

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI YENİ POTANSİYEL BİYOLOJİK  
AKTİF 1,3-TİYAZOL HALKASINDAN  
TÜREYEN SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ  
VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**KİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MAHMUT GÜNER  
EYLÜL 2011**

**Bazı Yeni Potansiyel Biyolojik Aktif 1,3-Tiyazol  
Halkasından Türeyen Schiff Bazlarının Sentezi  
ve Özelliklerinin İncelenmesi**

**Gaziantep Üniversitesi  
Kimya Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Danışman  
Doç. Dr. Emine Elçin EMRE**

**Mahmut GÜNER  
Eylül 2011**

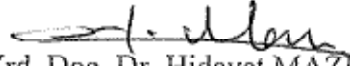
T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANA BİLİM DALI

Tezin Adı :Bazı Yeni Potansiyel Biyolojik Aktif 1,3-Tiyazol  
Halkasından Türeyen Schiff Bazlarının Sentezi Ve  
Özelliklerinin İncelenmesi  
Öğrencinin, Adı Soyadı : Mahmut GÜNER  
Tez Savunma Tarihi : 09/09/2011

Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

  
Prof. Dr. Ramazan KOÇ  
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylıyorum.

  
Yrd. Doç. Dr. Hidayet MAZİ  
Enstitü ABD Başkanı V.

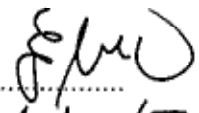
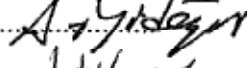

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

  
Doç. Dr. Emine Elçin EMRE  
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

Doç. Dr. Emine Elçin EMRE.....  
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN.....  
Yrd. Doç. Dr. İbrahim Halil KILIÇ.....

İmzası\*  
  
  


*Yapmış olduğum bu çalışma:  
hayat sevincim, ođlum; Muhammed Ali  
hayat arkadaşım; Miray hanım  
ve  
bende sayısız emeği bulunan,  
saygıdeđer hocam;  
Doç. Dr. Emine Elçin EMRE' ye  
ithaf olunur.*

## ÖZET

### **Bazı Yeni Potansiyel Biyolojik Aktif 1,3-Tiyazol Halkasından Türeyen Schiff Bazlarının Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi**

GÜNER, Mahmut

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Emine Elçin EMRE

Eylül 2011, 91 sayfa

Son dönemde heterosiklik halka taşıyan bileşikler biyokimya, pestisid kimyası, farmasötik ve medisinal kimya olmak üzere birçok bilim dalında önemli bir hale gelmişlerdir. Yapılan literatür çalışmaları sonucunda, Schiff bazları, antibakteriyal, antikanser, antifungal, analjezik, antiinflammatuar, antitüberküloz ve antiviral aktiviteler gibi çok geniş farmakolojik özelliklere sahiptirler. Bu çalışmada hedef bileşikler olan, *N*-[4-(2-{[4-(süstitüe)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamidler [**3a-j**], *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamidten [**I**] hareketle gerçekleştirilen bir seri reaksiyon sonucu elde edilmişlerdir. 4-Aminoasetofenon ile 3-nitrobenzoil klorürün reaksiyonuyla oluşan *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamidin [**II**], tiyoüre ve I<sub>2</sub> ile muamelesi sonucu *N*-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [**III**] elde edilmiştir. Gerçekleştirilen tüm reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlendi. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR ve elemental analiz kullanılarak kanıtlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Schiff bazı, 1,3-Tiyazol, Amit.

## ABSTRACT

### Synthesis and Investigation of Some New Schiff Bases Derived from 1,3-Thiazole Ring as Potential Biological Active

GÜNER, Mahmut

Master Thesis, Chemistry Department

Supervisor: Assoc. Prof. Emine Elçin EMRE

September 2011, 91 pages

Recently, the compounds which contain the heterocyclic ring, have become very important in many branches of science such as biochemistry, pesticide chemistry, pharmaceutical and medicinal chemistry. In the result of literature studies, it is known that the schiff bases show a wide range of pharmacological properties including antibacterial, anticancer, antifungal, analgesic, antiinflammatory, antitubercular and antiviral activities. In this study the target compounds, N-[4-(2-{{4-(substituted)benzilyden}amino}-1,3-thiazole-4-yl)phenyl]-3-nitrobenzamide [**3a-j**], were obtained by a series of reaction starting from N-(4-acetylphenyl)-3-nitrobenzamide [**1**]. N-(4-acetylphenyl)-3-nitrobenzamide [**1**] which were reacted with 4-aminoacetophenone and 3-nitrobenzoil chloride, was treated with thiourea and I<sub>2</sub> in order to obtain new N-[4-(2-amino-1,3-thiazole-4-yl)phenyl]-3-nitrobenzamide [**III**]. All reactions was monitored by Thin Layer Chromatography (TLC). The structures of all synthesized compounds were proven by UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR and elemental analysis.

**Key Words:** Schiff base, 1,3-Thiazole, Amide.

## TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm; çalışmalarımın yönlendirilmesi ve sonuçlandırılmasında büyük emeği geçen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Emine Elçin EMRE'ye teşekkür ederim.

Tezimin deney ve yazım aşamalarında yardım ve desteklerini esirgemeyen kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ, Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Hidayet MAZI başta olmak üzere, bilimsel gelişimi hayat felsefesi edinmiş olan Gaziantep Üniversitesi, Kimya Bölümündeki bütün hocalarıma teşekkür ederim.

Bilimin ve bilim insanının her zaman destekçisi olan merhum Sayın Prof. Dr. Hasan KARAMAN' ı rahmetle anıyoruz.

Yüksek Lisans Süresince yardımlarını ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli dostlarım; Erdem ERGAN, Mehmet Yusuf ÖZDEMİR, Yusuf SICAK, Ahmet Oral SARIOĞLU, Mehmet Soner KAYA, Zeliha MERCAN, İnce Nejla DAĞDEVİREN Ayrıca; Gaziantep Üniversite Araştırma görevlileri, Hatice Gamze ÇELİKEL, Dilek BÜYÜKBEŞE, Nurcan KARAMAN ve Yusuf YILMAZ ve Gaziantep Üniversitesi Kimya Bölümünde yüksek lisans, doktora yapan bütün öğrenci arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Lisans ve yüksek lisans sürecinde desteğini esirgemeyen Atatürk Üniversitesi, Kimya Bölümü araştırma görevlisi Ebru BOZKURT ve değerli dostum Orhan ALTUN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Görevim gereği, zorluklara göğüs germem ve akademik çalışmalarımı devam ettirmem konusunda manevi desteklerini esirgemeyen, Emniyet Teşkilatının güzide personelleri, değerli meslektaşlarım; Mehmet BATAR, Mehmet KAZIK, Taner YAZILI, Suat TAŞKIN, Levent TUNA, Adil ÖZTÜRK, Mehmet GEBEN, Sinan FİLİKÇİ, Mehmet YILMAZ, Korhan YİLÖNÜ, Hasan NEDİRLİ, Mahmut YİĞİT, Ferhat KORKMAZ, Hüseyin ALTIER, Üzeyir HAVAN ve Ali ÇELİK 'e teşekkür ederim

Yaşamım boyunca maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER LİSTESİ

ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ .....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ŞEMALAR LİSTESİ .....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	xiii

<b>BÖLÜM 1: GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>BÖLÜM 2: GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Amitlerin Genel Yapısı, Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri .....	2
2.2. Tiyazol Halkasının Genel Yapısı, Sentezi ve Biyolojik Aktivitesi .....	8
2.3. Schiff Bazı Hakkında Genel Bilgi.....	19
2.3.1. Genel Yapı.....	19
2.3.2. Schiff Bazı Sentez Yöntemleri .....	22
2.3.3. Schiff Bazlarının Biyolojik Aktiviteleri .....	28
<b>BÖLÜM 3: GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	<b>31</b>
3.1. Gereçler .....	31
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	31
3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri Ve Safılık Kontrolleri .....	31
3.1.3. Erime Noktası Tayinleri .....	32
3.1.4. Elementel analizler (C,H,N,S tayini).....	32
3.1.5. Spektral Analizler .....	32
3.1.5.1. <sup>1</sup> H NMR.....	32
3.1.5.2. UV Spektrumları .....	32



3.1.5.3. IR Spektrumları .....	32
3.2. Yöntemler .....	32
3.2.1. <i>N</i> -(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [1] Sentezi .....	32
3.2.2. <i>N</i> -[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2] Sentezi .....	33
3.2.3. <i>N</i> -[4-(2-{[4-(süstitüe)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [3a-j] Sentezi .....	33
<b>BÖLÜM 4: BULGULAR</b> .....	34
4.1. Sentezlenen maddeler .....	34
4.1.1. <i>N</i> -(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [1] .....	34
4.1.2. <i>N</i> -[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2] .....	37
4.1.3. <i>N</i> -[4-(2-{[4-(süstitüe)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [3a-j] .....	40
4.1.3.1. <i>N</i> -{4-[2-(benzilidenamino)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-3-nitrobenzamid [3a] .....	40
4.1.3.2. <i>N</i> -[4-(2-{[4-(metoksi)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [3b] .....	43
4.1.3.3. <i>N</i> -(4-{2-[(2-metilidenfuran)amino]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-3-nitrobenzamid [3c] .....	46
4.1.3.4. <i>N</i> -(4-{2-[(4-florobenziliden)amino]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-3-nitrobenzamid [3d] .....	49
4.1.3.5. <i>N</i> -[4-(2-{[4-(triflorometil)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [3e] .....	52
4.1.3.6. <i>N</i> -[4-(2-{[4-(triflorometoksi)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [3f] .....	55
4.1.3.7. <i>N</i> -[4-(2-{[4-(metilsülfonil)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [3g] .....	58
4.1.3.8. <i>N</i> -(4-{2-[(3,4-diklorobenziliden)amino]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-3-nitrobenzamid [3h] .....	61
4.1.3.9. <i>N</i> -[4-(2-{[-(5-fenil-2-furanil)metiliden]amino}-1,3-tiyazol-5-il)fenil]-3-nitrobenzamid [3i] .....	64
4.1.3.10. <i>N</i> -(4-{2-[(4-hidroksibenziliden)amino]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-3-nitrobenzamid [3j] .....	67
<b>BÖLÜM 5: TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	70
5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizmaları .....	75

5.2. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel ve Kimyasal yönden incelenmesi .....	78
5.3. Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumlarının Değerlendirilme .....	80
5.4. Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilme .....	81
5.5. Sentezlenen Bileşiklerin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumlarının Değerlendirilme .....	84
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>87</b>

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 2.1</b> Amit türevleri .....	2
<b>Tablo 2.2</b> Tiyazol halkasının farklı yapıdaki türevleri .....	9
<b>Tablo 2.3</b> Tiyazol halkasının monobenzo türevleri .....	9
<b>Tablo 2.4</b> İmin Grupları .....	19
<b>Tablo 5.1</b> Sentezlenen Bileşiklerin İsimleri, Açık Formülleri ve Görünümleri .....	72
<b>Tablo 5.2</b> Sentezlenen bileşiklerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime dereceleri ve fiziksel görünümleri .....	78
<b>Tablo 5.3</b> Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz verileri .....	79
<b>Tablo 5.6</b> Sentezlenen schiff bazlarına [3a-j] ait karakteristik FT-IR verileri .....	83

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 Amit fonksiyonel grubu .....	2
Şekil 2.2 Levetiracetam.....	3
Şekil 2.3 Milnacipran hidroklorür .....	3
Şekil 2.4 Valdetamide .....	3
Şekil 2.5 2-(5-kloro-2-metilfenilamino)-6-(triflorometil)-N-(3,4,5-(trimetoksi)fenil) nikotinamid .....	7
Şekil 2.6 4-kloro-2-{{(2-klorofenil)karbonil}amino}benzoat ve R gruplu türevleri....	8
Şekil 2.7 2-{{(2-florofenil)karbonil}amino}benzoat ve R gruplu türevleri .....	8
Şekil 2.8 Tiyazol halkası .....	8
Şekil 2.9 Tiyamin (B1 Vitamini) .....	10
Şekil 2.10 Basitrasin.....	10
Şekil 2.11 Penisilin.....	10
Şekil 2.12 Tiyabendazol.....	11
Şekil 2.13 Arontinolol.....	11
Şekil 2.14 Nizatidin.....	11
Şekil 2.15 Ritonavir .....	11
Şekil 2.16 Sülfatiazol .....	12
Şekil 2.17 2-(1-{R}etiliden)-N-[4-(2-okso-2H-krom-3-il)-1,3-tiyazol-2-il] hidrazin karboksamid ve R grupları.....	18
Şekil 2.18 N,N'-difenil-1,3-tiyazol-2,4-diamin bileşiği ve R grupları .....	19
Şekil 2.19 4-fenil-1,3-tiyazol-2-amin bileşiği ve R grupları.....	19
Şekil 2.20 Alprazolam.....	20
Şekil 2.21 Progabid .....	21
Şekil 2.22 Azimilid hidroklorür .....	21
Şekil 2.23 Dabigatran eteksilat .....	21
Şekil 2.24 2-[(2-sülfonilprop-2-en-1-iliden)amino]benzoik asit bileşiği.....	25
Şekil 2.25 N-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-2-amin ve R gruplu türevleri .....	28

<b>Şekil 2.26</b> 1-{{(sübstütüe-2-amino-fenil)imino}metil} naftalen-2-ol bileşiginin farklı R gruplu türevleri .....	29
<b>Şekil 2.27</b> 3-[(2,4-diklorobenziliden)amino]-2-metilquinazolin-4(3H)-on bileşigi...	29
<b>Şekil 2.28</b> 5-etil-4-{{(5-(4-klorofenil)-furan-2-il)metiliden}amino}-2-(piperidin-1-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiginin R gruplu ve X atomlu türevleri .....	29
<b>Şekil 2.29</b> 2-hidroksi-4-[(piridin-2-ilmetiliden)amino]benzoik asit bileşigi .....	30
<b>Şekil 2.30</b> 2-hidroksi-4-{{(2-hidroksi-4-metoksifenil)metiliden}amino} benzoik asit bileşigi .....	30
<b>Şekil 4.1</b> Bileşik [1]'in kimyasal formülü.....	34
<b>Şekil 4.2</b> Bileşik [1]'in FT-IR Spektrumu.....	35
<b>Şekil 4.3</b> Bileşik [1]'in <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	36
<b>Şekil 4.4</b> Bileşik [2]'nin kimyasal formülü.....	37
<b>Şekil 4.5</b> Bileşik [2]'nin FT-IR Spekturumu.....	38
<b>Şekil 4.6</b> Bileşik [2]'nin <sup>1</sup> H-NMR Spekturumu.....	39
<b>Şekil 4.7</b> Bileşik [3a]'nın kimyasal formülü.....	40
<b>Şekil 4.8</b> Bileşik [3a]'nın FT-IR Spektrumu.....	41
<b>Şekil 4.9</b> Bileşik [3a]'nın <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	42
<b>Şekil 4.10</b> Bileşik [3b]'nin kimyasal formülü.....	43
<b>Şekil 4.11</b> Bileşik [3b]'nin FT-IR Spektrumu .....	44
<b>Şekil 4.12</b> Bileşik [3b]'nin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	45
<b>Şekil 4.13</b> Bileşik [3c]'nin kimyasal formülü .....	46
<b>Şekil 4.14</b> Bileşik [3c]'nin FT-IR Spektrumu.....	47
<b>Şekil 4.15</b> Bileşik [3c]'nin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu .....	48
<b>Şekil 4.16</b> Bileşik [3d]'nin kimyasal formülü.....	49
<b>Şekil 4.17</b> Bileşik [3d]'nin FT-IR Spektrumu .....	50
<b>Şekil 4.18</b> Bileşik [3d]'nin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	51
<b>Şekil 4.19</b> Bileşik [3e]'in kimyasal formülü .....	52
<b>Şekil 4.20</b> Bileşik [3e]'in FT-IR Spektrumu.....	53
<b>Şekil 4.21</b> Bileşik [3e]'in <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	54
<b>Şekil 4.22</b> Bileşik [3f]'nin kimyasal formülü .....	55
<b>Şekil 4.23</b> Bileşik [3f]'nin FT-IR Spektrumu .....	56
<b>Şekil 4.24</b> Bileşik [3f]'nin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	57
<b>Şekil 4.25</b> Bileşi [3g]'nin kimyasal formülü.....	58

Şekil 4.26 Bileşik [3g]'nin FT-IR Spektrumu.....	59
Şekil 4.27 Bileşik [3g]'nin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	60
Şekil 4.28 Bileşik [3h]'nin kimyasal formülü.....	61
Şekil 4.29 Bileşik [3h]'nin FT-IR Spektrumu .....	62
Şekil 4.31 Bileşik [3i]'nin kimyasal formülü.....	64
Şekil 4.32 Bileşik [3i]'nin FT-IR Spektrum .....	65
Şekil 4.33 Bileşik [3i]'nin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu.....	66
Şekil 4.35 Bileşik [3j]'nin FT-IR Spektrumu .....	68
Şekil 5.1 Sentezlenen bileşiklerin [1], [2], [3a-j] çakıştırılmış UV spektrumları.....	81
Şekil 5.2 Bileşik [1]'e ait bazı karakteristik FT-IR verileri.....	81
Şekil 5.3 Bileşik [2]'ye ait karakteristik FT-IR verileri.....	82
Şekil 5.4 Bileşik [1]'e ait iskelet yapı ve bazı karakteristik <sup>1</sup> H-NMR spektrumları ..	84
Şekil 5.5 Bileşik [1]'e ait aromatik bölge <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	84
Şekil 5.6 Tiyazol halkasına [2] ait bazı karakteristik <sup>1</sup> H-NMR spektrumları .....	85
Şekil 5.7 Bileşik [2]'nin aromatik bölge <sup>1</sup> H-NMR spektrumları .....	85

## ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 2.1 Açıklorürlerden amit eldesi.....	4
Şema 2.2 Mikrodalga şartlarında ter-bütoksit kullanılarak amit sentezi .....	4
Şema 2.3 DABAL-Me <sub>3</sub> kullanılarak amit sentezi.....	4
Şema 2.4 Benzoikanhidrit türevlerinden amit eldesi .....	5
Şema 2.5 Mikrodalga şartlarında, karboksilik asitlerden amit eldesi .....	5
Şema 2.6 Aldehitlerden amit eldesi .....	6
Şema 2.7 Ketonlardan amit eldesi .....	6
Şema 2.8 Nitrillerden amit sentezi.....	6
Şema 2.9 Aromatik azitlerle, potasyum selenokarboksilatların reaksiyonundan amit sentezi .....	7
Şema 2.10 Ketoksimlerden amit sentezi.....	7
Şema 2.11 Aromatik keton, tiyoüre ve I <sub>2</sub> kullanılarak, tiyazol sentezi.....	13
Şema 2.12 Mikrodalga şartlarında, aromatik keton, tiyoüre ve I <sub>2</sub> kullanılarak tiyazol sentezi .....	13
Şema 2.13 2-kloro-N-(4-nitrofenil)-asetamit'den tiyazol sentezi .....	13
Şema 2.14 α-haloketonların, KSCN/SiO <sub>2</sub> ve NH <sub>4</sub> OAc/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ile sentezinden tiyazol eldesi .....	14
Şema 2.15 Tiyoamitlerden tiyazol eldesi.....	14
Şema 2.16 Hantzsch sentezi.....	14
Şema 2.17 2-bromo-3-(5-metilfuran-2-il)propanal bileşiğinden tiyazol eldesi .....	15
Şema 2.18 Tiyoüre türevleri ile alkilchlorürlerin sentezi sonucu tiyazol eldesi.....	15
Şema 2.19 İzotiyosiyanat türevlerinden tiyazol sentezi.....	15
Şema 2.20 Benzoilperoksit(Bz <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) ve N-bromosüksinimit (NBS) katalizörlüğünde tiyazol sentezi .....	16
Şema 2.21 Tiyo esterden çıkararak tiyazol sentezi .....	16
Şema 2.22 Oksidasyon ajanları kullanılarak tiyazol sentezi.....	16
Şema 2.23 Formamidin disülfid dihidrobromit ve metil ketonlar kullanılarak, tiyazol sentezi .....	17
Şema 2.24 [bbim]BF <sub>4</sub> katalizörlüğünde tiyazol sentezi .....	17
Şema 2.25 Ketimin türevlerinden, tiyazol sentezi .....	17
Şema 2.26 Enamin türevlerinden, tiyazol sentezi .....	18
Şema 2.27 Benzotiyazol sentezi .....	18

<b>Şema 2.28</b> 2,3-dimetilquinazolin-4(3H)-on bileşiğinden schiff bazı sentezi.....	22
<b>Şema 2.29</b> 5-floro-imesatin bileşiğinden schiff bazı sentezi .....	22
<b>Şema 2.30</b> Para-amino-benzoik asitten, schiff bazı sentezi.....	23
<b>Şema 2.31</b> Mikrodalga şartlarında; hidroksipropiyofenondan schiff bazı sentezi.....	23
<b>Şema 2.32</b> 3-sübstitüe-4 amino-5-merkpto-1,2,4 triazolo ile 2,6-diformil-4-metil fenol'ün reaksiyonundan schiff bazı sentezi .....	24
<b>Şema 2.33</b> halofenil furfuraldehit'in, amino merkpto triazol'le reaksiyonundan schiff bazı sentezi .....	24
<b>Şema 2.34</b> 2-aminobenzimidazol'den schiff bazı sentezi .....	25
<b>Şema 2.35</b> 2-hidroksinaftalin-1-karbaldehit ile 3,5-disübstitüe-siklopentanilin'in Reaksiyonundan schiff bazı sentezi.....	25
<b>Şema 2.36</b> 5-[(2-metil-1H-benzimidazol-1-il) metil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinden schiff bazı sentezi.....	26
<b>Şema 2.37</b> 4-amino-5-(1H-indol-3-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinden schiff bazı sentezi.....	26
<b>Şema 2.38</b> 2-hidroksinaftaldehit ile 4,5-disübstitüe-2-aminoanilin'in reaksiyonundan schiff bazı sentezi .....	27
<b>Şema 2.39</b> 2-bromometilguinoksalinden schiff bazı sentezi .....	27
<b>Şema 2.40</b> 5-amino-N'-sübstitüe-3-(anilino)-1H-pirazol-4-karbohidrazit ve isatin kullanılarak schiff bazı sentezi .....	28
<b>Şema 2.41</b> Fosforpentaklorür katalizörlüğünde, hidroksiaminlerden Schiff bazı sentezi .....	28
<b>Şema 5.1</b> Genel sentez şeması .....	71
<b>Şema 5.2</b> Amit Sentez Mekanizması .....	75
<b>Şema 5.3</b> Tiyazol sentez mekanizmasının ilk bölümü.....	76
<b>Şema 5.4</b> Tiyazol sentez mekanizmasının ikinci bölümü.....	77
<b>Şema 5.5</b> Schiff bazı sentez mekanizması .....	77
<b>Şema 5.6</b> Sentezlenen bileşiklerin [1], [2], [3a-j] bütün protonlarına ait en yüksek ve en düşük spektrum aralıkları.....	86



## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Alüminyum oksit
Ar	Aril
ArCHO	Aromatik aldehit
[bbim]BF <sub>4</sub>	1,3-di- <i>N</i> -bütilimidazolyum tetrafloroborat
Bz <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Benzoilperoksit
°C	Santigrad derece
CaCl <sub>2</sub>	Kalsiyum klorür
CDCl <sub>3</sub>	Döterokloroform
CHCl <sub>3</sub>	Kloroform
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diklorometan
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	Fenol
CN	Nitril
C=O	Karbonil grubu
Ç.S.	Çözücü sistemi
d	Dublet
dd	Duble dublet (çift dublet)
dk	Dakika
DAB	4-Dimetilaminobenzaldehit
DABCO	1,4-diazo-bisiklo[2,2,2]oktan
DBU	1,8-diazobisiklo[5,4,0]undeka-7-en
DMA	Dimetilasetamit
DMAP	4-(dimetilamino)pidrin
DMF	Dimetilformamid
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Döterodimetilsülfoksit
DNA	Deoksi ribonükleik asit
eb	Eğilme bandı
Et	Etil
EtO	Etoksi
EtOAc	Etil asetat
EtOH	Etanol
Et <sub>3</sub> N	Trietilamin

e <sup>-</sup>	Elektron
FAP	Floropatit
FTIR	Fourier transform infrared
g	Gram
gb	Gerilme bandı
HCl	Hidroklorik asit
HCOOH	Formik asit
HIV	Human immunodeficiency virus
HTIB	Hidroksil-tosiloksil-iyodobenzen
Hz	Hertz
<sup>1</sup> H-NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
H <sub>2</sub> O	Su
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sülfürik asit
H <sup>+</sup>	Proton
IR	İnfraret
I <sub>2</sub>	İyot
İTK	İnce tabaka kromatografisi
<i>J</i>	Etkileşme sabiti
KSCN	Potasyum tiyosiyanat
LnCl <sub>3</sub>	Lantanit klorürler
LSD	Liserjenik asit dietil amit
M	Molarite
m	Multiplet
Me	Metil
MeO	Metoksi grubu
MeOH	Metanol
mg	Miligram
MHz	Megahertz
mL	Mililitre
mmol	Milimol
MW	Mikrodalga
N	Azot
n	Mol
NaNO <sub>3</sub>	Sodyum nitrat

NaOAc	Sodyum asetat
NaOH	Sodyum Hidroksit
NBS	<i>N</i> -bromosüksinimit
NCI	Ulusal Kanser Enstitüsü
NH <sub>4</sub> OAc	Amonyum asetat
NH <sub>3</sub>	Amonyak
NH <sub>4</sub> OH	Amonyum Hidroksit
NO <sub>2</sub>	Nitro
N <sub>2</sub>	Azot gazı
PCl <sub>5</sub>	Fosforpentaklorür
Ph	Fenil
ppm	Milyonda bir (parts per million)
R	Alkil
RCOH	Aldehit
RCOR	Keton
S	Kükürt
s	Singlet
SiO <sub>2</sub>	Silisyum oksit
t	Triplet
THF	Tetrahidrofur
TMS	Tetrametilsilan
<i>t</i> -BuO <sup>-</sup> K <sup>+</sup>	Potasyum tersiyer bütoksit
UV-VIS	Ultraviyole-Görünür bölge
YCl <sub>3</sub>	İtriyum klorür
ys	Yayvan singlet
δ	Kimyasal kayma
$\bar{\nu}_{\text{maks}}$	Maksimum Dalga sayısı
$\lambda_{\text{maks}}$	Maksimum Dalga boyu

## **BÖLÜM 1**

### **GİRİŞ**

Son dönemde biyokimya, pestisid kimyası, farmasötik ve medisinal kimya olmak üzere birçok bilim dalının çalışma alanına giren heterosiklik halka taşıyan bileşiklerin önemi hızla artmaktadır. Özellikle de günümüzde başta antikanser tedavisinde kullanılan ilaçlar olmak üzere antiinflamatuvar, analjezik, antikonvülsan, antibakteriyal ve antifungal ilaçların birçoğu istenilen özelliklere sahip değildir. Birçok ilaçta yan etki nedeniyle ve sonradan kazanılan direnç gelişimi kullanılışlarını sınırlamaktadır. Bu nedenle klinikteki kullanılan ilaçlarından daha iyi farmakolojik özelliklere sahip yeni ilaçlarının geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlardan önemli sayılan, Schiff bazı türevi bileşikler üzerinde yapılan çalışmalarda birçok farmakolojik aktiviteye sahip olduğu ve bu bileşiklerin özellikle antikanser başta olmak üzere antibakteriyal, antifungal, analjezik, antiinflamatuvar, insektisit ve antiviral aktivitelerinin olduğu literatürde kayıtlıdır. Bu çalışmada heterosiklik bir halka olan 2-amino-1,3-tiyazol bileşiğinin süstitüe aromatik aldehitlerin reaksiyonu ile oluşan yeni aktif Schiff bazlarının sentezlenmesi amaçlanmıştır.

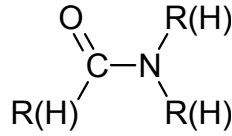
## BÖLÜM 2

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. Amitlerin Genel Yapısı, Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri

##### Amitlerin Genel Yapısı:

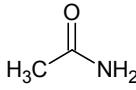
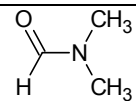
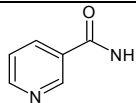
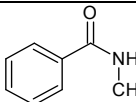
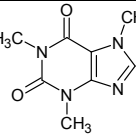
Karbon ve oksijen atomlarının çift bağ yaptığı karbonil (C=O) grubuna, üç değerlikli azot atomunun bağlı olduğu, -CON- formundaki kimyasal yapılar *Amit* olarak bilinmektedir. **Şekil 2.1**'de, amit fonksiyonel grubu gösterilmiştir.



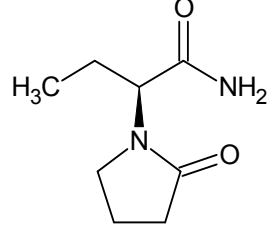
**Şekil 2.1** Amit fonksiyonel grubu

Amit yapısı taşıyan bileşiklerin isimlendirilmesinde, temel asidin -oik asit son eki yerine -amit son eki getirilerek yapılır. Yapı sekonder veya tersiyer amit ise azota bağlı grubu ifade etmek için *N*- veya *N,N*- harfleri başa konarak alkil veya aril grubunun ismi belirtilerek okunur. Tablo 2.1'de bazı amit fonksiyonel grubu taşıyan bileşiklerin kimyasal yapısı ve okunuşu verilmiştir.

**Tablo 2.1** Amit türevleri

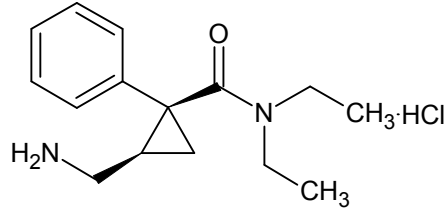
Bileşiğin Adı	Bileşiğin Kimyasal Formülü
Asetamit	
<i>N,N</i> -dimetilformamit	
Nikotinamit	
<i>N</i> -metilbenzamidit	
Kafein	

Klinikte farklı farmakolojik aktiviteler gösteren, amit grubu taşıyan ilaçlar bulunmaktadır. Aşağıda bu özellikleri gösteren amit türevi ilaçlara örnek verilmiştir. Antiepileptik etki gösteren Levetiracetam (Şekil 2.2),



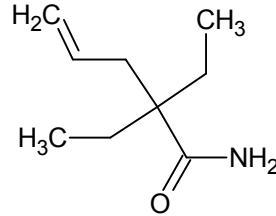
Şekil 2.2 Levetiracetam

antidepresan aktiviteye sahip Milnacipran hidroklorür (Şekil 2.3),



Şekil 2.3 Milnacipran hidroklorür

bazı psikolojik rahatsızlıklarda hipnotik amaçla kullanılan Valdetamit (Şekil 2.4),



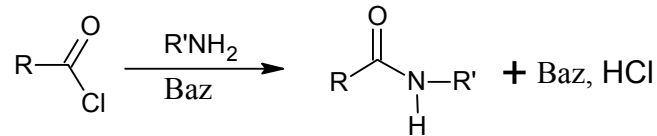
Şekil 2.4 Valdetamide

tüberküloz tedavisinde kullanılan Pirazinamit, lokal anestezik etkili Lidokain hidroklorür, antihiperlipidemik aktivite gösteren Atorvastatin gibi ilaçlar amit grubunu yapılarında taşımaktadırlar.

#### **Amitlerin Sentez Yöntemleri:**

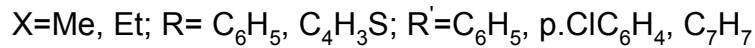
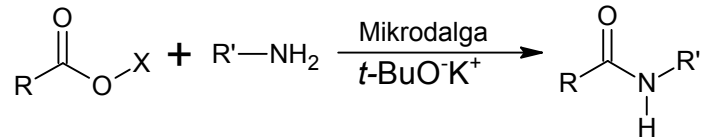
Amit fonksiyonel grubu farklı sentez yöntemleri ile elde edilmektedir. Amitler, esterlerin, karboksilik asitlerin, karboksilik asit tuzlarının, açıl anhidritlerin ve açıl klorürlerin açıl karbonunda, amonyak veya aminlerin yer aldığı nükleofilik katılma-ayrılma reaksiyonu sonucu meydana gelmektedir. Özellikle amit sentezinde açıl

klorürlerin kullanıldığı yöntemler; hem daha kolay gerçekleşirken hem de ekonomiktirler. Bu yöntemin genel ilerleyişi; bazik ortama da açılıklorürlerin, aminlerle nükleofilik olarak reaksiyon vererek, neticesinde amit oluşumu esasına dayanmaktadır. Baz olarak, tersiyer bir amin olan trietilamin'in kullanımı ile yüksek verimde amitler sentezlenebildiği bilinmektedir (Montalbetti vd. 2005). Reaksiyon Şeması Şema 2.1'de verilmiştir.



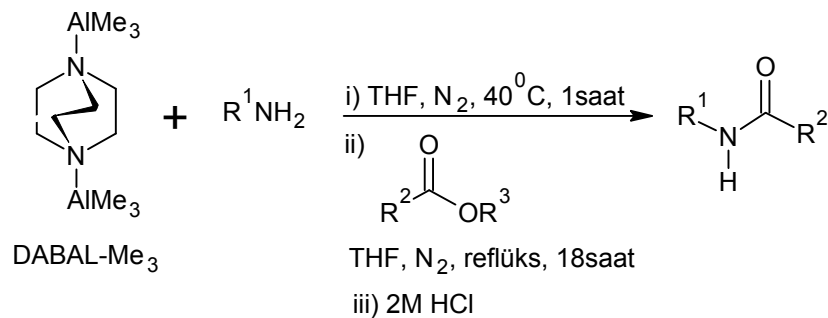
**Şema 2.1** Açılıklorürlerden amit eldesi

Amitlerin sentezlerinden bir tanesi de mikro dalga şartları altında potasyum ter-bütoksit kullanılarak aminlerle ve enolleştirilemeyen esterlerden, Şema 2.2'de gösterildiği gibi elde edilmesidir (Varma vd. 1999).



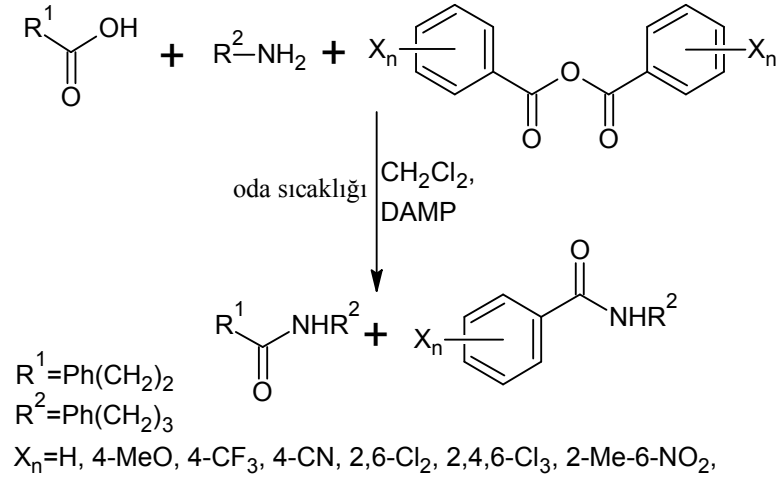
**Şema 2.2** Mikrodalga şartlarında ter-bütoksit kullanılarak amit sentezi

Esterlerin, aminlerle yaptığı reaksiyonlardan, katalizör olarak ortama DABAL-Me<sub>3</sub>:(AlMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>DABCO (DABCO: 1,4-diazo-bisiklo[2,2,2]oktan) eklenerek, azot gazı altında Şema 2.3'de gösterildiği gibi amit sentezi gerçekleştirilmiştir. (Novak vd. 2006).



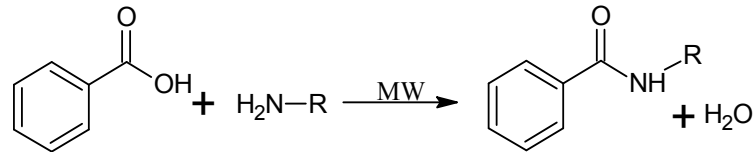
**Şema 2.3** DABAL-Me<sub>3</sub> kullanılarak amit sentezi

Benzoikanhidrit türevleri ve alifatik karboksilik asit türevlerinin primer aminlerle, 4-(dimetilamino)pidin (DMAP) katalizörlüğünde, diklormetanlı (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ortamda, oda sıcaklığındaki reaksiyonlarından, benzamit türevleri ve yanı sıra alifatik amit türevlerinin meydana geldiği, Şema 2.4’de gösterildiği gibi literatürde kayıtlıdır (Shiina vd. 2004).



**Şema 2.4** Benzoikanhidrit türevlerinden amit eldesi

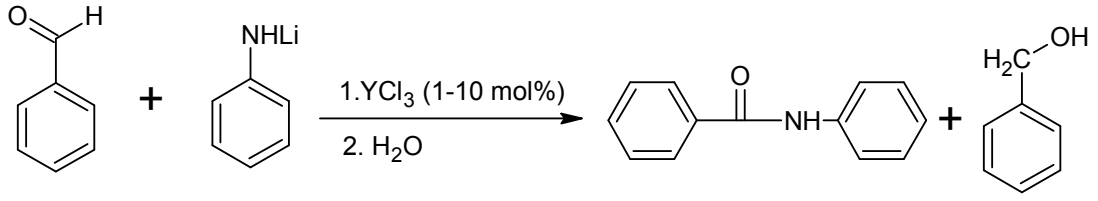
Aminlerin direkt olarak karboksilik asitlerle reaksiyonu asit-baz reaksiyonu şeklinde olduğundan oluşan ürün amonyum karboksilatlardır. Ancak Şema 2.5’de; karboksilik asitlerle aminlerin susuz ortamda, yüksek sıcaklık ve mikrodalga şartları altında reaksiyonu sonucu amitlerin oluştuğu görülmektedir (Gelens vd. 2005).



**Şema 2.5** Mikrodalga şartlarında, karboksilik asitlerden amit eldesi

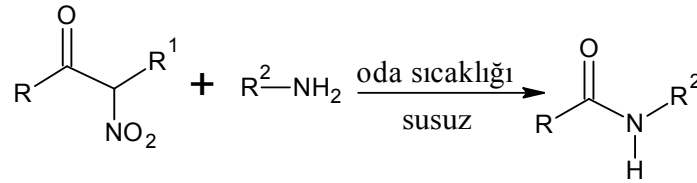
Amit sentezinde, klasik yöntemlerin yanı sıra farklı metotlar da kullanılmaktadır. Bunlardan biri, Şema 2.6’daki gibi aldehitlerden amit sentezlemek için kullanılan yöntemdir. Bu reaksiyonda, LnCl<sub>3</sub> (lantanit klorürler) katalizörlüğünde Cannizaro tipi lityum amitler ve aldehitlerin reaksiyonu şeklindedir. Organik kimyada sıkça kullanılan aldehitlerin redüksiyon ajanlarıyla indirgenme reaksiyonudur. Aldehitler, alkollere indirgenirken yanı sıra ikinci ürün olarak amitler oluşur (Zhang vd. 2009).





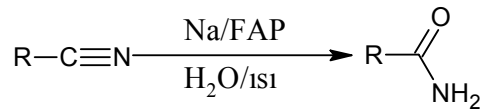
### Şema 2.6 Aldehitlerden Amit Eldesi

Şema 2.7’de verilen yönteme göre, başlangıç maddesi olarak ketonların kullanıldığı amit sentezinde; direk keton grubu ile amin arasında nükleofilik bir reaksiyonun gerçekleşmesinin çok zor olmasından dolayı keton grubu üzerindeki  $\alpha$ -karbonlarından birinde, nitro (NO<sub>2</sub>) gibi elektron çekici bir grubun varlığı,  $\alpha$ -karbonu ile karbonil karbonu arasındaki bağı zayıflatarak bu bağı amin grubunun nükleofilik saldırısı ile kırılmasıyla amit oluşumu gerçekleşmektedir (Ballini vd. 2003).



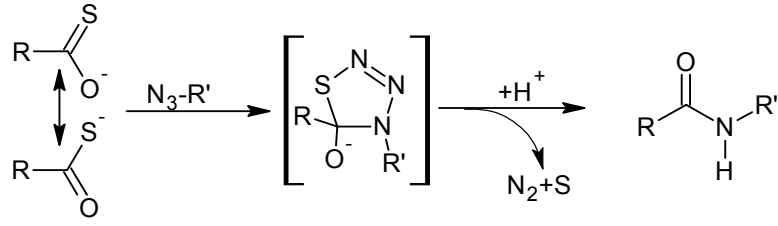
### Şema 2.7 Ketonlardan amit eldesi

Bir grup araştırmacının yaptığı bir çalışmada ise, nitriller kullanılarak Şema 2.8’de olduğu gibi amit sentezi yapılmıştır. Bu sentezde, sodyum nitrat(NaNO<sub>3</sub>)’lı modifiye sentetik floropatit (FAP=Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>F<sub>2</sub>) varlığında organik çözücü kullanmadan sulu ortamda yürütülen bir yöntemdir (Solhy vd. 2003).



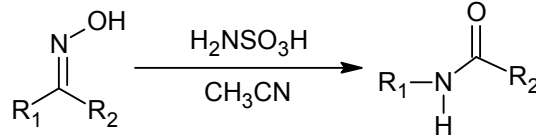
### Şema 2.8 Nitrillerden amit sentezi

Aromatik azitlerle, potasyum selenokarboksilatların reaksiyonundan yeni bir yöntemle amit bağ oluşumu geliştirilmiştir. Potasyum selenokarboksilatlar, potasyum metoksit ile diaçil selenitlerin 5 °C’de reaksiyona girmesiyle elde edilir. Bu elde edilen bileşiğe 0,5-2 saat arasında azitlerin eklenip karıştırılmasıyla amitler sentezlenir (Şema 2.9). Aromatik azitlerin elektron eksiliğinden dolayı çok güzel ürünler elde edilmektedir (Wu vd. 2005).



**Şema 2.9** Aromatik azitlerle, potasyum selenokarboksilatların reaksiyonundan amit sentezi

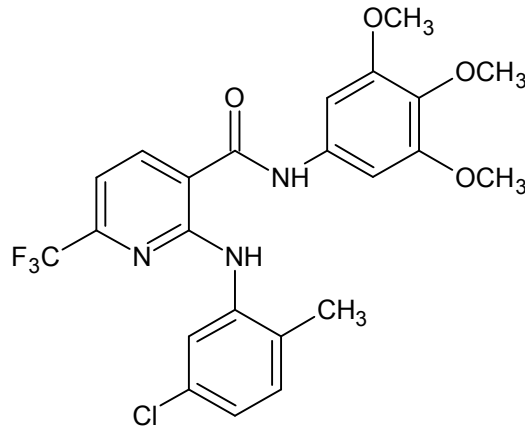
Bir başka yöntemde ise; ketoksimlerden amit sentezidir (Şema 2.10). Bu reaksiyon, etkili ve doğaya dost bir katalizör olan sülfamikasiti ( $H_2NSO_3H$ ) kullanarak, Beckmann Reaksiyonları ile kuru asetonitrilli ortamda gerçekleştirilmektedir (Wang vd. 2004).



**Şema 2.10** Ketoksimlerden amit sentezi

### **Biyolojik aktiviteleri incelendiğinde;**

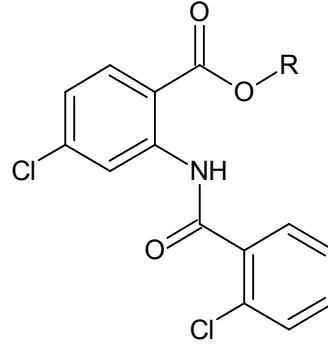
Onnis vd. (2008), 2-(5-kloro-2-metilfenilamino)-6-(triflorometil)-N-(3,4,5-(trimetoksi)fenil)nikotinamid bileşiğinin (Şekil 2.5) antikanser etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.



**Şekil 2.5** 2-(5-kloro-2-metilfenilamino)-6-(triflorometil)-N-(3,4,5-(trimetoksi)fenil) nikotinamid

Hsieh vd. (2007), tarafından yapılan başka bir çalışmada; 4-kloro-2-[(2-klorofenil)karbonil]amino}benzoat bileşiğinin R=Etil, propil türevlerinin anti-

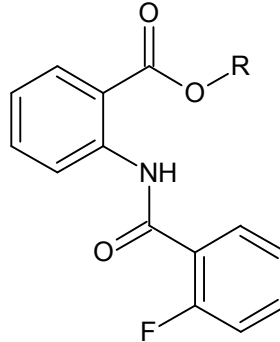
trombosit açıdan araşidonic asidi yüksek derecede inhibe ettiği görülmüştür (Şekil 2.6).



R=Etil, Propil.

**Şekil 2.6** 4-kloro-2-{{(2-klorofenil)karbonil]amino}benzoat ve R gruplu türevleri

Yine aynı çalışmada; 2-{{(2-florofenil)karbonil]amino}benzoat bileşiğinin R=Etil, Metil türevlerinin nötrofilsüperoksit üzerinde güçlü inhibitör etkiye sahip oldukları görülmüştür (Şekil 2.7).

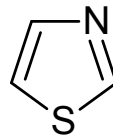


R=Etil, Metil.

**Şekil 2.7** 2-{{(2-florofenil)karbonil]amino}benzoat ve R gruplu türevleri

## 2.2. Tiyazol Halkasının Genel Yapısı, Sentezi ve Biyolojik Aktivitesi



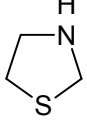
Yapısında kükürt (S) ve azot (N) bulunduran, beş üyeli aromatik yapıdaki heterosiklik bileşiklere *Tiyazol* adı verilir. Kimyasal formülü Şekil 2.8'deki gibidir.



**Şekil 2.8** Tiyazol halkası

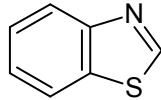
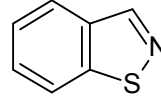
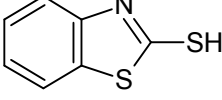
Tiyazol halkasının; halkada bulunan çift bağların sayısına ve hetero atomların birbirine göre değişik pozisyonlardaki farklı türevleri de bulunmaktadır. Kükürt (S) ve azot (N) atomlarının birbirine göre, 1,2- pozisyonunda olan yapısına *izotiyazol* denilmektedir. Halkadaki çift bağın tek olduğu yapısına *tiyazolin*, çift bağ bulunmayan yapısına *tiyazolidin* adı verilmektedir. Belirtilen bileşikler Tablo 2.2’de açık yapılarıyla birlikte verilmiştir.

**Tablo 2.2** Tiyazol halkasının farklı yapıdaki türevleri

Bileşiğin adı	Bileşiğin Açık Formülü
izotiyazol	
tiyazolin	
tiyazolidin	

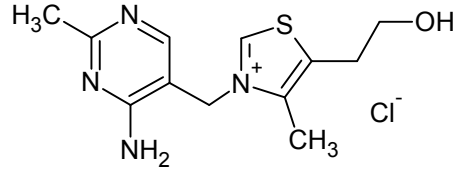
Tiyazol halkasının, tek halkalı türevlerinin yanı sıra, benzen halkası ile kondanse olan monobenzen türevleri olan *benzotiyazol*, *izobenzotiyazol* ve *2-merkaptobenzotiyazol* gibi çift halkalı türevleri de bulunmaktadır. Bunlar, Tablo 2.3’de açık yapılarıyla birlikte verilmiştir.

**Tablo 2.3** Tiyazol halkasının monobenzo türevleri

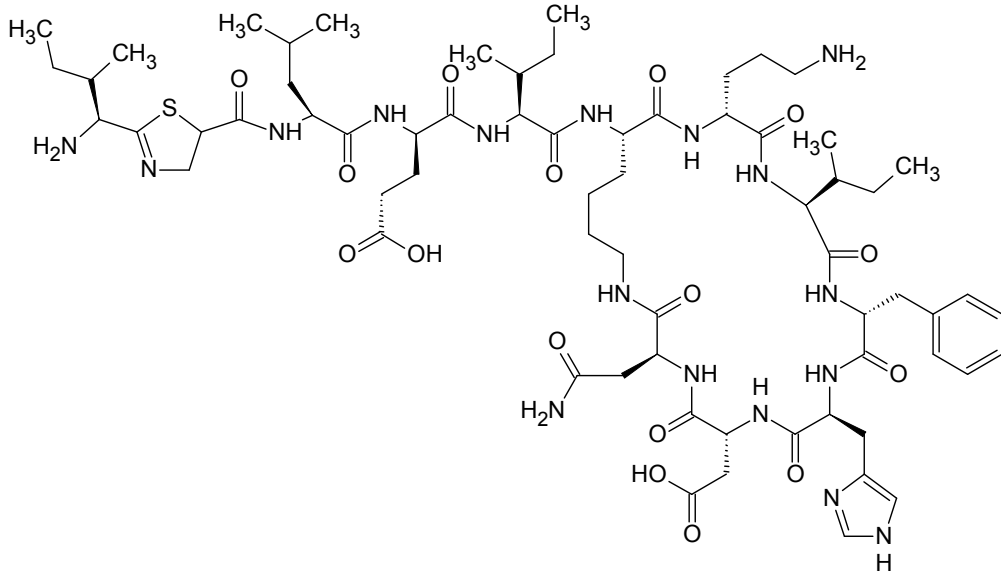
Bileşiğin adı	Bileşiğin Açık Formülü
Benzotiyazol	
İzobenzotiyazol	
2-merkaptobenzotiyazol	

Tiyazol halkası; ilaç kimyasında, biyolojik aktivite açısından önemli bir yere sahip olan ve sıklıkla kullanılan bir halkadır. Tiyazol halkası taşıyan önemli bileşikler

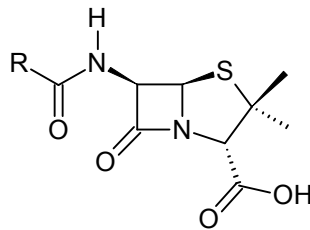
arasında *Tiyamin (B<sub>1</sub> vitamini)*, *Basitrasin* ve *Penisilinler* gibi biyolojik olarak aktiflik gösteren doğal bileşikler bulunmaktadır (Şekil 2.9, Şekil 2.10, Şekil 2.11).



**Şekil 2.9** Tiyamin (B1 Vitamini)

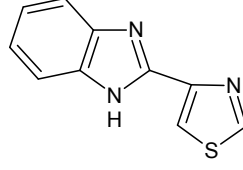


**Şekil 2.10** Basitrasin



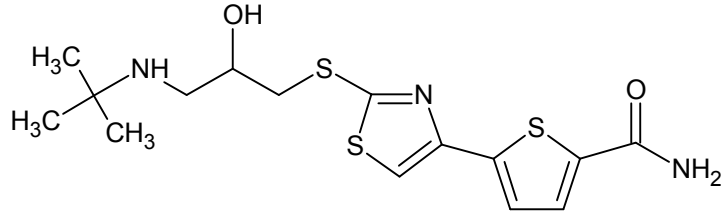
**Şekil 2.11** Penisilin

Bunun yanı sıra sentez yoluyla elde edilmiş antihelmintik ilaç olarak kullanılan tiyabendazol (Şekil 2.12),



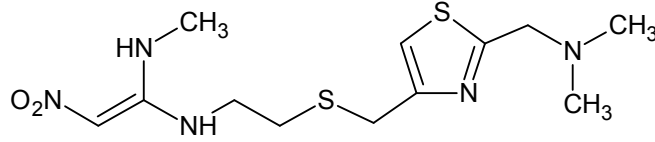
**Şekil 2.12** Tiyabendazol

hipertansiyon ve koroner kalp rahatsızlıklarında kullanılan kimyasal adı “5-[2-[[3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-hidroksipropil]tiyo]-4-tiyazolil]-2- tiyofenkarboksiamit” olan Arontinolol (Şekil 2.13),



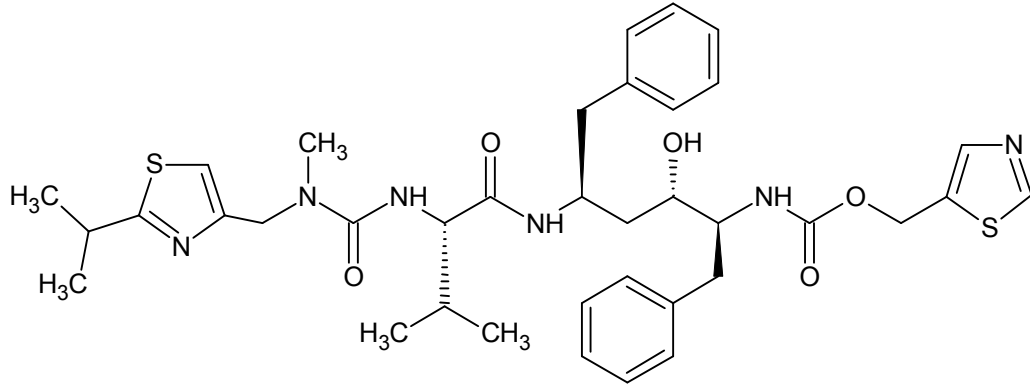
**Şekil 2.12** Arontinolol

günümüzde sıklıkla karşılaşılan bir hastalık olan ülserin tedavisinde kullanılan Nizatidin’in yapısında 1,3-tiyazol halkası bulunmaktadır (Şekil 2.14).



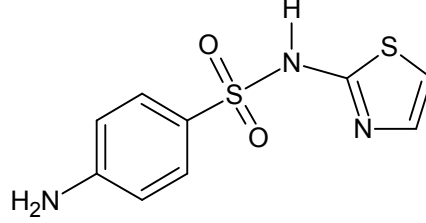
**Şekil 2.13** Nizatidin

Yine 1,3-tiyazol yapısı taşıyan AIDS tedavisinde HIV-1- proteaz inhibitörü olarak kullanılan antiviral etkiye sahip bir ilaçta Ritonavir’dir (Şekil 2.15).



**Şekil 2.14** Ritonavir

Kimyasal okunuşu, 4-amino-*N*-2-tiyazolilbensülfonamid olan ve kemoterapi’de sıklıkla kullanılan antikanser etkiye sahip Sülfatiazol’de yine tiyazol halkası taşıyan ilaçlardır. Açık formülü Şekil 2.16’daki gibidir.



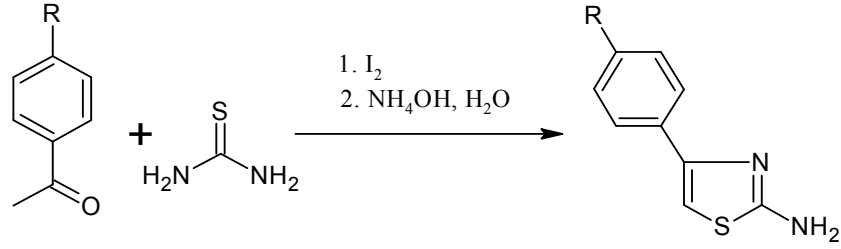
Şekil 2.15 Sülfatiazol

### Tiyazol Halkasının Sentez Yöntemleri:

1,3-Tiyazol halkasının eldesin de başlangıç maddeleri olarak,

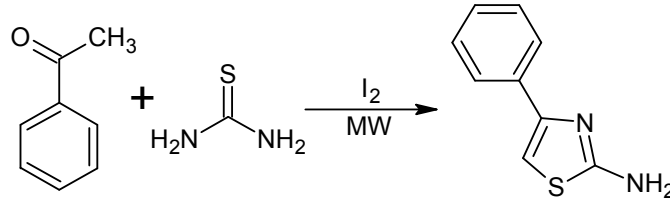
- ✓ Ketonlar
- ✓  $\alpha$ -haloketonlar
- ✓ Tiyoamidler
- ✓ Tiyoesterler
- ✓ İzotiyosiyanatlar
- ✓ Enamin türevleri
- ✓ Bazı fonksiyonel amitler kullanılarak halkanın sentezlendiği literatürlerde kayıtlıdır.

Morales-Bonilla vd. (2006), 4-süstitüe asetofenonun keton olarak kullanıldığı bu çalışmada, tiyoüre ve bir halojenlerin yardımıyla tiyazol sentezi gerçekleştirmiştir. Halojen olarak genelde iyot ( $I_2$ ) seçilmektedir. Bu yöntemle sentezlenen 2-amino-1,3-tiyazol bileşiğinin 2-pozisyonundaki amin grubu ortamda, halojenin reaksiyonu sonucu ortaya çıkan asidi ile reaksiyona girerek tuzunu oluşturmaktadır. Bileşiğin tuz formundan organik forma geçişi bir baz yardımıyla sağlanmaktadır. Reaksiyon şeması, Şema 2.11’de verilmiştir.



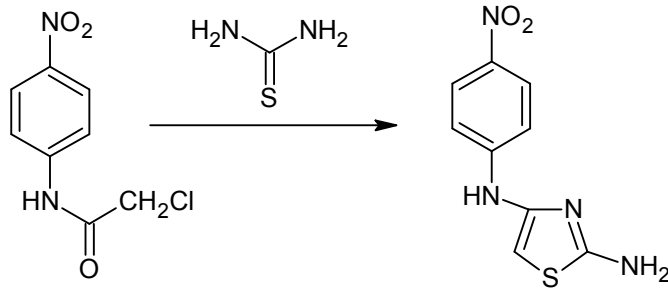
**Şema 2.11** Aromatik keton, tiyoüre ve I<sub>2</sub> kullanılarak, tiyazol sentezi

Khrustalev vd. (2007), bu çalışmada; asetofenon ile tiyoürenin, iyot (I<sub>2</sub>) katalizörlüğü ve mikrodalga ışımaya şartları altında 5-7 dakikada gibi kısa bir sürede, yüksek verimle 2-amino-4-fenil-1,3-tiyazol bileşiği sentezlenmiştir (Şema 2.12).



**Şema 2.12** Mikrodalga şartlarında, aromatik keton, tiyoüre ve I<sub>2</sub> kullanılarak tiyazol sentezi

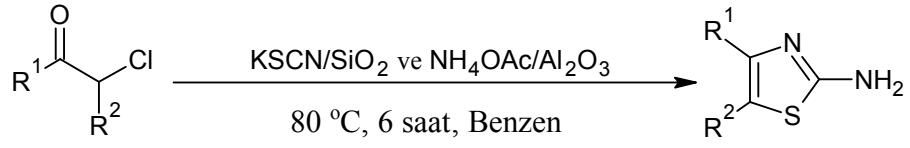
Kuvatov vd. (2004), susuz etanol ortamında, 2-kloro-N-(4-nitrofenil)-asetamid ile tiyoürenin, 8 saat kaynatılması sonucu oluşan tiyazol halkası içeren bileşiği, su içerisinde kristallendirilerek elde etmişlerdir (Şema 2.13).



**Şema 2.13** 2-kloro-N-(4-nitrofenil)-asetamid'den tiyazol sentezi

Aoyama vd. (2006), bu metodun uygulaması:  $\alpha$ -haloketonların, KSCN/SiO<sub>2</sub> ve NH<sub>4</sub>OAc/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ile 80 °C'de 6 saat boyunca benzen ortamının karıştırılması sonucu tiyazoller sentezlenmiştir. Oluşan ürünler kolon kromatografisi yardımıyla saflaştırılmıştır. Reaksiyon şeması, Şema 2.14'de verilmiştir.



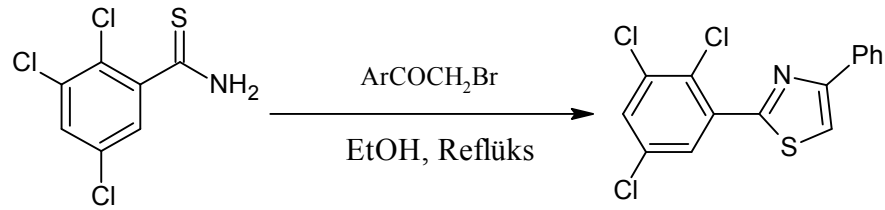


$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{CH}_3.$

$\text{R}^2 = \text{H, CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5.$

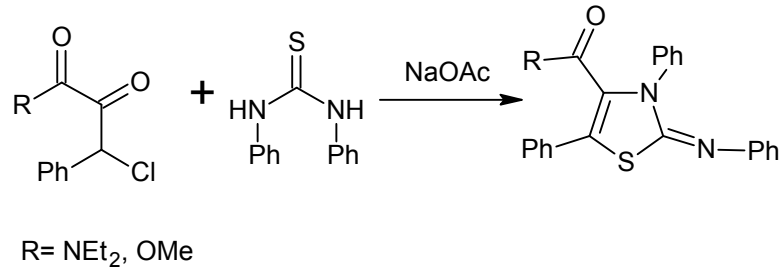
**Şema 2.14**  $\alpha$ -haloketonların, KSCN/SiO<sub>2</sub> ve NH<sub>4</sub>OAc/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ile sentezinden tiyazol eldesi

Karegoudar vd. (2008),  $\alpha$ -haloketonların, tiyoüre ile reaksiyonuna benzer şekilde tiyoamitlerle reaksiyon verdiği bu yöntemde; metanol içerisinde 4 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtılarak ürün elde edilmiştir. Reaksiyon şeması, Şema 2.15’de verilmiştir.



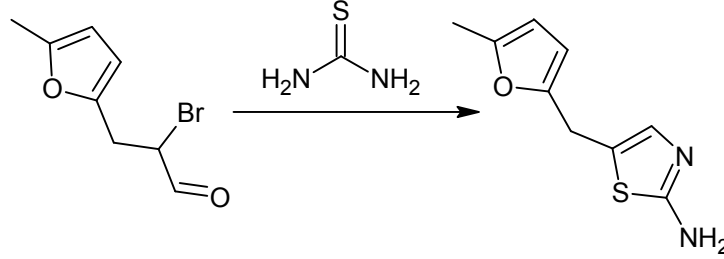
**Şema 2.15** Tiyoamitlerden tiyazol eldesi

Mamedov vd. (1999), tiyazol sentezinde sıklıkla kullanılan Hantzsch sentezi ile fenilkloropürivik asidin, metil ester ve dietilamit türevleri ile tiyoüre türevlerinin, sodyum asetat (NaOAc) katalizörlüğünde diklorometan (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) çözücü ortamında, düşük sıcaklıklarda, 3 saat süren reaksiyonu sonucu çeşitli tiyazol türevleri elde edilmiştir. Reaksiyon şeması Şema 2.16’da verilmiştir.



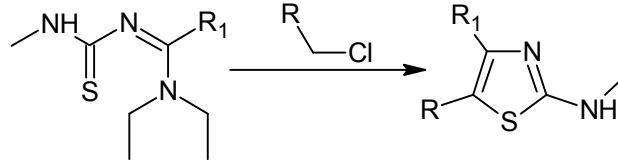
**Şema 2.16** Hantzsch sentezi

Başka bir çalışmada, Obushak vd. (2000), 2-bromo-3-(5-metilfuran-2-il)propanal bileşiğini tiyöre ile etanollü ortamda 2 saat kaynatılmasıyla 2-amino-5-[(5metilfur-2-il)metil]tiyazol bileşiğini elde etmişlerdir. Reaksiyon şeması, Şema 2.17’de verilmiştir.



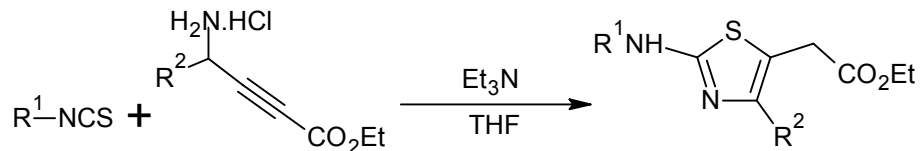
**Şema 2.17** 2-bromo-3-(5-metilfuran-2-il)propanal bileşiğinden tiyazol eldesi

Giri vd. (2009), çalıştıkları bu yöntemde; 1-amidino-3-sübstitüe tiyörelerin, alkilklörürler ile (75-80 °C’de 2-4 saat) reaksiyonu sonucu tiyazol halkasının oluşunu tespit etmişlerdir. Reaksiyon şeması, Şema 2.18’de verilmiştir.



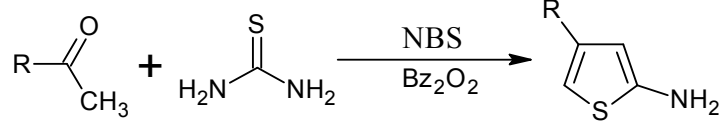
**Şema 2.18** Tiyöre türevleri ile alkilklörürlerin sentezi sonucu tiyazol eldesi

Sasmal vd. (2008), tarafından yapılan bir çalışma da izotiyosiyanat türevleri ile alkilamin tuzu arasında; inert atmosfer altında, THF içerisinde, trietilamin katalizörlüğünde; oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırılarak gerçekleşen reaksiyonundan tiyazol türevleri oluşturmuşlardır. Reaksiyon şeması Şema 2.19’da verilmiştir.



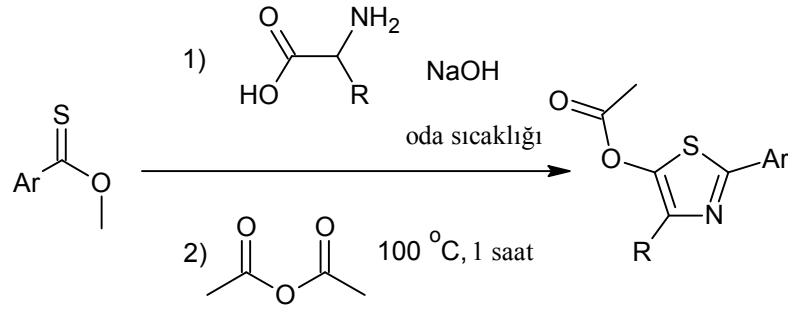
**Şema 2.19** İzotiyosiyanat türevlerinden tiyazol sentezi

Metwally vd. (2004), benzoilperoksit (Bz<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve *N*-bromosüksinimit (NBS) kullanılarak metilketonların tiyoüre ile reaksiyonu sonucu tiyazol halkası sentezlenmiştir. Reaksiyon şeması, Şema 2.20’de verilmiştir.



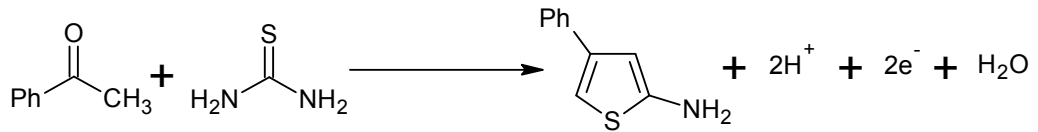
**Şema 2.20** Benzoilperoksit(Bz<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve *N*-bromosüksinimit (NBS) katalizörlüğünde tiyazol sentezi

Qiao vd. (2008), tiyoester ve aminoasit kullanılan bu yöntemde; önce tiyoesterle aminoasitlerin bağlanma reaksiyonu sonrada asetik anhidritle halka kapanması şeklinde iki basamaktan tiyazol halkasının oluştuğunu bildirmişlerdir (Şema 2.21).



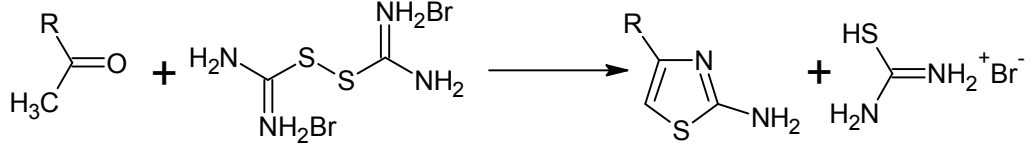
**Şema 2.21** Tiyo esterden çıkararak tiyazol sentezi

Tiyazol sentezinde bir diğer yöntem ise oksidasyon ajanlarının kullanımı ile elde edilmesidir. Bu yöntemde ajan olarak klorosülfonik asit, tiyoniklorür, sülfürmonoklorür gibi bileşikler kullanılmıştır (Dodson vd. 1945). Rao vd. (1993), yine talyum(III)-*p*-tosilsülfonat’ın geri soğutucu altında kullanılması halinde verimi önemli derecede arttırdıklarını bildirmişlerdir. Singh vd. (1998), başka bir ajan olarak kullandıkları hidroksil-tosiloksil-iyodobenzen (HTIB)’nin diklorometanlı ortamında gerçekleşen sentez yönteminin oldukça ekonomik ve yüksek verimli olduğunu kanıtlamışlardır. Reaksiyon şeması Şema 2.22’de verilmiştir.



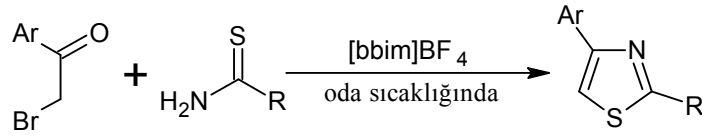
**Şema 2.22** Oksidasyon ajanları kullanılarak tiyazol sentezi

King (1947), tarafından yapılan bir başka yöntemde; formamidin disülfid dihidrobromit kullanılarak metil ketonlardan tiyazol elde etmiştir. Reaksiyon şeması Şema 2.23’de verilmiştir.



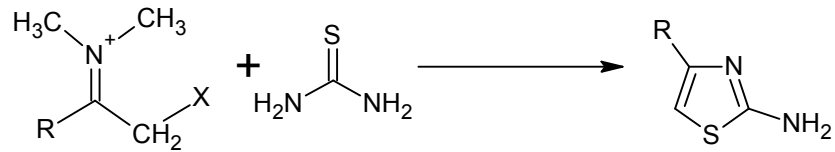
**Şema 2.23** Formamidin disülfid dihidrobromit ve metil ketonlar kullanılarak, tiyazol sentezi

Potewar vd. (2007),  $\alpha$ -bromo ketonların tiyoüre veya tiyoamitlerle, 1,3-di-*N*-bütilimidazolyumtetrafloroborat {[bbim]BF<sub>4</sub>} bileşiğinin katalizör olarak kullanıldığı oda sıcaklığındaki reaksiyonlarda ürün olarak tiyazollerini oluşturmuşlardır. Reaksiyon şeması, Şema 2.24’de verilmiştir.



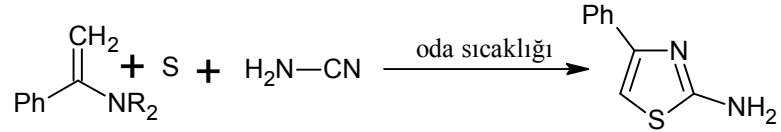
**Şema 2.24** [bbim]BF<sub>4</sub> katalizörlüğünde tiyazol sentezi

Kimpe vd. (1996), tarafından gerçekleştirilen diğer bir yöntemde ise; Halo-metil ketiminler ile tiyoüre’nin metanollü ortamda reaksiyonunu sonucu tiyazol halkası oluşmuştur. Reaksiyon şeması, Şema 2.25’de verilmiştir.



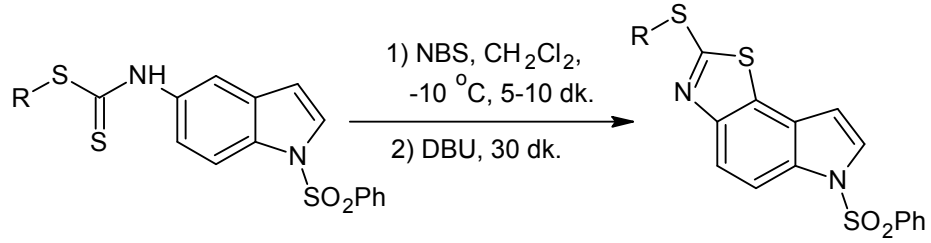
**Şema 2.25** Ketimin türevlerinden, tiyazol sentezi

Metwally vd. (2004), oda şartlarında, enamin türevlerinin siyanamit ve elementel kükürt (S) ile yapmış olduğu reaksiyonlarda ürün olarak, tiyazoller sentezlenmiştir. Reaksiyon şeması, Şema 2.26’da verilmiştir.



**Şema 2.26** Enamin türevlerinden, tiyazol sentezi

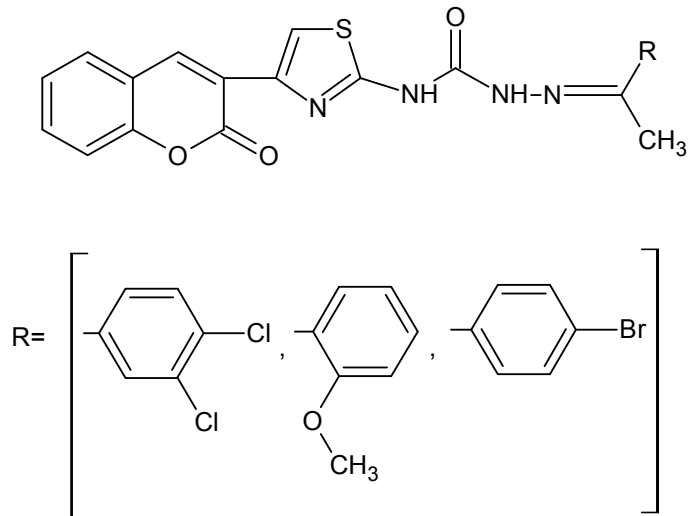
Chakrabarty vd. (2005), *N*-(indol-5-il)ditiyokarbamatlara, önce diklormetanlı ortamda  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de NBS (*N*-bromosüksinimit) ile 5-10 dakika karıştırdıktan sonra DBU (1,8-diazobisiklo[5,4,0]undeka-7-en) ekleyerek 30 dakika daha karıştırılmışlar ve sonucunda benzotiyazol türevleri sentezlemişlerdir. Reaksiyon şeması, Şema 2.27'de verilmiştir.



**Şema 2.27** Benzotiyazol sentezi

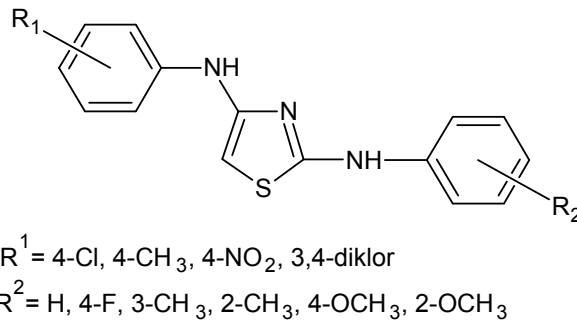
### Tiyazollerin Biyolojik Aktiviteleri:

Siddiqui vd. (2009), yaptıkları bu çalışmada, 2-(1-{R}etiliden)-*N*-[4-(2-okso-2*H*-krom-3-il)-1,3-tiyazol-2-il]hidrazinkarboksamit bileşiğinin bazı türevlerinin antikonvülsan aktivite gösterdikleri görmüşlerdir (Şekil 2.17).



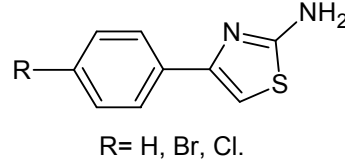
**Şekil 2.16** 2-(1-{R}etiliden)-*N*-[4-(2-okso-2*H*-krom-3-il)-1,3-tiyazol-2-il] hidrazin karboksamit ve R grupları

Siddiqui vd. (2010), *N,N'*-difenil-1,3-tiyazol-2,4-diamin bileşiğinin çeşitli türevleri kullanılarak; gram pozitif *Staphylococcus aureus*, gram negatif *Escherichia coli* bakterileri ve *Monascus purpurea*, *Penicillium citrinum* mantarları üzerinde yapılan biyolojik çalışmalarda bu bileşiklerin iyi derecede antibakteriyal ve antifungal aktivite gösterdikleri tespit etmişlerdir. Bileşiğin açık formülü R grupları ile birlikte Şekil 2.18'de verilmiştir.



**Şekil 2.17** *N,N'*-difenil-1,3-tiyazol-2,4-diamin bileşiği ve R grupları

Morales-Bonilla vd. (2006), 4-fenil-1,3-tiyazol-2-amin bileşiği, brom ve klorlu olan türevlerinin *tuzlu su karidesi* üzerinde toksik etki gösterdiği görmüşlerdir. Açık yapısı Şekil 2.19'da verilmiştir.



**Şekil 2.18** 4-fenil-1,3-tiyazol-2-amin bileşiği ve R grupları

## 2.3. Schiff Bazı Hakkında Genel Bilgi

### 2.3.1. Genel Yapı

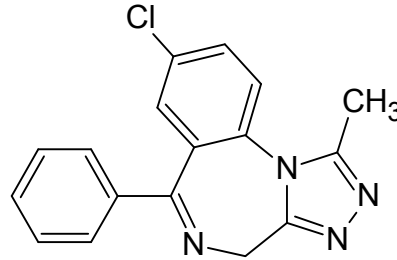
Yapısında, Karbon-Azot çift bağı (-C=N-) bulunduran kimyasal bileşiklere *iminler* denir. Bu bileşiklere *Schiff bazları* da denmektedir. İmin bileşiğindeki karbon-azot çift bağ fonksiyonel grubuna *azometin grubu* denir. Aldimin ve Ketimin olmak üzere iki grup imin vardır. Tablo 2.4'de İmin grupları verilmiştir.

**Tablo 2.4** İmin Grupları

	Aldiminler	Ketiminler
Primer	$\begin{array}{c} \text{N-H} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N-H} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{R} \end{array}$
Sekonder	$\begin{array}{c} \text{N-R} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N-R} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{R} \end{array}$

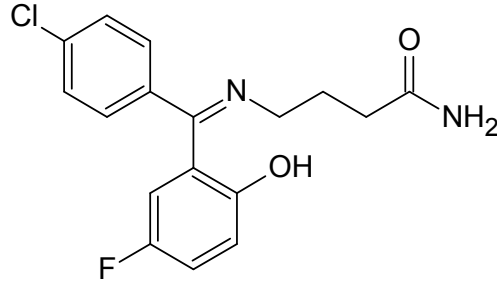
Schiff bazları; çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı, ilaç kimyasında önemli bir yere sahiptirler. *Alprazolam*, *Progabid*, *Azimilit hidroklorür*, *Dabigatran eteksilat* azometin grubu taşıyan ilaçlara bazı örneklerdir.

Alprazolam; günlük aktivitelerin oluşturduğu stres ve gerginliklere karşı rahatlatıcı etkiye sahip bir ilaçtır. Kimyasal adı: 8-kloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin'dir. Açık yapısı Şekil 2.20'de verilmiştir.



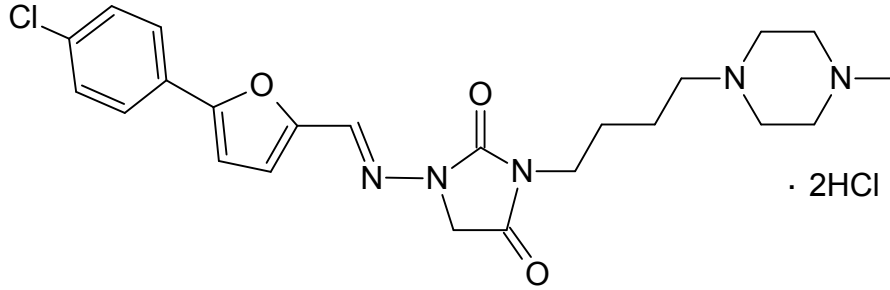
Şekil 2.19 Alprazolam

Progabid; genellikle bilinç kaybı ve istemli kasların tümü ya da bazılarında şiddetli ritmik kasılmalarla oluşan ani ataklarda kullanılan bir ilaç olup, kimyasal adı: 4-[[[4-klorofenil](5-floro-2-hidroksifenil)metilen]amino]bütanamit'dir. Açık yapısı Şekil 2.21'de verilmiştir.



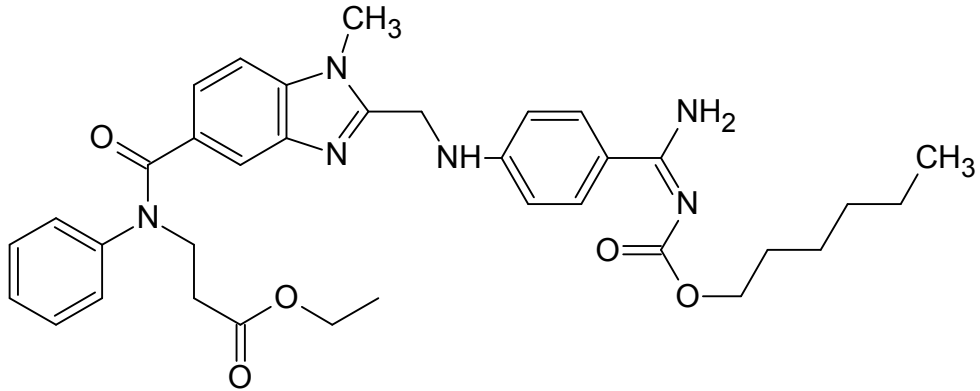
**Şekil 2.20** Progabid

Azimilid hidroklorür; kalp atışlarının düzensiz olduğu durumlarda kalp atışlarını düzenlemede kullanılan bir ilaç olup, kimyasal adı: 1-[[[5-(4-klorofenil)-2-furanil]metilen]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazil)butil]-2,4-imidazolidindion dihidroklorür' dür. Açık formülü Şekil 2.22'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.21** Azimilid hidroklorür

Dabigatran eteksilat; antikoagulant (kan pıhtılaşmasını engelleyici) etkiye sahiptir. Kimyasal adı: *N*-[[2-[[[4-[[[(hekziloksi)karbonil]amino]iminometil]fenil]amino]metil]-1-metil-1*H*-benzimidazol-5-il]karbonil]-*N*-2-piridinil-β-alanin etil ester'dir. Açık formülü Şekil 2.23'de gösterilmiştir.

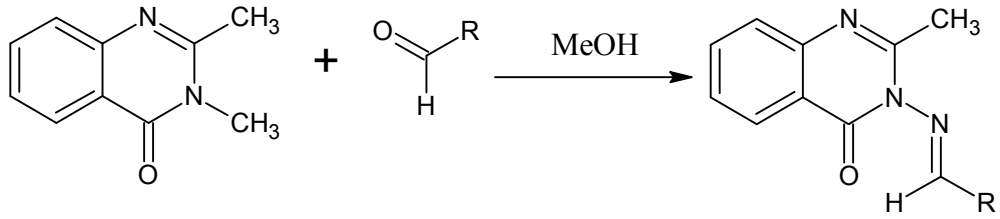


**Şekil 2.22** Dabigatran eteksilat



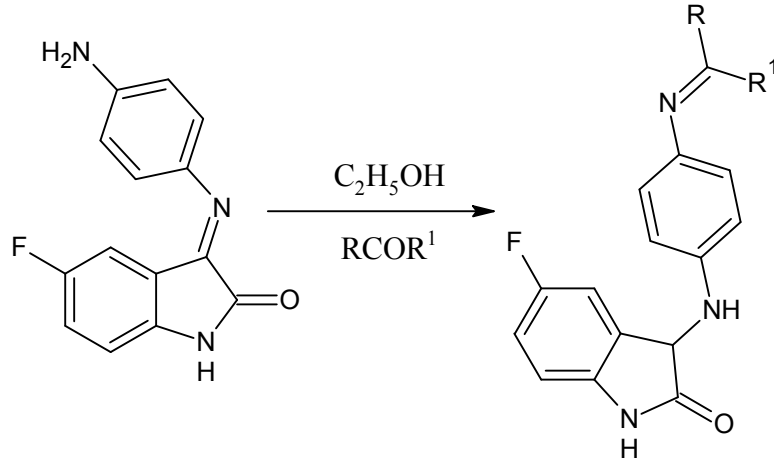
### 2.3.2. Schiff Bazı Sentez Yöntemleri:

Revanasiddappa vd. (2010), 2,3-dimetilquinazolin-4(3*H*)-on ve farklı aromatik aldehit, metanol varlığında karıştırılıp, hedef ürün oluşuktan sonra elde edilen katı sıcak Metanol'de yıkayıp ve kalsiyum klorür (CaCl<sub>2</sub>) ile kurutarak saflaştırmışlardır. Reaksiyon şeması Şema 2.28'de verilmiştir.



Şema 2.28 2,3-dimetilkuinazolin-4(3*H*)-on bileşiğinden Schiff bazı sentezi

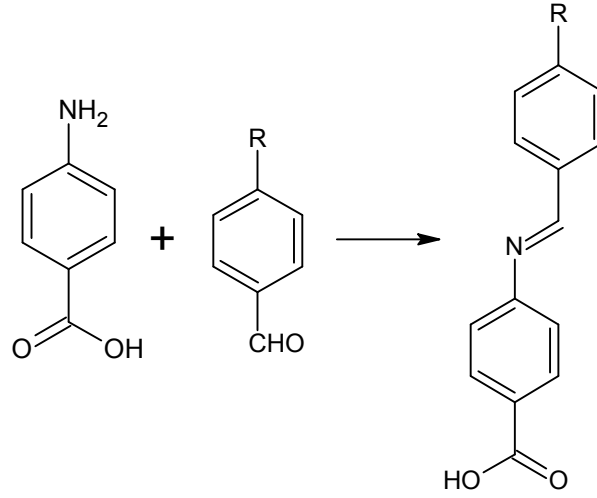
Nirmal vd (2101), 5-floro-imesatin ve uygun keton/aldehit, metanol'lü ortamda karıştırarak 8 saat boyunca asitli ortamda geri soğutucu altında ısıtıldıktan sonra oluşan katıyı süzerek suyla yıkamışlardır. Elde edilen hedef bileşik kurutulduktan sonra CHCl<sub>3</sub>/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH karışımı da kristallendirerek saflaştırmışlardır. Reaksiyon şeması Şema 2.29'da verilmiştir.



Şema 2.29 5-floro-imesatin bileşiğinden Schiff bazı sentezi

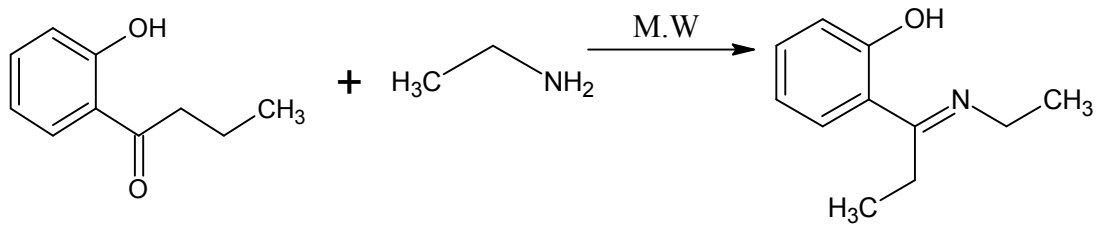
Rawal vd. (2009), benzaldehit ve zeolit NaY havanda döverek karıştırdıktan sonra parabenzoik asit, ağzı geniş bir huniyle erlen mayer balonuna transfer edildikten sonra 5 dakika mikrodalga ışığı altında ışınlanmışlardır. Daha sonra ışınlanmış olan

ürün manyetik karıştırıcı üzerinde 15 dakika karıştırmışlardır. Etanol kullanılarak, süzdükten sonra ürünü elde etmişlerdir. Reaksiyon şeması Şema 2.30'da verilmiştir.



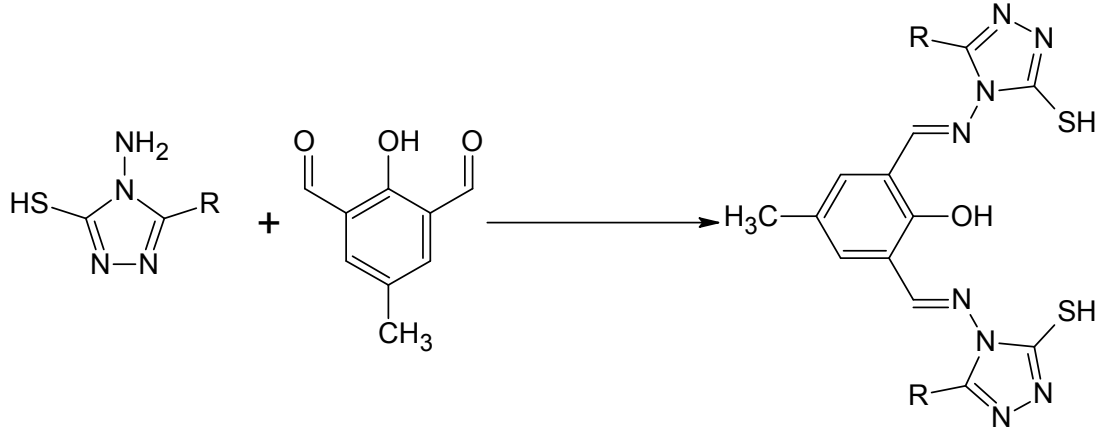
**Şema 2.30** Para-amino-benzoik asitten, Schiff bazı sentezi

Kundu vd. (2009), amin ve *o*-hidroksiasetofenon/ *o*-hidroksipropiyofenon, ksilen deney kabında karıştırıp ve 140 -145°C'de 72 saat geri soğutucu altında ısıtmışlardır. Ürün oluşuktan sonra 75-85°C'de evaporatörde ksileni uçurulup, kalan atık oda sıcaklığında soğutulur ve hedef ürün sarı renkli olarak sentezlenmişlerdir. Araştırmacılar aynı tepkimeyi reaksiyon girenlerini karıştırıp mikrodalgada (M.W) uzun bir süre ışınladıktan sonra suyla destile etmişler ve oda sıcaklığında soğuttuktan sonra kristallendirme yapmışlar oluşan ürün sarı renkli olarak daha kıs bir sürede sentezlenmişlerdir. Reaksiyon şeması Şema 2.31'de verilmiştir.



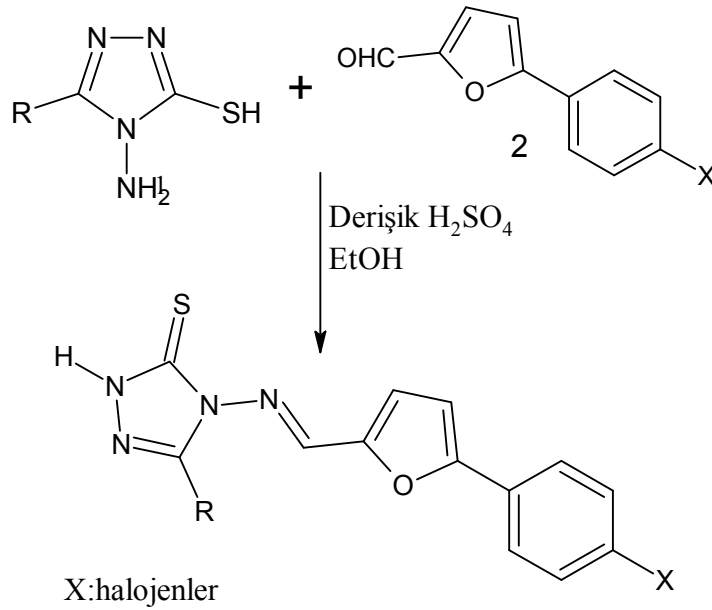
**Şema 2.31** Mikrodalga şartlarında; hidroksipropiyofenondan Schiff bazı sentezi

Reddy vd. (2008), 3-süstitüe-4-amino-5-merkapto-1,2,4 triazolo ve 2,6-diformil-4-metilfenol, Etanol'lü ortamda birkaç damla HCl asit varlığında ve 3-4 saat geri soğutucu altında ısıtıldıktan sonra Etanol'le kristallendirilerek Schiff bazını elde etmişlerdir. Reaksiyon şeması Şema 2.32'de verilmiştir.



**Şema 2.32** 3-süstitüe-4 amino-5-merkpto-1,2,4 triazolo ile 2,6-diformil-4-metil fenol'ün reaksiyonundan Schiff bazı sentezi

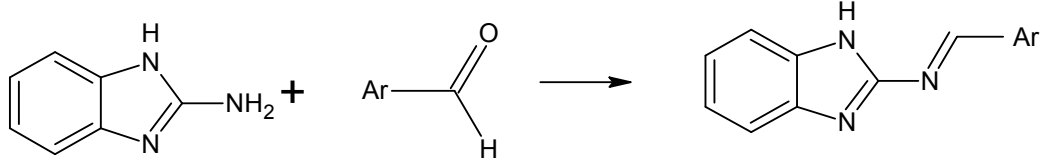
Holla vd. (1998), halofenil furfuraldehiti, dioksanla karıştırıp üzerine eşit molar amino merkpto triazol eklemiştirler. Daha sonra birkaç damla  $H_2SO_4$  eklenmiş ve 3-4 saat su banyosunda geri soğutucu altında ısıtarak reaksiyonu tamamlamışlardır. Katı oluştuktan sonra süzerek ve kristallendirme yaparak elde etmişlerdir. Reaksiyon şeması Şema 2.33'de verilmiştir.



**Şema 2.33** halofenil furfuraldehit'in, amino merkpto triazol'le reaksiyonundan Schiff bazı sentezi

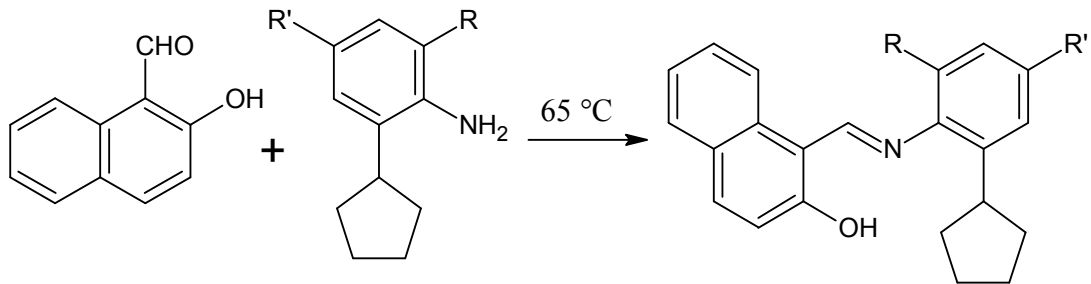
Nawrocka vd. (2004), 2-aminobenzimidazol, susuz Etanol ve benzenle karıştırıp uygun aldehit eklenerek karıştırmaya devam etmişlerdir ve üzerine birkaç damla glasiyel asetik asit ilavesiyle reaksiyon kaynama sıcaklığında 8-24 arası ısıtarak Schiff bazlarını elde etmişlerdir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü

evaporatörde uzaklaştırılıp oluşan katı eterle yıkandıktan sonra uygun çözücüde kristallendirmeyle madde saflaştırılmıştır. Reaksiyon şeması Şema 2.34'de verilmiştir.



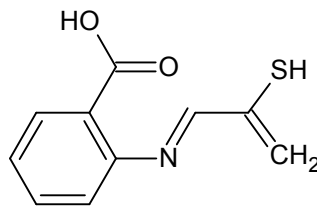
**Şema 2.34** 2-Aminobenzimidazol'den schiff bazı sentezi

Oleinik vd. (2007), aynı mol sayıdaki 2-hidroksinaftalin-1-karbaldehit ile sikloalkilanilin, susuz formik asit (HCOOH) varlığında metanollü ortamda ısıtılarak 10-12 saat geri soğutucu altında ısıtmışlardır. Çözücü evaporatörde uçurulduktan sonra oluşan maddeye flaş kromatografisi uygulanmış ve sarı olan fraksiyon yine evaporatörde uçurularak elde edilen katı metanol ile kristallendirmiş ve Schiff bazını sentezlemişlerdir. Reaksiyon şeması Şema 2.35'de verilmiştir.



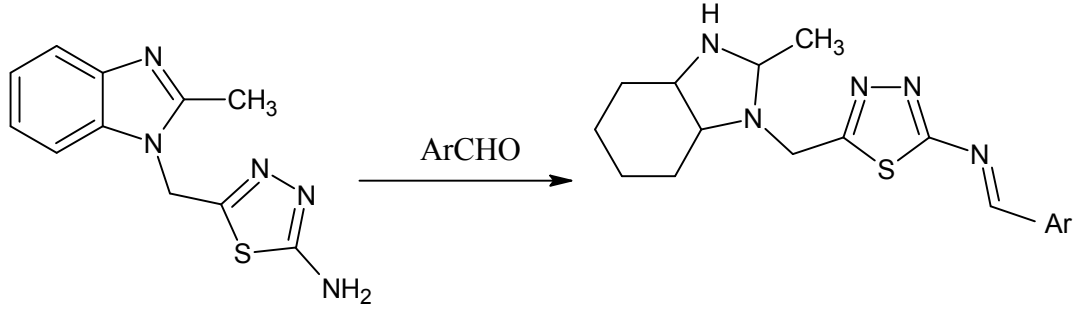
**Şema 2.35** 2-hidroksinaftalin-1-karbaldehit ile 3,5-disüstitüe-siklopentanilin'in Reaksiyonundan Schiff bazı sentezi

Mohamed vd. (2005), aynı mol sayıdaki 2-aminobenzoik asit ve 2-tiyofen karbaldehit Etanol varlığında 60°C'de 2 saat boyunca karıştırılarak geri soğutucu altında ısıtılarak, Şekil 2.24'deki maddenin oluşan katı parçacıkları süzülüp, Etanol' de kristallendirilerek saflaştırmışlardır.



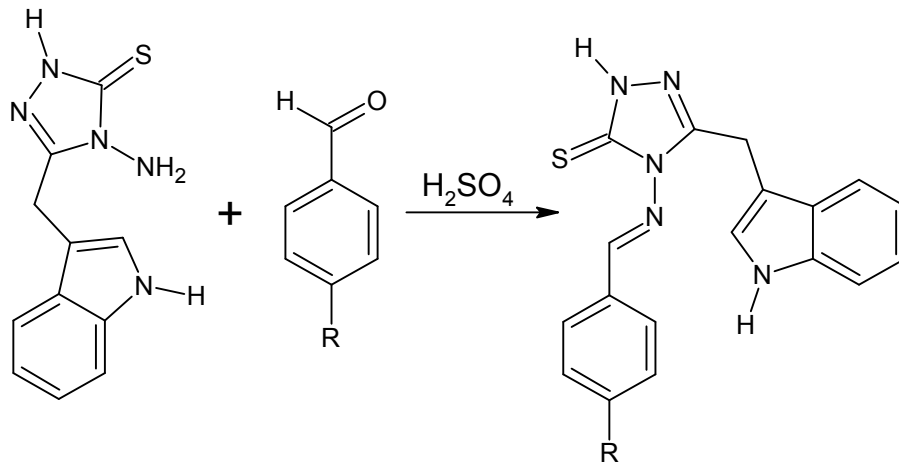
**Şekil 2.23** 2-[(2-sülfonilprop-2-en-1-iliden)amino]benzoik asit bileşiği

Ansari vd, (2008), aynı mol sayı da 5-[(2-metil-1*H*-benzimidazol-1-il) metil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin ve aromatik aldehit (ArCHO), Metanol’de çözdükten sonra, glasiyel asetik asit ekledikten sonra 6-8 saat su banyosunda karıştırılmış ve geri soğutucu altında ısıtmışlardır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışımın çözücüsü uçurulmuş ve saflaştırma işlemi yapıldıktan sonra saf halde Schiff bazlarını sentezlemişlerdir. Reaksiyon şeması Şema 2.36’da verilmiştir.



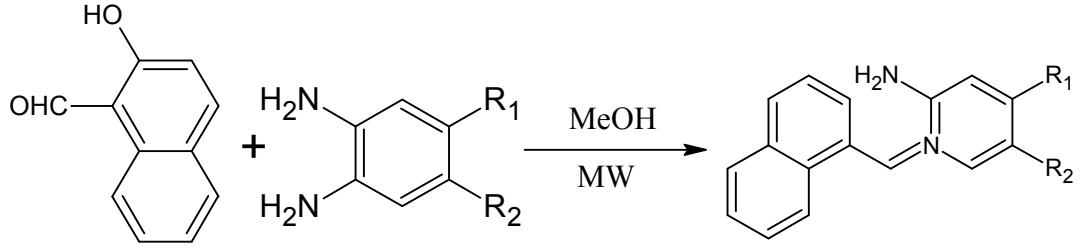
**Şema 2.36** 5-[(2-metil-1*H*-benzimidazol-1-il) metil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinden Schiff bazı sentezi

Kaplancıklı vd. (2007), aromatik aldehite aynı mol sayıda triazol(4-amino-5-(1*H*-indol-3-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon) ilave etmişlerdir. Karışım berraklaşana kadar ısıtılmış ve birkaç damla derişik sülfürik asit (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) katalizör olarak ilave edildikten sonra su banyosunda 3 saat geri soğutucu altında ısıtarak reaksiyon gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen katı süzülerek Etanol’de kristallendirerek saflaştırmışlardır. Reaksiyon şeması Şema 2.37’de verilmiştir.



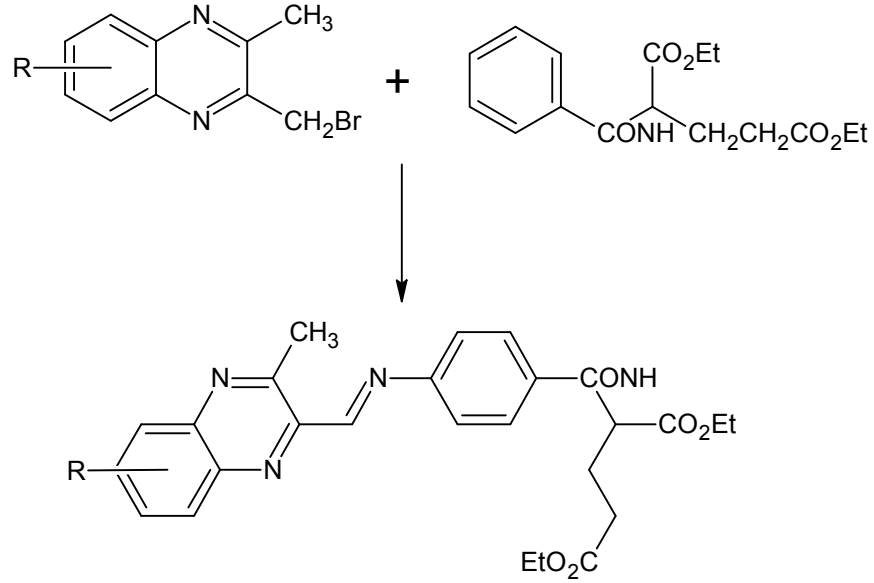
**Şema 2.37** 4-amino-5-(1*H*-indol-3-il-metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinden Schiff bazı sentezi

Sondhi vd. (2006), aynı mol sayıda 2-hidroksinaftaldehit ve 4,5-disübstitüe-2-aminoanilin, Metanol'lü ortamda mikrodalga (MW) şartlarında 63°C'de 30 dakika da reaksiyonu gerçekleştirmişlerdir. Reaksiyon şeması Şema 2.38'de verilmiştir.



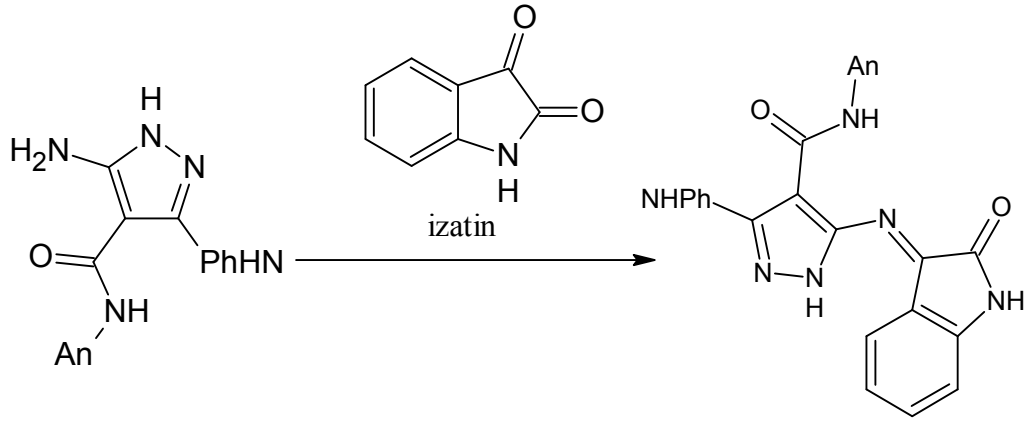
**Şema 2.38** 2-hidroksinaftaldehit ile 4,5-disübstitüe-2-aminoanilin'in reaksiyonundan Schiff bazı sentezi

Loriga vd. (2002), 2-bromometilguinoksalinden yola çıkarak Schiff bazlarının sentezlemişlerdir. Reaksiyonun saflaştırma işlemini flaş kromatografisi yöntemini kullanarak yapmışlardır. Reaksiyon şeması Şema 2.39'da verilmiştir.



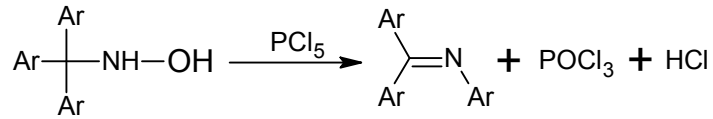
**Şema 2.39** 2-bromometilguinoksalinden Schiff bazı sentezi

Bondock vd. (2007), 5-amino-N'-sübstitüe-3-(anilino)-1H-pirazol-4-karbohidrazit, izatin ile Etanol'lü ortamda karıştırıp ve 3 damla piperidin eklenerek 2 saat geri soğutucu altında ısıtmışlardır. Reaksiyon şeması Şema 2.40'da verilmiştir.



**Şema 2.40** 5-amino-*N'*-süstitüe-3-(anilino)-1*H*-pirazol-4-karbohidrazit ve isatin kullanılarak Schiff bazı sentezi

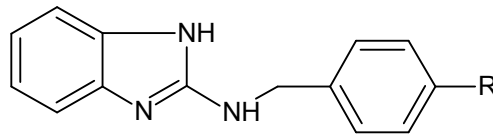
Stieglitz vd. (1914), fosforpentaklorür ( $\text{PCl}_5$ ) katalizörlüğünde hidroksiaminlerin yeniden düzenlenmesi sonucu Schiff bazları oluşmaktadır. Reaksiyon şeması Şema 2.41'de verilmiştir.



**Şema 2.41** Fosforpentaklorür katalizörlüğünde, hidroksiaminlerden Schiff bazı sentezi

### 2.3.3. Schiff Bazlarının Biyolojik Aktiviteleri

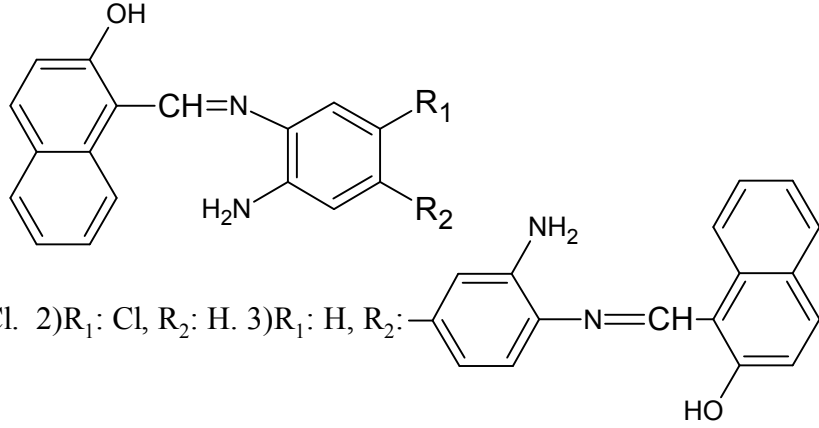
Nawrocka vd. (2004), yapmış olduğu çalışmada; Şekil 2.25'deki azometin grubu içeren madde ve belirtilen türevlerinin, insanlardaki kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterdiği görülmüştür.



R: Cl, Br,  $\text{NO}_2$

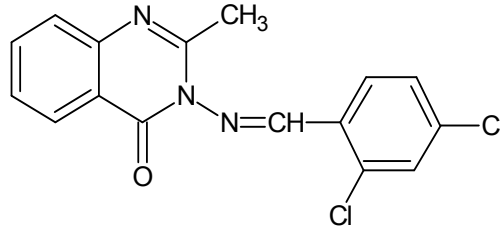
**Şekil 2.24** *N*-(4-bromobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-amin ve R gruplu türevleri

Sondhi vd. (2006), yapmış olduğu çalışmada; Şekil 2.26'daki bileşiklerin iyi derecede antiinflamatuvar ve analjezik etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.



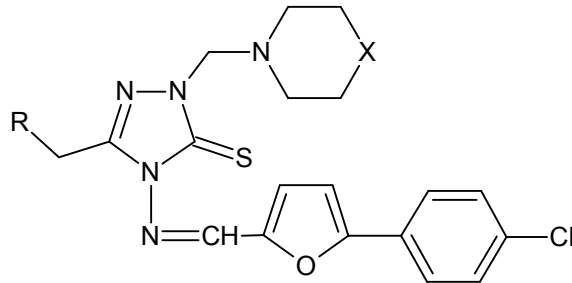
**Şekil 2.25** 1-{{(süstitüe-2-amino-fenil)imino}metil} naftalen-2-ol bileşiğinin farklı R gruplu türevleri

Revanasiddappa vd. (2010), sentezledikleri Schiff bazlarının, antihelmintik aktivitesi üzerine yaptıkları çalışmada; Şekil 2.27'deki bileşiğin, potansiyel toprak solucanlara karşı etkin olduğunu ortaya koymaktadır.



**Şekil 2.26** 3-[(2,4-diklorobenziliden)amino]-2-metilquinazolin-4(3H)-on bileşiği

Holla vd. (1998), yapmış oldukları çalışmada; Şekil 2.28'deki bileşiklerin *P.aeruginosa* ve *B.subtilis*'e karşı antimikrobiyal aktivite gösterdikleri bildirmişlerdir.

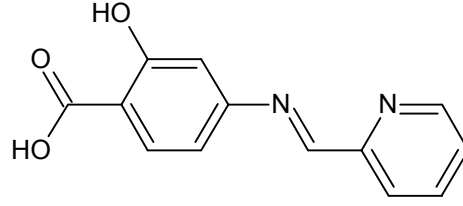


1) R: CH<sub>3</sub>, X: C. 2) R: fenil, X: O.

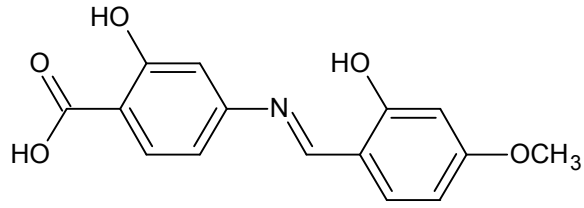
**Şekil 2.27** 5-etil-4-{{(5-(4-klorofenil)-furan-2-il)metiliden}amino}-2-(piperidin-1-il-metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin R gruplu ve X atomlu türevleri



Patole vd. (2006), yapmış oldukları çalışmada; Şekil 2.29'daki bileşiğin *Mycobacterium bovis*'e karşı, Şekil 2.30'daki bileşiğin ise *Mycobacterium smegmatis*'e karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu saptamışlardır.



**Şekil 2.28** 2-hidroksi-4-[(2-piridin-2-ilmetiliden)amino]benzoik asit bileşiği



**Şekil 2.29** 2-hidroksi-4-[(2-hidroksi-4-metoksifenil)metiliden]amino}benzoik asit bileşiği

## **BÖLÜM 3**

### **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Gereçler**

##### **3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Çalışmamızda kullandığımız kimyasal maddeler Merck ve Sigma-Aldrich firmalarına ait olup sentez için uygun özelliklerdedir: 3-nitrobenzoilchlorür, 4-aminoasetofenon, benzaldehit, 4-florobenzaldehit, 4-triflorometilbenzaldehit, 4-triflorometoksi-benzaldehit, 2-furaldehit, anisaldehit, 4-(metilsülfonil)benzaldehit, 3,4-dikloro-benzaldehit, 5-fenil-2-furaldehit, 4-hidroksibenzaldehit, sodyum asetat, amonyak, dietil eter, trietilamin, etilasetat, diklorometan, asetonitril, aseton, tetrahidrofuran, hekzan, metanol, etanol.

##### **3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri**

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyon takibi, elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak amacıyla ince tabaka kromatografisinden yararlanıldı. Adsorban olarak 0,25 mm kalınlığında Silikajel 60 F<sub>254</sub> (Merck) ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki hazır kromatografik plaklar kullanıldı.

Çözücü sistemi olarak;

ÇS-1: Hekzan: Etilasetat (1:3)

ÇS-2: Hekzan: Etilasetat (1:2)

Sürükleme işlemi, oda sıcaklığında kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan ve tankların çözücü buharı ile doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürükleme işlemi tamamlandıktan sonra açık havada kurutuldu. Plaklar üzerindeki başlangıç maddeleri ve ürünlere ait lekeleri görüntülemek için;

- 254 nm ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığı altında bakıldı.
- İyot buharı ile doyurulmuş, kapalı bir tankın içerisine plaklar yerleştirildi
- Erllich's reaktifi (DAB) püskürtüldü.

### **3.1.3. Erime Noktası Tayinleri**

Sentezlenen bileşiklerin erime derecesi tayini, EZ-Melt Automated Melting Point Apparatus marka (SRS) Cihaz ile ISOLAB marka kapiler mikro tüpler içerisinde yapılarak, sonuçlar düzeltilmeden verildi.

### **3.1.4. Elementel Analizler**

Sentezlenen orijinal bileşiklerin C,H,N,S yüzdelerinin analizleri, Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elementar Analyzer cihazı kullanılarak Gaziantep Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarı'nda yapıldı.

### **3.1.5. Spektral Analizler**

#### **3.1.5.1. <sup>1</sup>H-NMR Spektrumları**

Elde edilen orijinal bileşiklerin Bruker Avance 400 MHz NMR spektroskopisinde yaklaşık 20 mg maddenin CDCl<sub>3</sub> ve DMSO-d<sub>6</sub> içindeki çözeltisinde TMS'e karşı <sup>1</sup>H-NMR spektrumları alındı.

#### **3.1.5.2. UV spektrumları**

UV spektrumları, PG Instruments marka T80+ UV/VIS spektrofotometresi ile 200-800 nm dalga boyu aralığında alındı.

#### **3.1.5.3. IR spektrumları**

Infrared (IR) analizleri, Fourier-Transform Infrared spektrumları Bruker Alpha 4000-400 cm<sup>-1</sup> dalga boyu aralığında, ATR modülü kullanılarak incelenmiştir.

## **3.2. Yöntemler**

### **3.2.1. N-(asetilfenil)-3-nitrobenzamid [1] Sentezi:**

3,70 mmol 4-aminoasetofenon ve 0,634 mL trietilamin karıştırılarak 5 mL diklorometan içerisinde çözüldü daha sonra üzerine 5 mL diklorometanda çözünmüş 4 mmol 3-nitrobenzoilklorür damla damla karıştırılarak eklendi. Oda sıcaklığında 30

dk. karıştırıldıktan sonra oluşan turuncu çökelti süzülerek alındı. Alınan katı kısım diklorometanda çözülerek su banyosunda ısıtılıp tekrar kristallendirmeye bırakıldı. Oluşan kristaller soğuk etanolde yıkanarak saflaştırıldı.

### **3.2.2. *N*-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2] Sentezi:**

0,11 mmol *N*-(asetilfenil)-3-nitrobenzamid [1] etanolde çözülerek üzerine 0,11 mmol I<sub>2</sub> katı halde ilave edilip karıştırıldı. Etanolde çözünmüş 0,22 mmol tiyoüre bu karışım üzerine ilave edildikten sonra karışım 24 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Oluşan katılar süzildükten sonra 30 mL saf su eklenerek ısıtıldı. 10 dk. ısıtıldıktan sonra süzülüp süzüntü alındı. Alınan süzüntü üzerine, çökme oluşuncaya kadar damla damla amonyak eklendi. Oluşan katılar süzülerek alındı, EtOH:THF (10:1) çözücü karışımından kristallendirilip daha sonra oluşan ürün soğuk etanolde yıkanarak saflaştırıldı.

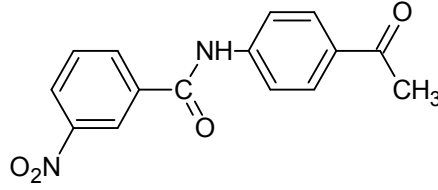
### **3.2.3. *N*-[4-(2-{[4-(süstitüe)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitro-benzamid [3a-j] Sentezi:**

0,89 mmol *N*-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2] 5 mL metanol eklenerek ısıtıldı. Tam çözünme oluncaya kadar damla damla tetrahidrofuran ilave edildi. Daha sonra 1,77 mmol süstitüe aromatik aldehit ilave edilerek karışım geri soğutucu altında ısıtılırken 0,1 g sodyum asetat ilave edildi. Karışım 8 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda çözücü uçurulup oluşan ürün soğuk metanol de yıkanıp, asetonitril:metanol (1:1) çözücü karışımı ile kristallendirildi. Oluşan kristaller soğuk metanol de yıkanarak saflaştırıldı.

## BÖLÜM 4 BULGULAR

### 4.1. Sentezlenen Maddeler

#### 4.1.1. *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [1]:



Şekil 4.1 Bileşik [1]'in kimyasal formülü

0,500 g (3,7 mmol) 4-aminoasetofenon ve 0,742 g (4 mmol) 3-nitrobenzaldehit kullanılarak 3.2.1'de verilen yöntemle göre 0,781 g madde elde edildi.

Verim : %74

e.n. : 176-178 °C.

Fiziksel görünümü: Turuncu renkli kristal madde.

#### Elementel Analiz (C, H, N, tayini)

Analiz : C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için,

Hesaplanan: C, 63,38; H, 4,25; N, 9,85.

Bulunan : C, 62,85; H, 4,31; N, 9,55.

#### Spektroskopik Analiz Verileri

##### UV Spektrumu

λmaks (nm): 295, 270 (100 mL'inde 0.9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

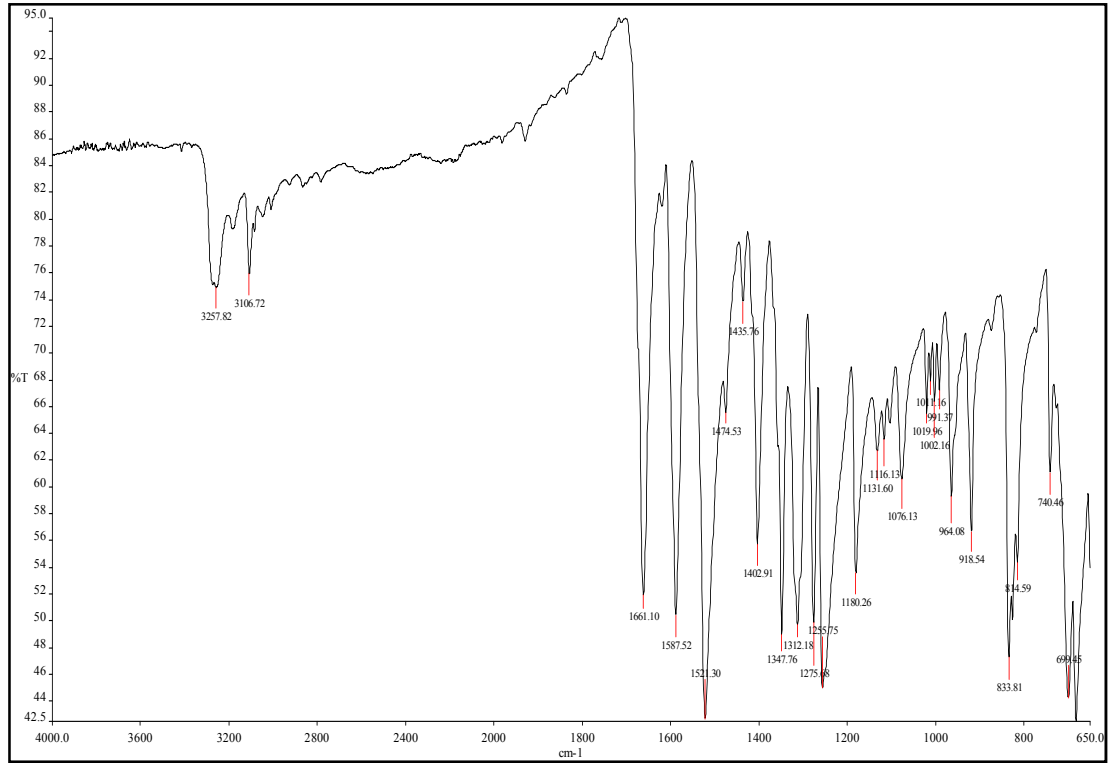
##### IR Spektrumu

νmaks (cm<sup>-1</sup>): 3257 (N-H gerilme bandı); 3106 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1661 (amid I gerilme bandı); 1587 (Keton yapısına ait C=O gerilme bandı); 1521, 1474,

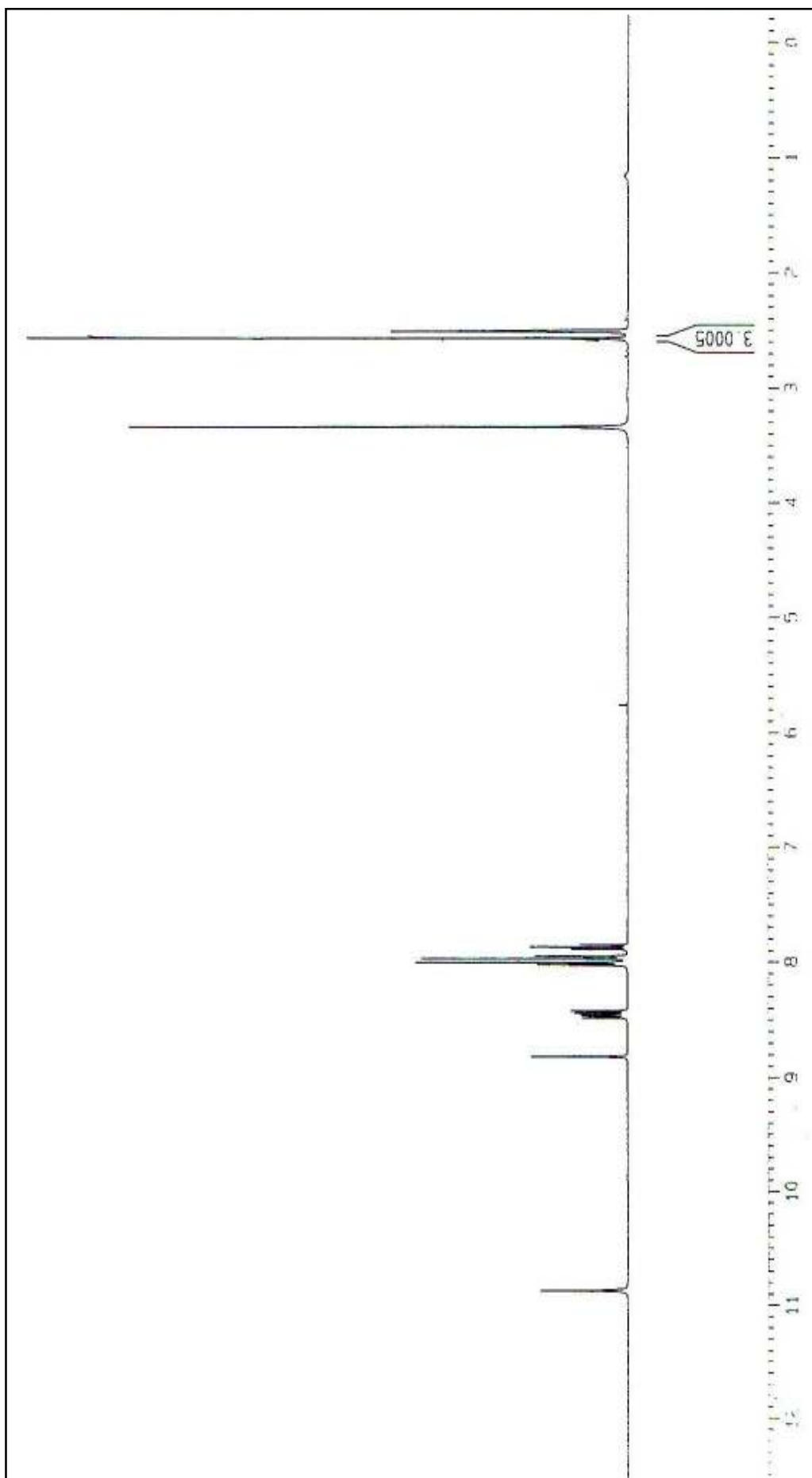
1435, 1403 (Aromatik C=C gerilme bandı, amit II eğilme bandı, asimetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1312, 1276 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 834 (1,4-disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 740 (1,3-disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı).

### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 2.53 (s, 3H, -**CH**<sub>3</sub>), 7.85 (t, 1H,  $J_1=7.98$  Hz,  $J_2=8.01$  Hz nitro grubuna göre meta konumdaki aromatik proton Ar**H**), 7.96 (d, 2H,  $J=8.84$  Hz asetil grubuna göre meta konumdaki aromatik protonlar Ar**H**), 8.10 (d, 2H,  $J=8.75$  Hz asetil grubuna göre orto konumdaki aromatik protonlar Ar**H**), 8.43 (d, 1H,  $J=7.81$  Hz nitro grubuna göre para konumdaki aromatik proton Ar**H**), 8.48 (dd, 1H,  $J_1=1.83$  Hz,  $J_2=1.86$  Hz, amit grubuna göre para proton Ar**H**), 8.82 (s, 1H, amit ve nitro grubuna göre orto konumdaki aromatik proton Ar**H**), 10.90 (s, 1H, -**NH**-).

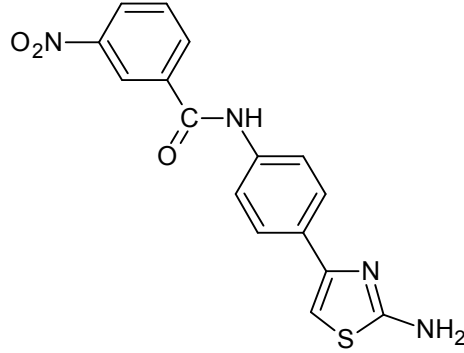


Şekil 4.2 Bileşik [1]'in FT-IR Spektrumu



Şekil 4.3 Bileşik [1]'in  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

#### 4.1.2. *N*-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2]:



Şekil 4.4 Bileşik [2]'nin kimyasal formülü

0,300 g (1,06 mmol) *N*-(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamid [1], 0,160 g (2,1 mmol) tiyoüre ve 0,268 g (1,1 mmol) I<sub>2</sub> kullanılarak 3.2.2'de verilen yönteme göre 0,255 g madde elde edildi.

Verim : %71

e.n. : 249-252 °C.

Fiziksel görünümü: Bordo renkli toz madde.

#### **Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)**

Analiz : C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S için,

Hesaplanan: C, 56,46; H, 3,55; N, 16,46; S, 9,42

Bulunan : C, 55,86; H, 3,71; N, 16,63; S, 9,68

#### **Spektroskopik Analiz verileri**

##### **UV Spektrumu**

λmaks (nm): 269, 320 (100 mL'sinde 0,9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

##### **IR Spektrumu**

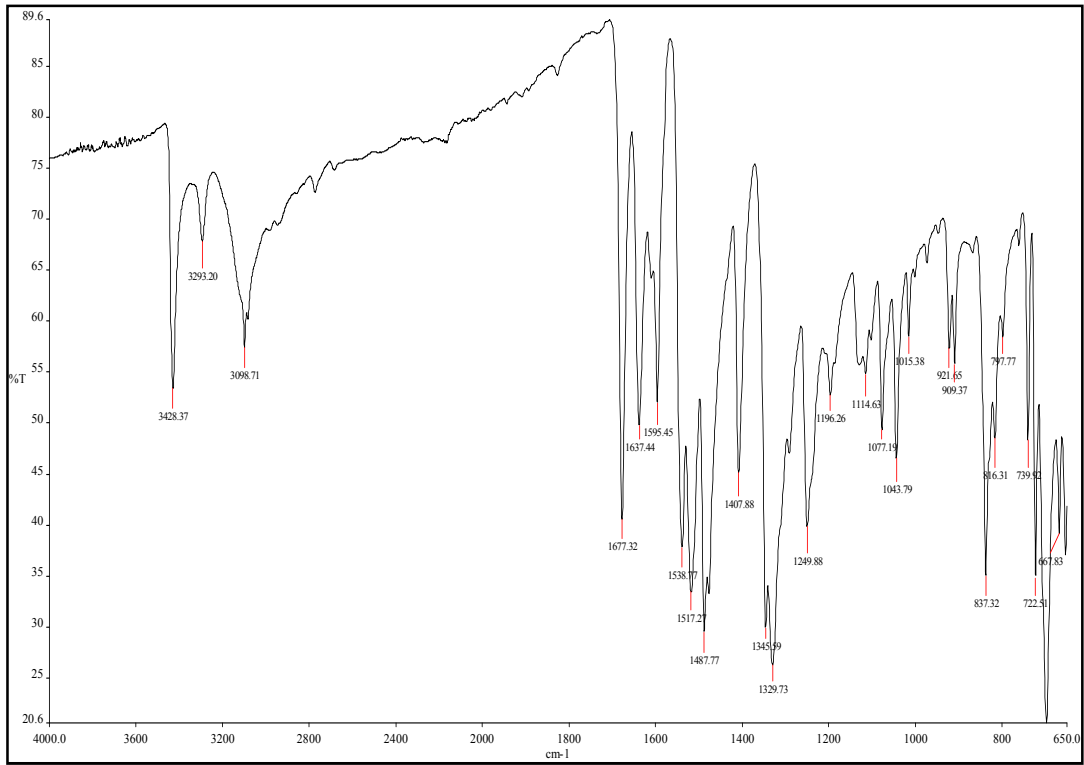
νmaks (cm<sup>-1</sup>): 3428 (Amine ait N-H gerilme bandı); 3293 (Amite ait N-H gerilme bandı); 3098 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1677 (Amit I gerilme bandı); 1637 (C=N gerilme bandı); 1595, 1517, 1487, 1408 (Aromatik C=C gerilme bandı, amit II eğilme bandı, asimetric NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1346 (simetric NO<sub>2</sub> gerilme bandı).



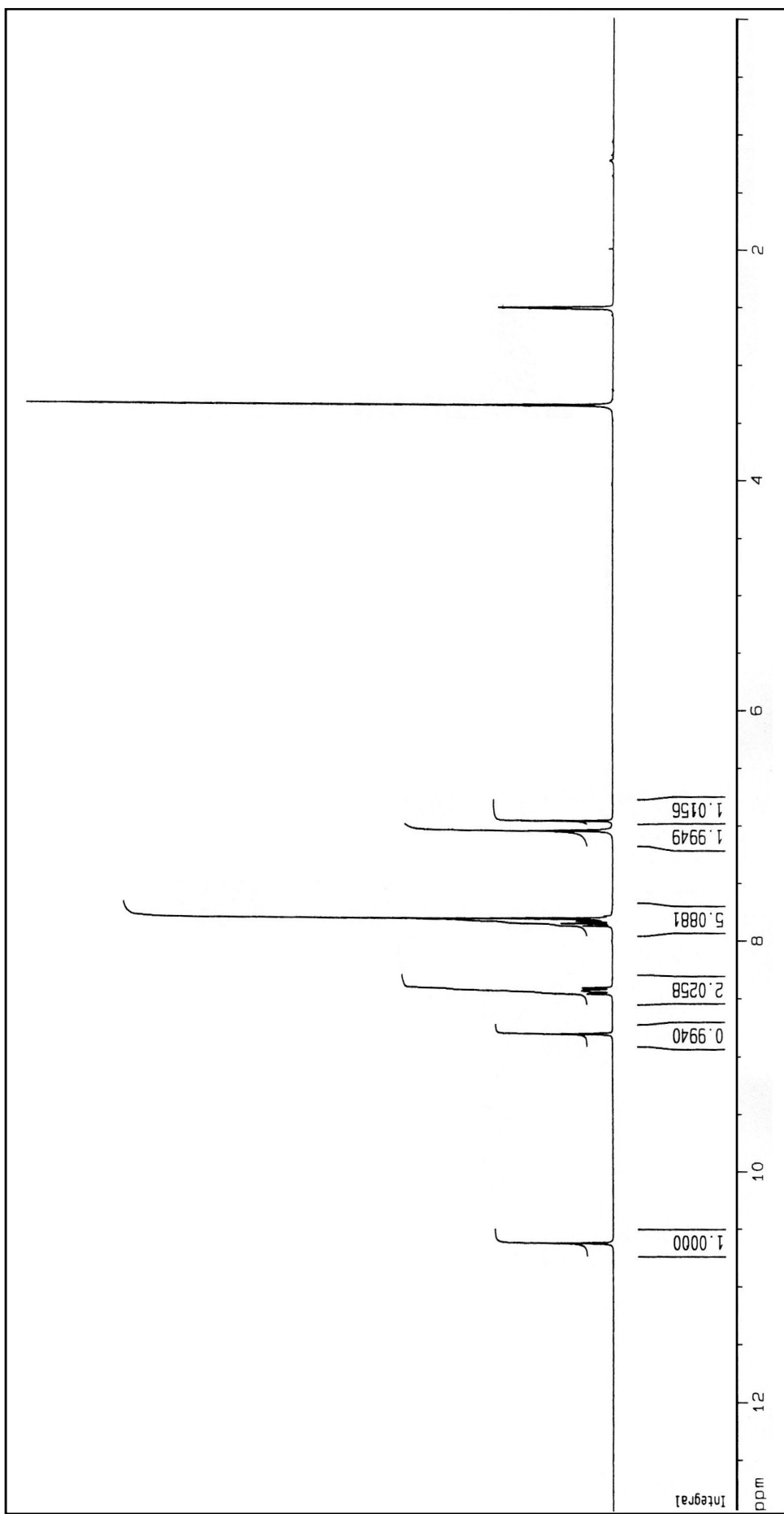
1330, 1250 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 837 (1,4-disübstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 739 (1,3-disübstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 668 (Tiyazol halkasındaki C-S-C gerilme bandı).

### <sup>1</sup>H NMR Spektromu

(400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 6.96 (s, 1H, tiyazol halkasındaki aromatik proton ArH), 7.04 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 7.81-7.87 (m, 5H, nitro grubuna göre meta konumdaki proton ArH, sübstitüe benzen halkasındaki aromatik protonlar ArH), 8.41-8.46 (m, 2H, amit grubuna göre para konumdaki ve nitro grubuna göre para konumdaki protonlar ArH), 8.81 (s, 1H, amit ve nitro grubuna göre orto konumdaki proton ArH), 10.62 (s, 1H, -NH-).



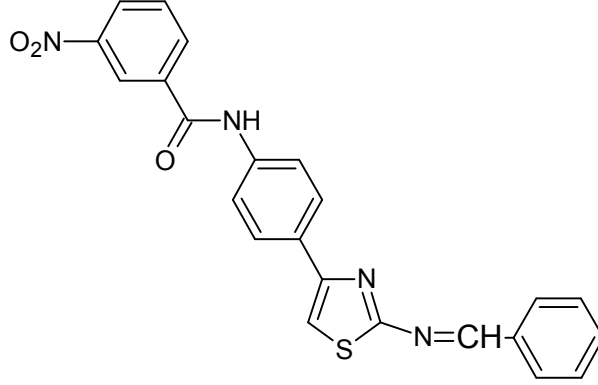
Şekil 4.5 Bileşik [2]'nin FT-IR Spektromu



Şekil 4.6 Bileşik [2]'nin <sup>1</sup>H-NMR Spekturumu

**4.1.3. N-[4-(2-{[4-(süstitüe)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [3a-j]:**

**4.1.3.1. N-{4-[2-(benzilidenamino)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-3-nitrobenzamid [3a]:**



**Şekil 4.7** Bileşik [3a]'nın kimyasal formülü

0,300 g (0,88 mmol) N-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2] ve 0,18 mL (0,18 mmol) benzaldehit kullanılarak 3.2.3'de verilen yöntemle göre 0,292 g elde edildi.

Verim : %77,

e.n. : 235-236 °C.

Fiziksel görünümü: Açık yeşil renkli, kristal madde.

**Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)**

Analiz : C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S için,

Hesaplanan: C, 64,47; H, 3,76; N, 13,08; S, 7,48

Bulunan : C, 63,83; H, 3,96; N, 12,89; S, 7,34

**Spektroskopik Analiz verileri**

**UV Spektrumu**

λmaks (nm): 270, 300, 368 (100 mL'sinde 0,9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

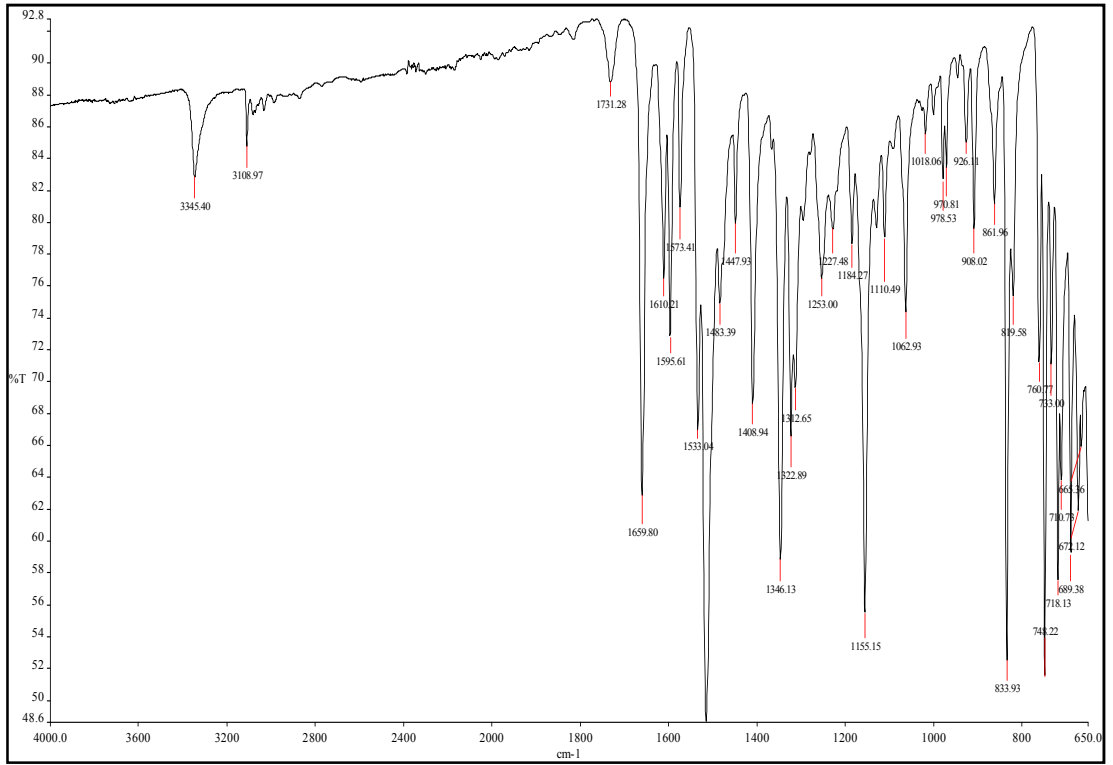
**IR Spektrumu**

νmaks (cm<sup>-1</sup>): 3345 (N-H gerilme bandı); 3109 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1660 (Amit I gerilme bandı); 1610 (C=N gerilme bandı); 1573, 1533, 1483, 1447

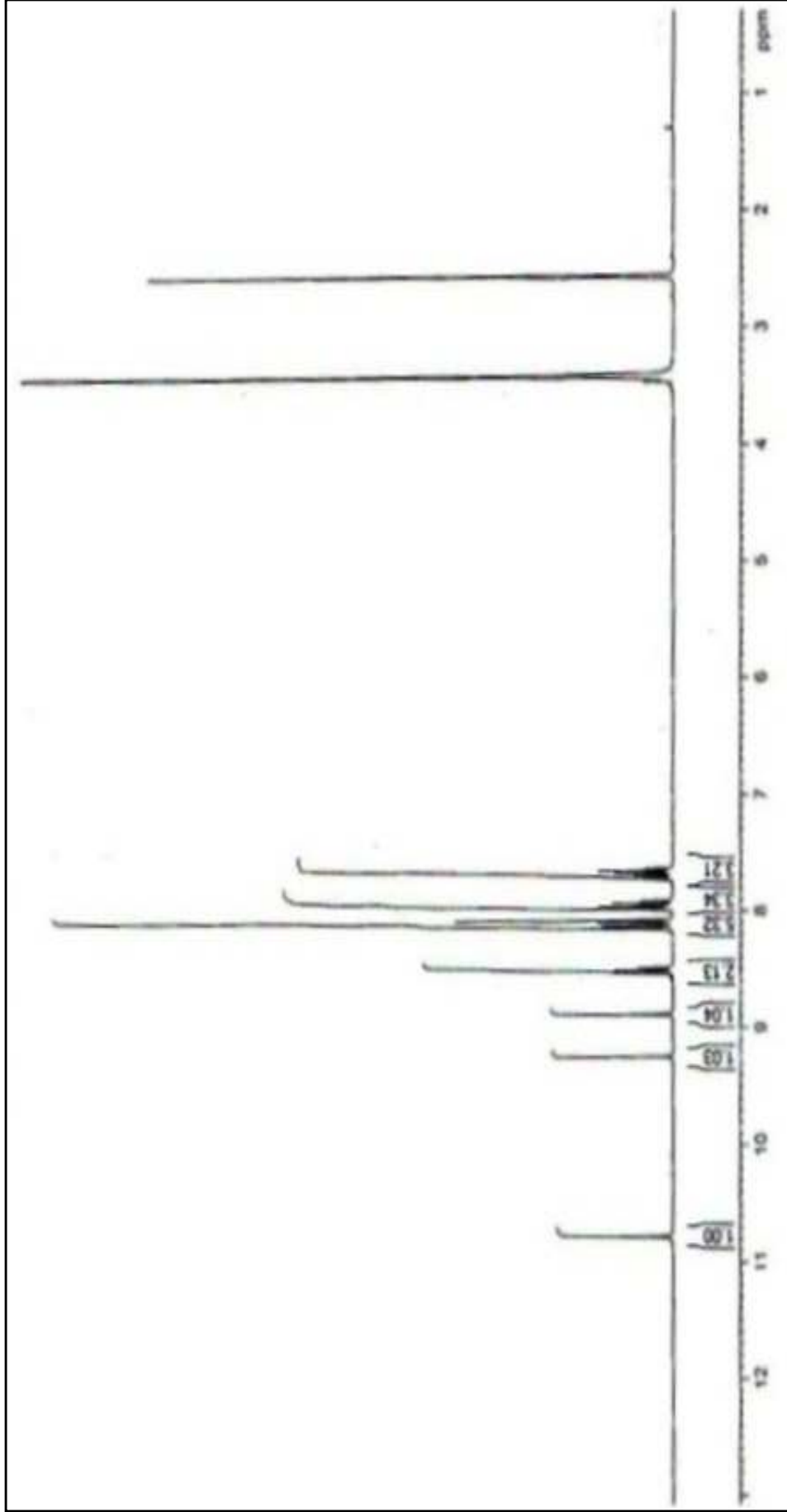
(Aromatik C=C gerilme bandı, asimetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı, Amit II eğilme bandı); 1323, 1253 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 834 (1,4-disübstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 748 (1,3-disübstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 689 (Tiyazol halkasındaki C-S-C gerilme bandı).

### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 7.64-7.98 (m, 6H, tiyazol halkasındaki aromatik proton ArH), monosübstitüe fenil halkasındaki protonlar ArH); 8.08-8.15 (m, 5H, nitro grubuna göre meta konumdaki proton ArH, tiyazol halkasına göre orto ve meta konumdaki protonlar ArH), 8.47-8.54 (m, 2H, nitro ve amit grubuna göre para konumdaki protonlar ArH), 8.81 (s, 1H, nitro ve amit grubuna göre orto konumdaki proton), 9.25 (s, 1H, -N=C<sub>H</sub>-), 10.77 (s, 1H, -NH-).

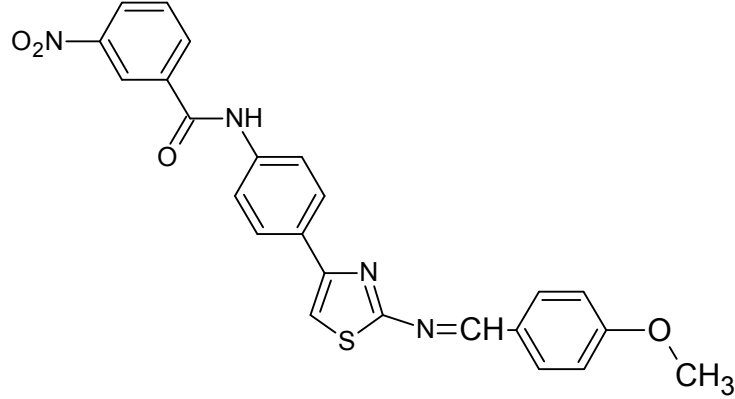


Şekil 4.8 Bileşik [3a]'nın FT-IR Spektrumu



Şekil 4.9 Bileşik [3a]'nın  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**4.1.3.2. N-[4-(2-{[4-(metoksi)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [3b]:**



**Şekil 4.10** Bileşik [3b]'nin kimyasal formülü

0,300 g (0,88 mmol) N-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2] ve 0,241 ml (1,77 mmol) 4-metoksibenzaldehit kullanılarak 3.2.3'de verilen yöntemle göre 0,318 g madde elde edildi.

Verim : %79

e.n. : 232-233 °C.

Fiziksel görünümü: Açık sarı renkli, toz madde.

**Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)**

Analiz : C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S için,

Hesaplanan: C, 62,87; H, 3,96; N, 12,22; S, 6,99

Bulunan : C, 63,27; H, 4,14; N, 12,87; S, 7,34

**Spektroskopik Analiz verileri**

**UV Spektrumu**

λmaks (nm): 269, 310, 367 (100 mL'sinde 0,9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

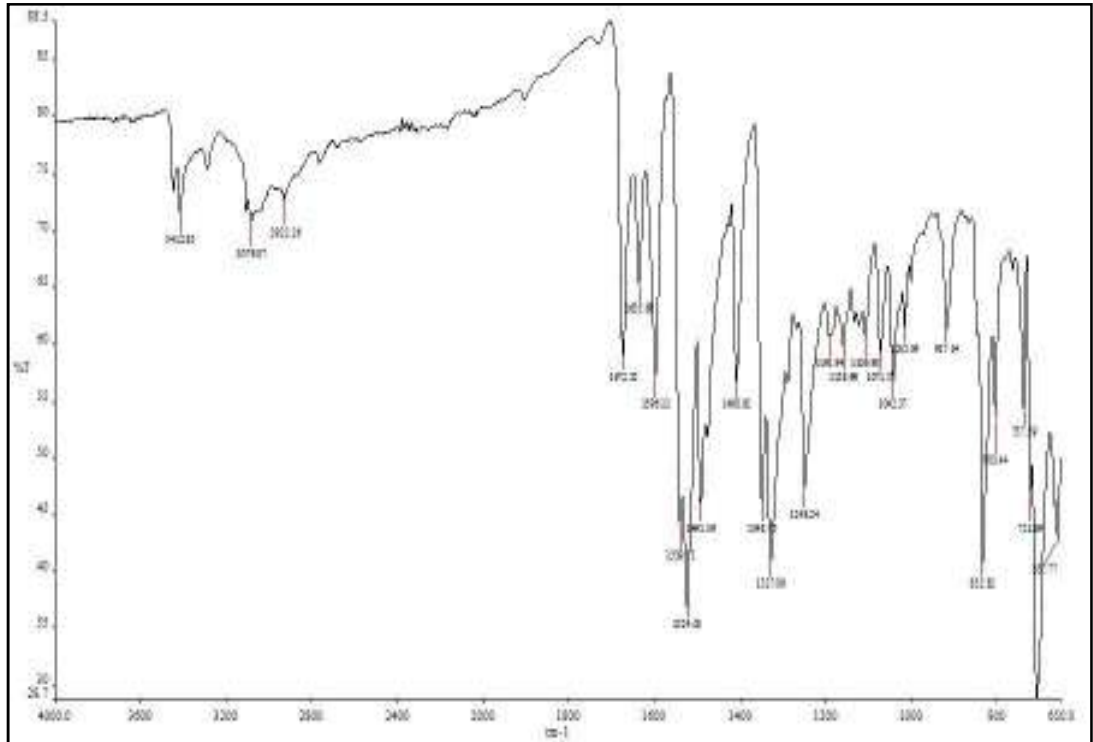
**IR Spektrumu**

νmaks (cm<sup>-1</sup>): 3412 (N-H gerilme bandı); 3079 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2922 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1672 (Amit I bandı); 1635 (C=N gerilme bandı); 1596,

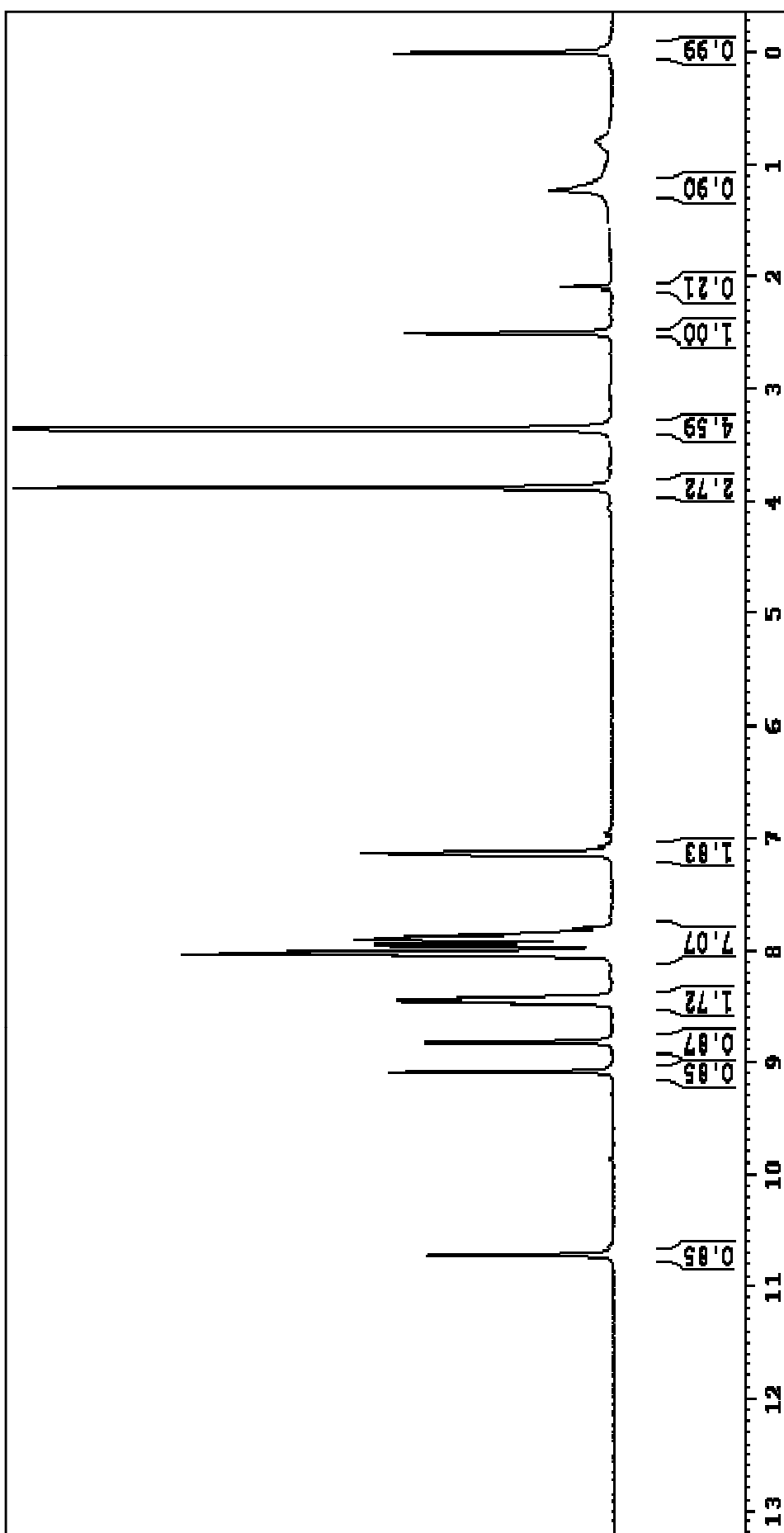
1540, 1524, 1408 (Aromatik C=C gerilme bandı, Amit II gerilme bandı, asimetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1349 (Simetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1327, 1248 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 833 (1,4-disübstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 738 (1,3-disübstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 658 (Tiyazol halkasındaki C-S-C gerilme bandı).

### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 3,89 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 7.14 (d, 2H, metoksi grubuna göre orto konumdaki protonlar ArH); 7.82-8.05 (m, 8H, metoksi grubuna göre meta konumdaki protonlar ArH, tiyazol halkasındaki aromatik proton ArH, nitro grubuna göre meta konumdaki proton ArH, tiyazol halkasına göre orto ve meta konumdaki protonlar ArH), 8.44-8.48 (m, 2H, nitro ve amit grubuna göre para konumdaki protonlar ArH), 8.83 (s, 1H, nitro ve amit grubuna göre orto konumdaki proton ArH), 9.09 (s, 1H, -N=CH-), 10.73 (s, 1H, -NH-).



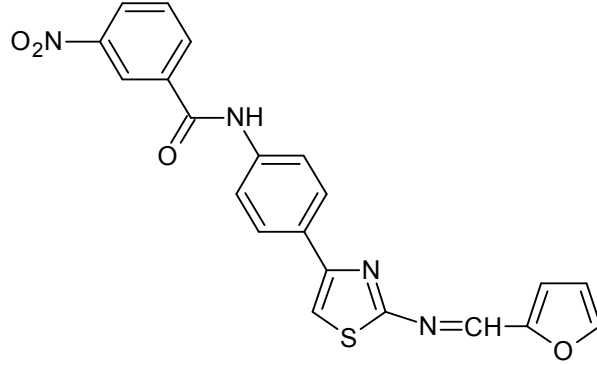
Şekil 4.11 Bileşik [3b]'nin FT-IR Spektrumu



Şekil 4. 12 Bileşik [3b]'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



**4.1.3.3. *N*-(4-{2-[(2-metilidenfuran)amino]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-3-nitrobenzamidit [3c]:**



**Şekil 4.13** Bileşik [3c]'nin kimyasal formülü

0,300 g (0,88 mmol) *N*-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamidit [2] ve 1,07 ml (1,77 mmol) 2-furaldehit kullanılarak 3.2.3'de verilen yöntemle göre 0,310 g elde edildi.

Verim : %42

e.n. : 231-234 °C.

Fiziksel görünümü: Açık kahve renkli, toz madde.

**Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)**

Analiz : C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S için,

Hesaplanan: C, 60,28; H, 3,37; N, 13,39; S, 7,66

Bulunan : C, 61,69; H, 3,31; N, 12,99; S, 7,82

**Spektroskopik Analiz verileri**

**UV Spektrumu**

λ<sub>maks</sub> (nm): 269, 310, 372 (100 mL'sinde 0,9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

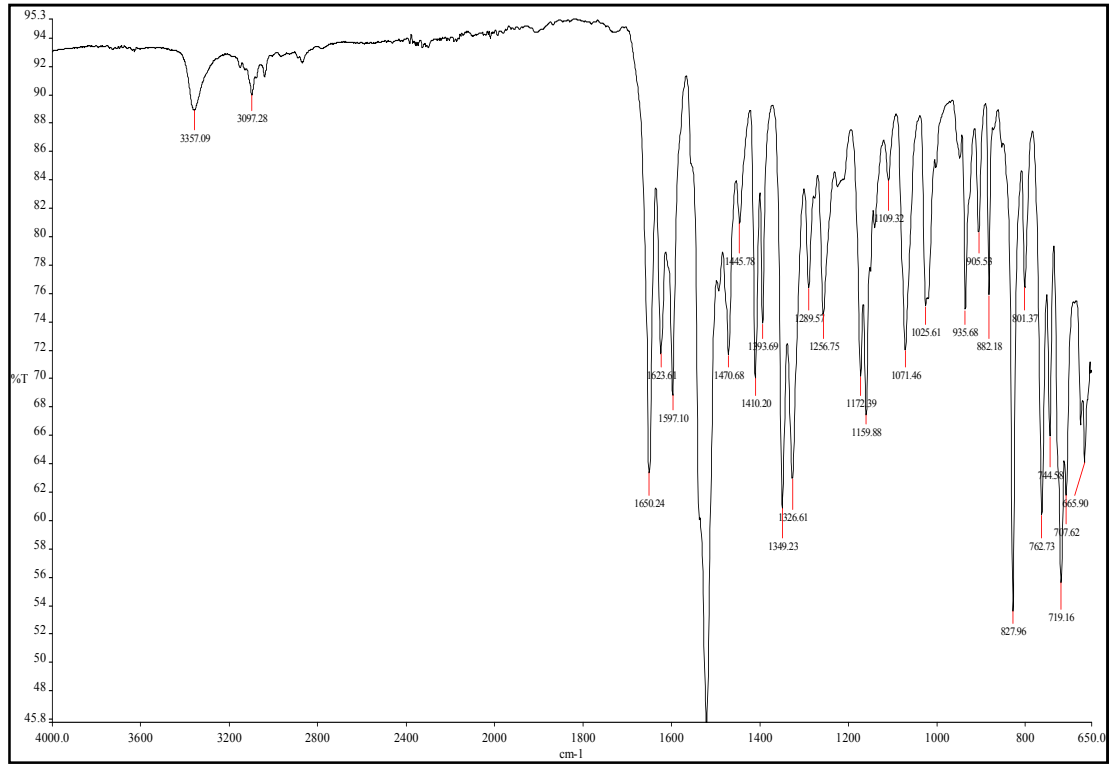
**IR Spektrumu**

ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3357 (N-H gerilme bandı); 3097 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1650 (Amit I gerilme bandı); 1624 (C=N gerilme bandı); 1597 1572 1470, 1445 (Aromatik C=C gerilme bandı, Amit II bandı, asimetric NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1349 (Simetric NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1327, 1257 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 828 (1,4-disübstitüe

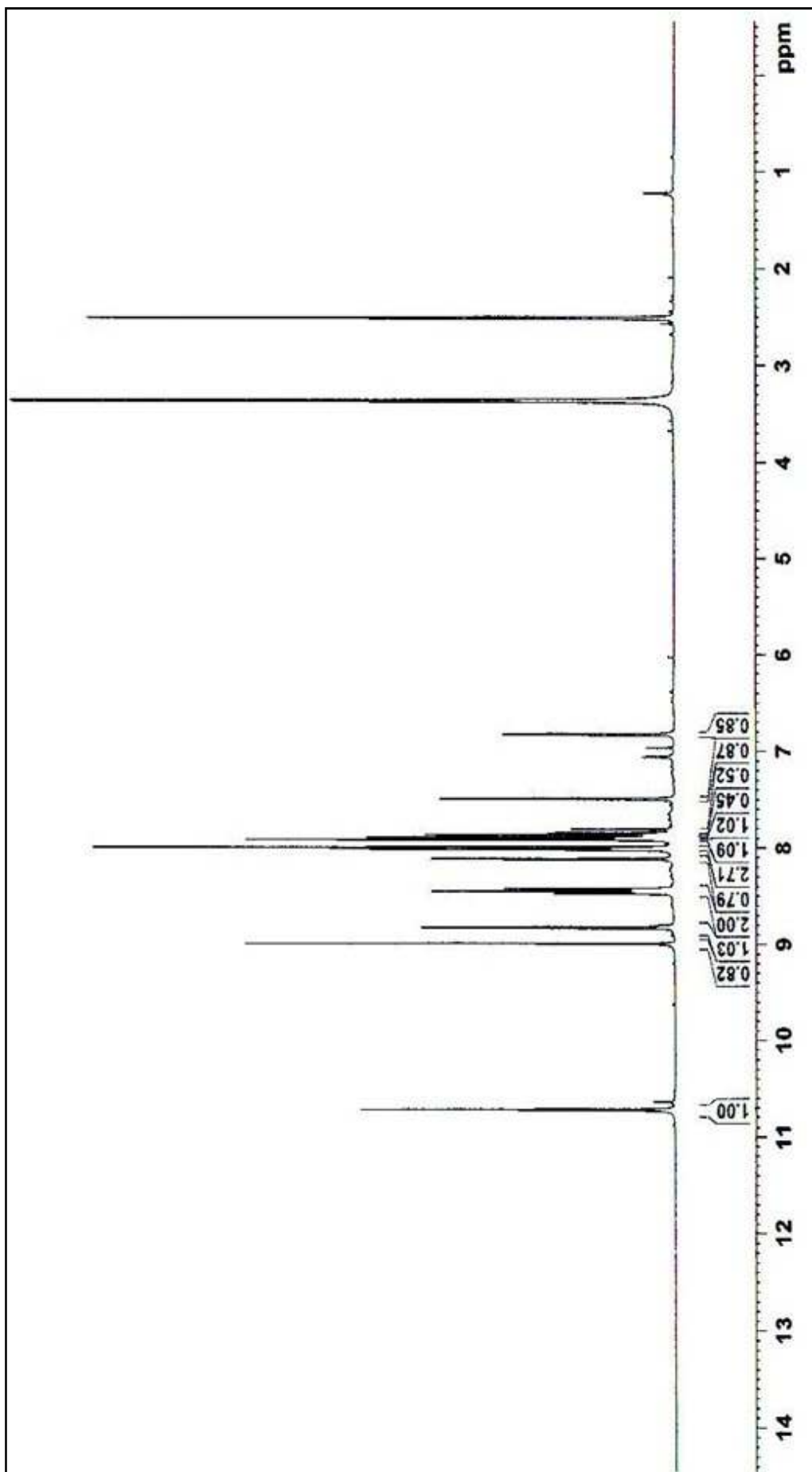
aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 719 (1,3-disübstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 666 (Tiyazol halkasındaki C-S-C gerilme bandı).

### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 6.83 (dd, 1H, furan halkasındaki C<sub>4</sub>'e ait CH), 7.90 (d, 1H, furan halkasındaki C<sub>3</sub>'e ait CH), 7.87 (t, 1H, nitro grubuna göre meta konumdaki proton ArH), 7.91 (d, 2H, tiyazol halkasına göre meta konumdaki aromatik protonlar ArH), 7.99 (s, 1H, Tiyazol halkasındaki aromatik proton ArH), 8.01 (d, 1H, tiyazol halkasına göre orto konumdaki aromatik protonlar ArH), 8.12 (d, 1H, furan halkasındaki C<sub>5</sub>'e ait CH), 8.45 (t, 2H amit ve nitro grubuna göre para konumdaki protonlar ArH), 8.99 (s, 1H, -N=CH-), 10.72 (s, 1H, -NH-).

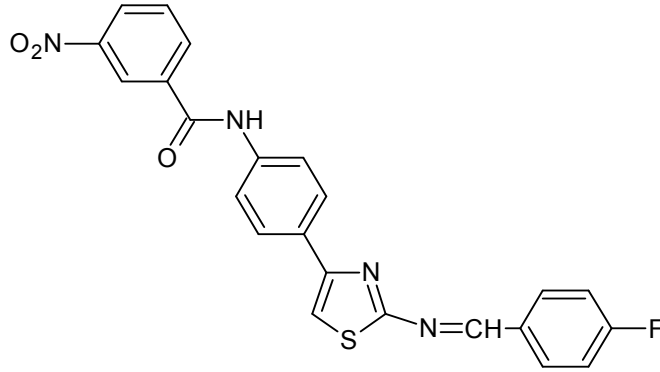


Şekil 4.14 Bileşik [3c]'nin FT-IR Spektrumu



Şekil 4.15 Bileşik [3c]'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**4.1.3.4. *N*-(4-{2-[(4-florobenziliden)amino]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-3-nitrobenzamid [3d]:**



**Şekil 4.16** Bileşik [3d]'nin kimyasal formülü

0,300 g (0,88 mmol) *N*-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2] ve 0,19 ml (1,77 mmol) 4-florobenzaldehit kullanılarak 3.2.3'de verilen yöntemle göre 0,286 g elde edildi.

Verim : %73

e.n. : 216-220 °C.

Fiziksel görünümü: Açık sarı renkli kristal madde.

**Elementel Analiz (C, H, N, S, tayini)**

Analiz : C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S için,

Hesaplanan: C, 61,88; H, 3,39; N, 12,55; S, 7,18

Bulunan : C, 62,68; H, 3,33; N, 12,77; S, 7,38

**Spektroskopik Analiz verileri**

**UV Spektrumu**

λmaks (nm): 270, 300, 356 (100 mL'inde 0,9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

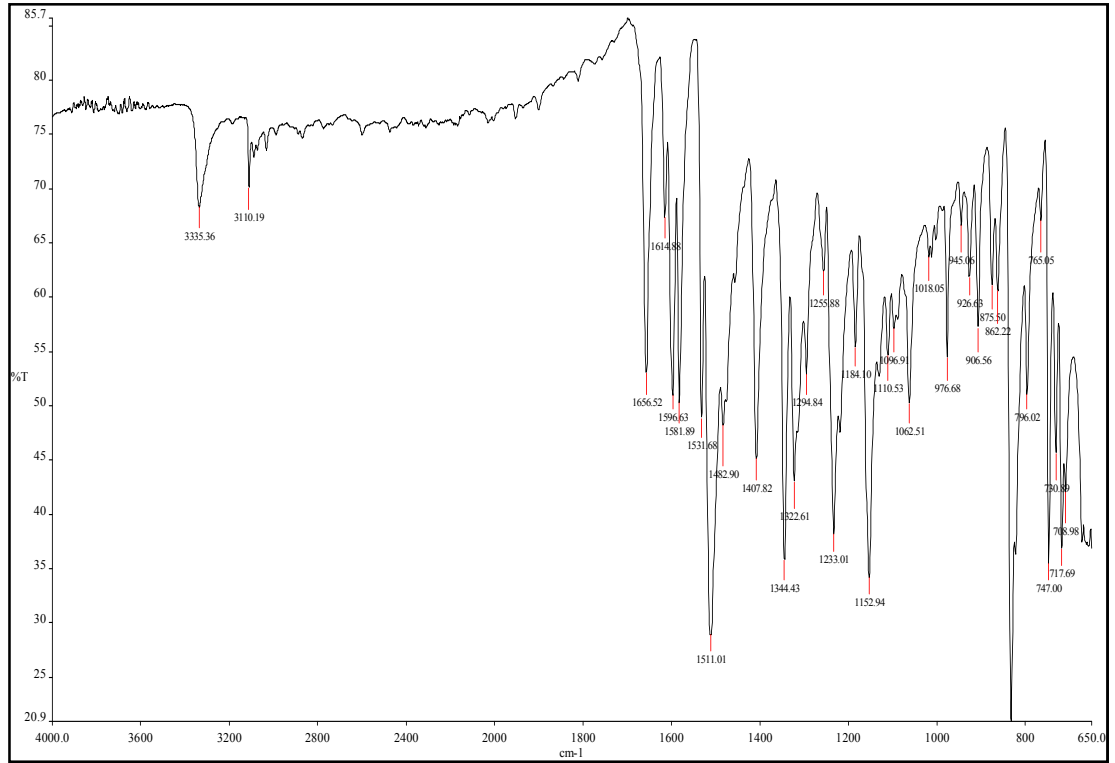
**IR Spektrumu**

νmaks (cm<sup>-1</sup>): 3335 (N-H gerilme bandı); 3110 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1656 (Amit I gerilme bandı); 1614 (C=N gerilme bandı); 1596, 1581, 1531, 1511, 1432 (Aromatik C=C gerilme bandı, Amit II bandı, asimetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1344

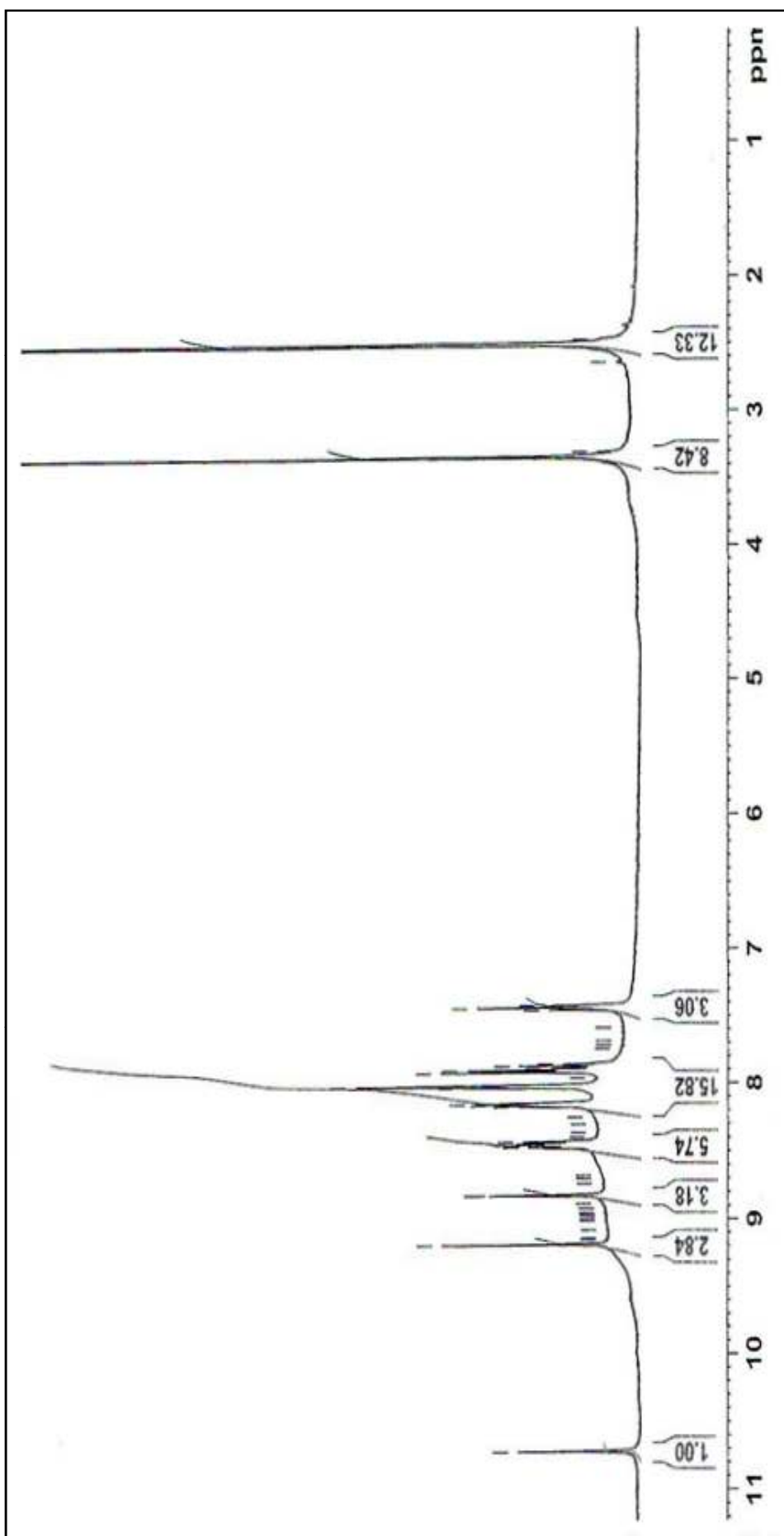
(Simetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1323, 1256 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1233 (C-F gerilme bandı); 830 (1,4-disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 747 (1,3-disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 670 (Tiyazol halkasındaki C-S-C gerilme bandı).

### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 7.44 (t, 3H, tiyazol halkasındaki aromatik proton ArH) ve F atomuna göre orto konumundaki aromatik protonlar ArH), 7.90-8.16 (m, 7H, F atomuna göre meta konumundaki protonlar ArH, tiyazol halkasına göre orto ve meta konumdaki protonlar ArH ve nitro grubuna göre meta konumdaki proton ArH), 8.40-8.50 (m, 2H, nitro ve amit grubuna göre para konumdaki protonlar ArH), 8.83 (s, 1H, amit ve nitro grubuna göre orto konumdaki protonlar ArH), 9.19 (s, 1H, -N=CH-), 10.73 (s, 1H, -NH-).

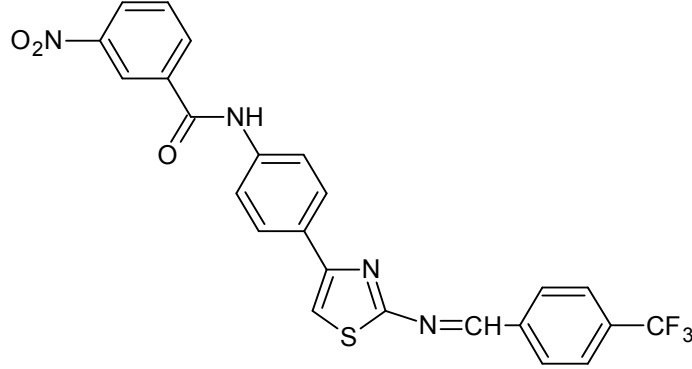


Şekil 4.17 Bileşik [3d]'nin FT-IR Spektrumu



Şekil 4.18 Bileşik **[3d]**'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**4.1.3.5. N-[4-(2-{[4-(triflorometil)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [3e]:**



**Şekil 4.19** Bileşik [3e]'in kimyasal formülü

0,300 g (0,88 m mol) N-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2] ve 0,242 ml (1,77 mmol) 4-triflorometilbenzaldehit kullanılarak 3.2.3'de verilen yöntemle göre 0,045 g elde edildi.

Verim : %5

e.n. : 237-238 °C.

Fiziksel görünümü: Açık sarı renkli kristal madde.

**Elementel Analiz (C, H, N, S, tayini)**

Analiz : C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S için,

Hesaplanan : C, 58,06; H, 3,05; N, 11,29; S, 6,46

Bulunan : C, 58,93; H, 3,41; N, 12,03; S, 7,00

**Spektroskopik Analiz verileri**

**UV Spektrumu**

λmaks (nm): 269, 300, 357 (100 mL'sinde 0,9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

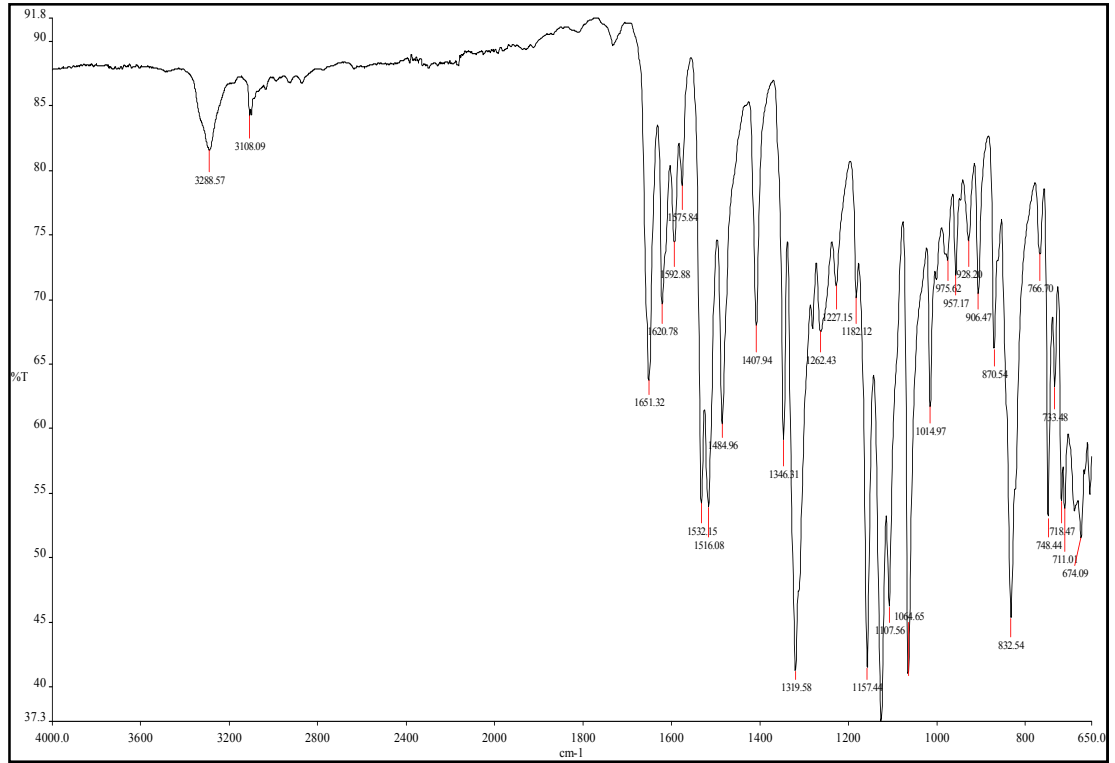
**IR Spektrumu**

νmaks (cm<sup>-1</sup>): 3288 (N-H gerilme bandı); 3108 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1651 (Amit I gerilme bandı); 1620 (C=N gerilme bandı); 1592, 1575, 1532, 1484 (Aromatik C=C gerilme bandı, Amit II bandı, asimetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1346 (Simetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1319, 1262 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 833 (1,4-

disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dıŖı eğilme bandı); 748 (1,3-disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dıŖı eğilme bandı); 674 (Tiyazol halkasındaki C-S-C gerilme bandı).

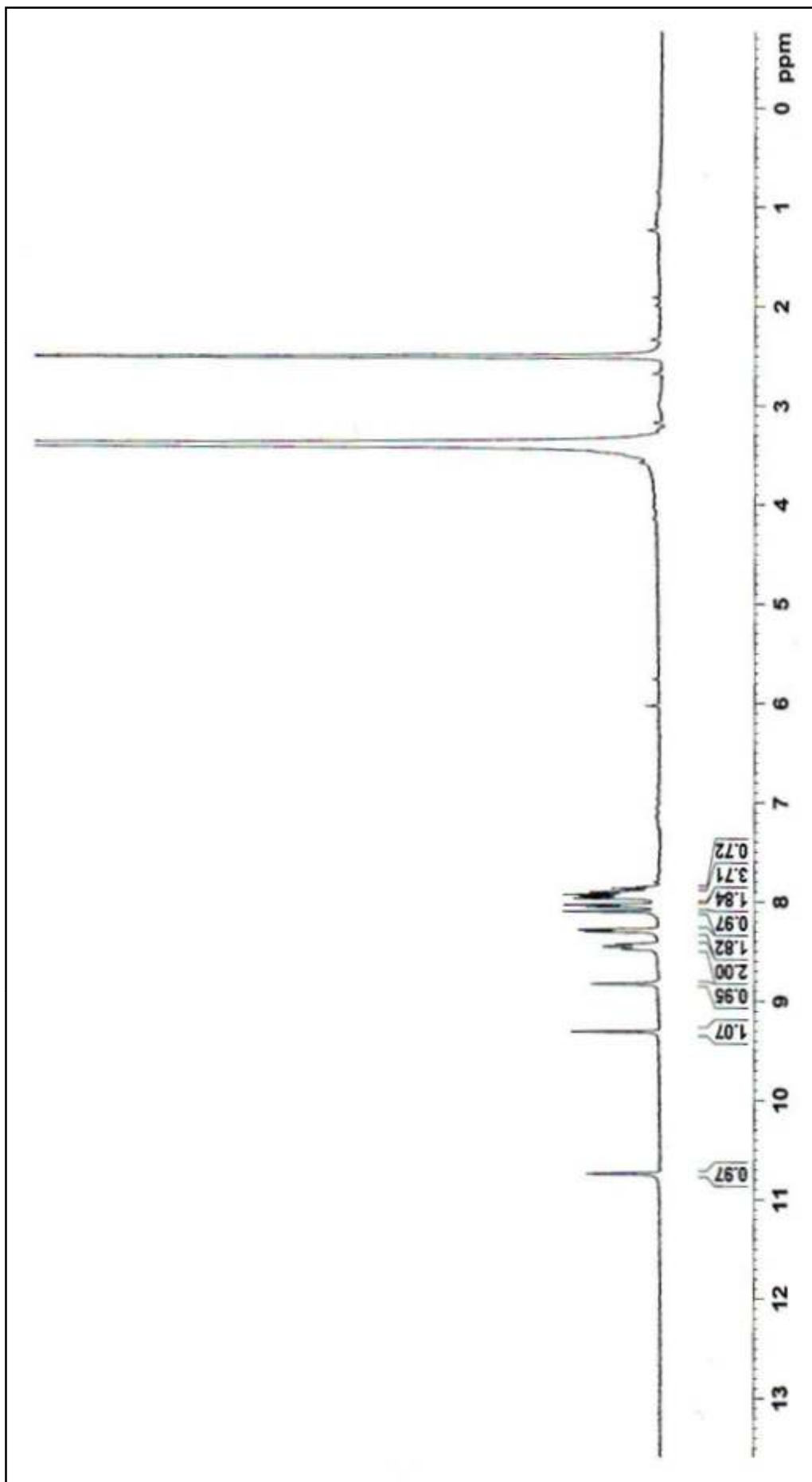
### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 7.85 (m, 5H, tiyazol halkasındaki aromatik proton ArH), triflorometil grubuna göre orto konumundaki protonlar ArH, tiyazol halkasına göre orto konumdaki protonlar ArH), 8.05 (d, 2H, *J*= 8.80 Hz, triflorometil grubuna göre meta konumundaki protonlar ArH), 8.10 (s, 1H, nitro grubuna göre meta konumdaki proton ArH), 8.29 (d, 2H, *J*= 8.00 Hz, tiyazol halkasına göre meta konumdaki protonlar ArH), 8.43-8.48 (m, 2H, amit ve nitro grubuna göre para konumdaki protonlar ArH), 8.23 (s, 1H, nitro ve amit grubuna göre orto konumdaki proton ArH), 9.31 (s, 1H, -N=CH-), 10.74 (s, 1H, -NH-).



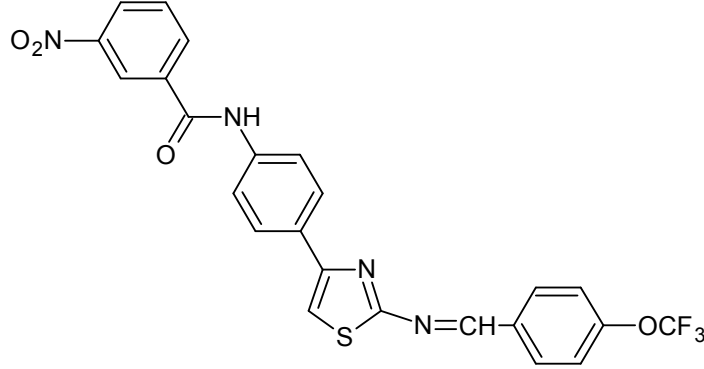
Ŗekil 4.20 BileŖik [3e]'in FT-IR Spektrumu





Şekil 4.21 Bileşik **3e**'in  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**4.1.3.6. N-[4-(2-{[4-(triflorometoksi)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [3f]:**



**Şekil 4.22** Bileşik [3f]'nin kimyasal formülü

0,300 g (0,88 mmol) N-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2] ve 0,253 ml (1,77 mmol) 4-triflorometilbenzaldehit kullanılarak 3.2.3'de verilen yönteme göre 0,090g elde edildi.

Verim : %10

e.n. : 216-219 °C.

Fiziksel görünümü: Açık sarı renkli toz madde.

**Elementel Analiz (C, H, N, S, tayini)**

Analiz : C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S için,

Hesaplanan: C, 56,25; H, 2,95; N, 10,93; S, 6,26

Bulunan : C, 55,75; H, 2,48; N, 10,56; S, 5,65

**Spektroskopik Analiz verileri**

**UV Spektrumu**

λmaks (nm): 269, 300, 357 (100 mL'sinde 0,9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

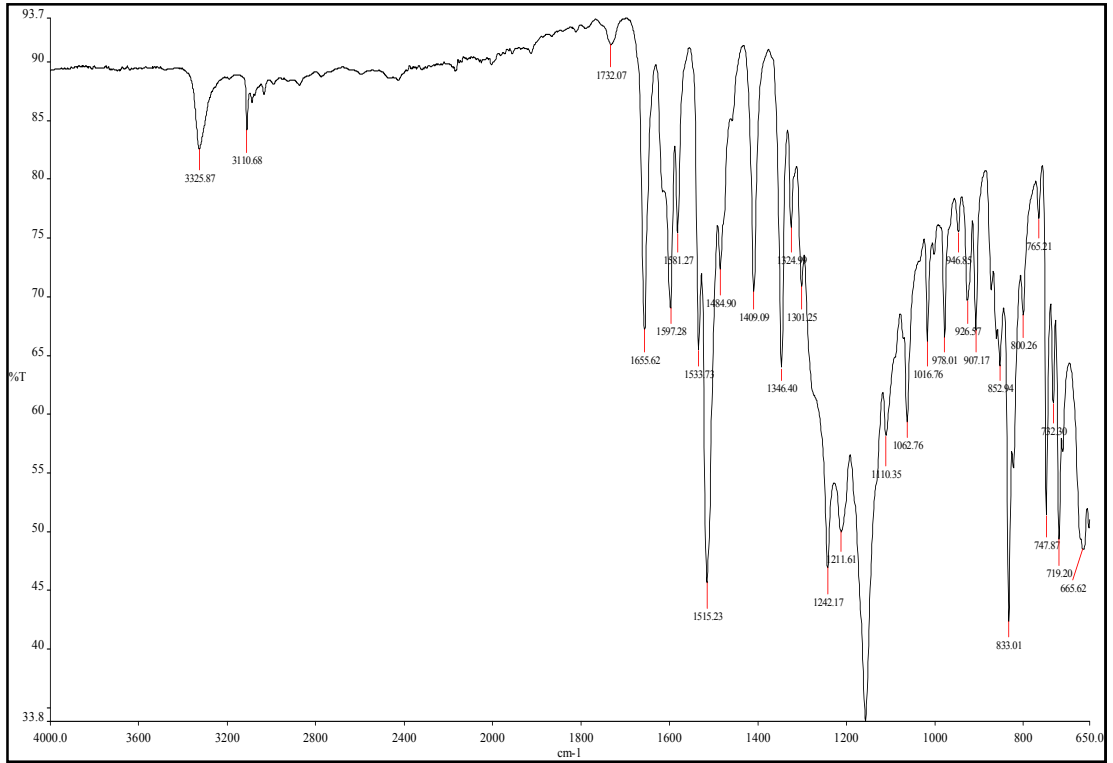
**IR Spektrumu**

νmaks (cm<sup>-1</sup>): 3325 (N-H gerilme bandı); 3110 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1655 (Amit I gerilme bandı); 1597 (C=N gerilme bandı); 1581, 1533, 1515, 1409 (Aromatik C=C gerilme bandı, Amit II bandı, asimetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1346 (Simetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1325, 1242 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 833 (1,4-

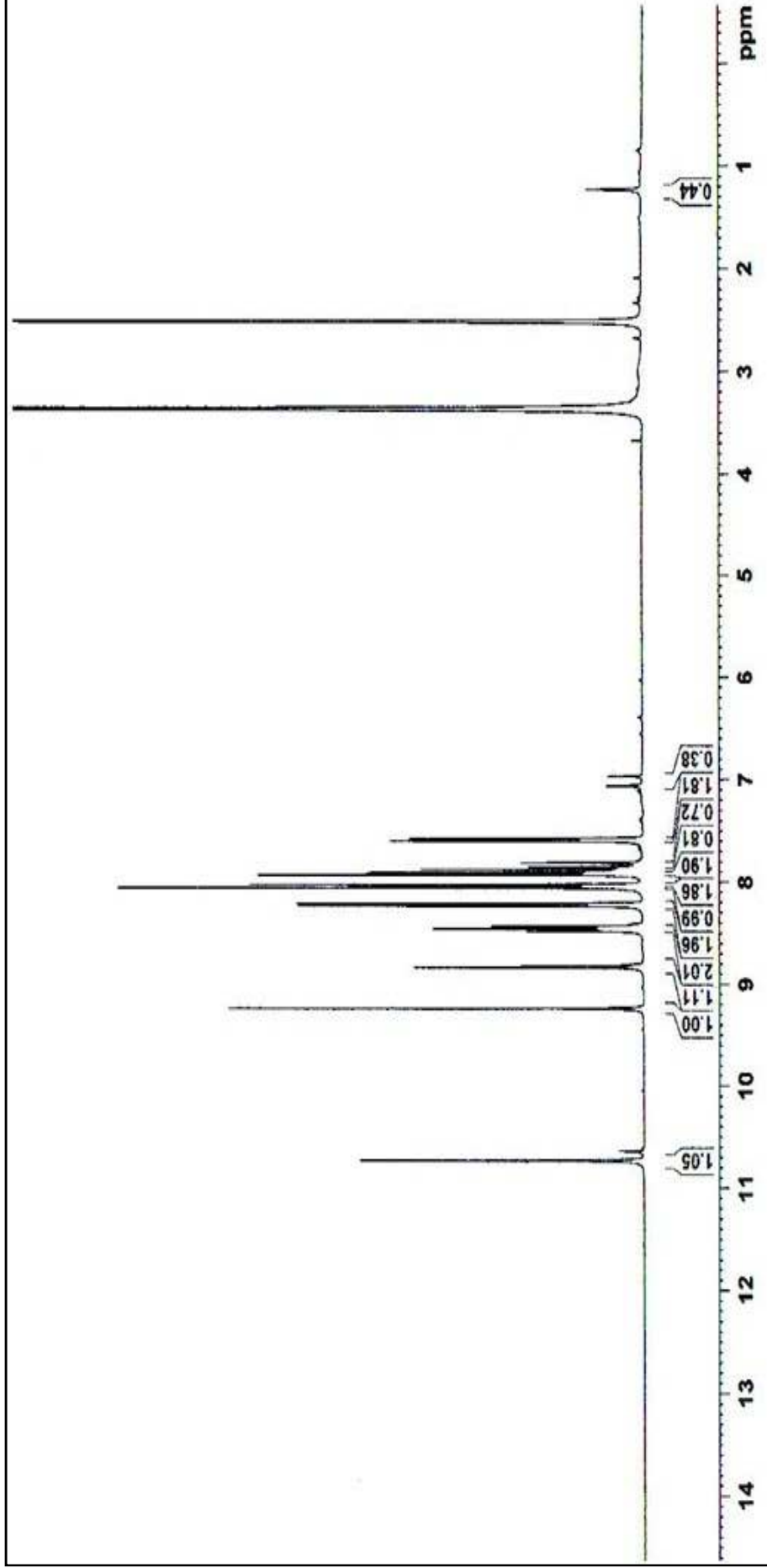
disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dıŖı eğilme bandı); 748 (1,3-disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dıŖı eğilme bandı); 666 (Tiyazol halkasındaki C-S-C gerilme bandı).

### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 7.58 (m, 2H, triflorometoksi grubuna göre orto konumundaki protonlar ArH); 7,85-7,93 (m, 3H, nitro grubuna göre meta konumdaki proton ArH, triflorometoksi grubuna göre meta konumundaki protonlar ArH); 8.02-8.05 (m, 3H, tiyazol halkasındaki aromatik proton ArH, tiyazol halkasına göre orto konumdaki protonlar ArH); 8.22 (d, 2H, *J*= 8.80 Hz, tiyazol halkasına göre meta konumdaki protonlar ArH); 8.41-8.48 (m, 2H, amit ve nitro grubuna göre para konumdaki protonlar ArH); 8.83 (s, 1H, amit ve nitro grubuna göre orto konumdaki proton ArH); 9.23 (s, 1H, -N=C $\underline{H}$ -), 10.73 (s, 1H, -NH-).

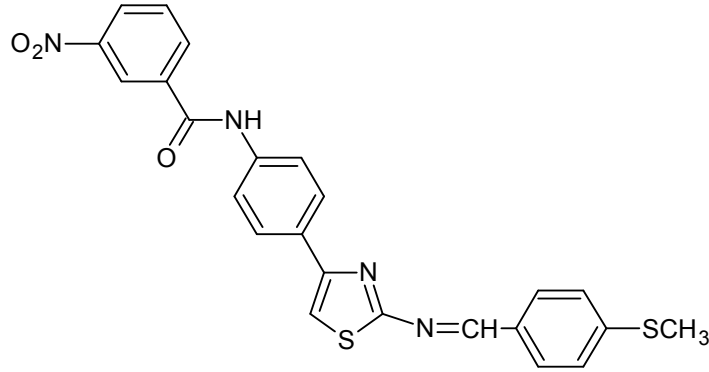


Ŗekil 4.23 BileŖik [3f]'nin FT-IR Spektrumu



Şekil 4.24 Bileşik [3f]'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

**4.1.3.7. N-[4-(2-{[4-(metilsülfolil)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [3g]:**



**Şekil 4.25** Bileşik [3g]'nin kimyasal formülü

0,300 g (0,88 mmol) N-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2] ve 0,236 ml (1,77 mmol) 4-(metilsülfolil)benzaldehyt kullanılarak 3.2.3'de verilen yöntemle göre 0,051 g elde edildi.

Verim : %6

e.n. : 225-226 °C.

Fiziksel görünümü: Sarı renkli toz madde.

**Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)**

Analiz : C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> için,

Hesaplanan: C, 60,74; H, 3,82; N, 11,81; S, 13,51

Bulunan : C, 59,45; H, 3,95; N, 10,87; S, 13,67

**Spektroskopik Analiz verileri**

**UV Spektrumu**

λmaks (nm): 269, 315, 380 (100 mL'inde 0,9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

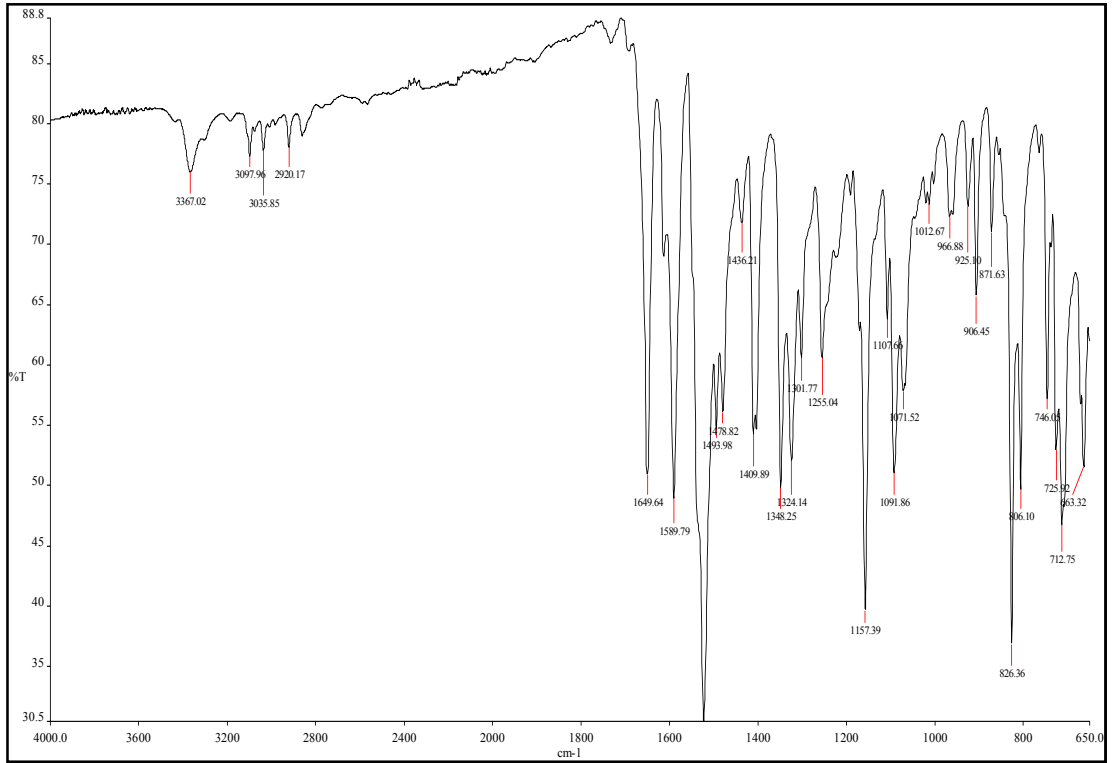
**IR Spektrumu**

νmaks (cm<sup>-1</sup>): 3367 (N-H gerilme bandı); 3098 (Aromatik C-H gerilme bandı); 3035 (Aromatik simetrik C-H gerilme bandı); 2920 (Alifatik C-H gerilme bandı); 1650 (Amit I gerilme bandı); 1610 (C=N gerilme bandı); 1590, 1530, 1479, 1436 (Aromatik C=C gerilme bandı, Amit II bandı, asimetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1348

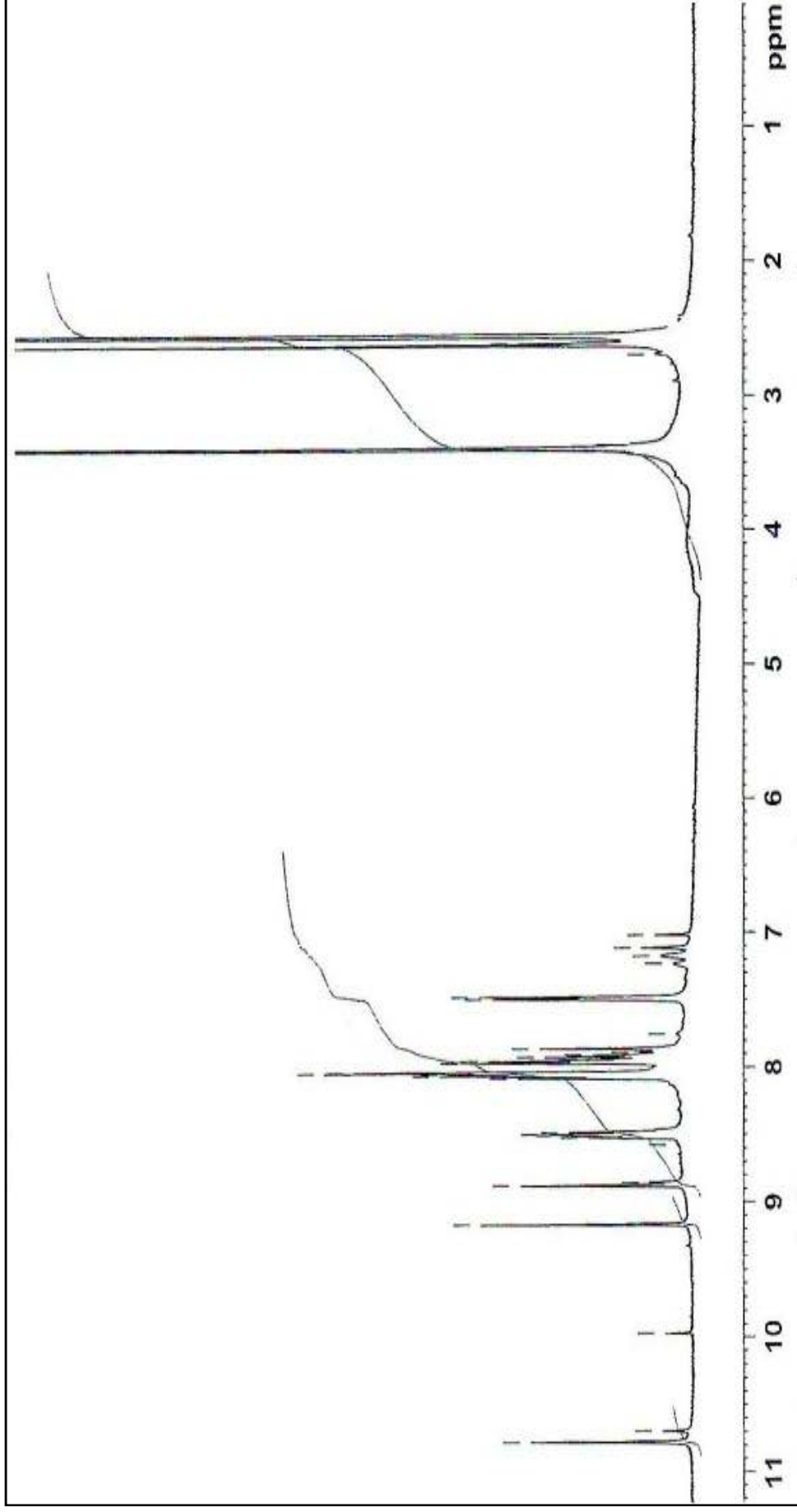
(Simetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1324, 1255 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 826 (1,4-disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 746 (1,3-disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 663 (Tiyazol halkasındaki C-S-C gerilme bandı).

### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 2.63 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>); 7.50 (d, 2H, *J*=8.00 Hz, -SCH<sub>3</sub> grubuna göre orto konumdaki protonlar ArH); 7.86-8.09 (m, 8H, -SCH<sub>3</sub> grubuna göre meta konumdaki protonlar ArH, tiyazol halkasındaki aromatik proton ArH, tiyazol halkasına göre orto konumdaki protonlar ArH, tiyazol halkasına göre meta konumdaki protonlar ArH, nitro grubuna göre meta konumdaki proton ArH); 8.49-8.51 (m, 2H, amit ve nitro grubuna göre para konumdaki protonlar ArH); 8.88 (s, 1H, amit ve nitro grubuna göre orto konumdaki proton ArH); 9.18 (s, 1H, -N=CH-); 10.78 (s, 1H, -NH-).

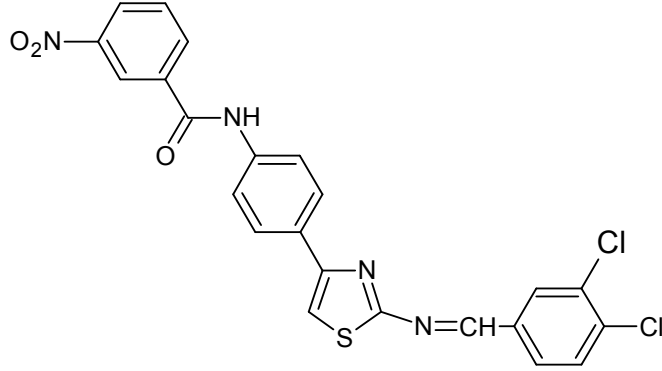


Şekil 4.26 Bileşik [3g]'nin FT-IR Spektrumu



Şekil 4.27 Bileşik [3g]'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

**4.1.3.8. N-(4-{2-[(3,4-diklorobenziliden)amino]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-3-nitrobenzamid [3h]:**



**Şekil 4.28** Bileşik [3h]'nin kimyasal formülü

0,300 g (0,88 mmol) N-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2] ve 0,310 g (1,77 mmol) 3,4-diklorobenzaldehit kullanılarak 3.2.3'de verilen yöntemle göre 0,333 g elde edildi. (verim:%75,83).

Verim : %76

e.n. : 237-240 °C.

Fiziksel görünümü: Açık sarı renkli toz madde.

**Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)**

Analiz : C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S için,

Hesaplanan: C, 55,54; H, 2,84; N, 11,26; S, 6,45

Bulunan : C, 54,55; H, 2,91; N, 10,41; S, 6,06

**Spektroskopik Analiz verileri**

**UV Spektrumu**

λmaks (nm): 269, 300, 380 (100 mL'sinde 0,9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

**IR Spektrumu**

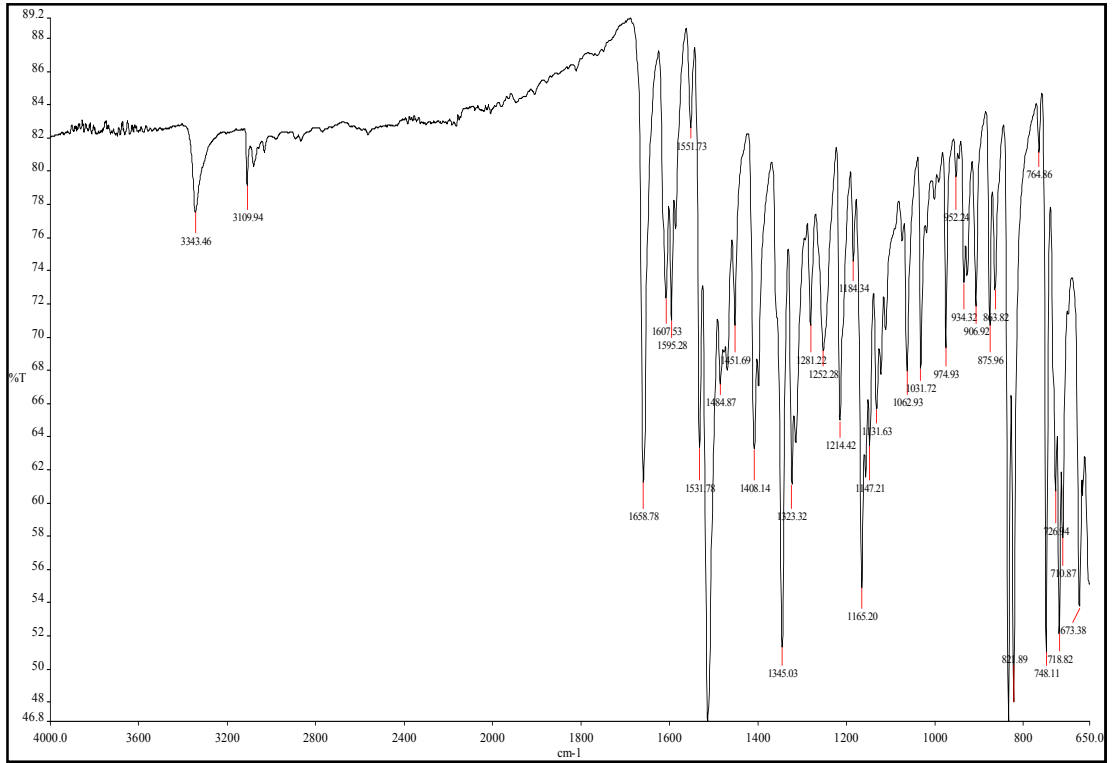
νmaks (cm<sup>-1</sup>): 3343 (N-H gerilme bandı); 3110 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1659 (Amit I gerilme bandı); 1607 (C=N gerilme bandı); 1595, 1531, 1484, 1452 (Aromatik C=C gerilme bandı, Amit II bandı, asimetric NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1345 (Simetric NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1323, 1252 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 823 (1,4-



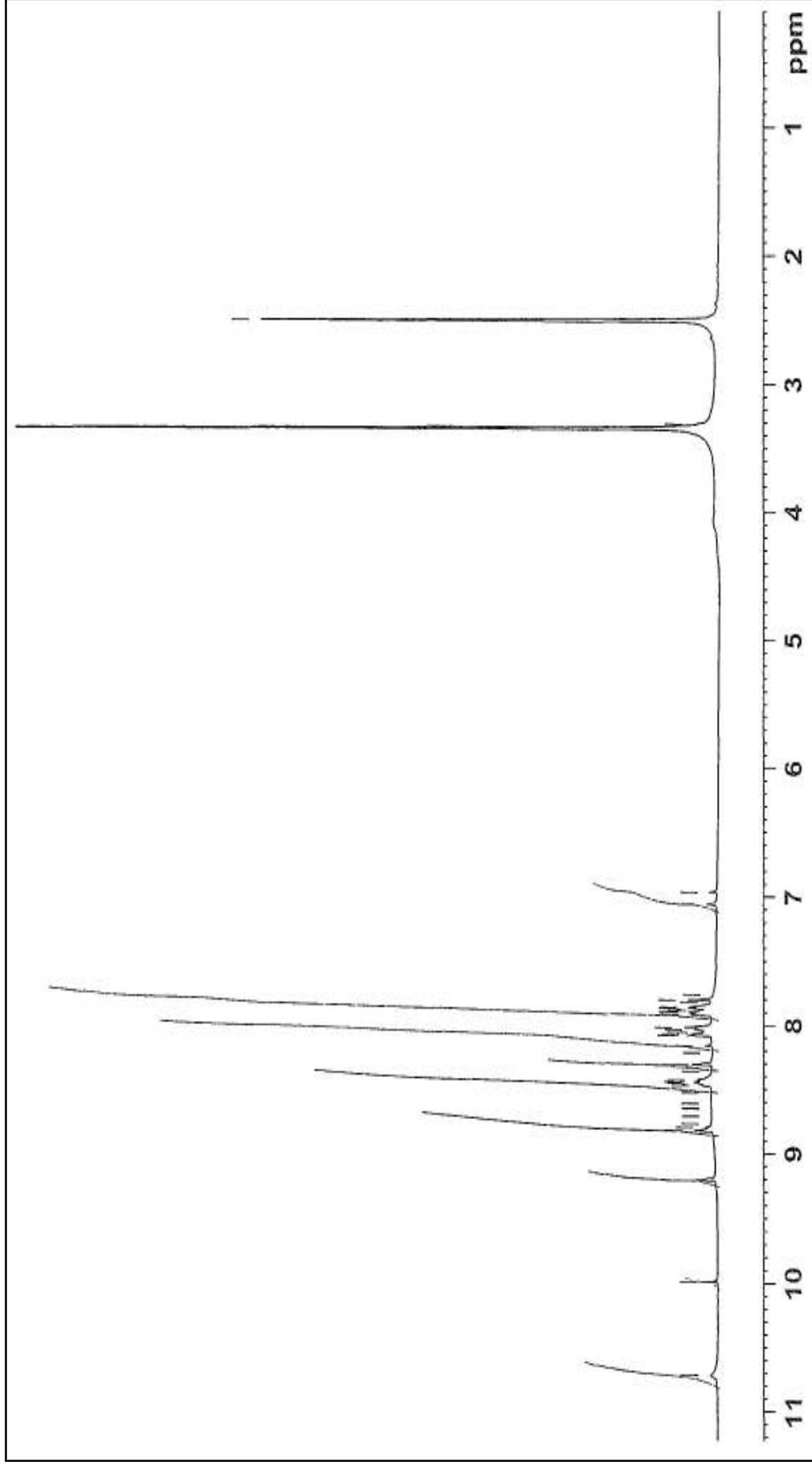
disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dıŖı eğilme bandı); 748 (1,3-disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dıŖı eğilme bandı); 673 (Tiyazol halkasındaki C-S-C gerilme bandı).

### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$  ppm: 7.76 (m, 5H, tiyazol halkasındaki aromatik proton ArH), 3,4-diklorofenil halkasının C<sub>5</sub> ve C<sub>6</sub>'ya ait protonlar ArH, tiyazol halkasına göre orto konumdaki protonlar ArH), 8.02-8.09 (m, 3H, tiyazol halkasına göre meta konumdaki protonlar ArH, 3,4-diklorofenil halkasındaki C<sub>2</sub>'ye ait proton ArH), 8.31 (s, 1H, nitro grubuna göre meta konumdaki proton ArH), 8.43-8.47 (m, 2H, nitro ve amit grubuna göre para konumdaki protonlar ArH), 8.83 (s, 1H, amit ve nitro grubuna göre orto konumdaki proton ArH), 9.21 (s, 1H, -N=C $\underline{\text{H}}$ -), 10.70 (s, 1H, -NH-).

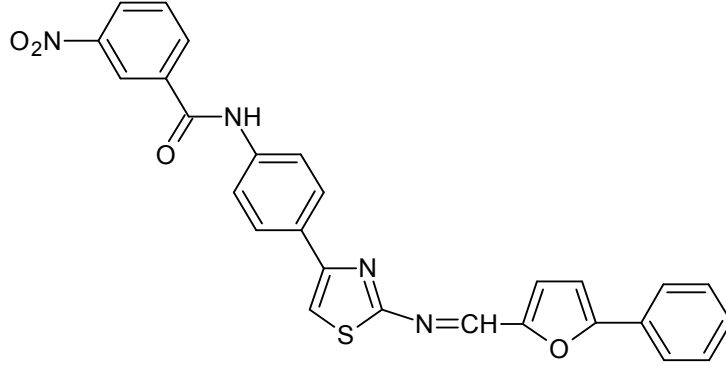


Ŗekil 4.29 BileŖik [3h]'nin FT-IR Spektrumu



Şekil 1.30 Bileşik [3h]'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**4.1.3.9. N-[4-(2-[-(5-fenil-2-furanil)metiliden]amino)-1,3-tiyazol-5-il]fenil]-3-nitrobenzamid [3i]:**



**Şekil 4.30** Bileşik [3i]'nin kimyasal formülü

0,300 g (0,88 mmol) N-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2] ve 0,305 g (1,77 mmol) 5-fenil-2-furaldehit kullanılarak 3.2.3'de verilen yöntemle göre 0,303g elde edildi.

Verim : %69

e.n. : 226-228 °C.

Fiziksel görünümü: Koyu kahve renkli toz madde.

**Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)**

Analiz : C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S için,

Hesaplanan: C, 65,58; H, 3,67; N, 11,33; S, 6,48

Bulunan : C, 65,02; H, 2,98; N, 11,00; S, 5,97

**Spektroskopik Analiz verileri**

**UV Spektrumu**

λmaks (nm): 269, 300, 400 (100 mL'sinde 0,9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

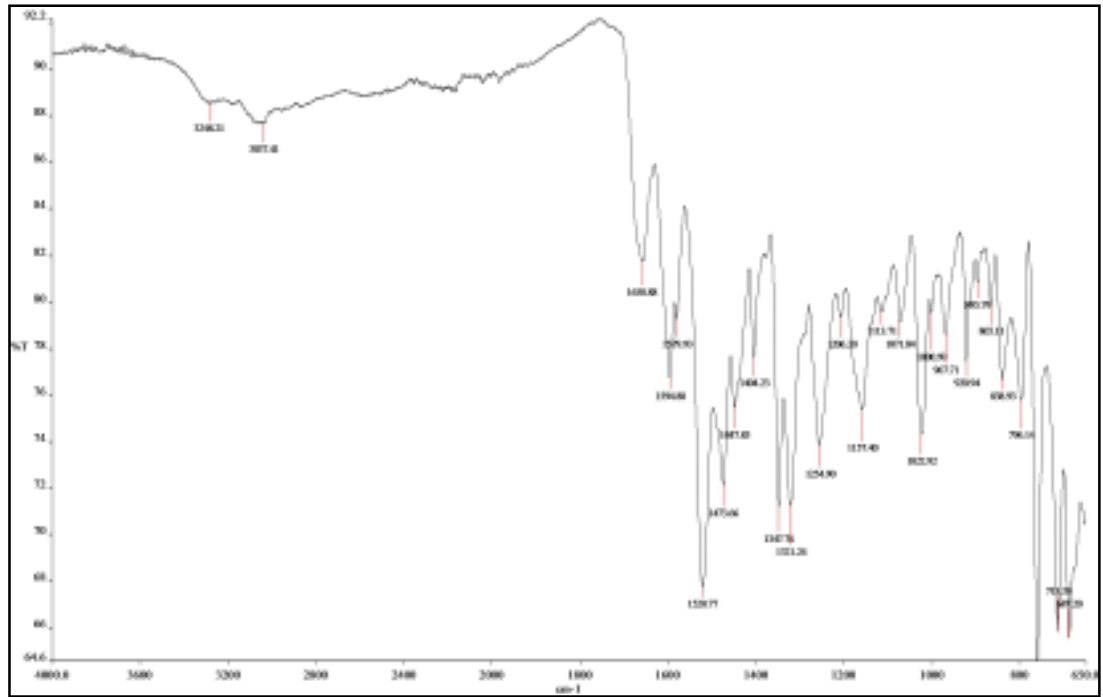
**IR Spektrumu**

νmaks (cm<sup>-1</sup>): 3284 (N-H gerilme bandı); 3037 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1659 (Amit I gerilme bandı); 1594 (C=N gerilme bandı); 1579, 1520, 1473, 1447, 1404 (Aromatik C=C gerilme bandı, Amit II bandı, asimetric NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1348

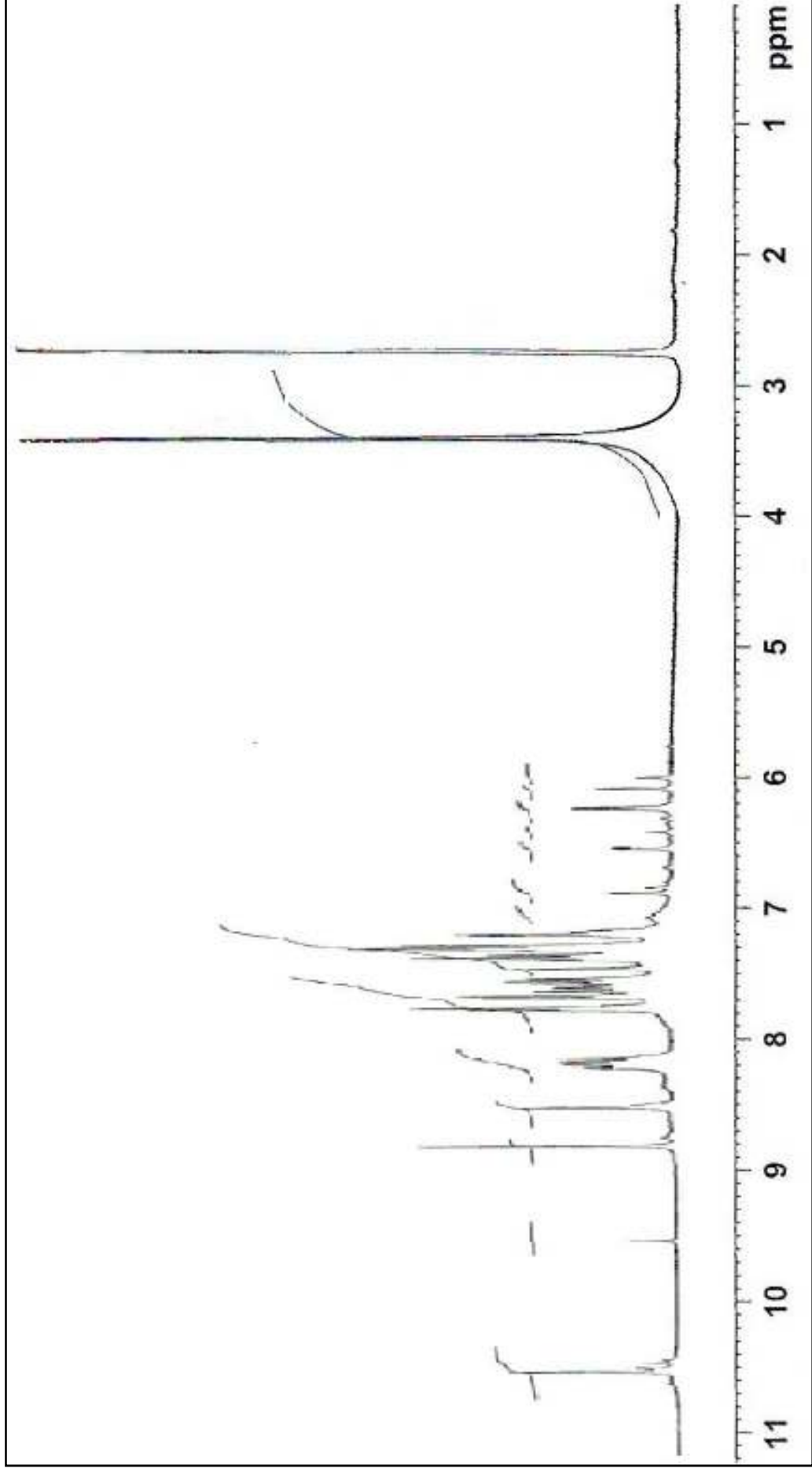
(Simetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1321, 1255 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 839 (1,4-disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 760 (1,3-disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 687 (Tiyazol halkasındaki C-S-C gerilme bandı).

### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

(400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 6.69 (d, 1H, furan halkasındaki C<sub>4</sub>'e ait proton ArH), 7.03 (d, 1H, furan halkasındaki C<sub>3</sub>'e ait proton ArH), 7.30-7.91 (m, 11H, tiyazol halkasındaki aromatik proton ArH, aromatik halkalara ait protonlar ArH), 8.27-8.33 (m, 2H, amit ve nitro grubuna göre para konumdaki protonlar ArH), 8.64 (s, 1H, amit ve nitro grubuna göre orto konumdaki proton ArH), 8.92 (s, 1H, -N=CH-), 10.62 (s, 1H, -NH-).

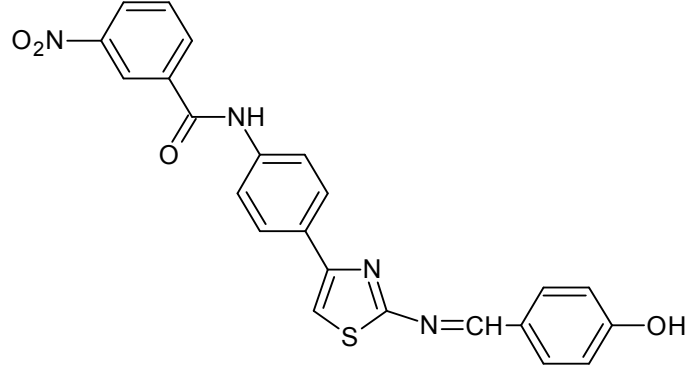


Şekil 4.312 Bileşik [3i]'nin FT-IR Spektrum



Şekil 4.323 Bileşik [3i]'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

**4.1.3.10. N-(4-{2-[(4-hidroksibenziliden)amino]-1,3-tiyazol-4-il}fenil)-3-nitrobenzamid [3j] sentezi:**



**Şekil 4.34** Bileşik [3j]'nin kimyasal formülü

0,300 g (0,88 mmol) N-[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamid [2] ve 0,094 g (1,77 mmol) 3,4-diklorobenzaldehit kullanılarak 3.2.3'de verilen yöntemle göre 0,325 g elde edildi.

Verim : %83

e.n. : 246-249 °C.

Fiziksel görünümü: Açık sarı renkli toz madde.

**Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)**

Analiz : C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S için,

Hesaplanan: C, 62,15; H, 3,63; N, 14,40; S, 7,21

Bulunan : C, 61,67; H, 3,14; N, 14,98; S, 7,81

**Spektroskopik Analiz verileri**

**UV Spektrumu**

λ<sub>maks</sub> (nm): 270, 315, 368 (100 mL'sinde 0,9 mg madde içeren DMF'li çözelti).

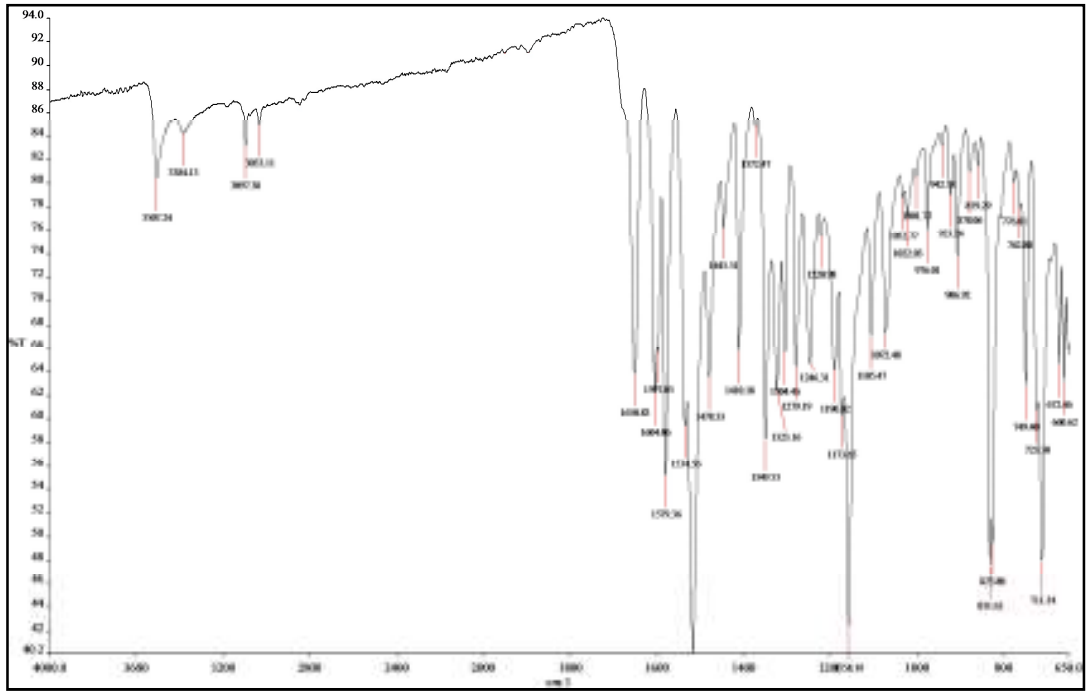
**IR Spektrumu**

ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3507 (O-H gerilme bandı); 3384 (N-H gerilme bandı); 3097 (Aromatik C-H gerilme bandı); 1650 (Amit I gerilme bandı); 1604 (C=N gerilme bandı); 1579, 1534, 1478, 1445 (Aromatik C=C gerilme bandı, Amit II bandı, asimetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1350 (Simetrik NO<sub>2</sub> gerilme bandı); 1323, 1246 (C-H düzlem içi

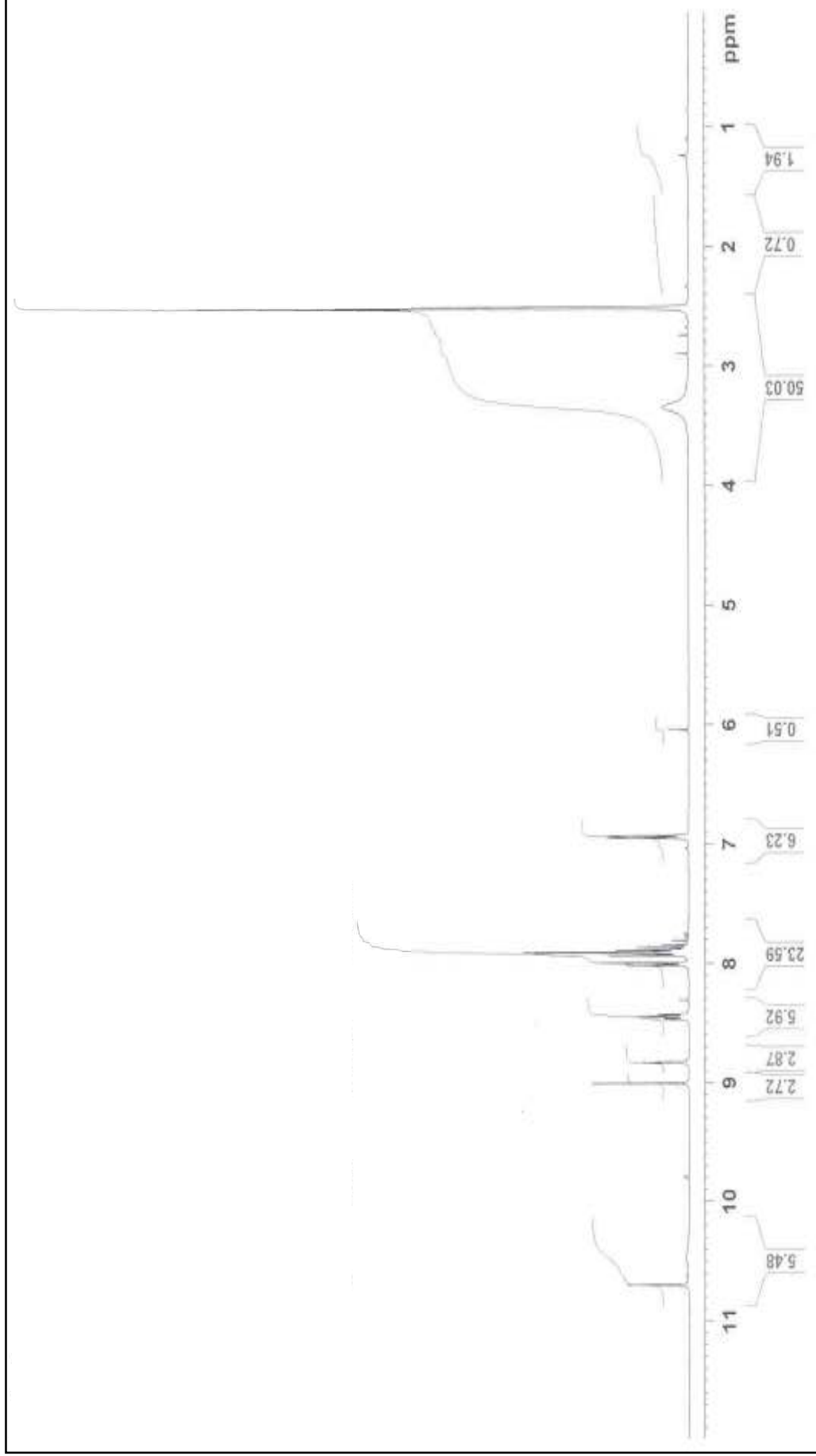
eğilme bandı); 832 (1,4-disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 711 (1,3-disüstitüe aromatik halkaya ait C-H düzlem dışı eğilme bandı); 661 (Tiyazol halkasındaki C-S-C gerilme bandı).

### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu:

(400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) δ ppm: 6,94 (d, 2H, *J*=8,64 Hz, -OH grubuna göre orto konumdaki protonlar ArH); 7,89-7,93 (m, 6H, -OH grubuna göre meta konumdaki protonlar ArH, tiyazol halkasındaki aromatik protonlar ArH, tiyazol halkasına göre orto konumdaki protonlar ArH, nitro grubuna göre meta konumdaki proton ArH); 8,01 (d, 2H, *J*=8,76 Hz, tiyazol halkasına göre meta konumdaki protonlar ArH); 8,41-8,49 (m, 2H, amit ve nitro grubuna göre para konumdaki protonlar ArH); 8,83 (s, 1H, amit ve nitro grubuna göre orto konumdaki proton ArH); 9,01 (s, 1H, -N=CH-); 10,05 (ys, 1H, -OH), 10,70 (s, 1H, -NH-).



Şekil 4.33 Bileşik [3j]'nin FT-IR Spektrumu



Şekil 4.36 Bileşik [3j]'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



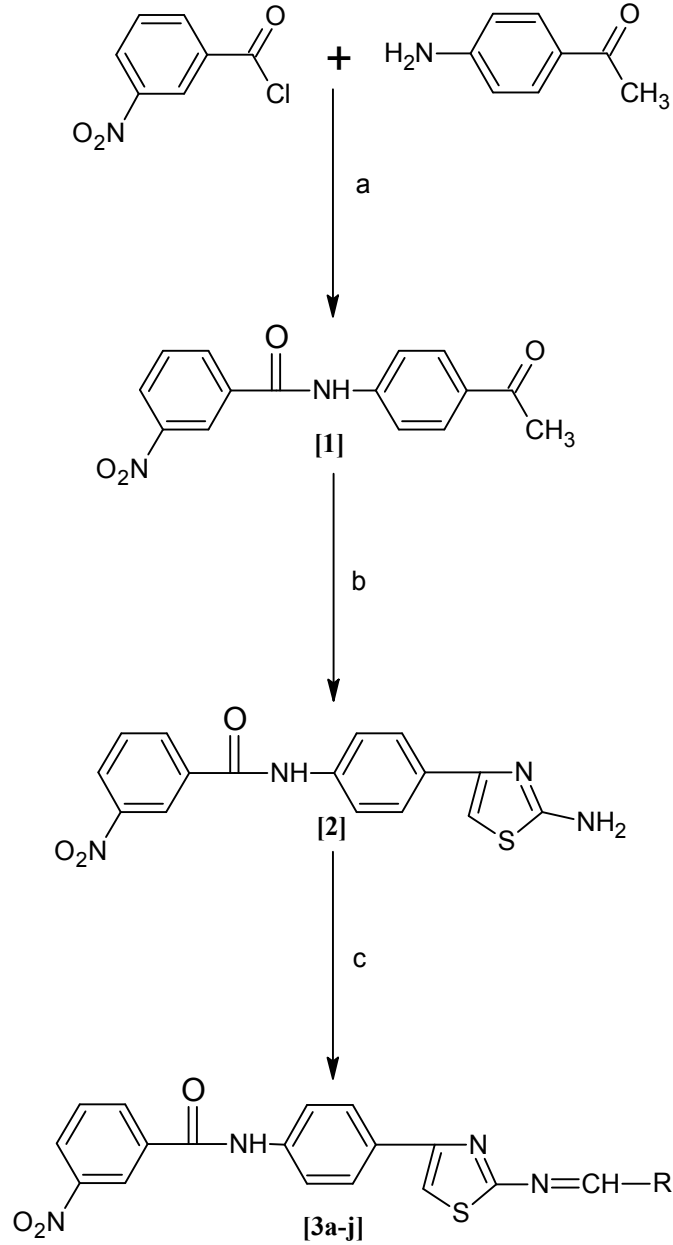
## BÖLÜM 5

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Schiff bazı olarak bilinen imin grubu taşıyan organik bileşiklerin farmakolojik açıdan yüksek aktivitelerinin bulunmasından dolayı farmakoloji de önemli bir yere sahiptir. İmin grubu taşıyan bileşiklerin sentezlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada; Sentez aşamasının ilk basamağında uygun özelliklere sahip 4-aminoasetofenon ve 3-nitrobenzoil klorür, trietilamin varlığında,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  çözücüsü kullanılarak oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuş ve amit türevine **[1]** dönüştürülmüştür.

İkinci basamakta; amit türevi **[1]**, tiyoüre ve  $\text{I}_2$  ile etanollü ortamda reaksiyona sokularak tiyazol halkası **[2]** oluşturulmuştur.

Sentez basamaklarının sonuncusu olan Schiff bazı **[3a-j]** sentezi; tiyazol halkası içeren bileşik **[2]**'nin çeşitli aldehit türevleri ile THF:metanol karışımı çözücü sistemi kullanılarak reaksiyona sokulması sonucu gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon esnasında açığa çıkan suyu tutup reaksiyonun geri dönüşümünü engellemek amacıyla ortama NaOAc eklenmiştir. Tüm basamakların genel sentezi Şema 5.1'de gösterilmiştir.

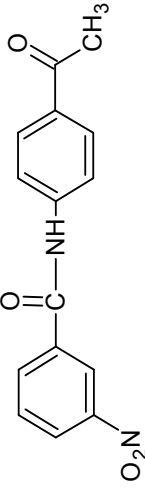
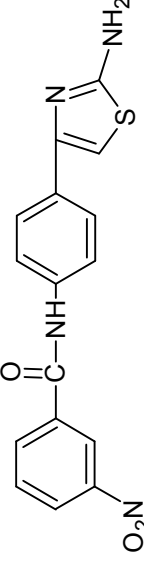
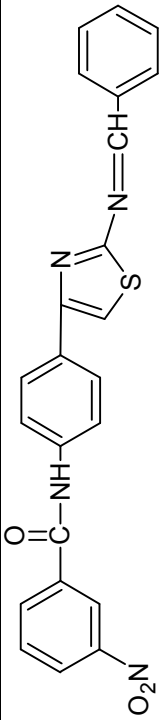
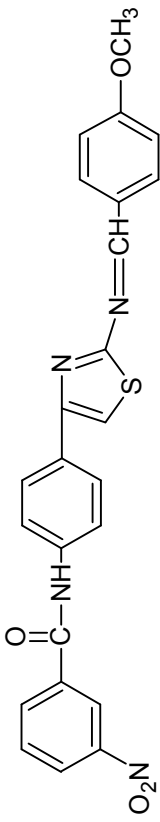


**Şema 5.1** Genel sentez şeması

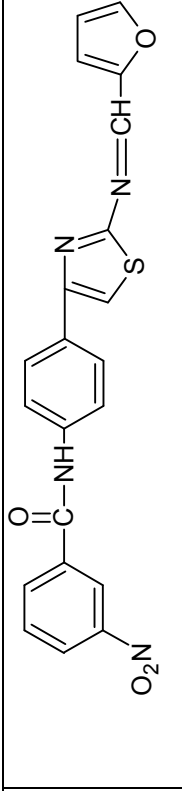
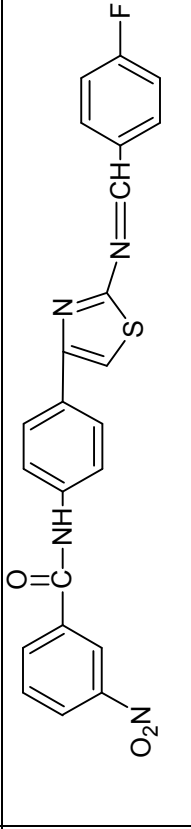
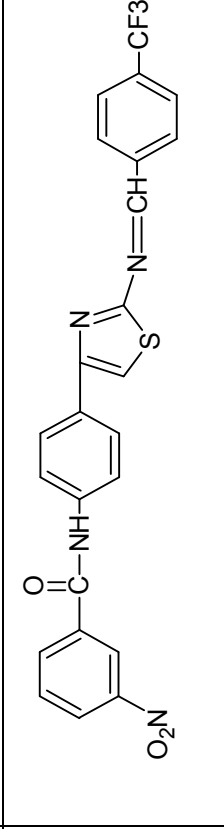
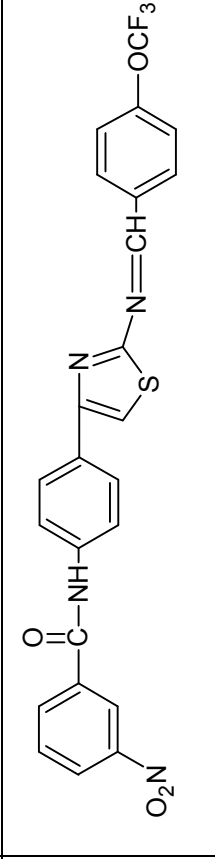
*Reaksiyon şartları :* a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N b) tiyüre, I<sub>2</sub>, etanol, NH<sub>3</sub> c) tetrahidrofüran, asetonitril, NaCH<sub>3</sub>COO, süstitüe aldehitler

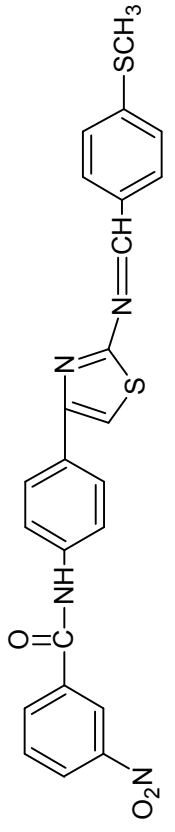
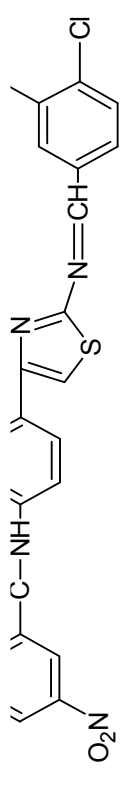
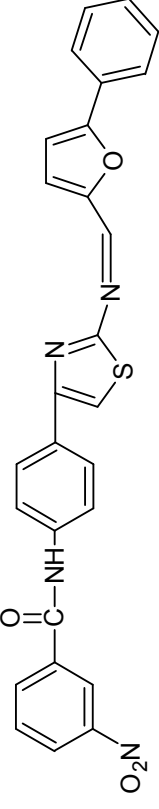
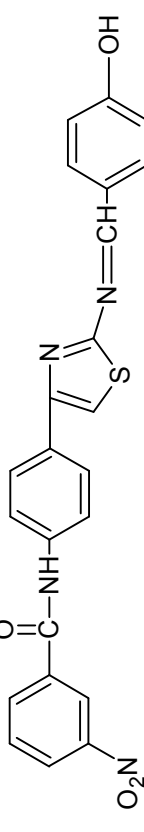
Bu çalışma sürecinde: 10 adet, yapısında imin grubu bulunan; 1 adet, ara basamak olan tiyazol halkası olmak üzere 11 adet orijinal bileşik ve 1 adet daha önce literatür de sentezlenmiş olan amit basamağındaki bileşik olmak üzere toplam 12 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenmiş olan tüm bileşiklerin kimyasal formülleri ve kimyasal adları Tablo 5.1’de verilmiştir.

**Tablo 5.1** Sentezlenen Bileşiklerin İsimleri, Açık Formülleri ve Görünümleri

KOD	BİLEŞİĞİN FORMÜLÜ	BİLEŞİĞİN ADI	LİTERATÜR
[1]		<i>N</i> -(4-asetilfenil)-3-nitrobenzamidit	Ticari
[2]		<i>N</i> -[4-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamidit	Orijinal
[3a]		<i>N</i> -{4-[2-(benzilidenamino)-1,3-tiyazol-4-il]fenil}-3-nitrobenzamidit	Orijinal
[3b]		<i>N</i> -[4-(2-{[4-(metoksi)benziliden]amino}-1,3-tiyazol-4-il)fenil]-3-nitrobenzamidit	Orijinal

**Tablo 5.1** (devam)

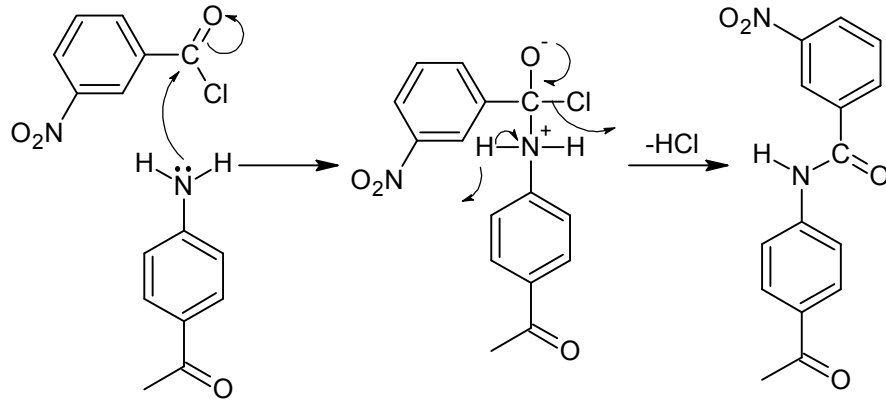
<b>[3c]</b>		<i>N</i> -[4-{2-[(2-metilidenfuran)amino]-1,3-tiyazol-4-il}fenil]-3-nitrobenzamidit	Orijinal
<b>[3d]</b>		<i>N</i> -[4-{2-[(4-florobenziliden)amino]-1,3-tiyazol-4-il}fenil]-3-nitrobenzamidit	Orijinal
<b>[3e]</b>		<i>N</i> -[4-(2-{(triflorometil)benziliden}amino)-1,3-tiyazol-4-il]fenil]-3-nitrobenzamidit	Orijinal
<b>[3f]</b>		<i>N</i> -[4-(2-{(triflorometoksi)benziliden}amino)-1,3-tiyazol-4-il]fenil]-3-nitrobenzamidit	Orijinal

<b>[3g]</b>		<p><i>N</i>-[4-(2-[(4-(metilsülfol)benziliden]amino)-1,3-tiyazol-4-il]fenil]-3-nitrobenzamid</p>	Orijinal
<b>Tablo 5.1 (devam)</b>			
<b>[3h]</b>		<p>diklorobenziliden)amino]-1,3-tiyazol-4-il} fenil]-3-nitrobenzamid</p>	Orijinal
<b>[3i]</b>		<p><i>N</i>-[4-(2-[(5-fenil-2-furanil)metiliden]amino)-1,3-tiyazol-5-il]fenil]-3-nitrobenzamid</p>	Orijinal
<b>[3j]</b>		<p><i>N</i>-(4-{2-[(4-hidroksibenziliden)amino]-1,3-tiyazol-4-il} fenil)-3-nitrobenzamid</p>	Orijinal

## 5.1 Sentezlenen Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizmaları

İlk basamak olan amit sentezi;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 'lı ortamda 4-aminoasetofenon ile 3-nitrobenzoil klorür arasında gerçekleşen nükleofilik saldırı sonucu oda sıcaklığında gerçekleşmektedir.

Reaksiyonun oluşum mekanizması incelendiğinde; Şekil 5.2'de gösterildiği gibi 4-aminoasetofenona bağlı amino ( $-\text{NH}_2$ ) grubundaki, azot atomunu üzerindeki ortaklaşmamış elektron çiftlerinden dolayı, 3-nitrobenzoil klorür bileşiğindeki elektronca zayıf bölge olan karbonil karbonuna ( $\text{C}=\text{O}$ ) saldırması sonucu  $\text{C}=\text{O}$  çift bağı açılması ve ara geçiş formu oluşması şeklindedir. Bu ara geçiş formunun kararsız olmasından dolayı, oksijen atomunun üzerindeki elektronlardan bir çift elektronun tekrar karbon üzerine kapanmasıyla klorür ( $\text{Cl}^-$ ) bileşikten ayrılır, bu sırada azot ( $-\text{H}_2\text{N}^+$ ) atomu da pozitif yüklü olduğundan kararsız durumdadır. N-H bağına kopması bağ elektronlarının azot atomu üzerine aktarılması ve  $\text{H}^+$  çıkışı ile reaksiyon tamamlanmış olur.

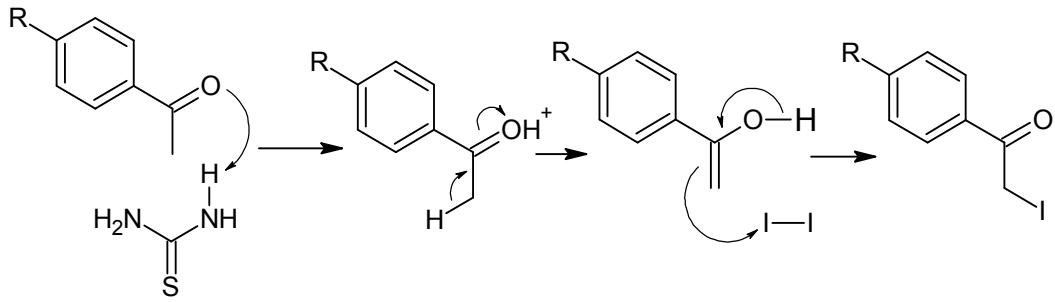


Şema 5.2 Amit Sentez Mekanizması

Bu reaksiyonun gerçekleşmesini kolaylaştırmak ve verimini arttırmak amacıyla ortama tersiyer bir amin olan trietilamin eklenmiştir. Ortama konulan tersiyer aminin görevi ortamın bazik hale getirmektir. Çünkü ortamda oluşan amitin yanı sıra HCl açığa çıkmaktadır. Trietilamin, Ortamda açığa çıkan HCl ile nötralleşerek, oluşan amitin hidroliz olarak reaksiyonun geri dönüşümünü engellemiş olur. Tersiyer bir amin kullanılmasının sebebi ise; amit sentezinde, açilklorürler primer ve Sekonder aminlerle reaksiyona girerek amit oluştururlar, tersiyer aminlerle reaksiyon gerçekleşmez. Trietilamin, ürün olarak kullanılan 3-nitrobenzoil klorür ile reaksiyon

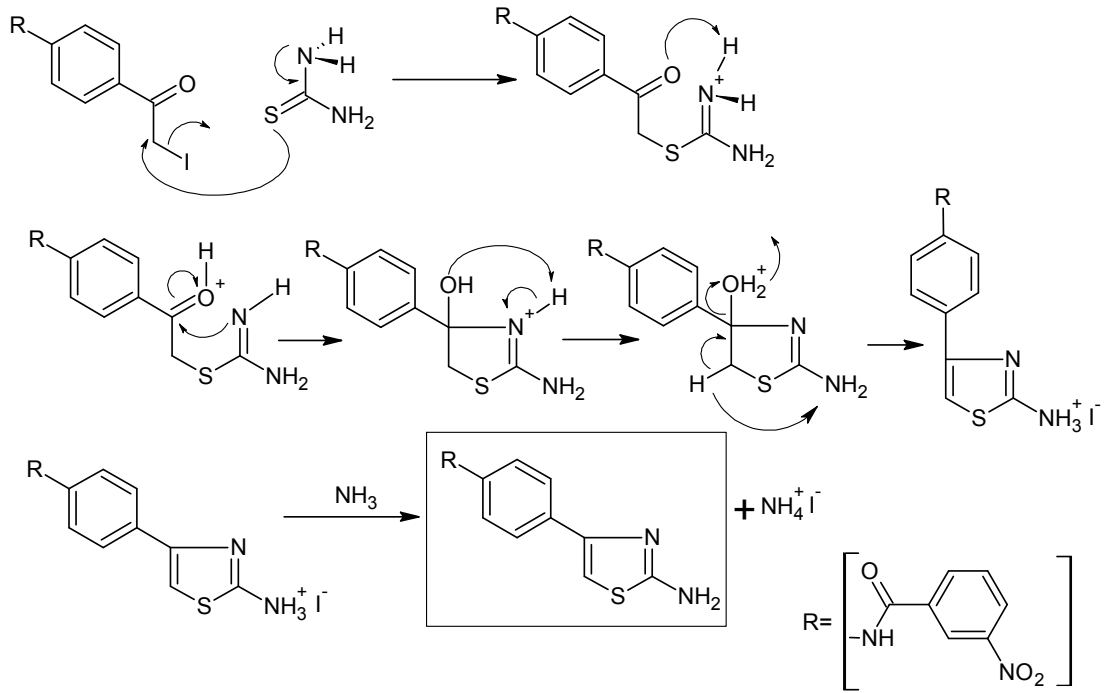
vermediğinden ortamın bazlığını arttırmada hem ekonomik hem de kullanışlı bir bileşiktir.

Sentez basamaklarının ikinci aşamasında, tiyazol halkasının oluşum mekanizması incelendiğinde: Şema 5.3 ve Şema 5.4’de olduğu gibi keton grubuna, tiyoüenin iyot katalizörlüğünde katılması şeklindedir. Bu reaksiyon mekanizması iki bölümde incelenirse; ilk bölümde Şema 5.3’ de gösterildiği gibi, keton grubuna ait karbonil (C=O) oksijeninin tiyo üreden bir H<sup>+</sup> koparması sonucu kararsız ürün oluşması, daha sonra bu ürünün keton grubuna ait  $\alpha$  pozisyonundaki C-H bağının üzerine kapanarak, C=C çift bağı oluşumu ile enol yapısına dönüşmesi ile devam eder. Daha sonra enol formundaki bu yapı I<sub>2</sub>’ye saldırır. Bu saldırı sonucu O-H bağı karbon üzerine kapanarak,  $\alpha$  karbonuna I (iyot) bağlı bir keton oluşturur.

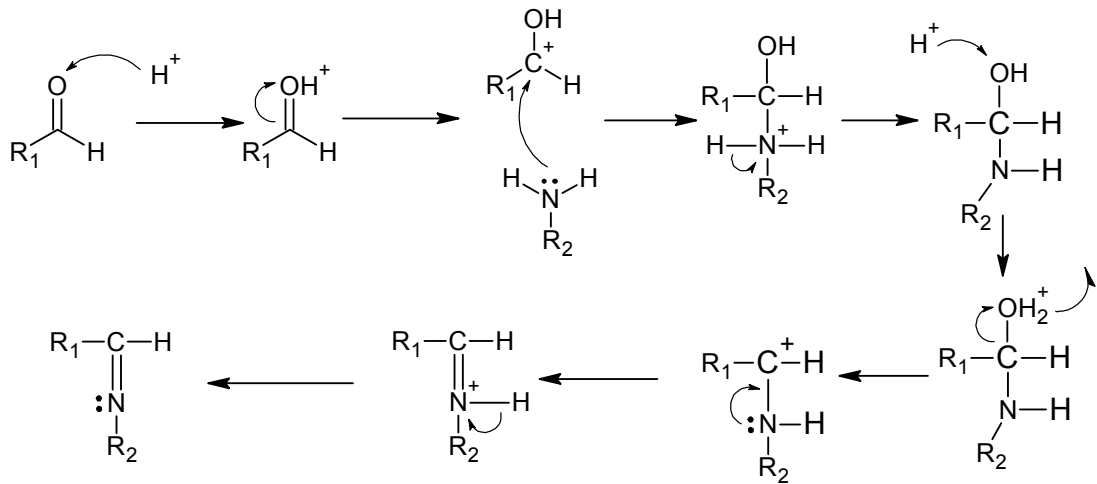


Şema 5.3 Tiyazol sentez mekanizmasının ilk bölümü

Reaksiyonun ikinci bölümünde ise; Şema 5.4’te gösterildiği gibi; tiyo üreye ait kükürt atomu nükleofilik olarak  $\alpha$  karbonuna saldırır, azot üzerindeki elektron çifti karbon üzerine kapanarak C=NH<sub>2</sub> bağı oluşur, I molekülünden ayrılır ve tiyoüre grubu keton grubuna bağlanmış olur. Daha sonra molekül içi düzenlenme ile -<sup>+</sup>NH<sub>2</sub> yapısındaki bir proton Oksijen üzerine geçer. Bu aşamadan sonra karbona çift bağla bağlı olan azot atomu, C=O karbonuna saldırarak halka kapanır, devamında OH grubu halka içerisinden bir H<sup>+</sup> daha alarak su çıkışı olur, bu sırada halka içerisinde ikinci çift bağı oluşur ve tiyazol halkası tamamlanmış olur. Bu reaksiyon sonucunda oluşan ürün amonyum iyodür tuzu şeklindedir. Amonyum grubunu serbest hale geçirmek için amonyak kullanılır. Bu reaksiyon sürecinde, koyu kahve renkli olan I<sub>2</sub> yapısı indirgenerek renksiz olan iyodür formuna dönüşür. I<sub>2</sub> reaksiyon boyunca giderek azaldığından, reaksiyon ortamının ilk başta koyu kahve olan renginin giderek açık renge dönüşmesi reaksiyonun ürünler yönünde devam ettiğini göstermektedir.



Sentez aşamasının son basamağı olan; schiff bazı sentezi ise aldehitler ile aminler arasındaki kondenzasyonu şekliindedir. Reaksiyon mekanizması incelendiğinde; Şema 5.3’de olduğu gibi  $C=O$  karbonuna, amin grubunun azotu üzerindeki elektron çifti saldırır. Oluşan yapı kararsız olduğundan  $H-N^+$  bağı azot üzerine geçerek  $H^+$  çıkışı olur bu sırada  $-OH$  grubu ortamdaki bir  $H^+$  alarak su çıkışı meydana gelir. Geride kalan karbokasyon yapısının karbonu ( $-C^+$ ) ile azot arasında, azot üzerindeki elektron çifti sayesinde çift bağ oluşur. Son olarak molekülden  $H^+$  çıkışı ile schiff bazı elde edilmiş olur.





Reaksiyon ortamının hafif asidik olması karbonil grubunun aktifliğini arttıracığından reaksiyon daha verimli olacaktır. Schiff bazları suyla hidroliz olabileceğinden ortamda oluşan su çıkışı reaksiyonu tersinir şekilde etkilemektedir. Bu amaçla reaksiyon ortamına, reaksiyon sonucu meydana gelen suyu tutması amacıyla NaOAc kurutucu olarak kullanılmıştır. Schiff bazı sentezlerinde kullanılan aminlerin aldehitlerden fazla olması ve ortamın asidikliği, aminlerle asit-baz etkileşmesine sebebiyet vereceğinden verim azalmaktadır. Bu amaçla kullanılan aldehitlerin ekivalent olarak aminlerden fazla olması verimi arttırmaktadır. Schiff bazı sentezinde, delokalizasyonun kararlılığı arttıracığı düşünüldüğünden aromatik aldehitler kullanılmıştır.

## 5.2 Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel ve Kimyasal Yönden İncelenmesi

Saf maddelerin tek nokta erime derecesine sahip olduğu göz önünde bulundurularak çalışma sürecinde sentezlenmiş olan bütün bileşiklerin [1], [2], [3a-j] ilk aşamada erime derecelerine bakılmış, erime derecelerindeki sıcaklık farklarının düşük olması saf olduklarını ortaya koymuştur. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal ve fiziksel özellikleri Tablo 5.2'de verilmiştir.

**Tablo 5.2** Sentezlenen bileşiklerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime dereceleri ve fiziksel görünüşleri

Madde	Formül	Ma (g/mol)	Verim (%)	e.d. (°C)	Fiziksel Görünüm
[1]	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	284,27	74	176-178	Turuncu kristal madde
[2]	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	340,36	71	249-252	Bordo renkli, toz madde
[3a]	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	428,46	77	235-236	Açık yeşil, kristal madde
[3b]	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	458,49	79	232-233	Açık sarı, toz madde
[3c]	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	418,43	42	231-234	Açık kahve, toz madde
[3d]	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	446,45	73	217-219	Açık sarı, kristal madde
[3e]	C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	496,46	5	237-238	Açık sarı, kristal madde
[3f]	C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	512,46	10	216-219	Açık sarı, toz madde
[3g]	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	474,56	6	225-226	Sarı, toz madde
[3h]	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	497,35	76	237-240	Açık sarı, toz madde
[3i]	C <sub>27</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	494,52	69	226-228	Koyu kahve, toz madde
[3j]	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	444,46	83	246-249	Açık sarı, toz madde

Sentezlenen bütün bileşiklerin [1], [2], [3a-j] elementel analiz verilerine bakıldığında; teorik verilerle, deneysel verilerin birbirine yakın olması, spektroskopik yöntemlerle kimyasal yapılarının aydınlatılmasında destekleyici unsur olmuştur. Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz verileri Tablo 5.3'te verilmiştir.

**Tablo 5.3** Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz verileri

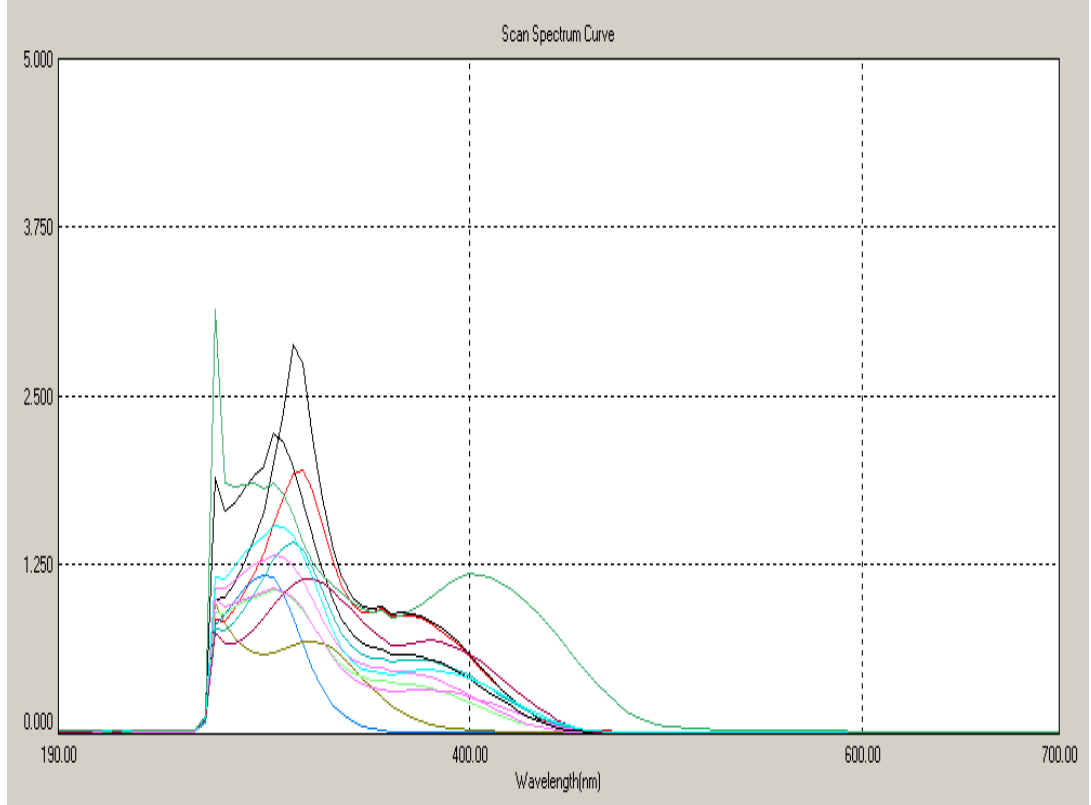
Madde	Kapalı Formülü	Elementel Analiz % Deneysel (% Teorik)			
		C	H	N	S
[1]	$C_{15}H_{12}N_2O_4$	62,85 (63,38)	4,31 (4,25)	9,54 (9,85)	-
[2]	$C_{16}H_{12}N_4O_3S$	55,86 (56,46)	3,71 (3,55)	14,63 (16,46)	9,68 (9,42)
[3a]	$C_{23}H_{16}N_4O_3S$	63,83 (64,47)	3,96 (3,76)	11,88 (13,08)	7,34 (7,48)
[3b]	$C_{24}H_{18}N_4O_4S$	63,27 (63,64)	4,14 (3,81)	12,87 (12,81)	7,34 (7,21)
[3c]	$C_{23}H_{15}FN_4O_3S$	61,31 (61,88)	3,47 (3,39)	11,96 (12,55)	6,94 (7,18)
[3d]	$C_{24}H_{15}F_3N_4O_3S$	57,34 (58,06)	3,87 (3,05)	10,57 (11,29)	6,35 (6,46)
[3e]	$C_{24}H_{15}F_3N_4O_3S$	58,83 (58,73)	3,41 (2,89)	12,03 (11,95)	7,00 (7,35)
[3f]	$C_{23}H_{14}Cl_2N_4O_3S$	55,75 (55,54)	2,49 (2,84)	10,58 (11,26)	5,65 (6,45)
[3g]	$C_{27}H_{18}N_4O_4S$	63,51 (65,58)	2,82 (3,67)	10,82 (11,33)	6,17 (6,48)
[3h]	$C_{24}H_{18}N_4O_3S_2$	62,57 (60,74)	3,28 (3,82)	11,29 (11,81)	11,68 (13,51)
[3i]	$C_{27}H_{18}N_4O_4S$	65,02 (67,23)	2,98 (3,84)	11,00 (11,75)	5,97 (7,05)
[3j]	$C_{23}H_{16}N_4O_4S$	61,67 (63,68)	3,14 (3,94)	14,98 (12,98)	7,81 (7,72)

### 5.3 Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vıs Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Aromatik halkalarda bulunan  $\pi-\pi^*$  geçişlerine ait maksimum absorbands değerleri, aromatik yapıya bağlı değişik gruplara bağlı olarak 269-270 nm aralığında literatüre uygun olarak tespit edilmiştir (Kaymakçıoğlu vd. 2007). **[3a-j]** bileşiklerinin UV spektrumlarında 2 bandın yanı sıra maksimum absorbands gösteren 3. bir bandın varlığı schiff bazına ait (C=N) n-  $\pi^*$  geçişini ifade etmektedir. Bu değer 300-400 nm aralığında maksimum absorbands vermektedir. 3-metilidenfuran grubu taşıyan **[3c]** bileşiğinde n-  $\pi^*$ geçışı 372 nm'de gözlenirken **[3i]** bileşiğinde furan halkasının 5 konumundaki fenil halkası bağlandığında n-  $\pi^*$  geçişinin 400 nm'de batokromik kayma yaptığı tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin maksimum absorbands değerleri Tablo 5.4'te verilmiştir. Ayrıca Şekil 5.1'de bütün bileşiklere ait çakıştırılmış haldeki UV Spektrumları gösterilmiştir.

**Tablo 5.4** Sentezlenen bileşiklerin maksimum absorbands değerleri

Madde	$\lambda_{maks}$ (nm):		
[1]	270	295	-
[2]	269	319	-
[3a]	269	300	368
[3b]	269	310	367
[3c]	269	310	372
[3d]	270	300	356
[3e]	269	300	356
[3f]	269	300	357
[3g]	269	315	380
[3h]	269	300	380
[3i]	269	300	400
[3j]	270	315	368

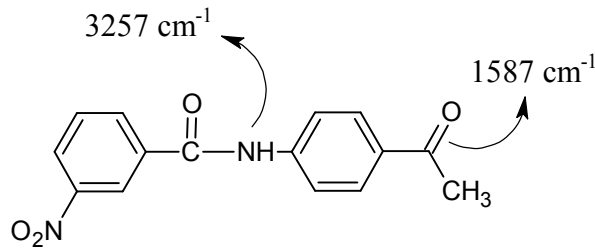


**Şekil 5.1** Sentezlenen bileşiklerin [1], [2], [3a-j] çakıştırılmış UV spektrumları

#### 5.4 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Yapılan bu çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasına yönelik yapılan spektroskopik analizlerden biriside FT-IR spektroskopisidir. Sentez aşamasının birinci basamağında yer alan bileşik [1]'in karakteristik gruplarına ait bantların literatür verileri ile uyumluluk sağladığı görülmüştür (Shaabani vd. 2007).

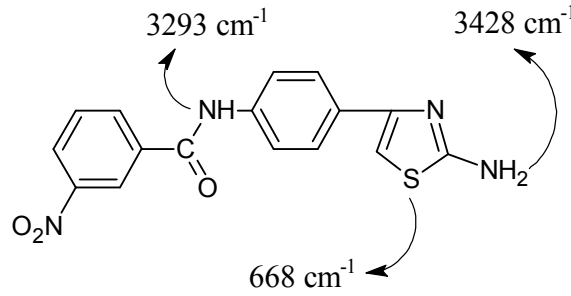
Amit grubuna ait N-H gerilme bandının  $3257\text{ cm}^{-1}$  de, keton grubunun C=O gerilme bandının  $1587\text{ cm}^{-1}$ 'de geldiği görülmüş olup; Şekil 5.2'de gösterilmiştir.



**Şekil 5.2** Bileşik [1]'e ait bazı karakteristik FT-IR verileri

Sentez aşamasının ikinci basamağında sentezlenen bileşik [2]'nin karakteristik FT-IR verileri literatürle uyumluluk sağladığı görülmüştür (Yen vd. 2003).

Amin grubu taşıyan bileşik [2]'nin FT-IR verilerine bakıldığında; birinci basamaktan farklı olarak, amine ait N-H gerilme bandının  $3428\text{ cm}^{-1}$ 'de, amite ait N-H gerilme bandının  $3293\text{ cm}^{-1}$ 'de, tiyazol halkasındaki C-S-C gerilme bandının  $668\text{ cm}^{-1}$ 'de gelmesi bileşik [2]'nin sentezlendiğinin ortaya koymaktadır. Şekil 5.3'te [2] bileşiğine ait karakteristik FT-IR verileri gösterilmiştir.



Şekil 5.3 Bileşik [2]'ye ait karakteristik FT-IR verileri

Çalışmanın son basamağı olan schiff bazı [3a-j] sentezinde yapılan FT-IR analizlerinin literatür verileriyle uyumlu olduğu görülmüştür (Sinha vd. 2007).

Bileşik [2]'ye ait,  $3428\text{ cm}^{-1}$ 'de gelen amin grubundaki N-H gerilme bandının kaybolması ve  $1610\text{ cm}^{-1}$ 'de gelen imine ait C=N gerilme bandının gelmesi, Schiff bazlarının [3a-j] sentezlendiğini ortaya koymaktadır. Sentezlenen schiff bazlarına [3a-j] ait karakteristik FT-IR verileri Tablo 5.6'da gösterilmiştir. Tablo 5.6'da gösterilen değerlerin birbirine yakın olması, schiff bazı [3a-j] türevlerinin sentezlendiğini ispatlamaktadır.

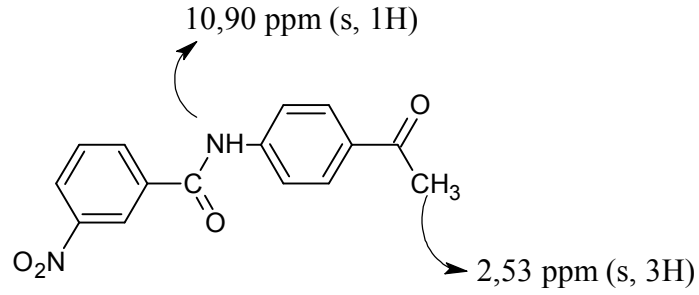
**Tablo 5.4** Sentezlenen schiff bazlarına [3a-j] ait karakteristik FT-IR verileri

Madde	N-H gb	Aromatik C-H gb	Amit I gb	C=N gb	Amit II bandı, Aromatik C=C gb, Asimetrik NO <sub>2</sub> gb	Simetrik NO <sub>2</sub> gb	C-H düzlem içi eb	1,4-di sübtitüe aromatik halkaya ait Düzenlem dışı eb	1,3-di sübtitüe aromatik halkaya ait Düzenlem dışı eb	Tiyazol halkasındaki C-S-C gb
[3a]	3345	3108	1660	1610	1573, 1533 1483,1447	1346	1323 1253	834	748	689
[3b]	3412	3079	1672	1635	1596, 1540 1524, 1408	1349	1327 1248	833	738	658
[3c]	3357	3097	1650	1624	1597, 1572 1470, 1445	1349	1327 1257	828	719	666
[3d]	3335	3110	1656	1614	1596, 1581 1531, 1432	1344	1323 1256	830	747	670
[3e]	3288	3108	1651	1620	1592, 1575 1532, 1484	1346	1319 1262	833	748	674
[3f]	3325	3110	1655	1597	1581, 1533 1515, 1409	1346	1325 1242	833	748	666
[3g]	3367	3098	1650	1610	1590, 1530 1479, 1436	1348	1324 1255	826	746	663
[3h]	3343	3110	1659	1607	1595, 1531 1484, 1452	1345	1323 1252	823	748	673
[3i]	3284	3037	1659	1594	1579, 1520 1473, 1447	1348	1321 1255	839	760	687
[3j]	3507	3384	1650	1604	1579, 1534 1478, 1445	1350	1323 1246	832	711	661

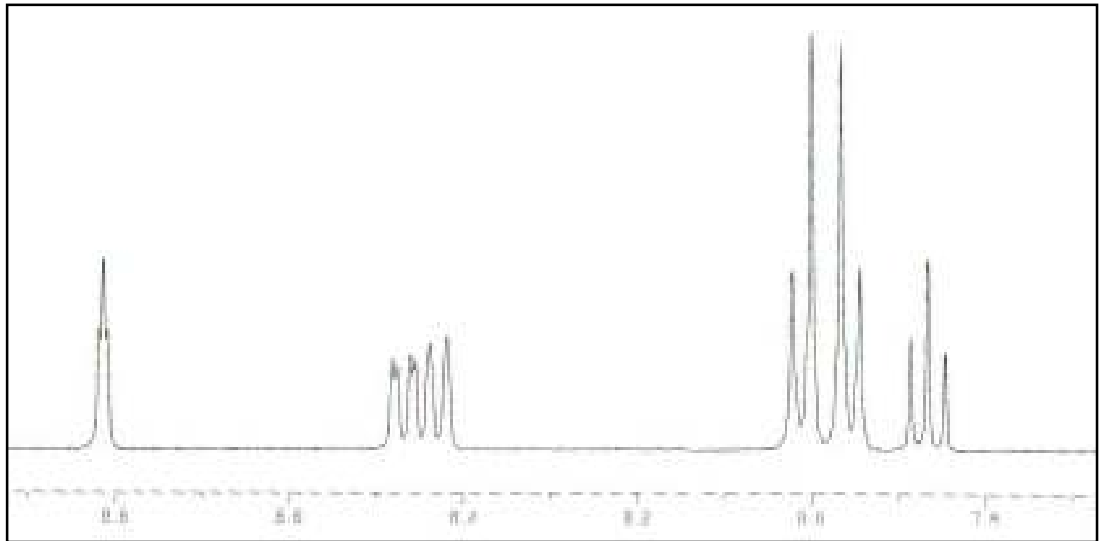
## 5.5 Sentezlenen Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bileşiklerin yapısının aydınlatılmasında büyük rolü olan  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisi, bizim çalışmamızda da bileşikleri karakterize etmek amacıyla kullanılmıştır. Yapılan bu çalışmada 400 MHz ayırma gücüne sahip cihaz ile  $\text{DMSO-}d_6$  ortamında analizler yapılmıştır.

Yapılan çalışmanın ilk bölümün oluşturan amit [1] için  $^1\text{H-NMR}$  verileri literatür verileri ile örtüşmektedir (Kumar vd. 2010). Bazı karakteristik  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları Şekil 5.4'de, aromatik bölgeye ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları ise Şekil 5.5'de gösterilmiştir.

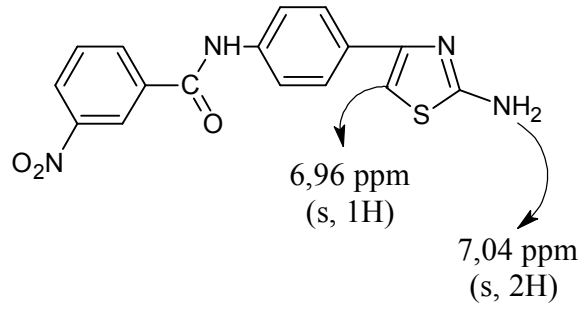


Şekil 5.4 Bileşik [1]'e ait iskelet yapısı ve bazı karakteristik  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları

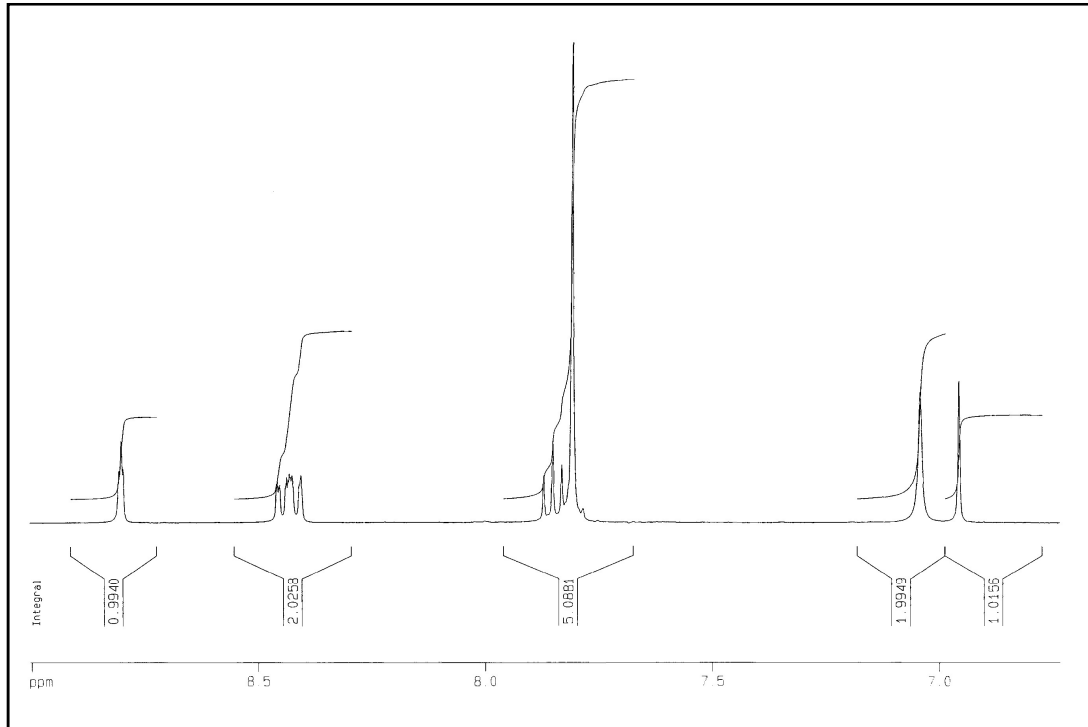


Şekil 5.5 Bileşik [1]'e ait aromatik bölge  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

İkinci basamakta sentezlenen tiyazol [2] halkasının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları incelendiğinde; literatür verileri ile uygunluk gösteren (Obushak vd. 2000), 6.96 ppm'de tiyazol halkasındaki aromatik protona ait 1 proton değerindeki singlet, 7.04 ppm'de  $-\text{NH}_2$ 'ye ait 2 proton değerindeki singlet sinyallerinin yanı sıra amit [1] basamağında 2,53 ppm'deki keton grubuna ait sinyalin kaybolduğunun görülmesi tiyazol halkasının [2] oluştuğunu ispatlamaktadır. [2] bileşiğine ait bazı karakteristik  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları Şekil 5.6'da, aromatik bölgeye ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları ise Şekil 5.7'de gösterilmiştir.



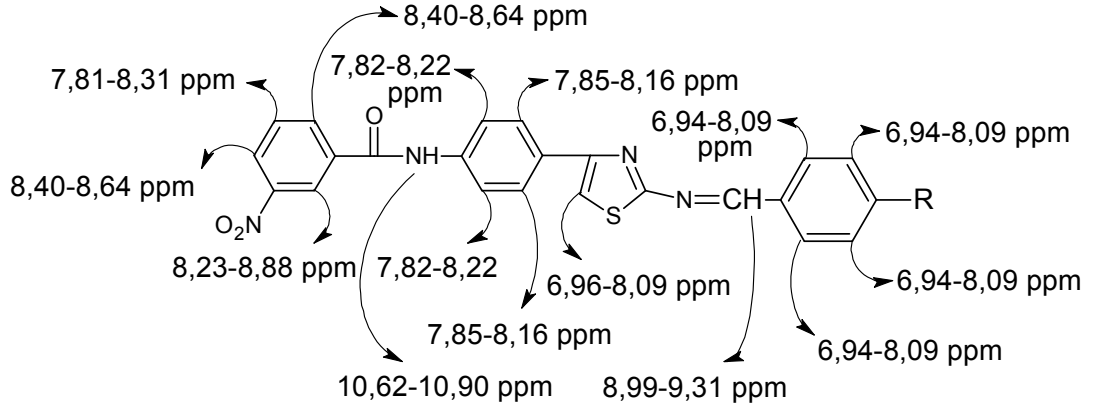
**Şekil 5.6** Tiyazol halkasına [2] ait bazı karakteristik  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları



**Şekil 5.7** Bileşik [2]'nin aromatik bölge  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları



Çalışmanın son basamağında sentezlenen schiff bazlarının [3a-j], Sübstitüe gruplardan dolayı farklılık gösteren imin grubuna ait ( $-N=CH-$ ) protonunun, 8,99-9,31 ppm aralığında sinyal verdiği görülmüştür. Bu aralığın birbirine yakın olması ve literatüre uygunluk göstermesi (Bharti vd. 2010), azometin grubunun oluştuğunu ortaya koymuştur. Sentezlenen bileşiklerin [1], [2], [3a-j] bütün protonlarına ait en yüksek ve en düşük spektrum aralıkları Şema 5.6'da verilmiştir.



**Şema 5.6** Sentezlenen bileşiklerin [1], [2], [3a-j] bütün protonlarına ait en yüksek ve en düşük spektrum aralıkları

Sentezlenen 11 tane orijinal bileşiğin [2], [3a-j] antikanser başta olmak üzere antibakteriyal, antifungal, analjezik, antienflamatuvar, insektisit ve antiviral aktivitelerinin yüksek çıkması muhtemel olmasından dolayı, bu konuyla ilgili aktivite çalışmalarının yapılması, imkanlar dahilinde planlanmaktadır.

## KAYNAKLAR

Ansari, K. F., Lal, C., (2009). Synthesis and evaluation of some new benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**(5), 2294-2299.

Aoyama, T., Murata, S., Arai, I., Araki, N., Takido, T., Suzukib, Y., Kodomarib, M. (2006). One pot synthesis using supported reagents system KSCN/SiO<sub>2</sub>-RNH<sub>3</sub>OAc/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: synthesis of 2-aminothiazoles and N-allylthioureas. *Tetrahedron*, **62**, 3201-3213.

Ballini, R., Bosica, G., Fiorini, D. (2003). Uncatalyzed conversion of linear  $\alpha$ -nitro ketones into amides by reaction with primary amines under solventless conditions. *Tetrahedron*, **59**, 1143-1145.

Bharti, S. K., Nath, G., Tilak, R., Singh, S. K. (2010). Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 651-660

Bondock, S., Rabie, R., Etman, H. A., Fadda, A. A., (2007). Synthesis and antimicrobial activity of some new heterocycles incorporating antipyrine moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 2122-2129.

Chakrabarty, M., Kundu, T., Arimab, S., Harigaya, Y. (2005). An expedient, regioselective synthesis of 2-alkylamino- and 2-alkylthiothiazolo[5,4-e]indoles. *Tetrahedron Letters*, **46**, 2865-2868.

Di Nunno, L., Vitale, P., Scilimati, A., Simone, L., Capitelli, F. (2007). Stereoselective dimerization of 3-arylisoxazoles to cage-shaped bis-b-lactams syn 2,6-diaryl-3,7-diazatricyclo[4.2.0.0<sup>2,5</sup>]-octan-4,8-diones induced by hindered lithium amides. *Tetrahedron*, **63**, 12388-12395.

Dodson, R. M., King, L. C., (1945). The reaction of ketones with halogens and thiourea. *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 2242-2245.

Gelens, E., Smeets, L., Sliedregt, L. A. J. M., Steen, B. J. V., Kruse, C. G., Leursa R., Orrua, R. V. A., (2005). An atom efficient and solvent-free synthesis of structurally diverse amides using microwaves. *Tetrahedron Letters*, **46**, 3751-3754.

Giri, R. S., Thaker, H. M., Giordano, T., Williams, J., Rogers, D., Sudersanam, V., Vasu, K. K. (2009). Design, synthesis and characterization of novel 2-(2,4-disubstituted-thiazole-5-yl)-3-aryl-3H-quinazoline-4-one derivatives as inhibitors of NF- $\kappa$ B and AP-1 mediated transcription activation and as potential anti inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 2184-2189.

- Holla, B.S., Shivananda, M. K., Shenoy, M. S., Antony, G. (1998). Studies on arylfuran derivatives Part VII. Synthesis and characterization of some Mannich bases carrying halophenylfuryl moieties as promising antibacterial agents. *IL Farmaco*, **53**, 531-535.
- Hsieh, P. W., Hwang, T. L., Wu, C. C., Chiang, S. Z., Wua, C.I., Wua, Y. C. (2007). The evaluation and structure–activity relationships of 2-benzoylaminobenzoic esters and their analogues as anti-inflammatory and anti-platelet aggregation agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**, 1812–1817.
- Kaplancıklı, Z. A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Revial, G. (2007). New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 155-159.
- Karegoudar, P., Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Mahalinga, M., Holla, B. S., Kumari, N. S. (2008). Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 261-267.
- Kaymakçioğlu, B. K., Toklu H. Z., İkiz S., Bağcıgil, A. F., Rollas, S., Özgür, N. Y., Ak, S. (2007). Synthesis and antinociceptive-antimicrobial activities of some new amide derivatives of 3,5-di- and 1,3,5-trimethylpyrazoles. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **23**, 454–461.
- Khrustalev, D. P., Suyeimenova, A. A., Fazylov, S. D. (2007). Synthesis of 2-Amino-4-phenylthiazole under Conditions of Microwave Irradiation. *Russian Journal of Applied Chemistry*, **81**, 900. DOI:10.1134/S1070427208050376.
- Kimpe, N. De., Cock, W. De., Keppens, M., Smaele, D. De., Meszaros, A. (1996). Synthesis of 2-imino-4-thiazolines, 2-imino-4-alkoxythiazolidines, thiazoles and 4-imidazolyl-2-ones from  $\alpha$ -halomethyl ketimines. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1179-1183.
- King, L. C., Ryden, I., (1947). The reaction of ketones with formamidine disulfide. *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1813-1816.
- Kumar, K. N., Sreeramamurthy, K., Palle, S., Mukkanti, K., Das, P. (2010). Dithiocarbamate and DBU-promoted amide bond formation under microwave condition. *Tetrahedron Letters*, **51**, 899–902.
- Kundu, A., Shakil, N. A., Saxena, D. B., Pankaj, Kumar, J., Walia, S. (2009). Microwave assisted solvent-free synthesis and biological activities of novel imines (Schiff bases). *Journal of Environmental Science and Health Part B*, **44**, 428-434.
- Kuvatov, Z. Kh., Safarov, M. G., Murza, M. M. (2004). New derivatives of thiazole With mesomorphous properties. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **40**, 4.
- Mamedov, V. A., Nurkhametova, I. Z., Shagidullin, R. R., Chernova, A. V., Levin, Y. A. (1999). Structure of intermediates In the hantzsch reaction of

Phenylchloropyruvic acid Derivatives with N,n'-diphenylthiourea. *Chemisto: of Heteroq'vlic Compounds*, **35**, 7.

Metwally M. A., Abdel-Latif E., Amer F. A., Kaupp G. (2004). Versatile 2-amino-4-substituted-1,3-thiazoles: synthesis and reactions *J. Sulfur Chemistry*, **25**, 63–85.

Mohamed, G. G., Omar, M. M., Hindy, A. M. M. (2005). Synthesis, characterization and biological activity of some transition metals with Schiff base derived from 2-thiophene carboxaldehyde and aminobenzoic acid. *Spectrochimica Acta Part A*, **62**, 1140-1150.

Montalbetti, C. A. G. N., Falque, V., (2005). Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*, **61**, 10827–10852.

Morales-Bonilla, P., Perez-Cardena, A., Quintero-Marmol, E., Arias-Tellez, J. L., Mena-Rejon, G. J. (2006). Preparation, Antimicrobial Activity, and Toxicity of 2-Amino-4-arylthiazole Derivatives. *Heteroatom Chemistry*, **17**, DOI 10.1002/hc

Nawrocka, W., Sztuba, B., Kowalska, M. W., Liszkiewicz, H., Wietrzyk, J., Nasulewicz, A., Pelczynska, M., Opolski, A. (2004). Synthesis and antiproliferative activity in vitro of 2-aminobenzimidazole derivatives. *IL Farmaco*, **59**, 83-91.

Nirmal, R., Prakash, CR., Meenakshi, K., Shanmugapandiyam, P., (2010). Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Schiff Base Analogues of 3-(4-amino) Phenylimino 5-fluoroindolin-2-one. *J. Young Pharm*, **2**, 162-168

Novak, A., Humphreys, L. D., Walkerb M. D., Woodwarda, S., (2006). Amide bond formation using an air-stable source of AlMe<sub>3</sub>. *Tetrahedron Letters*, **47**, 5767–5769.

Loriga, M.; Piras, S.; Paglietti, G.; Costi, M. P.; Venturelli, A., (2003). Quinoxaline chemistry. Part 15. 4-[2-Quinoxalylmethylenimino]-benzoylglutamates and – benzoates, 4-[2-quinoxalylmethyl-N-methylamino]-benzoylglutamates as analogues of classical antifolate agents. Synthesis, elucidation of structures and in vitro evaluation of antifolate and anticancer activities. *IL Farmaco* **58**, 51-61.

Obushak, N. D., Matiichuk, V. S., Turytsya, V. V., Tsyalkovsky, V. M. (2000). Method for the synthesis Of 2-amino-5-[(5-methylfur-2-yl)-Methyl]thiazole. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **36**, 4.

Oleinik, I. I., Oleinik, I. V., Ivanchev, S. S. (2007). Design of Schiff Base-Like Postmetallocene Catalytic Systems for Polymerization of Olefin: VIII. Synthesis of N-(o-Cycloalkylphenyl) 2-Hydroxynaphthalene-1-carbaldehyde Imines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, DOI:10.1134/S1070428008010120

Onnis, V., Cocco, M. T., Lilliu, V., Congiu, C. (2008). Synthesis and evaluation of antitumoral activity of ester and amide derivatives of 2-arylamino-6-trifluoromethyl-3-pyridinecarboxylic acids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 2367–2378.

Patole, J.; Shingnapurkar, D.; Padhye, S.; Ratledge, C., (2006). Schiff base conjugates of *p*-aminosalicylic acid as antimycobacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 1514-1517.

Potewar, T. M., Ingale, S. A., Srinivasan, K. V. (2007). Efficient synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles using ionic liquid under ambient conditions: a practical approach towards the synthesis of Fanetizole. *Tetrahedron*, **63**, 11066–11069.

Qiao, Q., Dominique, R., Goodnow Jr. R. (2008). 2,4-Disubstituted-5-acetoxythiazoles: useful intermediates for the synthesis of thiazolones and 2,4,5-trisubstituted thiazoles. *Tetrahedron Letters*, **49**, 3682–3686.

Rawal, M. K., Sahu, A., Ameta, R., Sharma, V. K., Punjabi, P. B. (2009). Microwave assisted synthesis of some Schiff bases on NaY zeolite: A green chemical approach. *International Journal of ChemTech Research*, **1**, 1182-1185.

Rao, V. R., Rao, M. S., Rao, T. V. P. (1993). Synthesis of Some New Type of Naphthothiazolotriazoles from Lawsone. *Indian J. Chem.*, **32b**, 365-369.

Reddy, B. N., Avaji, P. G., Badami, P. S., Patil, S. A. (2008). Synthesis, characterization and fluorescence studies of Th(IV) complexes of Schiff bases derived from 2,6-diformyl-4-methyl phenol and 3-substituted-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles. *Journal of Coordination Chemistry*, **61**, 1827-1838.

Revanasiddappa, H. D., Prasad, K. S., Kumar, L. S., Jayalakshmi, B. (2010). Synthesis and Biological Activity of New Schiff Bases Containing 4(3H)-Quinazolinone Ring System. *International Journal of ChemTech Research*, **2**, 1244-1249.

Shaabani, A., Soleimani, E., Rezayan, A. H. (2007). A novel approach for the synthesis of aryl amides. *Tetrahedron Letters*, **48**, 6137–6141

Sasmal, P. K., Chandrasekhar, A., Sridhar, S., Iqbal, J. (2008). Novel one-step method for the conversion of isothiocyanates to 2-alkyl(aryl)aminothiazoles. *Tetrahedron*, **64**, 11074–11080.

Shiina I., Kawakita Y. (2004). The effective use of substituted benzoic anhydrides for the synthesis of carboxamides. *Tetrahedron*, **60**, 4729–4733.

Siddiqui, N., Arshad, M. F., Khan, S. A. (2009). Synthesis of some new coumarin incorporated thiazolyl Semicarbazones as anticonvulsants. *Polish Pharmaceutical Society*, **66**, 161-167.

Siddiqui, N., Uz-Zaman, S., Ur-Rahman, M., Arshad, M. F., Ahsan, W., Alam, M. S., Ahmed, S. (2010). Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some new 1, 3-thiazole-2,4-diamine derivatives. *Polish Pharmaceutical Society*, **67**, 239-246.

Singh, S. P., Naithani, R., Aggarwal, R., Prakash, O. (1998). A Convenient Synthesis of 4-(2-Furyl)-2-substituted Thiazoles Utilising [Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene. *Synth. Commun.*, **28**(13), 2371-2378.

Sinha, D., Tiwari, A. K., Singh, S., Shukla, G., Mishra, P., Chandra, H., Mishra A. K. (2007). Synthesis, characterization and biological activity of Schiff base analogues of indole-3-carboxaldehyde. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 160-165.

Solhy, A., Smahi, A., El-Badaoui, H., Elaabar, B., Amoukal, A., Tikad, A., Sebtia, S., Macquarrie, D. J. (2003). Efficient hydration of nitriles to amides catalysed by sodium nitrate modified fluorapatite. *Tetrahedron Letters*, **44**, 4031-4033.

Sondhi, S. M., Singh, N., Kumar, A., Lozach, O., Meijer, L. (2006). Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaluation of benzimidazole/benzoxazole derivatives and some Schiff's bases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**(11), 3758-3765.

Stieglitz, J., Leech, P. N. (1914). The molecular rearrangement of triarylmethyl-hydroxylamines and the "Beckmann" rearrangement of ketoximes. *J. Am. Chem. Soc.* **36**, 272-301.

Varma, R. S., Naicker, K. P. (1999). Solvent-free synthesis of amides from non-enolizable esters and amines using microwave irradiation. *Tetrahedron Letters*, **40**, 6177-6180.

Yen, M. S., Wang, I. J. (2003). A facile syntheses and absorption characteristics of some monoazo dyes in bis-heterocyclic aromatic systems part II: syntheses of 4-(p-substituted)phenyl-2-(2-pyridyl and 5-pyrazolo-4-yl)azo-thiazole derivatives. *Dyes and Pigments*, **63**, 1-9.

Wang, B., Gu, Y., Luo, C., Yang, T., Yang, L., Suo, J. (2004). Sulfamic acid as a cost-effective and recyclable catalyst for liquid Beckmann rearrangement, a green process to produce amides from ketoximes without waste. *Tetrahedron Letters*, **45**, 3369-3372.

Wu, X., Hu, L. (2005). Amide bond formation from selenocarboxylates and aromatic azides. *Tetrahedron Letters*, **46**, 8401-8405.

Zhang, L., Su, S., Wu, H., Wang, S. (2009). Synthesis of amides through the Cannizzaro-type reaction catalyzed by lanthanide chlorides. *Tetrahedron*. DOI: 10.1016/j.tet.2009.09.101