

**BAZI 2-(SÜBSTİTÜE FENASİLTİYO)TİYAZOLİN
TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE YAPILARININ
AYDINLATILMASI/**

Ecz. Suzan Sezgin

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

Danışman: Prof.Dr. Gülhan ZİTOUNİ

Tezimin bir kısmından
veya tamamından fotokopi
çekilmesine izin veriyorum

Haziran 1997

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Suzan Sezgin'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "BAZI 2-(SÜBSTİTÜE FENASİLTİYO)TİYAZOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI" başlıklı bu çalışma jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

05.06/1997

Üye: Prof. Dr. Rahmiye ERTAN

Üye: Prof. Dr. Gülhan Zitouni

Üye: Prof. Dr. Seref Demingayak

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 15.5.1997 gün ve17/1 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

SUMMARY

In this study, five new 2-(substitue phenacylthio)thiazoline derivatives were synthesized by reacting 2-thiazoline-2-thiol and phenacyl halogenures. The structure of the compounds obtained were elucidated by IR, ¹H-NMR, FAB - MASS spectral data and elemental analyses results.

KEY WORDS

2-Thiazoline-2-thiol, α -bromoacetophenone, 2-(α -chloroacetyl)phenol,
2-(substitue phenacylthio)thiazoline

TEŐEKKÜR

Değerli fikir, eleőtiri ve yönlendirmeleriyle çalıőmamın gerçekleőmesini sağlayan, danıőmanım Sayın hocam Prof.Dr. Gülhan ZİTOUNİ'ye,

Çalıőmalarım sırasında T.B.A.M.'nin imkanlarından yararlanmamıza izin veren Merkez Müdürü ve Ecz. Fak. Dekanı Prof.Dr. Kemal Hüsnü Can BAŐER'e ve yardımlarını esirgemeyen, T.B.A.M.'nde görevli arkadaşlarıma,

Daima yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Yüksek Lisans programının süresince her türlü destek ve fedakarlıklarından dolayı aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

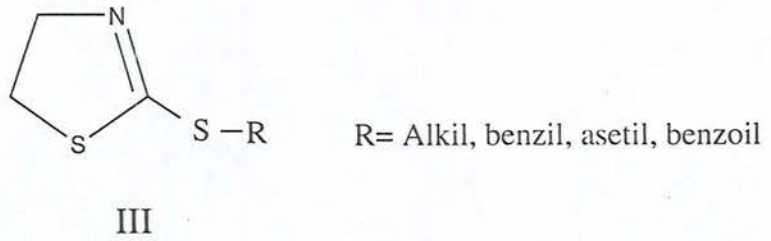
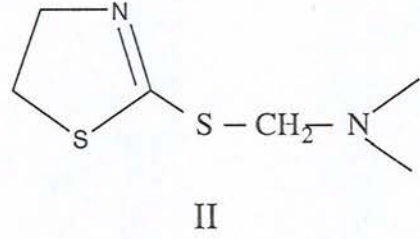
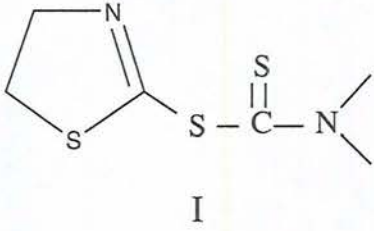
ÖZET	i
SUMMARY	ii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİLERİ	2
3. DENEYSEL KISIM	4
3.1. Araç ve Gereçler	4
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	4
3.1.2. Kullanılan Elektronik Aletler	4
3.1.3. Kromatografik Çalışmalar	5
3.2. Başlangıç Maddelerinin Eldesi	5
3.3. 2-(Süstitüie fenasiltiyo)tiyazolin Türevlerinin Eldesi	6
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	7
4.1. Bileşiklerin Sentezi	7
4.1.1. Elde Edilen Başlangıç Maddeleri	7
4.1.2. Elde Edilen Sonuç Ürünleri	12
4.2. Spektral Bulgular	36
4.2.1. IR Spektral Bulguları	36
4.2.2. NMR Spektral Bulguları	36
4.2.3. MASS Bulguları	37
5. KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ	42

TABLO VE ŐEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Bileşik 1'e ait IR Spektrumu	13
Şekil 2. Bileşik 1'e ait NMR Spektrumu	14
Şekil 3. Bileşik 1'e ait MASS Spektrumu	15
Şekil 4. Bileşik 2'ye ait IR Spektrumu	17
Şekil 5. Bileşik 2'ye ait NMR Spektrumu	18
Şekil 6. Bileşik 2'ye ait MASS Spektrumu	19
Şekil 7. Bileşik 3'e ait IR Spektrumu	21
Şekil 8. Bileşik 3'e ait NMR Spektrumu	22
Şekil 9. Bileşik 3'e ait MASS Spektrumu	23
Şekil 10. Bileşik 4'e ait IR Spektrumu	25
Şekil 11. Bileşik 4'e ait NMR Spektrumu	26
Şekil 12. Bileşik 4'e ait MASS Spektrumu	27
Şekil 13. Bileşik 5'e ait IR Spektrumu	29
Şekil 14. Bileşik 5'e ait NMR Spektrumu	30
Şekil 15. Bileşik 6'ya ait IR Spektrumu	32
Şekil 16. Bileşik 6'ya ait NMR Spektrumu	33
Tablo 1. Bileşiklerin Erime Dereceleri, Verimleri ve Mikroanaliz Sonuçları . . .	35

1. GİRİŞ ve AMAÇ

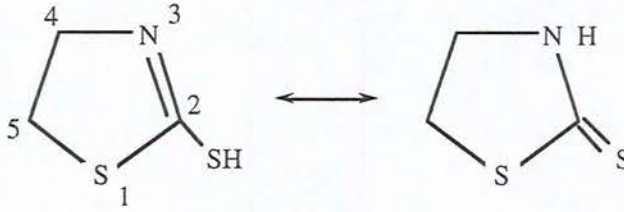
2-Tiyazolin-2-tiyol bileşiğinin gerek kendisi ve gerekse türevlerinin antitiroid etkili bileşikler oldukları bilinmektedir. Türev hazırlanmasında tiyon-tiyol dengesi göz önüne alındığında, genellikle tiyol formu üzerinden reaksiyonun yürüdüğü gözlenmiştir ve çok değişik süstituentlerin yerleştirilebilir olması nedeniyle, bir çok türev hazırlanmıştır. Bunlar; ditiyokarbomat türevleri (I), formaldehit ile kondensasyon ürünleri (Mannich ürünleri) (II) ve 2-tiyazolin-2-il sülfid'ler (III) sayılabilir.



Bu çalışmada, antitiroid aktivite elde edilebilir ümidiyle; 2-tiyazolin-2-tiyol, oldukça reaktif bileşikler olan fenasilhalojenürler ile reaksiyona sokularak, yeni bazı türevlerin oluşturulması amaçlanmıştır.

2. KAYNAK BİLGİLERİ

2-Merkaptotiyazolin olarak da isimlendirilen 2-tiyazolin-2-tiyol, tautomerik formu tiyazolidin-2-tiyon halinde de bulunur ve numaralandırma da aşağıdaki gibi verilmiştir.



Başlangıç maddesi olarak kullandığımız 2-tiyazolin-2-tiyol 1900'lü yıllarda Roux^(1,3), Knorr⁽²⁾ ve Gabriel⁽⁴⁾ tarafından sentez edilmiştir. Daha sonra Bruson⁽⁵⁾, Ettliger⁽⁶⁾ ve Rosen⁽⁷⁾ in geliştirdiği yöntemlere göre de farklı türevleri sentezlenmiştir.

2-Tiyazolin-2-tiyol sanayide; Kauçuk vulkanizasyonunu artırıcı olarak^(8,9), antifirizlerde korozyonu önlemek amacıyla^(10,11), fotoğrafçılık alanında^(12,13) ve bunun dışında pek çok alanda kullanılmıştır.

Yapılan etki taramalarında; radyasyona karşı koruyucu etkilerinin bulunduğu⁽¹⁴⁾, bazı bitkilerin büyümelerini aktive ettiği⁽¹⁵⁾, sodyum iyodat'ın oluşturduğu retinotoksik etkiyi azalttığı⁽¹⁶⁾ da belirtilmiştir.

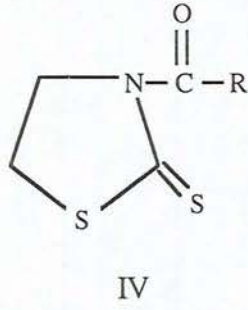
Biyolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalarda antitiroid etkisi saptanmış ve tiyoürasil ile kıyaslandığında da etkin olduğu gösterilmiştir.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

Ayrıca, O. Gawron ve J. Keil tarafından, 2-tiyazolin-2-tiyol'ün asetilkolinesteraz enzimine karşı kompetitif inhibitör etkisinin varlığı da ortaya konulmuştur.⁽²¹⁾

Süstitüe türevler üzerinde yapılan etki testlerinde; Ditiyokarbamat türevleri ve Mannich ürünlerinin kauçuk vulkanizasyonunu arttırıcı özelliklerinden dolayı kullanıldıkları ortaya konulmuştur.⁽²²⁻²⁵⁾

2-Tiyazolin-2-il sülfid'lerin insektisit etkilerinin bulunduğu Goddin ve Searle tarafından belirlenmiştir.⁽²⁶⁾

Son zamanlarda, sentez alanında da, 3-açil-1,3 tiyazolidin-2-tiyon (IV) türevleri, primer amin gruplarını açillemek amacıyla kullanılmışlardır.⁽²⁷⁻²⁹⁾



3. DENEYSEL KISIM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kloroasetil klorür	(Merck)
Aluminyum klorür	(Merck)
Fenol	(Merck)
m-Krezol	(Merck)
Rezorsindimetiler	(Merck)
Asetofenon	(Merck)
p-Kloroasetofenon	(Merck)
p-Nitroasetofenon	(Merck)
2-Tiyazolin-2-tiyol	(Merck)

3.1.2. Kullanılan Elektronik Aletler

Erime Derecesi Aleti: Gallenkamp Melting Point Apparatus.

Elemantel Analiz: Centre National de la Recherche Scientifique, Service Central de Microanalyse de Montpellier (Fransa) da gerçekleştirilmiştir.

Infrared Spektrofotometre: Shimadzu 435 IR Spektrofotometre.

Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi: Bruker 250 MHz Spektrometre ve Jeol 90 MHz NMR Spektrometre.

Kütle Spektrometresi: VG Quattro Kütle Spektrometre (FAB - MS).

3.1.3. Kromatografik Çalışmalar

Yapılan sentez çalışmaları süresince, reaksiyonun evreleri ve süresi ile son ürünün saflığı, ince tabaka kromatografisi (İTK) yardımıyla yapılmıştır. Adsorban olarak 0,25 mm. kalınlığında Silikajel GF₂₅₄ kullanılmış plakalar ile çözücü sistemi olarak: Etilasetat: Petrol eteri (1:1) kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesi, UV ışığı (254 ve 266 n.m.) altında yapılmıştır.

3.2. Başlangıç Maddelerinin Eldesi

α -Bromoasetofenon türevlerinin eldesi⁽³⁰⁻³²⁾

Asetofenon türevleri (0.1 mol) 100 ml. asetik asit içerisinde çözüldü. 1 ml. hidrobromik asit eklendi. Elde edilen çözeltinin üzerine, brom (0.1 mol) soğuk su banyosunda karıştırılarak damla damla eklendi. İlave işlemi bittikten sonra karışım 1 litre bozlu suya döküldü. Çöken madde süzüldü. Etanolden kristallendirildi.

2-(α -Kloroasetil)fenol türevlerinin eldesi⁽³³⁻³⁵⁾

Fenol türevleri (0.5 mol), kloroasetilchlorür (0.7 mol) ile 140°C de 5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Oluşan fenil α -kloroasetat türevleri, karışımından fraksiyonlu distilasyon ile ayrıldı. Daha sonra iyice kurutulan bu maddeler (1 mol) ve alüminyum klorür (1.6 mol) 5 saat 140°C de geri çeviren soğutucu altında şiddetle karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon bitiminde, karışım soğuduktan sonra, alüminyum klorür seyreltik hidroklorik asit ile dekompoze edildi. Oluşan 2-(α -kloroasetil) fenol türevleri olan 4-(α -kloroasetil)fenollerden su buharı distilasyonu ile ayrıldılar. Toplanan distilatlar süzüldü. Verim % 30-40.

3.3. 2-(Sübstitüe fenasiltiyo)tiyazolin Türevlerinin Eldesi

Genel Yöntem

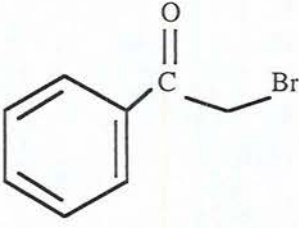
α -Bromoasetofenon veya 2-(α -kloroasetil)fenol türevleri (3 mmol) ile 2-tiyazolin-2-tiyol (3 mmol), 50 ml aseton içerisinde çözündürüldü. Çözelti içine K_2CO_3 (3 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde, aseton uçuruldu, kalıntı suyla yıkandı, süzülerek alındı. Ham ürün alkolden kristallendirildi.

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

4.1. Bileşiklerin Eldesi

4.1.1. Elde Edilen Başlangıç Maddeleri

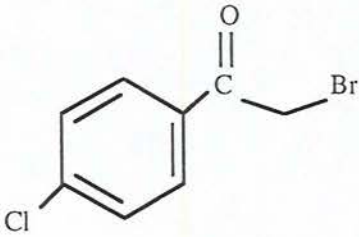
α -Bromoasetofenon



Asetofenon (0.1 mol) ve brom (0.1 mol) kullanılarak, genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

E.n.: 49-51 °C Lit⁽³⁰⁾ E.n.: 50 °C

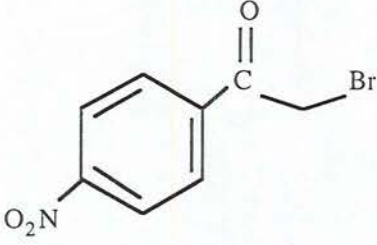
α -Bromo-4-kloroasetofenon



4-Kloroasetofenon (0.1 mol) ve brom (0.1 mol) kullanılarak, α -bromoasetofenon için uygulanan yöntem kullanılarak elde edildi.

E.n.: 95-97 °C Lit⁽³¹⁾ E.n.: 96-97 °C

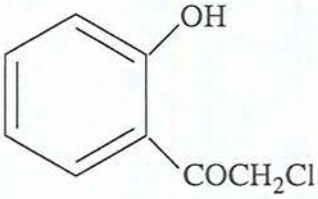
α -Bromo-4-nitroasetofenon



4-Nitroasetofenon (0.1 mol) ve brom (0.1 mol) kullanılarak, α -bromoasetoferon için uygulanan yöntem kullanılarak elde edildi.

E.n.: 97-98 °C Lit⁽³²⁾ E.n.: 98 °C

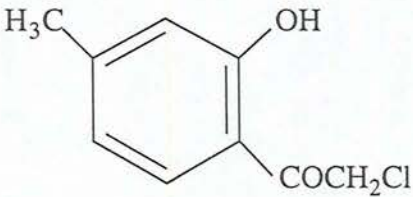
2- (α -Kloroasetil)fenol



Fenol (0.5 mol), kloroasetilchlorür (0.7 mol) ve alüminyum klorür (1.6 mol) kullanılarak, genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

E.n.: 48°C Lit⁽³³⁾ E.n.:49°-50°C

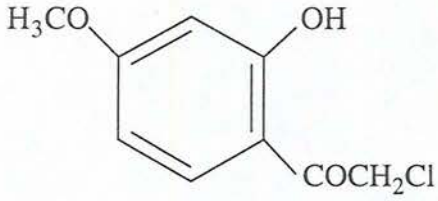
2-(α -Kloroasetil)-5-metilfenol



m-Krezol (0.5 mol), kloroasetilchlorür (0.7 mol) ve alüminyum klorür (1.6 mol) kullanılarak, genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

E.n.: 70°C Lit⁽³⁴⁾ E.n.:73°C

2-(α -Kloroasetil)-5-metoksifenol

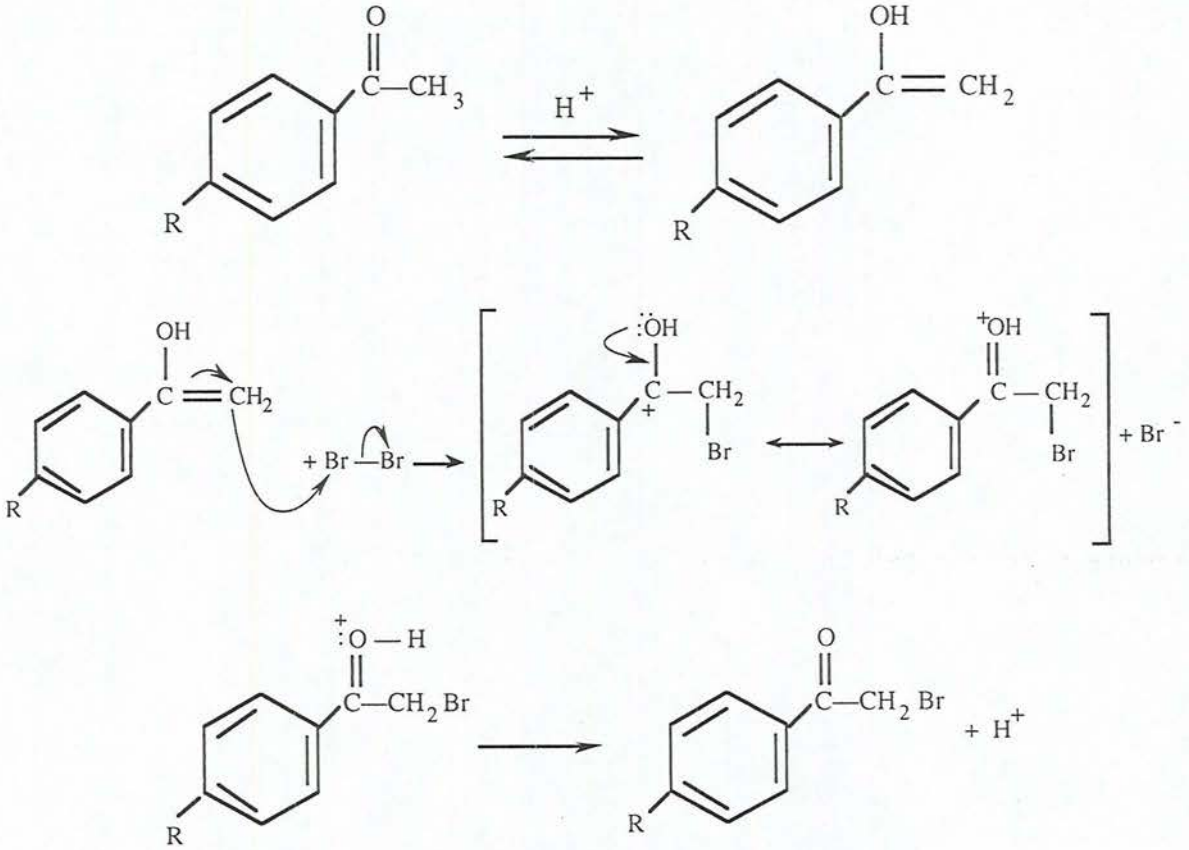


Rezorsindimetiler (0.5 mol), kloroasetilklorür (0.7 mol) ve alüminyum klorür (1.6 mol) kullanılarak, genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

E.n.: 87°C Lit(35) E.n.:89°C

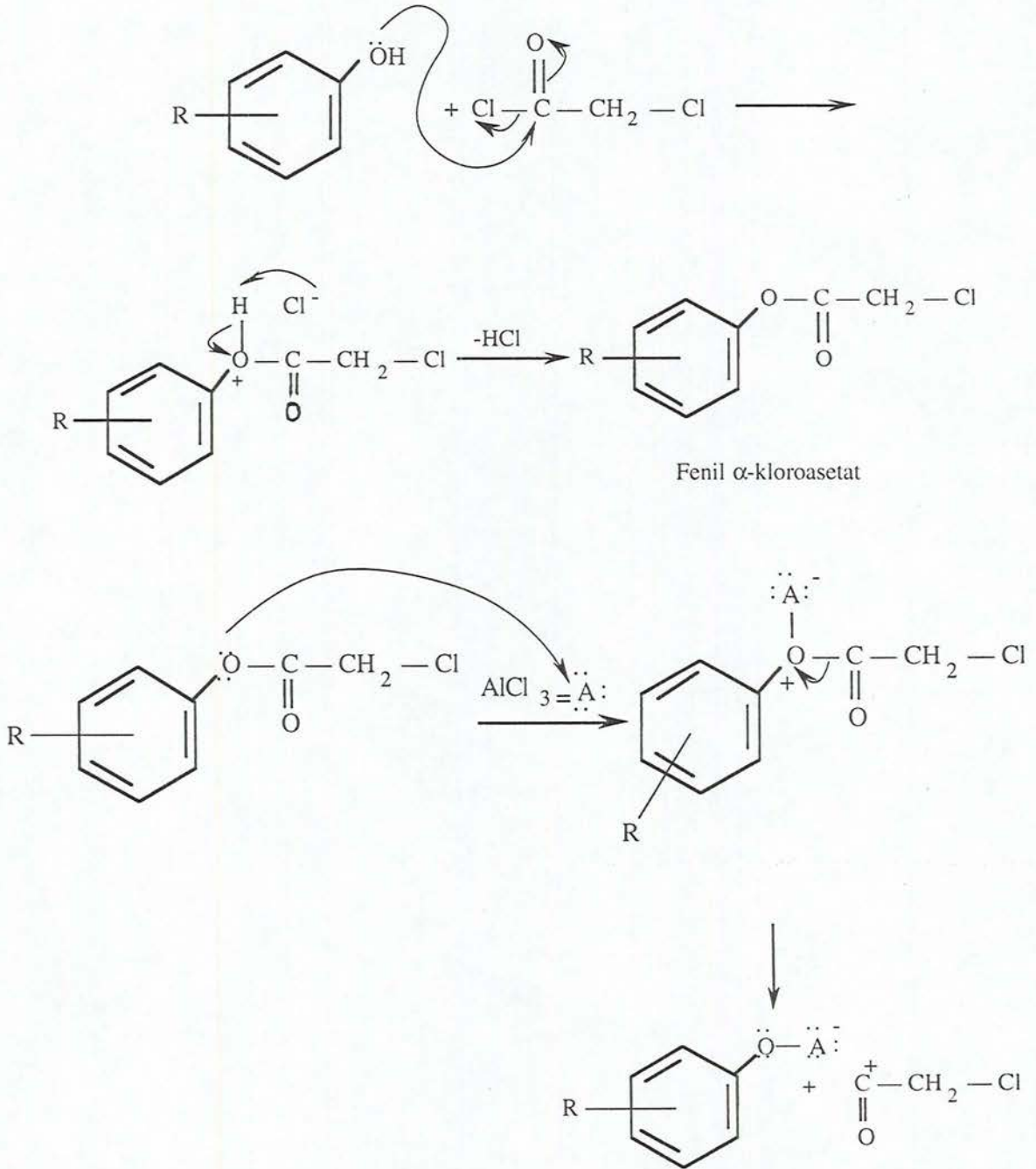
Bu bileşiklerin sentezi, α -bromoasetofenon ve 2-(α -kloroasetil)fenol türevlerinin eldesi ile ilgilidir (Şema 1).

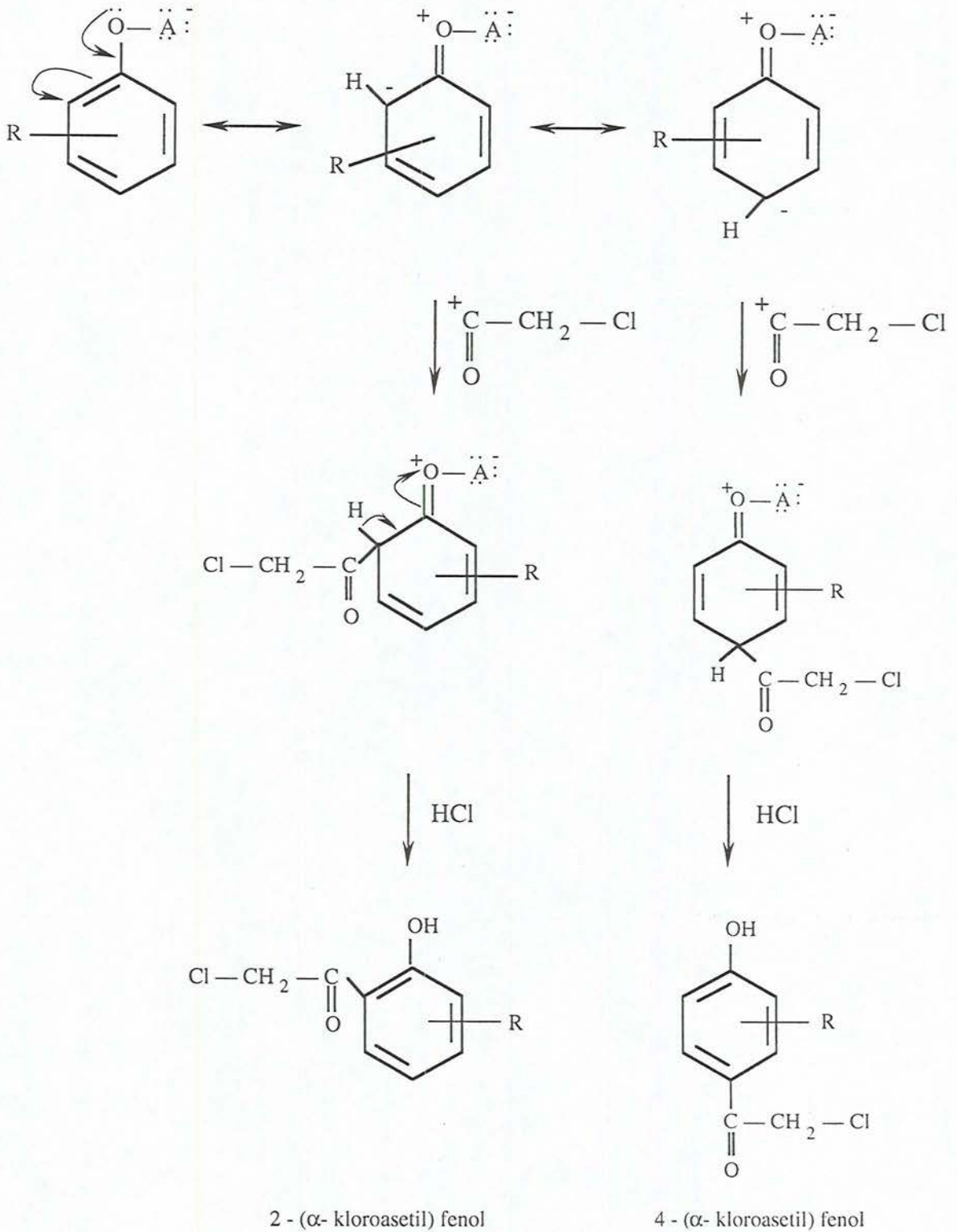
2-Bromoasetofenon türevleri, p-süstitüe asetofenon'un asetik asit içerisinde bromlanması ile elde edilmişlerdir.



Şema 1

2-(α -Kloroasetil)fenol türevleri ise aşağıdaki şema 2’de gösterildiği gibi elde edilmişlerdir; Sübstitüe fenoller, kloroasetil klorür ile reaksiyona sokulmuş, oluşan fenil α -kloroasetat vakum altında distilasyon ile ayrılmıştır. Elde edilen madde alüminyum klorür ile reaksiyona sokulmuştur. Fenolik ester yapısı Fries transpozisyonu ile 2-(α -kloroasetil)fenol ve 4-(α -kloroasetil)fenol bileşiklerine dönüştürülmüştür.



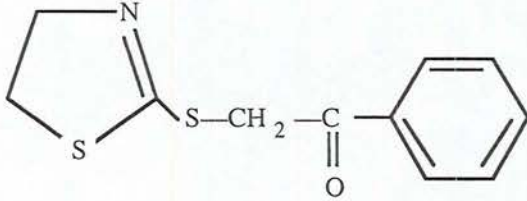


Şema 2

Oluşan 2-(α -kloroasetil)fenol, izomeri olan 4-(α -kloroasetil)fenol'den su buharı distilasyonu ile ayrılmıştır.

4.1.2. Elde Edilen Sonuç Ürünleri

1) 2-(Fenasiltiyo)tiyazolin



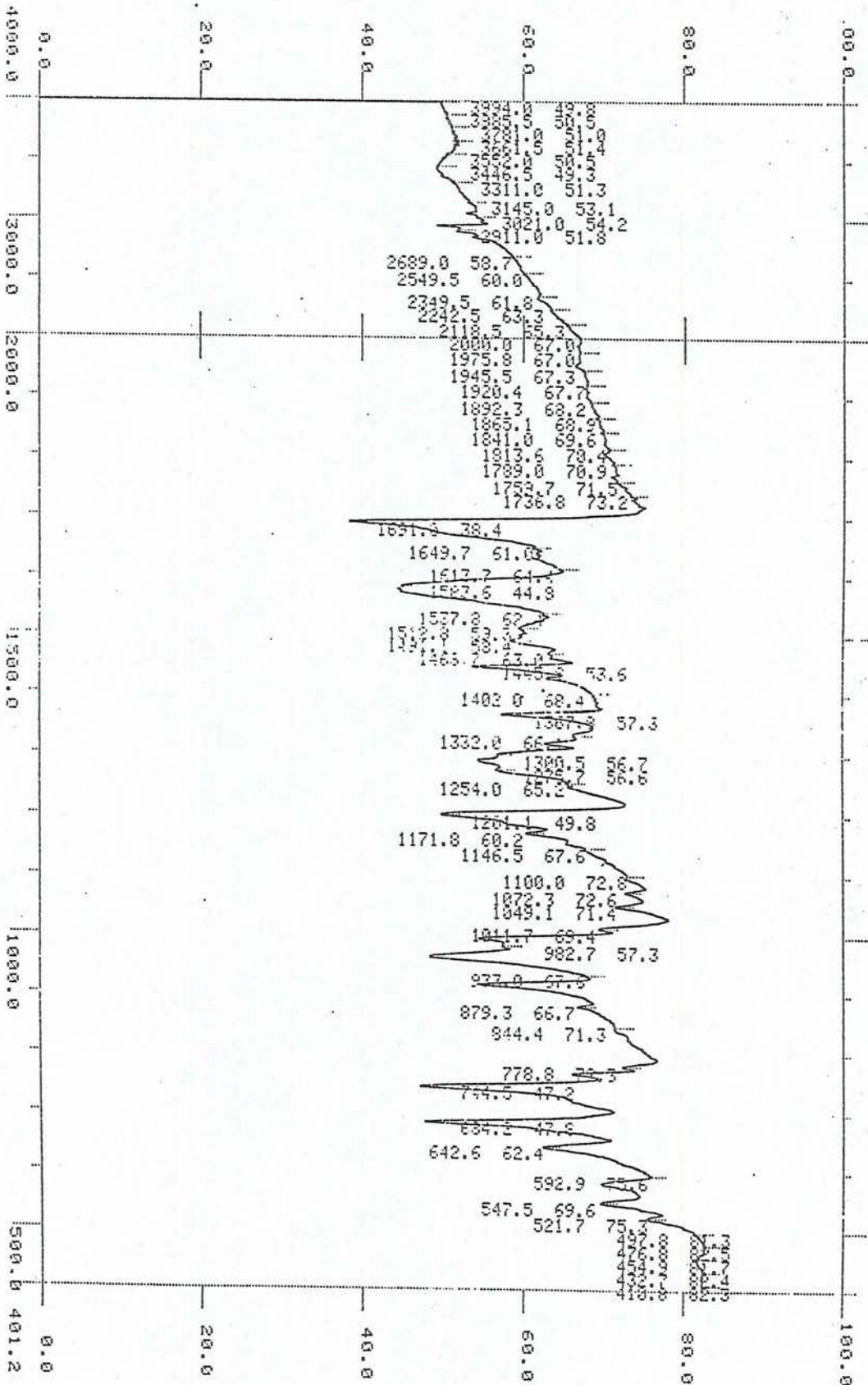
α -Bromoasetofenon (3 mmol, 0.6 gr), 2-tiyazolin-2-tiyol (3 mmol, 0.36 gr) ve K_2CO_3 (3 mmol, 0.3 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim % 87	E.n.: 56°C	Lit ⁽³⁶⁾ : 61°-62°C
Analiz	$C_{11}H_{11}NOS_2$	için 237,35
Hesaplanan	C = 55.660	H = 4.670 N = 5.900
Bulunan	C = 55.765	H = 4.480 N = 5.867

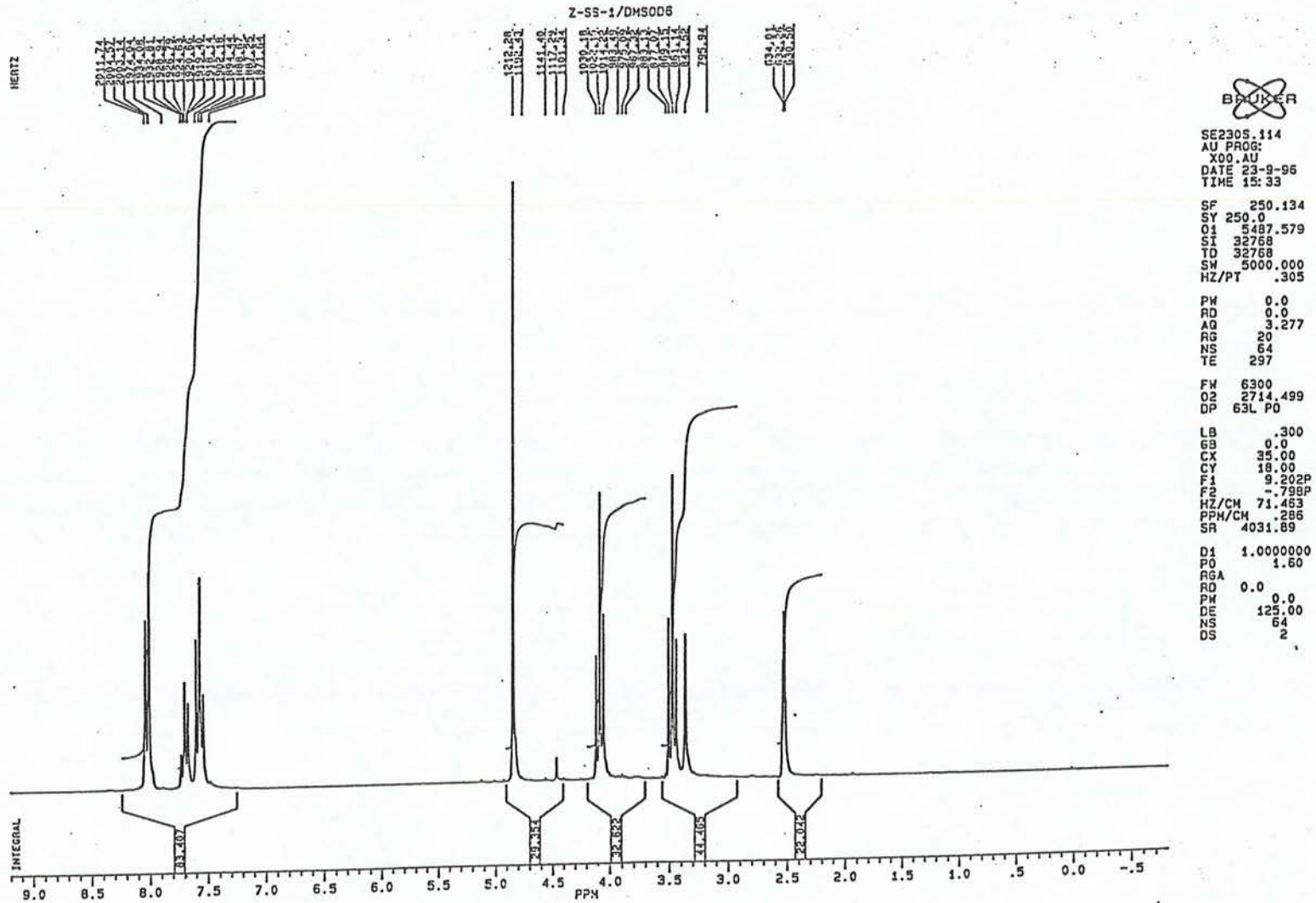
IR (KBr) γ max (cm^{-1}): 2911 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1691 (C = O gerilim bandı), 1613-1468 (C=N, C=C gerilim bandları).

1H -NMR (250 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.50 (2 H, t, tiyazolin 5-H protonları), 4.05 (2H, t, tiyazolin 4-H protonları), 4,85 (2H, s, COCH₂ protonları), 7.50 - 7.75 (3H, m, fenil C (3) - H, C(4)-H, C (5)-H protonları), 8.05 (2 H, d J = 8.34 Hz, fenil C(2)-H, C (6)-H protonları).

MASS (FAB) M+1: m/z: 238



Şekil 1. Bileşik 1'e ait IR Spektrumu



Sample: HW-237 Matrix: G1

Note: R ASTIER SX102

Inlet: Direct

Ion Mode: FAB+

Spectrum Type: Regular [MF-Linear]

RT: 0.12 min Scan#: (2,3)

Temp: 15.8 deg.C

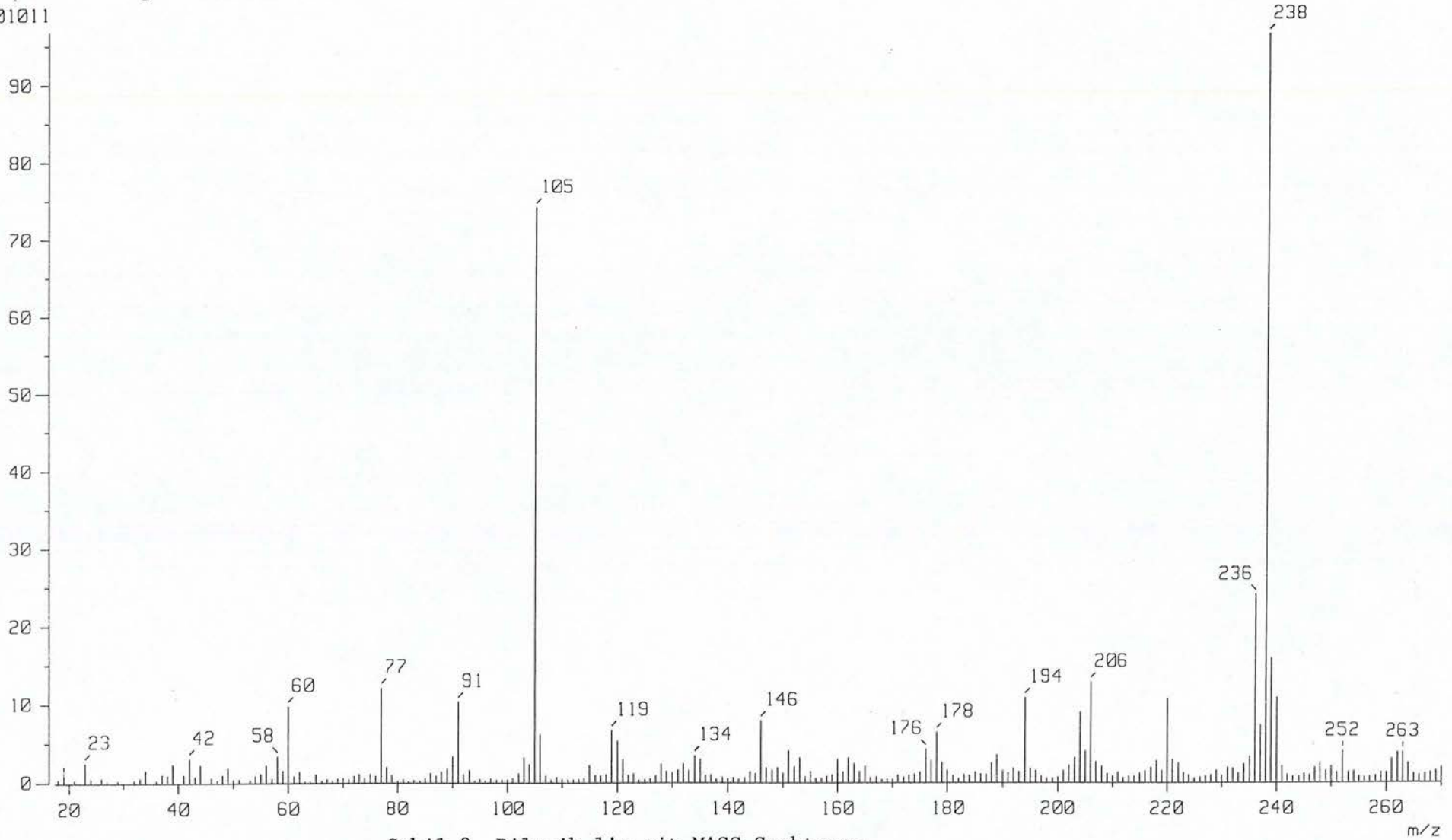
BP: m/z 238.0000 Int.: 39.50

Output m/z range: 17.3243 to 270.0120

Cut Level: 0.00 %

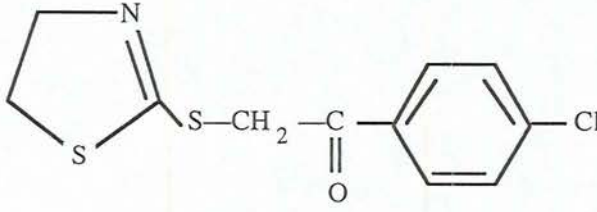
401011

15



Şekil 3. Bileşik 1'e ait MASS Spektrumu

2) 2-(4-Klorofenasiltiy)tiyazolin



α -Bromo-4-kloroasetofenon (3 mmol, 0.7 gr), 2-tiyazolin-2-tiyol (3 mmol, 0.36 gr) ve K₂CO₃ (3 mmol, 0.3 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim % 80

E.n.: 78°C

Analiz :

C₁₁H₁₀ClNOS₂ için 271,79

Hesaplanan

C = 48.610

H = 3.710

N = 5.150

Bulunan

C = 48.900

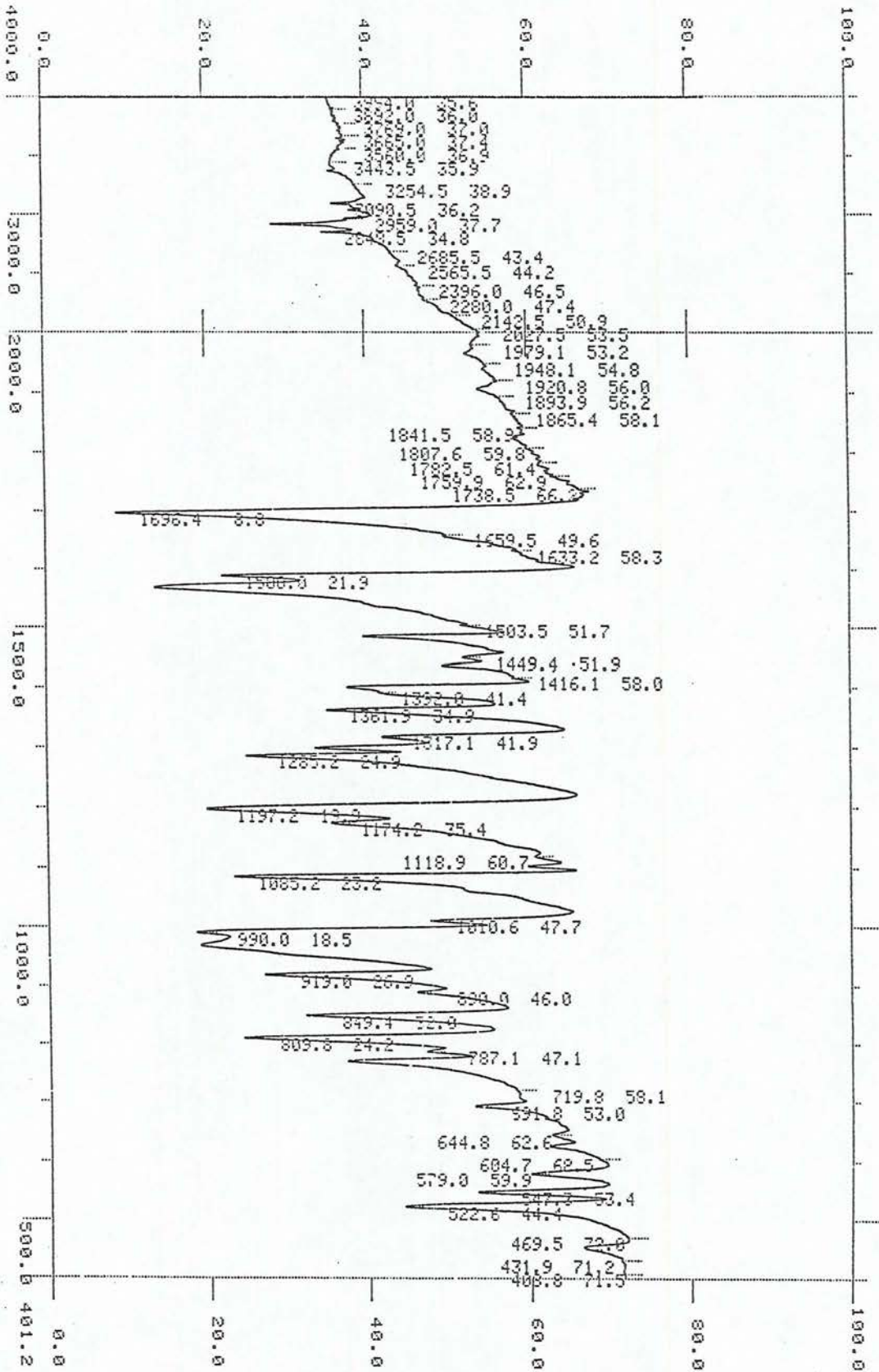
H = 3.485

N = 5.091

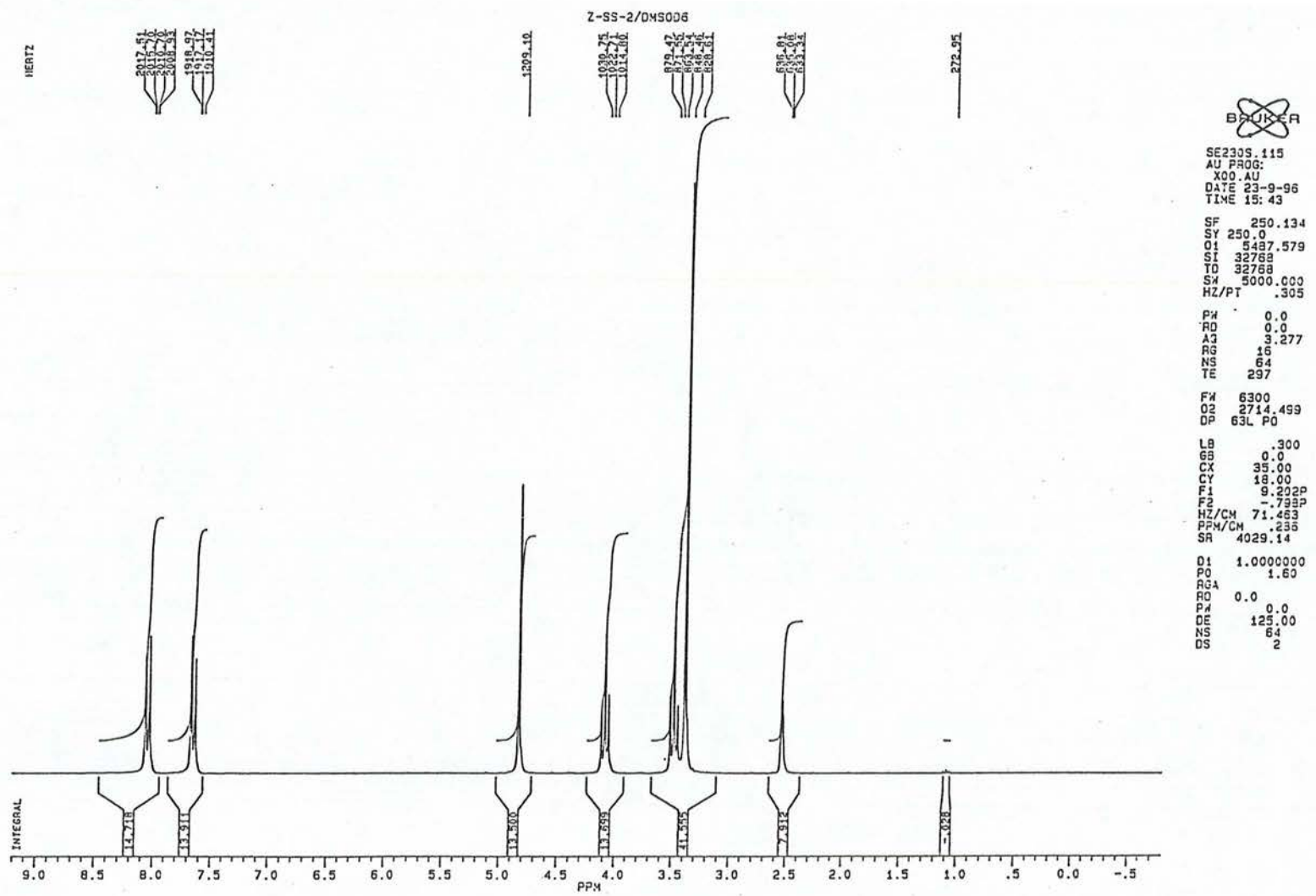
IR (KBr) γ max (cm⁻¹): 2959 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1696 (C=O) gerilim bandı), 1500-1449 (C=N, C=C gerilim bandları).

¹H-NMR (250 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.50 (2 H, t, tiyazolin 5-H protonları), 4.10 (2H, t, tiyazolin 4-H protonları), 4.85 (2H, s, COCH₂ protonları), 7.65 (2H, dd J = 7.21 Hz, (J = 1.80 Hz ve J = 1.75 Hz) fenil C(3)-H, C (5)-H protonları), 8.05 (2H, dd J = 6.8 Hz (J = 1.81 Hz ve J = 1.77 Hz) C (2)-H, C (6)-H protonları).

MASS (FAB) M+1: m/z: 272

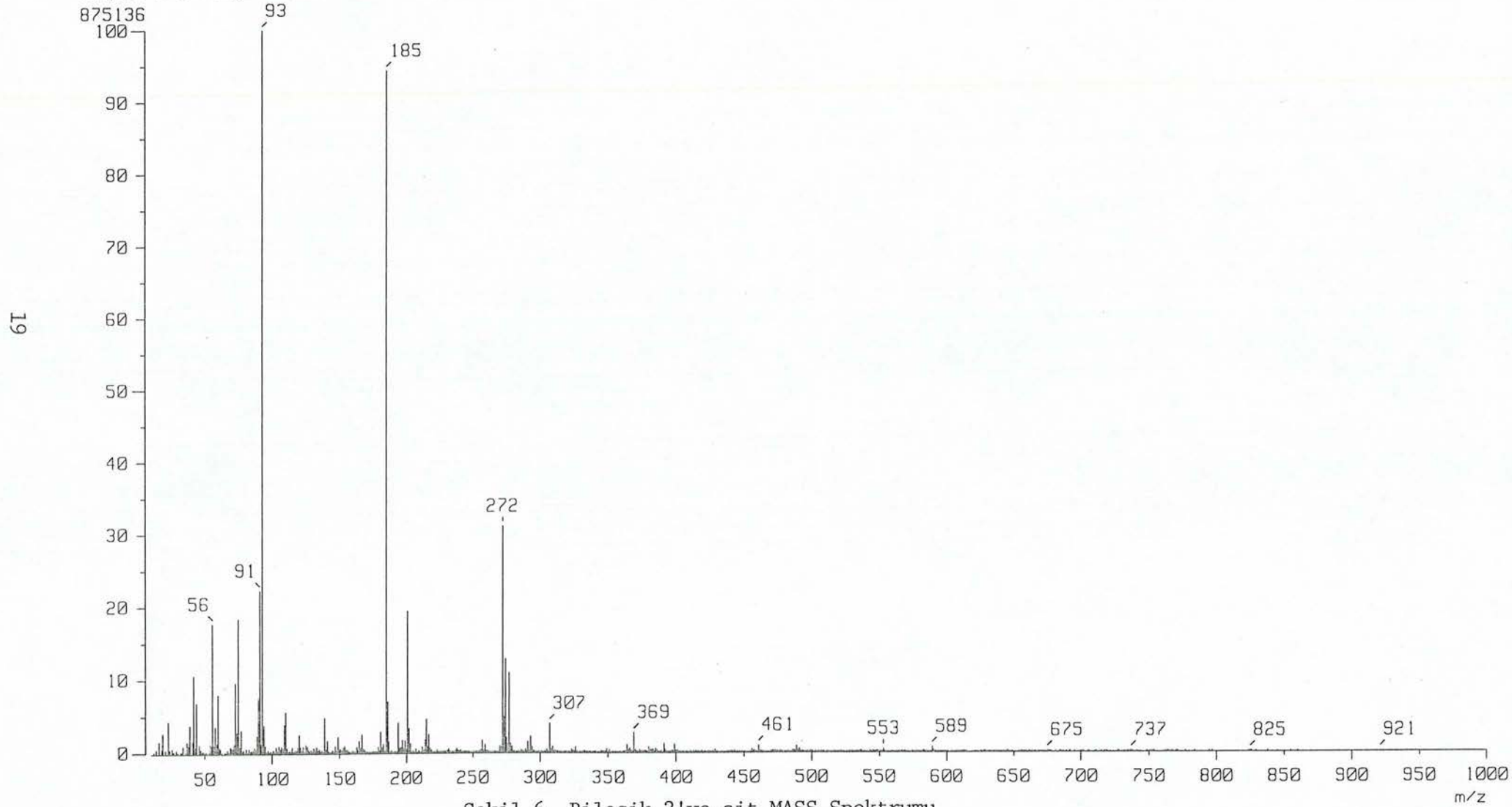


Şekil 4. Bileşik 2'ye ait IR Spektrumu



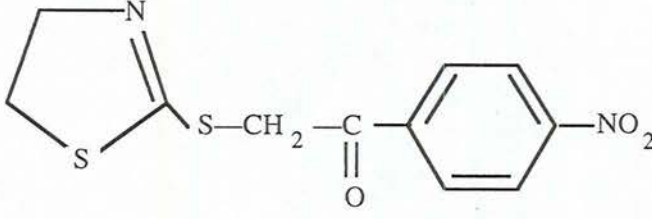
Şekil 5. Bileşik 2'ye ait NMR Spektrumu

Sample: MW-271 Matrix: G1
Note: R ASTIER SX102
Inlet: Direct Ion Mode: FAB+
Spectrum Type: Regular [MF-Linear]
RT: 0.00 min Scan#: (1,2) Temp: 16.3 deg.C
BP: m/z 93.0000 Int.: 83.46
Output m/z range: 10.0000 to 1000.0000 Cut Level: 0.00 %



Şekil 6. Bileşik 2'ye ait MASS Spektrumu

3) 2-(4-Nitrofenasiltiyo)tiyazolin



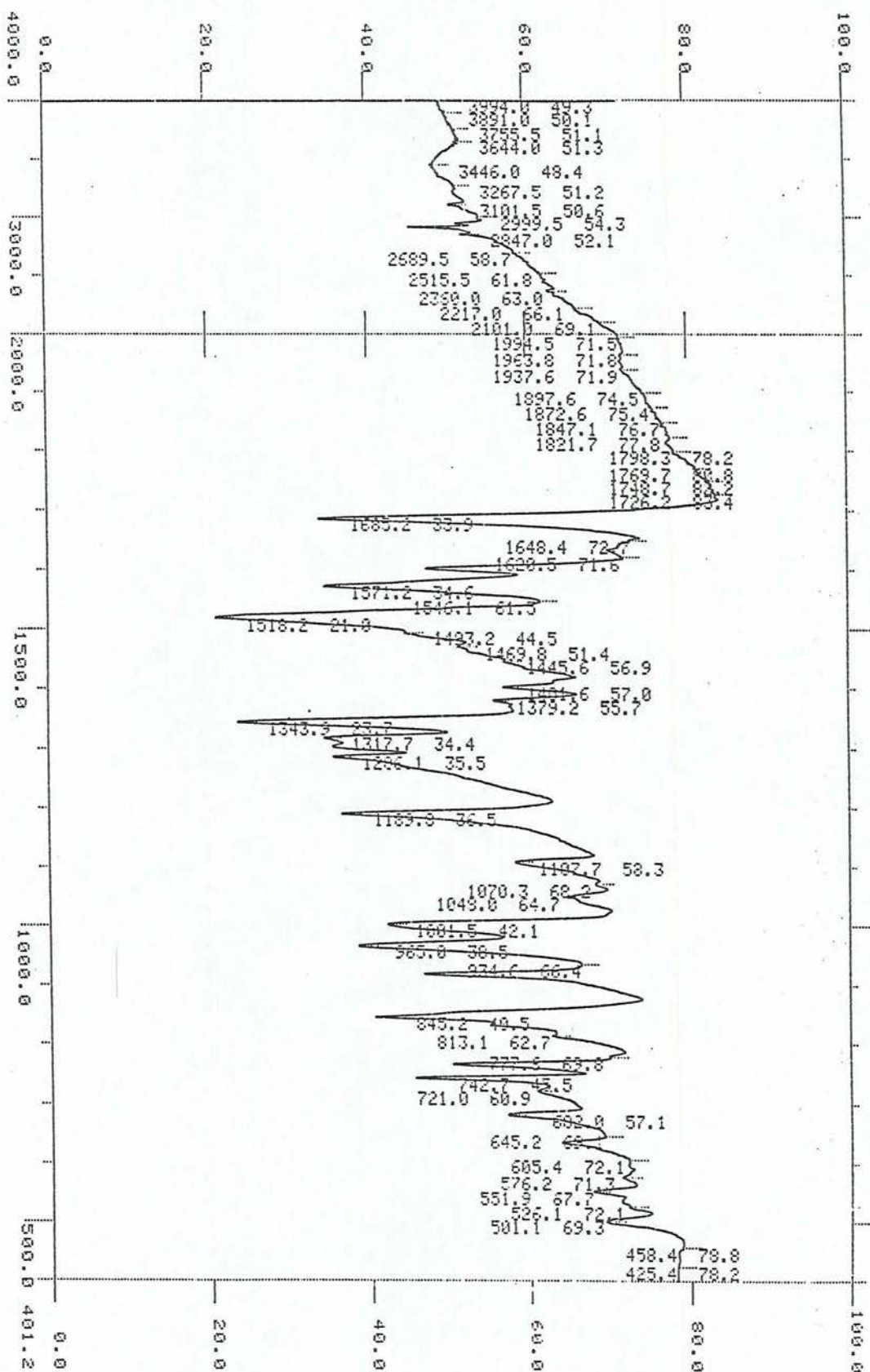
α -Bromo-4-nitroasetofenon (3 mmol, 0.74 gr), 2-tiyazolin-2-tiyol (3 mmol, 0.36 gr) ve K_2CO_3 (3 mmol, 0.3 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim % 86	E.n.: 88°C
Analiz :	$C_{11}H_{10}N_2O_3S_2$ için 282.34
Hesaplanan	C = 46.790 H = 3.570 N = 9.920
Bulunan	C = 46.739 H = 3.320 N = 9.563

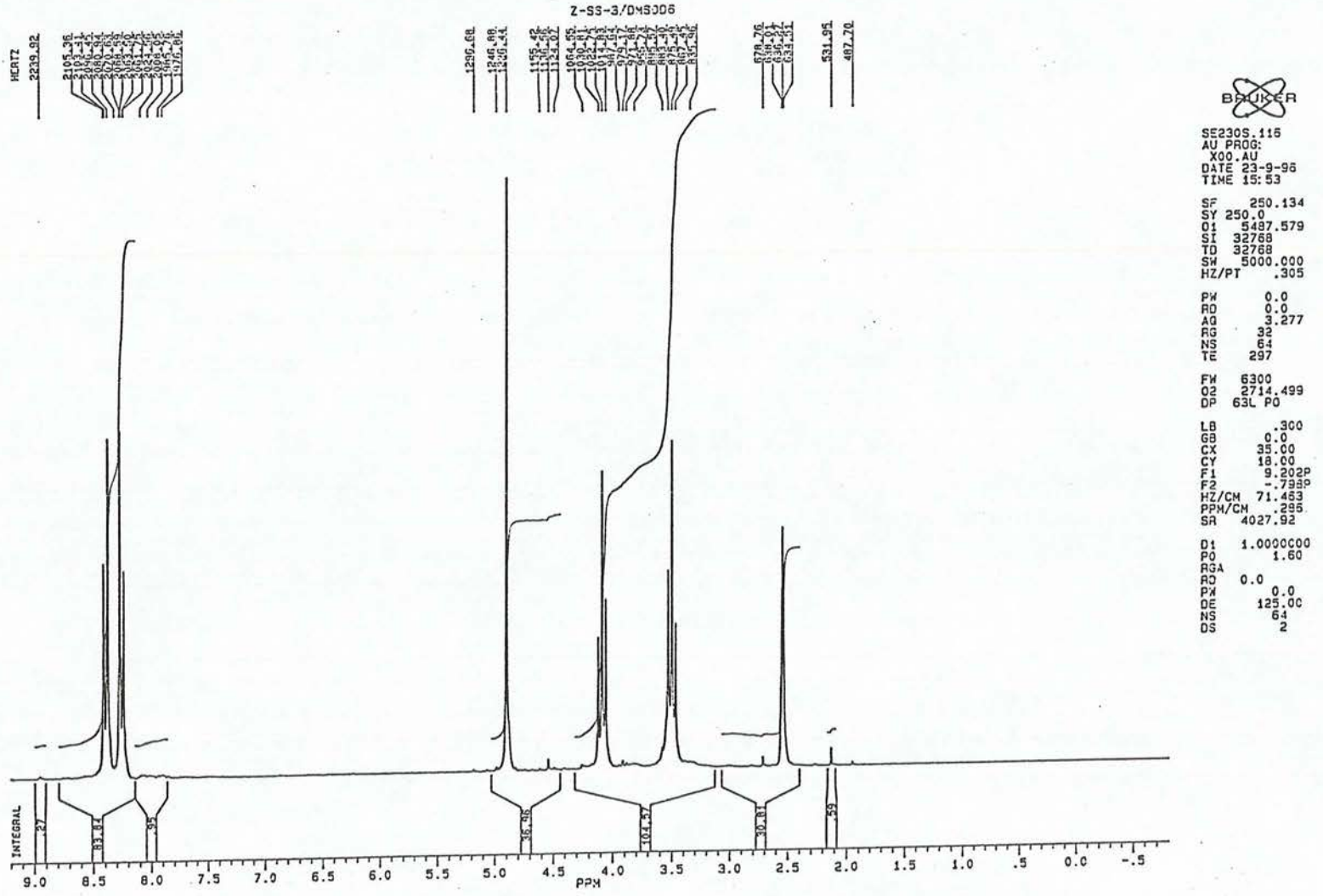
IR (KBr) γ max (cm^{-1}): 2999-2847 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1685 (C=O gerilim bandları), 1685 (C=O gerilim bandı), 1620-1518 (C=N, C=C gerilim bandları).

1H -NMR (250 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.50 (2 H, t, tiyazolin -5-H protonları), 4.10 (2H, t, tiyazolin -4-H protonları), 4,90 (2H, s, $COCH_2$ protonları), 8.25 (2H, dd $J = 6.99$ Hz, ($J = 2.04$ Hz ve $J = 1.75$ Hz) fenil C(2)-H, C (6)-H protonları), 8.40 (2H, dd $J = 6.98$ Hz ($J = 1.95$ Hz ve $J = 1.82$ Hz), fenil C (3)-H, C (5)-H protonları).

MASS (FAB) $M+1$: m/z : 283

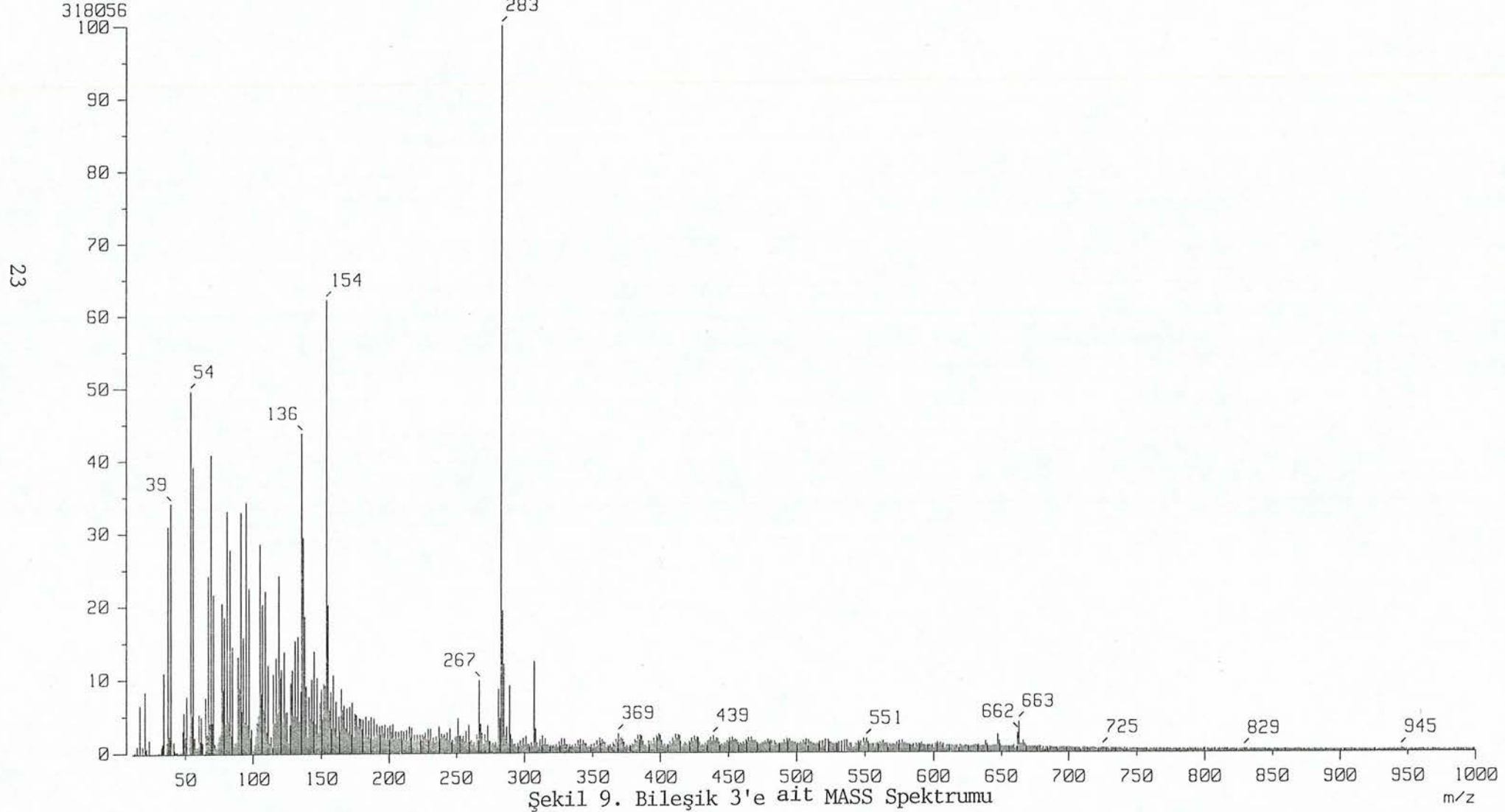


Sekil 7. Bileşik 3'e ait IR Spektrumu



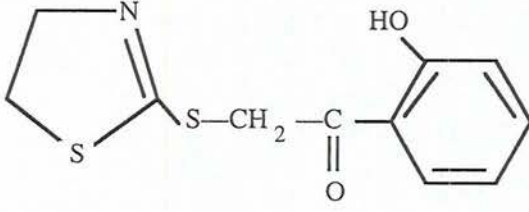
Şekil 8. Bileşik 3'e ait NMR Spektrumu

Sample: MW=282 Matrice: NBH
Note : R ASTIER SX102
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
Spectrum Type : Regular [MF-Linear]
RT : 0.00 min Scan# : (1,2) Temp : 15.5 deg.C
BP : m/z 283.0000 Int. : 30.33
Output m/z range : 10.0000 to 1000.0000 Cut Level : 0.00 %



Şekil 9. Bileşik 3'e ait MASS Spektrumu

4) 2-(2-Hidroksifenasiltiy)tiyazolin



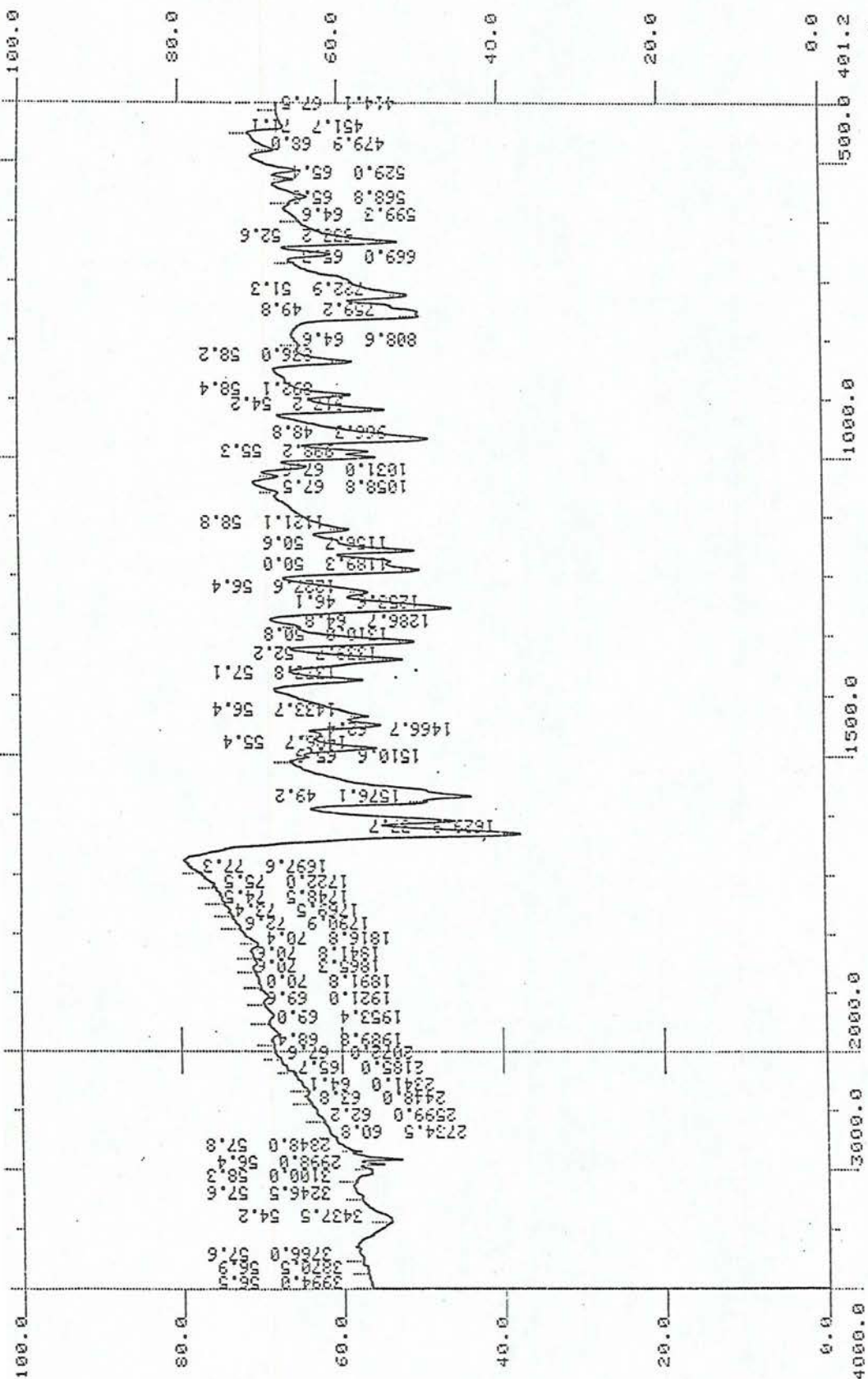
2-(α -Kloroasetil) fenol (3 mmol, 0.51 gr), 2-tiyazolin-2-tiyol (3 mmol, 0.36 gr) ve K_2CO_3 (3 mmol, 0.3 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim % 72	E.n.: 122°C		
Analiz :	$C_{11}H_{11}NO_2S_2$	için	253.35
Hesaplanan	C = 52.140	H = 4.370	N = 5.520
Bulunan	C = 51.834	H = 4.246	N = 5.457

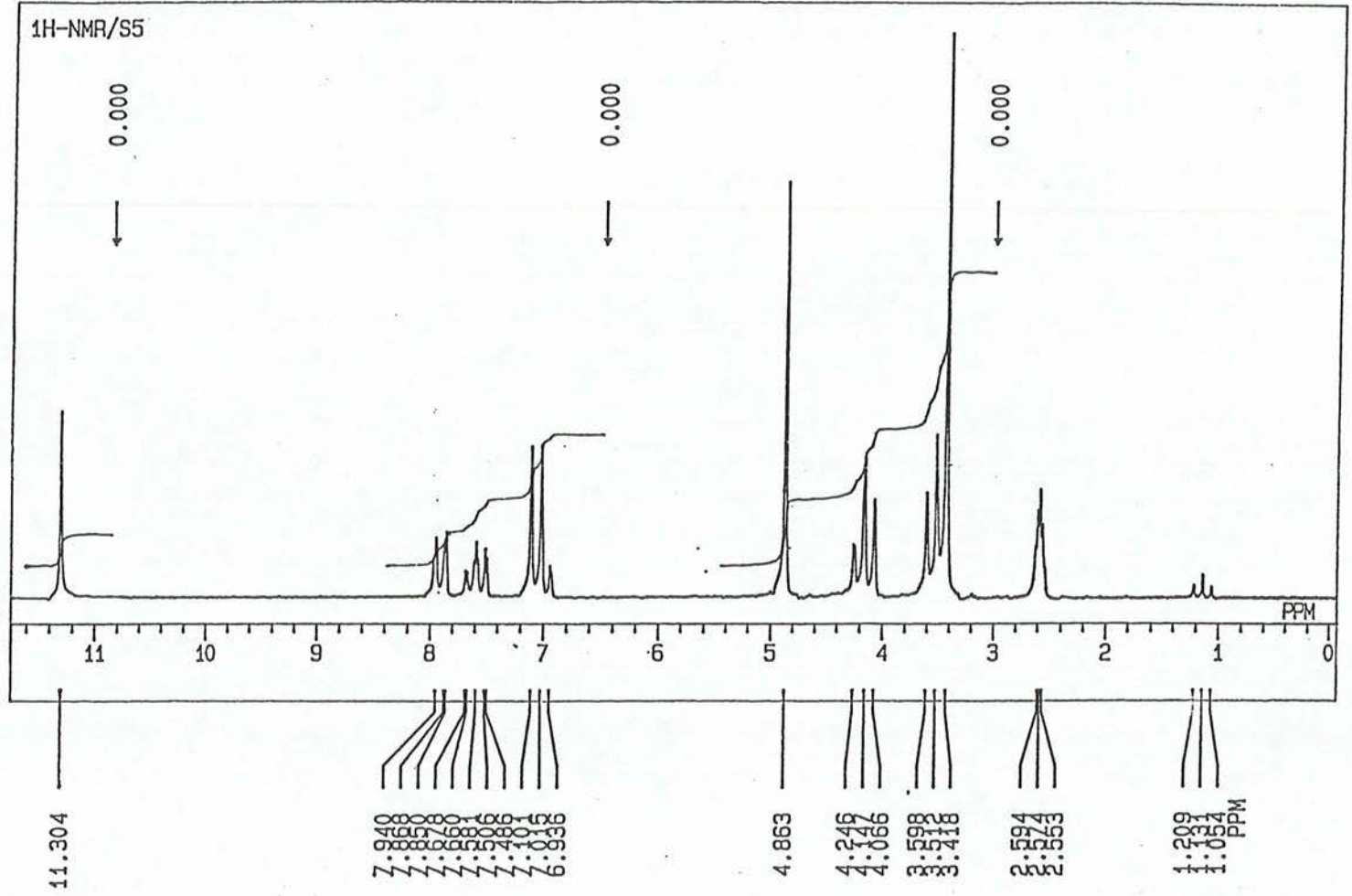
IR (KBr) γ max (cm^{-1}): 3437 (Aromatik O-H gerilim bandı), 1629 (C=O gerilim bandı), 1576-1433 (C=N, C=C gerilim bandları).

¹H-NMR (60 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.4-3.6 (2 H, t, tiyazolin 5-H protonları), 4.0-4.3 (2H, t, tiyazolin 4-H protonları), 4,9 (2H, s, COCH₂ protonları), 6.9-7.8 (3H, m, fenil C (3)-H C(4)-H ve C (5)-H protonları), 7.8-8.0 (1H, d J = 8.0 Hz, fenil C (6)-H protonu), 11.3 (1 H, s, OH protonu).

MASS (FAB) M+1: m/z: 254



Şekil 10. Bileşik 4'e ait IR Spektrumu



Şekil 11. Bileşik 4'e ait NMR Spektrumu

Note : R ASTIER SX102

Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]

RT : 0.00 min

Scan# : (1,2)

Temp : 15.4 deg.C

BP : m/z 254.0000

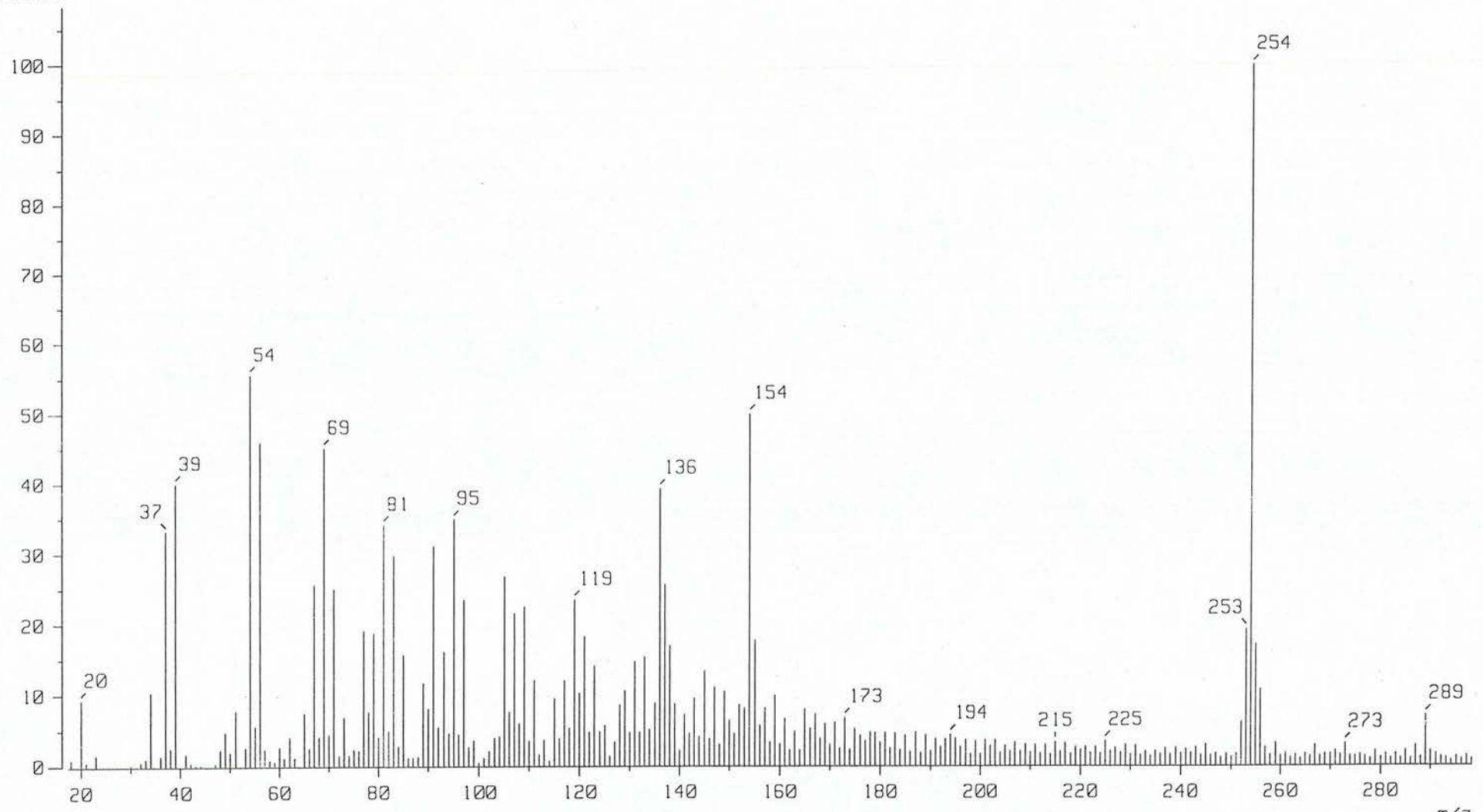
Int. : 35.89

Output m/z range : 17.3243 to 298.0890

Cut Level : 0.00 %

407506

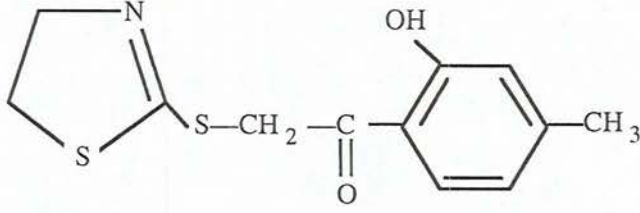
27



Şekil 12. Bileşik 4'e ait MASS Spektrumu

m/z

5) 2-(2-Hidroksi-4-metilfenasiltiy)tiyazolin

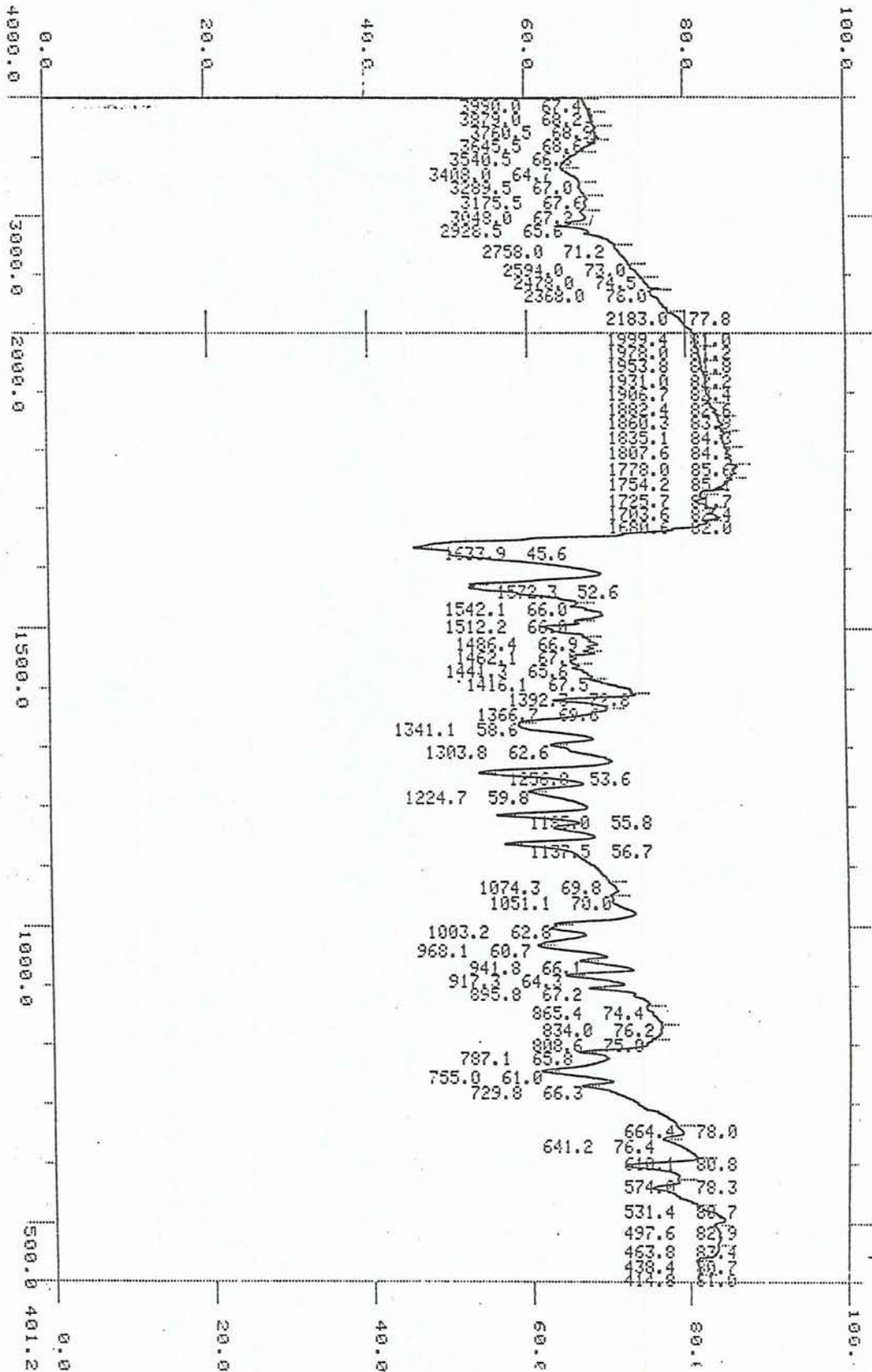


2-(α -Kloroasetil)-5-metilfenol (3 mmol, 0.55 gr), 2-tiyazolin-2-tiyol (3 mmol, 0.36 gr) ve K_2CO_3 (3 mmol, 0.3 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

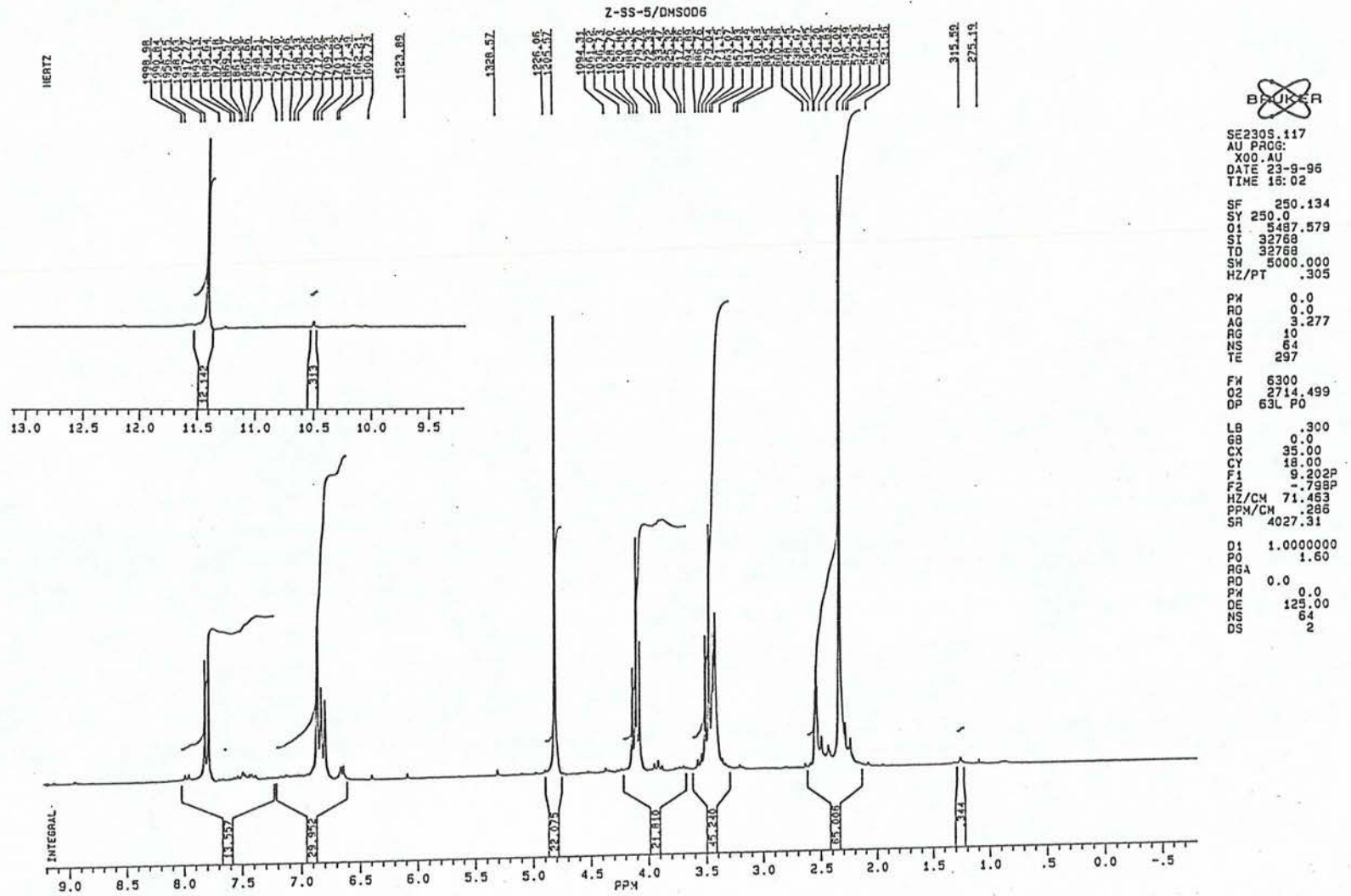
Verim % 67	E.n.: 64°C
Analiz :	$C_{12}H_{13}NO_2S_2$ için 267.37
Hesaplanan	C = 53.940 H = 4.900 N = 5.240
Bulunan	C = 53.776 H = 4.596 N = 5.002

IR (KBr) γ max (cm^{-1}): 3408 (Aromatik O-H gerilim bandı), 1633 (C=O gerilim bandı), 1572-1441 (C=N, C=C gerilim bandları).

1H -NMR (250 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.30 (3 H, s, CH_3 protonları), 3.5 (2H, t, tiyazolin 5-H protonları), 4,10 (2H, t, tiyazolin 4-H protonları), 4.80 (2H, S, $COCH_2$ protonları), 6.80-6.95 (2H, m, C (3)-H C (5)-H protonları), 7.80 (1H, d $J = 8.12$ Hz, C(6)-H protonu), 11.4 (1H, s, OH protonu).

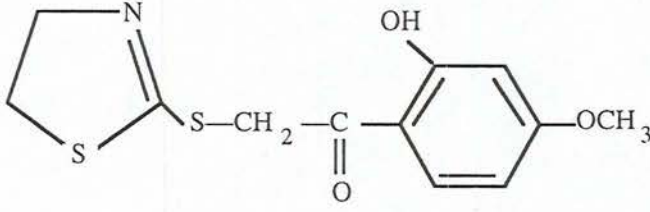


Şekil 13 . Bileşik 5'e ait IR Spektrumu



Şekil 14. Bileşik 5'e ait NMR Spektrumu

6) 2-(2-Hidroksi-4-metoksifenasiltiyo)tiyazolin

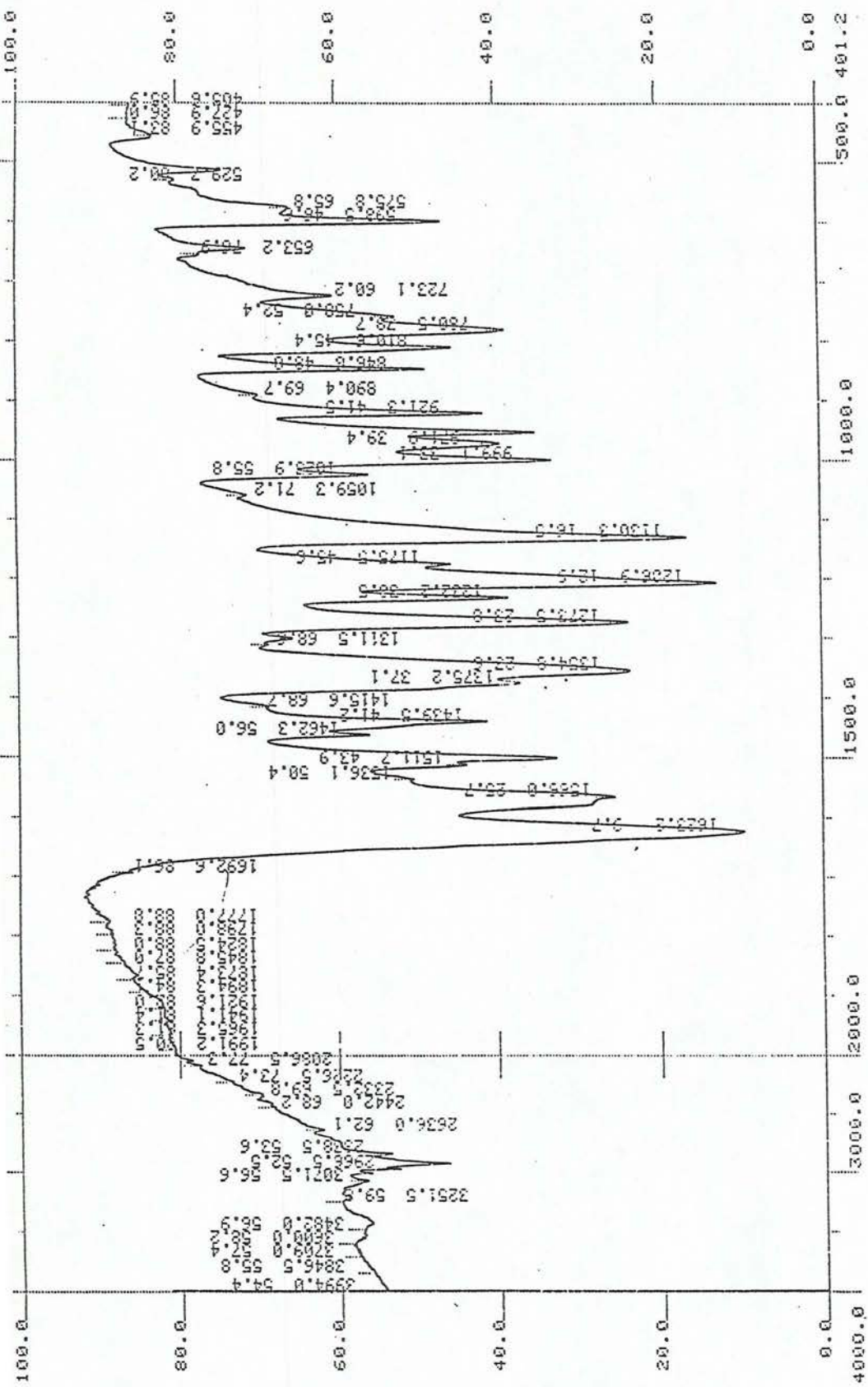


2-(α -Kloroasetil)-5-metoksifenol (3 mmol, 0.6 gr), 2-tiyazolin-2-tiyol (3 mmol, 0.36 gr) ve K₂CO₃ (3 mmol, 0.3 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

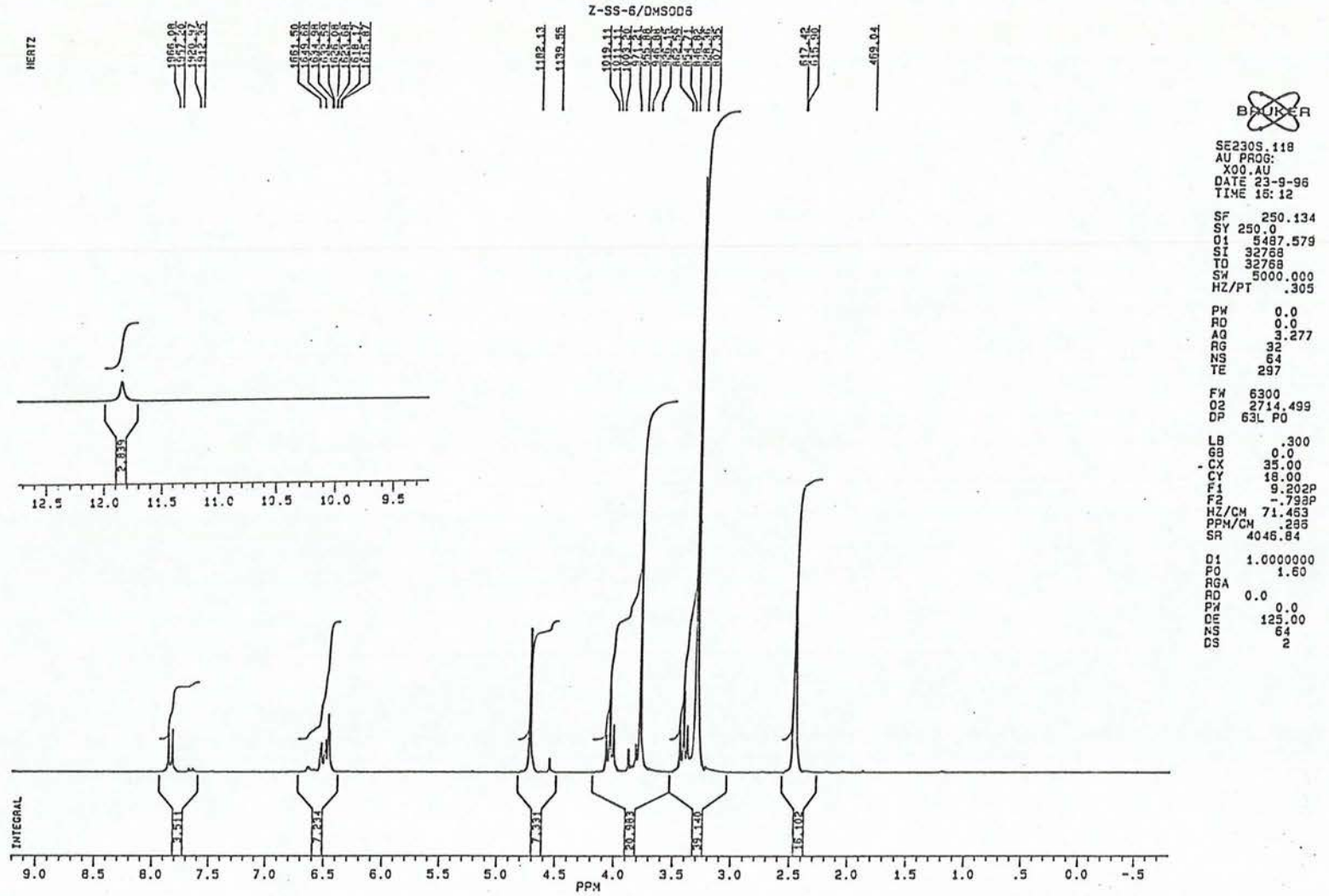
Verim % 65	E.n.: 87°C
Analiz :	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃ S ₂ için 283.37
Hesaplanan	C = 50.860 H = 4.620 N = 4.940
Bulunan	C = 50.720 H = 4.550 N = 4.780

IR (KBr) γ max (cm⁻¹): 3482 (Aromatik O-H gerilim bandı), 1623 (C=O gerilim bandı), 1566-1439 (C=N, C=C gerilim bandları).

¹H-NMR (250 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.40 (2 H, t, tiyazolin 5-H protonu), 3.75 (3H, s, OCH₃ protonları), 4.05 (2H, t, tiyazolin 4-H protonu), 4.75 (2H, s, COCH₂ protonları), 6.45 (1H, d J = 2.3 Hz) C(3)-H protonu) 6.50 (1H, dd J = 8.9 Hz (J = 2.4 Hz ve J = 2.4 Hz, C(5)-H protonu), 7.85 (1H, d J = 8.88 Hz, C(6)-H protonu), 11.85 (1H, s, OH protonu).

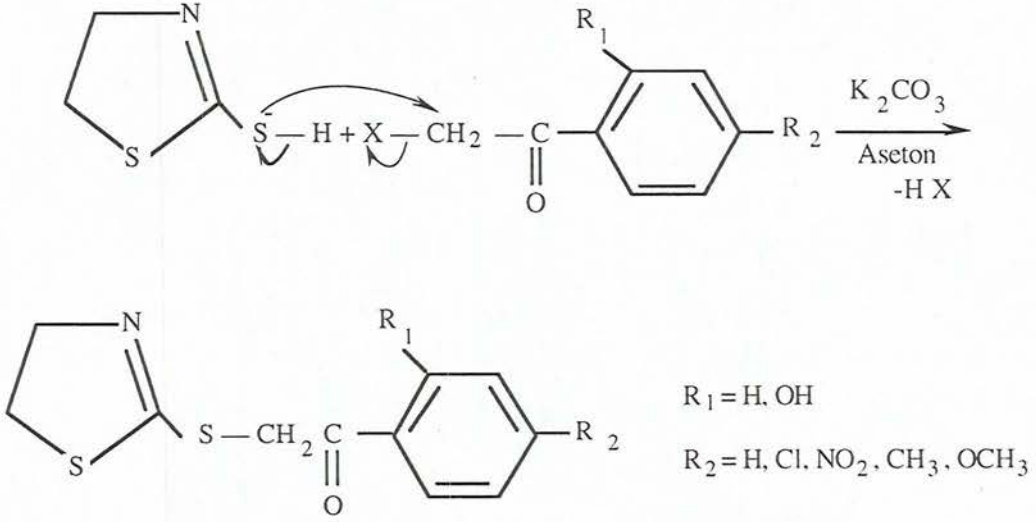


Şekil 15. Bileşik 6'ya ait IR Spektrumu



Şekil 16. Bileşik 6'ya ait NMR Spektrumu

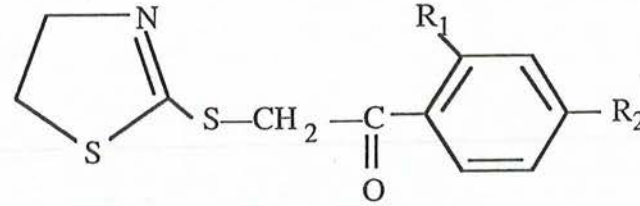
Bu sonuç ürünleri olan 2-(süstitüe fenasiltiy)tiyazolin türevlerinin sentezi ile ilgili şema (Şema 3) aşağıdaki gibidir. Bu basamakta; 2-tiyazolin-2-tiyol, ilk basamak ürünleri ile kondanse edilmiştir



Şema 3

Elde edilen bileşiklerin bazı karakteristikleri Tablo 1’de verilmiştir.

TABLO 1 : Bileşiklerin Erime Dereceleri, Verimleri ve Mikroanaliz Sonuçları



NO	R ₁	R ₂	E. D. (°C)	% Verim	Kapalı Formül / Molekül Ağırlığı	Hesaplanan / Bulunan		
						% C	% H	% N
1	H	H	56	87	C ₁₁ H ₁₁ NOS ₂ 237.35	55.660	4.670	5.900
						55.765	4.480	5.867
2	H	Cl	78	80	C ₁₁ H ₁₀ ClNOS ₂ 271.79	48.610	3.710	5.150
						48.900	3.485	5.091
3	H	NO ₂	88	86	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ S ₂ 282.34	46.790	3.570	9.920
						46.739	3.320	9.563
4	OH	H	122	72	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S ₂ 253.35	52.140	4.370	5.520
						51.834	4.246	5.457
5	OH	CH ₃	64	67	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S ₂ 267.37	53.940	4.900	5.240
						53.776	4.596	5.002
6	OH	OCH ₃	87	65	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃ S ₂ 283.37	50.860	4.620	4.940
						50.720	4.550	4.780

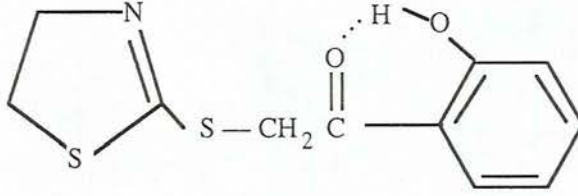
4.2. Spektral Bulgular

4.2.1. IR Spektral Bulguları

Bileşiklerimizin yapısında bulunan OH gerilim bandları 3400 cm^{-1} civarında yayvan bir band halinde gözlenmiştir.

Alifatik C-H gerilim titreşimleri, 2900 cm^{-1} civarında gözlenmiştir.

1, 2 ve 3 numaralı bileşiklerde karbonil grubuna ait gerilim bandları $1696\text{-}1685\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenirken, orto konumunda hidroksil grubu bulunan diğer bileşiklerde daha düşük dalga sayısında ($1633\text{-}1623\text{ cm}^{-1}$) gözlenmiştir. Bunun, karbonil grubu ile O-H grubu arasındaki hidrojen bağından ileri geldiği söylenebilir. Bu hidrojen bağı nedeniyle, O-H gerilim bandları da yayvan bir band halinde gözlenmiştir.



Tüm bileşiklerimiz için ortak olan C=N ve C=C gerilim bandları $1620\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlenmiştir.

4.2.2. NMR Spektral Bulguları

2-Tiyazolin halkasının 5. konumdaki protonlar 3.50 ppm civarında triplet halinde pikler verirken, azota komşu olan 4. konumdaki protonlar daha düşük alanda (4.05 ppm) yine triplet halinde gözlenmiştir.

Asetil grubunun metilen potonları ($-\text{COCH}_2-$) 4.85 ppm de singlet olarak rezonans vermişlerdir.

Aromatik halka protonları, 6.8-8.4 ppm civarında multipler olarak gelmişlerdir. Spektrumlarımız 250 MHz NMR spektrometresinde alındığı için her bir aromatik protonun yerini belirlememiz mümkün olmuştur.

Para konumunda klor bulunan 2 numaralı bileşikte 3. ve 5. konumdaki protonlar 7.65 ppm de çift dublet pikler halinde ($J = 7.21$ Hz ve $J = 1.80$ ve 1.75 Hz) gözlenmiştir. Çünkü hem komşu proton, hem de kendisine göre meta konumundaki protonla etkileşerek yarılmaya uğraşmışlardır. 2. ve 6. konum protonları da 8.05 ppm de yine çift dublet pikler vermişlerdir. ($J = 6.8$ Hz, $J = 1.81-1.77$ Hz).

Para konumunda NO_2 grubu bulunan 3 numaralı bileşikte ise NO_2 grubunun elektron çekici özelliğinin fazla olması nedeniyle 3. ve 5. konum protonları daha düşük alanda (8.40 ppm) çift dublet halinde gözlenirlerken, ($J = 6.98$ Hz, $J = 1.95-1.82$ Hz), 2. ve 6. konum protonları ise 8.25 ppm de çift dublet halinde pikler vermişlerdir ($J = 6.99$ Hz, $J = 2.04-1.75$ Hz).

Orto konumunda OH grubu bulunan bileşiklerde 6. konum protonu 7.8 ppm de dublet olarak gözlenmiştir. ($J \cong 8.00$ Hz). 6 numaralı bileşikte, 3. konum protonu 5. konum protonunu etkisiyle yarılmaya uğradığı için J değeri 2.3 Hz civarında ve 6.45 ppm de dublet halinde gözlenmiştir. 5. Konum protonu ise 6.50 ppm de çift dublet halinde ($J = 8.90$ Hz, $J = 2.4$ Hz) gözlenmiştir.

OH grubuna ait proton 11.85 ppm de singlet olarak gözlenmiştir.

4.2.3. MASS Bulguları

Bileşiklerimiz için yapılan FB-MS MASS spektrumunda elde edilen spektrumlarda $M+1$ piki temel pik olarak elde edilmiştir.

5. KAYNAKLAR

1. L. Maquenne, E. Roux, **Compt. Rend.**, **134**, 1589 (1902).
2. L. Knorr and P. Roessler, **Ber.**, **36**, 1278 (1903).
3. E. Roux, **Ann. Chim.**, (8) **1**, 72 (1904).
4. S. Gabriel, H. Ohle, Propyl-and isopropylamine. **Ber.**, **50**, 804-18 (1917); **J. Chem. Soc.**, **112**, I, 563-5 (1917).
5. H.A. Bruson, J.W. Eastes, Action of sulfuric acid upon unsaturated isothiocyanates; Mercaptothiazolines. **J. Am. Chem.Soc.**, **59**, 2011-13 (1937).
6. M.G. Ettliger, **J. Am. Chem. Soc.**, **72**, 4792 (1950).
7. A.A. Rosen, Synthesis of oxazoline-2-thiols from 2-Aminoalcohols, **J. Am. Chem. Soc.**, **74**, 2994-7 (1952).
8. J.E. Jansen, 2-Mercaptothiazoline. U.S. 2, 293, 465, Aug. 18. CA 37: 1300⁶
9. P.C. Jones, Vulcanizing rubber. U.S.2, 317, 463, April 27. CA 37: 6160⁶
10. British Petroleum Co., Ltd, Belg. Inhibited antifreez compositions. Belg. 660, 075, Aug. 23, 1965; Ger. Appl. Feb. 22, 1964; 12 pp. CA 64: 4848 e
11. British Petroleum Co., Ltd, Fr., Corrosion inhibiting antifreeze. Fr. I, 563, 262 (Cl. C. 09 k), 11 Apr. 1969, Ger. Appl. 23 Mar 1967; 3 pp. CA 72: 69017 q

12. Horizons Inc. Belg., Non-Silver halide photographic material. Belg. 646, 106, July 31, 1946; U.S. Appl. April 4, 1963; 17 pp. CA 63: 10906 h
13. F. Evva, Z. Wiss, Reaction of Wiegel Silver salts with mercapto stabilizers and its photographic significance. **Photogr., Photophys Photochem.**, **60 (9-12)**, 178-219 (1967). CA 67: 121332 b
14. A.W. Kimball, W.T. Burnett, D.G. Doherty, Chemical protection against ionizing radiation. I, Sampling methods for screening compounds in radiation-protection studies with mice. **Radiation Research**, **7**, 1-12 (1957).
15. R. Bouriquet, Action of mercaptoethylamine and mercaptothiazoline on plant tissues cultivated in vitro. **Compt. rend.**, **235**, 811-12 (1952). CA 47: 2289 d
16. A. Sorsby and R. Harding, Experimental degeneration of the retina. VII. The protective action of thiol donors against the retinotoxic effect of sodium iodate, **Vision Res.**, **2(2)**, 139-49 (1962); CA 54: 16636 c. CA 62: 3219 g
17. D.A. Mc Ginty, W.G. Bywater, Antithyroid studies. I. The goitrogenic activity of some thioureas, pyrimidines, and miscellaneous compounds. **J. Pharmacol.**, **84**, 342-45 (1945).
18. D.A. Mc Ginty, W.G. Bywater, The goitrogenic activity of certain chemotherapeutically active sulfones and related compounds. **J. Pharmacol**, **85**, 129-39 (1945).
19. M.M. Stanley, E.B. Astwood, Determination of the relative activities of antithyroid compounds in man using radioactive iodine. **Endocrinology**, **41**, 66-84 (1947).
20. D.A. M Ginty, M.L. Wilson, Comparative activities of thiouracil and other antithyroid compounds in the rhesus monkey. **Endocrinology**, **44**, 546-54 (1949).

21. O. Gawron, J. Keil, Competitive inhibition of acetyl cholinesterase by several thiazolines and oxazolines. **Arch. Biochem. Biophys.**, 89, 293-5 (1960). CA 54: 24923 h
22. E.J. Ritter, C.N. Robinson, Thiazolyl and thiazolinyl dithiocarbamates, U.S. 2, 524, 082, Oct. 3, 1950. CA 45: 895 c
23. Wm. W. Levis, Jr. Dithiocarbamic acid derivatives U.S. 2, 697, 098, Dec. 14, 1954. CA 49: 15975 h
24. Wm. Baird, F.S. Fowkes, G.E. Nettleship and Imperial Chemical Industries Ltd. Brit., Thiazolinyl sulfide derivatives, 537, 744, July 4, 1941. CA 36: 1806⁴
25. M.W. Harman, Formaldehyde condensation products of mercaptothiazolines. U.S. 2, 553, 190, May. 15, 1951. CA 45: 9567 i
26. A.H. Goddin, N.E. Searle, Insect-controlling composition comprising and alkyl 2-thiazolinyl sulfide. U.S.2, 516, 313, July 25, 1950. CA 45: 810 c
27. N. Yoshimitsu, S. Kaoru, K. Kohji, M. Tadayo, T. Sachiko, F. Eiichi. Monitored aminolysis of 3-acylthiazolidine-2-thione; a new convenient synthesis of amide. **Tetrahedron Lett.**, 21(9), 841-4 (1980).
28. N. Yoshimitsu, S. Kaoru, K. Kohji, M. Tadayo, T. Sachiko, F. Eiichi, Utilisation of sulfur-containing leaving groups. Part IV. Monitored aminolysis of 3-acyl-1,3-thiazolidine-2-thiones: Synthesis of amides and amide alkoids. **Chem. Pharm. Bull.**, 32(7), 2687-99 (1984). CA 102: 149568 y
29. L. Fuan, Z. Lanjun, C. Xiaoyuan, H. Huamin, Synthesis of some N-substituted phenoxy acetylamino acids. **Jilin Daxue Ziran Kexue Xuebao**, 4, 70-4 (1988). CA 111: 21899 j

30. R.N. Cowper, L.H. Davidson, ω -bromoacetophenone, **Org. Synth. Col. Vol.**, 2, 480 (1943).
31. F. Kröhnke, Theory and practice of the halogenation of active methyl and methylene groups. **Chem Ber.**, 69 B, 921-935 (1936).
32. C. Engler, O. Zielke, Einige weitere Derivative des Acetophenons **Chem. Ber.**, 22, 203-207 (1889).
33. K. Fries, W. Pfaffendorf. Condensation product of coumaranone and its transformation into oxindirubin. **Chem. Ber.**, 43, 212-219 (1910).
34. L. Higginbotham, H Steephen, Coumaranone series (I) Prepn. of 4-, 5- and 6-Methylcoumaran-2-ones, and Some Derivs. of o-, m- and p-Tolyloxyacetic Acids. **J. Chem. Soc.**, 117, 1534-1542 (1920).
35. W.K. Slater, H. Stephen, Some Derivatives of Figetol, **J. Chem. Soc.**, 117, 309-318 (1920).
36. V.A. Bogolyubskii and L.T. Bogolyubskaya, Reaction of thiazolin-2-thiol with α -halocarbonyl compounds. **Khim. Geterotsykl. Soedin.**, (4), 647-8, (1967).
CA 68: 78189 s.