

2-[α -(N-SÜBSTİTÜE AMİNOTİYOKARBONİLTİYÖ)ASETİL]
SÜBSTİTÜE FENOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

Ecz. Aylin ÖNCEL

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Farmasötik Kimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Doç. Dr. Gülhan ZİTOUNİ

Haziran 1992

Aylin ÖNCEL'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "2-[α -(N-SÜBSTİTÜE AMİNOTİYOKARBONİLTİYÖ)ASETİL] SÜBSTİTÜE FENOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI" başlıklı bu çalışma jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

29. / 06 / 1992

Üye: Doç.Dr. Gülhan ZİTOUNİ (Mza)

Üye: Doç.Dr. Seref DEMİRAYAK (Mza)

Üye: Doç.Dr. İlhan İZİKDAĞ (Mza)

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..3.7.1992... gün ve 188/472. sayılı kararıyla onaylanmıştır.

(Mza)
Enstitü Müdürü
Prof.Dr. Nurettin BASARAK

ASLI CİDİR

03 1992

Enstitü Sekreteri

ÖZET

Bu çalışmada, ilk önce 2-(α -kloroasetil)fenol, 2-(α -kloroasetil)-5-metil-fenol ve 2-(α -kloroasetil)-4-kloro-fenol bileşikleri sentez edilmiştir. Sonra bu üç bileşik sekonder amin (diethylamin, morfolin, pirolidin, piperidin) ditiyokarbamat türevleri ile reaksiyona sokulmuştur. Bu reaksiyonlar sonucunda 2-[α -(N-sübstitüe aminotiyokarboniltiyo)asetil] sübstitüe fenol türevleri hazırlanmıştır. Bu bileşiklerin yapılarının aydınlatılması spektral yöntemler ve elemanter analiz ile gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: 2-(α -kloroasetil)fenoller, ditiyokarbamatlar, sekonder aminler, 2-[α -(N-sübstitüe aminotiyokarboniltiyo)asetil] sübstitüe fenoller, NMR spektrumu.

SUMMARY

In this study, first 2-(α -chloroacetyl)phenol, 2-(α -chloroacetyl)-4-chloro-phenol and 2-(α -chloroacetyl)-5-methyl-phenol were synthesized. Then these three compounds were reacted with secondary amine (diethylamine, morpholine, pyrrolidine, piperidine) dithiocarbamate derivatives. As the result of these reactions, 2-[α -(N-substituted aminothiocarbonylthio)acetyl] substituted phenols were obtained. Spectral methods and elemental analysis were used for structure elucidation of these structures.

Key Words: 2-(α -chloroacetyl)phenols, dithiocarbamates, secondary amines, 2-[α -(N-substituted aminothiocarbonylthio)acetyl] substituted phenols, NMR spectra.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince göstermiş olduğu desteklerinden dolayı Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Hocam Prof. Dr. İhsan SARIMARDAŞOĞLU'na,

Çalışmalarımın her aşamasında hem teorik hem de pratik açıdan yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyen, karşılaştığım sorunlarıyla yakından ilgilenen, bilgi ve tecrübeleri ile beni aydınlatan tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. Gülhan ZİTOUNİ'ye,

Yaptığım çalışmalar süresince laboratuvar tecrübelerinden ve geniş bilgi dağarcığından faydalanmamı sağlayan Sayın Hocam Doç. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a,

Çalışmalarımı destekleyen değerli hocalarım Sayın, Farmasotik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. İlhan IŞIKDAĞ'a ve Doç. Dr. Ümit UÇUCU'ya,

Gerek araştırmalarım, gerekse tez yazımım esnasında bir arkadaş yakınlığı ile bana yardımcı olan Araş. Gör. Kadriye BENKLİ'ye,

Lisansüstü öğretimimdeki arkadaşım Ecz. Asiye MERİÇ 'e ve yardımlarından dolayı teknisyen Ayşe KARAMAN'a,

Maddi ve manevi açıdan bana destek olan aileme,

En içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GEREÇ VE YÖNTEMLER	3
2.1. 2-(α -Kloroasetil)fenol Türevlerinin Sentezi.....	3
2.1.1. Fenil α -kloroasetat sentezi.....	3
2.1.2. 2-(α -kloroasetil)fenol türevlerinin sentezi.....	3
2.2. N-Sübstitüe Ditiyokarbamik Asit Türevlerinin Sentezi.....	4
2.3. 2-[α -(N-Sübstitüe Aminotiyokarboniltiyo)asetil] Sübstitüe Fenol Türevlerinin Sentezi.....	5
3. 2-[α -(N-SÜBSTİTÜE AMİNOTİYOKARBONİLTİYO)ASETİL] SÜBSTİTÜE FENOLLERİN YAPISI	9
3.1. IR Spektrumları	9
3.2. NMR Spektrumları	9
4. DENEYSEL KISIM.....	17
4.1. 2-(α -Kloroasetil)fenol Türevlerinin Hazırlanışı	17

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
4.1.1. 2-(α -kloroasetil)fenol sentezi	17
4.1.2. 2-(α -kloroasetil)-5-metil-fenol sentezi ..	17
4.1.3. 2-(α -kloroasetil)-4-kloro-fenol sentezi ..	18
4.2. N-Sübstitüe Ditiyokarbamik Asit Türevlerinin Hazırlanışı	18
4.3. 2-[α -(N-Sübstitüe Aminotiyokarboniltiyo)asetil] Sübstitüe Fenol Türevlerinin Sentezi	19
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	20
KAYNAKLAR DİZİNİ	22

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2-1. Fries Transpozisyon Reaksiyonu'nun mekanizması	6
2-2. 2-[α -(N-sübstitüe aminotiyokarboniltiyo)asetil] sübstitüe fenol türevlerinin sentez şeması	7
2-3. 2-[α -(dietyl aminotiyokarbonil)asetil]-5-metil- fenol bileşiğinin NMR spektrumu	8

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇizelgeSayfa

3-1. Bileşiklerin erime derecelerini, reaksiyon verimlerini ve kristallendirme solvanlarını içeren çizelge	11
3-2. Bileşiklerin kapalı formüllerini, molekül ağırlıklarını ve elemanter analiz verilerini içeren çizelge	12
3-3. Dietilaminli türevlerin NMR çizelgesi.....	13
3-4. Piperidinli türevlerin NMR çizelgesi.....	14
3-5. Pirolidinli türevlerin NMR çizelgesi	15
3-6. Morfolinli türevlerin NMR çizelgesi	16

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ditiyokarbamatlar üzerine literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Birçok araştırmacı ditiyokarbamat türevlerinin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin varlığını ortaya koymuşlardır. Yapılan araştırmalar sonucunda ditiyokarbamat türevlerinin 10 µg/ml gibi küçük dozlarda bile insan patojenlerine karşı etkili olduğu belirtilmektedir (1, 2, 7, 8, 12-15, 21, 22, 24, 25, 34, 35).

Varsanyi ve arkadaşları (1977) ditiyokarbamik asit esterlerinin anti-AİDS aktivitelerini incelemişlerdir (32).

Schonenberger ve arkadaşları (1972) ise ditiyo türevlerinin antitümör ve antimikrobiyal aktivitelerinin varlığını göstermişlerdir (26).

Yeni insektisitlerin biyolojik aktivitelerinin incelenmesi sırasında ditiyokarbamat türevlerinin de bu gruba katılabilceği Ramrakhyani ve arkadaşları (1975,1980) tarafından ortaya konulmuştur (23, 29).

Ayrıca Schorr ve arkadaşları (1969), bu yapıya benzerlik gösteren tiyon grubu içeren bileşiklerin antihelmentik aktivite gösterdiklerini gözlemlemişlerdir (28).

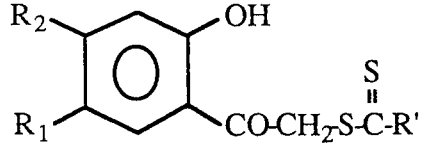
Tiyokarbonil disülfid bileşiklerinin Histoplazma capsulatum üzerine inhibitör etkilerinin varlığı ise Field ve Hanley (1971) tarafından ortaya konulmuştur (9).

H. Erdoğan ve arkadaşlarının (1988) bir grup ditiyokarbamat türevi üzerinde yaptıkları araştırmada antispazmodik etkinin varlığı ortaya konulmuştur (6, 30).

Fenolik grupların da dezenfektan özelliklerinin olduğu zaten bilinmektedir.

Bütün bu aktivitelerin çeşitliliği göz önüne alınarak aynı yapı üzerinde iki aktif grup içeren 2-[α -(N-sübstitüe aminotiyokarboniltiyo)asetil] sübstitüe fenol türevlerinin sentezi düşünülmüştür. Bu çalışmada önce 2-(α -kloroasetil) fenol türevleri (10, 11, 17, 20) yapılmış ve sonra bunlar sekonder aminlerin ditiyokarbamat türevleri (3, 6, 16, 30) ile reaksiyona sokulmuşlardır. Böylece 12 orijinal bileşik

elde edilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları aşağıdaki şekildedir:



Sentezlenen bu orijinal bileşiklerin aktivite testleri daha sonraki çalışmalarda ele alınacaktır.

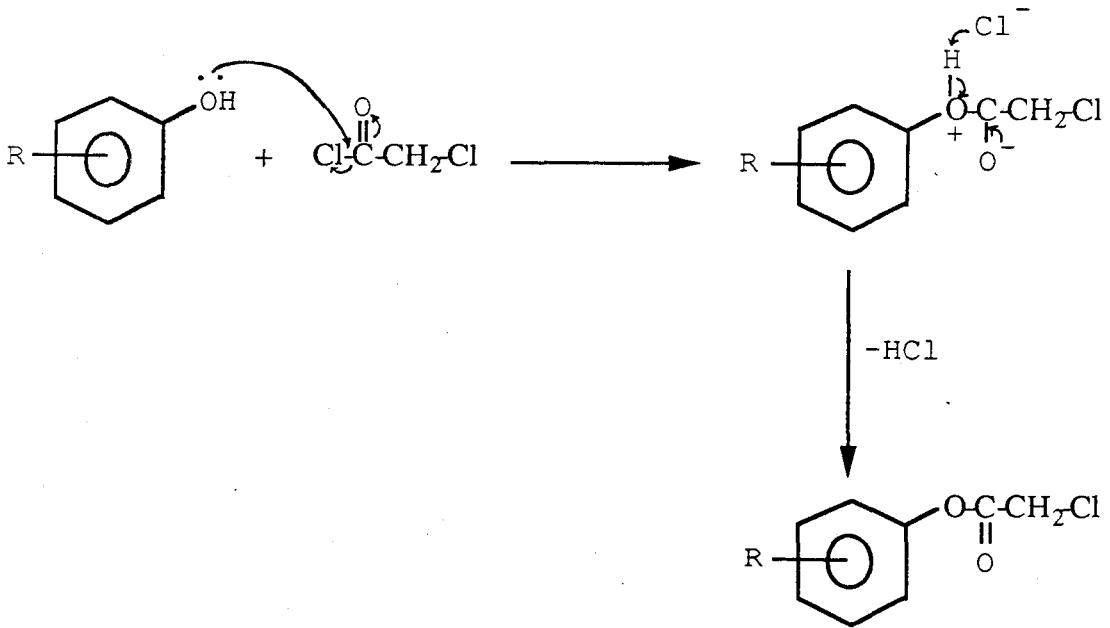
2.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sentezlemek istediğimiz 2-[α -(N-sübstitüe aminotiyokarboniltiy)asetil] sübstitüe fenollerin sentezi için önce 2-(α -kloroasetil)fenol türevleri sentezlenir (10, 11, 17, 20). Daha sonra hazırlanmış olan ditiyokarbamik asit türevleri (3, 6, 16, 30) ile reaksiyona tabi tutulur.

2.1. 2-(α -Kloroasetil)fenol Türevlerinin Sentezi:

2.1.1. Fenil α -kloroasetat sentezi:

Fenol, p-klorofenol veya m-krezol, kloroasetilklorür ile reaksiyona sokulur. Oluşan ürün vakum altında distilasyon ile ayrılır. Bu sentez Fischer Esterifikasyonu'na örnek bir reaksiyondur.



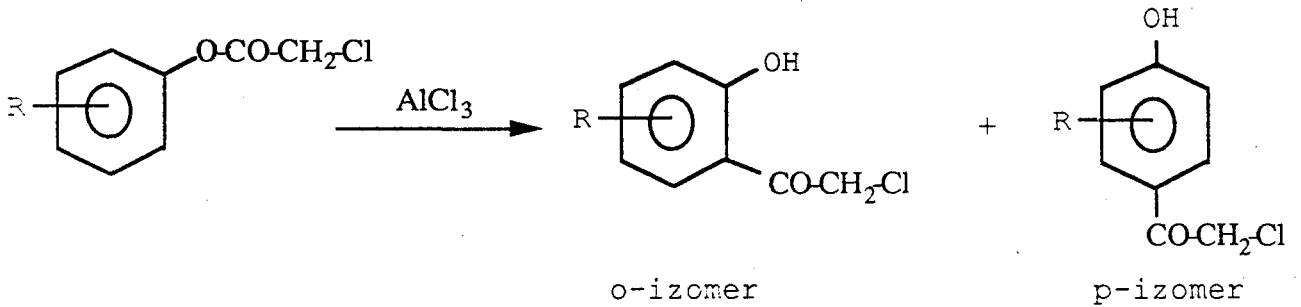
2.1.2. 2-(α -kloroasetil)fenol türevlerinin sentezi:

Fenil α -kloroasetat, bir Lewis asidi olan alüminyum klorür ile reaksiyona tabi tutulur. Bu, fenolik ester yapısının Fries Transpozisyon (yer değiştirme) Reaksiyonu'dur (Şekil 2-1.) ve üç safhadan oluşur:

1. Önce ester-katalizör kompleksi oluşur.
2. Sonra bu kompleks fenoksi alüminyum ve açıl katyonu parçalarına ayrılır.
3. Son olarak bu açıl katyonu, fenoksi alüminyumun orto ve para konumlarına yönelir.

Bazı araştırmacılar bu üçüncü basamağın intramoleküler olduğunu ve açıl grubunun oksijen atomundan ayrılıp, direkt olarak halkada bulunan karbon üzerine geçtiğini (5), bazıları ise intermoleküler mekanizma ile yürüdüğünü ileri sürerler (18, 27, 33). Açıl grubu çok hareketli olduğu için intermoleküler mekanizma daha akla yatkındır.

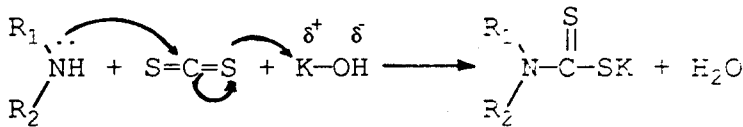
Bu reaksiyon sonucunda orto ve para olmak üzere iki izomer oluşur. Bu bileşikler 2-(α -kloroasetil)fenol ve 4-(α -kloroasetil)fenol dür:



Bu iki izomerin oluşum mekanizması Şekil 2-1. de görülmektedir.

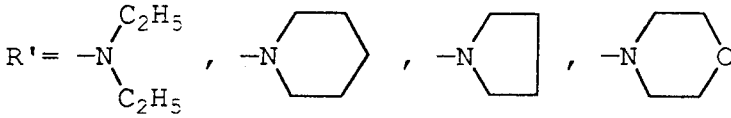
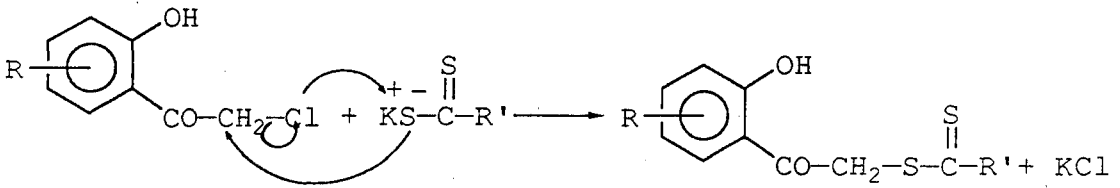
2.2. N-Sübstitüe Ditiyokarbamik Asit Türevlerinin Sentezi:

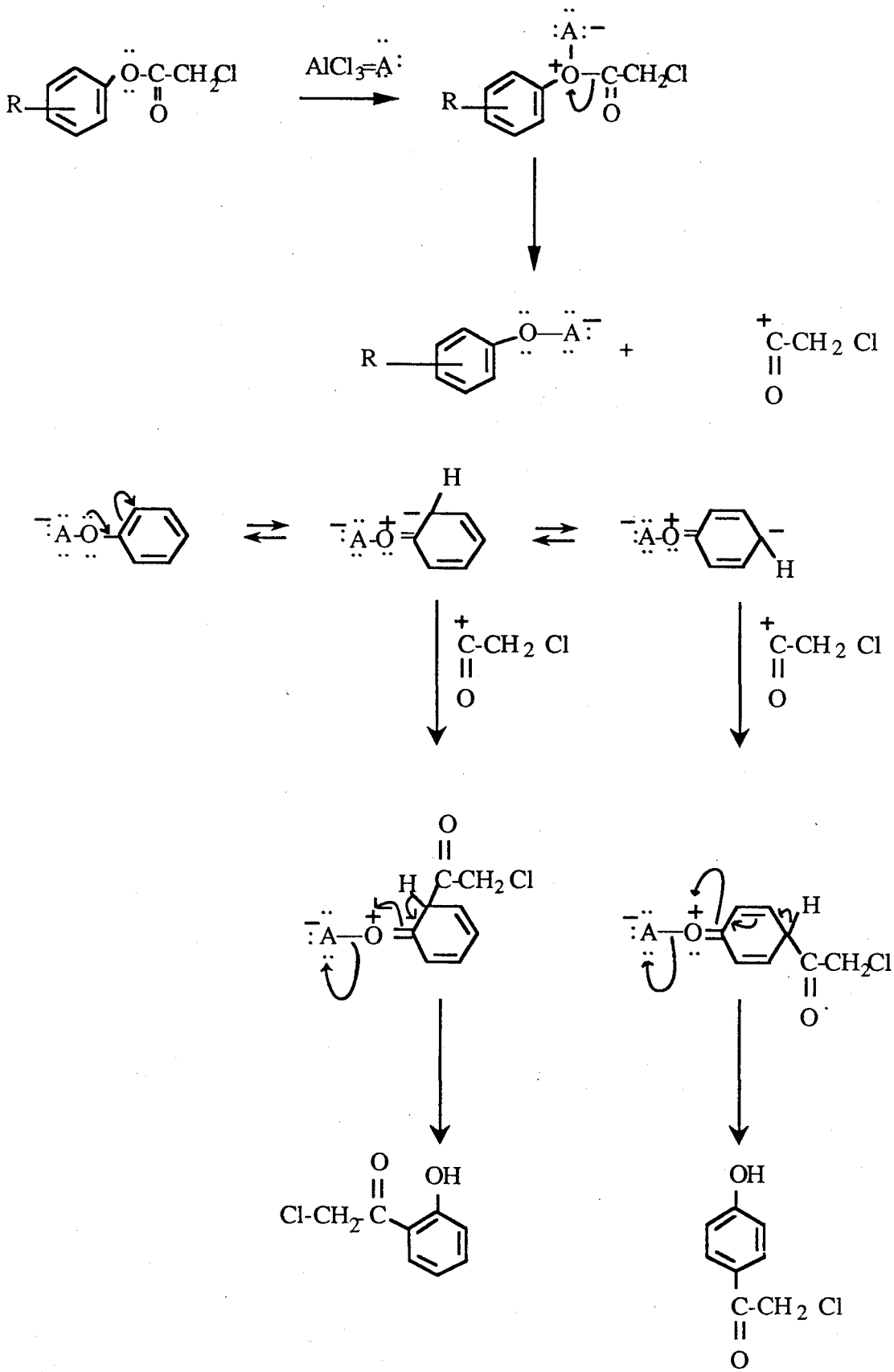
Sekonder aminler (diethylamin, piperidin, pirolidin, morfolin) üzerine CS_2 ve KOH (% 10 luk sudaki çözeltisi) eklenir ve oda sıcaklığında reaksiyona tabi tutulur. Böylece ditiyokarbamik asitlerin potasyum tuzları oluşur.



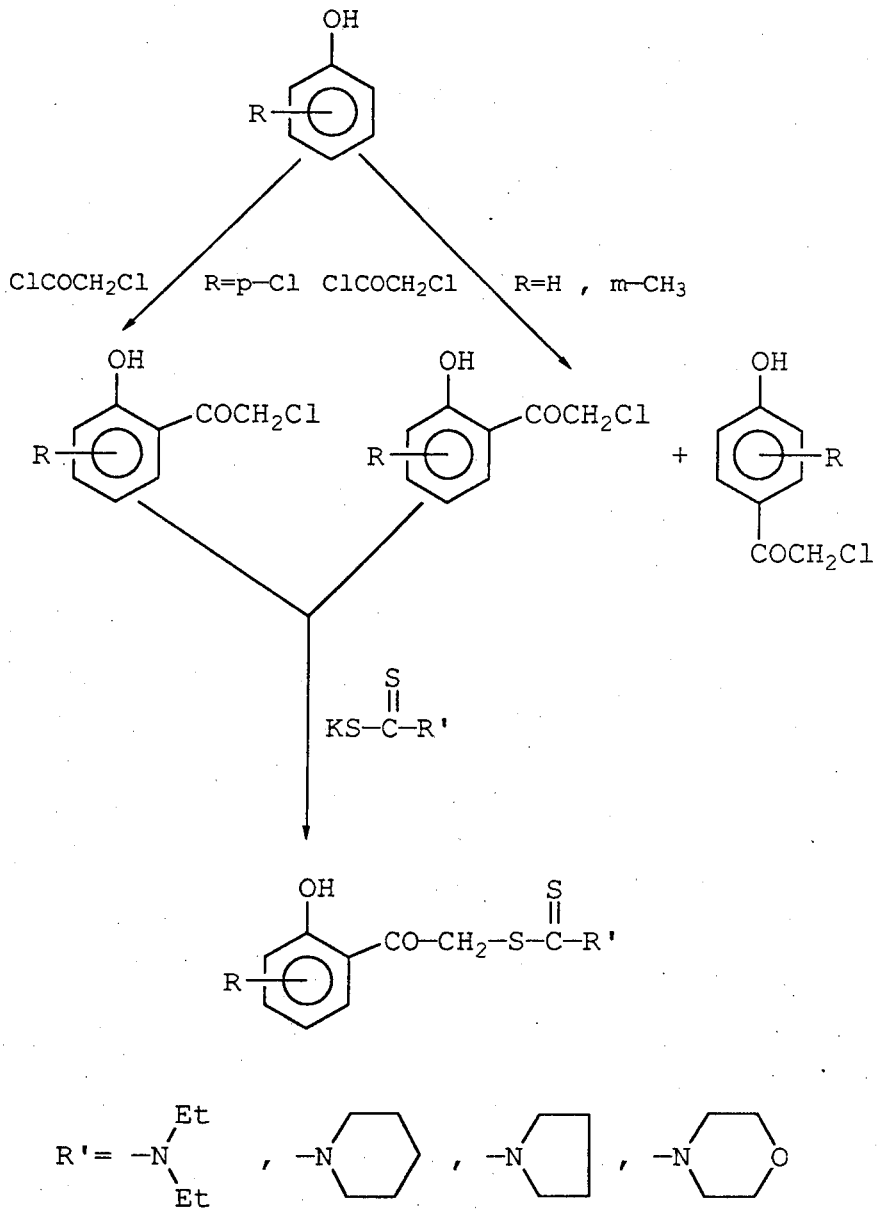
2.3.2-[α -(N-Süstitüe Aminotiyokarboniltiyo)asetil] Süstitüe Fenol Türevlerinin Sentezi:

Hazırlanan ditiyokarbamat türevlerinin potasyum tuzları üzerine toluen içerisinde çözüdürülmüş olan 2-(α -kloroasetil)fenol türevleri eklenir ve oda sıcaklığında iki saat reaksiyona tabi tutulur. Oluşan katı bileşikler kristalizasyon yöntemi ile temizlenir (Şekil 2-2.).





Şekil 2-1. Fries Transpozisyon Reaksiyonunun Mekanizması



Şekil 2- 2.2- [α - (N-Sübstitüe Aminotiyokarboniltiyo)Asetil] Sübstitüe Fenol Türevlerinin Sentez Şeması

H-20/DMSO D6



MA250S.109
AU PROC:
X00.AU
DATE 24-3-92
TIME 19:56

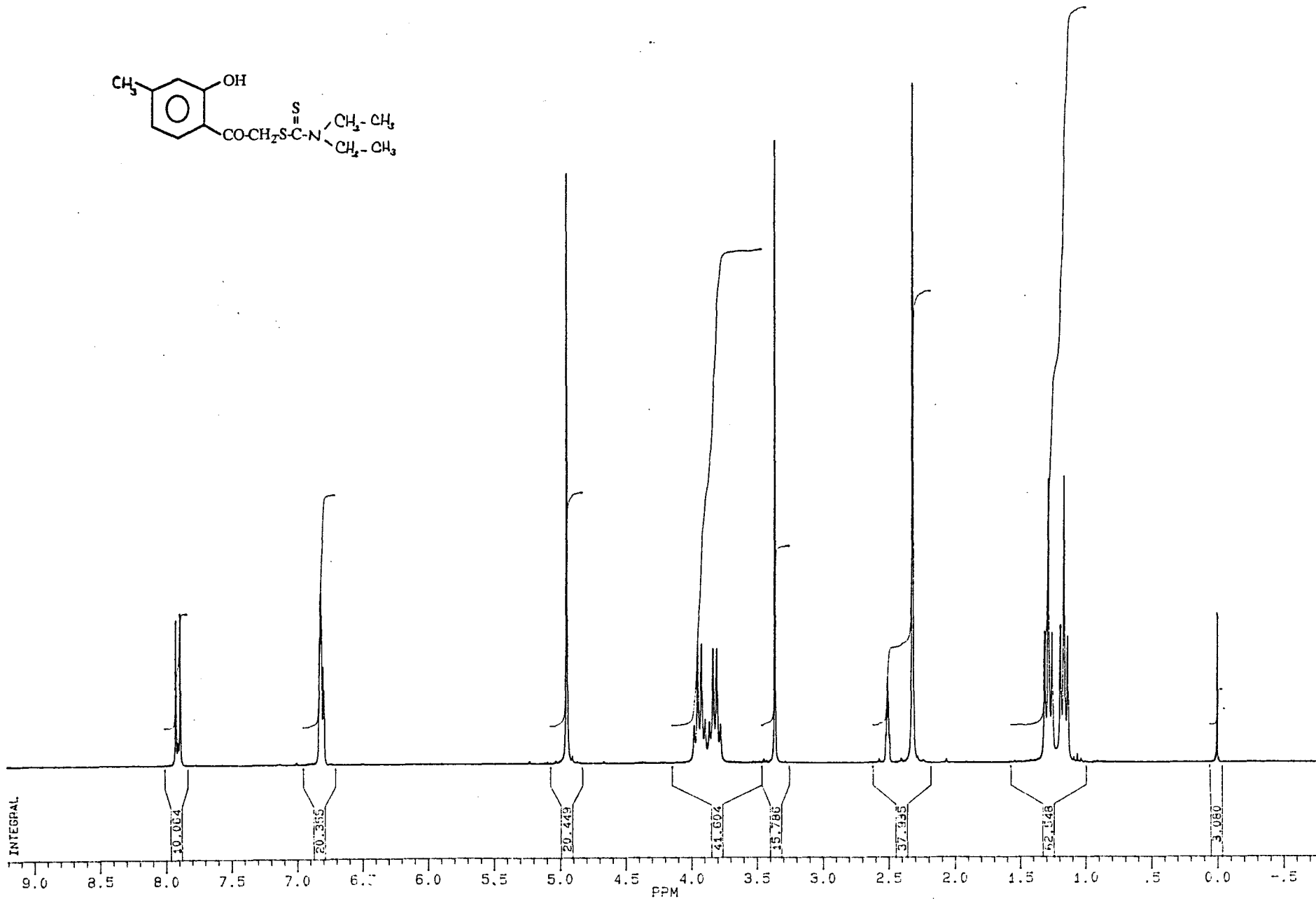
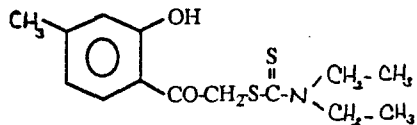
SA.NO MA25
SOLVENT DMSO
SF 250.134
SFO 250.130
SY 250.0
C1 5487.575
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305
VD 0.0

PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 10
NS 16

DE 125.0
DW 100
FW 6300
C2 2714.499
DP 63L PD

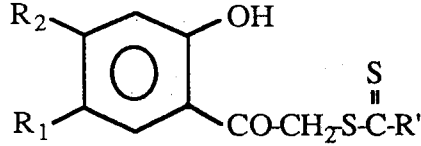
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202
F2 -1.788
MI 0.0
HZ/CM 71.463
PPM/CM .256
SR 4937.08

D1 1.000000
PO 2.70
RCA
RB 0.0
RW 0.0
DE 125.00
NS 16
DS 2



3.2- [α - (N-SÜBSTİTÜE AMİNOTİYOKARBONİLTİYO) ASETİL] SÜBSTİTÜE FENOLLERİN YAPISI

Elde ettiğimiz maddelerin açık formülü aşağıdaki şekildedir:



Çizelge 3-1. de de verildiği gibi R_1 ve R_2 hidrojen, klor ve metil olabilir. R' ise dietilamin, piperidin, piroolidin ve morfolin gibi sekonder aminlerdir.

3.1. IR Spektrumları:

O-H grubuna ait gerilme titreşimleri $3550\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ arasında görülür.

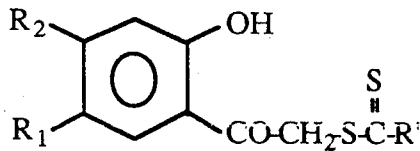
C-H gerilme titreşim bandları $3100\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenir.

C=O grubuna ait gerilme titreşim bandları $1670\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$ arasında görülür.

C-N gerilme titreşim bandları 1550 cm^{-1} dolaylarında bulunur.

C=S grubunun gerilme titreşimleri ise 1150 cm^{-1} civarında gözlenir.

3.2. NMR Spektrumları:



Bileşiklerimiz R' konumunda dietilamin taşıdıkları zaman, metilen protonları ile etkileşen metil protonları $1.10\text{-}1.35\text{ ppm}$ arasında çift triplet halinde görülürler. Metilen protonları ise metil protonları ile etkileşip, 3.7-

4.0 ppm arasında çift kuartet halinde pik verirler.

R' konumunda piperidin bulunduğu zaman azota göre 3',4' ve 5' numaralı konumlarda bulunan protonlar 1.50-1.75 ppm arasında multipler verirler. 2' ve 6' numaralı konumlardaki hidrojenler ise 3.75-4.15 ppm arasında iki massif pik verirler.

Pirolidin bulunduğu durumda ise, azota göre 3' ve 4' numaralı konumlardaki protonlar 1.85-2.15 ppm arasında çift sekstet ve 2' ve 5' numaralı konumlardaki protonlar ise 3.65-3.80 ppm arasında multipler halinde pik verirler.

Morfolin olduğunda ise, oksijene komşu protonlar 3.60-3.75 ppm arasında multipler halinde, azota komşu durumda bulunan protonlar ise 3.9-4.3 ppm arasında iki massif pik halinde gözlenirler.

Asetil grubuna ($-\text{COCH}_2-$) ait protonlar 4.9 ppm de singlet bir pik verirler.

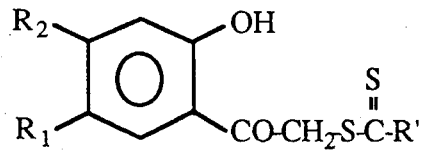
Aromatik halkaya bağlı hidroksil grubu protonu ise 11.4 ppm de zayıf bir singlet pik verir.

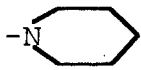
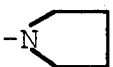


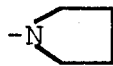


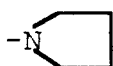
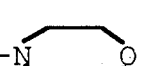
Aromatik halka üzerinde süstitüsyon bulunmadığı durumda H_4 ve H_5 protonları 6.93-7.04 ppm arasında multipler halinde, H_6 protonu 7.47-7.57 ppm arasında multipler halinde, H_3 protonu ise 7.90-7.98 ppm arasında ($J_{3,4}=9.55$ Hz ve $J_{3,5}=1.62$ Hz) çift dublet halinde gözlenirler.

Aromatik halka üzerinde R_1 süstitüenti olarak Cl bulunduğunda H_6 protonu 7.01-7.08 ppm arasında ($J_{5,6}=10$ Hz) dublet halinde, H_5 protonu 7.49-7.57 ppm arasında ($J_{5,6}=10$ Hz ve $J_{3,5}=2.7$ Hz) çift dublet halinde, H_3 protonu 7.79-7.84 ppm arasında ($J_{3,5}=2.7$ Hz) dublet halinde gözlenirler.

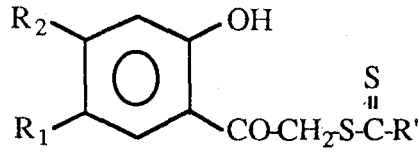
Aromatik halka üzerinde R_2 süstitüenti olarak metil bulunduğunda ise, H_3 protonu 7.84-7.95 ppm arasında multipler, H_4 ve H_6 protonları ise 6.77-6.86 ppm arasında multipler halinde görülürler.

Çizelge 3-1. Bileşiklerin erime derecelerini, reaksiyon verimlerini ve kristallendirme solvanlarını içeren çizelge



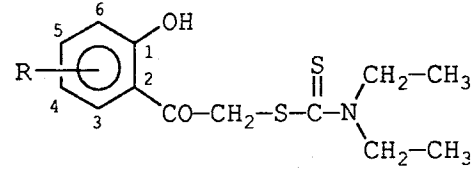
No	R ₁	R ₂	R ^I	Erime Derecesi (°C)	Verim (%)	Kristallendirme Solvanı
1	H	H	-N $\begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix}$	95	85	Etanol
2	H	H	-N 	142	88	Etanol
3	H	H	-N 	144	90	Metanol
4	H	H	-N 	166	91	Etanol
5	Cl	H	-N $\begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix}$	132	87	Etanol
6	Cl	H	-N 	135	88	Etanol
7	Cl	H	-N 	152	89	Metanol
8	Cl	H	-N 	127	91	Etanol
9	H	CH ₃	-N $\begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix}$	72	86	Etanol
10	H	CH ₃	-N 	122	90	Etanol
11	H	CH ₃	-N 	137	92	Metanol
12	H	CH ₃	-N 	132	92	Etanol

Çizelge 3-2. Bileşiklerin kapalı formüllerini, molekül ağırlıklarını ve elementer analiz verilerini içeren çizelge



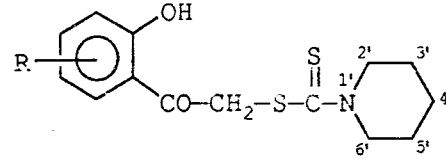
No	R ₁	R ₂	R ^I	Kapalı Formül Molekül Ağırlığı	Elementer Analiz					
					Hesaplanan			Bulunan		
					%C	%H	%N	%C	%H	%N
1	H	H		C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ S ₂ 283.397	55.09	6.04	4.94	55.13	6.27	4.98
2	H	H		C ₁₄ H ₁₇ NO ₂ S ₂ 295.407	56.92	5.80	4.74	56.99	5.93	4.65
3	H	H		C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ S ₂ 281.377	55.48	5.37	4.97	55.44	5.50	4.81
4	H	H		C ₁₃ H ₁₅ NO ₃ S ₂ 297.377	52.50	5.08	4.71	52.44	5.18	4.62
5	Cl	H		C ₁₃ H ₁₆ NO ₂ S ₂ Cl 317.84	49.12	5.07	4.40	49.30	5.27	4.28
6	Cl	H		C ₁₄ H ₁₆ NO ₂ S ₂ Cl 329.85	50.97	4.89	4.25	50.83	4.93	4.37
7	Cl	H		C ₁₃ H ₁₄ NO ₂ S ₂ Cl 315.82	49.44	4.47	4.43	49.68	4.55	4.32
8	Cl	H		C ₁₃ H ₁₄ NO ₃ S ₂ Cl 331.82	47.05	4.25	4.22	47.31	4.17	4.25
9	H	CH ₃		C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ S ₂ 297.417	56.53	6.44	4.71	56.40	6.49	4.57
10	H	CH ₃		C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ S ₂ 309.427	58.22	6.19	4.53	58.35	6.07	4.43
11	H	CH ₃		C ₁₄ H ₁₇ NO ₂ S ₂ 295.407	56.92	5.80	4.74	56.80	5.72	4.60
12	H	CH ₃		C ₁₄ H ₁₇ NO ₃ S ₂ 311.407	53.99	5.50	4.49	53.81	5.46	4.30

Çizelge 3-3. Dietilaminli Türevlerin NMR Çizelgesi



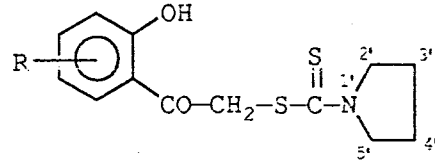
Bileşikler	N(CH ₂ CH ₃) ₂		COCH ₂	Aromatik Halka Protonları				R	OH
	H ₃	H ₄		H ₅	H ₆				
2-(α-(Dietilaminotiyo-karbonitiyo)asetil)-fenol	çift kuartet 3.75-4.00 (4H)	çift triplet 1.12-1.33 (6H)	singlet 4.94 (2H)	çift dublet 7.90-7.98 (1H) J _{3,4} = 9.55Hz J _{3,5} = 1.62Hz	multiplet 6.93-7.04 (1H)	multiplet 7.47-7.57 (1H)	-	singlet 11.35 (1H)	
2-(α-(Dietilaminotiyo-karbonitiyo)asetil)-5-metil-fenol	çift kuartet 3.75-4.00 (4H)	çift triplet 1.13-1.35 (6H)	singlet 4.95 (2H)	multiplet 7.88-7.95 (1H)	multiplet 6.77-6.85 (1H)	multiplet 6.77-6.85 (1H)	singlet 2.33 (3H)	singlet 11.51 (1H)	
2-(α-(Dietilaminotiyo-karbonitiyo)asetil)-4-kloro-fenol	çift kuartet 3.76-4.01 (4H)	çift triplet 1.13-1.35 (6H)	singlet 4.92 (2H)	dublet 7.79-7.84 (1H) J _{3,5} = 2.7Hz	-	çift dublet 7.49-7.57 (1H) J _{5,6} = 10Hz J _{3,5} = 2.7Hz	dublet 7.01-7.08 (1H) J _{5,6} = 10Hz	-	singlet 11.35 (1H)

Çizelge 3-4. Piperidinli Türevlerin NMR Çizelgesi



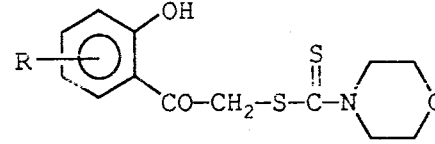
Bileşikler	Piperidin Halkası		COCH ₂	Aromatik Halka Protonları				R	CH
	H ₃	H ₄		H ₅	H ₆				
2-(α-(Piperidinotiyo-karboniltiyo)asetil)-fenol	çift massif 3.73-4.15 (4H)	multiplet 1.37-1.60 (6H)	singlet 4.85 (2H)	çift dublet 7.78-7.87 (1H) J _{3,4} = 9.55Hz J _{3,5} = 1.62Hz	multiplet 6.81-6.92 (1H)		multiplet 7.35-7.45 (1H)	-	singlet 11.25 (1H)
2-[α-(Piperidinotiyo-karboniltiyo)asetil]-5-metil-fenol	çift massif 3.87-4.30 (4H)	multiplet 1.50-1.74 (6H)	singlet 4.95 (2H)	multiplet 7.87-7.94 (1H)	multiplet 6.78-6.85 (1H)	-	multiplet 6.78-6.85 (1H)	singlet 2.33 (3H)	singlet 11.52 (1H)
2-[α-(Piperidinotiyo-karboniltiyo)asetil]-4-kloro-fenol	çift massif 3.85-4.30 (4H)	multiplet 1.50-1.74 (6H)	singlet 4.91 (2H)	dublet 7.77-7.85 (1H) J _{3,5} = 2.7Hz	-	çift dublet 7.47-7.58 (1H) J _{5,6} = 10Hz J _{3,5} = 2.7Hz	dublet 6.99-7.10 (1H) J _{5,6} = 10Hz	-	massif 11.35 (1H)

Çizelge 3-5. Piroolidinli Türevlerin NMR Çizelgesi



Bileşikler			COCH ₂	Aromatik Halka Protonları				R	OH
	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆					
2-[α-(Piroolidinotiyo-karboniltiyo)asetil]-fenol	multiplet 3.65-3.80 (4H)	çift sekstet 1.85-2.13 (4H)	singlet 4.97 (2H)	çift dublet 7.91-8.00 (1H) J _{3,4} = 9.55Hz J _{3,5} = 1.62Hz	multiplet 6.93-7.05 (1H)		multiplet 7.47-7.58 (1H)	-	singlet 11.38 (1H)
2-[α-(Piroolidinotiyo-karboniltiyo)asetil]-5-metil-fenol	multiplet 3.65-3.80 (4H)	çift sekstet 1.85-2.12 (4H)	singlet 4.95 (2H)	multiplet 7.86-7.94 (1H)	multiplet 6.77-6.86 (1H)	-	multiplet 6.77-6.86 (1H)	singlet 2.32 (3H)	singlet 11.51 (1H)
2-[α-(Piroolidinotiyo-karboniltiyo)asetil]-4-kloro-fenol	multiplet 3.65-3.80 (4H)	çift sekstet 1.85-2.13 (4H)	singlet 4.91 (2H)	dublet 7.79-7.85 (1H) J _{3,5} = 2.7Hz	-	çift dublet 7.49-7.57 (1H) J _{5,6} = 1CHz J _{3,5} = 2.7Hz	dublet 7.01-7.09 (1H) J _{5,6} = 1CHz	-	singlet 11.34 (1H)

Çizelge 3-6. Morfolinli Türevlerin NMR Çizelgesi



Bileşikler			COCH ₂	Aromatik Halka Protonları				R	OH
	H ₃	H ₄		H ₅	H ₆				
2-[α-(Morfolinotiyo-karboniltiyo)asetil]-fenol	çift massif 3.90-4.23 (4H)	multiplet 3.62-3.72 (4H)	singlet 4.98 (1H)	çift dublet 7.88-7.97 (1H) J _{3,4} = 9.55Hz J _{3,5} = 1.62Hz	multiplet 6.91-7.03 (1H)	multiplet 7.45-7.56 (1H)	-	singlet 11.34 (1H)	
2-[α-(Morfolinotiyo-karboniltiyo)asetil]-5-metil-fenol	çift massif 3.95-4.25 (4H)	multiplet 3.64-3.76 (4H)	singlet 4.99 (1H)	multiplet 7.84-7.96 (1H)	multiplet 6.76-6.88 (1H)	-	multiplet 6.76-6.88 (1H)	singlet 2.32 (3H)	massif 11.48 (1H)
2-[α-(Morfolinotiyo-karboniltiyo)asetil]-4-kloro-fenol	çift massif 3.94-4.25 (4H)	multiplet 3.65-3.75 (4H)	singlet 4.95 (1H)	dublet 7.78-7.83 (1H) J _{3,5} = 2.7Hz	-	çift dublet 7.49-7.57 (1H) J _{5,6} = 1CHz J _{3,5} = 2.7Hz	dublet 7.01-7.09 (1H) J _{5,6} = 10Hz	-	massif 11.35 (1H)

4.DENEYSEL KISIM

Bu çalışmada erime noktalarının tayini için Gallenkamp Aleti kullanıldı (Çizelge 3-1.)

Elemanter analiz sonuçları "Centre National de la Recherches Scientifique Service Central d'Analyse 6939 VERNAISON" da gerçekleştirildi.

IR Spektrumları için Shimadzu IR-435 spektrofotometresi kullanıldı. Preparatların hazırlanması için KBr disk yönteminden yararlanıldı.

NMR Spektrumları Bruker 250 MHz spektrofotometresi ile gerçekleştirildi. Çözücü olarak DMSO d_6 kullanıldı.

4.1. 2-(α -Kloroasetil)fenol Türevlerinin Hazırlanışı:

4.1.1. 2-(α -kloroasetil)fenol sentezi:

Bu maddeyi sentez etmek için önce fenil α -kloroasetat sentezlendi. Bunun için distile edilmiş fenol (0.5 mol) ve kloroasetil klorür (0.7 mol) 140 °C de 5 saat süresince geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Oluşan madde karışımdan distilasyonla ayrıldı. Verim % 70-80.

Daha sonra iyice kurutulmuş fenil α -kloroasetat (1 mol) ve alüminyum klorür (1.6 mol) 5 saat 140 °C de karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon bitiminde karışım soğuduktan sonra, alüminyum klorür seyreltik hidroklorik asit ile dekompoze edildi. Oluşan 2-(α -kloroasetil)fenol, izomeri olan 4-(α -kloroasetil)fenolden su buharı distilasyonu ile ayrıldı. Toplanan distilat süzüldü. Verim % 30-50.

4.1.2. 2-(α -kloroasetil)-5-metil-fenol sentezi:

Bu madde sentezlenirken ilk önce 5-metil-fenil- α -kloroasetat sentezlendi. Bunun için m-krezol (1 mol), kloroasetil klorür (1.1 mol) ile 140 °C de 4 saat karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Oluşan ürün distile edilerek alındı. Verim % 70.

Daha sonra distilasyonla elde edilen 5-metil-fenil- α -

kloroasetat iyice kurutuldu ve bu ürün (1 mol), alüminyum klorür (1.6 mol) ile 140 °C de 4 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon bitiminde karışım soğutuldu ve alüminyum klorür seyreltik hidroklorik asit ile dekompoze edildi. Oluşan ürün izomeri olan 4-(α -kloroasetil)-5-metil-fenolden su buharı distilasyonu ile ayrıldı. Toplanan distilatlar süzüldü. Verim % 30-40.

4.1.3. 2-(α -Kloroasetil)-4-Kloro-Fenol Sentezi:

Bu maddeyi sentezlemek için önce 4-kloro-fenil- α -kloroasetat sentezlendi. Bunun için p-klorofenol (0.8 mol) ve kloroasetilklorür (1.1 mol) geri çeviren soğutucu altında 140 °C de 5 saat süreyle ısıtıldı. Ürün distile edilerek ayrıldı. Verim % 70-80.

Daha sonra iyice kurutulmuş 4-kloro-fenil- α -kloroasetat (0.7 mol) ile alüminyum klorür (1.1 mol) 140 °C de 5 saat süreyle karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon bitiminde karışım soğuduktan sonra alüminyum klorür seyreltik hidroklorik asit ile dekompoze edildi. Bu reaksiyonda fenolün p-konumunda klor bulunduğu için bir tek izomer oluşur. Yalnız bu ürünü de temiz olarak elde edebilmek için yine su buharı distilasyonu yöntemi kullanıldı. Verim % 70.

4.2. N-Sübstitüe Ditiyokarbamik Asit Türevlerinin Hazırlanışı:

W. Hanefeld'in (16) yöntemindeki gibi (2.2 mmol) sekonder amin (dietylamin, morfolin, piperidin, pirolidin) üzerine (2.2 mmol) CS₂ ve (2.2 mmol) KOH (%10'luk sudaki çözeltisi) yavaş yavaş oda sıcaklığında eklendi. 1 saat oda sıcaklığında reaksiyona tabi tutuldu. Böylece N-sübstitüe ditiyokarbamik asidin potasyum tuzu oluşturuldu. Verim % 95.

4.3. 2-[α -(N-Sübstitüe Aminotiyokarboniltiyo)asetil] Sübs- titüe Fenol Türevlerinin Sentezi:

Yöntem 4.2 ile elde edilen ditiyokarbamat türevleri (2.2 mmol) üzerine toluen içerisinde çözündürülmüş olan ve Yöntem 4.1 ile elde edilen 2-(α -kloroasetil)fenol türevleri (2.2 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında iki saat reaksiyona tabi tutuldu. Toluene uçurulduktan sonra elde edilen katı bileşik alkolden kristallendirildi. Verim % 90.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada 12 tane 2-[α -(N-sübstitüe amino-tiyokarboniltiyo)asetil] sübstitüe fenol türevi bileşik sentez edildi.

Önce fenil α -kloroasetat türevi esterler sentezlendi. Bu esterlerin alüminyum klorür ile Fries Transpozisyonu reaksiyonları sonucunda iki izomer oluştu. Bunlar 2-(α -kloroasetil)fenol ve 4-(α -kloroasetil)fenol türevleridir. Bizim amacımız ise 2-(α -kloroasetil)fenol türevi bileşikler elde etmektir.

Bu amaçla yapılan sentezde, Lewis asidi olarak $TiCl_4$ kullanıldığında orto izomer daha yüksek bir verimde elde edilmektedir (4, 19). Fakat daha ucuz olduğu için alüminyum klorür kullanıldı. Yüksek ısı yerine düşük ısıda reaksiyon gerçekleştirildiğinde orto izomer verimi artar, fakat reaksiyon çok uzun sürede sonuçlanmaktadır. Bu yüzden yüksek ısı (140-150 °C) gerektiren ve kısa sürede (4-5 saat) sonuçlanan reaksiyon tercih edildi.

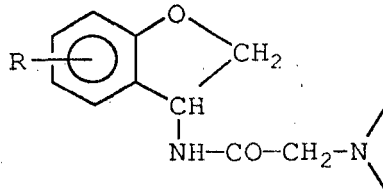
2-(α -kloroasetil)fenol türevleri, ditiyokarbamik asidin potasyum tuzu ile düşük ısıda reaksiyona sokulduklarında ise sonuç ürünleri elde edildi. Bu reaksiyon düşük ısıda yürütüldü; çünkü reaksiyon sırasında çıkan ısı ile eliminasyon reaksiyonu oluşmakta ve izotiyosiyanatlar meydana gelmektedir.

Yapıda dietilamin grubu sübstitüent olarak bulunduğunda metil protonları iki triplet halinde, metilen protonları ise iki kuartet halinde görülmektedir. Piklerin ikişer grup halinde görülmelerinin ditiyokarbamat fonksiyonundaki keto-enol yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir.



Burada C-N bağı kısmi olarak çift bağ halindedir. Bu da, azota bağlı metilen ve metil gruplarının hareketlerini kısıtladığı için bu grupların kimyasal çevreleri farklılaşmaktadır.

Daha önceden hazırlanan ve keto-enol yapısının söz konusu olmadığı N-(aminoasetil)-2,3-dihidro-3-benzofuranamin türevlerinde (31) azot doğrudan CH_2 grubuna bağlı olduğu için azota bağlı grupların C-N bağının rotasyonunun sınırlı olmaması nedeniyle kimyasal çevreleri aynıdır. Bu yüzden metil protonları tek triplet, metilen protonları tek kuartet halinde görülmektedir.



Bileşiklerimizde piperidin olduğu durumda azota komşu metilen protonları iki massif pik halinde, pirolidin olduğunda azota komşu metilen protonları üst üste çıkan iki triplet (dolayısıyla multipler gibi görünürler), komşu durumda olmayan metilen protonları da yine yanyana çift sekstet görünüşündedirler. Morfolin bulunduğu ise azota bağlı metilen protonları iki massif pik halinde görülmektedirler.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Carter, G.A., Garraway, J.L. Spencer, D.M., Wain, R.L.: Fungucides VI. The antifungal activity of certain dithiocarbamic and hydroxydithioformic acid derivatives. *Ann. Appl. Biol.*, 51: 135-151, 1963.
2. Chabrier, P., Maillard, G., Quevauviller, A.: Relation between chemical structure and antibacterial and antifungal activity of esters of N-substituted dithiocarbamic acid. *Ann. Pharm. Franc.*, 14: 720-728, 1956.
3. Crouch, W.: Production of alkali metal salts of N substituted dithiocarbamic acids. U.S. 2, 563, 007, Aug. 7, 1951.
4. Cullinane, N.M., Lloyd, E.T., Tudball, J.K.: The Fries Rearrangement. *Jour. Chem. Soc.*, 3894-3895, 1954.
5. Dewar: Electronic theory of organic chemistry. Clarendon Press, Oxford, 1949.
6. Erdoğan H., Şafak, C., Palaska, E., Ertan, M., Sunal, R.: Some new carbamodithioic acid esters. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 321: 945-948, 1988.
7. Ertan, M., Ekmen, H., Üreten, M., Bal, M.: Bazı p-aminosalisilikasit ve tetrahidro 1,3,5-thiadiazin türevi bileşiklerin antifungal etkileri üzerinde çalışmalar. *Microbiol. Bull. (Ankara)*, 16: 268, 1982
8. Ertan, M., Üreten, M.: p-aminosalisilikasit türevlerinin sentezi ve biyolojik etkileri üzerinde çalışmalar-I. *Hacettepe Üniv. Ecz. Fak. Der.* 3,1, 1983.
9. Field, L., Hanley, W.S.: Biologically oriented organic sulfur chemistry 9. Carbonyl and thiocarbonyl disulfides as inhibitory agents for *Histoplasma capsulatum*. *J. Med. Chem.*, 14: 994, 1971.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

10. Fries, K., Finck, G.: Homologues of coumaranone and their derivatives. Chem. Ber., 41: 4271-4284, 1908.
11. Fries, K., Pfaffendorf, W.: Condensation product of coumaranone and its transformation into oxindirubin. Chem. Ber., 43:212-219, 1910.
12. Garraway, J.L.: Esters and derivatives of N-substitutedithiocarbamic acids and O-alkyl hydrogen dithiocarbonates. J. Chem. Soc., 4072, 1962.
13. Goksoyr, J.: Chemical and fungucidal reactions of 3,5-dimethyl tetrahydro-1,3,5-thiadiazine-2-thione (3,5-D). A comparison with sodium N-methyl dithiocarbamate and methyl isothiocyanate. Acta. Chem. Scand., 18: 1341-1352, 1964.
14. Gupta, S.P., Garg, D.M.L.: Potencial fungucidal compounds. II. Some bis (halonitrophenyl) and (-naphthyl) esters of piperazino bis (dithiocarbamic acid). J. Indian Chem. Soc., 42: 412-414, 1965.
15. Hagellach, G., Liebermeister, K.: The bacteria inhibiting effectiveness of some compounds with the NC (=S) group. Z. Naturforsch 5b, 1497-1550, 1951.
16. Hanefeld, W.: Untersuchungen an 1,3-thiazinen. Arch. Pharm., 309: 161-167, 1976.
17. Higginbotham, L., Steephen, H.: Coumaranone series (I) preparation of 4-, 5- and 6-methylcoumaran-2-ones, and some derivatives of o-, m- and p-tolyloxyacetic acids. J. Chem. Soc., 117: 1534-1542, 1920.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

18. Krausz, F., Martin, R.: Fries reaction. I. Esters of phenol and certain monosubstituted phenols. Bull. Soc. Chim. France, 2192-2197, 1965.
19. Krausz, F., Martin, R.: The Fries reaction-comparative catalytic activities of aluminium chloride and titanium tetrachloride. Comptes Rendus Acad. Sci., 256: 5594-5595, 1963.
20. Mameli, E.: 1,3-Benzoxazine. Transition from isonitrosocoumaranones to derivatives of 1,3-benzoxazine. Gazz. Chim. Ital., 56: 759, 1926.
21. Mitsuo, T., Yoshimaso, T., Yoshitoshi, K., Yasuo, T., Yoichi, T., Yoko, Y.: Biological activities of dithiocarbamates, I. Bacteriostatic activities of dithiocarbamates against acid fast bacilli. Kumamoto Pharm. Bull., 5: 24-29, 1962.
22. Quevauviller, M.A., Chabrier, P., Nachimas, M.G., Maillard, M.G.: Structure chimique et activité antibactérienne in vitro dans la série des esters de l'acide dithiocarbamique-N-disubstituée. Ann. Pharm. Franc., 9: 638-641, 1951.
23. Ramrakhyani, A.K., Shukla, R.S.: Synthesis and biological activity of new insecticides, Part I, Synthesis of N-(2-mercaptoacetyl-5-arylamino-1,3,4-thiadiazolyl)ureas and N'-(S-acetyl-N-aryl dithiocarbamoyl)-N3-aryl ureas. J. Indian Chem. Soc., 57: 856-857, 1980.
24. Rieche, A., Martin, D., Schade, W.: Synthetische Senfbildner. V. Darstellung und antimikrobielle Eigenschaften wasserlöslicher Senfale bildender Verbindungen. Pharmazie, 296: 770-778, 1963.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

25. Schade, W., Rieche, A.: Synthetische senfoibildner. VII. Untersuchungen zum wirkungmechanismus der 2-thion-tetrahydro-1,3,5-thiadiazine. Arch. Pharm., 299: 589-594, 1966.
26. Schonenberger, H., Lippert, P.: Cytostatics, 16. Antimicrobial and tumor-inhibiting properties of dithiourethane and studies on the mechanism of action. Pharmazie, 27: 139-145, 1972.
27. Schonberg, A., Mustafa, A.: Action of phosphoric oxide on phenyl esters. The mechanism of the Fries Reaction. J. Chem. Soc., 79-80, 1943.
28. Schorr, M., Dürcheimer, W., Klatt, P., Lammler, G., Neseemann, G., Schrinner, E.: Neve tetrahydro-1,3,5-thiadiazin-2-thione mit antimycotischer, antibakterieller und antihelminthischer wirksamkeit Arzneim-Forsch., 19: 1807-1817, 1969.
29. Sen Gupta, A.K., Ramrakhyani, A.K.: Potential pesticides. VI. Synthesis and insecticidal activity of several new dithiocarbamates. Indian J. Pharm., 37: 47-49, 1975.
30. Şafak, C., Erdoğan, H., Ertan, M., Sunal, R.: Synthesis of some substituted carbamodithioic acid esters and their anticholinergic properties. Arch. Pharm. (Weinheim), 321: 859-861, 1988.
31. Turan-Zitouni, G., Berge', G., Noel-Artis, A.M., Chevallet, P., Fulcrand, P., Castel, J.: Q.S.A.R. de derives de dihydro-2,3-benzofuranamine-3-inhibiteurs de croissance vegetale. Il Farmaco, Edizione Scientifica, 43(7-8): 643-655, 1988.
32. Varsanyi, D.V., Aufderhaar, E., Schweizer, E.: Dithiocarbamic esters. Ger. Offen. 2, 629, 262 (Cl,CoZClSS/08), 27 Jan. 1977.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

33. Wheland: Advanced organic chemistry. Wiley, p.644, 1960.
34. Würbach, G., Martin, D. und Rieche, A.: Solvolyse von 2-thion tetrahydro-1,3,5-thiadiazin. Pharmazie, 26: 78, 1971.
35. Zsolnai, V.T.: Die antimikrobielle Wirkung von thiocyanaten, isothiocyanaten und potentiellen isothiocyanat-bildern. Arzneimittel-Forsch., 21: 121-127, 1971.