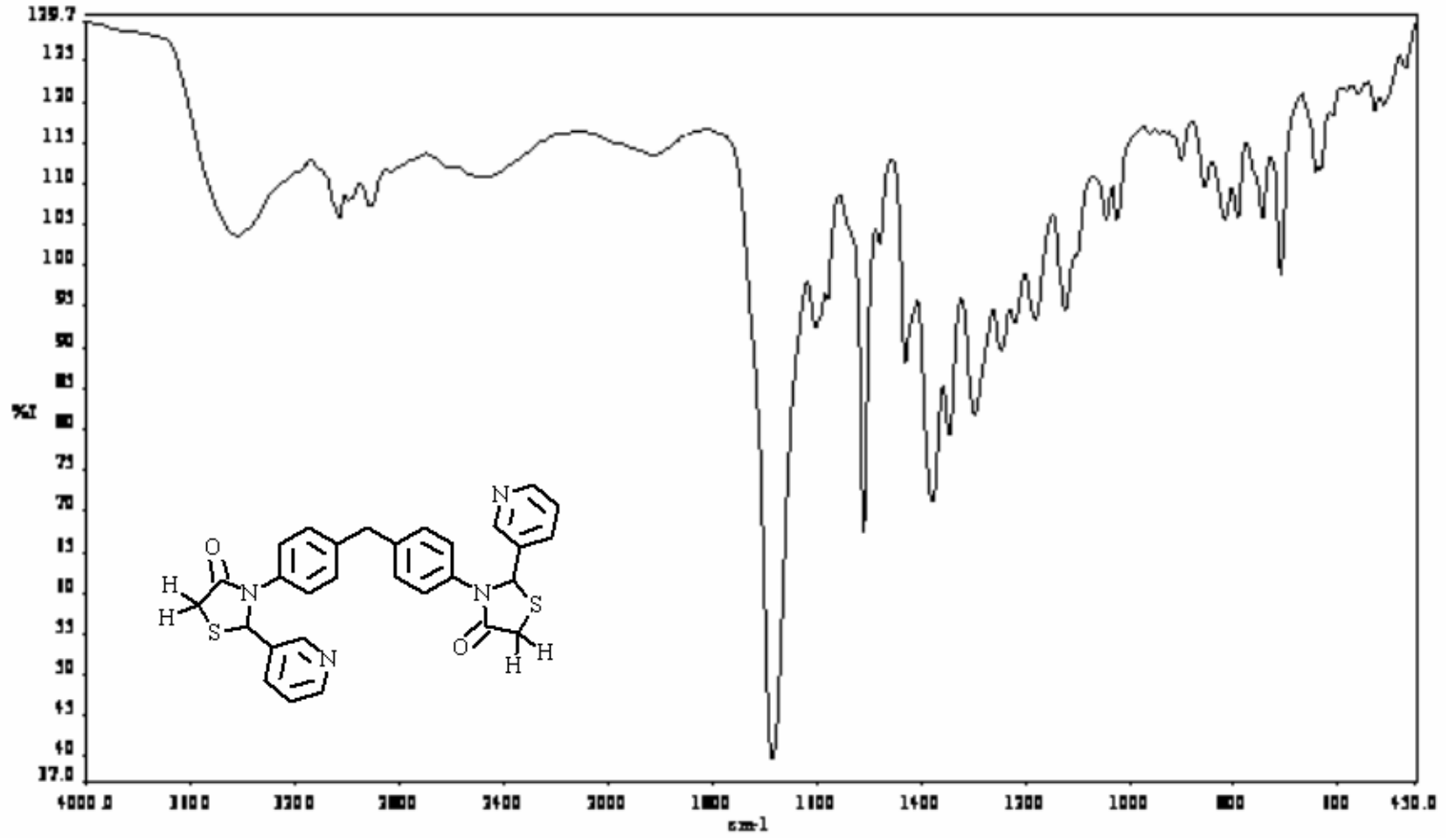
### 5.3.2.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.36 Bileşik 18'in spektroskopik verileri

UV ( $\lambda_{\max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	242 nm.				
FT-IR (KBr disk)	3033 (aromatik, =C-H gerilimi), 2916 (alifatik, C-H gerilimi), 1685 (keton, C=O gerilimi), 1602-1430 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1378, 1346 ve 1298 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1181 (C-N gerilimi), 745 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .				
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	3.74 ve 3.76 (d, C(5, 5')-H <sub>A</sub> , 1H), 3.82 (s, C(18, 18')-H, 1H), 4.10 ve 4.11 (d, C(5, 5')-H <sub>B</sub> , 1H), 6.08 (s, C(2, 2')-H, 1H), 7.01 ve 7.03 (d, C(14, 14')-H ve C(16 ve 16')-H, 2H), 7.15 ve 7.16 (d, C(17, 17')-H ve C(13, 13')-H, 2H), 7.14-8.58 (m, heteroaromatik-CH, 4H) ppm.				
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	33.66 (C5 ve C5'), 40.89 (C18), 63.28 (C2 ve C2'), 124.35 (C10 ve C10'), 126.09 (C(16 ve 16') ve C(14 ve 14')), 130.17 (C(17 ve 17') ve C(13 ve 13')), 135.19 (C8 ve C8'), 135.55 (C9 ve C9'), 135.68 (C12 ve C12'), 139.90 (C15 ve C15'), 148.33 (C11 ve C11'), 150.06 (C7 ve C7'), 171.05 (C4 ve C4') ppm.				
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT	C	H	N	S
	TEORİK DEĞERLER	66.39	4.61	10.68	12.22
	ANALİZ SONUÇLARI	66.18	4.49	10.42	-

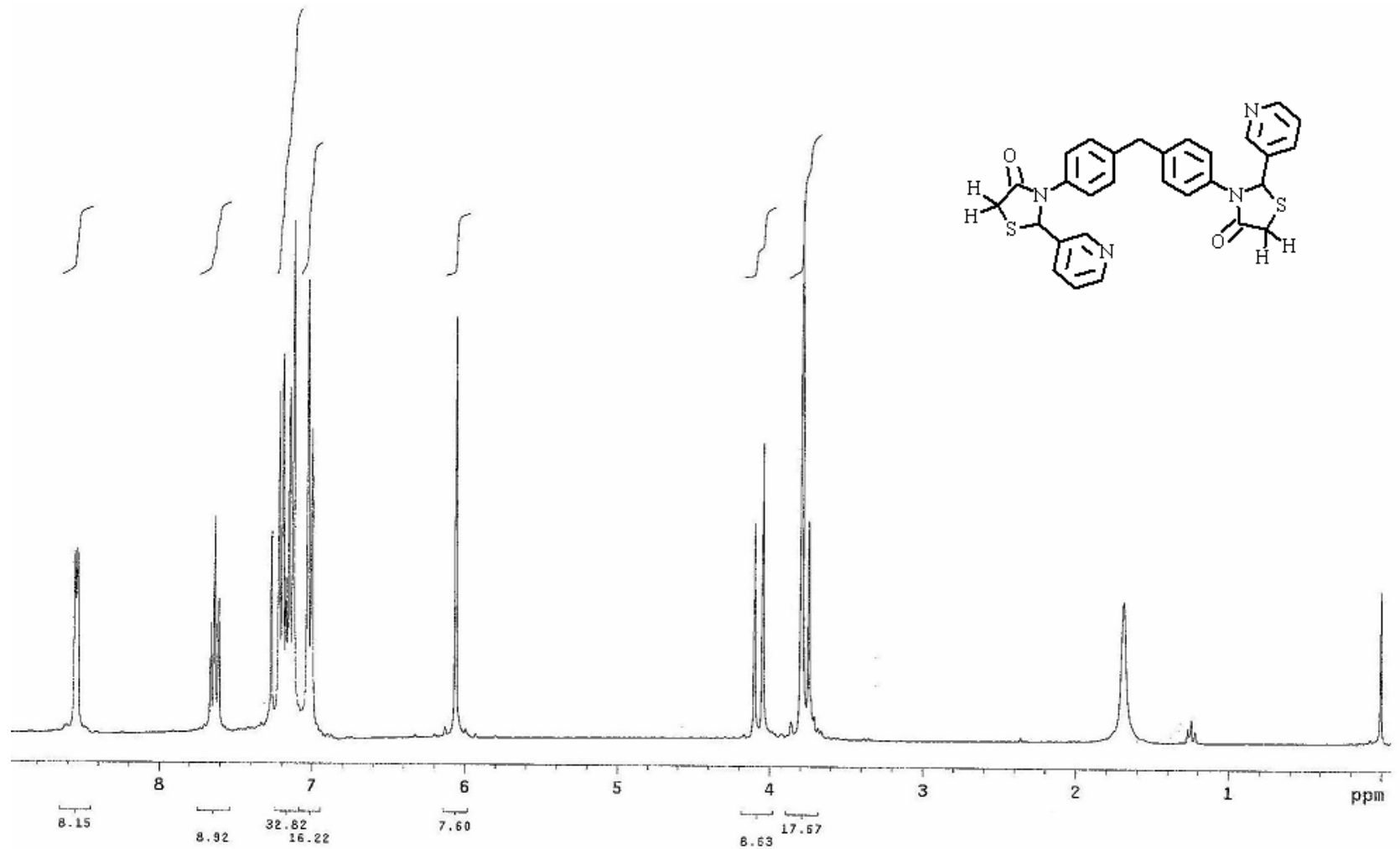


Şekil 5.108 Bileşik 18'in UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

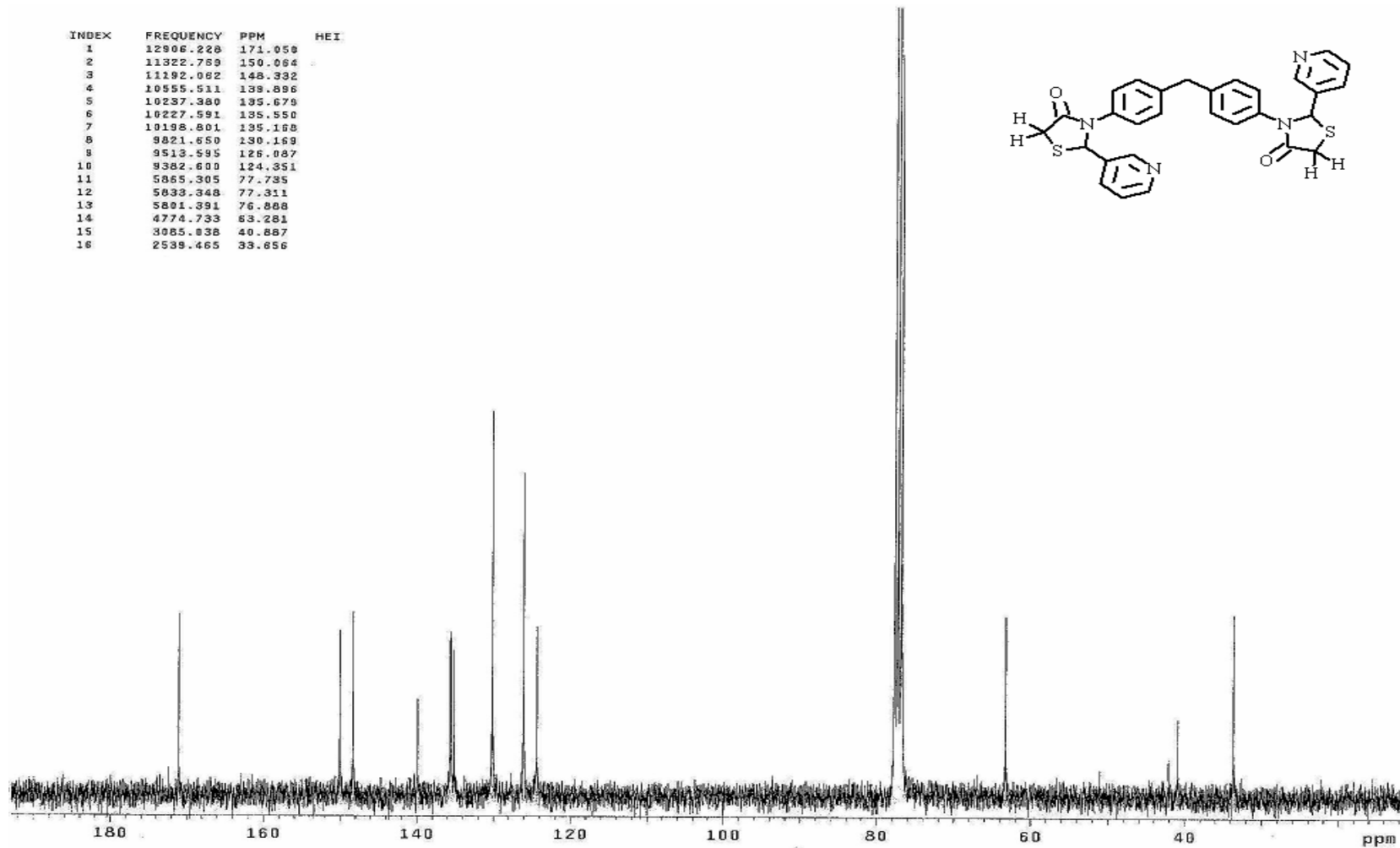


Şekil 5.109 Bileşik 18'in FT-IR spektrumu (KBr disk).



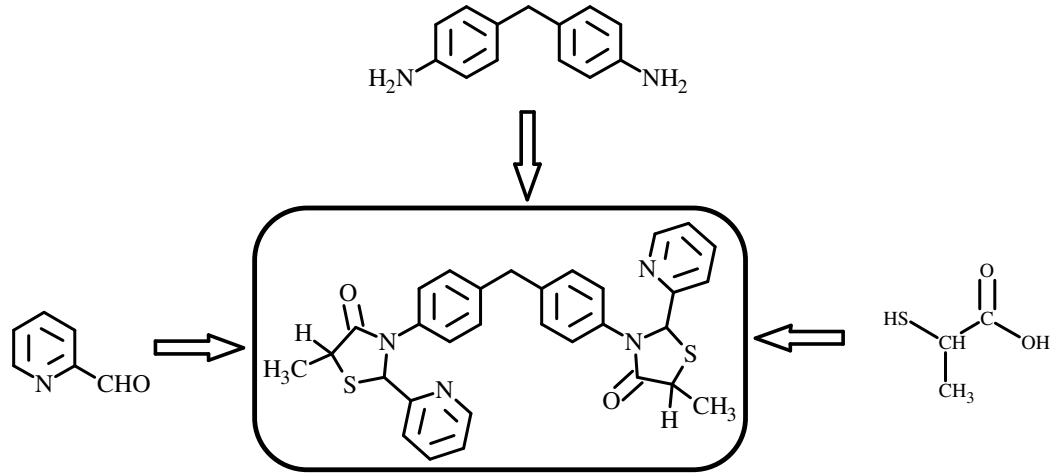


Şekil 5.110 Bileşik 18'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 5.111 Bileşik 18'in <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).

**5.3.3 4,4'-Bis[5-metil-2-piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on-3-il]metilendifenilen(Bileşik 19)**  
**3,3'-(Metilendi-4,1-fenilen)bis[5-metil-2-piridin-2-il-1,3-tiyazolidin-4-on]**

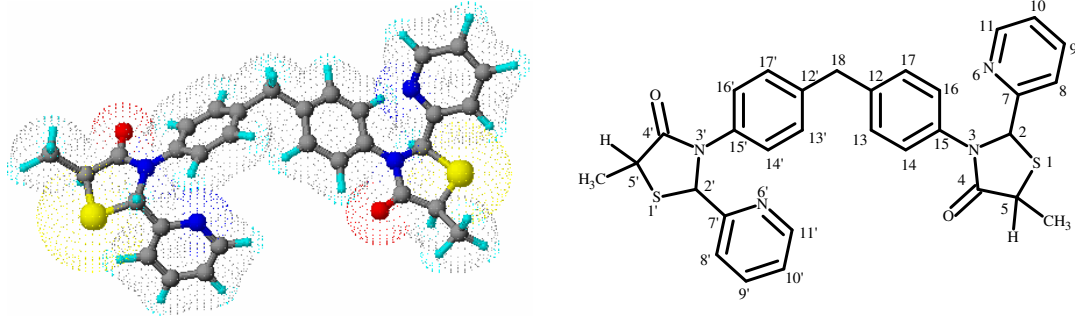


(5.21)

**5.3.3.1 Bileşik 19'un Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri**

Çizelge 5.37 Bileşik 19'un reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	6	
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat	
Verim %	55	
Molekül formülü	C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	
Molekül ağırlığı (g/mol)	552.7096	
Erime noktası (°C)	189-191	
Kristal yapısı/ Renk	İğne / Açık sarı	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)

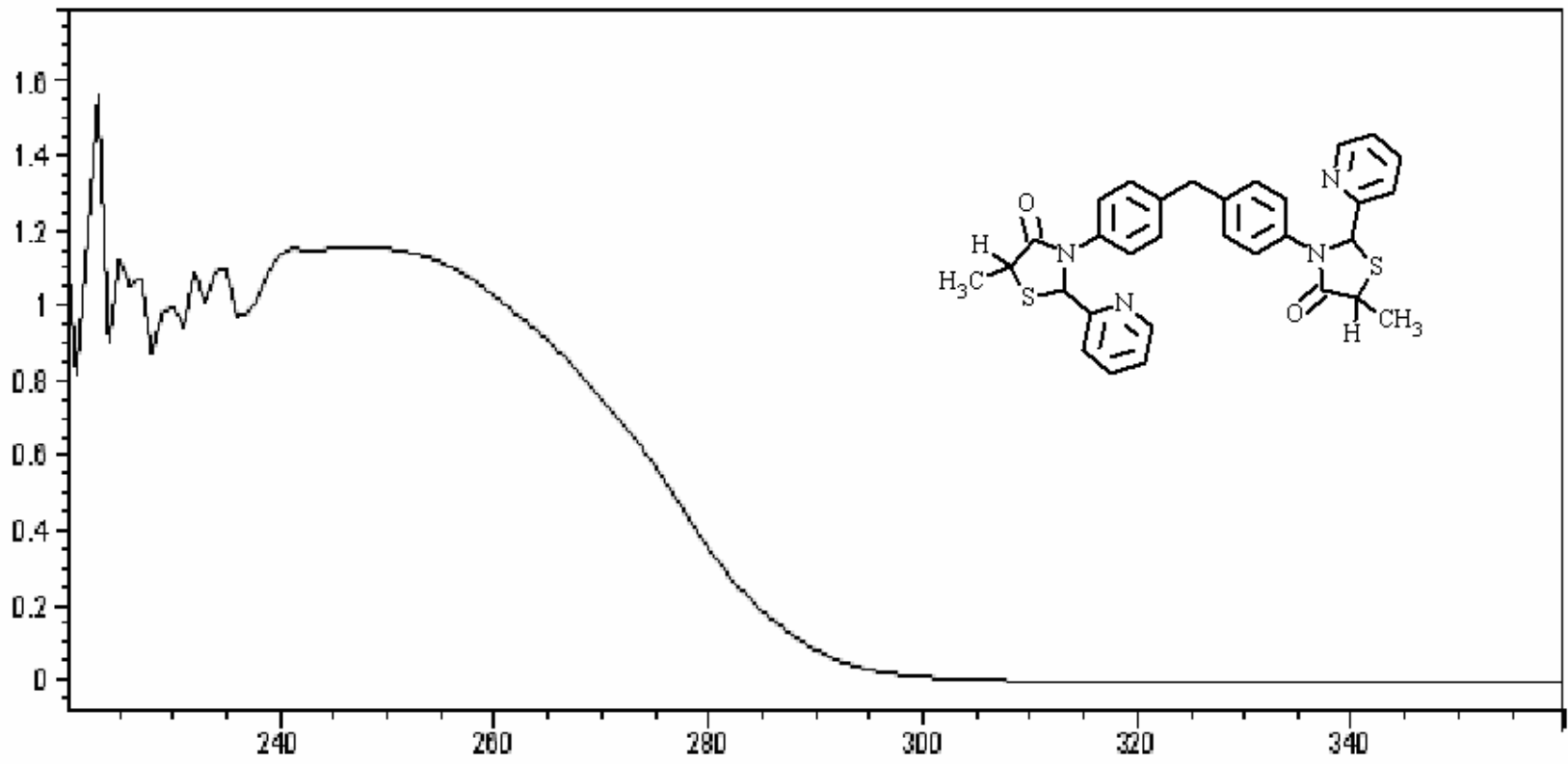


Şekil 5.112 Bileşik 19'un moleküler modeli ve yapısal formülü.

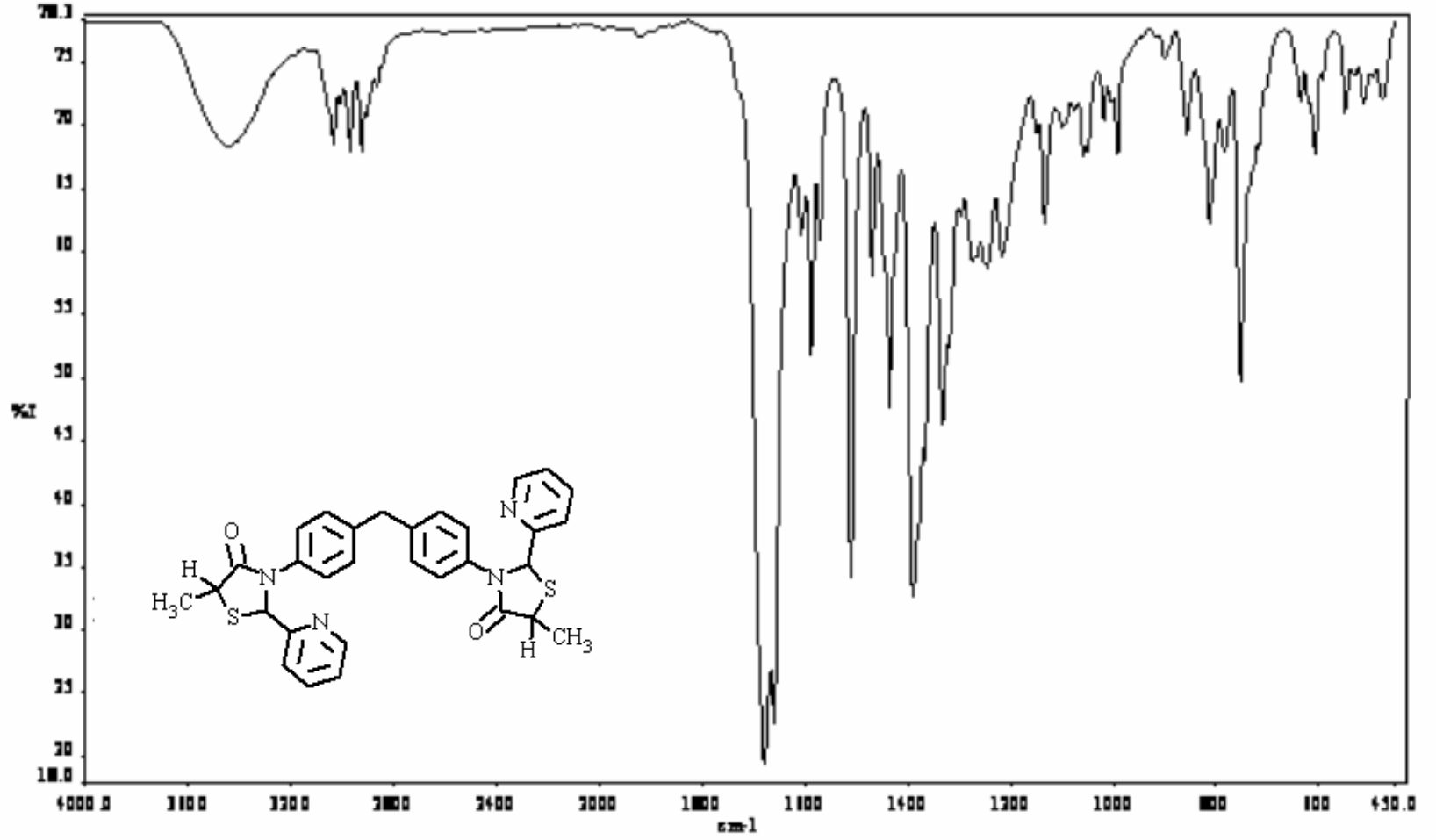
### 5.3.3.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.38 Bileşik 19'un spektroskopik verileri

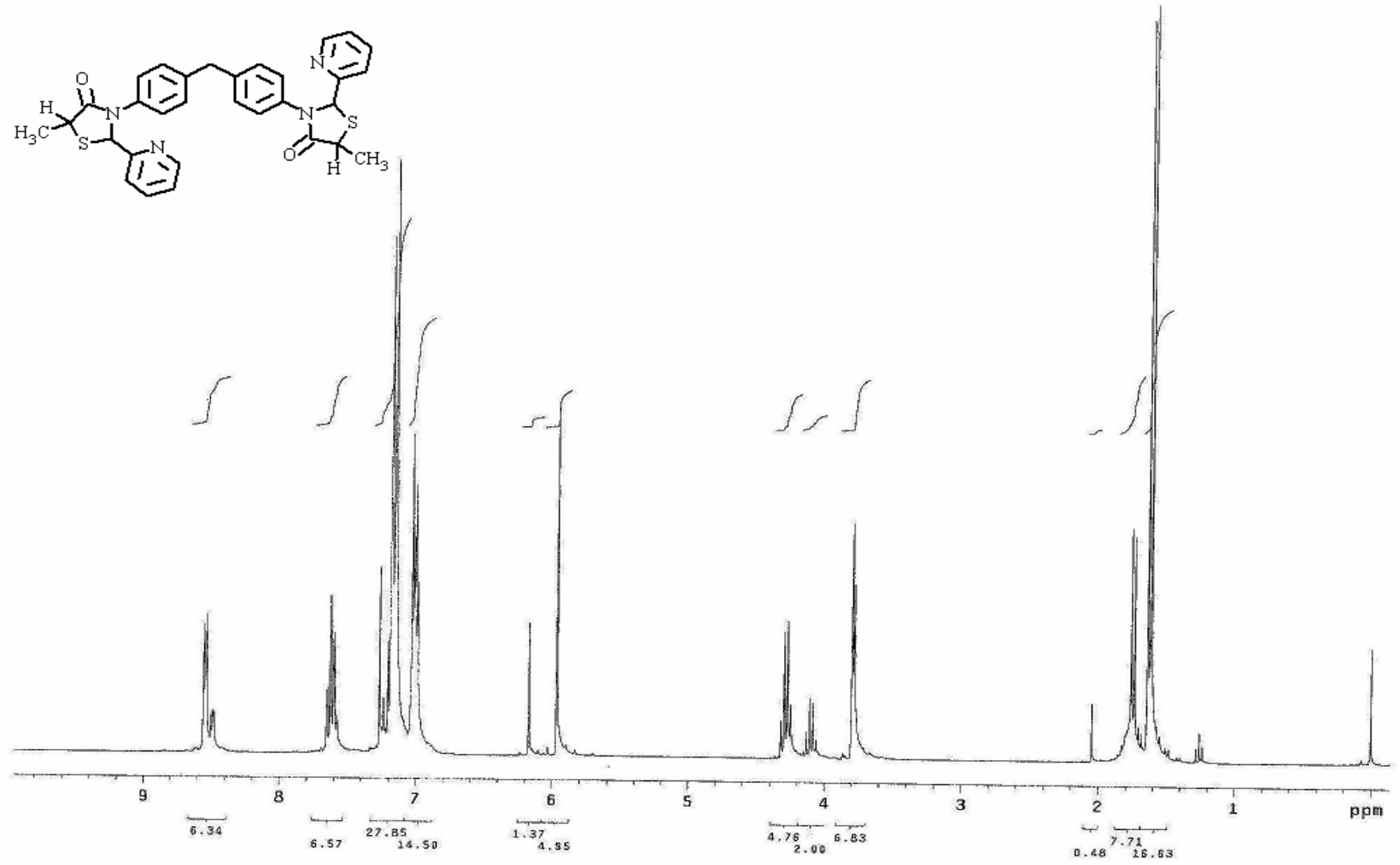
UV ( $\lambda_{\max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	249 nm.				
FT-IR (KBr disk)	3037 (aromatik , =C-H gerilimi), 2971 ve 2928 (alifatik, C-H gerilimi), 1679 (keton, C=O gerilimi), 1660-1511 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1390, 1368 ve 1333 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1134 (C-N gerilimi), 754 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .				
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	1.62-1.64 (d, izomer A, C5-CH <sub>3</sub> ve C5'-CH <sub>3</sub> -H, 3H), 1.74-1.76 (d, izomer B, C5-CH <sub>3</sub> ve C5'-CH <sub>3</sub> -H, 3H), 3.78 (s, izomer A, C18-H, 1H), 3.80 (s, izomer B, C18-H, 1H), 4.09-4.11 (q, izomer A, C5-H ve C5'-H, 1H), 4.25-4.32 (q, izomer B, C5-H ve C5'-H, 1H), 5.96 (s, izomer A, C2-H ve C2'-H, 1H), 6.17 (s, izomer B, C2-H ve C2'-H, 1H), 7.00-8.55 (m, heteroaromatik ve aromatik-CH, 12H) ppm.				
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	18.46 (C5-CH <sub>3</sub> ve C5'-CH <sub>3</sub> ), 40.99 (C18), 41.49 (C5 ve C5'), 64.17 (C2 ve C2'), 159.62-120.35 (heteroaromatik ve aromatik halka karbon atomları), 174.31 (C4 ve C4') ppm.				
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT	C	H	N	S
	TEORİK DEĞERLER	67.36	5.11	10.14	11.60
	ANALİZ SONUÇLARI	66.78	4.87	9.81	-



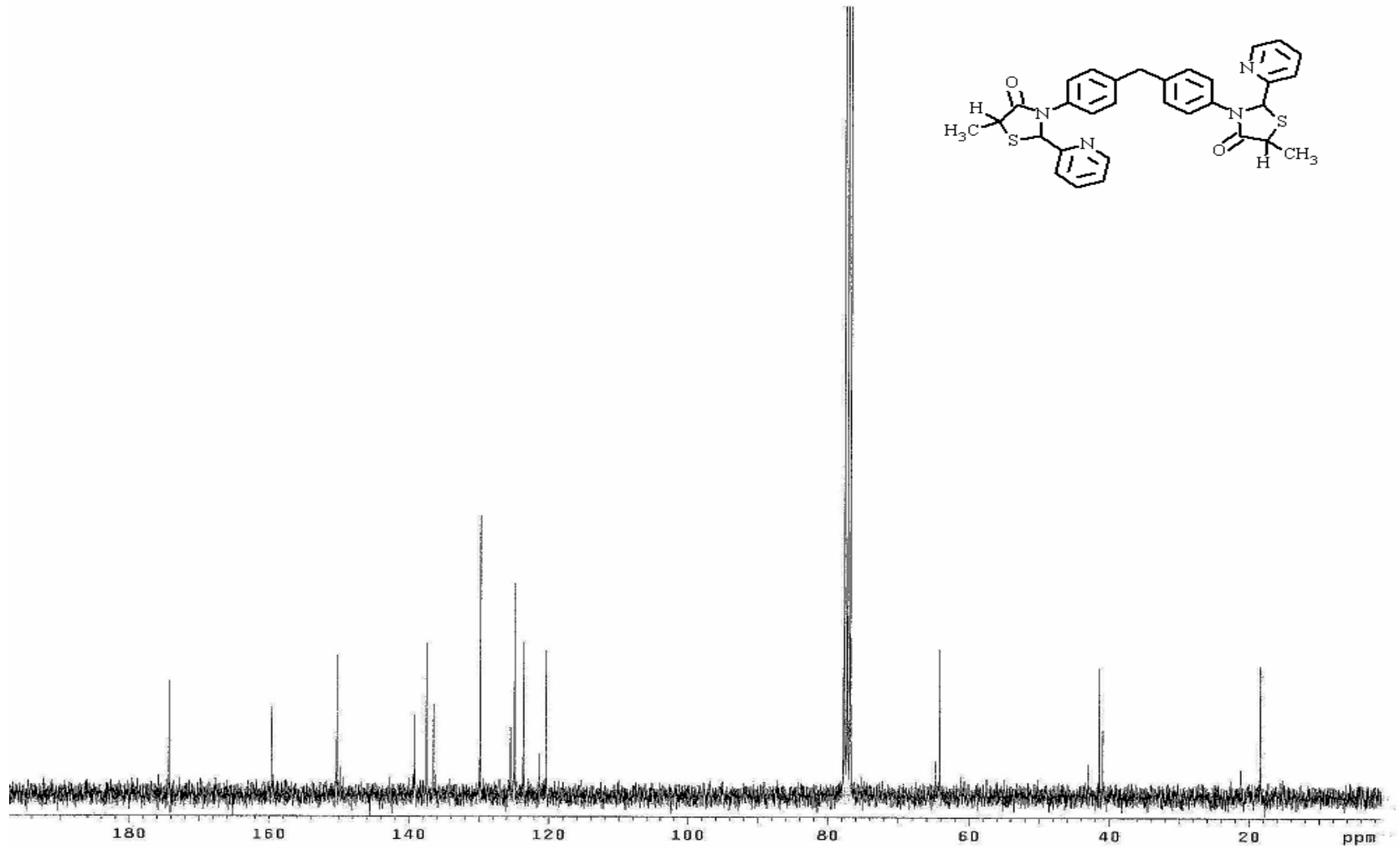
Şekil 5.113 Bileşik 19'un UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



Şekil 5.114 Bileşik 19'un FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 5.115 Bileşik 19'un <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).

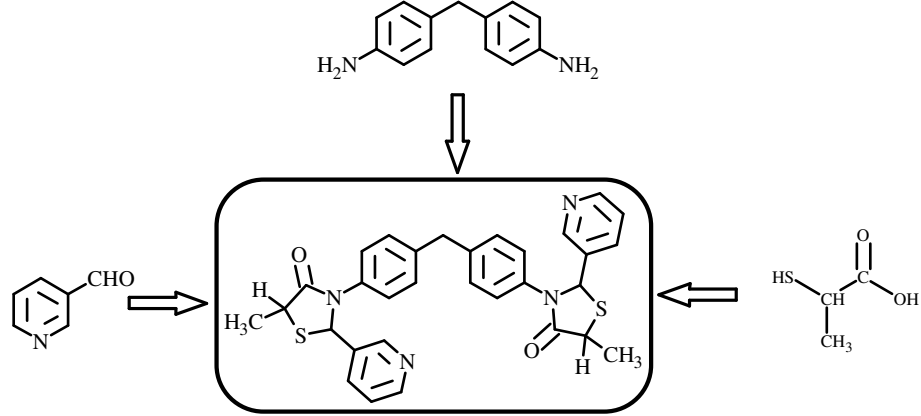


Şekil 5.116 Bileşik 19'un <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



**5.3.4 4,4'-Bis[5-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on-3-il]metilendifenilen**  
(Bileşik 20)

**3,3'-(Metilendi-4,1-fenilen)bis[5-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiyazolidin-4-on]**

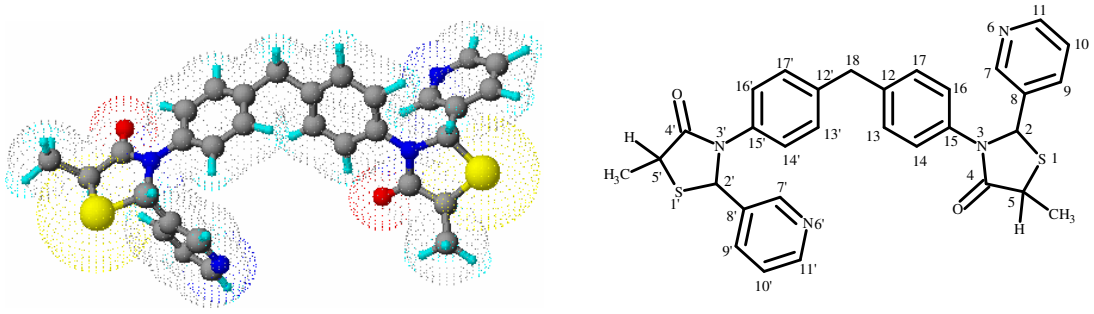


(5.22)

**5.3.4.1 Bileşik 20'nin Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri**

Çizelge 5.39 Bileşik 20'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	4
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat : n-Hekzan
Verim %	21
Molekül formülü	C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
Molekül ağırlığı (g/mol)	552.7096
Erime noktası (°C)	186-188
Kristal yapısı/ Renk	Çubuk / Renksiz, şeffaf
Çözünürlük	n-Hekzan      çözüdür (sıcakta) Kloroform      çözüdür Etil asetat      çözüdür Metilen klorür      çözüdür Aseton      çözüdür Etil alkol      çözüdür (sıcakta)

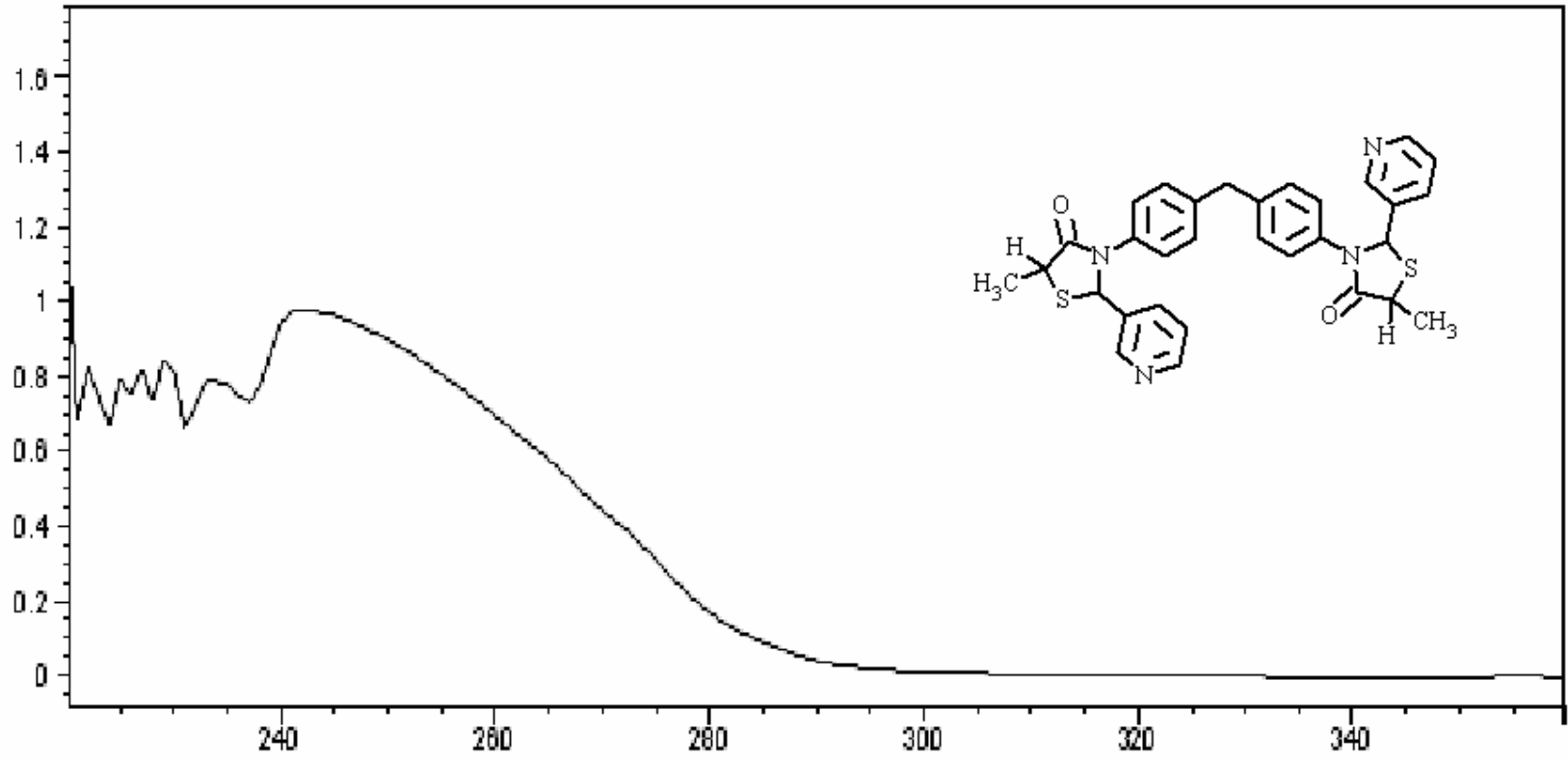


Şekil 5.117 Bileşik 20'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.

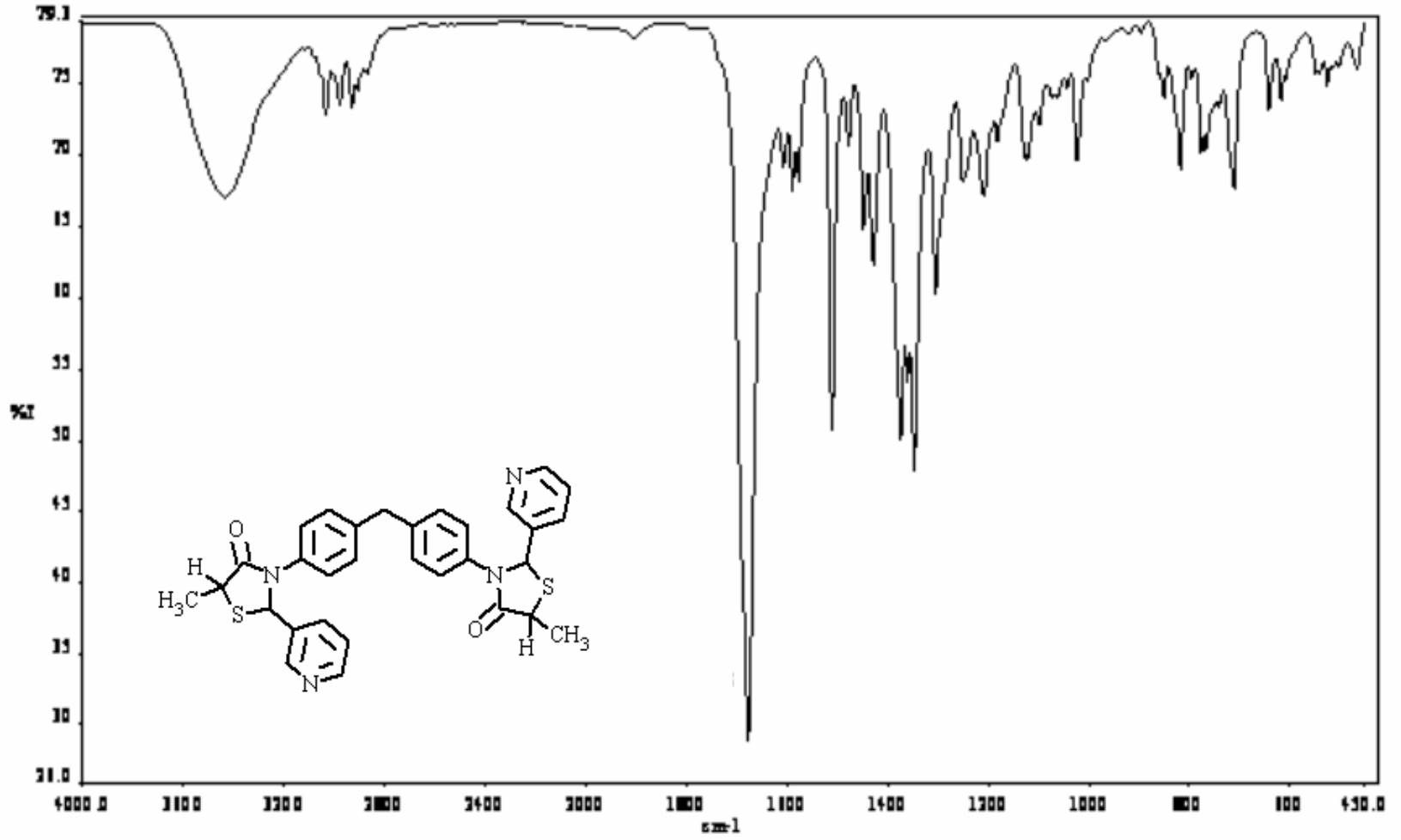
### 5.3.4.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.40 Bileşik 20'nin spektroskopik verileri

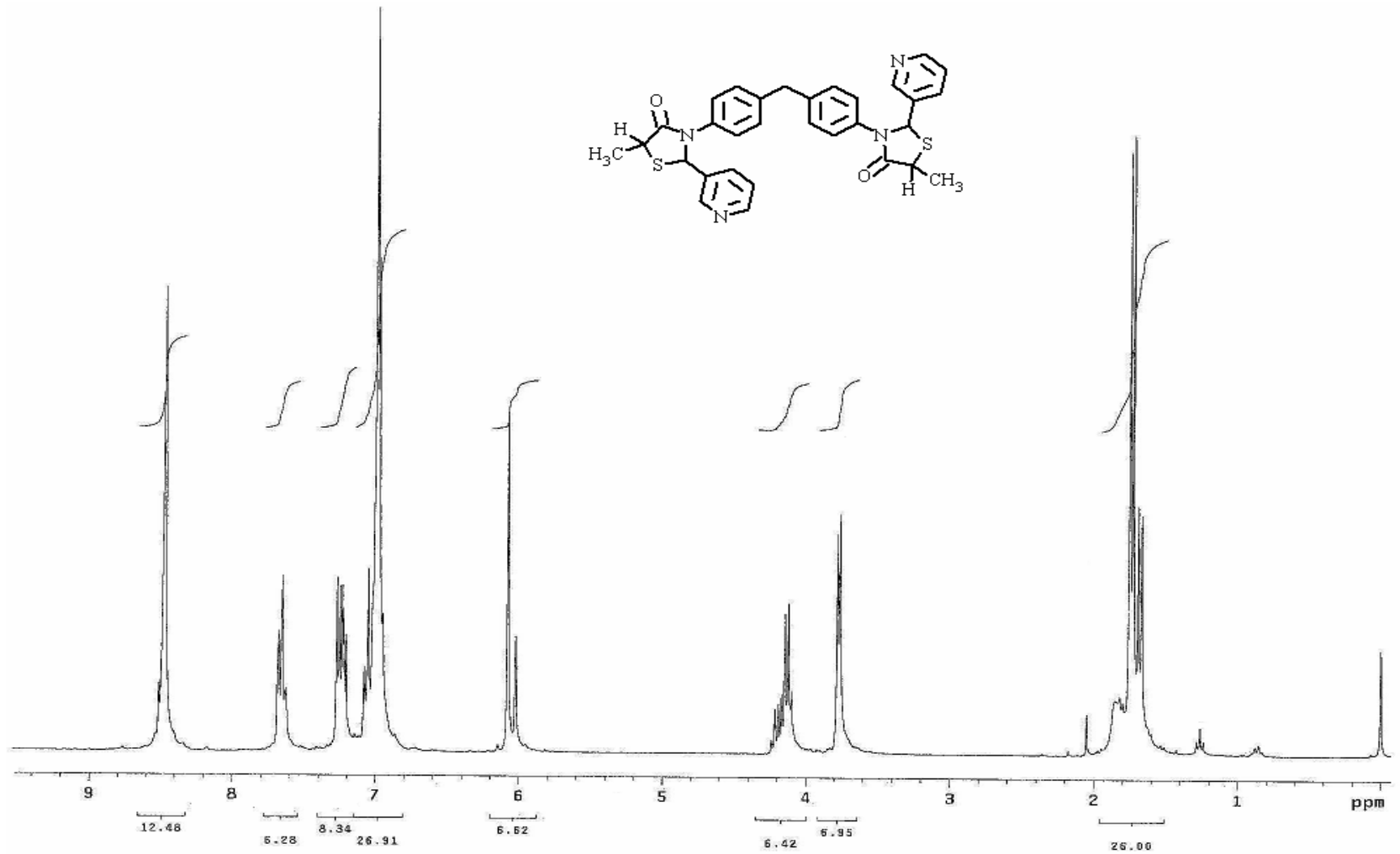
UV ( $\lambda_{max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	242 nm.				
FT-IR (KBr disk)	3030 (aromatik , =C-H gerilimi), 2973 ve 2925 (alifatik, C-H gerilimi), 1681 (keton, C=O gerilimi), 1655-1522 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1387, 1359 ve 1335 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1128 (C-N gerilimi), 758 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .				
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	1.67-1.69 (d, izomer A, C5-CH <sub>3</sub> ve C5'-CH <sub>3</sub> -H, 3H), 1.73-1.76 (d, izomer B, C5-CH <sub>3</sub> ve C5'-CH <sub>3</sub> -H, 3H), 3.76 (s, izomer A, C18-H, 1H), 3.78 (s, izomer B, C18-H, 1H), 4.10-4.15 (q, izomer A, C5-H ve C5'-H, 1H), 4.15-4.22 (q, izomer B, C5-H ve C5'-H, 1H), 6.02 (s, izomer A, C2-H ve C2'-H, 1H), 6.08 (s, izomer B, C2-H ve C2'-H, 1H), 6.95-8.47 (m, heteroaromatik ve aromatik-CH, 12H) ppm.				
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	20.29 (C5-CH <sub>3</sub> ve C5'-CH <sub>3</sub> ), 40.88 (C18), 42.88 (C5 ve C5'), 61.39 (C2 ve C2'), 150.56-124.01 (heteroaromatik ve aromatik halka karbon atomları), 173.79 (C4 ve C4') ppm.				
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT	C	H	N	S
	TEORİK DEĞERLER	67.36	5.11	10.14	11.60
	ANALİZ SONUÇLARI	66.78	4.93	10.09	-



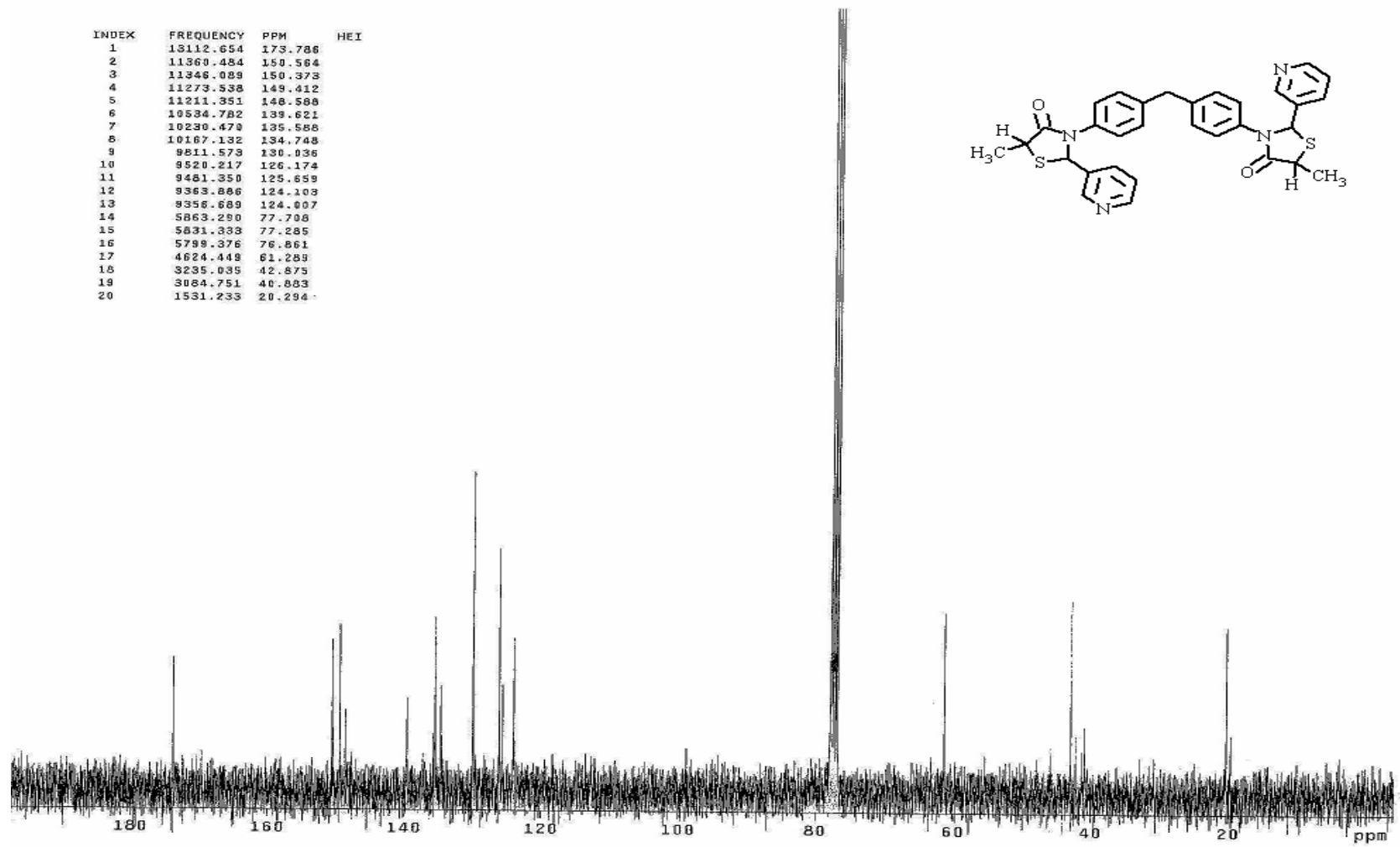
Şekil 5.118 Bileşik 20'nin UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



Şekil 5.119 Bileşik 20'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 5.120 Bileşik 20'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).



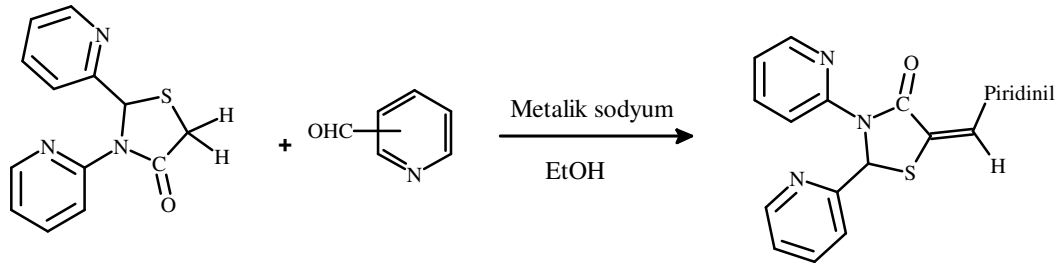
Şekil 5.121 Bileşik 20'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

#### 5.4 5-Hetariliden-2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Sentezlenmesi, Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

Elde edilen 5-hetariliden-2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin sentezlerine ilişkin ayrıntılı bilgi "genel işlem" adı altında aşağıda verilmiştir. Sentezlenen bileşikler ile ilgili bölümlerde aksi bir işlem olmadıkça, sadece renk dönüşümleri, saflaştırma yöntemi ve fiziksel ölçümler belirtilmiştir.

##### Genel işlem:

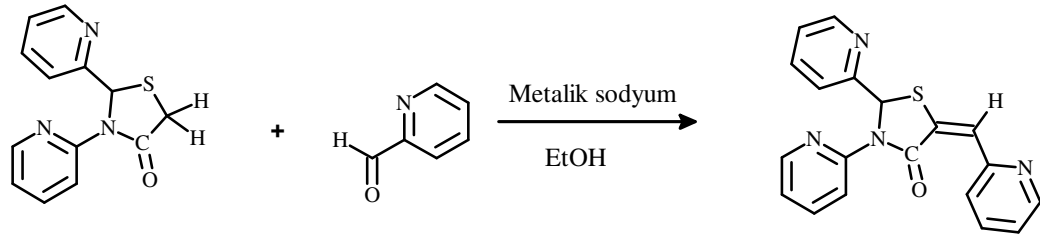
Sentezlenmesi hedeflenen 5-hetariliden-2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri, birinci aşamada elde edilen ve 5-konumunda metilen grubu içeren 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri ile piridin-2-aldehid arasındaki Knoevenagel reaksiyonu sonucu başarılı bir şekilde elde edilmiştir.



(5.23)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on (1 mmol) bileşiğinin susuz etil alkoldeki çözeltisine piridin aldehidin (1 mmol) susuz etil alkoldeki çözeltisi karıştırılarak yavaş yavaş katıldı. pH değeri sodyum etoksit ilavesi ile 9-10 arasına ayarlanan reaksiyon karışımı, CaCl<sub>2</sub> tübü takılmış bir geri soğutucu altında karıştırılarak ve belirli zaman aralıklarında TLC kontrolü yapılarak kaynatıldı. Oda sıcaklığında soğumaya bırakılan reaksiyon karışımından oluşan ham ürün süzülerek ayrıldı ve kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı.

#### 5.4.1 2,3-Dipiridin-2-il-5-(piridin-2-ilmetlen)-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 21)



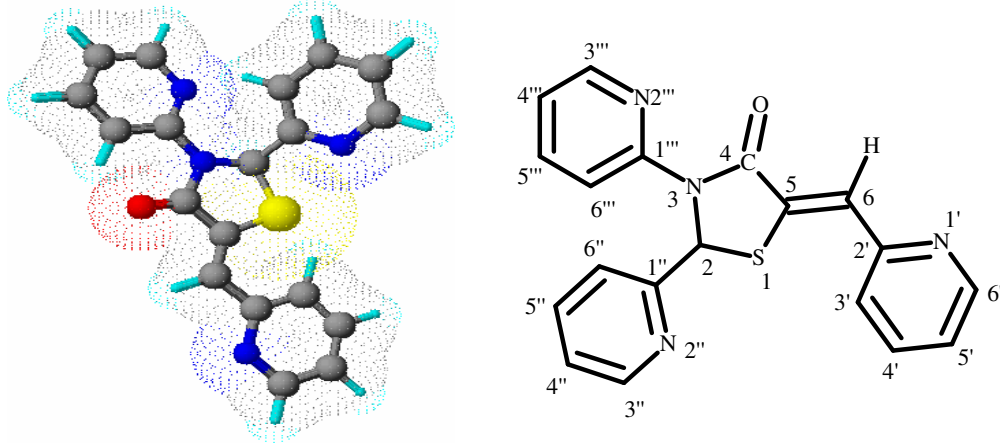
(5.24)

##### 5.4.1.1 Bileşik 21'in Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri

Çizelge 5.41 Bileşik 21'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	4	
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol	
Verim %	30	
Molekül formülü	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	346.4056	
Erime noktası (°C)	225-227	
Kristal yapısı/ Renk	Çubuk / Sarı	
Çözünürlük	Toluen	çözünür
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)



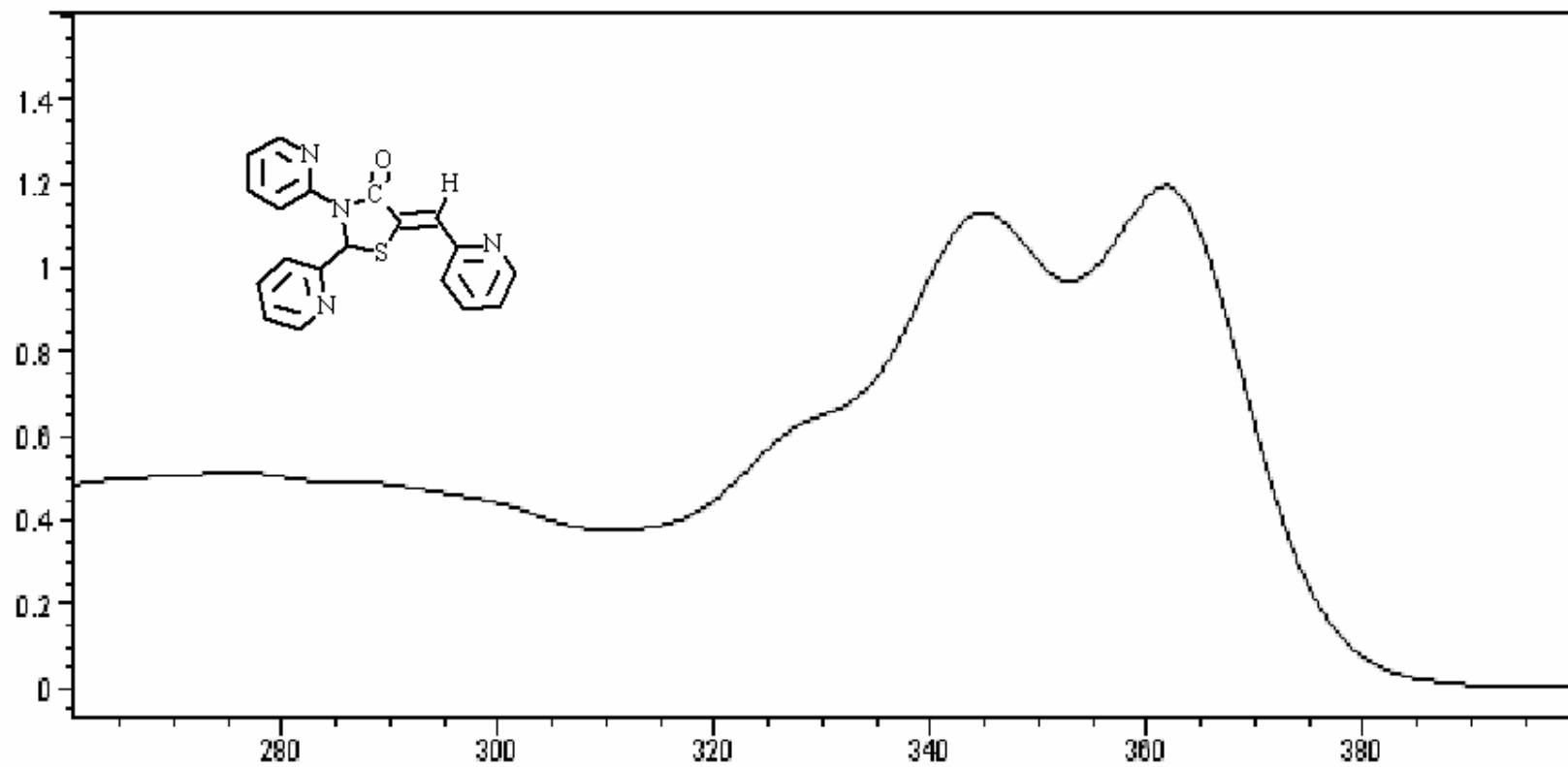


Şekil 5.122 Bileşik 21'in moleküler modeli ve yapısal formülü.

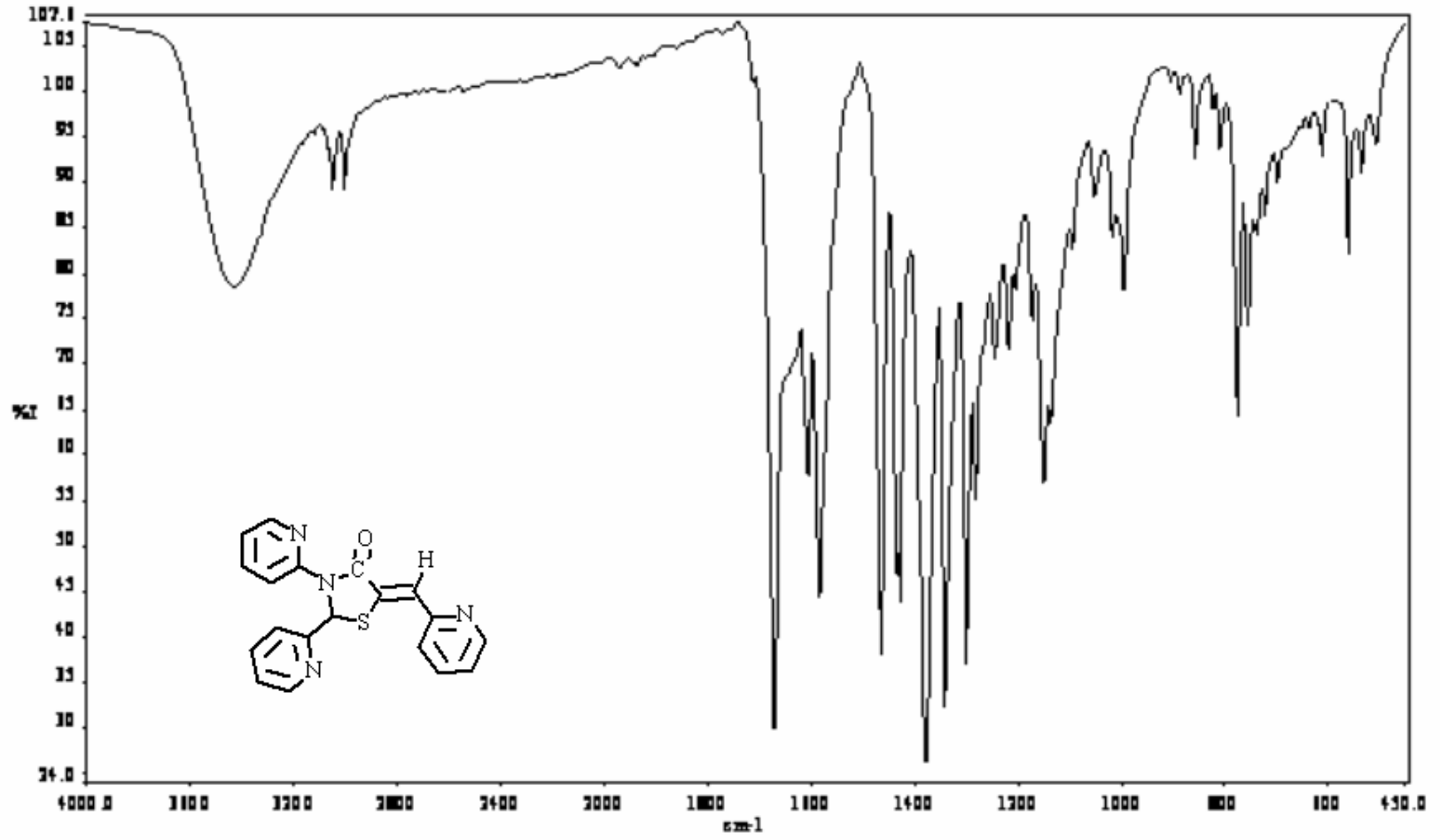
#### 5.4.1.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge 5.42 Bileşik 21'in spektroskopik verileri

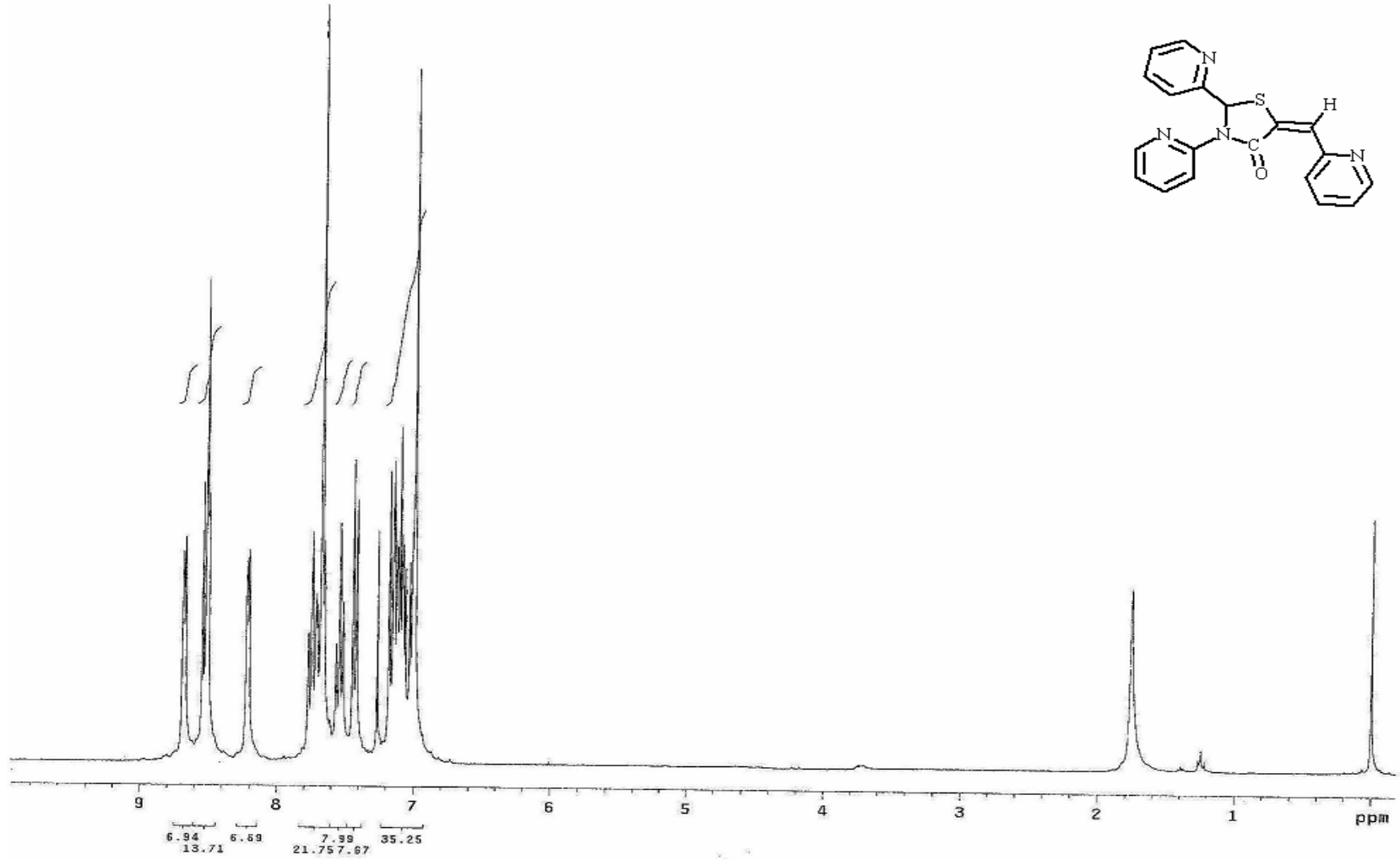
UV ( $\lambda_{\max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	275, 345 ve 362 nm.
FT-IR (KBr disk)	3053-3007 (aromatik , =C-H gerilimi), 2994 (alifatik, C-H gerilimi), 1671 (keton, C=O gerilimi), 1607-1434 (C=C ve C=N gerilimleri), 1379-1282 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1150 (C-N gerilimi), 776 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .
<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	7.00 (s, C2-H, 1H), 7.68 (s, C6-H, 1H), 7.02-8.69 (heteroaromatik-H, 12H) ppm.
<sup>13</sup> C-NMR ( $\delta$ ) (CDCl <sub>3</sub> )	63.85 (C2), 116.64 (C3'''), 119.91 (C5'''), 120.77 (C6), 121.85 (C5''), 122.80 (C3'), 123.68 (C5'), 125.79 (C3''), 132.80 (C4''), 136.58 (C4'), 137.25 (C4'''), 138.06 (C5), 147.92 (C6'''), 148.98 (C6''), 149.96 (C6'), 151.47 (2''), 154.09 (C2'), 160.16 (C2''), 166.51 (C4)
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	346 (M <sup>+</sup> ), 313, 285, 268, 226, 210, 182, 164, 135, 105, 91, 78, 64, 51.



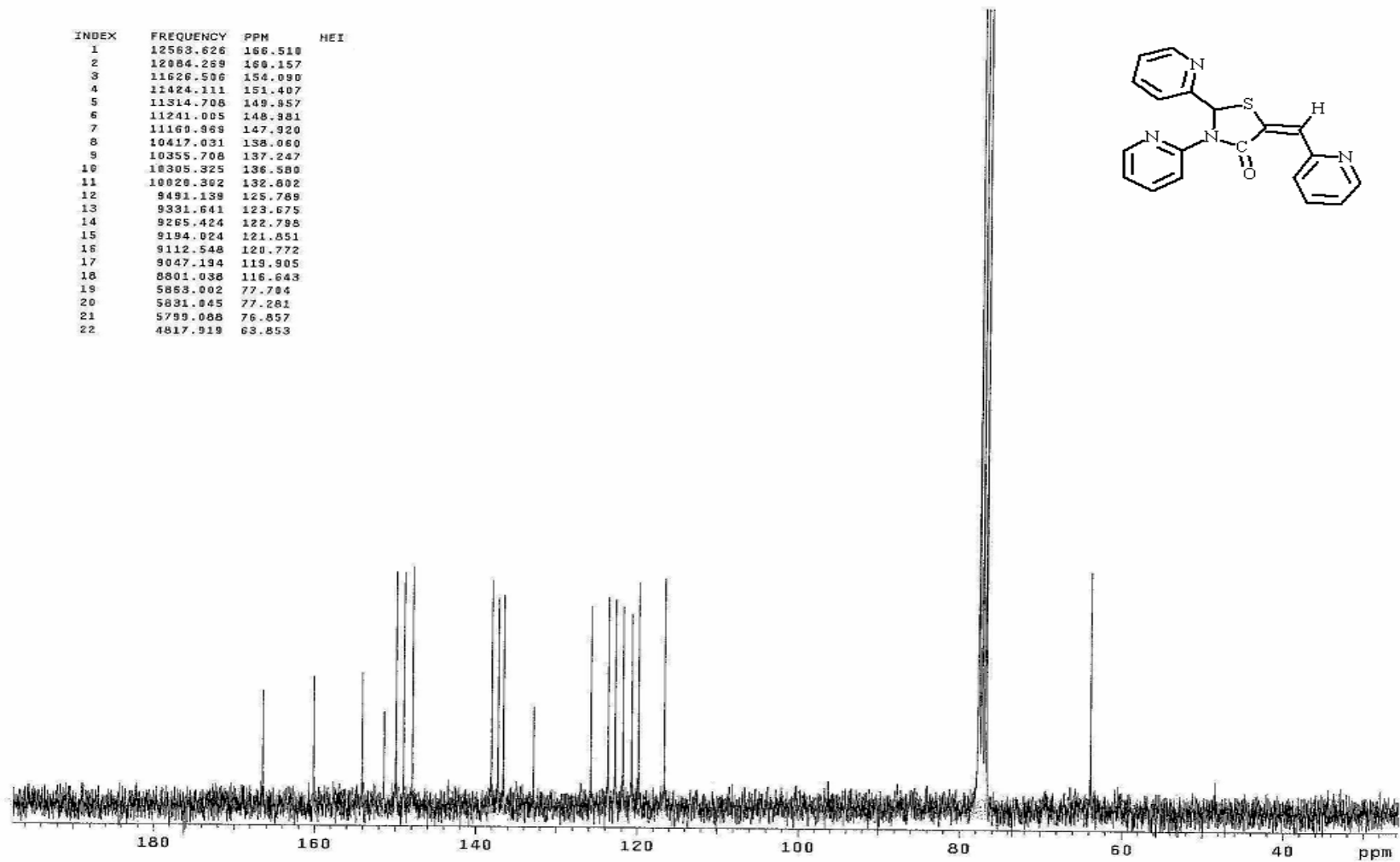
Şekil 5.123 Bileşik 21'in UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



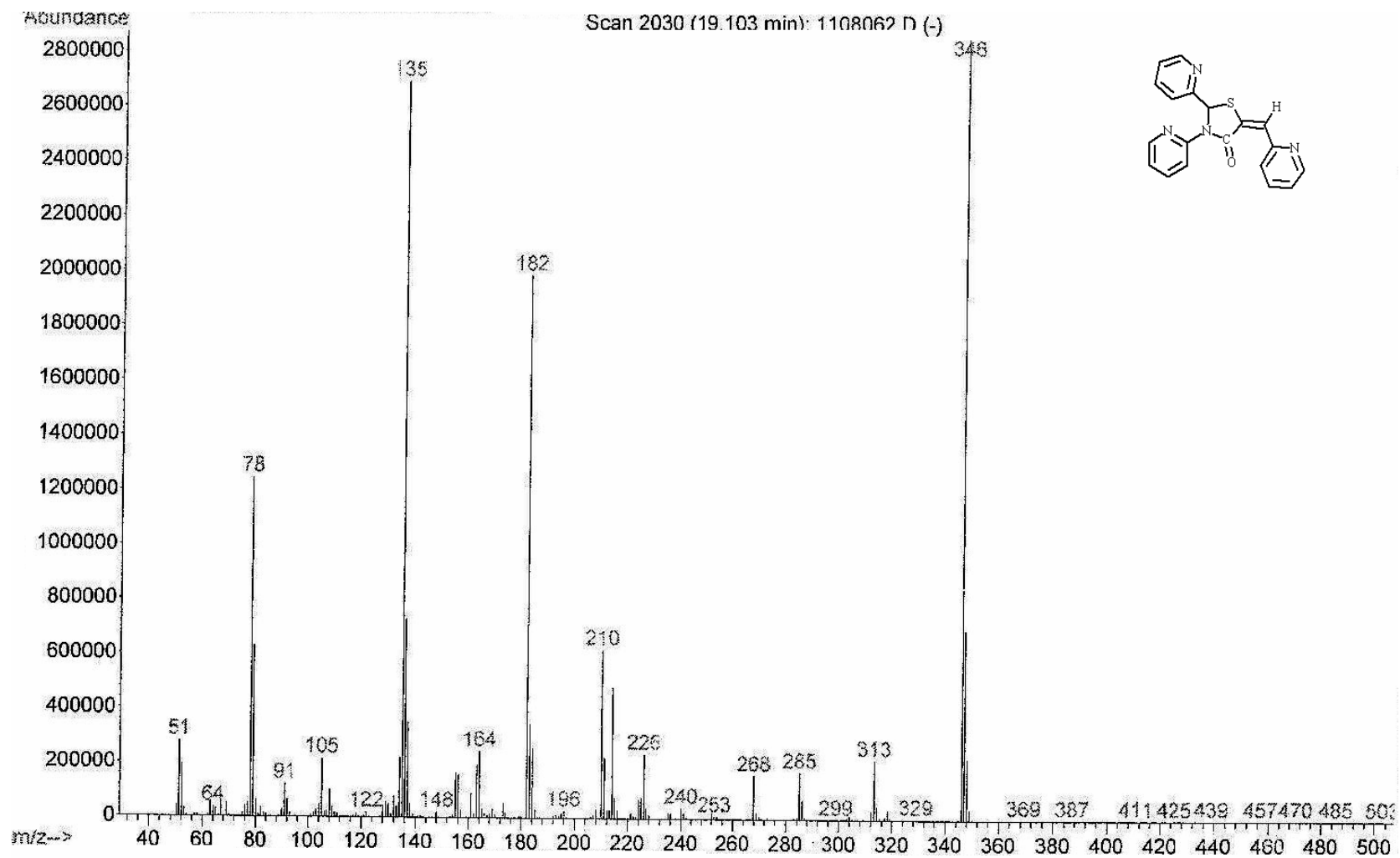
Şekil 5.124 Bileşik 21'in FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 5.125 Bileşik 21'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

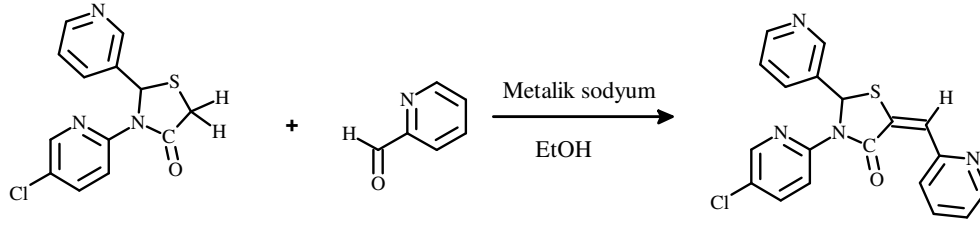


Şekil 5.126 Bileşik 21'in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 5.127 Bileşik 21'in GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).

**5.4.2 3-(5-kloropiridin-2-il)-2-piridin-3-il-5-(piridin-2-ilmetilen)-1,3-tiyazolidin-4-on  
(Bileşik 22)**

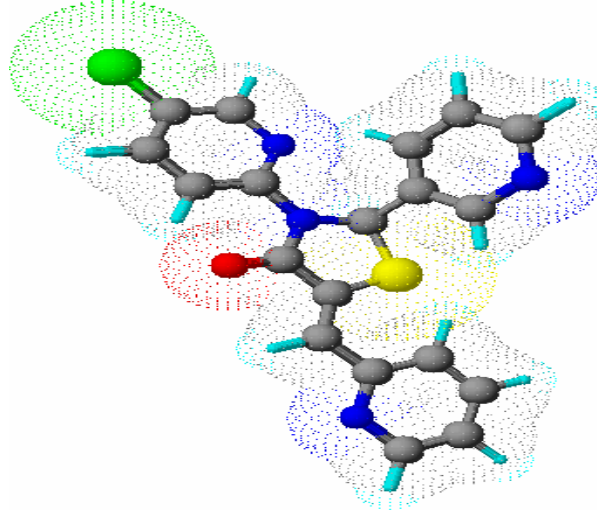


(5.25)

**5.4.2.1 Bileşik 22'nin Reaksiyon Koşulları ve Özellikleri**

Çizelge 5.43 Bileşik 22'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Reaksiyon süresi (saat)	4	
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol	
Verim %	25	
Molekül formülü	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> OS	
Molekül ağırlığı (g/mol)	380.8507	
Erime noktası (°C)	238-239	
Kristal yapısı/ Renk	Çubuk / Krem	
Çözünürlük	n-Hekzan	çözünür (sıcakta)
	Kloroform	çözünür
	Etil asetat	çözünür
	Metilen klorür	çözünür
	Aseton	çözünür
	Etil alkol	çözünür (sıcakta)



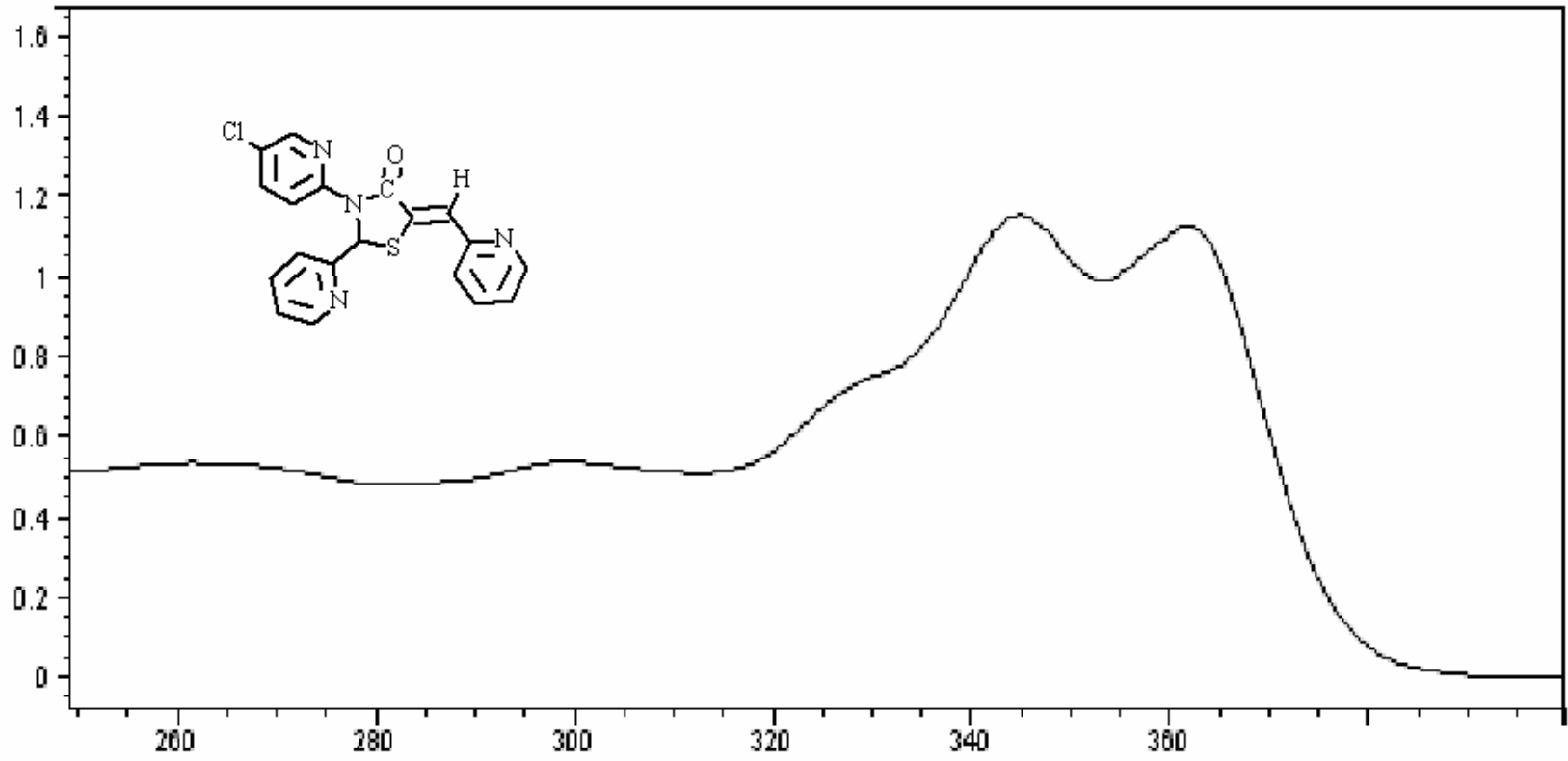
Şekil 5.128 Bileşik 22'nin moleküler modeli ve spektroskopik formülü.

#### 5.4.2.2 Spektroskopik Veriler

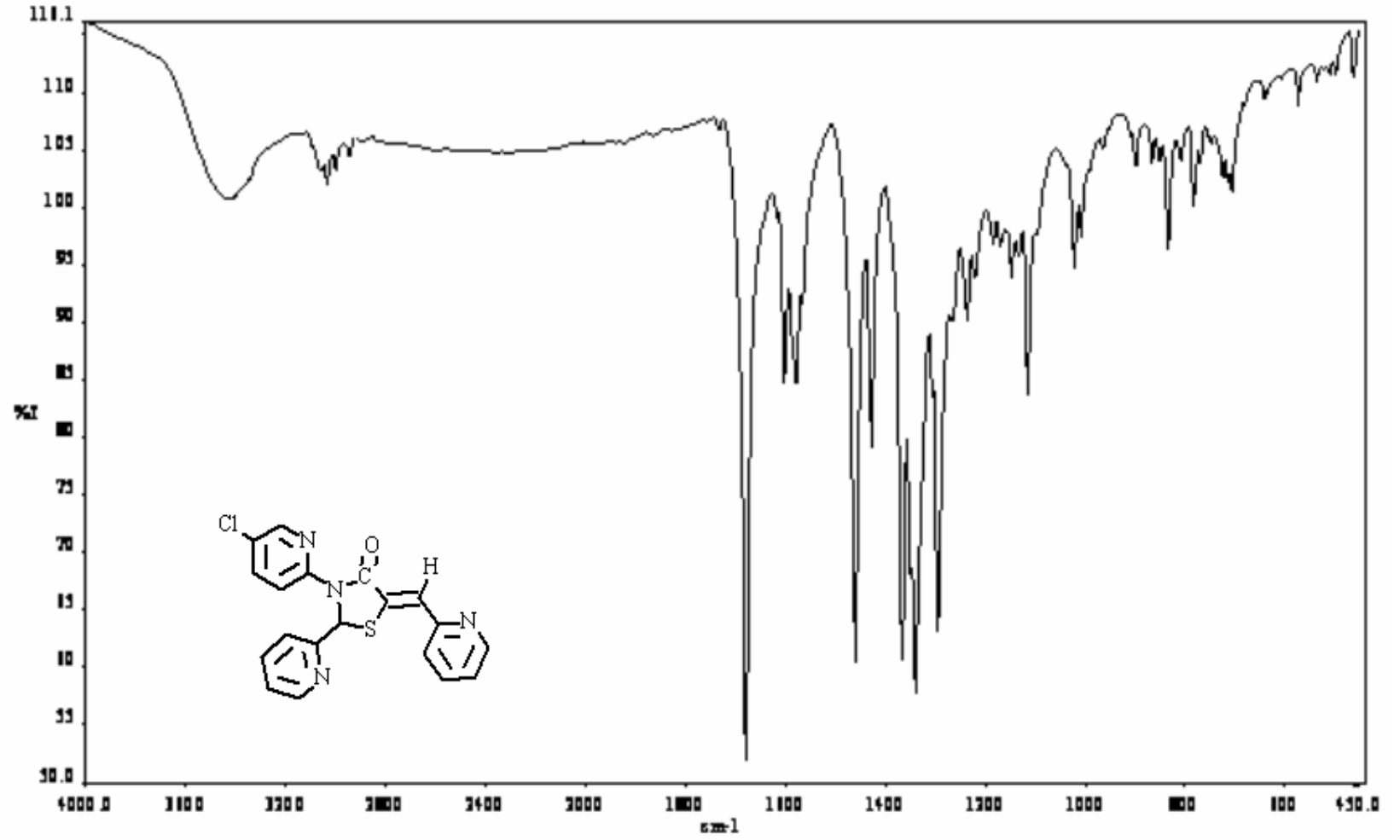
Çizelge 5.44 Bileşik 22'nin spektroskopik verileri

UV ( $\lambda_{max}$ ) (CHCl <sub>3</sub> )	299, 345 ve 362 nm.				
FT-IR (KBr disk)	3037-3003 (aromatik , =C-H gerilimi), 2995 (alifatik, C-H gerilimi), 1680 (keton, C=O gerilimi), 1602-1428 (C=C ve C=N gerilimleri), 1367-1296 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmeleri), 1115 (C-N gerilimi), 784 (C-S gerilimi) cm <sup>-1</sup> .				
MS (m/z) (CHCl <sub>3</sub> )	382 (M+2), 381 (M+1), 380 (M <sup>+</sup> ), 320, 248, 216, 163, 135, 112, 92, 78, 51.				
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT	C	H	N	S
	TEORİK DEĞERLER	67.36	5.11	10.14	11.60
	ANALİZ SONUÇLARI	67.18	4.96	10.02	10.98

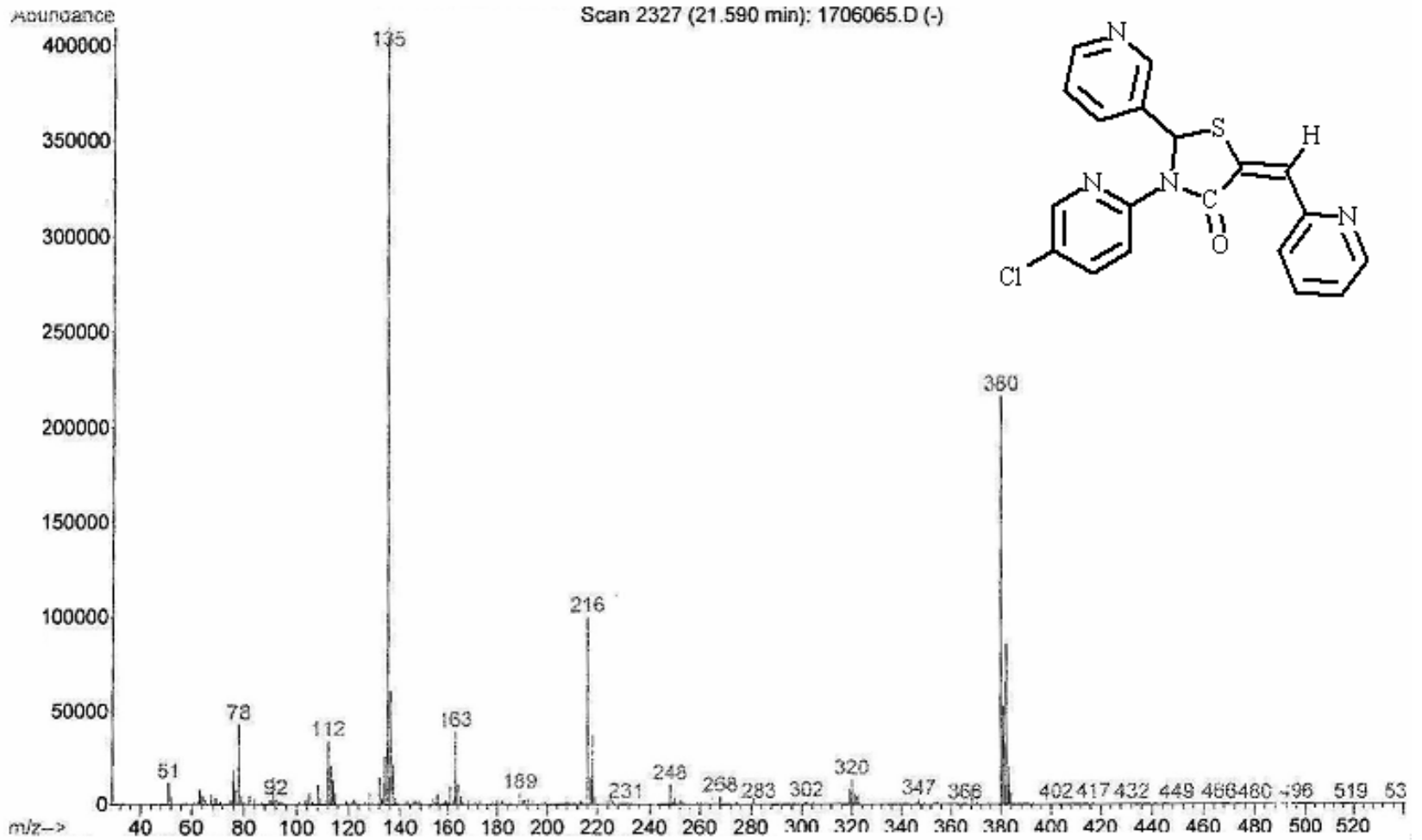




Şekil 5.129 Bileşik 22'nin UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>).



Şekil 5.130 Bileşik 22'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 5.131 Bileşik 22'nin GC-MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

## 6. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Günümüzde kimyasal araştırmaların birçoğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi yönünde yapılmaktadır. Konjuge ve heteroatom içeren sistemler üzerine yapılmakta olan biyokimyasal ve farmasötik amaçlı araştırmalar da ilgiyi yoğun bir şekilde üzerlerine çekmektedir. Organik kimyanın en önemli sınıflarından birini oluşturan heterohalkalı sistemler ve bunların substitue türevleri, endüstriyel işlevlerinin yanı sıra tıp alanında da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Halka üyesi olarak azot, kükürt ve oksijen atomlarını içeren 4-tiyazolidinon bileşikleri ilaç hammaddesi olarak kullanılabilmeleri nedeniyle 20. yüzyılın başlarından itibaren farmasötik kimyacılar tarafından üzerinde önemle durulan bir konu haline gelmiştir. Bununla birlikte, biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin modellenmesinde 4-tiyazolidinon yapı iskeletinin kullanılması büyük bir çeşitliliğe yol açmıştır.

Biyolojik olarak etkin olan tiyazolidinon bileşikleri sentezlenen ve denenen binlerce bileşik içerisinde anti-parazitikal, anti-tuberkulostik, anti-fungal, pestisit, insektesit, herbisit ve nematosit gibi fonksiyonlara sahip olmaları nedeniyle oldukça önemli bir yere sahiptirler. Dolayısıyla bu durum bu tür bileşiklerin sentezini önemli kılmaktadır.

Günümüzde 4-tiyazolidinon bileşikleri anti-diabetik (insülin-duyarlı) ilaçların yeni bir türü ve güçlü aldoz-reduktaz önleyici olarak kullanılmaktadır. Bu tür bileşiklerin katarakt, nefropati ve nöropati gibi şeker hastalığı komplikasyonlarının tedavisinde kullanılabilme olasılığı da düşünülmektedir. Ayrıca, yeni 4-tiyazolidinonlar thyromimetic, anti-mikrobiyal, anti-viral, anti-ischaemic, kardiovaskular ve anti-kanser ilaç hammaddesi olarak klinik araştırmaların çeşitli basamaklarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tiyazol, tiyazolin ve tiyazolidinon gibi kükürt atomu içeren heterohalkalı organik bileşiklerin oldukça önemli biyolojik ve fizyolojik aktivite göstermelerinin nedeni karakteristik olarak N-C-S grubuna sahip olmalarından kaynaklandığı bilinmektedir.

Ayrıca, 4-tiyazolidinon halkasının 2-, 3-, 4- ya da 5-pozisyonlarındaki değişiklikler geniş bir farmakolojik aktivite spektrumuna sahip sentetik ürünlerin elde edilmesine olanak sağlamaktadır.

Sonuç olarak, sentezlenecek yeni tiyazolidinon türevlerinin biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip olmaları durumunda canlı sistemlerdeki olayların aydınlatılmasına ve sentetik ilaç üretimine katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Ayrıca, elde edilen bileşiklerin

hetaril substituentleri içermesi nedeniyle organik sentez açısından yararlı olması ve konjuge heterohalkalı bileşik sınıfına çok sayıda verinin kazandırılması hedeflenmektedir.

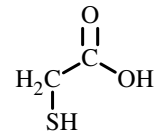
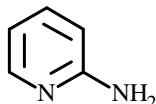
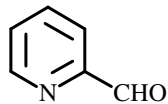
Bu çalışmada yeni 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on ve bistiyazolidinon bileşiklerinin sentezlenmesi amacıyla tek-kap içerisinde üç-bileşenin aynı anda verdiği reaksiyonları içeren multikomponent reaksiyon tekniği kullanılmış; çeşitli piridinaldehidler, aminopiridinler ve merkaptalkanoik asidler aynı kap içerisinde kondenzasyon reaksiyonuna uğratılmış ve hedeflenen ürünler başarılı bir şekilde elde edilmiştir.

Multikomponent reaksiyonlar, organik bileşikler sınıfına yeni katkıların kolay ve hızlı yapılabilmesi nedeniyle oldukça fazla ilgi görmektedirler. Bu reaksiyonlar tek basamaklı olup çok basamaklı sentez reaksiyonlarından daha kolay gerçekleşmektedirler. Tüm bu kolaylıklar, multikomponent reaksiyonların ilaç endüstrisinde biyolojik olarak aktif bileşiklerin tanınması ve optimizasyonunu sağladığı için son derece önemlidir.

Multikomponent reaksiyonlar, reaksiyon yürüyüşünün bir önceki basamakta oluşan fonksiyonel gruplar tarafından belirlendiği, reaksiyon basamaklarının zincirleme bir şekilde gerçekleştiği bir domino prosesidir. Başlangıç maddeleri tek bir reaksiyon basamağında hedeflenen ürüne dönüştürülemez. Başlangıç maddelerinden ürünün oluşumu sırasında iki bileşenli birçok alt reaksiyon meydana gelmekte ve bu alt reaksiyonlar bazı ürün ve yan ürünlerin oluşumuna yol açmaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında laboratuvar çalışmaları başlatılmıştır. İlk olarak araştırma kapsamında gerçekleştirilecek reaksiyonlarda başlangıç maddesi olarak kullanılacak kimyasal maddelerin özellikleri ve bu maddelerin birbirleri ile etkileşimleri incelenmiştir. Yapılan bu incelemeler sonucunda başlangıç maddelerinin özellikleri ve hedef ürünün elde edilmesi sırasında gerçekleştirilecek reaksiyonların mekanizması hakkında ayrıntılı bilgiler elde edilmiştir.

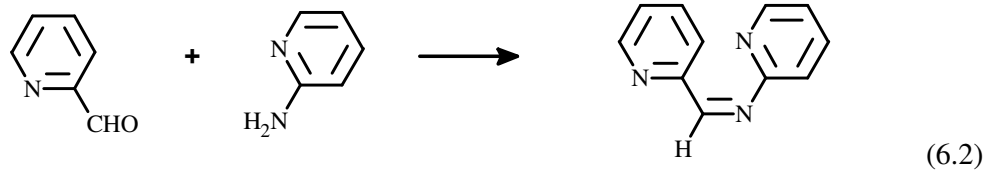
Tek-kap üç-bileşen reaksiyon tekniği kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonlarda başlangıç maddeleri arasında iki bileşenli birçok reaksiyonun meydana gelme olasılığı vardır.



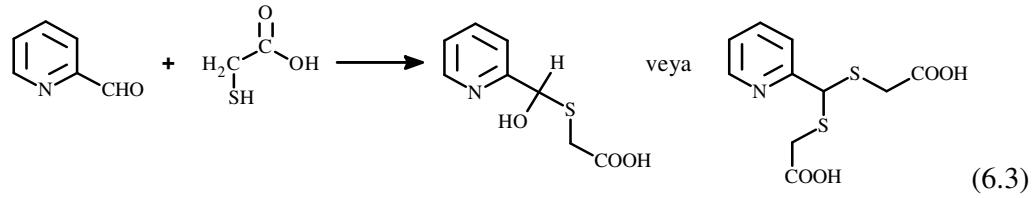
(6.1)

Başlangıç maddesi olarak kullanılan piridinaldehidler, aminopiridinler ve merkaptalkanoik asidler arasında gerçekleşme olasılığı bulunan reaksiyonlar aşağıda gösterilmiştir:

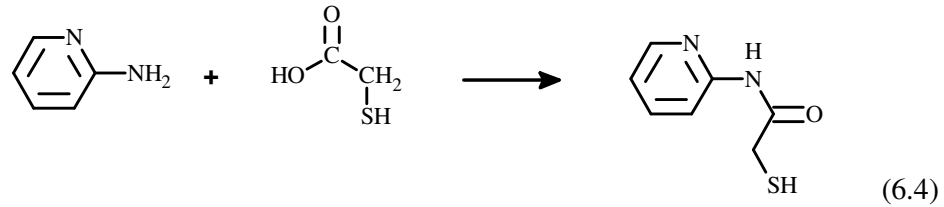
Piridinaldehidler ile aminopiridinler arasındaki reaksiyon sonucu aldimin bileşikleri (Schiff bazı) oluşabilir:



Piridinaldehidler ile merkptoalkanoik asidler arasındaki reaksiyon sonucunda hemi-tiyoasetal ya da tiyoasetal bileşiği meydana gelebilir:



Aminopiridinler ile merkptoalkanoik asidler arasındaki reaksiyon sonucu amid bileşiği oluşabilir:



Başlangıç maddeleri arasında yukarıda gösterilen ikili reaksiyonların oluşup oluşmadığını belirleyebilmek için bu ikili reaksiyonlar gerçekleştirilmiş ve bu reaksiyonlar sonucunda aldimin, tiyoasetal ve amid bileşiklerinin elde edildiği görülmüştür. Tüm bu denemeler sonucunda, üç başlangıç maddesi arasında aynı reaksiyon kabı içerisinde gerçekleştirilen multikomponent reaksiyonlar sırasında başlangıç maddelerinin birbirleri ile ikili reaksiyonlar yapabileceği belirlenmiştir. Bu reaksiyon olasılıklarına rağmen tek-kap üç-bileşen reaksiyon tekniği ile gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda hedeflenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin elde edilebilmesi domino prosesi şeklinde ilerleyen reaksiyonun basamakları hakkında açıklayıcı bilgi vermektedir. Buna göre, domino prosesinin ilk basamağında piridinaldehid ve aminopiridin bileşikleri aldimin bileşiğini oluşturmakta, ikinci basamakta ise birinci basamakta oluşan aldimin bileşiği ile merkptoalkanoik asid arasındaki intermoleküler halkalanma reaksiyonu sonucunda hedeflenen 5-üyelı tiyazolidinon halka sistemi meydana gelmektedir.

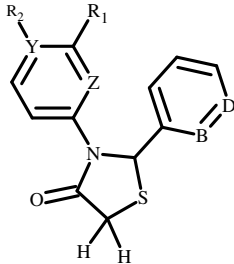
Reaksiyon sonunda hedeflenen ürünün yanı sıra bazı yan ürünlerin de oluştuğu gözlemlenmiştir. Bu yan ürünlerin başlangıç maddeleri arasındaki ikili reaksiyonlar sonucu meydana gelen asetal ve amid bileşikler olduğu düşünülmektedir.

Yapılan bu ön deneme ve gözlemler sonrasında başlangıç maddeleri arasındaki tek-kap üç-bileşen çiklokondenzasyon reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi aşamasına geçilmiştir.

Çalışma başlıca 3 aşamada gerçekleştirilmiştir:

Çalışmanın birinci aşamasında, tek-kap üç-bileşen çiklokondenzasyon yöntemi ile piridin aldehidler (piridin-2-aldehid ve piridin-3-aldehid), monoaminopiridinler (2-aminopiridin, 2-amino-5-kloropiridin, 2-amino-6-metilpiridin ve 4-aminopiridin) ve merkaptokanoik asitler (merkaptoasetik asid ve merkaptopropiyonik asid) uygun reaksiyon koşulları altında reaksiyona sokularak Çizelge 6.1 ve 6.2’de gösterilen 16 tane 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiği başarılı bir şekilde elde edilmiştir.

Çizelge 6.1 Merkaptoasetik asid kullanılarak elde edilen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikler

						
BİLEŞİK	Z	Y	B	D	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	N	C	N	CH	H	H
2	N	C	N	CH	H	Cl
3	N	C	N	CH	CH <sub>3</sub>	H
4	CH	N	N	CH	H	-
5	N	C	CH	N	H	H
6	N	C	CH	N	H	Cl
7	N	C	CH	N	CH <sub>3</sub>	H
8	CH	N	CH	N	H	-

Çizelge 6.2 2-Merkaptopropiyonik asid kullanılarak elde edilen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri

BİLEŞİK	Z	Y	B	D	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
9	N	C	N	CH	H	H
10	N	C	N	CH	H	Cl
11	N	C	N	CH	CH <sub>3</sub>	H
12	CH	N	N	CH	H	-
13	N	C	CH	N	H	H
14	N	C	CH	N	H	Cl
15	N	C	CH	N	CH <sub>3</sub>	H
16	CH	N	CH	N	H	-

Elde edilmesi hedeflenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin en yüksek verimle sentezini gerçekleştirebilmek amacıyla başlangıç maddelerinin optimum oranlarını belirleme çalışmaları yapılmıştır. Bu amaçla, başlangıç maddelerinin 1:1:0.5, 1:1:1, 1:1:1.5 ve 1:1:2 oranlarında olduğu çok sayıda deneme gerçekleştirilmiş ve 1:1:2 oranı optimum koşul olarak belirlenmiştir.

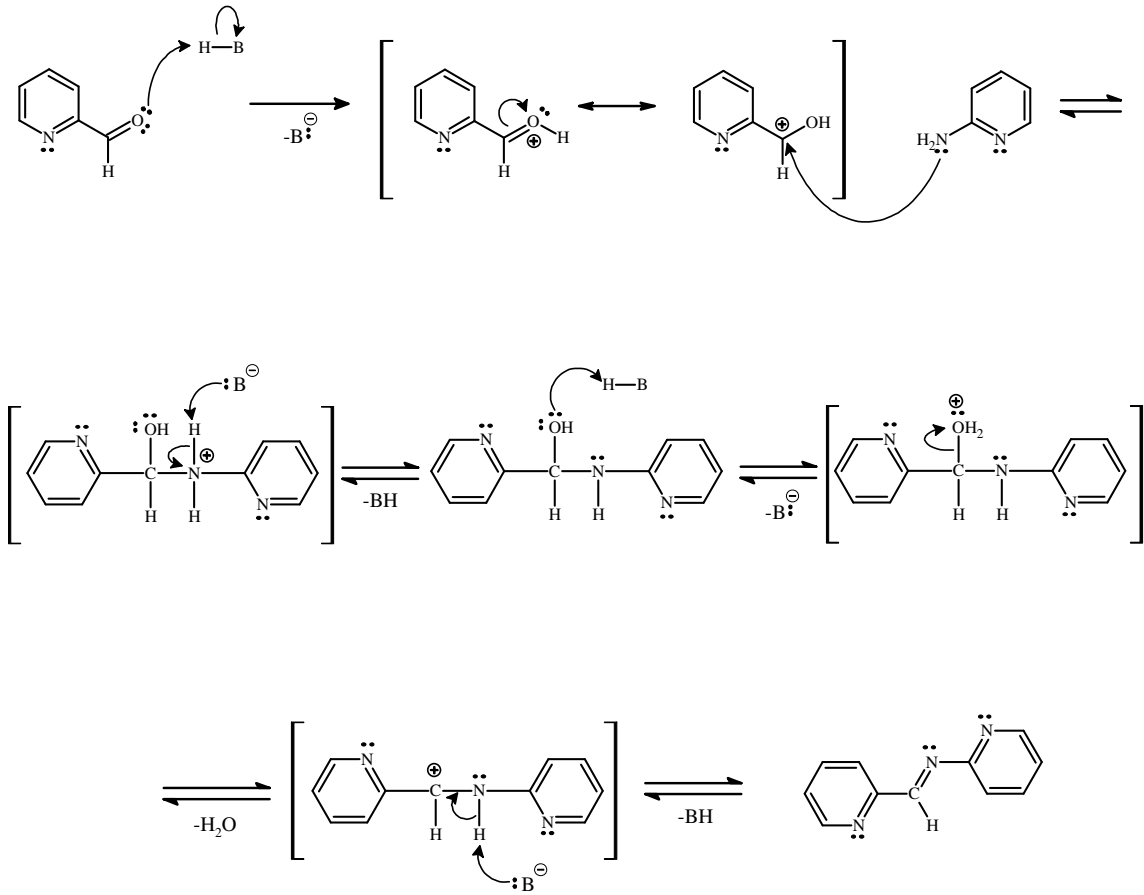
Yapılan literatür çalışmalarında tek-kap üç-bileşen multikomponent reaksiyon yöntemiyle 1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin sentezi için kanıtlanmış herhangi bir mekanizma çalışmasına rastlanılmamıştır. Bilindiği üzere heterohalkalı bileşikler, genellikle düz zincir yapısındaki maddelerin intramoleküler ya da intermoleküler halkalanma reaksiyonlarıyla meydana gelmektedir.



Kanıtlanmış olmasa da; piridinaldehidler, aminopiridinler ve merkptoalkanoik asidler arasındaki tek-kap üç bileşen multikomponent reaksiyonu için domino türünde bir reaksiyon mekanizması önerebiliriz.

Domino prosesi şeklinde ilerleyen reaksiyon başlıca iki basamakta gerçekleşmektedir:

**I. Basamak:** Başlangıç maddesi olarak kullanılan piridinaldehidler ile aminopiridinler arasındaki kondenzasyon reaksiyonu sonucu bir aldimin bileşiği (Schiff bazı) oluşmaktadır. Reaksiyonun bu basamağı, ortamda başlangıç maddesi olarak bulunan merkptoalkanoik asidler tarafından katalizlenmektedir. Primer amin azotunun ortaklanmamış elektron çifti ile yapacağı nükleofilik hücum için gerekli olan pozitif merkez, piridinaldehidin karbonil grubundaki  $\pi$ -elektronlarının oksijene kaymasıyla gözlenen mezomerik etki ile sağlanmaktadır.



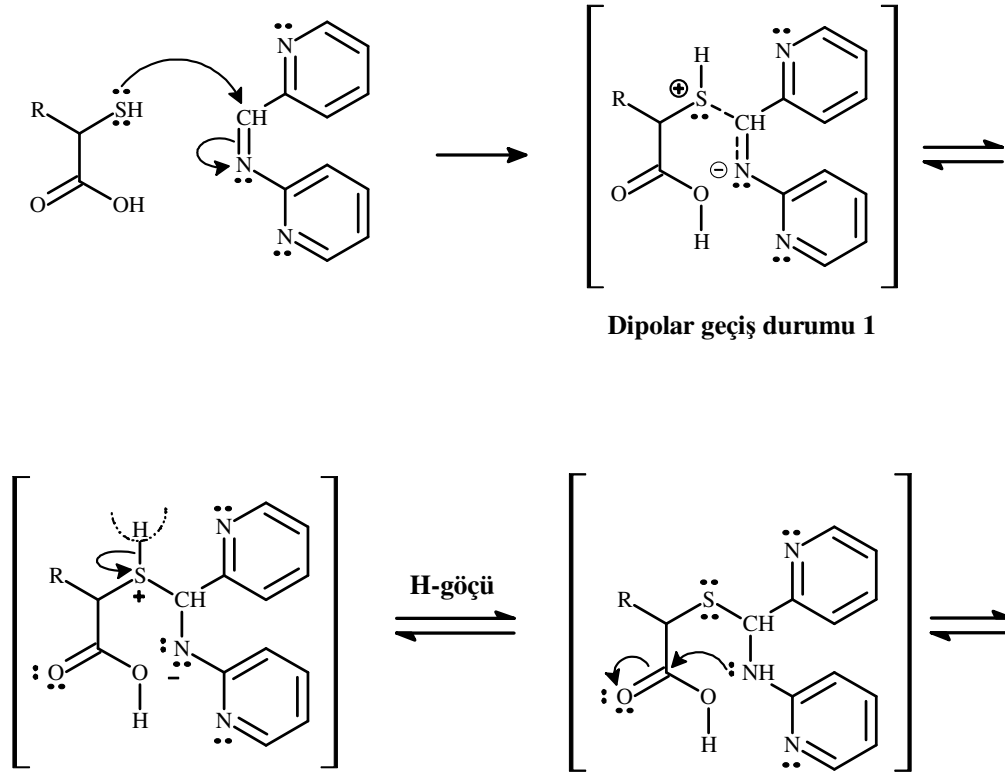
Şekil 6.1 Aldimin bileşiğinin oluşum mekanizması.

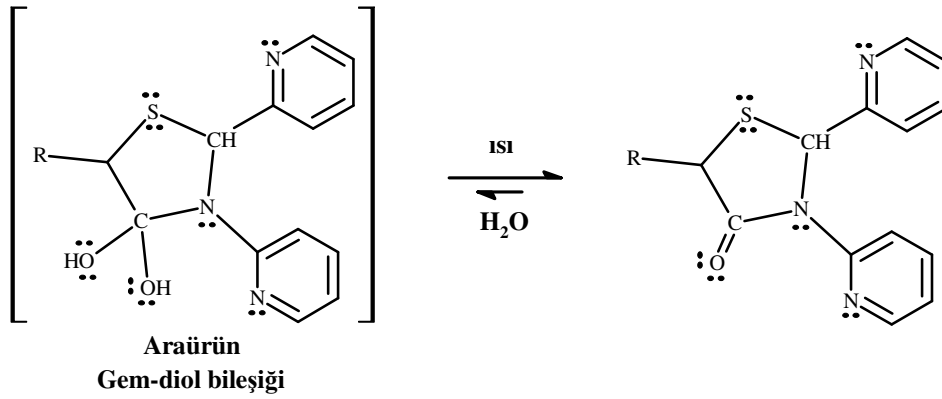
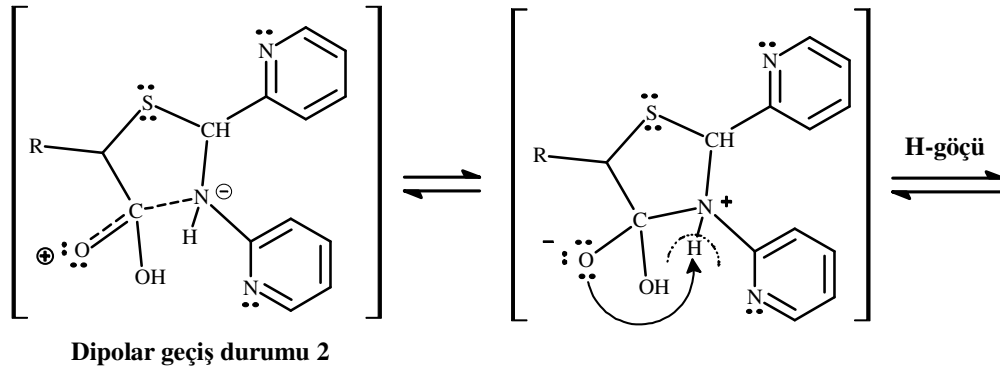
**II. Basamak:** Birinci basamakta oluşan aldimin bileşiği tiyoglikolik asid ya da tiyolaktik asid gibi merkptoalkanoik asidlerle intermoleküler halkalanma reaksiyonuna girerek hedeflenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerini oluşturmaktadır.

Reaksiyonun ikinci basamağı için iki mekanizma önerilebilir:

I. Mekanizma:

Bu reaksiyonlarda, reaktif görevini üstlenen merkptoalkanoik asid molekülündeki  $-SH$  grubunun substratta bulunan  $-C=N-$  bağına hücumu sonucunda bir ara ürün meydana gelmektedir. Başlangıçta  $sp^2$  hibridli olan imin karbonunun  $sp^3$  hibridli hale geçtiği bu ara üründen su molekülünün ayrılmasıyla halka kapanması gerçekleşmektedir. Doğal olarak en yüksek potansiyel enerjiyi içeren ara ürün oluşumu, reaksiyonun hız tayin basamağı olup yavaş ilerlemekte ve bunu takiben reaksiyon sentezlenmesi hedeflenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğini vermek üzere hızla tamamlanmaktadır.

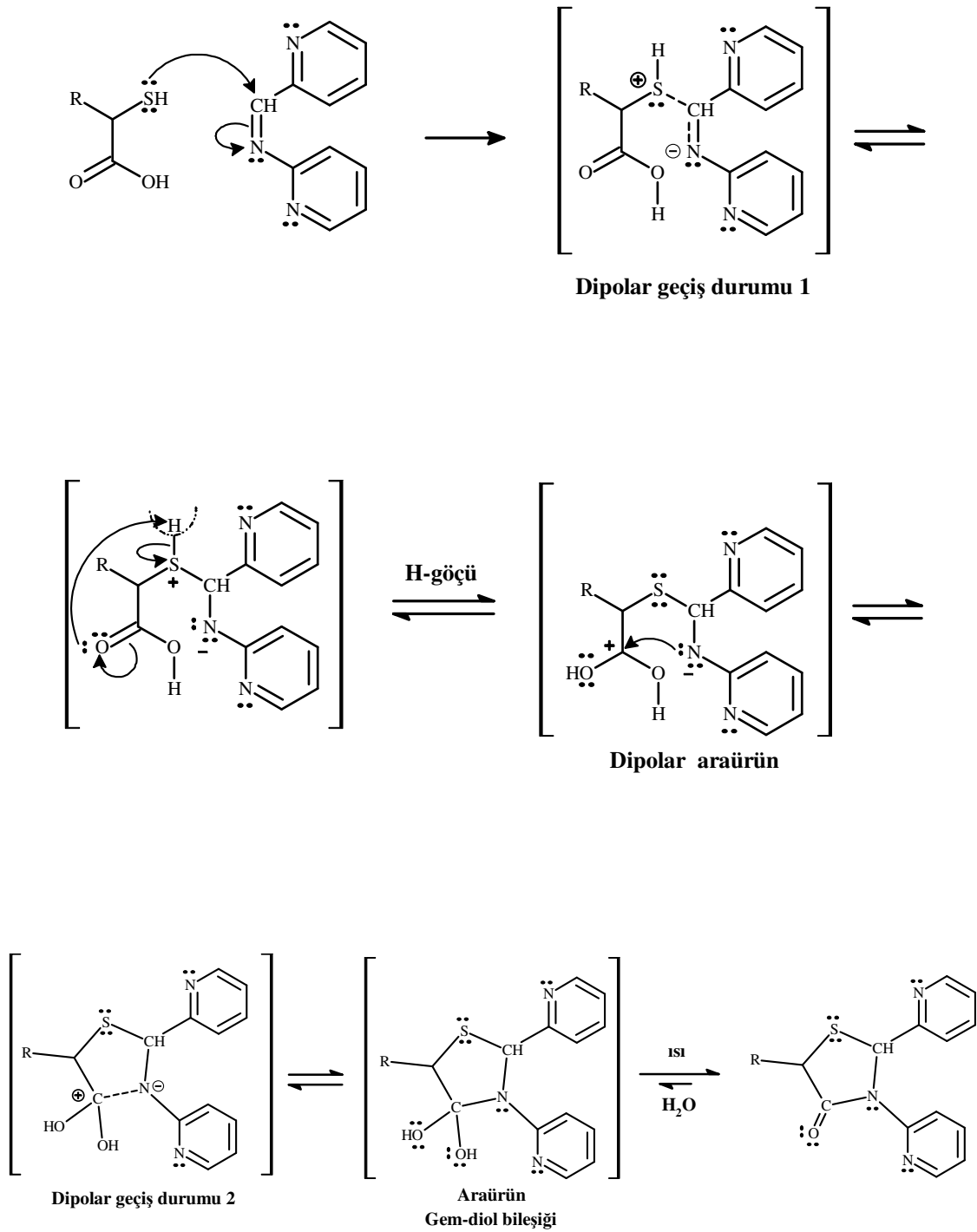




Şekil 6.2 II.Basamak için önerilen I. mekanizma.

## II. Mekanizma:

Bu mekanizmada I. mekanizmadan farklı olarak (+) yüklü kükürt atomu üzerindeki hidrojen atomunun (-) yüklü azot atomu yerine, merkaptalkanoik asid molekülüne ait okso-grubunun oksijen atomu üzerine göçtüğünü düşündük. Bu şekilde meydana gelen hidrojen göçüyle oluşan dipolar yapı 5-üyelı halka sisteminin oluşumu için gerçekleşecek nükleofilik saldırıyı kolaylaştıracaktır. Çünkü oluşan dipolar yapıda nükleofil görevini üstlenen azot atomu (-) yüklü, nükleofilin saldıracağı okso-grubunun karbon atomu ise (+) yüklü yani elektrofilik bir merkezdir.



Şekil 6.3 II.Basamak için önerilen II. mekanizma.

Böyle bir mekanizma ile oluştuğu düşünülen ham ürünler, kullanılan başlangıç maddelerinin yapılarına, kimyasal ve fiziksel özelliklerine bağlı olarak değişen verimlerde elde edilmiş ve kristallendirme yöntemi ile saflaştırılmışlardır.

Kromotografik çalışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu gözlenen bileşiklerin yapıları UV, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve GC-MS verilerinin kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmesiyle aydınlatılmıştır.

Elde edilen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin FT-IR spektrumları (sayfa 138, 145, 152, 159, 166, 173, 180, 187, 194, 201, 208, 215, 222, 229, 236 ve 243) incelendiğinde; aromatik =C-H gerilimi, alifatik C-H gerilimi, C=O gerilimi, azot içeren heterohalkalı bileşikler için karakteristik olan C=C ve C=N gerilimleri, alifatik C-H eğilimleri ve C-N gerilimi titreşimleri kendileri için belirgin olan bölgelerde gözlenilmektedir.

Merkaptoalkanoik asidlerin 3600-2500 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlenen yayvan OH bandı ile aminopiridinlerin 3467-3438 ve 3315-3303 cm<sup>-1</sup> aralıklarında ortaya çıkan iki adet şiddetli primer amin bandına sentezlenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında rastlanılmamıştır. Ayrıca, elde edilen bileşiklerin FT-IR spektrumlarında, piridinaldehidlerin 1713-1706 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen şiddetli karbonil bandının kaybolması ve merkaptoalkanoik asidlerin 1715 cm<sup>-1</sup> civarında gözlenen C=O bandının 1700-1680 cm<sup>-1</sup> aralığına kayması tiyazolidinon bileşiklerinin oluştuğunun bir diğer kanıtıdır. FT-IR spektrumlarında 1690 cm<sup>-1</sup> civarında ortaya çıkan C=O gerilimi bandı 4-tiyazolidinon bileşikleri için son derece karakteristiktir. Diğer taraftan, 3000-2886 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlenen absorpsiyon bandları yapıda alifatik substituentlerin varlığını göstermektedir.

Ürünlerin yapılarının kaynak verileriyle karşılaştırmalı olarak aydınlatılmasının ikinci aşamasında, bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları CDCl<sub>3</sub>'de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır.

Elde edilen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında; piridinaldehidlerin 10 ppm civarında gözlenen aldehid protonuna özgü singlet, aminopiridinlerin 4-6 ppm aralığında ortaya çıkan primer amine özgü 2 protonluk yayvan bir singlet ve ayrıca merkaptoalkanoik asidlerin 9-11 ppm aralığında beliren karboksilli asid protonuna özgü singlet ile 2.0-2.2 ppm aralığında -SH grubu protonuna özgü pike rastlanılmamış olması hedeflenen ürünlerin yapılarını doğrulayan önemli birer kanıt olmaktadır.

Merkaptoasetik asid kullanılarak elde edilen **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7** ve **8** nolu bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında (sayfa 139, 146, 153, 160, 167, 174, 181 ve 188); 6.20-6.88 ppm aralığında gözlenen bir singlet 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin 2-konumundaki tek protona ait olup bu tür bileşikler için karakteristiktir ve kaynaklar ile uyum sağlamaktadır.

Ayrıca, bu bileşiklerin spektrumlarında 3.70-4.27 ppm aralığında, integrasyonu bir  $\text{CH}_2$  grubuna karşılık gelen çatı şeklinde 2 tane dublet görülmektedir ki bu da AB sisteminde bulunan 5-konumundaki 2 protondan ileri gelmektedir.

2-Merkaptopropiyonik asid kullanılarak elde edilen **9, 10, 11, 12, 13, 14, 15** ve **16** nolu bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları (sayfa 195, 202, 209, 216, 223, 230, 237 ve 244) incelendiğinde; 5-konumundaki karbon atomunun kiral olması nedeniyle her bileşik için iki izomer yapının ortaya çıktığı görülmektedir. Her bir spektrumda 6.07-6.90 ppm aralığında gözlenen iki singlet 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin 2-konumundaki tek bir protona ait olup, her bir bileşik için iki izomerin varlığını kanıtlamaktadır.

Diğer taraftan, 4.07-4.64 ppm aralığında ortaya çıkan ve karbonil grubuna göre  $\alpha$ -konumunda olduğu için aşağı alana kayan 5-konumundaki tek protona ait iki kuartet pik hem halka kapanma ürününün elde edildiğini hem de her bileşik için iki izomer yapının var olduğunu göstermektedir.

Bunun yanı sıra, her bir spektrumda 1.60-1.74 ppm aralığında gözlenen iki dublet ise 5-konumundaki metil grubuna ait olup kaynak verilerle uyum sağlamaktadır.

Bu aşamada sentezlenen 16 tane yeni bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$  verileri Çizelge 6.3 ve 6.4'de gösterilmektedir.

Elde edilen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları  $\text{CDCl}_3$ 'de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. Bu spektrumlarda ortaya çıkan  $\text{C=O}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}$  karbon atomlarına ait kimyasal kaymaların kaynaklarda belirtilen genel değerlerle uyum sağladığı görülmektedir.

Bu bileşiklerin spektrumlarında, yapıda bulunan  $\text{C=O}$  grubunun karbon atomuna karşılık gelen bir tane pik bulunmaktadır. Tiyazolidinon halkasında bulunan  $\text{C=O}$  grubu, reaksiyonda başlangıç maddesi olarak kullanılmakta olan merkaptoalkanoik asid molekülünden ileri gelmektedir. Merkaptoalkanoik asidin spektrumunda  $\text{C=O}$  grubu karbonuna ait 177-180 ppm aralığında gözlenen pik, ürünlerin spektrumlarında 171-174 ppm aralığına kaymıştır.

Ayrıca, piridinaldehidlere ait C=O grubu karbonunun 190-194 ppm civarında beliren pikine ürünlerin spektrumlarında rastlanılmamış olması halkalanma reaksiyonunun gerçekleştiğinin önemli bir kanıtıdır.

Nitekim, merkaptasetik asid kullanılarak elde edilen **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7** ve **8** nolu bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında (sayfa 140, 147, 154, 161, 168, 175, 182 ve 189); 172 ppm civarında gözlenen C=O grubu karbonuna ait pik, 60.98-64.44 aralığında beliren 2-konumundaki karbon atomuna (-CH) ait pik ve bunlara ek olarak 34 ppm civarında ortaya çıkan 5-konumundaki karbon atomunu (-CH<sub>2</sub>) karakterize eden kimyasal kayma bu bileşiklerin yapılarına kesinlik kazandırmaktadır.

2-Merkaptopropiyonik asid kullanılarak elde edilen **9, 10, 11, 12, 13, 14, 15** ve **16** nolu bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumları (sayfa 196, 203, 210, 217, 226, 231, 238 ve 245) incelendiğinde; 5-konumundaki karbon atomunun kiral olması nedeniyle her bileşik için iki izomer yapının ortaya çıktığı görülmektedir.

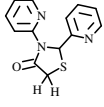
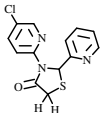
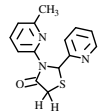
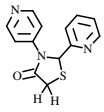
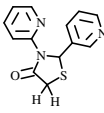
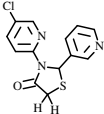
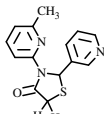
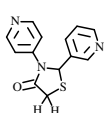
Bileşik **9-16**'nın spektrumlarında 58.37-62.65 ppm aralığında gözlenen iki pik 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin 2-konumundaki karbon atomuna (-CH) aittir. Spektrumun bu bölgede gözlenen pik hem halka kapanma ürününün elde edildiğini hem de her bir bileşik için iki izomer yapının var olduğunu göstermektedir.

Diğer taraftan, bileşiklerin önerilen yapılarında bulunan 5-konumundaki karbon atomuna ait kimyasal kaymalar 41.26-44.12 ppm aralığında iki pik halinde ortaya çıkmaktadır. Bundan daha da önemlisi her bir spektrumun 17.35-21.34 ppm arasındaki bölgede, her iki izomerin 5-konumunda bulunan metil grubu karbonlarına ait singletler görülmektedir. 2,3-Disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin C=O grubu karbon atomuna ait pik ise 173.76-174.84 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır.

2-Merkaptopropiyonik asid kullanılarak elde edilen bileşiklerin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında, yukarıda belirtilen piklerin varlığı hem sentezlenen bileşiklerin yapılarını kanıtlamakta hem de her bir bileşik için iki izomer yapının varlığını göstermektedir.

Elde edilen bu 16 bileşiğe ait <sup>13</sup>C-NMR verileri Çizelge 6.5 ve 6.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 6.3 Merkптоasetik asid kullanılarak elde edilen 2,3-disubstitue-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR verileri

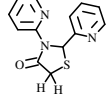
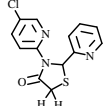
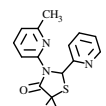
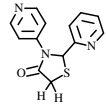
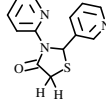
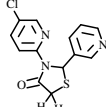
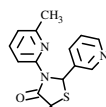
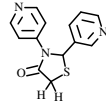
NO	YAPISAL FORMÜLÜ	C5-H <sub>A</sub> H <sub>B</sub>		C2-H (s)	HETEROAROMATİK-CH (m)	DİĞERLERİ
		H <sub>A</sub> (d)	H <sub>B</sub> (d)			
1		3.70-3.76	4.18-4.23	6.82	6.70-8.53	-
2		3.69-3.75	4.19-4.24	6.73	7.14-8.51	-
3		3.73-3.76	4.22-4.27	6.83	6.81-8.52	2.28 (s, -CH <sub>3</sub> )
4		3.74-3.79	4.04-4.10	6.20	7.22-8.59	-
5		3.82-3.88	4.01-4.07	6.88	6.99-8.62	-
6		3.83-3.88	4.02-4.05	6.80	7.21-8.60	-
7		3.74-3.86	4.01-4.05	6.87	6.82-8.61	2.30 (s, -CH <sub>3</sub> )
8		3.74-3.80	4.07-4.11	6.22	7.13-8.60	-



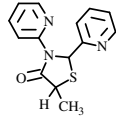
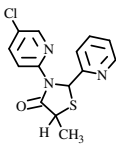
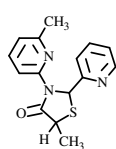
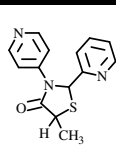
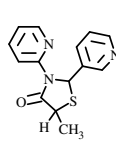
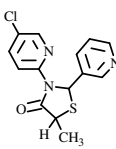
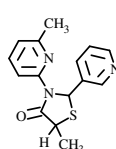
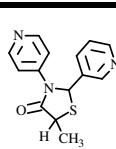
Çizelge 6.4 2-Merkaptopropiyonik asid kullanılarak elde edilen 2,3-disubstitue-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR verileri

NO	YAPISAL FORMÜLÜ	C5-CH <sub>3</sub> (iki izomer)		C5-H (iki izomer)		C2-H (iki izomer)		HETERO-AROMATİK-CH (m)
		A (d)	B (d)	A (q)	B (q)	A (s)	B (s)	
9		1.60-1.62	1.71-1.73	4.07-4.13	4.37-4.42	6.73	6.83	6.70-8.53
10		1.60-1.62	1.72-1.74	4.09-4.11	4.39-4.64	6.64	6.75	7.14-8.51
11		1.60-1.62	1.73-1.76	4.42-4.45	4.47-4.49	6.85	6.90	6.81-8.52
12		1.62-1.64	1.70-1.72	4.10-4.20	4.22-4.27	6.07	6.29	7.22-8.59
13		1.60-1.62	1.68-1.70	4.07-4.12	4.15-4.20	6.74	6.81	6.99-8.62
14		1.63-1.66	1.71-1.73	4.09-4.17	4.17-4.24	6.69	6.75	7.21-8.60
15		1.62-1.64	1.71-1.73	4.08-4.20	4.21-4.25	6.74	6.84	6.82-8.61
16		1.64-1.66	1.70-1.72	4.08-4.11	4.12-4.14	6.17	6.26	7.13-8.60

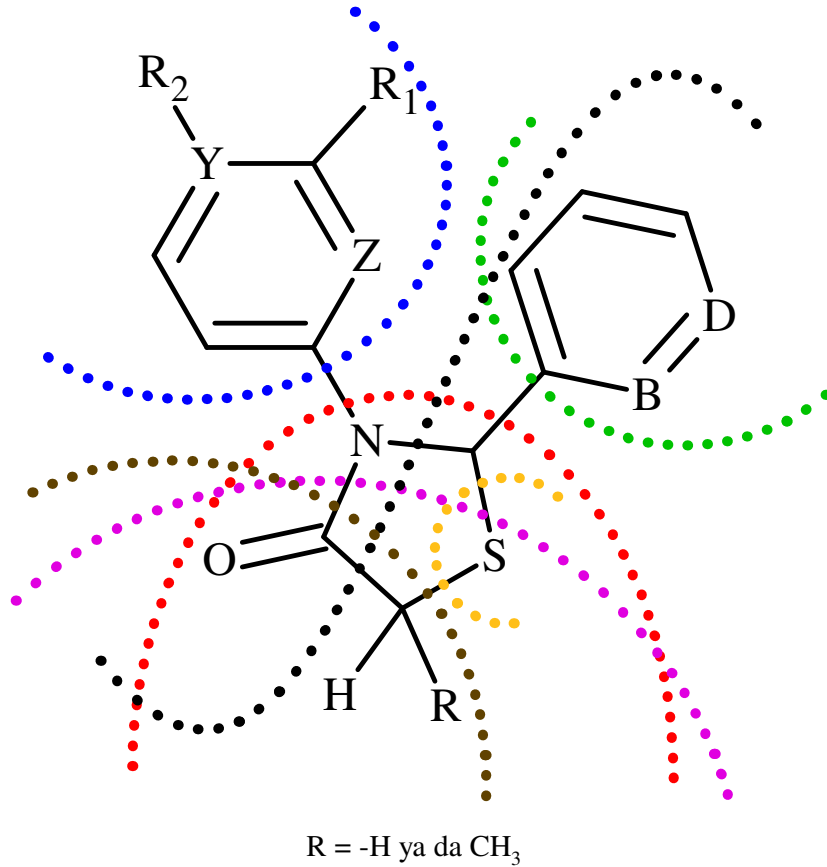
Çizelge 6.5 Merkптоasetik asid kullanılarak elde edilen 2,3-disubstitue-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri

NO	YAPISAL FORMÜLÜ	$\underline{\text{C}}_5$	$\underline{\text{C}}_2$	HETEROAROMATİK-C (m)	$\underline{\text{C}}=\text{O}$
1		34.51	63.78	115.63-160.60	172.19
2		34.40	63.64	116.10-160.20	172.20
3		34.71	63.83	112.39-160.87	172.09
4		33.32	64.32	115.88-158.67	172.11
5		34.35	61.03	117.12-150.56	172.18
6		34.23	60.98	117.50-149.81	171.19
7		34.45	61.09	114.02-157.00	171.02
8		33.43	63.84	115.91-157.64	172.61

Çizelge 6.6 2-Merkaptopropiyonik asid kullanılarak elde edilen 2,3-disubstitue-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri

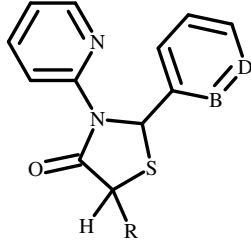
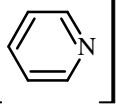
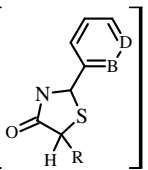
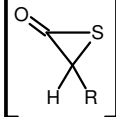
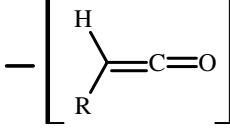
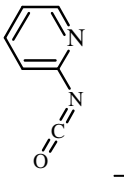

NO	YAPISAL FORMÜLÜ	$\text{C5-CH}_3$ (iki izomer)		$\text{C5-H}$ (iki izomer)		$\text{C2-H}$ (iki izomer)		HETERO-AROMATİK- $\text{C}$ (m)	$\text{C=O}$ (iki izomer)	
		A	B	A	B	A	B		A	B
9		17.49	21.34	42.29	42.40	61.15	62.54	160.63-116.56	-	174.73
10		17.35	21.31	42.18	43.97	61.08	62.45	160.26-115.86	-	174.75
11		17.63	21.37	42.51	44.12	61.18	62.65	160.92-112.10	-	174.64
12		17.63	20.05	41.26	42.20	62.47	62.65	158.42-115.74	-	174.84
13		18.25	20.18	42.41	43.49	58.37	59.31	149.43-116.38	-	174.00
14		18.16	20.10	42.29	43.39	58.39	59.29	149.82-116.80	173.91	174.04
15		18.65	20.11	42.67	43.42	58.45	59.38	156.98-113.31	173.76	173.86
16		18.31	19.43	41.63	42.98	59.58	59.81	150.16-116.31	-	174.16

Belirlenen bu yapılar keskinlik kazandırmak amacıyla elde edilen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. Gaz kromatogramı, spektrumu alınan numunenin saflığını göstermesi açısından çok önemlidir ve çok küçük safsızlıklar bile gaz kromatogramında gözlenebilmektedir. Sentezlediğimiz bileşiklerin gaz kromatogramlarında, kaydedeğer bir safsızlık gözlenmemesi elde ettiğimiz bileşiklerin yeterince saf olduğunu göstermektedir. MS spektrumlarında ise sentezlediğimiz bileşiklerin  $M^+$  pikleri ve uygun parçalanmaları gözlenmektedir. Gerek bu moleküler pikler ve gerekse bunların kaynaklarca da desteklenen parçalanmaları bileşiklerin önerilen yapılarını doğrulamaktadır. Tüm bileşiklerdeki ortak parçalanmalar aşağıdaki şekilde gösterilmiş olup her bir farklı aminopiridin bileşiğinin kullanılmasıyla elde edilmiş olan ürünlerdeki m/z değerleri Çizelge 6.7, 6.8, 6.9 ve 6.10'da verilmiştir.

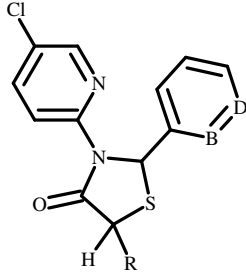
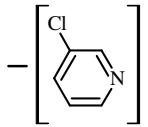
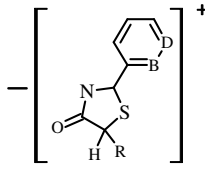
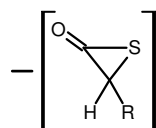
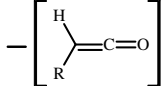
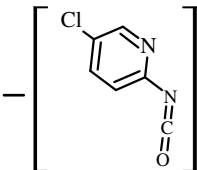
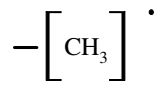
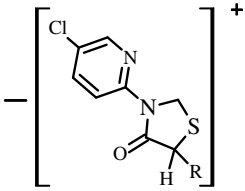


Şekil 6.4 Elde edilen bileşiklerdeki ortak parçalanmalar.

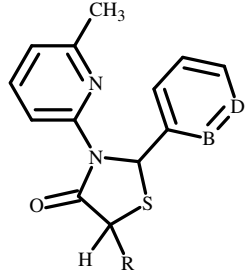
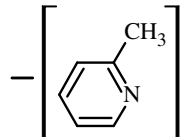
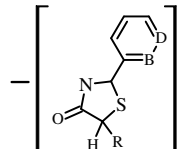
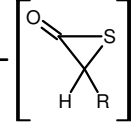
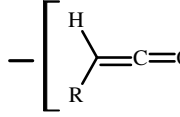
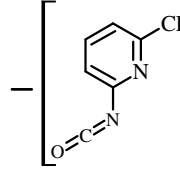
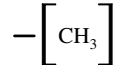
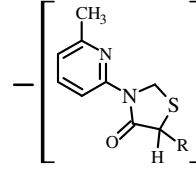
Çizelge 6.7 2-Aminopiridin kullanılarak sentezlenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin kütle parçalanmaları

		Bileşik 1: B=N; D=CH; R=H Bileşik 5: B=CH; D=N; R=H Bileşik 9: B=N; D=CH; R=CH <sub>3</sub> Bileşik 13: B=CH; D=N; R=CH <sub>3</sub>			
BİLEŞİK	1	5	9	13	
M <sup>+</sup>	257	257	271	271	
- [  ] <sup>•</sup>	179	179	193	193	
- [  ] <sup>+</sup>	78	78	78	78	
- [  ]	184	184	184	184	
- [  ]	215	215	215	215	
- [  ]	137	137	151	151	
- [  ] <sup>•</sup>	-	-	256	256	

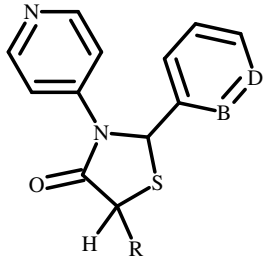
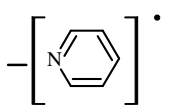
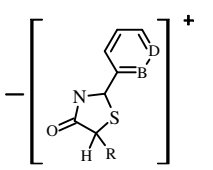
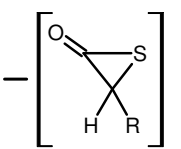
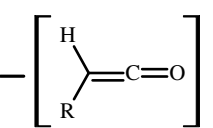
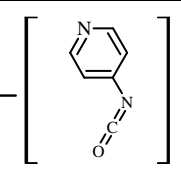
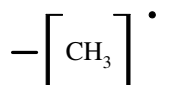
Çizelge 6.8 2-Amino-5-kloropiridin kullanılarak sentezlenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin kütle parçalanmaları

	Bileşik 2: B=N; D=CH; R=H Bileşik 6: B=CH; D=N; R=H Bileşik 10: B=N; D=CH; R=CH <sub>3</sub> Bileşik 14: B=CH; D=N; R=CH <sub>3</sub>			
	<b>BİLEŞİK</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
M <sup>+</sup>	291	291	305	305
	179	179	193	193
	112	112	112	112
	218	218	218	218
	249	249	249	249
	136	136	151	151
	-	-	290	290
	78	78	78	78

Çizelge 6.9 2-Amino-6-metilpiridin kullanılarak sentezlenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin kütle parçalanmaları

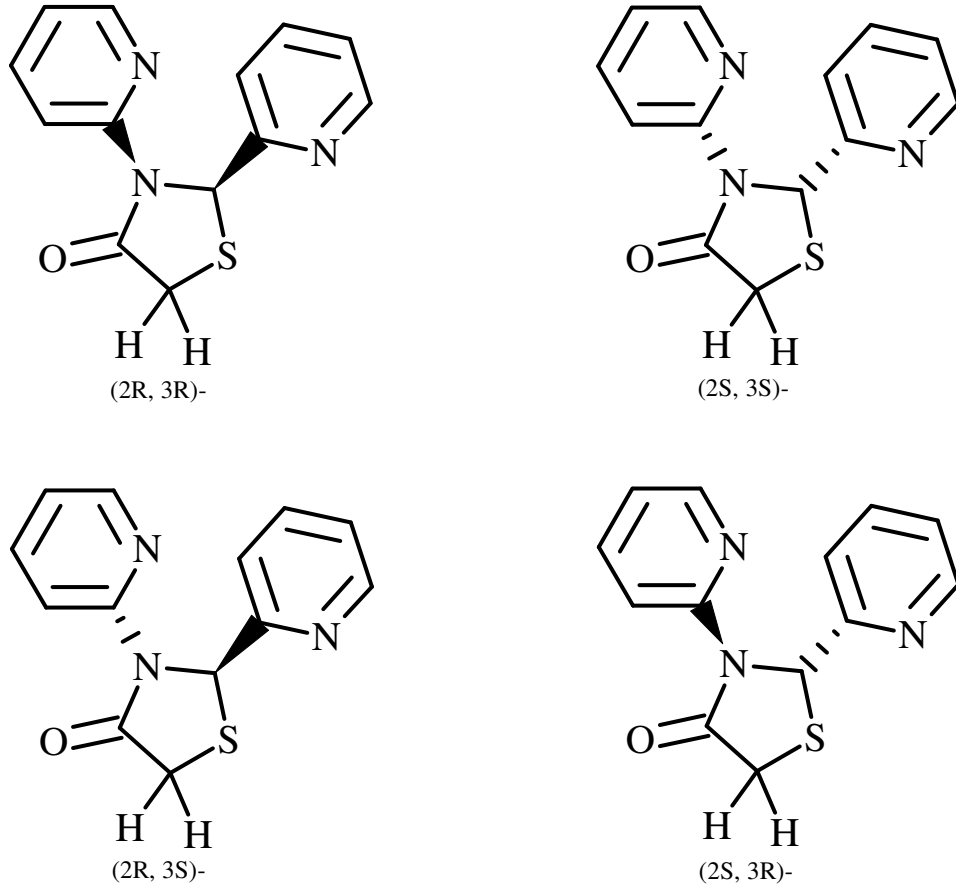
		Bileşik 3: B=N; D=CH; R=H Bileşik 7: B=CH; D=N; R=H Bileşik 11: B=N; D=CH; R=CH <sub>3</sub> Bileşik 15: B=CH; D=N; R=CH <sub>3</sub>			
BİLEŞİK	3	7	11	15	
M <sup>+</sup>	271	271	285	285	
	179	179	193	193	
	92	92	92	92	
	198	198	198	198	
	229	229	229	229	
	136	136	151	151	
	-	-	270	270	
	78	78	78	78	

Çizelge 6.10 4-Aminopiridin kullanılarak sentezlenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin kütle parçalanmaları

		Bileşik 4: B=N; D=CH; R=H Bileşik 8: B=CH; D=N; R=H Bileşik 12: B=N; D=CH; R=CH <sub>3</sub> Bileşik 16: B=CH; D=N; R=CH <sub>3</sub>			
BİLEŞİK	4	8	12	16	
M <sup>+</sup>	257	257	271	271	
	179	179	193	193	
	78	78	78	78	
	184	184	184	184	
	215	215	215	215	
	136	136	151	151	
	-	-	256	256	



Çalışmanın birinci aşamasında merkaptoasetik asid kullanılarak sentezlenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinde (**Bileşik 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8**) iki stereojenik merkez (2-konumundaki karbon ve 3-konumundaki azot atomu) bulunmaktadır. Bunun sonucunda her bileşik için 4 farklı izomer yapı olasılığı söz konusu olmaktadır. Örneğin:

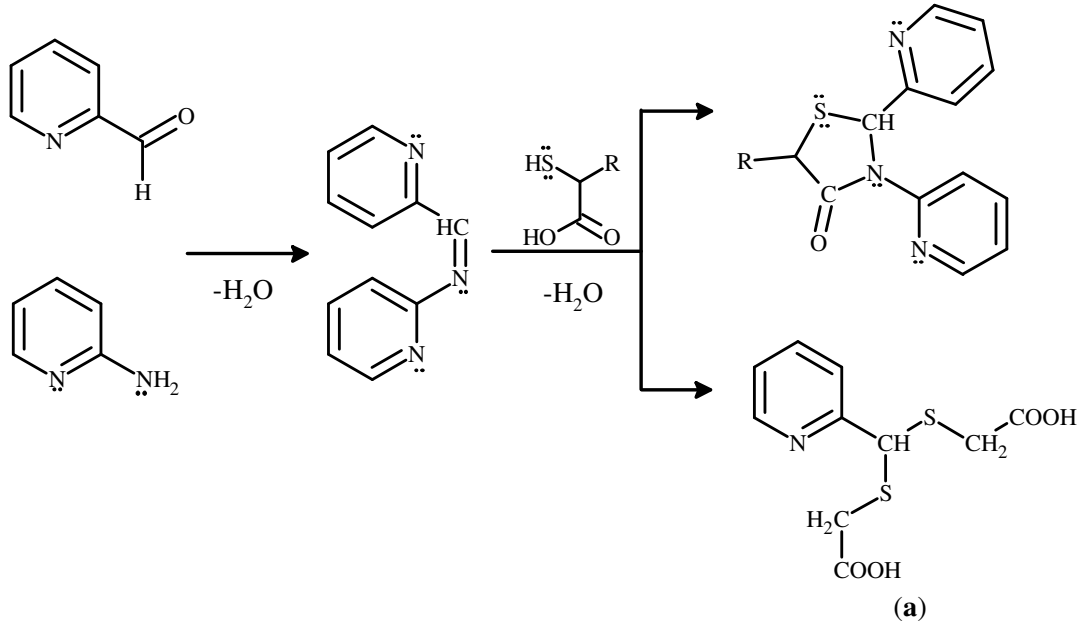


Şekil 6.5 Merkaptoasetik asid kullanılarak elde edilen bileşikler için olası izomer yapılar.

Bu bileşiklere ait  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları incelendiğinde yukarıda belirtilen izomere ait kesin bir bilgi edinilememiş olmakla beraber en kararlı izomerin (2R, 3S)-konfigürasyonunda olduğu düşünülmektedir. Zira, bu izomerin 2 ve 3-konumlarında bulunan piridin halkaları, yapıda oluşan H-bağları nedeniyle birbirlerini minimum etkileyecekleri maksimum uzaklıkta bulunacak şekilde düzenlenmektedir ki bu durum (2R, 3S)-izomerinin potansiyel enerjisinin minimum değerde olmasına neden olmaktadır.

2-Merkaptopropiyonik asid kullanılarak sentezlenen 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinde (**Bileşik 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ve 16**) ise 2, 3 ve 5-konumlarındaki atomlar kiral özellik göstermektedir. Bu kiral atomlar nedeniyle her bir bileşik için çok sayıda izomer yapı olasılığı ortaya çıkmaktadır. Bu bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve GC-MS spektrumları incelendiğinde ürünlerin bu izomer yapıların bir karışımı şeklinde elde edildiği görülmektedir. Nitekim, çok sayıda deneme yapılmış olmasına rağmen,  $R_f$  değerleri (TLC) birbirlerine son derece yakın olan bu izomer bileşikleri ayrı ayrı izole etmek mümkün olamamıştır.

Tüm bu reaksiyonlarda küçük miktarlarda asidik yan ürünler izole edilmiştir. Bu asidik yan ürünler (**a**), tek-kap üç-bileşen kondenzasyon reaksiyonu ile 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin sentezlenmesi sırasında, merkaptokanoik asitlerin  $-\text{SH}$  grubunun sahip olduğu nükleofilik gücü nedeniyle piridinaldehidlerin pozitif karbonil karbonuna hücumu sonucu meydana gelmektedir.



Şekil 6.6 Reaksiyon sırasında oluşan asidik yan ürün.

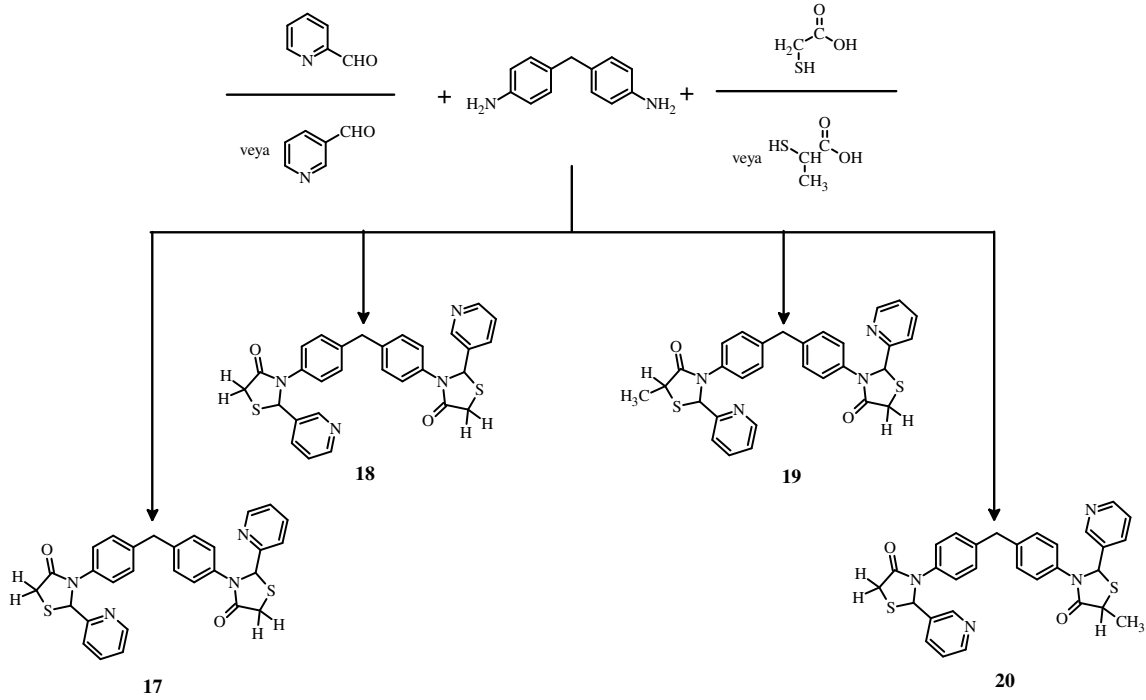
Çalışmanın ikinci aşamasında, tek-kap üç-bileşen multikomponent reaksiyonunun amin bileşeni olarak bir diamino bileşiği olan 4,4'-metilendianilin kullanılmış ve Çizelge 6.11'de gösterilen 4 farklı 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiği başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.

Çizelge 6.11 Sentezlenen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin genel gösterimi

BİLEŞİK	X	Y	X'	Y'	R	R'
17	N	CH	N	CH	H	H
18	CH	N	CH	N	H	H
19	N	CH	N	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
20	CH	N	CH	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Bistiyazolidinon türevleri, iki tiyazolidin halkası arasında bulunan grupların türüne ve sahip oldukları substituentlerin yapısına bağlı olarak farklı farmakolojik aktivitelere sahip olmaktadır. Bu tür bileşiklerin birden fazla sayıda stereojenik merkeze sahip olmaları çok sayıda izomer yapı olasılığını ortaya çıkarmaktadır. Literatür çalışmaları sonucunda bu izomer yapıların her birinin farklı biyolojik aktivite özelliklerine sahip olabileceği yönünde bilgiler edinilmiştir. Çalışmamızın bu aşamasında sentezlediğimiz **Bileşik 17** ve **18** dört stereojenik merkeze (2, 3 ve 2', 3'-konumları) sahipken **Bileşik 19** ve **20** altı stereojenik merkeze (2, 3, 5 ve 2', 3', 5'-konumları) sahip olmaktadır.

Yapılan literatür araştırmalarında, tek-kap üç-bileşen multikomponent reaksiyon yöntemiyle 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin sentezi için kanıtlanmış herhangi bir reaksiyon mekanizmasına rastlanılmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızın birinci aşamasında elde etmiş olduğumuz 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri için önerilen reaksiyon mekanizmaları, bu tür bileşiklerin sentezi için de geçerli bir mekanizma olarak dūřünölmektedir.



şekil 6.7 Elde edilen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşikleri.

Kullanılan başlangıç maddelerinin yapılarına, kimyasal ve fiziksel özelliklerine bağlı olarak değişen verimlerde sentezlenmiş olan dört 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiği kristallendirme yöntemi ile saflaştırılmıştır. Kromotografik alışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu gözlenen bu ürünlerin yapıları UV, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR verilerinin genel kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmesiyle aydınlatılmıştır.

Bu aşamada elde edilen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında (sayfa 252, 258, 264 ve 270); merkptoalkanoik asitlerin 3600-2500 cm<sup>-1</sup> arasında gözlenen yayvan OH bandı ile 4,4'-metilendianilin bileşiğinin 3445 ve 3415 cm<sup>-1</sup>'de ortaya çıkan iki adet şiddetli primer amin bandına rastlanılmamış olması bu bileşiklerin yapılarını doğrulamaktadır.

Ayrıca, piridinaldehidlerin 1713-1706  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen karbonil absorpsiyonuna ait şiddetli bandın bu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında kaybolmuş olması ve merkaptalkanoik asidlerin 1715  $\text{cm}^{-1}$  civarında gözlenen şiddetli C=O bandının 1685-1677  $\text{cm}^{-1}$  aralığına kayması da bistiyazolidinon bileşiklerinin oluştuğunun bir diğer kanıtıdır. Bunun yanı sıra, 2973-2916  $\text{cm}^{-1}$  aralığında beliren absorpsiyon bandları da yapılarıdaki alifatik substituentlerin varlığını göstermektedir.

Ürünlerin yapılarını daha iyi açıklayabilmek ve kesinlik kazandırmak amacıyla, her bir bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu  $\text{CDCl}_3$ 'de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır.

Elde edilen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları incelendiğinde; piridinaldehidlerin 10.00 ppm civarında beliren aldehid protonuna özgü singleti ile aminopiridinlerin 4.00-6.00 ppm aralığında gözlenen primer amine özgü 2 protonluk yaygın singletine ve ayrıca merkaptalkanoik asidlerin 9.00-11.00 ppm aralığında görülen karboksilik asid protonuna özgü singlet ile 2.00-2.20 ppm aralığında -SH grubu protonuna ait pike rastlanılmamış olması başlangıç maddeleri arasındaki multikomponent reaksiyon sonucunda hedeflenen bistiyazolidinon ürünlerinin oluştuğunu göstermektedir.

Merkaptoasetik asid kullanılarak elde edilen **17** ve **18** nolu bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında (sayfa 253 ve 259); yaklaşık 6.06 ppm civarında gözlenen singlet 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin 2- ve 2'-konumlarındaki eşdeğer protonlara ait olup bu tür bileşikler için karakteristiktir ve kaynaklar ile uyum sağlamaktadır.

Buna ek olarak, bu bileşiklerin spektrumlarında 3.74-4.10 ppm aralığında, integrasyonu bir  $\text{CH}_2$  grubuna karşılık gelen çatı şeklinde 2 tane dublet görülmektedir ki bu da AB sisteminde bulunan 5- ve 5'-konumlarındaki 2 eşdeğer protondan ileri gelmektedir.

İki tiyazolidinon halkası arasında bulunan ve 4,4'-metilendianilin bileşiğinden ileri gelen metilen grubunun ( $-\text{CH}_2-$ ) hidrojen atomları ise AA' sistemine sahiptir ve spektrumun 3.80 ppm civarında bir singlet vermektedir.

Merkaptoasetik asid kullanılarak elde edilen **17** ve **18** nolu bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  verileri Çizelge 6.12'de gösterilmiştir.

2-Merkaptopropiyonik asid kullanılarak elde edilen **19** ve **20** nolu bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında (sayfa 265 ve 271); 5- ve 5'-konumlarındaki karbon atomlarının stereojenik merkezler olmaları nedeniyle her bileşik için iki izomer yapının ortaya çıktığı görülmektedir.

Bu bileşiklerin spektrumlarında 5.96-6.17 ppm aralığında gözlenen iki singlet 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin 2- ve 2'-konumlarındaki eşdeğer protonlara ait olup, her bileşik için iki izomerin varlığını kanıtlamaktadır.

Diğer taraftan, 4.09-4.32 ppm aralığında görülen ve karbonil grubuna  $\alpha$ -konumunda olması nedeniyle aşağı alana kaymış olan 5- ve 5'-konumlarındaki eşdeğer iki protona ait iki kuartet pik, hem halka kapanma ürününün elde edildiğini hem de her bileşik için iki izomer yapının var olduğunu göstermektedir. 5- ve 5'-Konumlarında bulunan iki eşdeğer metil grubuna ait hidrojen atomları ise spektrumun 1.62-1.76 ppm aralığında iki dublet şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Bunun yanı sıra, her bir spektrumda metilen grubu hidrojen atomlarına ( $-\text{CH}_2-$ ) ait iki singletin gözlenmesi hem yapıyı doğrulayan hem de iki izomer yapıyı gösteren önemli birer kanıt olmaktadır.

2-Merkaptopropiyonik asid kullanılarak elde edilen **19** ve **20** nolu bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  verileri Çizelge 6.13'de verilmiştir.

3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları,  $\text{CDCl}_3$ 'de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. Bu spektrumlarda ortaya çıkan  $\text{C=O}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}$  karbon atomlarına ait kimyasal kaymaların kaynaklarda belirtilen genel değerlerle uyum sağlaması bileşiklerin yapılarının doğruluğunu ortaya koymaktadır.

Bu bileşiklerin spektrumlarında, yapılarında yer alan  $\text{C=O}$  grubu karbon atomuna karşılık gelen bir tane pik bulunmaktadır. Tiyazolidinon halkasında bulunan  $\text{C=O}$  grubu, reaksiyonda başlangıç maddesi olarak kullanılan merkптоalkanoik asid molekülünden ileri gelmektedir. Merkптоalkanoik asidin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda 177-180 ppm aralığında gözlenen  $\text{C=O}$  grubu karbonuna ait pikin, sentezlenen bistiyazolidinonların spektrumlarında 171-174 ppm aralığına kaymış olması ve piridinaldehidlerin 190-194 ppm aralığındaki  $\text{C=O}$  grubu karbonuna ait pike ürünlerin spektrumlarında rastlanılmamış olması halkalanma reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir.

Merkптоasetik asid kullanılarak elde edilen **17** ve **18** nolu bileşiklerin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumlarında (sayfa 254 ve 260); 172.00 ppm civarında görülen  $\text{C=O}$  grubu karbonuna ait pik, 63-66 ppm aralığında gözlenen 2- ve 2'-konumlarındaki iki eşdeğer karbon atomuna ( $-\text{CH}$ ) ait pik, 40-42 ppm aralığında ortaya çıkan iki tiyazolidinon halkası arasında bulunan ve 4,4'-metilendianilin bileşiğinden ileri gelen metilen grubu ( $-\text{CH}_2-$ ) karbonuna ait pik ile 33.00 ppm civarında gözlenen 5- ve 5'-konumlarındaki iki eşdeğer karbon atomuna ( $-\text{CH}_2$ )

ait pik bu bileşiklerin yapılarını açıklayan önemli birer kanıt olmaktadır.

2-Merkaptopropiyonik asid kullanılarak elde edilen **19** ve **20** nolu bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları (sayfa 266 ve 272) incelendiğinde; 5- ve 5'-konumlarındaki iki eşdeğer karbon atomunun kiral olması nedeniyle her bileşik için iki izomer yapının ortaya çıktığı görülmektedir.

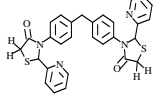
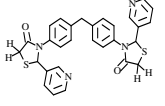
Her bir spektrumda 61.39-64.17 ppm aralığında beliren iki pik, 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin 2- ve 2'-konumlarındaki iki eşdeğer karbon atomuna (-CH) ait olup, hem halka kapanma ürününün elde edildiğini hem de her bileşik için iki izomer yapının var olduğunu göstermektedir.

Diğer taraftan, 41.49-42.88 ppm'de gözlenen pik, iki tiyazolidinon halkası arasında bulunan ve 4,4'-metilendianilin bileşiğinden ileri gelen metilen grubunun (-CH<sub>2</sub>-) karbonuna aittir. 40.88-40.99 ppm'de yer alan iki pik ise, 5- ve 5'-konumlarındaki iki eşdeğer karbon atomuna (-CH<sub>2</sub>) karşılık gelmektedir. Bunun yanı sıra, her bir spektrumda 18.46-20.29 ppm aralığında ortaya çıkan iki pik, 5- ve 5'-konumlarındaki iki eşdeğer karbon atomuna bağlı metil grubu karbon atomuna (-CH-CH<sub>3</sub>) ait olup kaynak verilerle uyum sağlamaktadır. Bu bileşiklerin C=O grubu karbon atomuna ait pik de 173.79-174.31 ppm aralığında görülmektedir.

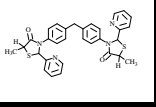
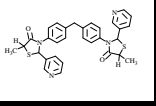
2-Merkaptopropiyonik asid kullanılarak elde edilen bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında yukarıda belirtilen piklerin varlığı hem sentezlenen bileşiklerin yapılarını kanıtlamakta hem de her bir bileşik için iki izomer yapının varlığını göstermektedir.

Elde edilen 4 bileşiğe ait  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri Çizelge 6.14 ve 6.16'de verilmiştir.

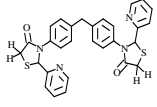
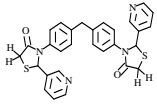
Çizelge 6.12 Merkптоasetik asid kullanılarak elde edilen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR verileri

NO	YAPISAL FORMÜLÜ	C(5 ve 5')-H <sub>A</sub> H <sub>B</sub> (AB SİSTEMİ)		C18-H <sub>2</sub> (s) AA' SİSTEMİ	C(2 ve 2')-H (s)	HETEROAROMATİK ve AROMATİK-CH (m)
		H <sub>A</sub> (d)	H <sub>B</sub> (d)			
17		3.70-3.76	4.18-4.23	3.80	6.82	7.01-8.56
18		3.69-3.75	4.19-4.24	3.82	6.73	7.14-8.51

Çizelge 6.13 Merkптоasetik asid kullanılarak elde edilen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR verileri

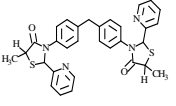
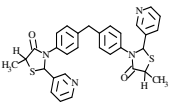
NO	YAPISAL FORMÜLÜ	C(5 ve 5')-CH <sub>2</sub> (AB SİSTEMİ) (iki izomer)		C18-H <sub>2</sub> AA' SİSTEMİ		C(5 ve 5')-H <sub>2</sub> (AB SİSTEMİ) (iki izomer)		C(2 VE 2')-H (iki izomer)		HETEROAROMATİK ve AROMATİK-CH (m)
		A (s)	B (s)	A (q)	B (q)	A (s)	B (s)	A (d)	B (d)	
19		1.62-1.64	1.74-1.76	3.78	3.80	4.09-4.11	4.25-4.32	5.96	6.17	7.00-8.53
20		1.67-1.69	1.73-1.76	3.76	3.78	4.10-4.15	4.15-4.22	6.02	6.08	6.95-8.47

Çizelge 6.14 Merkптоasetik asid kullanılarak elde edilen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin <sup>13</sup>C-NMR verileri

NO	YAPISAL FORMÜLÜ	C(5 ve 5')	C18	C(2 VE 2')	HETEROAROMATİK ve AROMATİK-C (m)	C=O (C4 ve C4')
17		33.34	41.03	66.47	150.19-120.72	171.75
18		33.66	40.89	63.28	150.06-124.35	171.05



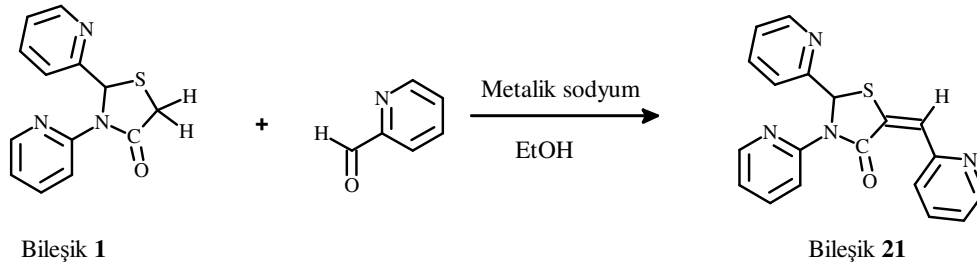
Çizelge 6.15 2-Merkaptopropiyonik asid kullanılarak elde edilen 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin <sup>13</sup>C-NMR verileri

NO	YAPISAL FORMÜLÜ	C(5 ve 5')-CH <sub>3</sub>	C(5 ve 5')	C18	C(2 VE 2')	HETEROAROMATİK ve AROMATİK-C (m)	C=O (C4 ve C4')
19		18.46	40.99	41.49	64.17	155.62-120.75	174.31
20		20.29	40.88	42.88	61.39	150.56-124.01	173.79

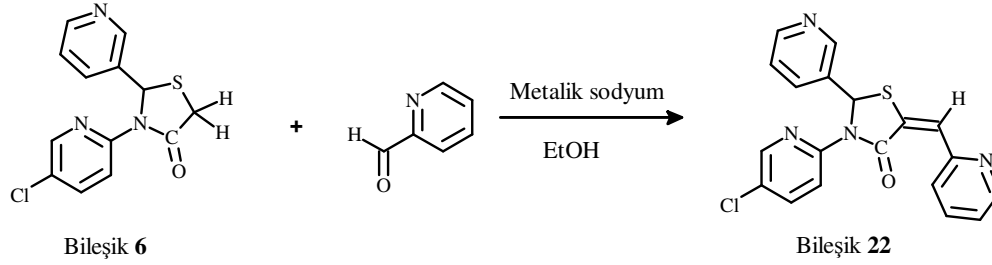
Bilindiği üzere 4-tiyazolidinon halkasının 2-, 3-, 4- ya da 5-konumlarındaki değişiklikler geniş bir farmakolojik aktivite spektrumuna sahip sentetik ürünlerin elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle, çalışmanın üçüncü aşamasında birinci aşamada elde edilen ve 5-konumunda metilen grubu içeren bazı 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri ile piridin-2-aldehid arasında gerçekleştirilen Knoevenagel reaksiyonu sonucunda 5-konumunda substitue olmuş tiyazolidinon türevleri elde edilmiştir.

Bu aşama; hem birinci aşamada elde edilmiş olan ve 5-konumunda metilen grubu içeren 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin yapılarının doğruluğunu desteklemek ve hem de konjuge heterohalkalı bileşikler sınıfına yeni katkılar yapabilmek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Bu amaçla, birinci aşamada sentezlenen **1** ve **6** nolu bileşikler ile piridin-2-aldehid arasında Knoevenagel reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve hedeflenen bileşikler başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.



Şekil 6.8 Sentezlenen 5-substitue tiyazolidin-4-on bileşiği (**21**)



Şekil 6.9 Sentezlenen 5-substitue tiyazolidin-4-on bileşiği (**22**).

Elde edilen ham ürünler kristallendirme yöntemi ile saflaştırılmış ve bu bileşiklerin yapıları UV, FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ile GC-MS verilerinin genel kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmesiyle aydınlatılmıştır.

Elde edilen 5-hetariliden-2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında (sayfa 277 ve 284); aromatik =C-H gerilimi, alifatik C-H gerilimi, C=O gerilimi, azot içeren heterohalkalı bileşikler için karakteristik olan C=C ve C=N gerilimleri, ekzoçiklik metiliden grubuna ait C=C gerilimi, alifatik C-H eğilmeleri ve C-N gerilimi titreşimleri kaynaklarda belirtilen bölgelerde görülmektedir.

Diğer taraftan, piridin-2-aldehidin spektrumunda  $1713\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen şiddetli karbonil bandının ürünlerin spektrumlarında kaybolması, sadece 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerine ait C=O gerilim bandına spektrumun  $1680-1670\text{ cm}^{-1}$  aralığında rastlanması Knoevenagel reaksiyonu sonucunda 5-hetariliden-2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin oluştuğunun önemli bir kanıtıdır. Ayrıca,  $3000-2900\text{ cm}^{-1}$  aralığında gözlenen absorpsiyon bandları da yapıdaki alifatik substituentlerin varlığını göstermektedir.

Ürünlerin yapılarının kaynak verilerle karşılaştırmalı olarak aydınlatılmasının ikinci aşamasında, Bileşik **21**'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu  $\text{CDCl}_3$ 'de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır.

Elde edilen **21** nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (sayfa 278), başlangıç maddesi olarak kullanılan piridin-2-aldehidin  $10.09\text{ ppm}$ 'de gözlenen aldehid protonuna özgü singlet ile Bileşik **1**'in 5-konumundaki metilen protonlarına ait iki dublete [ $3.70-3.76\text{ (d, C5-H}_A, 1\text{H)}$ ], [ $4.18-4.23\text{ (d, C5-H}_B, 1\text{H)}$ ] rastlanılmamış olması hedeflenen ürünlerin yapılarını doğrulayan önemli birer kanıt olmaktadır. Bunun yanı sıra, bu bileşiğin 5-metiliden protonuna özgü singlet  $7.68\text{ ppm}$ 'de karakteristik olarak gözlenilmektedir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumundan elde edilen tüm bu veriler **21** nolu bileşiğin yapısını doğrulamaktadır.

Sentezlenen **21** nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu,  $\text{CDCl}_3$ 'de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. Bu spektrumda ortaya çıkan  $\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{CH}$  ve  $\text{C}=\text{C}$  karbon atomlarına ait kimyasal kaymaların kaynaklarda belirtilen genel değerlerle uyum sağladığı görülmektedir.

**21** nolu bileşiğin spektrumunda (sayfa 279), piridin-2-aldehidin  $\text{C}=\text{O}$  grubu karbonuna ait 193.34 ppm'de gözlenen pike rastlanılmamış olması, 5-metiliden karbon atomlarına ait bandların 138.06 ve 120.27 ppm'de gözlenmesi Knoevenagel reaksiyonunun gerçekleştiğini ve hedeflenen ürünün oluştuğunu göstermektedir.

Yapı tayininin bu aşamasında, sentezlenen **Bileşik 21** ve **22**'nin yapılarına kesinlik kazandırmak amacıyla GC-MS analizleri yapılmıştır. Bu bileşiklerin kütle spektrumlarında gözlenen moleküler iyon pikleri ( $\text{M}^+$ ) ve bunların kaynaklarca da desteklenen parçalanmaları ürünlerin önerilen yapılarını doğrulamaktadır. Bu bileşiklere ait kütle parçalanmaları Çizelge 6.16'da gösterilmiştir.

Her ne kadar sentezlenen yeni bileşiklerin yapılarının belirlenebilmesi için sadece ultraviyole spektrumlarından yararlanılması düşünülemezse de, bu spektrumlar IR, NMR ve GC-MS spektrumlarıyla kanıtlanan yapıları desteklemektedirler. Gerçekten de, 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin ultraviyole spektrumları (sayfa 137, 144, 151, 158, 165, 172, 179, 186, 193, 200, 207, 214, 221, 228, 235 ve 242) incelendiğinde, bileşiklerin yapılarında bulunan kromofor gruplar nedeniyle  $\pi-\pi^*$  ve  $n-\pi^*$  geçişlerinin bir kombinasyonu olan bandlar 241.0–250.0 nm ile 272.0–285.0 nm arasında gözlenilmektedir. 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin UV spektrumlarında 242.0-250.0 nm arasında ve 5-hetariliden-2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin spektrumlarında 275.0-299.0, 345.0 ve 362.0 nm civarında gözlenen absorpsiyon bandları yapıları desteklemekte olup bu absorpsiyonlar, kaynaklarca belirtilen bölgelerde ortaya çıkmış konjugatif bir dizilişin yanı sıra heteroaromatik sistemlerin varlığını da desteklemektedir.

Çizelge 6.16 Bileşik 21 ve 22'nin kütle parçalanmaları

<b>BİLEŞİK 21</b> $M^+ = 346$		<b>BİLEŞİK 22</b> $M^+ = 380$	
$-\left[ \text{Pyridine} \right]^{\bullet}$	268	$-\left[ \text{Cl-Pyridine} \right]^{\bullet}$	302
$-\left[ \text{Thiazolidine-Pyridine} \right]^+$	78	$-\left[ \text{Cl-Pyridine} \right]^{\bullet}$	268
$-\left[ \text{Thiazolidine-Pyridine} \right]$	182	$-\left[ \text{Thiazolidine-Pyridine} \right]^+$	112
$-\left[ \text{Thiazolidine-Pyridine} \right]$	135	$-\left[ \text{Cl-Pyridine-Thiazolidine-Pyridine} \right]^+$	78
$-S^{\bullet\bullet}$	313	$-\left[ \text{Thiazolidine-Pyridine} \right]$	216
		$-\left[ \text{Cl-Pyridine-Thiazolidine-Pyridine} \right]$	135

Yapılan bu tez çalışması kapsamında, sentezlemiş olduğumuz 16 tane 2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiği, 4 tane 3,3'-bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiği ve 2 tane de 5-hetariliden-2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiği olmak üzere toplam 22 adet ürünün tümü yeni maddelerdir. Bu bileşiklere ait fiziksel özellikler, toplu halde Çizelge 6.17, 6.18 ve 6.19'da verilmiştir:

Çizelge 6.17 2,3-Disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin fiziksel özellikleri

B İ L E Ş İ K	MOLEKÜL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI (g/mol)	ERİME NOKTASI (°C)	VERİM %	KRİSTAL ŞEKLİ	KRİSTAL RENGİ	MASS		
							M+2	M+1	M+
1	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	257.3109	169-170	83	Tabaka	Renksiz	259	258	257
2	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> OS	291.756	126-127	83	Çubuk	Krem	293	292	291
3	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	271.3375	100-101	51	Çubuk	Renksiz	273	272	271
4	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	257.3109	153-154	14	Tabaka	Renksiz	259	258	257
5	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	257.3109	148-149	39	Tabaka	Renksiz	259	258	257
6	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> OS	291.756	110-111	49	İğne	Renksiz	293	292	291
7	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	271.3375	136-138	44	Tabaka	Açık sarı	273	272	271
8	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	257.3109	165-166	12	Çubuk	Renksiz	259	258	257
9	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	271.3375	140-142	67	İğne	Açık sarı	273	272	271
10	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> OS	305.7825	72-74	62	Çubuk	Krem	307	306	305
11	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	285.3641	100-101	47	Tabaka	Renksiz	287	286	285
12	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	271.3375	167-168	19	İğne	Açık sarı	273	272	271
13	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	271.3375	94-96	68	İğne	Açık sarı	273	272	271
14	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> OS	305.7825	96-98	57	Yıldız	Renksiz	307	306	305
15	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	285.3641	82-84	37	Tabaka	Açık sarı	287	286	285
16	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	271.3375	148-150	10	Tabaka	Krem	273	272	271

Çizelge 6.18 3,3'-Bis[2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on] bileşiklerinin fiziksel özellikleri

B İ L E Ş İ K	MOLEKÜL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI (g/mol)	ERİME NOKTASI (°C)	VERİM %	KRİSTAL ŞEKLİ	KRİSTAL RENGİ	MASS		
							M+2	M+1	M+
17	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	524.6564	200-202	26	İğne	Açık sarı	526	525	524
18	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	524.6564	196-198	32	İğne	Krem	526	525	524
19	C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	552.7096	189-191	55	İğne	Açık sarı	554	553	552
20	C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	552.7096	186-188	21	Çubuk	Renksiz	554	553	552

Çizelge 6.19 5-Hetariliden-2,3-disubstitue-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin fiziksel özellikleri

B İ L E Ş İ K	MOLEKÜL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI (g/mol)	ERİME NOKTASI (°C)	VERİM %	KRİSTAL ŞEKLİ	KRİSTAL RENGİ	MASS		
							M+2	M+1	M+
21	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS	346.4056	225-227	30	Çubuk	Sarı	348	347	346
22	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> OS	380.8507	238-239	25	Çubuk	Krem	382	381	380

**KAYNAKLAR**

- Asinger, F., Offermanns, H. and Köhler, H.D., (1967), "Ketonisomerisierung Mit Schwefel und Aminen Unter Mildem Bedingungen", *Tetrahedron Letters*, 8(7), 631-635.
- Barton, D.H.R., Bushmann, R., Hansler, J., Holzapfel, C.W., Hseradsky, T. and Taylor, D.A., (1977), "J. Chem. Soc., Perkin Trans", 1, 1107.
- Beck, B., Dömling, A. and Hess, S., (2000), "One-pot synthesis and biological evaluation of aspergillamides and analogues", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 10(15), 1701, 1705.
- Benetollo, F., Bombieri, G., Orsini, F., Previtera, T. and Vigorita M.G., (1998), "Structural and Conformational Studies on 3,3'-Bis[1,3-thiazolidin-4-one] derivatives with Biological Activity", *Journal of Molecular Structure*, 443, 131-9.
- Bienayme, H., Hulme, C., Oddon G. and Schmitt P., (2000), "Maximizing Synthetic Efficiency: Multi-Component Transformations Lead The Way", *Chemical European Journal*, 6, 18.
- Boehm, J.C. and Kingsbury, W.D., (1986), "Rapid and Convenient Syntheses of Polyoxin Peptides Containing N-methylated Peptide Bonds" *Journal of Organic Chemistry*, 51, 2307.
- Breitenbucher, J.G. and Figliozzi, G., (2000), "Solid-phase Synthesis of 4-Aryl-1,4-dihydropyridines via the Hantzsch Three Component Condensation", *Tetrahedron Letters*, 41(22), 4311-4315.
- Brooker, L.G.S., (1954), "In The Theory of the Ohotographic Process", The Macmillan Company, New York.
- Brown, F.C., (1961), "4-Thiazolidinones", *Chemical Reviews*, 61, 463-521.
- Brown, F.C., Bradsher, C.K., Morgan, E.C., Tetenbaum, M. and Wilder, P., (1956), "J. Am. Chem. Soc. ", 78, 384.
- Brown, F.C., Bradsher, C.K., Moser, B.F. and Forrester, F., (1959), "J. Org. Chem.", 24, 1056.
- Bur, S.K. and Martin, S.F., (2001), "Vinylogous Mannich reactions: selectivity and synthetic utility", *Tetrahedron*, 57(16), 3221-3242.
- Cavicchioli, M., Sixdenier, E., Derrey, A., Bouyssi, D. and Balme, G., (1997), "Three Partners For a One Pot Palladium-mediated Synthesis of Various Tetrahydrofurans", *Tetrahedron Letters*, 38 (10), 1763-1766.
- CIBA, A.G., (1946), "Swiss Patent", 242, 300.
- Corey, E.J. and Cheng, X.M., (1995), *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley&Sons, New York, USA.
- Dhawan, R. and Arndtsen, B.A., (2003), "Palladium Catalyzed Coupling of Imines, Carbon Monoxide, Acid Chloride and Alkynes: A New Multicomponent Route to Pyrroles", *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 1474.
- Dhawan, R. and Arndtsen, B.A., (2004), "Palladium-catalyzed Multicomponent Coupling of Alkynes, İmines, and Acid Chlorides: A Direct and Modular Approach to Pyrrole Synthesis", *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (2), 468-469.

- Dömling, A., (2000), "Discovery of New Isocyanide-based Multi-component Reactions", *Current Opinion in Chemical Biology*, 4, 318-323.
- Dömling, A., (2002), "Recent Advances in Isocyanide-based Multicomponent Chemistry", *Current Opinion in Biology*, 6, 306-313.
- Dömling, A. and Ugi, I., (1993), "The Seven-component Reaction", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 32, 563-564.
- Dömling, A. and Ugi, I., (2000), "Multicomponent Reactions with Isocyanides", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 39(18), 3169-3210.
- Dömling, A., Ugi, I. and Herdtweck, E., (1998), "MCR IV: The Seven-component Reaction", *Acta Chem. Scand.*, 52, 107-113.
- Emsley, J.W., Feeney, J. and Sutcliffe, L.H., (1965), "High Resolution NMR Spectroscopy", Vol. I, 560, Pergamon Press. Fletcher, J.H., Dermer, O.C. and Fox, O.B., (1974), "Nomenclature of Organic Compounds", American Chemical Society, Washington.
- Erdik, E., Obalı, M., Yüksekışık, N., Pekel, T. ve İhsanoğlu, E., (1987), *Denel Organik Kimya*, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, Yayın No. 145, Ankara.
- Falck, J.R. and Mana, S., (1981), "An Intramolecular Passerini Reaction: Synthesis of Hydrastine", *Tetrahedron Letters*, 22, 619.
- Fukujama, T., (1981), *Tetrahedron Letters*, 22, 4155.
- Hellmann, H. and Opitz, G., (1960),  *$\alpha$ -Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim.
- Immer, H., (1973), *Liebigs Ann. Chem.*, 1789.
- Joullie, M.M., Semple, J.E., Wang P.C. and Lysenko, Z., (1980), "Total Synthesis of (+)-Furanomycin and Stereoisomers", *Journal of American Chemical Society*, 102, 7505.
- Kappe, C.O., (2000), "Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type-a literature survey", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(12), 1043-1052.
- Kittleston, A.R., Yowell, H.L., Cohen, C.A., Hawley, R.S. and Smith, P.V., (1954), "British Patent", 716, 533.
- Knott, E.B., (1958), "U.S. Patent", 2, 839.
- Kubik, S., Meisner, R.S. and Rebek, J., (1994), "Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Dialkylated Amino Acids with Adenine or Thymine Residues a New Mild and Facile Hydrolysis of Hydantoins", *Tetrahedron Letters*, 35(36), 6635-6638.
- Küçükgülzel, Ş.G., Oruç, E.E., Rollas, S., Şahin, F. and Özbek, A., (2002), "Synthesis, Characterisation and Biological Activity of Novel 4-Thiazolidinones, 1,3,4-Oxadiazoles and Some Related Compounds", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 197-206.
- Lacke, O. and Weber, L., (1996), "New Reactions for Combinatorial Chemistry", *Chimia*, 50, 445-447.
- Lesyk, R.B. and Zimenkovsky, B.S., (2004), "4-Thiazolidinones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry", *Current Organic Chemistry* 8, 1547-77.
- Lide, D.R., (2004), *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Boca Raton, FL.



- Marek, I., (2005), "Multicomponent Reactions", *Tetrahedron*, 61, 11309.
- Metwally, M.A., Keshk, E.M., Fekry, A. and Etman, H.A., (2004), "Synthesis of Some New Thiazolidin-5-one Derivatives of Pharmaceutical Interest", *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 179, 2067-79.
- Mizzoni, R.H., (1958), "U.S. Patent 2", 857, 393.
- Randall, H.M., Fowler, R.G., Fuson, N. and Dangl, J.R., (1949), "Infrared Determination of Organic Structures", D. Van Nostrand Company, New York.
- Rao, A., Balzarini, J., Carbone, A., Chimirri, A., De Clercq, E., Monforte, A.M., Monforte, P., Pannecouque, C. and Zappala, M., (2002), "Synthesis of New 2,3-Diaryl-1,3-Thiazolin-4-ones as anti-HIV Agents", *Il Farmaco*, 57, 747-51.
- Rao, A., Balzarini, J., Carbone, A., Chimirri, A., De Clercq, E., Monforte, A.M., Monforte, P., Pannecouque, C. and Zappala, M., (2004), "Synthesis of New 2,3-Diaryl-1,3-Thiazolin-4-ones as anti-HIV Agents", *Il Farmaco*, 59, 33-39.
- Rossen, K., Pye, P.J., DiMichele, L.M., Volante, R.P. and Reider, P.J., (1998), "An Efficient Asymmetric Hydrogenation Approach to The Synthesis of The Crixivan<sup>®</sup> Piperazine Intermediate", *Tetrahedron Letters*, 39, 6823.
- Sabnis, R.W., Rangnekar, D.W. and Sonawane, N.D., (1999), "2-Aminothiophenes by The Gewald Reaction" *J. Heterocyclic Chem.*, 36 (2), 333-345.
- Singh, S.P., Parmar, S.S., Raman, K. and Stenberg, V.I., (1981), "Chemistry and Biological Activity of Thiazolidinones", *Chemical Reviews*, 81, 175-203.
- Sriram, D. and Yogeewari, P., (2005), "Microwave-assisted Synthesis and anti-YFV Activity of 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones", *Journal Pharm. Pharmaceut*, 8, (3), 426-29.
- Strübing, D., Neumann, H., Klaus, S., Hübner, S. and Beller, M., (2005), "A Facile and Efficient Synthesis of enyne-reaction Precursors by Multicomponent Reactions", *Tetrahedron*, 61, 11333-44.
- Tamblyn, J.W., Newland, G.C. and Watson, M.T., (1958), "Plastics Technol. ", 4, 427.
- Tietze, L.F., (1996), "Domino Reactions in Organic Synthesis", *Chemical Reviews*, 96(1), 115-136.
- Ugi, I., Almstetter, M., Bock, H., Dömling, A., Ebert, B., Gruber, B., Hanusch-Kompa, C., Heck, S., Kehagia-Drikos, K., Lorenz, K., Papatoma, S., Raditschnig, R., Schmid T., Werner, B. and Zychlinski, A.V., (1998), "MCR XVII. Three Types of MCRs and the Libraries- Their Chemistry of Natural Events and Preparative Chemistry", *Croatica Chemica Acta*, 71(3), 527-47.
- Ugi, I., Demharter, A., Hörl, A. and Schmid, T., (1996), "Ugi Reaction with Trifunctional  $\alpha$ -Amino acids, Aldehydes Isocyanides and Alcohols", *Tetrahedron*, 52, 11657-11664.
- Ugi, I., Dömling, A. and Hörl, W., (1994), "Multicomponent Reactions in Organic-chemistry", *Endeavour*, 18(3), 115-122.
- Ugi, I. and Wishofer, E., (1962), *Chem. Ber.*, 85, 136.

Veljkovic, I., (2005), "Multicomponent reactions of siloxycyclopropanes for synthesis of unnatural amino acids and their application in synthesis of peptidomimetics", Thesis, Berlin University, Berlin.

Weber, L., Illgen, K. and Almstetter, M., (1999), "Discovery of Multi Component Reactions with Combinatorial Methods", *Synlett*, 3, 366-74.

Wender, P.A., Handy, S.T. and Wright, D.L., (1997), "Towards The Ideal Synthesis", *Chemistry&Industry*, 19, 765.

Zhu, J. and Bienayme, H., (2005), *Multicomponent Reactions*, WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim.

**ÖZGEÇMİŞ**

Doğum tarihi	08.12.1977	
Doğum yeri	İstanbul	
Lise	1991-1994	Kadıköy İntaş Lisesi
Lisans	1994-1995	Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
	1995-1998	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü (Yatay Geçiş)
Yüksek Lisans	1998-2001	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı
Doktora	2002-2007	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı
<b>Çalıştığı kurum</b>		
	1998-Devam ediyor	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Organik Kimya Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi