

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HETARİL-SUBSTİTUE METİLİDENANİLİNLER İLE
ALKİL-, ARİL- VE HETARİL-SUBSTİTUE
TİYAZOLİDİN BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ**

106362

Kimyager Erdoğan KİRPİ

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

106362

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şeniz KABAN

Şeniz Kaban

Prof. Dr. Süheyla UZMAN

Süheyla Uzman

Prof. Dr. Kemal YELEKÇİ

Kemal Yelekcı

İSTANBUL, 2001

**T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU
DOKÜMAN EYASYON MERKEZİ**

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KISALTMA LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖNSÖZ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. METİLİDENANİLİNLER.....	2
2.1 Genel Bilgi.....	2
2.2 Adlandırma.....	2
2.3 Oluşum Mekanizması.....	4
2.4 Özellikleri.....	5
2.4.1 Fiziksel Özellikleri.....	5
2.4.2 Geometrik İzomerlik.....	6
2.4.3 Tautomerlik (İmin-enamin İzomerleşmesi).....	7
2.5 Sentez Yöntemleri.....	8
2.5.1 Aldehid ve Ketonların Aminler ile Reaksiyonundan.....	8
2.5.2 Karbon-Azot Bileşiklerinin İndirgenmesi ile.....	9
2.5.3 Organometalik Bileşikler İçeren Kondenzasyon Reaksiyonlarından.....	10
2.5.4 Yükseltgenme Reaksiyonları ile.....	10
2.6 Reaksiyonları.....	11
2.6.1 Tuz Oluşumu.....	11
2.6.2 Hidroliz.....	11
2.6.3 α -Laktamların (Aziridonların) Oluşumu.....	11
2.6.4 β -Laktamların (Azetidin-2-on) Oluşumu.....	12
2.6.5 Triazin Türevlerinin Oluşumu.....	12
2.6.6 4-Tiyazolidinonların Oluşumu.....	13
3. 4-TİYAZOLİDİNONLAR.....	14
3.1 Genel Bilgi.....	14
3.2 Adlandırma.....	14
3.3 4-Tiyazolidinonların Fiziksel Özellikleri.....	15
3.4 4-Tiyazolidinonların Stereokimyası.....	16
3.4.1 Optik İzomerlik.....	16
3.4.2 Geometrik İzomerlik.....	17
3.5 Bazı Spektral Özellikleri.....	18
3.5.1 Ultraviyole Spektrumları ile Yapılan İncelemeler.....	18
3.5.2 İnfrared Spektrumları ile Yapılan İncelemeler.....	19
3.6 4-Tiyazolidinonların Sentez Yöntemleri.....	20
3.6.1 Açıklık Bileşiklerin Çıkılaşması ile.....	20

3.6.1.1	3,4-Bağının Oluşumu ile.....	26
3.6.1.2	2,3- Bağının Oluşumu ile.....	27
3.6.1.3	1,5- Bağının Oluşumu ile.....	28
3.6.1.4	1,2- ve 3,4- Bağlarının Oluşumu (Çiklokatılma Yöntemi) ile.....	28
3.6.2	4-Tiyazolidinonlar Arasındaki Halka Dönüşümleri ile.....	29
3.7	5-Metilen-4-Tiyazolidinonların Bazı Reaksiyonları	29
3.7.1	Metilen Karbonunun Nükleofilik Aktivitesi Nedeniyle Meydana Gelen Reaksiyonlar.....	29
3.7.1.1	Aldehid ve Ketonlarla Aldol Kondenzasyonları.....	30
3.7.1.2	Nitrik Asid ve Nitroso Bileşikleri ile.....	30
3.7.1.3	Diazonyum Tuzları ile.....	31
3.7.1.4	Difenilformamidin ile Reaksiyonu.....	31
3.7.1.5	Ortoesterler ile.....	32
3.7.1.6	Metalik Sodyum ile.....	32
3.7.1.7	Elektrofilik Karbon Atomları ile.....	32
3.7.2	Eksoçiklik Metilen Karbon Atomunun Elektrofilik Aktivitesi Nedeniyle Meydana Gelen Bazı Reaksiyonlar.....	33
3.7.2.1	Konjuge Karbonil Grubuna 1,4-Katılması.....	34
3.7.2.1.1	Michael Katılması.....	34
3.7.2.1.2	Grignard Reaktifi ile.....	34
3.7.2.2	Yer Değiştirme Reaksiyonlarına Bazı Örnekler.....	35
3.7.2.2.1	Alkoksi- Grubunun Alkiltiyo- ya da Ariltiyo- Grubuyla Yer Değiştirmesi... ..	35
3.7.2.2.2	Alkoksi- Grubunun Amino- Grubuyla Yer Değiştirmesi.....	35
3.7.2.2.3	Asetanilino- Grubunun Amino- Grubuyla Yer Değiştirmesi.....	36
3.8	4-Tiyazolidinonların Kullanım Alanları.....	37
3.8.1	Kantitatif ve Kalitatif Analizlerde Kullanımı.....	37
3.8.2	Fotoğraf Filmlerinde Kullanımı.....	37
3.8.3	Antimikrobiyal, İnsektisid ve Parasitikal Olarak Kullanımı.....	38
3.8.4	Farmakolojik Olarak Kullanımı.....	42
3.8.5	Diğer Kullanım Alanları.....	43
4.	YÜKSELTGEN OLARAK KULLANILAN SELENYUM DİOKSİD.....	44
4.1	Genel Bilgi.....	44
4.2	Selenyum Dioksid ile Yapılan Dönüşümler.....	47
4.3	Selenyum Dioksid ile Yükseltgenme Reaksiyonlarını Etkileyen Faktörler... ..	49
4.3.1	Çözücüler	49
4.3.2	Sıcaklık, Reaksiyon Süresi ve Diğer Değişkenler.....	50
	DENEYSEL KISIM.....	51
5.	MATERYAL.....	52
5.1	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	52
5.2	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	54
5.3	Metilidenanilinlerin Elde Edilmesinde Kullanılan Aromatik Aminlerin Özellikleri ve Spektroskopik Analiz Verileri.....	55

5.3.1	p-Anisidin (p-Metoksianilin, 4-Metoksibenzamin, 4-Aminofenil metil eter)	55
5.3.1.1	Özellikleri.....	55
5.3.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	55
5.3.2	p-Fenetidin (p-Etoksianilin, 4-Etoksibenzamin, 4-Aminofenetol).....	59
5.3.2.1	Özellikleri.....	59
5.3.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	59
5.3.3	p-Fenoksianilin (4-Aminofenil fenil eter).....	63
5.3.3.1	Özellikleri	63
5.3.3.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	63
5.4	4-Tiyazolidinon Bileşiklerinin Elde Edilmesinde Kullanılan Merkaptoalkanoik Asitlerin Özellikleri ve Spektroskopik Analiz Verileri	66
5.4.1	Merkaptoasetik Asid (Tiyoglikolik Asid).....	66
5.4.1.1	Özellikleri.....	66
5.4.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	66
5.4.2	2-Merkaptopropiyonik Asid (Tiyolaktik Asid).....	69
5.4.2.1	Özellikleri.....	69
5.4.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	69
5.5	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin Elde Edilmesinde Yükseltgen Olarak Kullanılan Selenyum Dioksit.....	73
5.5.1	Özellikleri.....	73
5.5.2	Hazırlanması	74
5.6	Reaksiyonlarda Kullanılan Susuz Çözücülerin Hazırlanması.....	75
5.6.1	Metilidenanilinlerin Elde Edilmesinde Çözücü Olarak Kullanılan Susuz Etil Alkolün Hazırlanması.....	75
5.6.2	4-Tiyazolidinonların Elde Edilmesinde Çözücü Olarak Kullanılan Susuz Benzenin Hazırlanması.....	75
6.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR.....	76
6.1	Genel Bilgi.....	76
6.2	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 4,6-Dimetilkinolin-2- karboksaldehidin Hazırlanması ve Özellikleri.....	77
6.2.1	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin Hazırlanması.....	77
6.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	80
6.3	Aril- ve Hetaril-substitue Metilidenanilinlerin Sentezi.....	85
6.3.1	N-[(1E)-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)metiliden]-4-metoksianilin (Bileşik 1).....	85
6.3.1.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	86
6.3.2	N-[(1E)-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)metiliden]-4-etoksianilin (Bileşik 2).....	90
6.3.2.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	91
6.3.3	N-[(1E)-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)metiliden]-4-fenoksianilin (Bileşik 3).....	95
6.3.3.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	96
6.4	Alkil-, Aril- ve Hetaril-substitue 4-Tiyazolidinonların Sentezi.....	101
6.4.1	Genel İşlem: 2-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)-3-(4-metoksifenil)-1,3- tiyazolidin-4-on (Bileşik 4).....	101
6.4.1.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	102
6.4.2	2-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)-3-(4-metoksifenil)-5-metil-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 5).....	107
6.4.2.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	108

6.4.3	2-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)-3-(4-etoksifenil)-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 6).....	112
6.4.3.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	113
6.4.4	2-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)-3-(4-etoksifenil)-5-metil-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 7).....	119
6.4.4.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	120
6.4.5	2-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)-3-(4-fenoksifenil)-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 8).....	125
6.4.5.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	126
6.4.6	2-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)-3-(4-fenoksifenil)-5-metil-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 9).....	131
6.4.6.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	132
7.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	137
	KAYNAKLAR.....	147
	ÖZGEÇMİŞ.....	150



KISALTMA LİSTESİ

Ar	:	Aril
IR	:	Infrared
λ	:	Dalga boyu
M^+	:	Moleküler iyon piki
MS	:	Kütle spektrumu
NMR	:	Nükleer magnetik rezonans
R, R', R''	:	Alkil
TLC	:	İnce tabaka kromatografisi
TMS	:	Tetrametilsilan
UV	:	Ultraviyole



ŞEKİL LİSTESİ

		<u>Sayfa</u>
Şekil 5.1	p-Anisidinin UV spektrumu	56
Şekil 5.2	p-Anisidinin IR spektrumu	57
Şekil 5.3	p-Anisidinin ¹ H NMR spektrumu	58
Şekil 5.4	p-Fenetidinin UV spektrumu	60
Şekil 5.5	p-Fenetidinin IR spektrumu	61
Şekil 5.6	p-Fenetidinin ¹ H NMR spektrumu	62
Şekil 5.7	p-Fenoksianilinin UV spektrumu	64
Şekil 5.8	p-Fenoksianilinin FTIR spektrumu	65
Şekil 5.9	Merkaptoasetik asidin UV spektrumu	67
Şekil 5.10	Merkaptoasetik asidin IR spektrumu	68
Şekil 5.11	2-Merkaptopropiyonik asidin UV spektrumu	70
Şekil 5.12	2-Merkaptopropiyonik asidin IR spektrumu	71
Şekil 5.13	2-Merkaptopropiyonik asidin ¹ H NMR spektrumu	72
Şekil 6.1	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin moleküler modeli	80
Şekil 6.2	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin UV spektrumu	81
Şekil 6.3	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin IR spektrumu	82
Şekil 6.4	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin ¹ H NMR spektrumu	83
Şekil 6.5	Bileşik 1'in moleküler modeli	86
Şekil 6.6	Bileşik 1'in UV spektrumu	87
Şekil 6.7	Bileşik 1'in FTIR spektrumu	88
Şekil 6.8	Bileşik 1'in ¹ H NMR spektrumu	89
Şekil 6.9	Bileşik 2'nin moleküler modeli	91
Şekil 6.10	Bileşik 2'nin UV spektrumu	92
Şekil 6.11	Bileşik 2'nin FTIR spektrumu	93
Şekil 6.12	Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu	94
Şekil 6.13	Bileşik 3'ün moleküler modeli	96
Şekil 6.14	Bileşik 3'ün UV spektrumu	97
Şekil 6.15	Bileşik 3'ün FTIR spektrumu	98
Şekil 6.16	Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu	99
Şekil 6.17	Bileşik 4'ün moleküler modeli	102
Şekil 6.18	Bileşik 4'ün UV spektrumu	103
Şekil 6.19	Bileşik 4'ün FTIR spektrumu	104
Şekil 6.20	Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu	105
Şekil 6.21	Bileşik 4'ün MS spektrumu	106
Şekil 6.22	Bileşik 5'in moleküler modeli	108
Şekil 6.23	Bileşik 5'in UV spektrumu	109
Şekil 6.24	Bileşik 5'in FTIR spektrumu	110
Şekil 6.25	Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu	111
Şekil 6.26	Bileşik 6'nın moleküler modeli	113
Şekil 6.27	Bileşik 6'nın UV spektrumu	114
Şekil 6.28	Bileşik 6'nın FTIR spektrumu	115
Şekil 6.29	Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu	116
Şekil 6.30	Bileşik 6'nın ¹³ C NMR spektrumu	117
Şekil 6.31	Bileşik 6'nın MS spektrumu	118

Şekil 6.32	Bileşik 7'nin moleküler modeli	120
Şekil 6.33	Bileşik 7'nin UV spektrumu	121
Şekil 6.34	Bileşik 7'nin FTIR spektrumu	122
Şekil 6.35	Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu	123
Şekil 6.36	Bileşik 7'nin MS spektrumu	124
Şekil 6.37	Bileşik 8'in moleküler modeli	126
Şekil 6.38	Bileşik 8'in UV spektrumu	127
Şekil 6.39	Bileşik 8'in FTIR spektrumu	128
Şekil 6.40	Bileşik 8'in ¹ H NMR spektrumu	129
Şekil 6.41	Bileşik 8'in ¹³ C NMR spektrumu	130
Şekil 6.42	Bileşik 9'un moleküler modeli	132
Şekil 6.43	Bileşik 9'un UV spektrumu	133
Şekil 6.44	Bileşik 9'un FTIR spektrumu	134
Şekil 6.45	Bileşik 9'un ¹ H NMR spektrumu	135
Şekil 6.46	Bileşik 9'un MS spektrumu	136



ÖNSÖZ

Tez çalışma konumu belirleyen, çalışmanın uygulanmasını yönlendiren, değerlendirilmesini sağlayan, her konuda bilgilendiren ve desteklerini esirgemeyen Değerli Hocam **Prof. Dr. Şeniz KABAN**'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Deneysel çalışmalarım sırasındaki yardımları nedeniyle Sayın **Doç. Dr. Nüket ÖCAL**'a, çalışmalarımda bana destek olan **Arş. Gör. Dr. Feray AYDOĞAN**'a, **Arş. Gör. Çiğdem YOLAÇAN**'a ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca, okul hayatım ve tez çalışmalarım boyunca manevi desteklerini esirgemeyen aileme de saygı ve sevgilerimi belirtmeyi borç bilirim.



ÖZET

Heterohalkalı bileşikler ve türevleri, organik kimyanın oldukça hızlı gelişme gösteren ve gün geçtikçe önemini arttıran bir bölümünü oluşturmaktadırlar. Halka üyesi olarak azot, kükürt ve oksijen gibi element atomlarından bir ya da daha fazla sayıda içeren heterohalkalı bileşikler, doğada çok yaygın bir şekilde bulunmakta olup endüstrinin çeşitli alanlarında analitik reaktif, ligand, boyarmadde, farmasötik amaçlı madde ve biyoindikatör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca, bu tür bileşikler biyolojik aktiviteye sahip olmaları nedeniyle biyokimyasal ve farmakolojik araştırmalarda büyük bir ilgi görmektedirler.

Biyolojik olarak etkin olan substitue tiyazolidinon bileşikleri, kaynaklarda da belirtildiği üzere, sentezlenen ve denenilen binlerce bileşik içerisinde antiparasitikal, antituberkulostik, antimikrobiyal, antifungal, pestisid, insektisid ve nematosid gibi fonksiyonlara sahip olmaları nedeniyle değer kazanmışlardır. Dolayısıyla bu durum bu tür bileşiklerin sentezini önemli kılmaktadır.

Bu nedenle, çalışma hem konjuge heterohalkalı bileşik sınıfına katkıda bulunmak ve hem de biyokimyasal ve farmakolojik çalışmalarda yararlı olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi amacıyla başlatılmıştır.

Araştırmanın ilk bölümünde 2,4,6-trimetilkinolin hazırlanmış, bu bileşik ılımlı bir yükseltgen olan SeO_2 ile dioksanlı ortamda oksidasyona uğratılmış ve böylece reaksiyonlarımızda başlangıç maddesi olarak kullanılacak olan 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehid elde edilmiştir. İkinci bölümde, elde edilen karboksaldehid çeşitli p-substitueanilinler ile kondenzasyon reaksiyonuna sokularak bir dizi metilidenanilin bileşiği sentezlenmiştir. Son olarak, bu yeni imin bileşikleri merkaptto gruplarını bulunduran asidlerle etkileştirilerek intermoleküler halkalanma reaksiyonları sonucu alkil-, aril- ve hetaril-substituentlerine sahip, halka üyesi olarak azot ve kükürt atomlarını içeren yeni tiyazolidinon bileşikleri iyi bir verimle elde edilmiştir.

Sentezlenen dokuz yeni bileşiğin yapısı ultraviyole, infrared, nükleer magnetik rezonans ve kütle spektral verileri ile aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Biyolojik Aktivite, İntermoleküler Halkalanma Reaksiyonu, Trimetilkinolin, Dimetilkinolinkarboksaldehid, Metilidenanilin, Tiyazolidinon.

ABSTRACT

Heterocyclic compounds and their derivatives constitute a branch of organic chemistry which develops quite rapidly and becomes more important day by day. Heterocyclic compounds containing one or more of the element atoms such as nitrogen, sulfur and oxygen, are found in nature very commonly and used widely in various fields of industry as analytical reagents, ligands, dyestuffs, pharmaceutical substances, and bioindicators. In addition, these compounds draw great attention in biochemical and pharmaceutical researches due to their biological activities.

As specified in the references, biologically active substituted thiazolidinone compounds gained value since they have functions such as antiparasitical, antituberclucidal, antimicrobial, antifungal, pesticide, insecticide and nematocide among thousands of compounds which have been synthesized and tried. Therefore, this situation makes the synthesis of such compounds very important.

For this reason, this study was initiated both for contributing to the conjugated heterocyclic compound class and for synthesizing new compounds which may be useful in biochemical and pharmaceutical studies.

In the first part of the study, 2,4,6-trimethylquinoline was prepared, this compound was oxidized in a dioxane medium by SeO_2 , which is a mild oxidant, thus 4,6-dimethylquinoline-2-carboxaldehyde was produced, which will be used as the initial substance in our reactions. In the second part, the carboxaldehyde which has been obtained was condensed with various p-substituted anilines to synthesize a series of methyldinaniline compounds. Last of all, this new imine compounds were interacted with acids containing mercapto groups, and as a result of intermolecular cyclization reactions, new thiazolidinon compounds having alkyl-, aryl- and hetaryl- substituents, and nitrogen and sulfur atoms as ring members, were formed in a good yield.

The structures of the nine new compounds synthesized were clarified using ultraviolet, infrared, nuclear magnetic resonance and mass spectral data.

Key Words: Biological Activity, Intermolecular Cyclization Reaction, Trimethylquinoline, Dimethylquinolinecarboxaldehyde, Methyldenaniline, Thiazolidinone.

1. GİRİŞ

Günümüzde yapılmakta olan kimyasal araştırmaların bir çoğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi yönünde yoğunlaştırılmaktadır. Organik kimyanın en önemli sınıflarından birini oluşturan heterohalkalı sistemler bu tür özelliklere sahip bileşikleri bünyesinde bulundurmaktadır. Yapılarında heteroatom olarak azot, kükürt ve oksijen içeren tiyazolidinon bileşiklerinin, gerek anestezi, hipnotik, antibakteriyal, antiparasitikal, antituberkulostik, antifungal ve insektisid gibi biyolojik aktivite gösteren maddeler ve gerekse tekstil, boya vb. gibi endüstriyel açıdan yararlı maddeler olarak kullanıldıkları belirtilmektedir.

Bu nedenle hedeflenen çalışma, biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve dolayısıyla bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılmıştır. Bu amaçla 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehid ile substitue anilinlerden bir dizi substitue metilidenanilin bileşiği sentezlenmiş; ve bu bileşiklerin tiyoglikolik ve tiyolaktik asid gibi merkaptalkanoik asidlerle verdiği intermoleküler halkalanma reaksiyonlarından da halka üyesi olarak kükürt ve azot içeren tiyazolidinonlar elde edilmiştir.

Ayrıca, tüm bu reaksiyonlarla ilgili olarak, tezin teorik kısmını oluşturan ilk iki bölümünde çalışma konusuna ve reaksiyonlara esas teşkil eden metilidenanilinler, 4-tiyazolidinonlar ve yükseltgen olarak kullanılan selenyum dioksit ile ilişkin toplu bilgi verilmiştir.

2. METİLİDENANİLİNLER

2.1 Genel Bilgi

Karbonil bileşiklerinin primer aromatik aminlerle verdiği reaksiyonlar sonucu oluşan metilidenanilinler de dahil olmak üzere primer amin, semikarbazid ve substituehidrazin gibi azot içeren maddelerle olan kondenzasyon reaksiyonları organik kimyanın önemli bir alanını oluşturmaktadır. Bu bazik maddeler, karbonil bileşiklerini karakterize eden türevlerin sentezlerinde kullanıldıkları için karbonil reaktifleri olarak adlandırılmaktadır. Bir karbonil bileşiğindeki =O nin basitçe =NH ile izoelektrik yerdeğişimi >C=NH ve onun N-substitue türevlerini verir (1).

Genel bir sınıflandırma ile iminler adı altında toplanan aldiminler ve ketiminler, RCH=NR' ve RR'C=NR'' , aldehid ve ketonların primer aminlerle kondenzasyonundan meydana gelen bileşikler olup yukarıdaki iskelete uymakta ve bunun N-substitue türevini oluşturmaktadırlar. Bu genel formüllerdeki R, R', ve R'', bileşiğin niteliğine göre alkil, aril ya da hidrojen olabilir (2,3).



R= alkil, aril, H

R'= alkil ya da aril

R''=alkil, aril, -NH₂, -NH-alkil, -NHCONH₂, OH, H

2.2 Adlandırma

Bu sınıfı oluşturan bileşikler, özellikle N-substitue iminler, ilk defa 1864 yılında Schiff tarafından bulunduğu için yaygın bir kullanılışla “Schiff bazları” olarak adlandırılırlar.

Karbonil grubu >C=O nun benzeri olan >C=N- bağılanışı için “azometin grubu” deyimini kullanıldığından bu tür bileşikler “azometinler” olarak da adlandırılmaktadırlar.

İminler genellikle türedikleri aldehid yada ketonun ismine –imin kelimesi eklenerek ya da -aldimin ve -ketimin son ekleri kullanılarak adlandırılırlar. Örneğin:

$\text{CH}_3\text{CH=NCH}_3$; asetaldehid metilimin ya da N-metilasetaldimin

$\text{CH}_3\text{N=C(CHMe}_2)_2$; N-metilizopropil ketimin

şeklinde adlandırılır.

Anilinden türeyen iminler için genellikle “anil” ismi kullanılır. Örneğin; $\text{Ph}_2\text{C=NPh}$, benzofenon anil olarak adlandırılırlar. Ayrıca bu bileşikler “**substitue metilidenanilinler**” şeklinde de isimlendirilmektedirler. Nitekim, özellikle karışık yapıdaki aminlerden türeyen ya da aminin sahip olduğu fonksiyonel grup ya da grupların vurgulanması istendiğinde adlandırma, aldehid ya da keton kısmı bir substituent gibi alınıp “**iliden**” son ekinin kullanılmasıyla yapılır. Örneğin: $\text{PhCH=N-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{H}$, N-benzilidensülfanilik asid olarak isimlendirilir (1,4).

Aşağıdaki tabloda Schiff bazlarının farklı adlandırma sistemleri listelenmiştir:

Tablo 2.1 Schiff bazlarının isimlendirilmeleri



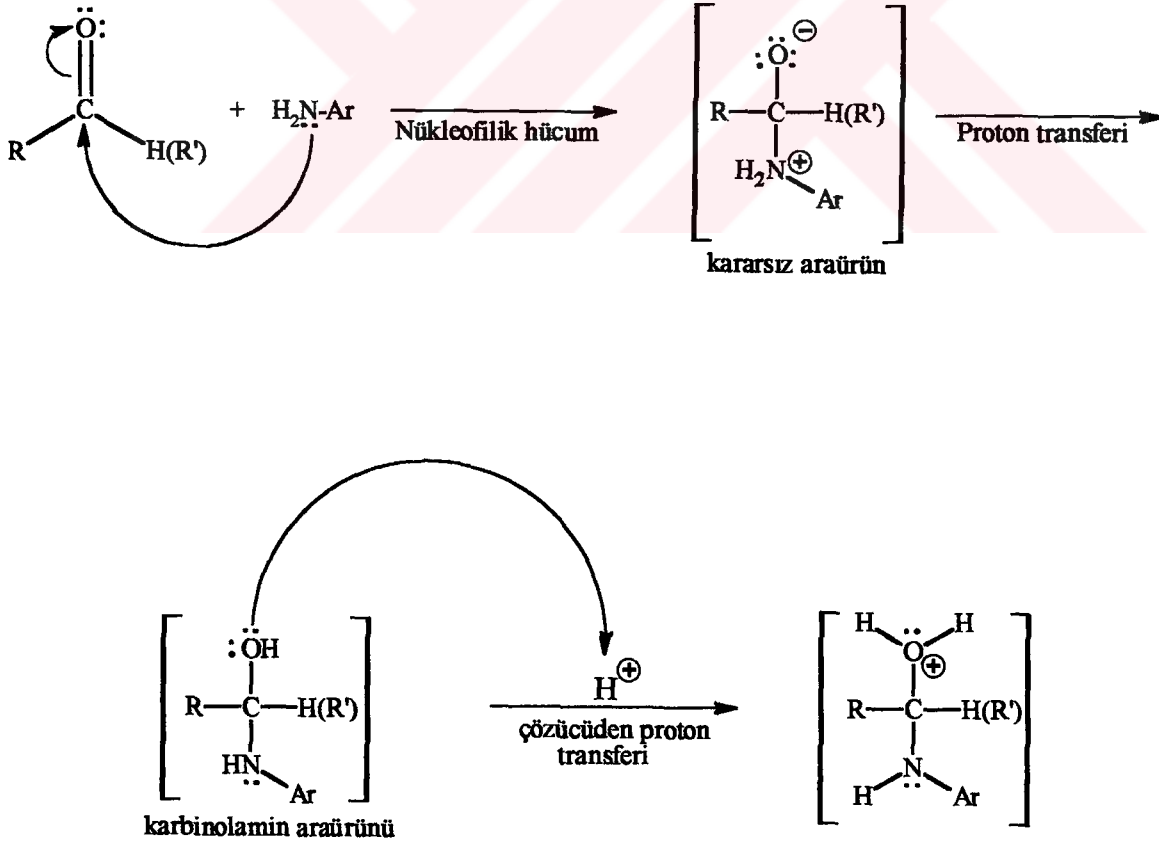
İsim	Substituent
İmin	$\text{R}'' = \text{H}$
Amin (ilidenamin)	$\text{R}'' = \text{alkil(R)} \text{ ya da aril (Ar)}$
Aldimin	$\text{R} = \text{R} \text{ ya da Ar ; } \text{R}' = \text{H}$
Ketimin	$\text{R,R}' = \text{R} \text{ ya da Ar}$
Schiff bazı	$\text{R} = \text{Ar}, \text{R}' = \text{H}, \text{R}'' = \text{R}, \text{Ar}$
Aniller	$\text{R,R}' = \text{R}, \text{Ar,H} ; \text{R}'' = \text{Ar}$

2.3 Oluşum Mekanizması

Metilidenanilinlerin oluşum mekanizması iki basamaklı olup bir katılma-ayırılma reaksiyonudur:

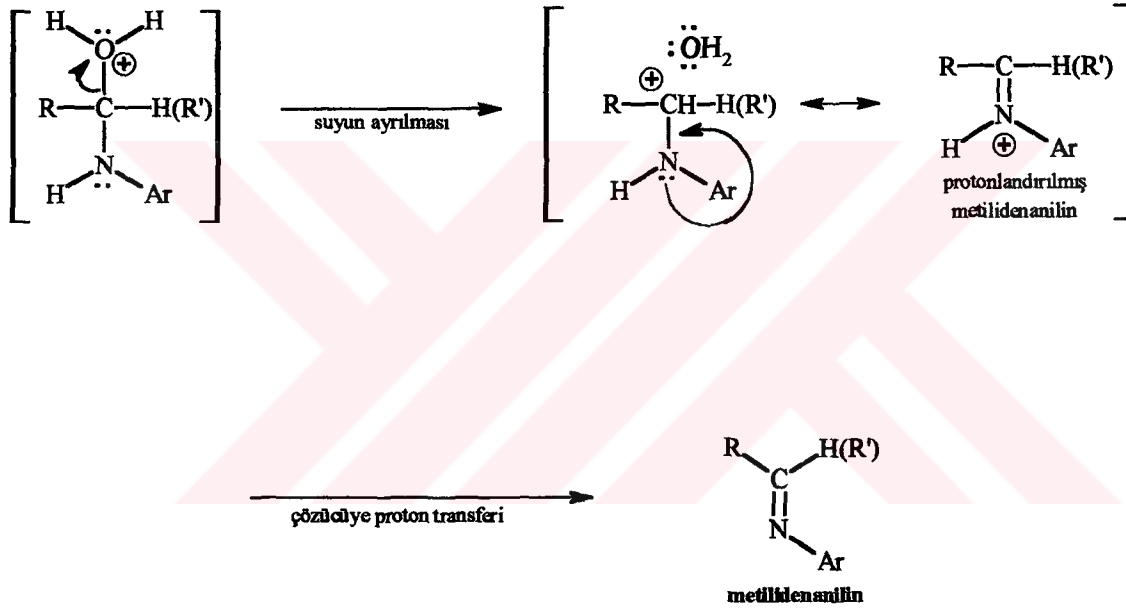
I. Basamak: Katılma

Azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti nedeniyle primer aminler birer nükleofil olarak davranırlar. Karbon-oksijen π bağının kendiliğinden elektronegatif oksijene doğru ayrılmasıyla, karbonil karbonuna nükleofilik bir hücum ile reaksiyon başlamaktadır. Bunun sonucu olarak kararsız bir araürün oluşur. Bu araürün asidik bir amonyum grubu ile bazik bir alkoksid anyonu içermektedir. Bu durumda, azot atomundan oksijen atomuna hızlı bir proton transferi olur ve böylece oluşan karbinolamin orta derecede kararlı bir araüründür (3,5):



II. Basamak: Ayrılma

Reaksiyonun birinci basamağında oluşan karbinolamin araürününün azot ve oksijen atomu hafifçe baziktir. Oksijen atomunun protonlandırılması sonucu bir konjuge asid oluşmaktadır. Protonlandırılmış bu karbinolamin, yapısından bir su molekülünün ayrılmasıyla kolaylıkla bölünür; aynı anda azot atomundaki ortaklanmamış elektronlar kullanılarak bir karbon-azot π bağı oluşturulur. Böylece meydana gelen protonlandırılmış iminin hızlı bir şekilde bir proton kaybetmesi sonucu, reaksiyon ürünü olarak metilidenanilin elde edilir (3,5):



2.4 Özellikleri

2.4.1 Fiziksel özellikleri

Azot atomu üzerinde substituent bulundurmeyen küçük molekül ağırlıklı iminler kolaylıkla polimerize olduklarından çok az bilinmektedirler. Azot atomu üzerindeki substituentler iminlerin kararlılığını oldukça arttırmaktadırlar.

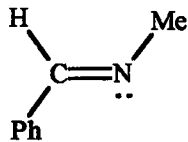
İminler, kendilerine karşı gelen aminlere oranla daha zayıf bazdırlar. Örneğin, p-klorobenzaldehid anil için $pK_a = 2.8$ iken, anilin için $pK_a = 4.6$ dır. Bu birbiri ile çekişme halinde olan iki etkiye dayandırılabilir:

- Amin yapısından imin yapısının oluşumu sırasında, azot atomu sp^3 hibridleşmesinden sp^2 hibridleşmesine dönüşür, bu dönüşüm bazikliği büyük ölçüde azaltır.
- Anilin azotundaki ortaklanmamış elektron çiftini bulunduran orbital, benzen halkasının 2p orbitalleri ile üst üste çakışır, oysa bu durum aniller için olası değildir.

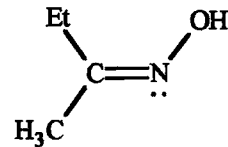
$>C=N-$ sistemi, ultraviyole bölgede absorpsiyon gösteren zayıf bir kromofordur. Fenil grupları ile olan konjugasyon nedeniyle absorpsiyon görünür bölgeye doğru kaymaktadır. Aromatik aldehydlerin ve ketonların anilleri genellikle sarı renklidirler. Bu sistemin infrared titreşimleri $1635-1610\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir (4,6).

2.4.2 Geometrik izomerlik

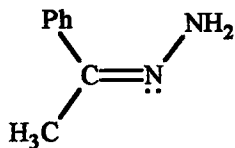
Metilidenanilinler ve tüm iminler, azot içeren çifte bağlı bileşiklerde olduğu gibi (örneğin azobenzen) geometriksel izomerliğe sahiptirler. Bu izomerler, genellikle, çifte bağa komşu grupların konumlarına göre E- ve Z- (ya da anti- ve syn-) olarak ifade edilirler(9):



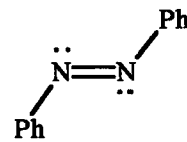
(E)-benzaldehyd metilimin



(Z)-butanon oksim

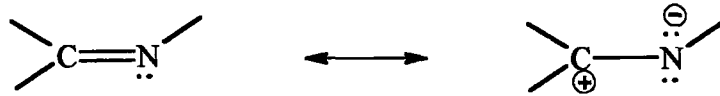


(Z)-asetofenon hidrazon



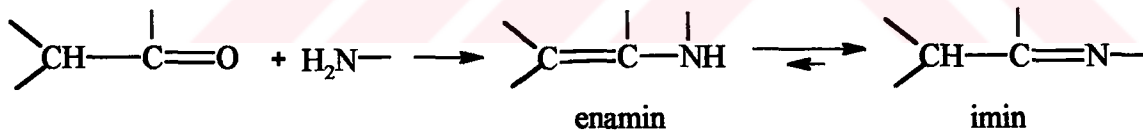
(E)-azobenzen

Çifte bağlı karbonlara oranla azometin bağı (>C=N-) etrafında bir dönme gerçekleşebildiğinden stereoizomerler arasındaki değişim kolaylıkla meydana gelmektedir. Bu nedenle de iminlerin syn- ve anti- izomerleri ayrı ayrı izole edilememektedir. Bu dönme eğilimi, azot atomunun elektronegativitesinin karbon atomunununkinden daha büyük olması ve bunun da polarizasyonla azometinin çifte bağ karakterini azaltması şeklinde açıklanmaktadır (2,7,8):

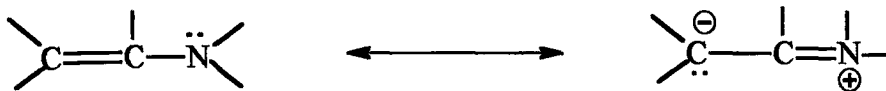


2.4.3 Tautomerlik (imin-enamin izomerleşmesi)

α -Hidrojenine sahip karbonil bileşiklerindeki keto-enol tautomerliğine benzer bir şekilde, iminler de aşağıda gösterildiği gibi bir imin-enamin tautomerliği yapabilirler (3):



Enamin iki kanonik yapının rezonans hibrididir (2):

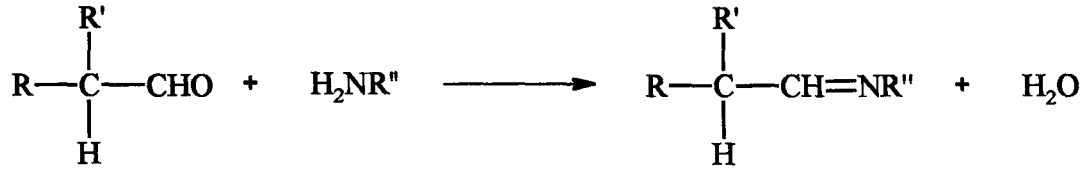


Bu iki tautomerin oluşumu, sadece α -hidrojeni içeren alifatik karbonil bileşiklerinin aminlerle olan kondenzasyonu sonucu mümkün olabilmektedir (7).

2.5 Sentez Yöntemleri

2.5.1 Aldehid ve ketonların aminler ile reaksiyonundan

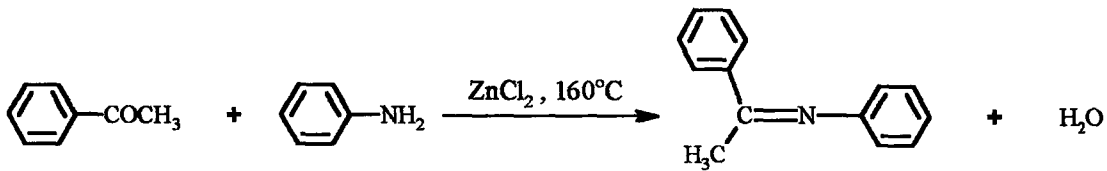
α -Konumunda dallanma gösteren alifatik aldehidler, aminler ile kolaylıkla kondanse olur ve iyi bir verimle iminleri oluştururlar. Tek bir α -hidrojenine sahip olan iminler, daha ileri kondenzasyona uğrayamazlar.



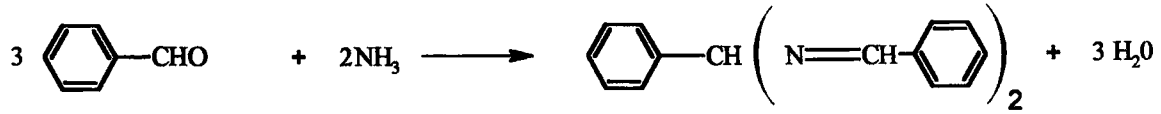
Tersiyer alifatik ve aromatik aldehidler de oda sıcaklığında aminlerle kondanse olarak kantitatif bir verimle iminleri meydana getirmektedirler.

α -Konumunda substituent içermeyen alifatik aldehidlerin, aminler ile olan kondenzasyon reaksiyonlarının ilk aşamasında imin oluşsa da bu aldehidler kolaylıkla aldol kondenzasyonunu meydana getireceklerinden genellikle dimerik ya da polimerik yapıda maddeleri vermektedirler (1-4).

Ketonların aldehidlere oranla amonyak veya primer aminlerle reaksiyona girme eğilimi daha düşüktür. Örneğin, ZnCl_2 katalizörlüğünde asetofenon ile anilin arasındaki reaksiyon 160°C de gerçekleşir:



Aromatik aldehydlerin oda sıcaklığında sulu ya da alkollü amonyak ile reaksiyonu sonucu hidroamidler oluşmaktadır (7,10):

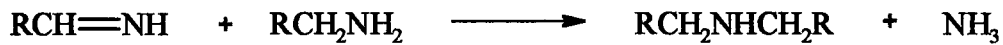
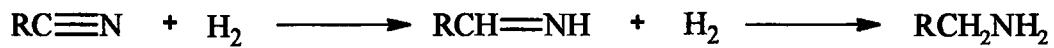


2.5.2 Karbon-azot bileşiklerinin indirgenmesi ile

Alifatik ve aromatik ketonların oksimleri basınç altında nikel ve hidrojen ile indirgenerek ketiminleri oluşturmaktadırlar (3):

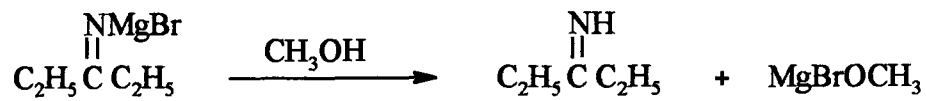
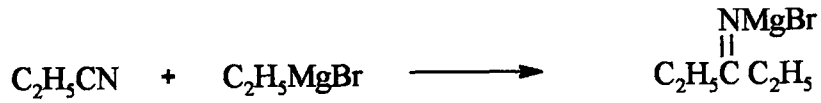


Nitrillerin, nikel ve platin gibi katalizörler varlığında hidrojenasyonu sonucu iminler oluşabilir; ama amine kadar ilerleyen indirgenme reaksiyonu nedeniyle verim oldukça düşüktür (3).



2.5.3 Organometalik bileşikler içeren kondenzasyon reaksiyonlarından

Alifatik nitrillerin alifatik Grignard reaktifleriyle reaksiyonu sonucu yüksek bir verimle ketiminler elde edilmektedir (1):



N-Kloro iminlerin kloro gruplarının Grignard reaktifleriyle reaksiyonu sonucu karşılıklı olan iminler meydana gelmektedir (1):



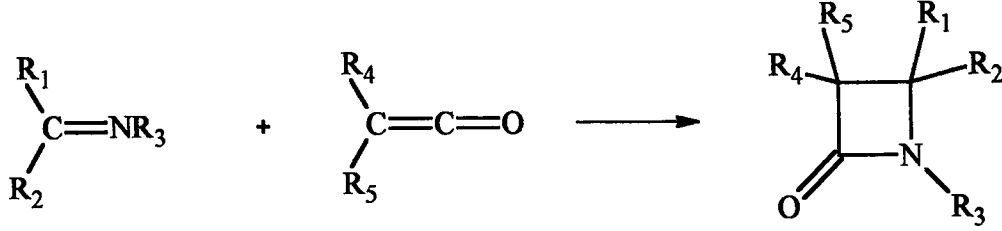
2.5.4 Yükseltgenme reaksiyonları ile

Primer ve sekunder alifatik aminler, hidroperoksid ve peroksidlerle de yükseltgenerek iminleri oluşturmaktadırlar (1).

Metilidenanilinler yukarıdaki reaksiyonların yanı sıra, aminlerin dehidrojenasyonundan, fenollerin ve fenol eterlerin nitriller ile olan reaksiyonundan, nitroso bileşiklerinin etkin hidrojen içeren bileşikler ile verdiği reaksiyonlardan da elde edilebilmektedirler.

2.6.4 β -Laktamların (Azetidin-2-on) oluşumu

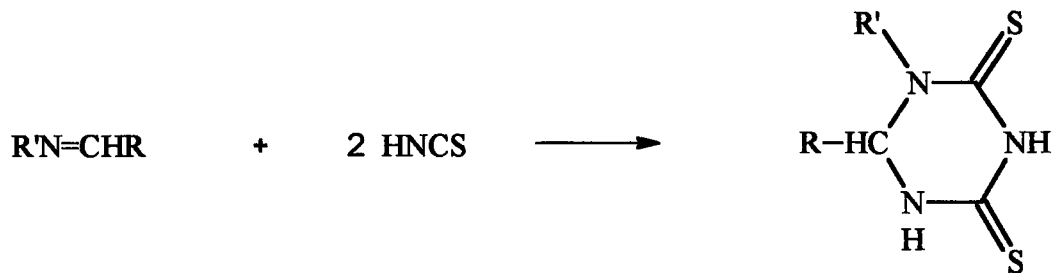
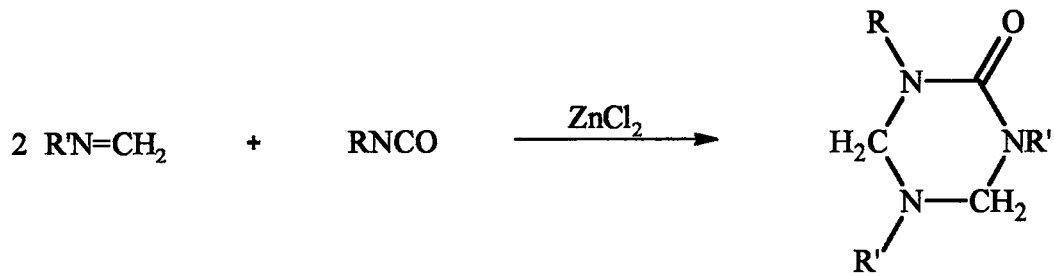
Substitue iminler, difenil- ya da dimetilketen ile muamele edildikleri zaman β -laktamları oluşturmaktadırlar (12):



Ayrıca, birçok asid klorür ve anhidrid karışımlarının uygun iminlere ya da substitue asetik asid türevlerinin tersiyer bir baz varlığında iminlere katılması sonucu çeşitli β -laktamlar elde edilebilmektedir.

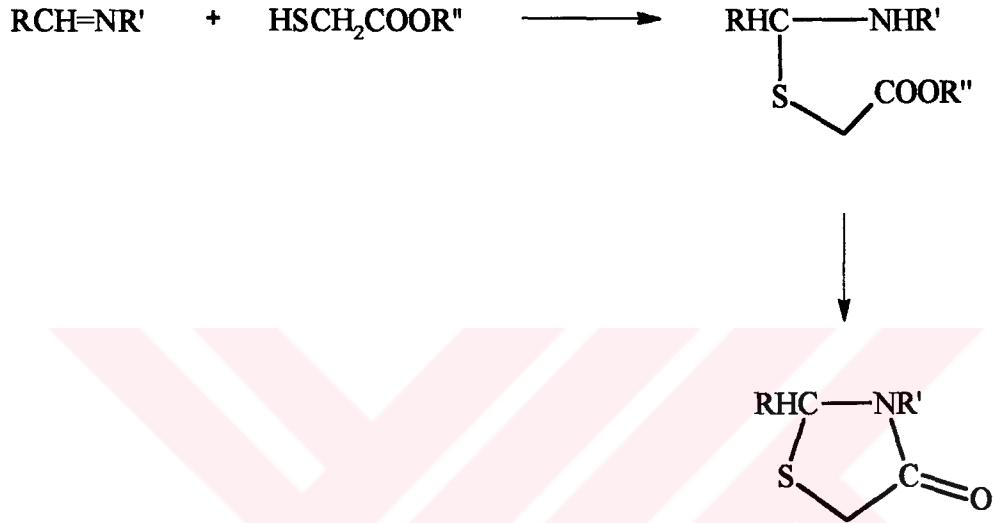
2.6.5 Triazin türevlerinin oluşumu

Schiff bazlarına izosiyanat ya da izotiyosiyanatların katılması sonucu çeşitli triazin türevleri meydana gelmektedir (4):



2.6.6 4-Tiyazolidinonların oluşumu

Schiff bazları ile merkaptokarboksik asitlerin ya da esterlerinin reaksiyonu sonucu, ilk basamakta yeni bir C-S bağı oluşmakta ve daha sonra halka kapanmasıyla 2,3-disubstitue-4-tiyazolidinonlar meydana gelmektedir (13):

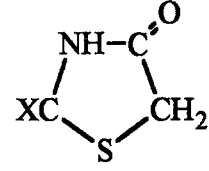
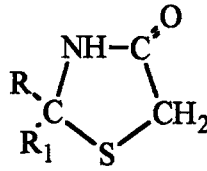
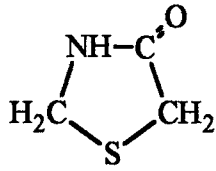


Yukarıdaki reaksiyonlara ek olarak, kompleks oluşumu; hidrojenasyon; primer aminlerle reaksiyon; aktif halojen bileşiklerinin katılması ve β -aminoasitlerin oluşumu reaksiyonları da bilinmektedir.

3. 4-TİYAZOLİDİNONLAR

3.1 Genel bilgi

4-Tiyazolidinonlar, 4-konumunda bir karbonil grubu bulunduran tiyazolidin türevleridir. Bunlar, 2-, 3- ve 5- konumlarında farklı substituentler içerebilirler ama yapılarındaki fark 2-konumundaki karbon atomuna bağlı substituentlerden ileri gelmektedir (14):



X = O , S , NR

Tüm bu bileşikler, antibiyotik, diüretik, organoleptik, antileukemik, antiparasitikal, tüberkulostik ve antibakteriyal aktiviteleri nedeniyle heteroçiklik bileşikler arasında önemli bir yere sahiptir.

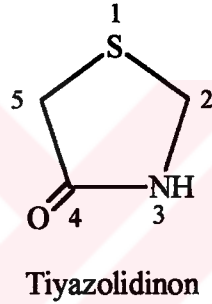
3.2 Adlandırma

Halka üyesi olarak en az iki farklı elementin atomunu içeren heterohalkalı bu bileşikler IUPAC sistemine göre adlandırılmaktadırlar. Bu sisteme göre, halkada bulunan kükürt atomu için “tiya-”, azot atomu için “aza-” öneki kullanılır ve halkada bulunan heteroatomların öncelik sırası heteroatomların periyodik cetveldeki azalan grup numaraları ve artan atom numaralarına göre belirlenir.

3-10 Üyeli halkaların adlandırılmasında Hantzsch-Widman adlandırma sistemi kullanılmaktadır. Halka üyesi olan heteroatomlar, bu sistemde de yine aynı ön ekleri almaktadırlar.

Doymamış ve azot atomu içeren beş üyeli halka sistemleri “ol-” son ekini alarak adlandırılmakta, bir çifte bağ içeren azotlu halka sistemleri ise “olin-” son ekini almaktadırlar.

Beş üyeli, azot atomu içeren tamamen doymuş halka sistemleri ise “olidin-” son ekini alırlar. Halka üzerindeki substituentlerin konumlarını belirtmek için numaralandırma, atom numarası en büyük olan heteroatomdan başlayarak heteroatomlar mümkün olan en küçük numarayı alacak şekilde yapılır (15):



3.3 4-Tiyazolidinonların Fiziksel Özellikleri

3-Konumunda substituent içermeyen 4-tiyazolidinonlar genellikle katıdırlar ve bozunarak erirler. Azot atomuna bir alkil grubunun bağlanması erime noktalarının düşmesine neden olmakta ve bazen yağmsı bir bileşik de meydana gelmektedir.

Aril ya da alkil substituentleri içermeyen 4-tiyazolidinonların sudaki çözünürlüğü sınırlıdır. Örneğin, 25 °C de rodaninin sudaki çözünürlüğü litrede 2.25 g'dır. Daha düşük molekül ağırlıklı 4-tiyazolidinonların bazıları sudan tekrar kristallendirilebilirler (14).

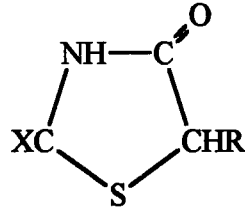
Bu tür bileşiklerden bazılarının dipol momentleri aşağıda verilen değerlerde ölçülmüştür:

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

3.4 4-Tiyazolidinonların Stereokimyası

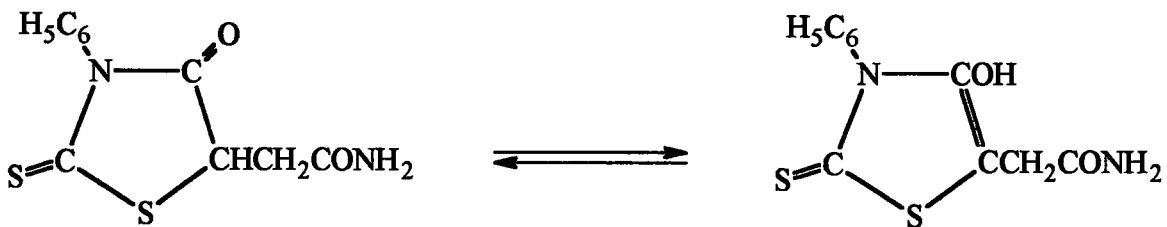
3.4.1 Optik izomerlik

Yapısında asimetric metilen karbon atomu bulunduran pseudotiyohidantoin türevleri için optik izomerliğin varlığı bilinmektedir.



Rodanin serilerinde, aktif di(α -karboksietil)tiyokarbamatın amonyak ile reaksiyonu inaktif 5-metilrodanini; anilin ile olan reaksiyonu ise inaktif 5-metil-3-fenilrodanini vermektedir. Optikçe inaktif 3-amino-5-karboksimetilrodanin, amonyumdiitiyokarbazinat ile sodyum l-bromosuksinat'ın reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

Halka kapanması ürünlerinde optik aktivitenin olmaması, formlar arasındaki dengenin hızlı bir şekilde kurulmasına bağlanmaktadır. Örneğin:



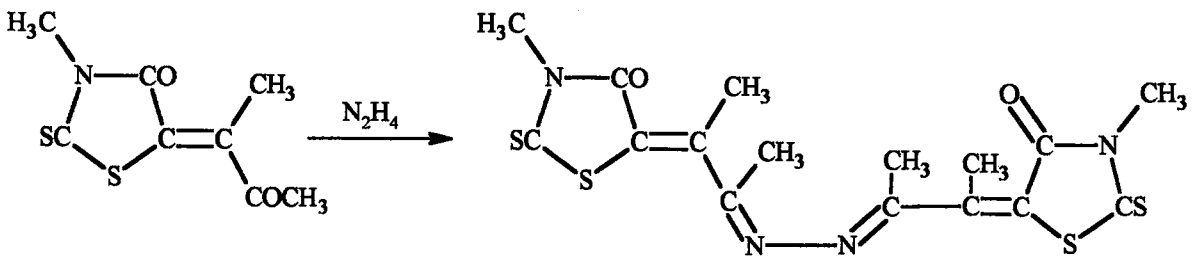
Metilen karbonu üzerindeki hidrojen atomlarının her ikisinin de alkil ya da substitue alkil gruplarıyla yer değiştirmesi durumunda tautomeri olayı ortaya çıkmamaktadır. Ayrıca, asimetric karbon atomunun keto-enol tautomerisinde görev almadığı durumlarda da optikçe aktif halkalanma ürünleri elde edilebilmektedir (14).

Optikçe aktif rodanın türevleri, optikçe aktif α -haloalkanoik asitlerden meydana gelmektedir. İnaktif rodanın türevleri ise rasemik asitlerden elde edilmektedir. Rodanın türevlerinin sentezinde aktif aminlerin, 2-imino-4-tiyazolidinonların sentezinde ise aktif aminlerden türemiş tiyoürelerin kullanımı sonucunda aktif halkalanma ürünleri meydana gelmektedir (14).

3.4.2 Geometrik izomerlik

4-Tiyazolidinonların 5-substitue metiliden türevlerinin geometrik izomerleri teorik olarak mümkündür. Yapılan bazı çalışmalarda, izole edilebilen cis- ve trans- gibi iki izomerin varlığı belirlenmiştir. Örneğin, ZnCl_2 ve HCl varlığında merkaptanlarla 3-çikloheksil-5-(1-etoksietiliden)rodaninin reaksiyonu, kaynama noktası ve çözünürlüğü oldukça farklı iki izomer vermektedir. 3-Benzil- ve 3-karbetoksimetil- türevleri de aynı işlem sonucunda iki izomer vermektedir. Etil asetoasetat ve asetik anhidridle 3-(2-tiyazolil)rodaninin reaksiyonu sonucu iki izomer bileşik elde edilmiştir.

Bazı bileşiklerle, trans- konfigürasyonu için spesifik örnekler sentezlenmiştir. Örneğin, 3,3'-diallil-4,4'-diokso-2,2'-ditiyo-5,5'-ditiyazolidenin karbonil frekansını gösteren α,β -doymamış karbonil grupları konjugedir ve trans- özelliği göstermektedir. Hidrazin ve 3-metil-5-(3-oksobut-2-iliden)rodaninden bir açıklık yapının oluşumundan ziyade bir ketazinin oluşumu rodanın türevinin trans- konfigürasyonu esas alınarak açıklanmaktadır(14).



3.5 Bazı Spektral Özellikleri

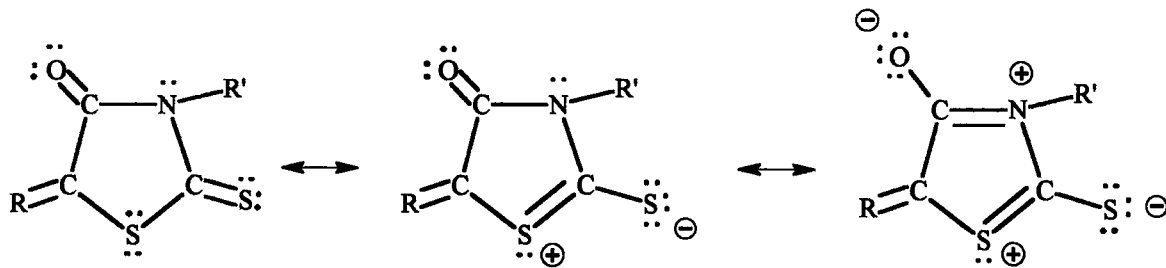
3.5.1 Ultraviyole spektrumları ile yapılan incelemeler

Rodaninin 3-substitue türevleri ve 5-alkil türevleri, UV spektrumlarında 250 mμ ve 290 mμ bölgesinde karakteristik pikler göstermektedir. Bu bölgede gözlenen piklerin aşağıdaki şekilde tayin edildiği saptanmıştır:

- a) Tiyon grubuyla konjugasyonda C-N bağına ve ditiyoester gruplarına göre.
- b) Tiyon ve amid gruplarına göre.

5-Konumunda doymamışlık içeren rodaninlerin UV spektrumları incelendiğinde, doymamış grupların rodanin piklerinin konumlarında batokromik kaymalara sebep olduğu görülmüştür. 5-Benzilidenrodanin bileşiğinin, rodanin ve aromatik kısımları arasında vinil gruplarının bulunması rodanin piklerinin 25 mμ daha uzağa batokromik olarak kaymasına sebep olmaktadır (her vinil grubunun yüksek yoğunluktaki piki 376 mμ' dur). Eğer aromatik kısım bir metoksi substituenti içeriyorsa aynı kayma gözlenmektedir (14).

5-Benzilidenrodaninde batokromik kaymaya 4-tiyazolidinon halkasının kükürt atomu üzerinde bir pozitif yükün elde edilmesiyle meydana gelen rezonans oluşumları neden olmaktadır:



3.5.2 İnfrared spektrumları ile yapılan incelemeler

IR spektroskopisi, 4-tiyazolidinon bileşiklerinin yapılarının aydınlatılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Karbonil piki, spektrumun $1760-1650\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen güçlü ve karakteristik bir piktir. 2,4-Tiyazolidinonlar, spektrumun bu bölgesinde iki pik vermektedirler. Rodanin türevlerinin 5-konumunda doymuş bir alkil grubunun bulunması, 4-konumundaki karbonil grubunun absorpsiyonunda önemli bir değişikliğe yol açmamaktadır. Buna karşılık, 5-konumunda doymamış grupların bulunması, karbonil grubuyla konjugasyona sebep olmakta ve bunun sonucu olarak da bir batokromik kayma gözlenmektedir (16).

Azot atomuna bağlı hidrojen içeren 4-tiyazolidinon bileşikleri, spektrumlarının $3400-3100\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde N-H gerilmesinden kaynaklanan absorpsiyon göstermektedirler. Rodanin türevlerinin spektrumlarında $1200-1100\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen güçlü bandların, C=S grubunun karakteristiği olduğu belirtilmektedir.

3.6 4-Tiyazolidinonların Sentez Yöntemleri

3.6.1 Açıklık bileşiklerin çiklizasyonu ile

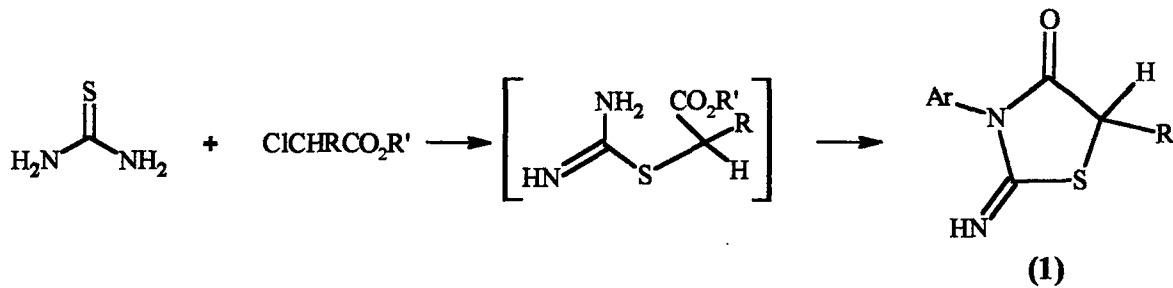
Halka kapanması reaksiyonlarında, 4-tiyazolidinon halkasını oluşturacak 1 ve 5, 1 ve 2 ya da 2 ve 3 nolu atomlar arasındaki reaksiyonlar sırasında açıklık bir araürün meydana gelmektedir. Genellikle izole edilemeyen bu araürün, uygun substituentler içeren bir alkanolik asit, asidin tuzu ya da esteridir ki halka kapanması reaksiyonu asit grubu ile azot atomuna bağlı hidrojen arasında meydana gelmektedir (yani tiyazolidin halkasının 3 ve 4 nolu atomları arasında) (14,17):



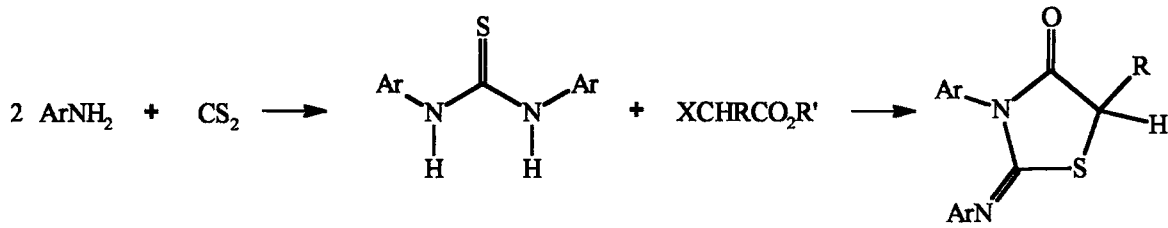
2-Aril- ya da 2-alkil-4-tiyazolidinonların oluşumunda ise, halka kapanması tiyazolidin halkasını oluşturacak 1 ve 2 ya da 2 ve 3 nolu atomlar arasında meydana gelmektedir. Eğer bu reaksiyonlarda α -haloalkanoik asit, kloroasetik asitten daha etkin ise R_1 ve R_2 alkil ya da aril grupları ya da onların substitue türevleri olacaktır.

3.6.1.1 3,4-Bağının oluşumu ile:

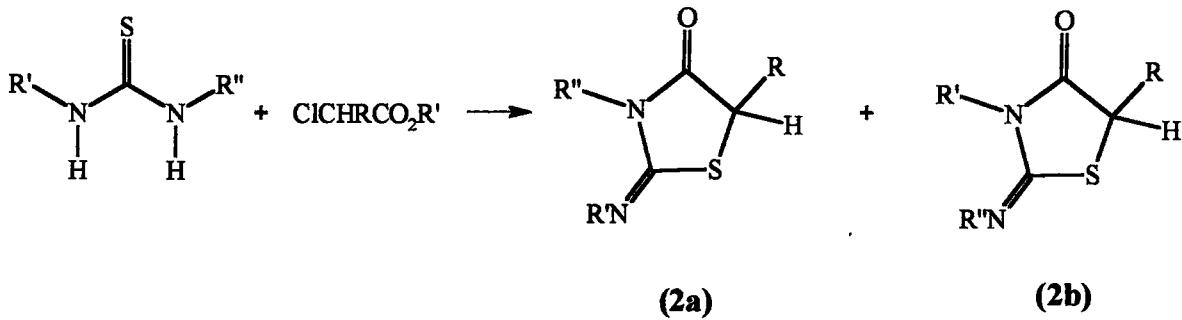
Pseudotiyohidantoinlerin (1) en basit sentezi, tiyürenin α -kloroasetatlar ile olan kondenzasyonudur (14,17):



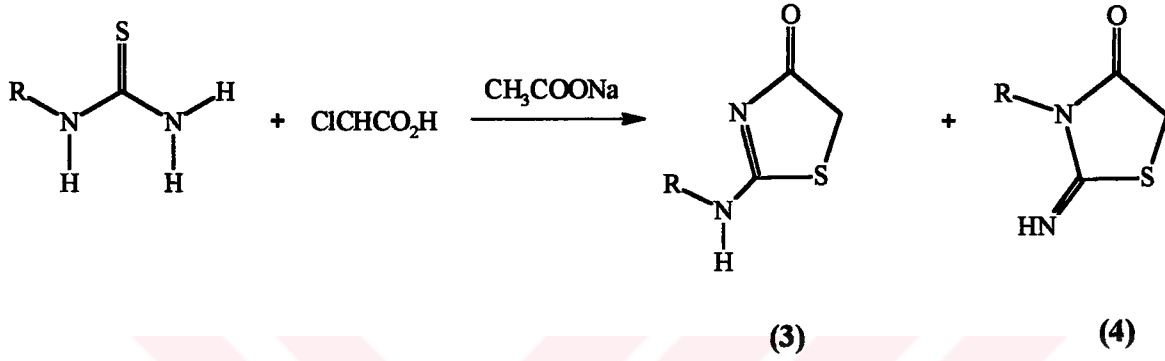
Bu tür kondenzasyon reaksiyonları epoksiasidler, α -kloroasetik anhidridler ve dialkil asetilenkarboksilatlar ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Karbon disülfür ve arilamin arasındaki reaksiyon sonucu elde edilebilen simetrik diariltiyöürlerin α -haloasetik asid türevleri ile olan kondenzasyon reaksiyonlarından da tiyazolidinonlar elde edilebilmektedir:



Simetrik dialkiltiyöürlerin α -haloasetik asid türevleri ile reaksiyonu sonucu tek bir ürün meydana gelmektedir. Oysa simetrik olmayan substitue tiyöürler, iki izomerik 2-imino-4-tiyazolidinonları (**2a,b**) meydana getirmektedirler. Bu tür reaksiyonlarda, izomer yapılardan biri daha yüksek bir verimle elde edilebilmektedir (14,17):

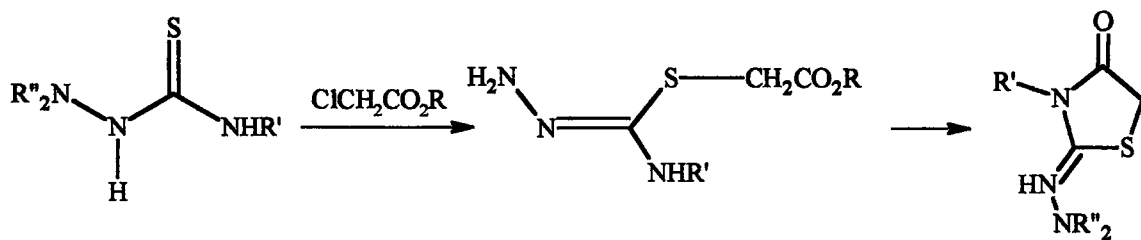


Halka kapanma reaksiyonlarında, reaksiyon koşulları oldukça önemlidir. Örneğin, reaksiyon sodyum asetatın varlığında 100°C de gerçekleştirilirse 2-alkilaminotiyazolin-4-on (3) ve eser miktarda **bileşik 4** oluşmaktadır. Buna karşılık, N-metiltiyöüre (R=Me) ile kloroasetik asid arasındaki reaksiyon, bazın olmadığı bir ortamda ve 50 °C de gerçekleştirilirse **bileşik 4** yanında az miktarda **bileşik 3** oluşmaktadır. Ama primer N-alkiltiyöüreler ile sadece **bileşik 4** meydana gelmektedir:

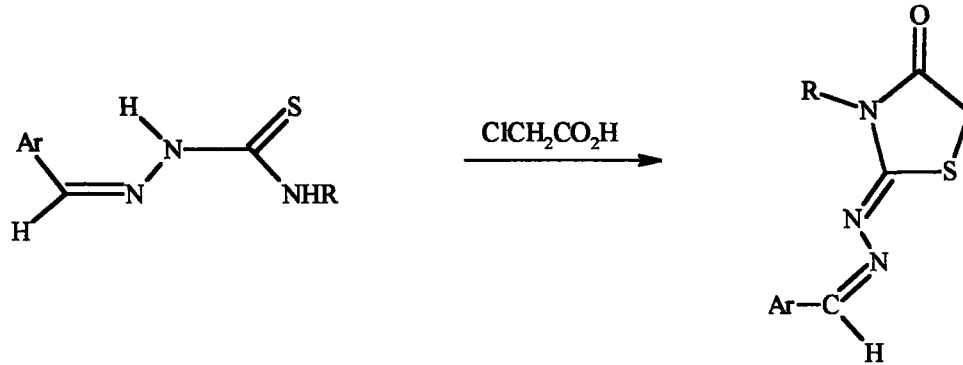


N-Alkil- , N-aril- , N-heteroaril- , N,N'-dialkil- (simetrik ve asimetrik), N,N'-diaril- (simetrik ve asimetrik) , N-alkil-N'-heteroaril- ve N-aril-N'-heteroariltiyöüreler ile α -haloasetik asid türevleri arasındaki reaksiyon kolaylıkla gerçekleşmektedir (14,17).

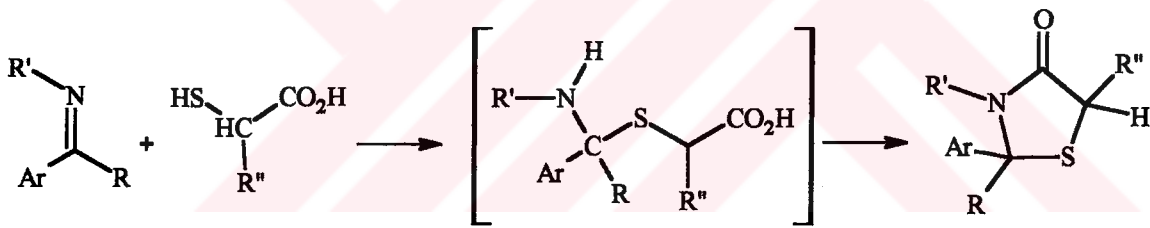
1,1-Dialkil-4-ariltiyosemikarbazid ile α -kloroasetik asidin reaksiyonu sonucu, S-karboksi(alkil)izotiyosemikarbazid araürününün halkalanma reaksiyonuna uğratılmasıyla 2-dialkilamino türevleri elde edilmektedir (14,17):



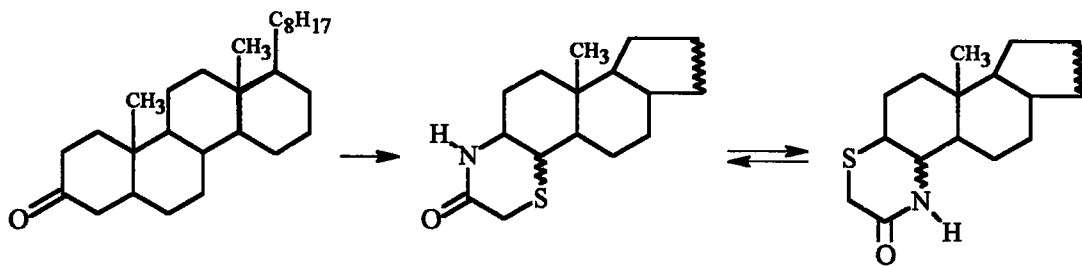
4-Alkil-(veya aril-)tiyosemikarbazonlar ile α -kloroasetik asid arasındaki reaksiyon sonucu, 2-ilhidrazonlar oluşmaktadır (14,17):



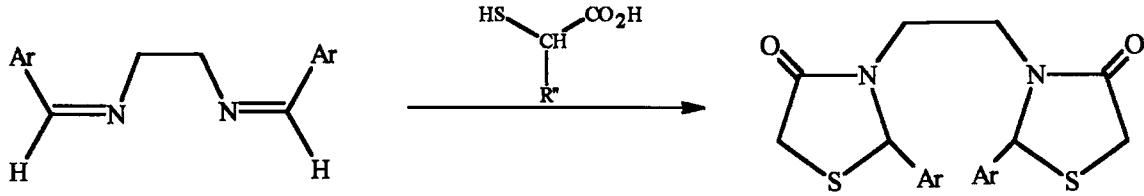
Genellikle uygun aldehid veya ketonların primer aminlerle olan reaksiyonlarından elde edilen metilidenaminler, α -merkaptalkanoik asitler veya substitue türevleri ile reaksiyona girerek 4-tiyazolidinonları vermektedirler (14,17):



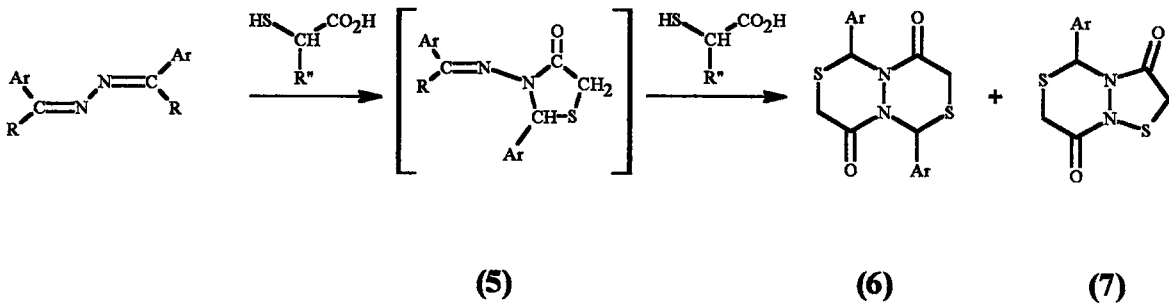
Spiro alçıklık tiyazolidinonlar, alçıklık ketonlar, aminler ve merkaptalkanoik asitler kullanılarak hazırlanabilmektedir (14,17). Bu tür bileşikler aşağıda gösterilmiştir:



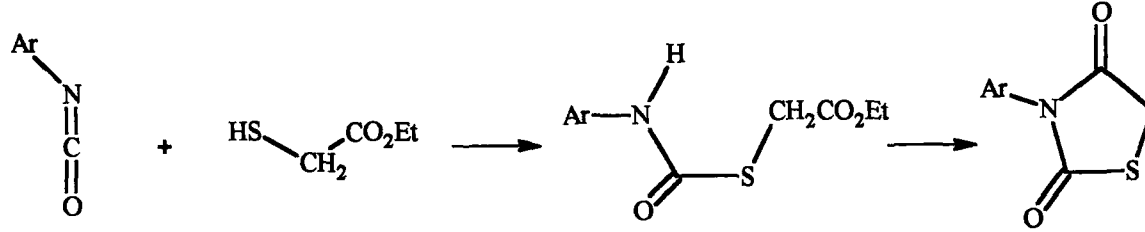
Bis-iminlerin α -merkaptalkanoik asidlerle reaksiyonu sonucu 1,2-bis(2-feniltiyazolidin-4-on-3-il)etan'ın dl- ve meso- şekillerinin her ikisi birden oluşmaktadır (14,17):



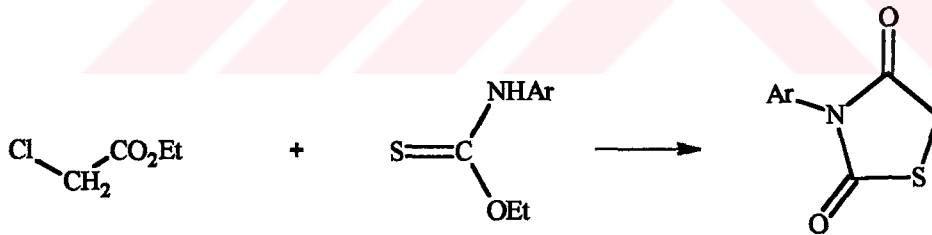
Bununla birlikte, azin α -merkaptalkanoik asidin aşırısı ile 100 °C de reaksiyona sokulduğunda bir araürün (5) oluşmaktadır. Bu araürüne ikinci bir α -merkaptalkanoik asid molekülünün ilavesi ile halka kapanması sonucu **bileşik 6** ve oksidasyon sonucu da **bileşik 7** oluşmaktadır (14,17):



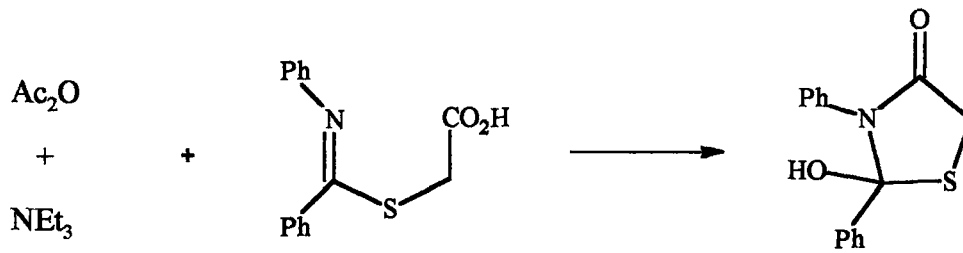
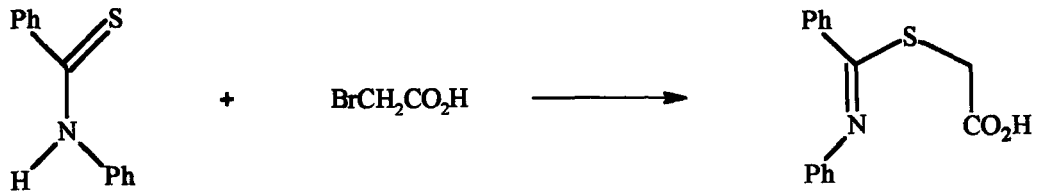
Aril izosiyanat ile etil tiyoglikolatın, tri-n-propilamin ya da metalik sodyum gibi bir bazik katalizörün varlığındaki reaksiyonu sonucu N-aril-substitue dionlar elde edilmiştir (14,17):



N-Aril-substitue dionlar, 160-170 °C de ve buzlu asetik asidli ortamda, monokloroasetik asid ile ariltiyouüretanlar arasındaki kondenzasyon reaksiyonlarından da elde edilebilmektedir (14,17):

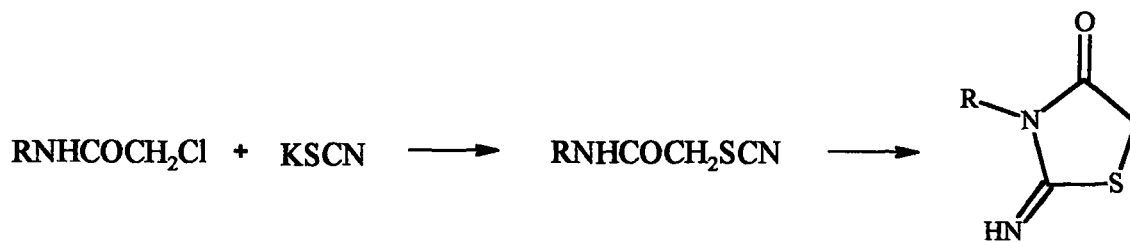


Tiyobenzanilid ile bromoasetik asidin trietilaminli ortamdaki reaksiyonu sonucu S-karboksimetilzotiyobenzanilid meydana gelmektedir. Bu bileşik asetik anhidrid ve trietilamin ile muamele edildiğinde bir pseudobaz oluşturmaktadır (14,17):

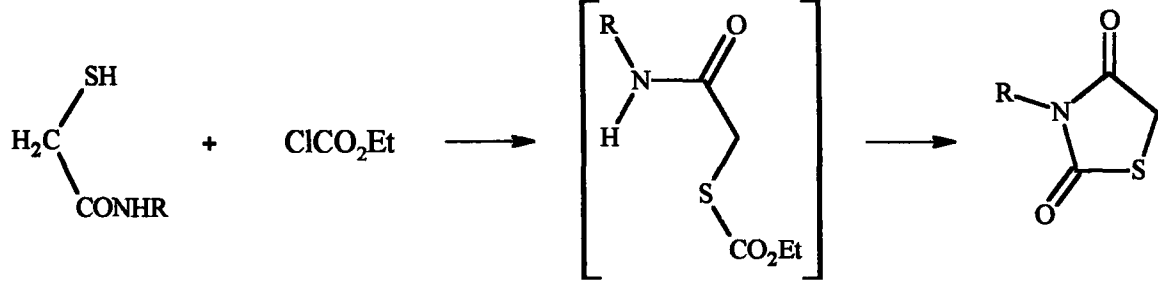


3.6.1.2 2,3-Bağının oluşumu ile:

2-Haloasetamidler ile potasyum tiyosiyanat arasındaki reaksiyon sonucu 2-tiyosiyanatoasetamidler meydana gelmektedir. Bu bileşik, proton-verici çözücülerle muamele edildiğinde halkalanmaya uğrayarak 2-imino-4-tiyazolidinonları oluşturmaktadır (14,17):

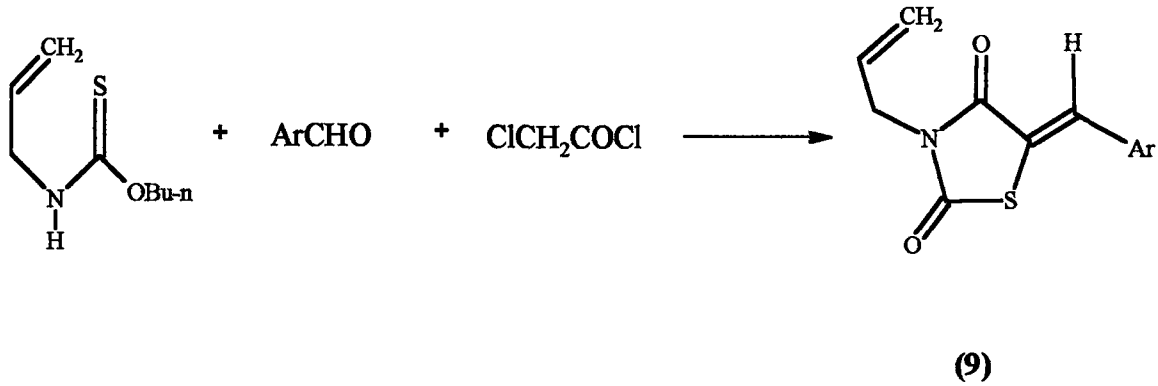
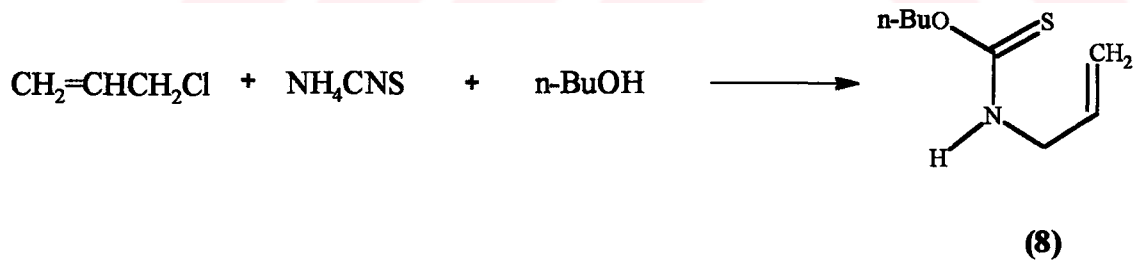


Substitue tiyolikolamidler etil kloroformat ile reaksiyona sokulduklarında, bir araürün üzerinden, daha önce de sentezi verilmiş olan, tiyazolidin-2,4-dion'lara dönüşmektedirler (14,17):



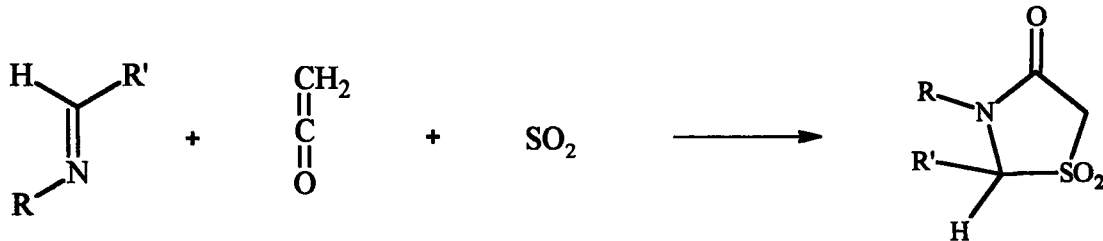
3.6.1.3 1,5-Bağının oluşumu ile:

Allil klorür ile amonyum tiyosiyanat n-butanollü ortamda geri soğutucu altında kaynatıldığında bir tiyoüretan (8) oluşmaktadır. Bu tiyoüretan, benzaldehid ve α -kloroasetilchlorür karışımı ile muamele edildiğinde 5-arilidendion (9) meydana gelmektedir (14,17):



3.6.1.4 1,2- ve 3,4-Bağlarının oluşumu (çiklokatalizma yöntemi) ile:

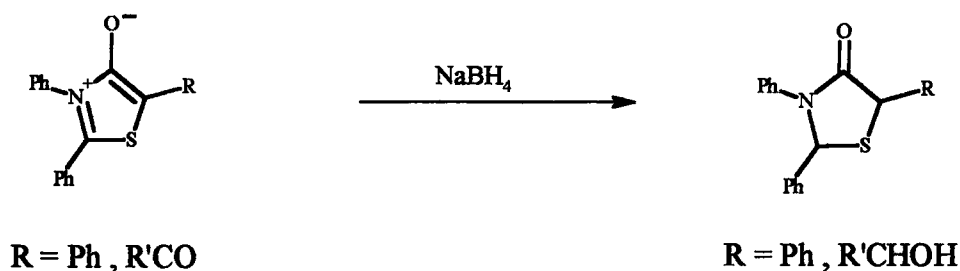
Ketenlerin, kükürt dioksitli ortamda iminlerle olan reaksiyonu sonucu substitue-4-on 1,1-dioksitler elde edilmektedir (14,17):



3.6.2 4-Tiyazolidinonlar arasındaki halka dönüşümleri ile

2-Substitue-4-tiyazolidinonları 2-konumunda başka substituent gruplarını içeren bileşiklere dönüştürebilmek için pek çok yöntem bulunmaktadır. Bunların içerisinde en çok kullanılan genel yöntem, 2,4-tiyazolidindionların sentezidir ki bunlar kendilerine tekabül eden 2-imino-4-tiyazolidinonların seyreltik asidlerle olan hidrolizinden elde edilmektedir. Aynı bileşikler için kullanılan diğer sentez yöntemleri ise 2-tiyono türevlerinin oksidasyonu ya da kloroasetik asitle olan reaksiyonu ya da 2-tiyono türevlerinin kuarterner tuzlarının hidrolizidir. 2-Substitue imino türevleri, diğer 4-tiyazolidinonların organik bazlarla olan reaksiyonundan hazırlanmaktadır. 2-İmino-4-tiyazolidinon, karbon disülfür ile muamele edilip 180 °C de 6 saat ısıtıldığında kendisine tekabül eden rodanin bileşiği elde edilmiştir.

5-Fenil- ya da açıl substitue tiyazolidinonlar, sodyum borohidrür ile indirgenme reaksiyonuna uğratıldığında tiyazolidin-4-on'ları oluşturmaktadırlar (14,17):



3.7 5-Metilen-4-tiyazolidinonların Bazı Reaksiyonları

3.7.1 Metilen karbonunun nükleofilik aktivitesi nedeniyle meydana gelen reaksiyonlar

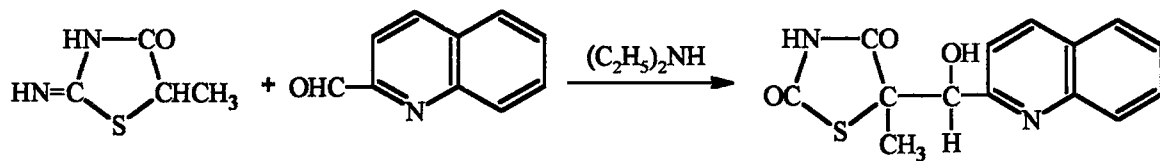
4-Tiyazolidinonların 5-konumundaki metilen karbon atomu nükleofilik aktiviteye sahip olduğu için elektrofilik bir merkeze hücum edebilmektedir. Bu nedenle, uygun bileşiklerle reaksiyona sokulduklarında oluşan üründen su kaybedilerek 5-konumunda doymamışlık içeren 4-tiyazolidinon türevleri elde edilebilmektedir. Reaksiyon çoğu zaman bir baz varlığında meydana gelmektedir (14).

3.7.1.1 Aldehid ve ketonlarla aldol kondenzasyonları

5-Konumunda metilen grubu içeren 4-tiyazolidinon bileşikleriyle bir aldehid ya da ketonun karbonil grubu arasında meydana gelen aldol kondenzasyonu sonucu α,β -doymamış karbonil grubu içeren bir ürün elde edilmektedir (14):



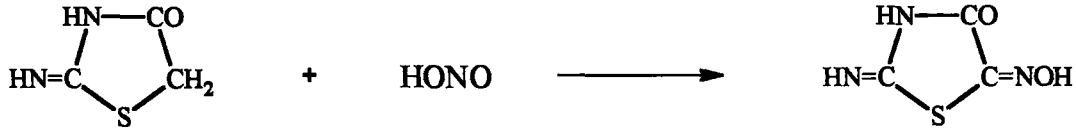
Buna karşılık, örneğin, kinkoninaldehidin ya da kinaldehidin 2-imino-5-metil-4-tiyazolidinon ile verdiği aldol kondenzasyonundan elde edilen ürün bir karbinol bileşiği olup, su kaybıyla bir α,β -doymamış karbonil bileşiğine dönüştürülememektedir (14):



2-Arilimino-5-metil-4-tiyazolidinonlar ile aldehidler arasındaki aynı tip reaksiyonlar sonucunda da benzer ürünler elde edilmiştir.

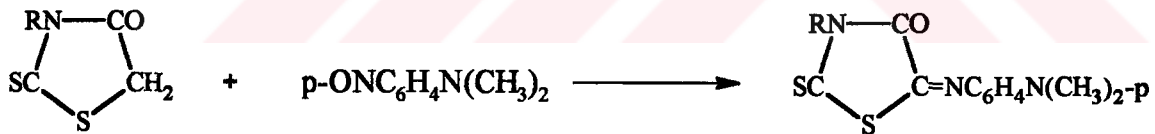
3.7.1.2 Nitrik asid ve nitroso bileşikleri ile

Pseudotiyohidantoinin nitrik asid ile olan reaksiyonu sonucu düşük bir verimle 5-oksiminopseudotiyohidantoin elde edilmektedir (14):



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

Diğer taraftan, 3-substitue rodaninler (ya da 2-substitue-imino-4-tiyazolidinonlar) ile p-nitrosodimetilanilin ya da nitrosoaftol gibi aromatik nitroso bileşikleri arasındaki reaksiyon sonucu 5-arilamino türevleri de elde edilmiştir (14):



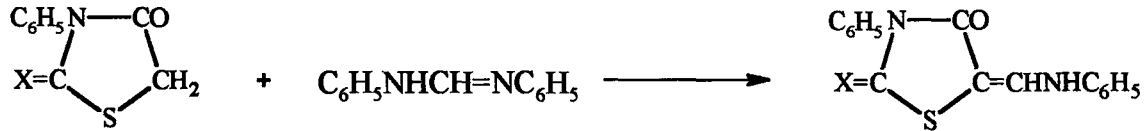
3.7.1.3 Diazonyum tuzları ile

Rodaninlerin, 2,4-tiyazolidindionların ve 2-substitue-imino-3-substitue (ya da hidrojen)-4-tiyazolidinonların 5-konumundaki metilen grubu diazonyum tuzlarıyla kenetlenme reaksiyonlarını vermektedirler (14). Örneğin:



3.7.1.4 Difenilformamidin ile reaksiyonu

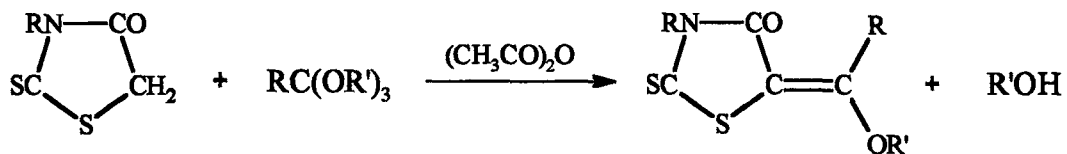
Rodaninler, 2,4-tiyazolidindionlar ve 2-substitue-imino-4-tiyazolidinonların nükleofilik metilen karbon atomunun difenilformamidinin elektrofilik karbon atomuna hücumu sonucu 5-anilinometilen türevi meydana gelmektedir (14):



Eğer reaksiyon asetik anhidrid içinde gerçekleştirilirse 5-asetanilinometilen türevi elde edilmektedir.

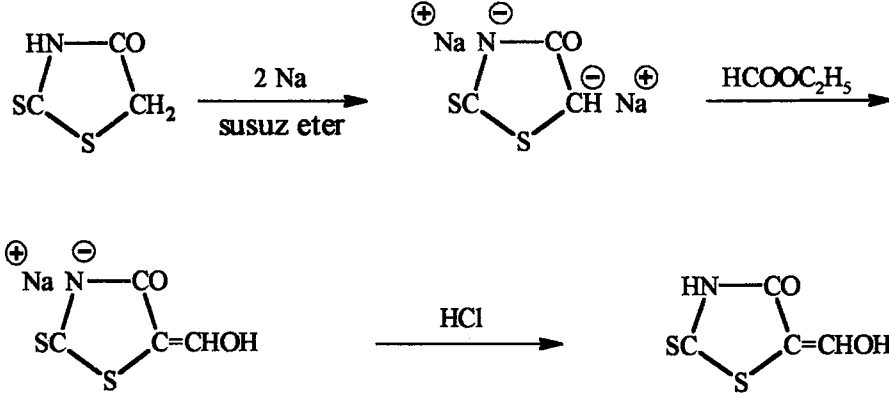
3.7.1.5 Ortoesterler ile

Aktif metilen grubu içeren bileşikler, genellikle kondenzasyon reaktifi olarak kullanılan asetik anhidridli ortamda, ortoesterlerle reaksiyon vermektirler. Bu nedenle rodanin ve 3-substitue türevleri asetik anhidridli ortamda, metil ya da etil ortoformat, metil ya da etil ortoasetat ve etil ortopropiyonat ile kondenzasyona uğrayarak 5-(1-alkoksialkiliden) türevlerini oluştururlar (14):



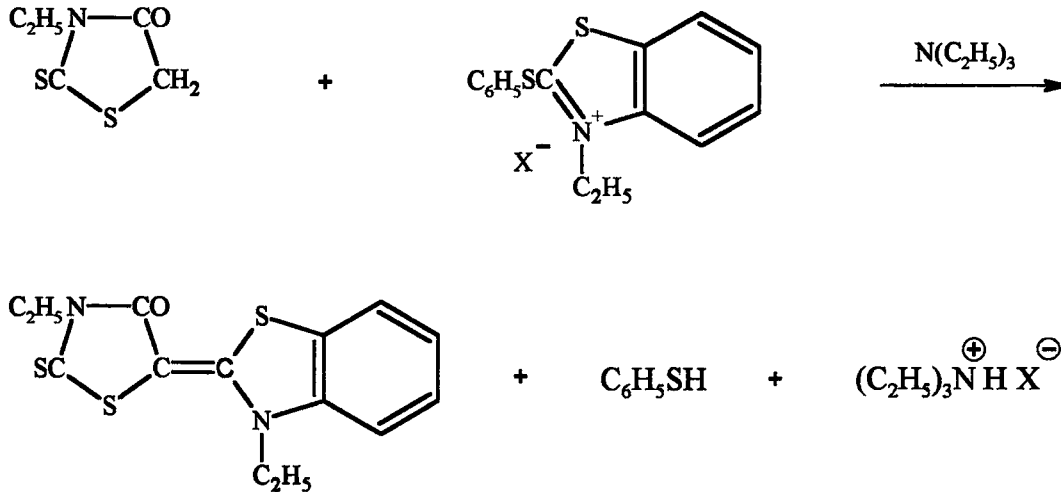
3.7.1.6 Metalik sodyum ile

Rodanin ile iki mol sodyumun susuz eterli ortamdaki reaksiyonundan bir dianyon elde edilmektedir ki bu dianyonun, etil format ile verdiği kondenzasyon reaksiyonu ve bunu izleyen asitlendirme sonucu 5-hidroksimetilrodanin oluşmaktadır (14):



3.7.1.7 Elektrofilik karbon atomları ile

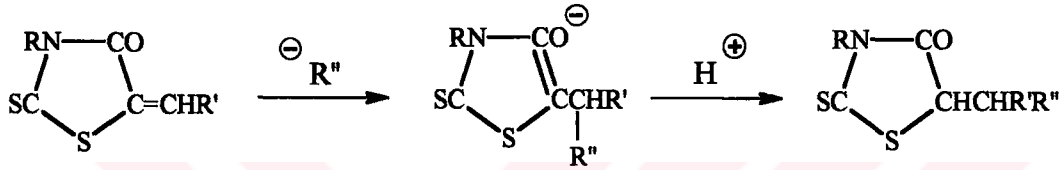
Substitue rodaninlerin, elektrofilik karbon atomuna bağlı aktif bir alkiltiyo-ya da ariltiyo- grubu içeren heterohalkalı kuarterner amonyum tuzları, 2,4-tiyazolidindionlar ve 2-imino-4-tiyazolidinonların nükleofilik grupları ile verdiği reaksiyon sonucu bir merkaptanın ayrılmasıyla merosiyanin boyarmaddesini oluşturdukları belirtilmiştir (14). Örneğin:



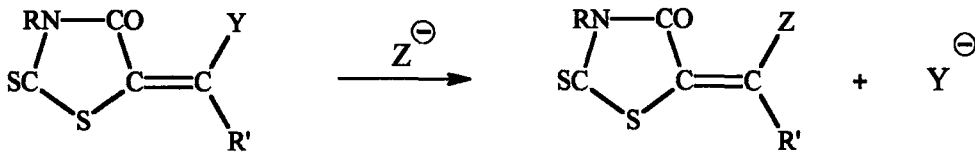
3.7.2 Eksoçiklik metilen karbon atomunun elektrofilik aktivitesi nedeniyle meydana gelen reaksiyonlar

5-Alkiliden-4-tiyazolidinonların 1'-konumundaki karbon atomu elektrofilik karakteri nedeniyle nükleofilik reaktiflerin birçoğu ile reaksiyon verebilmektedir. Bu reaksiyonlar iki bölümde incelenmiştir (14):

• Konjuge karbonil grubuna 1,4-katılması



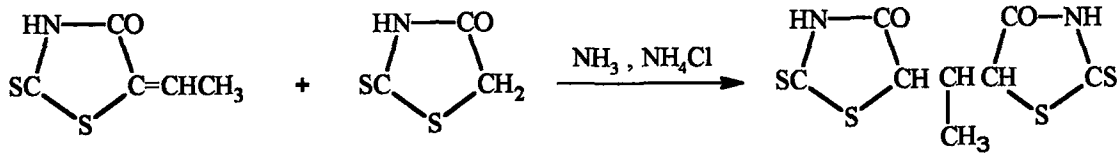
• S_N2 Tipi yerdeğiştirme



3.7.2.1 Konjuge karbonil grubuna 1,4-katılması

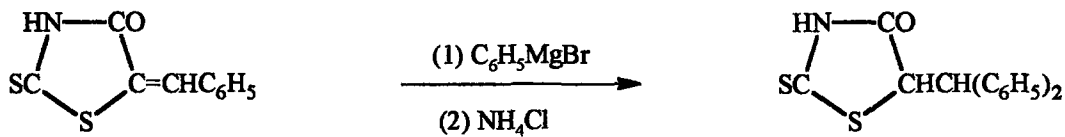
3.7.2.1.1 Michael katılması

Rodanin, içerdği nükleofilik metilen grubu nedeniyle, bir baz varlığında 5-etilidenrodaninle Michael reaksiyonunu vermektedir. Reaksiyon sonucunda elde edilen 1,1-bis(4-ketotetrahidro-2-tiyo-5-tiyazol)etan ürünü, iki mol rodaninin aynı koşullar altında asetaldehid ile verdiği reaksiyondan da sentezlenebilmektedir (14):



3.7.2.1.2 Grignard reaktifi ile

Grignard reaktifi, tiyazolidin halkasının karbonil ya da tiyon grubuna saldırılamamaktadır. Nitekim, rodanin ve 3-fenil-2,4-tiyazolidinon bileşikler, bu reaktife karşı dayanıklıdır. Buna karşılık, 5-benzilidenrodanin ile 5-benziliden-3-fenil-2,4-tiyazolidindionun konjuge karbonil bağına Grignard reaktifinin katılması sonucu 5-aralkil türevleri elde edilmiştir (14):

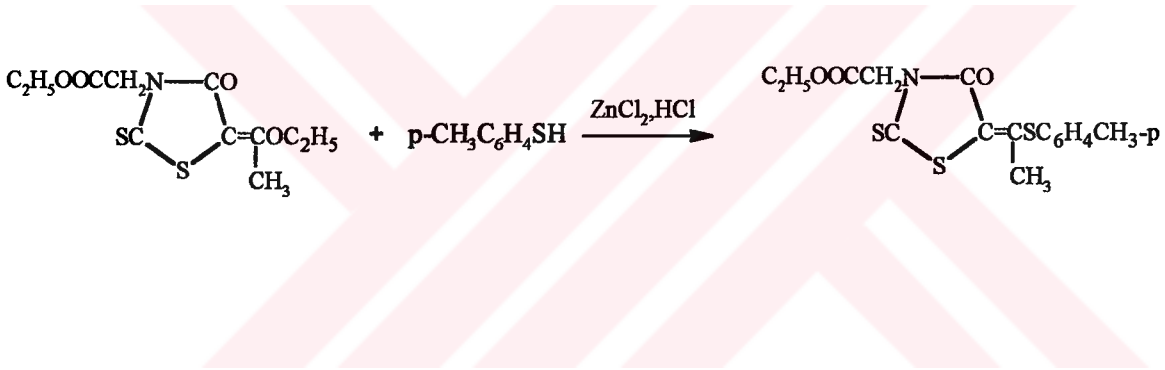


3.7.2.2 Yer değiştirme reaksiyonlarına bazı örnekler

Daha önce 3.7.2’de verilen denklemde gösterildiği şekilde, etoksi gibi güçlü bir anyonun bağlanmasıyla eksoçiklik metilen karbon atomunun elektrofilik karakteri azalmakta ve yer değiştirme reaksiyonları diğer anyonlarla kolaylıkla meydana getirilmektedir (14).

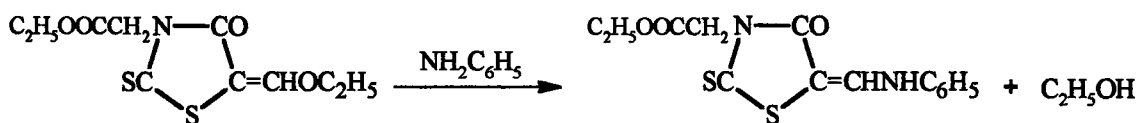
3.7.2.2.1 Alkoksi- grubunun alkiltiyo- ya da ariltiyo- grubuyla yer değiştirmesi

Örneğin, 5-(1-alkoksialkiliden)rodaninin alkoksi grubu, alkiltiyo- ya da ariltiyo- grubuyla yer değiştirmekte ve karşılık olan alkiltiyo- ya da ariltiyo- türevleri elde edilmektedir. Reaksiyon HCl ile doyurulmuş dioksan çözeltisi içinde $ZnCl_2$ katalizörlüğünde gerçekteştirilmiştir(14):



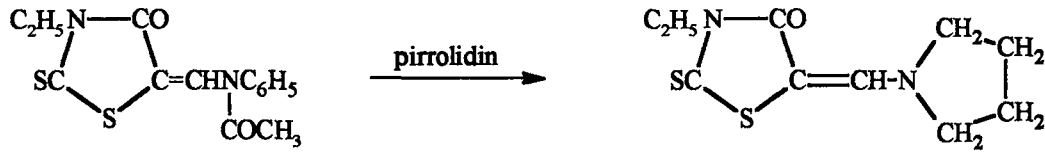
3.7.2.2.2 Alkoksi- grubunun amino- grubuyla yer değiştirmesi

Primer ya da sekunder aminlerin 5-(1-etoksialkiliden)rodanin ve bunun 3-substitue türevleri ile verdiği reaksiyon sonucunda, 5-(1-aminoalkiliden)rodaninler sentezlenmiştir(14):



3.7.2.2.3 Asetanilino- grubunun amino- grubuyla yer değiştirmesi

Aminlerin amino- grubu, elektrofilik karbon atomuna bağlı asetanilino- grubuyla da yer değiştirebilmektedir. Örneğin, 5-asetanilinometilen-3-etilrodaninin bir amin bileşiği olan pirrolidin ile birlikte geri soğutucu altında kaynatılmasından 3-etil-5-pirrolidilmetilenrodanin elde edilmiştir (14):



3.8 4-Tiyazolidinonların Kullanım Alanları

3.8.1 Kantitatif ve kalitatif analizlerde kullanımı

Pseudotiyohidantoin ve rodanin bileşiklerinin ağır metallerle çökeltiler oluşturduğu belirlenmiştir. Bu özellik, rodaninin 5-metilen- ve 5-oksimino- türevleri için bir karakteristiktir.

Rodanin ve türevleri altın, gümüş, bakır, civa ve palladyum gibi metallerin tanınma testlerinde analitik reaktifler olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Örneğin, 5-(p-dimetilaminobenziliden)rodanin bu amaçla kullanılan önemli bir rodanin türevidir. 5-(p-Dietilaminobenziliden)rodanin ise, altının çok küçük miktarlarının dahi kantitatif olarak tayini için kullanılabilir (14).

Ayrıca, askorbik asid gibi kolaylıkla okside olabilen maddelerin küçük miktarları bakır sülfat ve sodyum pirofosfat varlığında 5-(p-dimetilaminobenziliden)rodaninle tayin edilebilmektedir (14).

3.8.2 Fotoğraf filmlerinde kullanımı

4-Tiyazolidinonlar, gümüş halojenür emülsiyonlarının dalga boylarını spektrumun vis-bölgesine kaydırarak, merosiyanin boyarmaddelerinin sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (14).

Bazı rodanin türevleri fotoğraf filmlerinde bulanıklığı önleyici madde olarak kullanılmakta, yani filmlerin oluşumu sırasında bulanıklığa neden olan gümüş halojenürlerin redüksiyonunu azaltmaktadır (14).

Çeşitli 3-substitue-5-ariliden-2-fenilimino-4-tiyazolidinonların ışığa karşı duyarlı olan fotoğraf filmlerini uv-radyasyonunun zararlı etkilerinden koruduğu belirtilmektedir.

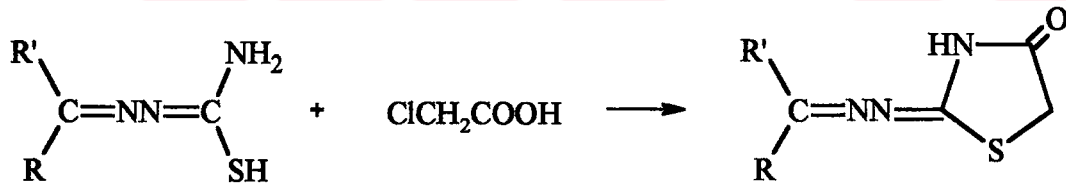
3-(2,2-Dietoksietil)-2-fenil-5-(o-sülfobenziliden)-4-tiyazolidinonun polivinil alkole katılması sonucu oluşan polimerik asetal bileşiği, uv-radyasyonunu absorbe etme özelliğine sahiptir (14).

3-(2-Aminoetil)-5-ariliden-2,4-tiyazolidindionlarla poliakrilik anhidridin reaksiyonundan elde edilen polimerik bileşik, fotoğraf filmlerini uv-radyasyonuna karşı koruyucu özelliktedir (14).

3-Dodesilrodanin, 3-(p-dimetilaminofenil)rodanin ve alkilenbis(3,3'-rodanin) gibi bazı 3-substitue rodaninler, röntgen filmlerinin kıvrılmalarını önleyici madde olarak kullanılmaktadır (14).

3.8.3 Antimikrobiyal, insektisid ya da parasitikal olarak kullanımı

Hücre içi (in vivo) tuberkulostik aktivite gösteren bileşiklerin -NHCSNH- grubuna ya da tautomerisine sahip olduğu ifade edilmiştir. Tiyöüre grubuna sahip olan pek çok tuberkulostik aldehid ya da keton tiyosemikarbazonlar, 2,4-tiyazolidindionun 2-hidrazonuna dönüştürülebilmektedir (14):



Bu oluşan bileşiğin, kobayların karaciğerinde yağ dejenerasyonuna neden olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, hidrazon kısmındaki R grubunun (R' = H) etkileri de araştırılmıştır. Bu grubun o-hidroksifenil olması halinde, bileşiğin güçlü bir aktivite gösterdiği ve 0,5-1 γ /ml'lik konsantrasyonlarda Mycobacterium tuberculosis kültürünün gelişimini engellediği görülmüştür. o-Hidroksifenil grubunun aktivitesi, p-konumuna ikinci bir hidroksi grubunun ya da bir ester veya bir klor atomunun bağlanmasıyla artmaktadır (14).

Fenolik grubun allil etere dönüşmesi veya R' deki hidrojen atomunun bir metil grubuyla ya da 4-tiyazolidinon halkasındaki azot atomuna bağlı hidrojen atomunun bir alkil (ya da aril) grubuyla yer değiştirmesi aktivitenin artmasına neden olmaktadır (14).

Diğer taraftan, 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidinonlar antituberkulostik aktivite göstermektedir. 3-Aril-2,4-tiyazolidindionların kendileri inaktiftir. Bununla beraber, 3-6 karbonlu bir alkoksi substituenti bulunduran bir fenil grubunun aril grubu olarak yapıda yer alması bileşiğin in vivo aktivitesini arttırmaktadır.

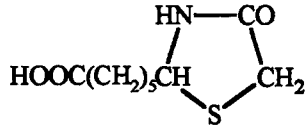
Bu bilgilere ek olarak, 2-(p-aminobenzensülfonilhidrazino)-4-tiyazolidinon bileşiğinin, 2-(p-aminobenzensülfonilimino)-4-tiyazolidinon bileşiğine oranla M. tuberculosis kültürüne karşı daha etkin olduğu saptanmıştır. Gerek bu bileşikte ve gerekse benzeri bileşiklerin yapılarında bulunan 2-hidrazino- grubunun, 2-imino-, 2-tiyano- ve 2-okso-gruplarına oranla daha etkin olduğu açıklanmıştır.

2-Aroilhidrazino-4-tiyazolidinon bileşikleri arasında yapılan araştırmalar sonucunda, aromatik substituent olarak 4-piridil- ya da 4-klorofenil- grubunu bulunduran bileşiklerin aktivitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (14).

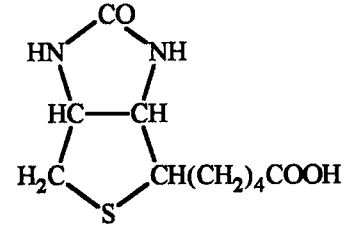
3-Aroilaminorodanin bileşiklerinde aril grubu olarak fenil- , p-nitrofenil- ya da 4-piridil- gruplarından birisinin bulunması, düşük konsantrasyonlarda M. tuberculosis kültürünün gelişimini azaltıcı yönde etki etmektedir.

3-Aminorodaninin ariliden türevlerinin in vitro tuberkulostik aktivitelerine ilişkin çalışmalar yapılmış ve en aktif bileşiklerin 3-(o-hidroksibenzilidenamino)rodanin ve 3-amino-5-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)rodanin olduğu saptanmıştır (14).

Streptomyces bakterisinden izole edilen ve bir antibiyotik olan aktitiazik asid, *M. tuberculosis* kültürüne karşı çok belirgin bir *in vitro* aktivite göstermekte ama *in vivo* aktivitesi bulunmamaktadır. Aktitiazik aside benzer yapısal özellikler gösteren biotin, aktitiazik asidin tersi bir antibiyotik aktiviteye sahip olduğundan, biotin eksikliğinde aktitiazik asid kullanılmasının yararlı olmadığı açıklanmıştır (14).



Aktitiazik asid



Biotin

3,5-Dimetil- ve 3-etil-5-metilrodaninler ile bazı 2-aril (ya da 2-furil)-3-substitue-4-tiyazolidinonların patojenik bakterilere karşı ılımlı bir aktivite gösterdiği belirtilmiştir.

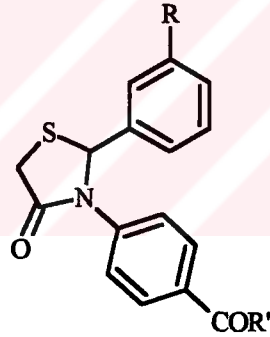
Metilen karbon atomuna çeşitli alkil gruplarının bağlı olduğu 2-sülfanilamido-2-tiyazolin-4-on bileşikleri *Streptococci* ve *Pneumococci* gibi bakterilere karşı aktivite göstermektedirler. Bu bileşiklerin sahip olduğu aktivite, büyük bir olasılıkla yapıda bulunan sülfanilamid kısmından ileri gelmektedir.

Azot atomuna bağlı bir hidrojen atomu ya da bir hidrokarbon içeren rodanin ve türevlerinin fungisid özelliği gösterdiği saptanmıştır. 3-Fenilrodanin ve bazı substitue fenil türevleri, *A. niger*, *Botrytis cinerea*, *Penicillium italicum* ve *Rhizopus nigricans* gibi mantarların gelişimini engellemektedir (14).

Benzen halkasının p-konumunda metoksi- , kloro- , bromo- ya da asetil-substituentlerini bulunduran 3-fenilrodanin bileşikleri, 250 ppm de *A. niger* fungusinin gelişimini engelleyici etki göstermektedir. 3-Fenilrodaninler gram-pozitif bakterisine (*B. subtilis*) ya da gram-negatif bakterisine (*E. coli*) karşı çok az aktivite gösterir. 3-(p-Klorobenzil)- , 3-(3,4-diklorobenzil)- ve 3-(2-metiltiyobenzil)rodaninler 25 ppm de *B. subtilis* bakterisinin gelişimini tamamen engellerken, 3-(p-florobenzil)rodanin 5 ppm de *E. coli* bakterisinin gelişimini önlemektedir (14).

Antifungal aktivitenin benzer bir örneği de 3-fenil- ya da 3-benzil-2,4-tiyazolidindionlarda rastlanmaktadır. 3-Benzilrodaninlerin fungistatik aktivite göstermemesine karşın, 3-substitue benzil-2,4-tiyazolidindionlar *A. niger* , *Stemphylium sarcinaeform* ve *Monilia fruticola* bakterilerine karşı toksik etki göstermektedir (14).

Sah ve çalışma arkadaşları 1998 yılında yaptıkları araştırmada(15), 2-aril-3-(p-karboksifenil)-4-tiyazolidinonların antifungal etkilerini saptamıştır:



3-Triklorometilsulfenil-2,4-tiyazolidindionların bakteri, fungi, ve insektisidlerin gelişimini engellemede etkili olduğu belirlenmiştir ve ayrıca bunların alkil ya da 5-alkiliden türevlerinin pestisidler gibi görev yaptığı saptanmıştır. Azot atomuna bağlı triklorosulfenil grubu içeren diğer heteroçiklik bileşikler de aynı aktiviteyi göstermektedirler.

Birçok rodanin türevi insektisid ve nematosid olarak belirlenmiştir. Örneğin, 3-fenil-5-(o-sülfobenziliden)rodaninin sodyum tuzu motisid; 5-etilidenrodanin ile 3-izobutil-5-substituebenzilidenrodanin de insektisid olarak etki etmektedirler (14).

3.8.4 Farmakolojik olarak kullanımı

3-(β -Ariletil)rodaninler yapılarının adrenaline benzemesi nedeniyle, farmakolojik denemelerde yararlı olabilecekleri düşüncesiyle sentezlenmişlerse de pratik olarak kullanımlarını sağlayacak çözünürlüğe sahip olmadıkları belirlenmiştir.

Azot atomuna bağlı aminoalkil grubu içeren 2-aril-4-tiyazolidinonlar, yapısal olarak prokaine benzemektedirler ve anestezik özelliğe sahiptirler. 5,5-Dialkil-2,4-tiyazolidindion bileşikleri ise yapısal olarak barbiturik aside benzedikleri için uyuşturucu özellik göstermektedirler. Bu serinin en aktif bileşikleri 5,5-dietil- ve 5,5-dipropil- türevleri olup özellikleri 5,5-dietilbarbiturik asidin özellikleri ile karşılaştırılabilir. 5,5-Dietilrodanin, veronale oranla biraz daha fazla narkotik etki göstermesine rağmen sudaki çözünürlüğü daha az olduğu için terapide kullanılamamaktadır. 5-Fenil-2,4-tiyazolidindion, farelerde narkoz etkisi göstermektedir (14).

3-Metil-5,5-difenil-2,4-tiyazolidindion ve 5,5-disubstitue-2-imino-4-tiyazolidinonların yatıştırıcı etki gösterdiği saptanmıştır. 3-Alkoksifenil-2-(p-alkoksifenilimino)-4-tiyazolidinonlar antituberkuloz aktivite gösterirken, 3-konumunda aril grubu içermeyen benzer bileşikler yatıştırıcı ve sinir kasılmalarını önleyici etkiye sahiptirler. 2-Dialkilimino-2-tiyazolin-4-on bileşiği de yatıştırıcı etki göstermektedir (14).

4-Tiyazolidinonların bir çoğu kasılma önleyici özelliklere sahiptir. Örneğin hayvanlar üzerinde yapılan denemeler sonucunda, 3-metil-2-fenil-4-tiyazolidinonun kedileri elektrik ile oluşturulan kasılmalara karşı koruduğu anlaşılmıştır. Bu koruma ağızdan 100 mg/kg dozluk alımlarda etkili olmuştur. 3-Butil-5,5-dimetil-2,4-tiyazolidindion ise fareleri elektrik şokuna karşı korumuş fakat hayvanlar üzerinde durgunluk etkisi yaratmıştır (14).

3.8.5 Diğer kullanım alanları

Merosiyanin boyarmaddeleri keşfedilmeden önce, rodaninin 5-ariliden türevlerinin sarı ve kırmızı renkli boya olarak kullanılması düşünülmüştür. Fakat bu bileşiklerin ışığa karşı olan kararsızlıkları kullanımlarını engellemiştir. Bununla beraber, rodaninin indigoya benzeyen oksidasyonu sonucu oluşan ürün rodanin kırmızısı olarak adlandırılmış olup ışığa karşı dayanıklı olduğu belirtilmiştir. 5-Ariliden(veya 5-arilimino)-3-fenil-2-fenilimino-4-tiyazolidinonlar kullanılarak yün üzerine boyama yapıldığında, kalıcı renkler verdiği saptanmıştır.

Ayrıca, rodanin türevlerinin, sentetik kauçuk üretiminde vulkanizasyon hızlandırıcı olarak kullanıldığı belirlenmiştir.

Diğer taraftan, zein, kazein ve soya fasülyesi gibi proteinlerden hazırlanan pseudotiyohidantoin polimerleri ile rodaninin formaldehidle kondenzasyonundan oluşan polimerler, 4-tiyazolidinon birimlerini içeren polimerik maddelerdir.

Bunların yanı sıra, bakır ve gümüş kaplama işlemlerinde, elektrobiriktirme banyolarında küçük miktarlarda rodanin, 3-fenilrodanin ve bunların 5-ariliden türevlerinin kullanılması kaplanacak yüzeyde metalin pürüzsüz ve parlak bir şekilde birikimini sağlamaktadır.

Bütün bunlara ek olarak, rodanin ve türevleri yağlama yağları ve gresle karıştırıldığında aşınmayı önleyici olarak etki göstermektedirler. Ayrıca, polietilene % 1 oranında 5-benziliden-3-hekzadesil-2-fenilimino-4-tiyazolidinonun katılmasıyla hava değişimlerine karşı mükemmel bir korumanın sağlanabileceği belirtilmiştir (14).

4. YÜKSELTGEN OLARAK KULLANILAN SELENYUM DİOKSİD

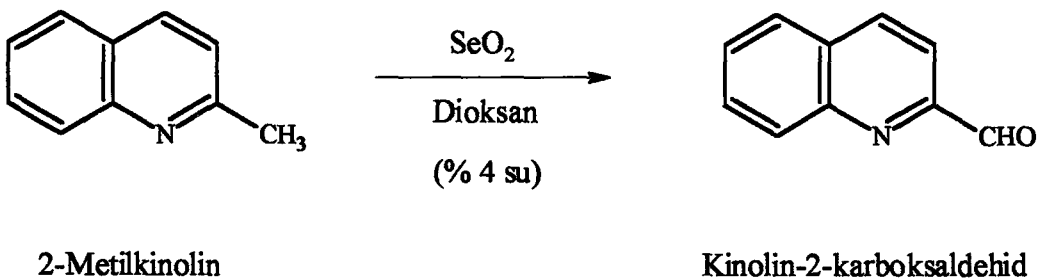
4.1 Genel bilgi

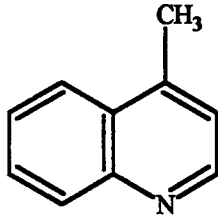
Organik kimyada yükseltgen olarak kullanılmakta olan geçiş metallerinin asetatları, metal ve ametal oksidleri, krom(VI) bileşikleri, hidrojen peroksit ve perasitler gibi bileşikler içeren bir çok reaktifin arasında selenyum dioksit organik bileşikler için seçimli bir yükseltgen olarak bilinmektedir.

Selenyum dioksit, geniş bir sıcaklık aralığında ılımlı bir yükseltgenme reaktifi olarak kullanılmaktadır. Normal sıcaklıklarda yapılan bu spesifik oksidasyon sırasında, bitişindeki karbonil ya da aldehid grubu, veya benzen çekirdeği ile aktive edilmiş olan metil veya metilen gruplarını içeren aromatik ve heterohalkalı sistemler çözücü sistemine veya kullanılan selenyum dioksit miktarına bağlı olarak karşılık gelen aldehid veya asitlere yükseltgenmektedirler. Bu reaksiyonların bazıları, oda sıcaklığında güneş ışığı ya da ultraviyole ışığın etkisiyle dahi başarılabilmektedir. Reaksiyon glasiyel asetik asit, asetik anhidrit ve bazen de alkollü ortamda sadece alkol basamağında kalmaktadır (18,19).

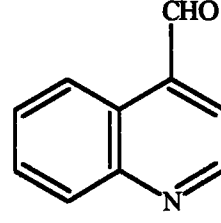
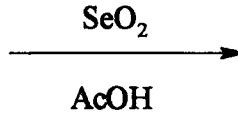
Bu tür yükseltgenme reaksiyonları, azot içeren heterohalkalı bileşiklerde karboçiklik bileşiklere oranla daha fazla önem kazanmış olup, bileşiğin genellikle azota göre orto- ve para- konumlarındaki metil grupları halka azotu tarafından aktive edilmektedir. Bu nedenle saldırı, heteroatom içermeyen aromatik bileşiklere oranla daha kolay meydana gelmektedir. Piridin ve kinolinlerde 2- ve 4-konumlarındaki metil gruplarının aktif olmalarına karşılık, 3-konumlarındaki metil grupları selenyum dioksit tarafından etkilenmezler (20,25,26,27).

Örneğin, 2-metilkinolinin (kinaldin) selenyum dioksit ile oksidasyonundan kinolin-2-karboksaldehid (24,28), 4-metilkinolinden (lepidin) de kinolin-4-karboksaldehid (24,28) meydana gelmektedir:



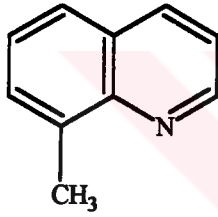


4-Metilkinolin

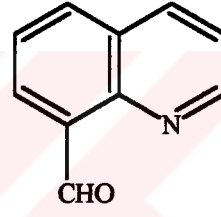
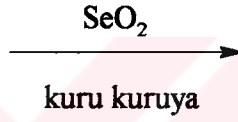


Kinolin-4-karboksaldehid

Organik bileşikler, selenyum dioksit ile doğrudan doğruya ısıtarak da yükseltgemek mümkün olmaktadır (29):

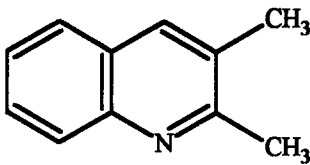


8-Metilkinolin

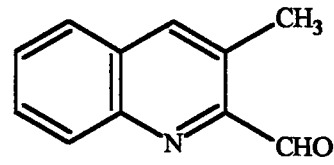
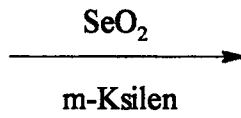


Kinolin-8-karboksaldehid

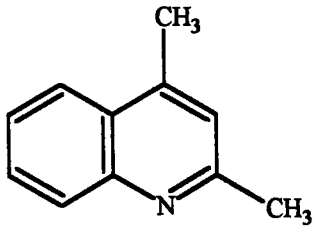
Di- ve trimetil-substitue kinolinlerde, 2-metil grupları 3- ve 4-metil gruplarından, 4-metil grupları da 3-metil gruplarından daha aktiftirler. Örneğin, 2,3-dimetilkinolinin selenyum dioksit ile oksidasyonundan 3-metilkinolin-2-karboksaldehid (30), 2,4-dimetilkinolinin oksidasyonundan da 4-metilkinolin-2-karboksaldehid (30) elde edilmiştir:



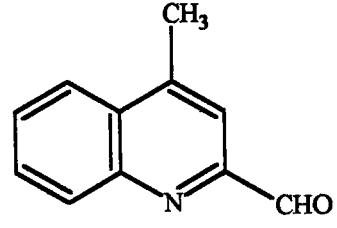
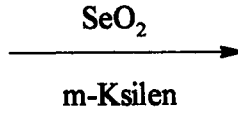
2,3-Dimetilkinolin



3-Metilkinolin-2-karboksaldehid

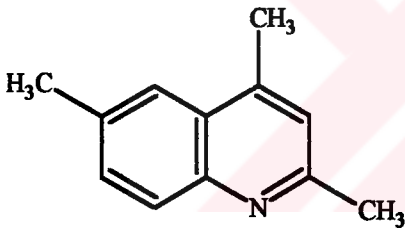


2,4-Dimetilkinolin

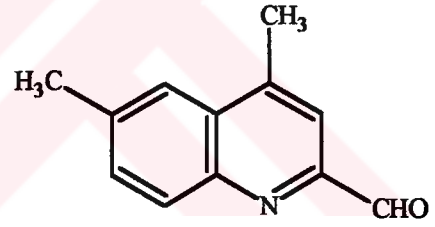
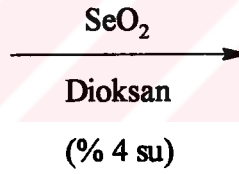


4-Metilkinolin-2-karboksaldehid

Bunların yanı sıra, 2,4,6-trimetilkinolinin selenyum dioksit ile olan oksidasyonundan da 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehidin (31) oluştuğu belirtilmiştir:



2,4,6-Trimetilkinolin



4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehid

4.2 Selenyum Dioksit ile Yapılan Dönüşümler

Çizelge 4.1 Selenyum dioksit ile yapılan dönüşümler (20)

REAKTİF KISIM	REAKSİYON KOŞULLARI	ÜRÜNLER
$RR'NNH_2$	Nötral, $-10^\circ C$	$RR'NN=NNRR'$
RSH	Nötral, $25^\circ C$	$RSSR$
RSR'	Nötral, $25^\circ C$	$RR'S=O$
$RR'S=O$	Nötral, $25^\circ C$	$RR'SO_2$
$\begin{array}{c} \diagup \\ C=CCOH \\ \diagdown \end{array}$	Nötral, asidik, $25-115^\circ C$	$\begin{array}{c} \diagup \\ C=CC=O \\ \diagdown \end{array}$
$-C\equiv CCHOH$	Nötral, asidik, $25-115^\circ C$	$-C\equiv CC=O$
$\begin{array}{c} \diagup \\ C=CCCH_2 \\ \diagdown \end{array}$	Nötral, asidik, $25-100^\circ C$	$\begin{array}{c} \diagup \\ C=CCCHOH \\ \diagdown \end{array} + \begin{array}{c} \diagup \\ C=CC=O \\ \diagdown \end{array}$
$\begin{array}{c} \diagup \\ C=CCRCH \\ \diagdown \end{array}$	Nötral, asidik, $25-100^\circ C$	$\begin{array}{c} \diagup \\ C=CCRCH \\ \diagdown \\ OH \end{array} + \begin{array}{c} \diagup \\ C=CCR=C \\ \diagdown \end{array}$
$-C\equiv CCH_2$	Nötral, asidik, $25-100^\circ C$	$-C\equiv CCHOH + -C\equiv CC=O$
$-C\equiv C-$	Asidik, $40-110^\circ C$	$\begin{array}{c} -C-C- \\ \quad \\ O \quad O \end{array}$
$\begin{array}{c} RCCH_2 \\ \\ O \end{array}$	Nötral, asidik, $65-120^\circ C$	$\begin{array}{c} RC-C- \\ \quad \\ O \quad O \end{array}$
$\begin{array}{c} RCCHCH \\ \quad \\ O \quad \end{array}$	Nötral, asidik	$\begin{array}{c} RC-C=C \\ \quad \diagdown \\ O \quad \end{array}$
R_3P	Nötral, $80^\circ C$	$R_3P=O$

Het-CH ₂ OH	Nötral, 80–90°C	Het-CH=O
Het-CH ₃	Nötral, asidik, 100–135°C	Het-CH=O
Het-CH ₂ R	Nötral, asidik, 98°C	Het-COR
Het-CHRR'	Nötral, asidik	Het-CRR'OH
Het-CH=O	Nötral, asidik, 100°C	Het-CO ₂ H
GCH ₂ G'	Nötral, asidik, 90–180°C	$\begin{array}{c} \text{GCG}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
GC ₂	Nötral, asidik, 130–180°C	$\begin{array}{c} \\ \text{GC}=\text{O} \end{array}$
H ₂ C=CH ₂	Nötral, 110–120°C	$\begin{array}{cc} \text{HC} & \text{CH} \\ \parallel & \parallel \\ \text{O} & \text{O} \end{array}$
RCH=CHR'	Nötral, 110–240°C	$\begin{array}{cc} \text{RC} & \text{CR}' \\ \parallel & \parallel \\ \text{O} & \text{O} \end{array}$
RCH=CHR' ve RR'=CRR'	Nötral ≥ 100°C	$\begin{array}{cc} & \\ \text{—C—} & \text{—C—} \\ & \\ \text{HO} & \text{OH} \end{array}$
GCH ₂ CH ₂ G'	Nötral, asidik, 170°C	GCH=CHG'
GCHCHG'	Nötral, asidik	GC=CG'
RCH ₂ OH	Nötral, 200°C	RCH=O
RCH=O	Nötral, 200°C	RCO ₂ H
ArCH ₃	Nötral, asidik, 235–250°C	ArCH=O
R, R' = Aril ya da alkil; Het = Heteroaromatik; GG' = CO ₂ R, CO ₂ H, CN, CHO, CONHR, CONR ₂ , Ar.		

4.3 Selenyum Dioksit ile Yükseltgenme Reaksiyonlarını Etkileyen Faktörler

Selenyum dioksit yükseltgenmeleri, nispeten yapılması kolay olan reaksiyonlar olmalarına rağmen selenyum dioksit, selenöz asidi ve yükseltgenme reaksiyonlarından elde edilen selenyum içeren bileşikler büyük bir dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü selenyum bileşiklerinin fizyolojik etkileri arsenik bileşiklerine benzer. Bazı organoselenyum bileşikleri diğer organometallerin yüksek toksiditesine sahiptir. İnorganik selenyum bileşikleri deri iltihabına sebep olabilirler. Uzun süreli temaslarda cildde solukluk, sinirlilik, depresyon ve sindirim rahatsızlıklarına rastlanılmıştır. Deriye temas eden katı selenyum dioksit ya da çözeltileri derhal akan suyla yıkanmak suretiyle giderilmelidir. Dokulara temas etmesi halinde tırnakların altında ve etrafında fazla ağrı hissedilir ve etkilenen kısımlarda çöken selenyumdan dolayı kırmızı lekeler oluşur (18).

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

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

4.3.1 Çözücüler

Selenyum dioksit ile yapılan yükseltgenme reaksiyonlarında genellikle aşağıda verilen çözücüler kullanılmaktadır.

Çizelge 4.2 Selenyum dioksit ile yapılan yükseltgenmelerde kullanılan çözücüler

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

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

Selenyum dioksidin alkoller, asidler, asid anhidridleri ve diğer bazı çözücülerle yükseltgen olarak kullanılabilecek yeni selenyum bileşikleri verdiği unutulmamalıdır.

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

Alkenlerin yükseltgenmeleri genellikle etil alkol, etil alkol/su, asetik asid, asetik anhidrid ya da son ikisinin karışımlarıyla yapılır; çözücünün yokluğu ise patlamaya neden olabilir. Alifatik karbonil bileşikleri, çözücü olarak dioksan, etil alkol, büyük moleküllü alkoller ve aromatik hidrokarbonların kullanıldığı ortamlarda selenyum dioksid ile dikarbonil bileşiklerine yükseltgenirler; buna karşılık büyük moleküllü alkollerin asetik asidli ya da piridinli karışımlarında dehidrojene olurlar (18).

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

4.3.2 Sıcaklık, reaksiyon süresi ve diğer değişkenler

Daha önce de belirtildiği üzere sıcaklık, reaksiyon süresi ve diğer değişkenlerin selenyum dioksid ile yapılan yükseltgenmelerde reaksiyonun yürüyüşüne önemli etkileri olabilir. Genellikle şiddetli koşullar yükseltgenmeyi bir kademe ileriye götürmektedir. Örneğin, 2-, 3- ve 4-piridilmetanollerin yükseltgenmeleri 0.5 ve 1.0 mol selenyum dioksid ile sırasıyla dioksanda 80 °C, piridinde 90 °C ve çözücüsüz olarak 110-200 °C arasında değişik zaman periyotlarında yapılmıştır. Çözücü kullanılmadan yükseltgenin aşırısı ile 2-piridilmetanolden 5 dakika ve 150 °C de %80 verimle ya da 90 dakika ve 110 °C de %85 verimle kendisine karşı gelen asidi elde edilmiştir. Eşdeğer veya aşırı miktardaki selenyum dioksid ile, dioksanlı ya da piridinli ortamda %86-90 verimle pikolinaldehid oluşmuştur. Selenyum dioksid oranının 0.5 olduğu durumda, çözücüsüz ortamda 160 °C de ve 3 dakikada %100 lük bir verimle aldehid elde edilmiştir (18,20,21,23).



DENEYSEL KISIM

5. MATERYAL

5.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirme işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılması “Heidolph VV 2000” marka döner buharlaştırıcı (rotary evaporator) da yapıldı.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) fluoresans indikatörlü “Eastman Kodak Chromagram, 13181” ve “Merck, 5554” silika jel tabakalar ile “Desega Min UVIS, 50 Hz UVP” ultraviyole lamba kullanıldı.

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

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

Ürünlerin ve başlangıç maddelerinin infrared (IR) ve Fourier Transform Infrared (FTIR) spektrumları, ölçüme gereken saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak “Philips PU 9714” marka IR spektrofotometresi ile “Mattson 1000” marka FTIR spektrofotometresinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans (^1H NMR) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak kloroform-D (CDCl_3) de “Varian 200 MHz Gemini” spektrofotometresinde sağlandı.

Kütle (MS) spektrumları, 70 eV’luk “Schimadzu GC/MS QP 2000 A” ile elde edildi.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin UV, IR, FTIR spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı'nda; NMR spektrumları Atatürk Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı (Erzurum) ve San Francisco State Üniversitesi'nde (USA); ^{13}C NMR spektrumları San Francisco State Üniversitesi'nde (USA); MS spektrumları ise TÜBİTAK Temel Bilimler Araştırma Enstitüsü Enstrümantal Analiz Laboratuvarı'nda (Gebze) alındı.

Başlangıç maddelerinin bir kısmının IR ve NMR spektrumları ALDRICH ve VARIAN kataloglarından sağlandı.

Elde edilen yeni bileşiklerin moleküler modelleri “ACD Labs 2 (Chem Scetch 2.7-3D)” bilgisayar programında (C: siyah, H: açık mavi, N: lacivert, O: kırmızı, S: sarı renk kullanılarak) çizildi.



5.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Asetilaseton	Merck	800023
Aseton	Merck	13
Benzen	Merck	1782
Çikloheksan	Merck	9666
Dietil eter	Merck	926
1,4-Dioksan	Merck	3115
Etil alkol	Riedel-De Haen	24103
Etil asetat	Merck	864
p-Etoksianilin	Fluka	77560
p-Fenoksianilin	Aldrich	p 1.510-2
n-Hekzan	Merck	4368
Kalsiyum klorür	Merck	2387
Kalsiyum oksid	Merck	2109
Kalsiyum sülfat	Merck	2162
Karbon tetraklorür	Merck	2221
Kloroform	Merck	2431
Merkaptoasetik asid	Merck	822336
2-Merkaptopropiyonik asid	Merck	822336
Metalik selenyum	Merck	7714
Metil alkol	Merck	6011
Metilen klorür	Merck	6049
p-Metoksianilin	Merck	80458
Nitrik asid	Merck	443
Petrol eteri (40-60 °C)	Merck	909
Sodyum hidroksid	Merck	6462
Sodyum hidrojen karbonat	Teknik	
Sülfürik asid	Merck	713
Toluen	Merck	8323
p-Toluidin	Merck	8486

5.3 Metilidenanilinlerin Elde Edilmesinde Kullanılan Aromatik Aminlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

5.3.1 p-Anisidin (p-Metoksianilin, 4-Metoksibenzamin, 4-Aminofenil metil eter) (Merck 80458)

5.3.1.1 Özellikleri (32,33)

Erime noktası : 57–60 °C
 Kaynama noktası : 240–3 °C
 Yoğunluğu : 1.1 g/mL

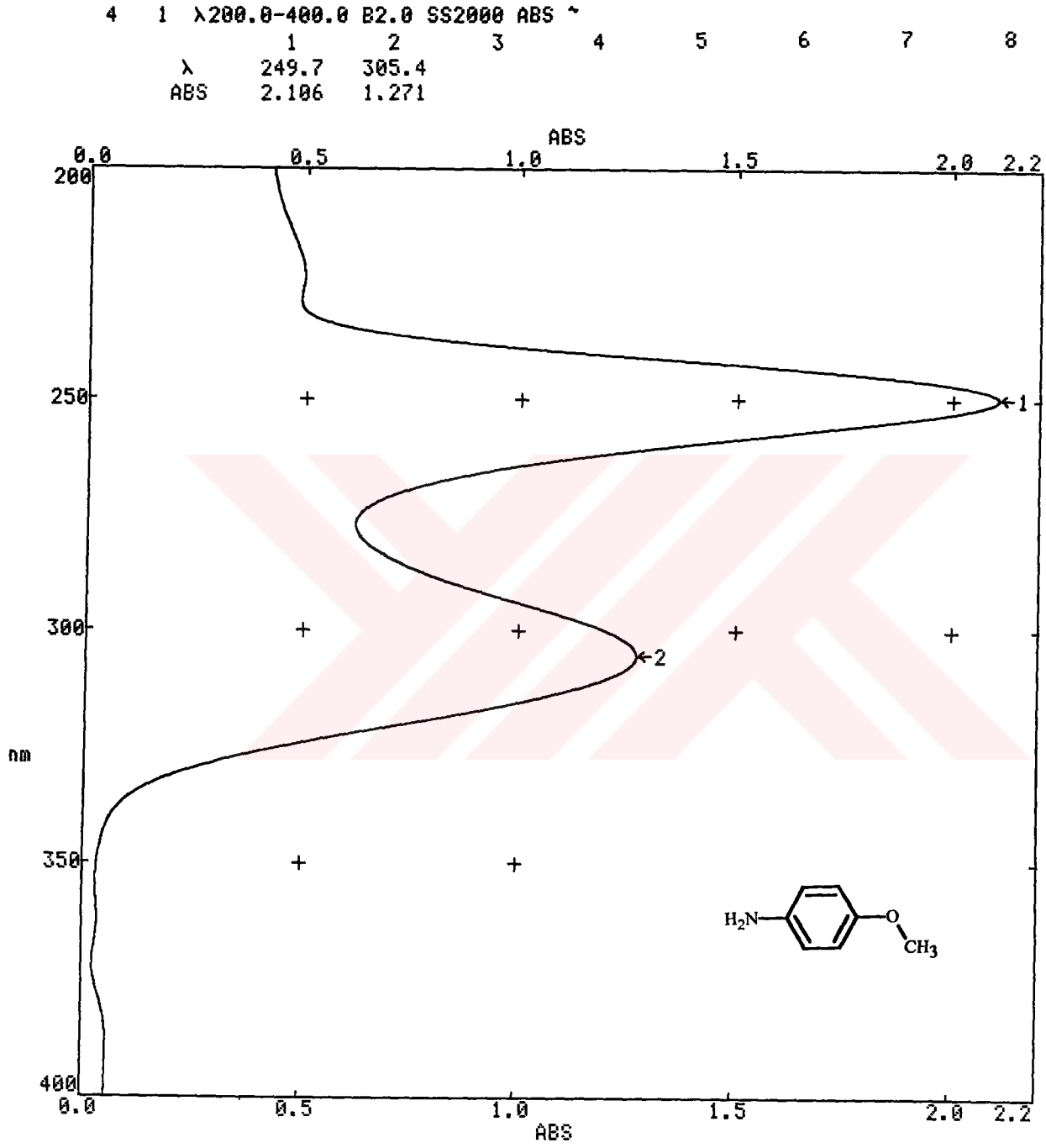
Çözünürlüğü	:	Karbon tetraklorür	:	çözünür
		Kloroform	:	çözünür
		Dietil eter	:	çözünür
		Etil alkol	:	çözünür
		Metil alkol	:	çözünür
		Su	:	hafifçe çözünür

5.3.1.2 Spektroskopik analiz verileri

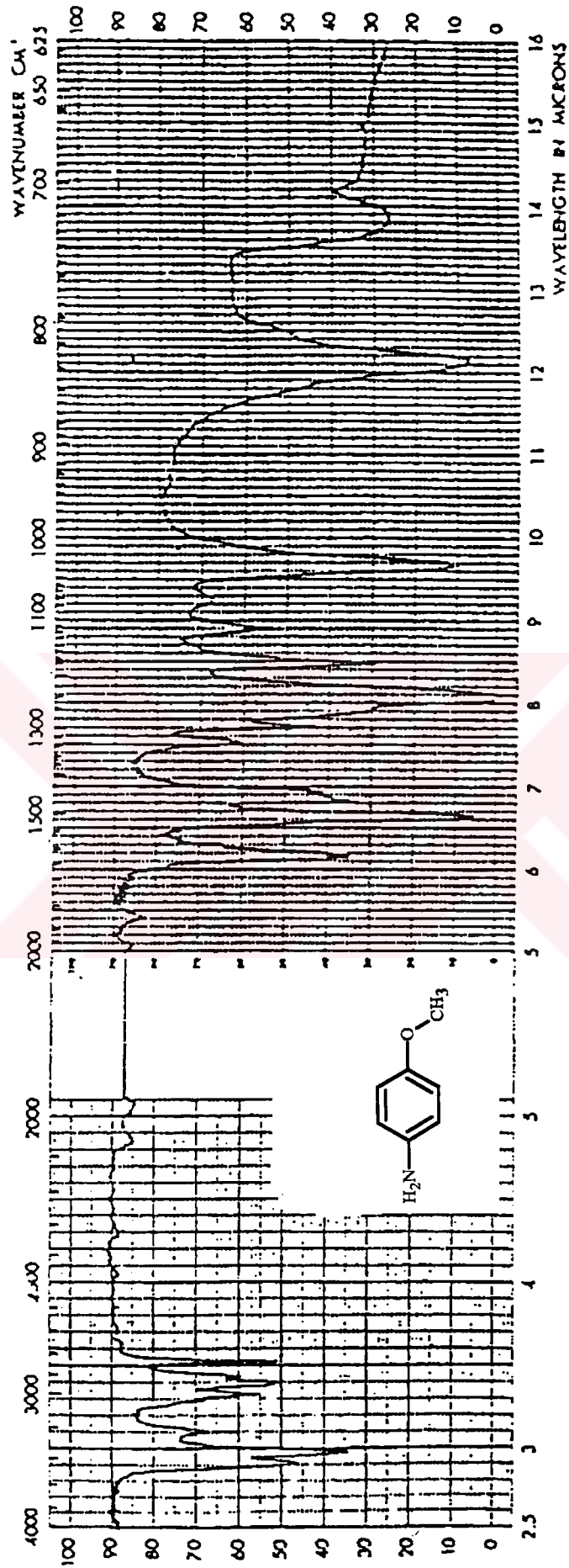
UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 249.7, 305.4 nm.

IR (eritilmiş) : 3390 ve 3335 (primer amin ve simetrik N–H gerilimleri), 3050–3030 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2985–2940 (metil, C–H gerilimi), 1615 (primer amin, düzlem içi N–H eğilimi), 1515 ve 1470 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1330 ve 1300 (metil, düzlem içi C–H eğilimleri), 1220 ve 1035 (Ar–O–R, asimetrik ve simetrik C–O gerilimleri), 820 (disubstitue halka, düzlem dışı C–H eğilimi) cm⁻¹ (34).

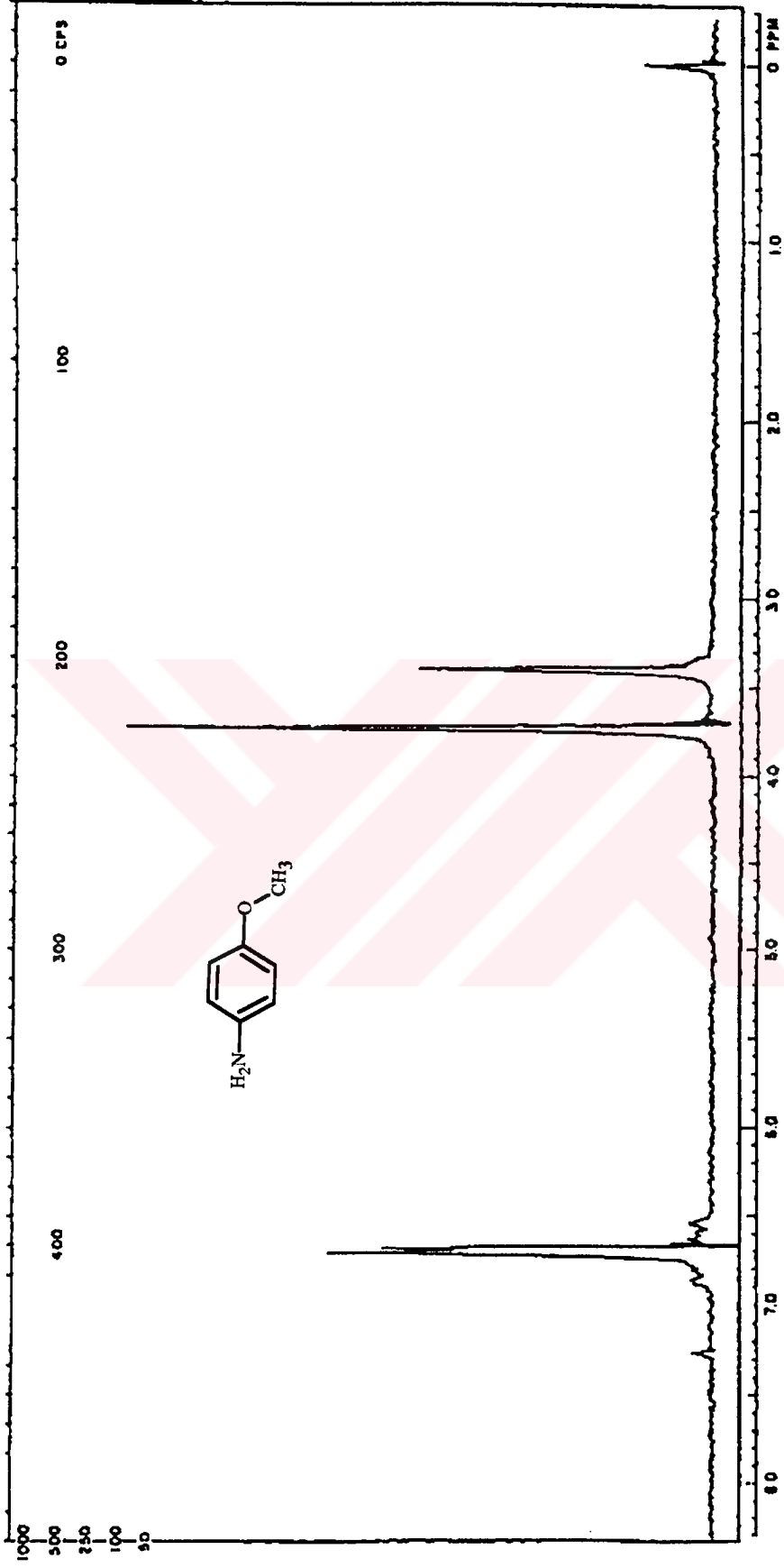
¹H NMR : δ 3.40 (s, NH₂, 2H), 3.73 (s, OCH₃, 3H), 6.68–6.73 (m, aromatik, 4H) ppm (35).



Şekil 5.1 p-Anisidin'in UV spektrumu



Şekil 5.2 p-Anisidin'in IR spektrumu (34)



Şekil 5.3 p-Anisidin'in ^1H NMR spektrumu (35)

5.3.2 p-Fenetidin (p-Etoksianilin, 4-Etoksibenzamin, 4-Aminofenetol) (Merck 807002)

5.3.2.1 Özellikleri (36)

Erime noktası	: 2.4 °C
Kaynama noktası	: 254 °C/760 mmHg, 125 °C/12 mmHg
Yoğunluğu	: 1.0652 g/mL, renksiz sıvı
Kırılma indisi (n_D^{20})	: 1.5528

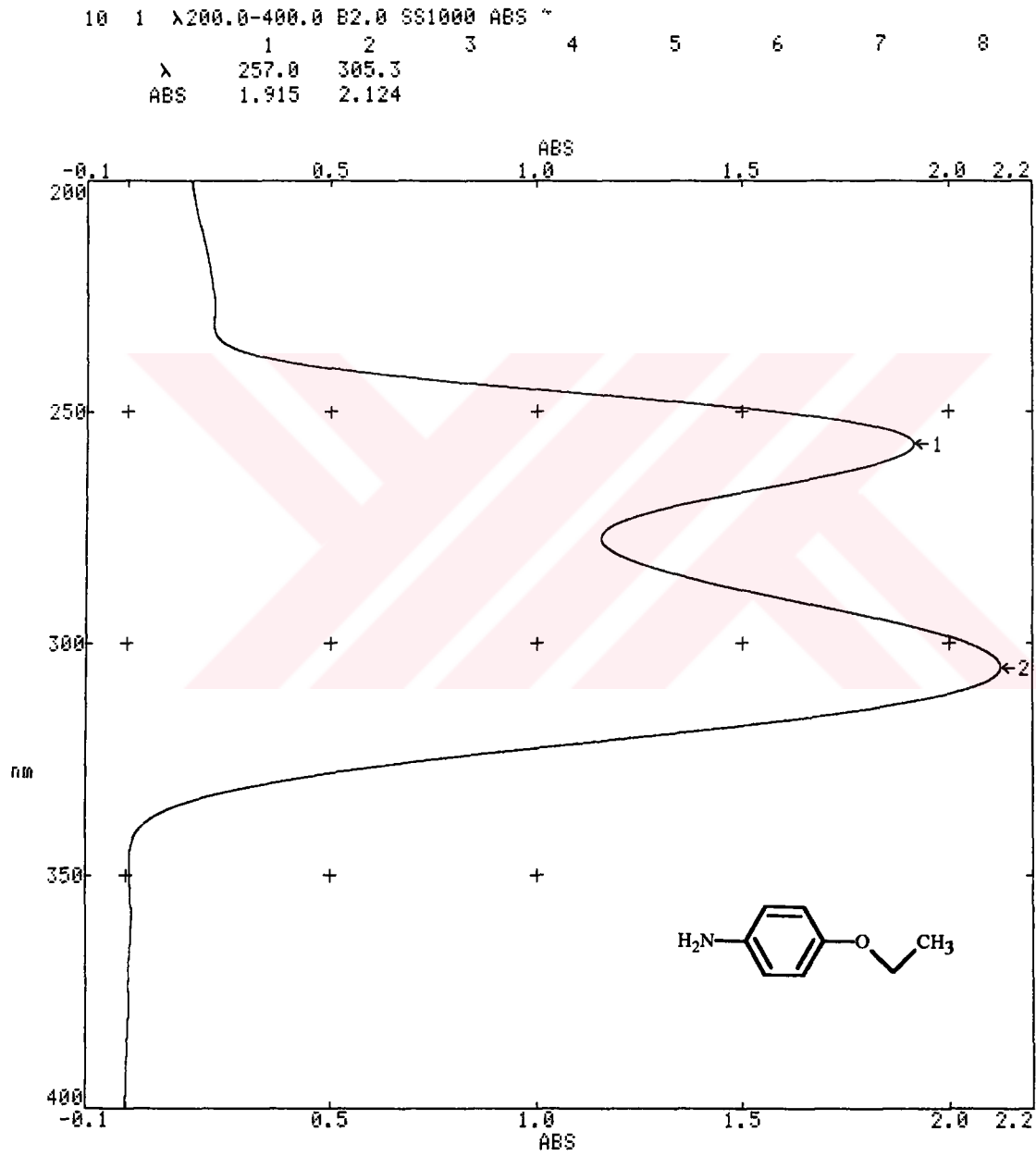
Çözünürlüğü	:	Benzen	:	çözünür
	:	Dietil eter	:	çözünür
	:	Aseton	:	çözünür
	:	Etil alkol	:	çözünür
	:	Su	:	çözünür

5.3.2.2 Spektroskopik analiz verileri

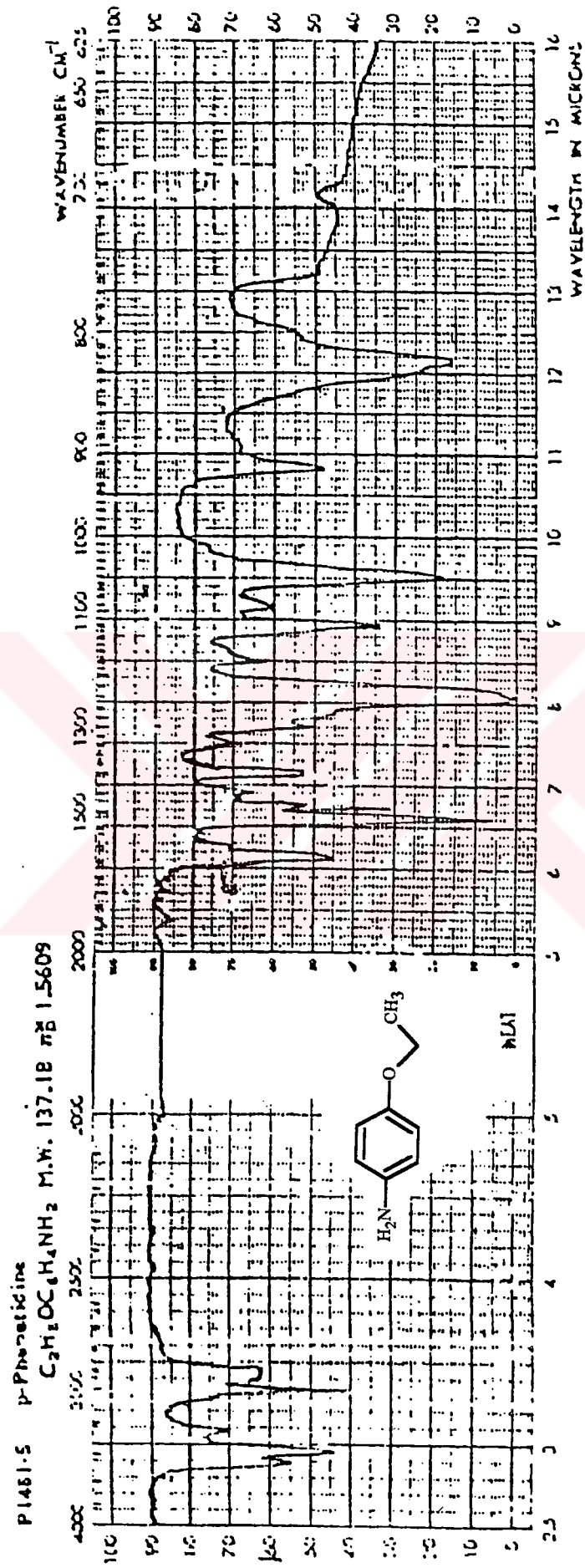
UV (CHCl₃) : λ_{max} 257.0, 305.3 nm.

IR (film) : 3460 ve 3440 (asimetrik ve simetrik N-H gerilimi), 3350-3000 (aromatik =C-H gerilimi), 3000-2850 (C₂H₅, C-H gerilimi), 1645 (N-H bandı), 1220 ve 1045 (R-O-Ar, asimetrik ve simetrik C-O gerilimi), 830 (düzlem dışı C-H bozunma bandı) cm⁻¹ (34).

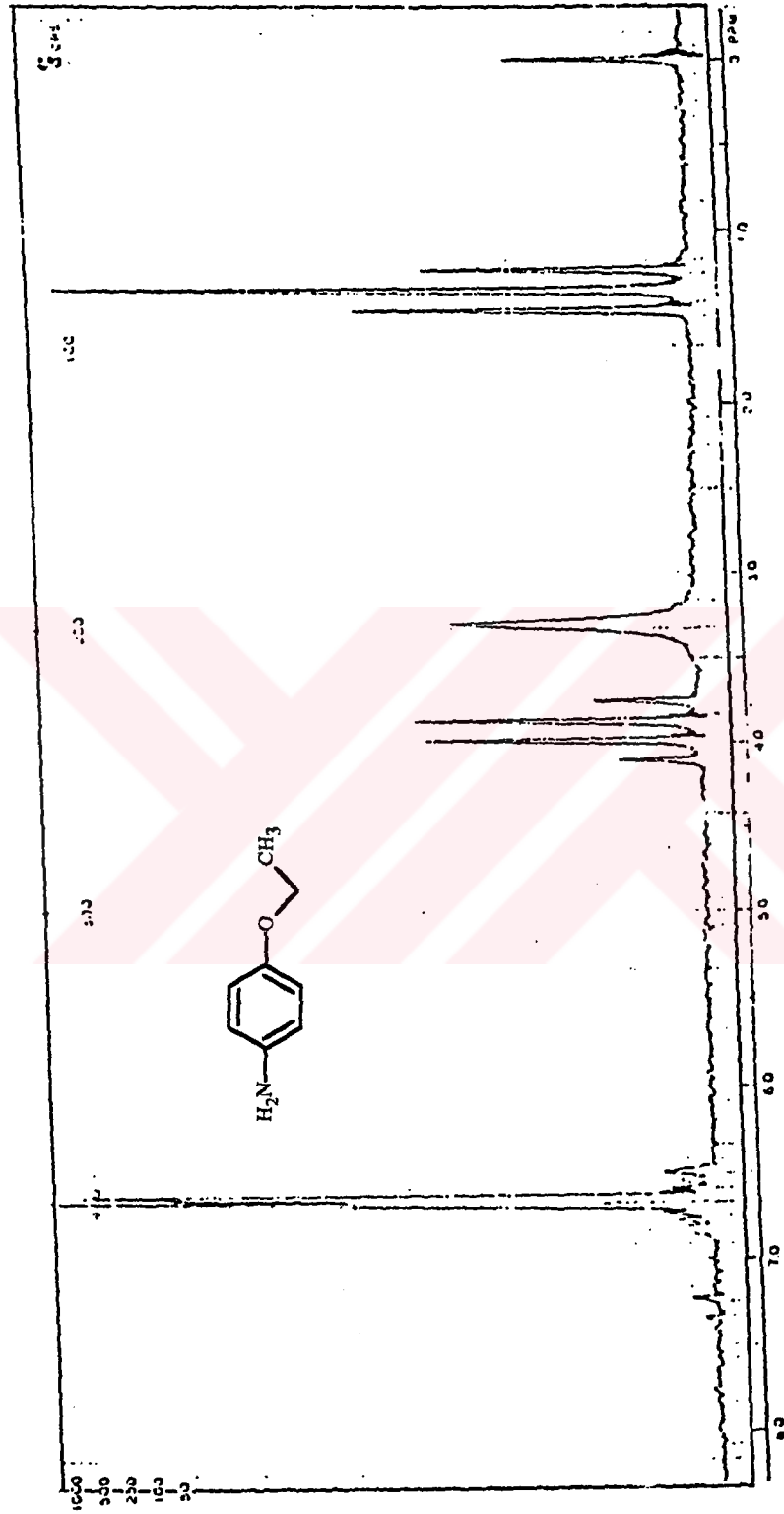
¹H NMR : δ 1.35 (t, CH₃, 3H), 3.30 (s, NH₂, 2H), 3.93 (q, CH₂, 2H), 6.63-6.70 (m, aromatik, 4H) ppm (35).



Şekil 5.4 p-Fenetidin'in UV spektrumu



Şekil 5.5 p-Fenetidin'in IR spektrumu (34)



Şekil 5.6 p-Fenetidin'in ^1H NMR spektrumu (35)

5.3.3 p-Fenoksianilin (4-Aminofenil fenil eter)

5.3.3.1 Özellikleri (37)

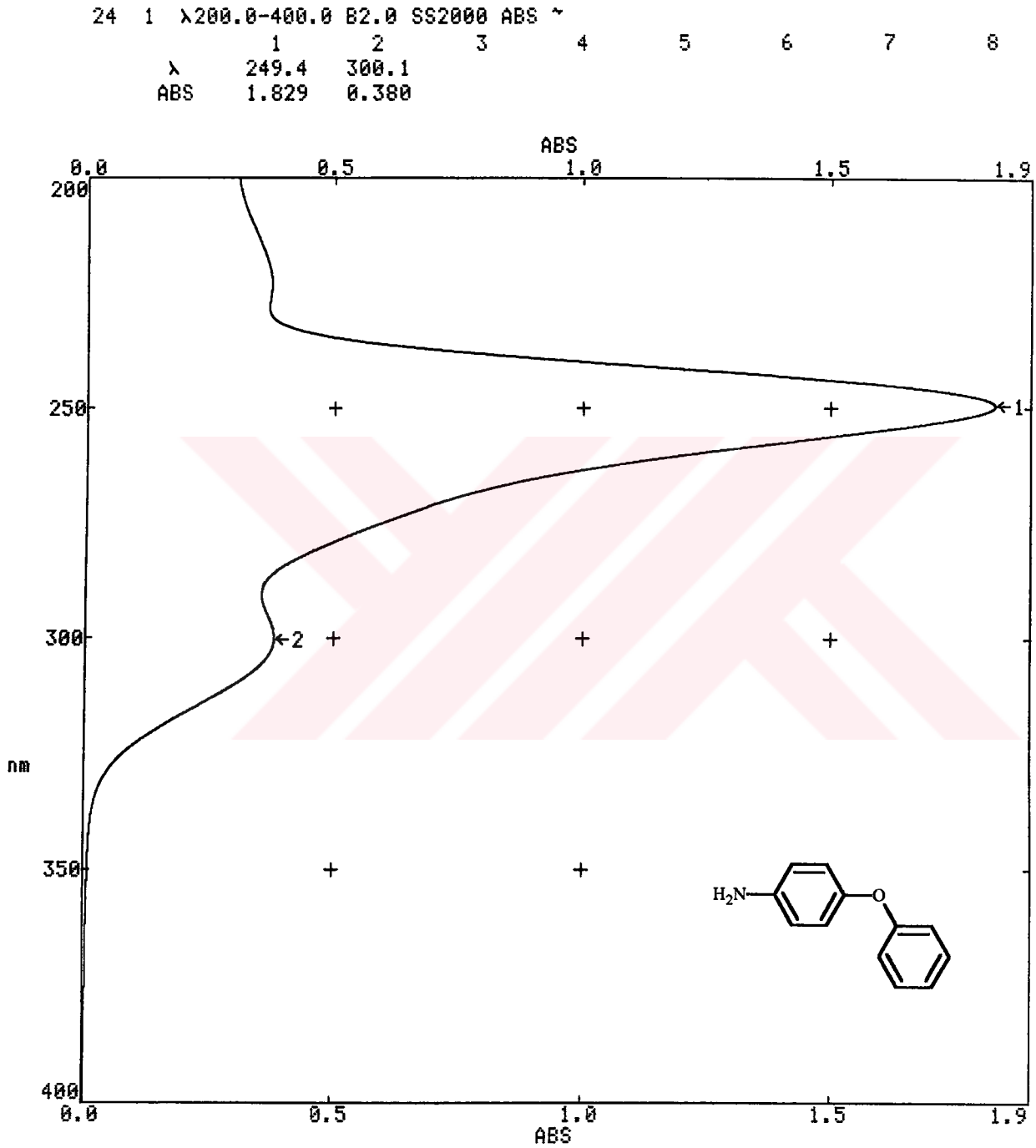
Erime noktası : 82-84 °C
 Kaynama noktası : 180 °C/13 mmHg

Çözünürlüğü	:	Dietil eter	:	çözünür
		Etil alkol	:	çözünür
		Su	:	çözünür
		Ligroin	:	çözünür

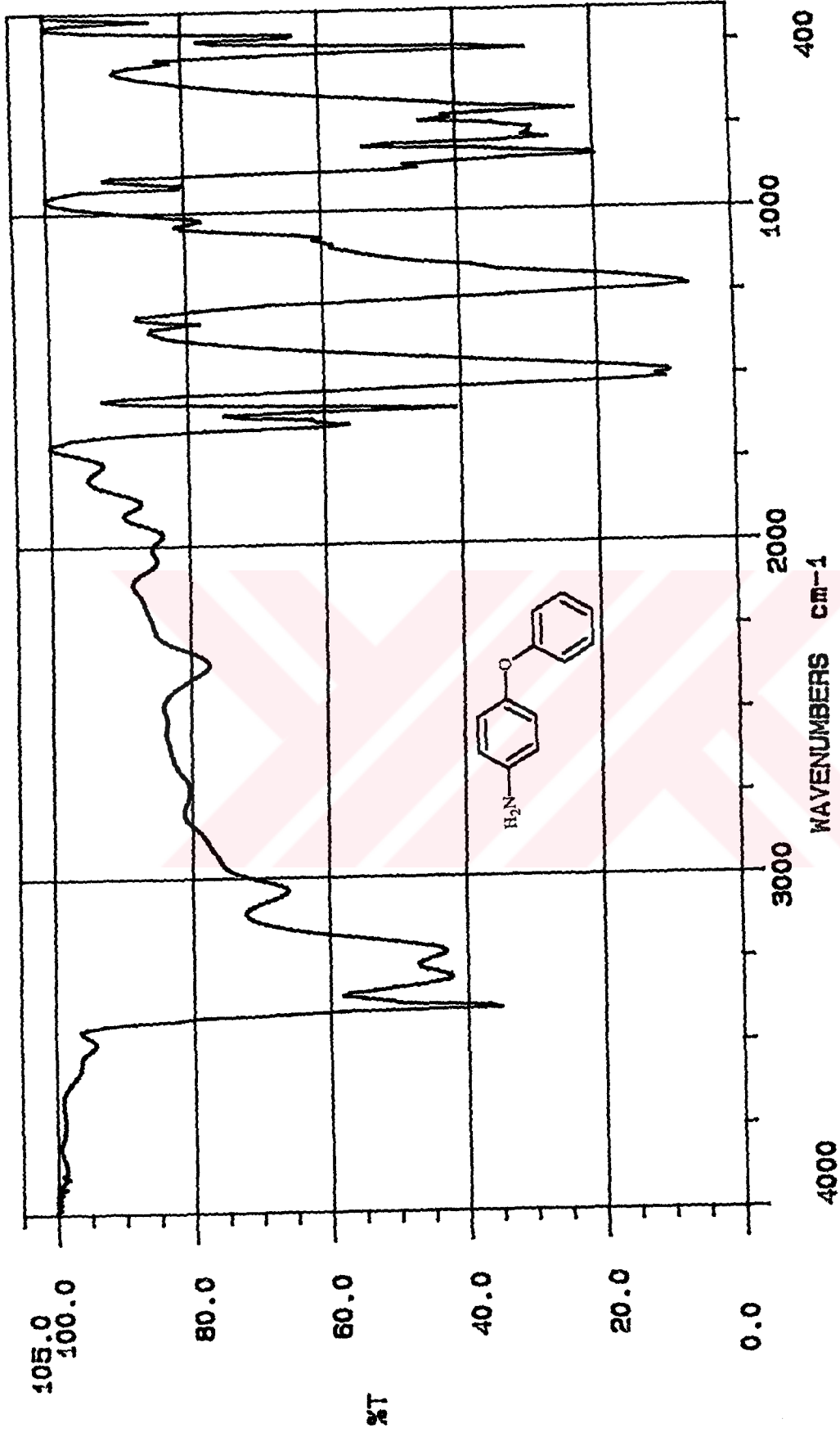
5.3.3.2 Spektroskopik analiz verileri

UV (CHCl₃) : 249.4, 300.1 nm.

FTIR (KBr) : 3395 ve 3315 (primer amin, asimetric ve simetric N-H gerilimleri), 3100-2980 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 1605 (primer amin, düzlem içi N-H eğilimi), 1505 ve 1490 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1230 (aromatik halka, C-N gerilimi), 835 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi).



Şekil 5.7 p-Fenoksianilin'in UV spektrumu



Şekil 5.8 p-Fenoksianilin'in FTIR spektrumu

5.4 4-Tiyazolidinon Bileşiklerinin Elde Edilmesinde Kullanılan Merkaptoalkanoik Asidlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

5.4.1 Merkaptoasetik asid (Tiyoglikolik asid) (Merck 822336)

5.4.1.1 Özellikleri (33)

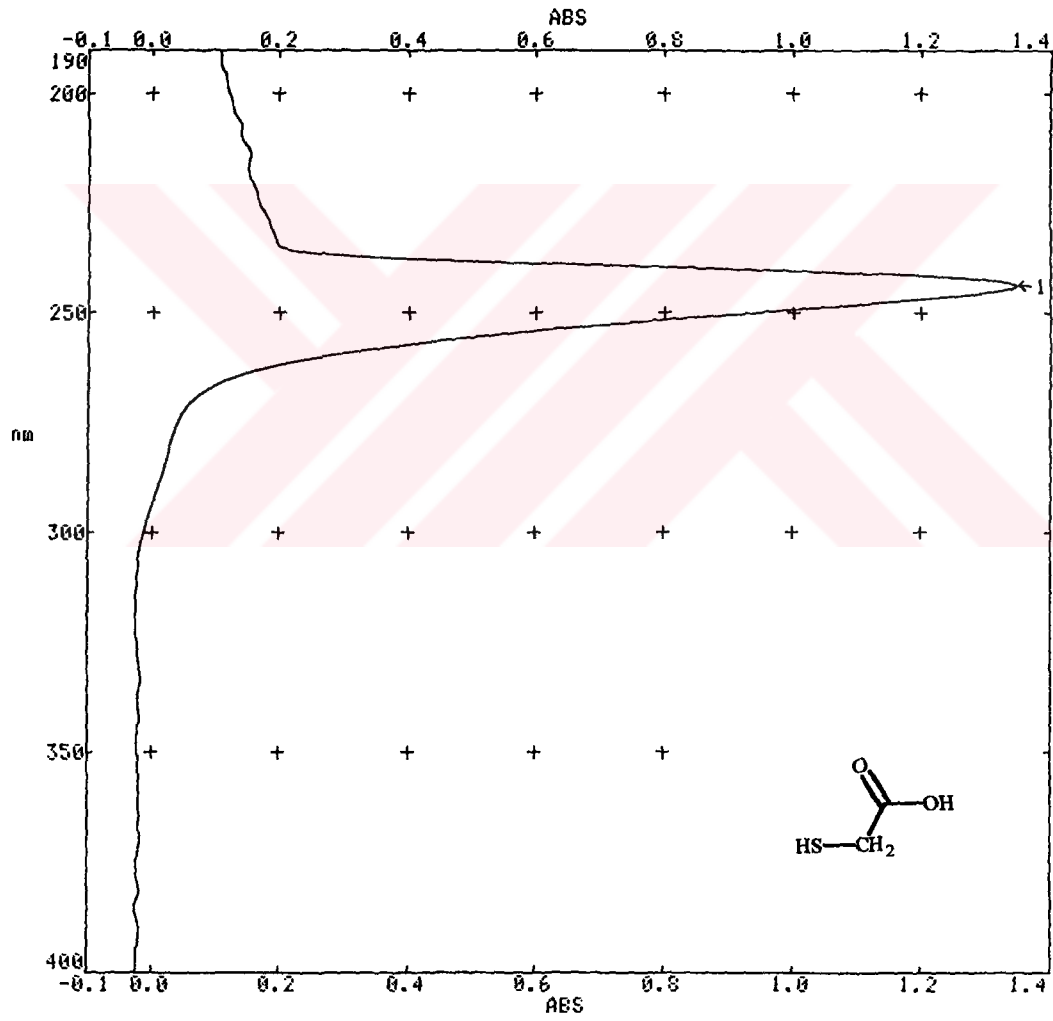
Erime noktası	: -16 °C
Kaynama noktası	: 96 °C/5 mmHg
Yoğunluğu	: 1.325 g/mL, renksiz sıvı
Kırılma indisi (n_D^{20})	: 1.5030

Çözünürlüğü	:	Benzen	:	çözünür
	:	Kloroform	:	çözünür
	:	Dietil eter	:	çözünür
	:	Etil alkol	:	çözünür
	:	Su	:	çözünür

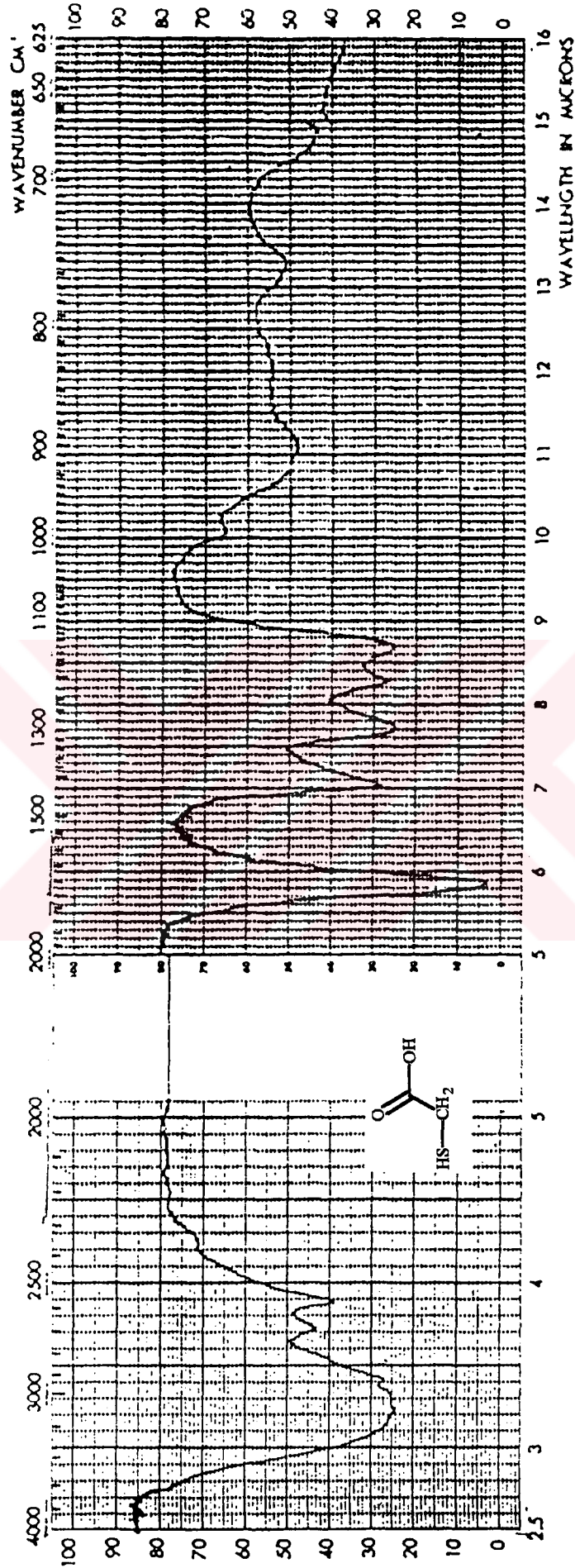
5.4.1.2 Spektroskopik analiz verileri

UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 243.9 nm.

IR (likid) : 3125–2500 (karboksilli asid, O–H gerilimi ve alifatik C–H gerilimi), 1725 (karboksilli asid, C=O gerilimi), 1430 (alifatik, düzlem içi C–H eğilimi), 1282 (karboksilli asid, C–O gerilimi) cm⁻¹ (34).



Şekil 5.9 Merkaptasetik asid'in UV spektrumu



Şekil 5.10 Merkaptasetik asidin IR spektrumu (34)

5.4.2 2-Merkaptopropiyonik asid (Tiyolaktik asid) (Merck 822087)

5.4.2.1 Özellikleri (33)

Erime noktası	: 10-14 °C
Kaynama noktası	: 102 °C/16 mmHg
Yoğunluğu	: 1.196 g/mL, renksiz sıvı
Kırılma indisi (n_D^{20})	: 1.4809

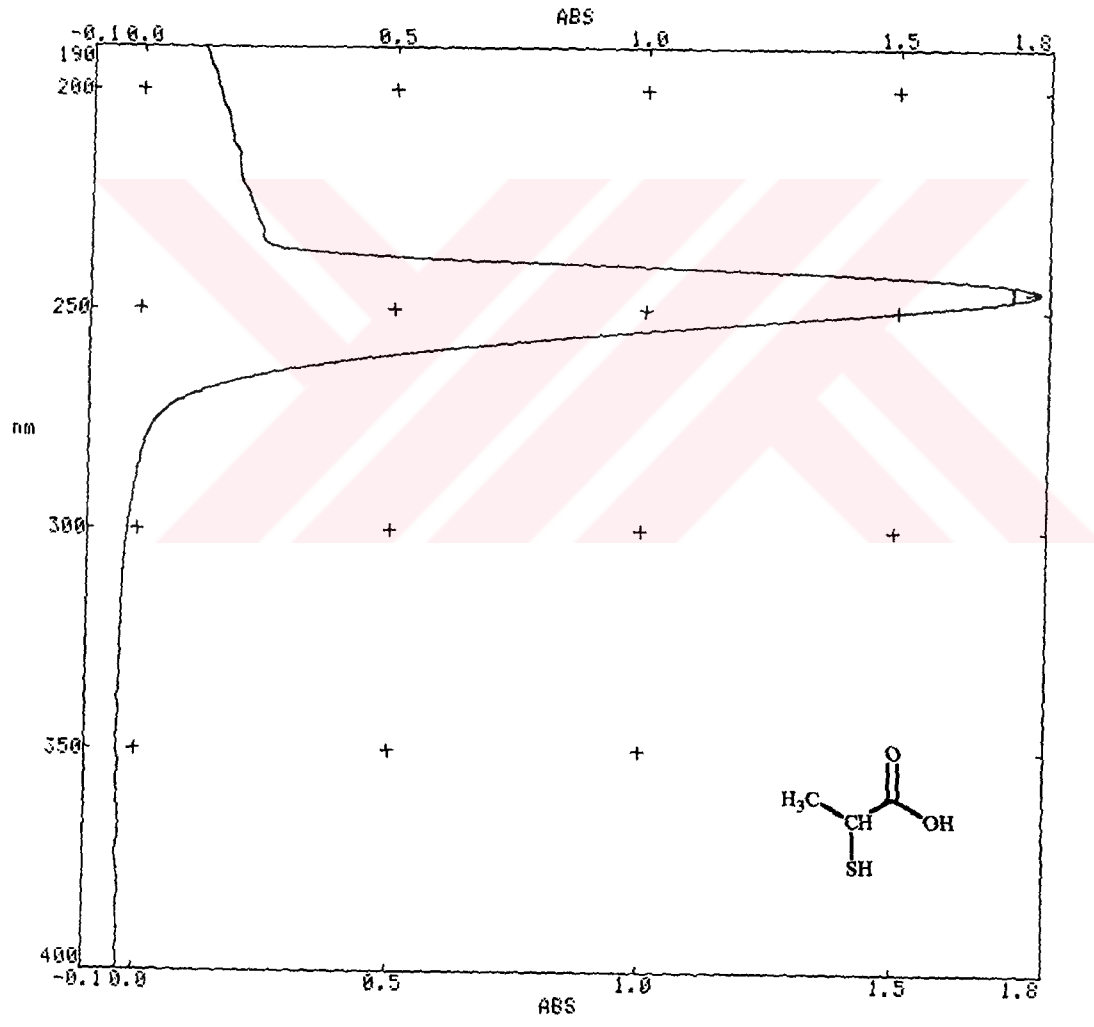
Çözünürlüğü	:	Dietil eter	:	çözünür
		Etil alkol	:	çözünür
		Su	:	çözünür

5.4.2.2 Spektroskopik analiz verileri

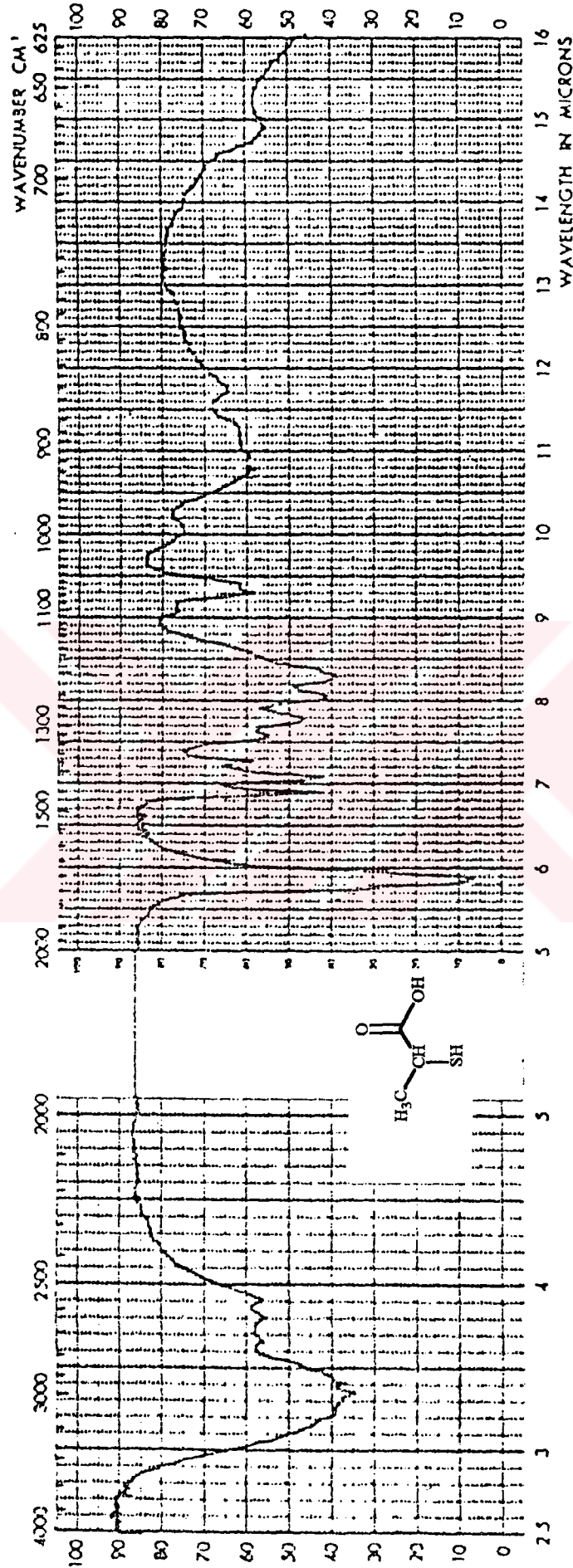
UV (CHCl_3) : λ_{max} 245.7 nm.

IR (likid) : 3450–2400 (karboksilli asid, O–H gerilimi ve alifatik C–H gerilimi), 1710 (karboksilli asid, C=O gerilimi), 1450 ve 1400 (alifatik, düzlem içi C–H eğilimi), 1235 (karboksilli asid, C–O gerilimi) cm^{-1} (34).

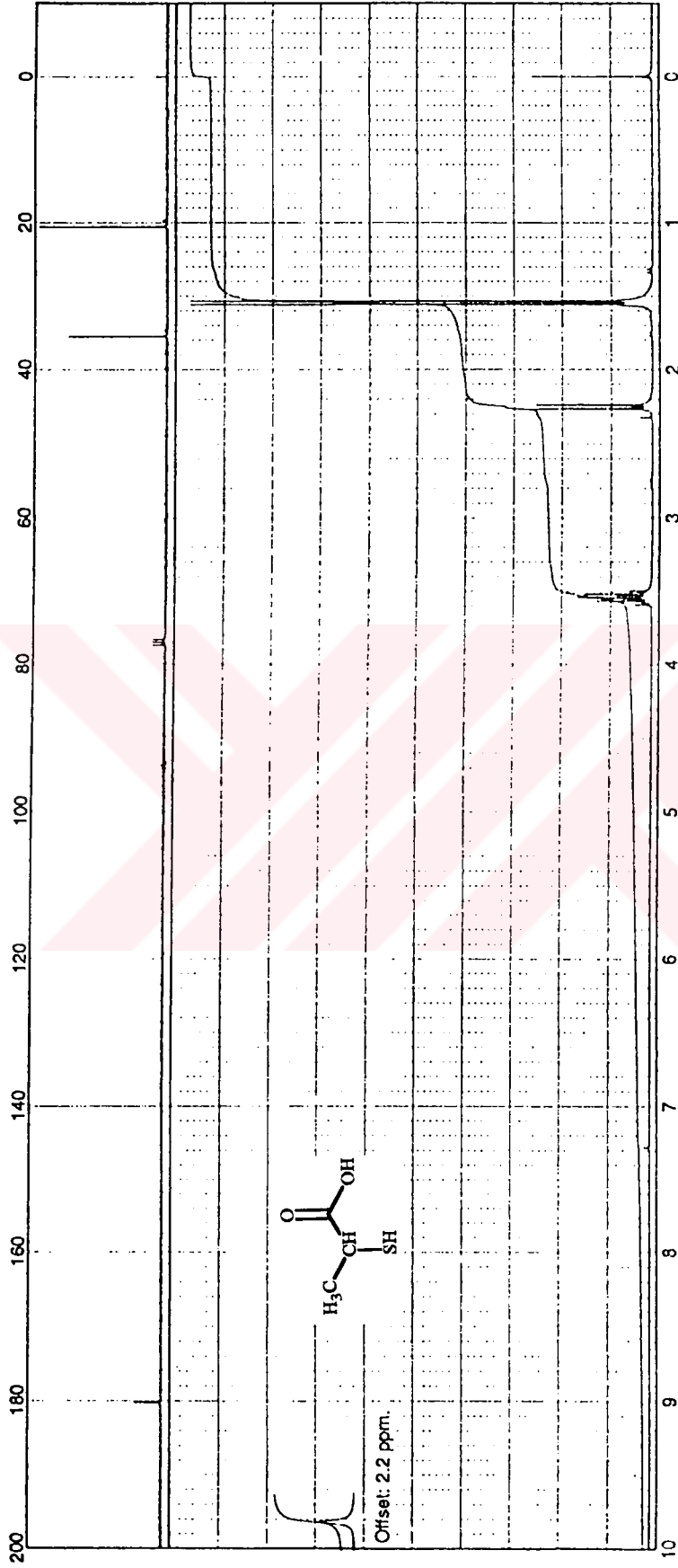
^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.50 (d, CH_3 , 3H), 2.20 (d, SH , 1H), 3.50 (p, CH , 1H), 12.2 (s, OH , 1H) ppm (38).



Şekil 5.11 2-Merkaptopropiyonik asid'in UV spektrumu



Şekil 5.12 2-Merkaptopropionik asidin IR spektrumu (34)



Şekil 5.13 2-Merkaptopropiyonik asidin ¹H NMR spektrumu (38)

5.5 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin Elde Edilmesinde Yükseltgen Olarak Kullanılan Selenyum Dioksit

5.5.1 Özellikleri

Organik kimyada yükseltgen olarak kullanılmakta olan selenyum dioksit (SeO_2), tetragonal yapıya sahip, beyaz iğnemi parlak kristaller halindedir. Molekül ağırlığı 110.96 g/mol olup %28.84 O ve %71.16 Se içermektedir. Sarımsı yeşil renkli olan buharı keskin kokudur. Yoğunluğu (d_{15}^{15}) 3.954 g/mL; kırılma indisi (n_{15}^{15}) < 1.76; buhar basıncı 70°C de 12.5, 94°C de 20.2, 181°C de 39.0, 315°C de 848.0 mmHg'dır (21).

Selenyum dioksit kapalı bir tüpte 317°C de eriyen, 1 atm. de 340-350°C de süblime olan ve yaklaşık 1000°C de bozunan bir maddedir. Havanın nemini kolayca absorplayarak selenöz asidini (H_2SeO_3) oluşturur ve sıcak günlerde su kaybederek tekrar selenyum dioksitde dönüşür. Bu reaksiyon normal şartlarda geri dönüşümlüdür. Selenöz asidi, sülfüröz asitten (H_2SO_3) daha zayıf bir asit; fakat asetik asit, benzoik asit ve karbonik asit gibi zayıf asitlerden daha güçlü bir asittir. Selenyum dioksit, sülfürik asit ve oleumda zayıf bir baz gibi davranır. Erimiş antimon tribromürde, selenyum oksiklorürde ve benzende çözünür. Birçok organik çözücüdeki çözünürlüğü sınırlıdır (28,39):

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

Isıya ve ışığa karşı dayanıklıdır. Kuru hidrojen florür, hidrojen klorür, hidrojen bromür ve hidrojen iyodürü hızla absorplayarak karşılığı olan selenyum oksihalojenürleri meydana getirir.

Selenyum dioksit ve selenöz asidi ticari olarak sağlanabildiği gibi, selenyum dioksitin laboratuarda sentezi ve saflaştırılması için uygun yöntemler de vardır. Birçok oksidasyon reaksiyonunda taze hazırlanmış veya yeniden süblime edilmiş selenyum dioksitin kullanıldığı özellikle belirtilmektedir. Çünkü taze hazırlanmış ve bekletilmiş selenyum dioksitin birbirinden farklı sonuçlar verdiği görülmüştür.

5.5.2 Hazırlanması

Selenyum dioksitin hazırlanma yöntemleri, metalik selenyumun nitrat asidi ile yükseltgenmesi veya oksijen ve azot oksitli ortamda yakılmasıdır. Saflaştırılması ise kristallendirme veya süblimleştirme yöntemleriyle olabilir. Sblimleştirme daha fazla tercih edilir.

Selenyum dioksit ve selenöz asidi oldukça pahalı maddeler olduklarından, metalik selenyumu geri kazanmak önemlidir. Geri kazanılan metalik selenyum toz haline getirilip uygun çözücülerle yıkanarak organik safsızlıklardan kurtarıldıktan sonra kurutularak yeniden kullanılır hale getirilir (40).

20 g (14.1 mL) derişik nitrat asidi bir porselen kapsül içinde amiant üzerinde bek aleviyle eker ocakta ısıtılır ve 10 g metalik selenyum 1-2 g lık kısımlar halinde katılır. Oluşan zelti, selenöz asidinin suyu tamamıyla uurulana kadar 200°C yi aşmayacak şekilde ısıtılır. Ham rn süblimleştirme yöntemiyle saflaştırılır (41).

5.6 Reaksiyolarda Kullanılan Susuz Çözücülerin Hazırlanması

5.6.1 Metilidenanilinlerin elde edilmesinde çözücü olarak kullanılan susuz etil alkolün hazırlanması

Yuvarlak dipli 2 L'lik bir balonda bulunan % 95'lik etil alkole (1 L), bir fırında yüksek sıcaklıkta yaklaşık 6 saat ısıtılmış ve havayla temas ettirilmeden soğutulmuş olan kalsiyum oksid (250 g) katıldı. Geri soğutucu altında 6 saat kaynatılan karışım 12 saat bekletildikten sonra alkol destillenerek alındı (42).

5.6.2 4-Tiyazolidinonların elde edilmesinde çözücü olarak kullanılan susuz benzenin hazırlanması

Kapaklı bir balonda benzenin (1L) içine granüle CaCl_2 (250 g) konulduktan sonra balonun ağzı kapatılarak 24 saat bekletildi. Daha sonra benzen destillenerek alındı (42).

6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR

6.1 Genel Bilgi

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

Geniş bir literatür taramasını takiben yapılan incelemelerin sonucu olarak bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılan bu araştırmada bazı alkil-, aril- ve hetaril-substitue tiyazolidinonların sentetik olarak elde edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma başlıca dört aşamada gerçekleştirilmiştir:

Birinci aşamada, Combes sentezinden yararlanılarak pentan-2,4-dion ile p-toluidinden elde edilen 4-(p-tollilamino)-3-penten-2-on'un aril halkasının orto- konumundan intramoleküler halka kapanması reaksiyonu sonucunda 2,4,6-trimetilkinolin hazırlanmış ve yapılan denemeler sonucunda bu bileşiğin selenyum dioksit ile oksidasyonundan da reaksiyonlarımızda başlangıç maddesi olarak kullanılacak olan 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehid elde edilmiştir.

İkinci aşamada, 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehidin p-metoksianilin (p-anisidin), p-etoksianilin (p-fenetidin) ve p-fenoksianilin ile olan kondenzasyon ürünleri olarak üç yeni metilidenanilin bileşiği elde edilmiştir.

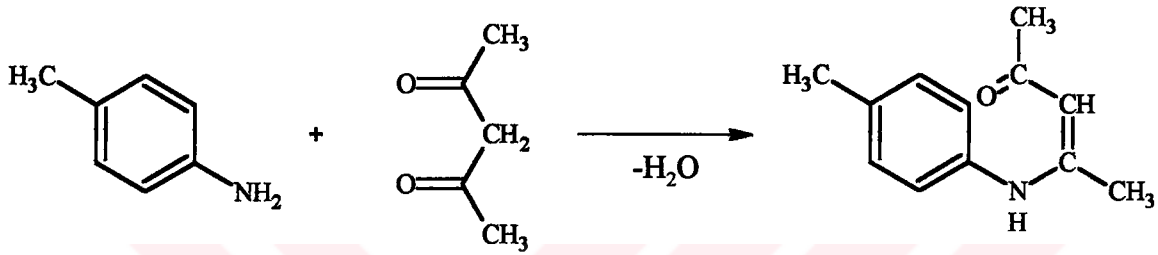
Araştırmanın üçüncü aşamasında ise, hazırlanan metilidenanilinler tiyoglikolik ve tiyolaktik asit gibi merkaptalkanoik asitlerle intermoleküler halkalanma reaksiyonuna uğratılmış; alkil- ve aril- gruplarının yanı sıra hetaril-substituentini de içeren yeni tiyazolidin bileşikler elde edilmiştir.

Dördüncü ve son aşamada, sentezlenen yeni bileşiklerin spektrofotometrik yöntemlerle yapılarının aydınlatılmasına ilişkin çalışmalar yapılmıştır.

6.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin Hazırlanması ve Özellikleri

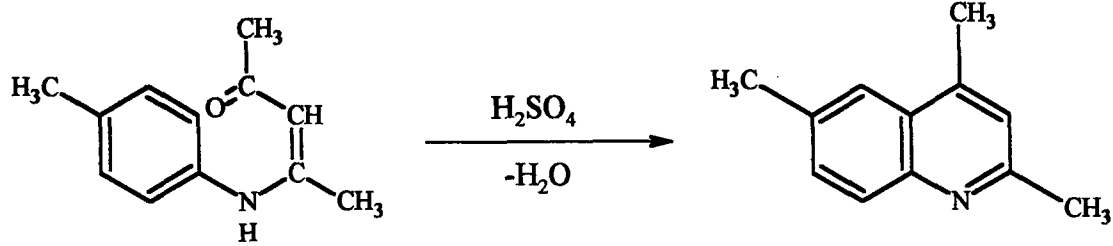
6.2.1 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin hazırlanması

4-(p-Tollilamino)-3-penten-2-on (Enamin) (43) :



Bir balon içinde bulunan p-toluidin, asetilaseton ve susuz kalsiyum sülfat karışımı geri soğutucu altında kısık bek alevinde sık sık kuvvetle çalkalanarak bir saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra dietil eter ile çekilen enamin, n-hekzandan kristallendirildi.

Saman rengi pul şeklinde kristaller, %87, en. 65–7 °C (lit. 67–8 °C).

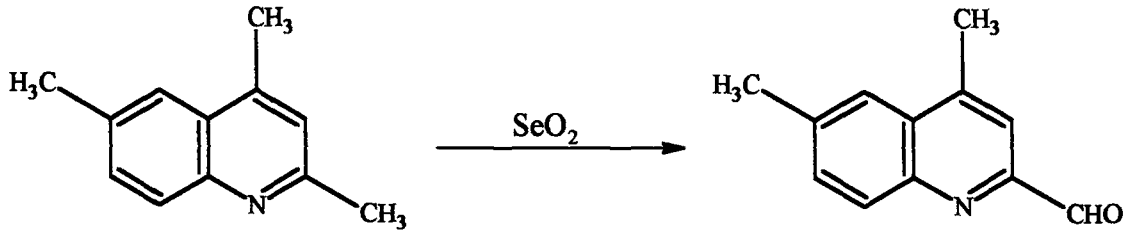
2,4,6-Trimetilkinolin (43) :

4-(p-Tollilamino)-3-penten-2-on, karıştırılmakta olan derişik sülfürik aside kısımlar halinde katılarak tamamen çözüldü. Bir saat su banyosu üzerinde ısıtılan karışım, oda sıcaklığına soğutularak buzlu su içine döküldü ve ortam bazik olana kadar devamlı karıştırılmak suretiyle katı sodyum karbonat ilave edildi. Çöken ham 2,4,6-trimetilkinolin dihidrat süzülerek etil alkol/su (50:50) karışımından kristallendirildi.

Parlak, beyaz, uzun iğne şeklinde kristaller, %78, en. 61–3 °C (lit. 64–5 °C).

Çözünürlüğü : Petrol eteri (40–60 °C) : çözünür
 n-Hekzan : çözünür
 Karbon tetraklorür : çözünür
 Benzen : çözünür
 Metilen klorür : çözünür
 Kloroform : çözünür

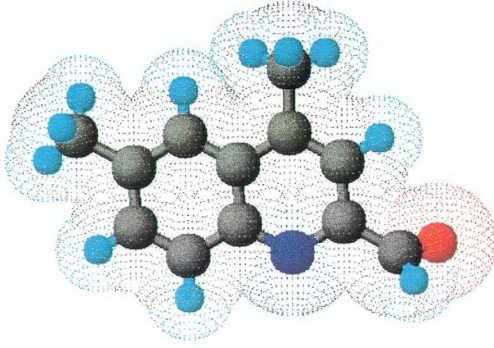
Dietil eter : çözünür
 Etil asetat : çözünür
 Aseton : çözünür
 Etil alkol : çözünür
 Su : çözünür

4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehid (31) :

Yuvarlak dipli 150 mL lik bir balon içine konulan 0.810 g (7.3 mmol) taze hazırlanmış selenyum dioksit, 60 mL dioksanda (%4 su içeren) 50-60 °C de çözüldü ve bu çözeltiye kısımlar halinde 1.511 g (7.3 mmol) 2,4,6-trimetilkinolin ilave edildi. Açık sarı renkli olan reaksiyon karışımı yağ banyosunda geri soğutucu altında 108-110 °C de 2 saat kaynatıldı. Kaynama sırasında rengi koyu kahve rengine dönüşen karışım, sıcakken süzülerek ayrılan metalik selenyumdan kurtarıldı ve çözücünün aşırısı döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Su buharı destilasyonu uygulandığında dioksanı takiben geçen ham 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehid süzülerek etil alkol/su (50:50) karışımdan kristallendirildi. Başlangıç maddesi ile karşılaştırmalı TLC kontrolü metilen klorürde çözülerek kloroformda yapıldı.

Renksiz, parlak, iğnemsiz kristaller, %50, en. 124-126 °C (lit. 124-125 °C).

Çözünürlüğü :	Petrol eteri (40-60 °C) :	sıcakta çözünür	Dietil eter :	çözünür
	n-Hekzan :	sıcakta çözünür	Etil asetat :	çözünür
	Karbon tetraklorür :	çözünür	Aseton :	çözünür
	Benzen :	çözünür	Etil alkol :	çözünür
	Metilen klorür :	çözünür	Kloroform :	çözünür



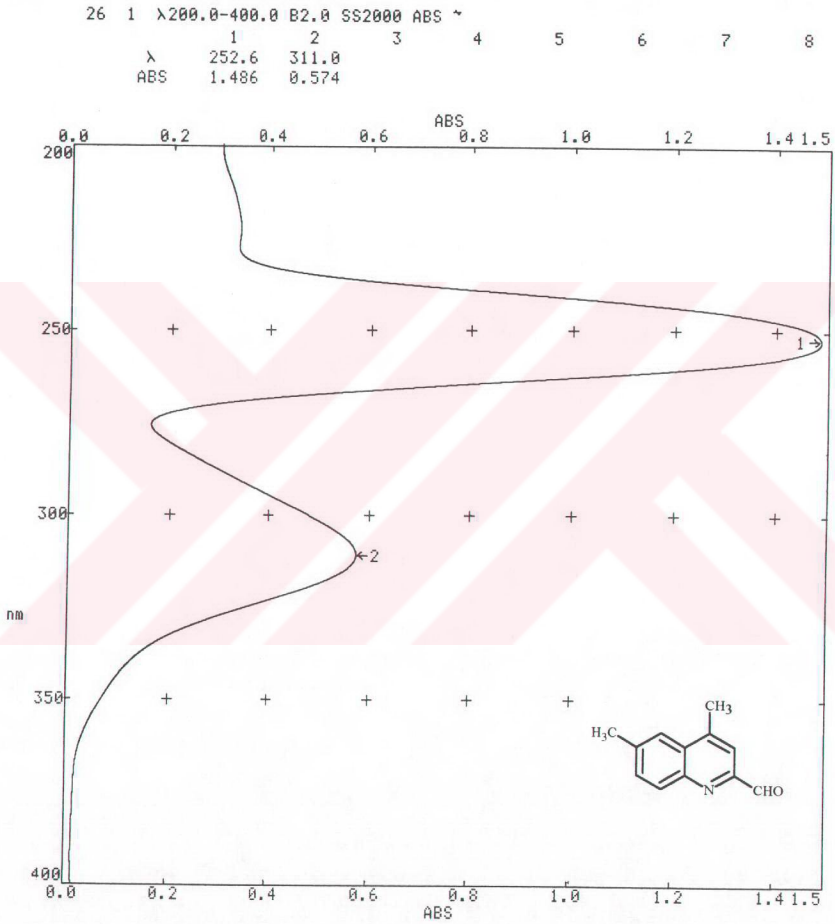
Şekil 6.1 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin moleküler modeli

6.2.2 Spektroskopik analiz verileri

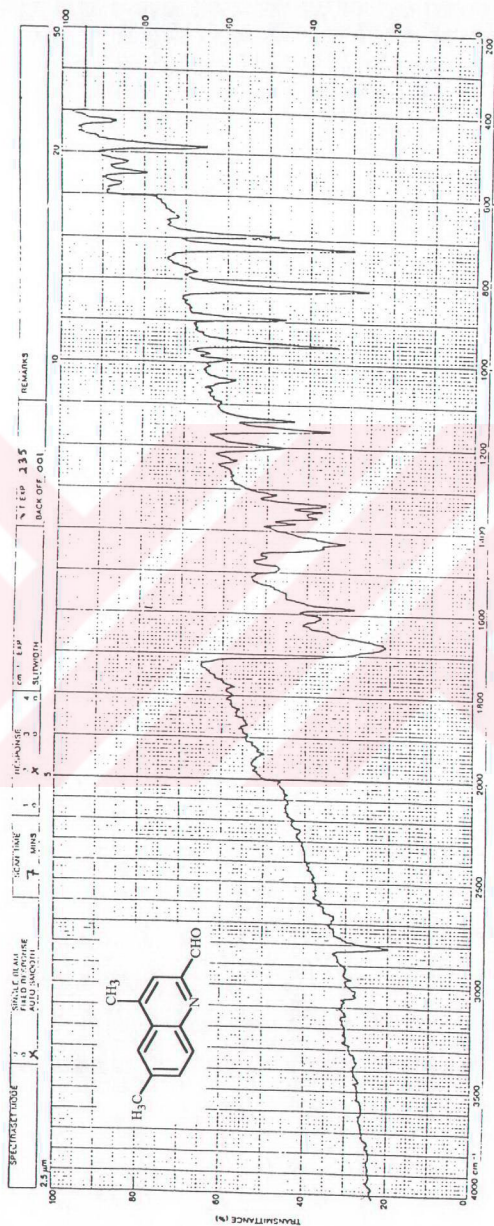
UV (CHCl₃) : λ_{max} 252.6, 311.0 nm.

IR (KBr) : 3100–3000 (aromatik, =C–H gerilimi), 3000–2880 (alkan, C–H gerilimi), 2820 (aldehid, C–H gerilimi), 1680 (aldehid, konjuge C=O gerilimi), 1585 ve 1430 (azotlu heteroçiklik, C=C ve C=N gerilimi), 820 ve 720 (substitue halka, düzlem dışı =C–H eğilim salınımı) cm⁻¹.

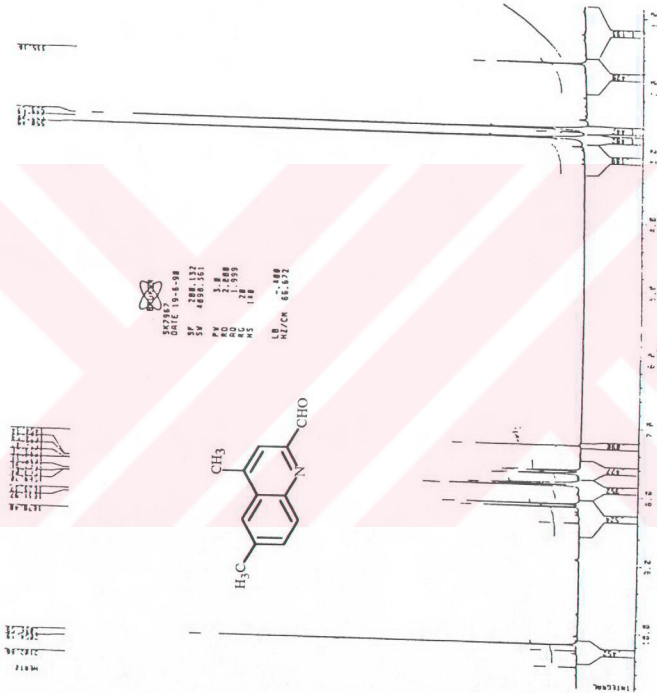
¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.61 (s, 6-CH₃, 3H), 2.75 (s, 4-CH₃, 3H), 7.61–8.15 (m, aromatik, 4H), 10.18 (s, CHO, 1H) ppm (31)



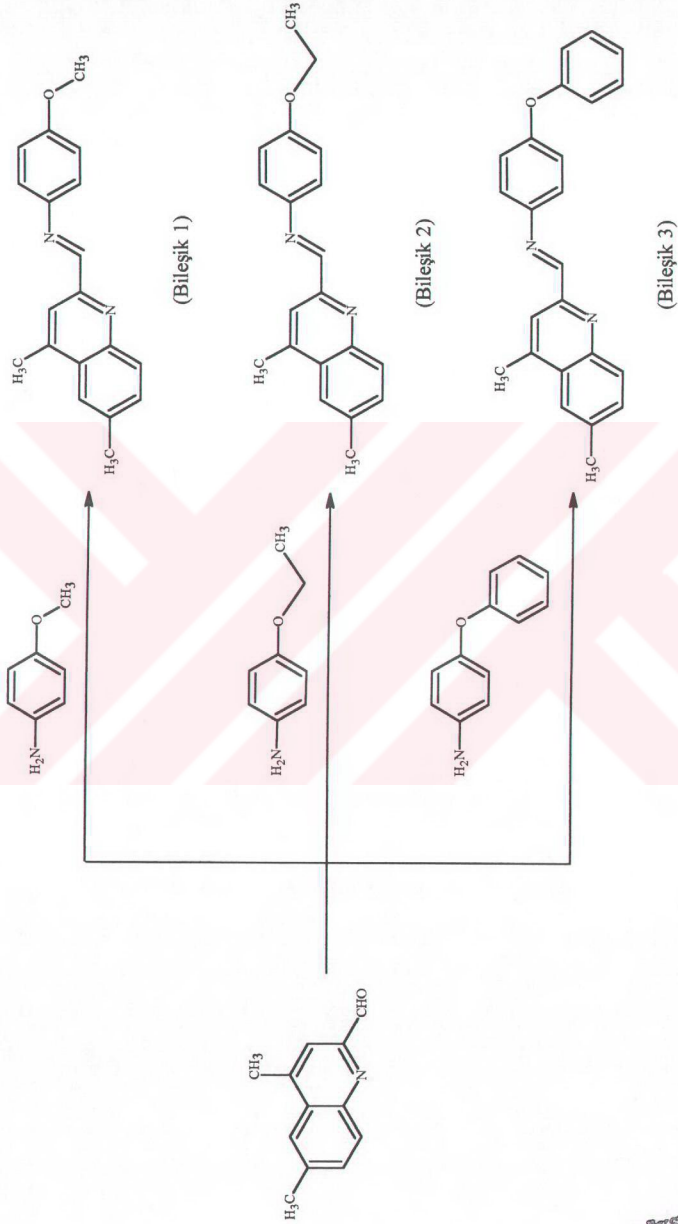
Şekil 6.2 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin UV spektrumu



Şekil 6.3 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin IR spektrumu



Şekil 6.4 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin ^1H NMR spektrumu (31)

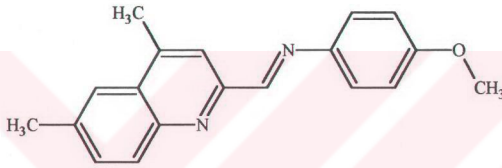


Şema 6.1 Aril- ve heteraril-substitue metilidenanilinlerin sentezleri

6.3 Aril- ve Hetaril-substitue Metilidenanilinlerin Sentezi

Elde edilen metilidenanilinlerin sentezine ilişkin ayrıntılı bilgi “genel işlem” adı altında sadece ilk bileşik için verilmiştir. Diğer iki metilidenanilin bileşiği ile ilgili bölümlerde ise, aksi bir işlem olmadıkça, sadece renk dönüşümleri, saflaştırma yöntemi ve fiziksel ölçümler belirtilmiştir.

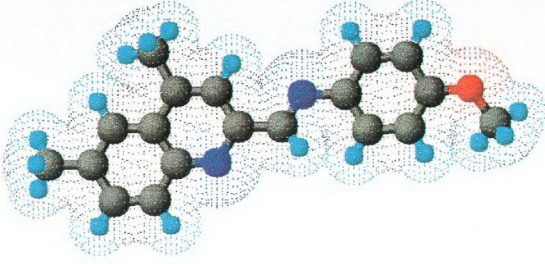
6.3.1 Genel işlem: N-[(1E)-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)metiliden]-4-metoksianilin (Bileşik 1)



Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 0.185 g (1.0 mmol) 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin susuz etil alkoldeki çözeltisine, 0.123 g (1.0 mmol) p-metoksianilin susuz etil alkoldeki çözeltisi katılarak karışım CaCl_2 tübü takılmış geri soğutucu altında su banyosu üzerinde kaynatıldı. Başlangıçta açık sarı olan reaksiyon karışımının rengi 30 dakika sonra koyulaşmaya başladı. Karışım, belirli zaman aralıklarında TLC kontrolü yapılarak 3 saat kaynatıldı. Soğumaya bırakılan koyu sarı renkli çözeltiden elde edilen ham ürün süzildükten sonra, metilen klorürde çözülüp, petrol eteri (40–60 °C)-kloroform (1:5) karışımında yürütülerek TLC kontrolü yapıldı.

0.234 g (%81) açık sarı renkli çubuksu kristaller, en. 119–120 °C (n-hekzandan iki kez kristallendirilerek).

Çözünürlüğü	:	Petrol eteri (40–60 °C)	: sıcakta çözünür
		n-Hekzan	: sıcakta çözünür
		Toluen	: çözünür
		Metilen klorür	: çözünür
		Kloroform	: çözünür



Şekil 6.5 Bileşik 1'in moleküler modeli

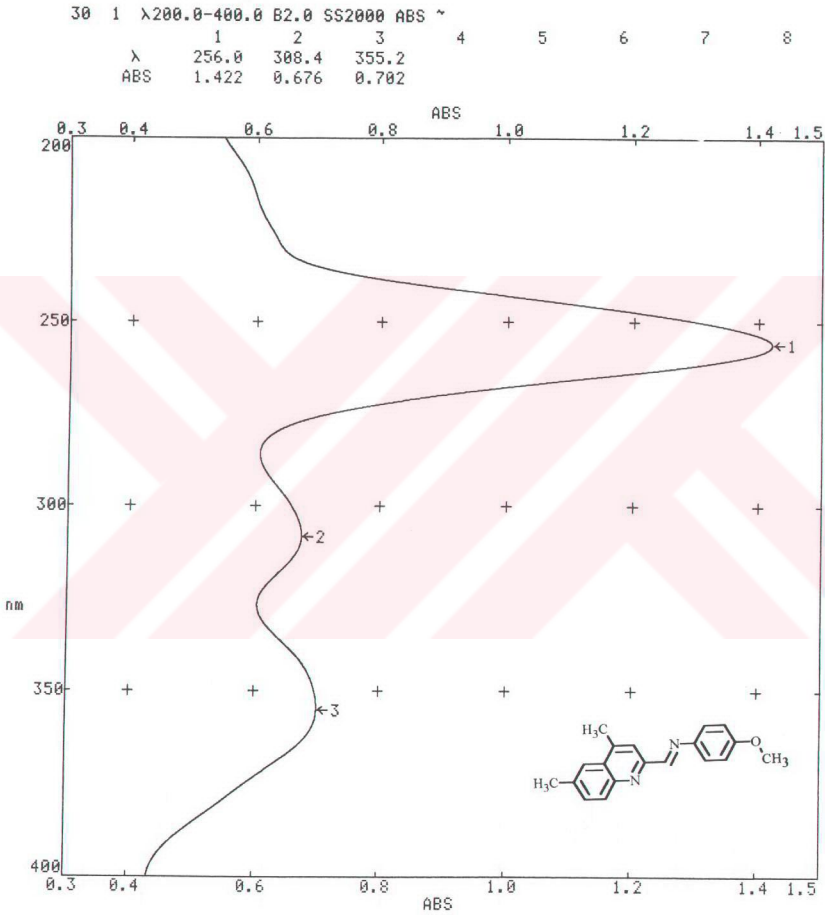
6.3.1.1 Bileşik 1'in spektroskopik analiz verileri

$C_{19}H_{18}N_2O$ (290.368)

UV (CHCl₃) : λ_{max} 256.0, 308.4, 355.2 nm.

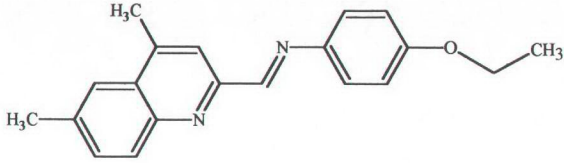
FTIR (KBr) : 3100–2960 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2980–2825 (alifatik, C–H gerilimi), 1630 (imin, C=N– gerilimi), 1590 ve 1505 (heteroaromatik ve aromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1440 ve 1300 (metil, asimetrik ve simetrik C–H eğilimleri), 1245 (Ar–O–R, asimetrik C–O gerilimi), 1190 ve 1160 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 1030 (Ar–O–R, simetrik C–O gerilimi), 880 ve 840 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.56 (s, 6–CH₃, 3H), 2.72 (s, 4–CH₃, 3H), 3.83 (s, OCH₃, 3H), 6.93–8.15 (m, aromatik, 8H), 8.77 (s, CH=N, 1H) ppm.



Şekil 6.6 Bileşik 1'in UV spektrumu

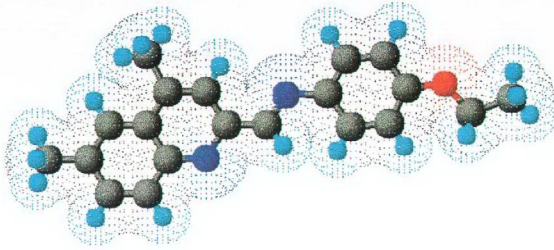
6.3.2 N-[(1E)-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)metiliden]-4-etoksianilin (Bileşik 2)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.185 g (1.0 mmol) 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehid ile 0.137 g (1.0 mmol) p-etoksianilin arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.195 g (%64) açık sarı renkli uzun iğnemi kristaller, en. 119–120 °C (n-hekzandan iki kez kristallendirilerek).

Çözünürlüğü	:	Petrol eteri (40–60 °C)	: sıcakta çözünür
		n-Hekzan	: sıcakta çözünür
		Toluen	: çözünür
		Metilen klorür	: çözünür
		Kloroform	: çözünür
		Dietil eter	: sıcakta çözünür
		Etil alkol	: sıcakta çözünür



Şekil 6.9 Bileşik 2'nin moleküler modeli

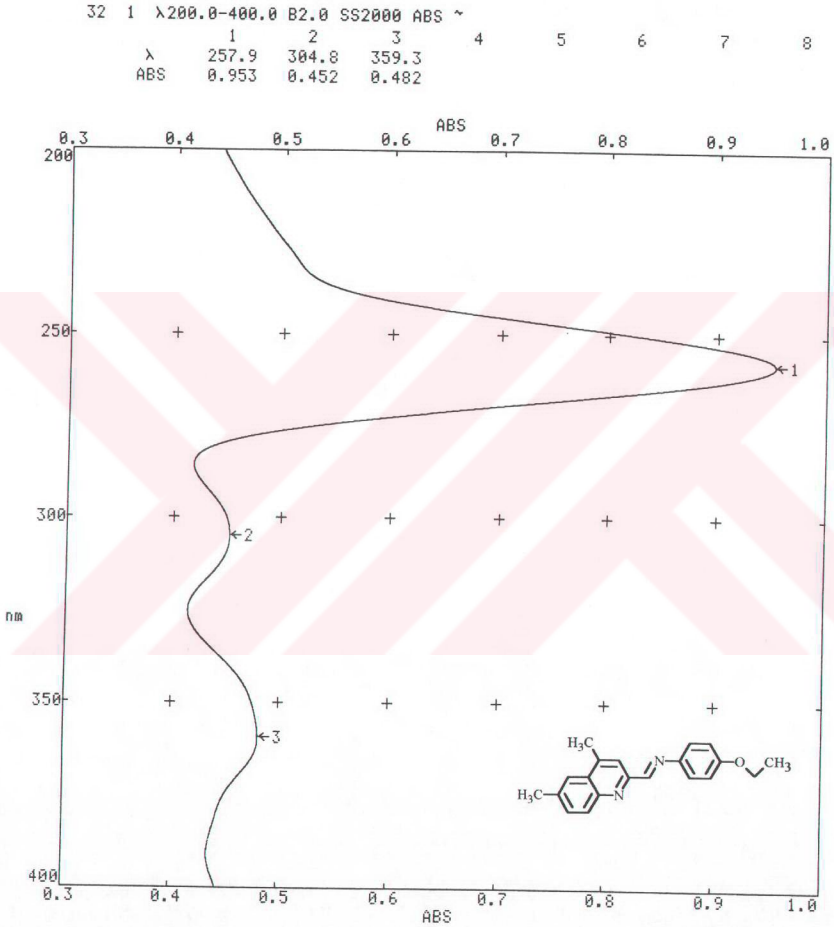
6.3.2.1 Bileşik 2'nin spektroskopik analiz verileri

$C_{20}H_{20}N_2O$ (304.395)

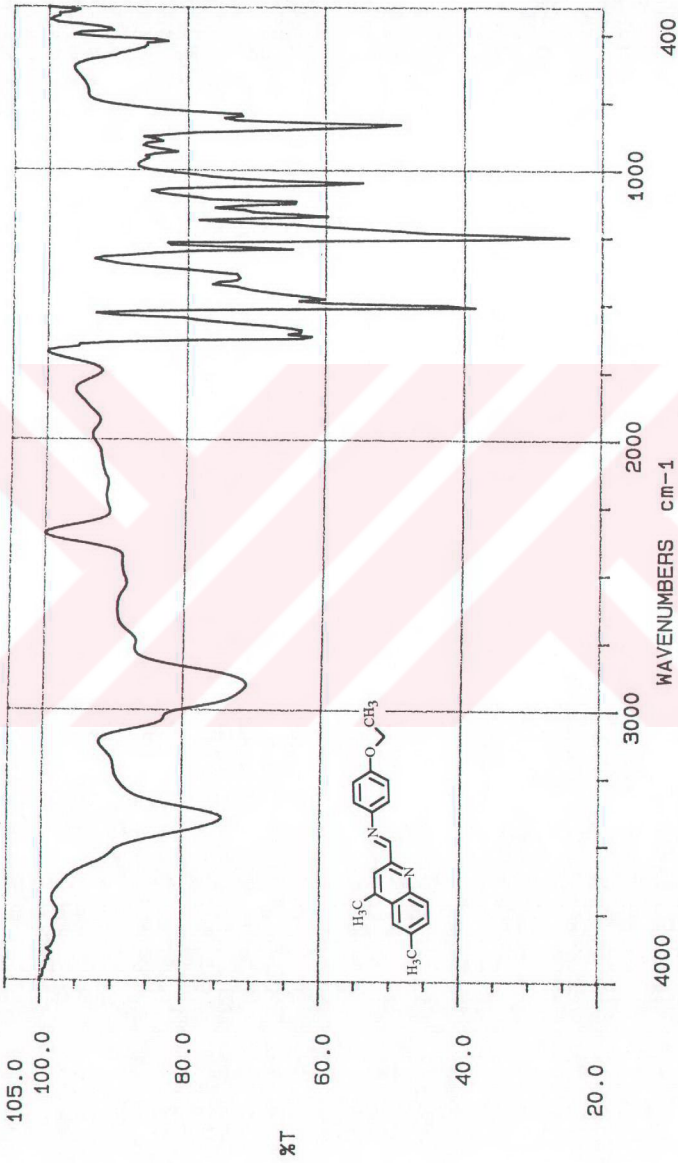
UV (CHCl₃) : λ_{max} 257.9, 304.8, 359.3 nm.

FTIR (KBr) : 3100–2980 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2980–2800 (alifatik, C–H gerilimi), 1610 (imin, C=N– gerilimi), 1590, 1510 ve 1480 (heteroaromatik ve aromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1390 ve 1290 (metil, asimetrik ve simetrik C–H eğilimleri), 1245 (Ar–O–R, asimetrik C–O gerilimi), 1175 ve 1130 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 1030 (Ar–O–R, simetrik C–O gerilimi), 880 ve 840 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{-1} .

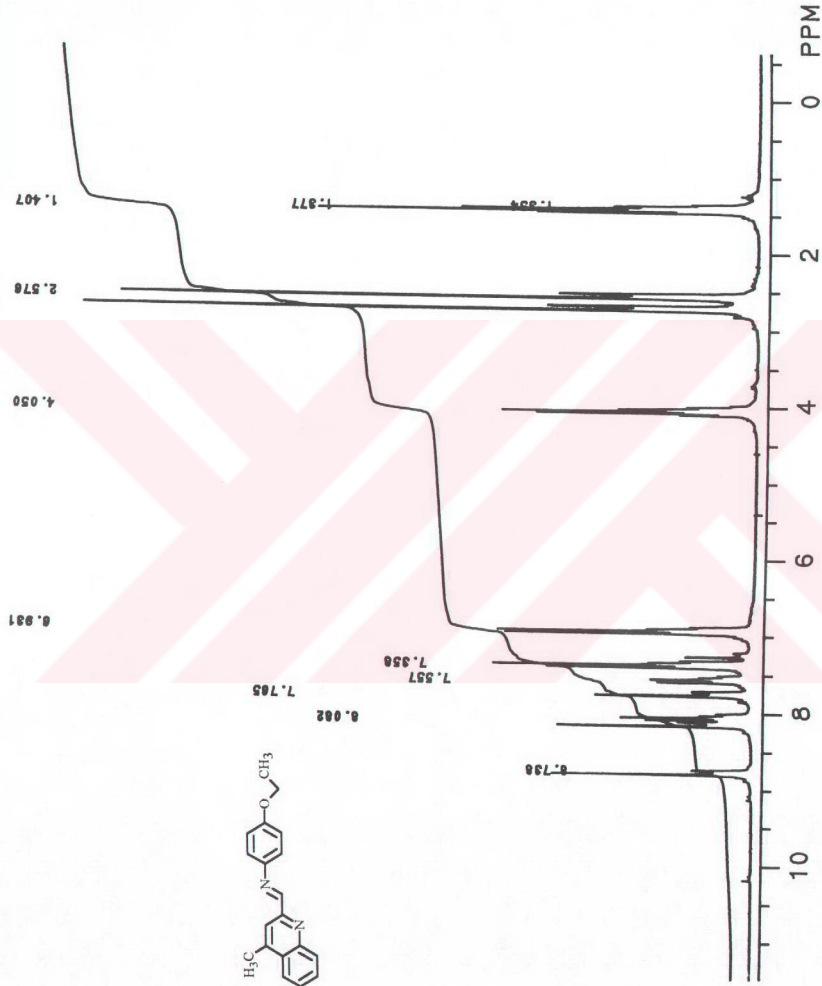
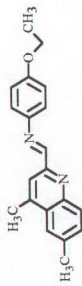
1H NMR (CDCl₃) : δ 1.37–1.43 (t, OCH₂CH₃, 3H), 2.57 (s, 6-CH₃, 3H), 2.73 (s, 4-CH₃, 3H), 4.02–4.07 (q, OCH₂CH₃, 2H), 6.93–8.15 (m, aromatik, 8H), 8.79 (s, CH=N, 1H) ppm.



Şekil 6.10 Bileşik 2'nin UV spektrumu

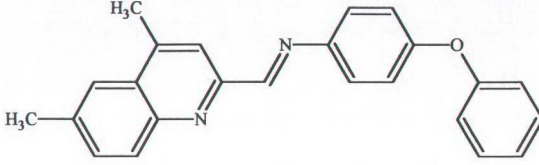


Şekil 6.11 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu



Şekil 6.12 Bileşik 2'nin ¹H NMR spektrumu

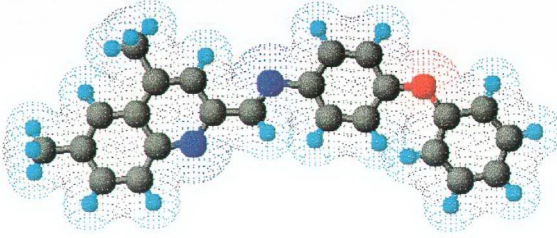
6.3.3 N-[(1E)-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)metiliden]-4-fenoksianilin (Bileşik 3)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.185 g (1.0 mmol) 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehid ile 0.185 g (1.0 mmol) p-fenoksianilin arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.296 g (%84) açık sarı renkli küçük iğnemsî kristaller, en. 142-143 °C (n-hekzandan iki kez kristallendirilerek).

Çözünürlüğü	:	Petrol eteri (40-60 °C) :	sıcakta çözünür
		n-Hekzan	: sıcakta çözünür
		Çiklo hekzan	: çözünür
		Toluen	: çözünür
		Metilen klorür	: çözünür
		Kloroform	: çözünür
		Dietil eter	: çözünür
		Etil alkol	: sıcakta çözünür



Şekil 6.13 Bileşik 3'ün moleküler modeli

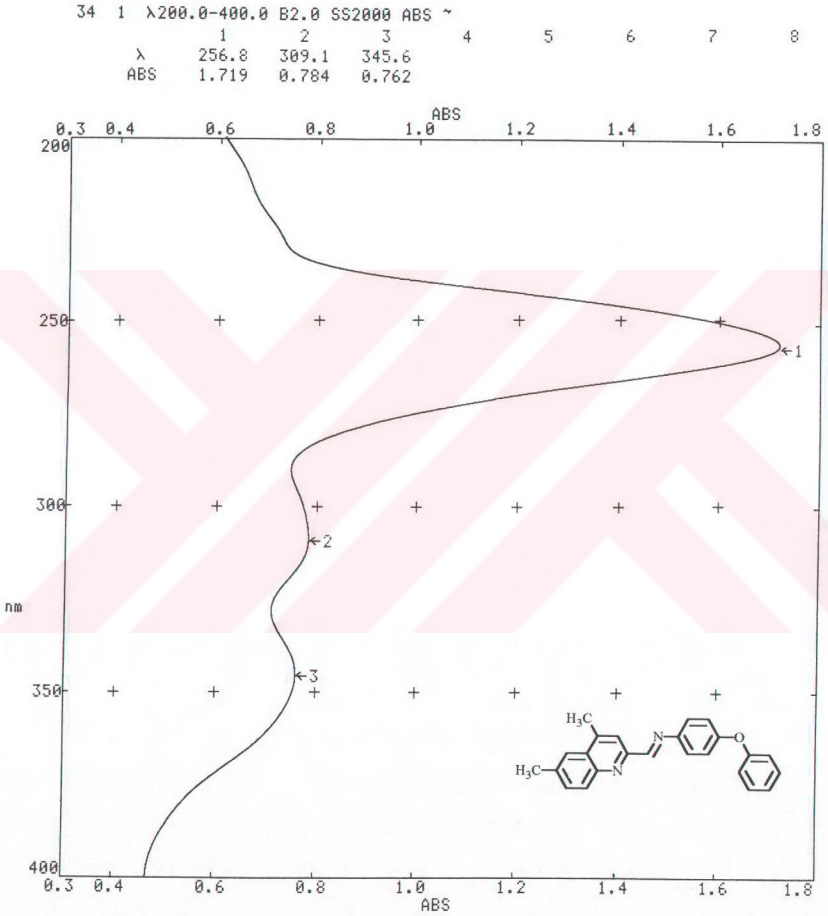
6.3.3.1 Bileşik 3'ün spektroskopik analiz verileri

C₂₄H₂₀N₂O (352.440)

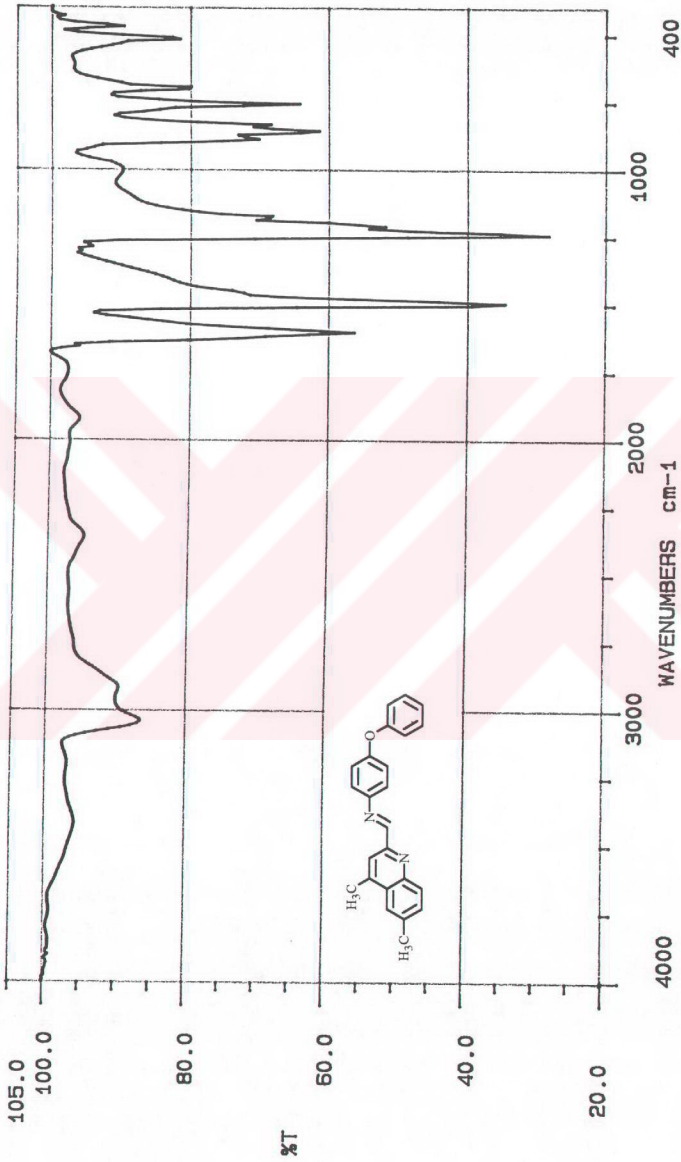
UV (CHCl₃) : λ_{max} 256.8, 309.1, 345.6 nm.

FTIR (KBr) : 3100–2980 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2980–2800 (alifatik, C–H gerilimi), 1610 (imin, C=N– gerilimi), 1490 ve 1460 (heteroaromatik ve aromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1320 ve 1280 (metil, asimetric ve simetrik C–H eğilimleri), 1240 (Ar–O–Ar, asimetric C–O gerilimi), 1200 ve 1170 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 1010 (Ar–O–Ar, simetrik C–O gerilimi), 880 ve 840 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm⁻¹.

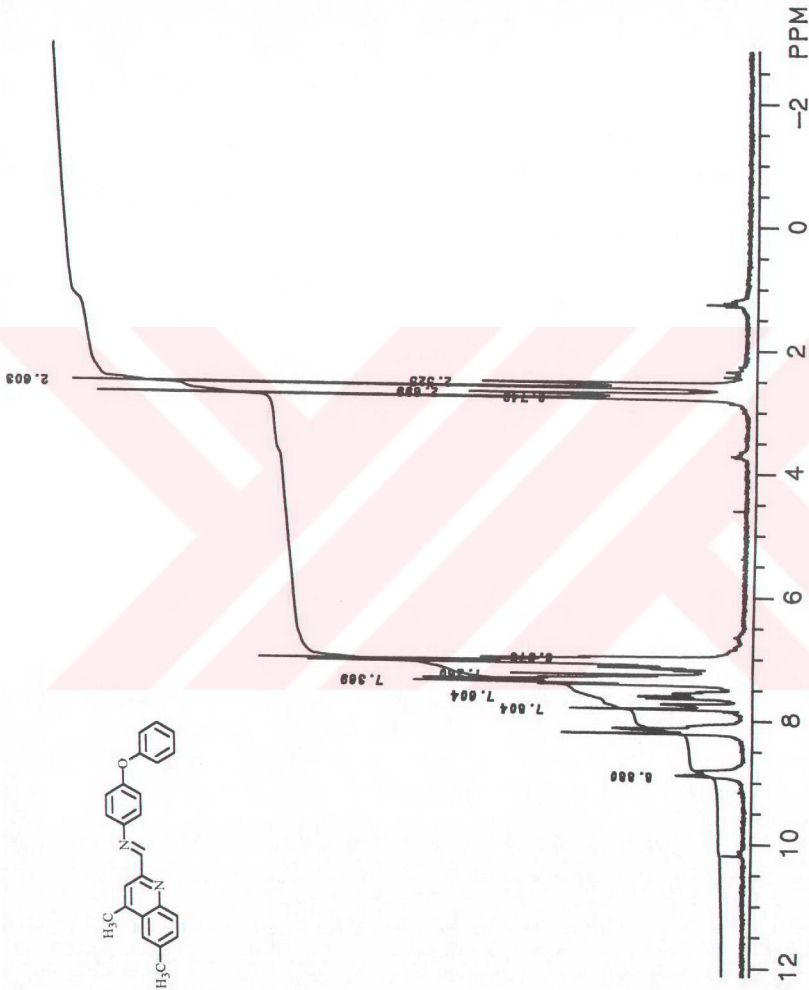
¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.52 (s, 6-CH₃, 3H), 2.74 (s, 4-CH₃, 3H), 6.97–8.17 (m, aromatik, 8H), 8.88 (s, CH=N, 1H) ppm.

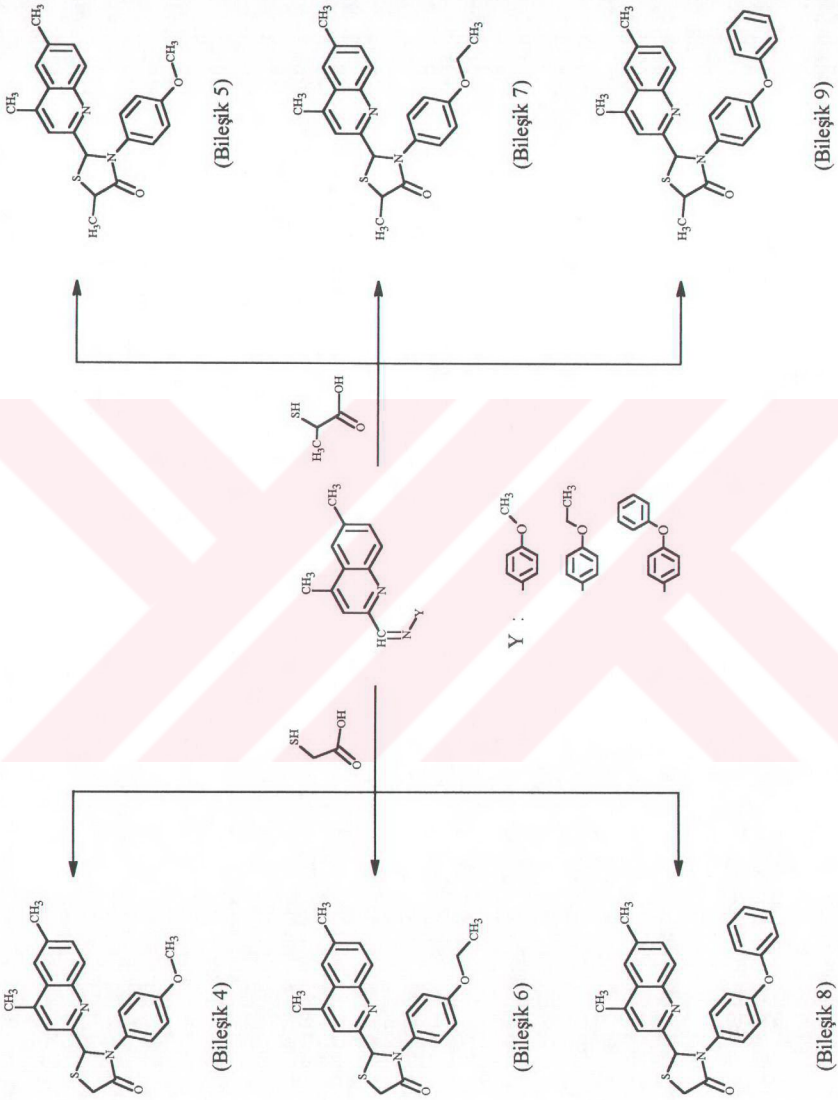


Şekil 6.14 Bileşik 3'ün UV spektrumu



Şekil 6.15 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu

Şekil 6.16 Bileşik 3'ün ¹H NMR spektrumu

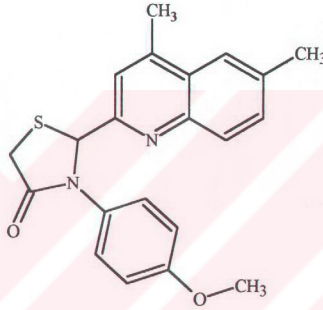


Şema 6.2 Alkil-, aril- ve hetari-substite 4-tiyazolidinonların sentezleri

6.4 Alkil-, Aril- ve Hetaril-substitue 4-Tiyazolidinonların Sentezi

Elde edilen 4-tiyazolidinonların sentezine ilişkin ayrıntılı bilgi “genel işlem” adı altında sadece ilk bileşik için verilmiştir. Diğer tiyazolidinon bileşikleri ile ilgili bölümlerde ise, aksi bir işlem olmadıkça, sadece renk dönüşümleri, saflaştırma yöntemi ve fiziksel ölçümler belirtilmiştir.

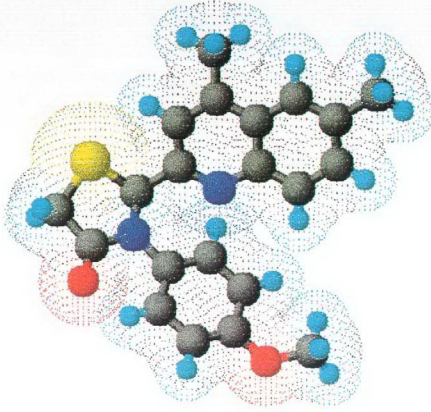
6.4.1 Genel işlem: 2-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)-3-(4-metoksifenil)-1,3-tiyazolidin-4-on (Bileşik 4)



Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 0.150 g (0.52 mmol) Bileşik 1'in 10 mL susuz benzendeki çözeltisine, 0.069 g (0.75 mmol) merkaptosetik asid ilave edildi ve karışım, CaCl_2 tüpü takılmış bir geri soğutucu altında (TLC kontrollü olarak) 5 saat kaynatıldıktan sonra soğutuldu. Karışım, reaksiyona girmeyen merkaptosetik asidi uzaklaştırmak için 50 mL %10'luk NaHCO_3 çözeltisi ile (2x25 mL) çalkalandı. Benzen fazı, susuz CaCl_2 ile kurutulduktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün TLC kontrolü, metilen klorürde çözülüp, petrol eteri (40–60 °C)–kloroform (1:5) karışımında yürütülerek yapıldı.

0.130 g (%70) koyu sarı renkli yağmsı madde (n-hekzan saflaştırması ile).

Çözünürlüğü	:	Karbon tetraklorür	: çözünür	Kloroform	: çözünür
		Toluen	: çözünür	Dietil eter	: çözünür
		Metilen klorür	: çözünür	Aseton	: çözünür



Şekil 6.17 Bileşik 4'ün moleküler modeli

6.4.1.1 Bileşik 4'ün spektroskopik analiz verileri

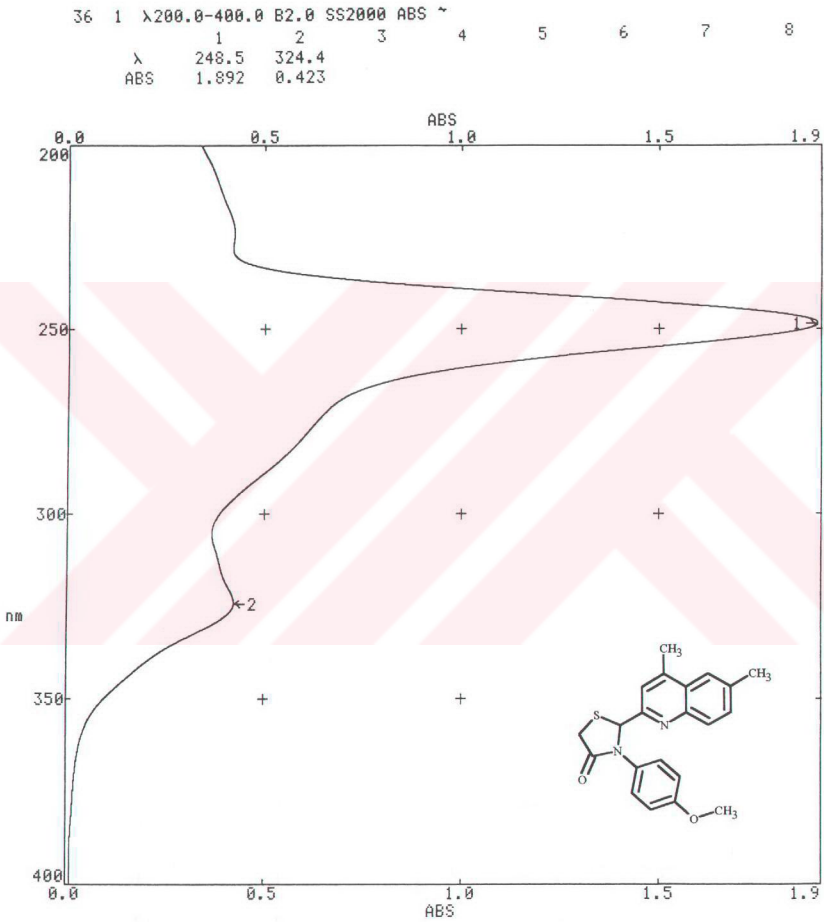
$C_{21}H_{20}N_2O_2S$ (364.469)

UV (CHCl₃) : λ_{max} 248.5, 324.4 nm.

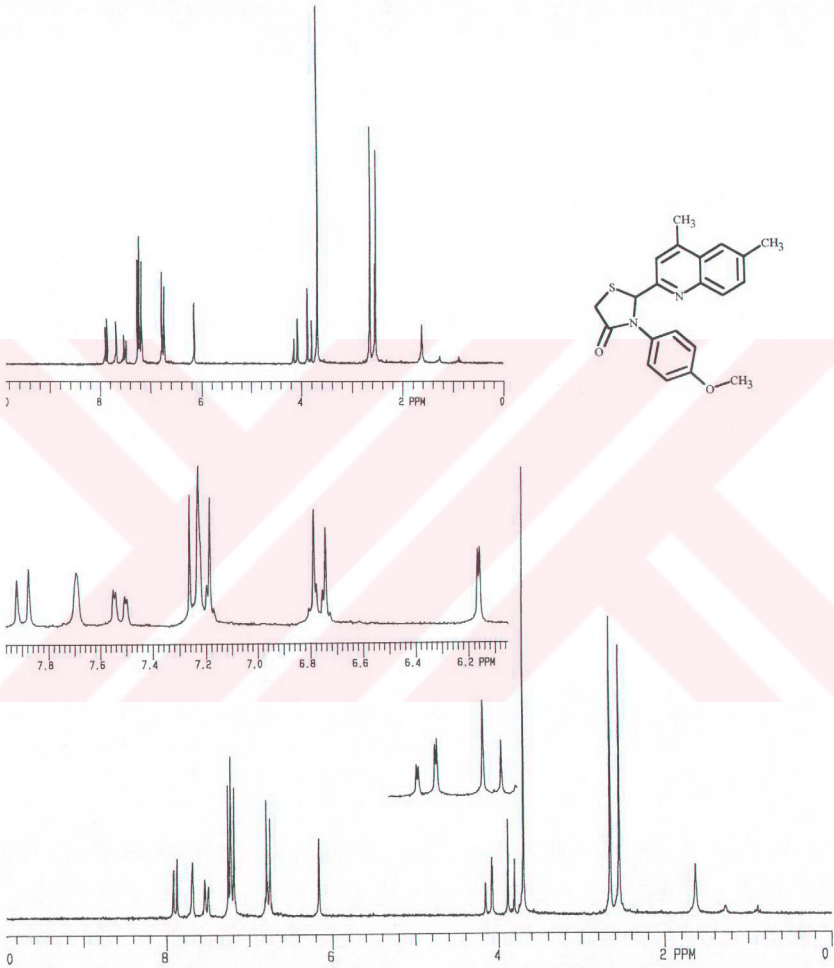
FTIR (KBr) : 3100–2980 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2980–2810 (alifatik, C–H gerilimi), 1695 (keton, C=O gerilimi), 1605 ve 1510 (heteroaromatik ve aromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1490 ve 1380 (metil, asimetrik ve simetrik C–H eğilimleri), 1250 (Ar–O–R, asimetrik C–O gerilimi), 1130–1125 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 1035 (Ar–O–R, simetrik C–O gerilimi), 830 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri), 680(C–S gerilimi) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.54 (s, 6–CH₃, 3H), 2.65 (s, 4–CH₃, 3H), 3.69 (s, OCH₃, 3H), 3.80–4.16 (dd, H_AH_B, CH₂, 2H), 6.16 (s, 2–H, 1H) 6.74–7.91 (m, aromatik, 8H) ppm.

MS : m/z (bağlı şiddet) 365 (M+1, 9), 364 (M⁺, 36), 291 (100), 263 (4), 214 (20), 208 (9), 157 (9), 134 (10).

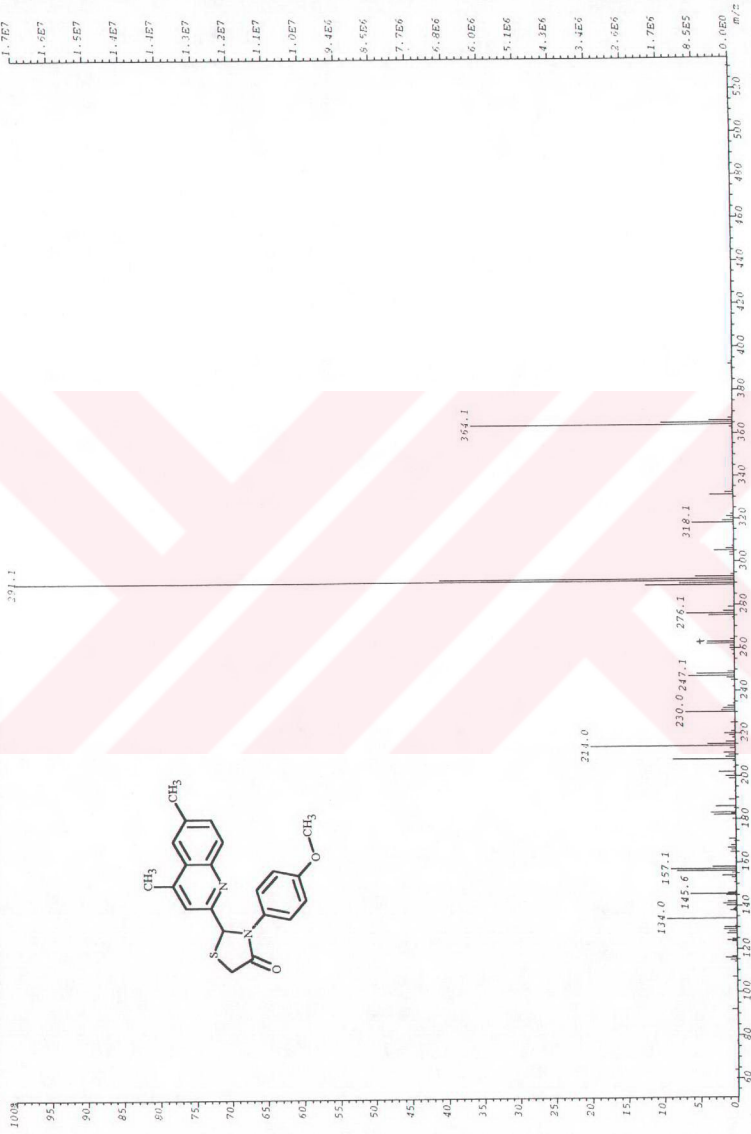


Şekil 6.18 Bileşik 4'ün UV spektrumu



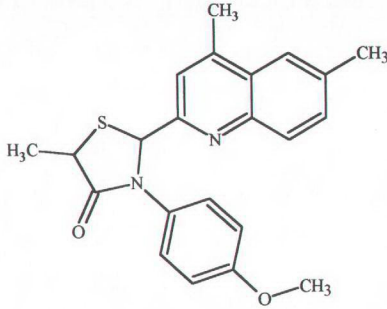
Şekil 6.20 Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu

File: AUG-2K-2 Ident: 5.2 Win: 1000000000 Acq: 11 AUG-2000 14:27:55 Cal: AUG-11
 CalSpec: 81+ Argonne EPM-251 BP: 117042435 TIC: 71622240 F1: 99999999



Şekil 6.21 Bileşik 4'ün MS spektrumu

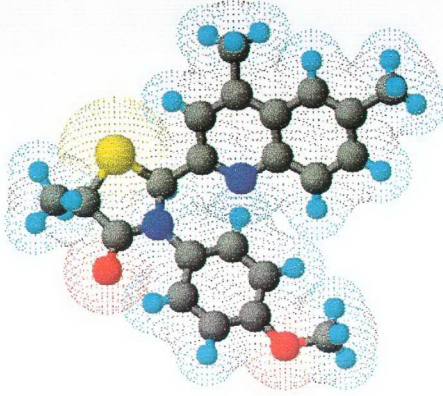
6.4.2 2-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)-3-(4-metoksifenil)-5-metil-1,3-tiyazolidin-4-on
(Bileşik 5)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.150 g (0.52 mmol) Bileşik 2 ile 0.075 g (0.70 mmol) 2-merkaptopropiyonik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.140 g (%71) koyu sarı renkli yağmsı madde (n-hekzan saflaştırması ile).

Çözünürlüğü	:	Karbon tetraklorür	: çözünür
		Toluen	: çözünür
		Metilen klorür	: çözünür
		Kloroform	: çözünür
		Dietil eter	: çözünür
		Aseton	: çözünür
		Etil alkol	: sıcakta çözünür



Şekil 6.22 Bileşik 5'in moleküler modeli

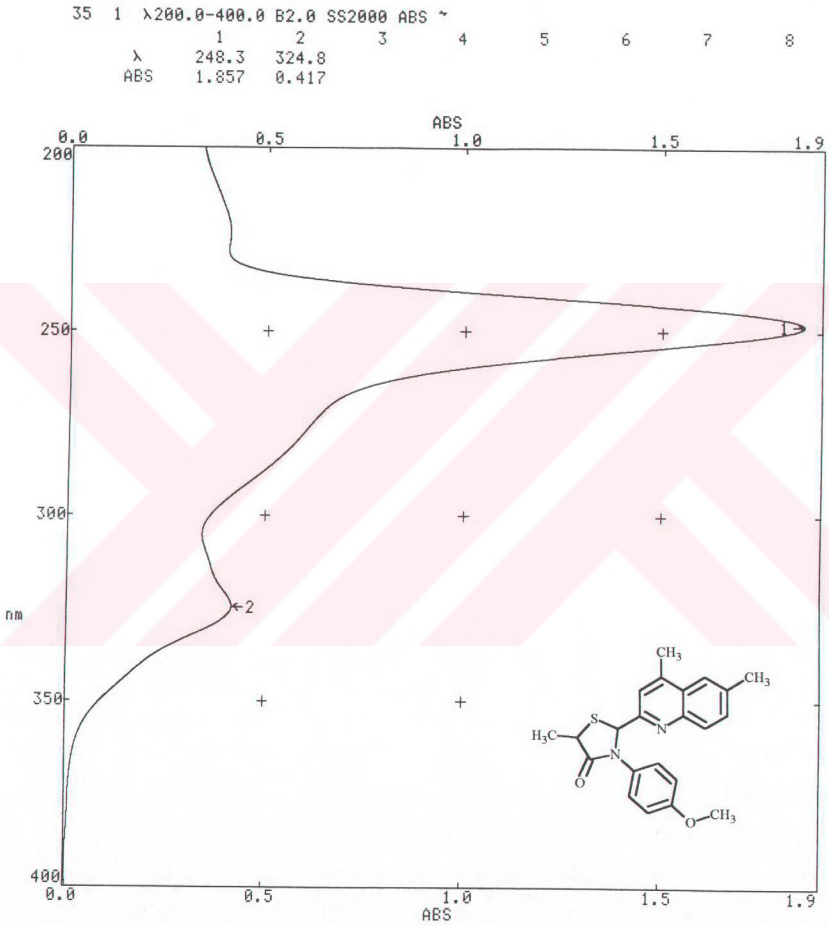
6.4.2.1 Bileşik 5'in spektroskopik analiz verileri

$C_{22}H_{22}N_2O_2S$ (378.496)

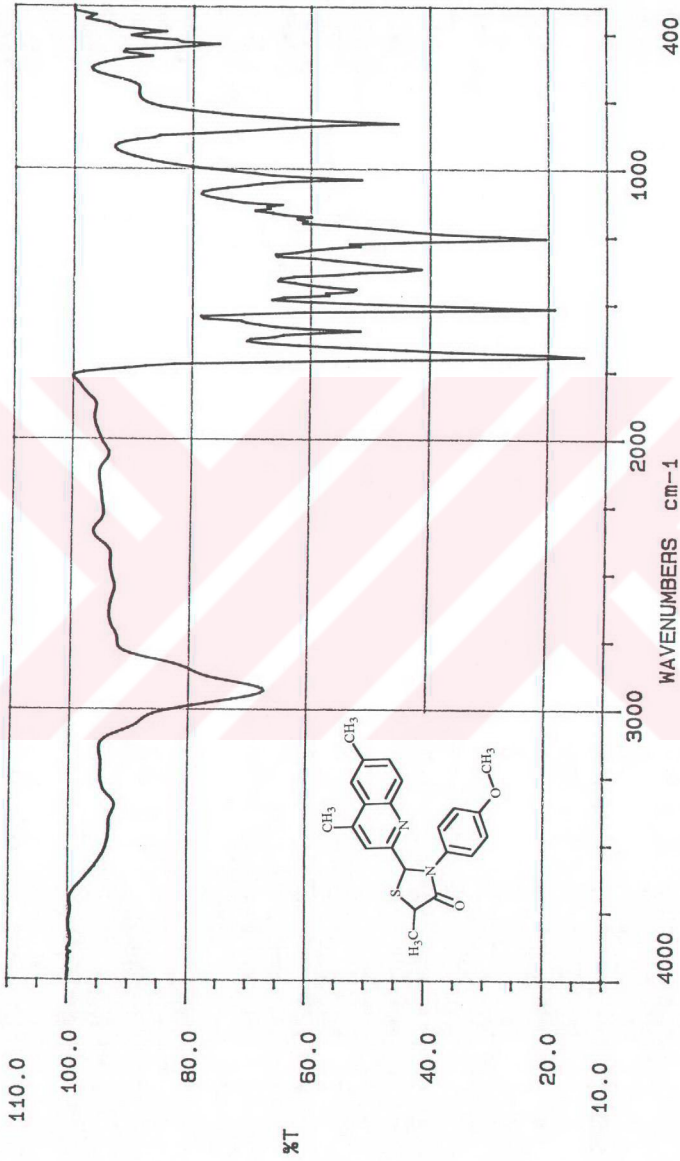
UV (CHCl₃) : λ_{max} 248.3, 324.8 nm.

FTIR (KBr) : 3100–2980 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2980–2800 (alifatik, C–H gerilimi), 1700 (keton, C=O gerilimi), 1605 ve 1510 (heteroaromatik ve aromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1445 ve 1380 (metil, asimetrik ve simetrik C–H eğilimleri), 1255 (Ar–O–R, asimetrik C–O gerilimi), 1200–1140 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 1040 (Ar–O–R, simetrik C–O gerilimi), 830 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri), 680(C–S gerilimi) cm^{-1} .

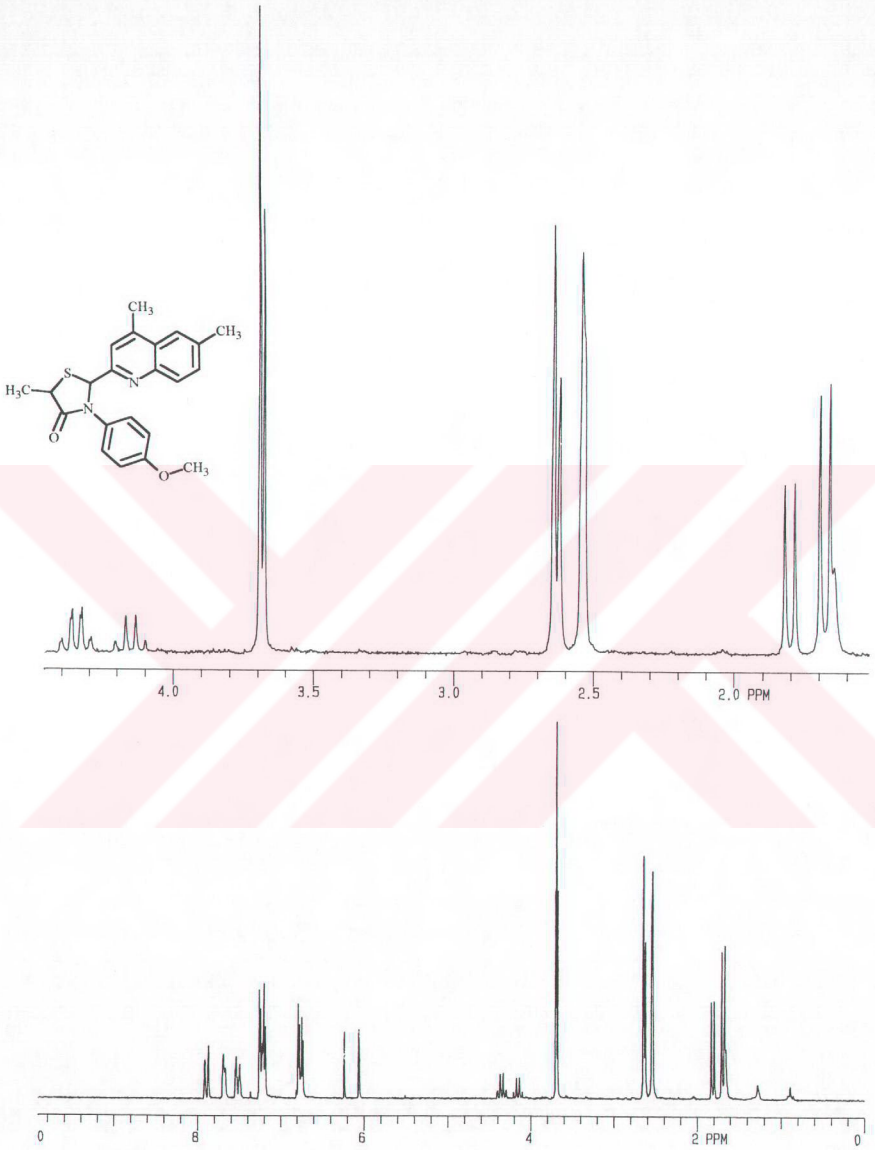
1H NMR (CDCl₃) : δ 1.64–1.66 (d, A, 5–CH₃, 3H), 1.70–1.79 (d, B, 5–CH₃, 3H), 2.54 (s, A ve B, 6–CH₃, 6H), 2.62–2.64 (d, A ve B, 4–CH₃, 6H), 3.68–3.70 (dd, A ve B, OCH₃, 6H), 4.10–4.20 (q, B, 5–H, 1H), 4.29–4.40 (q, A, 5–H, 1H), 6.05 (s, A, 2–H, 1H), 6.23 (s, B, 2–H, 1H), 6.71–7.91 (m, aromatik, 16H) ppm.



Şekil 6.23 Bileşik 5'in UV spektrumu

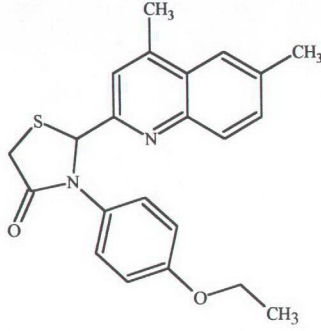


Şekil 6.24 Bileşik 5'in FTIR spektrumu



Şekil 6.25 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu

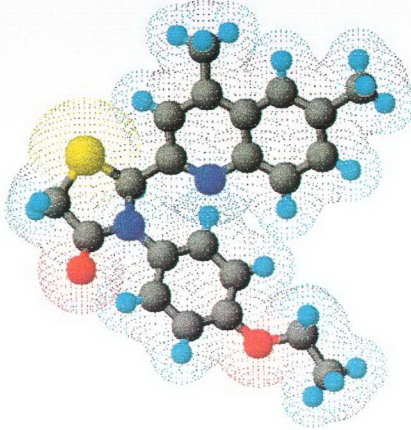
**6.4.3 2-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)-3-(4-etoksifenil)-1,3-tiyazolidin-4-on
(Bileşik 6)**



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.125 g (3.30 mmol) Bileşik 2 ile 0.045 g (0.5 mmol) merkaptoasetik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.098 g (%63) sarı renkli yağımsı madde (n-hekzan saflaştırması ile).

Çözünürlüğü	:	Toluen	:	çözünür
		Metilen klorür	:	çözünür
		Kloroform	:	çözünür
		Dietil eter	:	çözünür
		Aseton	:	çözünür
		Etil alkol	:	sıcakta çözünür



Şekil 6.26 Bileşik 6'nın moleküler modeli

6.4.3.1 Bileşik 6'nın spektroskopik analiz verileri

$C_{22}H_{22}N_2O_2S$ (378.496)

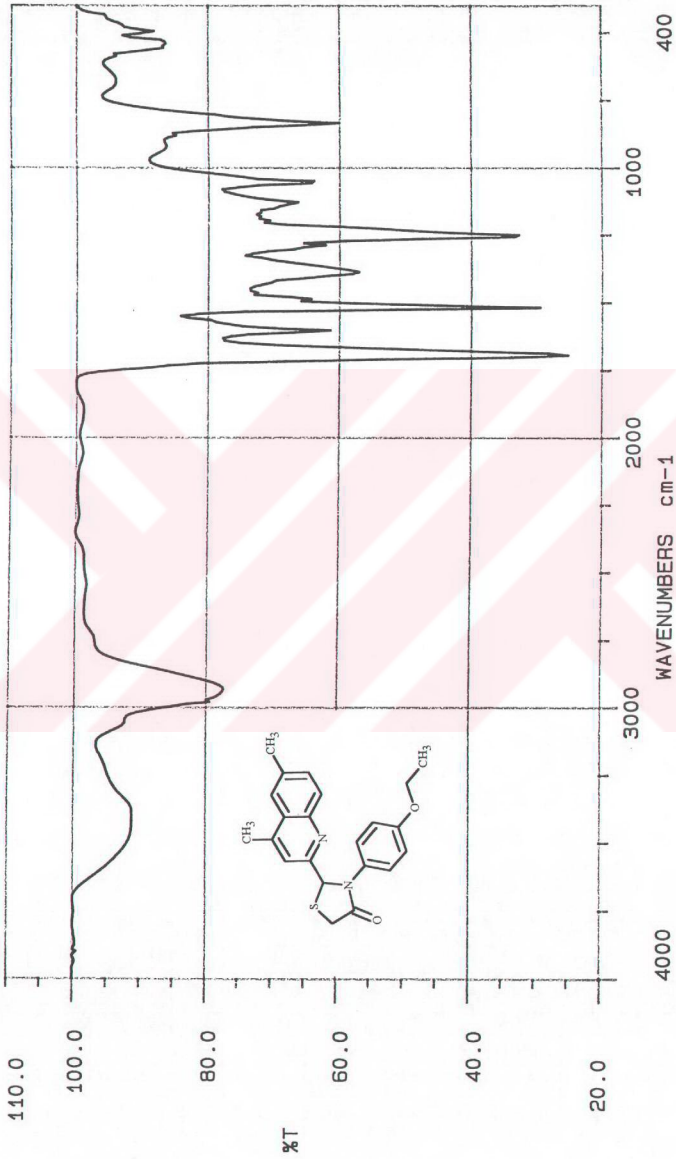
UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 247.7, 325.1 nm.

FTIR (KBr) : 3100–3020 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 3020–2820 (alifatik, C–H gerilimi), 1695 (keton, C=O gerilimi), 1605 ve 1520 (heteroaromatik ve aromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1490 ve 1380 (metil, asimetric ve simetric C–H eğilimleri), 1255 (Ar–O–R, asimetric C–O gerilimi), 1130 (substitutue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 1060 (Ar–O–R, simetric C–O gerilimi), 830 (substitutue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri), 670(C–S gerilimi) cm^{-1} .

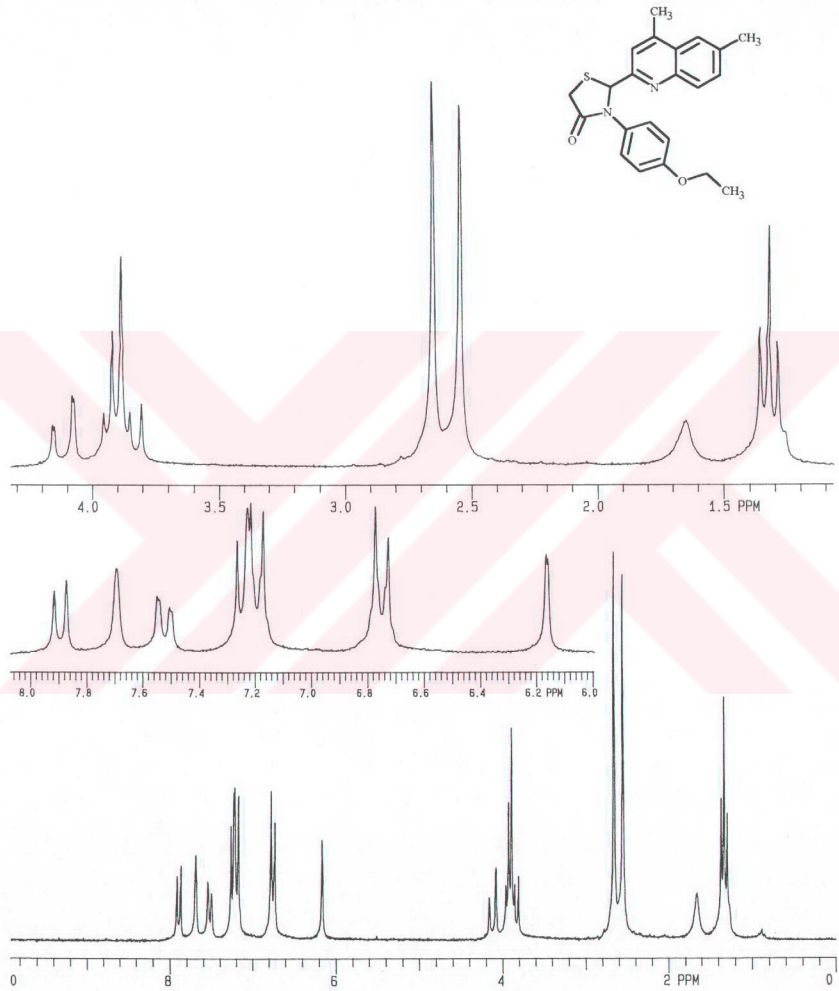
1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.28–1.35 (t, OCH_2CH_3 , 3H), 2.54 (s, 6– CH_3 , 3H), 2.65 (s, 4– CH_3 , 3H), 3.85–3.95 (q, OCH_2CH_3 , 2H), 4.07–4.16 (dd, H_AH_B , CH_2 , 2H), 6.16 (s, 2–H, 1H) 6.72–7.91 (m, **aromatik**, 8H) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 15.22 (6– CH_3), 19.28 (4– CH_3), 22.49 (OCH_2CH_3), 41.93 (CH_2), 64.03 (CH), 65.03 (OCH_2CH_3), 108.87–158.07 (heteroaromatik ve aromatik halka karbonları), 174.74 (C=O) ppm.

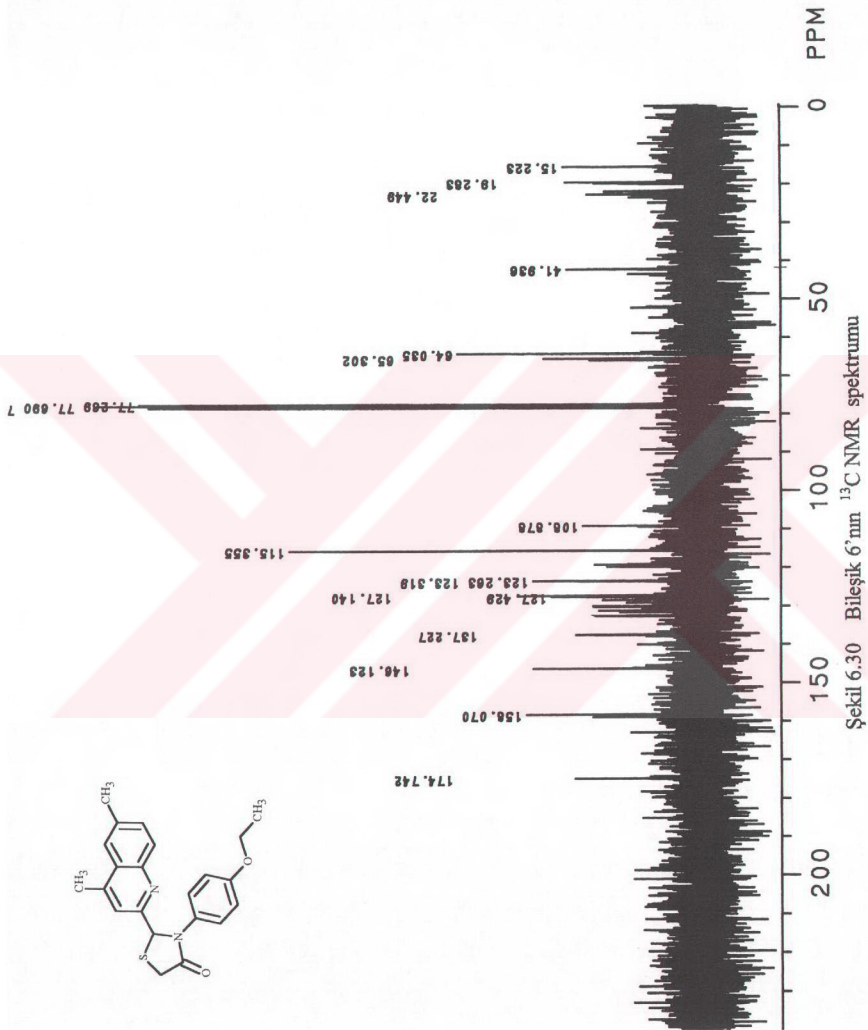
MS : m/z (bağıl şiddet) 379 ($M+1$, 11), 378 (M^+ , 37), 305 (100), 276 (14), 222 (9), 214 (18), 157 (13).

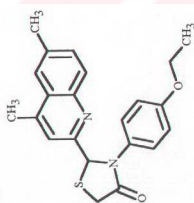
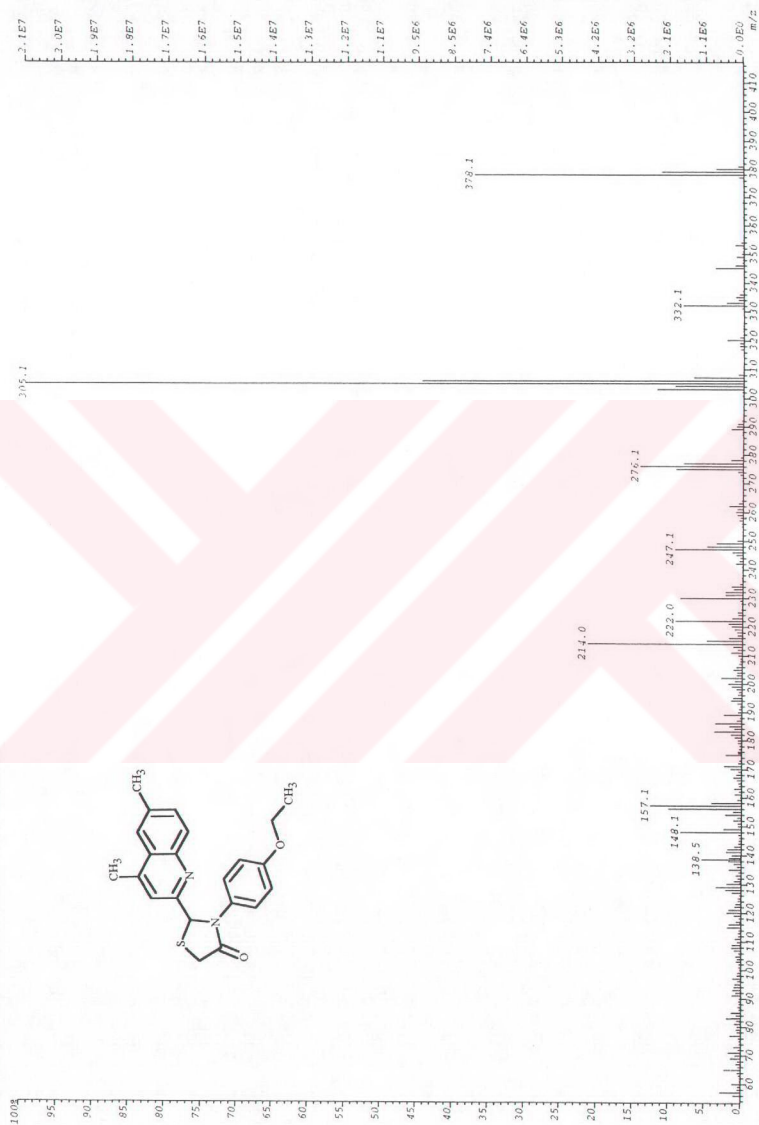


Şekil 6.28 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu



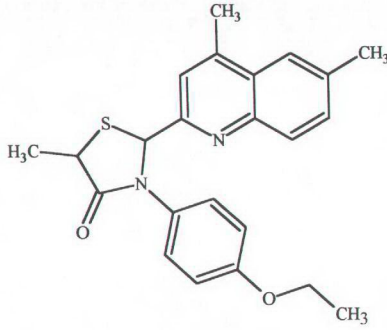
Şekil 6.29 Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu





Şekil 6.31 Bileşik 6'nın MS spektrumu

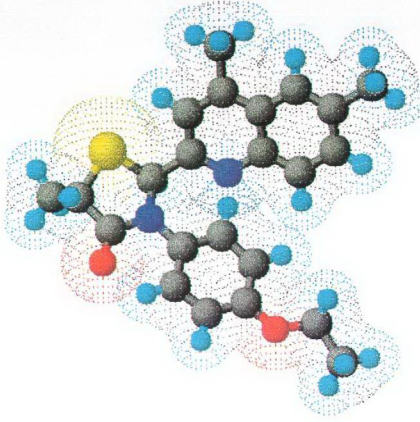
6.4.4 2-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)-3-(4-etoksifenil)-5-metil-1,3-tiyazolidin-4-on
(Bileşik 7)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.228 g (0.75 mmol) Bileşik 2 ile 0.122 g (1.15 mmol) 2-merkaptopropiyonik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.2 g (%68) kahve renkli yağımssı madde (n-hekzan saflaştırması ile).

Çözünürlüğü	:	Toluen	:	çözünür
		Metil klorür	:	çözünür
		Kloroform	:	çözünür
		Dietil eter	:	çözünür
		Aseton	:	çözünür
		Etil alkol	:	sıcakta çözünür



Şekil 6.32 Bileşik 7'nin moleküler modeli

6.4.4.1 Bileşik 7'nin spektroskopik analiz verileri

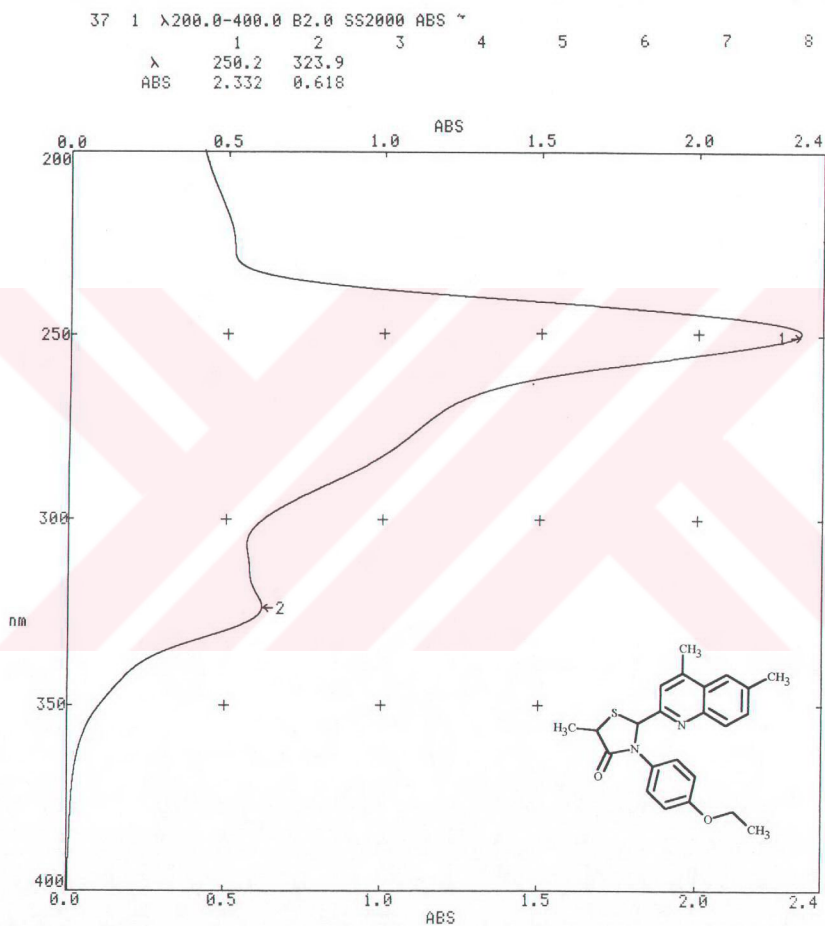
$C_{23}H_{24}N_2O_2S$ (392.523)

UV (CHCl₃) : λ_{max} 250.2, 323.9 nm.

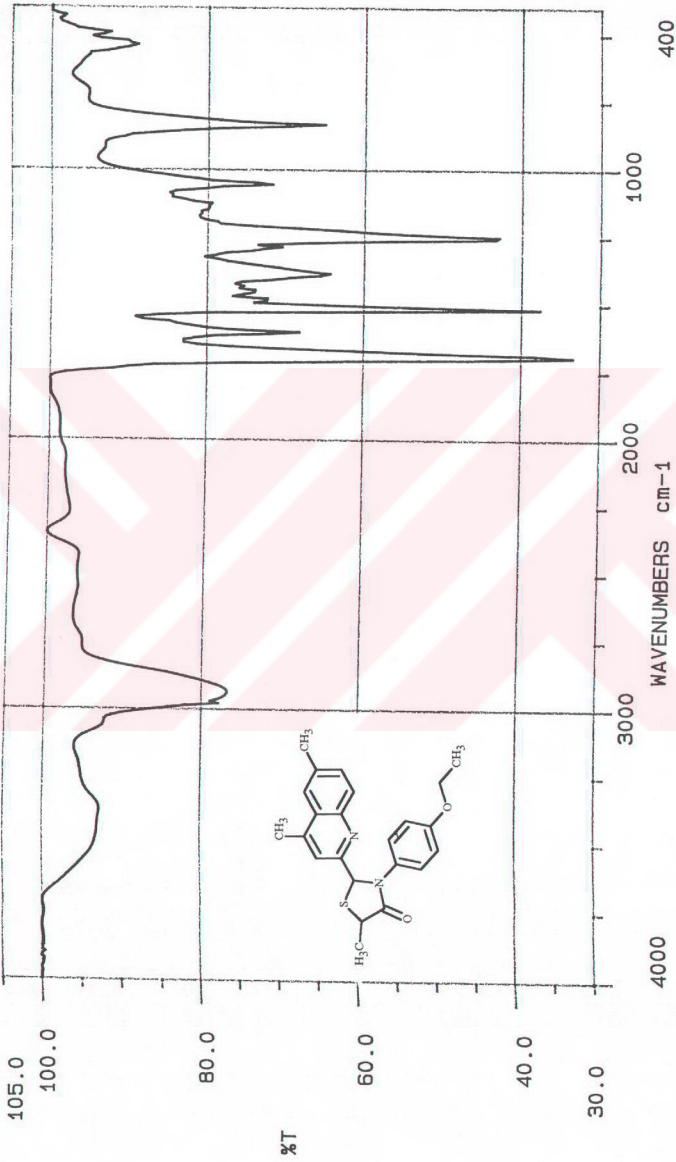
FTIR (KBr) : 3100–3010 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 3010–2800 (alifatik, C–H gerilimi), 1700 (keton, C=O gerilimi), 1605 ve 1510 (heteroaromatik ve aromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1450 ve 1390 (metil, asimetrik ve simetrik C–H eğilimleri), 1255 (Ar–O–R, asimetrik C–O gerilimi), 1140–1130 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 1060 (Ar–O–R, simetrik C–O gerilimi), 830 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri), 680 (C–S gerilimi) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.27–1.36 (t+t, A ve B, OCH₂CH₃, 6H), 1.66–1.70 (d, A, 5–CH₃, 3H), 1.78–1.82 (d, B, 5–CH₃, 3H), 2.54 (s, A ve B, 6–CH₃, 6H), 2.62–2.64 (d, A ve B, 4–CH₃, 6H), 3.83–3.96 (q+q, A ve B, OCH₂CH₃, 4H), 4.10–4.20 (q, B, 5–H, 1H), 4.29–4.40 (q, A, 5–H, 1H), 6.05 (s, A, 2–H, 1H), 6.23 (s, B, 2–H, 1H), 6.71–7.91 (m, aromatik, 16H) ppm.

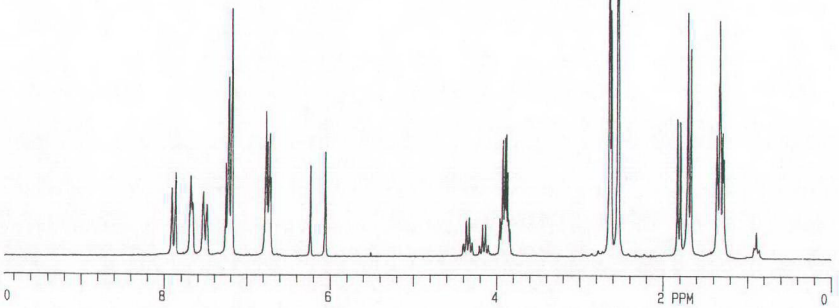
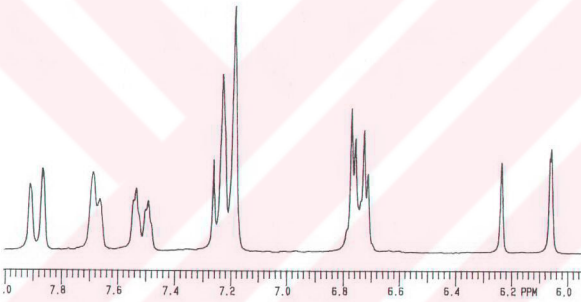
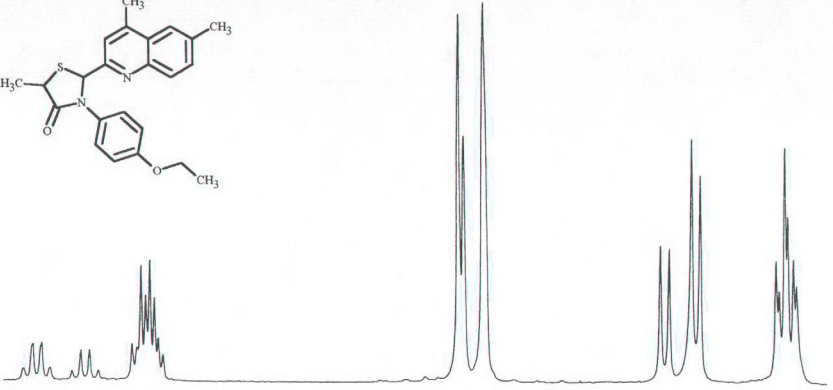
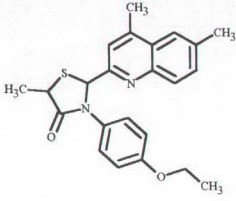
MS : m/z (bağıl şiddet) 393 (M+1, 23), 392 (M⁺, 52), 332 (21), 305 (100), 276 (19), 236 (16), 214 (25), 156 (9), 148 (15).



Şekil 6.33 Bileşik 7'nin UV spektrumu

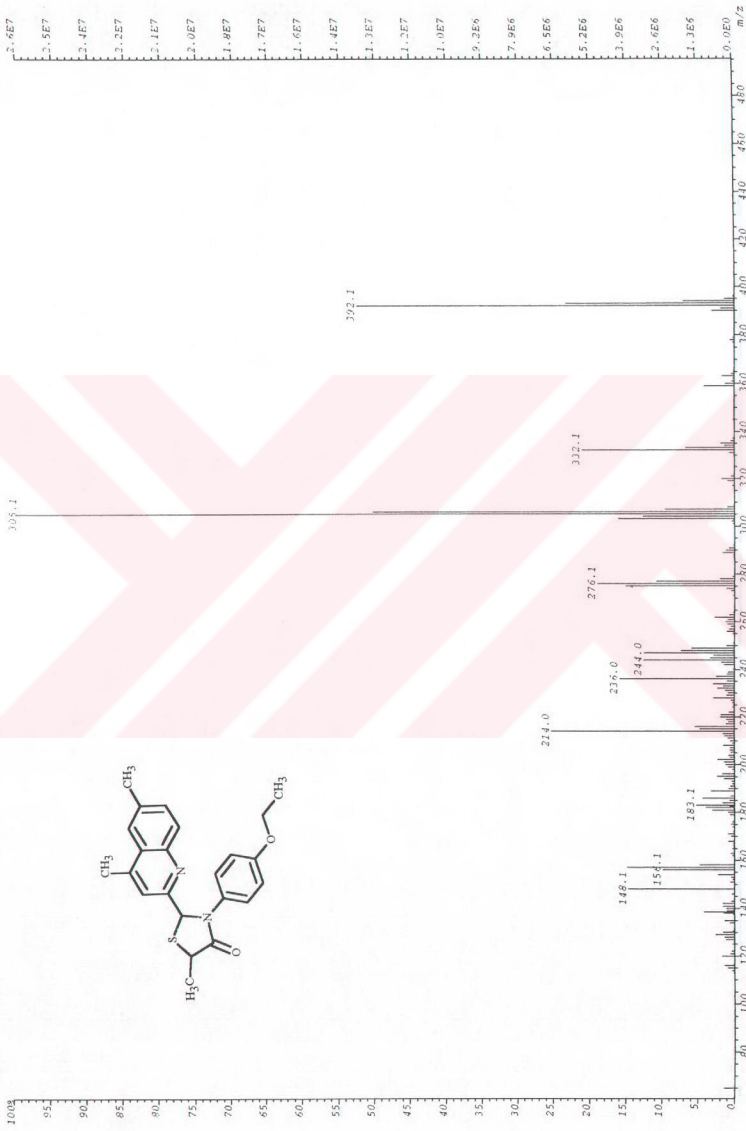


Şekil 6.34 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu



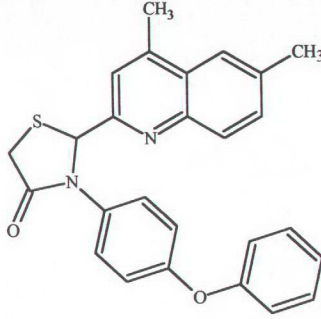
Şekil 6.35 Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu

File: AUC-ET-A-11 Ident: 9-2 Win 1000PM Acq: 11-AUG-2000 13:57:34 Cal: AUC-11
 GasSpec EI+ Magnet Bp: 305 BpT: 26183843 TIC: 171117376 Plaque: HALL



Şekil 6.36 Bileşik 7'nin MS spektrumu

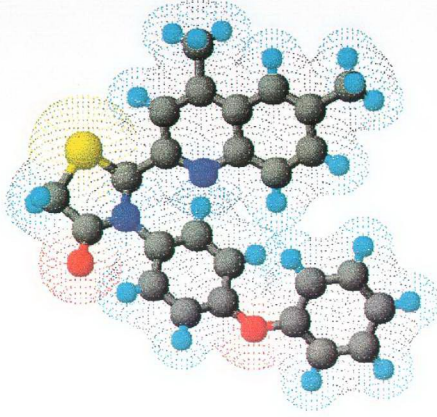
**6.4.5 2-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)-3-(4-fenoksifenil)-1,3-tiyazolidin-4-on
(Bileşik 8)**



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.264 g (0.75 mmol) Bileşik 3 ile 0.105 g (1.10 mmol) merkaptasetik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.178 g (%55) koyu sarı renkli yağimsı madde (n-hekzan saflaştırması ile).

Çözünürlüğü	:	Karbon tetraklorür	:	çözünür
		Toluen	:	çözünür
		Metilen klorür	:	çözünür
		Kloroform	:	çözünür
		Dietil eter	:	çözünür
		Etil alkol	:	çözünür



Şekil 6.37 Bileşik 8'in moleküler modeli

6.4.5.1 Bileşik 8'in spektroskopik analiz verileri

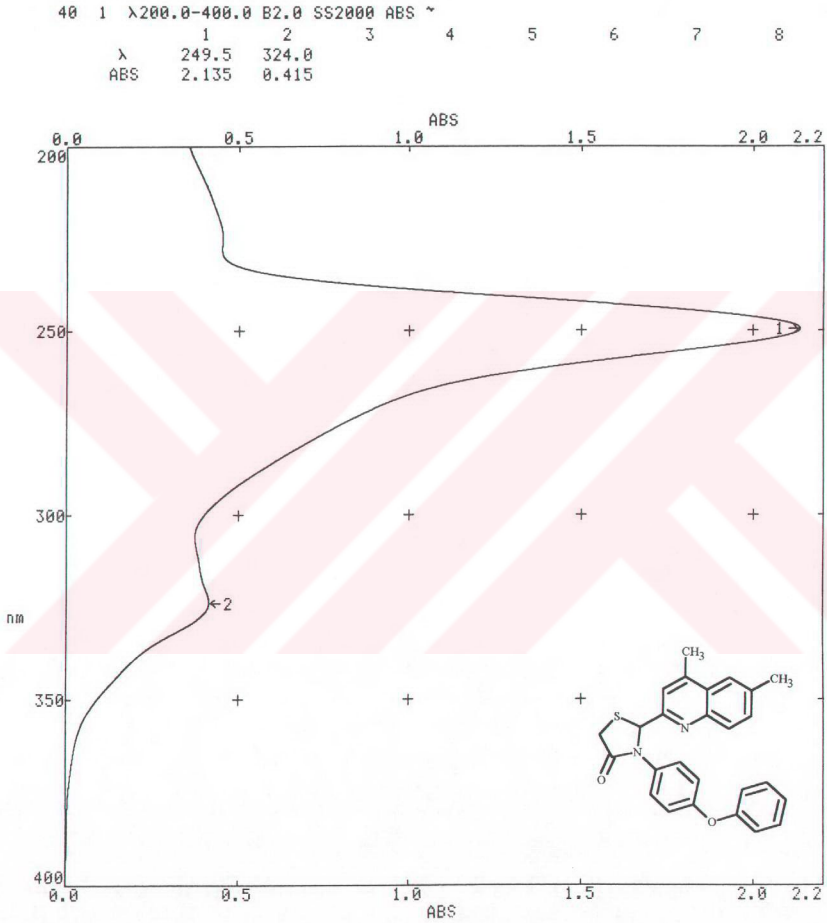
$C_{26}H_{22}N_2O_2S$ (426.541)

UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 249.5, 324.0 nm.

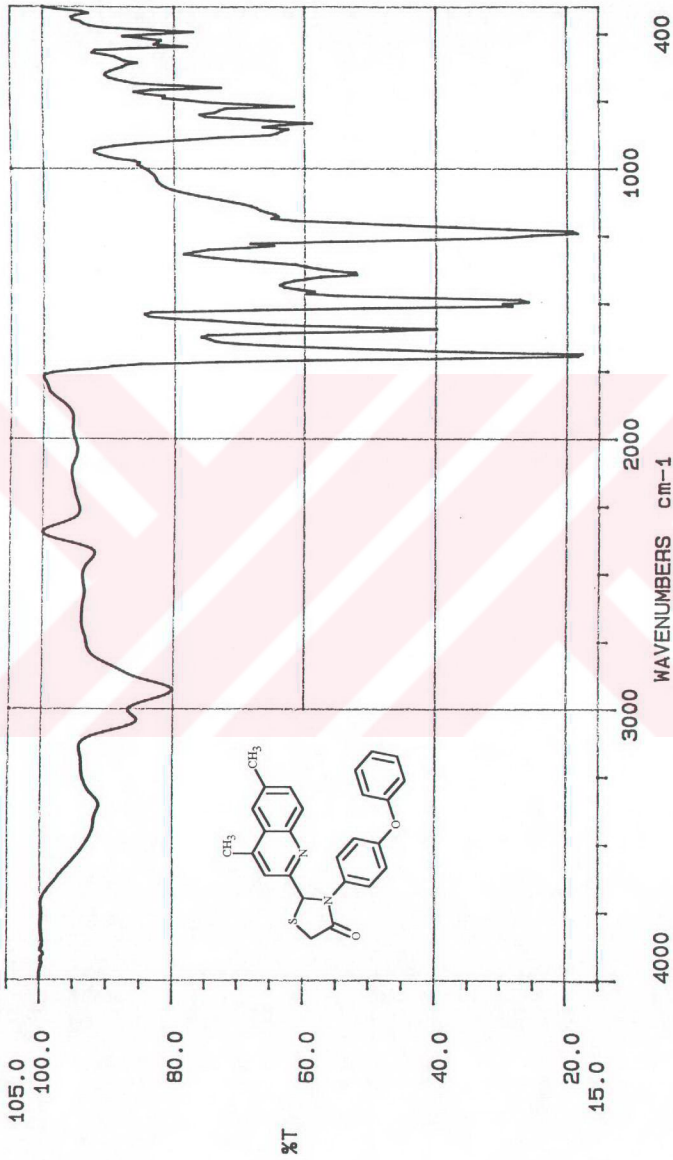
FTIR (KBr) : 3100–2980 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2980–2800 (alifatik, C–H gerilimi), 1700 (keton, C=O gerilimi), 1600, 1510 ve 1500 (heteroaromatik ve aromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1465 ve 1395 (metil, asimetric ve simetric C–H eğilimleri), 1240 (Ar–O–Ar, asimetric C–O gerilimi), 1200 (substitutue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 860 ve 825 (substitutue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri), 700(C–S gerilimi) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 2.55 (s, 6– CH_3 , 3H), 2.66 (s, 4– CH_3 , 3H), 3.80–4.17 (dd, H_AH_B , CH_2 , 2H), 6.17 (s, 2–H, 1H), 6.74–7.92 (m, aromatik, 13H) ppm.

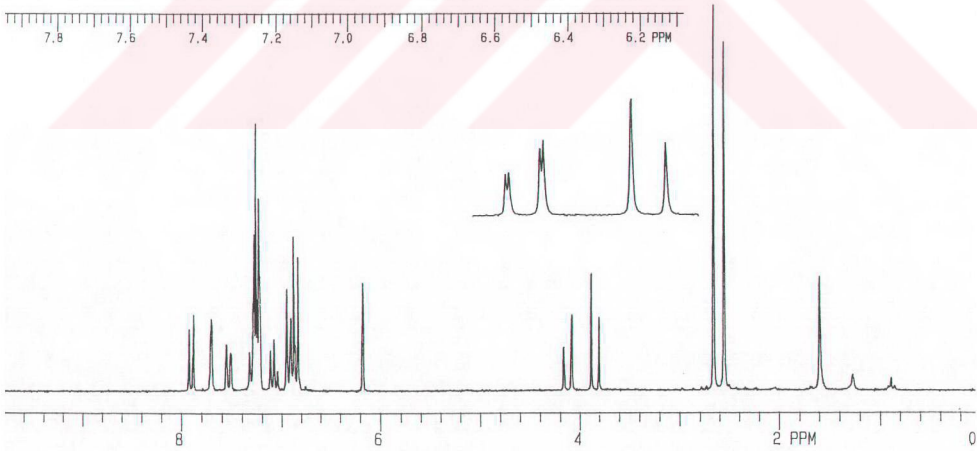
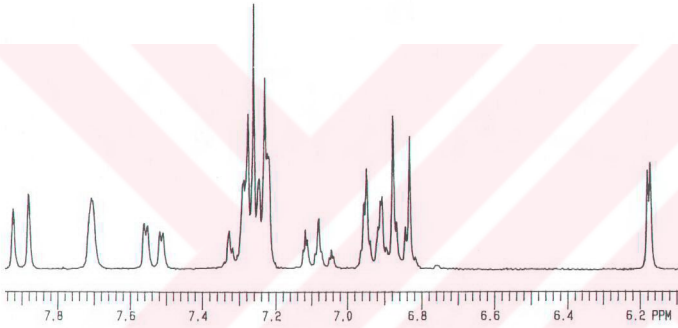
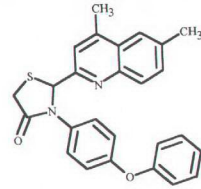
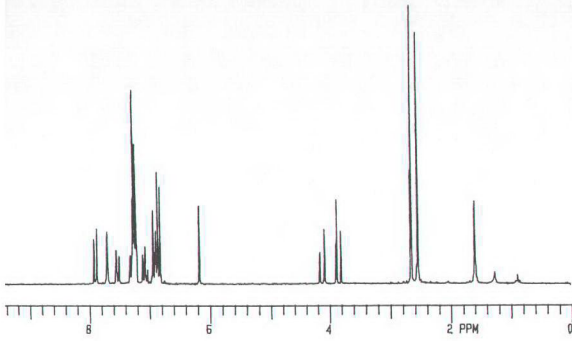
^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 18.87 (6– CH_3), 18.92 (4– CH_3), 43.65 (CH_2), 58.74 (CH), 119.27–130.31 (heteroaromatik ve aromatik halka karbonları), 174.92 (C=O) ppm.



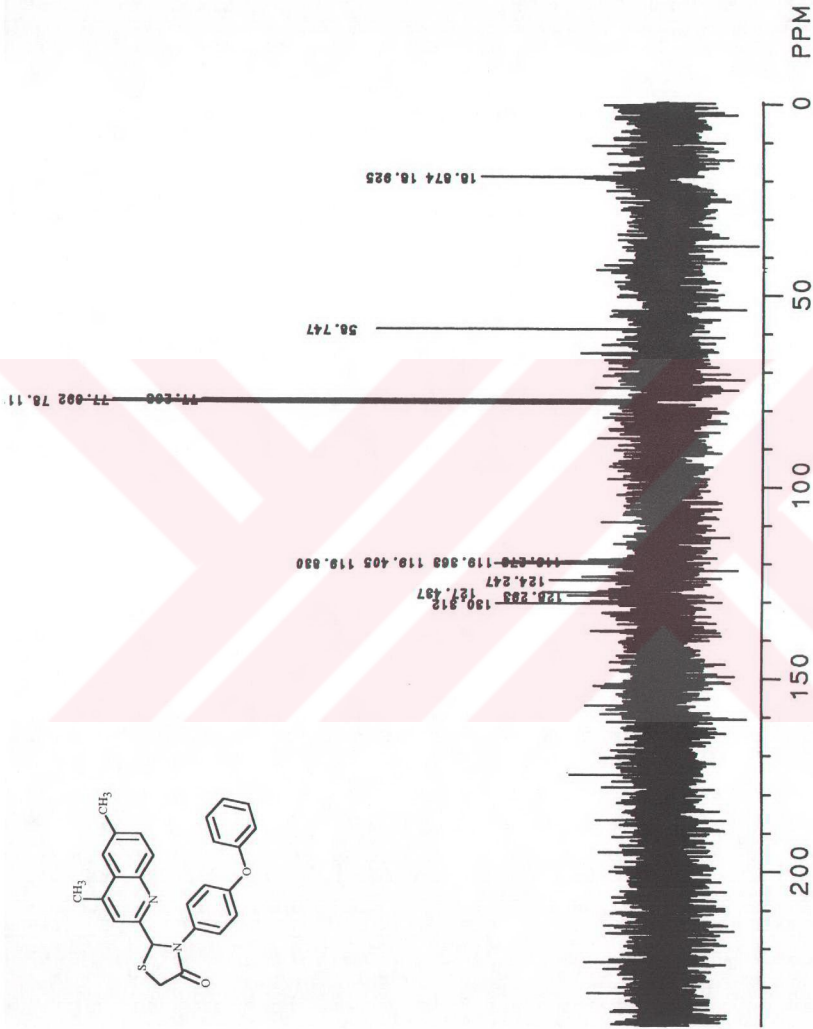
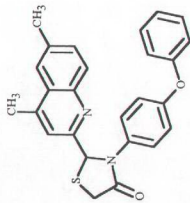
Şekil 6.38 Bileşik 8'in UV spektrumu



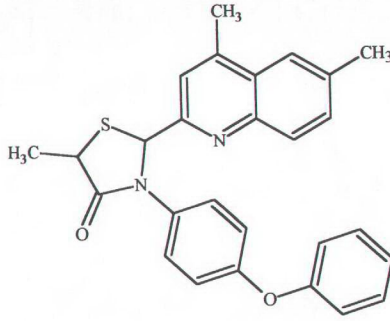
Şekil 6.39 Bileşik 8'in FTIR spektrumu



Şekil 6.40 Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu

Şekil 6.41 Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu

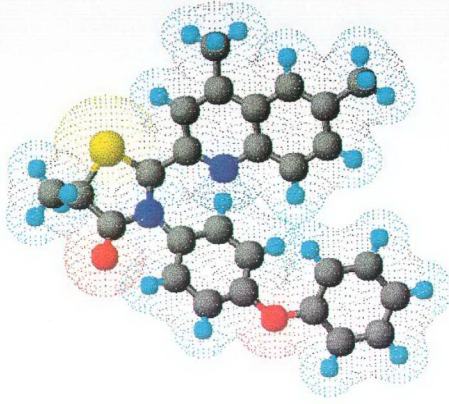
**6.4.6 2-(4,6-Dimetilkinolin-2-il)-3-(4-fenoksifenil)-5-metil-1,3-tiyazolidin-4-on
(Bileşik 9)**



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.264 g (0.75 mmol) Bileşik 3 ile 0.120 g (1.125 mmol) 2-merkaptopropiyonik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.257 g (%78) koyu sarı renkli yağimsı madde (n-hekzan saflaştırması ile).

Çözünürlüğü	:	Karbon tetraklorür	: çözünür
		Toluen	: çözünür
		Metilen klorür	: çözünür
		Kloroform	: çözünür
		Dietil eter	: çözünür
		Etil alkol	: çözünür



Şekil 6.42 Bileşik 9'un moleküler modeli

6.4.6.1 Bileşik 9'un spektroskopik analiz verileri

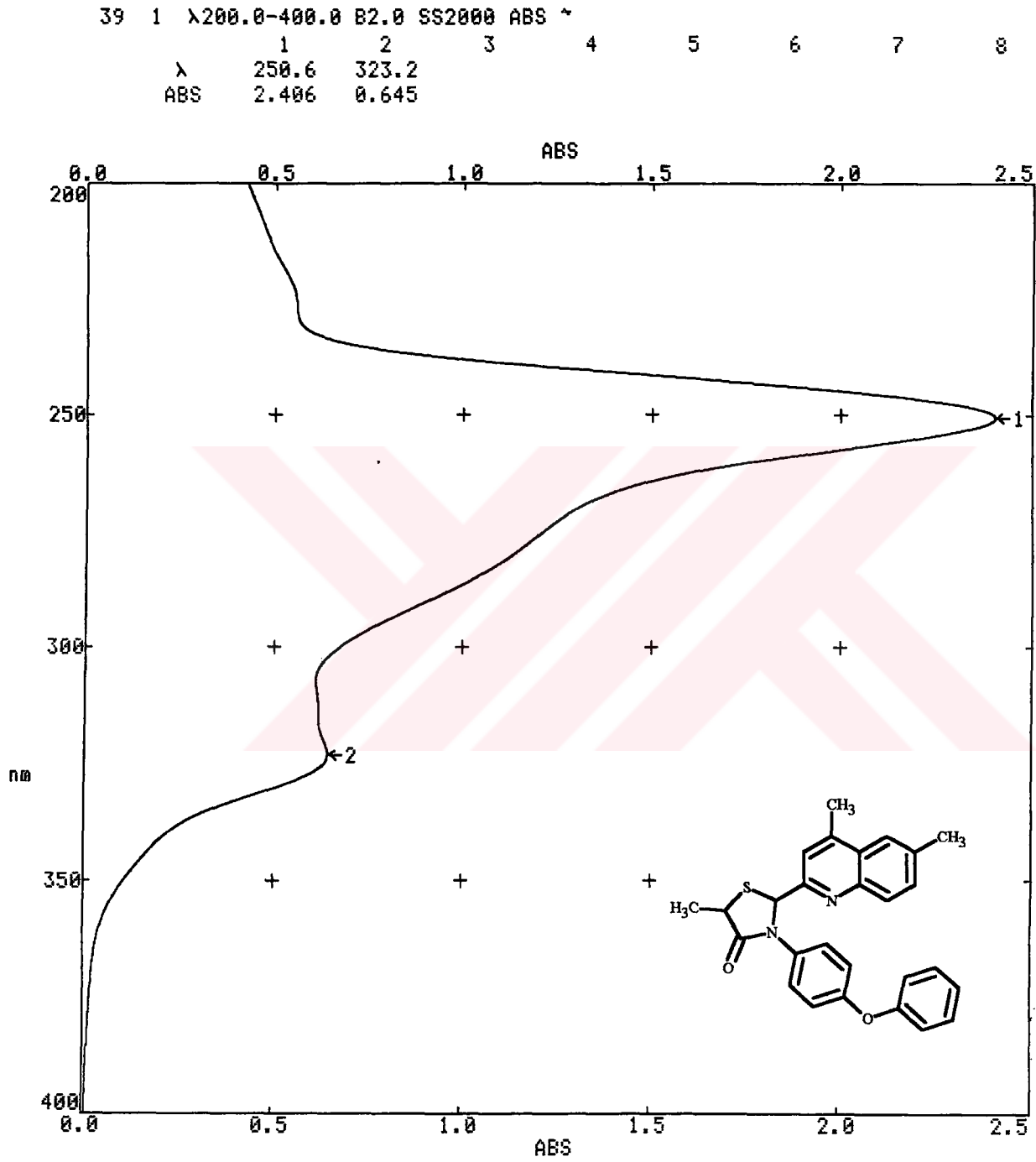
$C_{27}H_{24}N_2O_2S$ (440.568)

UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 250.6, 323.2 nm.

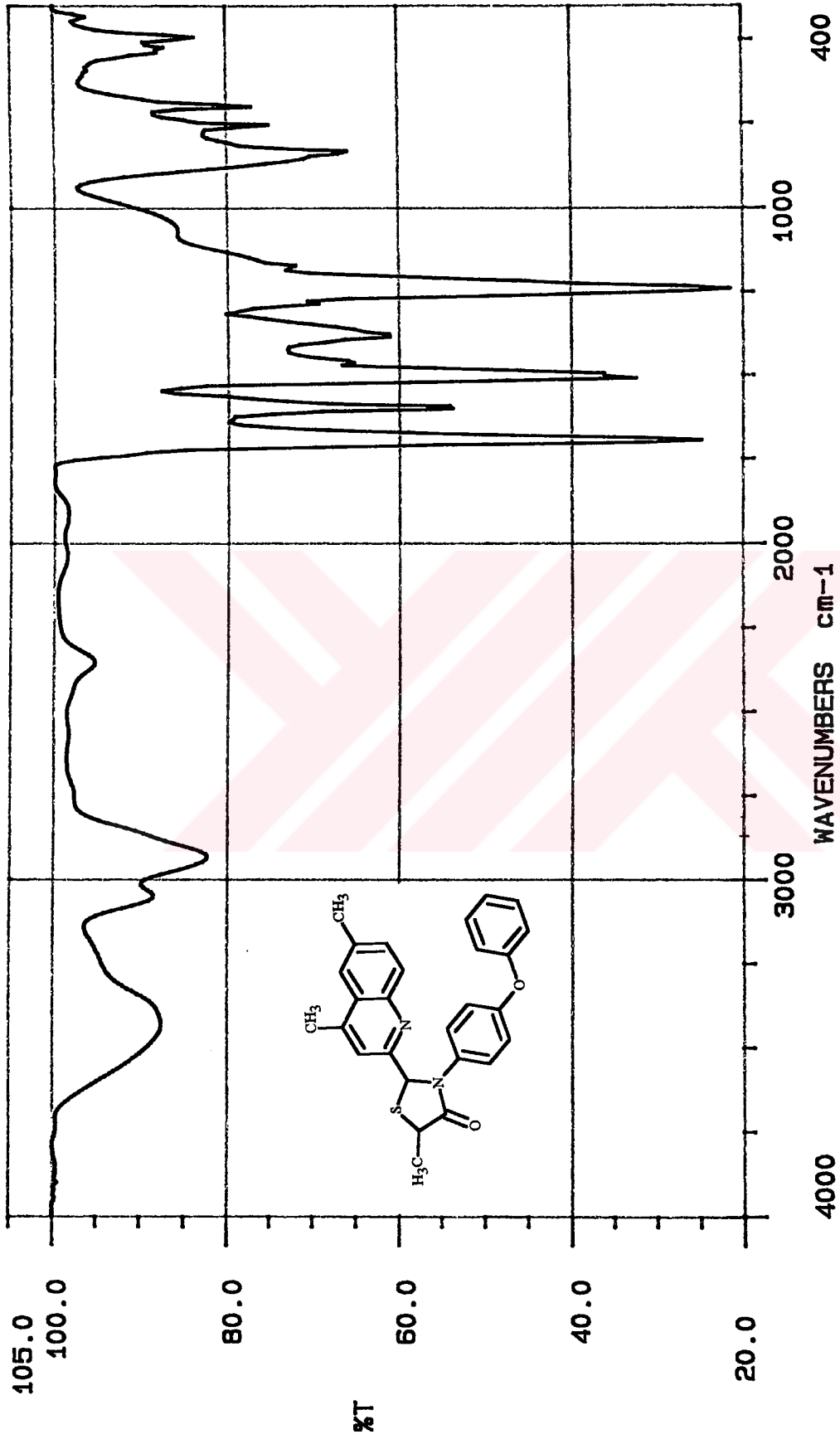
FTIR (KBr) : 3100–2980 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2980–2780 (alifatik, C–H gerilimi), 1695 (keton, C=O gerilimi), 1605, 1510 ve 1490 (heteroaromatik ve aromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1460 ve 1385 (metil, asimetric ve simetrik C–H eğilimleri), 1245 (Ar–O–Ar, asimetric C–O gerilimi), 1170 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 1040 (Ar–O–Ar, simetrik C–O gerilimi), 830 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri), 680(C–S gerilimi) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.67–1.70 (d, A, 5– CH_3 , 3H), 1.79–1.782 (d, B, 5– CH_3 , 3H), 2.55 (s, A ve B, 6– CH_3 , 6H), 2.63–2.65 (d, A ve B, 4– CH_3 , 6H), 4.10–4.21 (q, B, 5–H, 1H), 4.30–4.40 (q, A, 5–H, 1H), 6.07 (s, A, 2–H, 1H), 6.25 (s, B, 2–H, 1H), 6.76–7.92 (m, aromatik, 16H) ppm.

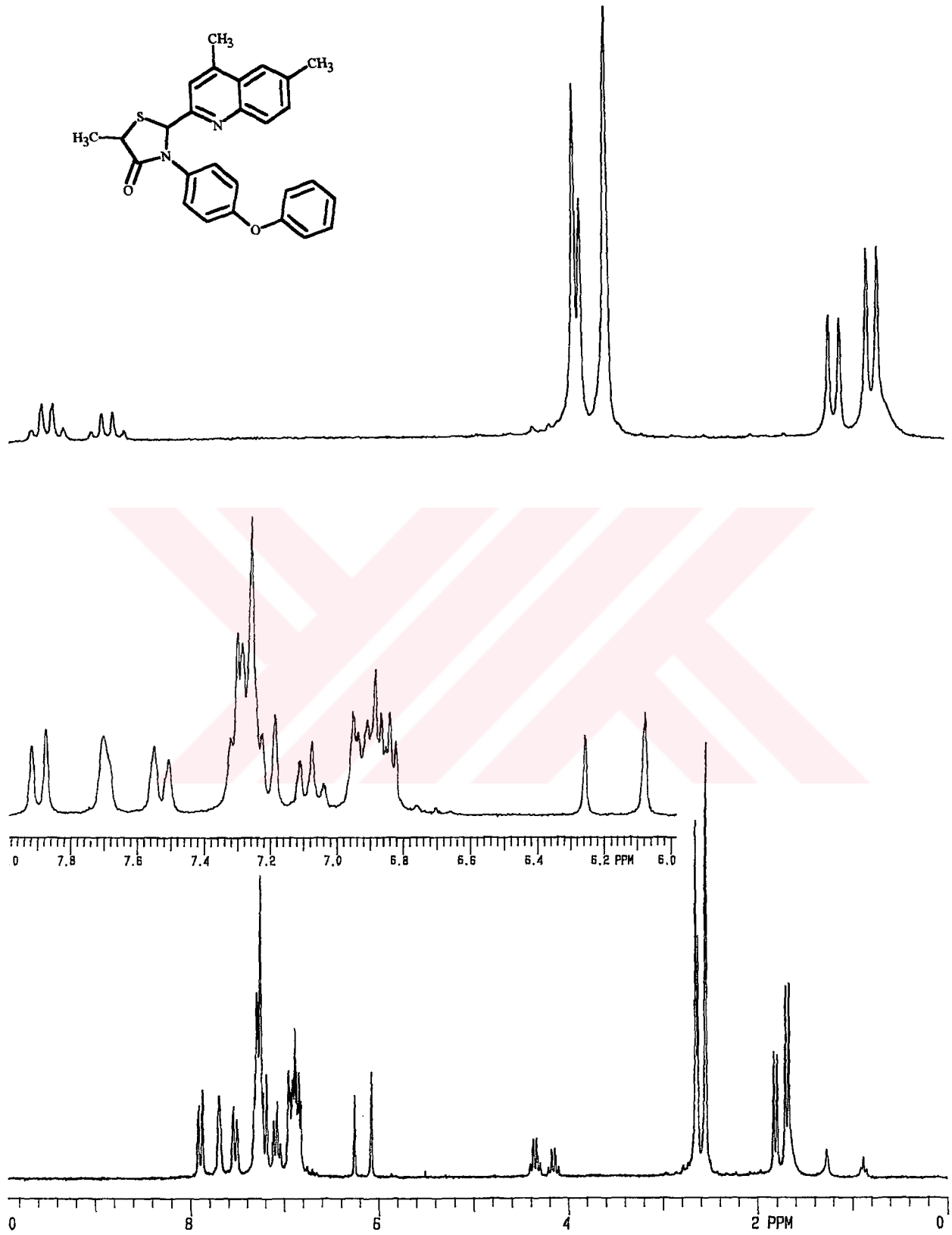
MS : m/z (bağlı şiddet) 441 ($M+1$, 43), 440 (M^+ , 79), 380 (25), 353 (100), 284 (13), 214 (25), 196 (23), 157 (16).



Şekil 6.43 Bileşik 9'un UV spektrumu

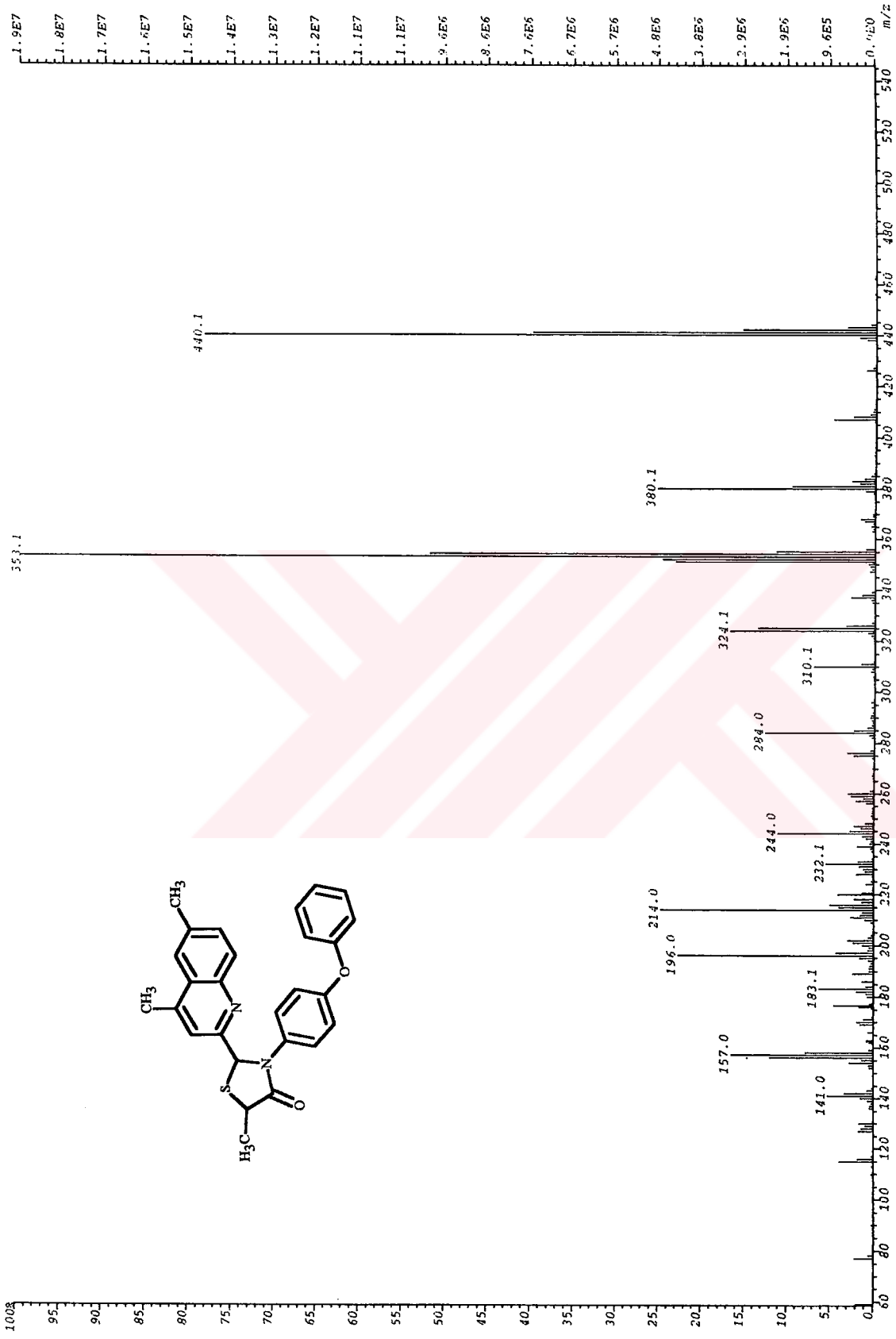


Şekil 6.44 Bileşik 9'un FTIR spektrumu



Şekil 6.45 Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu

File: AUG-SK-5 Ident: 8_9-1_3 Win 1000PEM Acq: 11-AUG-2000 10:52:54 +0:26 Cal: AUG-11
ZabSpec EI+ Magnet BpM: 353 Rpl: 19105792 TIC: 140201632 Flags: HALL



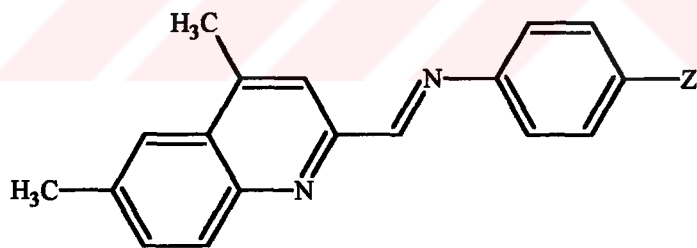
Şekil 6.46 Bileşik 9'un MS spektrumu

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda konjuge ve heteroatom içeren sistemler üzerine yapılmakta olan biyokimyasal ve farmasötik amaçlı araştırmalar, ilgiyi yoğun bir şekilde üzerlerine çekmektedir. Organik kimyanın en önemli sınıflarından birini oluşturan heterohalkalı sistemler ve bunların substitue türevleri, endüstriyel işlevlerinin yanı sıra tıp alanında da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

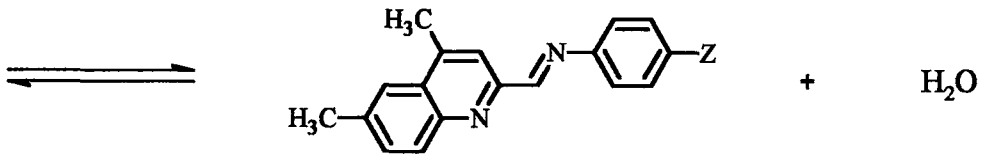
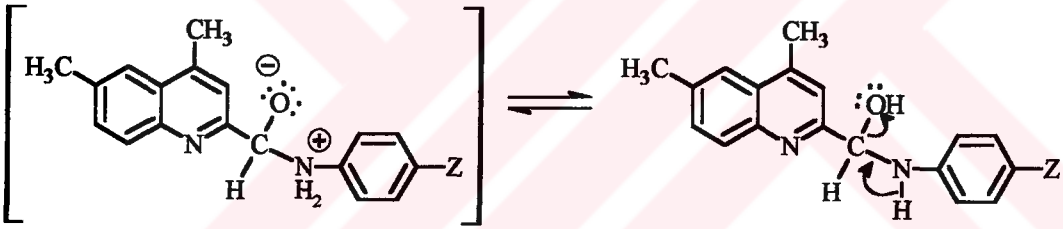
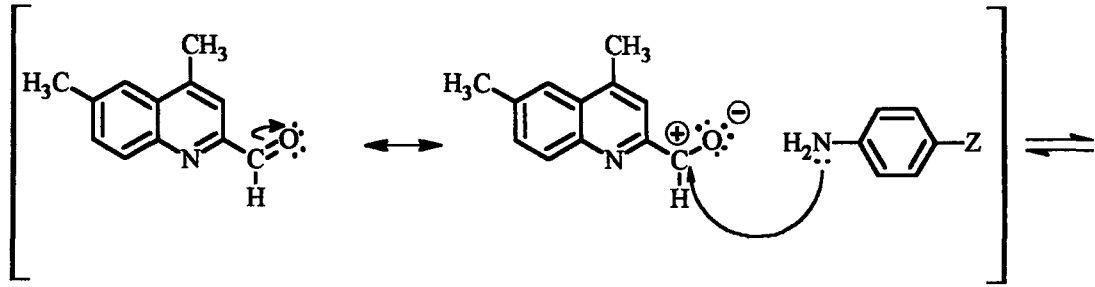
Bilindiği üzere heterohalkalı bileşikler, genellikle düz zincir yapısındaki maddelerin intramoleküler ya da intermoleküler halkalanma reaksiyonlarıyla meydana gelmektedir.

Literatür taramasını takiben yaptığımız incelemelerimizin sonucu olarak bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılmış olan bu araştırmada; ilk olarak 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehidin sentezi yapılmış ve bu aldehidin p-metoksianilin (p-anisidin), p-etoksianilin (p-fenetidin) ve p-fenoksianilin ile olan kondenzasyon reaksiyonlarından aşağıda gösterilen yeni metilidenanilin türevleri elde edilmiştir:



4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin substrat görevini üstlendiği sentezlerimizde nükleofil olarak kullanılan aromatik aminlerin nükleofilik gücünü, içerdikleri substituentler mezomerik ve indüktif etkilerle arttırmaktadırlar. Bu nedenle kondenzasyon reaksiyonlarında, substratın etkinliğini arttırmak için asid kullanılmasına gerek duyulmamıştır. Primer amin azotunun ortaklanmamış elektron çifti ile yapacağı nükleofilik

hücum için gerekli olan pozitif merkez, 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehidin karbonil grubundaki π elektronlarının oksijene kaymasıyla gözlenen mezomerik etki ile sağlanmaktadır. Nitekim bu etkiler metilidenanilinlerin oluşumu reaksiyonlarında gözlenmiş ve verim yükselmiştir:



Susuz etil alkollü ortamda yapılan kondenzasyon reaksiyonlarından elde edilen ürünlerin verimi % 64–84 arasında değişmektedir.

Kromatografik çalışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu gözlenilen ham ürünlerin yapıları, ultraviyole, infrared, nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi verilerinin kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmesiyle aydınlatılmıştır [44-53].

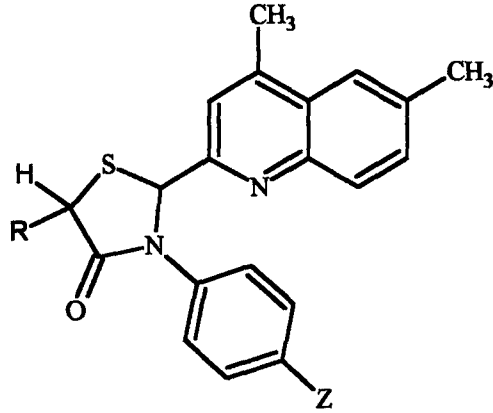
Elde edilen tüm metilidenanilinlerin infrared spektrumları (sayfa 88, 93 ve 98) incelendiğinde, heterohalkalı bileşikler için karakteristik olan konjuge C=C gerilimi titreşimleri $1610-1590\text{ cm}^{-1}$ ve C=N gerilimi titreşimleri $1510-1460\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenilmektedir. Reaksiyonlarımızda substrat olarak kullanılan 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehidin infrared spektrumunda (sayfa 82) konjugasyon nedeniyle hafifçe kaymış olarak 1705 cm^{-1} civarında gözlenen C=O gerilimi titreşimi ve -CHO grubuna ait 2825 cm^{-1} de beliren zayıf C-H gerilimi ile nükleofil olarak kullanılan primer aromatik aminlerin (sayfa 57, 61 ve 65) N-H geriliminden ileri gelen asimetrik ve simetrik salınım bandlarına ürünlerin infrared spektrumlarında rastlanılmaması kondenzasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

Yapıların aydınlatılmasının ikinci aşamasında, başlangıç maddeleri ile ürünlerin proton magnetik rezonans spektrumları karşılaştırılmıştır. 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin spektrumunda (sayfa 83) yaklaşık 10 ppm civarında beliren -CHO grubunun protonuna özgü singlet ile primer aminlerin spektrumlarında (sayfa 58 ve 62) 3.0 ile 4.0 ppm arasındaki bölgede gözlenen -NH₂ grubu protonlarına ait absorpsiyon bandlarına sentezlenen bileşiklerin spektrumlarında (sayfa 89, 94 ve 99) rastlanılamamış olması, metilidenanilinlerin yapılarını doğrulayan önemli birer kanıttır.

Diğer taraftan aromatik halkada yer alan alkil substituentlerinin metil ve metilenlerine ait yarımalar ile bölgelerin integrasyonu, sentezlenen bileşiklerin yapılarını ayrıntılı bir şekilde açıklamaktadır.

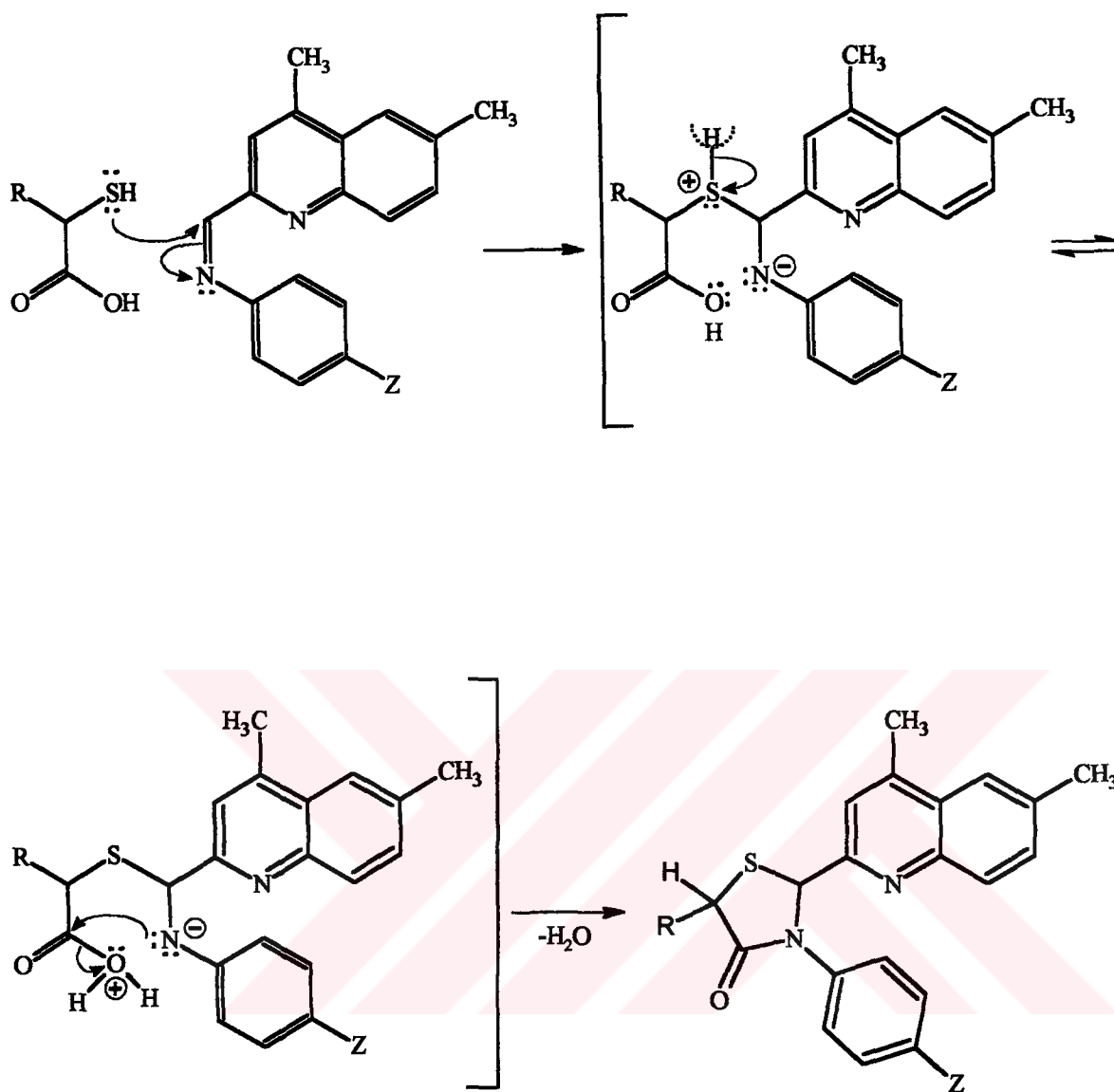
Tüm bu spektroskopik analiz sonuçlarını tamamlayıcı olması nedeniyle, sentezlenen metilidenanilinlerin UV spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlar (sayfa 87, 92 ve 97) incelendiğinde, bunların karbonil substratından daha yüksek dalga boyunda absorpsiyon yaptıkları görülmüştür. Diğer taraftan 256-258, 304-309 ve 345-360 nm bölgelerinde ortaya çıkan bandlar kaynak verilerle uyum sağlamaktadır.

Araştırmanın esasını oluşturan üçüncü aşamada ise; sentezlenmiş olan metilidenanilinler tiyoglikolik ve tiyolaktik asid gibi merkaptalkanoik asidlerle intermoleküler halkalanma reaksiyonuna uğratılmış ve bazı hetaril-, aril- ve metil-substitue tiyazolidin bileşikleri elde edilmiştir:



4	R= H	Z= OCH ₃	6	R= H	Z= OCH ₂ CH ₃	8	R= H	Z= O- 
5	R= CH ₃	Z= OCH ₃	7	R= CH ₃	Z= OCH ₂ CH ₃	9	R= CH ₃	Z= O- 

Bu reaksiyonlarda, reaktif görevini üstlenen merkaptalkanoik asid molekülündeki -SH grubunun substratta bulunan C=N- bağına nükleofilik hücumu sonucunda bir ara ürün meydana gelecektir. Başlangıçta sp²- hibridli olan imin karbonunun sp³- hibridli hale geçtiği bu ara üründen su molekülünün ayrılmasıyla halka kapanması gerçekleşecektir. Doğal olarak en yüksek potansiyel enerjiyi içeren ara ürünün oluşumu, reaksiyonun hız tayin basamağı olup yavaş ilerlemekte ve bunu takiben reaksiyon, ürünleri vermek üzere hızla tamamlanmaktadır:



Yapmış olduğumuz çalışmada, kullanılan maddelerin yapılarına, kimyasal ve fiziksel özelliklerine bağlı olarak reaksiyon hızlarında farklılıklar gözlenmiştir. Nitekim, susuz benzenli ortamda yapılan halka kapanması reaksiyonlarından elde edilen tüm ürünlerin verimi %55–78 arasında değişmektedir.

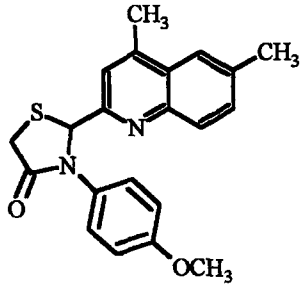
Ham ürünlerin başlangıç maddelerini içermediği ve saf bileşikler olduğu bir ön bilgi ile anlaşıldıktan sonra yapılarının ultraviyole, infrared, nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılması aşamasına geçilmiştir. Elde edilen sonuçlar kaynaklarda belirtilen verilerle de desteklenmektedir [44–53].

Sentezlenen tiyazolidinonların infrared spektrumları (sayfa 104, 110, 115, 122, 128 ve 134) incelendiğinde, aromatik $=C-H$ gerilimi ile substitue halka düzlem dışı $=C-H$ eğilim salınımlarının yanı sıra azot içeren heterohalkalı bileşikler için karakteristik olan $C=C$ ve $C=N$ gerilimleri ve kinolin halkasında bulunan metil gruplarının $C-H$ gerilimi titreşimleri kendileri için belirgin olan bölgelerde gözlenilmektedir. Ayrıca 4-tiyazolidinonlar için son derece karakteristik olan $C=O$ gerilimi $1700-1695\text{ cm}^{-1}$ civarında yani beklenen alanda görülmektedir.

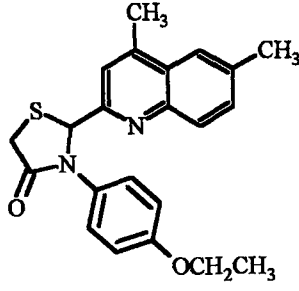
Substrat olarak kullanılan metilidenanilinlerin spektrumlarında $1630-1600\text{ cm}^{-1}$ de gözlenen $C=N-$ bandlarının ve reaktif olarak kullanılan merkaptalkanoik asitlerin spektrumlarında (sayfa 68 ve 71) $3125-2500\text{ cm}^{-1}$ de gözlenen karboksilli asid grubuna ait yaygın $-OH$ bandının ürünlerin IR spektrumlarında kaybolmuş olması kondenzasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

Ürünlerin yapılarının kaynak verilerle karşılaştırmalı olarak aydınlatılmasının ikinci aşamasında, bileşiklerin proton nükleer magnetik rezonans spektrumları kloroform-D de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır.

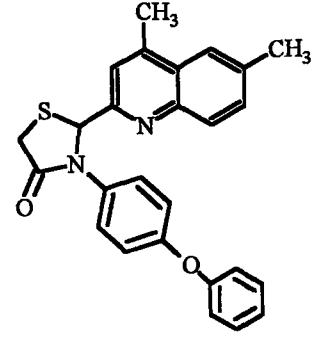
Tiyoglikolik asid kullanılarak elde edilen 4, 6, 8 nolu bileşiklerin spektrumları (sayfa 105, 116 ve 129) incelendiğinde $3.80-4.17\text{ ppm}$ arasında ve integrasyonu bir CH_2 grubuna karşı gelen bir dörtlü görülmektedir ki bu da AB sistemindeki protonlardan ileri gelmektedir:



4

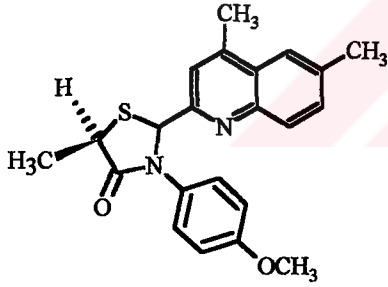


6

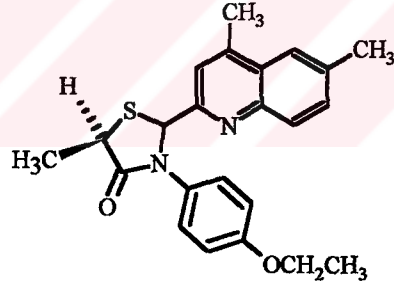


8

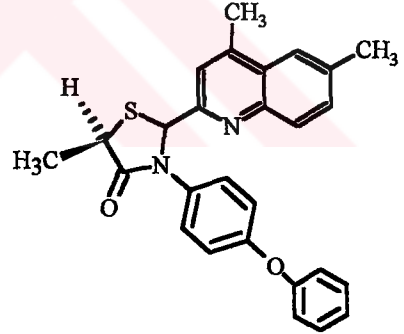
Tiyolaktik asid kullanıldığında oluşan 5, 7, 9 nolu bileşiklerin spektrumlarında (sayfa 111, 123, 135) ise 5-konumundaki karbon atomunun kiral olması nedeniyle her bileşik için iki izomer yapı karşımıza çıkmaktadır. TLC ile yapılan kontrollerde her iki izomerin R_f değerlerinin üst üste çıktığı görülmüş ve izomer bileşikler birbirinden ayırmak mümkün olamamıştır:



5



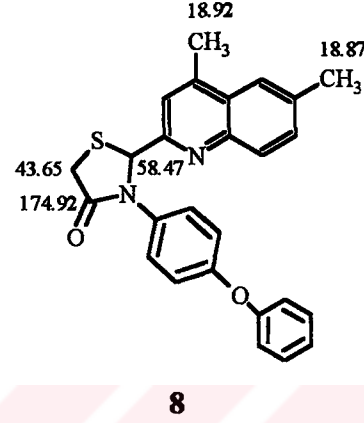
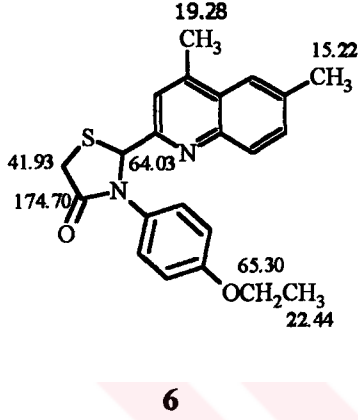
7



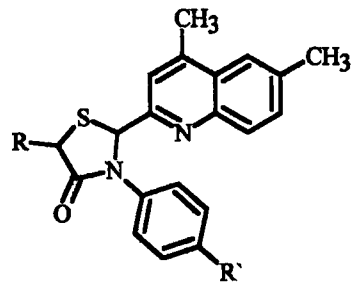
9

Her bir spektrumda yaklaşık 1.64–1.82 ppm de gözlenen ikili pik, kiral karbon atomuna bağlı metil grubundan ileri gelmektedir. Diğer taraftan 4.10–4.40 ppm de yer alan ve karbonil karbonuna α -konumunda olması nedeniyle aşağı alana kayan ve tek protondan meydana gelen dörtlü de halka kapanmasının oluştuğunun kanıtıdır.

6 ve 8 nolu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları (sayfa 117 ve 130) kloroform-D'de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. Bu spektrumlarda ortaya çıkan $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}$ ve kuarterner karbon atomlarına ait kimyasal kaymaların kaynaklarda belirtilen genel değerlerle uyum sağladığı görülmektedir:



Belirlenen bu yapılar kesinlik kazandırmak amacıyla elde edilen maddelerin kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. 4, 6, 7 ve 9 nolu bileşiklerin MS spektrumları (sayfa 106, 118, 124 ve 136) incelendiğinde, elektron çarpması sonucu oluşan piklerden sağlanan m/z oranları sırasıyla 364, 378, 392 ve 440 olup bu değerler sentezlenen maddelerin molekül ağırlıklarını belirlemektedir. Gerek bu moleküler pikler ve gerekse bunların kaynaklarca da desteklenen fragmentasyonu bileşiklerin önerilen yapılarını doğrulamaktadır:

**Bileşik 4**

R = H

R' = OCH₃

m/z : 364

Bileşik 6

R = H

R' = OCH₂CH₃

m/z : 378

Bileşik 7R = CH₃R' = OCH₂CH₃

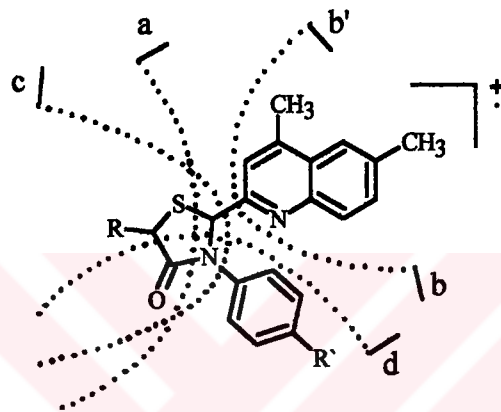
m/z : 392

Bileşik 9R = CH₃

R' = OPh

m/z : 440

+ e - 2e

**BİLEŞİK :****4****6****7****9****a**

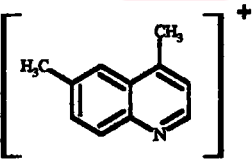
m/z

291

305

305

353

**b**

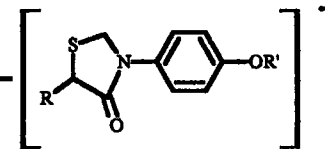
m/z

208

222

236

284

**b'**

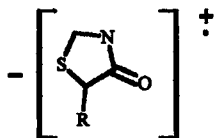
m/z

157

157

156

157

**c**

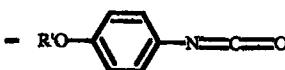
m/z

263

276

276

324

**d**

m/z

214

214

-

-

Her ne kadar sentezlenen yeni bileşiklerin yapılarının belirlenebilmesi için sadece ultraviyole spektrumlarından yararlanılması düşünülemezse de, bu spektrumlar IR, NMR ve MS spektrumlarıyla kanıtlanan yapıları desteklemektedirler. Gerçekten de, tüm 4-tiyazolidinonların ultraviyole spektrumları (sayfa 103, 109, 114, 121, 127 ve 133) incelendiğinde, bileşiklerin yapılarında bulunan kromofor gruplar nedeniyle $\pi-\pi^*$ ve $n-\pi^*$ geçişlerinin bir kombinasyonu olan bandlar 247.0–250.0 nm ile 323.0–326.0 nm arasında gözlenilmektedir. Bu absorpsiyonlar kaynaklarca belirtilen bölgelerde ortaya çıkmış konjugatif bir dizilişin yanı sıra heteroaromatik sistemlerin varlığını da desteklemektedir.



KAYNAKLAR

- (1) Sandler, S. R. and Karo, W., "Organic Functional Group Preparations", Academic Press, San Diego, 1986.
- (2) Layer, R.W., "The Chemistry of Imines", *Chem. Rev.*, **68**, 489-510 (1963).
- (3) Reeves, R.L., "The Chemistry of the Carbonyl Group", S. Patai, Interscience Publishers, London, 1966, p.600-2.
- (4) Smith, P.A.S., "Open-Chain Nitrogen Compounds", Vol. 2, W.A. Benjamin, Inc., New York, 1965, a) p.119-173, b) p.291-336.
- (5) O'leary, M.H., "Contemporary Organic Chemistry", Mc Graw-Hill, New York, 1976, p. 182.
- (6) Schiff, H., *Ann. Chem.*, **55**, 112, 131-32 (1864).
- (7) Sollenberger, P.Y. and Martin, R.B., "The Chemistry of the Amino Group", S. Patai, Interscience Publishers, London, 1970, p.350-64.
- (8) Potapow, V.M., "Stereochemistry", MIR Publishers, Moscow, 1979, p.549-58.
- (9) Buxton, S.R. and Roberts, S.M., Organic Stereochemistry", Longman Group Ltd., Singapore, 1998, p.70.
- (10) Royals, E.E., "Advanced Organic Chemistry", Prentice-Hall, Inc., USA, 1959, p.648-50.
- (11) Cook, A.G. and Fields, E.K., *J. Org. Chem.*, **27**, 1056 (1959).
- (12) Sammes, P.G., *Chem. Rev.*, **76**, 113-55 (1976).
- (13) Hilgetag, G. and Martini, A., "Preparative Organic Chemistry", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1972.
- (14) Brown, F.C., *Chem. Rev.*, **61**, 463-521 (1961).
- (15) Fletcher, J.H., Dermer, O.C. and Fox, O.B., "Nomenclature of Organic Compounds", American Chemical Society, Washington, 1974.
- (16) Brown, F.C., Bradsher, C.K., Moser, B.F. and Forrester, S., *J. Org. Chem.*, **24**, 1056, (1959).
- (17) Newkome, G.R. and Nayak, A., *Advances in Heterocyclic Chem.*, **25**, 83-112 (1979).
- (18) Rabjohn, N., "Organic Reactions", **24**, 261 (1976).
- (19) Paulmier, C., "Selenium Reagents and Intermediates in Organic Chemistry", Pergamon Press, 1986, p.353.
- (20) Paderes, G.D. and Jorgensen, W.L., *J. Org. Chem.*, **54**, 2073 (1989).
- (21) Watkins, G.R. and Clark, C.W., *Chem. Rev.*, **36**, 235-289 (1945).

- (22) Elderfield, R.C., "Heterocyclic Compounds", Chap. 1, Vol. 4, John Wiley and Sons Inc., New York, 1953.
- (23) Jerchel, D., Heider, J. And Wagner, H., *Ann. Chem.*, **613**, 1153 (1958).
- (24) Achremowicz, L., *Synthetic Communications*, **26(9)**, 1681 (1996).
- (25) Badger, G.M., *J. Chem. Soc.*, 764 (1947).
- (26) Jerchel, D., Baue, E. und Hippchen, H., *Chem. Ber.*, **88**, 156 (1955).
- (27) Best, P.A., Littler, J.S. and Waters, W.A., *J. Chem. Soc.*, 822 (1962).
- (28) Kaplan, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2654 (1941).
- (29) Seyhan, M. and Fernelius, W.C., *J. Org. Chem.*, **22**, 217 (1957).
- (30) Seyhan, M., *Chem. Ber.*, **90**, 1387 (1957).
- (31) Şırlağancı, M., "Doktora Tezi", Yıldız Teknik Üniversitesi, 1993.
- (32) "The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drug and Biologicals", 12th Ed., Merck and Co., Inc., Whitehouse Station, NJ., 1996.
- (33) "Chemicals for Synthesis Manual 94-96", Merck-Schuehardt, Hohenbrunn, 1994.
- (34) Pouchert, C.J., "The Aldrich Library of IR", 2nd Ed., Aldrich Chemical Company, Inc., USA, 1975.
- (35) Bhacca, N.S., Johnson, L.F. and Shoolery, "High Resolution NMR Spectra Catalog", Analytical Instrument Division of Varian Copyright Varian Associates, 1962.
- (36) CRC "Handbook of Chemistry and Physics", 58th Ed., CRC Press., Inc., 1978.
- (37) "Fluka, Riedel-de Haen Laborchemikalien und analytische Reagenzien 1999-2000", Fluka Chemie AG, Deutschland, 1999.
- (38) Pouchert, C.J., "The Aldrich Library of NMR", 2nd Ed., Aldrich Chemical Company, Inc., USA, 1983.
- (39) Kirk-Othmer, "Encyclopedia of Chemical Technology", 3rd Ed., Vol. 12, John Wiley and Sons Inc., 1980, p.749,767.
- (40) Riley, H.A. and Gray, A.R., "Organic Synthesis", Coll. Vol. II, 509 (1943).
- (41) Blatt, A.H., "Organic Synthesis", Coll. Vol. II, John and Wiley and Sons Inc., 12th Ed., NY, 510 (1966).
- (42) Erdik, E., Obalı, M., Yüksekışık, N., Öktemer, A., Pekel, T. ve İhsanoğlu, E., "Denel Organik Kimya", Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, Yayın No. 145, Ankara, 1987.
- (43) Furniss, B.S., Hannaford, A.J., Smith, P.W.G. and Tatchell, A.R., "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th Ed., Longmann Group Ltd., London, 1996, p.864.

- (44) Pavia, D.L., Lampman, G.M. and Kriz Jr., G.S., "Introduction to Spectroscopy", W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1979.
- (45) Erdik, E., "Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler", Gazi Büro Kitabevi, Ankara, 1993.
- (46) Parikh, V.M., "Absorption Spectroscopy of Organic Molecules", Addison-Wesley Publishing Company, Inc., California, 1974.
- (47) Dyke, S.F., Floyd, A.J., Sainbury, M. and Theobald, R.S., "Organic Spectroscopy, An Introduction", 2th Ed., Longman Group Limited, London, 1978.
- (48) Silverstein, R.M., Bassler, G.C. and Morrill, T.C., "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 4th Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1981.
- (49) Mc Lafferty, F.W., "Interpretation of Mass Spectra", W.A. Benjamin Inc., New York, 1980.
- (50) Porter, Q.N. and Baldas, J., "Mass Spectra of Heterocyclic Compounds", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1971.
- (51) Colthup, N.B., Daly, L.H. and Wiberley, S.E., "Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy", Academic Press, New York, 1975.
- (52) Balcı, M., "Nükleer Magnetik Rezonans", Tur Yayın Ltd. Şti., İstanbul, 1986.
- (53) Kemp, W., "Qualitative Organic Analysis Spectrochemical Techniques", Mc Graw-Hill Book Company Ltd., UK., 1986.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi : 08.12.1977

Doğum yeri : Üsküdar/İSTANBUL

Lise : 1991-1994 Kadıköy İntaş Lisesi

Lisans : 1994-1995 Trakya Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü

1995-1998 Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü (yatay geçiş)

Yüksek lisans : 1998-2001 Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı,
Organik Kimya Programı

Çalıştığı kurum : 1998-Devam ediyor Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü,
Organik Kimya Anabilim
Dalı, Araştırma Görevlisi