

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

79089

**2,4,7-TRİMETİLKİNOLİN'İN SELENYUM DİOKSİD İLE  
YÜKSELTGENMESİ, OLUŞAN KARBALDEHİDİN  
AMONYAK TÜREVLERİ İLE VERDİĞİ NÜKLEOFİLİK  
KATILMA REAKSİYONLARI; VE FORMAZAN  
SENTEZLERİ**

Yüksek Kimyager Ercan AYDEMİR

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

DOKTORA TEZİ

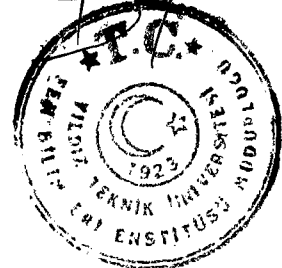
Tez Savunma Tarihi : 26 Mayıs 1998

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şeniz KABAN (YTÜ)

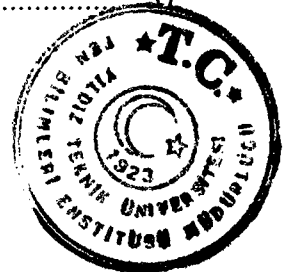
Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Güniz BÜYÜKTÜR (BÜ)

: Prof. Dr. Çakıl ERK (İTÜ)

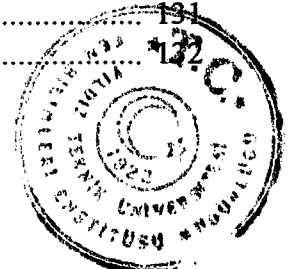
İSTANBUL, 1998



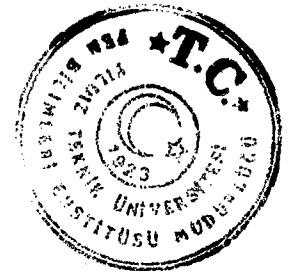
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
ŞEKİL LİSTESİ.....	i
ÇİZELGE LİSTESİ .....	iii
ÖNSÖZ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT .....	vi
1. FORMAZANLAR HAKKINDA GENEL BİLGİ .....	1
1.1 Giriş.....	1
1.2 Adlandırma.....	2
1.3 Formazan Oluşum Mekanizması ve Etki Eden Faktörler.....	4
1.4 Özellikleri.....	7
1.4.1 Fiziksel özellikleri .....	7
1.4.2 Asid-baz özellikleri .....	9
1.4.3 Yapıları .....	11
1.4.4 Fotokromizm ve termokromizm.....	21
1.5 Elde Edilme Reaksiyonları .....	22
1.5.1 Diazo- bileşiklerinin kenetlenmeleri.....	22
1.5.1.1 Hidrazonlar ile kenetlenme.....	22
1.5.1.2 Malonik asid ile kenetlenme.....	24
1.5.1.3 Siyanoasetik asid ile kenetlenme .....	25
1.5.1.4 Aktif metil grubu içeren bileşikler ile kenetlenme.....	26
1.5.1.5 Oksoasid esterleri ile kenetlenme .....	28
1.5.2 Oksidatif Azo-kenetlenme .....	29
1.5.3 Hetarilhidrazinlerin otooksidasyonu .....	30
1.5.4 Fenilhidrazinin kondenzasyonu .....	35
1.5.5 Diğer yöntemler.....	35
1.6 Reaksiyonları.....	37
1.6.1 Tetrazolyum Tuzlarına Yükseltgenme.....	37
1.6.2 Alkillenme ve verdazil radikallerinin elde edilmesi .....	41
1.6.3 Koordinasyon bileşikleri ile kompleks oluşturma .....	44
1.6.4 İndirgenme .....	48
1.7 Kullanım Alanları.....	49
2. YÜKSELTGEN OLARAK KULLANILAN SELENYUM DİOKSİD .....	52
2.1 Genel Bilgi .....	52
2.2 Selenyum Dioksit ile Yükseltgenme Reaksiyonlarını Etkileyen Faktörler .....	54
2.2.1 Çözücüler.....	54
2.2.2 Sıcaklık, reaksiyon süresi ve diğer değişkenler .....	56
2.2.3 Selenyum dioksit ile yapılan dönüşümler .....	57



3.	MATERYAL VE YÖNTEM .....	59
3.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	59
3.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	60
3.3	Substratın Elde Edilmesinde Kullanılan Selenyum Dioksidin Özellikleri .....	61
3.4	Selenyum Dioksidin Hazırlanması .....	63
4.	DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR.....	64
4.1	Genel Bilgi .....	64
4.2	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 2,4,7-Trimetilkinolinin Hazırlanması ve Özellikleri .....	65
4.2.1	2,4,7-Trimetilkinolinin hazırlanması .....	65
4.2.2	2,4,7-Trimetilkinolinin spektroskopik analiz verileri .....	66
4.3	Substrat Olarak Kullanılan 4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehidin Hazırlanması ve Özellikleri .....	71
4.3.1	4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehidin sentezi için yapılan deneysel çalışma ve bulgular .....	71
4.3.2	4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehidin sentezi (A).....	73
4.3.3	4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehidin spektroskopik ve elementel analiz verileri .....	74
4.4	4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid Türevlerinin Hazırlanması ve Özellikleri.....	80
4.4.1	4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid türevlerinin elde edilmesi için yapılan deneysel çalışma ve bulgular .....	80
4.4.2	4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehidin amonyak türevleri ile kondenzasyon bileşiklerinin sentezi .....	81
4.4.2.1	4,7-Dimetilkinolin-2-[N-(p-fenil)formimidoil] (A-1).....	82
4.4.2.2	Bileşik "A-1" in spektroskopik ve elementel analiz verileri .....	83
4.4.2.3	5-Metil-2-(4,7-dimetilkinolin-2-il) -3-(p-etoksifenil)tiyazolidin-4-on (A-1a) .....	88
4.4.2.4	Bileşik "A-1a" nın spektroskopik ve elementel analiz verileri.....	89
4.4.2.5	4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid oksim (A-2).....	93
4.4.2.6	Bileşik "A-2" nin spektroskopik ve elementel analiz verileri .....	94
4.4.2.7	4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid semikarbazon (A-3).....	98
4.4.2.8	Bileşik "A-3" ün spektroskopik ve elementel analiz verileri .....	99
4.4.2.9	4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid fenilhidrazon (A-4).....	105
4.4.2.10	Bileşik "A-4" ün spektroskopik ve elementel analiz verileri .....	106
4.4.2.11	4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid o-karboksifenilhidrazon (A-5).....	112
4.4.2.12	Bileşik "A-5" in spektroskopik ve elementel analiz verileri .....	113
4.4.2.13	4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid p-nitrofenilhidrazon (A-6).....	118
4.4.2.14	Bileşik "A-6" nın spektroskopik ve elementel analiz verileri .....	119
4.4.2.15	4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid 2,4-dinitrofenilhidrazon (A-7).....	124
4.4.2.16	Bileşik "A-7" nin spektroskopik ve elementel analiz verileri .....	125
5.	YENİ FORMAZANLARIN ELDE EDİLMESİ VE ÖZELLİKLERİ.....	130
5.1	Yeni Formazanların Elde Edilmesi için Yapılan Deneysel Çalışma ve Bulgular..	130
5.2	Diazonyum Bileşiklerinin Hazırlanması .....	131
5.2.1	Benzendiazonyum tuzu çözeltisi .....	131
5.2.2	o-Karboksibenzendiazonyum tuzu çözeltisi .....	131

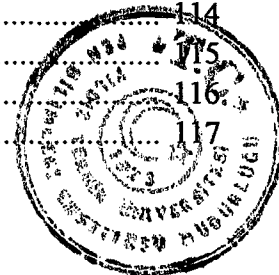


5.3	Yeni Formazanların Elde Edilmesi .....	132
5.3.1	1,5-Difenil-3-(4,7-dimetilkinol-2-il)formazan (B-1) .....	133
5.3.2	Bileşik "B-1" in spektroskopik ve elementel analiz verileri .....	135
5.3.3	1-(o-Karboksifenil)-5-fenil-3-(4,7-dimetilkinol-2-il)formazan (B-2) .....	141
5.3.4	Bileşik "B-2" nin spektroskopik ve elementel analiz verileri.....	143
5.3.5	1-Fenil-5-(o-karboksifenil)-3-(4,7-dimetilkinol-2-il)formazan (B-3) .....	149
5.3.6	Bileşik "B-3" ün spektroskopik ve elementel analiz verileri .....	151
5.3.7	1,5-Di(o-karboksifenil)-3-(4,7-dimetilkinol-2-il)formazan (B-4) .....	156
5.3.8	Bileşik "B-4" ün spektroskopik ve elementel analiz verileri .....	158
6.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	163
KAYNAKLAR.....		171
ÖZGEÇMİŞ.....		177

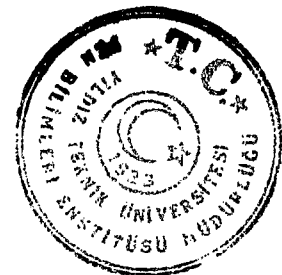


## ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1	2,4,7-Trimetilkinolinin moleküler modeli..... 65
Şekil 4.2	2,4,7-Trimetilkinolinin FTIR spektrumu..... 67
Şekil 4.3	2,4,7-Trimetilkinolinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu ..... 68
Şekil 4.4	2,4,7-Trimetilkinolinin <sup>13</sup> C NMR spektrumu ..... 69
Şekil 4.5	2,4,7-Trimetilkinolinin UV spektrumu ..... 70
Şekil 4.6	Bileşik A'nın moleküler modeli ..... 73
Şekil 4.7	Bileşik A'nın kristal fotoğrafı..... 74
Şekil 4.8	Bileşik A'nın FTIR spektrumu ..... 75
Şekil 4.9	Bileşik A'nın <sup>1</sup> H NMR spektrumu ..... 76
Şekil 4.10	Bileşik A'nın <sup>13</sup> C NMR spektrumu ..... 77
Şekil 4.11	Bileşik A'nın MS spektrumu ..... 78
Şekil 4.12	Bileşik A'nın UV spektrumu..... 79
Şekil 4.13	Bileşik A-1'in moleküler modeli..... 82
Şekil 4.14	Bileşik A-1'in kristal fotoğrafı ..... 83
Şekil 4.15	Bileşik A-1'in FTIR spektrumu..... 84
Şekil 4.16	Bileşik A-1'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu ..... 85
Şekil 4.17	Bileşik A-1'in MS spektrumu ..... 86
Şekil 4.18	Bileşik A-1'in UV spektrumu ..... 87
Şekil 4.19	Bileşik A-1a'nın moleküler modeli ..... 88
Şekil 4.20	Bileşik A-1a'nın IR spektrumu..... 90
Şekil 4.21	Bileşik A-1a'nın <sup>1</sup> H NMR spektrumu..... 91
Şekil 4.22	Bileşik A-1a'nın UV spektrumu ..... 92
Şekil 4.23	Bileşik A-2'nin moleküler modeli ..... 93
Şekil 4.24	Bileşik A-2'nin kristal fotoğrafı..... 94
Şekil 4.25	Bileşik A-2'nin FTIR spektrumu..... 95
Şekil 4.26	Bileşik A-2'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu ..... 96
Şekil 4.27	Bileşik A-2'nin UV spektrumu..... 97
Şekil 4.28	Bileşik A-3'ün moleküler modeli..... 98
Şekil 4.29	Bileşik A-3'ün kristal fotoğrafı ..... 99
Şekil 4.30	Bileşik A-3'ün FTIR spektrumu..... 100
Şekil 4.31	Bileşik A-3'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu ..... 101
Şekil 4.32	Bileşik A-3'ün D <sub>2</sub> O ile değişim <sup>1</sup> H NMR spektrumu ..... 102
Şekil 4.33	Bileşik A-3'ün MS spektrumu ..... 103
Şekil 4.34	Bileşik A-3'ün UV spektrumu ..... 104
Şekil 4.35	Bileşik A-4'ün moleküler modeli ..... 105
Şekil 4.36	Bileşik A-4'ün kristal fotoğrafı ..... 106
Şekil 4.37	Bileşik A-4'ün IR spektrumu ..... 107
Şekil 4.38	Bileşik A-4'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu ..... 108
Şekil 4.39	Bileşik A-4'ün <sup>13</sup> C NMR spektrumu ..... 109
Şekil 4.40	Bileşik A-4'ün MS spektrumu ..... 110
Şekil 4.41	Bileşik A-4'ün UV spektrumu ..... 111
Şekil 4.42	Bileşik A-5'in moleküler modeli ..... 112
Şekil 4.43	Bileşik A-5'in kristal fotoğrafı ..... 113
Şekil 4.44	Bileşik A-5'in FTIR spektrumu ..... 114
Şekil 4.45	Bileşik A-5'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu ..... 115
Şekil 4.46	Bileşik A-5'in MS spektrumu ..... 116
Şekil 4.47	Bileşik A-5'in UV spektrumu ..... 117

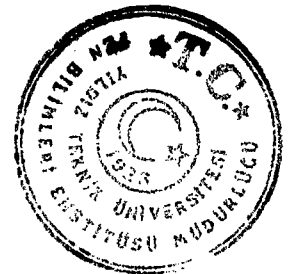


Şekil 4.48	Bileşik A-6'nın moleküler modeli .....	118
Şekil 4.49	Bileşik A-6'nın kristal fotoğrafı.....	119
Şekil 4.50	Bileşik A-6'nın FTIR spektrumu .....	120
Şekil 4.51	Bileşik A-6'nın <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	121
Şekil 4.52	Bileşik A-6'nın MS spektrumu.....	122
Şekil 4.53	Bileşik A-6'nın UV spektrumu.....	123
Şekil 4.54	Bileşik A-7'nin moleküler modeli .....	124
Şekil 4.55	Bileşik A-7'nin kristal fotoğrafı.....	125
Şekil 4.56	Bileşik A-7'nin FTIR spektrumu.....	126
Şekil 4.57	Bileşik A-7'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	127
Şekil 4.58	Bileşik A-7'nin MS spektrumu.....	128
Şekil 4.59	Bileşik A-7'nin UV spektrumu.....	129
Şekil 5.1	Bileşik B-1'in moleküler modeli .....	134
Şekil 5.2	Bileşik B-1'in kristal fotoğrafı.....	134
Şekil 5.3	Bileşik B-1'in FTIR spektrumu.....	136
Şekil 5.4	Bileşik B-1'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	137
Şekil 5.5	Bileşik B-1'in D <sub>2</sub> O ile değişim <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	138
Şekil 5.6	Bileşik B-1'in MS spektrumu.....	139
Şekil 5.7	Bileşik B-1'in UV spektrumu.....	140
Şekil 5.8	Bileşik B-2'nin moleküler modeli .....	142
Şekil 5.9	Bileşik B-2'nin kristal fotoğrafı.....	142
Şekil 5.10	Bileşik B-2'nin FTIR spektrumu .....	144
Şekil 5.11	Bileşik B-2'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	145
Şekil 5.12	Bileşik B-2'nin MS spektrumu .....	146
Şekil 5.13	Bileşik B-2'nin büyütülmüş MS spektrumu .....	147
Şekil 5.14	Bileşik B-2'nin UV spektrumu.....	148
Şekil 5.15	Bileşik B-3'ün moleküler modeli .....	150
Şekil 5.16	Bileşik B-3'ün kristal fotoğrafı.....	150
Şekil 5.17	Bileşik B-3'ün FTIR spektrumu .....	152
Şekil 5.18	Bileşik B-3'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	153
Şekil 5.19	Bileşik B-3'ün MS spektrumu .....	154
Şekil 5.20	Bileşik B-3'ün UV spektrumu.....	155
Şekil 5.21	Bileşik B-4'ün moleküler modeli .....	157
Şekil 5.22	Bileşik B-4'ün kristal fotoğrafı.....	157
Şekil 5.23	Bileşik B-4'ün FTIR spektrumu.....	159
Şekil 5.24	Bileşik B-4'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	160
Şekil 5.25	Bileşik B-4'ün MS spektrumu.....	161
Şekil 5.26	Bileşik B-4'ün UV spektrumu.....	162



## ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 1.1 1-Benzazolil-3-R-5-fenilformazanların spektroskopik özellikleri ve pK <sub>a</sub> değerleri .....	15
Çizelge 1.2 1-Benzazolil-3-R-5-tolilformazanların spektroskopik özellikleri .....	18
Çizelge 2.1 Selenyum dioksid ile yükselgenmelerde kullanılan çözücüler .....	55
Çizelge 2.2 Selenyum dioksid ile yapılan dönüşümler .....	57
Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	59



## TEŐEKKÜR

Bu tezi hazırlarken çalışmanın uygulanması ve de değerlendirilmesinde desteğini esirgemeyen ve çalışmayı yöneten değerli hocam **Prof. Dr. şeniz KABAN**'a saygı ve őükranlarımı sunarım.

Bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için gerekli olan elementel analiz sonuçlarının, nükleer manyetik rezonans ve kütle spektrumlarının alınmasına yardımcı olan Avusturya-Graz Üniversitesi'nden Prof. Dr. Gert KOLLENZ'e; Hollanda-Amsterdam Üniversitesi'nden Prof. Dr. Upendra K. PANDİT'e; Samsun-Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nden Prof. Dr. Fevzi KÖKSAL'a; ve emeği geçen tüm arkadaş ve yakınlarıma teőekkür ederim.





## ÖZET

Heterohalkalı bileşikler ve türevleri, endüstrinin çeşitli alanlarında analitik reaktif, ligand, boyarmadde, farmasötik amaçlı madde ve biyoidikatör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Bu tür bileşikler, özellikle son yıllardaki biyokimyasal gelişmeler nedeniyle tekrar gündeme gelmişlerdir. Bütün bunlara ek olarak, hidrojen bağı yapabilme yetenekleri ve konjuge azotlu sistemleri nedeniyle formazanlara oldukça yoğun bir ilgi duyulmaktadır.

Bu nedenle, çalışma hem konjuge heterohalkalı bileşikler sınıfına katkıda bulunmak ve hem de tıbbi değeri olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi amacıyla planlanmıştır. Çalışma, başlıca iki kısımda yürütülmüştür.

Araştırmanın ilk bölümünde yeni bir karbaldehid, 4,7-dimetilkinolin-2-karboksaldehid ile bunun kondenzasyon ürünleri (azometin, oksim, semikarbazon, fenil-, o-karboksifenil-, p-nitrofenil- ve 2,4-dinitrofenilhidrazon) iyi bir verimle sentezlenmişlerdir. Ayrıca, azometinin tiyolaktik asid ile olan halka kapanması reaksiyonundan da bir 4-tiyazolidinon bileşiği elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında 4,7-dimetilkinolin-2-karboksaldehidin fenilhidrazonu ve o-karboksifenilhidrazonu, sırasıyla anilin ve antranilik asidden hazırlanan diazonyum tuzlarıyla muamele edilmiş; ve bu kenetlenme reaksiyonlarına substituentlerin etkisi incelenmiştir.

Sentezlenen onüç yeni bileşiğin yapısı ultraviyole, infrared, nükleer magnetik rezonans, kütle spektral verileri ile aydınlatılmış ve elementel analiz sonuçlarıyla kesinlik kazandırılmıştır.



## ABSTRACT

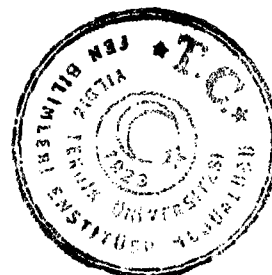
Heterocyclic compounds and their derivatives are widely used as analytical reagents, ligands, dyestuffs, pharmaceuticals and bioindicators in various areas of industry. These kind of compounds are again taken into consideration due to the biochemical developments especially in recent years. Addition to all of these, formazans have been found to draw most of the attentions because of their conjugated nitrogenous systems and their hydrogen bonding capability.

Consequently, this research has been planned by the purpose of both making remarkable contributions to the class of conjugated heterocyclic compounds and synthesizing new compounds that might have medicinal value. The research was mainly carried out in two parts.

In the first part of the research, a new carbaldehyde, 4,7-dimethylquinoline-2-carboxaldehyde, and its condensation products (azomethine, oxime, semicarbazone, phenyl-, o-carboxyphenyl-, p-nitrophenyl- and 2,4-dinitrophenylhydrazone) have been synthesized in good yields. Besides, a 4-thiazolidinone compound has been also obtained by the ring closure reaction of its azomethine with thiolactic acid.

In the second part of the study, phenylhydrazone and o-carboxyphenylhydrazone of the 4,7-dimethylquinoline-2-carboxaldehyde have been treated with diazonium salts prepared from aniline and anthranilic acid, respectively; and the effect of the substituents to these coupling reactions have been investigated.

The structures of the newly synthesized thirteen compounds have been determined and characterized by ultraviolet, infrared, nuclear magnetic resonance and mass spectral data whereas confirmed by elemental analysis.



## 1. FORMAZANLAR HAKKINDA GENEL BİLGİ

### 1.1 Giriş [1-22]

1875'de Friese, fenildiazonyum nitrat ile nitrometanın sodyum türevinden ilk formazan bileşimini elde etmişse de kendisi bu bileşimin fenilazonitrometan olduğunu zannetmiştir. İlk aromatik formazanlar ise 1892 yılında von Pechmann ile 1894'de Bamberger ve Wheelright tarafından keşfedilmiştir. Bunlar çok renkli, genellikle kırmızı, iyi kristallenen maddeler olarak bilinirler. Suda az, organik çözücülerde oldukça iyi çözünürler. Formazanlar ve bunlardan elde edilen tetrazolyum tuzlarının kimyalarına ilişkin 1940' larda Kuhn ve Jerchel'in biyokimya ve histolojide tetrazolyum tuzlarının yükseltgenme-indirgenme işlemlerinde indikatör olarak kullanılmasını buluncaya kadar etkin bir gelişme olmamıştır.

Arilformazanlar geçen yüzyılın sonundan beri bilindikleri halde, hetarilformazanların ilk örneği diazonyum tuzunu urasil-4-aldehid ile birleştirerek piridin serisinin 3-substitue formazanını elde eden Ludolfy tarafından 1951 yılında tanımlanmıştır. Hetarilformazanlar, formazan grubunda 1-, 5- ya da 3-konumlarında heteroaromatik substituentler içeren formazanlardır. Bununla beraber bu sentez arilformazan türevlerinin hazırlanmaları ile ilgili olan bir dizi çalışmanın sadece bir parçasını oluşturmuştur. Hetarilformazan ile ilgili sistematik bir çalışma dizisi ise Ried ve arkadaşlarının araştırmaları ile başlatılmıştır. Bu çalışmalar, kandaki redoks olaylarının incelenmesinde indikatör olarak kullanılacak mavi formazanlar ve yeni tetrazolyum tuzları ile ilgili araştırmaların geliştirilebilmesi amacıyla desteklenmişlerdir. Değerli boyarmaddeler, analitik reaktifler, ligandlar ve pratik olarak önemli diğer bileşikler genellikle hetarilformazanlar arasından seçilmektedirler. Bütün bu faktörler, hetarilformazan sistemlerinin kimyasının önemli ölçüde gelişmesine yol açmıştır. Hetarilformazanlarla ilgili çalışmaların hızla gelişmesinin nedeni, bunların teorik önemlerinden (karışık tautomerik dengeler, fotokromik ve termokromik dönüşümler, yapı, renk vs.) ayrı olarak fen ve mühendisliğin çeşitli dallarında kullanılma olanakları ile açıklanabilir. Buna bir örnek olarak heterohalka içeren formazanlardan elde edilen tetrazolyum tuzlarının biyoindikatörler olarak kullanılmaları verilebilir. Histokimyada yükseltgenme-indirgenme enzimlerinin aktivitelerinin belirlenmesi tetrazolyum tuzlarının, örneğin 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-1,5-difeniltetrazolyum bromür, kullanılması bu reaksiyona dayanmaktadır. Kolaylıkla kompleks oluşturabilme özelliğine sahip olan 1-hetarilformazanlardan türeyen tetrazolyum tuzları, enzimatik indirgenme yoluyla enzim metali (kobalt) ile koyu renkli kompleksler oluşturan formazanlara dönüşürler.

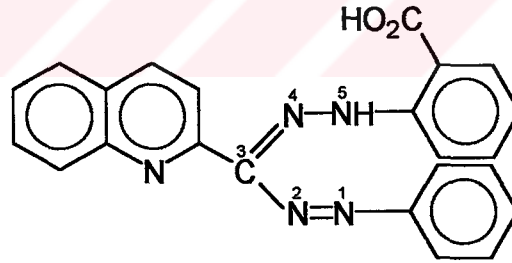


İçerdikleri azohidrazon “-N=NC=NNH-” karakteristik grubu nedeniyle boyarmaddeler, kompleks oluşum reaksiyonlarında ligandlar ve analitik reaktifler olarak başarılı bir şekilde kullanılmaları, formazan içeren sistemlerin kimyasının gelişmesinde önemli rol oynamıştır.

## 1.2 Adlandırma [2, 3, 6, 10, 11, 23-25]

Formazan,  $\text{HN}=\text{NCH}=\text{NNH}_2$  temel formülü ile gösterilen diazenkarboksaldehidin hidrazonu ve bunun türevlerinin tautomerik yapılarını genel olarak ifade etmek için kullanılan bir isimlendirilme şeklidir. Formazanlar aynı zamanda hidrazon ve azoboyarmaddeleri olarak da tanımlanırlar. Bu madde sınıfının karakterize edilmesi atomların düzeni ile belirtilmektedir. Nitekim Pechmann, bu tip bileşikleri basitçe Beilstein tarafından yapılan isimlendirilme şekline bağlı olarak “Formazil-grupları” tanımı altında toplamıştır. Formazil bileşiği 1,5-difenilformazan adı ile bilinmektedir.

Formazanlarda, temel formülün iki ucunda bulunan azot atomlarındaki hidrojenlerden en az birer tanesi aromatik ya da heterohalkalı gruplar ile yer değiştirmişlerdir. Substituentlerin yerleri ya N, N' ve C harfleriyle ya da formazan temel formülündeki beş atoma verilen numaralarla belirtilir. Numaralandırma çifte bağ içeren azot atomları en küçük rakamları alacak şekilde yapılır ve substituentler konumları ile birlikte formazan isminden önce yazılır, örneğin:

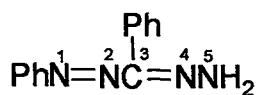


N-Fenil-N'-(2-karboksifenil)-C-(kinolil-2)formazan

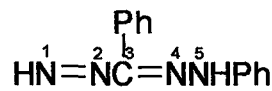
ya da

1-Fenil-5-(o-karboksifenil)-3-(kinolil -2)formazan

Ayrıca aşağıda gösterilen bileşiklerde olduğu gibi,



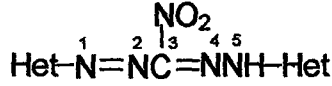
1,3-difenilformazan



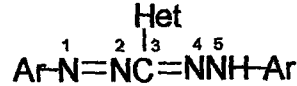
3,5-difenilformazan



1- ya da 5-konumundaki substituentin (örneğin fenil) yeri hakkında kesin karar verilemediği durumlarda adlandırma N,3-difenilformazan olarak yapılabilir. Çifte bağların konumlarının belirli olmadığı durumlarda ise, formazan iskeletini oluşturan atomlar N-N<sup>1</sup>-<sup>3</sup>C-N<sup>n</sup>-N<sup>m</sup> şeklinde gösterilir. 1- ve 5-konumlarında substitue olmamış formazanlar ve 1,5-dialkilformazanlar pek bilinmemektedirler. Buna karşılık 3-konumu (mezo konumu) hidrojen, alkil, aril, hetaril, halojenler, siyanür, nitro, tiyol, hidroksil v.b. gibi çeşitli substituentleri içerebilir. Örneğin:

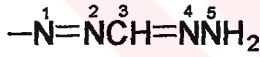


3-Nitro-1,5-dihetarilformazan

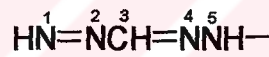


3-Hetaril-1,5-diarilformazan

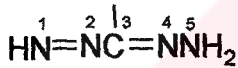
Çok sık kullanılmamakla beraber formazan iskeletinin substituent olarak görev aldığı adlandırmalar da bulunmaktadır. Bu substituentler,



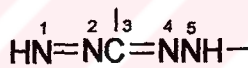
1-formazano



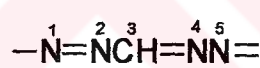
5-formazano



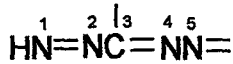
3-formazanil



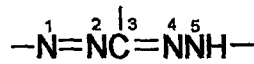
3,5-formazandiil



1-formazanil-5-iliden

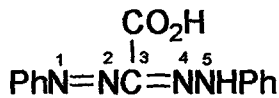


3-formazanil-5-iliden

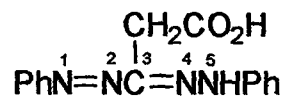


1,3,5-formazantriil

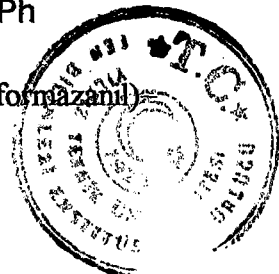
olup hidroksil (ve benzerleri), amino ve imino gruplarının dışındaki başlıca gruplar sonek olarak, diğerleri ise önek olarak belirtilirler, örneğin:

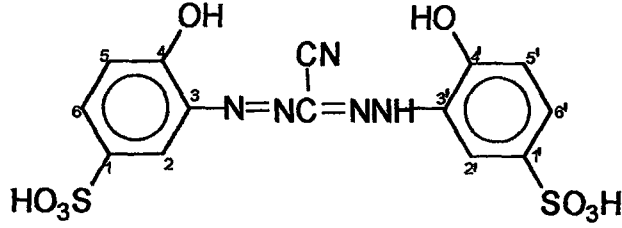


3-Formazankarboksilik asid, 1,5-difenil-



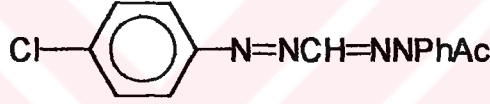
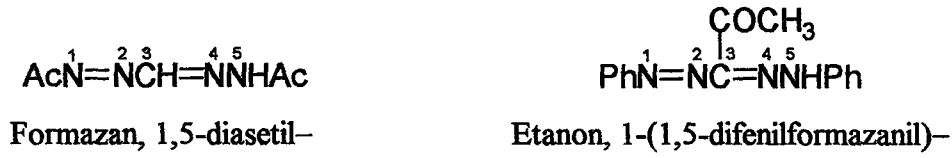
Asetik asid, (1,5-difenilformazanil)





Benzensulfonik asid, 3,3'-(3-siyano-1,5-formazandiil)bis[4-hidroksi-

Formazanlar 5-açıl türevleri hidrazidler olarak, 1-açıl türevleri substituent öneki ile ve 3-açıl türevleri ise 1-alkanon ya da metanon temel grubuyla gösterilebilirler, örneğin:

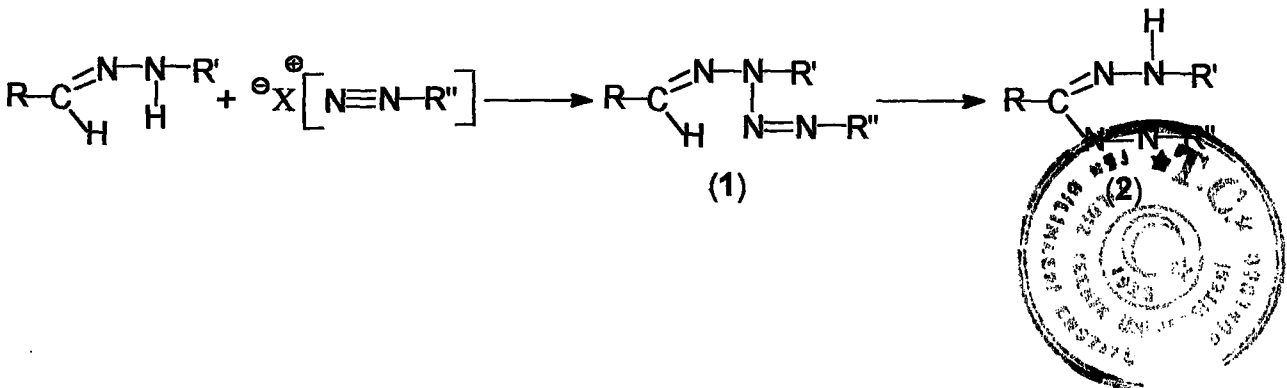


Asetik asid, [[(4-klorofenil)azo]metilen]fenilhidrazid

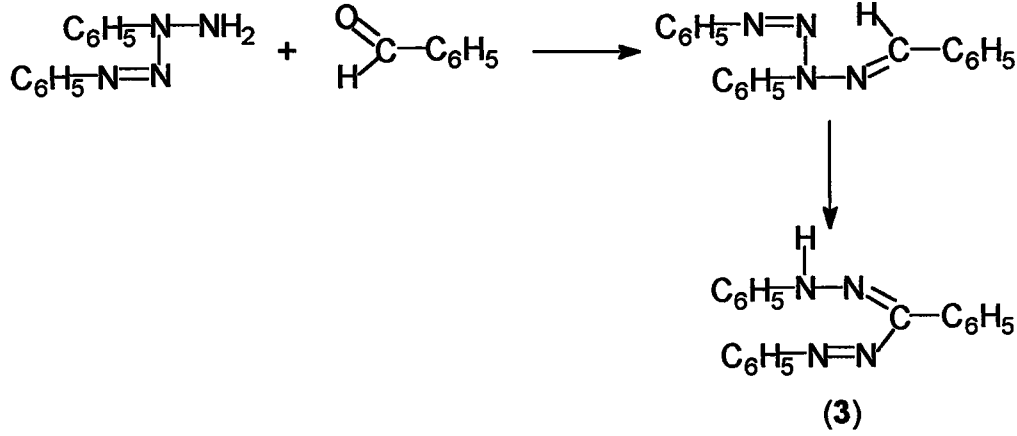
### 1.3 Formazan Oluşum Mekanizması ve Etki Eden Faktörler [6, 10, 12, 24, 26-27]

Genellikle diazonyum tuzları bazik ortamda polar bir çözücü içerisinde ve soğukta hidrazon ile kenetlenme reaksiyonunu oluştururlar. Diazonyum tuzları ile arilhidrazonların birleşme reaksiyonu pekçok araştırmacı tarafından incelenmesine rağmen tartışılmaktadır.

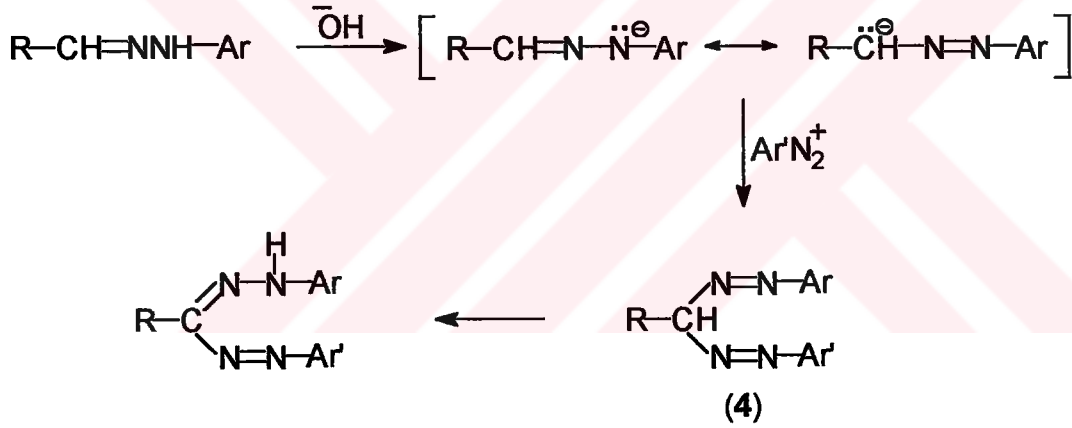
Busch ve Mitarbeiter, diazonyum tuzunun imin hidrojenine saldırmasıyla diazohidrazonun (1) oluştuğunu ve R'nin bir alkil grubu olması halinde diazohidrazonun kararlı bir bileşik olarak izole edilebildiğini, buna karşılık R=aril ise hemen stabil bir formazana (2) dönüşümün meydana geldiğini belirtmişlerdir:



Bunun deneysel olarak doğruluğu Busch ve Pfeiffer tarafından, diazobenzenfenilhidrazidin benzaldehid ile reaksiyonu sonucu trifenilformazanın (3) oluşması ile kanıtlanmıştır:



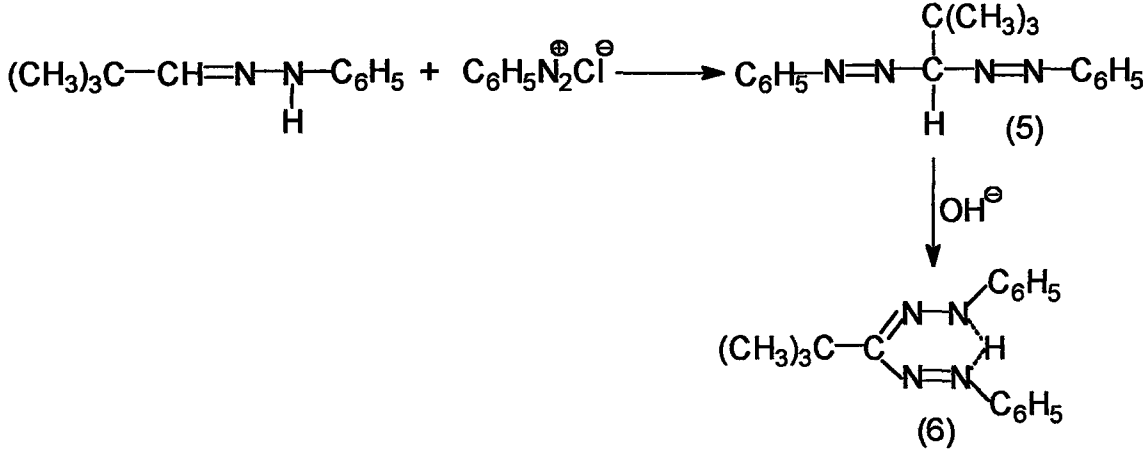
Plovan, diazonyum tuzunun hidrazon ile kenetlenmesini açıklayabilmek amacıyla yapmış olduğu çalışmalar sonucunda bisarilazo araürünü (4) içeren bir mekanizma önermiştir:



Nitekim önerilen bu mekanizma, deneysel verilerle de desteklenmiştir.

Neugebauer ve Trischmann, yüksek kararlılığı ve ilginç özelliği nedeniyle C-ter-butil-N,N'-difenilformazanın sentezini yaparak reaksiyonun yürüyüşünü farklı bir şekilde tanımlamışlardır. Trimetilasetaldehid fenilhidrazon ile benzendiazonyum klorürün piridin/dimetilformamid içerisinde soğukta gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda beklenen ürünün aksine sürpriz olarak stabil ter-butil bis-benzenazometan (5) oluşmuş ve NMR spektrumunda da 1.25 ppm'de ter-butil protonları (9 H), 4.7 ppm'de metan protonu (1 H) ve 7.8 ppm'de de aromatik protonlar (10 H) gözlenmiş ve dioksan içerisindeki absorpsiyon spektrumu da 422 mμ (n → π\* geçişi, ε =475) ve 278 mμ (π → π\* geçişi, ε =21600) olarak bulunmuştur.

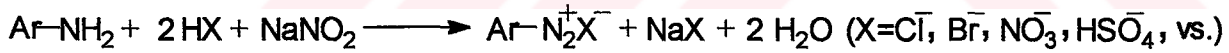




Bilinen bis-arilazometanlar pH=8'in üstünde çok hızlı bir şekilde formazanlarına (6) dönüşürlerken, katı madde halinde ancak birkaç saat veya gün stabildirler. Karanlıkta piridin/su içerisinde aylarca bekletilerek kristallendirilebilirler. Ancak güçlü bazlarla (NaOH ya da NaOR), aprotonik çözeltilerde anyonu üzerinden formazana dönüşürler.

Formazan oluşumunda kenetlenmenin iyi bir verimle sonuçlanabilmesi için diazonyum tuzunun hazırlanması ve özellikleri:

Diazolandırma genellikle 0°C civarında ve mineral asitli ortamda, amin çözeltilisinin sodyum nitrit ile reaksiyona sokulmasıyla yapılabilir. Bu reaksiyonda toplam eşitlik aşağıdaki şekilde gösterilebilir:



Diazolandırma sırasında ve bitiminde çözeltinin pH'ı 2 civarında olmalı ve kongo kırmızısına karşı asid reaksiyonu vermelidir. Bu durum aşağıdaki nedenlerden dolayı gereklidir:

1. Yüksek pH değerlerinde amonyum iyonu ile amin arasındaki denge, amin lehine değişir. Bu nedenle amin bileşiği, karboksil ve sulfo grubu içermedikçe suda daha az çözünür.
2. Hidrojen iyonunun konsantrasyonu düşük olduğu zaman, oluşan diazonyum bileşiği henüz reaksiyona girmemiş olan amin bileşiği ile diazoamino bileşiğini oluşturur.

Diğer taraftan, aside oranla sodyum nitritin fazlası kullanılmamalıdır. Çünkü Giess ve Pfeil tarafından gösterildiği gibi, nitritin aşırı diazonyum çözeltilisinin kararlılığı üzerine olumsuz etkisi yapar.

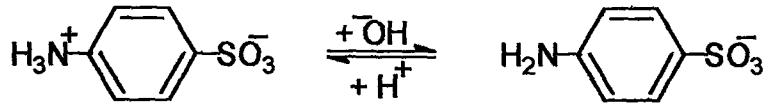




Diazolandırmanın  $0^{\circ}\text{C}$  ya da daha düşük sıcaklıklarda yapılmasının iki nedeni vardır:

1. Serbest nitroz asidinin düşük sıcaklıkta çözünürlüğü daha fazladır ve bu nedenle asidli ortamda oluşabilecek tehlikeli gazın kaçabilme olasılığı daha azdır.
2. Diazonyum bileşiğinin kararlılığı sağlanır.

Aminoarilsulfonik asid, asidli çözeltide zwitter iyonu halindedir ve bu iyon karşılık gelen bazına oranla daha az çözünürlüğe sahiptir:



Bu nedenle böyle durumlarda diazolandırmada “dolaylı yöntem” uygulanır. Aminoarilsulfonik asid, hesaplanan oranda sodyum karbonat ya da hidroksidde çözülür ve elde edilen nötral çözeltiye sodyum nitrit katıldıktan sonra asid ilavesi yapılır. Diğer taraftan o-aminonaftol gibi kolay yükseltgenen aminler, çinko ve bakır tuzlarının varlığında zayıf asidli ortamda diazolandırılırlar (nötral diazolandırma).

Diazolandırma alkol, asetik asid ve dioksan gibi çözücülerde de gerçekleştirilmiştir. Fakat nitroz asidi tuzlarının organik çözücülerdeki çözünürlüğünün az olması nedeniyle, etil ve amil nitrit gibi nitroz asid esterleri diazolandırma reaktifi olarak kullanılmışlardır.

## 1.4 Özellikleri

### 1.4.1 Fiziksel özellikleri [2, 3, 6, 9, 10, 25, 28-32]

Formazanlar genellikle hem zayıf asid hem de zayıf baz özelliği gösteren katı bileşikler olup molekül büyüklüklerine oranla erime noktaları düşüktür. 3-Nitro-1,5-diarilformazan üzerinde yapılan çalışmada  $\text{N}=\text{N}-\text{C}=\text{N}=\text{N}$  zincirinde  $\pi$  elektronların delokalizasyon halindedir. İki C-N arasındaki bağ uzunluğu 1,47 ve  $1.62^{\circ}\text{A}$  olmasına karşılık, formazan halkasındaki iki N-N bağı birbirine eşit ve  $1.58^{\circ}\text{A}$  dur.

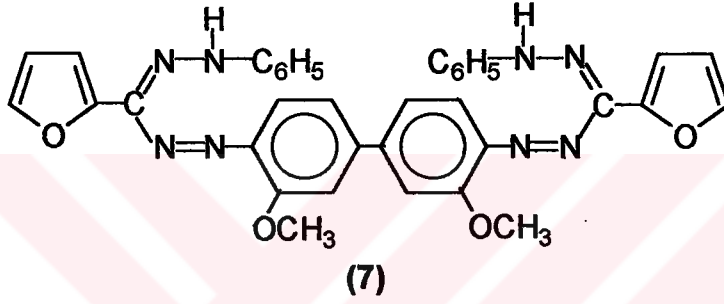
Formazanlar, koyu renkli ( $\epsilon > 10^4 \text{ mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) oluşları ile belirlenirler. Renkleri kırmızı ve koyu erguvan arasında değişir. 3-Konumundaki karbon atomunda, alifatik



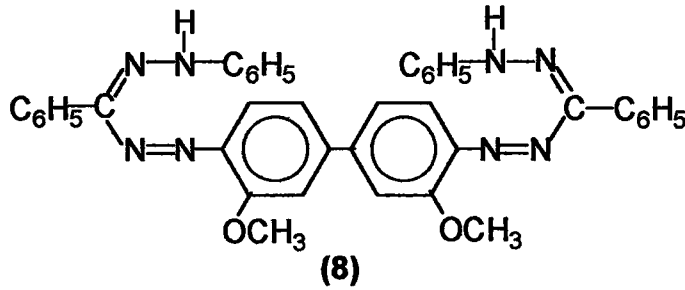
substituent taşıyan formazanlar daha açık renklidirler ve aril türevlerine oranla belli organik çözücülerde daha kolay çözünürler.

Başlangıç maddesinin seçimi veya yeni bir substituentin etkisi ile mavi veya lacivert renkli formazanların elde edilmesi de mümkün olmaktadır. Ried ve Gick, benzidin, diaminodifenilamin ve o-dianisidin gibi diaminleri denemelerinde kullanarak amaca daha da yakınlaşmışlardır.

Asetaldehid fenilhidrazon veya 2-oksopropanaldehid fenilhidrazon ile o-dianisidin' den oluşan formazanların çözeltilerinde mavilikle ilgili herhangi bir ize rastlanmadığı halde furfurol fenilhidrazon ve o-dianisidin'in birleşmesinden oluşan bileşik (7), çözeltilerinde mavi rengi gösteren ilk formazan olarak bilinmektedir:



Rutenburg, Seligman ve Grofstein tarafından da, boya kimyasında mavi baz olarak bilinen, benzaldehid fenilhidrazon ile o-dianisidin'in kenetlenmesinden oluşan ve mavi renkli bir çözelti veren diformazan (8) keşfedilmiştir:



Tereftalaldehid bisfenilhidrazon ve o-dianisidin'den ise hemen hemen siyah renkli bir çözeltisi olan formazan elde edilmiştir.

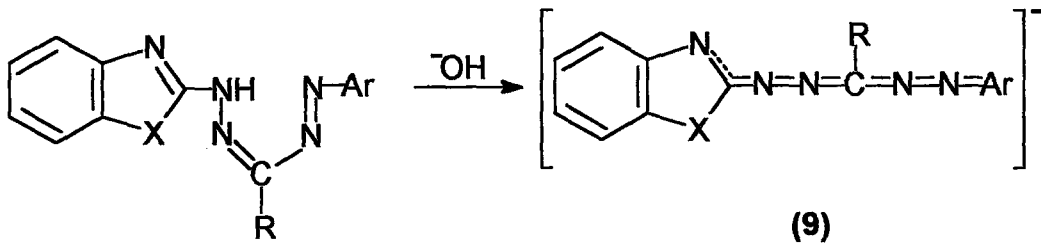


### 1.4.2 Asid-baz özellikleri [6, 21, 28]

Formazanların hem zayıf asid hem de zayıf baz özelliği gösterdiği daha önceden belirtilmiştir. Bileşiğin asid karakterini 5 nolu azot (N5) üzerindeki H atomu belirlemektedir. Herbir formazan için protonun ayrıldığı pH değeri spektroskopik olarak kolaylıkla saptanarak yaklaşık pKa değerinin bulunması mümkün olmaktadır. Bir dizi substitue 1,5-diarilformazanın asidlik kuvveti (pK<sub>a</sub>) etanol içerisinde sodyum etoksitle spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. 3-Pozisyonunda alkil ve kloro substituenti içeren, sarı renkli, molekül içi hidrojen bağı yapmayan izomerler için yaklaşık pK<sub>a</sub> değeri 18.0–19.0 iken 1,5-difenilformazanda bu değer pK<sub>a</sub>=16.5±1.0 olarak bulunmuştur. 1- ve 5-aril grupları üzerindeki metil substituentlerinin az da olsa asid kuvvetini düşürücü etkileri vardır. Trifenilformazanların ise, büyük ölçüde kırmızı renkli molekül içi hidrojen bağı yapan izomerler halinde bulduklarından, sodyum etoksit ile titrasyon yapılamayacak kadar asidlikleri çok düşüktür. Etanol yerine metil alkolün kullanılabildiği, iyonizasyonu sağlamak amacıyla etanole göre çok yüksek metoksit konsantrasyonu gerektiği belirlenmiştir.

Hetarilformazanlar, arilformazanlara oranla çok daha fazla amfoterik özellik gösterirler. Benzazolilformazanlar üzerinde yapılan bir incelemede, asit-baz etkisinin olduğu ve bazlıklarının benzazol halkasındaki "piridin" azotundan ileri geldiği asitliklerinin ise tautomerlik nedeniyle arttığı bulunmuştur.

Asimetrik 1-benzazolilformazanlar da arilformazanlar gibi asidli ortamda kararsızdırlar. Bu durum önce kation haline dönüşüm nedeniyle renkte bir koyulaşma gözlenmesi ve birkaç dakika sonra da yarıma ve yükseltgenmeden dolayı çözeltinin renginin açılmasıyla anlaşılmaktadır. Bazik ortamda kararlı olan bu formazanlar, anyon (9) haline dönüşüm nedeniyle bileşiğin yapısına bağlı olan bir batokromik kayma gösterir:

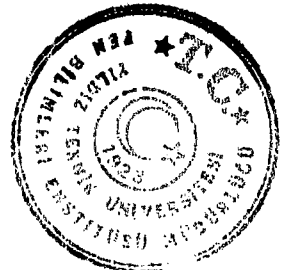
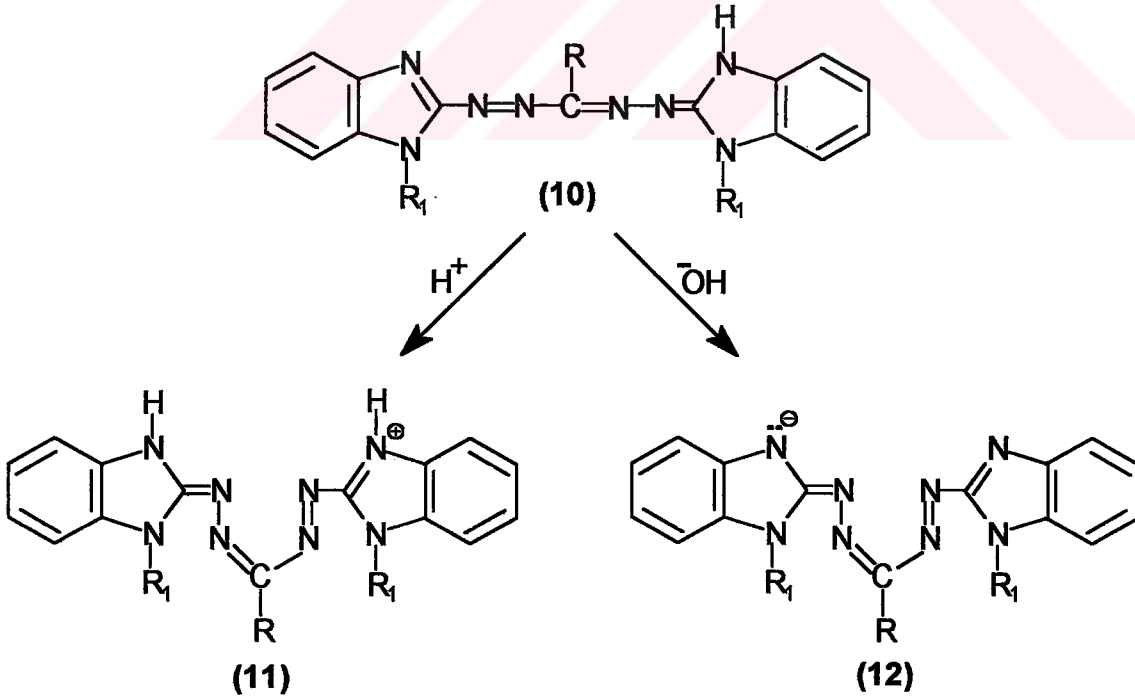


Örneğin, benzotiyazol ve benzoksazol halkalarını içeren çelat yapısındaki (R=Ph) formazanlardan protonun ayrılması nedeniyle batokromik etki daha küçük (50-60 nm) olurken,



açık zincir yapısını içeren bileşiklerde ( $R=Me$ ) ise bu değer daha büyüktür (100-110 nm). Anyonun rengini ise heterohalkanın yapısı belirlemektedir ( $X=NR$ , S ve O için sırasıyla  $\lambda_{max}=530-540$ , 516-520, 490-500 nm). Diğer taraftan fenil gruplarının içerdiği substituentler de anyonun rengi üzerine farklı etkiler gösterebilirler. Örneğin, nitro grupları keskin bir batokromik kaymaya neden olurken, metil ve halojen gibi substituentlerin renk üzerine önemli bir etkisi gözlenmemiştir.

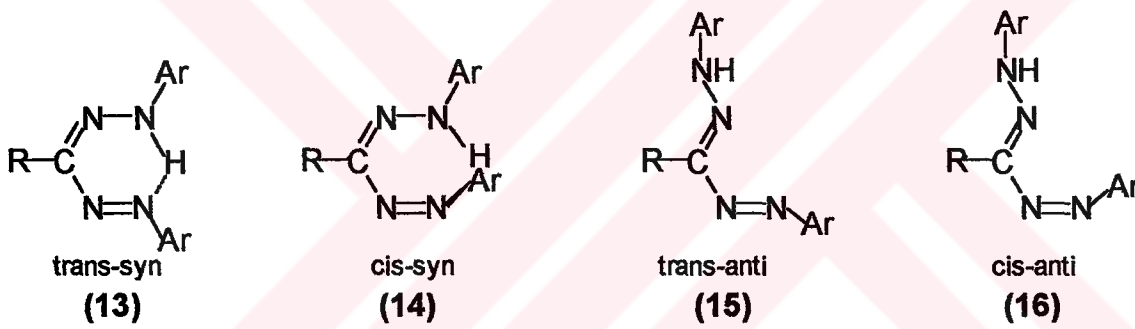
Simetrik 1,5-dibenzimidazolilformazanlar (**10**) geniş bir pH aralığında kararlıdır. Bu bileşik hem hidrojenli halojenürlerle hem de sodyum hidroksid ile güzel kristaller halinde tuzlar oluştururlar. Hidroklorürlerin ve sodyum tuzlarının görünür bölge spektrumlarının birbirlerine benzedikleri gözlenmiştir.  $\lambda_{max}=530-540$  nm olan formazanlar tuz haline dönüştürüldüklerinde absorpsiyon bandı maksimumunda bir batokromik kayma, şiddetinde bir artış ve yarıma (katyon için 570-580 ve 600-610 nm, anyon için 560-570 ve 600-614 nm) gözlenmiştir. Bu formazanların tuz oluşturmaları sırasında siyanin bazları gibi davrandıkları ve bir proton ilave edildiği yada ayrıldığı zaman katyon (onium) veya anyon (acihalokromik) siyanin boyarmaddelerine benzer sistemler haline dönüştükleri saptanmıştır. Katyon (**11**) ve anyonun (**12**) renklerinin aynı olması bunların yapılarındaki benzerlikten ileri gelmektedir:



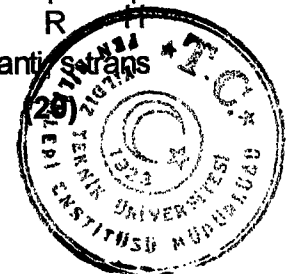
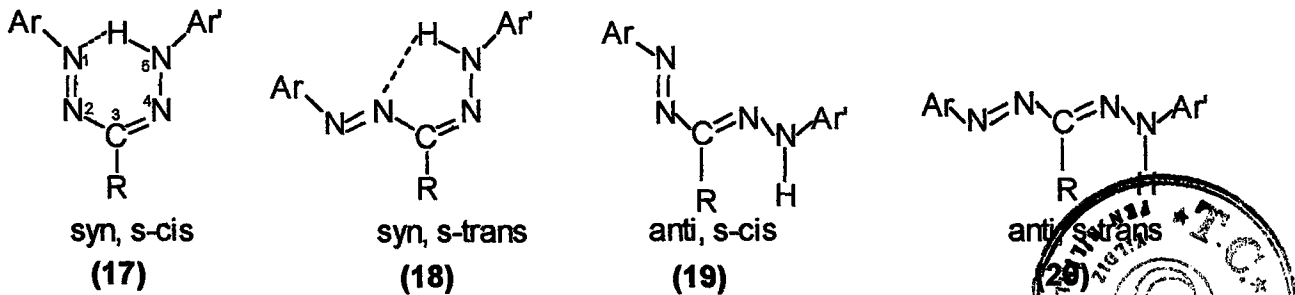
### 1.4.3 Yapıları [6, 9, 10, 12, 24-26, 28, 29, 31, 33-43]

Arilformazanlarda stereoizomerlik, tautomerlik ve hidrojen bağlanmasıyla ilgili olarak birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca formazanların yapıları ve renkleri arasındaki ilişkiler de incelenmiştir.

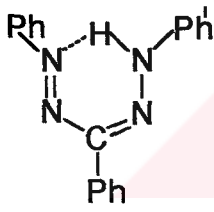
Formazan çekirdeğindeki iki çifte bağ etrafındaki geometrik izomerlik dikkate alındığında dört farklı yapı ortaya çıkmaktadır. Bu dört farklı yapı 3,4 (C=N) bağı etrafında syn-anti konfigürasyonları ile 1,2 (N=N) bağı etrafında cis-trans konfigürasyonları olarak ortaya çıkmaktadır. 3,4-Bağı etrafındaki iki izomerin (**13** ve **14**) çözeltileri kırmızı renkli olup absorpsiyon bandı yaklaşık 490 nm'de, anti-konfigürasyonlu iki izomerin (**15** ve **16**) sarı çözeltilerinin absorpsiyon bandı ise yaklaşık 420 nm'dedir. IR spektrumunda 3300-3200  $\text{cm}^{-1}$  arasında gözlenen NH bandını, sadece sarı renkli ve açık yapıdaki trans-izomerlerinin oluşturduğu düşünülmektedir.



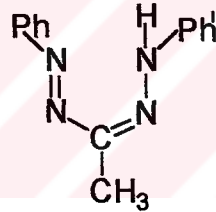
C=N ve C-N bağları etrafındaki geometrik izomerizasyon göz önüne alındığında ise yine dört farklı isimlendirme yöntemi ortaya çıkmaktadır ki bunlar, C=N çift bağındaki syn-anti izomerizasyonu ile C-N tek bağındaki s-cis ve s-trans izomerizasyonlarıdır. C-N bağında syn ile s-trans izomerizasyonu söz konusu iken, C=N bağının anti ile s-trans konfigürasyonda olduğu X-ışını kristalografik yöntemle belirtilmiştir:



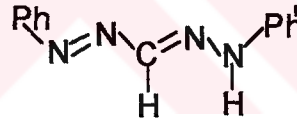
Otting ve Neugebauer kırmızı formazan çözeltilisinin syn ve s-cis, sarı formazan çözeltilisinin ise anti ve s-trans izomerlerini gösterdiği sonucuna varmışlardır. Formazanlar kırmızı ya da turuncu-sarı kristaller halinde kristallenirler. Kırmızı kristaller syn ve s-cis ya da syn ve s-trans; turuncu-sarı kristaller ise anti ve s-trans konfigürasyonlarındadır. Örneğin, 3-etil-1,5-difenil formazanın turuncu renkli anti, s-trans ile kırmızı renkli syn, s-trans yapıları izole edilebilmiştir. Benzer bir bileşik olan 3-metil-1,5-difenilformazanın karanlıkta stabil olan kırmızı renkli izomeri çözeltilisinin ışınlandırılmasıyla turuncu renk görülmekte ise de turuncu renkli kristallerin elde edilmesinde başarılı olunamamıştır. Açık zincir bir yapıya sahip olan 3-metil-1,5-difenilformazan, trifenilformazan kadar koyu renkli değildir (**22** için  $\lambda_{\max}=430$  nm, **21** için  $\lambda_{\max}=495$  nm), infrared spektrumunda NH bandı kloroformda  $3360\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmiştir ve çözelti halinde kolaylıkla bir sodyum tuzu oluşturmaktadır. Bu bileşik (**22**), Zeif ve arkadaşlarına göre çözeltide moleküliçi bir hidrojen bağı içermeksizin trans-syn konfigürasyonuna sahiptir. Difenilformazan molekülünün konfigürasyonu ve hidrojen bağının özelliği x-ışını difraksiyonu yöntemi ile belirtilmiştir. Bu bileşiğin kristal halde moleküllerarası hidrojen bağları ile “açık” bir trans-anti yapıya sahip olduğu ve çözelti halinde de trans-anti yapıda (**23**) kaldığı açıklanmıştır.



(21)

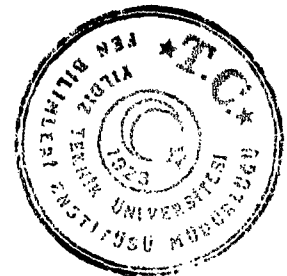


(22)

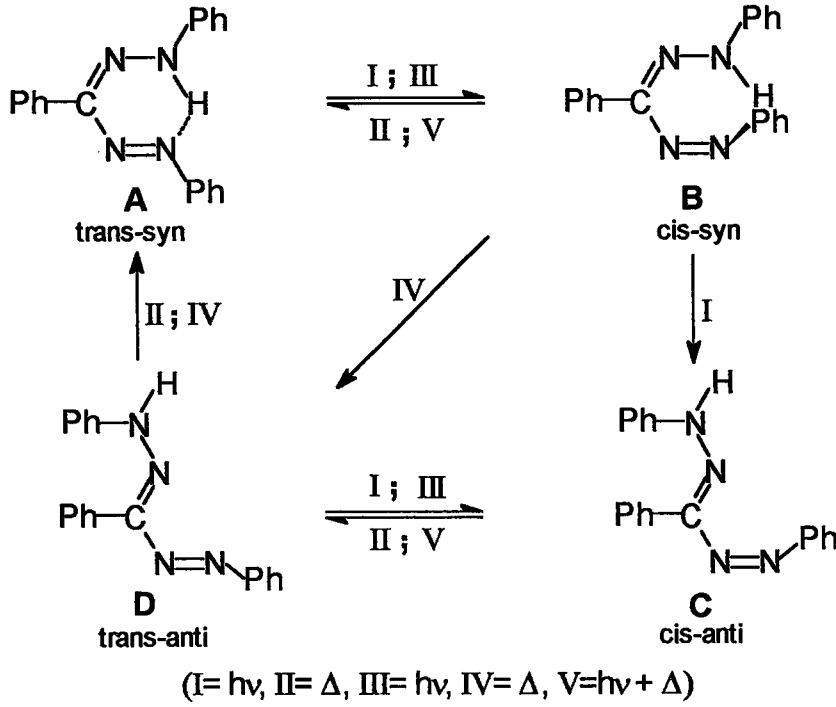


(23)

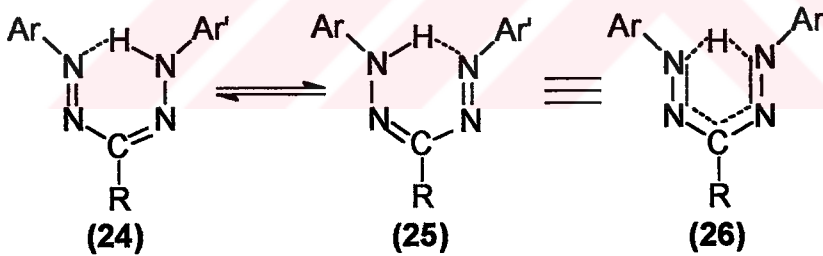
Stereoizomerik şekiller fotokimyasal ve termokimyasal yollarla birbirlerine dönüşebilirler. Kuhn ve çalışma arkadaşları UV-visible absorpsiyon ölçümlerine dayanarak, üç fotokimyasal ve üç termokimyasal reaksiyonu içeren bir şema önermişlerdir (Şema 1.1 de, I ve II ile olan reaksiyon). Yaklaşık yirmibeş yıl sonra 1980’lerde Langbein ve Grummt alev fotolitik incelemelere dayanarak ilkinden daha değişik bir şema ileri sürmüşlerdir (Şema 1.1 de, III, IV ve V ile olan reaksiyon). İki şema arasında görülen farklara rağmen her ikisinde de sürekli bir aydınlatma sırasında B, C ve D şekillerinin bulunmasını gerektiren bir fotostasyonel durumun olduğu belirtilmiştir.



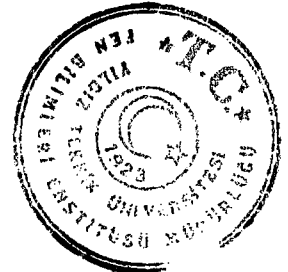
Şema 1.1 Arilformazanlarda tautomerik ve stereoizomerik şekiller:



Formazanlardaki imino protonunun diğer terminal azot atomuna transferi ile formazan halkasına ait N=N ve C=N bağlarının yer değiştirmesi ile de iki farklı tautomerik yapı (**24** ve **25**) ortaya çıkmaktadır.



Nineham tarafından formazanların syn, s-cis yapıları (**24** ve **25**) arasındaki hidrojenin köprülü yapıda ve hızlı bir tautomerik denge halinde olduğu ir ve nmr spektral verileri ile açıklanmış ve X-ışını yöntemiyle de doğrulanmıştır. Hidrojen bağı, gerek kristal halde gerekse çözelti halinde alınan infrared spektrumlarında 3200-2500  $\text{cm}^{-1}$  bölgesindeki NH bandının yokluğu ile saptanmıştır. Kuvvetli ışıklandırılmış stabil şartlar altında kırmızı C-arilformazanlarda (**13** ve **14**) C=N- de bir syn→anti çevrilmesiyle hızlı bir şekilde açık yapıdaki sarı formazanlara (**15** ve **16**) dönüşmesine rağmen (**13**)'ün intramoleküler hidrojen köprüleri açılmaz.



Trifenilformazan bileşikleri kuvvetli bir molekül içi hidrojen bağı ile aromatik benzeri bir çelat halkasına (21) sahiptir. Halka öyle kararlıdır ki, formazan grubunun 1- ya da 5-konumundaki fenil grubuna bir nitro grubunun katılmasının molekülüçü hidrojen bağı zayıflatmasına rağmen, bu bileşiğin sodyum tuzu haline dönüşebileceği bazik ortamda bile halka açılması olmaz. Bu tür asimetric formazanların (24 ve 25) tautomerizmi izotopik bir yöntem ile belirtilmiş olup, imino protonunun N(5) den N(1)'e hızla ve kolaylıkla yer değiştirmesi sonucu meydana gelen bu yapılar tek bir elektronun delokalizasyonu ile gösterilen (26) mezomerik yapısına özdeştirler.

Daha önce de belirtildiği gibi, trifenilformazan gerek çözelti halinde ve gerekse kristal halde iken çelat trans-syn yapısına (21) sahiptir. Bu durum deneysel olarak yanma ısılarından ve elektronik spektrumlarından saptanan hidrojen bağ enerjilerinin (trifenilformazan için 7 kcal. mol<sup>-1</sup>) hesaplanmasıyla gösterilmiştir.

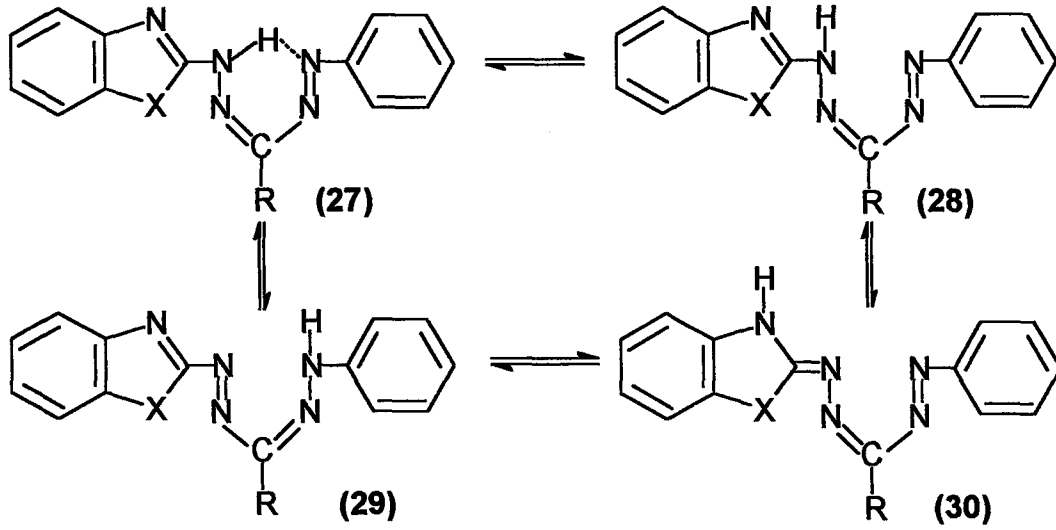
meso-Konumundaki R-substituenti formazan zincirinin yapısını önemli derecede etkilemektedir. Nitro grubu olduğunda molekülüçü hidrojen bağlanması yaparken fenil grubu genellikle çelat şeklinin kararlılığını arttırmakta, ters-butilin dışındaki alkil substituentleri de hidrojen bağını zayıflatarak çelat halkasının açılmasına yol açmaktadır. meso-Konumundaki hidrojen ise anti-trans (16) yapıyı kararlı hale getirmektedir.

Hetarilformazanlar için olası tautomerik ve stereoizomerik şekillerin sayısı aromatik formazanlarınkine oranla daha fazladır ve hetarilformazanlar arasında sadece 1-benzazolil-5-fenilformazanların yapıları sistematik olarak incelenmiştir. Asimetric 1-benzazolil-5-fenilformazanlar, (27 ve 28) tautomerik şekillerini içerebilirler (şema 1.2). Diğer taraftan molekülün koplanar olduğu varsayıldığında, teorik olarak olası stereoizomerlerin sayısı onaltı olmaktadır ki bunların arasında daha çok trans-syn (molekülüçü hidrojen bağı olsun ya da olmasın) ve doğrusal trans-anti yapılar dikkate alınmıştır.





Şema 1.2 1-Benzazolil-5-fenilformazanların tautomerik şekilleri



Genel olarak benzazolilformazanların tautomerik denge durumları hem mezo-substitüentine hem de heterohalkanın asidlik, bazlık ve aromatiklik gibi özelliklerine bağlıdır (Çizelge 1.1).

Çizelge 1.1 1-Benzazolil-3-R-5-fenilformazanların spektroskopik özellikleri ve pK<sub>a</sub> değerleri

Bileşik	X	R	(NH) cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> 'de)	λ <sub>max</sub> nm (n-heptanda)	pK <sub>a</sub>
<b>31</b>	NCH <sub>2</sub> Ph	Me	3450	452	12.5
<b>32</b>	NCH <sub>2</sub> Ph	Ph	3445	454	12.1
<b>33</b>	S	Ph	yok	492	11.1
<b>34</b>	O	Ph	yok	475	11.2
<b>35</b>	S	Me	3450, 3360	445	9.1
<b>36</b>	O	Me	3450, 3370	415	9.7

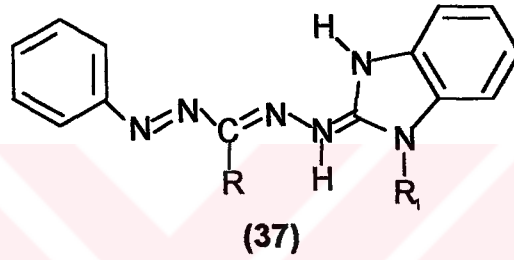
Çizelge 1.1'deki formazanların infrared spektrumlarında yaklaşık 3450 cm<sup>-1</sup> de görülen yüksek frekans bandının imino-şekline (30), yaklaşık 3360 cm<sup>-1</sup> deki düşük frekans bandının (3-metil-1,5-difenilformazanın NH bandı ile aynı olan) ise amino şekline (28) ait olduğu belirtilmiştir. Formazanların çelat şekilleri için C=N bandları 1630-1510 cm<sup>-1</sup> aralığında, açık zincir şekilleri için ise 1580-1555 cm<sup>-1</sup> aralığında görülmektedir. Daha sonra Kukushkina ve arkadaşları bu bandları -N=C-N bandları olarak belirtmişlerdir.



Görünür bölge spektrumunun 400-500 nm aralığındaki ( $\pi$ - $\pi^*$  geçişi) uzun dalga boylu band, formazanların yapılarının karşılaştırılmaları için uygun bir kriter oluşturmaktadır. Benzazolilformazanların çelat şekilleri (**33** ve **34**), bunlara benzeyen açık-zincir şekillerinden (**35** ve **36**) 50-60 nm kadar daha koyu renklidirler (Çizelge 1.1).

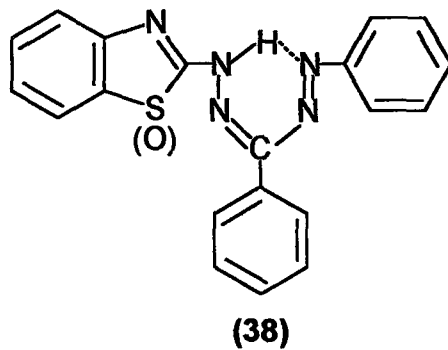
Aşağıda verilen sonuçlar **31-36** formazanlarına ilişkin çalışmalardan elde edilmiştir:

a) 1-Benzimidazolil-3-metil(ya da fenil)-5-fenilformazanlar (**31** ve **32**), mezo-substituentine bağlı olmaksızın heptan, dioksan ve karbon tetraklorürde açık-zincir imino-yapısına ve trans-anti zincir konfigürasyonuna (**37**) sahiptir:

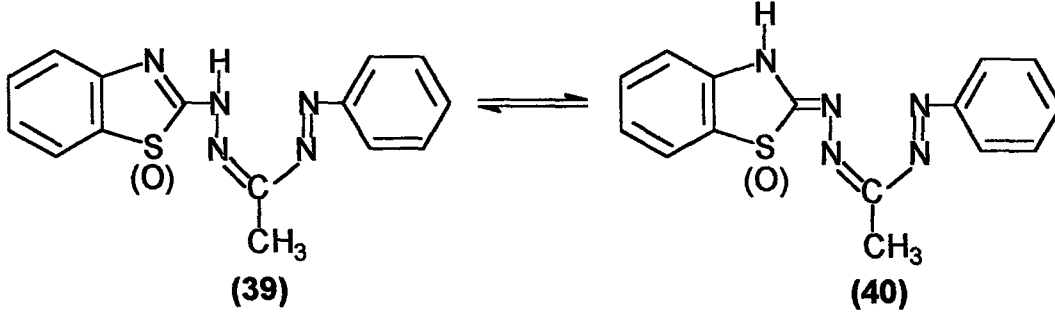


1-Benzimidazolilformazanların diğerlerine benzemeyen bu özelliği yani mezo-substituentinin tautomerik değişim üzerinde etkisinin olmaması, benzimidazolün bazikliğinin daha fazla olması ve ekzoçiklik çifte bağ yardımıyla imino-sistemlerine dönüşme eğilimiyle açıklanmıştır.

b) Benzotiyazolil ve benzoksazolilformazanlar, arilformazanlarda olduğu gibi davranırlar. Mezo-konumunda fenil substituenti taşıyan **33** ve **34** bileşikleri trifenilformazan gibi çelat yapıya sahiptirler. Bu bileşiklerin heptanda, zayıf bir moleküliçi hidrojen bağı içeren trans-syn-amino konfigürasyonuna (**38**) sahip oldukları kabul edilmektedir. Moleküliçi hidrojen bağının çözücülerin etkisiyle dissosiyeye olabilecek derecede zayıf bir bağ olduğu belirtilmiştir (NH bandı  $3200\text{ cm}^{-1}$  de, dioksanda):



Hızlı bir proton transferi içeren trans-syn konfigürasyonu ve heptan ya da karbon tetraklorür çözeltilerinde amino- ve imino- şekilleri arasındaki denge (**39**  $\rightleftharpoons$  **40**) ise, mezo-konumunda metil grubu içeren formazanların (Çizelge 1.1 deki **35** ve **36**) özellikleridir:



Asidlik özelliğindeki değişmeler de yukarıdaki sonuçlar ile uyum sağlamaktadır. Benzimidazolilformazanlar (**31** ve **32**) hemen hemen aynı  $pK_a$  değerlerine sahiptirler (Çizelge 1.1). Benzotiyazolil ve benzoksazolilformazanlarda (**33-36**) ise proton oynaklığı mezo-substituentine bağlıdır. Molekülüçi hidrojen bağındaki hidrojenin daha az oynak olması nedeniyle, çelat formazanlar (**33** ve **34**) çelat olmayan şekillerinden (**35** ve **36**) bir ya da iki derece daha zayıf bir asid kuvvetine sahip olmakla farklıdır (Çizelge 1.1). 5-Aril-1-(1-feniltetrazolil)formazanlar ve 1-naftotiyazolil-5-fenilformazanlarda da mezo-substituentinin formazan zincirinin yapısı üzerine benzer etkileri vardır.

Heterohalkanın yapısının 1-hetarilformazanların renkleri üzerine etkisi, formazanların açık-zincir ve çelat yapılı olmalarına göre değişir. Çelat formazanlarda belirleyici faktör heterohalkanın aromatikliği olurken, açık-zincir 1-benzazolil-3-metil-5-fenilformazanların renkleri (benzen ya da heptanda) heterohalkanın bazikliğine bağlıdır. Çelat yapılı formazanlar genellikle açık-zincir yapılı olanlardan daha koyu renklidirler (Çizelge 1.1 ve Çizelge 1.2).



Çizelge 1.2 1-Benzazolil-3-R-5-tolilformazanların özellikleri

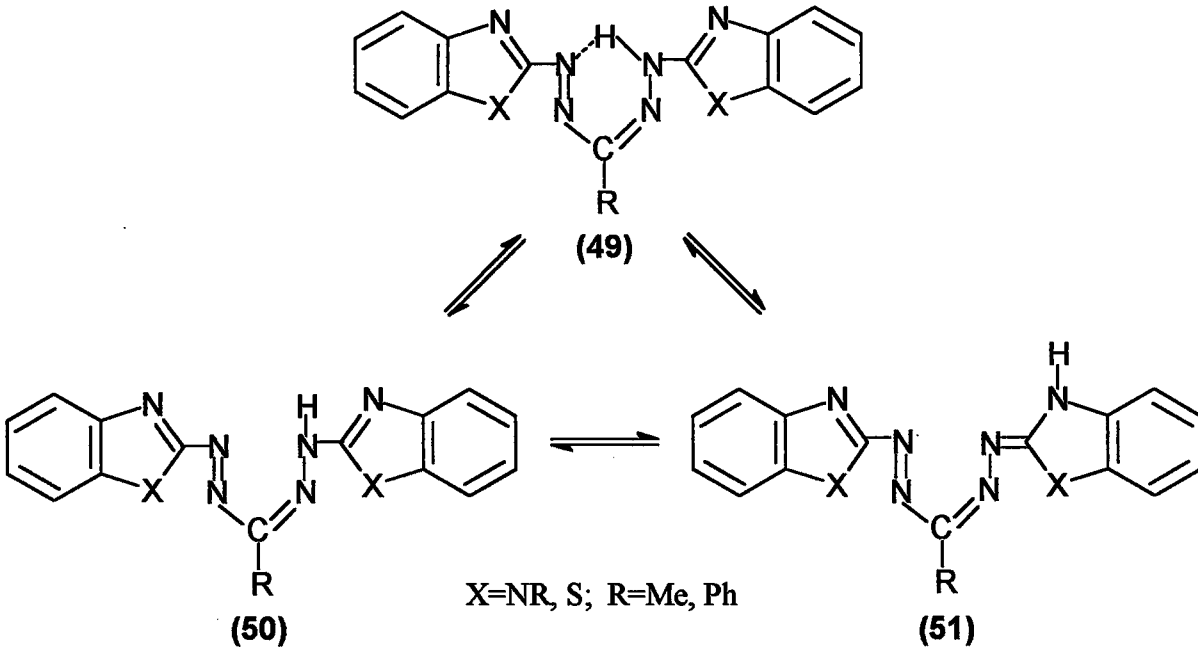
Bileşik	R	X	Tolil	e.n. °C	(NH) cm <sup>-1</sup> (CCl <sub>4</sub> de)	λ <sub>max</sub> nm (alkolde)
41	Me	NCH <sub>2</sub> Ph	para	121-124	3445	460
42	Me	NCH <sub>2</sub> Ph	orto	85-87	3445	456
43	Me	S	para	136-137	3435, 3340	414
44	Me	S	orto	81-82	3435, 3340	414
45	Me	O	para	115-116	3440, 3355	400
46	Me	O	orto	80-82	3440, 3355	400
47	Ph	S	orto	195-198	3425	470
48	Ph	O	orto	182-184	3421, 3321	432

Benzen halkasının orto-konumunda bulunan metil ya da halojen gibi substituentler açık-zincir yapı 3-metil-substitue türevlerinde formazan zincirinin yapısını etkilemez. Bu nedenle 1-benzazolil-3-metil-5-tolilformazanların orto- ve para-izomerleri spektroskopik olarak ayrı ayrı belirtilemezler (Çizelge 1.2). Bununla beraber orto-substituentinin sterik engellemesi kompleks oluşum reaksiyonlarını ya da tetrazolyum tuzlarına dönüşümü etkiler. Çelat yapı 3-fenil-formazanlarda (47 ve 48) ise, çelat halkasının açılmasında orto-substituentinin sterik engellemesinin etkili olduğu yine aynı çizelgede görülmektedir. Naftil grubunun da o-tolil substituentinin etkisine benzer bir etkisi vardır.

Elektron verici bir -NMe<sub>2</sub> ya da elektron çekici bir -NO<sub>2</sub> substituentinin benzen halkasının para-konumunda bulunmasının, formazanların renkleri ve yapıları üzerinde özellikle belirgin bir etkisi vardır; her iki durumda da batokromik etki gözlenmiştir.

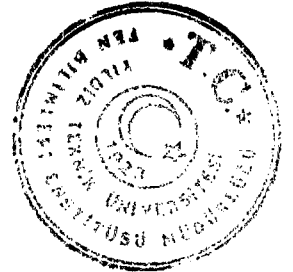
Simetrik 1,5-dibenzazolilformazanlarda, çelat şekli (49), açık-zincir amino-şekli (50) ve imino-şekli (51) olmak üzere üç tautometik şekil olasıdır:

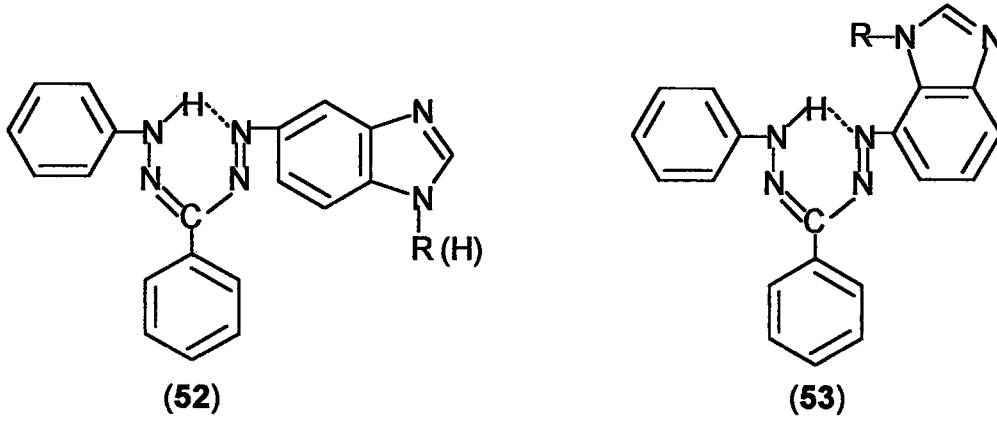




3-Konumundaki substitüente (metil, fenil) bağlı olmaksızın, 1,5-dibenzimidazolilformazanların tautomerik imino-şekli (51) çözeltelerde saptanmıştır (NH bandı 3468 ve 3420  $\text{cm}^{-1}$  de, kloroformda). 1,5-Dibenzotiyazolilformazanların infrared spektrumları ise NH bandını içermezler ve bunlar büyük bir olasılıkla çelat yapısına (49) sahiptirler. Buna göre, hem simetrik hem de asimetrik formazanalarda, benzimidazolil türevleri açık zincir imino-şekilleri oluşturmaya eğilimli iken, benzotiyazolil türevlerinin ise çelat şekilleri oluşturmaya eğilimli oldukları görülmektedir. Diğer taraftan 1,5-dibenzimidazolilformazanların mezo-karbon atomundaki alkil grupları gibi benzimidazol halkasındaki alkil gruplarının da formazanın rengi ve yapısı üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Bu formazanların içerdiği proton asimetrik formazanlarinkinden daha oynaktır ve aynı zamanda bunlar amfoterik olup önemli bir bazlık özelliği de gösterirler ( $\text{pK}_a=4-5$ ).

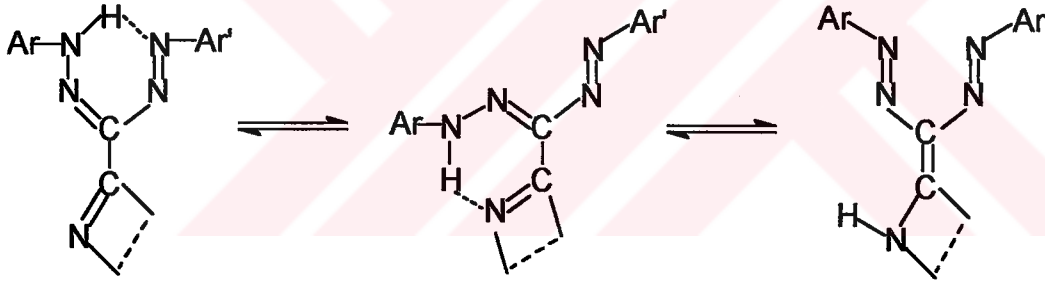
Benzazol halkaları tautomerik dönüşümlere katılmayan hetarilformazanların yapıları, arilformazanların yapılarına benzerler. Örneğin, 1-(benzimidazol-5-il)-3,5-difenilformazan (52) ve 1-(1-benzilbenzimidazol-7-il)-3,5-difenilformazan (53), 1,3,5-trifenilformazan (22) gibi çelat yapıya sahiptir:





Mezo-konumundaki fenil grubunun metil grubu ile yer değiştirmesi çelat halkasının açılmasına neden olur. R=H olduğu zaman, **53** bileşiğinde benzimidazol halkasındaki azota bağlı bu hidrojen atomu formazan grubunun azot atomu ile molekl içi bir hidrojen bağı oluşturabilirken, **52** bileşiğinde ise moleküllerarası hidrojen bağlarını meydana getirebilir.

3-Hetarilformazanlarda tautomerlik ve izomerlik tam olarak incelenmemiş olmakla beraber bu bileşiklerde de tautomerik Őekillerin olabileceği ileri sürülmüştür, rneğin:



Burada  $-N=C-$  parçası piridil, benzazolil ya da bir ‘‘piridin’’ azotunu içeren diğer bir heterohalkalı substituentine ait bir parça olabilir.

Sınırlı olmalarına rağmen elde edilen bilgiler 3-hetarilformazanların hızlı bir proton transferi özelliği gösteren sistemlere ait olmadıklarını ve her olasılığa göre elat Şekilleri oluşturduklarını doğrulamışlardır. Örneğin, 3-benzotiyazolil-1,5-difenilformazanın sodyum tuzu oluşturmadığı ve ozeltilerinin infrared spektrumlarının NH bandını içermediği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, heterohalkalı substituentlerin formazan zincirindeki konumunun ve özelliklerinin, hetarilformazanların yapısının ve tautomerliğinin belirlenmesinde etkili olduğu görülmüştür. 1-Benzazolilformazanların karmaşık tautometrik dönüşümler içerdikleri ve bu dönüşümlerin



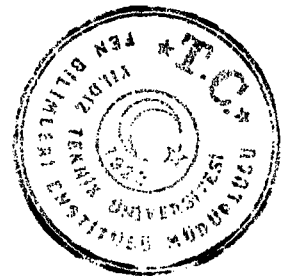
denge durumlarının sadece mezo-substituentinin yapısına değil, heterohalkanın yapısı ve özelliklerine de (bazlık, asidlik ve aromatiklik) bağlı oldukları belirtilmiştir. Heterohalkalı substituentler olarak piridinler, azinler ve bunun gibi altı-üyel heteroaromatik sistemleri içeren hetaril formazanlarda da benzer özellikler gözlenmiştir. Furan, tiyofen, pirrol ve bunların benzo-analogları gibi bir heteroatomlu beş-üyel sistemleri içeren hetarilformazanların ise özellik olarak arilformazanlara yakın oldukları belirtilmiştir. Bununla beraber bu tür hetarilformazanların tautomerliği ile ilgili deneysel bilgiler sınırlıdır.

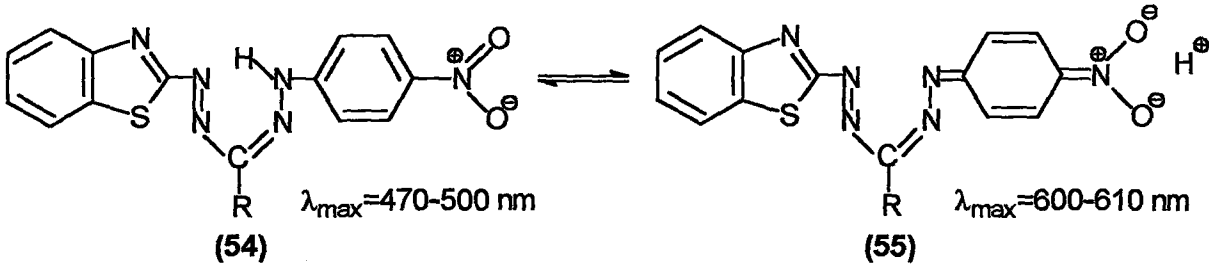
#### 1.4.4 Fotokromizm ve termokromizm [6, 44]

Aril ve hetarilformazanlarda stereoizomerlerin fotokimyasal ve termokimyasal yollarla birbirlerine dönüşmeleri bileşiğin renginde ve kromoforik sisteminde bir değişikliğe neden olur. Trifenilformazanın benzendeki çözeltisi görünür ışık ile aydınlatıldığı zaman, kırmızı renkli bir çelat olan trans-syn şekli (Şema 1.1 de **A** şekli,  $\lambda_{max}= 495$  nm) sarı renkli trans-anti şekline (Şema 1.1 de **D** şekli,  $\lambda_{max}= 406$  nm) dönüşmek üzere reversibl bir izomerizasyona uğrar. Bu tür negatif kırmızı-sarı fotokromizm, trifenilformazana benzeyen 1-(benzimidazol-5-il)-3,5-difenilformazanın (**52**) benzendeki çözeltilerinde de gözlenmiştir.

1-Benzimidazolil-5-fenilformazanlar (**31** ve **32**) kloroform ve karbon tetraklorür çözeltilerinde farklı türde bir fotokromik özellik gösterirler ki, bu durumda geniş bir (200 nm kadar) batokromik fotoindüksiyon etkili pozitif kırmızı-mavi fotokromizm gözlenmiştir. Ters yöndeki karanlık geçiş güçtür, fakat mavi şeklin kloroformdaki çözeltisine daha polar bir çözücü ilave edildiği zaman başlangıç şekli kantitatif olarak izole edilebilir. Başlangıç formazana dönüşüm kolaylığı, aydınlatılmış şeklin infrared spektrumundaki değişiklik ve 5-fenil grubundaki orto-substituentinin sterik engellenmesi dikkate alınarak fotoindüksiyon sırasında moleküllerarası proton transferinin ve dimerik yapıların oluştuğu ileri sürülmüştür.

Benzazolilformazanlar arasında gerek negatif gerekse pozitif termokromizm gösteren bileşikler bulunmuştur. Bunlardan 1-benzotiyazolil-5-nitrofenilformazanlar (**54**) daha ayrıntılı olarak incelenmiştir.





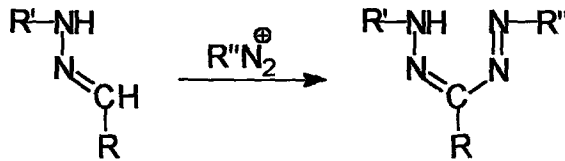
Bu formazanların alkollü çözeltilerinde görülen başlangıç kırmızı şekilden (54) mavi şekle reversibl termodinamik geçişlerin nedeni, dissosiasyon sonucu anyonik şekle (55) dönüşümdür. Bu anyonik şeklin spektrumunun formazanın sodyum tuzu ile aynı özellikte olduğu görülmüştür. Bu formazanlarda 3-konumunda bulunan R=Metil olduğu zaman  $pK_a=8.20$  dir ve bu nedenle dissosiasyon, termoinduksiyonun sonucu olarak, sulu ve alkollü çözeltilerde ( $pK_a=8.15$ ) kolaylıkla ilerler. R=Ph ve  $CHMe_2$  olan formazanlar ise daha az asidiktir ( $pK_a=8.94$  ve  $9.53$ ) ve bundan dolayı bu formazanlar kendi  $pK_a$  değerlerine yakın pH' lardaki tampon çözeltilerde termokromizm gösterirler.

## 1.5 Elde Edilme Reaksiyonları

### 1.5.1 Diazo- bileşiklerinin kenetlenmeleri

#### 1.5.1.1 Hidrazonlar ile kenetlenme [6, 10, 12, 24, 26, 32, 45-48]

Formazan sentezlerinde en yaygın olarak kullanılan yöntem, diazonyum tuzlarının hidrazonlar ile bazik ortamda kenetlenmeleridir. Ried, aril ya da hetarildiazyonyum tuzlarının hetarilformazanları oluşturmak üzere çeşitli hidrazonlar ile kenetlenme reaksiyonlarını gösteren ayrıntılı bir şema geliştirmiştir:



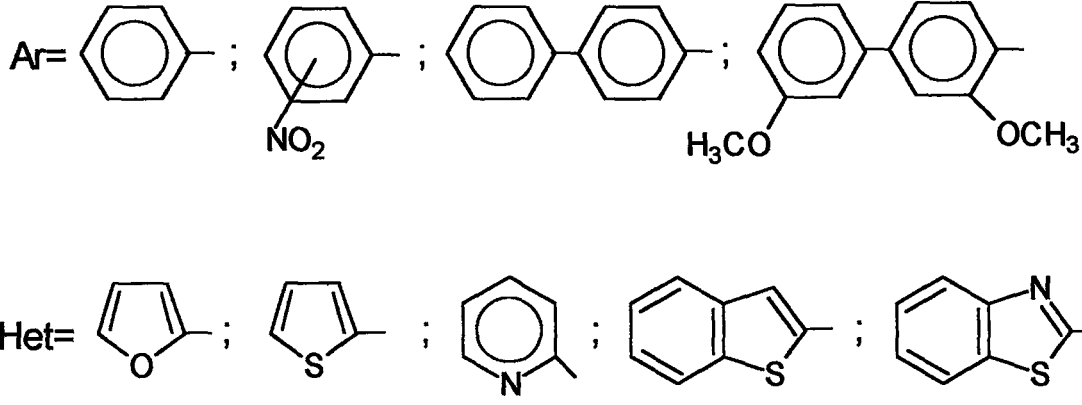
Bir heterohalkalı (56) a) R=Het, R'=R''=Ar b) R'=Het, R =R''=Ar c)R''=Het, R=R'=Ar

İki heterohalkalı (57) R=R'=Het, R''=Ar

Üç heterohalkalı (58) R=R'=R''=Het olmaktadır.

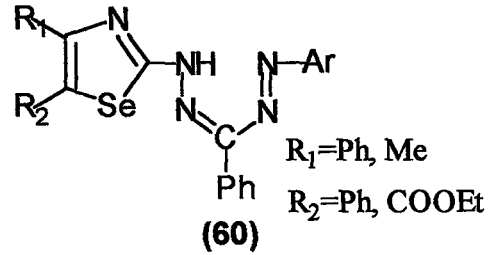
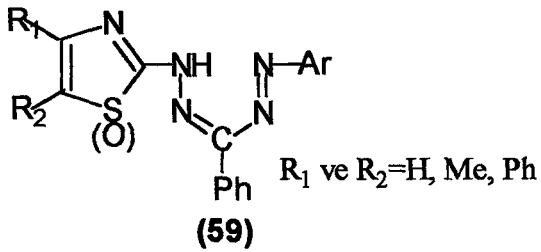




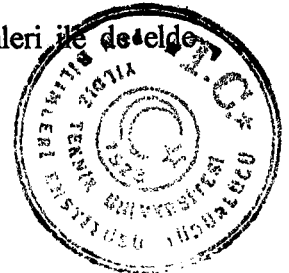


Mezo-karbon atomunda heterohalkalı bir kısım içeren yani heterohalkalı aldehid hidrazonlarının diazonyum tuzları ile kenetlenmelerine dayanan (Ried'in şemasındaki **56a** yöntemi) formazanların sentezleri çok daha fazla geliştirilmiştir. Formazanların ve tetrazolyum tuzlarının biyolojik aktivitelerini incelemek için Cottrel ve arkadaşları mezo-konumunda 4-piridil ve 2-furil substituentlerini içeren bir formazan grubu elde etmişlerdir. 3-Piridilformazanlar ve 5-piridiltetrazolyum tuzları ile izonikotinic asid hidrazidi (izoniazid) arasında bazı yapısal benzerlikler olması nedeniyle, piridin türevleri potansiyel antitüberküler maddeler olarak denenmek üzere sentez edilmişlerdir.

1-Hetarilformazanların sentezleri, genellikle Ried'in çalışmaları (**56b** ve **57**) temel alınarak geliştirilmiştir. Bayer, Pyl ve arkadaşları tiyazol, oksazol (**59**) ve selenazol (**60**) gruplarını içeren azolilformazanları tanımlamışlardır:



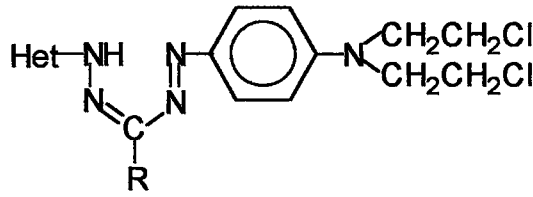
Heterohalkalı hidrazino-türevlerinin özellikleri ile ilgili olan çalışmalarda, önce benzilidenhidrazonları sentezlemişler ve daha sonra bunların arildiazyonyum tuzları ile kenetlenmeleri sonucunda formazanları elde etmişlerdir. Ayrıca 1-tiyazolilformazanlar, tiyazolildiazyonyum tuzları ve aromatik hidrazonlardan spesifik sentez yöntemleri ile elde



edilmişlerdir. Bu tür formazanlar ile ilgili çalışmalardaki temel amaç, enzimohistoloji araştırmaları için uygun tetrazolyum tuzlarının hazırlanması olmuştur.

Formazan grubu içeren sistemlerin özellikleri ile yapıları arasındaki ilişkiyi araştırmak için benzen halkasında farklı substituentler taşıyan 1-(1-alkilbenzimidazol-2-il)-3-metil-5-fenil formazanlar, 1-benzotiyazolil ve 1-benzoksazolilformazanlar ve ayrıca formazan grubunun 1-konumunda tetrazol, triazol ya da naftotiyazol gruplarını içeren türevler de elde edilmiştir.

Stoksik yani hücreler üzerinde seçimli yokedici etkisi olan ve bis( $\beta$ -kloroetilamino) gruplarını içeren heterohalkalı formazanlar, potansiyel antitümör bileşikleri olarak elde edilmişlerdir:



Het= feniltetrazolil, 1-metilbenzimidazol-2-il, 1,5,6-trimetilbenzimidazol-2-il

R= Me, Ph

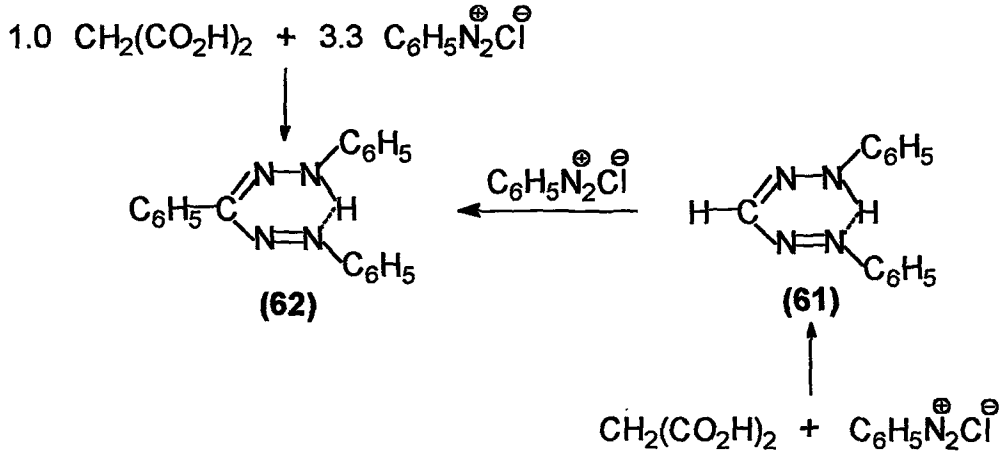
Antibakteriyal etki ve kompleks oluşturma özelliklerini incelemek amacı ile, fenil substituentinde bir sulfamoil ( $-SO_2NH_2$ ) grubu taşıyan benzimidazolden türemiş formazanlar da sentez edilmişlerdir. Fenil grubunda bileşiğin sudaki çözünlüğü artırma özelliğine sahip olan bir sulfo grubunu içeren 1-benzazolil-3-metil-5-fenilformazanlar da (hetaril=tiyazolil, benzotiyazolil,  $\alpha$ -piridil, nitropiridil ve diğer türevler) sentez edilmişler ve birçok metal iyonunun saptanmasında kullanılan reaktifler olarak incelenmişlerdir. Heterohalkanın 6-konumunda substituent olarak halojen, metil ve alkoksi gruplarını içeren 1-benzotiyazolil-3,5-difenilformazanlar da bu amaç için sentez edilmişlerdir.

### 1.5.1.2 Maloik asid ile kenetlenme [ 49]

Maloik asidin zayıf bazik ortamda (dimetilformamid/piridin) bir mol diazonyum tuzu ile kenetlenmesi sonucu N,N'-difenilformazan (61) meydana getirilirken, iki mol kullanıldığında ana ürün olarak N,N'-Difenil-C-benzenazoformazan oluşmakta, üç mol kullanıldığında ise trifenilformazanın (62) sentezi gerçekleşmektedir. Kromatografik incelemelerin sonuçları göstermektedir ki uygun şartlar sağlandığında saf halde trifenilformazan oluşturulmaktadır.



Nitekim, Neugebauer ve K uchler aşağıdaki genel Őemayı  nermiŐlerdir:



Reaksiyon Őartları Gamberg-Bachmann-Hey reaksiyonuna (Gamberg-arillemesindeki anahtar ar r n fenildiazotat-radikali) benzemektedir.

Bu metodun (trifenilformazanların sentezi benzaldehidfenilhidrazon ile benzendiazonyum klorürden bugüne kadar bilinen yöntemler ile hemen hemen aynı verimle gerçekleştirilmesine rağmen) belirli avantajları bulunmaktadır. Örneğin, substitue trifluor bileŐiŐinin elde edilmesinde sadece 4-fluoroanilin yeterli olurken bilinen diğer yöntemlere göre 4-fluorobenzaldehid ve 4-fluorofenilhidrazin de gerekli olmaktadır. Malon asidinden yararlanılarak diazonyum tuzları ile, trifenil-, tri(4-fluorofenil)-, tri(4-klorofenil)-, tri(4-bromofenil)-, tri(4-metilfenil)-, tri(4-etilfenil)-, tri(4-terc-butilfenil)- ve tri(3,5-di-terc-butilfenil)formazan sentezleri yapılmıştır.

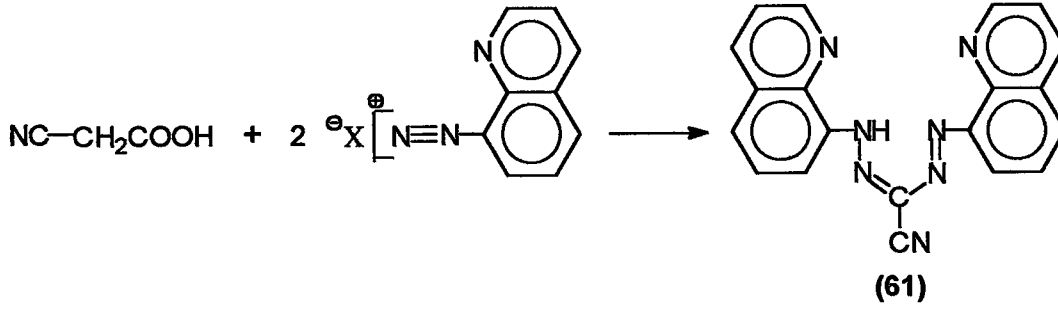
Ayrıca N,N'-difenil-C-nitroformazanın benzendiazonyum klorür ile etanollü potasyum hidroksidli ortamdaki reaksiyonu, N,N'-difenil-benzenazoformazan ve pekçok diğer ürünün yanında N,N,C-trifenilformazanı verir. Yan  r n olarak meydana gelen C-arilleme özel durumlarda ana reaksiyon olabilir. Bu Şekilde  -ketoaldehid fenilosazonlara, benzendiazonyum klorürden formazan oluşumu koşullarda arilleme yapılabilirler.

### 1.5.1.3 Siyanoasetik asid ile kenetlenme [11]

Eser miktardaki metal iyonlarının ( $10^{-9}$  g/g) HPLC'deki tayinlerinde kullanılmak amacıyla, kolon öncesi çelat yapıcı reaktifler olarak, mezo-konumunda fenil- ve siyano- gruplarını içeren formazanların sentezlenmesindeki yöntem de diazonyum tuzunun kenetlenmesine dayanmaktadır. Ancak 3-konumunda deaktive edici siyano- grubunun bulunduğu bileşiklerin sentezinde, hidrazon yerine siyanoasetik asidin kullanılmasıyla simetrik formazanların (61)

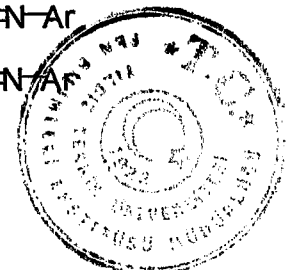
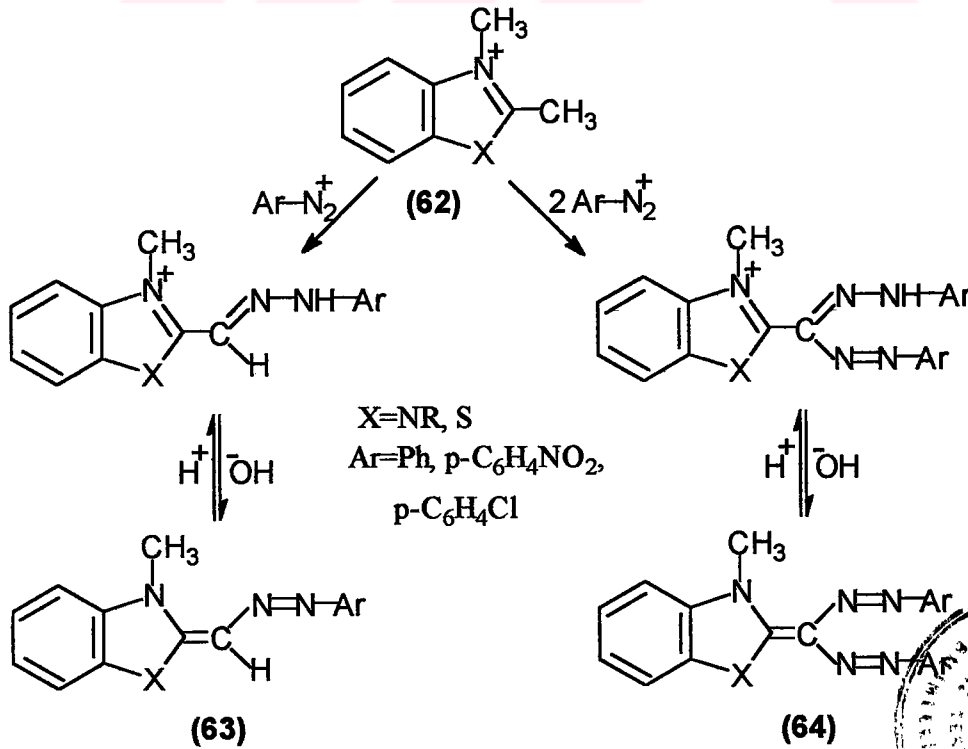


sentezlenmesi için bir metod geliştirilmiştir. Kolon öncesi çelat yapıcı reaktifler olarak, Hoshino ve arkadaşları tarafından bu yöntemle 1,5-bis(2-hidroksifenil)-, 1,5-bis(3-kloro-5-sülfo-6-hidroksifenil)- ve 1,5-bis(8-kinolil)-3-siyanoformazanların sentezi gerçekleştirilmiştir.

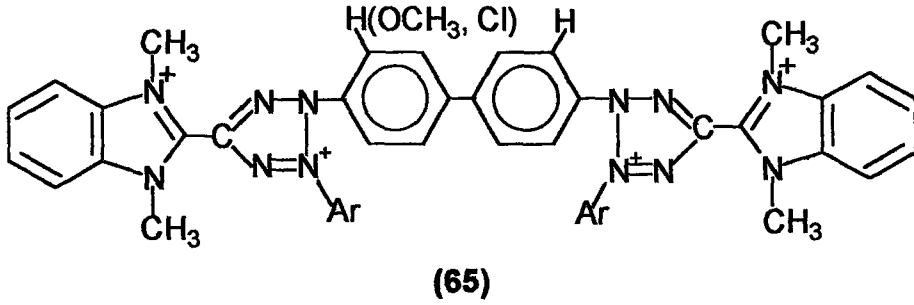


#### 1.5.1.4 Aktif metil grubu içeren bileşikler ile kenetlenme (Wahl-Le Bris yöntemi) [6]

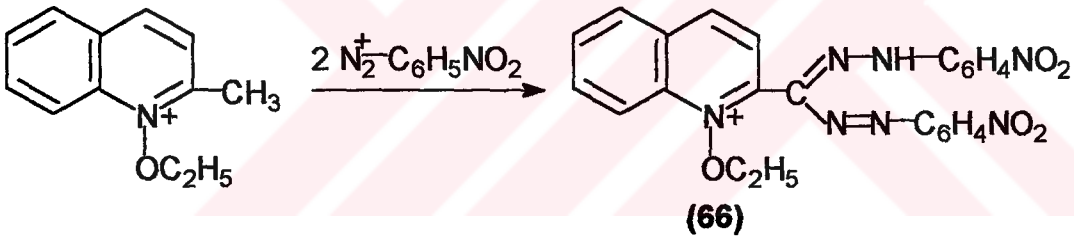
3-Hetarilformazanlar sadece aldehydlerden değil, aynı zamanda heterohalkadaki azot atomunun kuaternizasyonu ile aktive edilmiş metil grubunu içeren heterohalkalı bileşiklerden de elde edilebilirler. Wahl ve Le Bris bu amaçla 3-benzazolilformazanların sentezleri için 2-metilbenzotiyazol ya da 2-metilbenzimidazolün kuaterner amonyum tuzlarını (62) kullanmışlardır. Bu tuzların bir mol diazonyum tuzu ile kenetlenmesi sonucu hidrazonlar (63), iki mol diazonyum tuzu ile kenetlenmesi sonucunda ise "pseudoformazanlar" (64) elde edilmişlerdir. Pseudoformazanlar, asidli ortamda metaller ile koyu renkli çelat komplekslerinin oluşumu, yükseltgenerek renksiz tetrazolyum tuzlarına dönüşüm gibi formazanlara ait bütün özellikleri gösterirler.



1,2-Dimetilbenzimidazolyum metiliodürün önce benzendiazonyum tuzu ve daha sonra bisdiazobenzidin ile birbirini izleyen kenetlenmeleri sonucu elde edilen mavi renkli bisformazanlar kolaylıkla renksiz bistetrazolyum tuzlarına (65) yükseltgenmişlerdir. Bu tuzlar histokimyasal reaktifler olarak önerilmişlerdir:



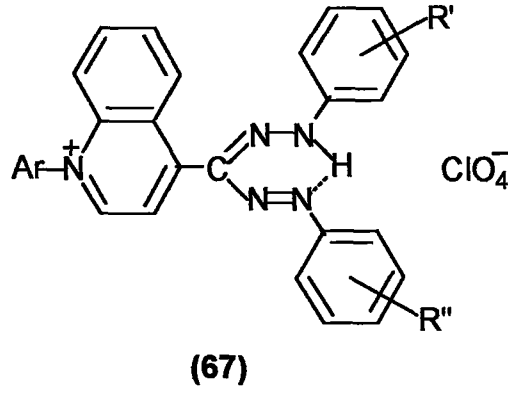
Mishina ve Efros heterohalkaların  $\alpha$ -konumundaki metil gruplarında bulunan hidrojen atomlarının değişebilme özelliklerinden (Porai-Koshits kuralı) yararlanarak bir dizi 3-hetarilformazan (66) elde etmişlerdir. Bu şekilde kinaldin ya da lepidin N-oksitlerin kuaterner tuzlarının da azo-kenetlenme reaksiyonu verdikleri görülmektedir:



Kuaterner N-oksit tuzlarının azo-kenetlenme reaksiyonuna girebilme yetenekleri heterohalkanın yapısına ve bazikliğine bağlıdır. Kuaterner  $\alpha$ - ve  $\gamma$ -pikolin N-oksit tuzlarının bu şekilde reaksiyon veremedikleri kanıtlanmıştır. 9-Metilakridin ve 9-metilakridin N-oksit diazonitranilin ile kenetlenme sonucunda sadece hidrazon oluştururken, 9-metilfenantridin ise kolaylıkla 3-fenantridinilformazana dönüştürebilmektedir.

Pilyugin ve arkadaşları, 67 genel formülü ile verilen bir dizi 3-hetarilformazan elde etmişlerdir. 1-Arillepidinyum ya da 1-arilkinaldinyum perkloratın çeşitli diazo bileşikleri ile formazanları oluşturmak üzere azo-kenetlenme reaksiyonuna girdiğini ve ayrıca 1-alkillepidinyum tuzları ile olan reaksiyonun hidrazon basamağında kaldığını belirtmişlerdir:

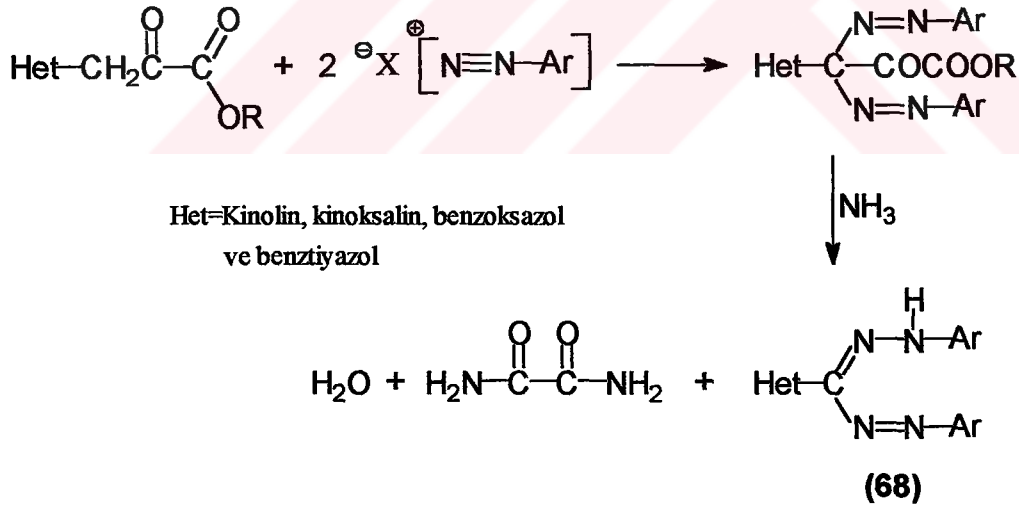




R' ≠ R'' olmak üzere R' ve R'' grupları orto-, meta- ya da para-konumlarında farklı elektronik etkiler içeren gruplardır.

### 1.5.1.5 2-Okso asid esterleri ile kenetlenme [10]

Heteroçiklik substitue formazanların sentezi için çok ilginç bir yöntem Ried ve Hoffschmidt tarafından ortaya konulmuştur. Amonyak çözeltisinde çözülmüş heteroçiklik substitue 2-oksopropanoik asid esterlerinin diazonyum tuzları ile verdiği reaksiyondan oksamid kopması (ayrılması) sonucu heteroçiklik substitue içeren formazanlar (68) oluşmaktadır:

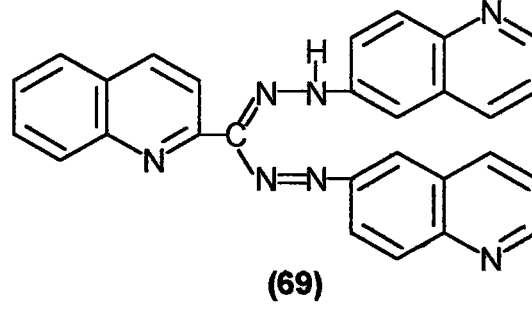


(Nötral-alkali ya da asetik asidli çözeltilerinde substitue 2-oksopropanoik asid esteri, diazonyum tuzlarıyla fenil hidrazonları oluşturmaktadır).

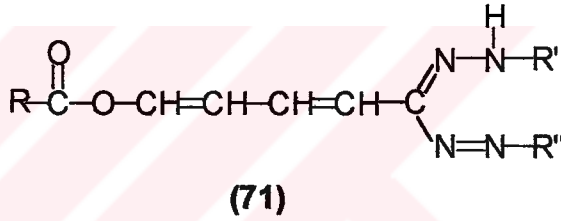
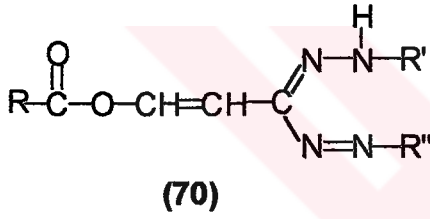
Bu yöntem rahatlıkla genel bir yöntem olarak kullanılabilir. Gerçekten de reaksiyona giren heteroçiklik aldehydlerin elde edilmesine gerek kalmaksızın, istenilen formazanlar esterlerinden elde edilebilir. Böylece, C-atomunda kinolin, kinoksalin, benzoksazol ve



benzotiazol gibi heteroçiklik substituentleri içeren formazanlar iyi bir verimle elde edilebilirler. Heteroçiklik aminlerin kombinasyonuyla, saf heteroçiklik substitue formazanlar elde edilebilmektedir. Örneğin, C-kinolil-2-N, N'-dikinolil-6-formazan (**69**) gibi,

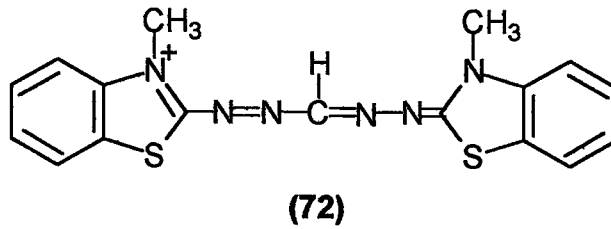


Nitekim, Prager okzalokrotonasidin esterinin; Borsche ve Manteuffe ise okzalosorbin asidin esterinin amonyaktaki çözeltilerinin diazonyum tuzları ile verdiği kenetlenme reaksiyonu sonucunda aynı şekilde oksamid kopması ile formazan oluşumlarını (**70** ve **71**) göstermişlerdir:

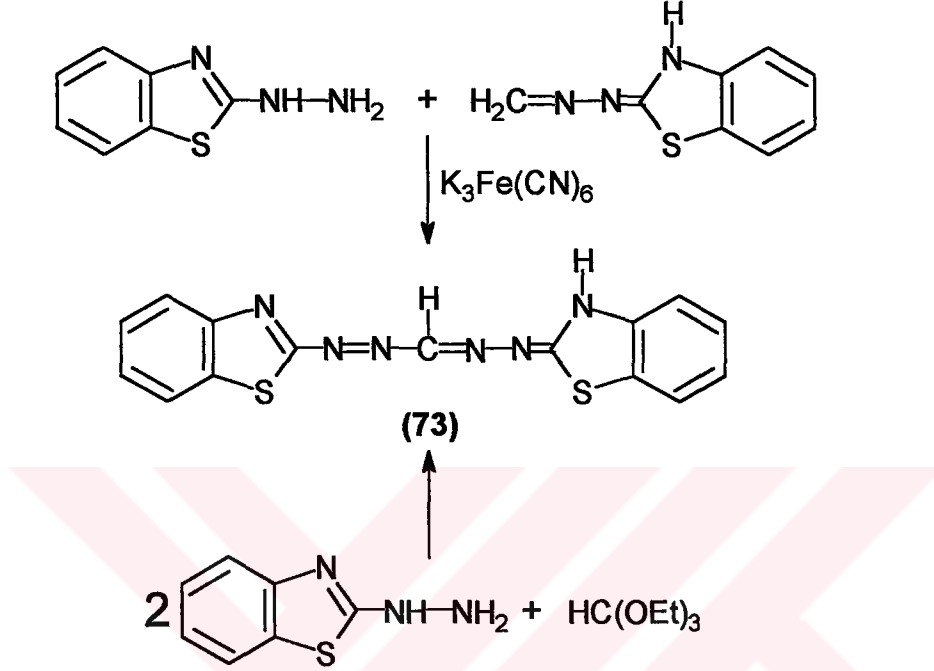


### 1.5.2 Oksidatif azo-kenetlenme (Hünig yöntemi) [6, 50, 51]

Ried' in şemasında bulunmayan simetrik 1,5-dihetarilformazanlar, 1960'lı yılların başında ortaya çıkarılmıştır. Hünig, oksidatif bir azo-kenetlenme örneği olarak 1,5-dibenzotiyazolil-formazan sentezini ileri sürmüştür. Hünig ve çalışma arkadaşları tarafından 1957 yılında başlatılarak yapılan pek çok çalışma özetlenerek yayınlanmıştır. Bu reaksiyonlar, yükseltgen olarak  $K_3Fe(CN)_6$  içeren asidli ortamda amidrazon sistemlerinin, azoboyarmaddeleri ya da tetraazapentametinsiyanın boyarmaddelerini (**72**) vermek üzere azo-bileşikleri ile elektrofilik kenetlenme reaksiyonuna girebilmelerine dayanmaktadır:



1963 yılında Hünig, 2-hidrazinobenzotiyazol ile formaldehidin bununla oluşturduğu hidrazonun oksidatif kenetlenmesinden 1-(benzotiyazol-2-il)-5-(benzotiyazolin-2-iliden)-1,2,4,5-tetraazapenta-1,3-dien (**73**) şeklinde adlandırılan bileşiği elde etmiştir. Bileşiğin yapısı 2-hidrazinobenzotiyazol ve ortoformik ester ile yapılan spesifik bir sentez yolu ile gösterilmiştir:



Bununla beraber, Hünig bu bileşiğin formazan olduğunu gösterecek özellikleri ve tautomerliğine ilişkin çalışmaları belirleyememiş ve bundan dolayı bileşiği 1,5-dibenzotiyazolil formazan olarak tanımlayamamıştır.

### 1.5.3 Heterilhidrazinlerin otooksidasyonu (Bedgyagina-Postavskii yöntemi) [6, 52, 53]

1,5-Dibenzimidazolilformazanların sentezlerine ilişkin araştırmalar Hünig'in çalışmaları ile aynı zamanda açıklanmıştır. 1960 yılında 1-alkil-2-hidrazinobenzimidazollerin alkoldeki çözeltilerinin havanın etkisi ile koyu menekşe rengini aldığı ve bekletme sonucunda yeşil parıltılar veren menekşe renkli iri kistaller halindeki boyarmaddelerin oluştuğu gözlenmiştir. Su ve alkol ile kararlı çözeltiler oluşturdukları için bu boyarmaddelerin molekül yapıları ile ilgili çalışmalarda oldukça fazla güçlükler ortaya çıkmıştır. Kullanılan 1-alkil (ya da aril)-2-hidrazinobenzimidazollerin (alkil ya da aril=metil, etil, benzil, fenil) ve otooksidasyon için

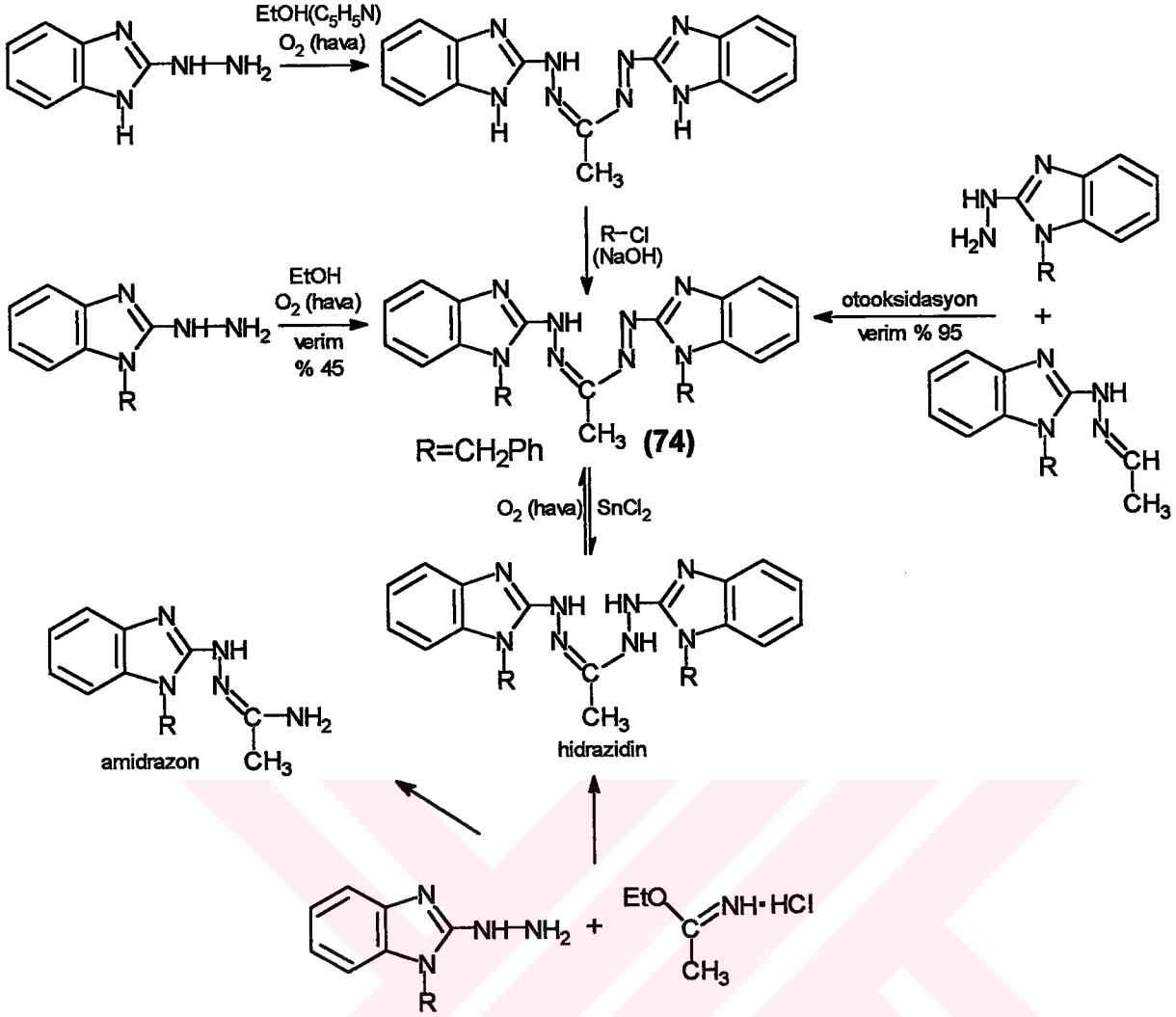




seçilen primer alkollerin (metil alkol, etil alkol, n-butil alkol) değişmesine bağlı olarak bir dizi boyarmadde grubu elde edilmiştir. Boyarmadde molekülünün oluşmasında alkolün gerekliliği saptanmış ve bu boyarmaddelerin o zamana kadar bilinmeyen 1,5-di(1-alkilbenzimidazol-2-il)-3-alkilformazanlar oldukları gösterilmiştir. Otooksidasyon, büyük bir olasılıkla farklı mekanizmalara sahip çeşitli reaksiyonları içermektedir. Oksijen hızlı bir şekilde ilk otuz dakika içinde absorbe edilir ve renk yaklaşık olarak yirmidört saatlik bir sürede yavaş yavaş ortaya çıkar. Bu reaksiyon bazların katalizörlüğünde gerçekleştiği ve Lewis asidleri ile engellendiği için, hız belirleyici basamak (otooksidatif kenetlenme) nükleofiliktir. Bu nedenle otooksidasyon reaksiyonu, görünüşte Hünig reaksiyonuna benzemesine rağmen koşullar ve mekanizma bakımından bu reaksiyondan önemli derecede farklılık gösterir.

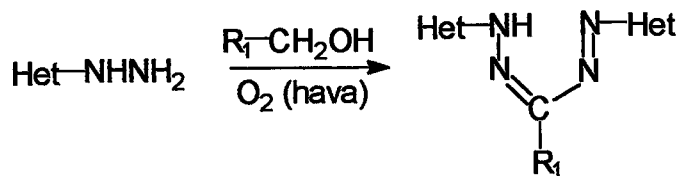
Alkillenmiş ya da arillenmiş benzimidazol halkası içeren simetrik 1,5-dibenzimidazolil formazanların ilk grubu 1964 yılında açıklanmıştır. Azot atomu substitue olmamış 2-hidrazino benzimidazol daha asidiktir ve otooksidasyona karşı daha dirençlidir. Bu özellikteki benzimidazollere dayanan formazanlar alkol-piridin karışımını içeren bir ortamda otooksidasyon ile elde edilebilirler. Mezo-karbon atomu substitue olmamış formazanların yapılarını doğrulamak amacıyla bu formazanlar metil alkoldeki otooksidasyon ve hetarilhidrazinlerin ortoformik ester ile kondenzasyonu olmak üzere iki ayrı yoldan elde edilmişlerdir. Alkil-substitue formazanlardan biri olan 1,5-di(1-benzilbenzimidazol-2-il)-3-metilformazan (74) otooksidasyon reaksiyonuna ilaveten farklı sentez yollarıyla da elde edilmiş ve bu bileşiğin yapısı ile ilgili hiçbir şüphe kalmamıştır.



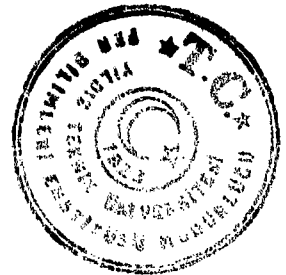


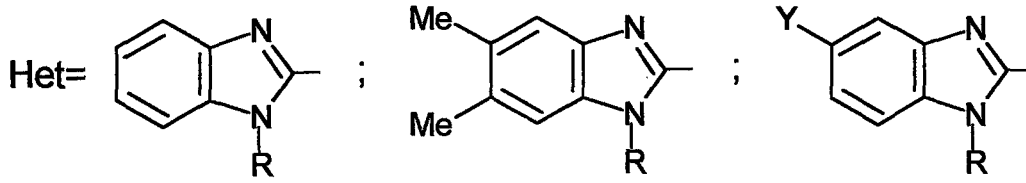
1-Benzil-2-hidrazinobenzimidazolün asetimidoetil eter hidroklorür ile reaksiyonundan formazanlara ilave olarak, renksiz ürünler olan hidrazidin (iminoeterin azlığı durumunda) ya da amidrazon (reaktanlar 1:1 oranında alındığında) izole edilmişlerdir. Bu durumun aril hidrazinlerle olan reaksiyona benzediği görülmektedir. Bu reaksiyonda formazan  $\rightleftharpoons$  hidrazidin yükseltgenme-indirgenme geçişlerinin oldukça kolay gerçekleştiği belirtilmiştir.

Diğer hidrazinobenzazoller ve hidrazinonaftazoller de kendiliğinden yükseltgenerek uygun 1,5-dibenzazolilformazanlara ya da 1,5-dinaftazolilformazanlara dönüşebilirler.

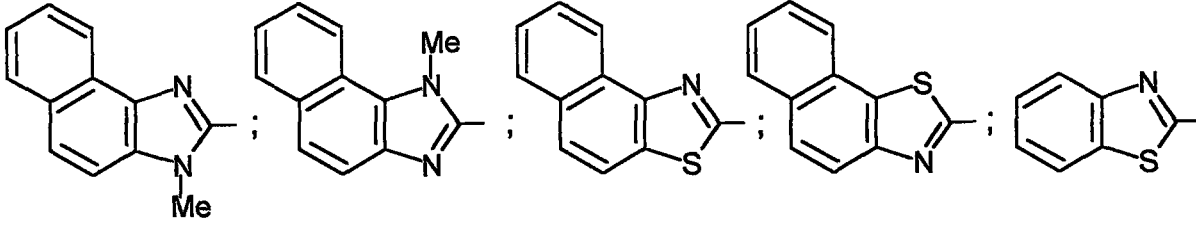


R<sub>1</sub>=H, Me, n-Pr





R=H, Me, Et, CH<sub>2</sub>Ph, Ph; Y=Me, Br, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H

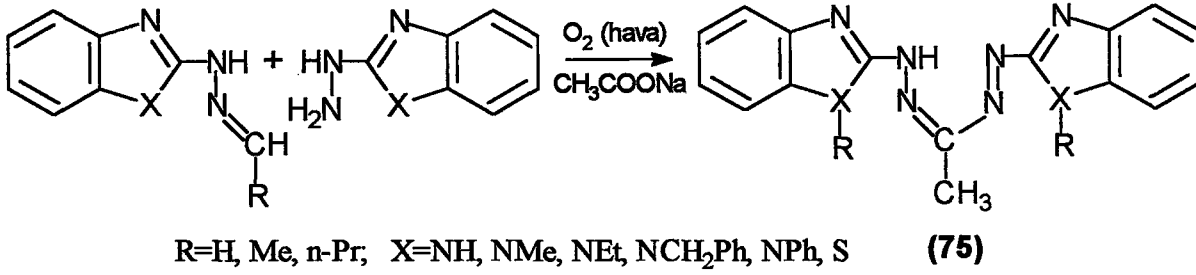


Bu şekilde 2-hidrazinonafto[1,2-d]imidazol ve bunun 1-metil ya da 3-metil-substitue türevlerinin metil alkol, etil alkol veya n-butil alkoldeki çözeltilerinden 1,5-dinaftimidazolil formazanlar elde edilmişlerdir. 5-Konumunda substitue olmuş 2-hidrazinobenzimidazollerin otooksidasyonu düzenli bir şekilde ilerler. Benzen halkalarında metil, brom, metoksi, nitro ya da karboksil gruplarını içeren 1,5-di(1-benzilbenzimidazol-2-il)-3-metilformazanlar bu şekilde elde edilmişlerdir. 2-Hidrazino-1,5,6-trimetilbenzimidazol veya 1-benzil-2-hidrazino-5,6-dimetilbenzimidazolden etil alkolde gerçekleşen otooksidasyon sonucunda menekşe renkli iri kristaller halindeki 1,5-di(1,5,6-trimetilbenzimidazol-2-il)-3-metil formazan ya da 1,5-di(1-benzil-5,6-dimetilbenzimidazol-2-il)-3-metilformazan izole edilmiştir.

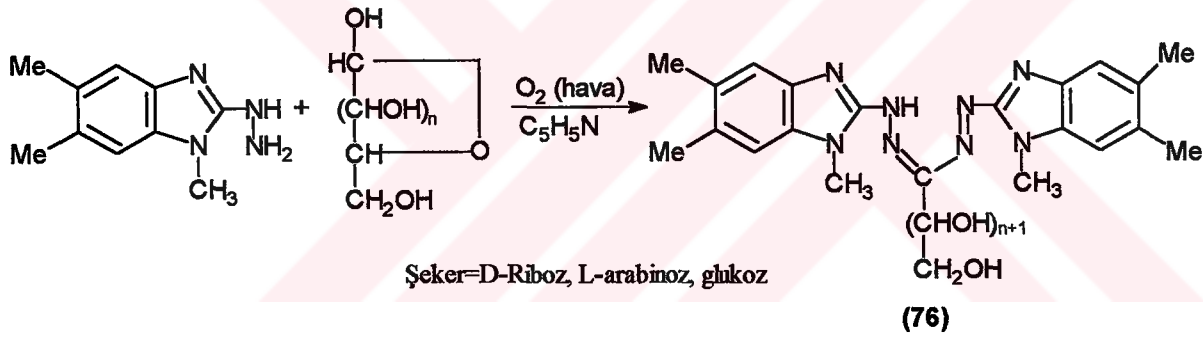
Formazanların verimleri genellikle % 40'ı geçmez ve yan ürün olarak koyu renkli reçineler oluşur. 1-Alkilbenzimidazoller, 1-alkil-2-hidrazinobenzimidazollerin renksiz otooksidasyon ürünlerinden %10 verimle daima izole edilebilirler. Bazik ortamda (NaOH, pH>10) gerçekleştirilen otooksidasyonda ise azot açığa çıkar ve 1-alkilbenzimidazolün verimi % 50'ye yükselir. Yan ürünlerin arasında 1-alkilbenzimidazolona rastlanmadığı için bir diazohidrat araürününün oluşumu mümkün görülmemektedir. Alkolün aldehide yükseltgenmesi sonucunda 2-benzimidazolildiimin ve bir hidrazonun ara ürün olarak meydana geldiği ileri sürülmüştür. 1-Alkil-2-hidrazinobenzimidazol ve bunun asetaldehid hidrazonunun (eşdeğer oranlarda alındıklarında) hemen hemen kantitatif bir verimle formazan oluşturmaları, otooksidasyon reaksiyonunun bir hidrazon oluşum basamağı üzerinden ilerlediğini gösteren inandırıcı bir kanıt olmaktadır. Bu reaksiyon diğer heterohalkalı ve aromatik hidrazonlarda da görülmektedir. Bundan yararlanarak 1-5-dibenzolilformazanların (75) sentezleri için uygun bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem 2-hidrazinobenzazoller ile bunların aldehid hidrazonlarının kullanılarak



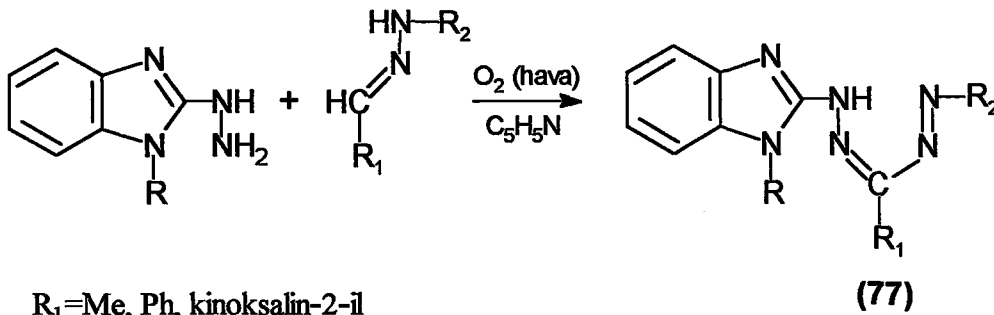
aldehide uygun ve sodyum asetat ilave edilmiş alkollü ortamdaki müşterek otooksidasyonlarına dayanmaktadır.



Bazı durumlarda bu yöntemin bir başka türü olarak hidrazino-türevi ve aldehidin (araürün hidrazon izolasyonu olmadan) piridinli çözeltide birlikte otooksidasyonu uygulamak mümkündür. 3-Konumunda şeker gruplarını içeren simetrik benzimidazolilformazanlar (76) bu yöntemle elde edilmişlerdir. Bu formazanlar B<sub>12</sub> vitamininin yapısal parçaları olarak önemlidirler:



Otooksidasyon özellikle kolay olan 1-alkil-2-hidrazinobenzimidazoller aromatik hidrazonlar ile piridin-su çözeltilerinde otooksidatif kenetlenmeye uğrayabilirler. 1- ve 5-konumlarında çeşitli benzazol gruplarını (benzimidazol-benzotiyazol ya da benzimidazol-benzoksazol) içeren asimetrik formazanları da kapsayan mono-, di- ve triheterilformazanlar (77) bu yöntemle elde edilmişlerdir:



R<sub>1</sub>=Me, Ph, kinoksalin-2-il

R<sub>2</sub>=Ph, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, benzotiyazol-2-il, benzoksazol-2-il, 1-feniltetrazol-5-il

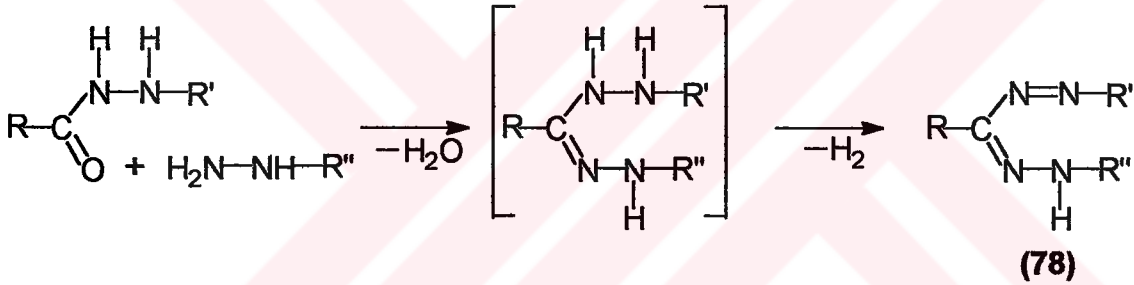


3-Konumunda fenil grubu içeren simetrik benzazolilformazanlar da aynı yöntemle sentezlenmişlerdir. Bununla beraber, nitroformaldehidin arilhidrazonları ile 1-benzil-2-hidrazinobenzimidazolün otooksidatif kenetlenmesinden beklenen 3-nitroformazanlar yerine mezo-karbon atomu substitue olmamış 1-(1-benzilbenzimidazol-2-il)-5-arilformazanlar elde edilmiştir.

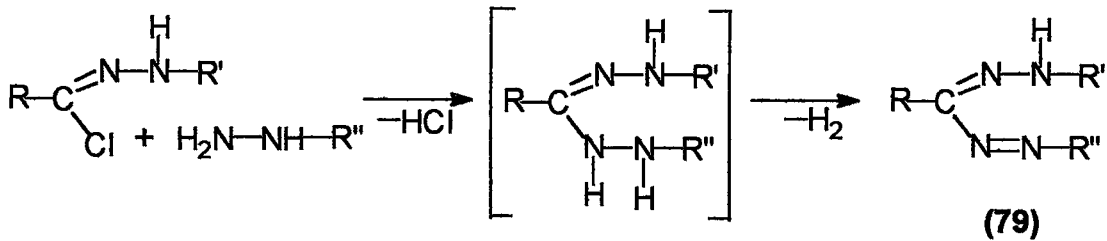
Böylece 1-hetaril ve 1,5-dihetarilformazanların sentezleri otooksidasyona uğrayabilen 2-hidrazinobenzimidazoller, 2-hidrazinobenzotiyazoller ya da bunlara karşı gelen nafto-türevleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

#### 1.5.4 Fenilhidrazinin kondenzasyonu [10]

Fenilhidrazinin, asidfenilhidrazidin ile olan reaksiyonu kararsız bir hidrazidin basamağı üzerinden yürüyerek formazanı (78) oluşturur.



Aynı şekilde fenilhidrazid klorürlerinin imid klorürleride fenilhidrazin ile bir hidrazidin basamağı üzerinden formazanları (79) verirler.



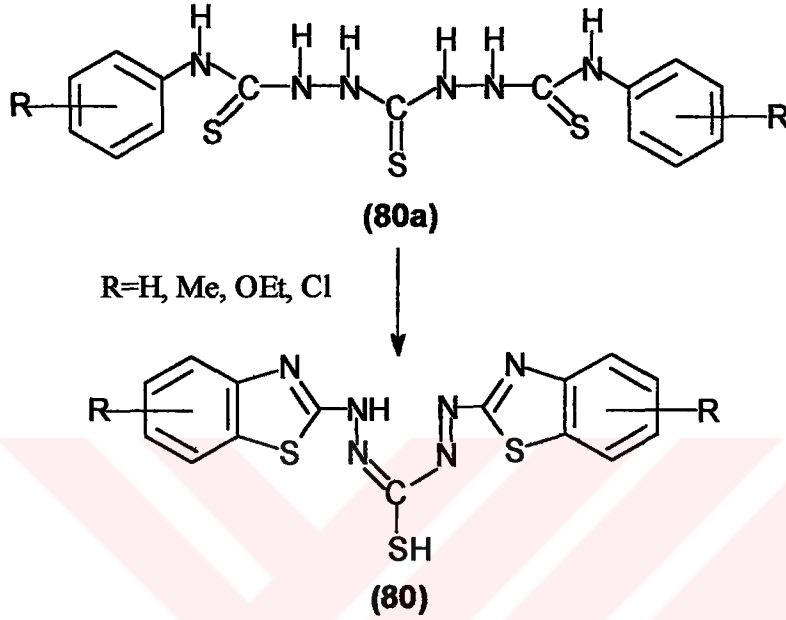
#### 1.5.5 Diğer Yöntemler [6, 52, 54]

3-Konumunda aromatik olmayan heterohalkalar içeren formazanlar, bir heterohalkanın yine bir formazana katılması ile elde edilebilirler. Buna göre, 3-piperidinil ve morfolinilformazanlar



3-kloro-1,5-difenilformazandan, pirrolidino-, piperidino- ve morfolino-metil türevleri ise arilformazandan ya da mezo-konumunda substitue olmamış 1,5-dibenzimidazolilformazanlar dan elde edilmişlerdir.

Pel'kis ve çalışma arkadaşları hemen hemen tamamlanmış formazan molekülünde benzotiyazol halkasının kapanması ile 1,5-dibenzotiyazolil-3merkaptiformazanları (80) elde etmişlerdir:



1,5-Di(feniltiyokarbamoil)tiyokarbonildihidrazidlerin (80a) oksidatif halka kapanması alkollü bazik çözeltilerde  $K_3Fe(CN)_6$  ile yapılmış ve koyu renkli kristaller halindeki bileşikler ( $\lambda_{max}=530-550$  nm) elde edilmiştir. Bu bileşikler çeşitli tautomerik şekillerde bulunabilirler ve metil iyodür ile metillenme durumunda S-metil türevleri oluşur. 1,5-Dibenzotiyazolil-3-merkaptiformazan, ditizonun literatürde tanımlanan ilk heterohalkalı benzeri olarak ilgi çekicidir.

1,5-, 1(5)- ve 3-substitue hetarilformazanları sentezleri için güvenilir yöntemlerin geliştirilmiş oldukları yukarıdaki bilgilerden anlaşılmaktadır. Diazo-bileşiklerinin hidrazonlar ile kenetlenmesi ve hetaril hidrazinlerin otooksidasyonu yöntemleri, hetarilformazanların en genel sentez yöntemleridir. Kenetlenme yöntemi 3-heteril, 1(5)-heteril ve 1,3-dihetarilformazanların sentezleri için uygun olurken, otooksidasyon yöntemi ise simetrik 1,5-dihetarilformazanların hazırlanması için kullanılabilir. Aynı zamanda, otooksidasyon yönteminin kolayca yükseltgenen hidrazinobenzazollerin hidrazonlar ile oksidatif kenetlenmeye uğrayabilme özelliklerinden yararlanan bir modifikasyonu ile asimetrik formazanların ve özellikle formazan



grubunun 1- ve 5-konumlarında çeşitli heterohalkalar içeren türevlerin elde edilmeleri sağlanmıştır.

Wahl-Le Bris ve Hünig yöntemlerinin uygulama alanları sınırlıdır. Wahl-Le Bris yöntemi 3-hetaril-substitue türevlerinin hazırlanmaları için uygulanabilir. Hünig yöntemi ise başlıca N,N'-dihetaril-substitue formazanların sentezleri için uygun bir yöntemdir.

Tiyofen, furan gibi beş-üyelı monoheteroaromatik sistemler, piridin, kinolin, azinler gibi altı-üyelı heterohalkalı gruplar, azoller ve bunların benzo-anologları da hetaril substituentler olarak formazan grubuna girmişlerdir.

## 1.6 REAKSİYONLARI

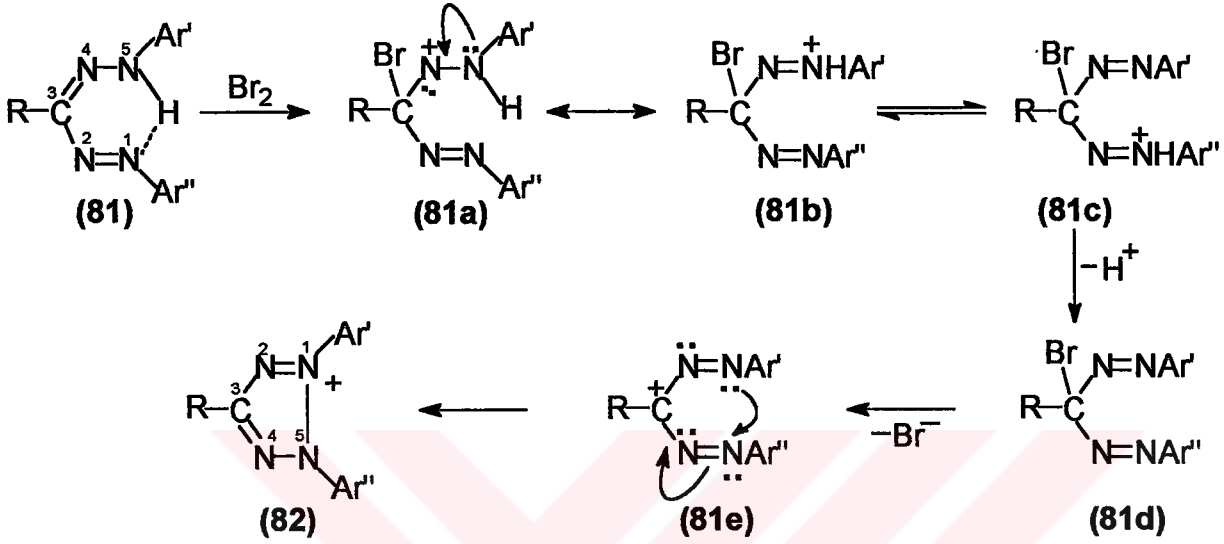
### 1.6.1 Tetrazolyum Tuzlarına Yükseltgenme [6, 10, 16, 24, 26, 32, 36, 46, 55-63]

Formazan kimyasında en yaygın olarak kullanılan reaksiyon tetrazolyum tuzları vermek üzere kolaylıkla yükseltgenmeleridir. Tetrazolyum tuzları 1941'den beri geniş bir şekilde çalışılmaktadır. Bu reaksiyon, biyolojik boyama reaktifi olarak yaygın bir şekilde kullanılan tetrazolyum tuzlarının sentetik olarak kullanılan tek yöntemdir. Genellikle renksiz ve suda çözünebilen tuzlar koyu renkli ve suda çözünmeyen formazanlara indirgenebilirler. Hetarilformazanların ve tetrazolyum tuzlarının kararlılıklarının arilformazanlarınkilerle hemen hemen aynı olmaları nedeniyle aynı yükseltgenler kullanılabilir. Formazanları tetrazolyum tuzlarına dönüştürmek için yaygın olarak kullanılan oksidanlar dumanlı nitrat asidi, civa(II) oksid, asidik ortamda izopentil nitrit, kurşun tetraasetat, halojeno-amidler, t-butilhipohalojenür, izoamil nitrit gibi reaktifler kullanılmaktadır. Diğer oksidleyici reaktiflerde kullanılmasına rağmen daha sonraki çalışmalar için uygun olmayan çözünmeyen tetrazolyum tuzları oluşturduklarından tercih edilmemektedir. Bu yükseltgenlerden moleküler klor, formazanın rengini hızla gidermesine karşın nükleer klorlanmayı da etkilediğinden dolayı kullanılması pek tavsiye edilmemektedir.

Formazanların tetrazolyum tuzlarına oksidlenmesi mekanizması Hegarty ve çalışma ekibi tarafından aydınlatılmıştır. Wedekind tarafından 3-karbon atomuna bağlı grupların (R) etkileri incelenmek suretiyle bazı karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. 1950'li yıllarda formazan-tetrazolyum tuzları arasındaki araürünü belirtmek amacıyla yapılan çalışmalarda elektrokimyasal tekniklerden, polografik ve ESR yöntemleri, yararlanarak hava

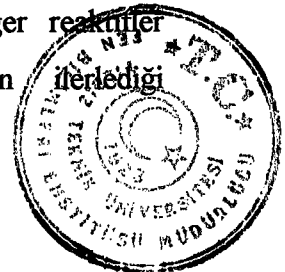


oksidasyonunda serbest radikallerin varlığı belirlenmiştir. Bu radikaller izole edilerek bazıları ayrıntılı olarak incelenmiştir. Maender ve Russel tarafından birçok formazan-tetrazolyum tuz sistemleri üzerinde yapılan çalışmalar termodinamik tersinir sistem olduğu ve radikal araürün üzerinden ilerlediğini göstermiştir. Oksidleyici olarak brom kullanarak tetrazolyum tuzlarına yükseltgenmesi, Hegarty ve çalışma grubu tarafından detaylı olarak incelenerek reaksiyonun yürüyüşü hakkında bir mekanizma önerilmiştir:



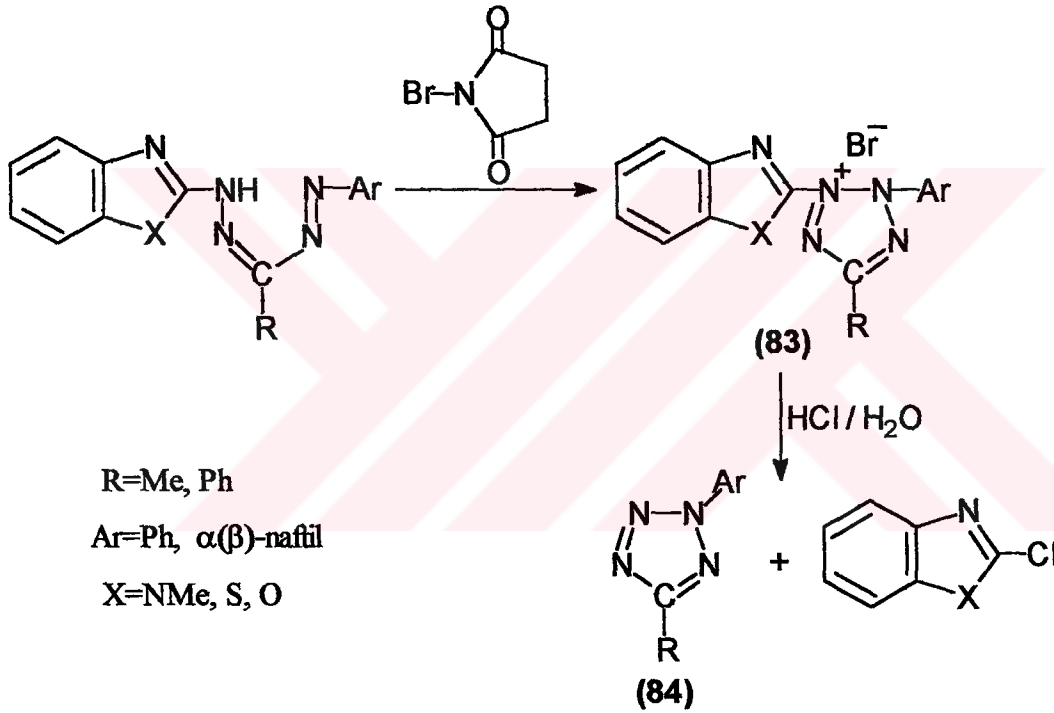
Başlangıçta yükseltgenin formazanın karbon atomuna elektrofilik saldırısı ile stabil **81a-81d** iyonlarını vermek üzere gerçekleşmektedir. Ar' üzerindeki substituentlerin araürünün toplam stabilizasyonuna nispeten büyük katkısı **81b** ve **81c**'nin önemli yapılar olduğunu göstermektedir. Proton kaybı bisazo maddesini (**81d**) verir ve bu arürün tautomerize olamaz, ancak kullanılan çözücülerde hızlı bir şekilde bromür iyonu kaybederek stabil azokarbokatyonu (**81e**) verir bu da çiklizasyonla **82**'yi meydana getirir. Eğer reaksiyonun yürüyüşü sırasında **81d** oluşuyorsa nispeten kısa ömürlüdür. Ortamın iyonik kuvvetini azaltmak suretiyle **81d** nin **82**'ye dönüşümünü yavaşlatmak mümkün olabilir. Reaksiyon son derece hızlı gerçekleşmesine karşın, formazanın spektrofotometrik bromun ise elektrometrik olarak izlenmesi mümkün olmuştur.

Böylece iyonik bir ortamda brom kullanılması formazanların oksidasyonu için yeterli bir yöntemi oluşturur. Gerçekten, reaksiyonun 1:1 yapısı nedeniyle elektron sağlayan brom, formazanların belirlenmesi için uygun bir yöntem olarak kullanılabilir. Bromun kullanıldığı bu örnekte serbest radikalden çok iyonik mekanizma önerilmesine rağmen diğer reaksiyonlar kullanıldığında (örneğin hava oksidasyonu) serbest radikal üzerinden ilerlediği izlenebilmektedir.





1-Hetarilformazanlar asidli ortamda kararsız olduklarından dolayı tetrazolyum tuzlarına dönüşümleri bromosüksinimid ile gerçekleştirilmiştir (Kuhn yöntemi). Tiyazolil, oksazolil, selenazolil ve benzazolilformazanlardan türemiş tetrazolyum tuzları (83) da kararsız olmaları nedeniyle arilformazanlardan ayrılmaktadırlar ve bunların elde edilmeleride Kuhn yöntemiyle yapılmıştır. Heterohalkanın elektronegatifliği benzotiyazolden benzoksazole doğru artarken kararsızlık özelliği daha da belirginleşir. Benzoksazoliltetrazolyum bromürler hemen hemen 2,5-disubstitue tetrazollerini (84) vererek bozdukları için izole edilememişlerdir. Daha kararlı olan benzotiyazoliltetrazolyum bromürler ve benzimidazoliltetrazolyum bromürler ise aynı disubstitue tetrazollerini ve 2-klorobenzazolilleri (benzimidazol durumunda izole edilmiş olan) vermek üzere asidik ortamda hidroliz olurlar:



Simetrik 1,5-dibenzimidazolilformazanlar ise bromosüksinimid ile reaksiyona girdikleri zaman tetrazolyum tuzları yerine büyük olasılıkla bromoaminleri oluştururlarki bu bileşiklerde toluen ya da asetonu bromlama özelliğine sahip olabilirler.

Tetrazolyum tuzları biyokimyada indirgen enzim aktivitesi indikatörleri olarak uygulama alanı bulmaktadır. Ayrıca organik kimyada şeker ve steroidler için indirgen reaktif, inorganik kimyada metallerin fotometrik belirlenmesi için analitik reaktifler olarak kullanılmaktadır. Tetrazolyum tuzlarının yaygın bir şekilde kalitatif indikatörler olarak kullanılmalarıyla rağmen kısmen kompleks kimyaları nedeniyle kantitatif kullanımlarında daha az başarı sağlanmıştır.



Polorografik çalışma, elektron spin rezonans (ESR) spektroskopisi ve klasik kimyasal deneyler olmak üzere her üç analiz yöntemi de formazan oluşumuna yol açan araürünlerin yapısı hakkında kısmi bilgi verirler. Nitroblue ve trifenil tetrazolyum tuzları için araürünlerin oluşumu üzerine sadece bazı kanıtlar gösterilmiştir. Nötral ve bazik sulu çözeltilerinde trifenil tetrazolyum iyonu ( $TT^+$ ), en az bir araürünün tetrazolinil serbest radikali ( $TT^*$ ) oluşumu ile basamaklı bir indirgenme üzerinden ilgili koyu renkli formazana geri dönüşümlü olarak gerçekleşir. Ortamın asidik olduğunda formazan yerine 1,2-dihidrotrifenil tetrazolyum klorür oluştuğu belirlenmiştir. Tetrazolyum tuzlarının sulu çözeltileri UV ışıkla ışınlandırıldığında disproporsiyonlaşarak eşdeğer miktarda formazan ve fotooksidasyon ürünü vermektedir. Benzer bir reaksiyon da karanlıkta ve kuvvetli bazik ortamda meydana gelmektedir.

Schiavone ve Hassan, tetrazolyum bileşikleriyle süperoksid dismutos aktivitesi ve bağlı enzim miktarının belirlenmesi için yaptıkları çalışmada bir yöntem önermişlerdir. Yöntemin esası, üzerinde koloni bulunan filtre kağıtları hücresel enzimlerin katı bir matrikse diffüzyonunun sağlanması için agar plakalar üzerine yerleştirilerek süperoksid dismutos aktivitesini belirlemek için bir nitroblue tetrazolyum tabakası uygulanır. Aktivitesi olan koloniler, koyu formazan back grounduna (zemine) karşı renksiz (akromatik) bölgeler oluşturulmak suretiyle bireysel Escherichia Coli kolonilerinde süperoksid dismutaz varlığı ve bağlı enzim miktarı belirlenmektedir.

Van Norden ve ekibinin, insan eritrositlerinde glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinin belirlenmesi için geliştirdikleri çalışmanın esası son reaksiyon ürünü tarafından floresansın giderilmesine dayalı olarak enzim reaksiyonlarının akış sitoflorometrik analizine dayanmaktadır. İnsan eritrositlerindeki glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) aktivitesini sitokimyasal olarak gösterilmiş ve hücre başına son reaksiyon ürünü (formazan) miktarı, glutaraldehid fiksasyonu ile oluşturulan floresansın giderilmesiyle indirekt olarak belirlenmiştir. Formazan doza bağlı olarak floresansı yok eder. Yöntem G6PD eksikliğini belirlemek için kullanılmıştır. Heterozigot ve hemi(homo)zigot eksikliği aşırı lyonizasyon durumunda bile kolaylıkla belirlenebilir. Enzimlerin son reaksiyon ürünleri tarafından floresansın giderilmesi prensibi hücrelerdeki enzim aktivitesinin akış sitoflorometrik analizine uygulanabilir.

Shiga ve çalışma grubunun yapmış olduğu çalışma, insan serumunda dehidrojenaz aktivitesinin saptanması için kabul edilen en yaygın olanı spektrofotometrik metoddur ki bu NAD, tenazın metosulfat (PMS) ve substrat varlığında formazan boyalarını indirgeyen tetrazolyum tuzlarının renk reaksiyonunu temel almaktadır. Tetrazolyum tuzlarından oluşturulan formazan boyalarının

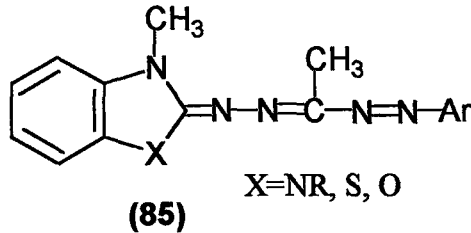


suda çözünmemesinden dolayı sürekli ölçümlerdeki kadar manuel spektrofotometrik ölçümlerde de problemlere neden olurlar. Bazı problemler surfaktanların kullanımı ile giderilebilir. Fakat ana çözelti için bu problem yeni tetrazolyum tuzlarının suda çözünebilir formazan boyaları oluşturmasına neden olabilir. Bu olay 3-(4,5-dimetil-2-tiyazolil)-2,5-difenil tetrazolyum bromürün piridin analogu olan PDTPT'nin sentezi ile ilgilidir. PDTPT'nin indirgenmesi sonucu oluşan formazan boyaları piridin grubunun varlığından dolayı asidik çözeltileri suda çözünerek bilirubinin ki gibi 539 nm de absorpsiyon özelliği göstermektedir. İnsan serumunda LDH aktivitesinin (laktot dehidrojenaz) saptanması bu yöntemle mümkün olabilmektedir.

Formazanların tetrazolyum tuzlarına dönüştürülmesi;  $\text{Br}_2$ ,  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{HNO}_2$ ,  $\text{HClO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{+2}$ ,  $\text{HgO}$ ,  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{NaBF}_4$ ,  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{NBS}$ ,  $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ ,  $\text{PbO}_2$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{Tl}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ , izopentil nitrit, halojeno-amidler, t-butilhipohalojenür, izoamil nitrit, tetra etil amonyum-(perklorat, tetraflorat, bromür, toluen p-sulfonat) gibi reaktifler ile yapılabilmektedir.

### 1.6.2. Alkillenme ve verdazil radikallerinin elde edilmesi [6, 26, 64-69]

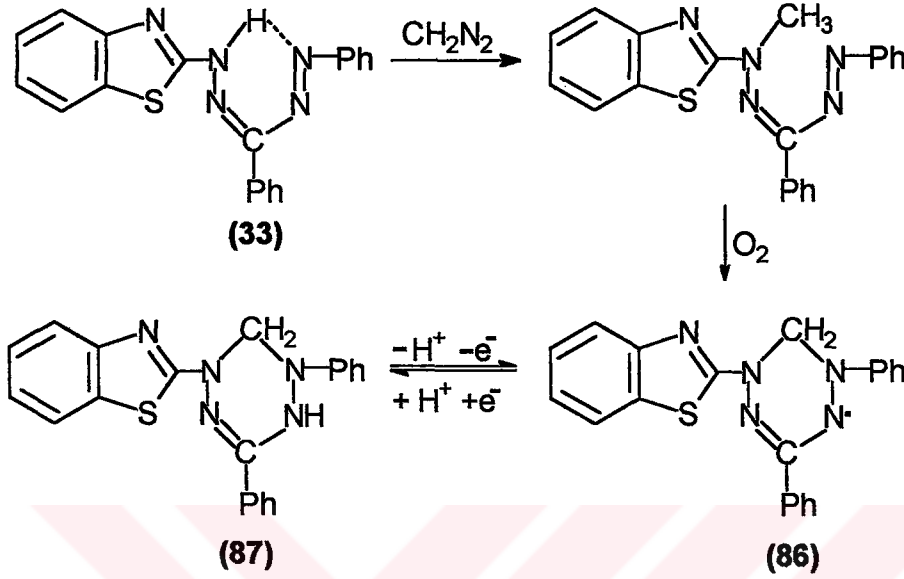
Asimetrik hetarilformazanların tautomerik değişimlerini ve reaktifliklerini incelemek amacıyla 5-aril-1-benzazolil-3-metilformazanların alkollü bazik ortamda metil iyodür ile gerçekleştirilen metillendirilmeleri, benzazol halkasındaki metil grubu içeren türevlerin oluşumlarına yani tautomerik imino-şeklin sabitleşmesine yol açmıştır:



Triarilformazanların oksidatif metillendirilmeleri ve koyu renkli serbest radikallerin (verdazil radikalleri) oluşumuna ilişkin Kuhn ve Neugebauer tarafından başlatılan ve daha sonra sürdürülen çalışmalar çelat hetaril formazanlar için de özel bir ilgi alanının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Örneğin, çelat yapıları **33** ve **34** nolu bileşiklerinin metiliyodür ile metillendirilmeleri sonucu **85** bileşiğine benzeyen metil türevleri elde edilmiştir. Bununla beraber amino-imino tautomerleşmesi yapabilen formazanlarda verdazil radikallerinin oluşum olasılıklarının sınırlı oldukları belirtilmiştir. Nitekim, diazometanın benzendeki çözeltisi ile yapılan metillendirme ve bunu takiben havadaki otooksidasyon sonucu, sadece **33** bileşiği yani

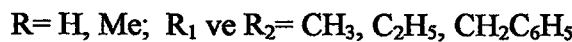
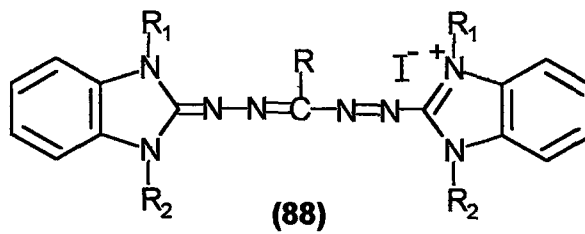


aromatik karakteri en fazla olan heterohalkaya (benzotiyazol) sahip formazan kullanıldığında koyu yeşil kristaller halinde paramagnetik bir bileşiğin elde edilmesi mümkün olmuştur. Yapılan analizler, ESR ve UV spektrumları, leuke-baz (87)  $\rightleftharpoons$  verdazil (86) yükseltgenme-indirgenme geçişleri bileşiğin yapısının 1-benzotiyazolil-3,5-difenilverdazil (86) olduğunu doğrulamıştır:

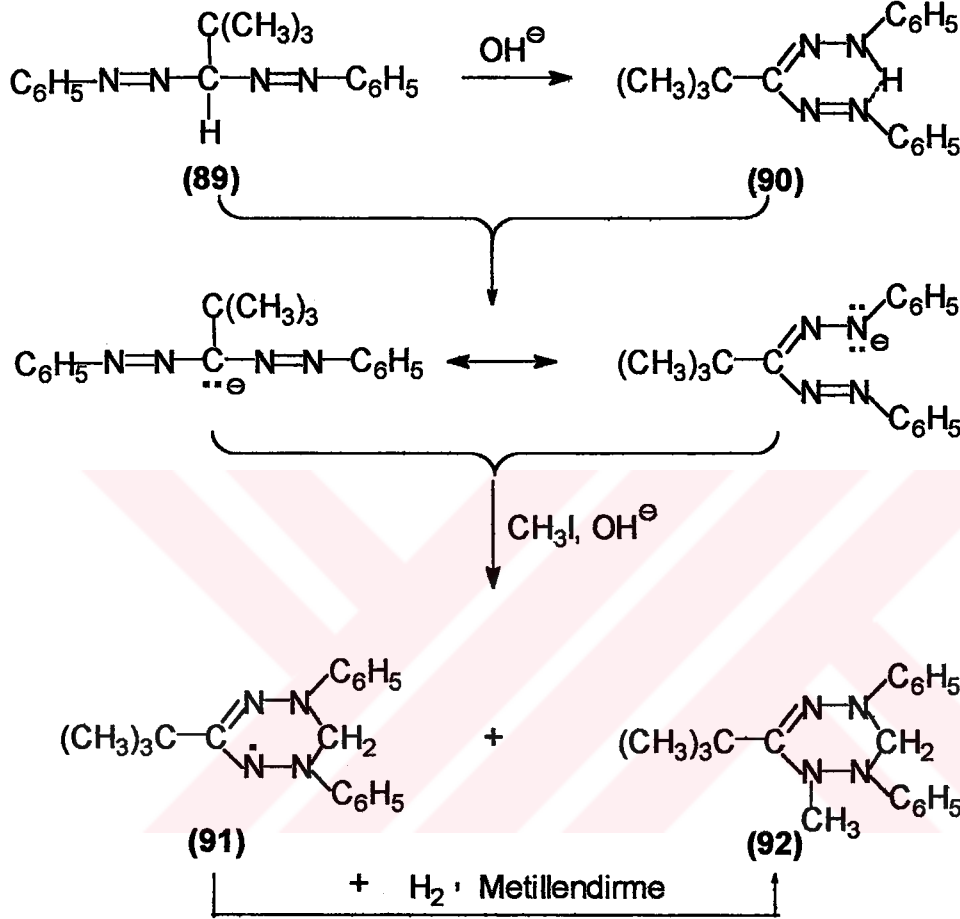


Heterohalkanın tautomerleşmeye katılmadığı hetarilformazanlar (52 ve 53 bileşikleri) ya da 3-hetarilformazanlarda da, verdazil radikallerinin sentezleri için geniş olanakların bulunabileceği tahmin edilmektedir.

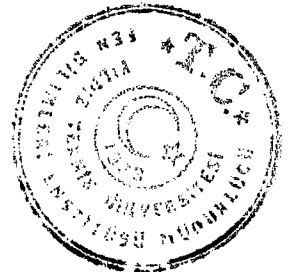
Simetrik 1,5-dibenzimidazolilformazanların alkillenmeleri tamamen değişik bir tarzda gerçekleşir. Bu formazanların dimetilformamid içinde bir alkil iyodür ile reaksiyonları sonucunda güzel kristaller halinde menekşe renkli bileşikler oluşmaktadır. Hernekadar bunların görünür bölgedeki spektrumları, başlangıç formazanların hidroklorürlerinin spektrumlarından güçlükle ayırdedilebiliyorsa da yapılan analizler bu bileşiklerin formazanların alkil türevlerinin iyodürleri olduklarını ortaya çıkarmıştır. Bütün bu işlemler sonucunda bu ürünlerin benzimidazolden türemiş tetraazapentametinsiyaninler (88) oldukları ve Hünig'in azasiyaninlerine (72) benzedikleri belirtilmiştir:

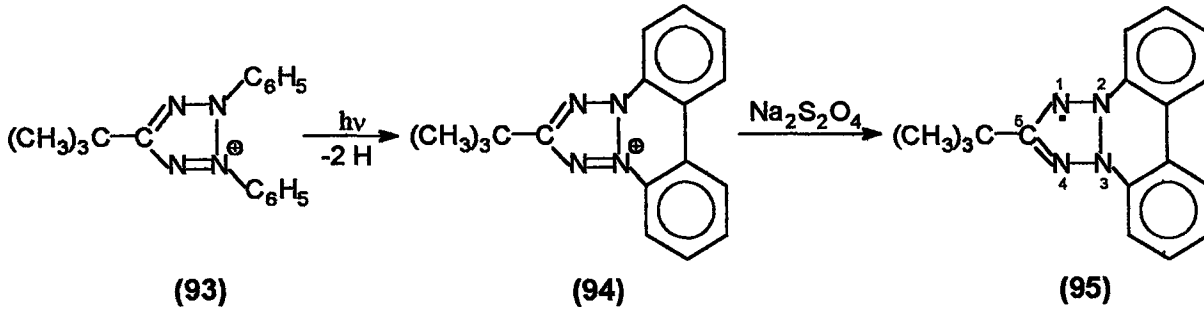


Örneğin, dimetilformamid içerisinde **89** veya **90**'ın anyonu metiliyodür ile hızla mavi-yeşil verdazil (**91**) ve yan ürün olarak 2-metil-3-tert-butil-1,5-difenil-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4,5-tetrazine (**92**) dönüşmektedir. Leukoverdazilin (**91**) hidrojenlenerek metillendirilmesi sonucuda metil-bileşiği (**92**) elde edilmektedir. Verdazil oluşumunun gösterildiği aşağıdaki şemada ara reaksiyonlar (sarı N-metilformazan → renksiz leukoverdazil) dikkate alınmamıştır.



Ayrıca, Neugebauer ve Küchler, 1,5-difenil-3-tert-butylformazanın (**90**) nitrik asid ile yükseltgenmesi sonucu oluşan tetrazolyumnitratin (**93**) ışıklandırılmasıyla 5-tert-butil-2,3-[2,2'-bifenilen]-tetrazolyum nitrata (**94**) dönüştüğü ve sodyumditionit ile muamelesi ile de koyu mavi 5-tert-butil-2,3-[2,2'-bifenilen]- $\Delta^4$ -tetrazolinil-1 radikaline (**95**) ( $\lambda_{\text{max}} = 608 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon \gg 2000$ ) indirgenildiğini tanımlamışlardır.





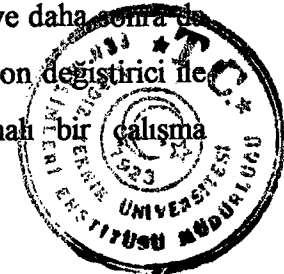
### 1.6.3 Koordinasyon bileşikleri ile kompleks oluşturma [6, 10, 11, 21, 29, 67, 70-78]

Metallerle kompleks oluşturma yeteneği formazanların hemen hemen en karakteristik özelliğidir. Formazan bileşikleri, ağır metaller ile (örneğin: bakır, kobalt ve nikel) koyu renkli, iyi kristallenen kompleks bileşikleri oluşturmaya yatkındırlar. Bu konu Hunter, Jerchel, Fischer, Wizinger ve. Biro tarafından ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

Arilformazanlardan, 1,5-difenil-3-metil-, 1-fenil-5-p-tolil-3-metil- ve 1-p-tolil-5-fenil-3-metil formazanlar hazırlanarak  $\text{Ni}^{+2}$ ,  $\text{Hg}^{+2}$ ,  $\text{Zn}^{+2}$  metallerinin benzen ve piridin içerisinde kompleks oluşumları Irving ve arkadaşları tarafından ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Diamanyetik özellik gösteren  $\text{Ni}^{+2}$  ile bis-kompleks oluşturulduğu halde  $\text{Hg}^{+2}$  ve  $\text{Zn}^{+2}$  ile oluşturulmadığı, oluşan nikel kompleksinin de hem bozulmuş düzlemsel hem de büyük oranda bozulmuş tetrahedral konfigürasyonunda azot atomlarının merkez metal atomu çevresinde altı üyeli çelat halkası içerdiği belirtilmiştir.

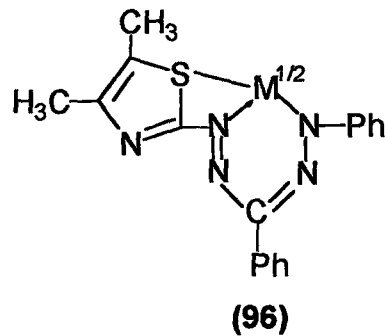
Bazı formazanların Ni-komplekslerinin birbirinden ayırt edilememesi izomer formazanların farklılaşamayacağını gösterir. Bu amaçla +M-substitusyonunda bir farklılığın olabileceği düşüncesiyle birçok formazan sentezlenerek Ni-kompleksleri oluşturulmuştur. Örneğin, mezo konumunda fenil halkasındaki p-pozisyonunda brom, klor-substituenti içeren benzer erime davranışı gösteren bileşiklerin kompleksleri ile farklı erime davranışı gösteren metil-substituentli kompleksleri, Debye-Schever-Diyagramı ve IR spektrumunun birbirini tutmamasından dolayı formazanların farklılaştırılması, yük yoğunluğu dağılımındaki asimetriden ve önceden kristalize olmuş bileşiklerin spektrumlarından tanınmaktadır.

Karışım halindeki Pt(IV), Pd(II) ve Ag(I) gibi asal metalleri çelat oluşturmak ve daha sonra da serbest hale geçirerek birbirinden ayırmak amacıyla Grote ve ekibi, sıvı anyon değiştirici ile kombine edilmiş formazanlarla ekstrakte edilebilirliği üzerine karşılaştırmalı bir çalışma



yapmıştır. Ayrıca, iyon çiftleri oluşturan kuarterner amonyum kationları ve sulfolanmış bir formazanın ekstraksiyon özellikleri, sulfolanmamış bir formazanın iyon çiftleri ile çözücü ortamlarında karşılaştırılmıştır. Pb(II) ve Ag(I)'in diklorometanda, kombine sistemle sulfolanmış formazanın yerdeğiştirilmesiyle renkli anyon değıştirici olarak davranmasına karşın, toluen içinde sulu ortamdan metal formazan çelatları olarak ekstrakte edilebilmiştir. Bu yöntemle Pb(II)'nin aşırısı Pt(IV)'den ve Ag(I)'in Cu(II)' den rahatlıkla ayrılabildeği belirtilmiştir. Bu metodun avantajı da kompleks oluşturarak ayrılan metaller serbest hale geçirildikten sonra ekstraktantın rejenere edilerek yeniden kullanılabilir hale getirilmesidir.

Hetarilformazanlar metallerle moleköl kompleksleri ya da  $MN_4$  koordinasyon birimli çelat komplekslerini oluştururlar. Kompleksin türü (moleköl ya da çelat)  $MX_n$ ' in özelliğine ve sentez koşullarına bağlıdır. İki değerlikli metallerin  $MN_4$  koordinasyon birimli çelat komplekslerinin en belirgin özelliği kare düzlemsel bir konfigürasyona sahip olmalarıdır. Bu özellik hetarilformazanların metal çelat komplekslerinde de görölmektedir. Bununla beraber hetarilformazanların  $MN_4$  koordinasyon birimi içeren metal çelatları arasında düzlemsel olmayan yapıda bileşiklerde bulunmuş ve bu bileşiklerin katı halde iken polimerik oktahedral, çözeltide ise tetrahedral yapıda olabilecekleri belirtilmiştir. 1966 yılında birbirinden bağımsız olarak yapılan iki çalışmada aromatik formazanları düzlemsel olan metal çelatlarının aksine, N-azolilformazanların nikel çelat komplekslerinin paramagnetik özellik taşıdıkları ve bu nedenle de düzlemsel olmayan yapıya sahip oldukları açıklanmıştır. Bu çelat komplekslerin paramagnetik özellikleriyle ilgili olarak Garnovskii ve arkadaşları bu özelliği komplekslerin kristal halde polimerik oktahedral ( $MN_6$ ) ve çözeltide ise tetrahedral konfigürasyonları ( $MN_4$ ) ile açıklarken Pyl ve Meyer paramagnetizm özelliğini  $MN_4S_2$  koordinasyon birimli bir molekölüçü oktahedral konfigürasyona (96) bağlamışlardır:

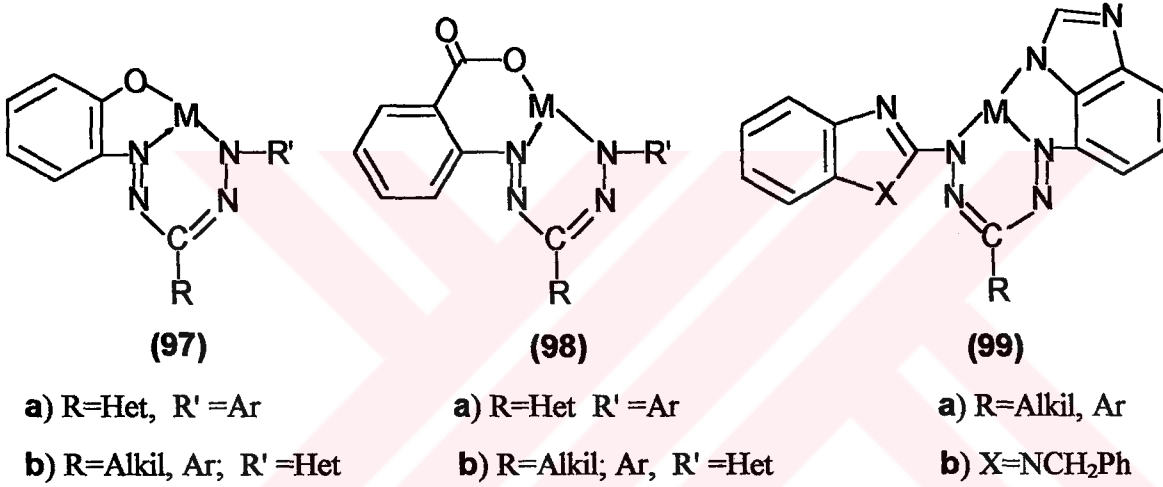


Daha sonra azolilformazanların,  $Cu^{+2}$ ,  $Ni^{+2}$  ve  $Co^{+2}$  çelatlarının magnetik ve polar özelliklerine ilişkin yapılan bazı çalışmalar ışığında; hetarilformazanların  $Co^{+2}$  çelat kompleksleri için Pyl ve



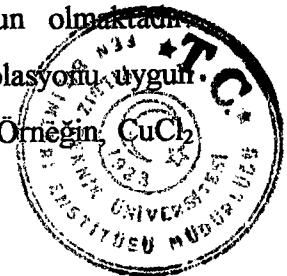
Meyer'in M-N ve M-S bağlarını içeren moleküliçi oktahedral yapının (96) reddedilmesine yol açmıştır. Heterilformazanların metal çelatlarının kristal halinde iken polimerik bir oktahedral konfigürasyon içerdikleri, bu durumun da magnetik ölçümlerin yanısıra azollerin moleküllerarası M-N bağları oluşturma eğilimleri ile uyum sağladığı belirtilmiştir.

Birçok durumda metal çelatları  $M(L-H)_2$  bileşiminde iken,  $SnCl_4 \cdot 2L$  şeklinde gösterilen kalay tetraklorür komplekslerinin dışındaki moleküler komplekslerin hemen hemen tümü  $MX_n \cdot L$  bileşimine sahiptirler. Bununla beraber, 1-(benzimidazol-2-il)-5-(benzimidazol-4-il)formazan türevlerinde olduğu gibi 2:1 çelat komplekslerinin yanında  $(ML-H)_2$  şeklinde gösterilen 1:1 metal çelatlarının da oluşumu o-hidroksi ve o-karboksiheterilformazanların karakteristik bir özelliğidir.



Yukarıda tartışılan çelat komplekslerin aksine, o-karboksiiarilformazanların komplekslerinde olduğu gibi N-(o-karboksifenil)-N'-heterilformazanların nikel çelatları (98-b) da benzer diamagnetik özellik taşırlar ve düzlemsel bir yapı içerirler.

Moleküler kompleksler ( $MCl_n \cdot mL$  n=2, 4; m=1, 2; L=formazan) metal klorürlerinin uygun çözücüde soğukta gerçekleşen reaksiyonlarından elde edilmişlerdir. Genellikle etil alkol, aseton ve dimetilformamid gibi çözücüler metal çelatların hazırlanması oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Çelat komplekslerinin sentezlerinde kullanılan tuzların seçiminde ise genellikle metallerin tuzları yerine asetatları kullanıldığında en başarılı sonuçlar alınmıştır. Metal asetatları, metal çelatlarının  $M(L-H)_2$  yanı sıra meydana gelen  $M(L-H)_2 \cdot nMX_2$  türündeki moleküler katılma ürünlerinin oluşumlarının önlenmesi açısından da uygun olmaktadır. Metallerin tuzları kullanıldığında oluşan katılma ürünlerinden kompleksin izolasyonu uygun çözücü (kompleks oluşturucu özelliğe sahip) kullanılarak mümkün olmaktadır. Örneğin,  $CuCl_2$



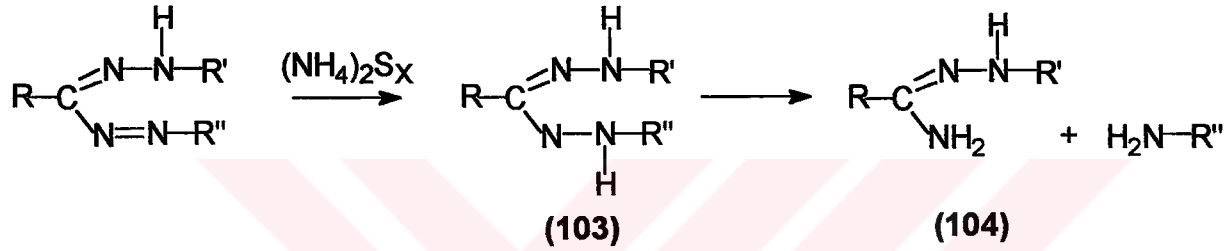




konumunda farkedilebilir bir değişikliğe neden olmaz. Diğer taraftan, açık-zincir yapılı formazanların metal çelatlarının infrared spektrumları ile karşılaştırıldığında, metalin bir fonksiyonu olarak, metal çelatların C=N dalga sayılarının önemli derecede azaldığı görülmüş ve bu azalmanın kobalt kompleksleri için en yüksek değerde olduğu belirtilmiştir.

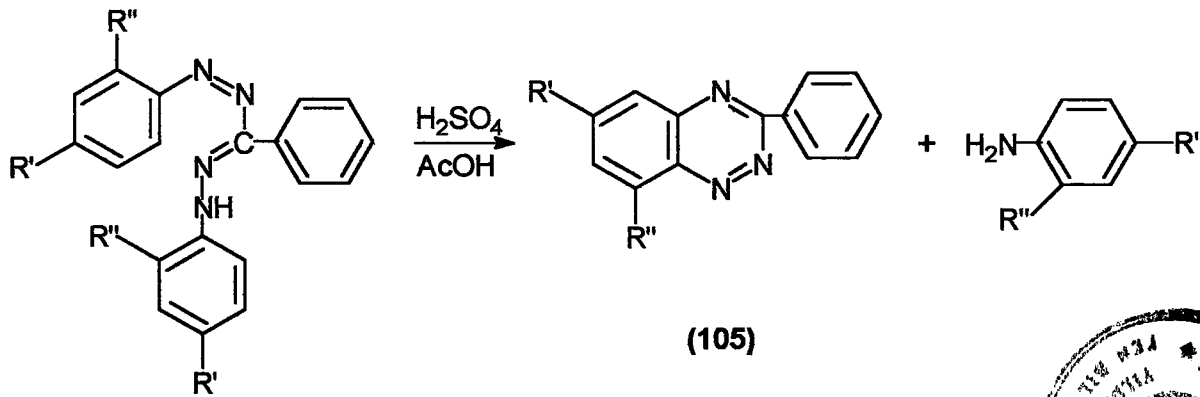
#### 1.6.4 İndirgenme [10, 12, 26]

Formazanlar, amonyum sülfür ya da palladyumlu baryum sülfat kullanılarak katalitik olarak renksiz hidrazidinlere (103) indirgenerek daha ileri olarak aril-aminlere ve N-arilamidrazonlara (104) dönüşürler:

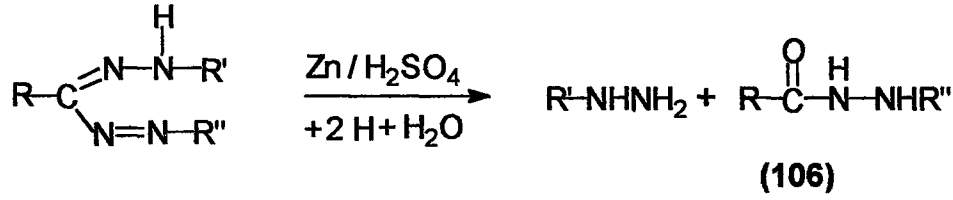


Pekçok formazanlar daha ileri indirgeme reaksiyonuna uğrayarak amin, hidrazin ve amidleri verirler. Kontrollü indirgenme kalay klorür ile yapılabilmektedir. Örneğin, formazan molekülüne bir etki olmaksızın substitue aromatik nitro gruplarını amino gruplarına indirgeme mümkün olmaktadır.

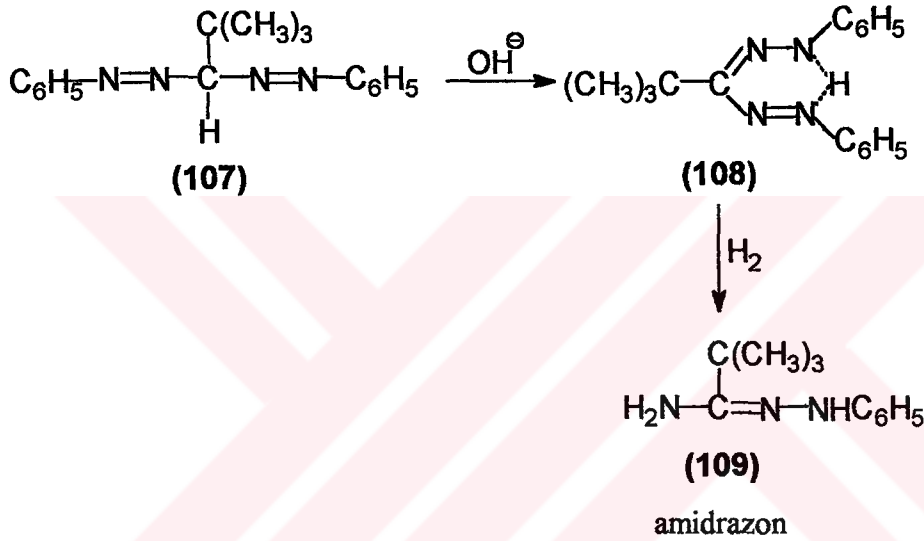
Formazanlar genellikle alkali bazik ortamda dayanıklı olmasına karşın, asidlerle bozunmaya uğrarlar. Ilıman minarel asidlerle pekçoğu yüksek verimde benzotriazinleri (105) oluşturmaktadırlar:



Zn tozu katalizörlüğünde  $H_2SO_4$  ile iki hidrojen atomu alınması ve aynı zamanda hidrazinden hidrazon ayrılmasıyla asidhidrazid (**106**) oluştururlar.



Pd/BaSO<sub>4</sub> ile hidrojenlenmede anilinde çözünen **107**, 5-6 mol H<sub>2</sub> almasıyla parçalanmasına karşılık **108** 2 mol H<sub>2</sub> alarak C-alkil- ve C-arilformazanlar gibi aynı şekilde amidrazon (**109**) oluşturur:



### 1.7 Kullanım Alanları [6, 10, 11, 18, 22-28, 44, 45, 50, 60, 67]

Formazanlar içerdikleri azohidrazon,  $-\text{N}=\text{NC}=\text{NNH}-$ , karakteristik grubu nedeniyle boyarmaddeler, biyoindikatörler, ligandlar ve analitik reaktifler olarak organik kimya, analitik kimya, biyo kimya ve biyolojide geniş uygulama alanları bulmaktadır. Hetarilformazanlar ve bunların türevleri boyarmadde olarak da büyük öneme sahiptirler. Nitekim, hidroksil ve karboksil gruplarını içeren formazanların koyu renkli iç komplekslerinin doğal ipek boyarmaddeleri olarak patent hakları Ciba ve Geigy firmaları tarafından alınmıştır. Ayrıca dikloropirimidinil substituentlerini içeren formazanların bakır kompleksleri kullanılarak selüloz elyafı için dayanıklı olan boyalar üretilmiştir. Hetarilformazanlar fotokromik ve termokromik boyarmaddeler ve pH indikatörleri olarak da önemli olabilmektedirler. Bu nedenle hetarilformazanların analitik kimyadaki uygulamaları ile ilgili çalışmalar hızla bir şekilde



gelişmektedir. Tautomerleşme yeteneğine sahip olan 1-hetarilformazanların etkin birer analitik reaktif olarak kullanılabilmesi açısından oldukça geniş olanaklar bulunmaktadır. Gerçekten de nikel, bakır, çinko ve kadmiyum gibi iki değerli metallerin 1-hetaril-3,5-difenilformazanlarla (hetaril=tiyazolil, oksazolil ve piridil) oluşturdukları kompleksler ile ilgili spektrofotometrik çalışmalar yapılmıştır. Diğer taraftan 1-benzazolil ve 1,5-dibenzimidazolilformazanların bakır, gümüş, nikel, çinko, civa, kadmiyum ve talyum gibi metaller için uygun analitik reaktifler oldukları bulunmuştur.

Formazanların spesifik olarak kullanıldığı bazı çalışmalara aşağıdaki örnekler verilebilir. Bieniarz ve arkadaşlarının  $\beta$ -laktamazın homojenlik olarak belirlenmesi için yapılan çalışmanın esası,  $\beta$ -laktamazın başlattığı redoks reaksiyonu nedeniyle açığa çıkan rengin kinetik ölçümüne dayanmaktadır.  $\beta$ -Laktamaz halkasının enzim katalizli hidrolizinden sonra tiyolat iyonu elimine olarak suda çözünen renksiz tetrazolyum tuzlarını renkli, suda çözünmeyen formazan bileşiğine indirger. Reaksiyon hızının elektron taşıyan 5-metilfenazinyum metilsulfat konsantrasyonuna, sefalosporin substratının C3 tiolat substituentinin  $PK_a$ 'sına ve tetrazolyum tuzlarının indirgenme potansiyeline bağlı olduğu bulunmuştur. Bu kinetik yöntemin duyarlılığı çok yüksek olup yaklaşık  $3 \times 10^{-10}$  M (30 mM)' dir. Analiz süresi çok kısa ve 2-5 dakika arasındadır. Bu yöntem bakteriyel kolonilerdeki ve  $\beta$ -laktamazın etiket olarak kullanıldığı enzim immuno ölçümlerindeki  $\beta$ -laktamazın hızlı belirlenmesi için uygundur.

Gaz halindeki eser miktarda formaldehidi belirlemek için kullanılan spektrofotometrik yöntemlerden biri de formazan boyaları ile yapılanıdır. Formazan boyaları, formaldehidin oksidleyici varlığında aromatik hidrazinlerle oluşurlar. Reaksiyon spesifik olmamasına rağmen özellikle aldehidlerin belirlenmesi için uygun bir yöntemdir. Aldehidlerin potasyum heksaziyanoferrat(III) varlığında fenil hidrazinle reaksiyonu sonucu stabil olmayan kırmızı boya oluşturarak havadaki formaldehidin belirlenmesi için uygulanmıştır. 2-Hidrazinobenzotiyozol (HBT), formaldehid için uygun bir reaktif olarak görülmüştür. Reaksiyonun bir kromojen oluşturduğu düşünülmektedir. Yöntem kromotropik asid yönteminden daha duyarlıdır, fakat oksidasyon zamanı kritik ve renk son seyreltme aşamasından sonra sadece 20 dakika stabildir. Bazı örneklerin analizinden sonra araştırmacılar bunu sınırlayıcı bulmuşlardır. 3-Metil-2-benzotiyazol hidrazon hidroklorür (MBTH), yükseltgen olarak demir(III) klorür-sulfanik asid karışımı varlığında benzer reaksiyon verir. Oluşan kromojen iki absorpsiyon maksimumuna sahiptir ve bu konuda iki yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan biri molar absorptivitenin yüksek olduğu 670 nm'deki ölçümleri kapsamaktadır, fakat bulanıklığı gidermek için aseton



katılmalıdır. İkinci yöntem ise aseton katılmaksızın 627 nm'den daha düşük absorpsiyon maksimumu ölçülmesine dayanmaktadır. Reaktif, aldehidler için grup reaktifi olarak elde edilebilen en duyarlı spektrofotometrik reaktiflerden biridir. Aromatik aminler ve imino heteroçiklik bileşiklerden etkilenir. Derişik sülfürik asid varlığında MBTH kompleksi parçalanır ve MBTH ile kromotropik asid yöntemlerinin aynı örnekteki toplam aldehid ve formaldehidin birlikte tayini için uygulandığı bir teknik olarak önerilmektedir.



## 2. YÜKSELTGEN OLARAK KULLANILAN SELENYUM DİOKSİD

### 2.1 Genel Bilgi [10, 79-87]

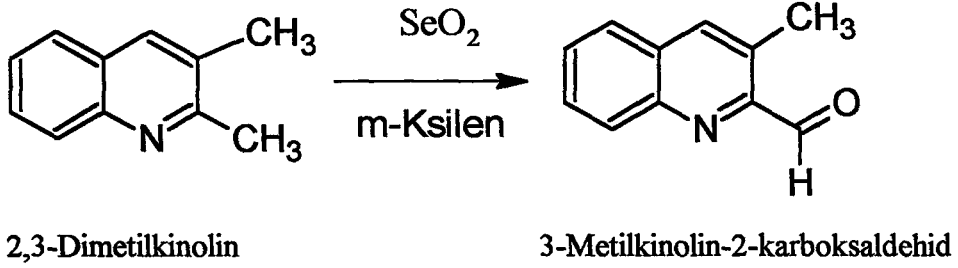
Selenyum dioksit ( $\text{SeO}_2$ ) ve selenitlerin değişik bileşikler vasıtasıyla selenyuma indirgenmesi reaksiyonları 1900'lü yıllara kadar birçok araştırmacı tarafından incelenmiş olmasına rağmen, organik bileşikler üzerinde selenyum dioksitin yükseltgeme özelliği ilk defa 1930-1932 yılları arasında Riley tarafından yapılmıştır. Bu tarihten itibaren yapılan yayınlarla doymamış hidrokarbonlar, aldehydler, ketonlar, heteroçiklik azot bileşikleri, terpenler, steroller, yağ asitleri ve diğer doğal ürünlerden elde edilmesi zor yeni bileşiklerin hazırlanmasında oldukça geniş bir uygulama alanı bulmuş olup 1945'e kadar Dupont, Hirayama, Kratzl, Linstead, Mayor, Melnikov, Naves-Igolen, Sa, Stein ve Weygang tarafından tekrar tekrar araştırılmıştır. Selenyum dioksit, artan önemi nedeniyle karbonil, karboksil ve bunların ilgili türevlerinin, olefinik, asetilenik ve diğer doymamış sistemler gibi aktifleyici gruplara bağlı olan karbon-hidrojen bağlarının oksidasyonunda yükseltgen olarak organik kimyada geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Zira, yükseltgen olarak kullanılmakta olan yaklaşık yirmibir reaktifin [ $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ,  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{CrO}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CrO}_3(\text{Pyr})_2$ , PCC, PDC,  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{HIO}_4$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{SeO}_2$ ,  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{RuO}_4$ ,  $\text{MnO}_2$ , MCPBA,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{COOOH}$  ve Çikloheksanon/ $\text{Al}(\text{OR}_3)$ ] arasında yer alan **selenyum dioksit** organik bileşikler için seçimli bir yükseltgen olarak bilinmektedir.

Selenyum dioksit, geniş bir sıcaklık aralığında ılımlı bir yükseltgeme reaktifi olarak kullanılmaktadır. Normal sıcaklıklarda yapılan bu spesifik oksidasyon sırasında, bitişindeki karbonil ya da aldehid grubu, veya benzen çekirdeği ile aktive edilmiş olan metil veya metilen gruplarını içeren aromatik veya heterohalkalı sistemler çözücü sistemine veya kullanılan selenyum dioksit miktarına bağlı olarak karşılık gelen aldehid veya asidlere yükseltgemektedirler. Bu reaksiyonların bazıları, oda sıcaklığında güneş ışığı ya da ultraviyole ışığın etkisiyle dahi başarılabilmektedir. Reaksiyon glasiyel asetik asid, asetik anhidrit ve bazen de alkollü ortamda sadece alkol basamağında kalmaktadır.

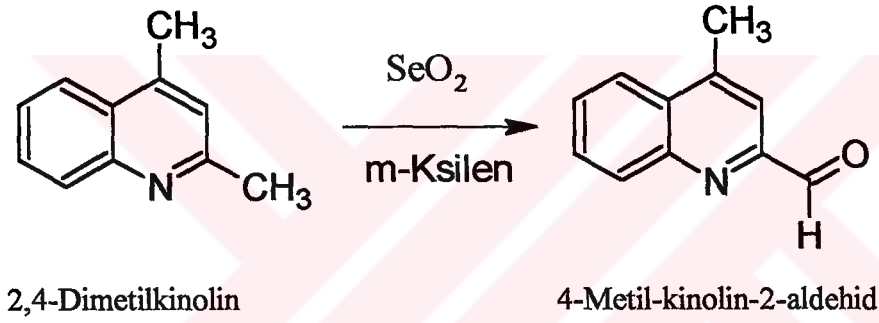
Bu tür yükseltgenme reaksiyonları, azot içeren heterohalkalı bileşiklerde karboçiklik bileşiklere oranla daha fazla önem kazanmış olup bitişik azot atomları metilen veya metil grubunun oksidasyonunu aktive etmektedir. Halka azotu, bileşiğin genellikle azota göre orto ve para konumlarındaki metil gruplarını aktive ederler. Bu nedenle saldırı, heteroatom içermeyen



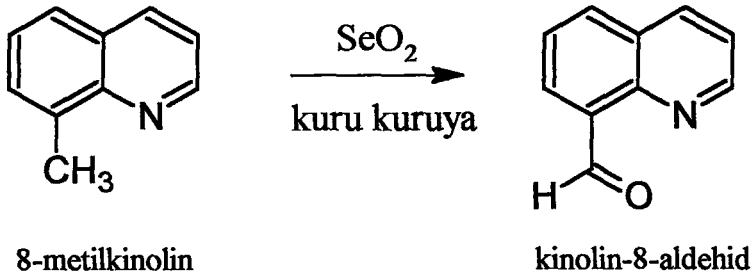
aromatik bileşiklere oranla daha kolay meydana gelmektedir. Piridin ve kinolinlerde 2-metil grupları 3- ve 4-metil gruplarından, 4-metil gruplarında 3-metil gruplarından daha aktiftirler. Örneğin, 2,3-dimetilkinolinin selenyum dioksit ile oksidasyonundan 3-metilkinolin-2-karboksaldehid oluşurken:



2,4-dimetilkinolinden, 4-metilkinolin-2-karboksaldehid meydana gelmektedir:

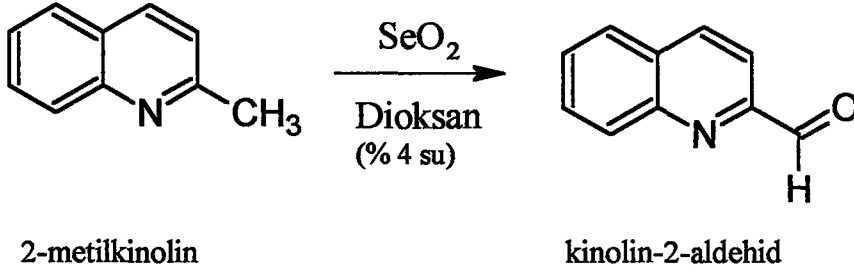


Selenyum dioksit, alkoller ve benzeri hidroksilli çözücülerden farklı olan organik solventlerde çözünmez ya da çok az çözünür. Birçok durumda organik bileşikleri, selenyum dioksit ile doğrudan doğruya ısıtmakla yükseltmek mümkün olurken;



bazen de küçük miktarda su içerisinde çözmek suretiyle uygun çözücüde homojen çözeltileri hazırlanarak da oksidasyonu gerçekleştirilebilir:





## 2.2 Selenyum Dioksit ile Yükseltgenme Reaksiyonlarını Etkileyen Faktörler [88]

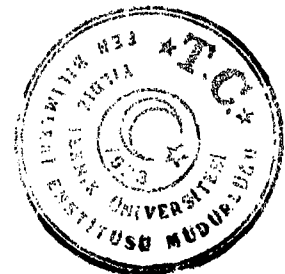
Selenyum dioksit yükseltgemeleri, nispeten yapılması kolay olan reaksiyonlar olmalarına rağmen selenyum dioksit, selenöz asit ve yükseltgenme reaksiyonlarından elde edilen selenyum içeren bileşikler büyük bir dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü selenyum bileşiklerinin fizyolojik etkileri arsenik bileşiklerine benzer. Bazı organoselenyum bileşikleri diğer organometallerin yüksek toksisitesine sahiptir. İnorganik selenyum bileşikleri deri iltihabına sebep olabilirler. Uzun süreli temaslarda cildde solukluk, sinirlilik, depresyon ve sindirim rahatsızlıklarına rastlanılmıştır. Deriye temas eden katı selenyum dioksit ya da çözeltileri derhal akan suyla yıkanmak suretiyle giderilmelidir. Dokulara temas etmesi halinde tırnakların altında ve etrafında fazla ağrı hissedilir ve etkilenen kısımlarda çöken selenyumdan dolayı kırmızı lekeler oluşur.

Selenyum dioksit ile yükseltgenmelerde birçok faktörün gözönünde tutulması gerekir. Beklenen oksidasyon ürünlerinin verimleri çoğunlukla düşük olduğundan uygun koşullar altında çalışılırsa verimlerin daha yüksek olabileceği görülür.

Reaksiyona giren maddelerin oranı, reaksiyon zamanı, sıcaklık, çözücü ve sistemdeki diğer maddelerin varlığı gibi değişkenler dikkat edilmesi gereken en önemli unsurlardır.

### 2.2.1 Çözücüler [79, 86, 88, 89]

Selenyum dioksit ile yapılan yükseltgenme reaksiyonlarında genellikle Çizelge 2.1'de verilen çözücüler kullanılmaktadır.





Çizelge 2.1 Selenyum dioksit ile yükseltgenmelerde kullanılan çözücüler [88]

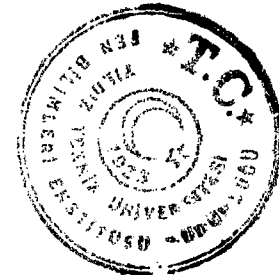
Amil alkol (n-, i-, ters- )	Asetik anhidrid	Asetik asid
Benzen	Bromobenzen	Butil alkol (n-, ters- )
n-Butil asetat	Deuteryum oksid	Dietilen glikol dimetil eter
Dietil eter	Difenil eter	Dimetil formamid
Dioksan	Etil alkol	Etil asetat
Etilen glikol	Dimetil eter	Fenetol
İzokinolin	Karbon tetraklorür	Klorobenzen
Ksilen	Metil alkol	Nitrobenzen
3-Pikolin	Piridin	Propil alkol (n-,i-)
Propiyonik asid	Su	Sülfürik asid
Tetrahidrofuran	Toluen	1,2,4-Triklorobenzen

En yaygın olarak kullanılan çözücüler, dioksan, asetik asid, asetik anhidrid, etil alkol, ters-butil alkol, piridin ve bunların değişik oranlarındaki karışımlarıdır.

Selenyum dioksitin alkoller, asidler, asid anhidridleri ve diğer bazı çözücülerle yükseltgen olarak kullanılacak yeni selenyum bileşiklerini verdikleri unutulmamalıdır.

Yapılan birçok çalışmada, çözücünün yapısının selenyum dioksit yükseltgenmelerinden elde edilen ürünlere ve bunların verimlerine etkisi olduğu gözlenilmiştir. Bazı durumlarda kullanılan çözücü araürünlerle ya da işlem sırasında oluşan ilk ürünlerle reaksiyon verebilir. Bu nedenle, yükseltgenme için çözücü seçiminde bu özellikler gözönünde bulundurulmalıdır.

Alkenlerin yükseltgenmeleri genellikle etil alkol, etil alkol/su, asetik asid, asetik anhidrid ya da son ikisinin karışımlarıyla yapılır; çözücünün yokluğu ise patlamaya neden olabilir. Alifatik karbonil bileşikleri, çözücü olarak dioksan, etil alkol, büyük molekülü alkoller ve aromatik hidrokarbonların kullanıldığı ortamlarda selenyum dioksit ile dikarbonil bileşiklerine yükseltgenirler; buna karşılık büyük molekülü alkollerin asetik asidi ya da piridinli karışımlarında dehidrojene olurlar.



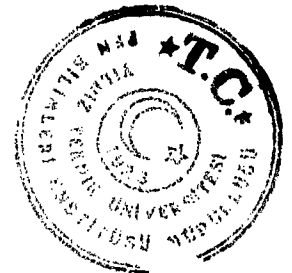
Toluen, ksilen, dioksan, asetik asid ve büyük molekülü alkoller özellikle heterohalkalı sistemlerde aldehid ya da asid elde etmek için kullanılmıştır.

Uygun metilkumarin türevlerinin yükseltgenmesi ile kumarinaldehidlerinin sentezleri hakkında yapılan sistematik bir çalışmada çözücü, reaktiflerin konsantrasyonu, reaktanlardaki substituentlerin konumları, sıcaklık ve ısıtma sürelerinin reaksiyonlarda önemli roller oynadıkları belirtilmiştir. Bu sentezlerde etil alkol, amil alkol, su, benzen, dioksan ya da toluen gibi çözücüler kullanıldığında her durumda başlangıç maddeleri reaksiyona girmeden tekrar geri kazanıldığı için, selenyum dioksidi çözmemesine rağmen, ksilen çözücü olarak seçilmiştir.

Selenyum dioksit % 95'lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de çözünmektedir ve bazı durumlarda oksidasyon amacıyla bu çözelti de kullanılmaktadır.

### 2.2.2 Sıcaklık, reaksiyon süresi ve diğer değişkenler [79, 80, 82 b, 88]

Daha öncede belirtildiği üzere sıcaklık, reaksiyon süresi ve diğer değişkenlerin selenyum dioksit ile yapılan yükseltgenmelerde reaksiyonun yürüyüşüne önemli etkileri olabilir. Genellikle şiddetli koşullar yükseltgenmeyi bir kademe ileriye götürmektedir. Örneğin, 2-, 3- ve 4-piridilmetanollerin yükseltgenmeleri 0.5 ve 1.0 mol selenyum dioksit ile sırasıyla dioksanda 80°C, piridinde 90°C ve çözücüsüz olarak 110-200°C arasında değişik zaman periyotlarında yapılmıştır. Çözücü kullanılmadan yükseltgenin aşırısı ile 2-piridilmetanolden 5 dakika ve 150°C de %80 verimle ya da 90 dakika ve 110°C de %85 verimle kendisine karşı gelen asidi elde edilmiştir. Eşdeğer veya aşırı miktardaki selenyum dioksit ile, dioksanlı ya da piridinli ortamda %86-90 verimle pikolinaldehid oluşmuştur. Selenyum dioksit oranının 0.5 olduğu durumda, çözücüsüz ortamda 160°C de ve 3 dakikada %100 lük bir verimle aldehid elde edilmiştir. Ayrıca 4-piridilmetanolla de buna benzer sonuçlar sağlanmıştır. Oysa 3-türevi ile çalışıldığında çözücülü ortamda reaksiyon oluşmadığı halde çözücüsüz ortamda aldehid ancak düşük bir verimle elde edilebilmiştir.



## 2.3 Selenyum Dioksid ile Yapılan Dönüşümler [80]

Çizelge 2.2 Selenyum dioksid ile yapılan dönüşümler

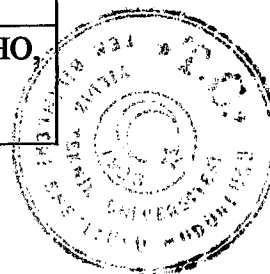
REAKTİF KISIM	REAKSİYON KOŞULLARI	ÜRÜNLER
$RR'NNH_2$	Nötral, $-10^\circ C$	$RR'NN=NNRR'$
$RSH$	Nötral, $25^\circ C$	$RSSR$
$RSR'$	Nötral, $25^\circ C$	$RR'S=O$
$RR'S=O$	Nötral, $25^\circ C$	$RR'SO_2$
$\begin{array}{c}   \\ \diagdown \\ C=CCHOH \\ / \end{array}$	Nötral, asidik, $25-115^\circ C$	$\begin{array}{c}   \\ \diagdown \\ C=CC=O \\ / \end{array}$
$-C\equiv CCHOH$	Nötral, asidik, $25-115^\circ C$	$-C\equiv CC=O$
$\begin{array}{c}   \\ \diagdown \\ C=CCH_2 \\ / \end{array}$	Nötral, asidik, $25-100^\circ C$	$\begin{array}{c}   \\ \diagdown \\ C=CCHOH \\ / \end{array} + \begin{array}{c}   \\ \diagdown \\ C=CC=O \\ / \end{array}$
$\begin{array}{c}   \\ \diagdown \\ C=CCHRCH \\ / \end{array}$	Nötral, asidik, $25-100^\circ C$	$\begin{array}{c}   \\ \diagdown \\ C=CCRCH \\ / \\ OH \end{array} + \begin{array}{c}   \\ \diagdown \\ C=CCR=C \\ / \end{array}$
$-C\equiv CCH_2-$	Nötral, asidik, $25-100^\circ C$	$-C\equiv CCHOH + -C\equiv CC=O$
$-C\equiv C-$	Asidik, $40-110^\circ C$	$\begin{array}{c} -C-C- \\    \quad    \\ O \quad O \end{array}$
$\begin{array}{c} RCCH_2 \\    \\ O \end{array}$	Nötral, asidik, $65-120^\circ C$	$\begin{array}{c} RC-C- \\    \quad    \\ O \quad O \end{array}$
$\begin{array}{c}   \\ \diagdown \\ RCCHCH \\ / \\    \\ O \end{array}$	Nötral, asidik	$\begin{array}{c}   \\ \diagdown \\ RCC=C \\ / \\    \\ O \end{array}$
$R_3P$	Nötral, $80^\circ C$	$R_3P=O$



Het-CH <sub>2</sub> OH	Nötral, 80-90°C	Het-CH=O
Het-CH <sub>3</sub>	Nötral, asidik, 100-135°C	Het-CH=O
Het-CH <sub>2</sub> R	Nötral, asidik, 98°C	Het-COR
Het-CHRR'	Nötral, asidik	Het-CRR'OH
Het-CH=O	Nötral, asidik, 100°C	Het-CO <sub>2</sub> H
GCH <sub>2</sub> G'	Nötral, asidik, 90-180°C	$\begin{array}{c} \text{GCG}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
GC <sub>2</sub> '	Nötral, asidik, 130-180°C	$\begin{array}{c}   \\ \text{GC}=\text{O} \end{array}$
H <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>	Nötral, 110-120°C	$\begin{array}{c} \text{HC}-\text{CH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$
RCH=CHR'	Nötral, 110-240°C	$\begin{array}{c} \text{RC}-\text{CR}' \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$
RCH=CHR' ve RR'=CRR'	Nötral ≥ 100°C	$\begin{array}{c}   \quad   \\ \text{---C---C---} \\   \quad   \\ \text{HO} \quad \text{OH} \end{array}$
GCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> G'	Nötral, asidik, 170°C	GCH=CHG'
GCHCHG'	Nötral, asidik	GC=CG'
RCH <sub>2</sub> OH	Nötral, 200°C	RCH=O
RCH=O	Nötral, 200°C	RCO <sub>2</sub> H
ArCH <sub>3</sub>	Nötral, asidik, 235-250°C	ArCH=O

R, R' =Aril ya da alkil; Het=Heteroaromatik; GG'=CO<sub>2</sub>R, CO<sub>2</sub>H, CN, CHO,

CONHR, CONR<sub>2</sub>, Ar.



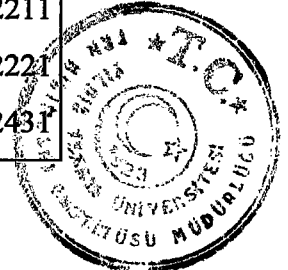
### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler sırasıyla, çizelge 3.1’de, verildi.

“Çizelge 3.1” Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Anilin	Merck	1260
Antranilik asid	Merck	5013201
Asetik asid	Merck	56
Asetilaseton	Merck	800023
Aseton	Merck	13
Asetonitril	Merck	15
Benzen	Merck	1782
Çiklohekzan	Merck	2832
N,N-Dimetilformamid	Riedel-de Haen	15440
Dietil eter	Merck	926
2,4-Dinitrofenilhidrazin	Riedel-de Haen	33145
1,4-Dioksan	Merck	3115
Etil alkol	Riedel-de Haen	24103
Etil asetat	Merck	864
Fenilhidrazin	Merck	807250
p-Fenetidin (p-Etoksianilin)	Merck	807002
n-Hekzan	Merck	4368
Hidroklorik asid	Merck	314
Hidroksilamin hidroklorür	Riedel-de Haen	18414
İzobutil alkol	Merck	985
İzopropil alkol	Merck	995
Kalsiyum klorür	Merck	2387
Kalsiyum oksid	Riedel-de Haen	12044
Karbon disülfür	Merck	2211
Karbon tetraklorür	Merck	2221
Kloroform	Merck	2431

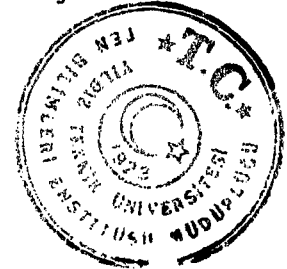


MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
m-Ksilen	Merck	822337
Metalik selenyum	Merck	7714
Metil alkol	Merck	6011
Metilen klorür	Merck	6049
Nitrik asid	Merck	443
p-Nitrofenilhidrazin	Riedel-de Haen	33449
Petrol eteri (40-60°C)	Merck	909
Piridin	Merck	7462
Potasyum hidroksid	Merck	5032
n-Propil alkol	Merck	996
Semikarbazid hidroklorür	Merck	818369
Sodyum asetat . 3H <sub>2</sub> O	Merck	6265
Sodyum bikarbonat	Merck	6323
Sodyum bisülfid	Merck	806356
Sodyum hidroksid	Merck	6462
Sodyum karbonat	Merck	6398
Sodyum nitrit	Merck	6544
Sodyum sülfid	Merck	6657
Sülfürik asid	Merck	713
Tetrahidrofuran	Merck	8114
Toluen	Merck	8323
Tiyolaktik asid	Merck	822087
m-Toluidin	Merck	808315

### 3.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirilme işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılması “Büchi R110” döner buharlaştırıcı (rotary evaporator) da yapıldı.

İzole edilen saf maddelerin erime noktaları “Electrothermal IA9100” model dijital erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi.



Kolon kromatografisinde (CC) Merck firmasından alınan “Kieselgel 60 (70-230 mesh)”, ince tabaka kromatografisinde (TLC) fluoresans indikatörlü “Eastman Kodak Chromagram, 13181” ve “Merck, 5554” silikajel tabakalar ile “Desega Min UVIS, 50 Hz UVP” ultraviyole lamba kullanıldı.

Kristal fotoğrafları “LEICA DMRP Polarizasyon Mikroskobunda Leica Wild MPS 52 fotoğraf makinası” ile çekildi.

Yeni bileşiklerin moleküler modelleri “ACD Labs 2 (ChemSketch 2.7-3D)” bilgisayar programında ( C:siyah, H:açık mavi, N:mavi, O:kırmızı ve S:sarı renk kullanılarak) çizilmiştir.

Ürünlerin ve başlangıç maddelerinin infrared (IR) ve Fourier Transform infrared (FTIR) spektrumları, ölçüme gereken safıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak PHILIPS PU9714 marka IR spektrofotometresi ile MATTSON 1000 FTIR spektrofotometresinde alındı.

Nükleer manyetik rezonans ( $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak kloroform-d ( $\text{CDCl}_3$ ) ya da dimetilsulfoksit-d<sub>6</sub> ( $\text{DMSO-d}_6$ ) de “VARIAN 200 MHz Gemini” ve “BRUKER AC-200 MHz” spektrofotometreleri ile alındı.

Kütle (MS) spektrumları “Varian Mat 112” spektrometer ile elde edildi.

Ultraviyole (UV) spektrumları “Philips PU 8700 UV/VIS” spektrofotometresinde alındı.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin IR, FTIR, UV spektrumları ve kristal fotoğraflarının alınması Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Enstrümantal Laboratuvarında; NMR spektrumları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi’nde (Samsun) ve Atatürk Üniversitesi Araştırma Laboratuvarı’nda (Erzurum); MS analizleri TÜBİTAK Temel Bilimler Araştırma Enstitüsü Enstrümantal Analiz Laboratuvarı’nda (Gebze); elementel analizleri ise Graz Üniversitesi’nde (AVUSTURYA) yapıldı.

### 3.3 Substratın Elde Edilmesinde Kullanılan Selenyum Dioksidin Özellikleri [79, 89-91]

Organik kimyada yükseltgen olarak kullanılmakta olan selenyum dioksid ( $\text{SeO}_2$ ), tetragonal yapıya sahip, beyaz iğnemsî parlak kristaller halindedir. Molekül ağırlığı 110.96 g/mol olup, % 28.84 O ve %71.16 Se içermektedir. Sarımsı yeşil, ekşimsî, buharı keskin kokudur.



Yoğunluğu ( $d_{15}^{15}$ ) 3.954 g/mL; kırılma indisi ( $n_D^{20}$ ) < 1.76; buhar basıncı 70°C de 12.5, 94°C de 20.2, 181°C de 39.0 , 315°C de 760.0, 320°C de 848.0 mm Hg' dir.

Selenyum dioksit kapalı bir tüpte 317°C de eriyen, 1 atmosferde 340–350°C de süblime olan ve yaklaşık 1000°C de bozulan bir maddedir. Havanın nemini kolayca absorplayarak selenöz asidini ( $H_2SeO_3$ ) oluşturur ve sıcak günlerde su kaybederek tekrar selenyum dioksit döner. Normal şartlarda bu reaksiyon geri dönüşlüdür. Selenöz asidi, sülfüröz asit ( $H_2SO_3$ ) den daha zayıf bir asit, fakat asetik asit, benzoik asit ve karbonik asit gibi zayıf asitlerden daha güçlü bir asittir. Hagisawa, cam elektrod kullanarak dibazik asidin (selenöz asidi) dissosiyasyon sabitlerini 25°C de  $K_1=2.4 \times 10^{-3}$  ve  $K_2=4.8 \times 10^{-9}$  olarak tayin etmiştir. Selenyum dioksit, sülfürik asit ve oleumda zayıf bir baz gibi davranır. Erimiş antimon tribromürde, selenyum oksiklorürde ve benzende çözünür. Birçok organik çözücüdeki çözünürlüğü sınırlıdır:

<u>Çözücü</u>	<u>%</u>	<u>°C</u>
Su	38.40	14.0
Metil alkol	10.16	11.8
Etil alkol (% 93)	6.67	14.0
Aseton	4.35	15.3
Asetik asit	1.11	13.9
Asetik anhidrid	hafifçe	12.0

Isıya ve ışığa karşı dayanıklıdır. Kuru hidrojen florür, hidrojen klorür, hidrojen bromür ve hidrojen iyodürü hızla absorplayarak karşılığı olan selenyum oksihalojenür meydana gelir. Amonyak ile reaksiyona girerek azot ve selenyum, hidrazin ile reaksiyonundan ise serbest azot ve amorf yapıdaki siyah selenyum meydana getirir. Hidroksilamin hidroklorür ile azot ve kırmızı-kahve amorf yapıda selen açığa çıkar. Nitrat asidi ile selenik asit oluşturur. Karbon ve diğer organik maddeler tarafından indirgenir. Alkol içerisinde çözüldüğünde amonyum etil selenit ( $NH_4(C_2H_5)SeO_3$ ) meydana gelir.

Diğer selen içeren bileşiklerin üretiminde, alkaloidler için belirteç ve oksitleyici olarak kullanılmaktadır. Göz ve deride şiddetli lokal tahrişlere neden olur.

Selenyum dioksit ve selenöz asidi ticari olarak sağlanabildiği gibi, selenyum dioksidin laboratuarda sentezi ve saflaştırılması için uygun yöntemler de vardır. Birçok oksidasyon reaksiyonunda taze hazırlanmış veya yeniden süblime edilmiş selenyum dioksidin kullanıldığı





özelliikle belirtilmektedir. Çünkü taze hazırlanmış ve bekletilmiş selenyum dioksidin birbirinden farklı sonuçlar verdiği görülmüştür.

### 3.4 Selenyum Dioksidin Hazırlanması [92, 93]

Selenyum dioksidin hazırlanma yöntemleri, metalik selenyumun nitrat asidi ile yükseltgenmesi veya oksijen ve azot dioksidli ortamda yakılmasıdır. Saflaştırılması ise kristallendirme veya sublimleştirme yöntemleriyle olabilir. Sublimleştirme daha fazla tercih edilir.

Selenyum dioksid ve selenöz asidi oldukça pahalı maddeler olduklarından, metalik selenyumu geri kazanmak önemlidir. Geri kazanılan metalik selenyum toz haline getirilip uygun çözücülerle yıkanarak organik safsızlıklardan kurtarıldıktan sonra kurutularak yeniden kullanılır hale getirilir.

20 g (14.1 mL) derişik nitrat asidi bir porselen kapsül içinde amyant üzerinde bek aleviyle çeker ocakta ısıtılır ve 10 g metalik selenyum 1–2 g lık kısımlar halinde katılır. Oluşan çözelti, selenöz asidinin suyu tamamiyle uçurulana kadar 200°C' yi aşmayacak şekilde ısıtılır. Ham ürün süblimleştirme yöntemiyle saflaştırılır.



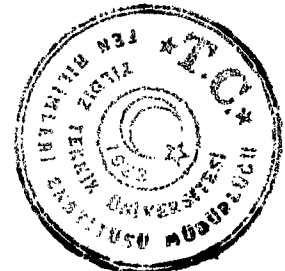
## 4. DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR

### 4.1 Genel Bilgi

Araştırma genel olarak iki kısımdan meydana gelmiştir. Birinci kısım inceleme ve uygulama niteliğinde olup, Combes sentezinden yararlanarak penten-2,4-dion ile m-toluidin'den elde edilen 4-(m-tolilamino)-3-penten-2-on'dan halka kapanması reaksiyonu sonucunda 2,4,7-trimetilkinolin hazırlanmış ve yapılan pek çok deneme sonucunda bu bileşiğin selenyum dioksit ile oksidasyonundan da reaksiyonlarımızda substrat olarak kullanılacak olan 4,7-dimetilkinolin-2-karbaldehid (**A**) elde edilmiştir. Sentezlenen aldehidin, çeşitli reaktiflerle verebileceği kondenzasyon reaksiyonları çeşitli koşullar denenmek suretiyle en yüksek verimle gerçekleştirilmeye çalışılmış, gerek sentezlenen türevlerin gerekse aldehidin yapısı fiziksel yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Çalışmamızın ikinci kısmı ise analitik reaktifler, biyoindikatörler, ligandlar ve boyarmaddeler olarak kullanılmakta olan formazan sınıfından bileşiklerin elde edilmesi ile ilgili çalışmayı içermektedir. Bu amaçla, birinci kısımda hazırlanan 4,7-dimetilkinolin-2-karbaldehid fenilhidrazon (**A-4**) ile o-karboksifenilhidrazonun (**A-5**) anilin ve antranilik asidin diazonyum tuzları ile kenetlenme reaksiyonlarına ilişkin denemeler yapılmış ve substituentlerin reaksiyonlardaki etkileri incelenmiştir. Elde edilen formazanların yapıları fiziksel yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Bu bölümde 4,7-dimetilkinolin-2-karbaldehidin elde edilmesine ve kondenzasyon ürünlerinin sentezine ilişkin çalışmalar açıklanacaktır. Formazanlara ait deneysel çalışmalar ise Bölüm 5. de verilecektir.



## 4.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 2,4,7-Trimetilkinolinin Hazırlanması ve Özellikleri

### 4.2.1 2,4,7-Trimetilkinolinin hazırlanması [94, 95]

#### 4-(m-Tolilamino)-3-penten-2-on (Enamin):

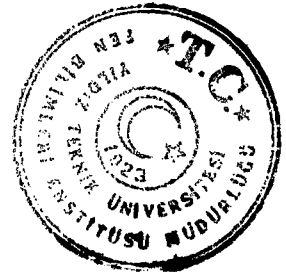
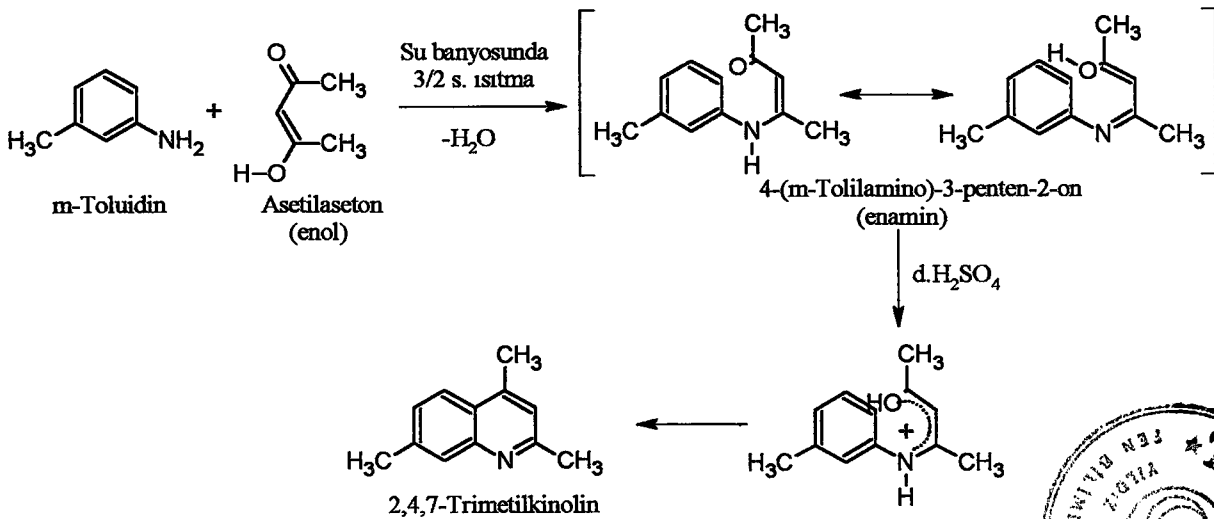
Vakumda taze destillenmiş 4.0 mmol m-toluidin ile 5.0 mmol asetilaseton karışımı, geri soğutucu altında su banyosunda arasıra karıştırarak birbuçuk saat ısıtıldı. Başlangıçta çok açık ve renksiz olan karışım on dakikada renklenmeye ve su damlacıkları oluşmaya başladı. Reaksiyon sonucunda oluşan sarı-turuncu renkteki karışım döner buharlaştırıcıda reaksiyona girmeyen asetilaseton ve oluşan sudan kurtarıldı.

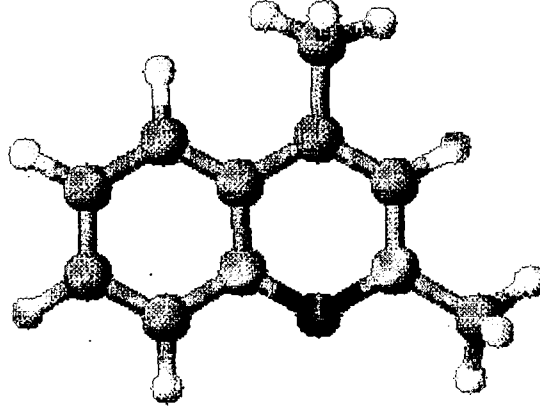
Açık sarı renkte sıvı (2 mmHg'da 125-6°C destillenerek), kırılma indisi ( $n_D^{20}$ )1.6105, (% 95)

#### 2,4,7-Trimetilkinolin:

Tuz/buz banyosunda magnetik karıştırıcıyla 30.0 mmol konsantre sülfürik aside kısımlar halinde 3.0 mmol 4-(m-tolilamino)-3-penten-2-on katılırken ekzotermik olan reaksiyon sıcaklığının 0°C'nin üzerine çıkmamasına ve tamamen çözünmesine dikkat edildi. Bir miktar daha karıştırılan vizkoz haldeki karışım su banyosunda yarım saat ısıtılarak buzlu su üzerine döküldü ve ortam nötr olana kadar seyreltik sodyum hidroksid çözeltisi ilave edildi. Soğutulan çözeltide yüzeyde toplanan kahverengi yağimsı madde eter ile çekilerek potasyum hidroksid üzerinde kurutuldu. Eterin uzaklaştırılmasıyla ele geçen ham ürün düşük basınç altında destillenerek saflaştırıldı.

Renksiz sıvı (2 mmHg'da 103-4°C destillenerek), kırılma indisi ( $n_D^{20}$ )1.5972, (% 92).





“Şekil 4.1” 2,4,7-Trimetilkinolin’in moleküler modeli

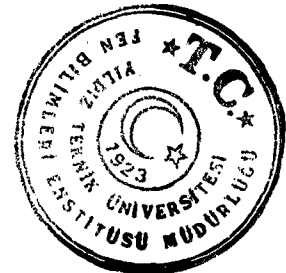
#### 4.2.2 2,4,7-Trimetilkinolinin spektroskopik analiz verileri

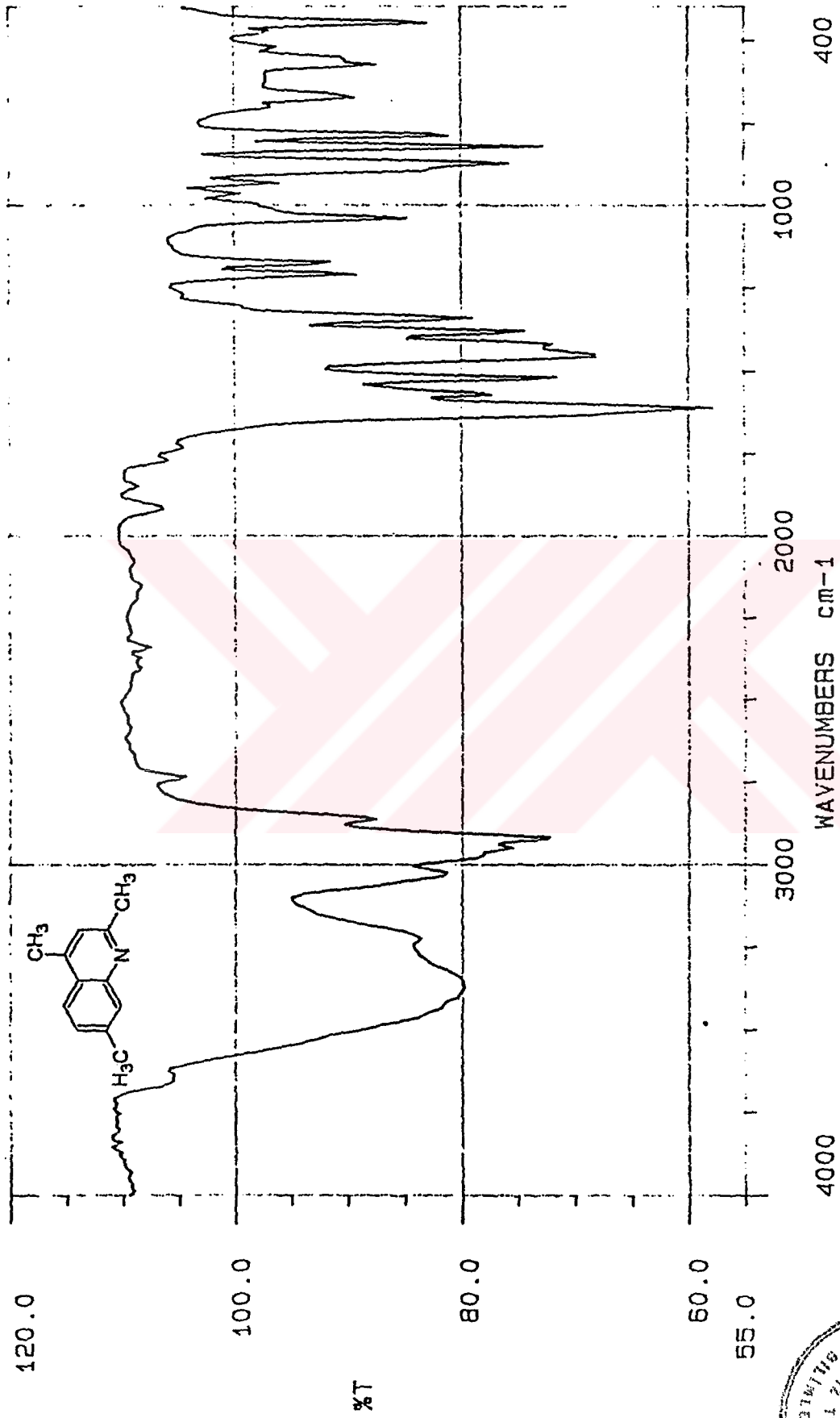
**FTIR (KBr)** \_\_\_\_\_ : 3660–3095 (H<sub>2</sub>O, O–H gerilimi), 3095–3000 (aromatik, =C–H gerilimi), 3000–2860 (alifatik, C–H gerilimi), 1590 ve 1430 (azotlu heterohalka, C=C ve C=N gerilimi), 1362 (CH<sub>3</sub>, düzlem içi C–H eğilimi), 850, 800 ve 770 (substitue halka, düzlem dışı =C–H eğilim salınımı) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** \_\_\_\_\_ : δ 2.50 (s, 7–CH<sub>3</sub>, 3H), 2.59 (s, 4–CH<sub>3</sub>, 3H), 2.63 (s, 2–CH<sub>3</sub>, 3H), 7.02 (s, 8–H, 1H), 7.26–7.27 (d, 6–H, 1H), 7.31–7.36 (d, 5–H, 1H), 7.81 (s, 3–H, 1H).

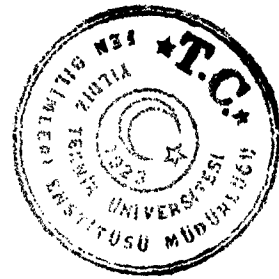
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** \_\_\_\_\_ : δ 18.5 (7–CH<sub>3</sub>), 21.6 (4–CH<sub>3</sub>), 25.2 (2–CH<sub>3</sub>), 121.9 (C–4a), 123.1 (C–3), 124.4 (C–5), 127.4 (C–8), 128.1 (C–6), 139.2 (C–4), 143.8 (C–8a), 147.9 (C–7), 158.2 (C–2).

**UV (kloroform)** \_\_\_\_\_ : λ<sub>max</sub> 244.1, 326.1 nm.

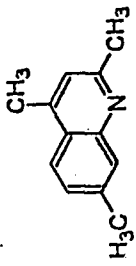
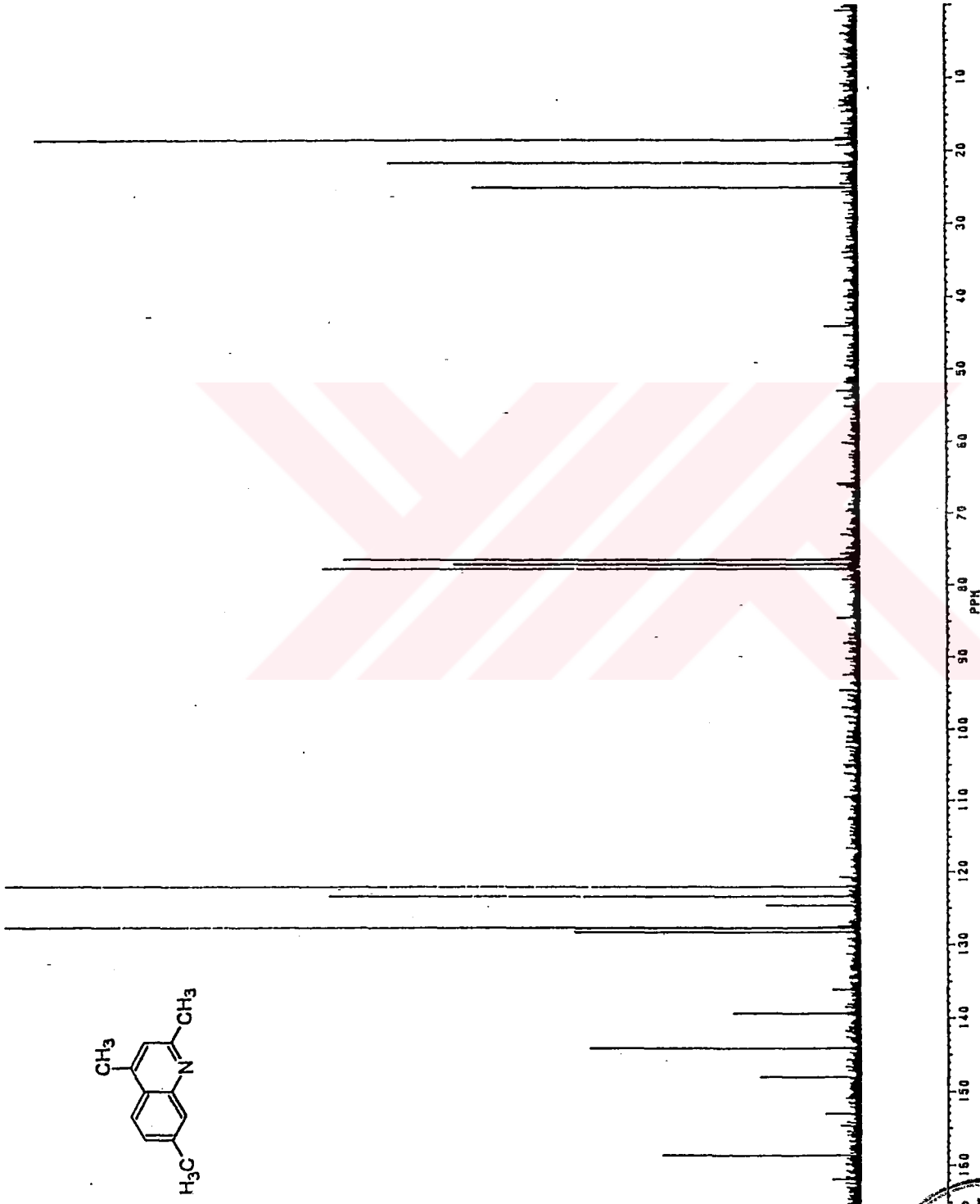




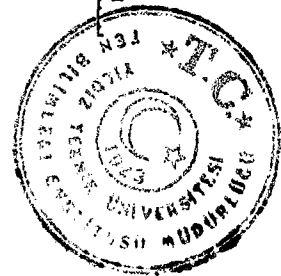
Şekil 4.2 2,4,7-Trimetilkinolinin FTIR spektrumu (KBr)

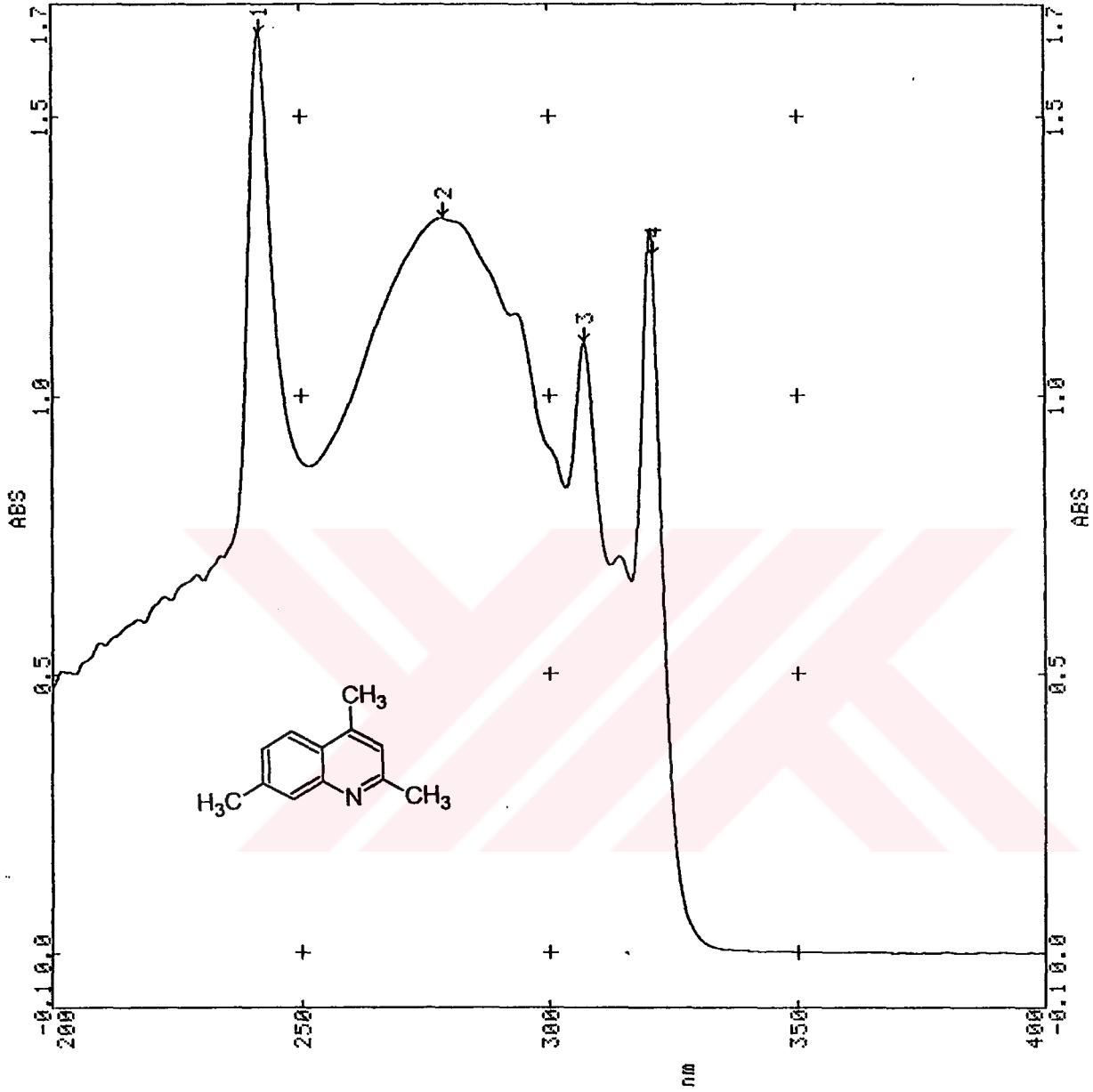






Şekil 4.4 2,4,4,7-Trimetilkinolinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (dimetilsulfoksit- $d_6$ )





Şekil 4.5 2,4,7-Trimetilkinolinin UV spektrumu (kloroform)





### 4.3 Substrat Olarak Kullanılan 4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehidin

#### Hazırlanması ve Özellikleri

#### 4.3.1 4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehidin sentezi için yapılan deneysel çalışma ve bulgular

Seçimli bir yükseltgen olarak bilinen selenyum dioksit kullanılarak çeşitli reaksiyon koşulları denenmek suretiyle amaçlanan aldehidin gerçekleştirilmesine çalışıldı. Her seferinde sayfa 63'de belirtildiği şekilde taze hazırlanmış selenyum dioksit kullanılarak 2,4,7-trimetilkinolinin  $\text{SeO}_2$  (veya selenöz asidi) ile istenilen metil grubunun aldehide yükseltgenmesi için reaksiyona giren maddelerin eşdeğer gram sayısı, reaksiyon zamanı ve sıcaklığı, çözücü gibi değişkenler dikkate alınarak çalışıldı.

Çözücü seçimine ilişkin yapılan çalışmalarda, her seferinde eşdeğer-gram miktarda alınan 2,4,7-trimetilkinolin ve  $\text{SeO}_2$ , polar olmayan ya da polaritesi az çözücülerden başlayıp polar çözücüler de denenerek kaynama noktalarına karşı gelen sıcaklıklarda (benzen, 83-85°C; m-ksilen, 140-145°C; nitrobenzen, 210-215°C; aseton, 56-58°C; etil asetat, 78-80 °C; etil alkol, 78-80 °C ve dioksan, 110-115 °C) ve artan reaksiyon sürelerinde (1/2, 1, 3/2, 2, 3, 5 saat) denendi.

Kullanılan çözücülerden susuz etil alkolde kırmızımsı, ksilen ve dioksanda ise metalik siyah selenyumun ayrıldığı gözlemlendi.  $\text{SeO}_2$  ile oksidasyonlarda substrat yükseltgenirken kendisi de metalik selenyuma (+4→0) indirgenmektedir.

Susuz etil alkol ve m-ksilen ile gerçekleştirilen denemelerde selenyumun ayrılmasına rağmen aldehid izole edilemedi. Buna karşılık, dioksanlı ortamda aldehidin oluştuğu gözlemlendi. Daha sonra dioksanın belirli oranlarda sulu çözeltileri (% 1, 2, 3, 5, 10), çeşitli reaksiyon süreleri (1/2, 1, 3/2, 2, 3, 5 saat) ve değişik sıcaklıklardaki kombinasyonları denenerek uygun çözücü (susuz dioksan), reaksiyon zamanı (3/2 saat) ve sıcaklığı (110°C) saptandı. Reaksiyon sürelerinin ve sıcaklığının artırılmasıyla metalik selenyum miktarında artış olmadığı buna karşılık aldehidin veriminin düştüğü belirlendi.

Çözücü, sıcaklık ve reaksiyon süresi belirlendikten sonra 2,4,7-trimetilkinolinin miktarı sabit tutularak selenyum dioksit miktarı artırıldığında da (1-3 katı kadar) aldehid veriminin düştüğü gözlemlendi ve en uygun oranın 1.25 olduğu belirlendi.



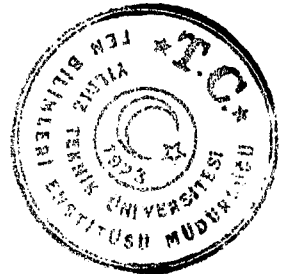
Reaksiyon sonucunda sıcakken süzülerek metalik selenyumdan kurtarılan reaksiyon çözeltisi,

**a)** Bazik yapılarak subuharı destilasyonu uygulandığında dioksanı takiben aldehid izole edilebilmekte,

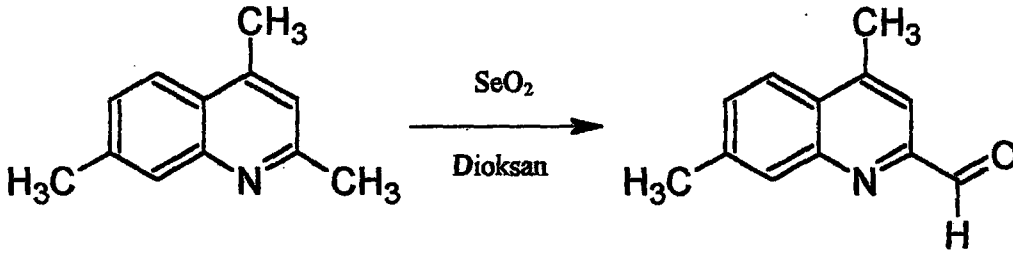
**b)** Çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldıktan sonra bazik yapılarak subuharı destilasyonu ya da petrol eteri (40-60) ile kristallendirme ile aldehid ele geçmekte,

Bunlar arasında en iyi sonuç olarak, çözücünün düşük basınçta uzaklaştırılmasından sonra bazik ortamda subuharı destilasyonunun yapılmasıyla sağlandı.

Elde edilen ürün, spektroskopik ve elementel analiz sonuçlarından 4,7-dimetilkinolin-2-karbaldehid olarak tanımlandı.



#### 4.3.24,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehidin sentezi (A):



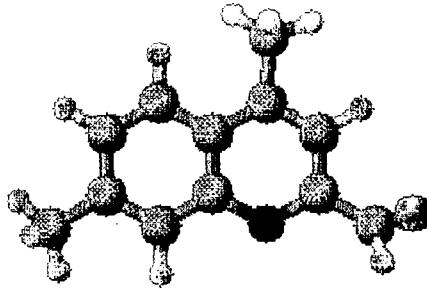
Yuvarlak dipli 100 mL lik bir balona 15 mL dioksan ve 3.75 mmol (416 mg) taze hazırlanmış selenyum dioksit ilave edilerek gerekirse ısıtmak suretiyle mümkün olduğu kadar çözünmesi sağlandı. Magnetik karıştırma ile birlikte 3.0 mmol (514 mg) 2,4,7-trimetilkinolin kısımlar halinde ilave edilerek yağ banyosunda geri soğutucu altında 110°C'de 3/2 saat kaynatıldı. Başlangıçta açık kahve renginde olan karışımdan on dakika sonra metalik selenyumun ayrılmaya başladığı ve rengin giderek koyu kahverengiye dönüştüğü görüldü. Reaksiyon sonucunda sıcakken süzülerek metalik selenyumdan kurtarılan karışımın çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldıktan sonra ortam bazik yapılarak (NaHCO<sub>3</sub>) subuharı destilasyonu uygulandığında geçen 4,7-dimetilkinolin-2-karbaldehid süzülerek ayrıldı. Başlangıç maddesi ile birlikte karşılaştırmalı olarak TLC kontrolü metilen klorürde çözülerek kloroformda yapıldı.

280 mg (% 50.5) renksiz iğnemsiz kristaller (vakumda süblimleştirerek), en. 79.5–80°C.

Pikratı; opal renkte, en. 110-1°C.

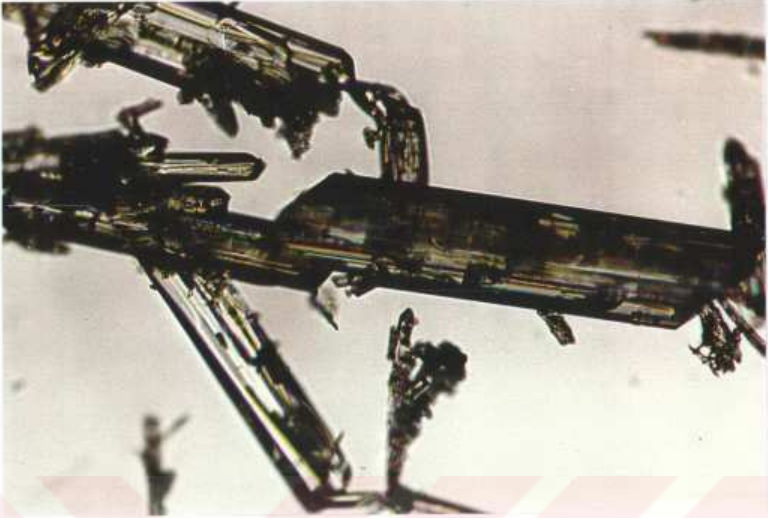
Çözünürlüğü:

Aseton	: çözünür	Benzen	: çözünür
Dietil eter	: çözünür	Etil alkol	: sıcakta çok kolay çöz.
Etil asetat	: çözünür	Kloroform	: çözünür
Metil alkol	: sıcakta çok kolay ç.	Metilen klorür	: çözünür
Petrol eteri (40-60)	: sıcakta çözünür		



“Şekil 4.6” Bileşik A'nın moleküler modeli





“Şekil 4.7” Bileşik A'nın kristal fotoğrafı

#### 4.3.3 4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehidin spektroskopik ve elementel analiz verileri

**FTIR (KBr)** : 3090–3000 (aromatik, =C–H gerilimi), 3000–2860 (alifatik, C–H gerilimi), 2826 (aldehid, C–H gerilimi), 1707 (aldehid, konjuge C=O gerilimi), 1590 ve 1427 (azotlu heterohalka C=C ve C=N gerilimi), 1377 (CH<sub>3</sub>, düzlem içi C–H eğilimi), 872, 816 ve 773 (substitue halka, düzlem dışı =C–H eğilim salınımı) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 2.52 (s, 7–CH<sub>3</sub>, 3H), 2.55 (s, 4–CH<sub>3</sub>, 3H), 7.51–7.54 (d, 6–H, 1H), 7.56 (s, 8–H, 1H), 7.58–7.59 (d, 5–H, 1H), 8.02 (s, 3–H, 1H), 10.17 (s, CHO, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 18.8 (7–CH<sub>3</sub>), 21.5 (4–CH<sub>3</sub>), 117.2 (C–4a), 123.6 (C–3), 128.1 (C–5), 130.0 (C–8), 131.2 (C–6), 140.5 (C–4), 145.6 (C–8a), 148.0 (C–7), 152.1 (C–2), 194.6 (CHO).

**MS** : m/z (%) 186 (M+1, 21), 185 (M', 100), 157 (M+1 –29, 100), 156 (M–29, 44), 142 (M–43, 13), 128 (M–57, 16), 29 (M–156, 7).

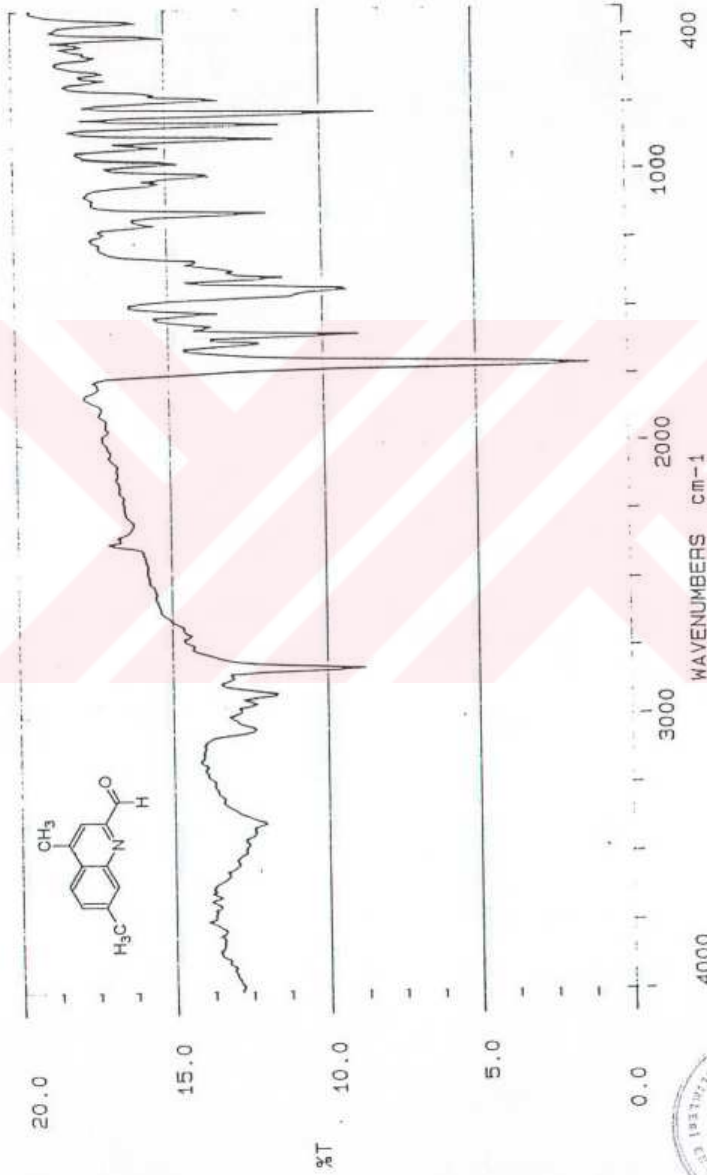
**UV (kloroform)** : λ<sub>max</sub> 250.1, 297.8 nm.

**Elementel analiz** : C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO (185.2254)

Hesaplanan : C 77.81 H 5.99 N 7.56 O 8.64

Bulunan : C 77.49 H 6.11 N 7.52 O 8.88





MATTSON 1000 FTIR SPECTROMETER

Şekil 4-8 Bileşik A'nın FTIR spektrumu (KBr)





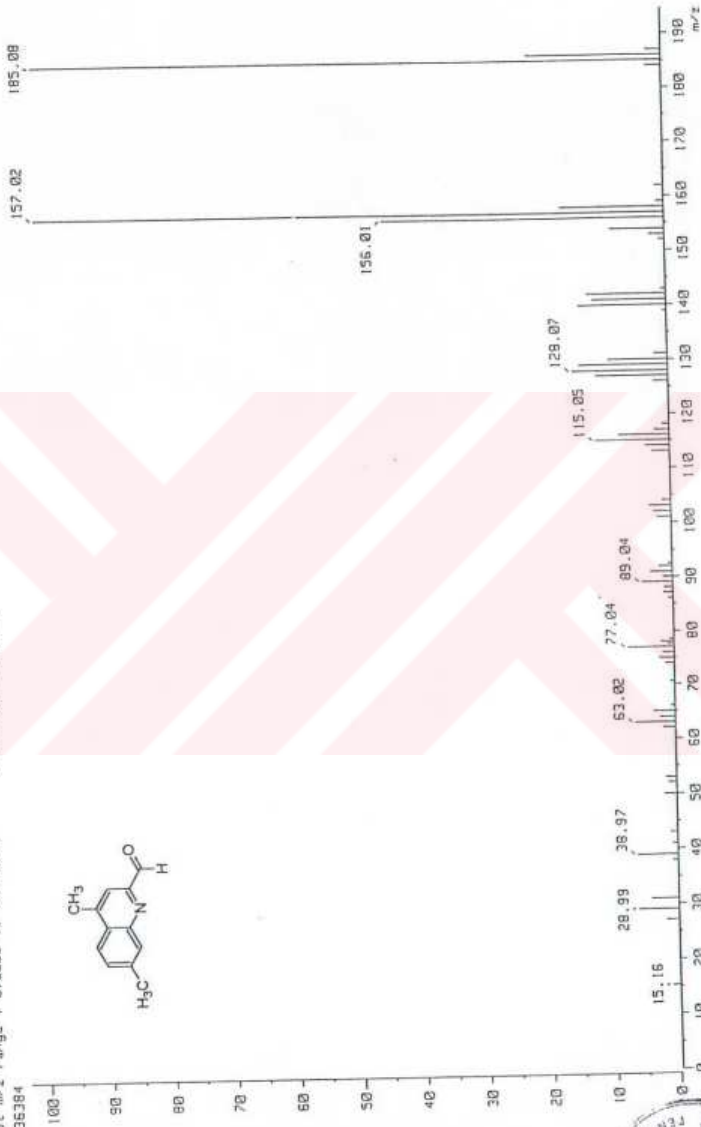
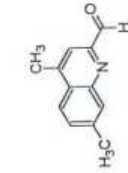


Data : PRND11-1  
 Sample: UKP-C  
 Note : PRND11/UKP  
 Inlet : Direct  
 Spectrum Type : Regular (MS-Linear)  
 RT : 0.14 min  
 BP : m/z 157.0186 Int. : 400.00  
 Output m/z range : 0.0000 to 194.6220  
 4336384

Ion Mode : EI+

Temp : 0.0 deg.C

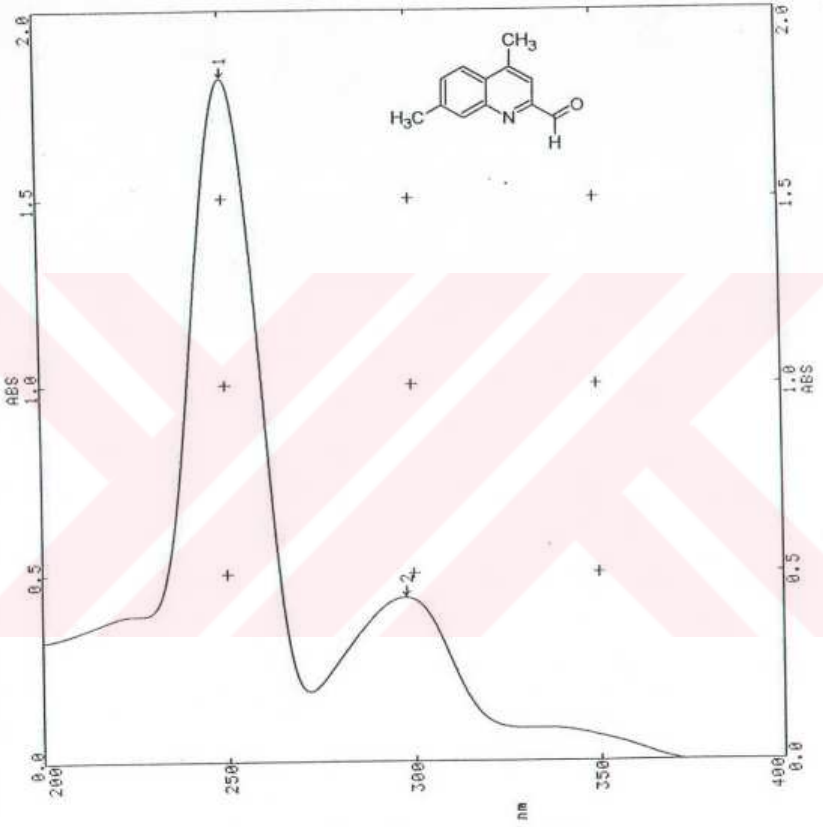
Cut Level : 0.00 %



Şekil 4.11 Bileşik A'nın MS spektrumu







Şekil 4.12 Bileşik A'nın UV spektrumu (kloroform)



#### 4.4 4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid Türevlerinin Hazırlanması ve Özellikleri

##### 4.4.1 4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid türevlerinin elde edilmesi için yapılan deneysel çalışma ve bulgular

Araştırmanın bu bölümünde, doymamış karakterde konjuge bir sistem olan ve heteroatom olarak azot içeren 4,7-dimetilkinolin-2-karbaldehidin (A) p-fenitidin (1), hidroksilamin (2), semikarbazid (3), fenil- (4), o-karboksifenil- (5), p-nitrofenil- (6) ve 2,4-dinitrofenilhidrazin (7) ile verdiği kondenzasyon reaksiyonları sonucunda bu bileşiğin türevleri olan azometin (A-1), oksim (A-2), semikarbazon (A-3) ve hidrazonların (A 4-7) iyi bir verimle elde edilmesine çalışıldı. Ayrıca azometinin (A-1) tiyolaktik asid (a) ile olan reaksiyonundan yararlanarak bir tiyazolidinon (A-1a) bileşiği sentezlendi.

Yapılan ilk incelemeler sonucunda, bu tür reaksiyonlara ilişkin gerek kaynak araştırmalarından sağlanan bilgiler ve gerekse araştırma ekibimizin ortaya koyduğu veriler de göz önünde bulundurularak kullanılan substrat ve reaktiflerin çözünebildiği en uygun çözücünün saptanabilmesi amacıyla yapılan pek çok deneme sonucunda ortak çözücü olarak etil alkolün kullanılabilceği belirlendi. Kondenzasyonun başarılı olabilmesi yani reaksiyon ortamında arzu edilmeyen geriye dönüşlü herhangi bir hidroliz olayına meydan verilmemesi amacıyla çözücü susuz hale getirilerek kullanıldı. Ayrıca, hidroksilamin ile olan reaksiyonda etil alkolle ilaveten piridin, semikarbazid için ise sodyum asetat trihidrat da kullanılarak bazik ortamda kondenzasyon gerçekleştirildi.

Reaktiflerin etkinliğine bağlı olarak ilerleyebilecek yeterli kondenzasyon zamanlarının saptanmasında, reaksiyon karışımlarının renk değişimleri de gözlenerek, reaksiyonun başladığı andan itibaren ilk yarım saatten sonra belli aralıklarla substrat ve reaktiflerle karşılaştırmalı TLC kontrolü yapılmak suretiyle izlendi ve bileşiklerin en yüksek verimle sentezlenebileceği reaksiyon süreleri tespit edildi.

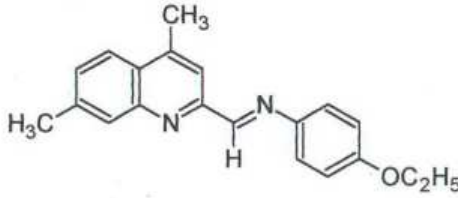
Uygun koşulların sağlanmasıyla oldukça yüksek verimle elde edilen yeni bileşiklerin her biri için başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı TLC kontrolü, farklı geliştirme çözücüleri ve değişik oranlardaki karışımları denemek suretiyle yapıldı.

Tekrar kristallendirme işlemi ve daha sonra yapılan kromatografik çalışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu gözlenen heterohalkalı karbaldehid türevlerinin yapıları, analitik saflıkta örnekleri hazırlanarak ultraviyole, infrared, nükleer magnetik rezonans, kütle ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatıldı.





#### 4.4.2.1 4,7-Dimetilkinolin-2-[N-(p-etoksifenil)formimidoil] (A-1):



1.0 mmol 4,7-dimetilkinolin-2-karbaldehidin (**A**) 10 mL susuz etil alkoldeki sıcak çözeltilisine 1.0 mmol p-fenetidinin 5 mL susuz etil alkoldeki sıcak çözeltisi katılarak kalsiyum klorürlü kurutma tübü takılmış geri soğutucu altında su banyosunda kaynatıldı. Başlangıçta çok açık sarı olan ve ilk on dakikadan sonra yavaş yavaş rengi koyulaşmaya başlayan reaksiyon karışımı, belirli aralıklarla TLC kontrolü yapılmak suretiyle altı saat kaynatıldı. Soğumaya bırakılan koyu sarı renkli çözeltiliden çöken kristaller süzüldü. Kurutulduktan sonra, alınan örnek metilen klorürde çözümlenip benzende yürütülerek tekrar TLC kontrolü yapıldı.

214 mg (% 70) sarı çubuk kristaller (etil alkolde üç kez kristallendirerek), en. 89.5–90°C.

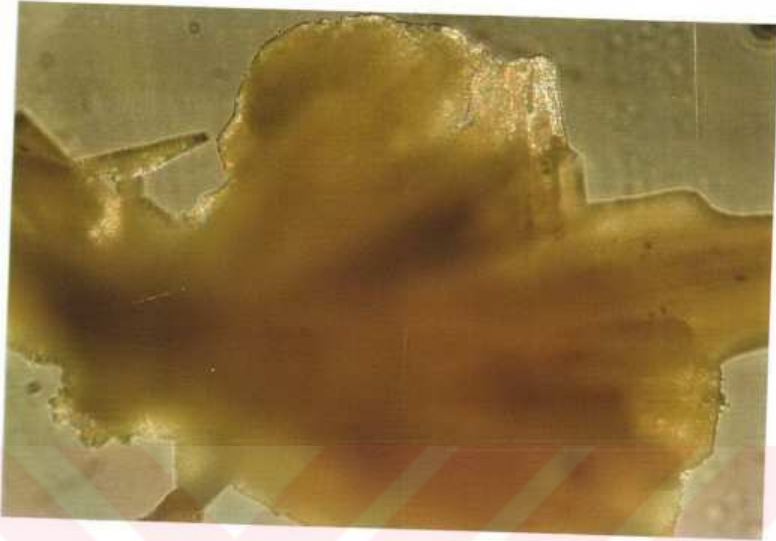
Çözünürlüğü:

Benzen	: çözünür	Etil alkol	: sıcakta çok kolay çöz.
Kloroform	: çözünür	Metil alkol	: sıcakta çok kolay çöz.
Metilen klorür	: çözünür	Petrol eteri	: sıcakta çözünür
Toluen	: çözünür		



“Şekil 4.13” Bileşik A-1’in moleküler modeli





“Şekil 4.14” Bileşik A-1’in kristal fotoğrafı

#### 4.4.2.2 “Bileşik A-1” in spektroskopik ve elementel analiz verileri

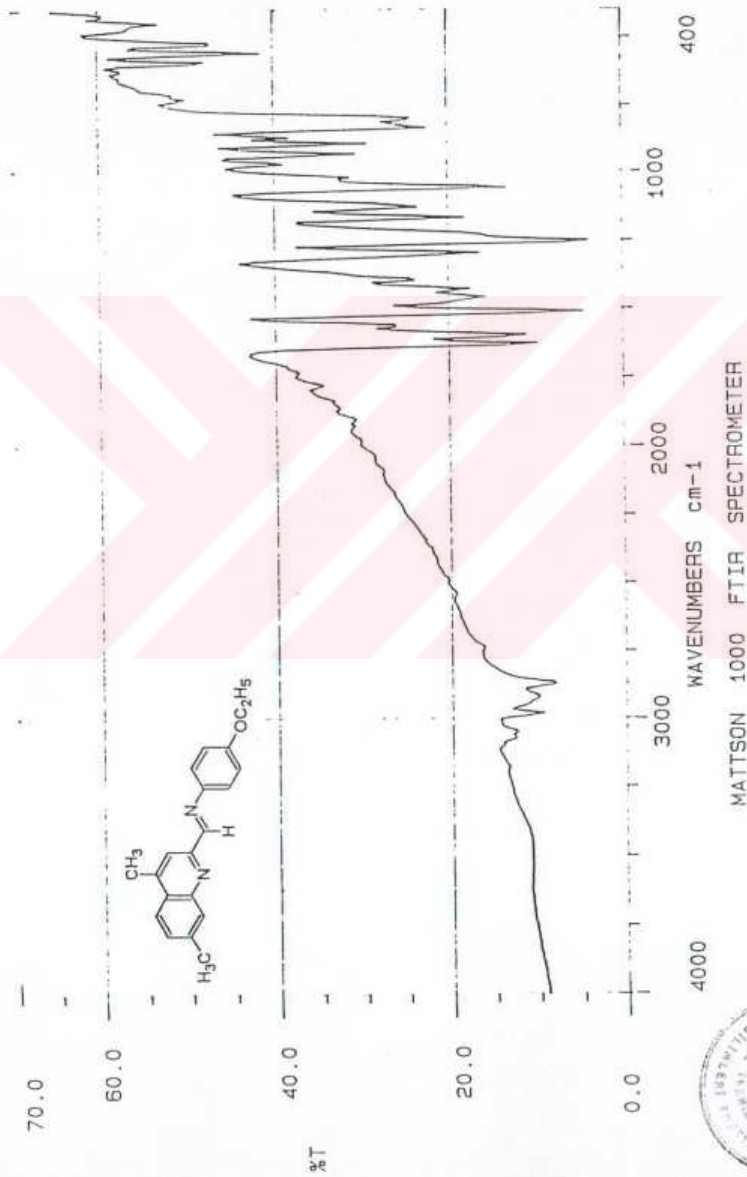
**FTIR (KBr)** \_\_\_\_\_ : 3120–3000 (aromatik, =C–H gerilimi), 3000–2850 (alifatik, C–H gerilimi), 1621, 1591 ve 1451 (azotlu heterohalka, C=C ve C=N gerilimi), 1504 (imin, C=N-gerilimi), 1421, 1388 ve 1155 (CH<sub>3</sub> ve CH<sub>2</sub>, düzlem içi C–H eğilimi), 1242 (eter, C–O–C asimetrik gerilimi), 1050 (C–N salınımı), 822 ve 789 (substitue halka, düzlem dışı =C–H eğilimi) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** \_\_\_\_\_ : δ 1.44 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3H), 2.58 (s, 7–CH<sub>3</sub>, 3H), 2.74 (s, 4–CH<sub>3</sub>, 3H), 4.07 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2H), 6.94–6.96 (d, 3’–H ve 5’–H, 2H), 7.37–7.39 (d, 2’–H ve 6’–H, 2H), 7.42–7.45 (d, 6–H, 1H), 7.45–7.90 (d, 5–H, 1H), 7.92 (s, 8–H, 1H), 8.13 (s, 8–H, 1H), 8.75 (s, CH=N, 1H).

**MS** \_\_\_\_\_ : m/z (%) 305 (M+1, 22), 304 (M<sup>+</sup>, 100), 275 (37), 249 (12), 183 (7), 157 (18), 156 (6).

**UV (kloroform)** \_\_\_\_\_ : λ<sub>max</sub> 250.0, 355.2 nm.





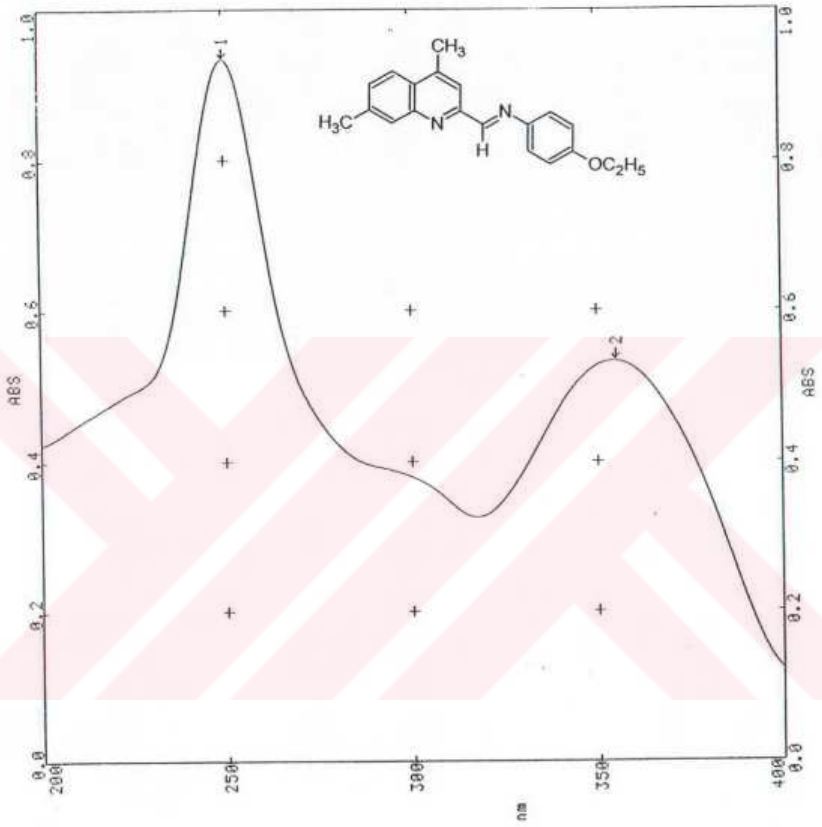
Şekil 4.15: Bileşik A-1'in FTIR spektrumu (KBr)







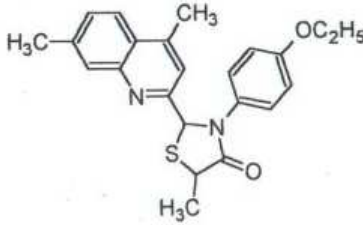




Şekil 4.18 Bileşik A-1'in UV spektrumu (kloroform)



#### 4.4.2.3 5-Metil-2-(4,7-dimetilkinol-2-il)-3-(p-etoksifenil)tiyazolidin-4-on (A-1a):

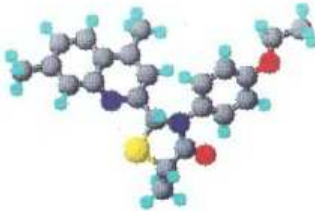


0.55 mmol A-1'in 6 mL susuz benzendeki sıcak çözeltisine 0.66 mmol tiyolaktik asidin 4 mL susuz benzendeki sıcak çözeltisi katılarak kalsiyum klorürlü bir kurutma tüpü takılmış geri soğutucu altında su banyosunda ısıtıldı. Başlangıçta açık kırmızı olan ve giderek koyulaşan çözelti, belirli aralıklarla TLC kontrolü yapılarak beş saat kaynatıldı. Soğutulduğunda çöken ham ürün süzülerek kurutulduktan sonra metilen klorürde çözülüp benzende yürütüldü.

120 mg (% 56) renksiz kristaller (benzende üç kez kristallendirerek), en. 193-4 °C.

Çözünürlüğü:

Aseton	: çözünür	Benzen	: sıcakta çözünür
Etil alkol	: çözünür	Kloroform	: çözünür
Metilen klorür	: çözünür	Toluen	: sıcakta çözünür



“Şekil 4.19” Bileşik A-1a'nın moleküler modeli



#### 4.4.2.4 "Bileşik A-1a" nın spektroskopik analiz verileri

**FTIR (KBr)** : 3120–2990 (aromatik, =C–H gerilimi), 2990–2880 (alifatik, C–H gerilimi), 1670 (C=O gerilimi), 1590 ve 1440 (azotlu heterohalka, C=C ve C=N gerilimi), 1430 ve 1370 (CH<sub>3</sub> ve CH<sub>2</sub>, düzlem içi C–H eğilimi), 1240 (eter, C–O–C asimetrik gerilimi), 1045 (C–N salınımı), 815 (substitue halka, düzlem dışı =C–H eğilim salınımı) cm<sup>-1</sup>.

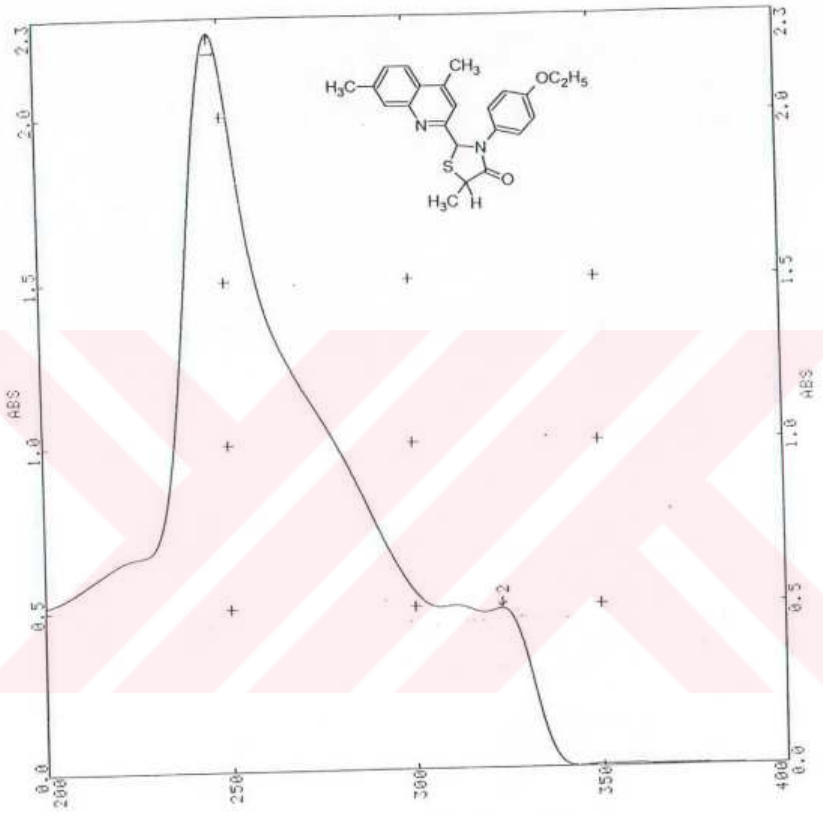
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 1.29–1.34 (t+t, A ve B OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6H), 1.66–1.68 (d, A 5–CH<sub>3</sub>, 3H), 1.79–1.81 (d, B 5–CH<sub>3</sub>, 3H), 2.53 (s, A ve B 7'–CH<sub>3</sub>, 6H), 2.62–2.64 (d, A ve B 4'–CH<sub>3</sub>, 6H), 3.86–3.94 (q+q, A ve B OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 4H), 4.11–4.15 (q, B 5–H, 1H), 4.32–4.35 (q, A 5–H, 1H), 6.04 (s, A 2–H, 1H), 6.22 (s, B 2–H, 1H), 6.72–7.85 (m, A ve B aromatik, 16H).

**UV (kloroform)** : λ<sub>max</sub> 246.9, 323.2 nm.





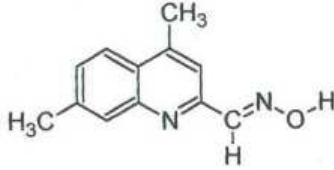




Şekil 4.22 Bileşik A-1a'nın UV spektrumu (kloroform)



#### 4.4.2.5 4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid oksim (A-2):



1.0 mmol A'nın 15 mL susuz etil alkoldeki sıcak çözeltisine 1.0 mmol hidroksilamin hidroklorürün 15 mL susuz etil alkol ve 2 mL piridin sıcak çözeltisi katılarak geri soğutucu altında su banyosunda ısıtıldı. Başlangıçta çok açık olan çözeltinin giderek sarımtırak olan rengi değişmeyinceye kadar iki saat boyunca kaynatıldı. Soğutulan çözeltiden çöken ham ürün soğuk etil alkol ile yıkandıktan sonra TLC kontrolü etil alkolde çözülerek etil asetatda yapıldı.

170 mg (% 85) çok açık sarı tabaka kristaller (etil alkolden üç kez tekrar kristallendirilerek), en. 245.5°C (bozularak).

Çözünürlüğü:

Dioksan	: sıcakta çözünür	Dimetilsulfoksit	: çözünür
Etil alkol	: sıcakta çözünür	Etil asetat	: sıcakta çözünür
Metil alkol	: sıcakta çözünür		



“Şekil 4.23” Bileşik A-2'nin moleküler modeli





“Şekil 4.24” Bileşik A-2’nin kristal fotoğrafı

#### 4.4.2.6 “Bileşik A-2” nin spektroskopik ve elementel analiz verileri

**FTIR (KBr)** : 3315–2260 (oksim, O–H gerilimi), 3200–3000 (aromatik, =C–H gerilimi), 3000–2870 (alifatik, C–H gerilimi), 1602, 1517 ve 1416 (azotlu heterohalka, C=C ve C=N gerilimi), 1558 (imin, C=N– gerilimi), 1382 (CH<sub>3</sub>, düzlem içi C–H eğilimi), 1003 (oksim, N–O gerilimi), 880, 807 ve 722 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilim salınımları) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)** : δ 2.52 (s, 7-CH<sub>3</sub>, 3H), 2.64 (s, 4-CH<sub>3</sub>, 3H), 7.43–7.48 (d, 6-H, 1H), 7.77 (s, 8-H, 1H), 7.92–7.98 (d, 5-H, 1H), 8.01 (s, CH, 1H), 8.17 (s, 3-H, 1H), 10.65 (s, N–OH, 1H).

**UV (kloroform)** : λ<sub>max</sub> 251.2, 291.2 nm.

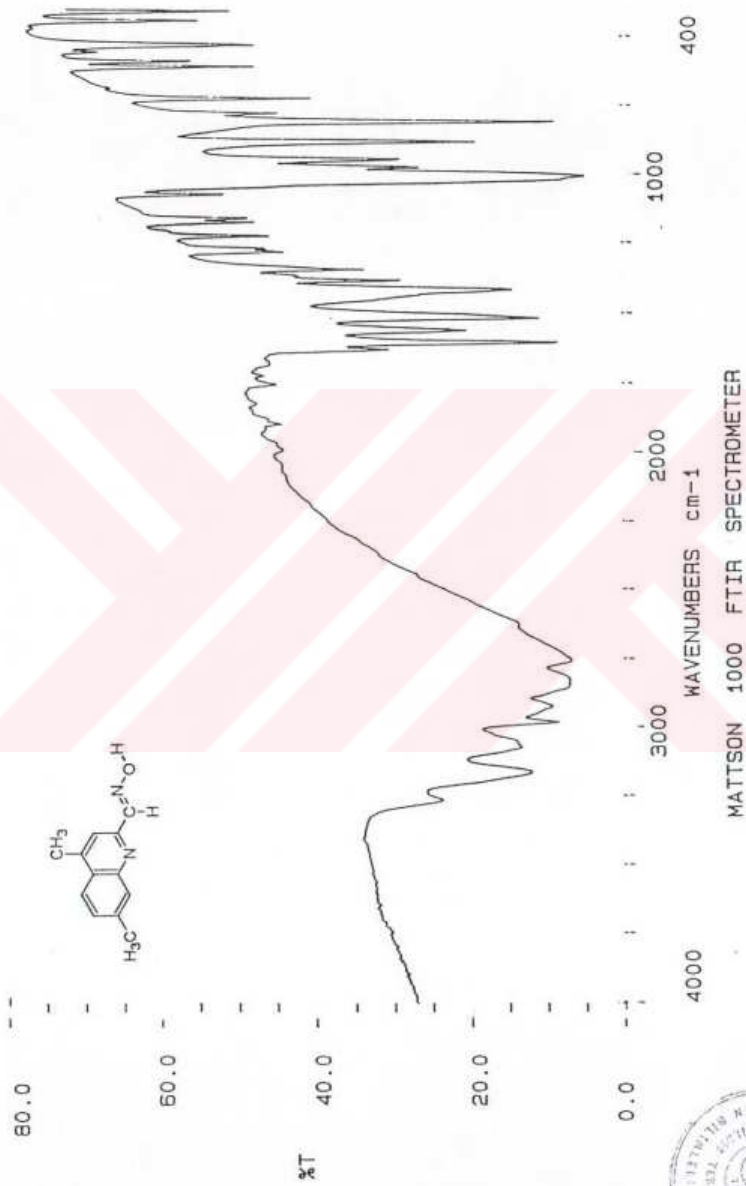
**Elementel analiz** : C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (200.237)

Hesaplanan : C 71.98 H 6.04 N 13.99

Bulunan : C 72.00 H 6.13 N 14.09



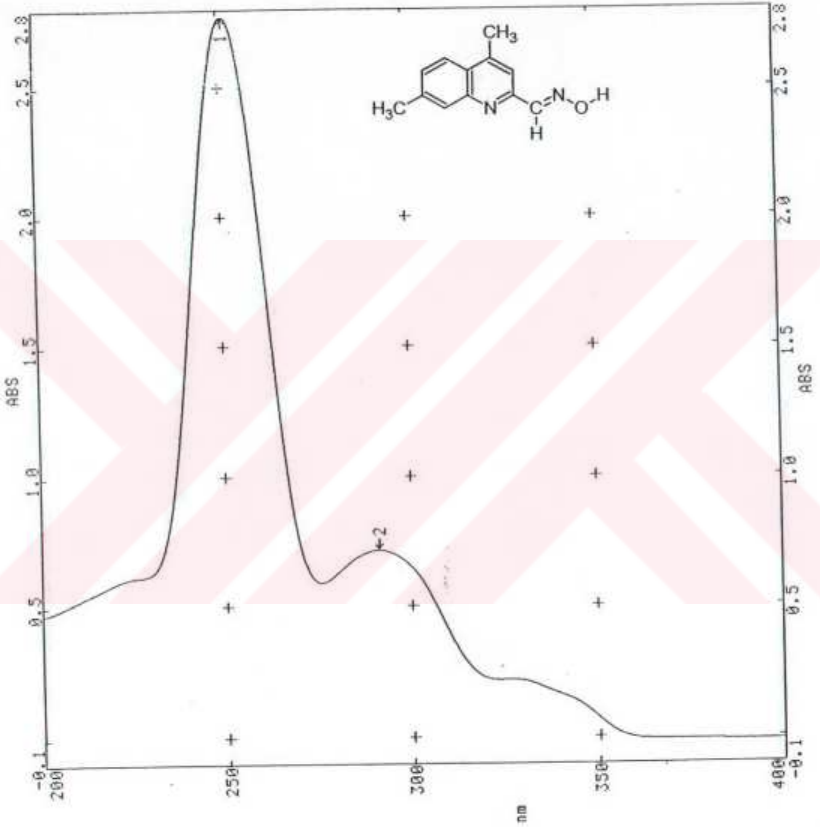




Şekil 4.25 Bileşik A-2'nin FTIR spektrumu (KBr)







Şekil 4.27 Bileşik A-2'nin UV spektrumu (kloroform)



#### 4.4.2.7 4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid semikarbazon (A-3):



1.0 mmol A'nın 5 mL etil alkoldeki sıcak çözeltisine, 1.0 mmol semikarbazid hidroklorürün 10 mL etil alkoldeki ve 1.5 mmol sodyum asetat trihidratın 1.5 mL destile sudaki sıcak çözeltileri ilave edildi. Reaksiyon karışımı giderek sarı olan rengi değişmeyinceye kadar geri soğutucu altında su banyosunda iki saat boyunca kaynatıldı. Kendi haline bırakılarak soğutulan çözeltiden ayrılan ürün, soğuk etil alkol, toluen, kloroform, aseton ve metil alkol ile yıkandıktan sonra TLC kontrolü etil alkolde çözülüp asetonda yapıldı.

201 mg (% 83), renksiz tabaka kristaller (etil alkolde üç kez tekrar kristallendirerek), e.n. 230.5°C (bozunarak).

Çözünürlüğü:

Dimetilsulfoksit : çözünür                      Etil alkol                      : sıcakta çözünür  
Metil alkol                      : sıcakta çözünür



“Şekil 4.28” Bileşik A-3’ün moleküler modeli





“Şekil 4.29” Bileşik A-3’ün kristal fotoğrafı

#### 4.4.2.8 “Bileşik A-3” ün spektroskopik ve elemental analiz verileri

**FTIR (KBr)** : 3478 (NH<sub>2</sub>, N-H gerilimi), 3181 (NH<sub>2</sub>, N-H gerilimi), 3100–3005 (aromatik, =C-H gerilimi), 3005–2885 (alifatik, C-H gerilimi), 1700 (C=O gerilimi), 1586 ve 1426 (azotlu heterohalka, C=C ve C=N- gerilimi), 1504 (imin, C=N- gerilimi), 1381 (CH<sub>3</sub>, düzlem içi C-H eğilimi), 1164 (C-N salınımı), 936, 867 ve 754 (substitue halka, düzlem dışı =C-H eğilim salınımı) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)** :  $\delta$  2.53 (s, 7-CH<sub>3</sub>, 3H), 2.71 (s, 4-CH<sub>3</sub>, 3H), 6.72 (geniş s, D<sub>2</sub>O ile değişen, NH<sub>2</sub>, 2H), 7.41–7.47 (d, 6-H, 1H), 7.75 (s, 8-H, 1H), 7.91–8.01 (d ve s, 5-H ve CH, 2H), 8.15 (s, 3-H, 1H), 10.60 (s, D<sub>2</sub>O ile değişen, NH, 1H).

**MS** : m/z (%) 242 (M<sup>+</sup>, 17), 198 (100), 183 (16), 170 (96), 154 (51), 143 (33), 128 (43).

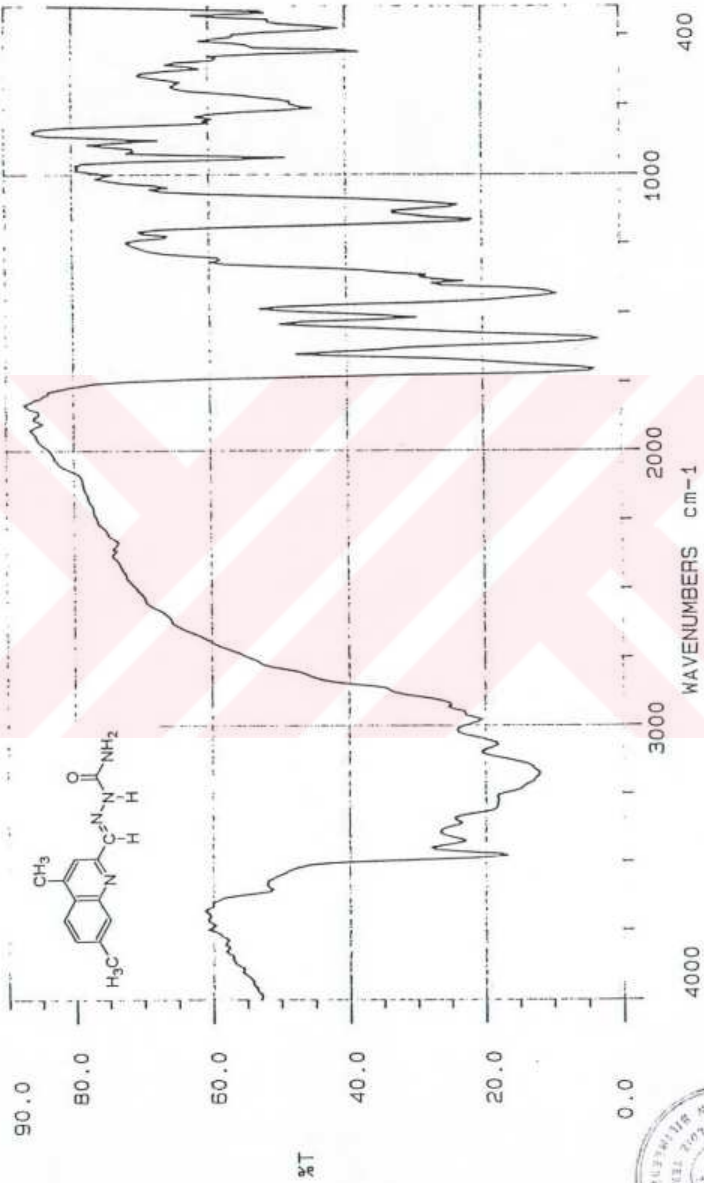
**UV (kloroform)** :  $\lambda_{\text{max}}$  272.5, 306.8 nm.

**Elemental analiz** : C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O (242.277)

Hesaplanan : C 64.45 H 5.82 N 23.13

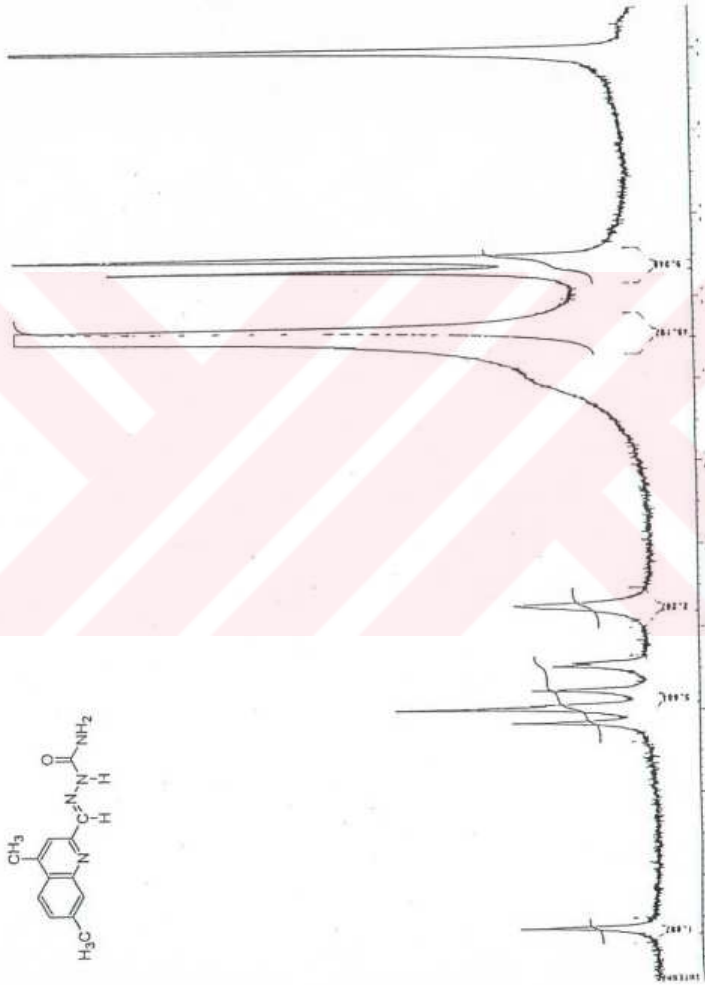
Bulunan : C 64.19 H 5.70 N 22.80





Şekil 4.30 Bileşik A-3'ün FTIR spektrumu (KBr)

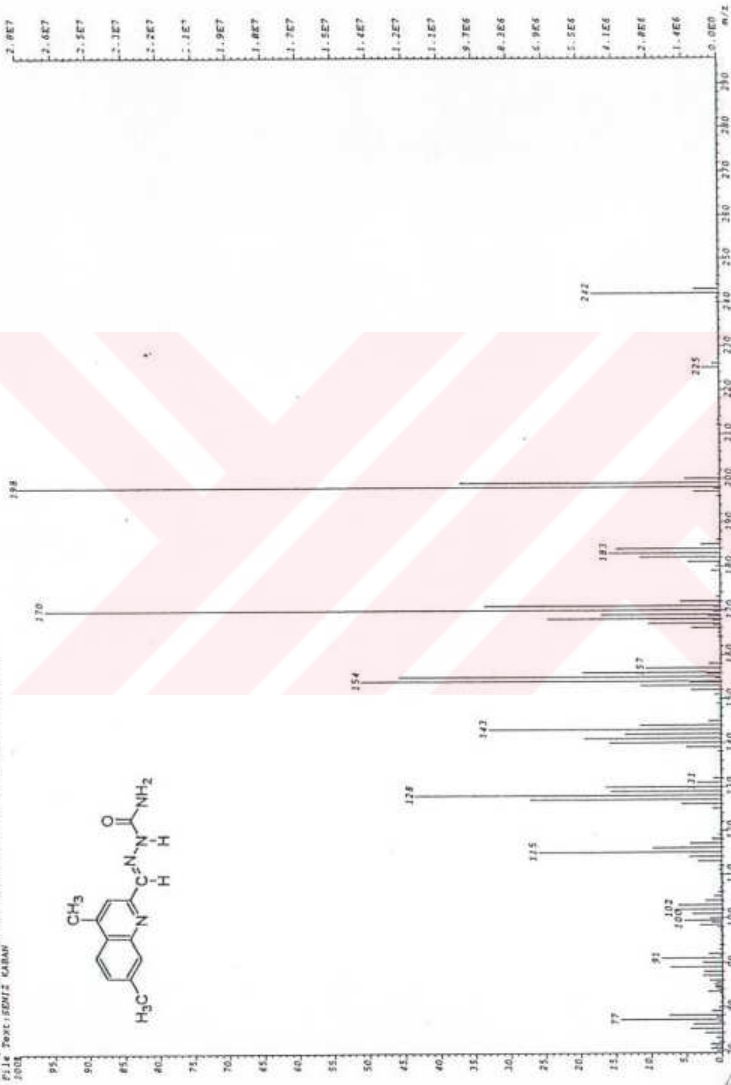




Şekil 4.31 Bileşik A-3'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{dimethylsulfoxid-}d_6$ )

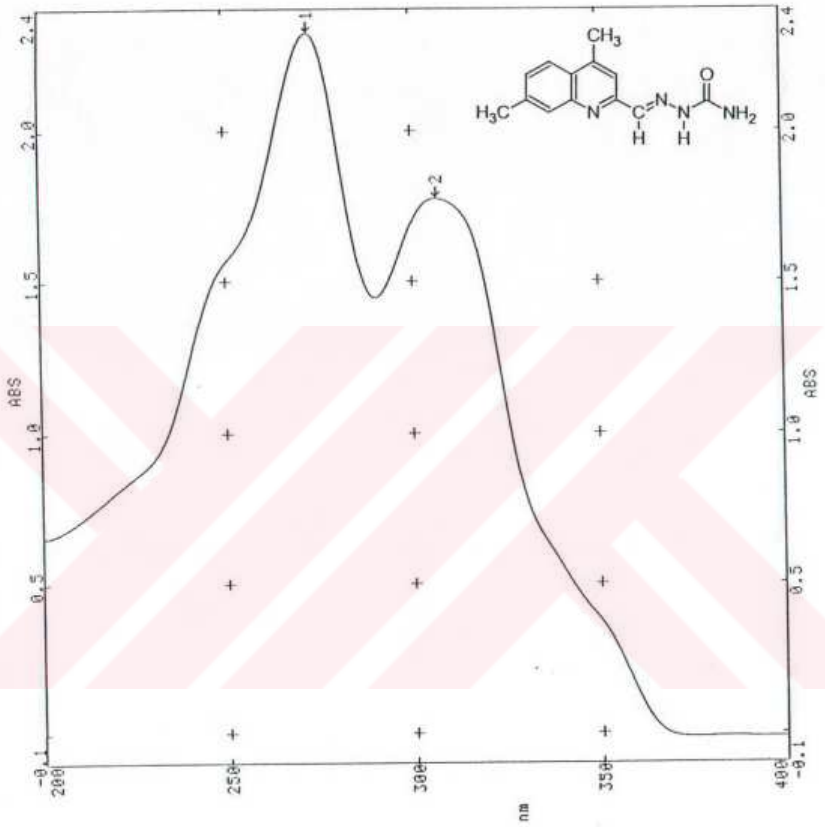






Şekil 4.33 Bileşik A-3'ün MS spektrumu

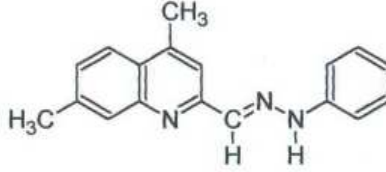




Şekil 4.34 Bileşik A-3'ün UV spektrumu (kloroform)



#### 4.4.2.9 4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid fenilhidrazon (A-4):



1.5 mmol A'nın 10 mL susuz etil alkoldeki çözeltilisine 1.5 mmol fenilhidrazinin (vakumda taze destillenmiş) 5 mL susuz etil alkoldeki çözeltisi katılarak geri soğutucu altında su banyosu üzerinde bir buçuk saat kaynatıldı. Başlangıçta açık sarı olan reaksiyon karışımının rengi turuncu hale dönüşerek kondenzasyon tamamlandı. Kendi haline bırakılarak soğutulan çözeltiden koyu sarı kristaller oluştu. Süzülerek ayrılan ham ürün soğuk etil alkolde yıkandıktan sonra TLC kontrolü metilen klorürde çözülerek kloroformda yapıldı.

293 mg (% 71) açık sarı çubuk kristaller (etil alkolde üç kez tekrar kristallendirerek), en. 166-7°C.

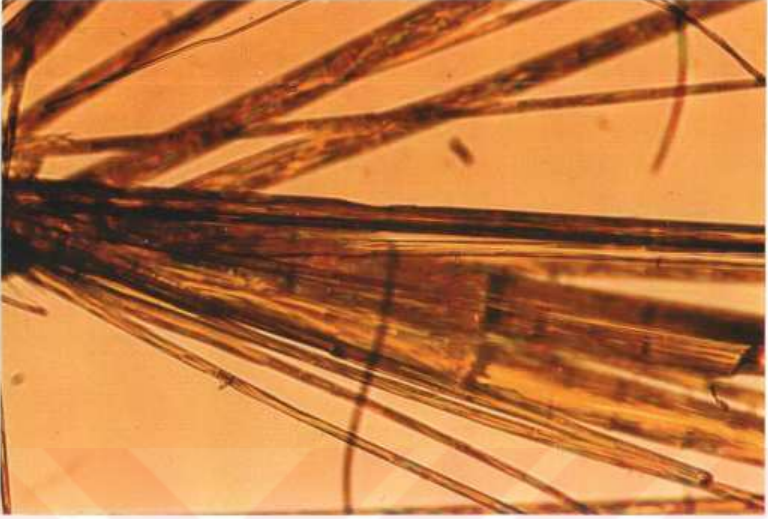
Çözünürlüğü:

Aseton	: çözünür	n-Butil alkol	: sıcakta çöz
Çikloheksan	: sıcakta çözünür	Etil alkol	: sıcakta çöz.
İzopropil alkol	: sıcakta çözünür	Karbon tetraklorür	: sıcakta çözünür
Kloroform	: çözünür	Metil alkol	: sıcakta çözünür
Metilen klorür	: çözünür	Piridin	: çözünür
Tetrahidrofur	: sıcakta çözünür	Toluen	: sıcakta çözünür



“Şekil 4.35” Bileşik A-4’ün moleküler modeli





“Şekil 4.36” Bileşik A-4’ün kristal fotoğrafı

#### 4.4.2.10 “Bileşik A-4” ün spektroskopik ve elementel analiz verileri

**FTIR (KBr)** : 3170 (N-H gerilimi), 3130–2990 (aromatik, =C-H gerilimi), 2990–2920 (alifatik, C-H gerilimi), 1590 ve 1485 (azotlu hetero halka, C=C ve C=N gerilimi), 1550 (imin, C=N- gerilimi), 1370 (CH<sub>3</sub>, düzlem içi C-H eğilimi), 1260 (C-N salınımı), 870 ve 740 (substitue halka, düzlem dışı =C-H eğilim salınımı) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 2.01 (s, CH<sub>2</sub>, 2H), 2.55 (s, 7-CH<sub>3</sub>, 3H), 2.72 (s, 4-CH<sub>3</sub>, 3H), 6.90–8.17 (m, aromatik, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 20.6 (7-CH<sub>3</sub>), 20.8 (4-CH<sub>3</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 115.2–155.4 (aromatik).

**MS** : m/z (%) 276 (M+1, 72), 275 (M<sup>+</sup>, 93), 260 (39), 246 (69), 232 (34), 198 (23), 183 (25), 170 (100), 156 (59), 154 (62), 143 (33), 128 (61), 115 (34), 91 (19), 77 (52), 65 (38).

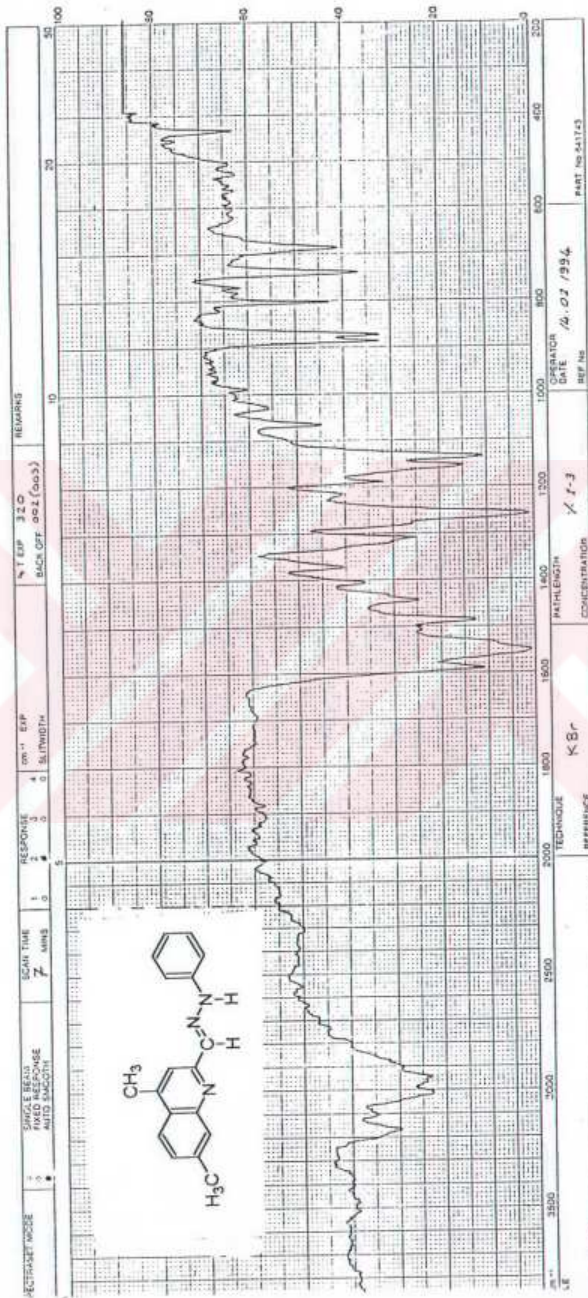
**UV (kloroform)** : λ<sub>max</sub> 247.3, 290.0, 367.2 nm.

**Elementel analiz** : C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> (275.348)

Hesaplanan : C 78.52 H 6.22 N 15.26

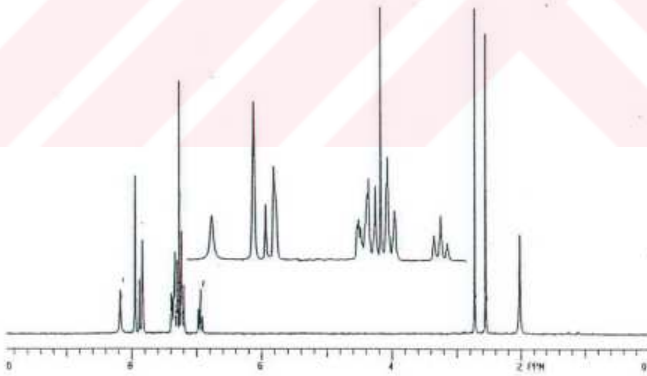
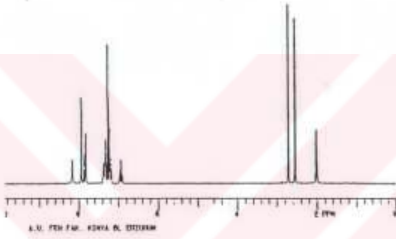
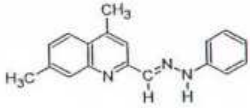
Bulunan : C 78.52 H 6.26 N 15.36





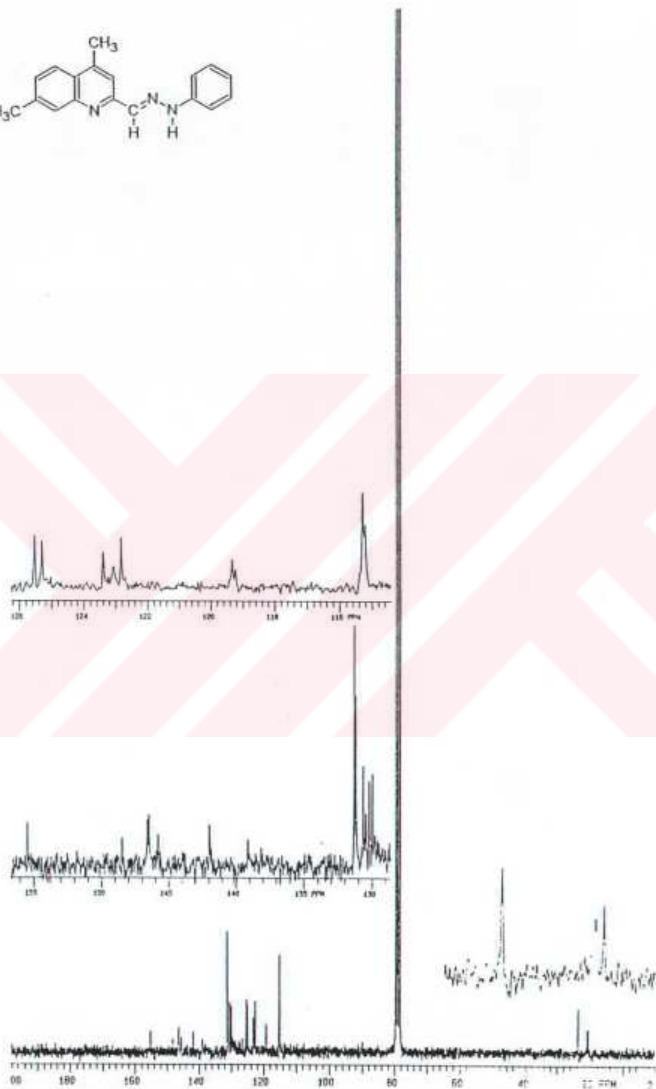
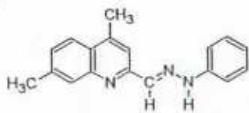
Şekil 4.37 Bileşik A-4'ün IR spektrumu (KBr)





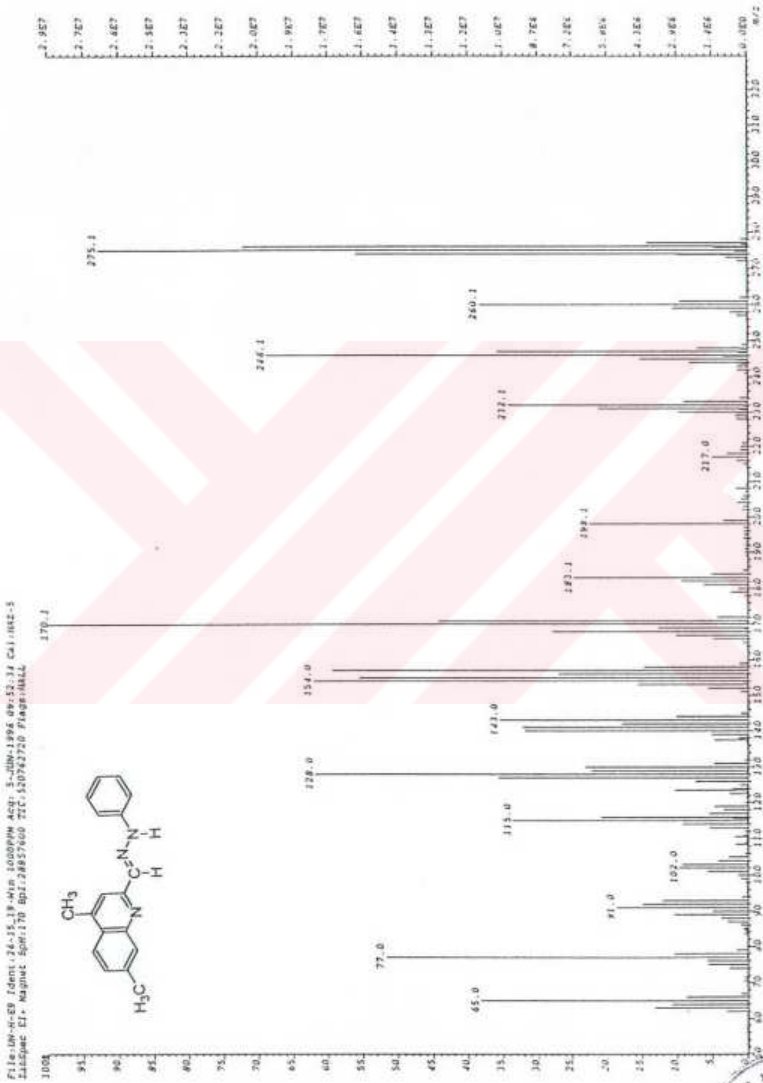
Şekil 4.38 Bileşik A-4'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu (kloroform-d)





Şekil 4.39 Bileşik A-4'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (kloroform-d)

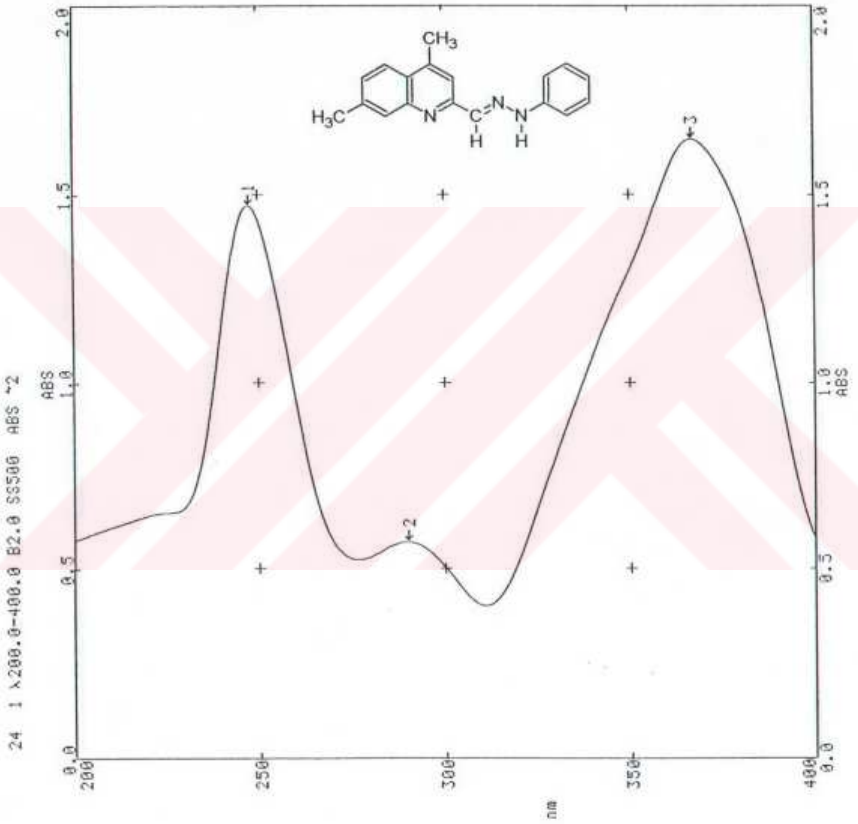




Şekil 4.40 Bileşik A-4'ün MS spektrumu



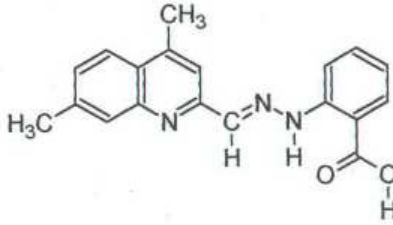




Şekil 4.41 Bileşik A-4'ün UV spektrumu (kloroform)



#### 4.4.2.11 4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid o-karboksifenilhidrazon (A-5)



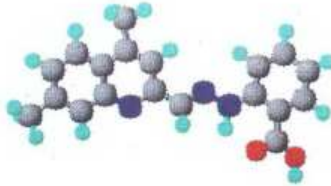
1.0 mmol A'nın 6 mL susuz etil alkoldeki çözeltisine 1.0 mmol o-karboksifenilhidrazin hidroklorürün\* 15 mL susuz etil alkoldeki çözeltisi katıldığında koyu kırmızı olan karışımdan ürün kristalleri hemen ayrılmaya başladı. Buna rağmen reaksiyonun tamamlanması için, çözelti rengi değişmeyinceye kadar, onbeş-yirmi dakika geri soğutucu altında su banyosun üzerinde kaynatıldı. Soğutulan karışımdan ele geçen ham ürün soğuk etil alkol, destile su, aseton, kloroform ve metanolde yıkandı. Piridinde çözülerek başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı TLC kontrolü kloroformda yapıldı.

275 mg (% 86) turuncu-kırmızı küme kristaller (piridin/etanolden (3:1) üç kez tekrar kristallendirerek), en. 286°C.

Çözünürlüğü:

N,N-Dimetilformamid: sıcakta çözünür

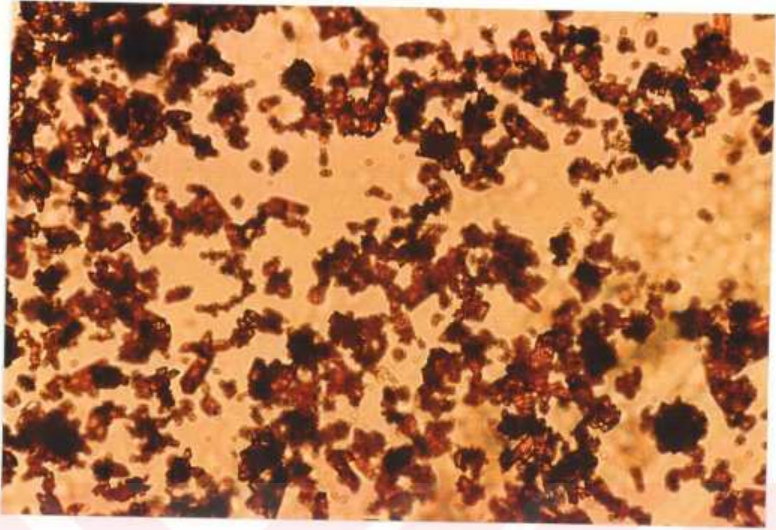
Piridin : sıcakta çözünür<sup>1</sup>



"Şekil 4.42" Bileşik A-5'in moleküler modeli

<sup>1</sup> \* o-Karboksifenilhidrazin hidroklorür (o-hidrazinobenzoik asit hidroklorür): Antranilik asit, sodyum nitrit ile diazolandırıldıktan sonra H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ile indirgendir [96].





“Şekil 4.43” Bileşik A-5’in kristal fotoğrafı

#### 4.4.2.12 “Bileşik A-5” in spektroskopik ve elementel analiz verileri

**FTIR (KBr)** : 3646–3290 (karboksilli asid, O–H gerilimi), 3195 (N–H gerilimi), 3105–3000 (aromatik, =C–H gerilimi), 3000–2880 (alifatik, C–H gerilimi), 1663 (karboksilli asid, C=O gerilimi), 1567 ve 1510 (azotlu heterohalka, C=C ve C=N gerilimi ile imin C=N–gerilimi), 1419 ve 1350 (karboksilli asid, C–O gerilimi ve O–H bozunması), 1242 (C–N salınımı), 812 ve 748 (substitue halka, düzlem dışı =C–H eğilim salınımı)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (DSMO- $d_6$ )** :  $\delta$  2.53 (s, 7- $\text{CH}_3$ , 3H), 2.70 (s, 4- $\text{CH}_3$ , 3H), 6.89–8.42 (m, aromatik ve CH, 9H), 11.57 (s, NH, 1H), 15.24 (s, COOH, 1H).

**MS** : m/z (%) 320 ( $\text{M}^+$ , 17), 319 ( $\text{M}^+$ , 16), 274 (17), 183 (100), 170 (52), 157 (90), 156 (23), 154 (28), 128 (30).

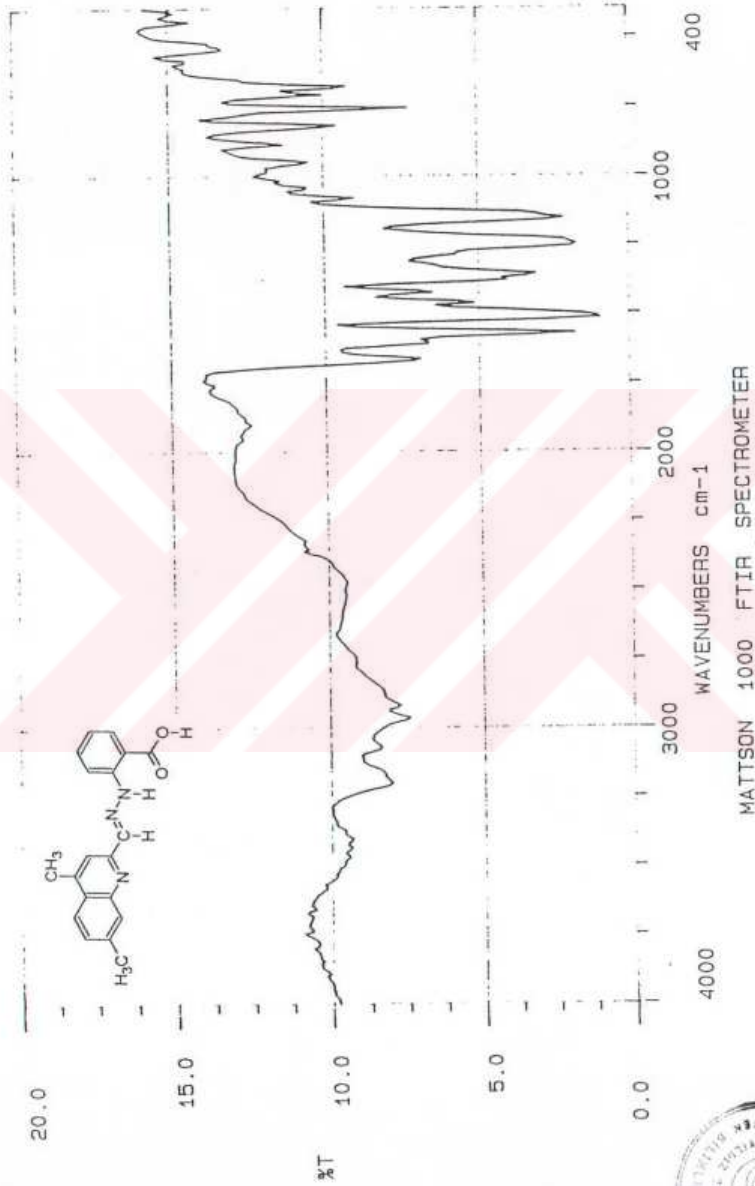
**UV (asetik asid)** :  $\lambda_{\text{max}}$  260.3, 304.5, 449.6 nm.

**Elementel analiz** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$  (319.357)

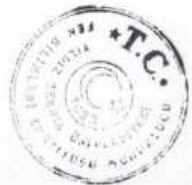
Hesaplanan : C 71.46 H 5.37 N 13.16

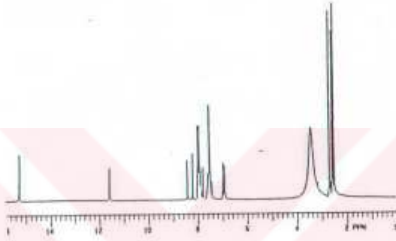
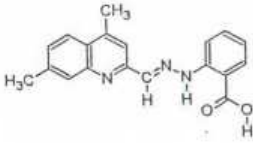
Bulunan : C 71.22 H 5.20 N 13.09



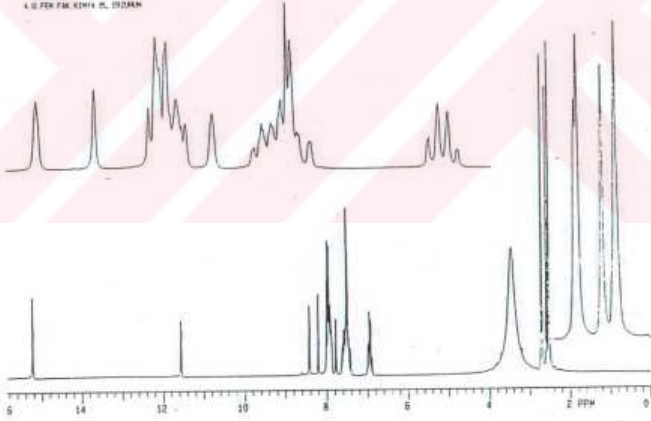


Şekil 4.44 Bileşik A-5'in FTIR spektrumu (KBr)





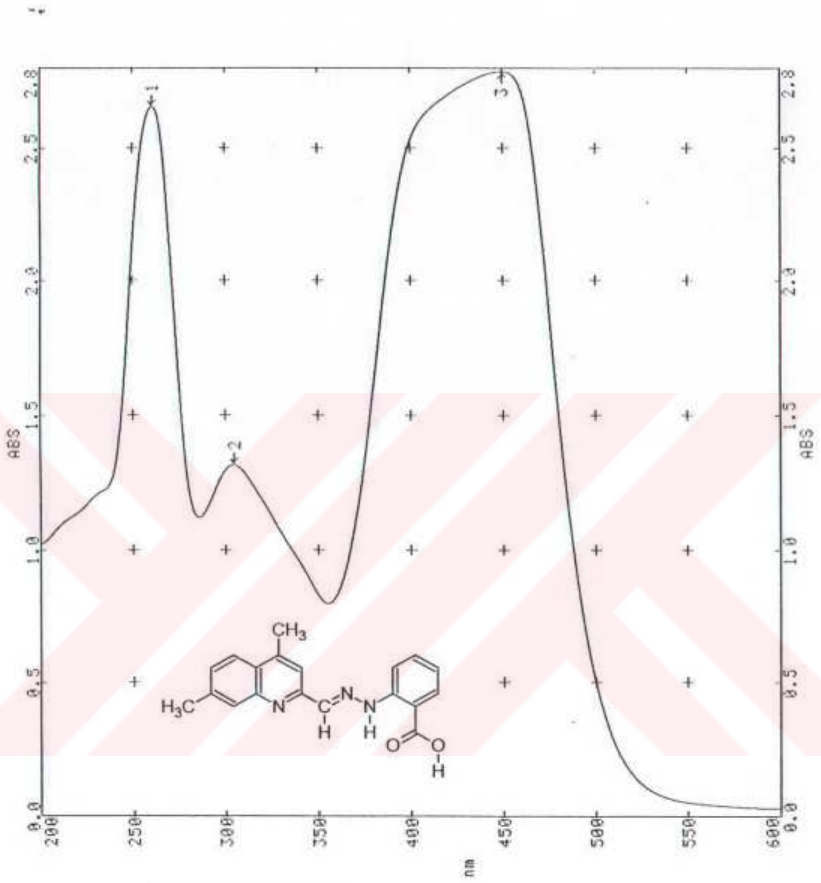
4.078 FM. 2014 E. İZMİR



Şekil 4.45 Bileşik A-5'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (dimetilsulfoksit- $d_6$ )



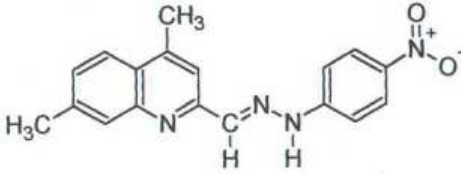




Şekil 4.47 Bileşik A-5'in UV spektrumu (asetik asit)



#### 4.4.2.13 4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid p-nitrofenilhidrazon (A-6):

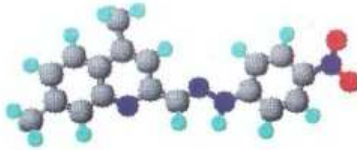


1.0 mmol A'nın 5 mL susuz etil alkoldeki çözeltisine 1.0 mmol p-nitrofenilhidrazinin 15 mL susuz etil alkoldeki çözeltisi katılarak A-5 için belirtilen yöntem uygulandı. Beş dakika sonra ilk kristallerin oluştuğu gözlenen açık portakal renkli reaksiyon karışımı, otuz dakika daha kaynatıldıktan sonra soğutulmaya bırakılarak elde edilen ham ürün soğuk toluen, kloroform, aseton ve etil alkol ile yıkandıktan sonra TLC kontrolü etil alkolde çözülerek kloroformda yapıldı.

303 mg (% 95) limon sarısı küme kristaller, etil alkol/N,N-dimetilformamidten (5:1) üç kez tekrar kristallendirerek, en. 254-5°C.

Çözünürlüğü:

N,N-Dimetilformamid:	ıscahta çözünür	Dimetilsulfoksid	: ıscahta çözünür
Piridin	: ıscahta çözünür	Tetrahidrofuran	: ıscahta çözünür



"Şekil 4.48" Bileşik A-6'nın moleküler modeli







“Şekil 4.49” Bileşik A-6'nın kristal fotoğrafı

#### 4.4.2.14 “Bileşik A-6” nın spektroskopik ve elementel analiz verileri

**FTIR (KBr)** : 3187 (N-H gerilimi), 3100–2990 (aromatik, =C-H gerilimi), 2990–2875 (alifatik C-H gerilimi), 1577 ve 1451 (azotlu heterohalka, C=C ve C=N gerilimi ile asimetrik N=O gerilimi), 1502 (imin, C=N- gerilimi), 1382 (CH<sub>3</sub>, düzlem içi C-H eğilimi), 1326 (simetrik N=O gerilimi), 1281 (C-N salınımı), 843 ve 811 (substitue halka, düzlem dışı =C-H eğilim salınımı) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)** : δ 2.53 (s, 7-CH<sub>3</sub>, 3H), 2.72 (s, 4-CH<sub>3</sub>), 7.30–8.23 (m, aromatik ve CH, 9H), 11.69 (s, NH, 1H).

**MS** : m/z (%) 320 (M<sup>+</sup>, 25), 279 (22), 198 (23), 170 (50), 157 (47), 149 (92), 129 (37), 57 (100).

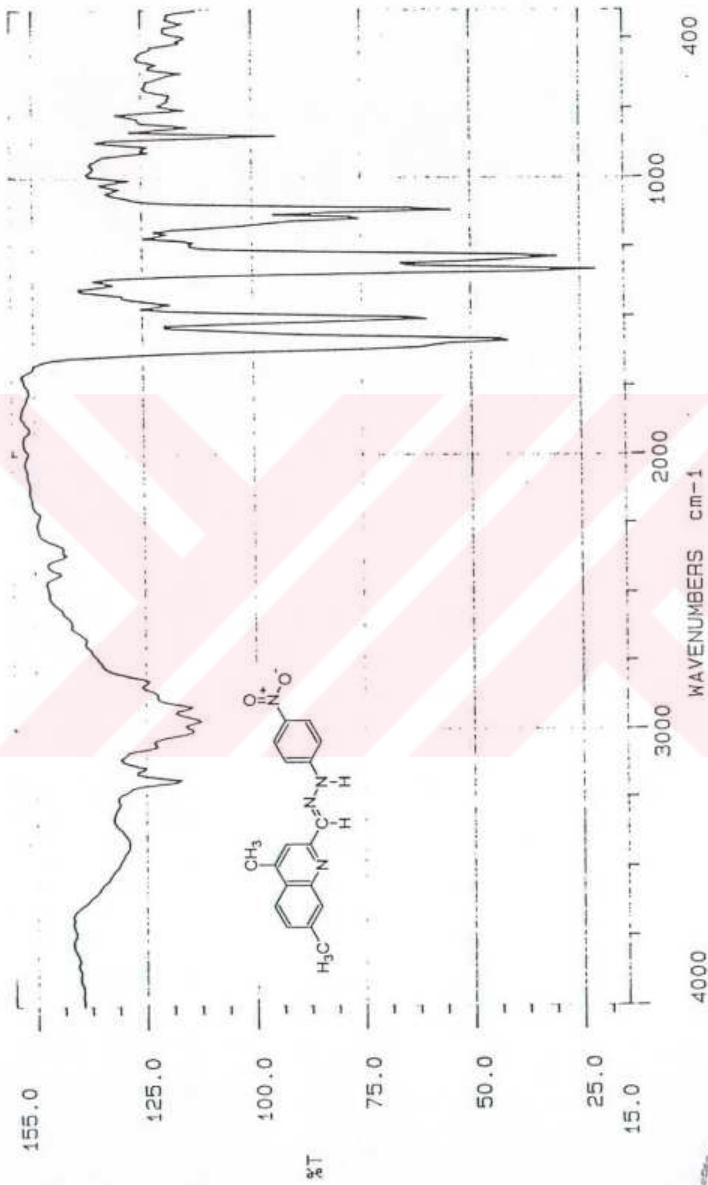
**UV (kloroform)** : λ<sub>max</sub> 248.0, 408 nm

**Elementel analiz** : C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (320.345)

Hesaplanan : C 67.49 H 5.03 N 17.49

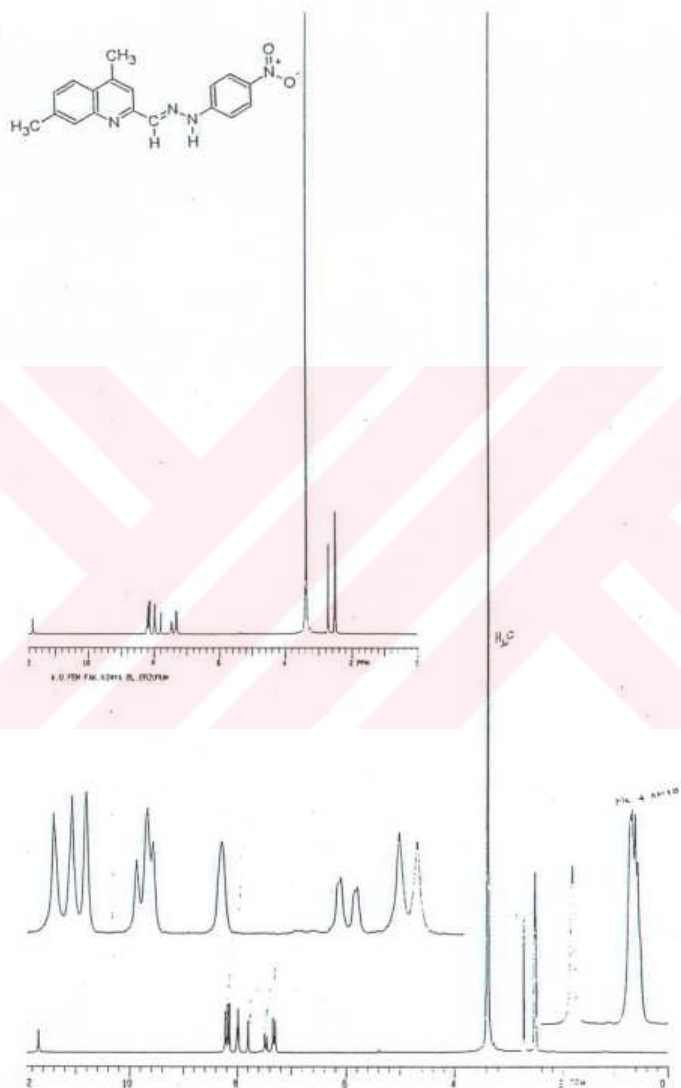
Bulunan : C 67.57 H 4.95 N 17.17





Şekil 4.50 Bileşik A-6'nın FTIR spektrumu (KBr)

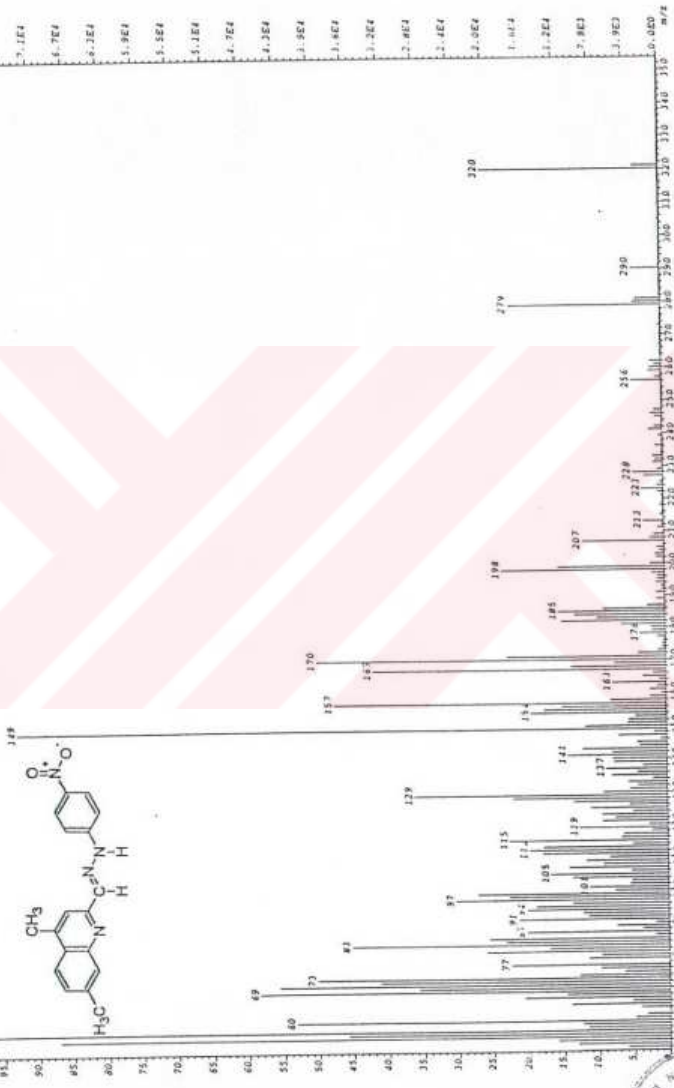




Şekil 4.51 Bileşik A-6'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (dimetilsulfoksit- $d_6$ )

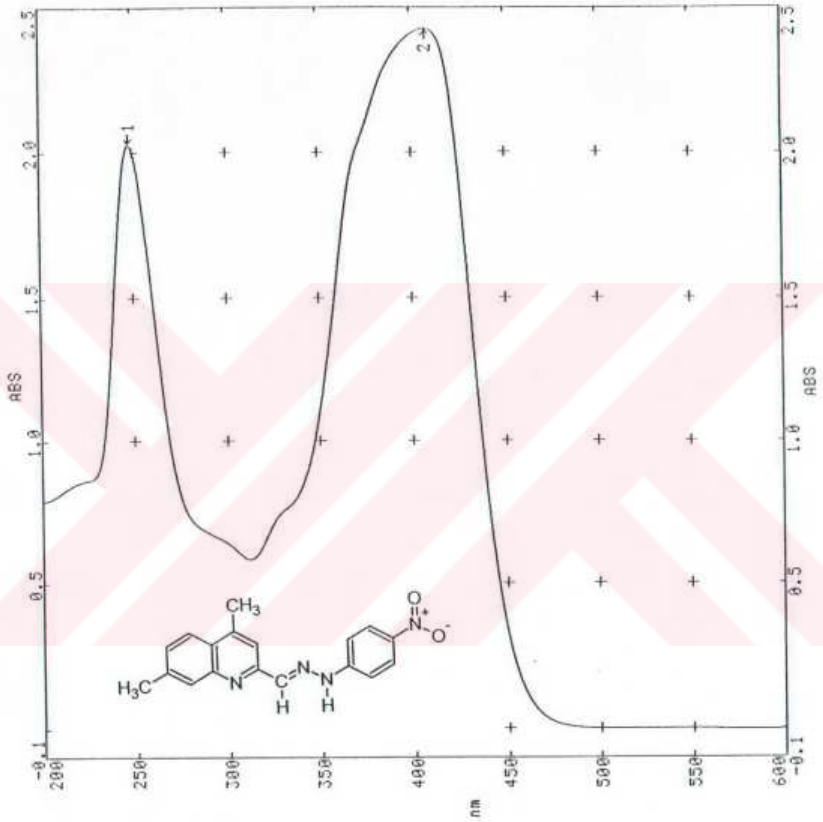


FILENAME: 24 Idant.10\_12-2 Mm 1000PFW ACQ:30-MAY-1997 10:14:56 +0:3E CAL:M-20  
 MASSPEC: ST. Magnet. SW:51.1 Mpl:7E907 TIC:1816573 FLAG:IMALL  
 FILE TWT:SENZ2 CARB07  
 1000 37



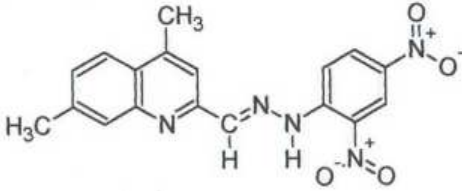
Şekil 4.52 Bitesik A-6'nın MS spektrumu





Şekil 4.53 Bileşik A-6'nın UV spektrumu (kloroform)

#### 4.4.2.15 4,7-Dimetilkinolin-2-karbaldehid 2,4-dinitrofenilhidrazon (A-7):



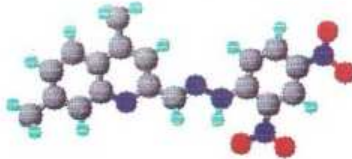
1.0 mmol A (10 mL) ile 1.0 mmol 2,4-dinitrofenilhidrazinin (15 mL) susuz etil alkoldeki çözeltileri birbirine katıldığında açık kırmızı renkli karışımda ürün kristalleri oluşmaya başladı. Karışım geri soğutucu altında su banyosu üzerinde otuz dakika daha kaynatıldıktan sonra portakal-turuncu renkteki çözelti soğutulmaya bırakıldı. Ayrılan ham ürün soğuk etil alkol, toluen, kloroform ve aseton ile yıkandıktan sonra etil alkolde çözülerek başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı TLC kontrolü metil alkolde yapıldı.

324 mg (% 89) portakal sarısı iğnemsiz kristaller, N,N-dimetilformamid/alkolden (3:1) üç kez tekrar kristallendirerek, en. 277.5–278°C.

Çözünürlüğü:

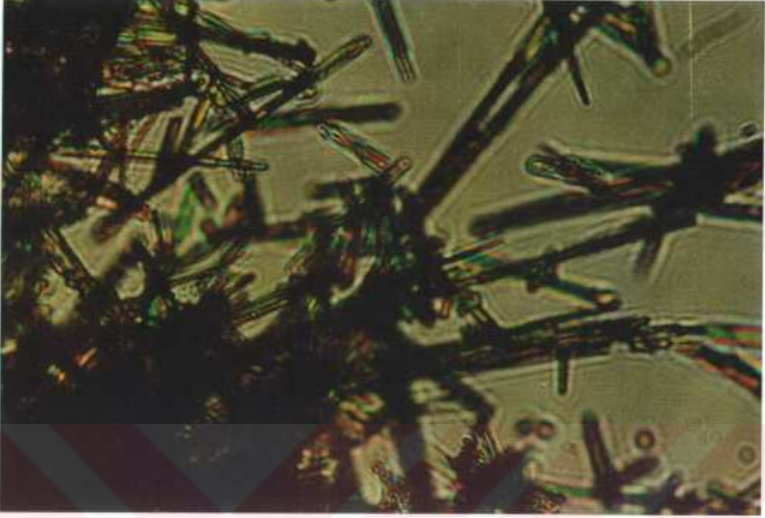
N,N-Dimetilformamid : sıcakta çok kolay çözünür

Dimetilsulfoksit : sıcakta çok kolay çözünür



“Şekil 4.54” Bileşik A-7'nin moleküler modeli





“Şekil 4.55” Bileşik A-7'nin kristal fotoğrafı

#### 4.4.2.16 “Bileşik A-7” nin Spektroskopik ve Elementel Analiz verileri

**FTIR (KBr)** : 3269 (N-H gerilimi), 3136–3000 (aromatik, =C-H gerilimi), 3000–2881 (alifatik, C-H gerilimi), 1602 ve 1511 (azotlu heterohalka, C=C ve C=N gerilimi ile asimetric N=O gerilimi), 1584 (imin, C=N- gerilimi), 1326 (simetric N=O gerilimi), 1275 (C-N salınımı), 824 ve 741 (substitue halka, düzlem dışı =C-H eğilim salınımı)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )** :  $\delta$  2.53 (s, 7- $\text{CH}_3$ , 3H), 2.54 (s, 4- $\text{CH}_3$ , 3H), 7.51–8.96 (m, aromatik ve CH, 8H), 11.94 (s, NH, 1H).

**MS** :  $m/z$  (%) 366 ( $M+1$ , 22), 365 ( $M^+$ , 100), 335 (18), 186 (88), 170 (37), 157 (85), 128 (18).

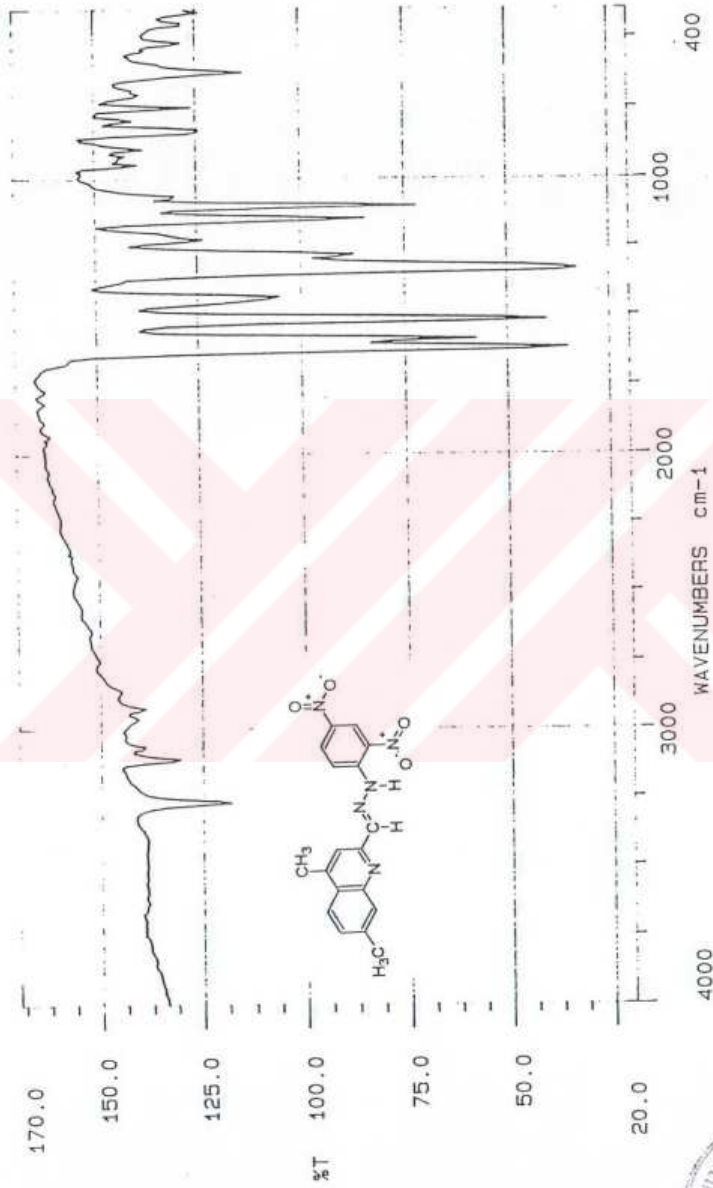
**UV (kloroform)** :  $\lambda_{\text{max}}$  247.7, 385.6 nm.

**Elementel analiz** :  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$  (365.343)

Hesaplanan : C 59.18 H 4.14 N 19.17

Bulunan : C 58.99 H 3.84 N 18.99

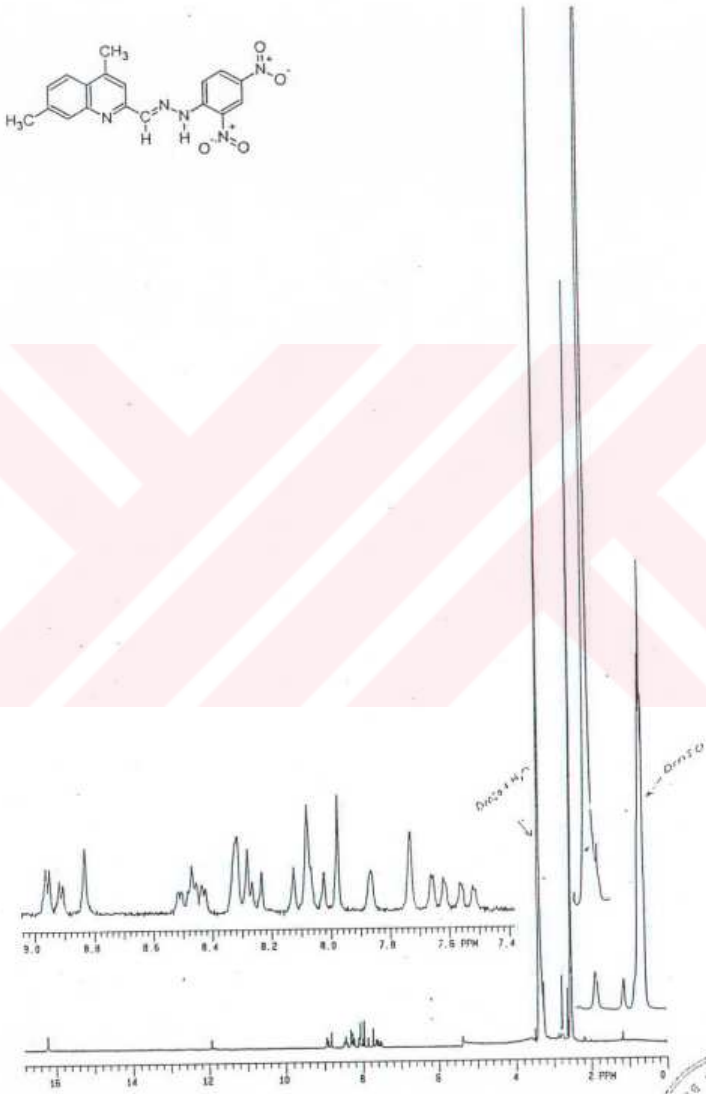




Şekil 4.56 Bileşik A-7'nin FTIR spektrumu (KBr)

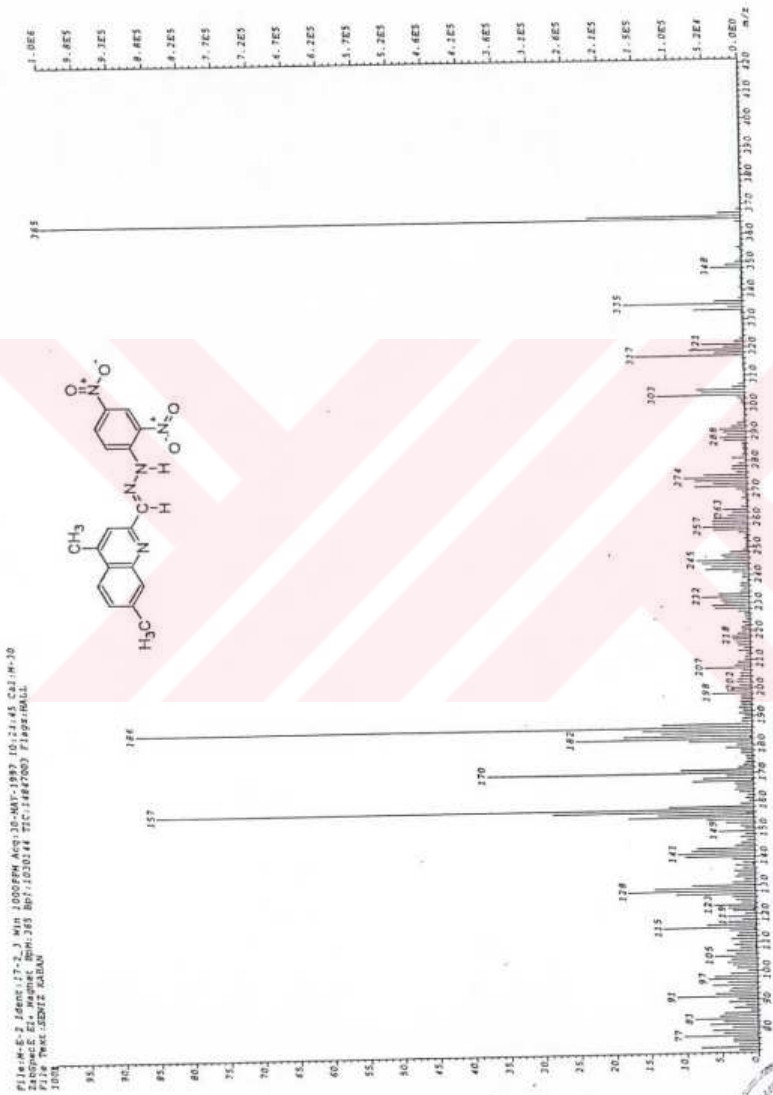


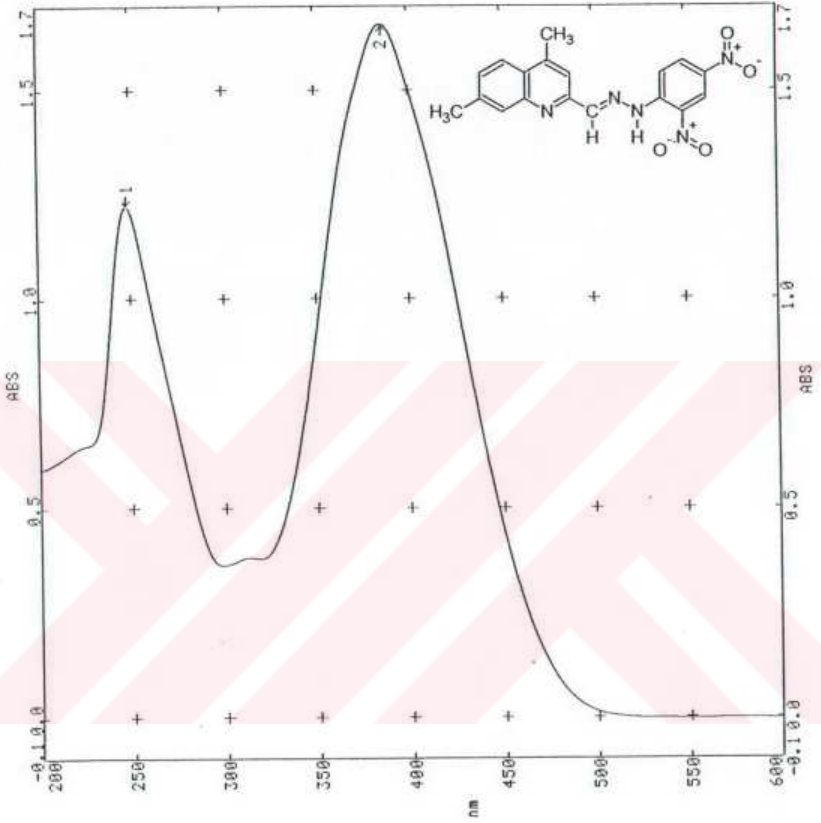




Şekil 4.57 Bileşik A-7'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (dimetilsulfoksit- $d_6$ )







Şekil 4.59 Bileşik A-7'nin UV spektrumu (kloroform)



## 5. YENİ FORMAZANLARIN ELDE EDİLMESİ VE ÖZELLİKLERİ

### 5.1 Yeni Formazanların Elde Edilmesi için Yapılan Deneysel Çalışma ve Bulgular

Çalışmanın ikinci aşamasını oluşturan bu bölüm C-hetarilformazanların sentezini içermektedir. Birinci kısımda elde edilen 4,7-dimetilkinolin-2-karbaldehid fenilhidrazon (A-4) ile o-karboksifenilhidrazon (A-5), anilin ve antranilik asidin diazonyum tuzlarıyla kenetlenme reaksiyonuna uğratarak;

1,5-Difenil-3-(4,7-dimetilkinolin-2-il)- (B-1)

1-(o-Karboksifenil)-5-fenil-3-(4,7-dimetilkinolin-2-il)- (B-2)

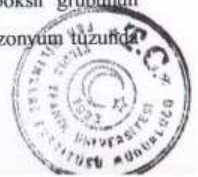
1-Fenil-5-(o-karboksifenil)-3-(4,7-dimetilkinolin-2-il)- (B-3)

1,5-Di(o-karboksifenil)-3-(4,7-dimetilkinolin-2-il)formazanların (B-4) oluşumu ve substituentlerin reaksiyonlardaki etkileri incelenmiştir.

Yapılan kaynak araştırmaları sonucu sağlanan bilgiler de dikkate alınarak sıcaklık, çözücü ve pH gibi şartların değişik kombinasyonları denenmek suretiyle taze hazırlanmış diazonyum tuzu ile pek çok deneme yapılarak formazanların en yüksek verimle sentezlenmesine çalışılmıştır.

Kenetlenme reaksiyonunun ekzotermik olduğu ve diazonyum tuzlarının 0°C nin üzerindeki sıcaklıklarda bozunabilecekleri de göz önünde bulundurularak, hidrazon ve diazonyum tuzu çözeltileri -10°C ye kadar soğutularak kenetlenme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

Kenetlenmenin olabilmesi için düşük sıcaklığın yanı sıra ortaya çıkacak hidroklorik asidin de nötrale edilebilmesi için pH>7 olması da gerekmektedir. Ayrıca, reaksiyon çözücülerini olarak metil alkol, etil alkol, tetrahidrofuran, dimetilformamid, piridin gibi polar çözücüler seçilerek bunların değişik kombinasyonları denenmek suretiyle uygun çözücü belirlenmiştir. Örneğin, B-1 için uygun çözücünün piridin/metil alkol (1:1), B-3 için piridin/metil alkol (2:1), B-2 ve B-4 için metil alkol/NaOH olduğu görülmüştür. Özellikle karboksil grubu içeren bileşiklerin, B 2-4, çözücü tarafından bazik hale getirilmesi oldukça güç olduğundan ortama yeteri kadar baz (NaOH) ilave edilerek hem pH>7 olması sağlanmakta ve hem de reaksiyon sonucu ortamda oluşan asidin tutulması kolaylıkla mümkün olmaktadır. B-3' ün oluşumunda, kenetlenme reaksiyonu karboksil substituentini içeren hidrazon ile gerçekleştirildiğinden çözücü olarak kullanılan piridin gerekli bazik ortamı sağlamaktadır. Buna karşılık, karboksil grubunun diazonyum tuzu içeren reaktifte olduğu B-2'nin ve hem hidrazon hem de diazonyum tuzunda



karboksil gruplarını içeren B-4 bileşiklerinin oluşumunda çözücünün bahlığının yeterli olmaması nedeniyle ortama NaOH katılmıştır. Nitekim, substituent olarak 2 karboksil grubunu içeren B-4 formazanının sentezi sırasında, B-2'nin sentezindeki oranla daha fazla NaOH'in kullanılmasının gerektiği saptanmıştır.

Her bir bileşik için yapılan denemeler sonucunda, çözeltili su ile seyreltilerek ortam buzlu asetik asid ile asidlendirildiğinde yüzeyde toplanmaya başlayan ve soğukta bekletmekle çöken ham ürün süzülerek alınmıştır. Kısmen yapışkan ve kısmen toz halindeki ham ürünlerin saflaştırılması süblimleştirme, kristallendirme, kolon ve ince tabaka kromatografisi yöntemleri ile sağlanmıştır.

İzole edilen yeni formazanların her biri için başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı TLC kontrolü farklı geliştirme çözücülerini ve bunların değişik oranlardaki karışımları denemek suretiyle yapılmıştır. Bu nedenle ürünlerin ve başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki % 1'lik çözeltileri oluşturularak hazırlanan örnekler sırasıyla petrol eteri (40-60°C), heksan, karbon tetraklorür, benzen, metilen klorür, kloroform, etil asetat, aseton, etil alkol, metil alkol, tetrahidrofuran ve asetik asid denemek suretiyle en uygun geliştirme çözücülerini saptanmıştır.

Elde edilen formazanların (B 1-4) yapıları, uygun çözücülerden tekrar kristallendirilerek hazırlanan analitik saflıktaki örneklerinin ultraviyole, infrared, nükleer magnetik rezonans ve kütle spektrumları ile C,H,N elementel analiz verileri yardımıyla aydınlatılmıştır.

## 5.2 Diazonyum Bileşiklerinin Hazırlanması

### 5.2.1 Benzendiazonyum tuzu çözeltilisi [96]

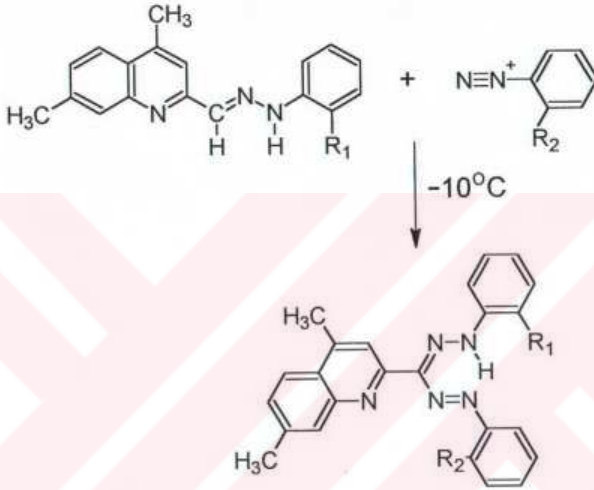
Taze destillenmiş 1.2 mmol aniline 0.5 mL derişik hidroklorik asid ( $d=1.19$  g/ml) ilave edilerek oluşan beyaz renkteki anilinyum klorür, tuz/buz karışımında  $-10^{\circ}\text{C}$  ye soğutuldu. Sodyum nitritin sudaki doymuş çözeltilisi, soğutulmuş olan anilinyum klorüre damla damla katılırken bir baget yardımıyla devamlı karıştırılarak sıcaklığın  $0^{\circ}\text{C}$  nin üzerine çıkmamasına dikkat edildi. Tamamiyle çözünen ve kuvvetli asidik özellik gösteren açık sarı renkli çözeltili birkaç dakika daha karıştırılarak potasyum iyodürlü nişasta kağıdı ile kontrol edildiğinde nitroz asidinin varlığından ileri gelen mavi renk, diazolama reaksiyonunun tamamlandığını gösterdi.



### 5.2.2 o-Karboksibenzendiazonyum tuzu çözeltisi [97]

Antranilik asidin (1.10 mmol) yüzeyini kaplayacak şekilde derişik hidroklorik asid (0. 5 mL,  $d=1.19$ ) ilave edildi ve tuz/buz karışımında  $-10^{\circ}\text{C}$  ye soğutularak sodyum nitritin sudaki doymuş çözeltisi 5.2.1'de açıklandığı şekilde katıldı.

### 5.3 Yeni Formazanların Elde Edilmesi (Şema 5.1)



B-1  $R_1=R_2=\text{H}$

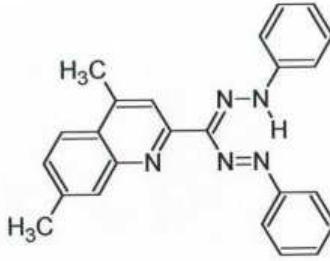
B-2  $R_1=\text{H}, R_2=\text{COOH}$

B-3  $R_1=\text{COOH}, R_2=\text{H}$

B-4  $R_1=R_2=\text{COOH}$



### 5.3.1 1,5-Difenil-3-(4,7-dimetilkinol-2-il) formazan (B-1):



1.0 mmol "Bileşik A-4" ün piridin (50 mL) ve metil alkol (50 mL) karışımındaki sarı renkli çözeltisi, taze hazırlanmış ve  $-10^{\circ}\text{C}$  de tutulan benzen diazonyum tuzu çözeltisine manyetik olarak karıştırmak suretiyle bir defada katıldı. Başlangıçta açık kırmızı olan ve giderek koyu kırmızıya dönüşen çözelti, kenetlenmenin tamamlanması için bir saat daha karıştırılarak  $-10^{\circ}\text{C}$  de tuz/buz karışımında tutuldu. Belirli bir süre soğukta bekletilen çözelti destile su ile seyreltilerek (yaklaşık bir litre) ortam buzlu asetik asid ile asidlendirildiğinde (pH=4-5) ham ürün yüzeyde ayrılmaya başladı. Çökmenin tamamlanması için 24 saat soğukta bekletilen karışımdan süzülerek ayrılan ham ürün su ile yıkandıktan sonra kurutuldu.

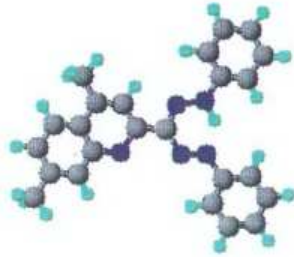
Silikajel kolona (3x50 cm) yerleştirilen ham üründen n-hekzan geçirilerek safsızlıklar uzaklaştırıldı. n-Hekzanı takiben toluen ile yapılan kromatografi sonucunda ilk gelen sarımsı kısımdan sonra başlıca kırmızı-kahve renkli çözelti halindeki formazan bileşiği kolondan alındı. Toluenin düşük sıcaklıkta döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılmasıyla ele geçen ürün, az miktardaki metilen klorürde çözülerek kendi halinde kristallenmeğe bırakıldı. Başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı TLC kontrolü toluende yapıldı.

251 mg (% 59) koyu kırmızı iğnemsî kristaller, en.  $178.5^{\circ}\text{C}$  bozunarak.

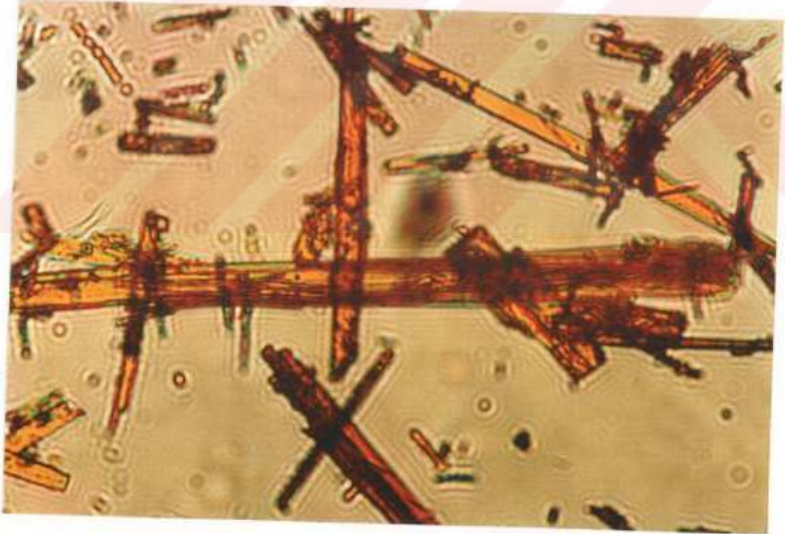
Çözünürlüğü:

Aseton	: çözünür	Benzen	: çözünür
Etil alkol	: çözünür	Etil asetat	: çözünür
Kloroform	: çözünür	Karbon tetraklorür	: sıcakta kolay çözünür
Metilen klorür	: çözünür	Toluen	: çözünür





“Şekil 5.1” Bileşik B-1’in moleküler modeli



“Şekil 5.2” Bileşik B-1’in kristal fotoğrafı





### 5.3.2 "Bileşik B-1" in spektroskopik ve elementel analiz verileri

**FTIR (KBr)** : 3480 (N-H gerilimi), 3100–3000 (aromatik, =C-H gerilimi), 3000–2820 (alifatik, C-H gerilimi), 1597 ve 1495 (azotlu heterohalka, C=C ve C=N gerilimi), 1527 ve 1453 (formazan C=N ve N=N gerilimi), 1276 ( C-N salınımı), 767, 747 ve 690 (substitue halka, düzlem dışı =C-H eğilim salınımı)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  2.58 (s, 7- $\text{CH}_3$ , 3H), 2.79 (s, 4- $\text{CH}_3$ , 3H), 6.95– 8.18 (m, aromatik ve NH, 15H).

**MS** : m/z (%) 380 (M+1, 9), 379 ( $\text{M}^+$ , 29), 302 (100), 290 (52), 274 (89), 246 (72), 231 (34), 183 (58), 157 (17), 156 (16), 92 (78), 77 (26).

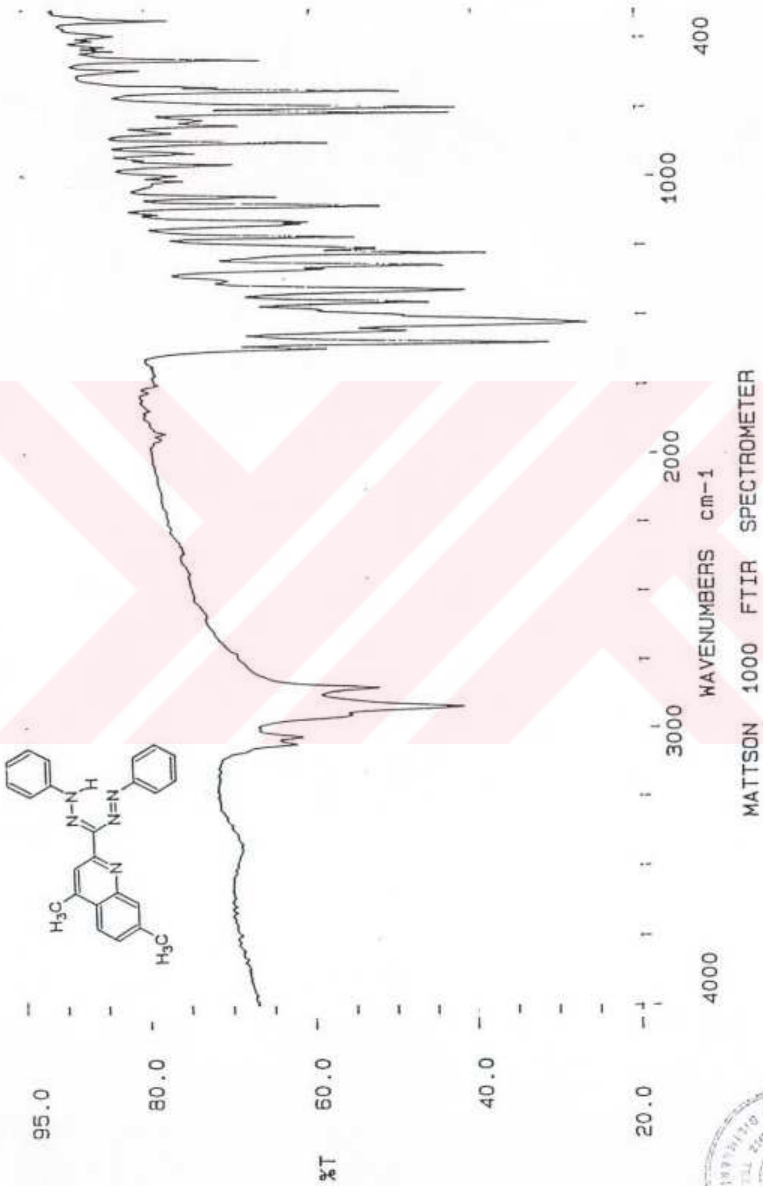
**UV (kloroform)** :  $\lambda_{\text{max}}$  468.8 nm.

**Elementel analiz** :  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5$  (379.457)

Hesaplanan : C 75.97 H 5.58 N 18.46

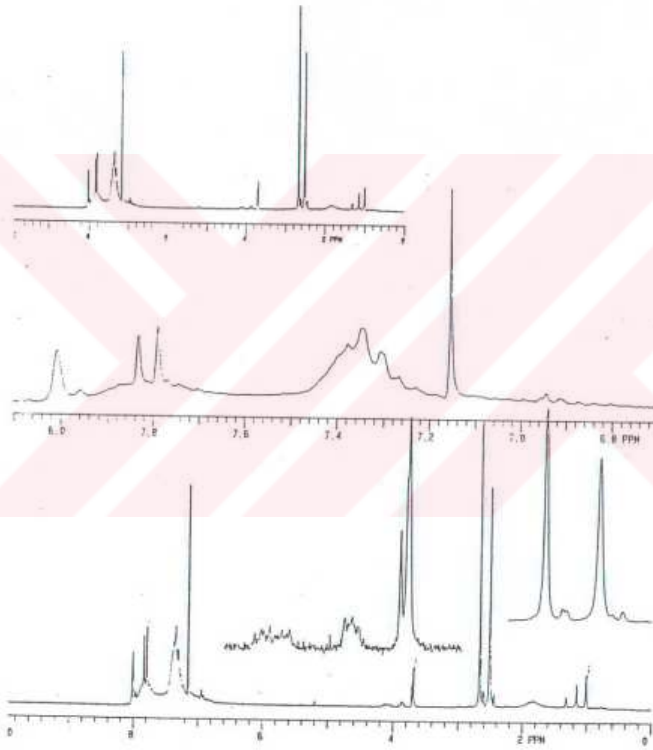
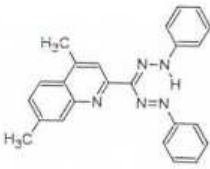
Bulunan : C 76.16 H 5.53 N 18.09





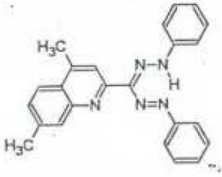
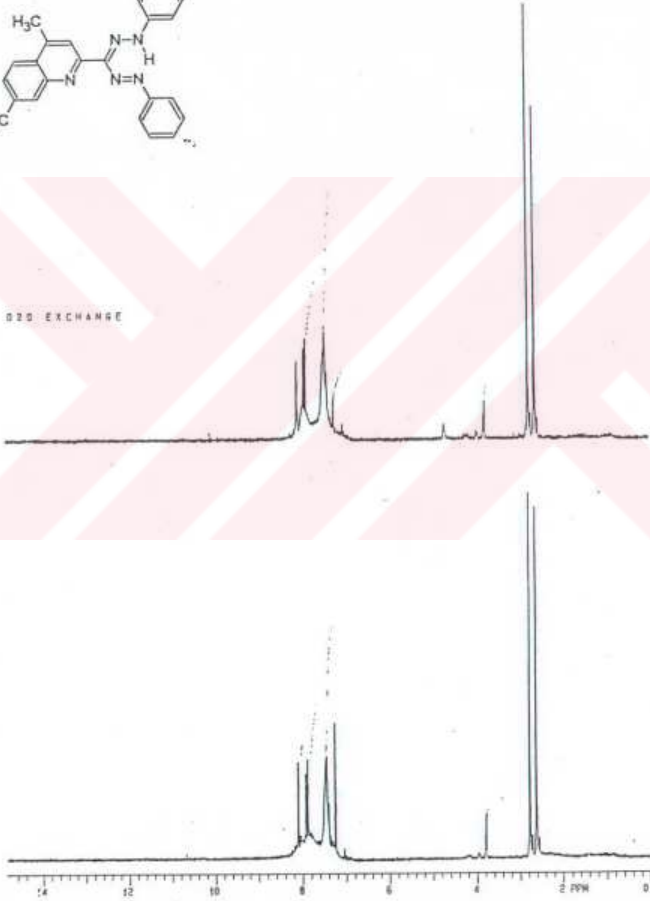
Şekil 5.3 Bileşik B-1'in FTIR spektrumu (KBr)





Şekil 5.4 Bileşik B-1'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (dimetilsulfoksit- $d_6$ )

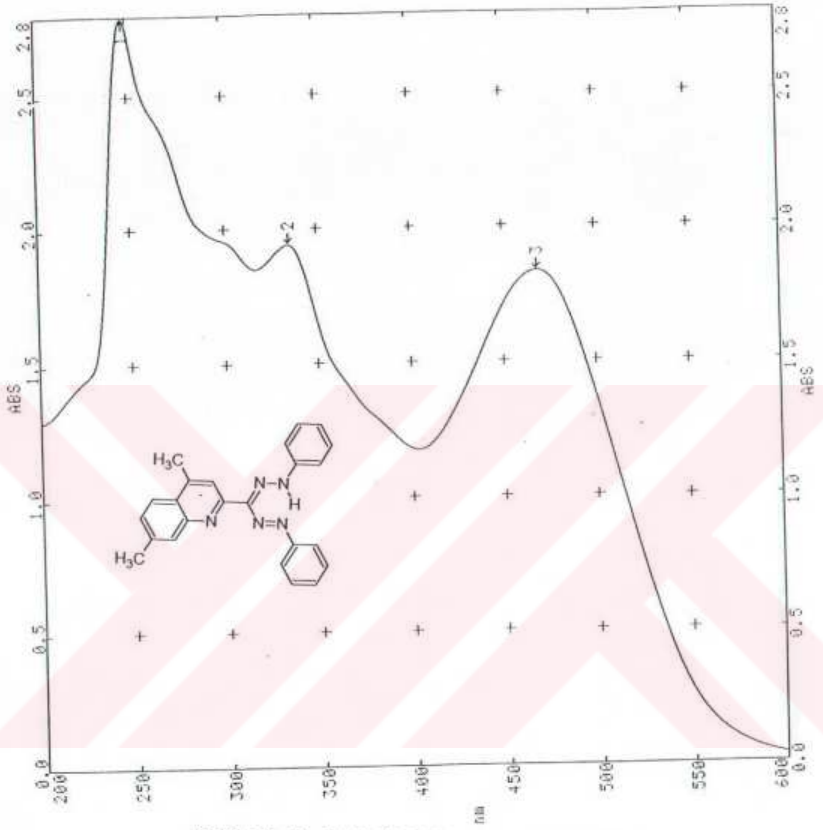


D<sub>2</sub>O EXCHANGE

Şekil 5.5 Bileşik B-1'in D<sub>2</sub>O ile değişim <sup>1</sup>H NMR spektrumu (dimetilsulfoksit-d<sub>6</sub>)



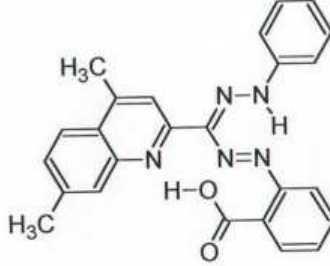




Şekil 5.7 Bileşik B-1'in UV spektrumu (kloroform)



### 5.3.3 1-(o-Karboksifenil)-5-fenil-3-(4,7-dimetilkinol-2-il)formazan (B-2):



1.0 mmol "Bileşik A-4" ün 70 mL bazik metil alkoldeki (+ 300 mg NaOH) çözeltisi  $-10^{\circ}\text{C}$  ye soğutuldu. Bu çözelti, antranilik asidin taze hazırlanmış ve soğutulmuş diazonyum tuzu çözeltisi ile kenetlenme reaksiyonuna uğrattıldığında oluşan kan kırmızısı renkteki çözelti B-1' de olduğu gibi işleme tabi tutuldu.

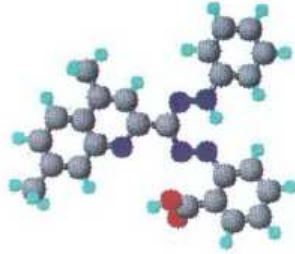
İzole edilen ham ürün n-hekzanla yıkandıktan sora kloroformda çözülerek ince tabaka kromatografisinde (kloroform/metil alkol 5:1) yürütüldü. Plakadan metil alkol ile alınan formazan bileşiği, çözücünün uzaklaştırılması takiben metilen klorürde çözülerek kristallenmeğe bırakıldı. TLC kontrolü, başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı olarak kloroformda yapıldı.

237 mg (% 56) kahve rengi küme kristaller, en.  $193,5-194^{\circ}\text{C}$ ' de bozunarak.

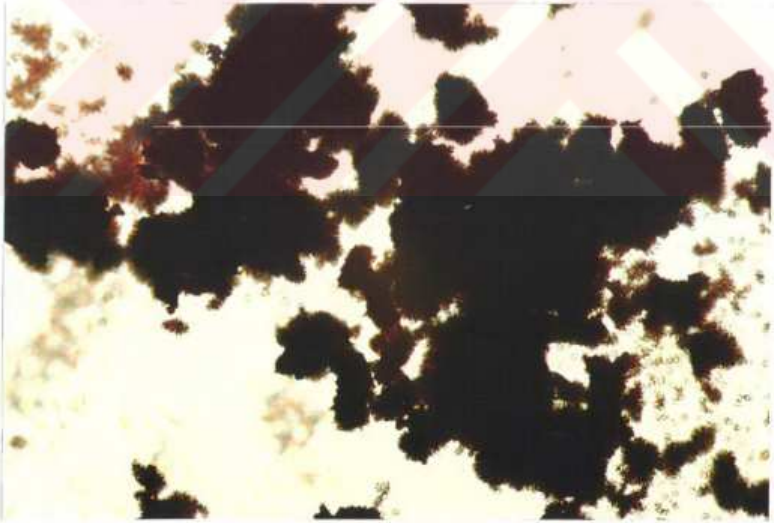
Çözünürlüğü:

Aseton	: çözünür	Dietil eter	: çözünür
Etil alkol	: çözünür	Etil asetat	: çözünür
Kloroform	: çözünür	Metil alkol	: çözünür
Metilen klorür	: çözünür	Toluen	: çözünür





“Şekil 5.8” Bileşik B-2’in moleküler modeli



“Şekil 5.94” Bileşik B-2’nin kristal fotoğrafı





### 5.3.4 "Bileşik B-2" nin spektroskopik ve elementel analiz verileri

**FTIR (KBr)** : 3680–3310 (karboksilli asid, O–H gerilimi), 3438 (N–H gerilimi), 3125–3000 (aromatik, =C–H gerilimi), 3000–2865 (alifatik, C–H gerilimi), 1655 (karboksilli asid, C=O gerilimi), 1599 ve 1487 (azotlu heterohalka, C=C ve C=N gerilimi), 1558 ve 1451 (formazan, C=N ve N=N gerilimi), 1385 (karboksilli asid, O–H bozunması ve CH<sub>3</sub>, düzlem içi C–H eğilimi), 1247 (C–N salınımı), 816, 758 ve 687 (substitue halka, düzlem dışı =C–H eğilim salınımı) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)** : δ 2.51 (s, 7–CH<sub>3</sub>, 3H), 2.57 (s, 4–CH<sub>3</sub>, 3H), 6.87–8.31 (m, aromatik ve NH, 14H), 11.55 (s, COOH, 1H).

**MS** : m/z (%) 423 (M<sup>+</sup>), 352 (9), 279 (16), 260 (26), 247 (10), 233 (37), 223 (37), 184 (26), 168 (56), 157 (40), 149 (81), 141 (56), 128 (30), 115 (53), 77 (83), 57 (100).

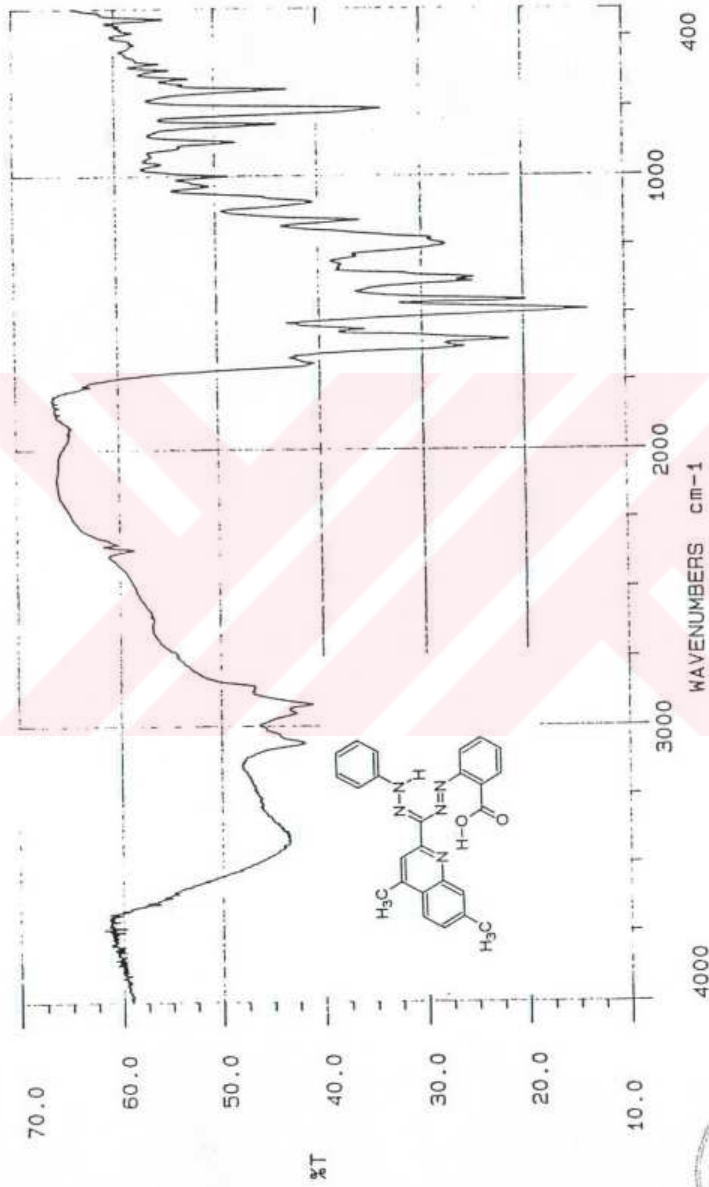
**Elementel analiz** : C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (423.467)

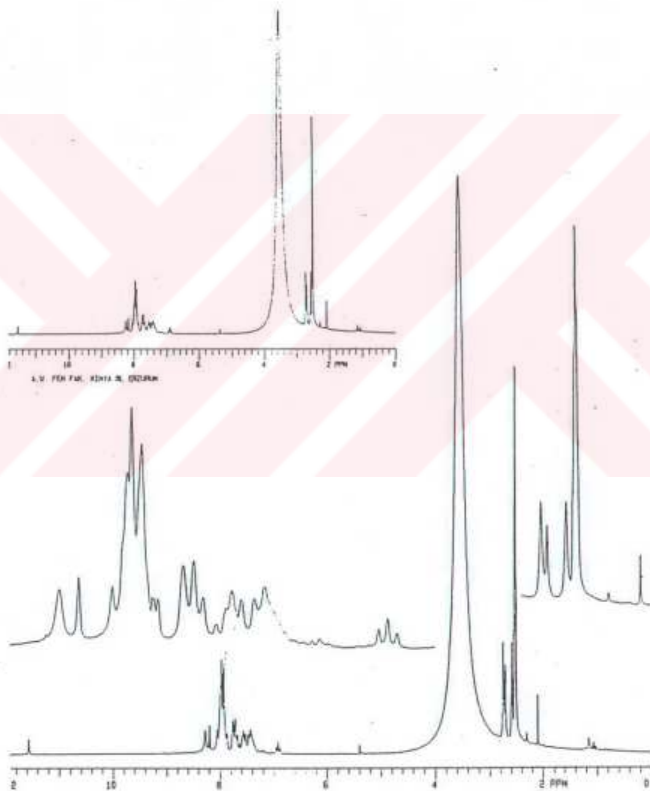
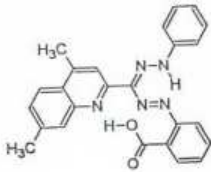
Hesaplanan : C 70.91 H 5.00 N 16.54

Bulunan : C 71.26 H 4.83 N 16.14

**UV (kloroform)** : λ<sub>max</sub> 483.4 nm.





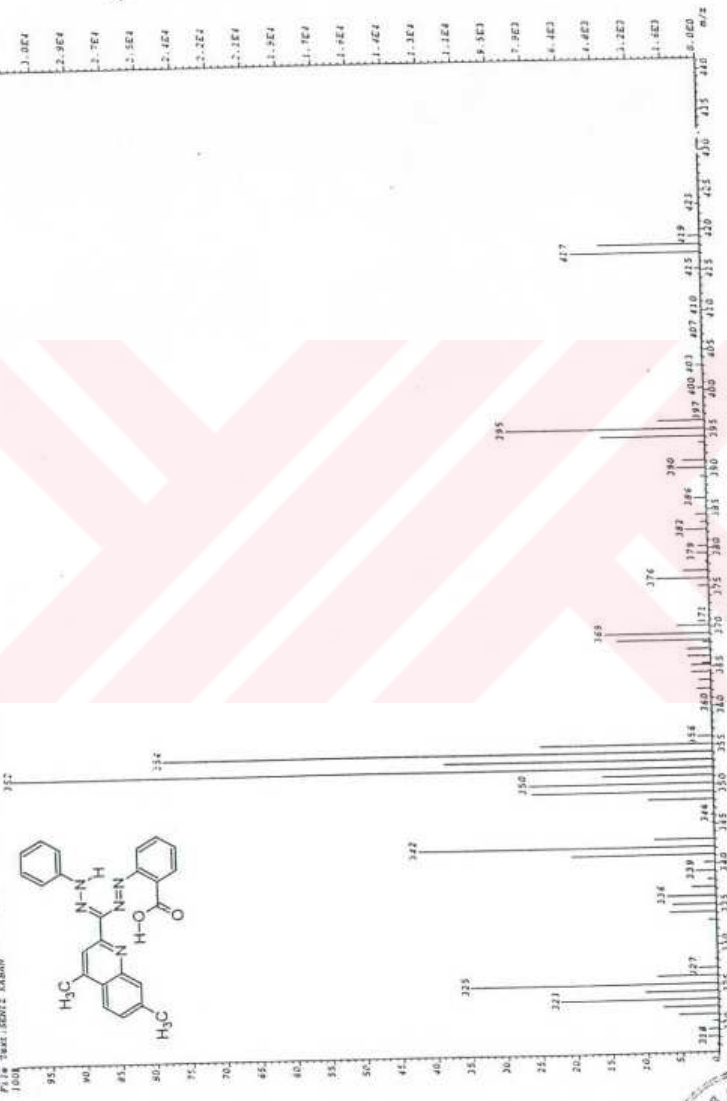


Şekil 5.11 Bileşik B-2'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (dimetilsulfoksit- $\text{d}_6$ )



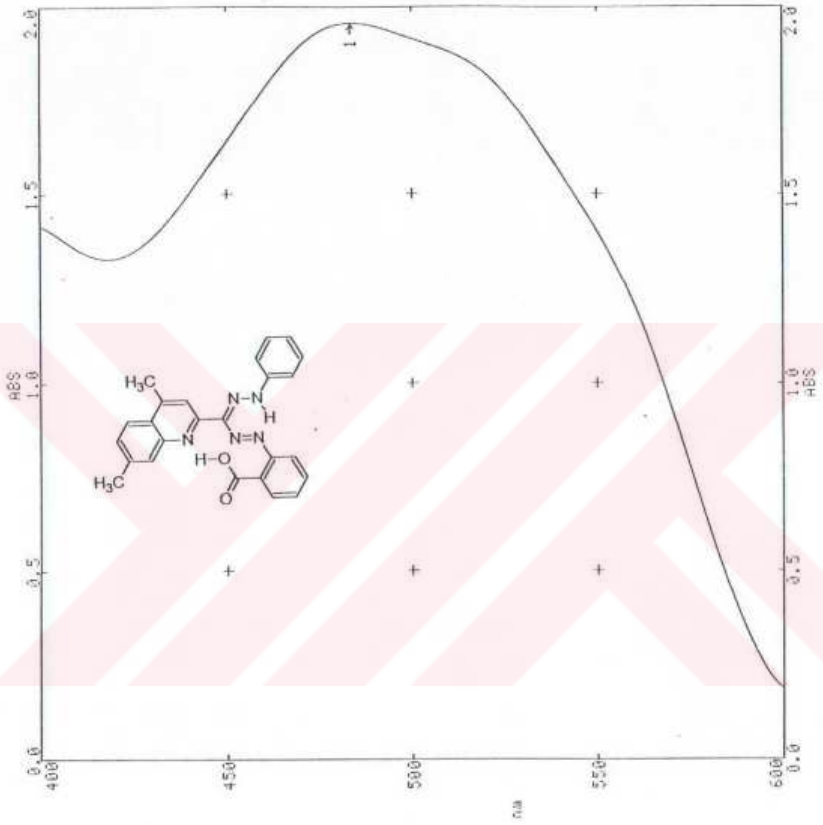


File Name: 8 Idem: 13\_17-2\_3 win 1622PM AGQ-8-04E-1997 09:40:55 +0:30 Ca: 1.0-10  
 ZARFONCE Et. Madde: 80ml/144 RpJ: 10/07/17 TIC11895318 Prilgözüde  
 File Name: İDENEZ KABIN



Şekil 5.13 Bileşik B-2'nin büyütülmüş MS spektrumu

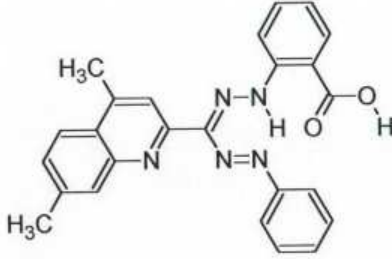




Şekil 5.14 Bileşik B-2'nin UV spektrumu (kloroform)



### 5.3.5 1-Fenil-5-(o-karboksifenil)-3-(4,7-dimetilkinol-2-il)formazan (B-3):



1.0 mmol "Bileşik A-5" in 100 mL piridin ve metil alkoldeki (2:1) bazik çözeltisi, benzendiazonyum tuzu çözeltisi ile B-1' de olduğu şekilde reaksiyona sokularak sırasıyla aynı işlemler uygulandı.

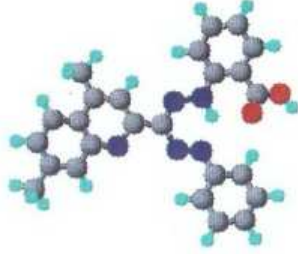
İzole edilen ham ürün, kolon kromatografisi yöntemine tabi tutularak n-hekzan ve toluen geçirilmek suretiyle safsızlıklar uzaklaştırıldıktan sonra Bileşik B-3 kolondan kloroform ile saf halde alındı. TLC kontrolü metilen klorürde çözülerek kloroformda yapıldı.

236 mg (% 55) kahve rengi küme kristaller, en. 181,5-2°C.

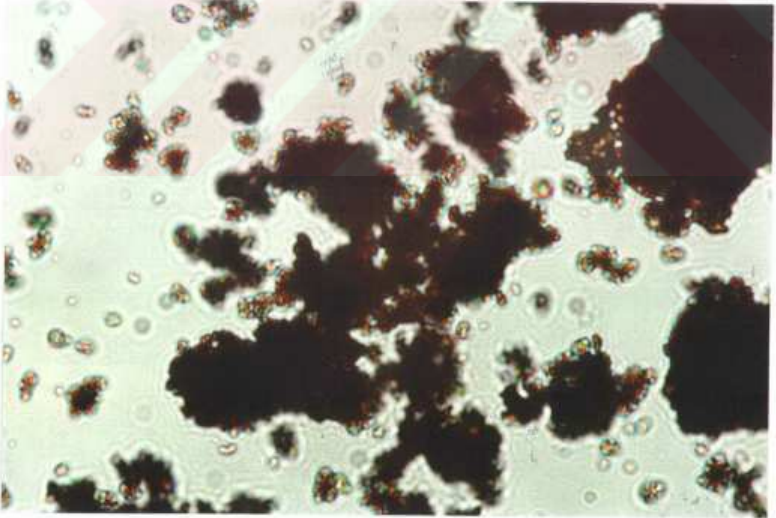
Çözünürlüğü:

Aseton	: çözünür	Benzen	: sıcakta çözünür
Etil alkol	: çözünür	Etil asetat	: çözünür
Kloroform	: çözünür	Metilen klorür	: çözünür
Toluen	: sıcakta çözünür		





“Şekil 5.15” Bileşik B-3’ün moleküler modeli



“Şekil 5.16” Bileşik B-3’ün kristal fotoğrafı





### 5.3.6 "Bileşik B-3" ün spektroskopik ve elementel analiz verileri

FTIR (KBr) : 3680–3306 (karboksilli asid, O–H gerilimi), 3449 (N–H gerilimi), 3153–2995 (aromatik, =C–H gerilimi), 2995–2870 (alifatik C–H gerilimi), 1683 (karboksilli asid, C=O gerilimi), 1599 ve 1491 (azotlu heterohalka, C=C ve C=N gerilimi), 1582 ve 1452 (formazan, C=N ve N=N gerilimi), 1389 (karboksilliasid, O–H bozunması ve CH<sub>3</sub>, düzlem içi C–H eğilimi), 1251 (C–N salınımı), 756 ve 688 (substitue halka, düzlem dışı =C–H eğilim salınımı) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.50 (s, 7-CH<sub>3</sub>, 3H), 2.69 (s, 4-CH<sub>3</sub>, 3H), 6.64–8.15 (m, aromatik ve NH 14H), 13.36 (s, COOH, 1H).

MS : m/z (%) 423 (M<sup>+</sup>), 395 (100), 376 (34), 350 (19), 274 (11), 260 (10), 245 (40), 231 (23), 195 (12), 189 (23), 183 (61), 169 (11), 157 (45).

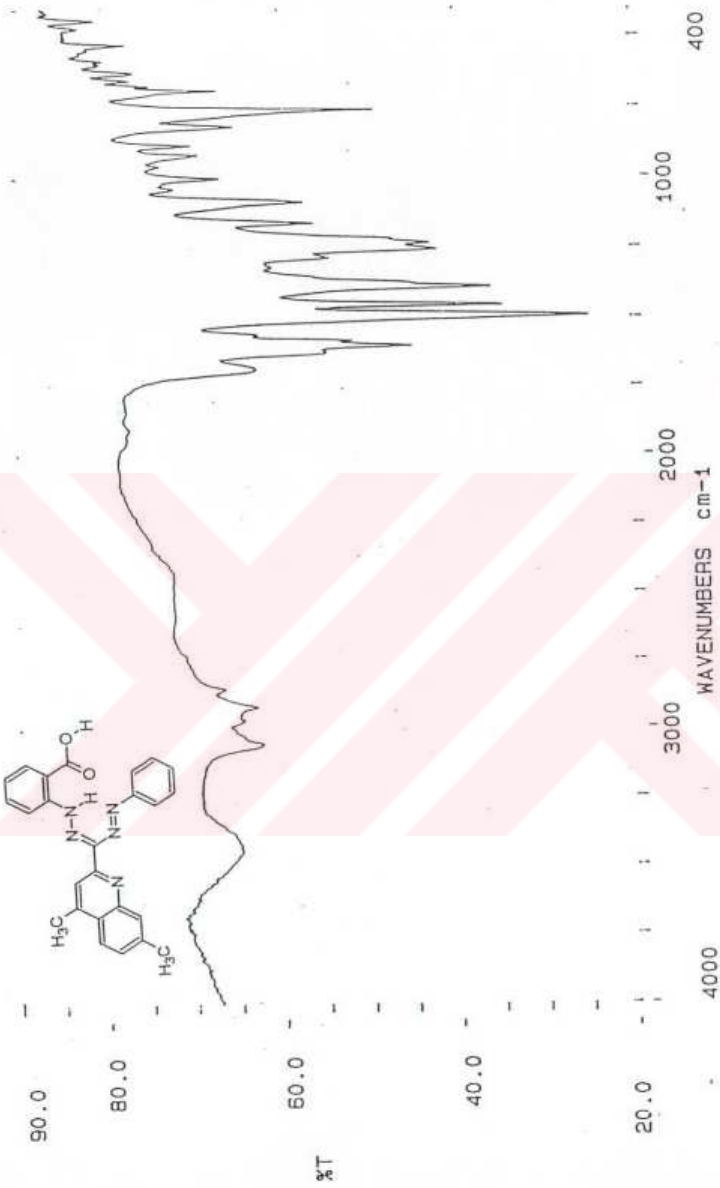
UV (kloroform) : λ<sub>max</sub> 485.7 nm.

Elementel analiz : C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (423.467)

Hesaplanan : C 70.91 H 5.00 N 16.54

Bulunan : C 70.68 H 4.78 N 16.75





Şekil 5.17 Bileşik B-3'ün FTIR spektrumu (KBr)





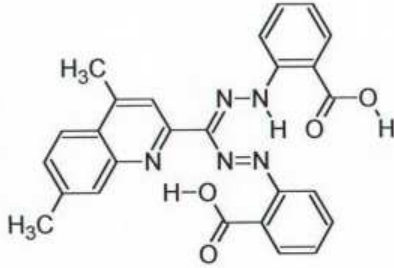
Şekil 5.18 Bileşik B-3'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (dimetilsulfoksid- $d_6$ )







### 5.2.7 1,5-Di(o-karboksifenil)-3-(4,7-dimetilkinol-2-il)formazan (B-4):



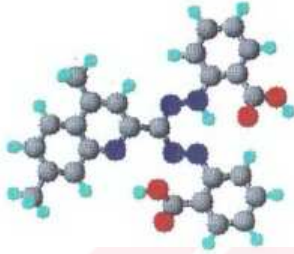
1.0 mmol "Bileşik A-5" 'in 100 mL bazik metil alkoldeki (+ 450 mg NaOH) çözeltisi  $-10^{\circ}\text{C}$  ye soğutuldu. Bu çözelti, antranilik asidin taze hazırlanmış ve soğutulmuş diazonyum tuzu çözeltisi ile B-2' de olduğu gibi kenetlenme reaksiyonuna uğratıldı.

224 mg (% 47) koyu kahve rengi küme ristaller, en.  $205-6^{\circ}\text{C}$ .

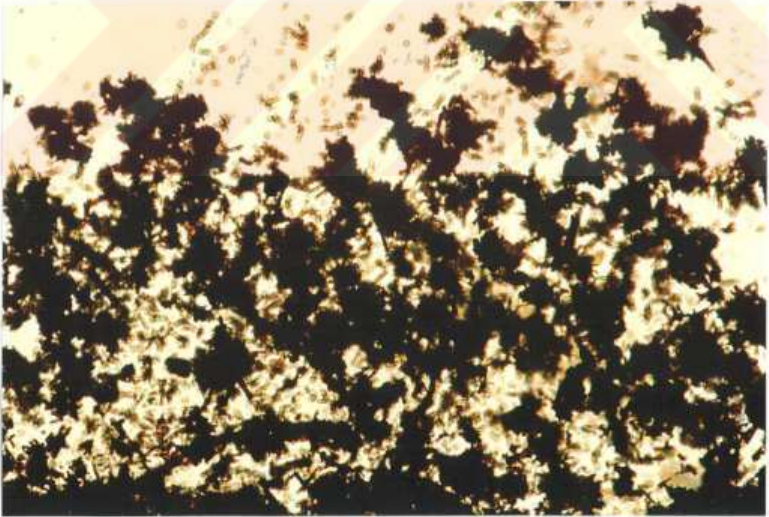
Çözünürlüğü:

Aseton	: çözünür	Etil alkol	: çözünür
Etil asetat	: çözünür	Kloroform	: çözünür
Metil alkol	: çözünür	Metilen klorür	: çözünür





“Şekil 5.21” Bileşik B-4’ün moleküler modeli



“Şekil 5.22” Bileşik B-4’ün kristal fotoğrafı



### 5.3.8 "Bileşik B-4" ün spektroskopik ve elementel analiz verileri

**FTIR (KBr)** : 3695–3290 (karboksilli asid, O–H gerilimi), 3428 (N–H gerilimi), 3135–3020 (aromatik, =C–H gerilimi), 3020–2865 (alifatik, C–H gerilimi), 1679 (karboksilli asid, C=O gerilimi), 1605 ve 1495 (azotlu heterohalka, C=C ve N=N gerilimi), 1590 ve 1451 (formazan, C=N ve N=N gerilimi), 1381 (karboksilli asid, O–H bozunması ve CH<sub>3</sub>, düzlem içi C–H eğilimi), 1228 (C–N salınımı), 764 ve 696 (substitue halka, düzlem dışı =C–H eğilimi) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)** : 2.58 (s, 7-CH<sub>3</sub>, 3H), 2.80 (s, 4-CH<sub>3</sub>, 3H), 7.00–8.48 (m, aromatik ve NH, 13H), 14.89 (s, COOH, 1H), 15.95 (s, COOH, 1H).

**MSm/z (%)** : m/z (%) 446 (1), 354 (2), 279 (19), 167 (36), 149 (100), 129 (12), 112 (31), 97 (47), 78 (33).

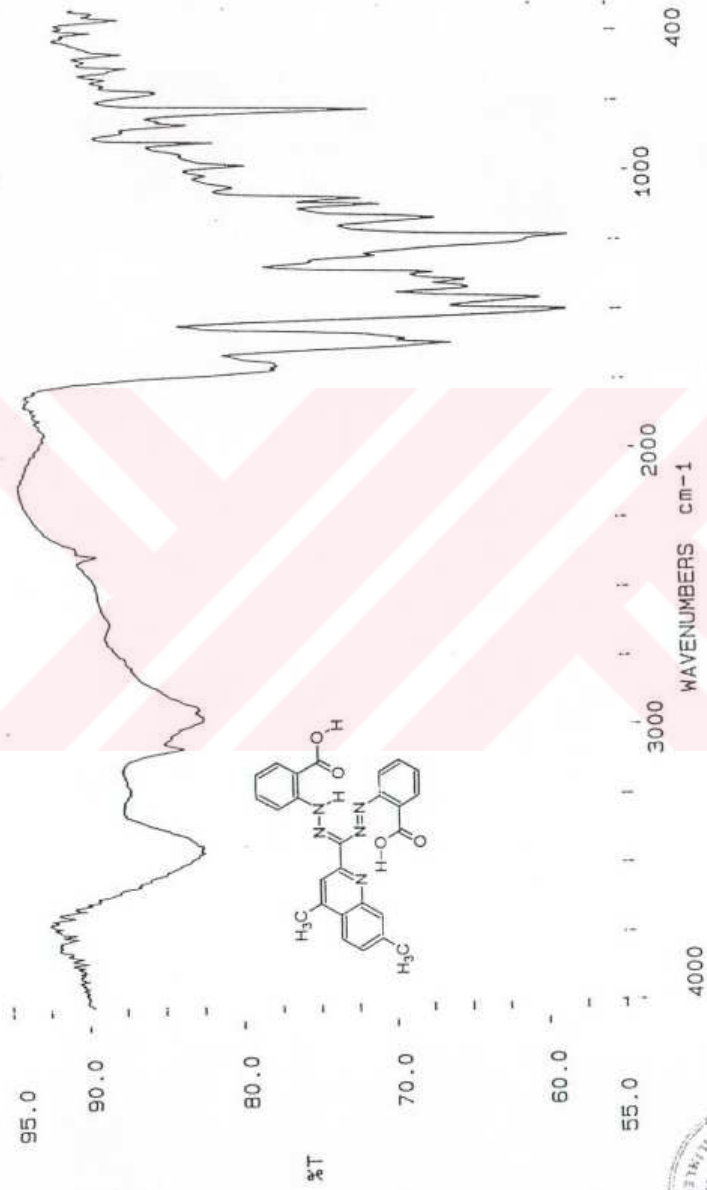
**UV (kloroform)** : λ<sub>max</sub> 516.8 nm.

**Elementel analiz** : C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (467.476)

Hesaplanan	: C 66.80 H 4.53 N 14.98
Bulunan	: C 66.70 H 4.52 N 14.74

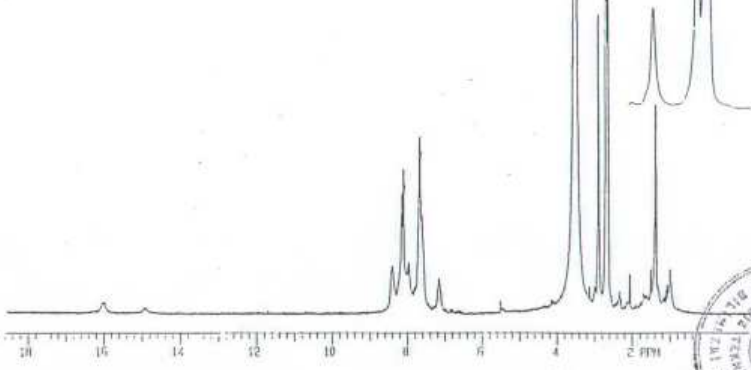
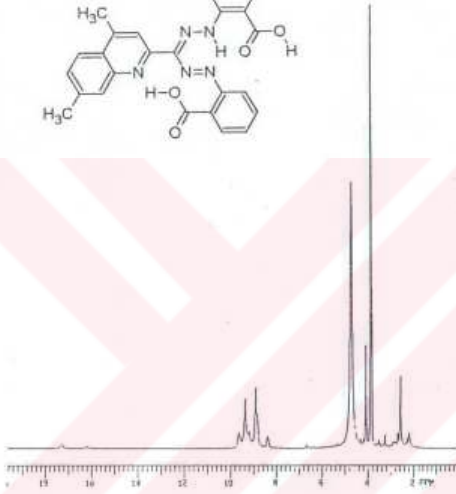
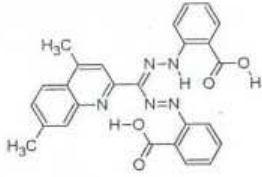






Şekil 5.23 Bileşik B-4'ün FTIR spektrumu (KBr)

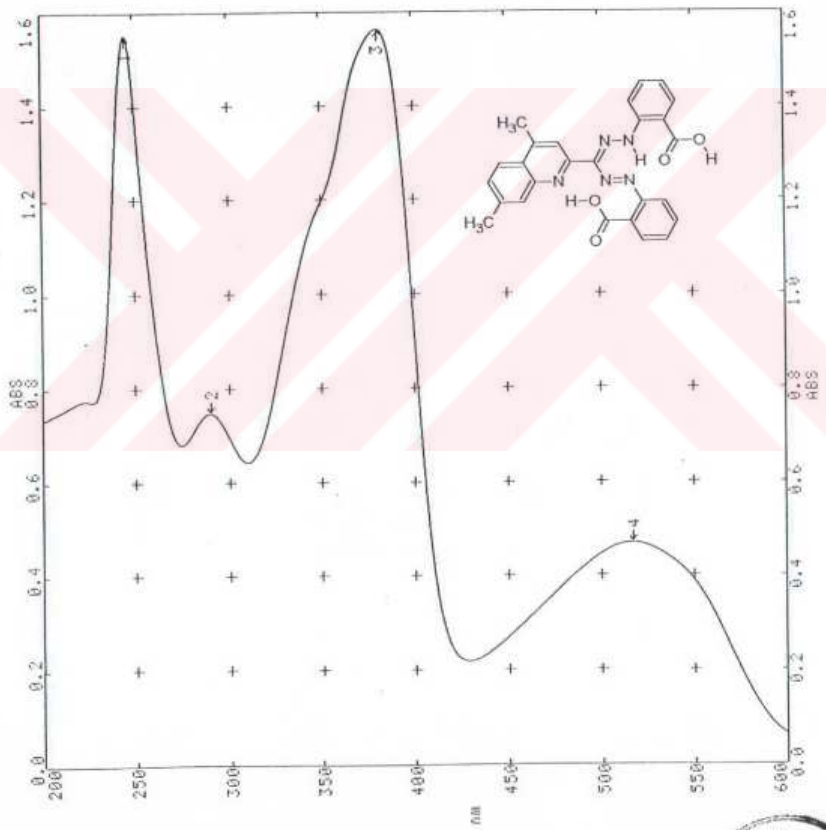




Şekil 5.24 Bileşik B-4'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (dimetilsulfoksid- $d_6$ )







Şekil 5.26 Bileşik B-4'ün UV spektrumu (kloroform)



## 6 TARTIŞMA VE SONUÇ

Endüstrinin çeşitli alanlarında boyarmadde ve analitik reaktif olarak yaygın bir şekilde kullanım alanı olan formazanlar, özellikle son yıllarda kemoterapideki ilerlemeler sonucu yapılan in vitro araştırmalarda da biyokimyasal açıdan göz önüne alınmaktadır. Zira, hidrojen bağı yapabilen ve aynı zamanda azot içeren konjuge sistemlerin etkinlik göstermesi olasılığı ağırlık kazanmış bulunmaktadır.

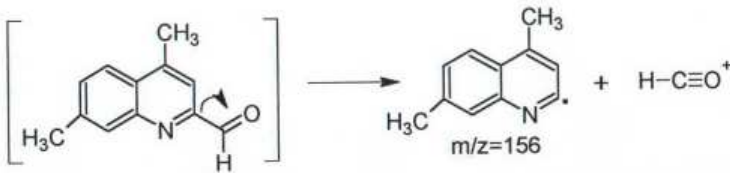
Gerek bu tür konjüгатif dizilişi içeren bileşikler sınıfına katkıda bulunma ve gerekse hem endüstriyel ve hem de sağlık açısından yararlı olabilecek yeni ürünlerin sentezlenmesinin amaçlandığı çalışma, başlıca iki kısımdan meydana gelmektedir.

Araştırmanın ilk bölümünde, birçok organik sentezde başlangıç maddesi olarak yararlanılabilecek yeni bir karbaldehid ile bunun kondenzasyon ürünlerinin elde edilmesine çalışılmıştır. Bilindiği üzere heterohalkalı karbaldehidler ve kondenzasyon ürünleri tekstil ve boya endüstrisinde, farmasötik amaçlı maddelerin hazırlanmasında [91 ve 98] yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. İkinci bölümde ise, sentezlenen karbaldehidin hidrazon (A-4) ve o-karboksifenilhidrazonlarını (A-5) kullanarak bir dizi formazanın (B 1-4) elde edilmesi amaçlanmıştır. Özellikle koyu renkli formazanlar renksiz tetrazolyum tuzlarına dönüşebilme yetenekleri nedeniyle tıbbi açıdan önemli bileşikler arasında yer almaktadırlar.

Birinci bölümde ilk olarak, Adams ve Campbell'in [94] yayınına göre m-toluidin ve asetilasetonun reaksiyonundan ele geçen  $\beta$ -m-toluidinopropenil metil keton sülfürik asitli ortamda halka kapanmasına uğratarak yükseltgenme reaksiyonunda substrat olarak kullanılacak olan 2,4,7-trimetilkinolin hazırlanmıştır. Bu heteroçiklik bileşiğin seçimli bir yükseltgen olan selenyum dioksit ile oksidasyonu, sayfa 73'de de belirtildiği üzere ancak dioksanlı ortamda gerçekleştirilerek 4,7-dimetilkinolin-2-karbaldehid elde edilmiştir. Yükseltgenme, heteroçiklik halkada 2-konumunda bulunan metil grubunun -3 oksidasyon durumundaki karbon atomunun +1 oksidasyon durumuna değişimi ile meydana gelmiştir. Bu oksidatif değişim selenyum dioksidin +4 oksidasyon basamağındaki selenyumu tarafından sağlanmakta ve reaksiyon sonucunda metalik selenyum yan ürün olarak ele geçmektedir. Oksidasyonun homoçiklik halkadaki metil grubundan ziyade heteroçiklik halkadaki ve özellikle heteroatoma komşu karbondan yani 2-konumundaki metil grubunda meydana gelmesi halkadaki azot atomunun etkisinden kaynaklanmaktadır. Bunun yanı sıra 4-konumundaki metil grubunun



aldehide yükseltgenmesi, 2,4-dikarbaldehidin oluşabilmesi ya da yükseltgenmenin karboksilli aside kadar gidebilmesi düşünülmüşse de bu tür bileşiklerin ele geçmemesi, literatürde belirtildiği üzere, ılımlı bir yükseltgen olan selenyum dioksidin [88] bu koşullar altında yeterli olmaması ve 4-konumundaki metil grubunun heteroatoma uzak olması ile açıklanabilir. Sentezlenen 4,7-dimetilkinolin-2-karbaldehidin yapısının aydınlatılması IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, MS, UV spektrumları ve elementel analiz sonucu ile sağlanmıştır. Bu bileşiğin infrared spektrumu (sayfa 75) ele alınarak başlangıç maddesinin spektrumu (sayfa 67) ile karşılaştırılmıştır. Özellikle  $1707\text{ cm}^{-1}$  de kondenzasyon nedeniyle düşük enerji bölgesine kaymış olarak C=O geriliminin yanı sıra  $2826\text{ cm}^{-1}$  de aldehid grubunun C-H gerilimine özgü absorpsiyon bandının gözlenmesi yükseltgenmenin istenen basamakta gerçekleştiğini ifade etmektedir. Diğer taraftan bileşiğin gerek  $^1\text{H}$  NMR ve gerekse  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları (sayfa 76 ve 77) 2,4,7-trimetilkinolin'in spektrumları (sayfa 68 ve 69) ile kıyaslandığında, 2.50, 2.59 ve 2.63 ppm'deki metil singletlerinden birinin kaybolduğu; buna karşılık 2.52 ve 2.55 ppm'de birer metil singleti ile 10.17 ppm'de yeni bir singletin ortaya çıktığı gözlenmiştir. İntegrasyonu tek bir hidrojene uygun gelen bu singlet, aldehid C-H'ini desteklemektedir. Gerçekten de başlangıç maddesinin ve yeni sentezlenen bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları incelendiğinde, 2,4,7-trimetilkinolinin 18.5 ve 21.6 ppm'de görülen 7-CH<sub>3</sub> ve 4-CH<sub>3</sub>'e ait kimyasal kaymalar, aldehidin  $^{13}\text{C}$  spektrumunda sırasıyla 18.8 ve 21.5 ppm'de, ortaya çıkmaktadır. Ama, başlangıç maddesinin 2-konumundaki metil karbonuna ait pikin ürünün spektrumunda bulunmaması ve 194.6 ppm'de aldehid karbonunu belirleyen bir  $^{13}\text{C}$  kimyasal kaymanın [99] ortaya çıkması karbaldehid yapısını belirlemektedir. Nitekim, ürünün MS spektrumunda gözlenen kütle 185.0832, hesaplanan değer olan 185.2254 ile uyum içerisindedir; ayrıca moleküler iyon pikinin fragmentasyonu ile yapı doğrulanmaktadır. Bağlı şiddeti % 100 olan bu pik, aldehidler için karakteristik olan  $\alpha$ -bölünmesine uğrayarak bir formilyum katyonunu (oksonyum iyonu) atmak suretiyle  $m/z=156$  piki olan 4,7-dimetilkinolin-2-il radikalini oluşturmuştur:



Bunun yanı sıra, bağıll bollukları Beynon ve Williams çizelgesindeki [100 ve 101] değerlerle uyum içinde olan ve C,H,N,O izotoplarından ileri gelen M+1 ve M+2 izotop pikleri de gözlenmektedir.

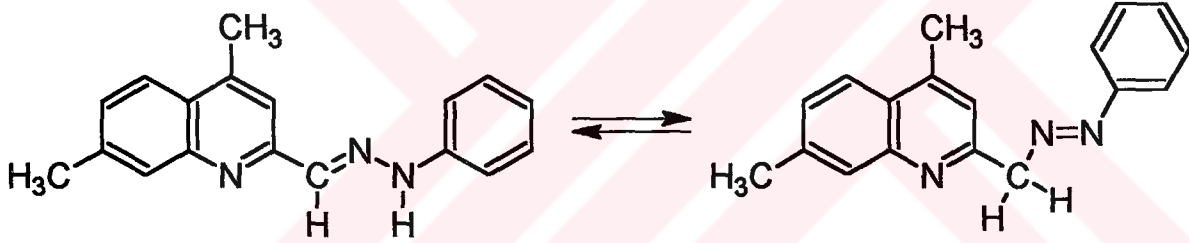
Sentezi gerçekleştirilen 4,7-dimetilkinolin-2-karbaldehidin sırasıyla p-etoksianilin, hidroksilamin, semikarbazid, fenilhidrazin, o-karboksifenilhidrazin, p-nitrofenilhidrazin ve 2,4-dinitrofenilhidrazin ile olan reaksiyonlarından kondenzasyon ürünleri olan A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6 ve A-7 elde edilmiştir.

Heterohalkalı aldehid molekülünün içerdiği  $\begin{matrix} \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$  grubundaki  $sp^2$ -hibridize karbon atomunun  $sp^2-sp^3-sp^2$  değişimi üzerinden yine trigonal yapıdaki  $\begin{matrix} \diagup \\ \text{C}=\text{N}- \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$  grubuna dönüştüğü bu tip reaksiyonlar, nükleofilik bir katılmanın ardından nükleofilik bir ayrılma ile gerçekleşmekte ve iki basamakta meydana gelmektedir. Oluşan tüm ürünlerin infrared spektrumları (sayfa 84, 95, 100, 107, 114, 120 ve 126) substrat görevini üstlenen 4,7-dimetil-2-karbaldehid ve reaktiflerin herbirinin IR verileriyle karşılaştırmalı olarak ele alındığında, görüleceği üzere 1584-1502  $cm^{-1}$  arasındaki bölgede karakteristik imin C=N- gerilimleri belirmektedir. Bundan daha da önemlisi, Bileşik A'nın spektrumunda 1707  $cm^{-1}$  gözlenen C=O gerilim bandı ile reaktiflerin infrared spektrumlarında yaklaşık 3500 ve 3400  $cm^{-1}$  civarında bulunan [102]  $NH_2$  gruplarına özgü N-H gerilimlerinin ürünlerin spektrumlarında görülmemesi bu bileşiklerin yapılarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır. 3200-2990  $cm^{-1}$  arasında aromatik halka =C-H gerilimleri ile 3000-2870  $cm^{-1}$  bölgesindeki alifatik C-H gerilimlerinin yanı sıra 1300  $cm^{-1}$  de  $CH_3$  eğilimlerine tüm ürünlerin spektrumlarında rastlanılmaktadır. Ayrıca, Bileşik A-1'in spektrumunda (sayfa 84) 1242  $cm^{-1}$  deki eter C-O-C asimetrik geriliminin, Bileşik A-2'de (sayfa 95) 3315-2260  $cm^{-1}$  deki oksim O-H gerilimi ile 1003  $cm^{-1}$  deki oksim N-O geriliminin, Bileşik A-3'de (sayfa 100) 1700  $cm^{-1}$  deki semikarbazidten ileri gelen C=O geriliminin, Bileşik A-5'de (sayfa 114) 3646-3290  $cm^{-1}$  deki karboksilli asid gerilimi ile 1663  $cm^{-1}$  deki C=O geriliminin Bileşik A-6 ve A-7'de (sayfa 120 ve 126) özellikle 1326  $cm^{-1}$  deki simetrik N=O gerilimlerinin kaynaklarda belirtilen [102,103] bölgelerinde gözlenmiş olması yapıları desteklemektedir.

Bileşik A-1 ve A-4 kloroform-d'de diğer ürünler de dimetilsulfoksid-d<sub>6</sub>'de çözümlenerek TMS standardına göre PMR spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlar toplu olarak incelendiğinde, heteroçiklik halkanın 7-konumundaki metil 2.52-2.58 ppm'ler arasında ve 4-konumundaki



metil de 2.64–2.74 ppm’lerde birer singlet halinde görülmektedir. Substrat olarak kullanılan 4,7–dimetilkinolin–2–karbaldehidin spektrumunda 10.17 ppm’de beliren CHO grubuna özgü singletin bileşiklerin spektrumunda bulunmaması kondenzasyon ürünlerinin yapılarının aydınlatılmasına yardımcı olmaktadır. Diğer taraftan Bileşik A–1’in spektrumunda (sayfa 85) etoksi substituentinin CH<sub>2</sub>’sine ait 4.07 ppm’deki dörtlü pik ile CH<sub>3</sub>’üne ait 1.44 ppm’deki üçlü pik; hidroksilamin ile oluşturulan Bileşik A–2’nin spektrumunda (sayfa 96) 10.65 ppm’deki N–OH’ın tekli piki; semikarbazidle yapılan reaksiyondan ele geçen Bileşik A–3’de (sayfa 101) yer alan ve deuteryum oksid ile yapılan yıkama sonucunda değişime uğrayan 6.72 ppm’deki geniş NH<sub>2</sub> piki ve 10.60 ppm’deki NH tekli piki; o–karboksifenilhidrazinden elde edilen Bileşik A–5’in spektrumunda (sayfa 115) 15.25 ppm’de gözlenen COOH tekli piki; Bileşik A–6 (sayfa 121) ve Bileşik A–7’de (sayfa 127) sırasıyla 11.69 ve 11.94 ppm’lerde yer alan NH tekli pikleri bileşiklerin yapılarına kesinlik kazandırmaktadır. Fenilhidrazin ile gerçekleştirilen kondenzasyondan sağlanan Bileşik A–4’ün PMR spektrumunda (sayfa 108) NH’a ait tekli pikin bulunmamış olması aşağıda gösterildiği şekilde bir tautomerleşmenin olabileceğini akla getirmiştir:



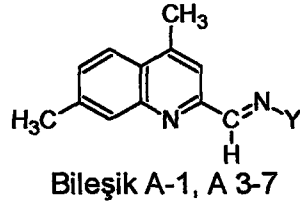
Bu konuya açıklık getirebilmek amacıyla, bileşiğin kloroform–d’de <sup>13</sup>C NMR spektrumu (sayfa 109) aldırılmış ve gerçekten de 23.6 ppm’de CH<sub>2</sub> karbonuna özgü pikin gözlenmiş olması yapının azo tautomeri şeklinde olması olasılığını kuvvetlendirmiştir. Nitekim yapılan kaynak araştırmaları sonucunda [104,105] her iki tautomer yapının varlığı belirlenmiş, aromatik halkada yer alan NO<sub>2</sub> ve COOH gibi elektron–çekici substituentlerin genellikle asidik, bazik ya da nötral koşullarda hidrazon tautomerlerine termodinamik bir kararlılık kazandırdığı anlaşılmıştır.

IR ve NMR verilerinin ışığı altında belirlenen yapılar kesinlik kazandırabilmek amacıyla sentezlenen ürünlerin kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. Spektrumlarında (sayfa 86, 103, 110, 116, 122 ve 128) görülen moleküler iyon piklerine ait m/z oranları sırasıyla 304, 242, 275, 319, 320 ve 365 olup bu değerler bileşiklerin molekül kütlelerini belirlemekte ve bunların aşağıda belirtilen ortak fragmentasyonu önerilen yapılarını kanıtlamaktadır [106, 107]:

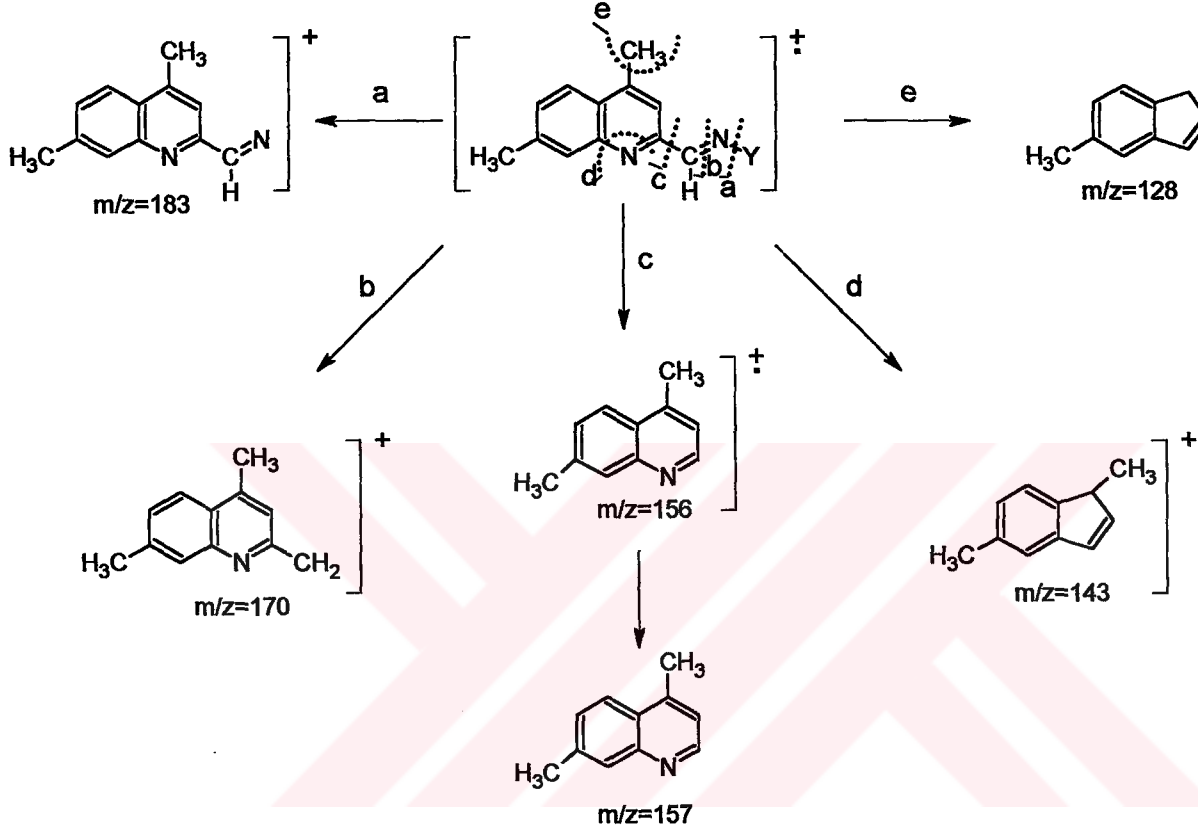




167



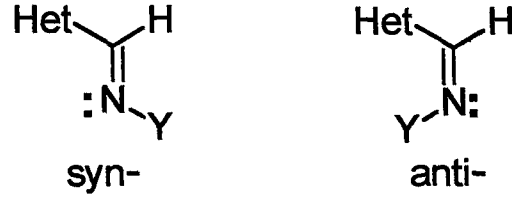
+ e -2 e



Her ne kadar sentezlenen yeni bileşiklerin yapılarının belirlenebilmesi için sadece ultraviyole spektrumlarından yararlanılması düşünülemezse de, bu spektrumlar IR, NMR ve MS spektrumlarıyla kanıtlanan yapıları desteklemektedirler. Gerçekten de, ürünlerin ultraviyole spektrumları  $\pi-\pi^*$  ve  $n-\pi^*$  geçişlerinin kombinasyonunu içermekte ve 200 nm'nin üzerinde belirlenmiş olan absorpsiyon, aromatik sistemlerin varlığının yanı sıra konjugatif bir dizilişe de ışık tutmaktadır.

Ayrıca, tüm kondenzasyon ürünlerinin aşağıda belirtildiği gibi syn-anti izomerliğini gösterebileceği göz önüne alınacak olursa,





anizotropik Y grubu ile hetaril kısım arasındaki sterik engelleme ve van der Waals itmeleri nedeniyle bileşiklerin syn-izomeri halinde olabileceği düşünülmektedir [91].

Kondenzasyon ürünlerinden ilki olan A-1'in yani karbaldehidin p-etoksianilin ile oluşturduğu Schiff bazının NOE spektrumu alınmıştır. Bilindiği üzere, bu tür spektrumlarda ışınlanan çekirdek ya da çekirdek grubu ile etkileşen çekirdeklere ait pikler gözlenilmekte ve moleküllerin geometrisi hakkında bir fikir sahibi olunabilmektedir [108]. Diğer kondenzasyon ürünleri için de geçerli olan bu işlemde, heteroaromatik halkaya bağlı metil grupları NOE etkisiyle tanımlanmaktadır.

Bu aril bileşiğinin (A-1) tiyolaktik asid ile verdiği bir çiklokondenzasyon reaksiyonu sonucunda antibakterial ve tuberkulostatik aktiviteye sahip olabilecek substitue bir 4-tiyazolidinon (A-1a) elde edilmiştir. Gerçekten de, bileşiğin infrared spektrumunda  $1670 \text{ cm}^{-1}$  de karakteristik C=O geriliminin,  $1240 \text{ cm}^{-1}$  deki C-O-C eter asimetrik gerilimi ile  $1590$  ve  $1440 \text{ cm}^{-1}$  deki kinolin halkasının C=C ve C=N gerilimlerinin gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir. Bileşik A-1a'nın kloroform-d'de alınan PMR spektrumu incelendiğinde, bu ürünün (2S,5R)- ve (2S,5S)- stereoizomerlerinden oluşan bir rasemik karışım olduğunu ortaya çıkarmıştır. Nitekim,  $1.66-1.68 \text{ ppm}$  ile  $1.79-1.81 \text{ ppm}$ 'de beliren ve integrasyonları 3 hidrojene karşı gelen ikili pikler (2S,5R)- ve (2S,5S)-4-tiyazolidinon yapılarının 5-konumundaki metil gruplarının protonlarını belirlemektedir. Bunun yanı sıra,  $4.11-4.15 \text{ ppm}$  ile  $4.32-4.35 \text{ ppm}$ 'de gözlenen dörtlü pikler 5-konumundaki hidrojenlerin kimyasal kaymaları,  $6.04 \text{ ppm}$  ile  $6.22 \text{ ppm}$ 'deki singletler ise 2-konumundaki proton rezonanslarından ileriye gelmektedir. Gerek IR ve gerekse  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarından sağlanan verilerin tümü sentezlenen bileşiğin substitue bir 4-tiyazolidinon yapısında olduğunu kanıtlamaktadır.

Ayrıntılı olarak yapılan kaynak araştırmaları sonucunda, formazan sisteminin 1- ve 5-konumlarında heterohalkalı substituent içeren formazan sentezlerinin Rus araştırmacılar [6, 39] tarafından gerçekleştirildiği, buna karşılık 3-hetaril substitue formazanların elde edilmesine ilişkin bilgilerin son derece az olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, araştırmanın ikinci



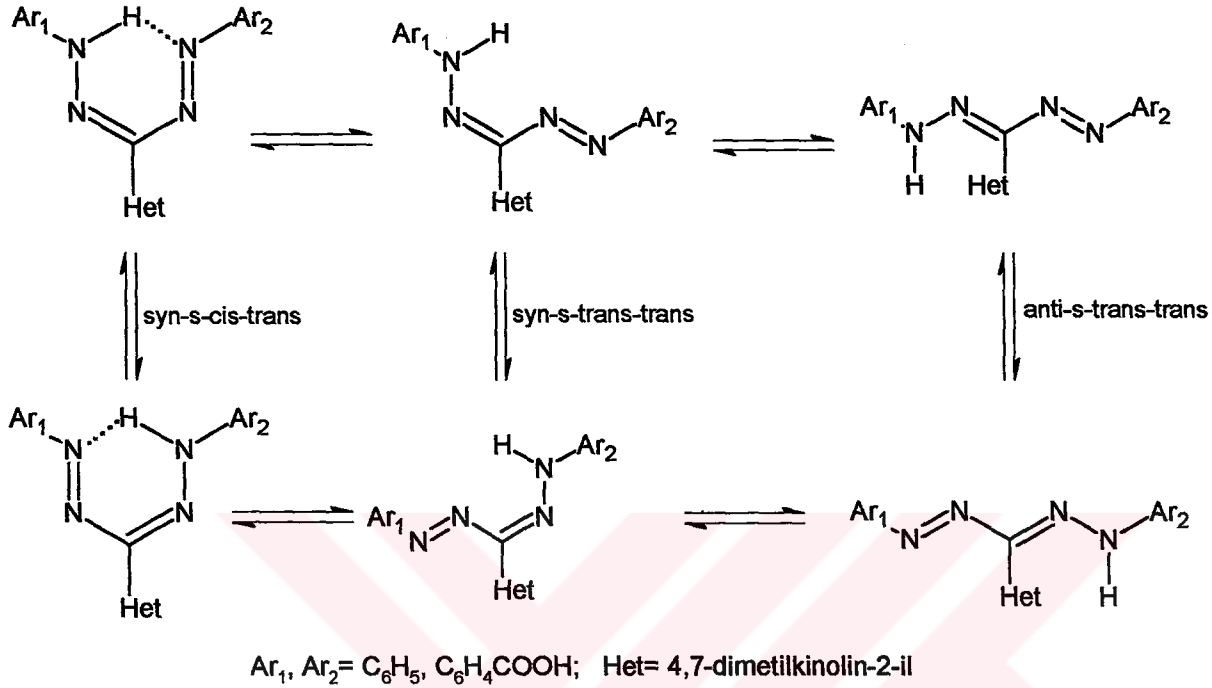
bölümünde bu tür formazanlar sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla birinci bölümde sentezlenen karbaldehidin hidrazon ve o-karboksifenilhidrazonlarından yararlanılarak yeni formazan bileşiklerinin elde edilmesine çalışılmıştır. Bu formazanlar, gerek o-karboksifenilhidrazonun ve gerekse antranilik asidin kullanılmasıyla oluşturuldukları için o-konumunda bulunan kompleks yapıcı COOH substituentleri nedeniyle tıbbi açıdan daha da ilgi çekicidirler. Elde edilen bu yeni formazanların (B-1, B-2, B-3 ve B-4) infrared spektrumları (sayfa 136, 144, 152 ve 159) toplu olarak ele alındığında sırasıyla  $1590-1527\text{ cm}^{-1}$  aralığında ve  $1453-1451\text{ cm}^{-1}$  de formazan iskeletinin karakteristik C=N ve N=N gerilimleri gözlenilmektedir. Özellikle B-2, B-3 ve B-4'ün spektrumlarında, COOH grubuna özgü C=O gerilimlerinin  $1683-1655\text{ cm}^{-1}$  de ve O-H geriliminin ise  $3695-3290\text{ cm}^{-1}$  arasındaki bölgede belirlenmiş olması bu bileşiklerin yapılarındaki karboksilli asid gruplarının varlığını desteklemektedir. Ayrıca COOH'ın  $1389-1381\text{ cm}^{-1}$  deki O-H bozunması, bileşik yapılarındaki CH<sub>3</sub> gruplarına ait düzlem içi C-H eğilimleriyle birlikte karışmış olarak bulunmaktadır.

İnfrared spektrumlarından sağlanan verilere dayandırılarak göz önüne alınan yapılara açıklık getirebilmek amacıyla, bileşiklerin proton magnetik rezonans spektrumları B-1 için CDCl<sub>3</sub> ve B-2, B-3, B-4 için ise DMSO-d<sub>6</sub>'da aldırılmıştır (sayfa 137, 145, 153 ve 160). Herbirinin yapısındaki kinolil halkasının 7- ve 4-konumlarında bulunan metil gruplarına ait tekli pikler, PMR spektrumlarında sırasıyla 2.50-2.58 ppm ile 2.57-2.80 ppm'lerde görülmektedir. Bunun yanı sıra, spektrumların 6.64-8.48 ppm'ler arasındaki bölgede bulunan çoklu pikler formazan iskeletinin 3-konumundaki hetaril substituenti ile 1- ve 5-konumlarındaki fenil substituentlerinin proton rezonanslarını ve N-H rezonansını içermekte olup kaynaklarda verilen [109, 110] değerlerle uyum içindedirler. Özellikle karboksilli asid fonksiyonlu grubunu içeren bileşiklerin (B-2 ve B-3'de birer, B-4'de iki tane COOH) proton magnetik rezonans spektrumlarında B-2 ve B-3 için sırasıyla 11.55 ppm ile 13.36 ppm'de birer, B-4 için ise 14.89 ve 15.95 ppm'de iki tane tekli pikin belirmesi önerilen yapılar için önemli birer kanıttır.

Ürünlerin infrared spektrumlarındaki N-H absorpsiyon bandlarının yaygın bir şekilde gözlenmesi, bu bileşiklerin katı halde iken açık-zincir yapısından ziyade en kararlı izomeri olarak nitelendirilebilecek çelat yapısında olduğu izlenimini oluşturmuştur. Bu görüş PMR spektrumlarından sağlanan verilerle birlikte gözönüne alındığında aşağıda açıklandığı üzere,



sentezlenen formazanların çözeltide iken çelat ve açık-zincir yapısında dengede bulunduğunu, molekül içi hidrojen bağının kopmasıyla syn-s-cis-trans konfigürasyonundaki çelatdan syn-s-trans-trans stereoizomeri üzerinden geçerek açık zincir anti-s-trans-trans konfigürasyonuna dönüştüğünü akla getirmektedir.



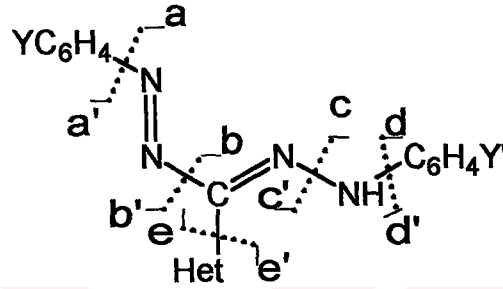
Diğer taraftan B-1, B-2, B-3 ve B-4 formazanlarının ultraviyole spektrumları (sayfa 140, 148, 155 ve 162) incelendiğinde 400-600 nm arasında absorpsiyonun gözlenmiş olması formazan iskeletindeki C=N ve N=N ile karboksil kromoforlarının varlığını ortaya çıkarmakta ve kırmızıdan koyu kırmızıya doğru renk koyulaşması gösteren bu bileşiklerin görünür bölgede absorpsiyon yaptığını açıklamaktadır. COOH substituentini içermeyen B-1'in UV spektrumunda 468.8 nm'deki absorpsiyon, tek COOH grubuna sahip B-2 ve B-3'de 483.4 ile 485.7 nm'de, iki COOH içeren B-4'de ise 516.8 nm'de ortaya çıkmaktadır.

Tüm bu verilerin ışığı altında, bileşiklerin yapılarına kesinlik kazandırabilmek amacıyla kütle spektral analizleri (sayfa 139, 146, 154 ve 161) yaptırılmıştır. Bileşik B-1, B-2 ve B-3'ün spektrumlarından görüleceği üzere, elektron çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z değerleri sırasıyla 379, 423 ve 423 olup bu bileşiklerin molekül kütlelerini belirlemektedir. Kütleleri 423 olan B-2 ve B-3'ün M<sup>+</sup> piklerinin şiddetleri son derece zayıf olarak gözlenilmekte, kütlesi daha da büyük olan B-4'ün spektrumunda ise moleküler



iyon piki görülmemektedir ki bu durum büyük bir olasılıkla elektron bombardımanı sırasında moleküllerin kolaylıkla bölünmesinden kaynaklanmaktadır.

Her ne kadar diğer organik bileşik sınıflarına oranla oldukça sınırlı olan formazan sentezlerinden özellikle kompleks oluşturucu COOH gruplarını içeren 3(C)-hetarilformazanlara ilişkin kaynak verilere ayrıntılı bir tarama yapılmış olmasına rağmen rastlanamamışsa da, elde edilen ürünlerin moleküler iyon piklerinin fragmentasyonunun arilformazanların fragmentasyonu ile uyum sağladığı gözlenmiştir [111].



**B-1]** için \_\_\_\_\_ : Y=Y'=H

$[\text{Ph}^+]^{\ddagger}$ ,  $[\text{M-Ph}]^+$ ,  $[\text{M-PhN}_2]^+$ ,  $[\text{PhNH}]^+$  ve  $[\text{Het}]^+$  parçaları

**B-2]** için \_\_\_\_\_ : Y=CO<sub>2</sub>H, Y'=H

$[\text{PhCO}_2\text{H}]^+$ ,  $[\text{M-PhCO}_2\text{H}]^+$ ,  $[\text{PhCO}_2\text{HN}_2]^+$ ,  $[\text{M-PhCO}_2\text{HN}_2]^+$ ,  $[\text{PhNH}]^+$ ,  $[\text{Ph}]^+$  ve  $[\text{Het}]^+$  parçaları

**B-3]** için \_\_\_\_\_ : Y=H, Y'=CO<sub>2</sub>H

$[\text{Ph}]^+$ ,  $[\text{PhN}_2]^+$ ,  $[\text{M-PhN}_2]^+$ ,  $[\text{PhCO}_2\text{H}]^+$ ,  $[\text{M-PhCO}_2\text{H}]^+$  ve  $[\text{Het}]^+$  parçaları

**B-4]** için \_\_\_\_\_ : Y=Y'=CO<sub>2</sub>H

$[\text{PhCO}_2\text{H}]^+$ ,  $[\text{PhCO}_2\text{HNH}_2]^+$ ,  $[\text{PhCO}_2\text{HNH}]^+$  ve  $[\text{Het}]^+$  parçaları bulunmaktadır.

Son olarak, araştırmanın gerek birinci bölümünde ve gerekse ikinci bölümünde elde edilen bileşiklerin analitik saflıktaki örnekleri hazırlanarak elementel analizleri yaptırılmıştır. Bulunan sonuçlar, hesaplanan % C,H ve N değerleri ile uyum içinde olup bileşiklerin önerilen yapılarına kesinlik kazandırmaktadır.



**KAYNAKLAR**

- [ 1] P. Friese, Chem. Ber., 8, 1078 (1875).
- [ 2] H.V. Pechmann, Chem. Ber., 25, 3175 (1892).
- [ 3] E. Bamberger, Chem. Ber., 25, 3201 (1892).
- [ 4] E. Bamberger, Chem. Ber., 27, 155 (1894).
- [ 5] R. Kuhn und D. Jerchel, Chem. Ber., 74, 949 (1941).
- [ 6] N.P. Bednyagina, I. Ya. Postovskii, A.D. Garnovskii and O.A. Osipov, Uspekhi Khim., 44, 1052 (1975). [Russ. Chem. Rev., 44(6), 493 (1975)].
- [ 7] E. Ludolfy, Chem. Ber., 84, 385 (1951).
- [ 8] a) W. Ried und H. Gick, Liebigs Ann. Chem., 581, 16 (1953).  
b) W. Ried und M. Wilk, *ibid*, 49.
- [ 9] C. W. Cunningham, G.R. Burns and V. Mckee, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1429 (1989).
- [ 10] W. Ried, Angew. Chem., 64, 391 (1952).
- [ 11] H. Hooshino, K. Nakano and T. Yotsuyanagi, J. Chromatography, 555, 603 (1990).
- [ 12] T.S. Lau, Org. Chem. Bull., 36, 1 (1964).
- [ 13] A. Uchiumi and H. Tanaka, Chromatographia, 27 (11-12), 622 (1989).
- [ 14] V. Noorden, F. Dolbeare and J. Aten, J. Hisochem. and Cytochem., 37 (9), 1313 (1989).
- [ 15] V. Noorden and G. Butcher, J. Hisochem. and Cytochem., 35 (12), 1401 (1987).
- [ 16] M. Shiga, M. Saito, K. Ueno and K. Kina, Anal. Chem. Acta., 159, 365 (1984).
- [ 17] L. Manner, S. Leja, Y. Lee, M. Hungerford and M. Wekell, Anal. Biochem., 214, 190 (1993).
- [ 18] K. Behavior and Chem. Anal. Biochem., 207, 321 (1992).
- [ 19] R. Schiavone and M. Hassan, Anal. Biochem., 168, 455 (1988).
- [ 20] A.J. Cairns, Anal. Biochem., 167, 270 (1987).
- [ 21] M. Grote, U. Hüppe and A. Kettrup, Talanta, 31(10A), 755 (1984).
- [ 22] A. Pickard and E. Clark, Talanta, 31(10A), 763 (1984).



- [23] J. Rigaudy and S.P. Klesney, "TUPAC, Nomenclature of Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, 1979, p.295
- [24] J. Ashley, B. Davis, A. Nineham and R. Slack, J. Chem. Soc., Part. IV. 3881 (1953).
- [25] E. Dijkstra, A. Hutton, H. Irving and R. Nassimbeni, Tetrahedron Lett., **22** (40), 4037 (1981).
- [26] A. Neugebauer und H. Trischmann, Ann. Chem. **706**, 108 (1967).
- [27] H. Giess und E. Pfeil, Liebigs Ann. Chem., **578**, 11 (1952).
- [28] B. Gill, H. Irving and A. Prescott, J. Chem. Soc. Perkin II, 1683 (1977).
- [29] C. Schiele, K. Halfar und G. Arnold, Tetrahedron, **23**, 2693 (1967).
- [30] A. W. Nineham, Chem. Rew., **55**, 355 (1955).
- [31] I. Hausser, D. Jerchel und R. Kuhn, Chem. Ber., **82**, 195 (1949).
- [32] R. Kuhn und H. Kainer, Angew. Chem., **65**, 442 (1953).
- [33] Y. Sueishi and N. Nishimura, Bull. Chem. Soc. Jpn., **56**, 2598 (1983).
- [34] R. Kuhn und H. Weitz, Chem. Ber., **86**, 1189 (1953).
- [35] U.W. Grummt and H. Langbein, J. Photochem., **15**, 329 (1981).
- [36] W. Ottig und F.A. Neugebauer, Chem. Ber., **102**, 2520 (1969).
- [37] W. Ottig und F.A. Neugebauer, Z. Naturforsch., **23**, 1064 (1968).
- [38] J.W. Lewis and C. Sandorfy, Can. J. Chem., **61**, 809 (1983).
- [39] G.N. Lipunova, L.I. Sharova, E.P. Darienko, N.P. Bedyagina, G.I. Sigeikin and Yu.I. Aleksandrov, Zh. Obshch. Khim., **53**(1), 178 (1983).
- [40] G.N. Lipunova, A.P. Zeif, N.P. Bednyagina and L.N. Shchegoleva, Zh. Org. Khim., **8**, 1757 (1972).
- [41] L.V. Shmelev, G.N. Lipunova, E.S. Karavaeva, G.M. and Yu.S. Ryabokobylko, Zh. Org. Khim., **23**, 2458 (1987).
- [42] a) A.P. Zeif, L.N. Shchegoleva, G.N. Lipunova, A.P. Novikova and N.P. Bednyagina, Zh. Org. Khim., **6**, 1332 (1970).  
b) A.P. Zeif, G.N. Lipunova, N.P. Bednyagina, L.N. Shchegoleva and L.I. Chernyavskii, *ibid*, 2590.
- [43] M. Seyhan, Chem. Ber., **88**, 646 (1955).
- [44] N. Gulemina, G. Lipunova, N. Bednyagina and L. Mertsalov, Zh. Org. Khim., **13**(5), 1108 (1977).

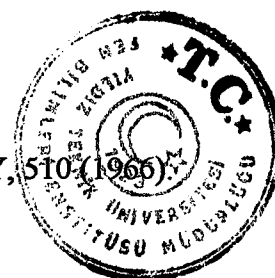


- [45] H. Beyer und Th. Pyl, Chem. Ber., 87, 1505 (1954).
- [46] S. Araki, N. Aoyama and Y. Butsuhan, Tetrahedron letters, 28, 4290 (1987).
- [47] M. Seyhan und A.N. Sargin, Chem. Ber., 99, 2072 (1966).
- [48] H.J. Cottrell, D.L. Pain and R. Stack, J. Chem. Soc., 2968 (1954).
- [49] A. Neugebauer und Bernd Küchler, Ann. Chem., 706, 104 (1967).
- [50] S. Hünig, Angew. Chem., 74, 818 (1962).
- [51] S. Hünig, F. Bruhne und E. Breitner, Liebigs Ann. Chem., 667, 72 (1963).
- [52] G.N. Tyurenkova and N.P. Bednyagina, Zh. Org. Khim., 136 (1965).
- [53] D. Jerchel und H. Fischer, Liebigs Ann. Chem., 574, 85 (1951).
- [54] I.Ya. Postovskii, A.P. Novikova and V.A. Ershov, Zh. Org. Khim., 6, 1104 (1970).
- [55] W. Maender and A. Russell, J. Org. Chem., 31, 442 (1966).
- [56] F. Hegarty, H. Coy and L. Scott, J. Chem. Soc. Perkin II., 104 (1975).
- [57] I. Tabakovic, M. Trkovnik and Z. Grujic, J. Chem. Soc. Perkin II., 167 (1979).
- [58] a) D. Libnan, W. Nineham and R. Slack., J. Chem. Soc. Part II., 1565 (1954).  
b) W. Nineham D. Pain and R. Slack., ibid, 1568.
- [59] S. Eberhard, J. Hisochem. and Cytochem., 24 (1), 86 (1991).
- [60] C. Gonzales and S. Roman, J. Phys. Chem., 93, 3536 (1989).
- [61] R. Kuhn und W. Münzig, Chem. Ber., 86, 858 (1953).
- [62] E. Bulka, G. Rodekirch und H. Beyer, Chem. Ber., 95, 658 (1962).
- [63] Yu.A. Sedov and I.Ya. Postovskii, Zh. Org. Khim., 5, 781 (1969).
- [64] R. Kuhn und H. Trischmann, Monatsh. Chem., 95, 457 (1964).
- [65] F.A. Neugebauer und H. Trischmann, Monatsh. Chem., 98, 713 (1967).
- [66] R. Kuhn, F.A. Neugebauer und H. Trischmann, Monatsh. Chem., 97, 846 (1966).
- [67] K. Umemoto, Bull. Chem. Soc. Jpn., 3783 (1989).
- [68] L.N. Markovskii, S.A. Belyakov, A.V. Misyura and O.M. Polumbrik, Zh. Org. Khim., 24(10), 2238 (1988).
- [69] F.A. Neugebauer, Angrew. Chem., 85, 485 (1973).





- [70] H. Irving, B. Gill and W. Cross, J. Chem. Soc., Part II. 2087 (1960).
- [71] a) M. Seyhan, Chem. Ber., 87, 399 (1954).  
b) *ibid*, 1124.
- [72] M. Seyhan, Chem. Ber., 88, 1454 (1955).
- [73] M. Seyhan und W.C. Fernelius, Chem. Ber., 90, 220 (1957).
- [74] M. Seyhan, Monatsh. Chem., 86, 545 (1955).
- [75] D. Dale, J. Chem. Soc., (A) 278 (1967).
- [76] M. Seyhan und B. Ocakçioğlu, Monatsh. Chem., 101, 829 (1970).
- [77] R. Wizinger und H. Herzog, Helv. Chim. Acta, 36, 531 (1953).
- [78] W. Freisleben und F. Grun, Helv. Chim. Acta, 41, 574 (1958).
- [79] G.R. Watkins and C.W. Clark, Chem. Rev., 36, 235-289 (1945).
- [80] G.D. Paderes and W. L. Jorgensen, J. Org. Chem., 54, 2059 (1989).
- [81] R.C. Elderfield, "Heterocyclic Compounds", Vol.4, Wiley, New York, 1953 Chap.1
- [82] a) D. Jerchel, J. Heider and H. Wagner. Ann. Chem., 613, 1153 (1958).  
b) D. Jerchel and E. Heck, *ibid*, 180.
- [83] L. Achremowicz, "Synthetic Communications", 26 (9), 1681 (1996).
- [84] G.M. Badger, J. Chem. Soc., 764 (1947).
- [85] D. Jerchel, E. Bauer and H. Hippchen, Chem. Ber., 88, 156 (1955).
- [86] P.A. Best, J.S. Littler and W.A. Waters, J. Chem. Soc., 822 (1962).
- [87] M. Seyhan, Chem. Ber. 90, 1387 (1957).
- [88] N. Rabjohn, "Organic Reactions", 24, 261 (1976).
- [89] H. Kaplan, J. Am. Chem. Soc., 63, 2655 (1941).
- [90] N.J. Rahway, The merck index (eleventh edition), U.S.A , 8386 (1989).
- [91] Kirk-Othmer, "Encyclopedia of Chemical Technology", 3<sup>rd</sup> ed., Vol.12, John Wiley and Sons Inc., 1980, p.749, 767.
- [92] H.A. Riley and A.R. Gray, "Org. Synt. Coll. Vol. II, 509 (1943).
- [93] A.H. Blatt, "Org. Synt. Coll. Vol. II", J. Wiley and Sons Inc., 12<sup>th</sup> ed., NY, 510 (1966).



- [94] P. Adams and Campbel, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1021 (1950).
- [95] J.A. Moore, D.L. Dalrymple and R. Roding, "Experimental Methods in Organic Chemistry" 3<sup>rd</sup> ed., 265 (1982).
- [96] E.C. Horning, "Organic Syntheses Collective Volume III", John Wiley and Sons Inc., New York, 1967, p.475.
- [97] B.J. Stokes, "Organic Chemistry", St.Paul's Press, 1974, p.401.
- [98] R. Macy, "Organic Chemistry Simplified", 2<sup>nd</sup> ed., Chemical Publishing Co., New York, 1955, p.412.
- [99] R.M. Silverstein, G.C. Bassler and T.C. Morrill, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 4<sup>th</sup> ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1981.
- [100] S.F. Dyke, A.J. Floyd, M. Sainsbury and R. S. Theobald, "Organic Spectroscopy, An Introduction", 2<sup>nd</sup> ed., Longman Group Limited, London, 1978.
- [101] V.M. Parikh, "Absorption Spectroscopy of Organic Molecules", Addison-Wasley Publishing Company, Inc., California, 1974.
- [102] C.J. Pouchert, "The Aldrich Library of IR", 2<sup>nd</sup> ed., Aldrich Chemical Company Inc., USA, 1975.
- [103] D.H. Williams, I. Fleming, "Spectroscopic Methods in Organic Chemistry", 4<sup>th</sup> ed., McGraw Hill Book Company, 1987.
- [104] P.Y. Sollenberger, R.B. Martin, "The Chemistry of the Amino Group", S. Patai, Interscience Publishers, London, 1970, p.360.
- [105] A.J. Bellamy and R.D. Guthrie, J. Chem. Soc., 2788 (1965).
- [106] Q.N. Porter, J. Baldas, "Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds", John Wiley and Sons, Inc., 1971.
- [107] H. Budzikiewicz, C. Djerassi and D.H. Williams, "Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds", Holden Day, San Francisco, 1964.
- [108] E. Erdik, "Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler", Gazi Büro Kitabevi, Ankara, 1993.
- [109] H. Szymansky, R. Yekin, "NMR Band Handbook", Plenum, New York, 1968.
- [110] C.J. Pouchert, "The Aldrich Library of NMR Spectra", 2<sup>nd</sup> ed., Aldrich Chemical Company Inc., USA, 1983.
- [111] A. Klyuev, E.S. Karavaev, V.G. Zhil'nikov and N.P. Bednyagina, Zh. Org. Khim. **17(8)**, 1752-62 (1981).



**ÖZGEÇMİŞ**

Doğum tarihi	: 13.10.1965	
Doğum yeri	: Amasya	
Lise	: 1984	Amasya Lisesi
Lisans	: 1985-1989	Yıldız Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	: 1989-1992	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı
Doktora	: 1992-1998	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı
Çalıştığı kurum	: 1990-Devam ediyor	YTÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Araştırma Görevlisi

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

