

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof.Dr.Nedime Ergenç

60958

I-(α,α -DİFENİL- α -HİDROKSİASETİL)-4-SÜBSTİTÜE
TİYOSEMİKARBAZİTLER İLE BUNLARDAN TÜREYEN
1,2,4-TRİAZOLİN-5-TİONLARIN SENTEZİ VE
SPEKTROSKOPİK VERİLERİ

(DOKTORA TEZİ)

60958

Ecz.Eser İlhan

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul - 1988

Bu çalışmanın her adımında gösterdiği ilgi ve yardımlarından dolayı sayın hocam **Prof.Dr.Nedime Ergenç**'e teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Spektrumların alınmasındaki yadsınamaz desteğinden ötürü **Doç.Dr.Servet Byktimkin**'e ve çizimlerdeki özverili yardımlarını unutamayacağım, başta **Ecz.Nilgün Olgun** olmak üzere tüm Bilim Dalı arkadaşlarıma da içtenlikle teşekkür ederim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1- KULLANILAN İLKEL MADDELER	3
1.1- Metil benzilat	3
1.2- Benzilik asit hidrazidi	4
1.3- Etil isotiyosiyanat	5
1.4- Butil isotiyosiyanat	6
1.5- Allil isotiyosiyanat	7
1.6- Fenetil isotiyosiyanat	8
1.7- Sikloheksil isotiyosiyanat	9
1.8- Fenil isotiyosiyanat	9
1.9- p-Klorofenil isotiyosiyanat	10
1.10- p-Bromofenil isotiyosiyanat	11
2- 1,4-DİSÜBSTİTÜETİYOSEMİKARBAZİTLER	12
3- 4-SÜBSTİTÜE-1,2,4-TRIAZOLİN-5-TİONLAR	18
DENEYSEL BÖLÜM	35
1- ARAÇ VE GEREÇLER	35
1.1- Kullanılan kimyasal maddeler	35
1.2- Kullanılan elektronik aygıtlar	35
2- KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR	36
3- YÖNTEMLER	37
3.1- 1,4-Disübstütüetiyosemikarbazitlerin genel elde ediliş yöntemi	37
3.2- 4-Sübstitüe-1,2,4-triazolin-5-tionların genel elde ediliş yöntemi	37
3.3- Asit Hidroliz (Madde I, VI , VIII)	37
3.4- Hidrazinoliz (Madde VI-VII)	38
3.5- Asetilleme (Madde I, X)	38
3.6- 1,2,4-Triazolin-5-tionlarda desülfürizasyon (Madde X)	38
4- 1,4-DİSÜBSTİTÜETİYOSEMİKARBAZİTLER VE ÖZELLİKLERİ	39
4.1- 1-(α,α -difenil- α -hidroksi)-asetil-3-tiyo-4-etil-tiyosemikarbazid (Madde I)	39

	<u>Sayfa</u>
4.2- 1-(α,α -difenil- α -hidroksi)-asetil-3-tiyo-4-butil semikarbazid (Madde II)	43
4.3- 1-(α,α -difenil- α -hidroksi)-asetil-3-tiyo-4-allil semikarbazid (Madde III)	47
4.4- 1-(α,α -difenil- α -hidroksi)-asetil-3-tiyo-4-fenetil- semikarbazid (Madde IV)	50
4.5- 1-(α,α -difenil- α -hidroksi)-asetil-3-tiyo-4-sikloheksil semikarbazid (Madde V)	54
4.6- 1-(α,α -difenil- α -hidroksi)-asetil-3-tiyo-4-fenil semikarbazid (Madde VI)	58
4.7- 1-(α,α -difenil- α -hidroksi)-asetil-3-tiyo-4-p-klorofenil semikarbazid (Madde VII)	62
4.8- 1-(α,α -difenil- α -hidroksi)-asetil-3-tiyo-4-p-bromofenil semikarbazid (Madde VIII)	65
5- 1,2,4-TRIAZOLİN-5-TİONLAR VE ÖZELLİKLERİ	69
5.1- 3-(α,α -difenil- α -hidroksi)metil-4-etil- triazolin-5-tion (Madde IX)	69
5.2- 3-(α,α -difenil- α -hidroksi)metil-4-butil- triazolin-5-tion (Madde X)	72
5.3- 3-(α,α -difenil- α -hidroksi)metil-4-allil- triazolin-5-tion (Madde XI)	76
5.4- 3-(α,α -difenil- α -hidroksi)metil-4-fenetil- triazolin-5-tion (Madde XII)	80
5.5- 3-(α,α -difenil- α -hidroksi)metil-4-fenil triazolin-5-tion (Madde XIII)	83
5.6- 3-(α,α -difenil- α -hidroksi)metil-4-p-klorofenil- triazolin-5-tion (Madde XIV)	87
5.7- 3-(α,α -difenil- α -hidroksi)metil-4-p-bromofenil- triazolin-5-tion (Madde XV)	90
KURAMSAL BÖLÜM	95
1- 1-(α,α -DİFENİL- α -HİDROKSİ)-ASETİL-3-TİYO-4-SÜBSTİTÜE SEMİKARBAZİTLER (MADDE I-VIII)	95
2- 3-(α,α -DİFENİL- α -HİDROKSİ)METİL- α -ALKİL/ARİL 1,2,4-TRIAZOLİN-5-TİONLAR (MADDE IX-XV)	156
SONUÇ	200
ÖZET	202
ZUSAMMENFASSUNG	206
KAYNAKLAR	210

GİRİŞ VE AMAÇ

1,4-Disübstitüetiyosemikarbazitler 1894 yılından bu yana kimya literatüründe yer almakta(1) ve bunların yapılarında sübstitüent olarak alkil, aril, açil/aroil gibi gruplar bulunmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak yaptığımız incelemede sübstitüent olarak difenilhidroksiasetil artığı taşıyan disübstitüe tiyosemikarbazitlerin literatürde bulunmadığını saptamak, bizi 1-(α , α -difenil- α -hidroksi)asetil-3-tiyo-4-sübstitüesemikarbazit yapısındaki yeni bileşikleri (8 madde) kimya literatürüne katmaya yöneltmiştir, öte yandan özellikle son yıllarda yapılan ve bu bileşikleri spazmolitik (2,3-5), antifungal(6,7), tüberkülostatik(8) vb etki yönünden inceleyen çalışmalarla tütün mozaik virüsüne karşı aktivitesinin(9) araştırıldığını gösteren yayınlar da bu konudaki çalışma isteğimizi güçlendirmiştir.

Bu tez çalışmasında 1,4-disübstitüetiyosemikarbazitlere seçmemizin aynı derecede önemli bir nedeni de bu yapılardan yararlanarak sübstitüe triazol'leri elde etme olanağı vermeleri olmuştur. Triazoller, totomerik yapıları nedeniyle kimyasal bakımdan olduğu kadar, pekçok farmakolojik etki yönünden aktiviteye sahip bulunmaları nedeniyle de ilginç maddeler olarak ele alınmakta ve Karow'lar(10) tarafından yapılan bir çalışmada değişik etkileri arasında antimikrobial, virostatik, sitostatik, antienflamatuar gibi aktivitelerinin bulunduğu, ayrıca merkezi sinir sistemi üzerinde de etkilerinin olduğu belirtilmekte, bununla beraber bu yapıları taşı-

yan ve farmakopelere girmiş olan ilaç maddelerinin sayısının çok fazla olmadığı ifade edilmektedir. Triazollerin etkileri ile ilgili olarak literatürde yer alan çalışmalarda histamin analoğu(11), diüretik(12), analjezik ve antienflamatuar(13), antienflamatuar(14-16), merkezi sinir sistemi depresanı(17), antikonvulsan(4), pestisid(18), antimikrobial(19-21), antihelmentik(22) ve antifungal(6) gibi çok değişik aktivitelerden söz edilmektedir.

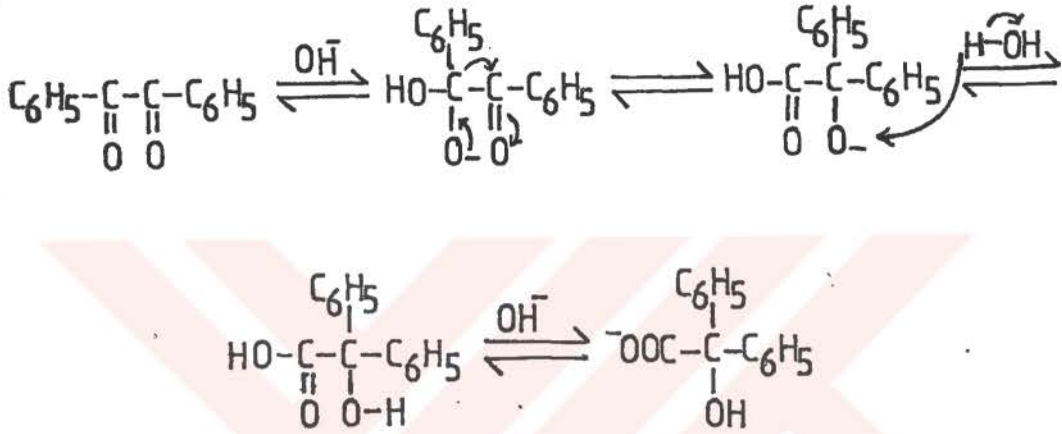
Bu çalışmada 1-(α,α -difenil- α -hidroksi)asetil-3-tiyo-4-sübstitüesemikarbazilerden hareketle 3-(α,α -difenil- α -hidroksi)metil-4-sübstitüe-1,2,4-triazolin-5-tion yapısında 7 yeni madde hazırlanmış, bunlardan özellikle bitkiler üzerinde antifungal etki araştırılması yaptırılmış ve Sittingbourne Kimya Araştırma Merkezine aktivite saptanması için gönderilmiş olanlardan sonucu bize bildirilen Madde IX'un aktif olduğu saptanmıştır. Öte yandan I-XV maddelerinin S.aureus ve E. coli gibi bakteri suşlarına karşı etkinlikler de söz konusu olduğundan, bu maddelerin Fakültemiz Mikrobiyoloji birimi ile işbirliğine gidilerek, etkileri araştırılmaya başlanmış, sonuçların bu tez dışında ayrı bir yayın olarak değerlendirilmesi düşünülmüştür.

Gerek disübstitüetiyosemikarbazitler, gerekse sübsti-tüe triazollerde elemanter analiz sonuçları ile spektroskopik verilerin Fakültemiz olanakları ile sağlanamadığını ve değişik yurtdışı kaynaklardan yardım istemek durumunda kalındığını, burada belirtmek isteriz.

1. KULLANILAN İLKEL MADDELER

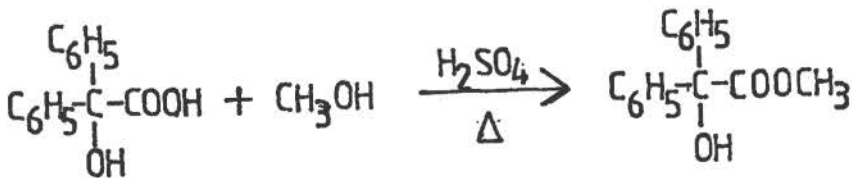
1.1- METİL BENZİLAT

Benzilik asidin metilesteridir. Benzilik asit, bir α -diketon olan benzilin çevrilme reaksiyonu sonucunda oluşur:

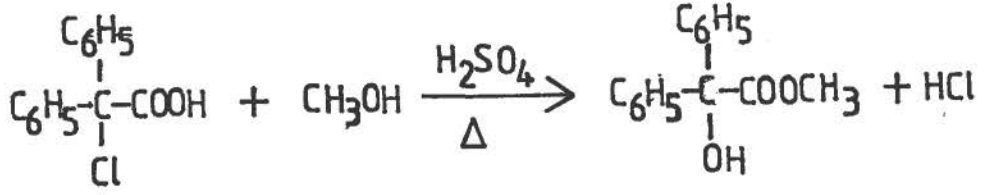


Reaksiyon ürünü, benzilik asit alkali tuzu şeklinde olduğundan, son evrede asitlerle muamele edilerek serbest benzilik aside dönüştürülmesi gerekir(23). Benzilik asidin derişik H_2SO_4 beraberliğinde absölü metanol ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ve esterleşmeyen metanolün distillenerek ortamdan uzaklaştırılmasıyla da metilbenzilat elde edilir.

Reaksiyon karışımı, çözünmüş durumda bulunan metilbenzilatı katılaştırmak için 3 hacim su ile seyreltilir ve soğumaya bırakılır; elde edilen katı madde etanolden billurlandırılarak temizlenir, e.d. 73°C (24).



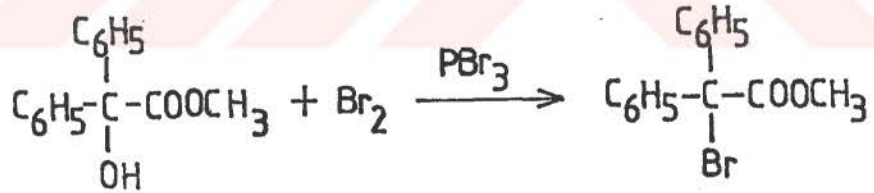
Metilbenzilat, klordifenilasetik asidin sülfürik asit içinde metanolle ısıtılmasıyla da hazırlanabilir(25).



Monoklin ve triklin olmak üzere iki kristal şekli vardır. Anilinle 140-150°C'ye ısıtıldığında ya da alçak basınçta distillendiğinde monoklin form tamamen triklin forma dönüşür(26).

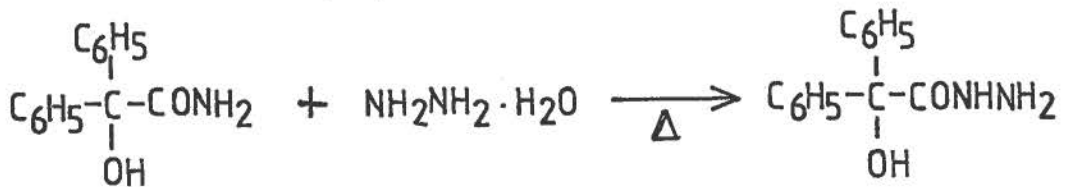
Glasyal asetik asit-derişik sülfürik asid karışımında (1/1) renksiz olarak çözünür; fakat glasyal asetik asitteki çözeltisine derişik sülfürik asit ilave edildiğinde çözeltinin rengi kırmızıya döner.

Fosfor tribromür beraberliğinde bromla muamele edildiğinde difenilbromasetik asit metil esteri oluşur(27):

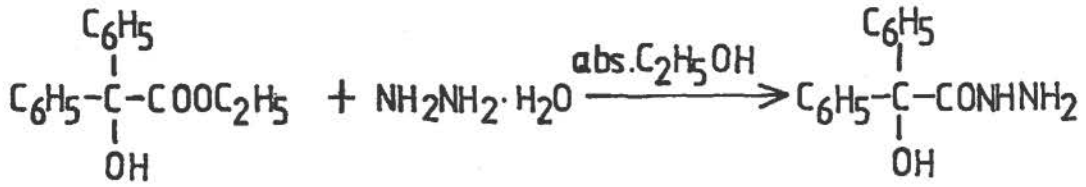


1.2- BENZİLİKASİT HİDRAZİDİ

Benzilik asit hidrazidi, benzilik asit amidinin hidrazin hidratla ısıtılması(28)



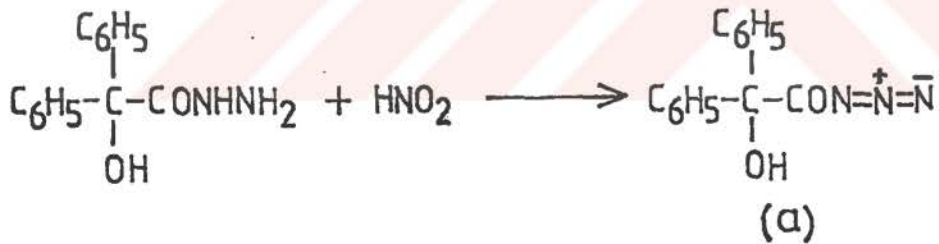
ya da etil benzilatın hidrazin hidratla kaynar absolü etanol içinde reaksiyona sokulması suretiyle hazırlanır:



Seyreltik etanolden iğneler halinde billurlanır, e.d.168-9°C.

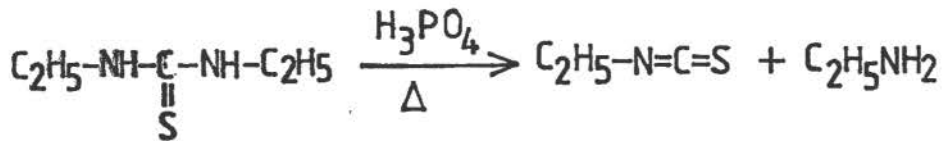
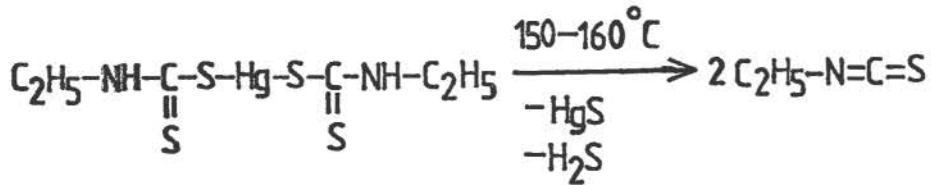
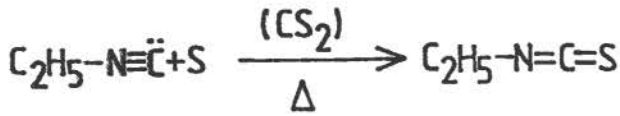
Sıcak etanol ve benzende kolay, suda güç, eterde çok güç çözünür; petrol eterinde çözünmez. Erime noktasının birkaç derece üzerinde parçalanır(29).

Benzilik asit hidrazidi, diğer asit hidrazitleri gibi, serbest halde iken bazik reaksiyon gösteren ve redüktör özelliği olan bir maddedir; amonyaklı gümüş nitrattan gümüşü, Fehling çözeltisinden bakır-I-oksit'i açığa çıkarır. Nitröz asitle etkileştiğinde asit azidi (a) verir(30):

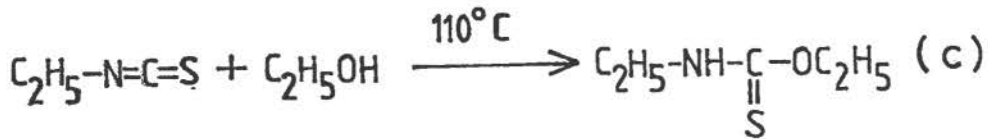


1.3- ETİL İSOTİYOSİYANAT

Etilisonitrilin, $\text{C}_2\text{H}_5-\text{N}\equiv\text{C}$, karbon sülfür içinde kükürt ile 110-120°C'ye ısıtılmasıyla; N-etilditiyokarbamik asit tuzunun, $(\text{C}_2\text{H}_5\text{NHCSS})_2\text{H}_8$, 150-160°C'ye ısıtılmasıyla ya da N,N'-dietiltiyüörenin, $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NHC}_2\text{H}_5$, susuz fosforik asit ile distilasyonu suretiyle elde edilebilir. Renksiz, suyla karışmayan, keskin kokulu, göz yaşartıcı ve vesikan bir sıvıdır. Su ile 200°C'ye, sülfürik asit ile 100°C'ye ısıtıldığında parçalanarak etilamin, CO_2 ve H_2S verir. Nitrik asit de aynı şekilde etilamin kopmasına neden olur, bu arada kükürdün yükseltgenmesiyle de sülfürik asit oluşur.



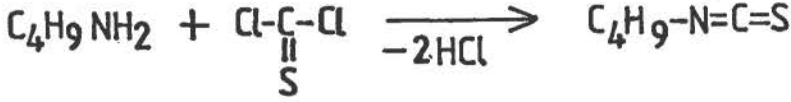
Etilisotiyosiyanat amonyakla N-etiltiyoüre (a), etilaminle N,N'-dietiltiyoüre (b) verir; etanolle 110°C de etil N-etiltiyokarbamat oluşturur (c) (31):



1.4- BUTİL İSOTİYOSİYANAT

Cochlearia officinalis adlı bitkinin yaprak ve tohumlarında glikozit şeklinde bulunur.

Sentetik olarak, n-butilamin ve CS₂ den oluşan ürünün merkürü klorür ile etkileştirilmesi(32) ya da butilamin-su karışımının kloroformlu ortamda tiofosgen ile reaksiyonundan elde edilebilmekte ise de(33),



bu reaksiyonlarda verimin çok yüksek olmaması nedeniyle, kurutulmuş *C.officinalis* bitkisinden elde etmek daha ekonomik olmaktadır.

1.5- ALLİL İSOTİYOSİYANAT

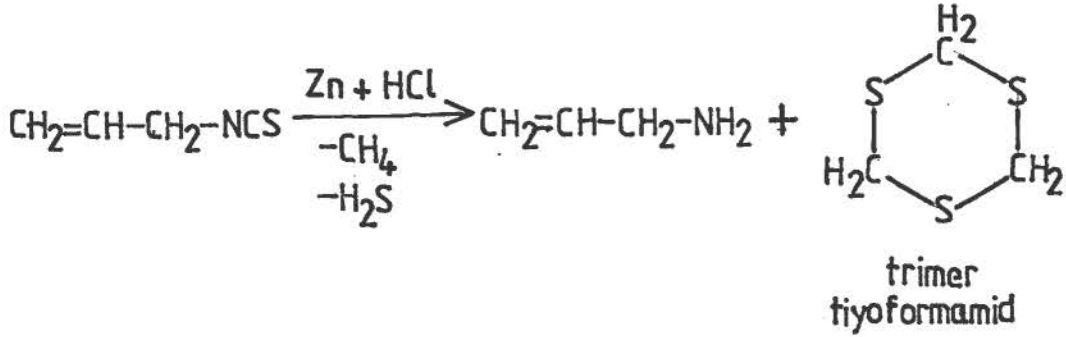
Allilisotiyosiyanat, bitkilerde genellikle "hardal yağı glikoziti" şeklinde bağlı olarak bulunur. Kara hardal tohumundaki (*Brassica nigra* Koch.) eterik yağın önemli bir bölümünü oluşturan allil isotiyosiyanat, ya bu tohumlardan kazanılır ya da sentez yoluyla elde edilir. Sentetik yöntemlerden biri allil iodyürün potasyumtiyosiyanat ile etkileştirilmesi esasına dayanır. Bu amaçla allil iodyür ile KSCN sulu veya etanollü çözeltide 100°C'ye ısıtılır.



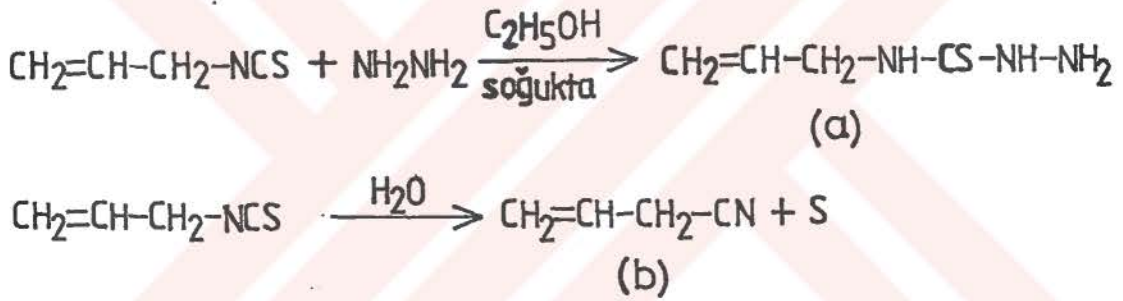
KSCN yerine AgSCN kullanılırsa, reaksiyon soğukta da yürüyebilir.

Allilisotiyosiyanat, renksiz, yağ görünümünde bir maddedir. -80°C nin altında camsı bir görünümle donar. % 70-90 lık etanolde kolay, suda güç çözünür; eter, amil alkol, benzen ve petrol eteriyle her oranda karışır ve berrak çözeltiler oluşturur.

Işık etkisiyle rengi yavaş yavaş kızarır. Seyreltik etanollü çözeltilerinin $\text{Zn}+\text{HCl}$ ile redüksiyonundan allilamin, trimer tiyoformaldehid, metan ve H_2S oluşur:



Hidrazin hidrat ile etanollü ortamda ve soğukta 4-alliltiyo-semikarbaziti (a), uzun süre suyla temasta kaldığında ise kü-kürt kaybederek allil siyanürü (b) verir:

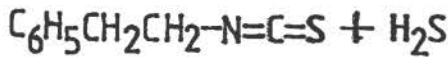
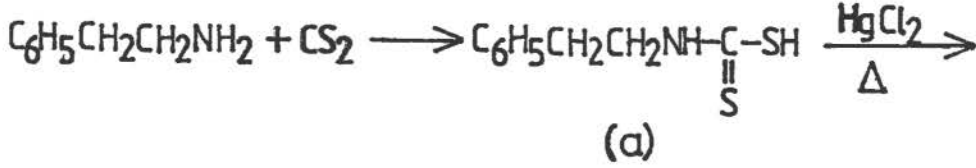


Allilisotiyosiyanat, çok batıcı lezzette, göz yaşartıcı bir maddedir. Buharları özellikle akciğerler için çok zararlıdır. Deri üzerindeki etkisi yakıcı ve su toplayıcıdır. Oral olarak alındığında çok küçük dozları bile güçlü bir zehirdir. Etanollü çözeltileri "hardal ispiertosu" adıyla tıpta kullanılmaktadır(34).

1.6- FENETİL İSOTİYOSİYANAT

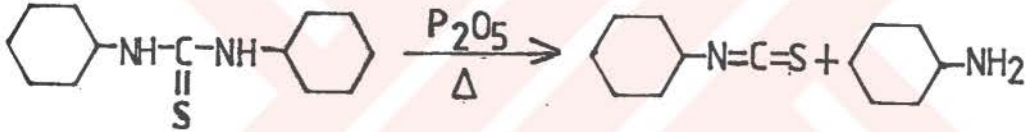
Birçok bitkide glikozit şeklinde bağlı olarak bulunmaktadır. Örneğin *Nasturtium officinale*, *Barbarea praecox* ve *Brassica rapa* fenetilisotiyosiyanat açısından zengin türlerdir. Ayrıca *Reseda odorata* köklerinin distilasyonu sonucunda da kazanılabilmektedir(35). Fenetilisotiyosiyanat sentetik yollarla, örneğin N-fenetilamin ve karbon sülfürden hazırlanan

N-fenetilditiokarbamik asidi (a) HgCl_2 ile ısıtarak ya da β -fenetilamin ve tiofosjeni sulu ortamda reaksiyona sokarak elde edilebilmektedir(36). Fenetilisotiyosiyanat, sarımsı renkte ve hafif tarçın kokusunda, akışkan (viskoz) bir sıvıdır.



1.7- SİKLOHEKSİL İSOTİYOSİYANAT

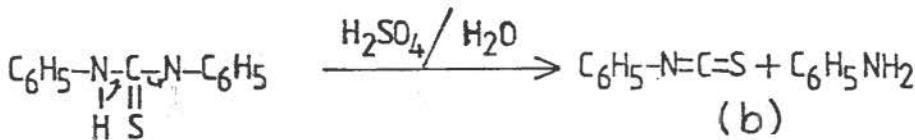
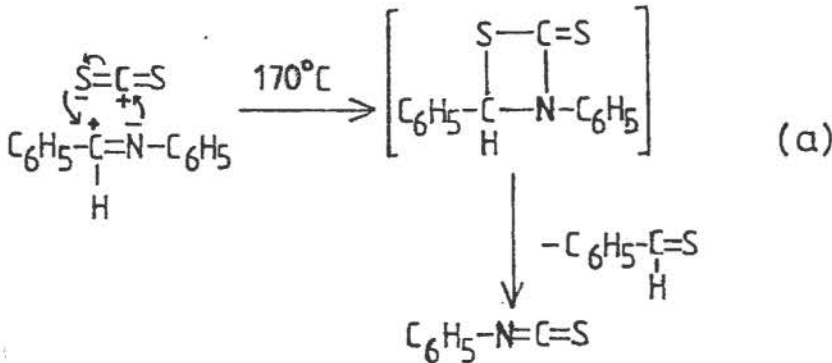
N,N'-disikloheksiltiyoürenin fosfor pentoksit ile kuru distilasyonundan elde edilir:



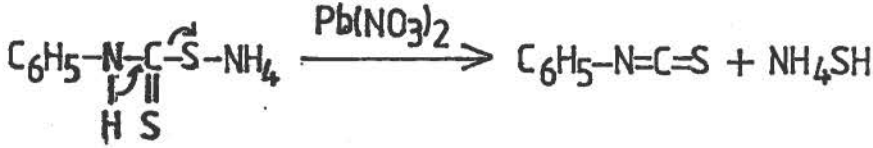
Batıcı kokulu bir yağdır(3).

1.8- FENİL İSOTİYOSİYANAT

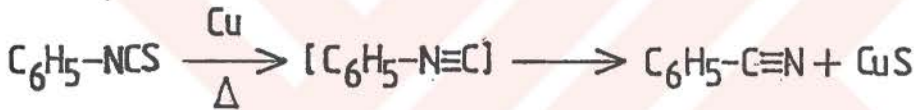
Benzilidenanilininin CS_2 ile otoklavda 170°C ye ısıtılması (a) ya da sim.-difeniltiyoürenin seyreltik sülfürik asit ile kaynatılıp su buharı distilasyonuna tabi tutulması ve kazanılan ürünün CaCl_2 üzerinde kurutulup tekrar distillenmesiyle (b) elde edilir(38).



Ayrıca amonyum fenilditiyokarbamatın kurşun nitrat ile etkileştirilmesinden de kazanılabilir(39):



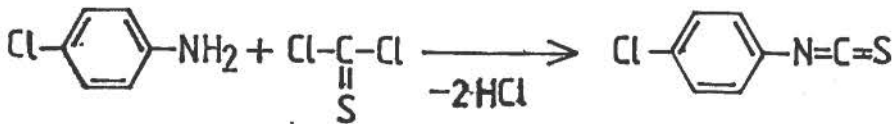
Fenilisotiyosiyanat, 221°C de (760 mm) kaynayan, renksiz, hardal kokulu bir sıvıdır. Suda çözünmez, etanol ve eterde çözünür, su buharı ile parçalanmadan distile olur; bakır tozu aşırısıyla kaynatıldığında fenil isonitril üzerinden benzonitril verir:



Eterli ortamda Al-amalgamla tiyokarbanilid ve metilmerkaptana redüklenir. Sulu alkali ile kaynatıldığında CO₂, H₂S ve tiyokarbanilid oluşur. Fenilisotiyosiyanat, amonyakla feniltiyoüre, hidroksilaminle N'-oxy-N-feniltiyoüre oluşturur(40).

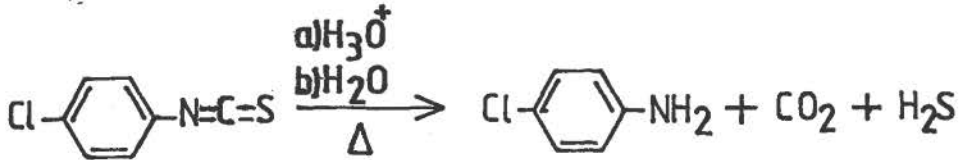
1.9- p-KLOROFENİL İSOTİYOSİYANAT

Tiofosgenin sulu süspansiyonuna 4-kloroanilin ilavesi ve oluşan ürünün su buharıyla distillenmesi, % 75 verimle 4-klorofenilisotiyosiyanatı verir:

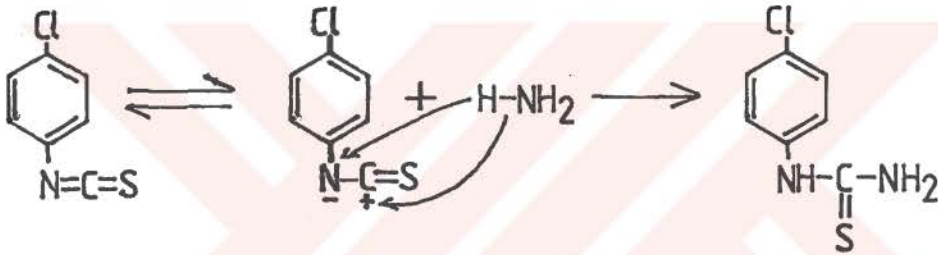


Ayrıca, N,N'-bis-(4-klorofenil)tiyoürenin kaynar etanollü çözeltilisinin iyot ile muamelesinden de elde edilebilir.

Anasona benzer kokuda, iğneler ya da yapraklar halinde bir maddedir, e.d. 45°C. Suyu karıştırılıp basınç altında 130°C'ye ısıtıldığında ya da asitlerle kaynatıldığında 4-kloroanilin, CO₂ ve H₂S vermek üzere parçalanır(41):

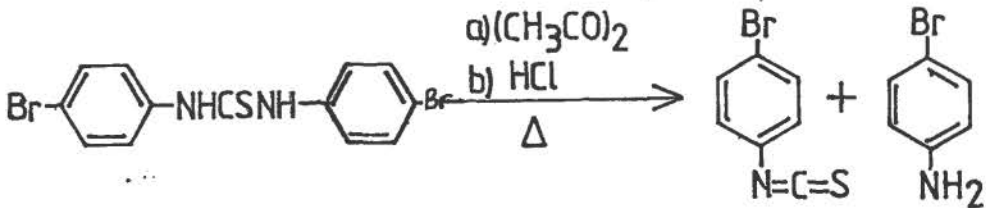


Derişik amonyak çözeltisi ile ısıtıldığında (4-klorofenil)tiyoüre oluşur(42):

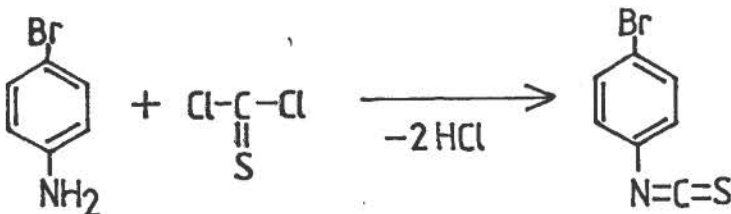


1.10- p-BROMOFENİL İSOTİYOSİYANAT

N,N'-bis(4-bromofenil)tiyoürenin ya derişik hidroklorik asit ile 150-160°C'ye ısıtılması ya da asetanhidrit ile kısa süre kaynatılması suretiyle elde edilir:



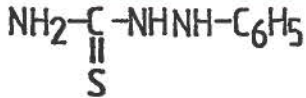
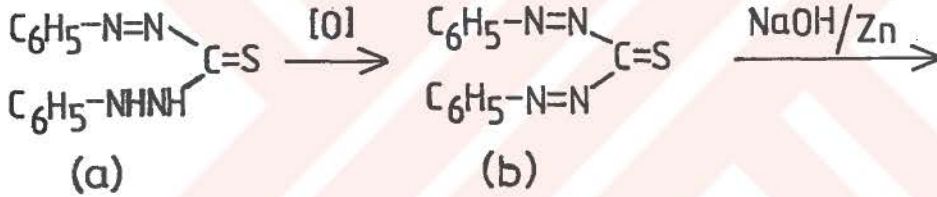
Ayrıca, 4-bromoanilinin tiofosgen sulu suspansiyonu ile muamele edilmesi ve oluşan reaksiyon ürününün su buharı distilasyonuna tabi tutulmasıyla da kazanılabilir(43):



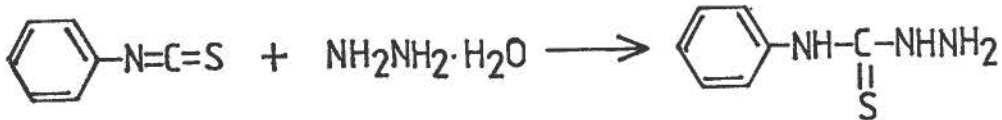
4-Bromofenilisotiyosiyanat, 60-61°C de eriyen hoş kokulu, iğneler şeklinde bir maddedir. Hidrazin ile, koşullara bağlı olarak, 4-(4-bromofenil)tiyosemikarbazit ya da 1,6-bis-(4-bromofenil)ditiyohidrazodikarbonamid verir(44).

2- 1,4-DİSÜBSTİTÜETİYOSEMİKARBAZİDLER İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

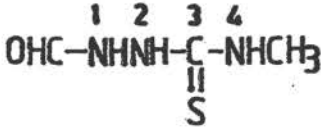
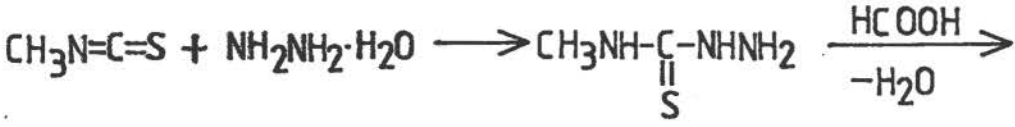
Sübstitüetiyosemikarbazidlerin ilki olan 1-feniltiyosemikarbazit, 1882 yılında Fischer ve Besthorn(45) tarafından elde edilmiş ve bu sentez, difenil sülfokarbazonun (a) oksidasyonu ile hazırlanan difenilsülfokarbodiazona (b) alkali ortamda çinko etki ettirilerek gerçekleştirilmiştir:



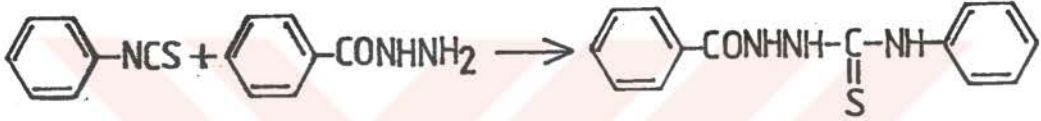
Daha sonra Pulvermacher(46), fenil isotiyosiyanata hidrazin hidrat etki ettirerek Fischer ve Besthorn'un elde etmiş oldukları 1-feniltiyosemikarbazitin izomeri olan 4-feniltiyosemikarbaziti hazırlamış



yine Pulvermacher(1) metil ve allil isotiyosiyanattan hareketle önce 4-metil ve 4-alliltiyosemikarbazitleri oluşturmuş, sonra bunları formik asitle reaksiyona sokarak 1-formil-4-metil- ve 1-formil-4-alliltiyosemikarbazitleri elde etmiş, daha



sonra Freund(47), aynı yöntemle 1-formil-4-etiltiyosemikarbaziti, Freund ve Meinecke(48), 1-açilsübstitüetiyosemikarbazitleri hazırlamışlar; Marckwald ve Bott(49), fenil isotiyosiyanata benzoilhidrazin etki ettirerek 1-benzoil-4-fenil-tiyosemikarbaziti elde etmişlerdir:



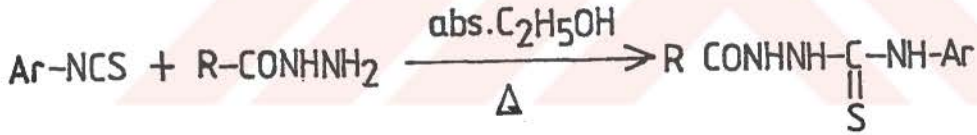
Fromm, Soffner ve Frey, 1923 yılında benzoil klorürün soğukta ve sıcakta 4-o-toliltiyosemikarbazit ve 4-o-anisiltiyosemikarbazite etkisini incelemişler, soğukta ve belirteç aşırısında dayanıksız tetrabenzoatların oluştuğunu saptamışlardır(50). 1956'da Tisler, hidrazin hidratin sudaki çözeltisine sikloheksilisotiyosiyanatın etanollü çözeltisini ilâve etmek suretiyle 4-sikloheksiltiyosemikarbazidi elde etmiş(51); 1968 de Jensen ve arkadaşları(52), hidrazin hidrata gerekli isotiyosiyanatları etki ettirerek 4-metil-, 4-(n-propil)- ve 4-feniltiyosemikarbazid'leri; 1970'de Oliver ve Stokes(53), aynı yöntemi uygulayarak 4-(1-adamantil)tiyosemikarbazidi; 1973'de Coburn ve arkadaşları(54), 4-(t-oktil)tiyosemikarbazidi hazırlamışlardır.

Hoggart(55), benzoilhidrazin ve amonyumisotiyosiyanattan 1-benzoiltiyosemikarbazidi elde etmiş; aynı maddeyi tiyosemikarbazit ve benzoil klorürün reaksiyonu ile de kazanmış, ancak bu reaksiyonda yan ürün olarak 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazolün de oluştuğunu saptamıştır. Aynı araştırmacı, tiyosemikarbazidin benzoil klorürle reaksiyonunu soğukta ve pi-

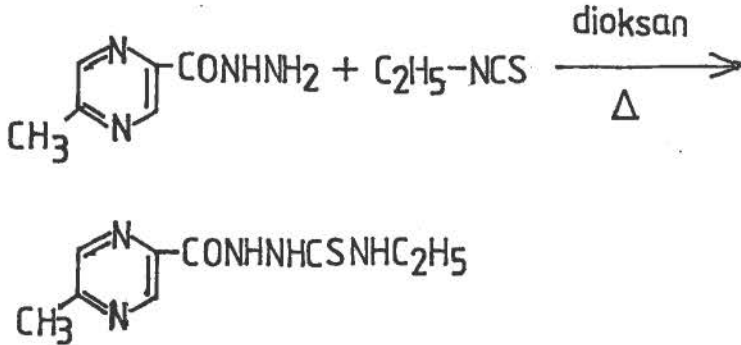
ridinli ortamda yürüttüğünde, bu kez 1-benzoiltiyosemikarbazit yanında çok az miktarda 1,4-dibenzoiltiyosemikarbazidi de elde etmiş ve bu sonuncu reaksiyonu 1-benzoiltiyosemikarbazit sentezi için en uygun yöntem olarak bildirmiştir.

Süstitüe aroil ve açıl hidrazinlerden 1-aroil ve 4-alkil/ariltiyosemikarbazitler elde edilirken uygulanan yöntemler az çok birbirine benzemekte ve sentez genellikle etanollü ortamda, farklı sürelerde ısıtmak suretiyle gerçekleştirilmektedir.

Ram ve Pandey(7), ekivalan miktarda 1-açilsüstitüe hidrazin ve aril/alkilisotiyosiyanatı etanollü ortamda 2 saat ısıtarak 1-açilsüstitüetiyosemikarbazitleri, Parmar ve arkadaşları(56), ekivalan miktarda süstitüe hidrazit ve aril-isotiyosiyanatı absölü etanollü ortamda 48 saat ısıtarak 1-aroil-4-ariltiyosemikarbazitleri;

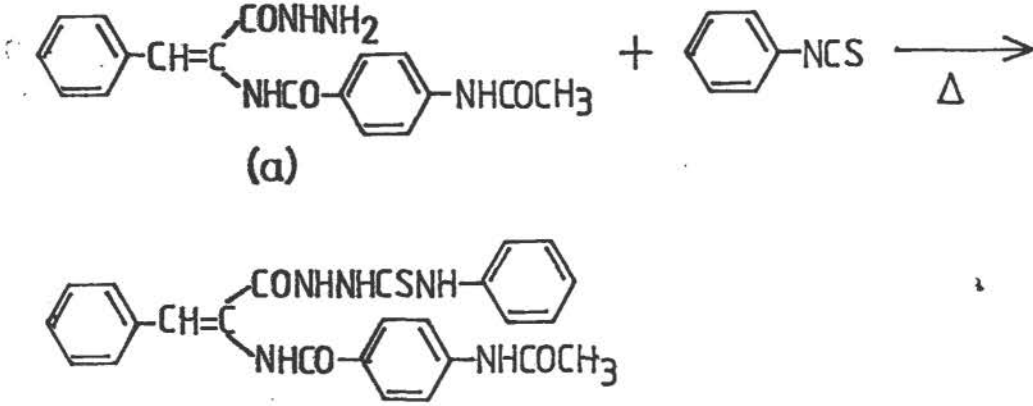


Ambrogi ve arkadaşları(57), 5-metilpirazinoilhidrazin ve etilisotiyosiyanatı dioksanlı ortamda 4 saat ısıtarak 1-(5-metil)pirazinoil-4-etiltiyosemikarbazidi elde etmişlerdir:

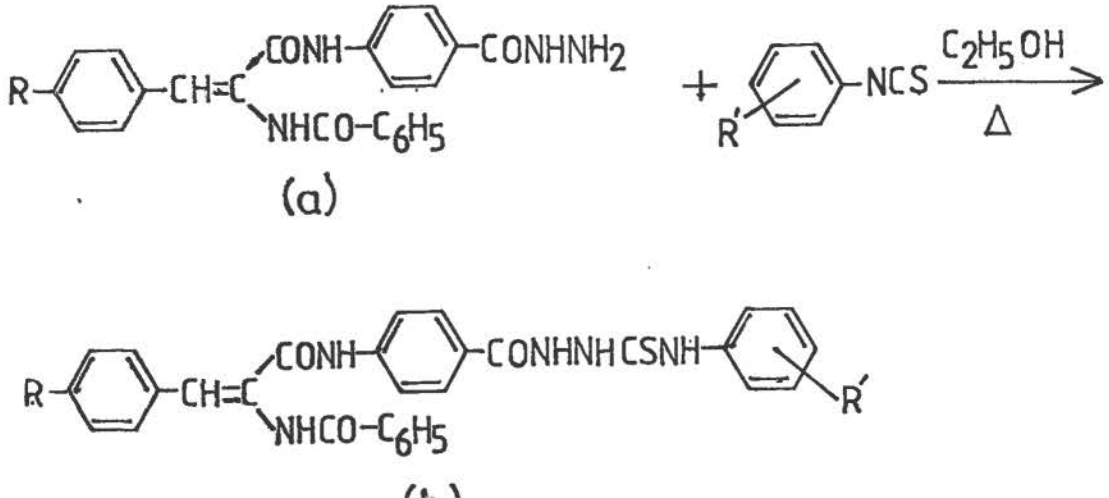


Demetrescu ve arkadaşları α -(p-asetilaminofenilamido)sinnamik

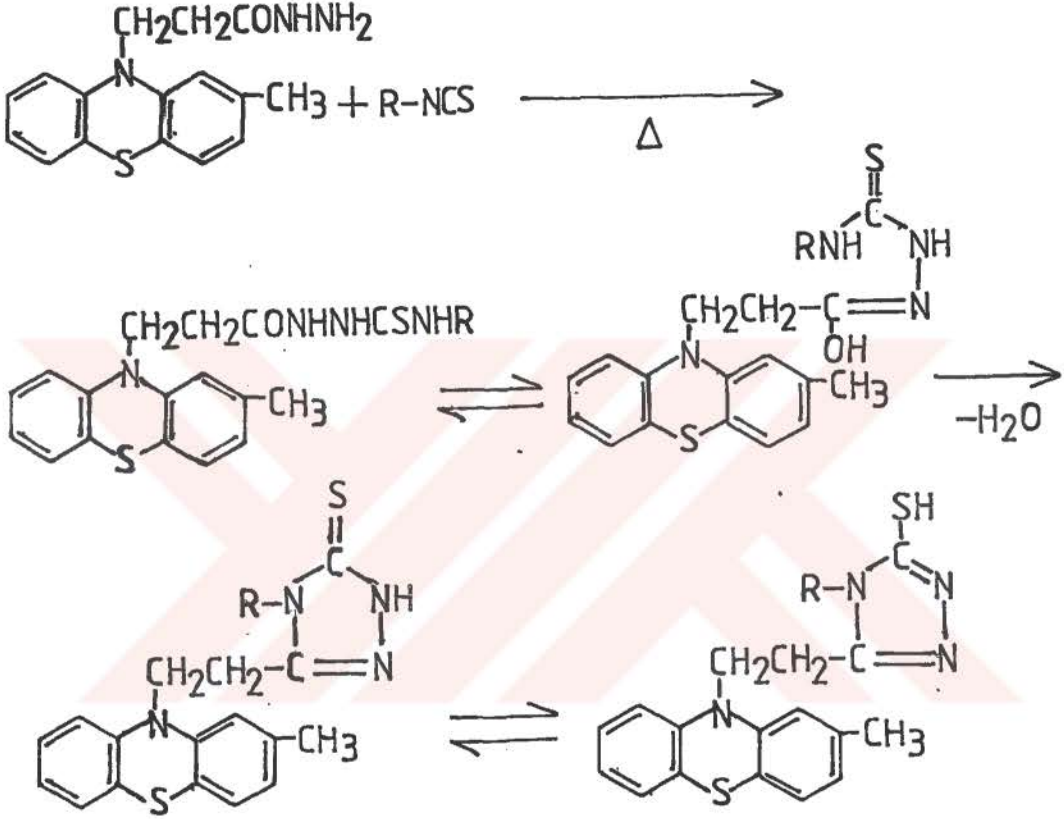
asit hidrazidini (a) fenilisotiyosiyanatla reaksiyona sokarak elde ettikleri tiyosemikarbazitde spasmolitik aktivite araştırması yapmışlardır(2):



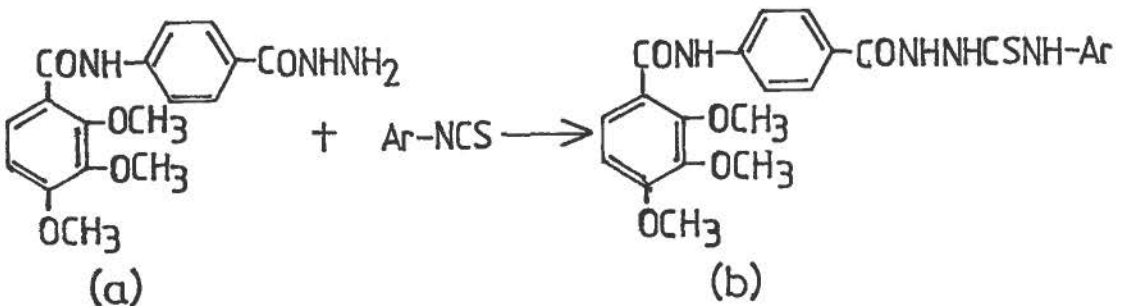
F.Kurzer, aroil isotiyosiyanatları, N,N'-diamidinoguanidin tuzlarıyla sulu metanollü ortamda reaksiyona sokarak, 1-aminoamidino-4-aroi tiyosemikarbazitleri hazırlamıştır(58). Demetrescu ve Manu 1972 de p-klordifenilsülfonilhidrazidi aril isotiyosiyanatlarla reaksiyona sokmuşlar ve özellikle tütün mozaik virüsüne karşı etkili olan antiviral özellikte bazı maddeler sentez etmişlerdir(9). Parmar ve arkadaşları sübstitüe sinnamidlerin antikonvülsan özellikleri ile MAO inhibitör etki arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, α-benzoilamino-N-(p-benzhidrazido)-p-sübstitüe sinnamid (a) ve aril isotiyosiyanatları çok az absölü etanollü ortamda 48 saat ısıtmak suretiyle, α-benzoilamino-N-[p-(4-sübstitüefenil tiyosemikarbazido)benzoil]-p-sübstitüesinnamidleri (b) sentez etmişlerdir(4):



Albrecht ve Braeuniger, 1972 yılında [2-veya 3-metilfenotiyazinil-(10)] - propionohidraziti değişik isotiyosiyanatlarla ısıtmak suretiyle elde ettikleri tiyosemikarbazitlerden (a) hareketle bazı halkalı yapılar (b) oluşturmuşlardır(59):



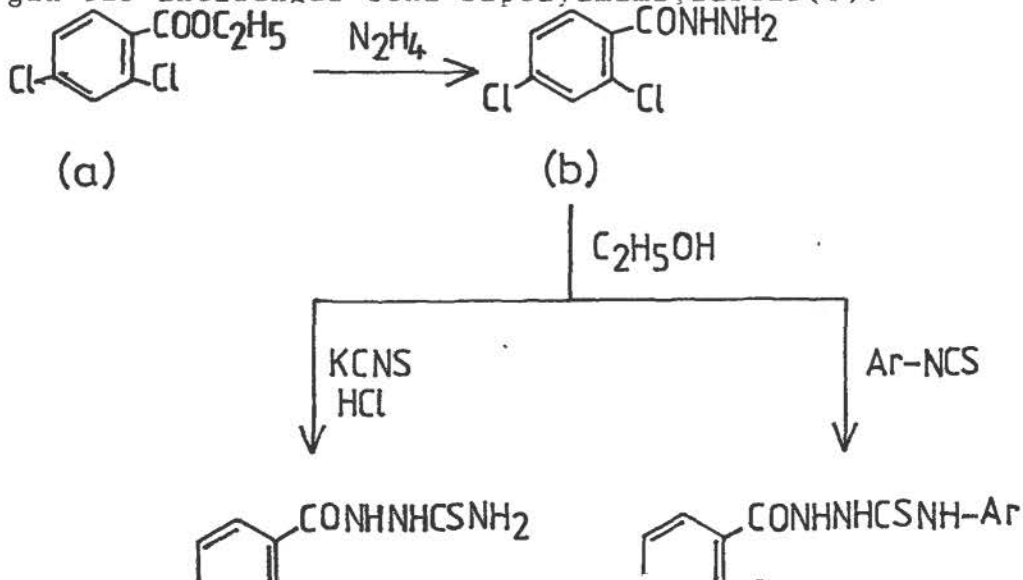
Singh ve arkadaşları(5), 4-(3,4,5-trimetoksibenzamido)-benzohidrazidi (a) absölu etanollü ortamda arilisotiyosinatlarla 6 saat ısıtarak karşı gelen tiyosemikarbazitleri (b) hazırlamışlardır:



1978 de Dimri ve Parmar(60); 1979 da Wahab(61), aroma-

tik halkada değişik sübstitüentler taşıyan 4-ariltiyosemikarbazidlerin sentezini yapmışlar, sentezi gerçekleştirmek için sübstitüe amini derişik amonyak ve karbon sülfür ile etkileştirip sodyum monoklorasetat ile reaksiyona soktuktan sonra, oluşan ürünü hidrazin hidrat ile muamele etmişlerdir.

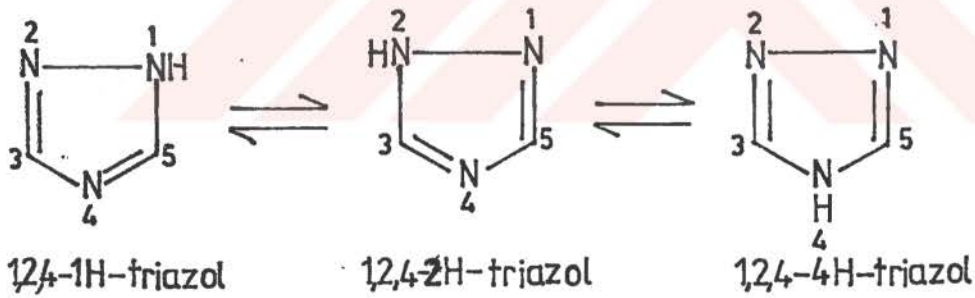
Westphal ve arkadaşları, virostatik etki araştırmak üzere oluşturdıkları tiyosemikarbazit türevleri için 1-sübstitüe-2-hidrazinokinoksalini metil ve isopropilisosiyanatlarla reaksiyona sokmuşlar ve bu maddelerle ilgili yayınlarında tiyosemikarbazit grubunun totomerik durumuna ilişkin NMR değerlerini vermişlerdir(62). Singh ve Bahadur, 1983 yılında yaptıkları bir çalışmada, 5-klorodifenilamin-2-karbohidrazidininin uygun arilisotiyosiyanatlarla kondensasyonu sonucunda elde ettikleri tiyosemikarbazitleri, bitki ve hayvan virüslerine karşı etkileri açısından incelemişler ve her iki virüse de etkili olduklarını bildirmişlerdir(3). Goswami ve arkadaşları 1984 yılında yaptıkları bir yayında antifungal aktivitelerini araştırmak amacıyla bir dizi 1-(2,4-diklorobenzoil)-4-aril-tiyosemikarbazit (c ve c') sentez etmişler ve bu sentez için önce etil 2,4-diklorobenzoatdan (a) hidrazin hidratla 2,4-diklorobenzoilhidrazini (b) hazırlamışlar, sonra bu maddenin etanoldeki süspansiyonuna ekimolar miktarda arilisotiyosiyanat ya da KCNS+HCl ilave edip 6 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtarak karşı gelen tiyosemikarbazitleri oluşturmuşlar; ancak elde ettikleri bu maddelerde belirgin bir antifungal etki saptayamamışlardır(6):



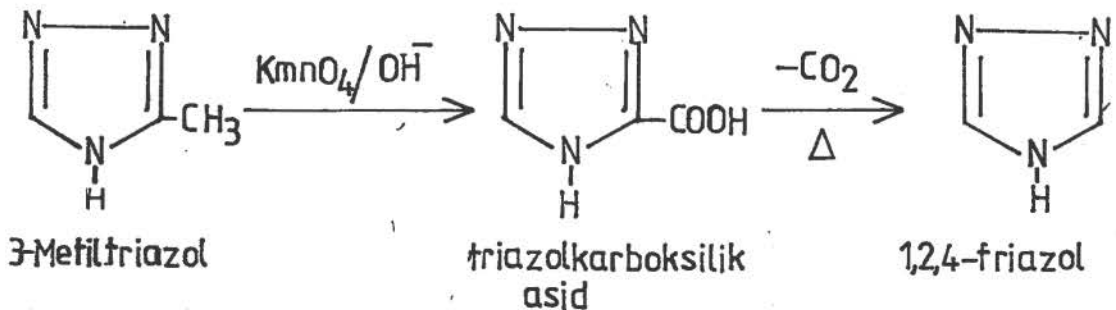
Yine 1984 de Toku(64), 1- ya da 4-konumlarından sübs-
titüe olmuş tiyosemikarbazidleri hazırlayarak bunların anti-
mikrobal etkilerini incelemiş ve çalışmanın sonucunda elde
ettiği sübs-
titüe tiyosemikarbazitlerden 1- konumunda sübs-
titüent taşımayanlarla bu konumu metil-, fenil-, p-klorofenil-,
3,5-diklorofenil- grupları ile sübs-
titüe durumda olanların
aktif olduğunu saptamış; 4- konumundan sübs-
titüe olanlardan
alkilli türevlerin bitki fungilerine, aril taşıyanların ise
hayvansal mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu belirtmiş-
tir.

3- SÜBSTİTÜE-1,2,4-TRIAZOLİN-5-TİONLAR İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

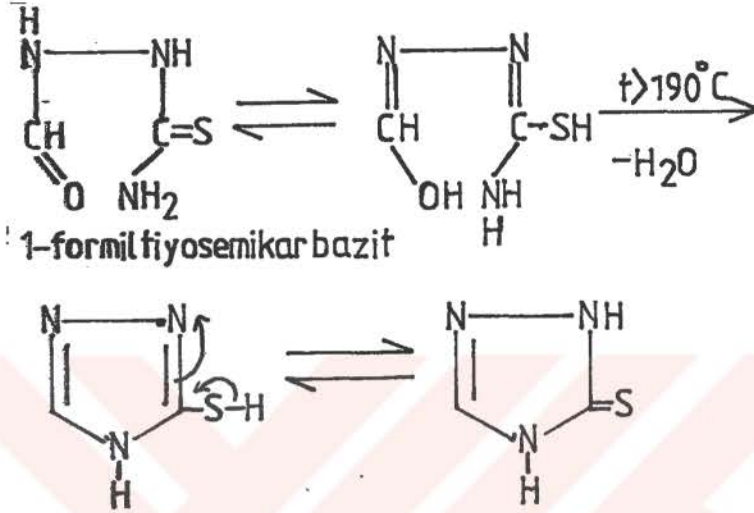
İmidazol ve pirazol gibi, totomerik bir yapıya sahip
bulunan nonsübs-
titüe 1,2,4-triazol (s-triazin),



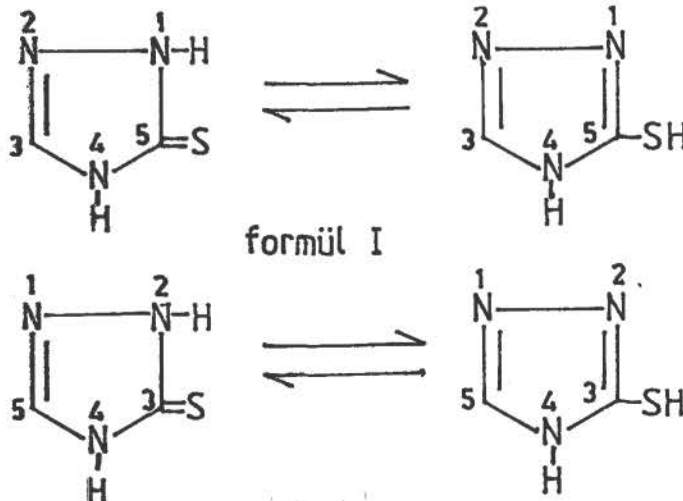
ilk kez Andreocci tarafından hazırlanmış ve bu sentez için
3-metiltriazolün alkali permanganatla oksidasyonundan kazanı-
lan triazolkarboksilik asidin dekarboksilasyonundan yararlan-
ılmıştır(65); aynı yöntemi uygulayan Bladin de maddenin
özellikleri ile analiz sonuçlarını açıklamıştır(66).



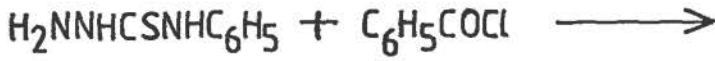
1,2,4-triazolün kükürt taşıyan bir türevi olan tiyo-sübstitüe-1,2,4-triazoller de literatürde geniş ölçüde yer almakta ve IX-XV maddelerimizin çekirdek yapısını veren bu halkanın ilk kez 1896 yılında Freund(47) tarafından 1-formil-tiyosemikarbazidin kuru kuruya 190°C'nin üzerinde ısıtılması ile kazanıldığı bilinmektedir:



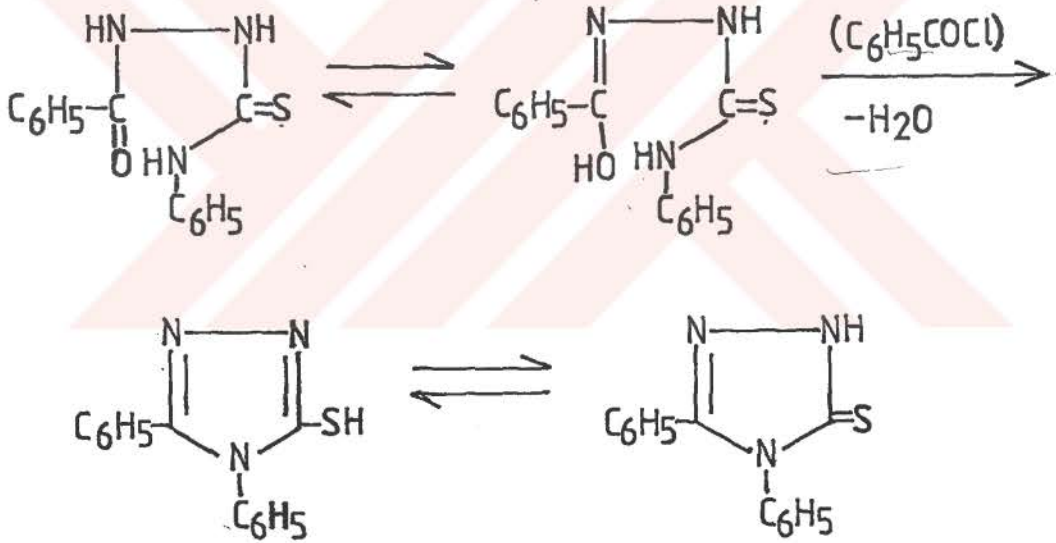
Freund, Schwarz ile birlikte yaptığı bir başka çalışmasında triazoltiol dizisinden sübstitüe bileşikler elde etmek için de tiyosemikarbazitleri kuru kuruya ısıtma yolunu seçmiş ve böylece, örneğin 1-formil-4-metiltiyosemikarbazitten N-metil-merkaptotriazolü hazırlamıştır(67). Tiyosübstitüe-1,2,4-triazollerin numaralandırılmasına ilişkin literatür incelendiğinde eski yıllara ait çalışma ürünlerinin For.II'ye, daha yeni yayınlarda yer alan halkaların ise For.I'e göre numaralandırıldığı saptanmış; Chemical Abstract'ta rastlanan numaralandırmalar da daha çok For.I'e uyduğu için bizim maddelerimizin numaralandırılmasında da For.I esas alınmıştır:



3-konumunda tiyosüstitüsü bulunan süstitüe-1,2,4-triazollerin sentezine ilişkin olarak da literatürde pek çok çalışma yer almaktadır. Bunlardan özellikle eski tarihlerde yayınlanmış olanlarda kükürdün tiyol (SH) şeklinde de verilşi ve moleküldeki yerinin 5-konumu olarak bildirilişi dikkati çektiğinden, bazılarının oluşum denklemi literatürde verilen kimyasal adlandırmaya bağlı kalınarak aşağıdaki gibi formüllendirilmiştir:

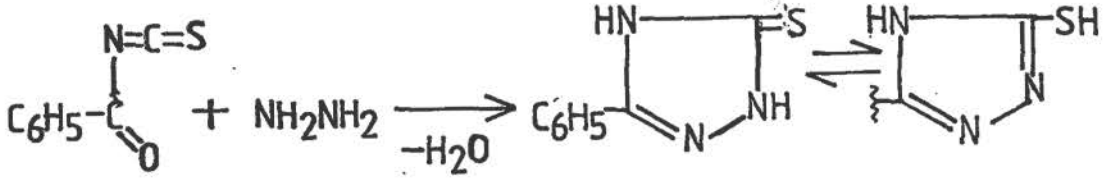


4-feniltiyosemikarbazid



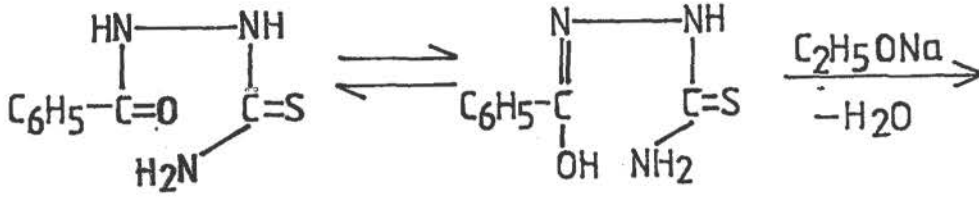
5-merkapto-3,4-difenil-1,2,4-triazol

Burada reaksiyon, benzoilleyici ve su çekici ajan olarak kullanılan benzoilklorürden yararlanılarak yürütülmüş ve ilk aşamada elde edilen 4-feniltiyosemikarbazitten su çıkışı ile 5-merkapto-3,4-difenil-1,2,4-triazole geçilmiştir(49):

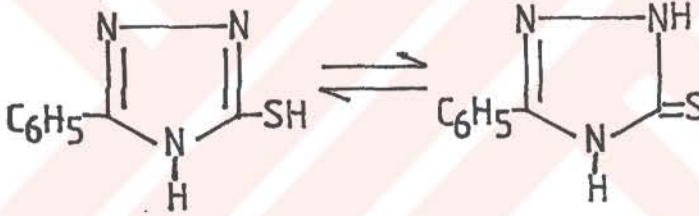


benzoilisotiyosiyanat

3-fenil-5-merkaptotriazol

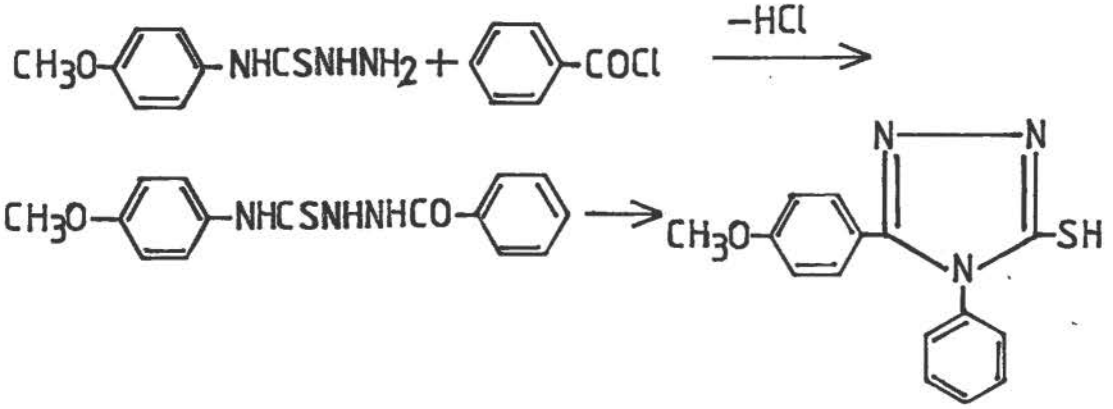


1-benzoiltiyosemikarbazid

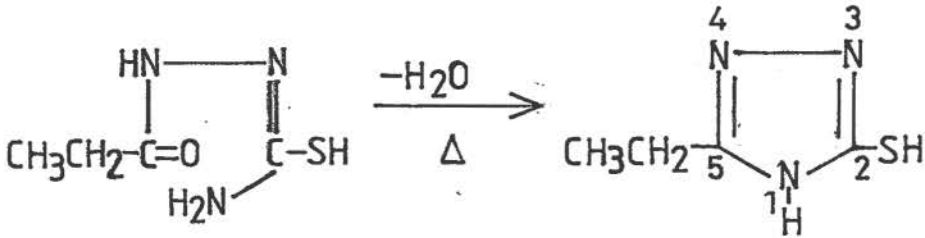


3-fenil-5-merkaptotriazol

Görüldüğü gibi, bu formüllerde de kükürt, 5-konumunda yer almakta ve yapılar tion-tiol totomeri şeklinde verilmektedir(52,64). Öte yandan bazı araştırmacılar elde ettikleri tiyosübstitüe-triazollerde kükürdün konumunu belirtmemişler; örneğin Fromm, Sofner ve Frey, hazırladıkları 4-anisiltiyosemikarbaziti su banyosunda aşırı miktar benzoil klorürle ısıtarak "tiyoanisilfeniltriazol" elde ettiklerini bildirmişler(50) ve reaksiyon için aşağıdaki denklemi vermekte yetinmişlerdir:

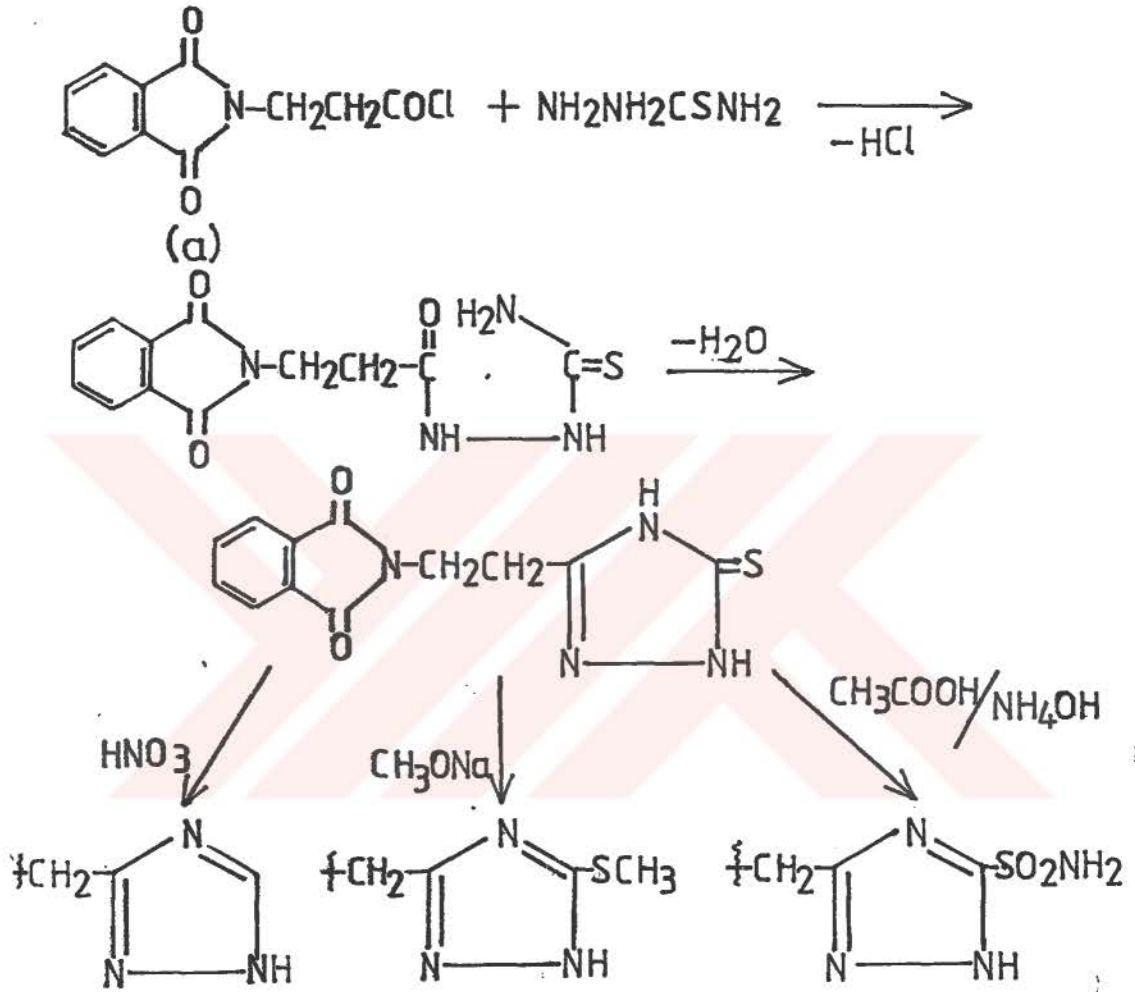


Literatürde triazoltionlarla ilgili nisbeten değişik sentez yöntemlerine de rastlanmakta, örneğin tiyosemikarbazonların FeCl_3 ya da H_2O_2 ile okside edilerek tiyosüstitüetiazol-ler-e dönüştürüldüğü(63), başka bir çalışmada tiyosemikarbazidin önce aşırı miktarda asetanhydritle muamele edilerek 4-asetil-tiyosemikarbazitin elde edildiği ve bu maddeden 180°C de su çıkışı sağlanmak suretiyle 2-merkapt-5-etil-1,3,4-triazolün oluşturulduğu (Wojahn, 1952) bildirilmekte ve görüldüğü gibi halkanın numaralandırılmasında değişik bir yol izlenmektedir:

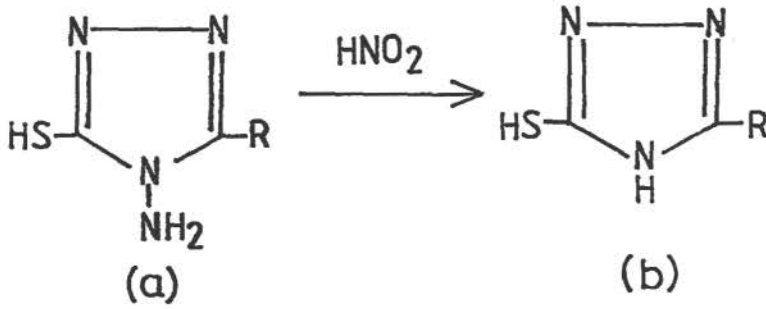
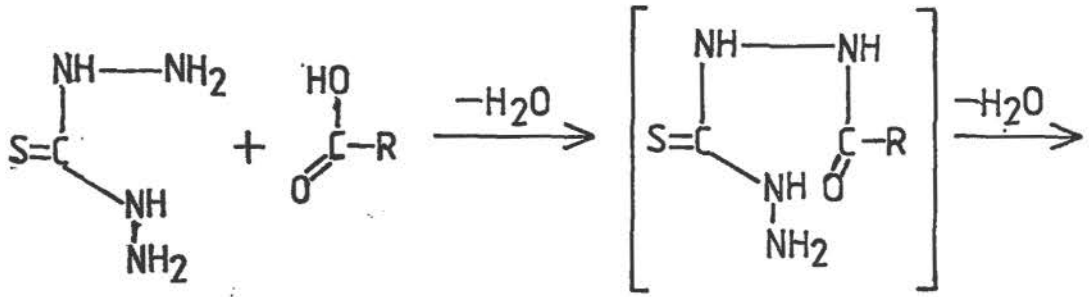


Wojahn'a göre bu sonuncu yapı, 4-asetiltiyosemikarbazidin % 10 luk Na_2CO_3 içinde ısıtılması ile de meydana gelebilmektedir(70). Ainsworth ve Jones, yaptıkları bir çalışmada histamine benzer etkide olabileceğini umdukları bir dizi süstitüe-1,2,4-triazoltion elde etmişler ve bunları HNO_3 ile okside edip $-\text{SH}$ grubunu atmak, CH_3ONa ile muamele edip metilmerkapt- türevi oluşturmak ya da sülfonamid türevine geçmek suretiyle hazırladıkları değişik süstitüentli maddeleri farmakolojik etki yönünden incelemişler, ancak çok belirgin bir etki saptayamamışlardır(11). Aşağıdaki denklem, sözü edilen

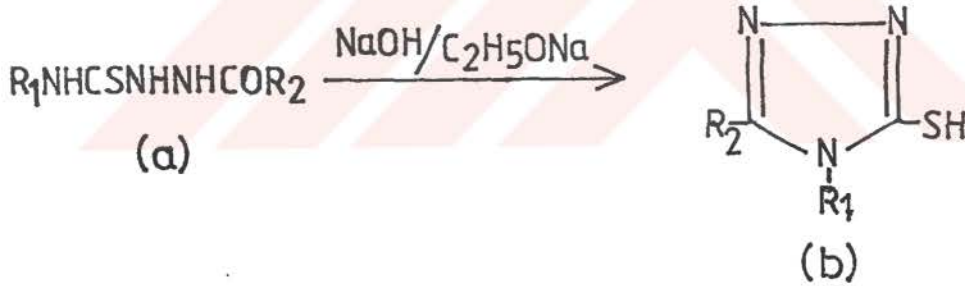
çalışmanın N-(1-klorokarboniletil)ftalimid (a) ve tiyosemi-karbazitten hareketle yürütülen reaksiyonunu formüllendirmektedir:



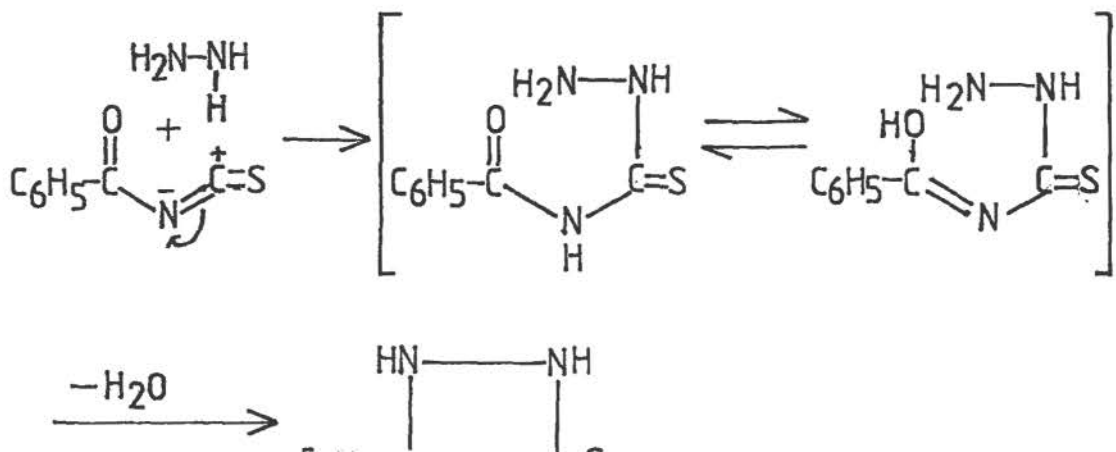
Beyer ve Kröger(66), 3-alkil-4-amino-5-merkapto-1,2,4-triazollerini elde etmek için tiyokarbohidrazidi yani 1,3-diaminotiyoüre'yi alifatik karboksilli asitler ya da bu asitlerin orto esterleri ile kondensasyona sokarak önce 3-alkil-4-amino-5-merkapto-1,2,4-triazollerini (a) hazırlamışlar, daha sonra bunları nitroz asitle dezaminasyona uğratmışlardır (bkz. F. III). Kröger ve arkadaşları(71) aynı yöntemi, 2-metiltiyokarbohidrazit kullanarak da uygulamışlar; Pesson ve arkadaşları da(73) 1-açıl-4-aril-tiyosemikarbazidi (a) metanollü ortamda ve sodyum etilat karşısında reaksiyona sokarak 5-merkapto-4-aril-1,2,4-triazollerini (b) elde ettiklerini bildirmişlerdir:



(F-3)

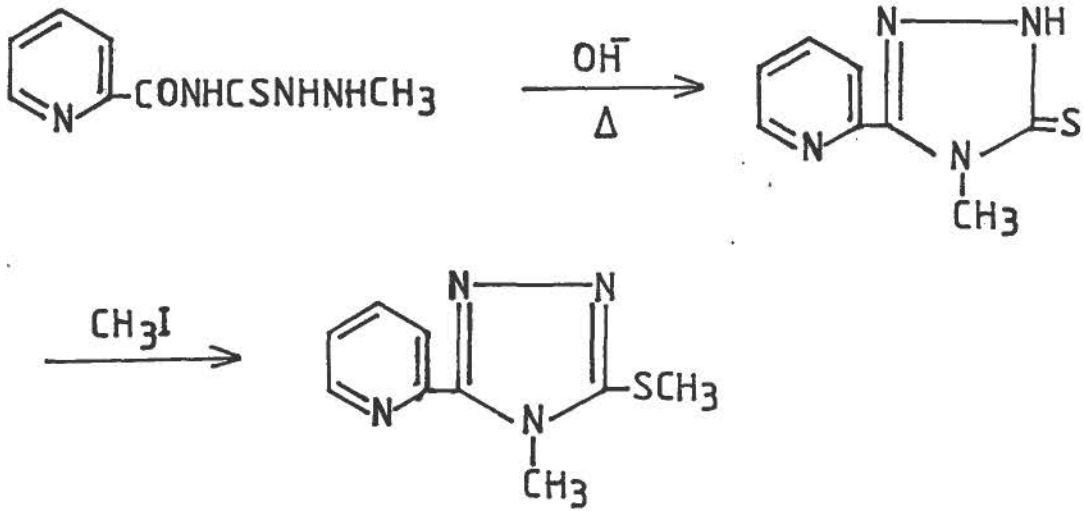


Öte yandan Durant(74), benzoil isotiyosiyanatı hidrazin ile etkileştirerek kazandığı ve 4-benzoiltiyosemikarbazit yapısında olduğunu düşündüğü ara ürün üzerinden yürüyen bir reaksiyon sonucunda % 47 verimle saf triazolin-tionu kazanmıştır:

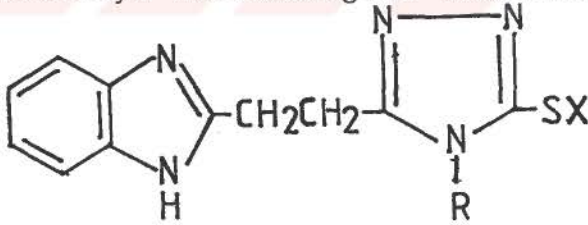


Durant, bu çalışmada alkilsüstitüe hidrazin de kullanmış ve kondensasyon ajanı olarak sodyum etilattan yararlanmak suretiyle 1-alkil-3-fenil- Δ^3 -1,2,4-triazolin-5-tionları elde etmiştir.

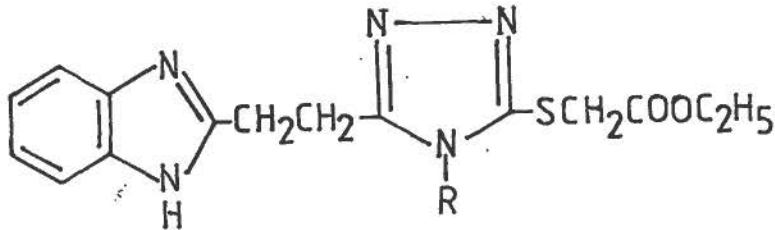
1-aroil/açıl-4-aril/alkiltiyosemikarbazitlerden hareketle, 3,4-disüstitüe-5-merkapt-1,2,4-triazollerini elde etmek için sodyum etilat yerine sodyum karbonat(70) ya da 1-2N NaOH çözeltilerini kullanan araştırmacılar da vardır(17). Shah ve arkadaşları değişik tiyosemikarbazitleri NaOH ya da Na_2CO_3 lı ortamda siklizasyona uğratarak 63 yeni 3,4-disüstitüe 5-merkapt-1,2,4-triazol hazırlamışlar ve bu maddelerin diüretik etkilerini albino fareler üzerinde araştırdıklarında, bunlardan sadece ondördünde aktivite saptamışlardır. Bu farmakolojik çalışmalardan çıkan sonuçlara göre, triazol halkasının 3-konumuna gelen bir fenil artığı aktiviteyi en üst düzeye çıkarmakta, fenilde o- konumunun süstitüe olması aktiviteyi etkilememektedir(12). 1970 yılında Kurzer, aroilisotiyosiyanatları kullanarak hazırladığı 1-aminoamidino-4-aroil-tiyosemikarbazitleri alkali ortamda ısıtarak 3-aril-5-merkapt-1,2,4-triazollerini elde etmiş(58); ondan bir yıl sonra George ve arkadaşları bir dizi 4-amino-5-alkil/aril-s-triazol-3-tiol'un sentezini yapıp bu maddelerin analjezik ve antienflamatuar etkilerini araştırmışlardır(13). Kubota ve arkadaşları(76), değişik tiyosemikarbazitleri alkali ortamda ısıtarak 4-süstitüe-1,2,4-triazolin-5-tionları hazırlamışlardır. Bu araştırmacılar tiyosemikarbazit olarak 1-pikolinoil-4-metiltiyosemikarbaziti kullandıklarında 4-metil-3-piridil-1,2,4-triazolin-5-tionu elde etmişler ve bu maddeyi alkali ortamda metil iyodürle muamele etmek suretiyle 5-metiltiyotürevlerini kazanmışlardır.



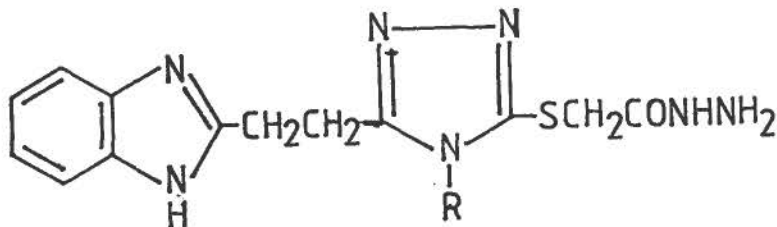
Parmar ve arkadaşları, 1972 yılında yaptıkları bir çalışmada kükürt üzerinden süstitüe olmuş yapılar elde etme yoluna gitmişler ve hazırladıkları 5-(2-benzimidazolil)etil-4-süstitüe-3-merkaptö-1,2,4(H)-triazol (a); 5-(2'-benzimidazolil)etil-4-süstitüe-3-etoksikarbonilmetiltiyo-1,2,4(H)-triazol (b) ve 5-(2'-benzimidazolil)etil-4-süstitüe-3-hidrazinokarbonilmetiltiyo-1,2,4-(H)-triazoller (c) antikonvulsan aktivite yönünden inceleyerek bunlarda % 30-80 arasında değişen bir aktiviteye rastlandığını bildirmişlerdir(17):



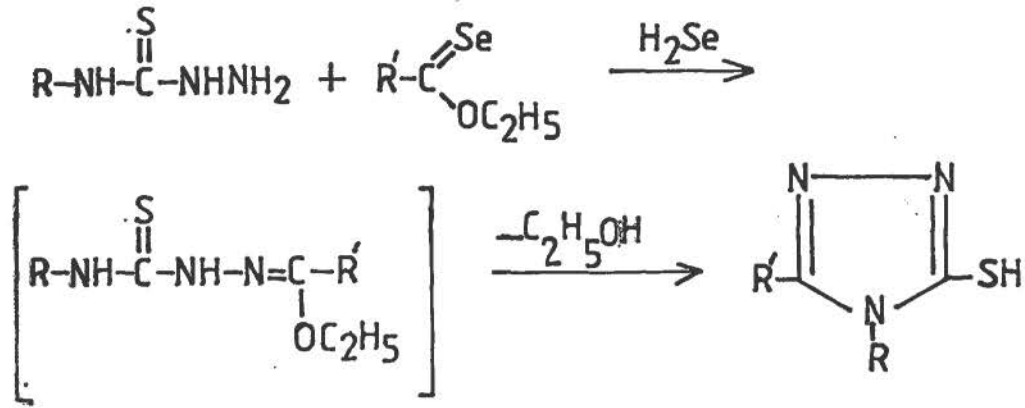
(a)



(b)

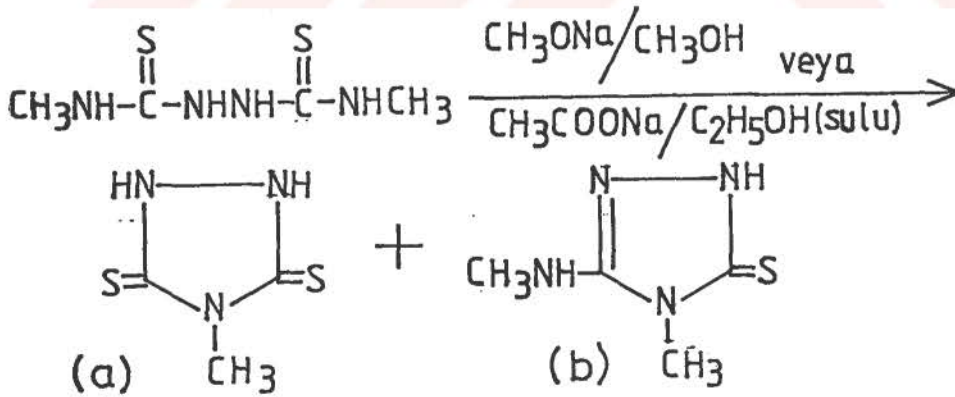


Albrecht ve Br  uniger, bir dizi semikarbazit ve tiyosemikarbazit hazırladıktan sonra bunları seyreltik bazlarla muamele ederek 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol türevlerini kazanmışlar; sentez için 2N NaOH ile 30 dk.lık bir ısıtmanın yeterli olduğunu, ancak son ürünün bir asit ilavesiyle     t  r  lmesi gerektiğini bildirmişlerdir(59). Benzer yöntemlerle Demetrescu ve Manu, 4-aril-3-merkapt-1,2,4-triazoller(2); Ram ve Pandey, 3-(2,4-diklorofenoksi)metil-4-aril-5-merkapt-1,2,4-triazoller elde etmişlerdir(5). 2N NaOH lı ortamda, fakat 2-3 saatlik ısıtma süresi sonunda Parmar ve arkadaşları, 1-(2,6-dimetilfenoksiasetil)-4-(sübstitüefenil)tiyosemikarbazitlerden hareketle 5-(2,6-dimetilfenoksimetil)-4-(sübstitüefenil)-3-merkapt-1,2,4-(4H)-triazoller hazırlamışlardır. Bu yapıların ayrıca tioglikolik asit türevlerini de oluşturan araştırmacılar, her iki yapı üzerinde de antikonvülsan aktivite araştırması yapmışlar, fakat belirgin bir aktiviteye rastlamamışlardır(4). Bis-1,2,4-triazoller serisinde çalışmaları bulunan Ram, optikçe aktif 1,2-bis(4-sübstitüe-1,2,4-triazolin-5-tion-3-il)glikol ve benzeri bileşikleri elde ederek bunları pestisid etki yönünden incelemiştir(18). Ram, bu bis- türevleri oluşturabilmek için R(+)-tartarik asit hidrazidini (a) ara ürün olarak kullanmış; bu hidrazidin metil ya da fenilisotiyosiyanatla etkileştirilmesi, R(+)-4,4'-dimetil/feniltartariktıyosemikarbazitleri (b) vermiş ve bu, % 8 lik NaOH     ltisi ile R(+)-1,2-bis(4-metil/fenil-1,2,4-triazolin-5-tion-3-il)glikol yapısını (c) oluşturmak üzere siklizasyona uğramıştır. Merkaptotriazollerle ilgili çalışmalardan biri de Cohen(79) tarafından gerçekleştirilmiştir; bu araştırmacı, basit ve tek evreli bir sentez yapmak düşünce siyle hareket etmiş ve tiyosemikarbazitleri CH_3ONa/CH_3OH beraberliğinde esterlerle etkileştiren metodları(72,73) değiştirerek tiyosemikarbazit ya da 4-sübstitüe-tiyosemikarbazidi selenon esterleri ile reaksiyona sokmuş ve iyi bir verimle 3-merkapt-1,2,4-triazoller kazanmıştır:



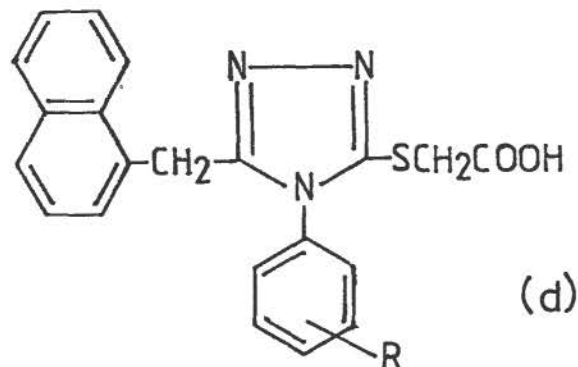
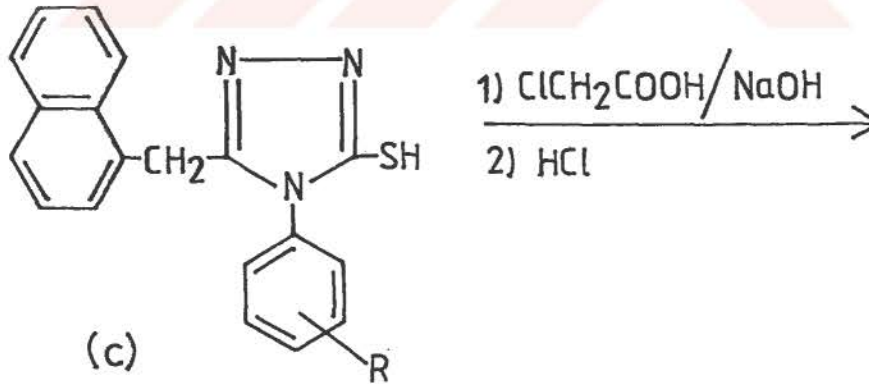
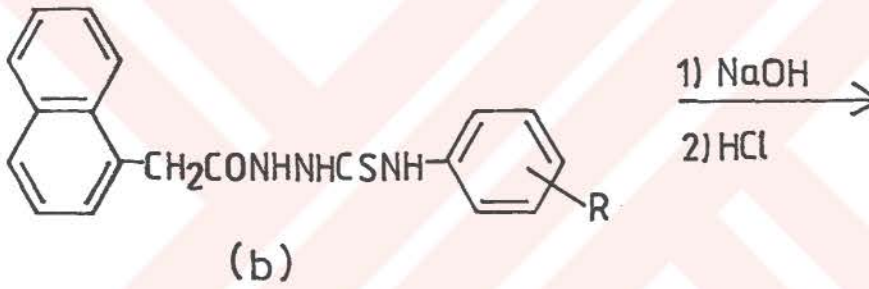
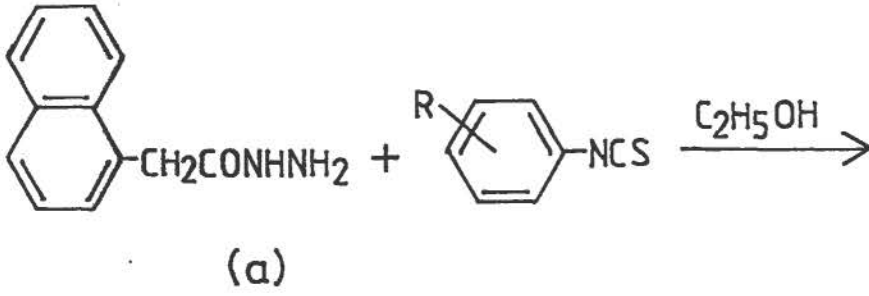
Cohen yaptığı bu çalışmada maddelerin kütle ve NMR spektrumlarına ait verilerle analiz sonuçlarını da tartışmıştır.

Altland ve Graham, 1,6-dimetil-2,5-ditiobiüreyi hem kuvvetli (Sodyum etoksit) hem de zayıf (Sodyum asetat) bazik ortamda geri çeviren soğutucu altında ısıtmışlar ve ana ürün olarak 1,2,4-triazolidin-3,5-ditiyonun (a) oluştuğunu, bunun yanında az miktarda 4-metil-5-metilamino-1,2,4-triazolin-3-tionun da (b) meydana geldiğini saptamıştır(80):

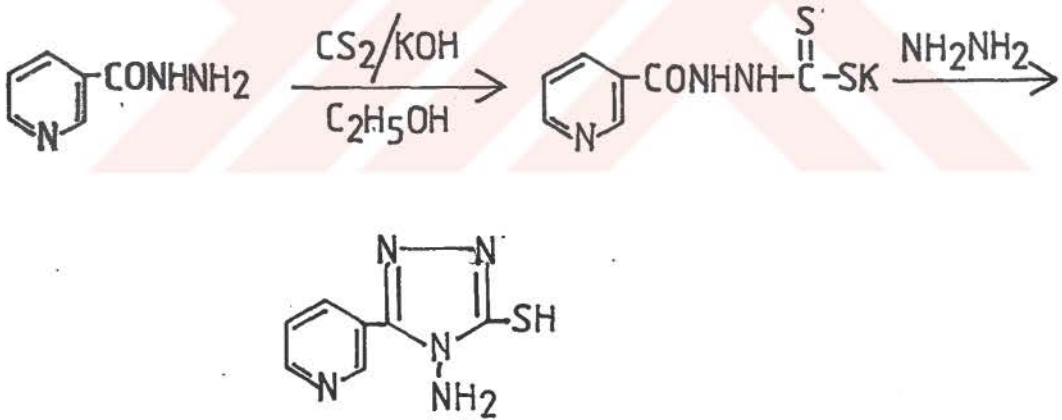


Kothari ve arkadaşlarının hazırladıkları ve antienflamatuar etki bekledikleri 5-(1-naftilmetil)-4-aril-5-triazol-3-tiol/il-tiyoglikolik asitler de literatürde yer almakta ve bu yapıların sentezi için önce 1-naftilasethidrazidin (a) arilisotiyosiyanatlarla etkileştirilmesinden 1-(1-naftilasetil)-4-aril-tiyosemikarbazitlerin (b) hazırlandığı, sonra bunların 2N NaOH lı çözeltide karşı gelen 5-(1-naftilmetil)-4-aril-s-

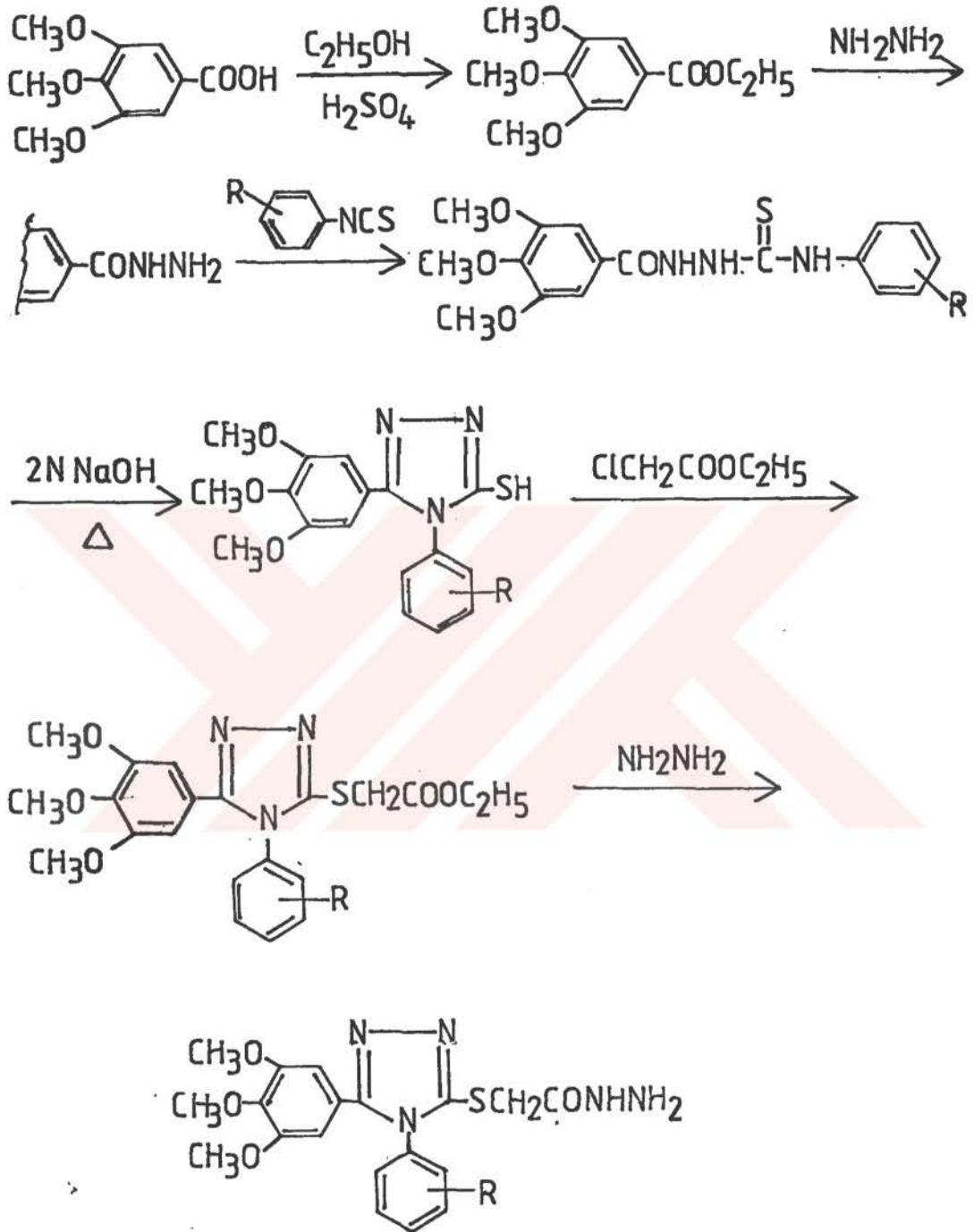
triazol-3-tiollere (c) siklize edildiği ve nihayet bu sonuncu yapıların sulu NaOH lı ortamda monoklorasetik asitle muamelesinden de değişik 5-(1-naftilmetil)-4-aril-s-triazol-3-iltiyoglikolik asitlerin (d) kazanıldığı bildirilmektedir(14):



Kwahass ve arkadaşları, çinkonik asit etil esteri ile hidrazin hidratın 110°C de ısıtılmasından kazandıkları asit hidrazidini aril , aralkil ve alkilisotiyosiyanatlarla etkileştirerek 4-sübstitüe-açiltiyosemikarbazitleri hazırlamışlar ve bunları kaynar durumdaki sodyum hidroksit çözeltisi içinde siklizasyona uğratarak bazı merkaptotriazolleri elde etmişlerdir. Araştırmacılar, sentezini yaptıkları bu bileşikleri mikrobiolojik yönden de incelemişler ve yapıdaki serbest -SH grubunun farmakofor bir grup olduğunu belirtmişlerdir(19). Hassan ve arkadaşları da nikotinik asit hidrazidinden hazırladıkları nikotinoilditiyokarbazatı hidrazin hidrat ile etkileştirerek 4-amino-3-(3-piridil-5-merkapt 4H -1,2,4-triazol yapısında bileşikler sentez etmişler ve bazı mikroorganizmalara karşı mikrobiolojik aktivitelerini incelemişler, ancak belirgin bir aktiite saptayamamışlardır(20).

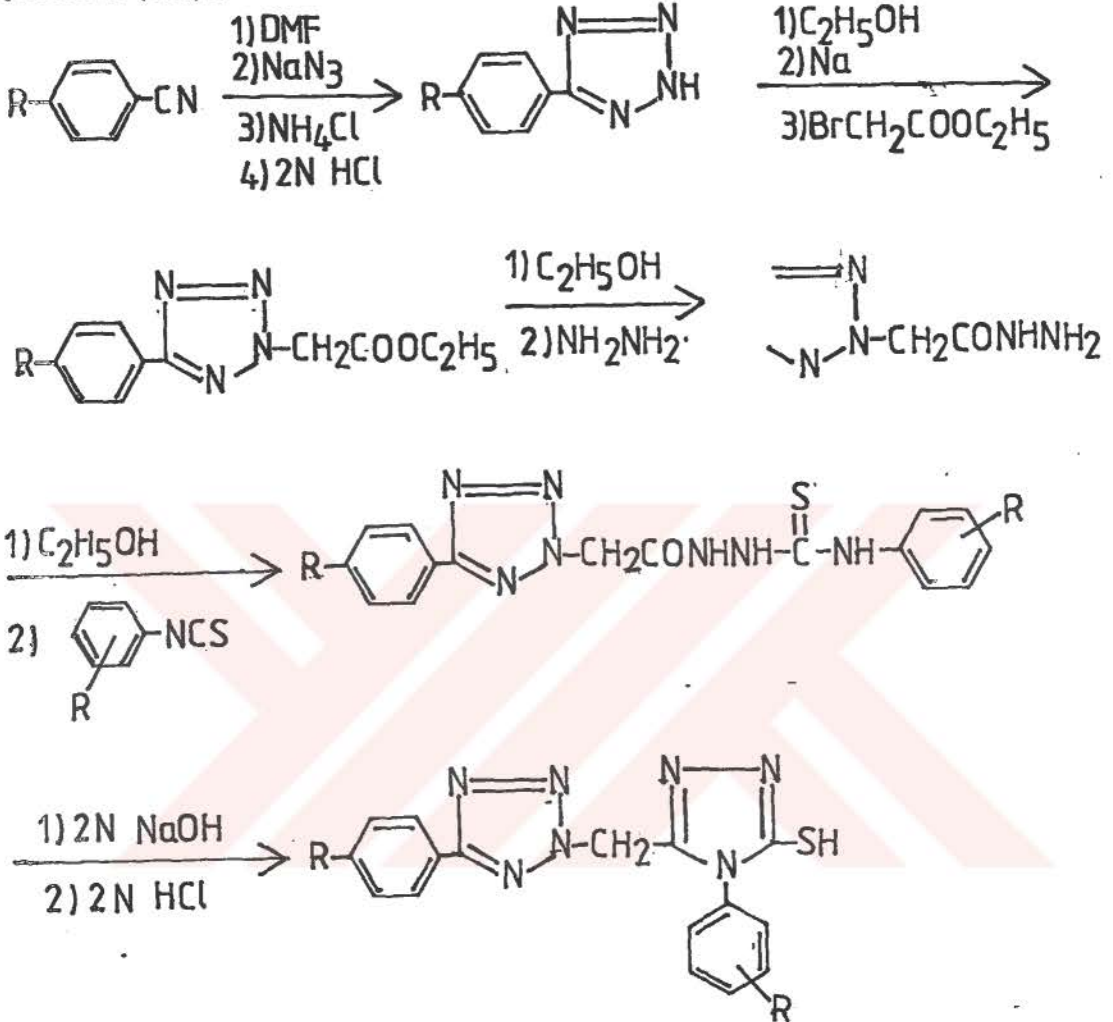


Joiswal ve arkadaşları ise bu yapılarda antienflamatuar ve antiproteolitik aktivite araştırmak istemişler ve bu amaçla 5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4-sübstitüe-aril-3-hidrazinokarbonilmetiltiyo-(4H)-1,2,4-triazolleri 3,4,5-metoksibenzoik asidden hareketle oluşturmuşlar, reaksiyonu da aşağıdaki gibi formüllendirmişlerdir:

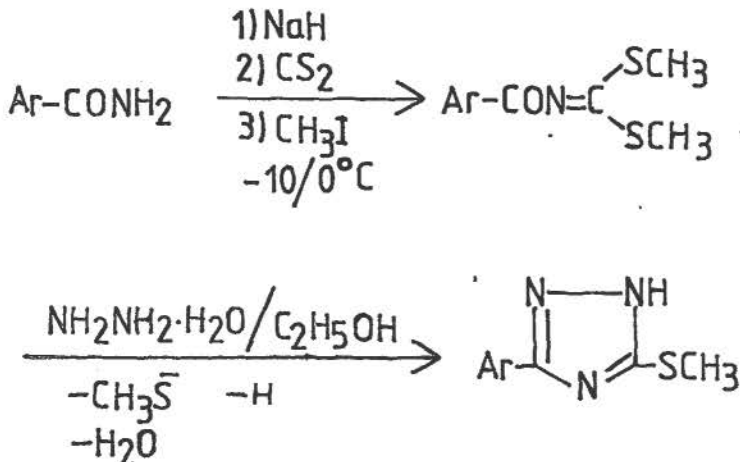


Elde edilen bu maddelerin antiproteolitik aktivitesi tripsine karşı ölçülmüş ve olumlu sonuç alındığı bildirilmiştir(15). 1980 de Kothari ve çalışma grubu da, 5-aril-2H-tetrazol-2-il-asethidrazitten hareketle antienflamatuar etkiye olabileceğini düşündükleri bir dizi 5-(5-aril-2H-tetrazol-2-il-metil)-4-süstitüe-s-triazol-3-tiolün sentezini gerçekleştirmişler

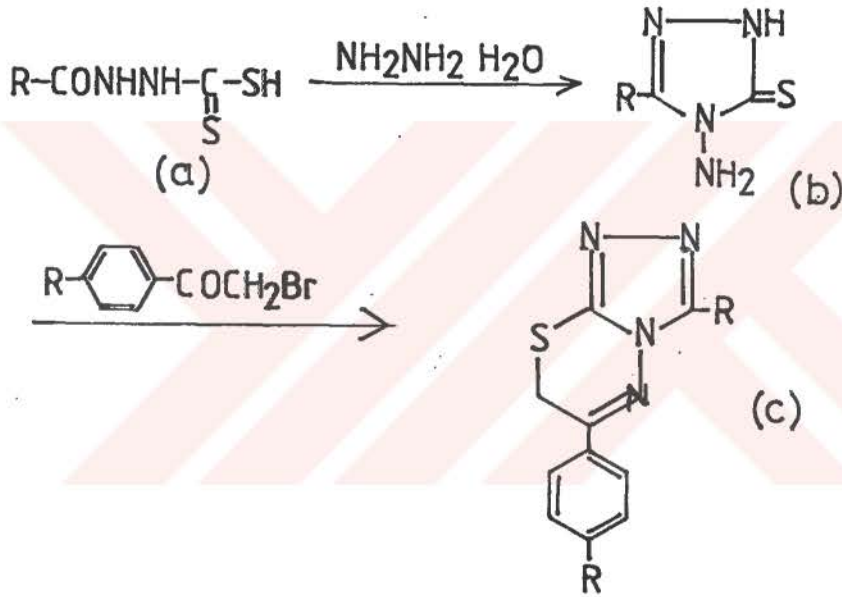
ve aşağıda gösterdikleri şekilde yürüyen reaksiyon evrelerinden sonra oluşan bu yapıların IR ve NMR bulgularını da vermişlerdir(16):



M.Sato ve arkadaşları, aromatik amidlerden hareketle 3-aril-5-metiltiyo-1H-1,2,4-triazollerı hazırlamışlar ve bunların oluşumuna olanak veren yöntemi aşağıdaki denklemde görüldüğü şekilde şematize etmişlerdir(81):



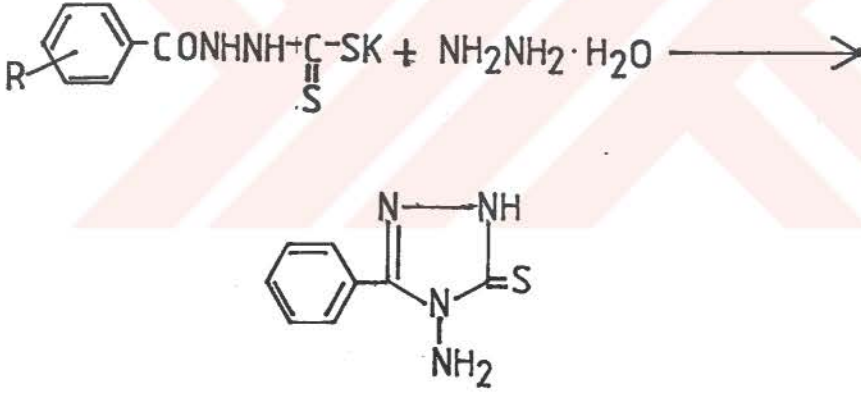
1983 de El-Dawy ve arkadaşları, 3,6-disübstitüe-[7H]-s-triazolo-(3,4-b) (1,3,4)-triadiazinlerin (c) sentezini yapıp anthelmentik aktivitelerini inceledikleribir çalışmalarında, N¹-açıl-N²-ditiokarbazatları (a), hidrazinhidratla etanollü ortamda ve geri çeviren soğutucu altında ısıtarak, ara madde olarak kullanacakları 3-sübstitüe-4-amino-s-triazolo-5-tionları elde etmişler, IR bulgularına dayanarak bunlarda hakim formun tiyon totomeri şeklinde (b) olduğunu saptamışlardır(22):



Araştırmacılar, bu şekilde elde ettikleri triazolleri sübsti-tüe fenaçil bromürlerle kondensasyona sokarak amaçladıkları asıl maddeler olan (c) yapılarını oluşturmuşlar ve bunlarda anthelmentik aktivite taraması yapmışlardır. Goswami ve arka-daşları da antifungal aktivitelerini incelemek amacıyla bir dizi 1-(2,4-diklorobenzoil)-4-ariltiyosemikarbazit elde et-mişler; ayrıca bu maddeleri % 4 lük NaOH ile geri çeviren so-ğutucu altında 2-3 saat ısıtarak 3-(2,4-diklorofenil)-4-aril-5-merkpto-4H-1,2,4-triazolleri de hazırlamışlar ve bunların IR verileri ile antifungal özelliklerini incelemişlerdir. IR bulgularına dayanarak triazoldeki kükürdün tiyolden ziyade tiyon formunda olduğu sonucuna varmışlar; etki araştırmala-

rında ise belirgin bir aktiviteye rastlayamamışlardır(6).

Bu alandaki en yeni çalışmalardan biri Eweis ve arkadaşları(21) tarafından 1986 yılında yapılmış ve 4-amino-5-aril-1,2,4-triazol-3-tion yapısında olduğu bildirilen bir di-zi madde elde edilip bunların antimikrobial aktiviteleri ve fenil halkasında yer alan değişik sübstitüentlerin aktiviteye etkileri incelenmiştir. Çalışmacılar, triazol halkasını po-tasyum 3-aroilditiyokarbazatin hidrazinolizi sonucunda elde etmişler; agar dilüsyon testi ile A.niger, C.albicans ve S.aureus'a karşı yapılan antimikrobial aktivite araştırmasın-da da yapıların bazılarının aktif olduğunu saptamışlardır.



DENEYSEL BÖLÜM

1. ARAÇ VE GEREÇLER

1.1- KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Metil benzilat (Fluka AG)
Hidrazin hidrat (Merck-Schuckardt)
Etil isotiyosiyanat (Merck-Schuckardt)
Butil isotiyosiyanat (Fluka AG)
Allil isotiyosiyanat (Merck-Schuckardt)
Fenetil isotiyosiyanat (Fluka AG)
Sikloheksil isotiyosiyanat (Merck-Schuckardt)
Fenil isotiyosiyanat (Merck-Schuckardt)
p-Klorofenil isotiyosiyanat (Fluka AG)
p-Bromofenil isotiyosiyanat (Fluka AG)

1.2- KULLANILAN ELEKTRONİK AYGITLAR

Ultraviyole Spektrofotometre Shimadzu Model UV 260
Infrared Spektrofotometre Perkin Elmer Model 577
Nükleer Magnetik Resonans Spektrometre*
Kütle Spektrometre**
Elementel Analiz Aygıtı***
Erime Derecesi Aleti**** Buchi-Flawil Schmelzpunktbestimmungapp.
nach Dr.Tottoli

*200 MHz spektrumları Pensylvania State University (USA), diğer NMR spektrumları Freie Universitaet Berlin (Batı Almanya)'da alınmıştır.

**Maddelerin Mass spektrumları Sittingbourne Research Centre (İngiltere)(C.I) ve Freie Universitaet Berlin (Batı Almanya)'da (E.I) alınmıştır.

***Elementel analizler Sittingbourne Research Centre (İngiltere) ve Freie Universitaet Berlin (Batı Almanya)'da yapılmıştır.

2. KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR

Sentez evrelerini incelemek amacıyla ortamdan zaman zaman alınan örneklere ince tabaka kromatografisi (İTK) uygulanmış, ayrıca elde edilen maddelerin saflığını belirlemek amacıyla da İTK'dan yararlanılmıştır. Adsorban olarak 0.3 mm kalınlığında silikajel HF₂₅₄ ile kaplanmış 10x20 cam plaklar, çözücü olarak da aşağıda belirtilen sistemler kullanılmıştır.

Sistemler Merck ürünü çözücülerle hazırlanmıştır.

- S₁: Benzen:Eter (92:8)
- S₂: Benzen:Aseton (60:40)
- S₃: Kloroform:Metanol (90:10)
- S₄: Etilmetilketon:Kloroform (80:20)

SÜRÜKLENME KOŞULLARI: Kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan sonra ortamın doygunluğunu sağlayabilmek için tank, yirmidört saat oda temperaturünde bekletilmiş, ancak ondan sonra sentez ürünleri ile ilkel maddelerin etanoldeki seyreltik çözeltileri kromatografi plaklarına tatbik edilerek oda ısısında sürüklenmeleri sağlanmıştır.

LEKELERİN BELİRLENMESİ: Gerek sentez ürünü maddelerimize, gerekse karşılaştırma için plağa tatbik edilmiş olan ana hareket maddelerine ait lekelerin kromatogramda görünür duruma getirilmesinde UV ışıktan yararlanılmış, ayrıca iyod buharlarıyla kahverengi lekeler halinde de saptanmışlardır.

3. GENEL ELDE EDİLİŞ YÖNTEMLERİ

3.1- 1,4-DİSÜBSTİTÜE TİYOSEMİKARBAZİTLERİN ELDE EDİLİŞİ

Metilbenzilat, hidrazin hidrat aşırısı ile su banyosunda ve geri çeviren soğutucu altında üç saat ısıtılır. Kazanılan benzilik asit hidrazidinin 0.01 mol.ü elde edilecek 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazit için gerekli isotiyosiyanatın 0.01 mol.ü ile 30 ml. absolü etanollü ortamda, CaCl_2 borusu takılı geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda 2-3 saat ısıtılır (reaksiyon bitimi İTK ile saptanır). Karışım oda temperaturüne soğutulur, çöken ham ürün ayrılır, gerekirse eterle yıkanarak rengi giderilir, madde I, II, III, VI etanolden, madde IV, V, VII, VIII etanol-su karışımından billurlandırılarak temizlenir.

3.2- 4-SÜBSTİTÜE-1,2,4-TRIAZOLİN-5-TİONLARIN ELDE EDİLİŞİ

0.01 mol. Tiyosemikarbazit, 30 ml. 2N NaOH çözeltisi ile geri çeviren soğutucu altında 2-3 saat ısıtılır (reaksiyon bitimi İTK ile saptanır). 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazolin-5-tion sodyum tuzundan ibaret ürün HCl ile pH 6 dolaylarına asitlendirilerek çöktürülür süzülür. Ham ürün etanolden billurlandırılarak temizlenir.

3.3- MADDE I, VI ve VIII'DE ASİT HİDROLİZ

a) HCl ile: 0.0025 mol. madde, ancak çözünebileceği miktarda absolü etanolde çözülür, üzerine 10 ml % 25'lik HCl ilave edilip su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında, çökme gözleninceye kadar ısıtılır (yaklaşık bir saat). Soğuduktan sonra süzülüp etanolle yıkanarak temizlenir.

b) H_2SO_4 ile: 0.0025 mol. madde, % 70'lik H_2SO_4 ile (10 ml) muamele edilir ve yaklaşık bir saat kadar su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Soğuduktan sonra sü-

zülür.(Süzüntü ve kalan artık üzerinde yapılan İTK inceleme-
sinde çöken maddenin reaksiyona girmeden kalan ana madde (I,
VI, VIII) ile kullanılan tiyosemikarbazite karşı gelen sübs-
titüetiyadiazol olduğu, süzüntüde ise 4-sübstitüetiyosemi-
karbazit ve az miktarda benzilik asit bulunduğu saptandı).

3.4- MADDE VI VE MADDE VII'DE HİDRAZİNOLİZ.

0.0025 mol. madde, etanolde çözülüp üzerine 3 ml hidra-
zin hidrat konur ve su banyosunda geri çeviren soğutucu al-
tında ısıtılır. 10-30 dk içinde çökme gözlenir. Bir saat daha
ısıtmaya devam edilir. Soğuyunca süzülür ve etanolden billur-
landırılır.(Elde edilen maddeler üzerinde e.d., İTK ve IR ve-
rilerine dayanılarak yapılan incelemede, oluşan maddenin kar-
şı gelen 1,2,4-triazolin-5-tion olduğu saptanmıştır

3.5- MADDE I VE MADDE X'DA ASETİLLEME

0.0025 mol. madde, 10 ml asetanhidrit ile hava soğutu-
cusu takılı olarak 15 dk. açık alevde ısıtılır. Oluşan yağım-
sı madde petrol eteriyle birkaç kez yıkanarak katılaştırılır.
Seyretiltik etanolle yıkanır ve havada kurutulur.(Elde edilen
maddelerde uygulanan İTK ve IR incelemeleri sonunda madde I'-
den karşı gelen 1,2,4-tiyadiazol oluştuğu, madde X'un ise N¹-
den asetillendiği saptanmıştır).

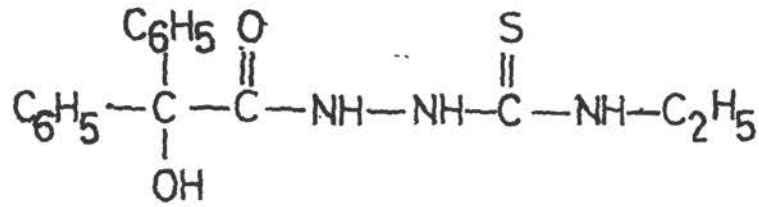
3.6- 4-SÜBSTİTÜE-1,2,4-TRİAZOLİN-5-TİONLARDA DESÜLFÜRİZASYON

(Prototip: Madde X)

5 gr NaOH, 10 ml su ve 35 ml etanol karışımının 3 ml -
si, 0.002 mol maddenin üzerine ilave edilip hafifçe ısıtarak
çözündürülür. Üzerine 50 ml % 1.2 sıcak H₂O₂ çözeltisi ufak
porsiyonlar halinde ve çalkalayarak ilave edilir(59). Bu es-
nada çözeltide hafif bir renklenme olabilir. Bekleme ile ayrı-
lan madde dilüe etanolden billurlandırılarak temizlenir.

4. 1,4-DİSÜBSTİTÜE TİYOSEMİKARBAZİTLER VE ÖZELLİKLERİ

4.1- 1- (α,α-DİFENİL-α-HİDROKSİ)ASETİL -3-TİYO-4-ETİLSEMİ-KARBAZİT (MADDE I)



2.42 gr (0.01 mol.) benzilik asit hidrazidi ve 0.86 gr (0.01 mol.) etilisotiyosiyannattan genel yöntemle göre elde edilir. 2.63 gr (Verim % 80.2). Renksiz, kristalize toz. e.d. 185-187°C.

Sıcak etanol, metanol, aseton ve piridinde kolay, kloroformda güç çözünür. Suda çözünmez.

Kromatografi: Sistem S₃, R_f0.72 (etilisotiyosiyanat, R_f0.62; benzilik asit hidrazidi R_f0.31) Sistem S₄, R_f0.75 (etilisotiyosiyanat R_f0.70; benzilik asit hidrazidi, R_f0.57).

Analiz: C₁₇H₁₉N₃O₂S için hesaplanan C:61.98, H:5.81, N:12.75. Bulunan C:62.3, H:5.80, N:12.77.

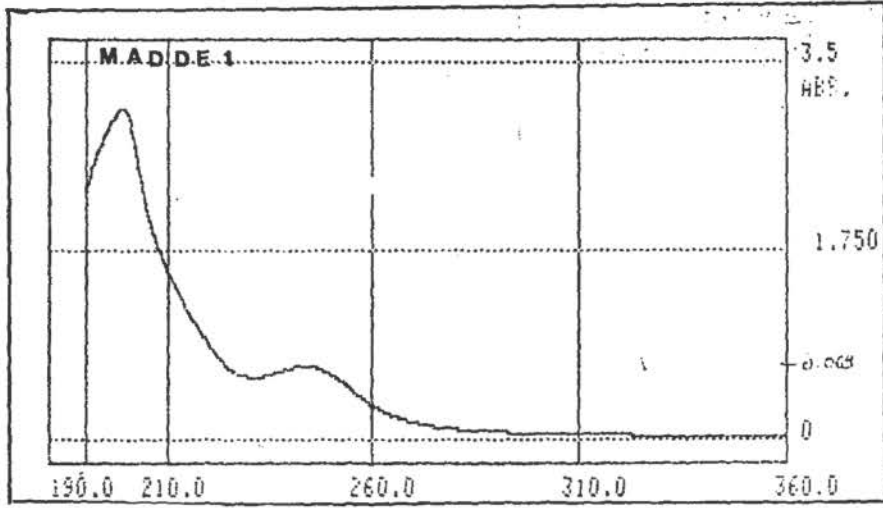
Spektral Bulgular

UV λ_{maks}^{EtOH}: 197.5 nm. (ε:8700); 247.5 nm (ε:1942) (100

ml.de 1.17 mg. madde içeren etanollü çözelti) Bkz. Şekil 1.

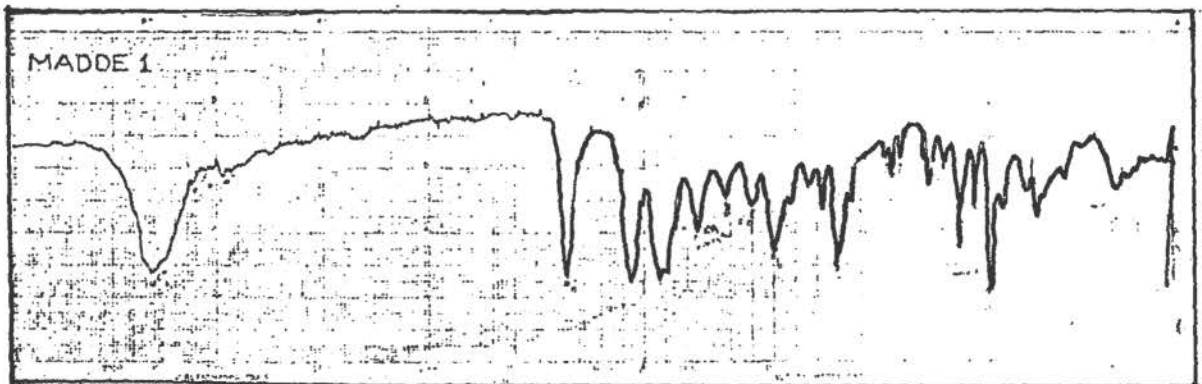
IR(KBr) ν maks. cm⁻¹: 3310 (hidrojen bağı oluşturmuş OH ve NH gerilme bandı), 3050 (aromatik halka C-H gerilme bandı); 2970, 2930 (CH₃ ve -CH₂- grubu asim. ve sim. CH gerilme bandı); 1680 (C=O gerilme bandı -amid I bandı); 1530 (tiyosemikarbazit -CONH- grubu NH eğilme bandı-amid II ban-

Bu çalışmanın elemental analizlerinin alınmasındaki yardımlarından ötürü, Sittingbourne Araştırma Merkezi Direktörü Dr.P.Kirby'e teşekkürlerimi sunarım.



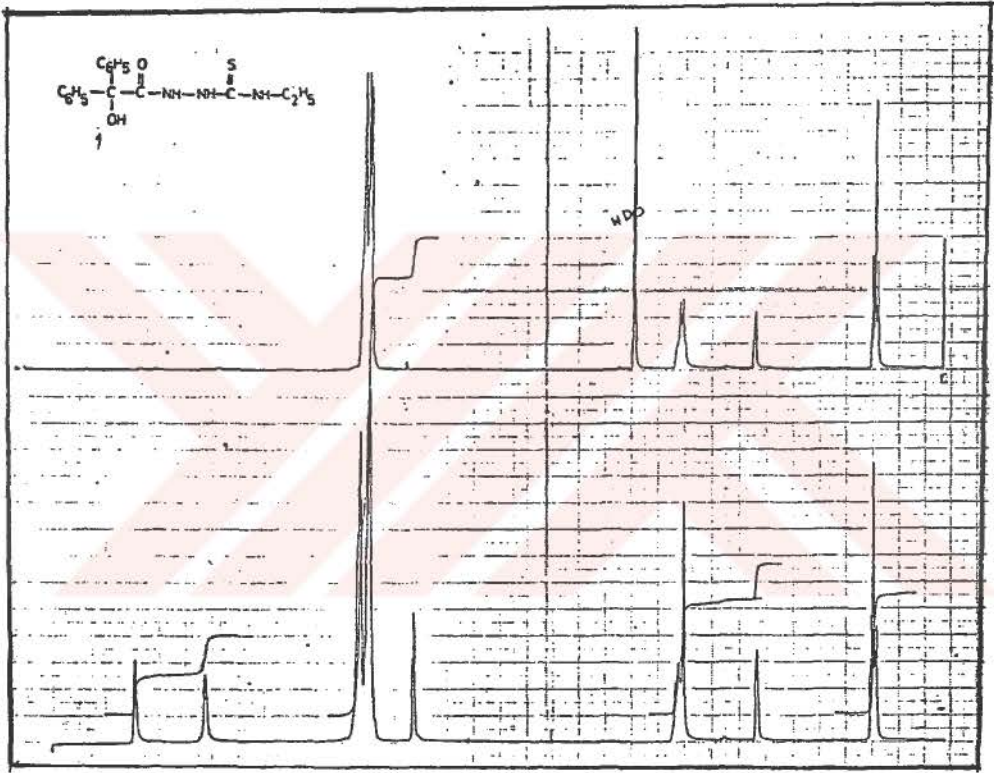
Şekil 1- Madde I in UV spektrumu

dı-; CSNH-grubu NH eğilme, C-N gerilme kombinasyon bandı-tiyoamid II bandı-); 1530, 1465, 1445 (aromatik halka C=C gerilme bandları); 1465, 1445, (-CH₃- ve -CH₂-grubu asim. ve sim. CH eğilme bandları; 1375 (OH deformasyon bandı); 1250 (tiyosemikarbazit C-N gerilme ve N-H eğilme kombinasyon bandları-tiyoamid III ve amid III bandları-); 1200 (C=S gerilme bandı-tiyoamid I bandı-); 1120 (C-O gerilme bandı); 940, 930, 910 (-NHCSN- grubuna ait bandlar); 765, 700 (monosüstitüe benzen) (Bkz. Şekil 2).



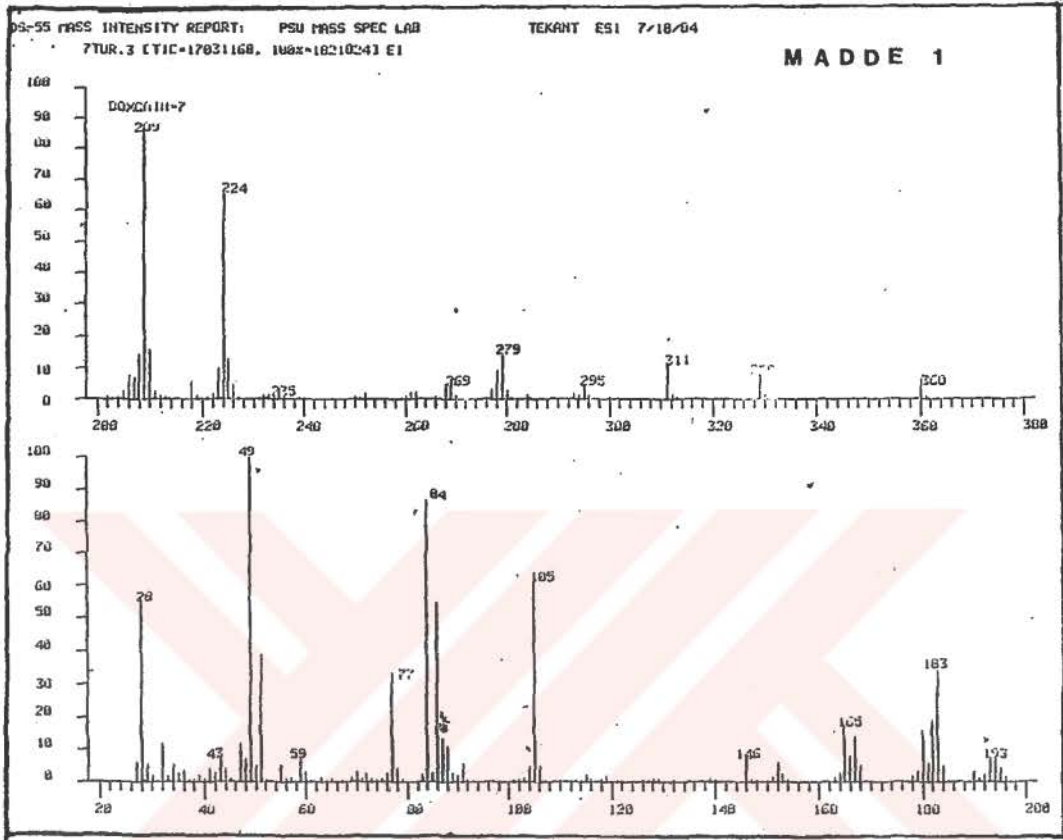
Şekil 2- Madde I in IR spektrumu

^1H -NMR (200 MHz)(dms o-d_6 /TMS) δ ppm: 1,1(etil grubunun $-\text{CH}_3$ protonları, 3H,t); 3,4(etil grubunun $-\text{CH}_2-$ protonları, 2H,q); 6,8($-\text{OH}$ protonu, 1H,s); 7.28-7.52 (aromatik protonlar ve tiyosemikarbazitin N^4-H protonu, 11H,m); 9.4(tiyosemikarbazitin N^2-H protonu, 1H,s); 10.29(tiyosemikarbazitin N^1-H protonu 1H,s), D_2O değişimi ile NH ve OH gruplarına ait pikler kalkmıştır (Bkz. şekil 3).

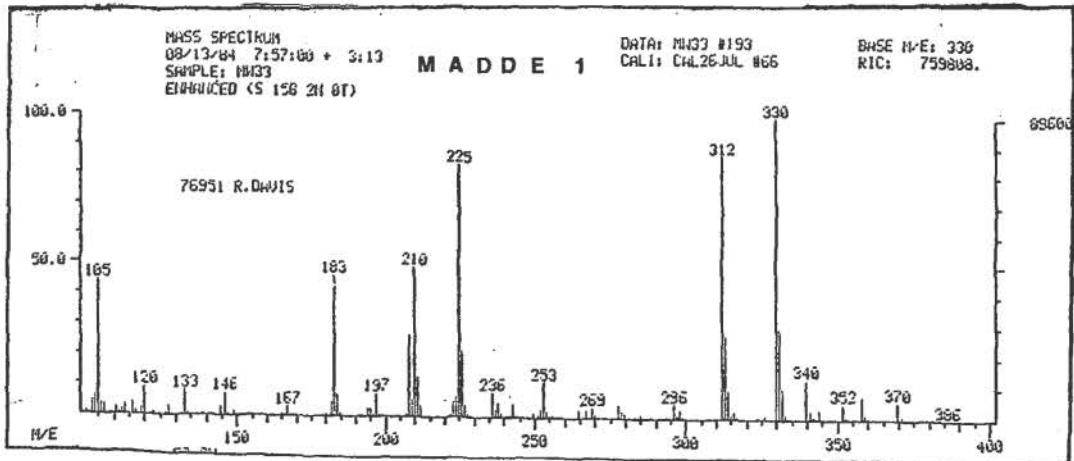


şekil 3- Madde I in NMR spektrumu

Kütle Spektrumu (m/z)(C.I. ve E.I.): 330 (MH^+ ; temel pik), 312,296,269,253,236,226,225,211,210,197,183,167,146,133, 105 (Bkz. şekil 4,5).

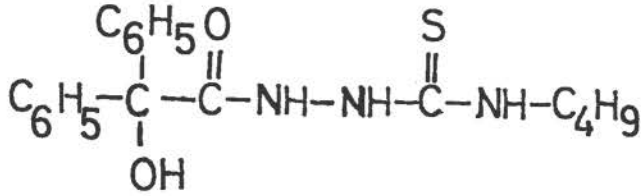


Şekil 4- Madde I in kütle spektrumu (E.I. yöntemi ile)



Şekil 5- Madde I in kütle spektrumu (C.I. yöntemi ile)

4.2- 1- (α,α -DİFENİL- α -HİDROKSİ)ASETİL -3-TİYO-4-BUTİL-
SEMİKARBAZİT (MADDE II)



2.42 gr. (0.01 mol.) benzilik asit hidrazidi ve 1.09 gr (0.01 mol.) butilisotiyosiyanattan genel yöntemle göre elde edilir. 1.73 gr (Verim % 48.7). Beyaz billuri toz. e.d. 145-147°C. Suda çözünmez. Metanolde soğukta, etanol, aseton ve kloroformda sıcakta çözünür.

Kromatografi: Sistem S₂ R_f0.72(benzilik asit hidrazidi R_f0.57, butilisotiyosiyanat R_f0.69). Sistem S₃, R_f0.77(benzilik asit hidrazidi R_f0.30, butilisotiyosiyanat R_f0.60). Sistem S₄, R_f0.78 (benzilik asit hidrazidi R_f0.57, butilisotiyosiyanat R_f0.75).

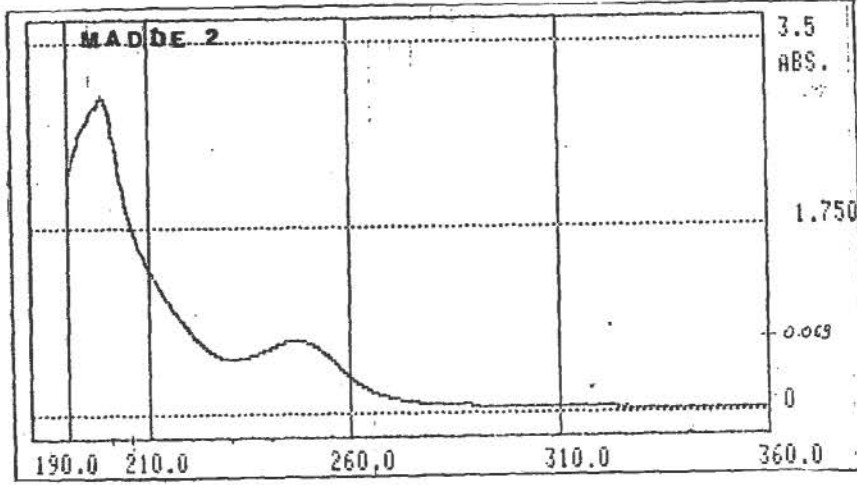
Analiz: C₁₉H₂₃N₃O₂S için hesaplanan: C:63.84; H:6.48; N:11.75. Bulunan C:63.88; H:6.56; N:11.75

Spektral Bulgular

UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$: 197.5 nm. (ϵ :10511); 247.5 nm. (ϵ :2442)(100

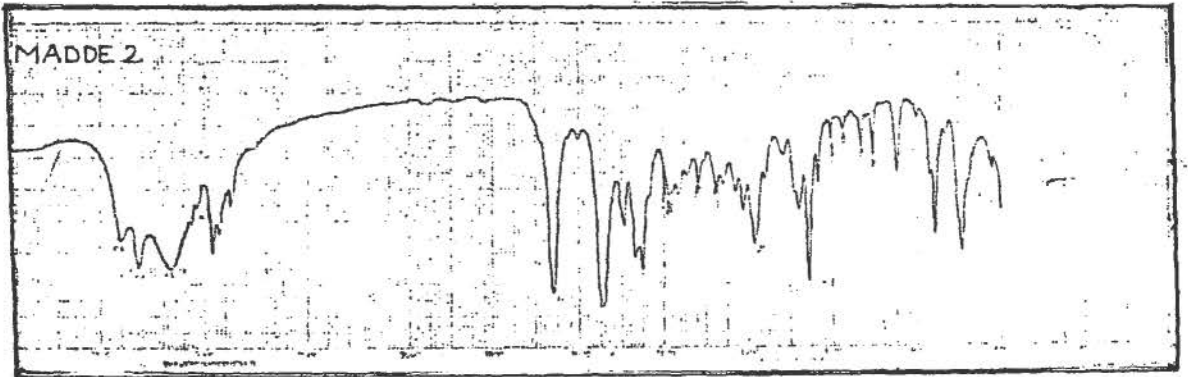
ml.de 1.01 mg. madde içeren etanollü çözelti)(Bkz. Şekil 6).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ cm⁻¹: 3400(hidrojen bağı oluşturmuş OH gerilme bandı); 3320,3160 (hidrojen bağı oluşturmuş NH gerilme bandı); 3060,3040(aromatik halka CH gerilme bandı); 2960,2930,2870 (-C₄H₉ grubu CH gerilme bandı); 1660(C=O gerilme bandı-amid I bandı); 1600,1545(aromatik C=C gerilme bandı ve tiyosemikarbazit NH eğilme bandı-amid II bandı); CSNH-grubu NH eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı-tiyo-

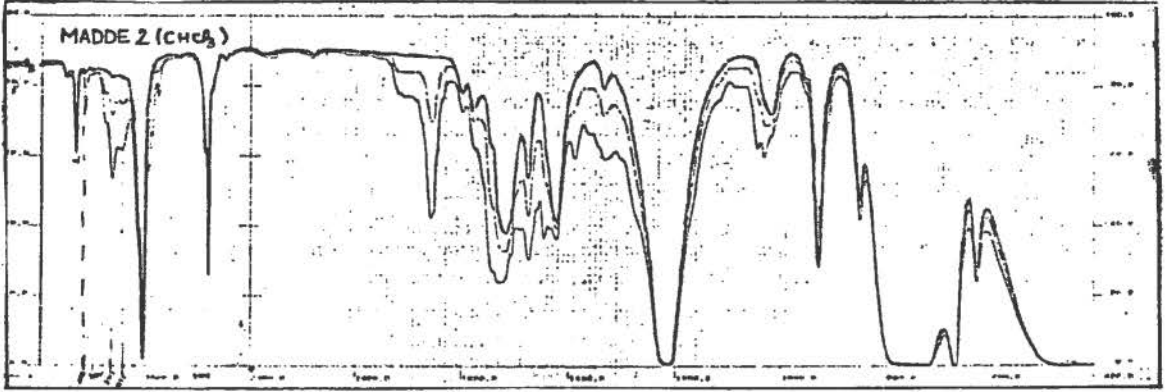


Şekil 6- Madde II nin UV spektrumu

amid II bandı-) 1495,1465,1450(aromatik C=C gerilme bandları); 1465,1450,1365(CH₃ ve CH₂ grupları asim. ve sim. C-H eğilme bandları); 1385 (-OH deformasyon bandı); 1275 (C-N gerilme ve N-Heğilme bandı-amid III ve tiyoamid III bandları); 1185(C=S gerilme bandı-tiyoamid I bandı); 1115(C-O gerilme bandı); 1000,970,930,900(-NHCSN-grubuna ait bandlar); 755,760 (monosüstitüe benzen) (Bkz. Şekil 7,8).

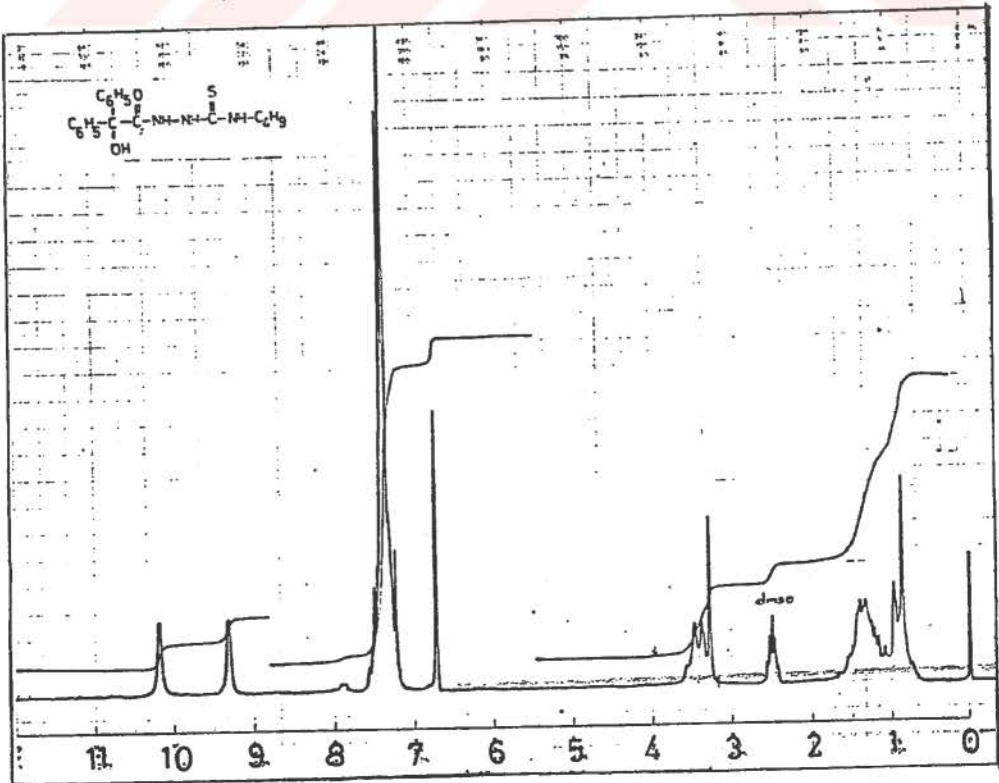


Şekil 7- Madde II nin IR spektrumu (KBr disk)

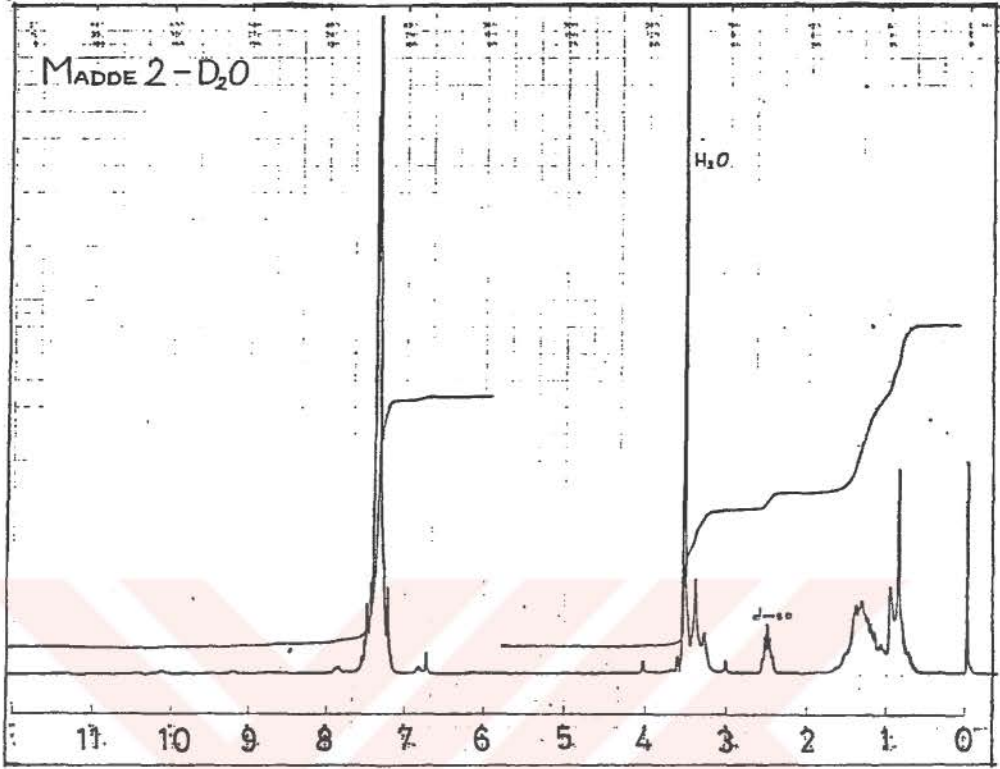


Şekil 8- Madde II nin IR spektrumu (CHCl₃ içinde)

¹H-NMR(60 MHz)(dmso-d₆/TMS) δ ppm:0.97(butil grubunun CH₃ protonları, 3H,t); 1.06-1.60(butil grubunun metile komşu -CH₂CH₂-protonları, 4H,m); 3.36(butil grubunun NH'a komşu -CH₂-prtonları, 2H,q); 6.71(OH protonu, 1H,s); 7.21-7.55(aromatik protonlar ve tiyosemikarbazitin N⁴-H protonu, 11H,m); 9.3(tiyosemikarbazitin N²-H protonu, 1H,s); 10.17(tiyosemikarbazitin N¹-H protonu, 1H,s). D₂O değişimi ile NH ve OH gruplarına ait pikler kalkmıştır (Bkz. Şekil 9,10).

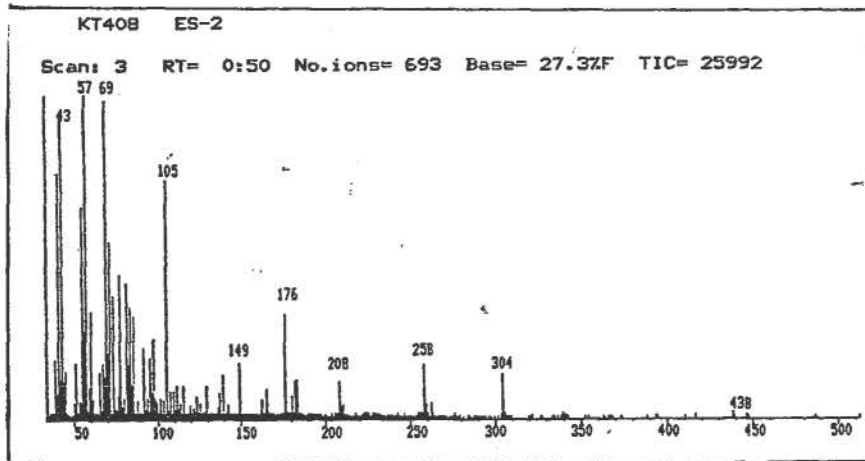


Şekil 9- Madde II nin NMR spektrumu



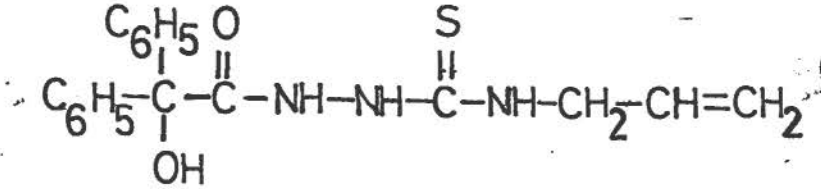
Şekil 10- Madde II nin NMR spektrumu (D₂O)

Kütle Spektrumu (m/z) 70 eV: 357,304,284,243,242,227, 210,183,174,147,115,105,73,69,59,58,57,43 (Bkz. Şekil 11).



Şekil 11- Madde II nin kütle spektrumu

4.3- 1- (α,α-DİFENİL-α-HİDROKSİ)ASETİL -3-TİYO-4-ALLİLSEMİ-
KARBAZİT (MADDE III)



2.42 gr. (0.01 mol.) benzilik asit hidrazidi ve 1 gr (0.01 mol.) allilisotiyosiyanattan genel yöntemle göre elde edilir. 1.73 gr (Verim % 51). Renksiz, ince iğneler halinde billur- lar. e.d. 154-155°C. Sıcak etanol, metanol, aseton ve piridin- de çözünür, su ve kloroformda çözünmez.

Kromatografi: Sistem S₁, R_f0.15(benzilik asit hidrazi- di R_f0; allilisotiyosiyanat R_f0.67). Sistem S₂, R_f0.76(ben- zilik asit hidrazidi R_f0.57; allilisotiyosiyanat R_f0.72). Sistem S₃, R_f0.77(benzilik asit hidrazidi R_f0.31; allilisoti- yosiyanat R_f0.67). Sistem S₄, R_f0.80(benzilik asit hidrazidi R_f0.57; allilisotiyosiyanat R_f0.74).

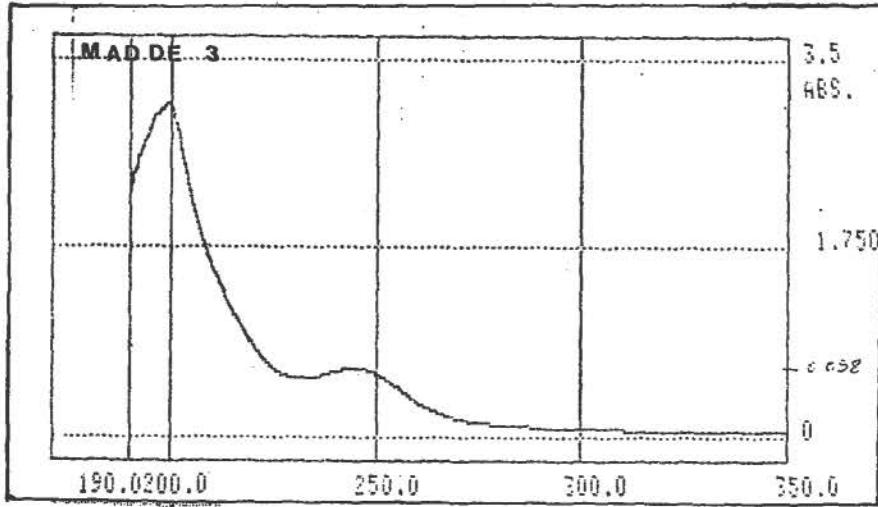
Analiz: C₁₈H₁₉N₃O₂S için hesaplanan: C:63.32; H:5.60; N:12.3. Bulunan: C:63.9; H:5.60; N:12.25.

Spektral Bulgular

UV λ_{maks}^{EtOH}: 198 nm (ε:10242), 245 nm (ε:1922)(100 ml. de

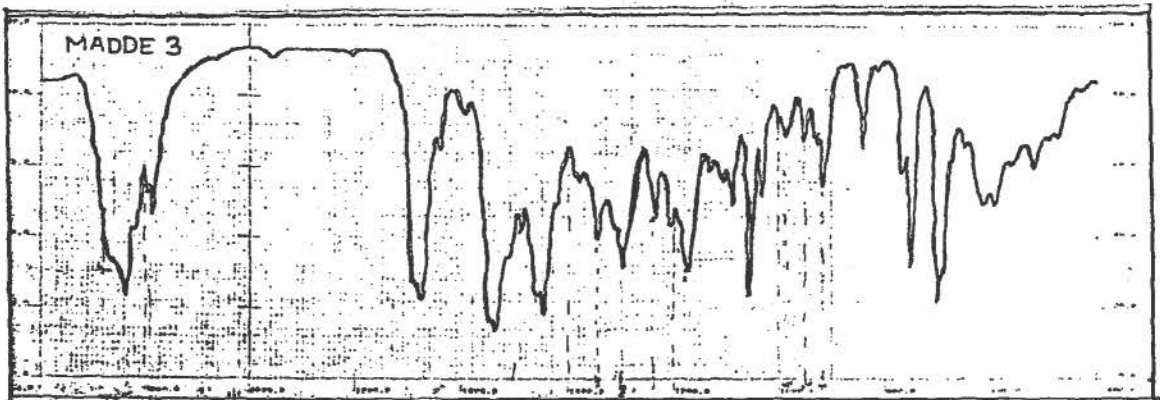
1.03 mg. madde içeren etanollü çözelti) (Bkz. Şekil12).

IR(KBr) ν maks. cm⁻¹: 3400(hidrojen bağı oluşturmuş OH gerilme bandı); 3180(hidrojen bağı oluşturmuş -NH gerilme bandı); 3080(aromatik C-H gerilme bandı); 2980,2925(allil grubunun doymuş metilenine ait CH gerilme bandı); 1675(C=O gerilme bandı-amid I bandı- ve allil grubunun C=C gerilme bandı); 1595,1530,1505(aromatik C=C gerilme bandı ve tiyose-

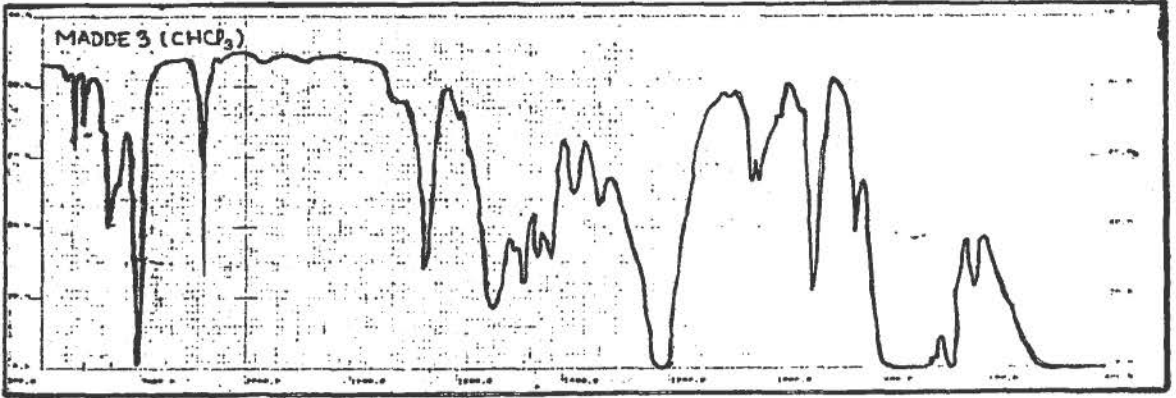


Şekil 12- Madde III ün UV spektrumu

mikarbazit NH eğilme bandı -amid II ve tiyoamid II bandı-); 1460,1440(aromatik C=C gerilme ve allil grubunun doymuş metilenine ait d.i.CH eğilme bandı); 1345(-OH deformasyon bandı); 1300(C-N gerilme ve N-H eğilme bandı-amid III ve tiyoamid III bandları-); 1175(C=S gerilme bandı-tiyoamid I bandı-1130(C-O gerilme bandı); 985,950,917(-NHCSN-grubuna ait bandlar); 750,690(monosüstitüe benzen) (Bkz. Şekil 13,14)).

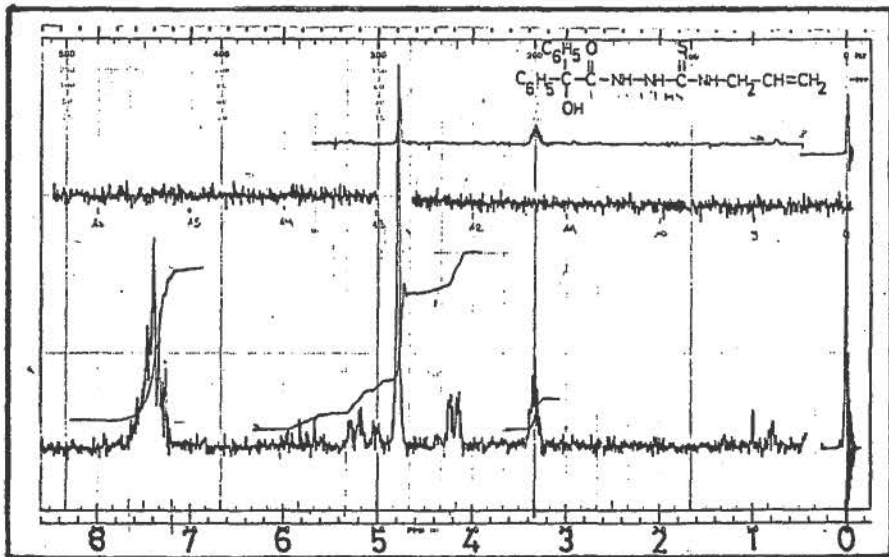


Şekil 13- Madde III ün IR spektrumu (KBr)



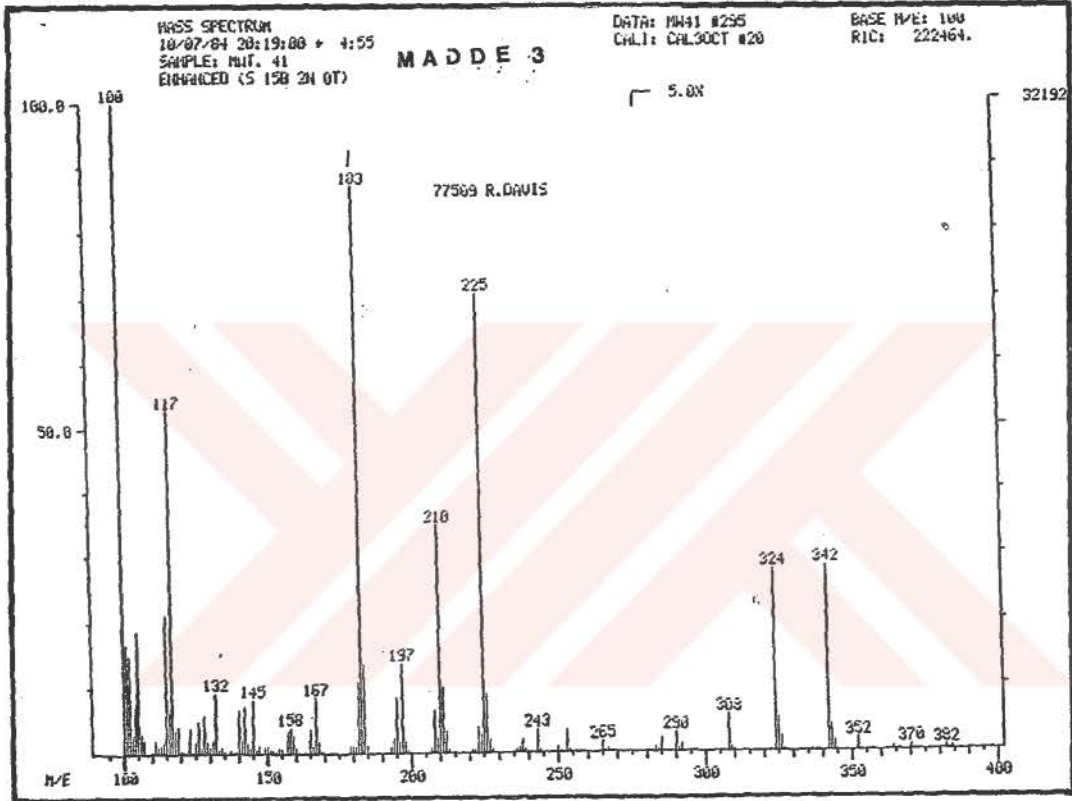
Şekil 14- Madde III ün IR spektrumu (CHCl₃)

¹H-NMR(60 MHz) (CD₃OD/TMS) δ ppm: 3.33(allil grubunun NH'a komşu metilen protonları, 2H,m); 4.16(allil grubunun C₃=C^H protonu, 1H,d); 4.23(allil grubunun C₃=C^H protonu, 1H,d) 5.0-5.26(allil grubunun=CH protonu, 1H,m); 7.20-7.67 (aromatik protonlar ve tiyosemikarbazitin N⁴-H protonu, 11H,m) 10.86 (Tiyosemikarbazit N²-H protonu, 1H,s); 12.33 (Tiyosemikarbazit N¹-H protonu, 1H,s). Çözücü dötero metanol olduğundan, OH grubu protonu hızlı bir D değişimine uğramış ve bu nedenle spektrumda buna ait pik gözlenememiştir (Bkz. Şekil 15).



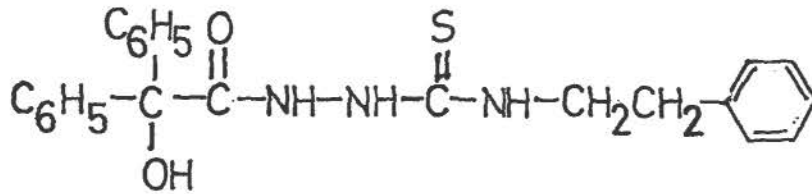
Şekil 15- Madde III ün NMR spektrumu

Kütle Spektrumu (m/z) C.I.: 342 (MH⁺), 324, 308, 290, 265, 253, 243, 225, 210, 197, 183, 167, 158, 145, 132, 117, 115, 105, 100 (temel pik) (Bkz. Şekil 16).



Şekil 16- Madde III ün kütle spektrumu

4.4- 1- (α,α-DİFENİL-α-HİDROKSİ)ASETİL -3-TİYO-4-FENETİLSE-MİKARBAZİT (MADDE IV)



2.42 gr (0.01 mol.) benzilik asit hidrazidi ve 1.78 gr (0.01 mol.) fenetilisotiyosyanattan genel yöntemle elde edilir. 0.55 gr (Verim % 13.58). Renksiz, iğne şeklinde billur-

lar. e.d. 153-156°C. Suda çözünmez. Metanol, aseton, piridin ve sıcak etanolde çözünür.

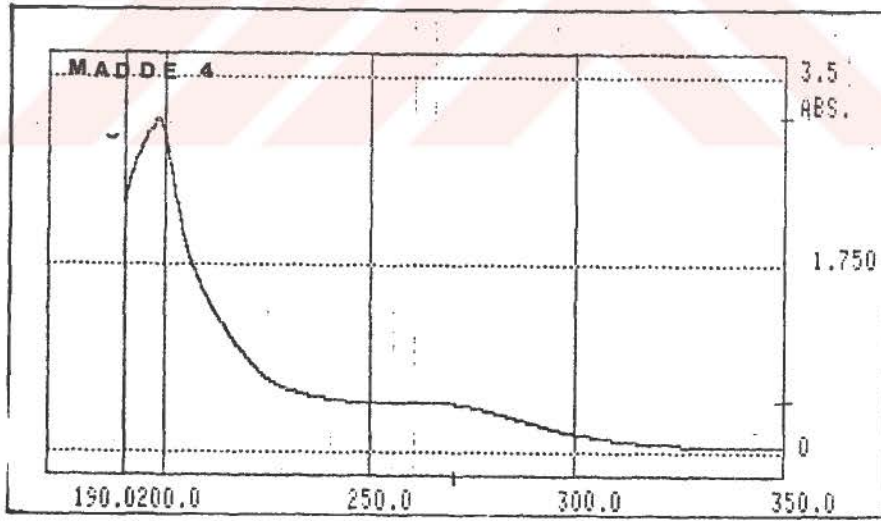
Kromatografi: Sistem S_2 , R_f 0.78(benzilik asit hidrazidi R_f 0.57, fenetilisotiyosiyanat R_f 0.68). Sistem S_3 , R_f 0.62(benzilik asit hidrazidi R_f 0.30; fenetilisotiyosiyanat R_f 0.70). Sistem S_4 , R_f 0.65(benzilik asit hidrazidi R_f 0.55; fenetilisotiyosiyanat R_f 0.64).

Analiz: $C_{23}H_{23}N_3O_2S$ için hesaplanan: C:68.12; H:5.71; N:10.36. Bulunan: C:67.60, H:5.90; N:10.0

Spektral Bulgular

UV λ $^{EtOH}_{maks}$: 197.5 nm (ϵ :12046), 275 nm (ϵ :1115) (100 ml

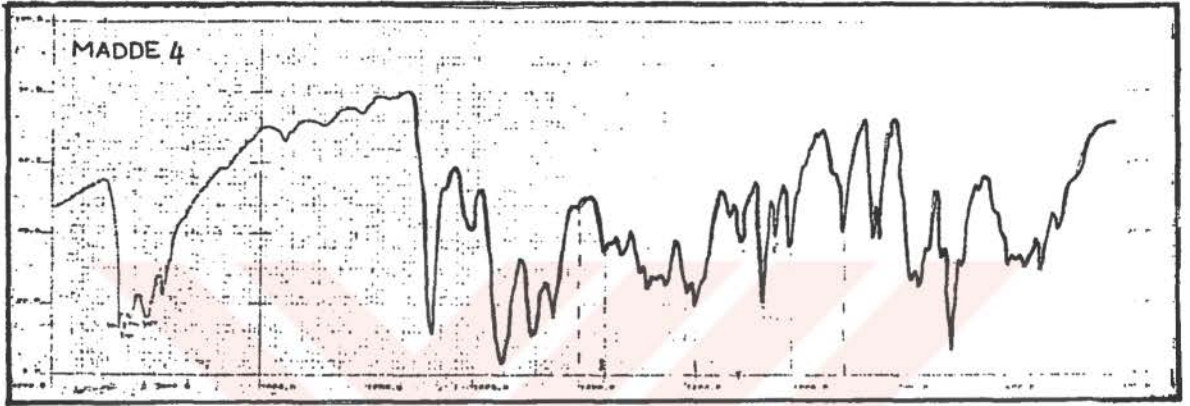
de 1.02 mg. madde içeren etanollü çözelti) (Bkz. Şekil 17).



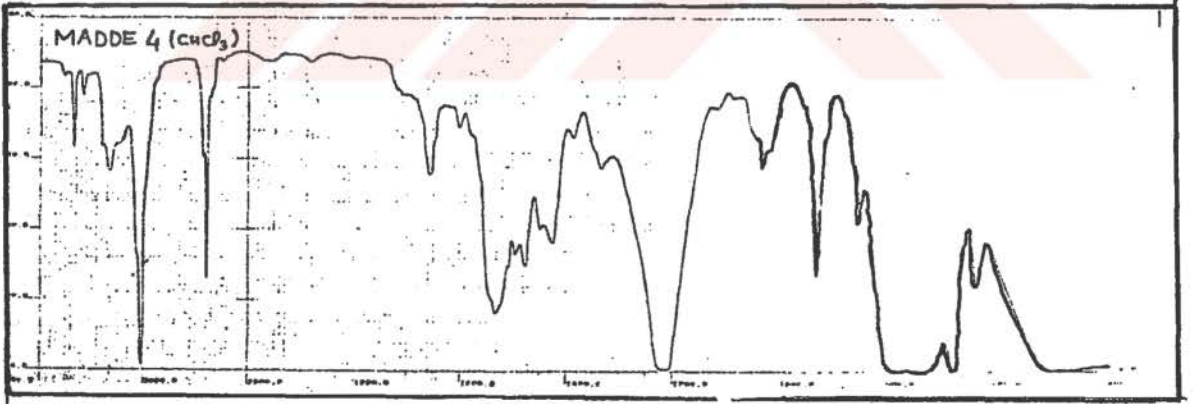
Şekil 17- Madde IV ün UV spektrumu

IR(KBr) ν maks. cm^{-1} : 3350(hidrojen bağı oluşturmuş OH gerilme bandı); 3300, 3250(hidrojen bağı oluşturmuş NH gerilme bandları); 3060(aromatik C-H gerilme bandı); 2970,2930 ($-CH_2CH_2$ grubu, CH gerilme bandları); 1640($C=O$ gerilme bandı-amid I bandı-); 1595,1540,1485(aromatik $C=C$ gerilme bandı ve

tiyosemikarbazit NH eğilme bandları:-amid II ve tiyoamid II bandı-); 1440($-\text{CH}_2\text{CH}_2$ grubu C-H eğilme bandı); 1350 ($-\text{OH}$ deformasyon bandı), 1180(C-N gerilme ve N-H eğilme bandı-amid III ve tiyoamid III bandları-); 1115(C-O gerilme bandı); 1050 (C=S gerilme bandı-tiyoamid I bandı); 1000,900(NHCSN- grubuna ait bandlar); 845,765,695(monosübstitüe benzen) (Bkz. Şekil 18,19).



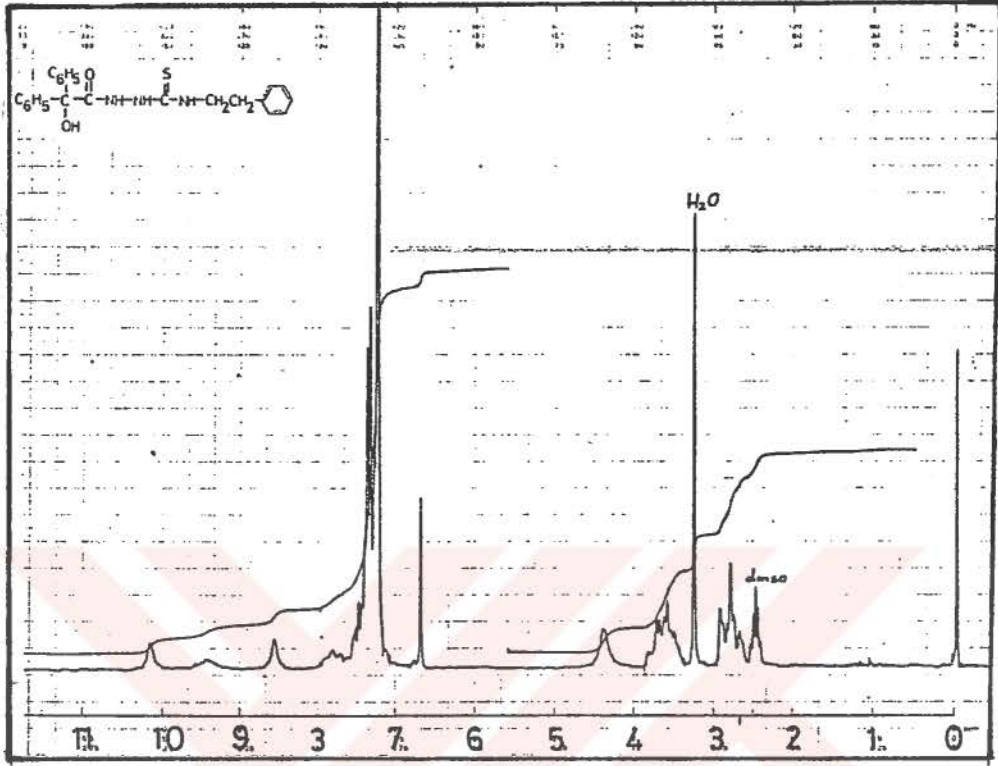
Şekil 18- Madde IV ün IR spektrumu (KBr)



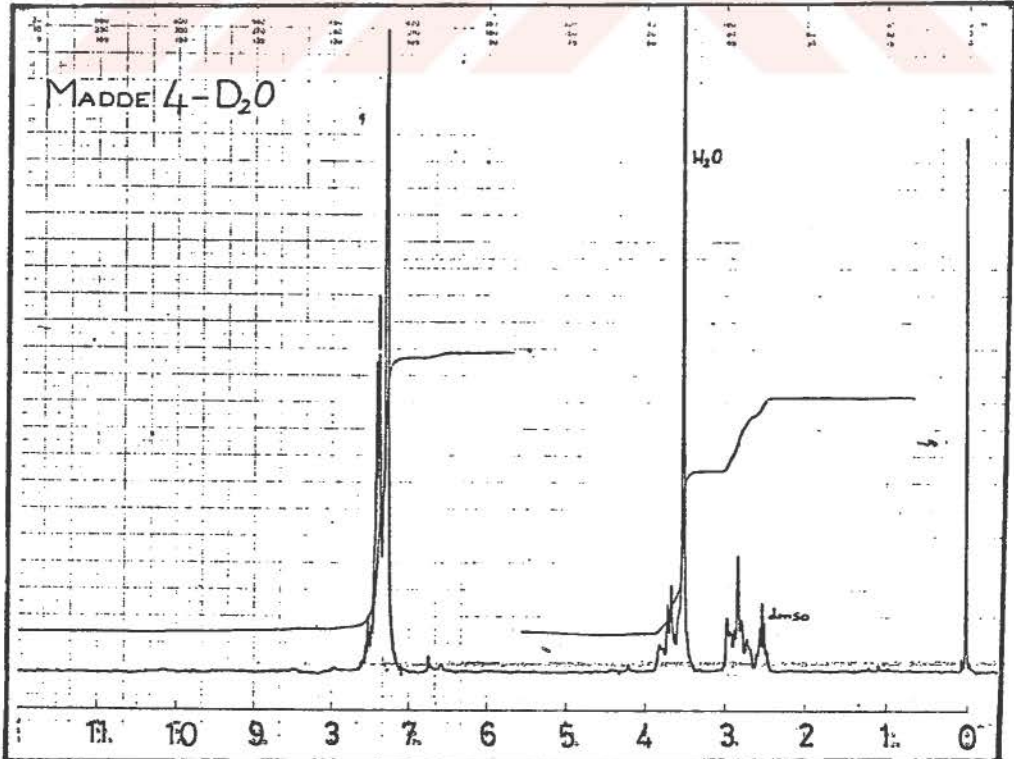
Şekil 19- Madde IV ün IR spektrumu (CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz)(dms $-\text{d}_6$ /TMS) δ ppm: 2.56-2.96 (fenile komşu metilen protonları, 2H,t); 3.36-3.87($-\text{NH}'\text{a}$ komşu metilen protonları, 2H,m); 6.69(OH protonu, 1H,s); 7.10-7.95(aromatik protonlar ve tiyosemikarbazit $\text{N}^4\text{-H}$ protonu, 16H, m); 8.56(tiyosemikarbazit $\text{N}^2\text{-H}$ protonu, 1H,s); 10.16(tiyosemikarbazit $\text{N}^1\text{-H}$ protonu, 1H,s). D_2O değişimi ile NH ve OH grupla-

rına ait pikler spektrumdan kalkmıştır (Bkz. Şekil 20,21).

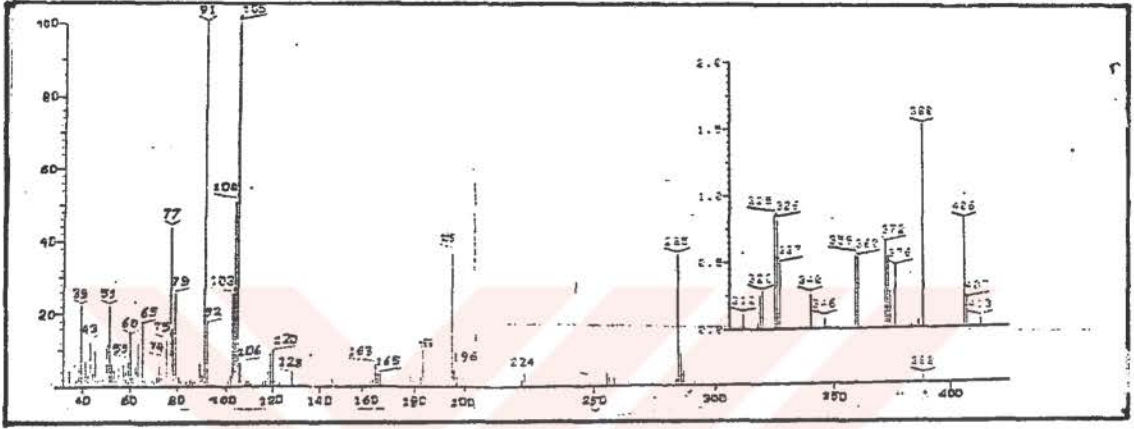


Şekil 20- Madde IV ün NMR spektrumu



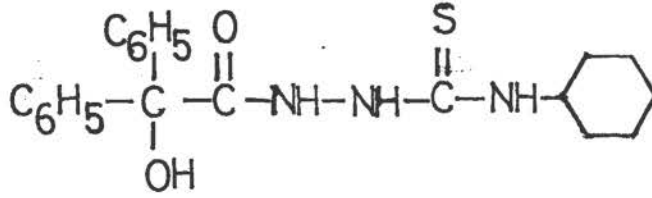
Şekil 21- Madde IV ün NMR spektrumu (D₂O)

Kütle Spektrumu (m/z) 70 eV: 406(M⁺), 388,372,360,359, 285,240,238,226,225,224,223,210,196,195,183,165,163,128,120, 106,105 (temel pik), 104,103,92,91,79,77,75,74,72,60,59,51, 43,39 (Bkz. Şekil 22).



Şekil 22- Madde IV ün kütle spektrumu

4.5- 1- (α,α-DİFENİL-α-HİDROKSİ)ASETİL -3-TİYO-4-SİKLOHEKSİLSEMİKARBAZİT (MADDE V)



2.42 gr (0.01 mol.) benzilic asit hidrazidi ve 1.40 gr (0.01 mol.) sikloheksilisotiyosiyannattan genel yöntemle göre elde edilir. 6.84 gr (Verim % 89.2). Beyaz, billuri pulcuklar. e.d. 194-195°C. Su ve metanolde çözünmez. Kloroform ve etanolde sıcakta çözünür. Piridin ve asetonla kolay çözünür.

Kromatografi: Sistem S₂, R_f0.72(benzilic asit hidrazidi R_f0.57; sikloheksilisotiyosiyanat R_f0.62). Sistem S₃,

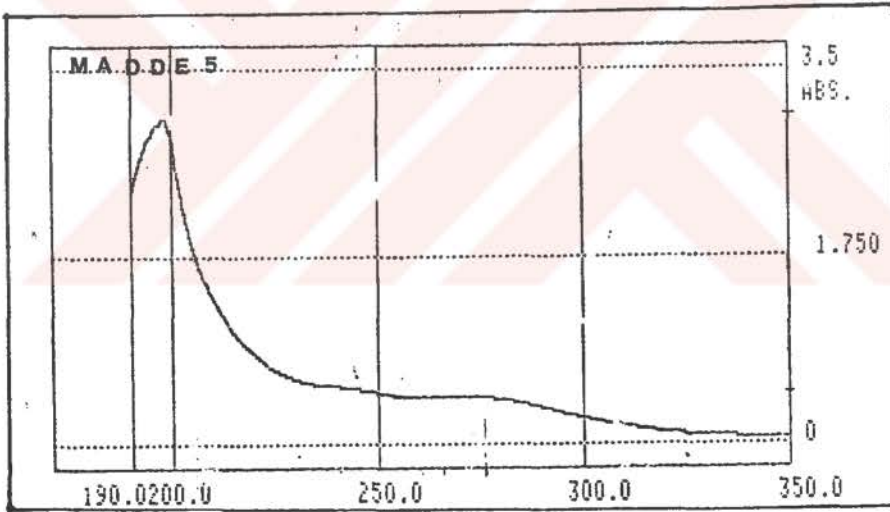
R_f 0.61(benzilik asit hidrazidi, R_f 0.3; sikloheksilisotiyosiyanat R_f 0.57). Sistem S_4 , R_f 0.67(benzilik asit hidrazidi R_f 0.58; sikloheksilisotiyosiyanat R_f 0.71).

Analiz: $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ için hesaplanan: C:65.76; H:6.54; N:10.89. Bulunan: C:66.20; H:6.70; N:10.95.

Spektral Bulgular

UV λ_{maks}^{EtOH} : 197.5 nm (ϵ :11277), 243 nm (ϵ :1974)(100 ml.

de 1.01 mg madde içeren etanollü çözelti) (Bkz. Şekil 23).

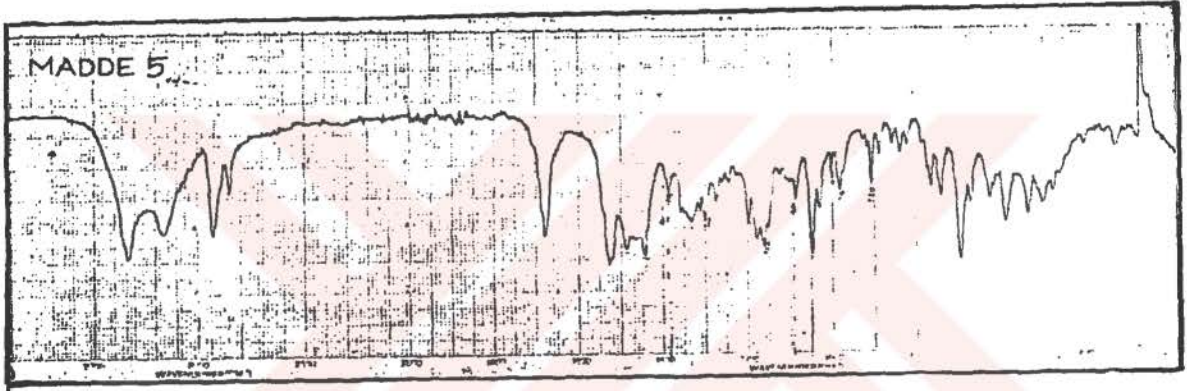


Şekil 23- Madde V in UV spektrumu

IR(KBr) ν maks. cm^{-1} : 3325(hidrojen bağı oluşturmuş OH gerilme bandı); 3160 (hidrojen bağı oluşturmuş NH gerilme bandı); 3160(aromatik halka C-H gerilme bandı) (aromatik CH, 2920 cm^{-1} de çok kuvvetli bant vermiş olan doymuş sikloheksil C-H ları tarafından örtülmüştür*); 2920(sikloheksil halkasının $-CH_2-$ gruplarına ait sim. C-H gerilme bandı); 2845(sikloheksil halkasının CH_2- gruplarına ait asim. C-H gerilme ban-

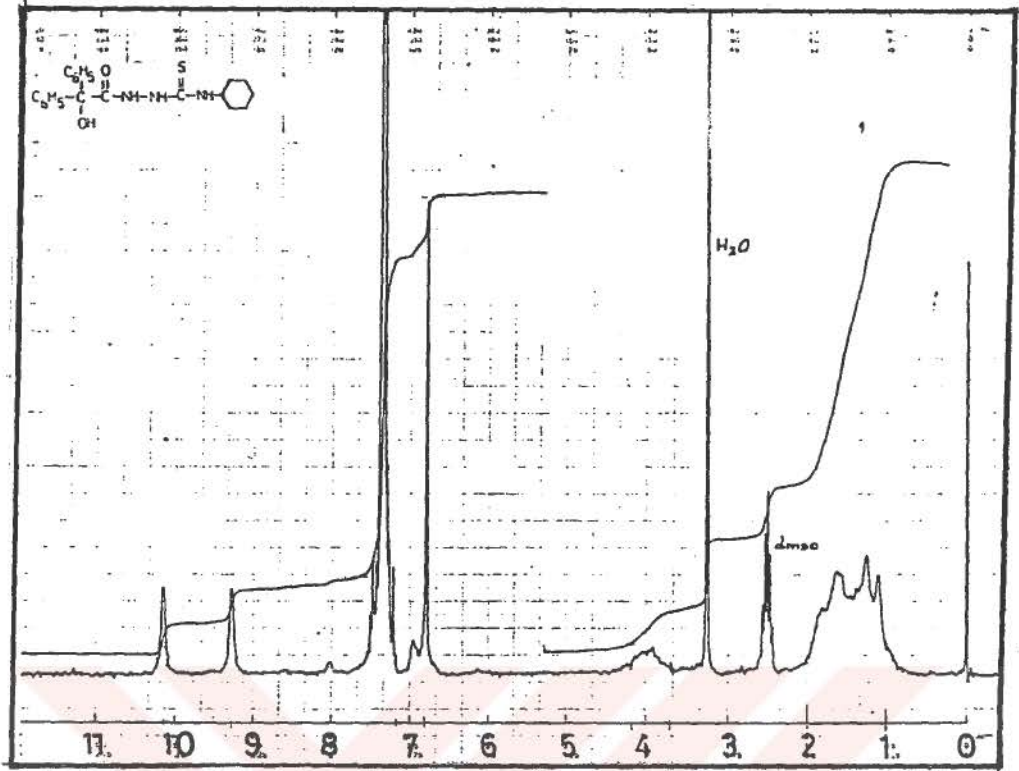
*Bkz.Hesse,M., "Spektroskopische Methoden in der organischen chemie, s.63. Georg-Thieme Verlag Stuttgart.

dı; 1675 (C=O gerilme bandı -amid I bandı-); 1530, 1485 (aromatik halka C=C gerilme ve (tiyosemikarbasid NH eğilme bandları -amid ve tiyoamid II bandları-); 1445 (sikloheksil halkası, metilen grupları C-H eğilme bandı); 1330 (OH deformasyon bandı); 1300 (C-N gerilme NH eğilme bandı -amid III ve tiyoamid III bandları-); 1125 (C-O gerilme bandı); 1050 (C=S gerilme bandı -tiyoamid bandı-); 1000, 980, 920 (-NHCSN-grubuna ait bandlar); 765, 690 (monosüstitüe benzen) (Bkz. Şekil 24).

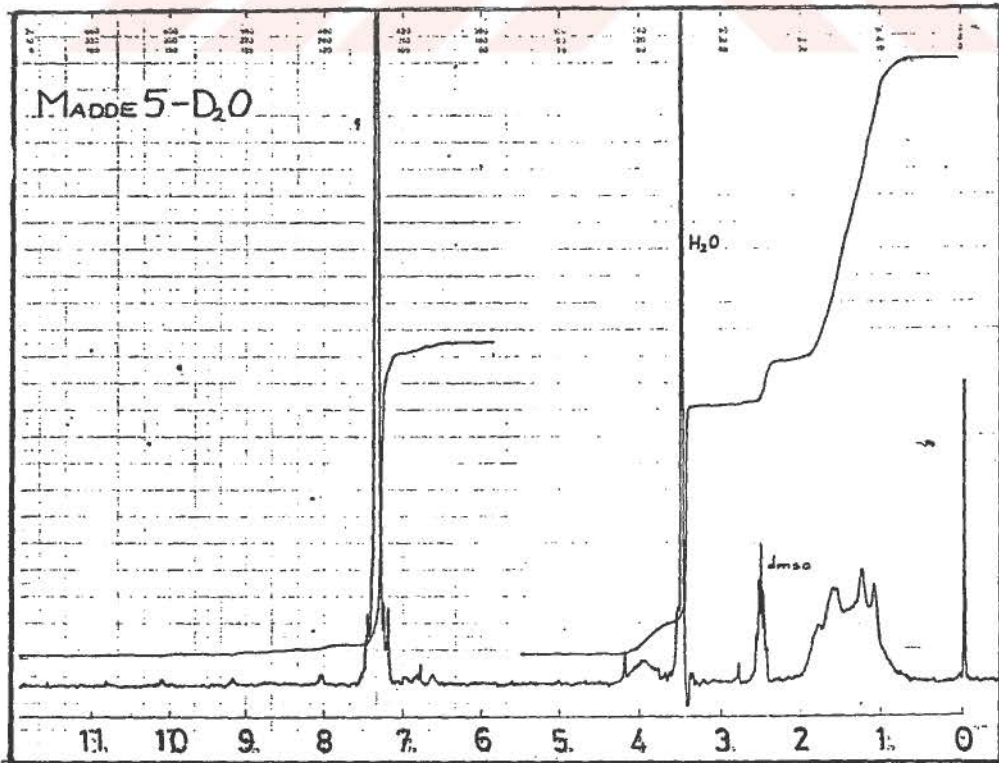


Şekil 24- Madde V'in IR spektrumu

¹H-NMR (60 MHz) (dmso-d₆/TMS) δ ppm: 1.0-2.0 (sikloheksil halkasının CH₂ protonları, 10 H, m); 3.71-4.18 (sikloheksil halkasının C₁-H protonu, 1 H, m); 6.80 (OH protonu, 1 H, s); 7.16-7.53 (aromatik protonlar ve tiyosemikarbazitin N₄-H protonu, 11 H, m); 9.26 (tiyosemikarbazidin N⁷-H protonu, 1 H, s); 10.16 (tiyosemikarbazidin N¹-H protonu, 1 H, s). D₂O değişimi ile NH ve OH gruplarına ait pikler spektrumdan kalkmıştır (Bkz. Şekil 25, 26).

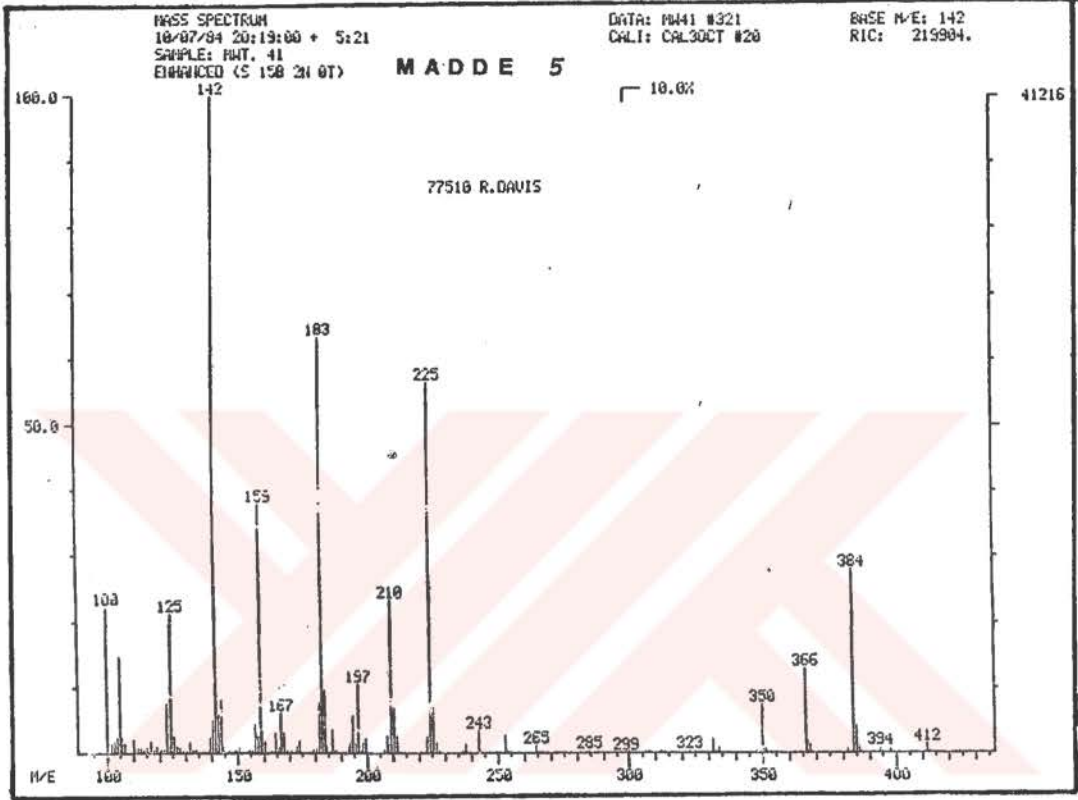


Şekil 25- Madde V'in NMR spektrumu



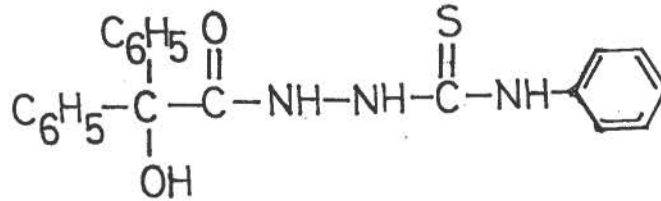
Şekil 26- Madde V'in NMR spektrumu (D₂O)

Kütle Spektrumu (m/z) C.I.: 384 (MH⁺), 366, 350, 243, 225, 210, 197, 183, 167, 159, 142 (temel pik), 132, 105 (Bkz. Şekil 27).



Şekil 27- Madde V'in kütle spektrumu

4.6. 1- (α,α-DİFENİL-α-HİDROKSİ)ASETİL -3-TİYO-4-FENİLSEMİ-
KARBAZİD (Madde VI)



2.43 gr (0.001 mol.) benzilik asit hidrazidi ve 1.47 gr. (0.01 mol.) fenilisotiyosiyannattan genel yöntemle elde edilir. 2.95 gr. (Verim % 78.3) renksiz, billuri toz. e.d. 169-170°C.

Aseton, piridin ve sıcak etanolde kolayca çözünür, metanol ve kloroformda çözünmez.

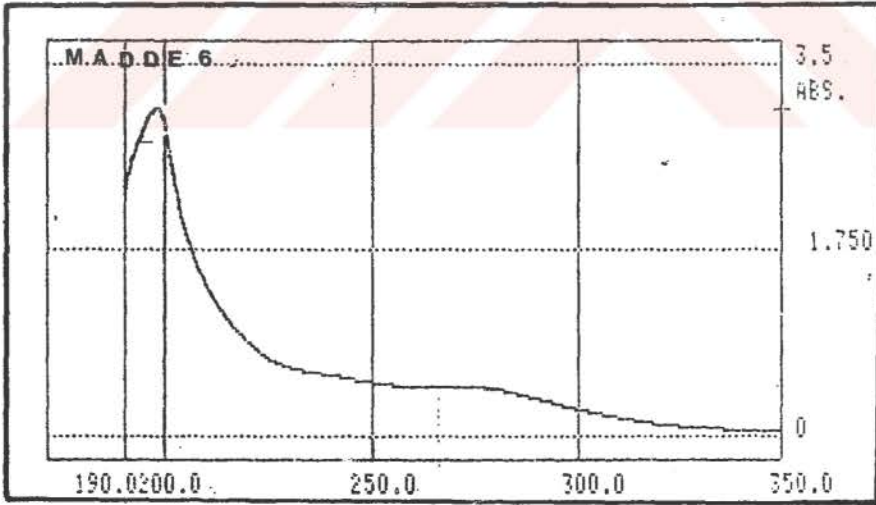
Kromatografi: Sistem S_3 R_f 0.82(benzilik asit hidrazidi, R_f 0.31; fenilisotiyosiyanat R_f 0.70). Sistem S_4 , R_f 0.82 (benzilik asit hidrazidi, R_f 0.55; fenilisotiyosiyanat R_f 0.64)

Analiz: $C_{21}H_{19}N_3O_2S$ için hesaplanan: C:66.82; H:5.07; N:11.13. Bulunan: C:66.80; H:5.10; N:11.20.

Spektral Bulgular

UV λ $EtOH$ maks:197.5 nm. (ϵ : 11852), 270 nm (ϵ :1509)(100

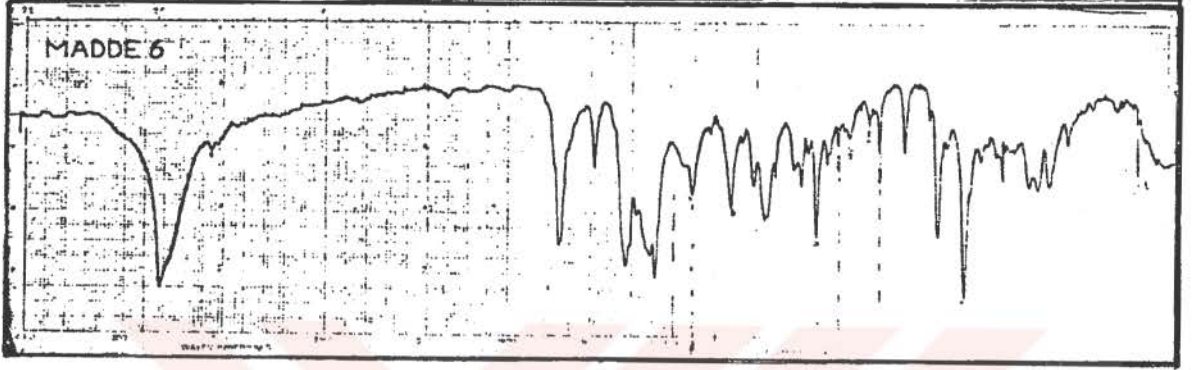
ml.de 1.01 mg madde içeren etanollü çözelti) (Bkz. Şekil 28).



Şekil 28- Madde VI nın UV spektrumu

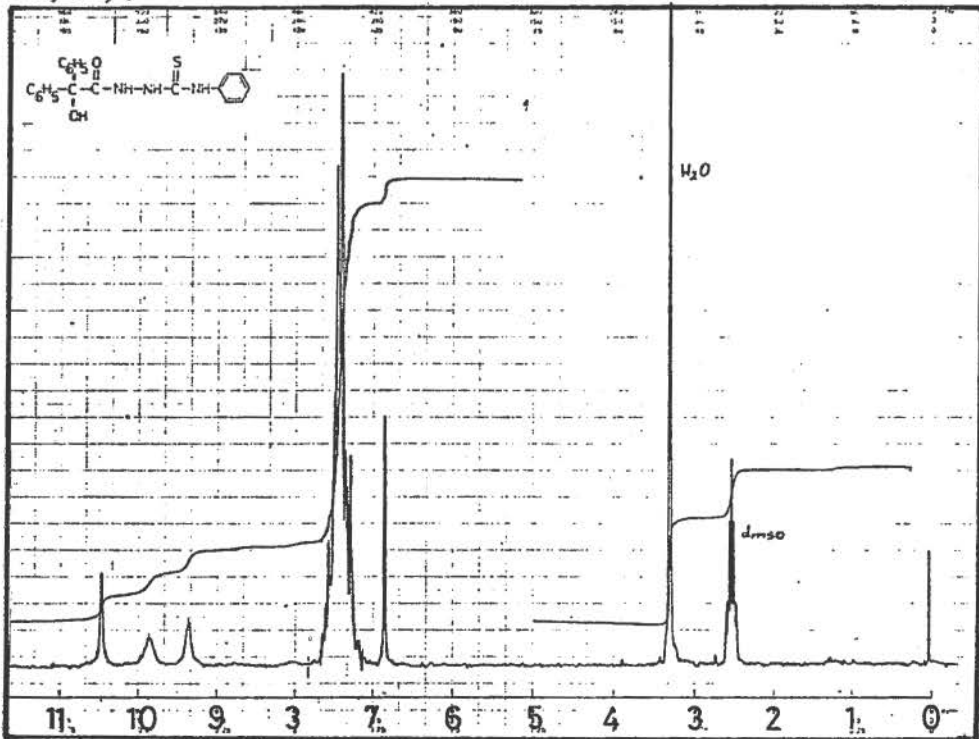
IR(KBr) λ maks. cm^{-1} : 3310(hidrojen bağı oluşturmuş OH ve NH gerilme bandları), 3060(aromatik C-H gerilme bandı); 1675(C=O gerilme bandı-amid I bandı-); 1590,1515,1505,1490 (aromatik C=C gerilme ve tiyosemikarbazid NH eğilme, amid II ve tiyoamid II bandları); 1355(-OH deformasyon bandı); 1260

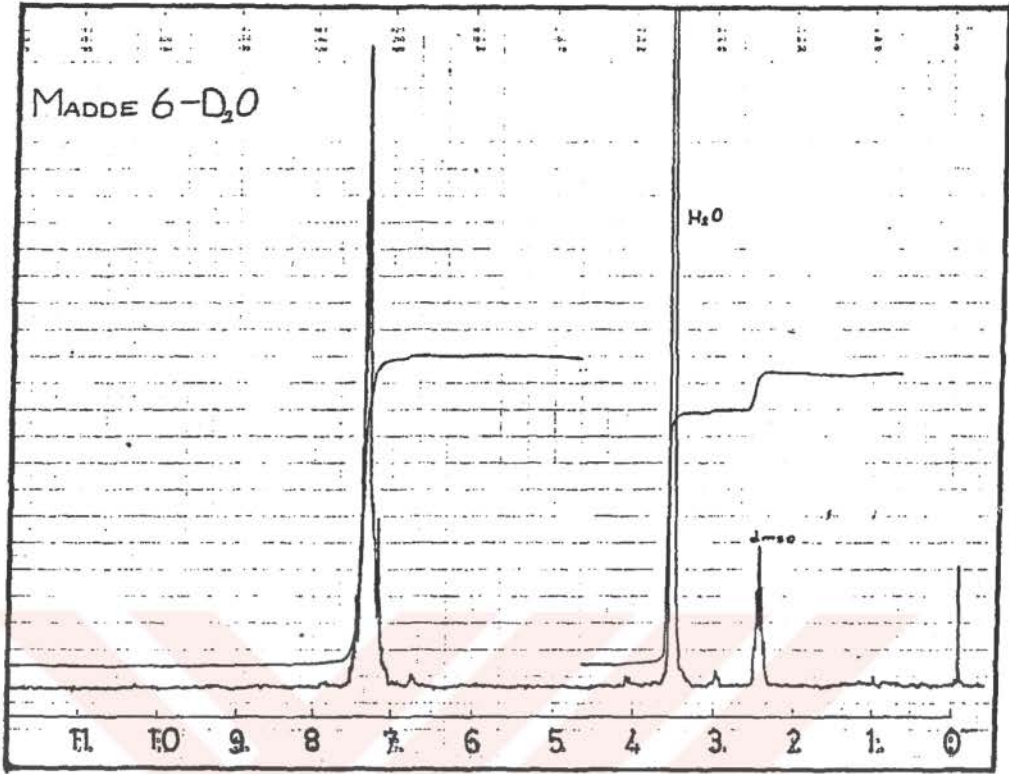
(C-N gerilme ve NH eğilme bandı-amid III ve tiyoamid III bandları); 1110(C-O gerilme bandı); 1050(C=S gerilme bandı-tiyoamid I bandı); 1000,975,930,900(-NHCSN- grubuna ait bandlar); 760,690(monosübstitüe benzen) (Bkz. Şekil 29).



Şekil 29- Madde VI nın IR spektrumu

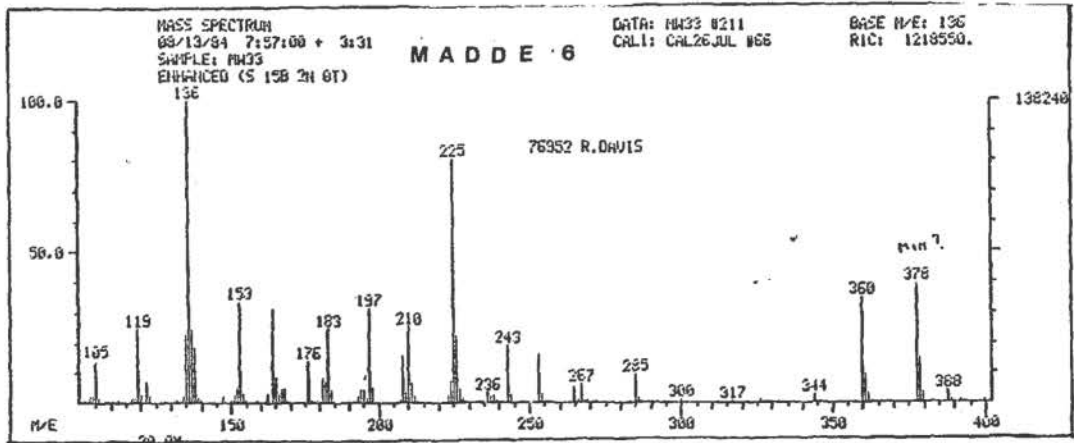
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz)($\text{dmsO-d}_6/\text{TMS}$) δ ppm: 6.86(OH protonu, 1H,s); 7.18-7.57(aromatik protonlar, 15H,m); 9.26(tiyosemi-karbazid N^2 -H protonu, 1H,s); 9.91(tiyosemikarbazid N^4 -H protonu, 1H,s); 10.57(N^1 -H protonu, 1H,s). D_2O değişimi ile NH ve OH gruplarına ait pikler spektrumdan kalkmıştır (Bkz. Şekil 30,31).





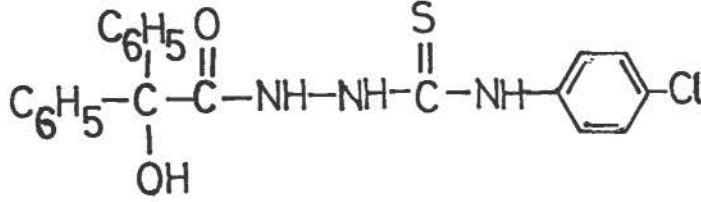
Şekil 31- Madde VI nin NMR spektrumu (D₂O)

Kütle Spektrumu (m/z) C.I.: 378 (MH⁺), 360,344,300, 285,267,253,243,225,210,197,183,164,153,136 (temel pik), 119, 105 (Bkz. Şekil 32).



Şekil 32- Madde VI nin kütle spektrumu

4.7- 1- (α,α-DİFENİL-α-HİDROKSİ)ASETİL -3-TİYO-4-p-KLOROFE-NİLSEMİKARBAZİD (MADDE VII)



2.42 gr (0.01 mol.) benzilik asit hidrazidi ile 1.70 gr (0.01 mol.) p-klorofenilisotiyosiyannattan genel yöntemle göre elde edilir. 1.1 gr (Verim % 24). Renksiz, çok ince iğneler şeklinde billurlar, e.d. 170°C. Metanol, aseton ve piridinde çözünür, etanol ve kloroformda sıcakta çözünür, suda çözünmez.

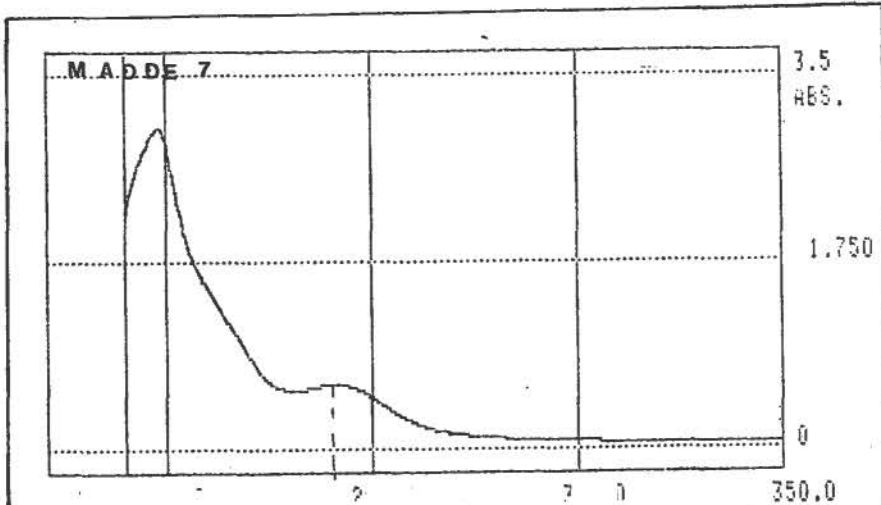
Kromatografi: Sistem S₂, R_f0.82(benzilik asit hidrazidi, R_f0.57; p-klorofenilisotiyosiyanat, R_f0.75). Sistem S₃, R_f0.61(benzilik asit hidrazidi R_f0.33; p-klorofenilisotiyosiyanat, R_f0.73).

Analiz: C₂₁H₁₈CLN₃O₂S için hesaplanan: C:61.23; H:4.40 N:10.20. Bulunan: C:60.81; H:4.34; N:10.18.

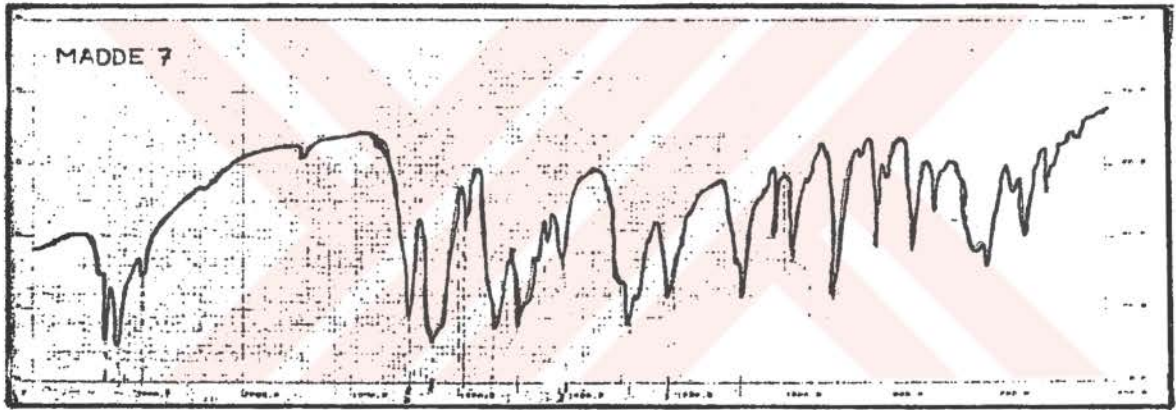
Spektral Bulgular

UV λ^{EtOH}_{maks}: 197.5 nm (ε:11556), 265 nm (ε:1525)(100 ml.

de 1.08 mg madde içeren etanollü çözelti) (Bkz. Şekil 33).



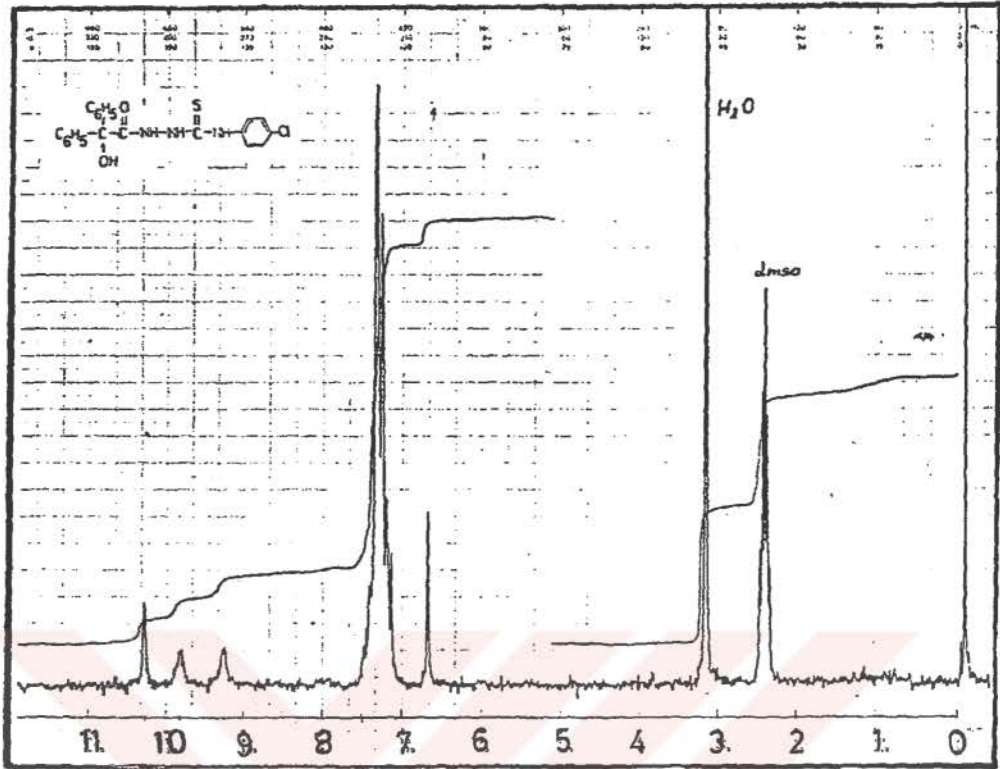
IR(KBr) ν maks. cm^{-1} : 3275(hidrojen bağı oluşturmış OH gerilme bandı); 3160 hidrojen bağı oluşturmış NH gerilme bandı); 2900(aromatik C-H gerilme bandı); 1690(C=O gerilme bandı-amid I bandı-); 1650,1590,1540,1490(aromatik C=C gerilme ve N-H eğilme bandları-amid II ve tiyoamid II bandları); 1405(-OH deformasyon bandı); 1235(C-N gerilme ve NH eğilme bandı-amid III ve tiyoamid III bandı-); 1200(C=S gerilme bandı-tiyoamid I bandı); 1145(C-O gerilme bandı); 1030(aromatik C-Cl gerilme bandı*), 980,905(-NHCSN-grubuna ait bandlar); 835,825(1,4-disüstitüe benzen); 760(monosüstitüe benzen) (Bkz. Şekil 34).



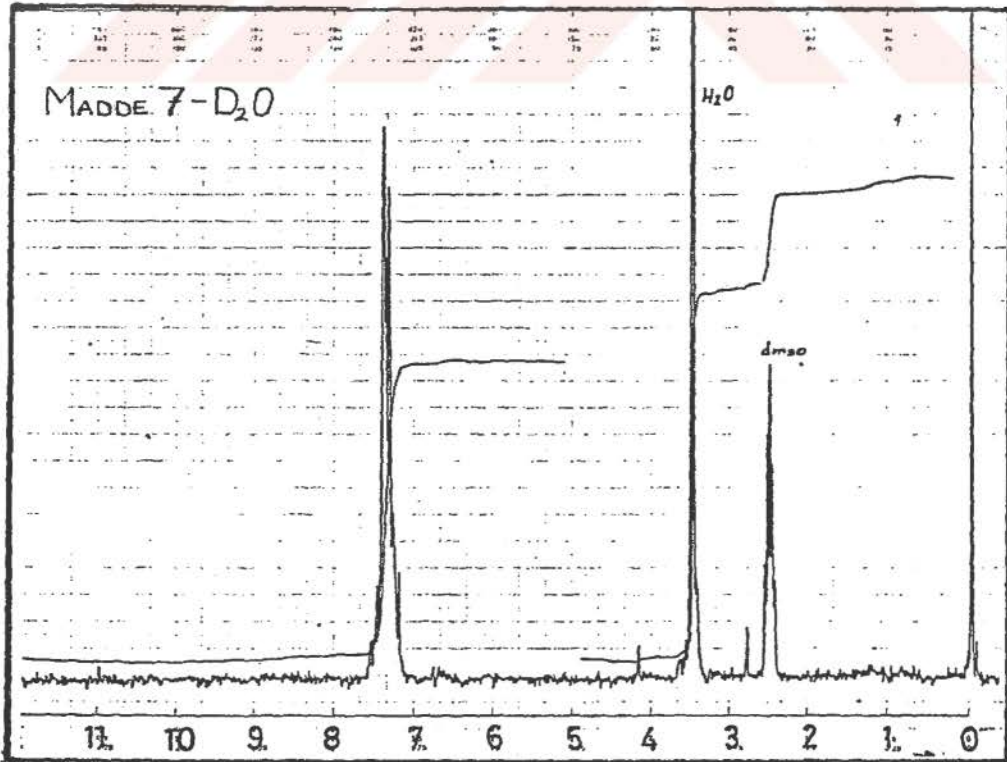
Şekil 34- Madde VII nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz)(dmsO-d_6 /TMS) δ ppm: 6.68(OH protonu, 1H, s); 7.10-7.53(aromatik protonlar, 14H,m); 9.25(N^2 -H protonu, 1H,s); 9.83(N^4 -H protonu, 1H,s); 10.28(N^1 -H protonu, 1H,s). D_2O değişimi ile NH ve OH gruplarına ait pikler spektrumdan kalkmışlardır (Bkz. Şekil 35,36).

*Bkz. Hesse,M., "Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie s.83 - Georg Thieme Verlag-Stuttgart.

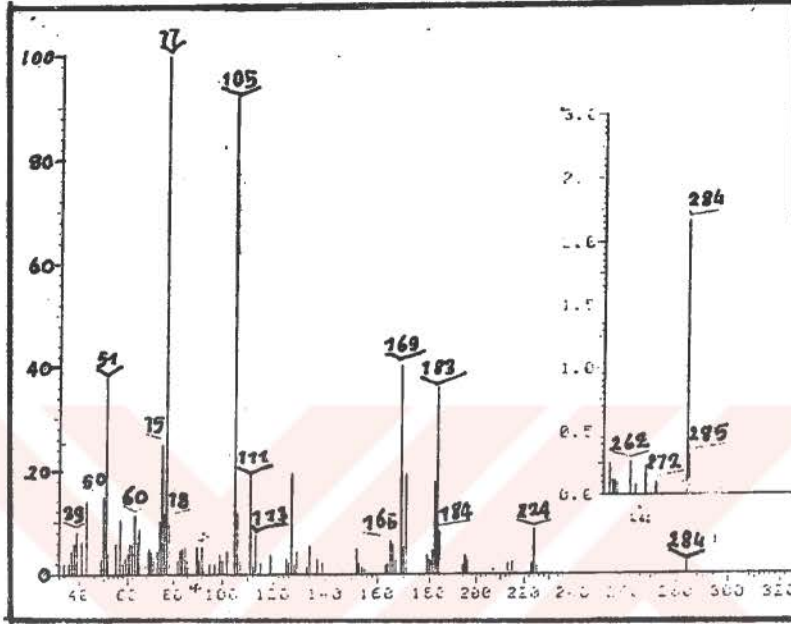


Şekil 35- Madde VII nin NMR spektrumu



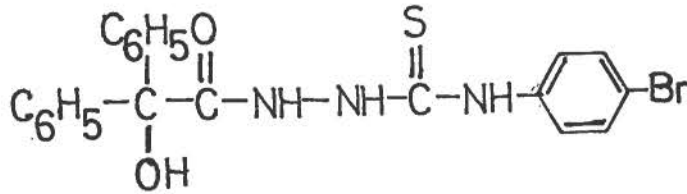
Madde 36- Madde VII nin NMR spektrumu (D_2O)

Kütle Spektrumu (m/z) 70 eV: 284,224,215,213,184,183, 173,171,157,155,134,106,105(temel pik)92,91,77,76,75,65,51, 50,39(Bkz. Şekil 37).



Şekil 37- Madde VII nin kütle spektrumu

4.8- 1- (α,α-DİFENİL-α-HİDROKSİ)ASETİL -3-TİYO-4-p-BROMO-FENİLSEMİKARBAZİD (MADDE VIII)



2.42 gr (0.01 mol.) benzilik asit hidrazidi ve 2.14 gr (0.01 mol.) p-bromofenilisotiyosiyannattan genel yöntemle elde edilir. 2.32 gr (Verim % 51). Renksiz, kalın iğneler şeklinde billurlardır. e.d. 178-180°C. Sıcak etanol ve metanolde, piridinde çözünür, su ve kloroformda çözünmez.

Kromatografi: Sistem S₁, R_f 0.32(benzilik asit hidra-

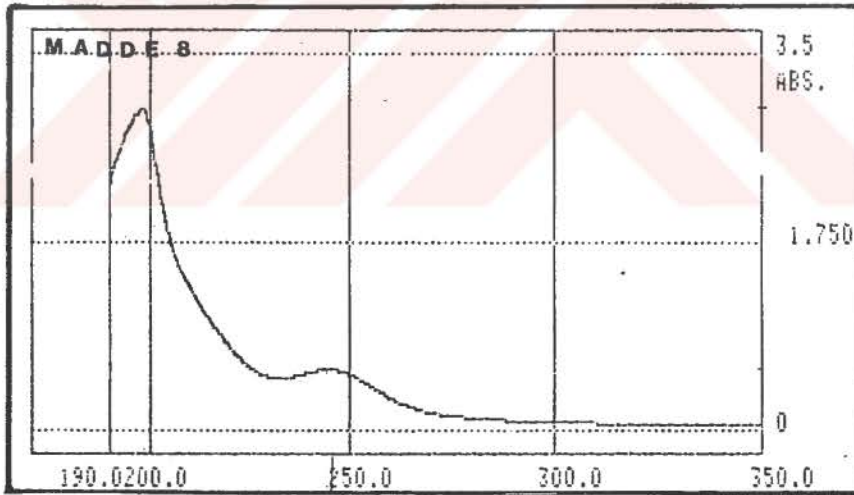
zidi, $R_f 0$; p-bromofenilisotiyosiyanat, $R_f 0.67$). Sistem S_2 , $R_f 0.83$ (benzilik asit hidrazidi, $R_f 0.56$; p-bromofenilisotiyosiyanat $R_f 0.75$). Sistem S_3 , $R_f 0.61$ (benzilik asit hidrazidi, $R_f 0.30$; p-bromofenilisotiyosiyanat, $R_f 0.74$).

Analiz: $C_{21}H_{18}BrN_3O_2S$ için hesaplanan: C:55.27; H:3.97 N:9.20. Bulunan: C:55.40; H:4.0; N:9.20.

Spektral Bulgular

UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$: 197.5 nm ($\epsilon:13691$), 275 nm ($\epsilon:1807$)(100 ml.

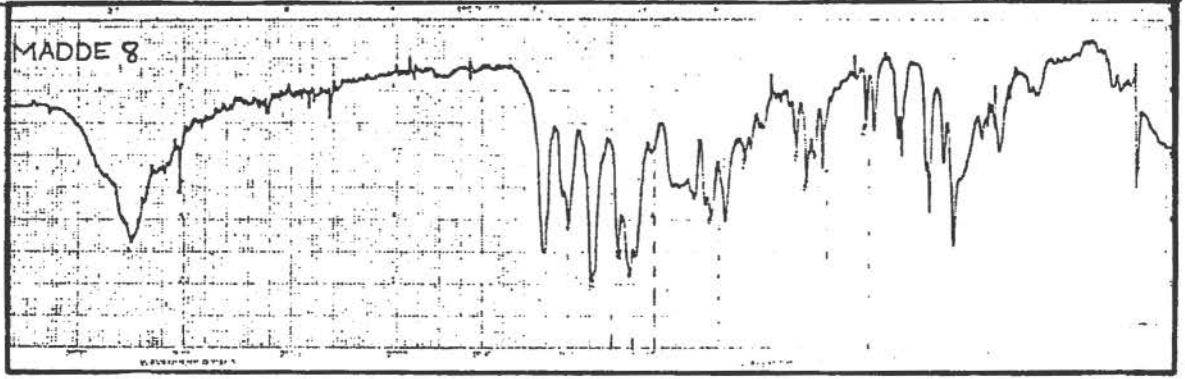
de 1.01 mg madde içeren etanolkü çözelti) (Bkz. Şekil 38).



Şekil 38- Madde VIII in UV spektrumu

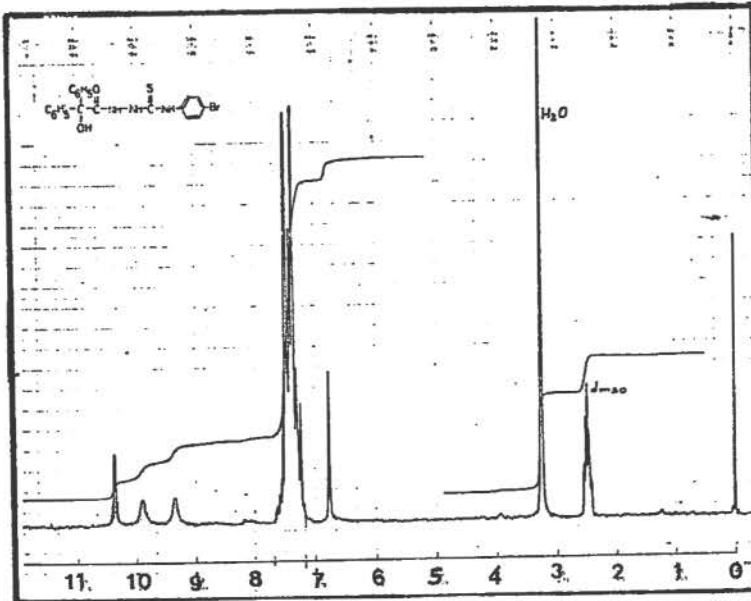
IR(KBr) $\nu_{\text{maks. cm}^{-1}}$: 3245(hidrojen bağı oluşturmuş OH ve NH gerilme bandı); 3020(aromatik C-H gerilme bandı); 1655(C=O gerilme bandı-amid I bandı-); 1600,1550,1485,1460 (aromatik C=C gerilme ve NH eğilme bandları-amid II ve tiyoamid II bandı-); 1270(-OH deformasyon bandı); 1235(C-N gerilme N-H eğilme bandı-amid III ve tiyoamid III bandları-); 1145(C-O gerilme ve O-H d.i. eğilme bandı); 1070(C=S gerilme bandı-tiyoamid I bandı-); 1050(aromatik C-Br gerilme ban-

dı*); 1010,910(-NHCSN- grubuna ait bandlar); 830,820(1,4-disübstitüe benzen); 755,700(monosübstitüe benzen) (Bkz. Şekil 39).



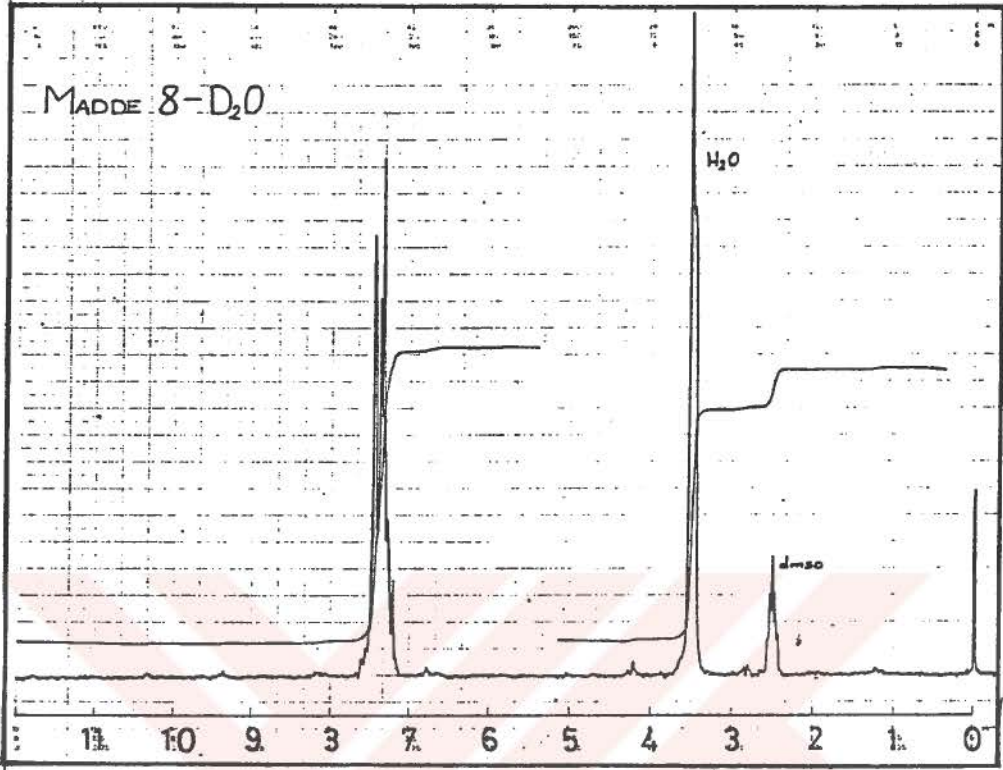
Şekil 39- Madde VIII in IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz)(dmso- d_6 /TMS) δ ppm: 6.76(OH protonu, 1H,s); 7.16-7.68 (aromatik protonlar, 14H,m); 9.35(tiyosemi-karbazit N^2 -H protonu, 1H,s); 9.91(tiyosemikarbazit N^4 -H protonu, 1H,s); 10.38(tiyosemikarbazit N^1 -H protonu, 1H,s). D_2O değişimi ile NH ve OH gruplarına ait pikler spektrumdan kalkmışlardır (Bkz. Şekil 40,41).



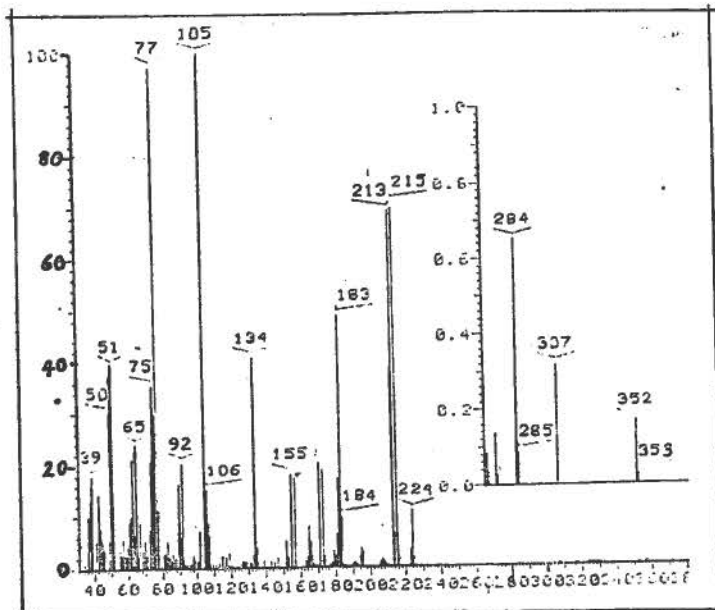
Şekil 40- Madde VIII in NMR spektrumu

*Bkz. Hesse,M., "Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie", s.83. Georg-Thieme Verlag-Stuttgart.



Şekil 41- Madde VIII in NMR spektrumu (D₂O)

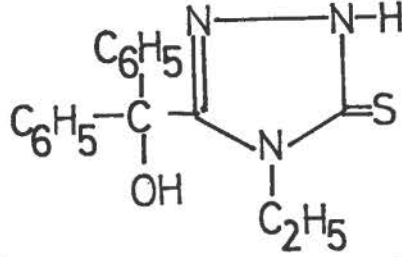
Kütle Spektrumu (m/z) 70 eV: 284,224,184,183,171,169, 165,134,127,113,111,106,105,92,78,77(temel pik),75,65,63,51, 50,39 (Bkz. Şekil 42).



Şekil 42- Madde V in kütle spektrumu

5. 1,2,4-TRIAZOLİN-5-TİONLAR VE ÖZELLİKLERİ

5.1- 3-(α , α -DİFENİL- α -HİDROKSİ)METİL-4-ETİL-1,2,4-TRIAZOLİN-5-TİON (MADDE IX)



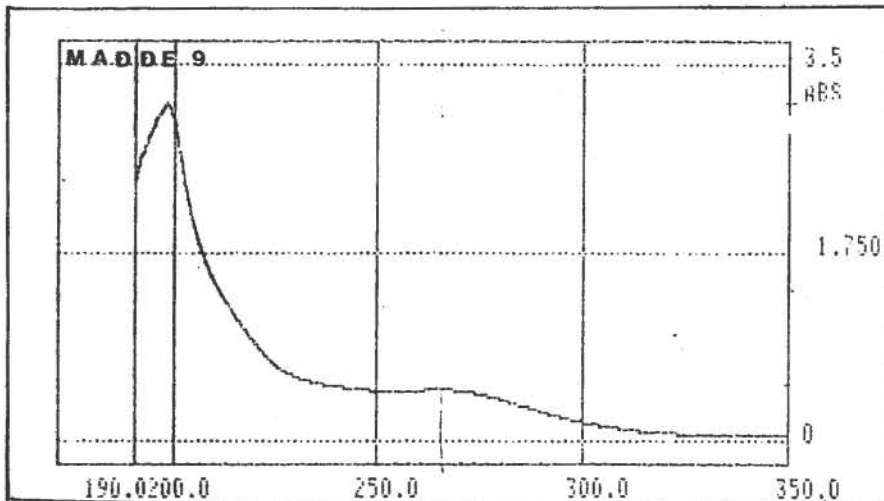
3.29 g (0.01 mol.) madde I'den hareketle genel yöntemle göre elde edilir. 0.67 g (Verim % 22). Renksiz, ince kristalize toz. e.d.167-170°C. Aseton ve piridinde çözünür. Metanol ve etanolde sıcakta çözünür. Su ve kloroformda çözünmez.

Kromatografi: Sistem S₁, R_f0.38 (madde I R_f0.75). Sistem S₄, R_f0.63 (madde I R_f0.75).

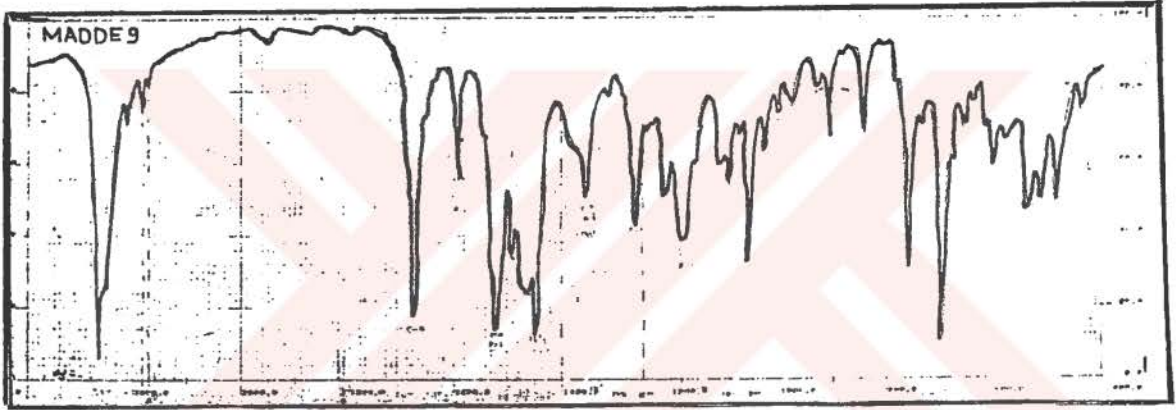
Analiz: C₁₇H₁₇N₃OS için hesaplanan: C:65.56; H:5.50; N:13.49. Bulunan: C:66.0; H5.0; N:13.40.

Spektral Bulgular

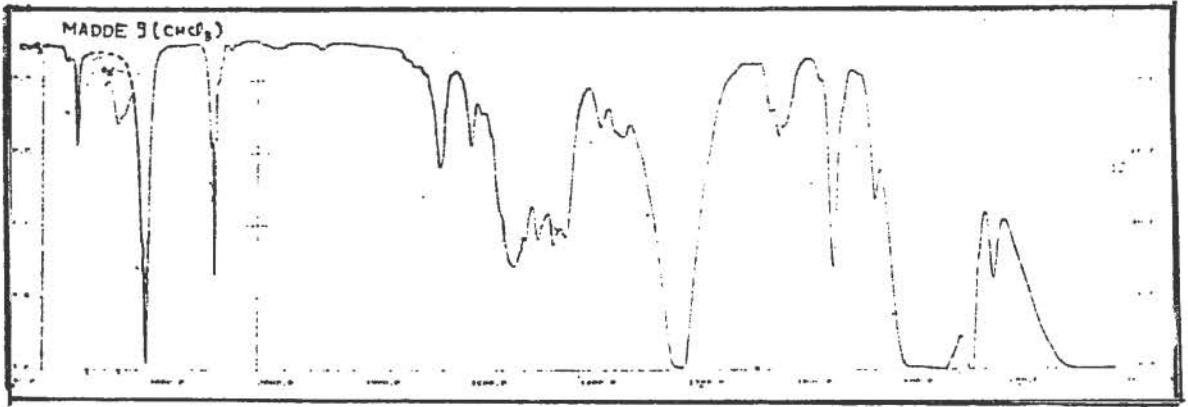
UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$: 197.5 nm (ϵ :9777), 265 nm (ϵ :1432)(100 ml. de 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).



IR(KBR) ν maks. cm^{-1} : 3315 (hidrojen bağı oluşturmış OH ve NH gerilme bandı); 3060(aromatik halka C-H gerilme bandı); 2920,2850(CH_3 ve CH_2 grubu asim. ve sim. CH gerilme bandları); 1675(endosiklik C=N gerilme bandı); 1590,1515(aromatik halka C=C gerilme ve NH eğilme bandları); 1490,1460,1445(aromatik C=C gerilme bandları); 1490,1460,1445(CH_3 ve CH_2 grupları asim. ve sim. CH eğilme bandları); 1355(OH deformasyon bandı); 1265(C-N gerilme bandı)1180,1000,975,930,900(-NHCSN- grubuna ait bandlar); 1110,1095(C-O gerilme bandları);760,690(monosüstitüe benzen) (Bkz. Şekil 44).



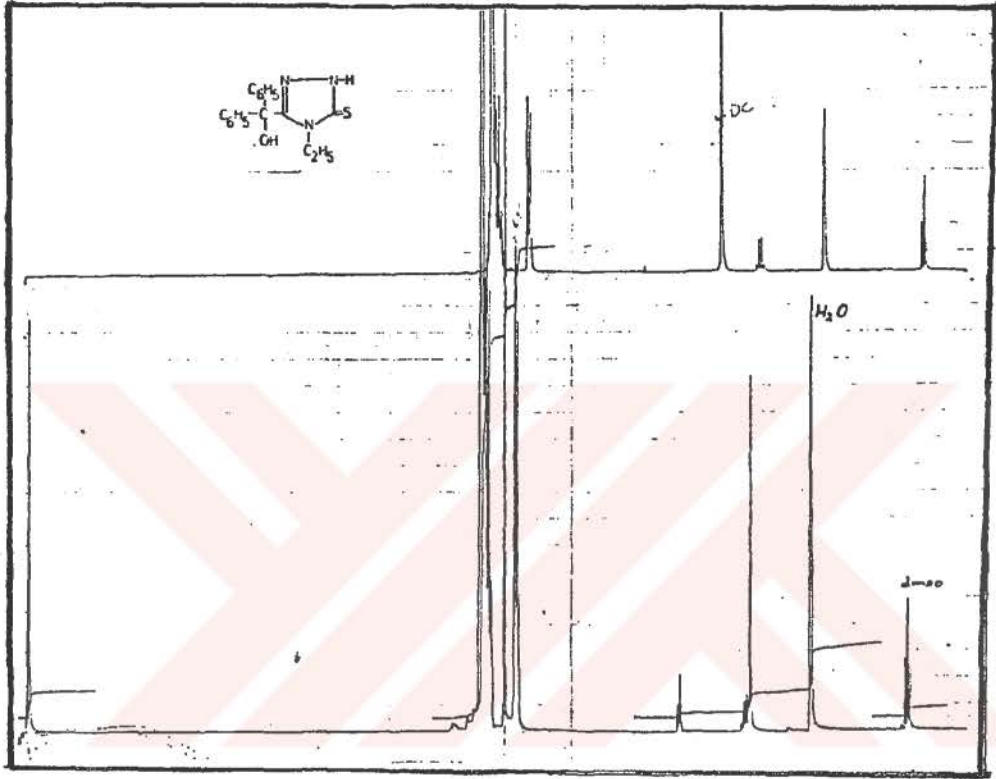
Şekil 44- Madde IX un IR spektrumu (KBr disk)



Şekil 45- Madde IX un IR spektrumu(CHCl_3)

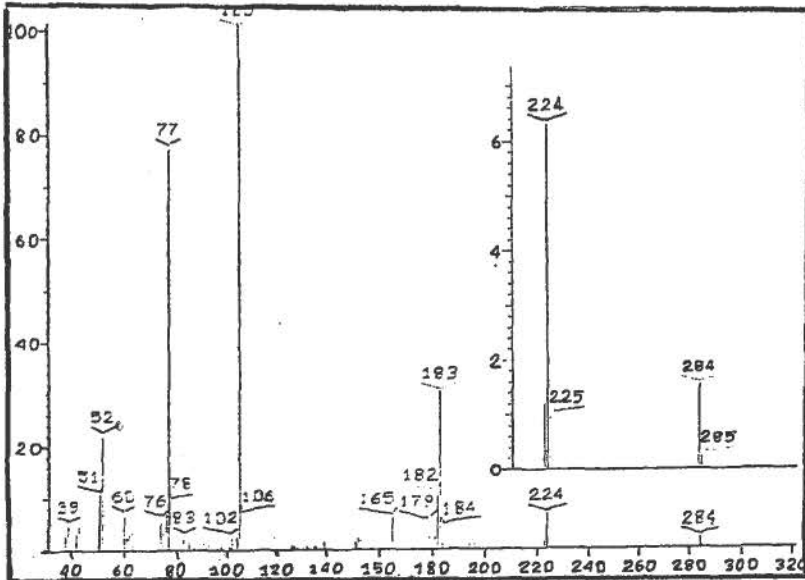
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz)(dmsO-d_6 /TMS) δ ppm: 1.09(etil grubunun CH_3 protonları, 3H,t) 3.42(etil grubunun- CH_2 -protonları, 2H,

q); 6.95(-OH protonu, 1H, s); 6.78-7.29(aromatik protonlar, 10H, m); 13.96(triazol halkası N¹-H protonu, 1H, s); D₂O değişimi ile NH ve OH gruplarına ait pikler kalkmışlardır (Bkz. şekil 46).

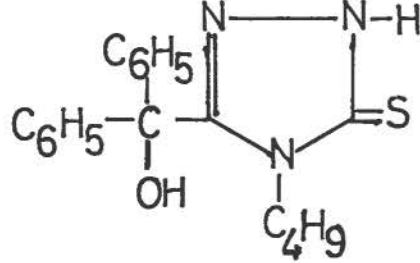


şekil 46- Madde IX un NMR spektrumu

Kütle Spektrumu: (m/z) 70 eV: 311(M⁺), 285, 284, 283, 225, 224, 183, 182, 179, 165, 128, 105(temel pik), 102, 78, 77, 76, 74, 60, 52, 51, 39



5.2- 3-(α,α -DİFENİL- α -HİDROKSİ)METİL-4-BUTİL-1,2,4-TRİAZO-
LİN-5-TİON (MADDE X)



3.57 g (0.01 mol.) Madde II'den hareketle genel yöntemle göre elde edilir. 1.88 g (Verim % 56). Renksiz, kalın iğneler şeklinde billurlar, e.d. 170-172°C. Aseton ve piridinde soğukta, etanolde sıcakta çözünür. Su, metanol ve kloroformda çözünmez.

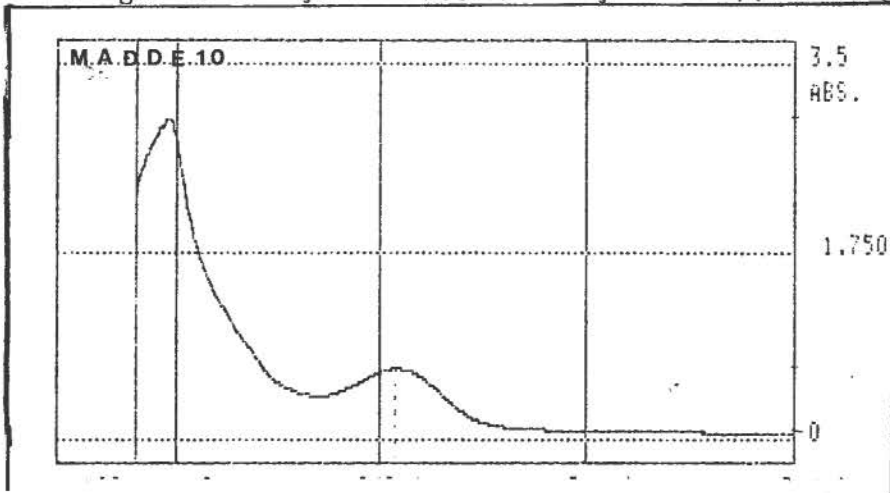
Kromatografi: Sistem S₁, R_f0.20 (Madde II, R_f0.12). Sistem S₂, R_f0.67 (Madde II, R_f0.72). Sistem S₃, R_f0.60 (Madde II, R_f0.77). Sistem S₄, R_f0.68 (Madde II, R_f0.78).

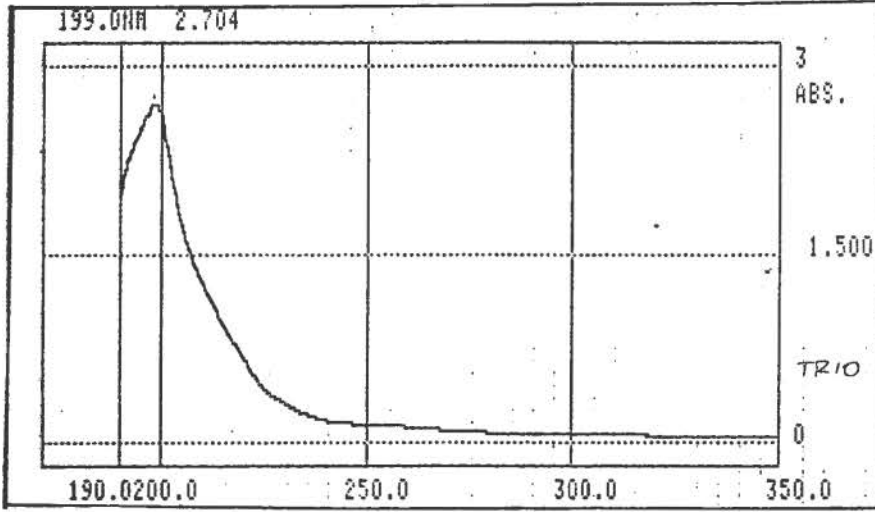
Analiz: C₁₉H₂₁N₃OS için hesaplanan: C:67.22; H:6.23; N:12.37. Bulunan: C:67.50; H:6.20; N:12.40.

Spektral Bulgular

UV λ ^{EtOH}_{maks}: 197.5 nm (ϵ :10183), 252.5 nm (ϵ :1543)(100

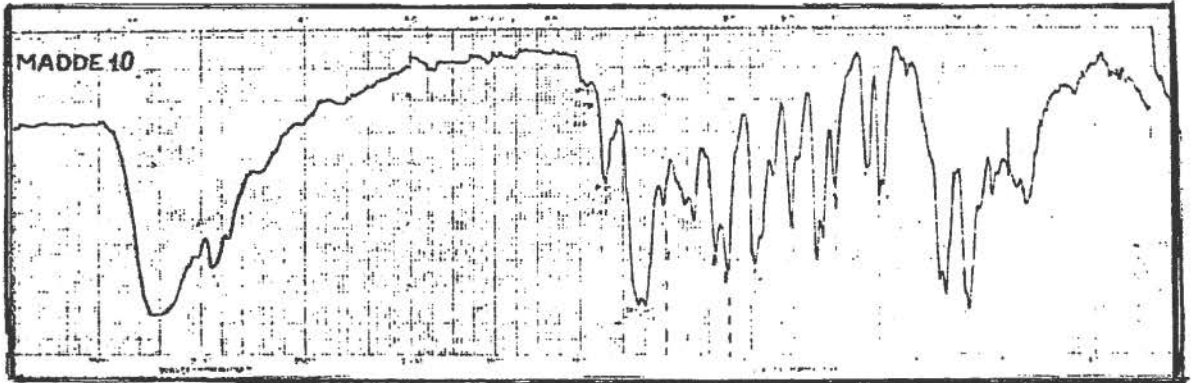
ml.de 1.01 mg madde içeren etanollü çözelti)(Bkz. Sekil 48-49).



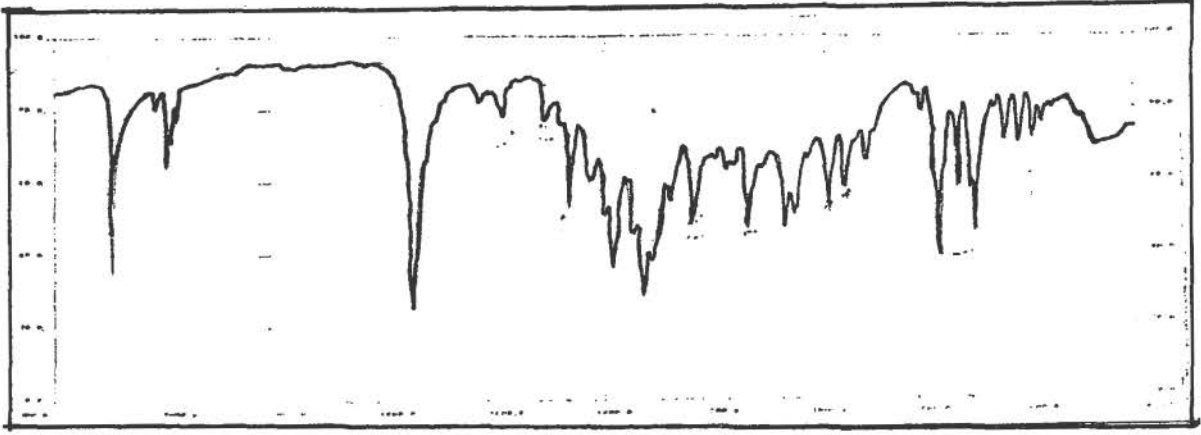


Şekil 49- Desülfüre Madde X un UV spektrumu

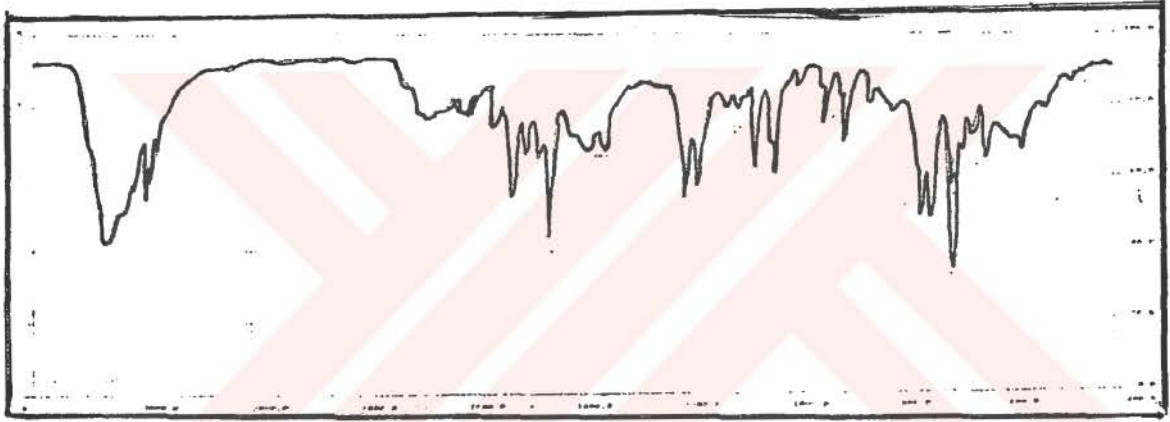
IR(KBr) ν maks. cm^{-1} : 3200(hidrojen bağı oluşturmış OH ve NH gerilme bandı), 3050(aromatik halka C-H gerilme bandı), 2950,2870(butil grubu C-H gerilme bandları), 1585,1540(aromatik halka C=C, triazol C=N gerilme ve -NH eğilme bandları), 1465,1445(aromatik halka C=C gerilme bandları), 1350,1335(CH_3 ve CH_2 grupları asim. ve sim. C-H eğilme bandları), 1280(OH deformasyon bandı), 1260(C-N gerilme bandı), 1195,1000,930, 900(-NHCSN- grubuna ait bandlar), 1105(C-O gerilme bandı), 745,690(monosüstitüe benzen) (Bkz. Şekil 50,51,52).



Şekil 50- Madde X un IR spektrumu

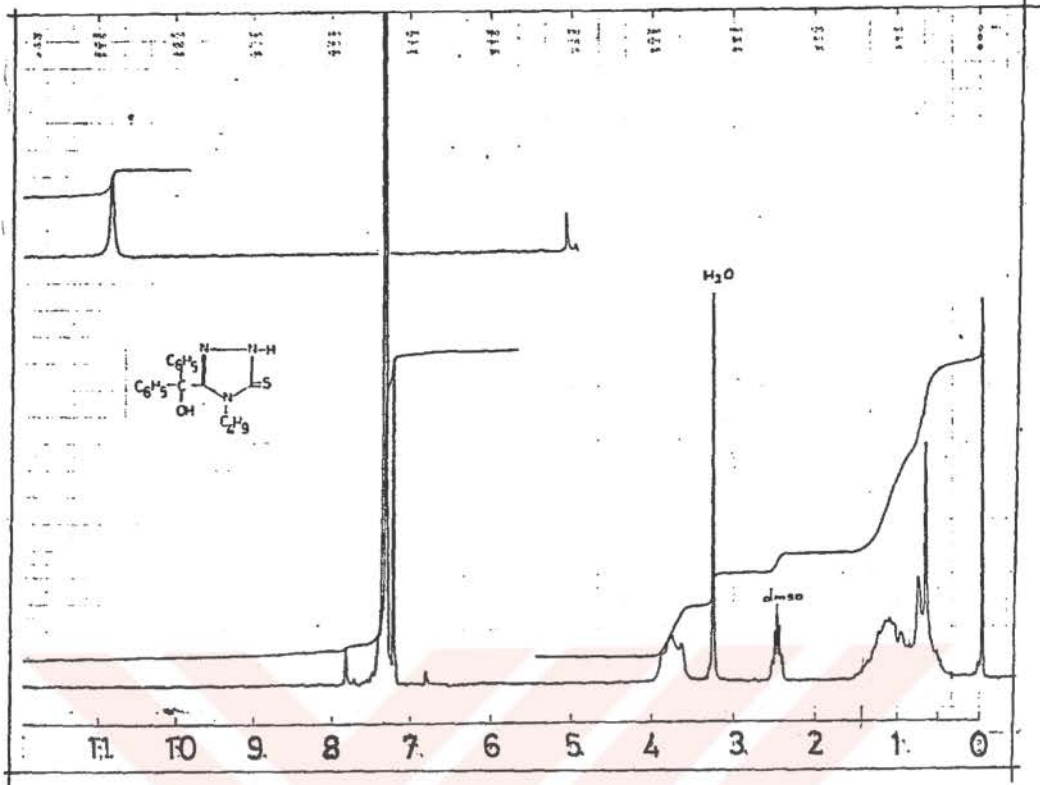


Şekil 51- Asetillenmiş Madde X un IR spektrumu

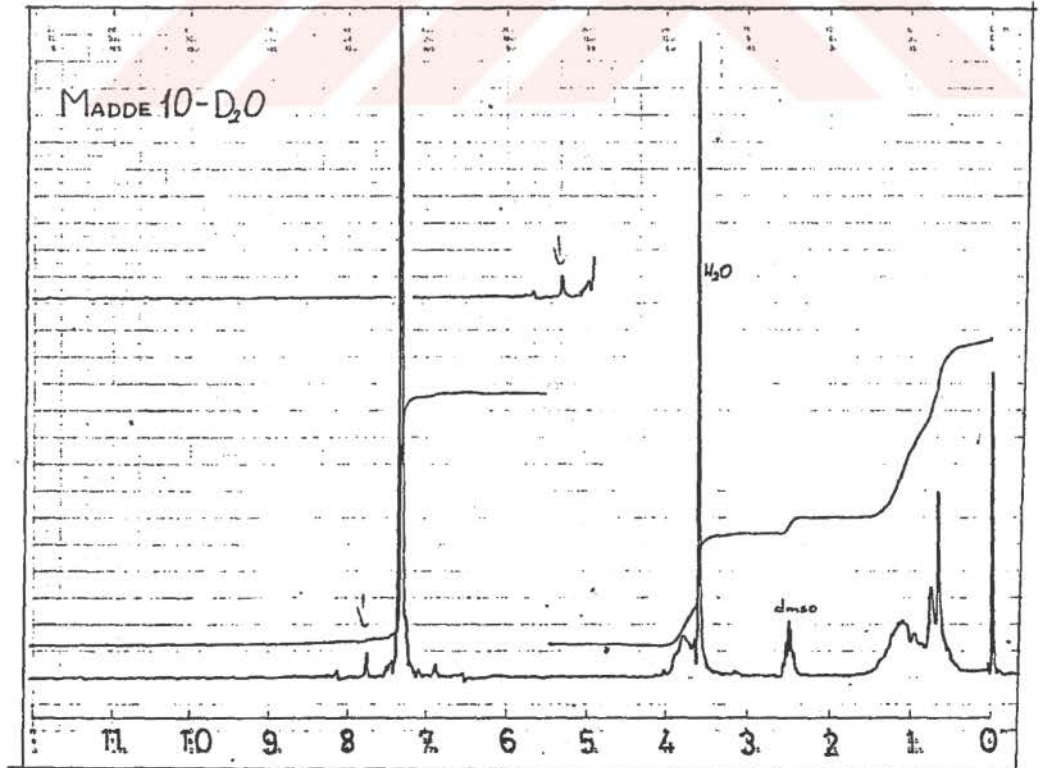


Şekil 52- Desülfüre Madde X un IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz)(dms o - d_6 /TMS) δ ppm: 0.68(butıl grubu $-\text{CH}_3$ protonları, 3H,t), 0.83-1.36(butıl grubunun metile komşu CH_2CH_2 protonları, 4H,m), 3.83(butıl grubunun azota komşu $-\text{CH}_2$ -protonları, 2H,t), 7.21(OH protonu, 1H,s), 7.34(aromatik protonlar, 10H,s), 13.57(triazol halkası $\text{N}^1\text{-H}$ protonu, 1H,s). D_2O değişimi ile OH ve NH protonlarına ait pikler spektrumdan kalkmışlardır (Bkz. Şekil 53,54).

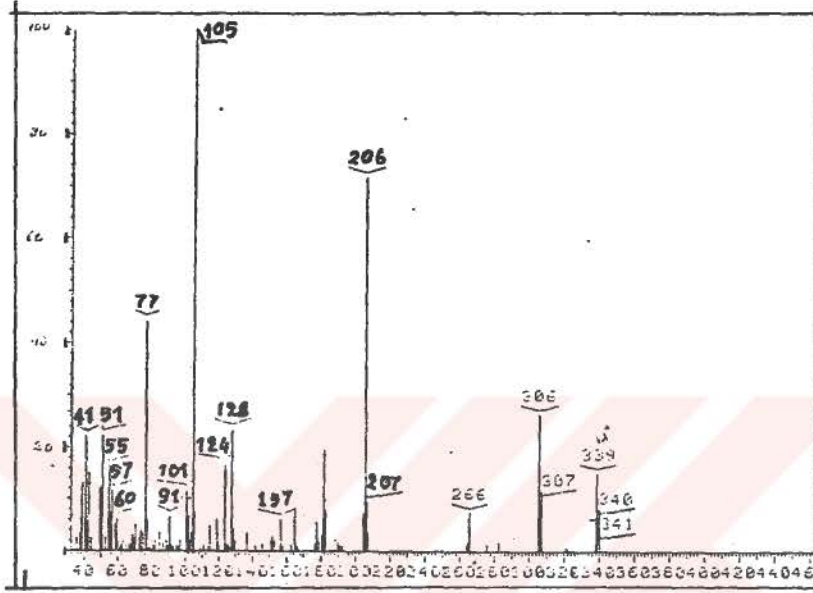


Şekil 53- Madde X un NMR spektrumu



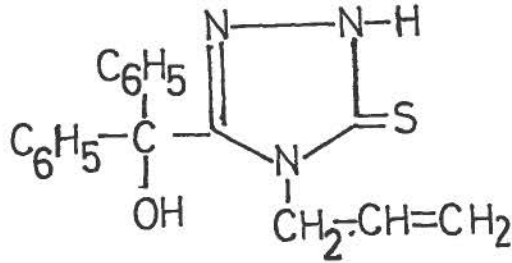
Şekil 54- Madde X un NMR spektrumu (D₂O)

Kütle Spektrumu (m/z) 70 eV: 339(M⁺), 307, 306, 282, 266, 206, 183, 182, 157, 132, 129, 128, 115, 106, 105 (temel pik), 101, 83, 77, 52, 51, 41, 39 (Bkz. Şekil 55).



Şekil 55- Madde X un kütle spektrumu

5.3- 3-(α, α -DİFENİL- α -HİDROKSİ)METİL-4-ALLİL-1,2,4-TRIAZO-
LİN-5-TİON (MADDE XI)



3.41 g (0.0 mol.) Madde III den hareketle genel yönteme göre elde edilir. 1.13 g (Verim % 35). Renksiz, iri billurlar, e.d. 287-290°C. Piridinde çözünür, metanol ve etanolde sıcakta çözünür, su ve kloroformda çözünmez.

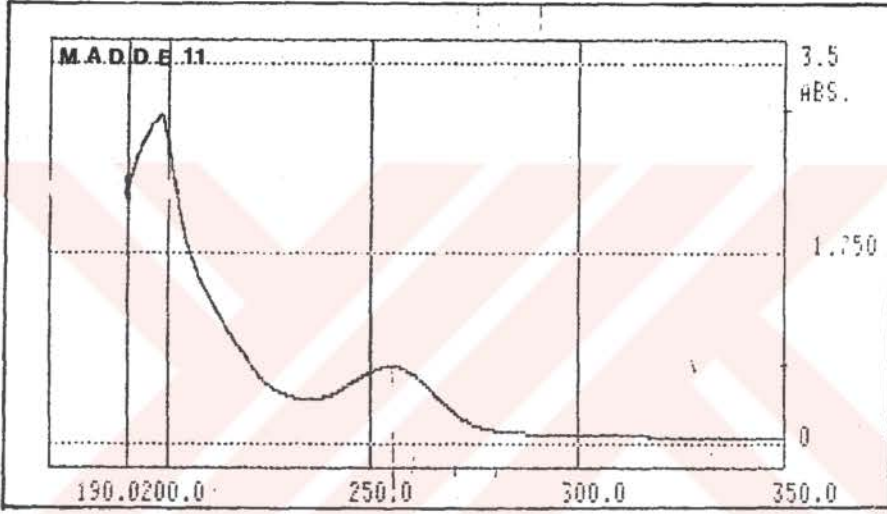
Kromatografi: Sistem S₂, R_f0.64 (Madde III, R_f0.76). Sistem S₄, R_f0.67 (Madde III, R_f0.80).

Analiz: $C_{18}H_{17}N_3OS$ için hesaplanan: C:66.84; H:5.29; N:12.99. Bulunan: C:67.20; H:5.50; N:13.10.

Spektral Bulgular

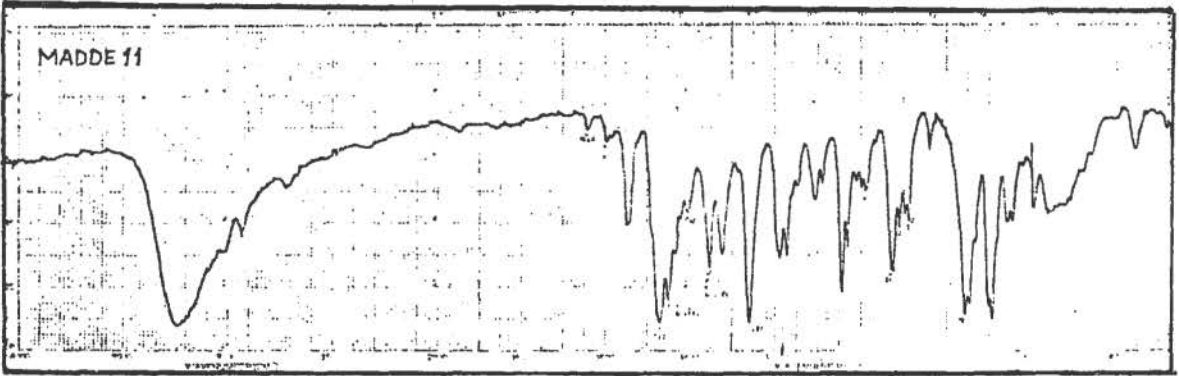
UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$: 197.5 nm (ϵ :9702), 260 nm (ϵ :2103)(100 ml.

de 1.03 mg madde içeren çözelti).

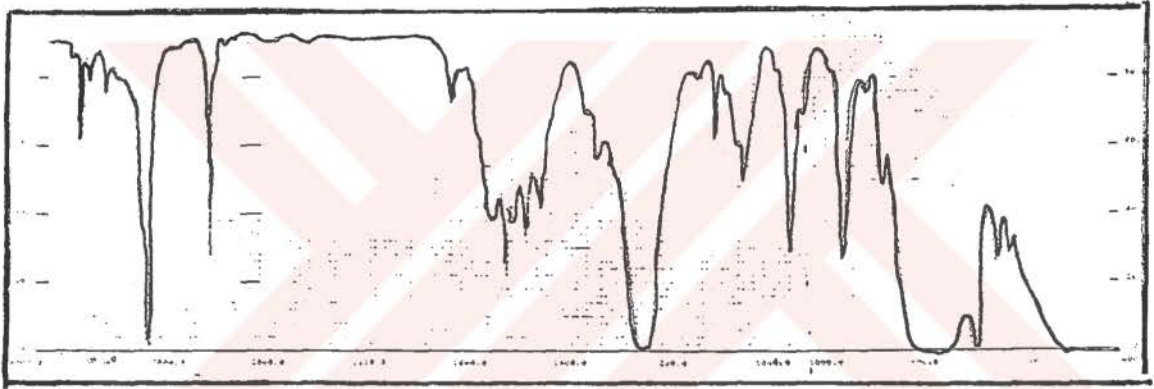


Şekil 56- Madde XI in UV spektrumu

IR(KBr) ν maks. cm^{-1} : 3240(hidrojen bağı oluşturmuş NH ve OH gerilme bandı), 3060(aromatik halka C-H gerilme bandı), 3020,2930(allil grubunun doymuş metilenine ait CH gerilme bandı), 1595,1545(endosiklik C=N gerilme, allil grubu C=C gerilme, aromatik halka C=C gerilme ve NH eğilme bandları), 1470,1450,1400(aromatik C=C gerilme bandları); 1350,1320(allil grubunun doymuş $-\text{CH}_2-$ grubuna ait düzlem içi C-H eğilme bandları), 1310(OH deformasyon bandı), 1260(C-N gerilme bandı), 1180,990,930,910($-\text{NHCSN}-$ grubuna ait bandlar-grubun C=S parçasına ait olan 1180 cm^{-1} deki pik dublet çıkmıştır-), 1105(C-O gerilme bandı), 760,690(monosübstitüe benzen) (Bkz. Şekil 57,58).

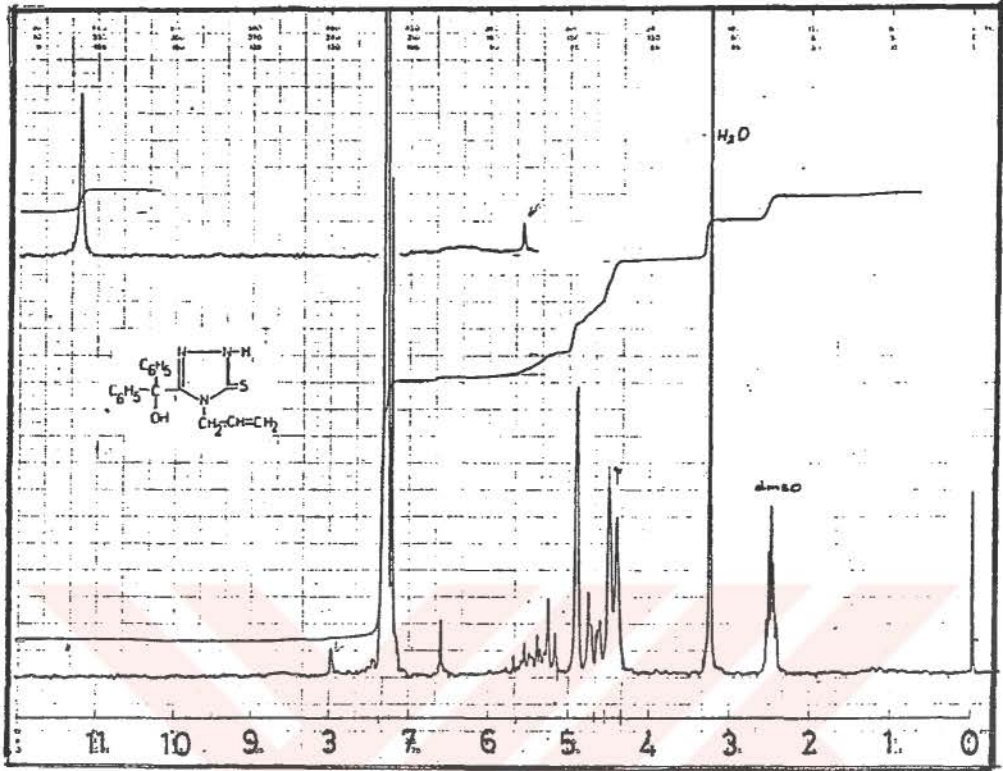


Şekil 57- Madde XI in IR spektrumu (KBr disk)



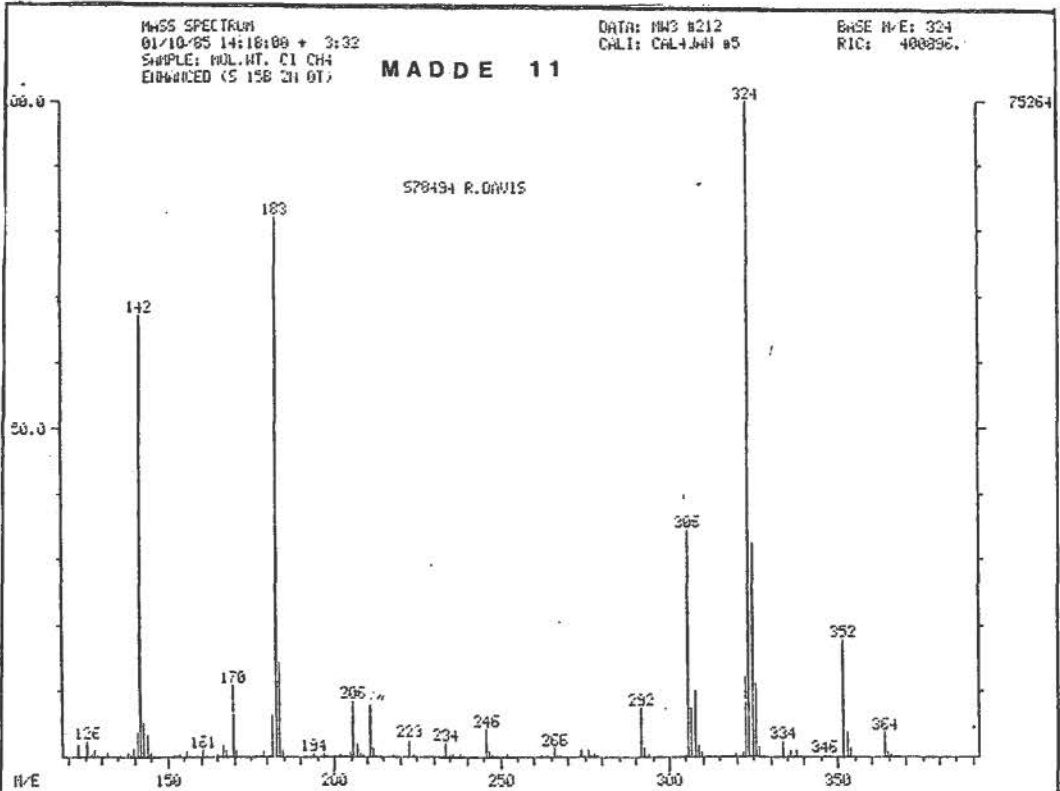
Şekil 58- Madde XI in IR spektrumu (CHCl₃)

¹H-NMR(60 MHz)(dms^o-d₆/TMS) δ ppm: 4.43(allil grubu 1 no.lu protonu, 2H,d), 4.66(C₃=C^H protonu, 1H,d), 4.91(C₃=C<_H protonu, 1H,d), 5.13-5.63(allil grubu 2 no.lu protonu, 1H,m), 7.23(C-OH protonu,1H,s), 7.24-7.41(aromatik protonlar, 10H,m), 13.6(triazol halkası N¹-H protonu, 1H,s). D₂O değişimiyle NH ve OH gruplarına ait pikler spektrumdan kalkmaktadır (Bkz. Şekil 59).

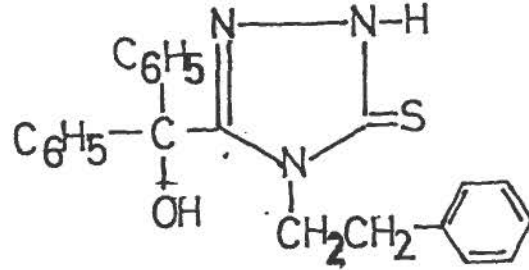


Şekil 59- Madde XI in NMR spektrumu

Kütle Spektrumu (m/z) (C.I.): 324 (MH⁺)(temel pik), 306, 292, 266, 252, 246, 224, 211, 209, 206, 183, 170, 142 (Bkz. Şekil 60).



5.4- 3-(α,α -DİFENİL- α -HİDROKSİ)-METİL-4-FENETİL,1,2,4-TRİA-
ZOLİN-5-TİON (MADDE XII)



4.05 g (0.01 mol.) Madde IV den hareketle genel yöntemle göre elde edilir. 0.82 g (Verim % 21.13). Renksiz, prizmatik bilye-
lur, e.d. 225-227°C. Sıcak etanol ve metanol, aseton ve pi-
ridinde çözünür. Su ve kloroformda çözünmez.

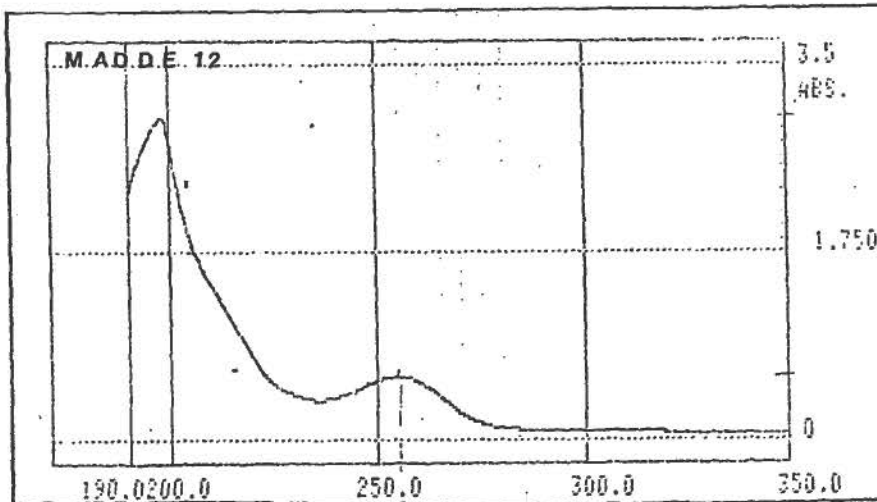
Kromatografi: Sistem S₃, R_f0.76 (Madde IV, R_f0.62).
Sistem S₄, R_f0.78 (Madde IV, R_f0.65).

Analiz: C₂₃H₂₁N₃OS için hesaplanan: C:71,29; H:5.46;
N:10.80. Bulunan: C:71.29; H:5.50; N:11.20.

Spektral Bulgular

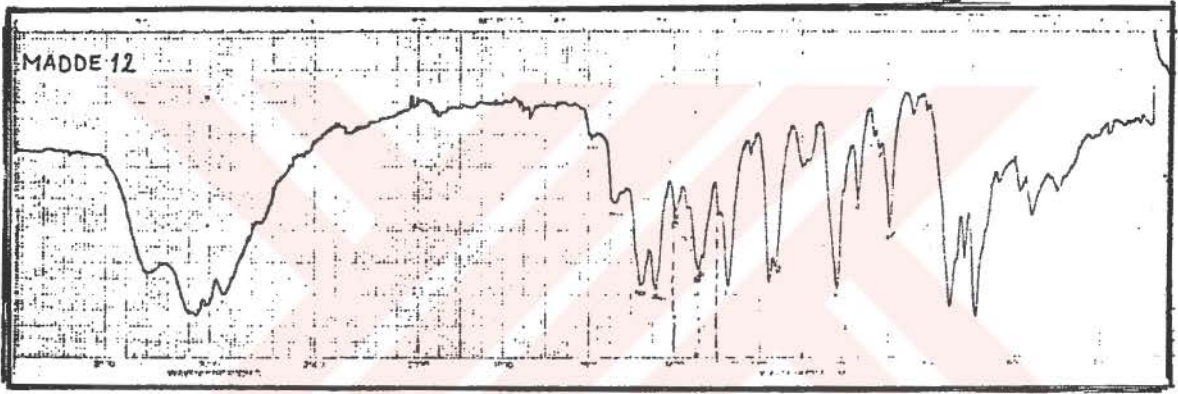
UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$: 197.5 nm (ϵ :11826), 255 nm (ϵ :1325)(100 ml.

de 1.03 mg madde içeren çözelti).



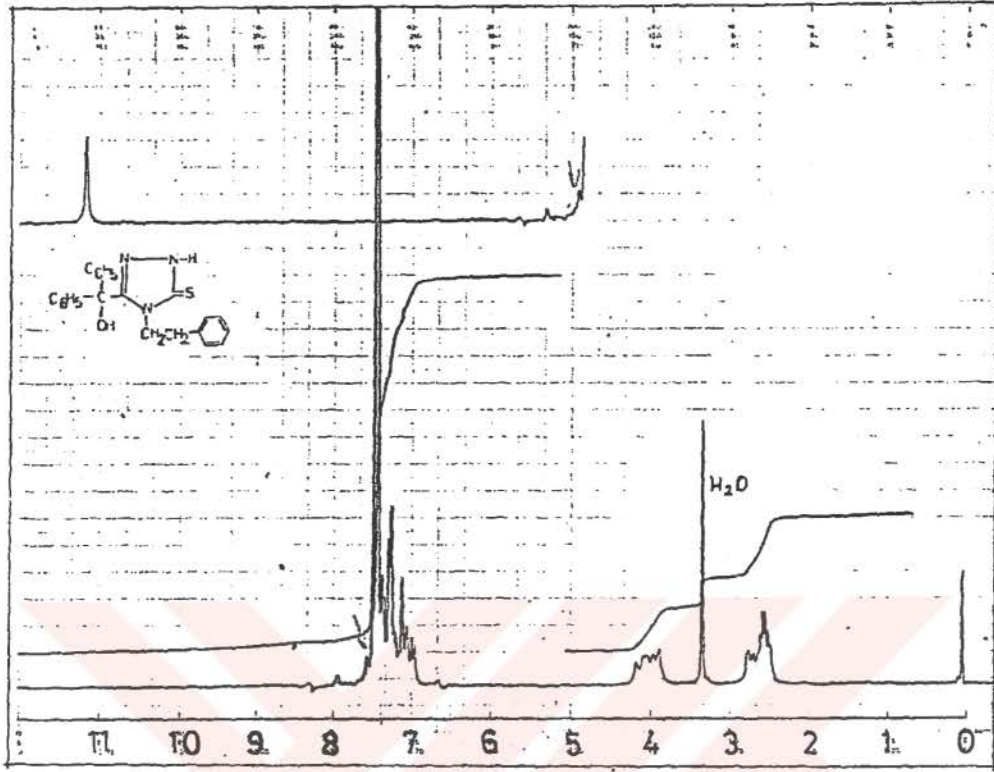
Madde 61- Madde XII nin UV spektrumu

IR(KBr) ν maks. cm^{-1} : 3300(h rojen bağı oluşturmuş OH ve NH gerilme bandı) 3100,3060(aromatik C-H gerilme bandları), 2930(CH_2CH_2 grubu C-H gerilme bandı), 1590,1540(aromatik halka C=C, triazol C=N gerilme ve NH eğilme bandları), 1475, 1440(aromatik C=C gerilme bandları), 1395(OH deformasyon bandı), 1345(CH_2CH_2 grubu asim. sim. -CH eğilme bandı), 1270(C-N gerilme bandı), 1180,1020,970,900(-NHCSN- grubuna ait bandlar), 1160(C-O gerilme bandı), 755,695(monosüstitüe benzen) (Bkz. Şekil 62).

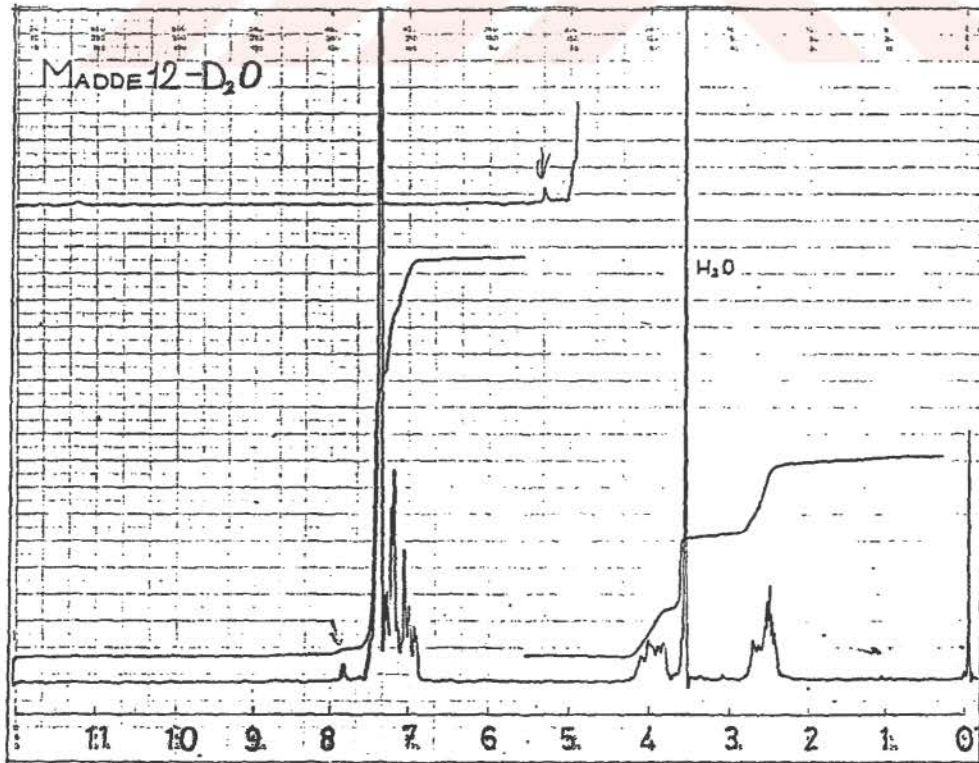


Şekil 62- Maddi XII nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz)(dmsO-d_6 /TMS) δ ppm: 2.55-2.71(fenil halkasına bağlı CH_2 protonları, 2H,m-dmsO piki ile çakışmış durumda-) 3.83-4.26(Azota bağlı CH_2 protonları, 2H,m), 6.88-7.54(fenil protonları ve OH protonu, 16H,m), 13.72(triazol halkası, $\text{N}^1\text{-H}$ protonu, 1H,s). D_2O değişimi ile NH ve OH gruplarına ait pikler spektrumdan kalkmışlardır (Bkz. Şekil 63, 64).

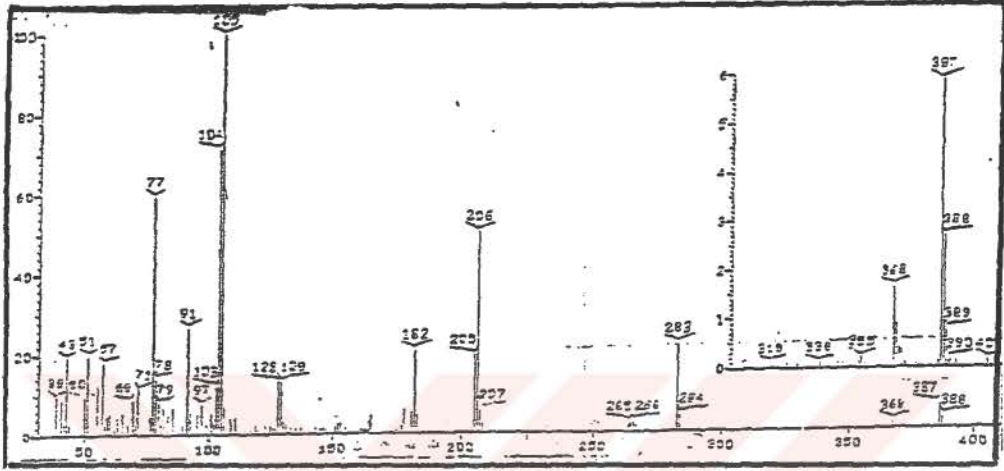


Şekil 63- Madde XII nin NMR spektrumu



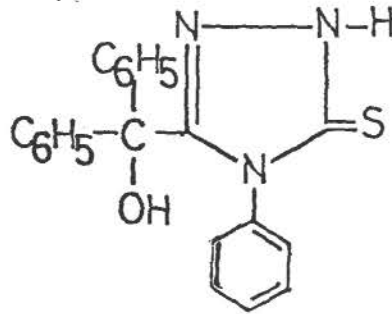
Şekil 64- Madde XII nin NMR spektrumu (D₂O)

Kütle Spektrumu (m/z) 70 eV: 387(M⁺), 358, 355, 316, 314, 284, 283, 209, 207, 206, 205, 183, 182, 163, 128, 126, 105 (temel pik), 104, 101, 91, 78, 77, 76, 59, 51, 50 (Bkz. Şekil 65).



Şekil 65- Madde XII nin kütle spektrumu

5.5- 3-(α , α -DİFENİL- α -HİDROKSİ)-METİL-4-FENİL-1,2,4-TRIAZO-
LİN-5-TİON (MADDE XIII)



3.77 g (0.01 mol.) Madde VI dan hareketle genel yöntemle göre elde edilir. 0.80 g (Verim % 22.5). Beyaz, ince billurlar, e.d. 235°C. Piridin, aseton, sıcak etanol ve metanolde çözünür. Su ve kloroformda çözünmez.

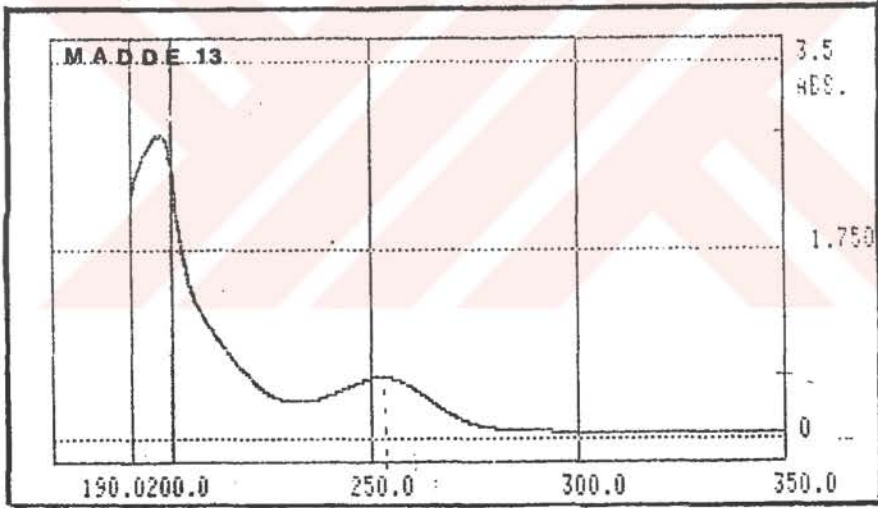
Kromatografi: Sistem S_1 , R_f 0.19 (Madde VI, R_f 0.28). Sistem S_2 , R_f 0.64 (Madde VI, R_f 0.76). Sistem S_4 , R_f 0.64 (Madde VI, R_f 0.82).

Analiz: $C_{21}H_{17}N_3OS$ için hesaplanan: C:70.24; H:4.77; N:11.6. Bulunan: C:69.60, H:5.0; N:11.5.

Spektral Bulgular

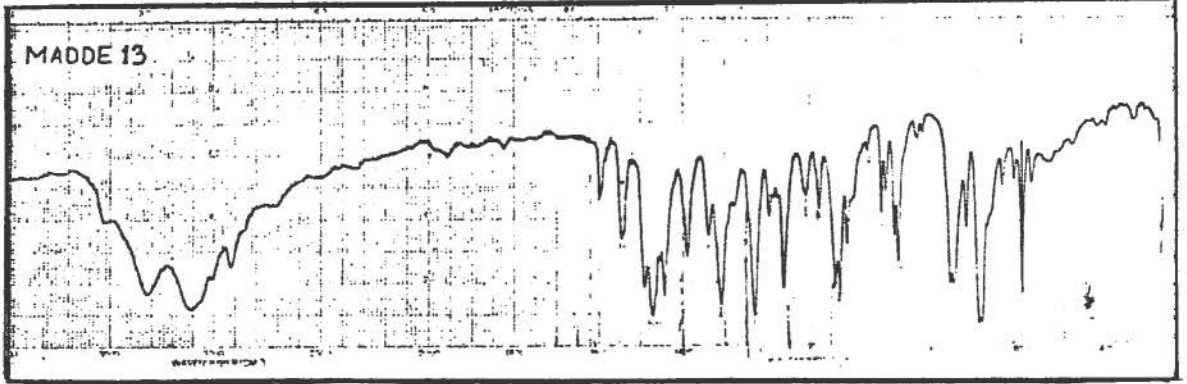
UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$: 197.5 nm (ϵ :10168), 257.5 nm (ϵ :1543)(100

ml.de 1.07 mg madde içeren etanollü çözelti).



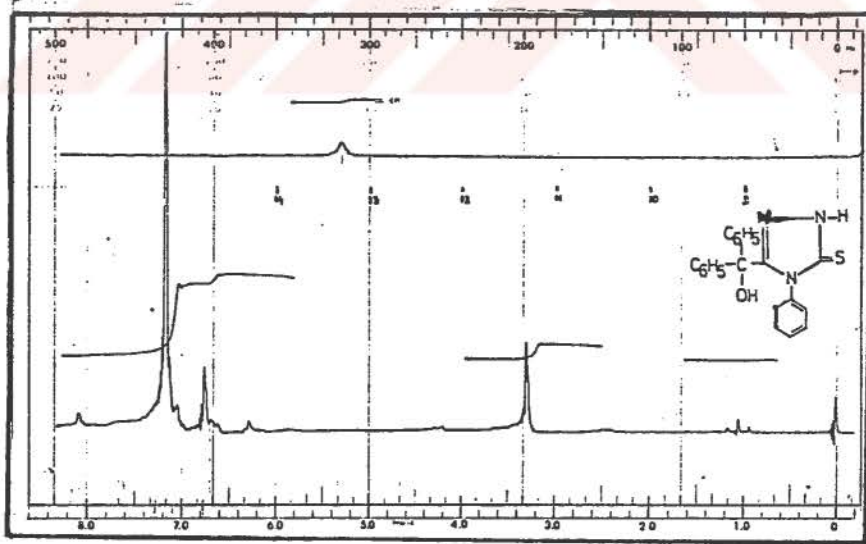
Şekil 66- Madde XIII ün UV spektrumu

IR(KBr) λ maks. cm^{-1} : 3530(hidrojen bağı oluşturmuş OH gerilme bandı), 3320(hidrojen bağı oluşturmuş NH gerilme bandı), 3100,2920(aromatik C-H gerilme bandları), 1595,1545(triazol C=N, aromatik C=C gerilme ve N-H eğilme bandları), 1490-1470,1390(aromatik C=C gerilme bandları), 1310(OH deformasyon bandı), 1230(C-N gerilme bandı), 1160,1010,965,930,920,900,890(-NHCSN- grubuna ait bandlar), 1110(C-O gerilme bandı), 760,700(monosüstitüe benzen) (Bkz. Şekil 67).

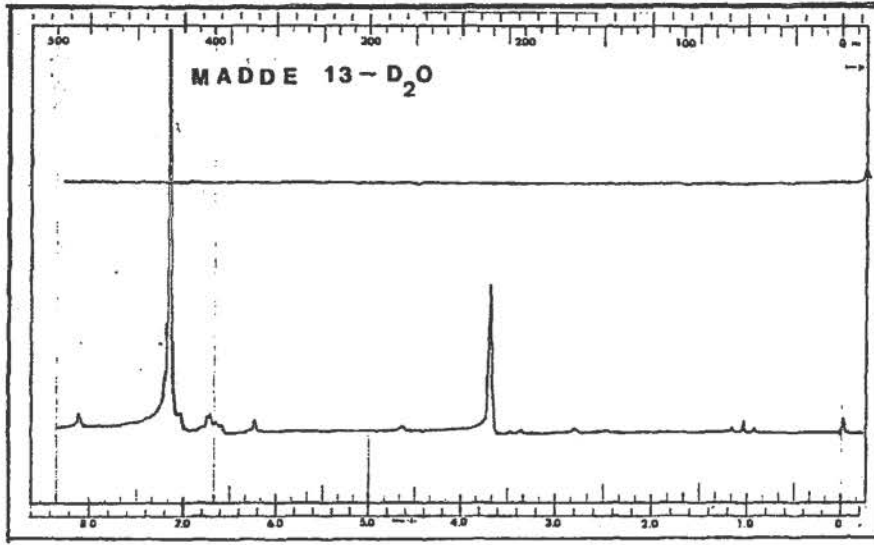


Şekil 67- Madde XIII ün IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz)(dmsO-d_6 /TMS) δ ppm: 6.75(OH protonu, 1H,s), 7.16(aromatik protonlar, 15H,s), 13.3(triazol halkası $\text{N}^1\text{-H}$ protonu, 1H,s). D_2O değişimi ile OH ve NH protonlarına ait pikler spektrumdan kalkmıştır (Bkz. Şekil 68,69).

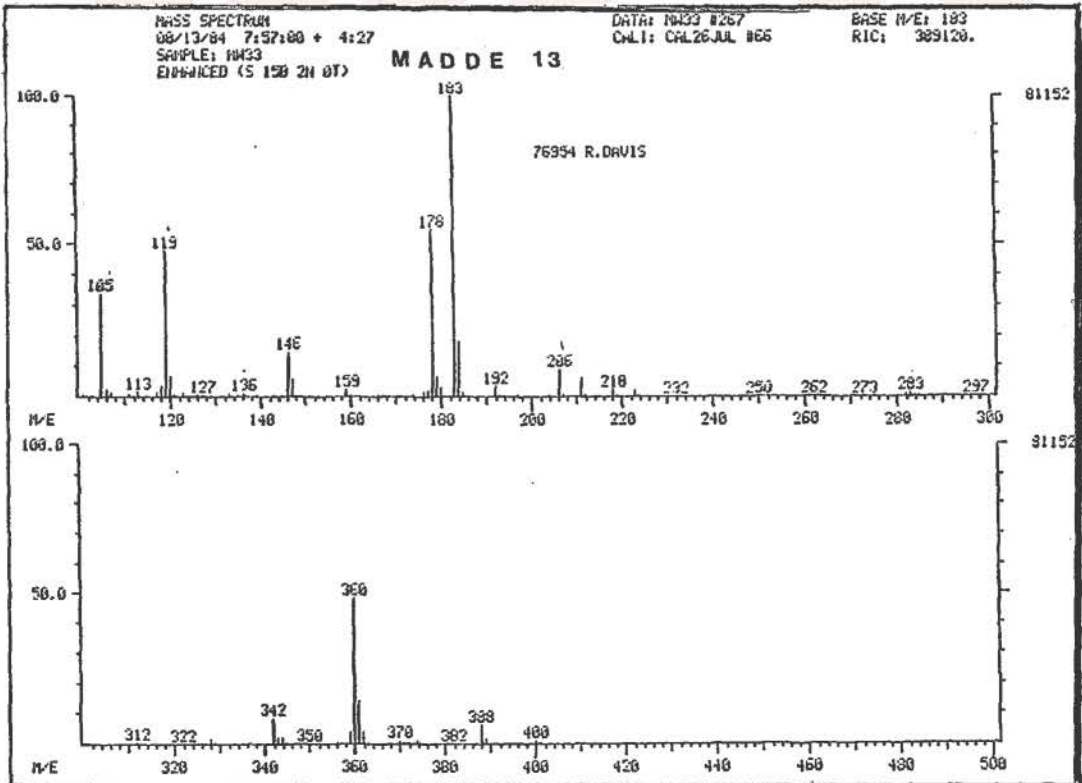


Şekil 68- Madde XIII ün NMR spektrumu



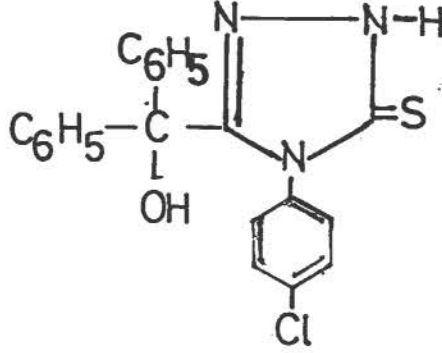
Şekil 69- Madde XIII ün NMR spektrum (D₂O)

Kütle Spektrumu (m/z) (C.I.): 360(MH⁺), 328, 286, 283, 224, 211, 206, 183(temel pik), 178, 146, 136, 119, 105 (Bkz. Şekil 70).



Şekil 70- Madde XIII ün kütle spektrumu

5.6- 3-(α,α -DİFENİL- α -HİDROKSİ)METİL-4-(p-KLOROFENİL)1,2,4-TRİAZOLİN-5-TİON (MADDE XIV)



4.11 g (0.01 mol.) Madde VII'den genel yöntemle göre elde edilir. 1.40 g (Verim % 35.8). Renksiz, kristalize toz. e.d. 225°C. Sıcak etanol ve metanol, aseton ve piridinde çözünür. Su ve kloroformda çözünmez.

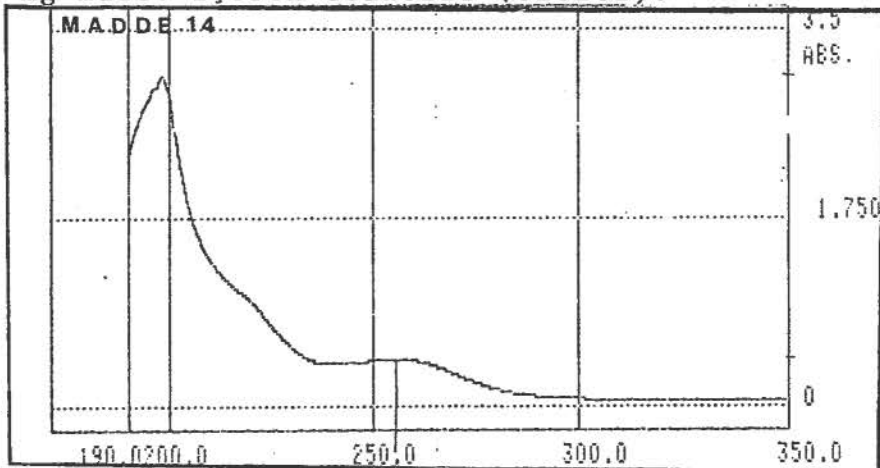
Kromatografi: Sistem S₂, R_f0.70 (Madde VII, R_f0.82). Sistem S₃, R_f0.75 (Madde VII, R_f0.61). Sistem S₄, R_f0.80 (Madde VII, R_f0.67).

Analiz: C₂₁H₁₆ClN₃OS için hesaplanan: C:64.03; H:4.09; N:10.66. Bulunan: C:63.7; H:4.4; N:10.2

Spektral Bulgular

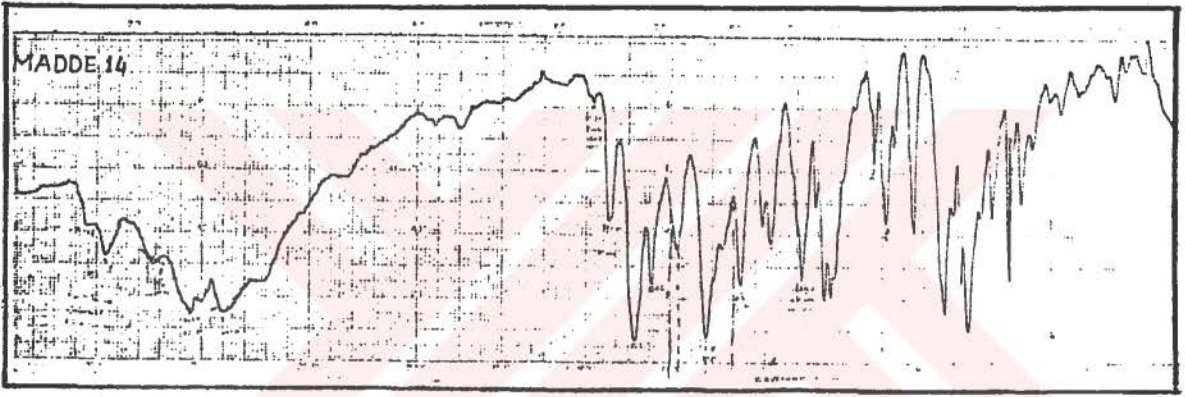
UV λ ^{EtOH}_{maks}: 197.5 nm (ϵ :11826), 272 nm (ϵ :1715)(100 ml.

de 1.01 mg madde içeren etanollü çözelti).

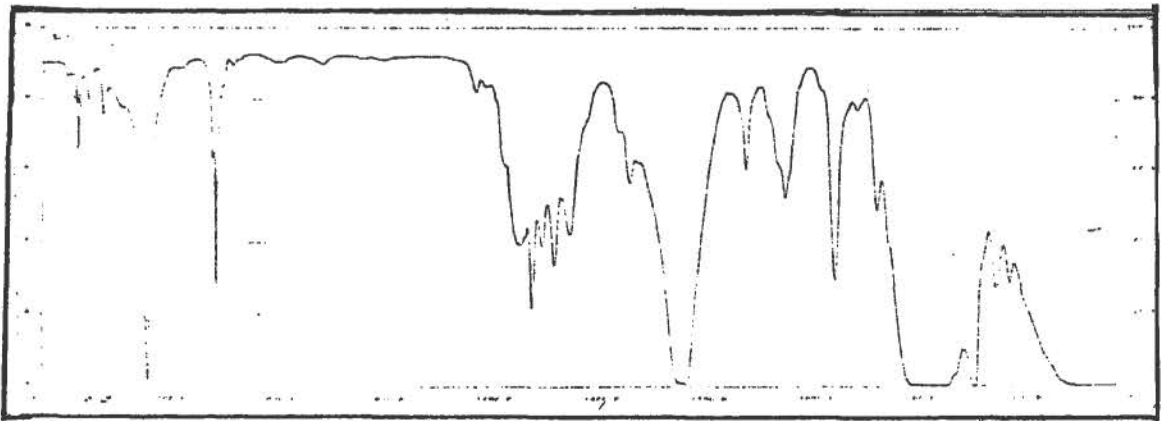


Şekil 71- Madde XIV ün UV spektrumu

IR(KBr) $\nu_{\text{maks. cm}^{-1}}$: 3550(hidrojen bağı oluşturmış OH gerilme bandı), 3460(hidrojen bağı oluşturmış NH gerilme bandı), 3060(aromatik C-H gerilme bandı), 1575,1545(triazol C=N, aromatik C=C gerilme ve NH eğilme bandları), 1485,1445(aromatik C=C gerilme badları), 1385(OH deformasyon bandı), 1315,1235(C-N gerilme bandları), 1175,1020,920,890(-NHCSN-grubuna ait bandlar -), 1090(C-O gerilme bandı), 1035(aromatik C-Cl bandı), 825(1,4-disübstitüe benzen), 750,690(mono-sübstitüe benzen) (Bkz. Şekil 72,73).



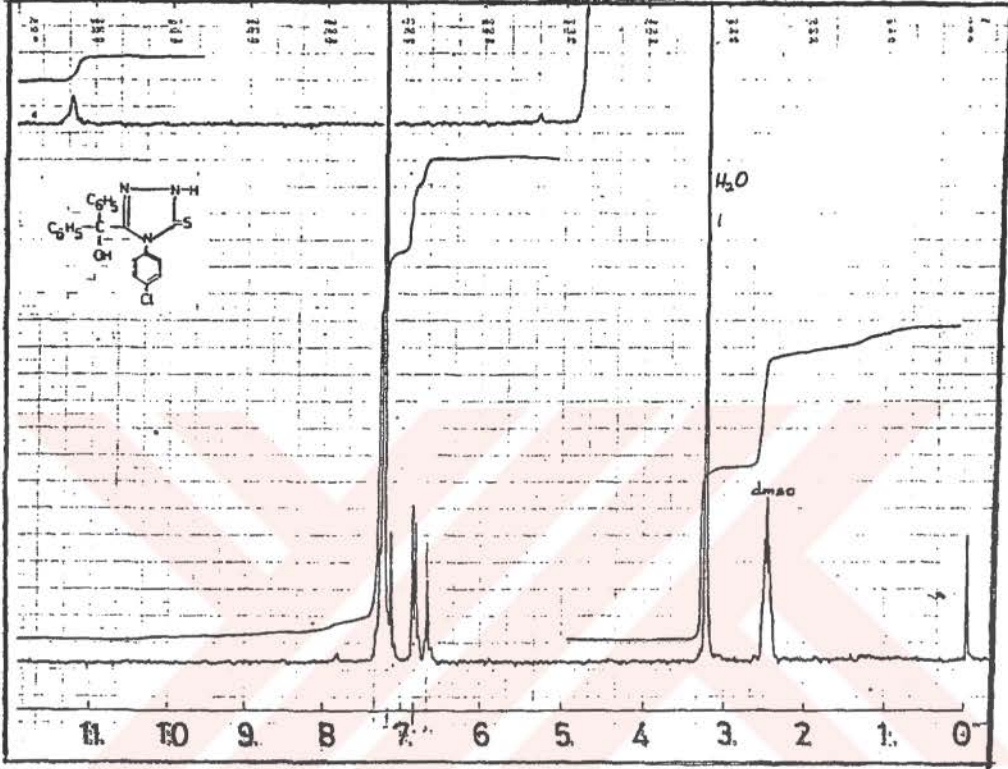
Şekil 72- Madde XIV ün IR spektrumu (KBr disk)



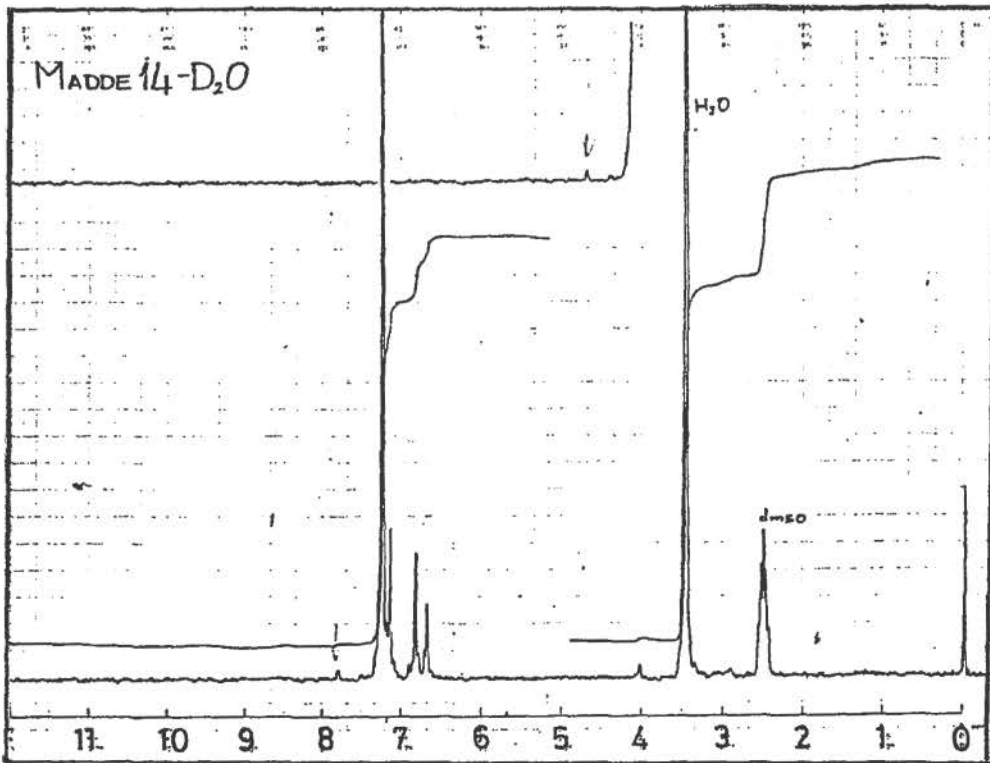
Şekil 73- Madde XIV ün IR spektrumu (CHCl₃)

¹H-NMR(60 MHz)(dmso-d₆/TMS) δ ppm: 6.73(klora göre o-konumundaki fenil protonları, 2H,d,J:9Hz), 6.83(OH protonu, 1H,s); 7.16(klora göre m-konumundaki fenil protonları(2H,d,J: 9Hz.-Bu protonlara ait dubletin bir piki, diğer iki fenilin

singleti içinde çıkmıştır), 7.23(difenilhidroksimetil grubunun fenil protoları, 10H,s), 13.83(triazol halkası N¹-H protonu, 1H,s). D₂O değişimiyle OH ve NH gruplarına ait pikler spektrumdan kalkmıştır (Bkz. Şekil 74,75).

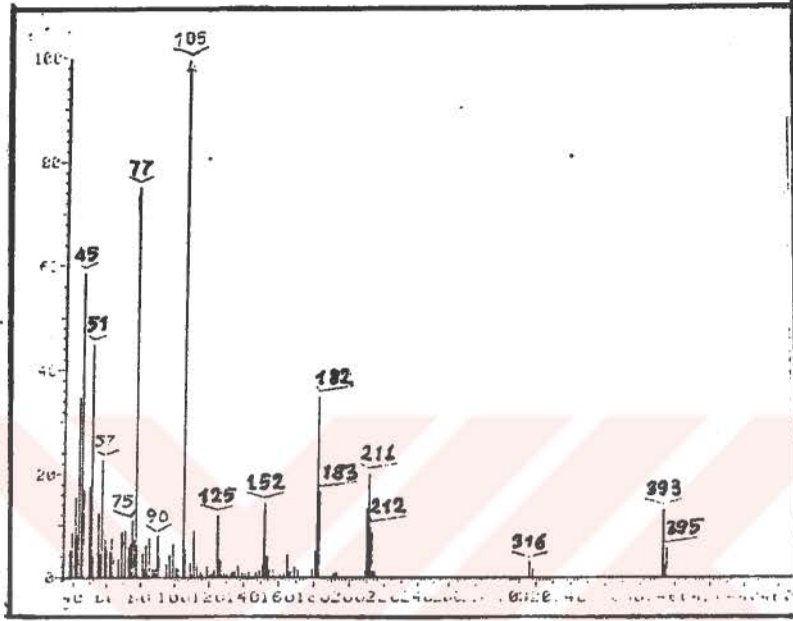


Şekil 74- Madde XIV ün NMR spektrumu



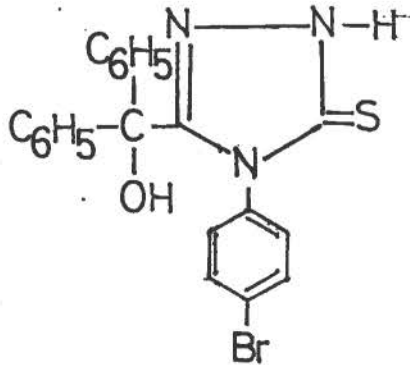
Şekil 75- Madde IV ün NMR spektrumu (D₂O)

Kütle Spektrumu (m/z) 70 eV: 393,395(M⁺),320,316,212, 211,209,184,183,180,152,125,111,105(temel pik),90,82,77,75, 51,50,41,39 (Bkz. Şekil 76).



Şekil 76- Madde XIV ün kütle spektrumu

5.7- 3-(α , α -DİFENİL- α -HİDROKSİ)METİL-4-(p-BROMOFENİL)-1,2,4-TRİAZOLİN-5-TİON (MADDE XV)



4.56 g (0.01 mol.) Madde VIII den hareketle genel yöntemle göre elde edilir. 1.38 g (Verim % 31.6). Renksiz, kristalize toz. e.d. 223-225°C. Sıcak etanol, sıcak metanol, aseton ve

piridinde çözünür, su ve kloroformda çözünmez.

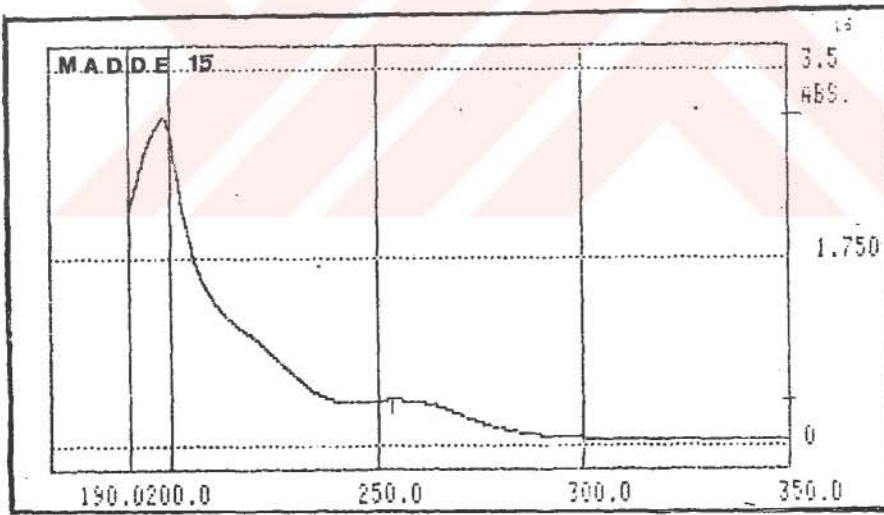
Kromatografi: Sistem S_1 , R_f 0.15 (Madde VIII, R_f 0.31). Sistem S_2 , R_f 0.69 (Madde VIII, R_f 0.83). Sistem S_3 , R_f 0.75 (Madde VIII, R_f 0.61), Sistem S_4 , R_f 0.79 (Madde VIII, R_f 0.67).

Analiz: $C_{21}H_{16}BrN_3OS$ için hesaplanan: C:57.54; H:3.67; N:9.58. Bulunan: C:56.9; :4.0; N:9.1.

Spektral Bulgular

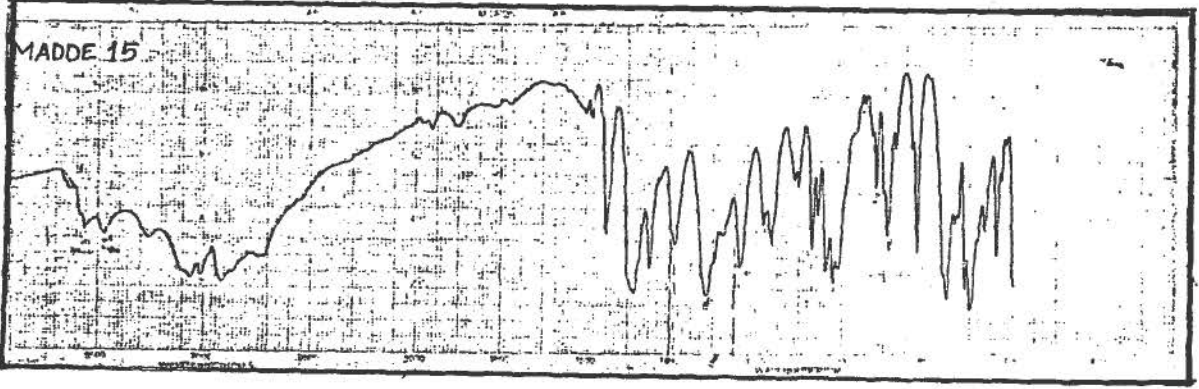
UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$: 197.5 nm (ϵ :12530), 255.5 nm (ϵ :1406)(100

ml.de 1.03 mg madde içeren etanollü çözelti).

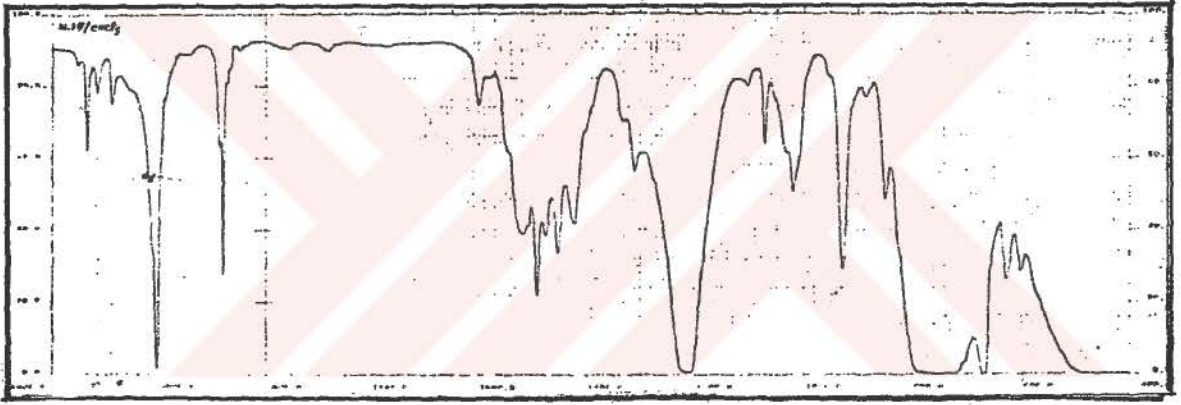


Şekil 77- Madde XV in UV spektrumu

IR(KBr) ν maks. cm^{-1} : 3560(hidrojen bağı oluşturmuş OH gerilme bandı), 3470(NH gerilme bandı), 3060,3000(aromatik C-H gerilme bandları), 1600,1585,1550($\text{C}=\text{N}$ ve aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilme, N-H eğilme bandları), 1485,1450(aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilme bandları), 1315(OH deformasyon bandı), 1235($\text{C}-\text{N}$ gerilme bandı), 1180,1020,945,920($-\text{NHCSN}-$ grubuna ait bandlar), 1070($\text{C}-\text{O}$ gerilme bandı), 1020(Aromatik $\text{C}-\text{Br}$ bandı), 825(1,4-disübsti-tüe benzen), 755,700(monosübsti-tüe benzen) (Bkz. Şekil 78,79)

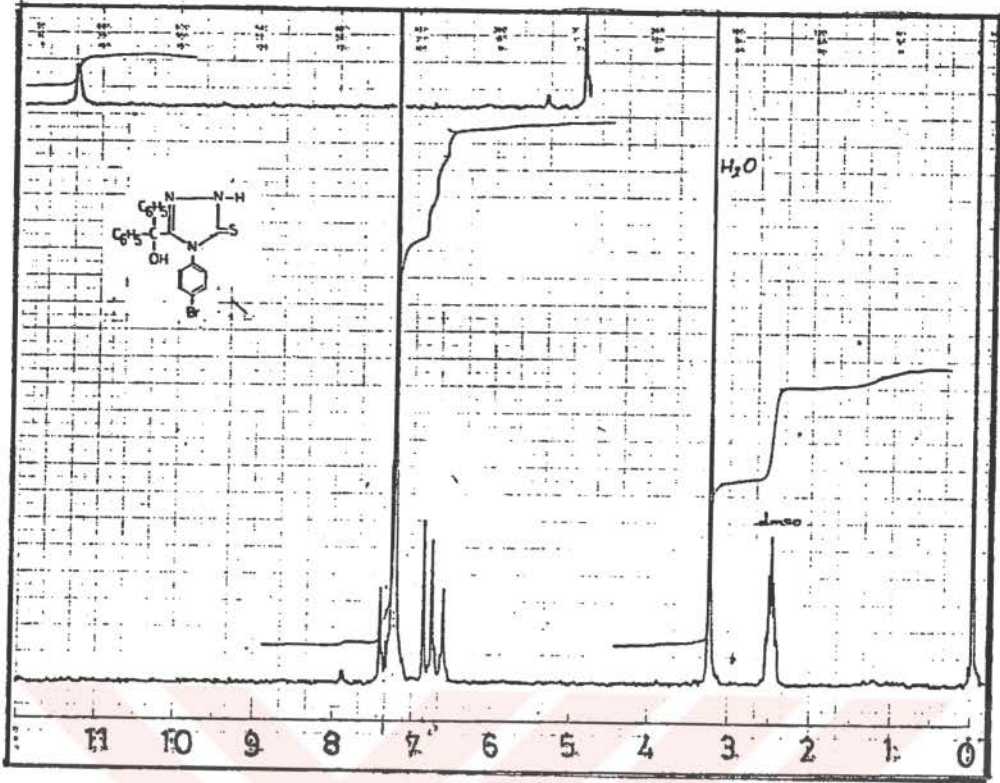


Şekil 78- Madde XV in IR spektrumu (KBr disk)

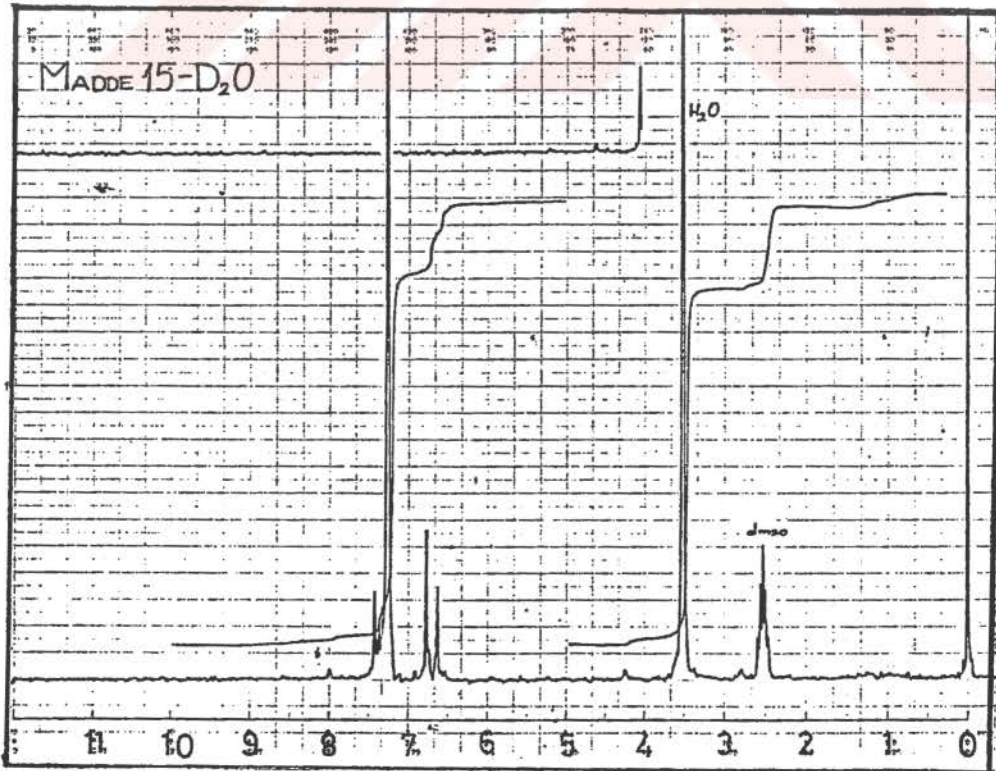


Şekil 79- Madde XV in IR spektrumu (CHCl₃)

¹H-NMR(60 MHz)(dmso-d₆/TMS) δ ppm: 6.7(broma göre o-konumundaki protonlar, 2H,d,J:9Hz), 6.86(OH protonu, 1H,s), 7.23(difenilhidroksimetil grubunun fenil protonları, 10H,s), 7.33(broma göre m-konumundaki protonlar, 2H,d,J:9Hz), 13.83 (triazol halkası N¹-H protonu, 1H,s). D₂O değişimi ile NH ve OH protonlarına ait pikler spektrumdan kalkmıştır (Bkz. Şekil 80,81).

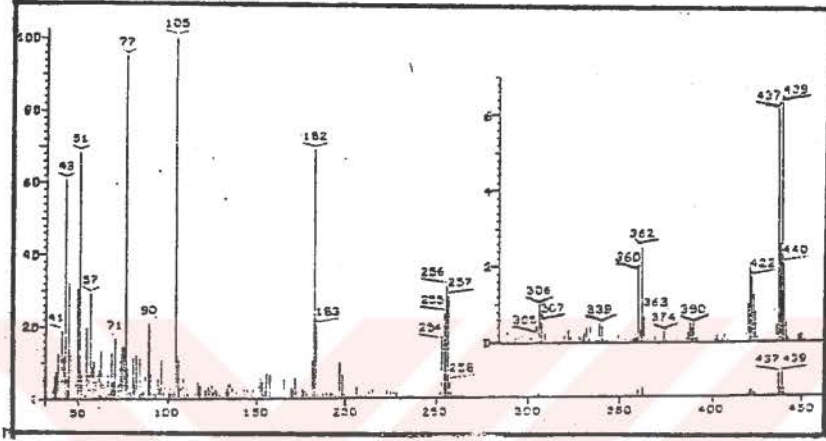


Şekil 80- Madde XV in NMR spektrumu



Şekil 81- Madde XV in NMR spektrumu (D₂O)

Kütle Spektrumu (m/z) 70 eV: 437,439(M⁺),365,362,334, 237,236,229,224,215,209,206,198,183,182,171,157,105(temel pik), 90,77,73,59,51,50,41,39(Bkz. Şekil 82).



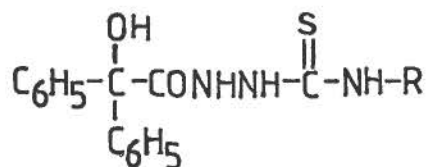
Şekil 82: Madde XV in kütle spektrumu

KURAMSAL BÖLÜM

1. 1-(α,α -DİFENİL- α -HİDROKSİ)ASETİL-3-TİYO-4-SÜBSTİTÜE SEMİKARBAZİTLER (MADDE I-VIII)

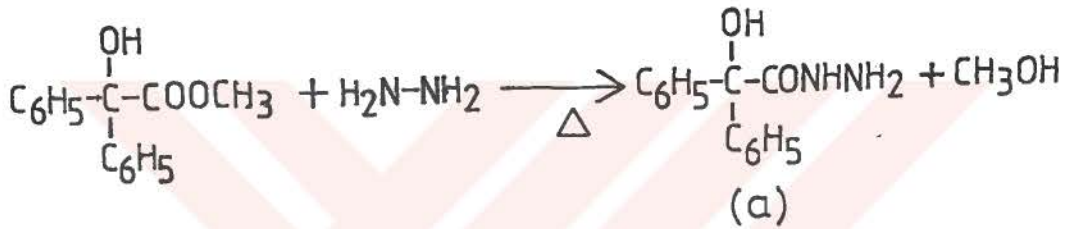
Bu çalışmanın birinci bölümünü oluşturan I-VIII maddelerinin 4-konumlarını etil, butil, allil, sikloheksil, fenetil, fenil, p-klorofenil ve p-bromofenil gibi değişik gruplarla sübstitüe etmemize karşılık, tümünün 1-konumundan sadece difenilhidroksiasetil artığıyla sübstitüe halde olmasının nedeni, bu artığı taşıyan sübstitüe tiyosemiarbazitlerin literatürde yer almayışındır.

Difenilhidroksiasetil grubunu veren benzilik asidin kendisi 1795'de Vorländer tarafından hazırlanmış, metilesteri 1800'lü yıllarda elde edilmiş; daha sonra da Curtius metil esterini hidrazinhidratla reaksiyona sokarak; benzilikasit hidrazidini oluşturmuştur; ama bu sonuncu madde isotiyosiyatlarla etkileştirilerek karşılık olan 1-(difenilhidroksiasetil)-4-sübstitüetiyosemiarbazitlerin sentezi yoluna gidilmemiş, buna karşılık 1-konumundan açıl ya da aroil grupları ile sübstitüe olmuş tiyosemiarbazitler oldukça kapsamlı bir biçimde ele alınmıştır(2,3,5-7,47-49,55-59). Bunların arasında



şeklinde yapıların bulunmayışı ilgimizi çekmiş ve bu ilgi, çalışmamıza dayanak oluşturmuştur.

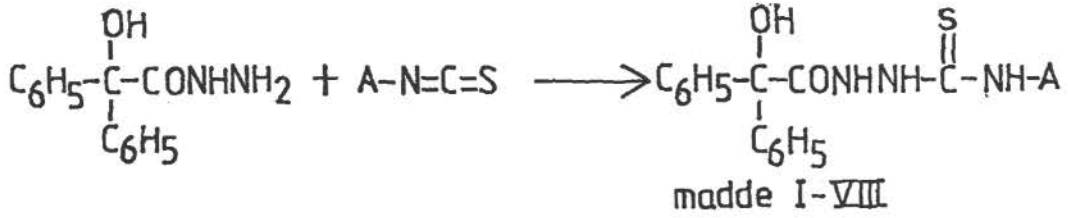
Çalışmamızın en ilkel hareket maddesi olan benzilik asit, taşıdığı -OH ve -COOH fonksiyonel grupları nedeniyle reaksiyonlara oldukça yatkın bir madde olduğundan, kolayca elde edilebilen metil esteri (metil benzilat) Fluka AG firmasından sağlanmış ve bu madde simetrik dihidrazit oluşmasını önlemek amacıyla ekimolar miktardan daha fazla alınan hidrazin hidrat* ile ısıtılarak benzilik asit hidrazidi (a) hazırlanmıştır.

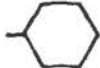
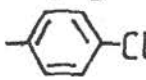


Çalışmanın bundan sonraki aşamasında I-VIII maddelerini elde etmek üzere (a) maddesi değişik isotiyosiyanatlarla etanollü ortamda etkileştirilmiş; bitimi, İTK ile izlenerek saptanan bu reaksiyonda, I-VIII maddeleri için sırasıyla etil isotiyosiyanat, n-butilisotiyosiyanat, allilisotiyosiyanat, fenetilisotiyosiyanat, sikloheksilisotiyosiyanat, fenilisotiyosiyanat, p-klorofenilisotiyosiyanat ve p-bromofenilisotiyosiyanat kullanılmıştır.

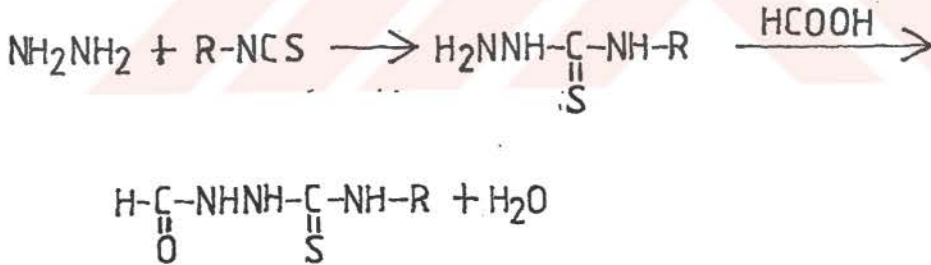
1,4-disübstitüetiyosemikarbazitlere ilişkin en eski literatürlere bakıldığında yukarıda belirtilen yöntemden farklı bir yolun da izlendiği ve önce isotiyosiyanatların hidrazine katımı ile 4-sübstitüe tiyosemikarbazitlerin oluşturulduğu gözlenmektedir. Örneğin Pulvermacher(1), bu yöntemi izlemiş ve hidrazine isotiyosiyanatların katımı ile elde ettiği 4-alkilsübstitüe tiyosemikarbazidi formik asit ile etkileştirerek tiyosemikarbazidi l-konumundan formillemiş ve

*Org. Reaction. Vol.3, s.367.

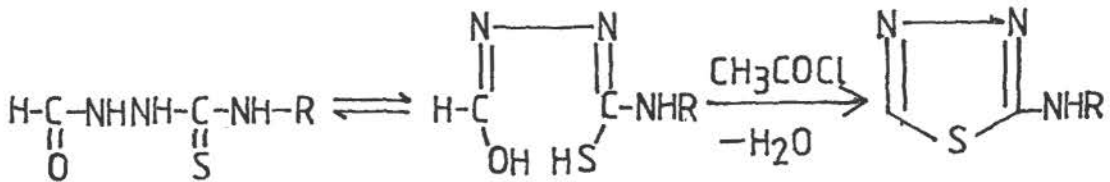


madde	A	madde	A
I	$-\text{C}_2\text{H}_5$	V	
II	$n-\text{C}_4\text{H}_9$	VI	$-\text{C}_6\text{H}_5$
III	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	VII	
IV	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	VIII	

bu reaksiyonu 4-feniltiyosemikarbazit ile benzoilklorürden yürüttüğünde nihai ürün olarak triazolü kazanması, ara ürünün 1-benzoil-4-feniltiyosemikarbazit olduğunu göstermiştir:

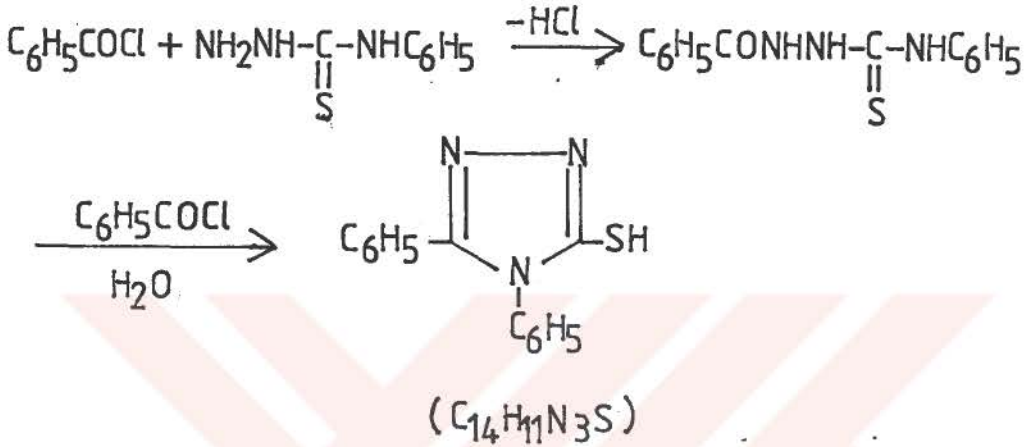


Pulvermacher, hazırladığı 1-formil-4-alkiltiyosemikarbazidi asetilklorürün aşırısı ile kısa bir süre su banyosunda ısıttığında, su çıkışı ile yürüyen bir reaksiyon sonucunda tiyadiazol halkasının kapandığını görmüş,

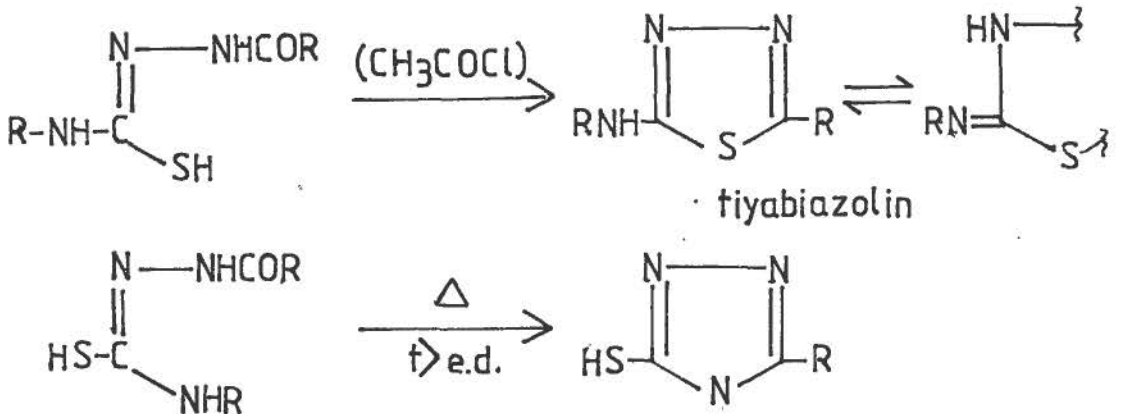


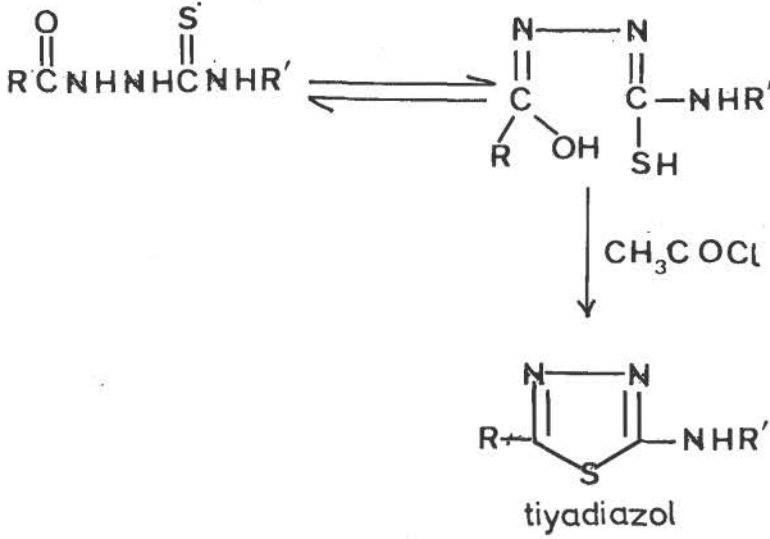
yukarıda da değinildiği gibi, 4-feniltiyosemikarbazidi benzoilklorür ile etkileştirdiğinde ise $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$ yapısında bir madde elde ettiğini ve bu oluşum sırasında bir molekül HCl

ile bir molekül H_2O çıktığını belirtmiştir. Benzoilklorür ile kapanan ve 2-merkpto-1,5-difenil-1,3,4-triazol olması gereken bu yapı için Pulvermacher bir açıklık getirmemiş, 1-formil-4-alkiltiyosemikarbazitten asetilklorür ile tiyadiazol oluşurken, 1-benzoil-4-feniltiyosemikarbazitten benzoilklorür ile neden triazol halkası kapandığına ilişkin olarak da herhangi bir bilgi vermemiştir.



1-Konumunda açıl artığı bulunan tiyosemikarbazitleri "tiyosemikarbazitlerin asit türevleri" olarak adlandıran Freund(47), bunlardaki stereoizomeri ile ilgilenmiş ve iki izomerik yapı üzerinden reaksiyon koşullarına bağlı olarak tiyadiazol ya da triazollerin oluştuğunu söylemiştir. Freund da Pulvermacher gibi su çıkışını asetilklorür ile sağlamış ve meydana gelen siklik yapıya "Tiyobiazolin" adını vermiş, buna karşılık aynı maddeyi erime derecesinin üzerinde kurur kuruya ısıtarak elde ettiği siklik maddenin triazol olduğunu bildirmiş ve bu reaksiyonları aşağıdaki gibi formüllendirmiştir:



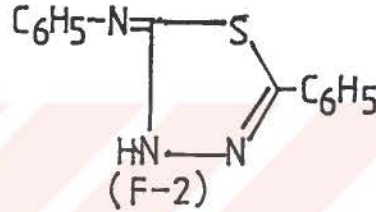
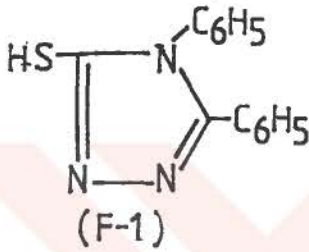


1894 yılında yapılan bir araştırma, asit ortamda çalışıldığında (asetilklorür)1-açıl-4-alkiltiyosemikarbazitlerden enol şekli üzerinden yürüyen bir su kondensasyonu ile tiyadiazol oluştuğunu saptamış; yeni literatürlerle de bu bulgu doğrulanmıştır. Yani, 1-açıl-4-alkil/arilsübstitüe tiyosemikarbazitlerden asit ortamda gerçekten de tiyadiazollerin oluştuğu bilinmektedir, ancak, konuya ilişkin yakın yıllardaki yayınlar incelendiğinde erime derecesinin üzerinde, kuru kuruya ısıtma ile triazole dönüştüklerini gösteren çalışmalara rastlanmamakta, bizim I-VIII maddelerimiz de alkali ortamda 1,2,4-triazolin-5-tiyonları oluştururken, kuru kuruya ısıtma çok koyu renkli, suda çözünmeyen, sıcak suda viskos ve yağmsı bir durum gösteren, dolayısıyla yapıları saptanamayan parçalanma ürünlerinde başka birşey vermemektedir.

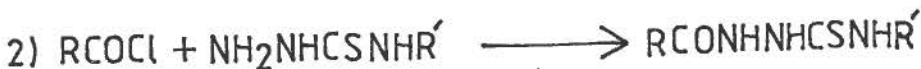
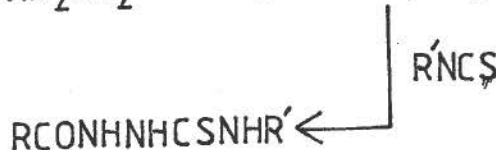
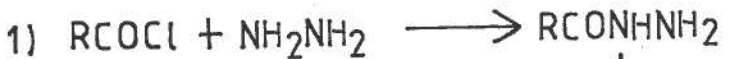
Pulvermacher'den günümüze kadar yapılan 1-açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazit bileşiklerine ait sentez yöntemlerini, I-VIII maddelerimiz için kullandığımız yöntemle karşılaştırmak amacıyla geniş bir literatür taraması yapılmış ve aşağıdaki durum saptanmıştır:

Marckwald ve Bott(49), 1-benzoil-4-feniltiyosemikarbazit elde etmek için önce benzoilhidrazit hazırlamışlar, sonra bunu fenilisotiyosiyanat ile etkileştirerek, 1-4-disübstitüe

türevi kazanmışlardır. Bu araştırmacıların, Pulvermacher'in de yukarıda sözü edilen yöntemle elde ettiği, 1-benzoil-4-feniltiyosemikarbazidi benzoilklorürün ekimolar miktardan biraz fazlası ile su banyosunda ısıtmaları "difenilimidobiazolilmerkaptan" (F-1) şeklinde adlandırdıkları yapıyı oluşturmuş, aynı tiyosemikarbazidi ekimolar miktardan biraz fazla asetilklorür ile etkileştirdiklerinde ise "difenilimidotiyobiazolin" (F-2) adını verdikleri yapı meydana gelmiştir:



Bu araştırmacılar da, 1-açıl-4-sübsitüetiyosemikarbazitlerden, Freund gibi kuru kuruya ısıtarak elde ettiklerini söyledikleri F-1 maddesini C_6H_5COCl yardımı ile de oluştururken, CH_3COCl ile neden F-2 yapısının meydana geldiğini açıklayamamışlar ve stereokimyasal etkenlerin buna neden olabileceğini düşünmüşlerdir. Buraya kadar sözünü ettiğimiz ve 1,4-disübsitüetiyosemikarbazitlerle ilgili çalışmalar yapmış olan araştırmacılar, elde ettikleri maddelerin verimi ile ilgili bilgi vermediklerinden, bu çalışmalarda aşağıdaki (1) ve (2) yöntemlerinden hangisi ile daha iyi verim alındığı konusunda bir açıklık bulunmamakta, ancak kimyanın mantığı, sentezin (1)'e göre yapılmasının çok daha doğru olacağını göstermektedir:



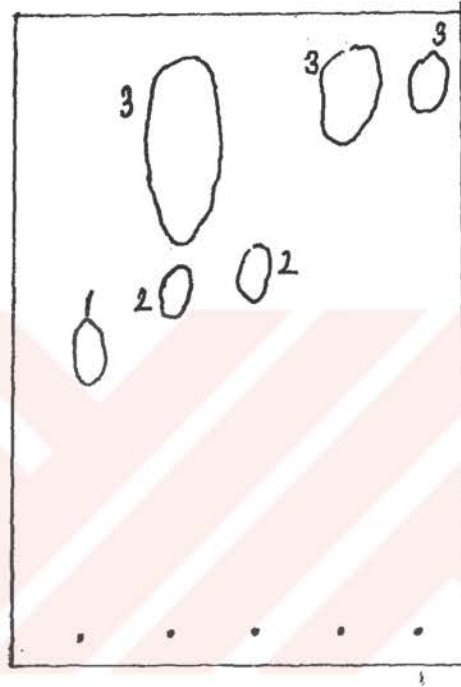
Çalışmalarımızda isotiyosiyanat ile hidrazinden $H_2N-NHCSNHR$ oluşturduktan sonra, bunu metil benzilat ile etkileştirdiğimizde metanol kondensasyonu reaksiyonu çok yavaş yürümekte, buna da $H_2N-NH-CSNHR$ 'in NH_2-NH_2 'ye göre bazikliğinin ve buna bağlı olarak nukleofil özelliğinin büyük ölçüde azalmış olması, dolayısıyla metanol çıkışını sağlayamaması neden olmaktadır.

Esasen 1-açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitleri elde etmek için 4-süstitüetiyosemikarbazidi açıl ya da aril halojenürlerle muamele etme yönteminin çok düşük verimle madde oluşturduğu, literatür taramalarından da anlaşılmaktadır. Örneğin Fromm ve arkadaşlarının(50), Pulvermacher yöntemine göre 4-o-toliltiyosemikarbazit ve benzoil klorürden elde ettikleri 1-benzoil-4-o-toliltiyosemikarbazidin verimi, ilgili çalışmadaki verilerden yararlanılarak hesaplandığında % 3 gibi fevkalade düşük bir değer bulunmakta ve bu sonuç, 4-süstitüetiyosemikarbazidi 1-konumundan açillemenin hemen hemen olanaksız olduğunu ortaya koymaktadır.

Shah ve arkadaşları(12), diüretik etkili triazolleri elde etmek için 51 tane yeni 1-açıl/aroil-4-alkil/aril tiyosemikarbazit hazırlamışlar ve bu maddeleri I-VIII maddelerimizde uyguladığımız yöntemi kullanarak kazanmışlardır. Nitekim daha sonraki yıllarda yapılan bu konuya ilişkin çalışmalarda önce 1-açilhidrazidin elde edildiği ve bundan RNCS ile 1,4-disüstitüetiyosemikarbazide geçildiği görülmekte, örneğin Hoggart(55), 4-aril ve 4-alkiltiyosemikarbazitlerin 1-benzoil türevlerini elde etmek için önce 1-benzoilhidrazidi hazırlamakta, sonra bunu aril- ve alkilisotiyosiyanatlarla etkileştirmektedir.

Tarafımızdan Pulvermacher'in yöntemine göre, benzilik asit metil esterine 4-süstitüetiyosemikarbazit etkisi ile yürütülen bir sentezde 4-süstitüetiyosemikarbazidin büyük ölçüde reaksiyona girmeden kaldığı ve çok az miktarda 1-açıl-

4-sübstitüetiyosemikarbazidin oluşabildiği saptanmıştır. Aşağıdaki kromatogram, fenilisotiyosemikarbazidin oluşabildiği saptanmıştır. Aşağıdaki kromatogram, fenil isotiyosoyanatın hidrazine katılımından kazanılan 4-feniltiyosemikarbazit ile metil benzilat arasındaki reaksiyon ürünlerinin durumunu göstermektedir.

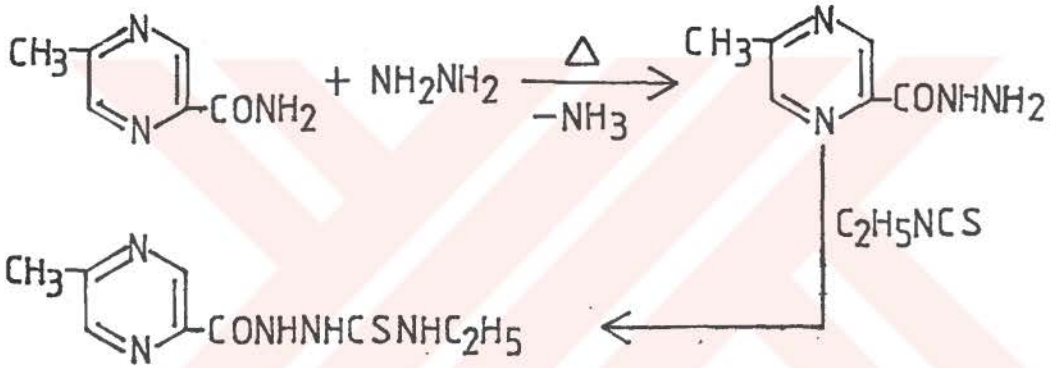


- 1) Metilbenzilat
- 2) Madde VI
- 3) 4-feniltiyosemikarbazit

Ram ve Pandey'de(57), 1-klorofenoksiasetil-4-ariltiyosemikarbazitleri aynı yöntemle elde ettiklerini ve hazırladıkları bir seri 1-açıl-4-ariltiyosemikarbazidlerde antifungal ve tohum çimlendirici etkiler bulduklarını belirtmektedirler. Parmar ve arkadaşlarının(4) antikonvülsan etki araştırması yapmak üzere oluşturdukları 4-aril-1-(4-ter.butil-2-bromofenoksiasetil)tiyosemikarbazitler de 4-aril sübstitüetiyosemikarbazidlerden hareketle kazanılamamakta ve sentez, önce sübstitüe fenoksiasetilhidrazidi elde edip bunu ariliso-tiyosoyanatlarla etkileştirmek suretiyle gerçekleştirilmekte; öte yandan bu çalışmada elde edilen 1,4-disübstitüetiyosemi-

karbazitlerin $\text{NaOH} + \text{I}_2 / \text{KI}$ ile sübstitüeoksadiazollere dönüşükleri de bilinmektedir.

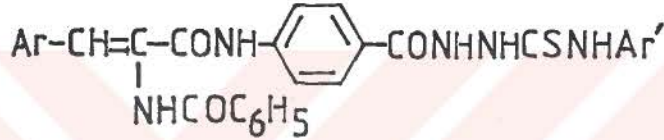
Ambrogi ve arkadaşlarının(57) hipoglisemik etki saptdıkları pirazinoil-4-etiltiyosemikarbazitler, I-VIII maddele-ri için kullandığımızı benzer bir yöntemle hazırlanmakta, yalnız burada asidin ester ya da klorürü yerine amidi kulla-nılmaktadır. Örneğin, 5-metilpirazinoilhidrazid, 5-metilpira-zinamid ile hidrazinden amonyak çıkışı ile elde edilmekte, bunun etilisotiyosiyanatla muamelesi 1-(5-metil)pirazinoil-4-etiltiyosemikarbazidi vermektedir:



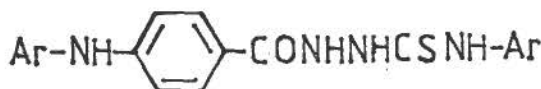
Kükürt içeren organik maddelerin farmakolojik bakımdan gittikçe artan bir ilgi kazanması, Demetrescu ve arkadaşları-nı da(2) bu alana yöneltmiş ve 12 tane yeni 1-açıl-4-fenil-tiyosemikarbazit sentezlemelerine yol açmıştır. Bu araştı-ırcılar da açılhidrazidi fenilisotiyosiyanat ile etkileştirerek maddelerini hazırlamışlar; ayrıca, reaksiyon türü ile ilgili bilgi vermek amacıyla, kullandıkları α -(p-asetilaminofenil-amido)sinnamik asit hidrazidinin fenilisotiyosiyanata nukleo-filik katımı ile maddelerinin oluştuğunu belirtmişler; bundan başka aril artığındaki sübstitüente bağlı olarak, elde ettik-leri tiyosemikarbazidlerin bir tiyon-tiol totomerisi dengesi-ne sahip olduklarını da göstermişlerdir.

Demetrescu, Manu ile yürüttüğü bir başka çalışmasında da(9) antiviral ve bakteriostatik etki araştırmak amacıyla p-klorodifenilsülfon grubu taşıyan bazı arilaminotiyadiazol

ve merkaptotriazoller oluşturmuş, bu maddeleri kazanmak için kullandığı tiyosemikarbazitleri de yine aynı yöntemle, yani önce hidrazidi hazırlayıp bunu süstitüe fenilisotiyosiyanatla muamele etmek suretiyle kazanmış; burada da nukleofilik mekanizmadan ve tiyon-tiol totomerisinden söz etmiştir. Parmar ve arkadaşlarının(3) süstitüe sinnamidlerde antikonvulsan etki ile MAO inhibitör etki arasındaki ilişkiyi araştırmak için oluşturdukları tiyosemikarbazit türevi bileşiklerde senteze, Hidrazit yapısını hazırlayarak başlanmış, bunun etanolü ortamda ArNCS ile muamelesinden ise aşağıdaki genel formüle uyan etken maddeler kazanılmıştır:



Albrecht ve Brauniger de(59) 1,2,4-triazol-5-tion elde etmek için kullandıkları 1-açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitleri asit klorürü ile hidrazinden meydana gelen açılhidrazit ile gerekli isotiyosiyanattan hazırlamışlar; Singh ve arkadaşları(5) antikonvulsan aktivite araştırdıkları "süstitüetrimetoksibenzamid"lerdeki tiyosemikarbazit grubunu yine aynı yöntemle elde etmişler, örneğin etil-4-(3,4,5-trimetoksibenzamido)benzoat maddesini öncelikle hidrazin hidratla muamele edip karşı gelen hidrazidi hazırladıktan sonra bunları süstitüe arilisotiyosiyanatlarla muamele etmişlerdir. Kothari ve arkadaşları da(14,16) antienflamatuar etkide süstitüe triazolleri, RCONHNH₂'ye RNCS etkisi ile elde ettikleri 1,4-disüstitüetiyosemikarbazitlerden kazanmışlar; aynı şekilde El-Khawass ve arkadaşları antimikrobial etkide maddeler kazanmak için çinkonik asit hidrazidi ile uygun isotiyosiyanatlardan elde ettikleri disüstitüetiyosemikarbazitleri kullanmışlar; Singh ve Bahadur(63) da antiviral aktiviteleri ile



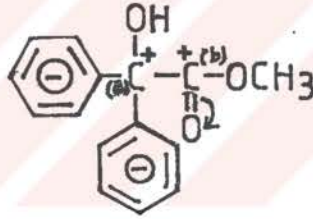
ilgilendikleri maddeleri aynı yöntemle hazırlamışlardır.

Bu konu ile ilgili olarak elde edebildiğimiz en son çalışma, Goswami ve arkadaşları(6) tarafından yapılmış ve bu çalışmada antifungal etkili bir seri 1-(2,4-diklorobenzoil)-4-ariltiyosemikarbazidin sentezi, I-VIII maddelerimiz için kullandığımız yönteme göre gerçekleştirilmiştir.

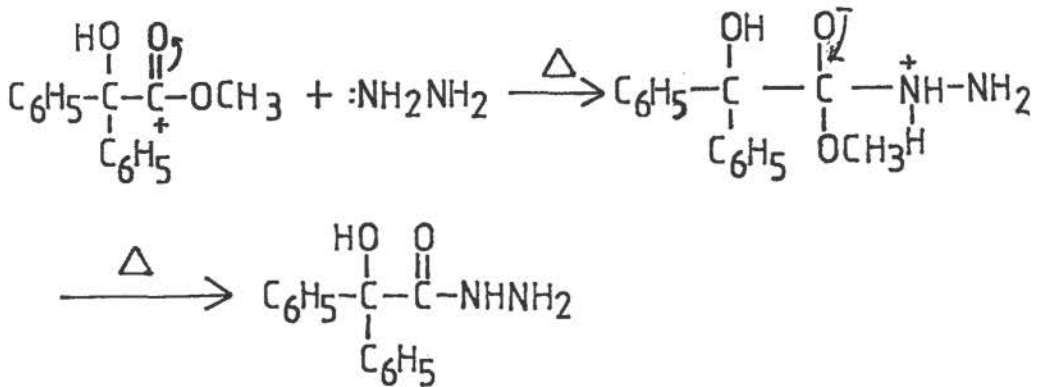
Çok değişik farmakolojik etkileri yanında triazol, tiyadiazol ve oksadiazol gibi halkaları oluşturabilmeleri bakımından da önemli maddeler olan 1-açıl-4-alkil/ariltiyosemikarbazitlerin, en yüksek verimle açılhidrazin ile alkil/aril-isotiyosiyanat arasındaki reaksiyondan elde edilebildiği, kendi bulgularımız kadar literatür kaynaklarına da dayanılarak belirtildikten sonra, I-VIII maddelerinin oluşmasına olanak veren reaksiyonun koşulları ile bu maddelerin kimyasal özelliklerini ve yapılarını kanıtlayan spektral verileri ele almamız gerekir.

I-VIII maddelerimizin sentezinde benzilik asit metil esteri ile hidrazin hidrat aşırısından ibaret karışım, önce oda ısısında bekletilmiş, ancak reaksiyonun başlamaması üzerine karışım su banyosu temperaturünde ısıtılmıştır. Metanol çıkışı ile $-CO-NH-NH_2$ grubunu oluşturmak için ısı gerekmiş, ancak herhangi bir katalizöre ihtiyaç olmamıştır; çünkü karboksilli asitlerin hidrazin hidratla hidrazide dönüştürülmesinde hidrazinin yeter derecede bazik oluşu, ona benzilik asit metilesteri ile metanol kondensasyonu yapacak nükleofil özelliği de kazandırmıştır. Esasen karboksilli asit esterlerinden hidrazin hidratla hidrazitlerin hazırlanmasında başka araştırmacılar da herhangi bir katalizör kullanmamış ve reaksiyonu ya hiç çözücüsüz bir ortamda ya da etanol(84-93), dimetil formamid(88,94,95) gibi çözücüler beraberliğinde yürütmüşlerdir. Aktif bir ester ile hidrazin arasındaki reaksiyondan ısıtmaya gerek kalmadan hidrazitlerin oluşabilmesine kar-

şılık, daha düşük aktiviteye sahip esterlerden hidrazid oluşturmak için ya su banyosunda birkaç saat(96) ya da Carius tüpü içinde birkaç gün(97) ısıtmak gerektiği göz önüne alındığında, benzilik asit metilesteri ile üç saat sonucunda hidrazit oluşması, bu esterin çok büyük bir aktiviteye sahip olmadığı şeklinde bir yorum yapmamıza neden olmuştur. Şöyle ki, $-COOCH_3$ grubunun bağlı olduğu karbon, birinci cinsten sübstitüentler olan hidroksil ve iki fenil grubu taşıması nedeniyle, pozitif duruma geçmiş; ester karbonili bu pozitif yüklü (a) karbonuna komşu olduğundan $C=O$ bağına oluşturan π elektronlarının oksijen üzerine açılması nisbeten zayıflamış, bunun sonucunda da hidrazinin azot üzerindeki ortaklanmamış elektronları ile (b) karbonuna bağlanması, (a) karbonunda sübstitüent taşımayan ya da bu karbonu negatif kılan 2. cins sübstitüent taşıyan esetrlere göre zorlaşmıştır:

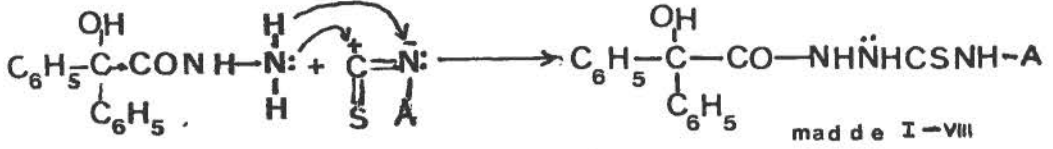


Dolayısıyla yapıdan CH_3OH atılımı nisbeten engellendiğinden I-VIII maddelerinin sentezinin bu ilk evresinde ısıya gereksinim doğmuştur:



benzilik asid hidrazidi

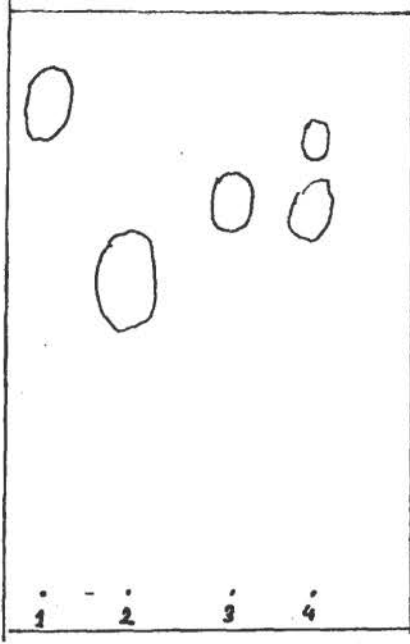
Sentezin ikinci evresini, benzilik asit hidrazidinin alkil ya da arilisotiyosiyanatlarla nükleofilik katımı ile yürüten reaksiyon oluşturmaktadır:



İsotiyosiyanatın azotu C=N bağının elektronlarını çektiğinden, karbon üzerindeki elektron yoğunluğu azalmış, bu şekilde oluşan elektrofilik merkez (C^+), nükleofil yani benzilik asit hidrazidi tarafından etkilenecek nükleofilin NH_2 azotu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti ile (C^+) arasında bir bağ oluşturmuş, bu sırada karbon ile azot arasındaki çift bağ oluşturan π elektronları azot üzerine açılırken, nükleofilin protonu da bu elektronlarla azota bağlanmıştır.

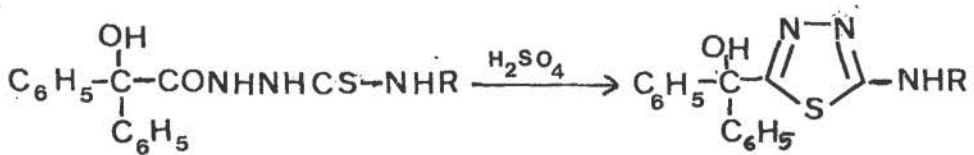
Benzilik asit hidrazidi ile süstitüe isotiyosiyanatlar, buradaki gibi katalizörsüz ortam yerine, sodyum hidroksid katalizörü beraberliğinde soğukta reaksiyona sokulduğunda 1-açıl-4-süstitüetiyosemikarbazit veriminde herhangi bir değişme olmamakta, NaOH ile ısıtıldığında ise sadece bazı parçalanma ürünleri oluşmaktadır.

Renksiz, suda çözünmeyen, net erime derecelerine sahip bulunan I-VIII maddeleri, kimyasal reaksiyonlara yatkınlıkları yönünden de incelenmiş ve bu amaçla maddelerimizin öncelikle NH gruplarından asetillenme olanakları üzerinde durulmuştur. Anhidrit asetik aşırısı ile yürütülen reaksiyon, asetiltiyosemikarbazit yerine halkalı yapılar oluşturmuş, madde I'den katı halde kazanılabilen amorf kitle ITK da 2-etilamino-5-(α,α -difenil- α -hidroksimetil)-1,3,4-tiyodiazol standardı (A) ile karşılaştırıldığında, bunun (A) maddesi olduğu saptanmış, ITK da ayrıca asetillenmiş tiyadiazol olduğu düşünülen bir leke de gözlenmiştir.



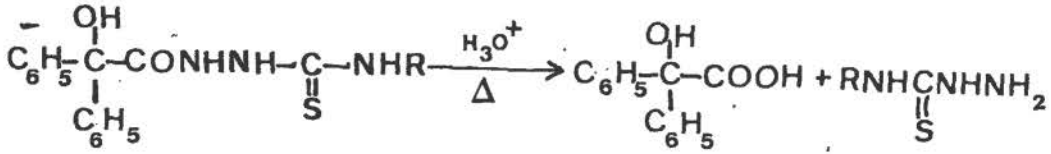
- 1-Asetanhidrid
- 2-Madde I
- 3-Tiyadiazol Standardı
- 4-Asetilleme Reaksiyon Ürünü

Nitekim ilgili literatür incelendiğinde 1-açıl-4-sübs-
titüetiyosemikarbazitlerin asit karakterde maddelerle etki-
leştirilmesinden sübstitüetiyadiazollerin oluştuğu görülmekte
ve asit ajan olarak asetil klorür(50,59), anhidrit asetik(50,
70), fosforik asit(50), sülfürik asit(7,50,82,83), formik
asit(50) gibi maddeler kullanılmaktadır. Bizim I-VIII madde-
lerimizdeki azotlar bazik karakterde olmadığından, asetillen-
memiş olmaları da doğal karşılanmıştır. I-VIII maddelerinin
mineral asitlere karşı durumlarını incelemek üzere, prototip
olarak seçilen I, III ve VI maddeleri H_2SO_4 ile muamele edil-
dikten sonra mekanik karıştırıcı ile 1 saat oda ısısında ka-
rıştırılmış ve anhidrit asetik ile elde edilene benzer, sarı
renkli, amorf bileşikler kazanılmıştır. Bu reaksiyonda ana
ürün olarak tekabül eden tiyadiazollerin oluştuğu C, H, N
analizleri ile saptanmıştır:



Maddelerdeki CO-NH bağının hidroliz yapan ajanlara
karşı durumu incelenmiş ve bu amaçla maddeler % 70'lik H_2SO_4
ya da % 25'lik HCl ile sıcakta (su banyosu ısısı) etkileşti-
rilmiştir. Sonuçta, CO-NH bağının bu koşullarda dayanıklı ol-
duğu ve kısmen değişmeden kalan 1,4-disübstitüetiyosemikarba-
zit yanında karşı gelen sübstitüetiyadiazol ile ancak ITK da
saptanabilecek miktarda 4-sübstitüe tiyosemikarbazit ve ben-

zilik asidin oluştuğu gözlenmiştir.



Olası bir redüktif bölünmeyi incelemek amacıyla, maddelerimizin hidrazin hidratla su banyosu ısısında reaksiyona sokulmaları sonucunda ise, hidrazinin gerekli alkali ortamı oluşturduğu ve böylece meydana gelen siklizasyon sonucunda 1,2,4-tiazolin-5-tiyon yapısında maddelerin kazanıldığı e.d., İTK ve IR verilerinden yararlanılarak saptanmıştır.

Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

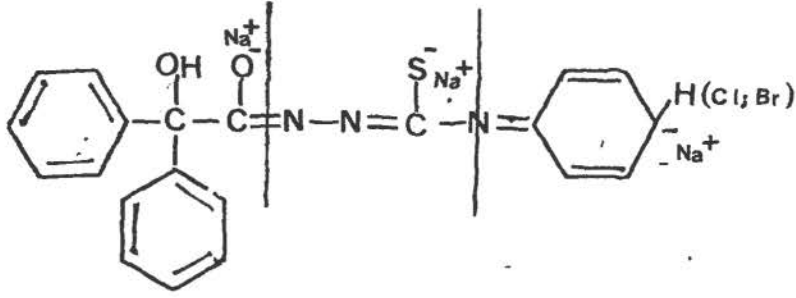
UV-Bulguları: Benzilik asit, tıpkı türediği asetik asit gibi (204 nm, ϵ : 41) ultraviyolede belirgin bir absorpsiyona sahip bulunmamakta ve doymuş karboksilli asitlerin 200 nm. dolayında, tanı değeri taşımayan zayıf bir absorpsiyon bandı verdiğini bildiren klasik bilgiye uygun olarak, çok düşük intansiteli üç maksimum göstermekte, fenil halkaları ve OH nedeniyle bu absorpsiyonlar 264 (ϵ : 480), 258 (ϵ : 617), 252 (ϵ : 59) nm'lerde gözlenmektedir(98). I-VIII maddelerinin ana hareket maddesi olan metilbenzilat ise 197.5 nm'de intansitesi yüksek tek bir maksimum göstermekte, bunun hidrazinle verdiği benzilik asit hidrazidi de bu dalga boyundaki absorpsiyonunu korurken, ($\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$ 198 nm) 310 nm'de intansitesi düşük, yaygın bir pik vermektedir. Benzilik asit artığının karakterize eden 197.5 nm'deki bu absorpsiyon, benzilik asit hidrazidine isotiyosiyanatların katımı ile oluşan I-VIII maddelerinde de değişmeden kalmakta ve $-\text{NHNH}_2$ grubuna ait 310 nm'deki absorpsiyon kalkarken, $-\text{NHNHCSNHR}$ grubuna ait absorpsiyonlar I ve II maddelerinde 247.5, IV maddesinde 243 nm'lerde yaygın pik, III maddesinde 245 nm'de bir omuz şeklinde gözlenmektedir. Fenetil isotiyosiyanattan türeyen IV maddesindeki $\text{NHNHCSNHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ grubu, ayrıca 275 nm'de de bir

omuz vermekte ve omuz $\text{NHNCSNHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ grubunun tümünü karakterize etmektedir.

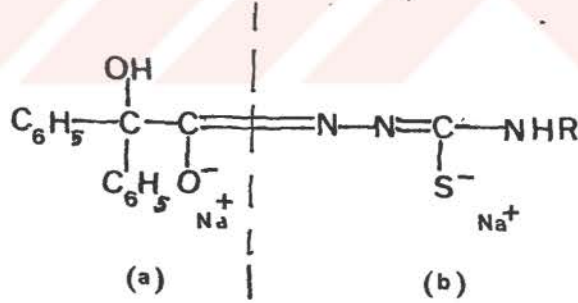
R grubu fenil-, p-klorofenil- ve p-bromofenil olan VI, VII ve VIII maddelerinde, tiyosemikarbazit grubunu karakterize eden bandlar sırasıyla 270 (ϵ :1509), 272 (ϵ :1525) ve 275 (ϵ :1807) nm'e kaymış ve bu batokromik kayma fenile bağlı heteroatom olan azot üzerindeki ortaklanmamış n elektron çiftinin halkanın π elektron mezomerisine katılmasından ileri gelmiştir. Yapılan bu açıklamalardan anlaşılabileceği gibi, tiyosemikarbazitlerde alkil gruplarının maksimum absorpsiyon üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamakta, ancak 4-arilsübstitüetiyosemikarbazitlerimizde tiyosemikarbazit grubunu karakterize eden absorpsiyon 270 nm dolayına kaymaktadır. Sübstitüe tiyosemikarbazitlerin UV-spektrumlarına ait literatür de tiyosemikarbazide ait maksimum absorpsiyonun 240 nm dolayında olduğunu göstermekte ve örneğin Durant(74), 1-benzoil-2-metiltiyosemikarbazit için absorpsiyon değerini 244.5 nm olarak vermekte; Rollas(99), sentezini yaptığı 1-aroil-4-alkil/aril-tiyosemikarbazit yapısındaki beş yeni maddenin 241-247 nm'ler arasında bir omuz verdiğini bildirmektedir.

I-VIII maddelerimizin UV-spektrumları, batokromik ve hipsokromik kayma durumunu incelemek amacıyla, NaOH ve HCl içinde de alınmış ve NaOH içinde alınan spektrumda aşağıdaki durum gözlenmiştir: 4-konumunda etil, butil, allil, fenetil ve sikloheksil artıkları bulunan I-V maddelerinin etanolde alınan spektrumlarında 197.5 nm'de saptanmış olan ve benzik asit artığını karakterize eden absorpsiyon 207.5 nm'e 247.5 nm dolayındaki NHNHCSNHR absorpsiyonu ise sırasıyla 275, 275, 277.5, 270 ve 275 nm'lere kaymıştır. 4-konumu fenil, p-klorofenil ve p-bromofenil artıkları ile sübstitüe durumda bulunan VI-VIII maddelerinde ise alkali çözeltide üçüncü bir band daha ortaya çıkmış ve fenilsübstitüe tiyosemikarbazitte 290, p-klorofenil ve p-bromofenil sübstitüe tiyosemikarbazitlerde (VII, VIII) 295 nm'lerde gözlenen bu band aşağıdaki formülde

(c) ile gösterilen parçadan kaynaklanmıştır. (b) parçasını karakterize eden ve alkollü çözeltide 270, 272 ve 275 nm'lerde gözlenmiş olan absorpsiyonlar ise hipsokromik bir kayma ile 257.5, 260 ve 260 nm'lerde izlenmiştir:



4-konumundan alifatik artıklarla sübstitüe olmuş I-V maddelerinin NaOH'lı çözeltideki UV absorpsiyonu da VI-VIII maddelerindeki gibi olmakta, ancak N⁴-Ar olmadığından yalnız (a) ve (b)'ye ait absorpsiyonlar gözlenmektedir.



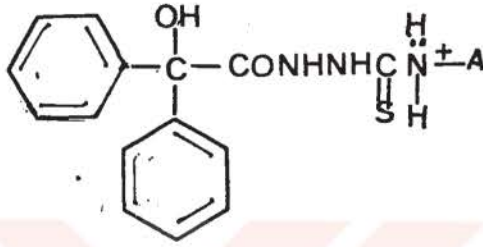
Alkali çözeltide (a), (b) ve (c) parçalarında gözlenen bu batokromik kaymaya karşılık I-VIII maddelerinin 0.1 N HCl içinde alınan UV spektrumlarında (a) parçalarının alkali çözeltideki absorpsiyonları hiç değişmemiş, (b)'ye ait absorpsiyonlarda ise hipsokromik bir kayma saptanmıştır (Bkz. Tablo 1).

TABLO 1

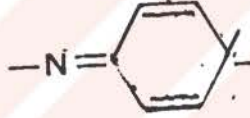
Madde I-VIII e ait absorpsiyon maksimumları ve ϵ değerleri

	EtOH λ_{maks}	0.1N HCl λ_{maks}	0.1N NaOH λ_{maks}
I	197.5 nm (ϵ :8700) 247.5 nm (ϵ :1942)	197.5 nm (ϵ :8191) 240 nm (ϵ :1801)	207.5 nm (ϵ :9516) 275 nm (ϵ :1801)
II	197.5 nm (ϵ :10511) 247.5 nm (ϵ :2442)	197.5 nm (ϵ :8193) 240 nm (ϵ :1801)	207.5 nm (ϵ :11962) 275 nm (ϵ :1415)
III	198 nm (ϵ :10242) 245 nm (ϵ :1922)	197.5 nm (ϵ :9447) 240 nm (ϵ :1723)	207.5 nm (ϵ :10806) 277.5 nm (ϵ :1922)
IV	197.5 nm (ϵ :12046) 272 nm (ϵ :1715)	197.5 nm (ϵ :11091) 240 nm (ϵ :2067)	207.5 nm (ϵ :12960) 270 nm (ϵ :1351)
V	197.5 nm (ϵ :11277) 243 nm (ϵ :1974)	197.5 nm (ϵ :10404) 240 nm (ϵ :1746)	207.5 nm (ϵ :12378) 275 nm (ϵ :1974)
VI	197.5 nm (ϵ :11852) 270 nm (ϵ :1509)omuz	197.5 nm (ϵ :10984) 247.5 nm (ϵ :1962)omuz	205 nm (ϵ :12531) 257.5 nm (ϵ :1976) 290 nm (ϵ :1962)
VII	197.5 nm (ϵ :11556) 272 nm (ϵ :1525)omuz	197.5 nm (ϵ :11327) 235 nm (ϵ :8962)	205 nm (ϵ :12662) 250 nm (ϵ :1983) 295 nm (ϵ :2112)
VIII	197.5 nm (ϵ :13691) 275 nm (ϵ :1807)omuz	197.5 nm (ϵ :13148) 24 nm (ϵ :10934)omuz	205 nm (ϵ :15001) 260 nm (ϵ :2678) 295 nm (ϵ :2370)

(a) parçasına ait maksimum absorpsiyonda bir değişme olmaması, asit çözeltide bu grupta bir enolizasyon meydana gelmemesinden kaynaklanmış; (b) parçasındaki hipsokromik kayma ise alkil ya da aril sübstitüenti taşıyan azotun, bazikliği çok azalmakla beraber, ortaklanmamış elektronları ile yine de proton bağlayabilmesinden ve bu suretle mezomeri olanağının kalkmasından ileri gelmiştir:



HCl'li çözeltide protone olan azotun N^4 -olduğu, bu azota bağlı aromatik halka taşıyan VI-VIII maddelerinde NaOH'lı çözeltide gözlenen



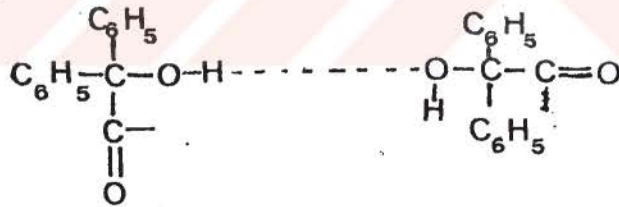
şeklindeki yapının meydana gelememesine ve dolayısıyla spektrumda buna ait üçüncü absorpsiyonun bulunmamasına dayandırılmıştır.

IR-Bulguları: I-VIII maddelerimizin yapılarını aydınlatmada UV'den sonra yararlandığımız veriler IR bulguları olmuş ve yapıdaki ortak gruplara ait değerlerin birbirine yakın olduğu saptanmıştır. Tablo 2'den de izlenebileceği gibi, ben-zilik asit artığındaki fenillere ait C-H gerilme titreşimleri klasik literatüre uygun olarak 3050-3080 cm arasında tek bir band halinde çıkmış VI, VII, VIII maddelerinin 4-konumundaki fenil, bu bölgedeki absorpsiyonun şiddetinde ya da sayısında bir değişiklik yapmamıştır. Aromatik C=C gerilme bandları spektrumda N-H eğilme titreşimi (amid II bandı) ile birlikte yer almış ve bu bandlar 4-konumuna doğrudan doğruya doymuş

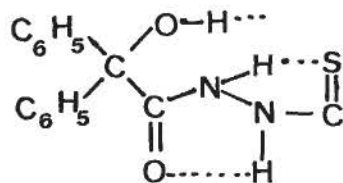
alifatik artık bağlanmış bulunan I, II, V maddelerinde $1445-1600\text{ cm}^{-1}$ arasındaki bölgede üçer adet olarak gözlenirken 4-konumundan $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ (III), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (IV), $-\text{C}_6\text{H}_5$ (VI), $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ (VII) ve $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ (VIII) grupları ile sübstitüe olmuş maddeler yaklaşık yine aynı bölgede, ancak dörder tane band vermişlerdir. I-VIII maddelerinde karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) NH'a bağlı bulunmakta ve buna ait olan amid I bandı, literatürdeki benzerleri gibi(2,5,58,62,74) $1655-1680\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde keskin ve kuvvetli bir pik şeklinde çıkmaktadır. 4-konumunda alkil sübstitüenti bulunan I-V maddelerinde asimetric ve simetric C-H gerilme titreşimleri $2920-2980\text{ cm}^{-1}$ arasındaki bölgede iki band halinde gözlenmekte, Demetrescu ve Manu'nun(2) sadece CH_2 titreşimlerine atfettikleri bu bandlar, 4-konumunda fenil bulunan VI-VIII maddelerinin spektrumunda, doğal olarak, bulunmamaktadır. CH_3 ve CH_2 'ye ait asimetric ve simetric eğilme titreşimleri de spektrumun beklenen bölgesinde çıkmakta, etil ve butil sübstitüe I ve II maddelerinde bu titreşimler $1465, 1445 (1450) \text{ ve } 1375 (1365)\text{ cm}^{-1}$ 'de üçer band halinde gözlenirken allil artığı taşıyan III maddesinde $1460 \text{ ve } 1440\text{ cm}^{-1}$ 'de iki band, fenetil (IV) ve siklohekzil (V) sübstitüenti taşıyanlarda sadece 1440 cm^{-1} 'de bir tek band bulunmakta, 4-konumundan fenil halkası ile sübstitüe olmuş VI-VIII maddeleri ise doğallıkla bu titreşimlere ait bandlar vermemektedir. I-VIII maddelerinin IR spektrumlarında, sekonder amid yapısındaki C-N ile etkileşmeye giren ve amid II bandı adını alan N-H bandının yanı sıra aynı etkileşme sonucunda oluşan ve amid III bandı olarak bilinen C-N bandları da gözlenmekte ve bunlar, yine klasik literatüre uygun olarak, $1185-1275\text{ cm}^{-1}$ 'de bölgesinde orta şiddette birer pik halinde bulunmakta; $\text{O}=\text{C}-\text{H}$ yapısını karakterize eden titreşimler(2) ise bütün maddelerimizde 700 cm^{-1} dolayında keskin ve kuvvetli bir band şeklinde çıkmaktadır.

Maddelerimizdeki OH ve NH gruplarının IR'deki durumlarına gelince, bunlar için öncelikle akla gelecek nokta, serbest ya da bağlı durumda bulunabilecekleri hususudur. Bilin-

diği gibi, alkol OH'ları serbest durumda iken IR'da 3650-3584 cm^{-1} 'de, sekonder asid NH'ları ise 3460-3420 cm^{-1} arasındaki bölgede absorpsiyon yapmakta, hidrojen bağı yapmış olmaları durumunda da bu gruplar daha düşük frekansa kaymaktadırlar. Yine bilindiği gibi, O-H ve N-H gruplarının oluşturdukları hidrojen bağları, intermoleküler ise seyreltme ile açılarak daha büyük frekanslara kaymakta, intramoleküler hidrojen bağları ise seyreltmeden etkilenmemektedir. I-VIII maddelerinin IR spektrumları bu açıdan incelendiğinde KBr içinde alınan spektrumlarda OH ve NH'nin 3310-3400 cm^{-1} arasında absorpsiyon yaptıkları ve dolayısıyla serbest durumda bulunmadıkları anlaşılmakta; oluşturdukları hidrojen bağının türünü saptamak üzere CHCl_3 içindeki seyreltik çözeltilerinden alınan spektrumların tümünde biri tam 3575, diğeri 3320 cm^{-1} dolayında iki ayrı band gözlenmektedir. Bu durum, OH'nin intermoleküler, NH'nin ise intramoleküler hidrojen bağı oluşturduklarını vurgulamaktadır. İntermoleküler OH bağı, büyük bir olasılıkla ikinci bir molekülün OH ya da C=S gruplarındaki heteroatomların ortaklanmamış elektron çifti ile oluşmakta



intramoleküler NH bağları ise muhtemelen aşağıdaki gibi olmakta

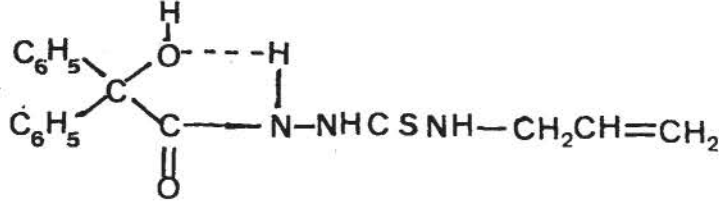
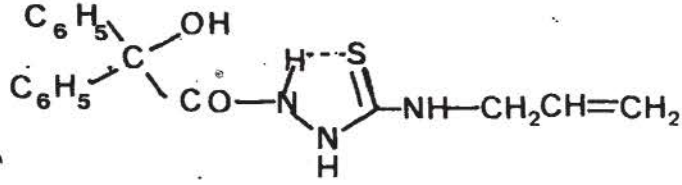


ve CHCl_3 içinde alınan spektrumda karbonil bandının yerinin değişmemesi de bu görüşü doğrulamaktadır. $\text{C}=\text{S}$ gerilme bandı, tersiyer alkol grubunun $\text{C}-\text{O}$ gerilme, OH düzlem içi eğilme ve $\text{C}-\text{N}$ gerilme titreşimlerinin de bulunduğu bölgede çıktığından, bunlar için kesin bir frekans vermek oldukça güç olmaktadır. Örneğin Omar ve Osman(100), N,N -disüstitüe tiyoamidlerde $\text{C}=\text{S}$ frekansını karakterize etmek için yaptıkları IR-çalışmasında, $\text{C}=\text{S}$ grubu ile komşu azot arasındaki vibrasyonel kenetlenme yüzünden $\text{C}=\text{S}$ frekansının delokalize olduğunu ve $1550-900 \text{ cm}^{-1}$ arasındaki bölgenin herhangi bir yerinde çıkabileceğini bildirmekte, Demetrescu ve Manu da(2)- CONHNHCSNH - ana yapısındaki bileşiklerde tiyol-tion totomerisi nedeniyle $\text{C}=\text{S}$ için üç ayrı bölgeden söz etmekte ve $1275, 1360 \text{ cm}^{-1}$ $\text{C}=\text{S}'\text{e}$, $2550-2600 \text{ cm}^{-1}$ hidrojen köprüsü nedeniyle düşük frekansa kaymış SH bandına vermekte, 1520 cm^{-1} 'i de $\text{C}=\text{S}$ ve NH kombine titreşimlerine ait değerler olarak göstermektedirler. Bununla beraber literatürde tiyosemikarbazitlerin katı fazda tion ($\text{C}=\text{S}$) formunda olduğu ve $1205, 1160(58), 1100-1085(63), 1262, 1260, 1238(62) \text{ cm}^{-1}$ gibi değerlerle karakterize edildiği; ayrıca klasik literatürde de(101) tiyokarbonil grubuna 1120 cm^{-1} dolayındaki değerin verildiği göz önünde tutularak, I-VIII maddelerinde $1050-1275 \text{ cm}^{-1}$ arasındaki frekanslar $\text{C}=\text{S}$ grubuna atfedilmiştir.

TABLO 2

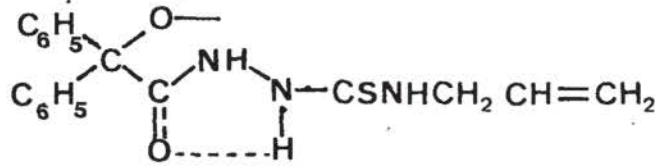
Madde	CH ve NH Gerilme Bandı	Aromatik C-H Gerilme Bandı	C=O Gerilme Bandı (Amid I Bandı)	-CONH- ve -CSNH- g.b. (Amid II/ Tiyoamid II)	Aromatik C=C Gerilme Bandı	OH Deformasyon Bandı	C-N gerilme ve N-H Eğilme Kombinasyon (Amid III/ Tiyoamid III)	C=S Gerilme b. (Tiyoamid I)	C-O Gerilme Bandı	-NHCSN- Bandları	Aromatik Halkada Sübstitüsyon
I	3310	3050	1680	1530	1465	1375	1250	1200	1120	940 930 910	765,700 (monosübstitüsyon)
II	3400(OH) 3320(NH) 3160(NH)	3060 3040	1600	1600 1545	1495 1465 1450	1385	1275	1185	1115	1000 970 930 900	755,760 (monosübstitüsyon)
III	3400(OH) 3180(NH)	3080	1675	1595 1530 1505	1460 1440	1345	1300	1175	1130	985 950 917	750,690 (monosübstitüsyon)
IV	3350(OH) 3300(NH) 3250(NH)	3060	1640	1595 1540 1485	1485	1350	1180	1050	1115	1000 900	845,765,695 (monosübstitüsyon)
V	3325(OH) 3160(NH)	3160	1675	1530 1485	1530 1485	1330	1300	1050	1125	1000 980 920	765,690 (monosübstitüsyon)
VI	3310	3060	1675	1590 1515 1505 1490	1515 1505 1490	1355	1260	1050	1110	1000 975 930 900	760,690 (monosübstitüsyon)
VII	3275(OH) 3160(NH)	2900	1690	1650 1590 1540 1490	1490	1405	1235	1200	1145	980 905	835,825 (1,4-disübstitüsyon) 760 (monosübstitüsyon)
VIII	3245	3020	1655	1600 1550 1485 1460	1485 1460	1270	1235	1070	1145	1010 910	830,820 (1,4-disübstitüsyon) 755,700 (monosübstitüsyon)

NMR Bulguları: Benzilik asit artığındaki fenil ve hidroksil protonları ile tiyosemikarbazidin N¹- ve N²- ye bağlı protonları tüm maddelerimizde ortak olduğundan, I-VIII'in NMR spektrumları büyük ölçüde birbirine benzemekte, N⁴- de alkil sübstitüenti taşıyan yapıların spektrumlarında ayrıca bunlara ait pikler de gözlenmektedir. Benzilik asit artığındaki fenil protonları maddelerimizin hepsinde 7.10-7.95 ppm arasında multiplet halinde çıkmakta, 4-konumunda direkt ya da indirekt şekilde aromatik sübstitüent taşıyan IV, VI, VII ve VIII maddelerindeki aromatik protonlar da bu alan içinde yer almakta, ayrıca I-V maddelerinin N⁴-H protonu da aynı yerde sinyal verdiğinden bu bölgedeki piklerin entegral değeri, beklendiği gibi, N⁴-alkil sübstitüe durumundaki I, II, III ve V maddelerinde II, N⁴- fenetil sübstitüe IV maddesinde ise 16 olarak bulunmaktadır. Benzilik asid artığına ait OH protonuna gelince; bunun spektrumdaki yeri aromatik alana yakın, ancak bağımsız ve keskin bir singlet şeklindedir. Benzilik asid, metil benzilat ve benzilik asid hidrazindeki OH protonu sırasıyla 6.3(102), 6.7 ve 6.5 ppm'lerde sinyal verdiğine göre I-VIII maddelerinin 6.76-6.86 ppm'de saptanan OH pikleri, yapıya -NH-NHCSNH- grubunun girmesi ile bu protonda belirgin bir kayma meydana gelmediğini göstermiş, ancak madde III'ün spektrumu CD₃OD içinde alındığından hızlı bir OD değişmesi yüzünden OH sinyali alınamamıştır. I-VIII maddelerinin, biri dışında, dmsO-d_6 içinde alınan spektrumlarında $-\text{CO}-\text{NH}^1 - \text{NH}^2 - \text{CS}^3 - \text{NH}^4 -$ grubuna ait protonları spektrumun beklenen yerlerinde sinyal vermektedir. Bunlardan karbonile komşu durumda olan ve amid gibi de değerlendirilebilen N-H protonu, 10.16-10.57 ppm arasında singlet verirken 4-konumunda $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ sübstitüenti bulunan III maddesinin CD₃OD içinde alınan spektrumunda bu proton 12.33 ppm'de gözlenmektedir. Bu protonun düşük alana (yüksek frekans) kayması, IR bulgularında anlatılan nedenden ileri gelmekte, diğer bir ifade ile N¹-H protonu aşağıdaki gibi intramoleküler hidrojen bağı oluşturduğu için düşük alanda singlet vermektedir:

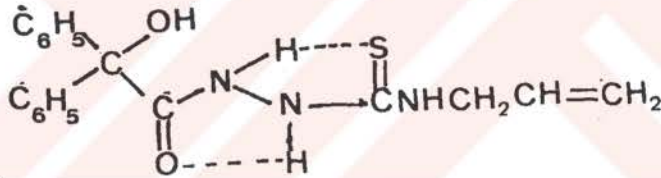


Normalde amid protonları 5.0-8.5 ppm arasında pik verirken I-VIII maddelerinin tümünde N^1 -H protonunun 10 ppm'den büyük bir değer göstermesi asıl yapının hidrazid olmasından kaynaklanmaktadır; nitekim isoniazidin CONH protonu 9.97 ppm, Ergeç ve Rollas tarafından elde edilmiş olan 1-fenil-3,5-dimetil-4-(p-hidrazinokarbonilfenilazo)pirazol (madde A)(103) maddesinin CONH protonu ise 10.55 ppm'de çıkmakta, daha sonra Rollas tarafından bu maddeye isotiyosiyanatların katımı ile hazırlanan tiyosemikarbazitlerde de CO-NH protonu için 10.31-10.50 ppm değerleri verilmekte(104), Westphal ve arkadaşları tarafından da $-C(=O)-NH^1-NH^2-CS-NH^3-NH^4-R$ yapısındaki kinolaksin türevi *tiyosemikarbazitler için 1 no.lu azot* protonuna 10.15-10.7 ppm arasındaki değerlerin verildiği bildirilmektedir(62). Singh ve arkadaşları da(5) $Ar-CONHNHCSNH-Ar'$ genel yapısındaki disüstitüetiyosemikarbazitlerde karbonile komşu NH protonunun 10.35 ppm'de çıktığını söylemektedirler. Bu bulgulara dayanılarak döterometanol içinde spektrumu alınan III maddesinde molekül içi H bağı olduğu, diğerlerinde ise böyle bir oluşumun bulunmadığı kanısına varılmıştır. $CONHNH_2$ grubundaki NH_2 protonları isoniazide 5.27, madde (A) da 4.35-5.40 ppm'de gözlenirken, izotiyosiyanat katımı ile bu protonlardan biri kalktıktan sonra oluşan yapıda, N^2 -H protonu artık tiyokarbonil grubuna bağlandığından, $CONHNH_2$ 'ye göre daha yüksek, ancak karbonil grubuna komşu N^1 -H protonuna göre daha düşük ppm'de gözlen-

mekte ve bu ikinci durum, C=S grubunun elektron çekici etkisinin C=O grubundan daha az olması, dolayısıyla N²-H protonunun N¹-H dan daha fazla gölgelemesinden kaynaklanmaktadır. Yine III maddesi dışındaki tiyosemikarbazitlerimizde N²-H protonu 8.56-9.40 ppm'lerde singlet vermekte, III maddesinde ise aşağıdaki gibi oluşan H bağı nedeniyle bu proton 10.86 ppm'de çıkmaktadır:



Daha iyi gösterebilmek amacıyla iki ayrı formül halinde yazdığımız N¹-H ve N²-H protonlarına ait hidrojen bağları, gerçekte aynı anda oluşmakta ve III maddesinin döterometonoldeki spektrumunu veren yapı, aşağıdaki gibi olmaktadır:



Yukarıda da değinildiği gibi, Tiyosemikarbazidin 4-konumunda alkil grupları bulunması durumunda N⁴-H protonu aromatik alan içinde bağımsız bir singlet vermekte, buna karşılık 4-konumunda fenil, p-klorofenil ve p-bromofenil artıkları taşıyan VI-VIII maddelerinde fenil halkasının elektron çekici etkisi nedeniyle N-H protonu yaklaşık 9.9 ppm'e, yani daha düşük alana kaymaktadır. Alkil yerine aril grubunun geçmesi ile N⁴-H protonunun daha düşük alana kaydığı literatürde de gözlenmekte, örneğin 4-(ter.-oktil)tiyosemikarbazitte, oktil grubunun bağlı olduğu azot üzerindeki hidrojen 7.60 ppm'-de(54) çıkarken 1-p-(1-fenil-3,5-dimetil-4-pirazolilazo)benzoil-4-feniltiyosemikarbaziddeki N⁴-H protonu 9.55(105), 3-asetilkumarin-4-feniltiyosemikarbazonda(106) 10.15 ppm'de gözlenmektedir (maddelerimizin tümünde heteroatomlara bağlı

aktif protonlar D_2O ile değişmektedir).

Aşağıdaki tabloda toplu halde görülen bu ortak protonlardan sonra 4-konumuna bağlı grupların verdiği piklere değinmemiz gerekir.

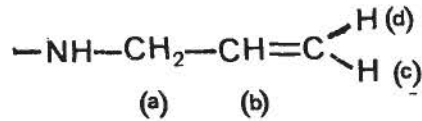
TABLO 3

Madde I-VIII'e Ait Ortak NMR Karakteristikleri (δ ppm)

	Çözücü	OH Protonu	Aromatik Protonlar ve N^4-H Protonu	N^2-H	N^1-H
I	dmso- d_6 TMS	6,8 (1H,s)	7.28-7.52 (11H, m)	9.4 (1H,s)	10.29 (1H,s)
II	dmso- d_6 TMS	6.71 (1H,s)	7.21-7.55 (11H, m)	9.3 (1H,s)	10.17 (1H,s)
III	CD_3OD TMS	(-)*	7.2-7.67 (11H,m)	10.86 (1H,s)	12.33 (1H,s)
IV	dmso- d_6 TMS	6.80 (1H,s)	7.16-7.53 (16H, m)	9.26 (1H, s)	10.16 (1H, s)
V	dmso- d_6 TMS	6.80 (1H,s)	7.16-7.53 (11H, m)	9.26 (1H,s)	10.16 (1H,s)
VI	dmso- d_6 TMS	6.86 (1H,s)	7.18-7.57 (15H, m)	9.26 (1H,s)	10.57 (1H,s)
VI	dmso- d_6 TMS	6.86 (1H,s)	7.18-7.57 (15H, m)	9.26 (1H,s)	10.57 (1H,s)
VII	dmso- d_6 TMS	6.68 (1H,s)	7-10-7.53(14H,m) 9.83(1H,s)	9.25 (1H,s)	10.28 (1H,s)
VIII	dmso- d_6 TMS	6.76 (1H,s)	7.16-7.68(14H,m) 9.91(1H,s)	9.35 (1H,s)	10.38 (1H,s)

*OH protonu CD_3OD içinde değişime uğradığından, ona ait pik spektrumda izlenememiştir.

4-konumunda etil grubu bulunan madde I'de bu gruba ait CH_3 protonları, CH_2 protonları ile etkileştiğinden bir triplet oluşturmakta ve bu triplet 1.1 ppm'de gözlenmektedir. Metilen protonları CH_3 etkisi ile 3,4 ppm'de bir tetret oluşturmakta, teorik olarak komşu NH ile de etkileşerek pentet verebilecek gibi görünmekle birlikte pratikte bu tür bir etkileşme izlenmemekte, esasen 3,4 ppm'de dmso-d_6 piki de çıktığı için tetret de ancak D_2O ilavesi ile alınan spektrumda izlenebilmektedir (Bkz. Şekil 3). 4-konumunda butil sübstitüenti bulunan II maddesinde CH_3 protonları 0.97 ppm'de bir triplet, metile bağlı $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ protonları 1.06-1.60 ppm'de bir multiplet şeklinde çıkarken, NH-CH_2 protonları hem komşu metilen, hem azot üzerindeki proton ile etkileşerek 3.36 ppm'de kuartet olarak gözlenmekte, aynı maddenin D_2O içinde alınan spektrumunda CSNH protonu döteryum değişmesi sonucunda kalktığı için bu kez CH_2 'ye ait sinyal triplet şeklinde izlenmektedir. 4-konumundaki sübstitüenti $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ olan III maddesinin NMR spektrumunda allilik protonlar farklı etkileşmelerle bölünmeye uğramakta, buna da çifte bağ etrafında dönmenin sınırlanmış olması neden olmaktadır.



Bu yapıda NH'a bağlı metilen protonları (a protonları) (b), (c) ve (d) protonları ile etkileştiğinden 3.33 ppm'de bir multiplet oluşturmakta, çifte bağa bağlı karbon üzerindeki (b) protonu da hem (a) hem de (c) ve (d) protonları ile etkileşerek 5.0-5.26 ppm'de bir multiplet vermektedir. (c) protonu, cis- durumundaki (b) protonu ile etkileşerek bölünebilmekte ve buna ait dublet 4.16 ppm'de çıkamakta; (b) protonuna göre trans durumunda olan (d) protonu da (b) protonu ile bölünerek 4.23 ppm'de bir dublet oluşturmaktadır.

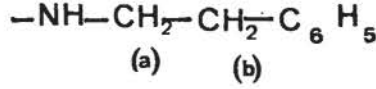
N^4 -fenetil sübstitüe IV maddesinde de alifatik protonlar beklenen şekilde bölünmekte ve azota bağlı metilen pro-

TABLO 4

Madde I-VIII in Alifatik Protonlarına Ait NMR Karakteristikleri

I	$-\text{CH}_3$: 1.1 (3H,t)
	$-\text{CH}_2-$: 3.40 (2H,q)
II	$-\text{CH}_3$: 0.97 (3H,t)
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2$: 1.06-1.6 (4H,m)
	$-\text{N}-\text{CH}_2$: 3.36 (2H,q)
III	$-\text{N}-\text{CH}_2$: 3.33 (2H,m)
	$\text{C}_3=\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{H} \\ \searrow \end{array} : 4.16 (1\text{H},\text{d})$
	$\text{C}_3=\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \\ \searrow \text{H} \end{array} : 4.23 (1\text{H},\text{d})$
	$\begin{array}{c} =\text{C}- \\ \text{H} \end{array} : 5.0-5.26 (1\text{H},\text{m})$
IV	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$: 2.52-2.94 (2H,t)
	$-\text{CH}_2-\text{NH}$: 3.62-3.87 (2H,q)
V	$-\text{CH}_2-$: 1.0-2.0 (10H,m)
	C_1-H : 3.71-4.18 (1H,m)

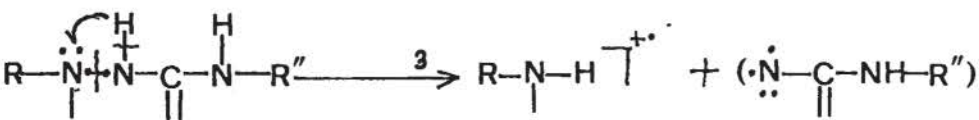
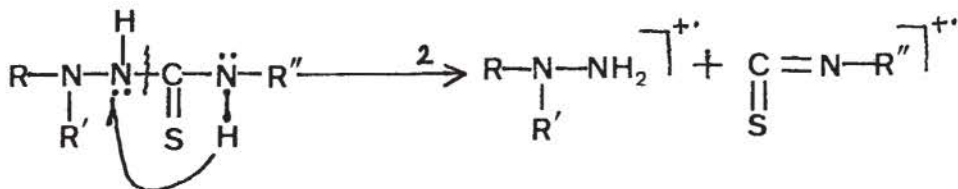
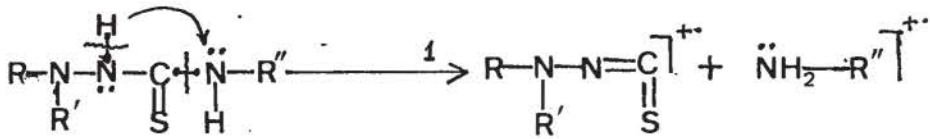
tonları birbirlerinden oldukça farklı yerlerde sinyal vermektedir:



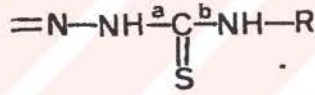
(a) protonları hem NH protonu, hem de (b) protonları ile etkileştiğinden 3.36-3.87 ppm'de multipler oluştururken, fenile komşu (b) protonları sadece (a) protonlarından etkilendiği için, tepe noktası 2.8 ppm olan bir triplet şeklinde çıkmaktadır.

4-konumunda alifatik artık taşıyan maddelerimizin sonuncusu olan madde V'de sikloheksil grubunun metilen (CH₂) protonları spektrumun 1.0-2.0 ppm bölgesinde entegral değeri 10 hidrojene eşdeğer olan bir multipler vermekte, azota bağlı halka karbonu üzerindeki tek proton da NH ve CH₂ protonlarının ortak etkileşimi ile bölünmeye uğradığından 3.71-4.18 ppm bölgesinde yaygın bir multipler vermektedir (I-V maddelerindeki alifatik protonlara ait değerler Tablo 4'de görülmektedir).

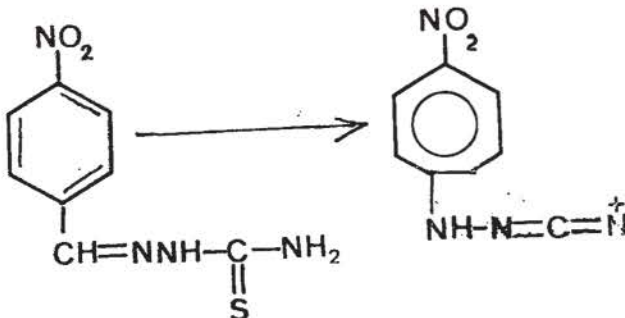
Mass Bulguları: 1,4-disüstitüetiyosemikarbazitlerin kütle spektrumlarını oldukça ayrıntılı bir biçimde incelemiş olan Czuba ve arkadaşları(107), aşağıdaki şemaya uyan üç ana bölünme yolundan söz etmektedir:



Adı geçen araştırmacı grubuna göre, bu yapılarda ana iyonları meydana getiren primer bölünmeler, C=S grubu ile komşu azot atomları arasındaki bağlardan birinin kopması sonucunda meydana gelmekte ve bu sırada bir azot atomu üzerindeki hidrojenin diğer azot atomu üzerine göçü de gerçekleştiğinden, kopan parçadan bir birim büyük kütleyle sahip iyonlar ortaya çıkmaktadır. Sharbatyan ve arkadaşları(108) ile Kazakova ve arkadaşları(109) yukarıdaki şemaya uyan bölünme yollarından söz etmekte, isotiyosiyanat atılması ile yürüyen bölünmeye spektroskopi kitaplarında da yer verilmektedir(110). Anabilim Dalımızda Gürsoy ve Olgun tarafından sentezi yapılan 3-asetilkumarin-4-süstitüetiyosemikarbazonlarda da bölünmelerin (a) ve (b) bağlarından gerçekleştiği bildirilmektedir(111):

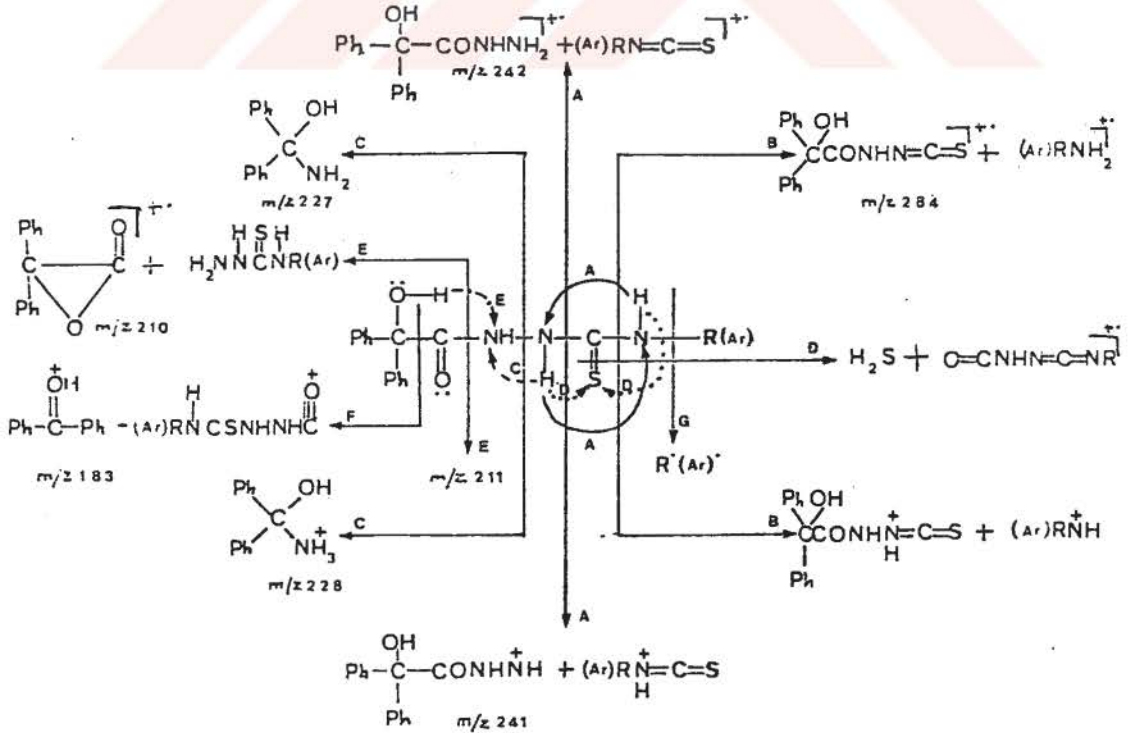


Tiyokarbonil karbonunun azotla oluşturduğu bağlardan başka, bu karbonun kükürtle oluşturduğu çifte bağ da kopabilmekte ve atılım ürünü H_2S olmaktadır. Süstitüe semikarbazon, tiyosemikarbazon ve bunların oluşturduğu metal komplekslerini karsinostatik özellikler yönünden inceleyen Sawhney, değişik çalışma arkadaşlarıyla yürüttüğü araştırmalarından birinde tiyosemikarbazonların mass parçalanmasını ele almakta(12) ve p-nitrobenzaldehyttiyosemikarbazonun kükürt atarak H_2S verdiğini, bunun yanısıra meydana gelen bir çevrilme ile de tropilyum yapısının oluştuğunu bildirmektedir.

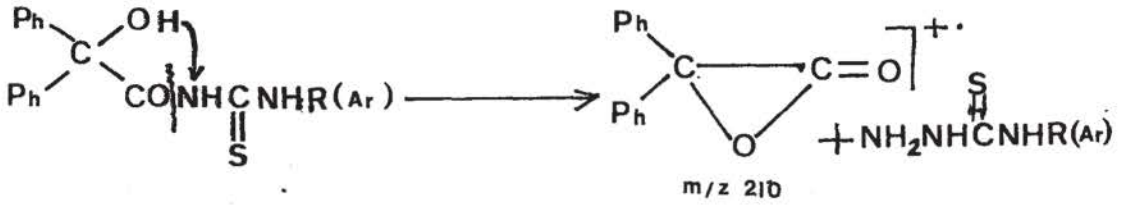


Adı geçen çalışmada ayrıca azot, kükürt ve oksijen içermeleri nedeniyle süstitüe semî- ve tiyosemikarbazonlarda kesin bölünme yollarını açıklamanın güçlüğüne de değinilmekte, ancak moleküler iyon piklerinin net olarak alındığı belirtilmektedir.

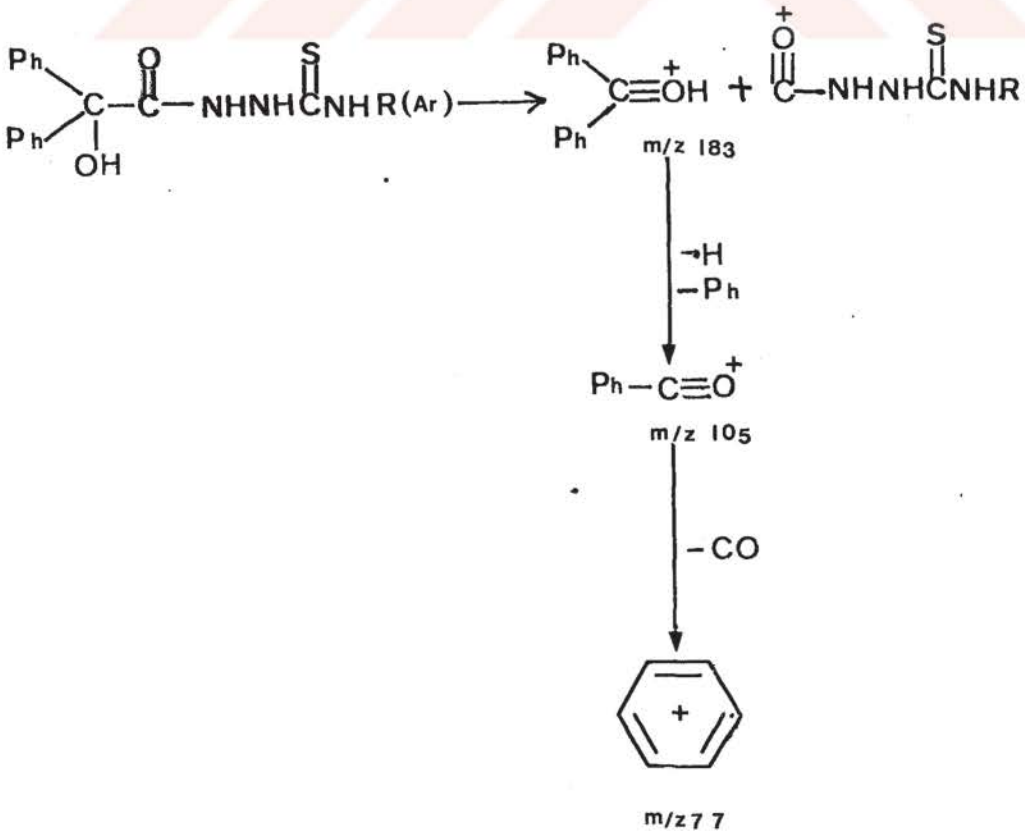
I-VIII maddelerimizin NHNH-CS-NH-R(Ar) kısmında gerçekleşen primer fragmentasyonlar, sözü edilen literatür bulgularına uymakta, aşağıdaki şemaya göre oluşan ana parçalar spektrumlarında az ya da çok bağıl bollukta gözlenebilmekte, ancak m/z 100'den küçük parçaların bulunmadığı spektrumlarında (B) bölünmesi ile oluşan amin parçası izlenememekte (madde III ve VI) ayrıca (C) yolunu izleyen fragmentasyonla oluşan m/z 218 parçaları sadece madde I, II, VII (% 0.2) ve VIII (% 1.2)'de saptanabilmektedir.



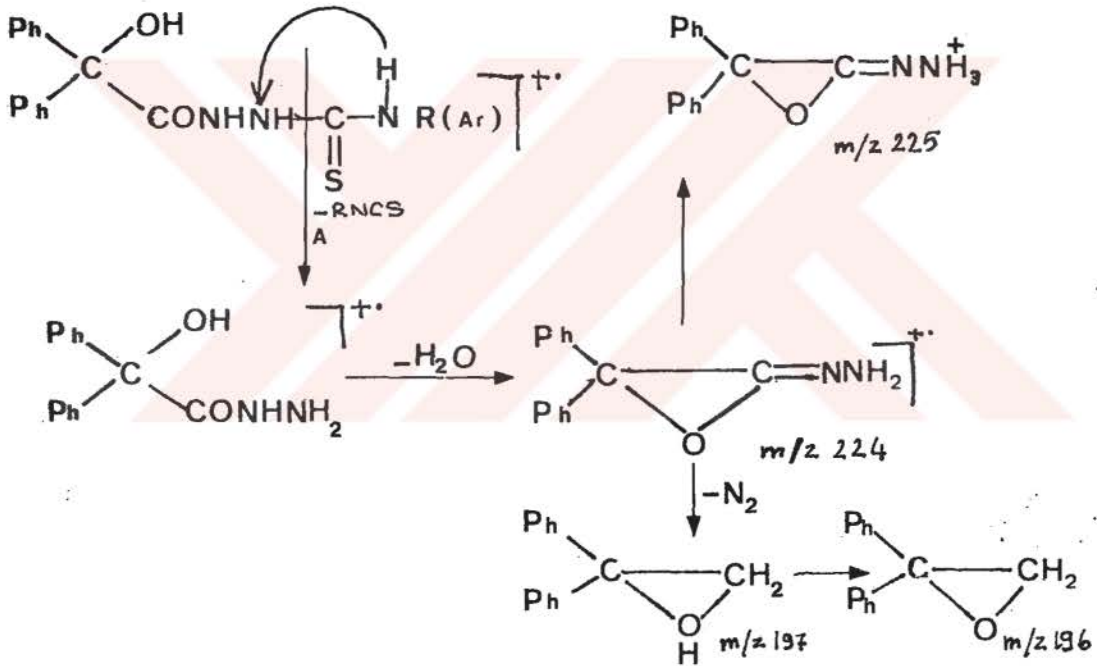
Maddelerimizin tümünde, tiyosemikarbazit grubu dışında yürüyen ve ortak parçalar oluşturan parçalanma yolları da izlenmektedir. Bu parçalanmalardan biri C=O karbonunu azota bağlayan bağıın bölünmesi ile olmakta ve aynı anda OH protonunun azot üzerine göçü sonucunda m/z 210 ortak parçası yanında 4-süstitüetiyosemikarbazit parçası da meydana gelmektedir:



Diğer bir ortak bölünme C=O karbonu ile difenilhidroksimetil karbonu arasındaki bağıın kopmasından ileri gelmekte ve bu kopmadan doğan m/z 183 iyonu spektrumlarda gözlenmektedir. Bu sonuncu iyondan fenil ve proton atılmasıyla oluşan m/z 105 ve bunun CO kaybetmesiyle serbestlenen m/z 77 parçaları da spektrumların ortak pikleri arasında yer almaktadır.



Tiyosemikarbazit grubunun (A) yolunu izleyerek bölünmesi sonucunda hidrazid ana parçasının olduğu, yukarıda belirtilmişti. I-VIII maddelerimizde gözlenen bazı ortak parçalara işte bu hidrazit ana parçası üzerinden gidilmiş, bunun su ve isotiyosiyanat kaybından meydana gelen m/z 224 ortak parçası, m/z 225, m/z 197 ve m/z 196 ortak parçalarına kaynaklık etmiştir. Bu parçalardan m/z 225, m/z 224'ün proton kazanması ile oluşurken, bu sonuncunun azot atmasından m/z 197 iyonu, bunun proton kaybetmesinden de m/z 196 nötral parçası meydana gelmiştir:

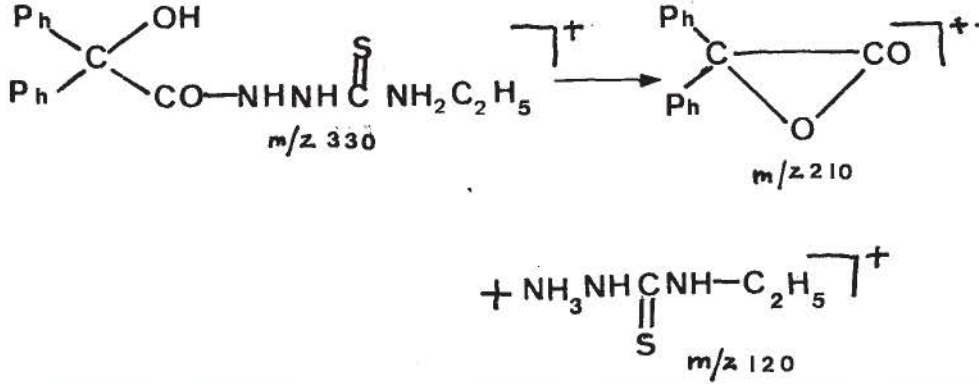


Buraya kadar sözü edilen ortak parçalar yanında I-VIII maddelerinin spektrumlarında, değişik yüzdelerde bağıl bolluğu bulunan pek çok parça daha yer almaktadır. I, III, V ve VI maddelerimizin kütle spektrumu Chemical Ionization (C.I.)(113) yöntemi ile alınmış, I, II, IV, VII ve VIII maddelerinde ise Electron Impact (E.I.) yolu ile alınan spektrumlar değerlendirilmiştir. Sadece I maddesi için her iki yöntemle de spektrum alınmış ve bu spektrumlar karşılaştırılarak bölünmede fark olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuçta parçalar arasında belirgin bir fark olmadığı, ancak E.I.

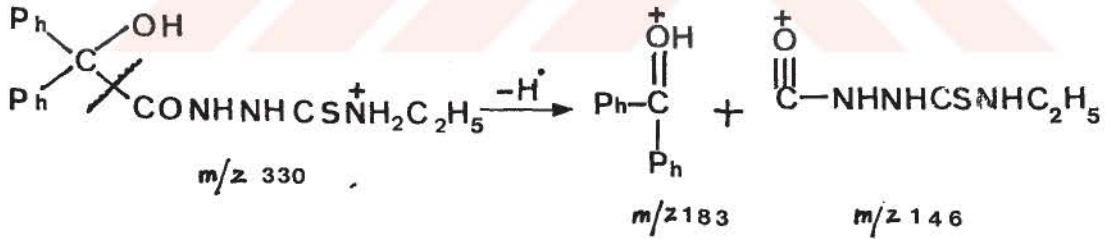
spektrumunda m/z 100'den küçük bazı önemli parçaların bulunduğu, ayrıca iki spektrum arasındaki piklerde bağıl bolluk yüzdelerinin farkettiği saptanmıştır.

Madde I (E.I. ve C.I.): E.I. spektrumunda m/z 329 moleküler iyon piki (M^+) % 10 dolayında bir bağıl bolluğa sahipken, C.I. spektrumundaki protone MH^+ 330 piki temel iyonu oluşturmaktadır. Moleküler iyon pikinden sonra her iki spektrumda da bulunan pikler kütle büyüklüğü sırasına göre ele alınıp değerlendirildiğinde durum şöyledir: C.I. spektrumundaki m/z 312 pikini veren ve % 90 bağıl bolluğa sahip bulunan iyon, MH^+ 330'dan bir molekül su çıkışı ile meydana gelmiştir; bu iyonun proton kaybetmesi ile oluşmuş m/z 311 nötral parçasına ait pik, E.I. spektrumunda % 12 kadar bir bollukla yer almıştır. m/z 296 iyonu ile m/z 295 parçası ana molekülden H_2S kaybı ile oluşmuş (D), ancak bağıl bolluk her iki spektrumda da % 5 dolayında kalmıştır. m/z 296 (ve 295) parçalarından $-C_2H_5$ atılımı ve bu sırada proton kazanımı ile çok az miktarda m/z 269 nötr parçası spektrumların ikisinde de izlenmiştir. MH^+ ve M^+ ana yapılarından aynı anda C_6H_5 ve OH atılımı protone m/z 236 iyonunu ve protonsuz m/z 235 parçasını vermiş, ancak bunların da miktarı % 10'un altında kalmıştır. m/z 329 ve protone şekli olan m/z 330 moleküler iyonlarından (A) bölünmesine göre etilisotiyosiyanat ve bunun yanı sıra bir de su ayrılması sonunda m/z 225 iyonu (% 85) ile m/z 224 (% 65) nötral parçası meydana gelmiştir. m/z 225, ayrıca (C) sistemine göre N-H bağının kopması ile de nötral bir parça şeklinde oluşabilmiş, beraberinde yine her iki spektrumda yer alan, etiltiyoüreeye ait m/z 105 iyonu da açığa çıkmıştır. E.I. spektrumunda % 90 bolluğa sahip olan m/z 209 piki, C.I. spektrumunda m/z 210 olarak (% 50) gözlenmiş ve bu pikler m/z 312 iyonuna ait N-H bağının parçalanmasından oluşmuştur (C parçalanması). m/z 312 iyonunu veren yapı ise m/z 329 ana moleküldür ve bundan bir OH atılarak m/z 312 meydana gelmiştir. m/z 210, m/z 330 moleküler iyonundaki CO-NH bağının kopması (E) ve bu sırada bir de proton transferi ile nötral bir

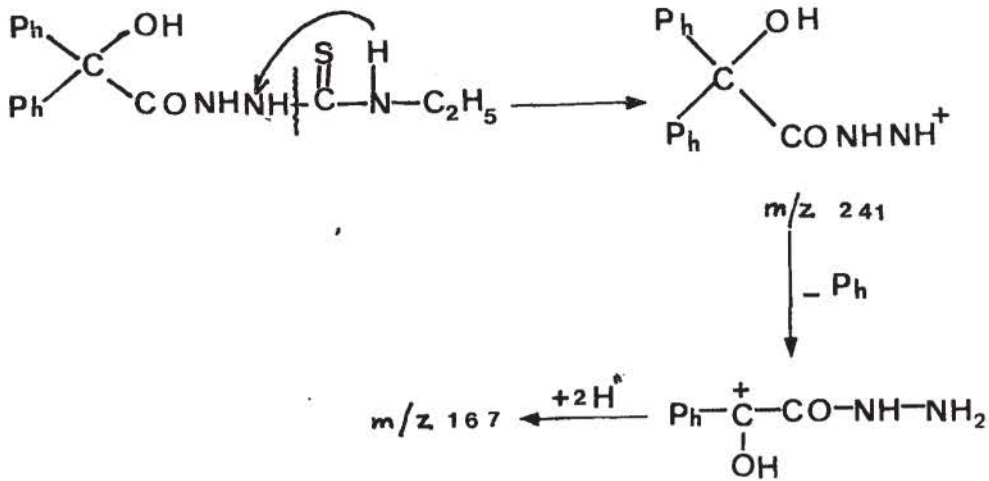
parça şeklinde meydana gelebilmekte, öte yandan bu bölünme ile sadece C.I. spektrumunda izlenen m/z 120 iyonu da serbestlenmektedir:



E.I. spektrumunda % 40, C.I. spektrumunda ise % 50 dolayında bir bollukla gözlenen m/z 183 iyonu ana yapıdaki difenilhidroksimetil karbonu ile CO karbonu arasındaki bağın bölünmesinden oluşmuş (F), yanı sıra meydana gelen m/z 146 iyonu da her iki spektrumda (% 10) izlenebilmiştir:

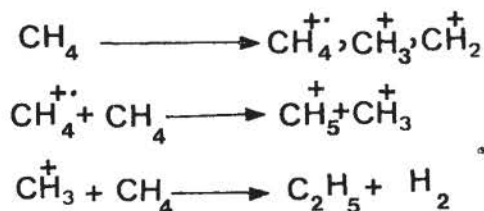


E.I. spektrumunda % 20 dolayında bir bollukla çıkmış olan m/z 165 piki C.I. spektrumunda iki proton fazla kütleyle sahip m/z 167 iyonu şeklinde gözlenmiş, ancak bunun bağıl bolluğu % 5 dolayında kalmıştır. m/z 165 iyonu (A) bölünmesinden, dolaylı olarak meydana gelmiş, fenil atarak m/z 165'i veren m/z 241 parçası ise hemen hemen saptanamamıştır.



Madde I'in E.I. spektrumunda bulunmadığı halde C.I. spektrumunda yer alan m/z 133 ya m/z 210 parçasından, fenil atımı ile iyon halinde ya da m/z 146 nötral molekülünden azot çıkışı ve bir proton katılımı sonucunda nötral bir yapı olarak oluşmuştur. Sadece C.I. spektrumunda yer alan m/z 120, hem iyon hem de nötr molekül şeklinde oluşabilmiş; iyonik parça yine m/z 210'dan meydana gelirken, nötral molekül m/z 197 iyonundan bir fenil atılımı ile açığa çıkmıştır.

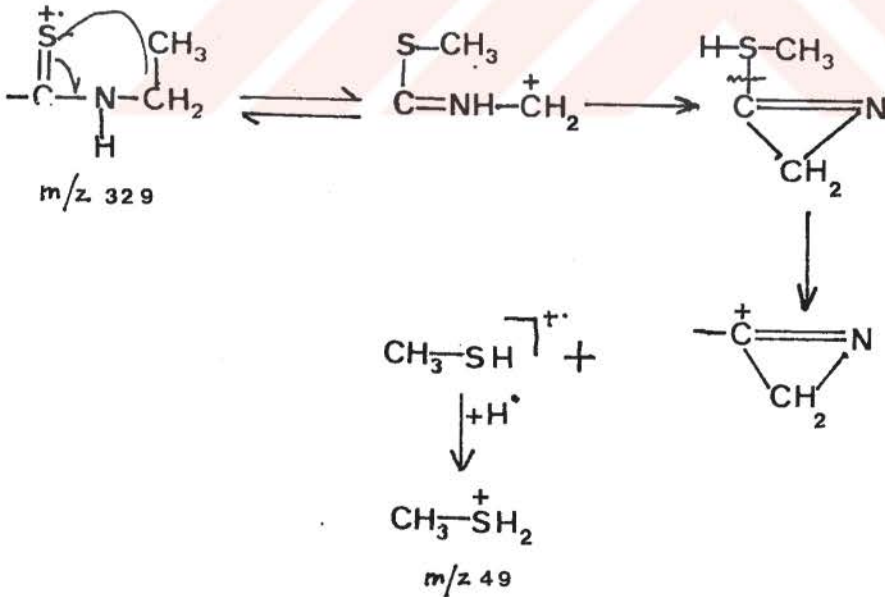
C.I. tekniğinde, iyonik reaksiyonlarla karakteristik iyonların sağlanması kullanılan gaz aracılığı ile olur ve bu amaçla genellikle metan gazı kullanılır. Bizim maddelerimizin C.I. spektrumlarında da metan gazı kullanıldığından, metanın basınç altında elektron bombardımanına uğraması sonucunda bazı iyonlar oluşmuş ve madde molekülleri ile bu iyonlar arasındaki proton transferi (a), yük alış verışı (b), elektrofili-lik katım (c) ve aniyon çıkışı (d) ile yürüyen reaksiyonlar-
dan M^+ pikinden büyük parçalar oluşmuştur. Örneğin madde I'in C.I. spektrumundaki 340, 352, 370 gibi pikler böyle meydana gelmiştir. Metan gazının 1 Torr basınç altında elektron bom-
bardımanına uğraması ile oluşan başlıca iyonlar aşağıda gös-
terilmiştir:



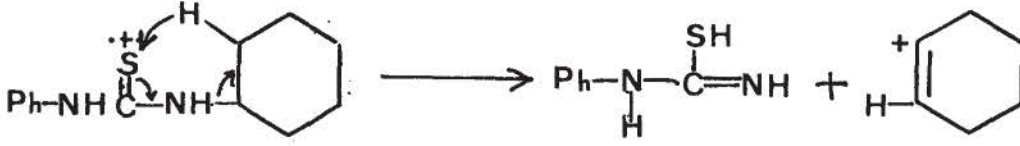
Bu iyonları veren reaksiyon yanında başka reaksiyonlar da yürümekte ve bunlardan da iyonlar oluşmaktadır:



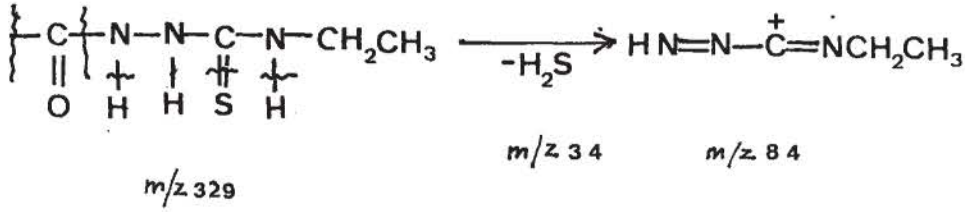
E.I. spektrumunda ileri parçalanma ile meydana gelen ve C.I. spektrumunda bulunmayan piklerin en önemlisi m/z 49 temel iyonu olup bunun aşağıdaki çevrilmeye göre meydana geldiği düşünülmüştür:



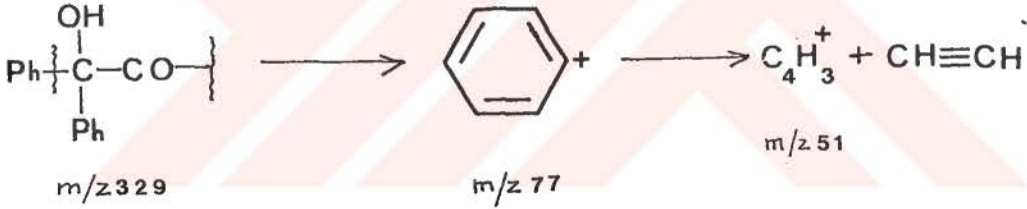
Bu çevrilmeye tam uymamakla beraber, kısmen benzeyen bir literatür örneği Shapiro ve arkadaşları(114) tarafından yapılan ve 1-süstitüe-3-fenil-2-tiyoürelerin mass spektrometrik parçalanmaları ile ilgili olan çalışmalarında görülmüştür:



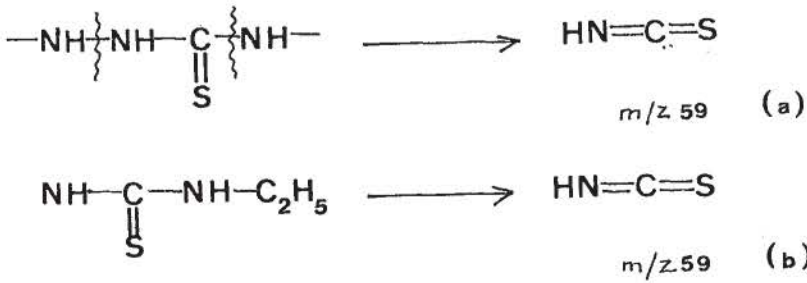
Madde I'in E.I. spektrumunda ikinci önemli pik % 90 bağlı bolluğa sahip m/z 84 iyonuna aittir ve şöyle oluşmuştur:



Maddeden kopan C_6H_5 iyonuna ait m/z 77 (% 35) iyonu ile bunun asetilen atmasından meydana gelen m/z 51 iyonları da bu spektrumda gözlenmiştir:

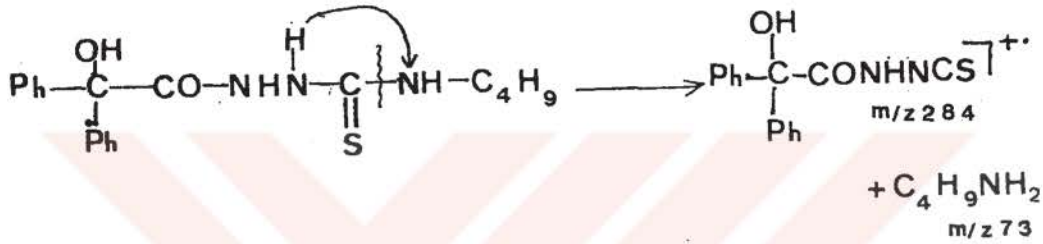


% 10 dolayındaki m/z 59 parçası da bu spektrumun ilginç pikleri arasında yer almış ve bu pik ya (a) ya da (b) ile gösterilen bölünmeler sonucunda oluşmuştur (bkz. Şekil 4 ve 5, Şema 1):

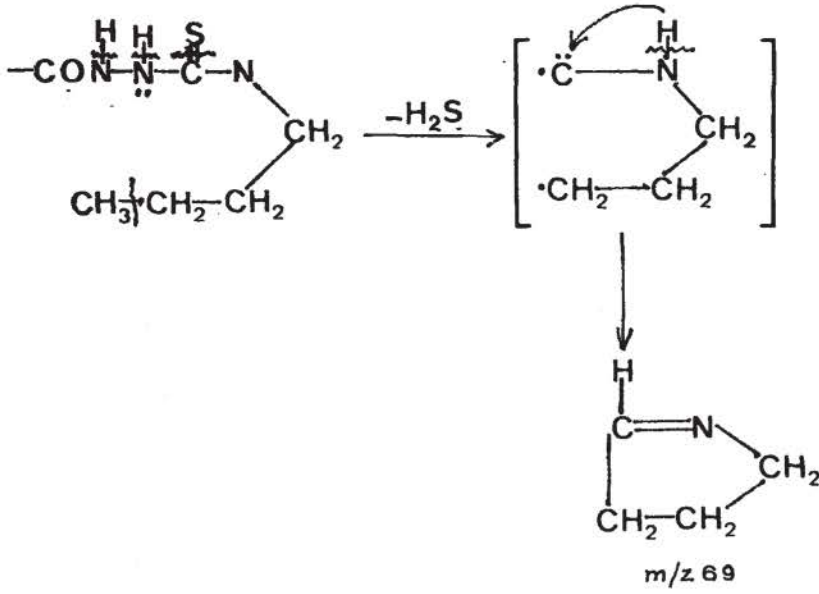


Madde II (E.I.): Maddenin spektrumu incelendiğinde süstitüe tiyosemikarbazitlerde yürüyen bölünme şemasına göre oluşmuş parçalar izlenmiştir. (A) bölünmesi, difenilhidroksiasetilhidrazine ait m/z 242 (% 2.5) nötral parçasını vermiş,

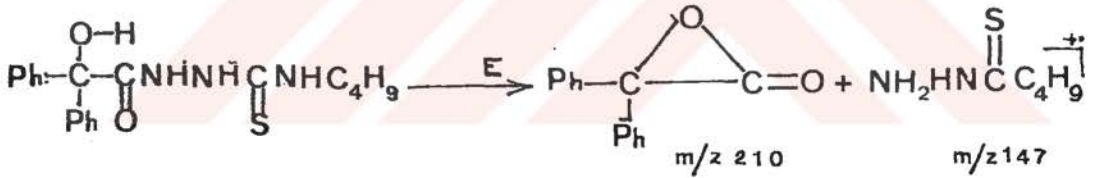
bunun protone şekli olan m/z 243 iyonu da spektrumda gözlenmiştir. (A) bölünmesinde ikinci ürün olan butilisotiyosiyanat molekülü (m/z 115) % 16.2 bir bağıl bollukla meydana gelmiş, bunun butil atması sonucunda temel pik olan m/z 57 (C_4H_9) iyonu yanında % 10 oranında NCS iyonu da açığa çıkmış, butil iyonu ayrıca, ana molekülden direkt olarak $NH-C_4H_9$ bağının kopması ile yürüyen (G) bölünmesine göre de oluşmuştur. Maddede yürüyen ikinci bölünme (B) yolunu izlemiş, ancak bu bölünmede azot



üzerindeki protonun butile komşu azot üzerine kaymasından oluşan butilamin nötral molekülünün % 42 gibi yüksek bir bolluğu bulunmasına karşılık difenilhidroksiasetamidoisotiyosiyanat (m/z 284) parçası ancak % 1 oranında izlenebilmiştir. m/z 73 parçasından daha ileri parçalanma da yürümüş ve bunun bir metil atması ile serbestlenen $CH_2CH_2CH_2NH_2$ iyonu protone olarak oldukça büyük oranda (% 15.6) m/z 59 parçasını (propilamin) vermiştir. (C) yolunu izleyen bölünme ile % 3 dolayında difenilhidroksiasetamid (m/z 227) ve % 16.2 butilisotiyosiyanat (m/z 115) parçaları meydana gelmiş, m/z 151 pikinin daha büyük olması, bu parçanın (A) bölünmesi ile de serbestlenmesinden kaynaklanmıştır. Tiyokarbonil grubunun iki yanındaki azot protonları ile kükürdün kopmasına dayanan ve H_2S çıkışına neden olan (D) bölünmesi, madde II'de gerçekleşmiş, buna karşılık hidrazit grubu azotları üzerindeki hidrojenlerle kükürdün H_2S şeklinde molekülden ayrılması sırasında butil grubundan bir metil atılması $-N-C-$ bağının kopması ve molekül içi çevrilme sonucunda halkalı bir yapı oluşmuş, m/z 69 olan bu pik hemen hemen temel pik kadar bir bağıl bollukta çıkmıştır (% 98):



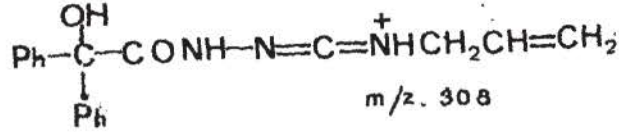
Hidrazit karbonili ile azot arasındaki bağ, (E) bölünmesine göre açılmış ve hidroksil protonu azot üzerine kayarak m/z 147 parçası yanında (% 1.2) m/z 210 (% 9) nötral molekülünü oluşturmuştur.



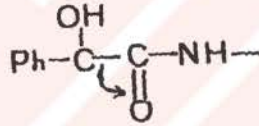
Difenilhidroksimetil karbonu ile CO karbonu arasındaki bağın kopması ile yürüyen (F) bölünmesi m/z 183 (% 15.5) ve m/z 174 (% 3) iyonlarını vermiş, m/z 183 iyonunun fenil atması ile de % 76 bağlı bolluğa sahip m/z 105 piki oluşmuştur (bkz. Şekil 11 ve Şema 2).

Madde III (C.I.): 4-konumunda allil artığı taşıyan bu maddenin 342 olan MH^+ şeklindeki moleküler iyon pikinin bağlı bolluğu % 28 dolayında çıkmış, (A) bölünmesi ile oluşan alilisotiyosiyanat (m/z 100) temel piki vermiştir. B, C, D, E ve F yollarını izleyen parçalanmalar bu maddede de gerçekleşmiş, G parçalanması ile oluşması beklenen allil artığı, spektrumda 100'den küçük parçalar yer almadığı için,

gözlenememiştir. Spektrumda A-F parçalanmalarından oluşan ortak pikler yanında, maddenin allil grubuna dayanan pikleri de yer almıştır. C yolunu izleyen bölünme m/z 117 (% 55) olan alliltiyoüre molekülünü vermiş, D bölünmesine göre molekülden H₂S çıkışı olduğunda % 10 dolayında m/z 308 iyonu oluşmuş,



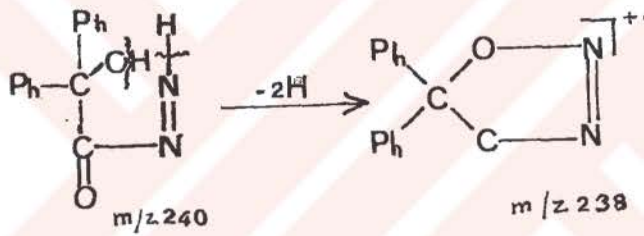
E parçalanmasından yine % 10 dolayında protone durumda 4-alliltiyo-semikarbazit (m/z 132) meydana gelmiştir. F bölünmesi amid ya da ketonlardakine benzer bir mekanizma ile yürümüş,



ve bir yandan difenilhidroksimetil (m/z 183) iyonu atılırken, bir yandan da C₃H₅-NHCSNHNH-C≡O⁺ yapısındaki m/z 158 iyonu açığa çıkmıştır. Ana molekülün H₂S kaybı ile meydana gelen m/z 308 iyonundan bir su kaybı ve aynı anda bir çevrilmenin gerçekleşmesi bir siklizasyona neden olmuş, böylece 3-metil-amino-4,4-difenilpirazolidin-5-on iyonu (m/z) 290, % 5) ilginç bir yapı olarak ortaya çıkmıştır. C bölünmesinin verdiği m/z 225 ortak iyonundan da fenil ve proton kaybı sonucunda yine siklik bir iyon (m/z 145, % 10) oluşmuş; madde III'e özgü bir başka pik olan m/z 324 (% 30) ise ana molekülden su çıkışı ile kazanılmıştır (bkz. Şekil 16 ve Şema 3).

Madde IV (E.I.): Bu maddemizin spektrumu alınırken farklı iki temperatur uygulanmış, 150°C'de yapılan elektron bombardımanı ile m/z 39-m/z 224 arasındaki pikler alındıktan sonra temperatur 180°C'ye yükseltilmiş ve bu ısıda yapılan elektron bombardımanı hem pekçok parçanın oluşmasına hem de

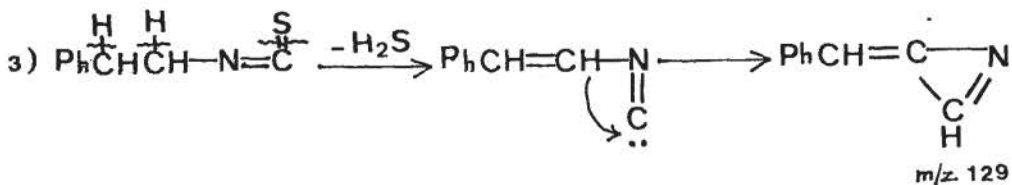
bağıl bolluğun yükselmesine neden olmuştur. Maddenin moleküller iyon piki 180°C 'de MH^+ (406) şeklinde ve ancak % 1 dolayında oluşabilmiştir. A yolunu izleyen bölünme su, proton ya da fenil kaybı beraberliğinde yürümüş ve her üçünde de fene-tilisotiyosiyana ait m/z 163 (% 10) parçası meydana gelmiştir. Su kaybı m/z 224 (% 5)'ü vermiş, bunun proton atmasından m/z 223 (% 68), proton almasından da m/z 225 (% 100) oluşmuştur. Son iki pik, spektrumun 180°C 'de alınması halinde hem bağıl bolluğun yükseldiğini hem de oluşan parçaların kolayca protonlanabildiğini göstermiştir. Proton kaybı ile beraber yürüyen A bölünmesi ile oluşan m/z 240 parçası da hidrojen atarak siklize olmuş ve 5,5-difenil-1,2,3-oksadiazol-5-on'dan ibaret m/z 238'i vermiştir (% 28):



A bölünmesinin yanısıra fenil de atıldığında m/z 163 parçası yanında m/z 165 iyonu meydana gelmiş; 163 parçası ise üç şekilde bölünmüştür:



m/z 91 iyonu da ileri bölünmeye uğramış ve iki kez asetilen çıkışı sonucunda m/z 65 ve m/z 39 iyonları oluşmuştur:



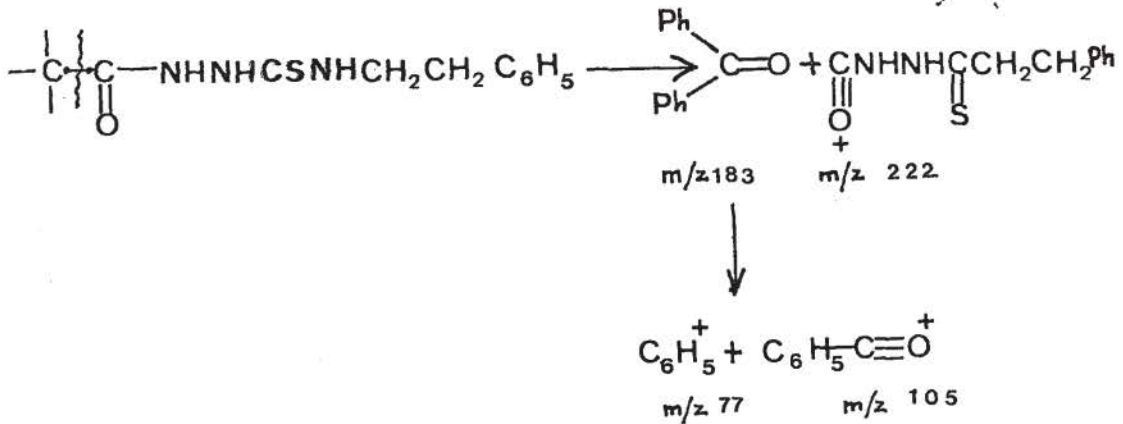
B yolu maddeyi, bir protonu eksik fenetil amin iyonu (m/z 120, % 10) ile % 40 dolayında m/z 285 iyonuna ayırmış, m/z 120'den fenil atılması, % 14 dolayında aziridin (etilenimin, m/z 43) oluşturmuştur.

N-N bağının açılması ile yürüyen C fragmentasyonu % 75 oranında m/z 226 iyonu ve beraberinde N-fenetiltiyoüre iyonu (m/z 179, % 1) meydana getirmiş, bu pik spekturumun 180°C 'de alınan bölümünde % 100'e yakın bir oran göstermiştir.

Ana molekül D bölünmesine de uğramış, ancak H_2S kaybı ile oluşan m/z 372 parçası, % 1'in de altında kalmıştır.

CO-NH bağını koparan E fragmentasyonu, tüm maddelerin ortak ürünü olan m/z 210 (% 7, 180°C) yanında % 36 kadar da 4-fenetiltiyoosemikarbazit (m/z 195, % 36, 150°C) molekülünü vermiş, bunun protonlanmış şeklinin de (m/z 196, % 4) fenetil iyonu (m/z 105), tiyosemikarbazite (m/z 91, % 98) bölünmüş, her ikisinin protonlanmasından oluşan m/z 92 (% 17) ve m/z 106 (% 8) pikleri de spektrumda yer almıştır.

F bölünmesi C-CO bağını koparmış ve ortak iyon olan m/z 183 ile (% 10), m/z 222 (% 14, 180°C) iyonunu vermiş;

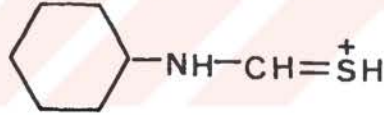


m/z 183 iyonundan proton ve fenil atılımı sonucunda da yüksek oranda m/z 105 (temel pik) ile m/z 7 (% 43) oluşmuştur. Bu

sonucu daha ileri parçalanmaya da uğramış ve asetilen ayrılması ile m/z 51 (% 22) iyonuna geçmiş, bu da C_4H_2 'yi vermiştir (m/z 50, % 11).

G bölünmesi de yürümüş ve spektrumda kütlesi m/z 105 (temel pik) olan fenetil iyonu ile bunun protone şekli gözlenmiştir (bkz. Şekil 22 ve Şema 4).

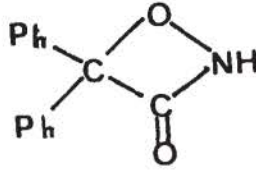
Madde V (C.I.): MH^+ şeklindeki moleküler iyon piki (MH^+ 384) % 30 oranında çıkmış, bütün bölünme yolları izlenmiş, ancak spektrumda 100'den küçük parçalar yer almadığı için G bölünmesi ile atılması gereken sikloheksil iyonuna ait m/z 83 piki gözlenememiş, kalan parça olan m/z 300 (ya da protone olması nedeniyle 301) iyonu da spektrumda yer almadığından G bölünmesinin yürümediği düşünülmüştür. A parçalanması, ortak pik m/z 243 yanında protone sikloheksilisotiyosiyanat (m/z 142) vermiş ve bunun temel pik olduğu saptanmıştır. Temel pikin iki proton almasından ileri gelen



iyonu da % 10 dolayında çıkmıştır. A bölünmesinin su kaybı ile birlikte gerçekleşmesi, spektrumların ortak iyonu olan m/z 225 yanında sikloheksilisotiyosiyanata ait m/z 141 parçasını % 5 kadar oluşturmuştur. Benzilik asit laktonunun hidrazonu olduğunu varsayabileceğimiz m/z 225 iyonu önce proton, sonra da fenil atarak 5-fenil-1,2,3-oksadiazol iyonuna ait m/z 145'i çok az da olsa verebilmiş, bu siklik yapının azot atarken proton alması da yine az miktarda $Ph-COC=NH$ iyonunu oluşturmuştur.

Sikloheksilaminin protonlanmış m/z 100 iyonunu veren B bölünmesi, difenilhidroksiasetamido isotiyosiyanatın protonlanmış şekli olan m/z 285'i çok az miktarda oluşturabilmiştir. A bölünmesi gibi C bölünmesi de m/z 225 pikini vermiş

ve



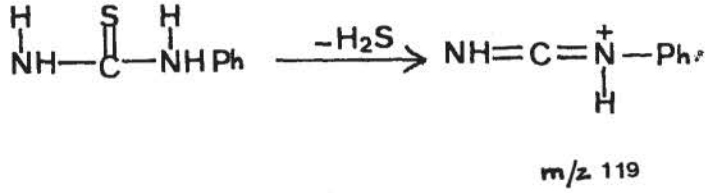
yapısındaki bu parça oluşmuştur. Ancak m/z 148'in protonlanması ile meydana gelen sikloheksiltiyoüreye ait m/z 159 iyonu % 40 oranında çıkmış, bu sonuncudan proton ve H₂S çıkışı ile kazanılan sikloheksilsiyanamid nötral molekülü (m/z 125, % 20) de madde V'e özgü piklerden biri olarak değerlendirilmiştir.

Tiyokarbonile komşu iki azot üzerindeki hidrojenlerin kükürtle birlikte H₂S şeklinde çıkışına dayanan D parçalanması, % 0 dolayında m/z 350 iyonunun oluşmasına yol açmış, ana molekülün H₂S yerine H₂O atması % 13 kadar m/z 366 iyonunun oluşmasına neden olmuştur.

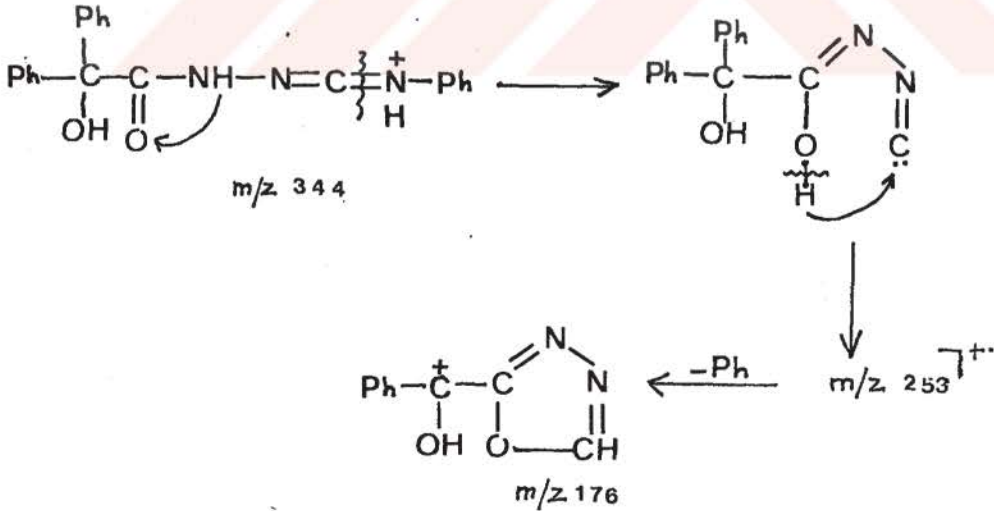
E bölünmesi, % 25 dolayındaki m/z 210 ortak iyonu yanında az miktarda N⁴-sikloheksiltiyosemikarbazit (m/z 174) parçası vermiş, m/z 210 ortak molekülü ise CO atarken protonlanmak suretiyle yine ortak bir parça olan m/z 183'ü % 65 oranında oluşturmuş, bundan da fenil çıkarak m/z 105 (yaklaşık % 15) ortak iyonu C₆H₅-CO⁺ meydana gelmiştir. m/z 183, F parçalanması ile de açığa çıkmış, yanısıra oluşan C₆H₁₁NHCSNH-NH-CO⁺ iyonu (m/z 200) de az miktarda gözlenebilmiştir (bkz. Şekil 27 ve Şema 5).

Madde VI (C.I.): MH⁺ 378 pikinin bağıl bolluğu % 20 olan madde VI, A-D parçalanmalarını göstermiş, diğer maddelerde de bulunan ortak pikler, değişik oranlarda çıkmıştır (bkz. Şema 6). Maddenin kendine özgü pikleri ise şöyledir: A bölünmesinden oluşan fenilisotiyosiyanatın protone şekli (m/z 136) temel piktir. m/z 135 de gözlenmektedir (% 22). B bölünmesinden oluşan C₆H₅NH₂, molekül ağırlığı 100'den kü-

çük olduğundan (m/z 93) spektrumda görülmemekte, ama bölünmenin ikinci parçası olan m/z 285 (% 10) iyonunun varlığından B bölünmesinin gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Azotlar arası bağın kopması ile yürüyen C bölünmesi ile % 35 dolayında protone durumdaki N-feniltiyoüre (m/z 153) ve bunun D bölünmesine göre H₂S yitirmesinden de m/z 119 (% 25) meydana gelmiştir:



D'ye göre H₂S kaybı doğrudan doğruya ana molekülden de olmakta, ancak m/z 344 iyonunun piki çok küçük (% 5) çıkmaktadır. Bu iyonda azota bağlı fenilin kopması m/z 267 vermekte (% 5), PhNH⁺ ayrılması ise siklik bir iyonun (m/z 253, % 18) oluşmasına neden olmakta ve bu da fenil atarak m/z 176 (% 15) iyonunu vermektedir.

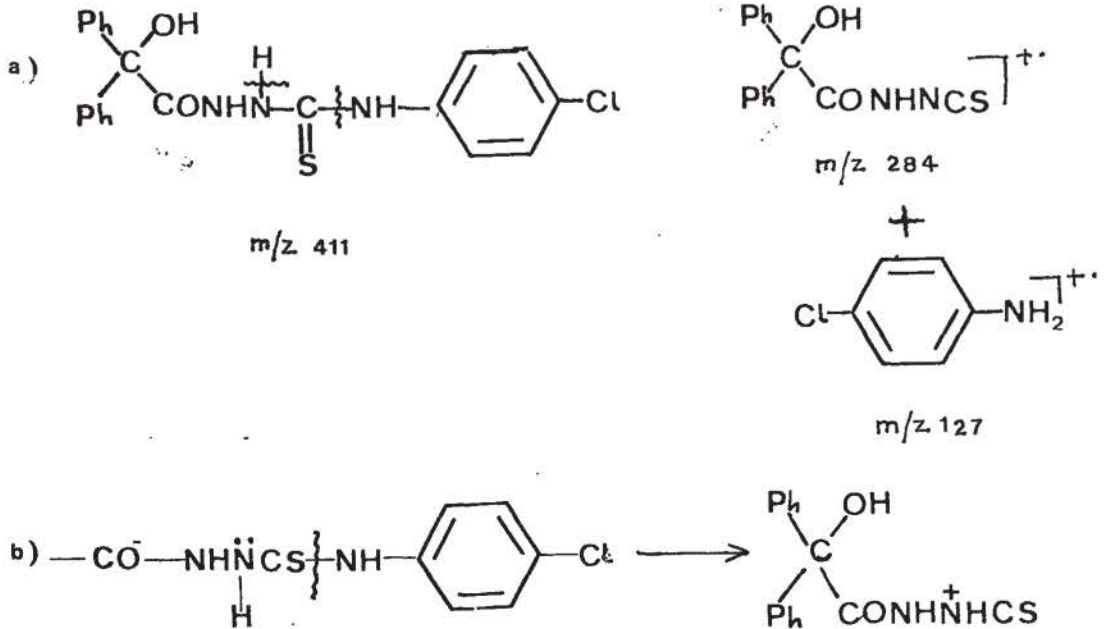


E bölünmesinden kaynaklanan ve madde VI'ya özgü bir pik olan m/z 168 yani 4-feniltiyo-semikarbazit, m/z 210 ortak iyonu ile beraber çıkmış, ancak bağıl bolluğu çok düşük kalmıştır. C-C=O bağının kopması (F-bölünmesi) 183 ortak piki yanında pek az miktarda m/z 194 iyonu vermekte, G bölünmesi ile atılan C₆H₅⁺ (m/z 77) izlenememekle birlikte kalan m/z 300

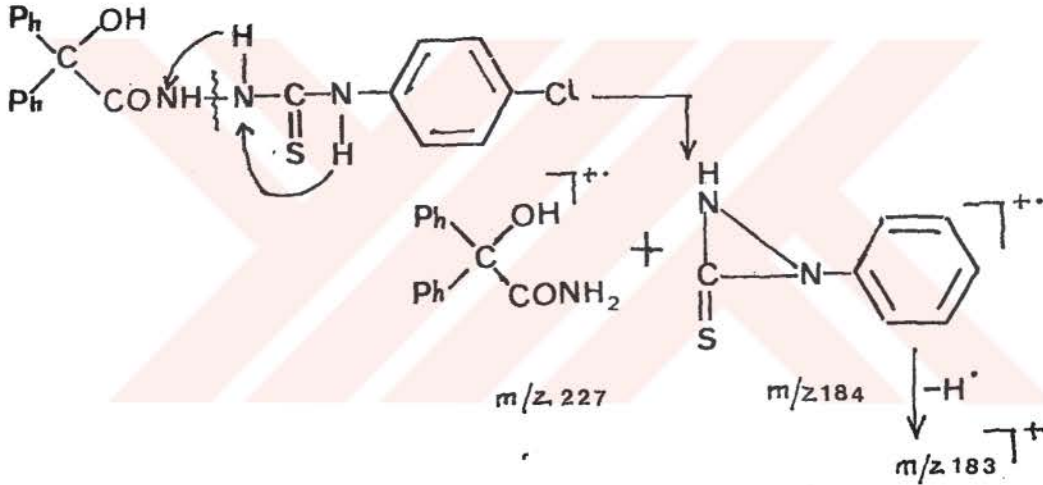
az da olsa spektrumda yer almaktadır (Bkz. Şekil 32 ve Şema 6).

Madde VII (E.I.): Madde molekülünden bir elektron ayrılması ile oluşan moleküler iyon, E.I. ile spektrumu alınmış diğer maddelerimizdeki gibi, madde VII'de de gözlenmemiş ve bu duruma, moleküler iyonun dedektöre ulaşmadan parçalanmasının neden olduğu düşünülmüşse de elimizdeki spektrumda 320'den büyük değerlerin bulunmayışı, kesin bir yargıya varmamızı engellemiştir.

A bölünmesi su ya da fenil çıkışıyla yürümüş, birinci durumda m/z 224 ortak parçası (yaklaşık % 10) ile p-klorofenilisotiyosiyana ait m/z 169 (% 40) piki oluşmuş, m/z 169'un M+2 piki olan m/z 171'de (% 20) çıkmış, m/z 169 parçasının klorunu atmasından % 5 dolayında fenilisotiyosiyanat iyonu (m/z 134) meydana gelmiştir. Fenil kopması ile gerçekleşen A bölünmesi ise % 8 kadar m/z 165 iyonu vermiştir. B bölünmesinden oluşan m/z 284 ortak parçası dayanıksız olduğundan ancak % 2.5 kadarı spektruma yansıyabilmiş, fakat bu bölünmenin ikinci ürününün (p-kloroanilin, m/z 127) bağıl bolluğu % 20'lere ulaşmıştır. Madde VII'deki B bölünmesi büyük ölçüde aşağıdaki gibi yürümüş, ancak spektrumda çok az da olsa m/z 285 ve m/z 126 piklerinin yer alması bölünmenin kısmen proton transferi olmadan da yürüyebileceğini düşündürmüştür:



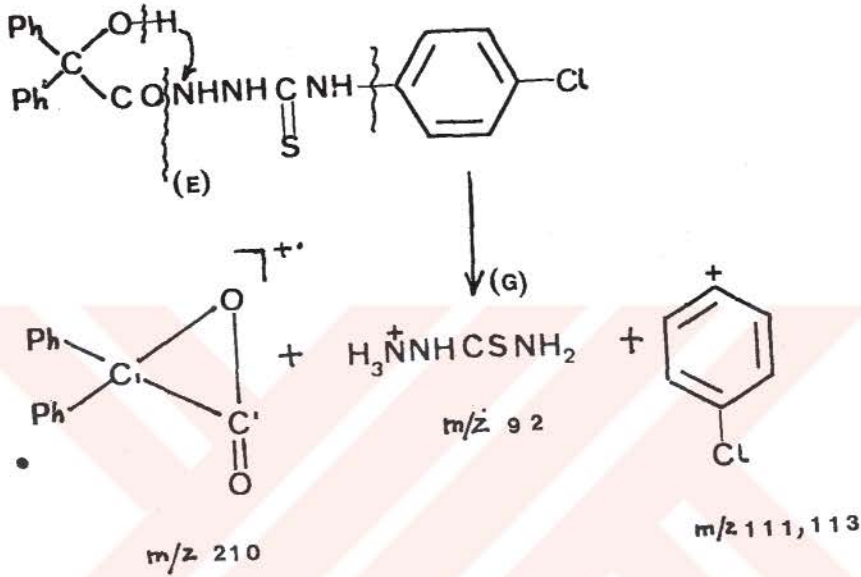
B bölünmesine ilişkin ileri parçalanma ürünleri arasında m/z 127'nin klor kaybindan oluşan m/z 92 iyonu ve bunun hem HCN hem de proton atması ile meydana gelen m/z 65 iyonu spektrumda izlenebilmiş, ayrıca sonuncudan iki proton ayrılması ile m/z 63, asetilen ve bir proton ayrılması ile de m/z 36 iyonu meydana gelmiştir. Aşağıdaki şemaya göre oluşması gereken m/z 227 (ya da m/z 226) parçasına ait pikin spektrumda bulunmaması, madde VII'de büyük bir olasılıkla C bölünmesinin yürümediğini düşündürmüştür. Spektrumda gözlenen m/z 184 ve m/z 183 piklerinin ise şemada belirtilen şekilde oluşmuş C bölünmesi ürününden çok, F bölünmesinin ortak ürünü olan m/z 183 ile onun M+1 pikine ait olduğu kabul edilmiştir.



Spektrumun iyi alınmamış olması D bölünmesine ilişkin yorum yapmamızı da engellemiş, bununla birlikte H₂S çıkışı sonucunda kalması gereken m/z 377 iyonundan meydana gelebilecek ortak iyonların da (m/z 269, 253) bulunmaması, molekülden kükürt kopmadığı sonucuna ulaştırmıştır.

E bölünmesinin ürünü olan m/z 210 ortak parçası da muhtemelen spektrumun alındığı sıcaklıkta (160°C) yeteri kadar dayanıklı olmadığından, belirgin bir pik vermemiş, F bölünmesi yürümüş ve m/z 183 (% 38) iyonu oluşmuştur. Bundan meydana gelen m/z 182 (% 20), m/z 105 (% 94), m/z 77 (temel pik), m/z 51 (% 40), m/z 50 (% 15) pikleri spektrumda büyük

bir bağıl bollukla çıkmıştır. F bölünmesinin ikinci ürünü olan $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-NHCSNHNHC}\equiv\text{O}^+$ şeklindeki m/z 227 parçası ise spekturmada izlenememiştir. Madde VII'de G bölünmesi gerçekleşmiş, ancak bu bölünme aynı anda yürüyen E fragmantasyonu, proton transferi ve protonlanma ile birlikte gözlenmiştir:



Şemaya göre oluşan parçalardan m/z 210 hemen hemen hiç izlenemezken, m/z 111 % 20, bunun $M+2$ piki olan m/z 113 % 10 oranında izlenmiş, % 5 dolayında oluşabilen m/z 92'den NH_3 çıkışı sonucunda % 25 oranında m/z 75 iyonu meydana gelmiştir (Bkz. Şekil 37 ve Şema 7).

Madde VIII (E.I.): Molekül ağırlığı 456 olan maddenin moleküler iyon piki ve 224'den büyük parçaları gözlenememiştir. A-D bölünmelerine ait durumsa aşağıda özetlendiği gibidir:

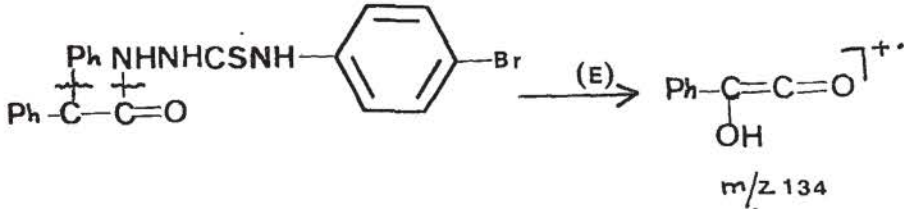
(A) bölünmesi: Su kaybı ile birlikte yürümüş ve m/z 224 ortak iyonu (% 12) ile p-bromofenilisotiyosiyanatın m/z 213 (% 70) parçası oluşmuş, bu arada m/z 213'ün $M+2$ piki olan m/z 215 % 71 oranında çıkmıştır. m/z 213'ün brom atması ile fenilisotiyosiyanatın m/z 134 iyonu % 40 oranında meydana gelmiştir.

B bölünmesi: % 1'in altındaki m/z 284 nötral iyonu yanında p-bromoaniline ait m/z 172 ayrılmış, ancak hemen proton atarak m/z 171 ve proton alarak da m/z 173 iyonlarına dönüşmüştür. m/z 171 iyonunun proton alıp brom atması, $C_6H_4NH_2$ yapısındaki m/z 92 (% 22) iyonunu vermiştir. Başka bir bölünme sonunda meydana gelen tiyosemikarbazitin protone şeklinin de kütlesi 92 olup bu ürüne geçiş Şema 8'de görülmektedir. B bölünmesi ile oluşan m/z 92'nin proton ve HCN atması m/z 65 iyonunu vermiş, bundan asetilen çıkışı % 18 oranında m/z 39 ($C_3H_3^+$) oluşturmuştur.

(C) bölünmesi: N-N bağının kopması ile gerçekleşen bu bölünmenin ilk ürünleri olan m/z 226 ve 230 parçaları spektrumda bulunmamakta, ancak m/z 226'dan iki proton kaybıyla oluşmuş m/z 224 (% 14) iyonu izlenebilmiştir.

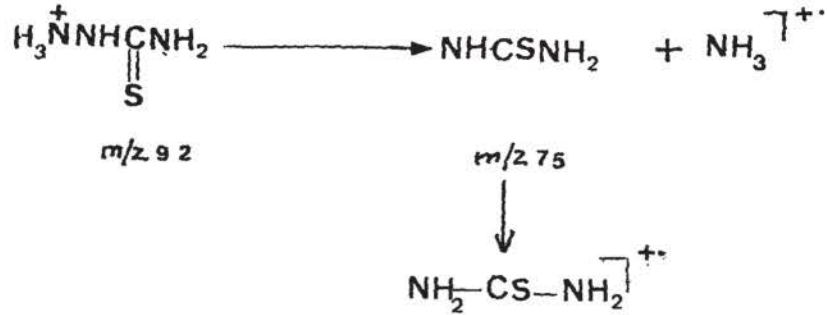
(D) bölünmesi: Spektrum, maddenin H_2S atıp atmadığını anlamamıza yardımcı olmamış, spektrumdaki m/z 34 (H_2S)'e karşı gelen çok küçük bir pik ise sağlıklı bir yorum yapmaya yetmemiştir.

(E) bölünmesi: Ortak parça olan m/z 210 ve m/z 247 gözlenememiş, ancak bu bölünmenin fenil çıkışı ile yürüdüğü, m/z 134 (% 42) pikinin varlığından anlaşılmıştır.

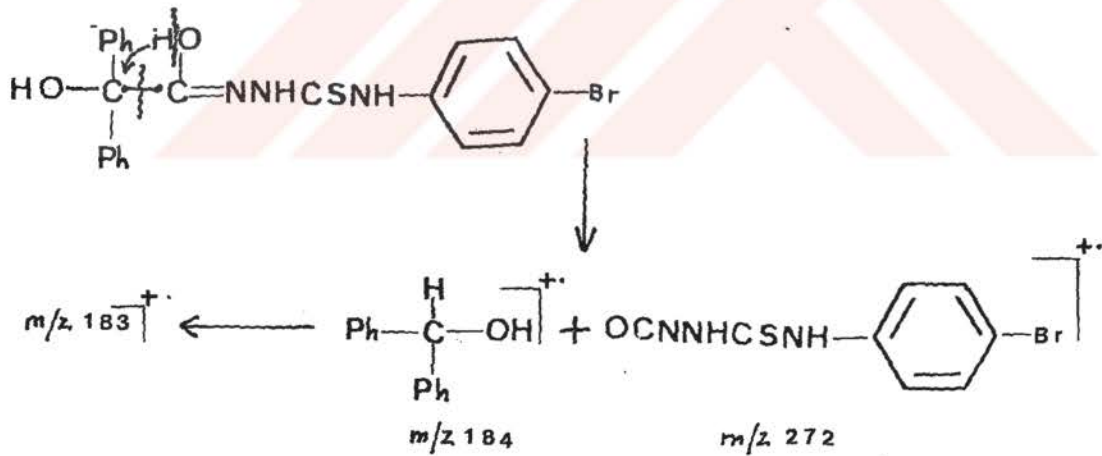


(E) bölünmesine ait m/z 247 parçası izlenememiş, ancak bunun brom atmış iyonu olan 4-feniltiyosemikarbazit m/z 166 % 10 kadar oluşmuştur. m/z 247'den atılan bromofenil ^{79}Br izotopunu içerdiğinden, spektrumda m/z 155 (% 20) şeklinde çıkmış, bunun M+2 piki de (m/z 157 % 18) gözlenmiştir. m/z 247'nin bromofenil kaybetmesinden oluşan piklere gelince,

bunlar tiyosemikarbazide ait m/z 91 nötral molekülü ile bunun protonlanmış şeklini (m/z 92) belirtmekte, m/z 92'de amonyak çıkışı ile m/z 75 (% 36) yani tiyoüre oluşmakta, bir proton alınması ile de m/z 76 (% 30) meydana gelmektedir:

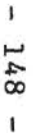


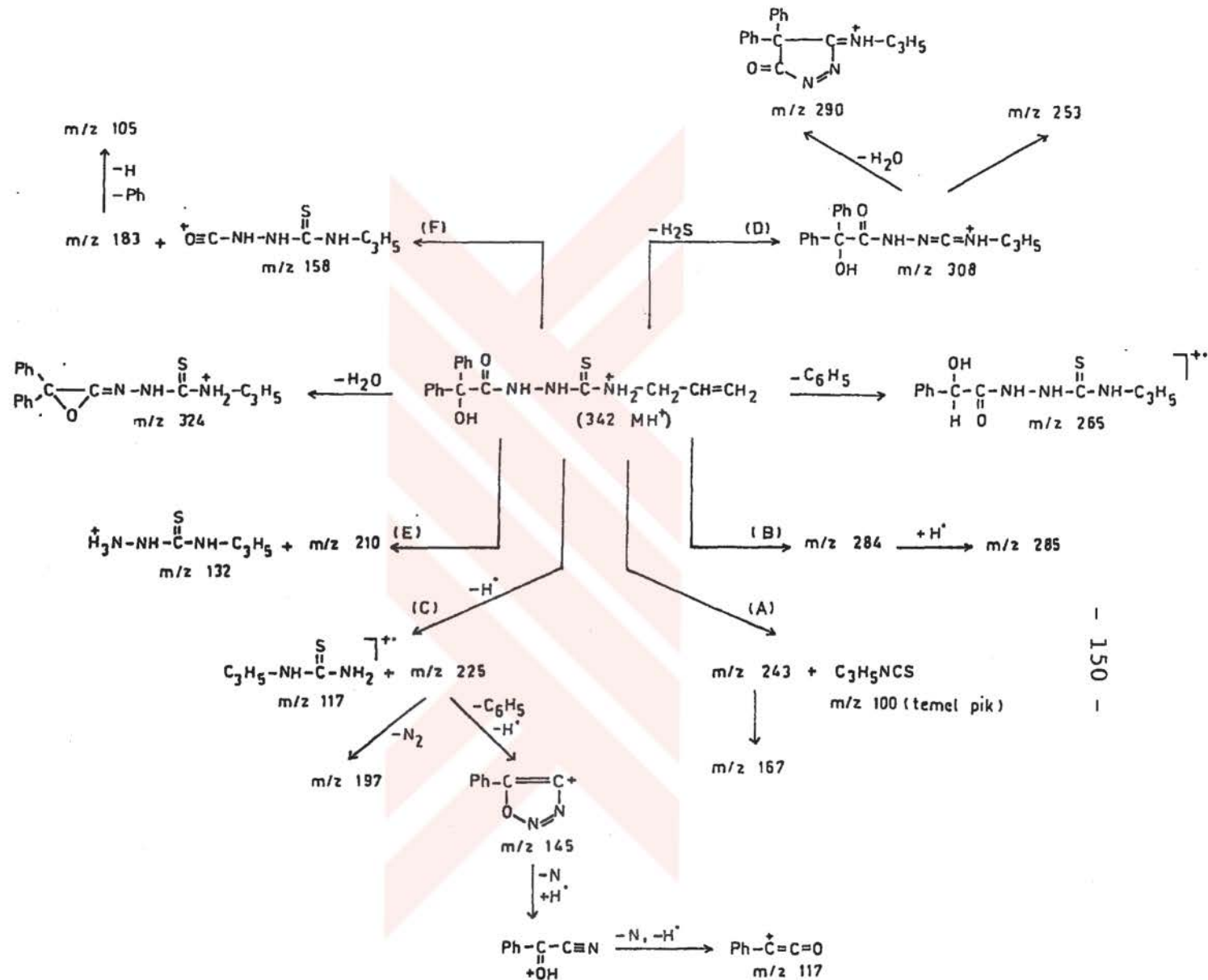
(F) bölünmesi: Bu bölünme, maddenin enol şekli üzerinden ve proton göçü ile aşağıdaki gibi yürümüş ve ilk evrede m/z 184 (% 10) parçasını oluşturmuştur:



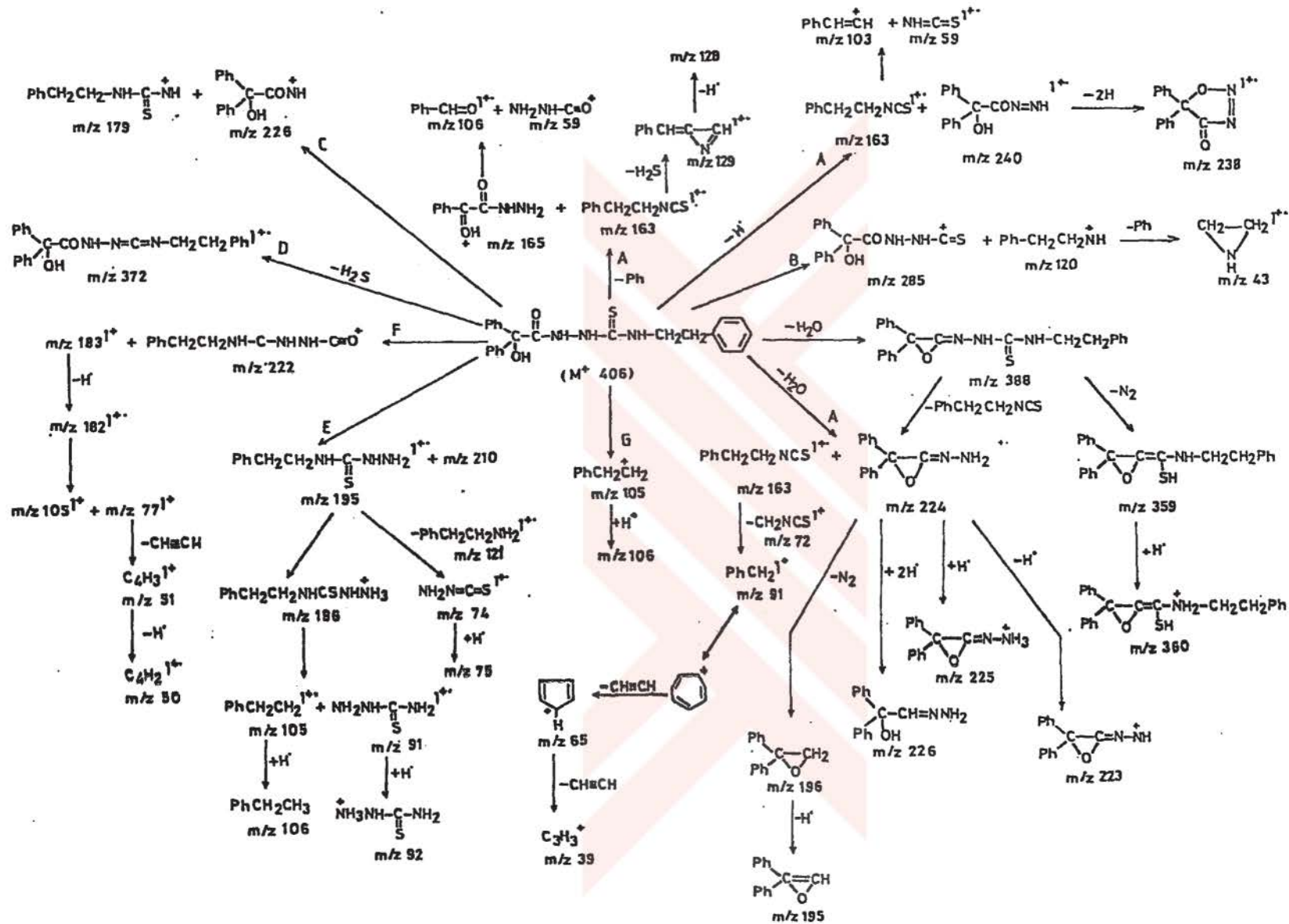
m/z 184'ün proton kaybından açığa çıkan m/z 183 iyonunun bağıl bolulğu % 50 olup bunun proton atması ile oluşmuş difenilketona ait m/z 182 iyonu da % 18 dolayında meydana gelmiştir. Bu sonuncunun fenil atması ile temel pik olan m/z 105 meydana gelmiş, bundan CO çıkışı da spektrumun ikinci büyük piki olan m/z 77'yi (% 98) vermiştir. m/z 77'den asetilen çıkışı ile oluşan C_4H_3 (m/z 51, % 40) ve C_4H_2 (m/z, 50, % 30) maddenin büyük parçalanma ürünleri arasında yer almaktadır.

(G) bölünmesi: $C_6H_4Br^+$ iyonu çıkmasını kapsayan bu bölünme gerçekleşmiş ve bu parça spektrumda m/z 155 ile m/z 157 şeklinde izlenmiştir (Bkz. Şekil 42 ve Şema 8).

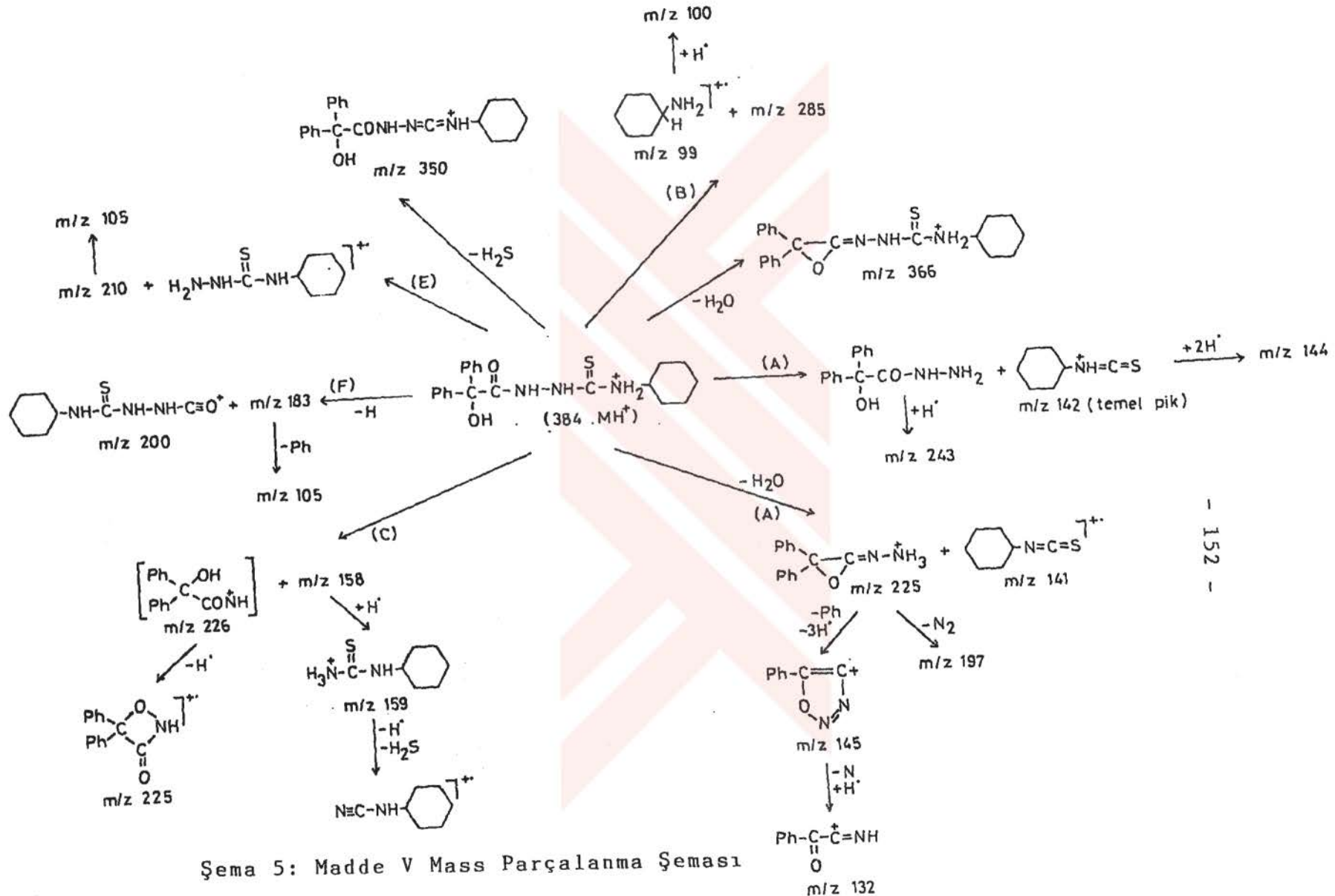
[illegible]

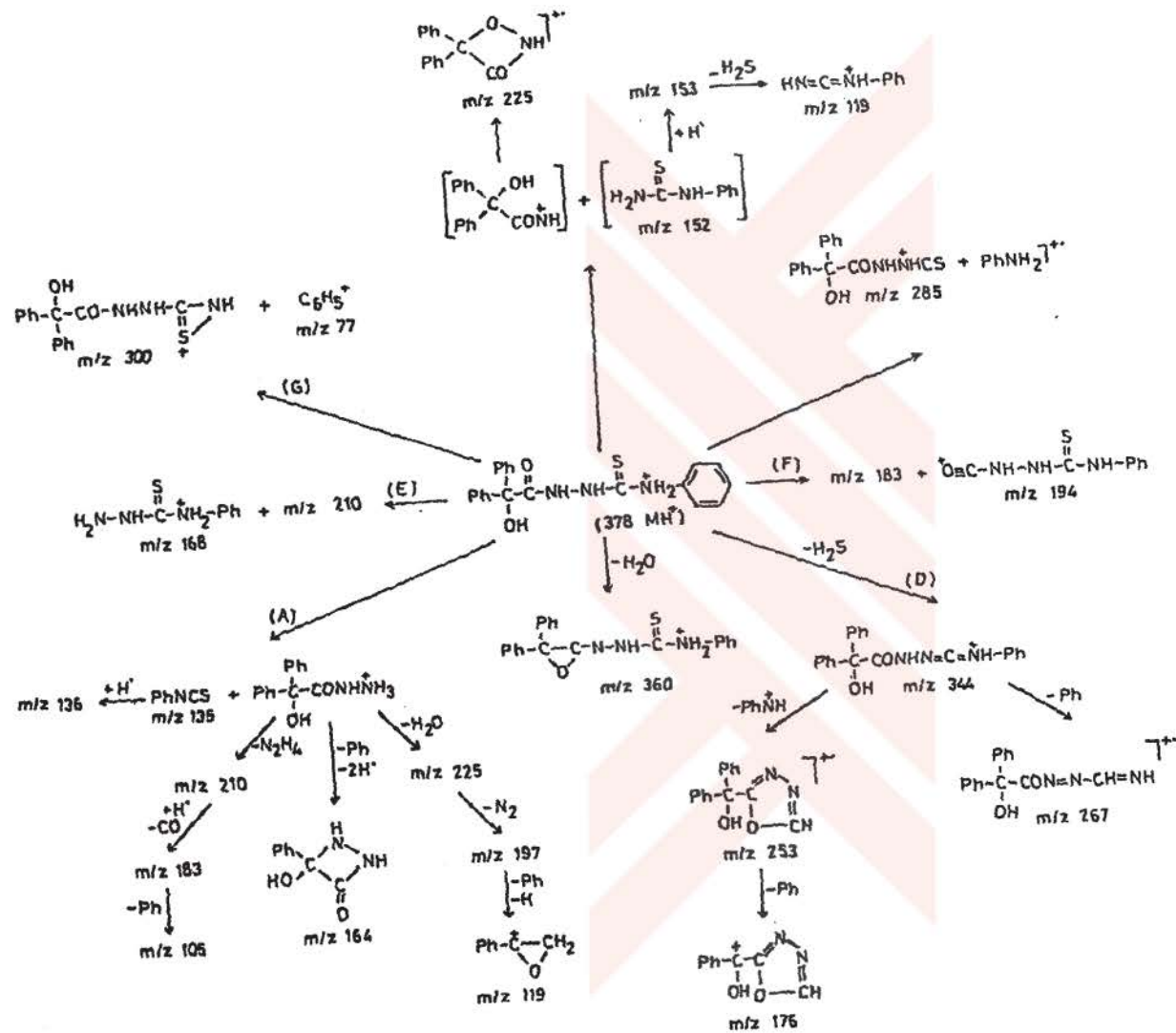


Şema 3: Madde III Mass Parçalanma Şeması

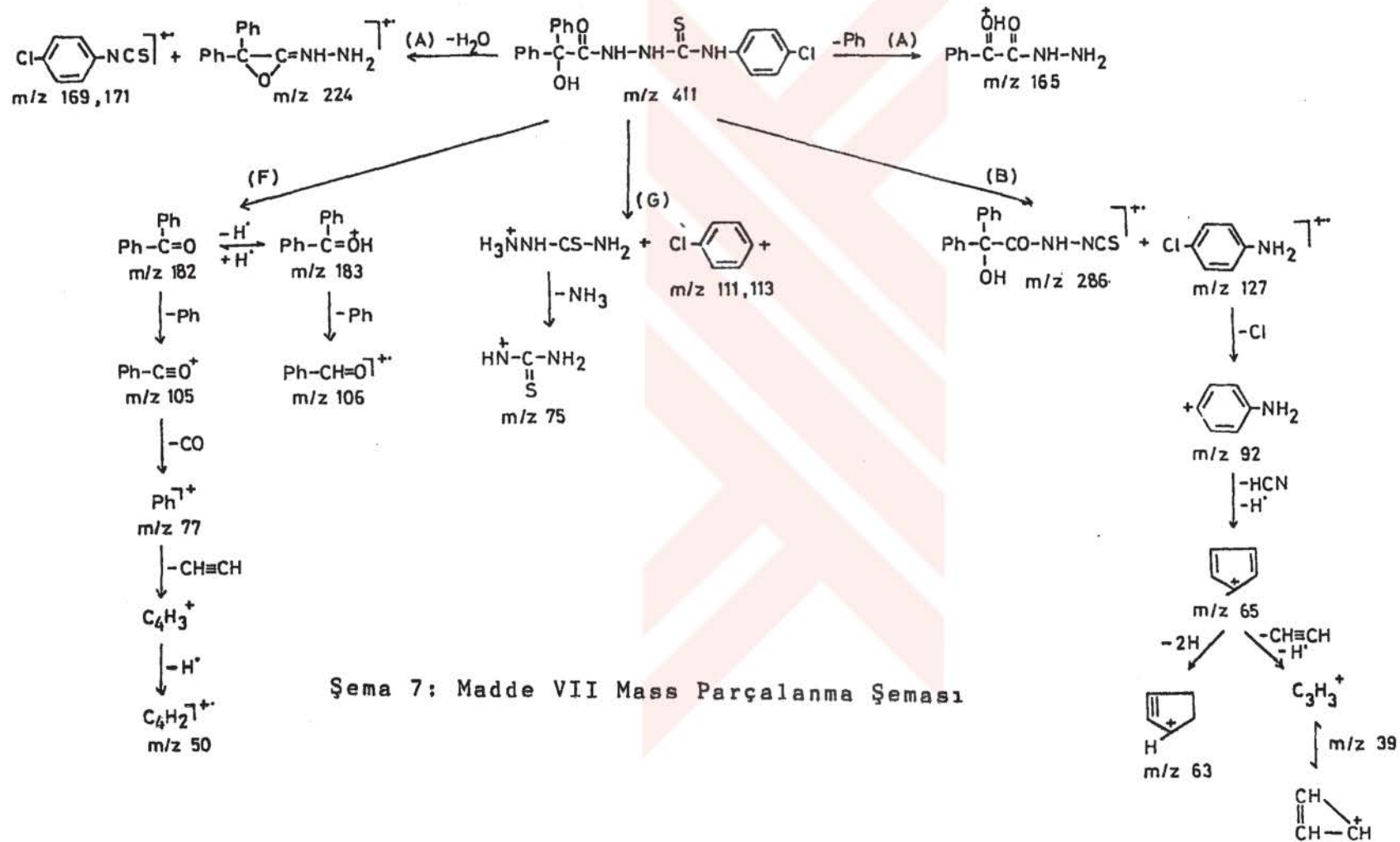


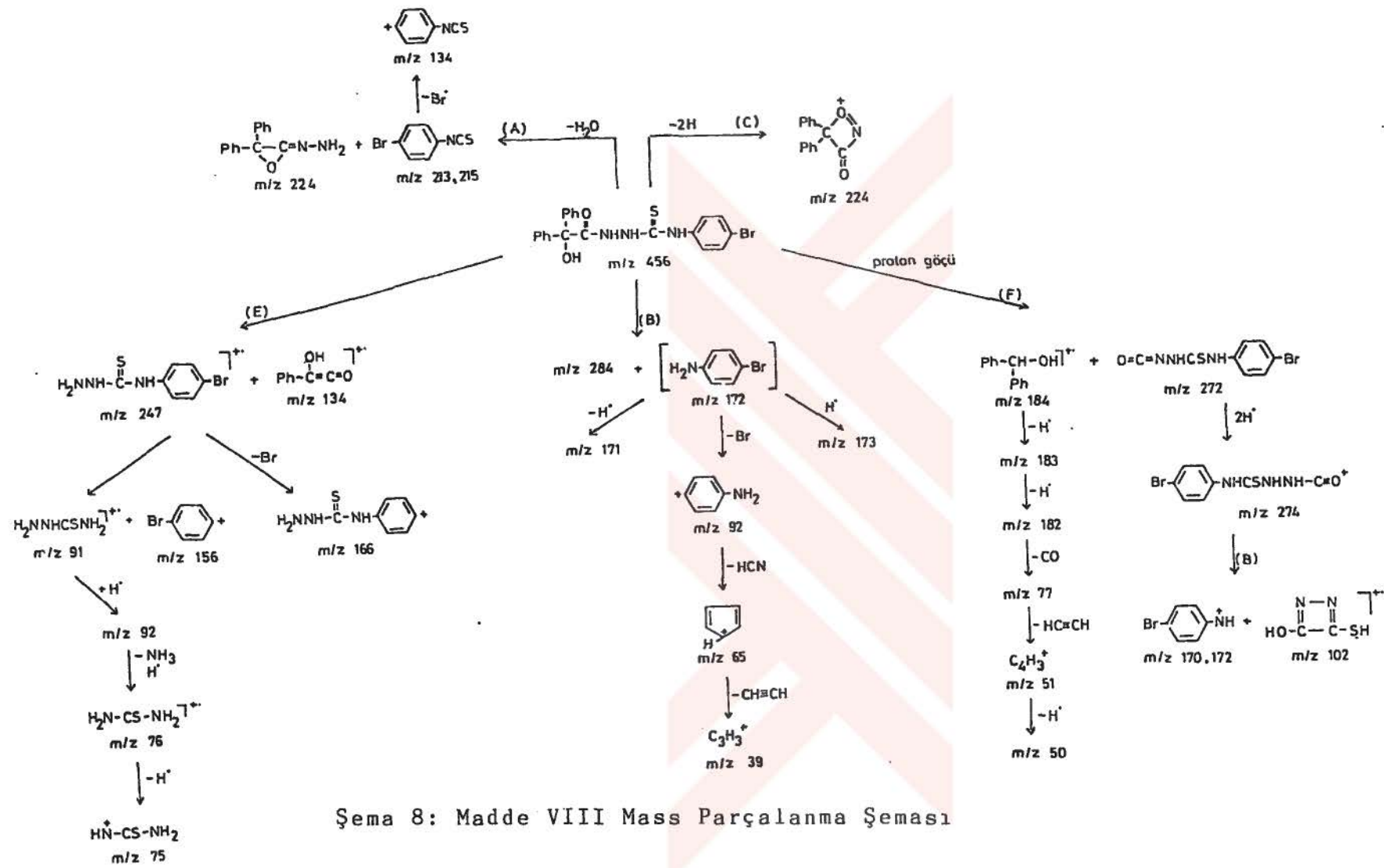
Şema 4: Madde IV Mass Parçalanma Şeması





Şema 6: Madde VI Mass Parçalanma Şeması



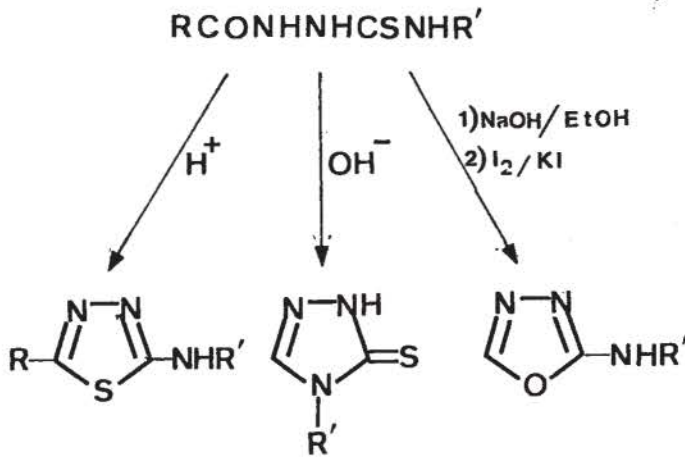


2. 3-(α,α -DİFENİL- α -HİDROKSİ)METİL-4-ALKİL/ARİL-1,2,4-TRIAZOLİN-5-TİONLAR (MADDE IX-XV)

Çalışmamızın ikinci bölümü, I-VIII maddelerimizden yararlanarak 1,2,4-triazolin-5-tionların sentezine ayrılmış ve bu bağlamda 7 yeni madde oluşturulmuştur.

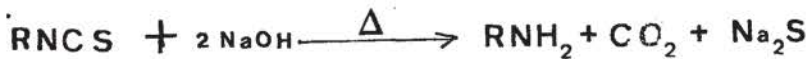
1,2,4-Triazolin-5-tionların, ilk elde edilişinden günümüze kadar olan literatür, çalışmamızın konuya ilişkin genel bilgiler bölümünde ayrıntılı bir biçimde verilmiş olduğundan, bu bölüme oluşum mekanizmalarına değinilerek başlanacaktır.

Asit hidrazitlerinin süstitüe isotiyosiyanatlarla muamelesinden oluşan 1-açıl/aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazitler, ortamın pH sına bağlı olarak ya tiyadiazol ya da triazolintion yapılarına siklize olmakta, asit pH reaksiyonu tiyadiazole (a) götürürken, alkali pH triazolin tionu (b) yönlendirmekte(115) alkali ve iyot beraberliğinde ise 1,3,4-oksadiazol (c) meydana gelmektedir(56).

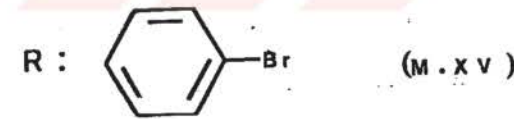
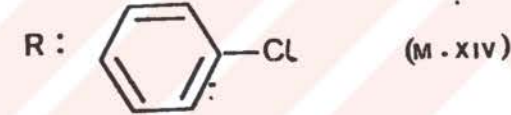
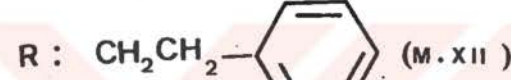
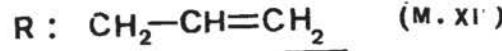
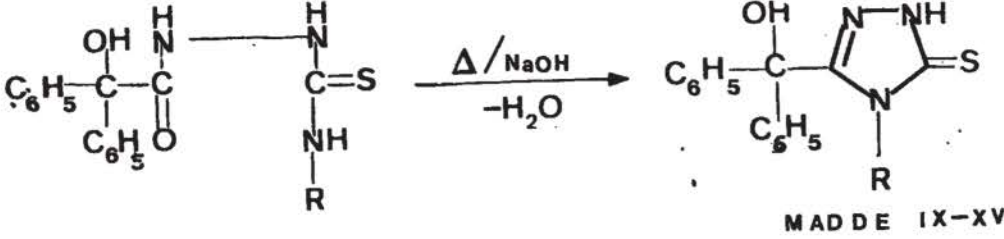


Açiltiyosemikarbazitlerin katalizöre bağlı olarak siklizasyon yapabileceği gerçeği Arndt(115) tarafından ortaya konmuş ve bu alanda yapılan çalışmalar günümüzde de aynı kurala bağlı olarak yürütülmüştür. Arndt kuralı da denen(79)

kurala uygun olarak bizim IX-XV maddelerimizin sentezi de en uygun şekilde alkali ortamda yürümüş, bazı araştırmacıların açılışüstütiye tiyosemikarbazitlerin kurukuruya ısıtılmasından triazolintion oluştuğu biçimindeki savlarını(3,47,67) irdelemek üzere yürüttüğümüz reaksiyon olumlu sonuç vermemiş, ayrıca su çekici bir ajan beraberliğinde triazolintion halkası kapatan araştırmacılar da bulunduğundan(49), Tiyosemikarbazit yapısındaki madde I anhidrit asetik beraberliğinde ısıtılmıştır. Hem tiyosemikarbazitlerin asetillenebilme özelliğini araştırmak, hem de Ac_2O 'nun su çekici etkisini gözlemek amacıyla yürütülen bu reaksiyonda, önceki bölümde Sayfa 107'de belirtildiği gibi, asetiltiyosemikarbazit ya da triazolintion yerine tiyadiazol ve beraberinde bunun asetil türevinin oluştuğu saptanmıştır. Öte yandan literatürde triazolintion sentezinin asit hidrazidi ile süstitüye isotiyosiyanatı alkali ortamda ısıtmak suretiyle gerçekleştiğini bildiren araştırmacılar da bulunduğundan(12), IX-XV maddelerimizin sentezinde bu yöntem de denenmiş, ancak alınan sonuç başarılı olmamıştır. Esasen böyle bir yöntemin yürümesi, alkali etkisi ile süstitüye isotiyosiyanat şeklinde parçalanacağı için pek söz konusu olmamalıdır.

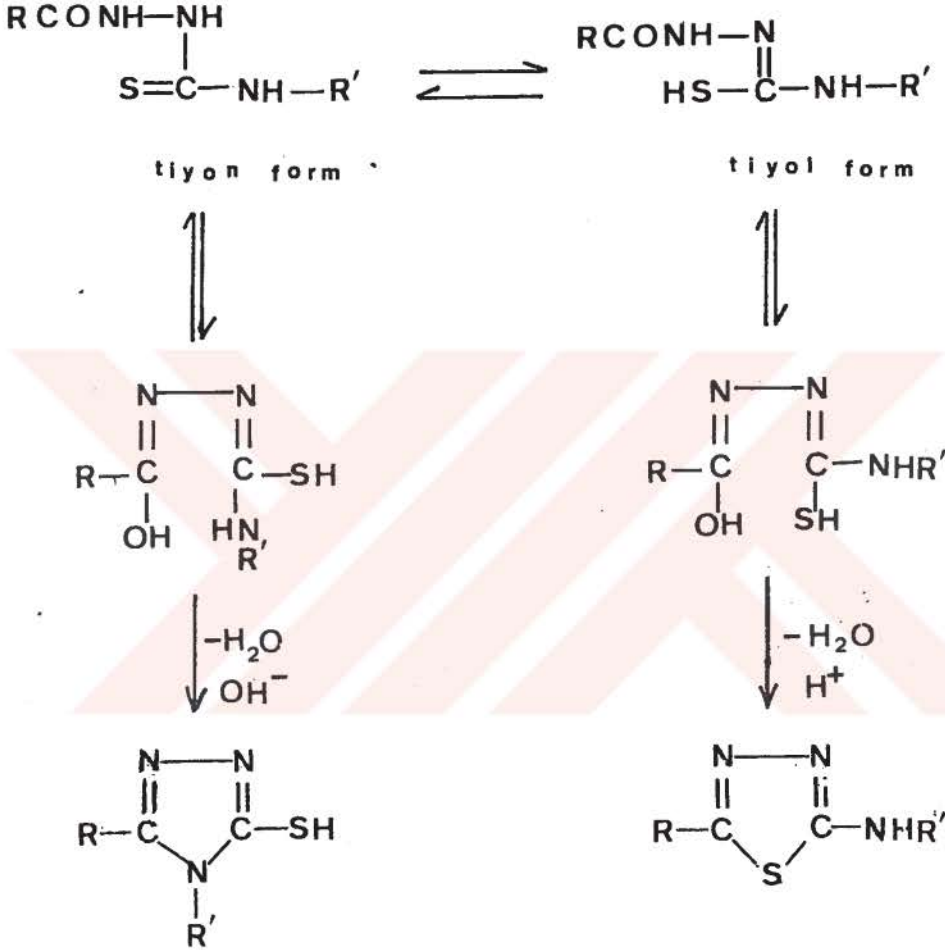


Bütün bu nedenlerden IX-XV maddeleri için alkali ortam kullanılmış ve 30 ml. 2N NaOH içinde yürütülen reaksiyon(12, 17,54,55), aşağıdaki genel formüle uyan yapıları vermiştir. Sentez evreleri kromatografik olarak İTK'da incelenmiş ve iki saatten az ısıtmada reaksiyonun tamamlanmadığı, 3 saati aşan ısıtmada ise verim üzerinde bir etki meydana gelmediği saptanmıştır. (NaOH yerine $FeCl_3/H_2O_2$ (63), Na_2CO_3 (70), CH_3ONa (11) hidrazin(74) ile de halka kapatılabildiği daha önce belirtilmiştir).



Açiltiyosemikarbazitlerin tiyadiazol ya da triazolintion halkasını verebilmeleri, enolik formlarının cis-, ya da trans şeklinde stabilize olmalarına dayanmaktadır. Literatürde tiyosemikarbazitlerin cis-ve trans şeklinde elde edilebildiğine ilişkin bir kayıt bulunmamasına karşılık, bunların cis- ve trans formlara sahip bulunabildikleri dolaylı olarak gösterilebilmektedir. Nitekim Freund(47) daha 1896'da bu gerçeği kavramış ve tiyosemikarbazitlerin cis yapısı üzerinden tiyadiazol, trans yapısı üzerinden de triazolintion(tiol) oluşturduğunu söylemiştir. Daha sonraki yıllarda Demetrescu ve Manu(9) da Freund'un bu bulgusunu doğrulayan bir çalışma yapmışlardır.

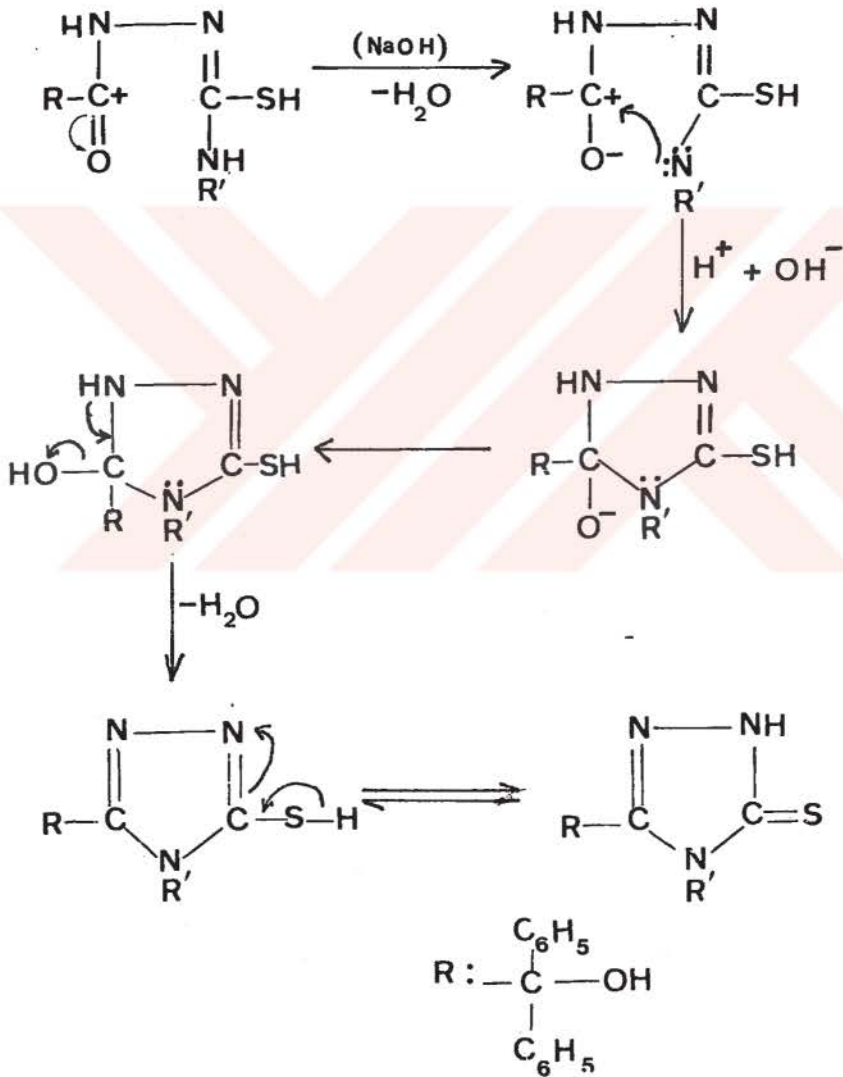
Asit hidrazidi ve isotiyosiyanatın nukleofil bir mekanizma ile katımından meydana gelen 1-açıl-4-sübstitüe tiyosemikarbazitin tion ve tiol totomer formları arasında bir denge durumu bulunmaktadır:



Görüldüğü gibi, tiol form C=N eksenine göre cis-, ya da trans olabilmekte, ve bu cis-, trans formları farklı heterosiklik yapıların oluşabilmesine olanak tanımaktadırlar. Asit katalizörler cis formunu dayanıklı kıldıklarından siklizasyon 5-amino-1,3,4-tiyadiazole doğru yönelmekte, trans şeklini sebatlı duruma getiren alkali katalizörler ise 3-merkpto-1,2,4-triazol halkasını oluşturmaktadır.

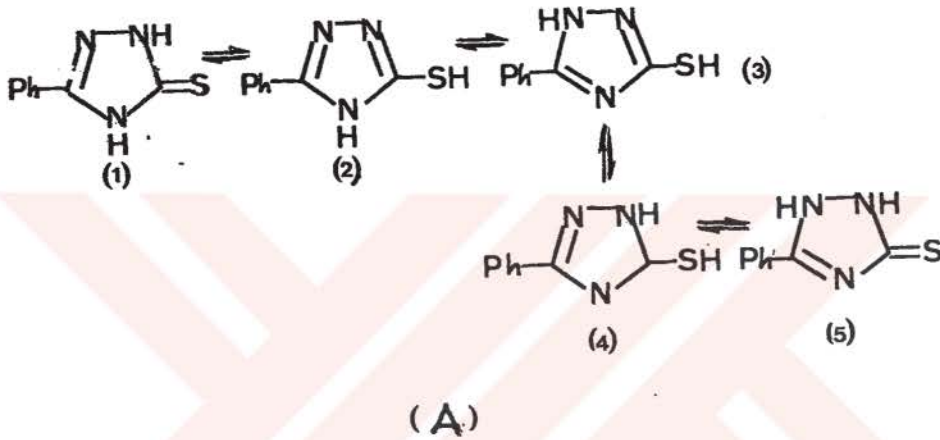
Alkali ortam tiyosemikarbazitin N⁴-azotunu karbonil ve tiyokarbonil gruplarından daha fazla nukleofil kıldığın-

dan(117), bu azot üzerindeki hidrojen proton halinde ayrılabilmekte, böylece azot üzerinde kalan elektron çifti, elektron yoğunluğu azalmış olan karbonil karbonuna (C^+) hücum edip C-N bağına vermektedir, böylece kapanmış, ancak ikinci çiftte bağına oluşturamamış halka, suyun protonunun oksijene bağlanması ve yeniden bir molekül su çıkışı ile aromatize olmaktadır:

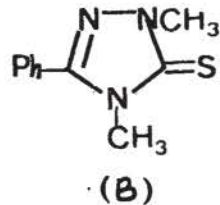


Yukarıdaki mekanizmaya göre oluşan IX-XV maddelerimizin tiol-tion formundan hangisine sahip bulunduğu ilk akla gelebilecek sorudur. Nitekim literatürde başlıbaşına bu konuya ayrılmış çalışmalar pek fazla olmamakla birlikte, yine de ba-

zı araştırmacıların 1,2,4-triazolin-5-tionlardaki totorezim üzerinde durdukları ve hangi formun daha baskın olacağına dair görüş bildirdikleri izlenmektedir(118,119,120). Katı haldeyken tion formunu yeğleyen bu maddelerin çözeltide iken çözücüye bağlı olarak farklı totomerik formlar gösterebileceği düşünülmüş, örneğin 3-fenil-1,2,4-triazolin-5-tion(A) maddesi gibi, her üç azotu da nonsüstitüe olan yapılar için aşağıdaki formüller verilmiştir(58,69).

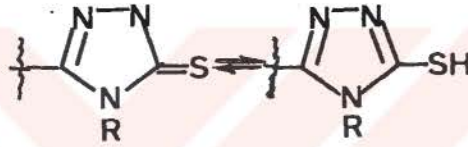


Kubota ve Uda(76) 1-5 formlarından hangisinin temel yapı olduğunu bulmak için (A) maddesinin 5 totomerik formuna karşı gelen dimetil türevlerini ayrı ayrı hazırlamışlar, bunların etanol içinde alınan UV spektrumları ile (A) maddesinin UV spektrumunu karşılaştırarak aşağıdaki sonuca varmışlardır: (A) maddesinin 226 ve 251 nm deki maksimum ve 281 nm deki omuzuna en yakın verilere sahip bulunan metillenmiş türev, 1,4-dimetil-3-fenil-1,2,4-triazolin-5-tion (B) olup bu veriler 219 ve 254 nm de maksimum 281 nm de omuz şeklinde çıkmıştır. O halde buna karşı gelen metilsiz türev A-1, yani tion formu olmalıdır:



(A) ve (B) nin THF içinde alınan UV değerleri de etanoldeki değerlere uyduğundan adı geçen araştırmacılar, (A) nın polar çözücü (etanol) gibi nonpolar çözücü (THF) içinde de tion (A-1) formunu koruduğunu bildirmişlerdir.

IX-XV maddelerimiz, molekül içinde yer değiştirebilecek tek hidrojen taşıdığından, yukarıda verilen literatür örneğinden biraz farklılık gösterecek veya aşağıdaki totomer formlardan birine sahip bulunacak ya da iki formun denge durumu söz konusu olacaktır. Ancak 4-konumu süstitüe olduğundan 2H formu gündeme gelmeyecektir.

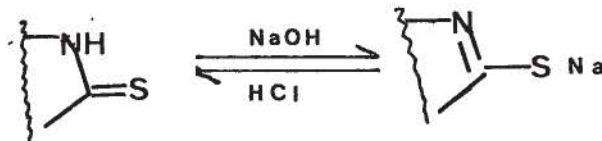


Maddelerimizin katı halde iken benzer yapılardaki gibi, tion formunda olduğu IR spektrumunda C=S bandının varlığı ve literatürde -SH grubu için belirtilen 2600 cm^{-1} de band bulunmayışı ile kanıtlanmış, çözeltilerdeki durumu saptamak için de maddelerin polar bir çözücü olan etanol içindeki UV verileri 0.1N NaOH ve 0.1N HCl içinde alınan spektrumlardan elde edilen UV verileriyle karşılaştırılmıştır. Tiol formunu stabilize eden 0.1N NaOH içinde alınan spektrumdaki veriler ile etanoldeki UV verileri farklı olmuş, ancak 0.1N HCl de alınan spektrumun verileri etanoldekilerden belirgin bir farklılık göstermemiştir. Aşağıdaki tabloda madde X, XII, XIV ve XV'in etanol, NaOH ve HCl içindeki UV absorpsiyonlarına ait nm değerleri birarada izlenmektedir.

TABLO 5

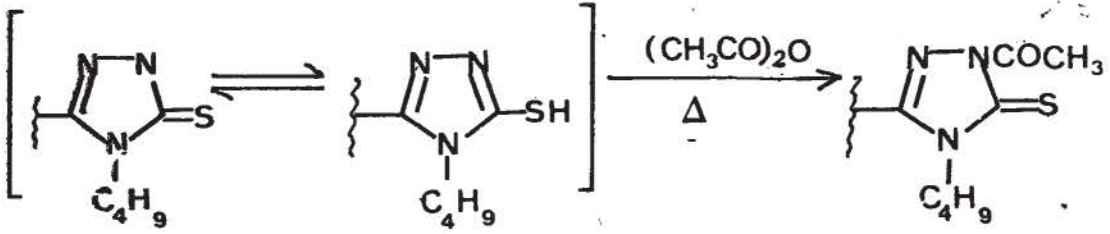
Madde	$\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$ (nm)	$\lambda_{\text{maks}}^{0.1\text{N NaOH}}$ (nm)	$\lambda_{\text{maks}}^{0.1\text{N HCl}}$ (nm)
X	197.5 252	207.5 235(omuz)	195 250
XII	197.5 255	205 235	197.5 250
XIV	197.5 257.5	207.5 230	197.5 252.5
XV	197.5 255	207.5 235	197.5 252.5

Bu tablodan da görülebileceği gibi, etanol ve HCl içindeki değerler hemen hemen aynı, NaOH'daki değerler ise farklıdır. Bu bulgulara dayanılarak NaOH'nın tiol, HCl'in tion formlarını stabilize ettiği ve maddelerimizin polar bir solvan olan etanol içinde de tion şeklini koruduğu sonucuna varılmıştır.

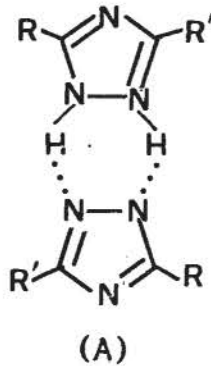


Nonpolar kloroform içinde alınan spektrumun değerleri de etanoldeki değerlere uymuş ve inert çözücü içinde bile tiol formu stabilize olmamıştır.

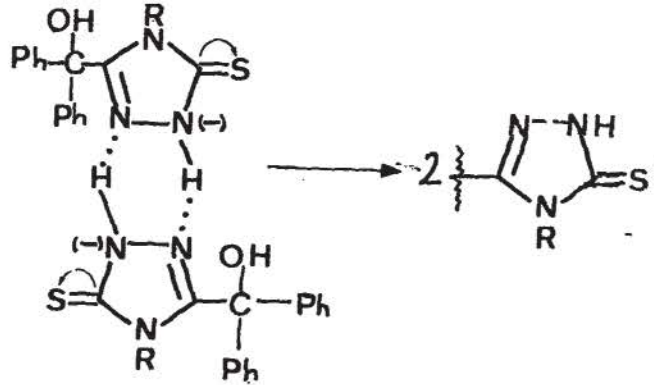
Öte yandan, prototip olarak alınan madde X, anhidrit asetik ile asetillendirilmiş, elde edilen ürünün IR spektrumunda 1215 cm^{-1} deki C=S gerilme bandının varlığı (madde X'da bu band 1195 cm^{-1} de çıkmaktadır) asetillemenin azot üzerinden yürüdüğünü, dolayısıyla maddenin katı haldeki gibi anhidrit asetik içinde de tion formunda olduğunu göstermiştir.



Tion formunun baskın olduğuna ilişkin diğer bir dayanağı, Kubota ve Udanın(121) "1,2,4-triazollerin H-köprüsü yaparak dimerler verdiği ve bu köprünün açılarak monomerlere ayrılması sırasında serbestlenen protonun moleküldeki elektron yoğunluğu en yüksek olan azot tarafından çekildiği" şeklindeki bulguları oluşturmuştur. Bu araştırmacıların 1,2,4-triazoller için verdikleri dimer yapısı (A), IX-XV maddelerimiz için de geçerli kabul edilmiş ve bunlarda da C=S bağı oluştur

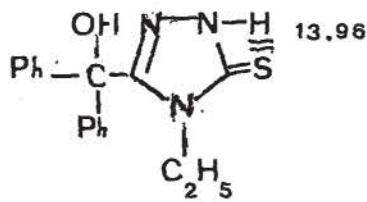


elektronlar kükürt üzerine açılacağı için, monomer duruma geçerken serbestlenen hidrojenlerin elektron yoğunluğu en yüksek olan (δ^-) işaretli azot tarafından çekildiği düşünülmüştür.



IX-XV maddelerinde baskın yapının tion olduğu NMR verileri yardımı ile de kanıtlanabilmektedir. Örneğin madde IX'un dmso-d_6 içinde alınan NMR spektrumunda 13.96 ppm de bir singlet alınmaktadır. Tiol formunda ise $=\text{C-SH}$ protonu, bilindiği üzere, alifatik yapıda $\delta:1.2-1.6$ ppm; tiyofenol gibi aromatik yapıda $\delta:2.8-3.6$ ppm arasında sinyal vermektedir.

Öte yandan, bağlı olduğu karbonun durumuna göre 1-7 ppm arasında sinyal verebilen OH grubu, bizim maddemizde iki fenil ve bir heterosiklik yapı taşıyan karbon üzerinde bulun-

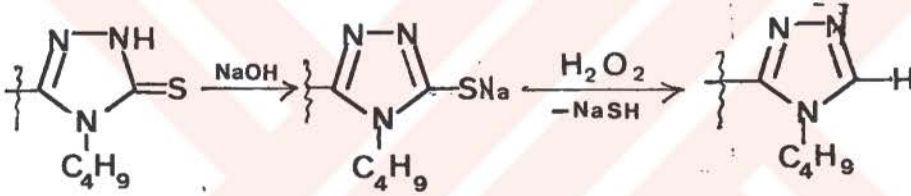


duğundan bunun proton sinyali aromatik alanda çıkmaktadır. O halde spektrumun 13.96 ppm deki sinyali $-\text{NH}$ protonuna ait bulunmakta, bu da maddenin tion formunu doğrulamaktadır.

Net erime derecelerine sahip, beyaz billuri maddeler olan IX-XV maddeleri kimyasal özellikleri açısından ele alındığında asetilleme ve desülfürizasyon gibi reaksiyonlara açık olduğu görülmüştür. Asetillemenin yürüdüğü madde X'un IR spektrumunda var olmayan bir $\text{C}=\text{O}$ bandının asetillenmiş türevin spektrumunda 1740 cm^{-1} de gözlenmesi ile saptanmış, ayrı-

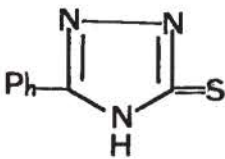
ca madde X'da 3200 cm^{-1} de yer alan ve hem NH hem de OH'a ait bulunan çok geniş bandın asetillemeden sonra kalkması ve bunun yerine 3450 cm^{-1} de sadece OH'ı karakterize eden kuvvetli ve keskin bir bandın gözlenmesi de asetillemenin N-H üzerinden yürüdüğünü göstermiştir (Bkz. Şekil 51).

Albrecht ve Braeuniger(59) tarafından yapılan bir çalışmada 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazolin-5-tionlara uygulanan desülfürizasyonun 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazol oluşturduğunu belirtmesi ilginç bulunduğundan, reaksiyon madde X üzerinde denenmiş ve aşağıdaki denkleme göre oluşan yapının gerçekten de kükürt içermediği kalitatif olarak saptanmış, IR spektrumunda da C=S bandının yer almadığı görülmüştür.

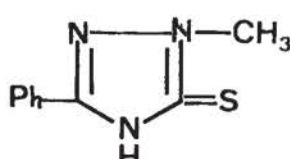


Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

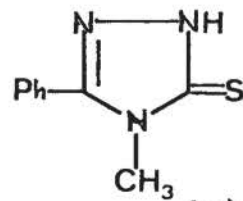
UV Bulguları: Literatürde triazolin tionların UV spektrumları ile ilgili çalışmalar çok olmamakla birlikte Kubota ve Uda(118,121), IX-XV maddelerimize benzer yapı gösteren, ancak 4-konumunda süstitüent taşımayan (A) maddesi için $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$ 226,256,281(omuz) nm; tiol totomerine geöme olasılığı bulunmadığından, karşılaştırma maddesi olarak seçtikleri (B) maddesinin de 219,25,280(omuz) nm değerlerine sahip bulunduğunu bildirmişler,



(A)



(B)



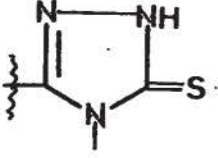
(C)

3-fenil-4-metil-1,2,4-triazolin-5-tion (C) karakteristikleri

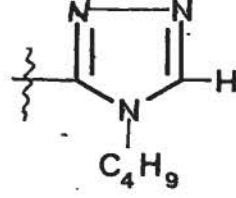
olarak da $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$ 217,254,280(nm) değerlerini vermişlerdir. Bu araştırmacıların tion formu için karakteristik olarak kabul ettikleri 250 nm dolayındaki maksimum, IX-XV maddelerimizde genellikle omuz şeklinde çıkmış, ancak 280 nm dolayında herhangi bir absorpsiyon gözlenmemiş ve maddelerimizin bu durumu, Durant'ın(74) 1-benzil-3-fenil-1,2,4-triazolin-5-tion maddesi ($\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$ 260.5) ile Ram'ın(7) 1,2-bis(4-süstitüe-1,2,4-triazolin-5-tion-3-il)glikol ($\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$ 260 nm) maddelerindeki kısma uymuştur.

Etanol, 0.1N NaOH ve 0.1N HCl içinde alınan, UV spektrumları genel olarak türedikleri I-VIII maddelerinin spektrumlarına benzerlik göstermiş ve benzilik asit artığını karakterize eden maksimum absorpsiyon, etanol ve HCl içinde tıpkı I-VIII maddeleri gibi 197.5 nm de bir band vermiştir. NaOH da alınan spektrumda ise bu gruba ait absorpsiyon 205-207.5 nm lere kaymış ve bu değerlerin de hareket maddelerinin nm değerlerine uyduğu gözlenmiştir. Tiyosemikarbazitlerdeki -NHNHCSNH- grubuna ait olan ve I,II,III maddelerinin etanollü çözeltilerinde sırasıyla 247.5, 247.5 ve 245 nm lerde çıkan absorpsiyonlar, bu tiyosemikarbazitlerden türeyen IX,X,XI maddelerinin aynı çözücü içindeki spektrumlarında batokromik bir kaymaya uğramış ve triazolintion halkasının absorpsiyonlarını belirleyen nm değerleri 265(IX), 252.5(X) ve 260(XI) olarak bulunmuştur. N⁴-konumunda fenetil, fenil, p-klorofenil ve p-bromofenil artıklarını taşıyan, IV, VI, VII ve VIII kodlu tiyosemikarbazitlerde bu feniller nedeniyle 2705-75 nm lerde çıkan -NHNHCSNH-Ar absorpsiyonu, bunların siklizasyonundan kazanılan XII, XIII, XIV ve XV maddelerinde hipsokromik kayma göstermiş ve bu 255-257.5 nm lerde gözlenmiştir.

IX-XV maddelerinde 252,5-275 nm ler arasında çıkan ve ilk değerlendirmelerde triazolintion halkasının tümünü karakterize ettiği düşünülen bu absorpsiyonların gerçekte (A) halkasının hangi kısmından kaynaklandığını saptamak için prototip olarak seçilen X maddesinde uygulanan desülfürizasyon yardımcı olmuştur.



(A)



(B)

Bu maddenin desülfürizasyonu ile kazanılan 3(α,α -difenil- α -hidroksi)-metil-4-butyl-1,2,4-triazol'ün (B) etanolde alınan UV spektrumunda madde X'da 252.5 nm de çıkan absorpsiyonun tamamen kalktığı gözlenmiş ve desülfürizasyon, halka yapısından sadece kükürdü götürdüğüne göre, bu dalga boyundaki absorpsiyonun C=S grubundan ileri geldiği görüşüne varılmıştır (Bkz. Şekil 49).

Madde IX-XV'in HCl içindeki UV spektrumlarına gelince, durum türedikleri tiyosemikarbazitlerdeki gibi olmuş, 197.5 nm lerdeki maksimum ayne korunurken, halkanın tümüne ait maksimum absorpsiyonun da etanoldekine yakın olduğu gözlenmiştir. Etanol ve HCl içindeki UV spektrumu daha önce açıklandığı gibi, tion formunu karakterize eden bulgular verirken, NaOH içindeki spektrum tiol totomerine ilişkin değerler vermiş ve benzik asit artığına ait absorpsiyonlar hareket maddelerinde gözlenen değerleri korurken, halka absorpsiyonu -NHC=S'den -N=C-SNa'ya geçiş nedeniyle hipsokromik bir kayma göstermiş ve absorpsiyonda 7.5-47.5 nm arasındaki değişmelere yol açan bu kayma tiol formunda mezomeri olanağının daha kuvvetli olmasından ileri gelmiştir.

TABLO 6

Madde IX-XV'e Ait Absorpsiyon Maksimumları ve ϵ Değerleri

	λ EtOH maks	λ 0.1N HCl maks	λ 0.1N NaOH maks
IX	197.5 nm (ϵ :9777) 265 nm (ϵ :1432)-omuz	197.5 nm (ϵ :9248) 247.5 nm (ϵ :1932)-omuz	205 nm (ϵ :12081) 257.5 nm (ϵ :1432) 290 nm (ϵ :1619)
X	197.5 nm (ϵ :10183) 252.5 nm (ϵ :2151)	195 nm (ϵ :9007) 250 nm (ϵ :2151)	207.5 nm (ϵ :10956) 235 nm (ϵ :1747)-omuz
XI	197.5 nm (ϵ :9702) 260 nm (ϵ :2103)	197.5 nm (ϵ :8630) 250 nm (ϵ :2009)	205 nm (ϵ :10236) 235 nm (ϵ :1632)-omuz
XII	197.5 nm (ϵ :11189) 255 nm (ϵ :1956)	197.5 nm (ϵ :10308) 250 nm (ϵ :1730)	205 nm (ϵ :11847) 235 nm (ϵ :1617)
XIII	197.5 nm (ϵ :10168) 257.5 nm (ϵ :1543)	197.5 nm (ϵ :6755) 252.5 nm (ϵ :1745)	207.5 nm (ϵ :10537) 230 nm (ϵ :1946)
XIV	197.5 nm (ϵ :11826) 255 nm (ϵ :1325)	197.5 nm (ϵ :11330) 252.5 nm (ϵ :1559)	207.5 nm (ϵ :12596) 235 nm (ϵ :1676)
XV	197.5 nm (ϵ :12530) 255.5 nm (ϵ :1406)-omuz	197.5 nm (ϵ :11330) 252.5 nm (ϵ :1406)	207.5 nm (ϵ :13505)

IR Bulguları: IX-XV maddelerinin katı fazda (KBr) alınan IR spektrumları, 1,2,4-triazolinlerimizin kesin yapılarını aydınlatmada UV'den de çok yardımcı olmuş ve en önemli bulguyu, I-VIII maddelerinde $1640-1680\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenen C=O bandının artık bulunmayışı olmuştur. C-S, dolayısıyla -SH titreşimini karakterize eden ve 2600 cm^{-1} dolayında çıkması gereken(18,59) bandın spektrumlarımızın hiç birinde bulunmayışı, buna karşılık -N-C=S'e ait olan ve klasik kitaplara göre spektrumun yaklaşık $1250-1020\text{ cm}^{-1}$ ya da $1200-1020\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde, N,N'-disübstitüetiyooüre türevlerinin IR verilerini değerlendiren Mohsen ve arkadaşlarına göre ise $1180-1135\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde band veren titreşimlerin(100), maddelerimizde $1195-1160\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde kuvvetli bir band halinde gözlenmesi de en yararlı IR verileri arasında değerlendirilmiştir.

Mohsen ve arkadaşları, N,N'-disübstitüe tiyoüreler üzerinde yaptıkları IR araştırmasında bu yapılara ait 4 ayrı bölgede band alındığını bildirmektedirler. Bunlardan ilki olan $1550-1512$ bölgesi maddelerimizin IR spektrumunda da kuvvetli bir band olarak gözlenmekte ve HN-CS-N- grubunun NH'ını karakterize eden bu grup, C=C ve C=N grupları ile aynı bölgede yer almaktadır. İkinci bandın yeri bu araştırmacılar tarafından 1350 cm^{-1} olarak verilmiş olup HN-CS-N- grubunun C=S'ini karakterize etmekte ve klasik kitaplarda(122) $1430-1130\text{ cm}^{-1}$ şeklinde verilmekte, bizim maddelerimizde ise bu band $1190-1160\text{ cm}^{-1}$ de çıkmaktadır. Adı geçen araştırmacı grubu tarafından -NH-CS- grubuna atfedilen ve $1180-1135\text{ cm}^{-1}$ de (ya da A.D.Cross tarafından 1120 cm^{-1} dolayında) çıktığı bildirilen band maddelerimizde 1000 cm^{-1} dolayında çok kuvvetli olmayan bir pik halinde gözlenmektedir. Yukarıda sözü edilen travayda dördüncü olarak verilen ve $972-930\text{ cm}^{-1}$ arasında gösterilen bölgede maddelerimizden de band alınmakta ve bunlar, tarafımızdan yapının -N-C-N parçasına ait olarak değerlendirilmektedir. Mohsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, bir yandan dört bölgeyi ayrı ayrı değerlendirirken, bir yandan da

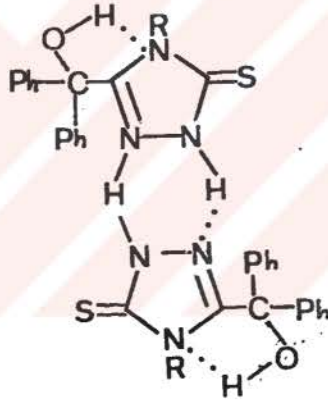
kesinlikten kaçma eğilimi gösteren bir paragraf ile sonuçlandırılmış ve dört bandın genel bir değerlendirme ile, $-N-C=S$ grubunun bütününe verilebileceği bildirilmiştir.

IX-XV maddelerimizdeki $HN-CS-N-$ grubunun IR'deki durumuna daha yakından eğilebilmemizde desülfürizasyon işlemi çok yararlı olmuş, prototip X maddesinin $NaOH+H_2O_2$ ile etkileştirilmesinden önceki IR spektrumunda 1195 cm^{-1} de çıkmış olan keskin ve kuvvetli band, 1000 cm^{-1} deki daha küçük band ve 930 ile 900 cm^{-1} deki kuvvetli bandlar, desülfürizasyondan sonra kalkmış, bu suretle de yukarıda belirtilen yerlerde $HN-CS-N-$ parçasının gruplarına ait bandların yer aldığı sonucuna varılmıştır.

IX-XV maddelerinin 3-konumundaki benzilik asit artığında OH bulunduğundan, IR spektrumlarında $NH-C=S$ grubunun NH gerilme titreşimi madde IX, X, XI ve XII'de bu OH'ınki ile birlikte $3315-3220\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde geniş bir band şeklinde çıkmış, sadece madde XIII de NH gerilme titreşimi 3100 , OH gerilme titreşimi ise 3310 cm^{-1} de izlenmiştir. IX-XI maddelerimizde formülü daha önce verilmiş olan dimerik yapıların gereği NH grubu protonunun intermoleküler H-bağı yapmış olması, bu arada OH grubu protonunun da intramoleküler H-bağı oluşturması, KBr içinde alınan spektrumda da bu gruplara ait bandların serbest NH ve OH'a göre daha düşük frekans alanında gözlenmesine yol açmış, kloroformda alınan spektrum da bu bulguyu doğrulamıştır. Prototip madde X'un $CHCl_3$ içinde alınan spektrumunda OH ve NH gerilme titreşimi bölgesinde bu kez iki band çıkmıştır. Bunlardan 3275 cm^{-1} de çıkan intramoleküler bağ durumu bozulmamış olan OH grubuna, 3575 cm^{-1} de gözlenen keskin band ise $CHCl_3$ içinde dimerik H-bağının açılması nedeniyle yüksek frekansa kaymış olan serbest NH'a atfedilmiştir, çünkü bağlı olmayan tersiyer alkollerin klasik kitaplara girmiş frekans değeri 3620 cm^{-1} dir(123).

$CHCl_3$ içinde alınan 3575 cm^{-1} değerinin serbest duruma

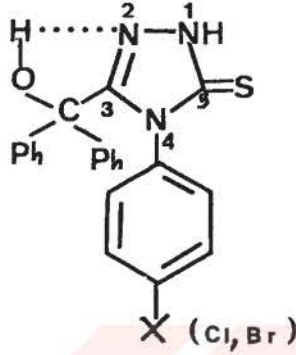
geçmiş OH'ı karakterize ettiği kabul edilirse, bu OH'ın oluşturduğu intermoleküler bir H-bağının varlığını da kabul etmek gerekir. Oysa triazollerin azotlar arası dimer oluşturduğu bilindiği için, OH'ın böyle bir bağ yaptığını düşünmek doğru olmaz. Kaldı ki triazol NH'larının dimerik yapıya ait H-bağı oluşturmadığını bir an için varsaydığımızda KBr içinde alınan spektrumlarda 3440-3420(cis-) ya da 3460-3440 cm^{-1} (trans-) frekans alanında bandlara rastlamamız gerekirdi. Oysa madde IX-XII de 3315-3220 cm^{-1} bölgesinde band alınmakta ve bu değerler de H-bağı yapmış amid NH'ına uymaktadır. Bu bulgulara dayanılarak da madde IX-XIII'ün aşağıdaki yapıda olabileceği görüşü benimsenmektedir:



4-konumunda p-klorofenil ve p-bromofenil grupları bulunan XIV-XV maddelerinin IR(KBr) spektrumları diğer maddelerin spektrumlarından farklı olmuş ve bunlarda dimerik yapıyı belirleyecek bağlı NH bandı çıkmamış, serbest NH'ı işaret eden bandlar ise 3460(XIV) ve 3470(XV) cm^{-1} de gözlenmiştir. Buna karşılık madde XIV için 3550, XV için 3560 cm^{-1} de alınan bandlar OH'ın bağlı olduğunu düşündürmüştür. Nitekim bu iki maddenin CHCl_3 içinde alınan spektrumlarında da OH bandının yeri belirgin bir kayma göstermemiş ve her iki maddede de 3575 cm^{-1} olarak bulunan değer, OH'ın intramoleküler H bağı yapma olasılığını ortaya koymuştur.

NH bandlarına gelince, bunlar CHCl_3 içinde alınan

spektrumlarda 3475 cm^{-1} de gözlenmiş ve bu frekans değeri KBr içindeki cm^{-1} değerlerine göre belirgin bir farklılık göstermediğinden, dimerik NH bağının olmadığı şeklindeki görüşümüz kuvvetlenmiştir. Bu bulguların ışığı altında madde XIV ve XV aşağıdaki formülle gösterilmiştir:



Bu iki maddenin $\text{N}^1\text{-H}$ protonları ile dimerler oluşturmamış olması, fenil halkasının para-konumundaki halojenin indaktif etkisi sonucunda, N^1 -azotu üzerindeki elektron yoğunluğunun artmasına ve dolayısı ile üzerinde taşıdığı protonun diğer bir molekülün azotuna ait ortaklanmamış elektron çifti ile H-köprüsü vermesinin engellenmesine bağlanmıştır.

Bilindiği gibi amidlerin NH eğilme deformasyon bandları $1600\text{-}1450 \text{ cm}^{-1}$ ve $\text{C}=\text{N}$ gerilme bandları da $1700\text{-}1615 \text{ cm}^{-1}$ (124) bölgesinde çıktığından, madde IX-XV'e ait NH eğilme bandı ayrı olarak değerlendirilmemiş, $1440\text{-}1595 \text{ cm}^{-1}$ alanı içindeki bandlar $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ gerilme ile NH eğilmeye ortak olarak verilmiştir.

IX,X,XI,XII maddelerinin N^4 -konumunda bulunan alifatik artıkların CH_2 eğilme titreşimleri $1440\text{-}1470 \text{ cm}^{-1}$, alifatik C-H gerilme titreşimleri $2870\text{-}3010$, aromatik C-H gerilme titreşimleri ise bütün maddelerde 3060 cm^{-1} dolayında gözlenmektedir. Literatürde C-N gerilimi için tiyoüre tipi yapılarda $1273(125)$ gibi değerlere rastlanmakta, maddelerimizde de C-N bandı (amid III bandı) $1235\text{-}1270 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde çıkmaktadır. OH eğilme deformasyon titreşimlerine gelince, bunlar

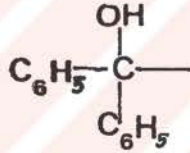
TABLO 7

Madde IX-XV e Ait Ortak IR Karakteristikleri

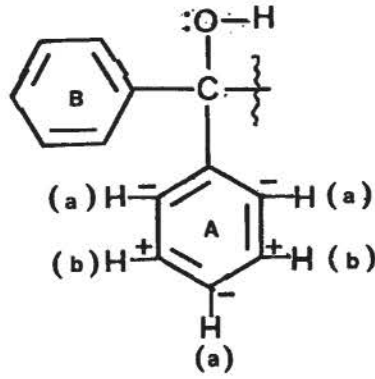
	OH VE NH Gerilme Bandı	Aromatik C-H Gerilme Bandı	C=N, C=C Gerilme, NH Eğilme Bandı	C=C Gerilme Bandı	OH Deformasyon Bandı	C-N Gerilme Bandı	-NHCSN- Grubu Titreşimleri	C-O Gerilme Bandı	Aromatik Halkada Süstitüsyon
IX	3315	3060	1675 1590,1515	1490 1460 1445	1355	1265	1180 1000 975 930 900	1110 1095	760,690 (monos.)
X	3200	2950 2870	1585 1540	1465 1445	1280	1260	1195 1000 930 900	1105	745,690 (monos.)
XI	3240.	3060	1595 1545	allil grubunun doymuş CH ₂ grubu band- ları tarafından örtülmüştür.	1310	1260	1180 990 930 910	1105	760,690 (monos.)
XII	3300	3100 3060	1590 1540	1475 1440	1395	1270	1180 1020 970 900	1160	755,695 (monos.)
XIII	3530(OH) 3320(NH)	3100 2920	1595 1545	1490 1470 1390	1310	1230	1160 1010 965 930 920 900,890	11100	760,700 (monos.)
XIV	3550(OH) 3460(NH)	3060	1575 1545	1485 1445	1385	1315 1235	1175 1020 920 890	1090	825(1,4-disüb.) 750,690 (monos.)
XV	3560(OH) 3470(NH)	3060 3000	1600 1585	1485 1450	1315	1235	1180 1020 945 920	1070	82(1,4-disüb.) 755,700 (monosübs.)

1410-1260 cm^{-1} arasında izlenmekte, aromatik halkanın sübstütüsüyonu ise 690-760 cm^{-1} arasındaki bandlar yardımı ile saptanmakta, p-klorofenil(XIV) ve p-bromofenil(XV) artığı taşıyan maddelerin spektrumunda ayrıca 1,4-disübstütüsüyon durumuna ilişkin bandlar da (825 cm^{-1}) yer almaktadır. Madde XIV de aromatik C-Cl titreşimi 1035, madde XV deki C-Br titreşimi, 1020 cm^{-1} de çıkmış ve bu değerler literatüre uymuştur(126) (IR) bulguları için bkz. Tablo 7).

NMR Bulguları: 1-Açıl-4-alkil/ariltiyosemikarbazitlerden bir molekül su çıkması ile kapanan 1,2,4-triazolin-5-tion halkalarının (madde IX-XV) NMR verileri, hareket maddelerinden alınan ppm verilerine büyük ölçüde benzemektedir. IX-XV maddelerinin hareket maddeleri tiyosemikarbazitlerle (I-VIII) ortak olarak taşıdıkları grupların başında difenilhidroksimetil artığı bulunmaktadır.



İlk bakışta fenil protonlarının, kimyasal bakımdan eşdeğer oldukları ve dolayısıyla 4-konumunda doğrudan ya da dolaylı şekilde fenil taşımayan IX, X ve XI maddelerinin spektrumunda integral değeri 10 protona karşı gelen bir singletin çıkması gerektiği düşünülebilir ve bu durum türedikleri tiyosemikarbazitler için de geçerli kabul edilebilir. Ancak pratikte madde X ve XI in 60 MHz NMR spektrometresi ile alınmış spektrumlarında aromatik protonların sinyali singlet olurken, 200 MHz spektrometresi ile spektrumu alınmış bulunan madde IX da iyi bir resolüsyon sonucunda aromatik protonlar multiplet şeklinde çıkmış, bu duruma protonların manyetik bakımdan ekivalan olmamaları olasılığı yanında aşağıdaki şekle göre düşünülmüş kimyasal bir farklılığın da neden olduğu kabul edilmiştir:

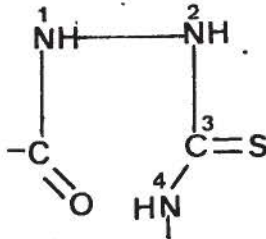


Şöyle ki, A halkasının bağlı bulunduğu karbon üzerindeki oksijenin ve B halkasının varlığı, A halkasında bir tür ikinci cinsten süstitüent durumu yaratmakta ve (a) protonlarının elektron bulutu ile gölgelenmeleri, (b) protonlarından az olduğundan bölünme olanağı doğmakta, tabii B halkası protonları için de aynı durum söz konusu olmaktadır. Madde IX'u veren madde I'in aynı koşullarda alınmış spektrumunda da bölünme gözlenmiş olması, ayrıca spektrumları 60 MHz NMR cihazı ile alınmış olan II ve III maddelerinde de fenil protonlarının multipleret vermesi, gerçekte fenil protonlarının kimyasal bakımdan eşdeğer olmadığını ve bu nedenle X ve XI maddelerinin de daha yüksek resolüsyonlu bir spektrometrede spektrumlarının alınabilmesi durumunda multipleret verebileceği görüşüne varılmıştır.

4-konumunda fenetil artığı bulunan madde XIII de kimyasal ekivalanlık olmadığı için aromatik protonlar 6.88-7.54 ppm arasında bir multipleret verirken, N⁴-konumuna doğrudan doğruya fenil bağlı olan madde XIII de aromatik protonlar bir singlet görünümünde çıkmakta, ancak bunlarda da fenillerin kimyasal ekivalanlığı bulunmaması nedeniyle, iyi bir resolüsyon sonucunda multipleret oluşturması olanak içinde görülmektedir (Bkz. Şekil 63). p-Konumunda -Cl ve -Br taşıyan 4-fenil süstitüe triazolin tionlarda halojenin varlığı bu fenil halkasına ait protonların, iki dublet şeklinde çıkmasına neden olmakta, özellikle D₂O değişimi için alınmış spektrumlarda

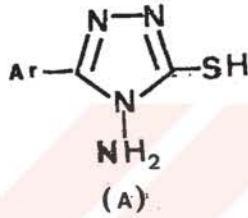
bu dubletler J:9 Hz olarak gözlenmektedir. Madde XIV de 6.73 madde XV de 6.66 ppm lerdeki dubletler, halojene göre o-konumundaki protonlara atfedilmekte, halojene göre m-konumundaki protonlar ise, bir pikleri diğer iki fenilin protonları ile ortak olan ve 7.16 ppm de çıkan (J:9 Hz) dublet şeklinde gözlenmektedir.

Fenil halkalarının bağlı olduğu karbon üzerindeki ter-siyer alkol de IX-XV maddelerinin ortak bir grubu olup buna ait proton aromatik alan içinde ancak genel olarak ayrı ve keskin bir singlet halinde çıkmakta ve D₂O değişimi ile bu singlet kalkmaktadır. OH protonuna ait singlet madde IX, XII, XIV ve XV de aromatik proton piklerinin ortasında çıkarken, X, XI ve XIII maddelerinin OH protonu fenil protonlarının tü-münden önce çıkmaktadır. Öte yandan bu protonun aromatik alan içinde yer alması, difenilhidroksimetil grubunun triazol hal-kasına bağlanması ile alifatik yapı üzerinde bulunması ara-sında, OH'ın NMR spektrumundaki yeri bakımından, belirgin bir farklılık olmadığını da göstermektedir.



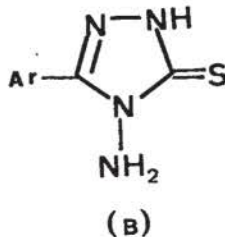
I-VIII maddelerindeki N¹-H ve N⁴-H protonlarının tri-azolintion halkası kapatmak üzere su çıkışıyla tiyosemikarba-zit yapısından ayrıldığı, dolayısıyla istenen halkanın kapan-dığı, IX-XV maddelerinin NMR spektrumlarında bu iki protona ait sinyalin bulunmayışı ile anlaşılmakta, buna karşılık hal-kanın 1-konumunu meydana getirmiş olan tiyosemikarbazitteki N²-protonu 8.56-10.86 ppm bölgesinden 13.6-13.96 ppm bölgesi-ne kaymakta ve bu proton D₂O ilavesiyle kalkmaktadır. Litera-türde IX-XV maddelerine benzer yapıların NMR verilerine rast-

lanmakta, ancak bu verilerin çoğu -SH üzerinden -S-R'e dönüştürülmüş yapılara ait bulunmaktadır. Bununla beraber, halkadaki aktif protonu serbest olan, yani HNCS ya da NC-SH formuna sahip bulunan triazollere ilişkin 1986 yılında yayınlanmış bir çalışma(21), IX-XV maddelerimizin NMR verilerinin karşılaştırması bakımından iyi bir örnek oluşturmakta, bu çalışmada 4-amino-5-aril-1,2,4-triazol-5-tion şeklinde adlandırıldığı halde tiol totomer formu ile gösterilen bileşikler için veri tablosunda 13.64-14.28 ppm değerlerinin verildiği,



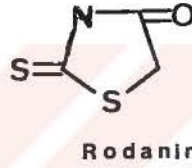
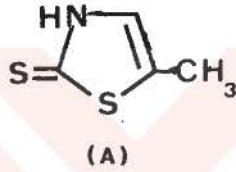
bu değerlerin yanında da (s,1H,SH) yazılmış olduğu izlenmektedir. Oysa, her ne kadar oksijen ve azota bağlı protonların kimyasal kayması gibi, kükürt üzerindeki protonun kimyasal kayması da konsantrasyon, temperatur ve çözücüye bağlı ise de, hiçbir zaman 13-14 ppm değerlerine çıkmamakta ve aril -SH protonu 3-4 ppm arasında sinyal vermektedir(126,127,128).

Bu nedenle Eweiss ve arkadaşları tarafından verilen, dms_o-d₆ içindeki değerlerin gerçekte S-H grubunu değil, halkanın N¹-H protonunu karakterize etmesi, dolayısıyla (A) formülünün verilen kimyasal adlandırmaya uygun olarak (B) şeklinde yazılması gerekmektedir.

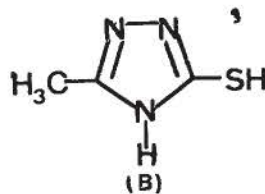


Esasen bu araştırmacılar da, veri tablosunda ve formül-

de SH formunu vermelerine karşın çalışmanın sonuç bölümünde " 13.64-14.28 ppm de bütün maddeler HNC=S'e ait bir singlet veriyor" demek suretiyle tion formunu kabul etmektedir. IX-XV yapılarının HNC=S formunda oldukları savımızı doğrulayacak çalışmalardan bir başkası, Erdoğan Berçin tarafından doktora tezi olarak yapılmış ve temelde IX-XV e benzeyen 5-metil-tiyazolidin-2-tion madesinde (a) azot üzerindeki aktif protonun, 13 ppm de zayıf ve geniş bir sinyal şeklinde gözleendiği bildirilmiş(129) örnek madde olarak da NH-protonu 13.1 ppm de sinyal veren rodanın gösterilmiştir:



Öte yandan, 3-merkapt-1,2,4-triazoller üzerinde bir çalışma yapmış olan Cohen'in(79) (B) formülü için verdiği NMR verilere ait tabloda SH protonunun yer almayışı, aynı şekilde Altland ve Graham'ın(80) 5-benzamino-1,2,4-triazolin-3-tion maddesinin halka dışı protonlarının ppm değerlerini vermelelerine karşın, halka azotları üzerindeki protonlara hiç değinmemiş olmaları da dikkat çekici bulunmuştur. IX-XV maddelerinde ortak gruplar dışındaki protonlar, 4-konumuna bağlı azot üzerindeki süstitüentlerde yer almakta, bunların NMR verileri, türedikleri tiyosemikarbazitlerden alınan verilere çok benzemektedir. 4-etil-, 4-butil-, 4-fenetilsüstitüe maddelerde (IX,X,XII) metil ve metilen protonlarının bölünmeleri ile ppm değerleri beklenen şekilde ve bölgede çıkmaktadır (Bkz. Tablo 8).

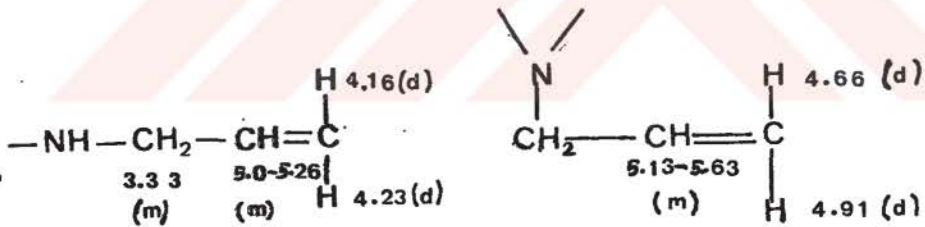


TABLO 8

Madde IX-XV e Ait Ortak NMR Karakteristikleri (δ ppm)

	Çözücü	OH Protonu	Aromatik Protonlar	N ¹ -H Protonu
IX	dms _o -d ₆ TMS	6.95(1H,s)	6.78-7.29 (10H,m)	13.96 (1H,s)
X	dms _o -d ₆ TMS	7.21(1H,s)	7.34 (10H,m)	13.57 (1H,s)
XI	dms _o -d ₆ TMS	7.23(1H,s)	7.24-7.41 (10H,m)	13.6 (1H,s)
XII	dms _o -d ₆ TMS	6.88-7.54 (16H,m)		13.72 (1H,s)
XIII	dms _o -d ₆ TMS	6.75(1H,s)	7.16 (15H,s)	13.3 (1H,s)
XIV	dms _o -d ₆ TMS	6.83(1H,s)	7.23 (10H,s)	13.83 (1H,s)
XV	dms _o -d ₆ TMS	6.86(1H,s)	7.23 (10H,s)	13.83 (1H,s)

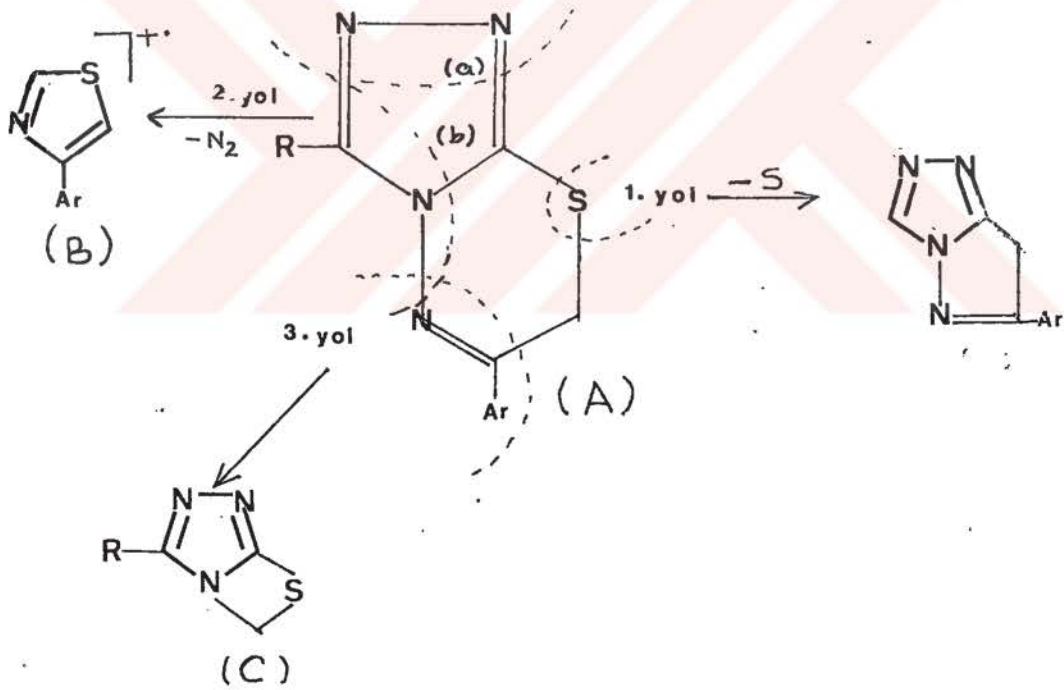
IX-XV maddelerinde tiyosemikarbazitteki N⁴-H protonunun artık bulunmadığı örneğin, 4-allilsüstitüe XI maddesi ile bu maddeyi veren III maddesinin NMR spektrumlarının karşılaştırılmasından net bir biçimde anlaşılabilmekte ve bu bağlamda, 4-konumundaki azota bağlı metilen protonlarının paramagnetik kayma sonucunda hem daha düşük alanda (4.43 ppm) sinyal verdiği, hem de bu sinyalin dublet çıktığı, buna karşılık XI'i veren III maddesinde aynı CH₂ protonlarının 3.33 ppm de, komşu CH₂ den başka NH ile de etkileşme nedeniyle, multipler oluşturduğu görülmektedir. Madde XI'den dublet şeklinde pik alınmaması, yukarıda da belirtildiği gibi, artık etkileşecek N-H protonunun bulunmayışından ileri gelmekte ve böylelikle de N⁴-H protonunun triazol halkasını kapatmak üzere kullanılmış olduğu bir kez daha doğrulanmaktadır. Allil grubundaki diğer protonlar da madde III'e göre daha düşük ppm değerleri göstermekte ve bölünme sistemleri madde III'deki gibi olmaktadır.



4-konumunda fenil süstitüenti bulunan XIII maddesinin 60 MHz spektrometre ile alınan NMR spektrumunda yapıdaki üç fenile ait protonlar 7.16 ppm de integrali 15 protona eşdeğer bir singlet görünümünde çıkmış, ancak daha önce de belirtildiği gibi, spektruma dikkatle bakılınca resolüsyonu yüksek bir alette, ısı ve konsantrasyonu daha iyi ayarlamak koşulu ile, bu protonların da ayrılabilceği görülmüş, hareket maddesi VI da aromatik protonların multipler çıkması da bunu doğrulamıştır. 4-konumundaki fenil halkası, p-konumundan klor ve bromla süstitüe olan madde XIV ve XV de bu protonlar iki dublet biçiminde çıkmış ve buna ilişkin açıklama Sayfa 176 da yapılmıştır.

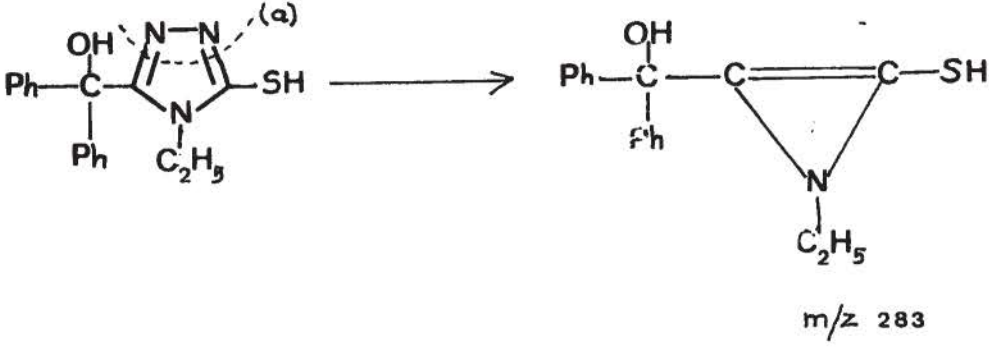
Mass Bulguları: El Dawy ve arkadaşları tarafından(22) 1983 yılında yayınlanan bir çalışmanın ilk bölümünde 3-sübs-titüe-4-amino-s-triazolo-5-tionların IR spektrumu verileri ele alınmış ve bu verilerin IX-XV maddelerimizdeki gibi, tiol yerine tion formunu doğruladığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonraki bölümünde ise 3,6-disübsitüe-(7H)-s-triazolo (3,4-b)(1,3,4),tiyadiazinlerin mass fragmentasyonu üzerinde durulmuş ve triazol halkası taşımaları nedeniyle, bu yapılar için gösterilen parçalanma şeması tarafımızdan IX-XV maddele-rimizin fragmentasyon ürünleri ile karşılaştırmak amacıyla incelenmiştir.

Bu araştırmacıların (A) yapısının triazol kısmı için

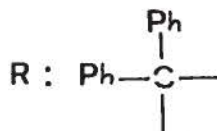
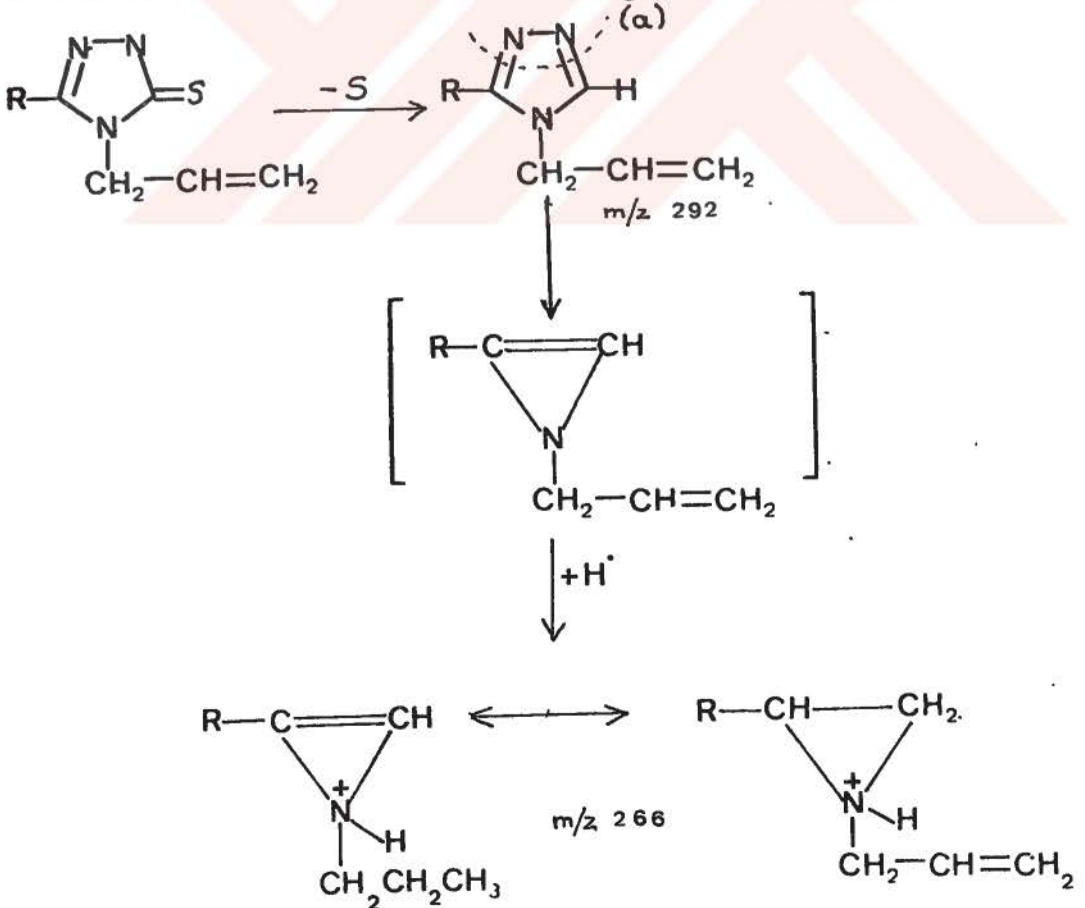


verdikleri 1. yol maddelerimizde de izlenmiş ve spektrumlarda desülfürizasyona uğramış triazol parçasına ait pike rastlan-mıştır. Kükürt atılması ile yürüyen bu yol, XIV ve XV dışın-daki maddelerin tümünde ya doğrudan doğruya ana yapı üzerinde ya da bazı parçalanmalardan sonra gerçekleşmiş, XIV ve XV de kükürt atılmayışının 4-konumundaki fenilsübsitüentinin taşı-dığı halojenin indaktif etkisinden ileri geldiği düşünülmüş-tür.

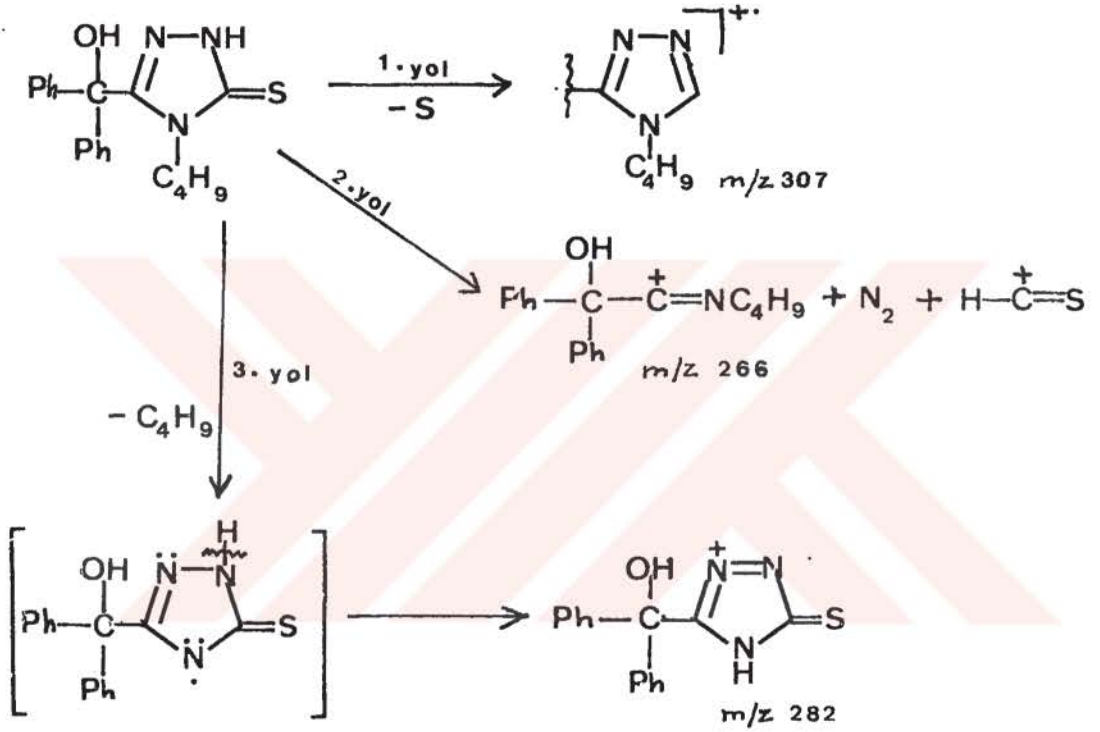
Azot çıkışı ile yürüyen parçalanma (2. yol) madde X da aynen (A) daki gibi yürümüştür, ancak bizim yapılarımızda (A) formülündeki tiyadiazin halkası bulunmadığından, (b) şeklindeki kopma da gözlenememiştir ve buna bağlı olarak da kükürt taşıyan m/z 283 parçası meydana gelmiştir.



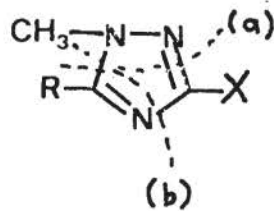
Azot kaybı ile yürüyen (a) parçalanması madde XI'de de gözlenmiştir, ancak bu parçalanma, kükürt atılımı ile oluşan m/z 292 nötral molekülü üzerinden gerçekleşmiştir:



(A) yapısında N-N bağının kopmasına neden olan 3. yol maddelerimizde 4-konumundaki sübstitüentin atılması ile yürümüş, 4-konumunda alkil artıkları bulunan I, X, XI ve XII maddelerinin hiç birinden yapı farklılığı nedeniyle (c) formülüne uyan parçalar oluşmamıştır. Aşağıdaki şemada bu üç yolun maddelerimize uygulanması madde X üzerinde görülmektedir:

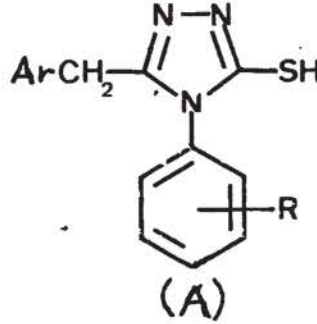


Sözü edilen yukarıdaki parçalanma sisteminin s-triazoller için en belli başlı sistem olduğu, Bernardini ve Viallefont(130) tarafından kükürt taşımayan triazoller üzerinde yapılan bir mass çalışmasından da anlaşılmakta ve (D) yapısındaki bileşiklerde parçalanmanın aşağıdaki şemaya göre yürüdüğü belirtilmektedir:

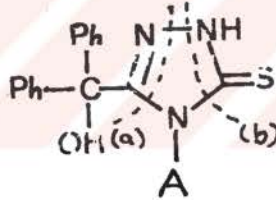


(D)

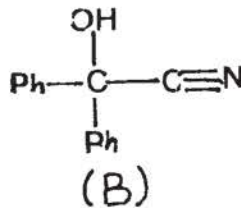
Kothari ve arkadaşlarının(131) 5-(1-naftilmetil)-4-aril-s-triazol-3-tiol (A) ve benzeri yapılarda triazolün parçalanması için verdikleri yollar, El Dawy ve arkadaşlarının önerdiği parçalanma yollarından biraz farklılık göstermekte ve bölünmenin aşağıdaki gibi olduğu bildirilmektedir:



Ancak madde IX-XV de izlenen parçalanma yolları, yapı benzerliğinin çok büyük olmasına karşın (A) yapısındaki bölünme şemasına pek uymamakta ve

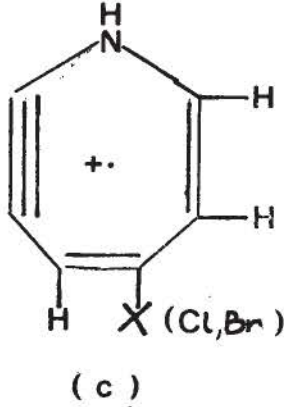


(a) yoluna göre oluşması gereken (B) parçası spektrumlarda

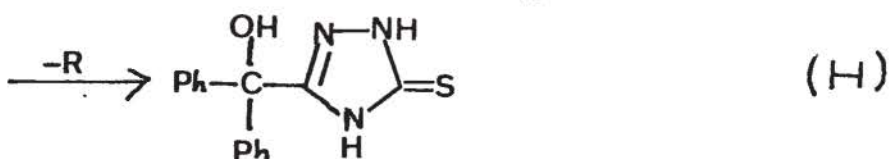
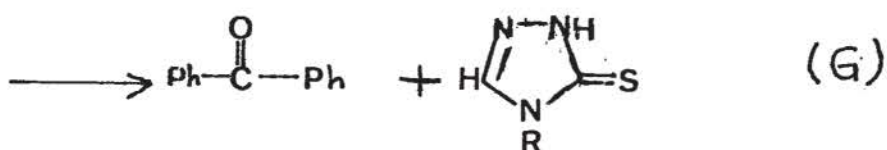
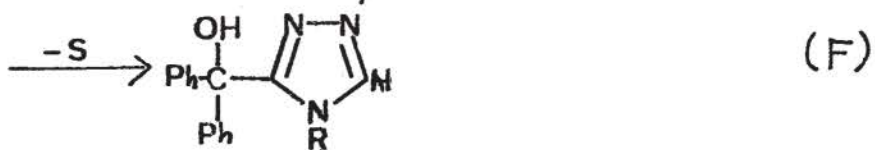
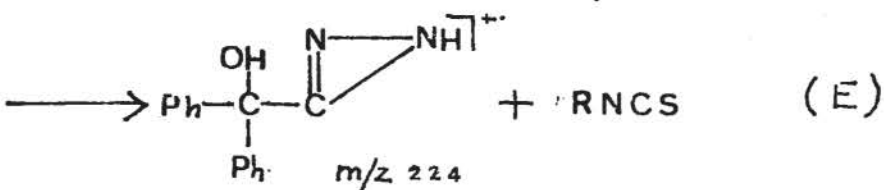
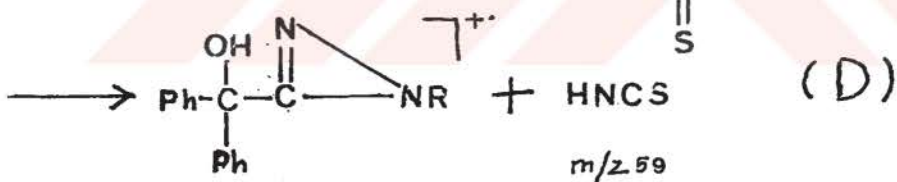
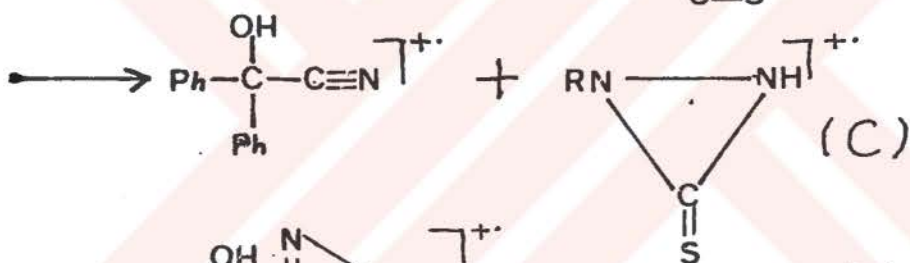
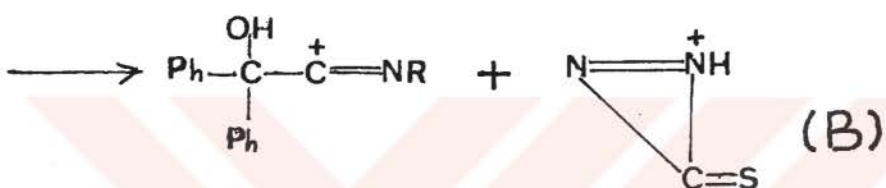
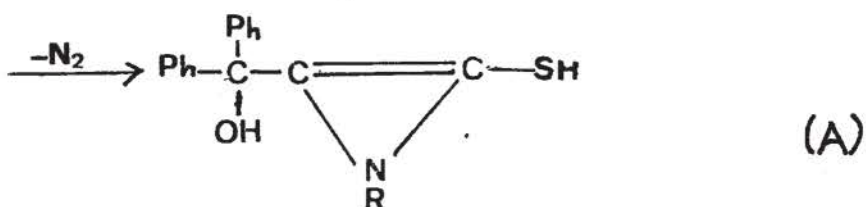
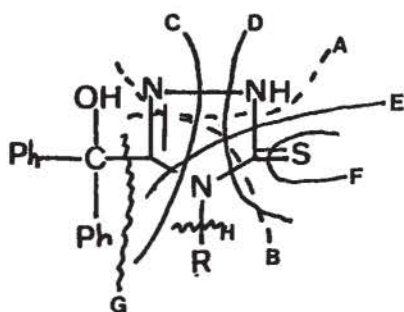


belirgin bir şekilde yer almamaktadır. Bununla beraber bazı maddelerimizde $A-N<$ ve (b) ye göre oluşan $HN=C=S$ (m/z 59) parçaları, bağıl bolluğu düşük olmakla birlikte, gözlenebilmektedir. A: p-halofenil olan XIV ve XV maddelerinde $A-N<$ parçası (C) şeklinde oluşmakta ve madde XIV için m/z 125

(% 12), madde XV için m/z 171 (% 6) piklerini vermektedir:



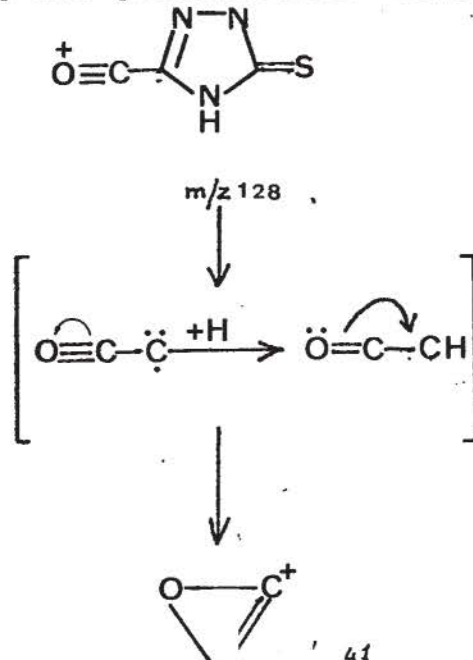
Madde IX-XV, literatürde belirtilen bölünme yolları yanında gerek triazol halkası, gerekse sübstitüentler üzerinden yürüyen bölünmeler de gösterdiğinden, aşağıdaki şemaya göre M^+ ya da MH^+ dan gelebilecek parçaları teorik olarak şöyle olmalıdır:



Madde XI-XV in mass spektrumlarındaki m/z değerleri, A-H şeması ile karşılaştırıldığında şu durum ortaya çıkmaktadır:

Madde IX(E.I.): 311 olması gereken moleküler iyon piki çıkmamıştır. Madde, A,C,D,E,F,G ve H parçalanmalarının tümünü göstermekte, ancak B bölünmesi gerçekleşmemektedir. Şema 9 incelendiğinde, oluşan ana parçalardan meydana gelen yan ürünlerin varlığı da izlenmekte ve bunlar spektrumda az ya da çok bağıl bollukla yer almaktadırlar (Bkz. Şekil 47 ve Şema 9).

Madde X(E.I.): Maddenin moleküler iyon piki (M^+ 339) % 16 bağıl bollukla gözlenmekte, bu maddede de Madde IX gibi, temel piki m/z 105 oluşturmaktadır. Şema 10'dan da izlenebileceği gibi, madde X, A-H bölünmelerinin tümünü vermekte, ancak azot kaybı ile yürüyen (A) parçalanmasında şemada [] içinde gösterilen parça yakalanamadan m/z 129'a gidilmektedir. Aynı şekilde (C) bölünmesinde teorik olarak oluşması beklenen , -difenil- -hidroksiasetonitril parçası yerine bunun derhal bölünmesi sonucunda oluşan m/z 183 iyonuna ait pik spektrumda gözlenmekte, ayrıca bu iyondan m/z 39 da meydana gelmektedir. Maddeye özgü bir iyon olan ve diğer maddelerde izlenmeyen m/z 41 iyonu ise, (H) bölünmesine göre meydana gelmiş olan m/z 128 iyonunun aşağıdaki gibi bölünmesinden oluşan ana yapının protonlanması sonucunda ortaya çıkmaktadır:



Madde X'dan kükürt atılması ile oluşan m/z 307 piki ve bunun protonsuz şekli m/z 306, spektrumun oldukça büyük parçaları arasında yer almakta, ilki % 10, ikincisi % 30 bollukla çıkmaktadır. Maddenin spektrumunda MH^+ 340 iyonu da bulunmakta (% 6.5), bu iyonla ait pikin yanında yapıdaki kükürdün varlığını belirleyen $M+2$ piki de (m/z 341)1/5 oranında gözlenmektedir (Bkz. Şekil 55 ve Şema 10).

Madde XI(C.I.): MH^+ 324 olan moleküler iyon piki aynı zamanda maddenin temel pikidir. C.I. yöntemi ile alınan grafikte m/z 126'dan küçük iyonlar yer almamaktadır. Maddenin spektrumunda A-H parçalanmalarının tümü izlenebilmekte, ancak (A) bölünmesi, maddeden kükürt atılımı ile yürüyen (F) bölünmesinden sonra meydana gelmektedir. (H) bölünmesi ise ana yapıdan bir fenil atıldıktan sonra gözlenebilmektedir.

Tüm bölünmelerde ikinci parça olarak açığa çıkması gereken ve kütleleri m/z 126 dan küçük parçalar izlenmekte, fakat bölünmeye ait ilk parçanın varlığı A-D bölünmelerinin beklenen biçimde yürüdüğünü kanıtlamaktadır (Bkz. Şekil 60 ve Şema 11).

Madde XII(E.I.): Moleküler iyon piki (387) % 6 dolayında oluşmuş, temel piki yine m/z 105 iyonu vermiştir. Genel olarak bütün parçalanma yolları yürümüş, ancak (D) bölünmelerinden oluşan ilk ürünün bağıl bolluğu ile (E) bölünmesinden meydana gelen ikinci ürünün bağıl bollukları fevkalade az bulunmuş, öte yandan (E) bölünmesi sırasında OH atılımı da olmuştur (Bkz. Şekil 65 ve Şema 12).

Madde XIII(C.I.): MH^+ piki (m/z 360) % 52 dolayında bir bağıl bollukla oluşmuştur. Temel piki veren iyon protone difenilketondur. Madde bütün bölünmeleri doğrudan doğruya vermekte, yalnız (D) parçalanması beklenen parçadan iki fenil atılmasından sonra gerçekleşmektedir. Azot kaybı ile yürüyen (A) bölünmesi de doğrudan ana yapı üzerinden değil, iki fenil

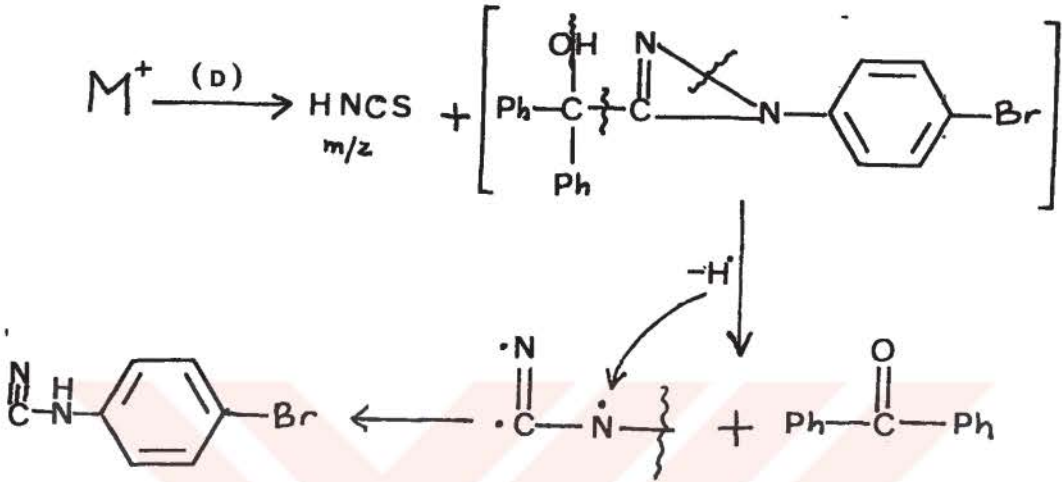
atılması, protonlanma ve proton göçü ile oluşan m/z 206 iyonundan azot çıkışı suretiyle olmakta ve m/z 178 iyonu meydana gelmektedir (Bkz. Şekil 70 ve Şema 13).

Madde XIV (E.I.): Maddenin M^+ piki (393) % 12 dolayında çıkmakta, bu pikin protone şekli de, (M+1) bulunmakta, ^{37}Cl izotopundan kaynaklanan ve M^+ nın yaklaşık 1/3'ü kadar olan M+2 piki (395) de spektrumda izlenmektedir. Maddede A,B, C,D ve G parçalanmaları gözlenmekte, bunlardan (A) parçalanması dışındakiler doğrudan doğruya ana yapı üzerinden gerçekleşirken, azot çıkışına bağlı olarak izlenen (A) bölünmesi (G) parçalanması sonucu oluşan m/z 211 parçasının azot kaybına dayanmaktadır (Bkz. Şekil 76 ve Şema 4).

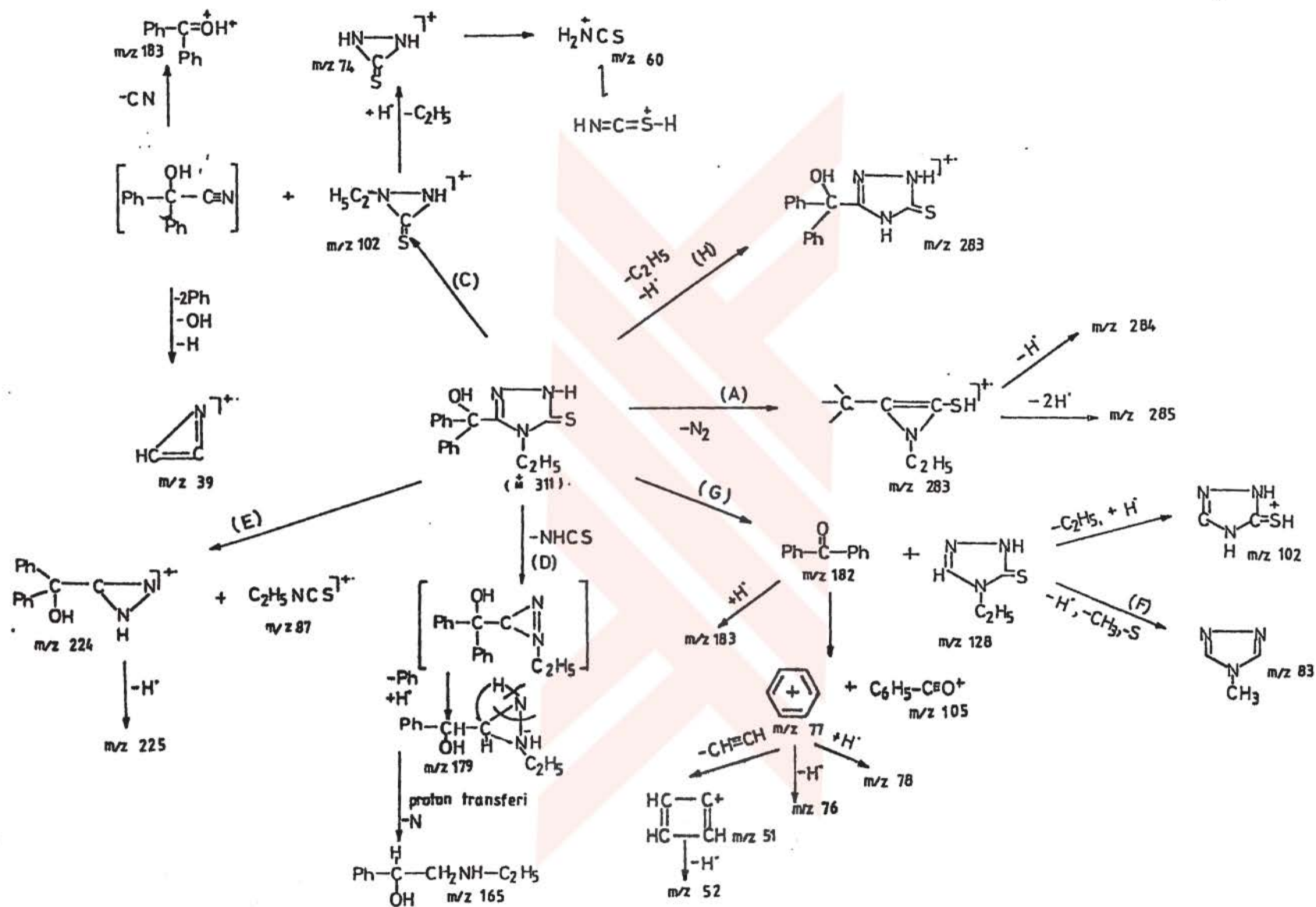
Madde XV(E.I.): Brom taşıyan bu yapıda Br 79 ve 81 izotoplarının varlığını doğrulayan M^+ (43) ve M+2 (439) pikleri çıkmakta, ayrıca her ikisine ait M+1(438 ve 440) pikleri de spektrumda yer almaktadır. Spektrum 100°C de alındığından madde XIV'e göre daha fazla sayıda parçalanma ürünlerine rastlanmakta, ancak madde XIV de olduğu gibi bu bileşikte de ana bölünmelerle oluşan parçaların bağıl bolluğu az çıkmaktadır.

(A) bölünmesi, fenil atıldıktan sonra olmakta, m/z 334 iyonu sadece % 0.6 dolayında gözlenmektedir. (B) bölünmesi doğrudan doğruya ana molekül üzerinden yürümekte, fakat oluşan ürünlerin oranı yine düşük kalmaktadır (m/z 365 ve m/z 73). (C) parçalanması ile meydana gelen m/z 209 parçasının hızlı bölünmesi, spektrumdaki miktarının azlığına neden olurken, bunun iki fenil ve bir azot (olasılıkla NH_3 halinde) atması sonucunda oluşan m/z 41 iyonunun bağıl bolluğu % 20 ye ulaşmakta, m/z 209 üzerinden iki fenil ve bir OH atılımı ile yürüyen diğer bir bölünme ile de % 13 oranında m/z 39 parçası kazanılmaktadır. (D) yolunu izleyerek gerçekleşen bölünmede HNCS parçası % 12 dolayında oluşurken, ana molekülün bölünmesinden meydana gelmesi gereken ikinci parça spektrumda göz-

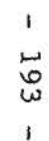
lenememekte, ancak m/z 182 parçası ve yanısıra % 5 kadar m/z 198 parçasının meydana gelmesi, gözlenemeyen bu nötral molekülün hızla parçalandığını ortaya koymaktadır:



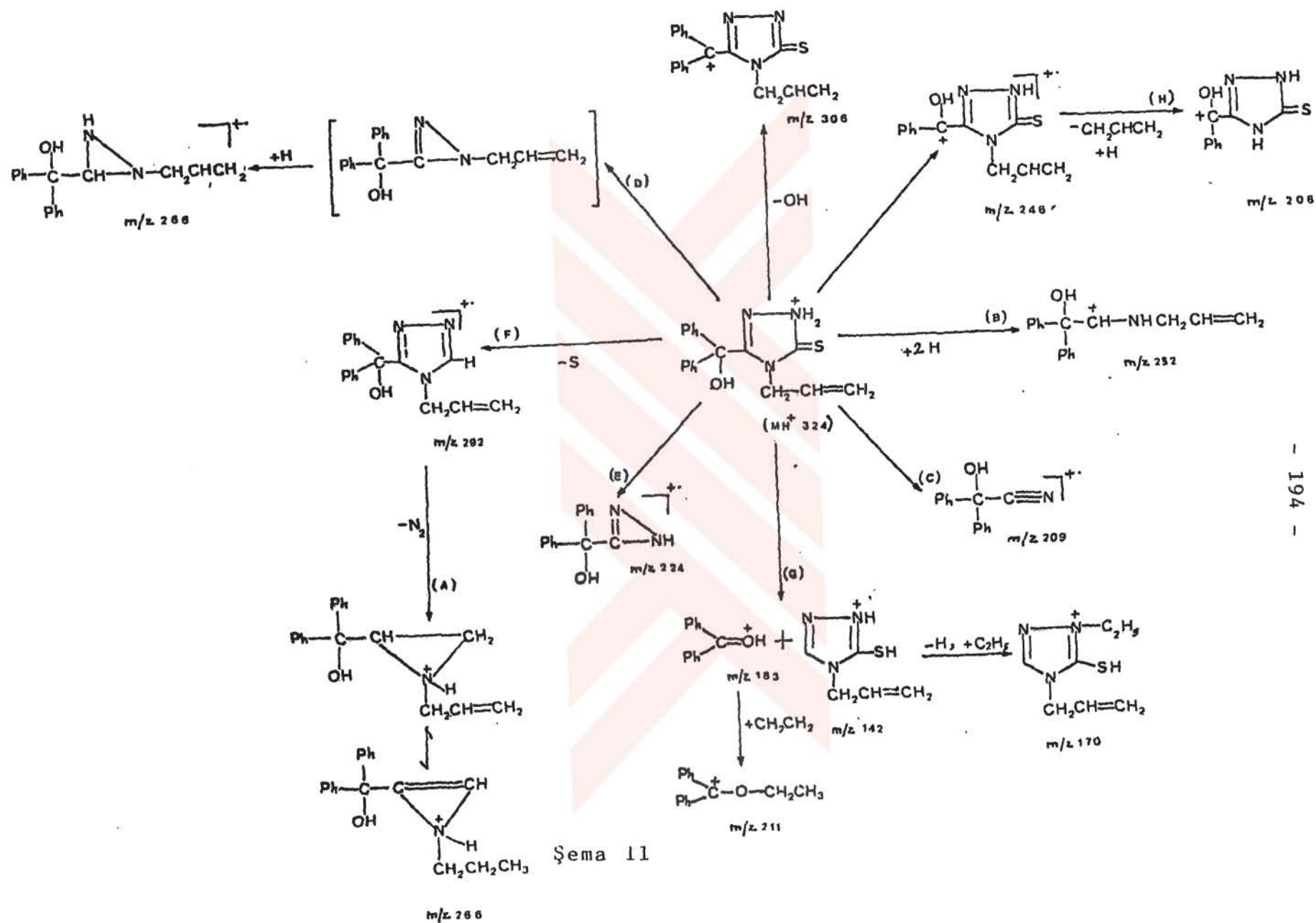
Maddede (E) bölünmesinin de yürüdüğü, ancak oluşan ürünlerin çok düşük miktarda olduğu gözlenmekte, (F) bölünmesi ise hiç yürümektedir. dolaylı olarak m/z 182 yi veren (D) parçalanması gibi (G) parçalanması da m/z 182 yi verdiğiinden, bu parçanın bağıl bolluğu % 70'e ulaşmaktadır. (G) yolunun vereceği ikinci ürün, yani 4-(p-bromofenil)triazolin-5-tion hemen halkaya ait bölünmelere uğradığından, çok küçük bir pik halinde gözlenmektedir. Maddenin N^4 -süstitüentinin atılmasına ilişkin (H) bölünmesi p-bromofenil parçasını oluşturmakta, ancak aynı anda 4-konumundaki süstitüentten de bir fenil çıkışı gerçekleşmekte, böylece oluşan m/z 206 iyonu % 5 bollukla izlenebilmektedir (Bkz. Şekil 82 ve Şema 15).



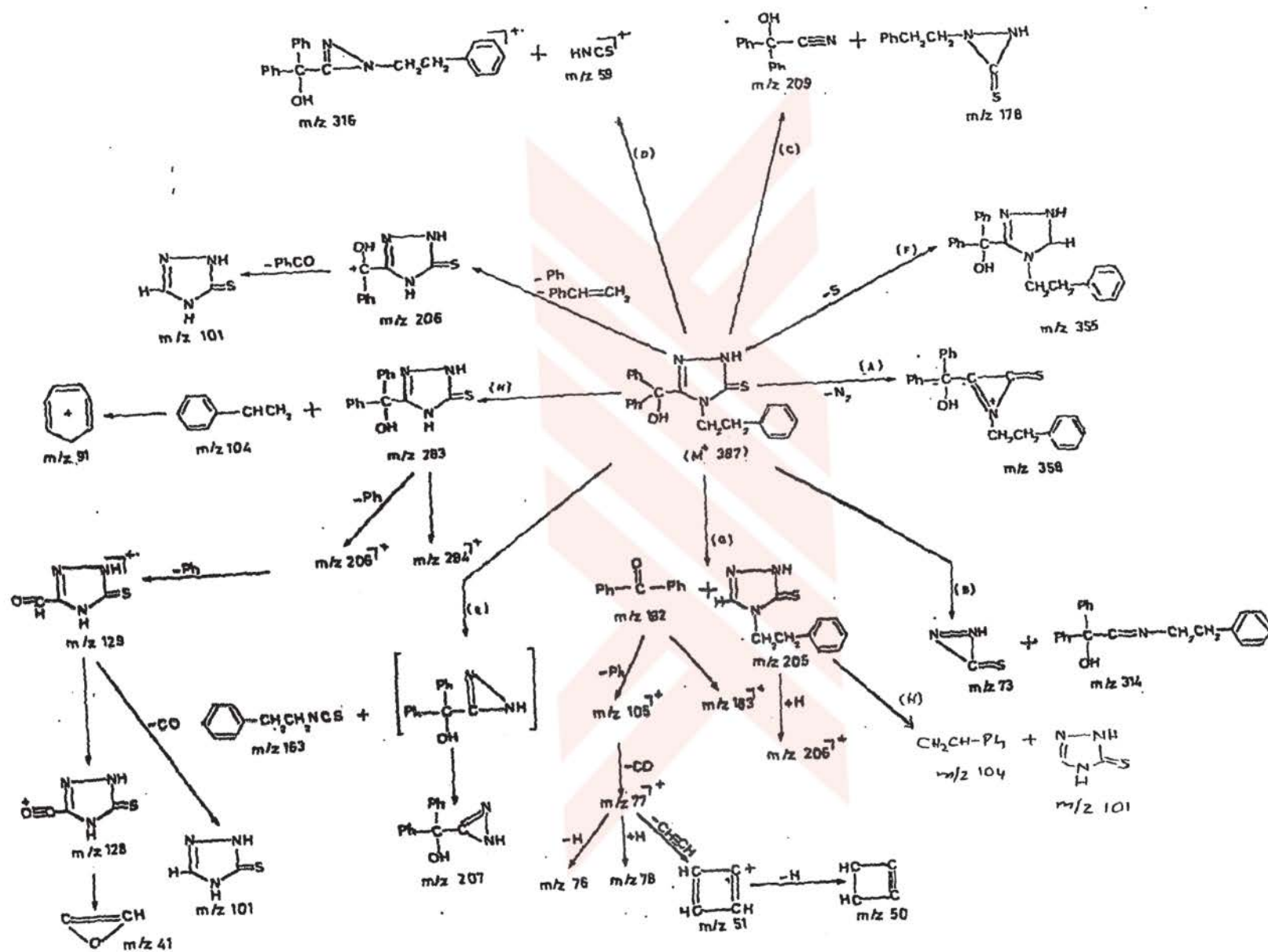
Şema 9



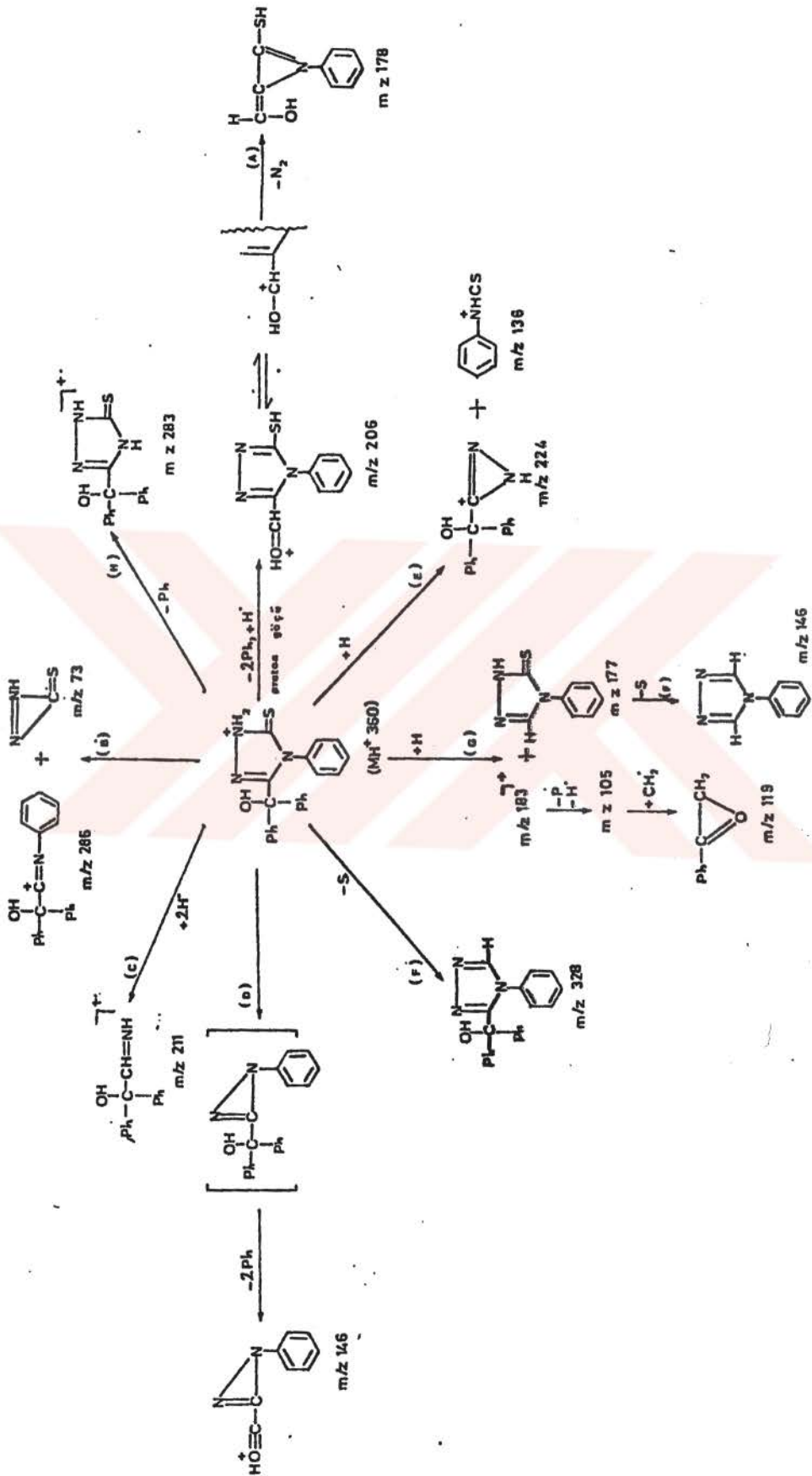
Şema 10



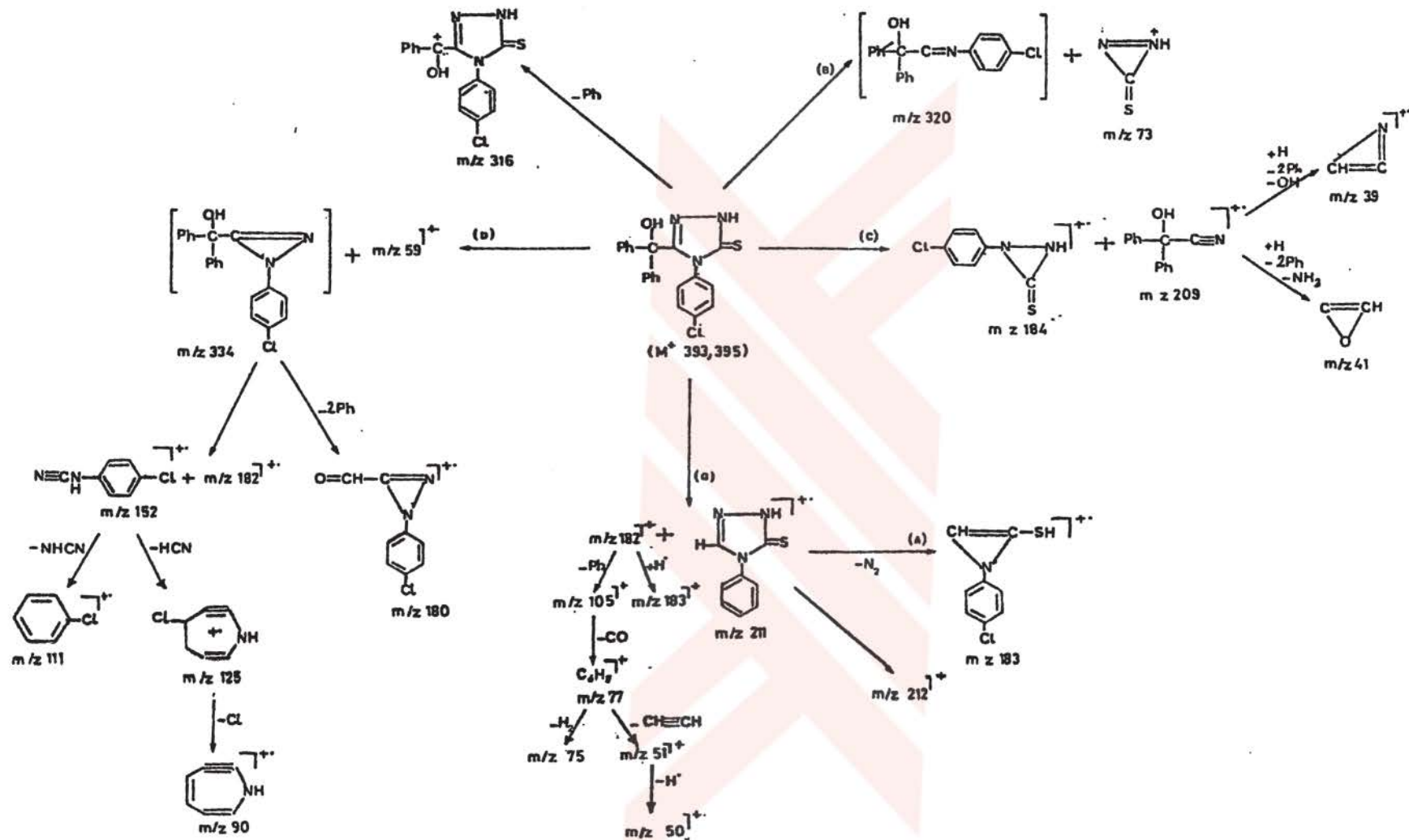
Şema 11



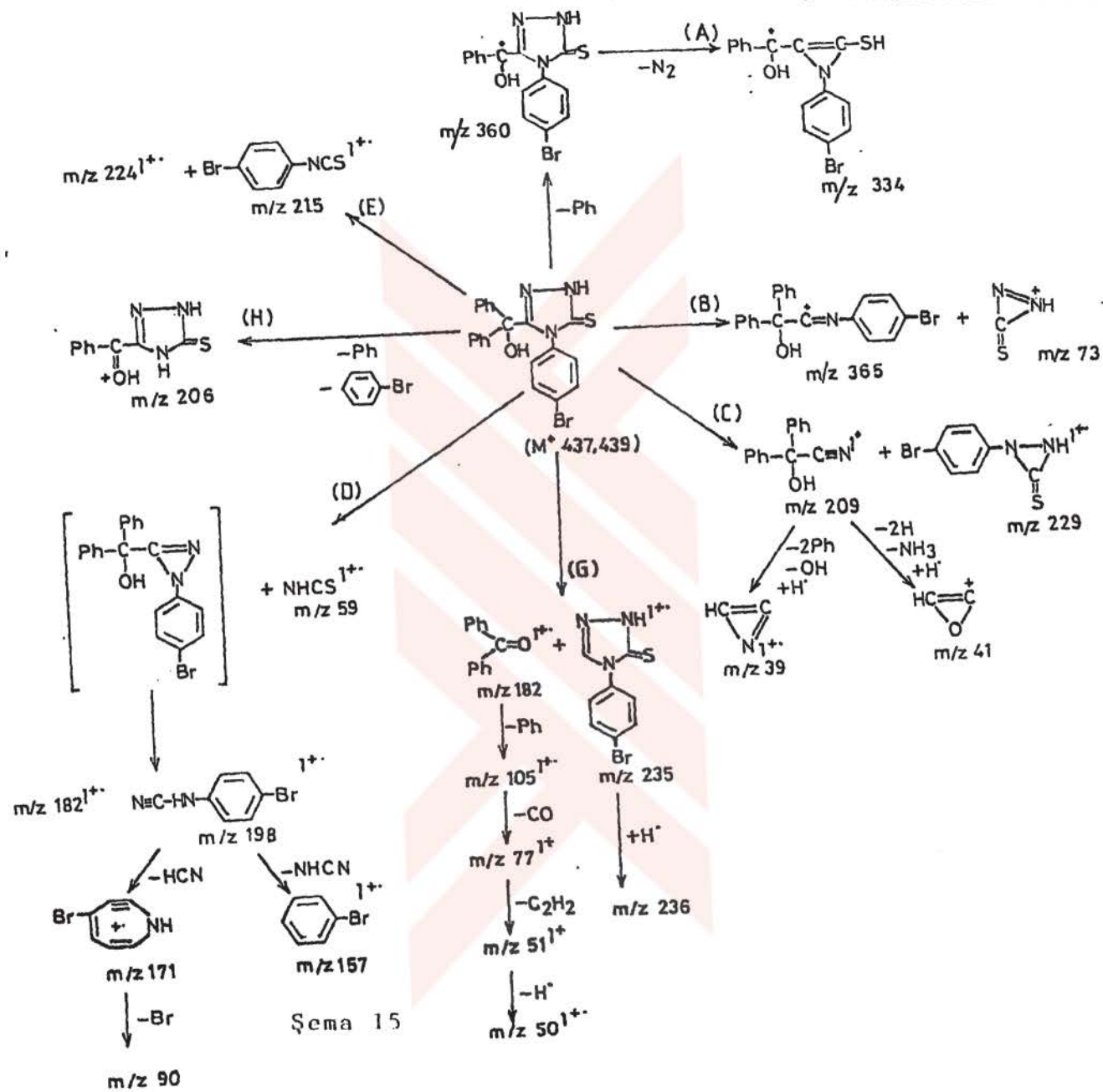
Şema 12



Şema 13



Şema 14



Aktivite Araştırması: 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitler, spasmolitik(2), antiviral(9), antikonvulsan ve MAO inhibitörü(4) ve virostatik(62) gibi etkiler yanında, antibakteriyel etkiye de sahip bulunduğu(32,63), I-VIII maddelerinin S.aureus ve E.Coli gibi bakteri suşlarına karşı etkisinin araştırılması için Fakültemiz Mikrobiyoloji Doçenti Gülten Ötük ile ortak bir çalışma başlatılmış olup sonuçların alınmasından sonra, bu tezden ayrı bir yayın olarak değerlendirilecektir.

Madde IX-XV ise bir taraftan fungusid, herbisid, insektisid ve bitki hastalıklarına karşı (Örn. Mildiyö) etkileri yönünden incelenmek üzere Sittingbourne Araştırma Merkezi Organik Kimya Bölümüne gönderilmiş, bir yandan da antibakteriel aktivitesi olabileceği düşünülerek Fakültemizin adı geçen mikrobiyoloji öğretim üyesi ile işbirliğine gidilmiştir. Bu da ayrı bir çalışma olarak yayınlanacaktır.

IX-XV maddelerinden IX'un fungusid aktivite gösterdiği, X-XV maddelerine ilişkin sonuçların ise henüz alınmadığı sözü edilen araştırma merkezince bildirilmiştir.

S O N U Ç

İki bölümden oluşan çalışmamızın ilk bölümünde 1-(α,α -difenil- α -hidroksi)asetil-3-tiyo-4-alkil/arilsübstitüe-semi-karbazit yapısında sekiz madde (I-VIII) elde edilmiş ve yapıları, spektral verilerle elemental analiz sonuçlarından yararlanılarak aydınlatılmıştır.

Maddelerimizdeki OH grubunun intermoleküler, NH'nın ise intramoleküler H-bağı yapmış durumda bulundukları, KBr ve CHCl_3 içinde alınan IR bulgularına dayanılarak saptanmıştır.

Yapılarımızda, asetilleyci ajanların etkisiyle bir asetilleme reaksiyonu yürümemiş ve AC_2O , H_2SO_4 ve HCl gibi halka kapayıcı etki göstererek 2-(α,α -difenil- α -hidroksi)metil-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol oluşturmuştur. Hidrazinhidrat maddelerde herhangi bir redüktif bölünme yapmamış, fakat alkali etkisi nedeniyle 1,2,4-triazolin-5-tion halkası kapanmış, bu oluşum da İTK, IR ve C,H analizleri ile ispatlanmıştır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde I-VIII maddelerinden alkali ortamda çalışarak elde ettiğimiz 3-(α,α -difenil- α -hidroksi)metil-4-alkil/aril sübstitüe 1,2,4-triazolin-5-tion yapısındaki yedi maddenin (IX-XV) oluşum koşulları belirlenmiş, spektral verileri değerlendirilmiş, yapı özellikleri nedeniyle sahip oldukları totomerizm incelenmiş ve hem katı durumda hemde çözeltielerde baskın yapı olarak tion formunu taşıdıkları kanıtlanmıştır.

I-XV maddelerinde antibakteriel ve antifungal etki araştırması başlatılmış ve antifungal etki incelemesi için gönderilen Sittingbourne Araştırma Merkezinde yapılan etki taramasından ilk etapta sonucu gelmiş olan Madde IX'da bitki funguslarına karşı aktivite saptandığı bildirilmiştir.



Ö Z E T

1,4-Disübstitüe tiyosemikarbazitler ile bunlardan türeyen halkalı yapıların çok eski yıllardan beri değişik çalışmalara konu olması yanında, günümüze dek kimyasal özellik gerekse farmakolojik aktivite açısından önem taşımaları, bizi de bu konu ile ilgilenmeye yöneltmiş, 1-konumunda benzilik asit artığı bağlı bulunan 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazitlerle bunlardan türeyen halkalı yapıların literatürde yer almaması, benzilik asidi ana hareket maddesi olarak seçmemize neden olmuştur.

İki bölümden oluşan çalışmamızın ilk bölümünde yer alan ve bezilik asid hidrazidinin karşı gelen aril/alkiliso-tiyosiyanatlarla reaksiyonundan elde edilen 1-(α,α -difenil- α -hidroksi)asetil-3-tiyo-4-sübstitüe semikarbazit genel yapısındaki 8 madde I-VIII kodları ile gösterilmiş ve yapılarını aydınlatmak için öncelikle elementel analiz sonuçlarından yararlanılmış, UV, IR, NMR ve Mass Spektroskopik verileri düşünülen formülleri doğrulamıştır.

I-VII maddelerinin UV spektrumlarında biri 198, diğeri 245 nm dolaylarında iki absorpsiyon maksimumu gözlenmekte ve bunlardan ilki benzilik asit artığını, ikincisi ise -NHNHCSNH-R grubunu karakterize etmekte, ancak arilisotiyo-siyanatların katılmasıyla elde edilen VI, VII ve VIII maddeleri bu ikinci absorpsiyonu 270-275 nm arasında yapmakta ve bu batokromik kaymaya, fenile bağlı olan azot üzerindeki or-

taklanmamış n-elektron çiftinin halkanın π elektronları ile mezomeriye girmesi neden olmaktadır.

KBr disk ve CHCl_3 içinde alınan IR spektrumlarından elde edilen veriler bize, benzilik asitartığındaki OH'nın intermoleküler, NH'nın ise intramoleküler bağlı olduğunu göstermiştir.

Şöyle ki: Serbest durumda iken alkol OH'nının $3650-3580 \text{ cm}^{-1}$, sekonder amid NH'nının ise $3460-3420 \text{ cm}^{-1}$ arasındaki bölgede absorpsiyon yaptığını kabul ettiğimizde, I-VIII maddelerimizin KBr disk içinde alınan spektrumlarında OH ve NH'nın $3310-3400 \text{ cm}^{-1}$ deki absorpsiyonları bizi her iki gruptaki hidrojenin de serbest olmadığı sonucuna götürmekte, hidrojen bağının türünü saptamak üzere prototip maddeler olarak kullandığımız II, III ve IV ün CHCl_3 içindeki spektrumlarında $3275-3400 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinden 3575 cm^{-1} e kayan band ise kloroformda OH bağının açıldığını göstermektedir. CHCl_3 de değişmeden kalan 3320 cm^{-1} dolayındaki banda gelince, bu da NH-hidrojeninin bağ yaptığını ve bu bağın intramoleküler olduğunu ortaya koymaktadır.

Renksiz, suda çözünmeyen ve net erime derecelerine sahip bulunan I-VIII maddelerinin kimyasal reaksiyonlara yatkınlığını incelemek amacıyla bir dizi işlem yapılmış ve bunlardan şu sonuçlar alınmıştır:

Maddelerin taşıdığı NH gruplarının asetillenebilme özelliklerini incelemek üzere madde I in prototip olarak alındığı ve asetanhidrit ile yürütülen reaksiyonda bir asetillenme olmamış, bunun yerine eski yıllara ait literatürlere (50,70) uygun olarak 3-(α,α -difenil- α -hidroksi)metil-5-etil-amino-1,3,4-tiyadiazolün oluştuğu gözlenmiştir. Aynı ürün, maddelerimizin mineral asitler karşısındaki davranışını saptamak üzere oda ısısında gerçekleştirdiğimiz reaksiyonda da elde edilmiş ve yapısı C,H analizi yanısıra İTK ile doğrulanmıştır.

Maddelerimizdeki -CONH bağının hidroliz yapan ajanlar karşısındaki durumunu incelemek amacıyla madde I, VI ve VIII in % 70 lik H_2SO_4 ve ayrıca % 25 lik HCl ile su banyosu ısısında etkileşmeleri sağlanmış, sonuçta bu koşullarda -CONH bağının dayanıklı olduğu ve 1,4-disübstitüetiyosemikarbazitin kısmen değişmeden kaldığı, kısmen karşı gelen sübstitüe tiyadiazole dönüştüğü, sadece ITK da saptanabilecek miktarlarda da benzilik asit ile 4-sübstitüe tiyosemikarbazite ayrıştığı gözlenmiştir. Bir redüktif bölünmenin yürüyebilirlik durumunu belirlemek üzere madde VI ve VII su banyosu ısısında hidrazin hidratla reaksiyona sokulmuş, fakat hidrazinin gerekli alkalen ortamı sağlaması sonucunda, 3-(α,α -difenil- α -hidroksi)metil-4-sübstitüe-1,2,4-triazolin-5-tion halkasının kapandığı ITK ve IR verileri de incelenerek saptanmıştır.

I-VIII maddelerinin NMR spektrumları da yapıların aydınlanmasında yardımcı olmuş ve formüllerin taşıdığı protonlar, özelliklerine göre beklenen ppm de sinyal vermiştir.

Maddelerin kütle spektrumları ya C.I. ya da E.I. ile alınmış, özellikle C.I. spektrumunda yapının molekül ağırlığının bir fazlasını veren MH^+ iyonları elde edilmiş, spektrumlardaki diğer pikler de maddenin ilgili literatüre uygun biçimlerde parçalandığını göstermiştir.

Çalışmamızın ikinci bölümünü ilk kısımda elde edilen I-VIII maddelerinden yararlanarak elde ettiğimiz 1,2,4-triazolin-5-tion yapısındaki maddeler oluşturmaktadır. Bu tip maddelerin gerek oluşum mekanizmaları gerekse yapılarındaki totomerizm diğer araştırmacılar gibi bizim de ilgimizi çekmiş ve çalışmamızın sonucunda IX-XV maddelerimizin 5-konumunda taşıdığı kükürdün tion formunda olduğu aşağıdaki gibi kanıtlanmıştır: Maddelerimizin IR spektrumlarında 1180 cm^{-1} dolayındaki C=S bandının varlığı ve 2600 cm^{-1} dolayında -SH grubu için karakteristik olan bandın bulunmayışı, katı halde tion formunda olduklarının bir kanıtı sayılmıştır. Maddelerimizin

çözeltideki durumunu incelemek amacıyla ise polar çözücü olarak seçilen etanol ile 0.1N NaOH, 0.1N HCl ve nonpolar kloroformdaki UV değerlerinin karşılaştırılması yoluna gidilmiştir. Etanol, 0.1N HCl ve kloroform içinde alınan değerler aynı kalmış, 0.1N NaOH ise tiol formunu -SNa şeklinde stabilize ettiğinden bu çözücü içindeki değerler diğerlerinden farklılık göstermiştir. Böylece maddelerimizin gerek katı durumda, gerekse polar ya da nonpolar çözücüler içinde iken tion formunu koruduğu kabul edilmiştir.

1,2,4-triazolin-5-tionlara ait literatürler incelenirken desülfürizasyonla 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazol oluşabildiğini bildiren bir yayın ilginç bulunmuş ve bu literatürdeki yöntem prototip olarak alınan madde X'a uygulandığında oluşan yapının gerçekten de kükürt taşımadığı kalitatif olarak saptanmış, IR spektrumunda ise C=S'e ait bandın kalktığı gözlenmiştir. Aynı maddenin etanol içinde alınan UV spektrumu incelendiğinde, madde X'da 252.5 nm de çıkan absorpsiyonun tamamen kalktığı belirlenmiş ve desülfürizasyon halkayı bozmadığına göre, bu dalga boyundaki absorpsiyonun C=S grubuna ait olduğu düşünülmüştür.

Asetilleme de tion formunu belirlemede dolaylı olarak yardım etmiş ve prototip madde X'un asetillenmesi ile elde edilen ürünün IR spektrumunda 1215 cm^{-1} de C=S gerilme bandı çıkmış, madde X daki NH ve OH'a ait 3200 cm^{-1} de yer alan geniş band ise asetillemeden sonra kalkarak yerine 3450 cm^{-1} de sadece OH ı karakterize eden tek ve keskin bir band kalmış, bu da asetillemenin azot üzerinden yürüdüğü, dolayısıyla maddenin katı halde olduğu gibi, asetanhidrit içinde de tion formunu koruduğunu göstermiştir.

I-XV maddelerinde antibakteriel ve antifungal etki araştırması başlatılmış olup, ilk etapta alınan sonuçlara göre Madde IX'da bitki funguslarına karşı aktivite saptandığı bildirilmiştir. Tüm maddelere ait sonuçların alınmasından sonra çalışmalar bu tezden ayrı olarak yayınlanacaktır.

ZUSAMMENFASSUNG

Den 1,4-disubstituierten Thiosemicarbaziden und von ihnen hergeleiteten cyclischen Verbindungen wurde immer mehr Interesse gewidmet, dass sie sowohl chemisch als auch pharmakologisch wichtige Substanzen sind. Von diesem Gesichtspunkt aus haben wir die Literatur durchgesehen und die Feststellung, dass 1,4-disubstituierte Thiosemicarbaziden, welche in der 1-Stellung Benzylsäurerest tragen, noch nicht synthetisiert sind, wurde zu unserem Ausgangspunkt.

Im ersten Schritt haben wir Benzylsäurehydrazid mit Aryl/Alkylisothiocyanaten reagieren lassen und auf diese Weise die entsprechenden 1-(α,α -diphenyl- α -hydroxy)acetyl-3-thio-4 alkyl/aryl-semicarbazide (I-VIII) gewonnen und die Strukturen wurden durch spektroskopische (UV, IR, NMR und Massenspektroskopie) Daten und C, H, N Analysen bestätigt. Im UV Spektrum der Substanzen I-VIII wurden zwei Absorptionsmaxima um 198 und 245 nm festgestellt, von denen die erste Benzylsäurerest und die zweite $-NHNHCSNH-R$ Gruppe charakterisieren sollte. Bei den Substanzen VI, VII und VIII, die durch Addition von Arylisothiocyanaten entstanden sind, verschiebt sich das zweite Absorptionsmaximum nach höherem Frequenzbereich (270-275 nm). Diese Verschiebung kann auf diese Weise erklärt werden, dass das n-Elektronenpaar an dem Stickstoff, der mit den Phenylring verbunden ist, mit den π -Elektronen des Phenylringes in die Mesomerie tritt.

Mit Hilfe der Daten der Spektren, die in KBr und in CHCl_3 aufgenommen sind, wurde gezeigt, dass die OH-Gruppe am Benzilsäurerest intermolekulare und die NH-Gruppe intramolekulare H-Bindungen begangen sind.

Freie OH-Gruppen zeigen Banden um $3650\text{--}3580\text{ cm}^{-1}$ und die freie NH-Gruppen der sekundären Amide absorbieren im Bereich $3460\text{--}3420\text{ cm}^{-1}$. Von diesen Werten ausgegangen, kann man annehmen, dass die OH und NH-Gruppen der Substanzen I-VIII gebunden sind, da sie Banden um $3310\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$ zeigen. Um die Art der H-Banden feststellen zu können wurden IR-Spektren von Mustersubstanzen II, III und IV in CHCl_3 wieder aufgenommen, diesmal waren zwei Banden erkennbar: nämlich eine um 3575 und die andere um 3320 cm^{-1} . Dadurch wurde gezeigt, dass in CHCl_3 die H-Bindung von OH-Gruppe aufgelöst und die Absorption dadurch nach 3575 cm^{-1} verschoben ist. Also kann man sagen, dass hier von einer intermolekularen H-Bindung die Rede ist und durch Verdünnen unverändert gebliebene Bande von 3320 cm^{-1} wurde der intramolekularen H-Bindung der NH-Gruppe zugeschrieben.

Die Substanzen I-VIII, die klare Schmelzpunkte aufweisen, farblos und in Wasser unlöslich sind, wurden wie folgend auf ihre Neigung zur chemischen Reaktionen geprüft:

Um die Acetylierbarkeit der NH-Gruppen festzustellen wurde die Substanz I als Muster gewählt und mit Acetanhydrid reagieren lassen und wurde beobachtet, dass die Substanz I keine Acetylation begangen, sondern gemäss den Literaturen früherer Jahrzehnten (50,70), 3-(α , α -diphenyl- α -hydroxy) methyl-5-ethylamino-1,3,4-thiadiazol entstanden ist. Das gleiche Produkt wurde erhalten, wenn man die Substanzen mit Mineralsäuren (H_2SO_4) bei Raumtemperatur reagieren lässt. Die Identität beider Produkten wurde auch durch C,H Analyse und Dünnschichtchromatografie bestätigt. Die Hydrolisierbarkeit

der -CONH Bindung der Substanzen wurde geprüft, indem die als Muster gewählten Substanzen I, VI und VIII in % 70 H_2SO_4 und in % 25 HCl auf dem Wasserbad erhitzt wurden. So stellte sich heraus, dass die -CONH Bindung zwar stabil ist und die 1,4-disubstituierten Thiosemicarbazide grösstenteils unverändert bleiben, aber dabei auch die entsprechenden Thiadiazole Benzilsäure und 4-substituierter Thiosemicarbazid entstanden und mittels DC erkannt worden sind.

Ob eine reduktive Spaltung möglich ist, wurde bei Substanzen VI und VII auf Probe gestellt in dem sie auf Wasserbad mit Hydrazinhydrat erhitzt worden sind. Das sich daraus resultierende Ergebnis ist es, dass das Hydrazinhydrat mit seiner Alkalizität den Ringschluss zu 1,2,4-triazolin-5-thion begünstigt.

Auch die Daten der NMR-Spektren wurde uns bei der Aufklärung der Strukturen sehr behilflich, da sie die von uns erwarteten ppm-Werten zeigten. Das gleiche Aussage gilt auch für Mass spektren, die zum Teil mit C.I.-, und zum Teil mit E.I.- Technik aufgenommen sind. Bei den C.I.-Spektren hat man um eine Einheit grössere MH^+ -Peak von der Molekülmasse gefunden und die allgemeine Fragmentation entsprach den von der Fachliteratur beschriebenen.

Der zweite Teil dieser Arbeit umfasst die Substanzen mit der 1,2,4-Triazolin-5-thion Struktur, die durch die Reaktion der Produkten I-VIII aus dem ersten Teil mit 2N NaOH gewonnen wurden.

Die Thionform der Verbindungen wurde wie unten bewiesen: Der Existenz von C=S Bande um 1180 cm^{-1} und dass im Bereich 2600 cm^{-1} keine Bande zu sehen war, was eigentlich charakteristisch für -SH Gruppe sein sollte, wurden als Zeichen dafür gehalten, dass die Substanzen IX-XV im festen Zustand vorwiegend die Thiolfom haben. Als zweiter Schritt

wurden die UV-Spektren in Ethanol (polare Lösungsmittel) in 0.1N NaOH, in 0.1N HCl und in Chloroform (unpolare Lösungsmittel) aufgenommen und verglichen. Was daraus ersichtlich wurde, war es, dass die Werten von Spektren in Ethanol, 0.1N HCl und CHCl_3 gleich sind, die Werten von UV-Spektrum in 0.1N NaOH aber anders als die anderen sind, da die Thiolform in NaOH als $-\text{SNa}$ stabilisiert war. Aus diesen Ergebnissen kann man den Schlussfolgerung ziehen, dass unsere Verbindungen, sowohl in festem, als auch in flüssigem Zustand die Thionform bevorzugen.

Unter den Literaturen der 1,2,4-Triazolin-5-thion Reihe wurde einer besonders interessant gefunden, in der steht, dass durch entschwefeln 3,4-disubst. 1,2,4-Triazol erhalten werden kann. Als es von uns probiert wurde, wurde es qualitativ festgestellt, dass die Struktur tatsächlich frei von Schwefel ist und im UV-Spektrum dieser Substanz war kein Absorptionsmaximum 252.5 nm zusehen, das von uns zur Thiongruppe zugeordnet war. Dass die dominierende Form die Thionform ist wurde auch durch Acetylieren gezeigt und die Verbindung, die nach Acetylation der Substanz X erhalten ist, war uns sehr behilflich, da in IR-Spektrum bei 1215 cm^{-1} die C=S Bande und bei 3450 cm^{-1} die OH-Bande zu sehen sind, was dadurch gezeigt wurde, dass das Proton am Stickstoff acetyliert ist, da der Schwefel in 5-Stellung auch in AC_2O in Thionform existiert.

Um die pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen zu bestimmen, wurden sie auf ihre antibakterielle und antifungale Aktivität geprüft und aus den bisherigen Ergebnissen hat sich herausgestellt, dass Substanz IX gegen Pflanzpilze aktiv ist.

K A Y N A K L A R

- 1- Pulvermacher, G., "Über einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids und Umsetzungsproducte derselben", Ber., 27, 613 (1894).
- 2- Demetrescu, C., Manu, V., Chirita, C., "Neue N¹-Acyl-N⁴-arylthiosemicarbazide von therapeutischem Interesse", Pharm. 5/6, 317(1970).
- 3- Parmar, S., Chaturvedi, A., Chaudhari, A., Misra, R.S., "Relationship between MAO-Inhibitory and Anticonvulsant Properties of substituted Cinnamides", J.Pharm.Sci., 61, 78 (1972).
- 4- Parmar, S.S., Chaudhary, M., Chaudhary, S., Kumar, S., Spiro, H., "Anticonvulsant Activity and Selective Inhibition of NAD-Dependent Oxidations in Rat Brain Homogenates by Newer Mercaptotriazoles" *ibid.*, 66(7), 971(1977).
- 5- Singh, S., Pandey, B., Kumar, S., Parmar, S., "Anticonvulsant Activity and Inhibition of Respiration in Rat Brain Homogenates by substituted Trimethoxybenzamides", *ibid.*, 67(12), 1682(1978).
- 6- Goswami, B.N., Katakya, J.C.S., Boruah, J.N., Nath, S.C., Bordoloz, D.N., "Synthesis and antifungal Activities of New Substituted 1,2,4-Triazoles and Related Compounds". J.Ind.Chem.Soc. 61, 530(1984).

- 7- Ram,V., Pandey,H.N., "Synthesis of 5-membered Heterocycles and Related Compounds". Chem.Pharm.Bull. 22, 2778 (1974).
- 8- Bahadur,S., Goel,A.K., "Potential Antimicrobial Agents II. Synthesis of N-1-(2-anilinobenzoyl)-N-4-arylthiosemicarbazides and semicarbazides", Indian J.Pharm., 38, 71(1976).
- 9- Demetrescu,C., Manu,V., "Über die Cyclisierung von N₍₁₎-Acyl-N₍₄₎-arylthiosemicarbaziden" Pharm., 27, 439(1972).
- 10- Karow,B., Karow,C., "Biologisch aktive Triazole", Pharm., 36(4), 243(1981).
- 11- Ainsworth,C., Jones,R.G., "1,2,4-Triazole Analogs of Histamine". J.Am.Chem.Soc., 75, 4915(1953).
- 12- Shah,M.H., Mhasalkar,M.Y., Patki,V.M., Deliwala,C.V., Sheth,U.K., "New 1,2,4-(H)-Triazole Derivatives as Diuretic Agents". J.Pharm.Sci., 58(11), 1398(1969).
- 13- George,T., Mehta,D.v., Tahilramani,R., David,J., Talwalker,P.K., "Synthesis of some s-Triazoles with Potential Analgetic and Antiinflammatory Activities", J. Med.Chem., 14(4), 335(1971).
- 14- Kothari,P.J., Kishare,V., Stenberg,V.I., Parmar,S.S., "Synthesis of 5-(1,Naphthylmethyl)-4-aryl-s-triazole-3-thiol/yl-thioglycolic Acids as Possible Antiinflammatory Agents", J.Het.Chem., 15, 1101(1978).
- 15- Jaiswal,R.K., Parmar,S.S., Singh,S.P., Barthwal,J.P., "Synthesis of 5-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-4-substituted Aryl-3-hydrazinocarbonylmethylthio-4H-1,2,4-triazoles as Possible Antiinflammatory Agents", ibid., 16, 561(1979).

- 16- Kothari, J.P., Singh, S.P., Parmar, S.S., Stenberg, V., "Synthesis of some Newer 5-(5-aryl-2H-tetrazol-2-ylmethyl)-4-substituted-s-triazole-3-thiols as Possible Antiinflammatory Agents". *ibid.*, 17, 1393(1980).
- 17- Parmar, S., Gupta, A.K., Singh, H.H., Gupta, T.K., "Benzimidazolyl-1,2,4-(H)-triazoles as Central Nervous System Depressants". *J.Med.Chem.*, 15(9), 999(1972).
- 18- Ram, V.J., "R(+)-1,2-Bis(4-substituted-1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl)glycol and Related Compounds as Potential Pesticides". *Arch.Pharm.*, 311, 969(1978).
- 19- El-Khawass, S.Y., Hazzaa, A.A.B., Shams El-Din, A., "Synthesis of 3,4-disubstituted-5-Carboxy/Carbetoxy methylthio-1,2,4-(4H)-Triazoles As Potential Antimicrobial Agents". *Sci.Pharm.*, 47, 314(1979).
- 20- Hassan, E., Al-Ashmami, M.I., Abdel-Fattah, B., "Synthesis and Antimicrobial Testing of Certain Oxadiazolin and Triazole Derivatives". *Pharm.*, 38(12), 833(1983).
- 21- Eweiss, N.F., Bahajaj, A.A., Elsherbini, E.A., "Synthesis of Heterocycles. Part VI. Synthesis and Antimicrobial Activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thions and their Derivatives", *J.Het.Chem.*, 23, 1451(1986).
- 22- El-Dawy, M.A., Mohsen, A., Omar, M.E., Ismail, M.A., Hazzaa, A.A.B., "Potential Broad Spectrum Anthelmintics IV: Design, Synthesis and Antiparasitic Screening of Certain 3,6-Disubstituted-(7H)-s-triazolo-(3,4-b)(1,3,4)thiadiazine Derivatives", *J.Pharm.Sci.*, 72(1), 45(1983).
- 23- Beyer, H., "Lehrbuch der organischen Chemie", 17.Auflage S.Hirzelverlag-Stuttgart, 479 (1973).

- 24- Acree, S.F., "Über die Esterificierung der Benzilsäure und Mandelsäure". Ber., 37, 2765(1904).
- 25- Benzylsäuremethylester", Bl., 10, EIII, 117.
- 26- Benzylsäuremethylester", ibid., 10, EI, 152.
- 27- Benzylsäuremethylester", ibid., 10, EII, 225.
- 28- Benzylsäurehydrazid, ibid., 10, EIII, 1179.
- 29- Benzylsäurehydrazid, ibid., 10, EI, 153.
- 30, Beyer, H., "Lehrbuch der organischen Chemie", 17. Auflage, S. Hirzel Verlag-Stuttgart, 230.
- 31- Aethylisothiocyanat., Bl., 4, 123.
- 32- Hoffmann, A.W., "Synthese des ätherischen Öle der Cochlearia officinalis", Ber. 7, 508(1874).
- 33- Butylsenföl, Bl., 4, EII, 635.
- 34- Allylsenföl, ibid., 4, 214.
- 35- Phenäthylisothiocyanat, ibid., 12, 1100.
- 36- Phenäthylisothiocyanat, ibid., 12, EII, 597.
- 37- Cyclohexylisothiocyanat, ibid., 12, EII, 12.
- 38- Phenylsenföl, ibid., 12, EII, 247.
- 39- Dains, Brewster, Olander., Org. Synt. Coll. Vol. I, 447 (2nd. ed., 1941).

- 40- Phenylsenföl, Bl., 12, 443.
- 41- 4-chlorphenylsenföl, ibid., 12, EI, 308.
- 42- 4-chlorphenylsenföl, ibid., 12, EII, 330.
- 43- 4-bromophenylsenföl, ibid., 12, 647.
- 44- 4-bromophenylsenföl, ibid., 12, EII, 354.
- 45- Fischer,E., Besthorn,E., "Über die Hydrazinverbindungen", Ann., 212, 316(1882).
- 46- Pulvermacher,G., "Über einige Abhömmlinge des Thiosemicarbazides und Umsetzungsproducte derselben", Ber., 26, 2812(1893).
- 47- Freund,M., "Ein Verfahren zur Darstellung des Triazols und seiner Homologen". Ber. 29, 2483(1896).
- 48- Freund,M., Meinecke,C., "Über Derivate des Thiobiazolins"., Ber., 29, 2511(1896).
- 49- Marckwald,W., Bott,A., "Über das 1-Benzoyl-4-phenylthiosemicarbazid". Ber. 29, 2914(1896).
- 50- Fromm,E., Soffner,M., Frey,M., "Die Einwirkung von Säurechloriden auf Semicarbazide", Ann., 434, 285(1923).
- 51- Tisler,M., "Syntheses in the 4-substituted thiosemicarbazide series" Croat.Chem.Acta., 28, 147(1956). -Ref. C.A., 51, 12016h (1957).
- 52- Jensen,K.A., Anthoni,U., Kagi,B., Larsen,C., Pedersen,C. T., "Studies of thioacids and their derivatives. IX.Thiosemicarbazides". Acta Chem.Scand., 22(1), 1(1968).-Ref. C.A., 51, 12016h(1957).

- 53- Oliver, J.E., Stokes, J.B., "Aminoadamantane derivatives as potential insect chemosterilans", J. Med. Chem., 13(4), 779(1970). -Ref. C.A., 73, 44979n(1970).
- 54- Coburn, R.A., Bhooshan, B., Glennon, R.A., "The Preparation of 2-Alkylamino-1,3,4-thiadiazoles", J. Org. Chem., 38(22), 3947(1973).
- 55- Hoggart, E., "Compounds related to Thiosemicarbazide. Part II. 1-Benzoylthiosemicarbazides". J. Chem. Soc., 1163 (1949).
- 56- Parmar, S.S., Joshi, P.C., Ali, B., Cornatzer, E.W., "Anti-convulsant Activity and Inhibition of Respiration in Rat Brain Homogenates by substituted Oxadiazoles." J. Pharm. Sci., 63, 872(1974).
- 57- Ambrogi, V., Block, K., Daturi, S., Logemann, W., Parenti, M.A., "Synthesis of Pyrazine Derivatives as Potential Hypoglycemic Agents", *ibid.*, 61(9), 1483(1972).
- 58- Kurzer, F., "Heterocyclic Compounds from Urea derivatives. Part XIX: Adducts from Diaminoguanidines and Aroylisothiocyanates and Their Cyclisation". J. Chem. Soc. (C), 1813 (1970).
- 59- Albrecht, B., Bräuniger, H., "Umsetzungen des Hydrazides der $\left[2\text{- bzw. }3\text{-Methyl-phenothiazinyl-(10)}\right]$ - propionsäure insbesondere zu Heterocyclen" Pharm., 27(5), 219(1972).
- 60- Dimri, A.Y., Parmar, S.S., "Synthesis of 3-Aryl-4-oxothiazolin-2-yl-(4-ethoxy-3-methoxy)phenylhydrazones as Possible Anticonvulsants", J. Het. Chem., 15, 335(1978).

- 61- Wahab,A., "Studies on some New Thiosemicarbazones as Potential Antitubercular Agents", *Arzneim.-Forschung/Drug Res.*, 29(1), 466(1979).
- 62- Westphal,G., Proksch,G., Schleinitz,K.D., Köppel,H., "Potentielle Virostatica" *Pharm.*, 35(11), 684(1980).
- 63- Singh,S.P., Bahadur,S., "Synthesis of Some New Substituted Thiosemicarbazides as Potential Antiviral Agents", *Arch.Pharm.*, 316, 817(1983).
- 64- Toku,H., Tamio,N., Kuniomi,M., Harumi,F., Tadashi,N., Yuzo,K., Tetsuro,W., "Synthesis and antimicrobial activities of Thiosemicarbazides", *Bokin Bobai*, 12(1), 9(1984). -Ref., C.A., 100, 191519s(1984).
- 65- Andreocci,A., "Synthese der(1)-Phenyl-(3)-pyrodiazolcarbonsäure und des freien Pyrrodiazols", *Ber.*, 25, 225 (1892).
- 66- Bladin,J.A., "Über das Triazol" *ibid.*, 25, 741(1892).
- 67- Freund,M., Schwarz,H.P., "Über Derivate des Triazosulfols", *ibid.*, 28, 160(1895).
- 68- Chandra,S., Chaudhury,S.K., "Oxidation I. Action of ferrichloride and hydrogenperoxide on thiosemicarbazones and the synthesis of thiodiazoles and triazoles". *J.Ind. Chem.Soc.*, 5, 268(1928). -Ref. C.A., 22, 4123(1928).
- 69- Hoggart,E., "Compounds related to Thiosemicarbazide. Part I. 3-Phenyl-1,2,4-triazole Derivatives", *J.Chem.Soc.*, 1160(1949).
- 70- Wojahn,H., "Über die Reaktionsprodukte bei der Einwirkung von Säurehydraziden auf Thiosemicarbazid". *Arch.Pharm.*, 285, 122(1952).

- 71- Beyer, H., Kröger, C.F., "Über 1,2,4-triazole 1-Die Reaktion von Thiocarbohydrazid und Thiosemicarbazid mit aliphatischen Carbonsäuren und 'ihren Derivaten'. Ann., 637, 135(1960).
- 72- Kröger, E., Tenor, E., Beyer, H., "Die Reaktion methylsubstituierter Thiocarbohydrazide mit aliphatischen Carbonsäuren", Ann., 643, 121(1961).
- 73- Pessan, M., Duping, S., Palmans, G., "Recherches sur les dérivés du triazole-1,2,4. I. Mercapto-3-triazoles-1,2,4-Bull.Soc.Chim. France, 1581(1961).
- 74- Durant, G.J., "The Reaction of Benzoyl isothiocyanate with Hydrazine Derivatives. Part I. Reaction with some Alkylhydrazines". J.Chem.Soc. (c)92(1967).
- 75- Kröger, C.F., Sattler, W., Beyer, H., "Über 1,2,4-Triazole III. Die Umsetzung methylsubstituierter Thiosemicarbazide mit aliphatischen Carbonsäuren", Ann., 643, 128(1961). -Ref. C.A., 55, 23508e.
- 76- Kubota, S., Uda, M., Ohsu, M., "1,2,4-Triazoles. I. Methylation of 3-(3-Pyridyl)-1,2,4-triazoline-5-thione". Chem. Pharm.Bull. 19(11), 2331(1971).
- 77- Greenfield, S.A., Seidel, M.C., Meyer von W.C., "Fungucidal and herbicidal 1,2,4-triazoles". German Offen. 1, 943, 915(C1.C.07d) 12 Mar.180. -Ref. C.A., 72, 100713q.
- 78- Pesson, M., Polmanns, G., Dupin, S., "Reductive alkylation of 3-amino-1,2,4-triazole". Coupt.Rend., 248, 1677(1959). -Ref., C.A., 53, 21904h(1959).

- 79- Cohen, V.I., "Preparation of Some 3-Hydroxy-, and 3-Mercapto-1,2,4-triazoles. Reaction of aliphatic Selenone Esters with Semicarbazide and Thiosemicarbazide Derivatives". J.Het.Chem., 15, 237(1978).
- 80- Altland, W.H., Graham, A.P., "Cyclization of 1-substituted -3-thiosemicarbazides to triazole Derivatives under Alkaline Conditions", *ibid.*, 15, 377(1978).
- 81- Sato, M., Fukada, N., Kurauchi, M., Takeshima, T., "New Synthesis of Dimethyl-N-Aroylcarbimidodithioates and 3-Aryl-5-methylthio-1H-1,2,4-triazoles". Synthesis (27), 554, (1981).
- 82- Mhasalkar, M.Y., Shah, M.H., Pilankar, D.D., Nikam, S.T., Anantanarayanan, K.G., Deliwala, C.V., "Synthesis and Hypoglycemic Activity of 3-Aryl(or Pyridyl)-5-alkyl-(or aryl) amino-1,3,4-thiadiazoles and some sulphonylurea Derivatives of 4H-1,2,4-Triazoles", J.Med.Chem., 14, 1000 (1971).
- 83- Ohta, M., Koyama, H., "1,3,4-Thiadiazole derivatives VI. Synthesis of 2-amino-5-substituted derivatives J.Pharm. Soc.Japan, 72, 1636(1952). -Ref. C.A., 47, 9323e(1953).
- 84- Curtius, T., "Transformation of alkylated malonic acids into α -aminoacids(I) ester hydrazides of malonic acid" J. Pract.Chem., 125, 211(1930). -Ref. C.A., 24, 3215(1930).
- 85- Hepner, b., Simonberg, A., "Group in the diketopyrazolidine series". Bull.Soc.Chems. France, 6, 1069(1939). -Ref. C.A., 33, 7298²(1939).
- 86- Curtius, T., Cäsar, W., "Special reactions in the transformation of the azides of carboxylic acids (I) hydrazide and azide of methyl and isoanylmalonic acids. J.Chem.Soc. 118, 185(1920). -Ref. C.A., 14, 1669(1920).

- 87- Bräuniger, H., Breuer, K., "Hydrazide und Hydrazidderivate von Dicarbonsäuren. 7. Mitt.: Umsetzungen von aralkyl-substituierten Malonsäureestern mit Hydrazin". Pharm. Zentralhalle, 107(9), 647(1968).
- 88- Bräuniger, H., Moeder, R., "Hydrazide und Hydrazidderivate von Dicarbonsäuren. 10. Mitt: Umsetzungen einer substituerter Malonsäureester mit Hydrazid." *ibid.*, 108(1), 13(1969).
- 89- Bülow, C., Bozenhardt, C., "Über die Bildung und die Aufspaltung der symmetrischen Bisazoverbindungen der Bis-acetessigester-[mesoxalyl-arylhydrazon]-dihydrazone und des Bis-acetessigester-[malonyldihydrazones]". Ber. 43, 234(1910).
- 90- Takata, Y., Yamamoto, K., "Action of Dibasic acid dihydrazides on tubercule bacteria(II). Syntheses of monomalononic acid dihydrazides". J.Pharm.Soc.. Japan 74, 148(1954). -Ref. C.A., 48, 6598d(1954).
- 91- Browne, E.J., Polyo, J.B., "Triazoles. Part VII. Syntheses of substituted 1,2,4-Triazoles". J.Chem.Soc. 5149(1962).
- 92- Nicolaides, E.D., "intramol. Curtius reaction of some hydroxyaminoacids". J.Org.Chem., 32, 1251(1967). -Ref. C.A., 68, 3171w(1968).
- 93- Muckermann, E., "Über die Bildung von Nitrosopyrazolidonen und Pyrazolonen aus Hydraziden ungesättigter Säuren", Ber. 42, 3449(1909).
- 94- Salerni, O.L., Smart, B.E., Post, A., Cheng, C.C., "Synthesis of α -Aminolaevulinic Acid Analogues as Potential Anti-malarial Agents". J.Chem.Soc.(C) 1399(1968).

- 95- Kornfeld,E.C., Fornefeld,E.J., Kline,G.B., Mann,M.J., Morrison,D.e., Jones,R.G., Woodward,R.B., "The total Synthesis of Lyseric Acid", J.Am.Chem.Soc, 78, 3087 (1956).
- 96- Hinman,R.L., "Synthesis of alkylhydrazines(I)reaction of LiAlH_4 with mono and diacylhydrazines", *ibid.*, 78, 2463(1956). -Ref. C.A., 50, 14511c(1956).
- 97- Rinderspachter ,T.J., Prijs,B., N^2 -Substituted acid hydrazides". *Helv.Chim.Acta*, 41,22(1958). -Ref. C.A., 52, 16349i.
- 98- Graselli,J., "Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Org. Compds. "CRC Press Cleveland-Ohio", q-201.
- 99- Rollas,S., "Bazı 1-aroil-4-alkil/aril tiyosemikarbazitler I", *Doga (Bilim Dergisi, Tıp)*, 7, 65 (1983).
- 100- Mohsen,A., Omar,M.E., Osman,S., "Charakterisation of the C=S Frequencies in the infrared Spectra of N,N'-disubstituted Thiourea Derivatives", *Pharm.*, 28(1), 30(1973).
- 101- Graselli,J., "Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Org. Compds", CRC Press Cleveland-Ohio", a-47.
- 102- *idem.*, *ibid.*, a-201.
- 103- Ergenç,N., Rollas,S., "Bazı Azopiranoller I", *İst.Ecz. Fak.Mec.*, 11, 138(1975).

- 104- Rollas,S., "Bazı Tiyosemikarbazitler, 1,2,4-Triazolin-5-tionlar, 1,3,4-Tiyadiazoller ve Hidrazid Hidrazonlar Üzerinde Çalışmalar", s.30 (Doçentlik Tezi) (1979).
- 105- idem, ibid., s.35 (1979).
- 106- Olgun,N., Kumarinil keton tiyosemikarbazonlar ve kumarinil tiyazolon hidrazonlar üzerinde çalışmalar (Y.Lisans Tezi), s.61 (1987).
- 107- Czuba,W., Prelicz,D., Sedzik-Hibner,D., Utko,K., Wyzgowsko,L., "Primary fragmentation of some Phenylthiosemicarbazides" Zeszyty Naukowe Uniwersyteu Jagiellonskiego, 27, 7(1982).
- 108- Sharbatyan,P.A., Lebendeko,N.Y., Kocm,A.H., "Mass Spectra of 1-Aryl-thiosemicarbazides", Zh.Org.Khim., 14, (1), 116(1978).
- 109- Kazakova,E., Dunina,V.V., Patapov,V.M., Rukhadze,E.G., Lyakhovetskaya,E.Y., "Optically active organic thiones and their complexes. VI Synthesis and spectral studies of some 4- α -phenylethyl -3-thiosemicarbazones", ibid., 14, (4), 796(1978).
- 110- Budzikiewicz,H., Djerassi,C., Williams,D.H., "Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds 117, 208 Holden-Day. Inc. San Fransisco(1965).
- 111- Olgun,N., "Kumarinil Keton Tiyosemikarbazonlar ve Kumarinil Tiyazolon Hidrazonlar Üzerinde çalışmalar" (Yüksek Lisans Tezi), s.63 (1987).

- 112- Sawhney, S.S., Nain, K., "Mass Spectral and pH-Metric Studies on p-Nitrobenzaldehydesemi-, and Thiosemicarbazones and Their Uranyl complexes", *Thermochimica Acta.*, 99, 373(1986).
- 113- Munson, M.S.B., Field, F.H., "Chemical Ionization Mass Spectrometry", *J. Am. Chem. Soc.*, 89, (5), 1047(1967).
- 114- Shapiro, R., Serum, J.W., Duffield, A.M., "Mass Spectrometric and Thermal Fragmentation of 1-substituted-3-phenyl-2-thioureas". *J. Org. Chem.*, 33(1), 243(1968).
- 115- Arndt, F., Bielch, F., "Ringschlüsse an schwefelhaltigen Dicarbonhydraziden, IV: Über den Mechanismus intramolekularer Verdrängungen", *Ber.*, 56, 2276(1928).
- 116- arndt, F., Milde, E., "Ringschlüsse an schwefelhaltigen Dicarbonhydraziden I: Dithio-urazol und lminothiourazol" *Ber.*, 54, 2089(1921).
- 117- Zabikcy, J., *The chemistry of amides*, 581, Wiley, J., and Sons, London (1970).
- 118- Kubota, S., uda, M., "1,2,4-Triazoles III. The Tautomerism of 3-phenyl-1,2,4-triazolin-5-one-3-phenyl-1,2,4-triazolin-5-thione and Their N-methyl Derivatives". *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 1342(1973).
- 119- Blackman, A.J., Polya, J.B., "Triazoles XI. Synthesis of 1,2,4-Triazole-3-sulphonic Acids by Oxidation of 1,2,4-Triazoline-3-thiones", *J. Chem. Soc. (c)*, 2403(1970).
- 120- Kubota, S., Uda, M., "1,2,4-Triazoles II. The Tautomerism of 3- α -pyridyl-1,2,4-triazoline-5-thione and Their N-Methyl Derivatives". *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 1342(1973).

- 121- idem., "1,2,4-Triazoles. IV: Tautomerism of 3,5-disubstitued 1,2,4-Triazoles", Chem.Pharm.Bull., 23, (5) 955.
- 122- Cross,A.D., "An Introduction to practical Infra-red Spectroscopy" S.78-London, Butterworths (1964).
- 123- Pasto,J.D., Johnson,R.C., "Organic Structure Determination", s.121-Prentice Hall Int.inc., London (1969).
- 124- idem., ibid., s.123.
- 125- Kreutzberger,A., Schröders,H.H., "Bildung und virus-hemende Wirksamkeit von N-[Adamantyl (1)]thioharnstoff" Arch.Pharm., 305, 907(1972).
- 126- Hesse,M., Meier,H., Zeih,B., "Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie", s.128 Georg Thieme Verlag-Stuttgart (1979).
- 127- High Resolution NMR Spectra Catalog Varian Associates Spectrum No. (Thiophenol) The National Press (1963).
- 128- Pasto,J.D., Johnson,R.C., "Organic Structure Determination", s.177, Prentice Hall int., inc., London (1969).
- 129- Berçin,E., "Synthesen und Reaktionen neuartiger 1,3-Thiazinderivate, insbesondere mit Heteroatoms substitution in 2-Stellung und Acyl-, Carbamoyl,- oder Thiocarbamoil-substitution in 3-Stellung", s.90. -Dissertation, Hamburg 1984 (Doktora Tezi).
- 130- Bernardini,A., Viallefont,D., "Determination de la structure d'halogenotriazoles. 1,2,4-par spectrometrie de masse". J.Het.Chem. 12, 655(1975).

- 131- Kothari,P., Mehlhoff,M., Singh,S., Parmar,S., Stenberg, V., "Synthesis of 5-(1-Naphthylmethyl)-4-aryl-s-triazol-3-thiols/ylthioglycolic Acids as Possible Anti-inflammatory Agents". J.Het.Chem. 17, 1369(1980).
- 132- Pandey,S.N., Gupta,K., Choubey,M., "Antibacterial Properties of Certain Guanyl Thioureas and 1,2,4-Thiadiazolidines". Acta Pharm.Turcica, 29(4), 97(1987).