

48339

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARMASÖTİK KİMYA

ANABİLİM DALI

2-AMİNOTİYOFENOL İLE β -NİTROSTİRENLERİN

VERDİĞİ YENİ TİPTE NİTROETAN TÜREVLERİNİN SENTEZİ,

REAKSİYONLARI VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN

İNCELENMESİ

T 48339

DOKTORA TEZİ

Uzman Eczacı Mehtap GÖKÇE

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Erdoğan Berçin

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Ankara-1996



HAKAN 'A

DOKTORA TEZİ SAVUNMA JÜRİSİ

PROF. DR. NİNGUR NOYANALPAN
BAŞKAN



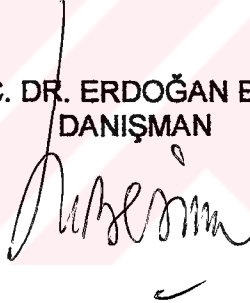
PROF. DR. HAKKI ERDOĞAN
ÜYE

PROF. DR. CİHAT ŞAFAK
ÜYE

PROF. DR. FETHİ ŞAHİN
ÜYE



DOÇ. DR. ERDOĞAN BERÇİN
DANIŞMAN



İÇİNDEKİLER

Sayfa no

GİRİŞ VE AMAÇ1

GENEL BİLGİLER4

β -Nitrostirenler ile ilgili yapılan çalışmalar.....4

1. 1. β -Nitrostirenlerin sentezi ile ilgili yapılan çalışmalar.....4

1. 2. β -Nitrostirenlerin Aktiviteleri ile İlgili Yapılan Çalışmalar.....10

2. 1. 2. 1. β -Nitrostirenlerin Antifungal ve Antibakteriyel Aktiviteleri.....10

2. 1. 2. 2. β -Nitrostirenlerin Antitümör Aktiviteleri.....18

1. 3. β -Nitrostirenlerin katım reaksiyonları ve katım ürünlerinin aktiviteleri.....19

1,5-Benzotiyazepinler ile ilgili sentez ve aktivite çalışmaları.....27

DENEYSEL KISIM.....35

Materyal ve Yöntem.....35

1.1. Kimyasal Bileşikler.....35

1. 2. Kullanılan Aletler.....35

1. 3. Yöntemler.....36

3. 1. 3. 1. β -nitrostiren türevlerinin sentezi.....36

3. 1. 3. 2. 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan Türevlerinin Sentezi.....36

3. 1. 3. 3. 2,4 - Difenil-3-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiyazepin

Türevlerinin Sentezi.....50

3. 1. 3. 4. 2-Anilinobenzotiyazol Türevlerinin Sentezi.....53

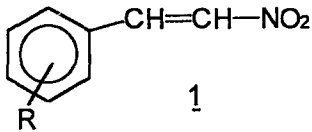
3. 1. 3. 5. 2-Fenilbenzotiyazol Türevlerinin Sentezi.....55

3. 1. 3. 6. 2,3-dihidrobenezotiyazol Türevlerinin Sentezi.....71

Mikrobiyoloji.....	74
2. 1. Materyal.....	74
3. 2. 1. 1. Kullanılan Mikroorganizmalar.....	74
3. 2. 1. 2. İnokülasyon Süspansiyonlar.....	74
3. 2. 1. 3. Besi Ortamı.....	74
2. 2. Kullanılan Aletler.....	74
2. 3. Bileşiklerin İn Vitro Aktivite Tayini ve Sonuçlar.....	74
SONUÇ VE TARTIŞMA.....	78
Kimyasal Çalışmalar.....	78
1.1.β-Nitrostiren Türevlerinin Hazırlanması.....	78
1. 2. 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan Türevlerinin Sentezi.....	80
1. 3. 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan Türevlerinin	
Yapılarının Aydınlatılması.....	82
1. 4 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan Türevlerinin	
Kimyasal Reaksiyonlarının Araştırılması.....	83
4.1. 4.1. 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan Türevlerinin	
Primer Amino Grubunun Açılmasının Araştırılması.....	83
4. 1. 4. 2. 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetanTürevlerinin	
Asit ve Baz ile Reaksiyonlarının Araştırılması.....	85
1. 5. 1[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan Türevlerinden Hareketle	
1,5-Benzotiyazepin Türevlerinin Hazırlanması.....	88
Aktivite Çalışmaları.....	96
ÖZET.....	98
SUMMARY.....	100
KAYNAKLAR.....	102
ÖZGEÇMİŞ.....	110

1. GİRİŞ VE AMAÇ

β - Nitrostiren 1 türevleri çok değişik farmakolojik aktivitelere sahip bileşiklerdir. Özellikle antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri çok geniş olarak araştırılmıştır¹⁻¹¹. Aynı zamanda β -nitrostiren türevlerinin antiseptik¹², antitüberküler¹³, insektisit^{14,15} amebisit¹⁶, radyoprotektif¹⁷ ve antiprotozoal¹⁸ aktiviteleri vardır. β -Nitrostirenlerin katım ürünleri de farmakolojik olarak aktif bileşiklerdir. Literatürde bu bileşiklerden geniş olarak bahsedilmektedir. p-Asetamido- β -nitrostiren bileşiğine p-metiltiyofenol katılmasıyla elde edilen 4-[2-nitro-1-(p-tolil-tiyo)etil]asetanilid türevinin antimikrobiyal ve herbisit aktiviteleri tanımlanmıştır.¹⁹ β -Nitrostiren türevlerine ditiyokarbamat katılması sonucu elde edilen bileşiklerin bakterisit ve fungusit aktiviteleri vardır²⁰. β -Nitrostiren türevlerine değişik heterosiklik bileşiklerin katılmasıyla oluşan arilazolinitroetan bileşiklerinin değişik mikroorganizmalar üzerinde bakterisit ve fungusit aktiviteleri vardır²¹. β -Nitrostiren türevlerine sülfonik asit katılmasıyla elde edilen sülfon türevlerinin germisit aktiviteleri vardır²².

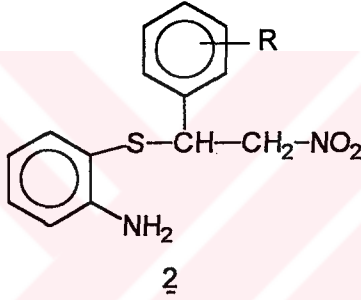


β -Nitrostiren türevlerine dimetilamonyum dimetilditiyokarbamat katılmasıyla elde edilen ditiyokarbamat türevinin fungusit aktivitesi vardır²³. Sonuç olarak β -nitrostirenlerin doymuş türevlerinin de benzer aktivitelere sahip oldukları gözlenmektedir. Bu bileşiklerin ortak özellikleri iyi ayrılabilen gruplar taşımalarıdır. Bu düşüncenin

ışığında β -nitrostirenlerin aktif çifte bağlarından yararlanılarak, yapısında iyi ayrılabilen bir grup taşıyan katım ürünlerinin sentezi planlanmıştır. Bu amaçla 2-amino-tiyofenol ve β -nitrostirenlerin katım ürünleri olan 1-[(2-Aminofenil)-tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2 türevlerinin sentezi amaçlanmıştır. β -Nitrostiren türevleri ilk defa 1899 yılında tanınmış²⁴ ve bu bileşiklerden hareketle önemli farmakolojik aktivitelere sahip bir çok maddenin sentezi yapılmıştır. 1-[(2-Aminofenil)-tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevleri literatürde kayıtlı olmamaları nedeniyle dikkat çekicidirler.

Bu çalışmada literatür bilgilerine dayanarak sentezi yapılan β -nitrostiren türevlerinden hareketle 1-[(2-Aminofenil)-tiyo]-1-fenil-2-nitroetan yapısına sahip aşağıda formülleri verilen, on bileşiğin sentezi ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

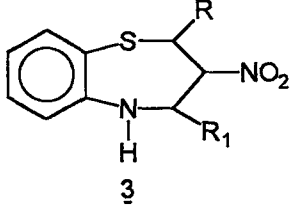
TABLO 1: Sentezlenmesi amaçlanan 1-[(2-Aminofenil)-tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevleri



BİLEŞİK	R
2a	H
2b	4-Br
2c	4-Cl
2d	4-NO ₂
2e	4-CH ₃
2f	3-OCH ₃
2g	4-OCH ₃
2h	4-OCH ₃ , 3-OH
2i	4-NHCOCH ₃
2j	4-OC ₂ H ₅

Sentezinin yapılması planlanan bileşik 2 türevleri aynı zamanda yapıları nedeniyle halkalı ürünler oluşturmaya yatkın bileşiklerdir. Bileşik 2 türevlerindeki nitro grubuna komşu metilen grubunun protonlarının asidik özelliğinden ve aromatik halkaya bağlı

primer amin grubunun nükleofilik özelliğinden yararlanılarak üçüncü konumda nitro grubu taşıyan 1,5-benzotiyazepin 3 türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.



1,5-Benzotiyazepin 3 türevleri çok değişik farmakolojik aktivitelere sahip bileşiklerdir. Bunlar arasında kalsiyum antagonisti^{25,26}, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü²⁷, tardif diskinezi²⁸ ve anksiyete²⁹ tedavisi, koroner damarlarda vazodilatasyon³⁰, antiiskemik²⁵, antihipertansif^{25,31}, antianjinal^{32,33}, antiaritmik³², platelet agregasyon inhibitörü^{25,32}, antifungal³⁴, antiülser³⁵, antibakteryel³⁶, spontan motor aktivite inhibisyonu³⁷, sitostatik etki^{38,39}, antikonvülzan⁴⁰, retina veya optik sinirlerdeki fonksiyon bozukluklarının tedavisi²⁶, antiviral³⁹, antidepresan³⁰, amnezi ve dementia tedavisi⁴¹, kobay periferel dokularında *in vivo* ve *in vitro* muskarinik etki⁴² gibi aktiviteler sayılabilir.

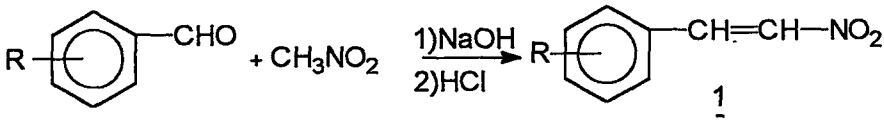
2. GENEL BİLGİLER

2.1. β -Nitrostirenler ile ilgili yapılan çalışmalar

2. 1. 1. β -Nitrostirenlerin sentezi ile ilgili yapılan çalışmalar

Yöntem A:

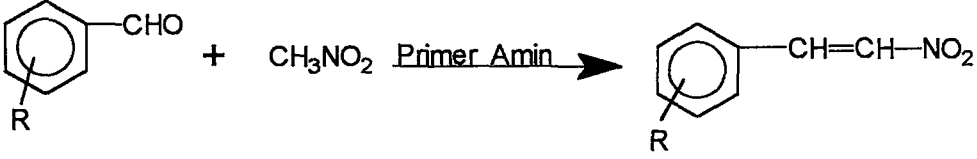
β -Nitrostirenlerin sentezi ilk defa Thiele tarafından 1899 yılında gerçekleştirilmiş²⁴ ve Worrall tarafından modifiye edilmiştir⁴³. Bu yöntemde göre aromatik aldehit ve nitrometan karışımı metil alkol içinde 10-15 °C de alkali ile reaksiyona sokulmuş (Thiele' nin alkali olarak metanol içinde potasyum hidroksit²⁴, Worrallın metodunda su içinde sodyum hidroksit kullanılmıştır⁴³) ve bir nitroalkan tuzu oluşturulmuştur. Bu ürünün sulu çözeltisine 5 N hidroklorik asit ilave edildiğinde β -nitrostiren oluşmaktadır (Şema 1).



Şema 1 : β -Nitrostirenlerin yöntem A ile sentezi

Yöntem B:

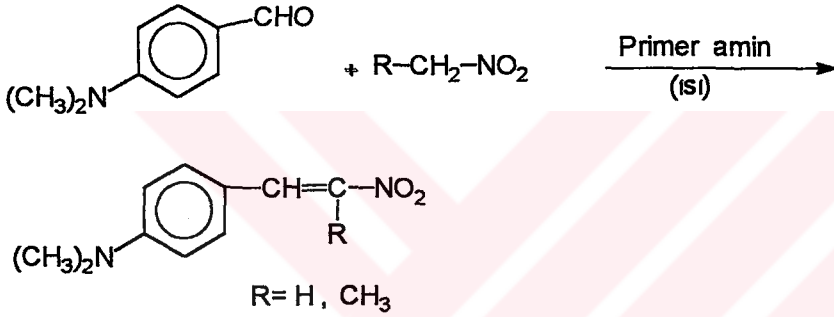
Knoevenagel ve Leonhard tarafından 1901 yılında tanımlanan bu yöntemde aromatik aldehit ve nitrometan oda ısısında primer amin katalizöründe ondört gün süreyle karıştırılmış ve β -nitrostiren türevi oluşmuştur⁴⁴ (Şema 2).



Şema 2 : β -Nitrostirenlerin yöntem B ile sentezi.

Yöntem C:

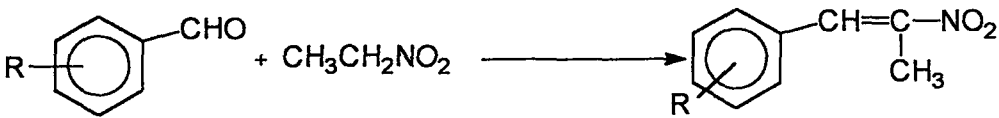
β -Nitrostirenlerin senteziyle ilgili literatürde rastlanan bu yöntem Worrall ve Cohen tarafından geliştirilmiştir⁴⁵. Knoevenagel reaksiyonunun daha ileri bir modifikasyonu olup 4-dimetilamino- β -nitrostiren ve 1-(4-dimetilaminofenil)-2-nitropropen hazırlanmasında kullanılmıştır. Kısa bir ısıtma periyodu gerektirmektedir (Şema 3).



Şema 3 : β -Nitrostirenlerin yöntem C ile sentezi.

Yöntem D:

Hass ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır⁴⁶. Aldehit, nitroetan ve primer amin absölu etanol içinde 8 saat süreyle geri çeviren soğutucu altında ısıtılmışlardır (Şema 4).

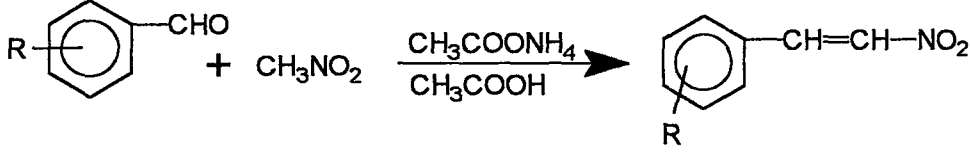


Şema 4 : β -Nitrostirenlerin yöntem D ile sentezi.

Yöntem E:

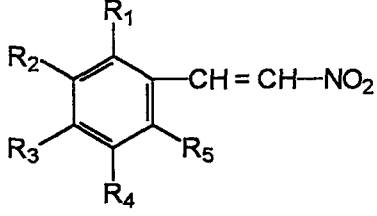
1961 yılında Koremura ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu yöntem göre

uygun benzaldehit ve nitrometan glasiyel asetik asit içinde çözülmüş ve amonyum asetat ilave edilerek 2 saat süreyle geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır⁴⁷. Daha sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltılmış ve çöken madde etanolden rekristalize edilmiştir (Şema 5).



Şema 5 : β -Nitrostirenlerin yöntem E ile sentezi

Schales ve arkadaşları 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehitin nitrometanla Thiele²⁴ yöntemine uygun olarak reaksiyona girmediğini belirtmişlerdir². Araştırmacılar aynı zamanda 4-hidroksi-3-metoksi- β -nitrostiren bileşiğinin Knoevenagel ve Walter⁴⁴ yöntemiyle iyi bir verimle elde edildiğini rapor etmişlerdir². Remfy bu verileri destekleyen bir yaklaşımla para pozisyonunda serbest hidroksil grubu taşıyan stiren türevlerinin hazırlanmasında yöntem A' nın başarısız olduğunu belirtmiştir⁴⁸. Burton ve Duflied 4-hidroksibenzaldehidin nitrometan ile kondenzasyonunun anilin katalizörlüğünde de yüksek verimle yürüdüğünü belirtmişlerdir⁴⁹. Önerilen bu yöntemle göre; 4-hidroksibenzaldehit ve nitrometan, anilin katalizörlüğünde, 1 saat su banyosunda ısıtılmaktadır. Bu yöntem ile 4-hidroksi- β -nitrostiren bileşiği % 79 verimle elde edilmiştir

TABLO 2: Literatürde sentezi yapılan β -Nitrostiren türevleri

No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	METOT	LİTERATÜR
1-1	H	H	H	H	H	A	1, 2, 10
1-2	Cl	H	H	H	H	A, B	1, 2, 10
1-3	H	Cl	H	H	H	A, B	1, 10
1-4	Cl	H	H	H	Cl	A, B	1, 2, 50
1-5	H	H	Cl	H	H	A, B	1, 10, 51, 52
1-6	H	Cl	Cl	Cl	H	B	1
1-7	H	NO ₂	H	H	Cl	B	1
1-8	NO ₂	H	H	H	Cl	B	1
1-9	OH	Cl	H	Cl	H	B	1
1-10	H	H	NO ₂	H	H	A, B	1, 2, 13, 52
1-11	H	H	OH	H	H	B	1, 2
1-12	OC ₂ H ₅	H	H	H	H	A	2
1-13	OH	H	H	H	H	B	2, 10, 53
1-14	H	OH	H	H	H	B	2, 54
1-15	H	H	OCH ₃	H	H	A, B, D, E	2
1-16	H	OCH ₃	H	H	H	A, E	2, 51
1-17	H	H	OCOCH ₃	H	H	B, D	2, 55
1-18	OH	OCH ₃	H	H	H	B	2
1-19	H	OCH ₃	OH	H	H	B, D	2, 56
1-20	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	A, B	2, 4

Tablo 2 'in devamı

1-21	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	A , B	2
1-22	OH	H	H	Cl	H	B	2
1-23	H	Cl	Cl	H	H	A , B	2
1-24	NO ₂	H	H	H	H	A	2
1-25	H	NO ₂	H	H	H	A	2 , 57
1-26	H	H	NH- Ac	H	H	A	2
1-27	H	H	N(Me) ₂	H	H	B, C, D	35 , 52 , 56
1-28	H	H	N(Et) ₂	H	H	A , B	2 , 55
1-29	H	H	Br	H	H	A , E	3 , 10 , 55
1-30	H	H	I	H	H	A , E	55
1-31	H	H	i- Pr	H	H	A	4
1-32	H	H	CH ₃	H	H	A,B,D,E	53 , 58 , 59
1-33	H	H	H	CH ₃	H	A	60
1-34	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	A	61
1-35	H	H	OSO ₂	H	H	A	62
1-36	Cl	H	Cl	NO ₂	H	A	8
1-37	Cl	H	NO ₂	H	H	A	8
1-38	Cl	H	H	NO ₂	H	A	8
1-39	NO ₂	H	H	Cl	H	A	8
1-40	H	H	Cl	NO ₂	H	A	8
1-41	H	SO ₂	OCH ₃	H	H	A	8
1-42	F	H	H	H	H	A	10 , 15
1-43	H	F	H	H	H	A	10 , 15
1-44	H	H	F	H	H	A	10.15
1-45	NO ₂	CH ₃	i-Pr	H	H	A	63

Tablo 2'in devamı :

1-46	H	CH ₂ O ₂	CH ₂ O ₂	H	H	A	2 , 64 , 65
1-47	CF ₃	H	H	H	Cl	A	34
1-48	Cl	H	Cl	H	H	A	2
1-49	H	Cl	H	H	H	A	66 , 67
1-50	H	CH ₃	H	H	H	A	66
1-51	CH ₃	H	H	H	H	A	66
1-52	H	H	Nitrovinil	H	H	A	68
1-53	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	A	59
1-54	OCH ₃	H	H	H	H	A	2
1-55	H	Br	H	H	H	A	69
1-56	H	H	CN	H	H	A	14
1-57	H	H	COOH	H	H	A	2
1-58	SO ₃ Na	H	H	H	H	A	2
1-59	NO ₂	H	NH-Ac	H	H	A	6
1-60	H	H	CN	H	H	A	67 , 70
1-61	NO ₂	H	H	F	H	A	10
1-62	H	H	Propiyonoksi	H	H	A	71
1-63	H	i-Pr	OCH ₃	H	H	A	61
1-64	H	H	OEt	H	H	A	72

2. 1. 2. β -Nitrostirenlerin Aktiviteleri ile İlgili Yapılan Çalışmalar

2. 1. 2. 1. β -Nitrostirenlerin Antifungal ve Antibakteriyel Aktiviteleri

β -Nitrostirenlerin antifungal ve antibakteriyel aktivite çalışmaları ilk defa 1948 yılında başlamıştır. Schöhöfer Knoevenagel metoduyla non substitüe ve 2-kloro, 3-kloro, 2,6- dikloro, 4-kloro, 3,4,5-trikloro, 3-nitro-6-kloro, 2-nitro-6-kloro, 3,5-dikloro-2-hidroksi, 4-nitro, 4-hidroksi- β -nitrostiren bileşiklerinin sentezini yapmış ve bu bileşiklerin *Staphylococ* türleri ve *Escherichia coli* 'ye karşı bakteriyostatik ve bakterisit aktiviteler gösterdiklerini tespit etmiştir¹.

1952 Yılında Schales ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri araştırılmıştır². Yapılan testlerde β -nitrostiren kullanılan kültür ortamında $1\mu\text{g}/100\text{ ml}$ veya daha az konsantrasyonda *Micrococcus pyrogenes* ve *Escherichia coli*'nin üremesini inhibe etmiştir. Bu çalışmada test edilen bütün β -nitrostiren türevlerinin Gram(+) mikroorganizmalardan *Micrococcus pyrogenes var. aureus* 'a karşı standart olarak kullanılan penisilinden ve gram(-) mikroorganizmalardan *Escherichia coli* 'ye karşı standart olarak kullanılan streptomisinden daha aktif olduğu bildirilmiştir. Albümin kültür ortamına ilave edildiği zaman β -nitrostirenlerin *Micrococcus pyrogenes* üzerindeki etkileri azalmıştır. Çalışmada β -nitrostiren türevleri arasındaki kıyaslama göstermiştir ki β -nitrostirenlerin insanlardaki fizyolojik etkisi ile *in vitro* fungustatik aktivitesi arasında ilişki yoktur. Örneğin β -nitrostiren ve 4-metoksi β -nitrostiren insanda fungustatik aktiviteye sahiptir. Fakat β -nitrostiren kuvvetli aksınk oluştururken 4-metoksi β - nitrostiren iritan değildir. Bu çalışmada β - nitrostiren toksisite testlerine tabi tutulmuş ve 80-110 mg dozda intravenöz olarak verdiğinde kullanılan 15 fareden hiçbiri ölmemiştir.

1953 Yılında Xorge ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4-bromo- β -nitrostiren ve 4-iyodo- β -nitrostiren yöntem E ile yüksek verimlerle hazırlanmışlardır³. Kültür ortamında $0.73\text{ mg}/100\text{ ml}$ 4-bromo- β -nitrostiren veya $1.06\text{ mg}/100\text{ ml}$ 4-iyodo- β -nitrostiren *Staphylococcus aureus*'un üremesini 18 saat içinde % 50 oranında inhibe etmişlerdir.

1954 yılında Tago ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada p-nitro- β -nitrostiren bileşiğinin *Mycobacterium tuberculosis var. hominis* üzerinde antitüberküler aktivitesi incelenmiştir¹³. Deneylerde dihidrostreptomisin ve izonikotinic asit hidraziti standart olarak kullanılmıştır. Bileşiğin antitüberküler aktivitesi standart olarak kullanılan bileşiklere göre oldukça zayıftır (MİK değerleri; p-nitro- β -nitrostiren için 50, dihidrostreptomisin için 0.78, izonikotinic asit hidraziti için 0.06 μ g/ml dir).

1956 Yılında Bocobo tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostiren türevleri sentezlenmiş ve bunların antifungal aktivitelerinden bahsedilmiştir. 3,4-dimetoksi- β -nitrostiren, p-isopropil- β -nitrostiren, o-kloro- β -nitrostiren, p-kloro- β -nitrostiren bileşiklerinin *Trichophyton rubrum*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis* üzerinde *in vitro* olarak etkili oldukları gösterilmiştir⁴.

1956 Yılında Huitric ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada p-kloro- β -nitrostiren, p-bromo- β -nitrostiren, p-iyodo- β -nitrostiren, p-nitro- β -nitrostiren, p-asetoksi- β -nitrostiren, p-hidroksi- β -nitrostiren, o-kloro- β -nitrostiren, m-kloro- β -nitrostiren türevleri sentezlenmiş ve bu türevlerin *Trichophyton mentogrophytes*, *Monilia fructigena* ve *Botrydis cinereo*, *Penicillium notatum* üzerinde antifungal aktiviteleri olduğu gösterilmiştir. β -Nitrostiren türevlerinin fungostatik etkisinde aktif çifte bağların önemli rol oynadığı bildirilmektedir⁵².

1956 Yılında Evans ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 3 haftalık farelerde β -metil- β -nitrostiren 184 mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Bileşik bu mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonları engellemiştir. Fungusların yüksek dozlarıyla inkübasyonlarından sonra β -metil- β -nitrostiren verildiğinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Tavşan veya farelerde injekte edilen β -metil- β -nitrostiren kan dolaşımında inaktive olmuştur, fakat tavşan serumunun yalnız başına böyle bir inaktivasyon yapmadığı bildirilmiştir⁵.

1958 Yılında Ricci ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 2-nitro-4-asetamido- β -nitrostiren bileşiğinin *Staphylococcus aureus*'a karşı 5 μ g/ml konsantrasyonda bakteriyostatik etki gösterdiği belirtilmiştir⁶. (Mikroorganizmalar 15 μ g/ml konsantrasyonda 18 saat 2-nitro-4-asetamido- β -nitrostiren bileşiği ile inkübe edildiklerinde tamamen inhibe olmaktadır). Bileşiğin *Escherichia coli* 'ye karşı daha az etkin olduğu belirtilmiştir.

1960 Yılında Senfu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin antifungal ve antibakteriyal aktiviteleri incelenmiş ve yapı aktivite ilişkileri değerlendirilmiştir⁷. $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}-\text{NO}_2$ ve $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}_2$ bileşiğinde aktivite $\text{X}=\text{Cl}$ veya NO_2 olduğunda yüksektir. 4-OH, 3-Ome sübstitüentleri aktiviteyi azaltmaktadır. β -Nitrostiren türevleri arasında β -nitro- β -metilstiren en aktif bileşiktir. Bu bileşik aynı zamanda trikofitozda denendiğinde iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.

1961 Yılında Pianka tarafından yapılan bir çalışmada $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}(\text{R})\text{NO}_2$ genel formülüne bileşikler sentez edilmiş ve bu bileşiklerin yüksek fungusit ve düşük fitosit aktiviteler gösterdikleri belirtilmiştir⁷³. R grubu 7 den daha az sayıda karbon atomu taşıyan bir alkil radikalidir.

1961 Yılında Caramia ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4-kloro, 2-kloro, 2-kloro-5-nitro, 2,4-dikloro-5-nitro, 2-nitro-5-kloro, 4-kloro-5-nitro ve 4-metoksi-3-sülfo- β -nitrostiren bileşikler sentez edilmiş ve antibakteriyel ve antimikotik aktiviteleri değerlendirilmiştir⁸. 4-metoksi-3-sülfostiren bileşiğinin pratik olarak aktivitesi yoktur. Diğer bileşikler antibakteriyel ve antimikotik aktiviteler göstermektedirler ve en yüksek aktivite 2-nitro-5-kloro- β -nitrostiren ve 4-kloro- β -nitrostiren bileşiklerinde gözlenmiştir.

1962 Yılında Sankyo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada $\text{AC}(\text{X})=\text{CH}-\text{NO}_2$ genel formülüne sahip bileşikler sentezlenmiştir¹⁴. Bileşikte A= fenil, tienil, X= H, Cl, SCN gruplarıdır. Elde edilen bileşiklerin insektler, küfler, bakteriler ve topraktaki nemototlar üzerinde aktivitesi vardır ve bu tür canlılara karşı kullanılabilecekleri belirtilmiştir.

1963 Yılında Nakanishi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostiren türevlerinin *Piricularia oryzae* üzerindeki antifungal etkileri ve yapı aktivite ilişkileri değerlendirilmiştir⁷⁴. $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}(\text{R})\text{NO}_2$ (X= H veya değişik sübstitüentler; R= H, alkil veya sikloalkil) türevleri *Piricularia oryzae*'nin gelişmesini inhibe etmektedir. En yüksek aktivite β -nitrostiren bileşiklerinde gözlenmiştir. Fenil halkasına Cl veya CH_3 gruplarının girmesi β -nitrostiren bileşiğinin aktivitesini artırmaktadır, orto konumundan sübstitüe bileşiklerde bu etki daha belirgindir. β -Nitrostiren dışında en yüksek aktivite R= etil olan bileşikte gözlenmiştir. Alkil grubundaki

karbon zincirinin uzatılması aktiviteyi belirgin olarak azaltmaktadır. Eğer R= sikloheksenil grubu ise doz-cevap ilişkisi azalmaktadır

1963 yılında Pianka ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin funguslar üzerindeki yapı aktivite ilişkileri değerlendirilmiştir⁹. β -Nitrostirenlerin halka üzerinden süstitüsüyonu *Venturia inequalis*, *Botrytis cinerea* ve *Fusarium bulbigenum* gibi parasitik funguslar üzerindeki aktiviteyi artırmaktadır. Halka üzerindeki süstitüenin elektronegativitesinin artması ile aktivitenin artması arasında paralellik vardır. β konumundaki alkil grupları halka üzerindeki süstitüentin nitro olduğu durumlar haricinde aktiviteyi düşürmektedir. 1-(4-Nitrofenil)-2-nitroalken bileşiklerinde 2-alkil süstitüentinin karbon zincirinin uzatılması aktiviteyi düşürmektedir.

1964 yılında Byrdy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostiren bileşiğinin halojenlenmesi ile insektisid aktivite arasındaki ilişki araştırılmıştır¹⁵. Ev haşereleri (*Musca domestica*) üzerinde en yüksek aktivite o-, m-, ve p-floro β -nitrostiren türevi üzerinde gözlenmiştir.

1965 yılında Clitheroe ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin invitro olarak *Trichomonas vaginalis* ve *Candida albicans* üzerinde yüksek aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir¹⁰. Araştırmacıların amacı 1-(2-hidroksietil)-2-metil-5-nitroimidazol (metronidazol) gibi sistemik etkisinden dolayı oral olarak hem kadınlarda hem de erkeklerde kullanılabilen etkin bileşikler sentezlemektir. Çünkü lokal kullanıma sahip ilaçların erkeklerde uygulanabilirliği yoktur. β -Nitrostiren türevleri invitro ortamda çok etkin bileşikler olmalarına rağmen oral uygulamada absorpsiyonları çok zayıftır ve tedavi için gerekli plazma konsantrasyonlarına ulaşamamaktadırlar. Yeterli sistemik dolaşıma sahip olmamalarından başka bu bileşikler vajinal mukozada iritan oldukları için lokal kullanımları da yoktur. Bu nedenle bileşiklerin hiç biri metronidazol gibi kullanım alanı bulamamıştır. Sentezlenen β -nitrostiren türevleri ve *Tricomonas vaginalis* ve *Candida albicans* üzerindeki etkileri tablo 3 de gösterilmiştir.

TABLO 3 : β -nitrostiren türevlerinin *T. vaginalis* ve *C. albicans* üzerindeki etkileri.Minimal letal konsantrasyon $\mu\text{g/ml}$

BİLEŞİK	<i>T. vaginalis</i>	<i>C. albicans</i>
β - nitrostiren	8	10
o- floro- β - nitrostiren	4	8
m-floro- β - nitrostiren	4	2
p-floro- β - nitrostiren	4	8
o-kloro- β - nitrostiren	8	4
m-kloro- β - nitrostiren	16	8
p-kloro- β - nitrostiren	8	2
p-bromo- β - nitrostiren	4	1
p-iyodo- β - nitrostiren	8	2
o-nitro- β - nitrostiren	4	4
m- nitro- β - nitrostiren	4	2
p-nitro- β - nitrostiren	4	16
o- hidroksi- β - nitrostiren	4	16
m- hidroksi- β - nitrostiren	2	4
p- hidroksi- β - nitrostiren	8	16
o- metoksi- β - nitrostiren	8	8
m-metoksi- β - nitrostiren	8	16
p- metoksi- β - nitrostiren	4	4
p-dimetilamino- β - nitrostiren	16	125
m-floro-o-nitro- β -nitrostiren	4	500
p-kloro-m-nitro- β -nitrostiren	4	32
p-siyano- β -nitrostiren	8	8

Bileşiklerin yapı aktivite ilişkileri de değerlendirilmiştir. Aromatik halkadaki elektronegatif ve elektropozitif süstitüentlerin çoğunlukla her iki patojen üzerinde de aktiviteyi artırdığı gözlenmiştir. Bileşiklerin tuz formlarının sudaki çözünürlüğü artırdığı için oldukça iyi aktivitelere sahip olduğu belirtilmiştir. Aromatik halkanın polisübtütüsyonunun, özellikle ikinci bir nitrovinil grubunun, *Tricomans vaginalis* üzerindeki aktiviteyi artırırken, *Candida albicans* üzerindeki aktiviteyi azalttığı gözlenmiştir.

1970 yılında Zsolnai tarafından yapılan bir çalışmada enzimlerin SH gruplarıyla reaksiyona girerek bakteriyostatik, fungustatik, trikomonastatik, amebisit, askarisit etki gösteren β -nitrostiren türevlerinin aktiviteleri araştırılmıştır⁷⁵. Bileşiklerin bazı- larının *in vitro* olarak aktif fakat *invivo* olarak inaktif olduğu gözlenmiştir. Bunun üzerine *invitro* antibakteriyel aktivite tayinlerinde ortama sistein, tiyoglikolat, serum ve pepton ilave edilmiş ve bu maddelerin varlığında bakteriyostatik etkinin tamamen inhibe olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca para pozisyonunda elektrofilik sübstitüent taşıyan bileşiklerde bakteriyostatik ve fungusidal aktivitelerin çok yüksek olduğu gözlenmiştir.

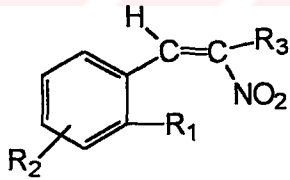
1970 yılında Louis-Ferdinand ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bir seri mollusit (yumuşakçalar üzerinde öldürücü etki) etkili β -nitrostiren türevinin homojenize edilmiş sümüklü böcek dokusu üzerinde oksijen uptake inhibisyonunun SH reaktivitesi ile ilgisi araştırılmıştır⁷⁶. Homojenatın oksijen uptake'inin inhibisyonunun dokuların SH içeriğinin azalmasıyla belirgin bir korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Homojenatın sistein ile preinkübasyonu β -nitrostirenlerin oksijen uptake'i üzerindeki etkisini inhibe etmiştir. β -Nitrostirenlerin doyurulmasıyla elde edilen 1-fenil-2-nitroetan bileşiğinde hem oksijen uptake'ini inhibisyon kabiliyeti, hemde SH reaktivitesi azalmıştır. Araştırmacılar bu sonuçlardan β -nitrostirenler ve doku SH grupları arasındaki etkileşimin aktivite ile çok yakından ilgili olduğuna karar vermişlerdir.

1970 yılında Bilich ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin *Escherichia coli* ve *Candida albicans* üzerinde antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri değerlendirilmiştir¹¹. En yüksek antibakteriyel aktivite 4-kloro- β -nitrostiren türevinde gözlenmiştir (MİK= 0.8 μ /ml). β -metil- β -nitrostiren, 4-bromo- β -metil- β -nitrostiren ve β -kloro- β -nitrostiren en yüksek antifungal aktivitelere sahip bileşiklerdir (MİK= 7.8 μ /ml). Bu çalışmada en az toksik bileşiğin 4-bromo- β -metil- β -nitrostiren olduğu belirtilmiştir. Bu bileşiğin farelerde intraperitoneal uygulamada LD₅₀ değeri 75.2 mg/kg dır ve harici uygulamada deride irritasyon yapmadığı bildirilmiştir.

1978 yılında Cavier ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin amebisit ve trikomosist aktiviteleri denenmiştir¹⁶. Sadece 4-kloro- β -nitrostiren bileşiği *Entamoeba histolytica*'ya karşı metronidazole benzer aktivite göstermiştir. Bileşiklerin hiçbiri metronidazolün *Trichomonas vaginalis* üzerindeki etkisini göstermemiştir.

1979 yılında Rethati tarafından yapılan bir çalışmada p-klorofenil- β -nitrostiren ve p-klorofenilnitroetan türevlerinin invitro bakteriyel sistemlerde R-faktör transferinin inhibisyonuna neden oldukları belirtilmiştir⁷⁷. Tetrasikline rezistans plasmid R₃₈₆'nın *Escherichia coli* K₁₂ ye konjugatif transferinin inhibisyonu p-klorofenilnitroetan ve p-klorofenil- β -nitrostiren türevleri ile sağlanmıştır. p-Klorofenilnitroetan tiyosemikarbazid ve metilhidrazin-bis-p-klorofenilnitroetan türevleri 5×10^{-6} M kadar düşük konsantrasyonlarda etki göstermişlerdir. Bu bileşiklerin konjugasyon yoluyla R-faktör transferinin inhibisyonu üzerindeki etkileri muhtemelen dolaylıdır.

1984 yılında Bielawski ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bazı yeni β -nitrostiren türevlerinin fungusit aktiviteleri incelenmiştir⁷⁸.

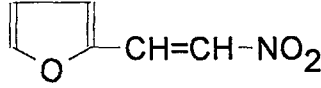


R₁= H , Cl, R₂= Me, OMe, OEt, OCH(CH₃)₂, R₃= H

β -nitrostiren türevleri en yüksek aktiviteyi *Rhizoctonia solani*'ye karşı göstermişlerdir, fakat bu bileşiklerin hiçbiri β -nitrostiren kadar geniş aktiviteye sahip değildir.

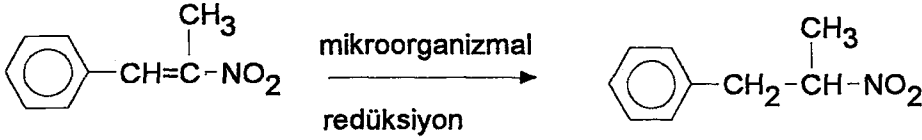
1986 yılında Hoelzel ve arkadaşları tarafından R-CH=CH-NO₂ yapısında nitro alken türevleri sentezlenmiştir⁷⁹ (R=2-furil ,2-tienil, R¹R²R³ C₆H₂; R¹= H, OH, halojen, NO₂, R²= H, NO₂, R³= H, halojen, NO₂, OCH₃, alkilamino) Bu bileşiklerin sirküle eden su sistemlerinde algisid, fungusid ve bakterisid etkileri olduğu gözlenmiştir.

Özellikle 2-furil- β -nitroetilen bileşiği 2.5×10^{-5} M konsantrasyonda *Chlorella vulgaris*'i invitro olarak tamamen inhibe etmektedir.



2-Furil- β -nitroetilen

1990 yılında Mori ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin mikroorganizmalar kullanılarak redüksiyonları araştırılmıştır⁸⁰ (Şema 6).



Şema 6 : β -Nitrostirenlerin mikroorganizmal redüksiyonu.

Çalışmalarda 1-fenil-2-nitro-1-propen bileşiği ve ayrıca 57 tür maya 40 tür aerob ve fakültatif anaerob bakteri, 40 tür tam anaerobik bakteri kullanılmıştır. Mayalardan 9 tanesi (*Candida tropicalis* ve benzerleri) 1-fenil-2-nitro-1-propen bileşiğini % 94.1 ve % 60.3 arasında değişen oranlarda indirgemektedir. Aerob ve anaerob bakterilerin redüksiyon yeteneği mayalardan daha azdır (Aerob bakterilerde % 35.5 ve % 14.0 arasında değişirken, anaerob bakterilerde bu oran % 5 den azdır). 11 Tür tam anaerob mikroorganizma (*Clostridium innocuum* ve benzerleri) kullanıldığında redüksiyonun verimi son derece düşüktür.

1991 yılında Gullner ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada fungusit etkili β -nitrostiren türevlerinin yapıları ile onların küçük molekül ağırlıklı tiyol bileşikleri üzerindeki reaktiviteleri arasındaki ilişki incelenmiştir⁸¹. 27 tane β -nitrostiren türevinin L-sistein, glütatyon ve 2-merkaptasetik asite karşı etkileri model alınarak funguslardaki sülfhidril gruplarıyla etkileşimi araştırılmıştır. Halka üzerinden süstitüe β -nitrostiren türevleriyle Hammett σ sabitleri arasında her bir tiyol grubu için belirgin ilişki gözlenmiştir. Her üç bileşiğin tiyol grubu ile reaksiyonlarında β -nitrostirenlerin reaktiviteleri çok benzerdir. Reaktivite nitro ve

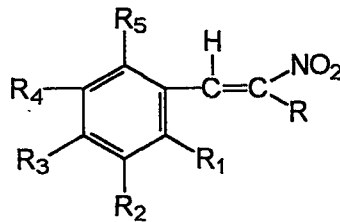
siyano sübstütüsyonları ile (orto pozisyon haricinde) artmıştır. Halojen atomunun varlığı etkide bir azalmaya neden olmuştur. Orto-sübstütüsyon genellikle reaksiyonun verimini azaltmıştır. Stiren çifte bağının α -karbon atomuna metil sübstütüsyonu reaksiyonun verimini güçlü bir şekilde düşürmüştür. Stiren türevlerinin lipofilitesinin reaksiyonun verimini etkilemediği bildirilmiştir.

2. 1. 2. 2. β -Nitrostirenlerin Antitümör Aktiviteleri

1971 Yılında Montganier ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin sitotoksik ve antitümör aktivite çalışmaları yapılmıştır⁶³. *In vitro* sitotoksik aktivite çalışmaları Rous sarcoma ile inkübasyona tabi tutulan hamster fibroblastlarında mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. *In vivo* antitümör aktivite çalışmaları Krebs II ascites karsinomada değerlendirilmiştir. Tümör taşıyan farelere bileşiğin intraperitoneal injeksiyonundan sonra 7. günde tümörün gelişmesinin inhibe olduğu gözlenmiştir. Nitro grubunun varlığı aktivite için gereklidir. Aril çekirdeğine diğer bir nitro grubunun, alkoksi, halojen veya alkil gruplarının katılması konakçı üzerindeki toksisiteyi azaltırken antitümör aktivitenin değişmemesine ya da artmasına neden olmaktadır.

1972 Yılında Viel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostiren türevlerinin antitümör ve sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir⁸². Araştırmacılar nitrovinil grubunun aktivite için esansiyel özellik taşıdığını ve aynı zamanda selüler nükleofilik gruplar ile Michael tipi reaksiyonuna iştirak ettiklerini belirtmişlerdir.

1972 yılında Bisagni ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada değişik β -nitrostiren türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin trans izomerlerinin antitümör ajanlar olarak kullanılabilecekleri belirtilmiştir⁸³. Sentezlenen türevler aşağıda gösterilmiştir



R= H, CH₃, R₁= OCH₃, Cl, NO₂, R₂= H, OCH₃, Cl, NO₂, CH₃

R₃= H, OCH₃, F, Cl, NO₂, alliloksi, propiloksi, izopropil

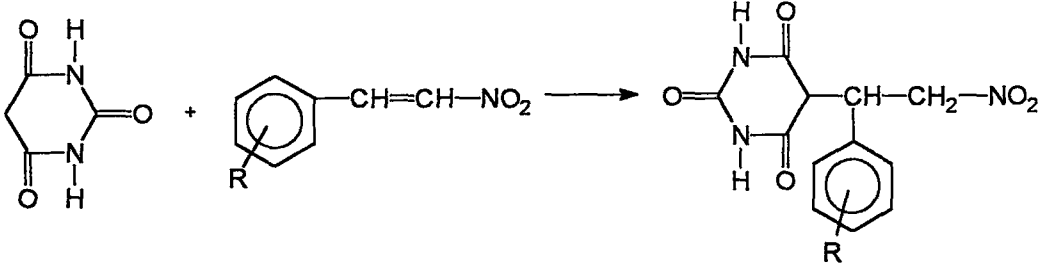
R₄= H, OCH₃, R₅= H, NO₂

1974 yılında Zatula ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin antimikrobiyal ve antineoplastik aktiviteleri değerlendirilmiştir⁸⁴. β -Nitrostiren ve β,β -dikloro-stiren, *Bacterium megaterium* ve *Staphylococcus aureus* üzerinde incelendiklerinde yüksek antibakteriyel etkiler göstermişlerdir. Bileşikler aynı zamanda Ehrlich Carsinoma ve Sarkoma 37'de dehidrogenaz aktivitesini inhibe etmektedirler. β -Nitrostiren ve β,β -dikloro-stiren sarkoma 37, Lymphoma NK/1 veya Ehrlich Carsinoma taşıyan farelere enjekte edildiğinde tümörün gelişmesini belirgin olarak inhibe etmektedir.

1975 yılında Dore ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin sitotoksik ve antitümoral yapı-aktivite ilişkileri incelenmiştir ve etkili bileşikler olduğu gözlenmiştir⁸⁵. Yine araştırmacılar tarafından yapılan başka bir çalışmada aktif etilen çifte bağları taşıyan bileşiklerin tümör hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri ile bu bileşiklere *in vitro* ortamda etilenimin katımı arasındaki ilişki incelenmiştir⁸⁶. Elektron çekici gruplar ile çifte bağlarının mezomerik olarak aktivasyonu sağlanmış stiren türevlerine 20 °C de etilenimin katılmasının oranı spektrofotometrik olarak incelenmiştir. β -Nitrostiren türevlerinin sitostatik aktivitesi ile katılma oranı arasında direkt bir ilişki gözlenmiştir. En yüksek aktivite p-nitro- β -nitrostiren bileşiğinde gözlenmiştir. β -Nitrostiren türevlerinin sitotoksik etkisinin grafiği çan eğrisi şeklindedir. Çünkü elektrofilik reaktivitenin bir eşiği vardır, bu nedenle çok yüksek reaktiviteye sahip bileşikler hücre duvarları veya hücreler arasındaki su ile etkileşir ve herhangi bir öldürücü etki göstermeden inaktive olurlar. Bu nedenle α -nitroalkanlar ve geminal β -elektron çekici gruplara sahip bazı stiren türevleri etilenimine karşı p-nitro- β -nitrostirenden daha reaktif olmalarına rağmen sitotoksikite azalmış veya tamamen kaybolmuştur. Elde edilen tüm bilgiler bu bileşiklerin antitümoral aktivitesinin β -nitrostirenlerin aktive edilmiş çifte bağlarına selüler bir nükleofilin atağıyla ilgili olduğu hipotezini desteklemiştir.

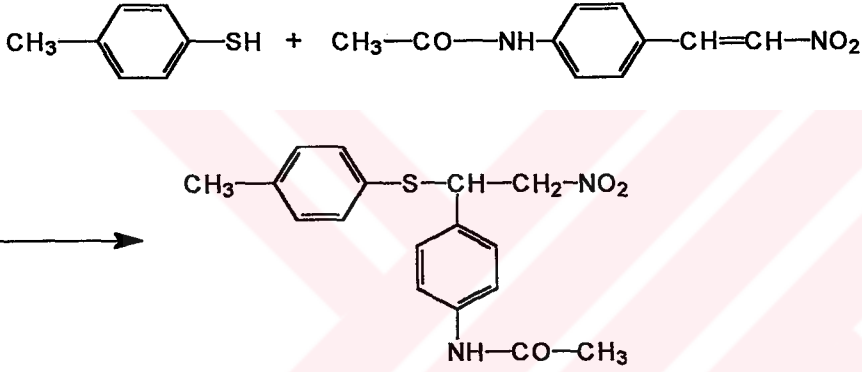
2. 1. 3. β -Nitrostirenlerin katım reaksiyonları ve katım ürünlerinin aktiviteleri

1955 yılında Mortimer tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenler ve barbitürik asitten hareketle herhangi bir katalizöre ihtiyaç duymaksızın 5-(2-nitro-1-aryl-etil)barbitürik asit türevleri sentezlenmiştir⁸⁷. Ekimolar miktarda barbitürik asit ve β -nitrostiren türevleri % 75 metanol içinde oda sıcaklığında 4 saat karıştırılmıştır (Şema 7).



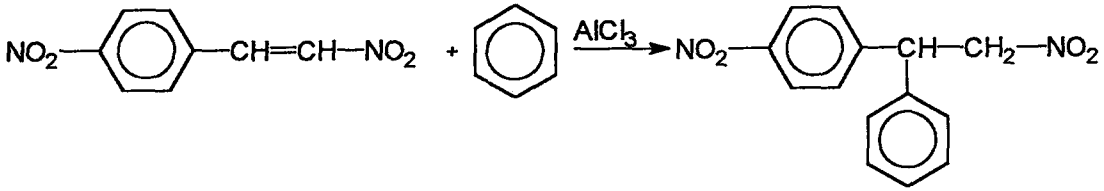
Şema 7 : β -Nitrostirenlerin barbitürük asit ile verdiği katım reaksiyonu.

1968 yılında Cason tarafından yapılan bir çalışmada 4-asetamido- β -nitrostiren ve 4-metiltiyofenolden hareketle 4-[2-nitro-1-(p-tolil-tiy)-etil]asetanilid bileşiği sentezlenmiştir¹⁹. Elde edilen bu bileşiğin herbisit ve antimikrobiyal aktivitesi olduğu bildirilmiştir. (Şema 8).



Şema 8: 4-Asetamido- β -nitrostirenin 4-metiltiyofenol ile verdiği katım reaksiyonu.

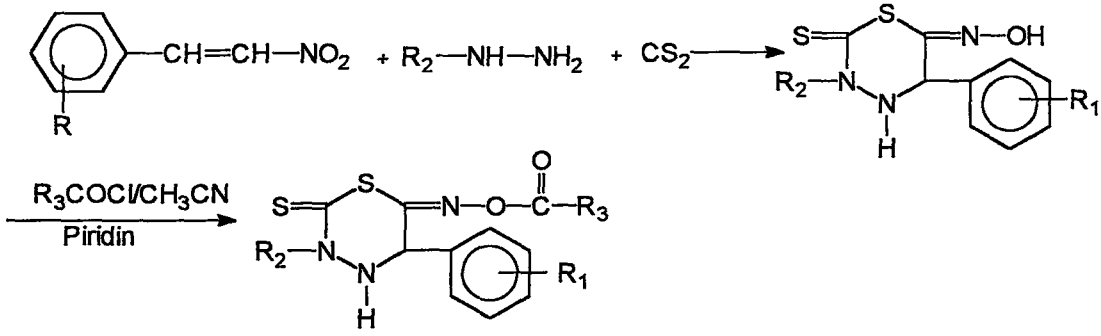
1969 yılında Grebenyuk tarafından yapılan bir çalışmada p-nitro- β -nitrostiren ile Friedel-Crafts reaksiyonu yapılmıştır⁸⁸. p-Nitro- β -nitrostiren ile benzen $AlCl_3$ varlığında reaksiyona sokulmuştur. (Şema 9).



Şema 9 :p-Nitro- β -nitrostirenin benzen ile verdiği Friedel Crafts reaksiyonu.

1972 yılında Petersen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostiren türevlerinden hareketle 1,3,4-tiyadiazin-2-tiyon türevleri sentezlenmiştir⁸⁹. Sentezi yapılan türevler etkin bakterisit ajanlardır. Bu çalışmada β -nitrostiren, 4-metil- β -

nitrostiren, 2-kloro- β -nitrostiren, bileşikleri başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır (Şema 10).

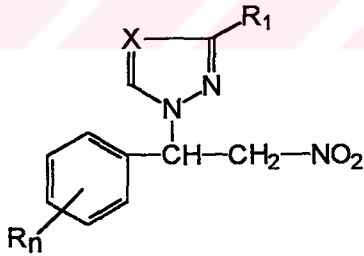


$R_1 = 4\text{-H}, 4\text{-CH}_3, 2\text{-Cl}, R_2 = \text{Me}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}, \text{CH}_2\text{Ph}$

$R_3 = \text{Me}, \text{CH}_2\text{Cl}, \text{Ph}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{C}_6\text{H}_2(\text{OMe})_{3-3,4,5}, \text{NMe}_2$

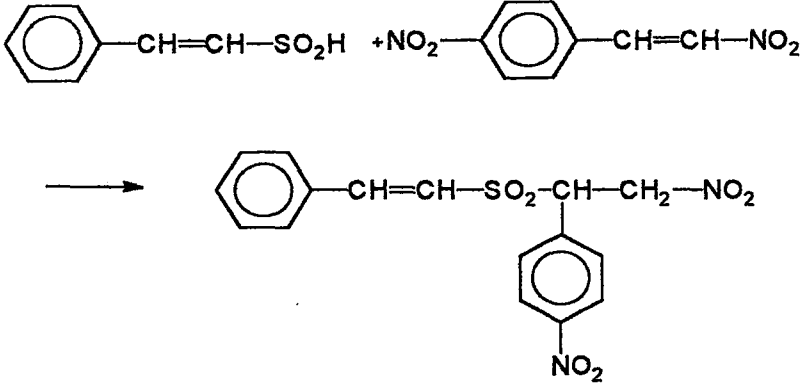
Şema 10: β -nitrostiren türevlerinden hareketle 1,3,4-tiyadiazin-2-tiyon türevlerinin sentezi.

1972 yılında yine aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir çalışmada arilazolin nitroetan türevleri sentezlenmiştir²¹. Elde edilen bileşiklerin değişik mikroorganizmalar üzerinde fungusit ve bakterisit aktiviteler gösterdikleri saptanmıştır. Sentezi yapılan 14 arilazolin nitroetan türevi β -nitrostirenlerin değişik heterosiklik bileşiklerle reaksiyonundan elde edilmişlerdir.



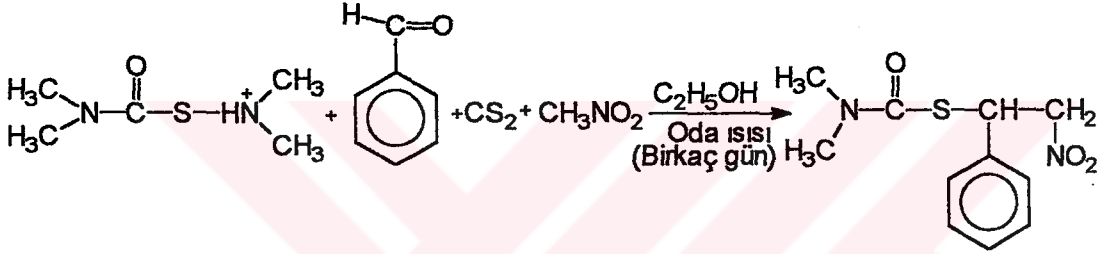
$X = \text{N}, \text{CH}; R_n = \text{H}, 2,6\text{-Cl}, 2\text{- veya } 4\text{-Cl}, 4\text{-CH}_3, 2\text{-CF}_3; R_1 = \text{H veya Cl}$

1976 yılında Alexiev tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin stiril-sülfonasyon çalışmaları yapılmıştır⁹⁰. Reaksiyonda stiril sülfenik asit p-nitro- β -nitrostiren bileşiği ile reaksiyona sokulmuştur (Şema 11).



Şema 11: β -nitrostirenlerin stirlsülfonasyon çalışmaları.

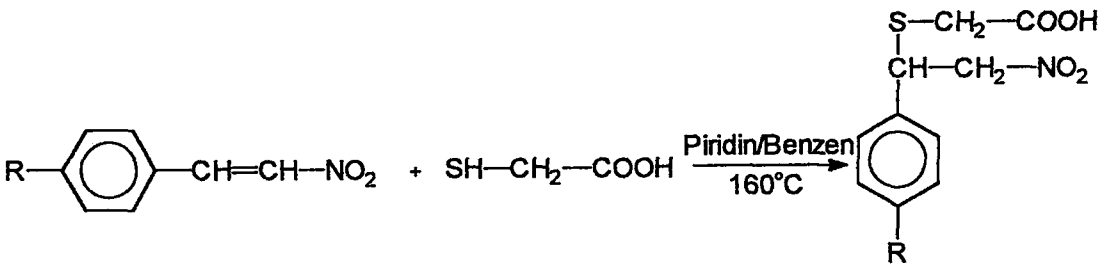
1977 yılında Lies ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bakterisit ve fungusit etkili ditiyokarbamat esterleri sentezlenmiştir²³(Şema 12).



Şema 12: Ditiyokarbamat esterlerinin sentezi.

Sentezi yapılan bu bileşik 1 ppm konsantrasyonda *Monilia fructiola* ve *Aspergillus niger*'in gelişmesini tamamen inhibe etmektedir. Ditiyokarbamat esterleri özellikle tarımsal ürünlerin korunmasında etkilidir.

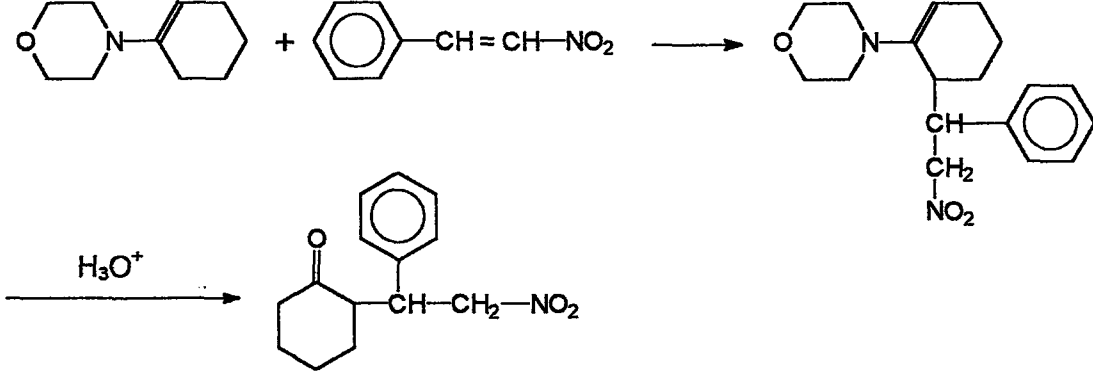
1977 yılında Alexiev tarafından yapılan bir çalışmada tiyoglikolik asidin konjuge nitroalken türevlerine katım reaksiyonları yapılmıştır⁹¹(Şema 13).



Şema 13 : Tiyoglikolik asidin β -nitrostiren türevlerine katım reaksiyonu.

1979 yılında Moorjani ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenden hareketle antifungal ve antimikrobiyal etkili 2-(α -aril- β -

nitroetil)sikloalkanon sentezlenmiştir⁹². Bu reaksiyonda morfolinoenamin yapılarının β -nitrostirenlerle kondenzasyonu ile nitroenamin ara ürünleri elde edilmiştir. Elde edilen bu ara ürünün asidik hidrolizi ile sikloalkanon yapıları meydana gelmiştir (Şema 14).



Şema 14 : β -nitrostirenden hareketle 2-(α -aril- β -nitroetil)sikloalkanonun sentezi.

1979 yılında Marian ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada fenilnitroetan yapısında maddelerin sentezi yapılmış ve bu bileşiklerin kemotörpötik etkileri araştırılmıştır⁹³.

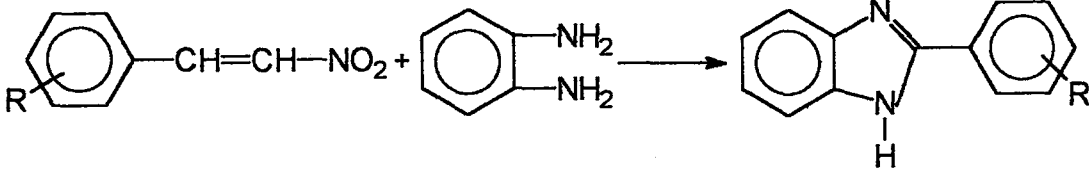


$R = OH$, $NHNH_2$, N - Metilpiperazino ,
4-Piperidilamino.

Sentezi yapılan bileşiklerin fungusidal aktivitesi *in vitro* olarak 9 tür üzerinde ve *in vivo* olarak *Candida albicans* üzerinde denenmiştir. Antiprotozoal aktivite için *Tetrahymena pyriformis* ve *Tricomonas vaginalis*'e karşı *in vitro* olarak, anti-überküler aktivite için *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı *in vitro* ve *in vivo* olarak (fareler üzerinde) denenmişlerdir. Bundan başka antibakteriyel aktivite için 11 Gram (+), 9 Gram (-) bakteri üzerinde ve antiviral aktivite için *Herpes simplex* ve kızamık virüsü üzerinde denenmişlerdir. Test edilen bileşikler bu mikro-organizmalar üzerinde etkili bulunmuşlardır. Sentezi yapılan fenil nitroetan yapısındaki bu bileşiklerin ayrıca yapı aktivite çalışmaları da yapılmıştır. *p*-Klorofenil grubu yerine trimetoksifenil veya furil grubu taşıyan bileşiklerde aktivite

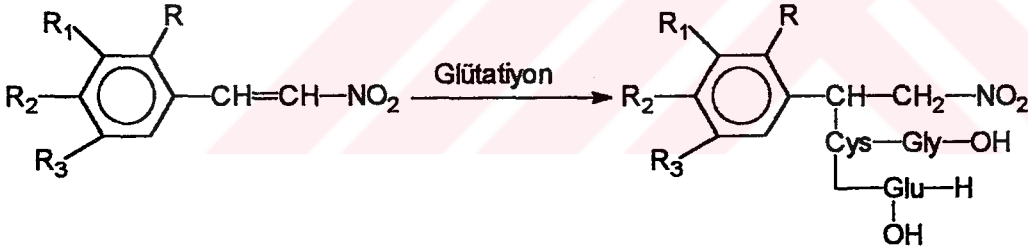
azalmaktadır. Bundan başka nitro grubu yerine amino grubu geldiğinde aktivite düşmektedir.

1982 yılında Latif ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenler o-fenilendiaminle reaksiyona sokularak 2-sübstitüe-benzimidazol türevleri sentezlenmiştir⁹⁴ (Şema 15).



Şema 15: β -nitrostiren türevlerinden hareketle 2-sübstitüefenilbenzimidazol türevlerinin sentezi.

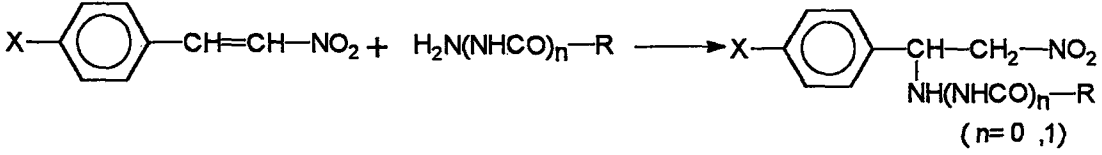
1983 yılında Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada glutatyonun β -nitrostiren türevlerine katım reaksiyonları incelenmiştir⁵⁹. Reaksiyonlar tiyol grubunun nükleofilik özelliğinden yararlanılarak yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerde verim oldukça yüksektir (% 73.9-92.3) (Şema 16).



- 1) $R = R_1 = R_2 = R_3 = -H$, 2) $R = -Cl, -OCH_3$, $R_1, R_3 = -H$
 3) $R = R_2 = R_3 = -H$, $R_1 = -Cl, -OCH_3$, 4) $R = R_1 = R_3 = -H$, $R_2 = -CH_3, -Cl, -OCH_3$
 5) $R = H$, $R_1 = R_2 = R_3 = -OCH_3$, 6) $R = R_3 = H$, $R_1, R_2 = -OCH_2O-$

Şema 16 : Glütatyonun β -nitrostiren türevlerine katılması.

1982 yılında Dede ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin aktif çifte bağlarına H_2N-R ve $H_2N-NH-CO-R$ katılmasıyla sübstitüe 1-(4-halofenil)-1-amino-2-nitroetan bileşikleri sentezlenmiştir⁹⁵ (Şema 17).

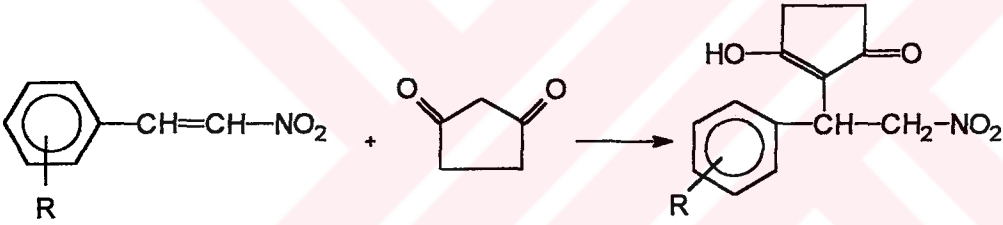


R= Propil , fenil , p-klorofenil , 2- hidroksifenil , 4- aminofenil , 5- kloro-2-piridil, 1- metil-4-metilpiperazinil , X= Halojen.

Şema 17 : β -Nitrostiren türevlerine $\text{H}_2\text{N}-\text{R}$ ve $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}$ katılması.

Sentezi yapılan bileşiklerin funguslar, mayalar ve diğer uniselüler patojenlerin kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmacılar aynı zamanda p-kloro- β -nitrostirenin 2-amino-5-kloropiridin ile reaksiyonu sonucu elde edilen 1-(4-klorofenil)-1-(5-kloro-2-piridil)amino-2-nitroetan türevinin *Tetrahymena pyriformis* üzerinde minimum letal konsantrasyonu 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olduğunu belirtmişlerdir.

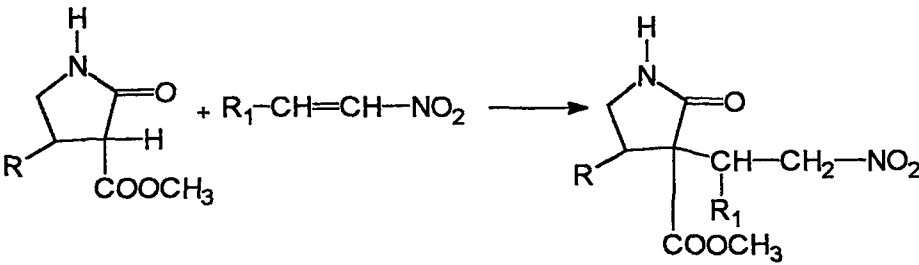
1984 yılında 1,3-siklopentandionun fenil halkası üzerinde sübstitüent taşıyan β -nitrostiren türevlerine klasik Michael Katım reaksiyonu yapılmıştır⁶⁹ (Şema18).



R= p-kloro, p-floro, p-bromo, p-metil, p-metoksi, p-nitro, m-nitro, p-asetamido, p-dimetilamino.

Şema 18 : 1,3-Siklopentandionun β -nitrostiren türevlerine katılması.

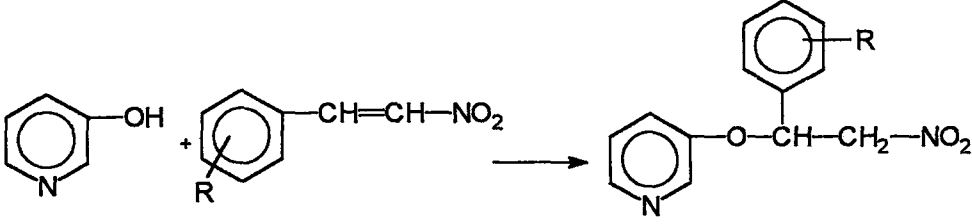
1991 yılında Sokovishina ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada piralidonların β -nitrostirenlerle verdiği Michael reaksiyonu sonucu nitroetan yapısında bileşikler sentezlenmiştir⁶⁶ (şema 19).



R=R₁= p-klorofenil, furil

Şema 19: 2-Piralidon türevlerinin β -nitrostiren türevleriyle verdiği katım reaksiyonu.

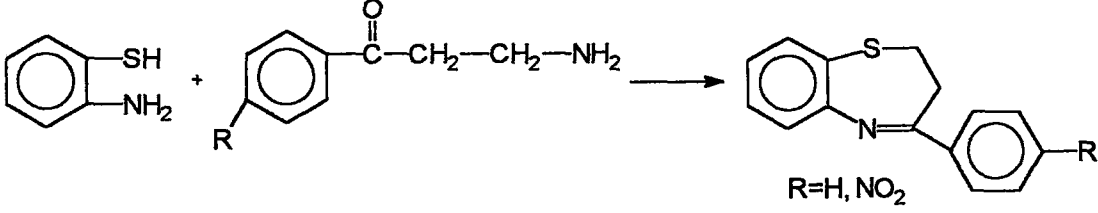
1992 yılında yapılan El-Abbady ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 3-piridinol ile β -nitrostirenler arasındaki reaksiyon sonucu (3-piridiloksi)-1-fenil-2-nitroetan yapıları sentezlenmiştir⁹⁷. Bu reaksiyonda 3-piridinol β -nitrostirenlerin aktif çifte bağları ile Michael tipi katım reaksiyonu vermektedir (Şema 20).



Şema 20 : 3-Piridinol ile β -nitrostiren arasındaki katım reaksiyonu.

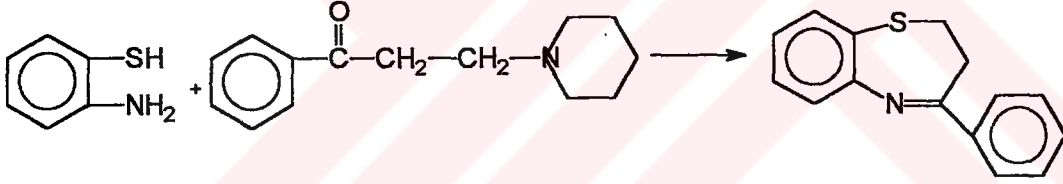
2.2. 1,5-Benzotiyazepinler ile ilgili sentez ve aktivite çalışmaları

1966 yılında Higeed ve arkadaşları tarafından yapılan 2,3-dihidro-6,7-benzo[1,5] tiyazepin türevleri sentezlenmiştir⁹⁸. Bileşikler 2-aminotiyofenol ile β -aminopropiyofenon türevlerinin ksilen içinde 140 °C de reaksiyonu sonucu sentezlenmişlerdir (Şema 21).



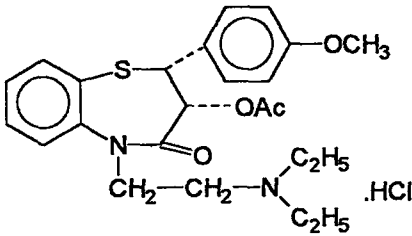
Şema 21 : 2,3 - Dihidro-6,7-benzo[1,5]tiyazepin türevlerinin sentezi.

1968 yılında yine Higeed ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -piperidinopropiyofenon kullanılarak 2,3-dihidro-4-fenil -6,7 benzo[1,5] tiyazepin türevleri sentezlenmiştir⁹⁹. Reaksiyon yine ksilen içinde ve 140 ° C de yapılmıştır (Şema 22).



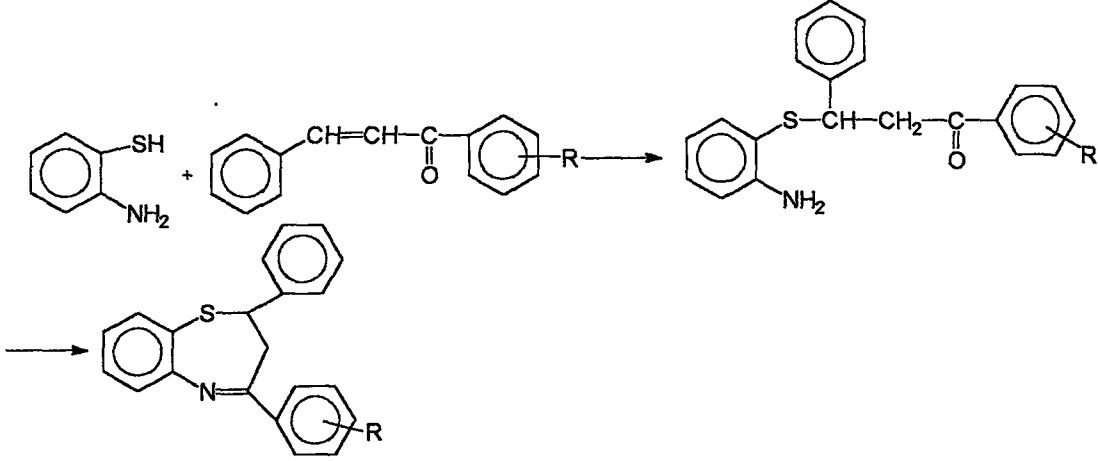
Şema 22 : 2,3-Dihidro-4-fenil-6,7-benzo[1,5]tiyazepin türevlerinin sentezi.

1972 yılında Nagao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 3-asetoksi-2,3-dihidro-5-[2-(dietilamino)etil]-2-(p-metoksi-fenil)-5H-1,5-benzotiyazepin-4-on hidroklorür sentezlenmiştir¹⁰⁰. Bileşiğin kobaylarda vazodilatör etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.



3-asetoksi-2,3-dihidro-5-[2-(dietilamino)etil]-2-(p-metoksi-fenil)-5H-1,5-benzotiyazepin-4-on hidroklorür.

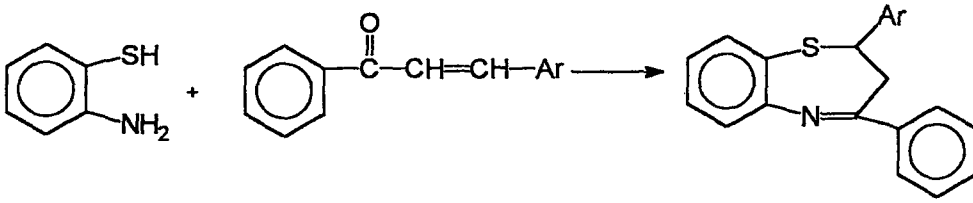
1977 yılında Levai ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2,3-dihidro-2,4-difenil-benzo[1,5]tiyazepin türevleri sentezlenmiştir¹⁰¹. 2-Aminotiyofenol şalkon türevleriyle önce bir katım ürünü meydana getirmiş daha sonra halka kapatılmasıyla istenen ürün elde edilmiştir. R grubu 2. konumda hidroksil veya 4. konumda brom olduğunda direkt siklokondenzasyon olmaktadır (Şema 23).



R= 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-OH, 4-, 4-Cl, 3-Br, 2-OH, 4-Br

Şema 23 : 2,3-Dihidro-2,4-difenil-benzo[1,5]tiyazepin türevlerinin sentezi.

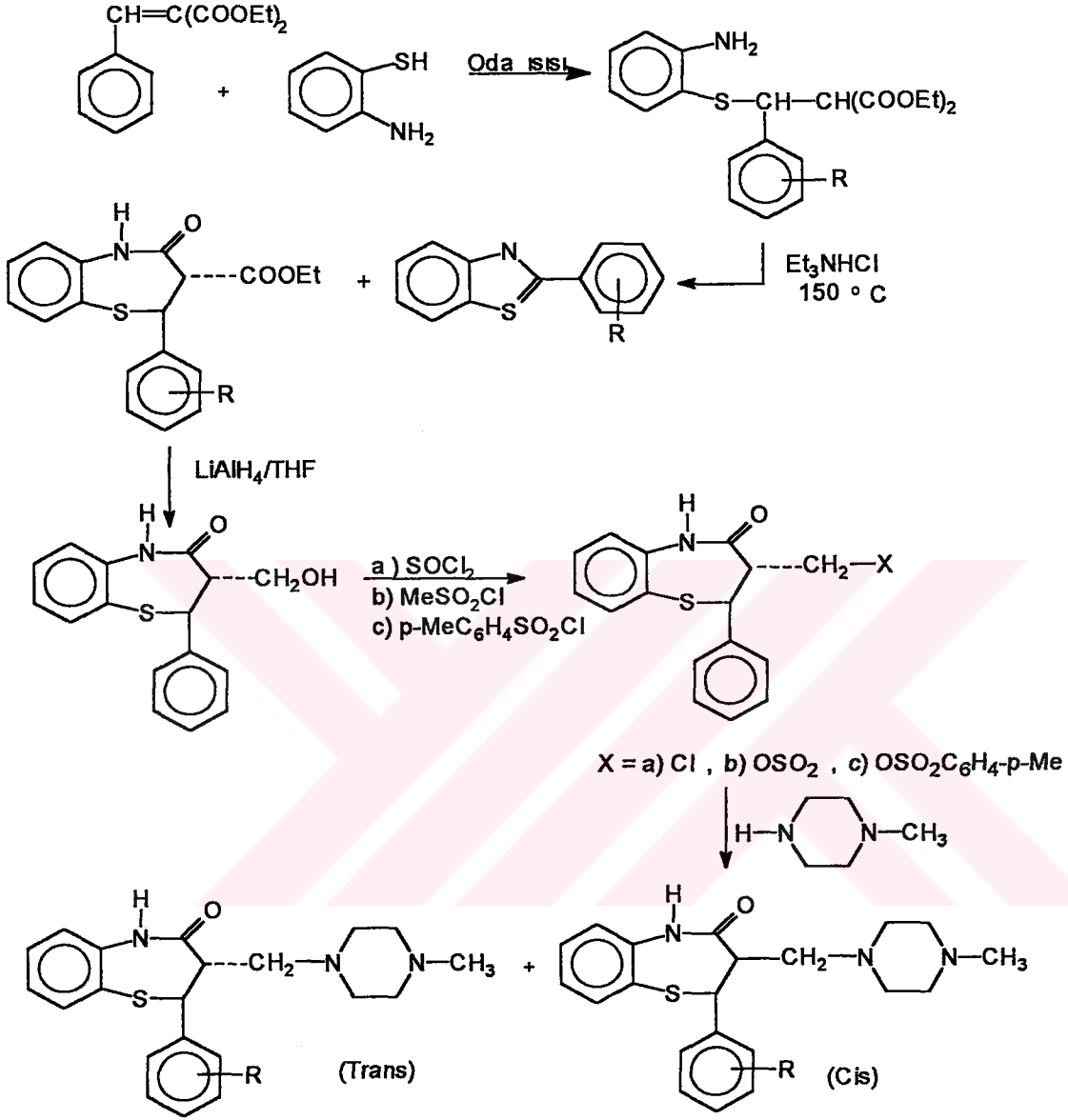
1983 yılında Gupta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2-aminotiyofenol ve şalkon türevlerinden hareketle yüksek verimlerle yeni 1,5-benzotiyazepin türevleri sentezlenmiştir. 2. veya 4. konumlardaki hidroksil grupları reaksiyonda önemli rol oynamaktadır. Tiyol grubunun şalkonun β karbon atomuna nükleofilik atağı ile Michael katım reaksiyon ürünü ve bu reaksiyona eşlik eden dehidratif bir halka kapatılmasıyla 1,5-benzotiyazepin türevleri oluşmaktadır¹⁰² (Şema 24).



Ar=Fenil, 4-hidroksifenil, 3-metoksifenil, 3-metoksi-4-hidroksi-5-bromofenil, 2-hidroksi-3-nitrofenil, 2-hidroksi-5-nitrofenil, 2-hidroksi-5-nitrofenil, 2-hidroksi-5-bromofenil, 2-hidroksi-α-naftil

Şema 24: 2,3-Dihidro-2(sübstitüefenil)-4-fenil-benzo[1,5]tiyazepin türevlerinin sentezi.

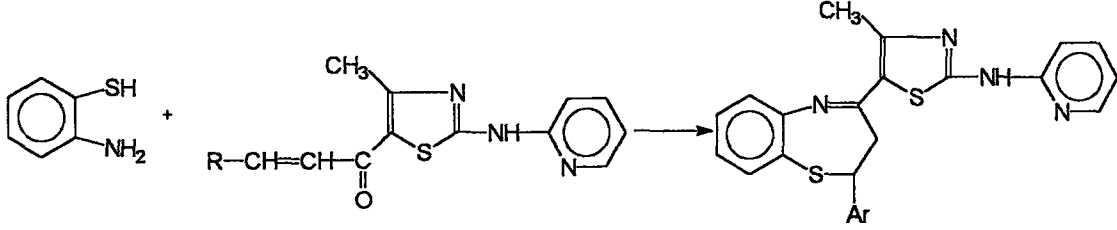
1983 yılında Ohno ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada antiülser ve gastrik sekresyon inhibitörü etkilere sahip 1,5-benzotiyazepin türevleri sentezlenmiştir¹⁰³ (Şema 25).



Şema 25 : 2,3-Dihidro-3-(5-metilpiperazinilmetil)-2-fenil-1,5-benzotiyazepin-4(5H)-on türevlerinin sentezi.

Cis-izomer BTM-10806 olarak kodlandırılmış maddedir ve Shay ülseri, Cold restraint-stres ülseri ve serotonin ülseri gibi akut ülser modellerinde ve asetik asit ülseri gibi kronik ülser modellerinde inhibitör özellikler taşımaktadır. Pylorus-ligated sıçanlarda, fistula sıçanlarda ve Shields sıçanlarında gastrik asit sekresyonunu inhibe etmektedir. BTM 10806 kodlu maddenin bu çalışmanın yayımlandığı zamanlarda klinik denemelere tabi tutulduğu belirtilmektedir.

1986 yılında Kulkarni ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2-aminotiyofenolün akrilol tiyazol bileşikleri ile reaksiyonu ve elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır³⁶. 2-Aminotiyofenol 5-(3'-heteroarilakrilol)-4-metil-2-(2'-piridinamino)tiyazol ile etanol içinde piperidin varlığında reaksiyona sokulmuş daha sonra asetik asit içinde halka kapatılarak 2-heteroaril-4-sübstitüe-tiyazolil-3,4-dihidro-1,5 benzotiyazepin türevleri elde edilmiştir (Şema 26).

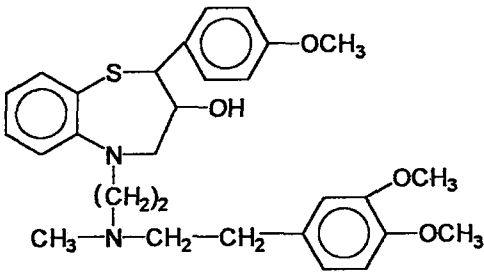


R=2- furil , 3 piridil , 4- piridil , 2- tenil

Şema 26:2-Heteroaril-4-sübstitüe-tiyazolil-3,4-dihidro-1,5-benzotiyazepin türevlerinin sentezi.

Bütün bileşikler fungisidal aktivite için *Penicillium janthelium* 'a karşı 25 °C de 500 ppm konsantrasyonda kuru ağırlık tekniği ile testlere tabi tutulmuşlardır. Bileşiklerin hepsi aktif bulunmuştur.

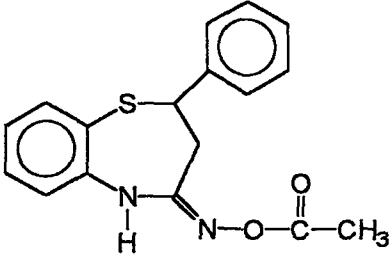
1989 yılında Lochead ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 3-hidroksi-2-(4-metoksifenil)-5-(2-metilaminoetil)-2,3-dihidro-5H-1,5-benzotiyazepin-4-on türevleri sentezlenmiş ve sentezlenen bu bileşiklerin platelet agregasyon inhibitörü ve kalsiyum antagonisti etkilerinin olduğu bildirilmiştir²⁵. Sentezlenen bileşiklerin aynı zamanda antihipertansif ve antiiskemik etkilerivardır. Sentezlenen bileşiğin formülü aşağıda gösterilmiştir.



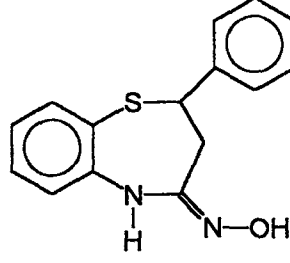
3-hidroksi-2-(4-metoksifenil)-5-(2-metilaminoetil)-2,3-dihidro-5H-1,5-benzotiyazepin-4-on

1990 yılında Ambrogi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4. konumda oksim ve asetiloksiimino yapıları taşıyan 1,5-benzotiyazepin türevleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin *Candida crusei* ve *Cryptococcus neoformans* üzerinde antifungal aktivi-

teler gösterdikleri saptanmıştır³⁴. Testlerde nistatin referans madde olarak kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin formülü aşağıda gösterilmiştir.

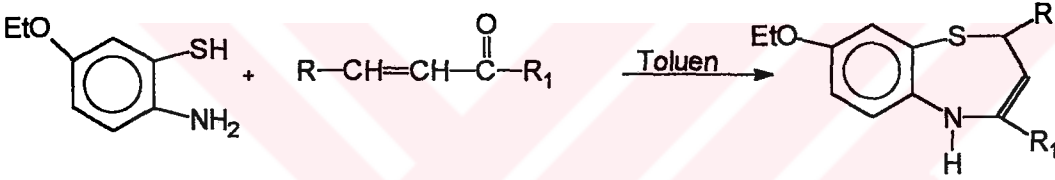


2-fenil-4-O-açiloksim-1,5-benzotiyazepin



2-fenil-4-oksim-1,5-benzotiyazepin

1992 Yılında Pant ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada %48-65 arasında değişen verimlerle 2,4-(sübstitüe-diaril)-8-etoksi-2,5-dihidro-1,5-benzotiyazepin türevleri sentezlenmiştir¹⁰⁴. Bileşikler 2-amino-5-etoksitiyofenolün şalkon türevleriyle toluen içinde siklokondenzasyonundan elde edilmişlerdir (Şema 27).



R= 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, R₁= -OCH₃C₆H₄

R= -(CH₃)₂C₆H₄, R₁=4-ClC₆H₄, -C₆H₅

R= 4-OHC₆H₄, R₁=-C₆H₅

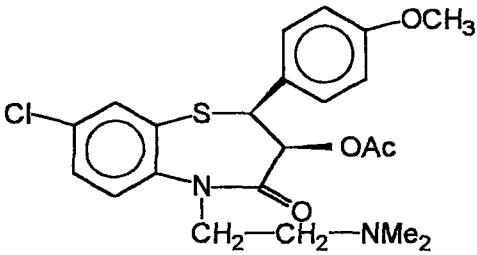
R= -OCH₃C₆H₄, R₁=-C₆H₅

R= 4-MeOC₆H₄,

R₁= 2-OHC₆H₄

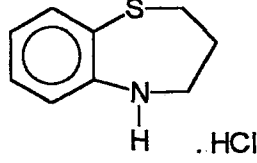
Şema 27 : 2,4-(Sübstitüediaryl)-8-etoksi-2,5-dihidro-1,5-benzotiyazepin türevlerinin sentezi.

1991 Yılında Suzuki ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yeni bir 1,5-benzotiyazepin türevi olan klentiazem'in serebral korteks ve iskelet kası membranlarına bağlanma karakteristiği incelenmiştir¹⁰⁵. Klentiazem farelerde bahsedilen bu bölgelere [³H]diltiazem ve [³H]nitrendipin ile birlikte bir radyoligant gibi bağlanmış ve diltiazemden daha yüksek affinite göstermiştir.



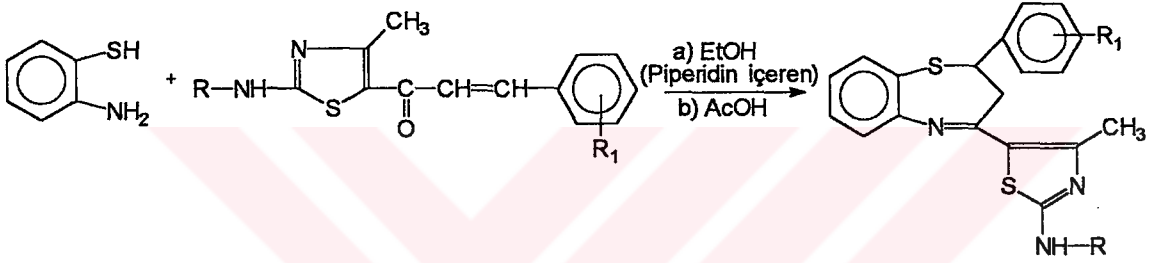
Klentiazem

1984 yılında Tomiyama ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1,5-benzotiyazepin HCl 50 g/kg dozda %1 karboksimetilselülöz içinde aç bırakılmış farelere verilmiş ve gastrik asit sekresyonunun önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir (Total asitlik inhibisyonu: %58.3).



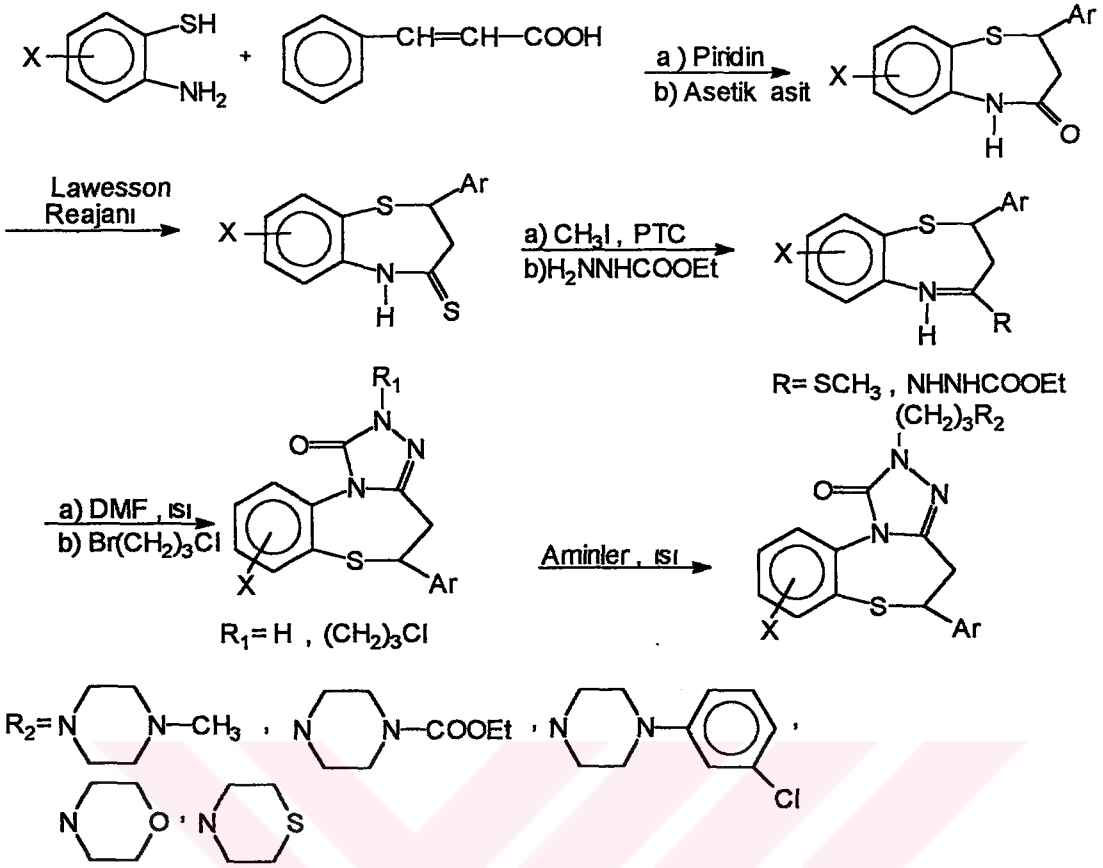
1,5-Benzotiyazepin . HCl

1982 Yılında Mane ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2-aryl-4-(4-metil-2-sübstitüe-aminotiyazol-5-il)-2,3-dihidro-1,5-benzotiyazepin türevleri sentezi yapılmış ve antibakteriyal ve antifungal etkilere sahip oldukları bildirilmiştir.¹⁰⁶ (Şema 28).



Şema 28: 2-Aril-4-(4-metil-2-sübstitüe-aminotiyazol-5-il)-2,3-dihidro-1,5-benzotiyazepin türevlerinin sentezi.

1992 yılında Ambrogi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4,5-dihidro-s-triazolo[3,4-d]1,5-benzotiyazepinlerin N-alkilamino türevleri sentezi ve biyolojik aktiviteleri değerlendirilmiştir³⁷ (şema 29).

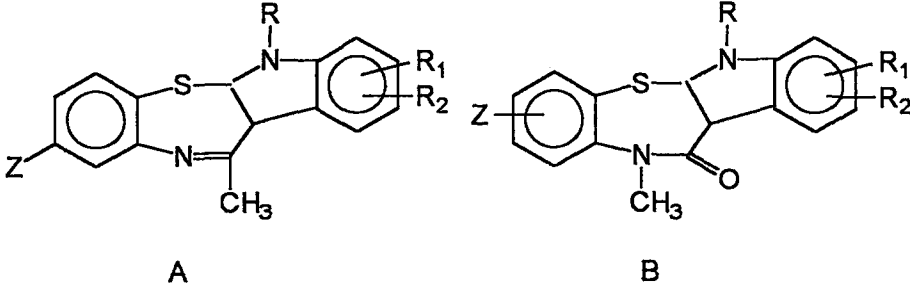


Şema 29: 4,5-Dihidro-s-triazolo[3,4-d]-1,5-benzotiyazepin ve N-alkilamino türevlerinin sentezi.

Bileşiklerin antifungal ve antibakteriyal aktiviteleri çok zayıf bulunmuştur. Asıl etkilerini santral sinir sisteminde göstermişlerdir. 5. konumdan aril sübstitüe bileşikler 2.5 mg dan başlayarak spontan motor aktiviteyi düşürürken doz 100 mg/kg 'a çıkarıldığında konvülfik etki göstermişlerdir. 5. konumdan aril sübstitüe bileşikler dışında kalan bileşikler 12,5 mg/kg dan başlayan dozlarda spontan motor aktiviteyi azaltıcı etki gösterirken doz 200 mg/kg'a çıkarıldığında bile konvülfik etki gözlenmemiştir. Bileşiklerin motor koordinasyonu bozmadan spontan motor aktiviteyi belirgin olarak düşürmeleri araştırmalar tarafından önemli sonuç olarak değerlendirilmiştir. Çünkü bu durum bileşiklerin herhangi bir hipnotik etki oluşturmadan sedatif etki gösterdiklerini ispatlamıştır.

1993 yılında Ambrogi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yeni bir heterosiklik halka sistemi olarak indolo[2,3-b]1,5-benzotiyazepin yapıları sentezlenmiştir³⁸. Bileşiklerin antimikrobiyal ve sitostatik aktivite çalışmaları yapılmıştır. A

bileşikleri dikkat çekici antimikrobiyal aktiviteler göstermişlerdir, özellikle aşağıdaki türevlerin gram pozitif mikroorganizmalar ve bazı funguslar üzerinde çok iyi aktiviteler gösterdikleri tespit edilmiştir (MİK= 3-12 μ /ml) .



A) 5-Metil-12H-indolo[2,3-b]-1,5- benzotiyazepin türevleri

B) 5,6-Dihidro-6-metil-12H-indolo[2,3-b]-1,5- benzotiyazepin-5-on türevleri

1) Z=H , R=H , R₁=CH₃ , R₂=H

2) Z=H , R=H , R₁=3-CH₃ , R₂=H

3) Z=H , R=H , R₁=3-Cl , R₂=H

4) Z=8-Cl , R=H , R₁=Cl , R₂=H

Bileşiklerin etkili olduğu gram (+) mikroorganizmalar ; *Bacillus subtilis* , *Micrococcus luteus* , *Bacillus subtilis* var. *niger* , *Bacillus cereus* , *Staphylococcus aureus*. Bileşiklerin etkili olduğu funguslar ise *Cryptococcus neoformans* , *Cryptococcus laurenti* 'dir. Çalışmalarda sefaloridin , nalidiksik asit ve nistatin referans olarak kullanılmıştır.İndol çekirdeğindeki aromatik halka üzerine sübstitüentler yerleştirilmesi antibakteriyal ve antifungal aktiviteyi önemli ölçüde artırmaktadır. Fakat indol azotunun metilasyonu aktiviteyi düşürür. Benzotiyazepin halka sisteminin benzen kısmına klor sübstitüenti getirildiğinde biyolojik aktivitede çok belirgin değişiklikler gözlenmemektedir. A ve B serisi bileşiklerin sitostatik aktiviteleri *in vitro* olarak oral epidermoid insan karsinomundan elde edilen hücrelerde denenmiştir. En yüksek sitostatik aktivite hem 3. hemde 8. konumda klor taşıyan bileşikte gözlenmiştir. A bileşiğinde indolbenzotiyazepin halkası üzerinde bir sübstitüentin varlığı aktivite için gerekli görünmektedir. İndol halkasında metil grubunun pozisyonu kritik rol oynar. 2,3 veya 4. konumdaki metil grupları aktiviteyi artırırken 1 veya 5 konumdaki metil grupları aktiviteyi düşürmektedir. B serisindeki bileşiklerin sitostatik yapı aktivite ilişkileri A serisindeki bileşikler ile benzerdir.

3. DENEYSEL KISIM

3. 1. Materyal ve Yöntem

3. 1.1. Kimyasal Bileşikler

Bu çalışmada kullanılan tüm çözücüler teknik ve analitik niteliktedir. Sentez başlangıç maddeleri olarak Merck firmasından temin edilen nitrometan, benzaldehit, 4-bromobenzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 4-nitrobenzaldehyt, 4-metilbenzaldehyt, 3-metoksibenzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit, 4-asetamidobenzaldehit, 4-etoksibenzaldehit, 2-aminotiyo-fenol, fenilistiyosiyanat, 4-klorofenilistiyosiyanat, amonyum asetat, glasiyal asetik asit, sodyum hidroksit kullanılmıştır.

Aletsel analiz çalışmalarında ise spektral saflıkta potasyum bromür (Merck), dimetilsülfoksit-d₆ (Aldrich), kloroform-d₁ (Aldrich), kromotografi çalışmalarında DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ kullanılmıştır.

3. 1. 2. Kullanılan Aletler

Erime Derecesi aleti : Electrothermal 9200

İnfared Spektrofotometresi: Perkin Elmer 1330 IR Spektrofotometresi

Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi :Brucker AC-200 Mhz

Spektrometresi

Elementel analiz aleti : Carlo Erba 1106 Elementel Analiz Aleti

Kütle spektrometresi: Tribid EI + Magnet Spektrometresi

3. 1. 3. Yöntemler

3. 1. 3.1. β -nitrostiren 1 türevlerinin sentezi

Yöntem A^{1-3,72} (Bileşik 1a,1b,1c,1d,1g,1i,1j için)

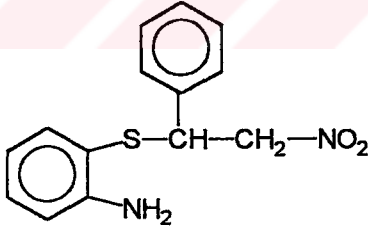
0.5 Mol (30.5 g) nitrometan ve 0.5 mol benzaldehit türevi 100 ml metanol içinde çözüldü ve 0.525 mol (21 g) sodyum hidroksit 70 ml buzlu su içinde çözümlenerek damla damla bu karışıma ilave edildi. Sodyum hidroksit ilavesi sırasında reaksiyon ortamının ısısının 10-15 °C yi geçmemesine dikkat edildi. Sodyum hidroksit ilavesi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 250 ml % 15 hidroklorik asit içine çözeltisi boşaltıldı. Çöken madde su ile yıkandı ve etanolden rekristalize edildi.

Yöntem E^{2,58} (Bileşik 1e, 1f, 1h için)

0.25 Mol (15.25 g) nitrometan ve 0.25 mol benzaldehit türevi 100 ml glasiyel asetik asit içinde çözüldü ve 10 gram amonyum asetat ilave edildi. 2 Saat süreyle geri çeviren soğutucu altında ısıtıldıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu su içine boşaltıldı. Çöken katı madde etanolden rekristalize edildi.

3. 1. 3. 2. 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2 Türevlerinin Sentezi

1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan (Bileşik 2a)



0.02 Mol (2.5 g.) 2-aminotiyofenol 15 ml etanol içinde çözüldü. 0.02 Mol (2.98 g) β -nitrostirenin 1a 15 ml etanoldeki çözeltisi 2-aminotiyofenolün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi. 2 Dakika sonra madde çöktü ve süzüldü. Süzme işlemi sırasında madde birkaç defa soğuk etanol ile yıkandı. Verim: 3.56 g. (% 65).

Kristal rengi: Beyaz

Kapalı formülü: C₁₄H₁₄N₂O₂S

Molekül ağırlığı:274.28

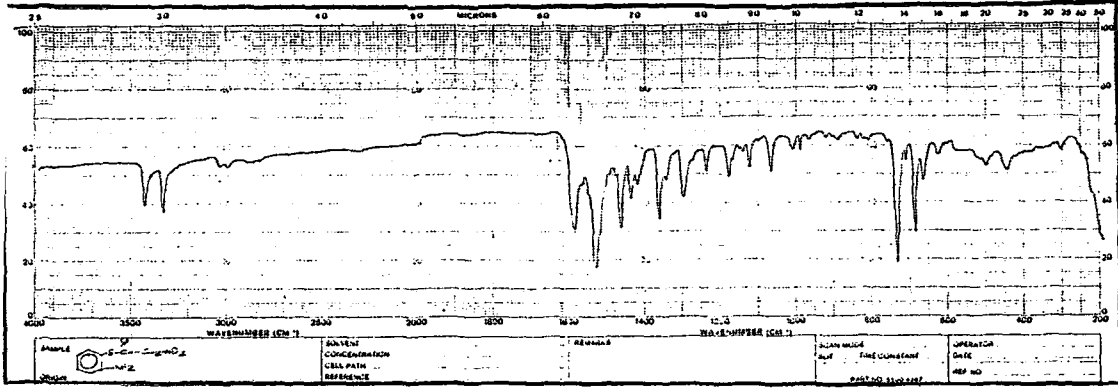
Erime derecesi:103-105 °C

Elementel analiz değerleri;

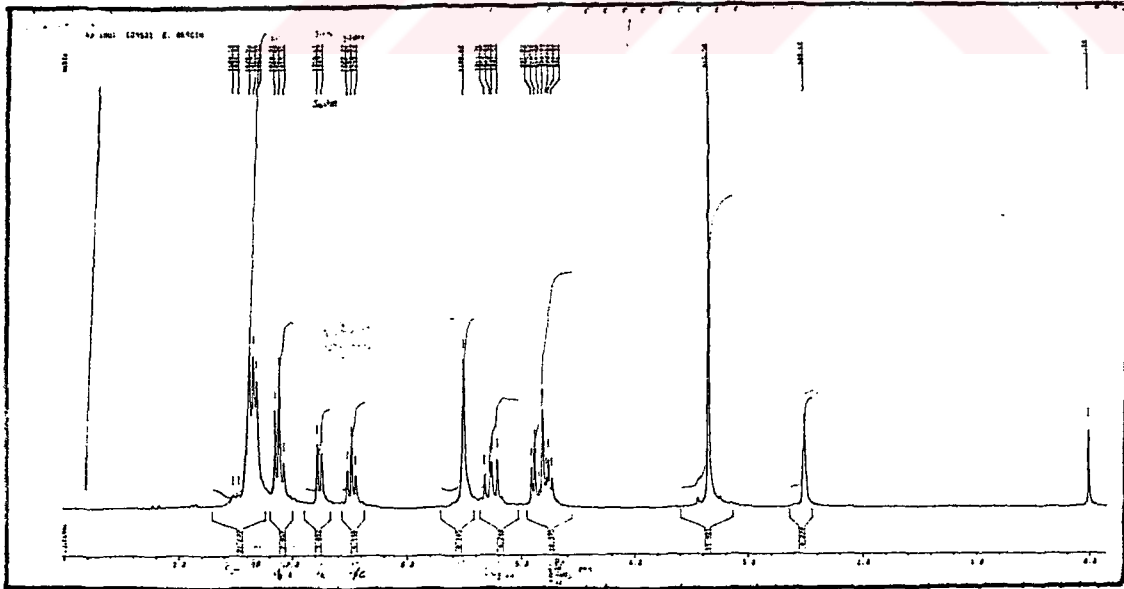
Hesaplanan: C:61.29, H :5.14, N:10.21, Bulunan: C:61.50, H:5.12, N:9.97

IR (KBr) : $\nu = 3450-3360 \text{ cm}^{-1}$ (NH_2), 1545 , 1375 cm^{-1} (NO_2)

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO-d_6): $\delta = 4.90-4.73$ (m, 2H, CH_2), $5.32-5.20$ (dd, 1H, CH), 5.50 (s, 2H, NH_2), 6.47 (t, 1H, Ar- H_c), 6.75 (d, 1H, Ar- H_a), $7.14-7.06$ (m, 2H, Ar- H_b + Ar- H_d), $7.37-7.30$ (m, 5H, fenil).

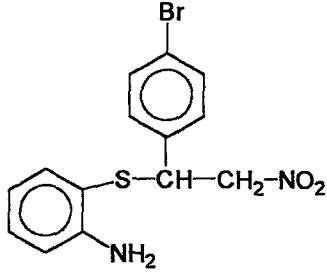


Şekil 1: Bileşik 2a'nın IR spektrumu



Şekil 2: Bileşik 2a'nın ^1H NMR spektrumu

1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-(4-bromofenil)-2-nitroetan (Bileşik 2b)



0.02 Mol (2.5 g) 2-aminotiyofenol 15 ml etanol içinde çözüldü. 0.02 Mol (4.56 g) p-bromo- β -nitrostirenin 1b 15 ml etanoldeki çözeltisi 2-aminotiyofenolün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi . 2 Dakika sonra madde çöktü ve süzüldü. Bu süzme işlemi sırasında madde birkaç defa soğuk etanol ile yıkandı Verim 2.96 g. (% 42).

Kristal Rengi: Sarı

Kapalı formülü : $C_{14}H_{13}BrN_2O_2S$

Molekül ağırlığı:353.25

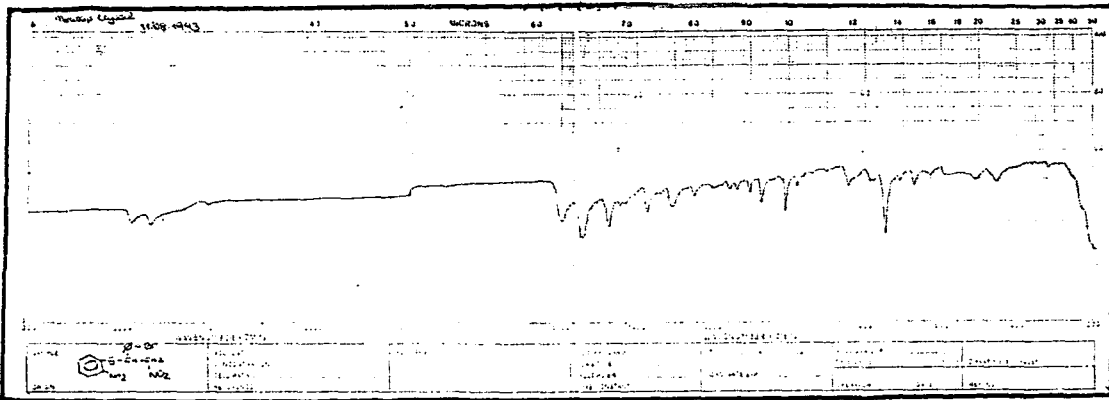
Erime derecesi :101 °C

Elementel analiz değerleri;

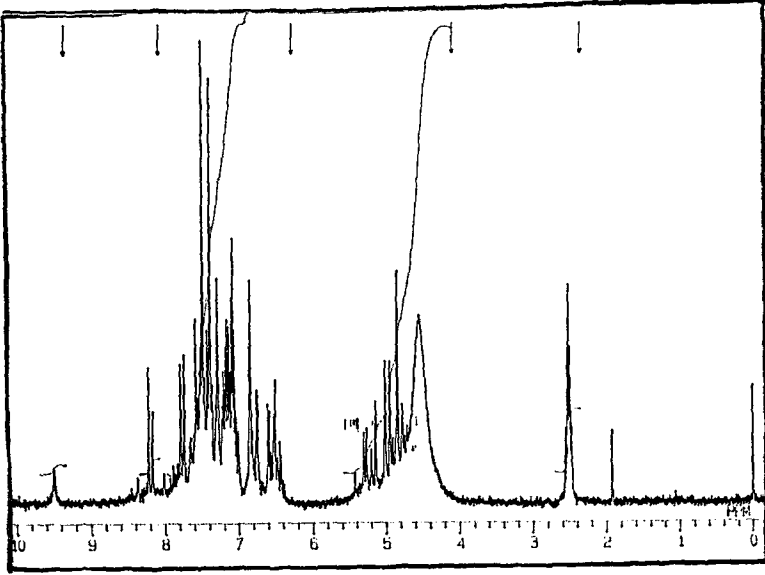
Hesaplanan: C: 47.60, H: 3.71, N: 7.93 Bulunan: C: 47.3, H:3.35 , N:7.57

IR (KBr): $\nu = 3460-3360 \text{ cm}^{-1}$ (NH_2), 1545, 1375 cm^{-1} (NO_2).

1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 4.55$ (s, 2H, NH_2), 5.40-4.70 (m, 3H, CH- CH_2), 7.60-6.45 (m, 8H, Ar-H).

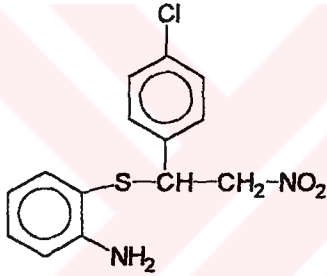


Şekil 3 : Bileşik 2b'nin IR spektrumu



Şekil 4: Bileşik 2b'nin ^1H NMR spektrumu :

1-[(2-Aminofeniltiyo)-1-(4-klorofenil)-2-nitroetan (Bileşik 2c)



0.02 Mol (2.5 g.) 2-aminotiyofenol 15 ml etanol içinde çözüldü. 0.02 Mol (3.67g) p-kloro- β -nitrostirenin 1c 15 ml etanoldeki çözeltisi 2-aminotiyofenolün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi. 2 Dakika sonra madde çöktü ve süzüldü. Bu süzme işlemi sırasında madde birkaç defa soğuk etanol ile yıkandı Verim: 3.52 g. (% 57).

Kristal Rengi: Sarı

Kapalı formülü : $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$

Molekül ağırlığı: 308.79

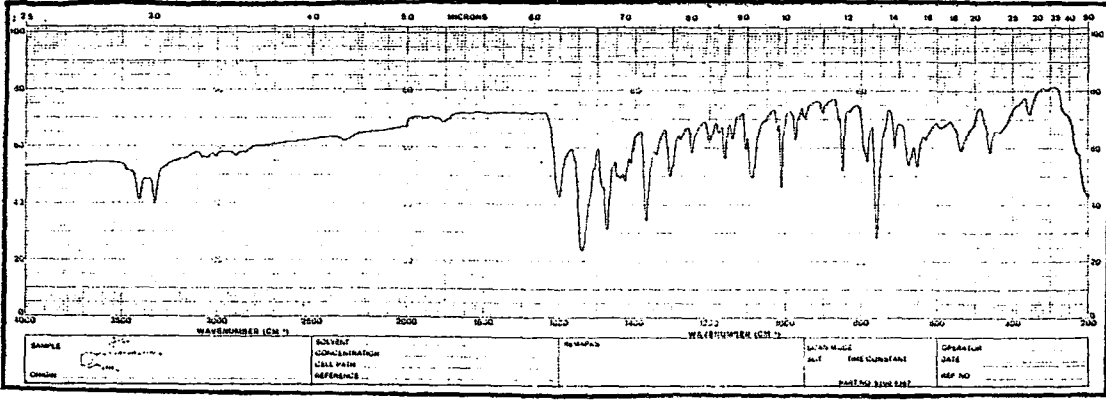
Erime derecesi: 74 °C

Elementel analiz değerleri ;

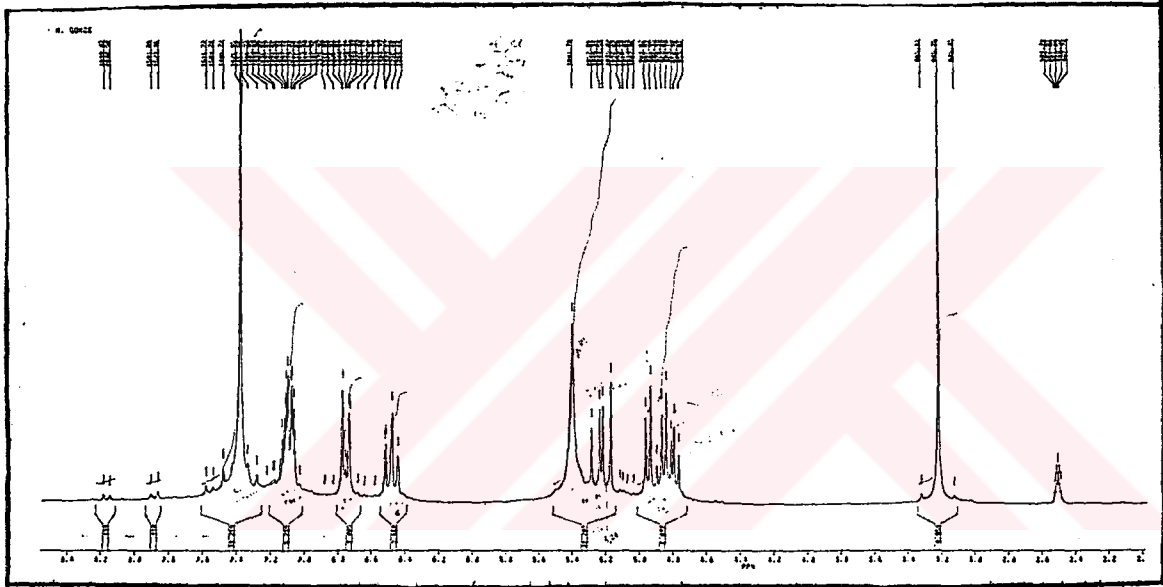
Hesaplanan: C: 54.46, H: 4.24, N: 9.07 Bulunan: C: 54.19, H: 3.87, N: 8.77

IR (KBr) : $\nu=3440-3350 \text{ cm}^{-1}$ (NH_2), 1540, 1370 (NO_2).

^1H -NMR : (DMSO- d_6) : $\delta=4.76-4.94$ (m, 2H, CH_2), 5.21 ve 5.26 (dd, ^1H , CH $J_1=9.51$ Hz, $J_2=9.54$ Hz), 5.40 (s, 2H, NH_2), 6.47 (t, 1H, Ar- H_c), 6.75 (d, 1H, Ar- H_a), 7.03-7.19 (m, 2H Ar- H_b + Ar- H_d), 7.28-7.48 (m, 4H, Ar-H).

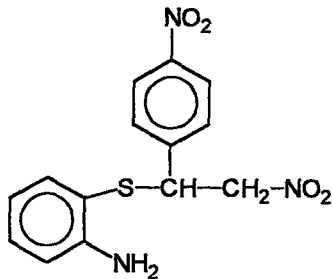


Şekil 5 : Bileşik 2c 'nin IR spektrumu



Şekil 6 : Bileşik 2c 'nin ¹H NMR spektrumu :

1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-(4-nitrofenil)-2-nitroetan (Bileşik 2d)



0.02 Mol (2.5 g.) 2-aminotiyofenol 15 ml etanol içinde çözüldü. 0.02 Mol (3.98 g) p-nitro-β-nitrostirenin 15 ml etanoldeki çözeltisi 2-aminotiyofenolün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi .10 Dakika sonra madde çöktü ve süzüldü. Bu

süzme işlemi sırasında madde birkaç defa soğuk etanol ile yıkandı. Verim: 2.24 g.
(% 35).

Kristal rengi: Sarı

Kapalı formülü : $C_{14}H_{13}N_3O_4S$

Molekül ağırlığı :319.28

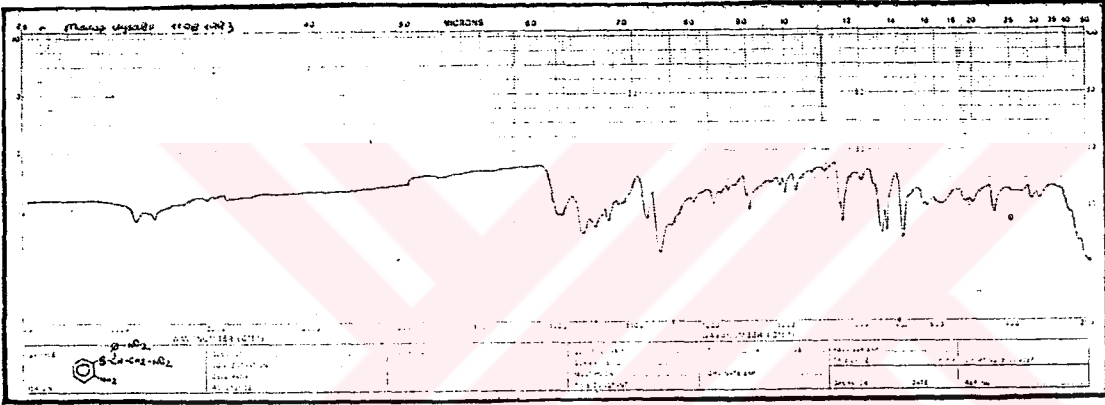
Erime derecesi :115 °C

Elementel analiz sonuçları :

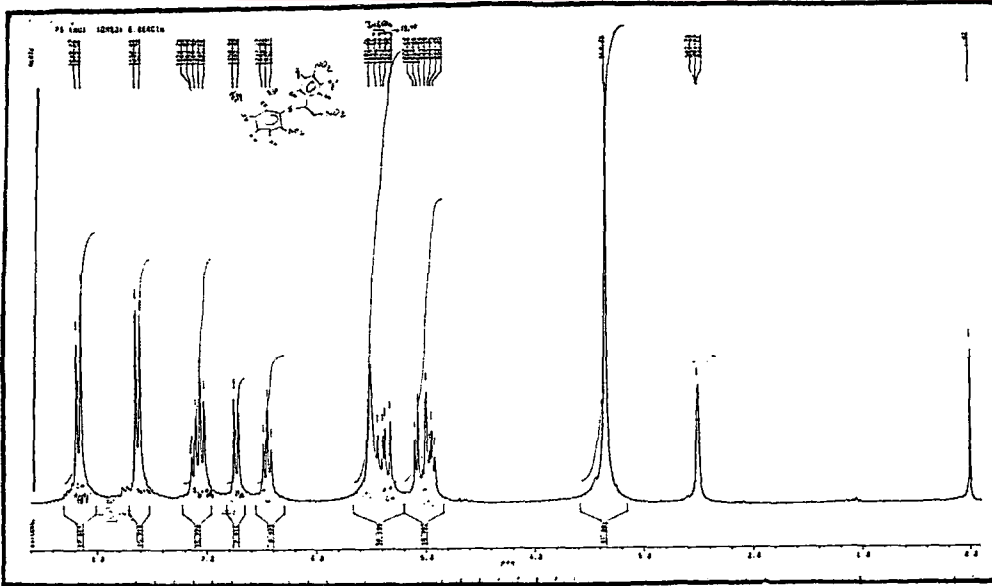
Hesaplanan: C: 52.67, H: 4.14, N: 13.16 Bulunan: C:52.96, H:4.06, N:13.49

IR(KBr): $\nu= 3460-3360\text{ cm}^{-1}$ (NH₂), 1545,1375 cm^{-1} (NO₂).

¹H-NMR (DMSO-d₆): $\delta=4.55$ (s, 2H, NH₂), 5.40-4.70 (m, 3H, CH-CH₂),7.60-6.45 (m, 8H, Ar-H).

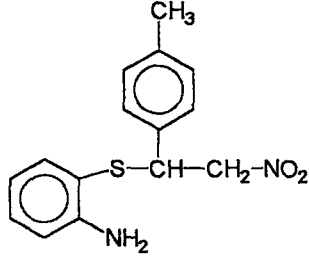


Şekil 7 : Bileşik 2d 'nin IR spektrumu :



Şekil 8 : Bileşik 2d 'nin ¹H NMR spektrumu :

1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-(p-tolil)-2-nitroetan (Bileşik 2e)



0.02 Mol (2.5 g.) 2-aminotiyofenol 15 ml etanol içinde çözüldü . 0.02 Mol (3.26 g) p-metil-β-nitrostirenin 15 ml etanoldeki çözeltisi 2-aminotiyofenolün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi . 10 Dakika sonra madde çöktü ve süzüldü. Bu süzme işlemi sırasında madde birkaç defa soğuk etanol ile yıkandı verim: 4.10 g. (% 71).

Kristal Rengi: Beyaz

Kapalı formülü :C₁₅H₁₆N₂O₂S

Molekül ağırlığı:288.36

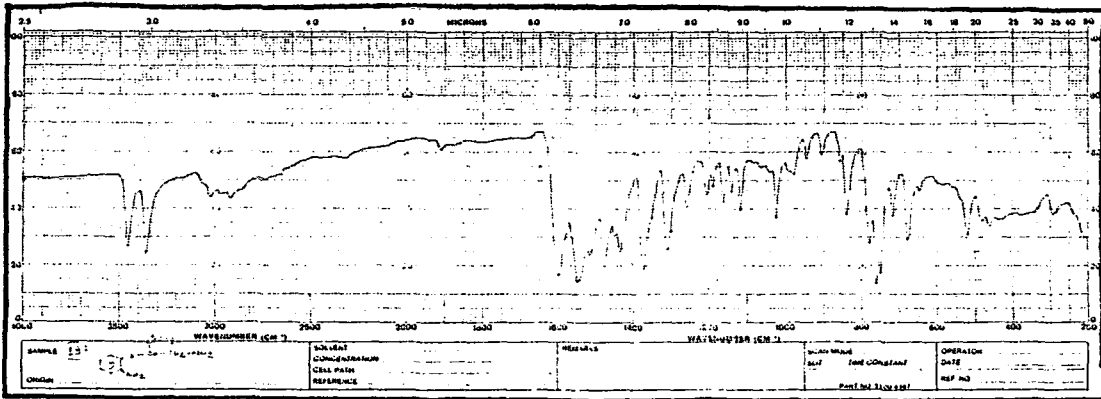
Erime derecesi: 92 °C

Elementel analiz değerleri;

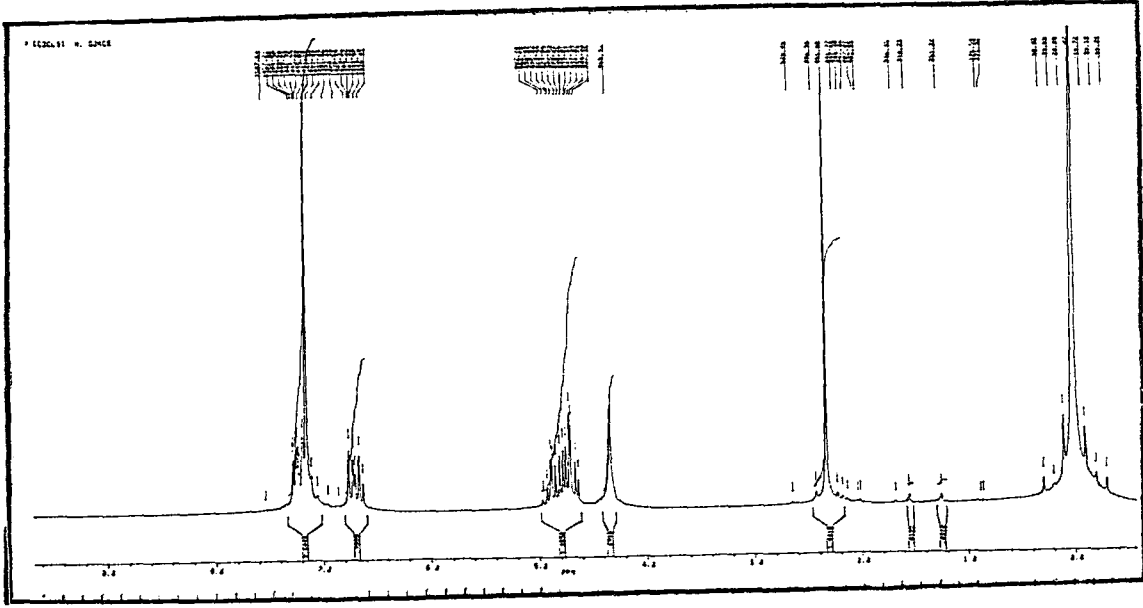
Hesaplanan: C: 62.48, H:55.59, N:9.71 Bulunan: C: 62.49, H:5.51, N:9.74

IR(KBr): $\nu=3450-3360\text{ cm}^{-1}$ (NH₂), 1545, 1370 cm^{-1} (NO₂).

¹H-NMR(CDCl₃): $\delta=2.23$ (s, 3H, CH₃), 4.34 (s, 2H,NH₂), 4.63-4.96 (m, 3H, CH-CH₂), 6.62(m,8H, Ar-H).

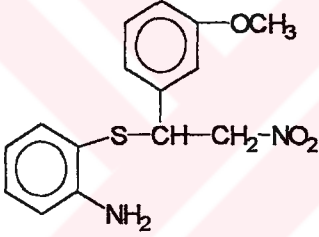


Şekil 9 : Bileşik 2e 'nin IR spektrumu :



Şekil 10 : Bileşik 2e 'nin ^1H NMR spektrumu

1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-(3-metoksifenil)-2-nitroetan (Bileşik 2f)



0.02 Mol (2.5 g.) 2-aminotiyofenol 15 ml etanol içinde çözüldü. 0.02 Mol (3.58 g) 3-metoksi- β -nitrostirenin 1f 15 ml etanoldeki çözeltisi 2-aminotiyofenolün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi. 10 Dakika sonra madde çöktü ve süzüldü. Bu süzme işlemi sırasında madde birkaç defa soğuk etanol ile yıkandı. Verim: 3.52 g. (%58).

Kristal Rengi: Sarı

Kapalı formül : $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Molekül ağırlığı: 304.37

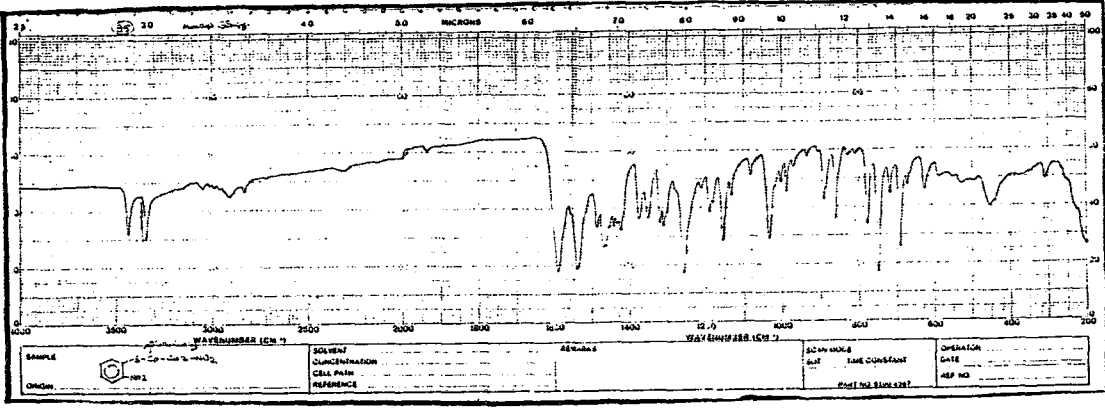
Erime derecesi : 106 °C

Elementel analiz değerleri;

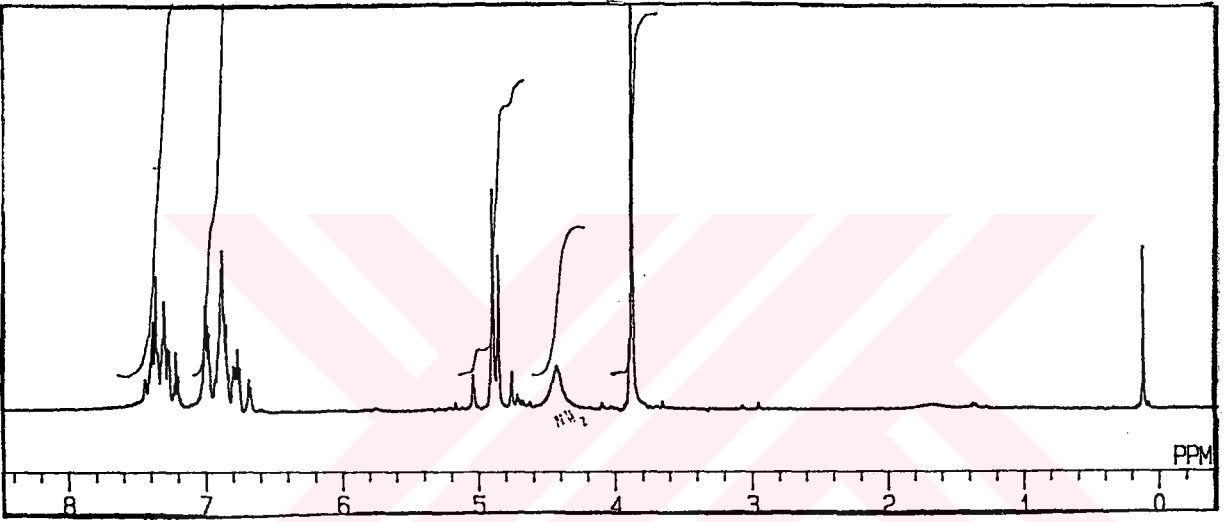
Hesaplanan: C: 59.19, H: 5.30, N 9.20 Bulunan: C: 59.22, H: 5.00, N: 9.06

IR(KBr) : 3440-3340 cm^{-1} (NH_2), 1540, 1375 cm^{-1} (NO_2), 1260 cm^{-1} (C-O).

^1H -NMR(DMSO- d_6): δ = 3.87 (s, 3H, CH_3), 4.42 (s, 2H, NH_2), 5.03-4.52 (m, 3H, CH-CH_2), 7.44-6.66 (m, 8H, Ar-H).

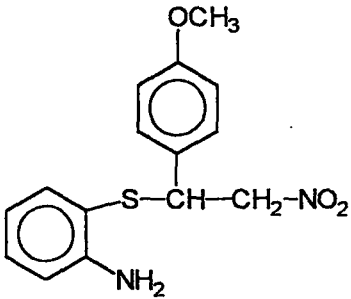


Şekil 11 : Bileşik 2f 'nin IR spektrumu



Şekil 12 : Bileşik 2f 'nin ¹H NMR spektrumu

1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-(4-metoksifenil)-2-nitroetan (Bileşik2g)



0.02 Mol (2.5 g.) 2-aminotiyofenol 15 ml etanol içinde çözüldü . 0.02 Mol (3.58 g) 4-metoksi-β-nitrostirenin 1g 15 ml etanoldeki çözeltisi 2-aminotiyofenolün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi . 2 Dakika sonra madde çöktü ve süzüldü. Bu süzme işlemi sırasında madde birkaç defa soğuk etanol ile yıkandı. Verim: 3.96 g. (% 65).

Kristal rengi: Beyaz

Kapalı formül : $C_{15}H_{16}N_2O_3S$

Molekül ağırlığı :304.37

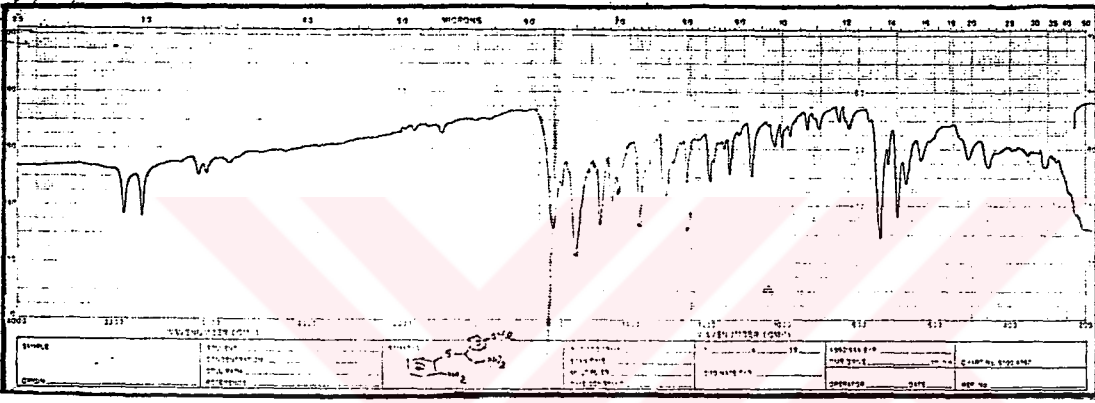
Erime derecesi:125 °

Elementel analiz değerleri;

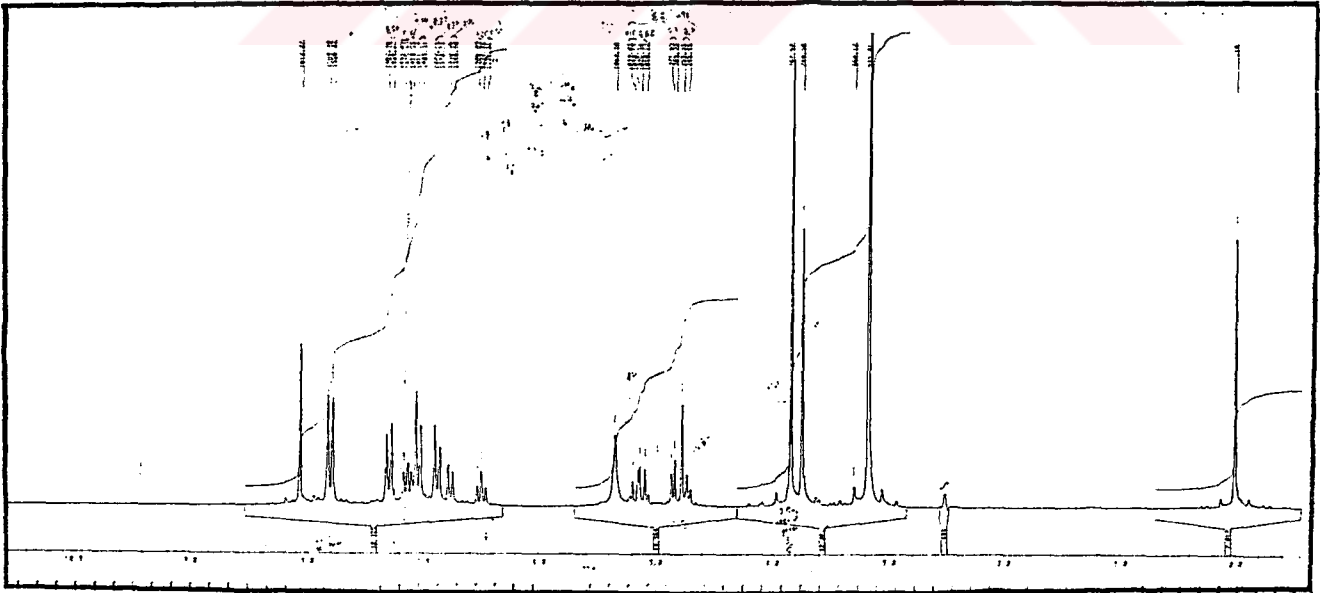
Hesaplanan: C:59.19, H:5.30, N:9.20, Bulunan: C:59.57, H:5.30, N:8.89.

IR(KBr): $\nu = 3450-3355\text{ cm}^{-1}$ (NH_2), $1545, 1375\text{ cm}^{-1}$ (NO_2), 1250 cm^{-1} (C-O).

1H -NMR(DMSO- d_6): $\delta = 3.74$ (s, 3H, CH_3), 4.85-4.72 (m, 2H, CH_2), 5.19-5.08 (dd, 1H, CH), 5.34 (s, 2H, NH_2), 6.48(t, 1H, Ar- H_e), 6.76 (dd, 1H, CH).

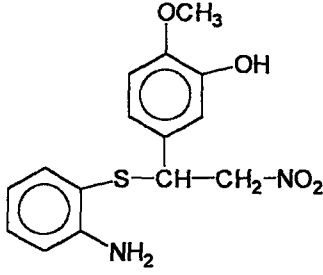


Şekil 13 : Bileşik 2g 'nin IR spektrumu



Şekil 14 : Bileşik 2g 'nin 1H NMR spektrumu

1-[(2-Aminofenil)tiyo]-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-2-nitroetan (Bileşik 2h)



0.02 Mol (2.5 g.) 2-aminotiyofenol 15 ml etanol içinde çözüldü . 0.02 Mol (3.90 g) 4-hidroksi-3-metoksi-β-nitrostirenin 1h 15 ml etanoldeki çözeltisi 2-aminotiyofenolün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi . 15 Dakika sonra madde çöktü ve süzüldü. Bu süzme işlemi sırasında madde birkaç defa soğuk etanol ile yıkandı. Verim: 4.16 g. % 65).

Kapalı formülü: $C_{15}H_{16}N_2O_4S$

Molekül ağırlığı: 320.37

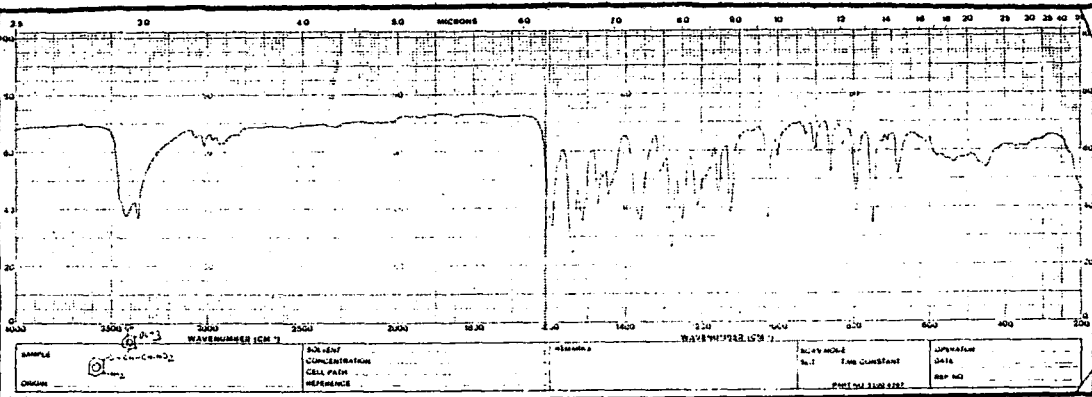
Erime derecesi: 125 °C

Elementel analiz değerleri :

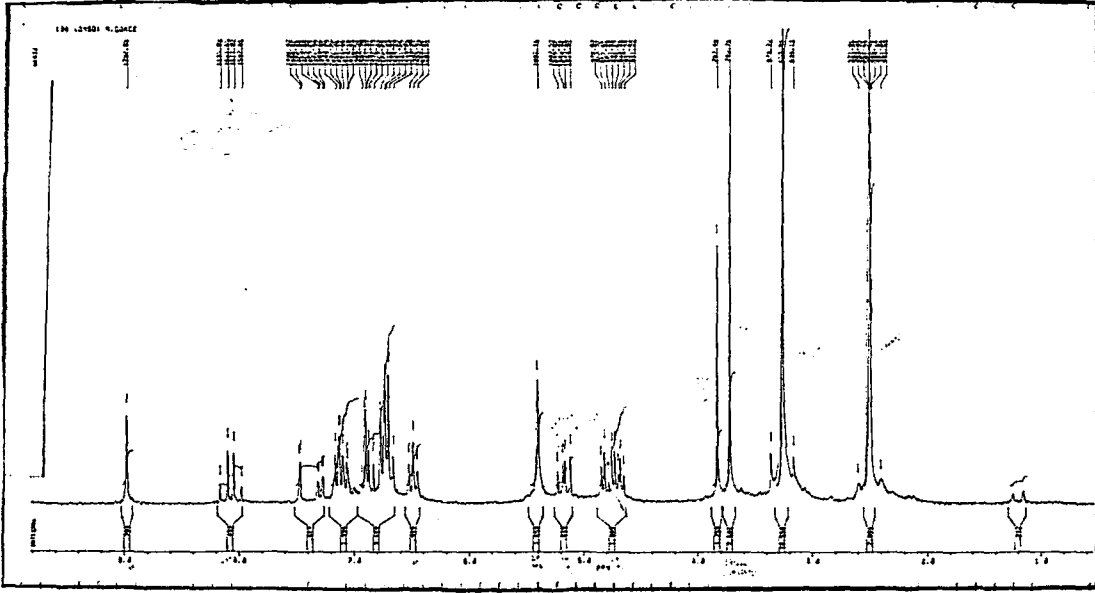
Hesaplanan: C: 56.23, H : 5.03, N: 8.74 Bulunan : C: 56.24, H : 4.65, N : 8.65

IR (KBr): $\nu= 3455-3360\text{ cm}^{-1}$ (NH_2), 3420 cm^{-1} (OH), $1540,1360\text{ cm}^{-1}$ (NO_2), 1270 cm^{-1} (C-O)

1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta= 3.73$ (s, 3H, OCH_3), 4.85-4.65 (m, 2H, CH_2), 5.75 (dd, 1H, CH, $J_1= 9.53\text{ Hz}$, $J_2= 9.49\text{ Hz}$) 5.41 (s, 2H, NH_2), 7.48-6.45 (M, 7H, Ar-H), 8.98 (s, 1H, OH).

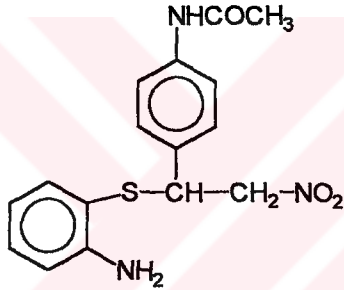


Şekil 15 : Bileşik 2h 'nin IR spektrumu



Şekil 16: Bileşik 2h 'nin ^1H NMR spektrumu

1- [(2-Aminofenil)tiyo]-1-(4-asetamidofenil)-2-nitroetan (Bileşik 2i)



0.02 Mol (2.5 g.) 2-aminotiyofenol 15 ml etanol içinde çözüldü . 0.02 Mol (4.12 g) 4-asetamido- β -nitrostirenin 1j 15 ml etanoldeki çözeltisi 2-aminotiyofenol solüsyonuna oda ısısında ilave edildi . 5 Dakika sonra madde çöktü ve vakum uygulanarak süzüldü , bu süzme işlemi sırasında madde birkaç defa soğuk etanol ile yıkandı. Verim:2.66 g (% 38).

Kapalı formülü : $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

Molekül ağırlığı : 349.33

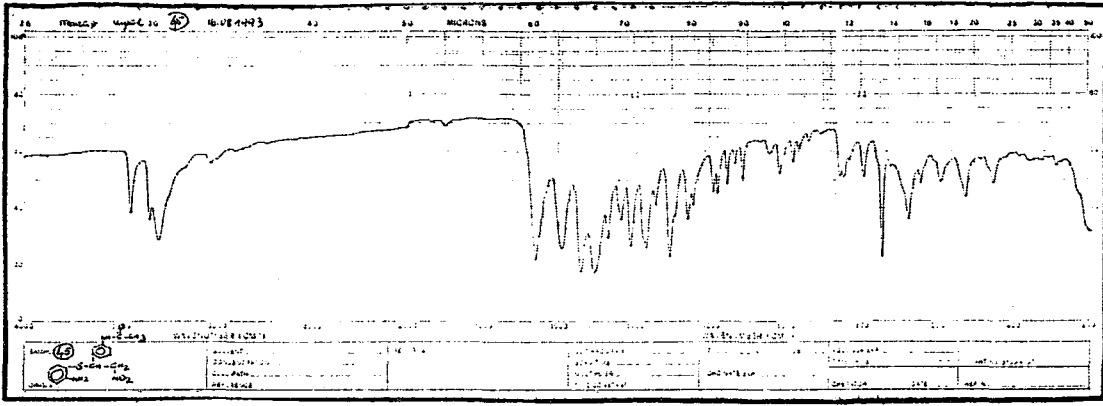
Erime derecesi : 165 °C

Elementel analiz değerleri ;

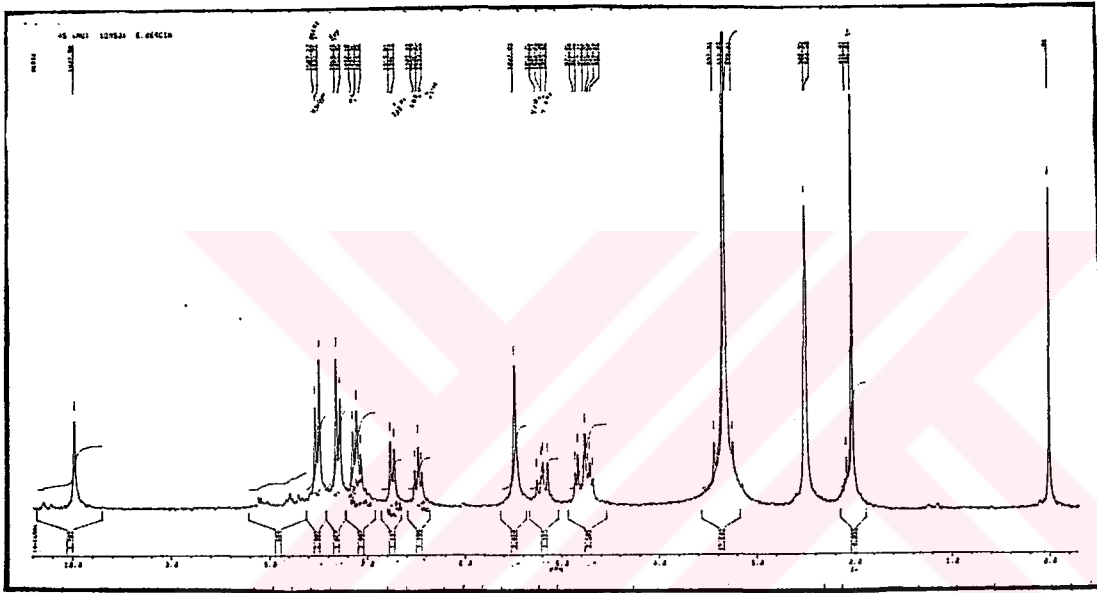
Hesaplanan : C: 55.00, H: 5.19, N:12.02, Bulunan : C :55.43, H : 4.77, N :11.64

IR (KBr): $\nu = 3450\text{-}3360\text{ cm}^{-1}$ (NH_2), 3300 cm^{-1} (NH), 1660 cm^{-1} (CO), $1545, 1370\text{ cm}^{-1}$ (NO_2).

^1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 2.03$ (s, 3H, CH_3), 4.86-4.68 (m, 2H, CH_2) 5.22, 5.16 (d, d, 1H, CH, $J_1 = 9.74\text{ Hz}$, $J_2 = 9.58\text{ Hz}$), 5.49 (s, 2H, NH_2) 6.48 (t, 1H, Ar- H_c), 6.74 (d, 1H, Ar-H), 7.15-7.06 (m, 2H, Ar-H + Ar- H_d), 7.30 (d, 2H, Ar- H_f + Ar- H_f , $J_{fe} = 8.45\text{ Hz}$), 7.51 (d, 2H, Ar- H_e + Ar- H_e , $J_{ef} = 8.45\text{ Hz}$), 9.98 (s, 1H, NH).

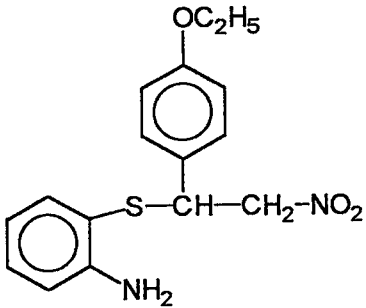


Şekil 17 : Bileşik 2i'nin IR spektumu



Şekil 18 : Bileşik 2i'nin ¹H NMR spektumu :

1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-(etoksifenil)-2-nitroetan(Bileşik 2j)



0.02 Mol (2.5 g.) 2-aminotiyofenol 15 ml etanol içinde çözüldü . 0.02 Mol (3.88 g) 4-etoksi-β-nitrostirenin 1i 15 ml etanoldeki çözeltisi 2-aminotiyofenol solüsyonuna oda ısısında ilave edildi . 3 Dakika sonra madde çöktü süzöldü. Bu süzme işlemi sırasında madde birkaç defa soğuk etanol ile yıkandı. Verim: 4.26 g. (%67).

Kristal Rengi: Beyaz

Kapalı formülü : $C_{16}H_{18}N_2O_3S$

Molekül ağırlığı : 318.33

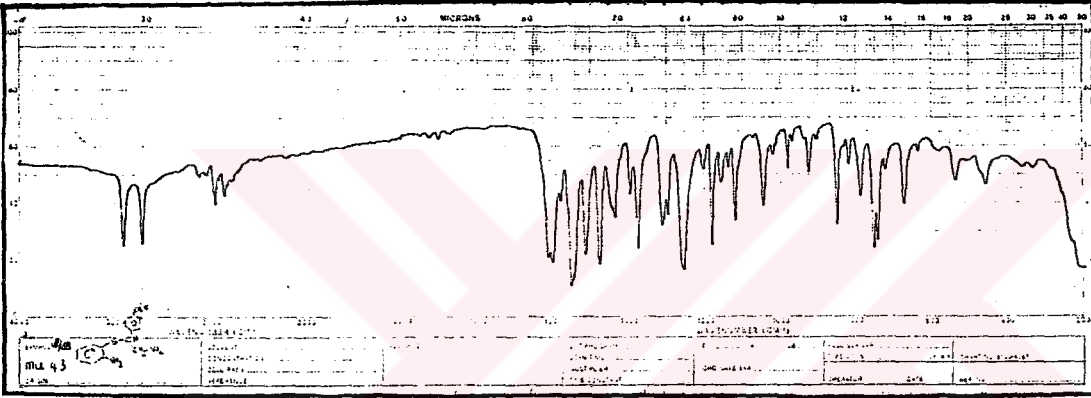
Erime derecesi : 135 °C

Elementel analiz değerleri ;

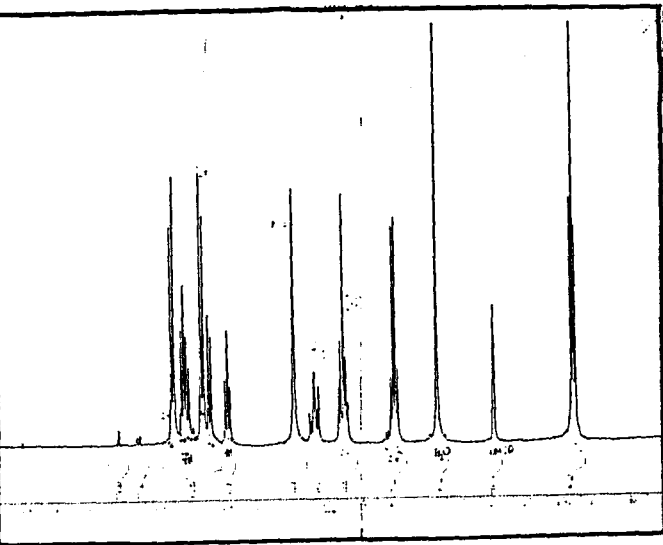
Hesaplanan: C: 60.37, H: 5.70, N: 8.80 Bulunan: C: 60.59, H: 5.40, N: 8.56

IR (KBr): $\nu = 3450-3350 \text{ cm}^{-1}$ (NH_2), $1545, 1375 \text{ cm}^{-1}$ (NO_2), 1255 cm^{-1} (C-O).

1H -NMR([DMSO- d_6): $\delta = 1.32$ (t, 3H, CH_3), 4.01 (q, 2H, OCH_2), $4.85-4.71$ (m, 2H, CH_2NO_2), $5.28-5.14$ (m, 1H, S-CH), 5.51 (s, 2H, NH_2), 6.51 (t, 1H, Ar- H_c), 6.77 (d, 1H, Ar- H_a), 6.88 (d, 2H, Ar- $H_f + Ar-H_r$), $7.19-7.02$ (m, 2H, Ar- $H_b + Ar-H_d$), 7.32 (d, 2H, Ar- $H_e + Ar-H_e$).



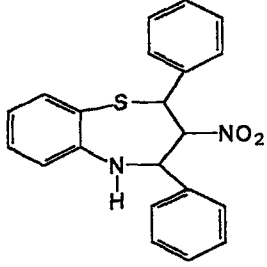
Şekil 19 : Bileşik 2j'nin IR spektrumu :



Şekil 20 : Bileşik 2j nin 1H NMR spektrumu :

3. 1. 3. 3. 2,4 - Difenil-3-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiyazepin Türevlerinin Sentezi

2,4 - Difenil - 3-nitro- 2,3,4,5 - tetrahidro - 1,5-benzotiyazepin(Bileşik 3a)



0.002 Mol(0.55 g) 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan **2a** ve 0.002 (0.21 g) mol benzaldehit 5 ml DMF içinde su banyosunda üç saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı buzlu su içine boşaltıldı ve sarı renkli katı bir madde çöktü . Çöken madde süzüldü ve kurutuldu. Verim: 0.21 g (% 30).

Kristal rengi : Sarı

Kapalı formülü : $C_{21}H_{18}N_2O_2S$

Molekül ağırlığı : 362. 39

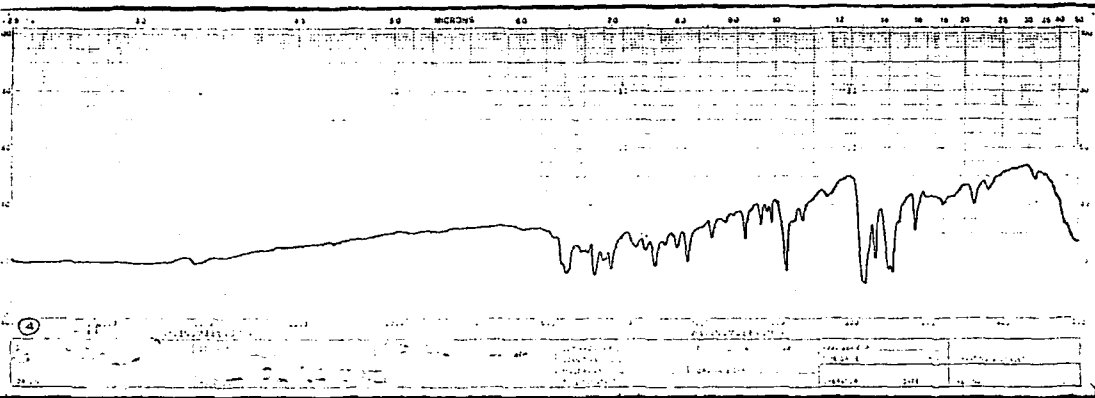
Erime derecesi : 63-65 °

Elementel analiz değerleri :

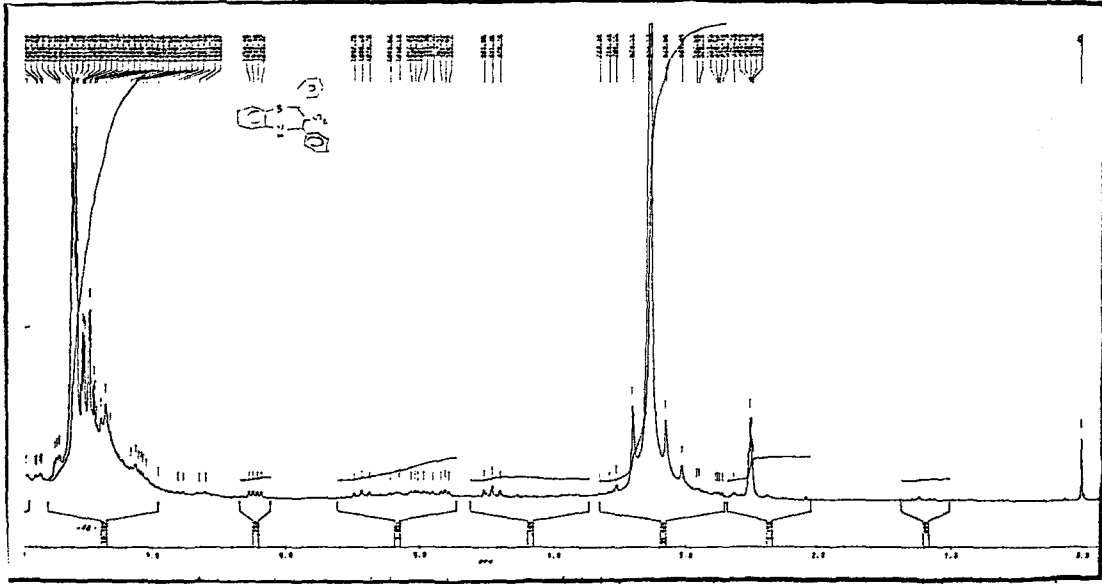
Hesaplanan: C: 69.90, H : 5.00, N: 7.73, Bulunan: C: 69.86, H: 4.62, N: 7.70

IR (KBr): $\nu = 3050 \text{ cm}^{-1}$ (=C-H) , 1545 , 1340 cm^{-1} (NO₂)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ : 6.95-8.30 (m, aromatik H + H₂ + H₃ + H₄).

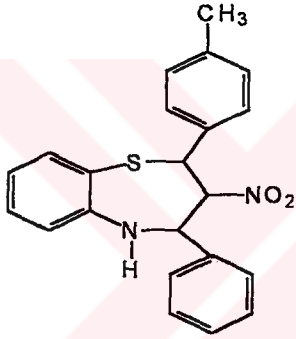


Şekil 21 : Bileşik 3a 'nın IR spektrumu :



Şekil 22 : Bileşik 3a'nın ^1H NMR spektrumu :

2-(*p*-tolil)-4-fenil-3-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiyazepin(Bileşik 3b)



0.002 Mol (0.55 g) 1-[(2-aminofeniltiyo)]-1-(*p*-tolil)-2-nitroetan 2e ve 0.002 mol benzaldehit 5 ml dimetilformamit (DMF) içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken sarı renkli katı madde süzüldü, su ile yıkandı ve kurutuldu. Verim: 0.24 g (% 33).

Kristal rengi : Sarı

Kapalı formülü : $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Molekül ağırlığı : 376.47

Erime derecesi: 60 °

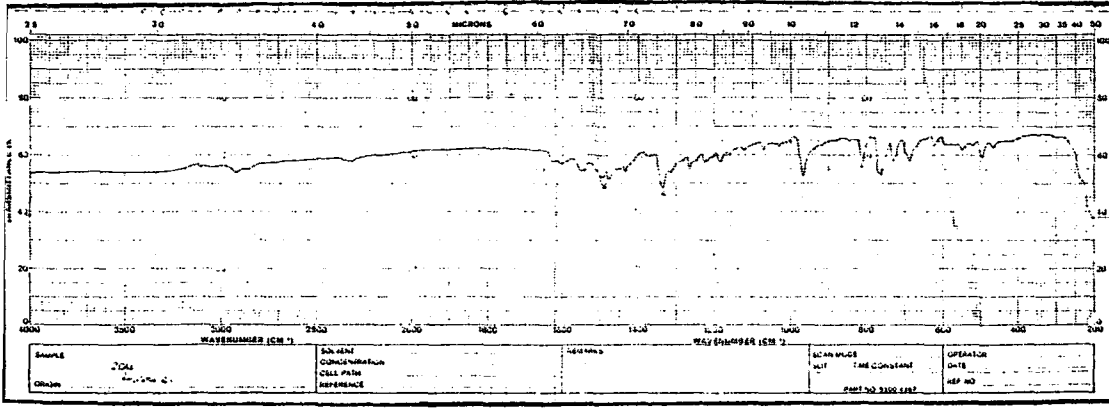
Elementel analiz değerleri:

Hesaplanan: C: 70.19, H: 5.35, N: 7.59 Bulunan: C: 70.43, H: 5.35, N: 7.44

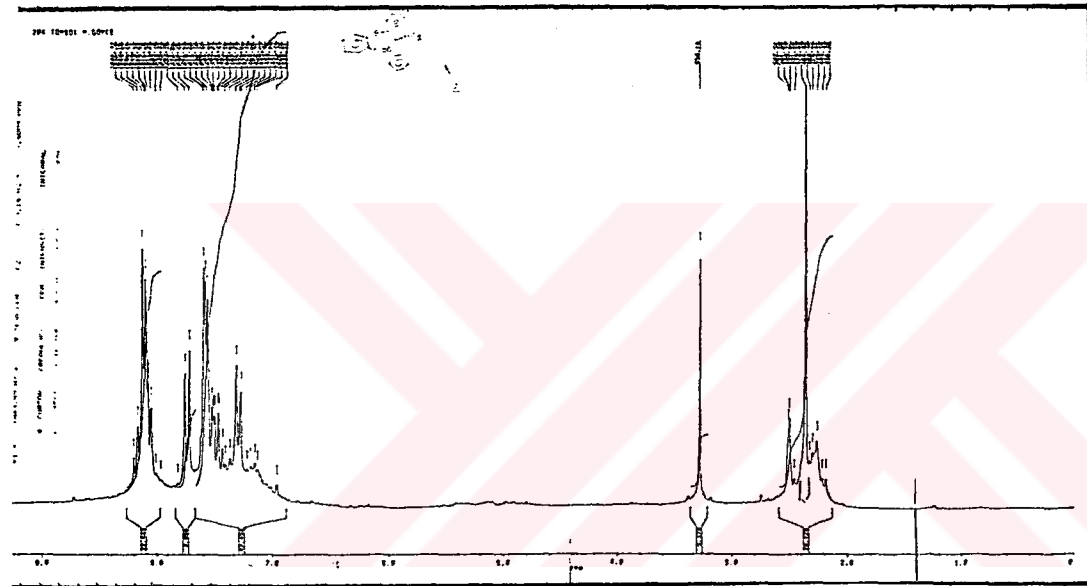
IR (KBr) : $\nu = 3060 \text{ cm}^{-1}$ (=C-H) , 1550 , 1320 cm^{-1} (NO_2).

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ : 2.36 (s, 3H, CH_3) , 6.96 - 8.20 (m, aromatik).

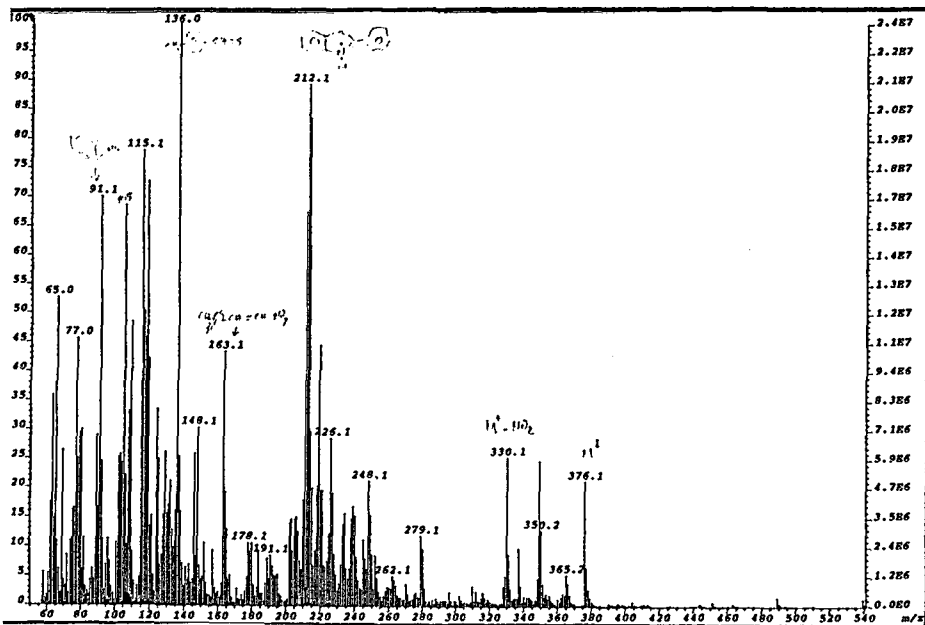
Kütle Spektrumu:(m/z): 376 (M^+ , %22), 378 (M^++2 , %3), 330 (M^+-NO_2 , %25), 212 (M^+ p-metil- β -nitrostiren, %90), 136 (p- CH_3 - C_6H_4 - $\text{CH}=\text{S}$, %100).



Şekil 23 : Bileşik 3b 'nin IR spektrumu :



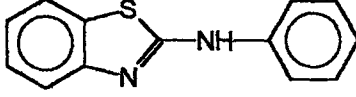
Şekil 24 : Bileşik 3b 'nin ¹H NMR spektrumu :



Şekil 25: Bileşik 3b'nin Kütle spektrumu

3. 1. 3. 4. 2-Anilnobenzotiyazol Türevlerinin Sentezi

2-Anilinobenzotiyazol (Bileşik 4a)



0.015 Mol (4.11 g) 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2a ve 0.015 (2.02 g) mol fenil-isotiyosiyanat 50 ml etanol içinde 1 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı 1 gece bekletildi ve ertesi gün çöken madde süzüldü. Süzüntüye petrol eteri ilavesiyle ürün tekrar çöktü. Elde edilen maddeler birleştirildi ve etanolden rekristalize edildi. Verim: 1.56 g (46 %).

Kristal rengi: Beyaz

Kapalı formülü: $C_{13}H_{10}N_2S$

Molekül ağırlığı: 226.30

Erime derecesi: 159° , Literatür^{107,108} erime derecesi: 152°

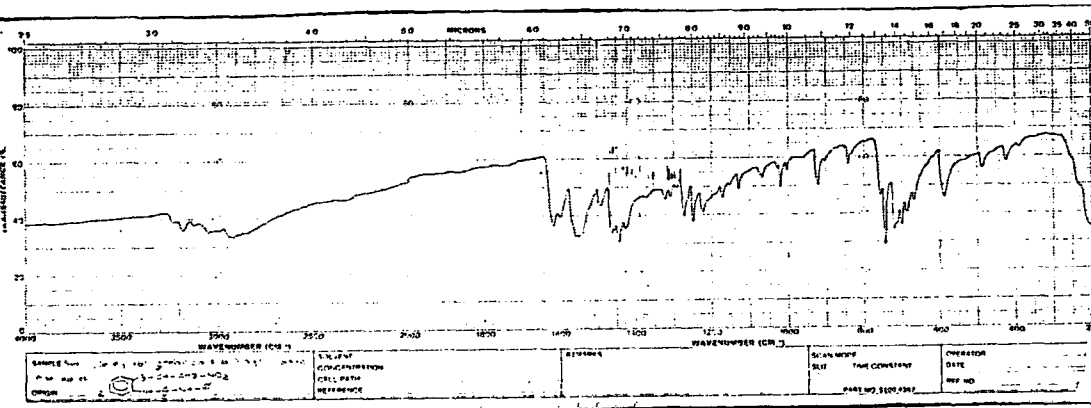
Elementel analiz :

Hesaplanan: C: 69.00, H: 4.42, N: 12.43 Bulunan: C: 69.39, H: 4.80, N:12.24

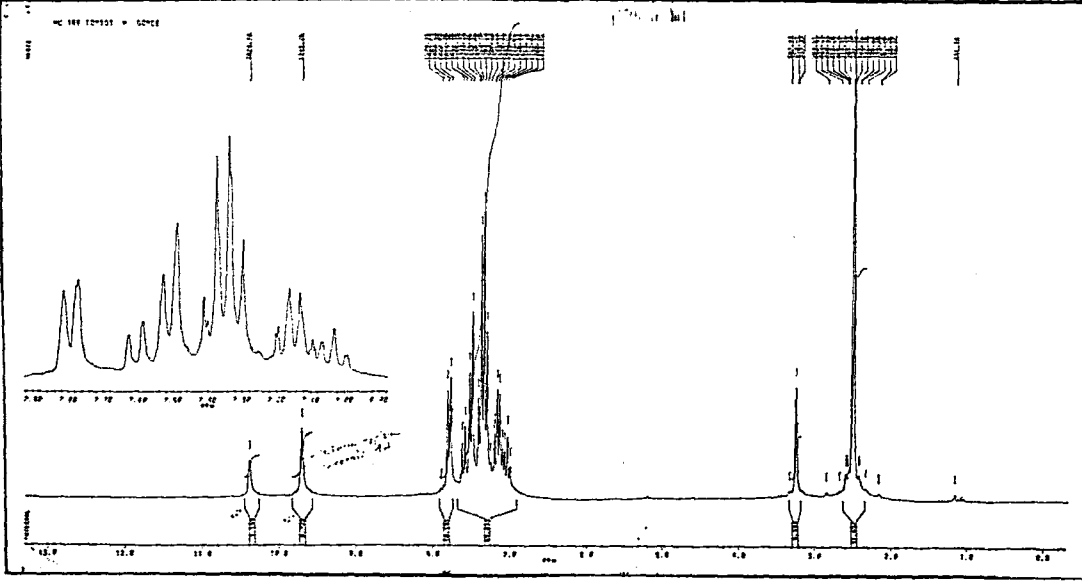
IR (KBr): $\nu = 3280 \text{ cm}^{-1}$ (tautomerik NH), 3340 cm^{-1} (tautomerik NH), 1620 cm^{-1} (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ : 6.99 -7.81 (m, 9H, aromatik H), 9.71 (s, 2/3H, tautometrik NH),

10.39 (s, 1/3H, tautometrik NH).

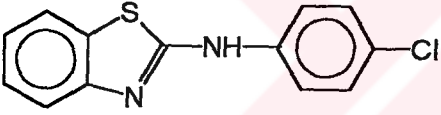


Şekil 26: Bileşik 4a'nın IR spektrumu :



Şekil 27: Bileşik 4a'nın ^1H NMR spektrumu :

2- (Kloroanilino) benzotiyazol (Bileşik 4b)



0.0015 Mol (4.11 g) 1-[(2-aminofenil)]-1-fenil-2-nitroetan 2a ve 0.0015 mol 4-kloro-fenilisotiyosyanat 50 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı 1 gece bekletildi ve ertesi gün çöken madde süzüldü. Süzüntüye petrol eteri ilavesiyle ürün tekrar çöktü. Elde edilen maddeler birleştirildi ve etanolden rekristalize edildi. Verim: 2.03 g (% 52).

Kristal rengi : Renksiz

Kapalı formülü : $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{S}$

Molekül ağırlığı : 260.75 mol gram

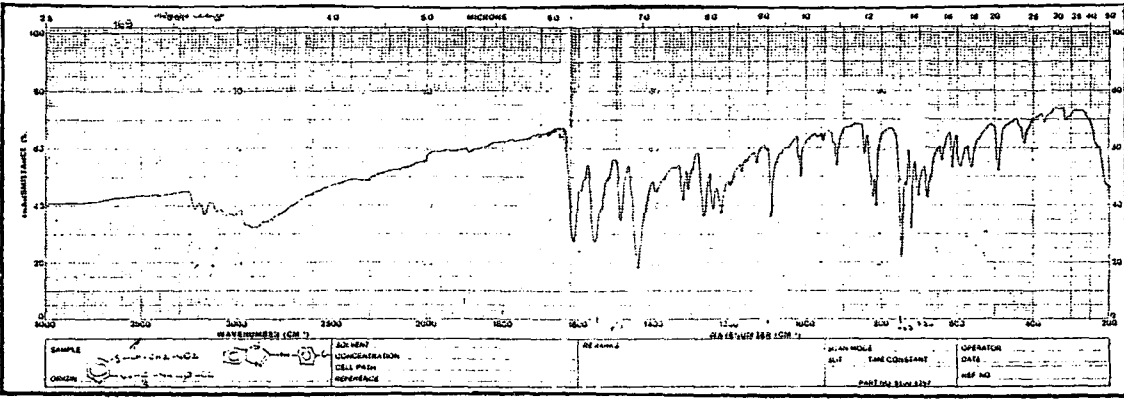
Erime derecesi : 208-210 ° Literatür¹⁰⁹ erime derecesi : 196-198 °

Elementel analiz değerleri ;

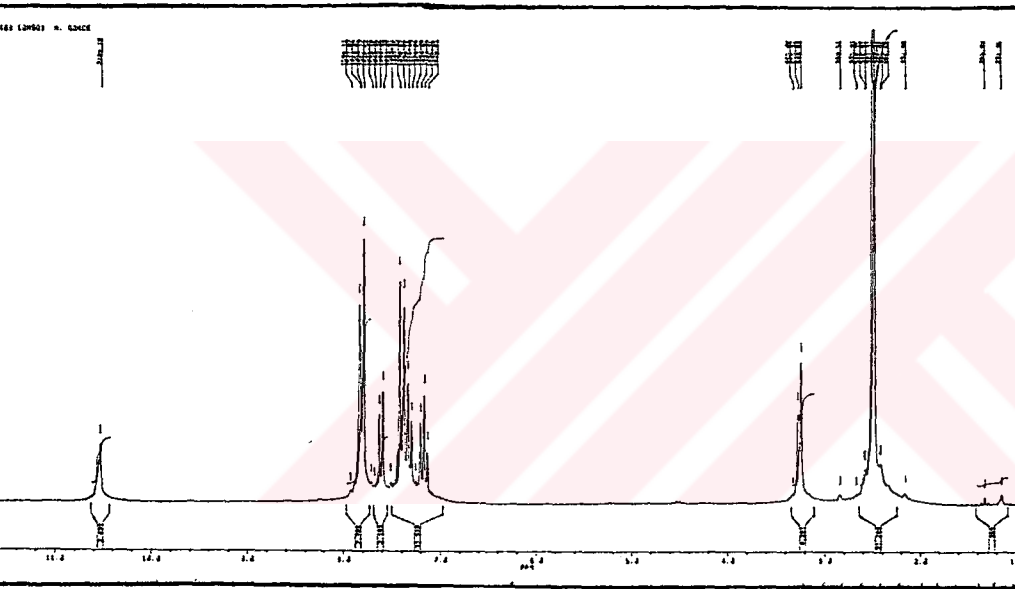
Hesaplanan: C: 69.90, H: 4.42, N: 12.43, Bulunan: C: 69.39, H: 4.80, N: 12.24

IR (KBr) : $\nu = 3280 \text{ cm}^{-1}$ (tautomerik NH), 3330 cm^{-1} (tautomerik NH), 1620 cm^{-1} (C=N).

^1H -NMR (DMSO- d_6) : $\delta = 7.14-7.94$ (m, 8H, aromatik H), 10.54(s, 1H, her iki tautomerik NH)



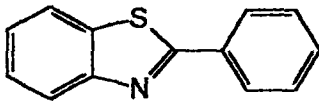
Şekil 28: Bileşik 4b'nin IR spektrumu :



Şekil 29: Bileşik 4b'nin ¹H NMR spektrumu :

3. 1. 3. 5. 2-Fenilbenzotiyazol Türevlerinin Sentezi

2-Fenilbenzotiyazol (Bileşik 5a)



Yöntem A:

0.002 Mol (4.11 g) 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2a ve 0.002 mol (0.21 g) benzaldehit 5 ml dimetilformamit içinde bir saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı

soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü su ile yıkandı ve etanolden rekristalize edildi. Verim: 0.15 g (%35).

Yöntem B:

0.003 Mol (0.38 g) 2-aminotiyofenol ve 0.003 mol (0.32 g) benzaldehit 5 ml DMF içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı . Çöken sarı renkli madde süzüldü ve etanolden rekristalize edildi. Verim: 0.68 (% 87).

Yöntem C:

0.003 Mol (0.38 g) 2-aminotiyofenol ve 0.003 mol (0.32 g) benzaldehit 30 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken sarı renkli madde süzüldü. Verim:0.52 g (% 81).

Kristal rengi : Parlak sarı

Kapalı formülü : $C_{13}H_9NS$

Molekül ağırlığı: 211.29 mol gram

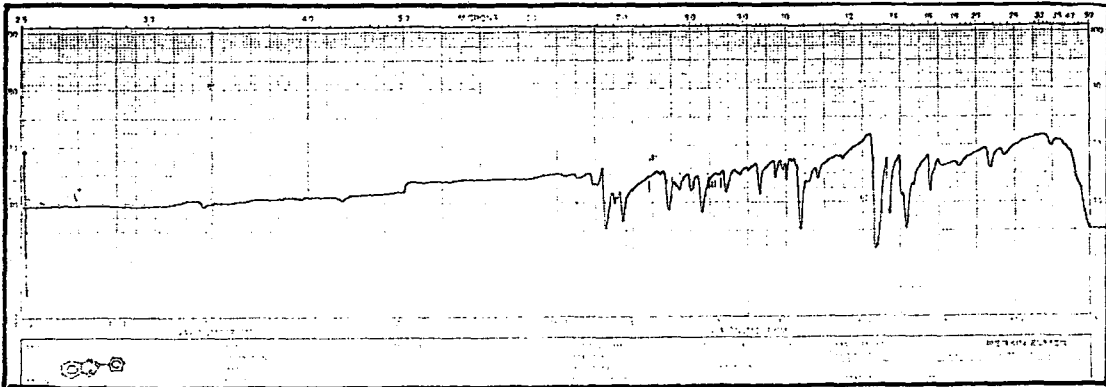
Erime derecesi: 110-112 ° C, Literatür^{111,112} erime derecesi: 113-114 ° C

Elementel analiz değerleri:

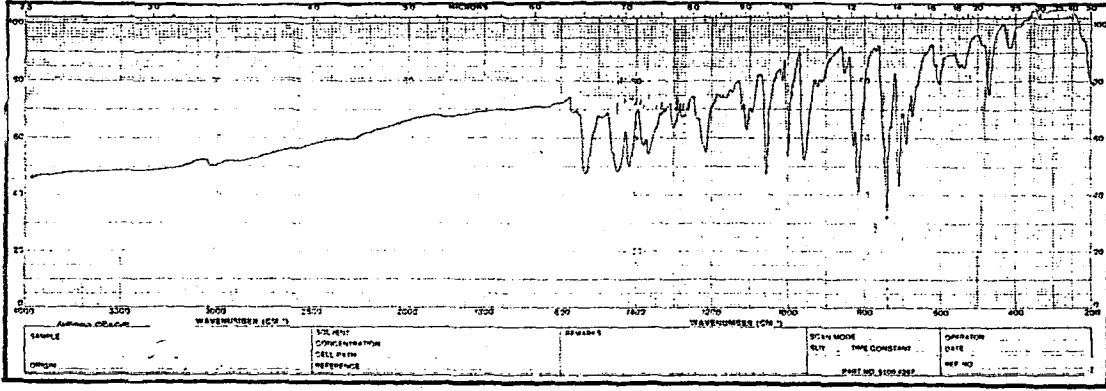
Hesaplanan: C: 73.90, H: 4.29, N: 6.63 Bulunan: C: 73.74, H: 4.50, N: 7.01

IR (KBr) : $\nu = 1530 \text{ cm}^{-1}$ (C=N), 1110 cm^{-1} (C-N), 740 cm^{-1} (o-disüstitüe benzen).

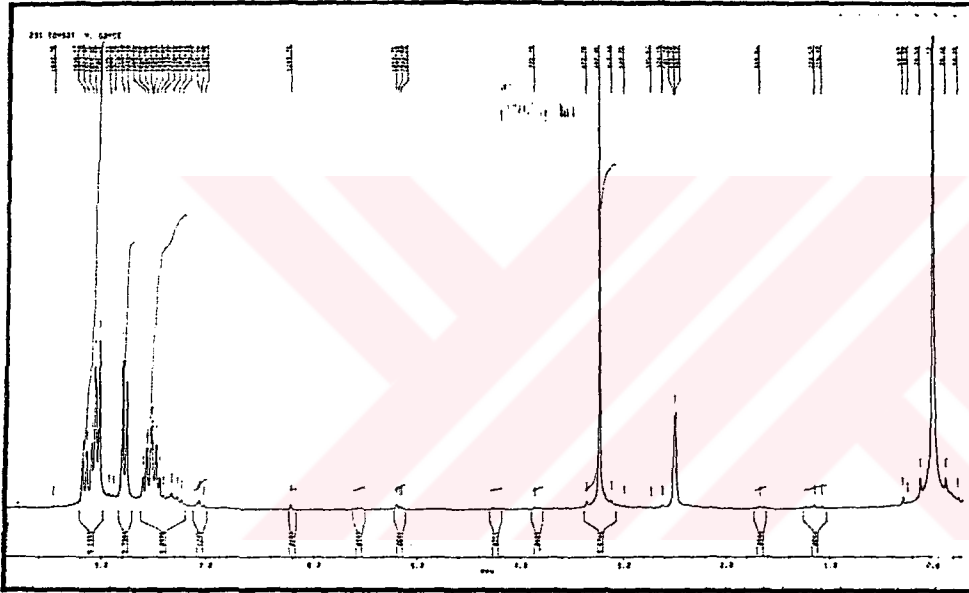
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.30-8.20 (m, aromatik H).



Şekil 30: Bileşik 5a'nın IR spektrumu

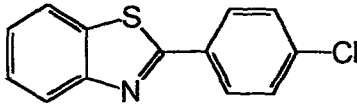


Şekil 32 : Bileşik 5b 'nin IR spektrumu



Şekil 33 : Bileşik 5b 'nin ¹H NMR spektrumu :

2-(4-klorofenil) benzotiyazol (Bileşik 5c)



Yöntem A:

0.002 Mol (0.55 g) (1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2a ve 0.002 mol (0.28 g) 4-kloro-benzaldehit 5 ml dimetilformamit içinde bir saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken sarı renkli madde süzülde su ile yıkandı ve etanolden rekristalize edildi. Verim: 0.26 g (%52).

Yöntem B:

0.003 Mol (0.38 g) 2-aminotiyofenol ve 0.003 mol (80.43 g) 4-klorobenzaldehit 5 ml DMF içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü ve etanolden rekristalize edildi. Verim: 0.66 g. (% 89).

Yöntem C:

0.003 Mol (0.38 g) 2-aminotiyofenol ve 0.003 mol (0.43 g) 4-klorobenzaldehit 30 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıtıldı Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken sarı renkli madde süzüldü. Verim : 0.57 g (% 78).

Kristal rengi : Sarı

Kapalı formülü : $C_{13}H_8ClNS$

Molekül ağırlığı: 245.73 mol gram

Erime derecesi: 110-112°, Literatür^{113,114} erime derecesi: 120-121°

Elementel analiz değerleri:

Hesaplanan: C: 63.54, H: 3.28, N: 5.70, Bulunan: C: 63.08, H: 3.43, N: 5.95

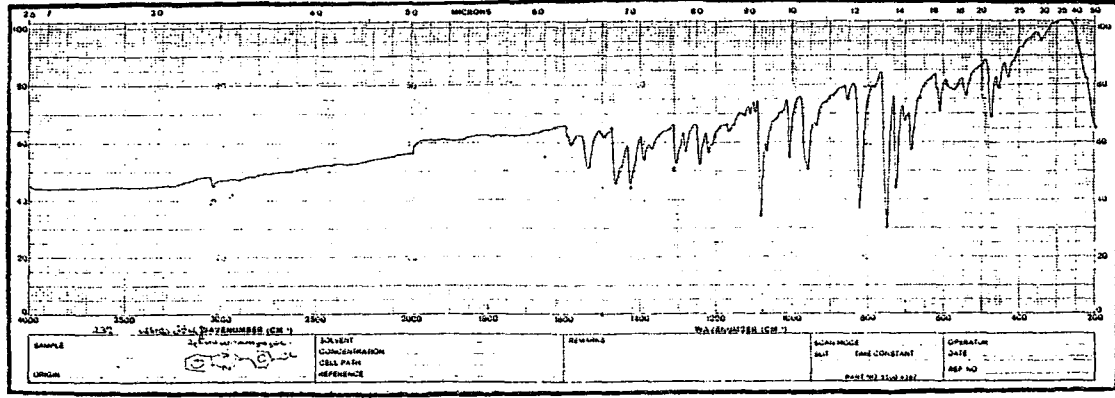
IR (KBr) : $\nu = 1540 \text{ cm}^{-1}$ (C=N), 1080 cm^{-1} (C-N), 820 cm^{-1} (p-disüstitüe benzen), 750 cm^{-1} (o-disüstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃) δ : 7.30-8.09 (m 8H, aromatik H) 1,5-Benzotiyazepin halkasının alifatik protonlarının sinyalleri (kirlilik olarak gözlenmektedir): 3.73-3.79 (m, 1H, N-CH), 4.25 (dd, $J_1=3.35$ Hz, $J_2=12.40$ Hz, 1H, S-CH), 4.46-4.58 (dd, 1H, CH-NO₂), 4.70 (d, $J=7.35$ Hz, 1H, NH)

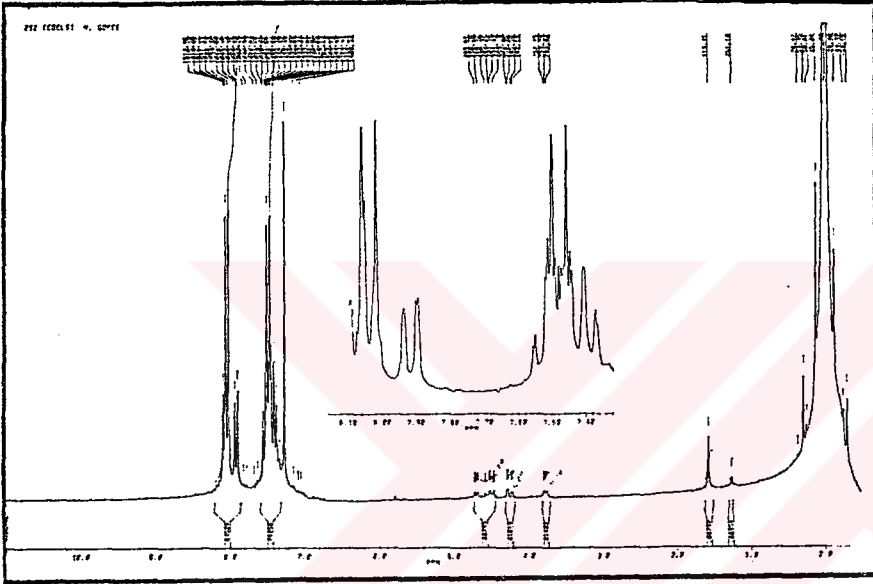
KÜTLE SPEKTRUMU:

2-(4-Klorofenil)benzotiyazol pikleri (m/z) : 247, 246, 245, (M^+ , M^++1 , M^++2 , %50, %98, %58), 210 (M^+-Cl , %32), 108 ($C_6H_4S^+$, % 100)

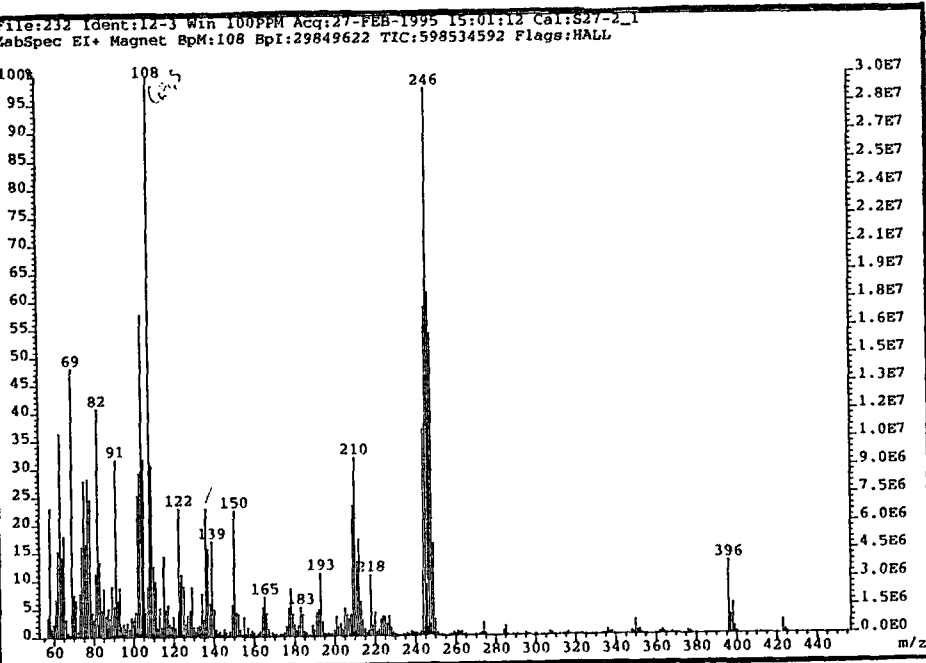
1,5-Benzotiyazepin halkasının pikleri (m/z) : 396 (M^+ , %15), 398 (M^++2 , %5), 350(M^+-NO_2 , %4), 285 ($M^+-C_6H_4Cl$, % 3), 247 (M^+ , β -nitrostiren).



Şekil 34 : Bileşik 5c'nin IR Spektrumu

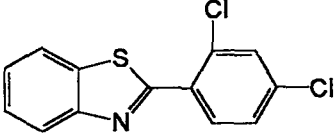


Şekil 35 : Bileşik 5c'nin NMR Spektrumu :



Şekil 36 : Bileşik 5c'nin Kütle Spektrumu :

2-(2,4-diklorofenil)benzotiyazol (Bileşik 5d)



Yöntem A:

0.002 Mol (0.55 g) 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan **2a** ve 0.002 mol (0.35 g) 2,4dikloro-benzaldehit 5 ml dimetilformamit içinde bir saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü su ile yıkandı ve etanolden rekristalize edildi. Verim:0.23 g (% 43).

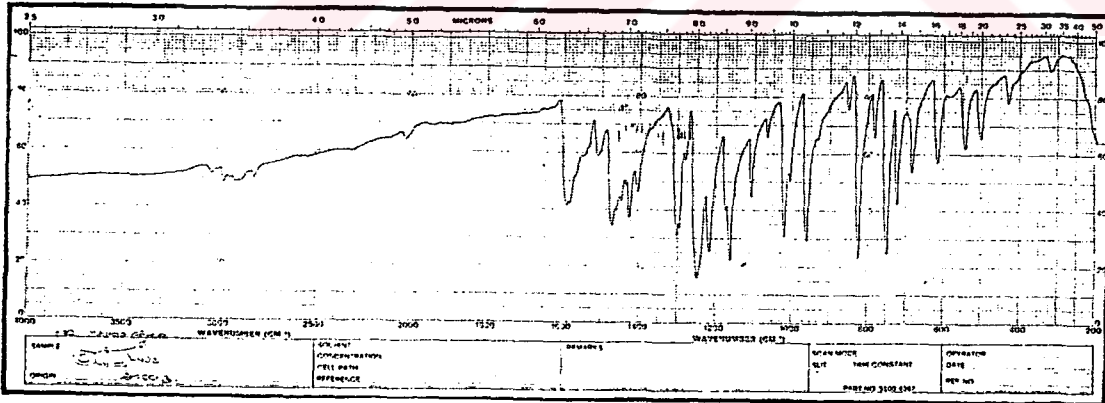
Kristal rengi : Sarı

Kapalı formülü : $C_{13}H_7Cl_2NS$

Molekül ağırlığı: 278.96 mol gram

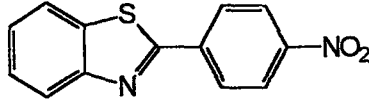
Erime derecesi: 146-148 °, Literatür¹¹² erime derecesi: 148-149°

IR (KBr): $\nu = 1590 \text{ cm}^{-1}$ (C=N), $805-825 \text{ cm}^{-1}$ (1,2,4-trisüstitüe benzen), 760 cm^{-1} (o-disüstitüe benzen).



Şekil 37 : Bileşik 5d 'nin IR spektrumu :

2-(4-nitrofenil)benzotiyazol (Bileşik 5e)



Yöntem A:

0.002 Mol (0.55 g) 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2a ve 0.002 mol (0.30 g) 4-nitro benzaldehit 5 ml dimetilformamit içinde bir saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı . Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü su ile yıkandı ve etanolden rekristalize edildi . Verim: 0.17 g (%35).

Kristal rengi : Sarı

Kapalı formülü : $C_{13}H_8N_2O_2S$

Molekül ağırlığı: 256.27 mol gram

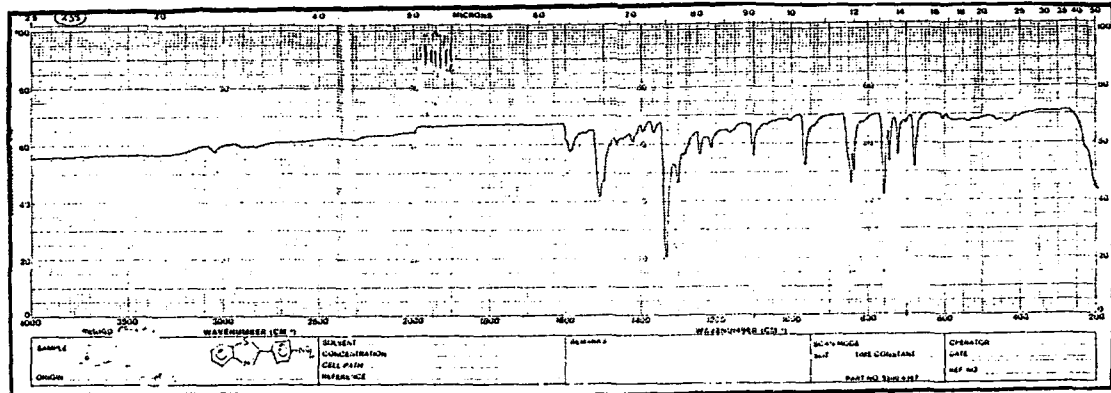
Erime derecesi: 230-234°, Literatür^{113,114} erime derecesi: 231-233°

Elementel analiz değerleri:

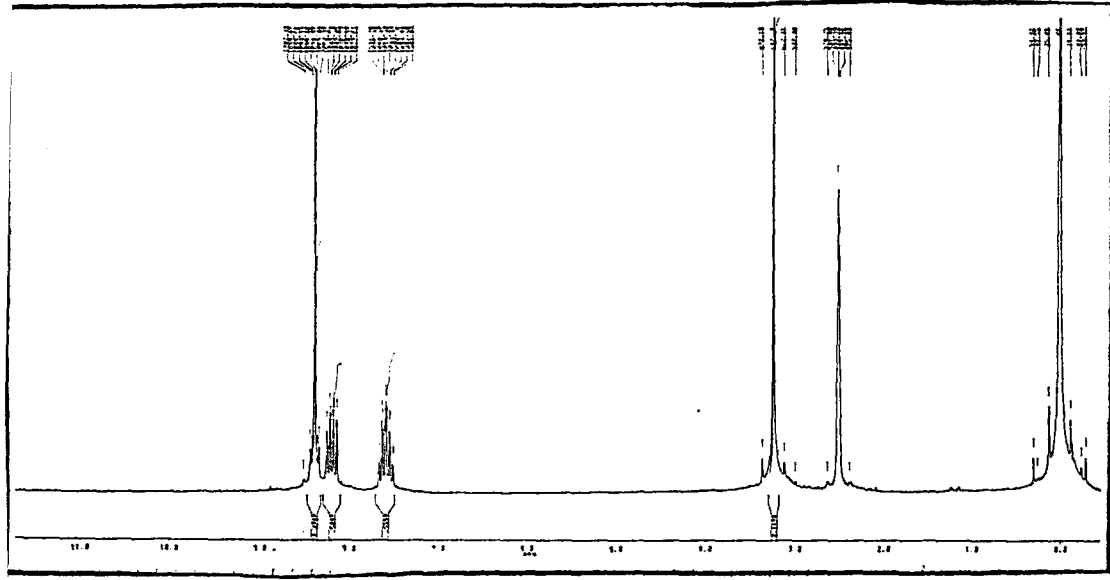
Hesaplanan: C: 60.93, H: 3.15, N: 10.93, Bulunan: C: 60.53, H: 3.09, N:10.65

IR (KBr): $\nu = 1590 \text{ cm}^{-1}$ (C=N), $1510, 1330 \text{ cm}^{-1}$ (NO_2), 840 cm^{-1} (p-disüstitüe benzen) , 760 cm^{-1} (o-disüstitüe benzen) .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 7.50-8.51 (m, 8H , aromatik H).

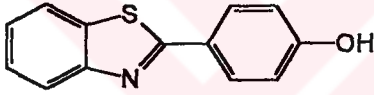


Şekil 38 : Bileşik 5e 'nin IR spektrumu



Şekil 39 : Bileşik 5e 'nin ^1H NMR spektrumu :

2- (4- Hidroksifenil)benzotiyazol (Bileşik 5f)



Yöntem A:

0.002 Mol (0.55 g) 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2a ve 0.002mol (0.25 g) 4-hidroksibenzaldehit 5 ml dimetilformamit içinde bir saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı . Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü su ile yıkandı ve etanolden rekristalize edildi . Verim:0.068 g (%15).

Kristal rengi : Sarı

Kapalı formülü : $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NOS}$

Molekül ağırlığı: 227.28 mol gram

Erime derecesi: 223 °, Literatür^{113,115} erime derecesi: 223°

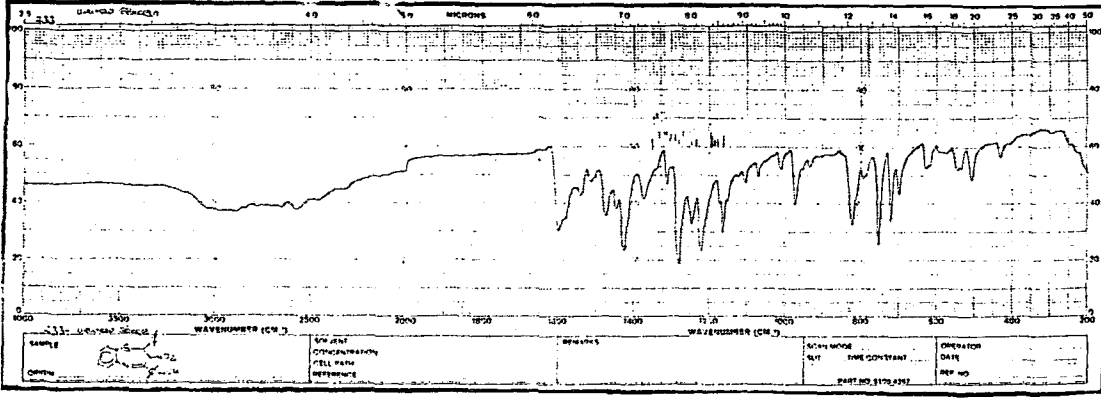
Elementel analiz değerleri:

Hesaplanan: C: 68.70, H: 3.99, N: 6.16, Bulunan: C: 67.67, H: 4.07, N:6.34

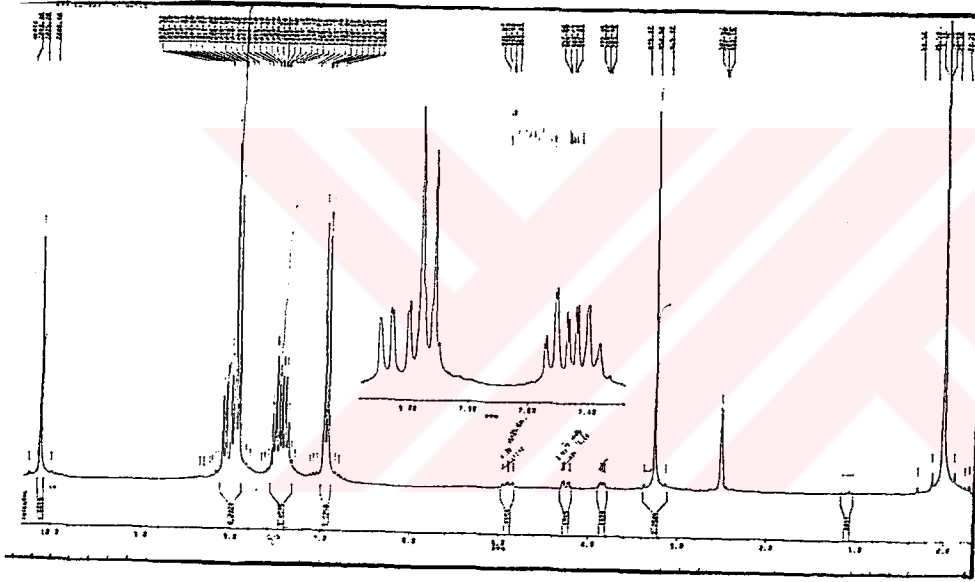
IR (KBr): $\nu=1600\text{ cm}^{-1}$ (C=N), 830 cm^{-1} (p-disübstitüe benzen), 750 cm^{-1} (o-disübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.80-8.21 (m, 8H, aromatik H), 10.12 (s, 1H, OH)

1,5- Benzotiyazepin halkasının alifatik protonları (kirlilik olarak gözlenmektedirler): 3.80 - 3.88 (m, 1H, N-CH), 4.20-4.28 dd, 1H, S-CH , 4.84-4.96 (dd, 1H, CH-NO₂) .

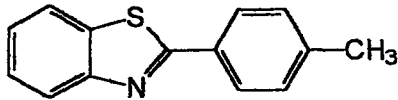


Şekil 40 :Bileşik 5f 'nin IR spektrumu



Şekil 41 : Bileşik 5f 'nin ¹H NMR spektrumu :

2-(4-Tolil)benzotiyazol (Bileşik 5g)



Yöntem A:

0.002 Mol (0.55 g) 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2a ve 0.002 mol (0.24 g) 4-metilbenzaldehit 5 ml dimetilformamit içinde bir saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken sarı renkli madde süzülde su ile yıkandı ve etanolden rekristalize edildi. Verim: 0.17 g. (%37).

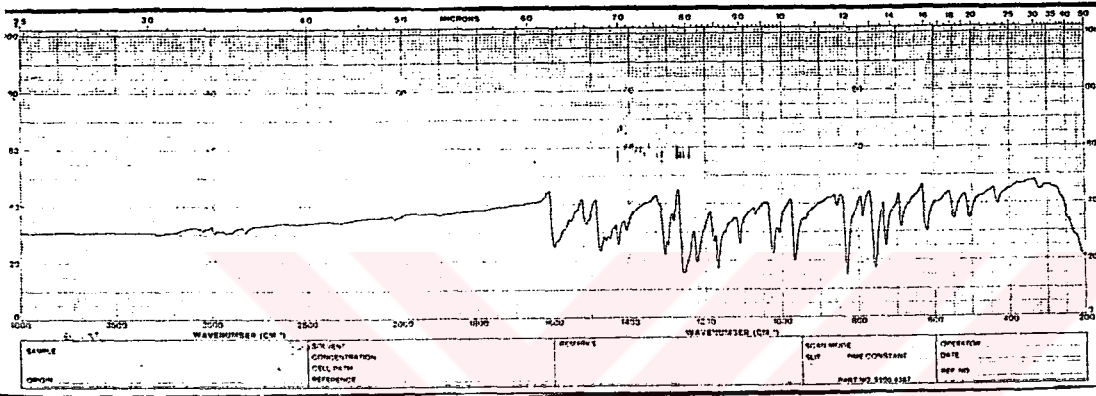
Kristal rengi : Açık sarı

Kapalı formülü : $C_{14}H_{11}NS$

Molekül ağırlığı: 225.06 mol gram

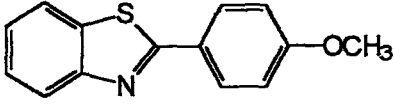
Erime derecesi: 90 °, Literatür^{113,114} erime derecesi: 84-86°

IR (KBr) : $\nu = 1600 \text{ cm}^{-1}$ (C=N), 1480, 1330 cm^{-1} (NO_2), 820 cm^{-1} (p-disüstitüe benzen), 760 cm^{-1} (o-disüstitüe benzen).



Şekil 42 : Bileşik 5g 'nin IR spektrumu :

2-(4-Metoksifenil)benzotiyazol (Bileşik 5h)



Yöntem A:

0.002 Mol (0.55 g) 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan **2a** ve 0.002 (0.27 g) mol 4-metoksibenzaldehit 5 ml dimetilformamit içinde bir saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü su ile yıkandı ve etanolden rekristalize edildi. Verim:0.15 g (%32).

Yöntem B:

0.003 Mol (0.38 g) 2-aminotiyofenol ve 0.003 mol (0.41 g) 4-metoksibenzaldehit 5 ml DMF içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü ve etanolden rekristalize edildi. Verim: 0.62 g (% 91).

Yöntem C:

0.003 Mol (0.38 g) 2-aminotiyofenol ve 0.003 mol (0.41 g.) 4-metoksibenzaldehit 30 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken sarı renkli madde süzüldü. Verim: 0.64 g. (% 94).

Kristal rengi : Renksiz

Kapalı formülü : $C_{14}H_{11}NOS$

Molekül ağırlığı: 227.28 mol gram

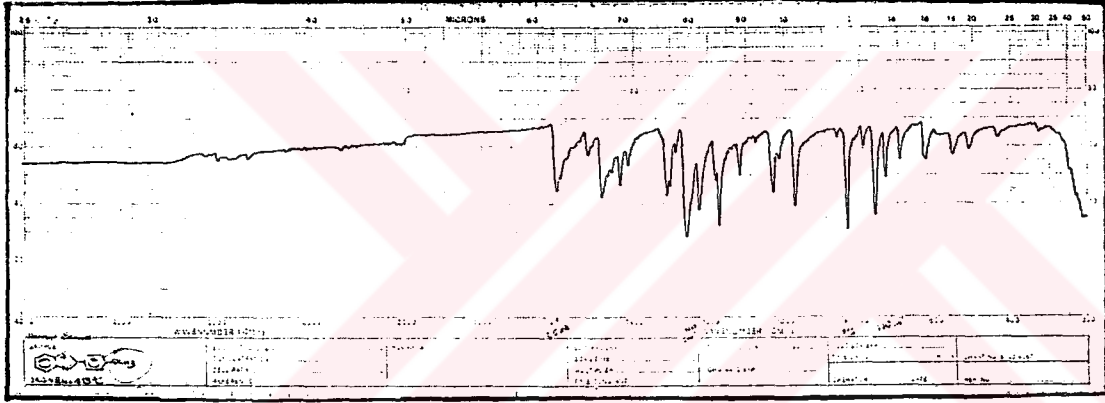
Erime derecesi: 115° Literatür¹¹³ erime derecesi: $121-122^{\circ}$

Elementel analiz değerleri:

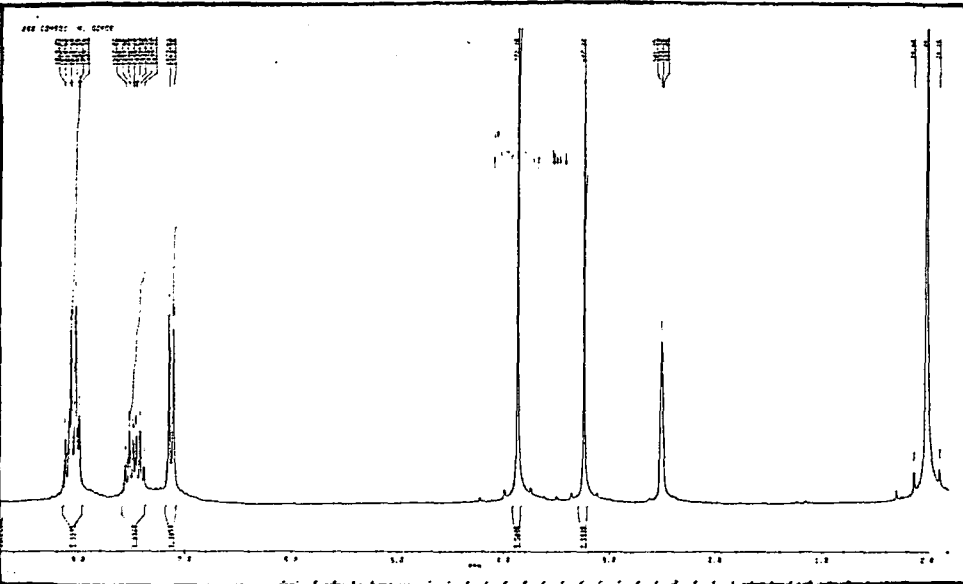
Hesaplanan: C: 69.68, H: 4.59, N: 5.80, Bulunan: C: 69.42, H: 4.60, N: 5.88

IR (Kbr): $\nu = 1595\text{ cm}^{-1}$ (C=N), 1255 cm^{-1} (C-O), 830 cm^{-1} (p-disübstitüe benzen), 750 cm^{-1} (o disübstitüe benzen).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.86 (s, 3H, CH₃), 7.10-8.10 (m, 8H, aromatik H).

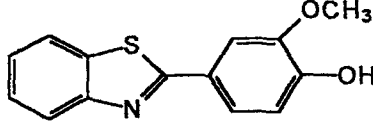


Şekil 43 : Bileşik 5h 'nin IR spektrumu :



Şekil 44 : Bileşik 5h 'nin ¹H NMR spektrumu

2- (4- Hidroksi-3-metoksifenil)benzotiyazol (Bileşik 5i)



Yöntem A:

0.002 Mol (0.55 g.) 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2a ve 0.002 mol (0.3 g.) 4-hidroksi -3 metoksibenzaldehit benzaldehit 5 ml dimetilformamit içinde bir saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü su ile yıkandı ve etanolden rekristalize edildi. Verim: 0.088 g. (% 17).

Kristal rengi : Sarı

Kapalı formülü : $C_{14}H_{11}NO_2S$

Molekül ağırlığı: 257.30 mol gram

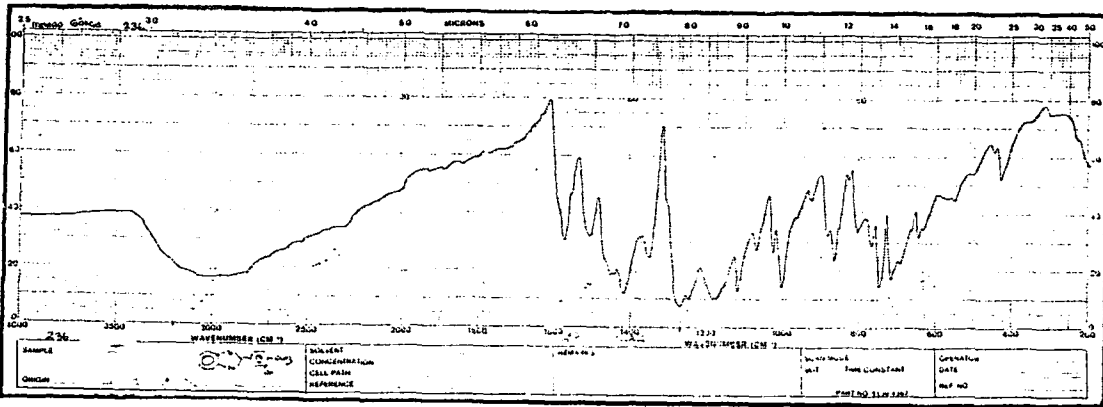
Erime derecesi: 172-175°, Literatür^{113,115} erime derecesi: 174°

Elementel analiz değerleri:

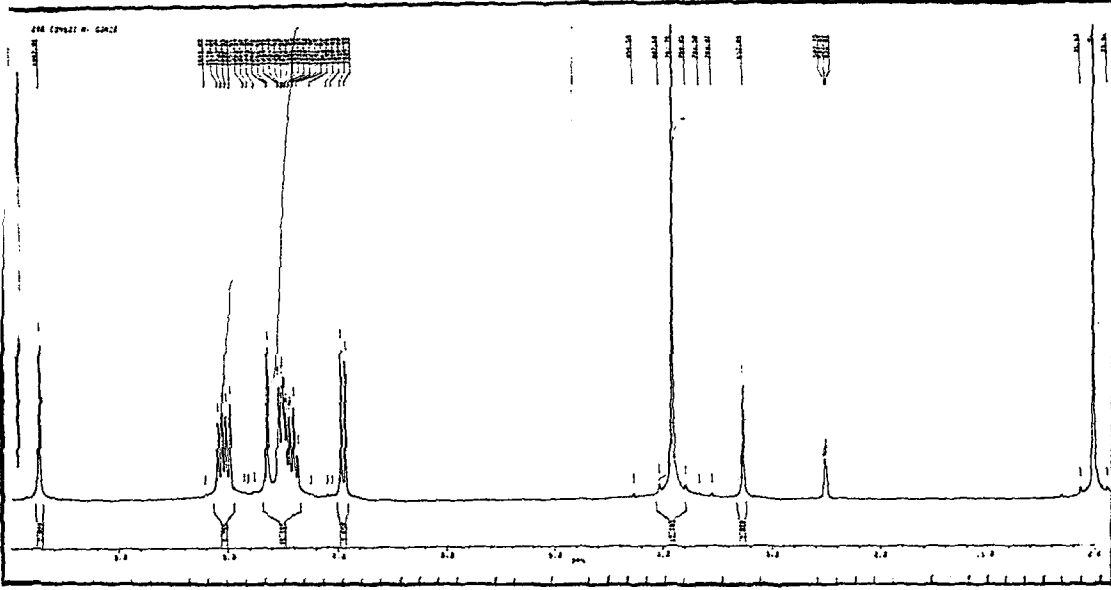
Hesaplanan: C: 65.35, H: 4.3, N: 5.44 Bulunan: C: 65.58, H: 4.36, N: 5.49

IR (KBr): $\nu = 3300-2900 \text{ cm}^{-1}$ (O-H, geniş yaygın band, hidrojen bağlı), 1590 cm^{-1} (C=N), 1270 cm^{-1} (C-O), $805-870 \text{ cm}^{-1}$ (1,2,4 trisüstitüe benzen), 750 cm^{-1} (o-disüstitüe benzen).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.91(s, 3H, CH₃), 6.93-8.09 (m, 7H, aromatik H), 9.73 (s, 1H, OH).

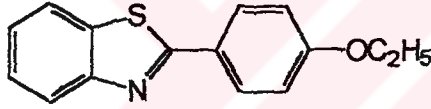


Şekil 45 : Bileşik 5i 'nin IR spekturumu



Şekil 46 : Bileşik 5i 'nin ^1H NMR spektrumu :

2-(4-Etoksifenil)benzotiyazol 5j :



Yöntem A:

0.002Mol (0.55 g) 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2a ve 0.002 mol (0.3 g.) 4-etoksi-benzaldehit 5 ml dimetilformamit içinde bir saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı . Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü su ile yıkandı ve etanolden rekristalize edildi. Verim:0.14 g (%28).

Yöntem B:

0.003 Mol (0.38 g.) 2-aminotiyofenol ve 0.003 mol (0.45 g) 4-etoksibenzaldehit 5 ml DMF içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı . Çöken sarı renkli madde süzüldü ve etanolden rekristalize edildi. Verim: 0.7 g (% 91)

Yöntem C:

0.003 Mol (0.38 g.) 2-aminotiyofenol ve 0.003 mol (0.45 g.) 4-etoksibenzaldehit 30 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıtıldı ..Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra çöken sarı renkli madde süzüldü. Verim: 0.72 g (% 94).

Kristal rengi : Sarı

Kapalı formülü : $C_{15}H_{13}NOS$

Molekül ağırlığı: 255.33 mol gram

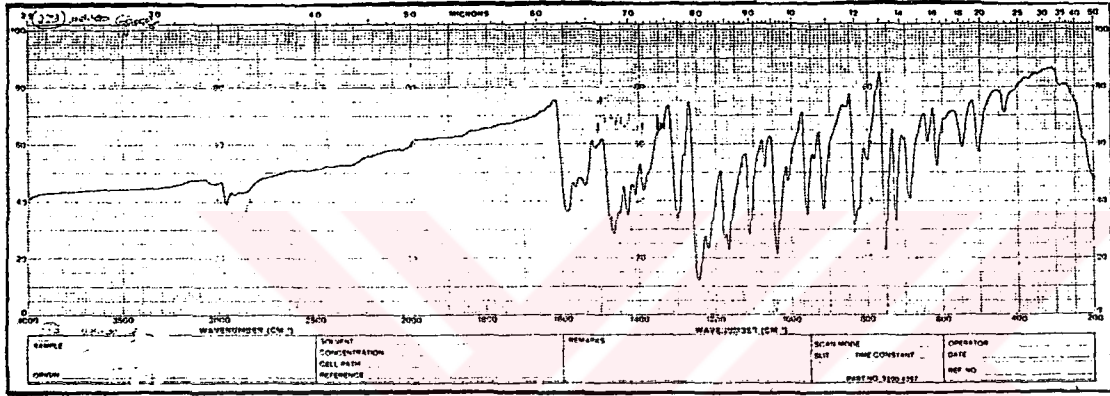
Erime derecesi: 120° , Literatür¹¹⁶ erime derecesi: 120°

Elementel analiz değerleri:

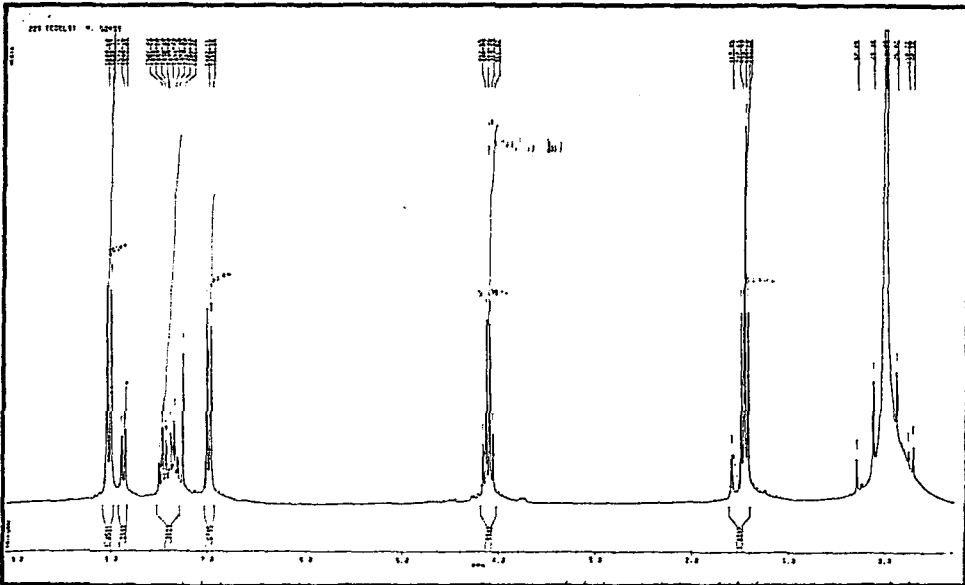
Hesaplanan : C: 70.56, H: 5.13, N: 5.49 Bulunan: C: 70.11, H: 5.30, N: 5.76

IR (KBr): $\nu = 1590\text{ cm}^{-1}$ (C=N), 1250 cm^{-1} (C=O), 1040 cm^{-1} (C-N), 830 cm^{-1} (p-disübstitüe benzen), 750 cm^{-1} (o-disübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.11 (q, J: 6.87 Hz, 2H, CH_2), 1.47 (t, J: 6.87 Hz, 3H, CH_3), 7.00-8.10 (m, 8H, aromatik H).

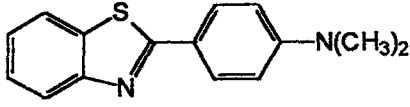


Şekil 47 .Bileşik 5j 'nin IR spekturumu :



Şekil 48 : Bileşik 5j 'nin ^1H NMR spekturumu :

2-[4-(N,N -Dimetilamino)fenil]benzotiyazol 5k :



Yöntem A:

0.002 Mol (0.55 g.) 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2a ve 0.002 mol (0.3 g.) 4-dimetiaminobenzaldehit 5 ml dimetilformamit içinde bir saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı . Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken sarı renkli madde süzüldü su ile yıkandı ve etanolden rekristalize edildi. Verim: 0.51 g.) % 40).

Kristal rengi : Turuncu

Kapalı formülü : $C_{15}H_{14}N_2S$

Molekül ağırlığı: 254.35

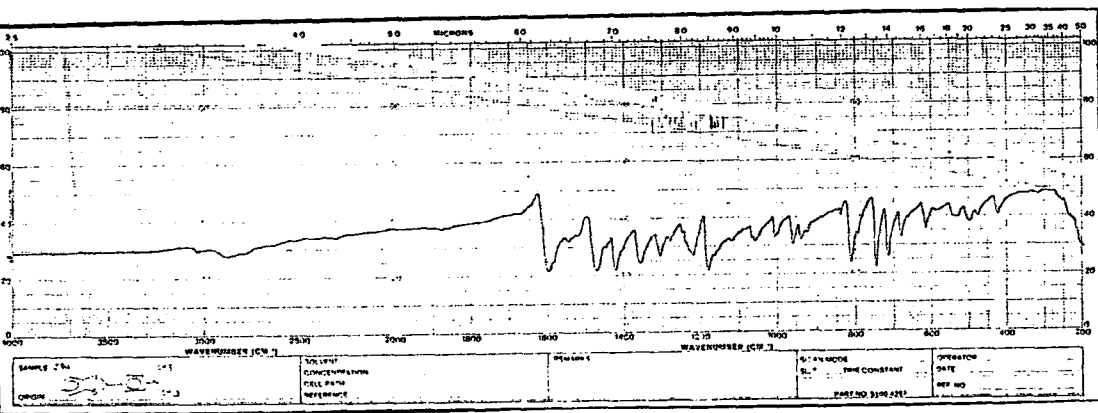
Erime derecesi: 168°, Literatür¹¹⁷ erime derecesi: 160-170°

Elementel analiz değerleri:

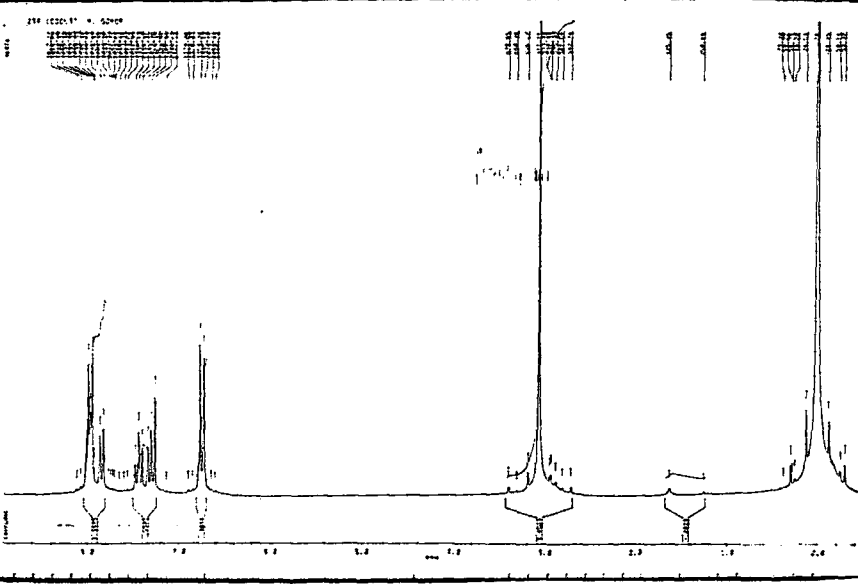
Hesaplanan: C: 70.83, H: 5.55, N: 11.01, Bulunan: C: 69.88, H: 5.61, N: 10.89

IR (KBr): $\nu = 1575 \text{ cm}^{-1}$ (C=N), 1150 (C-N), 810 cm^{-1} (p-disübstitüe benzen), 735 cm^{-1} (o-disübstitüe benzen) .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.05 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6.60-8.00 (m, 8H, aromatik H) .



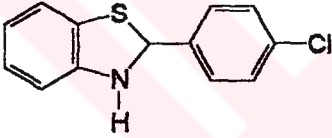
Şekil 49 :Bileşik 5k 'nın IR spektrumu



Şekil 50 : Bileşik 5k'nın ^1H NMR spektrumu

3. 1. 3. 6. 2,3-dihidrobenzotiyazol Türevlerinin Sentezi

2-(4- Klorofenil)-2,3-dihidrobenzotiyazol (Bileşik 6a)



0.003 Mol (0.38) 2-aminotiyofenol ve 0.003 mol (0.42 g.) 4-klorobenzaldehit 30 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra ürün parlak kristaller halinde çöktü, süzüldü ve kurutuldu. Verim: 0.51 g. (% 68).

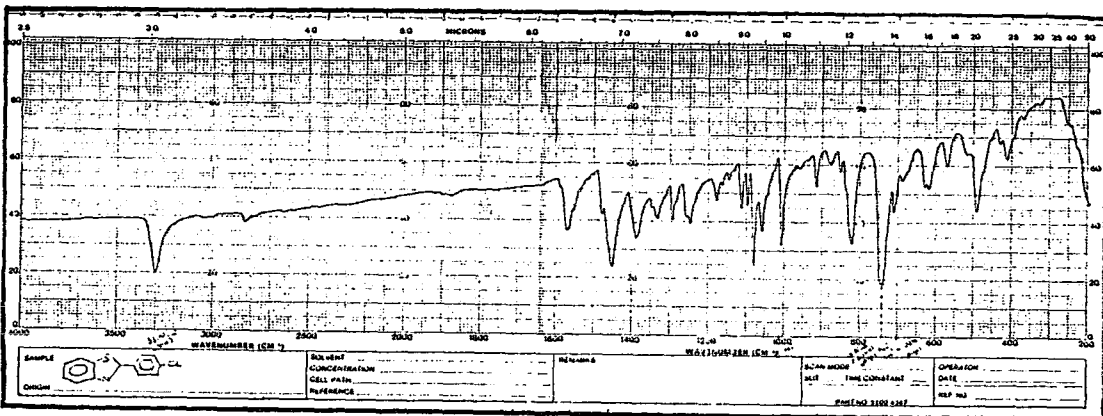
Kristal rengi : Açık sarı

Kapalı formülü : $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClNS}$

Molekül ağırlığı : 246.01

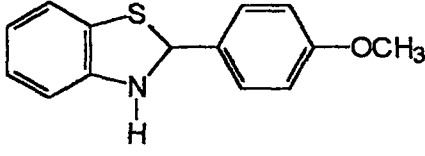
Erime derecesi : $109-110^\circ$, Literatür¹¹⁸ erime derecesi: 110°

IR(KBr): $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1090 cm^{-1} (C-N), 830 cm^{-1} (p-disübtitüe benzen), 740 cm^{-1} (o-disübtitüe benzen).



Şekil 51: Bileşik 6a'nın IR spektrumu

2-(4-metoksifenil)-2,3-dihidrobenzotiyazol 6b



0.003 (0.38 g.) Mol 2-aminotiyofenol ve 0.003 mol (0.41 g.) 4-metoksibenzaldehit 30 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra ürün parlak kristaller halinde çöktü, süzüldü ve kurutuldu Verim:0.6 g. (% 82).

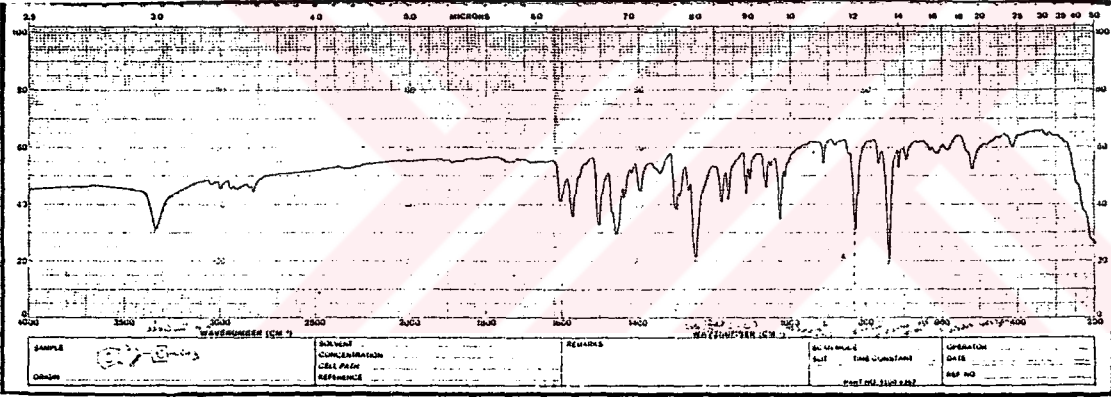
Kristal rengi : Renksiz

Kapalı formülü : $C_{14}H_{12}NOS$

Molekül ağırlığı : 242.06

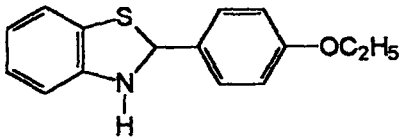
Erime derecesi: 88° , Literatür¹¹⁸ erime derecesi : 90°

IR(KBr): $\nu = 3350 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1250 cm^{-1} (C-O), 1030 cm^{-1} (C-N), 840 cm^{-1} (p-disübstitüe benzen), 735 cm^{-1} (o-disübstitüe benzen).



Şekil 52 : Bileşik 6b 'nin IR spektrumu

2-(4-Etoksifenil)- 2,3 - dihidrobenzotiyazol (Bileşik 6c)



0.003 Mol (0.38 g.) 2-aminotiyofenol ve 0.003 mol (0.45 g) 4-etoksibenzaldehit 30 ml etanol içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra ürün parlak kristaller halinde çöktü, süzüldü ve kurutuldu Verim: 0.61 g. (% 79).

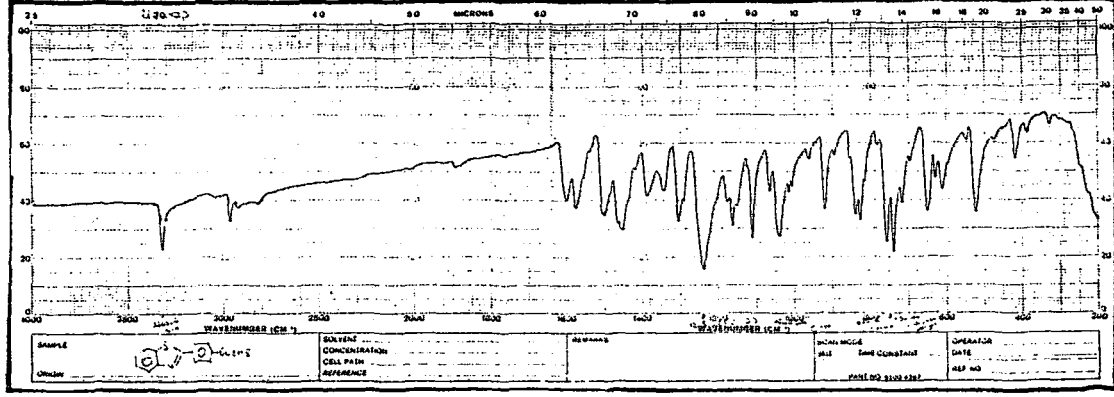
Kristal rengi : Renksiz

Kapalı formülü : $C_{15}H_{14}NOS$

Molekül ağırlığı : 256.08

Erime derecesi: 96° , Literatür¹¹⁸ erime derecesi : 96°

IR(KBr) : $\nu = 3365 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1245 cm^{-1} (C-O), 1040 cm^{-1} (C-N), 830 cm^{-1} (p-disübstitüe benzen), 735 cm^{-1} (o-disübstitüe benzen).



Şekil 53: Bileşik 6c'nin IR spektrumu :

3. 2.Mikrobiyoloji

3. 2. 1. Materyal

3. 2. 1. 1. Kullanılan Mikroorganizmalar

Antibakteryal aktivite çalışmalarında aşağıdaki Gram (-) ve Gram (+) bakteriler kullanılmıştır.

Escherichia coli RSKK 313

Klebsiella pneumoniae RSKK 256

Staphylococcus aureus ATCC 6538

Bacillus subtilis ATCC 6633

Antifungal aktivite çalışmalarında aşağıdaki maya benzeri funguslar kullanılmıştır:

Candida albicans ,

Candida stellatoidea ,

Candida parapsilosis ,

Candida pseudotropicalis.

3. 2. 1. 2. İnokülasyon Süspansiyonları

İnokülasyon için kullanılan mikroorganizma süspansiyonları Mc Farland dansitometresinde 0.5 dansite (10^8 Cfu/ml) gösteren taze kültürlerin 100 kat dilüsyonu ile 10^6 Cfu/ml konsantrasyonda hazırlanmışlardır. İnokülasyondan sonra her bir kuyuda 5×10^4 Cfu /ml mikroorganizma bulunmaktadır.

3. 2. 1. 3. Besi Ortamı

Mikroorganizma süspansiyonunun dilüsyonu ve bileşiklerin 2 katlı dilüsyonu için Mueller Hinton (Oxoid) sıvı besi ortamı kullanılmıştır. Aynı amaçla fungus benzeri mayalar için Sabouraud sıvı ortam (oxoid) kullanılmıştır.

3. 2. 2. Kullanılan Aletler

Mikrodilüsyon metodu için 96 kuyuya sahip Falcon^R Microplates kullanılmıştır. Kuyulardaki bileşiklerin 2 katlı dilüsyonu için Brinkmann Transferpette kullanılmıştır.

3. 2. 3. Bileşiklerin İn Vitro Aktivite Tayini ve Sonuçlar

Antibakteryel ve antifungal aktivite çalışmaları için mikrodilüsyon metodu kullanılmıştır¹⁹. Başlangıçta sentezlenen bileşikler, standart olarak kullanılan ampisilin sodyum ve klotrimazol DMSO 800 µg/ml konsantrasyonda çözülmüşlerdir. Her bileşiğin çözeltisi kuyularda 400, 200 3.12 µg/ml konsantrasyonda ortam dilüsyonu metoduyla hazırlanmıştır. 10^6 Cfu /ml konsantrasyondaki mikroorganizma süspansiyonları 2 kat dilüe edilmiş bileşiklerin

çözellilerine inoküle edilmişlerdir. Sonuçta her bir kuyuda mikroorganizma konsantrasyonu yaklaşık olarak 5×10^4 olarak ayarlanmıştır. DMSO mikroorganizma karışımı, saf mikroorganizma ve saf kültür ortamı kontrol kuyuları olarak kullanılmıştır. Daha sonra mikroplaterler örtülmüş ve 36° de 24 saatten 48 saate kadar inkübe edilmişlerdir. İnkübasyon tüpüne evaporasyondan sakınmak için yeterli bir koruma sağlamak amacıyla nemli pamuk yerleştirilmiştir. Bu zaman periyodundan sonra kuyuların değerlendirilmesi yapıldı. Mikrobiyal üremenin olmadığı konsantrasyon değerleri bileşiklerin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri olarak tespit edildi. Sadece DMSO içeren kuyularda hiçbir inhibitör aktivite olmadı. Mikrobiyal üreme gözlemlendi ve ortam testler sırasında kontamine olmadı. β - Nitrostirenler 1 ve 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2 türevlerinin minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri sırasıyla tablo 4 ve tablo 5 de verilmiştir. Bileşiklerin MİK değerleri $\mu\text{M/ml}$ olarak hesaplanmıştır.



Tablo 4 : β -Nitrostiren 1 türevlerinin değişik mikroorganizmalar* üzerinde

Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK)** değerleri

1	A	B	C	D	E	F	G	H
a	1.68x 10 ⁻¹	1.68x 10 ⁻¹	3.35x 10 ⁻¹	3.35x 10 ⁻¹	1.05x 10 ⁻²	1.05x 10 ⁻²	1.05x 10 ⁻²	1.05x 10 ⁻²
b	1.09x 10 ⁻¹	1.09x 10 ⁻¹	2.19x 10 ⁻¹	2.19x 10 ⁻¹	6.84x 10 ⁻³	6.84x 10 ⁻³	6.84x 10 ⁻³	6.84x 10 ⁻³
c	2.72x 10 ⁻¹	2.72x 10 ⁻¹	2.72x 10 ⁻¹	2.72x 10 ⁻¹	2.12x 10 ⁻³	2.12x 10 ⁻³	2.12x 10 ⁻³	2.12x 10 ⁻³
d	3.14x 10 ⁻²	3.14x 10 ⁻²	2.51x 10 ⁻¹	2.51x 10 ⁻¹	3.14x 10 ⁻²	3.14x 10 ⁻²	3.14x 10 ⁻²	3.14x 10 ⁻²
e	3.06x 10 ⁻¹	3.06x 10 ⁻¹	3.06x 10 ⁻¹	3.06x 10 ⁻¹	9.56x 10 ⁻³	9.56x 10 ⁻³	9.56x 10 ⁻³	9.56x 10 ⁻³
f	3.49x 10 ⁻²	3.49x 10 ⁻²	2.79x 10 ⁻¹	2.79x 10 ⁻¹	3.49x 10 ⁻²	3.49x 10 ⁻²	3.49x 10 ⁻²	3.49x 10 ⁻²
g	1.40x 10 ⁻¹	1.40x 10 ⁻¹	2.79x 10 ⁻¹	2.79x 10 ⁻¹	8.70x 10 ⁻³	8.70x 10 ⁻³	8.70x 10 ⁻³	8.70x 10 ⁻³
h	1.30x 10 ⁻¹	1.30x 10 ⁻¹	5.18x 10 ⁻¹	5.18x 10 ⁻¹	1.62x 10 ⁻²	1.62x 10 ⁻²	1.62x 10 ⁻²	1.62x 10 ⁻²
i	3.03x 10 ⁻²	3.03x 10 ⁻²	2.42x 10 ⁻¹	2.42x 10 ⁻¹	6.06x 10 ⁻²	6.06x 10 ⁻²	6.06x 10 ⁻²	6.06x 10 ⁻²
j	1.29x 10 ⁻¹	1.29x 10 ⁻¹	2.58x 10 ⁻¹	2.58x 10 ⁻¹	2.01x 10 ⁻³	2.01x 10 ⁻³	2.01x 10 ⁻³	2.01x 10 ⁻³
Amp.	1.93x 10 ⁻³	1.93x 10 ⁻³	1.55x 10 ⁻²	1.55x 10 ⁻²	-	-	-	-
Klot.	-	-	-	-	2.26x 10 ⁻³	2.26x 10 ⁻³	2.26x 10 ⁻³	2.26x 10 ⁻³

Amp.: Ampisilin , Klot.: Klotrimazol

*Tablo 5 ' e bakınız.

**MİK değerleri μ M/ml olarak verilmiştir.

TABLO 5 : 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2 türevlerinin değişik mikroorganizmalar* üzerinde Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK**) değerleri.

2	A	B	C	D	E	F	G	H
a	9.11x 10 ⁻²	9.11x 10 ⁻²	3.65x 10 ⁻¹	3.65x 10 ⁻¹	2.27x 10 ⁻²	2.27x 10 ⁻²	2.27x 10 ⁻²	2.27x 10 ⁻²
b	7.08x 10 ⁻²	7.08x 10 ⁻²	2.83x 10 ⁻¹	2.83x 10 ⁻¹	3.54x 10 ⁻²	3.54x 10 ⁻²	3.54x 10 ⁻²	3.54x 10 ⁻²
c	8.09x 10 ⁻²	8.09x 10 ⁻²	3.24x 10 ⁻¹	3.24x 10 ⁻¹	8.09x 10 ⁻²	8.09x 10 ⁻²	8.09x 10 ⁻²	8.09x 10 ⁻²
d	7.83x 10 ⁻²	7.83x 10 ⁻²	3.13x 10 ⁻¹	3.13x 10 ⁻¹	3.91x 10 ⁻²	3.91x 10 ⁻²	3.91x 10 ⁻²	3.91x 10 ⁻²
e	8.66x 10 ⁻²	8.66x 10 ⁻²	3.47x 10 ⁻¹	3.47x 10 ⁻¹	2.17x 10 ⁻²	2.17x 10 ⁻²	2.17x 10 ⁻²	2.17x 10 ⁻²
f	8.21x 10 ⁻²	8.21x 10 ⁻²	3.29x 10 ⁻¹	3.29x 10 ⁻¹	4.11x 10 ⁻²	4.11x 10 ⁻²	4.11x 10 ⁻²	4.11x 10 ⁻²
g	8.21x 10 ⁻²	8.21x 10 ⁻²	3.29x 10 ⁻¹	3.29x 10 ⁻¹	4.11x 10 ⁻²	4.11x 10 ⁻²	4.11x 10 ⁻²	4.11x 10 ⁻²
h	7.80x 10 ⁻²	7.80x 10 ⁻²	3.21x 10 ⁻¹	3.21x 10 ⁻¹	3.90x 10 ⁻²	3.90x 10 ⁻²	3.90x 10 ⁻²	3.90x 10 ⁻²
i	7.16x 10 ⁻²	7.16x 10 ⁻²	2.86x 10 ⁻¹	2.86x 10 ⁻¹	3.58x 10 ⁻²	3.58x 10 ⁻²	3.58x 10 ⁻²	3.58x 10 ⁻²
j	7.85x 10 ⁻²	7.85x 10 ⁻²	3.14x 10 ⁻¹	3.14x 10 ⁻¹	3.93x 10 ⁻²	3.93x 10 ⁻²	3.93x 10 ⁻²	3.93x 10 ⁻²
Amp.	1.93x 10 ⁻³	1.93x 10 ⁻³	1.55x 10 ⁻²	1.55x 10 ⁻²	-	-	-	-
Klot.	-	-	-	-	2.26x 10 ⁻³	2.26x 10 ⁻³	2.26x 10 ⁻³	2.26x 10 ⁻³

Amp.: Ampisilin, Klot.: Klotrimazol

*A) *Stafilococcus aureus* ATCC 6538 Gram (+)

B) *Bacillus subtilis* ATCC 6633 Gram (+)

C) *Klepsiella pneumoniae* RSKK 256 Gram (-)

D) *Escherichia coli* RSKK 313 Gram (-)

E) *Candida albicans*, F) *Candida stellatoidea*, G) *Candida parapsilosis*, H) *Candida pseudotropicalis*

**MİK değerleri µM/ml olarak verilmiştir.

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

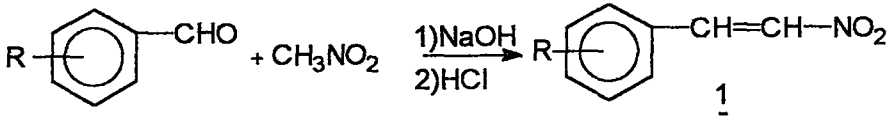
4. 1. Kimyasal Çalışmalar

4.1.1. β -Nitrostiren Türevlerinin Hazırlanması

Bu bileşiklerin hazırlanmasında genel bilgiler kısmında ayrıntıları da belirtilen literatürde kayıtlı değişik metotlar arasından 2 tanesi kullanılmıştır. Sentezlenen bütün β - nitrostiren türevlerinin fiziksel ve kimyasal analiz sonuçları literatürde verilen değerler ile uyumludur.

Yöntem A

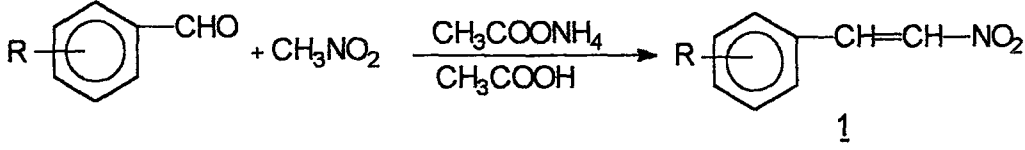
Bu yöntem ilk defa 1899 yılında Thiele tarafından gerçekleştirilmiş²⁴ ve Worrall tarafından modifiye edilmiştir⁴³. Çalışmalarımızda ekimolar miktarda nitrometan ve aldehit türevi metanol içinde çözüldü ve ekimolar miktardan biraz fazla sodyum hidroksitin buzlu su içindeki çözeltisi bu reaksiyon karışımına ortamın ısısı 10-15 ° C yi geçmeyecek şekilde ilave edildi. Sodyum hidroksit ilavesi tamamlandıktan sonra çöken beyaz renkli madde buzlu su içinde tamamen çözüldü. Daha sonra bu çözelti % 15 buzlu hidroklorik asit çözeltisi içine boşaltıldı. Çöken madde su ile yıkandı ve etanolden rekristalize edildi (Şema 30)



Şema 30: β -Nitrostirenlerin yöntem A ile sentezi.

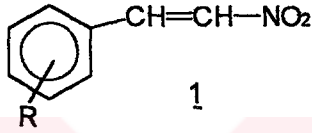
Yöntem E

Ekimolar miktarda nitrometan ve benzaldehit türevi glasiyel asetik asit içinde çözüldü ve amonyum asetat varlığında 2 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu su içine boşaltıldı. Çöken katı madde etanolden rekristalize edildi (Şema 31).



Şema 31 : β -Nitrostirenlerin yöntem B ile sentezi.

TABLO 6: Sentezi Yapılan β -nitrostiren Türevleri



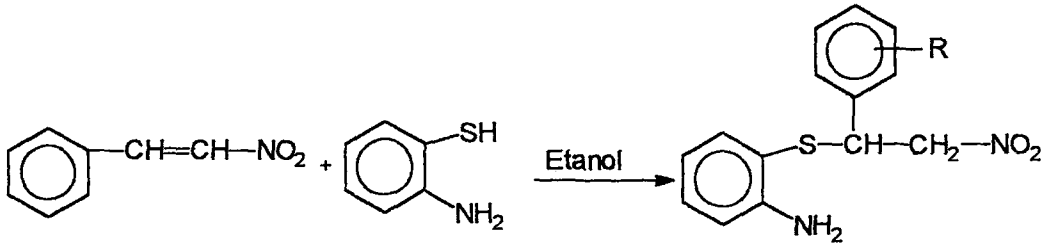
Bileşik No	R	% Verim	E. N. C°	Kapalı Formülü	Kristal Rengi
1a	4-H	93	57	C ₈ H ₇ NO ₂	Sarı
1b	4-Br	83	139-141	C ₈ H ₆ BrNO ₂	Sarı
1c	4-Cl	97	112	C ₈ H ₆ ClNO ₂	Sarı
1d	4-NO ₂	70	206-207	C ₈ H ₆ N ₂ O ₄	Sarı
1e	4-CH ₃	86	101	C ₉ H ₉ NO ₂	Sarı
1f	3-OCH ₃	89	91	C ₉ H ₉ NO ₃	Sarı
1g	4-OCH ₃	91	86	C ₉ H ₉ NO ₃	Sarı
1h	4-OH, 3-OCH ₃	90	163-164	C ₉ H ₉ NO ₄	Beyaz
1i	4-NHCOCH ₃	81	272-274	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃	Turuncu
1j	4-OC ₂ H ₅	89	105	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃	Sarı

β -Nitrostiren türevlerinin sentezinde iki değişik yöntem kullanılmıştır. Yöntem E ile sentezlediğimiz 4-metil- β -nitrostiren ve 3-metoksi- β -nitrostiren bileşiklerini önce yöntem A ile sentezledik, Çünkü ilk kullandığımız klasik yöntem A idi. Fakat bu ürünlerde verimin düşük olduğunu ve halen ortamda başlangıç maddelerinin olduğunu tespit ettik. Yöntem E ile çalıştığımızda reaksiyonun iyi yürüdüğünü ve verimin çok yükseldiğini gördük. 4-hidroksi-3-metoksi- β -nitrostiren türevinin sentezini de önce yöntem A ile denedik fakat reaksiyon ortamından başlangıç maddesi olan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehiti izole ettik. Bunun

üzerine yöntem B ile çalıştık ve istediğimiz ürünü çok yüksek bir verimle sentezledik. 4-hidroksi-3-metoksi- β -nitrostiren bileşiğinin sentezi ile ilgili literatürde bizim elde ettiğimiz sonuçları destekleyen bulgular vardır. Remfy para pozisyonunda serbest hidroksil grubu taşıyan β -nitrostiren türevlerinin hazırlanmasında yöntem A'nın başarısız olduğunu belirtmiştir⁴⁸. Schales² ve arkadaşları 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehitin nitrometanla Thiele²⁴ yöntemine (yöntem A) uygun olarak reaksiyona girmediğini rapor etmişlerdir. Aynı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda 4-hidroksi-3-metoksi- β -nitrostirenin Knoevenagel ve Leonhard⁴⁴ yöntemiyle iyi bir verimle sentezlendiğini bildirmişlerdir. Genel bilgiler kısmında ayrıntıları verilen bu metot çok uzun bir zaman (14 gün) gerektirmektedir. Bu nedenle 4-hidroksi-3-metoksi- β -nitrostirenin sentezlenmesinde reaksiyonun süresi ve verimi açısından üstünlükleri olan yöntem E ile çalışmayı tercih ettik.

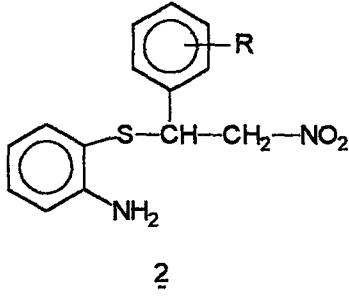
4. 1. 2. 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan Türevlerinin Sentezi

Sentezi yapılan 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevleri β -nitrostirenlerin 2-aminotiyofenol ile verdiği yeni tipte katım ürünleridir ve β -nitrostirenlerin aktive edilmiş çifte bağlarına tiyol grubunun katılmasıyla sentezlenmişlerdir. Bu bir Michael katım reaksiyonudur ve 2-aminotiyofenol bir Michael donörü olarak hareket etmektedir. 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevleri, β -nitrostirenlerin etanol içindeki çözeltisinin 2-aminotiyofenolün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edilmesiyle elde edilmişlerdir. β -Nitrostiren türevleri etanol içinde iyi çözünmemektedir. β -Nitrostirenlerin etanol içindeki çözünürlüğünü artırmak amacıyla ısı uygulanması reaksiyon veriminin düşmesine ve yan ürünlerin oluşmasına neden olmaktadır. Daha iyi bir metot olarak β -nitrostiren hızla karıştırılarak 2-aminotiyofenol üzerine ilave edilmiştir. Bu esnada reaksiyon karışımı önce berrak bir çözelti haline gelmekte ve daha sonra saf ve temiz bir şekilde reaksiyon ürünü çökmektedir. Reaksiyon denklemi şema 32 ve sentezlenen bileşikler tablo 7 de verilmiştir.



Şema 32 : 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1fenil-2-nitroetan türevlerinin sentezi.

TABLO 7 : Sentezi yapılan 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevleri.



Bil. no.	R	Verim %	Erime Derecesi°C
2a	4-H	65	103-105
2b	4-Br	42	101
2c	4-Cl	57	74
2d	4-NO ₂	35	115
2e	4-CH ₃	71	94
2f	3-OCH ₃	58	106
2g	4-OCH ₃	65	125
2h	4-OCH ₃ , 3-OH	65	125
2i	4-NHCOCH ₃	38	165
2j	4-OC ₂ H ₅	67	135

2-aminotiyofenolün merkaptto grubunun baz varlığında güçlü bir nükleofil olan tiyofenolat iyonunu oluşturacağı düşüncesinden hareketle, bu reaksiyon bazik ortamda gerçekleştirildiğinde yine pek çok yan ürün oluşmaktadır. Aynı reaksiyon, çalışmalarımızın ilk dönemlerinde asidik ortamda da denenmiş ve değişik ürünlerin bir karışımı elde edilmiştir. Katım ürünlerinin asit ve bazlarla reaksiyonları ayrıntılı olarak bu bölümde ayrı bir başlık altında incelenecek ve yukarıda bahsedilen reaksiyonların da mekanizması tartışılacaktır. Bütün bu sonuçlara göre en iyi yöntem, asit veya baz kullanmaksızın β-nitrostiren ve 2-aminotiyofenolün karıştırılması olarak bulunmuştur.

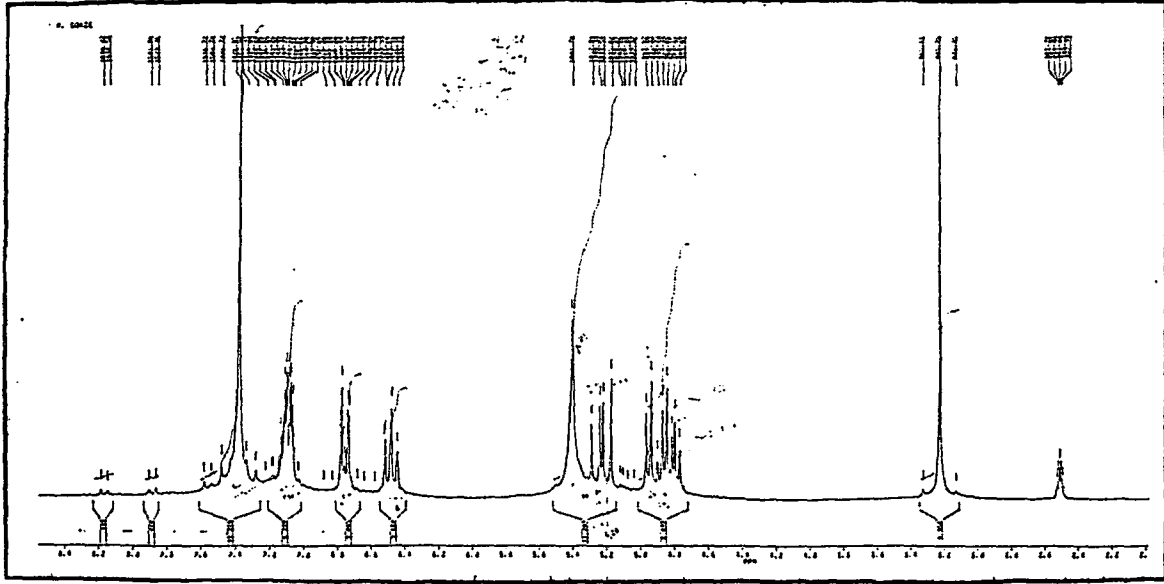
2-Aminotiyofenol molekülü üzerindeki amino ve merkaptto gruplarının her ikisinde nükleofilik özelliğe sahiptir ve teorik olarak reaksiyonun kükürt ve

azot atomları üzerinden yürümesi hemen hemen eşit olasılıklar dahilindedir. Literatürde her iki tip reaksiyonu da içeren örnekler kayıtlıdır. β -Nitrostirenler aromatik¹²⁰ ve alifatik¹²¹ aminlerle amin grupları üzerinden katım reaksiyonu verirken L-sistein⁸¹ ve glütatyon⁸¹ ile katım reaksiyonu merkaptto grupları üzerinden yürümektedir. Aslında L-sistein ve glütatyon hem amino hemde merkaptto gruplarına sahiptir. Fakat aminoasitler zwitter iyon özelliği taşıdığı için amino grupları iyi nükleofilik özellikler taşımazlar. Katım ürünlerinin 2 sentezlenmesinde β -nitrostirenlerin fenil halkası üzerindeki sübstitüentlerin buldukları konum büyük önem taşımaktadır. Çünkü orto konumunda sübstitüent taşıyan β -nitrostiren türevleri çalıştığımız şartlarda 2-aminotiyofenol ile reaksiyona girmemektedir. Reaksiyon ortamının ısısını yükseltmek, değişik solvanlar kullanmak veya reaksiyon süresini uzatmakta (birkaç gün kadar) sonucu değiştirmemiştir. Sterik engellerden dolayı reaksiyonun yürümediğine karar verilmiştir. Bu reaksiyonlarda kullanılan 2-kloro, 2-nitro, 2-metoksi, 2,4-dikloro- β -nitrostiren türevleri reaksiyon ortamından değişmeden izole edilmişlerdir.

Literatürde de bu durumu destekleyen bilgiler rapor edilmiştir. Gullner ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin küçük molekül ağırlıklı tiyol grupları ile reaksiyonları incelenmiştir⁸¹. Bu çalışmada orto konumdan sübstitüe β -nitrostiren türevlerinin reaksiyon verimini belirgin bir şekilde azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca literatürde β -nitrostirenlerden hareketle yapılan katım reaksiyonlarının tamamına yakın kısmında non sübstitüe ve p-sübstitüe β -nitrostiren türevleriyle reaksiyonların yürüdüğü gözlenmiştir.

4. 1. 3. 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan Türevlerinin Yapılarının Aydınlatılması

Reaksiyonun hangi fonksiyonel grup üzerinden yürüdüğünün saptanması için bileşiklere ait IR ve ¹H-NMR spektrumları hakkında önemli ipuçları vermektedir. IR spektrumunda 3315-3460 cm⁻¹ de bir dublet ve ¹H-NMR spektrumunda $\delta = 5.5$ ppm civarında grubunun 2 proton değerinde integrali olan bir singlet gözlenmesi primer amino grubunun değişmeksizin kaldığını ve reaksiyonun merkaptto grubu üzerinden yürüdüğünü göstermektedir. Bu durum şekil 54 de bileşik 2c 'nin ¹H NMR spektrumunda görülmektedir.



Şekil 54 : Bileşik 2c 'nin ^1H NMR spektrumu

Bundan başka 2c'nin ^1H NMR spektrumunda görüldüğü gibi bileşik 2 türevlerinde nitro grubuna komşu metilen protonları asimetric karbon atomuna komşu oldukları için ekivalan değildirler. Aynı zamanda normal olarak her iki protonun da metilen protonuyla etkileştiği düşünülürse her biri için 4 sinyal toplam olarak ta 8 sinyal gözlenmesi gerekmektedir. Gerçekten de, 2c 'nin ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 5$ ppm ' yakın bölgede bu durumu yansıtan bir multiplet gözlenmektedir. Asimetric karbon atomuna bağlı metilen protonları birbirlerine ekivalan olmayan metilen protonlarının her ikisi ile etkileştiği için $\delta = 5$ ppm 'in hemen üzerinde iki dublet vermektedirler. Yukarıda sözü edilen bu çok karakteristik sinyallerin dışında bileşiklerin ^1H -NMR ve IR spektrumlarından beklenen tüm sinyaller gözlenmiştir. Sentezlenen 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevlerine ait tüm spektral veriler ayrıntılı olarak deneysel kısımda verilmiştir.

4. 1. 4 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan Türevlerinin Kimyasal Reaksiyonlarının Araştırılması

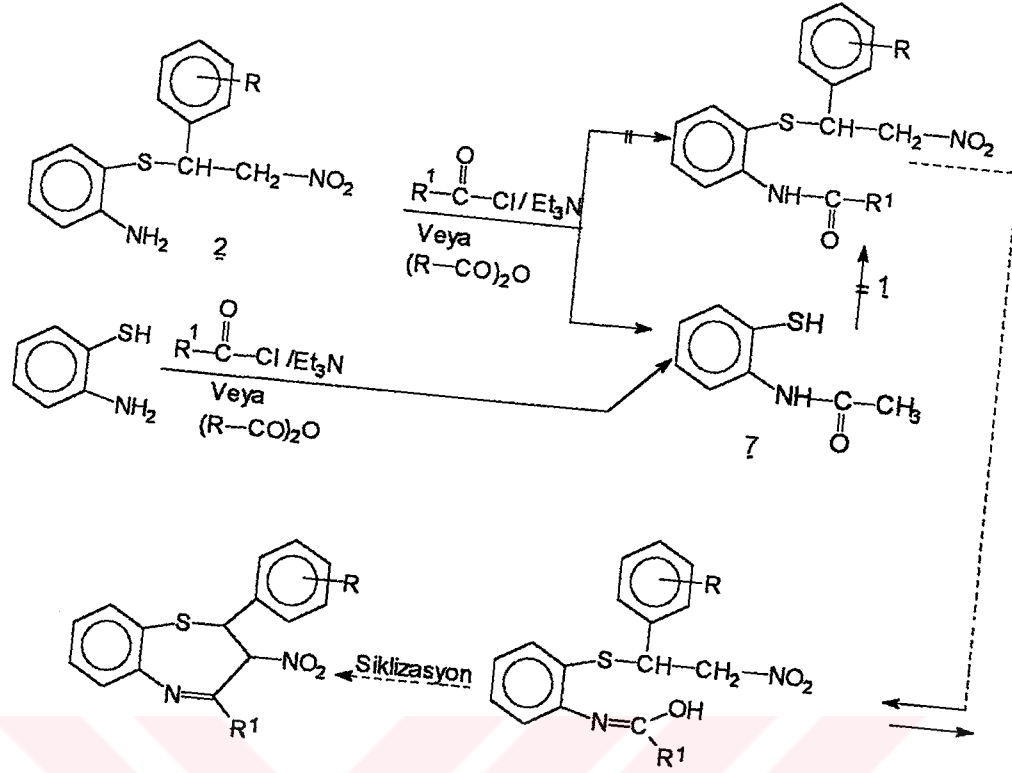
4. 1. 4. 1. 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan Türevlerinin Primer Amino Grubunun Açılmasının Araştırılması

1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevlerinin 1,5-benzotiyazepinlere siklasyonunu sağlayabilmek için öngörülecek yöntemlerden biri de bileşik 2 nin N-açılması ve enol formları üzerinden halka kapanmasıdır. Bunu

gerçekleştirebilmek için bileşik 2 asit klorür veya asit anhidritleri ile trietilamin varlığında tetrahidrofuran içinde muamele edilmiş ve elde edilen ürünün IR spektrumunda amid yapısı gözlenmiştir. Fakat daha sonra diğer yapılan çalışmalarda farklı 2 türevleri kullanılmasına rağmen hep aynı bileşiğin elde edildiği gözlenmiştir. Bunun üzerine yapılan diğer spektral ve elementel analiz sonuçlarından elde edilen bileşiğin 2-aminotiyofenolün primer amino grubundan asetillenmesiyle elde edilen 2-(asetilamino)tiyofenol 7 olduğu gözlenmiştir. Ayrıca reaksiyon ortamından β - nitrostiren de elde edilmektedir.

Düşüncemizi tam olarak kanıtlamak için karşı sentez de yapıldı ve 2- aminotiyofenol asit klorür ile trietilamin varlığında reaksiyona sokuldu ve aynı ürün 7 elde edildi . Asetil klorür yerine asetik anhidrit kullanılması sonucu değıştirmeydi. Sonuç olarak bileşik 2 türevlerinden alifatik asit klorürler ve asit anhidritler ile trietilamin varlığında bir eliminasyon söz konusudur ve molekülden β nitrostiren ayrılmaktadır. Bu eliminasyon reaksiyonunun mekanizması üzerinde bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak durulacaktır.

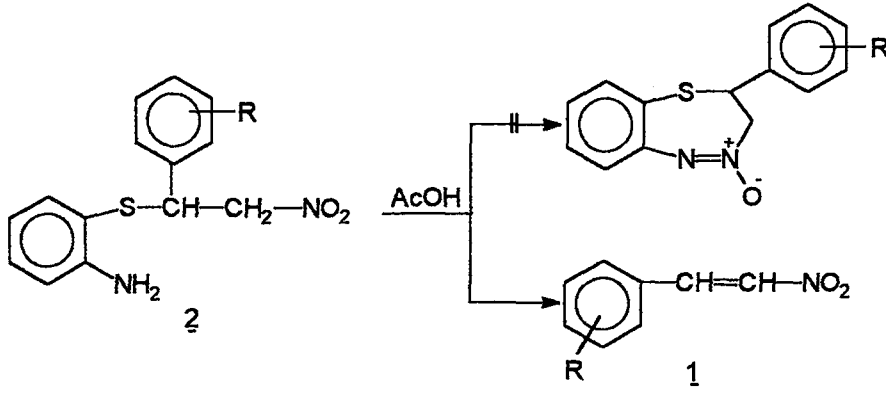
Bileşik 2 türevlerinin amino grubu üzerinden açillenmesi çalışmaları sırasında yapıdan β -nitrostirenin ayrılıp sadece 2-aminotiyofenolün asetillenmesi sonucu oluşan 2-(asetilamino)tiyofenol 7 bileşiğinin β -nitrostiren türevleriyle reaksiyona girip bu yolla katılma ürünleri oluşturulabileceği düşünölmüştür. Bu amaçla β -nitrostiren türevi ve 2-(asetilamino)tiyofenol 7 ayrı ayrı etanol içinde çözülmüş 2-(asetilamino)tiyofenol 7 üzerine β -nitrostiren türevi oda ısısında ilave edilmiştir. Fakat reaksiyon çalışılan şartlarda yürümemiş ve başlangıç maddeleri reaksiyon ortamından tekrar izole edilmişlerdir. Bütün bu reaksiyonlara ait denklemler Şema 33 ' de verilmiştir.



Şema 33 : 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2 türevlerinin primer amino grubunun açillenme çalışmaları.

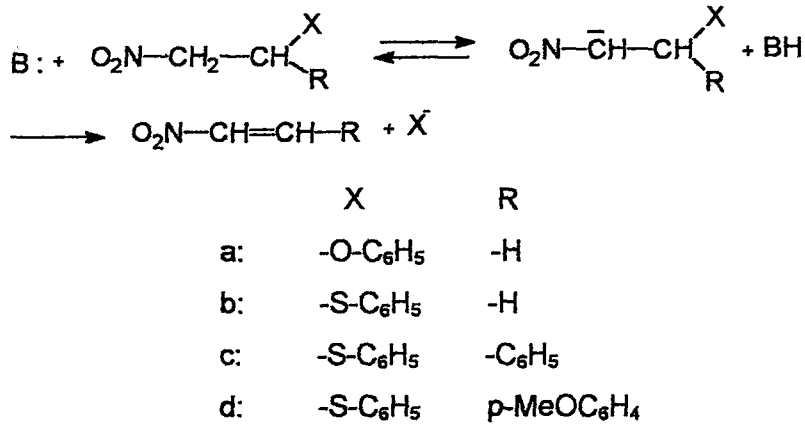
4. 1. 4. 2. 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan Türevlerinin Asit ve Baz ile Reaksiyonlarının Araştırılması

Bu reaksiyonların araştırılması sırasında amacımız bileşik 2 türevlerinin siklizasyonunu sağlamaktır. Bileşik 2 türevlerinden hareketle direkt siklizasyon ürünleri elde etmek için türevler glasiyal asetik asit içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra buzlu su içine boşaltıldı. Çöken madde etanolden rekristalize edildi. Elde edilen maddelerin spektral ve elementel analiz sonuçlarından β -nitrostiren türevlerine dönüştükleri anlaşıldı. Reaksiyon şema 34 'de verilmiştir.



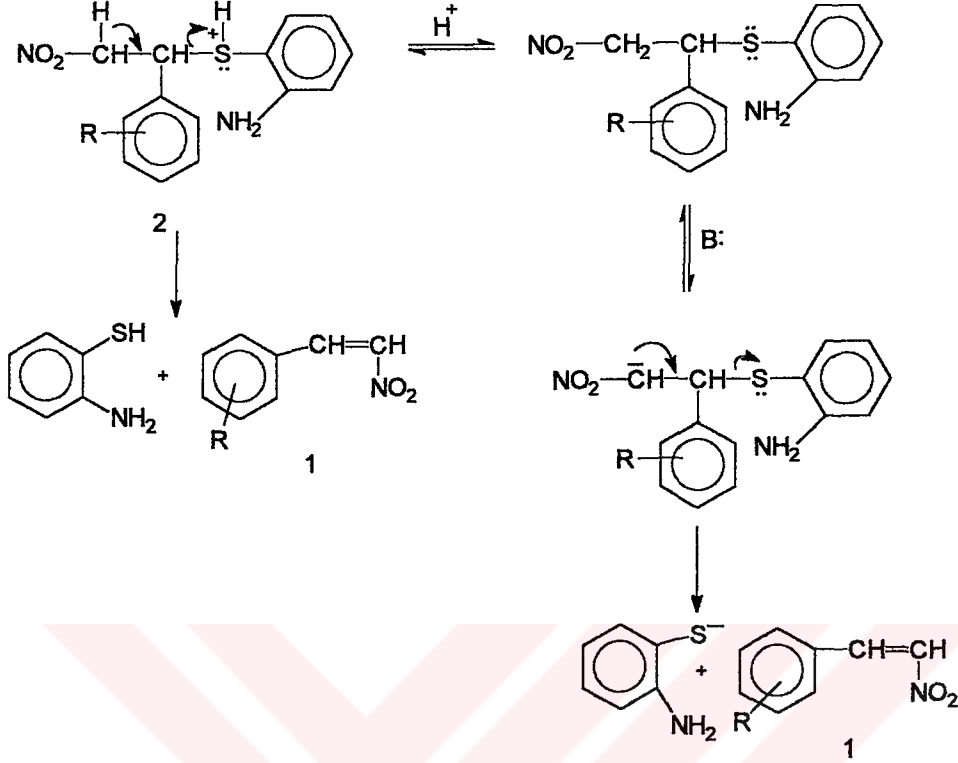
Şema 34: 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevlerinin asidik ortamda β -nitrostiren türevlerine parçalanması .

Sonuç olarak bileşik 2 alifatik asit klorürler ve asit anhidritler ile trietilamin varlığında β -nitrostirene dönüştüğü gibi gibi direkt glasiyel asetik asit içinde kaynatıldığı zaman β -nitrostiren türevleri yeniden elde edilmektedir. Büyük olasılıkla asidik ortamda bileşik 2 türevlerindeki tiyoeter grubu protonize olmakta ve daha iyi ayrılan grup haline gelmektedir. Bazik ortamda ise nitro grubuna komşu metilen grubundan bir proton kopmakta ve oluşan karbanyon, tiyofenolat iyonunun kopuşu ile stireni oluşturmaktadır. Benzer bir eliminasyon reaksiyonunun mekanizması Cann ve Stirling tarafından rapor edilmiştir¹²². Bu araştırmacılar 1-nitro-2-fenoksietan ve 1-nitro-2-feniltiyoetan bileşiklerinin etanollü sodyum etoksit, sulu sodyum hidroksit, sulu trietilamin varlığında E₂ veya kısmen E₂ mekanizmasıyla yanılma sonucu β -nitrostiren 1 bileşiklerine dönüştüklerini öne sürmüşlerdir (şema 35)



Şema 35 : Bileşik 2 türevlerine benzer bileşiklerde E₂ veya kısmen E₂ mekanizmasıyla yanılma sonucu β -nitrostiren 1 türevlerinin oluşması.

Bu bilgilerden yola çıkılarak bileşik 2 türevlerindeki eliminasyon reaksiyonunun da E₂ veya kısmen E₂ mekanizmasıyla yürüdüğü söylenebilir (Şema 36).



Şema 36: 1[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevlerinde eliminasyon reaksiyonunun mekanizması.

Yukarıdaki reaksiyonlardan başka bileşik 2 türevlerinin etanol içinde katalitik miktarda metalik sodyum ile nasıl bir reaksiyon verdiği de incelenmiştir. Cann ve Stirling çalışmalarında sodyum etoksiti baz olarak kullandıklarında bir eliminasyon reaksiyonunun oluştuğunu rapor etmişlerdir¹²¹. Fakat biz bileşik 2 türevlerini oda ısında etanol içinde katalitik miktarda metalik sodyum ile reaksiyona soktuğumuzda başlangıç maddesinden ve β-nitrostirenden farklı ve hiçbir çözücünde çözünmeyen bir ürün elde ettik. Başlangıçta bileşik 2 türevinin önce yine eliminasyona uğradığını ama daha sonra oluşan β-nitrostirenin aktif çifte bağlarına etoksi grubunun katıldığını düşündük. Çözünürlük problemlerinden dolayı ürünün iyi bir ¹H-NMR spektrumu alınamamıştır. Ama yine de molekülde muhtemelen gözlenmesi gereken etoksi grubuna ait pik yoktur. Zaten reaksiyonu metanol ve kloroform içinde yaptığımızda da aynı sonuçları elde ettik. Buna göre reaksiyonda çözücünün önemi yoktur, asıl önemli rolü metalik sodyumun oynamaktadır. Bileşik 2 türevlerinin ortamda gerçekten eliminasyona uğrayıp uğramadığını anlamak

için β -nitrostiren etanol içinde metalik sodyum ile reaksiyona sokuldu ve aynı ürün elde edildi (şema 37). Ancak oluşan ürünün yapısını aydınlatmak çözünürlük problemlerinden dolayı ^1H NMR spektrumu alınamadığından mümkün olmamıştır.

4. 1. 5. 1[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan Türevlerinden Hareketle 1,5-Benzotiyazepin Türevlerinin Hazırlanması

Bileşik 2 türevlerinden hareketle üçüncü konumda nitro taşıyan 1,5 - benzotiyazepin türevlerinin sentezlenmesi için üç değişik yol denenmiştir.

1) Bileşik 2 türevlerinin 1,5-benzotiyazepin türevlerine halka kapanmasını sağlamak için önerilen yöntemlerden ilki daha önce de açıklandığı gibi bileşik 2' nin N-açılmesi ve enol formları üzerinden halka kapanmasıdır. Ayrıntıları

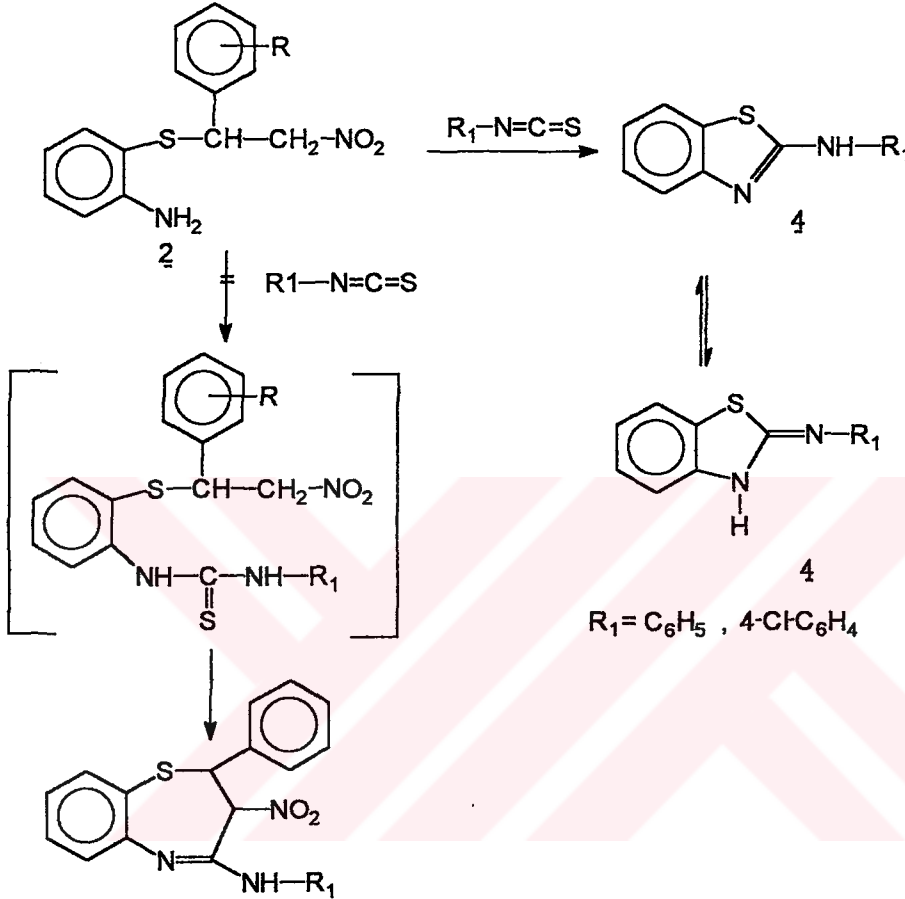
4. 1. 4. 1. de verildiği gibi bileşik 2 nin açılması mümkün olmamıştır.

2) 1,5 -benzotiyazepin yapılarının sentezi için öngördüğümüz ikinci yöntemde bileşik 2 deki primer aromatik amino grubu uygun isotiyosiyanat türevleriyle reaksiyona sokularak tiyoüre türevlerinin hazırlanması düşünülmüş ve sonra bu türevler karşılık gelen S-alkilisotiyoüre türevlerine ve daha sonra alkil merkaptan çıkışıyla 1,5 -benzotiyazepin halkasına dönüştürülmeye çalışılmıştır.

Tiyoüre türevlerinin hazırlanabilmesi için bileşik 2a ve uygun fenilisotiyosiyanat türevi etanol içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı bir gece bekletildi ve ertesi gün çöken madde süzüldü, etanolden rekristalize edildi. Elde edilen ürünlerin IR spektrumunu incelediğimizde bileşik 2 türevlerinin karakteristik piki $3450-3350\text{ cm}^{-1}$ deki primer aromatik amino grubuna ait dubletin kaybolduğunu gözledik. Buna karşın $3240-3280\text{ cm}^{-1}$ de 2 pik ve ayrıca 1620 cm^{-1} de C=N gerilme titreşimi gözlenmektedir. Ürünlerin $^1\text{H-NMR}$ ve elementel analiz verilerini incelediğimiz zaman sentezlemeyi istediğimiz 1,5-benzotiyazepin türevleri yerine 2-anilinobenzotiyazol 4 türevlerini sentezlediğimizi anladık. Bileşiklerin erime dereceleri de literatür ile uyum içinde idi. IR spektrumunda $3240-3180\text{ cm}^{-1}$ de gözlenen pikler 2-anilino-benzotiyazol türevlerinin tautomerik NH gruplarına aittir.

Bunun yanısıra 2-anilinobenzotiyazol 4a bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta = 9.71-10.39$ ppm de NH grubunun tautomerik formlarına ait 2 sinyal gözlenmektedir.

Bu sinyaller 2/3 ve 1/3 protona karşılık gelmektedir. 2-(4-Kloroanilino)benzotiyazol bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda NH grubunun sinyali $\delta=10.54$ ppm de ince yarılma gösteren bir singlet olarak gözlenmektedir. Bu durum 4b bileşiğinde NH grubunun tautomerik formlarının kimyasal kaymasının birbirine çok yakın olmasıyla açıklanabilir. Reaksiyon şema 38 'de verilmiştir.



Şema 38 : Bileşik 2 türevlerinin fenilisotiyosyanat türevleriyle reaksiyonu sonucu 2-anilinobenzotiyazol yapılarının sentezi .

Yukarıdaki reaksiyonda sentezlemeyi istediğimiz 1,5-benzotiyazepin türevleri yerine 2-anilinobenzotiyazol türevlerinin oluşması iki değişik mekanizmayla açıklanabilir. Düşünülen ilk mekanizmaya göre 1-[(2-aminofenil) tiyo]-1-fenil-2-nitroetan β -nitrostiren ve 2-aminotiyofenol'e parçalanmakta ve açığa çıkan 2-aminotiyofenol fenilisotiyosyanat türevleriyle reaksiyona girerek 2-anilinobenzotiyazol 4 türevlerini meydana getirmektedir. Bunun yanısıra başka bir mekanizma olarak önce tiyoüre türevinin oluştuğu, sonra yapıdan β -nitrostireninin ayrıldığı ve en son olarak siklizasyonla 2-anilinobenzotiyazol yapılarının oluştuğu düşünülebilir. İkinci olasılığın geçerli olduğu düşünülürse bileşik 2a' dan 2-

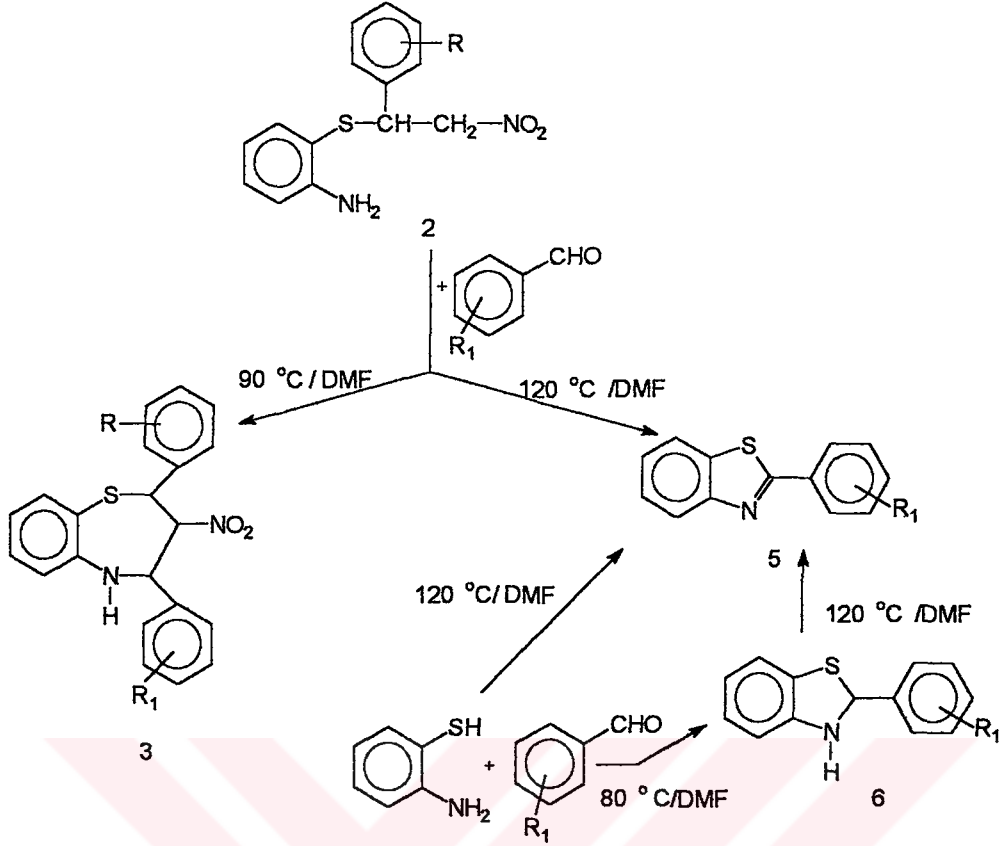
anilinobenzotiyazol bileşiklerinin elde edilmesi orjinal bir metottür. Aslında bu iki olasılığın bir arada oluşması da mümkündür. Bileşik 2 etanol içinde ısıtıldığında eliminasyon reaksiyonu vermektedir. Ancak eliminasyon reaksiyonu ile beraber tiyöre türevi de oluşabilir. Ama sonuçta her iki durumda da aynı ürün oluştuğundan kesin bir yargıya varmak güçtür.

3) Bileşik 2 türevlerinin nitro grubuna komşu aktif metilen grubu ve aromatik halka üzerinde amino grubu taşınması göz önüne alındığında, aldehitler ile Mannich reaksiyonu sonucu 1,5-benzotiyazepin halkasının meydana gelmesi beklenebilir. Bu amaçla bileşik 2 etanol içinde uygun benzaldehit türevleri ile 1 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldığında 2-fenilbenzotiyazol 5 türevlerinin oluştuğu gözlenmiştir. Bu reaksiyonda da 2-anilinobenzotiyazol bileşiklerinin oluşumunda gözlemlendiği gibi, bileşik 2 türevleri β -nitrostirenler parçalanmaktadır. Bu parçalanmanın bileşik 2 türevleri etanol içinde ısıtıldığı zaman oluştuğu düşünülmüştür. Bunun üzerine reaksiyonun nükleofilik olmayan bir solvan içinde denenmesine karar verilmiştir. Çözücü olarak kloroform ve tetrahidrofuran kullanıldığında bileşik 2a hiç değişmeden geri kazanılmıştır. Reaksiyonun yürüebilmesi için daha yüksek ısı gerektiğine karar verilmiştir. Hem reaksiyon ortamının ısını yükseltmek hem de nükleofilik olmayan bir çözücüyle çalışabilmek için N,N-DMF solvan olarak seçildi. 1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-(p-tolil)-2-nitroetan 2e bileşiği ve benzaldehit DMF içinde kaynama sıcaklığında bir saat ısıtılıp reaksiyon karışımı buzlu su içine boşaltıldığında spektral verilere göre 1,5-benzotiyazepin yapısını destekleyen bir ürün elde edilmiştir. Bu bileşiğin kütle spektrumunda m/z 376 (% 22) da moleküler iyon pikinin görülmesi, bu bileşiğin 2-(p-tolil)-4-fenil-3-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiyazepin 3b olduğunu desteklemektedir. Bunun yanısıra elementel analiz sonuçları da 3b yapısı ile uyumludur. Tüm bu kanıtlar sentezlemeyi amaçladığımız 2-(p-tolil)-4-fenil-3-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiyazepin 3b bileşiğinin oluştuğunu göstermektedir. Ancak bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda alifatik H₂, H₃, H₄ sinyallerinin aromatik sahada ($\delta = 6.5 - 8.5\text{ppm}$) gözlenmesi beklenmeyen bir sonuçtur.

3b Bileşiğinde üç asimetrik karbon atomu vardır ve böylelikle teorik olarak 8 stereoizomerinin bulunması gerekmektedir. **3b** Bileşiğinin alifatik protonlarında böyle bir kayma major izomerlerin absolü konfigürasyonunun bulunmasından sonra mümkün olabilecektir.

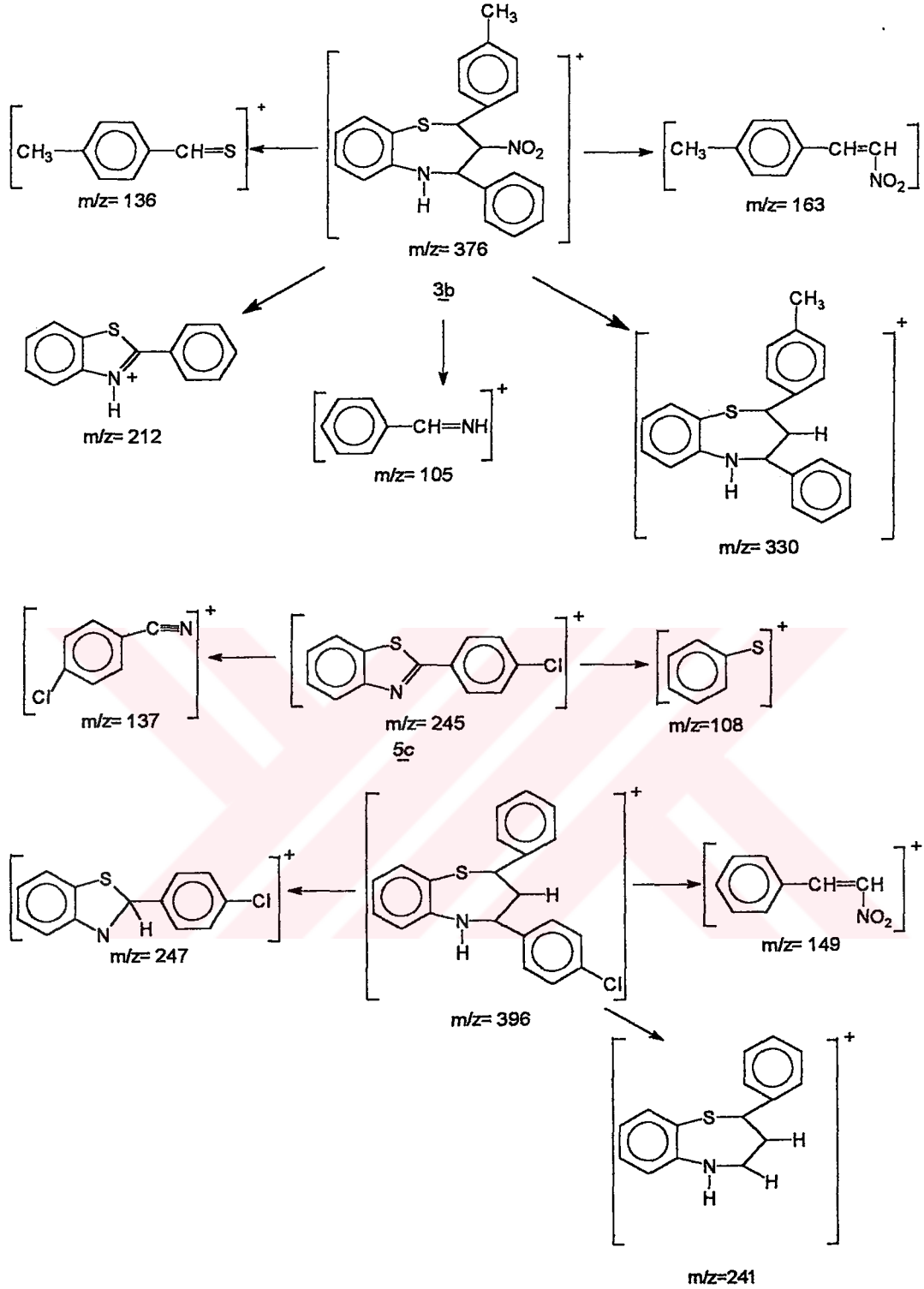
Aynı reaksiyon şartlarında bileşik 2a ve diğer benzaldehit türevleriyle ümit edilen 1,5-benzotiyazepin türevleri yerine 2-fenilbenzotiyazol 5 türevleri elde edilmiştir. Elementel analiz, IR, ^1H -NMR sonuçları her ne kadar elde edilen bileşiklerin 2-fenilbenzotiyazol 5 türevleri olduğunu doğrulasa da yine de 2-fenilbenzotiyazol 5 türevlerini literatürde tanımlanan metotlarla sentezledik. Böylelikle elde ettiğimiz 2-fenilbenzotiyazol 5 türevlerinin doğruluğunu ispatlamayı amaçladık. Bu amaçla 2-aminotiyofenol uygun benzaldehit türevleri ile etanol içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat kaynatıldı. Fakat daha sonra yaptığımız incelemelerde sadece 2-fenilbenzotiyazol 5 bileşiğinin bu metotla sentezlendiğini tespit ettik 2-(4-klorofenil)benzotiyazol, 2-(4-metoksifenil)benzotiyazol, 2-(4-etoksifenil)-benzotiyazol'ün sentezi bu metotla yapılamamaktadır. Yaptığımız reaksiyon sonucunda bu bileşiklerin IR spektrumlarında $3340-3350\text{ cm}^{-1}$ de bir sekonder amin bandı gözlemlendi ve bu bileşiklerin erime dereceleri de literatürde rapor edilen erime derecelerinden farklıydı. Bu bileşiklerin 2-fenil-2,3-dihidro-benzotiyazol 6 türevleri olduğu ve yüksek ısıda kayna-yan bir çözücü (N,N-DMF) içinde kaynatıldıklarında 2-fenilbenzotiyazol türevlerine dönüştükleri görülmüştür.

Aynı zamanda 2-aminotiyofenol uygun benzaldehit türevleri ile N,N-DMF içinde reaksiyona sokulduğunda 2-fenilbenzotiyazol türevleri elde edilmektedir. Yukarıda sözü geçen reaksiyonlara ait denklemler Şema 39 'da verilmiştir.



Şema 39 : Bileşik 2 türevlerinden hareketle bileşik 3 , 5 ve 6 'nın sentezi.

Bileşik 2a 4-klorobenzaldehit ile DMF içinde bir saat kaynatıldığında IR, ¹H-NMR, elementel analiz verileri 2-(4-klorofenil)benzotiyazol 5c yapısını gösteren bir bileşik elde edilmiştir. Bu ürünün erime derecesi de literatür ile tam bir uyum içindedir. 2-(4-Klorofenil)benzotiyazol 5c bileşiğinin kütle spektrumunda m/z 245 de moleküler iyon piki gözlenmektedir, bunun yanısıra m/z 396 (%15) da 1,5-benzotiyazepin halkasının moleküler iyon pikine ait olabilecek bir pik vardır. Bu pikin varlığı şu şekilde izah edilebilir; Bileşik 2 DMF içinde kaynatıldığı zaman β-nitrostiren ve 2-aminotiyofenole parçalanmaktadır, fakat parçalanmadan kalan küçük bir kısım benzaldehit türevleriyle istediğimiz 1,5-benzotiyazepin türevini oluşturmaktadır. Ancak bu ürünün miktarı son derece azdır ve 2-(4-klorofenil)benzotiyazol yapısı yanında çok küçük bir safsızlık olarak algılanmaktadır. Bundan başka m/z 423 (% 3) de küçük bir pik gözlenmektedir. Düşüncemize göre m/z 423 de pik veren bu bileşik, kütle spektrumu alınırken analiz cihazının içinde 1,5-benzotiyazepin türevinin dekompozisyon ürünlerinin birbirleriyle reaksiyonu sonucu meydana gelmektedir. Bileşik 3b ve 5c 'nin muhtemel kütle fragmentasyonları şema 40 'da verilmiştir.



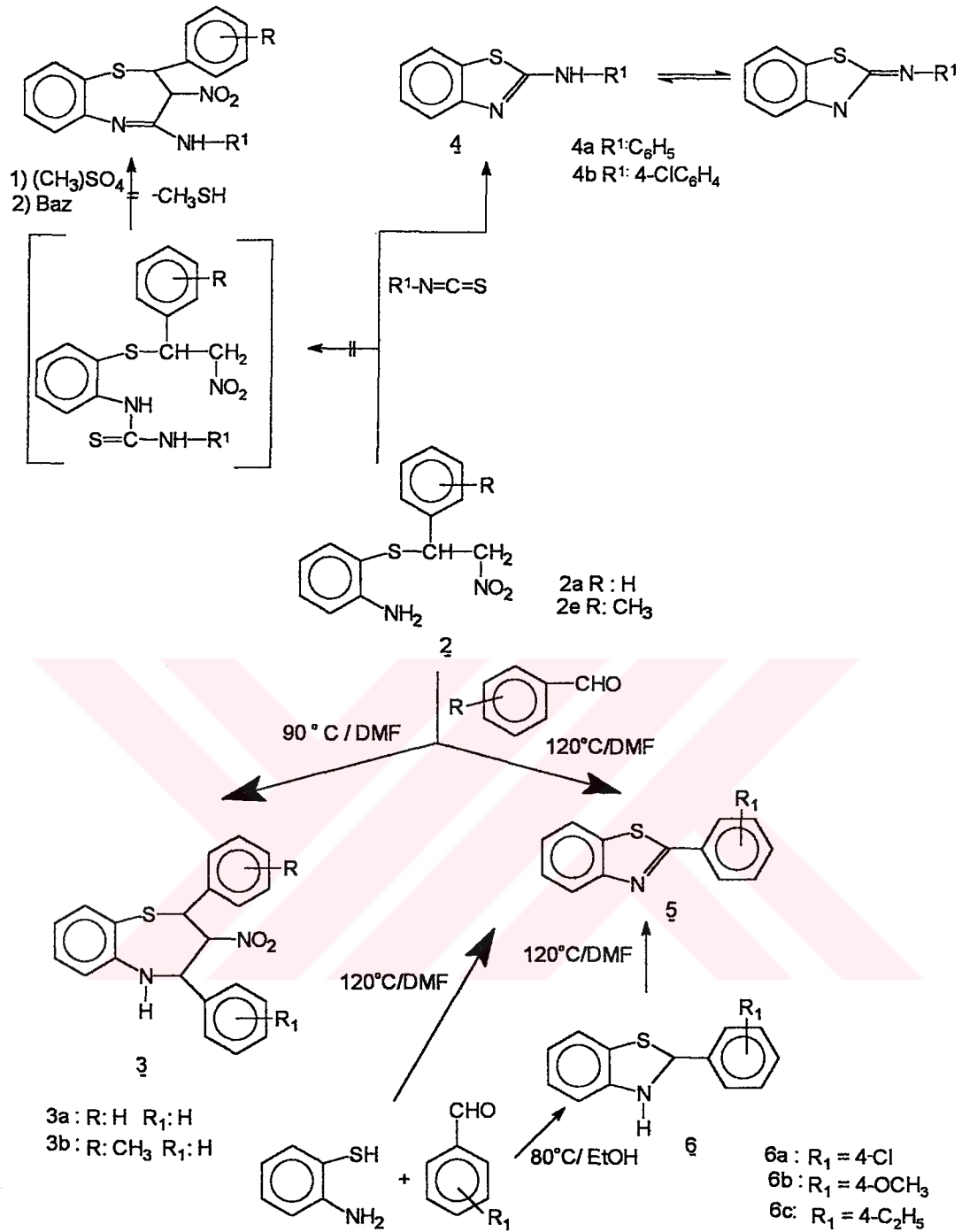
Şema 40 : Bileşik 3b ve 5c 'nin muhtemel kütle fragmentasyonları.

2-Fenilbenzotiyazol türevlerinin oluşması sırasında açıklanması gereken bir nokta vardır; Bu katım ürününün önce parçalanıp 2-aminotiyofenol ile reaksiyona girerek mi 2-fenilbenzotiyazol oluşturduğunun veya ikinci bir yol olarak önce 1,5-benzotiyazepin halkasının oluşup sonra bu yapının 2-fenilbenzotiyazole dönüştüğünün

açıklanmasıdır. Bu sorunun cevabını bulmak için bileşik 2 N,N-DMF içinde geri çeviren soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Bu ısıtma periyodundan sonra β -nitrostiren elde edildi. Bileşik 2' nin DMF içinde ısı ile parçalandığı tespit edildi, bunun üzerine reaksiyon oda ısısında N,N-DMF içinde üç gün karıştırılarak tekrarlandı ve yine aynı sonuca varıldı. Dimetilsülfoksit (DMSO) veya dioksan içinde bir saat kaynatmak bu sonucu değiştirmede. Bileşik 2 bu çözücüler içinde benzaldehit ile 2-fenilbenzotiyazol veriyordu. Bundan dolayı bileşik 2' nin 1,5-benzotiyazepin 3 türevlerine dönüşebilmesi için reaksiyon süresini uzatmak gerektiği düşünülürdü. Bu gereksinimi karşılamak amacıyla bileşik 2 ve benzaldehit N,N-DMF içinde su banyosunda (90-95°) üç saat ısıtıldı. Bu reaksiyon ürününün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ve elementel analiz değerleri istenilen 2,4-difenil-3-nitro-2,3,4,5 - tetrahidro-1,5 -benzotiyazepin 3a bileşiğine ulaşıldığını kanıtladı. Bunun yanısıra reaksiyon ortamından çok az miktarda 2-fenilbenzotiyazol yan ürün olarak elde edilmiştir.

2,4-difenil-3-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiyazepin 3a bileşiğinde 3b bileşiğinde olduğu gibi üç asimetrik karbon atomu vardır. Böylelikle teorik olarak sekiz tane stereozomerin bulunması gerekir. 3b Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda da alifatik hidrojenlerin sinyalleri $\delta=6.95-8.30$ ppm arasında gözlenmektedir. 2,4-Difenil-3-nitro-2,3,4,5,-tetrahidro-1,5-benzotiyazepin 3a bileşiğinin alifatik protonlarındaki bu paramanyetik kaymanın izahı 3b bileşiğinde olduğu gibi major isomerlerin absolü konfigürasyonunun saptanmasından sonra sonra mümkün olabilecektir. Buna rağmen bileşik 3a' nın elementel analiz sonuçları yapıyı doğrulamaktadır.

Sonuç olarak bileşik 2 hem protik çözücüler içinde, hem de yüksek ısıda β -nitrostiren bileşiğine parçalanmaktadır. 120 °C' nin üzerinde ortamdaki benzaldehit türevleriyle 2-fenilbenzotiyazol yapıları elde edilmektedir. Aynı şekilde bileşik 2 arilizotiyo-siyanatlar ile 2-anilinobenzotiyazol yapılarını vermektedir. 3a Bileşiği 2a bileşiğinin benzaldehit ile 90-95° de DMF içinde ısıtılmasıyla elde edilmiştir. Halbuki 3b bileşiği 2e bileşiğinin DMF içinde yüksek ısıda ısıtılmasıyla elde edilmiştir. Fakat diğer 3 türevlerinin aynı reaksiyonla sentezi başarısızlık ile sonuçlanmıştır. İlerideki çalışmalarımız 3 türevlerinin reaksiyon şartlarının optimizasyonu üzerinde yoğunlaşacaktır. Bileşik 2 'nin reaksiyonlarına ait toplu reaksiyon şeması aşağıda gösterilmiştir (Şema 41).



Şema 41 : Bileşik 2 'nin reaksiyonları

4. 2. Aktivite Çalışmaları

β -Nitrostirenlerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri çok geniş olarak araştırılmıştır. β -nitrostirenlerin doymuş türevlerinin de üzerinde en çok çalışılan aktiviteleri antibakteriyel ve antifungal aktivitelerdir. Bu çalışmada β -nitrostirenlerin doymuş türevleri olan yeni 1-[(2-aminofenil)tiyo]-2-nitroetan bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri test edilmiştir. Böylelikle başlangıç maddesi olan β -nitrostirenler ile sentezlediğimiz katım ürünlerinin 2 aktiviteleri kıyaslanmıştır.

Antibakteriyel aktivite çalışmalarında Gram (+) bakteri olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 ve *Bacillus subtilis* ATCC 6633, Gram(-) bakteri olarak *Klebsiella pneumoniae* RSKK 256 ve *Escherichia coli* RSKK 313 kullanılmıştır. Antifungal aktivite çalışmalarında ise *C. albicans*, *C. stellatoidea*, *C. parapsilosis* ve *C. pseudotropicalis* gibi *Candida türleri* kullanılmıştır. Antibakteriyel ve antifungal aktivite testlerinde mikrodilüsyon metodu¹¹⁹ kullanılmıştır. Bu metod deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiş ve MİK değerleri $\mu\text{M/ml}$ olarak hesaplanmıştır..

Deneysel kısımda Tablo 4 ve 5 de görüldüğü gibi β -nitrostirenler ve 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevlerinin Gram(+) ve Gram(-) mikroorganizmalar üzerinde antibakteriyel aktiviteleri ampisilin ile kıyaslanabilir düzeydedir. Gram (-) mikroorganizmalar üzerinde genellikle 2 türevleri daha etkilidir. Gram (+) mikroorganizmalar üzerinde genellikle ise β -nitrostiren türevleri biraz daha etkili olmakla beraber 1 ve 2 bileşiklerinin aktivitesi birbirine çok yakındır. Bu Gram(-) hem de Gram (+) mikroorganizmalar üzerinde 2d ve 2i den daha aktiftirler. Bileşik 2h ise bu mikroorganizmaların her ikisi üzerinde de 1h bileşiğinden daha aktiftir. Antifungal aktivite testlerinde β -nitrostirenler ve katım ürünlerinin 2 oldukça dikkat çekici aktiviteleri olduğu gözlenmiştir. β -Nitrostirenlerin antifungal aktivitesi bileşik 2 türevlerinin aktivitesinden biraz daha fazladır. Sadece 2i bileşiği karşılık gelen β -nitrostiren türevinden 1i daha yüksek antifungal aktivite göstermektedir. p-Kloro- β -nitrostiren ve p-etoksi- β -nitrostiren türevleri standart olarak kullanılan klotrimazolden daha fazla antifungal aktivite göstermektedirler. 1-[(2- Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2 bileşiklerinde fenil halkası üzerindeki sübtitüsyon antifungal aktiviteyi etkilememektedir. Bileşik 2 türevlerinde antifungal aktivite hem

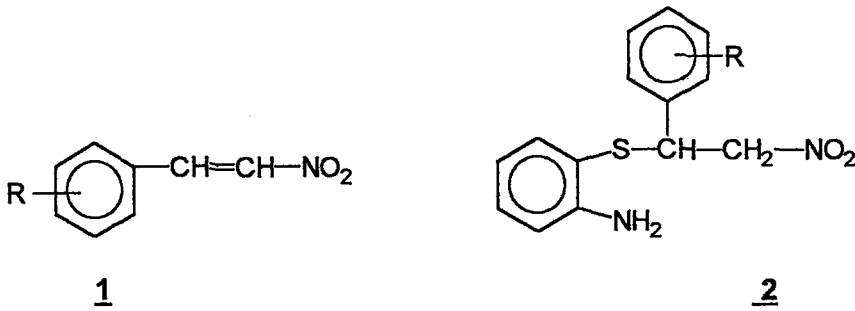
nonsübstitüe 2a hem de p-metil sübstitüe 2e bileşiklerde diğeri 2 türevlerinden biraz daha yüksek ve yaklaşık olarak eşittir. Fenil halkasına p-konumunda klor sübstitüenti aktiviteyi biraz azaltmakla beraber para konumunda brom sübstitüenti aktiviteyi fazla etkilememektedir. Bileşik 2 türevlerinin antifungal aktivitesi yukarıda verilen küçük istisnalar dışında hemen hemen eşit olduğu için bir yapı-aktivite ilişkisinden bahsedilememektedir.

Literatürde bazı araştırmacılar β -nitrostirenlerin antifungal aktivitesinin fungusların esansiyel tiyol gruplarıyla reaksiyonlarının bir sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir. 1990 Yılında Zsonai tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin bakteriyostatik ve fungustatik etkileri test edildiğinde bu bileşiklerin bazılarının invitro olarak aktif fakat invivo olarak inaktif oldukları gözlenmiştir⁷⁵. Bunun üzerine bu bileşiklerin invitro aktivite tayinlerinde tiyoglikolat, serum ve pepton ilave edilmiş ve bu maddelerin varlığında bakteriyostatik etkinin tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. Schales ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin antibakteriyel aktiviteleri invitro olarak test edilirken ortama plazma proteinleri ilave edilince aktivitelerinin azaldığı gözlenmiştir². Bu durumda da β -nitrostirenlerin esansiyel tiyol gruplarıyla etkileştiğini göstermektedir.

Bileşik 2 türevlerinin değişik nükleofiller ile verdiği eliminasyon reaksiyonları, onların antimikrobiyal aktiviteleri hakkında önemli ipuçları vermektedir. Biz bileşik 2 türevlerinin antifungal aktivitelerini mikroorganizmalardaki esansiyel tiyol gruplarıyla reaksiyona girerek, β -nitrostirenler ile aynı mekanizmayla gösterdiklerini düşündük. Çünkü bileşik 2 türevleri değişik nükleofiller ve elektrofiller ile çok kolay eliminasyon reaksiyonları vermektedirler. Bu reaksiyonlarda 2-aminotiyofenil iyi ayrılan bir gruptur ve β -nitrostiren tekrar meydana gelmektedir. Başka bir deyişle katım ürünleri 2 β -nitrostirenler için iyi birer prodrug olabilirler. Çünkü katım ürünleri 2 invivo ortamda plazma proteinleri ile etkileşmeden etki yöresine ulaşacak ve o bölgede β -nitrostiren 1 molekülden ayrılarak aktivite gösterebilecektir. Bu durumda invitro ortamda β -nitrostirenlere göre biraz daha az aktif olan katım ürünlerinin invivo ortamda daha etkili olabileceğini düşünmek mümkündür.

5. ÖZET

β -Nitrostiren 1 türevleri çok değişik farmakolojik aktivitelere sahiptirler. Özellikle antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri ayrıntılı olarak incelenmiştir. β -Nitrostirenlerin doymuş türevleri de benzer aktivitelere sahiptirler. Bu bileşiklerin ortak özellikleri iyi ayrılabilen gruplar taşımalarıdır. Bu düşünce esas alınarak β -nitrostirenlerin aktif çifte bağlarına iyi ayrılabilen grup karakteristiklerine sahip β -nitrostirenler ile kıyaslanabilir aktiviteleri olan katılma ürünlerinin sentezi planlanmış ve böylece daha iyi aktivite gösteren bileşiklere ulaşmanın mümkün olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla 2-aminotiyofenol ve β -Nitrostirenlerin katılma ürünü olan 1-[(2-aminofenil) tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 2 bileşikleri sentezlenmiştir. Bu çalışmada sentezlenen bileşik 2 türevlerinin tamamı özgün bileşiklerdir. Bileşiklerin yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$ ve eleman analizleri ile saptanmıştır.



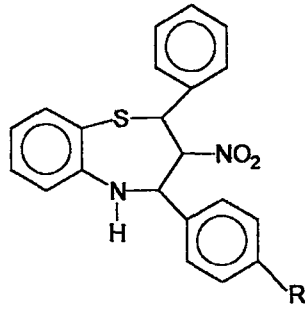
Antibakteriyel aktivite testlerinde Gram (+) bakterilerden *Stafilococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*, Gram(-) bakterilerden *Klepsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* kullanılmıştır. Antifungal aktivite testlerinde ise *Candida albicans*, *Candida stellatodea*, *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis* gibi maya benzeri funguslar kullanılmıştır. Testlerde mikrodilüsyon metodu kullanılmış ve MİK değerleri $\mu\text{M/ml}$ olarak değerlendirilmiştir. Antibakteriyel ve antifungal aktivite çalışmalarında sırasıyla

ampisilin sodyum ve klotrimazol standart olarak kullanılmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin erime dereceleri ve reaksiyon verimleri aşağıda gösterilmiştir.

Bileşik	R	% Verim	Erime Noktası(°C)
2a	4-H	65	103-105
2b	4-Br	42	101
2c	4-Cl	57	74
2d	4-NO ₂	35	115
2e	4-CH ₃	71	94
2f	3-OCH ₃	58	106
2g	4-OCH ₃	65	125
2h	4-OCH ₃ , 3-OH	65	125
2i	4-NHCOCH ₃	38	165
2j	4-OC ₂ H ₅	67	135

1-[(2-aminofenil) tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevlerinin antibakteriyal aktivitesi β-nitrostiren türevleri ile kıyaslanmıştır. Bileşik 1 ve 2 türevleri zayıf antibakteriyel aktivite göstermektedirler, fakat bazı 1 ve 2 türevlerinin dikkat çekici antifungal aktiviteleri vardır ve genellikle β-nitrostiren türevleri daha aktiftir.

Çalışmalarımızda tezin ana konusunu oluşturan 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevleri sentezlendikten sonra bu türevlerin üçüncü konumda nitro grubu taşıyan ve literatürde kayıtlarına rastlanmayan 1,5-benzotiyazepin 3 türevlerine halka kapatılması yapılmıştır.

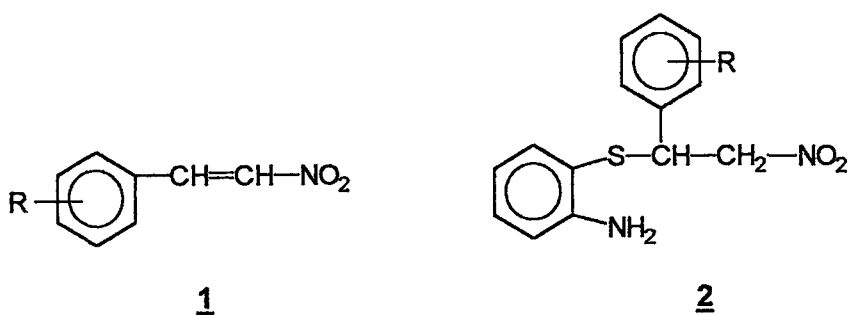


R= H, CH₃

3

6. SUMMARY

β -Nitrostyrene **1** derivatives have diverse pharmacological activities. Particularly antibacterial and antifungal activities have been scrutinized intensively. Also saturated derivatives β -nitrostyrenes possess similar activities. The common properties of these molecules is that carry good leaving groups. Based on this idea it has been planned to obtain the products of addition on the active double bonds of β -nitrostyrenes that would have good leaving group characteristics and to compare their activities with the respective β -nitrostyrenes and thus attaining to compounds of better activity. For this purpose addition products of 1-[(2-aminophenyl)thio]-1-phenyl-2-nitroethane **2** of 2-aminothiophenol and β -nitrostyrenes have been synthesized. All of the **2** derivatives prepared in this study are original. The structures of the compounds have been elucidated by IR, $^1\text{H-NMR}$ and elemental analyses.



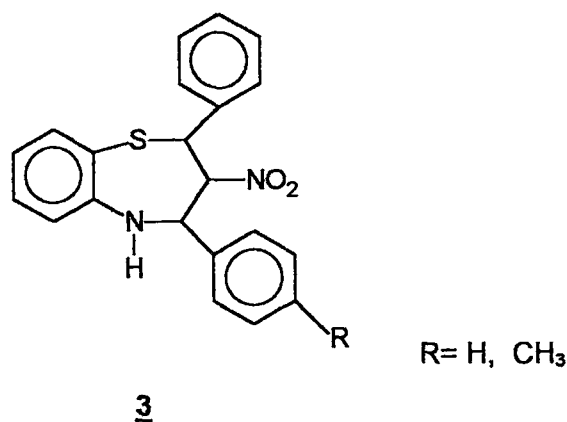
Gram (+) bacteria such as *Stafilococcus aureus*, *Bacillus subtilis* and Gram(-) bacteria such as *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* were used for antibacterial activity testing. Whereas *Candida albicans*, *Candida stellatodea*, *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis* were used for antifungal activity testing. Microdilution method was employed for antibacterial activity studies and MIC (Minimal Inhibitory Concentration) values are given as $\mu\text{M/ml}$. Ampicillin sodium

and clotrimazol have been used as standards for antibacterial and antifungal activity studies respectively. The melting points and the yields of the compound are shown below.

Compound	R	% Yield	Melting Point(°C)
2a	4-H	65	103-105
2b	4-Br	42	101
2c	4-Cl	57	74
2d	4-NO ₂	35	115
2e	4-CH ₃	71	94
2f	3-OCH ₃	58	106
2g	4-OCH ₃	65	125
2h	4-OCH ₃ , 3-OH	65	125
2i	4-NHCOCH ₃	38	165
2j	4-OC ₂ H ₅	67	135

Antibacterial activities of 2 have been compared with those of 1. It has been found out 1 and 2 showed weak antibacterial activity, but some the derivatives of 1 and 2 had significant antifungal activity, and 1 were more than active in general..

After synthesis of title compounds 1-[(2-aminophenyl)thio]-1-phenyl-2-nitroethane derivatives cyclization of these compounds to 1,5-benzothiazepine 3 derivatives bearing nitro group at the position three has been tried, which have not been seen in the literature so far.



7. KAYNAKLAR

- 1.) SCHÖHÖFER, F., SCHOOH, M.: "Some New Compounds as External Antibacterial Agent", *Arzneimittel-Forsch.*, **8**, 374-376, (1948).
- 2.) SCHALES, O., GRAFEE, H. A.: "AriInitroalkanes: A New group of Antibacterial Agent", *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4486-4490, (1952).
- 3.) XORGE, A. D., JORGE, S. S., ARTURO, E.: "The Preparation of 4-bromo and 4-iodo- β -nitrostyrene", *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4581- 4582, (1953).
- 4.) BOCOBO, F. C., CURTIS, A. C., BLOCK, W. D., HARRELL, E. R., EVANS, E. E., HAINES, R. F.: "Evaluation of Nitrostyrenes as Antifungal Agents. I. In *vitro* Studies", *Antibiotics & Chemotherapy*, **6**, 385-390, (1956).
- 5.) EVANS, E. E., HAINES, R. F., CURTIS, A. C., BOCOBO, F. C., BLOCK, W. D., HARRELL, E., R.: "Evaluation of Nitrostyrene as Antifungal Agents. II. In *vivo* Experiments", *J. Invest. Dermatol.*, **27**, 43-48, (1956).
- 6.) RICCI, A., ANGELETTI, P., U.: "Antibacterial Potency of Styrene Derivatives I." *Bull. Chim. Farm.*, **97**, 662-667, (1958).
- 7.) SENFU, M., MATSUDA, A. ISHIDA, S., KAWAMURA, Y., YAMANAKA, K.: "Antibacterial and Antifungal Activities of β -Nitrostyrene Derivatives", *Chemotherapy*, **8**, 252-257, (1960).
- 8.) CARAMIA, F., RICCI, A.: "Antibacterial Activity of Styrene Derivatives", *Boll. Chim. Pharm.*, **100**, 93-103, (1961), Ref. C. A. **55**, 20328e (1961).
- 9.) PIANKA, M.: "Fungitoxicity of Certain β -Nitrostyrenes and Related Compounds" *J. Sci. Food Agr.*, **14**, 48-55 (1963), Ref. C. A. **59**, 5048b (1963).
- 10.) CLITHEROE, A., GREEN, D., JANSEN, A. B. A., PHILLIPS, P. C., RULE, A. W.: "Nitro Ethylenes and Related Compounds as Trichomonacides and Candidacides", *J. Pharm. Pharmacol.*, **17** (3), 167-172 (1965).
- 11.) BILICH, B. E., VLADIMIRTSEV, I. F., CHERKASOV, V. M., KHRIPKO, S. S.: "Antimicrobial Substances with Antibiotic Action Among β -Nitrostyrene Derivatives" *Antibiotiki (Kiev)*, **5**, 31-36, (1970), Ref. C. A. **75**, 116062z (1970).
- 12.) SHUMARD, R., S.: "Antiseptic Soap Composition", *US.*, **2**, 795, 554, (1957), Ref. C. A. **51**, 12516e (1959).
- 13.) TAGO, K., TAMIO, N.: "Chemotherapy of Tuberculosis. I. In *vitro* Activity of Thiosemicarbazone and Related Compounds", *Chemotherapy*, **2**, 157-161, (1954).
- 14.) SANKYO, C. Ltd.: "1-Aryl-2-nitroethylene Soil[Pesticide] Compositions" *Fr.*, **1**, 366, 63 (Cl. A 01n, C 07 c), July 10, 1964, Ref. C. A. **61**, 15288h (1964).
- 15.) BYRDY, S., ECKSTEIN, Z., KOWALA, R., PLENKIEWICH: "Biological Activity of β -NitrovinyIbenzene Derivatives", *J. Nitro Compds. Proc. Intern. Symp.*, 509-518; (1964), Ref. C. A. **61**, 17942b (1964).
- 16.) CAVIER, R., ALLADE, I., BOUVIER, P., COLAU, R., DORE, J., C., VIEL, C.: "Amebicidal and Trichomonacidal Activity In *vitro* of β -Nitrostyrenes, α -Nitrostilbenes and α - or β -Substituted Analogs", *Ann. Pharm. Fr.*, **36**(11-12), 607-620, (1978).
- 17.) SHCHEGLOV, Y. V., VLADIMIRTSEV, I. F., CHERKASOV, V. M., SPIRIDONOV, Y. Y., KHRIPKO, S., S.: "Herbicide Activity of Some Styrene Derivatives", *Khim. Sel. Khoz.*, **9** (1), 50-52, (1971), Ref. C. A. **74**, 110667h (1971).
- 18.) RUBINCHIK, M. A., TOLKACHEV, O. N.: "Study of the Antiprotozoal Activity of Compounds of a Group of Diphenyl Ethers and Some Nitrostyrenes", *Med. Parazitol. Parant. Bolezni*, **45**(5), 531-536, (1976), Ref. C. A. **86**, 115615x (1977).
- 19.) CASON, L. F.: "Substituted Carboxanilides", *US*, **3**, 376, 340 (Cl. 260-562) 02 Apr. 1968, Appl. 23 Nov. 1965; 3 pp. Ref. C. A. **70**, 3507b (1968).

- 20.) LIES, T. A., CLAPP, J. W. : " 2-Nitroalkyl N,N-dialkyldithiocarbamates ", US 4, 038, 288 (Cl. 260-329S ; C07D333/00), 26 Jul 1977, Appl 127, 825, 24 Mar 1971; 16 pp. Ref. C. A. 87 167565w (1977).
- 21.) PETERSEN, U., PETERSEN, S., SCHEINPFLUG, H., HAMBURGER, B.: "Fungicidal and Bactericidal 2-Aryl-2-(di- and -triazoly)nitroethenes " Ger. Offen. 2, 260, 704 (Cl. C 07d, A 01n), 20 Jun 1974, Appl. P 22 60 704. 1, 12 Dec 1972; 23 pp., Ref. C. A. 81 , 91539u (1974).
- 22.) MESSINGER, P. : "Sulfones as Chemical Transport Forms of Germicides.1. Addition of Sulfinic acids to Activated Alkenes " Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 30(6), 458-462, (1973).
- 23.) LIES, T. A., CLAP, J. W. : "Dithiocarbamate Ester Bactericides and Fungicides", US 4, 011, 230 (Cl. 260-293. 85; C07D401/12) 08 Mar 1977, Appl. 127, 825, 24 Mar 1971, 21 pp., Ref. C.A., 86, 18947h (1977).
- 24.) THIELE, J. : "Condensation des Nitromethans mit aromatischen Aldehyden", Chem. Ber. 32, 1293-1297, (1899).
- 25.) LOCHEAD, A., MULLER, J. C., HOORNAERT, C., DENYS, C.: "Preparation of 3-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-5-(2-methylaminoethyl)-2,3-dihydro-5H-1,5-benzothiazepin-4-one Derivatives as Drugs for Inhibiting the Platelet Agregation Factor ", Eur. Pat. Appl. EP 320, 362 (Cl A61K31/55), 14 Jun 1989, FR Appl. 87/17, 044, 08 Dec 1987 ; 13 pp., Ref. C. A. 112 , 172330e (1990).
- 26.) CROSSON, C. E., POTTER, D. E., ONDETTI, M. A., FLOYD, D., ABERG, G.: "Therapeutic Use of Calcium Channel-Blocking Dihydro-pyrimidones and Benzazepine and Benzothiazepine Derivatives in Retinal or Optic Nerve Dysfunction and Methods for Screening such Compounds ", PCT Int Appl. WO 90 06, 118 (Cl. A61K31/55) , 14 Jun 1990 , US Appl. 279, 537 , 05 Dec 1988 ; 58 pp. , Ref. C. A. 114, 157224w (1991).
- 27.) ITOH , K., KORI, M., INADA, Y., NISHIKAWA, K., KAWAMATSU, Y., SUGIHARA, H.: "Synthesis and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Activity of 1,5-Benzothiazepine and 1,5-Benzoxazepine Derivatives ", Chem. Pharm Bull. 34(5), 2078-2089, (1986).
- 28.) SUDILOVSKY, A.: " Angiyotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Pharmaceutical Compositions for Treating Tardive Dyskinesia " , Eur. Pat. Appl. EP 334,246 (Cl A61k37/64), 27 Sep 1989 , US Appl. 171, 068 , 21 Mar 1988, Ref. C. A. 112 , 240499u (1990).
- 29.) SUDILOVSKY, A., HOROVITZ, Z., P.: "Method for Preventing or Treating Anxiety Employing an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor " Eur. Pat. Appl. EP 321, 221 (Cl. A61K37), 21 JUN 1989, US Appl. 132, 45, 14 Dec 1987; 47, Ref. C. A. 112 , 151878z (1990).
- 30.) BAUDET, P.: "Preparation of Nitrate Esters of 2,3-Dihydro-3-hydroxy-1,5-benzothiazepin-4(5H)-ones ", PCT Int. Appl. WO 87 06, 394 (Cl. C07D281/10), 19 Nov 1987, CH Appl. 86/1,895, 09 May 1986, Ref. C.A. 109 , 73486s (1988).
- 31.) INOUE, H., GAINO, M., NAGAO, H., MURATA, S.: "Preparation of Benzothiazepinone Derivatives as Antihypertensives and Blood Platelet Aggregation Inhibitors " Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01 09 , 981[89 09 , 981] (Cl. C07D281/10), 13 Jan. 1989, Appl. 87/164, 203, 29 Jun 1987, Ref. C.A. 111, 134126q (1989).
- 32.) CLEMENCE, F., FRECHET, D., DANIEL, F., HAMON, G., JOUQUEY, S.: "Preparation of 5-Aminoalkyl-3-phenyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-ones and Analogs as Cardiovascular Agents ", Eur. Pat. Appl. EP 394, 101 (Cl. C07D281/10), 24 Oct. 1990 , FR Appl. 89/4, 905 , 13 Apr. 1989, Ref. C. A. 114, 164292v (1991).
- 33.) SALIMBENI, E., CALIARI, S., FICI, F., MANGHISI, E.: "Preparation of 1,5-

- Benzothiazepinone Derivatives and Pharmaceutical Use as Antianginal Agents ", PCT Int. Appl. WO 91 17, 153 (Cl. C07D281/10), 14 Nov 1991, IT Appl. 90/20, 160, 27 Apr 1990; 18 pp., Ref. C. A. 116, 255647x (1992).
- 34.) AMBROGI, V., GRANDOLINI, G., PERIOLI, L., RICCI, M., ROSSI, C., TUTTOBELLO, L.: "Synthesis Antibacterial and Antifungal Activities of Several New Benzo- Naphtho- and Quinolino-1,4-Thiazine and 1,5 - Thiazepine Derivatives ", Eur. J. Med. Chem., 25, 403-411 (1990).
- 35.) TOMIYAMA, T., TOMIYAMA, I.: "Benzothiazocines and Benzothiazepines as Antiulcer Agents ", Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60, 202, 818 [85, 202, 818], (Cl. A61K31/395), 14 Oct 1985, Appl. 84/59, 751, 27 Mar 1984; 2 pp. Ref. C. A. 104, 82046x (1986).
- 36.) KULKARNI, S. E., MANE, R. A., INGLE, D. B.: "Reaction of o-Aminothiophenol, Guanidine, Thiourea, Hydrazine Hydrate, and Hydroxylamine with Acryloylthiazoles and Microbial Activities of the Reaction Products ", Indian J. Chem., Sect. B 25B(4), 452 - 455 (1986).
- 37.) AMBROGI, V., GIAMPIETRI, A., GRANDOLINI, G., PERILONI, L., RICCI, M., TUTTOBELLO, L.: "Synthesis and Biological Activity of N-2- Alkylamino Derivatives of 4,5 - Dihydro-s- triazolo[3,4-d]-1,5-benzothiazepine ", Arch. Pharm., 325(9), 569-577, (1992).
- 38.) AMBROGI, V., FURLANI, A., GRANDOLINI, G., PAPAIOANNOU, A., PERIOLI, L., SCARCIA, V., TUTTOBELLO, L.: "Synthesis, Antimicrobial and Cytostatic Activities of Some Derivatives of Indolo-[2,3-b]-1,5-benzothiazepine, a Novel Heterocyclic Ring System ", Eur. J. Med. Chem., 28, 659-667, (1993).
- 39.) AMBROGI, V., GRANDOLINI, G., PERIOLI, L., De MIA, G., M., RICCI, M., TUTTOBELLO, L.: "Studies on Annelated 1,4-Benzothiazines and 1,5-Benzothiazepines. IV. Synthesis and Biological Activity of New 1-Substituted Derivatives of 4H-s-Triazolo[3,4-c]-1,4-benzothiazine and 4,5-dihydro-s-triazolo-[3,4-d]1,5-benzothiazepin", Eur. J. Med. Chem., 26, 835-838, (1991).
- 40.) BUCKETT, W., R., HARRIS, P., J., HOUSLEY, J., R., JEFFERY, J., E., NICHOL, K., J., FERNANDEZ, N., E.: "Preparation of Benzothiazepinones and Their Use as Convulsants " PCT Int. Appl. WO 92 21, 668 (Cl. C07d281281/10), 10 Dec 1992 GB Appl 91/11, 376, 25 May 1991, Ref. C. A. 118, 191773s (1993).
- 41.) MURASE, O., IKEBE, T., HAKAMATA, I., ANAMI, K.: "Preparation of (Cyclopentanonecarboxamido)benzothiazepines for Treatment of Amnesia and Dementia" Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 03 220, 184 [91, 220, 184], (Cl. C07D281/10), 27 sep 1991, Appl. 90/16, 609, 25 Jan 1990, Ref. C. A. 116, 59416g (1993).
- 42.) NORONHA, B., L., STURM, B., L., LOWE, V., C., JACKSON, K., N., KACHUR, J., F.: "In vitro and In vivo Antimuscarinic Effect of (-)cis - 2,3-Dihidro-3-(4-metilpiperazinylmethyl)-2-phenyl-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one Hydrochloride (BTM-1086) in Guinea Pig Peripheral Tissues " Life Sci., 46(17), 1223-1231 (1990).
- 43.) WORRAL, D., E., : "Nitrostyrene ", Organic Synthesis, Coll. Vol. 1, 413-415, (1941).
- 44.) KNOEVENAGEL, E., LEONHARD, W.: "Condensation Aliphatischer Nitrokörper mit Aromatischen Aldehyden Durch Organische Basen " Chem. Ber., 37, 4502-4510, (1904).
- 45.) WORRAL, D., E., COHEN, L., "p-Dimetilamino Derivatives of Nitrostyrene", 66, 842-845, (1944).
- 46.) HASS, H. B., SUSIE, A. G., HEIDER, R., L.: "Nitroalkane Derivatives ", J. Org. Chem. 15, 8-14, (1950).

- 47.) KOREMURA, M., OKU, H., SHONO, T., NAKANISHI, T.: "Synthesis of β -Alkyl- β -nitrostyrene Derivatives and Their Antimicrobial and Insecticidal Activities", *Takamine Kenkyusho Nempo*, 13, 198-204, (1961).
- 48.) REMFY, F., G., P.: "Condensation of Aromatic Aldehydes with Nitromethane" *J. Chem. Soc.*, 97, 282-288, (1911).
- 49.) BURTON, H., DUFLIED, J. A.: "The Synthesis of Derivatives of 5: 6-Dihydroxyindole. Part I. 6-Methylenedihydroxyindole and its 2-Methyl Derivative", *J. Chem. Soc.*, 78-83, (1949).
- 50.) PETERSEN, U., HEITZER, H.: "Synthese und Reaktionen von 6-Hydroxyimino-tetrahydro-1,3,4-thiadiazin-2-thionen", *Liebigs Ann. Chem.*, 944-960, (1973).
- 51.) OSBORN, A., R., SCHOFIELD, K., SHORT, L., N.: "Aminoisoquinolines, Cinnolines, Quinazolines. (A) The Basic Strengths and Ultraviolet Absorption Spectra", *J. Chem. Soc.*, 4191-420, (1956).
- 52.) HUITRIC, A., C., KUMLER, W., D.: "The Dipole Moments, Spectra, and Structure of Some New 2-phenyl-, 2-benzyl-, 2-(p-halo-benzylidene) and 2,6-bis(p-halobenzylidene)cyclohexanones", *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 614-622, (1956).
- 53.) DESPANDE, S., R., MATHUR, H., H., TRIVEDI, G., K.: "Synthesis of 2-Aryl-3-Nitrochromenes", *Indian J. Chem., Sect. B*, 22B(2), 166-167, (1983).
- 54.) RAO, T., S., DESHPANDE, S., MATHUR, H., H., TRIVEDI, G., K.: "A Novel Synthesis of 6-Methoxy and 7-Methoxy Flavonols", *Heterocycles*, 22(9), 1943-1946, (1984).
- 55.) HUITRIC, A., C., PRATT, R., OKANO, Y., KUMLER, W. D.: "Antifungal Activity of β -nitrostyrenes and some Cyclohexane Derivatives", *Antibiotics & Chemotherapy*, 6, 290-293, (1956).
- 56.) LERNER, O., M.: "Ethylenediamine as a Catalyst in the Synthesis of Unsaturated Nitro Compounds of the Aromatic Series", *Zhur., Priklad., Khim.*, 31, 663-664, (1958), *Ref. C. A.* 52, 18271g (1958).
- 57.) KUTYREV, G., A., NURGALIEVA, A., A., KUTYREV, A., A. CHERSAKOV, R., A., PUDOVNIK, A., N.: "Kinetics and Mechanism of the Addition Reactions of Diethyl Hydrogen Dithiophosphates to β -Nitrostyrenes and Benzylideneacetones", *Zh. Obshch. Khim.*, 49(3), 520-524, (1979), *Ref. C.A.* 91, 19371x (1979).
- 58.) PETERSEN, U., HEITZER, H., METZGER, K. G.: "6-[(Acyloxy)-imino]tetrahydro-1,3,4-thiadiazine-2-thiones", *Ger. Offen.* 2, 251, 684 (Cl. C 07d), 25 Apr 1974, *Appl. P* 22 51 684.3, 21 Oct 1972; 35 pp., *Ref. C. A.* 81, 25700p (1974).
- 59.) KIM, T., R., CHOI, S., Y., CHOI, W., S.: "Synthesis of Nucleophilic Adduct of Thiols. (IV). Addition of Glutathione to β -Nitrostyrene Derivatives", *Bull. Korean Chem. Soc.*, 4(2), 92-95, (1983).
- 60.) WARMAN, K., KACHRU, C., N.: "Synthesis of Amebicidal Agents" *J. Vikram Univ.*, 3(1), 1-5, (1959), *Ref. C. A.* 54, 10941b (1960).
- 61.) SAWHNEY, S., N., KACHRU, C., N.: "Syntheses of Possible Amebicides", *J. Indian Chem. Soc.*, 36, 486-488, (1959).
- 62.) MIURA, Y., NAGAWA, K., KOREMURA, M., HATTORI, Z., OKU, H.: "Nitroethylene Derivatives", *Japan.* 467(63), Jan. 30, *Appl. Mar.* 31, 1960; 3 pp., *Ref. C. A.* 59, 11380e (1962).
- 63.) MONTGANIER, L., BISAGN, E., BOURZAT, J. D., GRUEST, J., MARQUET, J. P., PEPIN, J. J., RIVALLE, C.: "Cytotoxicity and Antitumor Activity of β -Nitrostyrenes", *Chim. Ther.*, 6(3), 186-191, (1971), *Ref. C. A.* 75, 108029d (1971).
- 64.) TEICMAN, H., THIERFELDER, W., SCHAFFER, E., WEIGT, A.: "Ungewöhnliche p-Funktionalisierung von β -Nitrostyrolen", *Tetrahedron Letters*, 33, 2889-2892, (1977).

- 65.) KARMARKAR, P., G., THAKAR, A., A., MURZBAN, S., W.: "An Unusual one Step Synthesis of Acetylenes", *Tetrahedron Letters*, 22(24), 2301-2302 (1981).
- 66.) GUILLAUMEL, J., DEMERSEMAN, P., CLAVEL, J. M., ROYER, R.: "Sur la Synthèse de Chloro-3-indolinones à Partir de β -Nitrostyrenes Diversement Substitués" *J. Heterocyclic Chem.*, 17, 1531-1536, (1980).
- 67.) BERNASCONI, C. F., RENFROW, R. A., TIA, P. R.: "Nucleophilic Addition to Nitroolefins. 16. Unusual Substituent Effects in The Reaction of Amines with β -Nitrostyrenes. Solvent Effects on Intrinsic Rate Constants" *J. Am. Chem. Soc.* 108(15) 4541-4549, (1986).
- 68.) SAWADA, S., YOSHIZAKI K., NISHIMURA, M.: "Study on the Relation Between the Chemical Shifts and the σ -Value of p-Substituted- β -Nitrostyrenes", *Bull. Kyoto Univ. Educ., Ser. B*, 51, 53-56, (1977), Ref., C. A., 1978, 120448r.
- 69.) HRNCIAR, P., CULAK, I.: "Michael Addition of 1,3-Cyclopentanedione, 1,3-Cyclohexanedione and 1,3-Cycloheptanedione to 1-(X-Phenyl)-2-Nitroethylenes", *Collect. Czech. Chem. Commun.* 49(6), 1421-1431, (1984), Ref. C.A. 101, 210597e (1984).
- 70.) SEEBACH, D., BROOK, M., A.: "Reserved Stereochemical Course of the Michael Addition of Cyclohexene/dichloro(diiso-propoxy)titanium", *Helvetica Chimica Acta*, 68(2), 319-324, (1985).
- 71.) LOUIS-FERDINAND, R. T., FULLER, G. C.: "Rate Assay for Estimation of Thiol Affinity of Sulfhydryl Reactive Agents. Estimation of Sulfhydryl Reactivity", *J. Pharm. Sci.*, 58(9), 1155-1157, (1969).
- 72.) VARMA, R., S., VARMA, M., GAI, Y., Z., KABALKA, G., W.: "Stannous Chlorine Reduction of α , β -Unsaturated Nitroalkanes: A Direct Synthesis of 2-Aryl-2H-1-benzopyran", *Heterocycles*, 24(9), 2581-2586, (1986).
- 73.) PIANKA, M.: "Fungicidal Compounds", *Brit. J. Pharm.* 66, 506, Apr. 26, 1961, Ref. C. A. 55, 25144i (1961).
- 74.) NAKANISHI, T., HACHIRO, O., MITSUNOBU, K.: "Relation Between Chemical Structure and Antifungal Activity of β -Nitrostyrene Derivatives Against *Piricularia Oryzae*", *Sankyo Kenkyusho Nempo*, 15, 151-155 (1963), Ref. C. A. 60, 12604f (1963).
- 75.) ZSOLNAI, T.: "Antimicrobial Action of Potential Thiol Reagents" *Zentralbl. Bakteriol., Parasitenk., Infektionskr. Hyg. Abt. I: Orig.*, 214(4), 507-517, (1970), Ref. C. A. 74, 61962q (1971).
- 76.) LOUIS-FERDINAND, R. T., FULLER, G. C.: "Mechanism of the Biological Activity of a Series of Nitroolefins", *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 16 (3), 668-674, (1970), Ref. C. A. 73, 64629b (1970).
- 77.) RETHATI, C.: "New Compounds for R-Factor Transfer Inhibition In vitro Bacterial Systems" *Sejtosztudas Farmakol.*, 8(1), 277-289, (1979), Ref. C.A. 94, 188471x (1981).
- 78.) BIELAWSKI, J., WITEK, S.: "Some New β -Nitrostyrene Fungicides", *Tagungsber.-Akad. Landwirtschaftswiss D.D.R.*, 283-292, (1984), Ref. C. A. 103, 87598t (1985).
- 79.) HOELZEL, H., FREUDE, H. G., FIESELER, C., WAGLER, D., WIND, M., ROETHLING, T., KOCHMANN, W., NAUMANN, K., THUST, U.: "Nitroalkene Biocides" *Ger. (East) DD 234, 782 (Cl. A01N33/18)*, 16 Apr 1986, *Appl.* 273, 467, 22 Feb 1985; 5 pp., Ref. C. A. 105, 185867r (1986).
- 80.) MORI, A., ISHIYAMA, I., AKITA, H., SUZUKI, K., MITSUOKA, T., OISHI, T.: "Reduction of Nitroolefin Using Microorganisms", *Chem. Pharm. Bull.*, 38(12), 3449-3451, (1990).
- 81.) GULLNER, G., CSERHATI, T., MIKITA, G.: "Correlations Between Structure of Nitrostyrene Derivative Fungicides and Their Reactivity Toward Low-Molecular- Weight

- Thiols", *Pestic. Biochem. Physiol.*, **39**(1), 1-7, (1991), Ref. C. A. 114, 137943b (1991).
- 82.) VIEL, C., DORE, J. C.: "New Synthetic Cytotoxic and Antitumor Agents from Aristolochi Acid, a Nitrophenathrene Acid with Antitumor Action, Extracted from Aristolochiaceae" *Farmaco, Ed. Sci.*, **27**(4), 257-312, (1972), Ref. C. A. **77**, 29138b (1972).
- 83.) BISAGNI, E., MONTGANIER, L., VIEL, C., DORE, J. C.: "Pharmacologically Active Trans-Nitrostyrene Compounds and Fused and Heterocyclic Analogs", *Fr. Demande* **2**, 115, 089 (Cl. A 61k, C 07cd), 11 Aug 1972, *Appl.* **70** 42, 945, 30 Nov 1970; 24 pp., Ref. C. A. **78**, 110864c (1973).
- 84.) ZATULA, D. G., VLADIMIRTSEV, I. F., CHERKASOV, V. M., RED'KO, I. M., REZNIK, S. R.: "Antimicrobial and Antineoplastic Properties of Different Classes of Organic Compounds" *Fiziol. Akt. Veshchestva*, **6**, 30-32, (1974), Ref. C.A. **82**, 149388h (1975).
- 85.) DORE, J. C., VIEL, C.: "Antitumoral Chemotherapy. X. Cytotoxic and Antitumoral Activity of β -Nitrostyrenes and Nitrovinyl Derivatives" *Farmaco, Ed. Sci.*, **30**(2), 81-109, (1975).
- 86.) DORE, J. C., VIEL, C.: "Antitumoral Chemotherapy. XI. Correlation Between Etylenimine Addition and Cytotoxic Properties on Tumor Cells of Compounds with Activated Ethylene Double Bonds", *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, **9**(6), 666-672, (1974).
- 87.) MORTIMER, J. K.: "The Michael Reaction in Nonalkanile Media. I. The Synthesis of 5-(2-nitro-1-arylethyl)barbituric Acids", *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4896 - 4898, (1955).
- 88.) GREBENYUK, A. D.: "Reactions of Nitro Olefins with Aromatic Compounds in the Precence of Acid Catalysts. IV. Condensation of p-(2-nitrovinyl)nitrobenzene with Benzene in the Presence of Aluminum Chloride" *Zh. Org. Khim.*, **5** (8), 1469-1472 (1969), Ref. C. A. **71**, 112525x (1969).
- 89.) PETERSEN, U., HEITZER, H.: "6-Oximinotetrahydro-1,3,4-thiadiazine-2-thiones" *Ger. Offen.* **2**, 251, 683 (Cl. C 07d), 25 Apr 1974, *Appl. P* 22 51 683. 2, 21 Oct 1972; 33 pp., Ref. C. A. **81**, 13564j (1974).
- 90.) ALEKSIEV, D.: "Styrylsulfonylation of Heteroconjugated Alkenes", *Zh. Org. Khim.*, **12**(4), 906-907, 1976, Ref. C. A. **85**, 20755h (1976).
- 91.) ALEKSIEV, D.: "Nucleophilic Addition of Thioglycolic Acid to Conjugated Nitroalkenes", *Gcd. Vissh. Khim.-Tekhnol. Inst. Burgas, Bulg.*, **11**, 357-360, 1976 (Pub.1977), Ref. C. A. **88**, 120743h (1978).
- 92.) MOORJANI, M. C., TRIVEDI, G. K.: "Synthesis of Potential Antifungal Compounds: Preparation of 2-(α -aryl- β -Nitroethyl)cycloalkanones", *Indian J. Chem., Sect. B.*, **16B**(5), 495-498, (1978).
- 93.) MARIAN, M., HORVATH, I., KURUCZ, I., RETHATI, C., DEDE, L., FARKAS, L.: "Study of the Chemotherapeutic Effect of Compounds Having the p-Chlorophenyl-Nitroethane Structure" *Sejtosztodas Farmakol.*, **8**(1), 1-25, (1979), Ref. C. A. **94**, 202455d (1981).
- 94.) LATIF, N., MISHRIKY, N., ASSAD, F., M., MEGUID, S., A.: "Reaction of Biologically Active β -Nitrostyrenes with o-Phenylenediamine: A New Route to the Syntesis of 2-Substituted Benzimidazoles", *Indian J. Chem., Sect. B* **21B**(9), 872-874, (1982).
- 95.) DEDE, L., FARKAS, L., RETHATI, C., KURUCZ, I., MARIAN, M.: "Substituted 1-(4-Halophenyl)-1-amino-2-nitroethane Compounds" *Hung. Teljes HU* **22**, 391 (Cl. C0 7C109/06), 28 May 1982, *Appl.* **79**/Gol 444, 03 May 1979, Ref. C. A. **98**, 125662x (1983).
- 96.) SOKOVISHINA, I. F., ELIZAROVA, N. V.: "Synthesis and Reduction of Nitroethyl Derivatives of (Alkoxy carbonyl)-2-pyrrolidinones", *Sint. Str. Khim. Prevrashch. Org. Soedin. Azota: Nitrosoedin., Aminov Aminokislot*, 7-11, (1991), Ref. C. A. **116**, 194081j (1992).

- 97.) EL-ABBADY, S. A., AL-AHMADY, A., A., MOUSTAFA, A., H.: "Regio and Stereochemistry of 1,3-Dipolar Cyclo Additions of 3-Pyridinol and 3-Oxidopyridinium Betaines with β -Nitrostyrenes", *Indian J. Chem., Sect. B* **31B**(1), 24-29, (1992).
- 98.) HIGED, K., HANKOVSKY, O., H.: Benzazepines. I. 2,3-Dihydro-6,7-benzo[1.5]-thiazepines", *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **50**(1-4), 403-404, (1966), *Ref. C. A.* **66**, 104995g (1967).
- 99.) HIGED, K., HANKOVSKY, O. H.: "Benzazepines. II. Preparation and Reactions of 2,3-Dihydro-6,7-benzo[1.5]-thiazepines", *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **56**(4), 405-411, (1968), *Ref. C. A.* **69**, 86981e (1968).
- 100.) NAGAO, T., SATO, M., NAKAJIMA, H., KIYOMOTO, A.: "New 1,5-Benzothiazepine Derivatives (CRD-401). II. Vasodilator Actions", *Jap. J. Pharmacol.*, **22**(1), 1-10, (1972), *Ref. C. A.* **77**, 122067n (1972).
- 101.) LEVAI, A., BOGNAR, R.: "Oxazepines and Thiazepines, III. Synthesis of 2,3-Dihydro-2,4-diphenyl-1,5-benzothiazepines by the Reaction of 2-Aminothiophenol with Chalcones Substituted in Ring A", *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **92**(4), 415-419, (1977), *Ref. C. A.*, **88**, 6850r (1978).
- 102.) GUPTA, A. K., SINGH, V. K., PANT, U. C.: "Synthesis and Spectral Studies of Some 2-(substituted phenyl)-4-phenyl-1,5-benzothiazepines", *Indian J. Chem., Sect. B*, **22B**(10), 1057-1059, (1983).
- 103.) OHNO, S., IZUMI, K., MIZUKOSHI, K., KATO, K., HORI, M.: "Synthesis of a New Potent Anti-Ulcer and Gastric Secretory Inhibiting Agent (-)-cis-2,3-Dihydro-3-(4-methylpiperazinylmethyl)-2-phenyl-1,5-benzo-thiazepin-4(5H)-one Hydrochloride (BTM-1086), and Related Compounds", *Chem. Pharm. Bull.*, **31**(5), 1780-1783, (1983).
- 104.) PANT, U. C., CHUGH, M., PANT, S., MODWEL, C.: "Syntheses of 1,5-Benzothiazepines. Part VIII. Synthesis of 2,4-(substituted-diaryl)-8-ethoxy-2,5-dihydro-1,5-benzothiazepines", *J. Indian Chem. Soc.*, **69**(6), 342-344, (1992).
- 105.) SUZUKI, T., KUROSAWA, H., NAITO, K., OTSUKA, M., OHASHI, M., TAKAITI, O.: "Binding Characteristics of a New 1,5-Benzothiazepine, Clentiazem, to Rat Cerebral Cortex and Skeletal Muscle Membranes", *Eur. J. Pharmacol.*, **194**(2-3), 195-200, (1991).
- 106.) MANE, R. A., INGLE, D. B.: "Synthesis and Biological Activity of some New 1,5-Benzothiazepines Containing Thiazole Moiety: 2-Aryl-4-(4-methyl-2-substituted-aminothiazol-5-yl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines", *Indian J. Chem., Sect. B* **21B**(10), 973-974, (1982).
- 107.) PIERCE, J., B., FANNIN, R. J., DAVIS, R., A.: "Synthesis and Fungicidal Activity N,S-Substituted α -Thio- β -Aminocrotonanilids", *Can. J. Chem.*, **53**, 1327-1332, (1977).
- 108.) HERRMAN, D., KEUNE, D.: "Note on the Reaction of Phenyl Isothiocyanate with Antimony Pentachloride", *Liebigs Ann. Chem.*, 1025-1027, (1975).
- 109.) DYSON, G., M., HUNTER, R., F., SOYKA : "Aminobenzothiazoles. XI. Synthesis of 5,4'-Disubstituted-anilinobenzothiazoles from Nuclear Substituted Thiocarbanilides" *J. Chem. Soc.*, 458-466, (1929).
- 110.) HUNTER, R., F., PARKER, E., R., SHORT, E., M.: "The Unsaturation and Tautomeric Mobility of Heterocyclic Compound. Part XII. The Methylation of 6,4'-Disubstituted-2-Anilinobenzothiazoles", *J. Chem. Soc.*, 1561-1566, (1958).
- 111.) HRUTFIORD, B., F., BUNNET, J. F.: "A General Principle for the Synthesis of Heterocyclic and Homocyclic Compounds", *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2021-2022, (1958).
- 112.) SCHWARTZ, H.: "Herbicidal Benzazoles", *Neth. Appl.* **6**, 607, 039 (Cl. A 01n), Nov. 28, 1966; *US Appl.* May 27, 1965 and April 27, 1966 pp., *Ref. C. A.* **67**, 100132w (1967).

- 113.) WATTENBERG, L. W., PAGE, M. A., LEONG, J., L.: "Induction of Increased Benzopyrene Hydroxylase Activity by 2-Phenylbenzothiazoles and Related Compounds", *Cancer Res.*, **28**(12), 2539-2544, (1968).
- 114.) TAKESHI, N., YOSHIKI, F., TOSHIO, K., HIROSHI S., SHIZEN, S., KOHJI, M.: "Rearrangement of 2-Aryloxybenzazoles", *Bull. Chem. Soc. Japan*, **46**(8), 2600-2602, (1973).
- 115.) BOGERT, M., T., SNELL F., D.: "Researches on Thiazoles. IV. The Synthesis of Benzothiazoles from ortho-Nitrochlorobenzene", *J. Am. Chem. Soc.*, **46**, 1308-1311, (1924).
- 116.) TUST, K., GATTERMAN, L.: "Ueber die Einwirkung von Senfölen auf Phenolather" *Chem. Ber.*, **25**(II), 3528-3530, (1892).
- 117.) KIPRIANOV, SCHRUBOWITSCH :Z. *Obsc. Chim.*, **26**, 2691, 1956, Ref. Beil., **27**, E IV, 5046.
- 118.) BOGERT, M., T., STULL, A.: "Researches on Thiazoles. VII. The Behavior of o-Aminophenyl Mercaptan with Aldehydes, Ketones and Gem-dihalides. The Synthesis of Benzothiazoles", *J. Am. Chem. Soc.*, **47**, 3078-3083, (1945).
- 119.) THORNSBERRY, C., ANHALT, J., BARY, A., L., COTTON, L., GERLACHÖ, E., H., JONES, R., N., NORTON, R., A.: "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically", *NCCLS*, **5**, 583, (1985).
- 120.) WORRAL, D., E.: "The Action of Ammonia and Aromatic Amines on 4-Methylnitrostyrene and Related Compounds", *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 2841-2844, (1938).
- 121.) SOUTHWICK, P., L., ANDERSON, J., E.: "The Stereochemistry of Conjugate Additions. A Study of the Addition of Amines to (2-Nitrophenyl)-benzene" *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6222-6229, (1957).
- 122.) CANN, P., F., STIRLING, J., M.: "Elimination and Addition Reactions. Part XXIII. Mechanism of Elimination in Nitro-Compound Bearing Phenoxy and Phenylthio Leaving Groups" *J. Chem. Soc. Perkin II* (7), 820-823, (1974).

ÖZGEÇMİŞ

1966 Yılında Isparta'nın Eğirdir ilçesinde doğdum. İlkokulu Eğirdir İrfan Kaynak İlkokulu'nda , ortaokulu Burdur'un Ağlasun ilçesinde Ağlasun Lisesi'nin orta kısmında , liseyi Konya'nın Yunak ilçesinde Yunak Lise' sinde tamamladım. 1983 Yılında G.Ü. Eczacılık Fakültesi'nde başladığım yüksek öğrenimimi 10/7/1987 tarihinde tamamladım. Aynı yıl G.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalına araştırma görevlisi olarak atandım. 9/1/1991 Tarihinde yüksek lisans eğitimimi tamamladım. 26/12/1993 tarihinde evlendim.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MENKELİ

