



**KARBONİL GRUPLARININ REGİOSELEKTİF
OLARAK İNDİRGENMESİ VE SEKONDER
ALKOLLERİN ELDESİ**

**2020
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

Melih ERDOĞAN

**KARBONİL GRUPLARININ REGİOSELEKTİF OLARAK İNDİRGENMESİ
VE SEKONDER ALKOLLERİN ELDESİ**

Melih ERDOĞAN

**T.C.
Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

KARABÜK

Aralık 2020

Melih ERDOĞAN tarafından hazırlanan “KARBONİL GRUPLARININ REGİOSELEKTİF OLARAK İNDİRGENMESİ VE SEKONDER ALKOLLERİN ” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Şaban UYSAL
Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından Oy Birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 25/12/2020

<u>Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)</u>	<u>İmzası</u>
Başkan : Prof. Dr. Ahmet COŞKUN (NEÜ)
Üye : Prof. Dr. Ziya Erdem KOÇ (SÜ)
Üye : Prof. Dr. Şaban UYSAL (KBÜ)
Üye : Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ (NEÜ)
Üye : Doç. Dr. Hakan TAHTACI (KBÜ)

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Hasan SOLMAZ
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Melih ERDOĞAN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KARBONİL GRUPLARININ REGİOSELEKTİF OLARAK İNDİRGENMESİ VE SEKONDER ALKOLLERİN ELDESİ

Melih ERDOĞAN

**Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Şaban UYSAL
Aralık 2020, 95 sayfa**

Karbonil gruplarının indirgenmesi antifungal, antidepresan, antitüberküler aktiviteye sahip siklik amid türevleri gibi biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin sentezlenmesi ve primer, sekonder ve tersiyer alkoller elde etmek için sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, keton ve amid karbonil gruplarını birlikte barındıran bileşiklerimiz diğer yöntemlere göre daha seçici olması, güvenli yapısı, yüksek verimli ve temiz ürünler sunması nedeniyle sodyum borhidrür (NaBH₄) ile indirgenmiştir. Bu şekilde ilaçların, tarım kimyasallarının, gıda kimyasallarının ve diğer saf kimyasalların sentezi için oldukça önemli bileşiklerden olan sekonder alkoller regioselektif olarak elde edilmiştir.

Bunun için başlangıç bileşiği olan 2-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-iltiyo)-1-(3,4-diklorofenil)ethanon (**3**) elde edilmiştir. Daha sonra bu (**3**) nolu bileşiğin uygun

sübstitüe açil halojenür türevleriyle (**4a-j**) olan reaksiyonundan sonuç bileşiğinin ilk grubu olan 10 adet yeni 2-amino-1,3,4-tiyadiazol'ün açil türevleri (**5a-j**) sentezlenmiştir.

Çalışmamızın son adımında ise yapısında keton ve amid karbonil gruplarını birlikte barındıran 2-amino-1,3,4-tiyadiazol'ün açil türevlerinin (**5a-j**) NaBH₄ ile regioselektif indirgenmesinden sekonder alkol türevleri olan bileşiklere (**6a-j**) varılmıştır.

Çalışmamızda elde edilen toplam 20 maddenin moleküler yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, MS gibi spektroskopik analizörler kullanılarak aydınlatılmıştır.

Anahtar Sözcükler : Sekonder alkol, Regioselektif indirgenme, 1,3,4-Tiyadiazol

Bilim Kodu : 20114

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

REGIOSELECTIVE REDUCTION OF CARBONYL GROUPS AND PRESERVATION OF SECONDER ALCOHOLS

Melih ERDOĞAN

Karabük University
Institute of Graduate Programs
Department of Chemistry

Thesis Advisor:

Prof. Dr. Şaban UYSAL

December 2020, 95 pages

Reduction of carbonyl groups is commonly used to synthesize compounds with biological activity such as antifungal, antidepressant, cyclic amide derivatives with antitubercular activity, and to obtain primary, secondary and tertiary alcohols.

In this study, our compounds containing ketone and amide carbonyl groups together were reduced with sodium borohydride (NaBH₄) because they are more selective than other methods, safe structure, high efficiency and clean products. In this way, secondary alcohols, which are very important compounds for the synthesis of drugs, agricultural chemicals, food chemicals and other pure chemicals, were obtained regioselectively.

For this, the starting compound 2-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-1-(3,4-dichlorophenyl) ethanone (**3**) was obtained. Then the reaction of this compound (**3**) with the appropriate substituted acyl halide derivatives (**4a-j**) were synthesized from

the first group of the resulting compound, 10 acyl derivatives (**5a-j**) of 14 new 2-amino-1,3,4-thiadiazole.

In the last step of our study, the compounds (**6a-j**) which are the secondary alcohol derivatives from the regioselective reduction of the acyl derivatives (**5a-j**) of 2-amino-1,3,4-thiadiazole together with the ketone and the amide carbonyl groups together with the NaBH₄ were reached.

The molecular structures of a total of 20 substances obtained in our study were elucidated using spectroscopic analyzers such as ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, MS.

Key Word : Secondary Alcohol, Regioselective Reduction, 1,3,4-Thiadiazole

Science Code : 20114

TEŞEKKÜR

Değerli hocam ve sevgili büyüğüm Mustafa ER, isterdim ki bu teşekkürü bizzat size edeyim ancak mümkün olmadı. Sizin gibi kişilik sahibi, kendini bilime ve yetiştirdiği evlatlarına adanmış, dürüstlüğü ve hakkı ilke edinmiş bir değeri kaybetmenin verdiği hüznü asla unutamayacağız. Sizi onurlandırmak adına bana ve bizlere göstermiş olduğunuz sevgiyi, ilimi ve bilimi bizden sonraki nesillere aktaracağız. Bize öğrettiğiniz dürüstlük, doğruluk, bilim, gösterdiğiniz ilgi ve şefkat için, ayriyetten bir öğretmenden ziyade bir abi, bir baba gibi yaklaşımınız ve hepimizin hayatlarına yaptığınız dokunuşlardan ötürü şükran ve teşekkürlerimi sunarım. Bu dünyadan büyük bir değerın daha göçmesinin özellikle sizi kaybetmenin vermiş olduğu üzüntü ve acı tarif edilemez. Huzur içinde uyuyun hocam. “Evlat”larınız sizi asla unutmayacak.

Bu tez çalışmasında ve yaşanan zorlu süreçlerde yardımlarını esirgemeyen Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi sevgili hocam Prof. Dr. Şaban UYSAL’a vermiş olduğu destekler için teşekkürlerimi sunarım. Aynı zamanda Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi sevgili hocam Doç. Dr. Hakan TAHTACI’ya göstermiş olduğu ilgi ve destekten ötürü teşekkürlerimi sunar başarılarının devamını dilerim.

Tez çalışması sürecinde benden maddi manevi desteklerini esirgemeyen, zaman ve bilgi açısından gösterdikleri esneklikten, eğitim ve kariyer hayatım için yapmış oldukları katkılardan ötürü başta İba Kimya A.Ş. Ar-Ge müdürü ve Genel müdür yardımcısı sayın Aslı DAL, Genel Müdür sayın Tulga DAL, Ar-Ge biriminde beraber çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma ve İba Kimya A.Ş. ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca bütün zorluklarla savaşmayı ve yılmamayı bana öğreten, yardımlarını ve desteklerini asla esirgemeyen, sürekli arkamda olduklarını ve güçlerini

hissettiğim değerli annem İlknur KARAOĞLAN ve değerli babam Alhas KARAOĞLAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu süreçte ve öncesinde her açıdan yanımda olan, beni destekleyen, güç veren dikkatimi ve azmimi ulaştığımız ve ulaşacağımız başarılarla odaklayan biricik hayat arkadaşım İlayda ŞAHİN'e teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Bana aile desteği sunan ve maddi manevi desteklerini esirgemeyen AŞKIN ailesine, özellikle manevi kardeşlerim Sercan AŞKIN ve Alican AŞKIN'a ve diğer manevi kardeşim Ferid AHMEDOV'a tüm desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Maddi desteklerinden dolayı Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonuna (Proje No:KBÜBAP-18-YL-162) teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM 2	3
GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİYADİAZOLLER	3
2.2 NÜKLEOFİLİK SÜBSTİTÜSYON REAKSİYONLARI	4
2.2.1 S _N 1 Ve S _N 2 Reaksiyonları	4
2.3 AÇİLLER VE AÇİLLEME REAKSİYONLARI	6
2.3.1 Açiller Ve Açil Klorürler	6
2.3.2 Açilleme Reaksiyonları	7
2.3.2.1 Açil Klorürlerden N-Süstitüte Amin Eldesi.....	7
2.3.2.2 Friedel-Crafts Açillemesi	8
2.4 REGİOSELEKTİF İNDİRGEME	9
2.4.1 Ketonlar Ve Aldehitlerin İndirgenmesi	9
2.4.2 Wolff-Kishner İndirgemesi.....	10
2.4.3 Clemmensen İndirgemesi	11
2.4.4 Tiyoasetaller Yardımıyla İndirgeme.....	12
2.4.5 Karbonil gruplarının indirgeyici ajanlar ile alkollere indirgenmesi	13

2.4.5.1 Karbonil Gruplarının LiAlH ₄ (Lityum Alüminyum Hidrür) İle İndirgenmesiyle Alkollerin Eldesi	15
2.4.5.2 Karbonil Gruplarının NaBH ₄ (Sodyum Borhidrür) İle Regioselektif Olarak İndirgenmesi Sonucu Alkollerin Eldesi	16
BÖLÜM 3	20
DENEYSEL ÇALIŞMALAR	20
3.1. 2-((5-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)TİYO)-1-(3,4-DİKLOROFENİL)-ETANON (3) BİLEŞİĞİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMİ.....	20
3.2. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-DİKLOROFENİL)-2-OKZOETİL)TİYO)-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)BENZAMİT TÜREVLERİNİN (5a-j) GENEL SENTEZ YÖNTEMİ	21
3.2.1. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzamid (5a)	22
3.2.2. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-nitroben zamit (5b)	22
3.2.3. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-metilben zamit (5c).....	23
3.2.4. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-etilbenza mit (5d)	23
3.2.5. 4-Siyano- <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il) benzamid (5e)	24
3.2.6. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-etoksi benzamid (5f).....	25
3.2.7. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-(trifloro metil)benzamid (5g)	25
3.2.8. 3,4-Dikloro- <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzamid (5h).....	26
3.2.9. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3,4-difloro benzamid (5i).....	26
3.2.10. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)- 1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3,5-dime toksibenzamid (5j)	27
3.3. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-DİKLOROFENİL)-2-HİDROKSİETİL)TİYO)-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)BENZAMİT TÜREVLERİNİN (6a-j) GENEL SENTEZ YÖNTEMİ	28
3.3.1. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benza mit (6a)	28
3.3.2. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)- 2-hidroksietil) tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)nitro benzamid (6b)	29

3.3.3. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-metil benzamit (6c).....	30
3.3.4. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-etil benzamit (6d)	30
3.3.5. 4-Siyano- <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzamit (6e).....	31
3.3.6. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-etok sibenzamit (6f).....	32
3.3.7. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-(tri florometil)benzamit (6g)	33
3.3.8. 3,4-Dikloro- <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzamit (6h).....	33
3.3.9. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3,4-diflorobenzamit (6i).....	34
3.3.10. <i>N</i> -(5-((2-(3,4-diflorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3,5-dimetoksibenzamit (6j).....	35
BÖLÜM 4	36
BULGULAR TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	36
4.1. KARBONİİL GRUPLARININ REGİOSELEKTİF OLARAK İNDİRGENMESİ VE SEKONDER ALKOLLERİN ELDESİ	36
KAYNAKLAR	45
EK AÇIKLAMALAR A.	48
BİLEŞİKLERİN ¹ H NMR SPEKTRUMLARI.....	48
EK AÇIKLAMALAR B.	60
BİLEŞİKLERİN ¹³ C NMR SPEKTRUMLARI	60
EK AÇIKLAMALAR C.	72
BİLEŞİKLERİN IR SPEKTRUMLARI	72
EK AÇIKLAMALAR D.	84
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI.....	84
ÖZGEÇMİŞ	95

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. 1,3,4-Tiyadiazol molekül yapısı	3
Şekil 2.2. S _N -2 Reaksiyon mekanizması	5
Şekil 2.3. S _N -1 Reaksiyon mekanizması	5
Şekil 2.4. Açıl Türevlerinin bağlı etkinliği.....	7
Şekil 2.5. Açıl klorürlerin eldesi	7
Şekil 2.6. Açıl klorürlerden N-sübstitüe amit mekanizması	8
Şekil 2.7. Friedel-Crafts açilasyonu mekanizması.....	9
Şekil 2.8. Wolff-Kishner İndirgemesi	11
Şekil 2.9. Clemmensen İndirgemesi	11
Şekil 2.10. Yamamumar S. ve Ishiyama S. kullandığı reaksiyon mekanizması.....	12
Şekil 2.11. Tiyoller yardımıyla tiyoasetallerin oluşumu ve tiyoasetallerin indirgenmesi.....	13
Şekil 2.12. Gu.HCl ve NaBH ₄ ile ketonlardan alkol eldesi.....	13
Şekil 2.13. Akbar Heydari vd. (2007) yaptığı yer seçimli indirgeme örnekleri ve verimleri.	14
Şekil 2.14. LiAlH ₄ 'ün indirgeyebileceği karbonil türevleri	16
Şekil 2.15. NaBH ₄ hidrür aktarımı mekanizması.....	17
Şekil 2.16. Nardi M. vd. (2015) önerdiği indirgenme reaksiyonu	18
Şekil 2.17. Nardi M. vd. (2015) karbonil gruplarının NaBH ₄ ile yer seçici indirgenmesinin geliştirdikleri yöntemle verimleri.....	19
Şekil 4.1. Hedef bileşiklerin sentez şeması.	37
Şekil 4.2. Başlangıç maddesinin (3) oluşum mekanizması	38
Şekil 4.3. Açillenmiş bileşiklerin (5a-j) oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması	39
Şekil 4.4. Sekonder alkollerin (6a-j) oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması	42
Şekil Ek A.1. 3 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	49
Şekil Ek A.2. 3 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (D ₂ O Exchange) (DMSO-d ₆).	49
Şekil Ek A.3. 5a bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).	50
Şekil Ek A.4. 5b bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	50
Şekil Ek A.5. 5c Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	51

Sayfa

Şekil Ek A.6. 5d Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	51
Şekil Ek A.7. 5e Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	52
Şekil Ek A.8. 5f Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	52
Şekil Ek A.9. 5g Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	53
Şekil Ek A.10. 5h Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	53
Şekil Ek A.11. 5i Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	54
Şekil Ek A.12. 5j Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	54
Şekil Ek A.13. 6a Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	55
Şekil Ek A.14. 6b Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	55
Şekil Ek A.15. 6c Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	56
Şekil Ek A.16. 6d Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	56
Şekil Ek A.17. 6e Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	57
Şekil Ek A.18. 6f Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	57
Şekil Ek A.19. 6g Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	58
Şekil Ek A.20. 6h Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	58
Şekil Ek A.21. 6i Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	59
Şekil Ek A.22. 6j Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	59
Şekil Ek B.1. 3 Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	61
Şekil Ek B.2. 5a Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	61
Şekil Ek B.3. 5b Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	62
Şekil Ek B.4. 5c Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	62
Şekil Ek B.5. 5d Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	63
Şekil Ek B.6. 5e Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	63
Şekil Ek B.7. 5f Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	64
Şekil Ek B.8. 5g Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	64
Şekil Ek B.9. 5h Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	65
Şekil Ek B.10. 5i Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	65
Şekil Ek B.11. 5j Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	66
Şekil Ek B.12. 6a Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	66
Şekil Ek B.13. 6b Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	67
Şekil Ek B.14. 6c Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	67
Şekil Ek B.15. 6d Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	68
Şekil Ek B.16. 6e Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	68

Sayfa

Şekil Ek B.17. 6f Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	69
Şekil Ek B.18. 6g Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	69
Şekil Ek B.19. 6h Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	70
Şekil Ek B.20. 6i Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	70
Şekil Ek B.21. 6j Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	71
Şekil Ek C.1. 3 Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	73
Şekil Ek C.2. 5a Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	73
Şekil Ek C.3. 5b Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	74
Şekil Ek C.4. 5c Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	74
Şekil Ek C.5. 5d Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	75
Şekil Ek C.6. 5e Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	75
Şekil Ek C.7. 5f Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	76
Şekil Ek C.8. 5g Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	76
Şekil Ek C.9. 5h Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	77
Şekil Ek C.10. 5i Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	77
Şekil Ek C.11. 5j Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	78
Şekil Ek C.12. 6a Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	78
Şekil Ek C.13. 6b Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	79
Şekil Ek C.14. 6c Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	79
Şekil Ek C.15. 6d Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	80
Şekil Ek C.16. 6e Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	80
Şekil Ek C.17. 6f Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	81
Şekil Ek C.18. 6g Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	81
Şekil Ek C.19. 6h Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	82
Şekil Ek C.20. 6i Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	82
Şekil Ek C.21. 6j Bileşiğine ait IR Spektrumu.....	83
Şekil Ek D.1. 3 Bileşiğine ait kütle spektrumu.....	85
Şekil Ek D.2. 5a Bileşiğine ait kütle spektrumu.....	85
Şekil Ek D.3. 5b Bileşiğine ait kütle spektrumu.....	86
Şekil Ek D.4. 5c Bileşiğine ait kütle spektrumu.....	86
Şekil Ek D.5. 5d Bileşiğine ait kütle spektrumu.....	87
Şekil Ek D.6. 5e Bileşiğine ait kütle spektrumu.....	87
Şekil Ek D.7. 5f Bileşiğine ait kütle spektrumu.....	88

Sayfa

Şekil Ek D.8. 5g Bileşimine ait kütle spektrumu.....	88
Şekil Ek D.9. 5h Bileşimine ait kütle spektrumu.....	89
Şekil Ek D.10. 5i Bileşimine ait kütle spektrumu.	89
Şekil Ek D.11. 5j Bileşimine ait kütle spektrumu.	90
Şekil Ek D.12. 6b Bileşimine ait kütle spektrumu.....	90
Şekil Ek D.13. 6c Bileşimine ait kütle spektrumu.....	91
Şekil Ek D.14. 6d Bileşimine ait kütle spektrumu.....	91
Şekil Ek D.15. 6e Bileşimine ait kütle spektrumu.....	92
Şekil Ek D.16. 6f Bileşimine ait kütle spektrumu.	92
Şekil Ek D.17. 6g Bileşimine ait kütle spektrumu.....	93
Şekil Ek D.18. 6h Bileşimine ait kütle spektrumu.....	93
Şekil Ek D.19. 6i Bileşimine ait kütle spektrumu.	94
Şekil Ek D.20. 6j Bileşimine ait kütle spektrumu.	94

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

°C	: Derece santigrat
Δ	: Kimyasal kayma
A	: Alfa

KISALTMALAR

R	: Sübstitüent
Ar	: Aromatik halka
Ph	: Fenil
TFA	: Trifloroasetik asit
DMF	: Dimetilformamid
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
DMSO	: Dimetil sülfoksit
CDCl ₃	: Dötörökloroform
TMS	: Tetrametil silan
D ₂ O	: Dötöryum oksit
2-MeTHF	: 2-Metiltetrahidrofuran
THF	: Tetrahidrofuran
Er(OTf) ₃	: Erbiyum (III) Triflat
g	: Gram
mL	: Mililitre
cm	: Santimetre
ppm	: Milyonda bir

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

İndirgeme reaksiyonları organik sentezin temel yapı taşları arasında yer almaktadır. Aldehitler, ketonlar, karboksilik asitler ve esterler karbonil grubu ihtiva eden bileşiklerdir. Karbonil grupları kimyasal sentez için en çok kullanılan başlangıç malzemeleri arasında yer almaktadır ve birçok bilimsel araştırmada karbonil gruplarının indirgenmesinden yola çıkılmıştır. Karbonil gruplarının indirgenmesi antifungal, antidepresan, antitüberküler aktiviteye sahip siklik amid türevleri gibi biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin sentezlenmesi ve primer, sekonder ve tersiyer alkoller elde etmek için sıklıkla kullanılmaktadır.

Karbonil gruplarının seçici olarak indirgenmesi organik kimyada önemli bir yere sahiptir. Joo Yeon Kim ve ark. Lityum Pirolidinborhidritin yüksek sıcaklıklarda nitril ihtiva eden bir ortamda özellikle aldehit ve ketonları indirgediğinden bahsetmiştir. [1] DİBALH, NaBH₄, LiAlH₄ gibi indirgeyici ajanlar, Wolf-Kishner yöntemi gibi indirgeme yolları geliştirilmiş ve günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak bu indirgeyici maddeleri ve yöntemler oldukça tehlikelidir ve kullanımları sırasında oldukça dikkatli olunması gerekmektedir. Ancak elde edilen yüksek verimler, yüksek indirgeme gücü ve regioselektiflik nedeniyle kullanımı çok popülerdir. Buna rağmen bilim insanları kullanılabilirliği daha kolay, çevre dostu ve daha zararsız yöntemler geliştirmek için büyük çaba sarfetmektedirler.

Biz karbonil grubu barındıran bileşiklerimizi, diğer yöntemlere göre daha seçici olması, güvenli yapısı, yüksek verimli ve temiz ürünler sunması nedeniyle sodyum borhidrür (NaBH₄) ile indirgeyerek, ilaçların, tarım kimyasallarının, gıda kimyasallarının ve diğer saf kimyasalların sentezi için oldukça önemli bileşiklerden olan sekonder alkoller elde ettik.

Tezin ana amacı ise potansiyel biyolojik aktiviteye sahip 1,3,4-tiyadiazol halkasına bağlı amid ve keton yapısına sahip karbonil gruplarının regioselektif indirgenmesi sonucunda sec-alkol yapısına sahip yeni orjinal bileşikleri (**5a-j** ve **6a-j**) sentezlemek ve yapılarını FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve MS teknikleri ile aydınlatmaktır.

Bu tez çalışması; giriş, karbonil gruplarının regioselektif indirgenmesi, indirgemeler sonucu elde edilen alkol yapıları ve bu yapıların değerlendirilmesi, NaBH₄ ve diğer indirgen ajanlar ile ilgili genel bilgiler ve literatür çalışması, deneysel çalışmalar ve son olarak da bulgular, tartışma ve sonuçlar olmak üzere dört ana bölümden oluşmaktadır.

BÖLÜM 2

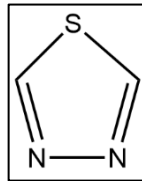
GENEL BİLGİLER

2.1. TİYADİAZOLLER

Birbirinden farklı atomlar içeren halkalı bileşikler heterohalkalı bileşikler olarak adlandırılmaktadır. Bu bileşikler sahip oldukları farklı atomlar nedeniyle kendilerine özgü farklı biyolojik aktivite göstermektedirler. Bu bileşikler arasında ilgi çeken yapılardan birisi tiyadiazol türevleridir.

Tiyadiazol, kapalı formülü $C_2H_2N_2S$ olan, beşli heterohalkanın bir kükürt ve iki azot içerdiği organik bileşiktir. $-N=C-S-$ bağından kaynaklı fungisidal özellikleri sebebiyle hem ilaç hem de boyar madde endüstrisinde oldukça önemlidirler ve aktif bir biçimde kullanılmaktadırlar. $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ erime, $203\text{ }^{\circ}\text{C}$ kaynama noktasına sahip, mineral tuzlara karşı dayanıklı ve 86.1176 g/mol molekül ağırlığına sahip 1,3,4-tiyadiazollerin yıllar öncesinden süregelen çalışmalar ile birlikte antikanser, antiinflamatuvar, antifungal, antibakteriyel gibi bir çok biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir [1]. Tiyadiazoller son 20 yıl içerisinde birçok heterohalkalı yapıyla beraber bilimsel çalışmaların temel taşlarından olmuşlardır.

Tiyadiazollerin farklı izomerleri mevcuttur bunlar arasında yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan bileşikler bünyelerinde tiyadiazolün izomerlerinden olan ve Şekil 2.1’de gösterilen 1,3,4-tiyadiazol’ü barındırmaktadır.



Şekil 2.1. 1,3,4-Tiyadiazolün molekül yapısı.

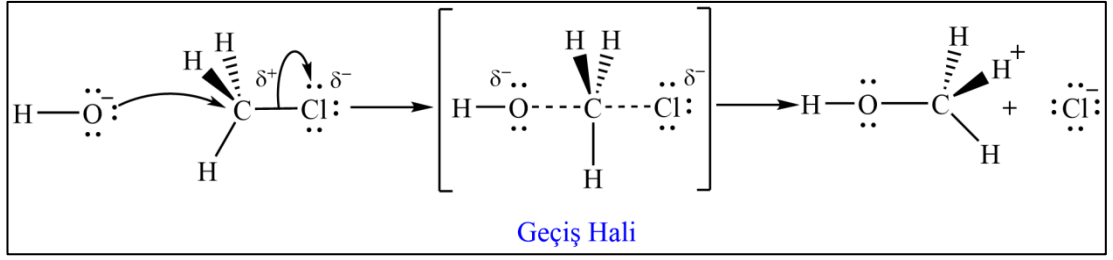
Organik tiyadiazoller, başlangıç materyali olarak tiyosemikarbazidler kullanılarak sulu demir ile beraber aril/alkil-tiyosemikarbazid, $POCl_3$ içersinde aril-tiyosemikarbazid ve aril-karboksilikasit, aril-siyanür ve buna karşılık gelen tiyosemikarbazid olarak 3 farklı yoldan sentezlenebilir [2].

2.2 NÜKLEOFİLİK SÜBSTİTÜSYON REAKSİYONLARI

2.2.1 S_N1 Ve S_N2 Reaksiyonları

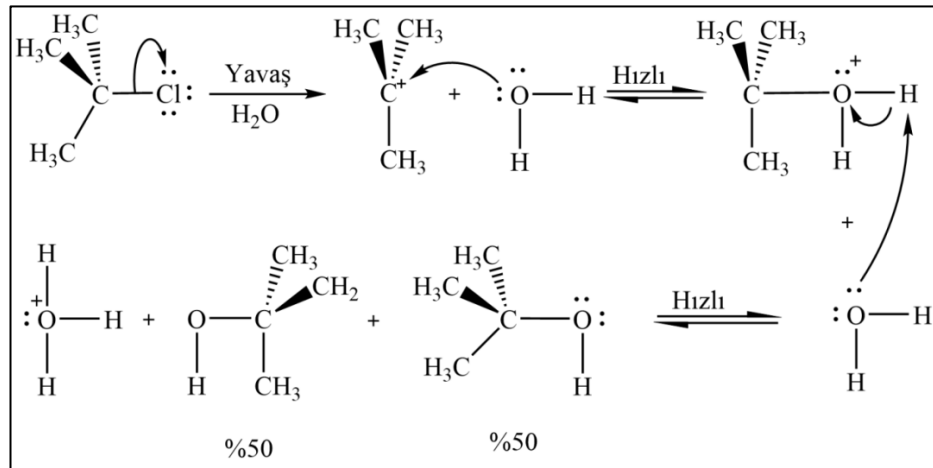
Nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları yer değiştirme reaksiyonlarının temelini oluşturmaktadır. Yer değiştirme temelleri ile ilerleyen ve günümüzde bir çok ana ürünün ara basamaklarında S_N1 veya S_N2 yer değiştirme reaksiyonları yer almaktadır. Feng vd. yaptıkları bir çalışmada nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonlarının yani S_N1 ve S_N2 reaksiyonlarının organik kimya için oldukça önemli olduğunu ve özellikle azot merkezindeki S_N2 reaksiyonlarının organik sentezin vazgeçilmez reaksiyonları olduklarını vurgulamıştır [3].

Chultak vd. yaptıkları bir çalışmada doymuş karbon atomlarına nükleofilik sübstitüsyon için S_N1 ve S_N2 reaksiyon mekanizmalarının tanınmasının, organik kimyanın geliştirilmesi açısından önemli bir itici güç olduğunu savunmuştur, nitekim öyle de olmuştur. Farklı reaksiyon türleri evrensel olarak tanınsa da S_N1 ve S_N2 reaksiyonlarının temelde tamamen farklı mı yoksa bazı kademelerde aynı mı olduğuna dair temel sorular geçmiş zamanlarda çokça tartışılmıştır. Bazı spesifik durumlar olmasına rağmen kesin cevaplar hala verilememektedir [4]. Bu tepkimeler için temel olarak bir katılan grup ve bir ayrılan grup olması gereklidir. S_N2 reaksiyonları basit bir şekilde iki moleküllü reaksiyonlardır. Yani reaksiyon ortamında bir nükleofil ve ayrılacak olan grubu taşıyan bir molekül bulunmalıdır. S_N2 tepkimeleri tek basamak üzerinden ilerler. Nükleofil , ayrılacak grubu barındıran karbon atomuna ayrılacak grubun ters tarafından yaklaşır ve anlık bir geçiş hali meydana gelir. Geçiş hali nükleofilin ve ayrılacak olan grubun nükleofilik saldırıya uğrayan karbon atomuna kısmi olarak bağlanması demektir. Bu noktada yüksek bir kararsızlık oluşur ve nükleofil karbon atomuyla bağ oluştururken ayrılacak olan grubun karbon atomuyla bağı bu geçiş halinde kırılır [5].



Şekil 2.2. S_N-2 Reaksiyon mekanizması.

Şekil 2.2’de görüldüğü üzere S_N2 reaksiyon mekanizmasında hidroksit iyonu üzerinde bulunan ortaklanmamış elektron çiftini kısmi pozitif yüklü karbon atomuna ayrılacak grubun ters tarafından doğru itmeye başlar. Bunun üzerine klor, elektron çiftiyle beraber karbondan ayrılmaya başlar ve geçiş hali meydana gelir. Geçiş halinde oksijen atomu ile karbon arasında bağ kısmen oluşmaya başlamış, klor atomu ile karbon arasında bağ ise kısmen kopmaya başlamıştır. Bu anlık geçiş halinden sonra klor ayrılırken oksijen ile karbon arasındaki bağ tamamlanmış olur. Bu reaksiyonlarda nükleofilin ayrılacak olan gruba tersten yaklaşması sebebiyle karbon atomunda bir konfigürasyon devrilmesi meydana gelmektedir. Bunun sebebi nükleofilin elektronları ile karbon atomuna bağlı moleküllerin elektronlarının bağlanma sırasında birbirlerine bir itme kuvveti uygulamasıdır.



Şekil 2.3. S_N1 Reaksiyon mekanizması.

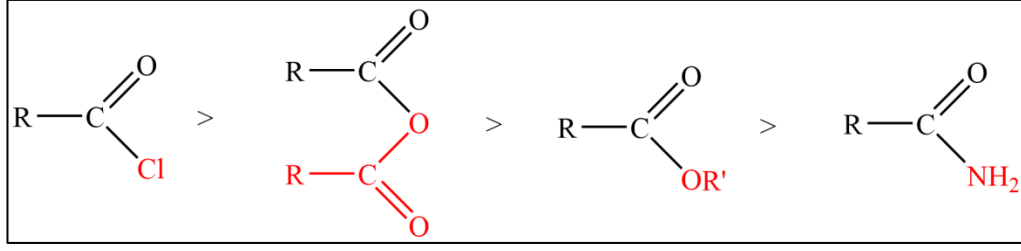
Şekil 2.3’de S_N1 reaksiyon mekanizması gösterilmiştir. İlk basamakta klor ortamda bulunan polar çözücü sayesinde elektron çiftlerini üzerine alarak bağlı olduğu karbondan ayrılmaktadır. Bu ayrılma sonucu karbon üzerinde kararlı bir karbokatyon

ve klorür iyonu oluşmaktadır. Klorür iyonun çevresi ortamda bulunan su molekülleri ile sarılır ve kısmen kararlı hale gelir. Ortamda bulunan su molekülü bir lewis bazı gibi davranarak karbokatyona yaklaşır ve bir elektron çiftini karbokatyona vererek bağlanır. Son basamakta ise ortamda bulunan su molekülü oksijene bağlı bir proton alır ve yapı kararlı hale gelirken hidronyum iyonu ayrılır. Burada hızlı belirleyici basamak karbokasyonun oluştuğu basamaktır. Çünkü karbokasyon oluşumu ciddi bir aktifleşme enerjisine ihtiyaç duymaktadır ve ilerleme yavaştır. Karbokasyonun oluşmasından sonra reaksiyon oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşir. Mekanizma üzerinde anlaşılacağı gibi S_N1 reaksiyonları sonucu oluşan ürünler rasemik karışımlar şeklindedir. Çünkü karbokatyona ataklar her iki yönde gerçekleşebilir. Bu durumu daha net görebilmek için optikçe aktif bileşiklerin S_N1 reaksiyonları incelenebilir.

2.3 AÇİLLER VE AÇİLLEME REAKSİYONLARI

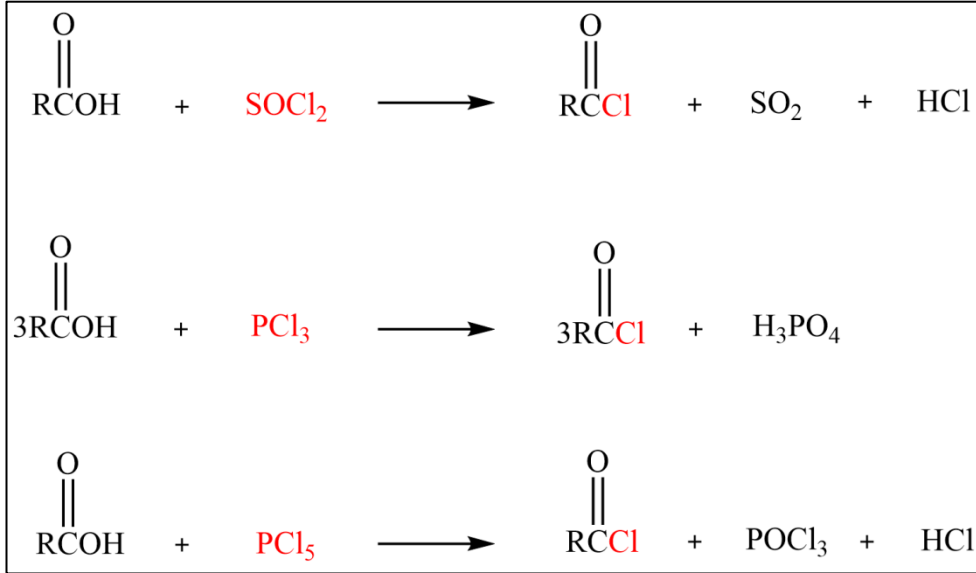
2.3.1 Açiller Ve Açıl Klorürler

Karboksilik asitlerden bir hidroksil grubunun ayrılması ile beraber geriye kalan gruba açıl grubu denir. Açıl grubunun farklı bir grup ile reaksiyona girmesi ve bağlanması ile ilerleyen reaksiyonlara ise açilleme reaksiyonları denir ve organik kimyada bu reaksiyonlar çok sık kullanılır. Hem doğal yollarla oluşan hem de sentetik aromatik ketonların çok farklı biyolojik aktiviteleri olduğu için hedef bileşikler olmakla beraber hem laboratuvar sentezlerinde hem de büyük ölçekli sentezlerde oldukça önemli reaksiyon ara maddeleridir [6]. Aromatik ketonların elde edilmesi için bilinen birçok yöntem arasında açilleme reaksiyonları en çok kullanılan yöntemlerdendir. Bilinen ve aktif olarak kullanılan bazı açıl türevleri mevcuttur. Bunlar açıl klorürler, asit anhidritler, esterler ve amitlerdir. En çok kullanılan bileşik açıl klorürlerdir. Bunun sebebi açıl klorürlerin bağıl etkinlik olarak diğer açıl türevlerinden çok daha güçlü olmasıdır. Açıl türevlerinin bağıl etkinliği Şekil 2.4'te gösterilmiştir. Buna göre en etkin olan açıl klorürken etkinliği en az olan amit grubudur. Bu etkinlik ayrılan grubun yapısı ile doğrudan orantılıdır. Ayrılan grup ne kadar kolay ayrılıyor ise bağıl etkinlik o kadar kuvvetli demektir.



Şekil 2.4. Açıl Türevlerinin bağlı etkinliği.

Açıl klorürlerin en etkin açıl bileşiği olması sebebiyle elde edilmelei için özel reaktifler kullanılması gereklidir. Şekil 2.5'te verilen bu reaktifler ile gerçekleşen reaksiyonların tamamı nükleofilik süstitüsyon (S_N2 mekanizması) mekanizması üzerinden ilerler.



Şekil 2.5. Açıl klorürlerin eldesi.

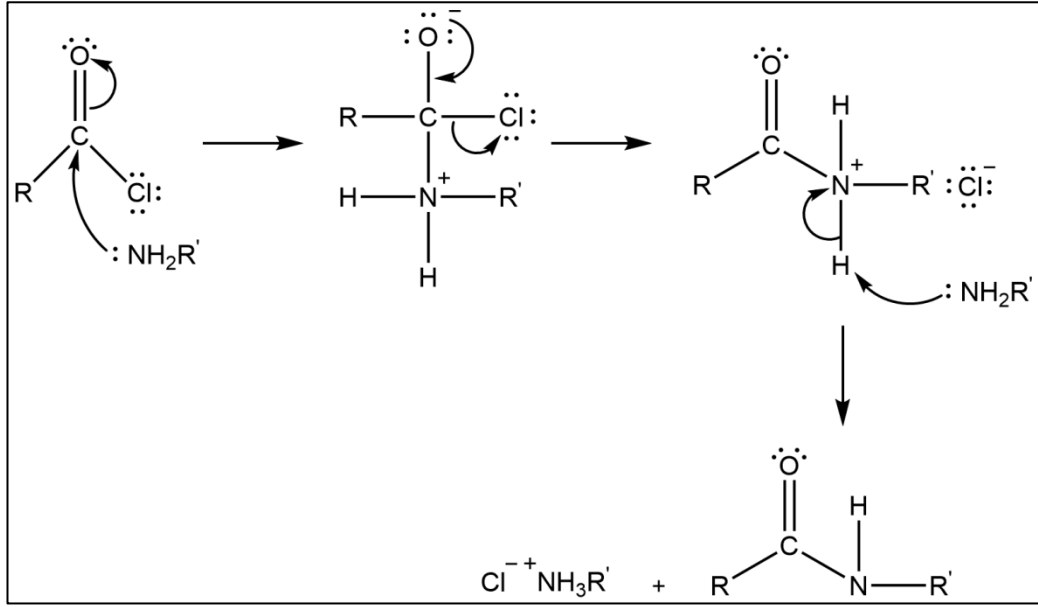
2.3.2 Açılleme Reaksiyonları

2.3.2.1 Açıl Klorürlerden N-Süstitüte Amin Eldesi

Bir açıl grubunun farklı bir grup ile muamele edilerek bir gruba bağlandığı reaksiyonlara açılleme reaksiyonları denir ve organik kimyada en sık kullanılan reaksiyonlardandır. Açıl klorürlerden anhidritler, esterler ve amitler kolaylıkla elde edilebilmektedir [5].

Popüler olarak kullanılan bizim ilgilendiğimiz ve aktif bir ara reaksiyon olarak kullandığımız açıl klorürlerden N-süstitüte amit eldesi olmuştur. Şekil 2.6'da

gösterildiği üzere sübstitüe amin öncelikle bir nükleofil olarak açıl klorür karbonuna atak yapar ve oksijen ile karbon arasındaki bağlardan biri açılarak ortaklanmamış elektron çifti olarak oksijenin üzerinde kalır. İkinci basamakta oksijen üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti kapanarak karbon arasında ki bağı tekrar kurar ve kolay ayrılan klor ile karbon arasında bulunan bağlar koparak klor üzerinde elektron çifti olarak kalır ve klor ayrılır. Ortamda aşırı miktarda bulunan sübstitüe amin açıl karbonuna bağlı ve fazla yüklenmiş aminden bir hidrojen alarak yapıyı kararlı hale getirirken kendisi pozitif olarak yüklenir. Bu yüklenme sayesinde ortamda bulunan klor pozitif yüklü amin etrafında kalmaya başlar. Sonuç olarak bir açilleme reaksiyonu gerçekleşir ve N-sübstitüe amit'ler oluşmuş olur.

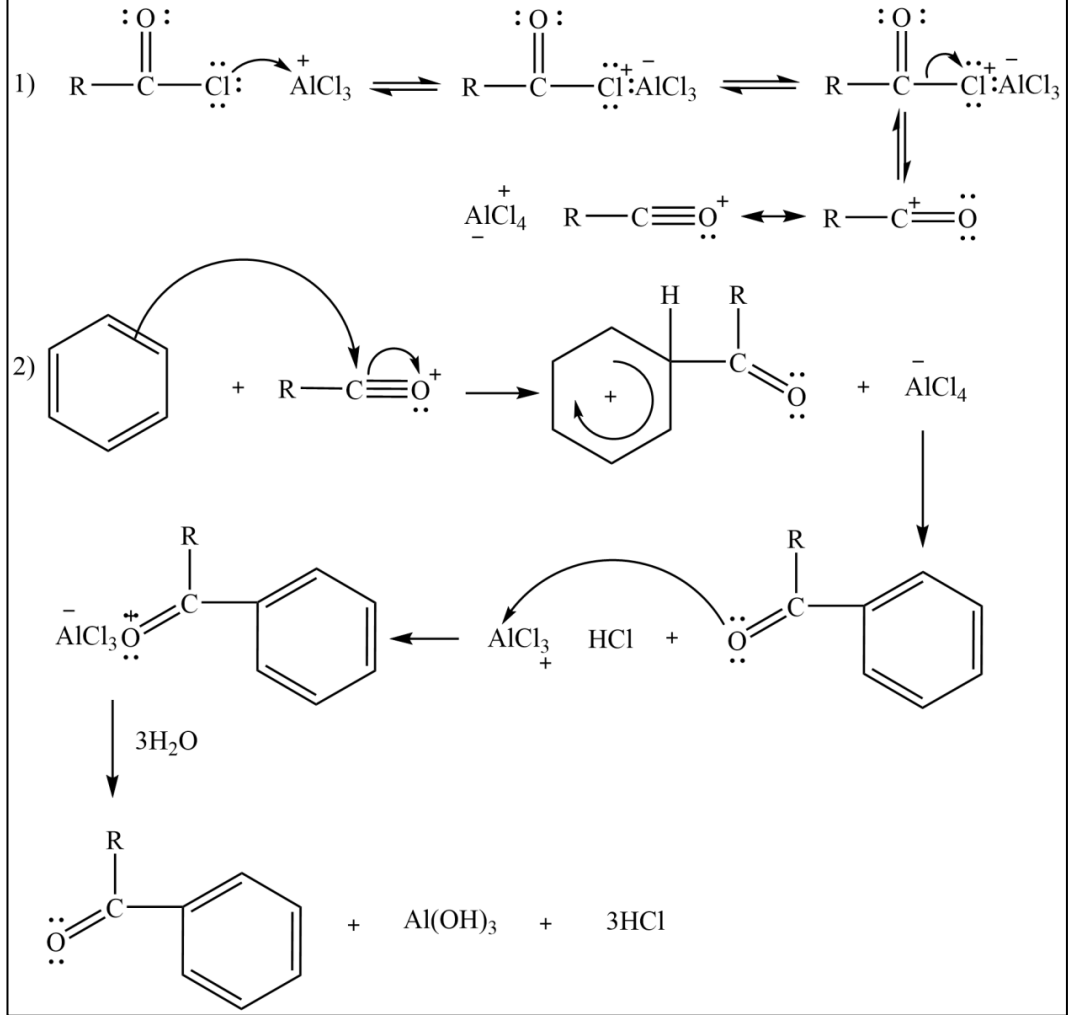


Şekil 2.6. Açıl klorürlerden N-sübstitüe amit'in oluşum mekanizması.

2.3.2.2 Friedel-Crafts Açillemesi

Friedel-Crafts açillemeleri birçok özel kimyasal ile beraber farmasötik kimyasallarında ara ürünler olan aromatik ketonların sentezi için oldukça popüler olan ve sık kullanılan yöntemlerdendir. Bu reaksiyonlarda genellikle AlCl₃ veya HF gibi Friedel-Crafts katalizörleri kullanılır [7]. Şekil 2.7'de görüldüğü üzere Friedel-Crafts açillemesinde elektrofil açilyum iyonudur. Benzen halkasında bulunan çifte bağ açilyum karbonuna atak yapar ve bağlanır. Bu sırada açilyum karbonu ile oksijen arasında bulunan bağlardan biri koparak elektron çifti olarak oksijen üzerinde kalır.

Ortamda bulunan AlCl_3 katalizörü ile oluşan keton bir kompleks oluşturur ve son olarak kompleksin su ile etkileşimi sonucu keton ürünü elde edilir.



Şekil 2.7. Friedel-Crafts açilasyonu mekanizması.

2.4 REGİOSELEKTİF İNDİRGEME

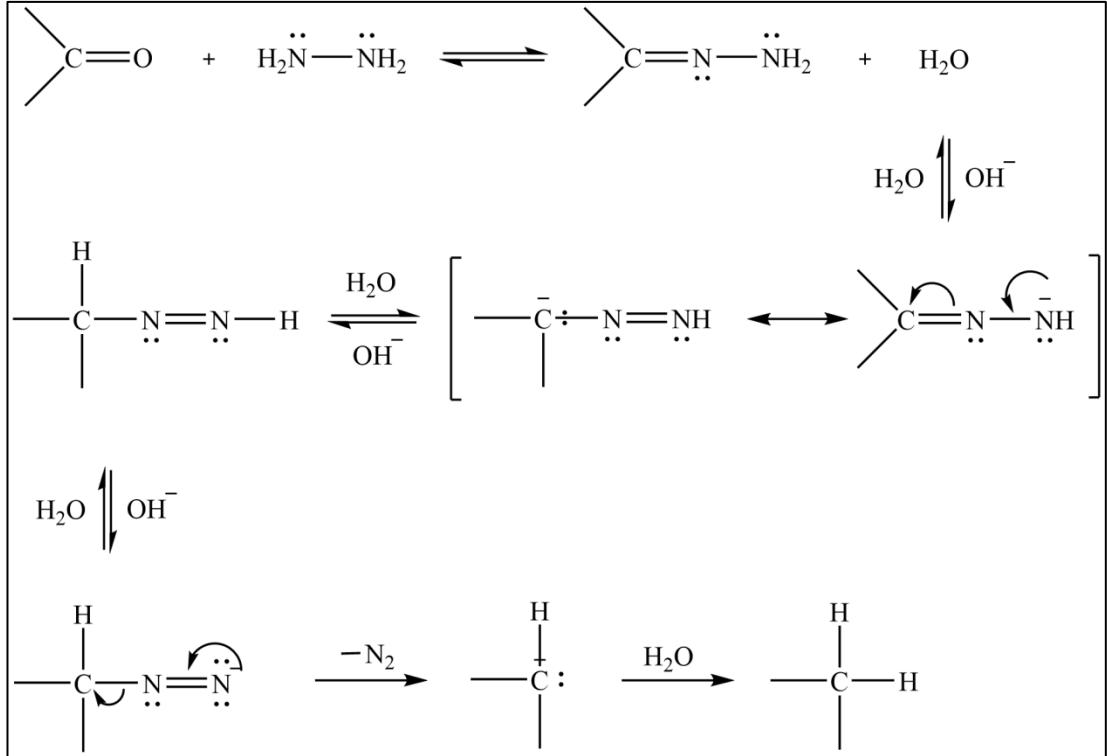
2.4.1 Ketonlar Ve Aldehitlerin İndirgenmesi

İndirgeme ve yükseltgeme reaksiyonları kimyanın temel reaksiyonlarındandır. Ara ürün ve son ürün eldesi için birbirinden çok farklı alanlarda oldukça aktif bir şekilde kullanılırlar. İndirgeme ve yükseltgeme reaksiyonlarının temeli elektron alış verişine dayanmaktadır. Elektronegatiflik sırası olarak $\text{O} > \text{C} > \text{H}$ olması sebebiyle, organik kimyada bir organik bileşiğin yükseltgenmesi hidrojen içeriğinin azalması ve oksijen içeriğinin artması anlamına gelirken , indirgenmesi ise hidrojen içeriğinin azalması ve

oksijen içeriğinin artması anlamına gelmektedir [8]. Bilinen basit veya komplike çok fazla indirgeme yöntemi vardır. Biz bu yöntemler arasından oldukça aktif ara ürünlerin ve bitmiş son ürünlerin eldesinde kullanıldığı için ketonların ve aldehitlerin indirgenmesine değineceğiz.

2.4.2 Wolff-Kishner İndirgemesi

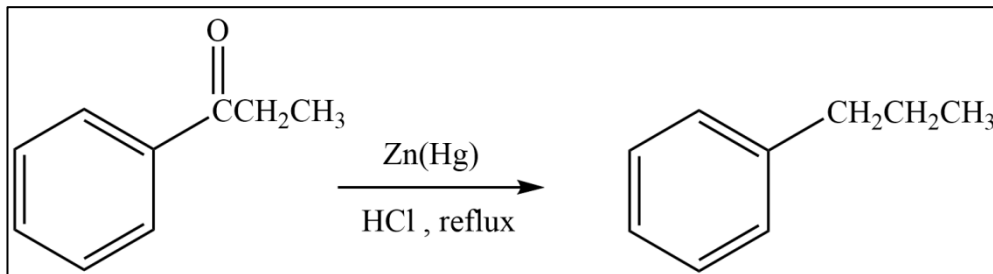
Wolff-Kishner indirgemesi aldehit ve ketonların doğrudan metil ve metilen gruplarına indirgenmesi için kullanılan klasik bir yöntem olmakla beraber organik kimyada kullanılan en yaygın yöntemlerden biridir. [9,10] Bu yöntem oldukça kuvvetli bazik çözeltiler içerisinde gerçekleştirildiği için asitlere karşı hassas olan bileşiklerin indirgenmesi için tercih edilebilir. Bu reaksiyon genellikle yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilir ancak bileşiklerin bozunmasını ve diğer beklenmeyen durumları önlemek amacıyla çözücü olarak dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılması halinde reaksiyon düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilebilir [5]. Şekil 2.8'de gösterilen mekanizmanın ilk basamağında bir hidrazon oluşumu gerçekleşir. Bu hidrazon daha sonra reaksiyon içerisinde bulunan kuvvetli baz nedeniyle kendi içerisinde bir tautomerleşme yapar ve karbon negatif yüklenerken ortamda bulunan su molekülünden bir hidrojen alır. Daha sonra ortamda bulunan bazlar tautomerleşen hidrazondan bir hidrojen alır ve reaksiyonu azot molekülünün baz katalizli ayrılmasına doğru itmesi sonucu reaksiyon sonlanır.



Şekil 2.8. Wolff-Kishner İndirgemesi.

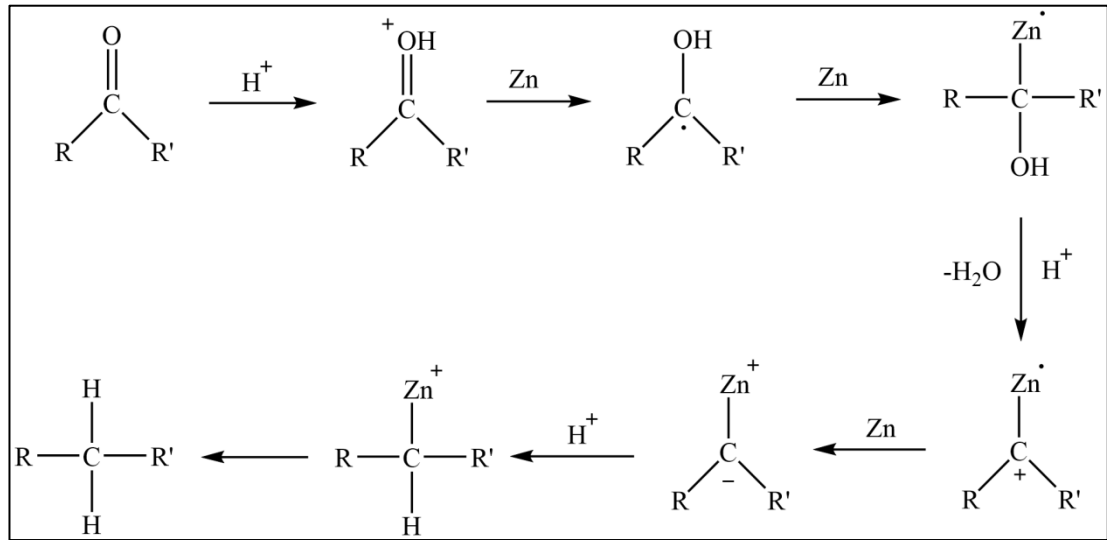
2.4.3 Clemmensen İndirgemesi

Clemmensen indirgemesi de aldehit ve ketonların $-\text{CH}_2$ grubuna indirgenmesinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Wolff-Kishner indirgemesinin aksine bu yöntem oldukça asidik çözeltiler içerisinde bir metal katalizörü eşliğinde gerçekleştirildiği için bazlara karşı duyarlı bileşiklerin indirgenmesinde daha çok tercih edilmektedir. Reaksiyon, bileşiğin amalgamlanmış çinko barındıran HCl içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması ile gerçekleşir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Clemmensen İndirgemesi.

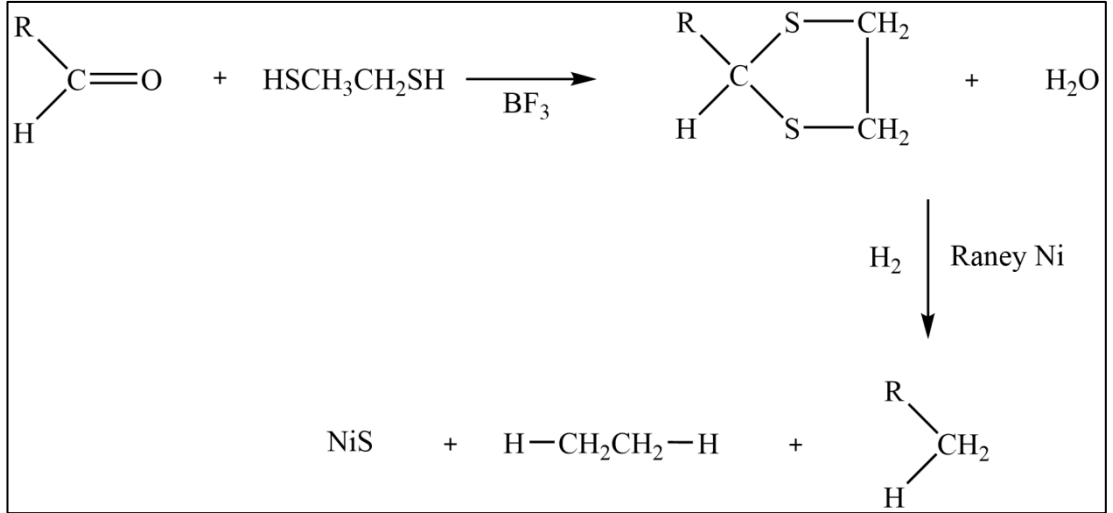
Clemmensen reaksiyonu aslında tarihsel olarak oldukça önemli, aynı zamanda organik sentez yöntemleri arasındaki en güçlü indirgenme yöntemlerinden biridir [11]. Yamamumar S. ve Ishiyama S. bu yöntemin asetik anhidrit ve hidrojen klorür ile doymuş eter içersinde çinko tozu kullanılarak 0 °C sıcaklıkta 1-2 saat reaksiyon süresinde gerçekleşmesi gibi farklı modifikasyonlarının olduğunu da açıklamıştır [12]. Bu reaksiyonun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ancak kesin olarak bir alkol yan ürünü vermediği bilinmektedir. Yamamura vd. reaksiyonun çinko metal yüzeyi üzerinden ilerlediğini karbonil grubunun protonlanması ve ardından gerçekleşen bir elektron transferi ile beraber çinkonun bağlanması ve bir protonlanma basamağı ile beraber su çıkışı gerçekleşmesini takip eden basamaklarda kademeli olarak elektron transferi ile beraber bir karbanyon oluşması sonucu daha fazla protonlanma ile CH₂ grubunun elde edildiğini öne sürmüştür (Şekil 2.10) [12].



Şekil 2.10 Yamamumar S. ve Ishiyama S. kullandığı reaksiyon mekanizması.

2.4.4 Tiyoasetaller Yardımıyla İndirgeme

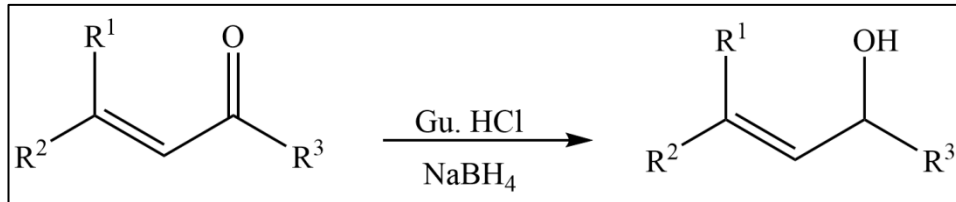
Bir başka popüler indirgeme yöntemi ise tiyollerin kullanılmasıdır. Aldehit ve ketonlar tiyoller ile reaksiyona girerek tiyoasetalleri oluşturmaktadır. Tiyoasetaller bu basamaktan sonra soğurulmuş hidrojen barındıran özel bir nikel katalizörü olan Raney nikeli ile tepkimeye girerek CH₂ grubuna indirgenirler (Şekil 2.11).



Şekil 2.11 Tiyoller yardımıyla tiyoasetaller oluşumu ve tiyoasetallerin indirgenmesi.

2.4.5 Karbonil gruplarının indirgeyici ajanlar ile alkollere indirgenmesi

Karbonil grupları geçmişten günümüze farklı biçimlerde ilaçlar, parfümler, gıda aromaları, tarım kimyasalları gibi kimya endüstrisinde önemli kimyasalların elde edilmesi için primer veya sekonder olarak alkollere indirgenmişlerdir. Kreiselmeier G. vd. çalışmalarında karbonil bileşiklerinin alkollere indirgenmesinin sentetik kimyada çok aktif ve önemli bir organik reaksiyon olduğundan bahsetmişlerdir [13].



Şekil 2.12 $\text{CH}_5\text{N}_3.\text{HCl}$ ve NaBH_4 ile ketonlardan alkol eldesi.

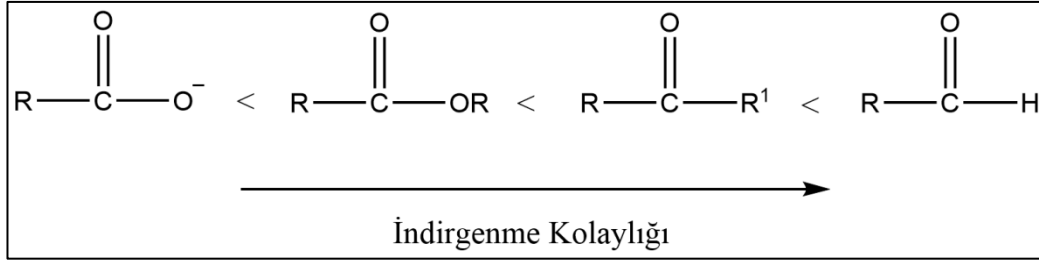
	Substrat 4	Ürün 5	Verim %
a)			90
b)			95
c)			95
d)			96
e)			77
f)			98

Şekil 2.13 Akbar Heydari vd. (2007) yaptığı yer seçimli indirgeme örnekleri ve verimleri.

Akbar Heydari vd. çalışmalarında sekonder ve primer alkoller elde etmek için NaBH_4 ile bir indirgeme yöntemi göstermiş ve yüksek verimlerle sonuçlar elde etmişlerdir. Bu yöntemde Akbar Haydari vd.'nin guanidin klorürün organik dönüşüm için suya uygulanmasına olan özel ilgileri sebebiyle, su (4 mL) içerisinde GuHCl (10 mg, %5 mol) içeren bir çözeltiye karbonil bileşiği (2 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 10 dakika güçlü bir şekilde karıştırıldıktan sonra üzerine NaBH_4 (20 mg, 2 mmol) eklenerek 10 dakika daha karıştırılmıştır (Şekil 2.12). Ardından ürünler silikajel üzerinden kolon kromatografisiyle saflaştırılarak gerekli analizler yapılmış ve verimler hesaplanmıştır (Şekil 2.13) [14].

2.4.5.1 Karbonil Gruplarının LiAlH_4 (Lityum Alüminyum Hidrür) İle İndirgenmesiyle Alkollerin Eldesi

Karbonil gruplarının alkole indirgenmesi için kullanılan önemli indirgenlerden biriside LiAlH_4 (Lityum Alüminyum Hidrür)'dür. LiAlH_4 sadece karbonillerin indirgenmesi için değil asitleri, esterleri vs. de indirgeyebilen oldukça güçlü bir ajandır ve bir çok ara ürünün senteziyle beraber sekonder ve primer alkollerin eldesindedir özellikle kullanılmaktadır. LiAlH_4 oldukça güçlü bir lewis bazıdır. Polar çözücüler içerisinde çözünür. Bu nedenle reaksiyonlar dietiler ve THF (Tetrahidrofuran) gibi eterli çözücüler içerisinde gerçekleşir [15]. Bütün işlevselliği ve gücüne karşın tercih edilirken tekrar düşündüren bir indirgen ajandır. Çünkü yüksek maliyete sahip, toksisitesi yüksek ve ciddi tehlikelere gebe, bununla beraber havaya ve neme oldukça duyarlı ve dikkatli olunması gereken bir kimyasaldır [16]. Normal şartlar altında LiAlH_4 'ün oldukça güçlü olması sebebiyle bir yer seçiciliği bulunmamaktadır. Bu sebeple bu indirgen ajanı kullanmak istediğinizde, kullanacağınız bileşikte indirgenebilecek fakat sizin korumak istediğiniz bir bölge var ise bu bölgeyi farklı reaksiyonlar ile koruma altına almanız gerekmektedir. Reaksiyon çok güçlü ilerleyeceği için güçlü veya zayıf ayırt etmeksizin diğer karbonil grupları doğrudan indirgenecektir. LiAlH_4 su ile şiddetli reaksiyon verdiği için, indirgeyici ajan olarak kullanılacağı zaman susuz eter gibi susuz çözücüler tercih edilmelidir. Ayrıca LiAlH_4 'ün indireyebileceği karbonil türevleri ve bu türevlerin indirgenme zorlukları Şekil 2.13'de gösterilmiştir.

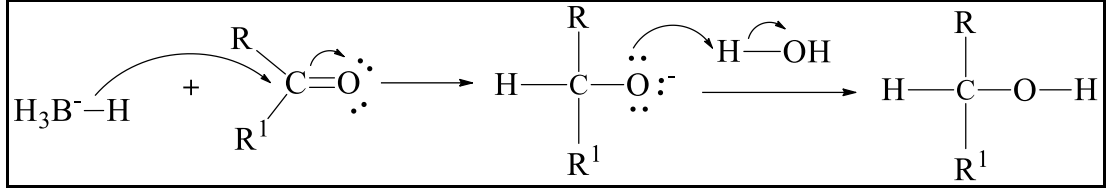


Şekil 2.14 LiAlH₄'ün indirgeyebileceği karbonil türevleri

2.4.5.2 Karbonil Gruplarının NaBH₄ (Sodyum Borhidrür) İle Regioselektif Olarak İndirgenmesi Sonucu Alkollerin Eldesi

Karbonil gruplarının indirgenmesi için kullanılan bir diğer indirgeyici ajan ise NaBH₄'dür. Geçmişten günümüze kadar oldukça fazla sayıda farklı katalizör kullanılarak birçok karbonil grubu NaBH₄ yardımıyla yer seçici olarak alkollere indirgenmiş ve günümüzde de farklı katalizörler yardımıyla bu indirgenme yöntemi uygulanırken, bu seçicilik aydınlatılmaya çalışılmıştır. NaBH₄ indirgeme yöntemi oda sıcaklığında, herhangi bir özel üretim süreci gerektirmeyen, yüksek sıcaklık ve yüksek basınç gibi kritik koşullardan kaçınan, aynı zamanda oldukça ekonomik, basit ve çevre dostu bir yöntemdir [17].

V.Dalla vd. NaBH₄ indirgeme yönteminin karbonil ve imino bileşikleri gibi grupların indirgenmesinde oldukça basit, çevre dostu, ucuz ve güvenilir bir yöntem olduğundan ve aktif olarak kullanıldığından bahsetmişlerdir [18]. NaBH₄'ün bu kadar tercih edilmesinin sebepleri LiAlH₄'e göre daha güçsüz bir indirgen olmasına bağlı olarak seçiciliğinin yüksek olması, güvenilirliği, LiAlH₄'ün aksine sulu ve akollü çözücülerde reaksiyonun rahatlıkla gerçekleştirilebiliyor olması gibi hafif reaksiyon koşullarına sahip olmasıdır. Bu reaksiyonun önemli noktası NaBH₄'ten karbonil karbonuna hidrür aktarımının olduğu noktadır. Bu durumda hidrür iyonu nükleofil gibi davranarak atak yapmaktadır. Bu ataklar bor atomuna bağlı bütün hidrür iyonları aktarılanaya kadar devam eder ve sonlanır. Şekil 2.15' te bu reaksiyona ilişkin mekanizma verilmiştir [5].

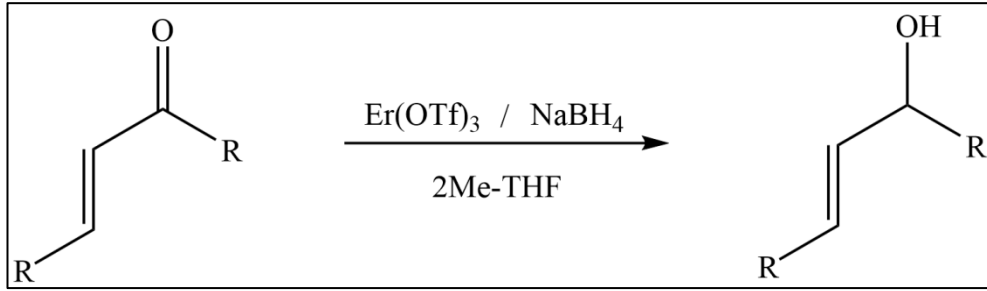


Şekil 2.15 NaBH₄ hidrür aktarımı mekanizması.

Krishnan M.G. v.d. karbonil gruplarının indirgenmesinin, özellikle NaBH₄ ve LiAlH₄ ile indirgenmesinin sentetik kimya alanındaki önemine değinmiş ve yer seçiciliklerini araştırmıştır. Keton ve aldehitlerin indirgenmesinde NaBH₄ ile indirgeme yönteminin kullanıldığını öne sürmüşlerdir. Bunun sebebi LiAlH₄'ün eterler, hidrokarbonlar ve üçüncül aminler dışında çözücü kullanamaması ve zor reaksiyon şartlarına sahip olmasındandır. NaBH₄ ise daha önce bahsettiğimiz gibi metanol, etanol, su, THF (Tetrahidrofuran) gibi polar veya polar protik çözücüler kullanabiliyor olması, güvenilir reaksiyon şartları ve yer seçiciliğinden ötürü tercih sebebi olmaktadır. Aldehit ve ketonların indirgenmesi ile ilaçlarda, zirai kimyasallarda, ara ürünlerde, kokulu ürünlerde ve bunlara benzeyen çeşitli alanlarda oldukça sık kullanılan alkoller elde edilebildiği için bu ajanlar ve indirgeme yöntemleri oldukça önemlidir [19].



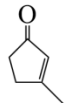
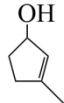


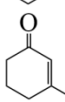
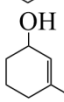
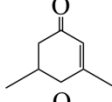
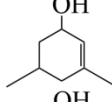


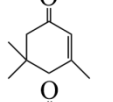
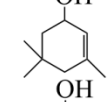
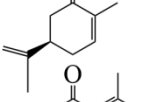
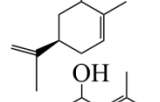
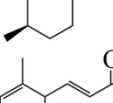
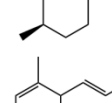
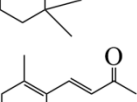
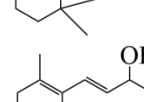
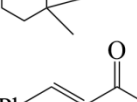
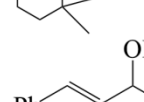
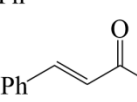
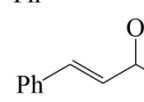
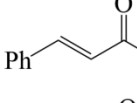
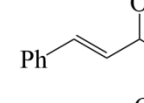
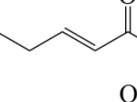
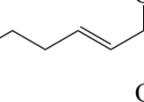
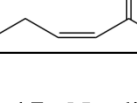
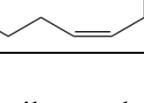
Nardi M. vd. karbonil bileşiklerinin yer seçici olarak indirgenmesi için NaBH₄ indirgenme ajanı timeline kurulu yeni ve katalitik bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntem toksik çözücülerin kullanımından kaçınarak, ekstraksiyon ve saflaştırma yöntemlerini basitleştirir ve çevre dostu koşullar altında alkollerin eldesini sağlar [20]. Nardi M. vd. ilaçlar, zirai kimyasallar vb. bir çok alan için aktif olarak kullanılan alkollerin eldesi için keton ve aldehitlerden yüksek seviyede çevre dostu ve sürdürülebilir aynı zamanda yüksek yer seçiciliğe sahip bir yöntem geliştirmeyi hedeflemiş ve başarmışlardır. Bu yöntem için öncelikle katalizör olarak hem homojen hem heterojen fazda stabil, kuru olmayan reaksiyon şartlarında çevreye tamamen zararsız, toksisitesi sofratuzundan daha az olan Erbiyum (III) Triflat (Er(OTf)₃) tercih edilmiştir. Çözücü olarak ise son yıllarda toksik olmayan çözücülerin araştırılıp kullanımının artması ve tamamen çevre dostu bir yöntem geliştirilebilmesi amacıyla hem mısır koçanı, küspe gibi yenilenebilir kaynaklardan elde edilebilmesi hem de atık önleme ve enerji verimliliği açısından aynı zamanda tetrahidrofuran (THF) ve dietiler' in (DEE) yerine alabilecek olan 2-Metiltetrahidrofuran (2-MeTHF)

seçilmiştir. 2-MeTHF suyla karışmaması, basit çözücü geri kazanımı, kurutma kolaylığı ile kolay ürün izolasyonuna izin vermesiyle beraber reaksiyon verimini arttırmaktadır [20]. Şekil 2.16’da karbonil gruplarının alkollere indirgenmesi için verimli bir sistem olan NaBH₄ indirgeyici ajanıyla beraber Er(OTf)₃ katalizörü ve 2-MeTHF çözücüsü kullanılarak yürütülen reaksiyon gösterilmiştir.



Şekil 2.16 Nardi M. vd. (2015) önerdiği indirgenme reaksiyonu.

2-MeTHF (3 mL) içersine başlangıç maddesi (2 mmol), Er(OTf)₃ (0,1 mmol) ve NaBH₄ (2 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında başlangıç maddesi tükenene kadar devam ettirilmiştir. Reaksiyon H₂O ile söndürülmüş , organik faz kuru Na₂SO₄ üzerinde kurutularak saflaştırılmıştır. Yüksek yer seçiciliğe sahip reaksiyon verimleri Şekil 2.17’de gösterilmiştir [20].

Başlangıç maddesi	Yer Seçicilik [%]	Ürün	Süre[dk]	Verim [%]
	90:10		15	>99
	100:0		10	>99
	100:0		15	>99
	100:0		10	>99
	100:0		5	>99
	85:15		5	>99
	100:0		5	>99
	100:0		5	>99
	100:0		5	>99
	100:0		5	>99
	100:0		5	>99
	100:0		5	>99
	100:0		5	>99
	100:0		5	>99
	100:0		5	>99

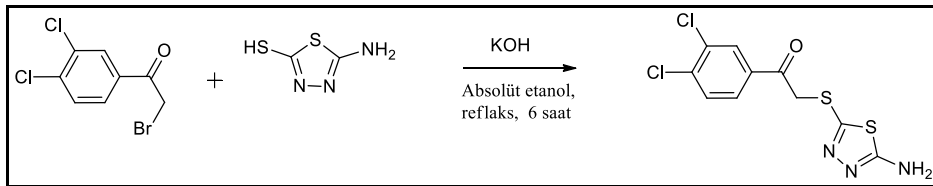
Şekil 2.17 Nardi M. vd. (2015) karbonil gruplarının NaBH₄ ile yer seçici indirgenmesinin geliştirdikleri yöntemle verimleri.

BÖLÜM 3

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Agilent Annual Refill (400 MHz) cihazında alınmıştır. Bileşiklerin kütle spektrumları yine Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Thermo TSQ Quantum Access cihazında ESI (+) metodu kullanılarak alınmıştır. Bileşiklerin elementel analizleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında LECO 932 CHNS (Leco-932, St. Joseph, MI, USA) cihazında yapılmıştır. Bileşiklerin FT-IR spektrumları Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Araştırma Laboratuvarında Thermo Scientific Nicolet iS5 cihazı ile ATR'de alınmıştır. Maddelerin erime noktaları Karabük Üniversitesi Kimya Araştırma laboratuvarında bulunan Thermo Scientific IA9000 cihazını kullanarak belirlenmiştir.

3.1. 2-((5-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)TİYO)-1-(3,4-DİKLOROFENİL)-ETANON (3) BİLEŞİĞİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMİ



250 mL'lik çift boyunlu bir balon içerisinde 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (9.13 g; 0.068 mol) absolüt etil alkol içerisinde çözüldü. Üzerine potasyum hidroksit (3.85 g, 0.068 mol) eklendi. Yarım saat ısıtılarak karıştırıldı. Karışıma bir damlatma hunisi yardımıyla absolüt etil alkol içerisinde çözülmüş 2-bromo-1-(3,4-diklorofenil)etanon (1) (18.23 g, 0.068 mol) damla damla ilave edildi. 6 saat geri soğutucu altında reaksiyon karışımı kaynatıldı. Bu süre sonunda ürün sinterli huniden süzüldü ve DMF-etanol ile kristallendirildi. Ardından elde edilen saf madde vakum etüvünde P_2O_5 ile

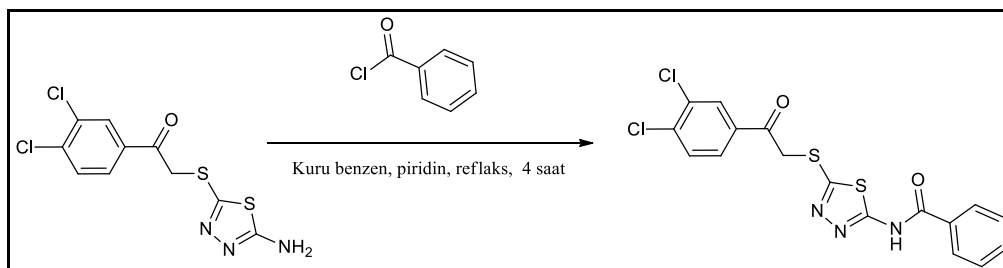
kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatıldı.

Açık kahverengi katı, verim: 19.16 g (% 88), E.N.: 158-160 °C (DMF-EtOH). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3259 (-NH₂), 3085 (Ar-CH), 2972 (Alif. CH), 1684 (Keton; C=O), 1591 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.77 (s, 2H, S-CH₂), Arom-H [8.19 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 1H)], 7.29 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 41.86 (-CH₂), Arom-C [128.89 (CH), 130.85 (CH), 131.55 (CH), 132.31 (C), 135.76 (C), 136.95 (C)], Tiyadiazol-C [149.12 (C), 170.42 (C)], 192.25 Keton C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₀H₇Cl₂N₃OS₂): C: 37.51; H: 2.20; N: 13.12. Bulunan: C: 37.44; H: 2.14; N: 13.06. MS: *m/z*: 319.68 (M-1, 100), 321.57 (M+1, 90).

3.2. *N*-(5-((2-(3,4-DİKLOROFENİL)-2-OKZOETİL)TİYO)-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)BENZAMİT TÜREVLERİNİN (5a-j) GENEL SENTEZ YÖNTEMİ

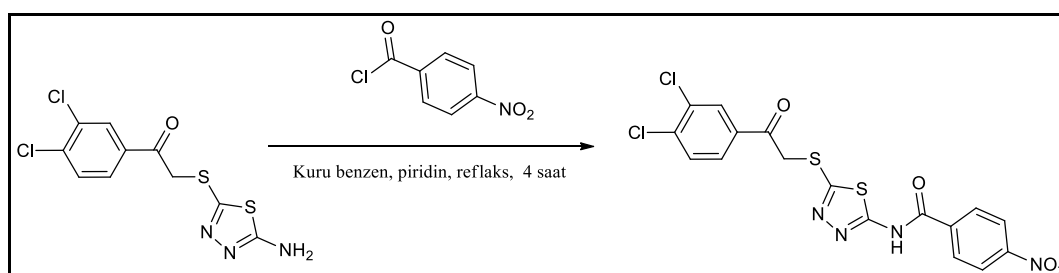
100 mL'lik yuvarlak dipli bir balonda 2-((5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(3,4-diklorofenil)etanon (**3**) (0.9607 gr, 3 mmol), 40 mL kuru benzen ve 1 mL piridinle süspanse edildi. Sübstitüe benzoil klorür türevleri (**4a-j**) (3 mmol) etanolde çözülerek damlatma hunisi yardımıyla ilk çözeltiliye ilave edildi. Ardından kurutma tüpü takılı geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda ürün sinterli huni ile süzüldü, saf suyla yıkandı ve eterle kurutuldu. Elde edilen kalıntı DMF-etil alkol karışımında kristallendirildi ve elde edilen saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutuldu. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatıldı.

3.2.1. N-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzamid (5a)



Pembemsi katı, verim: 0.97 g (% 76), E.N.: 230-232 °C (DMF-EtOH). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3143 (-NH-), 3071 (Ar-CH), 2972 (Alif. CH), 1701 (Keton; C=O), 1665 (Amit; C=O), 1592 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.02 (s, 2H, S-CH₂), Arom-H [8.26 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.97 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.69-7.49 (m, 3H)], 13.02 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 41.67 (-CH₂), Arom-C [128.84 (CH), 129.11 (CH), 130.91 (CH), 131.62 (CH), 132.34 (C), 133.54 (C), 135.83 (C), 137.06 (C)], Tiyadiazol-C [158.44 (C), 160.30 (C)], 165.54 Amit C=O, 192.07 Keton C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₇H₁₁Cl₂N₃O₂S₂): C: 48.12; H: 2.61; N: 9.90. Bulunan: C: 48.01; H: 2.53; N: 9.79. MS: m/z : 423.37 (M-1, 100), 425.66 (M+1, 60)

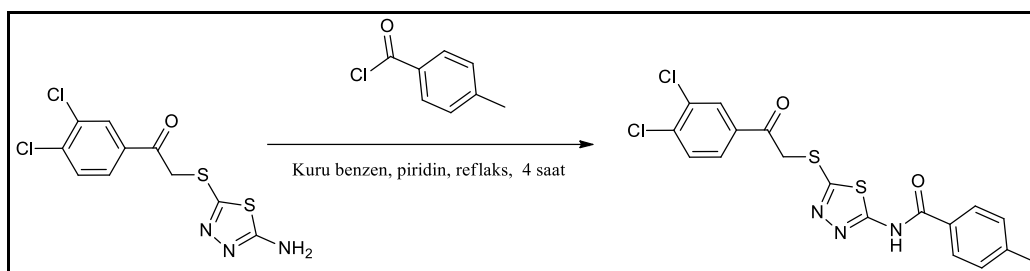
3.2.2. N-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-nitrobenzamid (5b)



Beyazımsı katı, verim: 0.95 g (% 68), E.N.: 236-238 °C (DMF-EtOH). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3191 (-NH-), 3067 (Ar-CH), 2976 (Alif. CH), 1686 (Keton; C=O), 1667 (Amit; C=O), 1596 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.01 (s, 2H, S-CH₂), Arom-H [8.36-8.27 (m, 5H), 7.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)], 13.48 (s,

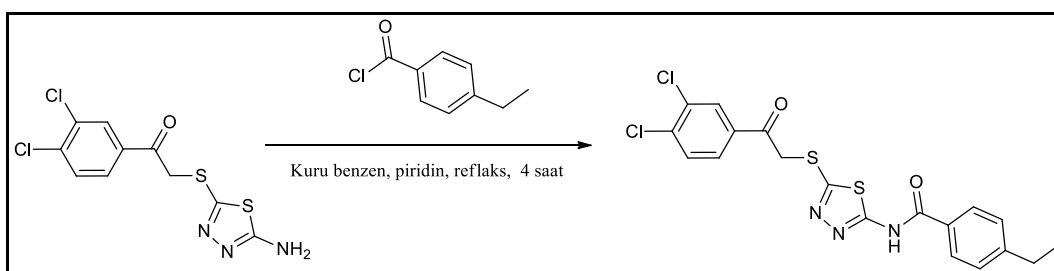
1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 41.75 (-CH₂), Arom-C [124.09 (CH), 129.41 (CH), 130.45 (CH), 130.86 (CH), 134.31 (C), 139.22 (C), 143.89 (C), 146.58 (C), 150.31 (C)], Tiyadiazol-C [154.58 (C), 167.49 (C)], 169.17 Amit C=O, 192.64 Keton C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₇H₁₀Cl₂N₄O₄S₂): C: 43.51; H: 2.15; N: 11.94. Bulunan: C: 43.39; H: 2.10; N: 11.88. MS: *m/z*: 468.78 (M-1, 80).

3.2.3. N-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-metilbenzamid (5c)



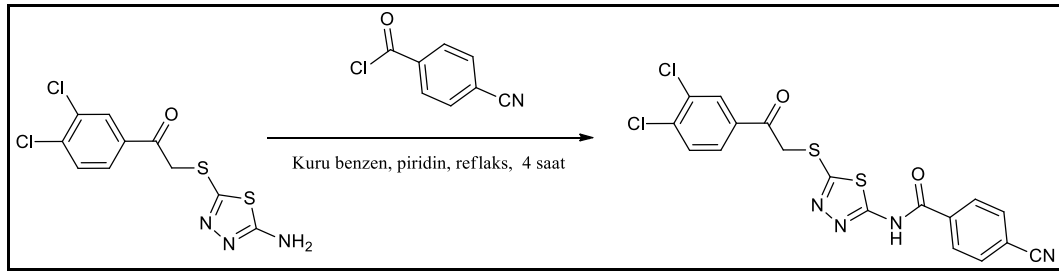
Mor renkli katı, verim: 1.04 g (% 79), E.N.: 217-219 °C (DMF-EtOH). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3162 (-NH-), 3053 (Ar-CH), 2977 (Alif. CH), 1696 (Keton; C=O), 1667 (Amit; C=O), 1592 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.15 (s, 3H, -CH₃), 4.99 (s, 2H, S-CH₂), Arom-H [8.24 (s, 2H), 7.96 (d, *J*=8.8 Hz, 3H), 7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)], 12.55 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.71 (CH₃), 41.59 (-CH₂), Arom-C [128.90 (CH), 130.89 (CH), 131.63 (CH), 132.35 (C), 135.81 (C), 137.06 (C)], Tiyadiazol-C [157.77 (C), 159.47 (C)], 169.18 Amit C=O, 192.02 Keton C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₈H₁₃Cl₂N₃O₂S₂): C: 49.32; H: 2.99; N: 9.59. Bulunan: C: 49.25; H: 2.88; N: 9.48. MS: *m/z*: 468.08 (M⁺, 100).

3.2.4. N-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-etilbenzamid (5d)



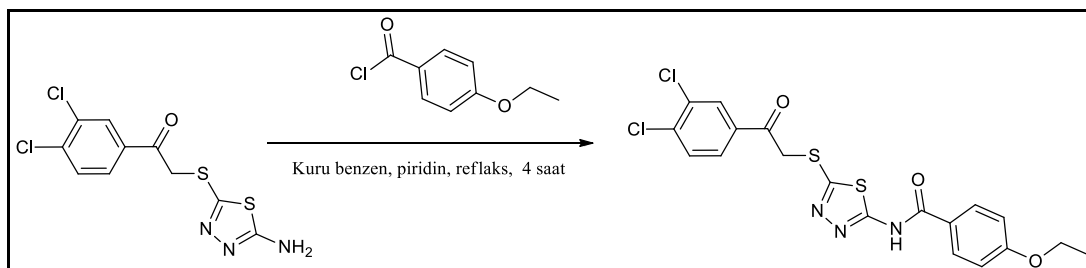
Beyazımsı katı, verim: 0.94 g (% 69), E.N.: 214-216 °C (DMF-EtOH). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3154 (-NH-), 3026 (Ar-CH), 2987 (Alif. CH), 1715 (Keton; C=O), 1658 (Amit; C=O), 1594 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.18 (d, $J=8.0$ Hz, 3H, -CH₃), 2.65 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, -CH₂), 5.03 (s, 2H, S-CH₂), Arom-H [8.26 (s, 1H), 8.01 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 2H)], 12.99 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 15.59 (CH₃), 28.59 (CH₂), 41.67 (-CH₂), Arom-C [128.52 (CH), 128.22 (CH), 129.00 (CH), 130.92 (CH), 131.64 (CH), 132.35 (C), 135.86 (C), 137.06 (C)], Tiyadiazol-C [149.99 (C), 159.47 (C)], 169.20 Amit C=O, 192.10 Keton C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₉H₁₅Cl₂N₃O₂S₂): C: 50.45; H: 3.34; N: 9.29. Bulunan: C: 50.24; H: 3.26; N: 9.21. MS: m/z : 452.12 (M⁺, 100).

3.2.5. 4-Siyano-*N*-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il) benzamit (5e)



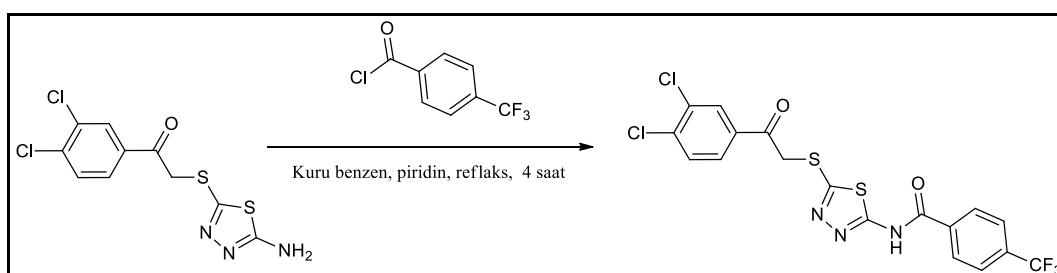
Beyaz katı, verim: 1.10 g (% 82), E.N.: 241-242 °C (DMF-EtOH). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3193 (-NH-), 3053 (Ar-CH), 2935 (Alif. CH), 2245 (CN), 1689 (Keton; C=O), 1665 (Amit; C=O), 1608 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.05 (s, 2H, S-CH₂), Arom-H [8.26-8.19 (m, 3H), 8.03-7.97 (m, 3H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)], 13.35 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 41.66 (-CH₂), 118.53 (CN), Arom-C [128.92 (CH), 129.65 (CH), 130.92 (CH), 131.65 (CH), 132.36 (C), 133.06 (C), 135.84 (C), 137.09 (C)], Tiyadiazol-C [157.77 (C), 159.47 (C)], 169.18 Amit C=O, 192.05 Keton C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₈H₁₀Cl₂N₄O₂S₂): C: 48.11; H: 2.24; N: 12.47. Bulunan: C: 48.06; H: 2.15; N: 12.38. MS: m/z : 448.90 (M⁺, 100).

3.2.6. N-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-etoksi benzamit (5f)



Pembemsi katı, verim: 1.12 g (% 80), E.N.: 177-179 °C (DMF-EtOH). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3178 (-NH-), 3089 (Ar-CH), 2928 (Alif. CH), 1730 (Keton; C=O), 1699 (Amit; C=O), 1593 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.22 (t, $J=2.0$ Hz, 3H, -CH₃), 4.18 (q, $J=4.8$ Hz, 2H, -OCH₂), 4.96 (s, 2H, S-CH₂), Arom-H [8.23 (s, 2H), 7.96-7.81 (m, 5H), 12.20 (s, 1H, NH)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 14.68 (CH₃), 41.67 (-SCH₂), 62.81 (-OCH₂), Arom-C [128.90 (CH), 130.89 (CH), 131.62 (CH), 132.34 (C), 135.83 (C), 137.05 (C)], Tiyadiazol-C [157.48 (C), 161.91 (C)], 169.28 Amit C=O, 192.05 Keton C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₉H₁₅Cl₂N₃O₃S₂): C: 48.72; H: 3.23; N: 8.97. Bulunan: C: 50.24; H: 3.26; N: 9.21. MS: m/z : 486.21 (M+H₂O).

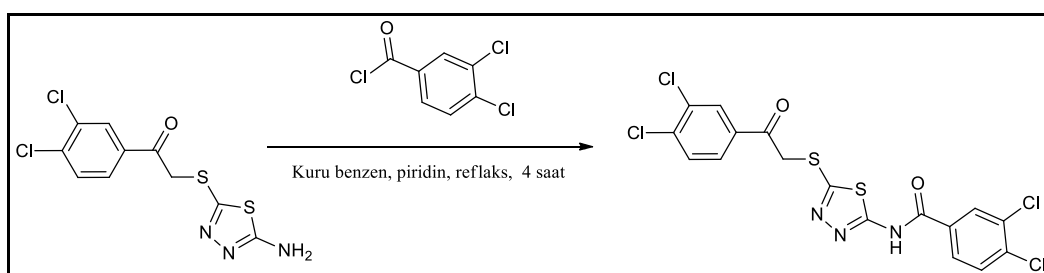
3.2.7. N-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-(trifloro metil)benzamit (5g)



Pembemsi katı, verim: 1.24 g (% 84), E.N.: 207-209 °C (DMF-EtOH). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3183 (-NH-), 3095 (Ar-CH), 2927 (Alif. CH), 1677 (Keton; C=O), 1665 (Amit; C=O), 1595 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.05 (s, 2H, S-CH₂), Arom-H [8.24 (m, 3H), 7.98-7.81 (m, 4H)], 13.34 (s, 1H, NH)]. ^{13}C NMR (100 MHz,

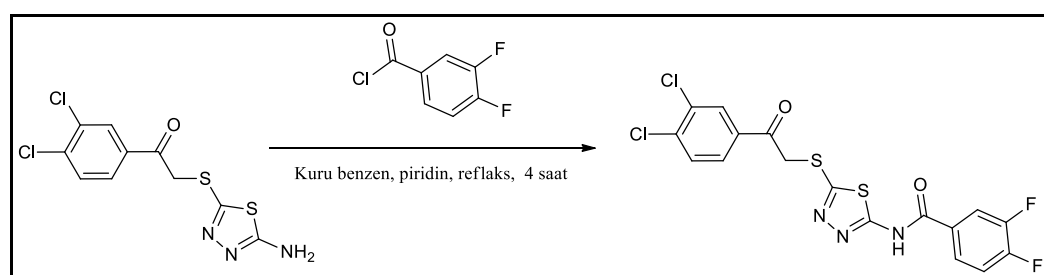
DMSO-d₆, δ ppm): 41.67 (-CH₂), Arom-C [122.72 (CH), 126.05 (CH), 128.90 (CH), 130.90 (CH), 131.63 (CH), 132.36 (C), 133.06 (C), 135.82 (C), 137.09 (C)], Tiyadiazol-C [157.77 (C), 159.47 (C)], 169.18 Amit C=O, 192.02 Keton C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₈H₁₀Cl₂F₃N₃O₂S₂): C: 43.91; H: 2.05; N: 8.54. Bulunan: C: 43.85; H: 2.00; N: 8.46. MS: m/z : 492.02 (M⁺, 100).

3.2.8. 3,4-Dikloro-N-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzamid (5h)



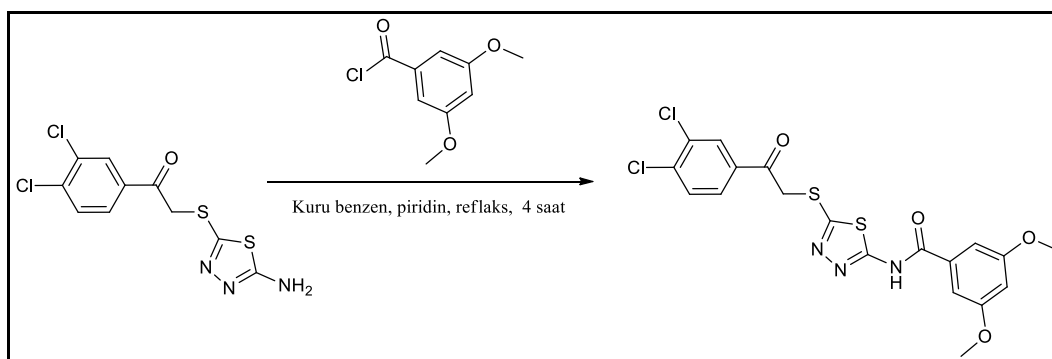
Beyaz katı, verim: 0.96 g (% 65), E.N.: 227-229 °C (DMF-EtOH). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3165 (-NH-), 3053 (Ar-CH), 2984 (Alif. CH), 1701 (Keton; C=O), 1675 (Amit; C=O), 1593 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5.02 (s, 2H, S-CH₂), Arom-H [8.31-8.21 (m, 2H), 7.99-7.90 (m, 3H), 7.81 (d, J =8.0 Hz, 1H)], 13.28 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 41.65 (-CH₂), Arom-C [128.90 (CH), 129.08 (CH), 130.80 (CH), 130.91 (CH), 131.44 (CH), 131.64 (CH), 132.03 (C), 132.34 (C), 135.82 (C), 137.08 (C)], Tiyadiazol-C [154.19 (C), 163.42 (C)], 169.22 Amit C=O, 192.02 Keton C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₇H₉Cl₄N₃O₂S₂): C: 41.40; H: 1.84; N: 8.52. Bulunan: C: 41.28; H: 1.78; N: 8.40. MS: m/z : 493.77 (M⁺, 100).

3.2.9. N-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3,4-difloro benzamid (5i)



Beyaz katı, verim: 1.06 g (% 77), E.N.: 246-248 °C (DMF-EtOH). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3162 (-NH-), 3074 (Ar-CH), 2941 (Alif. CH), 1688 (Keton; C=O), 1677 (Amit; C=O), 1596 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.04 (s, 2H, S-CH₂), Arom-H [8.26 (s, 1H), 8.15 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65 (q, $J=8.0$ Hz, 1H),], 13.24 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 41.66 (-CH₂), Arom-C [118.37 (CH), 118.50 (CH), 118.55 (CH), 126.80 (CH), 128.89 (CH), 130.90 (CH), 131.62 (CH), 132.34 (C), 135.80 (C), 137.07 (C), 148.33 (C), 151.53 (C), 160.39 (C)], Tiyadiazol-C [153.51 (C), 163.42 (C)], 169.34 Amit C=O, 192.02 Keton C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₇H₉Cl₂F₂N₃O₂S₂): C: 44.36; H: 1.97; N: 9.13. Bulunan: C: 44.25; H: 1.88; N: 9.01. MS: m/z : 461.92 (M+1, 100).

3.2.10. *N*-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3,5-dime toksibenzamit (5j)

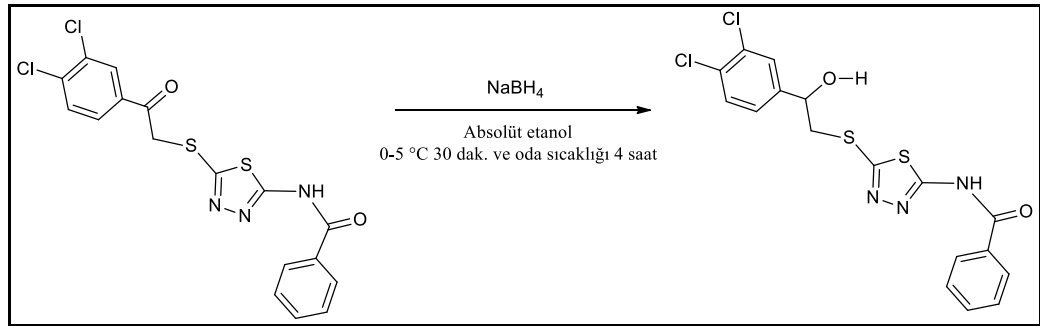


Pembemsi katı, verim: 1.10 g (% 76), E.N.: 205-207 °C (DMF-EtOH). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3165 (-NH-), 3029 (Ar-CH), 2935 (Alif. CH), 1695 (Keton; C=O), 1681 (Amit; C=O), 1605 (C=N). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.80 (s, 6H, OCH₃), 5.04 (s, 2H, S-CH₂), Arom-H [8.26 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.74 (s, 1H)], 13.06 (s, 1H, NH). *Anal.* Hesaplanan (C₁₉H₁₅Cl₂N₃O₄S₂): C: 47.11; H: 3.12; N: 8.68. Bulunan: C: 47.05; H: 3.05; N: 8.57. MS: m/z : 484.04 (M⁺, 100).

3.3. *N*-(5-((2-(3,4-DİKLOROFENİL)-2-HİDROKSİETİL)TİYO)-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)BENZAMİT TÜREVLERİNİN (6a-j) GENEL SENTEZ YÖNTEMİ

250 mL'lik iki boyunlu yuvarlak dipli bir balonda keton türevleri (**5a-j**) (1.5 mmol) absöüt etil alkol içerisinde çözüldü. Çözeltinin sıcaklığı buz banyosu ile 0-5 °C'ye düşürüldü. Bu karışıma absöüt etil alkolde çözülmüş NaBH₄ (3 mmol; 0.1135 g) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 dakika 0-5 °C'de ve sonrasında 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) ile kontrol edildi. Bu süre sonunda çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen kalıntı tuzlu su ve kloroformla ekstrakte edildi. Organik faz (alt faz) susuz sodyum sülfat (Na₂SO₄) ile kurutuldu ve süzöüldü. Ardından çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ham tortu etanol-su ile kristallendirildi. Saflaştırılan bileşikler, P₂O₅ ile bir vakum etövünde kurutuldu. Elde edilen maddeler çeşitli analiz yöntemleriyle (NMR, FT-IR, Kütle, Elementel Analiz vb.) karakterize edildi. Elde edilen ürünlerin fiziksel özellikleri ve spektral verileri aşağıda listelenmiştir.

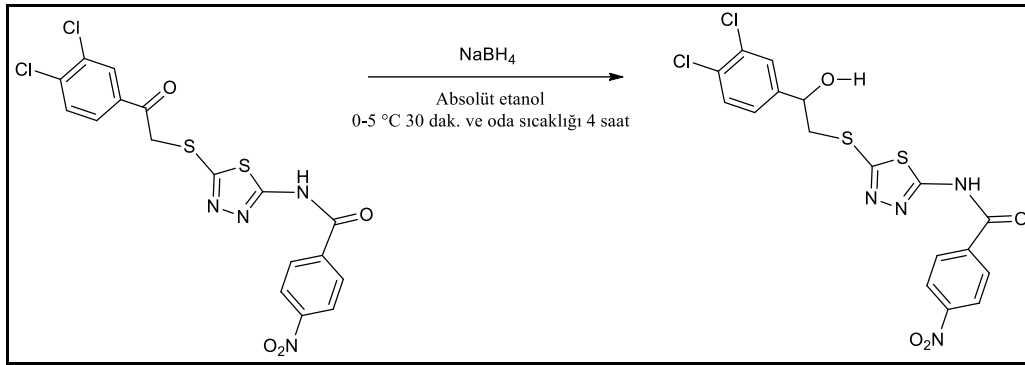
3.3.1. *N*-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benza mit (**6a**)



Beyaz katı, verim: 0.51 g (% 80), E.N.: 203-205 °C (EtOH-H₂O). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3320 (-OH), 3183 (-NH-), 3081 (Ar-CH), 2949 (Alif. CH), 1647 (Amit; C=O), 1592 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.50 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=8.0 Hz, 1H, -CH₂ (A)), 3.60 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=8.0 Hz, 1H, -CH₂ (B)), 4.82 (s, 1H, -CH), 6.12 (bs, 1H, OH), Arom-H [8.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.67-7.53 (m, 5H), 7.39 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)], 13.18 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 42.28 (-CH₂), 70.37 (CH-

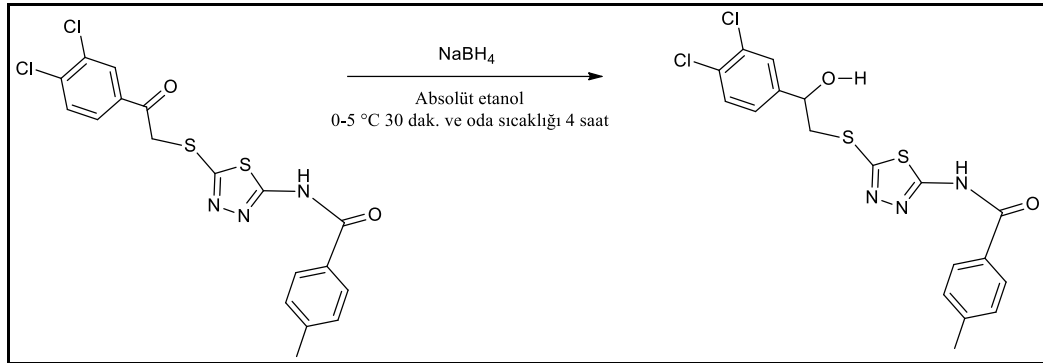
OH), Arom-C [126.99 (CH), 128.63 (CH), 128.82 (CH), 129.11 (CH), 130.74 (CH), 131.25 (CH), 133.49 (C), 145.14 (C)], Tiyadiazol-C [158.30 (C), 162.63 (C)], 164.51 (Amit C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₇H₁₃Cl₂N₃O₂S₂): C: 47.89; H: 3.07; N: 9.86. Bulunan: C: 47.80; H: 2.99; N: 9.78.

3.3.2. N-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil) tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)nitrobenzamid (6b)



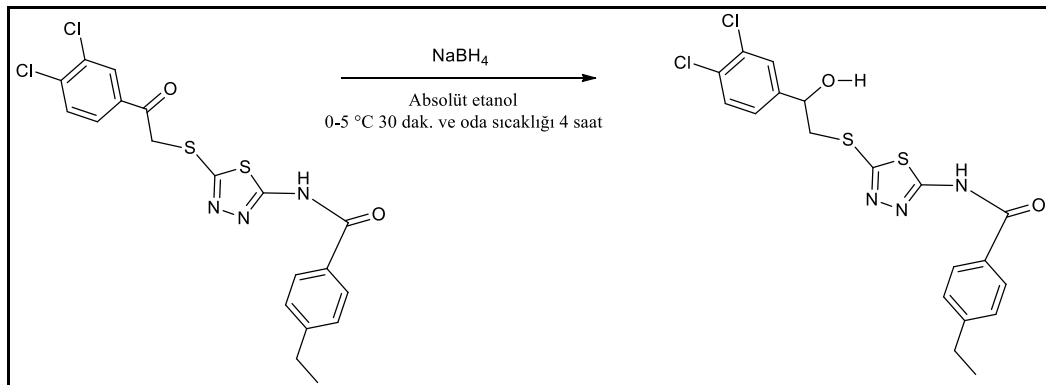
Turuncu katı, verim: 0.48 g (% 68), E.N.: 137-139 °C (EtOH-H₂O). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3332 (-OH), 3081 (Ar-CH), 1636 (Amit; C=O), 1605 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.49 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=8.0 Hz, 1H, -CH₂ (A)), 3.59 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=8.0 Hz, 1H, -CH₂ (B)), 4.89 (s, 1H, -CH), 6.07 (bs, 1H, OH), Arom-H [8.33-8.22 (m, 4H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)], 13.18 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 41.93 (-CH₂), 70.63 (CH-OH), Arom-C [123.47 (CH), 127.00 (CH), 128.58 (CH), 129.79 (CH), 130.11 (CH), 130.73 (CH), 131.24 (CH), 144.85 (C), 145.58 (C), 148.80 (C)], Tiyadiazol-C [154.67 (C), 167.69 (C)], 169.44 (Amit C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₇H₁₂Cl₂N₄O₄S₂): C: 43.32; H: 2.57; N: 11.89. Bulunan: C: 43.21; H: 2.49; N: 11.80. MS: *m/z*: 471.03 (M⁺, 80).

3.3.3. N-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-metil benzamit (6c)



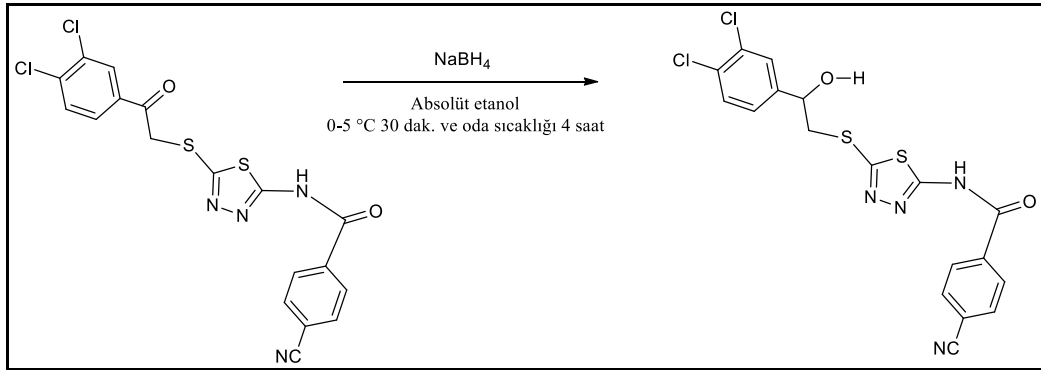
Sarımsı yağ, verim: 0.57 g (% 81). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3309 (-OH), 3184 (-NH-), 2946 (Alif. CH), 1671 (Amit; C=O), 1571 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.18 (s, 3H, CH₃), 3.47 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=8.0 Hz, 1H, -CH₂ (A)), 3.55 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=8.0 Hz, 1H, -CH₂ (B)), 4.90 (s, 1H, -CH), 6.02 (bs, 1H, OH), Arom-H [7.61-7.55 (m, 3H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.24 (s, 2H)], 12.54 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 22.71 (CH₃), 42.83 (-CH₂), 70.43 (CH-OH), Arom-C [126.96 (CH), 128.60 (CH), 130.16 (CH), 130.21 (CH), 130.70 (CH), 131.22 (CH), 131.24 (C), 145.25 (C), 150.97 (C)], Tiyadiazol-C [159.20 (C), 162.72 (C)], 169.06 (Amit C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₈H₁₅Cl₂N₃O₂S₂): C: 49.09; H: 3.43; N: 9.54. Bulunan: C: 48.99; H: 3.37; N: 9.48. MS: *m/z*: 421.39 (M-H₂O).

3.3.4. N-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-etil benzamit (6d)



Beyaz katı, verim: 0.57 g (% 84). E.N.: 172-174 °C (EtOH-H₂O). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3473 (-OH), 3173 (-NH-), 3071 (Ar-CH), 2949 (Alif. CH), 1644 (Amit; C=O), 1580 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18 (t, *J*=8.0 Hz, 3H, CH₃), 2.68 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, -CH₂), 3.48 (dd, *J*=7.2 Hz, *J*=4.8 Hz, 1H, -CH₂ (A)), 3.61 (dd, *J*=7.2 Hz, *J*=4.8 Hz, 1H, -CH₂ (B)), 4.94 (s, 1H, -CH), 6.06 (bs, 1H, OH), Arom-H [8.02 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H)], 12.99 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 15.63 (CH₃), 28.59 (-CH₂), 42.25 (-SCH₂), 70.34 (CH-OH), Arom-C [126.99 (CH), 128.52 (CH), 128.63 (CH), 128.98 (CH), 129.10 (CH), 130.21 (CH), 130.74 (C), 131.24 (C), 145.15 (C), 149.94 (C)], Tiyadiazol-C [159.74 (C), 159.95 (C)], 165.30 (Amit C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₂S₂): C: 50.22; H: 3.77; N: 9.25. Bulunan: C: 50.15; H: 3.68; N: 9.18. MS: *m/z*: 454.01 (M⁺, 35).

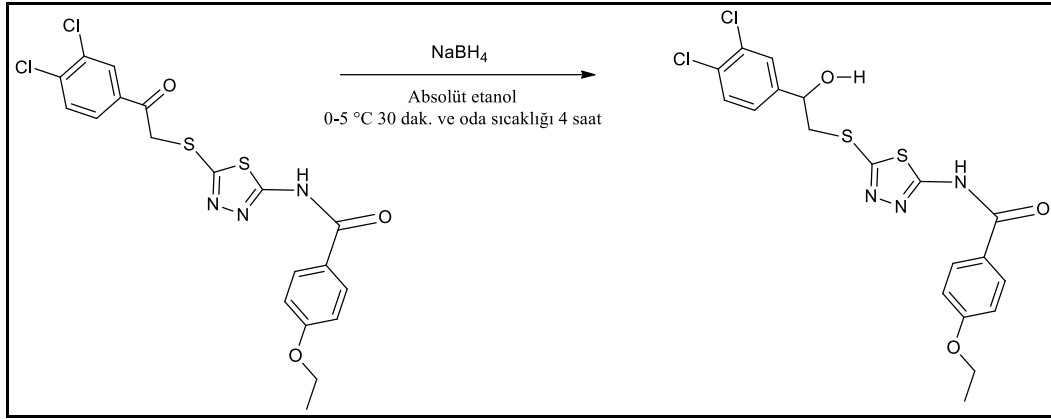
3.3.5. 4-Siyano-*N*-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzamid (6e)



Sarı katı, verim: 0.57 g (% 84). E.N.: 154-156 °C (EtOH-H₂O). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3215 (-OH), 3193 (-NH-), 3087 (Ar-CH), 2998 (Alif. CH), 2246 (CN), 1665 (Amit; C=O), 1588 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.43 (dd, *J*=7.6 Hz, *J*=5.2 Hz, 1H, -CH₂ (A)), 3.56 (dd, *J*=7.6 Hz, *J*=5.2 Hz, 1H, -CH₂ (B)), 4.92 (s, 1H, -CH), 6.02 (bs, 1H, OH), Arom-H [8.22 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H)], 12.32 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 42.83 (-CH₂), 70.44 (CH-OH), Arom-C [114.34 (CH), 118.87 (CH), 126.99 (CH), 128.06 (CH), 128.60 (CH), 129.48 (CH), 130.16 (CH), 130.71 (C), 131.23 (C), 132.74 (C), 138.84 (C), 145.26 (C)], Tiyadiazol-C [157.87 (C), 163.85

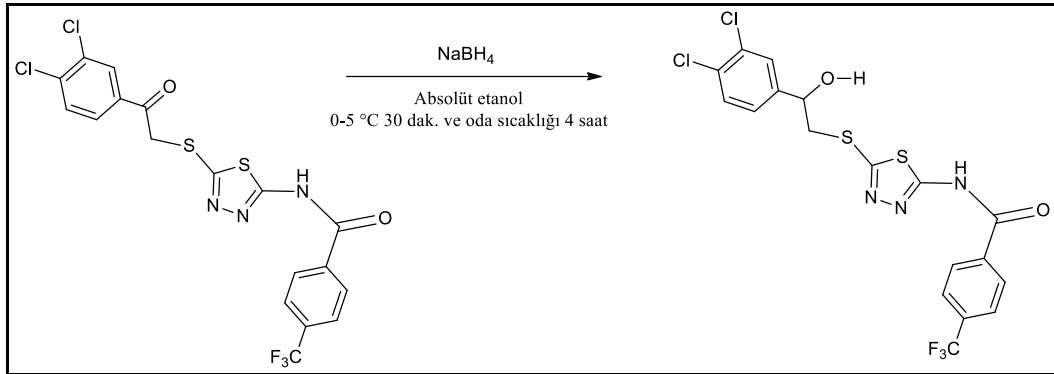
(C)], 166.02 (Amit C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₈H₁₂Cl₂N₄O₂S₂): C: 47.90; H: 2.68; N: 12.41. Bulunan: C: 47.79; H: 2.60; N: 12.29. MS: *m/z*: 451.07 (M⁺, 35).

3.3.6. *N*-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-etoksibenzamit (6f)



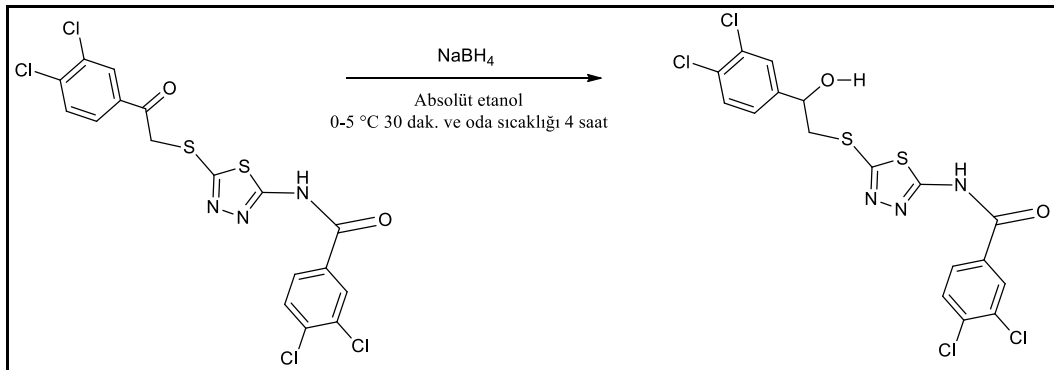
Beyazımsı katı, verim: 0.49 g (% 70). E.N.: 133-135 °C (EtOH-H₂O). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3320 (-OH), 3187 (-NH-), 3078 (Ar-CH), 2921 (Alif. CH), 1660 (Amit; C=O), 1570 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 4.21 (q, *J*=6.8 Hz, 2H, -CH₂), 3.43 (dd, *J*=7.6 Hz, *J*=7.6 Hz, 1H, -CH₂ (A)), 3.54 (dd, *J*=4.8 Hz, *J*=4.4 Hz, 1H, -CH₂ (B)), 4.88 (bs, 1H, -CH), 6.03 (bs, 1H, OH), Arom-H [7.61-7.56 (m, 4H), 7.36 (dd, *J*=2.0 Hz, *J*=2.0 Hz, 3H)], 12.18 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 14.71 (CH₃), 42.40 (-SCH₂), 62.77 (-CH₂), 70.33 (CH-OH), Arom-C [126.97 (CH), 128.60 (CH), 130.20 (CH), 130.74 (CH), 131.23 (C), 145.13 (C)], Tiyadiazol-C [156.80 (C), 158.93 (C)], 161.43 (Amit C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₃S₂): C: 48.51; H: 3.64; N: 8.93. Bulunan: C: 48.41; H: 3.55; N: 8.89. MS: *m/z*: 471.51 (M+1, 35).

3.3.7. N-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-(triflorometil)benzamid (6g)



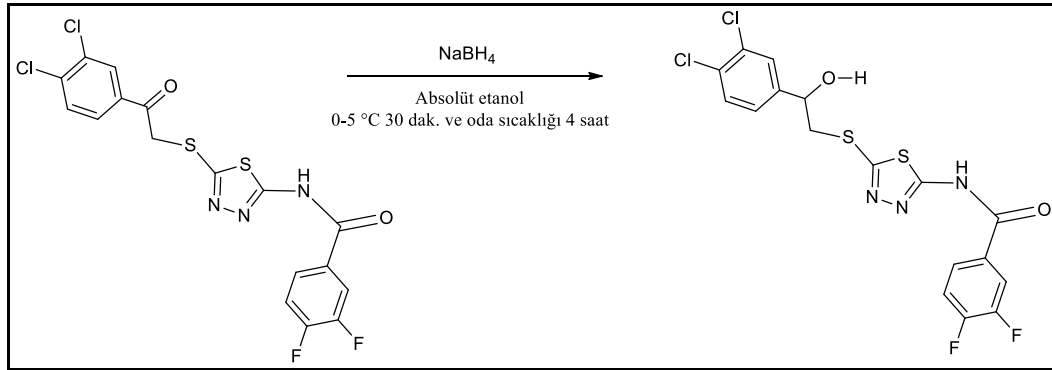
Beyaz katı, verim: 0.56 g (% 76). E.N.: 147-149 °C (EtOH-H₂O). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3215 (-OH), 3110 (-NH-), 3041 (Ar-CH), 2956 (Alif. CH), 1677 (Amit; C=O), 1590 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.55 (dd, *J*=7.2 Hz, *J*=4.8 Hz, 1H, -CH₂ (A)), 3.61 (dd, *J*=7.2 Hz, *J*=4.8 Hz, 1H, -CH₂ (B)), 4.92 (bs, 1H, -CH), 6.07 (bs, 1H, OH), Arom-H [8.26 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.39 (d, *J*=8.4 Hz, 1H)], 13.33 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 42.27 (-CH₂), 70.35 (CH-OH), Arom-C [122.82 (CH), 125.53 (CH), 126.00 (CH), 126.11 (CH), 126.99 (CH), 128.63 (CH), 129.79 (CH), 130.23 (CH), 130.74 (CH), 131.22 (C), 131.24 (C), 133.06 (C), 145.12 (C)], Tiyadiazol-C [156.18 (C), 160.28 (C)], 168.12 (Amit C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₈H₁₂Cl₂F₃N₃O₂S₂): C: 43.73; H: 2.45; N: 8.50. Bulunan: C: 43.62; H: 2.37; N: 8.41. MS: *m/z*: 493.84 (M⁺, 45).

3.3.8. 3,4-Dikloro-N-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzamid (6h)



Beyaz katı, verim: 0.51 g (% 68). E.N.: 186-188 °C (EtOH-H₂O). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3286 (-OH), 3196 (-NH-), 3073 (Ar-CH), 2993 (Alif. CH), 1680 (Amit; C=O), 1596 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.53 (dd, *J*=7.2 Hz, *J*=4.8 Hz, 1H, -CH₂ (A)), 3.47 (dd, *J*=7.2 Hz, *J*=4.8 Hz, 1H, -CH₂ (B)), 4.92 (s, 1H, -CH), 6.10 (bs, 1H, OH), Arom-H [8.29 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.75-7.55 (m, 2H), 7.37 (d, *J*=6.0 Hz, 1H)], 13.12 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 42.18 (-CH₂), 70.44 (CH-OH), Arom-C [126.96 (CH), 128.60 (CH), 128.92 (CH), 130.22 (CH), 130.65 (CH), 130.73 (CH), 131.17 (C), 131.27 (C), 131.77 (C), 134.27 (C), 135.40 (C), 145.25 (C)], Tiyadiazol-C [158.52 (C), 162.65 (C)], 164.75 (Amit C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₇H₁₁Cl₄N₃O₂S₂): C: 41.23; H: 2.24; N: 8.48. Bulunan: C: 41.15; H: 2.16; N: 8.40. MS: *m/z*: 496.03 (M+1, 100).

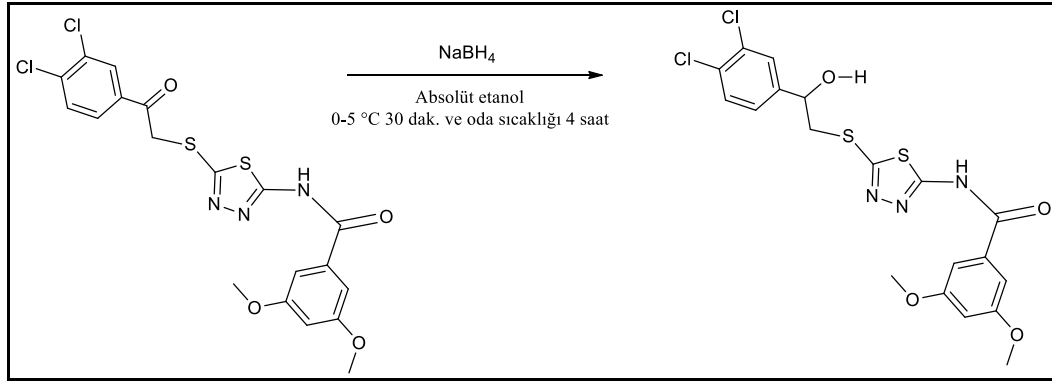
3.3.9. *N*-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3,4-diflorobenzamit (6i)



Açık sarı katı, verim: 0.53 g (% 76). E.N.: 182-184 °C (EtOH-H₂O). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3316 (-OH), 3169 (-NH-), 3077 (Ar-CH), 2942 (Alif. CH), 1699 (Amit; C=O), 1622 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.57 (dd, *J*=5.2 Hz, *J*=3.6 Hz, 1H, -CH₂ (A)), 3.61 (dd, *J*=5.2 Hz, *J*=3.6 Hz, 1H, -CH₂ (B)), 4.95 (bs, 1H, -CH), 6.07 (bs, 1H, OH), Arom-H [8.19-8.13 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.55-7.56 (m, 3H), 7.38 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)], 13.19 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 42.24 (-CH₂), 70.34 (CH-OH), Arom-C [118.29 (CH), 118.39 (CH), 118.47 (CH), 118.57 (CH), 126.98 (CH), 128.63 (CH), 130.22 (CH), 130.74 (C), 131.24 (C), 131.36 (C), 145.12 (C)], Tiyadiazol-C [154.52 (C), 161.28 (C)], 165.56 (Amit C=O). *Anal.*

Hesaplanan (C₁₇H₁₁Cl₂F₂N₃O₂S₂): C: 44.16; H: 2.40; N: 9.09. Bulunan: C: 44.10; H: 2.30; N: 9.00. MS: *m/z*: 461.78 (M⁺, 80).

3.3.10. N-(5-((2-(3,4-diflorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3,5-di metoksibenzamit (6j)



Beyazımsı katı, verim: 0.57 g (% 78). E.N.: 125-127 °C (EtOH-H₂O). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3286 (-OH), 3157 (-NH-), 3059 (Ar-CH), 2945 (Alif. CH), 1674 (Amit; C=O), 1604 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.50 (dd, *J*=5.2 Hz, *J*=3.6 Hz, 1H, -CH₂ (A)), 3.57 (dd, *J*=5.2 Hz, *J*=3.6 Hz, 1H, -CH₂ (B)), 3.80 (s, 6H, -OCH₃), 4.86 (bs, 1H, -CH), 5.98 (bs, 1H, OH), Arom-H [7.64-7.54 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 3H) 6.74 (s, 1H)], 13.22 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 42.82 (-CH₂), 56.05 (-OCH₃), 70.42 (CH-OH), Arom-C [105.83 (CH), 106.48 (CH), 126.97 (CH), 128.60 (CH), 128.63 (CH), 130.15 (CH), 130.71 (C), 131.21 (C), 131.25 (C), 145.25 (C), 150.96 (C)], Tiyadiazol-C [154.52 (C), 160.93 (C)], 169.81 (Amit C=O). *Anal.* Hesaplanan (C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₄S₂): C: 46.92; H: 3.52; N: 8.64. Bulunan: C: 46.79; H: 3.45; N: 8.55. MS: *m/z*: 485.79 (M⁺, 50).

BÖLÜM 4

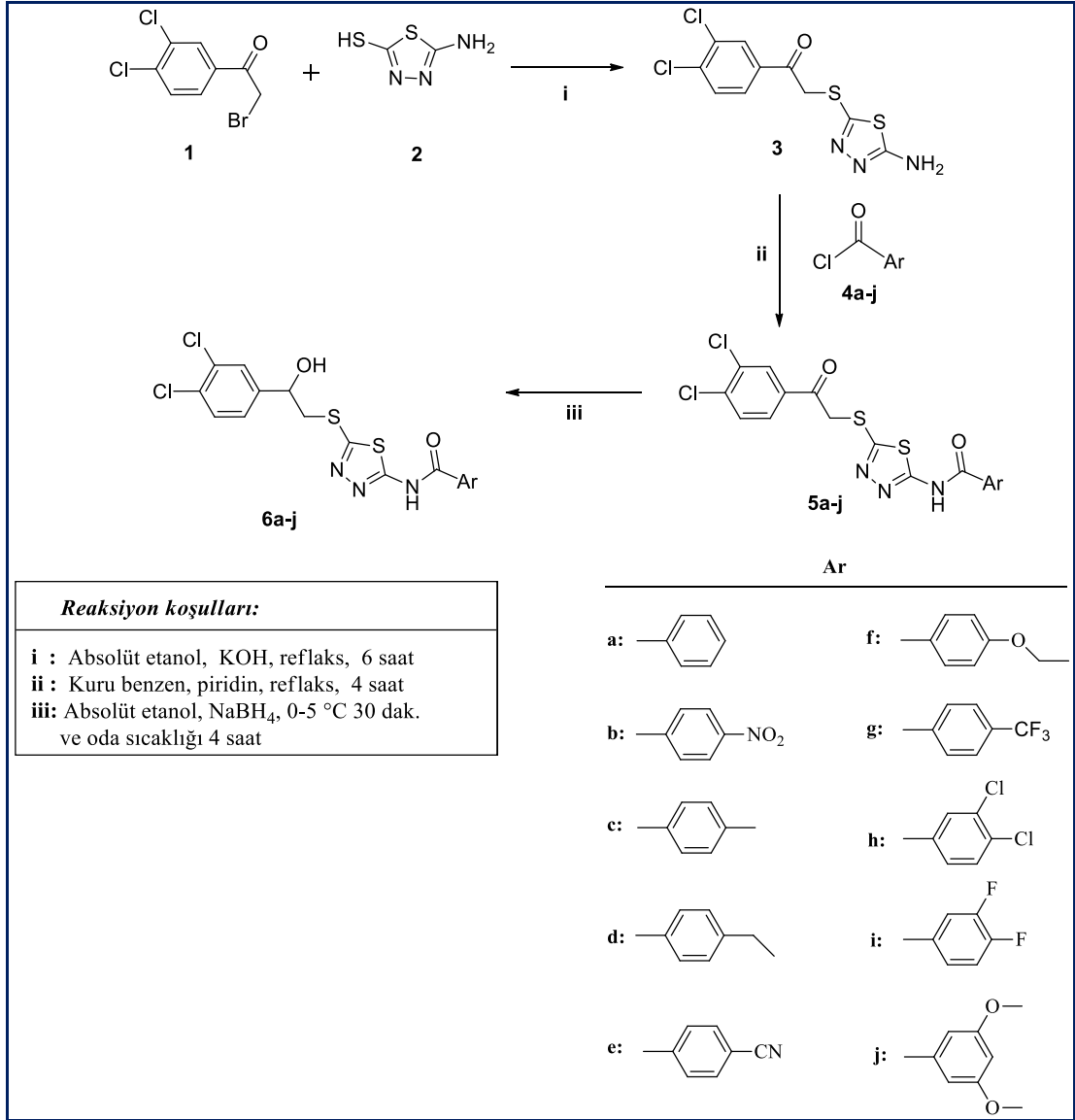
BULGULAR TARTIŞMA VE SONUÇLAR

4.1. KARBONİİL GRUPLARININ REGİOSELEKTİF OLARAK İNDİRGENMESİ VE SEKONDER ALKOLLERİN ELDESİ

1,3,4-Tiyadiazol türevli keton ve alkollerinin sentezi ve karakterizasyonu üzerine yaptığımız bu çalışmada 10 adet keton (**5a-j**), 10 adet sekonder alkol (**6a-j**) olmak üzere toplamda 20 adet orijinal bileşik sentezlenmiş ve yapıları FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elementel analiz ve kütle spektroskopisi teknikleri ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin sentezleri için kullanılan sentetik yollar Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

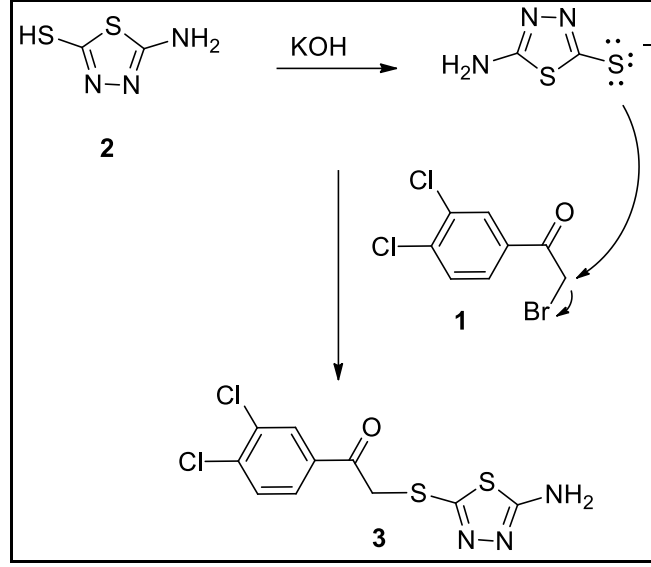
Sentezlenen bileşiklerin; yapılarındaki fonksiyonel grupları tanımlamak için FT-IR, yapılarındaki proton sayılarını, proton-proton etkileşimlerini ve bu protonların kimyasal kaymalarını belirlemek için ¹H NMR, yapılarındaki karbonları ve karbon sayılarını belirlemek için ¹³C NMR, yapılarındaki C, H ve N yüzdelerini belirlemek için elementel analiz ve son olarak da molekül ağırlıklarını tespit etmek için kütle spektroskopisi teknikleri kullanılmıştır. Böylece tüm bileşiklerin yapıları tanımlanmıştır. Elde edilen spektral analiz sonuçları deneysel kısımda (Bölüm 3) ve ilgili spektrumlar da Ek Açıklamalar kısmında verilmiştir.

Bu sentezin ilk aşamasında; 2-bromo-1-(3,4-diklorofenil)etanon (**1**) bileşiği ile 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**2**) bileşikleri absolüt etanol ortamında ve potasyum hidroksit (KOH) varlığında reaksiyona sokularak, çalışmanın başlangıç bileşiği olan 2-((5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(3,4-diklorofenil)etanon (**3**) bileşiği (keton türevi) S_N2 tipi nükleofilik yer değiştirme reaksiyonundan % 86 verimle elde edilmiştir. Bu bileşik literatürde belirtilen şekilde sentezlendi [1].



Şekil 4.1. Hedef bileşiklerin sentez şeması.

Bu reaksiyonda absolüt etanol ortamında tiyol (-SH) protonu KOH ile koparılıp, oluşan merkapt anyonu üzerindeki kükürt atomunun elektron çifti ile kısmi pozitif olan karbon atomuna arkadan saldırır. Zamanla kükürt ile karbon arasındaki bağ oluşurken, karbon ile brom arasındaki bağ kırılır. Bromun elektron çiftiyle beraber, bağlı olduğu karbondan ayrılması ile yer değiştirme tepkimesi (S_N2 tipi) gerçekleşir. Bu bileşiğin oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 4.2’de verilmiştir.



Şekil 4.2. Başlangıç maddesinin (**3**) oluşum mekanizması.

Bu bileşiğin (**3**) FT-IR spektrumunda, bileşiğin oluştuğuna dair en önemli kanıt; bileşiğin yapısında bulunan ve 1684 cm^{-1} 'de görülen karbonil grubu (C=O) absorpsiyon pikinin gözlenmesidir. Ayrıca 3259 cm^{-1} de gözlemlenen amino grubu (-NH₂) gerilme titreşimleri, sırasıyla 3085 ve 2972 cm^{-1} aralığında görülen aromatik ve alifatik -CH gerilme titreşimleri ve 1591 cm^{-1} de gözlemlenen azometin (C=N) gruplarına ait gerilme titreşimleri yapıyı doğrulamaktadır.

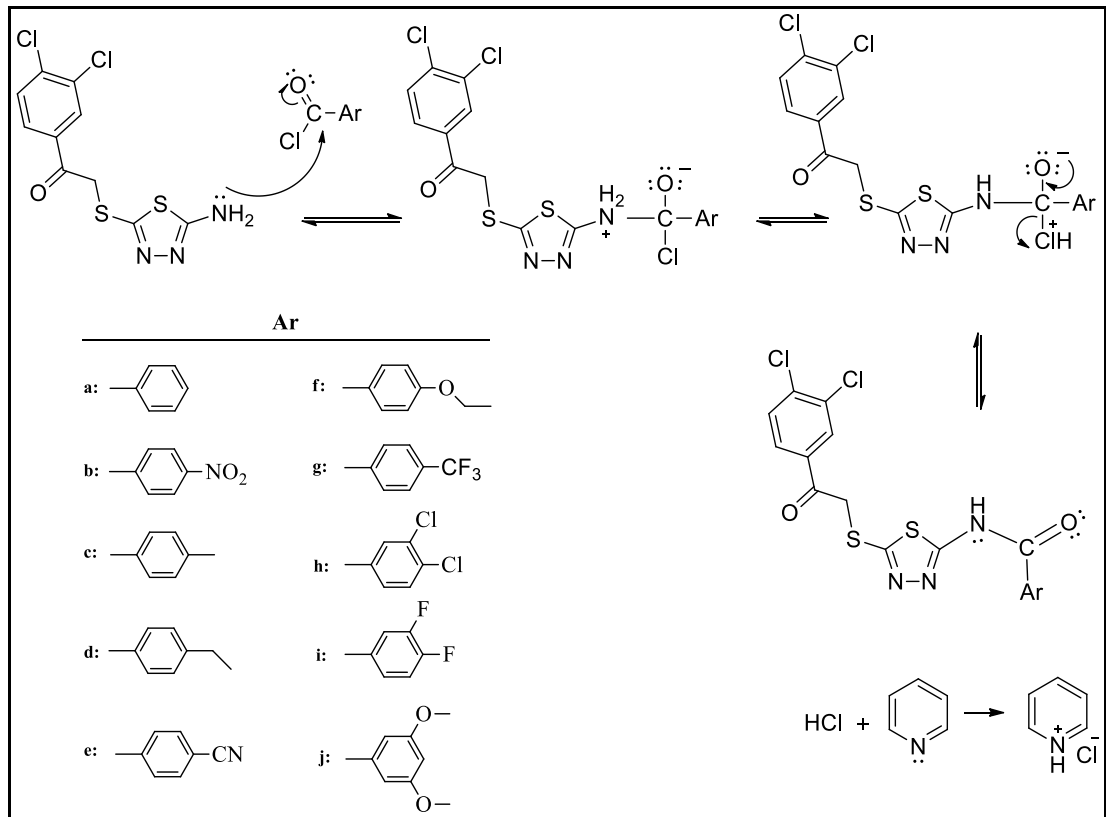
Bu bileşiğin ¹H NMR spektrumunda; 4.77 ppm de 2 protona karşılık gelen ve singlet olarak gözlenen -SCH₂ grubu piki ve 7.29 ppm'de 2 protona karşılık gelen ve singlet olarak gözlenen amino grubu (-NH₂) piki ve aromatik bölgede 8.19 ppm de 1 protona karşılık singlet, 7.92 ppm de 1 protona karşılık dublet ve 7.79 ppm de 1 protona karşılık dublet olarak gözlenen pikler bu bileşiğin oluştuğuna dair en önemli kanıtları teşkil etmektedir ve protonlarda gözlenen integrasyon değerleri, yapıları desteklemektedir. Döteryum değişimi sonrası 7.29 ppm'de 2 protona karşılık gelen ve singlet olarak gözlenen amino grubu (-NH₂) pikinin zayıflaması, bu pikin amino grubu (-NH₂)' na ait olduğunu kanıtlamıştır.

Yine bu bileşiğin (**3**) ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında, sırasıyla 192.25 ppm; 170.42 ve 149.12 ppm; 136.95 ppm; 135.76 ppm; 132.31ppm; 131.55 ppm; 130.85, 128.89 ppm ve 41.86 ppm kimyasal kayma değerlerinde gözlenen, karbonil karbonu;

1,3,4-tiyadiazol halkasına ait 2 karbon; aromatik benzen halkasına ait karbonlar; ve -SCH₂ karbonuna ait olan karakteristik piklerin beklenen yerlerde gözlenmesi önerdiğimiz yapıyı desteklemektedir.

Son olarak da kütle spektrometresinde gözlenen moleküler iyon piki (M⁺) beklendiği gibi gözlenmiş ve bu yapı tamamıyla doğrulanmıştır. Bu bileşiğe ait ilgili spektrumlar Ek Açıklamalar kısmında sunulmuştur.

Sentez çalışmasının ikinci basamağında, ilk basamakta elde edilen 2-((5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(3,4-diklorofenil)etanon (**3**) bileşiği kuru benzene ortamında açığa çıkacak olan HCl' yi tutması için piridin varlığında çeşitli sübtütü benzoil klorür türevleri (**4a-j**) ile reaksiyonlarından *N*-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-okzoetil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzamid türevlerinin (**5a-j**) sentezleri % 65-84 arası değişen verimlerle gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 4.3'de verilmiştir.



Şekil 4.3. Açılınmış bileşiklerin (**5a-j**) oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması.

Bu tepkimeler karbonil karbonuna nükleofilik katılma ve ayrılma üzerinden gerçekleşen tipik nükleofilik açıl süstitüsyon reaksiyonlarıdır. Açıl grupları beklendiği şekilde süstitüsyon reaksiyonları verirler. Karbonil karbonuna bağlı klor iyi derecede ayrılma kolaylığı olan gerekirse de protonlanarak iyi ayrılan gruba dönüştürülebilien bir gruptur. Açıl klorürler genellikle klorür iyonunu kaybederek tepkime verirler. Klorür iyonu çok zayıf bir bazdır ve bu nedenle de çok iyi ayrılan gruptur. 5-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevli keton bileşiğindeki (**3**) amino grubu üzerindeki yalın elektron çifti bir nükleofil olarak davranarak açıl türevlerinin (**4a-j**) karbonil karbonuna nükleofilik atak yapar. Bu şekilde nükleofilik katılma gerçekleşir. Amino grubundaki protonlardan bir tanesi klorür üzerine geçer. Sonrasında, oksijen atomu üzerindeki yük çifte bağ oluşturmak üzere karbon atomuna saldırırken hidrojen klorür bağ elektronlarıyla birlikte ayrılır. Yapıda ayrılan bu HCl ortamdaki piridin (zayıf baz) tarafından tutularak piridinyum klorür tuzuna dönüşür. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan ham maddeler bol su ile yıkanınca piridinyum klorür ortamdan uzaklaşır.

Bu bileşiklerin (**5a-j**) FT-IR spektrumlarında, önerdiğimiz yapıların oluştuğuna dair kanıtlar; başlangıç bileşiğinin (**3**) yapısında bulunan 3259 cm^{-1} 'de gözlenen NH_2 grubuna ait bandın **5a-j** bileşikleri için sırasıyla 3143, 3191, 3162, 3154, 3193, 3178, 3183, 3165, 3162 ve 3165 cm^{-1} lerde görülen amit ($-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$) N-H gerilme titreşimlerine dönüştüğünün gözlenmesi ve yeni oluşan bileşiklerde keton karbonilinin $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşimlerinin yanında sırasıyla 1665, 1667, 1667, 1658, 1665, 1699, 1665, 1675, 1677 ve 1681 cm^{-1} lerde görülen amit karbonillerinin ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimlerinin gözlenmesidir. Bileşiklerin diğer kısımlarında herhangi bir değişiklik olmadığından FT-IR spektrumları bu iki durum dışında **3** nolu bileşiğe benzer olarak gözlenmiştir [21, 22].

Bu bileşiklerin (**5a-j**) oluştuğuna dair ^1H NMR spektrumlarında en önemli kanıt; başlangıç bileşiğinde 7.29 ppm de singlet olarak gözlenen NH_2 grubuna ait kimyasal kayma sinyalinin küçülmesi ve sırasıyla 13.02, 13.48, 12.55, 12.99, 13.35, 12.20, 13.34, 13.28, 13.24 ve 13.06 ppm lerde gözlenen amit gruplarına ait asidik -NH- protonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin gözlenmesidir. Bunun yanı sıra; **3** nolu bileşiğe bağlanan süstitüe benzen türevlerinden (**4a-j**) kaynaklanan ekstra kimyasal

kayma değerleri 8.00-7.50 ppm aralığında gözlenmiştir ve bu kimyasal kayma değerleri etkileşme sabitleri (j) ile birlikte ayrıntılı olarak deneysel kısımda (Bölüm 3) verilmiştir. Ayrıca aromatik yapılar üzerindeki sübstitüe gruplardan kaynaklanan alifatik gruplara ait kimyasal kayma değerleri **5c** bileşiği için; metil grubuna ait 2.15 ppm de 3 H' a karşılık bir singlet; **5d** bileşiği için etil grubuna ait 1.18 ppm de 3 H' a karşılık bir dublet ve 2.65 ppm de 2 H' a karşılık quartet; **5f** bileşiği için etoksi grubuna ait 1.22 ppm de 3H' a karşılık bir triplet ve 4.18 ppm de 2 H' a karşılık bir quartet; **5j** bileşiği için özdeş iki metoksi grubuna ait 3.80 ppm de 6 H' a karşılık bir singlet piklerinin gözlenmesi önerilen yapılara ekstra kanıt olmuştur [21, 22].

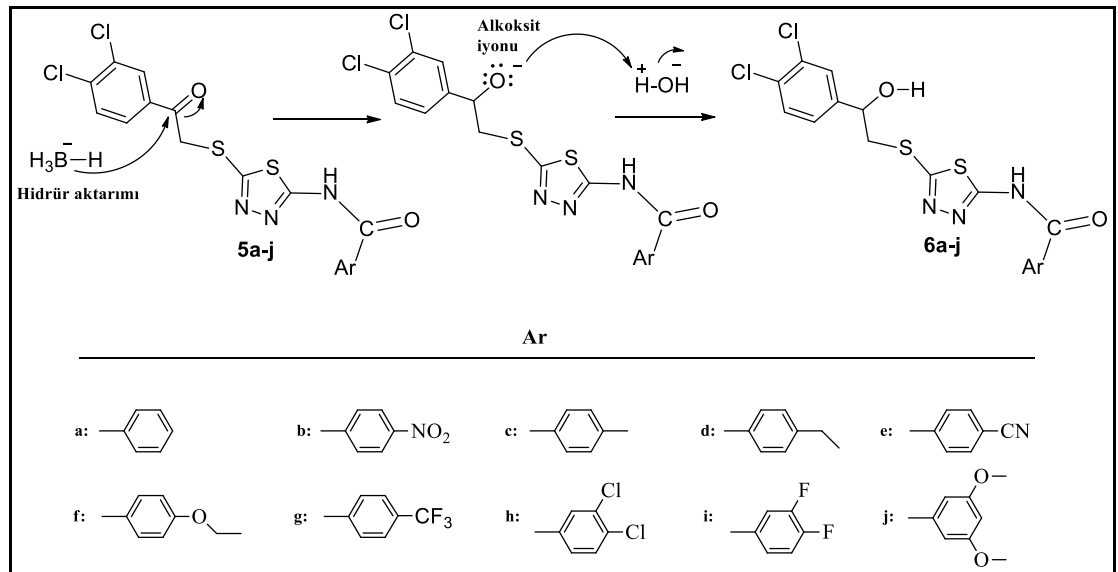
Bu bileşiklerin (**5a-j**) oluştuğuna dair ¹³C NMR spektrumlarında en önemli kanıt; sırasıyla 165.54, 169.17, 169.18, 169.20, 169.18, 169.28, 169.18, 169.22 ve 169.34 ppm kimyasal kayma değerlerinde gözlenen amit karboniline ait değerlerdir. Bunun yanında moleküllerin diğer kısımlarına ait kimyasal kayma değerleri **3** nolu bileşiğe benzer olarak gözlenmiş ve bağlanan sübstitüe benzen türevlerinden (**4a-j**) kaynaklanan eksta ¹³C kimyasal kayma değerleri deneysel kısımda (Bölüm 3) ve ilgili spektrumlar da Ek Açıklamalar kısmında ayrıntılı olarak verilmiştir. Ayrıca aromatik yapılar üzerindeki sübstitüe gruplardan kaynaklanan alifatik gruplara ait kimyasal kayma değerleri **5c** bileşiği için; metil grubuna ait 22.71 ppm'de; **5d** bileşiği için etil grubuna ait 15.59 ppm'de metil grubu ve 28.59 ppm'de metilen grubu; **5e** bileşiği için 118.53 ppm'de nitril grubu, **5f** bileşiği için 14.68 ppm metil grubuna ve 62.81 ppm'de -OCH₂- grubuna ait piklerinin gözlenmesi önerilen yapılara ekstra kanıt olmuştur [21, 22].

Son olarak da kütle spektrometresinde sırasıyla 423.37, 468.78, 468.08, 452.12, 448.90, 486.21, 492.02, 493.77, 461.92 ve 484.04'te gözlenen moleküler iyon pikleri önerilen yapıların oluştuğunu tam olarak kanıtlamaktadır [21, 22].

Sentez çalışmasının son basamağında; ikinci basamakta elde edilen keton türevlerinin (**5a-j**) mutlak etanol içerisinde sodyum borhidrür (NaBH₄) ile regioselektif olarak indirgemesi sonucunda sekonder alkol türevleri olan *N*-(5-((2-(3,4-diklorofenil)-2-hidroksietil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)benzamid türevleri (**6a-j**) % 65-84 arası değişen verimlerle elde edilmiştir.

Karbonil grubunun NaBH_4 ile indirgenme tepkimesinde ilk basamakda metal hidrürden karbonil karbonuna bir hidrür (H^-) iyonu aktarılır. Bu reaksiyonun anahtar basamağı budur. Hidrür iyonlarının karbonil karbonuna katılması, bor atomuna bağlı tüm hidrojen atomları aktarılanaya kadar tekrarlanır. Bu aktarmada hidrür iyonu nükleofil olarak davranır. Ardından hidroliz işlemi ile istenilen sekonder alkoller elde edilir. Bu bileşiklerin oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 4.4'de verilmiştir.

NaBH_4 ; ılıman bir indirgeme ajanı olarak kullanılmaktadır. Bu ajan ester ve amit gibi karbonil gruplarına etki etmeyip daha çok aldehit gruplarını primer alkollere ve keton gruplarını sekonder alkole indirger. Önerdiğimiz reaksiyonlarda da hem keton karbonili hem de amit karbonili bulunmaktadır. Ancak beklediğimiz gibi ürünlerin (**5a-j**) sadece keton karbonilinin indirgendiği, amit karbonilinin ise değişmeden kalarak regioselektif indirgenmenin gözlemlendiği ürünlere (**6a-j**) dönüştüğü tespit edilmiştir.



Şekil 4.4. Sekonder alkollerin (**6a-j**) oluşumu için önerilen reaksiyon mekanizması.

Bu bileşiklerin (**6a-j**) FT-IR spektrumlarında, önerilen yapıların oluştuğuna dair en önemli kanıt; başlangıç bileşiklerinin (**5a-j**) yapısında bulunan ve sırasıyla 1701, 1686, 1696, 1715, 1689, 1730, 1677, 1701, 1688 ve 1695 cm^{-1} 'de görülen karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) absorpsiyon bandlarının kaybolması ve bunun yerine sırasıyla 3320, 3332,

3309, 3473, 3215, 3320, 3215, 3286, 3316 ve 3286 cm^{-1} 'de görülen geniş -OH gerilme bantlarının gözlenmesidir. Bu bantların FT-IR spektrumlarında gözlenmesi karbonil grubunun sekonder alkole indirgendiğini göstermektedir. Bileşiklerin diğer kısımlarında herhangi bir değişiklik olmadığı için FT-IR spektrumları bu geniş -OH gerilme bantlarının görülmesi dışında **5a-j** bileşiklerine benzer olarak gözlenmiştir [23, 24].

Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında; sekonder alkollerin oluşumuna kanıt 2 önemli ayrıntı göze çarpmaktadır. Bunlardan ilki; sırasıyla 6.12, 6.07, 6.02, 6.06, 6.02, 6.03, 6.07, 6.10, 6.07 ve 5.98 ppm'lerde 1 protona karşılık gelen ve geniş singlet olarak gözlenen -OH protonu kimyasal kaymaları, diğeri ise sırasıyla 4.82, 4.89, 9.90, 4.94, 4.92, 4.88, 4.92, 4.92, 4.95 ve 4.86 ppm'de 1 protona karşılık gelen ve -OH grubunun bağlı olduğu karbona ait olan proton pikleridir. Bunların dışında **4a-b** bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları genel olarak, **3a-b** bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarına benzer olarak gözlenmiştir. Son olarak da kiral merkeze komşu (-OH grubunun bağlı olduğu karbon) metilen grubu (- $\text{CH}_2\text{-S-}$) protonlarının AB (çatı) sistemi olarak **6a** için; 3.50 ve 3.60 ppm' de, **6b** için; 3.49 ve 3.59 ppm de, **6c** için; 3.47 ve 3.55 ppm' de, **6d** için; 3.48 ve 3.61 ppm' de, **6e** için; 3.43 ve 3.56 ppm' de, **6f** için; 3.43 ve 3.54 ppm' de, **6g** için; 3.55 ve 3.61 ppm' de, **6h** için; 3.47 ve 3.53 ppm' de, **6i** için; 3.57 ve 3.61 ppm' de ve **6j** için; 3.50 ve 3.57 ppm'de 2 H' a karşılık dubletin dubleti (dd) şeklinde gözlenmesi ise bileşiklerin oluştuğunu kanıtlamıştır [23, 24].

Bu bileşiklerin (**6a-j**) oluştuğuna dair ^{13}C NMR spektrumlarında en önemli kanıt; sırasıyla 192.07, 192.64, 192.02, 192.10, 192.05, 192.05, 192.02, 192.02 ve 192.02 ppm kimyasal kayma değerlerinde gözlenen keton karboniline ait değerlerin kaybolması ve bunun yerine sırasıyla 70.37, 70.63, 70.43, 70.34, 70.44, 70.33, 70.35, 70.44, 70.34 ve 70.42 ppm'lerde -OH grubunun bağlı olduğu karbona ait olan kimyasal kayma değerlerinin gözlenmesidir. Bu durum ^{13}C NMR spektrumunda karbonil grubunun indirgendiğini gösteren spesifik bir kanıttır. Bunun yanında aromatik bölgede herhangi bir değişiklik olmadığı için diğer karbon pikleri keton türevlerine (**5a-j**) benzer olarak görülmüştür [23, 24].

Son olarak da kütle spektrometresinde **6(b-j)** bileşikleri için alınan spektrumlardan edindiğimiz veriler sırasıyla 471.03, 421.39, 454.01, 451.07, 471.51, 493.84, 496.03, 461.78 ve 485.79’te gözlenen moleküler iyon pikleri önerilen yapıların oluştuğunu tam olarak kanıtlamaktadır [23, 24].

KAYNAKLAR

1. Tang, J., Liu, J., Wu, F., "Molecular docking studies and biological evaluation of 1,3,4-thiadiazole derivatives bearing Schiff base moieties as tyrosinase inhibitors", *Eur. J. Med. Chem.*, 69: 29-36 (2016).
2. Quintana, C., Klahn, A. H., Artigas, V., Fuentealba, M., Biot, C., Halloum, I., Kremer, L., Arancibia, R., "Cyrhretrenyl and ferrocenyl 1,3,4-thiadiazole derivatives: Synthesis, characterization, crystal structures and in vitro antitubercular activity.", *Eur. J. Med. Chem.*, 55: 48-50 (2015).
3. Yu, F., Song, L., Zhou, X., "Ab initio molecular dynamics investigations on the SN2 reactions of OH with NH₂F and NH₂Cl.", *Computational and Theoretical Chem.*, 977: 86-91 (2011).
4. Lim, C., Kim, S., Yoh, S., Fujio, M., Tsuno, Y., "The menshutkin reaction of 1-arylethyl bromides with pyridine: Evidence for the duality of clean SN1 and SN2 mechanisms.", *Tetrahedron Letters.*, 38(18): 3243-3246 (1997).
5. Solomons G., Solomons, T. W., Fryhle, C. B., Johnson R. G., "Organic Chemistry.", *John Wiley & Sons.*, New York , 236-238, 245-252, 535-537, 670-674, 740-742, (1999).
6. Semier, M., Stepnicka, P., "Synthesis of aromatic ketones by Suzuki-Miyaura cross-coupling of acyl chlorides with boronic acids mediated by palladium catalysts deposited over donor-functionalized silica gel." *Catalysis Today.*, 243: 128-133 (2015).
7. Rodrigo, A., Ruben, E., Filomena, M., Ana, P. C., Amadeu, B., Angela, M., Nelson, N., "Kinetic study of Friedel-Crafts acylation reactions over hierarchical MCM-22 zeolites." *Molecular Catalysis.*, 434: 175-183 (2017).
8. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. and Wothers, P., "Organic Chemistry", Oxford, NY: *Oxford University Press Inc.*, (pp.3298) (2012).
9. Taber, D. F., Stachel, S. J., "On the Mechanism of the Wolff-Kishner Reduction.", *Tetrahedron Letters.*, 33(7): 903-906 (1992).
10. Lemieux, R. P., Beak, P., "The cleavage of two carbon-carbon bonds in a wolff kishner reduction.", *Tetrahedron Letters.*, 30(11): 1353-1356 (1989).
11. Xu, S., Toyama, T., Nakamura, J., Arimoto, H., "One -pot reductive cleavage of exo-olefin to methylene with a mild ozonolysis-Clemmensen reduction sequence.", *Tetrahedron Letters.*, 51:4534-4537 (2010).

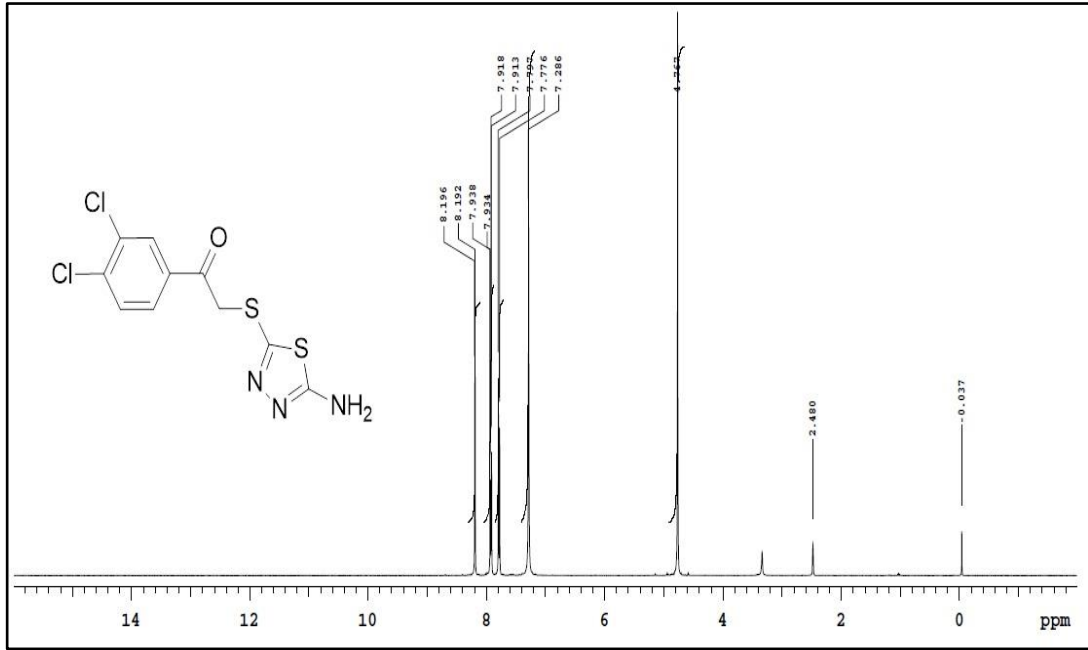
12. Shosuke, Y., Shigeru, N., "Reduction of C=X to CH₂ by dissolving metals and related methods.", *Comprehensive Organic Synthesis.*, 8: 307-325 (1991).
13. Kreiselmeier, G., Frey, W., Föhlisch, B., "Stereoselective carbonyl reductions of chloro-substituted 8-oxabicyclo[3,2,1]oct-6-en-3-ones." *Tetrahedron.*, 62: 6029-6035 (2006).
14. Heydari, A., Arefi, A., Esfandyari, M., "Direct reductive amination of aldehydes and selective reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds by NaBH₄ in the presence of guanidine hydrochloride in water.", *J. of Molecular Catalysis.*, 274: 169-172 (2007).
15. Suzuki, Y., Kaneno, D., Miura, M., Tomoda, S., "Solvent effects on the diastereoselection in LiAlH₄ reduction of α -substituted ketones." *Tetrahedron Letters.*, 49:4223-4226 (2008).
16. Marulsiddeshwara, M. B., Raghavendra, K. P., "Hydrogenation of carbonyl compounds to alcohols catalyzed by lignin supported palladium nanoparticles.", *Materials Today:Proceedings.*, 9: 295-305 (2019).
17. Dong, Z., Ding, D., Li, T., Ning, C., "NaBH₄ reduction of Ti-Si-O nanotubes photoanode for high-efficiency photoelectrochemical water splitting.", *International Journal of Hydrogen Energy.*, 43(31): 14183-14192 (2018).
18. Dalla, V., Cattean, J. P., Pale, P., "Mechanistic rationale for the NaBH₄ reduction of α -Keto esters.", *Tetrahedron Letters.*, 40: 5193-5196 (1999).
19. Gayathri, K. M., Paramparambath, S., Satheesh, A., Selvam, S., Kandasamy, E., "Reduction of aldehydes and ketones by NaBH₄ in presence of 1-alkyl-1,2,4-triazolium salts.", *Materials Today:Proceedings.*, (2020).
20. Nardi, M., Sindona, G., Costanzo, P., Oliverio, M., Procopio, A., "Eco-friendly stereoselective reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds by Er(OTf)₃/NaBH₄ in 2-MeTHF." *Tetrahedron.*, 71: 1132-1135 (2015).
21. Er, M., Abounakhla, A.M., Tahtaci, H., Bawah, A.H., Çınaroğlu, S.S., Abdurrahman Onaran, A., Ece, A., "An integrated approach towards the development of novel antifungal agents containing thiadiazole: synthesis and a combined similarity search, homology modelling, molecular dynamics and molecular docking study." *Chemistry Central Journal.*, 12:121 (2018).
22. Er, M., Isildak, G., Tahtaci, H., Karakurt, T., "Novel 2-amino-1,3,4-thiadiazoles and their acyl derivatives: Synthesis, structural characterization, molecular docking studies and comparison of experimental and computational results." *Journal of Molecular Structure.*, 1110, 102-113 (2016).
23. Tahtaci, H., Aydın, G., "A simple and efficient approach for the synthesis of a novel class aliphatic 1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one derivatives via intramolecular

nucleophilic substitution reaction.” *Synthetic Communications.*, 49:18, 2357-2368 (2019).

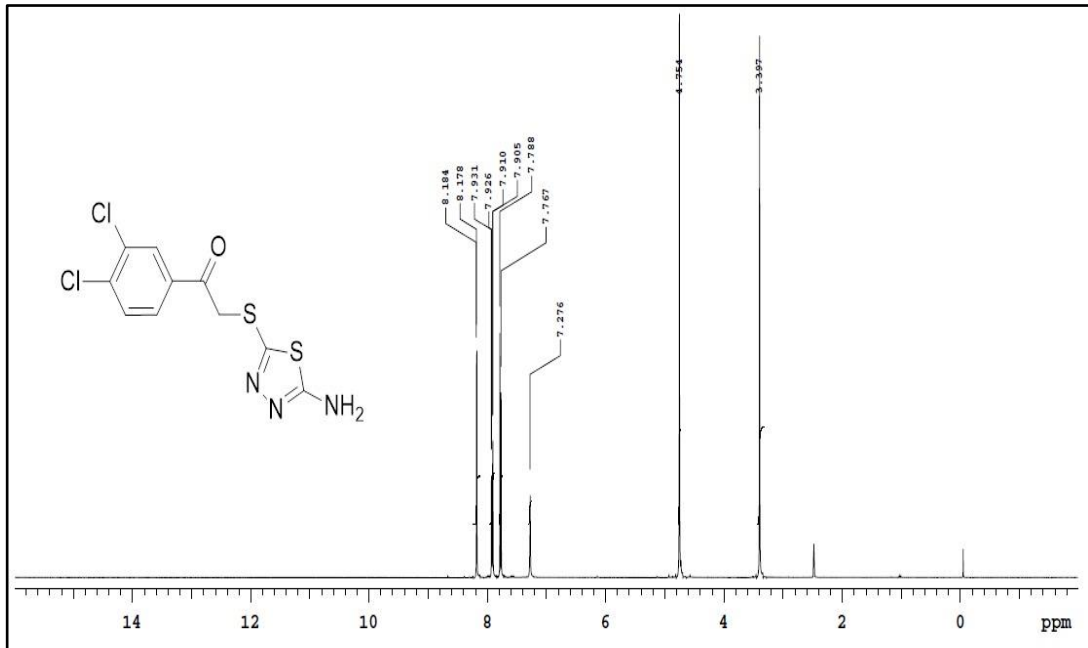
24. Tahtaci, H., Er, M., Karakurt, T., Sancak, K., “Synthesis of 1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one derivatives via an unexpected intramolecular addition-elimination reaction of 1,3,4-thiadiazoles.” *Tetrahedron.*, 73, 4418-4425 (2017)

EK AÇIKLAMALAR A.

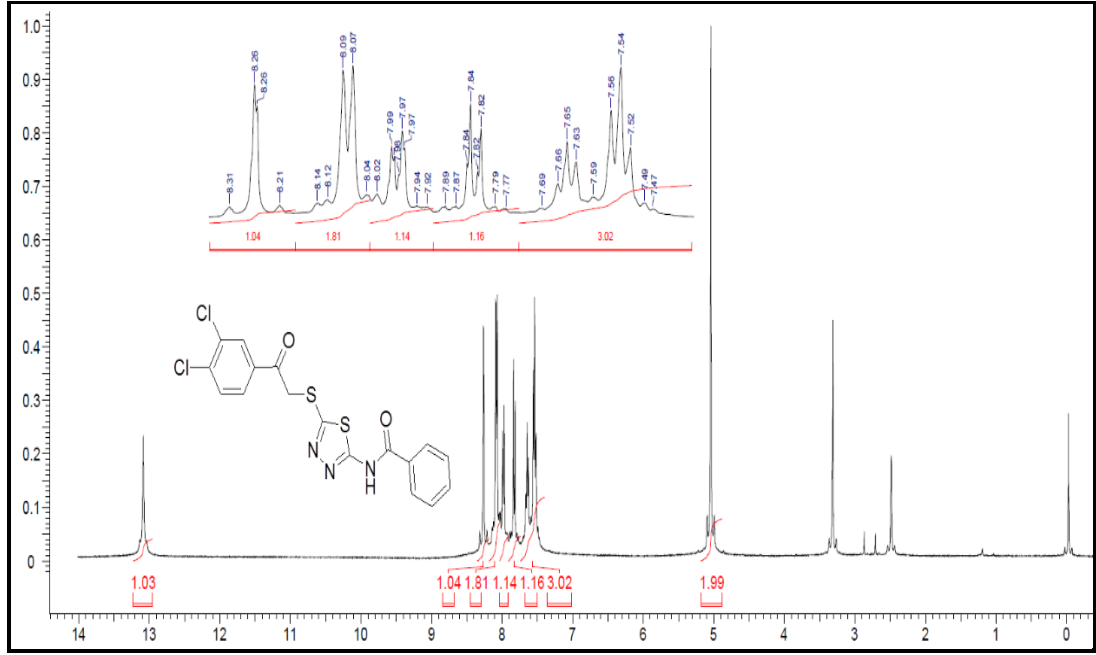
BİLEŞİKLERİN ^1H NMR SPEKTRUMLARI



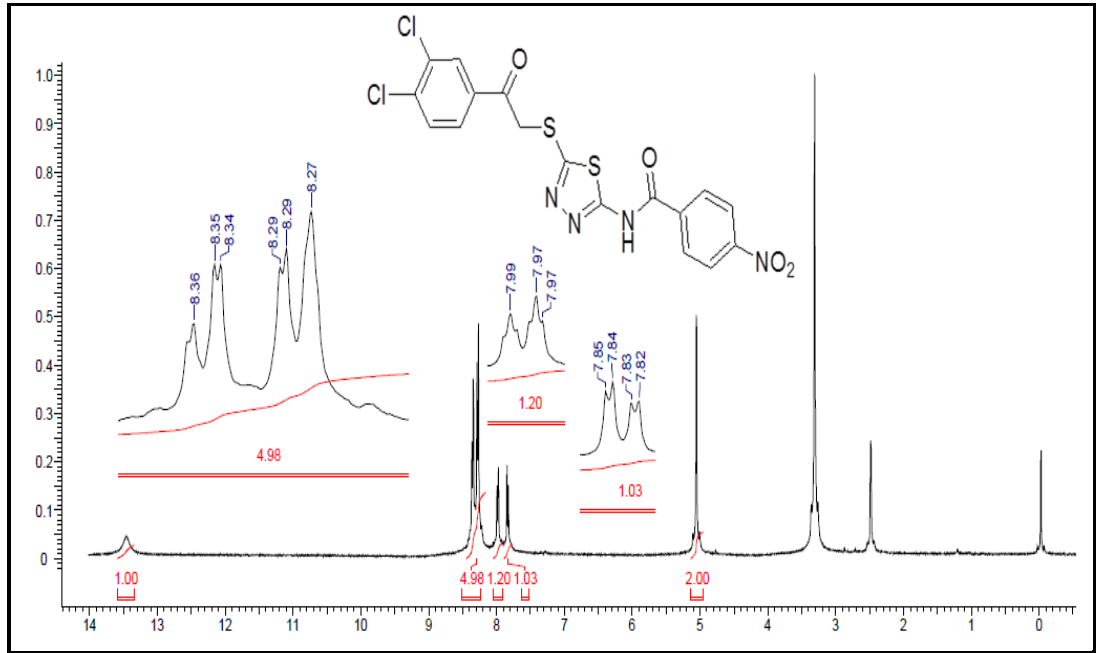
Şekil Ek A.1. **3** bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



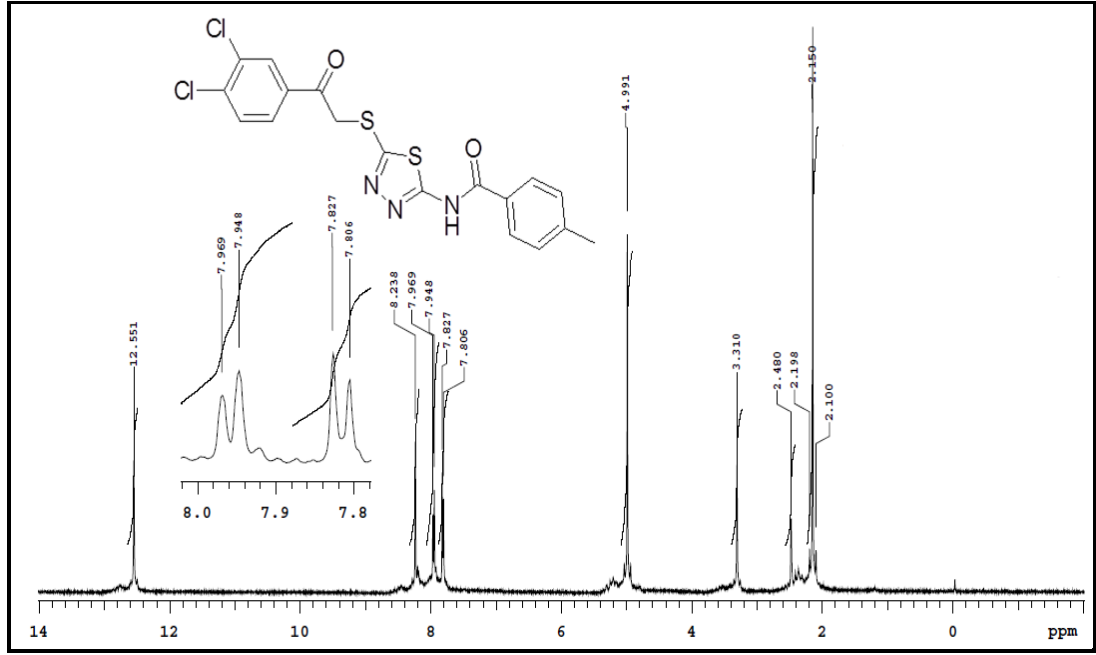
Şekil Ek A.2. **3** bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (D₂O exchange) (DMSO-d₆).



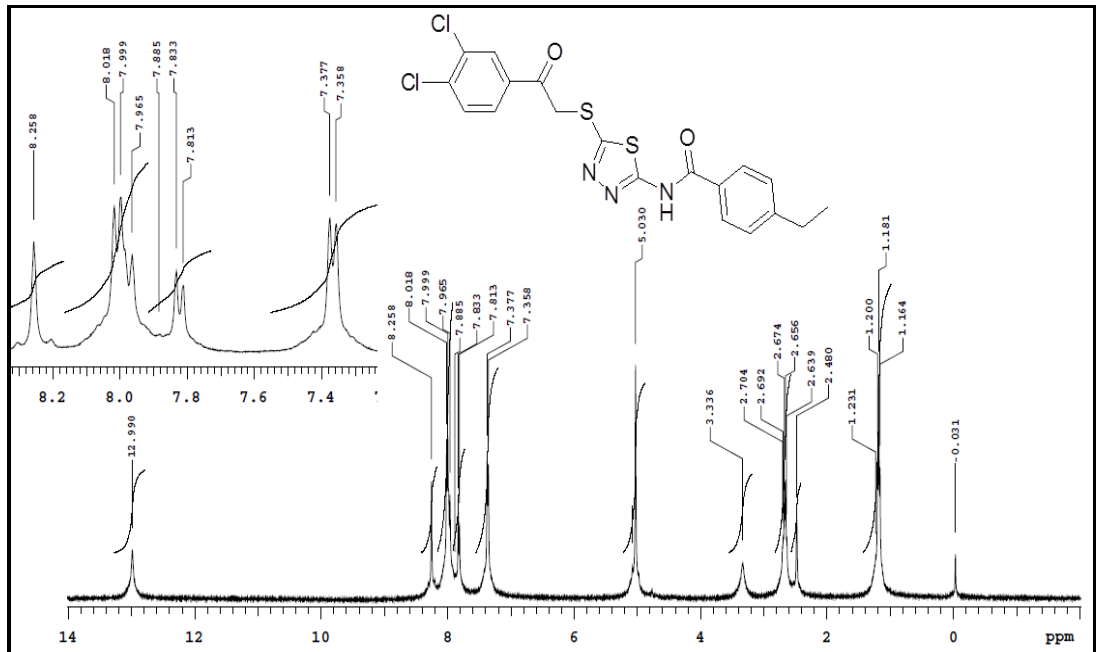
Şekil Ek A.3. **5a** bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



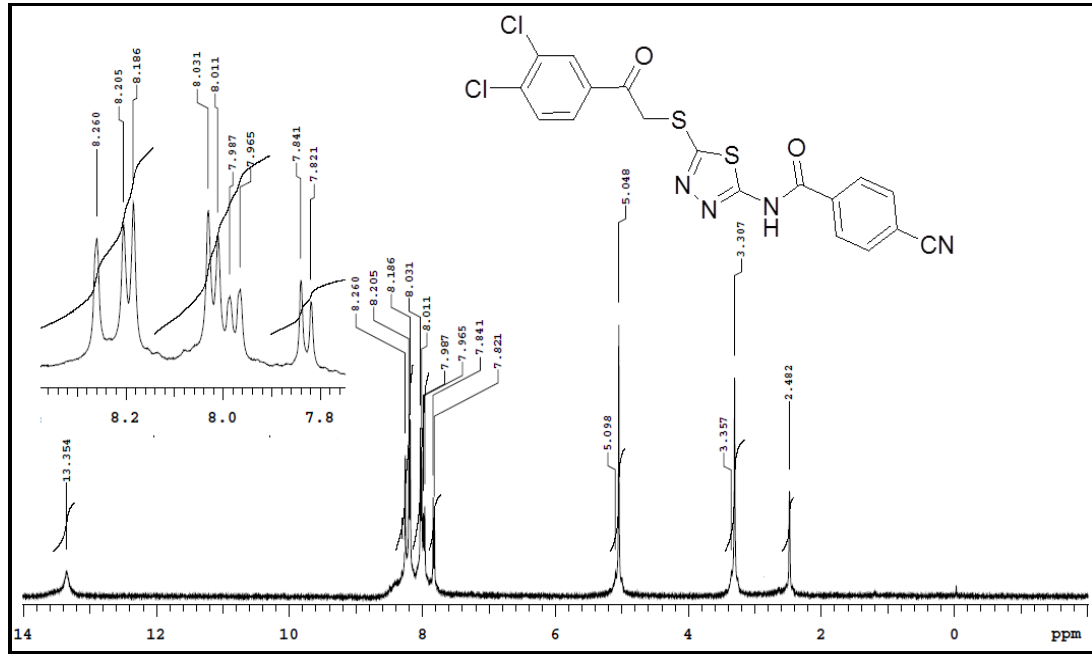
Şekil Ek A.4. **5b** bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



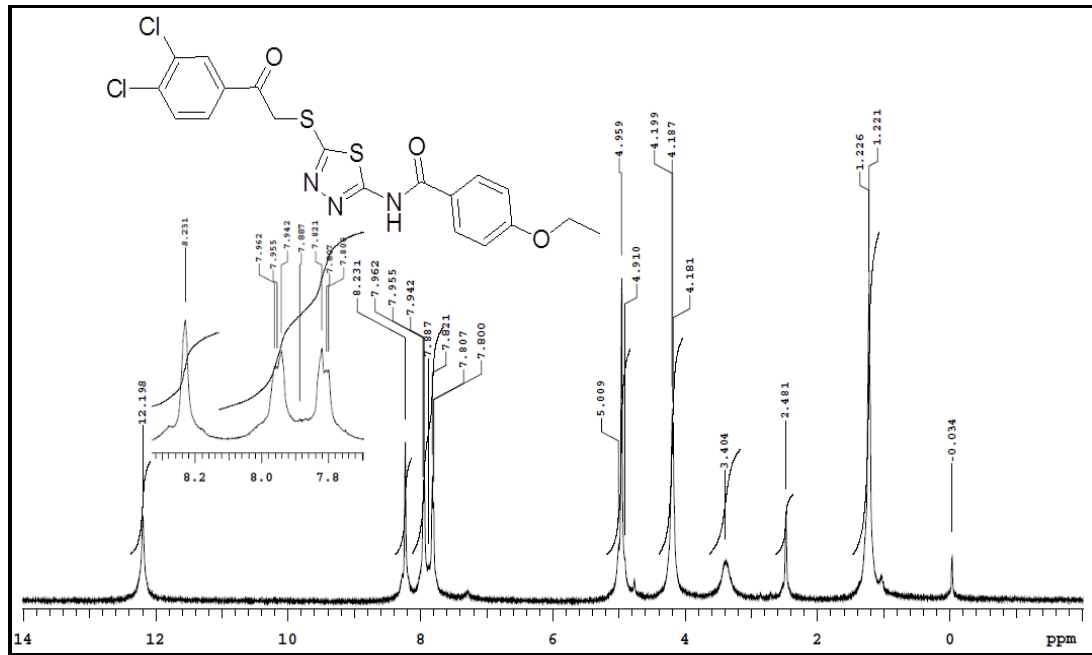
Şekil Ek A.5. **5c** bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



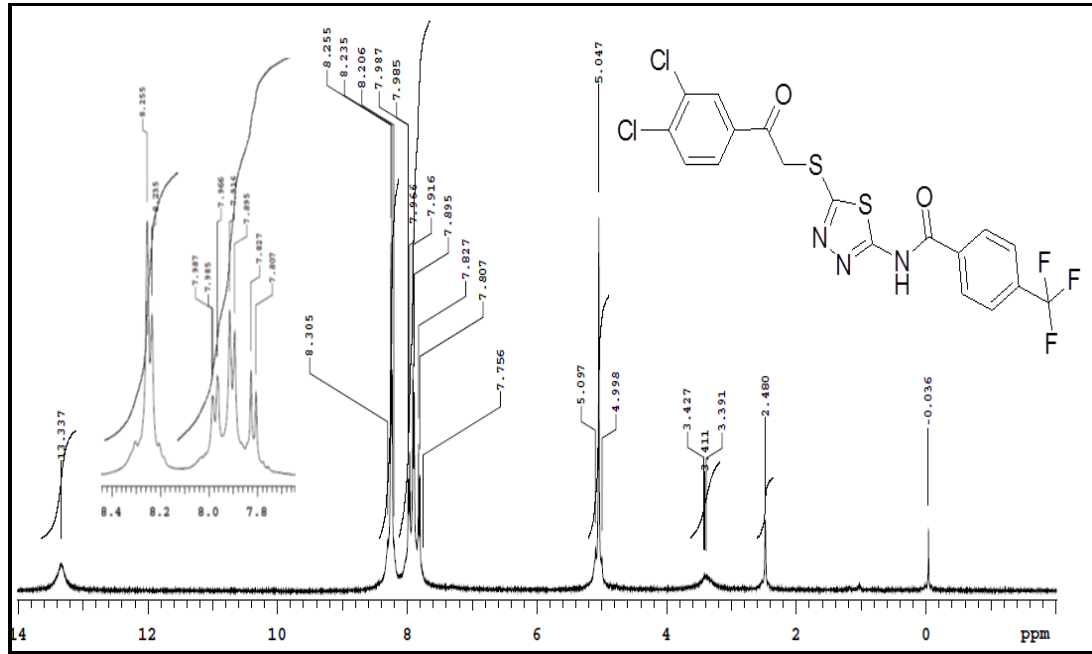
Şekil Ek A.6. **5d** bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



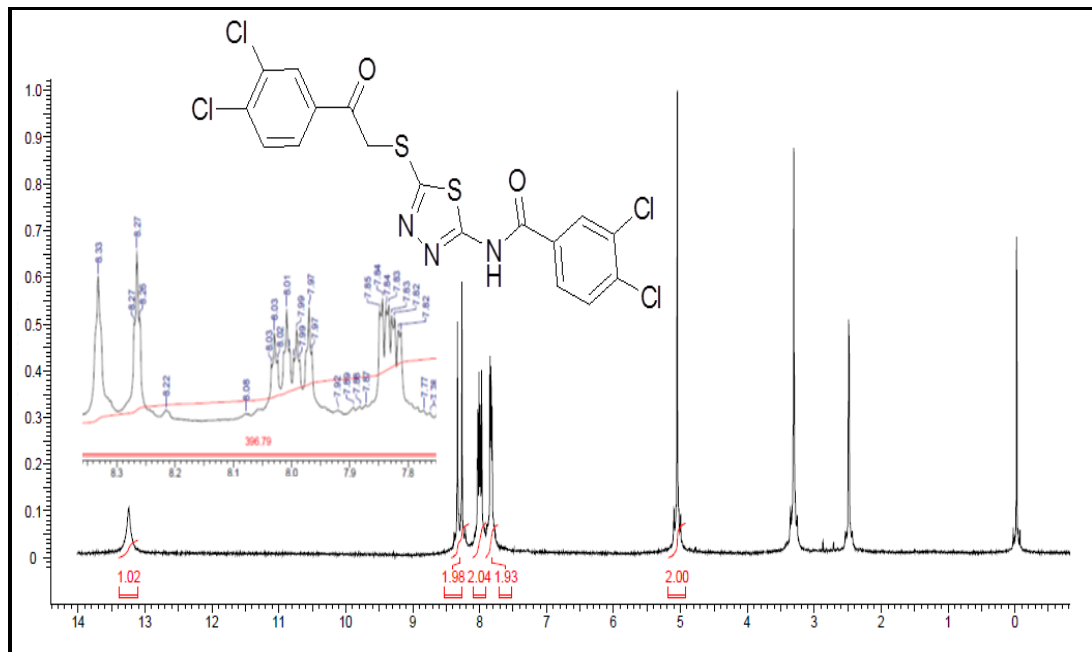
Şekil Ek A.7. **5e** bileşiğine ait $^1\text{H NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



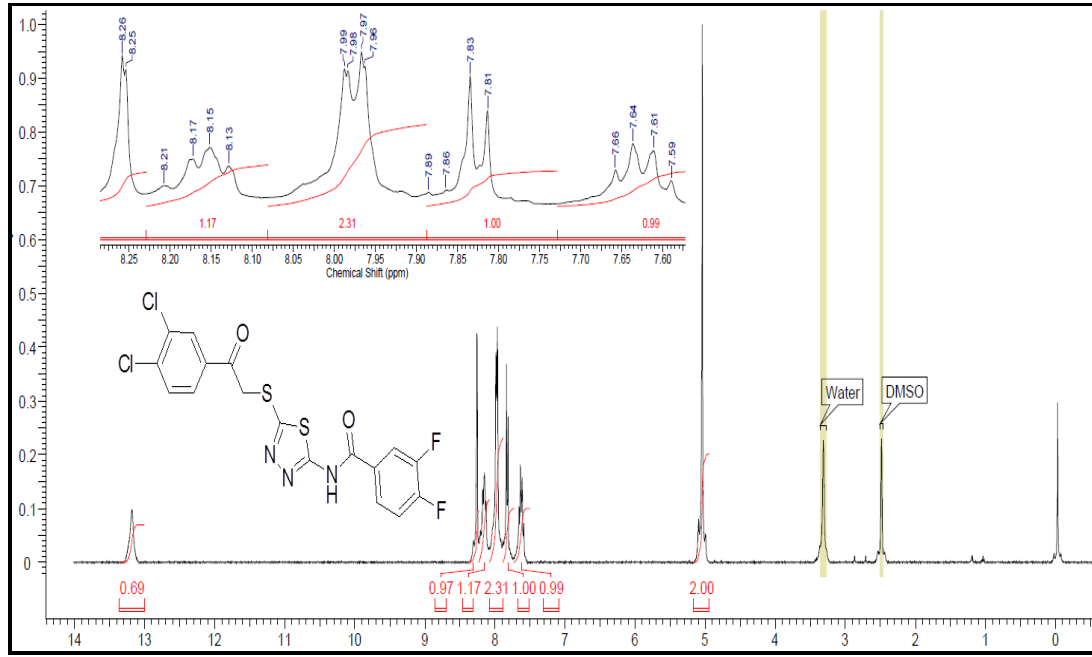
Şekil Ek A.8. **5f** bileşiğine ait $^1\text{H NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



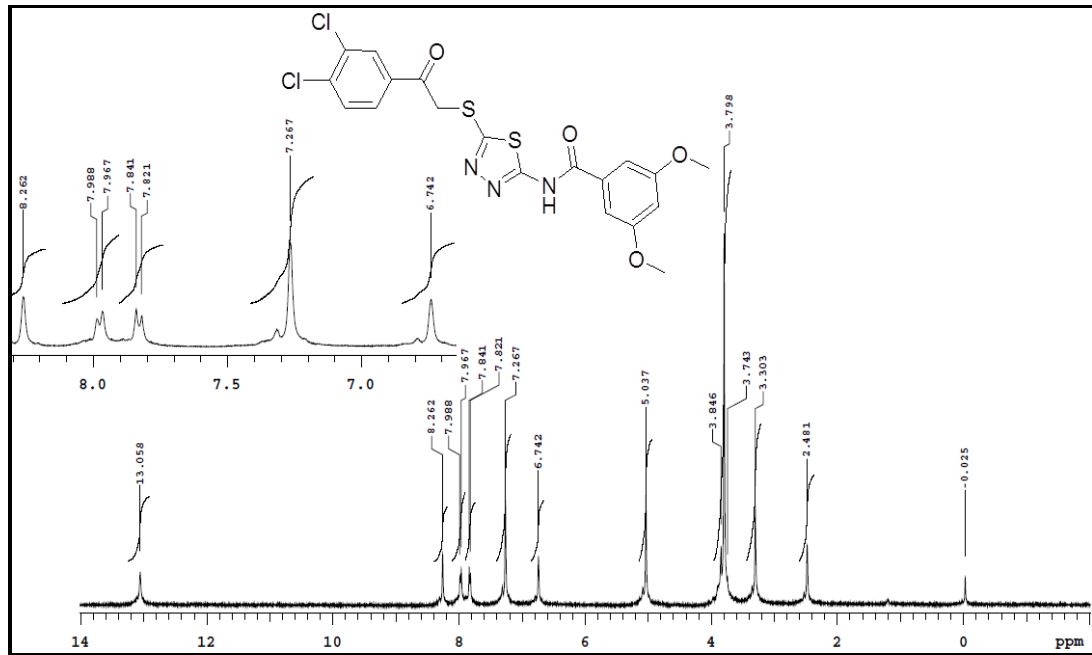
Şekil Ek A.9. **5g** bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



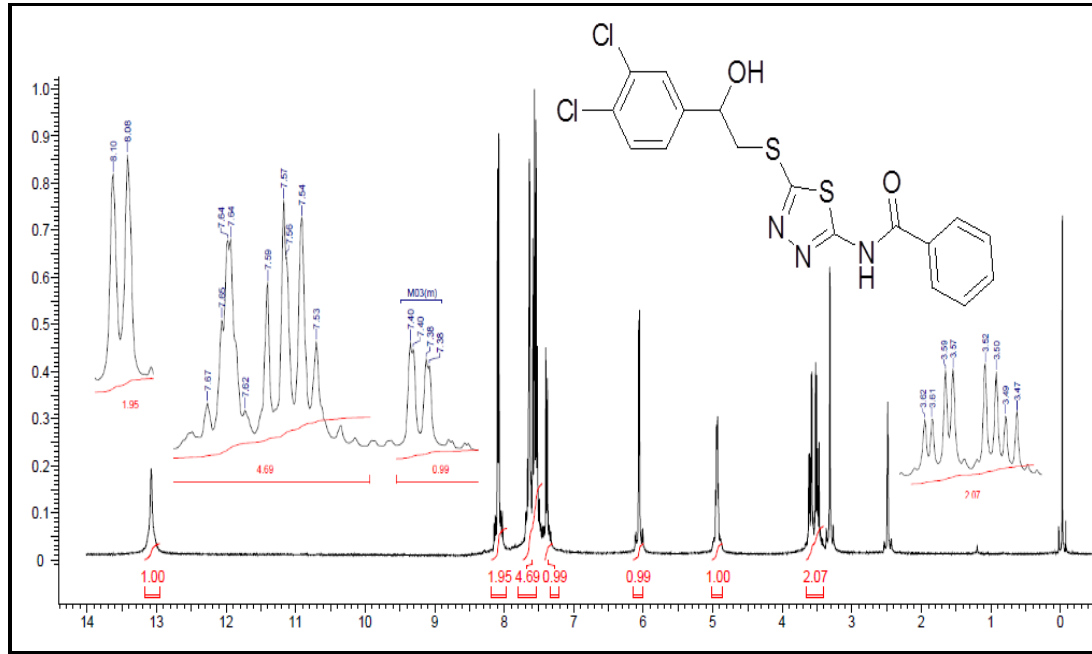
Şekil Ek A.10. **5h** bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



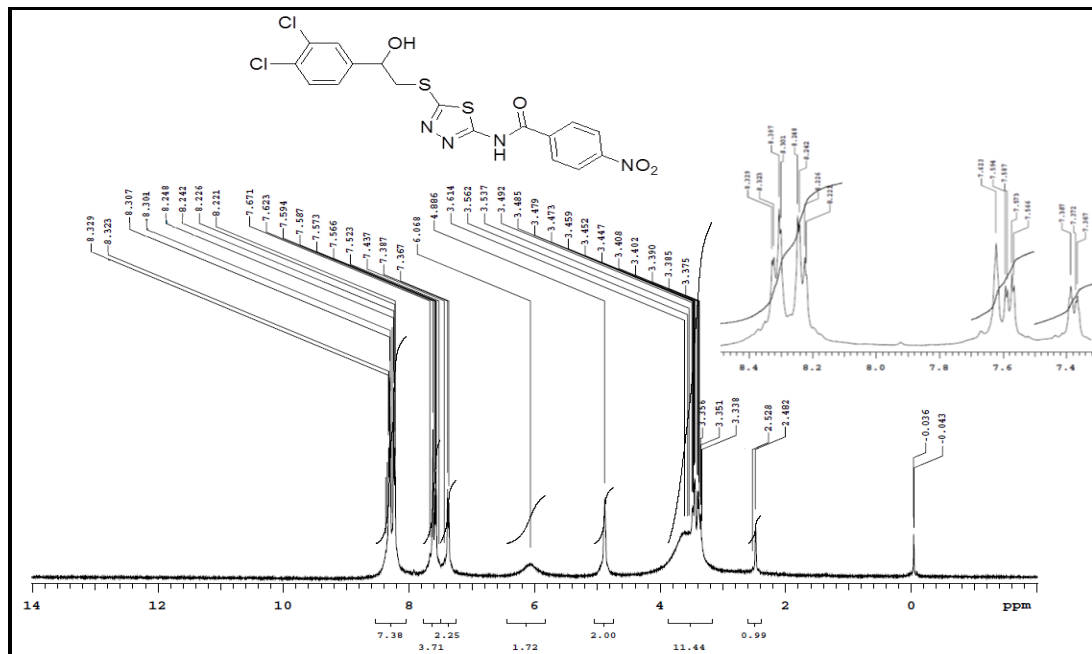
Şekil Ek A.11. **5i** bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).

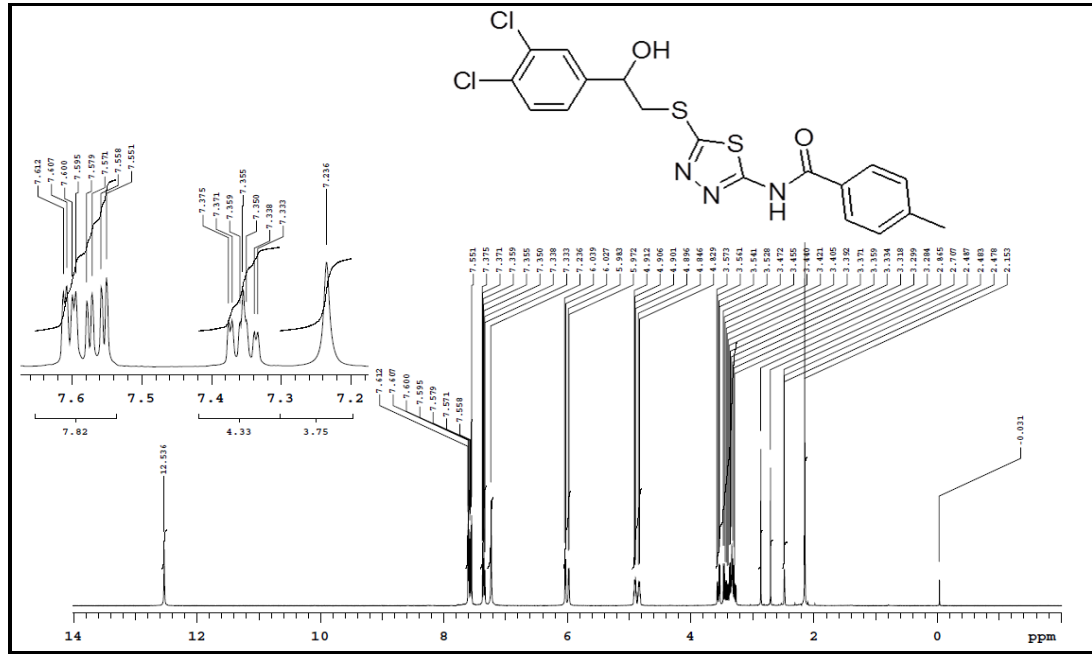


Şekil Ek A.12. **5j** bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).

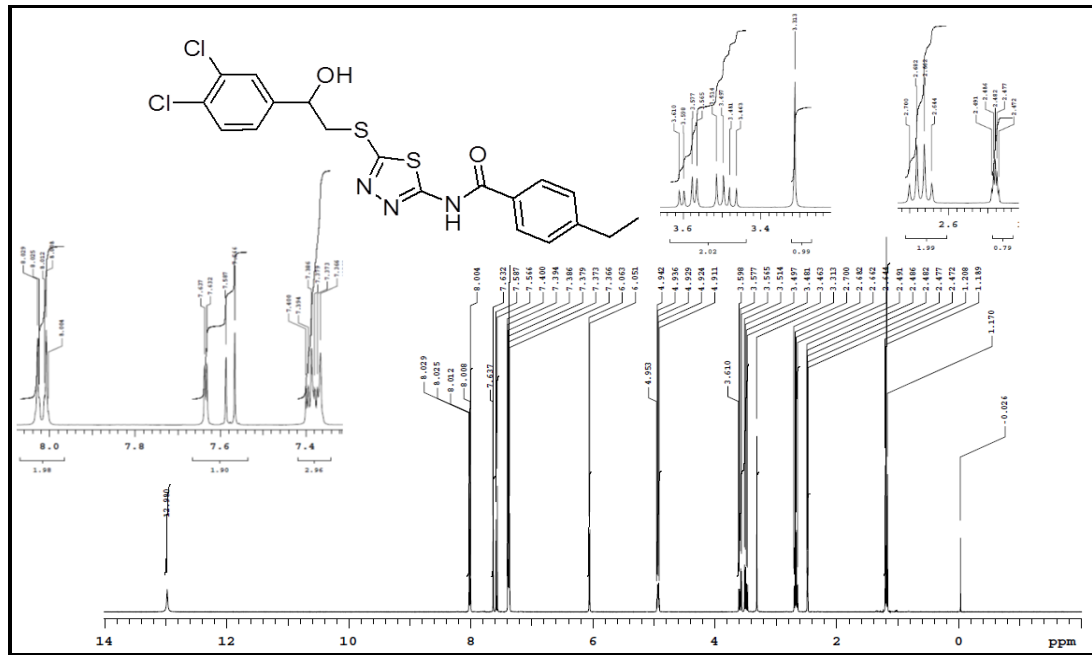


Şekil Ek A.13. **6a** bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).

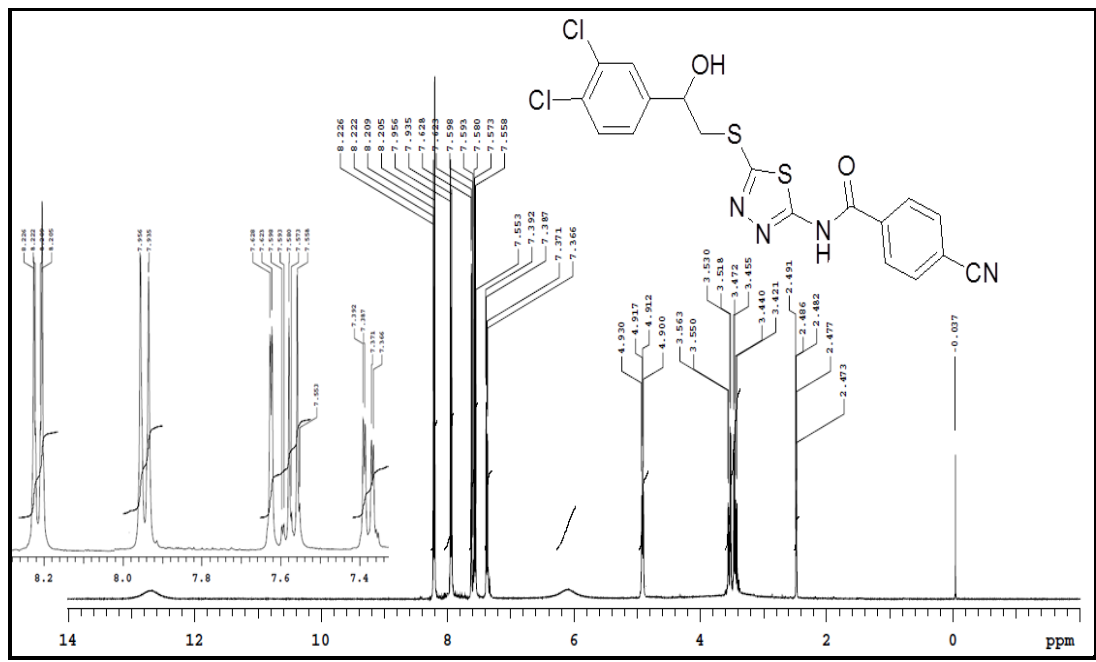




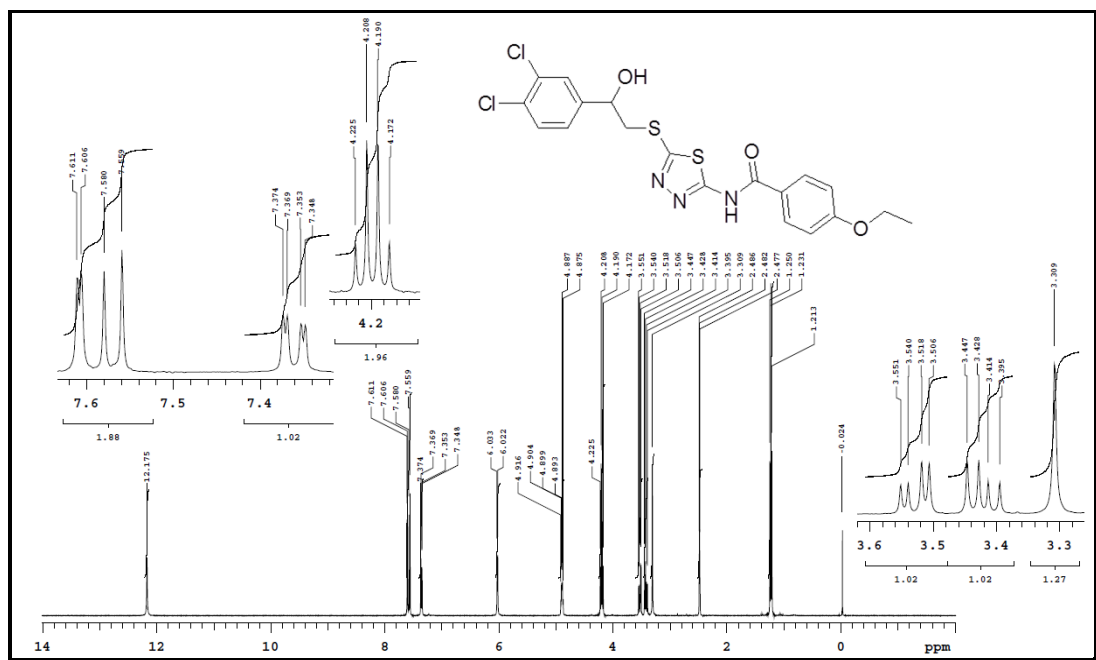
Şekil Ek A.15. **6c** bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



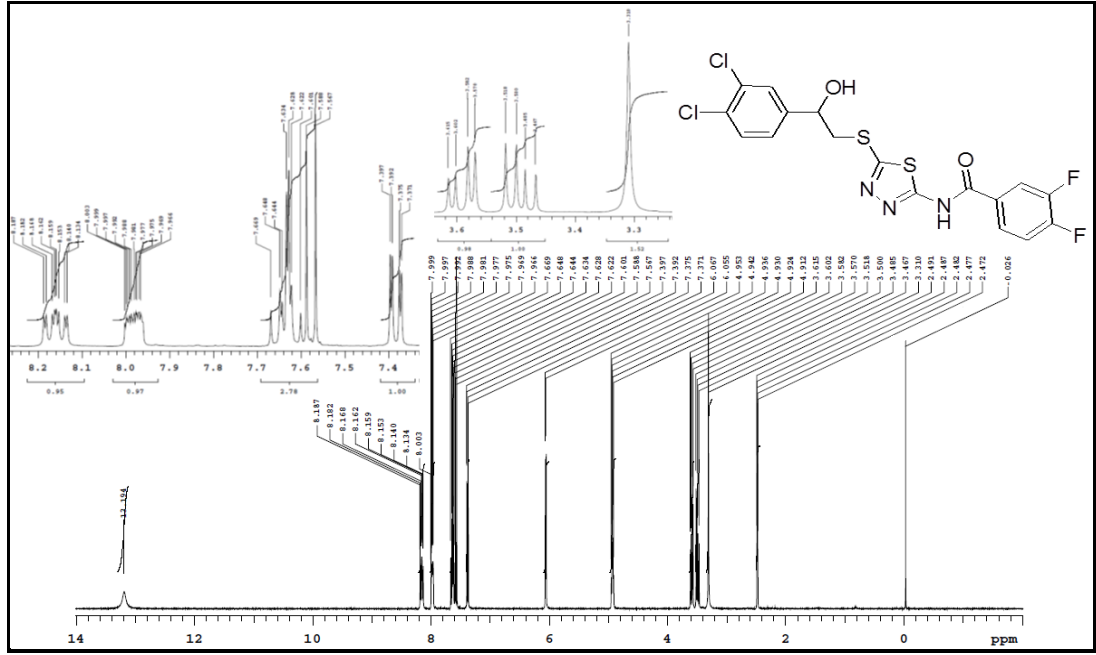
Şekil Ek A.16. **6d** bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



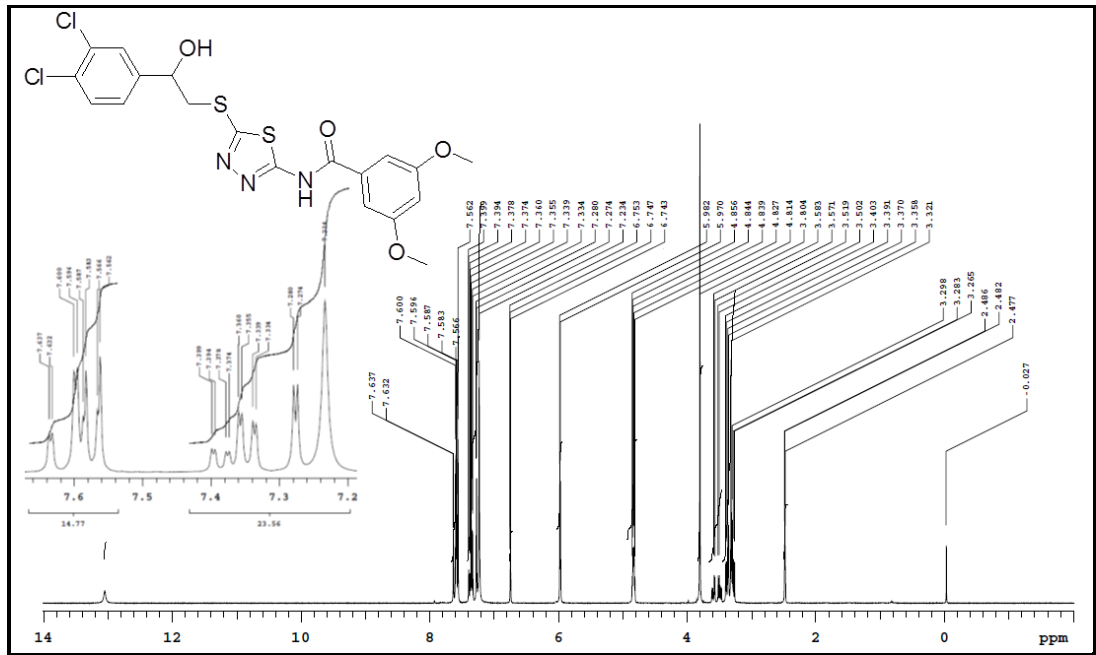
Şekil Ek A.17. **6e** bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO-d_6).



Şekil Ek A.18. **6f** bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO-d_6).



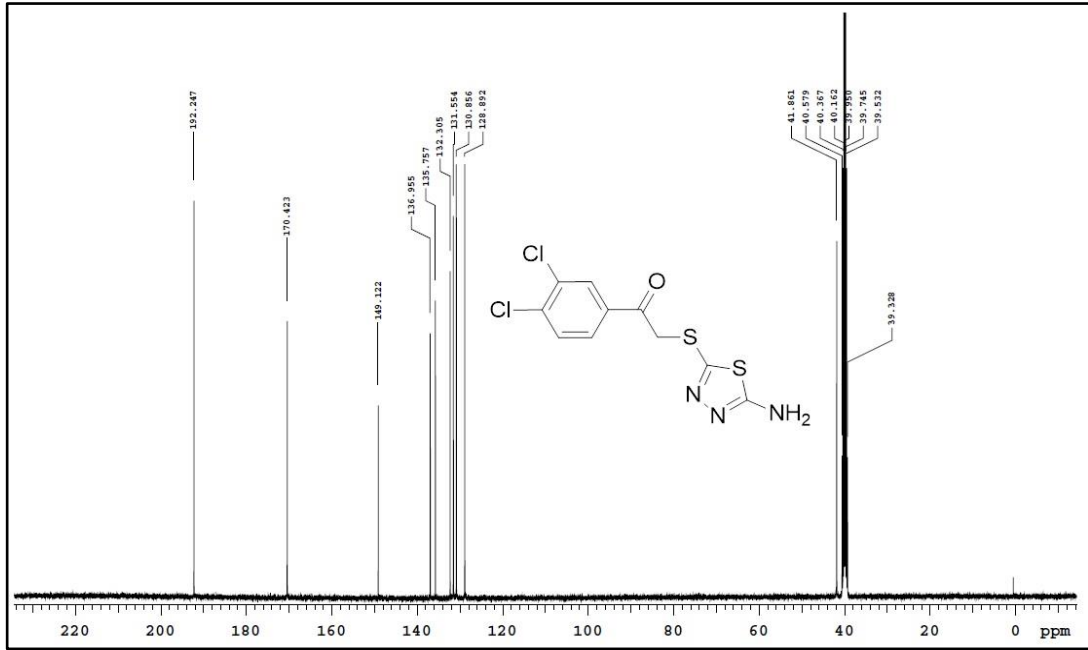
Şekil Ek A.21. **6i** bileşiğine ait $^1\text{H NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



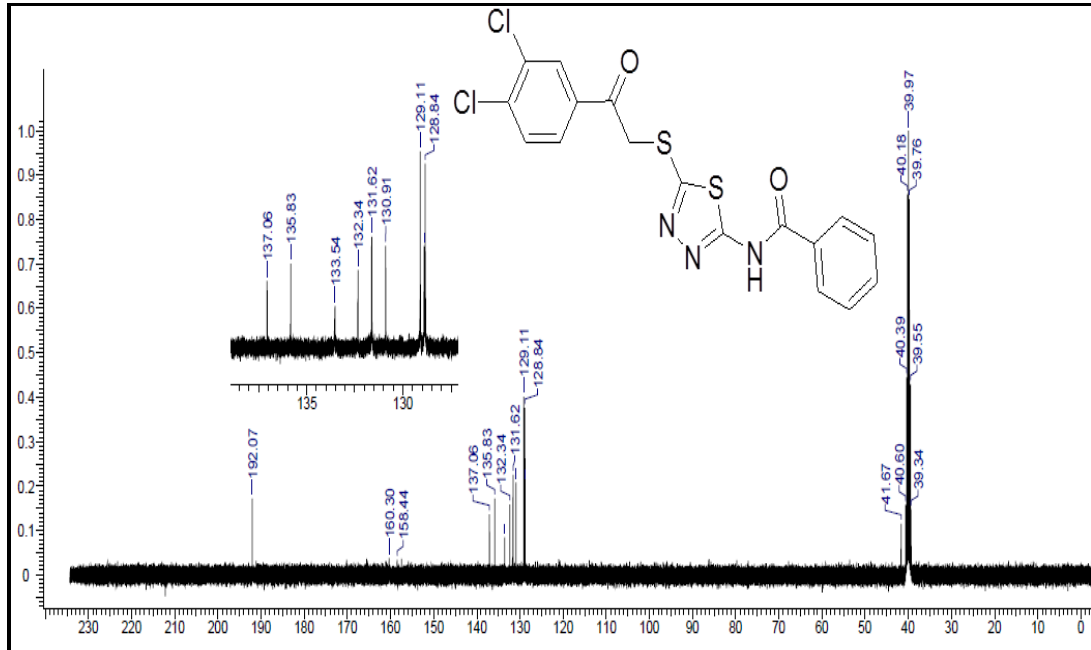
Şekil Ek A.22. **6j** bileşiğine ait $^1\text{H NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).

EK AÇIKLAMALAR B.

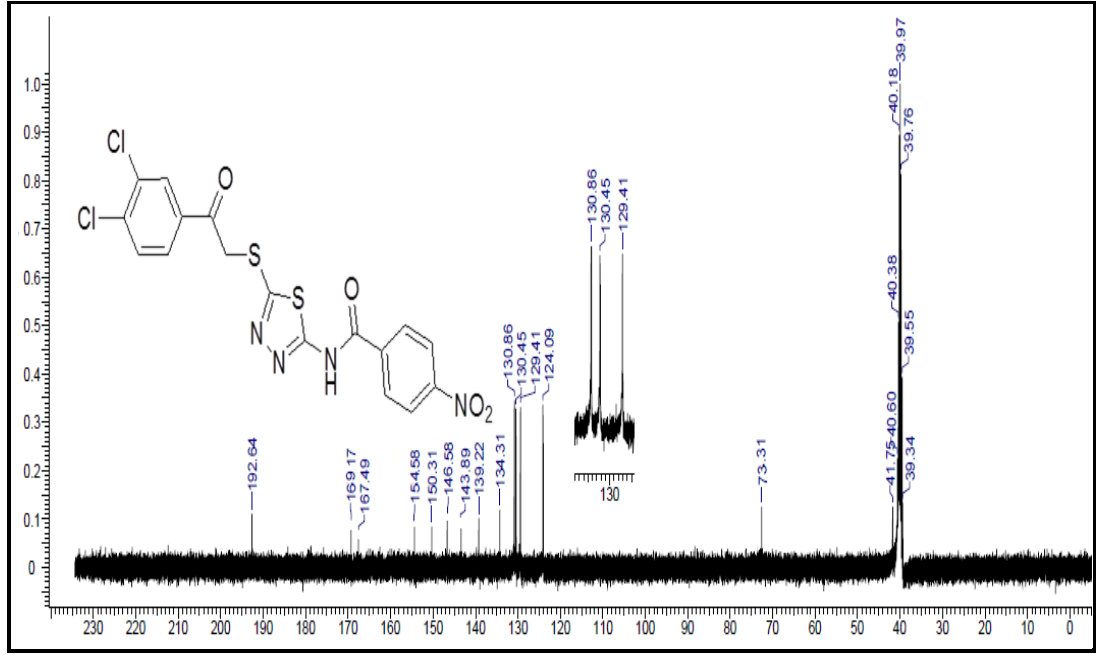
BİLEŞİKLERİN ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



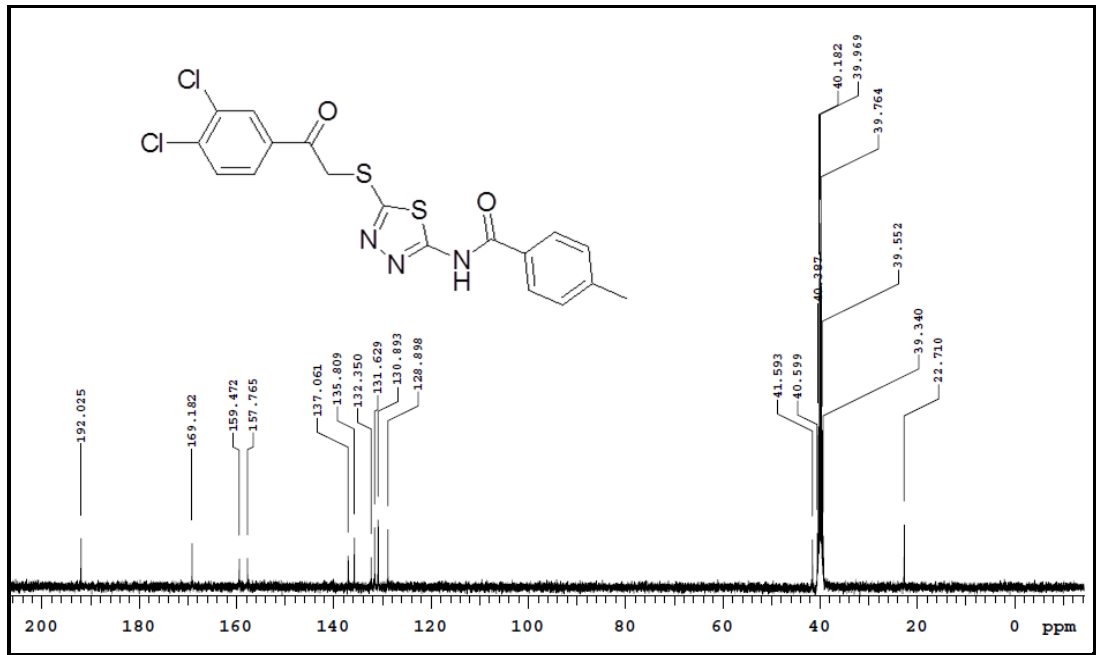
Şekil Ek B.1. 3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



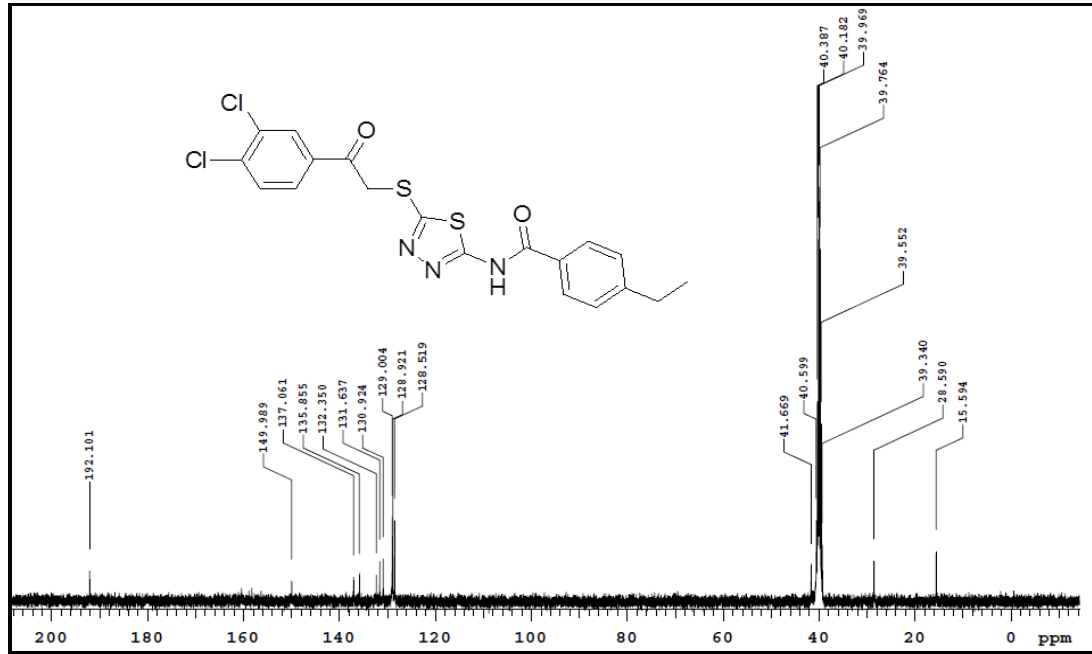
Şekil Ek B.2. 5a bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



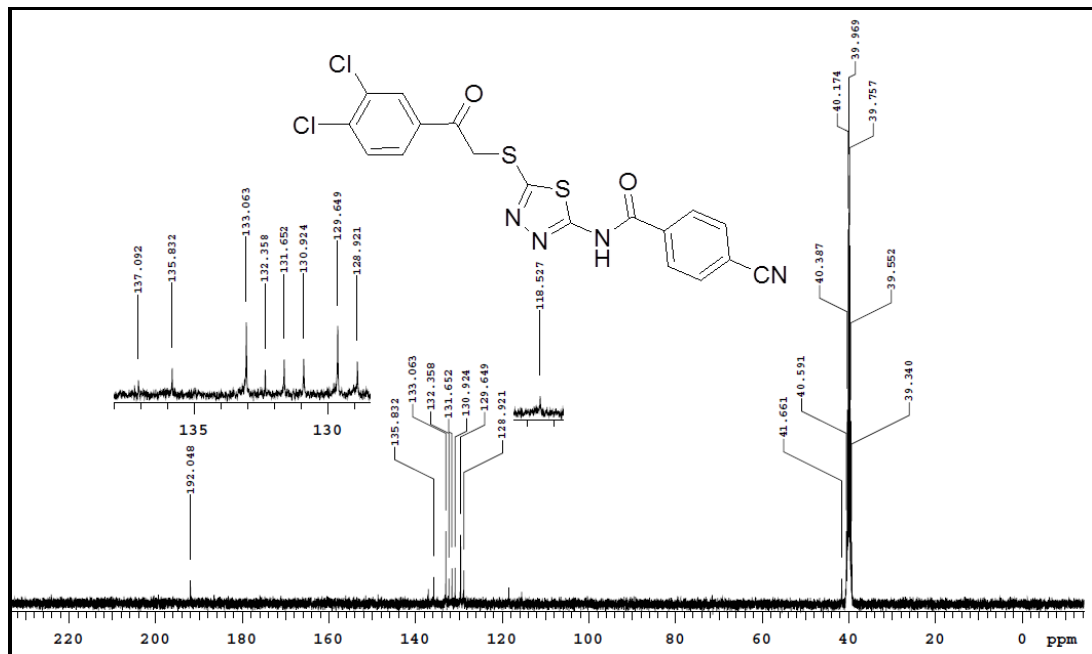
Şekil Ek B.3. **5b** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



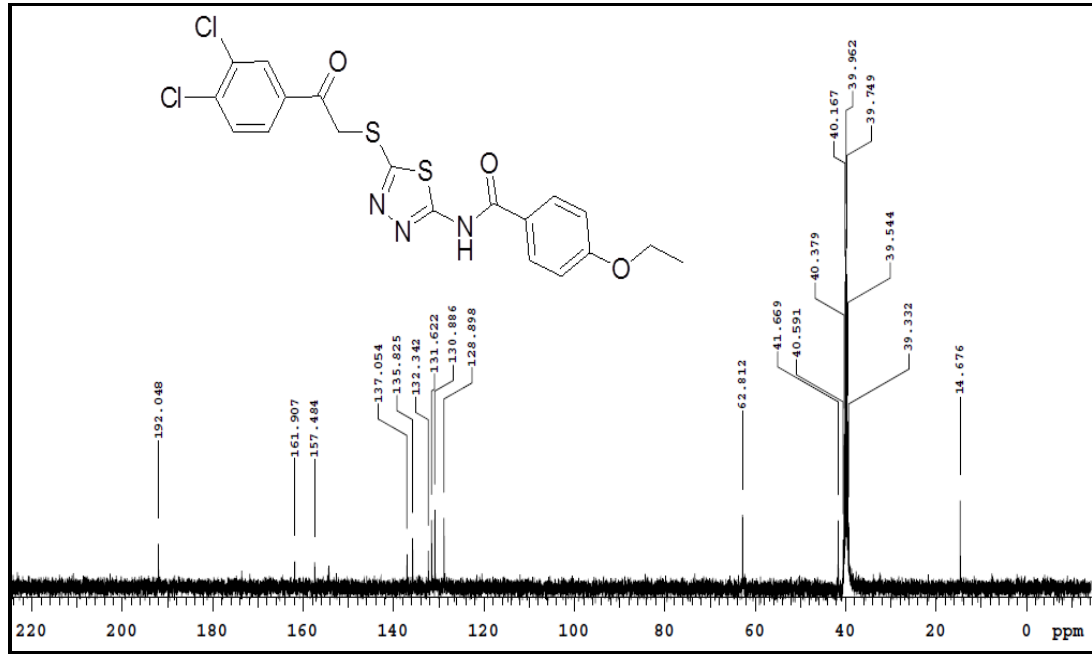
Şekil Ek B.4. **5c** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



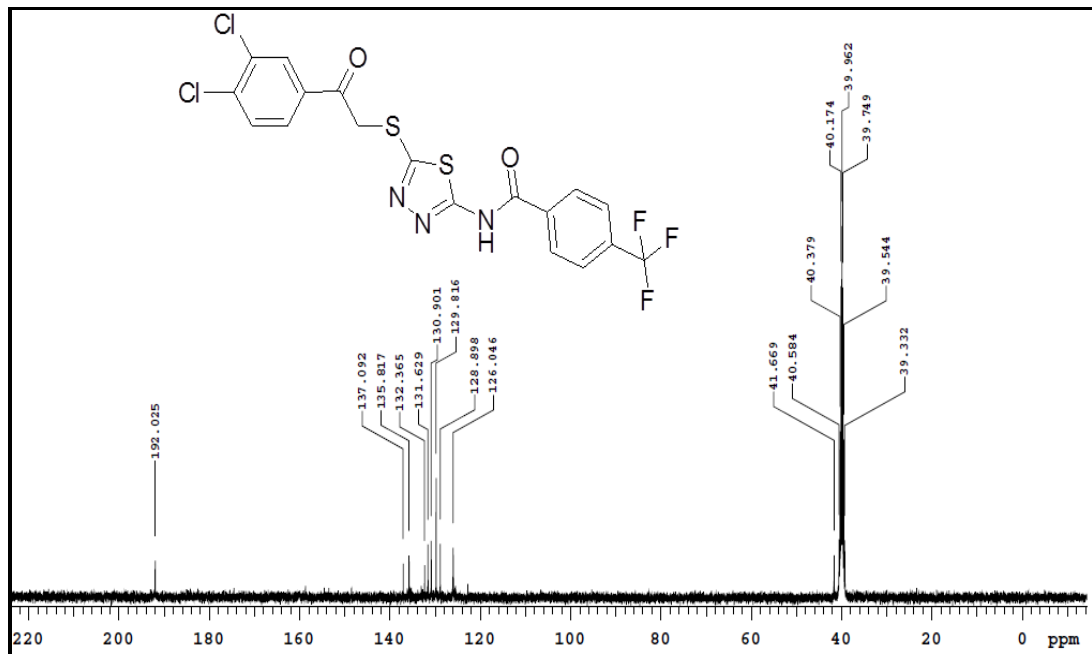
Şekil Ek B.5. **5d** bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



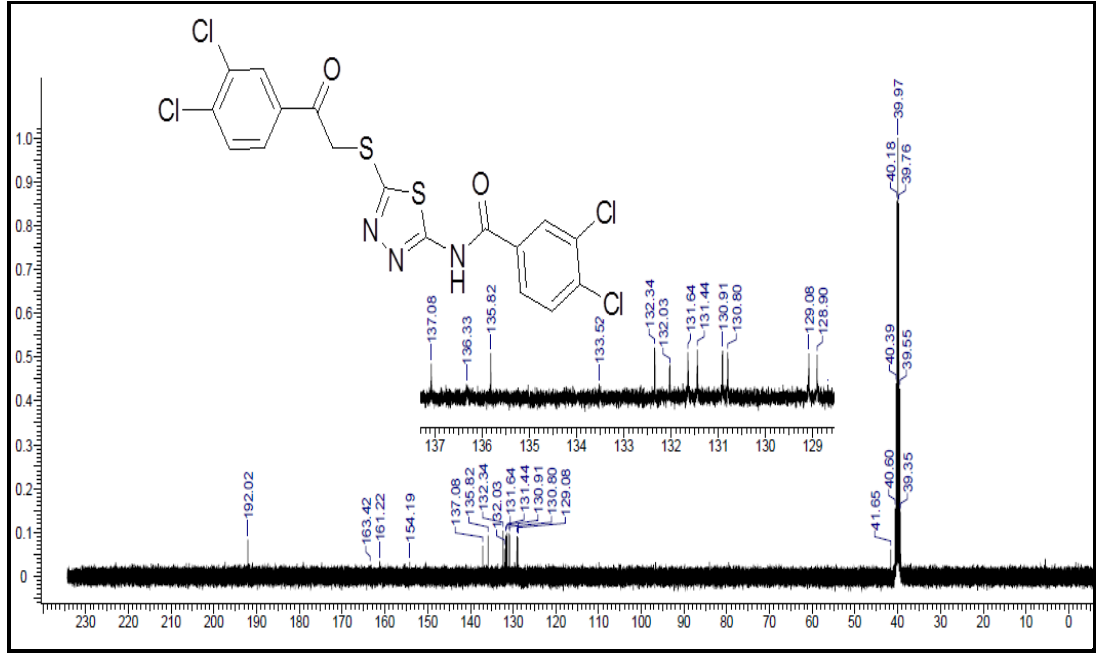
Şekil Ek B.6. **5e** bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



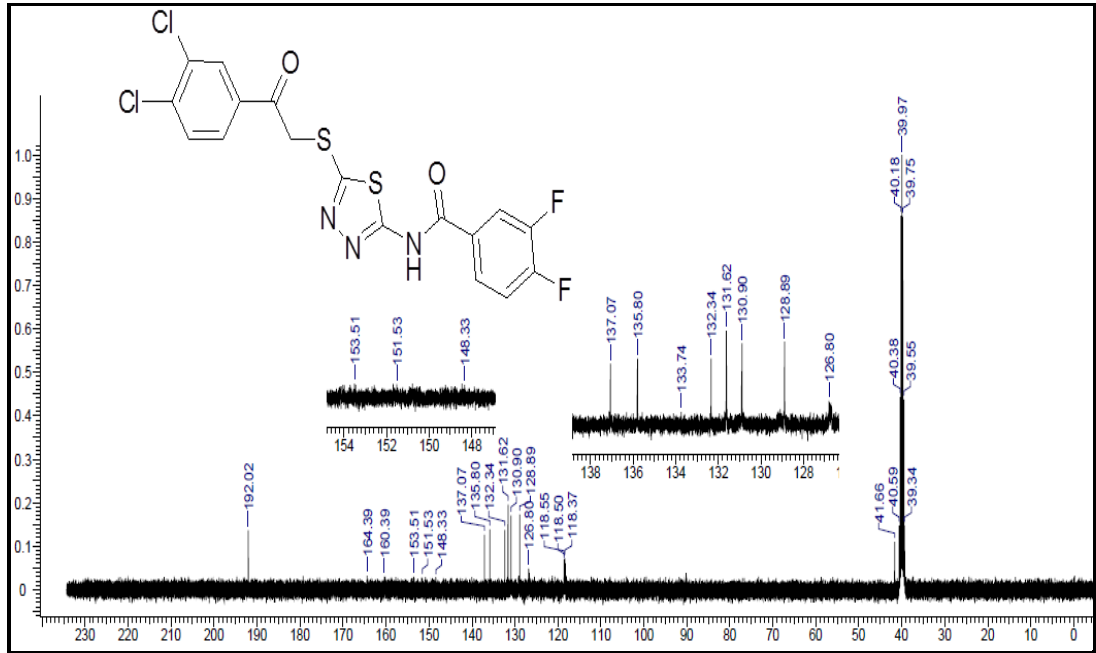
Şekil Ek B.7. **5f** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



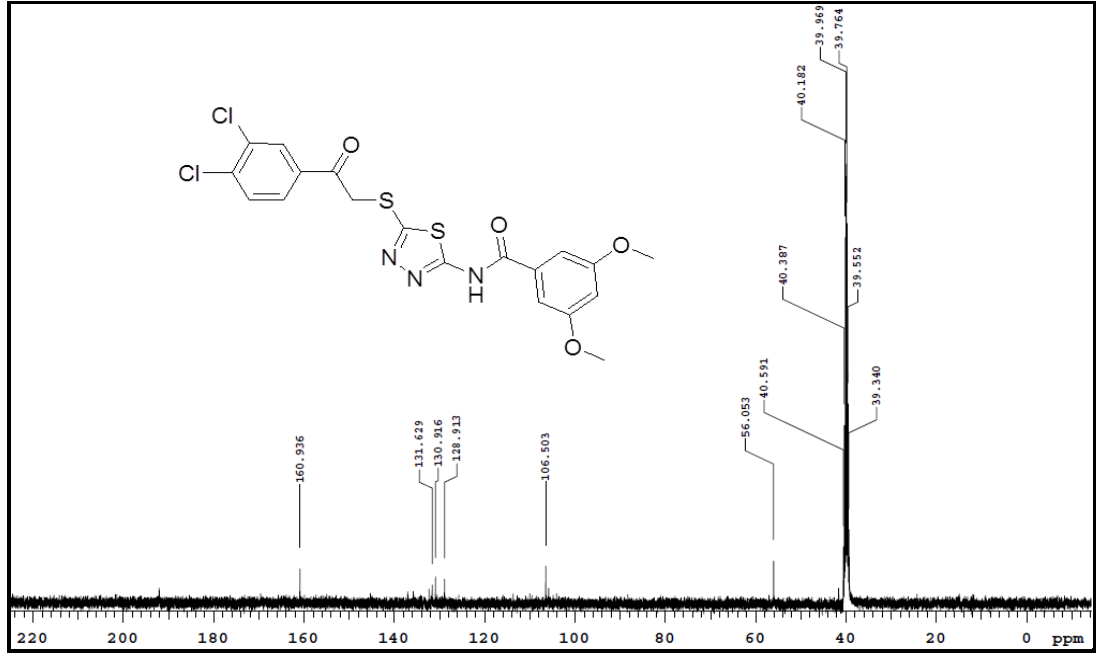
Şekil Ek B.8. **5g** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



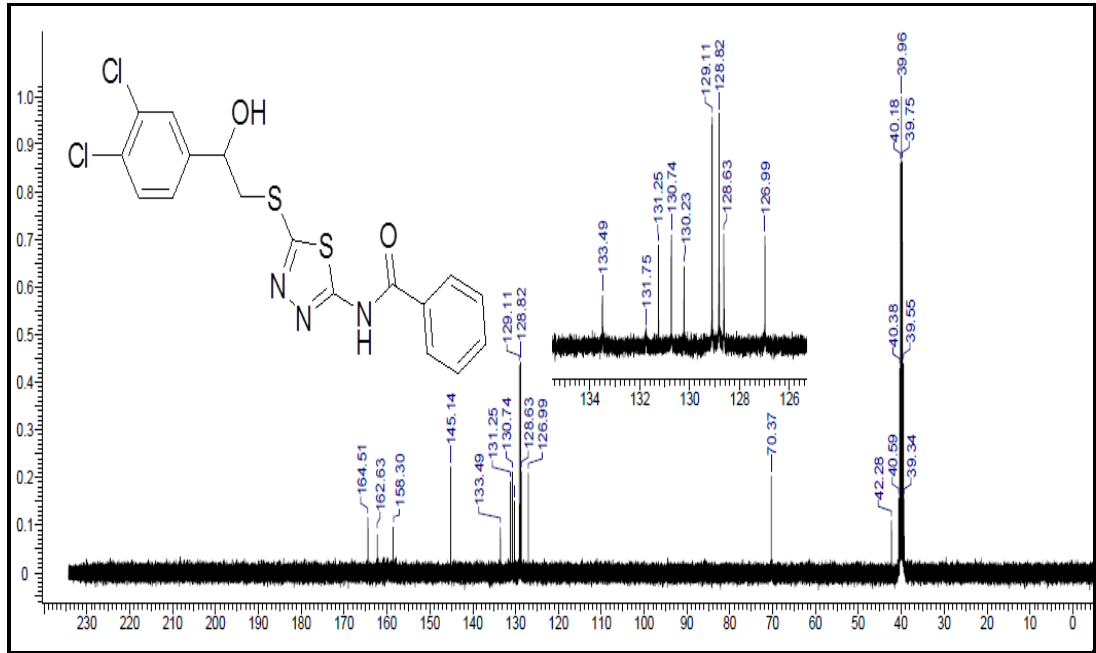
Şekil Ek B.9. **5h** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



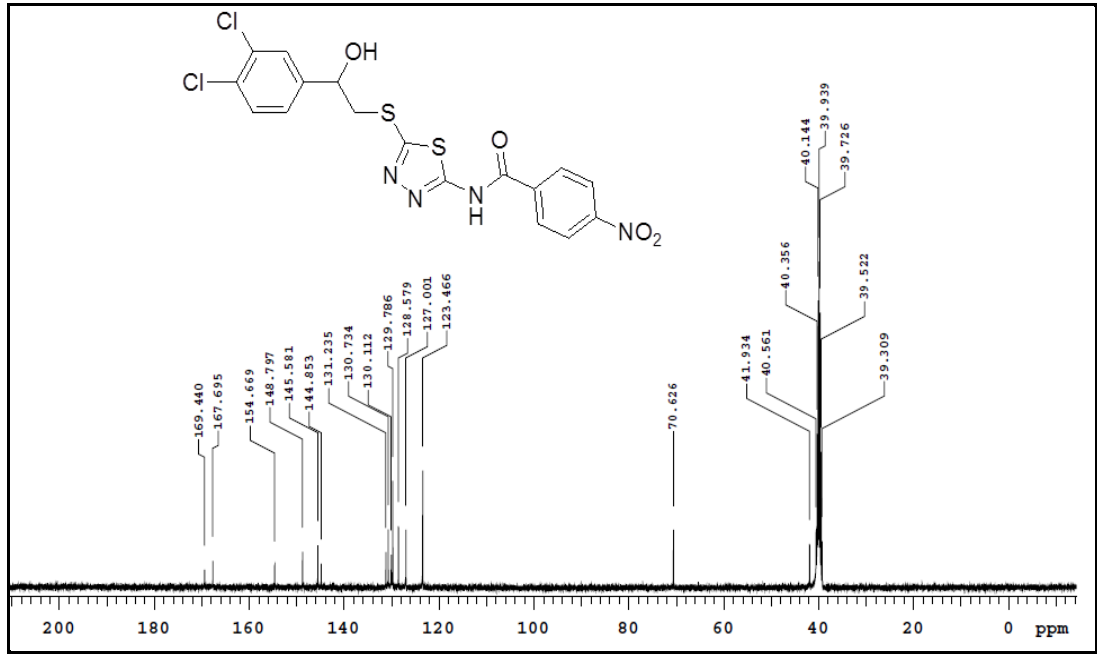
Şekil Ek B.10. **5i** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



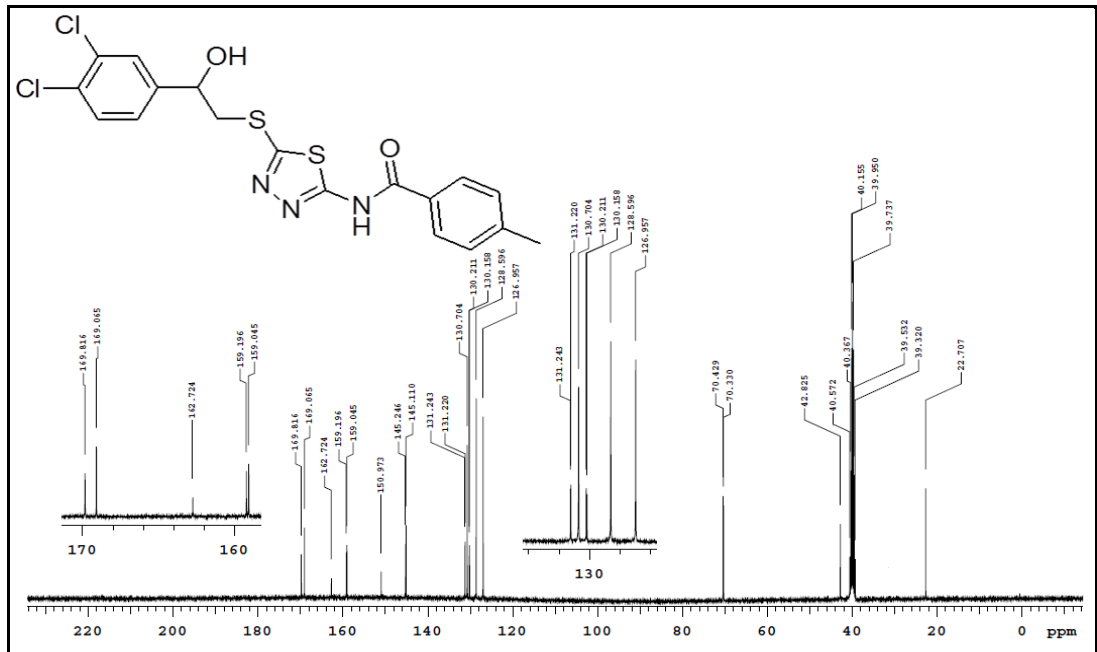
Şekil Ek B.11. **5j** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



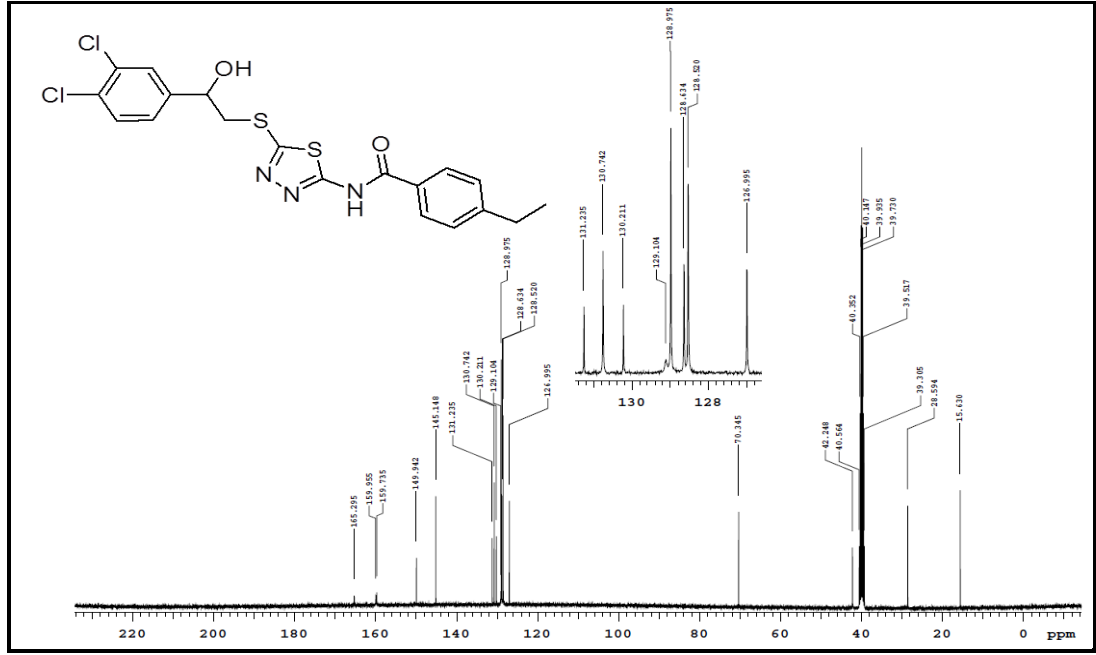
Şekil Ek B.12. **6a** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



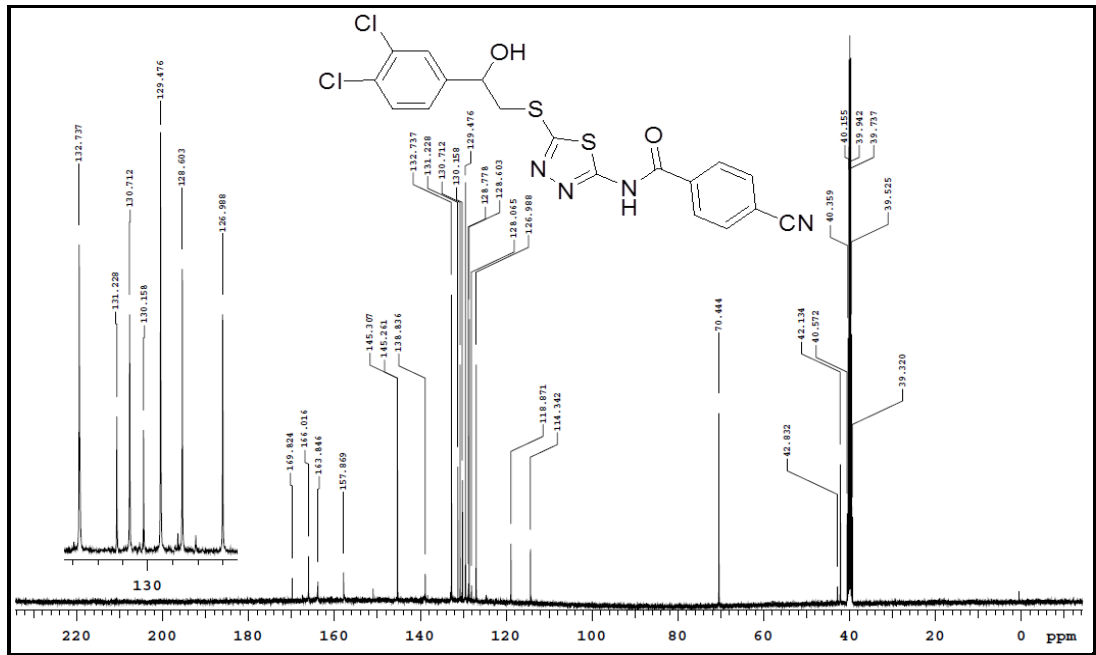
Şekil Ek B.13. **6b** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



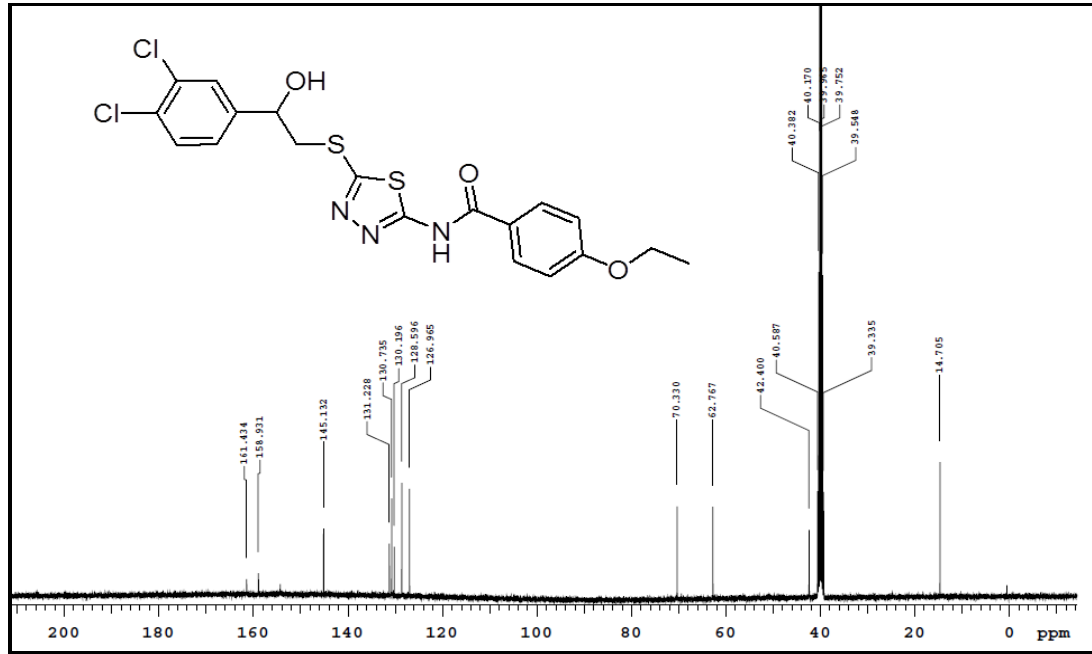
Şekil Ek B.14. **6c** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



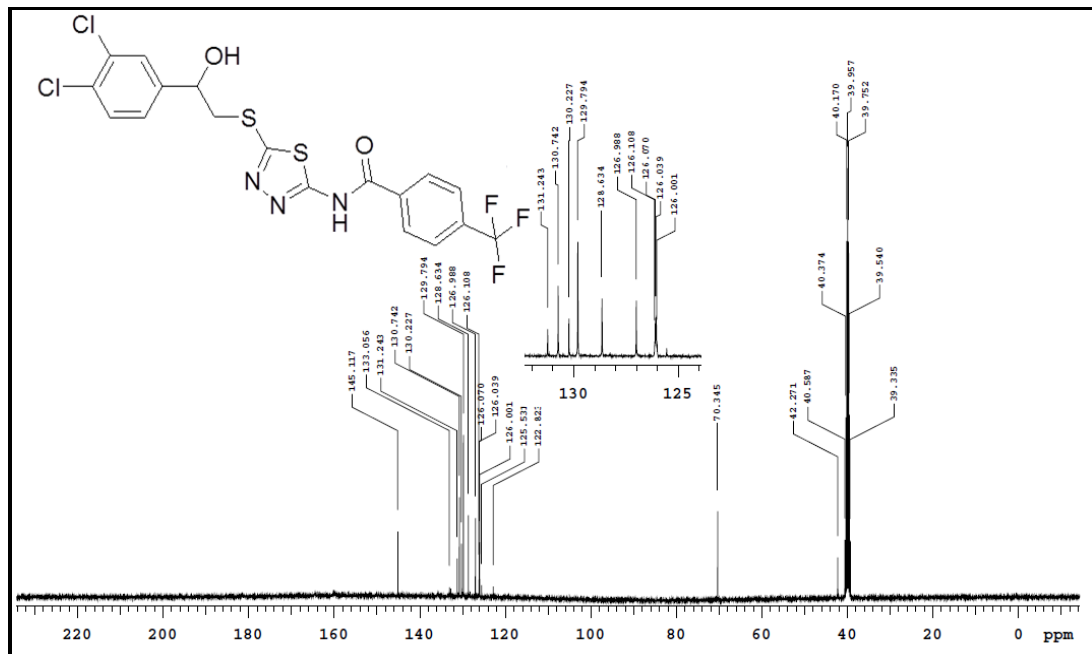
Şekil Ek B.15. **6d** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



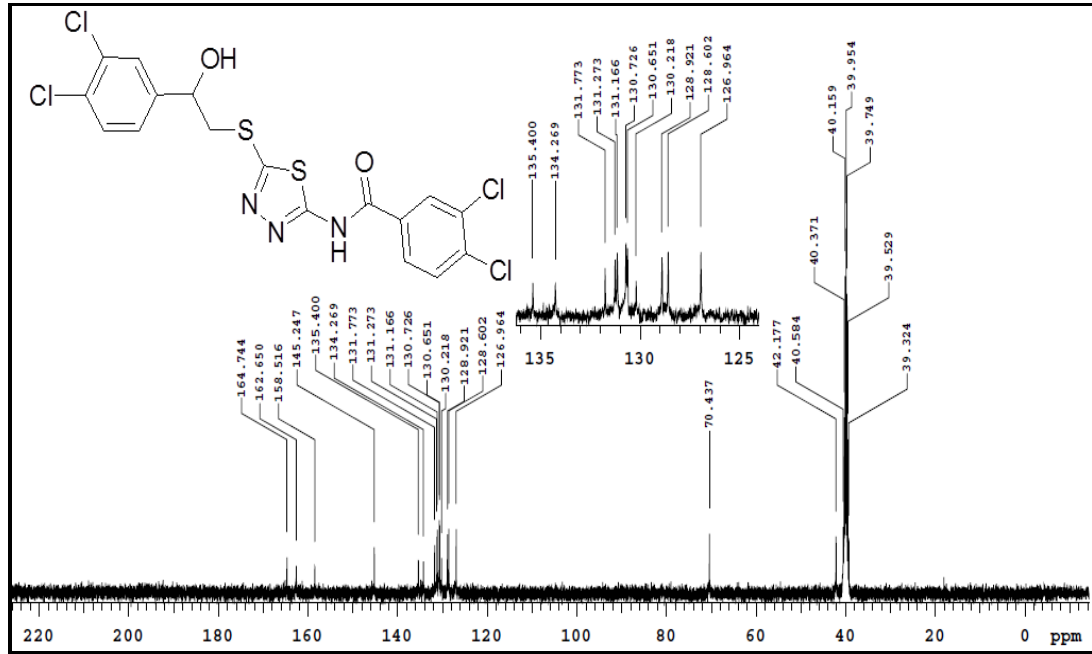
Şekil Ek B.16. **6e** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



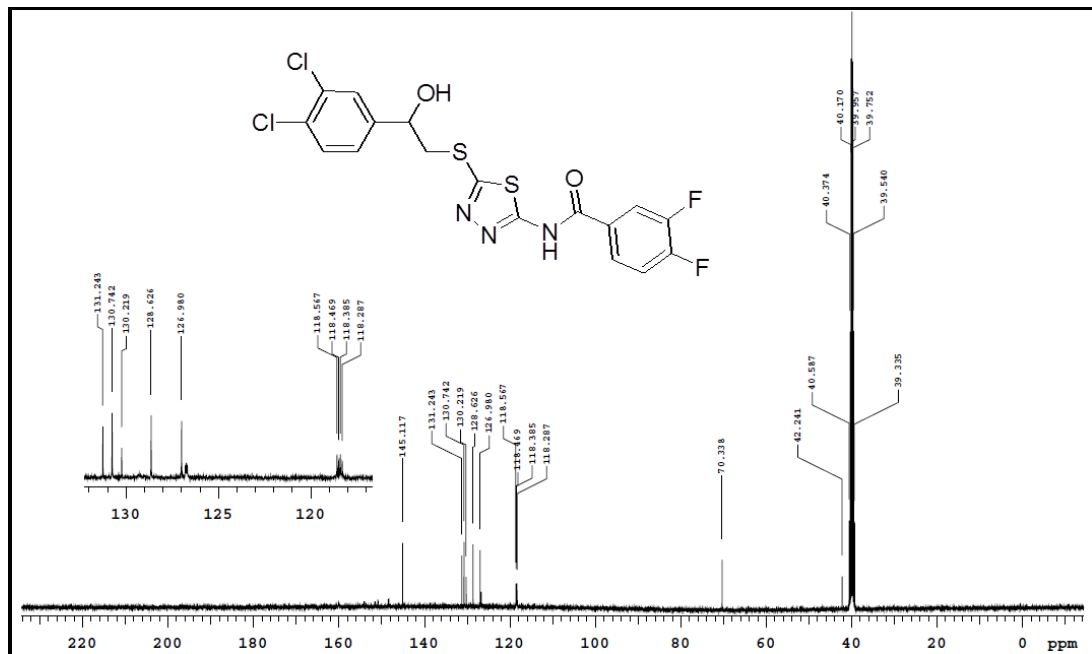
Şekil Ek B.17. **6f** bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



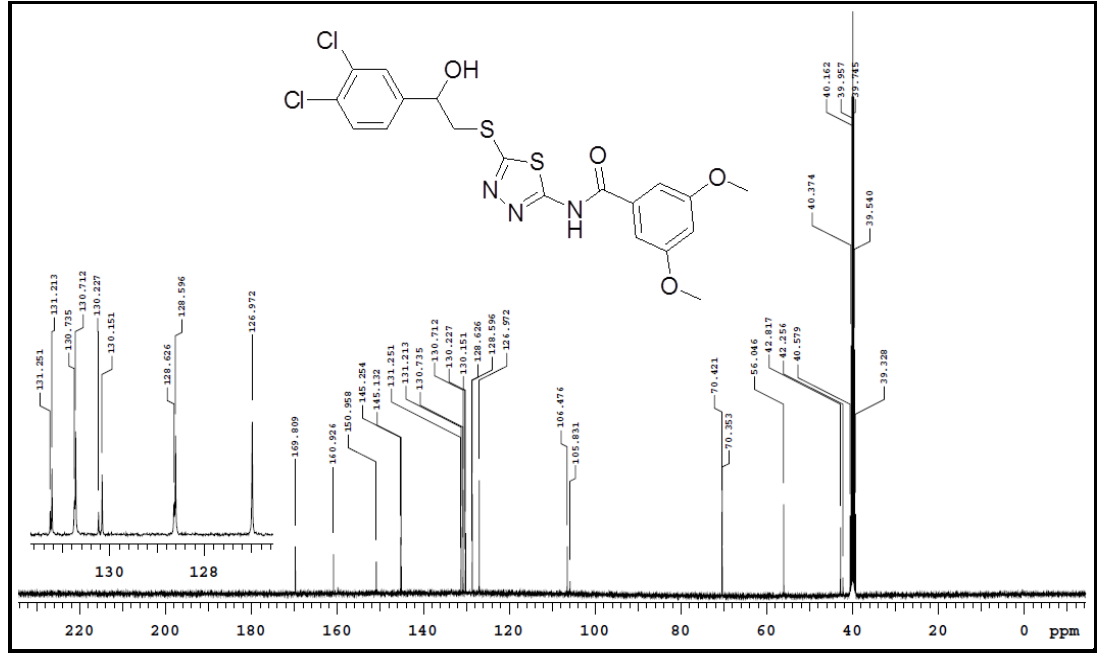
Şekil Ek B.18. **6g** bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



Şekil Ek B.19. **6h** bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



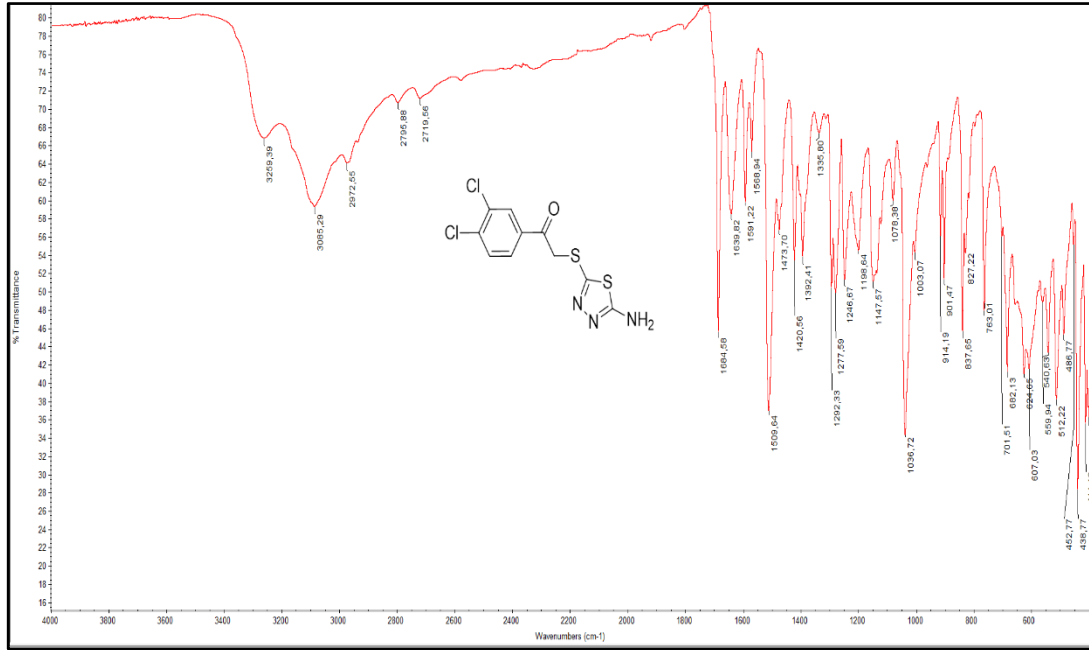
Şekil Ek B.20. **6i** bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



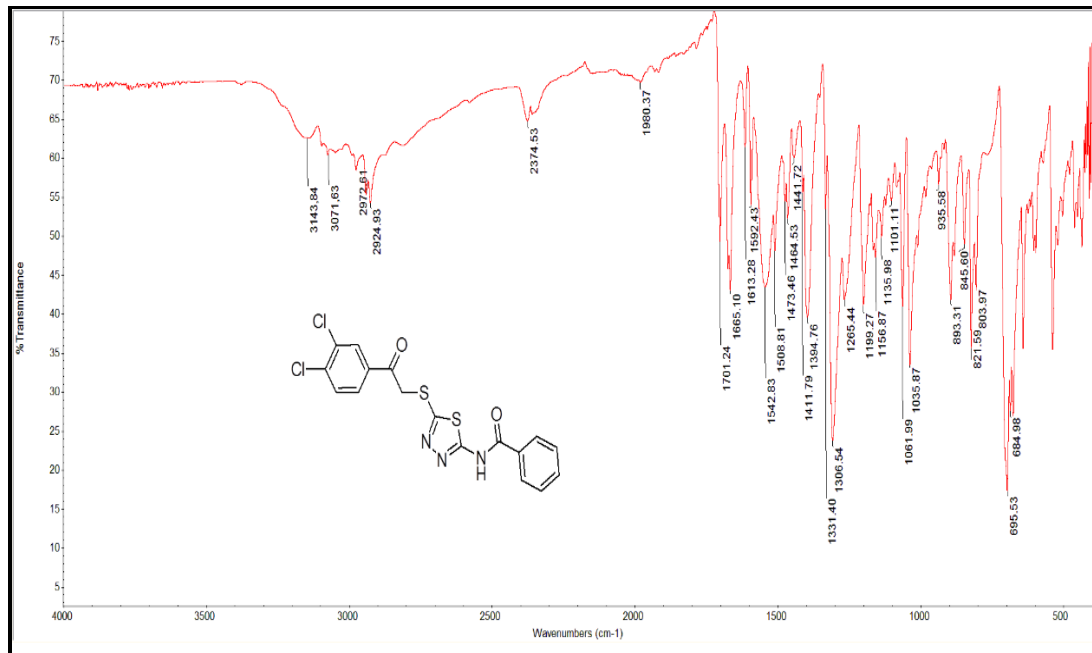
Şekil Ek B.21. **6j** bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).

EK AÇIKLAMALAR C.

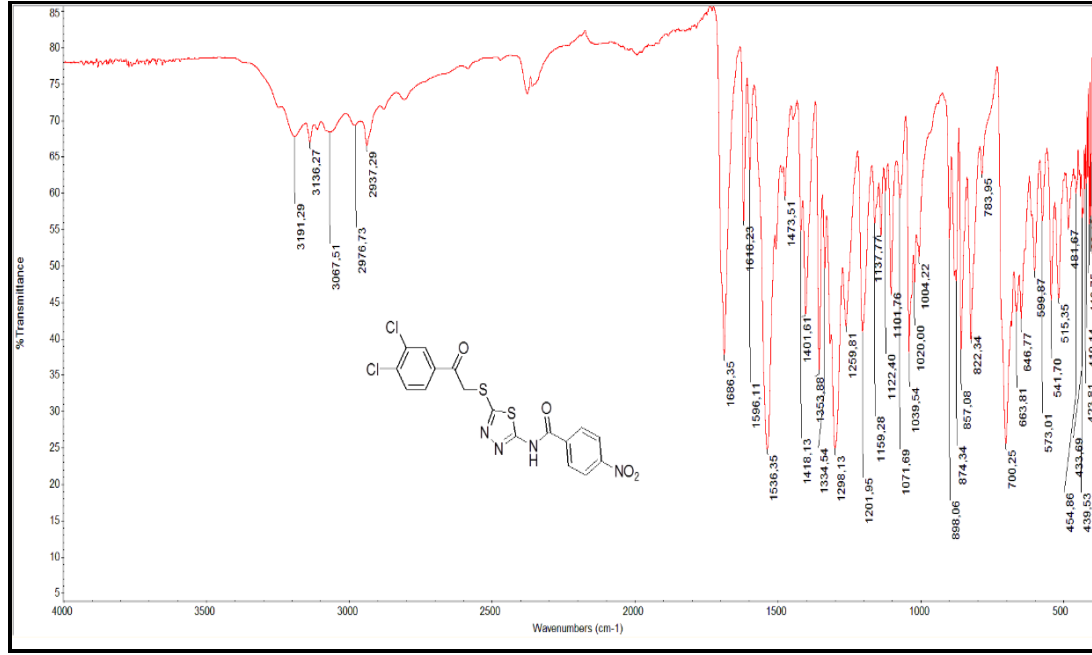
BİLEŞİKLERİN IR SPEKTRUMLARI



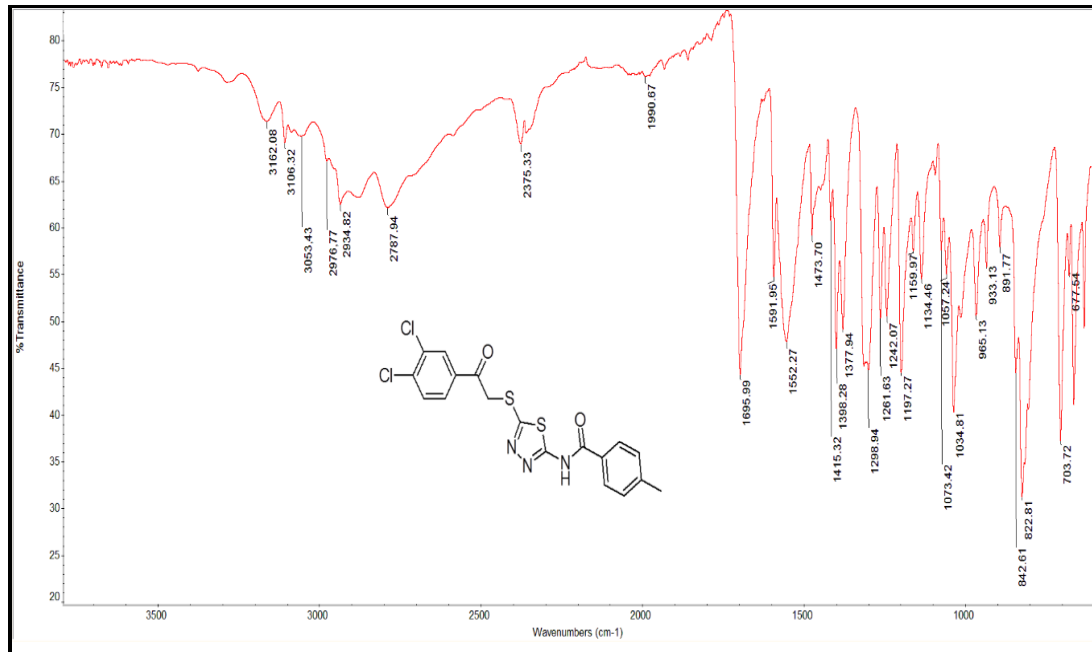
Şekil Ek C.1. **3** bileşiğine ait IR Spektrumu.



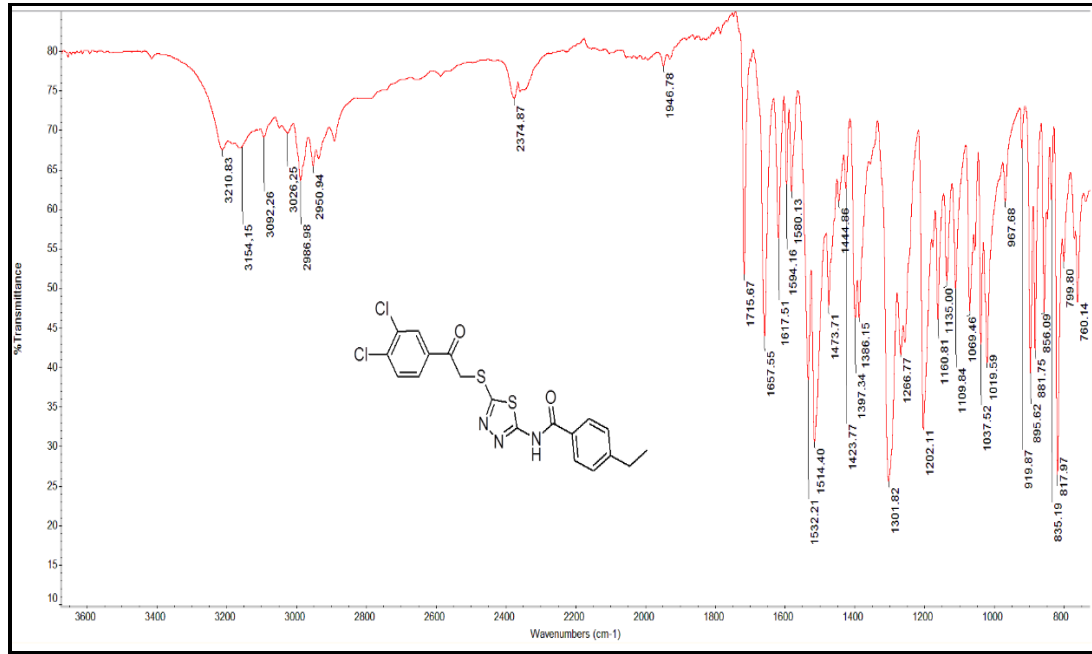
Şekil Ek C.2. **5a** bileşiğine ait IR Spektrumu.



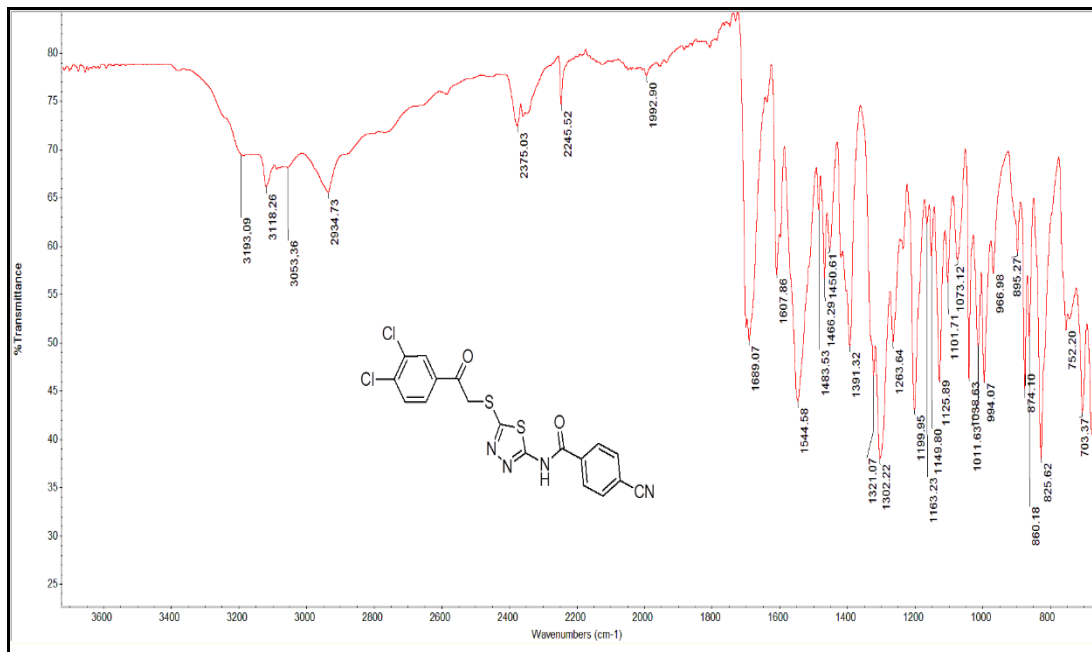
Şekil Ek C.3. **5b** bileşiğine ait IR Spektrumu.



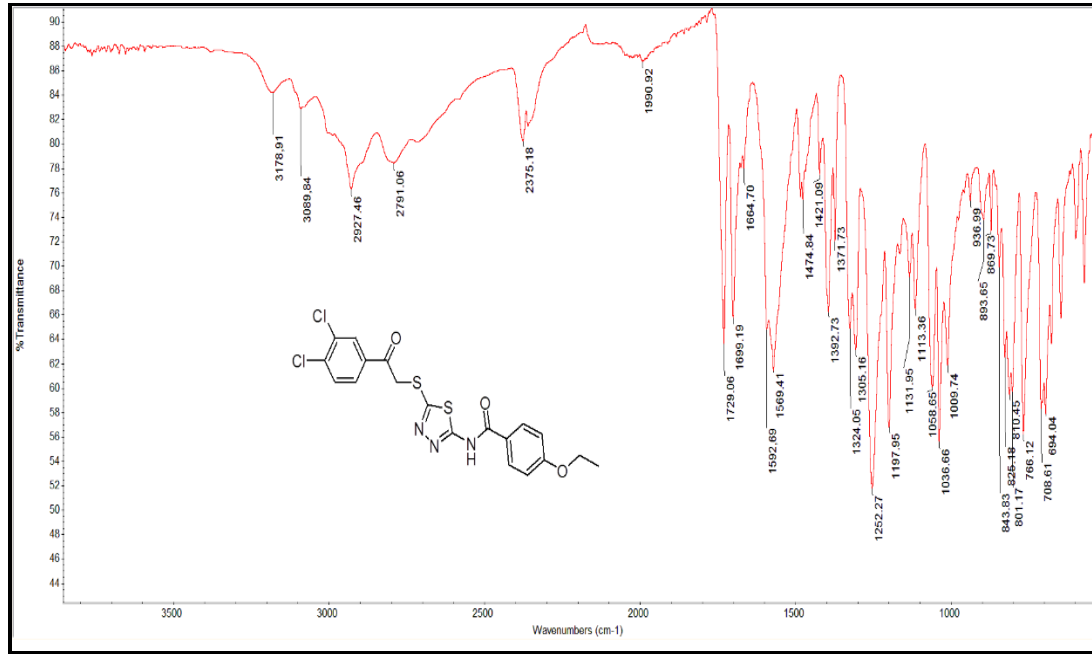
Şekil Ek C.4. **5c** bileşiğine ait IR Spektrumu.



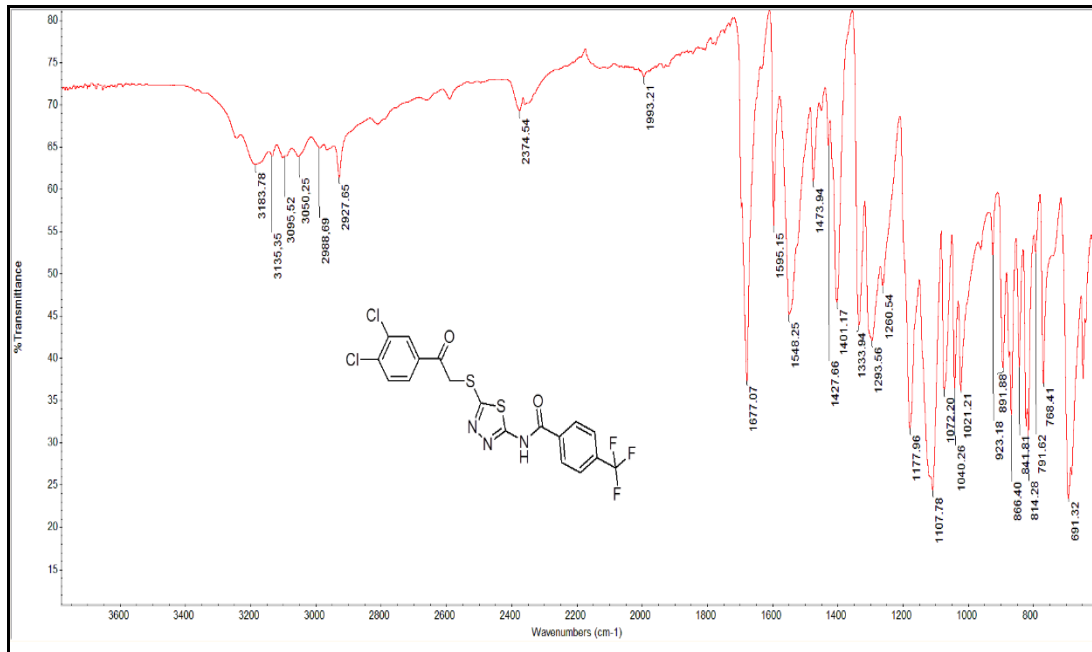
Şekil Ek C.5. **5d** bileşiğine ait IR Spektrumu.



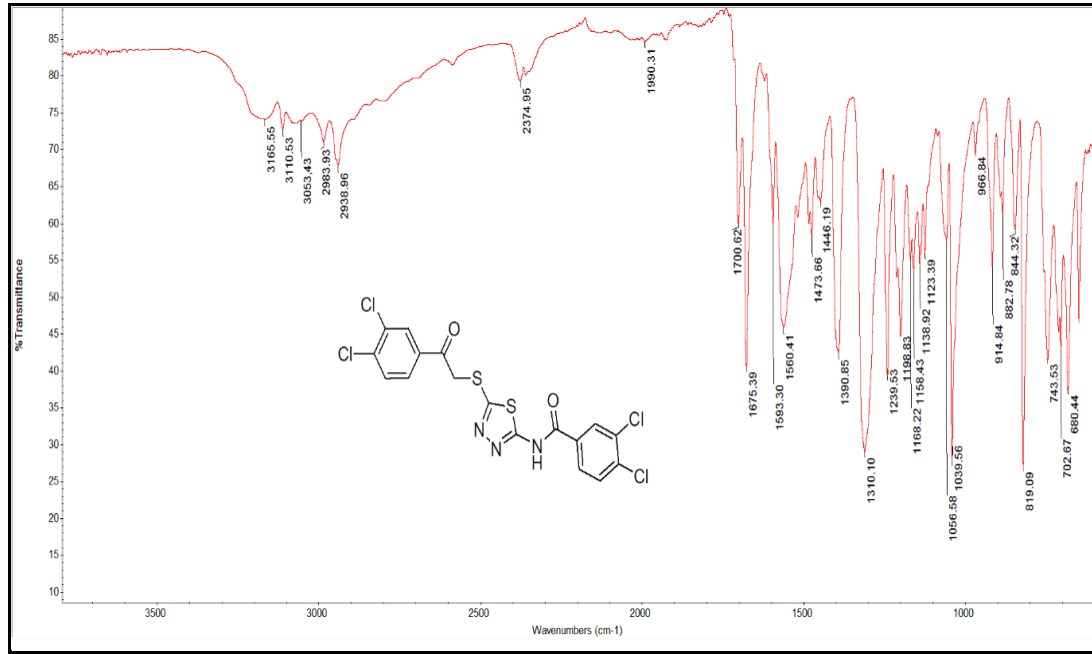
Şekil Ek C.6. **5e** bileşiğine ait IR Spektrumu.



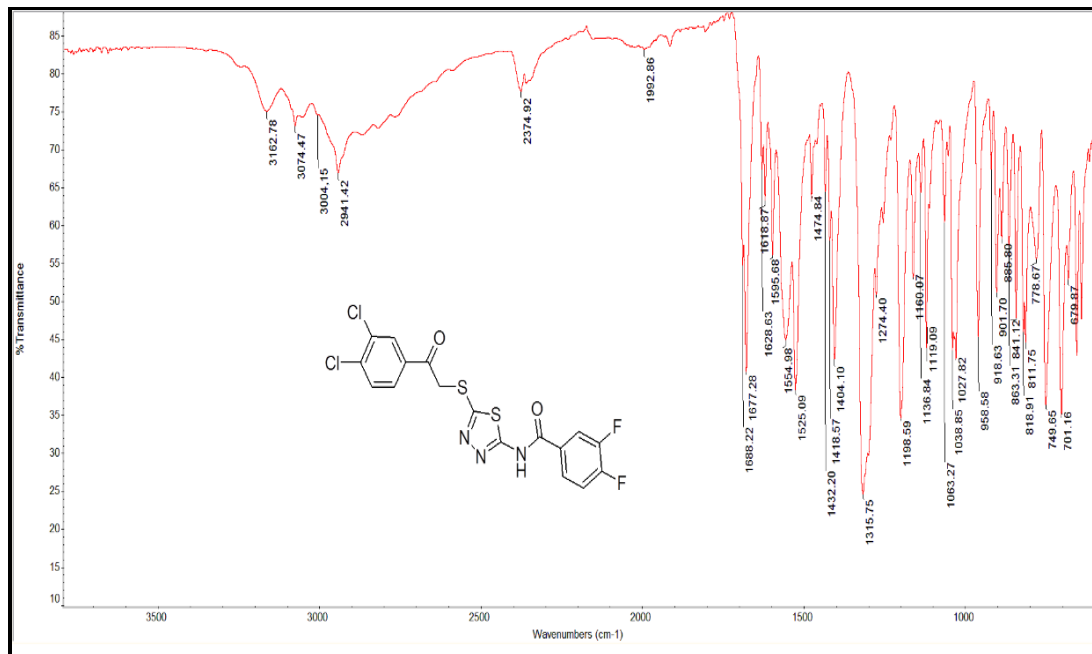
Şekil Ek C.7. 5f bileşiğine ait IR Spektrumu.



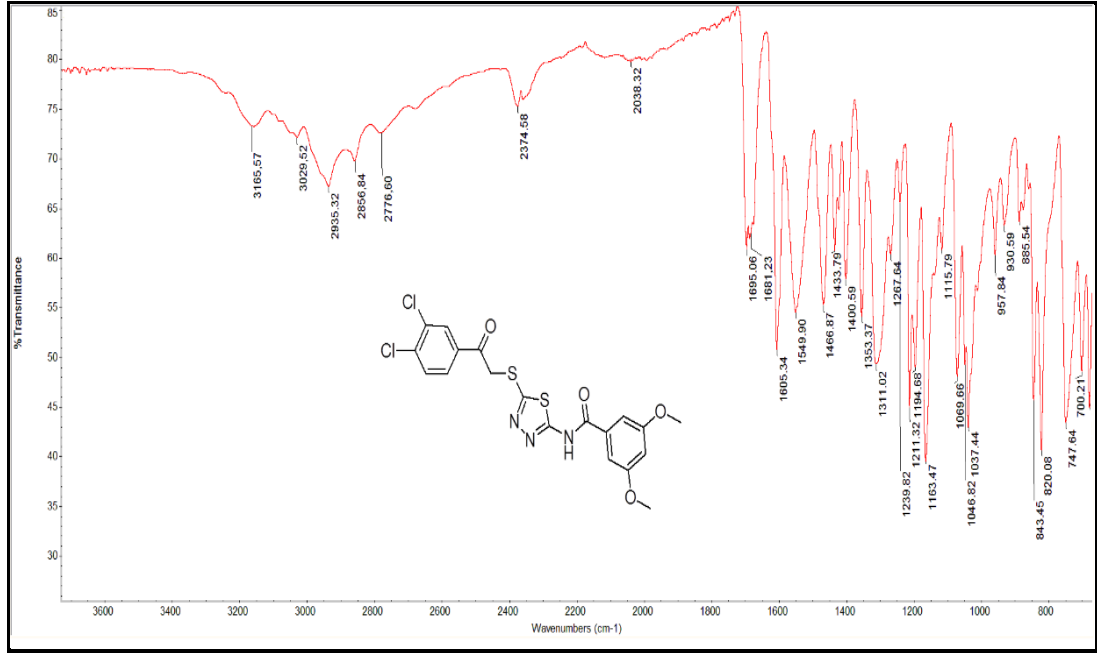
Şekil Ek C.8. 5g bileşiğine ait IR Spektrumu.



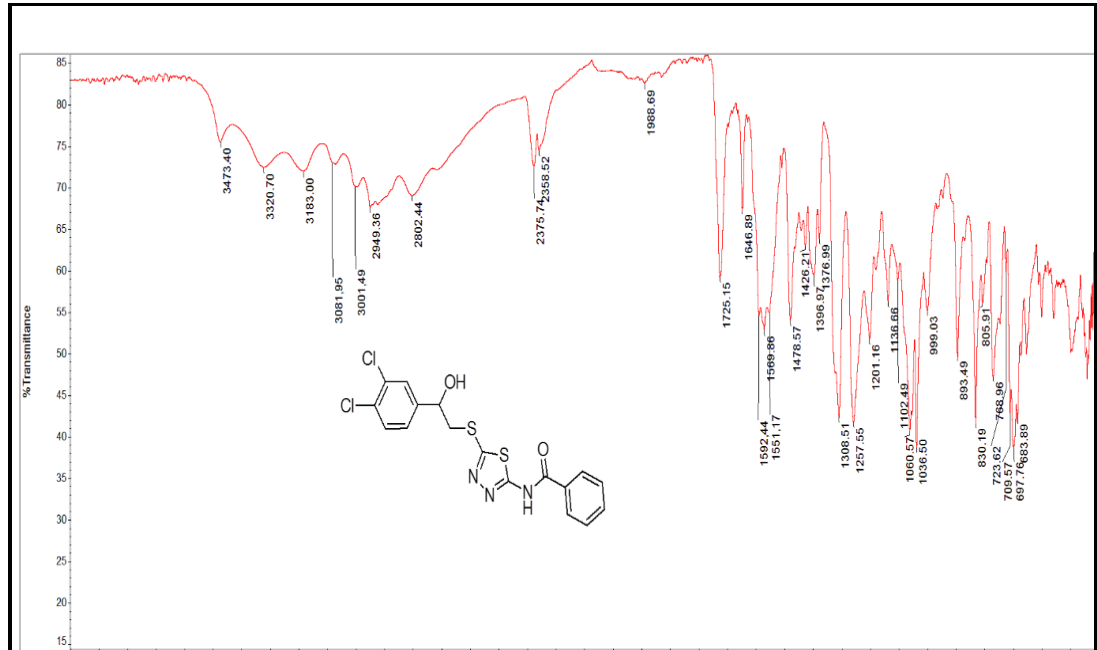
Şekil Ek C.9. **5h** bileşiğine ait IR Spektrumu.



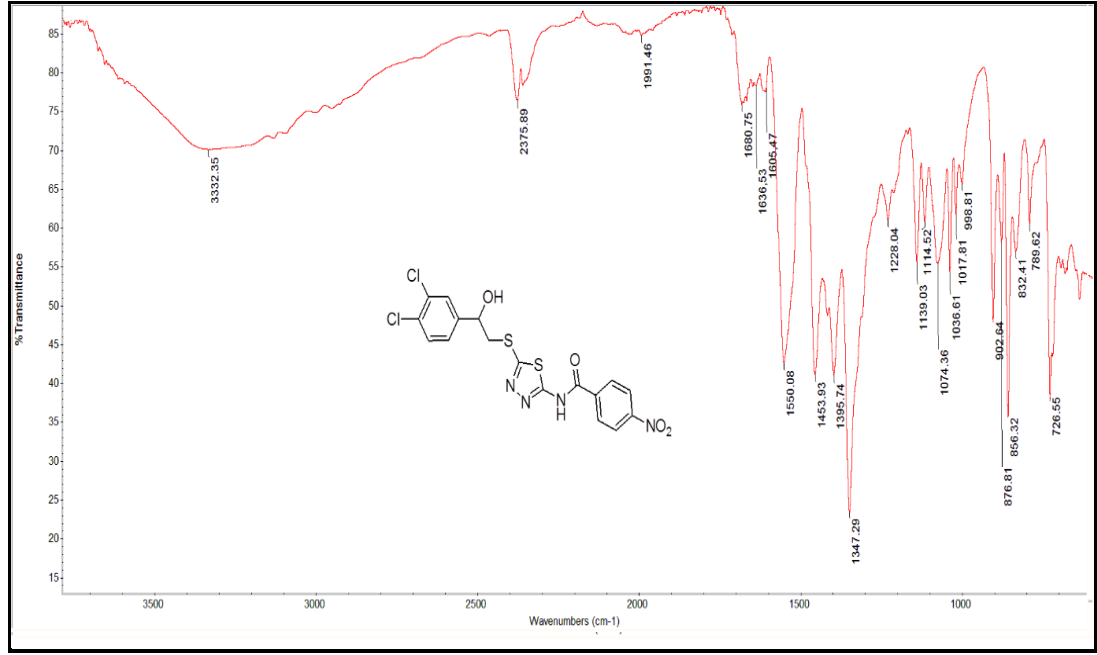
Şekil Ek C.10. **5i** bileşiğine ait IR Spektrumu.



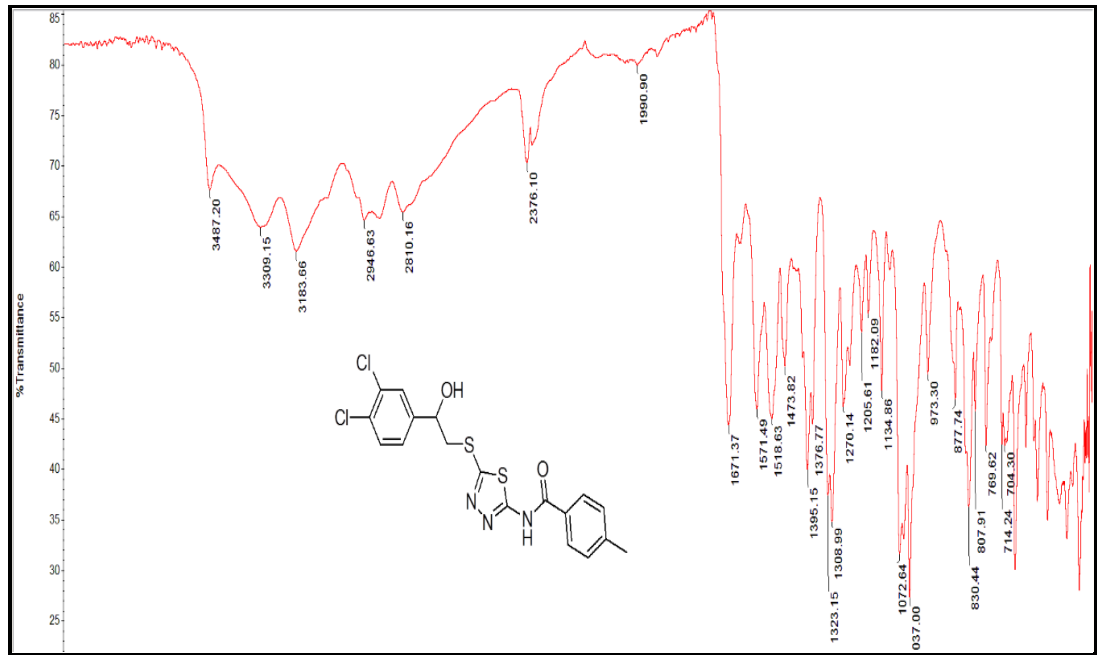
Şekil Ek C.11. **5j** bileşiğine ait IR Spektrumu.



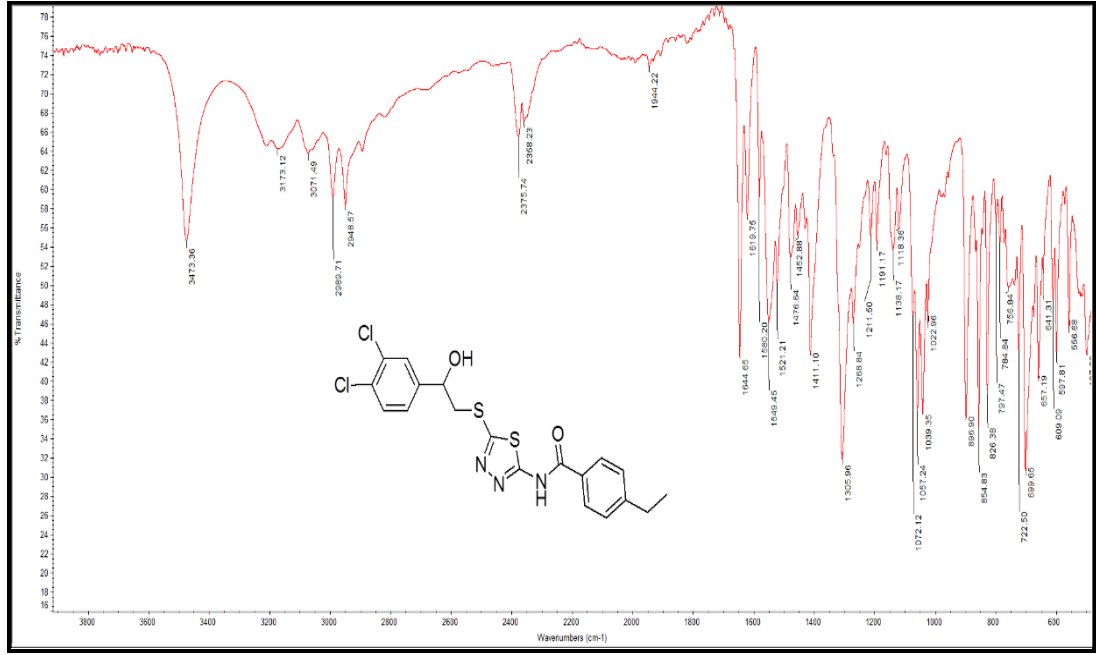
Şekil Ek C.12. **6a** bileşiğine ait IR Spektrumu.



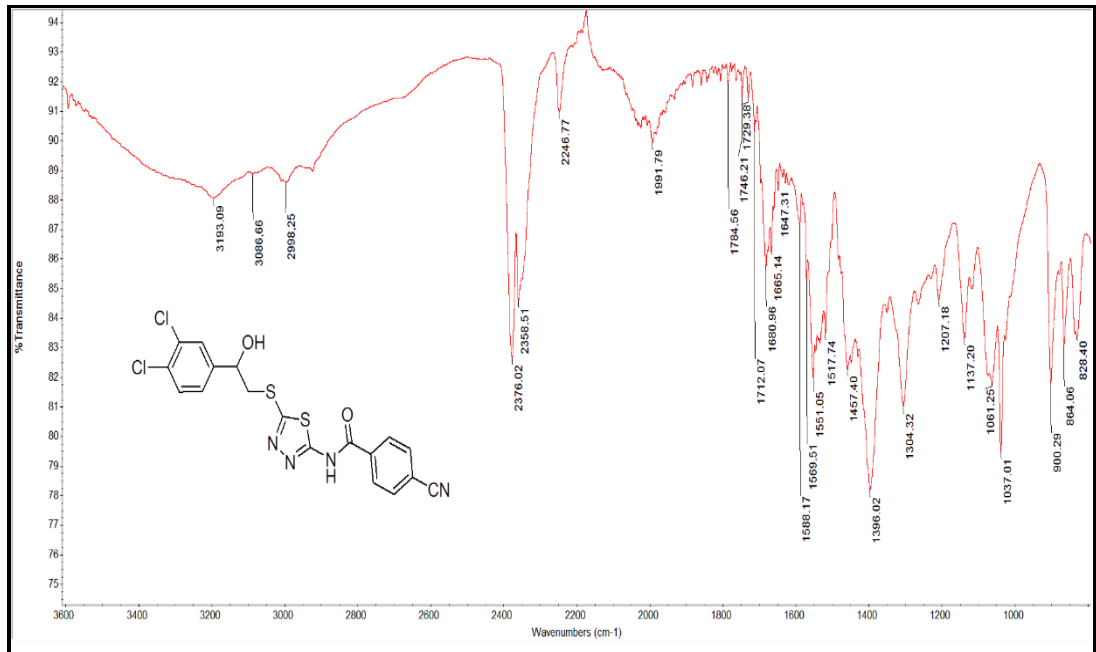
Şekil Ek C.13. **6b** bileşiğine ait IR Spektrumu.



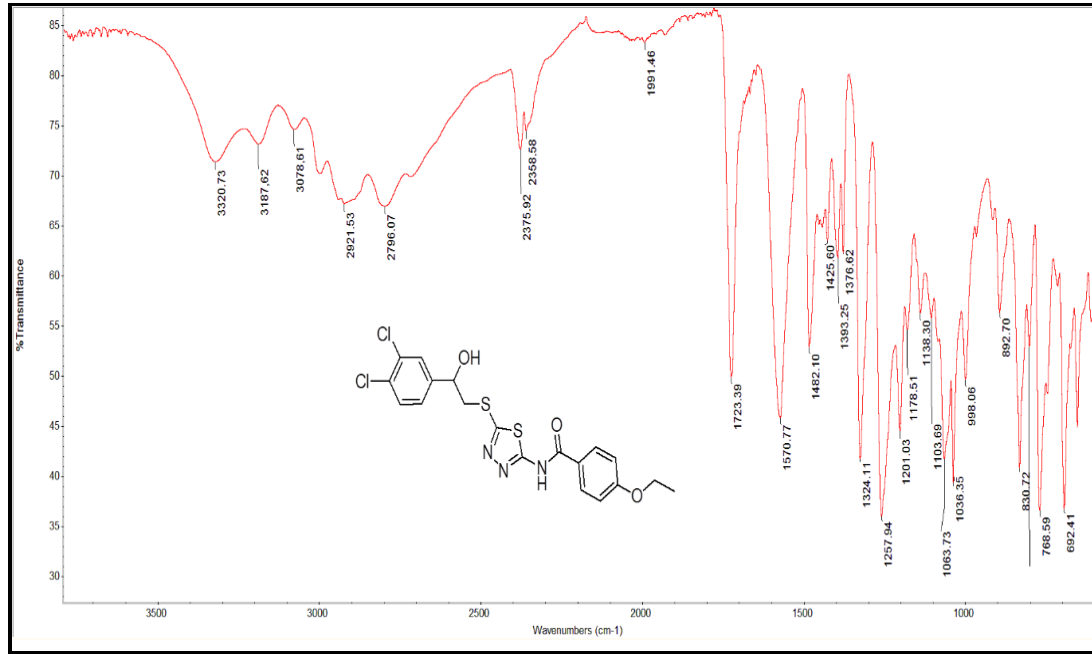
Şekil Ek C.14. **6c** bileşiğine ait IR Spektrumu.



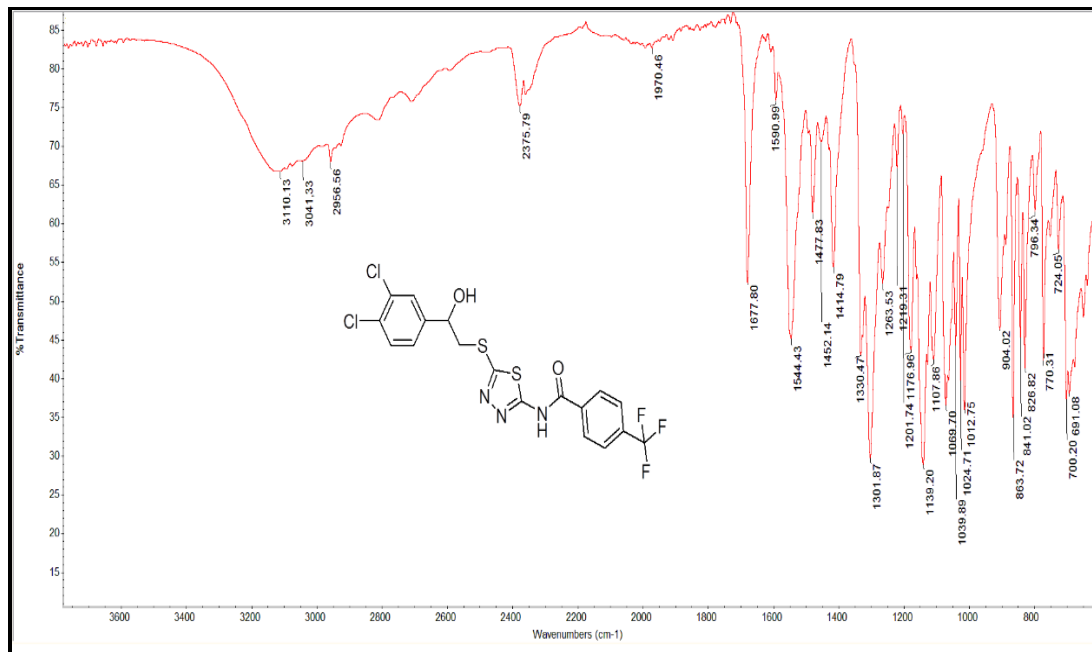
Şekil Ek C.15. **6d** bileşiğine ait IR Spektrumu.



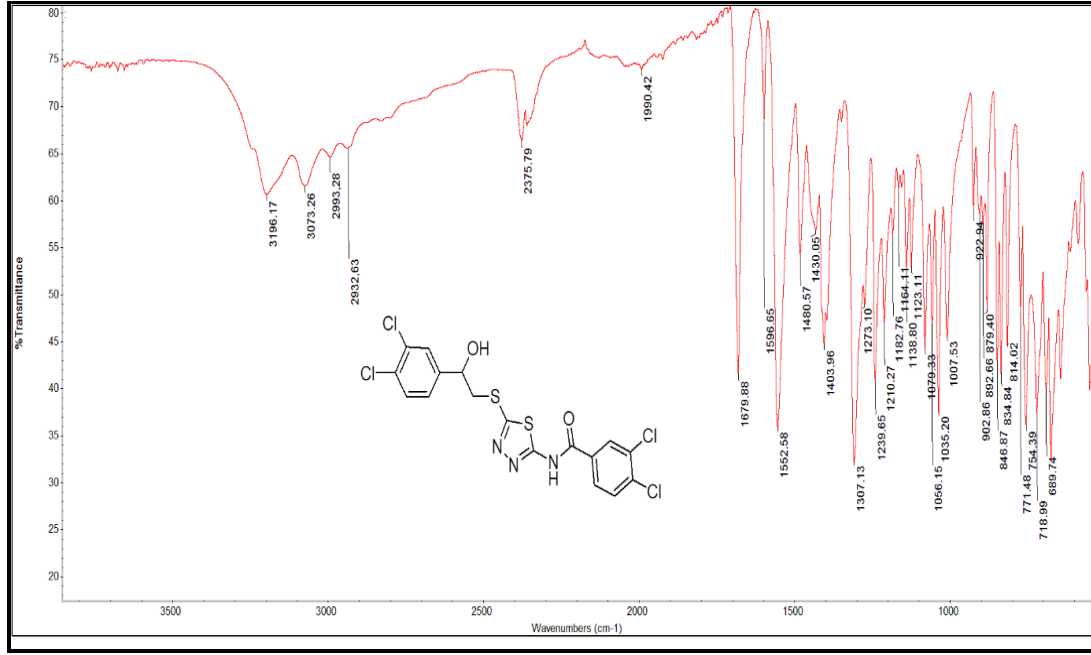
Şekil Ek C.16. **6e** bileşiğine ait IR Spektrumu.



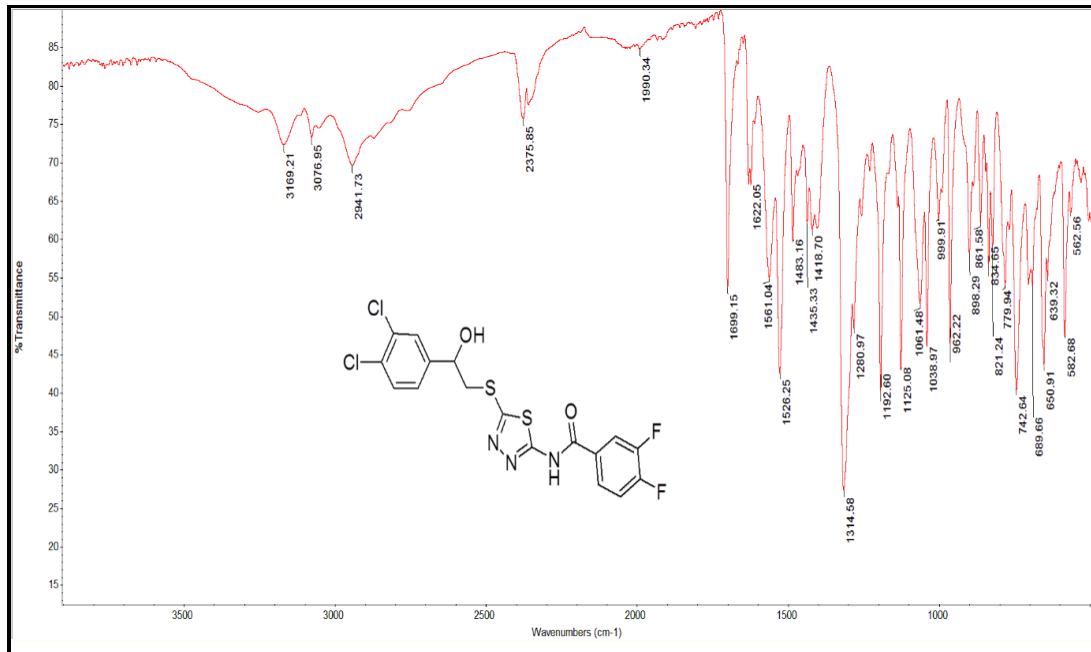
Şekil Ek C.17. **6f** bileşiğine ait IR Spektrumu.



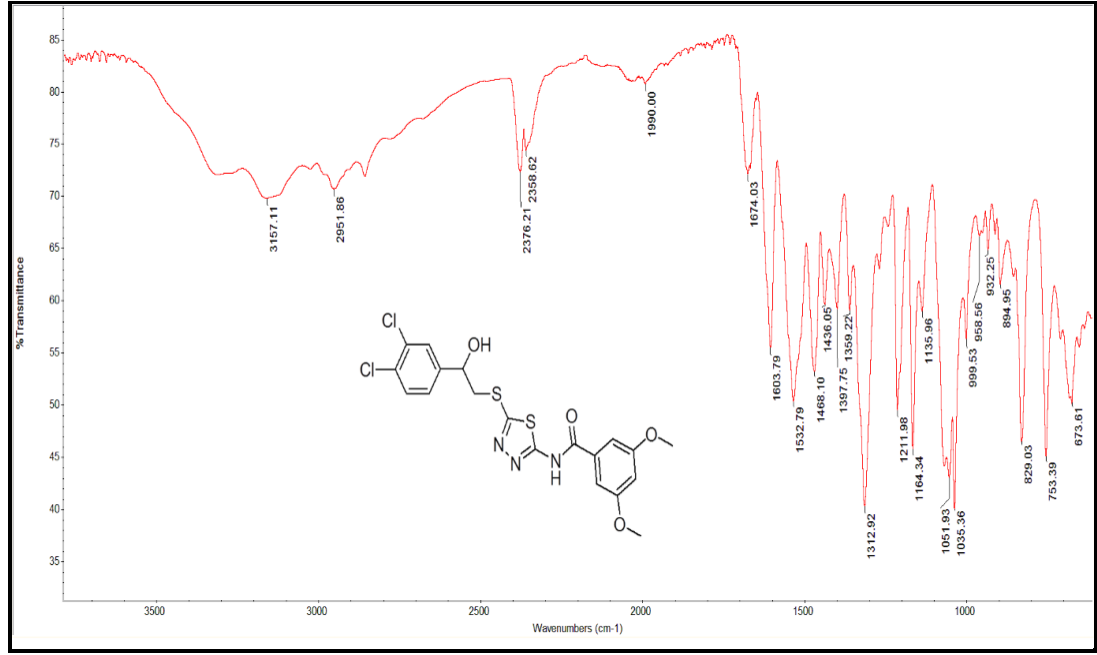
Şekil Ek C.18. **6g** bileşiğine ait IR Spektrumu.



Şekil Ek C.19. **6h** bileşiğine ait IR Spektrumu.



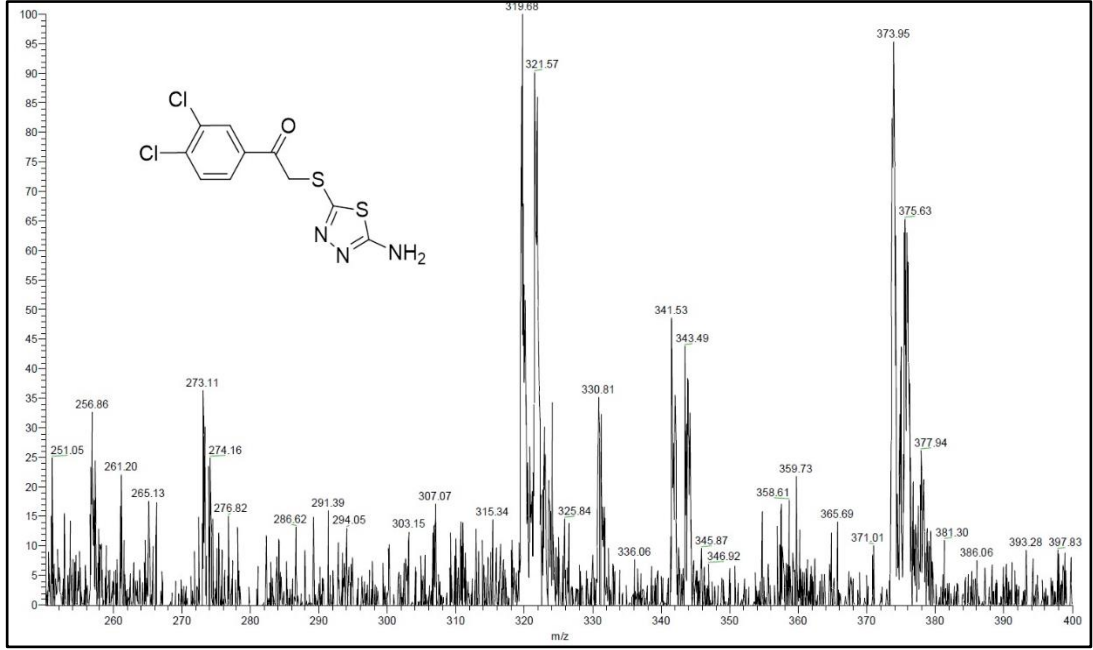
Şekil Ek C.20. **6i** bileşiğine ait IR Spektrumu.



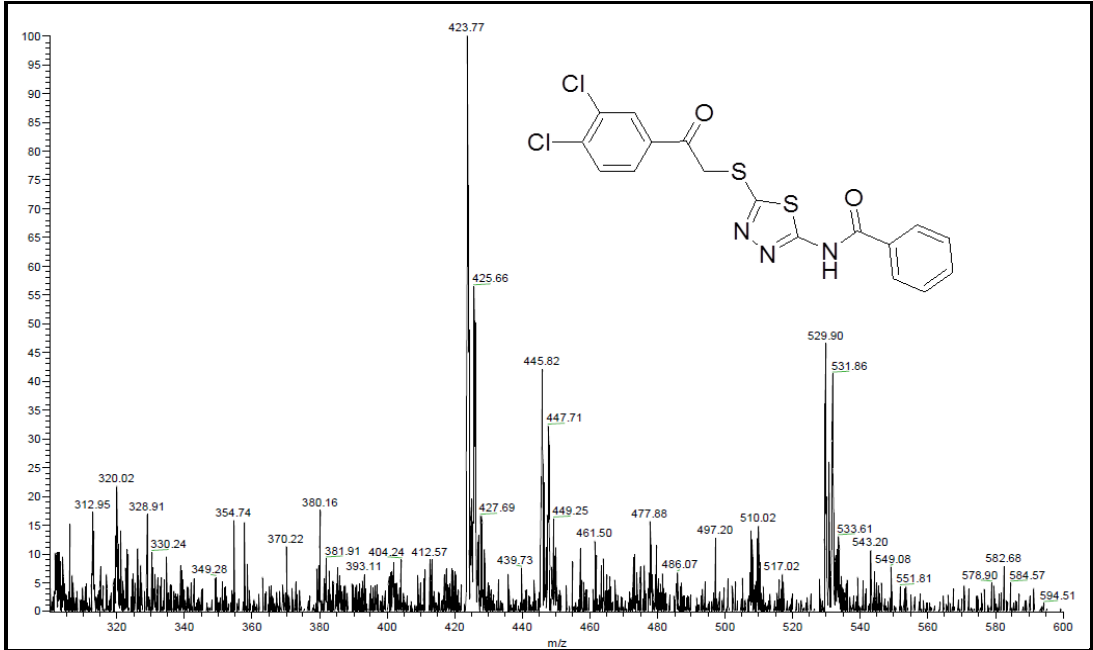
Şekil Ek C.21. 6j bileşiğine ait IR Spektrumu.

EK AÇIKLAMALAR D.

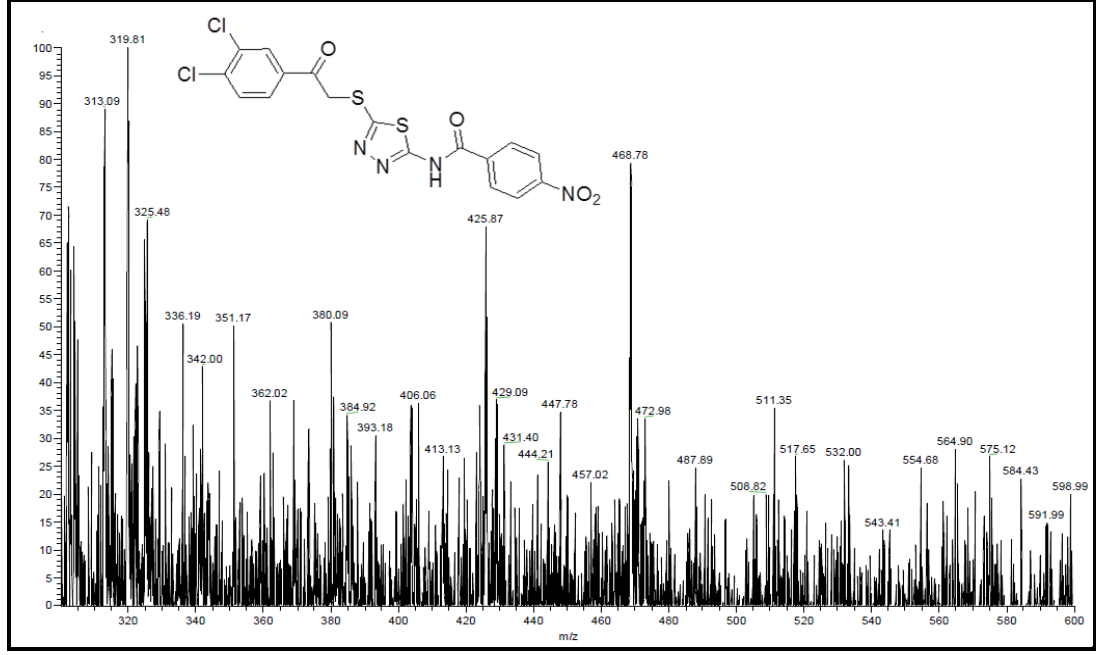
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI



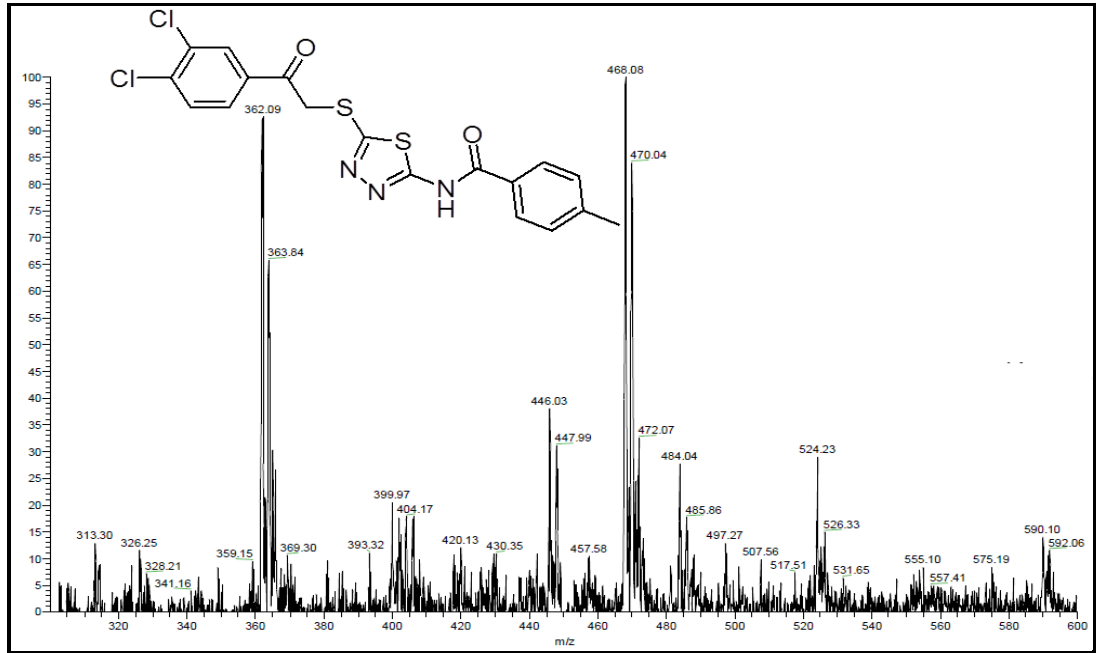
Şekil Ek D.1. **3** bileşiğine ait kütle spektrumu.



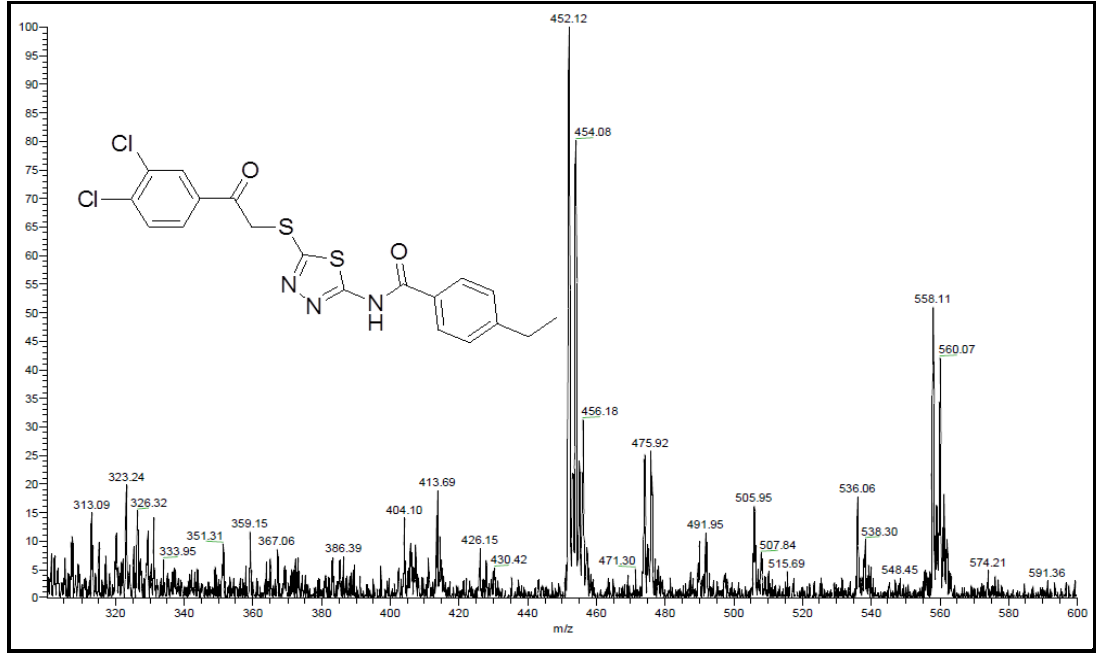
Şekil Ek D.2. **5a** bileşiğine ait kütle spektrumu.



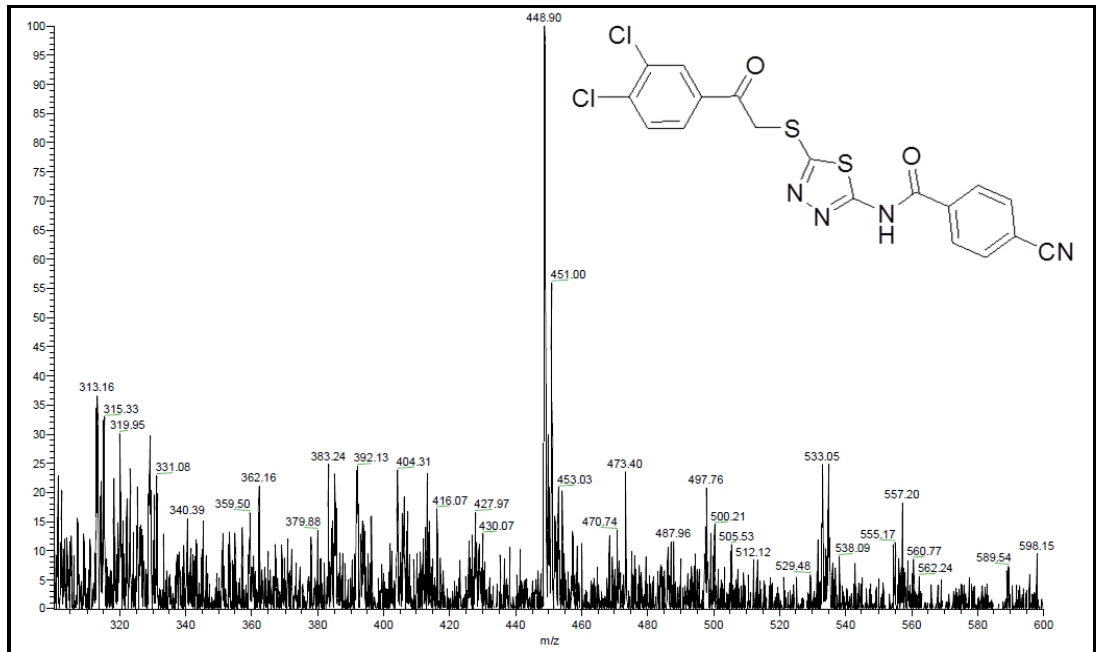
Şekil Ek D.3. **5b** bileşiğine ait kütle spektrumu.



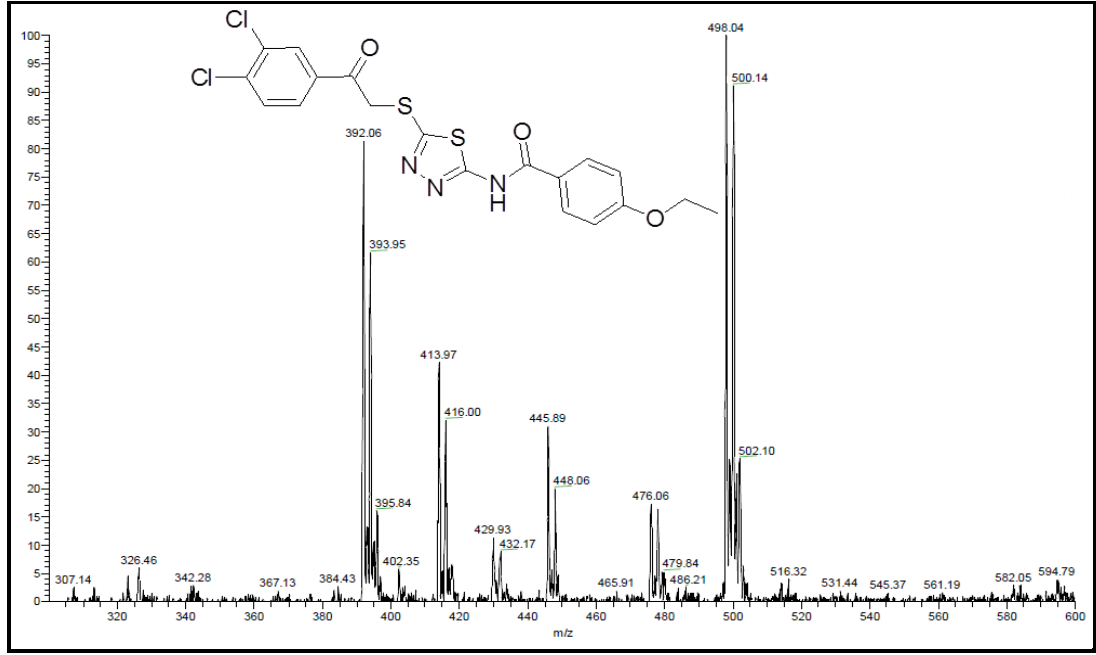
Şekil Ek D.4. **5c** bileşiğine ait kütle spektrumu.



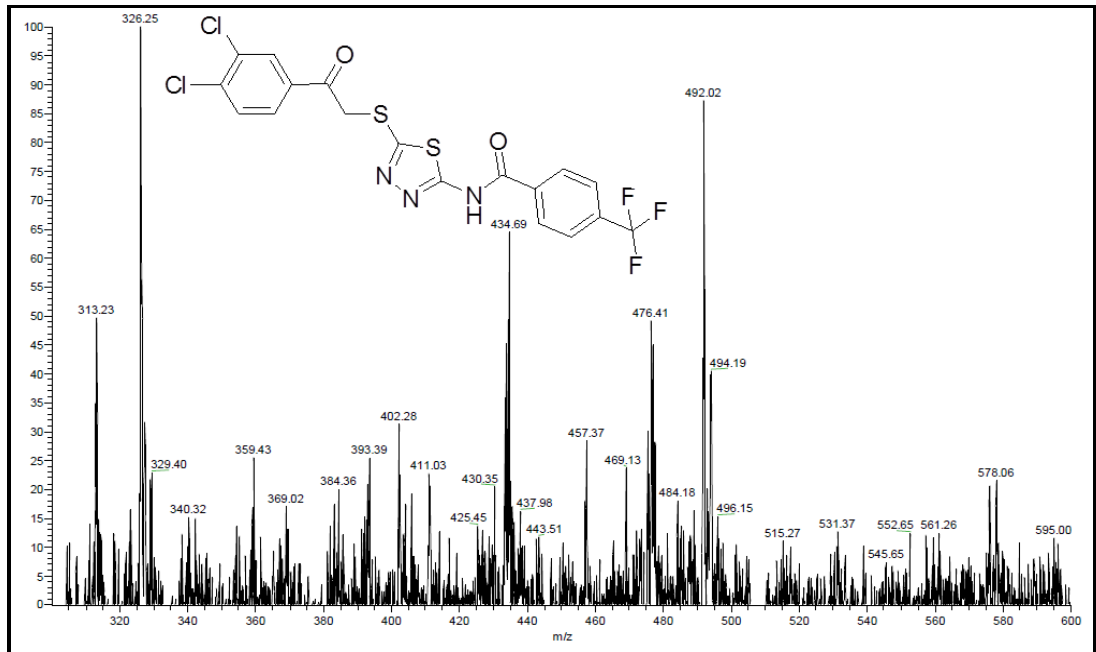
Şekil Ek D.5. **5d** bileşiğine ait kütle spektrumu.



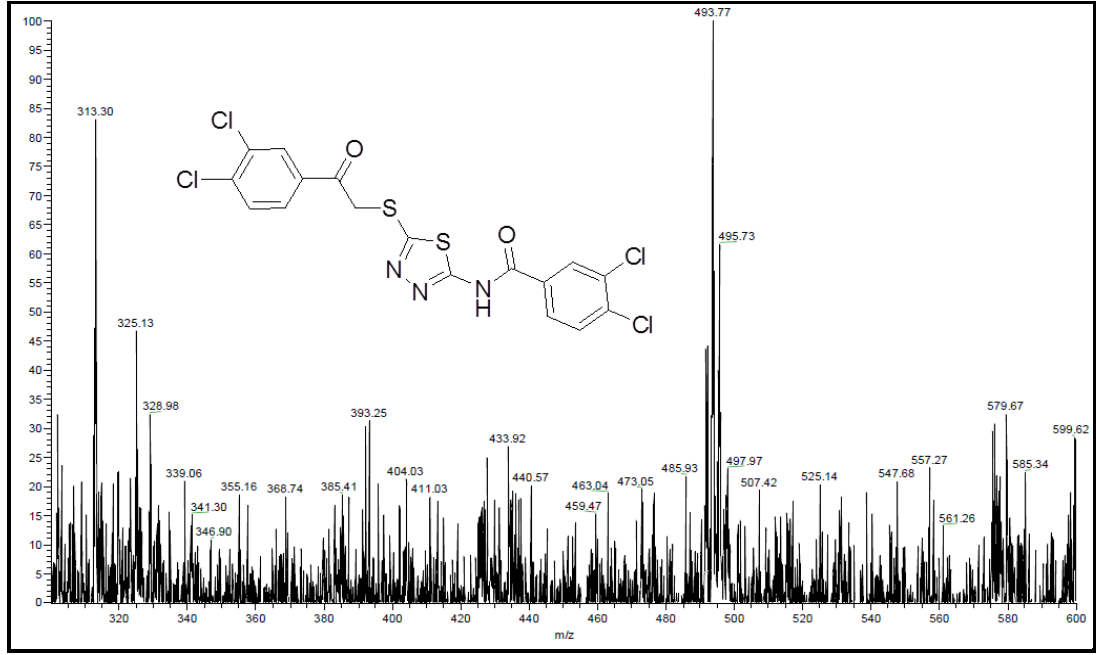
Şekil Ek D.6. **5e** bileşiğine ait kütle spektrumu.



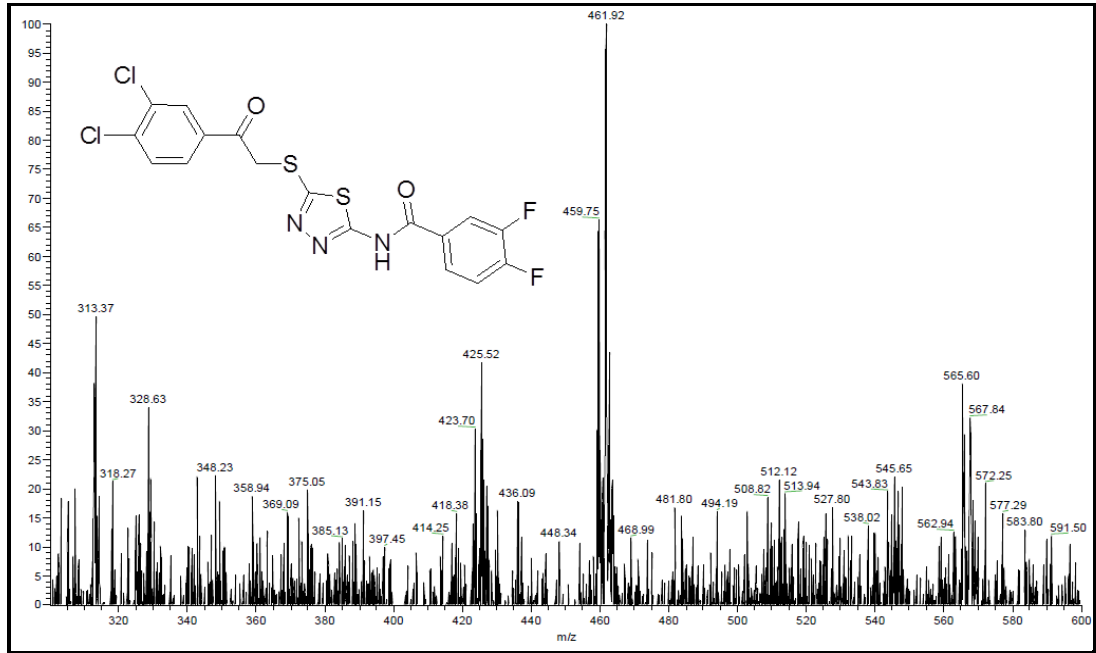
Şekil Ek D.7. **5f** bileşiğine ait kütle spektrumu.



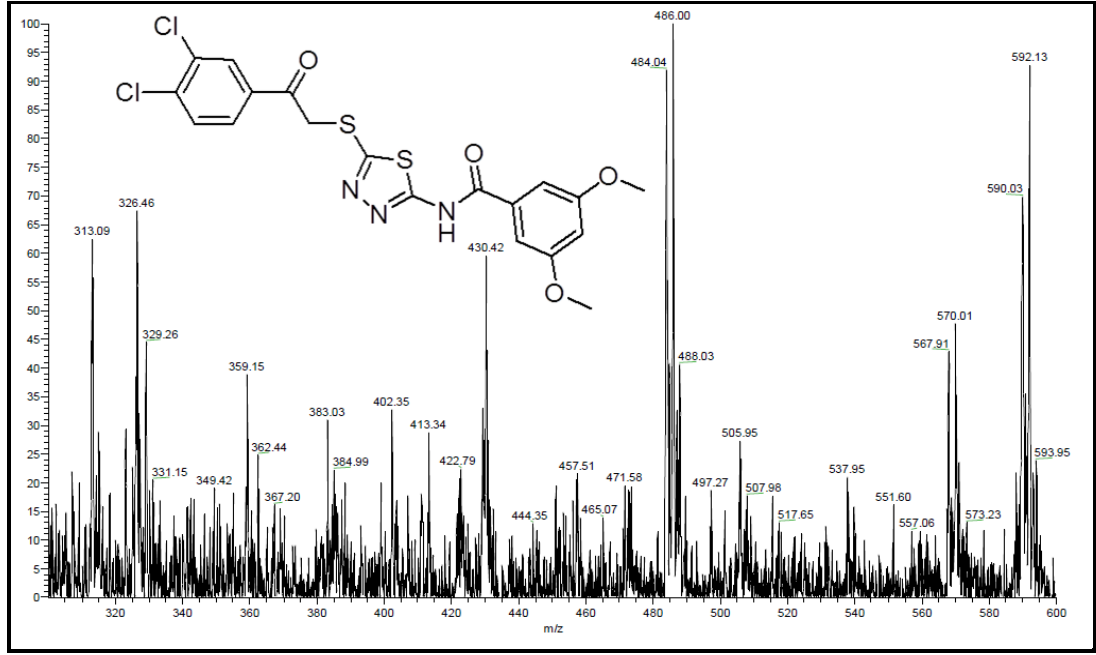
Şekil Ek D.8. **5g** bileşiğine ait kütle spektrumu.



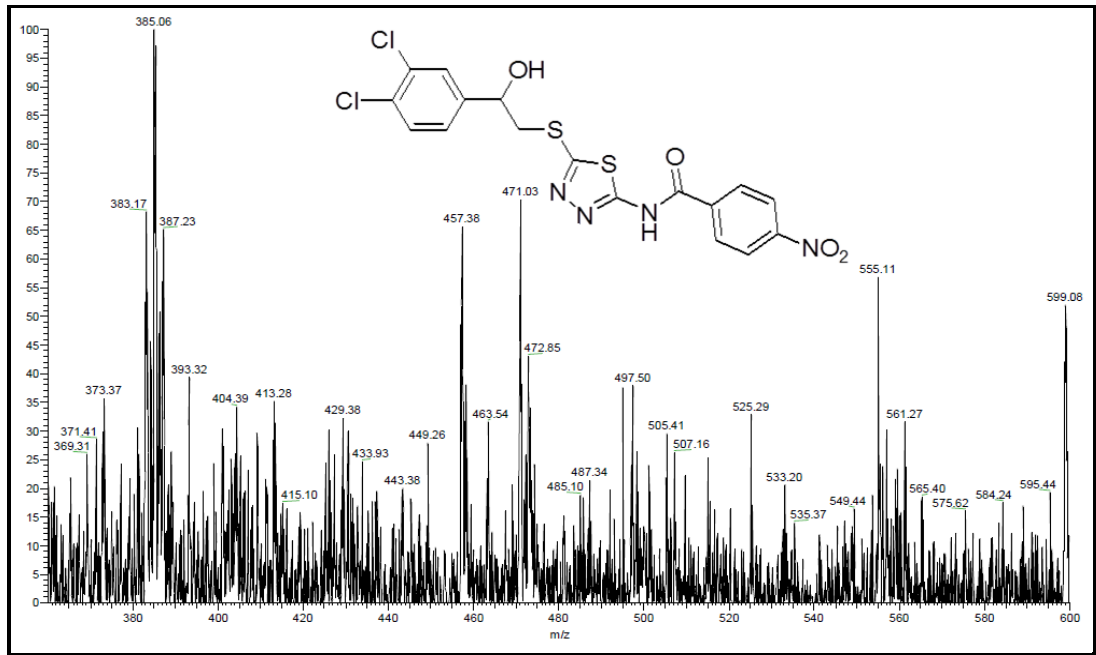
Şekil Ek D.9. **5h** bileşiğine ait kütle spektrumu.



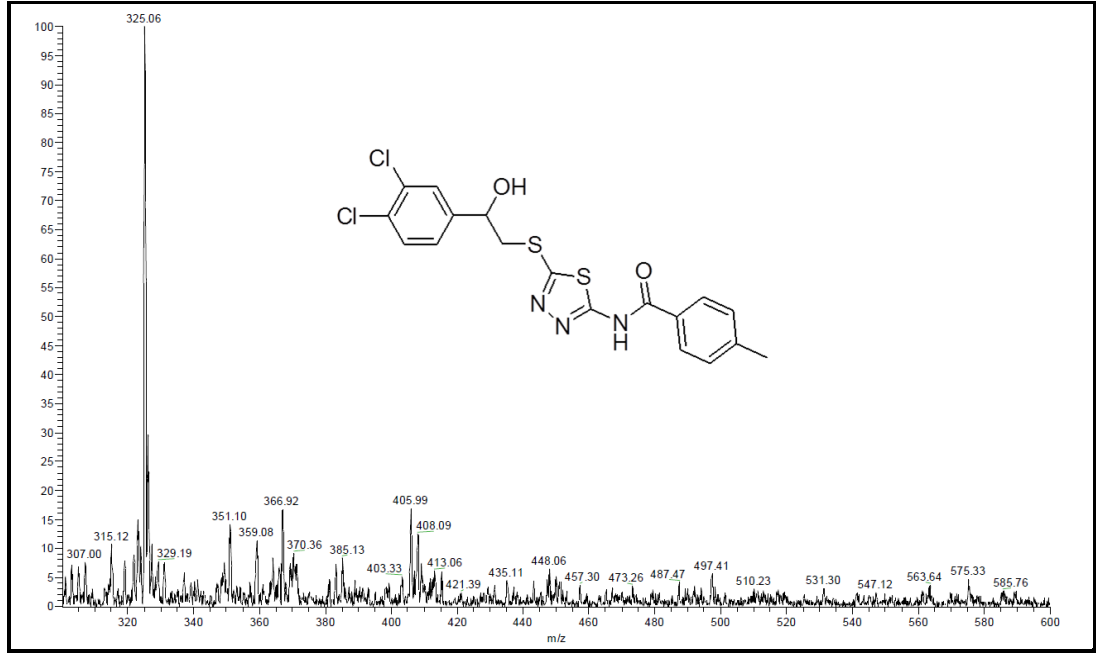
Şekil Ek D.10. **5i** bileşiğine ait kütle spektrumu.



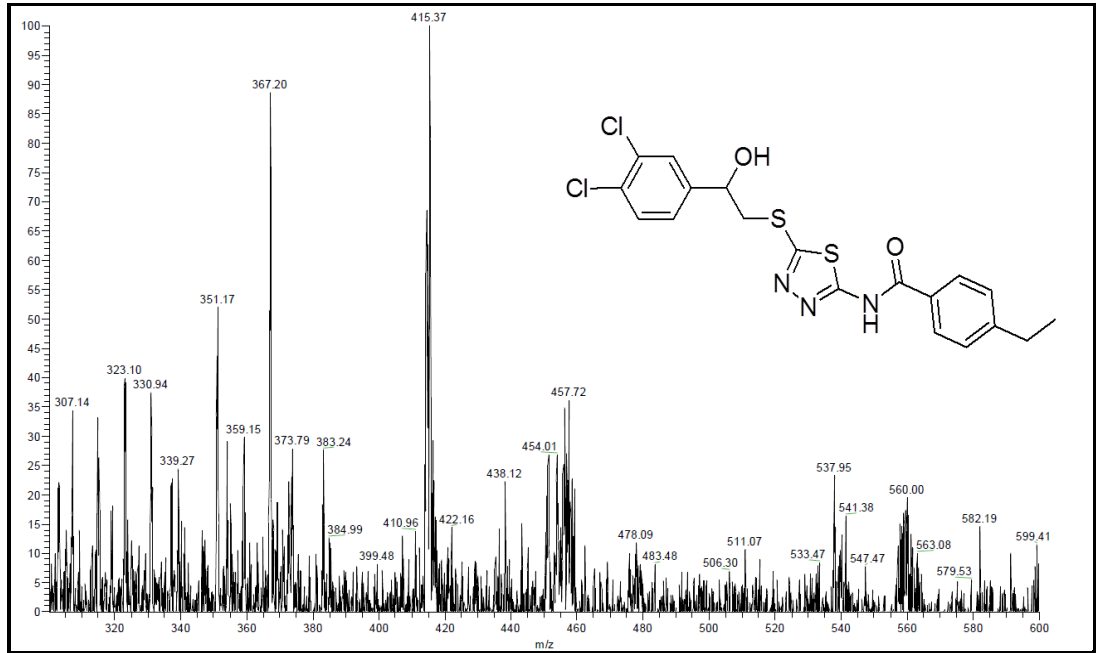
Şekil Ek D.11. **5j** bileşiğine ait kütle spektrumu.



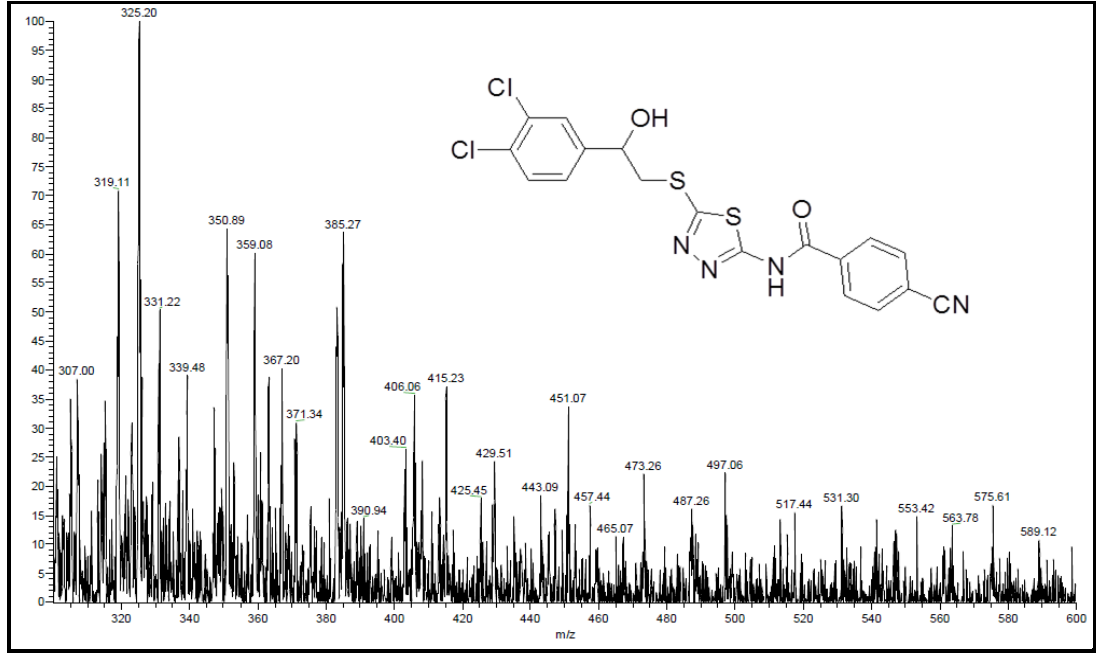
Şekil Ek D.12. **6b** bileşiğine ait kütle spektrumu.



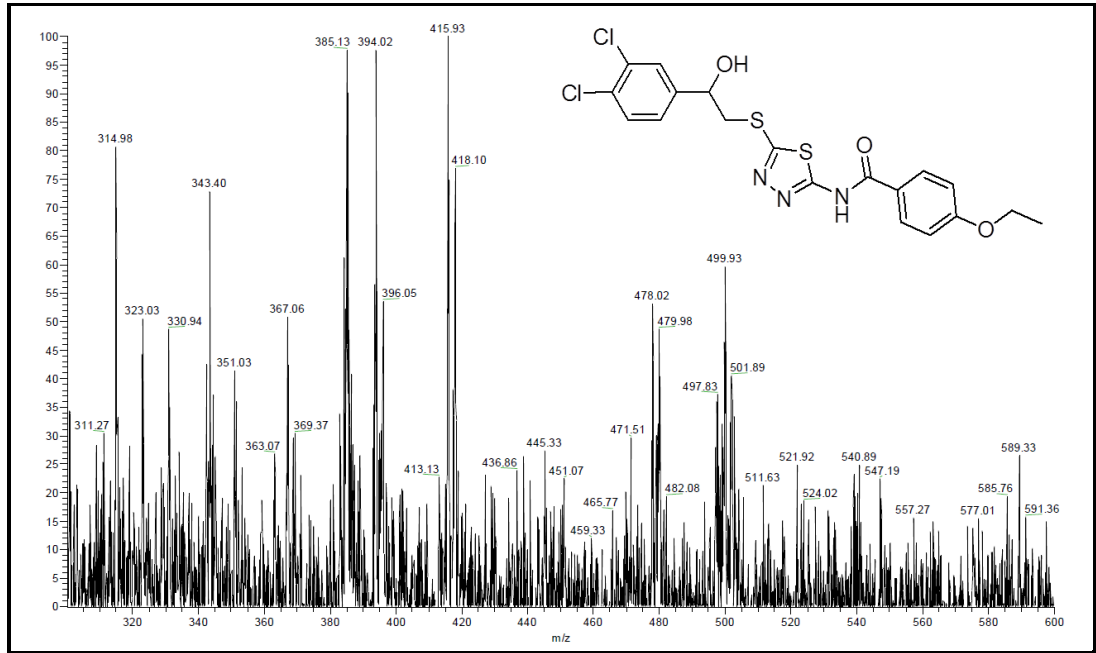
Şekil Ek D.13. **6c** bileşiğine ait kütle spektrumu.



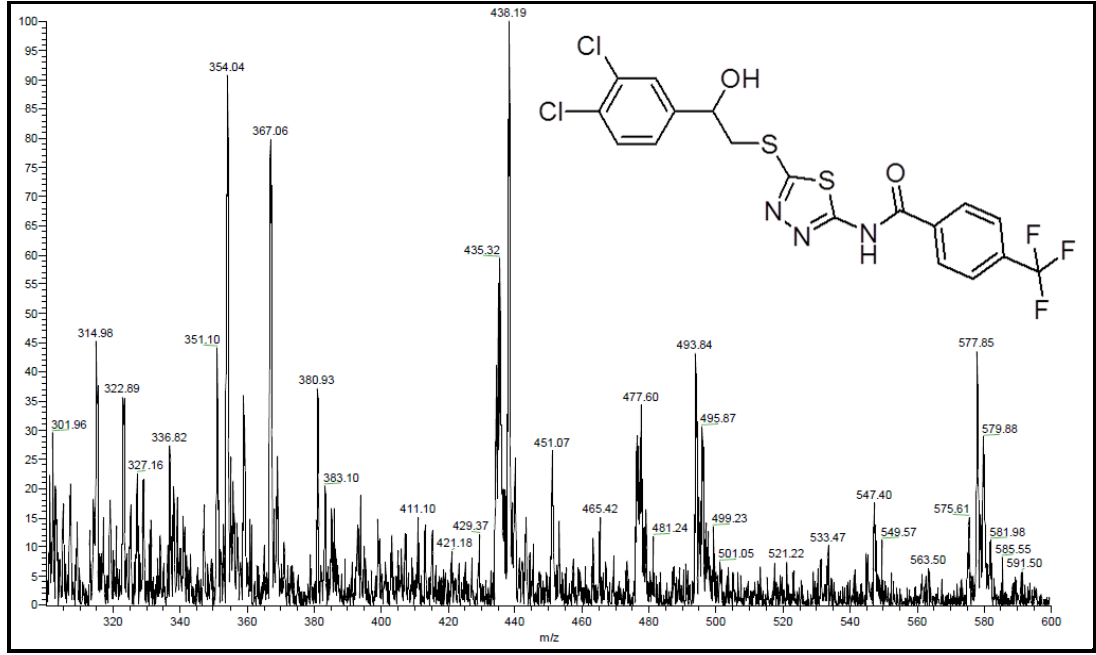
Şekil Ek D.14. **6d** bileşiğine ait kütle spektrumu.



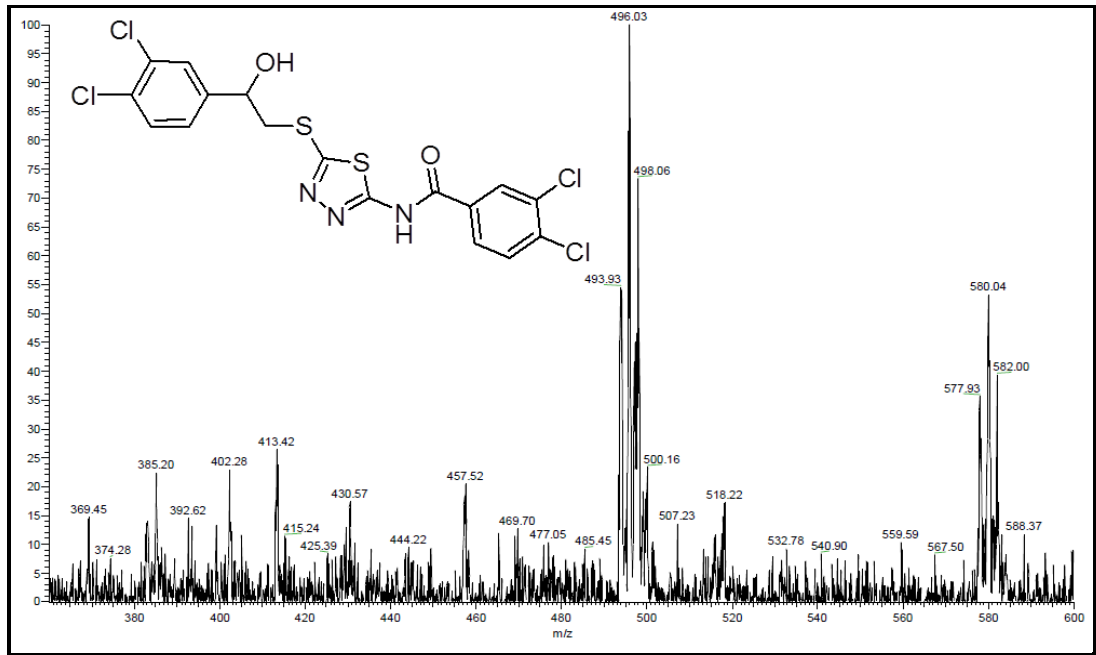
Şekil Ek D.15. **6e** bileşiğine ait kütle spektrumu.



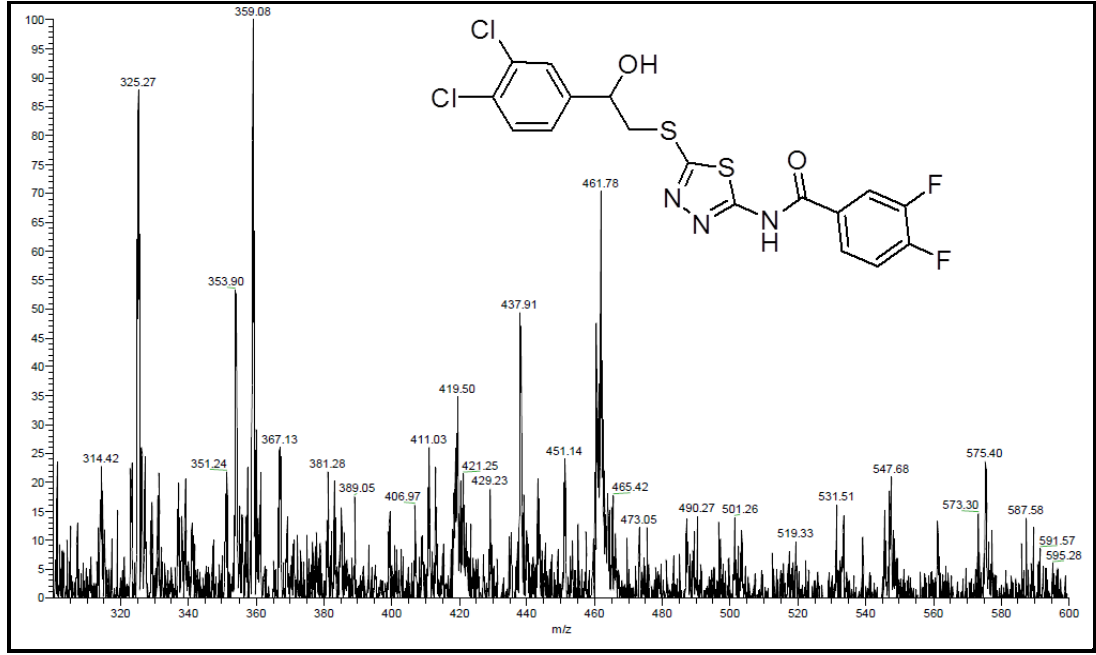
Şekil Ek D.16. **6f** bileşiğine ait kütle spektrumu.



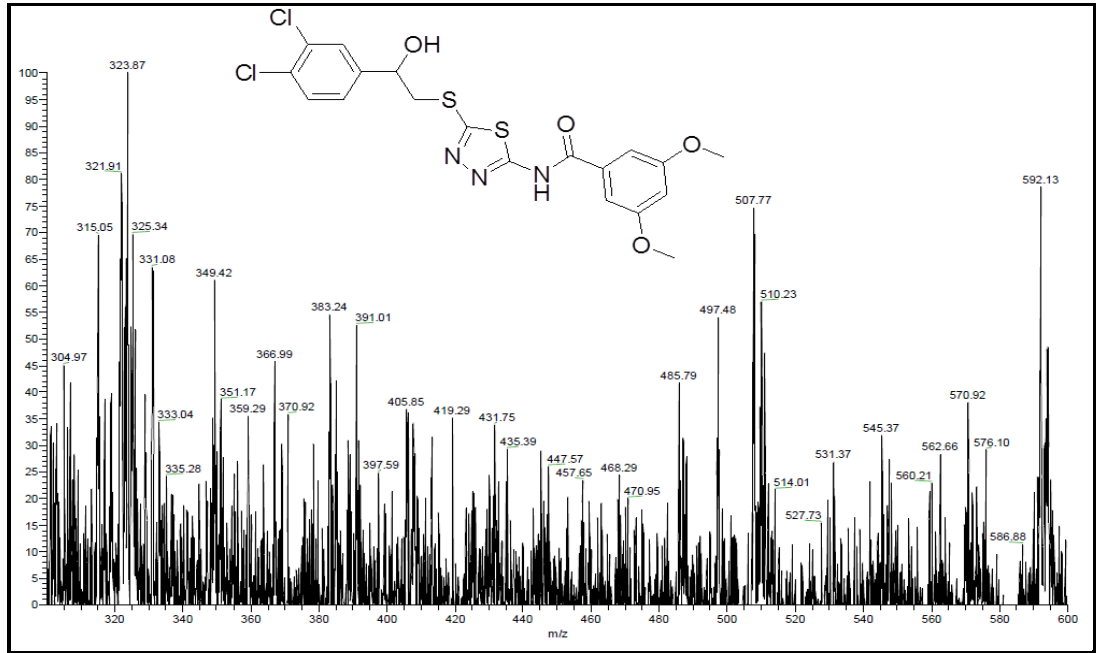
Şekil Ek D.17. **6g** bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil Ek D.18. **6h** bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil Ek D.19. **6i** bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil Ek D.20. **6j** bileşiğine ait kütle spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

Melih Erdoğan 1993 yılında Ankara'nın Çankaya ilçesinde doğdu; ilk ve orta öğrenimini Ahmet Bahadır İlhan İlköğretim Okulunda, lise öğrenimini ise Karakusunlar İ.M.K.B. Anadolu Teknik Lisesi Bilişim Sistemleri alanında tamamladı. 2011 yılında Karabük Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde yüksek öğrenime başlayıp 2017 yılında lisans öğrenimini başarıyla tamamladı. 2017 Eylül ayında Karabük Üniversitesi'nde yüksek lisans öğrenimine başladı. 2020 yılı mart ayında İba Kimya A.Ş.'de Arge Uzmanı olarak işe başladı ve şu anda da devam etmektedir.

ADRES VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

Adres : 1516.cad. 100.Yıl İşçi Blokları C Blok A Kanat No:1
Ankara/Çankaya
Tel : (544) 383 37 06
E-posta : melihero@hotmail.com