



T.C.

ORDU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI 3-İMİNO TÜREVLİ-SÜLFAHAYDANTOİNLERİN
SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU

FERİDE CEYLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

ORDU 2019

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI 3-İMİNO TÜREVLİ SÜLFAHAYDANTOİNLERİN
SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU**

FERİDE CEYLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ORDU 2019

TEZ ONAY

Feride CEYLAN tarafından hazırlanan “BAZI 3-İMİNO TÜREVLİ-SÜLFAHAYDANTOİNLERİN SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 20.02.2019 tarihinde yapılmış ve jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü KİMYA ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman
Dr.Öğr.Üyesi Aliye GEDİZ ERTÜRK

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Dr.Öğr.Üyesi Aliye GEDİZ ERTÜRK

.....
Aliye GEDİZ ERTÜRK

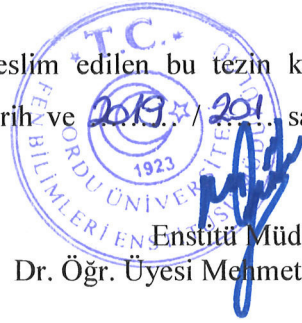
Üye
Prof.Dr. Halil KÜTÜK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

.....
Halil KÜTÜK

Üye
Prof.Dr. Latif KELEBEKLİ
Ordu Üniversitesi

.....
Latif KELEBEKLİ

18 / 04 / 2019 tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 19 / 04 / 2019 tarih ve 2019 / 201 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Enstitü Müdürü
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Sami GÜLER

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan ve kullanılan intihal tespit programının sonuçlarına göre; bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Feride CEYLAN

F Ceylan

Bu çalışma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün TF-1522 ve HD-1611 numaralı projeleri ile desteklenmiştir.

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

BAZI 3-İMİNO TÜREVLİ-SÜLFAHAYDANTOİNLERİN SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU

Feride CEYLAN

ORDU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ 111 SAYFA

(TEZ DANIŞMANI: Dr.Öğretim Üyesi Aliye GEDİZ ERTÜRK)

Sülfahaydantoinler hem iltihap giderici, kas spazmını önleyici hem de peptid bağlarının hidrolizini katalizleyen serin proteaz enzimlerini aktive edici nitelikteki kimyasalların yapısında yer alan beş üyeli halkalı yapılardır. Sülfahaydantoin temel iskeletini içeren tez çalışmamız iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada, sodyum siyanür varlığında sülfamid ile aldehit grubuna sahip farklı heterohalkalı bileşikler, 3-imino-4-süstitüe sülfahaydantoin yapısını oluşturmak üzere bir araya getirildi. Çalışmamızda, daha önce literatürde sülfamid ile sodyum/potasyum siyanür varlığında sadece basit süstitüe benzaldehitlerle birlikte çalışılmış olan bu iskeletin, oldukça etkin biyoaktivite gösteren farklı heterohalkalı (imidazol, benzimidazol, indol, benzotiyofen, benzofuran, çok halkalı aromatikler vb) bileşiklerle kondenzasyonu sonucu, farmakolojik açıdan daha yüksek potansiyele sahip olması hedeflenen 3-iminosülfahaydantoinlerin sentezi gerçekleştirildi. Ayrıca tasarlanan moleküllerin sentezinde bu sınıf bileşiklerin eldesi için literatürde kullanılan farklı bir çözücü ortamında ve farklı saflaştırma yöntemleriyle çalışılarak halkalı yapılar elde edildi.

İkinci aşamada ise, yeni sentezlenen dokuz ürün saflaştırıldıktan sonra, yapıları erime noktası, elementel analiz gibi fiziksel yöntemlerle birlikte; FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektroskopik yöntemlerin de yardımıyla aydınlatıldı.

Bu çalışmanın geniş çaplı farmakolojik aktivite gösteren heterohalkalarla zenginleştirilmiş yeni 3-imino sülfahaydantoin türevlerinin basit, etkin sentezlerinin incelenmesi açısından literatürdeki boşluğu dolduracağına inanılmaktadır. Böylece ileriki aşamalarda tamamlayıcı olarak hali hazırda tıbbi açıdan etkili bir çekirdek olan sülfahaydantoinlere hem imino grubunun hem de oldukça biyoaktif heterohalkaların katkısı incelenerek, uygun alanlarda değerlendirileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sülfamid, Tiyadiazolidin, 3-İmino-sülfahaydantoin, Sentez, Karakterizasyon.

ABSTRACT

SYNTHESIS and CHARACTERIZATION of SOME 3-IMINO DERIVATIVED-SULFAHYDANTOINS

Feride CEYLAN

ORDU UNIVERSITY INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED
SCIENCES

CHEMISTRY

MASTER THESIS, NUMBER OF PAGE 111

(SUPERVISOR: Assist. Prof. Dr. Aliye GEDİZ ERTÜRK)

Sulfahydantoin is a five-membered ring structure that is involved in the structure of chemicals that activate both the anti-inflammatory, anticonvulsant and the serine protease enzymes that catalyze the hydrolysis of peptide bonds. Our thesis study including the basic skeleton of sulfahydantoin consists of two stages. In the first step, in the presence of sodium cyanide, the various heterocyclic compounds having sulfamide and aldehyde group are combined to form the 3-imino-4-substituted sulfahydantoin structure. Previously in the literature, this skeleton has only been studied in association with sulfamide and sodium/potassium cyanide in the presence of simple substituted benzaldehydes. In our study, the synthesis of 3-iminosulfahydantoin, which is intended to have higher pharmacological potential as a result of condensation with different heterocycle (imidazole, benzimidazole, indole, benzothiophene, benzofuran, multicyclic aromatics etc.) which show highly effective bioactivity, was performed. Also, for the synthesis of the designed molecules, ring structures were obtained by working in a different solvent system and a different purification method than the one used in the literature.

In the second stage, the structures of the nine new products after purified were characterized by means of physical methods such as melting point, elemental analysis and spectroscopic methods such as FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR.

It is believed that this study will fill the gap in the literature in terms of examining the simple, efficient synthesis of new 3-imino sulfahydantoin derivatives enriched with heterocycles exhibiting broad pharmacological activity. Thus it is contemplated that the addition of both the imino group and the highly bioactive heterocycles to the sulfahydantoin, which are currently a medically effective core as complementary to the following steps, may be evaluated in suitable fields.

Keywords: Sulfamide, Thiadiazolidine, 3-Iminosulfahydantoin, Synthesis, Characterization.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli danışman hoca statüsünü hakkıyla yerine getiren Öğr. Üyesi Dr. Aliye Gediz ERTÜRK'e teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Teşekkürlerin az kalacağı diğer saygıdeğer üniversite hocalarımda da üniversite hayatım boyunca bana kazandırdıkları her şey için ve beni bilgilerle donattıkları için hepsine teşekkürlerimi sunuyorum.

Aynı zamanda, manevi desteklerini her an üzerimde hissettiğim aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BİLDİRİMİ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİL LİSTESİ	VII
ÇİZELGE LİSTESİ	X
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Sülfamidlerin Sentezi	4
2.1.1 Sülfürl klorür ile sentezleri	4
2.1.2 Sülfamoil klorür ile sentezi	5
2.1.3 Klorosülfonil izosiyanat ile sülfamidlerin sentezi.....	5
2.1.4 Sülfamid (H ₂ NSO ₂ NH ₂) ile aminlerden farklı sülfamidlerin sentezi.....	7
2.1.5 Sülfamid (H ₂ NSO ₂ NH ₂) ile karbonil bileşiklerinden farklı sülfamidlerin sentezi	7
2.2 Sülfamidlerin Özellikleri.....	99
2.2.1 Aromatikliği	99
2.2.2 Tautomerliği.....	10
2.2.3 Reaksiyonları.....	11
2.2.3.1 Metilleme ve Asetileme Reaksiyonları	11
2.2.3.2 Hipoklorit ile Yükseltgenme Reaksiyonları.....	12
2.2.3.3 Trans-sülfamoyilleme Reaksiyonları	122
2.2.3.4 Metallerle Reaksiyonları	13
2.2.3.5 Asidik ve Bazik Ortamda Esterleşme Reaksiyonları	144
2.2.3.6 İndirgenme Reaksiyonları	155
2.2.3.7 Polimerleşme Reaksiyonları.....	155
2.2.3.8 Hidroliz Reaksiyonları	166
2.2.4 Biyoaktiviteleri.....	177
3. MATERYAL ve YÖNTEM	200
3.1 Kullanılan Kimyasallar	200
3.2 Kullanılan Teknikler ve Aletler	211
3.3 3-İmino-4-süstitüe-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksitlerin sentezi:	222
3.3.1 3-İmino-4-(1-metil- <i>1H</i> -pirol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4a) bileşiğinin sentezi	233
3.3.2 3-İmino-4-(1-metil- <i>1H</i> -imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4b) bileşiğinin sentezi	244
3.3.3 3-İmino-4-(1-metil- <i>1H</i> -indol-3-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4c) bileşiğinin sentezi	255
3.3.4 3-İmino-4-(1-metil- <i>1H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4d) bileşiğinin sentezi	266
3.3.5 3-İmino-4-(benzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4e) bileşiğinin sentezi	277

3.3.6 3-İmino-3-(benzofuran-2-il)-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioksit (4f) bileşiğinin sentezi.....	2828
3.3.7 3-İmino-4-bifenil-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4g) bileşiğinin sentezi ..	2929
3.3.8 3-İmino-4-(antrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4h) bileşiğinin sentezi.....	300
3.3.9 3-İmino-4-(10-kloroantrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4i) bileşiğinin sentezi.....	322
4. BULGULAR veTARTIŞMA.....	344
4.1 3-İmino-4-(1-metil- <i>IH</i> -pirol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4a).....	344
4.2 3-İmino-4-(1-metil- <i>IH</i> -imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4b).....	400
4.3 3-İmino-4-(1-metil- <i>IH</i> -indol-3-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4c).....	455
4.4 3-İmino-4-(1-metil- <i>IH</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4d).....	500
4.5 3-İmino-4-(benzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4e).....	555
4.6 3-İmino-3-(benzofuran-2-il)-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioksit (4f).....	600
4.7 3-İmino-4-bifenil-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4g).....	655
4.8 3-İmino-4-(antrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4h).....	700
4.9 3-İmino-4-(10-kloroantrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4i).....	755
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	800
6. KAYNAKLAR	933
ÖZGEÇMİŞ.....	9797

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 Bazı Halkalı Sülfamid Bileşikler.....	2
Şekil 1.2 Haydantoin Türevli Bileşikler.....	2
Şekil 2.1 Sülfamid Sentez Tepkimesi	4
Şekil 2.2 Sülfürlü Klorürün Amonyak veya Farklı Aminlerle Polimerleşme Ürünleri	4
Şekil 2.3 Sülfürlü Klorürle Sübstitüe Anilinlerin Kuru Piridin Varlığında Tepkimesi	4
Şekil 2.4 Sülfürlü Klorür ve Diaminle Karşılık Gelen Halkalı Sülfamidin Sentezi	4
Şekil 2.5 Sülfamoil Klorür ve Sübstitüe Anilinle Açık ve Halkalı Sülfamidlerin Sentezi	5
Şekil 2.6 Klorosülfonil İzosiyanattan Sülfamid Eldesi.....	6
Şekil 2.7 Klorosülfonil İzosiyanattan Monosübstitüe Sülfamid Eldesi	6
Şekil 2.8 Amin Değişimi Reaksiyonuyla Sentezlenen Bazı Sülfamidler	7
Şekil 2.9 Formaldehit ile Sülfamidin Tepkimesi	7
Şekil 2.10 Tetrahidro-1,2,4,6-Tiyatriazin-1,1-Dioksitlerin Sentezi.....	8
Şekil 2.11 3-İmino-4-Sübstitüe 1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksitlerin Sentezi	8
Şekil 2.12 3,4-Diaril-1,2,5-Tiyadiazol 1,1-Dioksitlerin Sentezi.....	8
Şekil 2.13 2H-1,2,6-Tiyadiazin 1,1-Dioksitlerin Sentezi	8
Şekil 2.14 1,2,5-Tiyadiazol 1,1-Dioksitlerin Diimino Türevlerinin Sentezi	9
Şekil 2.15 Sülfamid ile Diol Bileşiklerinden Bisiklik Halkalı Sülfamid Sentezi	9
Şekil 2.16 Bazı Beş ve Altı Üyeli Sülfamidler	10
Şekil 2.17 3,5-Disübstitüe-1,2,6-Tiyadiazin 1,1-Dioksitlerin Olası Tautomerleri	10
Şekil 2.18. Bazı Halkalı Sülfamidlerin Tautomerleşme Dengeleri.....	11
Şekil 2.19 Sülfamidlerin Metillenmesi	111
Şekil 2.20 Sülfamidlerin Asetillenmesi	12
Şekil 2.21 Sülfamidlerin Hipoklorit ile Tepkimesi.....	122
Şekil 2.22 Sülfamidlerin <i>trans</i> -Sülfamoyilleme Reaksiyonu	13
Şekil 2.23 Bir Sübstitüe Sülfamid Bileşiğinin Talyum (V) Kompleksi	133
Şekil 2.24 3-İmino-Sülfahaydantoinlerin Karşılık Gelen 3-Okso-Sülfahaydantoinlere Dönüşümü Reaksiyonu	144
Şekil 2.25 Haydantoinlerin Eldesi ve Bazik Hidroliz Ardından Esterleşme Reaksiyonları.....	144
Şekil 2.26 Halkalı Sülfamidlerin İndirgenmesi	155
Şekil 2.27 Sülfamid-Melamin- Formaldehit Kopolimeri.....	155
Şekil 2.28 Sülfamidin Baz Katalizli Hidrolizi	166
Şekil 2.29 Sülfamidin Asit Katalizli Hidrolizi.....	166
Şekil 2.30 5-Sübstitüe Benzosülfamidlerin Düşük Asit Konsantrasyonlarındaki Asit Katalizli Hidroliz Reaksiyonu	166
Şekil 2.31 Serin Proteaz Enzim İnhibitörü Olarak Davranan Bazı Sübstitüe Sülfahaydantoinler	177
Şekil 2.32 HIV Proteazı Olarak Davranan Halkalı Bir Sülfamid Bileşiği.....	188
Şekil 2.33 Enzim İnhibitörü Olarak Sülfamidin Bağlanma Merkezleri	1919
Şekil 2.34 Sülfamid ile Yapısal Benzerlik Gösteren Bazı Biyoaktif Bileşikler	1919
Şekil 3.1 Tez Kapsamında Sentezlenen 3-İmino-4-Sübstitüe Sülfahaydantoin Bileşiklerinin Genel Sentez Şeması	222
Şekil 3.2 Bileşik 4a için Sentez Reaksiyonu	233

Şekil 3.3 Bileşik 4b için Sentez Reaksiyonu	244
Şekil 3.4 Bileşik 4c için Sentez Reaksiyonu.....	255
Şekil 3.5 Bileşik 4d için Sentez Reaksiyonu	266
Şekil 3.6 Bileşik 4e için Sentez Reaksiyonu.....	27
Şekil 3.7 Bileşik 4f için Sentez Reaksiyonu	2828
Şekil 3.8 Bileşik 4g için Sentez Reaksiyonu	2929
Şekil 3.9 Bileşik 4h için Sentez Reaksiyonu	300
Şekil 3.10 Bileşik 4i için Sentez Reaksiyonu	322
Şekil 4.1 3-İmino-4-(1-Metil- <i>IH</i> -Pirrol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4a) Bileşiğinin IR Spektrumu.....	377
Şekil 4.2 3-İmino-4-(1-Metil- <i>IH</i> -Pirrol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4a) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹ H NMR Spektrumu	3838
Şekil 4.3 3-İmino-4-(1-Metil- <i>IH</i> -Pirrol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4a) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹³ C NMR Spektrumu	3939
Şekil 4.4 3-İmino-4-(1-Metil- <i>IH</i> -İmidazol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4b) Bileşiğinin IR Spektrumu	422
Şekil 4.5 3-İmino-4-(1-Metil- <i>IH</i> -İmidazol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4b) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹ H NMR Spektrumu	433
Şekil 4.6 3-İmino-4-(1-Metil- <i>IH</i> -İmidazol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4b) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹³ C NMR Spektrumu	444
Şekil 4.7 3-İmino-4-(1-Metil- <i>IH</i> -İndol-3-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4c) Bileşiğinin IR Spektrumu.....	477
Şekil 4.8 3-İmino-4-(1-Metil- <i>IH</i> -İndol-3-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4c) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹ H NMR Spektrumu	4848
Şekil 4.9 3-İmino-4-(1-Metil- <i>IH</i> -İndol-3-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4c) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹³ C NMR Spektrumu	4949
Şekil 4.10 3-İmino-4-(1-Metil- <i>IH</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1- Dioksit (4d) Bileşiğinin IR Spektrumu	5252
Şekil 4.11 3-İmino-4-(1-Metil- <i>IH</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1- Dioksit (4d) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹ H Spektrumu.....	533
Şekil 4.12 3-İmino-4-(1-Metil- <i>IH</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1- Dioksit (4d) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹³ C Spektrumu.....	544
Şekil 4.13 3-İmino-4-(Benzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4e) Bileşiğinin IR Spektrumu.....	577
Şekil 4.14 3-İmino-4-(Benzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4e) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹ H NMR Spektrumu	5858
Şekil 4.15 3-İmino-4-(Benzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4e) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹³ C NMR Spektrumu	5959
Şekil 4.16 3-İmino-3-(Benzofuran-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4f) Bileşiğinin IR Spektrumu.....	622
Şekil 4.17 3-İmino-3-(Benzofuran-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4f) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹ H NMR Spektrumu	633
Şekil 4.18 3-İmino-3-(Benzofuran-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4f) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹³ C NMR Spektrumu	644
Şekil 4.19 3-İmino-4-Bifenil-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4g) Bileşiğinin IR Spektrumu	677
Şekil 4.20 3-İmino-4-Bifenil-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4g) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹ H NMR Spektrumu	6868

Şekil 4.21 3-İmino-4-Bifenil-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4g) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹³ C NMR Spektrumu	6969
Şekil 4.22 3-İmino-4-(Antrasen-9-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4h) Bileşiğinin IR Spektrumu	722
Şekil 4.23 3-İmino-4-(Antrasen-9-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4h) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹ H NMR Spektrumu	733
Şekil 4.24 3-İmino-4-(Antrasen-9-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4h) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹³ C NMR Spektrumu	744
Şekil 4.25 3-İmino-4-(10-Kloroantrasen-9-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4i) Bileşiğinin IR Spektrumu	777
Şekil 4.26 3-İmino-4-(10-Kloroantrasen-9-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4i) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹ H NMR Spektrumu	7878
Şekil 4.27 3-İmino-4-(10-Kloroantrasen-9-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4i) Bileşiğinin DMSO- <i>d</i> ₆ daki ¹³ C NMR Spektrumu	7979
Şekil 5.1 3-İmino-4-Süstitüe-1,2,5-Tiyadiazolidin-1,1-Dioksitlerin Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması.....	800

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 3.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar.....	200
Çizelge 5.1 Sentezlenen Bileşiklerin Erime Noktası ve Verim Değerleri.....	811
Çizelge 5.2 Sentezlenen Bileşiklerin ATR Aksesuarlı FT-IR Cihazından Elde Edilen Karakteristik Fonksiyonel Gruplarına ait Dalgasayıları $\bar{\nu}$ (cm^{-1}).....	844
Çizelge 5.3 Sentezlenen Bileşiklerin 400 MHz'lik ^1H NMR Cihazında DMSO- d_6 İçinde Elde Edilen Karakteristik Kimyasal Kayma Frekansları δ (ppm).....	877
Çizelge 5.4 Sentezlenen Bileşiklerin 100 MHz'lik ^{13}C NMR Cihazında DMSO- d_6 İçinde Elde Edilen Karakteristik Kimyasal Kayma Frekansları δ (ppm)...	8989
Çizelge 5.5 Sentezlenen Bileşiklerin %Hesaplanan ve %Deneysel Elementel Analiz Verileri	900

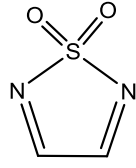
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

°C	:	Santigrat derece
¹³C-NMR	:	Karbon 13 Nükleer Manyetik Rezonans
¹H-NMR	:	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
ATR	:	Zayıflatılmış Toplam Yansıma
d	:	Dublet
DMSO-<i>d</i>₆	:	Döterolanmış Dimetil sülfoksit
FT-IR	:	Fourier Transform İnfrared
g	:	Gram
Hz	:	Hertz
İTK	:	İnce tabaka kromatografisi
<i>J</i>	:	Eşleşme sabiti
m	:	Multiplet
M	:	Molarite
mL	:	Mililitre
mmol	:	Milimol
ppm	:	Milyonda bir birim
s	:	Singlet
T	:	Geçirgenlik
t	:	Triplet

1. GİRİŞ

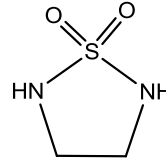
Konjuge bağlar içeren heteroatomlu halkalar; teknolojik uygulamalardaki potansiyellerinden dolayı malzeme biliminin ilgi odağı olan sistemlerdir. Bu sebeple; elektronik sistemlerde, foton içerikli çalışmalarda, sensörler ve korozyon önleyici bileşenler olarak çok farklı alanlarda kullanılmaktadır. İletken polimerlerin bir kısmı, optikçe lineer olmayan polimerler ve biyomalzemeler hep heterohalkalı bileşikler içerir (Castellano ve ark., 2001). Sülfamido $-NH-SO_2-NH-$ grubunun, sülfonamitlerle pek çok benzer işlevselliğe sahip olmasının yanı sıra, üre $-NH-CO-NH-$ bileşiğiyle de yapısal olarak büyük ölçüde benzerlik gösterdiği belirlenmiştir. Dolayısıyla bu grubun heteroatomlu halkaya girişi ile bileşikler yeni, ilginç kimyasal ve farmakolojik özellikler kazanmıştır. Asimetrik sentezlerde kiral yapılar olarak kullanılırken, özellikle eldesi zor olan peptitlerin sentezinde anahtar ara ürünler olarak rol almışlardır. Oral antidiyabetik, diüretik, antiglokoma (göz tansiyonu düzenleyici) özelliklere ek olarak, son zamanlarda anti epileptik, anti obezite ve ağrı kesici ilaçlar olarak da potansiyel göstermişlerdir (Di Fiore ve ark., 2010).

Özellikle enfeksiyon giderici olarak kullanılan açık zincirli sülfamidlere kıyasla, halkalı yapıları daha aktiftir. Beş üyeli halkalı sülfamid bileşiklerinden tiyadiazol 1,1-dioksitler **1**; anti-HIV, antikanser, iltihap giderici, kas spazmını önleyici, yüksek tansiyonu engelleyici ve böcek öldürücü gibi geniş bir biyolojik davranış yelpazesi gösterirler (Lawson ve Tinkler, 1970). Tiyadiazolidin 1,1-dioksitler (**2**)'in ise proteinlerdeki peptid bağlarının hidrolizini katalizleyen serin proteaz ve metalloproteaz enzimlerini inhibe ettiği belirlenmiştir (Şekil 1.1). Son dönemde bu moleküllerin organizmayı acil harekete hazırlayan epinefrin hormonunun aktif bileşenleri için, merkezi sinir sisteminde rol alan 5-HT_{1D} serotonin reseptörü agonisti ve karbondioksitin bikarbonat ve protona dönüşümünü katalizleyen karbonik anhidraz enzimi inhibitörü olarak rol oynadığı ortaya çıkarılmıştır (Lick ve ark., 2010).



1

1,2,5-Tiyadiazol 1,1-dioksit

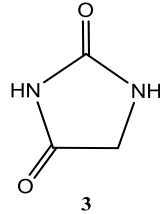


2

1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-dioksit

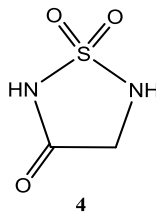
Şekil 2.1 Bazı Halkalı Sülfamid Bileşikleri

Şekil 1.2’de gösterilen imidazolidin-2,4-dion iskeleti haydantoin **3** olarak adlandırılmıştır. Bu bileşik sınıfı, hem organik kimya açısından hem de tıbbi açıdan son derece önemli bir yapıdır. Azotlar arasındaki merkez karbonil grubu yerine sülfonil (-SO₂-) grubunun geçişiyle sülfahaydantoinler (1,2,5-tiyadiazolidin-3-on 1,1-dioksitler) **4** elde edilir (Dewynter ve ark., 1996). Sülfahaydantoinler serin proteaz enzimlerini inhibe ederek, anfizem ve iltihaplı romatizma gibi hastalıkları tedavi edici potansiyel göstermişlerdir. Ayrıca bu yapının yüksek tansiyonu engelleyici, yapay tatlandırıcı ve histamin H₂-reseptör antagonisti olarak görev yaptığı da belirlenmiştir (Tremblay ve ark., 2002). Sülfahaydantoin bileşimindeki 3-okso yerine 3-imino grubu yerleştiğinde, elde edilen 3-imino sülfahaydantoin **5** bileşiklerinin de biyoaktivite açısından benzer özellikler gösterdiği belirtilmiştir.



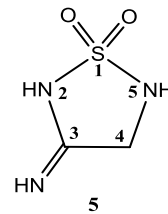
3

Haydantoin



4

Sülfahaydantoin



5

3-imino sülfahaydantoin

Şekil 1.2 Haydantoin Türevli Bileşikler

Ayrıca 3-imino sülfahaydantoin bileşikleri katı haldeyken tautomerleşerek 3-amino 1,2,5-tiyadiazol 1,1-dioksit yapısına dönüşme eğilimindedir (Lee ve ark., 1989). Bu eğilimin de özellikle spektroskopik açıdan etraflıca incelenmesi gereken bir husus olduğu düşünülmektedir.

Bu proje iki aşamadan oluşmaktadır: İlk etapta sodyum siyanür varlığında sülfamid ile biyoaktivite açısından oldukça etkin heteroatomlu halkalar içeren aldehit bileşikleri (pirol, pirazol, tiyazol, imidazol, benzimidazol, benzotiyazol vb), 3-imino-4-süstitüe sülfahaydantoin yapısını oluşturmak üzere bir araya getirilmiştir. İkinci aşamada ise, elementel analiz, FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektroskopisi yöntemleriyle yeni

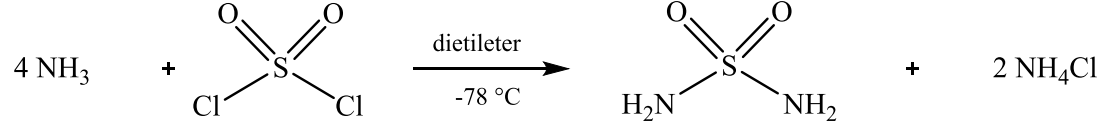
sentezlenen tüm maddelerin yapıları aydınlatılmıştır. Böylece, daha önce sülfamid ve sodyum siyanür varlığında sadece basit sübtitüe benzaldehitlerle birlikte çalışılmış olan bu iskeletin, çeşitli heterohalkalı aldehitlerle birlikte literatürden farklı reaksiyon şartlarında ve farklı saflaştırma teknikleriyle kondenzasyonu sonucu, farmakolojik açıdan daha yüksek potansiyele sahip olacağı düşünülen 4-imino sülfahaydantoinlerin sentezi ve sentezlenen yeni bileşiklerin karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sülfamidlerin Sentezi

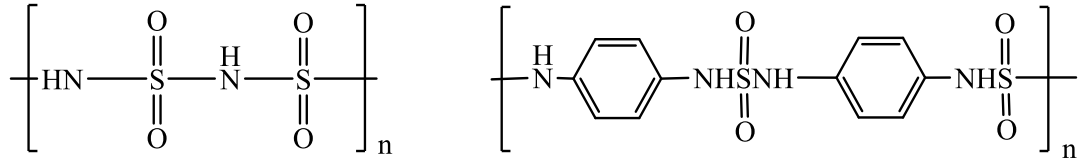
2.1.1 Sülfünil klorür ile sentezleri

Organosülfür bileşiklerinden biri olan sülfamid ($\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$) bileşiğinin genel sentezi; $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 'de amonyak ve sülfünil klorürün (SO_2Cl_2) reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.1).



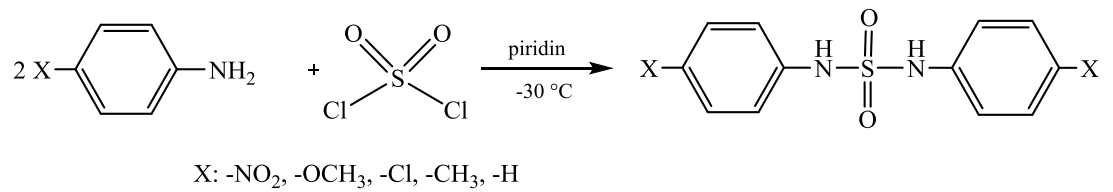
Şekil 2.1 Sülfamid Sentez Tepkimesi

Autrieth ve ark., (1940) sülfünil klorürün amonyak ya da farklı aminlerle benzer koşullardaki tepkimelerini çalışırken ilk etapta çok sayıda polimerleşme ürünü elde etmişlerdir (Şekil 2.2).



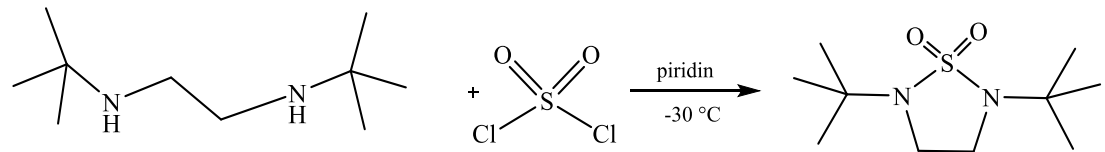
Şekil 2.2 Sülfünil Klorürün Amonyak veya Farklı Aminlerle Polimerleşme Ürünleri

Polimerleşmeyi engellemek için reaksiyonlar düşük sıcaklıklarda ve trietil amin, piridin gibi bazlar varlığında denenmiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Sülfünil Klorürle Süstitüe Anilinlerin Kuru Piridin Varlığında Tepkimesi

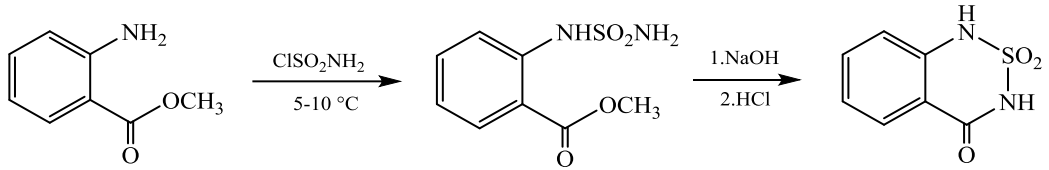
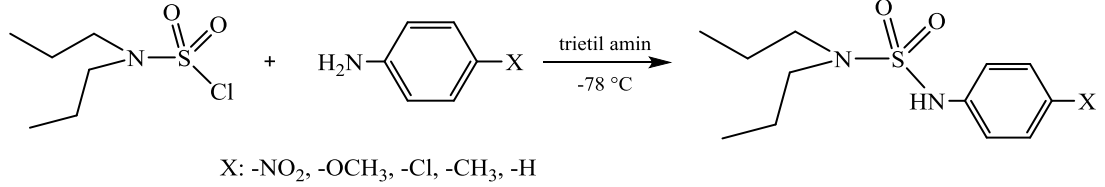
Özellikle halkalı sülfamidlerin eldesi için benzer reaksiyon koşulları altında çeşitli diaminlerle sülfünil klorür tepkimeye sokulmuştur (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Sülfünil Klorür ve Diaminle Karşılık Gelen Halkalı Sülfamidin Sentezi

2.1.2 Sülfamoil klorür ile sentezi

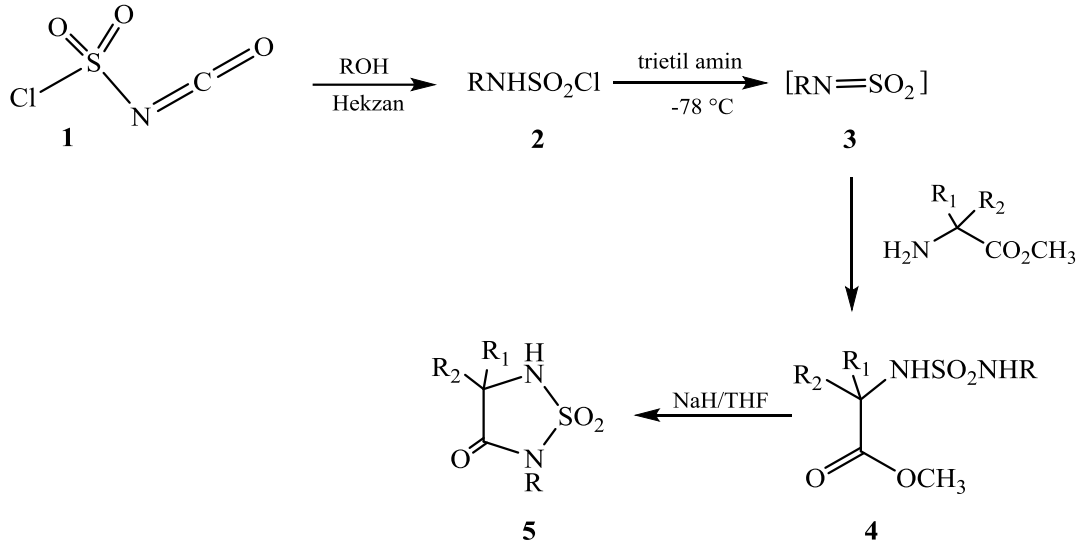
Cohen ve Klarberg, (1962) sülfamoil klorürle ($\text{H}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$) sübstitüe aminlerin, trietilamin varlığında reaksiyonundan açık ve halkalı yapıda monosübstitüe, disübstitüe ve trisübstitüe sülfamidler elde etmişlerdir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Sülfamoil Klorür ve Sübstitüe Anilininle Açık ve Halkalı Sülfamidlerin Sentezi

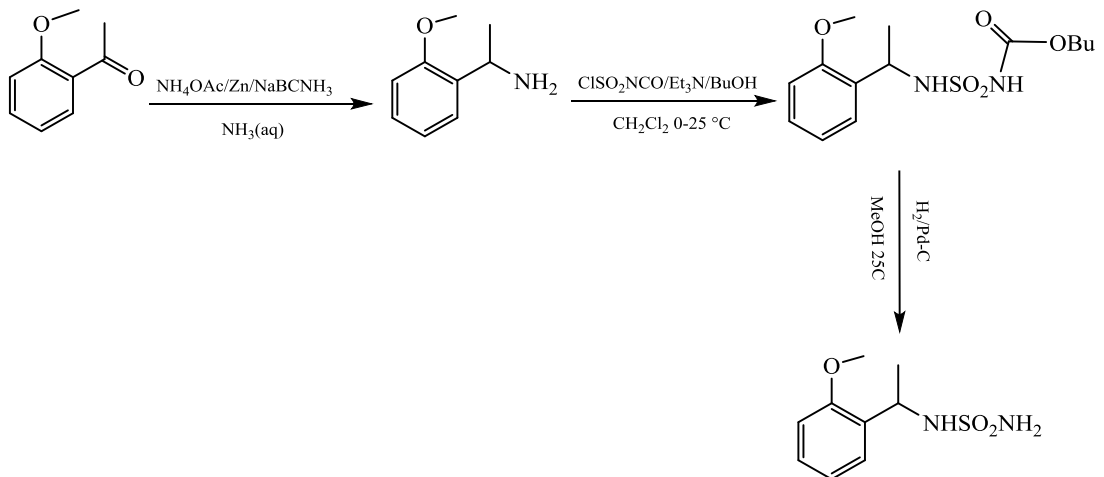
2.1.3 Klorosülfonil izosiyanat ile sülfamidlerin sentezi

Klorosülfonil izosiyanat (1) reaksiyon verecek pek çok merkeze sahip aktif bir bileşiktir. Alkole oda sıcaklığında ısıtıldığında ele geçen sülfamoil klorür (2), trietilamin ile düşük sıcaklıkta tepkimeye sokularak reaksiyon ortamında sülfenimid bileşik (3) elde edilmiştir. Düşük sıcaklık sayesinde sülfenimidin polimerleşmesi engellenerek, α -aminoasit esteri ile $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 'de tepkimeye sokulmuştur. Şekil 2.6'da görüldüğü gibi reaksiyon sonunda oluşan bileşik (4) bir sülfamiddir. Ele geçen düz zincirli sülfamid NaH ile tepkimeye sokularak, halkalı yapıdaki sülfamidlerden 4,4-disübstitüe sülfahaydantoinler (5) oluşturulmuştur (Xiao ve Timberlake, 2000).



Şekil 2.6 Klorosülfonil İzosiyanattan Sülfamid Eldesi

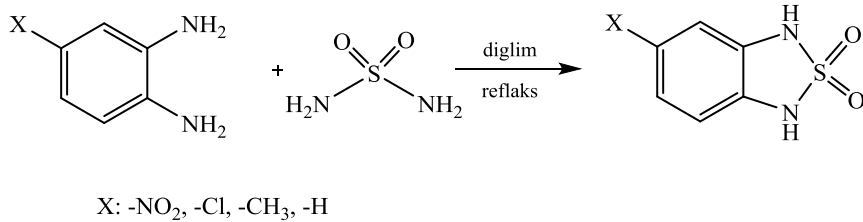
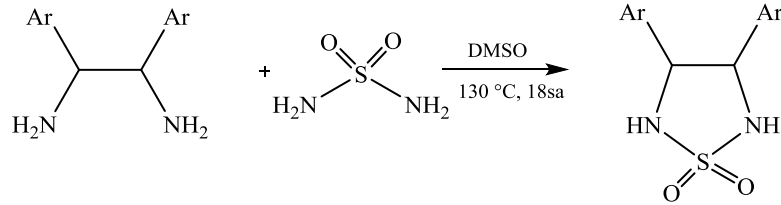
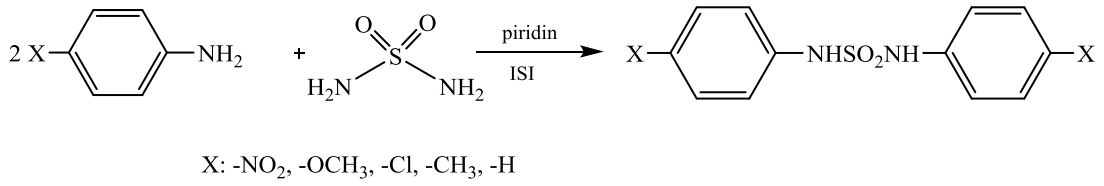
Klorosülfonil izosiyanat ile gerçekleştirilen bu tepkimede sülfamid türevli karbamat elde edildikten sonra uygun reaktiflerle muamelesi sonucu monosüstitüe sülfamidler de elde edilebilir. Şekil 2.7’de Klorosülfonil izosiyanat trietyl amin varlığında alkollerle sülfamoil karbamata dönüştürüldükten sonra, aminlerle tepkimeye sokularak, karşılık gelen sülfamid türevli karbamatlar sentezlenmiştir. Ardından palladyum-karbon (Pd-C) katalizli hidrojenlenme reaksiyonu üzerinden yeni N-süstitüe sülfamid bileşikleri sentezlenmiştir (Akıncıoğlu ve ark., 2015).



Şekil 2. 7 Klorosülfonil İzosiyanattan Monosüstitüe Sülfamid Eldesi

2.1.4 Sülfamid ($\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$) ile aminlerden farklı sülfamidlerin sentezi

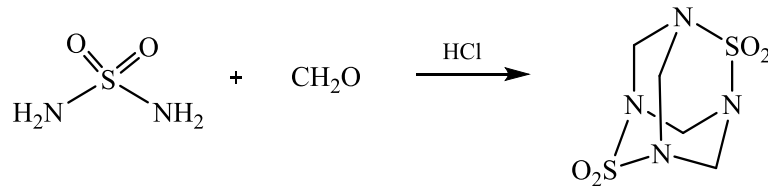
Aprotik çözücüler (piridin, dimetil sülfoksit, diglim vb) içinde sülfamid ile aminler amin değişimi yoluyla tepkimeye girerek, açık zincirli ve halkalı yapıda sülfamidleri oluştururlar. Sülfürlü klorürle gerçekleştirilen reaksiyonlara göre; tepkime verimlerinin daha tatmin edici, reaksiyon koşullarının ve saflaştırma etabının da daha ılımlı olduğu gözlenmiştir (Burke ve ark., 1984). Şekil 2.8’de amin değişimi yoluyla elde edilen sülfamidlere ait örnekler sunulmuştur.



Şekil 2.8 Amin Değişimi Reaksiyonuyla Sentezlenen Bazı Sülfamidler

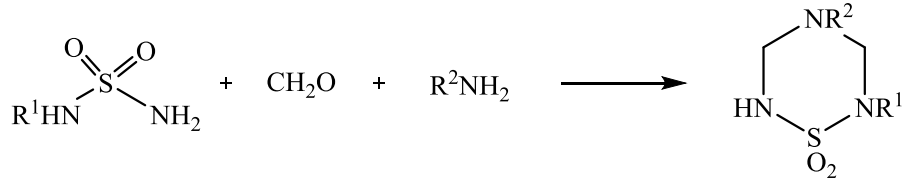
2.1.5 Sülfamid ($\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$) ile karbonil bileşiklerinden farklı sülfamidlerin sentezi

Formaldehit veya paraformaldehit ile sülfamid, asidik ortamda ürotropin tarzı metilen grupları içeren çok halkalı sülfamidleri oluştururlar (Şekil 2.9).



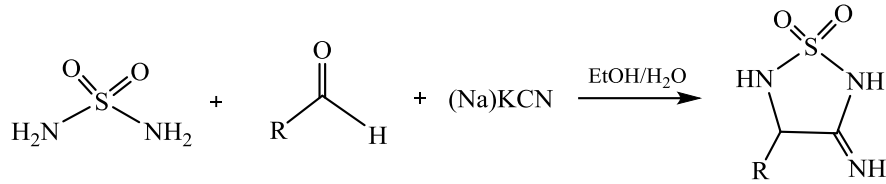
Şekil 2.9 Formaldehit ile Sülfamidin Tepkimesi

Sülfamidin formaldehit ve birincil aminlerle kondenzasyonu sonucu tetrahidro-1,2,4,6-tiyatriazin-1,1-dioksitler meydana gelmiştir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 Tetrahidro-1,2,4,6-Tiyatriazin-1,1-Dioksitlerin Sentezi

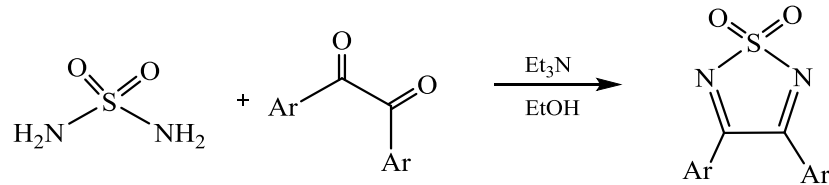
Sulu etanol içerisinde aldehitlerle sülfamid, sodiyum/potasyum siyanür varlığında 3-imino-4-süstitüe 1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksitleri oluşturmuştur (Şekil 2.11).



R: n-C₆H₁₃-, Ph-, PhCH₂CH₂-, 4-MeOC₆H₄-

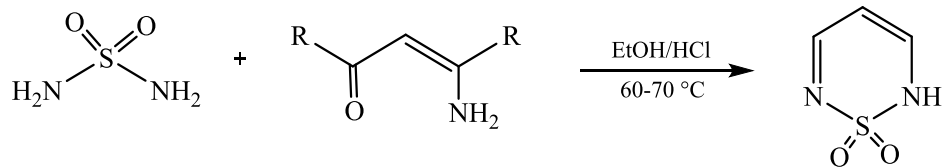
Şekil 2.11 3-İmino-4-Süstitüe 1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksitlerin Sentezi

Sülfamidin dikarbonil bileşikleri ile bazik ortamda kaynatılmasıyla, karşılık gelen 3,4-diaril-1,2,5-tiyadiazol 1,1-dioksit bileşikleri oluşmuştur (Şekil 2.12).



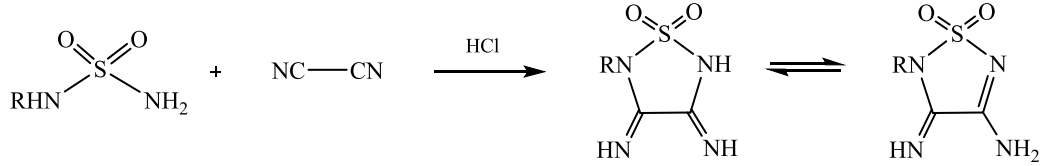
Şekil 2.12 3,4-Diaril-1,2,5-Tiyadiazol 1,1-Dioksitlerin Sentezi

Asit katalizli ortamda β-amino doymamış ketonlar ile sülfamid susuz alkol içerisinde regiospesifik olarak yüksek verimle 2*H*-1,2,6-tiyadiazin 1,1-dioksitlere dönüşmüştür (Gazieva ve ark., 2000). Reaksiyonun karşılık gelen β-diketonlardan çok daha ılımlı şartlarda ilerlediği gözlenmiştir (Şekil 2.13).



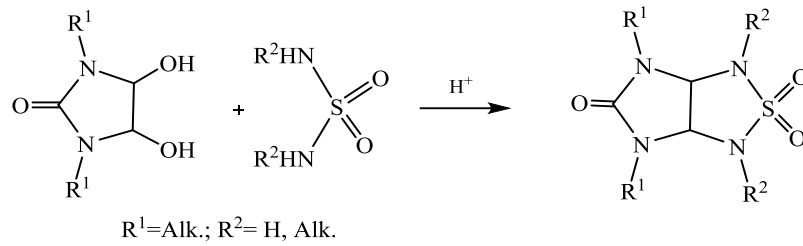
Şekil 2.13 2*H*-1,2,6-Tiyadiazin 1,1-Dioksitlerin Sentezi

Şekil 2.14'te gösterildiği gibi monosüstitüe sülfamidlerin disiyan bileşiği ile asitli ortamda kondenzasyonu sonucu, 1,2,5-tiyadiazol 1,1-dioksitlerin diimino türevleri meydana gelmiştir. Oluşan bileşiklerin imin-enamin tautomerleşmesi gösterdiği dikkati çekmiştir (Aran ve ark., 1988).



Şekil 2.14 1,2,5-Tiyadiazol 1,1-Dioksitlerin Diimino Türevlerinin Sentezi

Süstitüe sülfamidlerle diol bileşiklerinin sentezinden ise iki, üç ve dört halkalı bileşikler elde edilmiştir (Gazieva ve ark., 2008). Şekil 2.15'te bu yolla elde edilen iki halkalı bir bileşik yer almaktadır.

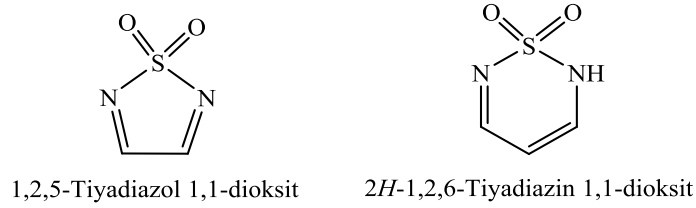


Şekil 2.15 Sülfamid ile Diol Bileşiklerinden Bisiklik Halkalı Sülfamid Sentezi

2.2 Sülfamidlerin Özellikleri

2.2.1 Aromatikliği

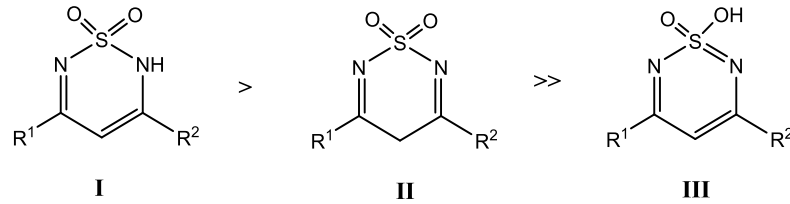
Hetero atomlu halkaların aromatikliği pek çok teorik çalışmanın ana temasıdır. Bu bileşiklerin elektronik özelliklerini ve geometrilerini belirlemek için; kuantum kimyasal hesaplamalara ait veriler ve X-ray difraksiyon analizlerinin sonuçları beraber değerlendirilir. Bu çalışmalar; 1,2,5-tiyadiazol 1,1-dioksit ve 1,2,6-tiyadiazin 1,1-dioksit halkalı yapılarının nonaromatik olduğunu ortaya çıkarmıştır (Şekil 2.16). Bu durum, sülf (-SO₂-) grubunun yapısal özelliğinden kaynaklanmaktadır. Tiyadiazol halkasındaki kükürt atomu tiyofenden farklı olarak π-delokalizasyonuna sahip değildir. Buna ek olarak, tiyadiazin bileşiğindeki oksijen ve kükürt atomları da halkadaki diğer atomların yer aldığı düzlemden sapsmış olduğu için her iki halkanın da aromatiklik özelliği göstermedikleri ileri sürülmüştür (Rozas, 1997).



Şekil 2.16 Bazı Beş ve Altı Üyeli Sülfamidler

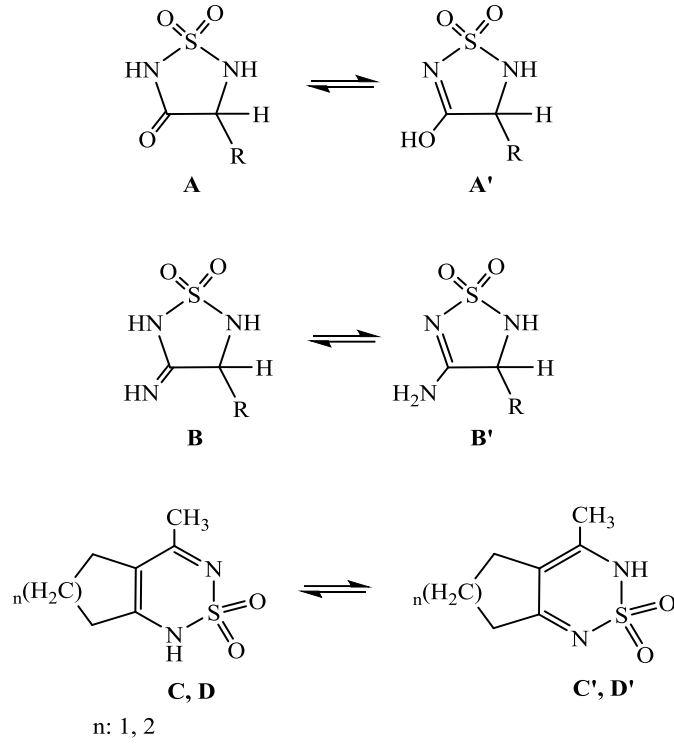
2.2.2 Tautomerliği

Özellikle halkalı sülfamidlerin tautomerliği ve konformasyon izomerliği dikkat çekicidir. X-ray difraksiyon ve NMR spektroskopisi çalışmaları; 3,5-dialkil- ve 3,5-diaril-süstitüe 1,2,6-tiyadiazin 1,1-dioksitlerin çözelti ortamında Şekil 2.17’de verilen **I** yapısını tercih ettiklerini göstermiştir. 3(5)-Hidroksi- ve 3(5)-amino-süstitüe 1,2,6-tiyadiazin 1,1-dioksitlerin ise **II** tautomerik yapısında daha kararlı olduğu belirlenmiştir. **III** yapısı ise deneysel olarak hiç bir durumda gözlenememiştir (Elguero ve ark., 1990).



Şekil 2.17 3,5-Disüstitüe-1,2,6-Tiyadiazin 1,1-Dioksitlerin Olası Tautomerleri

3-Okso (**A**) ve 3-imino-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksitler (**B**) ile 6,7-dihidro-5H-siklopenta[c]-2,1,3-tiyadiazin 2,2-dioksit (**C**) ve 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[c]-2,1,3-tiyadiazin 2,2-dioksit (**D**) bileşiklerinin tautomerleşmeleri çalışılmıştır (Şekil 2.18). Çözeltide 3-okso- and 3-imino-1,2,5-tiyadiazoller, sırasıyla keto (**A**) ve imin (**B**) formlarını tercih ederken (Lee ve ark., 1989; Ertürk ve ark. 2016), 6,7-dihidro-5H-siklopenta[c]-2,1,3-tiyadiazin 2,2-dioksit’in imin (**C**) ve 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[c]-2,1,3-tiyadiazin 2,2-dioksit bileşiklerinin ise amin (**D**) yapısında baskın olarak varıldığı tespit edilmiştir (Castro ve Martinez, 1994).

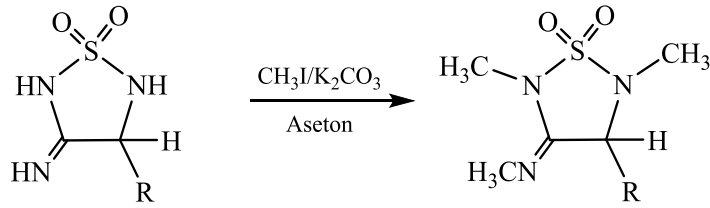


Şekil 2.18. Bazı Halkalı Sülfamidlerin Tautomerleşme Dengeleri

2.2.3 Reaksiyonları

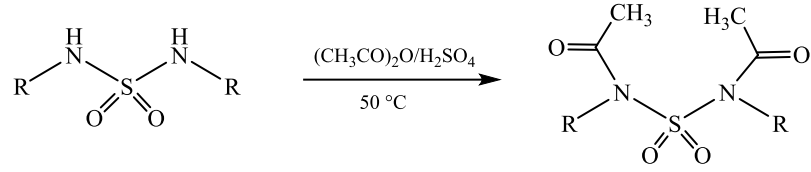
2.2.3.1 Metilleme ve Asetileme Reaksiyonları

Lee ve ark. (1989); sülfamidlerin aseton içerisinde metil iyodür ve potasyum karbonat ile oda sıcaklığında kolayca tepkimeye girdiklerini belirtmiştir (Şekil 2.19).



Şekil 2.19 Sülfamidlerin Metillenmesi

Daha hacimli bir grup olan asetil grubunun sülfamidlere girişi için daha etkin reaksiyon şartları oluşturulması gerekmiştir (McDermott ve Spillane, 1984). Sülfamid; sülfürik asit katalizörlüğünde 50 °C sıcaklıkta asetik anhidrit ile tepkimeye sokularak, asetillenmiştir (Şekil 2.20).

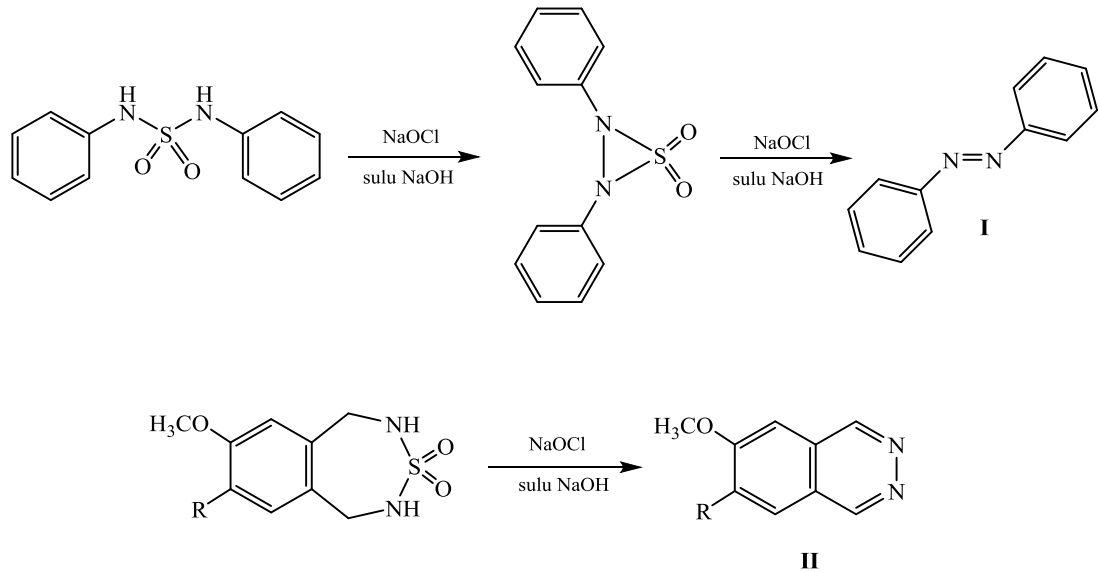


Şekil 2.20 Sülfamidlerin Asetillenmesi

Özellikle halkalı sülfamidler alkillenmeleri ve açillenmelerinin yanısıra azot atomundaki hidrojenler üzerinden yerdeğiştirme reaksiyonları vererek nitro-, hidroksimetil-, silil- ve glikozil- gruplarının da bağlanabilmesine olanak sağlamıştır (Gazieva ve ark., 2000).

2.2.3.2 Hipoklorit ile Yükseltgenme Reaksiyonları

Şekil 2.21’de gösterildiği gibi, sodyum hipoklorit ile bazik ortamda sülfamidlerin –sülfo (-SO₂-) grubu eliminasyona uğrayarak karşılık gelen azo bileşiklerine (**I**) veya piridazin bileşiklerine (**II**) ulaşıldığı belirlenmiştir (McDermott ve Spillane, 1984; Gazieva ve ark., 2000).

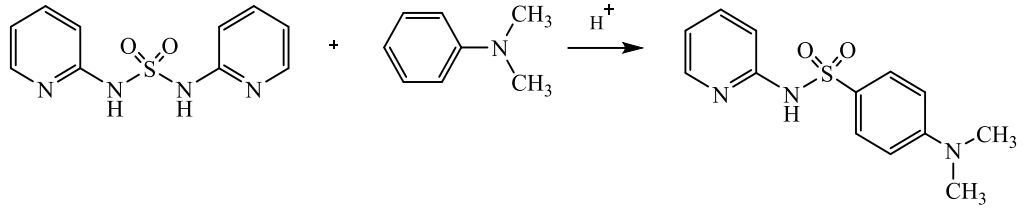


Şekil 2.21 Sülfamidlerin Hipoklorit ile Tepkimesi

2.2.3.3 Trans-sülfamoyilleme Reaksiyonları

Aromatik çevrilme reaksiyonlarından biri olan trans-sülfamoyilleme; sülfamid bileşiklerindeki sülfamoil (RNHSO₂-) grubunun moleküller arası transferine dayanır (Bermudez ve ark., 1997). Mekanistik açıdan incelendiğinde bu reaksiyonun; protonlanmış sülfamidin kükürt atomuna, para-aril karbon merkezli aromatik

nükleofilin doğrudan nükleofilik saldırısıyla meydana geldiği belirlenmiştir (Şekil 2.22).

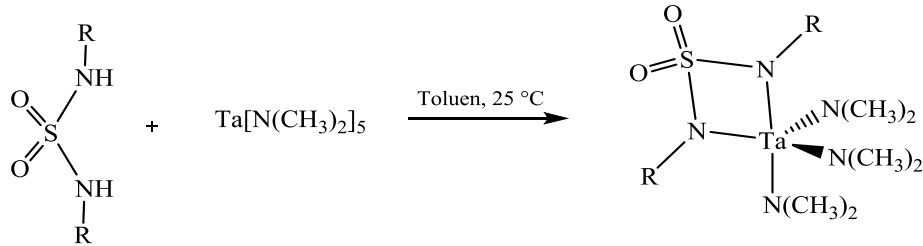


Şekil 2.22 Sülfamidlerin *trans*-Sülfamoyilleme Reaksiyonu

Böylece sülfamoyil grubu sülfamidden başka bir amin bileşiğine geçerek karşılık gelen sülfonamid bileşiğini meydana getirmektedir.

2.2.3.4 Metallerle Reaksiyonları

Sülfamid ve süstitüe sülfamidler, civa, rodyum, bakır, nikel, çinko ve gümüş metalleriyle tepkimede ligand olarak davranıp, kompleks bileşikler oluşturmuştur. Metale bağlanma sülfamiddeki azot ve oksijen atomlarından meydana gelmektedir ama bağlanma için en çok azot ucunun tercih edildiği gözlenmiştir (Şekil 2.23).

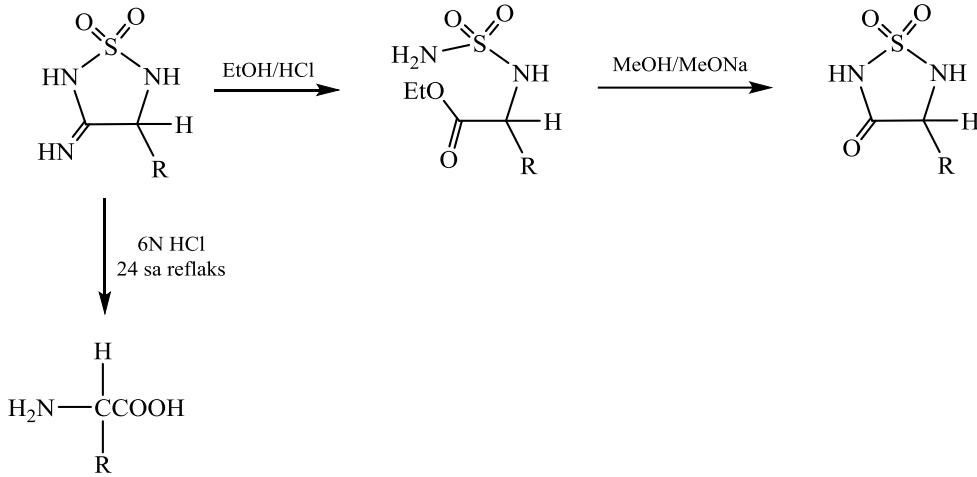


Şekil 2.23 Bir Süstitüe Sülfamid Bileşiğinin Talyum (V) Kompleksi

Sülfamid bileşiğindeki -SO₂- grubunun elektron çekici doğası nedeniyle, azota bağlı hidrojenler daha asidik bir yapıya sahiptir. Bu nedenle hidrojenlerin elektronlarını azota bırakıp ayrılması ve metalin bağlanması kolaylaşır. Yani azot atomlarıyla metal atomu arasındaki beklenen koordinasyon için, süfyo grubunun elektron çekici doğası itici güç niteliği taşımaktadır (Mills ve ark., 2002).

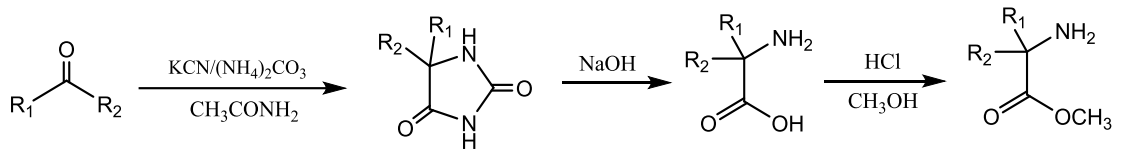
2.2.3.5 Asidik ve Bazik Ortamda Esterleşme Reaksiyonları

3-İmino-sülfahaydantoin bileşiklerinin asidik ortamda etanol ile halkalı yapının açılarak, etil esterlerine dönüşürken; sulu asitle amino asitlerin oluştuğu belirlenmiştir (Şekil 2.24). Elde edilen bu esterik yapı sodyum metoksit ile metanollü ortamda tepkimeye girdiğinde ise halkanın kapanarak karşılık gelen 3-okso türevli sülfahaydantoin bileşiklerine ulaşıldığı görülmüştür (Gazieva ve ark., 2000).



Şekil 2.24 3-İmino-Sülfahaydantoinlerin Karşılık Gelen 3-Okso-Sülfahaydantoinlere Dönüşümü Reaksiyonu

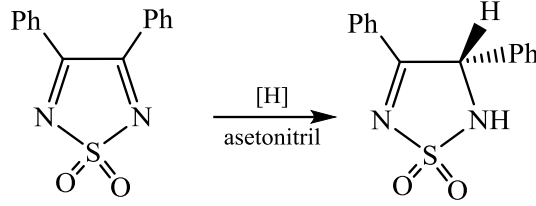
Sülfamidlerin, üre ile benzer özellikler göstermelerine ait bir örnek de; haydantoin ve sülfahaydantoinler arasındaki hem biyolojik aktivite hem de kimyasal yapıdaki paralel davranışlarda ortaya çıkmıştır. Sülfahaydantoinler üre türevli haydantoinler gibi kas gevşetici özellik göstermelerinin yanısıra, benzer şekilde aldehit ve siyanürlü ortamdaki tepkime sonucu meydana gelirler. Buna ek olarak Chubb ve ark., (1980) haydantoinlerin bazik ortamda hidrolizi sonucunda α -aminoasitler elde edilirken, asidik ortamda alkol ilavesiyle karşılık gelen ester formlarına ulaşıldığını da göstermişlerdir (Şekil 2.25).



Şekil 2.25 Haydantoinlerin Eldesi ve Bazik Hidroliz Ardından Esterleşme Reaksiyonları

2.2.3.6 İndirgenme Reaksiyonları

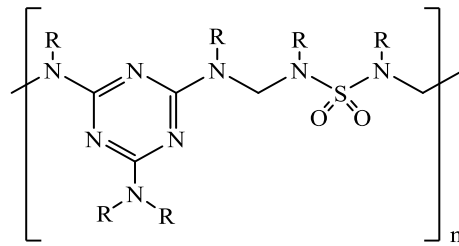
Sülfo grubu indirgeyici reaktiflere karşı karardır. Yapılan elektroindirgenme denemelerinde -SO₂- grubu indirgenmemiştir (Mirifico ve ark., 1991). 3,4-Difenil-1,2,5-tiyadiazol 1,1-dioksit bileşiği asetonitrilde indirgenerek karşılık gelen dihidrotiyadiazol 1,1-dioksiti meydana getirmiştir (Şekil 2.26). Yani sadece azometin C=N bağı indirgenmiş.



Şekil 2.26 Halkalı Sulfamidlerin İndirgenmesi

2.2.3.7 Polimerleşme Reaksiyonları

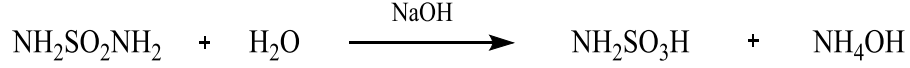
Sulfamidin etkin bir çapraz bağlanma özelliğine sahip olduğu bilinmektedir. Bu özelliğinden dolayı da sulfamid-formaldehit ve sulfamid-formaldehit-melamin kopolimerleri sentezlenmiştir (Şekil 2.27). Sonuç olarak suda ve pek çok organik çözücüde çözünmeyen, ısı ve basınçla yapışkan plakalar oluşturabilen dayanıklı reçineler ortaya çıkmıştır. Sulfamid bazlı polimerler; asit ve baz gibi kimyasallara karşı son derece dayanıklı olmalarına rağmen, 220-270 °C arasında bozdukları için termal karardlılıkları sınırlıdır. Bu durum da onların, yüksek sıcaklıklarda kullanımlarında sorun yaratır (Florentine ve ark., 1964).



Şekil 2.27 Sulfamid-Melamin-Formaldehit Kopolimeri

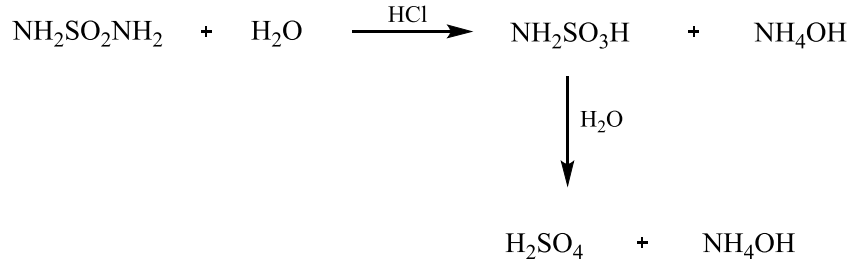
2.2.3.8 Hidroliz Reaksiyonları

Sülfamid sodyum hidroksit çözeltisi içinde kaynatıldığında, amonyağın hızla ayrılarak sülfamik asitin ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$) oluştuğu belirlenmiştir (Şekil 2.28). Sülfamik asit bazik hidrolize karşı son derece dayanıklıdır, ortamda hidrolize uğramadan kalır.



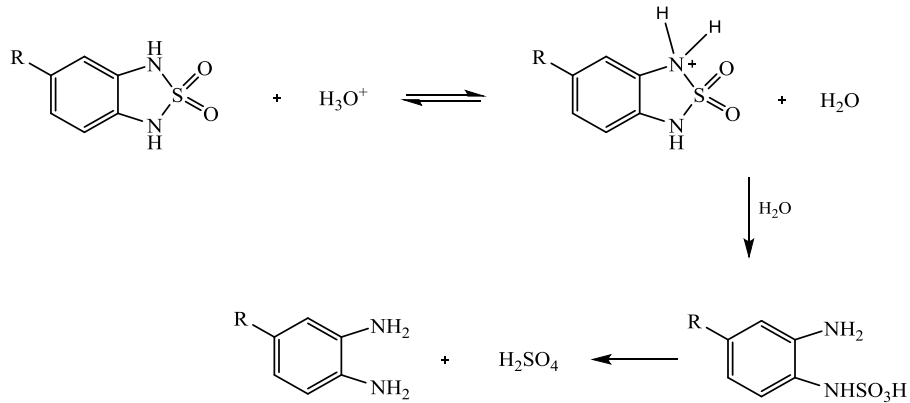
Şekil 2.28 Sülfamidin Baz Katalizli Hidrolizi

Seyreltik hidroklorik asit kullanıldığında ise sülfamik asit yine hızla oluşur, ama reaksiyon devam eder (Şekil 2.29). Bu kez asidik ortamda, amonyak ve sülfürik asit vermek üzere sülfamik asit yavaşça hidroliz olur (Bermudez ve ark., 1997).



Şekil 2.29 Sülfamidin Asit Katalizli Hidrolizi

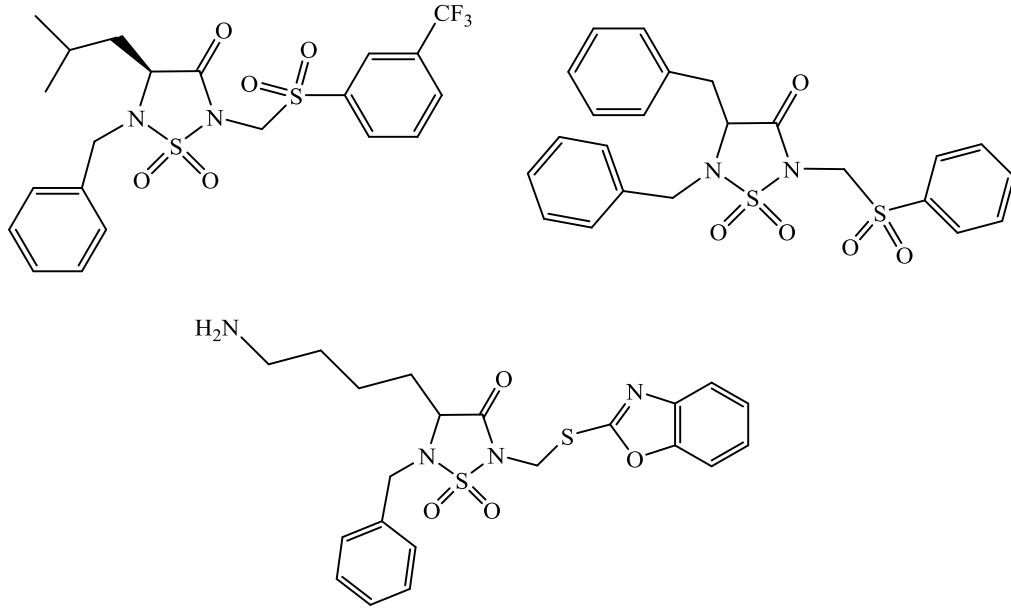
Halkalı sülfamidlerle konsantre asitlerin düşük asitlik bölgesinde (1.0-8.0 M) yapılan asit katalizli hidroliz çalışmalarında Ertürk ve Bekdemir de, (2014) benzer bir mekanistik yol üzerinden ilerleyen ve aynı tür hidroliz ürünleri veren reaksiyonu gözlemlemişlerdir (Şekil 2.30).



Şekil 2.30 5-Süstitüe Benzosülfamidlerin Düşük Asit Konsantrasyonlarındaki Asit Katalizli Hidroliz Reaksiyonu

2.2.4 Biyoaktiviteleri

Ürenin sülfonil analogu olan sülfamidlerin anti-mikobakteriyal, kas gevşetici, anti-hipoglisemik, antiviral, antiproliferatif, anti-kanser aktiviteler gösterdiği ve çeşitli enzimlerin inhibitörü olarak davrandığı tespit edilmiştir. Sülfamid ucu aynı zamanda yapısal olarak önemli biyolojik hedeflere erişimi engellemek için çarpıcı potansiyellere sahip olan sülfonamit ve sülfamata da benzemektedir. Bu yüzden biyolojik olarak aktif bileşiklerin dizaynı için ilaç kimyasında geniş ölçüde çalışılmıştır. Sülfamid temelli inhibitörlerin dizayn edildiği enzimlerden bazıları: karbonik anhidrazlar, aspartik proteaza ait çok sayıda proteazlar (HIV-1 proteaz, γ -sekretaz), serin proteaz (elastase, chymase, tryptase and thrombin) ve metalloproteaz (karboksipeptidaz ve metalloproteinaz) aileleridir (Şekil 2.31). Tüm bu bileşiklerde dizayn edildikleri hedef enzimlere karşı nanomolar düzeyde dahi etkinlik göstermişlerdir. İnhibitörün aktif merkez boşluğuna bağlanmasında sülfamid ucunun serbest ya da süstitüe halde olması da önemli bir rol oynamıştır.

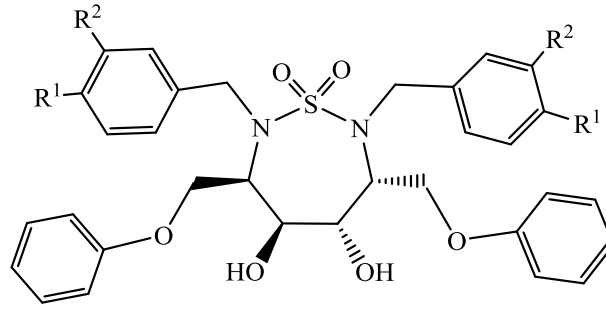


Şekil 2.31 Serin Proteaz Enzim İnhibitörü Olarak Davranan Bazı Süstitüe Sülfahaydantoinler

Karbonik anhidrazlar, hem prokaryot (hücre zarsız) hem de ökaryot (hücre zarlı) hücrelerde karbondioksitin, bikarbonat anyonuna ve protona tersinir dönüşümünü katalizleyen metalloenzimlerdir. Karbondioksit, oksijenli solunuma ait metabolizmanın son ürünüdür. Memelilerde karbondioksit, akciğere taşındıktan sonra salgılarla birlikte kana geçer. Bir süre eritrositlerde kalır ve bu zaman zarfında su ile

reaksiyona girer. Sonuçta karbonik asit oluşur. Karbonik asit bir proton kaybederek bikarbonat anyonu oluşturur. Bu yüzden karbonik anhidraz enzimleri vücuttaki pek çok fizyolojik süreçte bulunurlar: Sindirim, asit-baz dengesi, hücre birimleri arasındaki iyon değişimi, kalp ve damarlardaki basıncın düzenlenmesi ve çeşitli enzimatik reaksiyonlarda gereken bikarbonatın sağlanması. Bu işleyişlerdeki katılımlarından dolayı karbonik anhidraz enzim inhibitörlerinin de çok fonksiyonlu uygulama alanları vardır. Diüretik, antiepileptik, tümör tanı aracı olarak kullanılmalarının yanısıra, hafif nörolojik hastalıkların (Alzheimer ve Parkinson hastalıklarındaki bunama süreçlerinin) tedavisi için de kullanılmışlardır (Fossati ve ark., 2016).

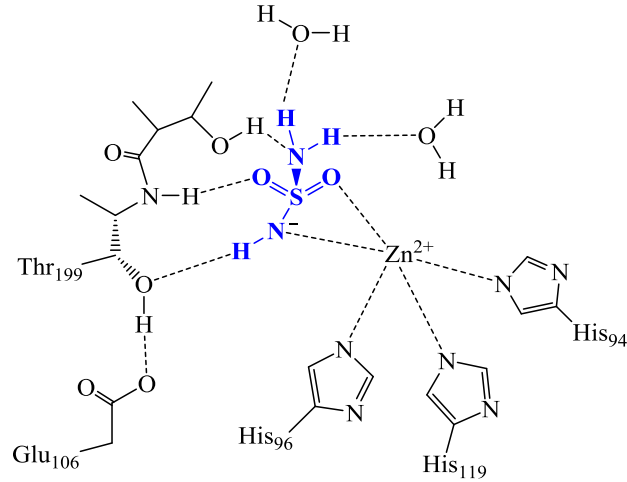
Sülfamidler karbonik anhidrazlar, karboksi peptidazlar gibi bazı metalloenzimlerde bulunan metal iyonlarına (çinko, bakır vb) yapısındaki azot atomlarından birinin yardımıyla doğrudan koordine olabilmektedirler. Öte yandan özellikle halkalı sülfamidler HIV proteaz inhibitörleri olarak da rol oynamışlardır (Şekil 2.32).



$R^1, R^2 : H, CH_3CO, CH_2OH, CH_2CH_2OH$

Şekil 2.32 HIV Proteazı Olarak Davranan Halkalı Bir Sülfamid Bileşiği

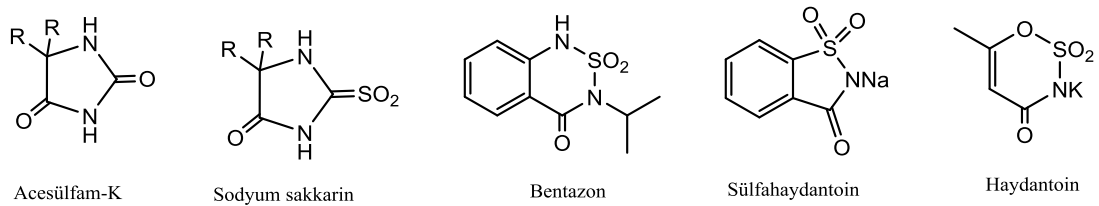
Kristal yapıları incelendiğinde; aktif merkezin katalitik olarak aspartik asit ile sülfamidin (HN-SO₂-NH) oksijen atomunun etkileşiminden meydana geldiği görülmüştür (Şekil 2.33).



Şekil 2.33 Enzim İnhibitörü Olarak Sülfamidin Bağlanma Merkezleri

Sülfamid iskeleti, onu içeren ilaç benzeri bileşiklere arzu edilen fiziksel özellikleri kazandırması açısından da önemlidir. Örneğin suda çözünürlüğü arttırması, daha iyi biyoayarlanım gibi. Sülfamid grubu, organik bir yapıya bağlandığında daha büyük polarize uç sağlar. Böylece bu ilginç motif, pek çok uygulamada ve farmakolojik reaktiflerin dizaynında çok değerli hale gelir (Winum ve ark., 2006; Bougheloum ve ark., 2013; Bouzina ve ark., 2018).

Sülfahaydantoinler, 3-okso-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksitler, ilaç etken madde olarak özellikleri ve endüstriyel kullanılabilirlikleri açısından çalışılmışlardır. Yapısal olarak 2,4-imidazolidindionlara (haydantoinler) benzerler. İmidazolidindionlar, özellikle epilepsi tedavisinde kullanılan kas gevşetici ilaçlar olarak geniş bir kimyasal reaktiviteye ve biyolojik aktiviteye sahiplerdir. Ayrıca pratikte tatlandırıcı olarak (sodyum sakkarin ve potasyum acesulfam) ve zararlı otları öldürücü (bentazon) olarak da kullanılmışlardır. Bu bileşikler sakkarinde ve acesultam-K da esas etkiyi sağlayan sülfonimid fonksiyonel grubunu taşırlar (Şekil 2.34). Bu nedenle sülfahaydantoinlerin biyolojik ve endüstriyel kullanımına yönelik çalışmalar merak uyandırmaktadır (Xiao ve Timberlake, 2000).



Şekil 2.34 Sülfamid ile Yapısal Benzerlik Gösteren Bazı Biyoaktif Bileşikler

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Kullanılan Kimyasallar

3-İmino-4-sübstitüe-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiklerinin sentez ve saflaştırma aşamasında kullanılan kimyasallar ve temin edildikleri firmalar Çizelge 3.1’de verildi.

Çizelge 3.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar

Kimyasalın adı	Firma adı	Saflık derecesi
1-Metilpirol-2-karboksaldehit	Alfa aesar	%98
1-Metilimidazol-2-karboksaldehit	Alfa aesar	%98
1-Metil-1H-pirazol-4-karboksaldehit	Alfa aesar	%98
Tiyazol-2-karboksaldehit	Alfa aesar	%95
1-Metilindol-3-karboksaldehit	Alfa aesar	%93
1-Metilbenzimidazol-2-karboksaldehit	Alfa aesar	%98
Benzotiyazol-2-karboksaldehit	Alfa aesar	%98
Benzo[b]tiyofen-2-karboksaldehit	Alfa aesar	%97
Benzo[b]furan-2-karboksaldehit	Alfa aesar	%99
Bifenil-4-karbaldehit	Sigma-Aldrich	%99
Antrasen-9-karbaldehit	Sigma-Aldrich	%97
10-Kloro-9-antraldehit	Sigma-Aldrich	%97
Sülfamid	Alfa aesar	%99
Sodyum siyanür	Merck	%99
Etanol	Merck	%96
Petrol eteri(40-60°C)	Merck	%75
Dietil eter	Merck	%99.7
Tetrahidrofuran	Sigma Aldrich	%99.9
Sodyum hidroksit	Merck	%99
Hidroklorik asit	Merck	%37
Diklorometan	Merck	%99.8
Teknik etilasetat	Tekkim	%99.5
Teknik hegzan	Tekkim	>%95
Teknik aseton	Tekkim	%99.5

3.2 Kullanılan Teknikler ve Aletler

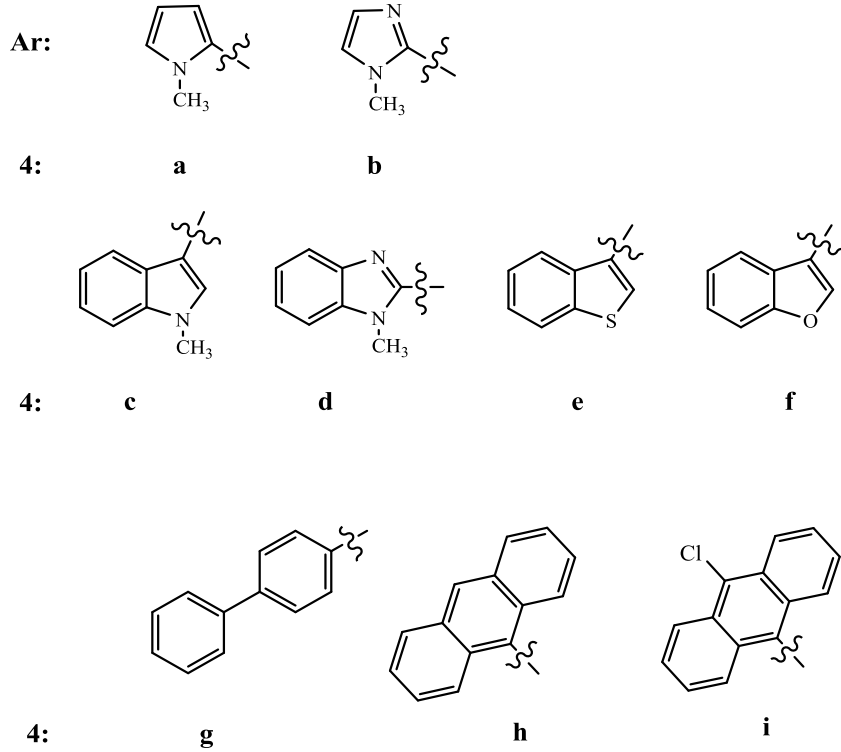
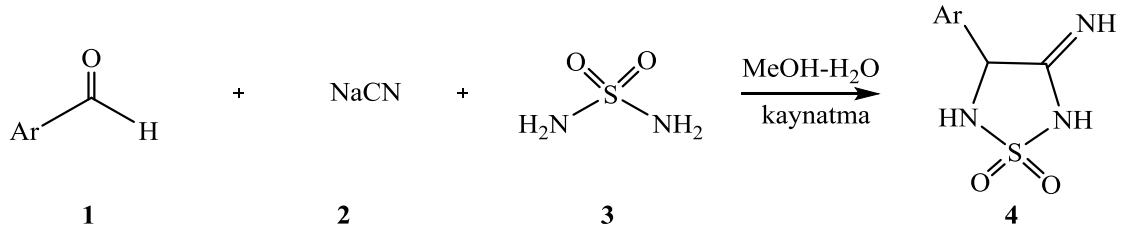
- ✓ Ürünlerin sentezi HEIDOLPH MR Hei-Tec+Pt1000 marka sıcaklık sensörlü ısıtıcı manyetik karıştırıcıda; çözücülerin uzaklaştırılması “Heidolph VV 2000” marka döner buharlaştırıcıda (rotary evaporator) yapıldı.
- ✓ Reaksiyonların takibi ince tabaka kromatografisinde (TLC) fluoresans indikatörlü “Merck silika jel 60 F254 alüminyum tabaka” ile yapıldı. İnce tabaka üzerindeki noktalar ise “Camag marka UV-Visible Spektrometresi” ile görünür hale getirildi.
- ✓ Bileşiklerin saflaştırılmasında kolon kromatografisi yöntemi kullanıldı. Kolon dolgusu olarak gözenek büyüklüğü 0.063-0.100 mm Merck marka silika jel 60 kullanıldı.
- ✓ Sentezlenen bileşikler saflaştırıldıktan sonra katı haldeki yapıların erime noktaları “Electrothermal IA9200” (Ukrayna) model erime noktası cihazında kapiler tüplerle tayin edildi, termometre düzeltilmesi yapılmadı.
- ✓ Ürünlerin yapısını aydınlatmak için kullanılan spektrofotometrik cihazlar;
 - Shimadzu marka IR AFFINITY-1 model Fourier Transform Infrared (FTIR) (Japonya) cihazında ATR aksesuarı ile 4000-400 cm^{-1} aralığında infrared spektrumları kaydedildi.
 - Proton ($^1\text{H-NMR}$) ve Karbon 13 ($^{13}\text{C-NMR}$) Nükleer magnetik rezonans spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) iç standardı kullanılarak DMSO- d_6 ve CDCl_3 de “Varian Mercury 400 MHz” spektrofotometresi (ABD) kullanılarak alındı.
 - Sentezlenen bileşiklerin kütle değerleri Agilent 7890B GC-5977MSD marka Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (ABD) ile kaydedildi.
- ✓ Elementel analizler (C, H, N, S) Elementar Vario Micro Cube model elementel analiz cihazı (Almanya) ile yapılmıştır.
- ✓ Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin FT-IR spektrumları Ordu Üniversitesi Kimya Bölümü Aletli Analiz Laboratuvarı’nda; NMR spektrumları Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı-NMR Analiz

Laboratuvarı'nda alındı. Elementel analiz (C, H, N, S) Ordu Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda alındı.

- ✓ Elde edilen yeni bileşiklerin moleküler modelleri “ChemBioDraw ultra 12.0” bilgisayar programında çizildi.

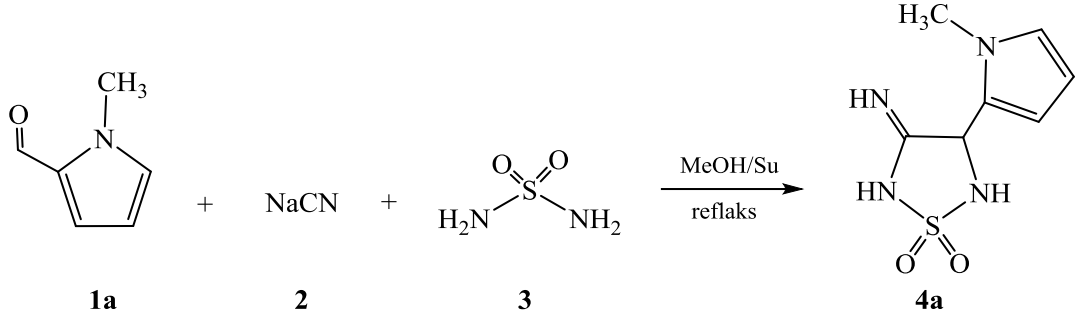
3.3 3-İmino-4-süstitüe-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksitlerin sentezi:

Sentez aşamasında izlenen deneysel yola ait tepkime ve 3-imino-1,2,5-tiyadiazolidin iskeletine bağlanan süstitüentler Şekil 3.1'de verildi.



Şekil 3.1 Tez Kapsamında Sentezlenen 3-İmino-4-Süstitüe Sülfahaydantoin Bileşiklerinin Genel Sentez Şeması

3.3.1 3-İmino-4-(1-metil-1*H*-pirol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (**4a**) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.2 Bileşik **4a** için Sentez Reaksiyonu

12 mL %85'lik metanol/su içerisinde 5 mmol (546 mg) 1-metil-1*H*-pirol-2-karbaldehit (**1a**) ve 15 mmol (1442 mg) sulfamid (**3**) çözüldü. Üzerine 5.5 mmol (270 mg) NaCN (**2**) ilave edildi. Karışım 22 saat geri soğutucu altında kaynatıldı (Şekil 3.2). Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi. Reaksiyon bitiminde çözücü, evaporatörle konsantre edilip, ele geçen kalıntı su ile yıkandı. Ardından sıcak metanol ile ekstrakte edildikten sonra, süzüntü susuz sodyum sülfat üzerinden kurutularak vakumda konsantre edildi. Ele edilen karışım diklorometan-etil asetat (5:2) üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Son olarak izole edilen katılar bileşik **4a** olmak üzere THF-Hekzan karışımından kristallendirildi.

İTK: Diklorometan:Etil asetat = 5:2, **R_f**: 0.88

Verim: %55

Erime Noktası: 236-237 °C

FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3418 (HN=C); 3337, 3210 (HN-SO₂); 3013 (Ar-CH); 2951, 2901 (Alifatik-CH); 1640 (C=N); 1582, 1493 (Ar-C=C); 1370, 1138 (-SO₂)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ , ppm): 8.38 (s, 1H, HN=C); 7.68 (s, 1H, HN=C-NH-SO₂); 7.44 (d, *J*= 5.2 Hz, 1H, CH-NH-SO₂); 6.76 (t, *J*= 2.2 Hz, 1H, Pirol-H); 5.93 (m, 2H, Pirol-H); 5.45 (d, *J*= 5.2 Hz, 1H, Tiyadiazolidin-CH); 3.54 (s, 3H, Pirol N-CH₃)

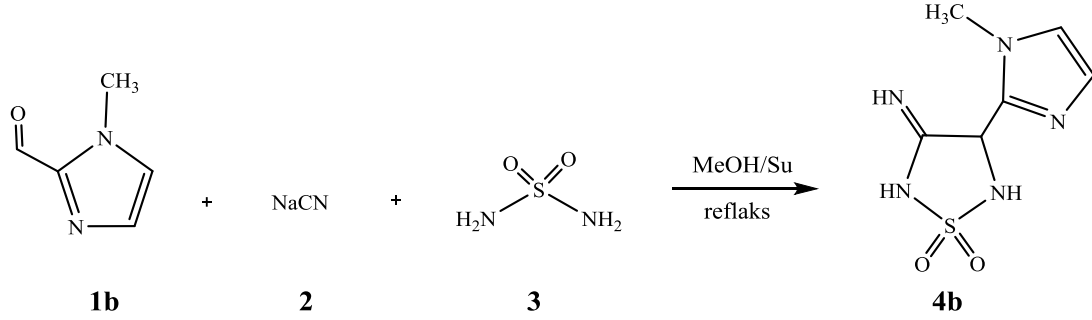
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ , ppm): 169.33, 127.35, 124.33, 109.55, 106.82, 58.04, 34.04

Elementel analiz C₇H₁₀N₄O₂S [214.052 g/mol] için;

Hesaplanan (%): C: 39.24, H: 4.70, N: 26.15, S: 14.96

Deneysel (%): C: 39.19, H: 4.72, N: 26.18, S: 14.90

3.3.2 3-İmino-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (**4b**) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.3 Bileşik **4b** için Sentez Reaksiyonu

12 mL %85'lik metanol/su içerisinde 5 mmol (551 mg) 1-metil-1*H*-imidazol-2-karbaldehit (**1b**) ve 15 mmol (1442 mg) sulfamid (**3**) çözüldü. Üzerine 5.5 mmol (270 mg) NaCN (**2**) ilave edildi. Karışım 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı (Şekil 3.3). Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Reaksiyon bitiminde çözücü, evaporatörle konsantre edildi. Kalıntı su ile yıkandıktan sonra, sıcak metanol ile ekstrakte edilip ele geçen süzüntü susuz sodyum sülfat üzerinden kurutularak vakumda konsantre edildi. Elde edilen karışım diklorometan-etil asetat (5:1) üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Son olarak izole edilen katılar bileşik **4b** olmak üzere izo-propilalkolden kristallendirildi.

İTK: Diklorometan:Etil asetat = 5:1, **R_f**: 0.55

Verim: %48

Erime Noktası: 262-263 °C

FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3399 (HN=C); 3318, 3217, 3183 (HN-SO₂); 3090 (Ar-CH); 2913 (Alifatik-CH); 1663 (C=N); 1593, 1559 (Ar-C=C); 1315, 1157 (-SO₂)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ , ppm): 7.91 (s, 1H, HN=C); 7.46 (s, 2H, HN=C-NH-SO₂ ve CH-NH-SO₂); 6.52 (d, *J* = 8Hz, 1H, İmidazol-H); 6.28 (d, *J* = 8Hz, 1H, İmidazol-H); 5.20 (s, 1H, Tiyadiazolidin-CH); 4.05 (s, 3H, İmidazol N-CH₃)

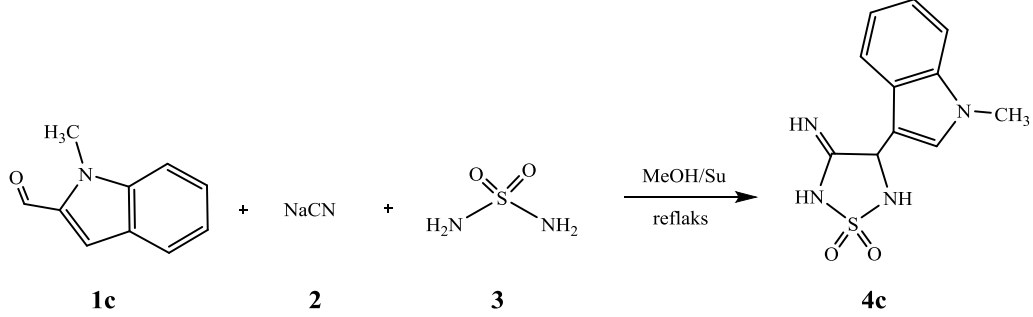
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, δ , ppm): 159.19, 149.73, 132.03, 131.49, 59.69, 37.40

Elementel analiz C₆H₉N₅O₂S [215.048 g/mol] için;

Hesaplanan (%): C: 39.20, H: 4.71, N: 26.18, S: 14.94

Deneysel (%): C: 39.27, H: 4.76, N: 26.18, S: 14.87

3.3.3 3-İmino-4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (**4c**) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.4 Bileşik **4c** için Sentez Reaksiyonu

12 mL %85'lik metanol/su içerisinde 5 mmol (796 mg) 1-metil-1*H*-indol-2-karbaldehit (**1c**) ve 15 mmol (1442 mg) sulfamid (**3**) çözüldü. Üzerine 5.5 mmol (270 mg) NaCN (**2**) ilave edildi. Karışım 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı (Şekil 3.4). Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Reaksiyon bitiminde çözücü, evaporatörle konsantre edildi. Kalıntı su ile yıkandı. Ardından sıcak metanol ile ekstrakte edildikten sonra, süzüntü susuz sodyum sülfat üzerinden kurutularak vakumda konsantre edildi. Ele geçen karışım diklorometan-etil asetat (5:3) üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Son olarak ele geçen katılar bileşik **4c** olmak üzere izo-propilalkolden kristallendirildi.

İTK: Diklorometan:Etil asetat = 5:3; **Rf:** 0.21

Verim: %80

Erime Noktası: 286°C (bozundu)

FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3395 (HN=C); 3341, 3210 (HN-SO₂); 3113, 3051 (Ar-CH); 2967, 2886 (Alifatik-CH); 1655 (C=N); 1589, 1458 (Ar-C=C); 1373, 1134 (-SO₂)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.21 (s, 1H, HN=C); 7.62 (d, J= 7.2 Hz, 1H, İndol benzen-H); 7.49-7.31 (m, 4H, İndol benzen-H ve HN=C-NH-SO₂); 7.20 (s, CH-NH-SO₂); 7.06 (s; İndol-C=CH); 5.57 (s, 1H, Tiyadiazolidin-CH); 3.78 (s, 3H, N-CH₃)

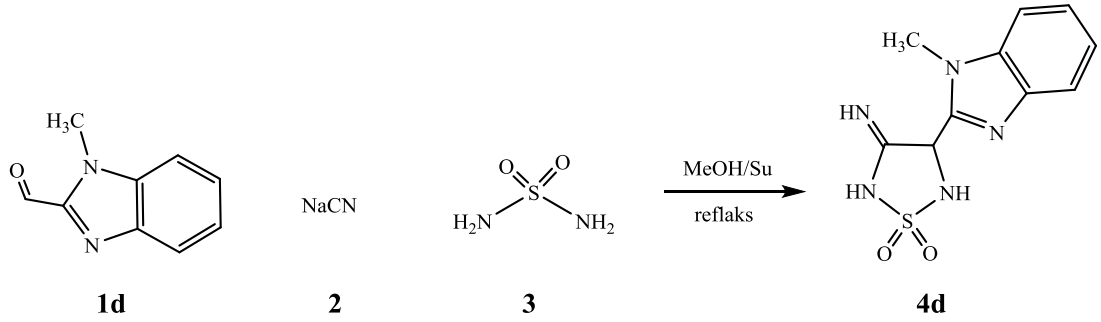
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 170.48, 137.49, 130.63, 125.85, 122.11, 119.61 (2C), 110.35, 109.47, 58.60, 32.90

Elementel analiz C₁₁H₁₂N₄O₂S [264.068 g/mol] için;

Hesaplanan (%): C: 49.99, H: 4.58, N: 21.20, S: 12.13

Deneysel (%): C: 49.90, H: 4.58 N: 21.24, S: 12.06

3.3.4 3-İmino-4-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (**4d**) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.5 Bileşik **4d** için Sentez Reaksiyonu

12 mL %85'lik metanol/su içerisinde 5 mmol (801 mg) 1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-karbaldehit (**1d**) ve 15 mmol (1442 mg) sülfamid (**3**) çözüldü. Üzerine 5.5 mmol (270 mg) NaCN (**2**) ilave edildi. Karışım 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Reaksiyon bitiminde çözücü, evaporatörle konsantre edildi. Kalıntı su ile yıkandı. Ardından sıcak metanol ile ekstrakte edildikten sonra süzüntü susuz sodyum sülfat üzerinden kurutulurak vakumda konsantre edildi. Ele geçen karışım diklorometan-etil asetat (5:3) üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Son olarak ele geçen katılar bileşik **4d** olmak üzere THF-Petrol eteri karışımından kristallendirildi.

İTK: Diklorometan:Etil asetat = 5:3; **Rf**: 0.81

Verim: %20

Erime Noktası: 250-251 °C

FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3371 (HN=C); 3217 (HN-SO₂); 3093 (Ar-CH); 2959, 2874 (Alifatik-CH); 1736 (C=N); 1667, 1554, 1458 (Ar-C=C); 1350, 1146 (-SO₂)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.89 (s, 1H, HN=C); 8.28 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H, Benzimidazol-H); 8.21 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H, Benzimidazol-H); 7.70-7.62 (m, 2H, Benzimidazol-H); 6.39 (s, 2H, HN=C-NH-SO₂ ve CH-NH-SO₂); 5.26 (s, 1H, Tiyadiazolidin-CH); 3.65 (s, 3H, N-CH₃)

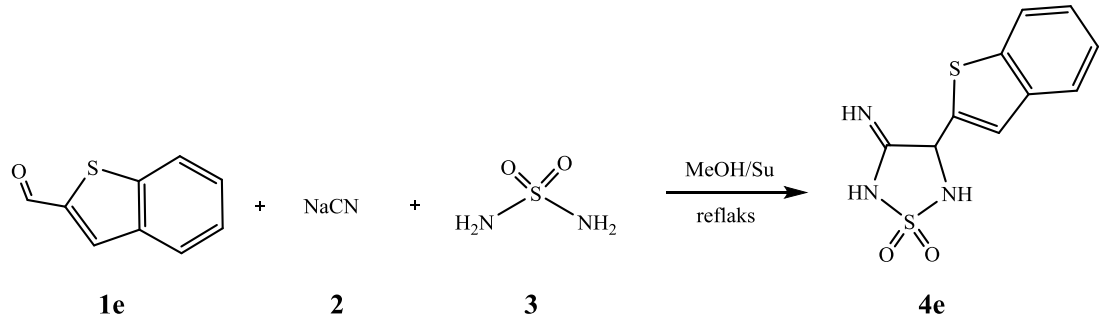
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 159.47, 152.95, 136.80, 128.09, 127.84, 125.07, 123.61 (2C), 66.99, 31.63

Elementel analiz C₁₀H₁₁N₅O₂S [265.063 g/mol] için;

Hesaplanan (%): C: 45.27, H: 4.18, N: 26.40, S: 12.08

Deneyisel (%): C: 45.18, H: 4.20, N: 26.35, S: 12.06

3.3.5 3-İmino-4-(benzo[*b*]tiyofen-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (**4e**) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.6 Bileşik **4e** için Sentez Reaksiyonu

12 mL %85'lik metanol/su içerisinde 5 mmol (811 mg) benzo[*b*]tiyofen-2-karbaldehit (**1e**) ve 15 mmol (1442 mg) sulfamid (**3**) çözüldü. Üzerine 5.5 mmol (270 mg) NaCN (**2**) ilave edildi. Karışım 25 saat geri soğutucu altında kaynatıldı (Şekil 3.6). Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Reaksiyon bitiminde çözücü, evaporatörle konsantre edildi. Kalıntı su ile yıkandı. Ardından sıcak metanol ile ekstrakte edildikten sonra süzüntü susuz sodyum sülfat üzerinden kurutulurak vakumda konsantre edildi. Ele geçen karışım diklorometan-etil asetat (5:1) üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Son olarak ele geçen katılar bileşik **4e** olmak üzere THF-Petrol eteri karışımından kristallendirildi.

İTK: Diklorometan:Etıl asetat = 5:1; **Rf:** 0.28

Verim: %30

Erime Noktası: 323-324 °C

FT-IR (ATR, ν cm^{-1}): 3437 (HN=C); 3271, 3151 (HN-SO₂); 3067 (Ar-CH); 2994, 2851 (Alifatik-CH); 1713 (C=N); 1643, 1578, 1493 (Ar-C=C); 1389, 1150 (-SO₂)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.89 (s, 1H, HN=C); 8.28 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H, Benzotiyofen-H); 8.21 (d, *J*= 7.8Hz, 1H, Benzotiyofen-H); 7.71-7.62 (m, 3H, HN=C-NH-SO₂ ve Benzotiyofen-2H); 7.48 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H, NH-SO₂); 6.39 (s, 1H, Benzotiyofen-C=CH); 5.08 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H, Thiadiazolidine -CH)

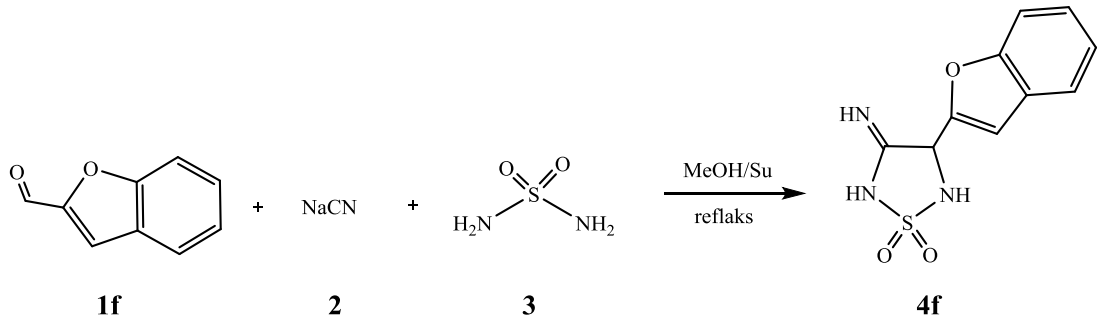
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 165.28, 161.38, 142.81, 139.66, 135.34, 131.93, 128.18, 126.61, 123.25, 60.40

Elementel analiz C₁₀H₉N₃O₂S [267.014 g/mol] için;

Hesaplanan (%): C: 44.93, H: 3.39, N: 15.72, S: 23.99

Deneysel (%): C: 44.91, H: 3.36, N: 15.78, S: 23.82

3.3.6 3-İmino-3-(benzofuran-2-il)-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioksit (**4f**) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.7 Bileşik **4f** için Sentez Reaksiyonu

12 mL %85'lik metanol/su içerisinde 5 mmol (731 mg) benzofuran-2-karbaldehit (**1f**) ve 15 mmol (1442 mg) sulfamid (**3**) çözüldü. Üzerine 5.5 mmol (270 mg) NaCN (**2**) ilave edildi. Karışım 23 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Reaksiyon bitiminde çözücü, evaporatörle konsantre edildi. Kalıntı su ile yıkanıp, ardından sıcak metanol ile ekstrakte edildikten sonra süzüntü susuz sodyum sülfat üzerinden kurutulularak vakumda konsantre edildi. Ele geçen karışım diklorometan-etil asetat (5:1) üzerinden kolon kromatografisi ile

saflaştırıldı. Son olarak elde edilen katılar bileşik **4f** olmak üzere THF-Petrol eteri karışımından kristallendirildi.

İTK: Diklorometan:Etil asetat= 5:1; **Rf:** 0.31

Verim= %43

Erime Noktası: 310-312 °C

FT-IR (ATR, ν cm^{-1}): 3445 (HN=C); 3345, 3298 (HN-SO₂); 3125, 3028 (Ar-CH); 2990 (Alifatik-CH); 1651 (C=N); 1608, 1562, 1408 (Ar-C=C); 1318, 1138 (-SO₂)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 9.71 (s, 1H, HN=C); 8.46 (s, 1H, HN=C-NH-SO₂); 8.31 (s, 1H, CH-NH-SO₂); 7.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Benzofuran-H); 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Benzofuran-H); 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Benzofuran-H); 7.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, Benzofuran-H); 6.39 (s, 1H, Benzofuran-C=CH); 5.38 (s, 1H, Tiyadiazolidin-H)

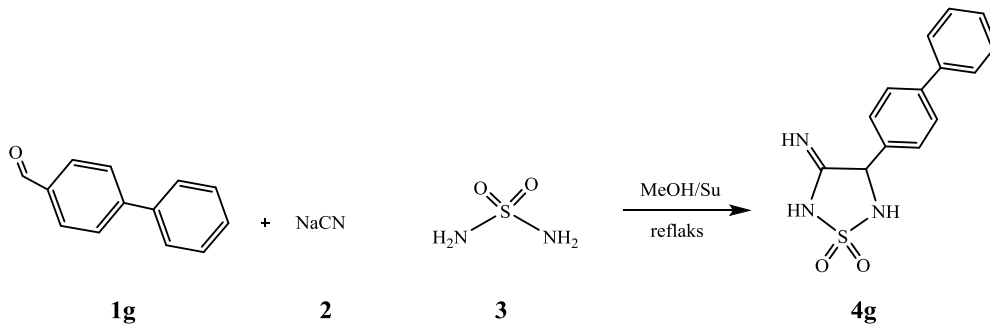
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 158.17, 156.64, 153.45, 144.89, 129.82, 127.35, 125.16, 123.99, 113.14, 67.48

Elementel analiz C₁₀H₉N₃O₃S [251.036 g/mol] için;

Hesaplanan (%): C: 47.80, H: 3.61, N: 16.72, S: 12.76

Deneysel (%): C: 47.87, H: 3.58, N: 16.78, S: 12.68

3.3.7 3-İmino-4-bifenil-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (**4g**) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.8 Bileşik **4g** için Sentez Reaksiyonu

25 ml'lik yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5 mmol (911 mg) bifenil-4-karbaldehit (**1g**) ve 15 mmol (1442 mg) sülfamid (**3**) 12 mL %85'lik metil alkol-su karışımında çözüldü. Karışıma 5.5 mmol (270 mg) sodyum siyanür (**2**) ilave edildi. 5:2 diklorometan:etil asetat çözücü sisteminde ince tabaka kromatografisi ile takip

edilerek 14 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Sarı renkli karışımdan evaporatör yardımıyla çözücü uzaklaştırıldı. Karışım 20 mL saf su ile yıkandı. 50 mL sıcak metil alkolden geçirildi. Süzme işleminden sonra sarı renkli çözelti evapore edilerek çözücüsü uzaklaştırıldı. Ardından 5:2 diklorometan:etil asetat sistemiyle kolon kromatografisi uygulandı. Son olarak elde edilen katılar THF-hegzan karışımından kristallendirilerek beyaz katılar (**4g**) elde edildi.

İTK: Diklorometan:Etil asetat= 5:2; **Rf:** 0.18

Verim: %60

Erime Noktası: 278-280 °C

FT-IR (ATR, ν cm^{-1}): 3437 (HN=C); 3310, 3252 (HN-SO₂); 3059 (Ar-CH); 2916 (Alifatik-CH); 1632 (C=N); 1581, 1485 (Ar-C=C); 1373, 1138 (-SO₂)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.32 (s, 1H, HN=C); 7.74 (s, 1H, HN=C-NH-SO₂); 7.71 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H, Ar-CH); 7.68 (d, *J*= 7.3 Hz, 2H, Ar-CH); 7.62 (s, 1H, CH-NH-SO₂); 7.53 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H, Ar-CH); 7.48 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H, Ar-CH); 7.39 (t, *J*= 7.3 Hz, 1H, Ar-CH); 5.39 (s, 1H, Tiyadiazolidin-CH)

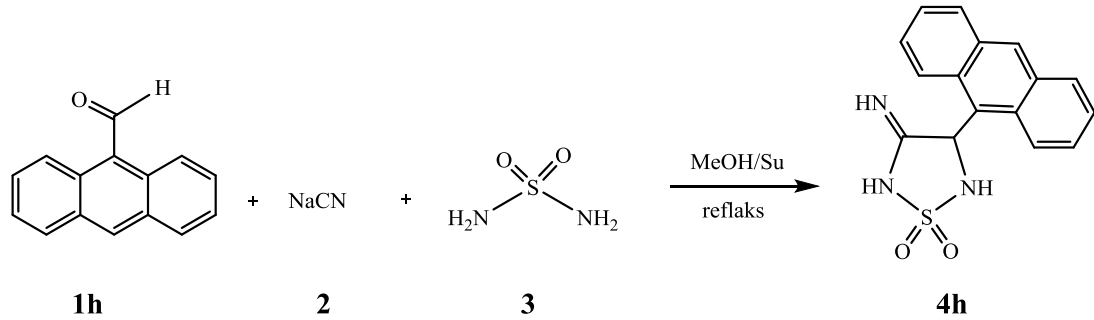
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 169.90, 140.69, 140.05, 137.46, 129.45, 128.73, 128.12, 127.38, 127.19, 64.70

Elementel analiz C₁₄H₁₃N₃O₂S [287.073 g/mol] için;

Hesaplanan (%): C: 47.80, H: 3.61, N: 16.72, S: 12.76

Deneysel (%): C: 47.89, H: 3.58, N: 16.78, S: 12.73

3.3.8 3-İmino-4-(antrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (**4h**) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.9 Bileşik **4h** için Sentez Reaksiyonu

25 ml'lik yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5 mmol (1062 mg) antrasen-9-karbaldehit (**1h**) ve 15 mmol (1442 mg) sülfamid (**3**), 12 mL %85'lik metil alkol-su karışımında çözüldü. Karışıma sodyum siyanür (**2**) 5.5 mmol (270 mg) ilave edildi. 5:1 diklorometan:etil asetat çözücü sisteminde ince tabaka kromatografisi ile takip edilerek 20 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Sarı renkli karışımdan evaporatör yardımıyla çözücü uzaklaştırıldı. Karışım 20 mL saf su ile yıkandı. 50 mL sıcak metil alkolden geçirildi. Süzme işleminden sonra sarı renkli çözelti evapore edilerek çözücüsü uzaklaştırıldı. Ardından 5:1 diklorometan:etil asetat sistemiyle kolon kromatografisi uygulandı. Son olarak elde edilen katılar THF-hegzan karışımından kristallendirilerek beyaz katılar (**4h**) elde edildi.

İTK: Diklorometan:etil asetat= 5:1; **Rf:** 0.18

Verim: %40

Erime Noktası: 253-254 °C

FT-IR (ATR, ν cm^{-1}): 3437 (HN=C); 3306, 3233 (HN-SO₂); 3094-3013 (Ar-CH); 2936 (Alifatik-CH); 1640 (C=N); 1573, 1435 (Ar-C=C); 1362, 1146 (-SO₂)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.75 (s, 1H, HN=C); 8.59 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H, Ar-CH); 8.28 (s, 1H, HN=C-NH-SO₂); 8.21-8.12 (m, 3H, Ar-CH); 8.01 (d, *J*= 5.4 Hz, 1H, Ar-CH); 7.67-7.61 (m, 1H, Ar-CH); 7.56 (ddd, *J*= 10, 7.2, 4.3 Hz, 3H, Ar-CH); 7.39 (s, 1H, CH-NH-SO₂); 6.84 (d, *J*= 5.3 Hz, 1H, Tiyadiazolidin-CH)

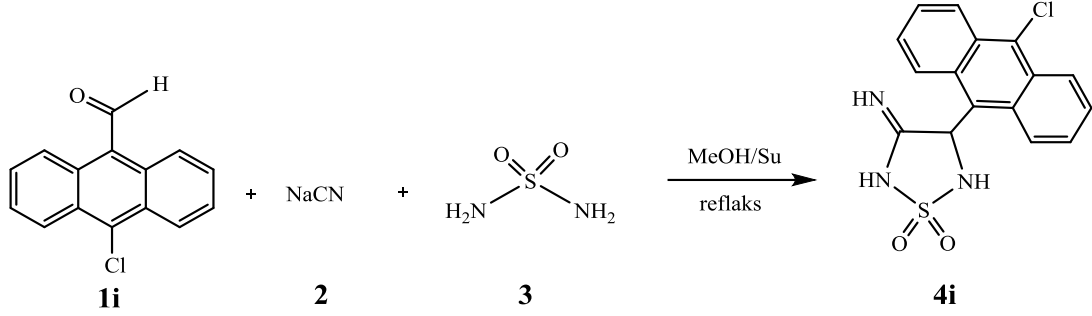
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 171.40, 132.43, 131.77, 131.51, 130.25, 129.84, 129.61, 127.48, 126.80, 125.82, 125.58, 124.46, 124.18, 59.47

Elementel analiz C₁₆H₁₃N₃O₂S [311.073 g/mol] için;

Hesaplanan (%): C: 61.72, H: 4.21, N: 13.50, S: 10.30

Deneysel (%): C:61.90, H: 4.30, N: 13.40, S: 10.35

3.3.9 3-İmino-4-(10-kloroantrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (**4i**) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.10 Bileşik **4i** için Sentez Reaksiyonu

25 ml'lik yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5 mmol (1240 mg) 10-kloro-9-antraldehit (**1i**) ve 15 mmol (1442 mg) sülfamid (**3**), 12 mL %85'lik metil alkol-su karışımında çözüldü. Karışıma 5.5 mmol (270 mg) sodyum siyanür (**2**) ilave edildi. 5:1 diklorometan:etil asetat çözücü sisteminde ince tabaka kromatografisi ile takip edilerek 22 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Sarı renkli karışımdan evaporatör yardımıyla çözücü uzaklaştırıldı. Karışım 20 mL saf su ile yıkandı. 50 mL sıcak metil alkolden geçirildi. Süzme işleminden sonra sarı renkli çözelti evapore edilerek çözücüsü uzaklaştırıldı. Ardından 5:1 diklorometan:etil asetat sistemiyle kolon kromatografisi uygulandı. Son olarak elde edilen katılar THF-hegzan karışımından kristallendirilerek fosforlu yeşil renkte katılar (**4i**) elde edildi.

İTK: Diklorometan:Etil asetat= 5:1; **Rf:** 0.23

Verim: %35

Erime Noktası: 261-262 °C

FT-IR (ATR, ν cm^{-1}): 3433 (HN=C); 3302, 3256 (HN-SO₂); 3093-3009 (Ar-CH); 2932 (Alifatik-CH); 1636 (C=N); 1582, 1435 (Ar-C=C); 1362, 1146 (-SO₂)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H, HN=C); 8.59-8.55 (m, 2H, Ar-CH); 8.30 (s, 1H, HN=C-NH-SO₂); 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H, Ar-CH); 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H, Ar-CH); 7.76 (tt, J = 13.3, 6.5, 1.0 Hz, 3H, Ar-CH); 7.65 (ddd, J = 8.8, 6.5, 1.2 Hz, 1H, Ar-CH); 7.40 (s, 1H, CH-NH-SO₂); 6.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H, Tiyadiazolidin-CH)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 171.10, 132.96, 130.83, 130.31, 128.66, 128.44, 127.81, 127.75, 127.65, 127.17, 126.41, 125.54, 125.24, 125.07, 125.01, 59.46

Elementel analiz C₁₆H₁₂ClN₃O₂S [345.034 g/mol] için;

Hesaplanan (%): C: 55.57, H: 3.50, N: 12.15, S: 9.27

Deneysel (%): C: 55.78, H:3.75, N: 12.02, S: 9.11

4. BULGULAR veTARTIŞMA

Bu çalışmanın tüm organik sentez aşamaları, Ordu Üniversitesi, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Sentez aşamasında yeni bileşiklerin eldesine ait reaksiyon şartlarını optimize etmek amacıyla aşağıdaki parametreler incelendi: Reaksiyon çözücüsü, reaksiyon sıcaklığı, reaksiyon süresi ve verim.

Denemeler öncelikle literatürde verilen %70 etanol/su çözücü sisteminde yapıldı. Ancak sadece bileşik **1a** çok düşük verimle sentezlenebildi. Ardından reaksiyonun mekanizması göz önünde tutularak methanol oranı daha fazla olan bir çözücü sistemi, %85 metanol/su ortamında reaksiyonlar tekrar edildi. Yeni çözücü sisteminde yapıların hepsinin sentezi gerçekleştirildi. Ardından reaksiyon sıcaklığı yapılan optimizasyon işlemlerinde 100 °C olarak belirlendi. Reaksiyon süreleri ise ince tabaka kromatografisinde farklı oranlarındaki diklorometan:etil asetat çözücü sistemi (5:1; 5:2; 5:3) ile, reaksiyonlar takip edilerek belirlendi. Reaksiyon süreleri 14-25 saat arasında değişmektedir. Saflaştırma kısmında ise literatürde kullanılan asit-baz ilavesiyle ürünün izolasyonu sağlanamadı (Lee ve ark., 1989). Bunun yerine su ile yıkama işlemini takiben metanol ile ekstrakte edilen karışım, konsantre edildikten sonra kolon kromatografisi ve kristallendirme yöntemleri uygulanarak saflaştırıldı.

Buna göre %85 metanol/su ortamında farklı heterohalkalı aldehitler **1**; sodyum siyanür **2** ve sülfamid **3** ile 100 °C'de 14-25 saat arasında reaksiyona sokularak 3-imino-4-sübstitüe-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşikleri **4a-4i** hazırlandı.

İkinci aşamada ise; tüm yeni sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatıldı. Bu amaçla kullanılan cihazlardan FTIR Spektrometresi cihazı üniversitemizde mevcut olup spektrumlar alındı. Elementel analiz, ¹H NMR ve ¹³C NMR analizleri Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında ücret karşılığı yaptırıldı.

4.1 3-İmino-4-(1-metil-*IH*-pirol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (**4a**)

3-İmino-4-(1-metil-*IH*-pirol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.1) incelendiğinde, başlangıç maddelerimizden N-metil-2-pirolkarbaldehitin IR spektrumunda 1665 cm⁻¹ de gözlenen aldehit karboniline ait titreşim pikinin yerine, 1640 cm⁻¹'de azometin (-C=N-) grubuna ait pik belirlendi (Anonim, 2018a). Sülfamid bileşiğindeki amino gruplarına (-NH₂) ait 3310 ve 3280

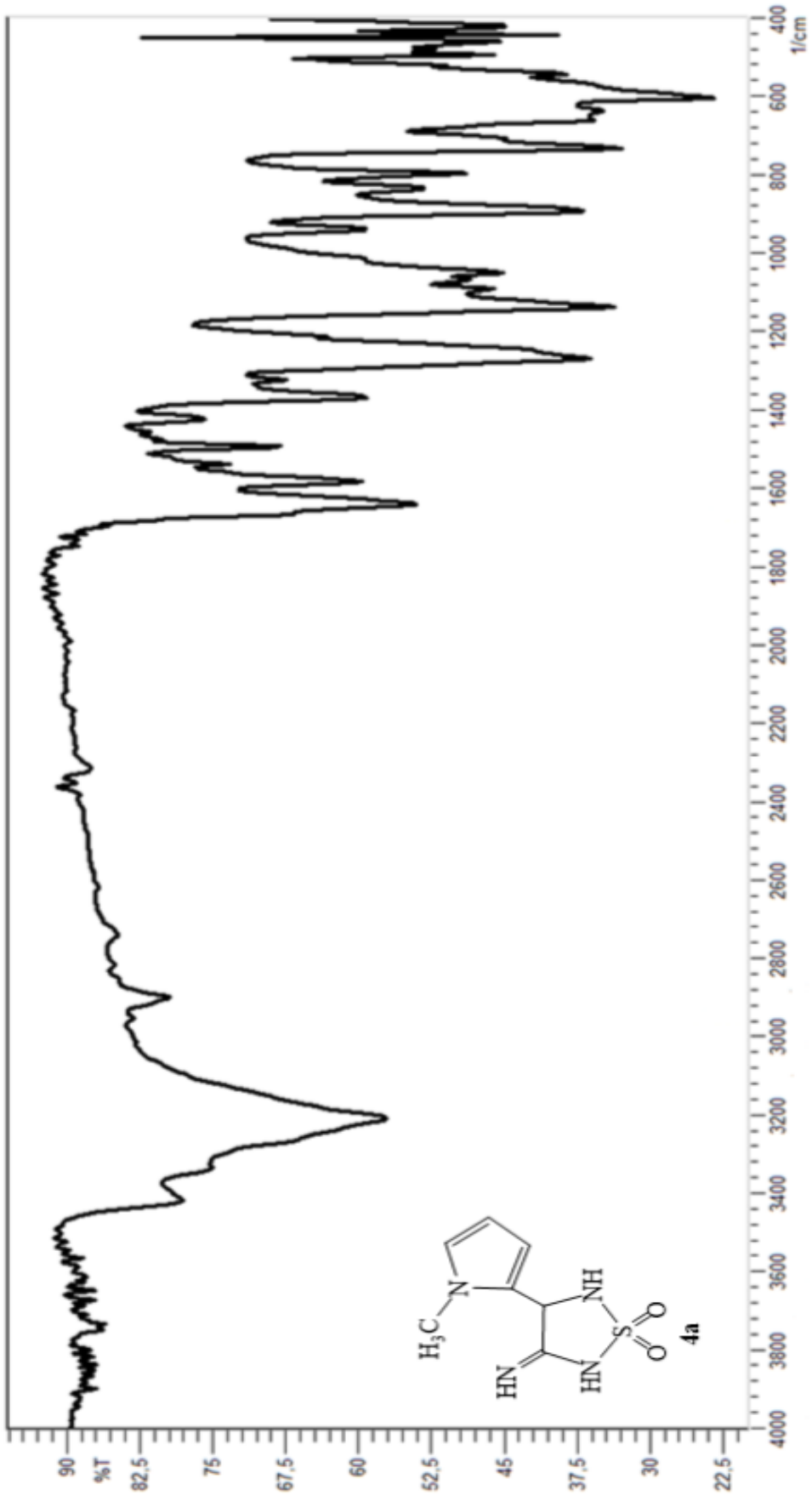
cm⁻¹ deki ikili piklerin yerine; 3418 cm⁻¹ de imino grubuna (HN=C-), 3337 ve 3210 cm⁻¹ de ise tiyadiazolin halkasındaki amin (-NH) gruplarına ait pikler gözlemlendi. Sülfonil (-SO₂) grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandları sülfamidde sırasıyla 1350 ve 1155 cm⁻¹ de gelirken (Anonim, 2018b), bileşik **4a**'da 1370 ve 1138 cm⁻¹ e kaydı. IR spektrumundaki bu değişimler 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluştuğunu göstermektedir.

Sentezlenen 3-imino-4-(1-metil-*IH*-pirol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (şekil 4.2) DMSO-*d*₆ içerisinde alınmıştır. Spektruma bakıldığında yukarı alanda δ 3.51 ppm'de gelen singlet; pirol halkasındaki azota bağlı olan metil grubuna (N-CH₃) ait üç protonluk sinyaldir. Tiyadiazolidin halkasına ait -CH sinyali ise δ 5.45 ppm'de dublet olarak rezonansa geldi. Bu -CH grubundaki proton hemen yanındaki SO₂ grubuna bağlı -NH grubuyla etkileştiği için, kendisi gibi -SO₂NH protonu da bir protonluk dublet (δ = 7.44 ppm) verdi. Hem -CH hem de -NH grubunun dubletlerine ait etkileşim sabitlerinin (*J*= 5.2 Hz) aynı olması, bu iki gruptaki protonların birbiriyle eşleştiğini doğrulamaktadır.

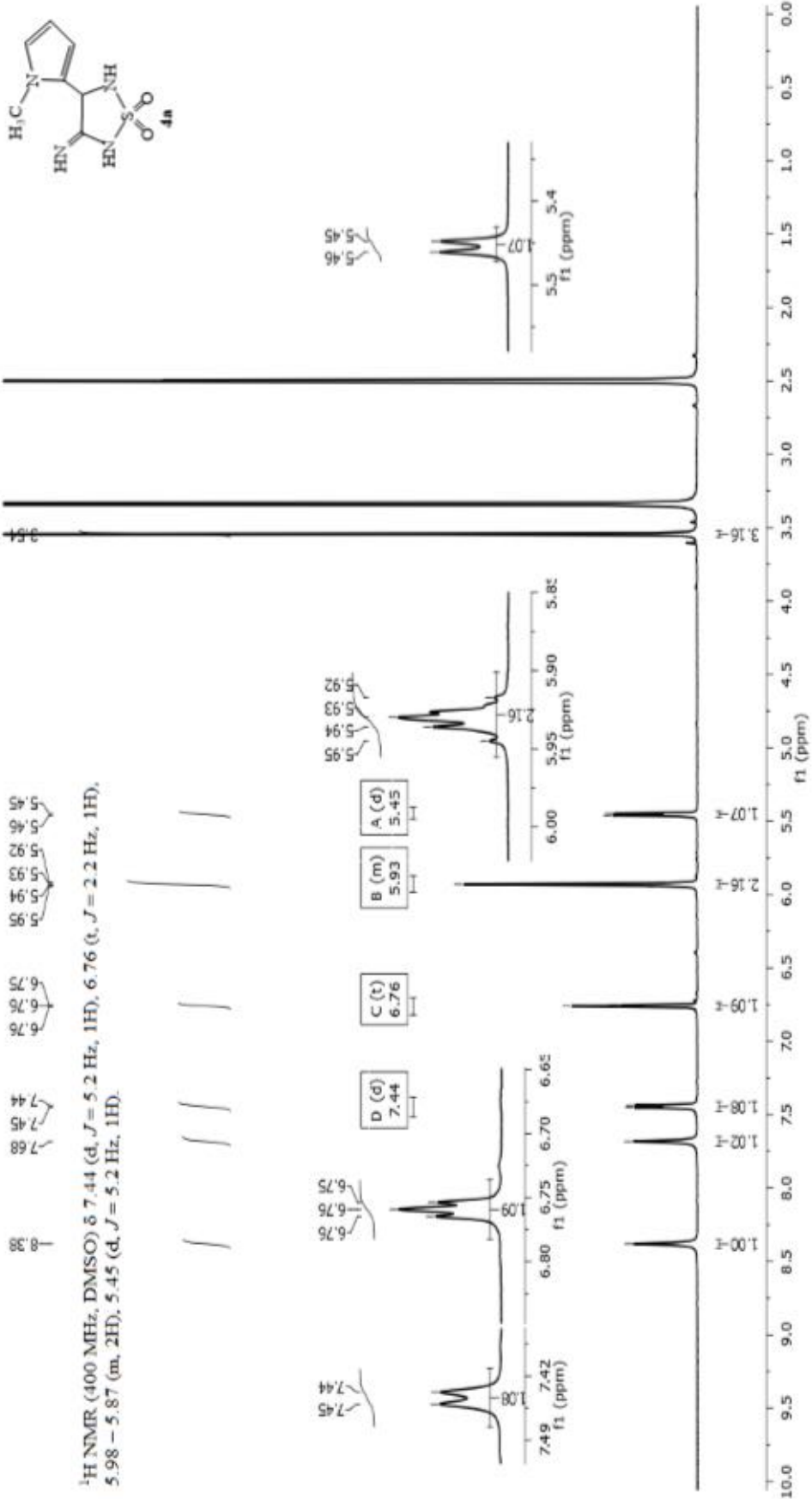
Aromatik bölgede pirol halkasına ait iki pik grubu gözlemlendi. Bunlar; 6.76 ppm'deki bir protonluk triplet (*J*= 2.2 Hz) ve 5.93 ppm'deki iki protonluk multiplerdir. 7.68 ppm'de gelen bir protonluk singlet ise sülfonil (-SO₂) grubu ile imino (-C=NH) grubu arasında kalan tiyadiazolidin halkasındaki diğer -NH grubuna aittir. Ayrıca 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluşumuna ait kuvvetli bir ipucu da; N-metil-2-pirolkarbaldehit'in ¹H-NMR spektrumunda 9.55 ppm'de gelen aldehit (-HC=O) protonuna ait pikin yerine, 8.38 ppm'de gelen bir protonluk imino (-C=NH) grubuna ait singlet sinyalinin ortaya çıkmasıdır (Anonim, 2018c).

Elde edilen 3-imino-4-(1-metil-*IH*-pirol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin yapısı ¹³C-NMR spektrumu (şekil 4.3) verileriyle de doğrulandı. Bileşik **4a**'nın yapısındaki yedi karbona ait sinyaller spektrumda görölmüştür. Pirol halkasındaki azota bağlı olan metil grubunun (N-CH₃) sinyali 34.04 ppm'de gelirken, tiyadiazolidin halkasındaki -CH grubunun piki 58.04 ppm'de geldi. Aromatik bölgede 106.82, 109.55, 124.33 ve 127.35 ppm'de gelen dört sinyal pirol halkasındaki aromatik dört karbona ait piklerdir. N-Metil-2-pirolkarbaldehit'in ¹³C-NMR spektrumunda 178.7 ppm'de gelen aldehit (-HC=O) karbonuna ait pikin yerine 169.33 ppm'de imino

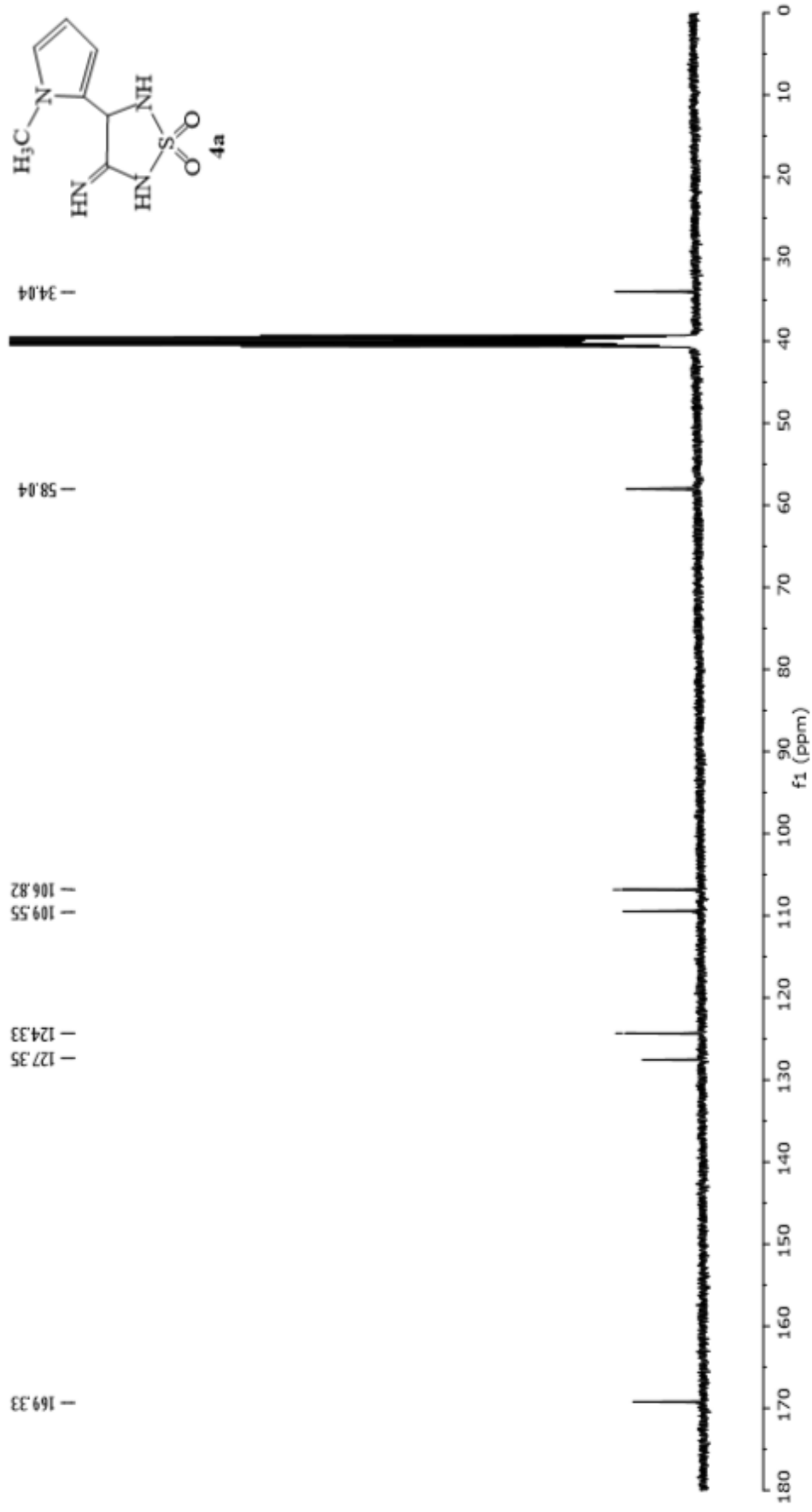
(-C=NH) grubuna ait sinyalin gözlenmesi hedeflenen halkalı yapının sentezinin gerçekleştirildiğine dair değerli bir başka ipucudur (Anonim, 2018c).



Şekil 4.1 3-İmino-4-(1-Metil-1H-Pirol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4a) Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 4.2 3-İmino-4-(1-Metil-*IH*-Pirrol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4a**) Bileşiğinin DMSO-*d*₆ daki ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.3 3-İmino-4-(1-Metil-1*H*-Pirrol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4a) Bileşiğinin DMSO-*d*₆ daki ¹³C NMR Spektrumu

4.2 3-İmino-4-(1-metil-*IH*-imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (**4b**)

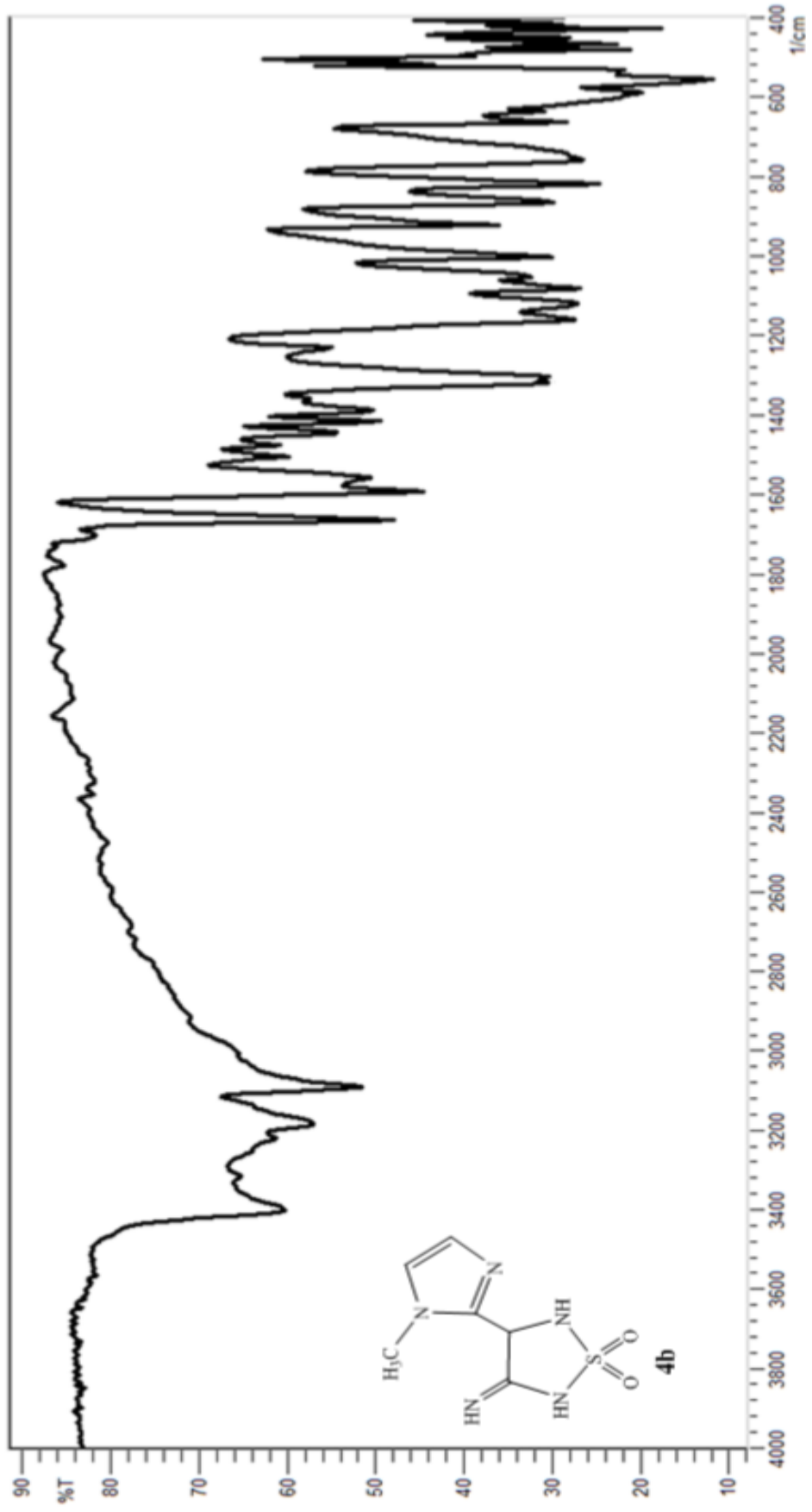
3-İmino-4-(1-metil-*IH*-imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.4) incelendiğinde, başlangıç maddelerimizden 1-Metil-2-imidazolkarbaldehitin IR spektrumunda 1680 cm^{-1} de gözlenen aldehit karboniline ait titreşim pikinin yerine, 1663 cm^{-1} de azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubuna ait pik belirlendi (Anonim, 2018d). Sülfamid bileşiğindeki amino gruplarına ($-\text{NH}_2$) ait 3310 ve 3280 cm^{-1} deki ikili piklerin yerine; 3399 cm^{-1} de imino grubuna ($\text{HN}=\text{C}-$), 3318 ve 3217 cm^{-1} de ise tiyadiazolin halkasındaki amin ($-\text{NH}$) gruplarına ait pikler gözlemlendi. Sülfonil ($-\text{SO}_2$) grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandları sülfamidde sırasıyla 1350 ve 1155 cm^{-1} de gelirken (Anonim, 2018b), bileşik **4b**'de ise 1315 ve 1157 cm^{-1} e kaymıştır. IR spektrumundaki bu değişimler 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluştuğunu göstermektedir.

Sentezlenen 3-imino-4-(1-metil-*IH*-imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.5) DMSO- d_6 içerisinde alınmıştır. Spektroma bakıldığında yukarı alanda $\delta 4.05\text{ ppm}$ 'de gelen singlet; imidazol halkasındaki azota bağlı olan metil grubuna (N-CH_3) ait üç protonluk sinyaldir. Tiyadiazolidin halkasına ait $-\text{CH}$ sinyali ise $\delta 5.20\text{ ppm}$ 'de singlet olarak rezonansa geldi. Sülfonil ($-\text{SO}_2-$) grubuna bağlı iki $-\text{NH}$ grubu da 7.46 ppm 'de rezonansa gelerek iki protonluk bir singlet vermişlerdir. Aromatik bölgede imidazol halkasının birbirine komşu olan iki protonu da eşleşerek 6.52 ve 6.28 ppm 'lerde aynı etkileşim sabitine ($J= 8.0\text{ Hz}$) sahip olan birer dublet oluşturmuşlardır.

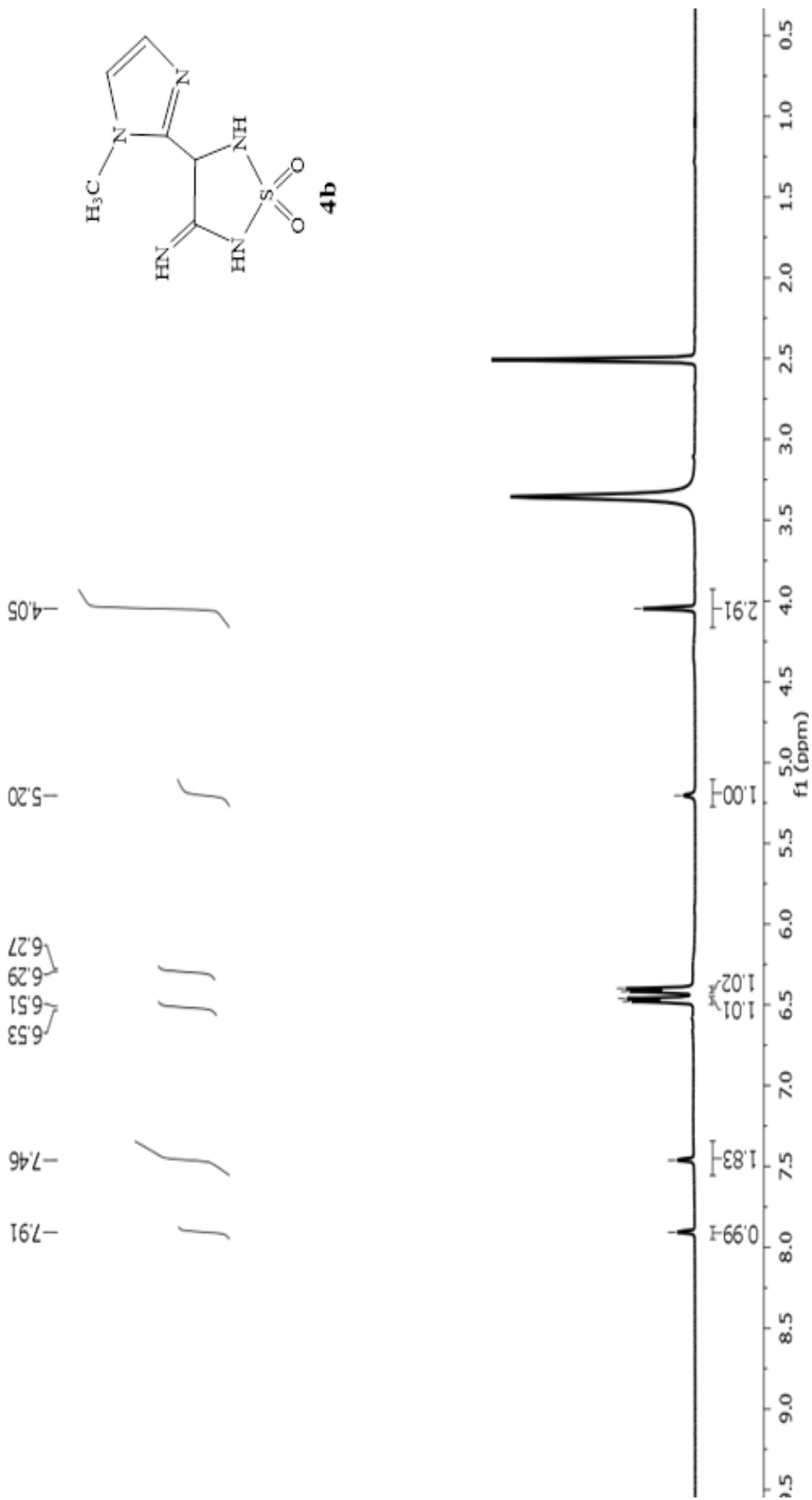
Ayrıca 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluşumuna ait kuvvetli bir ipucu da; 1-metil-2-imidazolkarbaldehit'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 9.80 ppm 'de gelen aldehit ($-\text{HC}=\text{O}$) protonuna ait pikinin yerine (Anonim, 2018e), 8.38 ppm 'de gelen bir protonluk imino ($-\text{C}=\text{NH}$) grubuna ait singlet sinyalinin ortaya çıkmasıdır.

Elde edilen 3-imino-4-(1-metil-*IH*-imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin yapısı $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.6) verileriyle de doğrulandı. Bileşik **4b**'nin yapısındaki altı karbona ait sinyaller spektrumda görüldü. İmidazol halkasındaki azota bağlı olan metil grubunun (N-CH_3) sinyali 37.40 ppm 'de gelirken, tiyadiazolidin halkasındaki $-\text{CH}$ grubunun piki 59.69 ppm 'de geldi. Aromatik bölgede 149.73 , 132.03 ve 131.49 ppm 'de gelen üç sinyal imidazol halkasındaki aromatik üç

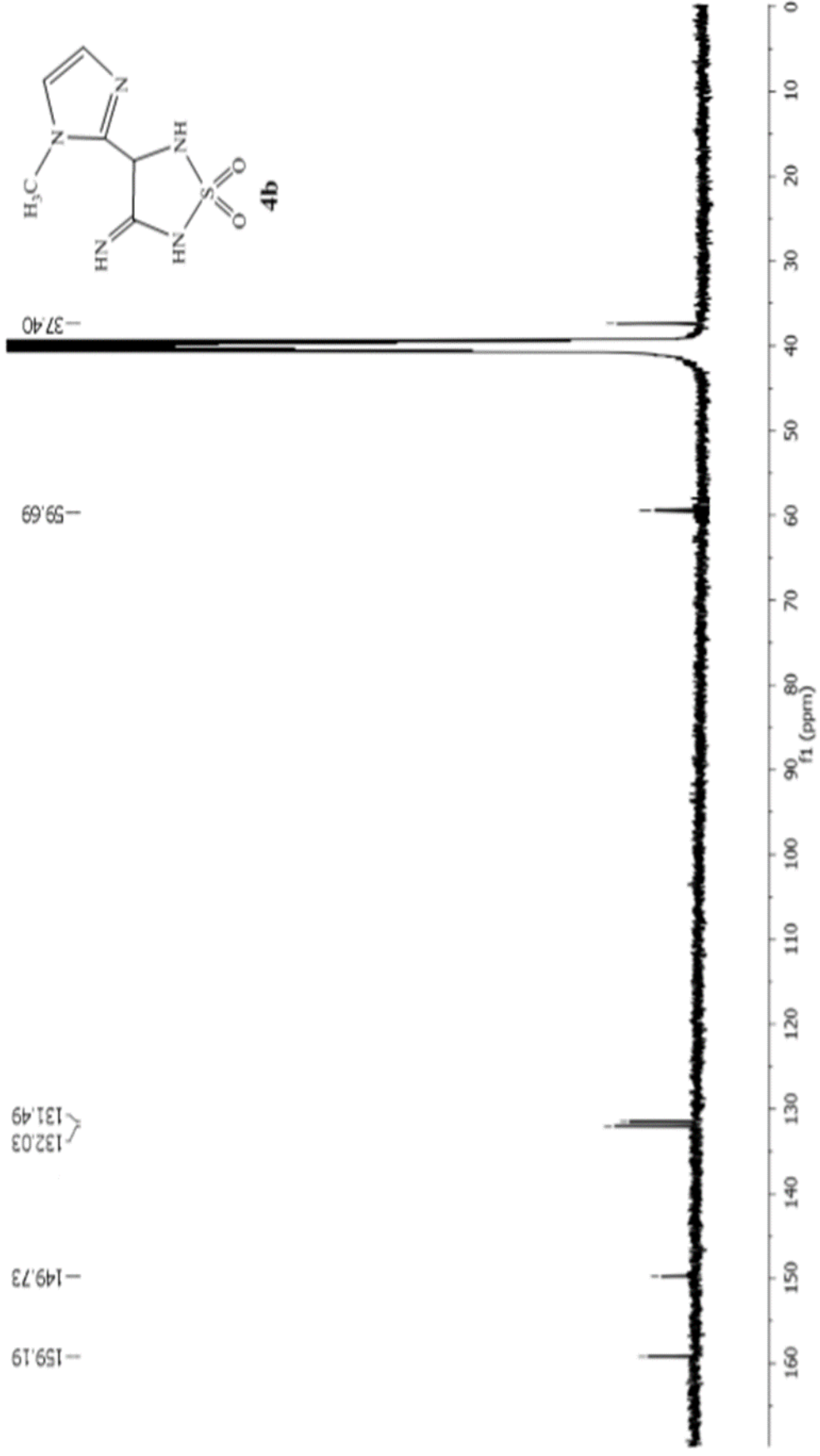
karbona ait piklerdir. 1-Metil-2-imidazolkarbaldehit'in ^{13}C -NMR spektrumunda 182 ppm'de gelen aldehit ($-\text{HC}=\text{O}$) karbonuna ait pikin yerine (Anonim, 2018f); 159.19 ppm'de imino ($-\text{C}=\text{NH}$) grubuna ait sinyalin gözlenmesi hedeflenen halkalı yapının sentezinin gerçekleştirildiğine dair değerli bir başka ipucudur.



Şekil 4.4 3-İmino-4-(1-Metil-1H-İmidazol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4b**) Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 4.5 3-İmino-4-(1-Metil-*IH*-İmidazol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4b**) Bileşiğinin DMSO-*d*₆ daki ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.6 3-İmino-4-(1-Metil-1*H*-İmidazol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4b**) Bileşiğinin $\text{DMSO-}d_6$ daki ^{13}C NMR Spektrumu

4.3 3-İmino-4-(1-metil-*IH*-indol-3-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (**4c**)

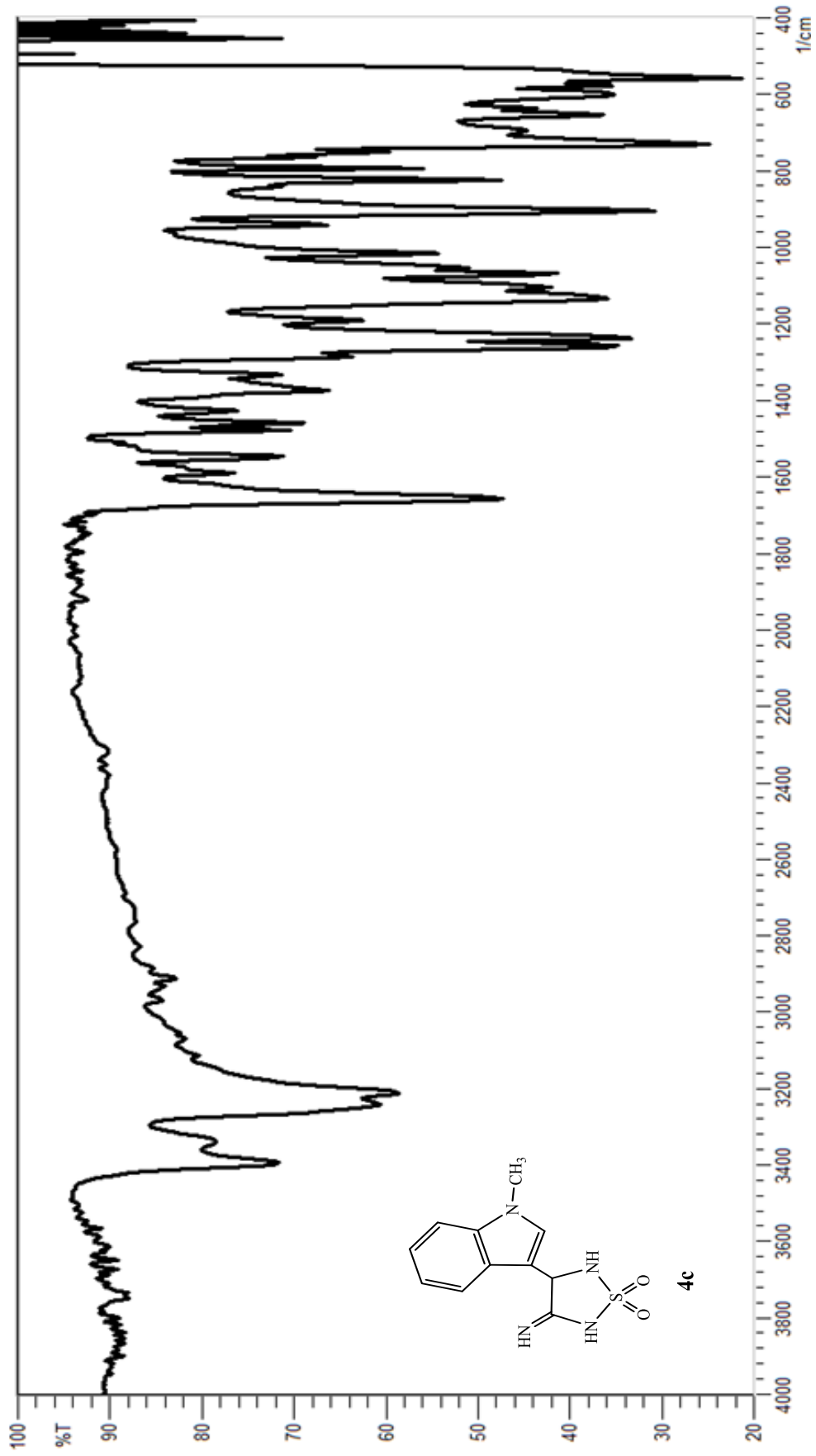
3-İmino-4-(1-metil-*IH*-indol-3-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.7) incelendiğinde, başlangıç maddelerimizden 1-metilindol-3-karbaldehitin IR spektrumunda 1640 cm^{-1} de gözlenen aldehit karboniline ait titreşim pikinin yerine, 1655 cm^{-1} de azometin (-C=N-) grubuna ait pik belirlendi (Anonim, 2018g). Sülfamid bileşiğindeki amino gruplarına (-NH_2) ait 3310 ve 3280 cm^{-1} deki ikili piklerin yerine; 3395 cm^{-1} de imino grubuna (HN=C-), 3341 ve 3210 cm^{-1} de ise tiyadiazolin halkasındaki amin (-NH) gruplarına ait pikler gözlemlendi. Sülfonil (-SO_2) grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandları sülfamidde sırasıyla 1350 ve 1155 cm^{-1} de gelirken (Anonim, 2018b); bileşik **4c**'de ise 1373 ve 1134 cm^{-1} e kaymıştır. IR spektrumundaki bu değişimler 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluştuğunu göstermektedir.

Sentezlenen 3-imino-4-(1-metil-*IH*-indol-3-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.8) $\text{DMSO-}d_6$ içerisinde alınmıştır. Spektruma bakıldığında yukarı alanda $\delta 3.78\text{ ppm}$ 'de gelen singlet; indol halkasındaki azota bağlı olan metil grubuna (N-CH_3) ait üç protonluk sinyaldir. Tiyadiazolidin halkasına ait -CH sinyali ise $\delta 5.57\text{ ppm}$ 'de singlet olarak rezonansa geldi. 7.06 ppm 'deki singlet indol halkasındaki etilenik protona ait sinyaldir. 7.20 ppm 'deki singletin ise tiyadiazolidin halkasının -CH grubunun bağlı olduğu taraftaki $\text{-amin (-SO}_2\text{NHCH)}$ grubuna ait olduğu düşünülmektedir. İndol benzeninin ilk protonu ise 7.62 ppm 'de dublet verdi. $7.49\text{-}7.31\text{ ppm}$ aralığında gelen multipler piki dört protonluk bir sinyaldir. İndol halkasındaki benzene ait üç protonu ve azometin grubu (HN=C-NH-SO_2) taraftaki amin protonunu içerdiği düşünülmektedir.

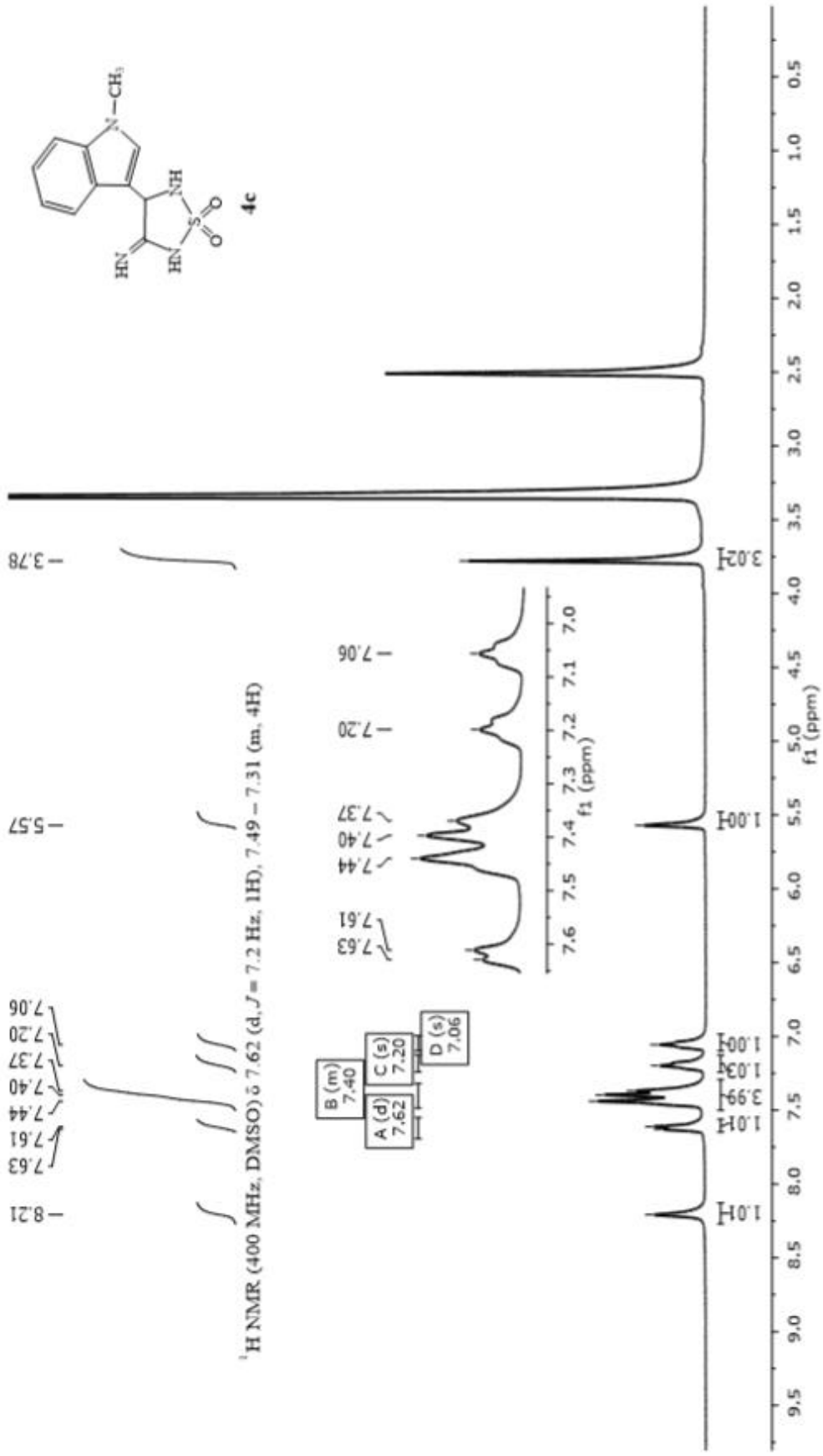
Ayrıca 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluşumuna ait kuvvetli bir ipucu da; 1-metilindol-3-karbaldehit'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 9.75 ppm 'de gelen aldehit (-HC=O) protonuna ait pikinin yerine (Anonim, 2018h), 8.21 ppm 'de gelen bir protonluk imino (-C=NH) grubuna ait singlet sinyalinin ortaya çıkmasıdır.

Elde edilen 3-imino-4-(1-metil-*IH*-indol-3-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin yapısı $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.9) verileriyle de doğrulandı. Bileşik **4c**'nin yapısındaki onbir karbona ait sinyaller spektrumda görülmüştür. İndol halkasındaki azota bağlı olan metil grubunun (N-CH_3) sinyali 32.90 ppm 'de gelirken,

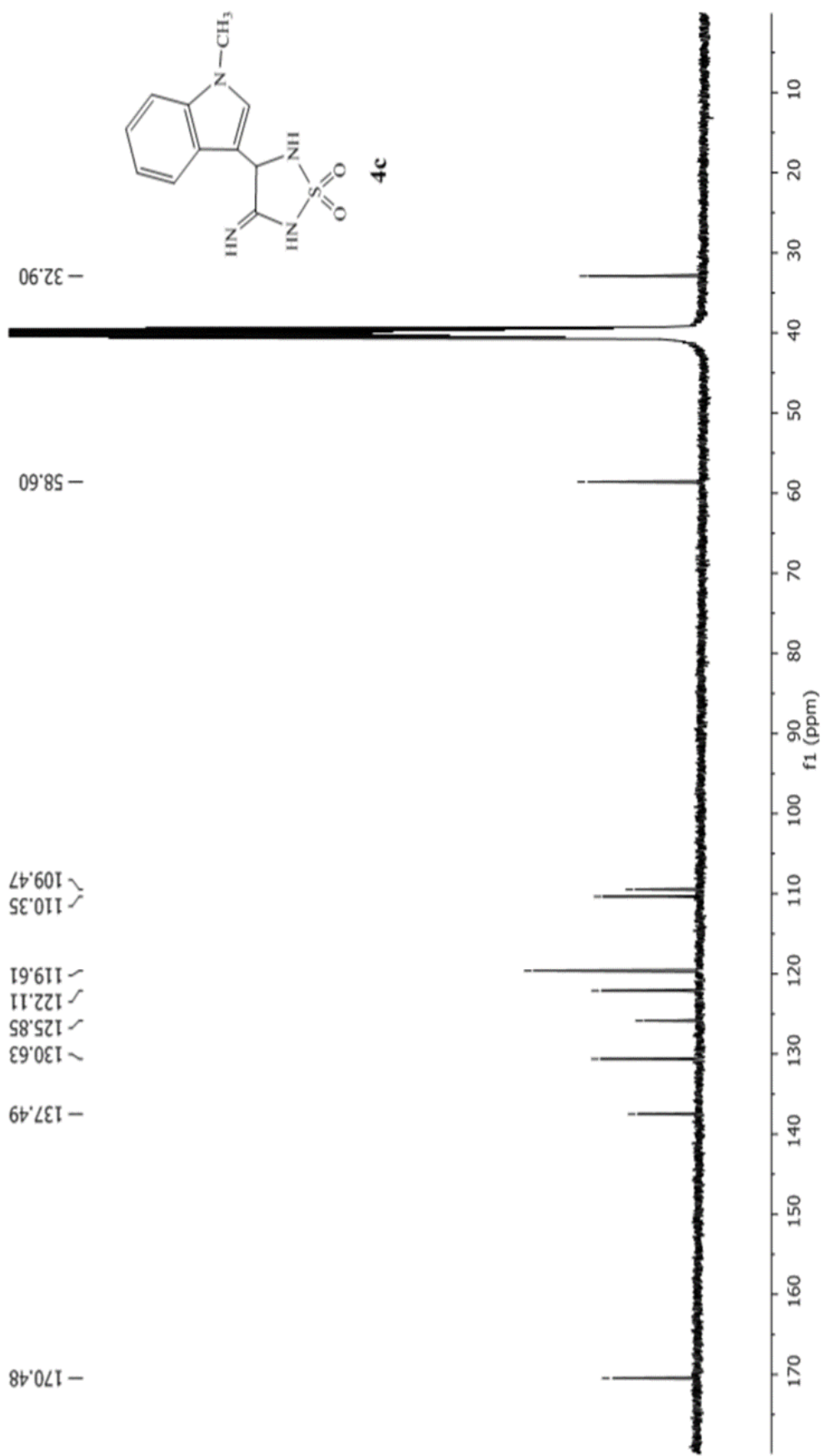
tiyadiazolidin halkasındaki –CH grunun piki 58.60 ppm’de geldi. Aromatik bölgede 137.49, 130.63, 125.85, 122.11, 119.61 (2C), 110.35 ve 109.47 ppm’de gelen yedi sinyal indol halkasındaki aromatik sekiz karbona ait piklerdir. 1-Metilindol-3-karbaldehit’in ¹³C-NMR spektrumunda 184 ppm’de gelen aldehit (-HC=O) karbonuna ait pikin yerine 170.49 ppm’de imino (-C=NH) grubuna ait sinyalin gözlenmesi hedeflenen halkalı yapının sentezinin gerçekleştirildiğine dair değerli bir başka ipucudur (Anonim, 2018h).



Şekil 4.7 3-İmino-4-(1-Metil-1H-İndol-3-il)-1,1-Diyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4c**) Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 4.8 3-İmino-4-(1-Metil-*1H*-İndol-3-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4c**) Bileşiğinin DMSO-d₆ daki ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.9 3-İmino-4-(1-Metil-1*H*-İndol-3-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4c**) Bileşiğinin DMSO-d₆ daki ¹³C NMR Spektrumu

4.4 3-İmino-4-(1-metil-*IH*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4d)

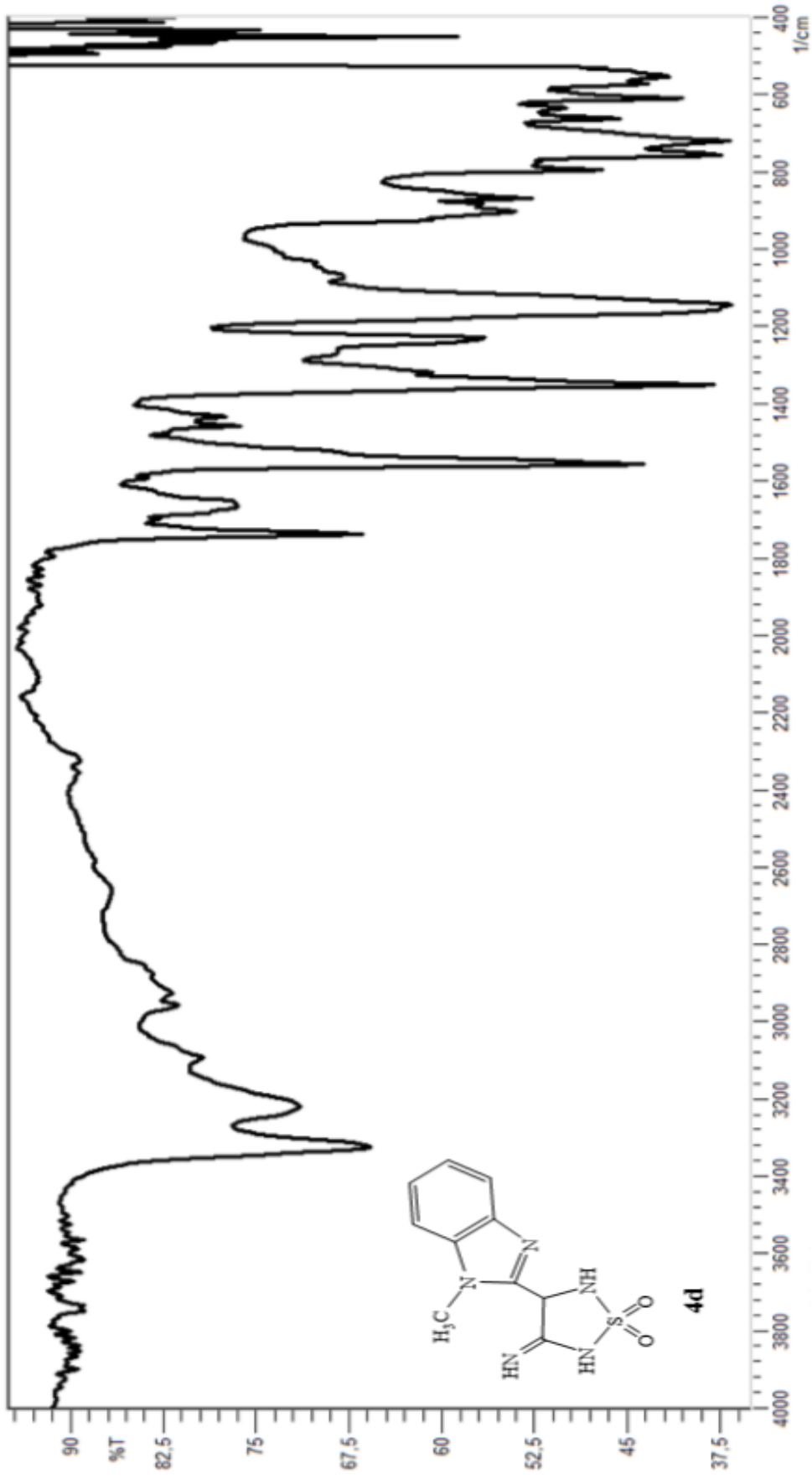
3-İmino-4-(1-metil-*IH*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.10) incelendiğinde, başlangıç maddelerimizden 1-metil-*IH*-benzimidazol-2-karbaldehit'in IR spektrumunda 1680 cm^{-1} de gözlenen aldehit karboniline ait titreşim pikinin yerine, 1736 cm^{-1} de azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubuna ait pik belirlendi (Anonim, 2018d). Sülfamid bileşiğindeki amino gruplarına ($-\text{NH}_2$) ait 3310 ve 3280 cm^{-1} deki ikili piklerin yerine; 3371 ve 3217 cm^{-1} de ise tiyadiazolin halkasındaki amin ($-\text{NH}$) gruplarına ait pikler gözlemlendi. Sülfonil ($-\text{SO}_2$) grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandları sülfamidde sırasıyla 1350 ve 1155 cm^{-1} de gelirken (Anonim, 2018b); bileşik **4d**'de ise 1350 ve 1146 cm^{-1} e kaymıştır. IR spektrumundaki bu değişimler 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluştuğunu göstermektedir.

Sentezlenen 3-imino-4-(1-metil-*IH*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.11) DMSO- d_6 içerisinde alındı. Spektroma bakıldığında yukarı alanda $\delta\ 3.65\text{ ppm}$ 'de gelen singlet; benzimidazol halkasındaki azota bağlı olan metil grubuna (N-CH_3) ait üç protonluk sinyaldir. Tiyadiazolidin halkasına ait $-\text{CH}$ sinyali ise $\delta\ 5.26\text{ ppm}$ 'de singlet olarak rezonansa geldi. 6.39 ppm 'de gelen singlet sülfonil ($-\text{SO}_2-$) grubunun iki tarafındaki tiyadiazol aminlerine ($\text{HN}=\text{C}-\underline{\text{NH}}-\text{SO}_2$ ve $-\text{CH}-\underline{\text{NH}}-\text{SO}_2$) aittir.

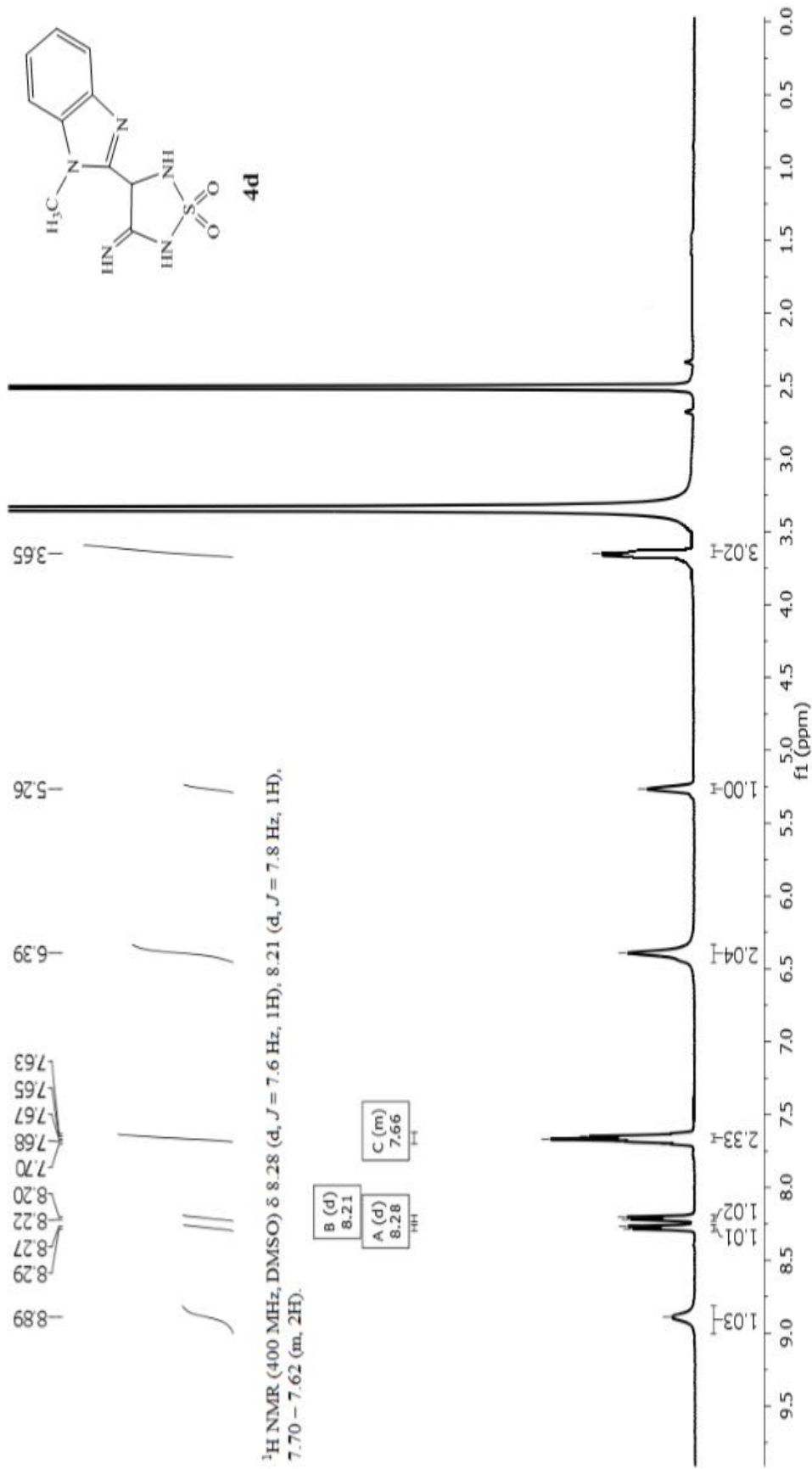
Aromatik bölgede benzimidazol halkasına ait üç pik grubu gözlemlendi. Bunlardan ilki; $7.62-7.70\text{ ppm}$ 'deki iki protonluk multipluttur. Diğerleri ise; 8.21 ppm 'de bir protonluk dublet ($J= 7.8\text{ Hz}$) ve 8.28 ppm 'de bir proton değerindeki diğer dublettir ($J= 7.6\text{ Hz}$). Ayrıca 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluşumuna ait kuvvetli bir ipucu da; 1-metil-*IH*-benzimidazol-2-karbaldehit'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 9.80 ppm 'de gelen aldehit ($-\text{HC}=\text{O}$) protonuna ait pikinin yerine (Anonim, 2108e), 8.89 ppm 'de gelen bir protonluk imino ($-\text{C}=\text{NH}$) grubuna ait singlet sinyalinin ortaya çıkmasıdır.

Elde edilen 3-imino-4-(1-metil-*IH*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin yapısı $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.12) verileriyle de doğrulandı. Bileşik **4d**'nin yapısındaki on karbona ait sinyaller spektrumda görülmüştür. Benzimidazol halkasındaki azota bağlı olan metil grubunun (N-CH_3) sinyali 31.63 ppm 'de gelirken, tiyadiazolidin halkasındaki $-\text{CH}$ grubunun piki 66.99 ppm 'de geldi.

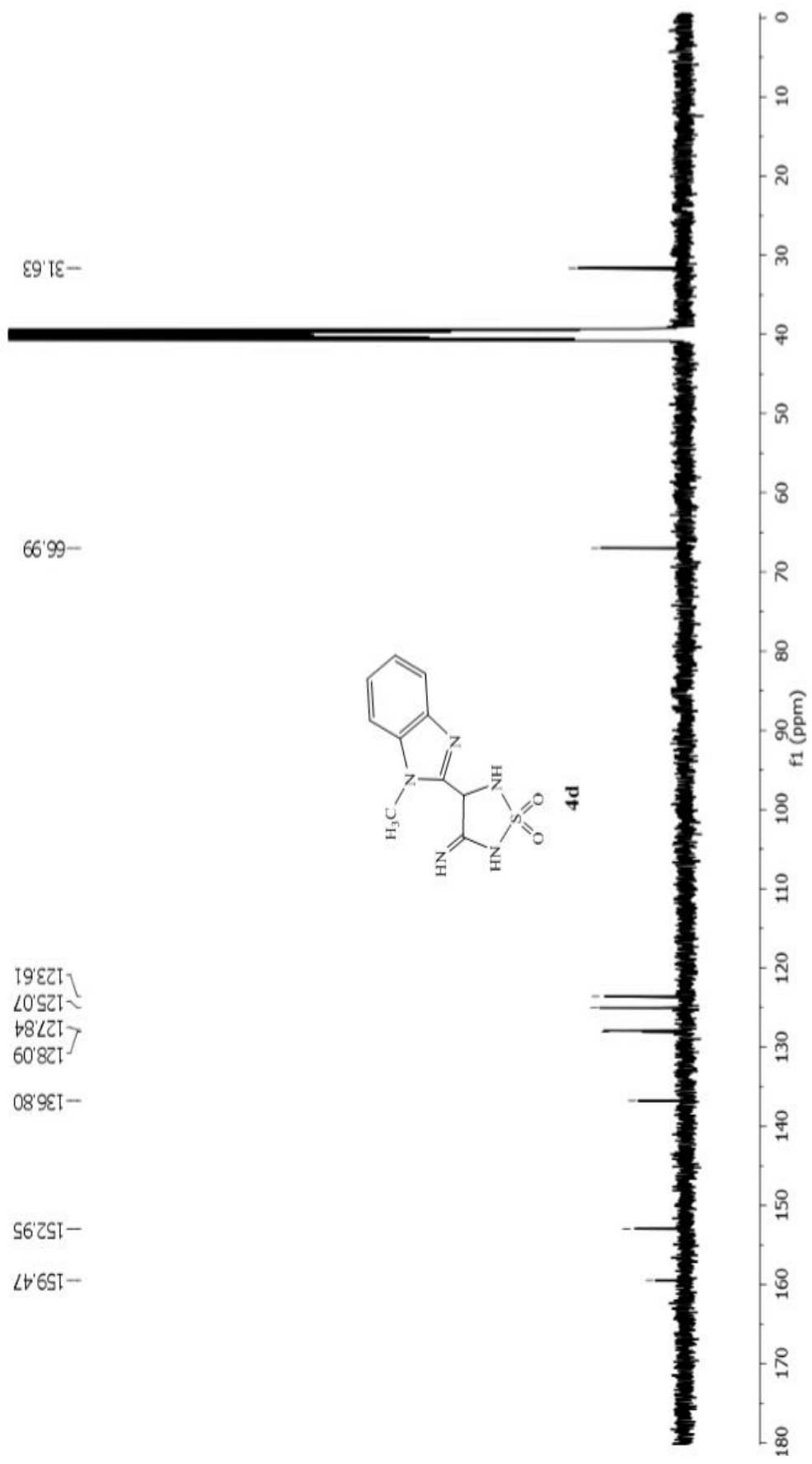
Aromatik bölgede 152.95, 136.80, 128.09, 127.84, 125.07 ve 123.61 (2C) ppm'de gelen altı sinyal pirol halkasındaki aromatik yedi karbona ait piklerdir. 1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-karbaldehit'in ¹³C-NMR spektrumunda 182.00 ppm'de gelen aldehit (-HC=O) karbonuna ait pikin yerine (Anonim, 2018f) 159.47 ppm'de imino (-C=NH) grubuna ait sinyalin gözlenmesi hedeflenen halkalı yapının sentezinin gerçekleştirildiğine dair değerli bir başka ipucudur.



Şekil 4.10 3-İmino-4-(1-Metil-1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4d**) Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 4.11 3-İmino-4-(1-Metil-*1H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4d**) Bileşiğinin DMSO-*d*₆ daki ^1H Spektrumu



Şekil 4.12 3-İmino-4-(1-Metil-1*H*-Benzo[d]imidazol-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4d**) Bileşiğinin DMSO-*d*₆ daki ¹³C Spektrumu

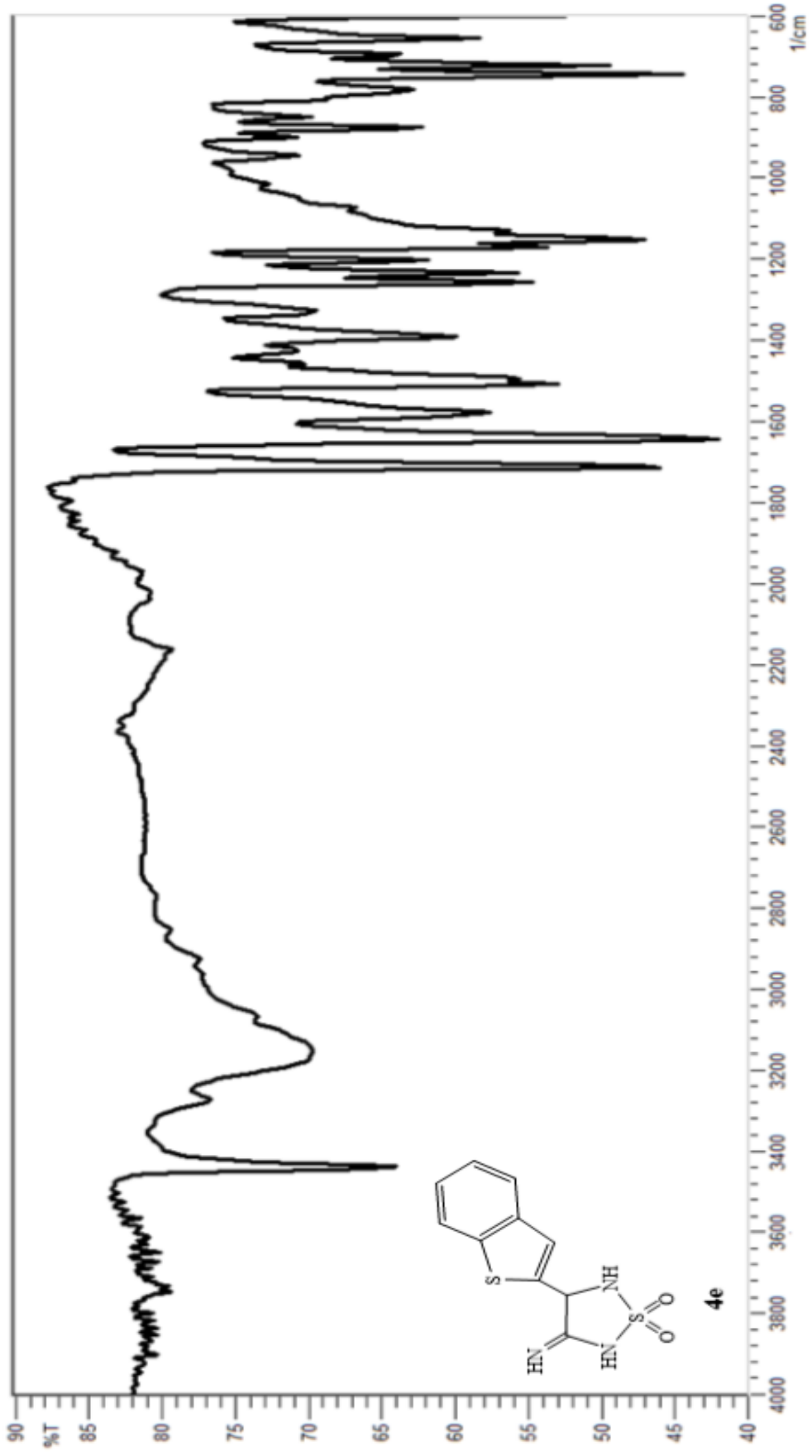
4.5 3-İmino-4-(benzo[*b*]tiyofen-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4e)

3-İmino-4-(benzo[*b*]tiyofen-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.13) incelendiğinde, başlangıç maddelerimizden benzotiyofen-2-karbaldehit'in IR spektrumunda 1675 cm^{-1} de gözlenen aldehit karboniline ait titreşim pikinin yerine, 1713 cm^{-1} de azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubuna ait pik belirlendi (Anonim, 2018i). Sülfamid bileşiğindeki amino gruplarına ($-\text{NH}_2$) ait 3310 ve 3280 cm^{-1} deki ikili piklerin yerine; 3437 cm^{-1} de imino grubuna ($\text{HN}=\text{C}-$), 3271 ve 3151 cm^{-1} de ise tiyadiazolin halkasındaki amin ($-\text{NH}$) gruplarına ait pikler gözlemlendi. Sülfonil ($-\text{SO}_2$) grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandları sülfamidde sırasıyla 1350 ve 1155 cm^{-1} de gelirken (Anonim, 2018b); bileşik 4e' de ise 1389 ve 1150 cm^{-1} e kaymıştır. IR spektrumundaki bu değişimler 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluştuğunu göstermektedir.

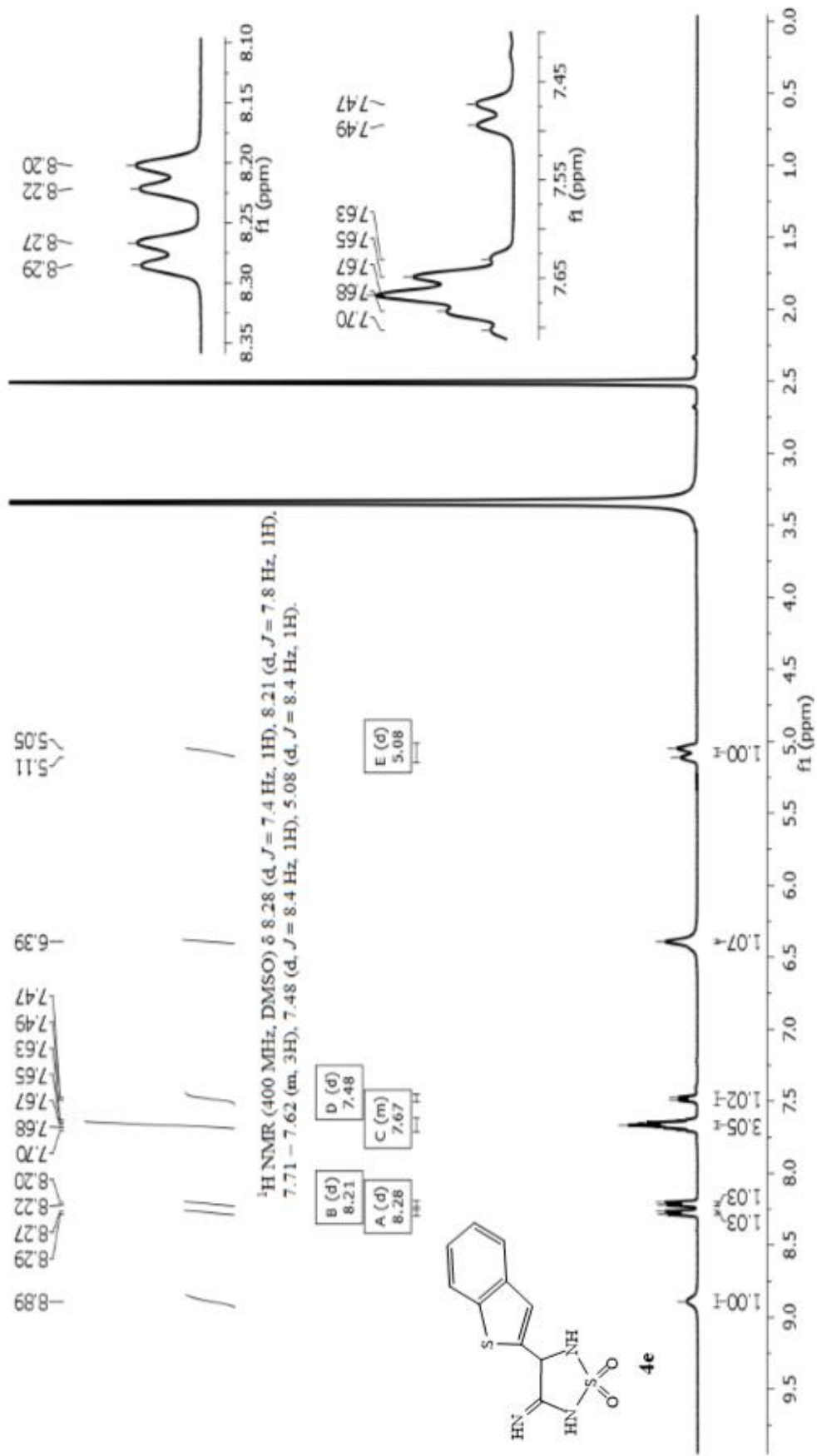
Sentezlenen 3-imino-4-(benzo[*b*]tiyofen-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.14) $\text{DMSO-}d_6$ içerisinde alındı. Spektruma bakıldığında yukarı alanda tiyadiazolidin halkasına ait $-\text{CH}$ sinyalinin $\delta 5.08\text{ ppm}$ 'de dublet olarak ($J= 8.4\text{ ppm}$) rezonansa geldiği görülmektedir. Bu $-\text{CH}$ grubundaki proton hemen yanındaki SO_2 grubuna bağlı $-\text{NH}$ grubuyla etkileştiği için, kendisi gibi $-\text{SO}_2\text{NH}$ protonu da 7.48 ppm 'de bir protonluk dublet ($J= 8.4\text{ Hz}$) verdi.

Aromatik bölgede benzotiyofen halkasına ait dört pik grubu gözlemlendi. Bunlar; 6.39 ppm 'de gelen bir protonluk singlet, $7.62-7.71\text{ ppm}$ de gelen multipler ve 8.21 ile 8.28 ppm 'lerde gelen iki dublettir. 6.39 ppm 'deki siglet benzotiyofen halkasının tiyofen kısmındaki etilenik protonu işaret ederken; $7.62-7.71\text{ ppm}$ 'deki üç protonluk çoklu pikin de benzotiyofendeki komşu iki aromatik proton ile tiyadiazolidin halkasının azometin ($-\text{C}=\text{NH}$) ile sülfonil ($-\text{SO}_2$) grupları arasındaki amino protonunu ($\text{HN}=\text{C}-\underline{\text{NH}}-\text{SO}_2$) içerdiği düşünülmektedir. 8.21 ppm 'deki bir protonluk dublet ($J= 7.8\text{ Hz}$) ve 8.28 ppm 'deki bir protonluk diğer dublet de ($J=7.4\text{ Hz}$), benzotiyofen halkasındaki geriye kalan aromatik hidrojenlere aittir. Ayrıca 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluşumuna ait kuvvetli bir ipucu da; benzotiyofen-2-karbaldehit'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 9.96 ppm 'de gelen aldehit ($-\text{HC}=\text{O}$) protonuna ait pikin yerine (Anonim, 2018j), 8.89 ppm 'de gelen bir protonluk imino ($-\text{C}=\text{NH}$) grubuna ait singlet sinyalinin ortaya çıkmasıdır.

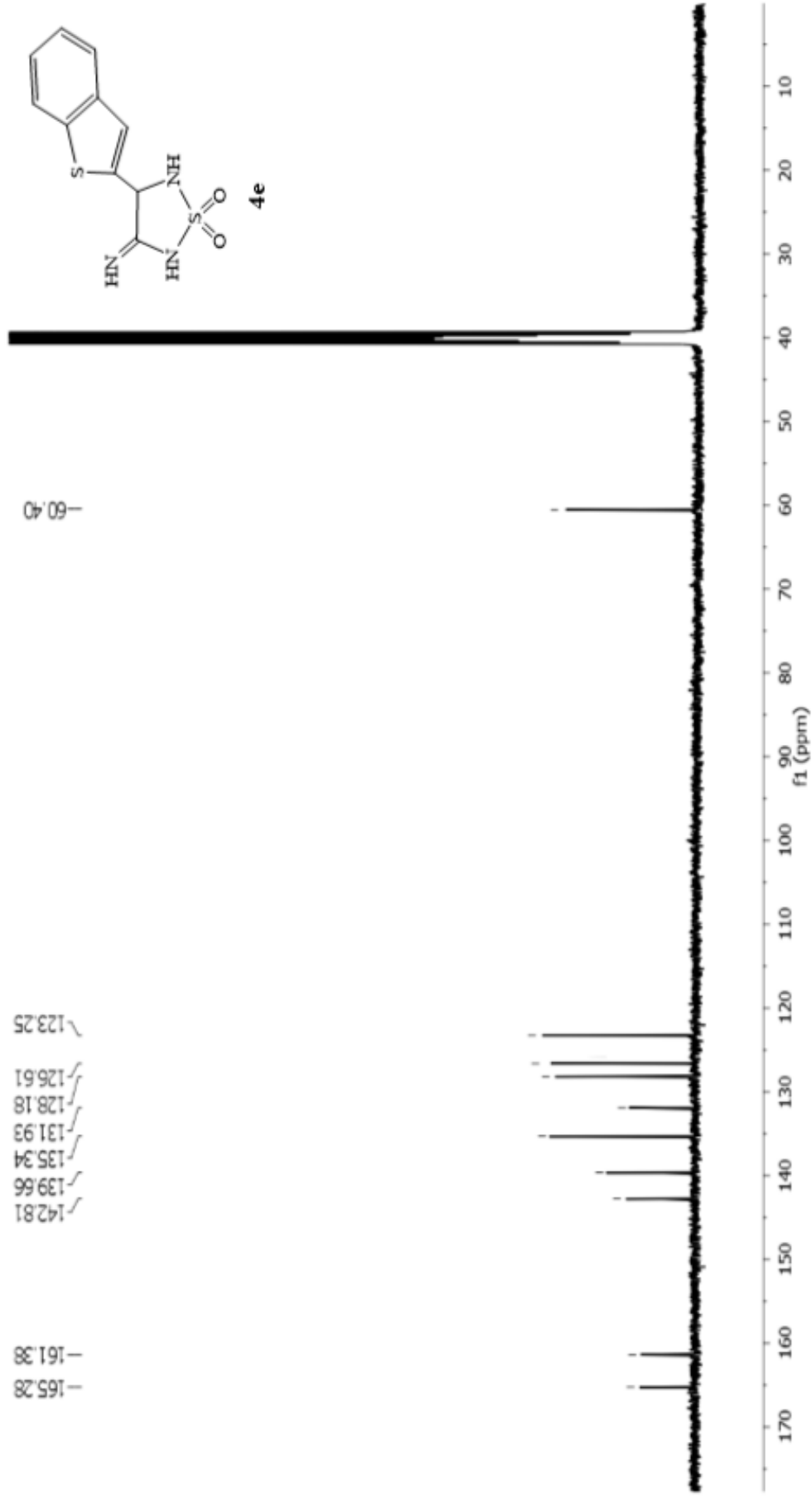
Elde edilen 3-imino-4-(benzo[*b*]tiyofen-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiminin yapısı ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 4.15) verileriyle de doğrulandı. Bileşik **4e**'nin yapısındaki on karbona ait sinyaller spektrumda görülmüştür. Tiyadiazolidin halkasındaki –CH grubunun piki 60.40 ppm'de geldi. Aromatik bölgede 161.38, 142.81, 139.66, 135.34, 131.93, 128.18, 126.61 ve 123.25 ppm'de gelen sekiz sinyal benzotiyofen halkasındaki aromatik karbonlara ait piklerdir. 123.25 ppm'de gelen pikin benzotiyofen halkasındaki tiyofen kısmına ait etilenik karbonun sinyali olduğu düşünülmektedir. Benzotiyofen-2-karbaldehit'in ¹³C-NMR spektrumunda 183 ppm'de gelen aldehit (-HC=O) karbonuna ait pikin yerine (Anonim, 2018j); 165.28 ppm'de imino (-C=NH) grubuna ait sinyalin gözlenmesi hedeflenen halkalı yapının sentezinin gerçekleştirildiğine dair değerli bir başka ipucudur



Şekil 4.13 3-İmino-4-(Benzo[*b*]tiyofen-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4e**) Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 4.14 3-İmino-4-(Benzo[*b*]tiyofen-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4e**) Bileşiğinin DMSO-*d*₆ daki ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.15 3-İmino-4-(Benzo[*b*]tiyofen-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4e) Bileşiğinin DMSO-*d*₆ daki ¹³C NMR Spektrumu

4.6 3-İmino-3-(benzofuran-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidine 1,1-dioksit (4f)

3-İmino-4-(benzofuran-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.16) incelendiğinde, başlangıç maddelerimizden benzofuran-2-karbaldehit'in IR spektrumunda 1705 cm^{-1} de gözlenen aldehit karboniline ait titreşim pikinin yerine, 1651 cm^{-1} de azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubuna ait pik belirlendi (Anonim, 2018k). Sülfamid bileşiğindeki amino gruplarına ($-\text{NH}_2$) ait 3310 ve 3280 cm^{-1} deki ikili piklerin yerine; 3445 cm^{-1} de imino grubuna ($\text{HN}=\text{C}-$), 3345 ve 3298 cm^{-1} de ise tiyadiazolin halkasındaki amin ($-\text{NH}$) gruplarına ait pikler gözlemlendi. Sülfonil ($-\text{SO}_2$) grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandları sülfamidde sırasıyla 1350 ve 1155 cm^{-1} de gelirken bileşik **4f**'de ise 1318 ve 1138 cm^{-1} e kaymıştır. IR spektrumundaki bu değişimler 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluştuğunu göstermektedir (Anonim, 2018b).

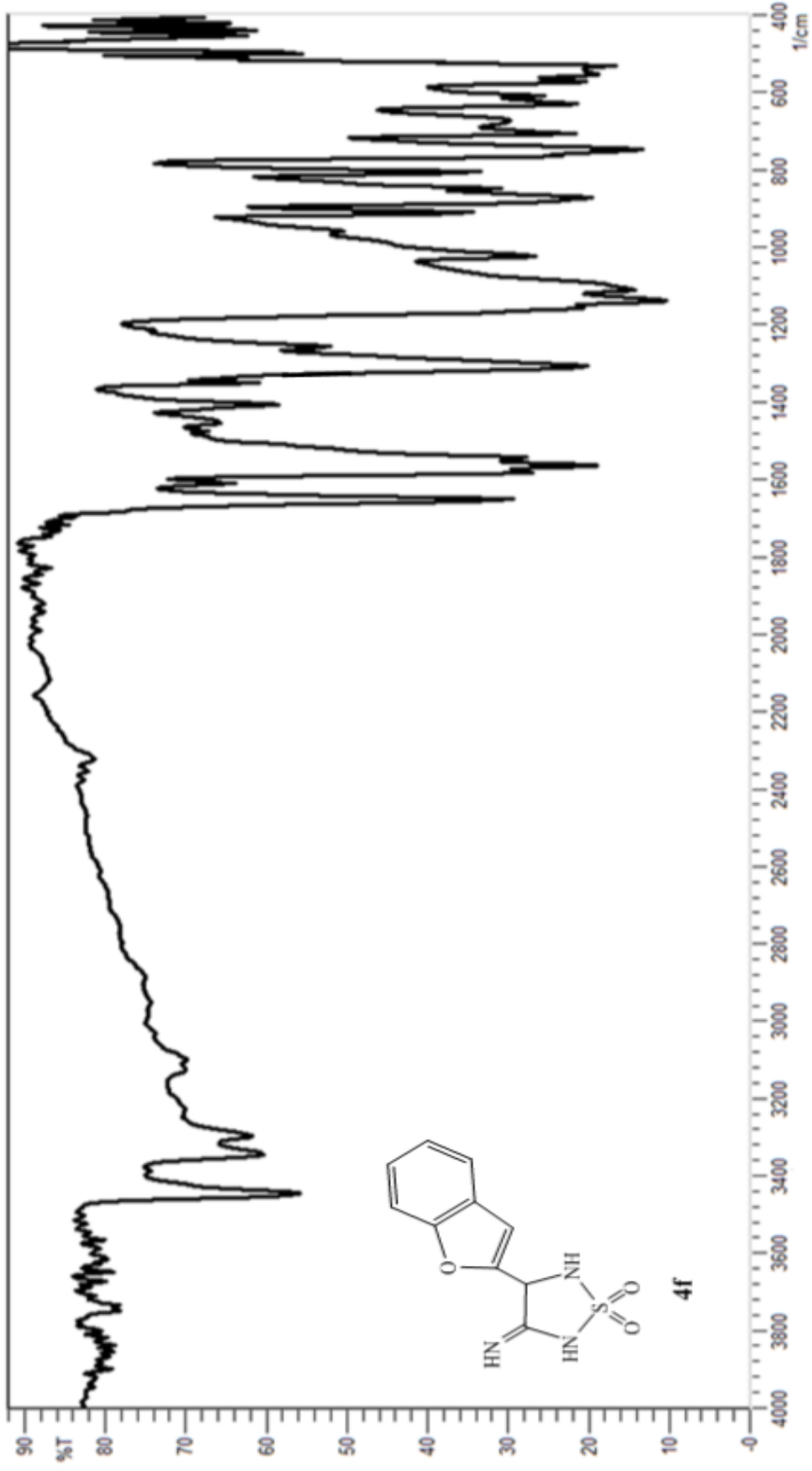
Sentezlenen 3-imino-4-(benzofuran-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.17) $\text{DMSO-}d_6$ içerisinde alındı. Spektruma bakıldığında yukarı alanda $\delta\ 5.38\text{ ppm}$ 'de gelen singlet; tiyadiazolidin halkasının $-\text{CH}$ sinyaline aittir.

Aromatik bölgede benzofuran halkasına ait beş pik grubu gözlemlendi. Bunlar; 6.39 , 7.45 , 7.64 , 7.83 ve 7.90 ppm 'de gelen sinyallerdir. 6.39 ppm 'de gelen tek protonluk singletin benzofuran halkasının furan kısmındaki etilenik protona ait olduğu düşünülmektedir. 7.45 ppm 'deki bir protonluk tripletin ($J=7.1\text{ Hz}$) ve 7.64 ppm 'deki tek protonluk diğer tripletin ($J=7.5\text{ Hz}$) ise benzofuran halkasının birbirine komşu aromatik halka protonlarını işaret ettiği, öte yandan 7.83 ppm 'deki bir protonluk dublet ($J=8.4\text{ Hz}$) ile 7.90 ppm 'deki bir protonluk diğer dubletin ($J=7.7\text{ Hz}$) de aromatik halkadaki karşılıklı konumda yerleşen iki protonu gösterdiği düşünülmektedir.

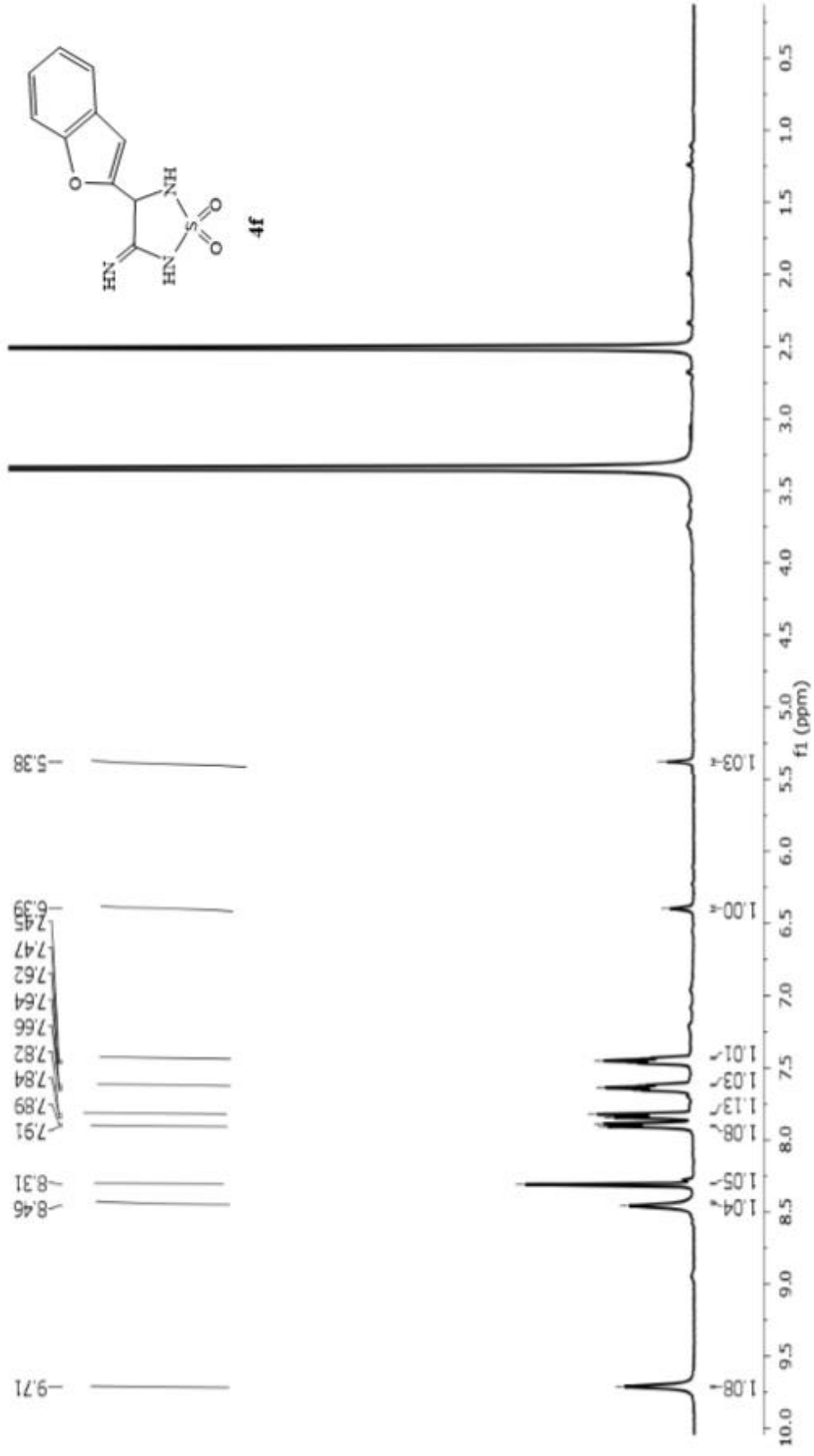
8.31 ppm 'deki tekli pik, tiyadiazolidin halkasının $-\text{CH}$ grubu ile sülfonil ($-\text{SO}_2$) grubu arasında yer alan amino ($-\text{NH}$) protonunun sinyalidir. 8.46 ppm 'de gelen bir protonluk singlet ise sülfonil ($-\text{SO}_2$) grubu ile imino ($-\text{C}=\text{NH}$) grubu arasında kalan tiyadiazolidin halkasındaki diğer $-\text{NH}$ grubuna aittir. Ayrıca 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluşumuna ait kuvvetli bir ipucu da; benzofuran-2-karbaldehit'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 9.65 ppm 'de gelen aldehit ($-\text{HC}=\text{O}$) protonuna ait pikinin yerine

(Anonim, 2018m); 9.71 ppm'de gelen bir protonluk imino ($-C=NH$) grubuna ait singlet sinyalinin ortaya çıkmasıdır.

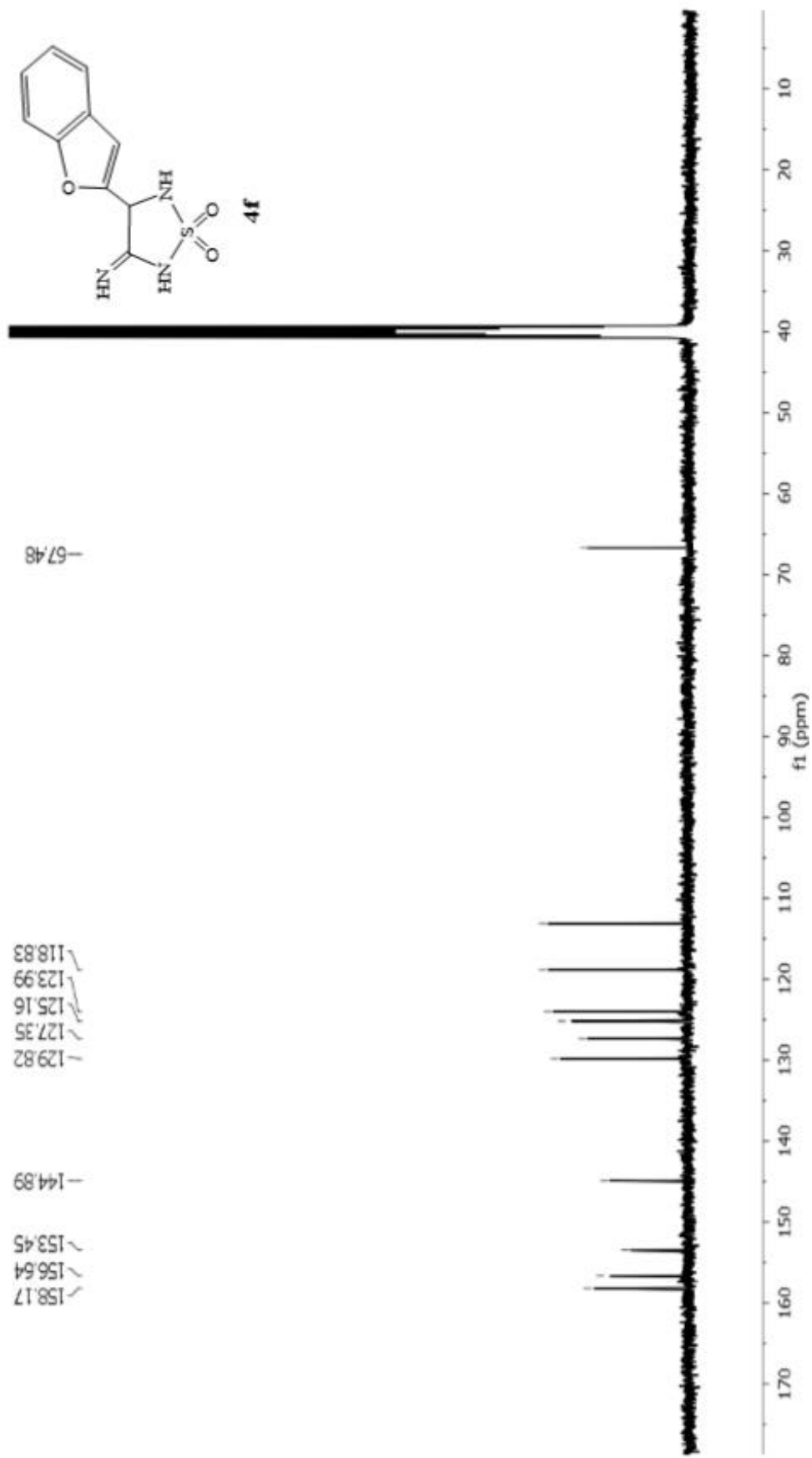
Elde edilen 3-imino-4-(benzofuran-2-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin yapısı ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 4.18) verileriyle de doğrulandı. Bileşik **4f**'nin yapısındaki on karbona ait sinyaller spektrumda görüldü. Tiyadiazolidin halkasındaki $-CH$ grubunun piki 67.48 ppm'de geldi. Aromatik bölgede 156.64, 153.45, 144.99, 129.82, 127.35, 125.16, 123.99 ve 118.83 ppm'de gelen sekiz sinyal benzofuran halkasındaki aromatik sekiz karbona ait piklerdir. 118.83 ppm'deki pikin benzofuran halkasının furan kısmındaki etilenik karbona ait olduğu düşünülmektedir. Benzofuran-2-karbaldehit'in ^{13}C -NMR spektrumunda 180 ppm'de gelen aldehit ($-HC=O$) karbonuna ait pikin yerine (Anonim, 2018n); 158.17 ppm'de imino ($-C=NH$) grubuna ait sinyalin gözlenmesi hedeflenen halkalı yapının sentezinin gerçekleştirildiğine dair değerli bir başka ipucudur.



Şekil 4.16 3-İmino-3-(Benzofuran-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4f) Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 4.17 3-İmino-3-(Benzofuran-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4f**) Bileşiğinin DMSO-*d*₆ daki ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.18 3-İmino-3-(Benzofuran-2-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4f**) Bileşiğinin DMSO-*d*₆ daki ¹³C NMR Spektrumu

4.7 3-İmino-4-bifenil-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4g)

3-İmino-4-bifenil-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.19) incelendiğinde, başlangıç maddelerimizden bifenil-4-karbaldehit'in IR spektrumunda 1695 cm^{-1} de gözlenen aldehit karboniline ait titreşim pikinin yerine, 1632 cm^{-1} de azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubuna ait pik belirlendi (Anonim, 2018o). Sülfamid bileşiğindeki amino gruplarına ($-\text{NH}_2$) ait 3310 ve 3280 cm^{-1} deki ikili piklerin yerine; 3437 cm^{-1} de imino grubuna ($\text{HN}=\text{C}-$), 3310 ve 3252 cm^{-1} de ise tiyadiazolin halkasındaki amin ($-\text{NH}$) gruplarına ait pikler gözlemlendi. -Sülfonil ($-\text{SO}_2$) grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandları sülfamidde sırasıyla 1350 ve 1155 cm^{-1} de gelirken (Anonim, 2018b); bileşik **4g**'de ise 1373 ve 1138 cm^{-1} e kaymıştır. IR spektrumundaki bu değişimler 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluştuğunu göstermektedir.

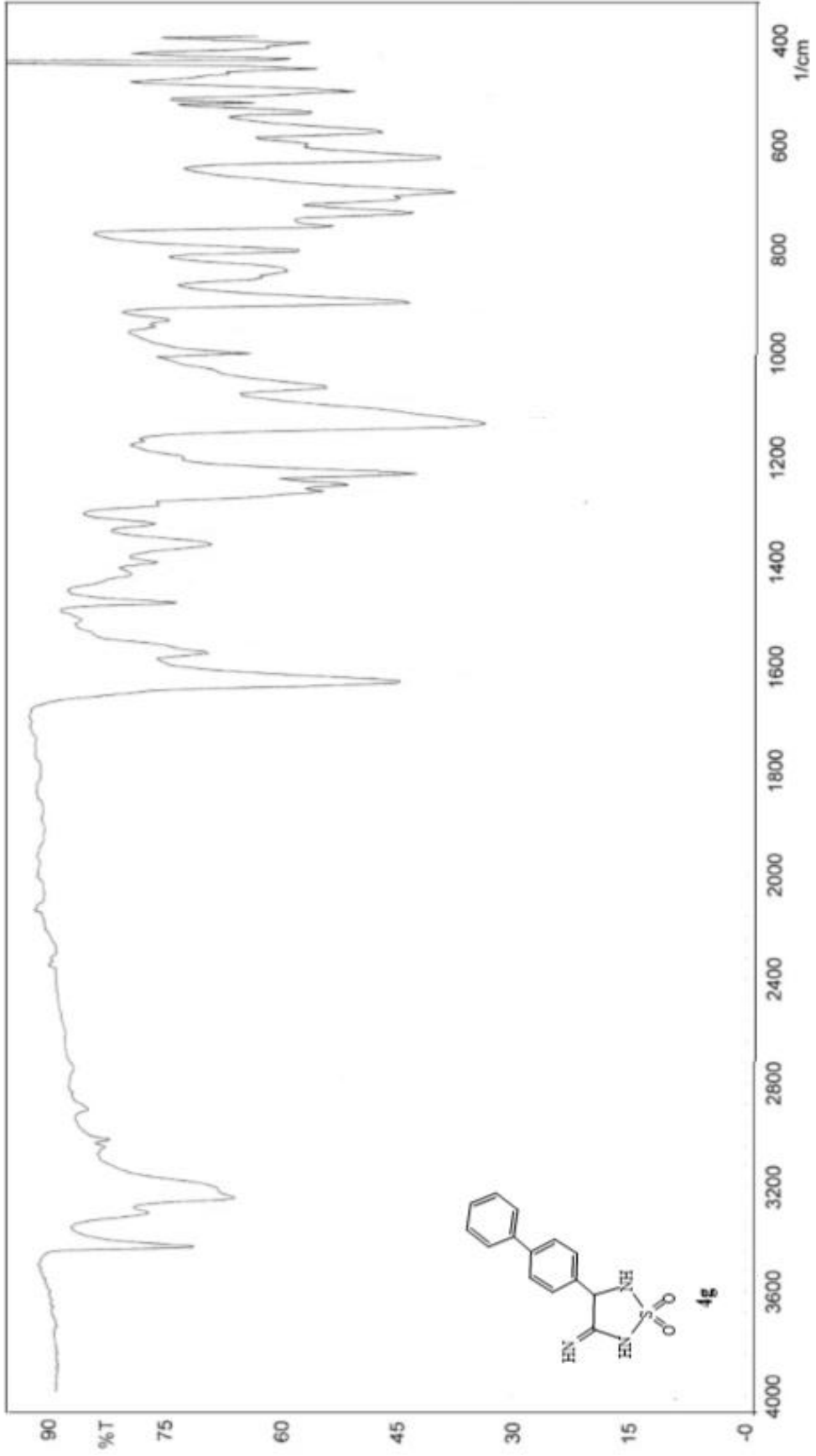
Sentezlenen 3-imino-4-bifenil-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.20) $\text{DMSO-}d_6$ içerisinde alındı. Spektruma bakıldığında yukarı alanda tiyadiazolidin halkasına ait $-\text{CH}$ sinyali ise $\delta\ 5.39$ ppm'de singlet olarak rezonansa geldi.

Aromatik bölgede bifenil halkasına ait beş pik grubu gözlemlendi. Bunlar; 7.39 ppm'deki bir protonluk triplet ($J= 7.3$ Hz) bifenil halkasındaki serbest benzen halkasının para konumundaki protonuna aitken, 7.48 ppm'deki iki protonluk triplet ($J= 7.6$ Hz) ise hemen onun komşusundaki benzen protonlarına aittir. 7.68 ppm'deki iki protonluk dublet ise ($J= 7.3$ Hz) yine bu uçdaki fenil halkasının diğer halkaya bağlanan kısmındaki iki protonu işaret etmektedir. Bifenil halkasının tiyadiazolidin halkasına yakın olan kısmındaki benzen halkasının protonları 7.53 ve 7.71 ppm'de iki dublet ($J= 8.3$ Hz) şeklinde gelmişlerdir. Elektron çekici tiyadiazolin halkasına yakın olan protonlar beklenildiği gibi daha aşağı alanda rezonansa gelmişlerdir.

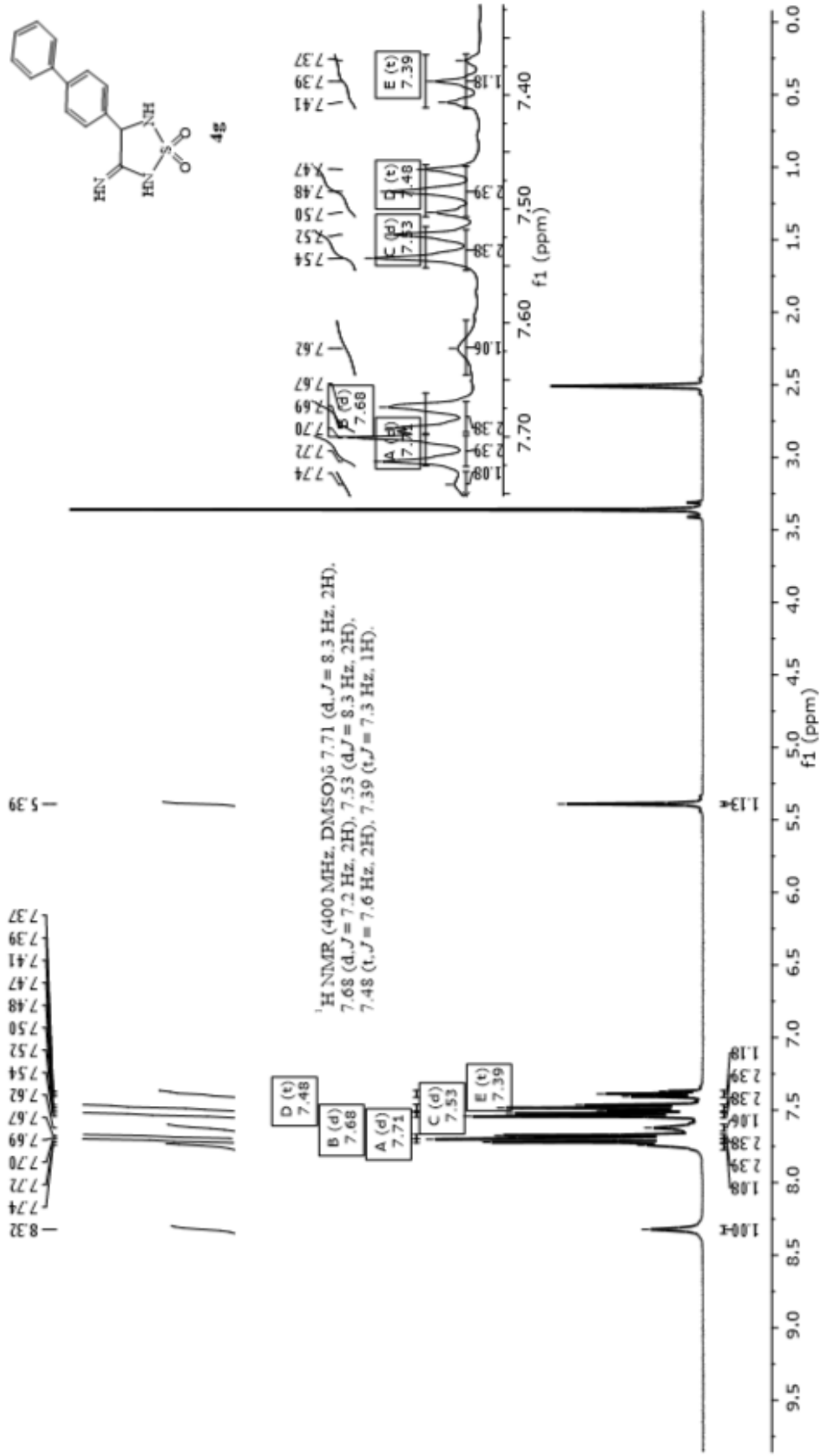
Tiyadiazolidin halkasının $-\text{CH}$ grubuyla sülfonil ($-\text{SO}_2$) grubunun arasındaki amino grubu 7.62 ppm'de bir protonluk siglet verirken ($\text{CH-}\underline{\text{NH}}-\text{SO}_2$); 7.74 ppm'de gelen bir protonluk singlet ise sülfonil ($-\text{SO}_2$) grubu ile imino ($-\text{C}=\underline{\text{NH}}$) grubu arasında kalan tiyadiazolidin halkasındaki diğer $-\text{NH}$ grubuna aittir. Ayrıca 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluşumuna ait kuvvetli bir ipucu da; bifenil-4-karbaldehit'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 9.96 ppm'de gelen aldehit ($-\text{HC}=\text{O}$) protonuna ait pikin yerine

(Anonim, 2018ö); 8.32 ppm’de gelen bir protonluk imino ($-C=NH$) grubuna ait singlet sinyalinin ortaya çıkmasıdır.

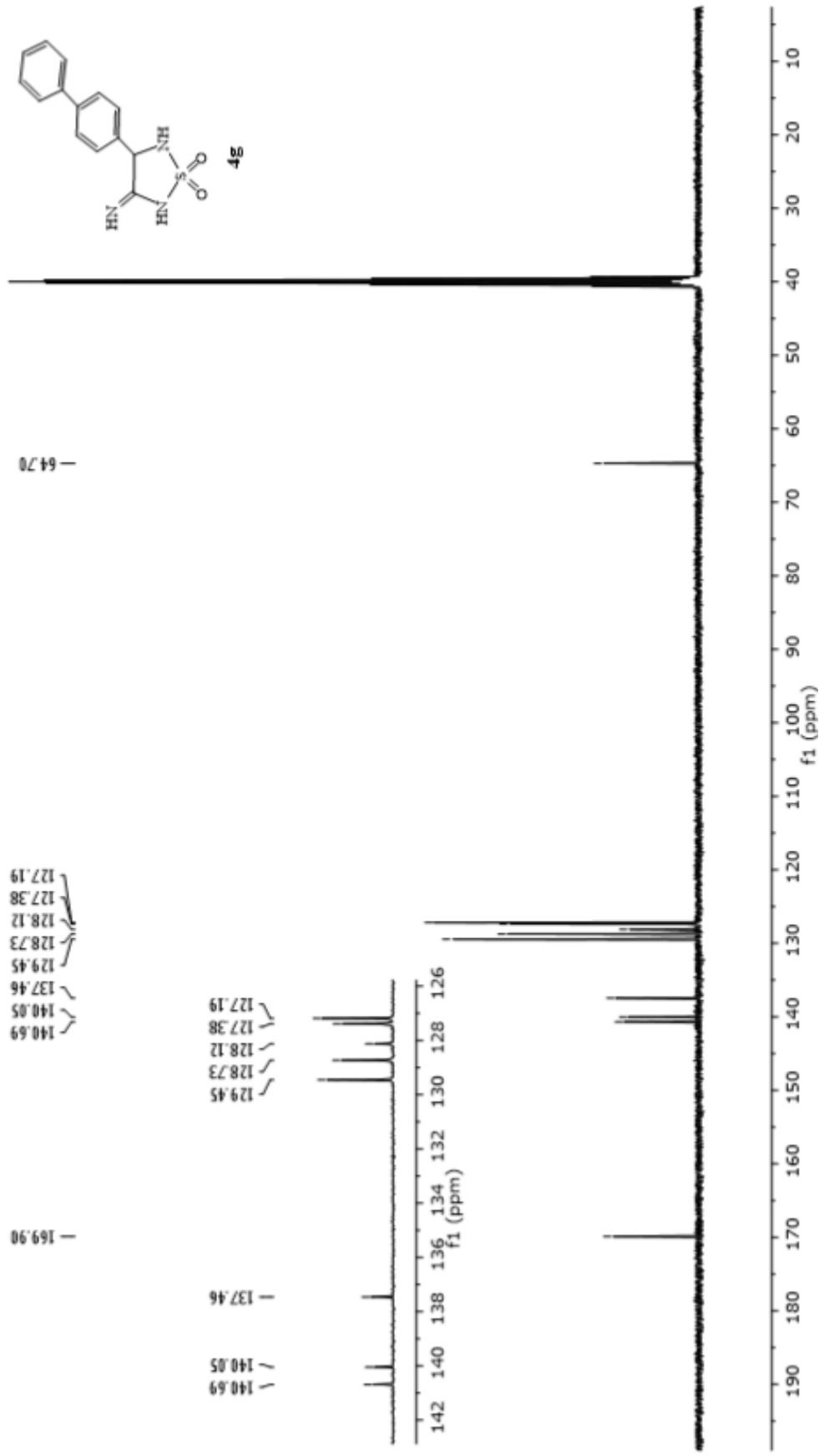
Elde edilen 3-imino-4-bifenil-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin yapısı ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 4.21) verileriyle de doğrulandı. Ondört karbonlu bileşik **4f**’nin spektrumunda sadece on tane sinyal görülmüştür. Tiyadiazolidin halkasındaki $-CH$ grubunun piki 64.70 ppm’de geldi. Aromatik bölgede 140.69, 140.05, 137.46 ppm ve geriye kalan 129.45, 128.73, 128.12 ve 127.38 ppm’deki sinyaller birbirine komşu halka karbonları olup, herbiri ikişer karbona karşılık gelmektedir. 127.19 ppm’deki pikin ise bir karbona karşılık geldiği düşünülmektedir. Bifenil-4-karbaldehit’in ^{13}C -NMR spektrumunda 192 ppm’de gelen aldehit ($-HC=O$) karbonuna ait pikin yerine (Anonim, 2018ö); 169.90 ppm’de imino ($-C=NH$) grubuna ait sinyalin gözlenmesi hedeflenen halkalı yapının sentezinin gerçekleştirildiğine dair değerli bir başka ipucudur.



Şekil 4.19 3-İmino-4-Bifenil-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4g**) Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 4.20 3-İmino-4-Bifenil-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4g) Bileşiğinin DMSO-d₆ daki ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.21 3-İmino-4-Bifenil-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (4g) Bileşiğinin DMSO-*d*₆ daki ¹³C NMR Spektrumu

4.8 3-İmino-4-(antrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4h)

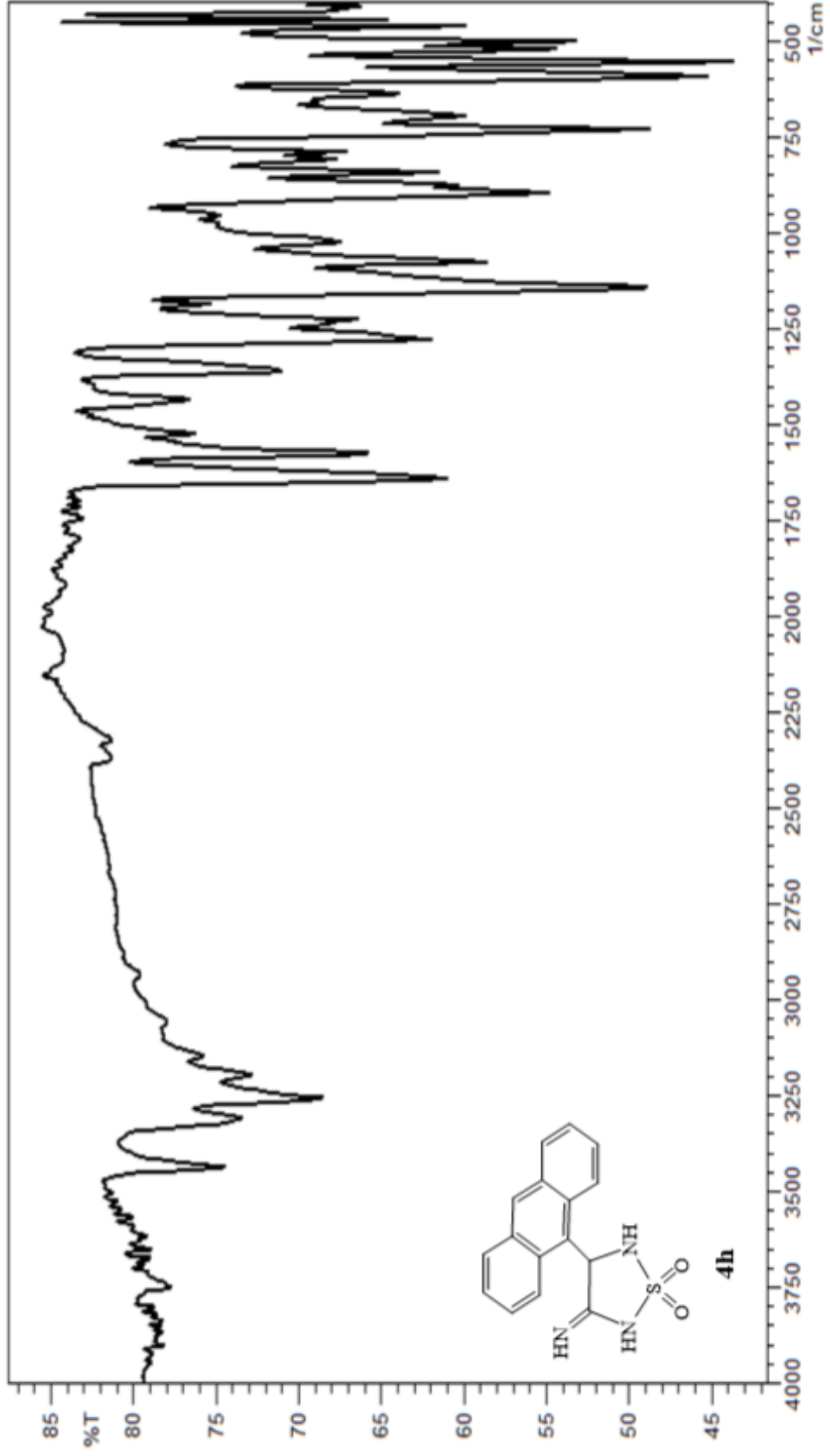
3-İmino-4-(antrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.22) incelendiğinde, başlangıç maddelerimizden antrasen-9-karbaldehit'in IR spektrumunda 1670 cm^{-1} de gözlenen aldehit karboniline ait titreşim pikinin yerine, 1640 cm^{-1} de azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubuna ait pik belirlendi (Anonim, 2018p). Sülfamid bileşiğindeki amino gruplarına ($-\text{NH}_2$) ait 3310 ve 3233 cm^{-1} deki ikili piklerin yerine; 3437 cm^{-1} de imino grubuna ($\text{HN}=\text{C}-$), 3306 ve 3252 cm^{-1} de ise tiyadiazolin halkasındaki amin ($-\text{NH}$) gruplarına ait pikler gözlemlendi. -Sülfonil ($-\text{SO}_2-$) grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandları sülfamidde sırasıyla 1350 ve 1155 cm^{-1} de gelirken bileşik **4h**'de ise 1362 ve 1146 cm^{-1} e kaymıştır. IR spektrumundaki bu değişimler 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluştuğunu göstermektedir (Anonim, 2018b).

Sentezlenen 3-imino-4-(antrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.23) DMSO- d_6 içerisinde alındı. Spektruma bakıldığında yukarı alanda tiyadiazolidin halkasına ait $-\text{CH}$ sinyali ise δ 6.84 ppm'de dublet ($J= 5.3$ Hz) olarak rezonansa geldi. 8.01 ppm'de gelen antrasen halkasının protonuyla etkileşmektedir. Bu etkileşim nedeniyle de antrasen protonu bir dublet ($J= 5.4$ Hz) verdi. Aromatik bölgedeki diğer pikler incelendiğinde; 7.56 ppm'deki dubletin dubletinin dubleti ($J= 10, 7.2, 4.3$ Hz) şeklindeki pik çokluğunun, tiyadiazolidin halkasıyla etkileşen antrasendeki uç fenil halkasının geriye kalan üç protonuna ait olduğu düşünülmektedir. 7.67-7.61 ppm'deki bir protonluk multipler ise tiyadiazolidin halkasına bağlı antrasen halkasının tam karşısındaki tek protona aittir. 8.21-8.12 ppm'deki üç protonluk multipler ise antrasen halkasının diğer ucundaki üç protona aittir. 8.59 ppm'deki aromatik halakaya ait son sinyalde tiyadiazolidin halkasının imino grubu tarafındaki fenil protonuna ait olduğu düşünülen bir dublettir ($J= 8.9$ Hz).

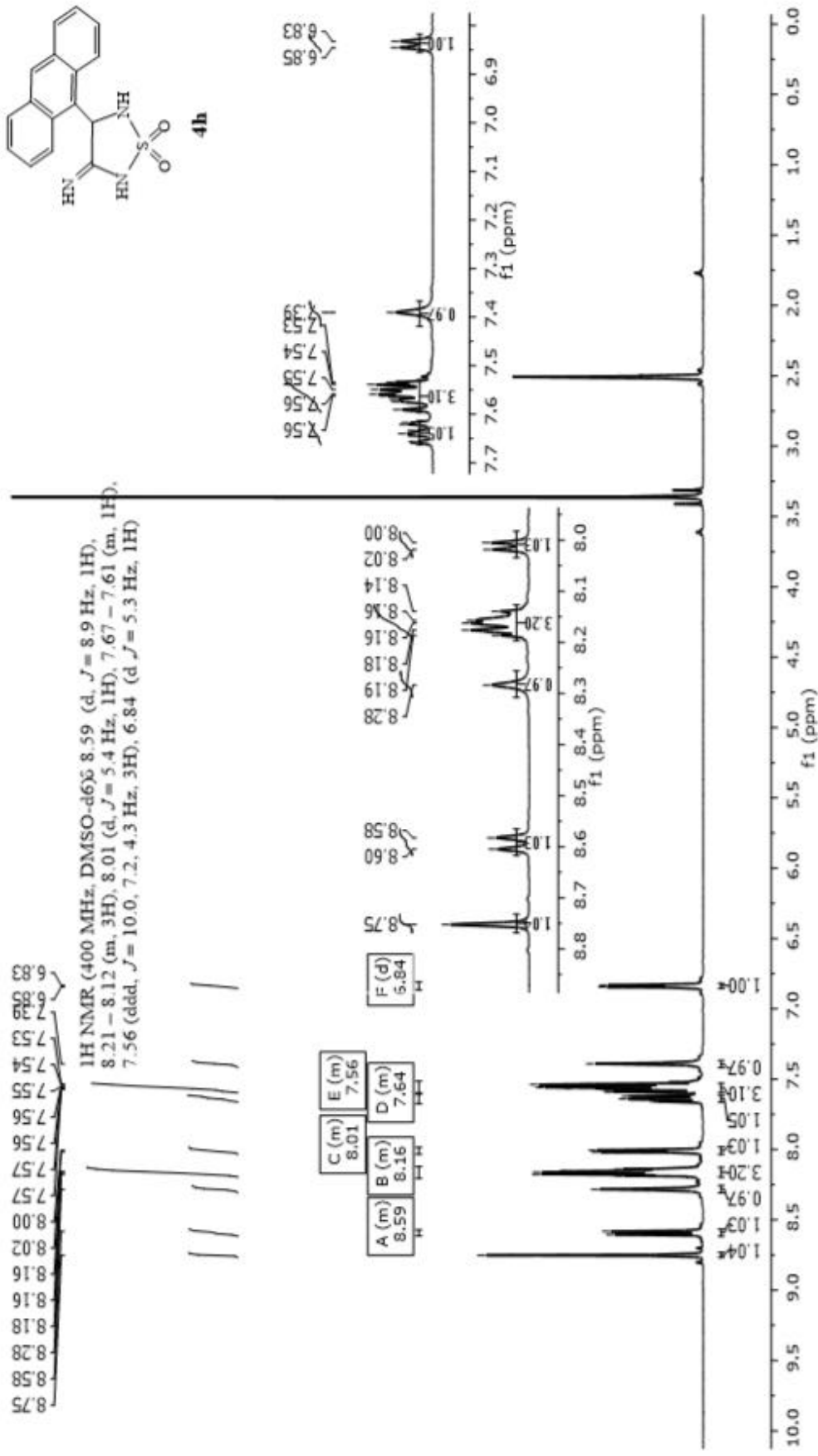
Tiyadiazolidin halkasının $-\text{CH}$ grubuyla sülfonil ($-\text{SO}_2$) grubunun arasındaki amino grubu 7.39 ppm'de bir protonluk siglet verirken ($\text{CH}-\underline{\text{NH}}-\text{SO}_2$); 8.28 ppm'de gelen bir protonluk singlet ise sülfonil ($-\text{SO}_2$) grubu ile imino ($-\text{C}=\underline{\text{NH}}$) grubu arasında kalan tiyadiazolidin halkasındaki diğer $-\text{NH}$ grubuna ($\text{HN}=\text{C}-\underline{\text{NH}}-\text{SO}_2$) aittir. Ayrıca 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluşumuna ait kuvvetli bir ipucu da; antrasen-9-karbaldehit'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 11.40 ppm'de gelen aldehit ($-\text{HC}=\text{O}$)

protonuna ait pikin yerine (Anonim, 2018r); 8.75 ppm'de gelen bir protonluk imino ($-C=NH$) grubuna ait singlet sinyalinin ortaya çıkmasıdır.

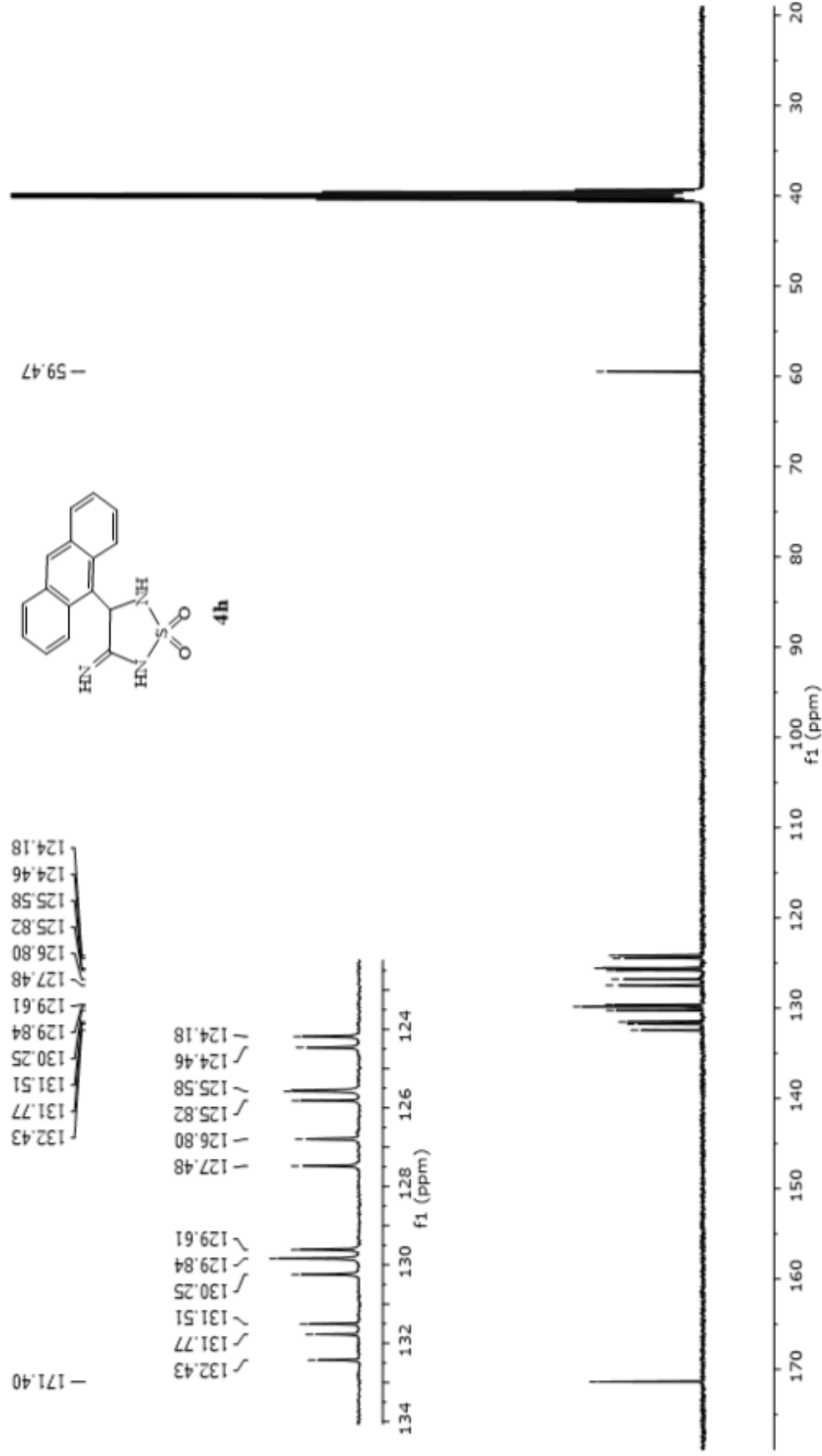
Elde edilen 3-imino-4-(antrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin yapısı ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 4.24) verileriyle de doğrulandı. Onaltı karbonlu bileşik **4h**'nin spektrumunda sadece ondört tane sinyal görüldü. Tiyadiazolidin halkasındaki $-CH$ grubunun piki 59.47 ppm'de geldi. Aromatik bölgede yer alan 132.43, 131.77, 131.51, 130.25, 129.84, 129.61, 127.48, 126.80, 125.82 (2C), 125.58 (2C), 124.46, 124.18 ppm'deki sinyaller birbirine komşu halka karbonları olup, bazıları ikişer karbona karşılık gelmektedir. Antrasen-9-karbaldehit'in ^{13}C -NMR spektrumunda 193 ppm'de gelen aldehit ($-HC=O$) karbonuna ait pikin yerine (Anonim, 2018); 171.40 ppm'de imino ($-C=NH$) grubuna ait sinyalin gözlenmesi hedeflenen halkalı yapının sentezinin gerçekleştirildiğine dair değerli bir başka ipucudur (Alpaslan ve ark, 2018).



Şekil 4.22 3-İmino-4-(Antrasen-9-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4h**) Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 4.23 3-İmino-4-(Antrasen-9-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4h**) Bileşiğinin DMSO-*d*₆ daki ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.24 3-İmino-4-(Antrasen-9-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4h**) Bileşiğinin DMSO- d_6 daki ^{13}C NMR Spektrumu

4.9 3-İmino-4-(10-kloroantrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit (4i)

3-İmino-4-(10-kloroantrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.25) incelendiğinde, başlangıç maddelerimizden 10-kloroantrasen-9-karbaldehit'in IR spektrumunda 1680 cm^{-1} de gözlenen aldehit karboniline ait titreşim pikinin yerine, 1636 cm^{-1} de azometin (-C=N-) grubuna ait pik belirlendi (Anonim, 2018s). Sülfamid bileşiğindeki amino gruplarına (-NH_2) ait 3310 ve 3233 cm^{-1} deki ikili piklerin yerine; 3433 cm^{-1} de imino grubuna (HN=C-), 3302 ve 3256 cm^{-1} de ise tiyadiazolin halkasındaki amin (-NH) gruplarına ait pikler gözlemlendi. Sülfonil (-SO_2) grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandları sülfamidde sırasıyla 1350 ve 1155 cm^{-1} de gelirken bileşik **4i**'de ise 1362 ve 1146 cm^{-1} e kaymıştır. IR spektrumundaki bu değişimler 3-imino-sülfahaydantoin halkasının oluştuğunu göstermektedir (Anonim, 2018b).

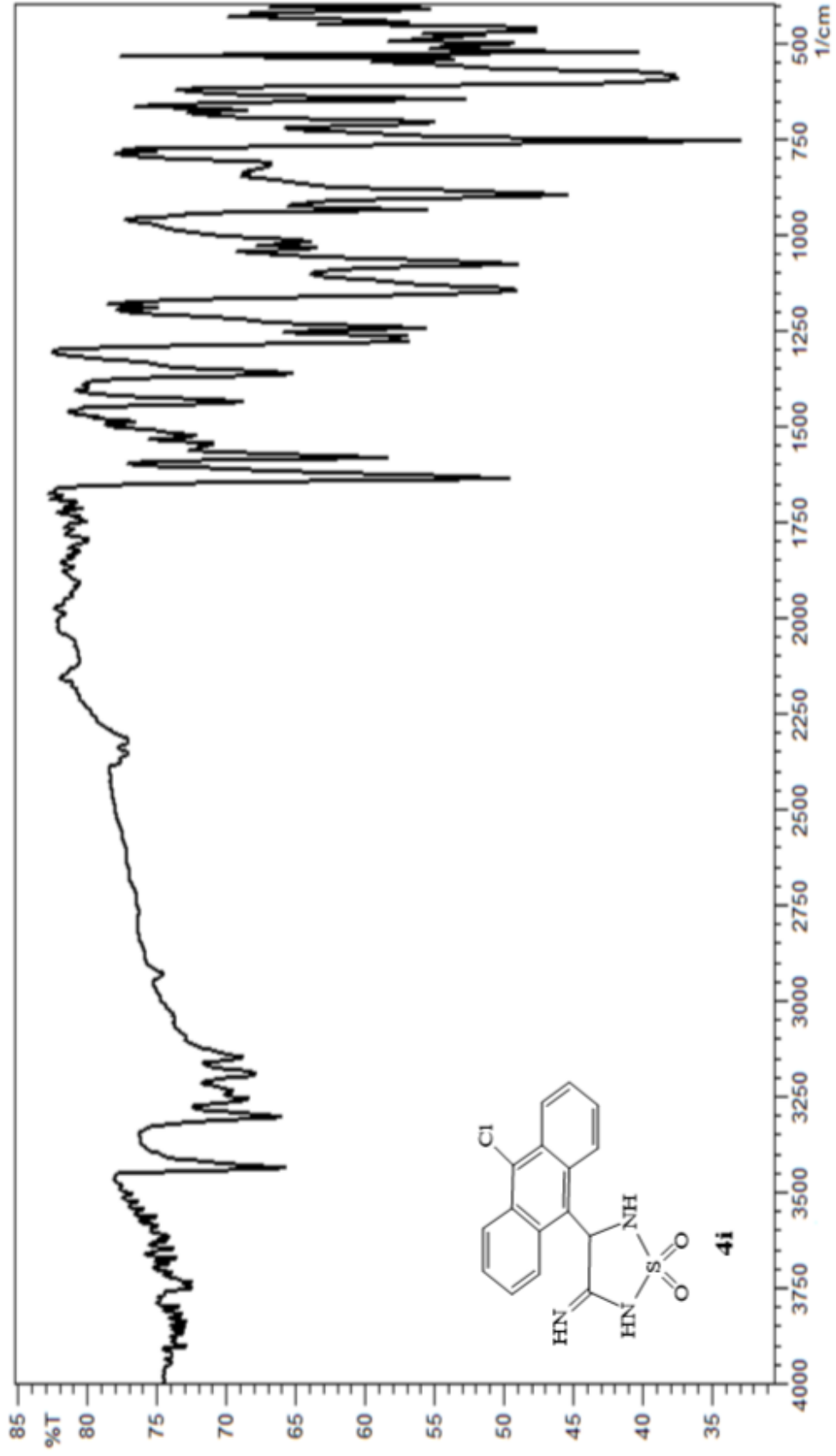
Sentezlenen 3-imino-4-(10-kloroantrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.26) DMSO- d_6 içerisinde alındı. Spektruma bakıldığında yukarı alanda tiyadiazolidin halkasına ait -CH sinyali ise $\delta\ 6.89\text{ ppm}$ 'de dublet ($J= 5.5\text{ Hz}$) olarak rezonansa gelmektedir. 8.13 ppm 'de gelen antrasen halkasının protonuyla etkileşmiştir. Bu etkileşim nedeniyle de antrasen protonu bir dublet ($J= 5.6\text{ Hz}$) verdi. Birbirine oldukça yakın etkileşim sabitleri eşleşmeye dair kuvvetli bir işaret niteliği taşımaktadır.

Aromatik bölgedeki diğer pikler incelendiğinde; 7.65 ppm 'deki dubletin dubletinin dubleti ($J= 8.8, 6.5, 1.2\text{ Hz}$) şeklindeki pik çokluğunun, azometin grubu taraftaki antrasen halkasının ikinci aromatik hidrojenine ait olduğu düşünülmektedir. Aşağıya doğru bu halkanın birbirine komşu iki hidrojeni de $8.59\text{-}8.55\text{ ppm}$ aralığında iki protonluk multipler vermişlerdir. Tiyadiazolidin halkasının- CH hidrojeni ile antrasen hidrojeni ise 8.13 ppm 'de bir protonluk dublet ($J= 5.6\text{ Hz}$) oluşturmuştur. Aynı taraftaki halkanın geriye kalan üç protonu 7.76 ppm 'de tripletin tripletinin dubletini verdi. Etkileşim sabiti değerleri de sırasıyla $J= 13.3, 6.5, 1.0\text{ Hz}$ 'dir.

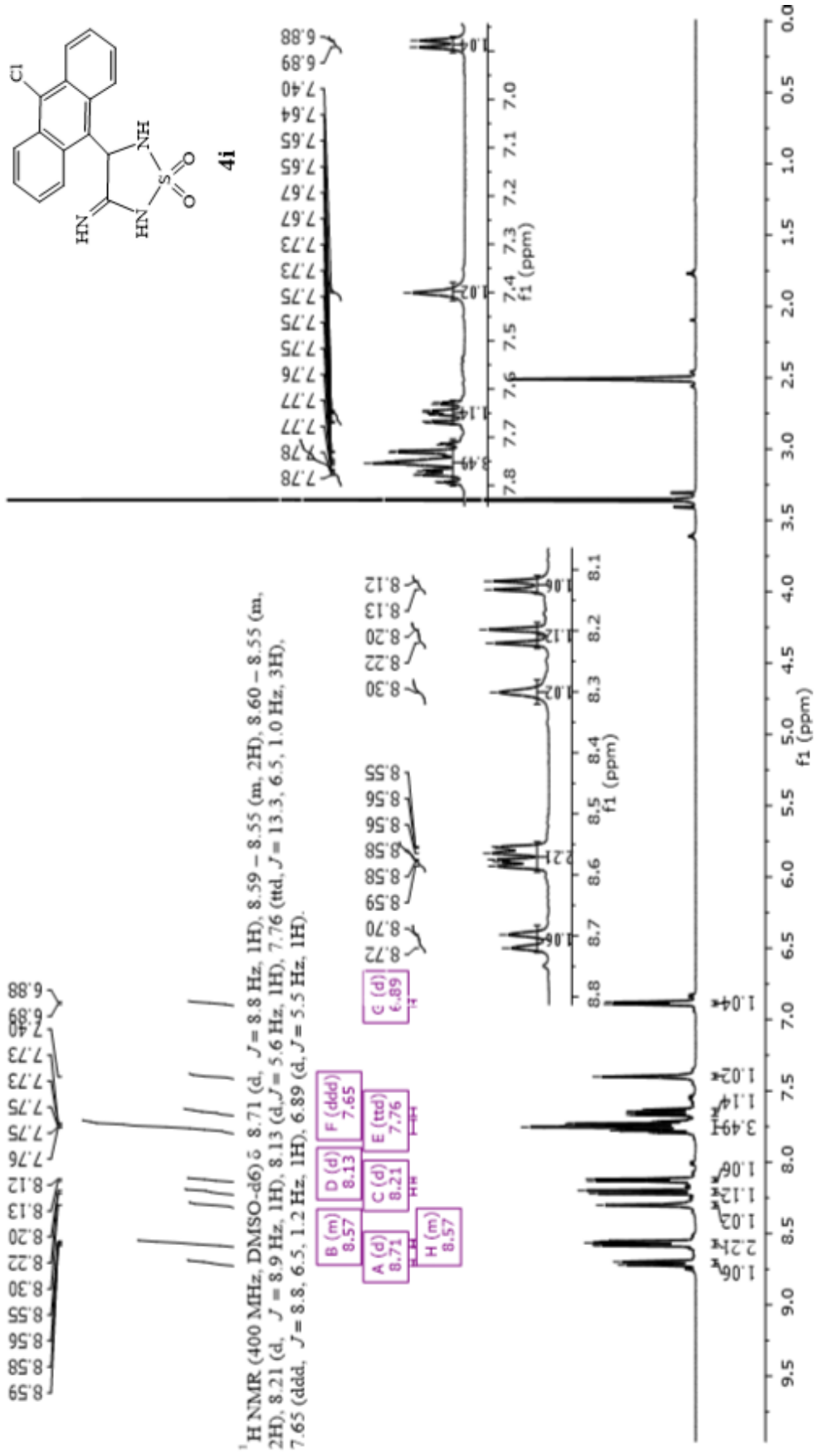
Tiyadiazolidin halkasının -CH grubuyla sülfonil (-SO_2) grubunun arasındaki amino grubu 7.40 ppm 'de bir protonluk siglet verirken (CH-NH-SO_2); 8.30 ppm 'de gelen bir protonluk singlet ise sülfonil (-SO_2) grubu ile imino (-C=NH) grubu arasında kalan tiyadiazolidin halkasındaki diğer -NH grubuna (HN=C-NH-SO_2) aittir. Ayrıca

3-imino-sülfohaydantoin halkasının oluşumuna ait kuvvetli bir ipucu da; antrasen-9-karbaldehit'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 11.40 ppm'de gelen aldehit ($-\text{HC}=\text{O}$) protonuna ait pikin yerine (Anonim, 2018t); 8.71 ppm'de gelen bir protonluk imino ($-\text{C}=\text{NH}$) grubuna ait dublet sinyalinin ortaya çıkmasıdır. Azometin protonunun, kendisine yakın antrasen halka protonuyla etkileştiği için ($J= 8.8$ Hz) ikili pik verdiği düşünülmektedir.

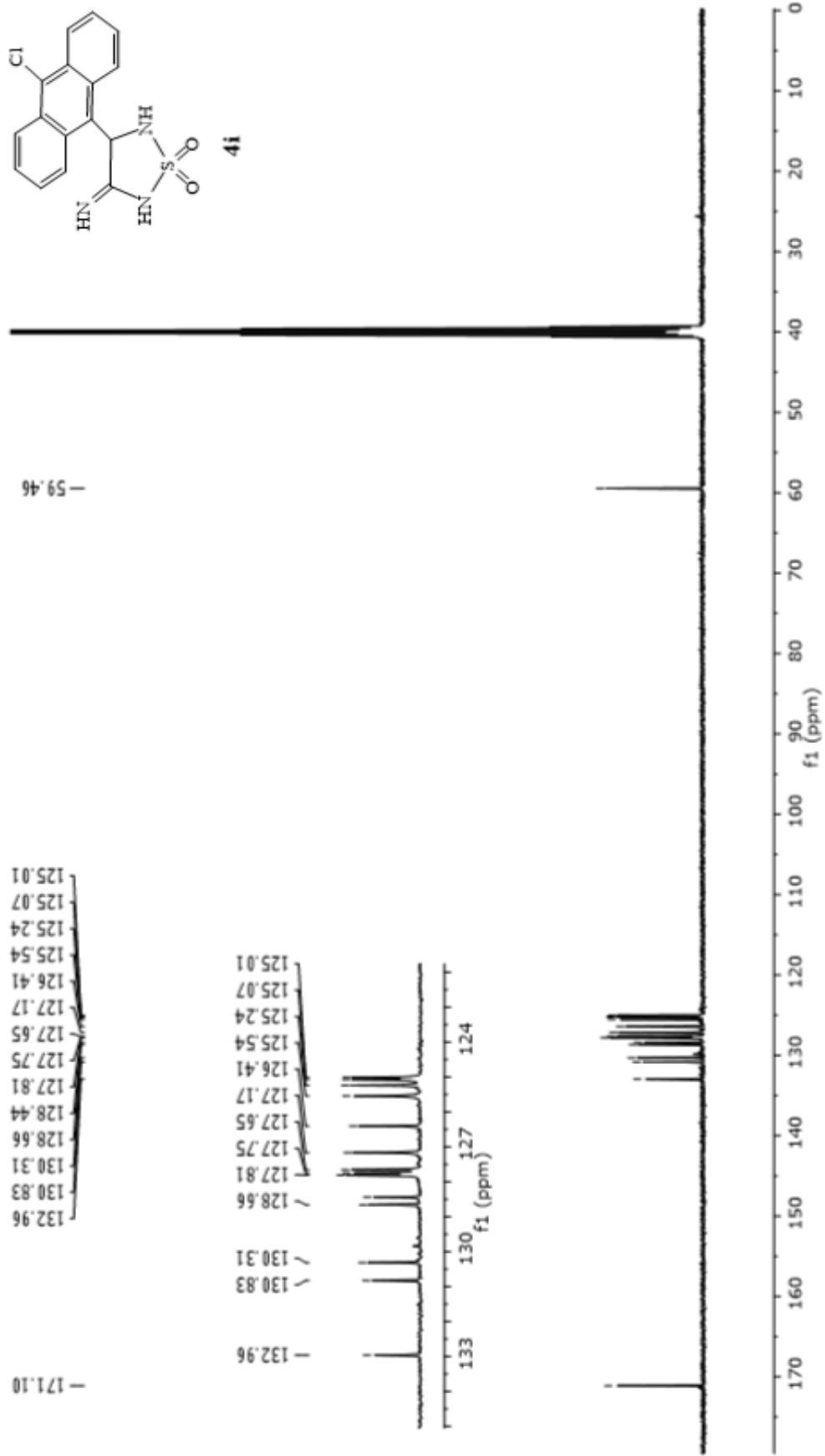
Elde edilen 3-imino-4-(10-kloroantrasen-9-il)-1,2,5-tiyadiazolidin 1,1-dioksit bileşiğinin yapısı $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.27) verileriyle de doğrulandı. Onaltı karbonlu bileşik **4i**'nin spektrumunda tüm karbonlara ait sinyaller görülmektedir. Tiyadiazolidin halkasındaki $-\text{CH}$ grubunun piki 59.46 ppm'de gelmektedir. Aromatik bölgede yer alan 132.96, 130.83, 130.31, 128.66, 128.44, 127.81, 127.75, 127.65, 127.17, 126.41, 125.54, 125.24, 125.07, 125.01 ppm'deki sinyaller antrasen halkasının karbonlarına karşılık gelmektedir. 10-Klorantrasen-9-karbaldehit'in $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 193 ppm'de gelen aldehit ($-\text{HC}=\text{O}$) karbonuna ait pikin yerine (Anonim, 2018t); 171.10 ppm'de imino ($-\text{C}=\text{NH}$) grubuna ait sinyalin gözlenmesi hedeflenen halkalı yapının sentezinin gerçekleştirildiğine dair değerli bir başka ipucudur (Alpaslan ve ark., 2018).



Şekil 4.25 3-İmino-4-(10-Kloroantrasen-9-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4i**) Bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 4.26 3-İmino-4-(10-Kloroantrasen-9-il)-1,2,5-Tiyadiazolidin 1,1-Dioksit (**4i**) Bileşiğinin DMSO-*d*₆ daki ¹H NMR Spektrumu

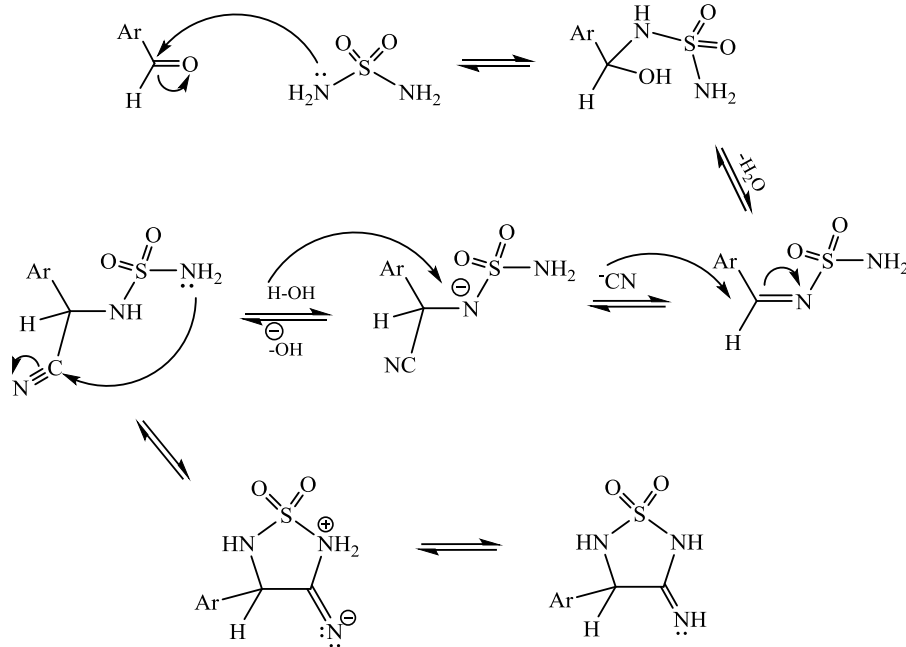


Şekil 4.27 3-İmino-4-(10-Kloroantrasen-9-il)-1,1-Dioksit (4i) Bileşiğinin DMSO- d_6 daki ^{13}C NMR Spektrumu

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tasarlanan yüksek lisans tezinin içeriğini; bazı 3-imino-4-sübstitüe-sülfahaydantoin bileşiklerinin sentezi ve spektroskopik tekniklerden yararlanarak karakterize edilmeleri oluşturmaktadır. Sodyum siyanür varlığında sülfamid ile N-metilpirol, N-metilimidazol, N-metilindol, N-metilbenzimidazol, benzotiyofen, benzofuran, bifenil, antrasen, 10-klorantrasen türevlerine sahip aldehytlerin metanol-su içerisinde kondenzasyonu ile dokuz yeni 3-iminosülfahaydantonin (**4a-4i**) bileşiği sentezlendi.

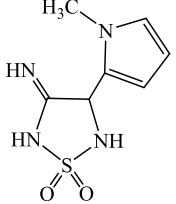
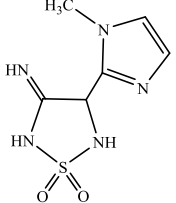
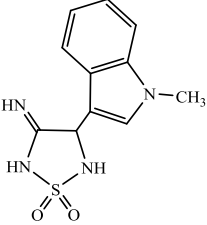
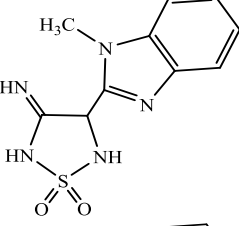
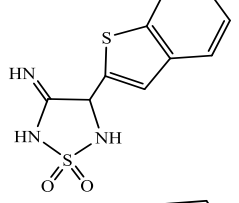
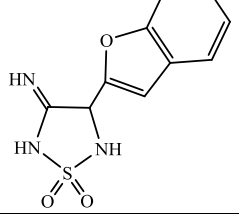
Literatürden farklı olarak reaksiyonlar; %70 etanol-su yerine, %85 metanol-su sisteminde gerçekleştirildi. Reaksiyonun mekanizması da incelendiğinde oldukça polar geçiş hallerinin yeni reaksiyon ortamında daha kararlı halde tutulup ürüne geçişi kolaylaştıracağı düşünüldü (Şekil 5.1). Bu nedenle karışımdaki methanol oranı artırılarak yeni bir çözücü sistemi kullanıldı. Saflaştırma basamağında ise literatürde önerilen asit-baz ilavesi ve ekstraksiyon işlemleri yerine; farklı oranlardaki diklorometan:etil asetat (5:3, 5:2, 5:1) çözücü sisteminden geçirilen silica içerikli kolon kromatografisi ile çalışılmış, ardından uygun çözücülerde ürünler kristallendirildi.



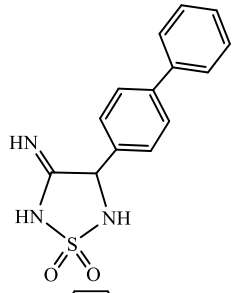
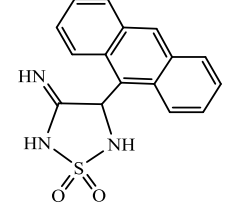
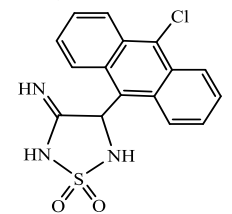
Şekil 5.1 3-İmino-4-Sübstitüe-1,2,5-Tiyadiazolidin-1,1-Dioksitlerin Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

Elde edilen moleküllerin yapı karakterizasyonu için elementel analiz, FT-IR, ^1H ve ^{13}C NMR Spektroskopisi yöntemlerine başvurulmuştur. Deneysel elementel analiz verileri bileşiklerin, teorik hesaplamalarına ait sonuçlarla birbirine yakın değerler göstermektedir. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin fiziksel özelliklerinden, erime noktası ve verim değerleri Çizelge 5.1’de verildi.

Çizelge 5.1 Sentezlenen Bileşiklerin Erime Noktası ve Verim Değerleri

Bileşik No	Bileşik	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
4a		236-237	55
4b		262-263	48
4c		286 (bozundu)	80
4d		250-251	20
4e		323-324	30
4f		310-312	43

Çizelge 5.1 Sentezlenen Bileşiklerin Erime Noktası ve Verim Değerleri (devamı)

Bileşik No	Bileşik	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
4g		278-280	60
4h		253-254	40
4i		261-262	35

FT-IR spektrumlarında 3-imino-4-sübstitüe-sülfahaydantoin halkalarının oluşumuna dair ipucu niteliğindeki karakteristik pikler için veriler Çizelge 5.2’de verildi. Bu verilerin eşliğinde gözlenen piklerdeki değişimler ise şöyle sıralanabilir:

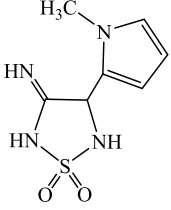
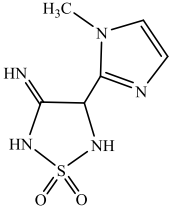
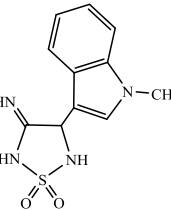
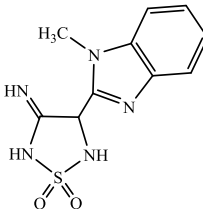
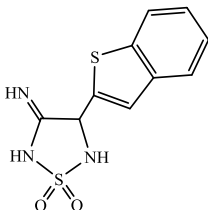
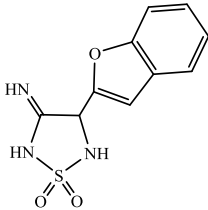
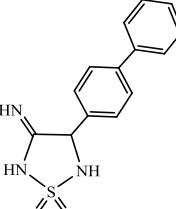
- ✓ 3-İminosülfahaydantoin halkasında yer alan azometin ($-C=NH$) grubunun oluşumuyla, reaktif olarak kullanılan aldehitlerin karbonil ($C=O$) grubuna ait piklerin yerleri $1705-1630\text{ cm}^{-1}$ den yaklaşık $15-83\text{ cm}^{-1}$ kadar kaymıştır. Genelde azometin piklerinin daha küçük dalgasayılarına kayma eğilimi gösterdiği fark edildi. Bu durum azot atomunun oksijene göre daha düşük elektronegatiflik taşımasından kaynaklanmaktadır. İndüktif etki azaldıkça pikler; daha düşük dalgasayısına yani daha düşük frekansa kayar. Yine halkalı yapının azometin ($-C=NH$) grubundaki $-NH$ grubuna ait $3445-3371\text{ cm}^{-1}$ aralığında yeni bir pik oluşumu gözlemlendi. Buna ek olarak $2900-2700\text{ cm}^{-1}$ de gelen aldehit karboniline bağlı hidrojene ait ikili pik de halka oluşumuyla birlikte spektrumda gözlenmemektedir.
- ✓ Sülfamide ait 3310 ve 3280 cm^{-1} de gelen çift dişli amino ($-NH_2$) pikleri de tiyadiazolidin halkasının oluşumuyla yerlerini $-NH$ piklerine bırakmışlardır. Halkalı

yapıdaki iki –NH grubunun genelde –NH₂ grubundan daha düşük dalgasayılarında ve içiçe pikler verdiği gözlemlendi.

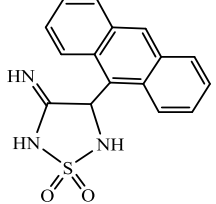
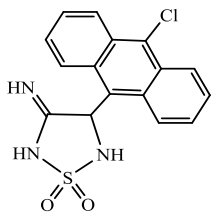
✓ Sülfonil (-SO₂) grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandları sülfamidde sırasıyla 1350 ve 1155 cm⁻¹ de geldiği belirlendi. Halkalı yapıdaki ürünlerde ise bu gruba ait asimetric gerilme pikleri 1389-1315 cm⁻¹ de gelirken, simetric gerilme piklerinin ise 1157-1134 cm⁻¹ de geldiği gözlemlendi.

✓ Yapılan spektroskopik çalışmalarda, bu sınıf bileşiklerin katı halde amino ve imino tautomerik formlarının eser miktarda da olsa bir arada bulunduğu için kızılötesi spektrumlarında net tek dişli –NH piklerinin yanısıra girişim yapmış halde çift dişli –NH₂ piklerinin varlığına da rastlanılmıştır (Erturk ve ark., 2016).

Çizelge 5.2 Sentezlenen Bileşiklerin ATR Aksesuarlı FT-IR Cihazından Elde Edilen Karakteristik Fonksiyonel Gruplarına ait Dalgasayıları $\bar{\nu}$ (cm^{-1})

Bileşik No	Bileşik	Dalgasayıları $\bar{\nu}$ (cm^{-1})			
		$\bar{\nu}_{\text{C=NH}}$	$\bar{\nu}_{\text{SO}_2\text{NH}}$	$\bar{\nu}_{\text{C=N}}$	$\bar{\nu}_{\text{SO}_2}$
4a		3418	3337, 3210	1640	1370, 1138
4b		3399	3318, 3217	1663	1315, 1157
4c		3395	3341, 3210	1655	1373, 1134
4d		3371	3217	1736	1350, 1146
4e		3437	3271, 3151	1713	1389, 1150
4f		3445	3345, 3298	1651	1318, 1138
4g		3437	3310, 3252	1632	1373, 1138

Çizelge 5.2 Sentezlenen Bileşiklerin ATR Aksesuarlı FT-IR Cihazından Elde Edilen Karakteristik Fonksiyonel Gruplarına ait Dalgasayıları $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) (devamı)

Bileşik No	Bileşik	Dalgasayıları $\bar{\nu}$ (cm^{-1})			
		$\bar{\nu}_{\text{C=NH}}$	$\bar{\nu}_{\text{SO}_2\text{NH}}$	$\bar{\nu}_{\text{C=N}}$	$\bar{\nu}_{\text{SO}_2}$
4h		3437	3306, 3233	1640	1362, 1146
4i		3433	3302, 3256	1636	1362, 1146

^1H NMR spektrumlarında 3-imino-4-sübstitüe-sülfahaydantoin halkalarının oluşumuna dair belirleyici piklerin değerleri Çizelge 5.3'te verildi. Gözlenen piklerdeki değişimler ise şöyle sıralanabilir:

✓ 3-İminosülfahaydantoin halkasındaki azometin ($-\text{C}=\text{NH}$) grubunun oluşumuyla, reaktif kısmında yer alan aldehitlerin karboniline ($\text{H}-\text{C}=\text{O}$) bağlı hidrojenlerin kimyasal kayma değerlerinin 11.40-9.55 ppm'den 9.71-8.21 ppm aralığına kaydıkları gözlemlendi.

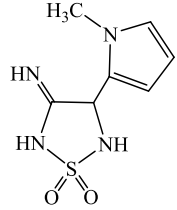
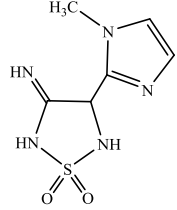
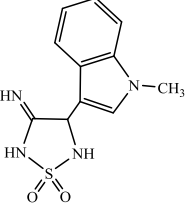
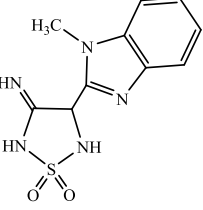
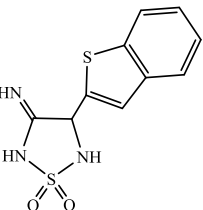
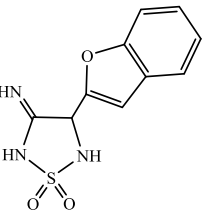
✓ Sülfamidin amino grubu ^1H NMR spektrumunda 6.5 ppm civarında gelirken, halkaya dahil olan sülfamidin $-\text{NH}$ grupları iki farklı çevreye sahip olduğu için genelde farklı bölgelerde pik vermişlerdir. Sülfamidin $-\text{NH}$ gruplarından azometin grubu tarafındakiler ($-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}=\text{NH}$) 8.46-6.39 ppm'de; tiyadiazolidin $-\text{CH}$ grubu tarafındakiler ($-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}-$) 8.31-6.39 ppm aralığında ortaya çıkmışlardır. Azometin ve sülfonil grubu arasında yer alan $-\text{NH}$ grupları daha fazla indüktif etki altında kaldıklarından sahip oldukları elektron yoğunluğu azalır ve bu gruplar diğer $-\text{NH}$ grubuna göre daha düşük enerjili aşağı alanda rezonansa gelirler.

✓ 3-İmino-4-sübstitüe-sülfahaydantoin halkasının oluşumuna ait en önemli ipuçlarından biri de halkadaki $-\text{CH}$ protonuna ait sinyallerdir. Reaktiflerde aldehitlerin azot atomlarına bağlı metil gruplarından başka alifatik proton bulunmamaktadır. $-\text{CH}$ grubu tek başına 0-2 ppm'de pik verirken, elektron çekici veya anizotropi sağlayan

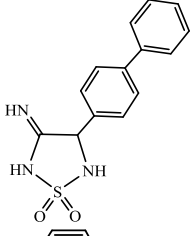
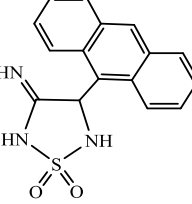
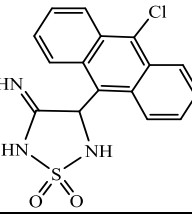
grupların varlığında aşağı alanda pik verebilir. Tiyadiazolidin halkasının köşesinde yer alan –CH grubu da bir uçtan sülfamid ve azometin grubuna, diğer uçtan aromatik halkalara bağlıdır. Bu yüzden –CH piklerinin 6.89-5.08 ppm arasında gelmesi tasarladığımız yapı için beklenen bir sonuçtur.

✓ Daha önceki çalışmalarda sıvı halde bu sınıf bileşiklerin baskın şekilde amino yerine imino tautomerik yapısını tercih ettikleri görülmüştür. Bu yüzden azometin pikleri net bir şekilde spektrumlarda gözlenmektedir (Erturk ve ark., 2016).

Çizelge 5.3 Sentezlenen Bileşiklerin 400 MHz'lik ^1H NMR Cihazında $\text{DMSO-}d_6$ İçinde Elde Edilen Karakteristik Kimyasal Kayma Frekansları δ (ppm)

Bileşik No	Bileşik	Kimyasal kayma δ (ppm)			
		$\delta_{\text{C=NH}}$	$\delta_{\text{HN=C-NH-SO}_2}$	$\delta_{\text{CH-NH-SO}_2}$	$\delta_{\text{Tiyadiazolidin-CH}}$
4a		8.38 (s)	7.68 (s)	7.44 (d) $J= 5.2$ Hz	5.45 (d) $J= 5.2$ Hz
4b		7.91 (s)	7.46 (s)	7.46 (s)	5.20 (s)
4c		8.21 (s)	7.49-7.31 (multiplet içerisinde)	7.20 (s)	5.57 (s)
4d		8.89 (s)	6.39 (s)	6.39 (s)	5.26 (s)
4e		8.89 (s)	7.71-7.62 (multiplet içerisinde)	7.48 (d) $J= 8.4$ Hz	5.08 (d) $J= 8.4$ Hz
4f		9.71 (s)	8.46 (s)	8.31 (s)	5.38 (s)

Çizelge 5.3 Sentezlenen Bileşiklerin 400 MHz'lik ^1H NMR Cihazında $\text{DMSO-}d_6$ İçinde Elde Edilen Karakteristik Kimyasal Kayma Frekansları δ (ppm) (devamı)

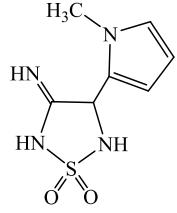
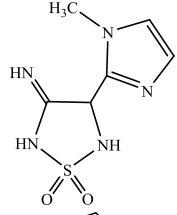
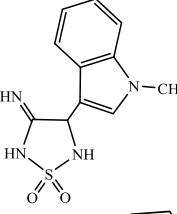
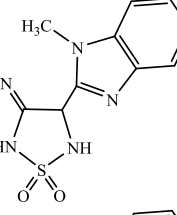
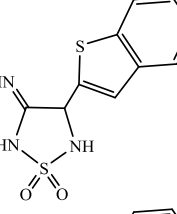
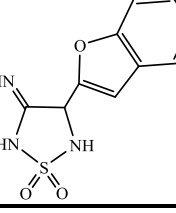
Bileşik No	Bileşik	Kimyasal kayma δ (ppm)			
		$\delta_{\text{C=NH}}$	$\delta_{\text{HN=C-NH-SO}_2}$	$\delta_{\text{CH-NH-SO}_2}$	$\delta_{\text{Tiyadiazolidin-CH}}$
4g		8.32 (s)	7.74 (s)	7.62 (s)	5.39 (s)
4h		8.75 (s)	8.28 (s)	7.39 (s)	6.84 (d) $J= 5.3$ Hz
4i		8.71 (d) $J= 8.8$ Hz	8.30 (s)	7.40 (s)	6.89 (d) $J= 5.5$ Hz

^{13}C NMR spektrumları incelenerek 3-imino-4-sübstitüe-sülfahaydantoin halkalarının oluşumuna dair karakteristik piklerin değerleri Çizelge 5.4'te verildi. Gözlenen piklerdeki değişimler ise şöyle sıralanabilir:

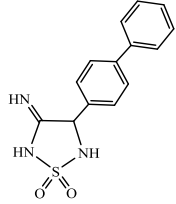
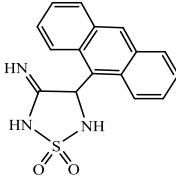
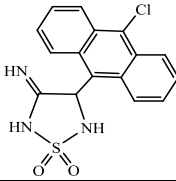
- ✓ Tasarlanan bileşiklerin sentezinde kullanılan aldehitlerin karbonil (C=O) grubu karbonuna ait kimyasal kayma değerleri 193-178.7 ppm'den reaksiyon sonrasında halkalı yapılardaki azometin (-C=NH) grubunun oluşumuyla 171.40-158.17 ppm'e değişmektedir.
- ✓ Yine ^1H NMR spektrumunda olduğu gibi 4-sübstitüe-3-iminosülfahaydantoin halkasının oluşumuna ait destekleyici verilerden biri de ^{13}C NMR spektrumunda da halkadaki -CH protonuna ait sinyallerdir. Reaktifler kısmında alifatik proton olarak sadece aldehitlerin azot atomlarına bağlı metil grupları bulunmaktadır. Metil grupları ^{13}C NMR da 0-30 ppm aralığında rezonansa gelirken, elektron çekici veya anizotropi sağlayan grupların varlığında bu değerler daha aşağı alana kayabilir. -CH grubu ise 30-60 ppm arasında sinyal vermektedir. Tiyadiazolidin halkasının köşesinde yer alan -CH grubu da bir uçtan sülfamid ve azometin grubuna, diğer uçtan aromatik halkalara

bağlıdır. Bu yüzden –CH piklerinin 67.48-58.04 ppm arasında gelmesi tasarladığımız yapılar için uygun bir sonuçtur.

Çizelge 5.4 Sentezlenen Bileşiklerin 100 MHz'lik ^{13}C NMR Cihazında DMSO- d_6 İçinde Elde Edilen Karakteristik Kimyasal Kayma Frekansları δ (ppm)

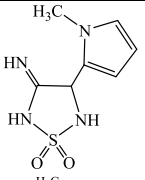
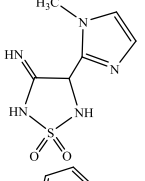
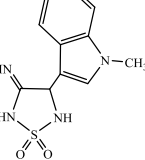
Bileşik No	Bileşik	Kimyasal kayma δ (ppm)	
		$\delta_{\text{C=NH}}$	$\delta_{\text{Tiyadiazolidin-CH}}$
4a		169.33	58.04
4b		159.19	59.69
4c		170.49	58.60
4d		159.47	66.99
4e		165.28	60.40
4f		158.17	67.48

Çizelge 5.4 Sentezlenen Bileşiklerin 100 MHz'lik ^{13}C NMR Cihazında $\text{DMSO-}d_6$ İçinde Elde Edilen Karakteristik Kimyasal Kayma Frekansları δ (ppm) (devamı)

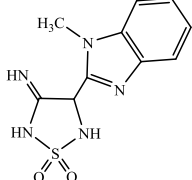
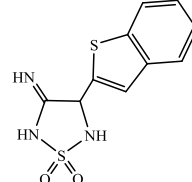
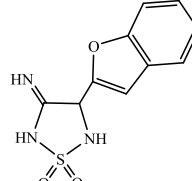
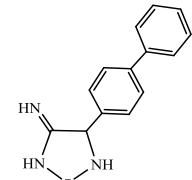
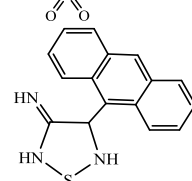
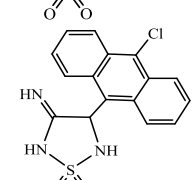
Bileşik No	Bileşik	Kimyasal kayma δ (ppm)	
		$\delta_{\text{C=NH}}$	$\delta_{\text{C-NH}}$
4g		169.90	64.70
4h		171.40	59.47
4i		171.10	59.46

Son olarak elde edilen bileşikler için Çizelge 5.5'te elementel analize ait teorik ve deneysel veriler karşılaştırıldığında, değerlerin birbirine yakın olup, uyum arz ettiği görülmektedir.

Çizelge 5.5 Sentezlenen Bileşiklerin %Hesaplanan ve %Deneysel Elementel Analiz Verileri

Bileşik No	Sübstitüent	Formül [M _a g/mol]	Hesaplanan (%) ve Deneysel (%) değerler
4a		$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [214.052]	C: 39.24, H: 4.70, N: 26.15, S: 14.96 C: 39.19, H: 4.72, N: 26.18, S: 14.90
4b		$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ [215.048]	C: 39.20, H: 4.71, N: 26.18, S: 14.94 C: 39.27, H: 4.76, N: 26.18, S: 14.87
4c		$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [264.068]	C: 49.99, H: 4.58, N: 21.20, S: 12.13 C: 49.90, H: 4.58, N: 21.24, S: 12.06

Çizelge 5.5 Sentezlenen Bileşiklerin %Hesaplanan ve %Deneysel Elementel Analiz Verileri (devamı)

Bileşik No	Süstitüent	Formül [M _a g/mol]	Hesaplanan (%) ve Deneysel (%) değerler
4d		C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₂ S [265.063]	C: 45.27, H: 4.18, N: 26.40, S: 12.08 C: 45.18, H: 4.20, N: 26.35, S: 12.03
4e		C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ S [267.014]	C: 44.93, H: 3.39, N: 15.72, S: 23.99 C: 44.91, H: 3.36, N: 15.78, S: 23.82
4f		C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃ S [251.036]	C: 47.80, H: 3.61, N: 16.72, S: 12.76 C: 47.87, H: 3.58, N: 16.78, S: 12.68
4g		C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ S [287.073]	C: 47.80, H: 3.61, N: 16.72, S: 12.76 C: 47.89, H: 3.58, N: 16.78, S: 12.73
4h		C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂ S [311.073]	C: 61.72, H: 4.21, N: 13.50, S: 10.30 C: 61.90, H: 4.30, N: 13.40, S: 10.35
4i		C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S [345.034]	C: 55.57, H: 3.50, N: 12.15, S: 9.27 C: 55.78, H: 3.75, N: 12.02, S: 9.11

Sentezlenen 3-imino-4-süstitüe-sülfahydantoin halkalarının erime noktaları ve spektroskopik verileriyle (FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR yöntemleriyle) reaktiflerinkiler kıyaslandığında sinyallerdeki değişimlerin hedeflenen ürün oluşumlarını destekler nitelikte olduğu gözlemlendi. Ayrıca bu çalışmaların devamı olarak;

- ✓ Farklı süstitüe aldehytlerden yola çıkılarak bu halkalı yapıya ait kütüphane genişletilebilir.

- ✓ Bazik ortamda hidroliz ve ardından asit ilavesiyle bu halkaların 3-okso türevleri de sentezlenebilir.
- ✓ Elde edilen halkalı yapılardaki sülfamid aminleri alkillenebilir. Bu şekilde ürün çeşitliliği arttırılabilir.
- ✓ Sentezi yapılan bileşiklerin uygun geçiş metalleriyle (Zn(II), Cu(II), Co(II), Ni, Cd(II) vb) kompleks bileşikleri çalışılabilir ve onların da biyoaktiviteleri incelenebilir.
- ✓ Elde edilen bileşiklerin elektrokimyasal özelliklerini belirleyecek uygulamalar yapılabilir.
- ✓ Moleküllerin sitotoksisiteleri ve genotoksisitelerini ölçmeye yönelik denemeler yapılabilir.
- ✓ DNA çalışmaları ve daha farklı biyolojik aktivite ölçüm yöntemleri kullanılabilir. Özellikle iyi birer karbonik anhidraz enzim inhibitörü ve antikonvulsant (kas gevşetici) bileşen oldukları bilinen halkalı sülfamidlerin bu yöndeki incelemeleri yapılabilir.
- ✓ Elde edilen halkalı yapıların antioksidan aktiviteleri farklı yöntemlerle belirlenebilir.
- ✓ Sentezlenen bileşiklerin katalitik özellikleri çalışılabilir.
- ✓ Sentezlenen katı bileşikler uygun çözücülerde kristallendirilip, tek kristal yapıları elde edilerek X-ışınları kristallografisi yöntemiyle yapıları daha net biçimde aydınlatılabilir.
- ✓ TGA/DTA termogravimetrik yöntemi kullanılarak bu bileşiklerin temel kararlılıkları ve sentezlenen kompleks bileşiklerinin de koordinasyon küresi içindeki ve dışındaki gruplar hakkında daha net veriler elde edilebilir.
- ✓ Bileşiklerin imino-amino tautomerisi gösterdikleri literatürde belirtildi. Bu yeni süstitüentlerin tautomerleşmeye etkileri inceleyebilir.

6. KAYNAKLAR

- Akincioğlu, A., Akincioğlu, H., Gulcin, İ., Durdağı, S., Supuran, C.T., & Göksu, S. (2015). Discovery of potent carbonic anhydrase and acetylcholine esterase inhibitors: Novel sulfamoylcarbamates and sulfamides derived from acetophenones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23, 3592-3602.
- Alpaslan, Y.B., Süleymanoğlu, N., Ustabaş, R., Ertürk, A.G., & Gökce, H. (2018). Spectroscopic characterization and density functional studies of new thiadiazole 1,1-dioxide compounds. *Journal of Molecular Structure*, 1174, 32-42.
- Anonim, (2018a). BIO-RAD Laboratories. SpectraBase. <https://spectrabase.com/spectrum/2LWxHx07GyO-> (Erişim tarihi: 27.11.2018).
- Anonim, (2018b). BIO-RAD Laboratories. SpectraBase. <https://spectrabase.com/spectrum/GxL2PQx3iMp-> (Erişim tarihi: 27.11.2018).
- Anonim, (2018c). Sigma-Aldrich Spectral Catalog. N-Methyl-2-pyrollecarbaldehyde. <https://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/FNMR000836.PDF-> Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018d). BIO-RAD Laboratories. SpectraBase. <https://spectrabase.com/spectrum/1seNQFv2iwQ-> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018e). BIO-RAD Laboratories. SpectraBase. <https://spectrabase.com/spectrum/1R5HfFe1wCw-> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018f). BIO-RAD Laboratories. SpectraBase. <https://spectrabase.com/spectrum/6swj8KpaJbe-> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018g). BIO-RAD Laboratories. SpectraBase. <https://spectrabase.com/spectrum/4C6kgb0hPjz> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018h). Sigma-Aldrich Spectral Catalog. 1-Methylindole-3-carbaldehyde. <https://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/FNMR007836.PDF-> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018i). BIO-RAD Laboratories. SpectraBase. <https://spectrabase.com/spectrum/DprDL8Os0Rt> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018j). Sigma-Aldrich Spectral Catalog. 2-Thiophenecarboxaldehyde. <https://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/FNMR011436.PDF-> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018k). NIST Chemistry WebBook SRD 69. <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C98011&Type=IR-SPEC&Index=2#IR-SPEC> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, PubMed Central. https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC3063007_Beilstein_J_Org_Chem-07-265-03&req=4- (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018n). BIO-RAD Laboratories. SpectraBase. <https://spectrabase.com/spectrum/FumAnj4G6I0-> (Erişim tarihi: 24.12.2018).

- Anonim, (2018o). BIO-RAD Laboratories. SpectraBase. <https://spectrabase.com/spectrum/C6KCQMFY51Z-> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018ö). Sigma-Aldrich Spectral Catalog. Biphenyl-4-carboxaldehyde. <https://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/FNMR009438.PDF-> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018p). BIO-RAD Laboratories. SpectraBase. <https://spectrabase.com/spectrum/A5Un4PniHqT-> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018r). Sigma-Aldrich Spectral Catalog. 9-Anthracenecarboxaldehyde. <https://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/FNMR005255.PDF-> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018s). BIO-RAD Laboratories. SpectraBase. <https://spectrabase.com/spectrum/usTKvkBcG4-> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Anonim, (2018t). Sigma-Aldrich Spectral Catalog. 10-Chloro-9-anthracene. <https://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/FNMR001540.PDF-> (Erişim tarihi: 24.12.2018).
- Aran, V.J., Goya, P., & Ochoa, C. (1988). Heterocycles containing the sulfamide moiety. *Advance Heterocyclic Chemistry*, 44, 81-197.
- Autrieth, L.F., Sveda, M., Sisler, H.H., & Butler, M. (1940). Sulfamic acid, sulfamide and related aqua-ammonosulfuric acids. *Chemical Reviews*, 26, 49-94.
- Bermudez, V.Z., Poinsignon, C., & Armand, M.B. (1997). Chemistry and physical properties of sulfamide and its derivatives: proton conducting materials. *Journal of Material Chemistry*, 7(9), 1677-1692.
- Bougheloum, C., Barbey, C., Berredjem, M., Messalhi, A., & Dupont, N. (2013). Synthesis and structural study of N-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline- 2-sulfonamide obtained using H₆P₂W₁₈O₆₂ as acidic solid catalyst. *Journal of Molecular Structure*, 1041, 6-15.
- Bouzina, A., Bechlem, K., Berredjem, H., Belhani, B., Becheker, I., Lebreton, J., & Berredjem, M. (2018). Synthesis, spectroscopic characterization, and *in vitro* antibacterial evaluation of novel functionalized sulfamidocarbonyloxyphosphonates. *Molecules*, 23(7), 1682-1696.
- Burke, P.O., Mc Dermott, D., Hannigon, T.J., & Spillane, W.J. (1984). Basicity nitrogen-sulphur (VI) compounds. Part 6. Ionization of N,N'-di and N-mono-substituted sulfamides and dihydro-2,1,3-benzothiadiazoline and benzothiadiazine 2,2-dioxides (cyclic sulfamides). *Journal of Chemical Society Perkin Transaction II*, 1851-1854.
- Castellano, E. E., Piro, O. E., Caram, J. A., Mirifico, M. V., Aimone, S. L., Vasini, E. J., Marquez-Lucero, A., & Glossman-Mitnik, D. (2001). Crystallographic study and molecular orbital calculations of thiadiazole derivatives. Part 3: 3,4-diphenyl-1,2,5-thiadiazoline 1,1-dioxide, 3,4-diphenyl-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide and 4-ethoxy-5-methyl-3,4-diphenyl-1,2,5-thiadiazoline 1,1-dioxide, *Journal of Molecular Structure*, 597(1), 163-175.

- Castro, A., & Martinez, A. (1994). Tautomerism of benzo- and cyclopenta-[1,2,6]thiadiazine S,S-dioxides. *Journal of Chemical Society Perkin Transaction 2*, 7, 1561-1564
- Chubb, F.L., Edward, J.T., & Wong, S.C. (1980). Simplex optimization of yields in the Bucherer-Bergs reaction. *The Journal of Organic Chemistry*, 45(12), 2315-2320.
- Cohen, E., & Klarberg, B. (1962). Sulfamoyl chlorine, sulfamides and sulfimide. *Journal of Organic Chemistry*, 84, 1994-2002.
- Dewynter, G., Aouf, N., Regainia, Z., & Montero, J. L. (1996). Synthesis of pseudonucleosides containing chiral sulfahydantoins as aglycone (II), *Tetrahedron*, 52(3), 993-1004.
- Di Fiore, A., & De Simone, G. (2010). Carbonic anhydrase inhibitors: crystallographic and solution binding studies for the interaction of a boron-containing sulfamide with mamalian isoforms I-XV., *Bioorganic & Medicinal Chemmistry Letters*, 20, 3601-3605.
- Elguero, J., Goya, P., Martinez, A., Rozas, I., Mo, O., De Paz, J.L.G., & Yanez, M. (1990). Structure of 1,2,6-thiadiazine 1,1-dioxides. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 3, 470-476.
- Erturk, A.G., & Bekdemir, Y. (2015). Acid-catalyzed hydrolysis of 5-substituted-1*H*,3*H*-2,1,3-benzothiadiazole 2,2-dioxides (5-substituted benzosulfamides): kinetic behavior and mechanistic interpretations. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 28(5), 358-364.
- Ertürk, A.G., Gümüş, S., Dikmen, G., & Alver, Ö. (2016). Investigation of tautomeric behavior of 3-amino-4-[4-(dimethylamino)phenyl]-4,5-dihydro-1,2,5-thiadiazole 1,1-dioxide using Fourier Transform infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopic methods: A density functional theory supported study. *Chemical Physics Letters*, 661, 151-156.
- Florentine, R.A., Barth-Wehrenalp, G., Mockrin, I., Popoff, I., & Riordan, R. (1964). Polymers from sulfamide. II. Evaluation and structure. *Journal of Polymer Science Part A: General Papers*, 2(1), 489-502.
- Fossati, S., Giannoni, P., Solesio, M. E., Cocklin, S. L., Cabrera, E., Ghiso, J., & Rostagno A. (2016). The carbonic anhydrase inhibitor methazolamide prevents amyloid beta-induced mitochondrial dysfunction and caspase activation protecting neuronal and glial cells *in vitro* and in the mouse brain. *Neurobiology Disease*, 86, 29-40.
- Gazieva, G.A., Kravchenko, A.N., & Lebedev, O.V. (2000). Sulfamides in the synthesis of heterocyclic compounds. *Russian Chemical Reviews*, 69(3), 221-230.
- Gazieva, G.A., Kravchenko, A.N., Lyssenko, K.A., Gaziev, R.G., Lebedev, O.V. & Makhova, N.N. (2008). Synthesis and structures of 5(3*H*)-oxotetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,2,5]thiadiazole 2,2-dioxides. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 57(8), 1744-1753.

- Johnson, P.D., Jewell, S.A., & Romero, D.L. (2003). Synthesis of *N*-substituted 1,2,5-thiadiazolidine and 1,2,6-thiadiazinane 1,1-dioxides from primary amines. *Tetrahedron Letters*, 44, 5483-5485.
- Lawson, A., & Tinkler, R.B. (1970). The chemistry of thiadiazole and thiadiazine S-Oxides, *Chemical Reviews*, 70, 593-618.
- Lee, C. H., Korp, J. D., & Kohn, H. (1989). 3-Oxo- and 3-Imino-4-substituted-1,2,5-thiadiazolidine, 1-Dioxides: Synthesis, Spectral Properties, and Selected Chemistry, *Journal of Organic Chemistry*, 54, 3077-3083,
- Lick, I.D., Gavernet, L., Bruno-Blanch, L.E., & Ponzi, E.N. (2010). Alternative synthetic strategies for new drug candidates. The thermolysis reaction of *N*-(benzyl)-*N'*-(tert-butoxycarbonyl)sulfamide to yield, *Thermochimica Acta*, 501, 30-34.
- McDermott, S.D., & Spillane, W.J. (1984). Synthesis and Reactions of Sulfamides. A Review. *Organic Preparations and Procedures International*, 16(1), 49-77.
- Mills, R.C., Doufou, P., Abboud, K.A., & Boncella, J.M. (2002). Synthesis and characterization of tantalum(V) complexes containing bis-sulfamide ligands: X-ray crystal structure of Ta[N(Me)₂]₃[SO₂(NCMe₃)₂]. *Polyhedron*, 21, 1051-1055.
- Mirifico, M.V., Caram, J.A., & Vasini, E.J. (1991). Electroreduction of 3,4-diphenyl-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxide in acetonitrile solution and reactions with proton donors. *Electrochimica Acta*, 36(1), 167-171.
- Rozas, I. (1997). Atomic charges derived from different methods. A comparative study applied to SO₂ heterocycles. *International Journal of Quantum Chemistry*, 62, 477-487.
- Spillane, W. (2014). Sulfamic Acid and Its *N*- and *O*-Substituted Derivatives, *Chemical Reviews*. 114, 2507-2586.
- Tremblay, M., Voyer, N., Boujabi, S., & Dewynter, G. F. (2002). Efficient Solid-Phase Synthesis of Sulfahydantoins, *Journal of Combinatorial Chemistry*, 4, 429-435.
- Winum, J.Y., Scozzafava, A., Montero, J.L., & Supuran, C.T. (2006). Therapeutic Potential of Sulfamides as Enzyme Inhibitors, *Medicinal Research Reviews*, 26(6), 767-792.
- Xiao, Z., & Timberlake, J.W. (2000) An improved procedure for the synthesis of 4,4-disubstituted 3-oxo-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxides. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 37, 773-777.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Feride CEYLAN
Doğum Yeri	Gaziantep
Doğum Tarihi	01.07.1989
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0506 129 14 56
E-Posta Adresi	Cyln.frd27@gmail.com
Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Fakülte	Fen-Edebiyat Fakültesi
Bölümü	Kimya
Mezuniyet Yılı	16.06.2014
Yüksek Lisans	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Mezuniyet Tarihi	Tarih girmek için tıklayın veya dokununuz.

