

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İLAÇ ENDÜSTRİSİNDE KULLANILABİLECEK YENİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZLENMESİ**

Kimyager Senem AKKUŞ

**FBE Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nüket ÖCAL (YTÜ)

İSTANBUL, 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
ÇİZELGE LİSTESİ	iv
ÖNSÖZ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. FRIEDEL-CRAFTS REAKSİYONLARI	1
1.1 Giriş	1
1.2 Friedel-Crafts Reaksiyonlarında Kullanılan Katalizörler	1
1.3 Friedel-Crafts Reaksiyonlarının Tanımlanması	2
1.4 Reaksiyon Sistemlerinin İncelenmesi	2
1.5 Alkillendirme	3
1.5.1 Aromatik Bileşiklerin Alkillendirilmesi	3
1.5.1.1 Alkillendirme Aracı ve Katalizörler	3
1.5.1.2 Katalizörlerin Aktivitesi	4
1.5.1.3 Dealkillendirme, Transalkillendirme ve Reversibilite	5
1.5.1.4 Mono ve Polialkillendirmeyi Etkileyen Faktörler	6
1.6 Aromatik Bileşiklerin Alkillendirilmesinde Kullanılan Alkillendirme Araçları	7
1.6.1 Alkil Halojenürler	7
1.6.2 Alkenler	8
1.7 Aromatik Bileşiklerin Arillendirilmesi	10
1.7.1 Scholl Reaksiyonu	10
1.7.2 Aril Halojenürler ile Arillendirme	11
1.7.3 Diazonyum halojenürler ile Arillendirme	11
1.8 Aromatik Bileşiklerin Alkillendirilmesinde İzomerizasyon	11
1.8.1 Reaksiyonun yapısı	11
1.8.2 Reaksiyonun ilerleme yönü	12
1.9 Alifatik Bileşiklerin Alkillendirilmesi	13
1.9.1 Alkanlar	13
1.9.2 Alkenler	13
1.9.2.1 Alkil Halojenürlerle	13
1.9.2.2 Alkollerle	14
1.9.2.3 Karbonil Bileşikleriyle (Prins Reaksiyonu)	14
2 4-TİYAZOLİDİNONLAR	16
2.1 4-Tiyazolidinonların Sentez Yöntemleri	16

2.1.1	Asiklik bileşiklerin siklizasyonu.....	16
2.1.2	α -Halo- ya da α -hidroksialkanoik asidlerin, α,β -doymamış asidlerin ve türevlerinin reaksiyonları	17
2.1.2.1	Tiyöüre ve türevleriyle yapılan reaksiyonlar.....	17
2.2	4-Tiyazolidinonların Fiziksel Özellikleri.....	19
2.3	4-Tiyazolidinonların Stereokimyası.....	20
2.3.1	Optik İzomeri.....	20
2.3.2	Geometrik İzomeri.....	20
2.4	4-Tiyazolidinonların Spektroskopik Çalışmaları.....	21
2.4.1	UV ile Yapılan İncelemeler.....	21
2.4.2	IR ile yapılan incelemeler.....	22
2.5	4-Tiyazolidinonların Önemi.....	22
2.5.1	Antimikrobiyal, insektisid ya da parasitikal olarak etkileri.....	22
2.5.2	Farmakolojik olarak kullanımları.....	25
3.	MATERYAL VE YÖNTEM.....	28
3.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler	28
3.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	30
3.3	Susuz Benzenin Hazırlanması	30
3.4	Susuz Trietilaminin Hazırlanması.....	30
3.5	Siklopentadienin Saflaştırılması	30
3.6	Susuz Toluene Hazırlanması	30
3.7	Aset Anhidridin Hazırlanması	31
3.8	Etil Alkolün Hazırlanması.....	31
4.	DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR	32
4.1	Genel Bilgiler.....	32
4.2	N-Fenil-N'-propiltiyöüre Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, C ₁₀ H ₁₄ N ₂ S)	33
4.2.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri	34
4.3	2-Fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinon ve 3-Fenil-2-propilimino-4-tiyazolidinon Bileşiklerinin Hazırlanması (Bileşik 2a, 2b, C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS).....	36
4.3.1	Bileşik 2a'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	37
4.3.2	Bileşik 2b'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	39
4.4	3-Fenil-2'-fenilimino-3'-propil[2,5']bitiyazolidiniliden-5,4'-dion ve 3,3'-difenil-2'-propilimino[2,5']bitiyazolidiniliden-5,4'-dion Bileşiklerinin Hazırlanması (Bileşik 3a, 3b, C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂).....	41
4.4.1	Bileşik 3a'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	43
4.4.2	Bileşik 3b'nin Spektroskopik Analiz Verileri	46
4.5	1,3-Difenil-1,4-dihidropirazol-5-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O).....	48
4.5.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	49
4.6	5-Hidroksi-N,1,3-trifenil-1H-pirazol-4-karbotiyamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, C ₂₂ H ₁₇ N ₃ OS).....	51
4.6.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	52
4.7	3-Metil-1-fenil-1,4-dihidropirazol-5-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 6, C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O).....	55
4.7.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	56

4.8	2-(3-Metil-5-okso-1-fenil-1,5-dihidro-pirazol-4-iliden)-3-fenil-tiyazolidin-5-on Bileşığının Hazırlanması (Bileşik 7, C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ S).....	58
4.8.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	59
4.9	4-(3,4-Difenil-3 <i>H</i> -tiyazol-2-iliden)-2,5-difenil-2,4-dihidropirazol-3-on Bileşığının Hazırlanması (Bileşik 8, C ₃₀ H ₂₁ N ₃ OS).....	62
4.9.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	63
4.10	1-Metil-3-fenil-1,4-dihidropirazol-5-on Bileşığının Hazırlanması (Bileşik 9, C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O).....	66
4.10.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	67
4.11	2-(1-Metil-5-okso-3-fenil-1,5-dihidropirazol-4-iliden)-3-fenil-tiyazolidin-5-on Bileşığının Hazırlanması (Bileşik 10, C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ S).....	69
4.11.1	Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	70
4.12	Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-di- <i>endo</i> karboksilik anhidrid Bileşığının Hazırlanması (Bileşik 11, C ₉ H ₈ O ₃).....	73
4.12.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	74
4.13	Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-di- <i>endo</i> -karboksilik asid Bileşığının Hazırlanması (Bileşik 12, C ₉ H ₁₀ O ₄).....	76
4.13.1	Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	77
4.14	5- <i>ekzo</i> -(<i>p</i> -Metilfenil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-di- <i>endo</i> -karboksilik asid Bileşığının Hazırlanması (Bileşik 13, C ₁₆ H ₁₈ O ₄).....	79
4.14.1	Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	80
4.15	5- <i>ekzo</i> -(<i>p</i> -Metilfenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2,3-di- <i>endo</i> -karboksilik anhidrid Bileşığının Hazırlanması (Bileşik 14, C ₁₆ H ₁₆ O ₃).....	83
4.15.1	Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	84
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ.....	87
	KAYNAKLAR	91
	ÖZGEÇMİŞ	94

KISALTMA LİSTESİ

DMF	:Dimetilformamid
FTIR	:Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
NMR	:Nükleer Magnetik Rezonans
TLC	:İnce Tabaka Kromatografisi
TMS	:Tetrametilsilan
UV	:Mor Ötesi Spektroskopisi

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1	Aromatik bileşiklerin alkilendirilmesinde alkil halojenür, alkol ve alkenin kullanımı.....	4
Şekil 1.2	$AlCl_3$ varlığında bir alkol ile alkilendirme reaksiyonunun ilerleyişi.....	4
Şekil 1.3	Alkil benzenlerin, benzen ve olefine dissosiyasyonu	5
Şekil 1.4	Alüminyum klorür varlığında metilen klorür ile benzenin reaksiyonu	8
Şekil 1.5	Scholl reaksiyonu.....	10
Şekil 1.6	Perilen ve 2,2'-dipiridinil'in izole edilmesi.....	10
Şekil 1.7	Polihaloalkanların polihaloalkanlarla alkilendirilmesi.....	14
Şekil 1.8	Alkenlerin alkil halojenürlerle alkilendirilmesi.....	14
Şekil 1.9	Metil-t-amil eter oluşumu.....	14
Şekil 1.10	Prins reaksiyonu.....	15
Şekil 2.1	3. ve 4. atomlar arasında halka kapanması.....	16
Şekil 2.2	2-imino-4-tiyazolidinonların oluşumu.....	17
Şekil 2.3	Tiyoüre'nin benzilik asid ile reaksiyonu.....	18
Şekil 2.4	Tiyoüre ile glisik asid esterinin reaksiyonu.....	18
Şekil 2.5	5-karbometoksi-2-imino-4-tiyazolidinon oluşumu.....	18
Şekil 2.6	3-aril(alkil)-2-aril(alkil)imino-4-tiyazolidinonların oluşumu.....	19
Şekil 2.7	İzomer oluşumu.....	19
Şekil 2.8	Psedotiyohidantoin.....	20
Şekil 2.9	Tautomerik oluşumlar arasındaki denge	20
Şekil 2.10	3-Metil-5-(3-oksobut-2-iliden)rodanin ve hidrazinin reaksiyonu	21
Şekil 2.11	5-Benzilidenrodaninde rezonans oluşumları.....	22
Şekil 2.12	2-aril-3-(4-klorobenzimido)-5-substitue 4-tiyazolidinon	24
Şekil 2.13	2-(4-klorofenil)-3-substituefenil-5-(ω -karboksiheptil)-4-tiyazolidinon.....	24
Şekil 2.14	2,3-diaril-5-karboksimetil-4-tiyazolidinon.....	24
Şekil 2.15	2-aril-3-(p-karboksifenil)-4-tiyazolidinon	25
Şekil 2.16	2-aril-3-substitue-4-tiyazolidinon.....	25
Şekil 2.17	1-aril-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -tiyazolo[3,4- α]benzimidazoller (TBZ türevleri).....	26
Şekil 4.1.	Bileşik 1'in hazırlanması.....	33
Şekil 4.2.	Bileşik 1'in FTIR Spektrumu (KBr)	35
Şekil 4.3	Bileşik 2a ve 2b'nin hazırlanması.....	36
Şekil 4.4.	Bileşik 2a'nın FTIR Spektrumu (KBr)	38
Şekil 4.5.	Bileşik 2b'nin FTIR Spektrumu (KBr)	40
Şekil 4.6.	Bileşik 3a ve 3b' nin hazırlanması.....	41
Şekil 4.7.	Bileşik 3a'nın FTIR Spektrumu (KBr)	44
Şekil 4.8	Bileşik 3a'nın 1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).....	45
Şekil 4.9	Bileşik 3b'nin FTIR Spektrumu (KBr)	47
Şekil 4.10	Bileşik 4'ün hazırlanması.....	48
Şekil 4.11	Bileşik 4'ün FTIR Spektrumu (KBr)	50
Şekil 4.12	Bileşik 5'in hazırlanması.....	51
Şekil 4.13	Bileşik 5'in FTIR Spektrumu (KBr)	53
Şekil 4.14	Bileşik 5'in 1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$).....	54
Şekil 4.15	Bileşik 6'nın hazırlanması.....	55
Şekil 4.16	Bileşik 6'nın FTIR Spektrumu (KBr)	57
Şekil 4.17	Bileşik 7'nin hazırlanması.....	58

Şekil 4.18 Bileşik 7'nin FTIR Spektrumu (KBr).....	60
Şekil 4.19 Bileşik 7'nin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	61
Şekil 4.20 Bileşik 8'in hazırlanması.....	62
Şekil 4.21 Bileşik 8'in FTIR Spektrumu (KBr).....	64
Şekil 4.22 Bileşik 8'in ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	65
Şekil 4.23 Bileşik 9'un hazırlanması.....	66
Şekil 4.24 Bileşik 9'un FTIR Spektrumu (KBr).....	68
Şekil 4.25 Bileşik 10'un hazırlanması.....	69
Şekil 4.26 Bileşik 10'un FTIR Spektrumu (KBr).....	71
Şekil 4.27 Bileşik 10'un ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	72
Şekil 4.28 Bileşik 11'in hazırlanması.....	73
Şekil 4.29 Bileşik 11'in FTIR Spektrumu (KBr).....	75
Şekil 4.30 Bileşik 12'nin hazırlanması.....	76
Şekil 4.31 Bileşik 12'nin FTIR Spektrumu (KBr).....	78
Şekil 4.32 Bileşik 13'ün hazırlanması.....	79
Şekil 4.33 Bileşik 13'ün FTIR Spektrumu (KBr).....	81
Şekil 4.34 Bileşik 13'ün ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	82
Şekil 4.35 Bileşik 14'ün hazırlanması.....	83
Şekil 4.36 Bileşik 14'ün FTIR Spektrumu (KBr).....	85
Şekil 4.37 Bileşik 14'ün ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	86
Şekil 5.1 Bileşik 3a ve 3b'nin hazırlanması.....	87
Şekil 5.2 Pirazolonların tautomerik yapıları.....	88
Şekil 5.3 Pirazol-5-on bileşiklerinin fenil izotiyosiyanat ve kloroasetil klorürle reaksiyonu	89

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 1.1 İzopropillendirme ve benzillendirme oranları.....	6
Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	28

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın hazırlanmasında yardımlarını, desteğini ve güvenini eksik etmeyen, bütün bilgi ve tecrübesiyle bize ışık tutan değerli hocam Prof.Dr. Nüket ÖCAL'a tüm hayranlığım ile teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarım sırasında başlangıç maddelerinin temininde ve deney esnasında yardımcı olan Doç.Dr.Zuhal TURGUT'a, çalışmaları yürütürken her konuda yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Çiğdem YOLAÇAN'a ve Doç.Dr. Feray AYDOĞAN'a, deneysel çalışmamla ilgili her durumda bilgisini, yardımını ve arkadaşlığını paylaşan Arş.Gör.Gökçe GÖKSU'ya ve deneysel çalışma sırasındaki bitmeyen desteği için Arş.Gör.Dr. Emine BAĞDATLI'ya, arkadaşım Kimyager İrem KULU'ya ve emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ediyorum.

Okul hayatım ve tüm yaşantım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her yol ayrımında sonuna kadar yanımda olduklarını hissettiren aileme saygı ve sevgilerimi sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: 26-01-02-03) çalışmamıza sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederiz.

ÖZET

Izotiyosiyanatlar, biyolojik aktif heterohalkalı bileşikleri hazırlamak için sentetik ara ürün olarak kullanılan bileşiklerdir. N-C-S bağlarını içeren tiyazoller, tiyazolinler ve tiyazolidinler gibi hetero bileşiklerini bu reaktif yardımıyla elde etmek mümkündür. Kükürtlü bu bileşikler, pestisidal, nematosidal, herbisidal, bakterisidal, anti-kanser gibi çeşitli biyolojik ve psikolojik aktiviteler gösterirler.

Diğer taraftan, pirazolin-5-on türevleri, katalizör ve potansiyel antitümör uygulamaları başta olmak üzere geniş bilimsel ve teknik uygulama maddeleri olarak heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluştururlar.

Bu çalışma, biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni heterohalkalı bileşikleri sentezlemeyi planlamıştır. Birinci aşamada, başlangıç maddeleri olarak, aktif metilen grubuna sahip 2-iminotiyazolidinon ve fenil ve metil substitue pirazolin-5-on bileşikleri hazırlanmıştır. Bu bileşiklerin bazik ortamda fenil izotiyosiyanat ile reaksiyonunu takiben kloroasetil klorür ve fenasil bromür ile halka kapanması reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. İkinci aşamada Friedel-Crafts reaksiyonu ile metilfenil substitue bisiklik asid ve anhidrit bileşikleri elde edilmiştir. Son aşamada tüm yeni bileşiklerin yapıları FTIR, ¹H NMR ve elementel analiz çalışmaları ile aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fenil izotiyosiyanat, 2-iminotiyazolidinon bileşikleri, pirazolin-5-on türevleri , Friedel-Crafts reaksiyonları, biyolojik aktivite.

ABSTRACT

Isothiocyanates have been used as synthetic intermediates to prepare biologically active heterocyclic compounds. It is possible to obtain the heterocycles such as thiazoles, thiazolines and thiazolidines containing N-C-S bonds by this reagent. These sulfur heterocycles exhibit various biological and physiological activities such as pesticidal, nematocidal, herbicidal, bactericidal and anti-cancer.

On the other hand, pyrazoline-5-one derivatives are an important class of heterocyclic compounds with wide scientific and technical application as materials in catalysis and potential antitumor medications.

This study planned to synthesize new heterocycles having possible biological activities. In the first step, 2-iminothiazolidinones and phenyl- and methylsubstituted pyrazoline-5-ones having active methylene group as the starting materials were prepared. These compounds were reacted with phenyl isothiocyanate in basic medium then were obtained their ring closure reactions by chloroacetyl chloride and phenacyl bromide. In the second step, methyl phenyl substituted bicyclic acid and anhydride compounds were obtained by Friedel-Crafts reaction. In the last step, structure determinations of all new compounds were identified by IR, ¹H NMR spectroscopic data and analytical data.

Key Words: Phenyl isothiocyanate, 2-iminothiazolidinone compounds, pyrazoline-5-one derivatives, Friedel-Crafts reactions, biological activity.

1. FRIEDEL-CRAFTS REAKSİYONLARI

1.1 Giriş

Charles Friedel ve James Mason Crafts, araştırmaları sırasında susuz alüminyum klorürün çok sayıda hidrokarbonun elde edilmesinde kullanıldığını açıklamışlar ve bu konu üzerinde devam eden çalışmalarında ise bu maddenin organik reaksiyonların çeşitli alanlarındaki katalitik etkisini incelemişlerdir. Bu katalitik etkiler şunlardır:

- 1) Aromatik ve alifatik hidrokarbonlar ile organik halojenürlerin ve doymamış bileşiklerin reaksiyonu
- 2) Aromatik hidrokarbonlarla oksijen, kükürt, kükürt dioksit, karbon dioksit ve fosgenin reaksiyonu
- 3) Aromatik hidrokarbonlar ile organik asitlerin anhidridlerinin reaksiyonu
- 4) Alifatik ve aromatik hidrokarbonların kreakingi
- 5) Doymamış hidrokarbonların polimerizasyonu

Organik kimyada alüminyum klorürün katalitik aktivitelerinin belirlenmesinden sonra Friedel ve Crafts alüminyum klorürün alkilendirme, dealkilendirme, açillendirme, polimerizasyon ve diğer reaksiyonlardaki katalitik etkisini detaylı olarak açıklamışlardır. Bu çalışmalarını sırasında bazı anorganik bileşiklerin susuz alüminyum klorür gibi yararlı olmadığını göstermişlerdir.

Alüminyum klorür, aromatik ve alifatik bileşikler arasındaki reaksiyonlarda katalizör olarak görev yapar. Substitüsyon, katılma ve polimerizasyon gibi reaksiyonlarda çok sık kullanılmaktadır. Bu reaksiyonların birçoğu kimyacılar tarafından Friedel-Crafts tipi reaksiyonlar olarak sınıflandırılmış olup herhangi bir reaksiyonda susuz alüminyum klorür katalitik etki gösteriyorsa bu reaksiyon Friedel-Crafts reaksiyonu olarak bilinir (Olah, G.A., 1973).

1.2 Friedel-Crafts Reaksiyonlarında Kullanılan Katalizörler

Friedel ve Crafts, kendi adları ile anılan reaksiyonlarda, alüminyum klorür yerine demir (III) klorür, çinko klorür ve sodyum alüminyum klorür gibi metal halojenürlerinin de kullanılabileceğini belirlediler. Ayrıca alüminyum bromür ve iyodürün de, klorlandırılmış alifatik bileşiklerle aromatik hidrokarbonlar arasındaki reaksiyonlarda, katalizör etkisinin olduğunu saptadılar. Magnezyum, kobalt, bakır, civa ve antimonun klorürlerinin katalizör olarak etkilerinin olmadığını, bununla beraber daha sonraları benzen ve benzil klorür

arasındaki hızlı ilerleyen kondenzasyonlarda alüminyum klorür yerine çinko, demir ve kobalt klorürlerin kullanılabileceğini gösterdiler.

Friedel-Crafts reaksiyonlarında, ortaklanmamış elektron çifti içeren reaktiflerle (Lewis asidi katalizörün merkez atomu ile koordine olma yeteneğine sahip olması gibi) çalışıldığında ortamın susuz olması gerekir. Bu reaktifler olmadığı zaman bir ko-katalizöre gereksinim vardır ki bir proton asid üretebilsin ya da bir katyon sağlayabilsin.

Özetle; alkilendirme ve açillendirme reaksiyonlarında temel olan ve Friedel-Crafts reaksiyonları olarak bilinen bu tip reaksiyonlar aktif katalizörler (proton asid ve Lewis asid halojenürlerin bazıları) kullanılarak oluşturulurlar.

1.3 Friedel-Crafts Reaksiyonlarının Tanımlanması

1877 Yılında alüminyum klorürün katalitik etkisinin ortaya çıkmasıyla gelişen bu tip reaksiyonlarda çeşitli reaktifler kullanılmaktadır. Alüminyum klorür, bor triflorür, demir (III) klorür, çinko klorür gibi güçlü asidik metal halojenürlerin etkisi altında iki veya daha fazla organik molekülden C-C bağı meydana gelir.

Yapılan çalışmalar, alüminyum klorürün spesifik katalizör olmadığını, fakat diğer kullanılan katalizörlerin (demir (III) klorür, çinko klorür, sodyum alüminyum klorür gibi) alüminyum klorürden daha az reaktif olduğunu ortaya koymuştur.

Günümüzde Friedel-Crafts tipi reaksiyonlar denince Lewis asid tipi asidik halojenürler (ya da ko-katalizörlü) veya proton asidlerin katalitik etkisi altında substitusyon, izomerizasyon, eliminasyon, kriting, polimerizasyon ya da katılma reaksiyonlarının meydana gelmesi anlaşılır.

Friedel-Crafts reaksiyonları sadece C-C bağı oluşumu ile sınırlı değildir. Ayrıca C-O, C-N, C-S, C-Cl, C-P, C-D, C-B vb. birçok bağ tipi oluşabilir.

1.4 Reaksiyon Sistemlerinin İncelenmesi

İdeal koşullar altında, yarı reaksiyonlar meydana gelmeden, bir Friedel-Crafts reaksiyon karışımı aşağıdaki bileşenleri içerir:

- 1) Madde substitue olmalıdır.
- 2) Substituent olarak bir reaktif kullanılmalıdır. Bu bir olefin, alkil halojenürler, alkol, asid, halojenür ya da anhidrid olabilir.
- 3) Bir Lewis asid tipi asidik halojenür ya da Bronsted-Lowry tipi proton asid olarak bir katalizör ortamda bulunmalıdır.

- 4) Substrat ya da reaktifin aşırısını uzaklaştırabilecek bir çözücü gereklidir. Genellikle iyonize olmayan CS₂, CCl₄ gibi çözücüler kullanılır. Ayrıca yüksek dielektrik sabitine sahip nitrobenzen ya da nitrometan kullanılabilir.
- 5) Reaksiyonda substitue ürün oluşmalıdır. (alkillenmiş ya da açillenmiş)
- 6) X kısmı katalizörden gelen konjuge HX asidinden oluşmalıdır. (Olah, G.A., 1973; Smith vd., 1966; Carey vd., 1991; Coffey, S., 1971).

1.5 Alkillendirme

Alkil gruplarının aromatik, alifatik ya da sikloalifatik bileşiklere bağlanması yöntemleri oldukça fazladır. Substratlar, çözücü etkisi altında ve katalizör varlığında kondenzasyona uğrarlar.

1.5.1 Aromatik Bileşiklerin Alkillendirilmesi

1.5.1.1 Alkillendirme Aracı ve Katalizörler

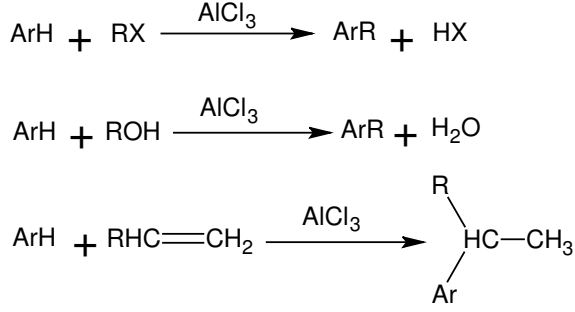
Aromatik bileşiklerin Friedel-Crafts alkillendirmesinde, aromatik çekirdekteki bir hidrojen atomu (ya da diğer substitue grup) alkil grubu ile bir Friedel-Crafts katalizör varlığında ve bir alkillendirme aracının etkileşimi sonucu yer değiştirir. En çok kullanılan alkillendirme araçları; alkil halojenürler, alkenler ve alkollerdir. Ayrıca çeşitli reaksiyonlarda aldehid ve ketonlar da kullanılmıştır.

Aromatik alkillendirme için Lewis asidi tipi katalizörler olarak, alüminyum klorür, demir (III) klorür, bor triflorür, antimon pentaklorür, çinko klorür, titan klorür gibi halojenürler kullanılır. Bronsted-Lowry tipi katalizörler ise genelde HF, H₂SO₄ ve H₃PO₄ 'tür. Ayrıca silika alümina gibi asidik oksidler ile katyon değiştirme reçineleri de katalizör olarak yer alabilir.

Aromatik Bileşiklerin Alkillendirilmesinde En Çok Kullanılan Alkillendirme Araçları

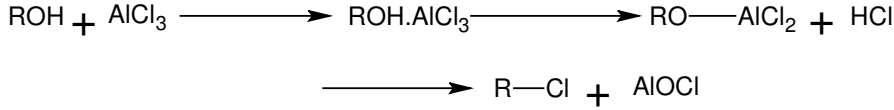
Alkil Halojenürler	Aldehid ve Ketonlar
Alkenler	Parafinler ve Sikloparafinler
Alkinler	Merkaptanlar
Alkoller	Sülfürler
Esterler (karboksilik ve anorganik asidlerin)	Tiyosiyanatlar
Eterler	

Alkillendirme aracı olarak alkil halojenür, alkol ve alkenin kullanıldığı AlCl_3 'lü bir ortamda;



Şekil 1.1 Aromatik bileşiklerin alkillendirilmesinde alkil halojenür, alkol ve alkenin kullanımı

Yukarıdaki eşitlikler yazılabilir. AlCl_3 varlığında bir alkol ile alkillendirme yaparken denge yazılırken, alkol alüminyum klorür ile reaksiyon verdiği için reaksiyonun aşağıdaki gibi ilerlediği belirtilmiştir:



Şekil 1.2 AlCl_3 varlığında bir alkol ile alkillendirme reaksiyonunun ilerleyişi

Alkol-alüminyum klorür reaksiyonunu alkil halojenür aşamasına götürmeye gerek yoktur. Ara ürün olan Lewis asid kompleksi reaksiyona girmek için yeterli oranda polarize alkil gruplarını içerir. Bununla beraber reaksiyon ortamın koşullarına bağlıdır. Alkillendirme aracı olarak alkil halojenür ve alkenlerin kullanıldığı reaksiyonlarda alüminyum klorür katalitik miktarda, alkol için ise aşırı miktarda olmalıdır.

1.5.1.2 Katalizörlerin Aktivitesi

Alkillendirme reaksiyonlarında Friedel-Crafts katalizörlerinin aktiviteleri farklıdır. Direkt olarak katalitik aktivite ölçümlerinin az olmasına karşılık, metal halojenürler için aşağıdaki sırayı izledikleri gözlenmiştir:



Proton asid katalizörlerinin aktivite sırası ise $\text{HF} > \text{H}_2\text{SO}_4 > \text{H}_3\text{PO}_4$ şeklindedir.

Fiedel-Crafts katalizörlerinin relativ aktivitesi sadece aside bağlı değil aynı zamanda alkillendirme aracının yapısına ve çözücüyeye bağlıdır. Örneğin; sülfürik asid ve fosforik asid, alkillendirme aracı olarak alken ve alkollerin kullanıldığı ortamda daha etkin katalizörlerdir.

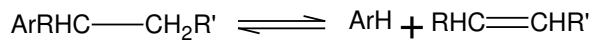
Bor tribromür ve bor triklorür, alkil florürlerle olan alkilendirmede bor triflorüre göre daha fazla tercih edilirler. Bor klorür ve bromür, alkollerin alkilendirilmesinde borat oluşumuna neden olduklarından dolayı kullanılmazlar. Bor halojenürler genellikle alkil klorür ve bromürlerle yapılan alkilendirmelerde başarılı değildirler. Fakat bor florür eğer ortamda bir proton verici ko-katalizör var ise aktivite gösterebilir. Friedel-Crafts alkilendirme reaksiyonunda bir katalizörün seçimi hem substrat hem de alkilendirme aracının aktivitesine bağlı olduğu kadar çözücü, sıcaklık ve diğer koşullara da bağlıdır.

1.5.1.3 Dealkilendirme, Transalkilendirme ve Reversibilite

Alüminyum klorürün etkisi sadece aromatik bileşiklere alkil gruplarının bağlanmasıyla sınırlı değildir. Ayrıca, alkil benzenlerden alkil gruplarının uzaklaştırılması sırasında da kullanılırlar (dealkilendirme). Bundan dolayı Friedel-Crafts alkilendirmelerinin geri dönüşümlü (reversible) olduğundan bahsedilir. Heksametil benzen, alüminyum klorür ile 190-200 °C'de ısıtıldığında metilklorür ve bir hidrokarbon karışımı verir (pentametil benzen, duren, izoduren, trimetil benzen, ksilen, az miktarda benzen ve toluen). Eğer karışımdan kuru hidrojen klorür geçirilirse dealkilendirme daha kolay ve çabuk tamamlanır. 1- ve 4-pozisyonlarında metil grupları içeren metil benzenler alüminyum klorür ile ısıtıldığı zaman alkilendirme ve dealkilendirme aynı anda meydana gelir. Ürün, orijinal alkil benzenden daha fazla ya da daha az sayıda alkil grupları içeren bir hidrokarbon karışımıdır. Örneğin; meziliten, az miktarda toluen ve benzenin yanısıra ksilen ve duren oluşturur.

İki veya daha fazla sayıda karbon atomu içeren alkil grupları, kolaylıkla bir durumdan diğerine ve bir benzen çekirdeğinden diğerine transfer olurlar (molekül içi ve molekül dışı izomerizasyon). Polietil benzenler, benzen ile etil benzeni vermek üzere reaksiyona girerler. İzopropil ve t-butil grupları daha kolay transfer olurlar ve alkil gruplarının yer değiştirmesi meydana gelebilir. Benzer olarak, oda sıcaklığında saf etil benzen ile alüminyum klorür karıştırıldığında düşük verimle benzen ve polietilbenzen oluşur.

Metil grupları bu yer değiştirmelerde çok daha kararlıdır. Örneğin; toluen alüminyum klorür ile kaynatıldığında sadece benzen ve ksilen meydana gelir. Aynı şekilde, ksilen ve benzen alüminyum klorür ile ısıtıldığında az miktarda toluen oluşur. Alkil benzenlerin, benzen ve olefine dissosiyasyonu reversible olarak gösterilir:



Şekil 1.3 Alkil benzenlerin, benzen ve olefine dissosiyasyonu

Jacobsen, metil klorür kullanarak metillendirme yaparken kuru hidrojen klorür gazından yararlanarak metillendirme işlemini geliştirmiştir. Bununla beraber, alkil benzenlerden basınç altında alkil klorür ve hidrojen klorür ile çalışıldığında yüksek verimler elde edilmiştir. Yüksek sıcaklıkta denge alkillendirme yönünde ilerlemiştir.

Sadece benzen değil, substitue benzenler ve naftalenler de substitusyona uğrarlar. Birçok alkillendirme reaksiyonunda sterik engelleme önemli rol oynar. 1948 Yılında Condon, monoalkil benzenlerin propillendirilmesinin sterik etkiler nedeniyle etkilendiğini göstermiştir. Daha büyük alkil grupları propillendirme reaksiyonunu yavaşlatır. Propillendirmenin azalan hızı; toluen > etil benzen > kumen > t-butil benzen olarak bulunmuştur.

Aşağıdaki tabloda alüminyum klorür ile katalizlenen ve nitrometanın çözücü olarak kullanıldığı ortamda, propilen ve benzil klorür ile benzen ve alkil benzenlerin izopropillendirme ve benzillendirme oranları gösterilmiştir.

Çizelge 1.1 İzopropillendirme ve benzillendirme oranları

	İzopropillendirme	Benzillendirme
Benzen	1.00	1.00
Toluen	2.10	3.20
Etil benzen	1.81	2.45
İzopropil benzen	1.69	2.22
t-Butil benzen	1.40	2.08

Bu oranlardaki farklılık, o- pozisyonlarındaki sterik engelleme ile açıklanabilir. m- ve p- pozisyonlarındaki propillendirmenin oranları toluen ve kumen için hemen hemen aynıdır. Kumenin o- pozisyonunun oranı tolueninkinin yaklaşık 1/6'sıdır.

Alkil gruplarının yapısı, direkt alkillendirme ile meydana gelebilecek alkil gruplarının sayısı üzerinde oldukça etkilidir. Metil, etil ve n-propil grupları ile Friedel-Crafts yöntemi kullanılabilirken, izopropil grupları ile zordur.

1.5.1.4 Mono ve Polialkillendirmeyi Etkileyen Faktörler

Friedel-Crafts alkillendirmesi sırasında polisubstitusyona doğru olan eğilim, reaksiyon sırasında başlangıçta oluşan alkil benzenin daha ileri substitusyona olan reaktivitesi ile açıklanmıştır. Ancak bu açıklama 1848 yılında Francis tarafından reddedilmiş ve bir benzen çekirdeğindeki alkil gruplarının daha ileri alkillendirme hızına etkisinin çok az olduğu ispatlanmıştır. Francis, gerçek alkillendirmenin özellikle katalizör tabaka içindeki gibi bir heterojen reaksiyon sisteminde meydana geldiğini ve polisubstitusyonun nedeninin bu

katalizör tabaka ile ilk oluşan ürünün ekstraksiyonu olduğunu belirtmiştir. Polisubstitusyona eğilim, hidrokarbon ve katalizör için uygun bir çözücünün kullanımıyla, hızlı karıştırma, buhar fazında işleme ya da alüminyum klorürün hidrokarbon tabakasında (kısmında) çözüldüğü yeterli sıcaklıktaki bir işleme en aza indirilebilir.

1.6 Aromatik Bileşiklerin Alkillendirilmesinde Kullanılan Alkillendirme Araçları

1.6.1 Alkil Halojenürler

Alkillendirme reaksiyonlarında alkil florürler oldukça reaktiftirler. Ayrıca, alkil florür ile yapılan alkillendirme için en uygun katalizörün bor triflorür olduğu bulunmuştur. Bor triklorür, bor tribromür ve bor triiyodür de kullanılabilir. Ancak bu katalizörler alkil klorür ya da bromürlerle yapılan alkillendirmelerde aktif değildirler.

Toluenin sikloheksil halojenürlerle olan reaksiyonlarının tanımlanması sırasında BF_3 'ün aktif olmadığı ancak toluenin sikloheksil florür ile olan sikloheksilasyonunda oldukça reaktif bir katalizör olduğu saptanmıştır. Bor triflorürün katalitik aktivitesindeki bu keskin farklılıklar BF_3Cl^- ya da BF_3Br^- iyonları ile kıyaslandığında kompleks sırasında meydana gelen BF_4^- iyonunun yüksek kararlılığı ile bağlantılıdır.

Alifatik bileşiklerdeki C-Cl, C-Br ve C-I bağlarının üstündeki C-F bağının yüksek reaktivitesi, karışık halojenürleri içeren bir sistemde C-F bağının tercih edilen oluşumunu olası kılar. Ayrıca alkil klorür ve bromürler de alkillendirme aracı olarak çok kullanılan halojenürlerdir. Alkil iyodürler, alkillendirme reaksiyonlarının bozunmasına ya da yan reaksiyonların meydana gelmesine eşlik ettiklerinden çok az kullanılırlar.

Alkillendirme, tersiyer ve benzil halojenürlerle çok kolay, sekonder ve primer halojenürlerle daha zor meydana gelir.

Alkil halojenürlerin relativ reaktivitesi halojen atomuna da bağlıdır. Örneğin alüminyum klorür ile katalizlenen alkillendirmelerde aktivite; florür > klorür > bromür > iyodür sırasını izler. Aynı reaktivite, benzenin sikloheksil ve sekonder oktil halojenürlerle olan alkillendirilmesini katalizleyen hidrojen florürde bulunmuştur. Florürler dışındaki halojenürlerle Fiedel-Crafts reaksiyonlarında katalizör olarak bor florür kullanma girişimleri başarılı olmamıştır. BF_3 varlığında alkil halojenürler ile aromatik bileşiklerin alkillendirilmesi mümkün değildir.

Bununla beraber, Hennion, BF_3 'ün az miktarda su, alkol ya da diğer polar bileşiklerle (ko-katalizör) kullanıldığı zaman alkil klorürler ya da bromürlerle aromatik hidrokarbonların alkillendirmesinin hızlandığını ve yüksek verimlerle alkil substitue aromatik bileşiklerin elde

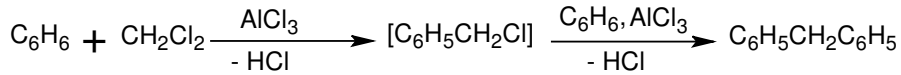
edildiğini göstermiştir (Hennion, G.F., Kurtz, R.A., 1943). Bu reaksiyon ilk olarak benzen ve toluen ile çalışılmıştır. Benzen ve toluenin tersiyer halojenürlerle ve benzil klorürle çok kolay alkillendirildiği saptanmıştır. Sekonder alkil halojenürler düşük verimlerle alkillendirme ürünlerini verirler. Fakat bu verim sulu bor triflorür çözeltisine sülfürik asid ilavesiyle arttırılabilir. Genelde primer alkil klorür ve bromürler atmosfer basıncında ve bor triflorür varlığında alkillendirilmiş aromatik hidrokarbonları çok zor verirler.

Alkil halojenürler ile yapılan alkillendirme reaksiyonlarında az miktarda katalizöre ihtiyaç vardır. Olefinlerle yapılan alkillendirmede de durum aynıdır. Ancak alkol, ester, eter gibi alkillendirme araçları ile yapılan çalışmalarda katalizörün aşırısını kullanmak gerekir (alkoller ile katalizörün reaksiyonu ve kompleks oluşumu nedeniyle).

Bor triflorür ve hidrojen florürler olefin ve alkoollerle olan alkillendirme reaksiyonlarında oldukça aktif katalizörlerdir. Bu katalizörlerle reaksiyonun oluşumu rengin yok olması ya da reçinemi ürünlerin meydana gelmesiyle tanımlanır.

Friedel-Crafts alkillendirmesinin kolaylığı aromatik bileşiğin yapısına göre de değişir. Hidrokarbonlar, aril halojenürler, fenoller ve aril eterler alkillendirmede en çok kullanılan bileşiklerdir. Basit azot bileşikleri ile Friedel-Crafts reaksiyonunu kullanma girişimleri azot atomunun ortaklanmamış elektron çifti ve katalizör ile reaksiyonu nedeniyle pek başarılı olmamıştır.

Friedel-Crafts alkillendirmesi uygulamalarında di- ve polihalojenürler de kullanılmıştır. Ancak halojen atomlarından biriyle reaksiyon ilerlemiştir. Alüminyum klorür varlığında metilen klorür ile benzen reaksiyonu, ara ürün olarak benzil klorür oluşumunu takiben difenilmetanı verir:



Şekil 1.4 Alüminyum klorür varlığında metilen klorür ile benzen reaksiyonu

1.6.2 Alkenler

Katalizör olarak alüminyum klorürün kullanıldığı olefinlerle, aromatik hidrokarbonların alkillendirmesi ilk olarak 1879 yılında Bolshon tarafından çalışılmıştır. Olefinler, ucuzlukları ve elde edilme kolaylıkları nedeniyle endüstride çok kullanılan alkilendirme araçlarıdır. En çok kullanılanları etilen, propen ve butendir.

Son yıllarda dodesen gibi propenin tri-, tetra-, ve pentamerleri deterjanlar için başlangıç maddesi olan alkilatların (dodesil benzen) hazırlanmasında yer alan alkenlerdir. Olefinler, kolayca ve pahalı olmayan şekilde (doğrudan) petrol krakinginden elde edilebilirler. Genelde yüksek molekül ağırlıklı ve dallanmış zincir yapısı içeren olefinler (amilen ve t-butil türevleri gibi) propen ve etilene göre daha kolay reaksiyona girerler. Asid katalizörler varlığında olefinlerin polimerizasyona karşı eğilimi olduğu için reaksiyon sırasında aromatik bileşiğin aşırısı kullanılır. Olefinlerle alkilendirmede Lewis-Bronsted Lowry asidleri katalizör olarak aktiftir. Alüminyum klorür ya da bor triflorür gibi bir Lewis asid katalizörü varlığında alkilasyonu başarmak için bir ko-katalizöre ihtiyaç vardır. Ko-katalizörsüz reaksiyon meydana gelmez. Olefinle alkillenmede az miktarda katalizör gereklidir. Endüstride, etilen ile benzenin etilasyonu çok sık yapılmakta ve oluşan stiren birçok amaçla kullanılmaktadır.

İlk olarak, Ipatieff tarafından benzen ve diğer aromatik bileşiklerin, olefinlerle sülfürik asid ya da fosforik asid katalizörlüğünde alkilendirilebileceği gösterilmiştir (Ipatieff, V.N., Grosse, A.V., 1936).

Böylece benzenin alkilendirilmesi için dodesen, nonen, okten, penten, buten, propen ve etilen sıkça kullanılmıştır. Benzen, toluen ve ksilen, alüminyum klorür katalizörlüğünde olefinlerle alkilendirilir.

Polimerizasyon, izomerizasyon ve dealkilendirme nedeniyle alüminyum klorürün ürün üzerine etkisi çeşitlidir. Alüminyum klorür kadar etkili olmasa da sülfürik asid de bir başlatıcı olarak kullanılır. Alkil aromatik bileşiklerin eldesinde istenmeyen ürünler ele geçer.

Benzen homologları, polinükleer hidrokarbonlar, fenoller ve fenol eterler genellikle olefinlerle alkilendirmede benzenden daha kolay reaksiyon verirler. Alüminyum klorür varlığında benzen ile daha yüksek molekül ağırlıklı olefinlerin reaksiyonunda, olefinin yarılması alkilasyonu kolaylaştırır. Örneğin, di-izobutenin yarılmasını takiben t-butil benzen ve di-t-butil benzen bileşikleri oluşur.

Fenollerin alkilendirilmesinde alüminyum tozu son derece etkili olmuştur. Alüminyum ve fenolün önce alüminyum fenolat oluşturduğu sanılır. Bu tip alkilendirmede genellikle o-izomeri yüksek verimle meydana gelir. Fenol eterler de olefinlerle alkilendirilir. Örneğin; m-krezol metil eter izobuten ile t-butil-m-krezol metil eteri verir.

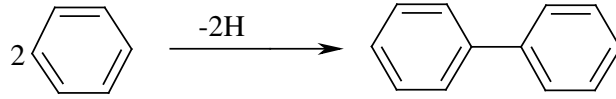
1.7 Aromatik Bileşiklerin Arillendirilmesi

Friedel-Crafts tipi reaksiyonlarda aromatik bileşiklerin arillendirilmesi üç şekilde olabilir:

- 1) Aromatik bileşiklerin dehidrojenerasyon kondenzasyonu (Scholl reaksiyonu)
- 2) Aril halojenürlerle arillendirme
- 3) Diazonyum halojenürlerle arillendirme

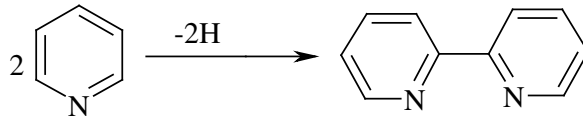
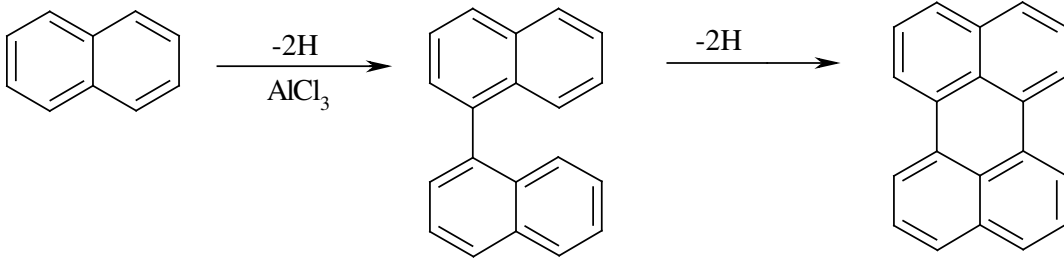
1.7.1 Scholl Reaksiyonu

Güçlü Friedel-Crafts katalizörlerinin etkisi altında aril çekirdeğin dehidrojenerasyon kondenzasyonu gerçekleşir. Friedel-Crafts, benzen ve alüminyum klorürden bifenil oluşumunu gözlemlemişlerdir. İki halka hidrojeninin eliminasyonu katalizör etkisiyle bir aril-aril bağının oluşumunu sağlar ki bu reaksiyon Scholl reaksiyonu olarak bilinir. Bu kondenzasyonlar hem molekül içi hem de moleküller arası yolla meydana gelebilir:



Şekil 1.5 Scholl reaksiyonu

Örneğin; naftalenden perilen ve piridinden de 2,2'-dipiridinil izole edilir:



Şekil 1.6 Perilen ve 2,2'-dipiridinil'in izole edilmesi

1.7.2 Aril Halojenürler ile Arillendirme

Aromatik C-halojen bağları genellikle reaktif değildir ve bu nedenle elektrofilik arillendirme aracı olarak Friedel-Crafts reaksiyonlarında kullanılabilir.

Alüminyum klorürlü ortamda benzenin p-florofenol ile olan kondenzasyonu hidroksibifenilleri verir. Halkaya bağlı florür, brom ya da klorürden daha kararlıdır.

1.7.3 Diazonyum halojenürler ile Arillendirme

Aromatik hidrokarbonlar ve alüminyum klorür ile benzendiazonyum klorürün, Friedel-Crafts reaksiyonlarıyla ilk çalışmaları 1893 yılında Mahlav ve Berger tarafından yapılmıştır:

- 1) Reaksiyona benzendiazonyum klorür ile substitue fenil grupları ve azobenzen oluşur.
- 2) Reaksiyonda azotun yarılmasıyla bifenil elde edilir.
- 3) Reaksiyonda koşullara bağlı olarak diazonyum klorür yarılarak klorobenzen oluşabilir.

Toluen, bifenil ve naftalenin fenillendirilmesi benzendiazonyum klorür ve $AlCl_3$ ile başarılmıştır. Toluen, o- ve p-metilbifenilin karışımını, bifenil ise p-terfenil bileşiğini verir. Naftalenden ise α - ve β -fenilnaftalen meydana gelir. Bütün durumlarda benzendiazonyum klorürün yarılmasından ileri gelen klorobenzen ortamda bulunur.

1.8 Aromatik Bileşiklerin Alkillendirilmesinde İzomerizasyon

1.8.1 Reaksiyonun yapısı

Friedel-Crafts alkillendirilmesinin en belirgin özelliği, alkillendirme sırasında alkil gruplarının yer değiştirmesidir. Örneğin; benzenin alüminyum klorür varlığında n-propil klorür ile alkillendirilmesi n-propil benzen ve izopropil benzen (kumen) oluşumuna yol açar. Aynı şekilde, n-butil klorür ile alkillendirme n-butil benzen ve sek-butil benzen karışımını verir. Benzen izobutil klorür ile reaksiyonu ise sadece ter-butil benzenin izole edilmesiyle sonuçlanır. Alkillendirme sırasında alkil gruplarının çevrilme eğilimi; primer \rightarrow sekonder \rightarrow tersiyer sırasını izler. Normal koşullar altında, alkil gruplarının çevrilmesi önce bir hidrojen atomunun göç etmesiyle başlar ve C iskeletinde bir değişiklik olmaz. Daha kararlı karbonyum iyonları ile izomerizasyon kolaylıkla meydana gelir. Bununla beraber, yine koşullara bağlı olarak bir n-alkil halojenür ya da bir n-alkol iyonizasyon meydana getirmeksizin sadece polarize kovalent kompleks oluşturma yeteneğine sahiptir. İzomerizasyon engellenebilir ve n-alkil benzen oluşabilir.

Friedel-Crafts şartlarında iki farklı tip izomerizasyon meydana gelebilir. Birinci tip; Friedel-Crafts reaksiyon koşullarında çevrilmeye uğrayabilen ve genellikle dallanmış izomere dönüşen alkilendirme aracı içerir. İkinci tipte ise; alkilendirilmiş aromatik bileşiklerin çevrilmesi söz konusudur. Örneğin; 2,2-dimetil-4-n-butil benzen, 1,3-dimetil-5-sek-butil benzene izomerize olur ve bu alüminyum klorür etkisi altında 1,3-dimetil-5-ter-butil benzene dönüşür.

1.8.2 Reaksiyonun ilerleme yönü

Dialkil benzenlerin izomerizasyonu, termodinamik kararlılığa bağlı olarak m-izomer yönünde sonuçlanır.

Alkil gruplarının izomerizasyonu disproporsiyonlaşma ile beraber ilerler. Moleküller arası izomerizasyon, mono alkilat üretecek alkilendirme araçları kullanarak daha dallanmış benzen eldesine olanak sağlar. İzomerizasyon katalizörün aşırısı ile engellenebilir. Az miktardaki BF_3 ile ksilenlerde denge % 18 o-, % 60 m-, % 22 p-ksilen şeklindedir. Aşırı BF_3 ile ürün % 100 m- izomeridir. Asid tabakadaki reaksiyon ve hidrokarbon tabaka ile değişim, hidrokarbon tabaka dengeye gelince oluşur fakat aşırı BF_3 ile bütün ksilenler karışım halindedir. Bu karışımda m-ksilen diğerlerine göre daha kararlıdır. Hızlı bir destilasyon veya su buharı ile uzaklaştırma işlemleriyle katalizörün ortamdaki alınmasıyla % 100 oranında m-ksilen meydana gelir.

Güçlü asid katalizörle izomerizasyon ılımlı olarak ilerler. 100 °C'den daha az bir sıcaklık metil grupları için yeterlidir; etil grupları oda sıcaklığında, izopropil ve t-butil grupları -80 °C'de geç eder. Bu koşullar altında alkil grupları sağlam kalır. Silika-alümina gibi daha zayıf bir katalizörle daha yüksek sıcaklıklar gerekir. Bu koşullarda alkil grupları ya büyür ya da bölünür. Örneğin; heksametil benzen grupları 344 °C'de butil gruplarına dönüşür.

İzomerizasyon ve disproporsiyonlaşmanın bütün durumlarda meydana gelebileceği bilinmelidir. Genellikle ne bağlanan grupların konfigürasyonu ne de çekirdek içindeki yönelmeler önceden bilinebilir.

Friedel-Crafts alkilendirmelerinde reaksiyon kinetik kontrollü yapılmalıdır. Bu çevrilme reaksiyonları termodinamik kontrollü prosesler olarak bilinir ve yüksek sıcaklıklar gerekir. Bir alkil grubunun izomerizasyonu başlangıç maddesinin ve oluşan ürünün kararlılığına bağlıdır.

1.9 Alifatik Bileşiklerin Alkillendirilmesi

Friedel ve Crafts'ın alüminyum klorürle katalizlenen reaksiyon sistemlerini alifatik bileşiklere de uygulamalarına rağmen son yıllara kadar bu alan ilgi çekmemiştir. Ipatieff ve arkadaşları bu alan üzerine eğilerek çok sayıda alifatik alkilatların hazırlanması için yeni yöntemler geliştirmişlerdir (Ipatieff vd., 1936).

1.9.1 Alkanlar

1936 Yılında Ipatieff, katalizör olarak yine alüminyum klorür kullanarak olefinler ile izoparafinlerin alkilasyonunu başarmıştır. Alüminyum klorürün yardımıyla metan ve etan dışında olefinlerle normal ve izo yapısındaki bütün alkanları alkillendirmek mümkündür. Bununla birlikte reaksiyona, polimerizasyon ve zararlı alkillendirme gibi yan reaksiyonlar eşlik eder. Bunun nedenlerinden biri, oktandan daha aşağı sayıdaki alkanların alkillendirilmesinde katalizör olarak proton asidlerinin kullanılmasıdır.

Alkanlar ve özellikle izoalkanlar, alüminyum halojenürler, bor triflorür, zirkonyum klorür, hidrojen florür, sülfürik asid ve fosforik asid gibi katalizörlerin varlığında alkenler ile etkileşime girerler.

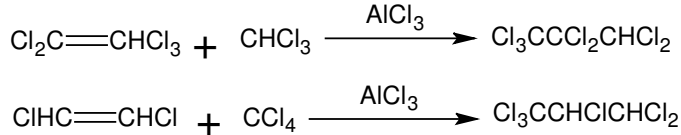
Reaktanların yapısına bağlı olarak katalitik alkilasyonlar -30 ile 100 °C arasında gerçekleştirilir ve basınç 1-50 atm. arasındadır. Basıncı, likid fazda reaktanların bir kısmının bulunabilmesi nedeniyle yüksek tutmak gerekir. Birçok katalizör kullanılmasına rağmen en ilginç olanlar alüminyum klorür, sülfürik asid ve hidrojen florürdür. Dallanmış alkanlar yüksek oktan sayısına sahiptir. Bir izoalkanın olefin ile alkillendirilmesi, çeşitli yan reaksiyonlar nedeniyle kompleks reaksiyon olarak ilerler.

Alüminyum klorür gibi sülfürik asidle de alkillendirme reaksiyonu izomerizasyon ve kraming ile beraber ilerler. Hidro ve dehidro-polimerizasyonları, olefinlerle birlikte alkanların alkilasyonuna eşlik eder.

1.9.2 Alkenler

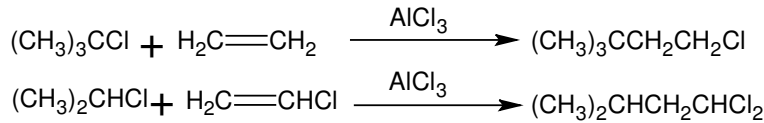
1.9.2.1 Alkil Halojenürlerle

Polihaloalkanlar Friedel-Crafts katalizörleri varlığında polihaloalkanlarla (kloroform, karbontetraklorür gibi) alkillendirilebilirler.



Şekil 1.7 Polihaloalkenlerin polihaloalkanlarla alkilendirilmesi

Schmerling, alkenlerin basit alkil halojenürlerle katalizör etkisi altında alkilendirilebileceğini göstermiştir. Reaksiyon koşulları ayarlanarak özellikle polimerizasyon minimuma indirgenir. Alüminyum klorür gibi daha aktif katalizörler ile $-30-0$ °C arası çalışılır. Daha az aktif olanlarla (ZnCl₂ gibi) 100 °C'ye kadar çalışılabilir:

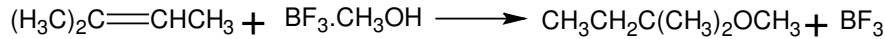


Şekil 1.8 Alkenlerin alkil halojenürlerle alkilendirilmesi

1.9.2.2 Alkollerle

Alkollerin alkenlerle reaksiyonu sonucu eterler oluşur. Alüminyum klorür ve sülfürik asid en çok kullanılan katalizörlerdir.

Primer alkoller, sekonder alkollerden daha uygundur. Tersiyer alkoller az reaktiftir. Düşük molekül ağırlıklı alkoller tersiyer karbon atomları içeren olefinlerle atmosfer basıncında ve 100 °C'nin altında bor triflorür etkisiyle reaksiyon verirler. Bu tür reaksiyonlar, bor triflorür ile koordinasyon bileşiği oluşturan alkollerle daha kolay ilerler. Örneğin; 2-metil-2-buten, CH₃OH.BF₃ ile metil-t-amil eter oluşturur:



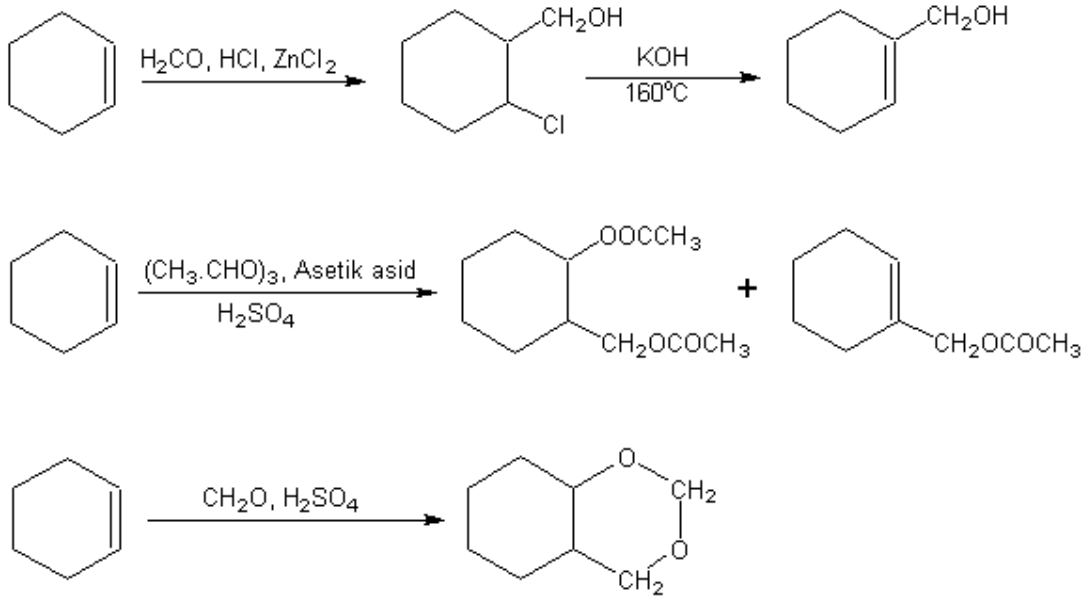
Şekil 1.9 Metil-t-amil eter oluşumu

1.9.2.3 Karbonil Bileşikleriyle (Prins Reaksiyonu)

1919 Yılında Prins, alkenlerin, asid katalizör varlığında formaldehidle reaksiyona girerek 1,3-glikollerini ya da doymamış alkollerini verdiğini keşfetti. Reaksiyonda mineral asitler (sülfürik

veya fosforik asid gibi) veya Lewis asid katalizörleri (çinko klorür, kalay klorür gibi) kullanılır.

Prins reaksiyonunda, koşullara bağlı olarak doymamış alkoller yerine diasetatlar ya da dioksanlar elde edilebilir (Smith vd., 1966; Coffey, S., 1971; Olah, G.A., 1973; Coffey, S., 1974; March, J., 1985; Carey vd., 1991;).



Şekil 1.10 Prins reaksiyonu

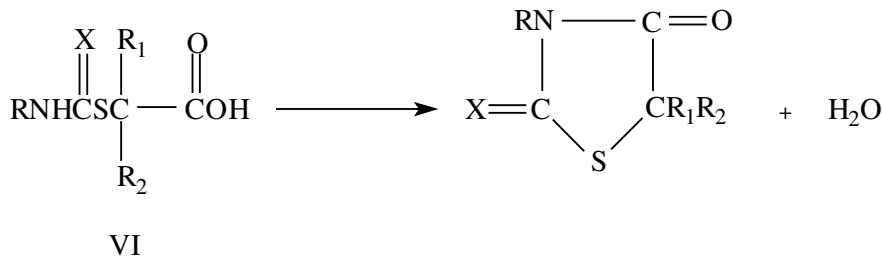
2. 4-TİYAZOLİDİNONLAR

2.1 4-Tiyazolidinonların Sentez Yöntemleri

4-Tiyazolidinonlar asiklik bileşiklerin siklizasyonu ya da substitue tiyazolidin türevlerinin uygun şekilde dönüşümleriyle sentezlenmektedirler.

2.1.1 Asiklik bileşiklerin siklizasyonu

Halka kapanması reaksiyonlarında, asiklik araürün, 4-tiyazolidinon halkasını oluşturacak 1 ve 5, 1 ve 2 ya da 2 ve 3 no.lu atomları arasındaki reaksiyonla meydana gelmektedir. Birçok sentezde genellikle izole edilemeyen ara ürün, uygun bir şekilde alkanolik asit, asidin tuzu ya da esteri haline geçer ve azot atomuna bağlı hidrojen ve asid grubu; örneğin tiyazolidin halkasının 3. ve 4. atomları arasında halka kapanması meydana getirir.



Şekil 2.1 3. ve 4. atomlar arasında halka kapanması

Çözeltide S-karboksimetil ditiyokarbamat (formül VI: R=R₁=R₂=H; X=S) rodanine dönüşür. Reaksiyon monomoleküler olup hız sabiti K= 0.19.10⁻³ dür. Soğuk ortamda yapılan bu reaksiyonda, asidin esterinin alkol ile kondense edilmesi sonucu halka oluşumu sağlanabilir.

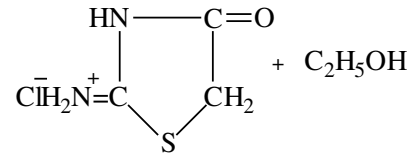
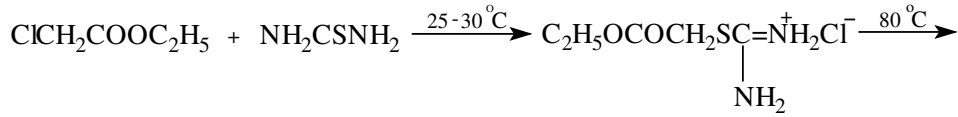
Rodanın serilerinin sentezinde, 2-pozisyonunda karbon atomu ve azot atomu halka kapanmasını sağlamak için çalışmalar yapılmış; ancak başarılı olunamamıştır (Brown, 1961). 2-Aril- ve 2-alkil-4-tiyazolidinonların oluşmasında, tiyazolidin halkasının 1 ve 2 ya da 2 ve 3 no.lu atomları arasında halka kapanması gözlenir. Eğer bu reaksiyonlarda α-haloalkanoik asit, kloroasetik asidden daha etkin ise R₁ ve R₂ alkil ya da aril grupları ya da onların substitue türevleri olacaktır.

2.1.2 α -Halo- ya da α -hidroksialkanoik asidlerin, α,β -doymamış asidlerin ve türevlerinin reaksiyonları

Araürün olarak oluşan asiklik bileşimini elde etmek için genel bir yöntem, α -karbon atomunda bir halojen atomu, bir hidroksi grubu ya da bir çifte bağ bulunduran asidlerle ya da bunların türevleriyle reaksiyonu gerçekleştirmektir.

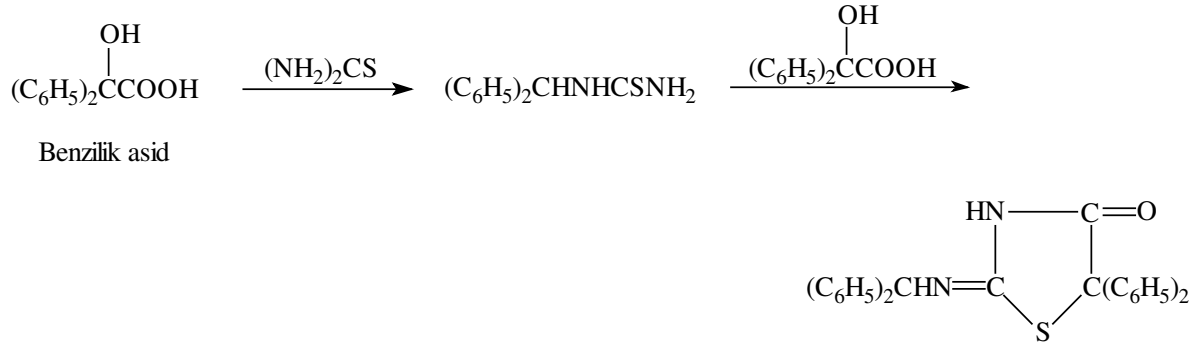
2.1.2.1 Tiyöüre ve türevleriyle yapılan reaksiyonlar

Tiyöüre ya da N-substitue tiyöürelere α -kloroasetik asid ya da bu asidin esteri veya amidiyle reaksiyonu sonucu 2-imino-4-tiyazolidinonlar oluşmaktadır. Eğer sıcaklık 25-30 °C de korunursa; esas ürün olan izotiyouronyum tuzunun oluşumuna kadar reaksiyon doğrudan ilerlemektedir. Reaksiyon etanolle kaynatılarak gerçekleştiği zaman halkalanma meydana gelmektedir (Speziale, 1958):



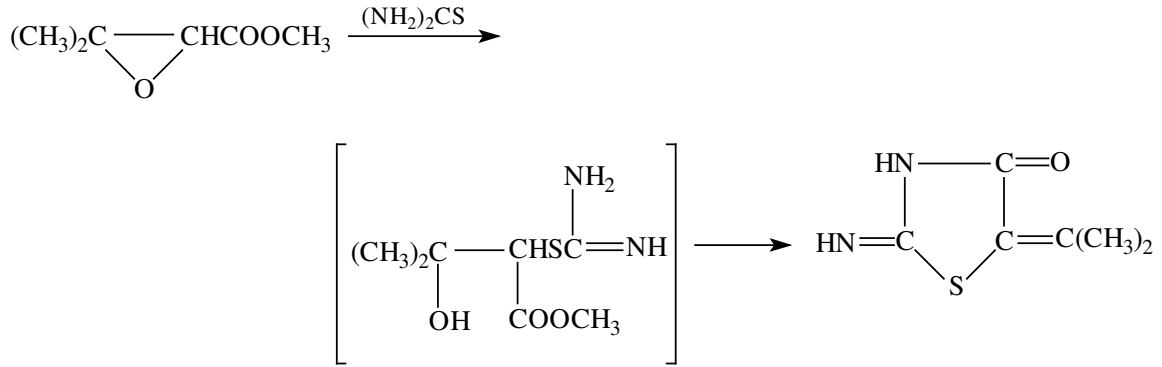
Şekil 2.2 2-imino-4-tiyazolidinonların oluşumu

Tiyöüre aynı zamanda α -hidroksi asidlerle de reaksiyon verir. Örneğin 2-etil-2-hidroksibutanoik asid kullanmak suretiyle elde edilen ürün 5,5-dietil-2-imino-4-tiyazolidinon'dur. Benzilik asidle elde edilen reaksiyon ürünlerinden biri 2-benzhidrilimino-5,5-difenil-4-tiyazolidinon'dur.



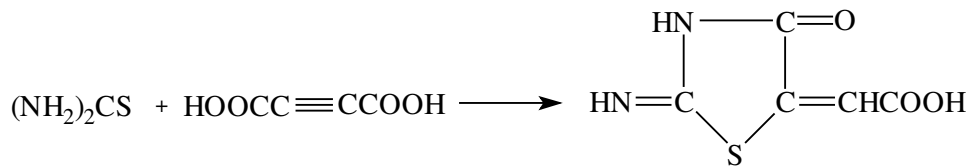
Şekil 2.3 Tiyöre'nin benzilik asid ile reaksiyonu

Glisik asidin esterleri tiyöre ile oda sıcaklığında yavaş bir şekilde reaksiyona girer ve izole edilemeyen araürün metanol ve suyun ayrılmasıyla halkalı bir yapıya dönüşür (Brown, 1961).



Şekil 2.4 Tiyöre ile glisik asid esterinin reaksiyonu

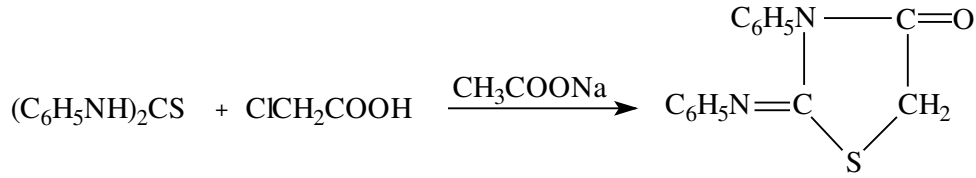
Asetilen karboksilik asidler ve bunların dimetil esterleri de tiyöreyle reaksiyon verir. Dimetilasetilendikarboksilat ile 5-karbometoksi-2-imino-4-tiyazolidinon oluşur (Mushkalo ve Yangol, 1956).



Şekil 2.5 5-karbometoksi-2-imino-4-tiyazolidinon oluşumu

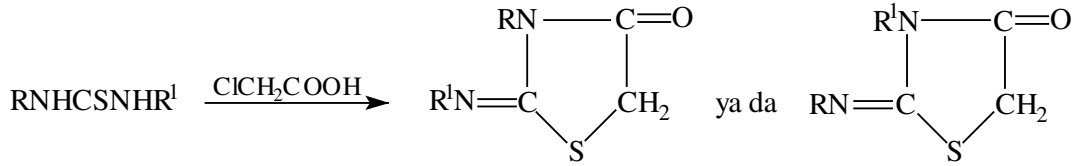
Her iki azot atomunda aynı substituenti içeren 1,3-disubstitue tiyörelere, α -haloalkanoik asidlerle ya da esterleriyle birleşerek 3-aril(alkil)-2-aril(alkil)imino-4-tiyazolidinonları

oluştururlar. İmin grubu reaksiyon kabına eklenen susuz sodyum asetat ya da piridin ve asid hidrolizine karşı duyarlıdır (Brown, 1961).



Şekil 2.6 3–aril(alkil)–2–aril(alkil)imino–4–tiyazolidinonların oluşumu

Tiyüenin azot atomlarına bağlı substituentlerin farklı olması ise iki izomer oluşumuna neden olmaktadır (Brown, 1961).



Şekil 2.7 İzomer oluşumu

2.2 4–Tiyazolidinonların Fiziksel Özellikleri

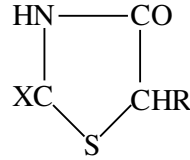
3–Konumunda substituent içermeyen 4–tiyazolidinonlar genellikle katıdır, bozunarak erirler; fakat azota bir alkil grubunun bağlanması erime noktasını düşürür, bazen bir yağ bileşiği meydana gelebilir. Alkil ya da aril substituentleri içermeyen 4–tiyazolidinonlar bir dereceye kadar suda çözünür. 25 °C’de rodaninin sudaki çözünürlüğü litrede 2.25 g’dır. Bazı düşük molekül ağırlıklı 4–tiyazolidinonlar sudan kristallendirilebilir.

Bu tür bileşiklerden bir kısmı için dipol momentler saptanmıştır; örneğin 2,4–tiyazolidindion için 2.03 D; rodanin için 2.20 D; 3–etilrodanin için 1.75 D gibi (Brown, 1961).

2.3 4-Tiyazolidinonların Stereokimyası

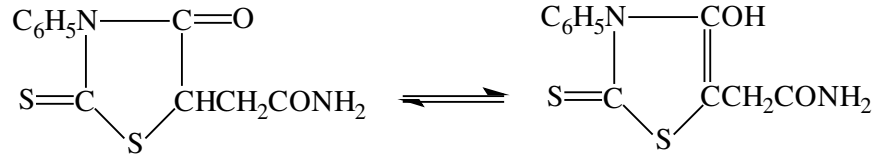
2.3.1 Optik İzomeri

Asimetrik bir metilen karbon atomuna sahip psedotiyohidantoin türevleri için optik izomerinin varlığından söz edilebilir:



Şekil 2.8 Psedotiyohidantoin

Rodanin serilerinde, aktif di(α -karboksietil)tritiyokarbonatın amonyak ile reaksiyonu inaktif 5-metilrodanin'i verir. *l*-Bromosuksinamidik asid ve amonyum fenilditiyokarbamat inaktif 5-karboksamidometil-3-fenilrodanin'i oluştururken, anilin ile meydana gelen ürün ise 5-metil-3-fenilrodanin'dir. Halkalı ürünlerde optik aktivitenin kaybolması tautomerik oluşumlar arasındaki dengenin çok hızlı kurulmasına bağlanabilir:



Şekil 2.9 Tautomerik oluşumlar arasındaki denge

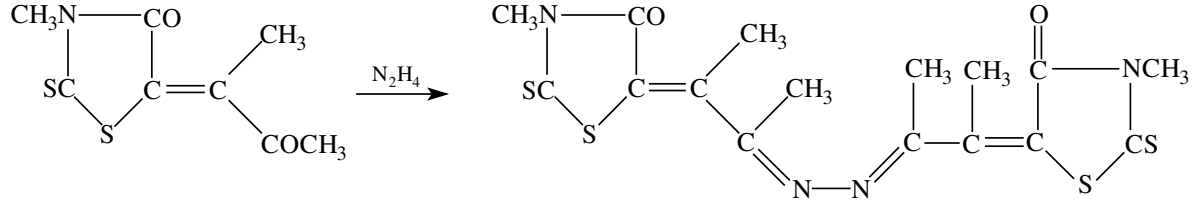
Metilen karbon atomundaki her iki hidrojen atomu alkil ya da substitue alkil gruplarıyla yerdeğiştirdiğinde tautomerizasyon olasılığı ortadan kalkmaktadır. İnaktif rodanin türevleri rasemik asidlerden elde edilirken, optik olarak aktif rodanin türevleri karşılıklı olan aktif α -haloalkanoik asidlerden elde edilirler (Brown, 1961).

2.3.2 Geometrik izomeri

4-Tiyazolidinonların 5-substitue metiliden türevlerinin geometrik izomerleri teorik olarak mümkündür; fakat iki izomere sahip sadece birkaç örnek verilebilir. Bu iki izomer cis- ve trans- olarak bilinir ve izole edilebilirler. 3-Sikloheksil-5-(1-etoksietiliden)rodanin, çinko klorür ve susuz hidrojen klorür varlığında merkaptanlarla erime noktaları ve çözünürlükleri

birbirinden tamamıyla farklı iki izomer oluşturur. 3-Benzil- ve 3-karbetoksimetil türevlerinin benzer şekilde muamelesi de iki izomer verir.

Birkaç bileşikte trans konfigürasyonunun varlığı spesifik olarak ispatlanmıştır. 3-Metil-5-(3-oksobut-2-iliden)rodanin ve hidrazinin reaksiyonundan halkalı yapıdan ziyade bir ketazinin oluşumu rodanin türevinin trans konfigürasyonu temel alınarak açıklanmıştır (Brown, 1961).



Şekil 2.10 3-Metil-5-(3-oksobut-2-iliden)rodanin ve hidrazinin reaksiyonu

2.4 4-Tiyazolidinonların Spektroskopik Çalışmaları

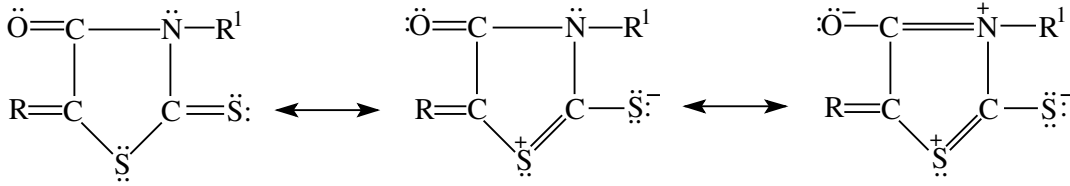
2.4.1 UV ile yapılan incelemeler

Rodaninin 3-substitue türevleri ve 5-alkil türevlerinin alınan UV spektrumlarında 250 m μ ve 290 m μ bölgesinde karakteristik pikler gösterdiği ve bu piklerin aşağıdaki şekilde tayin edildiği saptanmıştır:

- Tiyon grubuyla konjugasyonda C-N bağına ve ditiyoester gruplarına göre
- Tiyon ve amid gruplarına göre

5-Pozisyonunda doymamışlık, rodanin piklerinin pozisyonunun batokromik olarak kaymasına sebep olur. 5-Benzilidenrodaninin, rodanin ve aromatik kısımları arasında vinil gruplarının konması, 25 m μ daha uzağa batokromik olarak kaymasına sebep olur (her vinil grubunun yüksek yoğunluktaki piki 376 m μ 'dur). Eğer aromatik kısım bir metoksi substituenti içeriyorsa aynı etki oluşur (Brown, 1961).

5-Benzilidenrodaninde ise batokromik kayma, 4-tiyazolidinon halkasının kükürtünde bir pozitif yükün elde edilmesiyle meydana gelen rezonans oluşumlarına bağlanmaktadır.



Şekil 2.11 5–Benzilidenrodaninde rezonans oluşumları

2.4.2 IR ile yapılan incelemeler

IR spektroskopisi, 4–tiyazolidinon bileşiklerinin yapılarının belirlenmesinde çok sık kullanılır. Karbonil piki, genellikle 1760 cm^{-1} ve 1650 cm^{-1} arasında bulunan güçlü ve karakteristik bir piktir. 2,4–Tiyazolidindionlar bu bölgede iki pik verirler. Rodanin türevlerinde 5–pozisyonunda bulunan doymuş bir alkil grubu, 4–karbonil grubunun sebep olduğu pikin pozisyonunda önemli bir etki yapmaz; fakat 5 no.lu karbon atomundaki doymamışlık, karbonil grubuyla konjugasyonu başlatır ve bunun sonucu bir batokromik kayma oluşur.

4–Tiyazolidinonlar, azot atomuna hidrojen bağlanması sonucu $3100\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$ deki bölgede N–H gerilmesi nedeni ile absorpsiyon gösterirler. Rodanin türevlerinde $1100\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ arasında bulunan güçlü bağlar, C=S grubunun tayin edilmesinde yardımcıdır (Brown vd.,1959).

2.5 4–Tiyazolidinonların Önemi

2.5.1 Antimikrobiyal, insektisid ya da parasitikal olarak etkileri

–NHCSNH– grubunun ya da tautomerisinin tuberkulostik aktivite gösterdiği kaynaklarda ifade edilmiştir. Tiyöüre grubu içeren çok sayıda tuberkulostik aldehid ya da keton tiyosemikarbazonlar, molekülün heterosiklik kısmında 2,4–tiyazolidindion’un bulunduğu 2–hidrazonlara dönüşürler (Ratsimamanya vd., 1953).

Hidrazon kısmındaki R grubunun ($R^1=H$) çeşitli etkileri araştırıldığında ise o–hidroksifenil grubunun güçlü aktivite gösterdiği ve $0.5\text{--}1\text{ }\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarda Mycobacterium tuberculolisis kültürünün gelişmesine engel olduğu gözlemlenmiştir. Bu grubun aktivitesi p–pozisyonuna bir hidroksi grubunun, bir klor atomunun ya da bir ester grubunun

eklenmesiyle artabilir. Fenolik grubun bir allil etere dönüşmesi ya da $R^1=H$ yerine $R^1=CH_3$ grubunun gelmesi ya da 4-tiyazolidinon halkasında azota bağlı hidrojen yerinde alkil ya da aril grubunun bulunması ise aktiviteyi azaltır (Fujikawa vd., 1958).

3-Aril-2-arilimino-4-tiyazolidinonların da antituberkulostik etkileri saptanmıştır. İzoamoksifenil grubuna üç ya da altı karbon içeren bir alkoksi grubu bağlandığında in vivo aktivitede artış gözlemlenmiştir (Mizzoni, 1958).

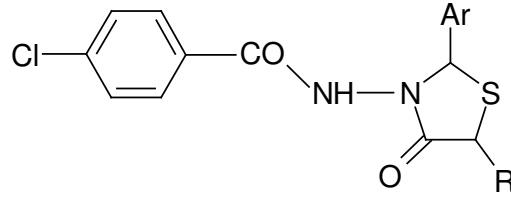
2-(p-Aminobenzensulfonilhidrazino)- ve 2-(p-aminobenzensulfonilimino)-4-tiyazolidinon bileşiklerinin *M. tuberculosis*'e karşı aktiviteleri kıyaslandığında ilk bileşiğin daha etkili olduğu saptanmıştır. Diğer benzer bileşiklerde de 2-hidrazino grubu; 2-imino-, 2-tiyono- ve 2-okso- grubundan çok daha etkilidir. 2-Aroilhidrazino-4-tiyazolidinonlar arasında yapılan incelemede ise 4-klorofenil- ya da 4-piridil- gibi aromatik grup içerenlerin daha aktif olduğu belirlenmiştir (Taniyama vd.,1955). Aril grubunun fenil-, p-nitrofenil- ya da 4-piridil- olduğu bazı 3-aroilaminorodaninlerin 0.5 mg/mL konsantrasyonlarında *M. tuberculosis* kültürünün büyümesini azaltıcı etki gösterdiği açıklanmıştır. 3-Aminorodaninin ariliden türevlerinin in vitro tuberkulostik aktivitesi test edilmiş ve en aktif maddeler olan 3-(o-hidroksibenzilidenamino)rodanin ve 3-amino-5-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden) rodanin'in farelerde denenen tuberkuloza karşı hiçbir etki göstermediği bulunmuştur (Brown, 1961).

Sulfanilamid ve türevlerinin antibakteriyel aktiviteleri bu grubun 4-tiyazolidinonlara eklenmesiyle ortaya çıkmıştır. Metilen karbon atomunda çeşitli alkil grupları içeren 2-sulfanilamid-2-tiyazolidin-4-on'ların çeşitli bakterilere karşı aktivite gösterdiği ispatlanmıştır (Cooper vd., 1941).

Azot atomunda hidrojen içeren rodanin ve türevleri fungusid olarak patent almıştır. Ayrıca azot atomuna bağlı bir hidrokarbon bulunduran rodanin türevleri de kullanılmaktadır. 3-Fenilrodanin ve onun substitue fenil türevleri de bazı fungusilerin büyümesini engellemektedir (Alvord, 1934).

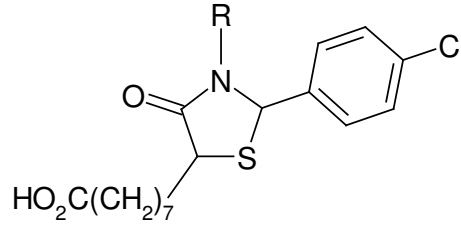
Benzen halkasının p-pozisyonunda metoksi, kloro, bromo ya da asetil grubunu içeren 3-fenilrodaninler *A. niger*'in gelişmesini engellemektedir. 3-Fenilrodaninler gram-pozitif bakteri (*B. subtilis*) ya da gram-negatif bakteri (*E. coli*)'ye karşı çok az aktivite gösterirken, 3-(p-klorobenzil)-, 3-(3,4-diklorobenzil)- ve 3-(2-metiltiyobenzil)rodaninler 2.5 ppm'de *B. subtilis* kültürünün gelişmesini tamamen engellerken, 3-(p-fluorobenzil)rodanin'de 5 ppm'de *E. coli*'nin gelişmesini önlemektedir (Brown, 1956).

2–aril–3–(4–klorobenzimido)–5–substitue 4–tiyazolidinonların antituberkulostik aktivite gösterdiği Thaker (1983) tarafından saptanmıştır:



Şekil 2.12 2–aril–3–(4–klorobenzimido)–5–substitue 4–tiyazolidinon

Solankee ve Kapadia (1994) da 2–(4–klorofenil)–3–substituefenil–5–(ω–karboksiheptil)–4–tiyazolidinonların antituberkulostik özelliğini saptamışlardır:

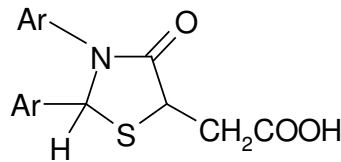


Şekil 2.13 2–(4–klorofenil)–3–substituefenil–5–(ω–karboksiheptil)–4–tiyazolidinon

3–Triklorometilsulfenil–2,4–tiyazolidindionların bakteri, fungi ve insekt gelişmesini engelleyici etki gösterdiği ve bunların alkil ya da 5–alkiliden türevlerinin de pestisid olarak kullanıldığı belirtilmiştir. Ayrıca azot atomuna bağlı triklorometilsulfenil grubu içeren diğer heterosiklik bileşiklerde oldukça aktiftirler.

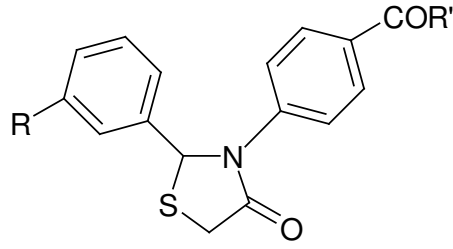
Etilidenrodanin ve 3–izobutil–5–substituebenziliden rodaninler gibi bazı rodanin türevleri insektisid olarak test edilmişlerdir.

Kamdar ve çalışma arkadaşları, (1983) 2,3–diaril–5–karboksimetil–4–tiyazolidinonların antimikrobiyal özellik gösterdiklerini saptamışlardır.



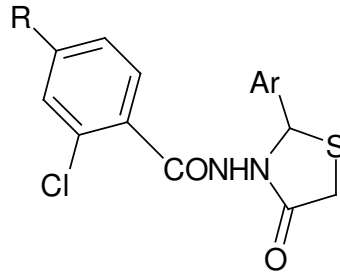
Şekil 2.14 2,3–diaril–5–karboksimetil–4–tiyazolidinon

Sah ve çalışma arkadaşları (1988) ise 2-aril-3-(p-karboksifenil)-4-tiyazolidinonların antifungal aktivitelerini saptamışlardır:



Şekil 2.15 2-aril-3-(p-karboksifenil)-4-tiyazolidinon

Dutta ve arkadaşları (1990) da bazı 2-aril-3-substitue-4-tiyazolidinonların bakteriyal aktivitelerinin olduğunu göstermişlerdir:



Şekil 2.16 2-aril-3-substitue-4-tiyazolidinon

2.5.2 Farmakolojik olarak kullanımları

5-Fenil-2,4-tiyazolidindion fareleri metrazol kaynaklı kasılmalara karşı korur. Bu tip sarsılmalara karşı koruyan 3-alkil-2-aril-4-tiyazolidinonlar arasında yer alan 2-(p-klorofenil)-3-metil-4-tiyazolidinon 125 mg/kg dozluk ağızdan alımlarda etkilidir. Alkil grubunun büyüklüğünü ya da sülfürün, sülfona oksidlenmesini arttırmak aktiviteyi düşürür (Troutman ve Long, 1948).

3-(β -Ariletil) rodaninler farmakolojik testler için sentezlenmiştir; çünkü yapısının adrenaline benzerliğinden dolayı yararlı bileşikler oluşturması beklenir; ancak bu bileşiklerin pratik kullanımlarını sağlayacak çözünürlükten yoksun olduğu gözlemlenmiştir. Diğer taraftan azot atomuna bağlı bir aminoalkil grubu içeren 2-aril-4-tiyazolidinonlar anesteziik etki göstermektedir (Surrey, 1949).

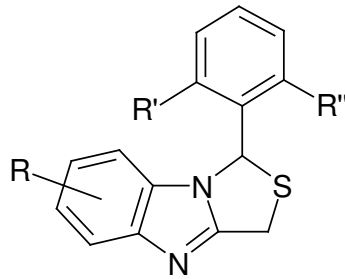
5,5-Dialkil-2,4-tiyazolidindionlar da uyuşturucu sınıfında yer alır. 3-Metil-5,5-difenil-2,4-tiyazolidindionlar ve 5,5-disubstüue-2-imino-4-tiyazolidinonların yatıştırıcı özelliği olduğu belirlenmiştir. 3-Alkoksifenil-2-(p-alkoksifenilimino)-4-tiyazolidinonlar antitüberkuloz etkiye sahipken, 3-pozisyonunda aril grubu içermeyen benzer bileşikler yatıştırıcı ve sinir kasılmalarını önleyici olarak etki eder (Farbwerke, 1958).

M.Vittorio Diurno ve çalışma arkadaşları (1992), bazı tiyazolidin-4-onların sentezi ve antihistaminik aktivitesiyle ilgili yaptıkları çalışmalarda etilendiaminler, aminoetileterler, propil- ve propenilaminler, fenotiyazinler, piperidinler ve piperazinler gibi bazı ilaç gruplarının H₁-histamin antagonistleri olduğunu belirlemişlerdir.

Manforte ve çalışma arkadaşları tarafından (2002) yapılan bir çalışmada 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-onların sitotoksik özelliğini ve buna bağlı olarak HIV-1 inhibitörü davranışı gösterdiği ortaya çıkmıştır.

Reverse transkriptaz enzimi (RT), HIV virüsünün replikasyonunda önemli rol oynayan, çok fonksiyonlu bir anahtar enzimdir. Nonnükleosid RT inhibitörlerinin, enzim üzerinde tek bir yere bağlanarak fonksiyon yeteneğini değiştirdiğini ve küçük bir sitotoksik etki ile büyük ölçüde HIV-1 replikasyonunu yok etmeyi başardığını görmüşlerdir.

Manforte ve çalışma arkadaşları (2002), tiyazolobenzimidazol sistemini temel olarak kullanıp, yeni nonnükleosid RT inhibitörü olarak 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri hazırlamışlardır.



Şekil 2.17 1-aril-1*H*,3*H*-tiyazolo[3,4- α]benzimidazoller (TBZ türevleri)

DENEYSEL KISIM

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler

<u>Madde</u> <u>Adı</u>	<u>Firma Adı</u>	<u>Kat. No</u>
Alüminyum klorür	Merck	801081
Amonyak	Teknik	
Aset anhidrid	Teknik	
Asetik asid	Riedel-De Haen	27225
Benzen	Merck	101782
Brom	Merck	3696501
Dietil eter	Merck	100921
Diklorometan	Merck	106049
Dimetilformamid	Merck	103034
Dioksan	Merck	818756
Etil alkol	Teknik	
Etil asetat	Merck	100864
Etil asetoasetat	Merck	809622
Etil benzoilasetat	Alfa Aesar	L05030
Fenasil bromür	Fluka	77450
Fenil hidrazin	Merck	807250
Fenil izotiyosiyanat	Merck	807028
n-Hekzan	Merck	101782
Hidroklorik asid	Carlo Erba	302621
Kalsiyum klorür	Merck	102379
Kloroasetil klorür	Merck	802411
Kloroform	Merck	102431
Maleik anhidrid	Merck	800408
Metanol	Merck	106008
Metil hidrazin	Merck	0283980
Petrol eteri	Merck	100909
Potasyum hidroksid	Merck	814353

n-Propilamin	Merck	807477
Sodyum hidroksid	Merck	6462
Sodyum karbonat	Teknik	
Sodyumbisülfid	Teknik	
Toluen	Merck	108323
Trietilamin	Merck	808352

3.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Ürünlerin kristallendirilme işlemi sırasında çözücülerin geri kazanılması “IKA marka RV 05 ST 1 BP” döner buharlaştırıcı (Rotary Evaporator) da yapıldı.

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

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) “Merck, 5554” fluoresans indikatörlü silika jel tabakalar ve Camag 254/ 366 nm UV (Ultraviyole) Lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları (FTIR) ölçüme uygun saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak Perkin Elmer FTIR spektrofotometresinde, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda çekildi.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H) İstanbul Üniversitesi İleri Analiz Laboratuvarı’nda ve Boğaziçi Üniversitesi İleri Teknolojiler ve Araştırma-Geliştirme Merkezi’nde Varian Mercury VX 400 cihazı’nda tetrametilsilan (TMS) standartı ile kloroform-D (CDCl_3) de alındı.

Elementel analiz ölçümleri, “Thermo-Flash EA, CHNS-O Analyzer” cihazı ile Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda yapıldı.

3.3 Susuz Benzenin Hazırlanması :

1 L Benzene 250 g CaCl_2 ilave edilerek ağzı kapalı bir balonda 24 saat bekletilir ve daha sonra damıtma işlemi uygulanarak susuz benzen elde edilir (Erdik vd., 1978).

3.4 Susuz Trietilaminin Hazırlanması :

100 mL Trietilamin içerisine susuz CaSO_4 (25 g) konuldu ve beş saat kaynatıldıktan sonra basit destilasyon ile azot atmosferi altında destillendi (bp. 89.4°C), (Perrin vd, 1981).

3.5 Siklopentadienin Saflaştırılması:

Siklopentadien, disiklopentadienin normal koşullar altında destillenmesi ile hazırlandı ve soğukta (-25°C) saklandı. Her reaksiyon sırasında yeni destillenmiş siklopentadien kullanıldı (Williamson, 1994).

3.6 Susuz Toluene Hazırlanması:

Toluene içine sodyum tanecikleri atılıp bekletilerek kurutuldu. (Öcal, Aydoğan, 2004)

3.7 Aset Anhidridin Hazırlanması:

Teknik aset anhidrid, fraksiyonlu destilasyon düzeneği ile saflaştırıldı. 118 °C'deki asetik asid toplanarak ayrıldı ve 138 °C'deki aset anhidrid saf olarak toplandı.

3.8 Etil Alkolün Hazırlanması:

Teknik etanol, basit destilasyon düzeneđi ile 78 °C 'de saf olarak toplandı.

4. DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR

4.1 Genel Bilgiler

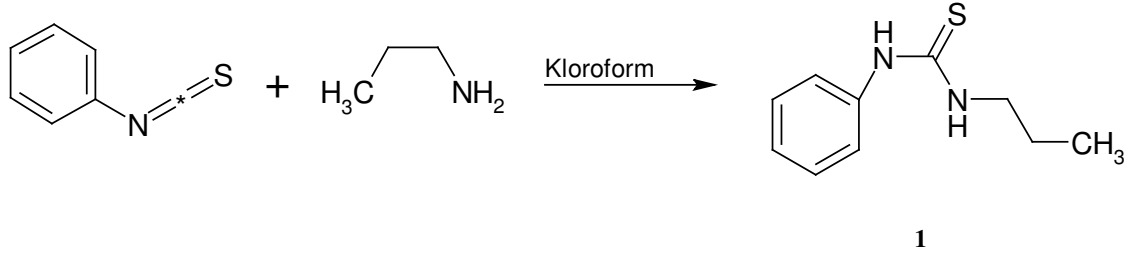
Organik kimyada önemli bir yeri olan heterohalkalı sistemler ve bunların süstitüe türevleri endüstriyel ve tıbbi alanda son derece yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Aril izotiyosiyanatlar, biyolojik aktif heterohalkalı bileşikler hazırlamak için önemli reaktifler olmaktadır (Mukerjee vd., 1991). Tiyazol, tiyazolin ve tiyazolidin gibi pestisidal, herbisidal, fungisidal, bakterisidal ve antiviral gibi çeşitli biyolojik ve psikolojik aktivitelere sahip kükürt içeren bileşikler, N-C-S bağı ile yeni biyolojik aktif olabilecek heterohalkalı sistemlerin oluşmasını sağlamaktadır (El-Desoky vd., 2002; Metwally vd., 2003). Heterohalkalı sistemler içinde yer alan hem azot ve hem de kükürt içeren 4-tiyazolidinonların; anestetik, analjezik, hipnotik, antituberkulostik özelliklere ve antibakteriyal, antileukemik, pestisid gibi aktivitelere sahip olup tarımsal ilaçların ve farmasötik amaçlı kimyasalların hazırlanmasında görev almaktadırlar.

Aynı şekilde analgesik, antimikrobiyal, germisid ve boyalar olarak kullanılan pirazolinonlar da fenil izotiyosiyanatla reaksiyona uğramaktadır (Masquelin vd., 2001). Ayrıca bu tür bileşikler fotografik film endüstrisinde ve boyar madde sentezlerinde de kullanılmıştır.

Biyolojik aktif bileşikler sınıfına katkıda bulunmak amacıyla başlatılan çalışmada önce çeşitli substitüe iminotiyazolidin-4-on ve pirazolin-5-on bileşikler hazırlanmış ve oluşan ara ürünlerin kloroasetil klorür ve fenasil bromür ile halkalandırma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

4.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan N-Fenil-N'-propiltiyöre Bileşiminin Hazırlanması (Bileşik 1, C₁₀H₁₄N₂S)



Şekil 4.1 Bileşik 1'in hazırlanması

Kaynak verilerinden yararlanarak (R.Ottană et. al, 2005), tek boyunlu balonda, kloroform içerisinde (10 mL) çözülmüş n-propilamin (65 mg, 1.1mmol), fenil izotiyosiyanat (135 mg, 0.12 mL, 1 mmol) oda sıcaklığında, azot atmosferi altında dört saat boyunca karıştırıldı. Karışımdan kloroformun döner buharlaştırıcıda uçurulmasıyla elde edilen beyaz katı süzülerek soğuk etanolden kristallendirildi.

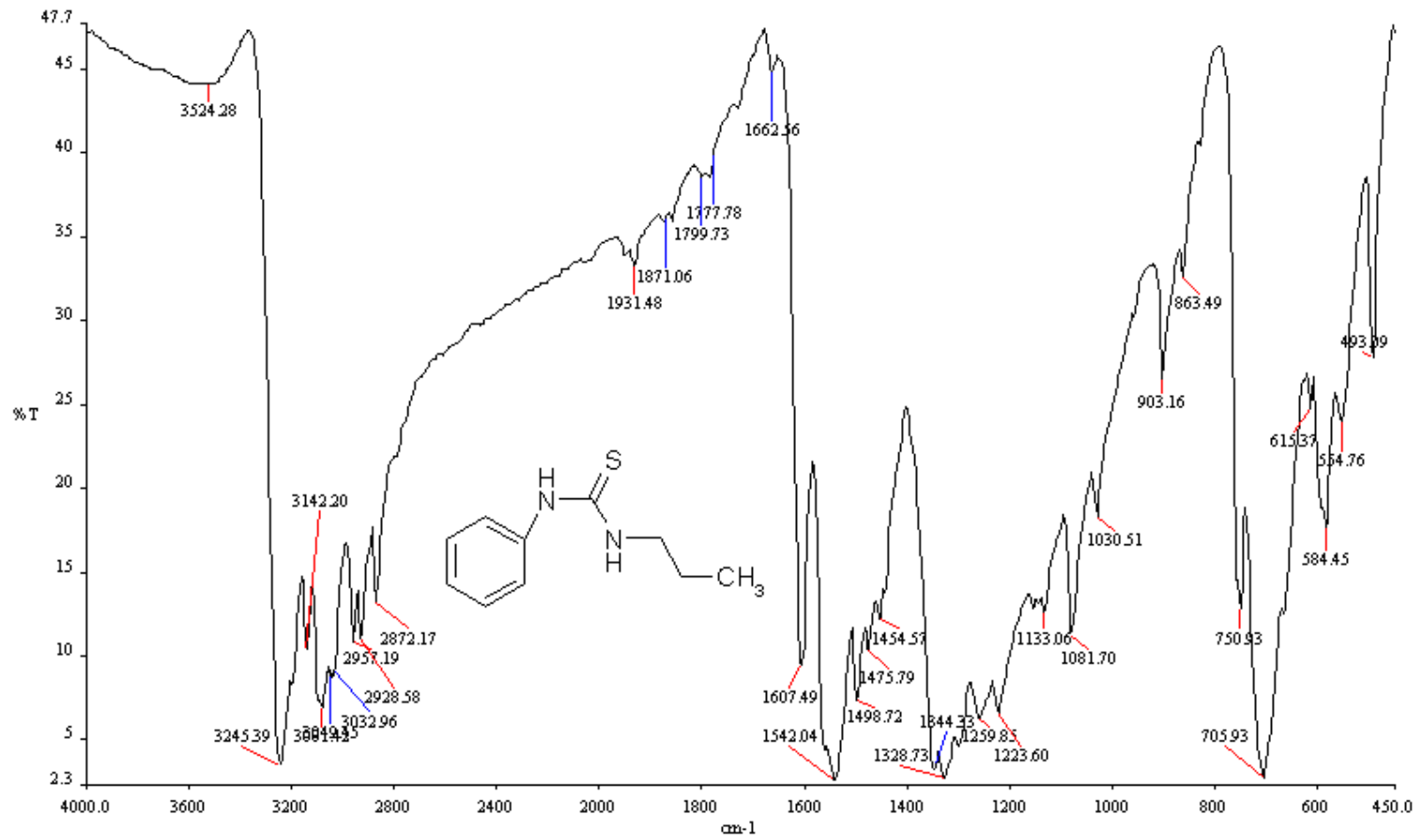
Beyaz renkli kristaller; en. 60-62° C ; R_f= 0.63; verim= % 77.

(Kaynak verisi; en. 60° C, verim= % 87)

4.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri:

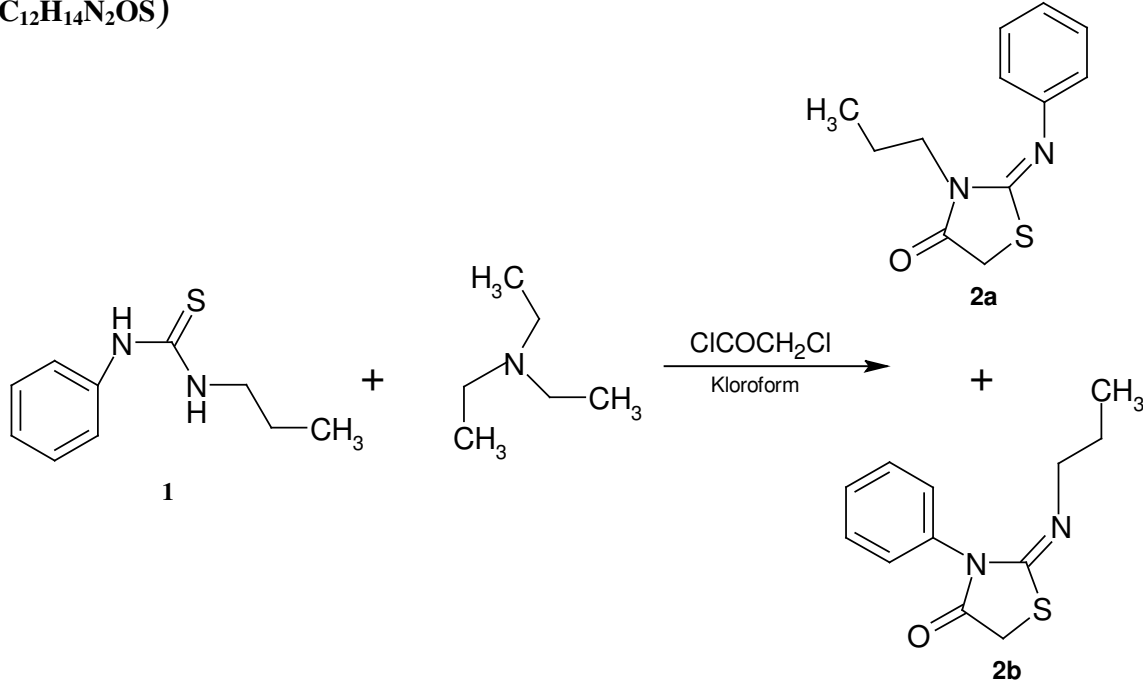
FTIR (KBr): ν = 3245 (N-H gerilimi), 3081 ve 3038 (aromatik, =C-H gerilimi), 2957, 2928 ve 2872 (alifatik, C-H gerilimi), 1607 (N-H gerilimi), 1542 (aromatik, C=C gerilimi), 1498 ve 1475 (alifatik, düzlemiçi C-H eğilimi), 706 ve 698 (monosubstituearomatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.89 (t, 3H, CH_3), 1.57 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.56 (t, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 7.42–7.43 (m, 5H, aromatik) ppm (R.Ottană et. al, 2005).



Şekil 4.2 Bileşik 1'in FTIR Spektrumu (KBr)

4.3 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 2-Fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinon ve 3-Fenil-2-propilimino-4-tiyazolidinon Bileşiklerinin Hazırlanması (Bileşik 2a ve 2b, C₁₂H₁₄N₂OS)



Şekil 4.3 Bileşik **2a** ve **2b**'nin hazırlanması

Kaynak verilerinden yararlanarak (R.Ottană et. al, 2005), tek boyunlu balonda, kloroform (10 mL) içerisinde çözülmüş bileşik **1** (150 mg, 0.77 mmol) ve trietilamin (156 mg, 0.21 mL 1.54 mmol) çözeltisine bir enjektör yardımıyla septum kolundan, kloroform (2 mL) içerisinde çözülmüş kloroasetil klorür (131 mg, 0.12 mL, 1.15 mmol) çözeltisi azot atmosferi altında oda sıcaklığında damla damla eklendi. Bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon karışımından kloroformun döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılmasıyla elde edilen katı; dietil eterde çözünerek %10 luk sodyum karbonat çözeltisi ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen katı; TLC kontrollerinden geçirildi ve 3:1 n-hekzan: etil asetat karışımı kullanılarak kolon kromatografisi sonucu **2a** ve **2b** olarak ayrıldı.

Sarı renkli kristaller, **2a**; en: 56–58 ° C, R_f= 0.29; verim= % 23.

Sarı renkli kristaller, **2b**; en: 145–148 ° C, R_f= 0.39; verim= % 55.

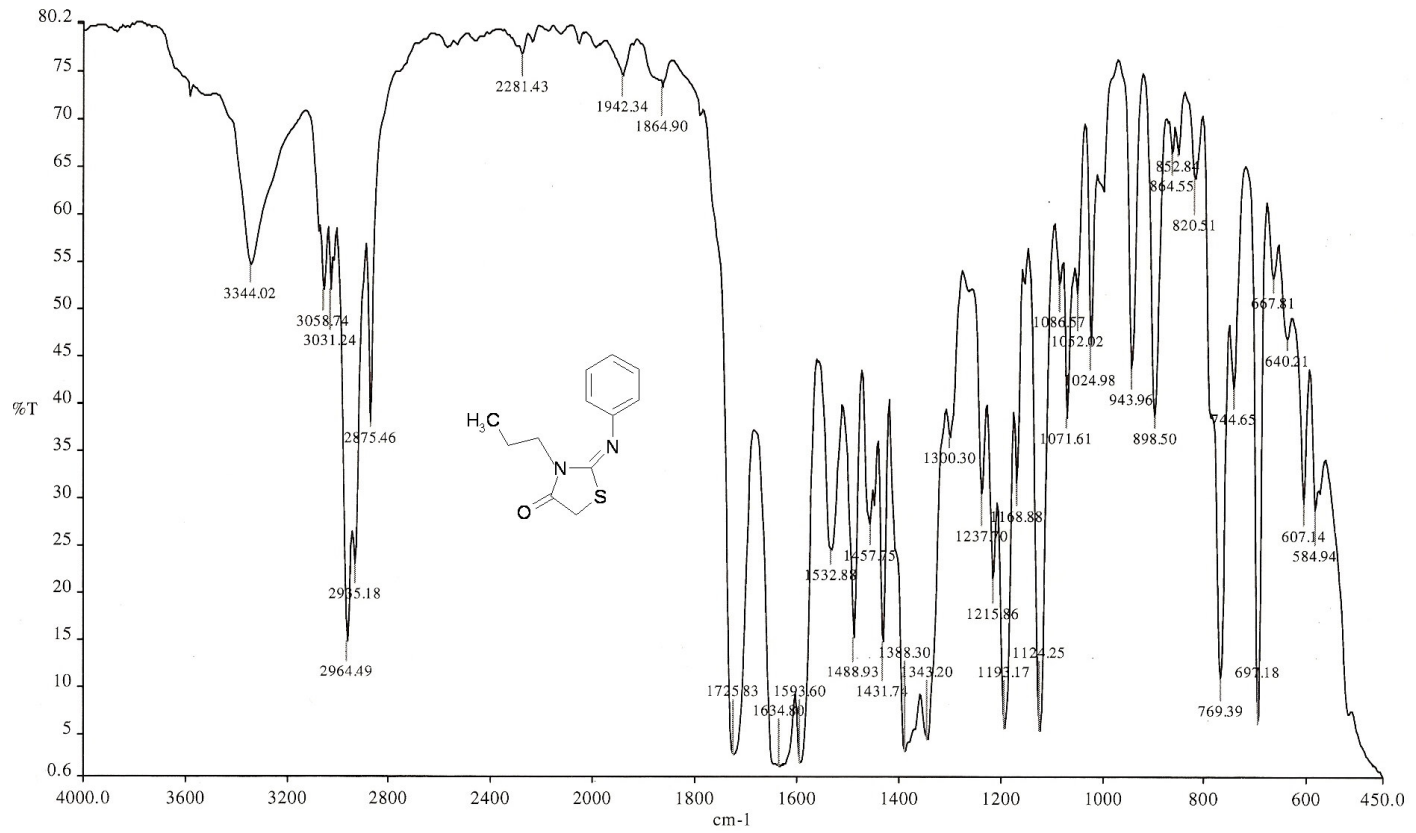
(Kaynak verisi; **2a**: en:56-58 ° C, verim= % 31. **2b**: en: 146-148 °C, verim= % 62).

4.3.1 Bileşik 2a'nın Spektroskopik Analiz Verileri:

FTIR (KBr) : ν = 3058 ve 3031 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2964, 2935 ve 2875 (alifatik, C-H gerilimleri), 1725 (C=O gerilimi), 1634 (C=N gerilimi), 1594 ve 1532 (aromatik, C=C gerilimleri), 1488–1431 ve 1388 (alifatik, düzlemediği C-H eğilimleri), 1237 ve 1215 (C-N gerilimleri), 697 ve 667 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.97 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH_3), 1.75 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.80 (s, 2H, 5- CH_2), 3.82 (t, J=7.5 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 6.97–7.36 (m, 5H, aromatik) ppm (R.Ottană et. al, 2005).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ =11.1 (CH_3); 20.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 32.5 (5- CH_2); 44.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 154.0 (2-C); 120.7, 124.3, 129.0, 137.8 (CH aromatik); 171.6 (C=O) ppm (R.Ottană et. al, 2005).



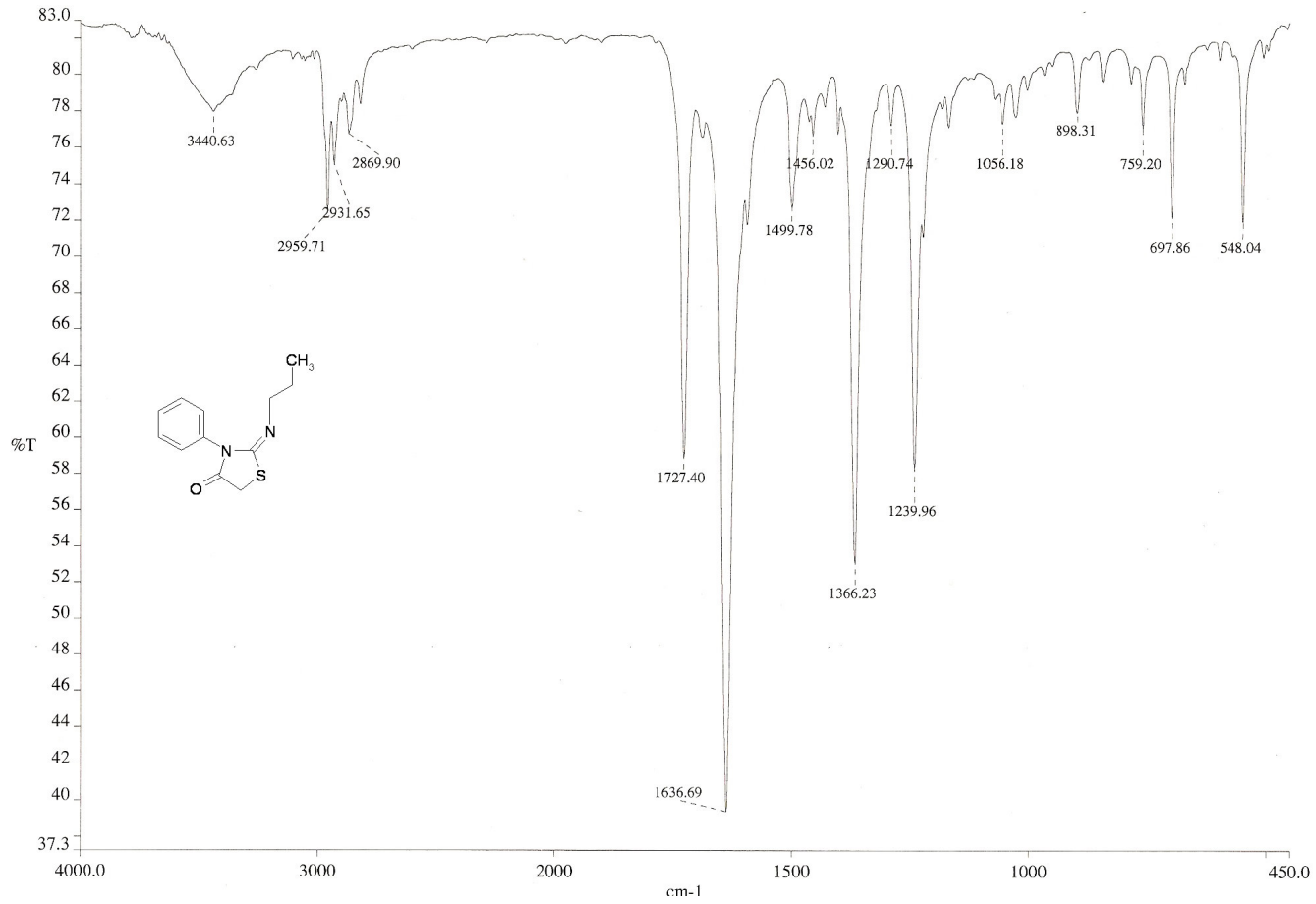
Şekil 4.4 Bileşik 2a'nın FTIR Spektrumu (KBr)

4.3.2 Bileşik 2b'nin Spektroskopik Analiz Verileri:

FTIR (KBr) : ν = 3010 (aromatik, =C-H gerilimi), 2959, 2931, 2869 ve 2820 (alifatik, C-H gerilimleri), 1727 (C=O gerilimi), 1636 (C=N gerilimi), 1499–1456 ve 1366 (alifatik, düzlemlenmiş C-H eğilimleri), 1239 (C-N gerilimi), 697 ve 667 (monosubstitue aromatik halka düzlemlenmiş C-H eğilimleri) cm^{-1} .

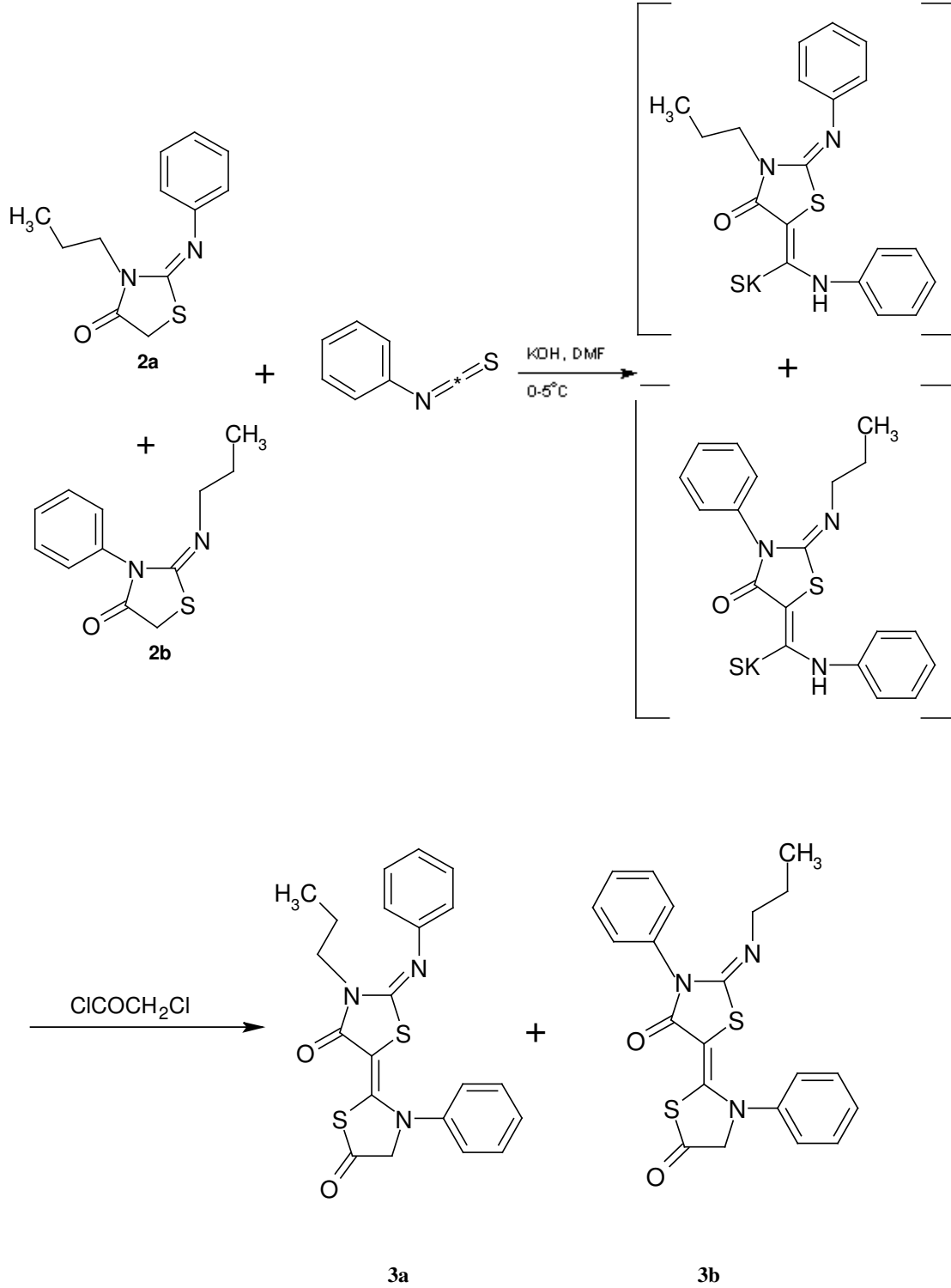
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.91 (t, J =7.5 Hz, 3H, CH_3), 1.61 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.27 (t, J =6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.97 (s, 2H, 5- CH_2), 7.27–7.52 (m, 5H, aromatik) ppm (R.Ottană et. al, 2005).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ =12.9 (CH_3); 24.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 33.7 (5- CH_2); 55.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 152.8 (2-C); 129.0, 129.7, 130.2, 136.2 (CH aromatik); 174.5 (C=O) ppm (R.Ottană et. al, 2005).



Şekil 4.5 Bileşik 2b'nin FTIR Spektrumu (KBr)

4.4 3-Fenil-2'-fenilimino-3'-propil[2,5']bitiyazolidiniliden-5,4'-dion ve 3,3'-difenil-2'-propilimino[2,5']bitiyazolidiniliden-5,4'-dion Bileşiklerinin Hazırlanması (Bileşik 3a ve 3b, C₂₁H₁₉N₃O₂S₂)



Şekil 4.6 Bileşik 3a ve 3b' nin hazırlanması

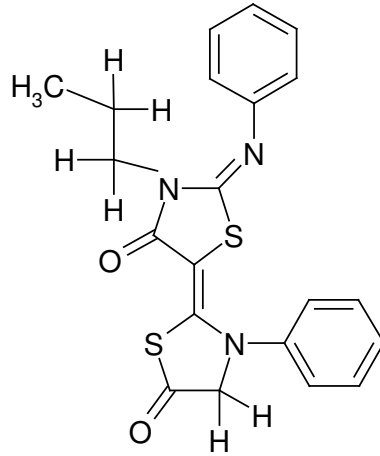
İki boyunlu balonda, DMF içerisinde (10 mL) çözülmüş bileşik **2a** (veya **2b**) (0.1 g, 0.43 mmol) ve KOH'li (24.08 mg, 0.43 mmol) çözeltiye enjektör yardımıyla septum kolundan fenil izotiyosiyanat (58.05 mg, 0.051 mL, 0.43 mmol) eklendi. Azot atmosferi altında, buz banyosu (0-5 °C) içerisinde 10 saat karıştırılan reaksiyon karışımına septum kolundan kloroasetil klorür (48.59 mg, 0.034 mL, 0.43 mmol) damla damla eklendi. 4 saat daha karıştırılan reaksiyon karışımı, kırılmış buza dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Tuzlu suyla ekstraksiyon yapıldı. Organik faz çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra 3:1 n-hekzan:etilasetat kullanılarak yapılan TLC kontrolleri sonucunda kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Turuncu renkli kristaller; **3a**; en.: 159-163 °C, $R_f=0.27$, verim= % 23.

Turuncu renkli yağ; **3b**; $R_f=0.34$, verim= % 38.

4.4.1 Bileşik 3a'nın Spektroskopik Analiz Verileri:

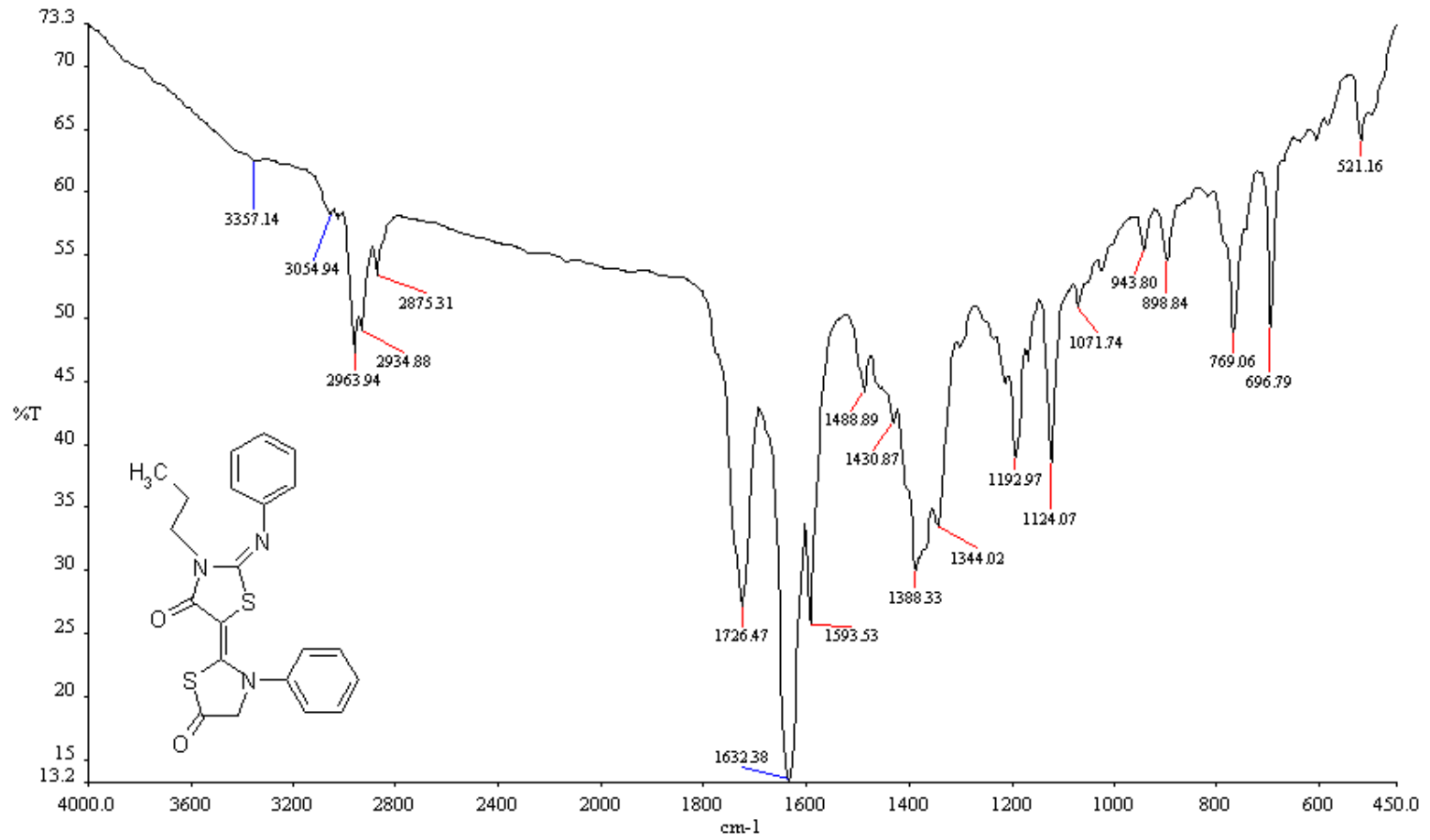
FTIR (KBr) : $\nu = 3054$ (aromatik, =C-H gerilimi), 2963, 2934 ve 2875 (alifatik, C-H gerilimleri), 1726 (C=O gerilimi), 1632 (C=O gerilimi), 1593 (C=N gerilimi), 1488 ve 1430 ve 1388 (alifatik, düzlemleri C-H eğilimleri), 1124 (C-N gerilimi), 697 ve 667 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 0.89\text{--}0.91$ (t, $J = 3.66$ Hz, $J = 7.32$ Hz, 3H, CH_3), 1.56–1.60 (m, 2H, CH_2), 3.24–3.26 (t, $J = 3.42$ Hz, $J = 6.84$ Hz, 2H, N- CH_2), 3.98 (s, 2H, CH_2), 7.26–7.48 (m, 10H, aromatik) ppm.

Elementel Analiz:

%	C	H	N	S
Teorik	61.61	4.64	10.27	15.65
Ölçülen	61.76	5.02	10.03	15.25



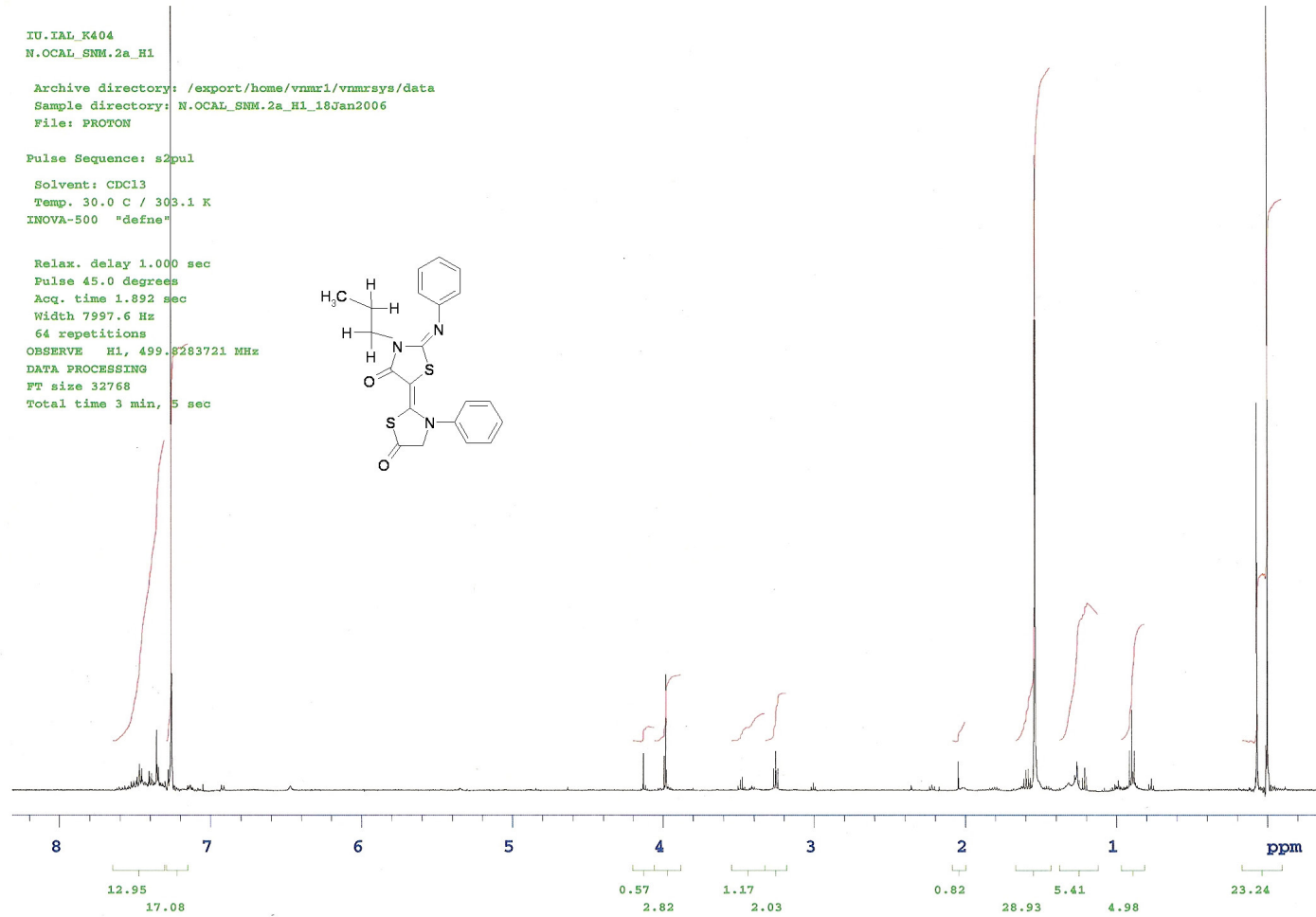
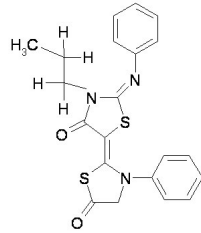
Şekil 4.7 Bileşik 3a'nın FTIR Spektrumu (KBr)

IU.TAL_R404
N.OCAL_SNM.2a_H1

Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmrsvs/data
Sample directory: N.OCAL_SNM.2a_H1_18Jan2006
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Temp. 30.0 C / 303.1 K
INOVA-500 "define"

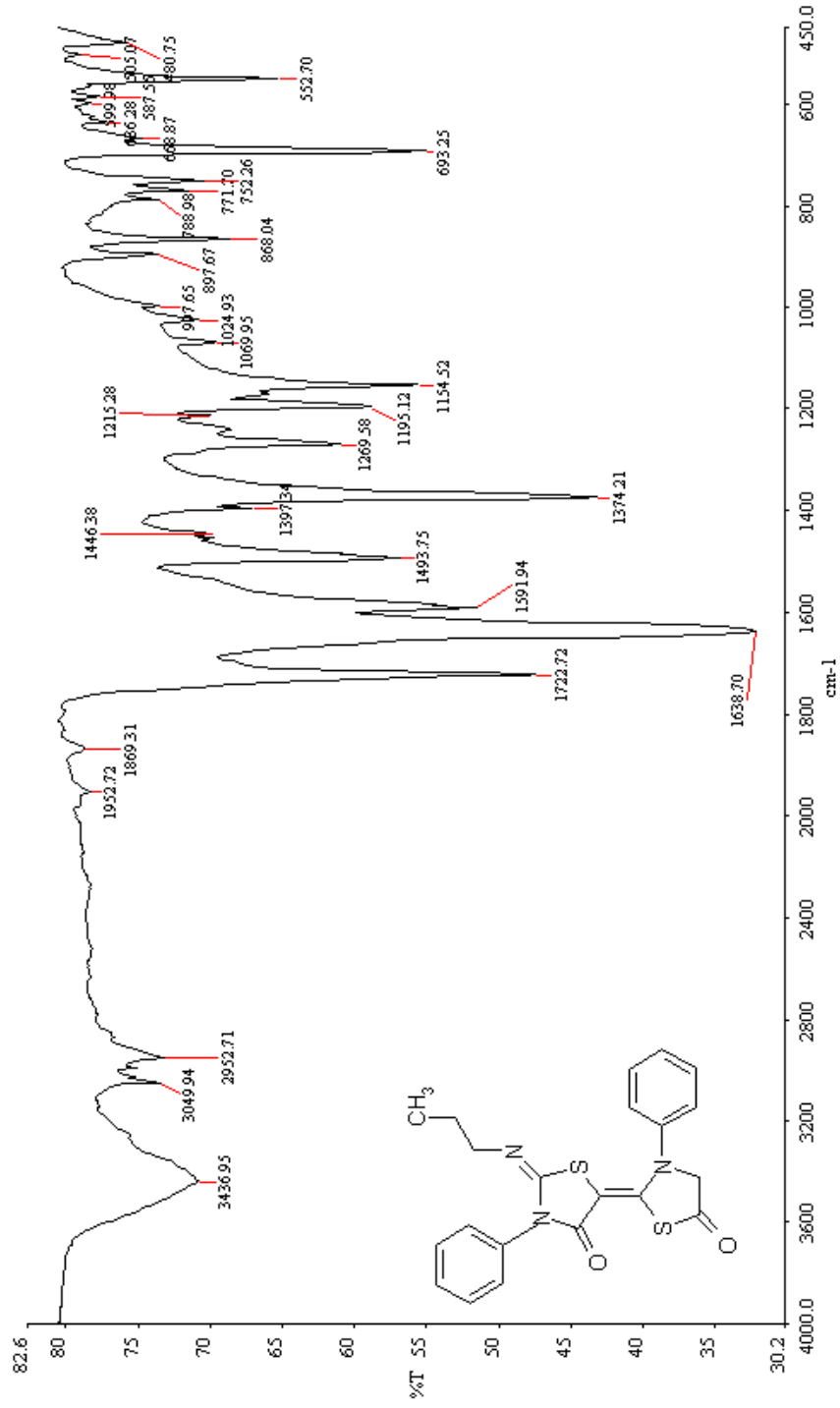
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.892 sec
Width 7997.6 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 499.8283721 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 3 min, 5 sec



Şekil 4.8 Bileşik 3a'nın ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

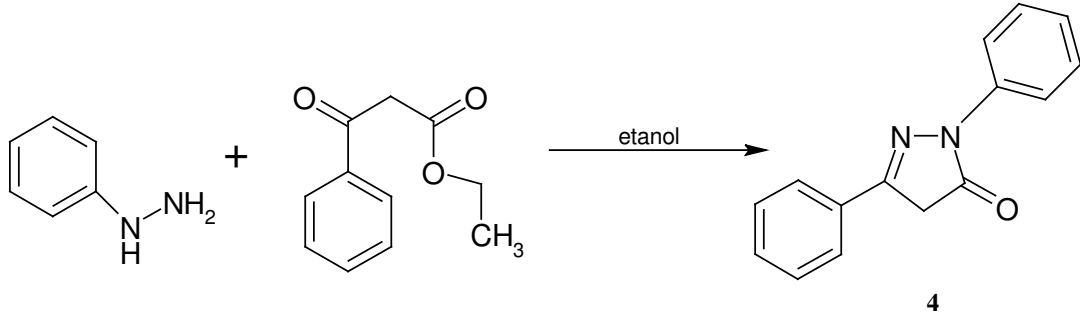
4.4.2 Bileşik 3b'nin Spektroskopik Analiz Verileri:

FTIR (KBr) : $\nu = 3049$ (aromatik, =C-H gerilimi), 2952 ve 2923 (alifatik, C-H gerilimleri), 1722 (C=O gerilimi), 1638 (C=O gerilimi), 1591 (C=N gerilimi), 1493 ve 1446 (alifatik, düzlempiçi C-H eğilimleri), 1154 (C-N gerilimi), 693 ve 668 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .



Şekil 4.9 Bileşik 3b'nin FTIR Spektrumu (KBr)

4.5 1,3-Difenil-1,4-dihidropirazol-5-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, C₁₅H₁₂N₂O)



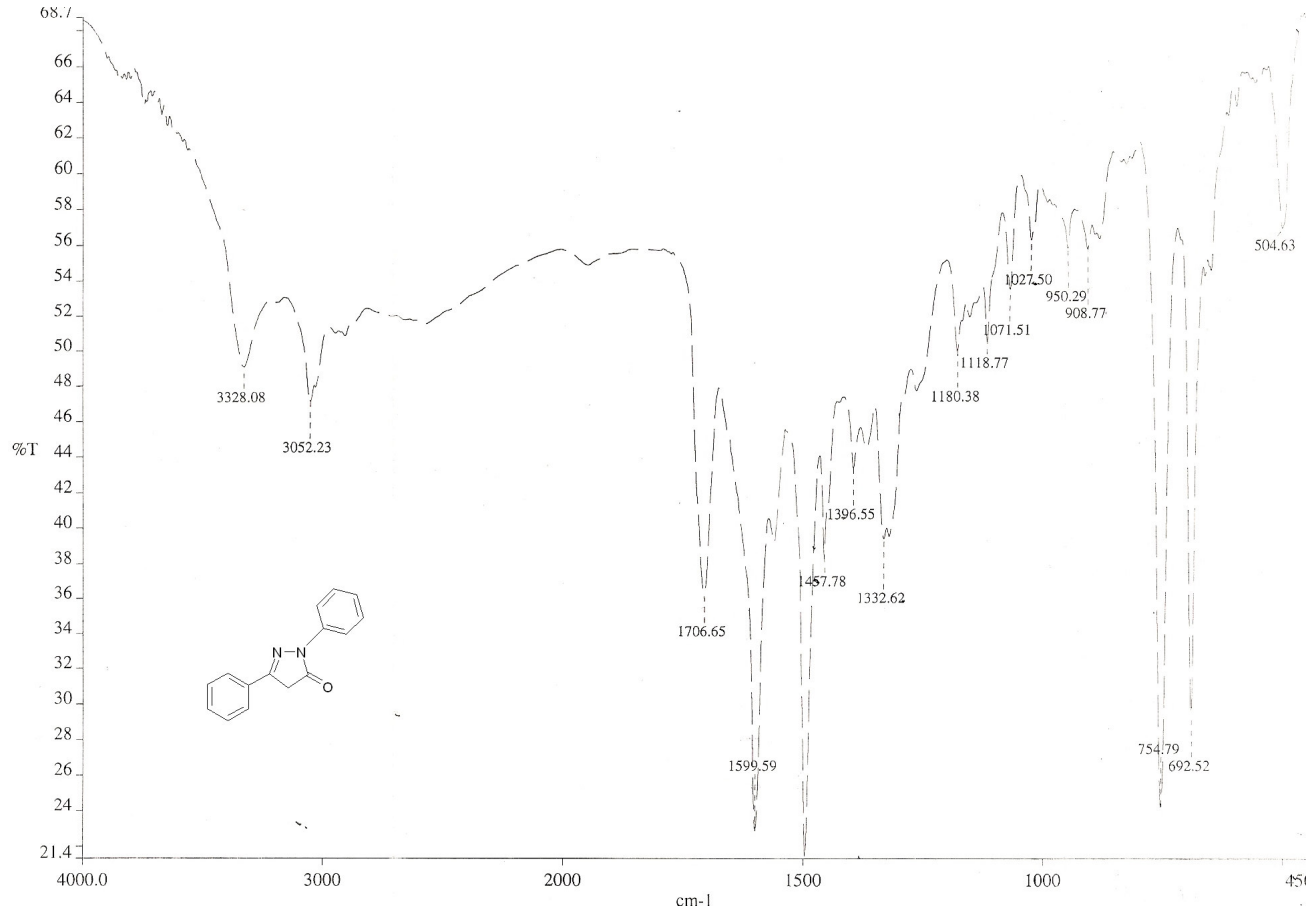
Şekil 4.10 Bileşik 4'ün hazırlanması

Kaynak verilerinden yararlanarak (Patent, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 7 pp, 2005), fenil hidrazin (162 mg, 0.148 mL, 1.5 mmol) ve etilbenzoil asetat (250 mg, 1.5 mmol), etanol (15 mL) içerisinde, azot atmosferi ve geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımından etanolün döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılmasıyla elde edilen katı kurutuldu. TLC kontrolleri 1:1 n-hekzan: etil asetat karışımı kullanılarak yapıldı.

Açık sarı renkli kristaller; en: 136-139°C, R_f = 0.73, verim = % 52.

4.5.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri:

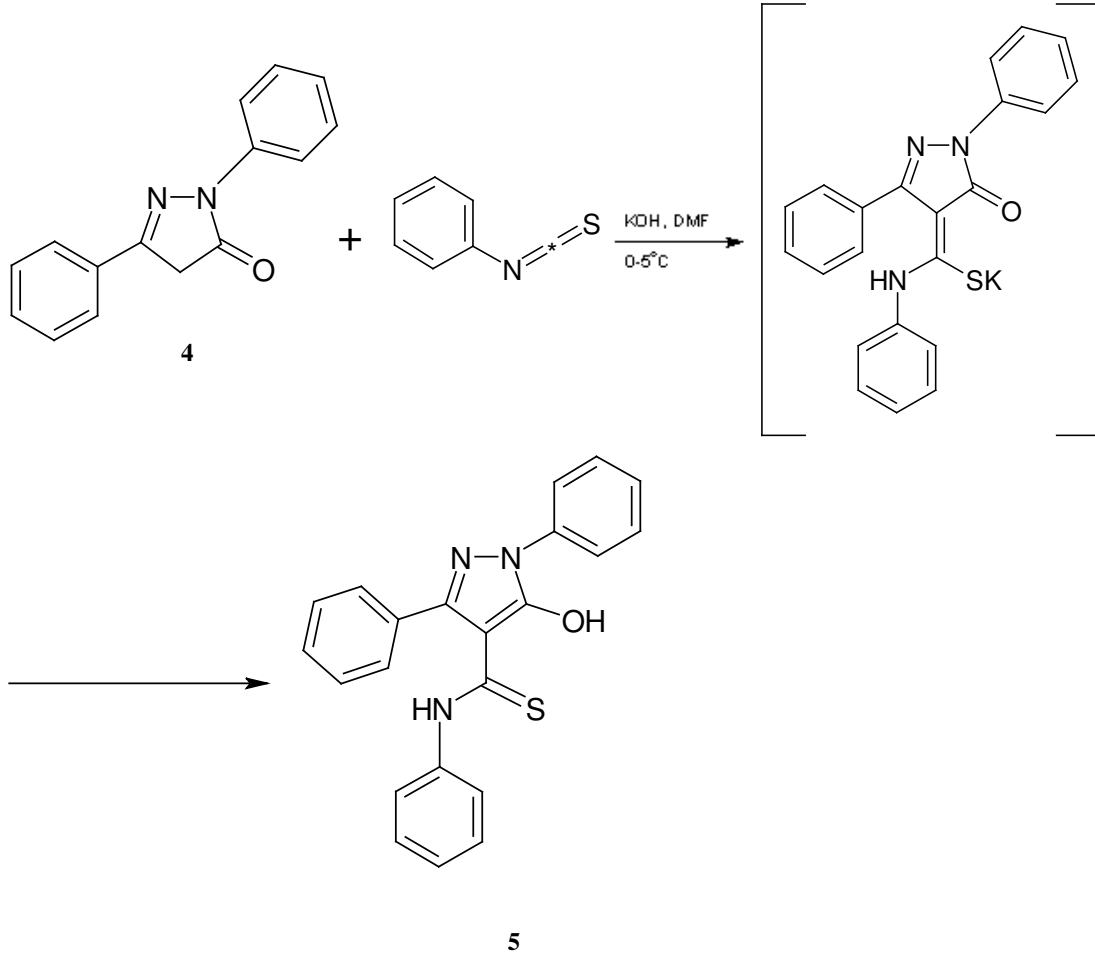
FTIR (KBr) : ν = 3052 (aromatik, =C-H gerilimi), 2964 (alifatik, C-H gerilimi), 1706 (C=O gerilimi), 1599 (C=N gerilimi), 1488–1457 ve 1396 (alifatik, düzlemiçi C-H eğilimleri), 1180 (C-N gerilimi), 692 ve 667 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .



Şekil 4.11 Bileşik 4'ün FTIR Spektrumu (KBr)

4.6 5-Hidroksi-N,1,3-trifenil-1H-pirazol-4-karbotiyoamid Bileşiğinin Hazırlanması

(Bileşik 5, $C_{22}H_{17}N_3OS$)



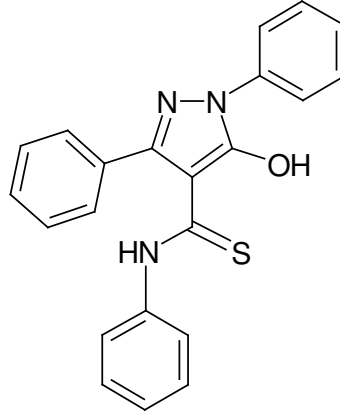
Şekil 4.12 Bileşik 5 'in hazırlanması

İki boyunlu balonda, DMF içerisinde (20 mL) çözülmüş bileşik 4 (312.5 mg, 1.32 mmol) ve KOH'li (74.15 mg, 1.32 mmol) çözeltiye enjektör yardımıyla septum kolundan fenil izotiyosiyanat (178.76 mg, 0.158 mL, 1.32 mmol) eklendi. Azot atmosferi altında, buz banyosu (0-5 °C) içerisinde 10 saat karıştırılan reaksiyon karışımına septum kolundan kloroasetil klorür (149.16 mg, 0.108 mL, 1.32 mmol) damla damla eklendi. 4 Saat daha karıştırılan reaksiyon karışımı, kırılmış buza dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra kalan ürün, 2:1 n-hekzan:etil asetat kullanılarak yapılan TLC kontrolleri sonucunda kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 173 ° C ; $R_f = 0.32$; verim= % 50.

4.6.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri:

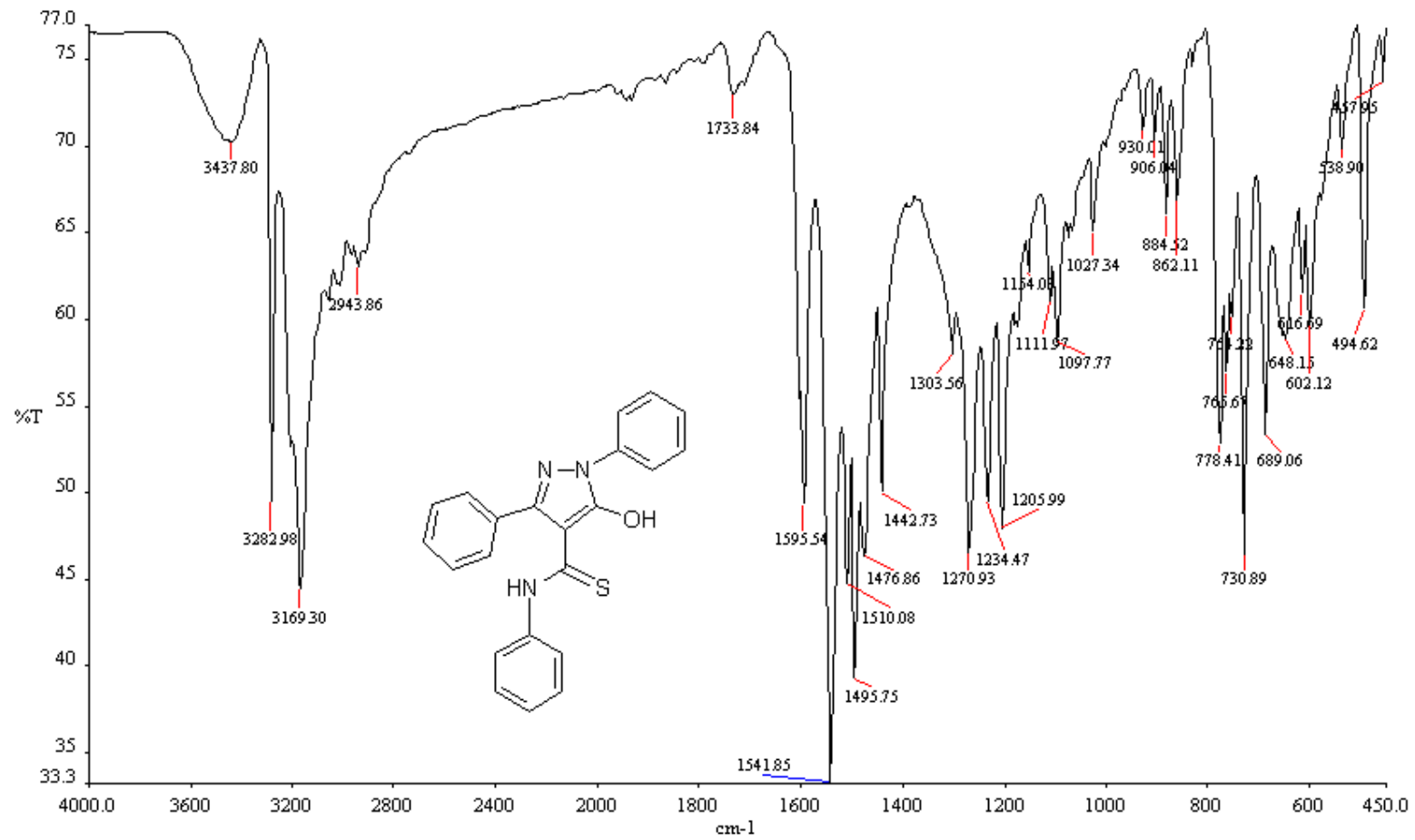
FTIR (KBr) : $\nu = 3437$ (OH-NH gerilimi), 3282 ve 3169 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2964 (alifatik, C-H gerilimi), 1595 (C=N gerilimi), 1541 ve 1510 (C=C gerilimleri), 1476 ve 1442 (alifatik, düzlempiçi C-H eğilimleri), 1097 (C-N gerilimi), 689 ve 648 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : $\delta = 5.90$ (s, 1H, OH), 6.92–6.94 (d, $J=3.91$ Hz, 2H, aromatik), 7.03–7.05 (t, $J=3.66$ Hz, $J=7.32$ Hz, 1H, aromatik), 7.20–7.26 (m, 3H, aromatik), 7.31–7.40 (m, 7H, aromatik), 7.59–7.61 (d, $J= 4.15$ Hz, 2H, aromatik), 8.97 (s, 1H, NH) ppm.

Elementel Analiz:

%	C	H	N	S
Teorik	71.16	4.58	11.32	8.62
Ölçülen	70.89	4.49	11.39	8.23



Şekil 4.13 Bileşik 5'in FTIR Spektrumu (KBr)

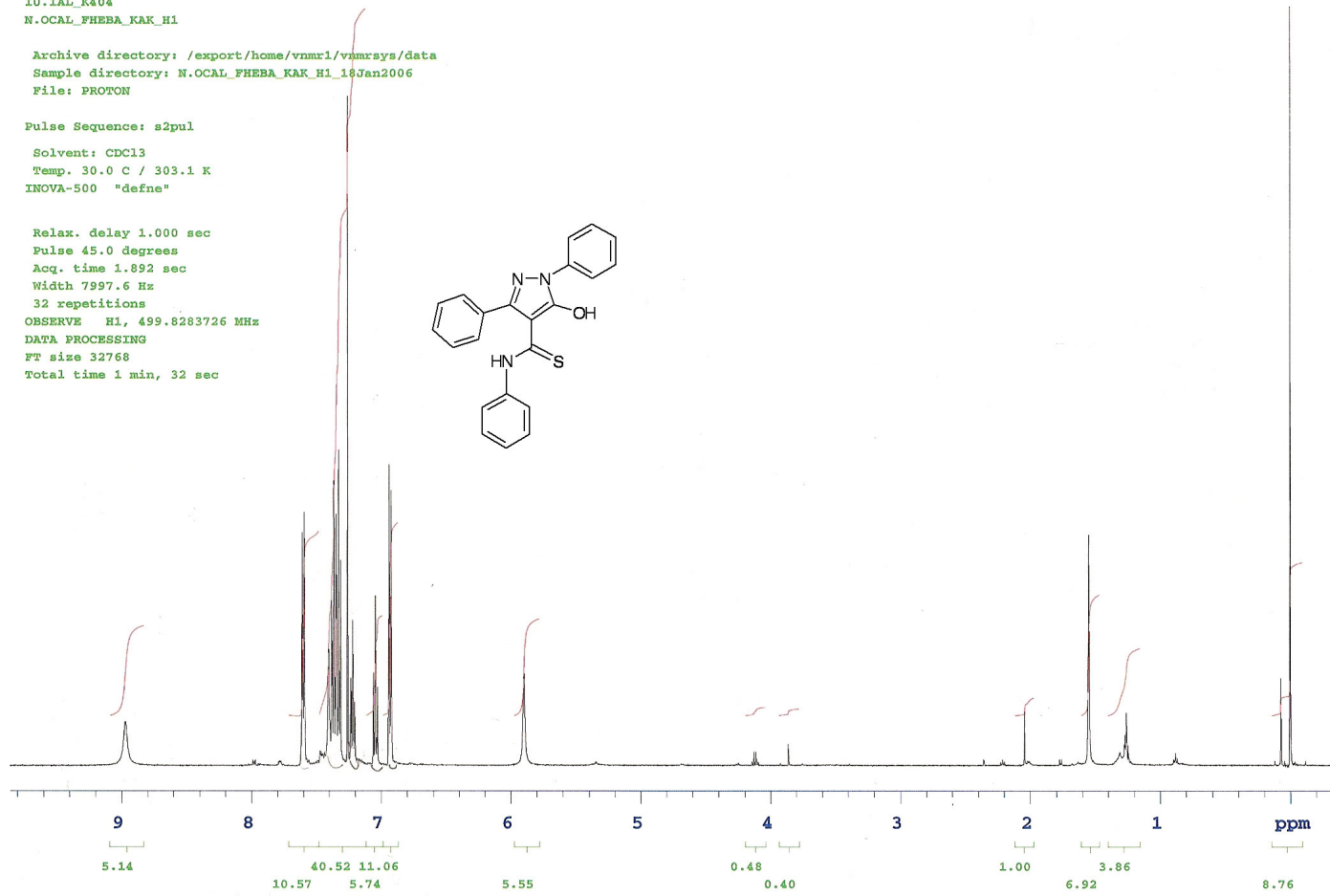
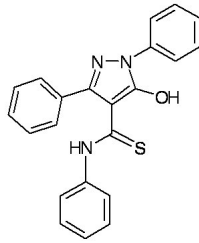
IU.IAL_K404
N.OCAL_FHEBA_KAK_H1

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrdata
Sample directory: N.OCAL_FHEBA_KAK_H1_18Jan2006
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3
Temp. 30.0 C / 303.1 K
INNOVA-500 "defne"

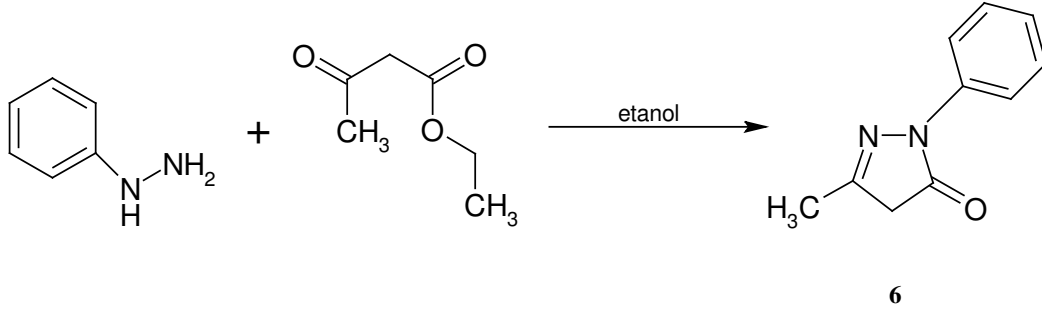
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.892 sec
Width 7997.6 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 499.8283726 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min, 32 sec



Şekil 4.14 Bileşik 5'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

4.7 3-Metil-1-fenil-1,4-dihidropirazol-5-on Bileşiğinin Hazırlanması

(Bileşik 6, C₁₀H₁₀N₂O)



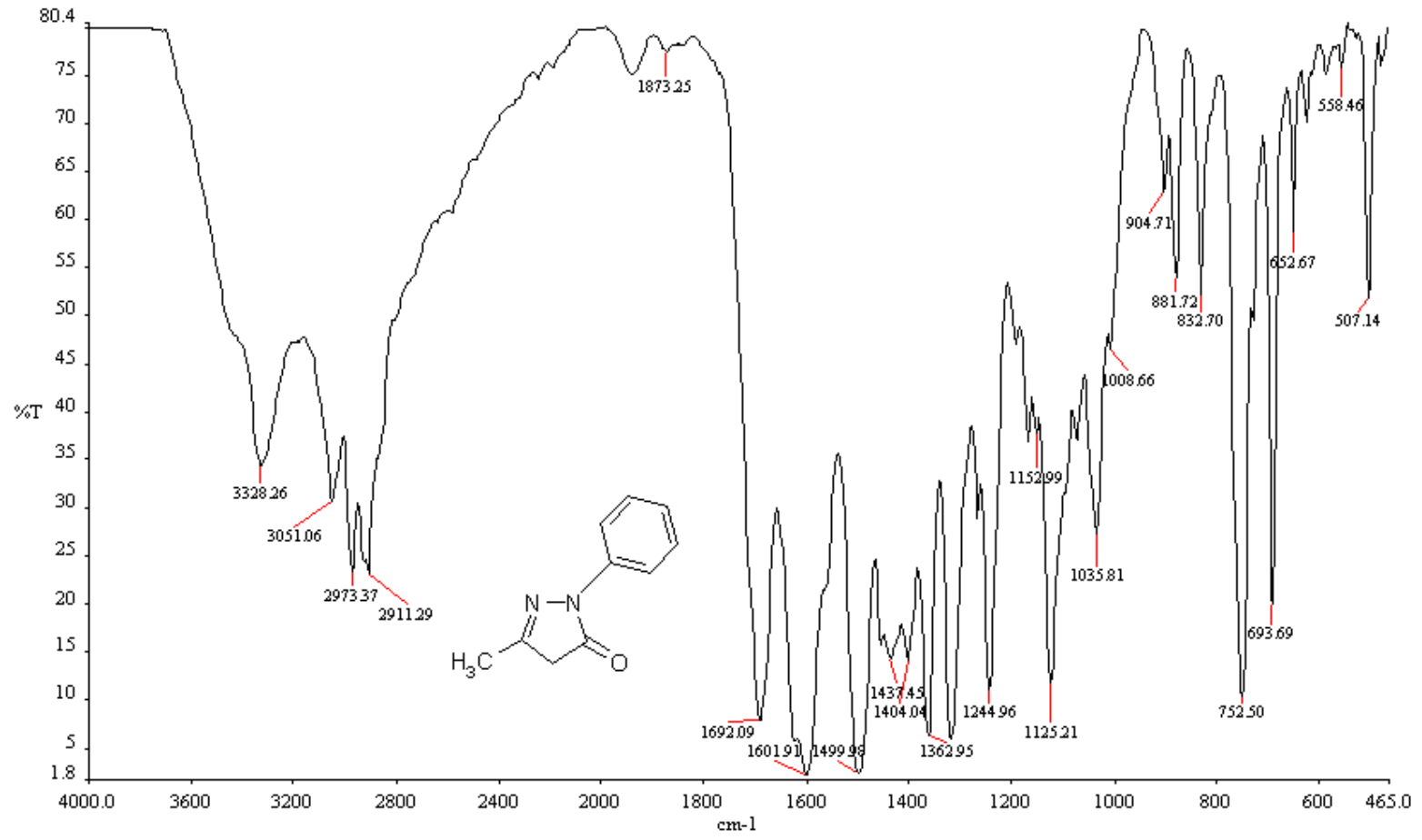
Şekil 4.15 Bileşik 6'nın hazırlanması

Kaynak verilerinden yararlanarak (Eur. Pat. Appl., 25 pp, 2005), fenil hidrazin (332.3 mg, 0.303 mL, 3 mmol) ve etil asetoasetat (400 mg, 3 mmol) etanol (15 mL) içerisinde, azot atmosferi ve geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımından çözücünün döner buharlaştırıcısı ile uzaklaştırılmasıyla elde edilen katı kurutuldu. TLC kontrolleri 1:1 n-hekzan: etil asetat karışımı kullanılarak yapıldı.

Krem rengi toz kristaller; en: 127–131 ° C, R_f = 0.31, verim = % 62.

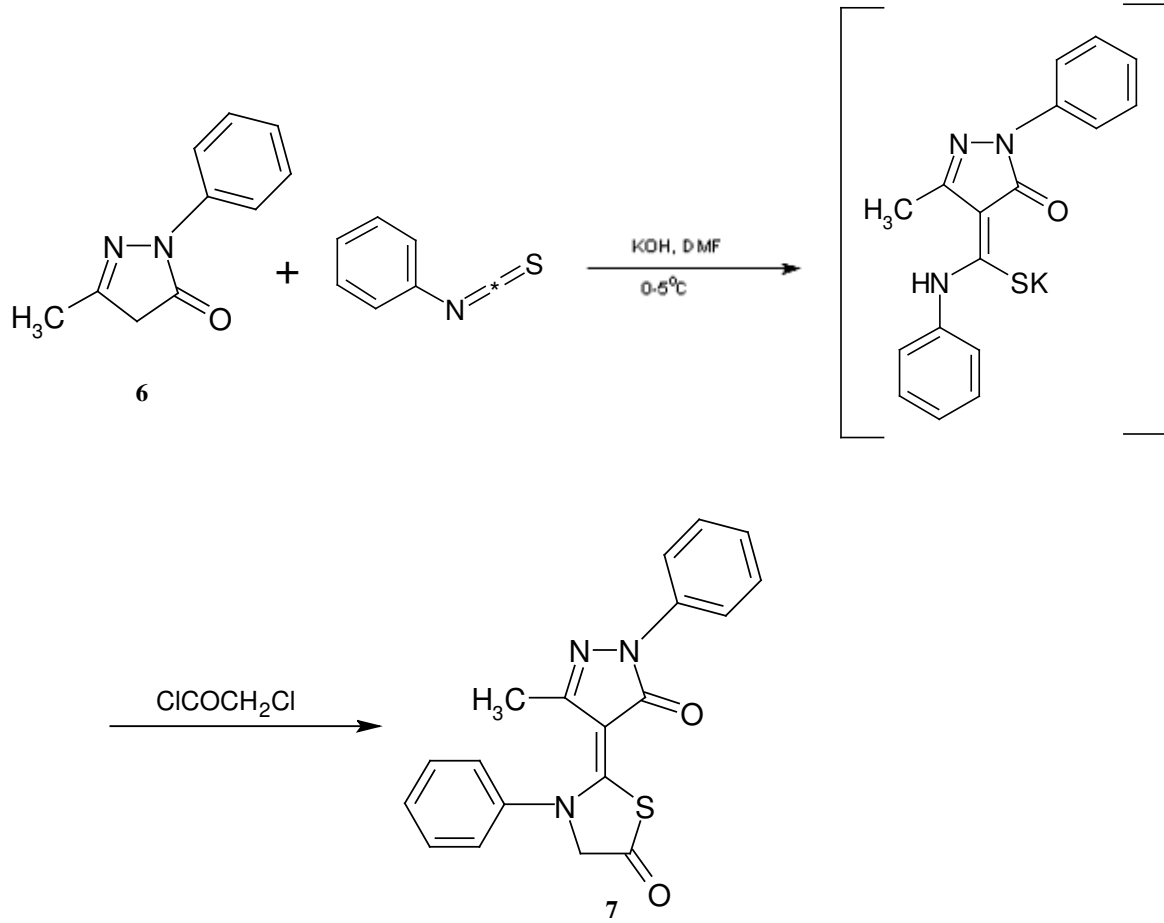
4.7.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri:

FTIR (KBr) : ν = 3051 (aromatik, =C-H gerilimi), 2973 ve 2911 (alifatik, C-H gerilimleri), 1692 (C=O gerilimi), 1601 (C=N gerilimi), 1499 (C=C gerilimi), 1437, 1404 ve 1362 (alifatik, düzlemici C-H eğilimleri), 1035 (C-N gerilimi), 693 ve 652 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .



Şekil 4.16 Bileşik 6'nın FTIR Spektrumu (KBr)

4.8 2-(3-Metil-5-okso-1-fenil-1,5-dihidropirazol-4-iliden)-3-fenil-tiyazolidin-5-on Bileşinin Hazırlanması (Bileşik 7, C₁₉H₁₅N₃O₂S)



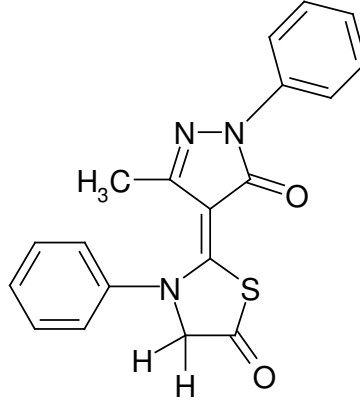
Şekil 4.17 Bileşik 7'nin hazırlanması

İki boyunlu balonda, DMF içerisinde (10 mL) çözülmüş bileşik **6** (524 mg, 3 mmol) ve KOH'li (168.6 mg, 3 mmol) çözeltiye enjektör yardımıyla septum kolundan fenil izotiyosiyanat (406.5 mg, 0.359 mL, 3 mmol) eklendi. Azot atmosferi altında, buz banyosu (0-5 °C) içerisinde 10 saat karıştırılan reaksiyon karışımına septum kolundan kloroasetil klorür (340.3 mg, 0.246 mL, 3 mmol) damla damla eklendi. 4 Saat daha karıştırılan reaksiyon karışımı, kırılmış buza dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Suda çöken ürün, önce dietil eterle, sonra soğuk alkolle yıkanarak saflaştırıldı. TLC kontrolleri, 1:1 n-hekzan:etil asetat karışımı kullanılarak yapıldı.

Koyu sarı renkli kristaller; en. 231° C; R_f = 0.45; verim= % 65.

4.8.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri:

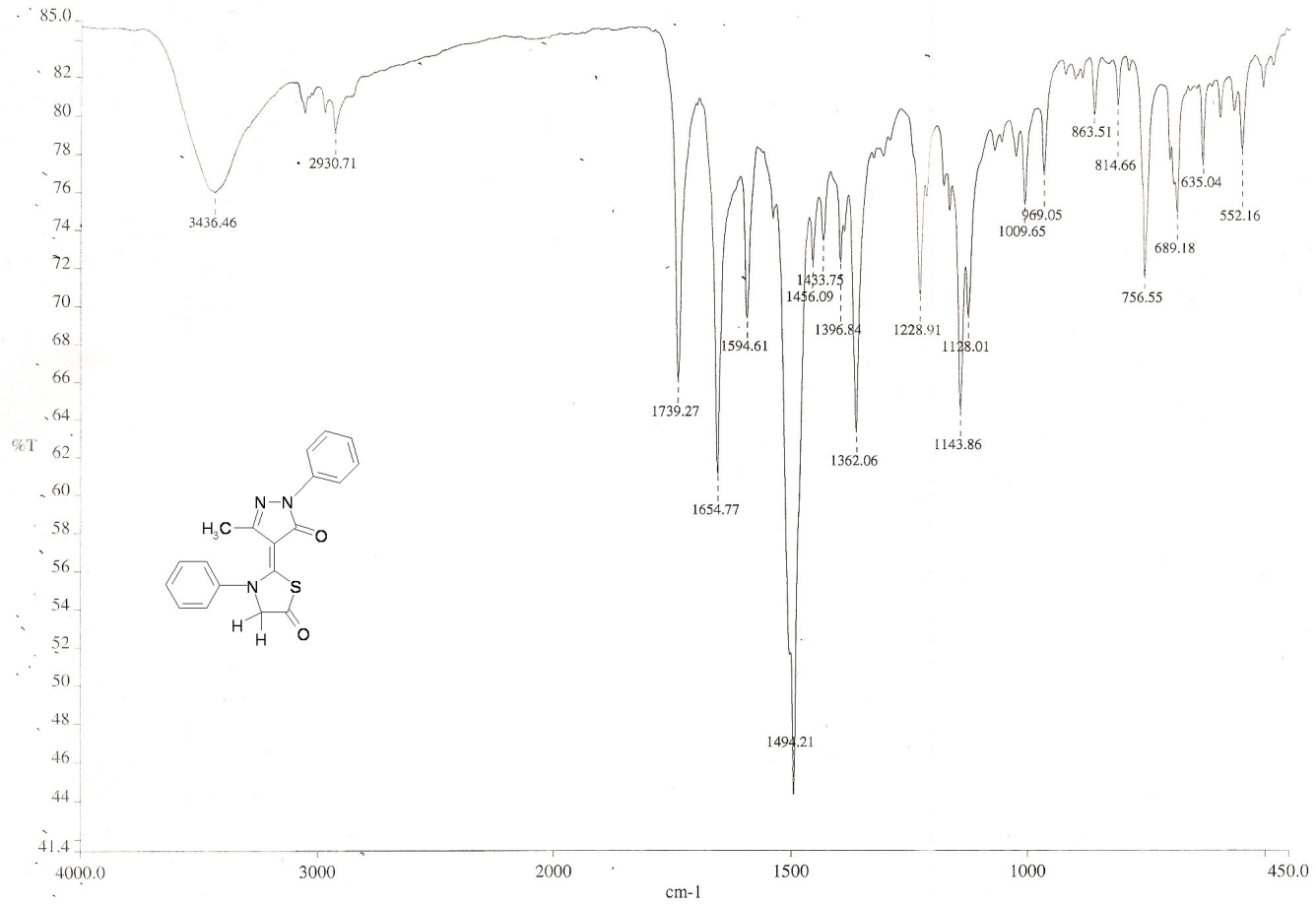
FTIR (KBr): $\nu = 3282$ ve 3169 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2930 (alifatik, C-H gerilimi), 1739 (C=O gerilimi), 1654 (C=O gerilimi), 1594 (C=N gerilimi), 1494 , 1456 ve 1396 (alifatik, düzlempiçi C-H eğilimleri), 1143 (C-N gerilimi), 689 ve 635 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): $\delta = 1.10$ (s, 3H, CH_3), 3.98 (s, 2H, CH_2), 7.13 – 7.16 (t, $J = 7.32$ Hz, $J = 3.66$ Hz, 1H, aromatik), 7.35 – 7.39 (m, 4H, aromatik), 7.51 – 7.57 (m, 3H, aromatik), 7.92 – 7.94 (d, $J = 4.88$ Hz, 2H, aromatik) ppm.

Elementel Analiz:

%	C	H	N	S
Teorik	65.33	4.30	12.03	9.17
Ölçülen	65.53	4.32	12.73	9.45



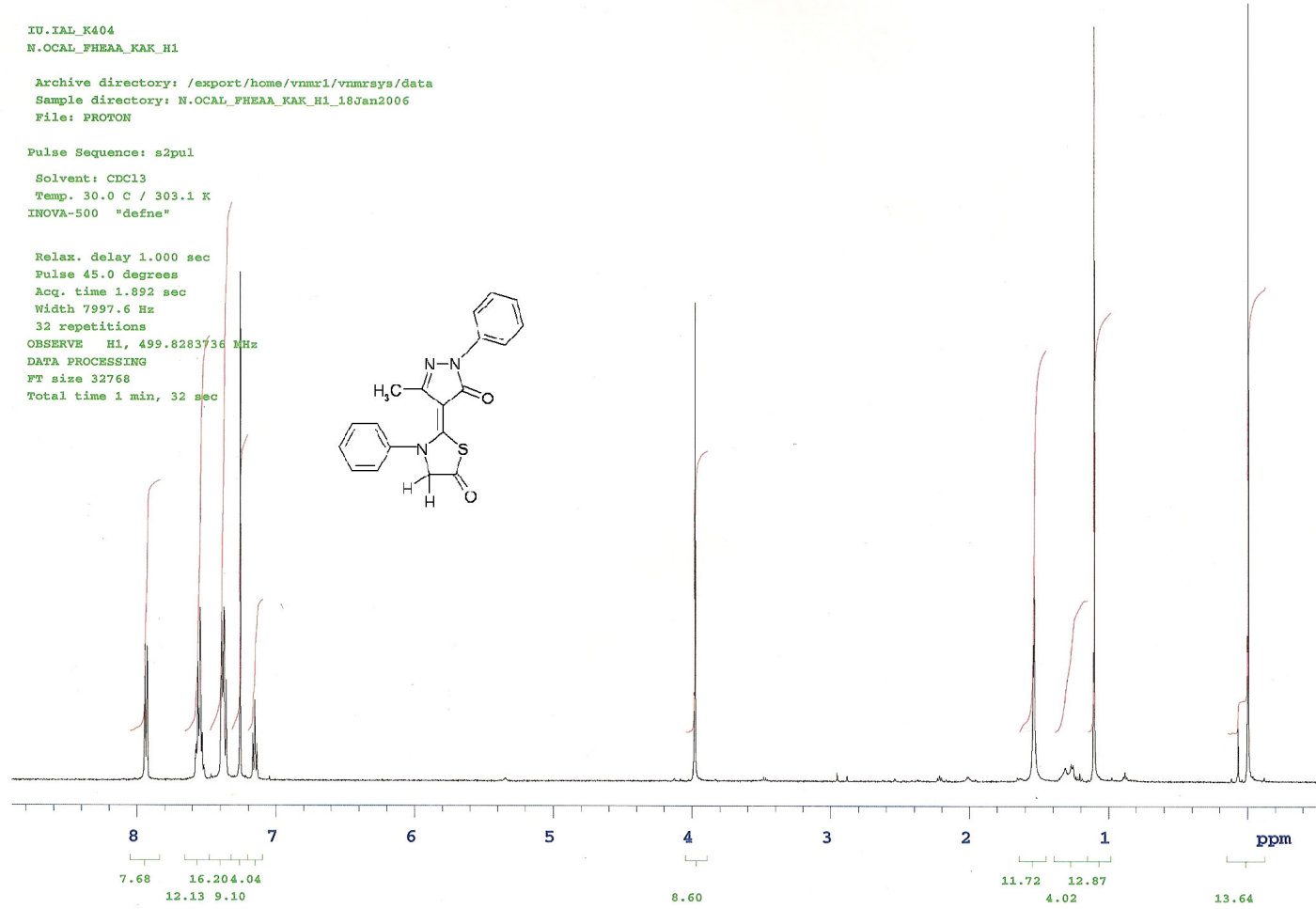
Şekil 4.18 Bileşik 7'nin FTIR Spektrumu (KBr)

IU.IAL_K404
N.OCAL_FHEAA_KAK_H1

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: N.OCAL_FHEAA_KAK_H1_18Jan2006
File: PROTON

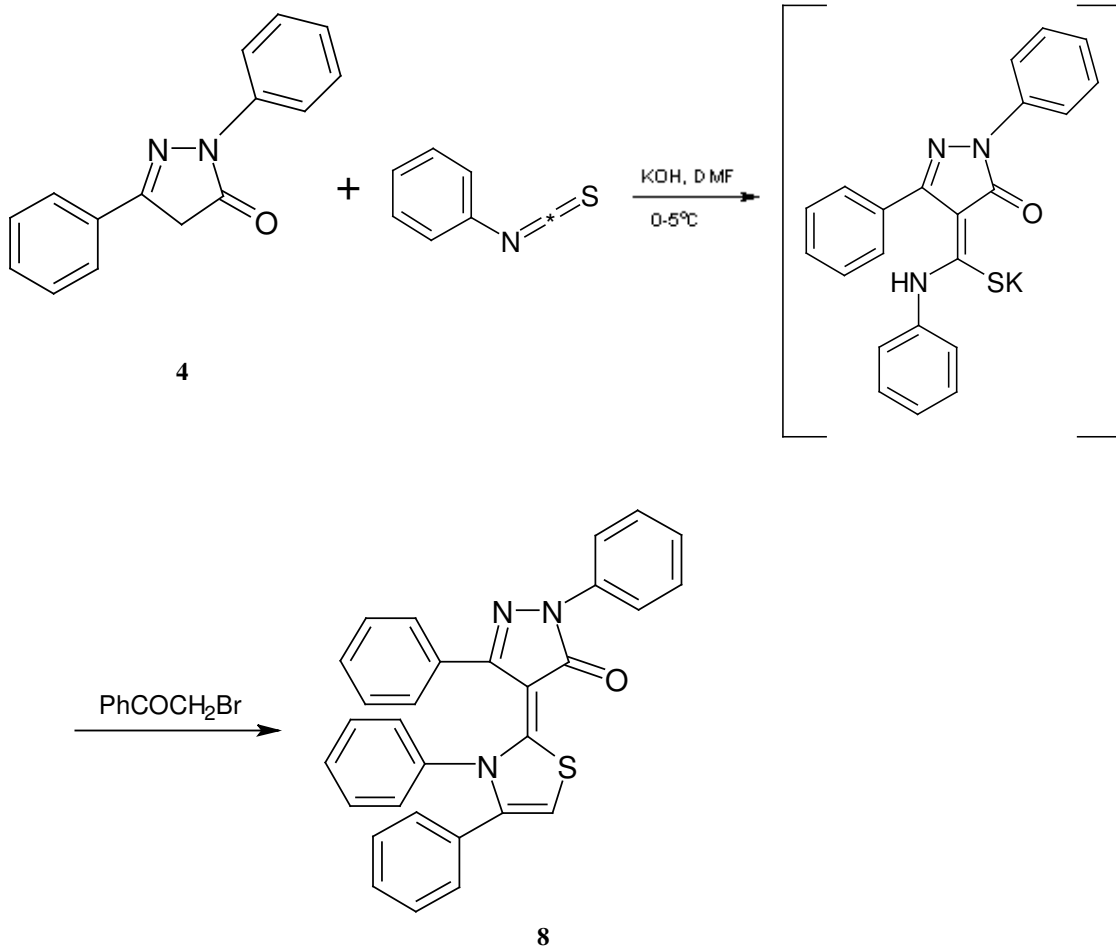
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Temp. 30.0 C / 303.1 K
INNOVA-500 "defne"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.892 sec
Width 7997.6 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 499.8283736 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min, 32 sec



Şekil 4.19 Bileşik 7'nin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

4.9 4-(3,4-Difenil-3H-tiyazol-2-iliden)-2,5-difenil-2,4-dihidropirazol-3-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 8, C₃₀H₂₁N₃OS)



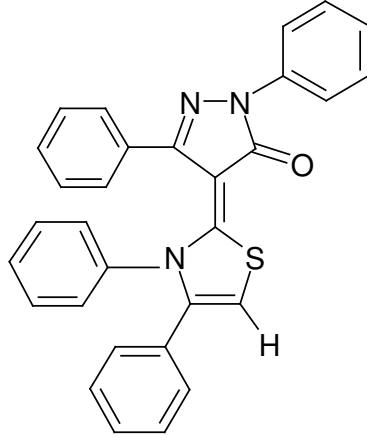
Şekil 4.20 Bileşik 8'in hazırlanması

İki boyunlu balonda, DMF içerisinde (20 mL) çözülmüş bileşik 4 (312.5 mg, 1.32 mmol) ve KOH'li (74.15 mg, 1.32 mmol) çözeltiye enjektör yardımıyla septum kolundan fenil izotiyosiyanat (178.76 mg, 0.158 mL, 1.32 mmol) eklendi. Azot atmosferi altında, buz banyosu içerisinde (0-5°C) 10 saat karıştırılan reaksiyon karışımına septum kolundan fenasil bromür (262.7 mg, 1.32 mmol) eklenerek oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldıktan sonra soğuk suya dökülerek sonlandırıldı. TLC kontrolleri 1:1 n-hekzan:etil asetat kullanılarak yapıldı. 2:1 n-hekzan:etil asetat karışımı ile oluşturulan sarı çökelti, süzülerek önce 2:1 n-hekzan:etil asetat karışımı ile daha sonra dietil eter ile yıkanarak saflaştırıldı.

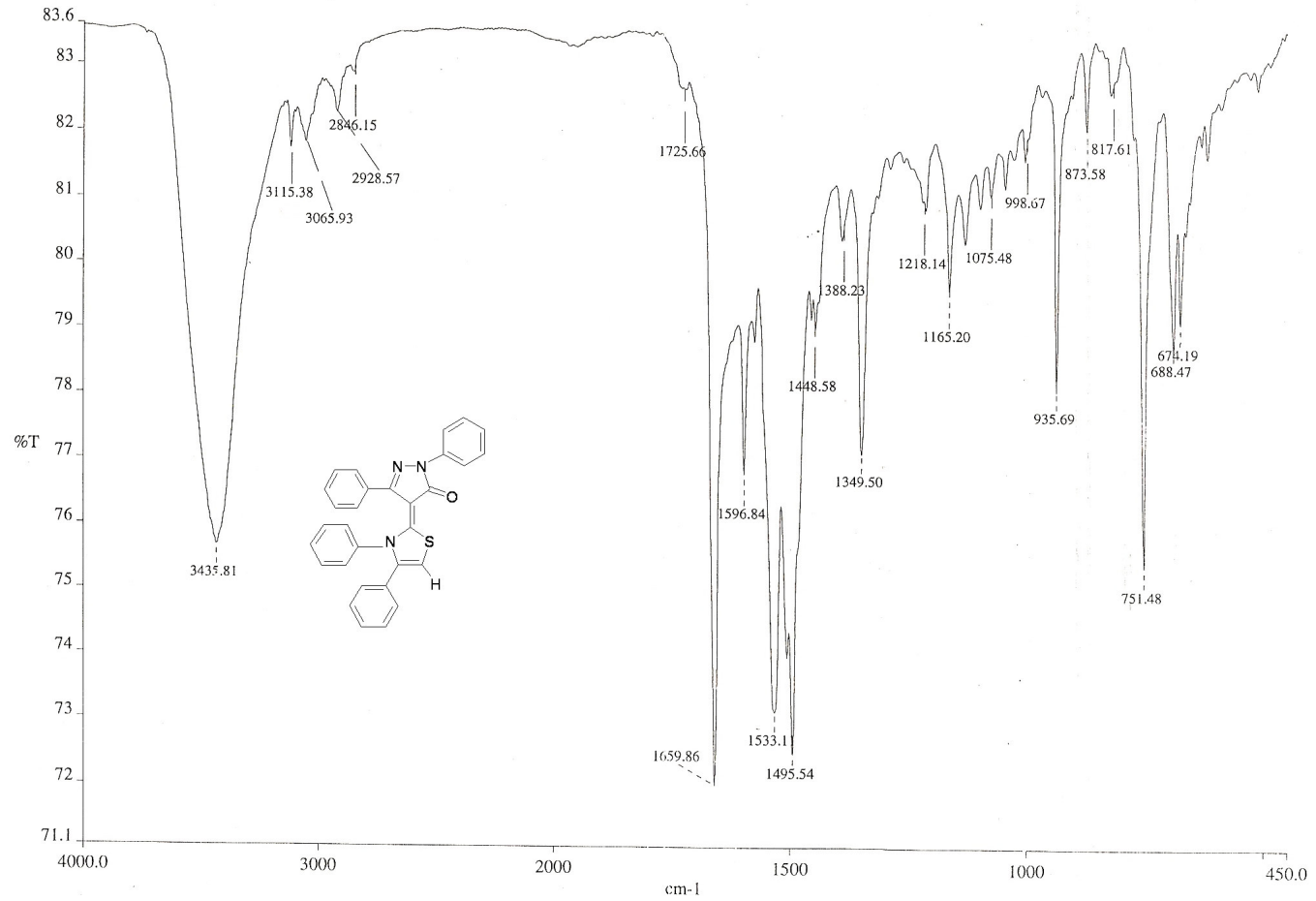
Sarı renkli kristaller; e.n: 248-250 °C, R_f= 0.34, verim= % 71.

4.9.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri:

FTIR (KBr): $\nu = 3115$ ve 3065 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2928 ve 2846 (alifatik, C-H gerilimleri), 1659 (C=O gerilimi), 1596 (C=N gerilimi), 1533 (C=C gerilimi), 1495 ve 1448 (alifatik, düzlemlenmiş C-H eğilimleri), 1165 – 1075 (C-N gerilimi), 688 ve 674 (monosubstitue aromatik halka düzlemlenmiş C-H eğilimleri) cm^{-1} .



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): $\delta = 6.93$ (s, 1H, =CH), 7.17 – 7.25 (m, 2H, aromatik), 7.39 – 7.53 (m, 14H, aromatik), 7.88 – 7.91 (m, 2H, aromatik), 8.14 – 8.16 (d, $J = 3.12$ Hz, 2H, aromatik) ppm.

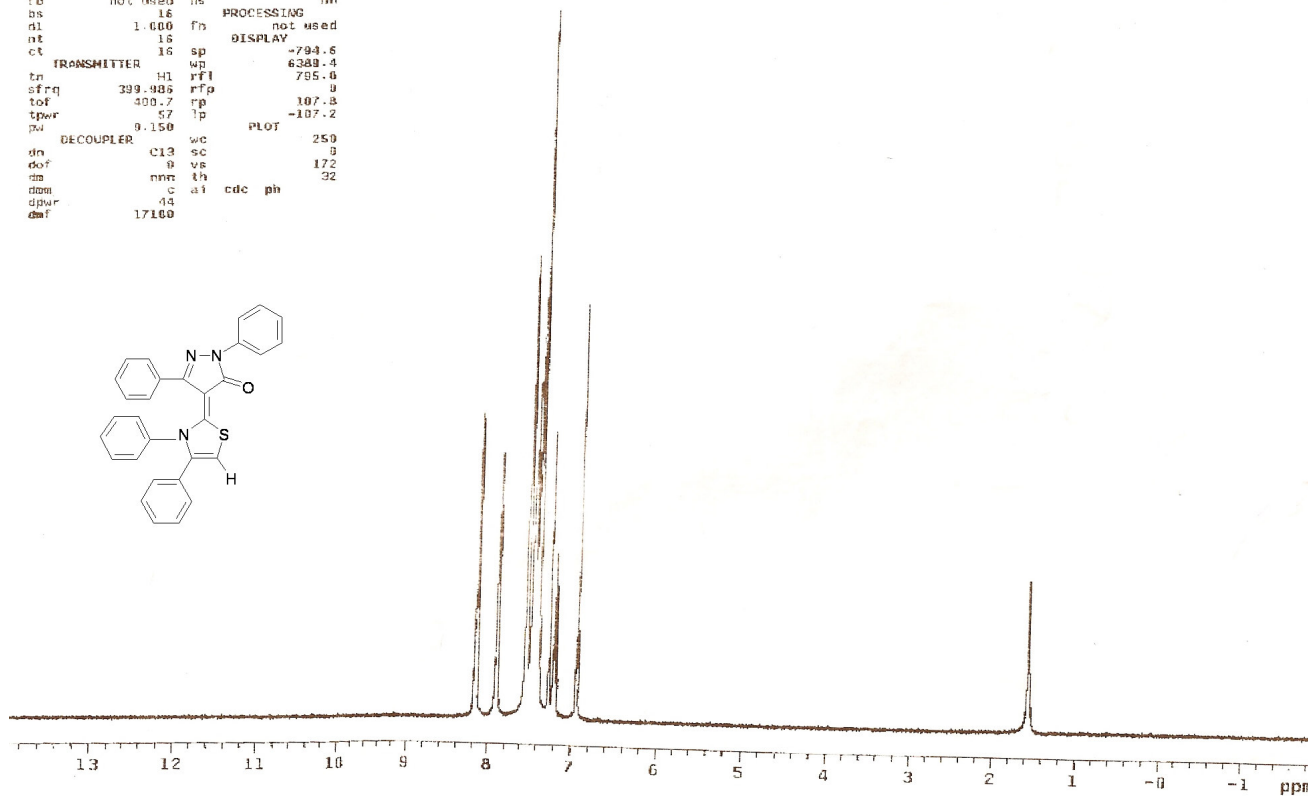


Şekil 4.21 Bileşik 8'in FTIR Spektrumu (KBr)

```

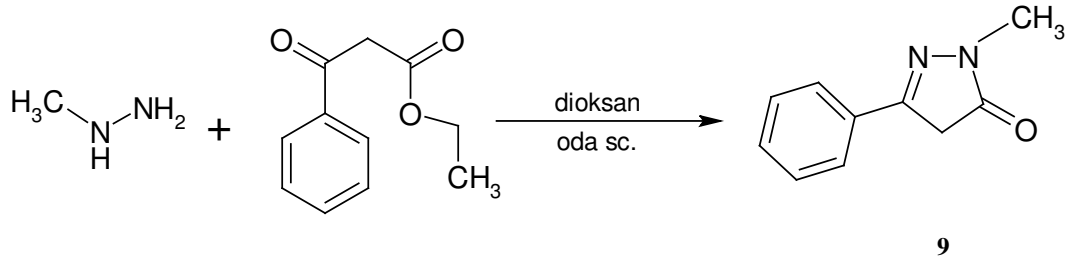
fhebaftb
exp1 s2pu1
SAMPLE
date May 8 2006 temp 30.0
solvent CDCl3 gain not used
file /export/home/vv sptn 20
vnmr1/vnmr55/data/hst 0.008
/fhebaftb_0805y2006 psd0 18.308
/PROTON.fid aifa 20.000
ACQUISITION FLAGS
sw 6389.4 ff n
at 1.498 tn n
ap 25528 dp y
fb not used hs nn
bs 16
dl 1.000 fn not used
nt 16 DISPLAY
ct 16 sp -794.6
TRANSMITTER wp 6389.4
tn H1 rfl 795.6
sfrq 399.986 rfp 0
tof 300.7 rp 107.8
tpr 57 tp -107.2
pw 9.150 PLOT
DECOUPLER wc 250
dn C13 sc 0
def 0 us 172
dm nnc th 32
dmm c ai cdc ph
dpuw 44
dmf 17160

```



Şekil 4.22 Bileşik 8'in ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

4.10 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 1-Metil-3-fenil-1,4-dihidropirazol-5-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 9, C₁₀H₁₀N₂O)



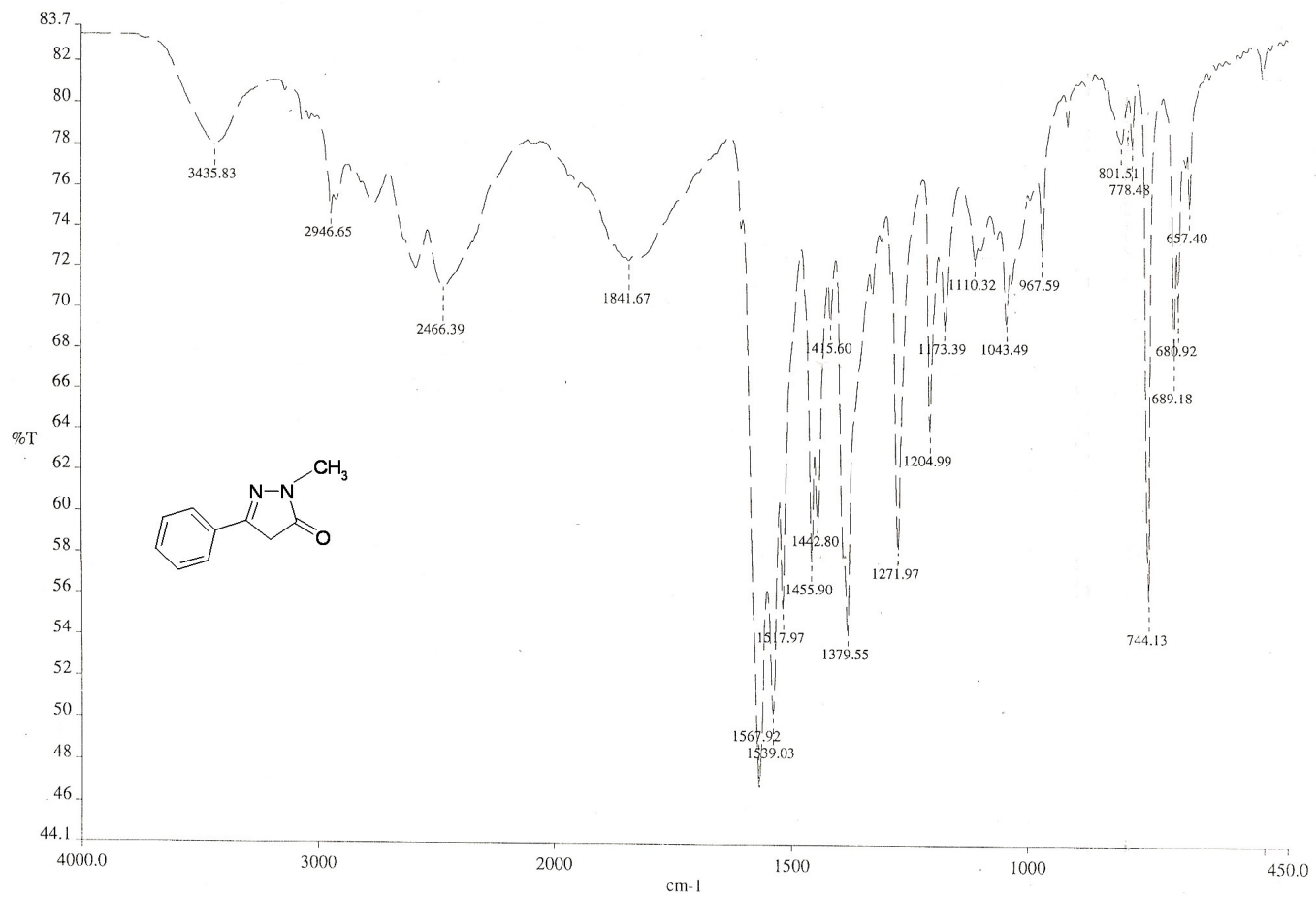
Şekil 4.23 Bileşik 9'un hazırlanması

Kaynak verilerinden yararlanarak (Patent, Jpn. Kokai Tokkyo Koho,7 pp, 2005), metil hidrazin (69.108 mg, 1.5 mmol) ve etilbenzoil asetat (250 mg, 1.5 mmol), dioksan (15 mL) içerisinde, azot atmosferi altında, oda sıcaklığında 23 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımından dioksanın döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılmasıyla elde edilen katı kurutuldu. TLC kontrolleri 1:1 n-hekzan: etil asetat karışımı kullanılarak yapıldı.

Beyaz renkli kristaller; en: 129–130 ° C, R_f =0.45, verim =% 90.

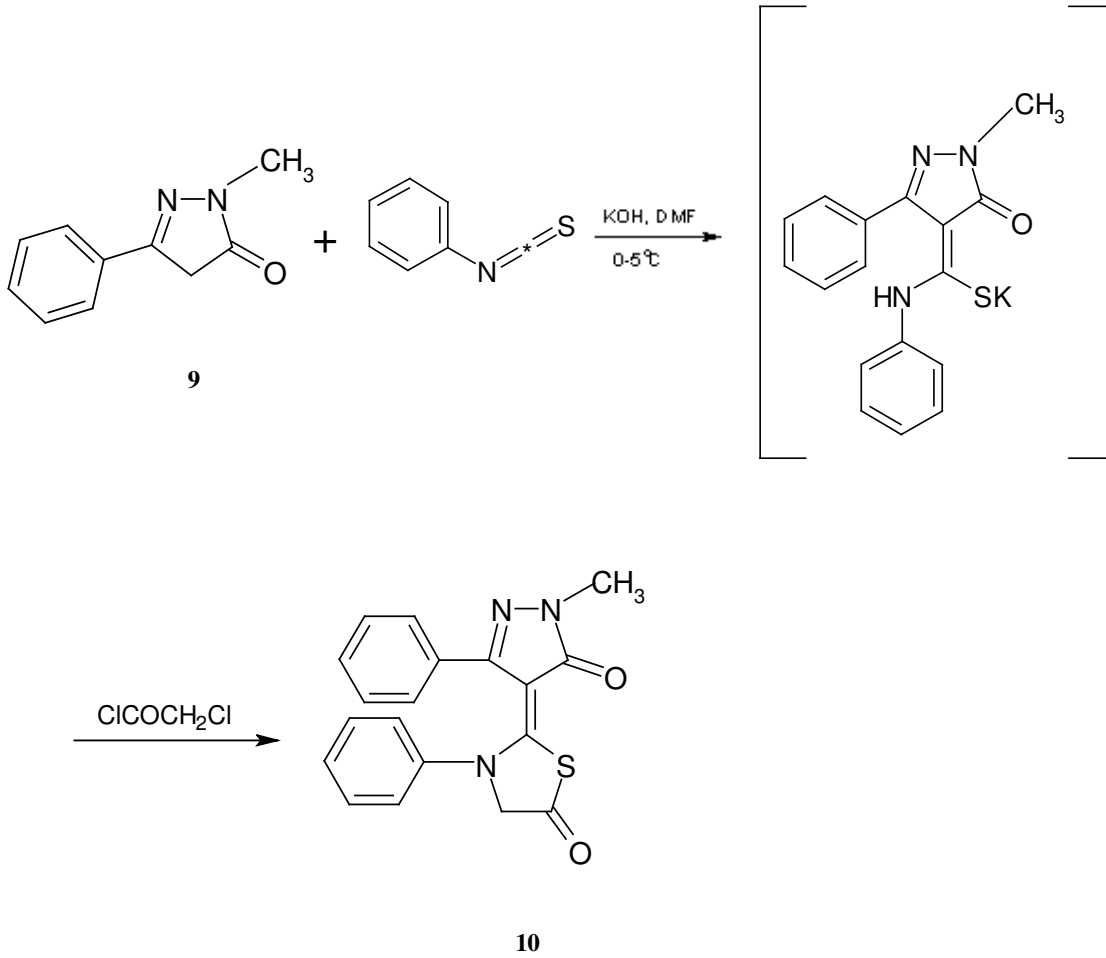
4.10.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri:

FTIR (KBr): $\nu = 2946$ ve 2466 (alifatik, C-H gerilimleri), 1567 (C=O gerilimi), 1539 (C=N gerilimi), 1455 – 1415 ve 1379 (alifatik, düzlemici C-H eğilimleri), 1204 ve 1173 (C-N gerilimleri), 689 – 657 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .



Şekil 4.24 Bileşik 9'un FTIR Spektrumu (KBr)

4.11 2-(1-Metil-5-okso-3-fenil-1,5-dihidropirazol-4-iliden)-3-fenil-tiyazolidin-5-on Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 10, C₁₉H₁₅N₃O₂S)



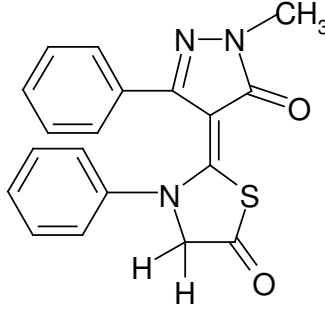
Şekil 4.25 Bileşik **10**'un hazırlanması

İki boyunlu balonda, DMF içerisinde (20 mL) çözülmüş bileşik **9** (230 mg, 1.32 mmol) ve KOH'li (74.15 mg, 1.32 mmol) çözeltiye enjektör yardımıyla septum kolundan fenil izotiyosiyanat (178.76 mg, 0.158 mL, 1.32 mmol) eklendi. Azot atmosferi altında, buz banyosu içerisinde (0-5°C) 12 saat karıştırılan reaksiyon karışımına septum kolundan kloroasetil klorür (149.16 mg, 0.108 mL, 1.32 mmol) damla damla eklendi. 4 Saat daha karıştırılan reaksiyon karışımı, suya dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Ürün, 1:3 n-hekzan: etil asetat karışımı kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

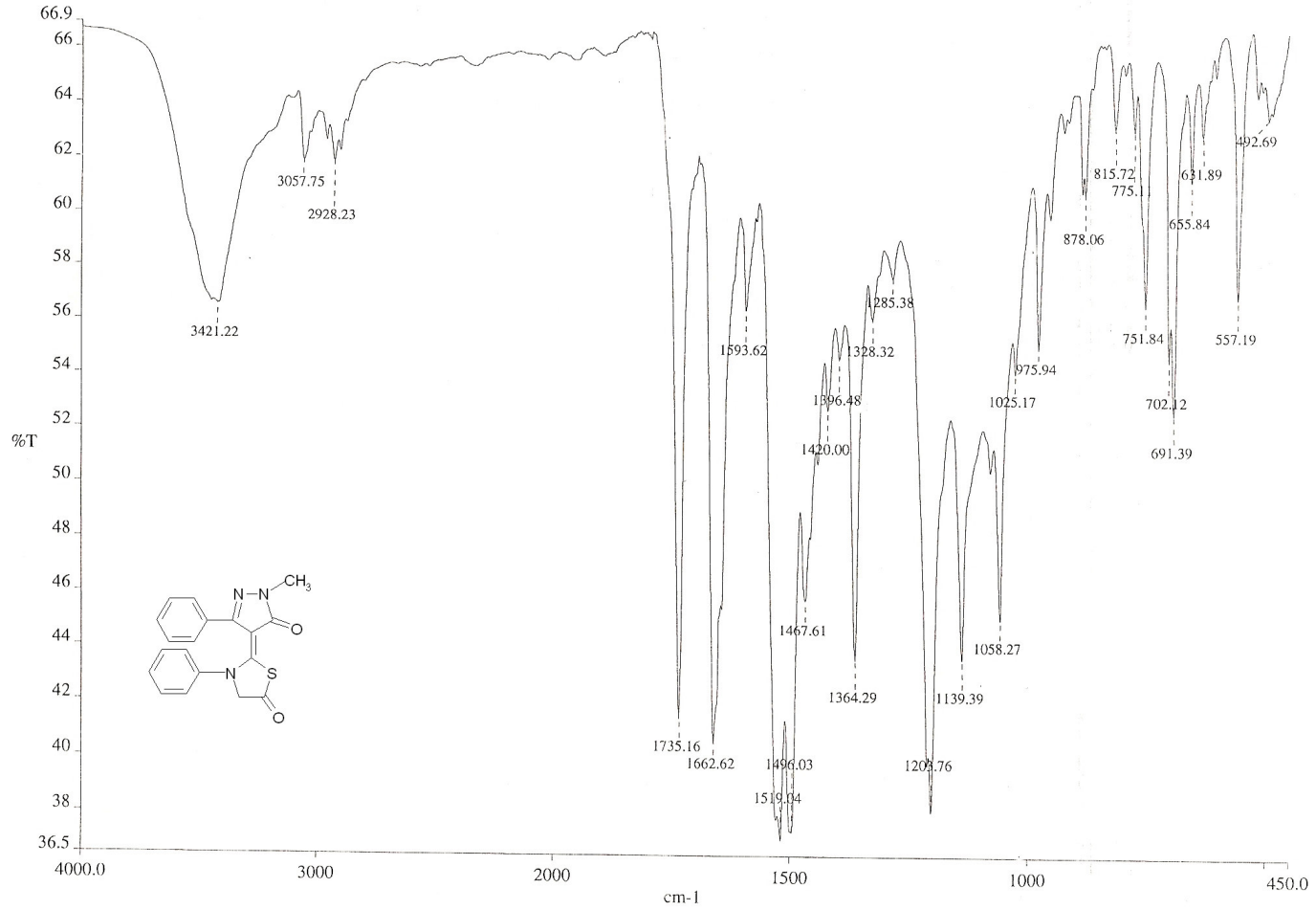
Sarı renkli kristaller; e.n: 179-181 °C, R_f= 0.36, verim= % 63.

4.11.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri:

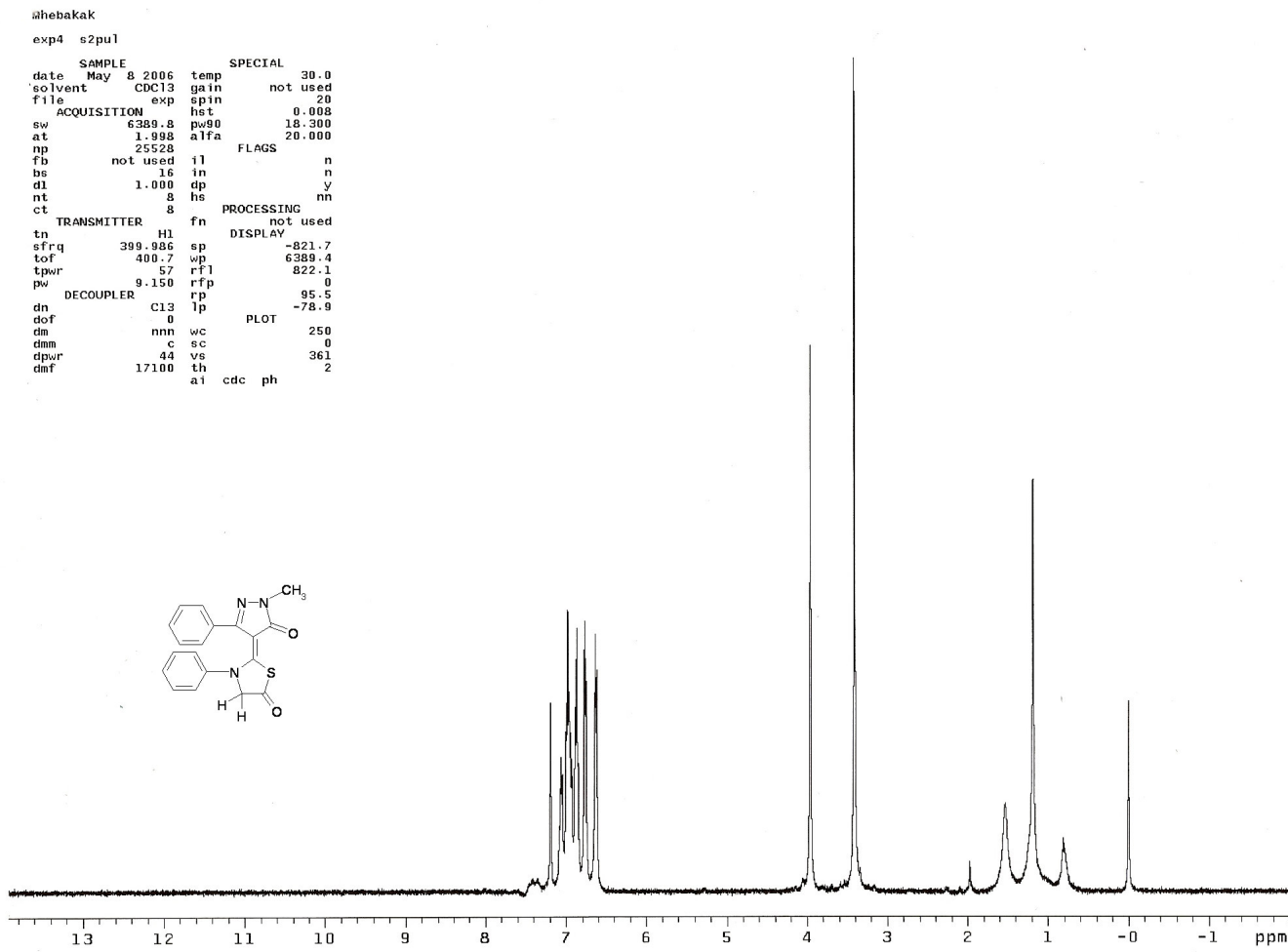
FTIR (KBr): 3057 (aromatik, =C-H gerilimi), 2928 (alifatik, C-H gerilimi), 1735 ve 1662 (C=O gerilimleri), 1593 (C=N gerilimi), 1519 ve 1496 (C=C gerilimleri), 1467–1396 (alifatik, düzlempiçi C-H eğilimleri), 1058 (C-N gerilimi), 691 ve 655 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .



¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ =3.41 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 2H, CH₂), 6.61–7.18 (m, 10H, aromatik) ppm.

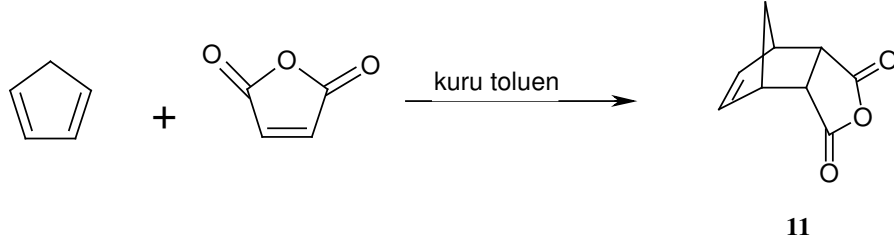


Şekil 4.26 Bileşik 10'un FTIR Spektrumu (KBr)



Şekil 4.27 Bileşik 10'un ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

4.12 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-di-endo karboksilik anhidrid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 11, C₉H₈O₃)



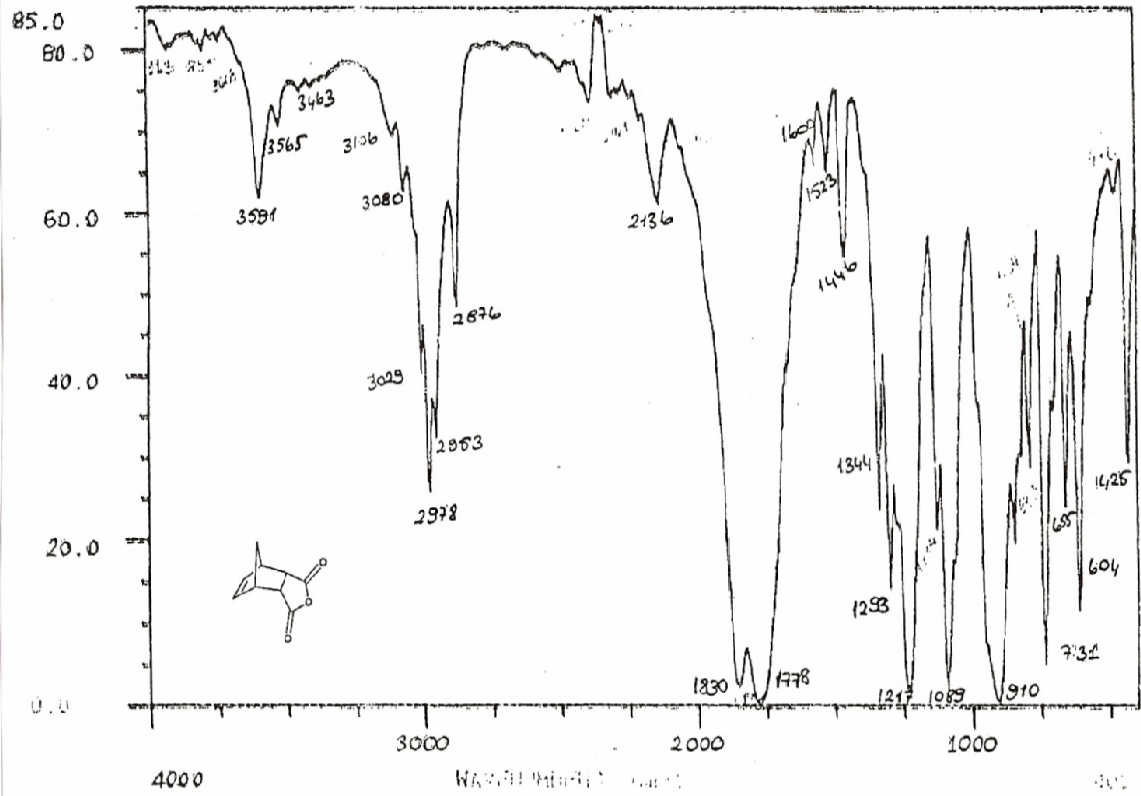
Şekil 4.28 Bileşik **11**'nin hazırlanması

Kaynak verilerinden yararlanarak (Bailey W. J., 1957), iki boyunlu balonda, kuru toluen içinde (15mL) çözünmüş maleik anhidrid (5g, 0.05mol) çözeltisine, bir enjektör yardımıyla septum kolundan, susuz toluende (7mL) çözünmüş siklopentadien (3.3g, 0.05mol) çözeltisi azot atmosferi altında yarım saat içerisinde damla damla eklendi. Üç saat geri soğutucu altında kaynatılan reaksiyon karışımından toluenin uzaklaştırılmasıyla elde edilen beyaz katı ürün dietil eterle yıkanarak kurutuldu. TLC kontrolleri, 5:1 etil asetat: n-hekzan kullanılarak yapıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 106°C ; R_f= 0.66; verim= % 79.

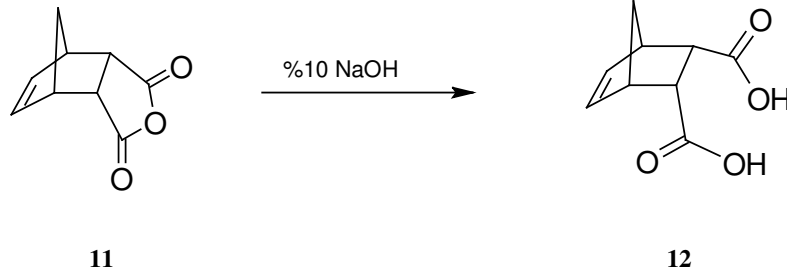
4.12.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri:

FTIR (KBr): $\nu = 3029, 2978, 2953$ ve 2876 (alifatik, C-H gerilimleri), 1830 ve 1778 (C=O gerilimleri), 1600 ve 1523 (C=C gerilimleri), 1446 ve 1344 (alifatik, düzlemiçi C-H eğilimleri), 1217 (C-O salınımı) cm^{-1} .



Şekil 4.29 Bileşik 11'in FTIR Spektrumu (KBr)

4.13 Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-di-*endo*-karboksilik asid Bileşğinin Hazırlanması
(Bileşik 12, C₉H₁₀O₄)



Şekil 4.30 Bileşik **12**'nin hazırlanması

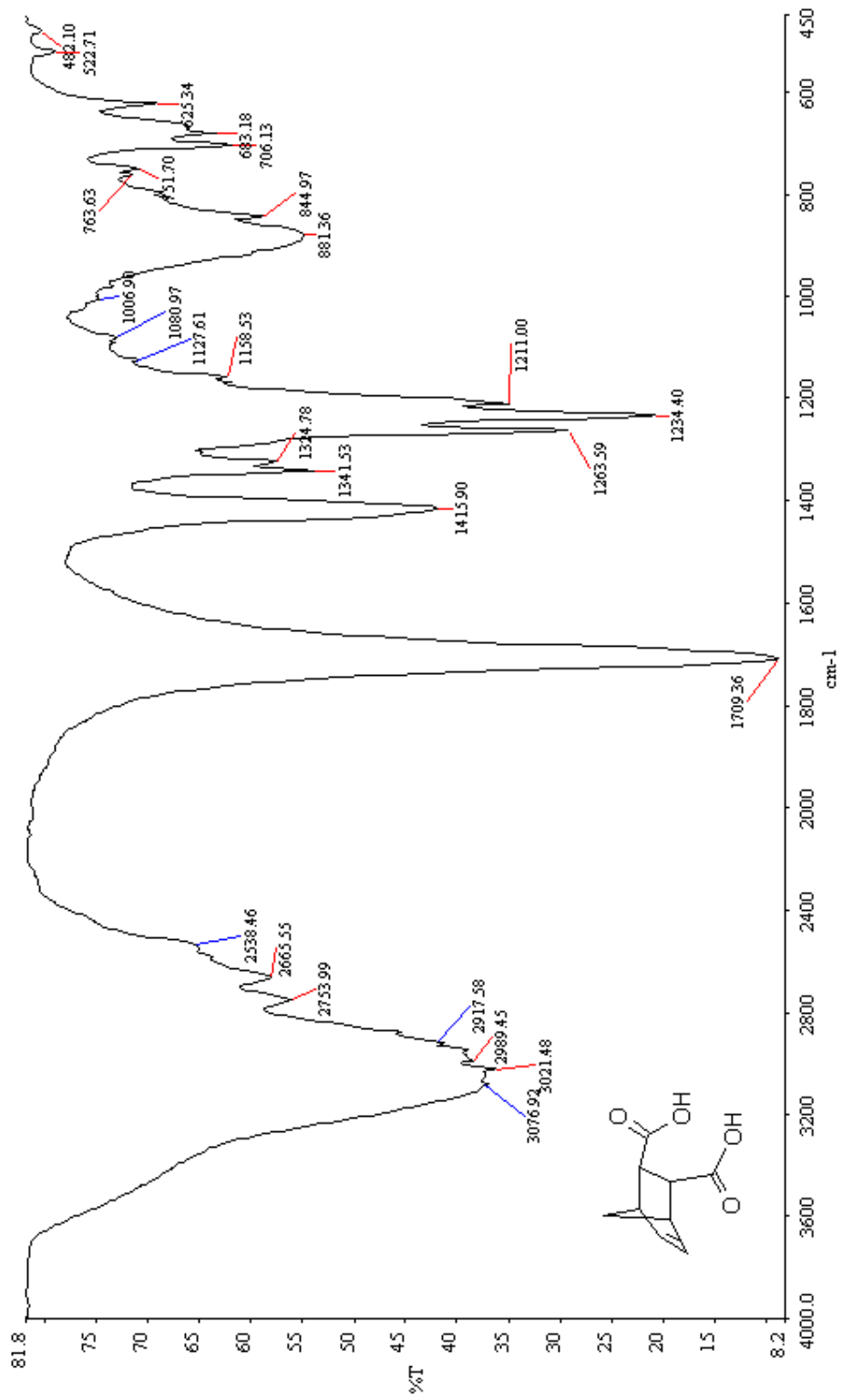
Kaynak verilerinden yararlanarak (G.Stăjler et. al, 1996), tek boyunlu balonda, bileşik **11** (3.62 g, 0.022 mol) %10'luk NaOH çözeltisi içerisinde (27 mL), geri soğutucu altında üç saat boyunca kaynatıldı. Üç saat sonunda reaksiyon karışımı ~ 10°C'ye soğutulurak derişik HCl çözeltisi ile asitlendirildi. Oluşan beyaz katılar süzülerek soğuk suyla yıkandı, kurutuldu ve etanolden kristallendirildi.

Beyaz renkli kristaller; en: 170-173 °C; verim= % 55.4.

(Kaynak verisi; en: 169-174 °C, verim % 96.5)

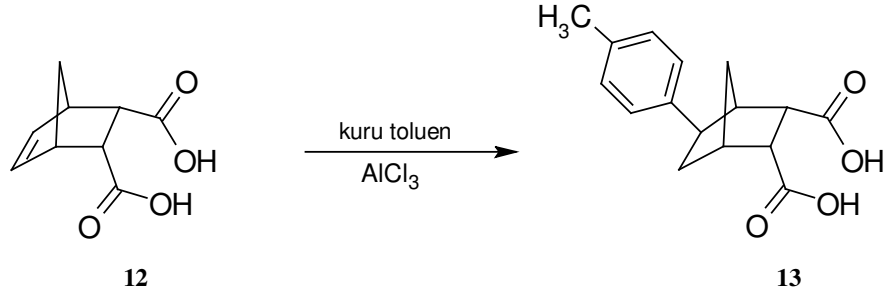
4.13.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri:

FTIR (KBR): $\nu = 3076$ ve 3021 (O-H gerilimleri), 2989 , 2917 ve 2753 (alifatik, C-H gerilimleri), 1709 (C=O gerilimi), 1341 ve 1324 (alifatik, düzlemiçi C-H eğilimleri), 1263 – 1211 (C-O salınımları) cm^{-1} .



Şekil 4.31 Bileşik 12'nin FTIR Spektrumu (KBr)

4.14 5-ekzo-(p-Metilfenil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-di-endo-karboksilik asid Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 13, C₁₆H₁₈O₄)



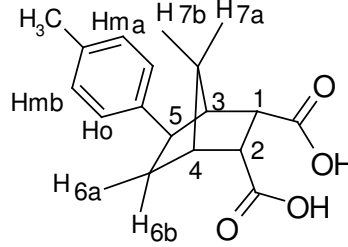
Şekil 4.32 Bileşik 13'ün hazırlanması

Tek boyunlu bir balonda, susuz toluende (7 mL) çözünmüş AlCl₃ (4 g, 0.03 mol) çözeltilisine bileşik 12 (2.2 g, 0.012 mol) parça parça eklendi. Yarım saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon karışımı, daha sonra kurutma tüpü takılan geri soğutucu altında 2 saat boyunca (~50 °C) ısıtıldı, soğutuldu ve 50 mL kırılmış buz ve 5 mL derişik HCl çözeltilisi ile hazırlanan buzlu asid çözeltilisine döküldü. Beyaz katı ürün süzülerek soğuk suyla yıkandı ve 100 °C 'de kurutuldu. Metanol kullanılarak TLC kontrolleri yapıldı. Petrol eteri ve n-hekzan ile yıkanarak saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en: 150–153 °C; R_f = 0.79; verim = % 34.

4.14.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri:

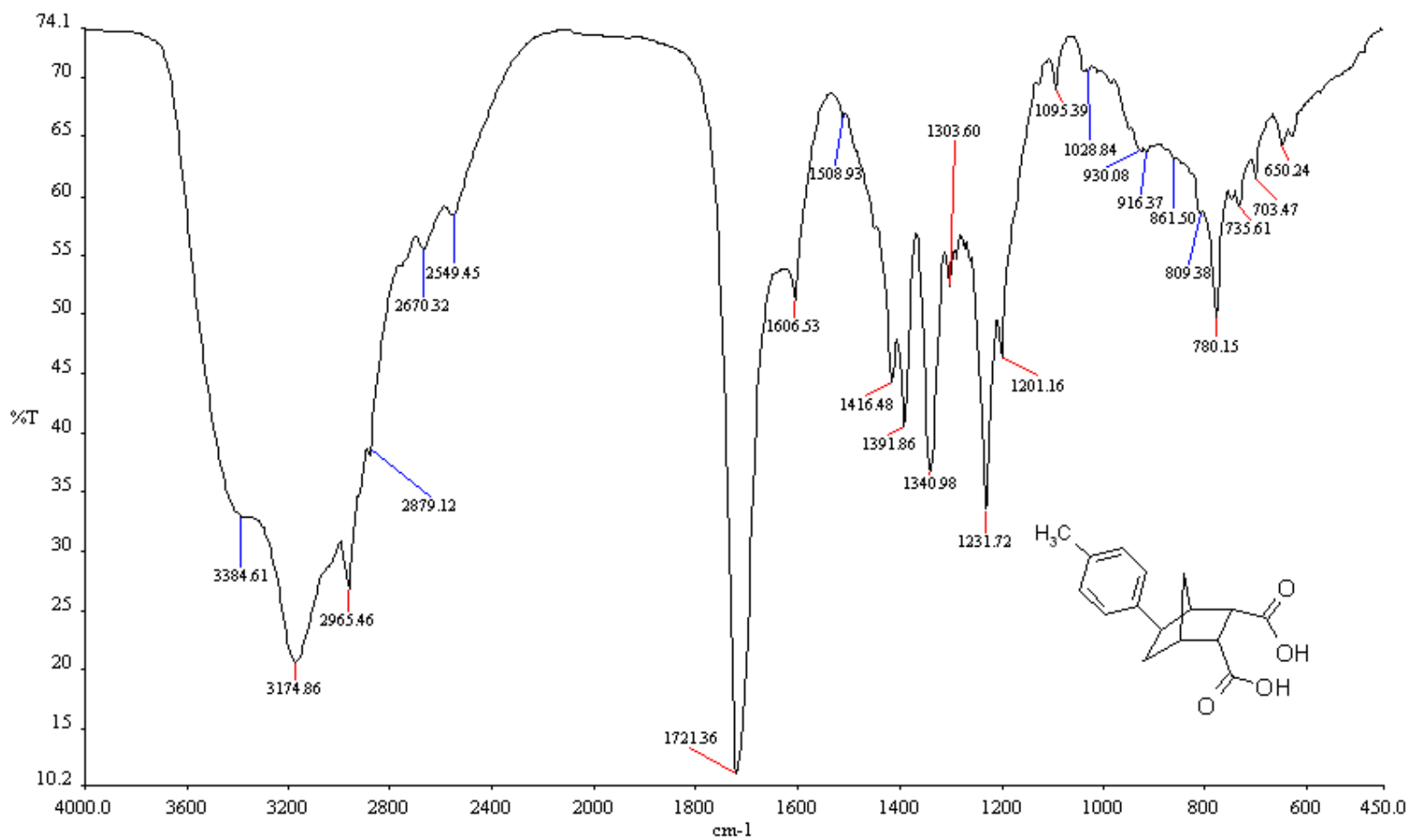
FTIR (KBr) : $\nu = 3384, 3174$ ve 2670 (O-H gerilimleri), 2965 (alifatik, C-H gerilimi), 1721 (C=O gerilimi), 1606 (aromatik, C=C gerilimi), 1416 (O-H düzlemini eğilimi), 780 (1,4-disubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimi) cm^{-1} .



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): $\delta = 1.27\text{--}1.29$ (d, $J=4.88$ Hz, 1H, H_{7a}), $1.71\text{--}1.75$ (t, $J=5.61$ Hz, $J=10.74$ Hz, 2H, $\text{H}_{6a,b}$), $2.16\text{--}2.23$ (m, 1H, H_{7b}), 2.32 (s, 3H, CH_3), $2.54\text{--}2.57$ (dd, $J=1.22$ Hz, $J=8.05$ Hz, 1H, H_3), 2.71 (s, 1H, H_4), $2.84\text{--}2.86$ (d, $J=5.86$ Hz, 1H, H_1), $3.08\text{--}3.11$ (d, $J=7.81$ Hz, 1H, H_2), $3.57\text{--}3.60$ (t, $J=3.66$ Hz, $J=7.57$ Hz, 1H, H_5), $6.96\text{--}6.98$ (d, $J=3.66$ Hz, 1H, aromatik, H_{ma}), $7.07\text{--}7.10$ (t, $J=4.39$ Hz, $J=8.05$ Hz, 2H, aromatik, H_o), $7.15\text{--}7.18$ (m, 1H, aromatik, H_{mb}) ppm.

Elementel Analiz:

%	C	H
Teorik	70.07	6.57
Ölçülen	70.09	6.66



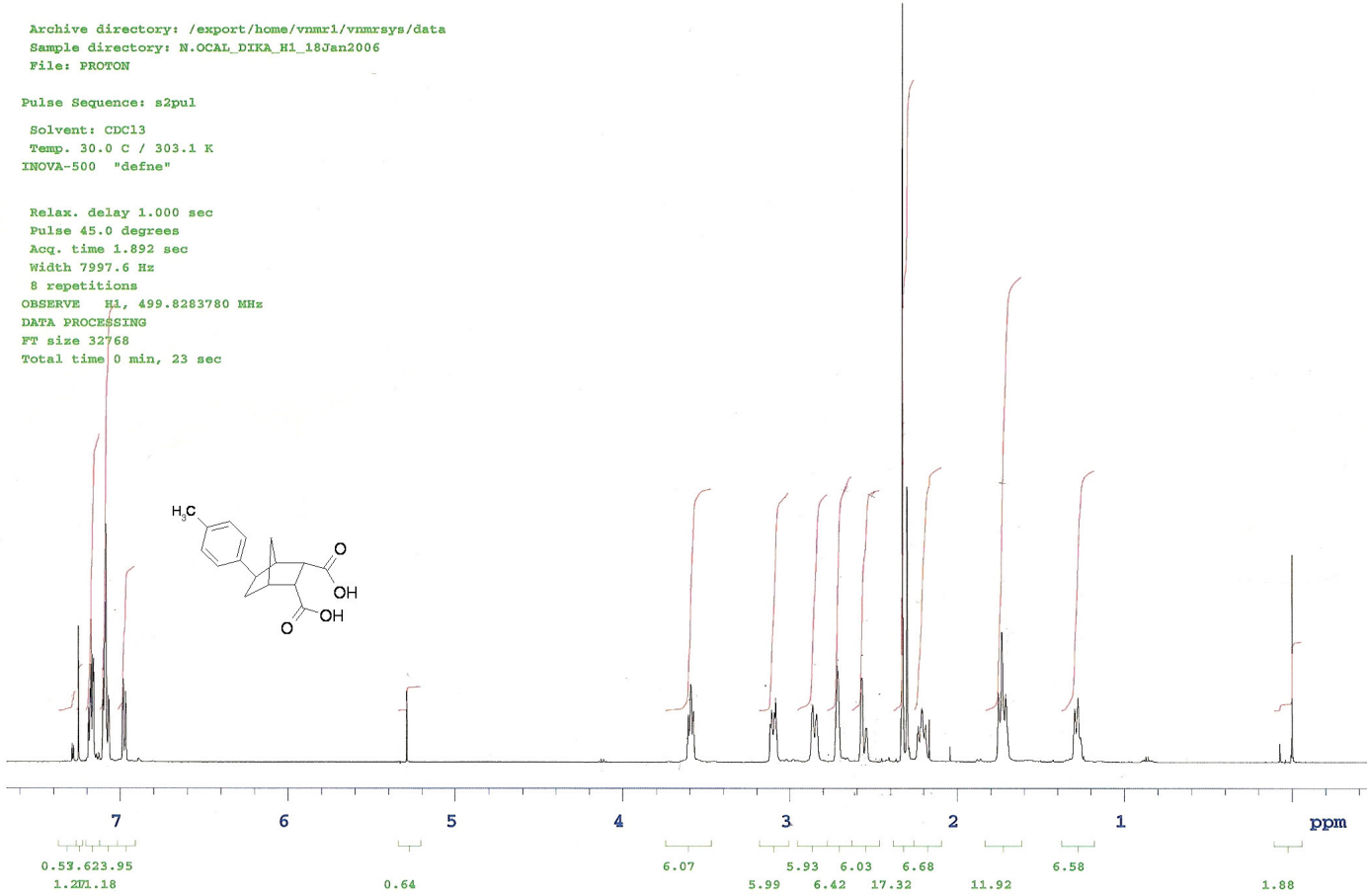
Şekil 4.33 Bileşik 13'ün FTIR Spektrumu (KBr)

IU.IAL K404
N.OCAL_DIKA_H1

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory: N.OCAL_DIKA_H1_18Jan2006
File: PROTON

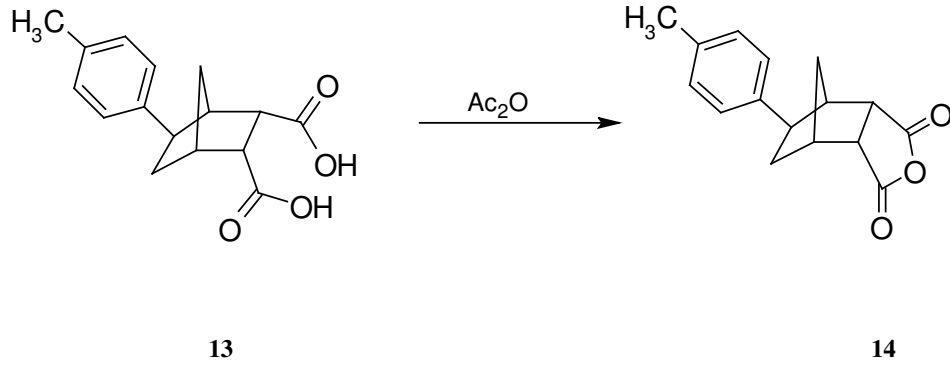
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Temp. 30.0 C / 303.1 K
INNOVA-500 "defne"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.892 sec
Width 7997.6 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 499.8283780 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 23 sec



Şekil 4.34 Bileşik 13'ün ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

4.15 5-*ekzo*-(*p*-Metilfenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2,3-di-*endo*-karboksilik anhidrid Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 14, C₁₆H₁₆O₃)



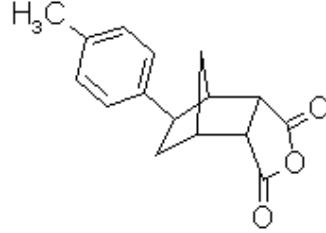
Şekil 4.35 Bileşik 14'ün hazırlanması

Tek boyunlu bir balonda, aset anhidrid içinde (5 ml) çözülmüş bileşik **13** (0.5 g, 1.8 mmol) çözültisi 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımından aset anhidridin fazlası vakum destilasyonu ile uzaklaştırıldı. Kahverengi yağmsı ürün dietil eter ile yıkandı ve kalan beyaz katı ürün kurutuldu. Çözücü olarak 1:1 n-hekzan: etil asetat karışımı kullanılarak TLC kontrolleri yapıldı.

Beyaz renkli kristaller; en: 124–126 °C; R_f = 0.43; verim = % 35.

4.15.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri:

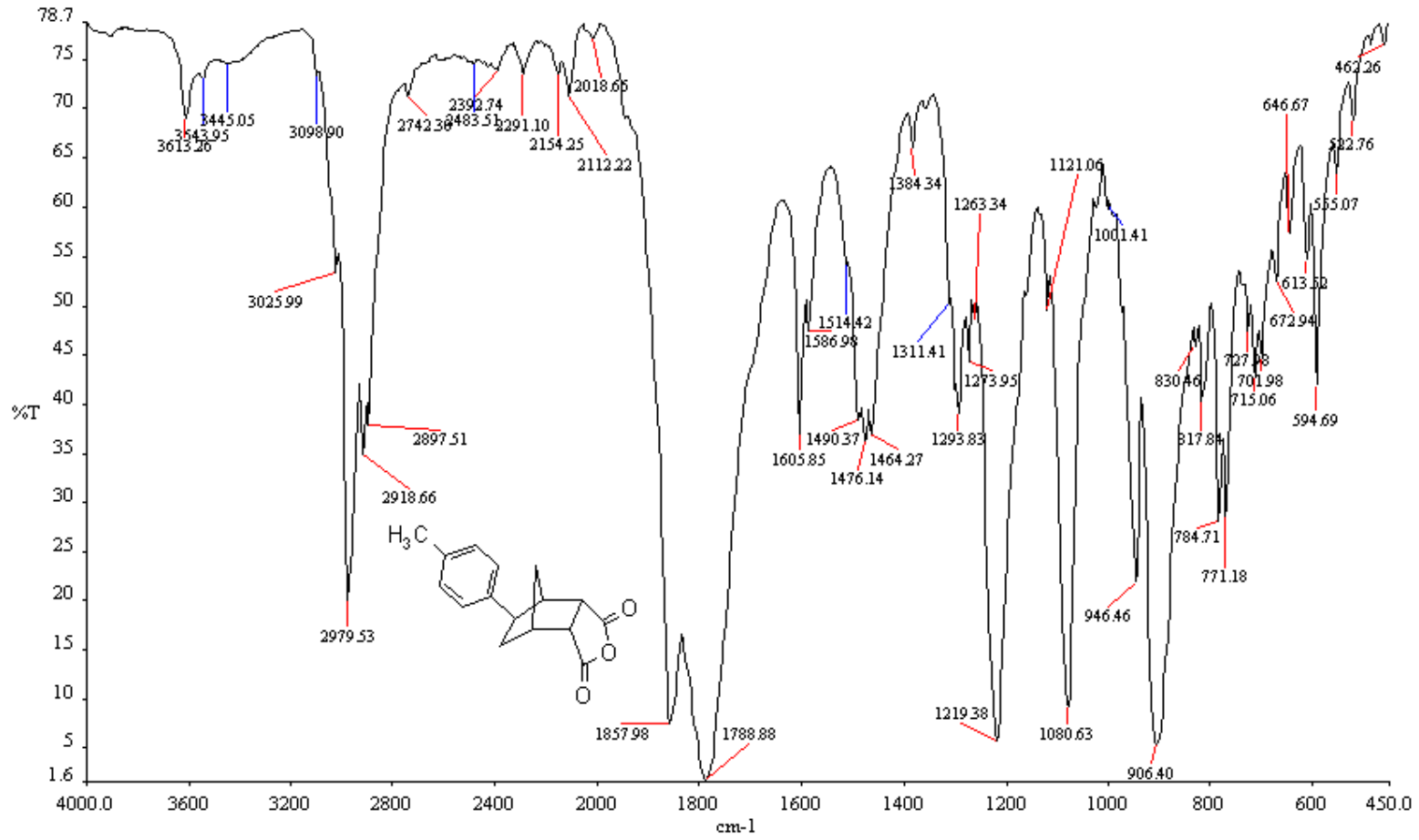
FTIR (KBr) : $\nu=$ 3025 ve 3098 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2979, 2918 ve 2897 (alifatik, C-H gerilimleri), 1858 ve 1788 (C=O gerilimleri), 1605 (aromatik, C=C gerilimi), 1490, 1476 ve 1464 (aromatik halka düzlemdışı eğilimleri), 1219 (C-O-C asimetrik gerilimi), 1080 (C-O gerilimi), 784 (1,4-disubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=$ 1.59–1.61 (d, $J=$ 4.21 Hz, 1H, CH_2), 1.93–2.03 (t, $J=$ 4.68 Hz, $J=$ 7.49 Hz, 3H, CH_2), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.91–2.99 (m, 3H, CH), 3.43–3.52 (m, 2H, CH), 6.97–7.08 (d, $J=$ 3.12 Hz, 2H, aromatik), 7.18–7.25 (d, $J=$ 2.96 Hz, 2H, aromatik) ppm.

Elementel Analiz:

%	C	H
Teorik	75.00	6.25
Ölçülen	74.98	6.31

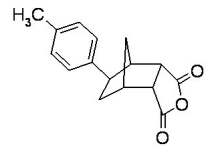
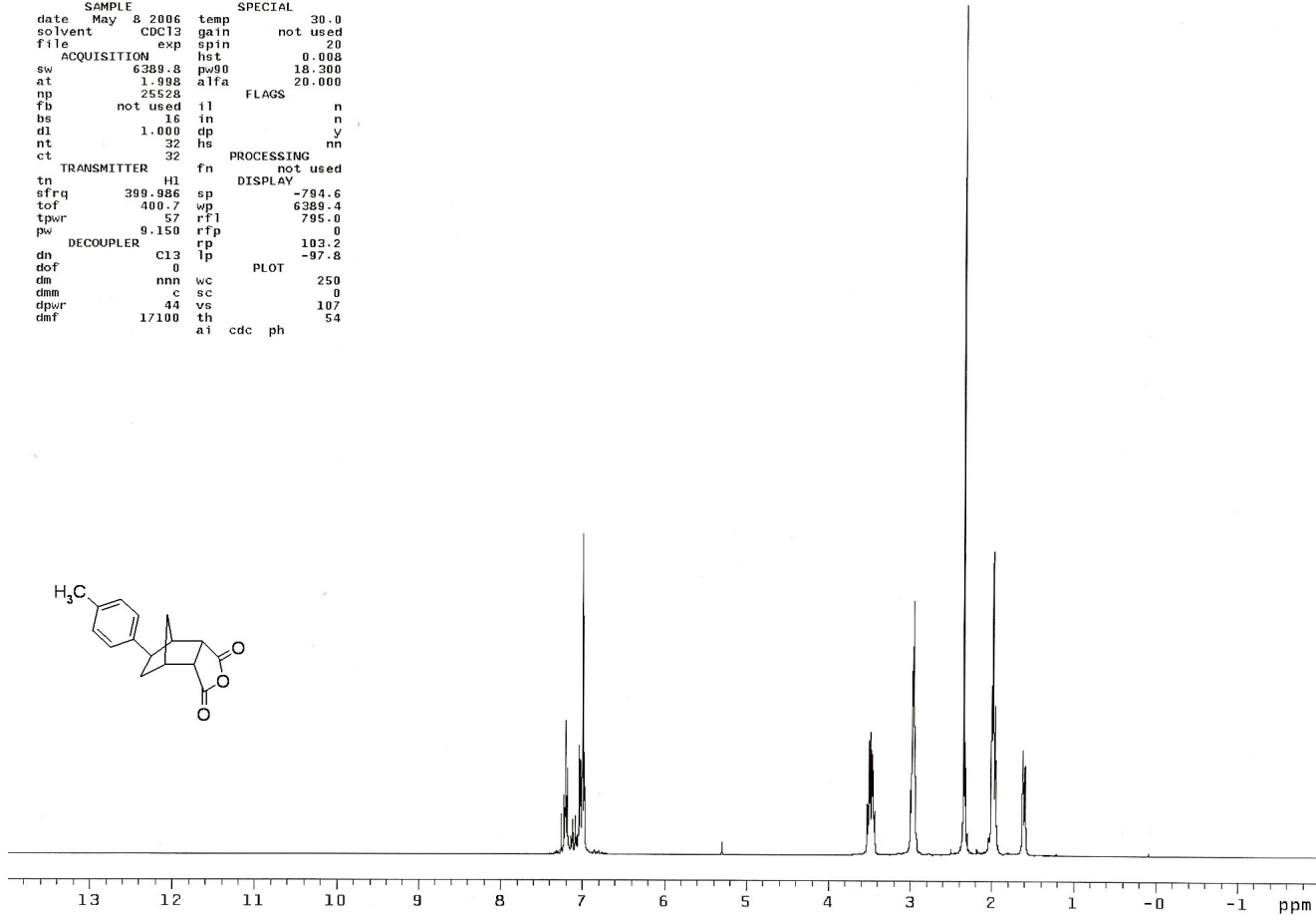


Şekil 4.36 Bileşik 14'ün FTIR Spektrumu (KBr)


```

sahn
exp4 s2pu1
SAMPLE SPECIAL
date May 8 2006 temp 30.0
solvent CDC13 gain not used
file exp spin 20
ACQUISITION hst 0.008
sw 6389.8 pw90 18.300
at 1.998 alfa 20.000
np 25528 FLAGS
fb not used il n
bs 16 in n
dl 1.000 dp y
nt 32 hs nn
ct 32 PROCESSING
tn TRANSMITTER fn not used
sfrq H1 DISPLAY
tof 399.986 sp -794.6
tpwr 400.7 wp 6389.4
pw 57 rfl 795.0
rfp 0
DECOUPLER C13 rp 103.2
lp -97.8
dof 0 PLOT
dm nnn wc 250
dmm c sc 0
dpwr 44 vs 107
dmf 17100 th 54
ai cdc ph

```



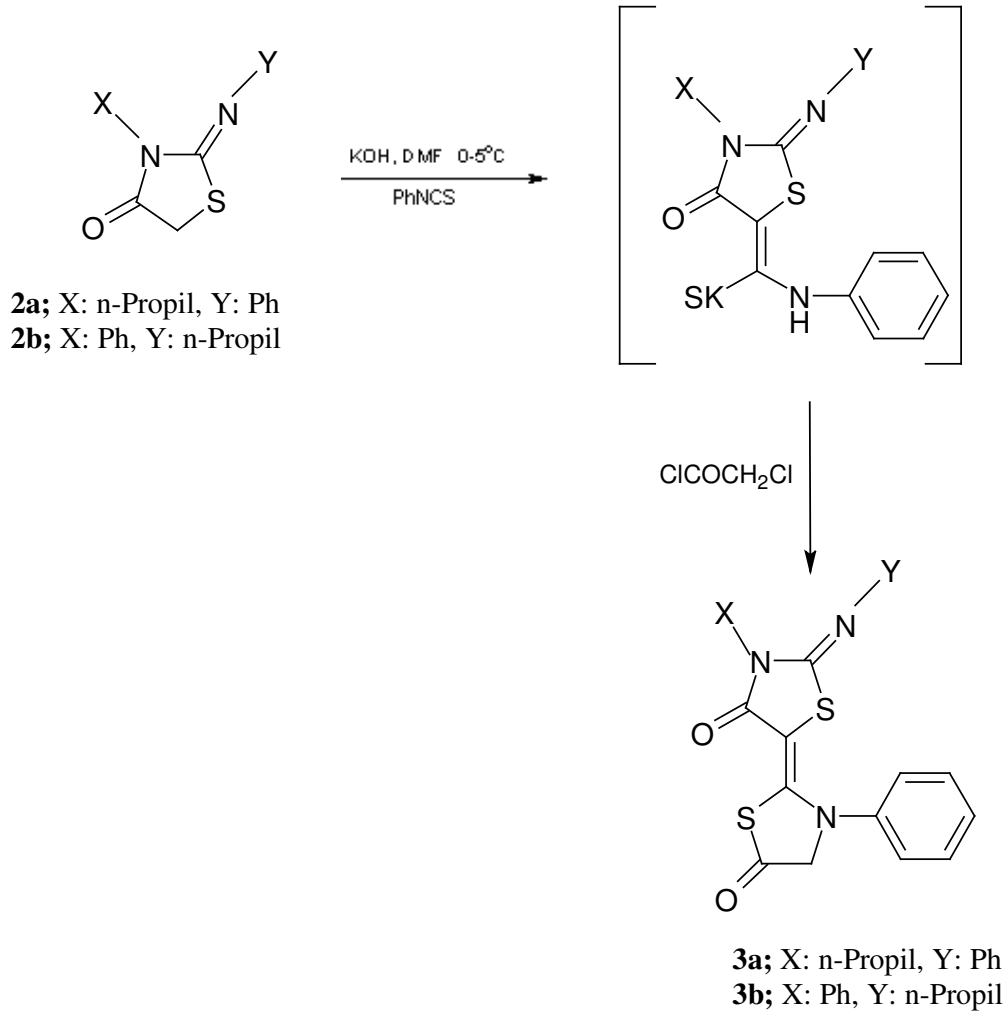
Şekil 4.37 Bileşik 14'ün ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Aril izotiyosiyanatlar, biyolojik aktif heterohalkalı bileşikleri hazırlamak için ara ürün olarak kullanılan yararlı reaktiflerdir. N-C-S bağının varlığında pestisidal, antikonvulsant, nematosidal, herbisidal, antiviral, fungisidal, bakterisidal ve anti-kanser gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip tiyazol, tiyazolin ve tiyazolidinon bileşiklerini elde etmek olasıdır.

Bu tür farmasötik alanda kullanılan bileşikler sınıfına katkıda bulunmak amacıyla çalışmamızın birinci aşamasında, aktif metilen grubuna sahip 2-imino-4-tiyazolidinon bileşikleri (**2a** ve **2b**) literatüre göre hazırlanmıştır (R.Ottană et. al, 2005).

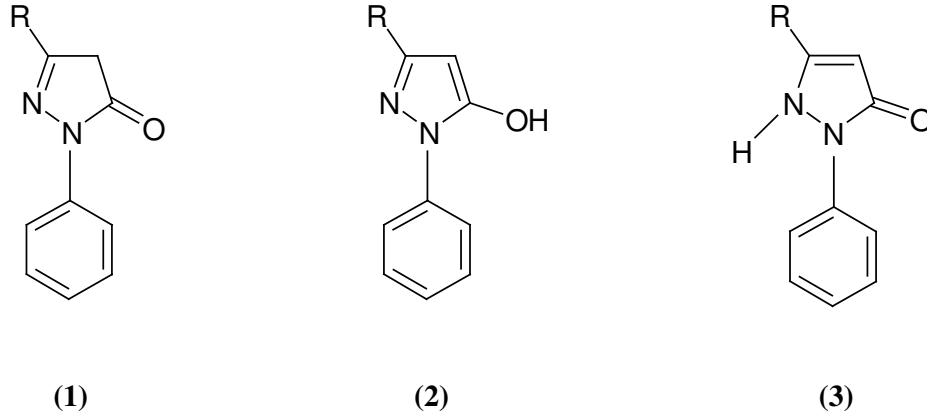
Bu bileşiğin ekimolar miktarda ve bazik ortamda fenil izotiyosiyanat ile etkileşimi sonucu izole edilemeyen bir potasyum sülfür tuzu ara ürün olarak oluşmaktadır. Bu tuza kloroasetil klorürün etkileşimi sonucu bileşik **3a** ve **3b** elde edilmiştir. Bileşik **3a** saf olarak ayrılırken bileşik **3b**, her ikisinin karışımı olarak ele geçmiştir:



Şekil 5.1 Bileşik **3a** ve **3b**' nin hazırlanması

Pirazolonların ticari boyalarda kullanımı dışında analjezik, fermisid, antimikrobiyal ve fungusid gibi geniş bir biyolojik aktivite içeren yapıları vardır. Bunun dışında α -H içermeleri nedeniyle organik sentez açısından da kullanım alanları geniştir. Bu türevlerin başlangıç maddeleri olarak kataliz sistemlerde bilimsel ve teknik uygulamaları, CVD için ve antitümör uygulamaları için reseptör olduğu çalışmalara rastlanmaktadır.

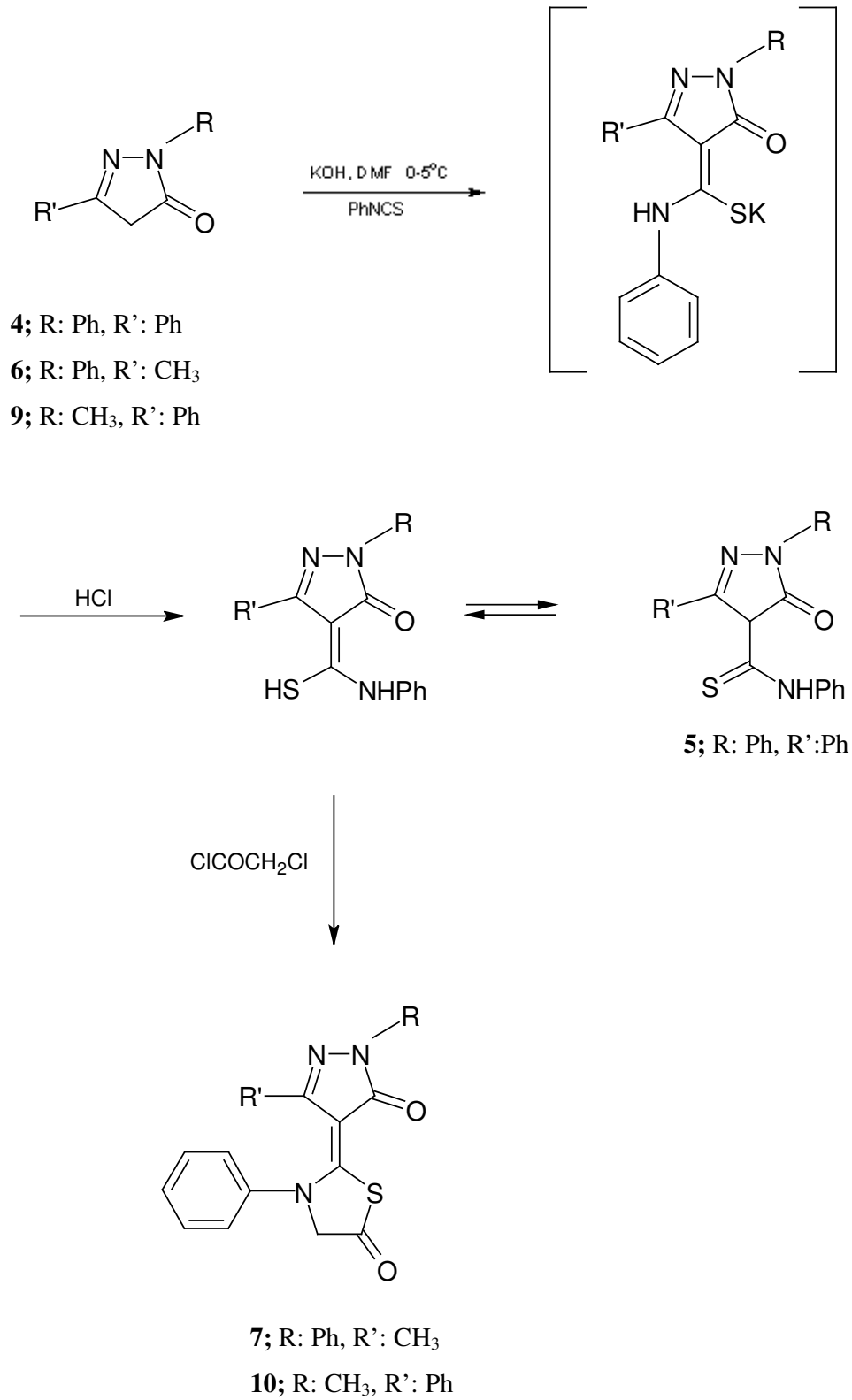
Elektron verici merkezi nedeniyle kompleks oluşturma yetenekleri de vardır. Reaksiyon ortamına ve yapısına bağlı gruplara dayanarak 3 temel tautomerik yapı içerir:



Şekil 5.2 Pirazolonların tautomerik yapıları (Patent, Jpn. Kokai Tokkyo Koho,7 pp, 2005, Eur. Pat. Appl., 25 pp, 2005)

Özellikle difenilsubstitue pirazolin-5-onlar, (2) yapısında buldukları için α -metilen reaksiyonlarını yapmak zordur.

Kaynak verilerden (Patent, Jpn. Kokai Tokkyo Koho,7 pp, 2005, Eur. Pat. Appl., 25 pp, 2005) yararlanarak hazırladığımız pirazolin-5-on bileşiklerinin (bileşik 4, bileşik 6, bileşik 9) aynı koşullar altında fenil izotiyosiyanatla KOH'li ortamda reaksiyonları hazırlanmıştır. Kloroasetil klorür ile olan çalışmada bileşik 4 ile yapılan çalışmalarda halka kapanması sonuçlanmadan ara ürün (bileşik 5), iminotiyazolidinonların aksine kararlı olarak izole edilebilmiştir:



Şekil 5.3 Pirazol-5-on bileşiklerinin fenil izotiyosiyanat ve kloroasetil klorür ile reaksiyonu

Bileşik **5**'in FTIR spektrumunda 3437 cm^{-1} de OH-NH bandı ve ^1H NMR spektrumuna bakıldığında, 8.97 ppm de NH ve 5.90 ppm de OH piki, kaynaklarca da desteklenen yerlerde belirgin geniş pikler olarak gözlenmektedir. Yapıtılan elementel analiz sonucu da yapıyı doğrulamaktadır.

Bileşik **7** ve **10**, kloroasetil klorür ile sonuçlandırılan reaksiyon ürünleri olup, ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, aromatikliğin arttığı ve metilen protonlarının beklenen yerlerde, sırasıyla 3.98 ve 3.95 ppm de yer alması halka kapanması reaksiyonlarının gerçekleştiğini göstermektedir.

Bileşik **8**' de fenasil bromür ile gerçekleştirilen ve saflaştırılan ürün olup, proton spektrumuna bakıldığında, 6.93 ppm deki alkenik proton halka kapanmasının meydana geldiğini göstermektedir. Artan aromatiklik yapıyı doğrulamaktadır.

Friedel-Crafts reaksiyonları, organik kimyanın temel reaksiyonları olup, birçok biyolojik aktif bileşiğin hazırlanmasında ara reaksiyonlar olarak kaynaklarda yer almıştır. Biz de çalışmamızın son aşamasında bu reaksiyondan yararlanarak biyolojik aktif olabilecek metilfenil substitue bisiklik asid ve anhidrid türevleri hazırladık. Önce başlangıç maddesi olarak, bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-di-*endo* karboksilik anhidrid (Bileşik **11**) kaynak verilerden yararlanılarak saflaştırıldı (Bailey W. J., 1957). Sonraki aşamada, hidrolizlenerek aside çevrildi (Bileşik **12**). Bu bileşiğin AlCl_3 katalizörlüğünde toluenli ortamda Friedel-Crafts reaksiyonu gerçekleştirilerek Bileşik **13** hazırlandı ve tekrar anhidrite çevrildi (Bileşik **14**).

Bileşik **13** ve **14**, yeni bileşikler olup yapıları, FTIR, NMR ve elementel analiz yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Her iki bileşik spektrumunda yer alan 2.32 ppm civarındaki metil piki bisiklik alkene toluen grubunun bağlandığını ispatlamaktadır.

Elde edilen tüm yeni bileşiklerin biyolojik aktivite ölçüm çalışmaları için çeşitli kuruluşlarla işbirliğine gidilmiştir.

KAYNAKLAR

Alvord, E., (1934), Chem. Abstr., 28:4831.

Bailey, W. J., (1957).

Brown, F. C., Bradsher, C. K., Morgan, E. C., Tetenbaum, M. ve Wilder, P., (1956), J. Am. Chem. Soc., 78:384.

Brown, F. C., Bradsher, C. K., Moser, B. F. ve Forrester, S., (1959), J. Org. Chem., 24:1056.

Brown, F. C., (1961), Chem. Rev., 61:463-521.

Carey, F.A. ve Sundberg, (1991), "Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanism", Third Edition, Plenum Press, New York and London, p.570-576.

Coffey, S., (1971), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Second Edition, Volume III, Part A.

Coffey, S., (1974), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Second Edition, Volume III, Part B, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, London, New York.

Cooper, F. B., Gross, P. ve Lewis, M., (1941), Chem. Abstr., 35:6667.

Diurno, M. Vittoria, Mazzoni, O., Piscopo, E., Calignano, A., Giordano, F., Bolognese, A., (1992), J. Med. Chem., 35:2910 – 2912.

Dutta, M. M., Goswami, B. N. ve Katakya, J. C. S., (1990), Chem. Abstr., 113:154387.

Sulfur Letters, 25, 199- El-Desoky, S. I., Etman, H. A., Bondock, S. B., Fadda, A. A. and Metwally, M. A., (2002), 205.

Erdik, E., Obalı, M., Öktemer, A., Pekel, T., İhsanoğlu, E. ve Özgüner, S., (1978), Denel Organik Kimya, A.Ü Fen Fakültesi Organik Kimya Araştırma Enstitüsü, Ankara.

Farbwerke, H. A. G., (1958), Chem. Abstr., 52:2084.

Fujikawa, F., Tokuoka, A., Yagi, Y. ve Naito, M., (1958), Chem. Abstr., 52:12849.

Haga, Takahiro, Yamada, Shuitsu, Mizukoshi, Sadanori, Minamida, Koji, Kimura, Hirohiko (2005), Patent, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 7 pp, STN Easy.

Hennion, G.F. ve Kurtz, R.A., (1943), J.Am.Chem.Soc., 65, 1001.

Ipatieff, V.N. ve Grosse, A.V., (1936), J.Am.Chem.Soc., 58, 915.

Kamdar, G. C., Bhatt, D. J. ve Parikh, A.R., (1983), Chem.Abstr., 98:125955.

March, J., (1985), “Advanced Organic Chemistry”, Third Edition, John Wiley & Sons, Canada.

Masquelin, T. and Obrecht, D., (2001), Tetrahedron, 57, 153-156.

Metwally, M.A., Keshk, E.M., Fekry, A., Etman, H.A., (2004), Phosphorus, Sulfur and Silicon, 179:2067-2079.

Mizzoni, R. H., (1958), Chem. Abstr., 53:5286.

Mukerjee, A. K. And Ashare, R. , (1991), Chem.Rev., 1.

Mushkalo, L. K. ve Yankol, G. Y., (1956), Chem. Abstr., 50:16751.

Nishi, H., Watanabe, T., Yuki S., Morinaka, Y., Iseki, K., Sakurai, H., (2005), Eur. Pat. Appl., 25 pp, STN Easy.

Olah, G.A., (1973), “Friedel-Crafts Chemistry”, John Wiley & Sons, New York.

Ottana, R., Maccari, R., Barreca, M.L., Bruno, G., Rotondo, A., Rossi, A., Chiricosta, G., Di Paola, R., Sautebin, L., Cuzzocrea, S. and Vigorita, M.G., (2005), Bioorg. & Med. Chem, 13: 4243-4252.

Öcal, N. ve Aydoğan F. (2004), Organik Laboratuar Teknikleri, YTÜ Basım Yayın Merkezi, İstanbul.

Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. K. (1981), Purification of Laboratory Chemicals, Second Edition, Pergamon Press, Oxford.

Ratsimamanga, A. R., Buu-Hoi, N.G. Ph., Dechamps, G., Lebihan, H., Binon, F. ve Nigeon-Dureoil, M., (1953), Chem. Abstr., 47:765.

Sah, M. M., Pant, A. K. ve Joshi, P. C., (1988), Chem. Abstr., 112:128654.

Singh, V. P., Upadhyay, G. S. ve Singh, H., (1992), Asian Journal of Chemistry Reviews, 3:12-21.

Solankee, A. ve Kapadia, K., (1994), Chem. Abstr., 125(17):221678d.

Speziale, A. J., (1958), J. Org. Chem., 23:1231.

Stajer, G., Virag, M., Szabo, A.E., Bernath, G., Sohar, P., Sillanpaa, R., (1996), Acta Chemica Scandinavica, 50: 922-930.

Surrey, A. R., (1949), J. Am. Chem. Soc., 71:3105.

Surrey, A. R. ve Cutler, R. A., (1954), J. Am. Chem. Soc., 76:578.

Taniyama, H., Yasui, B. ve Uchida, H., (1955), Chem. Abstr., 49:5442.

Thaker, K. A., Shukla, H. K. ve Maheshvari, J. M., (1983), Chem. Abstr., 99:194857x

Troutman, H. D. ve Long, L. M., (1948), J. Am. Chem. Soc., 70:3436.

Vigorita, M. G., Ottana, R., Monforte, F., Maccari, R., Monforte, M. T., Trovato, A., Taviano, M. F., Miceli, N., De Luca, G., Alcaro, S. and Ortuso, F., (2003), Bioorganic & Medicinal Chemistry 11:999-1006.

Williamson, K.L., (1994), Macroscale and Microscale Organic Experiments, D.C. Heath and Company, Canada.

Yolaçan, Ç., (1998), Azot ve Kükürt içeren Beş Üyeli Halka Sistemlerinin Hetaril-Schiff Bazlarından Sentezi adlı Yüksek Lisans Tezi, YTÜ, İstanbul.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi	10.12.1982	
Doğum yeri	Ankara	
Lise	1996–2000	Habire Yahşi Lisesi (yabancı dil ağırlıklı)
Lisans	2000–2004	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi. Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2004–2006	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı

