

T.C
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BENZOFURAN TÜREVLİ DİTİYOKARBAMAT ESTERLERİNİN SENTEZİ

NIYAZI BERK

KİMYA ANABİLİM DALI

2013

T.C
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

BENZOFURAN TÜREVLİ DİTİYOKARBAMAT ESTERLERİNİN SENTEZİ

Niyazi BERK
Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı

Bu tez 13/12/2013 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Cumhuri KIRILMIŞ
BAŞKAN (DANIŞMAN)

Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÖZKAYA
ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Murat GENÇ
ÜYE

Doç. Dr. Mustafa ÖZDEN
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: FEFYL2011/0019

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

ÖZET
Yüksek Lisans Tezi

BENZOFURAN TÜREVLİ DİTİYOKARBAMAT ESTERLERİNİN SENTEZİ

Niyazi BERK

Adıyaman Üniversitesi
Fen Bilimler Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Cumhur KIRILMIŞ

Yıl: 2013, Sayfa sayısı: 71

Jüri : Doç. Dr. Cumhur KIRILMIŞ

:Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÖZKAYA

: Yrd. Doç. Dr. Murat GENÇ

Bu çalışmada; 2-asetil-benzofuran bromlanarak bromoasetilbenzofuran elde edilmiştir. Primer ve sekonder aminlerin ditiyokarbamat tuzları ile α -haloketonun reaksiyonu sonucunda oluşan ürünler incelendi.

Elde edilen ditiyokarbamat esterlerinin yapıları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve FT-IR gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak karakterize edildi.

Anahtar Kelimeler: Benzofuran, α -Haloketon, Ditiyokarbamat Tuzu, 1,3-Tiyazol-2-(3H)-tiyon, Ditiyokarbamat esterleri.

ABSTRACT
MSc THESIS

**SYNTHESIS OF BENZOFURAN DERIVATIVES DITHIOCARBAMATE
ESTHERS**

Niyazi BERK

Adiyaman University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Cumhuri KIRILMIŞ

Year: 2013, Number of pages: 71

Jury : Assoc. Prof. Dr. Cumhuri KIRILMIŞ

:Asst. Prof. Dr. Ahmet ÖZKAYA

: Asst. Prof. Dr. Murat GENÇ

In this study; bromoacetylbenzofuran was obtained by bromizing 2-acetylbenzofuran. Dithiocarbamate salts of primary and secondary amines with products of α -haloketon reaction were examined.

The structures of derived dithiocarbamate esters were characterized by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and FT-IR spectroscopic methods.

Key Words: Benzofuran, α -haloketone, Dithiocarbamate Salt, 1,3-Thiazole-2(3*H*)-thiones, Dithiocarbamate Esters

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın planlanması ve yürütülmesinde, çalıőmalarım süresince bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, maddi ve manevi destek ve yardımlarını esirgemeyen, çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Cumhuri KIRILMIŞ' a sonsuz saygı ve őükranlarımı sunarım. Bilgi ve hoőgörülerinden yararlandığım Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca beni okutup büyüten, bugünlere beni getiren, hayatım boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen çok değerli Annem ve Babam'a sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Çalıőmalarımda, FEFYL2011/0019 nolu proje kapsamında finansal destek sağlayan Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (ADYÜBAP) ve çalıőanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	2
2.1. BENZOFURANLAR	2
2.1.1. Benzofuranlar Hakkında Genel Bilgi	2
2.1.2. Doğal Benzofuran Türevleri	2
2.1.3. Benzofuran Sentez Çalışmaları	4
2.1.4. Benzofuran ve Türevlerinin Sentezi	6
2.2. α -HALOKETONLAR	8
2.2.1. α -Haloketonların Moleküler Yapıları ve Spektral Özellikleri	8
2.2.2. α -Haloketonların Sentezi	9
2.2.3. α -Haloketonların Heterosiklik Bileşiklerin Sentezinde Kullanılması	9
2.2.3.1. Furanlar ve türevlerinin sentezinde α -haloketon kullanımı	10
2.2.3.2. Piroller ve türevlerinin sentezinde α -haloketon kullanımı	10
2.2.3.3. Tiyofen ve türevlerinin sentezinde α -haloketon kullanımı	11
2.2.3.4. İmidazol ve türevlerinin sentezinde α -haloketon kullanımı	12
2.2.3.5. Tiyazol ve türevlerinin sentezinde α -haloketon kullanımı	12
2.3. DİTİYOKARBAMİK ASİT TUZLARI	13
2.3.1. Sentez Yöntemleri	13
2.3.2. Kimyasal Özellikleri	14
2.4. TİYAZOLLER	16
2.4.1. Tiyazoller Hakkında Genel Bilgiler	16
2.4.2. Tiyazollerin Elde Edilmesi	18
2.4.2.1. α -Halojen karbonil bileşiklerinden tiyazollerin elde edilmesi	18
2.4.2.2. α -Açilaminoketonlardan tiyazollerin eldesi	19
2.5. TİYAZOL-2-TİYON	20
2.6. DİTİYOKARBAMİK ASİT ESTERLERİ	21

2.6.1. Genel Yapı	21
2.6.2. Sentez Yöntemleri	21
2.6.3. Kimyasal Özellikleri	22
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	25
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	25
3.3. Çıkış Maddelerinin Sentezi	26
3.3.1. 2-Asetilbenzofuran (1) sentezi	26
3.3.2. (Benzofuran-2-il)-2-bromoetanon (2) sentezi	26
3.4. Primer Aminlerle Yapılan Sentezler	27
3.4.1. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (2-klorofenil) ditiyokarbamat (3) esteri sentezi	27
3.4.2. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (3-klorofenil) ditiyokarbamat (4) esteri sentezi	27
3.4.3. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (4-klorofenil) ditiyokarbamat (5) esteri sentezi	28
3.4.4. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (2-nitrofenil) ditiyokarbamat (6) esteri sentezi	28
3.4.5. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (3-nitrofenil) ditiyokarbamat (7) esteri sentezi	29
3.4.6. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (4-nitrofenil) ditiyokarbamat (8) esteri sentezi	29
3.4.7. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (4-metoksi-2-nitrofenil) ditiyokarbamat (9) esteri sentezi	29
3.5. Sekonder Aminlerle Yapılan Sentezler	30
3.5.1. Ditiyokarbamat Tuzlarının Sentezi	30
3.5.1.1. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil morfolin-4-ditiyokarbamat (10) esteri sentezi	30
3.5.1.2. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil N-etilpiperazin-1-ditiyokarbamat (11) esteri sentezi	31
3.5.1.3. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil 2-metilpiperidin-1-ditiyokarbamat (12) esteri sentezi	31
3.5.1.4. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil 4-metilpiperidin-1-ditiyokarbamat (13) esteri sentezi	31
3.5.1.5. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil 2-metilpiperazin-1-ditiyokarbamat (14) esteri sentezi	32
4. BULGULAR	33
4.1. 2-(Bromoasetil) Benzofuran'ın Karakterizasyonu	33
4.2. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil (2-Klorofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu	34
4.3. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil (3-Klorofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu	35

4.4. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil (4-Klorofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu	37
4.5. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil (2-Nitrofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu	38
4.6. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil (3-Nitrofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu	39
4.7. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil (4-Nitrofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu	41
4.8. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil (4-Metoksi-2-Nitrofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu	42
4.9. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil Morfolin-4-Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu	44
4.10. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil N-Etilpiperazin-1-Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu	45
4.11. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil 2-Metilpiperidin-1-Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu	47
4.12. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil 4-Metilpiperidin-1-Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu	48
4.13. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil 2-Metilpiperazin-1-Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu	50
5. TARTIŞMA	52
5.1. Sonuçların Değerlendirilmesi	53
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	60

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 4.1. 2 Bileşiminin değerlendirilmesi.....	34
Tablo 4.2. 3 Bileşiminin değerlendirilmesi.....	35
Tablo 4.3. 4 Bileşiminin değerlendirilmesi.....	36
Tablo 4.4. 5 Bileşiminin değerlendirilmesi.....	38
Tablo 4.5. 6 Bileşiminin değerlendirilmesi.....	39
Tablo 4.6. 7 Bileşiminin değerlendirilmesi.....	40
Tablo 4.7. 8 Bileşiminin değerlendirilmesi.....	42
Tablo 4.8. 9 Bileşiminin değerlendirilmesi.....	43
Tablo 4.9. 10 Bileşiminin değerlendirilmesi.....	45
Tablo 4.10. 11 Bileşiminin değerlendirilmesi.....	46
Tablo 4.11. 12 Bileşiminin değerlendirilmesi.....	48
Tablo 4.12. 13 Bileşiminin değerlendirilmesi.....	49
Tablo 4.13. 14 Bileşiminin değerlendirilmesi.....	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. 2 Bileşiğinin IR spektrumu.....	33
Şekil 4.2. 2 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	33
Şekil 4.3. 2 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	33
Şekil 4.4. 3 Bileşiğinin IR spektrumu.....	34
Şekil 4.5. 3 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	34
Şekil 4.6. 3 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.7. 4 Bileşiğinin IR spektrumu.....	35
Şekil 4.8. 4 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	36
Şekil 4.9. 4 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	36
Şekil 4.10. 5 Bileşiğinin IR spektrumu.....	37
Şekil 4.11. 5 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	37
Şekil 4.12. 5 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	37
Şekil 4.13. 6 Bileşiğinin IR spektrumu.....	38
Şekil 4.14. 6 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	38
Şekil 4.15. 6 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	39
Şekil 4.16. 7 Bileşiğinin IR spektrumu.....	40
Şekil 4.17. 7 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	40
Şekil 4.18. 7 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	40
Şekil 4.19. 8 Bileşiğinin IR spektrumu.....	41
Şekil 4.20. 8 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.21. 8 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.22. 9 Bileşiğinin IR spektrumu.....	42
Şekil 4.23. 9 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	43
Şekil 4.24. 9 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	43
Şekil 4.25. 10 Bileşiğinin IR spektrumu.....	44
Şekil 4.26. 10 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.27. 10 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.28. 11 Bileşiğinin IR spektrumu.....	45
Şekil 4.29. 11 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.30. 11 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.31. 12 Bileşiğinin IR spektrumu.....	47

Şekil 4.32. 12 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	47
Şekil 4.33. 12 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	47
Şekil 4.34. 13 Bileşiğinin IR spektrumu.....	48
Şekil 4.35. 13 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.36. 13 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.37. 14 Bileşiğinin IR spektrumu.....	50
Şekil 4.38. 14 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.39. 14 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	50

1. GİRİŞ

Organik kimya uzun yıllara kadar canlı varlıklardan elde edilen bileşiklerin kimyası olarak tanımlanmıştır. Ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda birçok yeni organik bileşik laboratuvarında sentezlenmeye başlanmıştır. Sentezlenen bu bileşiklerin birçoğunun canlı varlıklarla bir bağlantısı olduğu yıllardır bilinmektedir.

Organik kimyanın bütün alanlarında, özellikle organik sentezlerde biyolojik aktiviteye sahip yeni polifonksiyonel bileşiklerin sentezi gün geçtikçe önem kazanmaktadır.

Yapılarında heteroatom bulunduran halkalı bileşikler ve türevlerinin günümüzde hem ziraat hem de tıp alanında kullanıldığı bilinmektedir. Bu bileşiklerden biri olan benzofuran ve türevleri birçok alanda hayatımızda yer almıştır. α -Haloketonlar ise heterohalkalı bileşiklerin sentezi için vazgeçilmez çıkış maddelerindendir.

Ditiyokarbamat esterleri, geniş bir kullanım alanına sahip bileşiklerdir. Çoğu pestisit olarak kullanılırken (propineb, zineb, maneb, mankozeb, ziram, tiram), bir kısmının da antikolinergik, antitümoral, antienflamatuvar, antimikrobiyal ve metal zehirlenmelerinde terapötik veya profilaktik olarak kullanıldıkları bildirilmiştir. Ditiyokarbamatlar kauçuk kimyasında vulkanizasyon hızlandırıcı ve antioksidan olarak kullanılmaktadır. Ayrıca tarımsal alanda bu bileşiklerin kullanılması endüstriyel ürünlerin üretilmesini kolaylaştırmıştır. Biyolojik aktivitelerinden dolayı hem tıp hem de tarımsal alanda pratik uygulamaları mevcuttur.

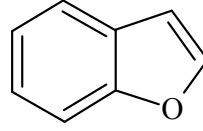
Tiyazol bileşiklerinin bazı türevleri tabiatta doğal olarak bulunmaktadır. Bunlardan biyolojik bakımdan önemli bir tiyazol bileşiği olan B1 vitamini; pirinç kepeği, maya, buğday embriyosu, çavdar unu, havuç, patates, yumurta sarısı, domates ve portakalda bulunur. Antibakteriyel etkileri olan önemli bazı sülfü ilaçları da tiyazol halkası içerirler. Buna örnek olarak penisilinin doğal yapısında tiyazolidin (indirgenmiş tiyazol) halkası bulunmaktadır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. BENZOFURANLAR

2.1.1. Benzofuranlar Hakkında Genel Bilgi

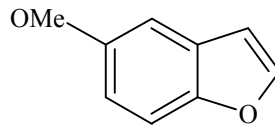
Benzofuran, aşağıdaki gibi, bir furan halkasıyla benzen çekirdeğinin birleşmesinden meydana gelmiştir. Bu bileşiğin diğer bir adı ise ‘kumaron’ dur. Furanın monobenzen türevleri 2,3-benzofuran ve 3,4-benzofurandır. Kumaron adı verilen 2,3-benzofuran (benzofuran), k.n. 170 °C olan bir sıvıdır, kararsızdır, kolay polimerlesir. Kumarondan elde edilen sentetik reçine, yağlı boya katkı maddesi olarak kullanılabilir.



Benzofuran halkası

2.1.2. Doğal Benzofuran Türevleri

Bazı benzofuranlar, doğal olarak bulunmaktadır. Örneğin; 5-metoksi benzofuran 5-üyelik halkalı bu yapı, anti-bakteriyal özelliklere sahip doğal benzofuranlardandır (Gilchrist 1985). Bu örnekten de anlaşıldığı gibi doğada bulunan benzofuranların biyolojik aktivite gösterdikleri ortadadır.



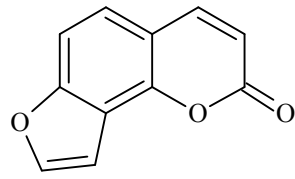
5-metoksi benzofuran

Benzofuran türevleri, kozmetik ve sentetik ilaç kullanımında geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. Doğal benzofuranların çoğu, fizyolojik, farmakolojik ve toksik özelliklere sahiptir (Bogdal 2000).

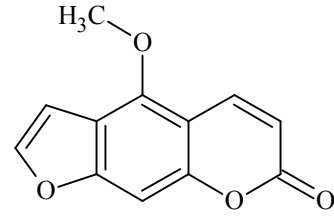
Benzofuranların geçmiş birkaç yıl içinde en önemli dikkat çeken özelliklerinden biriside kemoterapi özellikler göstermeleridir (Khan 2005).

Çok iyi tanınmış bazı benzofuranlar amiodarone, angelicin xanthotoxin, bergapten, nodekenetin ve usnik asit bileşikleridir. Bu benzofuranlar Kardiyovasküler aktivite özelliğine sahiptirler. Amiodarone, kalp yetersizliği bulunan hastalarda atar damar sistemindeki ritimsizliğin tedavisinde kullanılır (Kırılmış 2008).

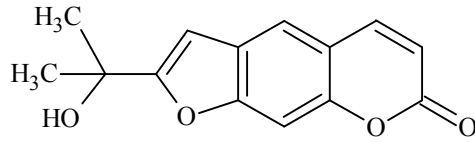
Usnik asit, gram-pozitif organizmaların çoğalmasını engeller ve Mycobacterium tuberculosis üzerinde inhibisyon etkisi gösterir. Bergapten, nodakenetin, xanthotoxin bazı deri hastalıklarının tedavisinde kullanılır.



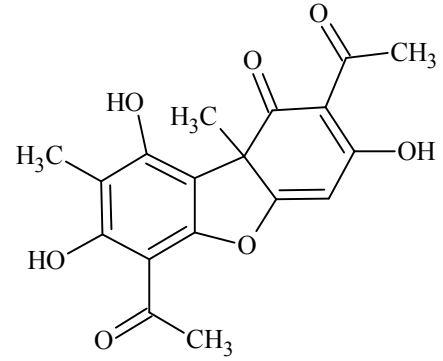
Angelicin



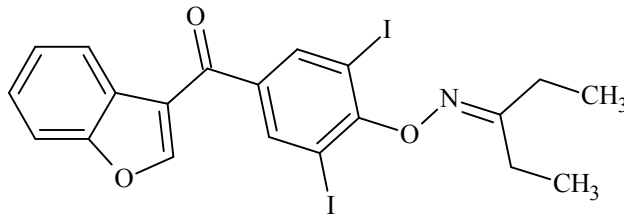
Bergapten



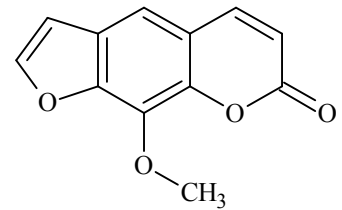
Nodakenetin



Usnic acid

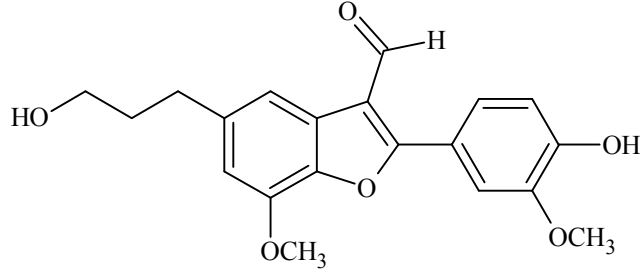


Amiodarone

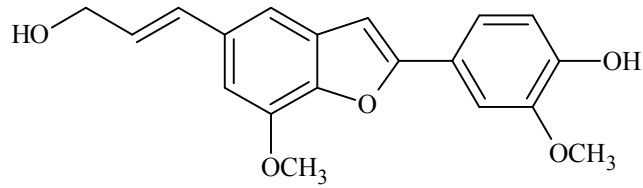


Xanthotoxin

Salvia miltorrhiza bitkisinden izole edilen aşağıdaki bileşik Çin’de koroner kalp hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır (Hutchinson 1997).

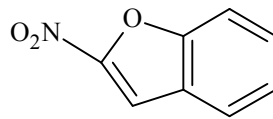


Ailanthoidol adlı benzofuran türevinin; virüse etkili, iştah kesici, kanser koruyucu, böcek öldürücü, ateş düşürücü vs. gibi önemli özelliklere sahip olduğu ortaya konulmuştur (Kao 2002).



Ailanthoidol

Bir başka benzofuran türevi olarak bilinen 2-nitro benzofuran Chagas hastalığının (tek hücrelilerin oluşturduğu bir uyku hastalık türü) tedavisinde kullanılmaktadır (Kinnamon 1998).

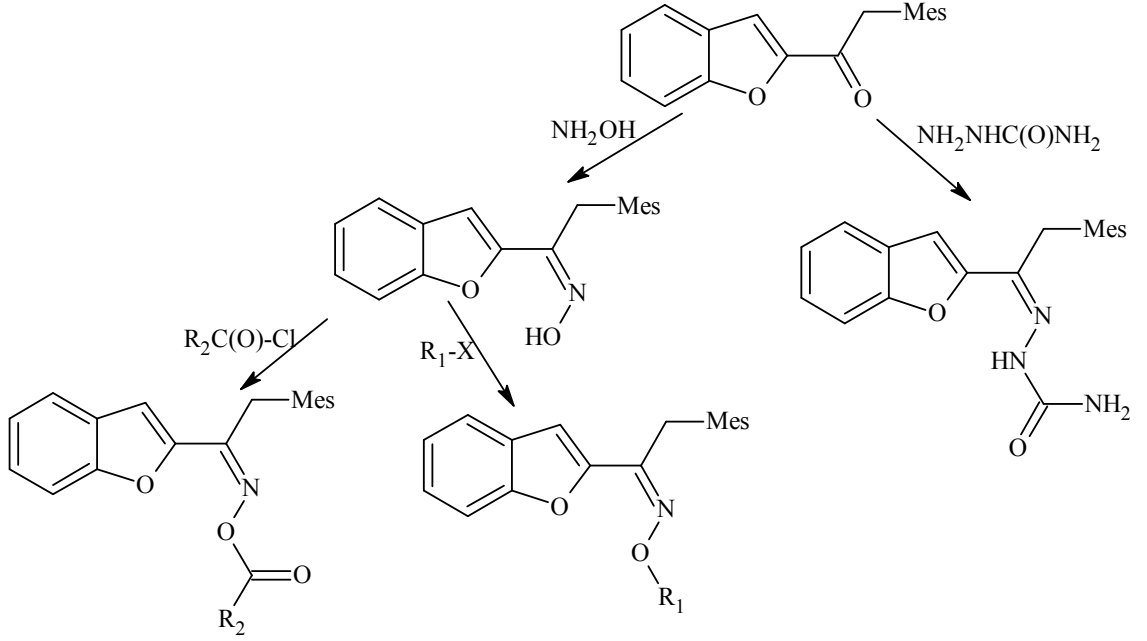


2-nitro benzofuran

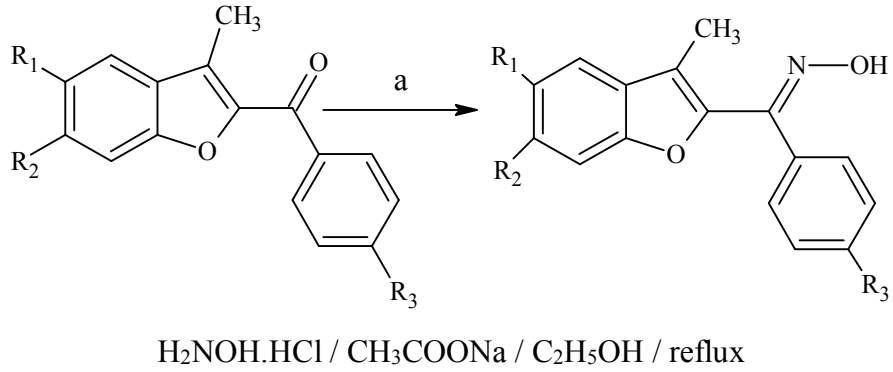
2.1.3. Benzofuran Sentez Çalışmaları

Doğal benzofuranların bu önemli aktivite özellikleri göz önüne alınarak benzofuranların sentezi üzerine birçok çalışma yapılarak elde edilen yeni bileşiklerin aktiviteleri incelenmiştir. Bu çalışmalara ilişkin daha önceki yıllarda yapılmış, literatürde yer almış örnekler aşağıda verilmiştir.

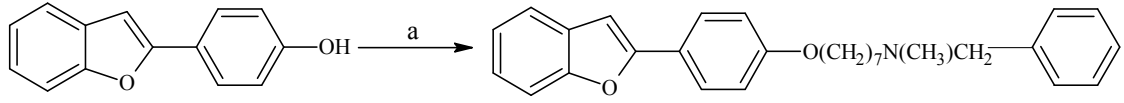
S. Aureus, E. Coli ve C. Albicans'a karşı aktivite gösterirler (Kırılmış 2008).



Aşağıdaki benzofuran türevi, keto grubu içeren benzofuranın oksim grubu içeren yeni bir türevinin eldesine ilişkin türevlendirme çalışmasıdır. Bu elde edilen oksim türevinin *Candida albicans*'a karşı önemli antifungal aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur (5-25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (Karaburun 2006).



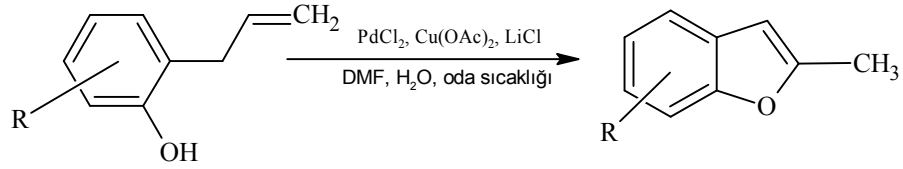
Diğer bir önemli benzofuran türevi aşağıda gösterilmiştir. Bilindiği gibi, Alzheimer hastalığı, bunamaya neden olan ana bileşen β -amyloid peptide ($\text{A}\beta$) nin hücreler dışında anormal olarak birikmesinden oluşur. Bu türevlendirme çalışması sonucunda elde edilen benzofuran türevinin, $\text{A}\beta$ nin kümeleşerek birikmesine karşı çok iyi inhibitör aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur (Rizzo 2008).



a: N-methyl-N-benzylamine

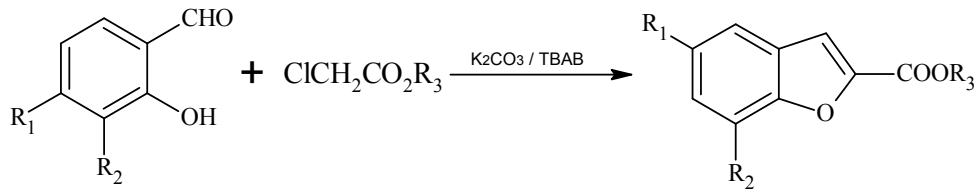
2.1.4. Benzofuran ve Türevlerinin Sentezi

2-Allilfenollerin Pd^{+2} katalizörü yanında oksidatif halkalaşma reaksiyonu sonucu benzofuranların sentezi Alexander ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Alexander 1998).

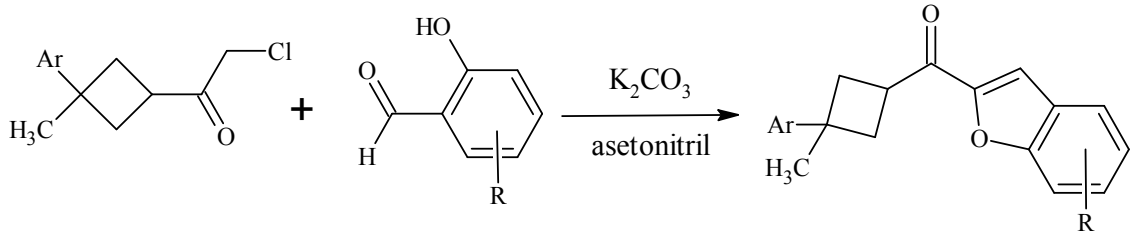


%70-100

Mikrodalga destekli ve çözücüsüz gerçekleştirilen faz transfer katalitik reaksiyonlarına örnek olarak verilebilecek bir çalışma da Bogdal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada salisilaldehit ve türevlerinin klorasetik asit esterleriyle kondenzasyonu sonucu benzo[b]furan türevleri sentezlenmiştir (Bogdal 2000).

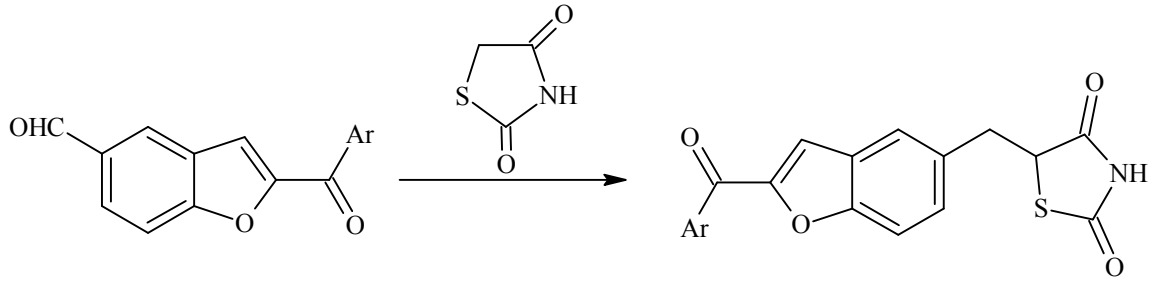


Koca ve arkadaşları 1,1,3-trisübstitüesiklobütan halkası içeren klorketonlar ile çeşitli salisilaldehit türevlerini etkileştirip yeni benzofuran ketonlar sentezlemiş ve onların türevleri ile biyolojik aktivitelerini incelemişler. Bunun yanı sıra benzofuran-2-il keton ve türevlerinin X-Ray tekniği ile tek kristal özelliklerini incelemiştir (Koca 2003,2005).



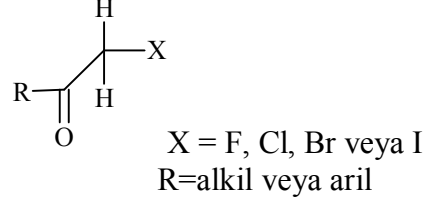
Ar = mesitil veya fenil
 R = 3-OCH₃; 5-Br; H

Diabet (tip II) tedavisinde kullanılan ilaçların benzofuran halkası içeren analogu Huff ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Reaksiyonda R süstitüenti olarak 4- pozisyonunda F, Cl, Br, I ve 2,4- pozisyonunda diklor kullanılmıştır (Huff 1997).



2.2. α -HALOKETONLAR

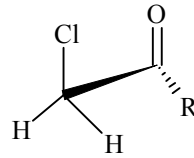
α -Haloketonlar, karbonil grubuna komşu karbonunda halojen taşıyan ketonlardır.



α -Haloketonlar, ilk kez 1800'lü yılların sonunda sentezlenmiştir (Emmerling 1871). Gerek reaktivliğinin yüksek olması, gerekse seçici dönüşüm reaksiyonları vermesinden dolayı birçok yeni ürünün sentezinde kullanılmaktadırlar. Literatürde α -haloketonların eldesi ile ilgili birçok reaksiyon mevcuttur (DE Kimpe 1988 ve Bayer 1977). Bunların dışında α -haloketonların yer değiştirme reaksiyonları da incelenmiş (Rappe 1973 ve Akhrem 1970) ve 1955 yılında Tchoubar, nükleofillerle reaksiyonlarını incelemiştir (Tchoubar 1955).

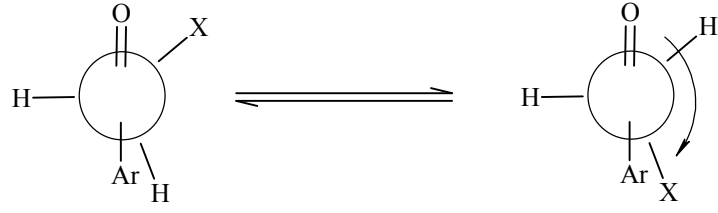
2.2.1. α -Haloketonların Moleküler Yapıları ve Spektral Özellikleri

Raman, IR ve NMR spektroskopileri kullanılarak α -haloketonların izomer dönüşümleri rapor edilmiştir (Mizushima 1953 ve Laird 1983). α -Haloketonlar iki stereoizomere sahiptirler. Sıvı fazda Cl ve O atomları arasındaki sterik itmenin Cl atomu ile alkil grubu arasındaki itmeden daha küçük olduğu ve buna göre O ve Cl atomları daha kararlı olan cis formunu tercih etmekte olduğu tespit edilmiştir. Cis konfigürasyonu aşağıdaki şekildedir.



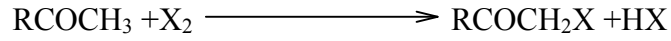
Olivato ve arkadaşları α -süstitüe karbonil bileşiklerinin konformasyonel ve elektronik etkileşimleri üzerinde çalışmışlardır (Olivato 1990). Bu çalışmalar sonucunda α -haloasetofenonların cis/*gauche* dönüşüm izomerleri aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.

Bazı halometil ketonların geminal H,H kapling sabitleri halojen ve oksijen atomlarının birbirlerini perdelediğini göstermektedir (Ramarao 1976).



2.2.2. α -Haloketonların Sentezi

Alifatik ketonların bir halojen ile reaksiyonundan monosübstitüe haloketonlar oluşur. Fluor ile yapılan halojenasyonda yan reaksiyonlar olduğundan pek tercih edilmez. Bununla birlikte fluoroketonlar ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (Erian,2001).

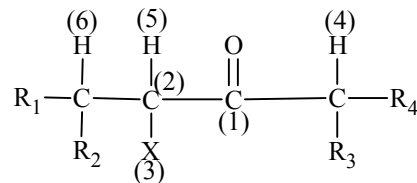


Asetonun monoklorlanması sonucunda az miktarda da olsa dikloraseton oluşmaktadır. Bununla birlikte sulu kalsiyum karbonatlı ortamda aseton daha yüksek verimle monoklorlanabilmektedir. Bromlama reaksiyonu tersinirdir, dengeyi bromketon yönüne çevirmek için HBr ortamdan uzaklaştırılır (Edwards 1937, 1944 ve Justoni 1942).

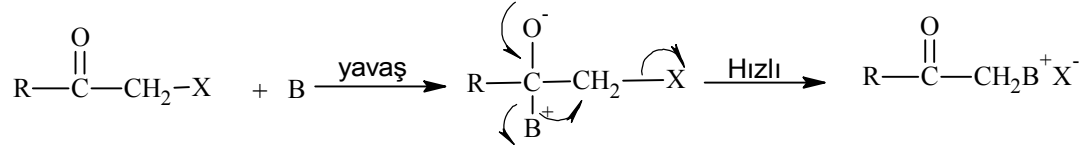
2.2.3. α -Haloketonların Heterosiklik Bileşiklerin Sentezinde Kullanılması

α -Haloketonlar değişik halkalı bileşiklerin sentezinde kullanılmaktadırlar. Burada ilk olarak α -haloketonların nükleofiller ile reaksiyonları ve daha sonra da heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanımından bahsedilecektir.

Bir haloketon değişik nükleofillerle etkileştirildiğinde nükleofilin saldırabileceği 6 ayrı merkez vardır. Bu merkezler aşağıdaki şekilde parantez içerisinde gösterilmiştir.



Karbonil grubu ve nükleofilin etkileşmesi esas olarak elektrostatik bir etkileşmedir ve reaksiyon S_N2 mekanizması ile yürümektedir. Nükleofilin halo ketonun karbonil karbonuna saldırma nedeni RCO grubunun R-CH₂ den daha az sterik engelli olmasıdır (Srinivasan 1985).

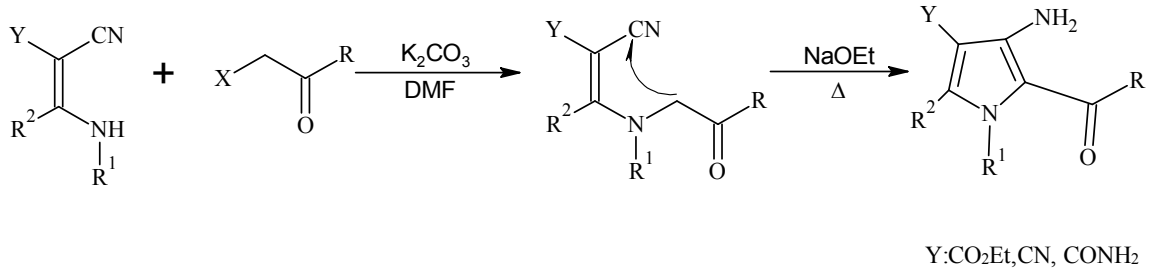


2.2.3.1. Furanlar ve türevlerinin sentezinde α -haloketon kullanımı

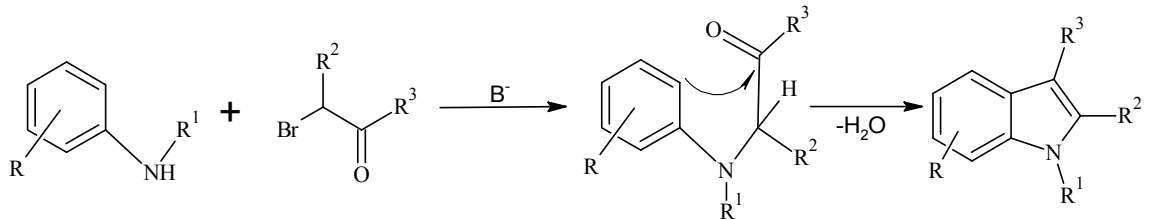
Bu konu benzofuran türevleri sentezi konusunda incelenmiştir.

2.2.3.2. Piroller ve türevlerinin sentezinde α -haloketon kullanımı

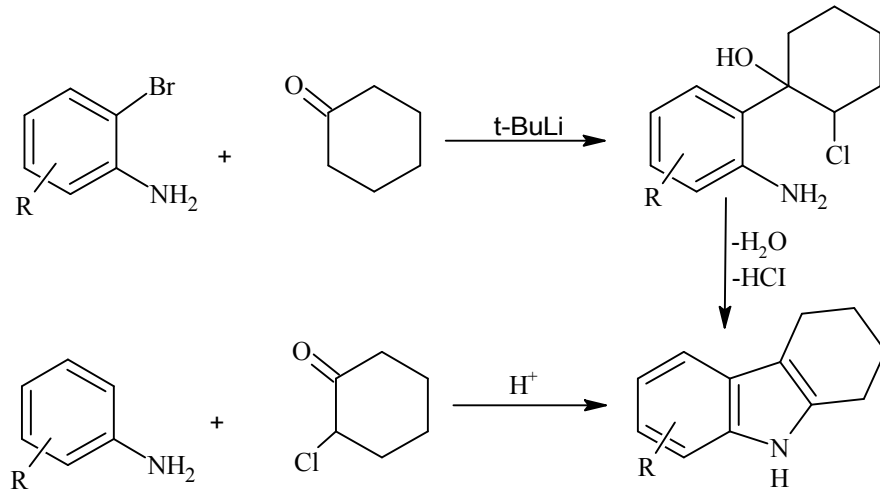
Bir α -halokarbonil bileşiği ile N-aril veya N-alkilaminometilensiyanoasetik asit türevinin potasyum karbonatlı veya sodyum etoksitli ortamda reaksiyonu sonucu sübtitüe 3- aminopiroller elde edilir (Abdel 1995 ve Bayomi 1989).



Aromatik aminlerin α -halokarbonil bileşiği ile reaksiyonu aşağıda gösterildiği gibi bir indolü verir (Jones 1972).

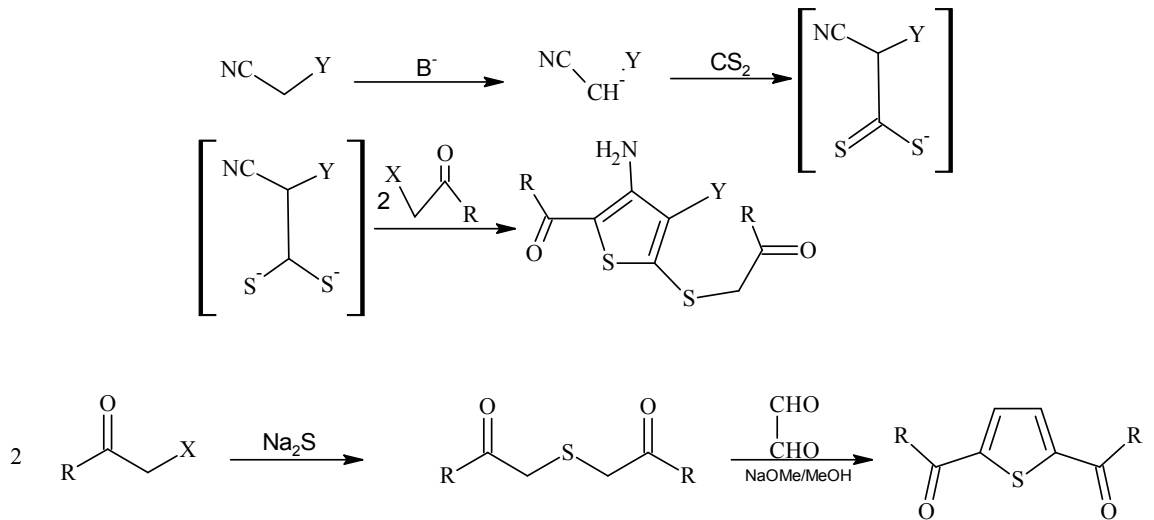


Primer aromatik aminlerin 2-klorosikloheksanon ile reaksiyonu sonucu bir karbazol oluşur (Wender 1983).

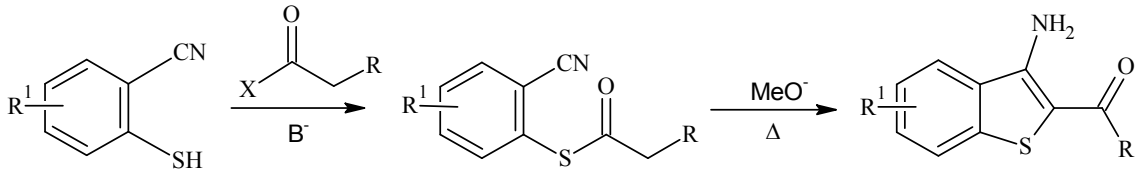


2.2.3.3. Tiyofen ve türevlerinin sentezinde α -haloketon kullanımı

Karbon disülfürün aktif metilenler ile reaksiyonu tiyofen sentezinde kullanılmaktadır. Bir α -haloketonun inorganik sülfür tuzları ile reaksiyonu diketosülfürleri verir. Diketosülfürün de gliksal ile reaksiyonundan tiyofen türevleri elde edilir (Miyahara 1979).

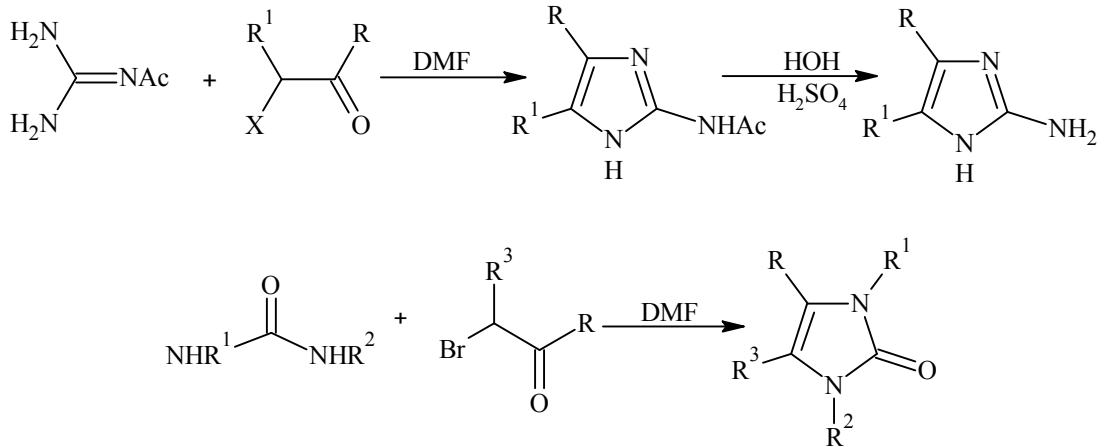


α -Merkaptobenzonitrillerin α -haloketonlar ile etkileşmesi sonucu 3-aminobenzotiyofenler oluşur (Markert 1980).



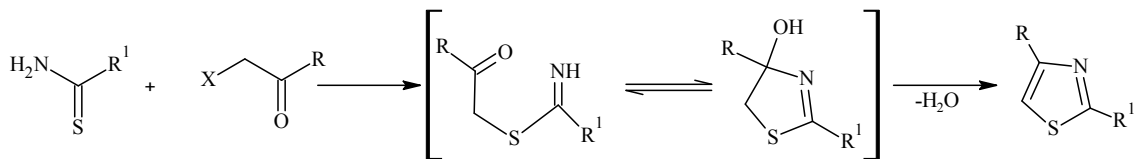
2.2.3.4. İmidazol ve türevlerinin sentezinde α -haloketon kullanımı

α -Bromoketonların guanidinler ile reaksiyonu 2-aminoimidazol türevlerini verir (Little 1994). Ayrıca α -haloketonların üre türevleri ile reaksiyonları imidazolün türevlerini verir (Barnett 1996).



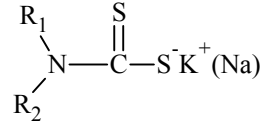
2.2.3.5. Tiyazol ve türevlerinin sentezinde α -haloketon kullanımı

α -Haloketonun tiyüre veya tiyoamitler ile reaksiyonu sonucu tiyazoller oluşur (Hantzsch Tiyazol Sentezi) (Hantzsch 1887).



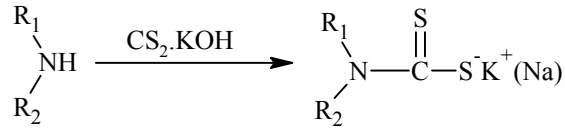
2.3. DİTİYOKARBAMİK ASİT TUZLARI

Bu bileşikler, ditiyokarbamik asitlerin daha çok alkali tuzları olup, genel yapıları aşağıda gösterildiği gibidir.



2.3.1. Sentez Yöntemleri

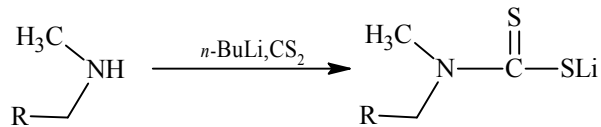
Ditiyokarbamik asit tuzlarının sentezi için literatürde, uygun aminlerin karbon disülfür ve potasyum hidroksit veya sodyum hidroksitle uygun çözücüler içerisinde gerçekleşen reaksiyonları sıklıkla kullanılmıştır (Siddiqi ve vd. 2005).



Literatürde bu reaksiyonlar sıklıkla etanol içerisinde potasyum hidroksit kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlarda ayrıca dietileter, aseton, dioksan, etanol-su, tetrahidrofuran, kloroform, eter-metanol, benzen ve su gibi çözücülerin kullanıldığı bildirilmiştir.

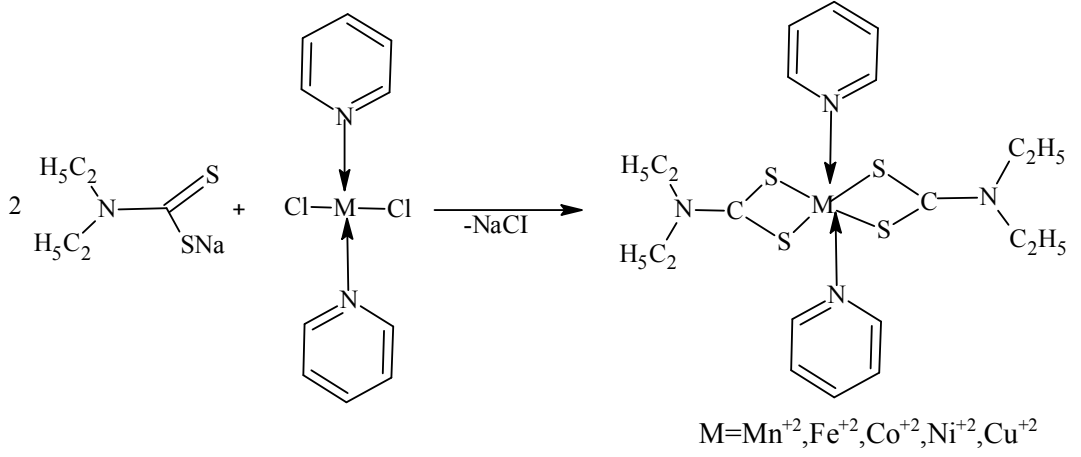
Suda çözünmeyen aminlerin ditiyokarbamik asit tuzlarının hazırlanabilmesi için literatürde çözücü olarak dialkilketonlar veya dialkileter kullanıldığı veya uygun aminlerin karbon disülfürle muamele edilmesinden sonra alkali metal hidroksitlerin katı halde reaksiyona eklendiği bildirilmiştir (Crouch 1951).

Ditiyokarbamik asitlerin lityum tuzlarını uygun aminin n-butillityum ile tetrahidrofuran içerisindeki karışımına soğukta karbondisülfür ilavesiyle elde etmişlerdir (Hahn ve vd. 2006).



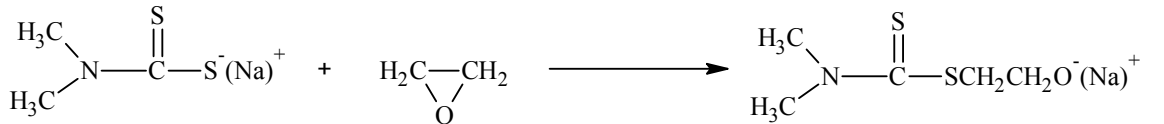
2.3.2. Kimyasal Özellikleri

Ditiyokarbamik asit tuzlarının, yüksek nükleofilik özelliğinden dolayı metallerle kompleks oluşturmak suretiyle bazı radyofarmasötik ajanların ve redoks reaksiyonları için potansiyel metal komplekslerinin elde edilmesinde ligant olarak kullanıldığı literatürde belirtilmektedir. Siddiği ve diğerlerinin yapmış olduğu bir çalışmada, önce hidrate edilmiş metal klorürler piridinle reaksiyona sokulmuş, daha sonra elde edilen bileşiğin N,N-dietilditiyokarbamik asit sodyum tuzu ile metanol içerisinde gerçekleşen reaksiyonu sonucu ilgili metal kompleksi elde edilmiştir



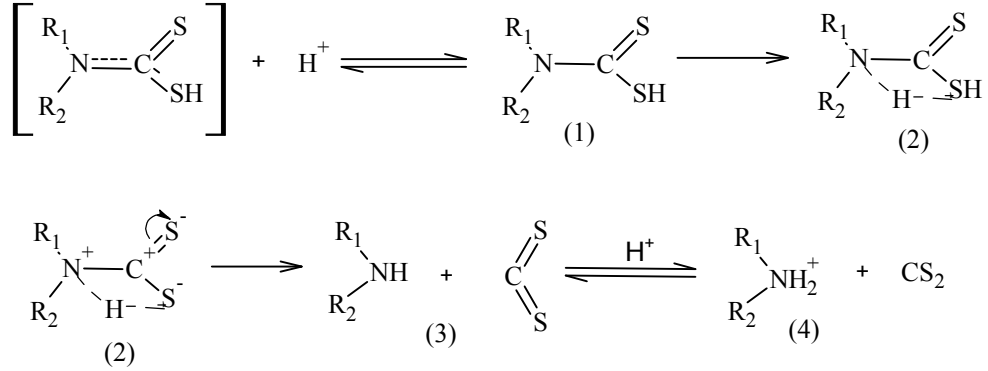
Ditiyokarbamatların metallerle selasyon yapma özelliklerinden analitik kimyada, silgi üretiminde, atık suların arıtılmasında, şeker ve kâğıt üretiminde de yararlanılmaktadır (Johnson ve vd. 2003).

N,N-dimetilditiyokarbamik asit tuzunun, dipolar aprotik çözücüler içerisinde epoksitlerle, epoksit yapısının açılması ve polimerizasyonu ile sonuçlanan bir reaksiyona girdiğini bildirmişlerdir (Nakai ve Okawara 1968)

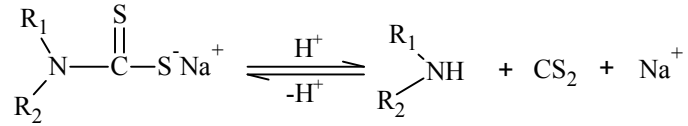


Literatürde ditiyokarbamat anyonunun asidik ortamda kolayca dekompoze olduğu bildirilmiştir. Bu reaksiyon için; (1) ditiyokarbamat anyonunun kükürt atomlarından birinin protonlanması, (2) bu kükürt atomu ile azot atomu arasında molekül içi hidrojen bağı oluşması, (3) fraksiyonel pozitif yükler arasındaki itme

nedeniyle C-N bağının kopması ve (4) açığa çıkan aminin protonlanması şeklinde bir mekanizma önerilmektedir (Vandebeek ve vd. 1970).



Ditiyokarbamik asit sodyum tuzlarının nötral pH'larda birkaç saat içerisinde uygun amin ve karbon disülfüre parçalandığı, bu parçalanma süresinin yüksek pH'larda (pH: 10-12) birkaç haftaya kadar uzayabildiği bildirilmiştir. Yüksek pH'larda yapılan stabilite çalışmalarında, azot atomu üzerindeki alifatik süstitüentler büyüdükçe kimyasal stabilitenin azaldığı da belirtilmiştir (Warshawsky ve vd. 2001).

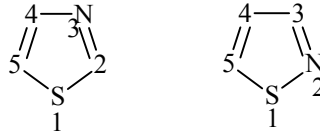


2.4. TİYAZOLLER

2.4.1. Tiyazoller Hakkında Genel Bilgiler

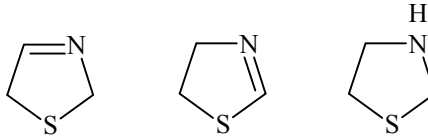
Tiyazol 1,3-azollerden biri olup Piridin kokusunda k.n.: 117 °C olan bir sıvıdır. Molekülü oldukça kararlıdır ve bazlığı çok zayıftır. Kükürt ve azot taşıyan beşli bir halka sisteminin en önemli temsilcisidir. Doğal bir halkadır ve tiyamininin (B1 vitamini) fonksiyonlu kısmını oluşturur. Penisilinde de tiyazolidin halkası bulunur.

Beşli halkada bir kükürt ve bir azot atomu 1,3 yerinde bulunuyorsa "tiyazol"; 1,2 yerini içeriyorsa "izotiyazol" adını alır.



Tiyazol ile izotiyazolün yapı formülleri

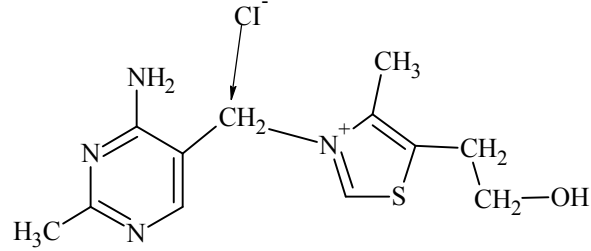
Aromatik karakterdeki bu bileşiklerin elektronik yapıları sp^2 hibritleşmiş oksijen atomu yerine sp^2 hibritleşmiş S atomu alınmak üzere; oksazol ve izooksazol halkalarının elektronik yapısı ile aynıdır. Tiyazol ve izotiyazoldeki azot atomu bir ortaklaşmamış elektron çifti içerir. Dihidrotiyazollere "Tiyazolinler" ve tetrahidrotiyazollere ise "Tiyazolidinler" adı verilir.



Tiyazol türleri

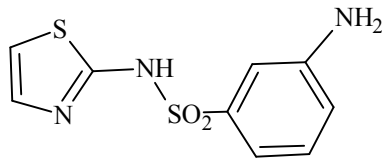
Tiyazol bileşiklerinin bazı türevleri tabiatta doğal olarak bulunmaktadır. Bunlardan biyolojik bakımdan önemli bir tiyazol bileşiği olan B1 vitamini; pirinç kepeği, maya, buğday embriyosu, çavdar unu, havuç, patates, yumurta sarısı, domates ve portakalda bulunur. Bu bileşik beyin ve sinir metabolizması için çok önemlidir. Eksikliği halinde beriberi (sinir sisteminin bozulması sonucu gittikçe ilerleyen felç) hastalığı meydana gelir. B1 vitamini bir pirimidin ve bir tiyazol halkası içeren heterosiklik bir amino alkoldür. Erime noktası 250° C olup tuz halinde renksiz, kristal yapılıdır ve suda çözünür. Bu bileşik ilk defa Jones ve Donatlı tarafından pirinç

kepeğinden kristaller halinde elde edilmiştir. B1 vitaminin yapı formülü aşağıdaki gibidir (Kikelj ve Urleb 2002).

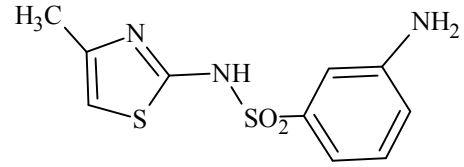


B1 vitaminin yapı formülü

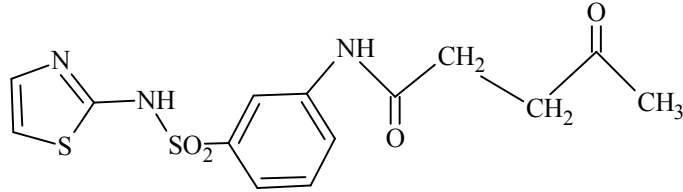
Antibakteriyel etkileri olan önemli bazı sülfü ilaçları da tiyazol halkası içerirler. Örneğin; sülfatiazol (2-p-aminobenzen-sülfonamidotiyazol), ultraseptil (4-metil-2-paminobenzen-sülfonamidotiyazol) ve süksionilsülfatiazol gibi:



Sülfatiazol

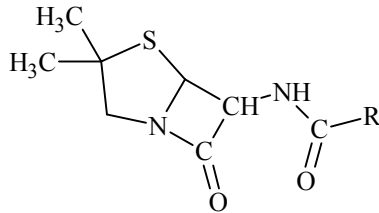


ultraseptil



Süksionilsülfatiazol

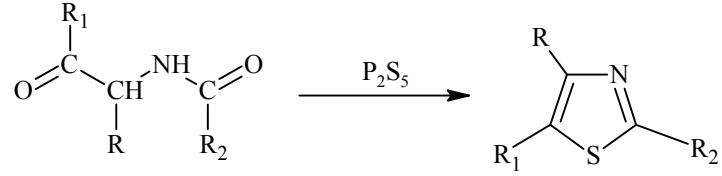
Penisilin doğal yapısında da tiyazolidin (indirgenmiş tiyazol) halkası bulunmaktadır. R grubu değişik alınarak farklı tiyazol türevleri elde edilebilir.



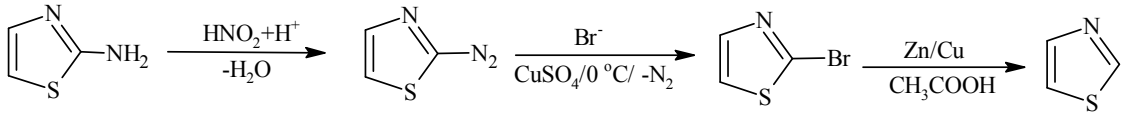
Penisilin yapı formülü

2.4.2.2. α -Açilaminoketonlardan tiyazollerin eldesi

α -Açilaminoketonların P_2S_5 ile reaksiyonundan bir halka kapanması sonucu tiyazoller oluşur.

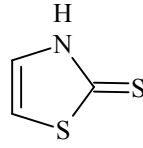


Tiyazol en iyi olarak 2-aminotiyazolün diazolanması üzerinden oluşan 2-bromotiyazolün indirgenmesinden elde edilir.

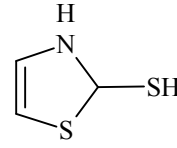


2.5. TİYAZOL-2-TİYON

Tiyazol-2-tiyonlar iki heteroatom içeren beşli heterosiklik bileşiklerin bir üyesidir. Bu halkayı içeren türevlerinin ziraatta, polimerlerinin fotoğrafçılıkta, radyokimyada kullanıldığı 1893 Mioleti tarafından keşfedilmiş ve daha sonraları birçok bilim adamı tarafından geliştirilmiştir. Günümüzde bu tür yapılan antibiyogram testleri birçok mikro organizmaya gram pozitif etki gösterdiği çeşitli bakterileri inhibe ettiği tespit edilmiştir.

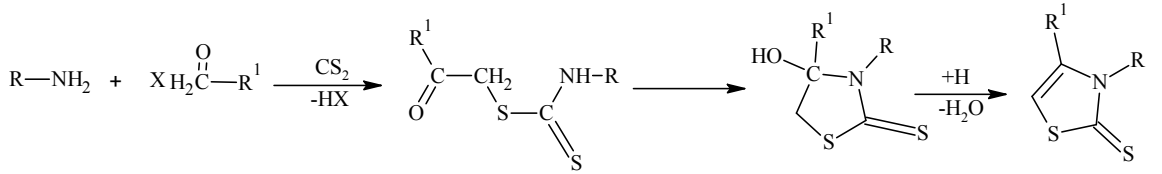


Tiyazol-2-tiyon



Tiyazol-2-tiyol

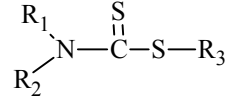
Uygulanan en yaygın yöntem aminlerin ditiyokarbamat tuzları alınarak α -haloketon bileşikleriyle etkileştirilerek elde edilmesidir.



2.6. DİTİYOKARBAMİK ASİT ESTERLERİ

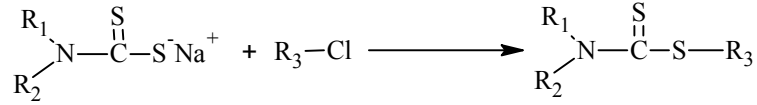
2.6.1. Genel Yapı

Bu bileşikler alkil/ aril karbaditiyoatlar veya karbamoditiyoik asit esterleri olarak da bilinirler. Monosübstitüe veya N,N-disübstitüe ditiyokarbamik asit esteri yapısında olabilirler. Kimyasal yapıları aşağıda gösterildiği gibidir:



2.6.2. Sentez Yöntemleri

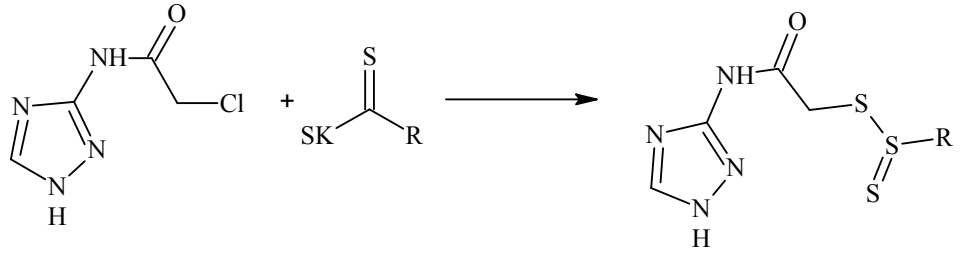
Bu grup bileşikler, ilgili ditiyokarbamik asit tuzunun, uygun alkil halojenürlerle reaksiyonu sonucunda elde edilirler. Reaksiyonda etanol, metanol, aseton, THF, toluen, DMF ve DMSO gibi çözücüler kullanılır.



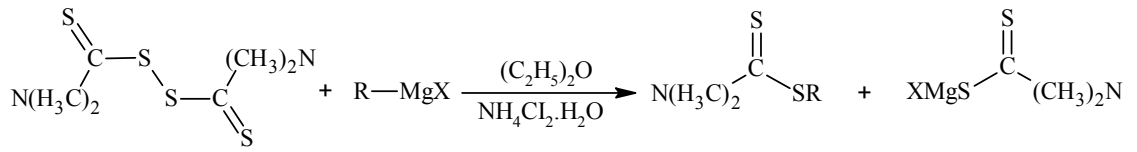
Uygun ditiyokarbamik asit tuzu ve alkil halojenürün etanol içerisinde ısıtılmasından sonra karışımın suyla muamele edilmesi sonucu ditiyokarbamik asit esteri yapısındaki sonuç ürünlerini elde etmişlerdir (Bertin ve vd. 1998).

Aynı reaksiyonu kuru metanol içerisinde gerçekleştirmiş; ancak ısıtma tamamlandıktan sonra karışımı birkaç damla amonyak çözeltisi içeren buzlu suya ilave ederek sonuç ürünlerini çöktürmeyi başarmışlardır (Madkour ve vd. 2006).

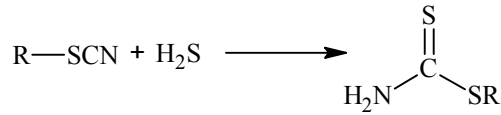
Antifungal aktivitelerini araştırmak üzere, 3-(kloroasetil amino)-1,2,4-triazol ve uygun aminlerin potasyum ditiyokarbamik asit tuzlarının etanol içindeki reaksiyonu ile triazolil-N,N-dialkil ditiyokarbamat yapısında bazı bileşiklerin sentezini yapmışlardır (Özkırmımlı ve vd. 2005).



Ditiyokarbamik asit esterleri literatürde alkil magnezyum klorür yapısındaki Grignard reaktiflerinin eter içerisindeki çözeltisine tetrametiltiyüram disülfid eklemek suretiyle de elde edilmiştir (Grunwell 1970).



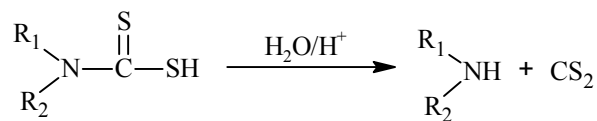
Nonsüstitüe ditiyokarbamik asit esterlerini sentezlemek için tiyosiyanat yapısındaki uygun bileşiklerin 100⁰ C’de, basınç altında hidrojen sülfürle reaksiyonunu takiben 6-10 saat sonra kristalize halde nonsüstitüe ditiyokarbamik asit esterlerini elde etmiştir (Bogert 1903).



2.6.3. Kimyasal Özellikleri

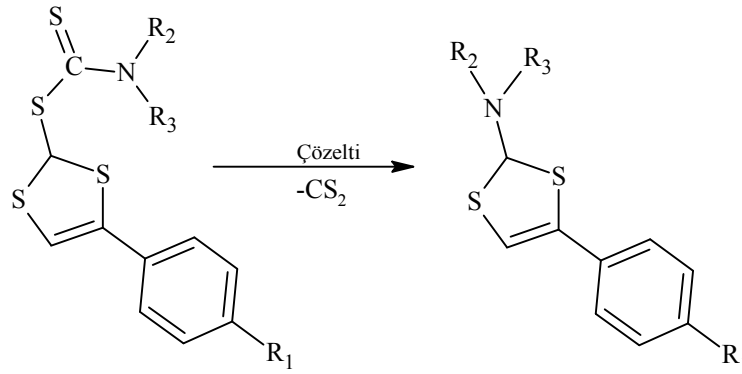
Ditiyokarbamik asit esterlerinin ditiyokarbamik asit tuzlarına göre hem ısıya hem de hidrolize karşı daha dirençli oldukları bildirilmiştir (Kulka 1956).

Yapılan çalışmalarda hem N,N-dialkil, hem de N-monoalkil noniyonize ditiyokarbamik asitlerin, kendilerinininkine yakın veya daha düşük pH’larda, kükürt atomu üzerindeki protonun, azot atomu üzerine transferi ile karbondisülfür ve ilgili amine dekompoze oldukları bildirilmiştir (Drobnica ve vd. 1977).

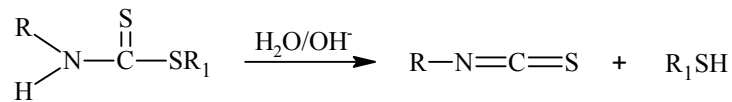


Ditiyokarbamik asit esterlerinin de genellikle çözelti içerisinde dayanıklı olmadıkları ve fotokimyasal olarak ve ısı etkisiyle ilgili amin ve karbondisülfüre parçalandıkları bilinmektedir.

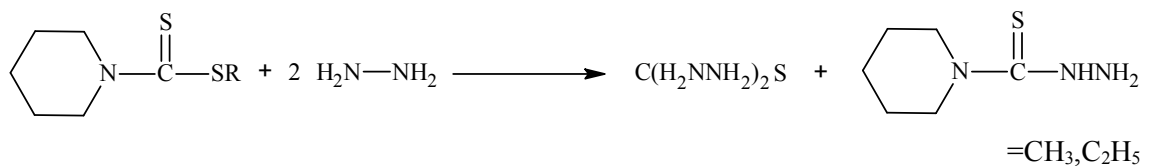
N,N-disüstitüe ditiyokarbamik asit esteri yapısındaki bir grup 1,3-ditiyoliyum bileşğinin alkol içerisinde ısıyla parçalanması sonucunda karbon disülfürün yanında, moleküldeki dialkilaminin karbondisülfür ile yer değıştirdiğı bir dekompozisyon ürününün de elde edildiğini bildirmişlerdir (Hirai ve vd. 1977).



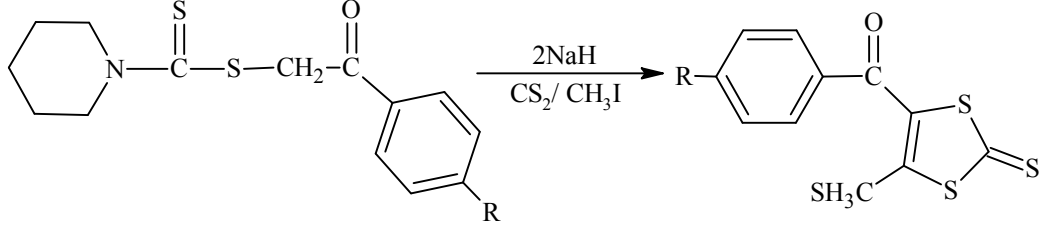
N,N-Disüstitüe ditiyokarbamatların bazik ortamlarda kısmen daha dayanıklı iken, monosüstitüe ditiyokarbamatların, azot atomu üzerindeki protonun ayrılmasıyla alkil izotiyosiyanat verecek şekilde dekompoze oldukları bildirilmiştir (Kulka 1956).



Ditiyokarbamat esteri metil veya etilpiperidin ditiyokarbamatın hidrazin hidratla reaksiyonu sonucunda hem tiyoalkil hem de piperidil radikallerinin ayrılmasıyla yüksek oranda tiyokarbahidrazit, bunun yanında düşük verimle 1-(aminotiyokarbamil) piperidin elde edilmiştir (Lieber ve Orłowski 1957).



Fenaçilpiperidinoditiyokarbamat yapısındaki bir grup bileşğin, sodyum hidrür varlığında, tetrahidrofuran içerisinde karbon disülfür ile gerçekleşen reaksiyonunda, 4-alkiltiyo-1,3-ditiyol-2-tiyon yapısında bileşiklerin elde edildiğini belirtmişlerdir (Dölling ve vd. 1988).



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

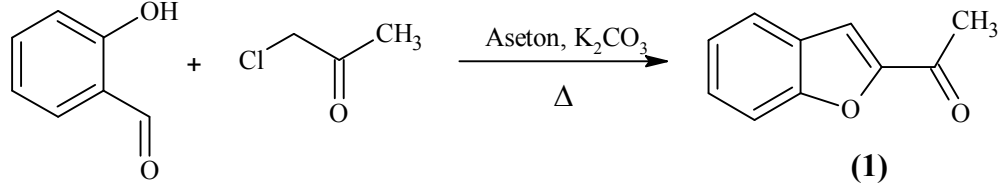
- IR spektrumları için Perkin Elmer marka FT-IR spektrometre
- Magnetik ve mekanik karıştırıcılar
- NMR spektrumları için Bruker Marka 400 MHz spektrometre
- Cam malzeme olarak; çeşitli ebatlarda balonlar, soğutucular, damlatma hunileri, ayırma hunileri, huniler, beherler, damıtma düzenekleri ve kılcal borular.
- Tartım için; Precisia marka XB220A model terazi
- Kurutma işlemi için etüv; ısıtma için: su ve yağ banyoları, ısıtıcı mantolar.
- Döner buharlaştırıcı (evaporatör) ve vakum pompası
- Stuart SMP 30 Erime noktası tayin cihazı

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kullanılan tüm kimyasallar ve çözücüler ithal temin edilmiş olup, saflaştırma gerektirmeden kullanılmıştır.

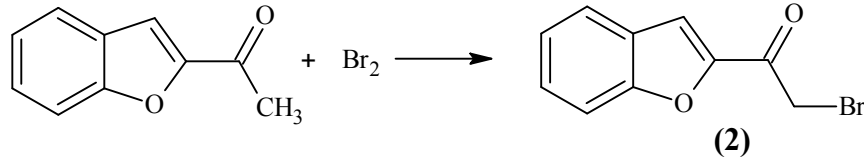
3.3. Çıkış Maddelerinin Sentezi

3.3.1. 2-Asetilbenzofuran (1) sentezi



1000 ml'lik Reaksiyon balonuna, aseton (600 ml), K₂CO₃ (62,1 gr; 0,45 mol) ve salisilaldehit (32,9 ml) ilave edildi ve 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldı. Sarı renkte oluşan hacimli tuzun üzerine 1-kloroaseton (23,28 ml) damla damla ilave edildi. 1,5 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Karışım soğuk suya damla damla ilave edilerek çöktürme işlemi yapıldı. Çöken madde süzülerek kurumaya bırakıldı. % verim:84,86.

3.3.2. (Benzofuran-2-il)-2-bromoetanon (2) sentezi

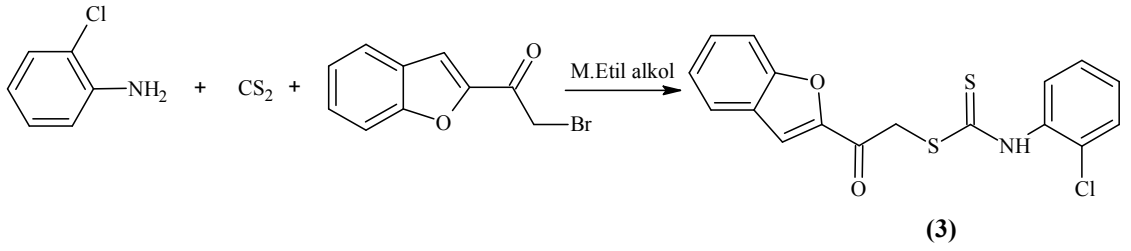


İki ağızlı, 250 ml'lik bir reaksiyon balonuna 2-asetilbenzofuran (16 g, 100 mmol), asetik asit (150 ml) ilave edildi ve 50°C'ye kadar ısıtıldı. Karışımın üzerine 50 ml asetik asitte çözülmüş bromu (16 g, 100 mmol) damla damla azot atmosferinde verilir. Ardından 2 saat oda sıcaklığında karıştırılıp soğuk suya döküldü. Çöken katı bol su ile yıkandı, süzüldü, kurutuldu ve etil alkol ile kristallendirildi. % Verim: 96.

3.4. Primer Aminlerle Yapılan Sentezler

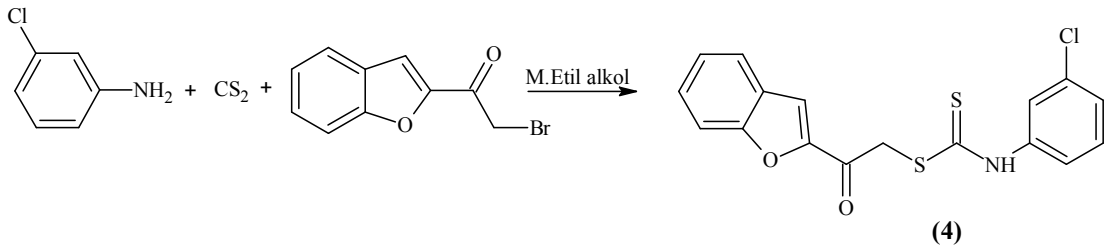
Aşağıda 3,4,5,6,7,8 ve 9 nolu bileşiklerin sentezi için 7 farklı primer amin kullanıldı. Bu bileşikler için aynı metod kullanıldığından sadece 3 bileşiğinin sentezi ayrıntılı olarak verilmiş olup diğer bileşikler için sadece reaktif miktarları, verim ve erime noktası verileri yazılmıştır.

3.4.1. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (2-klorofenil) ditiyokarbamat (3) esterinin sentezi



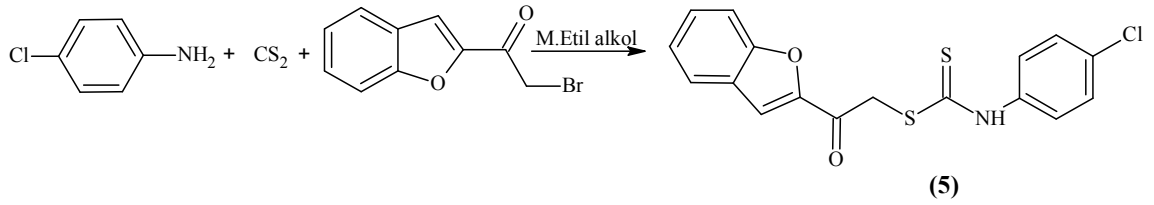
100 ml'lik Reaksiyon balonuna mutlak etil alkol (40 ml) ve 2-kloro anilin (0,32 ml, 3 mmol) ilave edilerek buz banyosunda +5 °C'ye soğutularak yaklaşık 5 dk karıştırıldı. Karışımın üzerine CS₂ (0,18 ml, 3 mmol) damla damla ilave edildi ve 45 dk soğukta karıştırılmaya devam edildi. Ardından α-haloketon (2) (1,5 mmol; 0,3585gr) ilave edilerek 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Sonra oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 500 ml buzlu suya damla damla ilave edildi; %5'lik NaOH çözeltisi ile nötralize edildi; çöken katı süzüldü; bol su ile yıkandı ve oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. E.n: 116,8°C. %Verim: 0,43 gr; %80.

3.4.2. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (3-klorofenil) ditiyokarbamat (4) esterinin sentezi



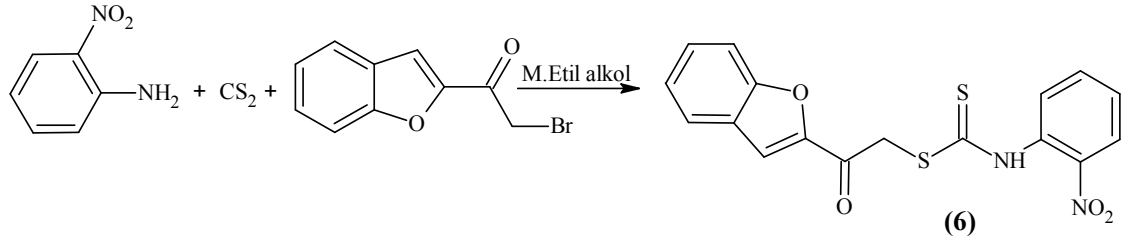
Kullanılan reaktifler: Mutlak etil alkol (40 ml); 3-kloroanilin (0,31ml; 3 mmol); CS₂(0,18 ml; 3 mmol); α -haloketon(**2**) (0,3585 gr; 1,5 mmol). E.n: 148,6⁰C. % Verim: 0,45 gr; %83,5.

3.4.3. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (4-klorofenil) ditiyokarbamat (5) esterinin sentezi



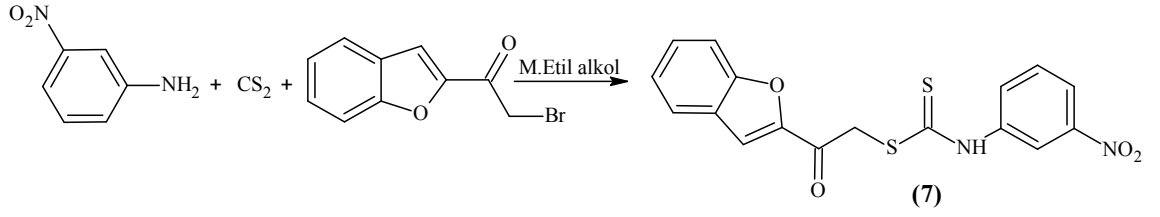
Kullanılan reaktifler: Mutlak etil alkol (40 ml); 4-kloroanilin (0,38 ml; 3 mmol); CS₂ (0,18 ml; 3 mmol); α -haloketon(**2**) (0,3585 gr; 1,5 mmol). E.n:81,6⁰C. % Verim: 0,42gr; %76,9.

3.4.4. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (2-nitrofenil) ditiyokarbamat (6) esterinin sentezi



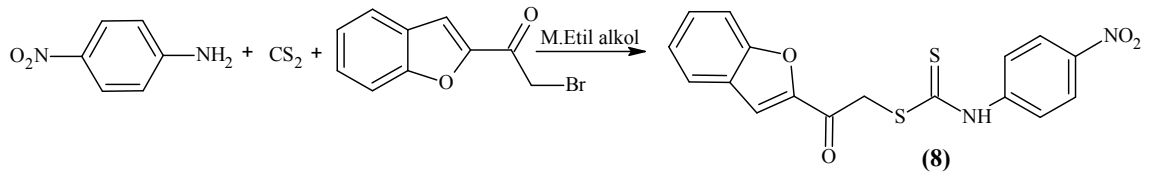
Kullanılan reaktifler: Mutlak etil alkol (40 ml); 2-nitroanilin (0,4144 gr,3 mmol); CS₂ (0,18 ml; 3 mmol); α -haloketon(**2**) (0,3585 gr; 1,5 mmol). E.n: 67,8⁰C. % Verim: 0,50gr; %89,7

3.4.5. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (3-nitrofenil) ditiyokarbamat (7) esteri sentezi



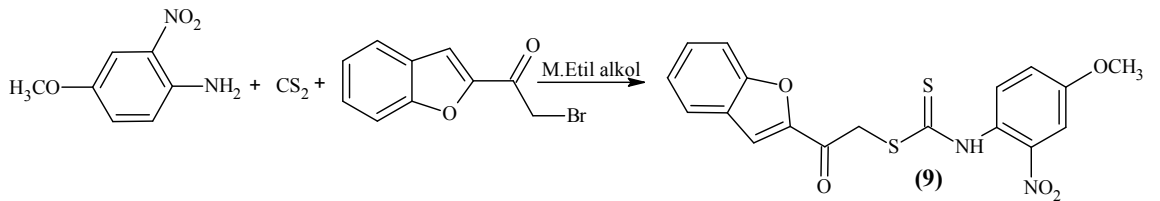
Kullanılan reaktifler: Mutlak etil alkol (40 ml); 3-nitroanilin (0,4144 gr; 3 mmol); CS₂ (0,18 ml; 3 mmol); α -haloketon(2) (0,3585 gr; 1,5 mmol). E.n: 98⁰C. %verim: 0,48gr; %87,4

3.4.6. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (4-nitrofenil) ditiyokarbamat (8) esteri sentezi



Kullanılan reaktifler: Mutlak etil alkol (40 ml); 4-nitroanilin (0,4144 gr; 3 mmol); CS₂ (0,18 ml; 3 mmol); α -haloketon(2) (0,3585 gr; 1,5 mmol). E.n: 57,4⁰C. %verim:0,48gr ; %75,4

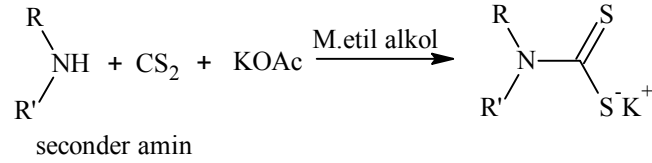
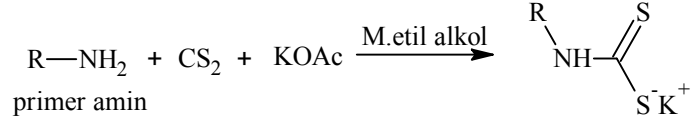
3.4.7. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil (4-metoksi-2-nitrofenil) ditiyokarbamat (9) esteri sentezi



Kullanılan reaktifler: Mutlak etil alkol (40 ml); 4-metoksi-2-nitroanilin (0,5044 gr; 3 mmol); CS₂ (0,18 ml; 3 mmol); α -haloketon(2) (0,3585 gr; 1,5 mmol). E.n: 95⁰C. %verim: 0,50gr; %83,6

3.5. Sekonder Aminlerle Yapılan Sentezler

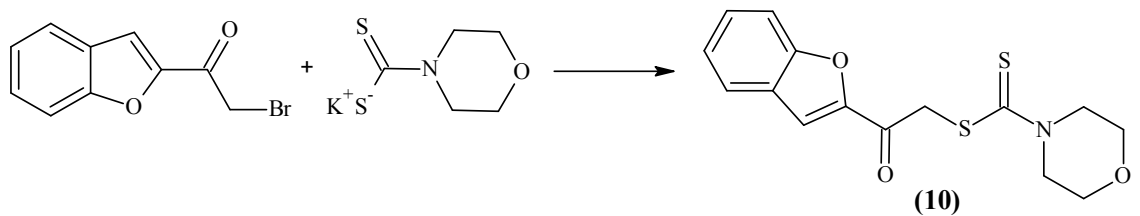
3.5.1. Ditiyokarbamat Tuzlarının Sentezi



Aminler, potasyumasetat ve mutlak etil alkol çözücüsü ile karıştırılıp soğutulur. Reaksiyon karışımına 5⁰C 'de karbondisülfür damla damla ilave edilir ve yaklaşık 1-2 saat soğukta karıştırılır. Oluşan hacimli beyaz tuzlar süzülür ve mutlak eter ile yıkanır. İleri saflıkta tuz elde etmek için kristallendirmek mümkündür. Ditiyokarbamat tuzlarının genel sentezleri yukarıdaki reaksiyonlar gibidir.

Not: Aşağıda 5 adet sekonder amin kullanıldı. Sentezlenen maddelerin deneysel yapıları aynı olduğundan ilk sentezde deneyin yapılışı yazılmıştır. Diğerlerin de ise sadece reaktifleri yazılmıştır.

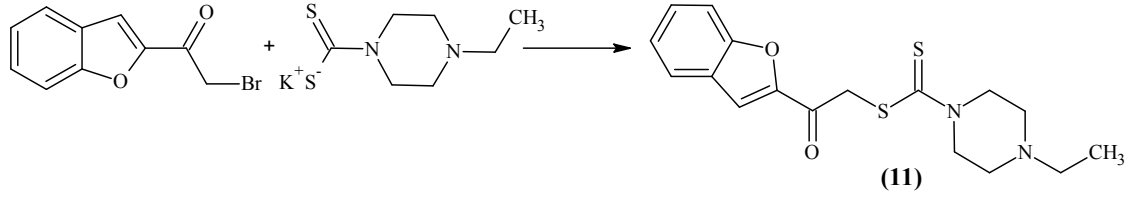
3.5.1.1. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil morfolin-4-ditiyokarbamat (10) esteri sentezi



100 ml'lik reaksiyon balonuna mutlak etil alkol (50 ml), izole edilmiş morfolinin ditiyokarbamat tuzu (0,6040 gr; 3 mmol) ilave edildi ve tuz çözüldü. Bunun üzerine α-haloketon (2) (0,7170 gr; 3 mmol) ilave edildi ve 4 saat kaynatıldı. Sonra oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Bu işlemde sonra buzlu suda çöktürme işlemi yapıldı.

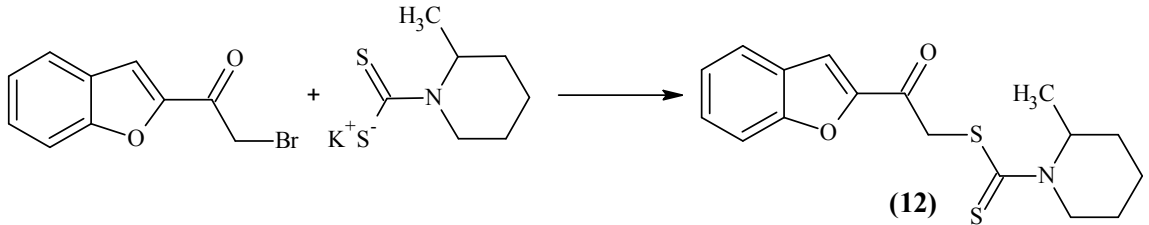
Çöktükten sonra süzme işlemi yapılarak oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. E.n:138,6⁰C. %Verim: 0,81 gr; %84,6 .

3.5.1.2. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil N-etilpiperazin-1-ditiyokarbamat (11) esteri sentezi



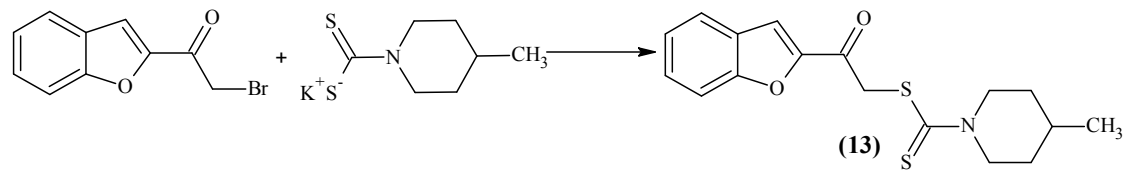
Kullanılan reaktifler: Mutlak etil alkol(50 ml); N-etil piperazin ditiyokarbamat tuzu(0,6852 gr; 3 mmol); α -haloketon (2) (0,717 gr; 3 mmol). E.n:128,2⁰C. % Verim: 0,83 gr; %79,2.

3.5.1.3. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil 2-metilpiperidin-1-ditiyokarbamat (12) esteri sentezi



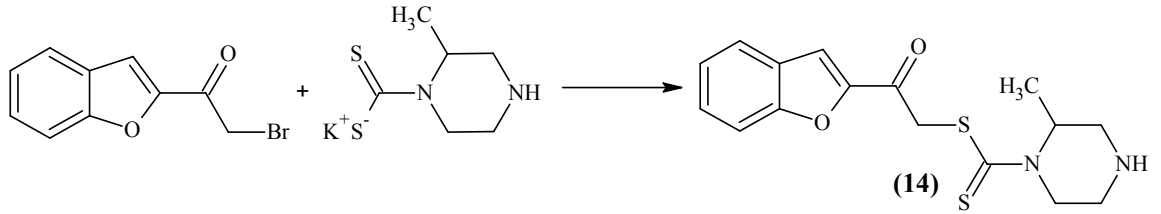
Kullanılan reaktifler: Mutlak etil alkol(50 ml); 2-metil piperidin ditiyokarbamat tuzu(0,6402 gr; 3 mmol); α -haloketon (2) (0,717 gr; 3 mmol). E.n:87,8⁰C. % Verim: 0,83gr; %83,4.

3.5.1.4. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil 4-metilpiperidin-1-ditiyokarbamat (13) esteri sentezi



Kullanılan reaktifler: Mutlak etil alkol(50 ml); 4-metil piperidin ditiyokarbamat tuzu(0,6402 gr; 3 mmol); α -haloketon (**2**) (0,717 gr; 3 mmol). E.n:108,2⁰C %Verim: 0,82 gr; %82,6.

3.5.1.5. 2-(1-benzofuran-2-il)-2-oksoetil 2-metilpiperazin-1-ditiyokarbamat (**14**) ester i sentezi

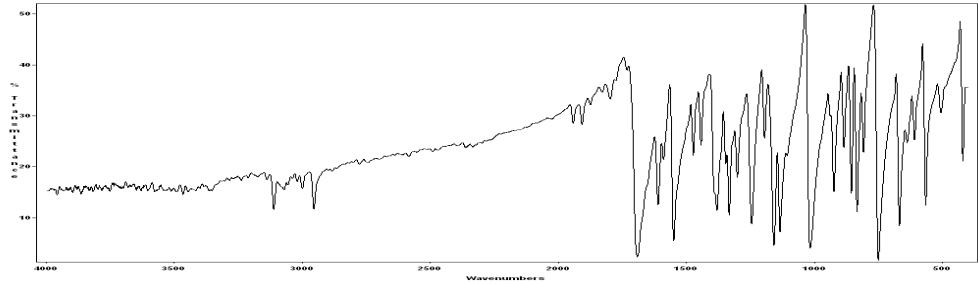
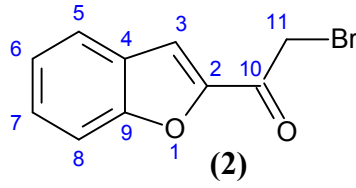


Kullanılan reaktifler: Mutlak etil alkol(50 ml); 2-metil piperazin ditiyokarbamat tuzu(0,6432 gr; 3 mmol); α -haloketon (**2**) (0,717 gr; 3 mmol). E.n:173,4⁰C. % Verim: 0,79gr; %79,5.

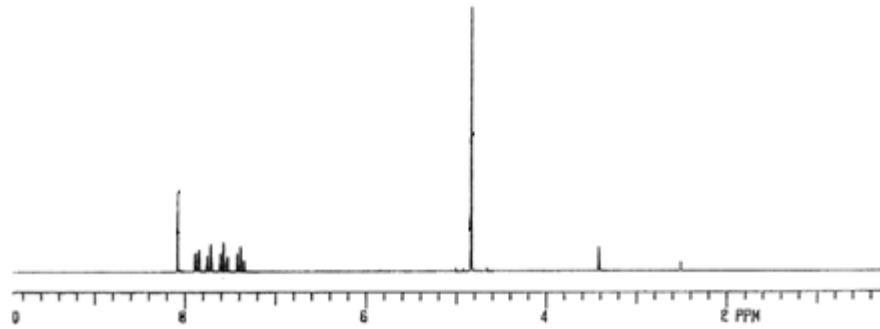
4. BULGULAR

Sentezlenen maddeler saflaştırıldıktan sonra yapıları IR, ^1H ve ^{13}C -NMR teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. Sentezleri gerçekleştirilen bileşikler üzerinde yapılan numaralandırma sadece karbon ve hidrojen atomlarının yerlerini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Bileşiklerin adlandırmasıyla ilgili bir numaralandırma sistemi değildir.

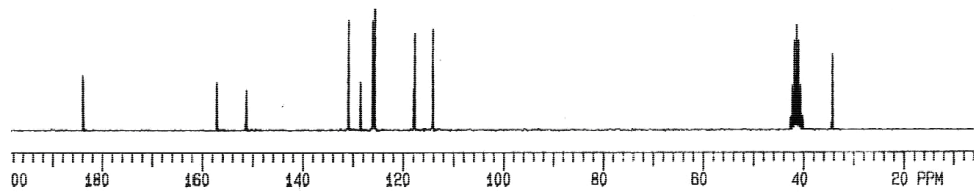
4.1. 2-(Bromoasetil) Benzofuran'ın Karakterizasyonu



Şekil 4.1. 2 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.2. 2 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

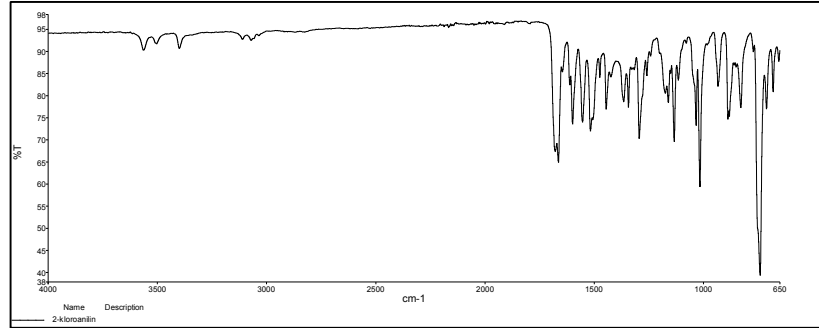
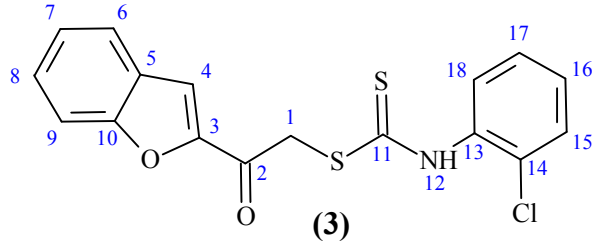


Şekil 4.3. 2 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

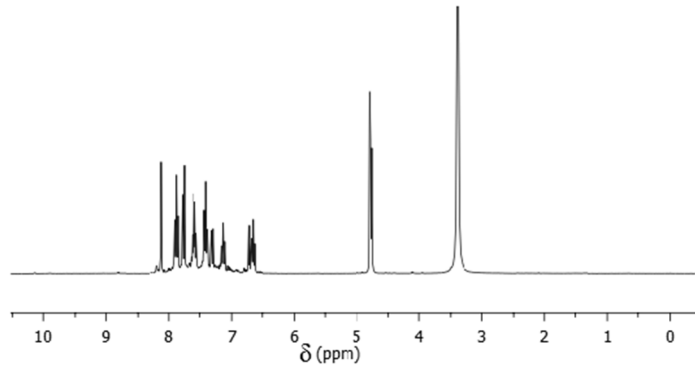
Tablo 4.1. 2 Bileşiminin değerlendirilmesi

İnfrared(cm^{-1})				$^1\text{H-NMR}(\text{ppm}) \text{CDCl}_3$			
1691	C=O gerilme titreşimi			H ₃	8,09 Singlet		
1017	C-O-C benzofuran gerilme titreşim			H _{5,6,7,8}	7,35-7,89 Singlet		
				H ₁₁	4,84 Singlet		
$^{13}\text{C-NMR}(\text{ppm})$							
C ₂	151.35	C ₃	117.74	C ₄	130.80	C ₅	125.68
C ₆	126.05	C ₇	128.40	C ₈	114.07	C ₉	157.05
C ₁₀	183.85	C ₁₁	34.22				

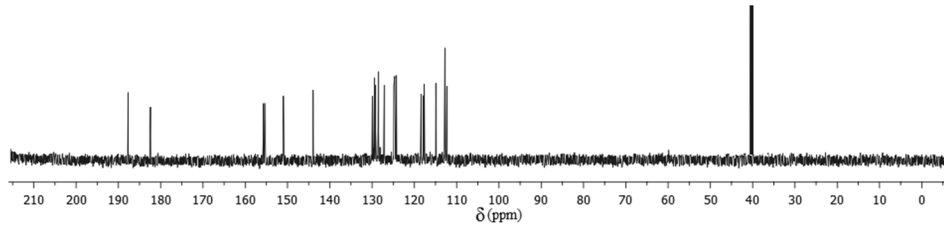
4.2. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil (2-Klorofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu



Şekil 4.4. 3 Bileşiminin IR spektrumu



Şekil 4.5. 3 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

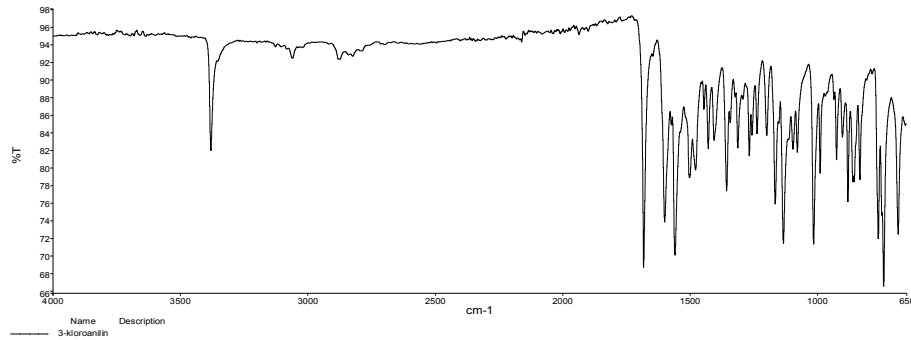
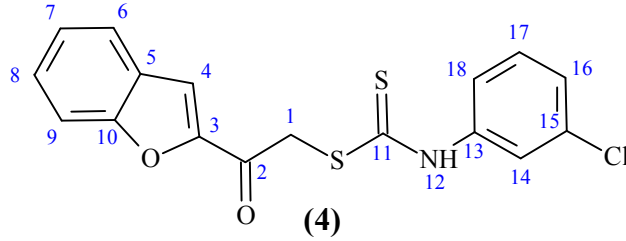


Şekil 4.6. 3 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

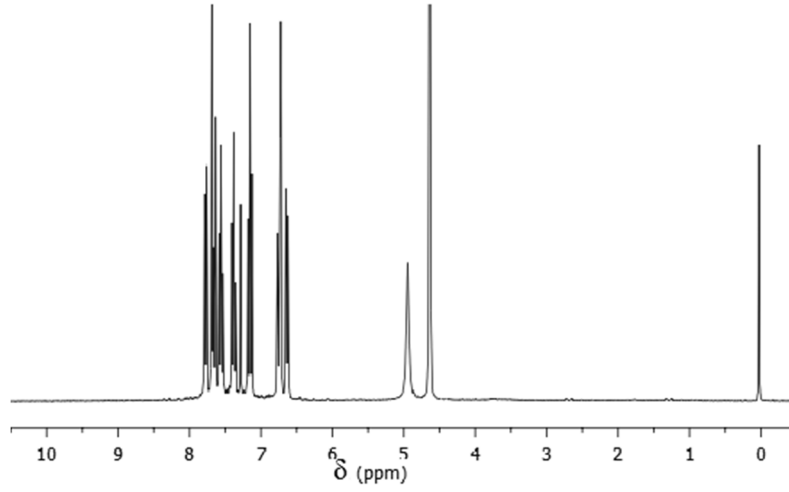
Tablo 4.2. 3 Bileşiğinin değerlendirilmesi

İnfrared(cm ⁻¹)		¹ H-NMR(ppm) CDCl ₃					
1673	C=O gerilme titreşimi	H ₁	4,81 Singlet				
3071	Alifatik C-H gerilme titreşimi	H ₄	7,39 Singlet				
3111	Aromatik C-H gerilme titreşimi	H _{6,7,8,9}	7,45-7,82 Multiplet				
1016	C=S gerilme titreşimi	H _{16,17,18}	6,61-7,08 Multiplet				
1134	C-O-C furan halkası gerilme titreşimi	H ₁₄	8,15 Singlet				
3562	N-H gerilme titreşimi						
1599	C=C benzen halkası gerilme titreşimi						
¹³C-NMR(ppm)							
C ₁	40,47	C ₂	182,58	C ₃	150,73	C ₄	111,97
C ₅	126,92	C ₆	118,28	C ₇	123,92	C ₈	124,22
C ₉	113,03	C ₁₀	155,69	C ₁₁	187,83	C ₁₃	130,23
C _{14,15}	126,92	C ₁₆	128,57	C ₁₇	124,59	C ₁₈	129,25

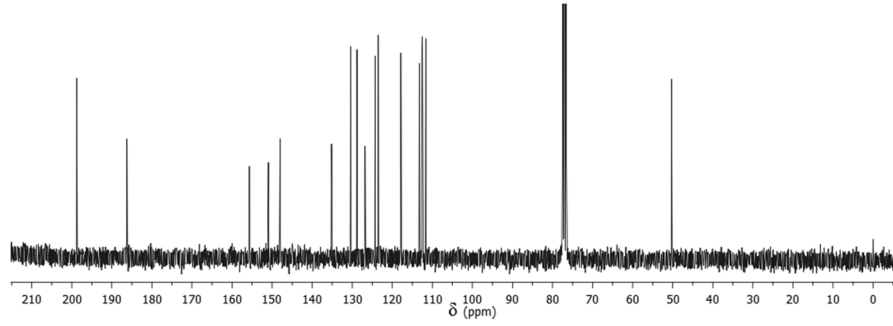
4.3. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil (3-Klorofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu



Şekil 4.7. 4 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.8. 4 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

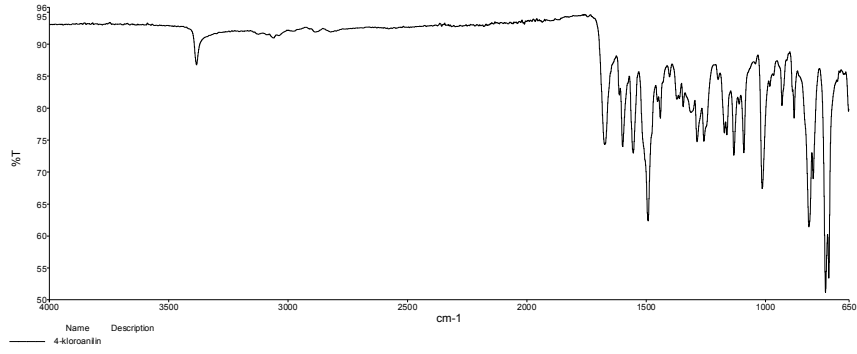
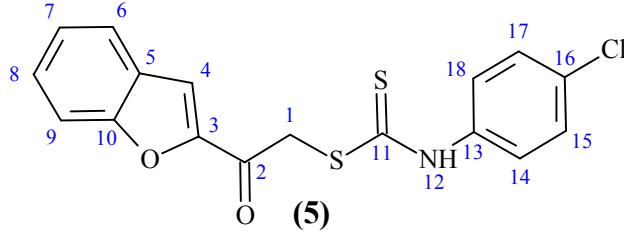


Şekil 4.9. 4 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

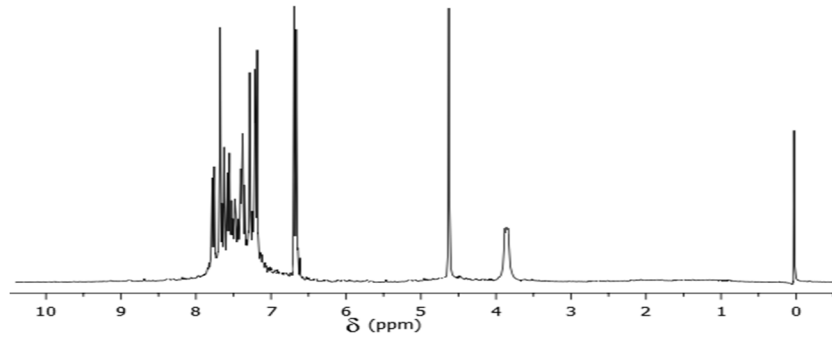
Tablo 4.3. 4 Bileşiğinin değerlendirilmesi

İnfrared(cm ⁻¹)		¹ H-NMR(ppm) CDCl ₃					
1682	C=O gerilme titreşimi	H ₁	4,95 Singlet				
2874	Alifatik C-H gerilme titreşimi	H ₄	7,38 Singlet				
3061	Aromatik C-H gerilme titreşimi	H _{6,7,8,9}	7,53-7,75 Multiplet				
1015	C=S gerilme titreşimi	H ₁₂	4,61 Singlet				
1133	C-O-C furan halkası gerilme titreşimi	H _{14,16,17,18}	6,61-6,81 Multiplet				
3380	N-H gerilme titreşimi						
1599	C=C benzen halkası gerilme titreşimi						
¹³ C-NMR(ppm)							
C ₁	50,8	C ₂	186,18	C ₃	150,73	C ₄	111,67
C ₅	129,55	C ₆	117,61	C ₇	122,94	C ₈	126,24
C ₉	112,35	C ₁₀	155,39	C ₁₁	188,81	C ₁₃	134,88
C ₁₄	128,57	C ₁₅	130,90	C ₁₆	128,20	C ₁₇	129,85
C ₁₈	124,22						

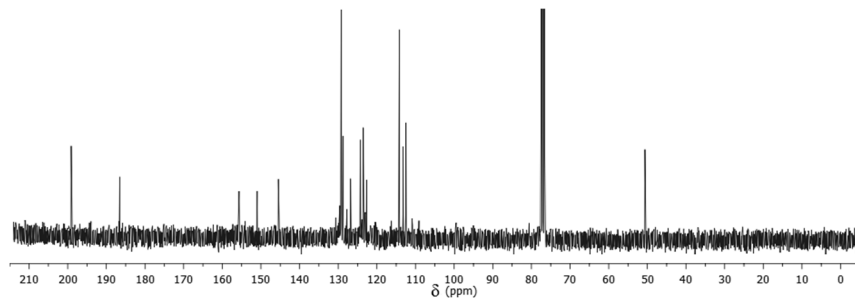
4.4. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksötil (4-Klorofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu



Şekil 4.10. 5 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.11. 5 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

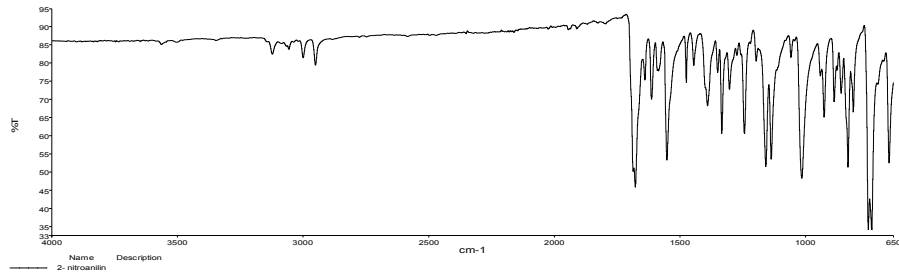
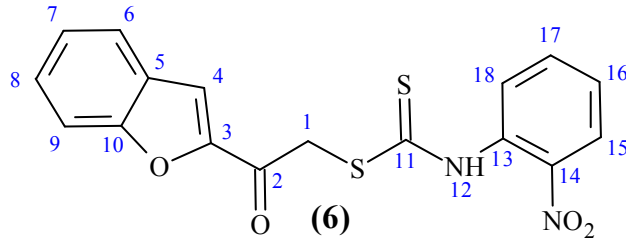


Şekil 4.12. 5 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

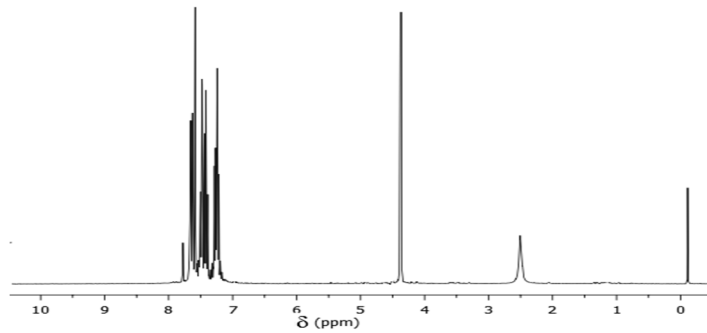
Tablo 4.4. 5 Bileşinin değerlendirilmesi

İnfrared(cm^{-1})				$^1\text{H-NMR}(\text{ppm}) \text{CDCl}_3$			
1674	C=O gerilme titreşimi			H ₁	4,65 Singlet		
2887	Alifatik C-H gerilme titreşimi			H ₄	7,35 Singlet		
3064	Aromatik C-H gerilme titreşimi			H _{6,7,8,9}	7,49-7,74 Multiplet		
1013	C=S gerilme titreşimi			H ₁₂	3,80 Singlet		
1132	C-O-C furan halkası gerilme titreşimi			H _{14,15,17,18}	7,10-7,30 Multiplet		
3383	N-H gerilme titreşimi						
1598	C=C benzen halkası gerilme titreşimi						
$^{13}\text{C-NMR}(\text{ppm})$							
C ₁	50,38	C ₂	186,18	C ₃	150,43	C ₄	111,97
C ₅	126,92	C ₆	114,30	C ₇	122,26	C ₈	123,24
C ₉	113,03	C ₁₀	155,39	C ₁₁	197,75	C ₁₃	130,53
C _{14,18}	129,25	C _{15,17}	128,57	C ₁₆	145,10		

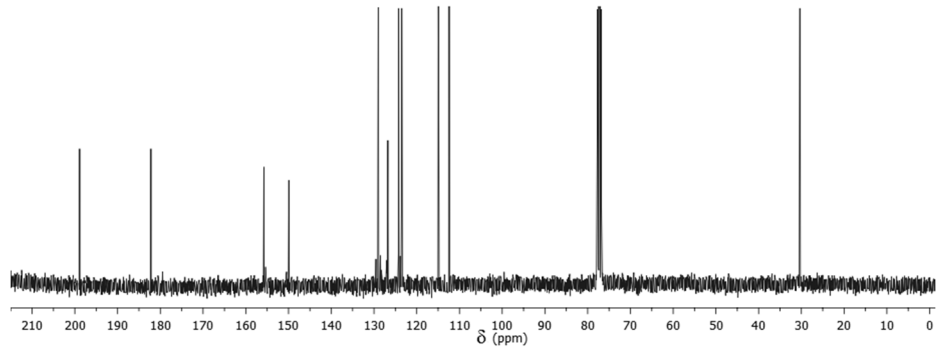
4.5. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil (2-Nitrofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu



Şekil 4.13. 6 Bileşinin IR spektrumu



Şekil 4.14. 6 Bileşinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

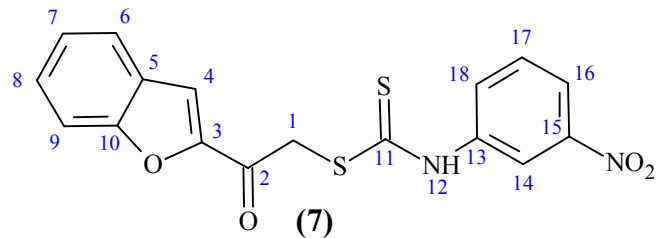


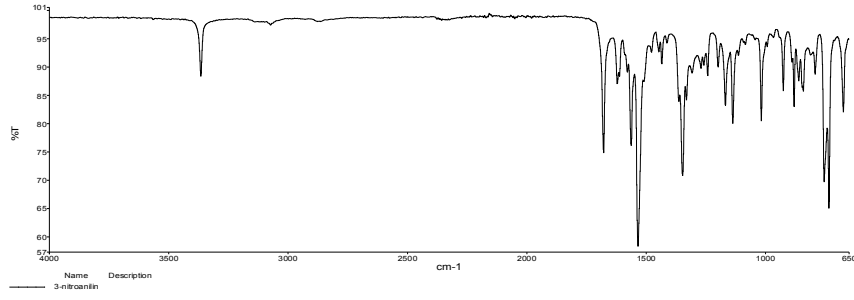
Şekil 4.15. 6 Bileşiminin ^{13}C -NMR spektrumu

Tablo 4.5. 6 Bileşiminin değerlendirilmesi

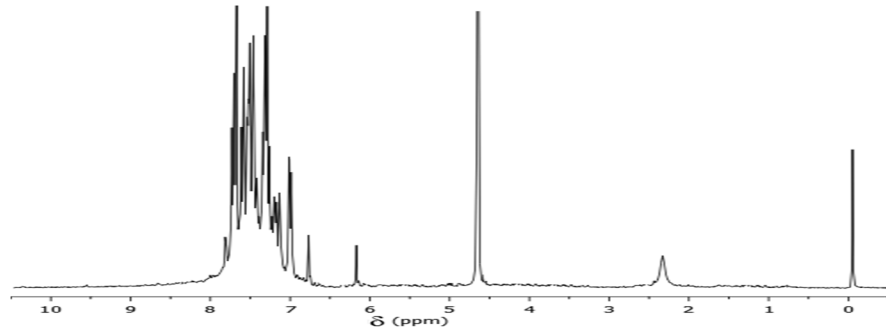
İnfrared(cm^{-1})		^1H -NMR(ppm) CDCl_3					
1677	C=O gerilme titreşimi	H ₁	4,63 singlet				
2950	Alifatik C-H gerilme titreşimi	H ₄	7,65 multiplet				
3056	Aromatik C-H gerilme titreşimi	H _{6,7,8,9}	7,53-7,78 multiplet				
1014	C=S gerilme titreşimi	H ₁₂	2,32 singlet				
1136	C-O-C furan halkası gerilme titreşimi	H _{14,16,17,18}	7,21-7,40 multiplet				
3122	N-H gerilme titreşimi	H ₁₅	7,80 singlet				
1612	C=C benzen halkası gerilme titreşimi						
1551	NO ₂ gerilme titreşimi						
^{13}C -NMR(ppm)							
C ₁	30,48	C ₂	181,90	C ₃	150,20	C ₄	111,67
C ₅	126,24	C ₆	122,94	C ₇	123,62	C ₁₀	156,06
C ₁₁	198,12	C ₁₃	129,55	C ₁₄	149,08	C ₁₅	129,25
C ₁₆	124,22	C ₁₇	128,87				

4.6. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil (3-Nitrofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu

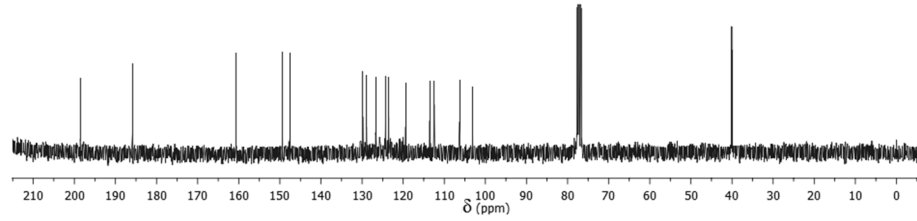




Şekil 4.16. 7 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.17. 7 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

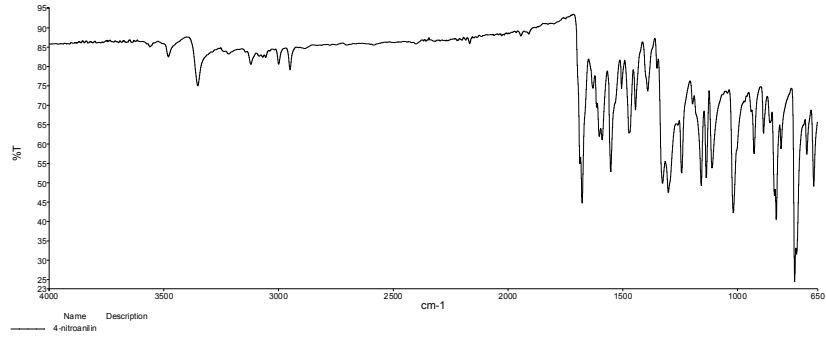
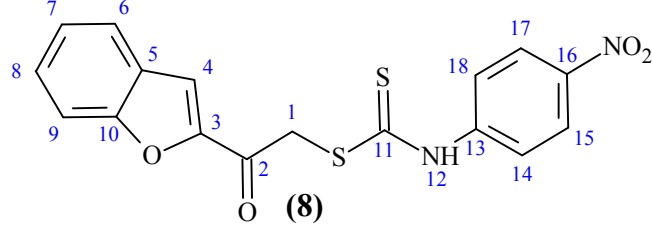


Şekil 4.18. 7 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

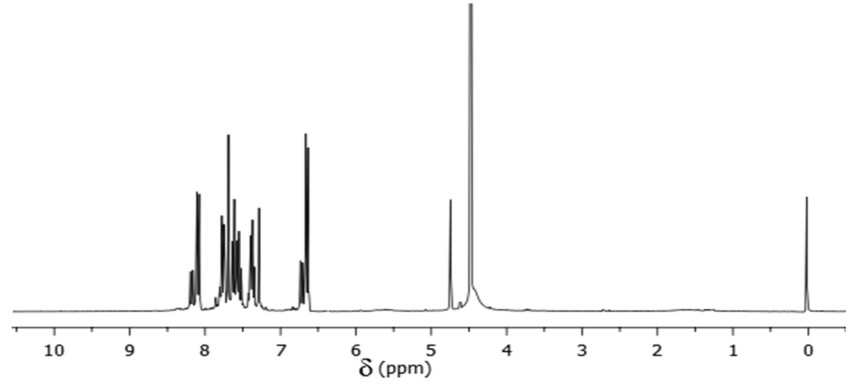
Tablo 4.6. 7 Bileşiğinin değerlendirilmesi

İnfrared(cm ⁻¹)		¹ H-NMR(ppm) CDCl ₃					
1678	C=O gerilme titreşimi	H ₁	4,63 Singlet				
2876	Alifatik C-H gerilme titreşimi	H ₄	7,65 Singlet				
3078	Aromatik C-H gerilme titreşimi	H _{6,7,8,9}	7,53-7,78 Multiplet				
1017	C=S gerilme titreşimi	H ₁₂	2,32 Singlet				
1136	C-O-C furan halkası gerilme titreşimi	H _{14,16,17,18}	7,21-7,40 Multiplet				
3365	N-H gerilme titreşimi						
1620	C=C benzen halkası gerilme titreşimi						
1534	NO ₂ gerilme titreşimi						
¹³ C-NMR(ppm)							
C ₁	40,13	C ₂	187,08	C ₃	149,22	C ₄	113,38
C ₅	126,81	C ₆	119,04	C ₇	123,83	C ₈	124,16
C ₉	114,22	C ₁₀	160,98	C ₁₁	198,76	C ₁₃	130,43
C ₁₄	127,12	C ₁₅	147,77	C ₁₆	119,12	C ₁₇	129,16
C ₁₈	128,03						

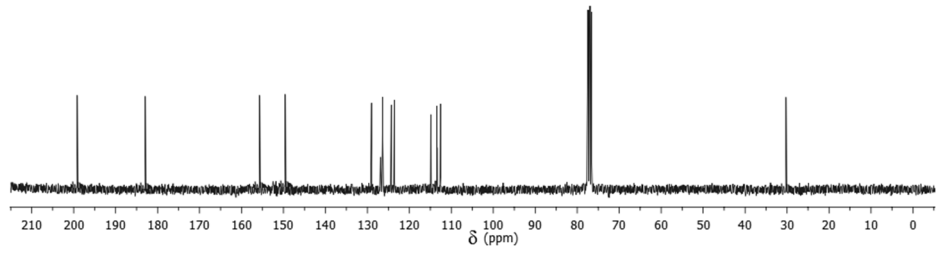
4.7. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil (4-Nitrofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu



Şekil 4.19. 8 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.20. 8 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

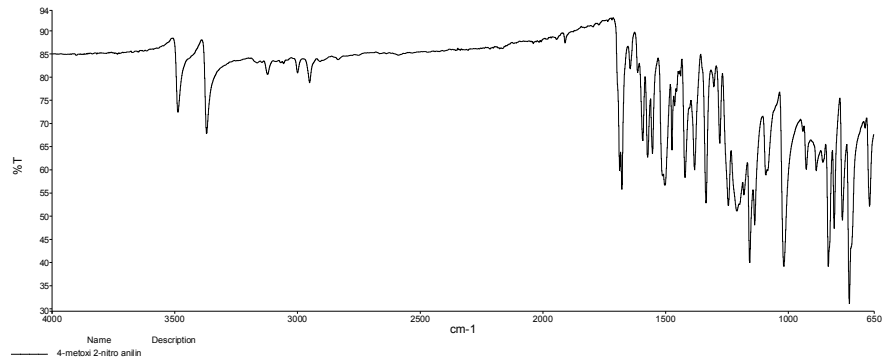
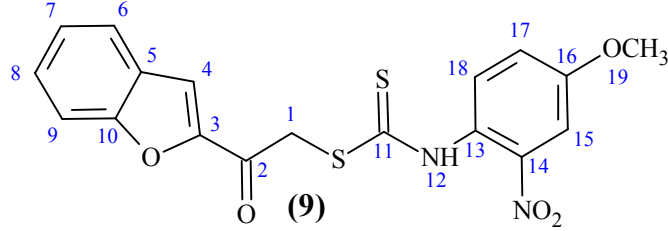


Şekil 4.21. 8 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

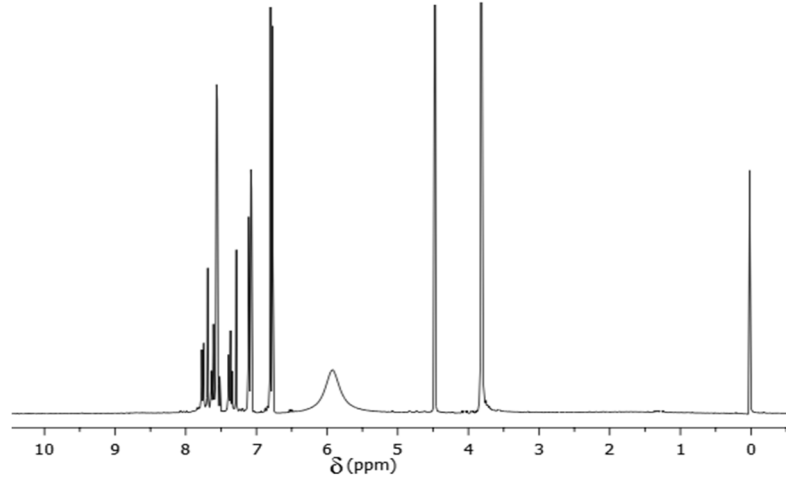
Tablo 4.7. 8 Bileşinin değerlendirilmesi

İnfrared(cm^{-1})		$^1\text{H-NMR}(\text{ppm}) \text{CDCl}_3$					
1676	C=O gerilme titreşimi	H ₁	4,70 Singlet				
2950	Alifatik C-H gerilme titreşimi	H ₄	7,40 Singlet				
3120	Aromatik C-H gerilme titreşimi	H _{6,7,8,9}	7,55-7,83 Multiplet				
1017	C=S gerilme titreşimi	H ₁₂	4,43 Singlet				
1135	C-O-C furan halkası gerilme titreşimi	H _{14,18}	6,64 Singlet				
3480	N-H gerilme titreşimi	H _{15,17}	7,40 Singlet				
1602	C=C benzen halkası gerilme titreşimi						
1552	NO ₂ gerilme titreşimi						
$^{13}\text{C-NMR}(\text{ppm})$							
C ₁	30,18	C ₂	182,20	C ₃	150,05	C ₄	111,30
C ₅	126,24	C ₆	114,98	C ₇	122,94	C ₈	123,62
C ₉	112,35	C ₁₀	155,69	C ₁₁	199,42	C ₁₃	126,54
C _{14,18}	124,22	C _{15,17}	125,77	C ₁₆	128,87		

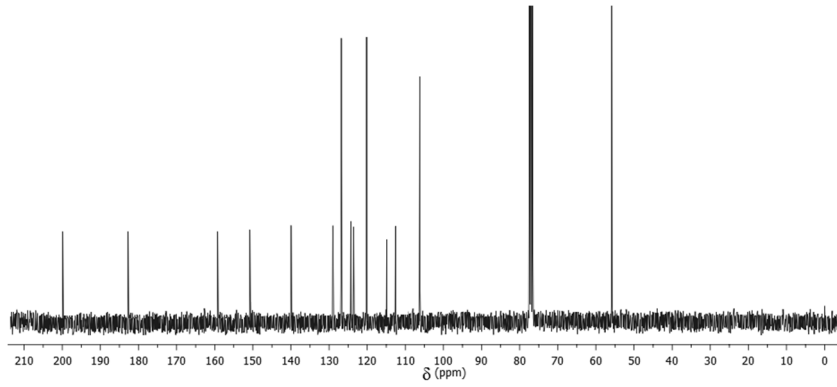
4.8. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil (4-Metoksi-2-Nitrofenil) Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu



Şekil 4.22. 9 Bileşinin IR spektrumu



Şekil 4.23. 9 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

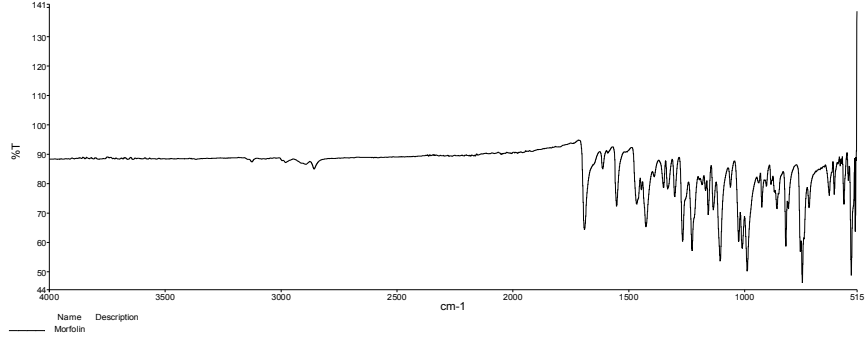
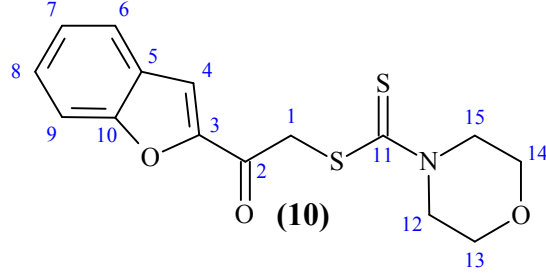


Şekil 4.24. 9 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

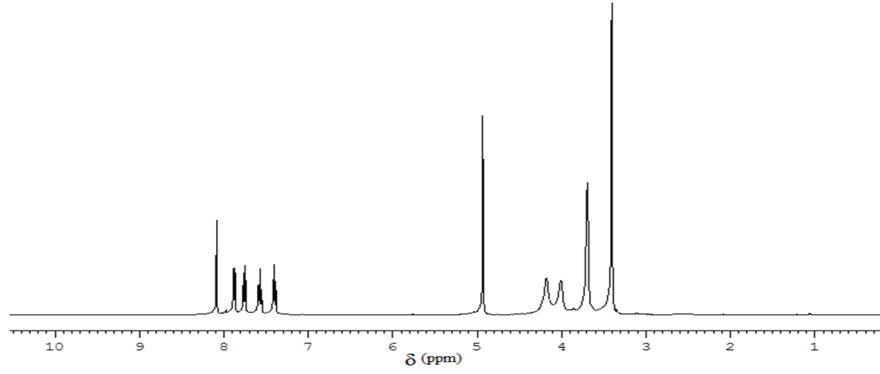
Tablo 4.8. 9 Bileşiğinin değerlendirilmesi

İnfrared(cm ⁻¹)		¹ H-NMR(ppm) CDCl ₃					
1677	C=O gerilme titreşimi	H ₁	4,50 Singlet				
2950	Alifatik C-H gerilme titreşimi	H ₄	7,35 Singlet				
3122	Aromatik C-H gerilme titreşimi	H _{6,7,8,9}	7,53-7,78 Multiplet				
1018	C=S gerilme titreşimi	H ₁₂	5,91 Singlet				
1136	C-O-C furan halkası gerilme titreşimi	H _{15,17,18}	6,76-7,20 Multiplet				
3487	N-H gerilme titreşimi	H ₁₉	3,78 Singlet				
1593	C=C benzen halkası gerilme titreşimi						
1553	NO ₂ gerilme titreşimi						
1209	OCH ₃ gerilme titreşimi						
¹³ C-NMR(ppm)							
C ₁	55,72	C ₂	182,20	C ₃	150,73	C ₄	106,08
C ₅	126,24	C ₆	159,30	C ₇	122,94	C ₈	124,22
C ₉	111,97	C ₁₀	158,69	C ₁₁	199,36	C ₁₃	124,22
C ₁₄	140,14	C ₁₅	105,66	C ₁₆	159,32	C ₁₇	119,94
C ₁₈	128,87						

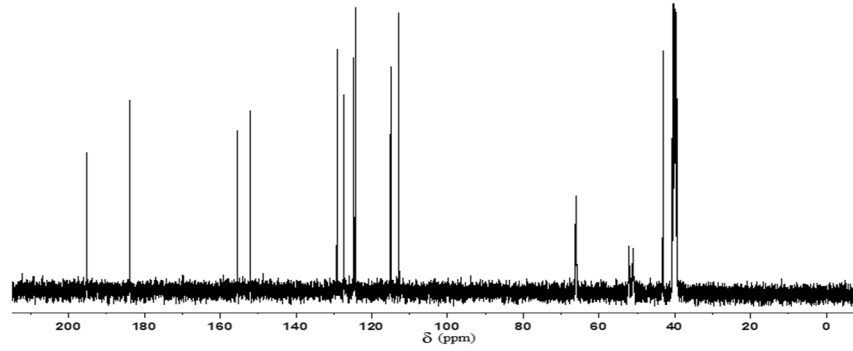
4.9. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil Morfolin-4-Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu



Şekil 4.25. 10 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.26. 10 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

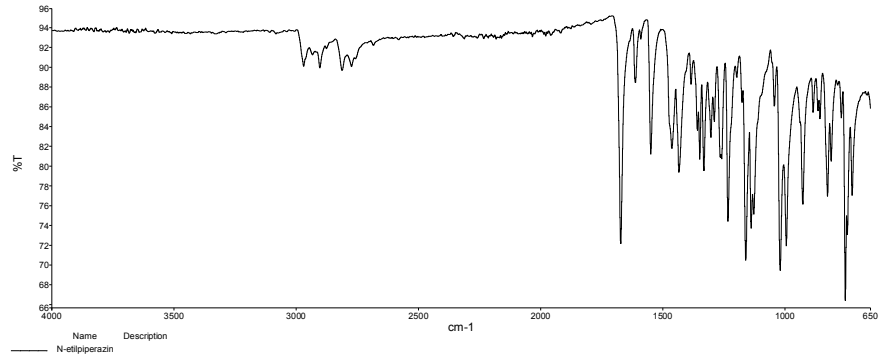
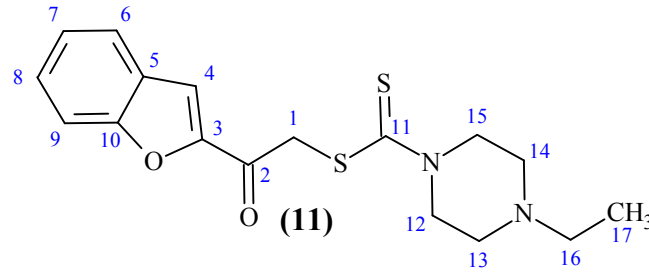


Şekil 4.27. 10 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

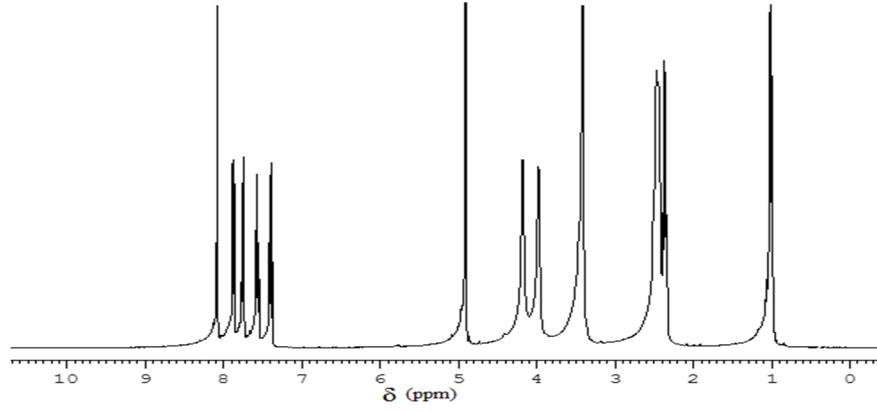
Tablo 4.9. 10 Bileşiminin değerlendirilmesi

İnfrared(cm^{-1})				$^1\text{H-NMR}(\text{ppm}) \text{CDCl}_3$			
1690	C=O gerilme titreşimi			H ₁	4,96 Singlet		
2857	Alifatik C-H gerilme titreşimi			H _{4,6,7,8,9}	7,35-7,90 Multiplet		
3124	Aromatik C-H gerilme titreşimi			H _{12,15}	4,00-4,30 Multiplet		
1010	C=S gerilme titreşimi			H _{13,14}	3,70 Triplet		
1105	C-O-C furan halkası gerilme titreşimi						
1612	C=C benzen halkası gerilme titreşimi						
$^{13}\text{C-NMR}(\text{ppm})$							
C ₁	40,8	C ₂	184,48	C ₃	154,16	C ₄	111,56
C ₅	127,8	C ₆	122,57	C ₇	126,73	C ₈	123,32
C ₉	113,21	C ₁₀	156,16	C ₁₁	196,37	C _{12,15}	53,55
C _{13,14}	66,31						

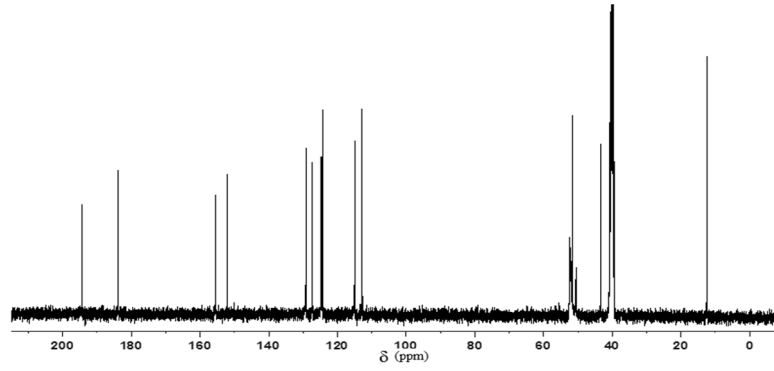
4.10. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil N-Etilpiperazin-1-Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu



Şekil 4.28. 11 Bileşiminin IR spektrumu



Şekil 4.29. 11 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

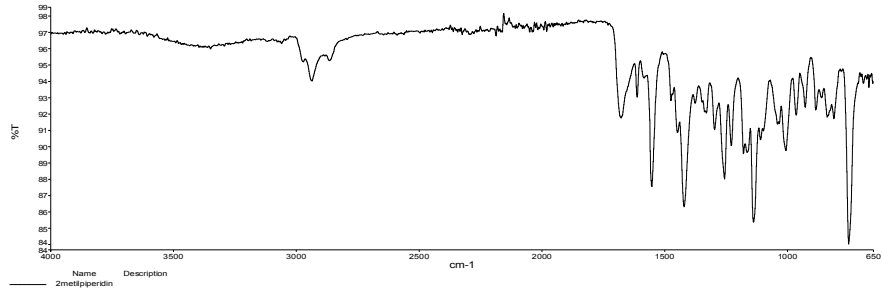
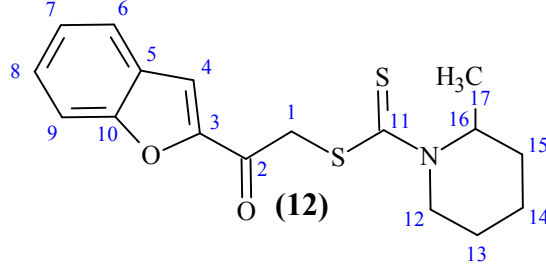


Şekil 4.30. 11 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

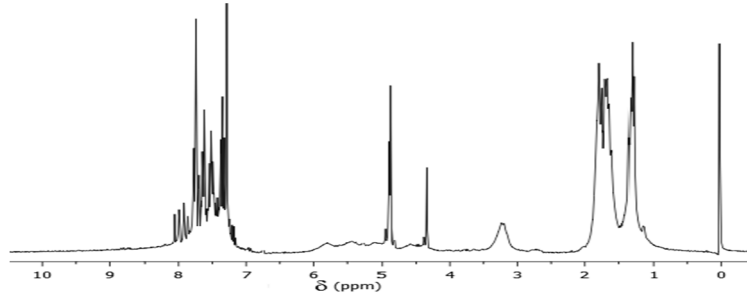
Tablo 4.10. 11 Bileşiğinin değerlendirilmesi

İnfrared(cm ⁻¹)		¹ H-NMR(ppm) CDCl ₃					
1671	C=O gerilme titreşimi	H ₁	4,98 Singlet				
2812	Alifatik C-H gerilme titreşimi	H _{4,6,7,8,9}	7,30-7,89 Multiplet				
2972	Aromatik C-H gerilme titreşimi	H _{12,15}	4,06-4,20 Multiplet				
1019	C=S gerilme titreşimi	H _{13,14}	2,38 Triplet				
1138	C-O-C furan halkası gerilme titreşimi	H ₁₆	2,40 Multiplet				
1611	C=C benzen halkası gerilme titreşimi	H ₁₇	1,05 Triplet				
¹³ C-NMR(ppm)							
C ₁	40,5	C ₂	182,87	C ₃	153,3	C ₄	111,52
C ₅	129,32	C ₆	122,20	C ₇	124,01	C ₈	129,81
C ₉	112,68	C ₁₀	157,86	C ₁₁	196,30	C _{12,15}	53,82
C _{13,14}	54,75	C ₁₆	50,03	C ₁₇	13,33		

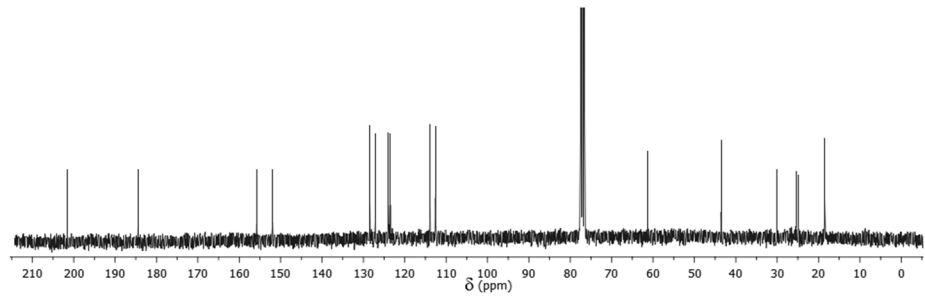
4.11. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil 2-Metilpiperidin-1-Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu



Şekil 4.31. 12 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.32. 12 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

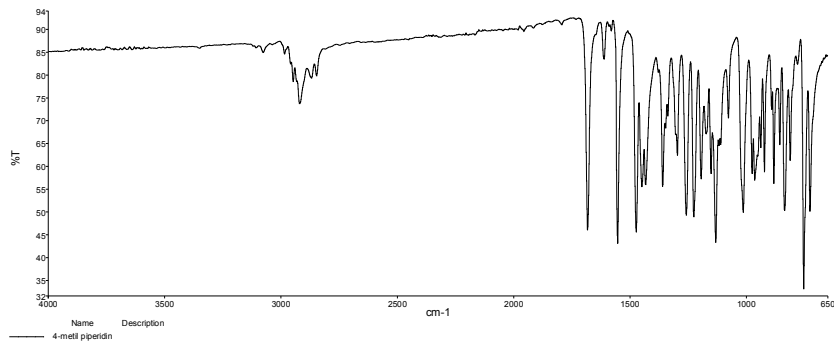
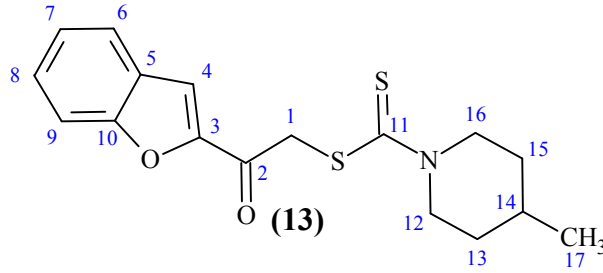


Şekil 4.33. 12 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

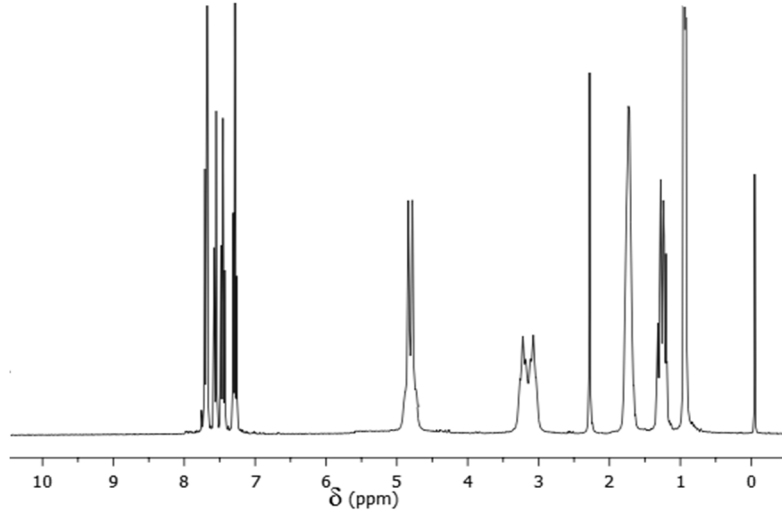
Tablo 4.11. 12 Bileşğinin değlendirilmesi

İfrared(cm^{-1})				$^1\text{H-NMR}(\text{ppm}) \text{CDCl}_3$			
1677	C=O gerilme titreşimi			H ₁	4,96 Singlet		
2936	Alifatik C-H gerilme titreşimi			H _{4,6,7,8,9}	7,27-8,06 Multiplet		
3119	Aromatik C-H gerilme titreşimi			H _{12,13,14,15}	1,58-1,83 Multiplet		
1006	C=S gerilme titreşimi			H ₁₆	3,25 Multiplet		
1138	C-O-C furan halkası gerilme titreşimi			H ₁₇	1,28 Dublet		
1612	C=C benzen halkası gerilme titreşimi						
$^{13}\text{C-NMR}(\text{ppm})$							
C ₁	43,40	C ₂	184,23	C ₃	152,08	C ₄	112,35
C ₅	126,92	C ₆	122,56	C ₇	123,92	C ₈	126,54
C ₉	113,63	C ₁₀	155,39	C ₁₁	202,78	C ₁₂	44,07
C ₁₃	26,20	C ₁₄	25,22	C ₁₅	30,18	C ₁₆	62,33
C ₁₇	18,61						

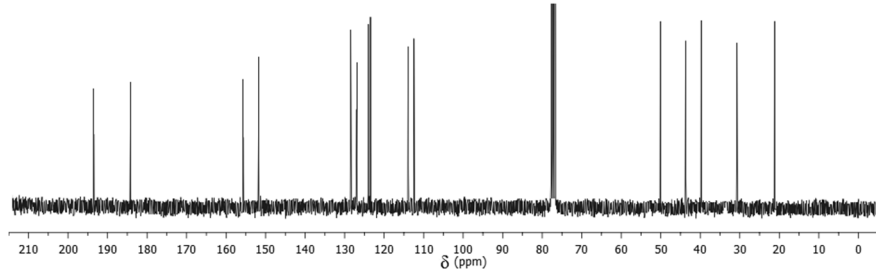
4.12. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil 4-Metilpiperidin-1-Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu



Şekil 4.34. 13 Bileşğinin IR spektrumu



Şekil 4.35. 13 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

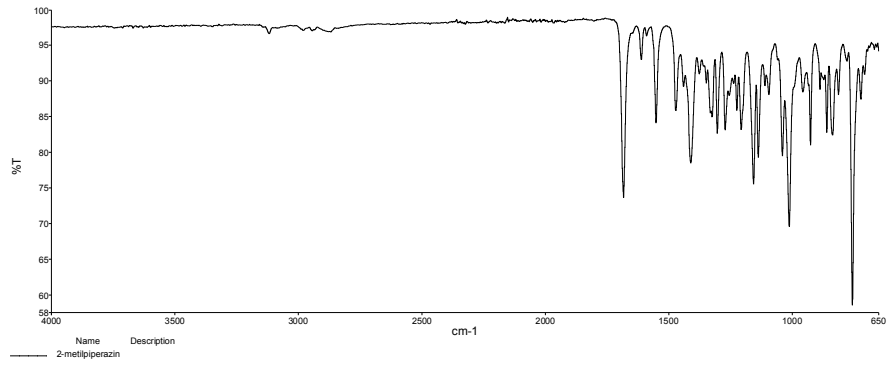
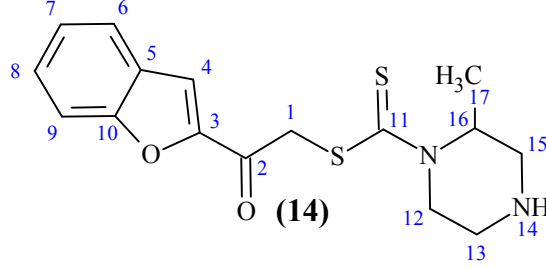


Şekil 4.36. 13 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

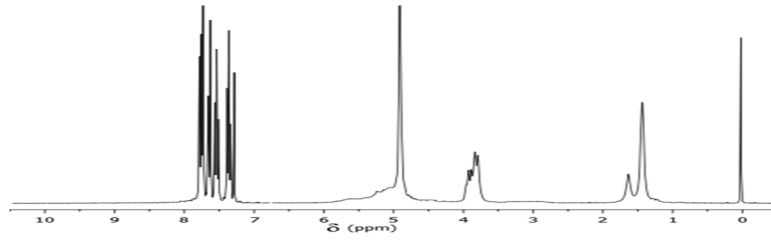
Tablo 4.12. 13 Bileşiğinin değerlendirilmesi

İnfrared(cm ⁻¹)		¹ H-NMR(ppm) CDCl ₃					
1682	C=O gerilme titreşimi	H ₁	4,91 Singlet				
2920	Alifatik C-H gerilme titreşimi	H _{4,6,7,8,9}	7,21-7,73 Multiplet				
3080	Aromatik C-H gerilme titreşimi	H _{12,16}	3,08-3,19 Multiplet				
1013	C=S gerilme titreşimi	H _{13,15}	1,60 Singlet				
1131	C-O-C furan halkası gerilme titreşimi	H ₁₄	1,10-1,32 Multiplet				
1611	C=C benzen halkası gerilme titreşimi	H ₁₇	0,96 Dublet				
¹³ C-NMR(ppm)							
C ₁	40,09	C ₂	183,85	C ₃	151,71	C ₄	111,97
C ₅	126,92	C ₆	123,24	C ₇	124,22	C ₈	125,87
C ₉	114,00	C ₁₀	155,39	C ₁₁	193,77	C _{12,16}	50,08
C _{13,15}	30,86	C ₁₄	31,83	C ₁₇	21,24		

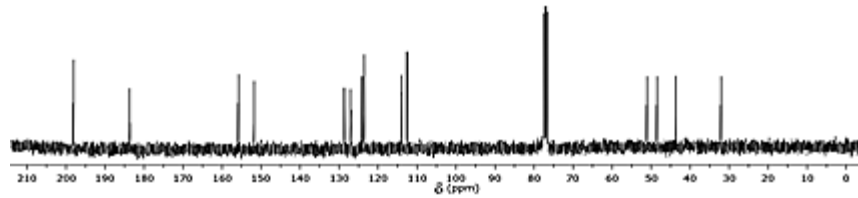
4.13. 2-(1-Benzofuran-2-İl)-2-Oksoetil 2-Metilpiperazin-1-Ditiyokarbamat Esteri Karakterizasyonu



Şekil 4.37. 14 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.38. 14 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.39. 14 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

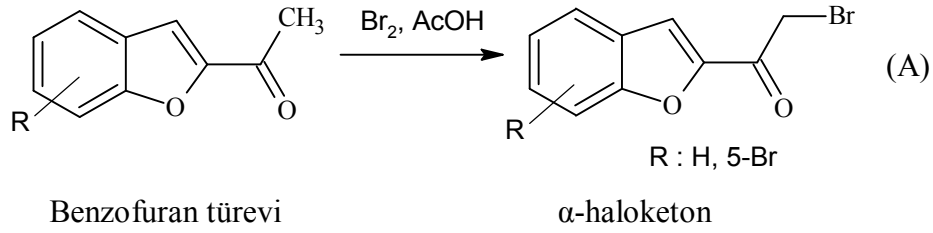
Tablo 4.13. 14 Bileşiminin değerlendirilmesi

İnfrared(cm^{-1})		$^1\text{H-NMR(ppm)}$ CDCl_3					
1683	C=O gerilme titreşimi	H ₁	4,93 Singlet				
2870	Alifatik C-H gerilme titreşimi	H _{4,6,7,8,9}	7,29-7,80 Multiplet				
3119	Aromatik C-H gerilme titreşimi	H _{12,13,15,16}	3,81-3,99 Multiplet				
1012	C=S gerilme titreşimi	H ₁₄	1,72 Singlet				
1137	C-O-C furan halkası gerilme titreşimi	H ₁₇	1,38 Singlet				
1611	C=C benzen halkası gerilme titreşimi						
$^{13}\text{C-NMR(ppm)}$							
C ₁	43,77	C ₂	183,55	C ₃	151,41	C ₄	111,97
C ₅	126,92	C ₆	122,94	C ₇	123,92	C ₈	124,22
C ₉	112,35	C ₁₀	155,69	C ₁₁	197,15	C ₁₂₋₁₃	51,23
C ₁₅	43,27	C ₁₆	48,50	C ₁₇	31,32		

5. TARTIŞMA

Bu çalışma da 7 farklı primer amin ve 5 farklı sekonder amin kullanılarak toplam 12 adet yeni ditiyokarbamat esteri sentezlendi. Sentezlenen bileşikler FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ teknikleriyle aydınlatıldı.

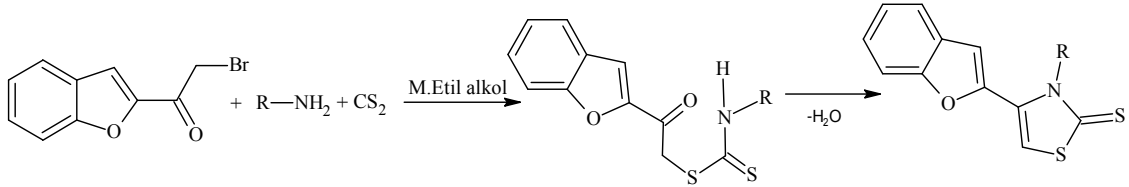
Çıkış bileşiği olarak 2-asetil benzofuran asidik ortamda bromlanarak 2-bromasetilbenzofuran sentezlendi.



Bu çalışmada 2 sentez yolu planlandı:

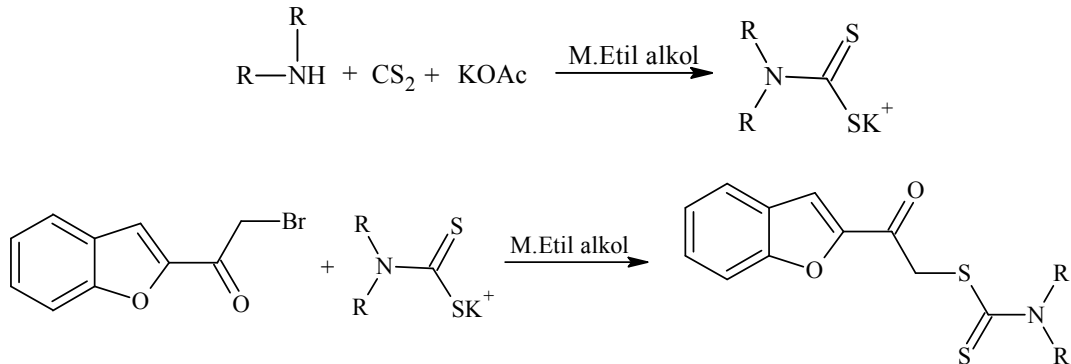
A yolu: Primer aminlerin ditiyokarbamat tuzları sentezlenip, α -haloketon ile insitu tepkimesinden tiyazol-2-tiyon eldesi:

Primer aminlerin kullanıldığı reaksiyon;



R-NH₂: 2-kloroanilin, 3-kloroanilin, 4-kloroanilin, 2-nitroanilin, 3-nitroanilin, 4-nitroanilin, 4-metoksi-2-nitroanilin.

B yolu: Sekonder aminlerin ditiyokarbamat tuzları sentezlenip, izole edilen tuzların α -haloketon ile tepkimesinden ditiyokarbamat esteri eldesi:



R₂-NH: Morfolin, N-etil piperazin, 2-metil piperazin, 2-metil piperidin, 4-metil piperidin.

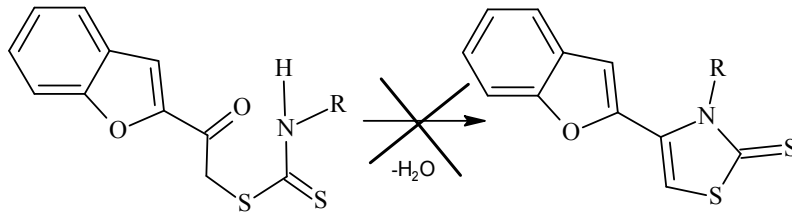
Bu amaçla literatür ışığında primer aminler soğukta karbondisülfür ile muamele edildi. Karışıma A bileşiği ilave edilip 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Sonra oda sıcaklığında 18 saat karıştırılıp deney suda sonlandırıldı. Tüm primer aminler için aynı prosedür uygulandı ve ürünler karakterize edildi.

Diğer yandan sekonder aminlerin ditiyokarbamat tuzlarının oda sıcaklığında stabil olduğundan dolayı öncelikle tuzları sentezlenip saf izole edilmesi yolu tercih edildi. (Primer aminlerin tuzları stabil değildir). Bu amaçla sekonder aminler mutlak etanolde KOAc varlığında soğukta CS₂ ile etkileştirildi ve oluşan tuzları süzülde, yıkandı ve kurutuldu. Eşdeğer miktarlarda alınan tuz ile A bileşiği mutlak etanolde 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı, soğutuldu ve buzlu suda çöktürüldü. Tüm sekonder aminler için aynı prosedür uygulandı ve ürünler karakterize edildi.

5.1. Sonuçların Değerlendirilmesi

2-Asetilbenzofuran bilinen yöntemlerle bromlanarak bromoasetilbenzofuran sentezlendi. Asetilbenzofuranın karbonil pikinin 1691 cm⁻¹ e kayması ve özellikle α-protonlarının 2 ppm civarından 4,84 ppm 'e kayıp, 2H eşdeğerinde singlet vermesi ve ayrıca erime noktasının değişmesi çıkış maddemizin saf olduğuna kanıttır.

A yolu ile sentezlenmesi planlanan tiyazol-2-tiyonlar için gerçekleştirilen deneylerde halkalaşmanın gerçekleşmediği görülmüştür.

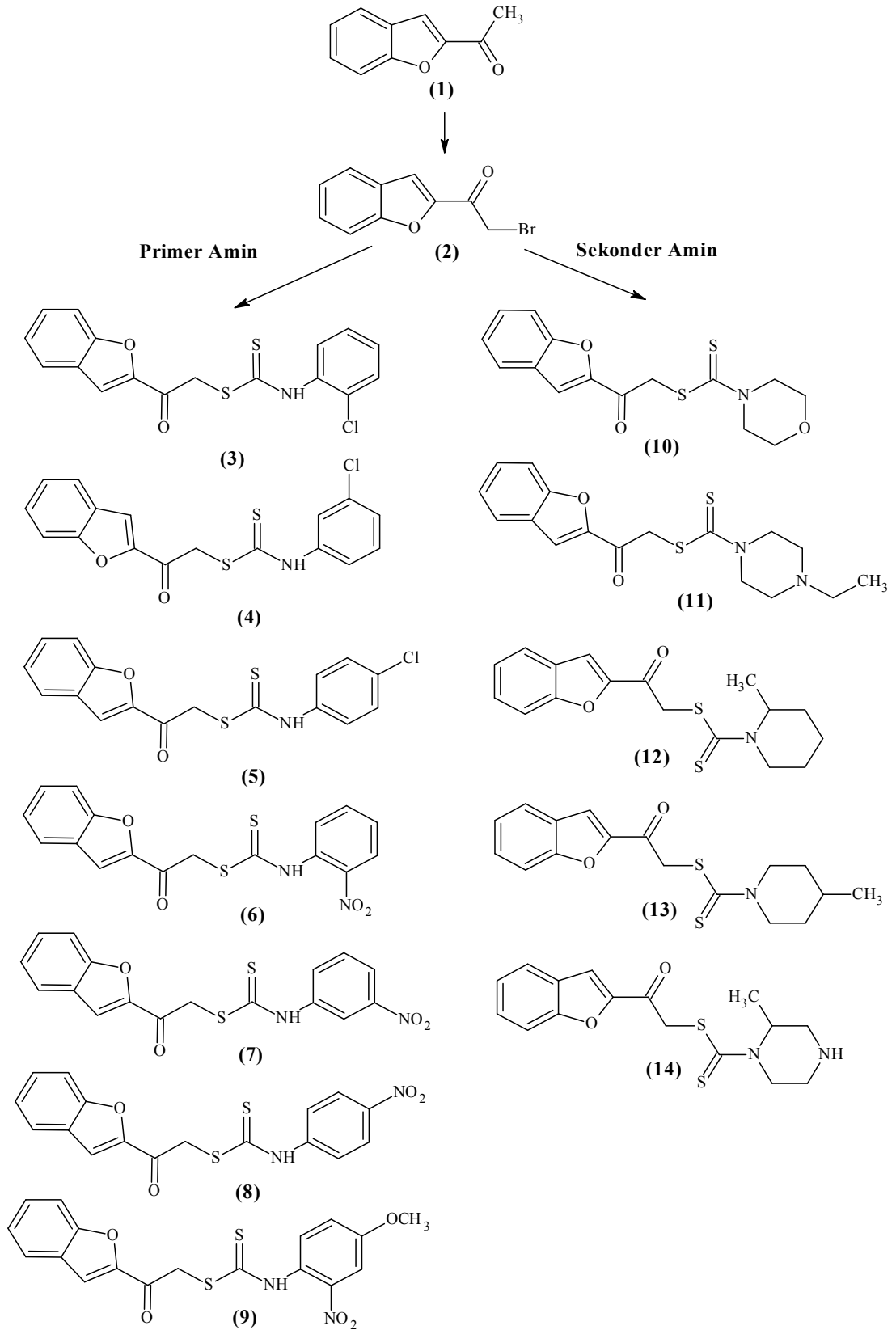


Asetilbenzofuranın α-protonlarının 4,81-4,98 ppm aralığında gözlenmesi; C=O gerilme titreşiminin 1673-1682 cm⁻¹ aralığında gözlenmesi, ayrıca çıkış maddesinin C=O karbonunun ¹³C-NMR spektrumunda 183,85 ppm iken üründe de 182-187 ppm aralığında gözlenmesi halkalaşmanın gerçekleşmediğinin kanıtıdır.

Primer aminlerle yapılan 7 deneyde de izole edilen ürünlerin Ditiyokarbamat esteri olduğu anlaşılmıştır. Bu deneylerde Anilin türevleri (Cl-, NO₂-, OCH₃- süstitüe) kullanılmıştır. Halkalaşmanın gerçekleşebilmesi için Azot atomu, üzerindeki ortaklaşmamış elektron çiftinin serbest bırakabilmelidir. Ancak Anilin türevlerinde elektronlar benzen halkasına delokalize oluşu (bağlı süstitüentlerin de etkisi var); benzen halkasının sterik etkisi ve C=S karbonunun elektropozitifliği bu durumdan sorumlu tutulabilir.

Sekonder Aminlerde kullanılan aminler: morfolin, N-etilpiperazin, 2-metilpiperidin, 4-metilpiperidin ve 2-metilpiperazin. B yolu ile sentezlenmesi planlanan ditiyokarbamat tuzları, mutlak etilalkolde ve Potasyumasetat ile soğukta CS₂ ilavesiyle elde edildi. Tuzların hepsi oda sıcaklığında stabil olarak izole edildi. Tuzların karakterizasyonuna gerek duyulmadan eşdeğer miktarda mutlak etanolde A bileşiği ile etkileştirildi. Ürünler soğuk suda çöktürölüp süzölüdü, yıkandı ve kurutuldu. % Verimleri %76,9 - %89,7 aralığındadır. Bileşiklerin karakterizasyonu için FT-IR, ¹H-¹³C-NMR spektrumları incelendi ve ürün ile uyum sağladığı tespit edildi. Spektral verilerin tamamı Bulgular bölümünde ayrıntılı olarak verilmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşikler şematik olarak aşağıda verilmiştir.



KAYNAKLAR

- Abdel, Ghany, H., El-Sayed, A. M. and El-Shafei, A. K.,(1995). Synth. Commun, 25: 1119.
- Akhrem, A. A., Ustynyuk, T. K. and Titov, Y. A.,(1970). Russ. Chem. Rev, 39: 732.
- Alexander, I.R., Kel'cheuski, S.M. and Bumagin, N.A., (1998). Synthesis of benzofurans via Pd²⁺ -catalyzed oxidative cyclization of 2-allyphenols, J. Organomet. Chem, 560: 163-167.
- Barnett, M., Secondo, P. and Collier, H. J.,(1996) Heterocycl. Chem., 33: 1363.
- Bayer, O.,(1977). Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl, Eds, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 2147-2210.
- Bayomi, S. M., Al-Obaid, R. M., Jado, A. I. and Loutfy, E. A.,(1989). Pharmazie, 44: 814.
- Bertin, D., Boutevin, B., Gramain, P., Fabre, J. M. ve Montginoul, C., (1998). Polymerisation Radicalaire Vivante Du Mma En Presence de Derives Piperidino-Dithiocarbamates Comme Photoiniferters. European Polymer Journal, 34(1): 85-90.
- Bogdal, D. and Warzala, M., (2000). Microwave- assisted preparation of benzo[b]furans under solventss phase-transfer catalytic conditions, Tetrahedron, 56: 8769-8773.
- Bogdal, D. and Warzala, M., (2000). Microwave-Assisted Preparation of Benzo [b]furans nder Solventless Phase-Transfer Catalytic Conditions, Tetrahedron, 56: 8769-8773.
- Bogert, M. T., (1903). Normal Heptyl Thiocyanate and Some New Alkyl Esters of Dithiocarbamic Acid. Journal of the American Chemical Society, 25: 289-291
- Crouch, W. W. Production of Alkali Metal Salts of N-substituted dithiocarbamic acids, US Patent 2,563, 007 (Cl. 260-247.1), Augst 7, 1951. Appl. 770, 526, Aug 25, 1947.
- De Kimpe, N., Verhé, R.,(1988)The Chemistry of Haloketones, Haloaldehydes and Haloimines, Patai, S, Rapporot, Z., Eds., pp. 1-223, Interscience: New York
- Dölling, W., Khoudary, K., Augustin, M., Baumeister, U. ve Hartung, H. (1988). Synthesis and Crystal Structure of S-(1-benzoyl-2-bis-methylthio)vinyl piperidino Dithiocarbamate. Tetrahedron, 44(14): 4399-4406.
- Drobnica, L., Kristian, P. ve Augustin, J. (1977). The Chemistry of the NCS group. In The Chemistry of cyanates and their thio derivatives. Chichester: John Wiley and Sons.
- Edwards, E. G., Evans, D. P., Watson, H. B., J. Chem. Soc. 1937, 1944.
- Emmerling, E.,(1871).Engler, A. Ber., 4: 148.

- Erian, A. W., (2001). *J. Heterocycl. Chem*, 38: 793.
- Gilchrist, T.L.,(1985). *Heterocyclic Chemistry*, Longman Group UK Limited, 174p, England.
- Grunwell, J. R.,(1970). Reaction of Grignard Reagents with Tetramethylthiuram Disulfide, *Journal of Organic Chemistry*, 35(5): 1500-1501.
- Hahn, F. E., Le Van, D., Paas, M. ve Fröhlich, R. (2006). Unsymmetrically N,N-substituted Saturated Carbenes., *Synthesis, Reactivity and Preparation of a Rhodium(I) Carbene Complex*. *Dalton Transactions*, 6: 860-864.
- Hantzsch, A., Weber, J. H. (1887). *Ber. Dsch. Chem. Ges*, 20: 3118.
- Hirai, K., Sugimoto, H. ve Ishiba, T. (1977). Reaction of 1,3-Dithiolium Cation with Xanthate and Dithiocarbamate Anions, *Journal of Organic Chemistry*, 42(9): 1543-1549.
- Huff, B.E., and Leffeleman, C.L., Letourneau, M:E., Sullivan, K:A., Ward, J.A., Stille,J.R.,(1997). Synthetic approaches to benzofuran-containing insulin sensitivly enhancer compounds fortreatment of type II diabets, *Heterocycles*, 45(7):1363-1384.
- Hutchinson, S.A., Luetjens, H., and Scammells, P.J., (1997). A New Synthesis of The Benzofuran Adenosine Antagonist XH-14, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7(24): 3081-3084,
- Johnson, D. J., Amarnath, V., Amarnath, K., Valentine, H. ve Valentine, W. M. (2003). Characterizing the Influence of Structure and Route of Exposure on the Disposition of Dithiocarbamates Using Toluene-3,4-dithiol Analysis of Blood and Urinary Carbon Disulfide Metabolites. *Toxicological Sciences*, 76: 65-74.
- Jones, C. D., Suárez, T. (1972). *J. Org. Chem*, 37: 3622.
- Justoni, R.,(1942). *Chim. Ind.*, 24: 93.
- Kao, C.L. and Chern, J.W., (2002). A Novel Strategy for the Synthesis of Benzofuran Skeleton Neolignans: Application to Ailanthoidol, XH-14, and Obovaten, *J. Org. Chem.*, 67: 6772-6787.
- Karaburun, N.G., Benkli, K., Tunali, Y., Uçucu, Ü. and Demirayak, Ş., (2006). Synthesis and antifungal activities of some aryl [3-(imidazol-1-yl/triazol-1-ylmethyl) benzofuran-2-yl] ketoximes, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41: 651-656.
- Kaupp G., M. A. Metwally, E. Abdel-Latif, F.A.Amer And, (2004). Versatile 2-Amino-4-Substituted-1,3-Thiazoles, *Synthesis And Reactions J. Sulfur Chemistry*, February, Vol. 25(1): Pp. 63–85.
- Khan, M.W., Alam, M.J., Rashid, M.A. and Chowdhury, R.,(2005). A new Structural alternative in benzo [b] furans for antimicrobial activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13: 4796-4805.

- Kikelj D.,(2002).Urleb U. Thiazoles, *Science of Synthesis*, 11: 627-833
- Kinnamon, K.E., Poon, B.T., Hanson, W.L. and Waits, V.B., (1998).Trypanosoma cruzi, A Novel Chemical Class (Nitrobenzofurans) Active against Infections of Mice (Mus musculus), *Experimental Parasitology*, 89: 251-256.
- Kirilmis, C., Ahmedzade, M., Servi, S., Koca, M., Kizirgil, A. and Kazaz, C., (2008). Synthesis and antimicrobial activity of some novel derivatives of benzofuran: Part 2. The synthesis and antimicrobial activity of some novel 1-(1-benzofuran-2-yl)-2-mesitylethanone derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*,43: 300-308,
- Koca , M., Ahmedzade , M., Çukurovali, A. and Kazaz , A., (2005). Studies on the Synthesis and Reactivity of Novel Benzofuran-2-yl-[3-Methyl-3-Phenylcyclobutyl] Methanones and theirAntimicrobial Activity, *Molecules*, 10: 725-732.
- Koca, M., (2003), Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Kulka, M. (1956). Hydrolysis and Hydrazinolysis of Esters of N,NDimethyldithiocarbamicAcid. *Canadian Journal of Chemistry*, 34: 1093-1100.
- Laird, R. M., Whitfield, (1983). *S. E. J. Chem. Res. (S)* 288.
- Lieber, E. ve Orłowski, R. C. (1957). Hydrazinolysis of 1-(Alkyldithioate)- piperidine. *Journal of Organic Chemistry*, 22: 88-89.
- Little, T. L., (1994). Webber, S. E. *J. Org. Chem*, 59: 7299.
- Madkour, H. M. F., Farag, A. A., Sh. Ramses, S. ve Ibrahiem, N. A. A. (2006). Synthesis and Fungicidal Activity of New Imidazoles from 2-(Chloromethyl)- 1H-benzimidazole. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 181(2): 255-265.
- Markert, J., (1980). Hagen, H. *Liebigs Ann. Chem.*, 768.
- Miyahara, Y., (1979). *J. Heterocycl. Chem*, 16: 1147.
- Mizushima, S., Shimanouchi, T., Miyazawa, T., Ichishima, I., Kuratani, K., Nakagawa, I., (1953). Shido, N. *J. Chem. Phys*, 21: 815.
- Nakai, T. ve Okawara, M. (1968). Synthesis and Reactions of Functional Polymers. XXXIV. Low Polymerization of Ethylene Oxide with Sodium N,NDimethyldithiocarbamate in Dipolar Aprotic Solvents. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 41: 707-712.
- Olivato, P. R.; Guerrero, S., (1990). *A. J. Chem. Soc., Perkin Trans*, 2: 465.
- Özkırımlı, S., Apak, T. ., Kiraz, M. ve Yegenoglu, Y. (2005). Synthesis of New Triazolyl-N,N-Dialkyldithiocarbamates as Antifungal Agents, *Archives of Pharmacal Research*, 28(11): 1213-1218.
- Ramarao, M., (1976).Bothner-By, A. A. *Magn. Reson.*, 8: 329.

Rappe, C. (1973). *The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond*; Patai, S., Ed, Wiley: Chichester,; p. 1071.

Rizzo, S., Riviere, C., Piazzzi, L., Bisi, A., Gobbi, S., Bartolini, M., Andrisano, V., Morroni, F., Tarozzi, A., Monti, J.P. and Pampa, A., (2008). Benzofuran-Based Hybrid Compounds for the Inhibition of Cholinesterase Activity, β Amyloid Aggregation, and A β Neurotoxicity, 51: 2883-2886.

Siddiqi, K. S., Nami, S. A. A., Lutfullah, S. A. A. ve Chebude, Y. (2005). Synthesis, Characterization and Thermal Studies of Bipyridine Metal Complexes Containing Different Substituted Dithiocarbamates. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal Organic and Nano-Metal Chemistry*, 35: 445-451.

Srinivasan, C.; Shunmugasundaram, A.; Arumugam, N. J. *Chem. Soc., Perkin*

Tchoubar, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1955, 22, 1363. *Trans.* 2 1985, 17.

Vandebeek, R. R., Joris, S. J., Aspila, K. J. ve Chakrabarti, C. L. (1970). Decomposition of some Cyclic Dithiocarbamates. *Canadian Journal of Chemistry*, 48: 2204-2209.

Warshawsky, A., Rogachev, I., Patil, Y., Baszkin, A., Weiner, L., Gressel, J. (2001). Copper-Specific Chelators as Synergists to Herbicides: 1. Amphiphilic Dithiocarbamates, Synthesis, Transport through Lipid Bilayers, and Inhibition of Cu/Zn Superoxide Dismutase Activity. *Langmuir*, 17: 5621-5635.

Wender, P. A., (1983). White, A. W. *Tetrahedron*, 39: 3767.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Niyazi BERK

Doğum Yeri: Adıyaman

Doğum Tarihi: 03.07.1984

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise: Adıyaman Lisesi (1999-2002)

Lisans: Mustafa Kemal Üniversitesi (2003-2007)

Yüksek lisans: Adıyaman Üniversitesi(2010-2013)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Kahramanmaraş Çalışma ve İş Kurumu (2011-)