



**4,7-ETANOİSOİNDOL-1,3(2H)-DİON BİRİMİ  
İÇEREN TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
ANTI-MİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN  
İNCELENMESİ**

**OĞUZ ÖZBEK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANA BİLİM DALI  
Yrd. Doç. Dr. Meliha Burcu GÜRDERE  
2016  
Her hakkı saklıdır**

**T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**4,7-ETANOİSOİNDOL-1,3(2H)-DİON BİRİMİ İÇEREN TİYAZOL  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTI-MİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN  
İNCELENMESİ**

**OĞUZ ÖZBEK**

**TOKAT  
Temmuz - 2016**

Her hakkı saklıdır



**Bu tez çalışması;**

**Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından  
2015/90 nolu proje ile desteklenmiştir.**

Oğuz ÖZBEK tarafından hazırlanan “4,7-ETANOİSOİNDOL-1,3(2H)-DİON BİRİMİ İÇEREN TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTI-MİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 19 TEMMUZ 2016 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü KİMYA ANA BİLİM DALI nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman  
Yrd. Doç. Dr. Meliha Burcu GÜRDERE

Üye  
Prof. Dr. Mustafa CEYLAN  
Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Üye  
Yrd. Doç. Dr. Hayreddin GEZEĞEN  
Cumhuriyet Üniversitesi

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Prof. Dr. Mehmet Ali SAKİN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

29.07.2016

## **TEZ BEYANI**

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

**Oğuz ÖZBEK**

**19 Temmuz 2016**

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### 4,7-ETANOİSOİNDOL-1,3(2H)-DİON BİRİMİ İÇEREN TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTI-MİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

OĞUZ ÖZBEK

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. MELİHA BURCU GÜRDERE

Bu çalışmada, önce çıkış bileşikleri olan dikarboksilli anhidrit türevi (3) ve tiyazol türevleri (6a-j) hazırlandı. Dikarboksilli anhidrit türevi (3) sikloheksadien'e maleik anhidrit katılarak, tiyazol türevleri (6a-j) ise, ilgili keton türevlerinin (4,5) etanol içerisinde ve iyot varlığında tiyoüre muamele edilmesiyle hazırlandılar. Sentezlenen dikarboksilli anhidrit türevi (3) ve tiyazol türevlerinin (6a-j) tolüen içerisinde trietilamin varlığında 48 saat reflüks edilmesiyle 4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion birimi içeren yeni tiyazol türevleri (7a-j) % 60-80 arası değişen verimlerle elde edildi. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapı analizleri spektroskopik metotlar (NMR, IR ve Elementel Analiz) kullanılarak yapıldı. Hazırlanan yeni tiyazol türevlerinin (7a-j) 6 gram pozitif ve 8 gram negatif olmak üzere toplam 14 farklı insan patojeni mikroorganizmaya karşı anti-mikrobiyal aktiviteleri incelendi. Bütün bileşiklerin farklı mikroorganizmalara karşı yüksek aktivite gösterdiği gözlemlendi. Yüksek aktivite gösteren bileşiklerin Minimum İnhibisyon Konsantrasyonları (MİK) belirlendi. MİK değerlerine göre en aktif bileşiklerin 7a 0.078 µM ile (penisilin 0.078 µM) *Agrobacterium tumefaciens* (ATCC® 2334)'e karşı ve 7c nin 0.039 µM (penisilin 0.039 µM) ile *Clostridium perfringes* (ATCC® 12124)'e karşı olduğu gözlemlendi.

2016, 91 SAYFA

**ANAHTAR KELİMELER:** Tiyazol, Tiyoüre, İsoindol, Dikarboksilli anhidrit, Anti-mikrobiyal

## ABSTRACT

### MASTER THESIS

#### SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF ANTI-MICROBIAL ACTIVITIES OF CONTAINING 4,7-ETHANOISOINDOLE-1,3(2H)-DIONE UNIT THIAZOLE DERIVATIVES

OĞUZ ÖZBEK

GAZIOSMANPASA UNIVERSITY  
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

SUPERVISOR: ASST. PROF. DR. MELİHA BURCU GÜRDERE

In this study, firstly, dicarboxylic anhydride derivative (**3**) and thiazole derivatives (**6a-j**) as starting materials were prepared. Dicarboxylic anhydride derivative (**3**) was prepared by addition of maleic anhydride to cycloheksadiene, while thiazole derivatives (**6a-j**) were prepared by treating thiourea with relating ketone derivatives (**4, 5**) in the presence of iodine in ethanol. Novel thiazole derivatives (**7a-j**) containing 4,7-ethanoisoindole-1,3(2H)-dione were prepared by refluxing synthesized dicarboxylic anhydride (**3**) and thiazole derivatives (**6a-j**) in the presence of triethylamine in toluene for 48 hours with the 60-80 % in yields. The structural analysis of all the synthesized compounds was completed by using spectroscopic methods (NMR, IR, and Elemental Analysis). Antimicrobial activities of the prepared novel thiazole derivatives (**7a-j**) were tested against 14 different human pathogen microorganisms 6 of them which were gram positive and 8 of them which were gram negative. It was observed that all compounds show high activity against various microorganisms. The Minimum Inhibition Concentration (MIC) values of the compounds showing high activities were measured. According to the MIC values, it was detected that the most active compounds were **7a** with value of 0.078  $\mu\text{M}$  (penicillin 0.078  $\mu\text{M}$ ) against *Agrobacterium tumefaciens* (ATCC® 2334), and **7c** with value of 0.039  $\mu\text{M}$  (penicillin 0.039  $\mu\text{M}$ ) against *Clostridium perfringens* (ATCC® 12124).

2016, 91 PAGE

**KEYWORDS:** Thiazole, Thiourea, Isoindole, Dicarboxylic anhydride, Anti-microbial

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca bana her zaman destek olan, bilgileri ve tecrübeleriyle çalışmalarına her daim ışık tutan, her konuda her türlü desteği ve yardımı sunan, beraber çalışmaktan her zaman çok büyük onur ve gurur duyduğum çok kıymetli danışman hocam, Yrd. Doç. Dr. Meliha Burcu GÜRDERE'ye

Tanıdığım ilk günden beri her zaman yanımda olan, yardıma ihtiyacım olan her an desteğini esirgemeyen ve gereken tüm imkânları sonuna kadar sağlayan bir hocadan çok aile büyüğüm olarak gördüğüm çok değerli hocam, Doç. Dr. Yakup BUDAK'a

Çalışmalarım boyunca üstün deneyim ve tecrübelerinden her daim faydalandığım, her zaman gerekli desteği fazlasıyla sağlayan değerli hocam, Prof. Dr. Mustafa CEYLAN'a

Tez çalışmalarımın anti-mikrobiyal testlerini gerçekleştiren ve bu konuda her türlü yardımı sunan, Yrd. Doç. Dr. Necibe Canan USTA'ya,

Uzun bir süre beraber çalışma fırsatı bulduğum ve bu süreçte yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım, Yrd. Doç. Dr. Hayreddin GEZEĞEN'e ve Doç. Dr. Sedat YAŞAR'a desteklerinden dolayı, Yrd. Doç. Dr. Bedrettin SELVİ'ye, tez çalışmamın her aşamasında büyük katkı ve yardımlarını gördüğüm, Arş. Gör. Osman Nuri ASLAN'a,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım çalışma arkadaşlarım; Neşe DÜRÜ, Fatih ERTÜRK Belkıs YENCİLEK, Ela GENÇLER ve Kezban ÖZCAN'a laboratuvarımızdaki her türlü çalışmada yer alan ve bana her zaman yardımcı olan, Medine YILDIRIM ve Merve ÖRNEK'e, yardımlarından dolayı, Burak KÜÇÜK ve Hüseyin Enes DERYA'ya

Eğitim hayatım boyunca bir an olsun üzerimden desteğini esirgemeyen benim için her türlü fedakârlığı yapan, her türlü imkânları sonuna kadar sunan çok değerli aileme ve kilometrelerce uzakta olmasına rağmen beni her daim destekleyen ve her an yanımda olan çok değerli halam, Güler YÜCEL'e,

Bu tez çalışmasını 2015/90 nolu proje ile destekleyen Gaziosmanpaşa Üniversitesi BAP Koordinatörlüğüne, sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım...

**OĞUZ ÖZBEK**

**Tokat, 2016**



# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ÇİZELGE LİSTESİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. LİTERATÜR ÖZETLERİ</b> .....	<b>4</b>
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>15</b>
3.1. Araç ve Malzemeler .....	15
3.1.1. Kimyasallar .....	15
3.1.2. Reaktifler .....	15
3.1.3. Çözücü ve Kurutucular .....	15
3.1.4. Saflaştırma.....	15
3.1.5. Cihazlar .....	15
3.2. Deneysel Kısım.....	16
3.2.1. (4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion ( <b>3</b> ) Sentezi İçin Genel Yöntem .....	16
3.2.2. Tiyazol Türevlerinin ( <b>6a-j</b> ) Sentezi İçin Genel Yöntem.....	17
3.2.3. 4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion Birimi İçeren Tiyazol Türevlerinin ( <b>7a-j</b> ) Sentezi İçin Genel Yöntem .....	20
3.2.4. Anti-Mikrobiyal Testler .....	22
<b>4. BULGULAR VE TARTIŞMA</b> .....	<b>24</b>
4.1. (4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion ( <b>3</b> ).....	24
4.2. Tiyazol Türevleri ( <b>6a-j</b> ) .....	26
4.2.1. 4-Feniltiyazol-2-amin ( <b>6a</b> ) .....	26
4.2.2. 4-(p-tolil)tiyazol-2-amin ( <b>6b</b> ) .....	29
4.2.3. 4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-amin ( <b>6c</b> ) .....	29

4.2.4. 4-(4-bromofenil)tiyazol-2-amin ( <b>6d</b> ) .....	30
4.2.5. 4-(4-klorofenil)tiyazol-2-amin ( <b>6e</b> ).....	30
4.2.6. 4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-amin ( <b>6f</b> ).....	31
4.2.7. 4-(3-bromofenil)tiyazol-2-amin ( <b>6g</b> ) .....	31
4.2.8. 4,5-difeniltiyazol-2-amin ( <b>6h</b> ) .....	32
4.2.9. 8 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-amin ( <b>6i</b> ) .....	32
4.2.10. 4,5-dihidronafto[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-amin ( <b>6j</b> ) .....	33
4.3. 4,7-etanoisindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion Birimi İçeren Tiyazol Türevleri ( <b>7a-j</b> ) .....	33
4.3.1. (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-feniltiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-etano- isindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7a</b> ).....	33
4.3.2. (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-( <i>p</i> -tolil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-etano- isindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7b</b> ) .....	36
4.3.3. (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> - 4,7-etanoisindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7c</b> ) .....	37
4.3.4. (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> - 4,7-etanoisindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7d</b> ).....	37
4.3.5. (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> - 4,7-etanoisindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7e</b> ).....	38
4.3.6. (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> - 4,7-etanoisindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7f</b> ) .....	38
4.3.7. (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-(3-bromofenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7- etanoisindole-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7g</b> ) .....	39
4.3.8. (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4,5-difeniltiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7- etanoisindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7h</b> ).....	40
4.3.9. (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(8 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> - 4,7-etanoisindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7i</b> ).....	40
4.3.10. (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4,5-dihidronafto[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro- 1 <i>H</i> -4,7-etanoisindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7j</b> ).....	41
4.4. Antimikrobiyal Test Sonuçları.....	42

	<u>Sayfa</u>
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	46
6. KAYNAKLAR .....	49
7. EKLER.....	52
8. ÖZGEÇMİŞ.....	89



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
J	Etkileşme Sabiti
$\delta$	Kimyasal Kayma

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
DMSO	Dimetilsülfoksit
$\text{CDCl}_3$	Dötorokloroform
d	Dublet
m	Multiplet
s	Singlet
t	Triplet
dd	Dubletin dubleti
dt	Dubletin tripleti
E. N.	Erime Noktası
IR	Infrared
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	Milyonda bir kısım (NMR spektrumunda ölçü birimi)
$\mu\text{L}$	Mikrolitre
$\mu\text{g}$	Mikrogram
MIC	Minimum İnhibisyon Konsantrasyon

## ŞEKİL LİSTESİ

<b><u>Şekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
Şekil 4.1. (4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion ( <b>3</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	24
Şekil 4.2. (4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion ( <b>3</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	25
Şekil 4.3. (4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion ( <b>3</b> ) IR spektrumu.....	25
Şekil 4.4. 4-Feniltiyazol-2-amin ( <b>6a</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	27
Şekil 4.5. 4-Feniltiyazol-2-amin ( <b>6a</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	28
Şekil 4.6. 4-Feniltiyazol-2-amin ( <b>6a</b> ) IR spektrumu .....	28
Şekil 4.7. (4R,7S)-2-(4-feniltiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etano- isindol-1,3(2H)-dion ( <b>7a</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	34
Şekil 4.8. (4R,7S)-2-(4-feniltiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etano- isindol-1,3(2H)-dion ( <b>7a</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	35
Şekil 4.9. (4R,7S)-2-(4-feniltiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etano- isindol-1,3(2H)-dion ( <b>7a</b> ) IR spektrumu .....	35
Şekil 7.1. a) 4-(p-tolil)tiyazol-2-amin ( <b>6b</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	53
b) 4-(p-tolil)tiyazol-2-amin ( <b>6b</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	53
c) 4-(p-tolil)tiyazol-2-amin ( <b>6b</b> ) IR spektrumu.....	54
Şekil 7.2. a) 4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-amin ( <b>6c</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	55
b) 4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-amin ( <b>6c</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	55
c) 4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-amin ( <b>6c</b> ) IR spektrumu .....	56
Şekil 7.3. a) 4-(4- bromofenil)tiyazol-2-amin ( <b>6d</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	57
b) 4-(4- bromofenil)tiyazol-2-amin ( <b>6d</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	57
c) 4-(4- bromofenil)tiyazol-2-amin ( <b>6d</b> ) IR spektrumu .....	58
Şekil 7.4. a) 4-(4-klorofenil)tiyazol-2-amin ( <b>6e</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	59
b) 4-(4-klorofenil)tiyazol-2-amin ( <b>6e</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	59
c) 4-(4-klorofenil)tiyazol-2-amin ( <b>6e</b> ) IR spektrumu.....	60

## Sayfa

Şekil 7.5. a) 4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-amin ( <b>6f</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	61
b) 4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-amin ( <b>6f</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	62
c) 4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-amin ( <b>6f</b> ) IR spektrumu .....	62
Şekil 7.6. a) 4-(3-bromofenil)tiyazol-2-amin ( <b>6g</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	63
b) 4-(3-bromofenil)tiyazol-2-amin ( <b>6g</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	63
c) 4-(3-bromofenil)tiyazol-2-amin ( <b>6g</b> ) IR spektrumu .....	64
Şekil 7.7. a) 4,5-difeniltiyazol-2-amin ( <b>6h</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	65
b) 4,5-difeniltiyazol-2-amin ( <b>6h</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	65
c) 4,5-difeniltiyazol-2-amin ( <b>6h</b> ) IR spektrumu.....	66
Şekil 7.8. a) 8 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-amin ( <b>6i</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	67
b) 8 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-amin ( <b>6i</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	67
c) 8 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-amin ( <b>6i</b> ) IR spektrumu .....	68
Şekil 7.9. a) 4,5-dihidronafto[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-amin ( <b>6j</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	69
b) 4,5-dihidronafto[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-amin ( <b>6j</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	69
c) 4,5-dihidronafto[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-amin ( <b>6j</b> ) IR spektrumu .....	70
Şekil 7.10. a) (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-( <i>p</i> -tolil)tiyazol-2-il)-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-etano isoindole-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7b</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	71
b) (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-( <i>p</i> -tolil)tiyazol-2-il)-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-etano isoindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7b</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	71
c) (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-( <i>p</i> -tolil)tiyazol-2-il)-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-etano isoindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7b</b> ) IR spektrumu.....	72
Şekil 7.11. a) (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-( <i>p</i> -tolil)tiyazol-2-il)-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-etano isoindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7c</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	73
b) (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-( <i>p</i> -tolil)tiyazol-2-il)-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-etano isoindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7c</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	73
c) (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-( <i>p</i> -tolil)tiyazol-2-il)-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-etano isoindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7c</b> ) IR spektrumu .....	74
Şekil 7.12. a) (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> - 4,7-etanoisoindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7d</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	75
b) (4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahidro-1 <i>H</i> - 4,7-etanoisoindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7d</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	75

	c) (4R,7S)-2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion ( <b>7d</b> ) IR spektrumu .....	76
Şekil 7.13.	a) (4R,7S)-2-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion ( <b>7e</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	77
	b) (4R,7S)-2-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion ( <b>7e</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	77
	c) (4R,7S)-2-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion ( <b>7e</b> ) IR spektrumu .....	78
Şekil 7.14.	a) (4R,7S)-2-(4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion ( <b>7f</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	79
	b) (4R,7S)-2-(4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion ( <b>7f</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	79
	c) (4R,7S)-2-(4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion ( <b>7f</b> ) IR spektrumu.....	80
Şekil 7.15.	a) (4R,7S)-2-(4-(3-bromfenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindole-1,3(2H)-dione ( <b>7g</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	81
	b) (4R,7S)-2-(4-(3-bromfenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindole-1,3(2H)-dione ( <b>7g</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	81
	c) (4R,7S)-2-(4-(3-bromfenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindole-1,3(2H)-dione ( <b>7g</b> ) IR spektrumu .....	82
Şekil 7.16.	a) (4R,7S)-2-(4,5-difenitiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion ( <b>7h</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	83
	b) (4R,7S)-2-(4,5-difenitiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion ( <b>7h</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	83
	c) (4R,7S)-2-(4,5-difenitiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion ( <b>7h</b> ) IR spektrumu .....	84
Şekil 7.17.	a) (4R,7S)-2-(8H-indeno[1,2-d]tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion ( <b>7i</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	85
	b) (4R,7S)-2-(8H-indeno[1,2-d]tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion ( <b>7i</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	85

## Sayfa

c) (4R,7S)-2-(8 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-etanoisindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7i</b> ) IR spektrumu .....	86
Şekil 7.18. a) (4R,7S)-2-(4,5-dihidronafto[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-etanoisindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7j</b> ) <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	87
b) (4R,7S)-2-(4,5-dihidronafto[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-etanoisindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7j</b> ) <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	87
c) (4R,7S)-2-(4,5-dihidronafto[1,2- <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-etanoisindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion ( <b>7j</b> ) IR spektrumu .....	88





## ÇİZELGE LİSTESİ

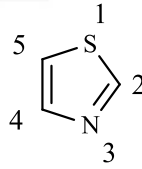
<b><u>Çizelge</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
Çizelge 3.1. Sentezlenen Tiyazol Türevleri .....	18
Çizelge 3.2. Sentezlenen 4,7-etanoisindol-1,3(2 <i>H</i> )-dion Birimi İçeren Tiyazol Türevleri .....	21



## 1. GİRİŞ

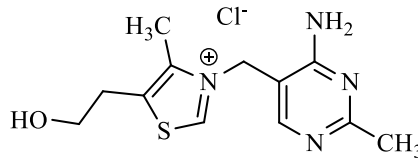
Organik kimyanın en önemli ve en büyük sınıflarından biri olan heterohalkalı bileşikler, fizyolojik ve biyolojik açıdan etkin maddelerin birçoğunu oluşturmaktadır. Bu bileşikler sahip oldukları heteroatomlar nedeniyle, kendilerine özgü biyolojik özellikler taşırlar. Bilinen doğal ürünlerin birçoğu da heterohalkalı bileşiklerden oluşmaktadır. Bu yüzden araştırmacılar tarafından heterohalkalı bileşikler oldukça fazla ilgi görmektedir. Kimya literatürün deki makalelerin çoğu bu maddelerin sentezi ve izolasyonu ile ilgilidir.

Tiyazol (1) halkası, bir azot ve bir kükürt atomu içeren ve beşli halka yapısına sahip olan heterohalkalı aromatik bir bileşiktir. Tiyazol halkası pek çok doğal ürünün ve biyoaktif moleküllerin yapısında bulunur. Tiyazol türevleri biyolojik yönden aktif birçok bileşiğin yapısında bulunmasının yanı sıra, anti-mikrobiyal (Bonilla ve ark. 2006), antiviral (Stachulski ve ark. 2011), antikanser (Zheng ve ark. 2013), antienflamatuvar (Miwatashi ve ark. 2008), antitüberküloz ve anti HIV (Kaplancıklı ve ark. 2007) aktiviteye sahip olup, doğal ve sentetik olarak elde edilebilen bileşiklerdir.



(1)

Tiyazol halkası içeren en önemli doğal ürünlerden biri B1 vitamindir (2). B1 vitamini vücudun özellikle beynin enerji üretiminde gerekli bir vitamin olup, insan vücudunda tüm hücrelerde bulunan ve merkezi sinir sisteminin sağlığını korumakta önemli bir rol oynayan bir tiyazol türevidir.

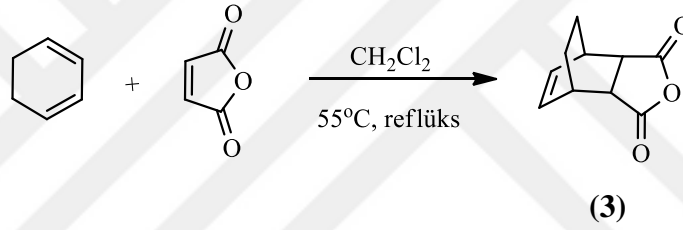


(2)

Tiyazol 'ün kendisi doğada bulunmamasına rağmen, tiyazol halkası peptit alkaloidleri ve siklopeptitler gibi birçok doğal ürünün yapısında bulunmaktadır. Bu bileşikler önemli antibiyotik ve antifungal özelliklere sahiptir. Sentez yoluyla elde edilen tiyazol halkası içeren bileşiklerin çoğu ilaç aktif maddesi olarak kullanılmaktadır.

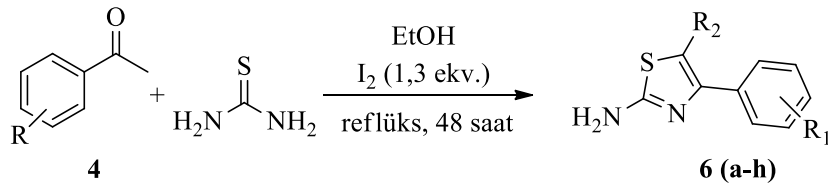
Bu tez çalışması kapsamında biyolojik açıdan güçlü ve seçici aktivitelere sahip olan dikarboksilli anhidrit ve tiyazol halkasını aynı yapıda bulunduran bileşiklerin sentezinin gerçekleştirilmesi ve anti-mikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın ilk aşamasında, Maleik anhidritin sikloheksadien ile diklormetan varlığında reflüks edilmesiyle [4+2] Diels-Alder katılma reaksiyonu gerçekleştirildi ve dikarboksilli anhidrit türevi (**3**) sentezlendi.

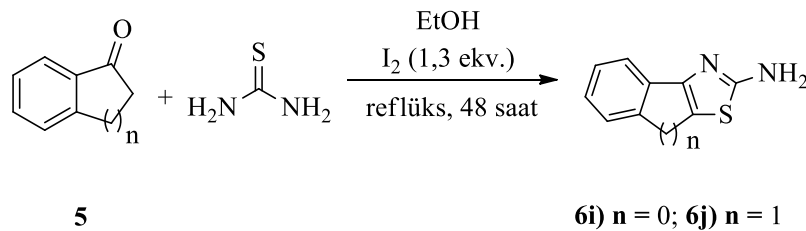


**Şema 1.1.** Dikarboksilli anhidrit türevinin (**3**) sentezi (Ceylan ve ark., 2013)

Çalışmanın ikinci aşamasında, keton türevleri (**4**, **5**) ve tiyoüre etanol içerisinde iyot varlığında reflüks edilerek tiyazol türevlerinin (**6a-j**) sentezi gerçekleştirildi.

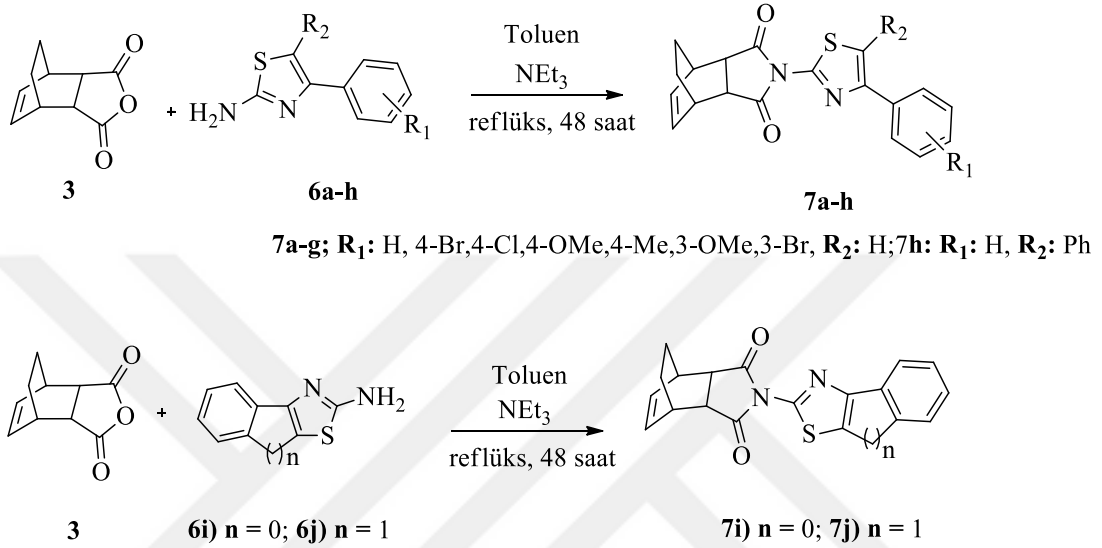


**6:**  $R_1$ : H, 4-Br, 4-Cl, 4-OMe, 4-Me, 3-OMe, 3-Br,  $R_2$ : H; **6h:**  $R_1$ : H,  $R_2$ : Ph



**Şema 1.2.** Tiyazol türevlerinin (**6a-j**) sentezi (Chordia ve ark., 2005)

Çalışmanın üçüncü aşamasında ise, elde edilen tiyazol türevleri (**6a-j**) ile Diels-Alders reaksiyonu sonucu elde edilen dikarboksilli anhidrit türevinin (**3**) toluen içerisinde trietilamin varlığında reflüks edilerek hedeflenen 4,7-etanoisindol-1,3(2*H*)-dion birimi içeren yeni tiyazol türevlerinin (**7a-j**) sentezi gerçekleştirildi.

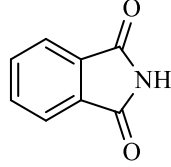


**Şema 1.3.** 4,7-etanoisindol-1,3(2*H*)-dion birimi içeren yeni tiyazol türevlerinin sentezi

Çalışmanın son aşamasında ise, sentezlenen 4,7-etanoisindol-1,3(2*H*)-dion birimi içeren tiyazol türevlerinin (**7a-j**) 6 gram pozitif ve 8 gram negatif olmak üzere toplam 14 farklı insan patojeni mikroorganizmaya karşı anti-mikrobiyal aktiviteleri incelendi. Yüksek aktivite gösteren bileşiklerin Minimum İnhibisyon Konsantrasyonları (MİK) çalışması yapıldı.

## 2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

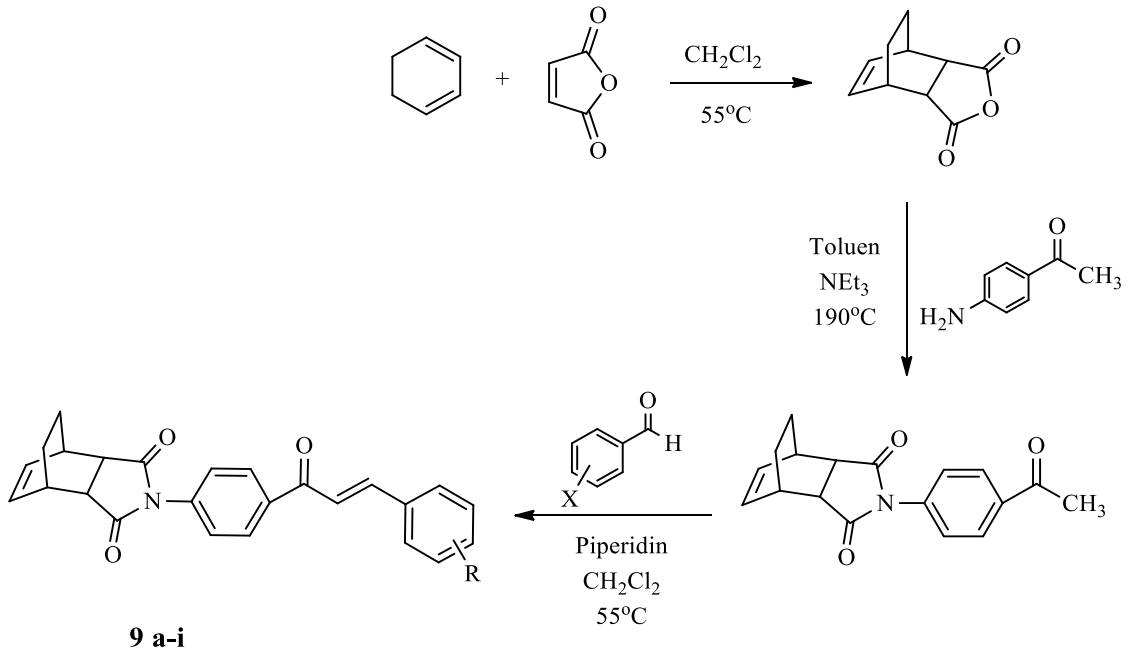
Ftalimid (**8**) olarak bilinen, doğal ve sentetik olarak elde edilebilen isoindol türevleri farklı reaksiyonlarla kolaylıkla türevlendirilebilmesi ve güçlü biyolojik özelliklerinden dolayı organik kimyada önemli bir yere sahiptir.



**8**

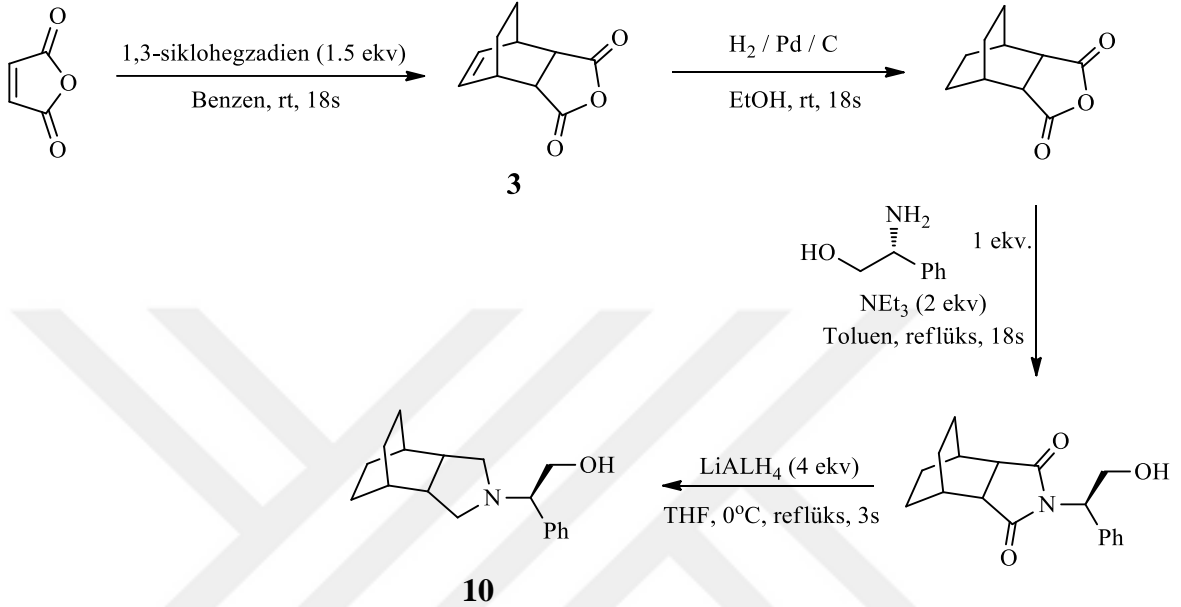
Çalışmamızın ilk aşamasını oluşturan dikarboksilli anhidrit (**3**) türevi için çeşitli sentez yöntemleri mevcuttur ve bu bileşiği yapısında bulunduran moleküller çeşitli amaçlarda kullanılmaktadır.

Ceylan ve arkadaşları (2013), yapmış oldukları bir çalışmada dikarboksilli anhidrit birimini yapısında bulunduran kalkonlar (**9 a-i**) sentezlemiş ve bu bileşiklerin insan patojeni olan bakteriler üzerinde aktivitesini incelemişler ve kullandıkları standart cefoperazone sulbactam (SCF) ile karşılaştırdıklarında düşük aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir.

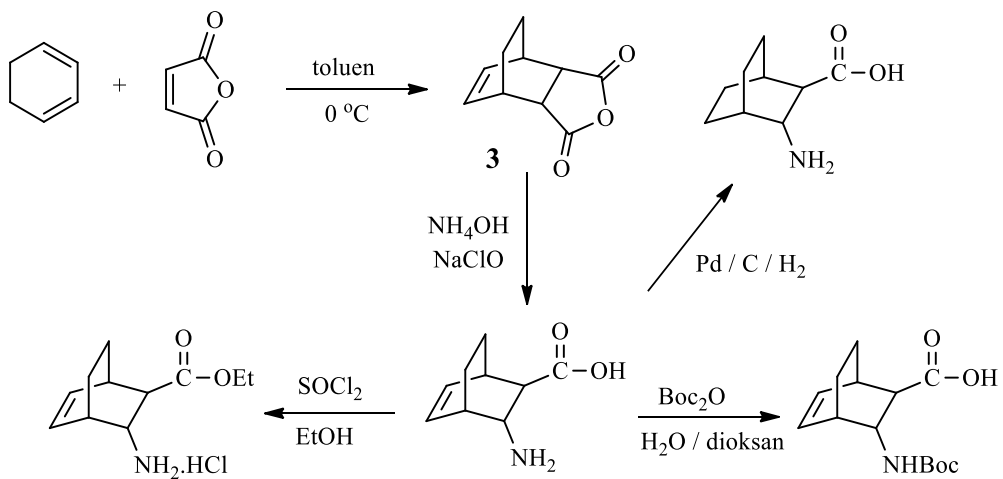


**R:** p- $\text{CH}_3$ , p- $\text{OCH}_3$ , p- $\text{Cl}$ , m- $\text{Br}$ , m- $\text{OH}$ , m- $\text{CH}_3$ , o- $\text{CH}_3$ , Ph, Tiyofen

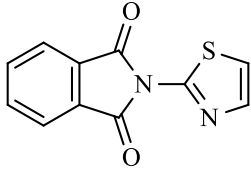
Şahin (2011), dikarboksilli anhidrit türevini (**3**) kullanarak yapısında isoindol birimi içeren bileşikler sentezlenmiş ve sentezlenen (**10**) bu bileşiklerin asimetrik sentez reaksiyonlarında ligand olarak kullanılabileceğini bildirmiştir.



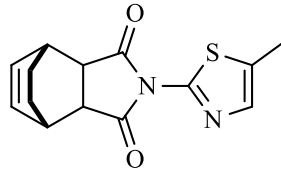
Palko ve arkadaşları (2011), dikarboksilli anhidrit türevini (**3**) 0 °C'de toluen içerisinde sentezlemişler ve elde edilen bileşiği bisiklik aminoasit türevlerinin sentezinde kullanmışlardır.



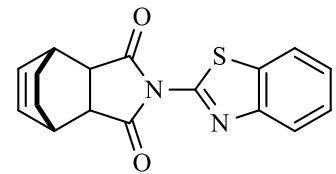
Yeh ve arkadaşları (2010), yapmış oldukları çalışmada insanlardaki heptaselüler kanser hücreleri (karaciğer kanseri) üzerine bazı isoindol halkası içeren (**11**, **12**, **13**, **14**, **15**) bileşiklerin tedavi edici etkilerini incelemiştir. Elde ettikleri sonuçlara göre **14** ve **15** nolu bileşiğin toksisiteyi azaltıcı yönde etki ettiğini ve heptaselüler kanser hücrelerinin yıkımı için gerekli olabileceğini ileri sürmüştür.



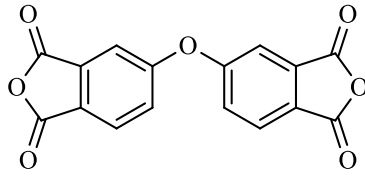
**11**



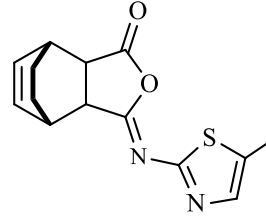
**12**



**13**



**14**



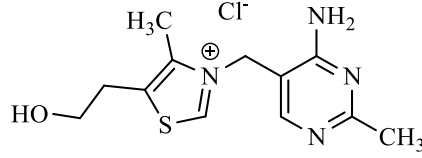
**15**

Ayrıca yapılan çalışmalar sonucunda isoindol türevlerinin antibakteriyel, antifungal, antianaljezik (Cechnil-Filho ve ark., 2003), antimikrobiyal (Abdel-Monem ve ark., 2004; Chandrasekhar ve ark., 1997), antitümör (Sami ve ark., 2000; Wang ve ark., 2000), anti-siyolitik (Collin ve ark., 2001), hipoglisemik (Hassanzadeh ve ark., 2007), anti-psikotik (Hoffmann ve Smith 1949),  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörü (Kennedy ve ark., 1975), antiinflamatuvar (Kim ve ark., 2008) ve anti-HIV-1 (Makonkawkeyoon ve ark. 1993; Figg ve ark., 1999) aktivitesi gösterdiği belirtilmiştir.

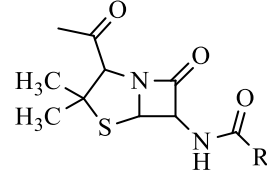
Heterohalkalı bileşikler ilaçların, vitaminlerin, hormonların, penisilin ve benzeri bütün antibiyotiklerin yapısında bulunan, soluduğumuz oksijeni yaşamsal organizmalarımıza taşıyan ve genetik şifreden sorumlu DNA'nın bileşenlerini oluşturan bileşiklerdir.

Çalışmamızın ikinci aşamasını oluşturan tiyazol türevleri biyolojik açıdan çok yönlü olmaları ve etkili aktivitelerinden dolayı heterohalkalı bileşiklerin en önemli sınıflarından biridir. 2-Aminotiyazol türevleri alerji (Hargrave ve ark., 1983), hipertansiyon (Patt ve ark., 1992), iltihap (Haviv ve ark., 1988), şizofren (Jaen ve ark., 1990) tedavileri için ilaç olarak kullanılmaktadırlar.

Yapısında tiyazol halkası bulunduran B1 vitamini (**2**) ve penisilin (**16**) gibi doğal bileşiklerin yanı sıra sentez yoluyla elde edilebilen birçok ilaç aktif maddesi, boya ve sanayide kullanılan bazı kimyasal maddeler tiyazol halkası içermektedir.

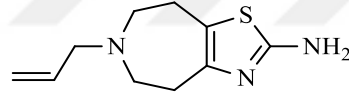


**2**

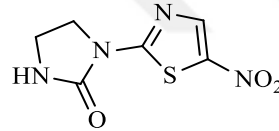


**16**

Birçok tıbbi ürün yapısında tiyazol halkasını bulundurur. Bu halkayı yapısında bulunduran bileşikler antiinflamatuvar (Miwatashi ve ark., 2008), antimikrobiyal (Bonilla ve ark., 2006), antiviral (Stachulski ve ark., 2011), antikanser (Zheng ve ark., 2013) gibi çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca antiparkinson özelliğe sahip talipexole (**17**), antişistozomal etkiye sahip niridazole (**18**) gibi tıbbi ürünlerde yapısında tiyazol halkası ihtiva eden bileşiklerdir.

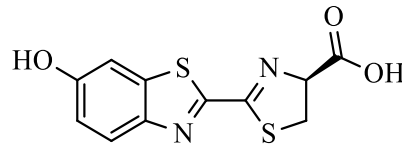


**17**



**18**

Doğada bulunan tiyazol halkası içeren türevlerinden bir diğeri ise, ateş böceğine sarı ışığını sağlayan lusiferin (**19**) örnek olarak verilebilir.

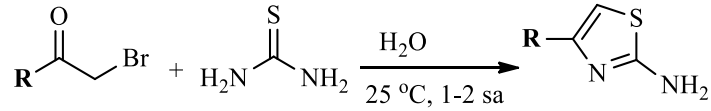


**19**

Biyolojik olarak aktif olan amino tiyazollerin sentezi üzerine kimya literatüründe çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda çıkış maddesi olarak keton türevleri veya  $\alpha$ -halo keton bileşikleri tercih edilmektedir.



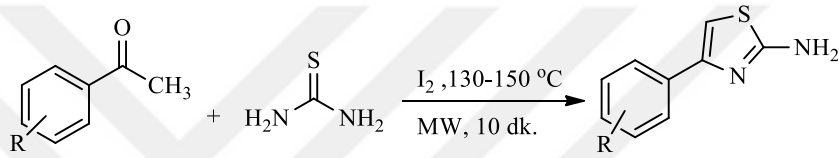
Srinivasan ve arkadaşları (2008),  $\alpha$ -halo karbonil (**20 a-e**) bileşiklerinin sulu çözeltisine eşdeğer miktarda tiyoüre ilave ederek 25 °C sıcaklıkta 1-2 saat karıştırarak % 97'e varan verimlerle amino tiyazol türevlerini sentezlemişlerdir.



**20 a-e**

R: -Ph, 4-MePh, 4-OMePh, 4-FPh, 3-NO<sub>2</sub>Ph

Castillo ve arkadaşları (2012), keton türevleri (**21 a-h**) ve tiyoüreyi iyot varlığında mikrodalga içerisinde 10 dakika ısıtarak tiyazol türevlerini (**22 a-h**) sentezlemişlerdir.

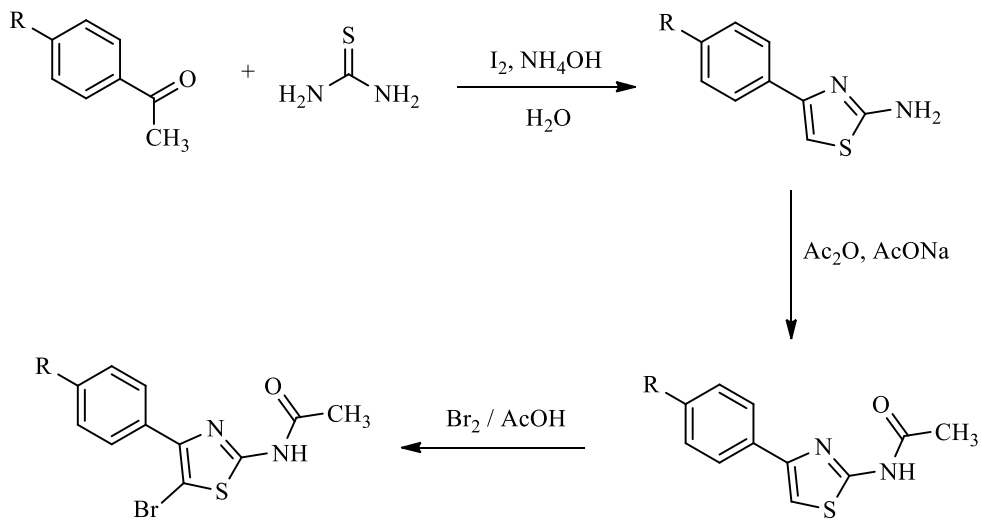


R: H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, Cl, Br, NO<sub>2</sub>

**21 (a-h)**

**22 (a-h)**

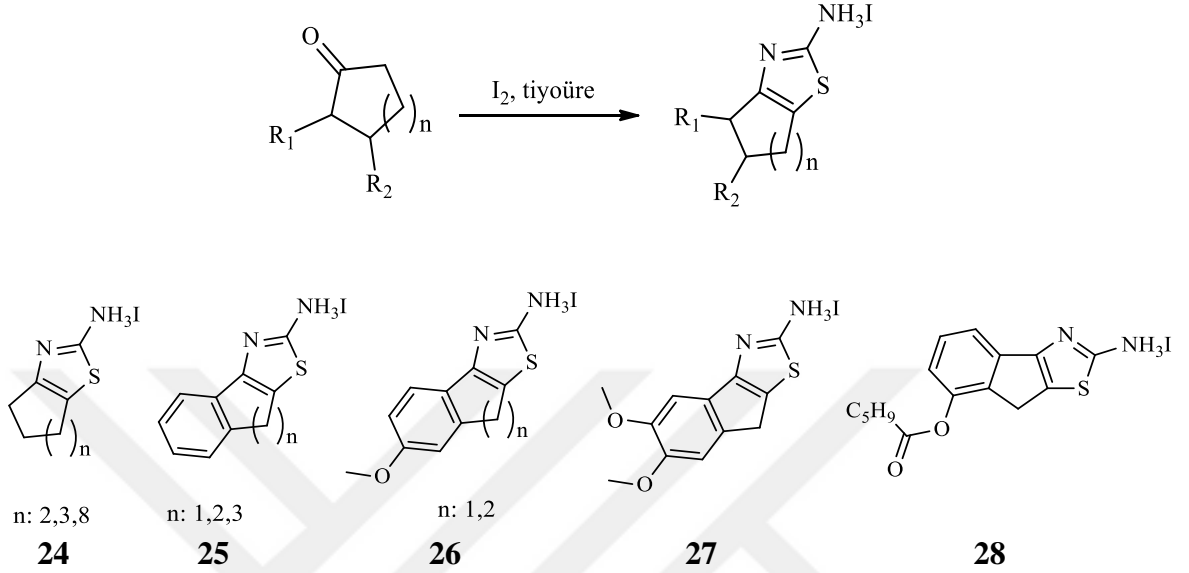
Amino tiyazol türevlerini (**23 a-g**) sentezleyen Bonilla ve grubu ise, bu tiyazol türevlerinin *in vitro* ortamda gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde anti-mikrobiyal aktivitelerini incelemişler ve bileşiklerin orta derecede anti-mikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu belirlemişlerdir (Bonilla ve ark., 2006).



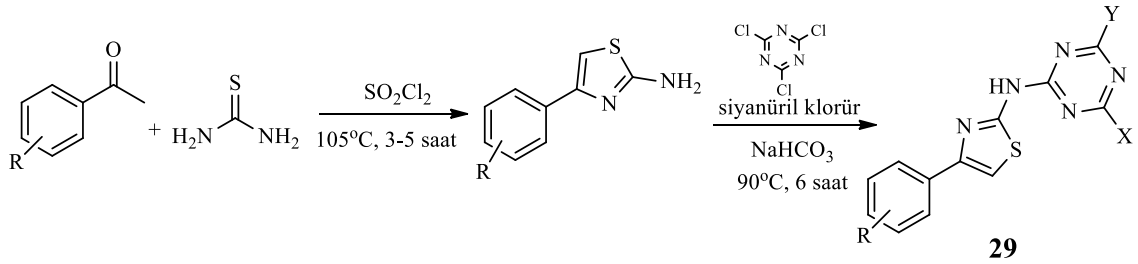
R: H, Me, OMe, OH, Br, Cl, NO<sub>2</sub>

**23 a-g**

Bazı amino tiyazol tuzlarının (**24**, **25**, **26**, **27**, **28**) sentezini gerçekleştiren Chordia ve grubu, bu tuzların insandaki A<sub>1</sub> adozin reseptörüne karşı etkisini incelemişler ve güçlü aktiviteye sahip olduklarını belirlemişler (Chordia ve ark., 2002).

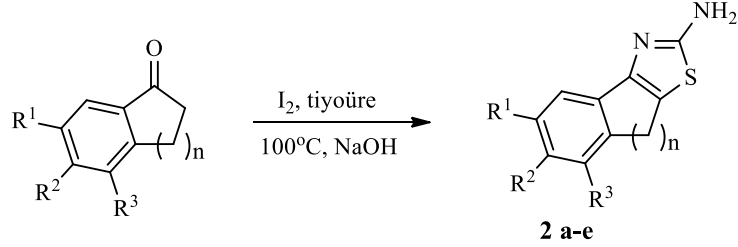


Gahtori ve arkadaşları (2014), yapısında tiyazol halkası bulunan bileşikleri (**29**) sentezleyerek, fareler üzerindeki anti-depresan özelliklerini incelemişlerdir. **10** nolu bileşiğin Kortikotropin salıcı hormon reseptörü 1 (CRF-1) antagonisti olabileceğini bildirmişlerdir.

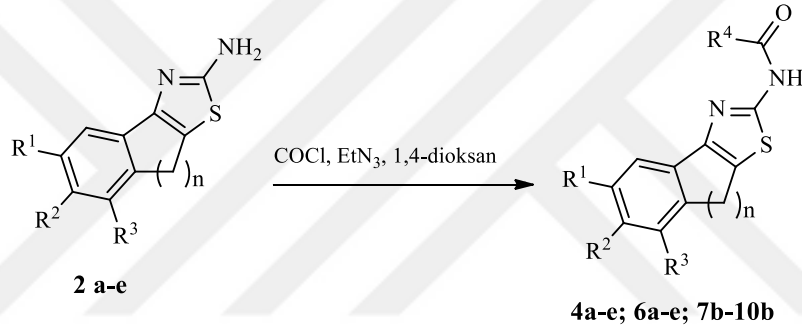


	R	X	Y
1	4-H	-NH-feniltiyazol	-NH-feniltiyazol
2	4-OH	-NH-4-hidroksifeniltiyazol	-NH-4-hidroksifeniltiyazol
3	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-NH-4-dimetilaminofeniltiyazol	-Cl
4	4-COCH <sub>3</sub>	-NH-4-asetofeniltiyazol	-Cl
5	4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-NH-4-bütoksifeniltiyazol	-Cl
6	4-OCH <sub>3</sub>	-NH-4-metoksifeniltiyazol	-Cl
7	3-CN	-NH-3-klorfeniltiyazol	-Cl
8	4-CH <sub>3</sub>	-Cl	-Cl
9	4-NO <sub>2</sub>	-Cl	-Cl
10	2,4-Cl,Cl	-Cl	-Cl
11	3-Br	-Cl	-Cl
12	4-Br	-Cl	-Cl

Ijzerman ve arkadaşları (2005), amino tiyazol ve tiyazol halkası içeren amid türevlerini sentezlemiş, bu bileşiklerin insan vücudundaki A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> ve A<sub>3</sub> reseptörlerine karşı aktif olduklarını saptamışlardır.

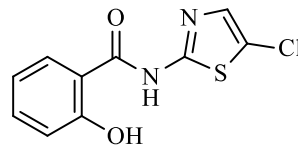
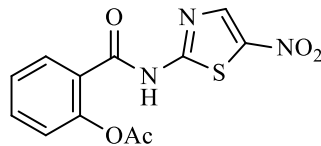


**a:** n = 1, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, **b:** n = 2, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H  
**c:** n = 3, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H **d:** n = 2, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = OMe  
**e:** n = 2, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = H

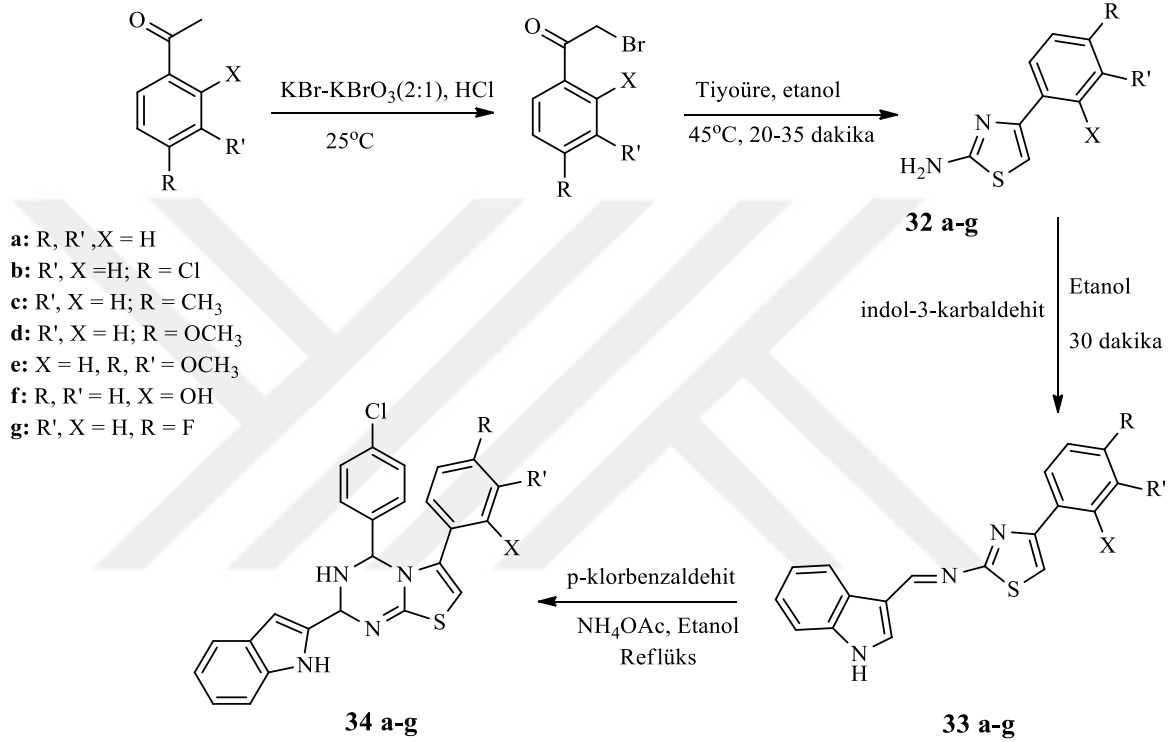


**4a-e:** R<sup>4</sup> = Ph; **5a-e:** R<sup>4</sup> = p-NO<sub>2</sub>-Ph; **6a-e:** R<sup>4</sup> = p-Cl-Ph; **7b:** R<sup>4</sup> = Me;  
**8b:** R<sup>4</sup> = Et; **9b:** R<sup>4</sup> = tBu; **10b:** R<sup>4</sup> = cPe

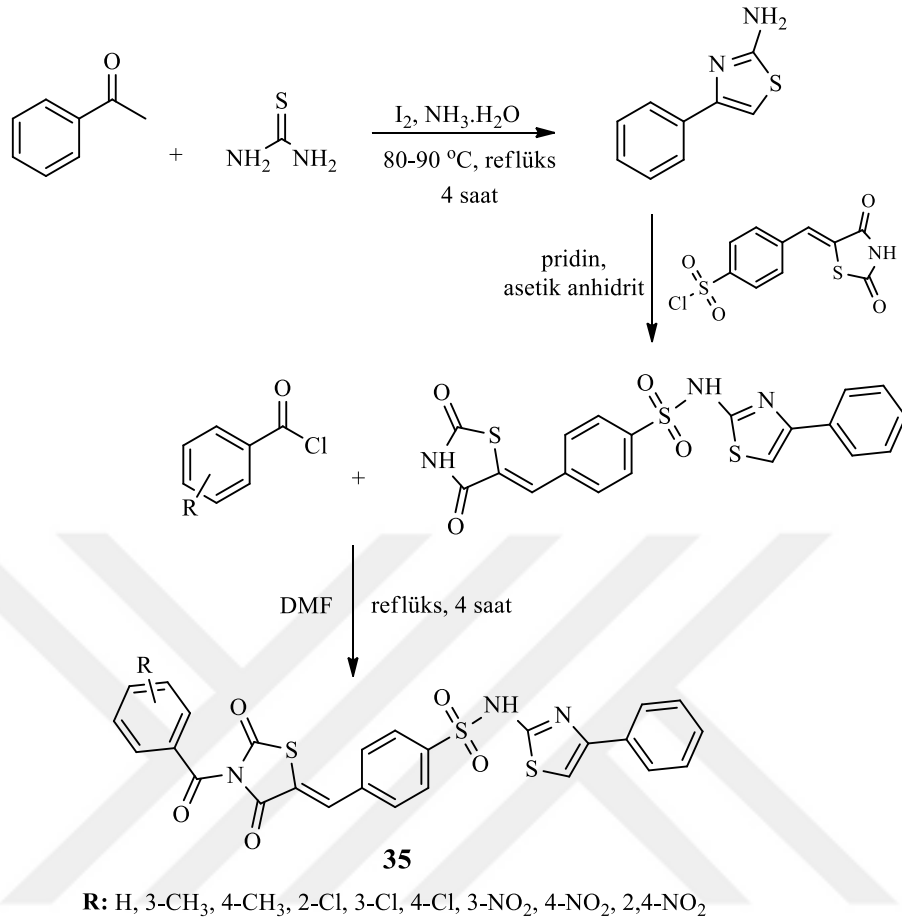
Yapısında tiyazol halkası içeren amid türevlerinin sentezini gerçekleştiren Stachulski ve grubu sentezledikleri bu bileşiklerin bazılarının (**30**, **31**) Hepatit-B virüsüne karşı antiviral aktiviteye sahip olduğunu saptamışlardır (Stachulski ve ark., 2011).



Sravanthi ve Manju (2015), 2-amino-4-substitute fenil-1,3-tiyazol (**32 a-g**) türevlerini sentezlemiş ve bu türevlerden yola çıkarak Schiff bazı (**33 a-g**) ve indol-3-il-tiyazol-s-triazin (**34 a-g**) bileşiklerini sentezleyip, bu bileşiklerin antioksidan ve floresan özelliklerini incelemişlerdir. Bileşiklerin iyi bir antioksidan (**33 a-g, 34 a-g**) ve yüksek derecede floresan (**34 a-g**) özelliklerinin olduğunu saptamışlardır.



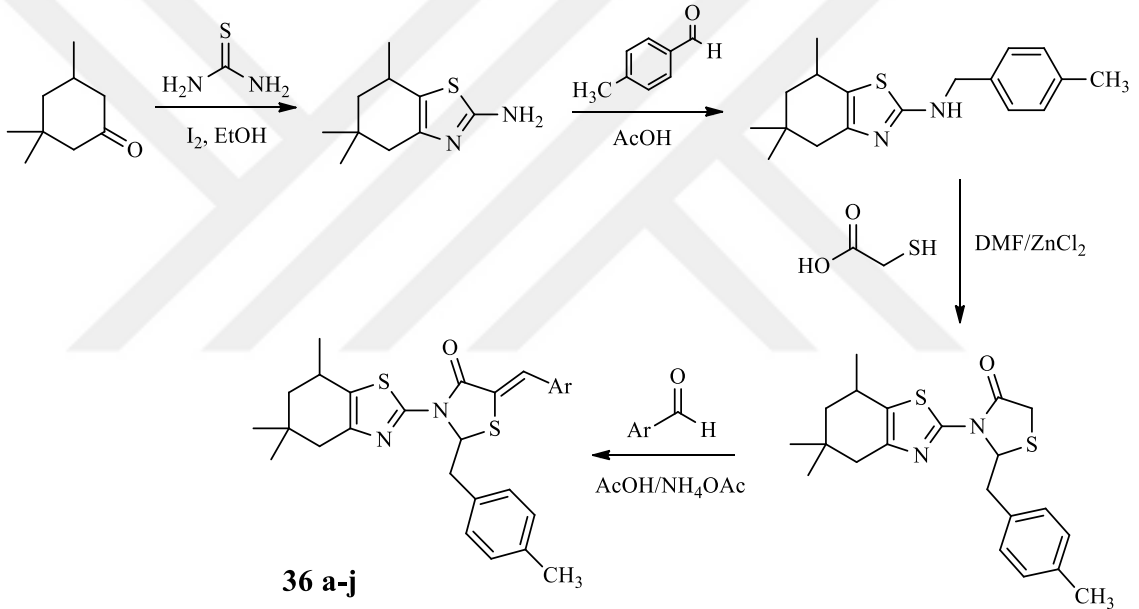
Yapısında tiyazol halkası içeren sülfonamid türevi bileşikleri (**35**) ise, Parekh ve grubu sentezlemiş ve bu bileşiklerin gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı *in vitro* ortamda aktivitelerini test etmişlerdir, incelenen bileşiklerin iyi derecede anti-bakteriyel aktiviteye sahip olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca bu bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı antitüberküloz aktivite gösterdiklerini de saptamışlardır. Bu bileşiklere ait test sonuçları Tablo 2.1'de verilmiştir (Parekh ve ark., 2012).



**Tablo 2.1.** Sülfonamid türevi (**35**) bileşiklere ait anti-bakteriyel test sonuçları

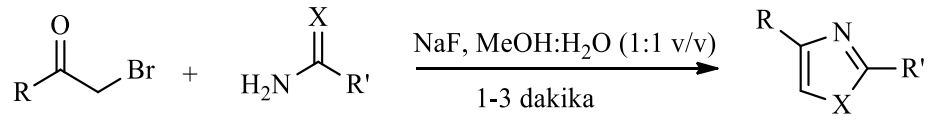
<b>R</b>	Gram Negatif		Gram Pozitif	
	inhibisyon zonu (MIC)		inhibisyon zonu (MIC)	
	E.Coli	P.aeruginosa	S. aureus	B. subtilis
H	22 (62.5)	22 (62.5)	21 (62.5)	24 (25)
3-CH <sub>3</sub>	18 (100)	19 (100)	18 (100)	18 (100)
4-CH <sub>3</sub>	22 (50)	22 (50)	22 (50)	23 (50)
2-Cl	25 (12.5)	25 (12.5)	24 (6,25)	26 (6,25)
3-Cl	24 (25)	24 (25)	26 (12,5)	25 (12,5)
4-Cl	23 (25)	22 (12,5)	24 (6,25)	26 (6,25)
3-NO <sub>2</sub>	22 (62.5)	22 (62.5)	21 (62.5)	24 (25)
4-NO <sub>2</sub>	24 (30)	24 (25)	25 (25)	24 (12,5)
2,4-NO <sub>2</sub>	24 (12.5)	22 (100)	23 (12.5)	22 (6,25)
<b>siprofloksasin</b>	30 (≤1)	30 (≤1)	32 (≤1)	33 (≤1)

Biyolojik açıdan öneme sahip olan ve yapısında tiyazol halkası bulunduran  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerini (**36 a-j**) ise, Adki ve grubu sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bu bileşiklerinin *Bacillus subtilis* (MTCC 441), *Bacillus sphaericus* (MTCC 11), *Staphylococcus aureus* (MTCC 96), *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC 741), *Klebsiella aerogenes* (MTCC 39) bakterilerine karşı antibakteriyel etkilerini incelemişler ve bileşiklerin orta ve iyi derecede anti-bakteriyel özellikte olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda bu bileşiklerin *Chromobacterium violaceum* (MTCC 2656), *Candida albicans* (ATCC 10231), *Aspergillus fumigatus* (HIC 6094), *Trichophyton rubrum* (IFO 9185) ve *Trichophyton mentagrophytes* (IFO 40996)'e karşı antifungal aktivite gösterdiklerini ortaya koymuşlardır (Adki ve ark., 2012).

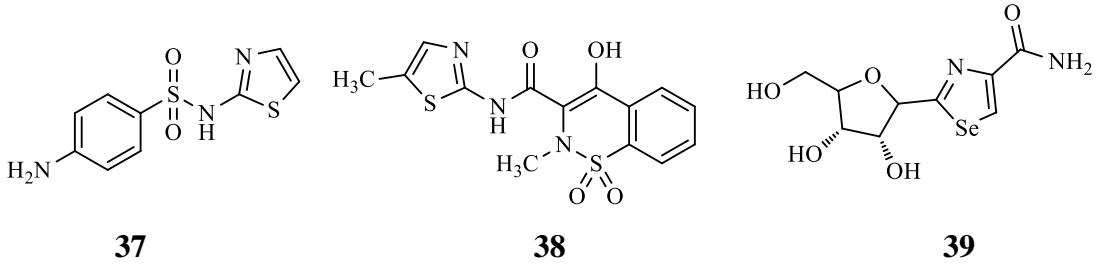


**Ar:** 4-MePh, 4-ClPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph, 3-NO<sub>2</sub>Ph, 4-OHPh, 2-OHPh,  
4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NPh, 4-OH, 3-OMePh, 2-Furil, 2-Tiyenil

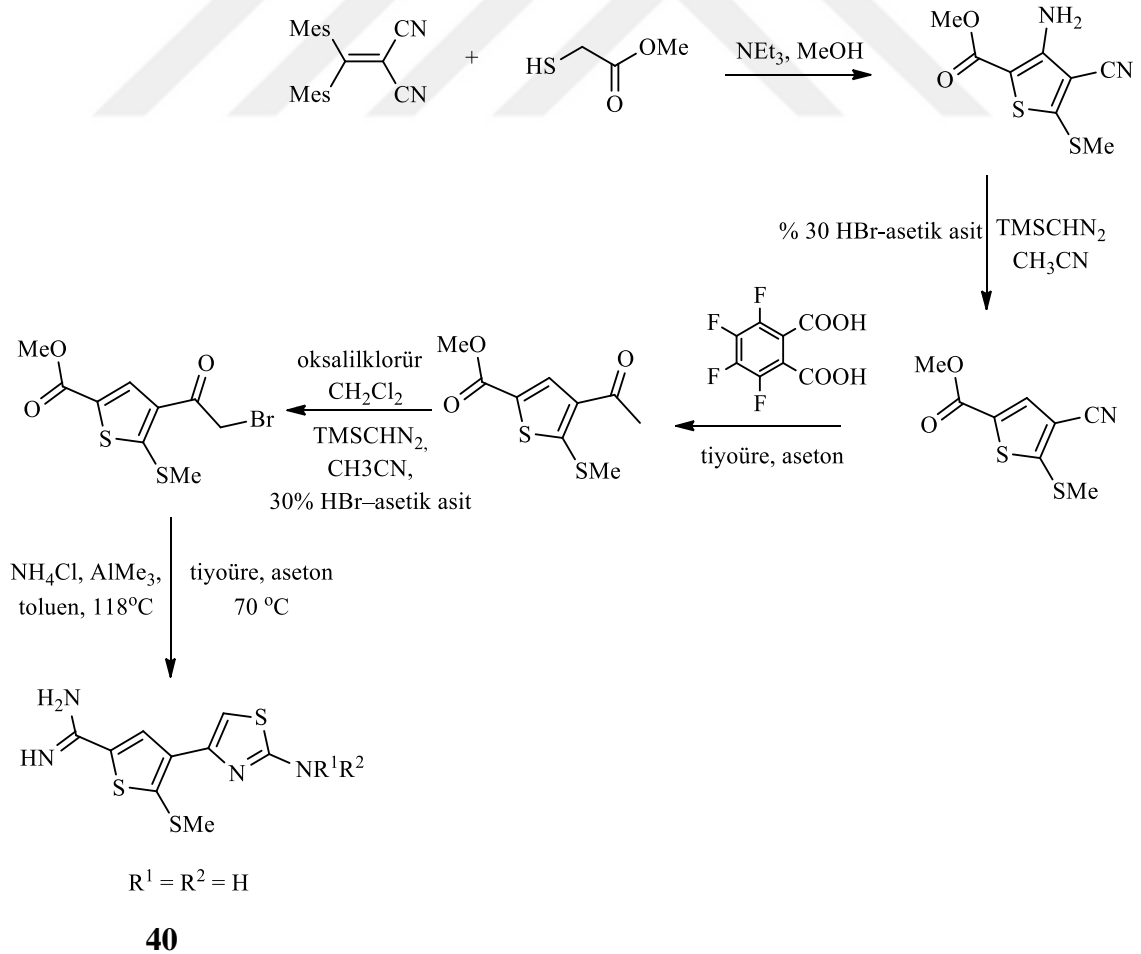
Banothu ve arkadaşları (2014), fenilaçil bromür veya 3-(2-bromoasetil)-2H-kromen-2-on bileşiklerini çeşitli üre türevleri ve NaF ile etkileştirerek metanol-su (1:1) ortamında oda şartlarında 1-3 dakika karıştırarak çok yüksek verimlerle 1,3-tiyazol veya 1,3-selenazol türevlerini sentezlemişlerdir. Aynı zamanda biyolojik olarak aktif olan bazı tiyazol ve selenazol türevlerinden Sülfatiyazol'ün (**37**) antibakteriyel, meloksikam'ın (**38**) antiinflamatuvar ve selenazofran'ın (**39**) antibakteriyel etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır.



**R** = aril/koumaril; **R'** = NH<sub>2</sub>/NH-Ph; **X** = S/Se



Yapısında amino tiyazol halkası bulunduran bileşiklerin (**40**) sentezini gerçekleştiren Wilson ve grubu bu bileşiklerin ürokinaz (uPA) inhibitörü aktivitelerini incelemişler ve çalışmaları sonucunda sentezledikleri bileşiklerin ürokinaz (uPA) inhibitörü olduğunu belirlemişlerdir (Wilson ve ark., 2001).



### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Yüksek lisans tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen sentez çalışmaları Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Bölümü Kataliz ve Organik Sentez Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Anti mikrobiyal test çalışmaları ise Biyoloji Bölümü Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapılmıştır.

#### 3.1. Araç ve Malzemeler

Manyetik karıştırıcı, döner buharlaştırıcı, cam malzemeler.

##### 3.1.1. Kimyasallar

##### 3.1.2. Reaktifler

Keton türevleri, Tiyoüre, İyot, Maleik Anhidrit, Sikloheksadien, Trietilamin, NaOH

##### 3.1.3. Çözücü ve Kurutucular

Etanol, kloroform, metilenklorür, hekzan. Çözücüler saf olarak temin edildiklerinden (Merck) saflaştırma işlemi yapılmadan kullanıldı. Kurutucu olarak ise sodyum sülfat kullanıldı.

##### 3.1.4. Saflaştırma

Elde edilen tüm ürünler uygun çözücü karışımları kullanılarak kristallendirme yöntemleri ile saflaştırıldı.

##### 3.1.5. Cihazlar

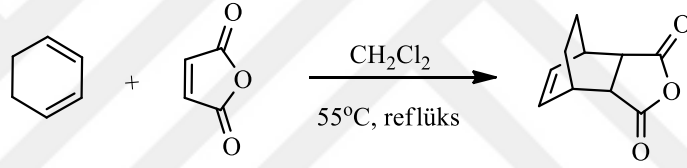
<sup>1</sup> H-NMR	Bruker 400 MHz Spektrometre
<sup>13</sup> C-NMR	Bruker 100 MHz Spektrometre
IR	Jasco 430 FT/IR Spektrometre
Erime Noktası	Elektrotermal 9100 Erime Noktası Tayin Cihazı
Elemental Analiz	Leco CHNS-932.



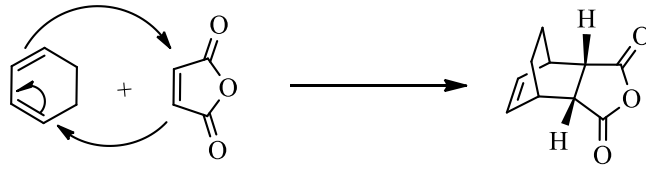
## 3.2. Deneysel Kısım

### 3.2.1. (4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion (3) Sentezi İçin Genel Yöntem

1,3-sikloheksadien (2 g; 30 mmol) diklormetan (30 mL) ile bir balonda çözüldü. Maleik anhidritin ilavesi ile gerçekleşecek ani ısınmayı önlemek için balon buz banyosuna yerleştirildi. Maleik anhidrit (2,5 g; 30 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon karışımı 55°C'de reflüks işlemine tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı diklormetan/su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün diklormetan/hekzan (3/7) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. (4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion % 90 verimle saf olarak elde edildi.



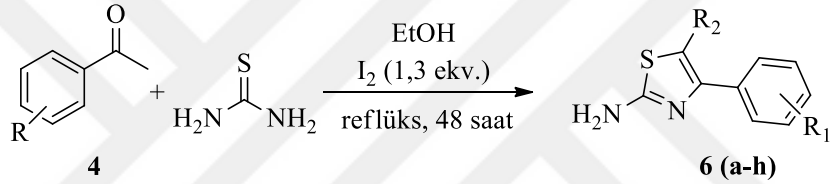
**Şema 3.1.** (4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion (3) sentezi için genel yöntem (Ceylan ve ark., 2013)



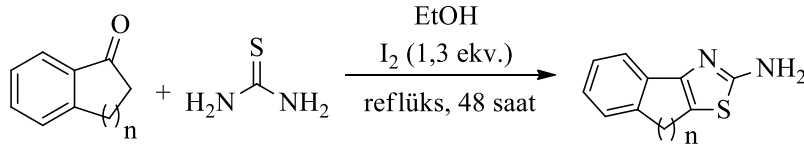
**Şema 3.2.** (4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion (3) sentezine ait [4+2] Diels-Alder katılma mekanizması

### 3.2.2. Tiyazol Türevlerinin (6a-j) Sentezi İçin Genel Yöntem

100 ml'lik balona tiyoüre (1.9 g; 4 mmol) alınarak etanolde (15 mL) çözüldü ve üzerine etanol (15 mL) içerisinde çözülen iyot (2.05 g; 1,3 mmol) ilave edildi. Karışımın üzerine keton türevi (0.75 g; 1 mmol) (4,5) etanol (20 mL) ile çözülen damla damla ilave edildi. Reaksiyon belirli aralıklarla TLC ile takip edildi ve 48. saatin sonunda reaksiyon bitirildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve diklormetan, % 10'luk NaOH çözeltisi ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kloroform/hekzan (3/7) karışımında kristallendirildi ve tiyazol türevleri (6a-j) saf olarak elde edildi. Sentezlenen tiyazol türevleri Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

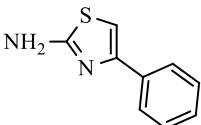
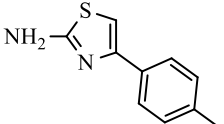
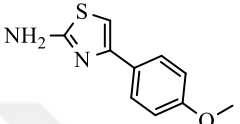
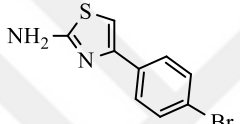
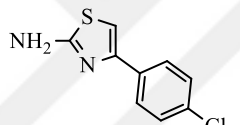
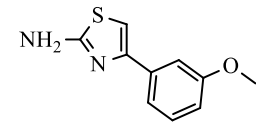
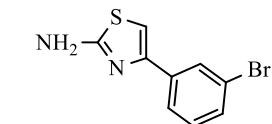
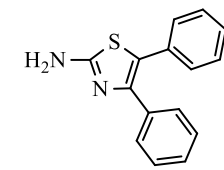
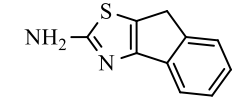
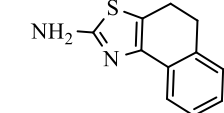


**6:**  $\text{R}_1$ : H, 4-Br, 4-Cl, 4-OMe, 4-Me, 3-OMe, 3-Br,  $\text{R}_2$ : H; **6h:**  $\text{R}_1$ : H,  $\text{R}_2$ : Ph



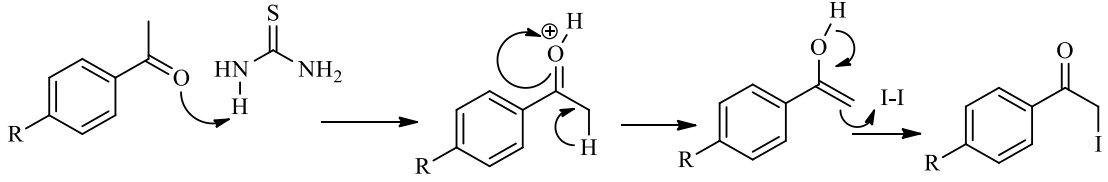
**Şema 3.3.** Tiyazol türevlerinin (6a-j) sentezi için genel yöntem (Chordia ve ark., 2005)

**Çizelge 3.1.** Sentezlenen Tiyazol Türevleri

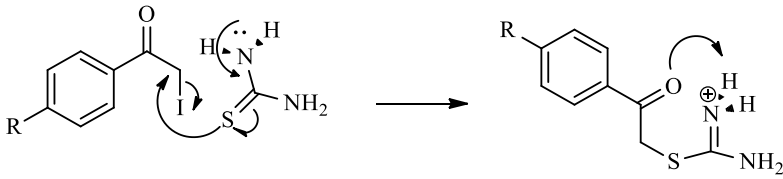
	Sentezlenen Moleküller	Verim (%)	E. N. (°C)	E. N. (°C) <sup>lit</sup>
<b>6a</b>		60	150-153	148-150 <sup>1</sup>
<b>6b</b>		55	134-137	130-132 <sup>1</sup>
<b>6c</b>		53	208-211	208-209 <sup>2</sup>
<b>6d</b>		60	178-181	164-166 <sup>3</sup>
<b>6e</b>		56	157-160	167-168 <sup>2</sup>
<b>6f</b>		65	248-251	247-249 <sup>4</sup>
<b>6g</b>		60	128-131	130-133 <sup>5</sup>
<b>6h</b>		50	184-187	185-187 <sup>6</sup>
<b>6i</b>		70	211-214	202-207 <sup>7</sup>
<b>6j</b>		75	137-140	129-131 <sup>7</sup>

**1.** Bonilla ve ark., 2006; **2.** Wu ve ark., 2009; **3.** Narsaiyah ve ark., 2011; **4.** Aslan, 2013; **5.** Gaikwad ve ark., 2010; **6.** Watson ve ark., 2007; **7.** Ijzerman ve ark., 2005

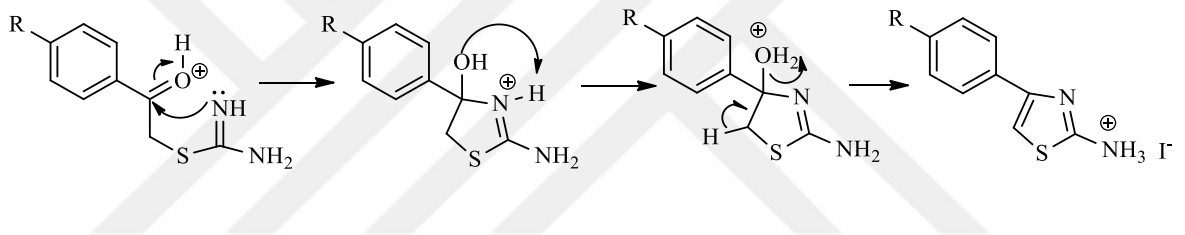
**1.ADIM**



**2.ADIM**



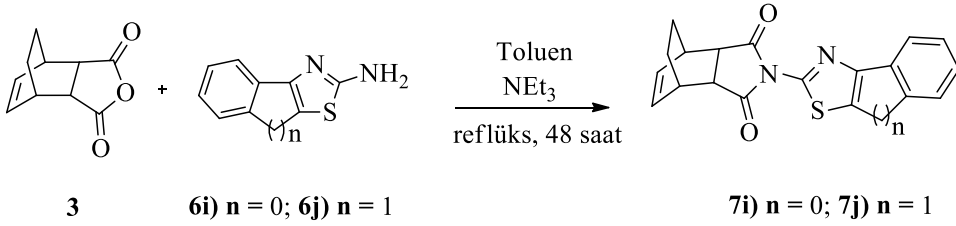
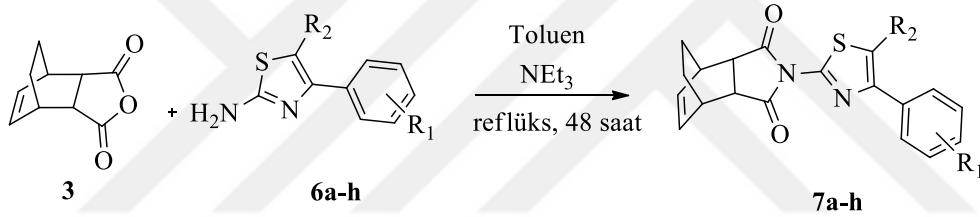
**3.ADIM**



**Şema 3.4.** Tiyazol türevlerinin sentez mekanizması (Bonilla ve Ark., 2006)

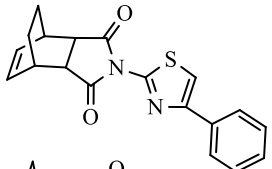
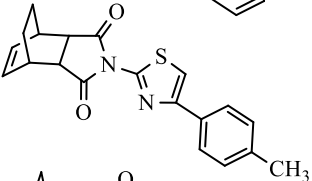
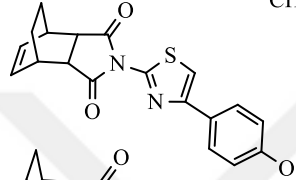
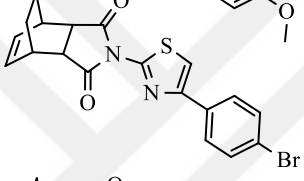
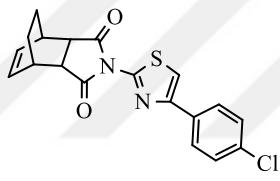
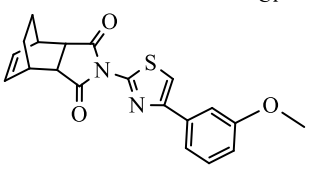
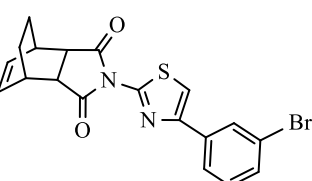
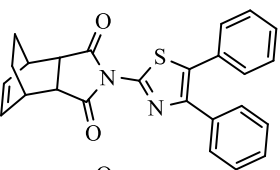
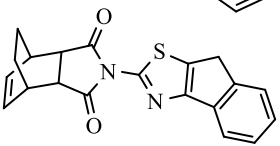
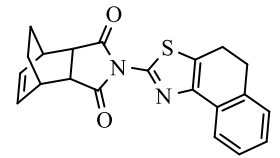
### 3.2.3. 4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion Birimi İçeren Tiyazol Türevlerinin (7a-j) Sentezi İçin Genel Yöntem

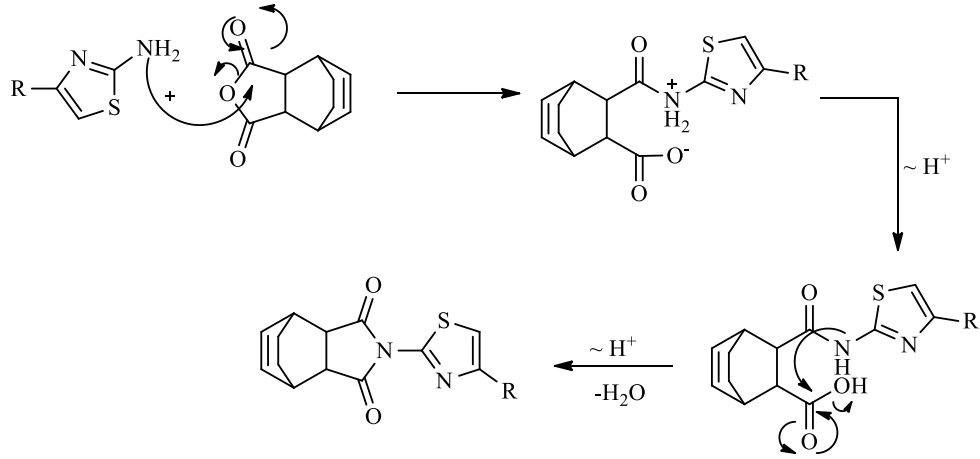
Tiyazol türevi (0.5 g; 2 mmol) bir balona (6a-j) alındı ve toluende (7.5 mL) çözüldü. Üzerine trietilamin (1 ml) ilave edilip, 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışımın üzerine dikarboksilli anhidritin (0.5 g; 2 mmol) (3) toluen (7.5 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı reflüks işlemine tabi tutulup TLC ile belirli aralıklarla takip edilerek 48 saatin sonunda reaksiyon bitirildi. Toluene evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün Kloroform/Hekzan (3/7) karışımında kristallendirildi ve edilmesiyle 4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion birimi içeren tiyazol türevleri (7a-j) saf olarak elde edildi. Sentezlenen edilmesiyle 4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion birimi içeren tiyazol türevleri (7a-j) Çizelge 3.2’de verilmiştir.



**Şema 3.5.** 4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion birimi içeren tiyazol türevlerinin (7a-j) sentezi için genel yöntem

Çizelge 3.2. Sentezlenen 4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion birimi içeren tiyazol türevleri

Sentezlenen Moleküller	Verim (%)	E. N. (°C)
7a 	60	170-173
7b 	70	193-196
7c 	75	159-162
7d 	70	158-161
7e 	65	133-136
7f 	65	132-135
7g 	60	155-158
7h 	80	164-167
7i 	80	184-187
7j 	75	237-240



**Şema 3.6.** 4,7-etanoisoindol-1,3(2H)-dion birimi içeren tiyazol türevlerinin (**7a-j**) sentez mekanizması

### 3.2.4. Anti-mikrobiyal Testler

Bu çalışmada sentezlenen 4,7-etanoisoindol-1,3(2H)-dion (**7a-j**) birimi içeren yeni tiyazol türevlerinin 6 tanesi gram pozitif ve 8 tanesi gram negatif olmak üzere toplam 14 adet insan patojeni olan bakteri suşlarının büyümelerine karşı etkileri disk difüzyon tekniği kullanılarak araştırıldı. Çalışmada kullanılan gram-pozitif bakteri suşları; *Staphylococcus aureus* (ATCC®25923), *Streptococcus epidermidis* (ATCC® 12228), *Streptococcus pyogenes* (ATCC® 19615), *Listeria monocytogenes* (ATCC®19115), *Bacillus cereus* (ATCC® 10876) ve *Clostridium perfringes* (ATCC® 12124) dir. Gram negatifler bakteri suşları ise, *Proteus vulgaris* (ATCC® 13315), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC® 13883), *Escherichia coli* (ATCC® 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC® 27853), *Agrobacterium tumefaciens* (ATCC® 2334), *Salmonella typhimurium* (ATCC® 14028), *Enterobacter cloaceae* (ATCC® 23355) ve *Serratia marcescens* (ATCC® 8100) dir.

#### **Disk Difüzyon Yöntemi**

Test çalışması için stok bakteri suşları tek koloniden alınarak, 5 mL Muller Hinton Broth (MHB) sıvı besi yerine inoküle edildi ve 37°C'de 18 saat inkübasyona bırakıldı. Elde edilen kültürlerin türbiditeleri 0.5 McFarland ( $10^8$  cfu/mL) standardına ayarlandı. Sonrasında, 3 tekrarlı olarak Muller Hinton Agar (MHA) içeren petri kaplarına 0.1 mL her bir bakteri suşundan inoküle edilerek yayma ekim yapıldı. Pozitif kontrol olarak,

Penisilin (50 µM) ve kloramfenikol (50 µM) kullanıldı. Negatif kontrol olarak ise, DMSO kullanıldı. Sentezlenen tüm bileşiklerin disk başına 100 µg'lık konsantrasyonda *in vitro* ortamda anti-bakteriyel aktiviteleri test edildi. Her bileşik DMSO ile çözülerek % 5' lik stok çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin 20 µL'lik solüsyonundan 5 µL (100 µg/disk) petri kaplarında inokülasyonu yapılan bakteriler üzerine yerleştirilmiş steril 0.3 mm çaplı diskler (Glass Microfibre filters, Whatman®; 6 mm in diameter) uygulandı ve 37 °C'de 18 saat inkübasyona bırakıldı. Diskler etrafında oluşan inhibisyon zonları (mm cinsinden) ölçüldü. Elde edilen değerler Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'da görülmektedir.

### ***Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Değerlerinin Belirlenmesi***

Sentezlenen bileşiklerin (7a-j) anti-bakteriyel etkileri tarandıktan sonra en etkili bileşikler için MİK tayini yapıldı. Bu amaçla ilgili bileşiklerin (7a-j) 20 mg/mL'lik stoklarından 5 µl alınarak % 50 dilüsyonları elde edildi (5 µl - 0,0195 µl). Pozitif kontrol olan penisilin ve kloramfenikol de aynı ölçekle dilüe edildi. 37°C'de 18 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında MİK değerleri belirlendi ve elde edilen sonuçlar Tablo 4.3'de verilmiştir.

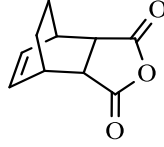


## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

### Dikarboksilli Anhidrit Türevi

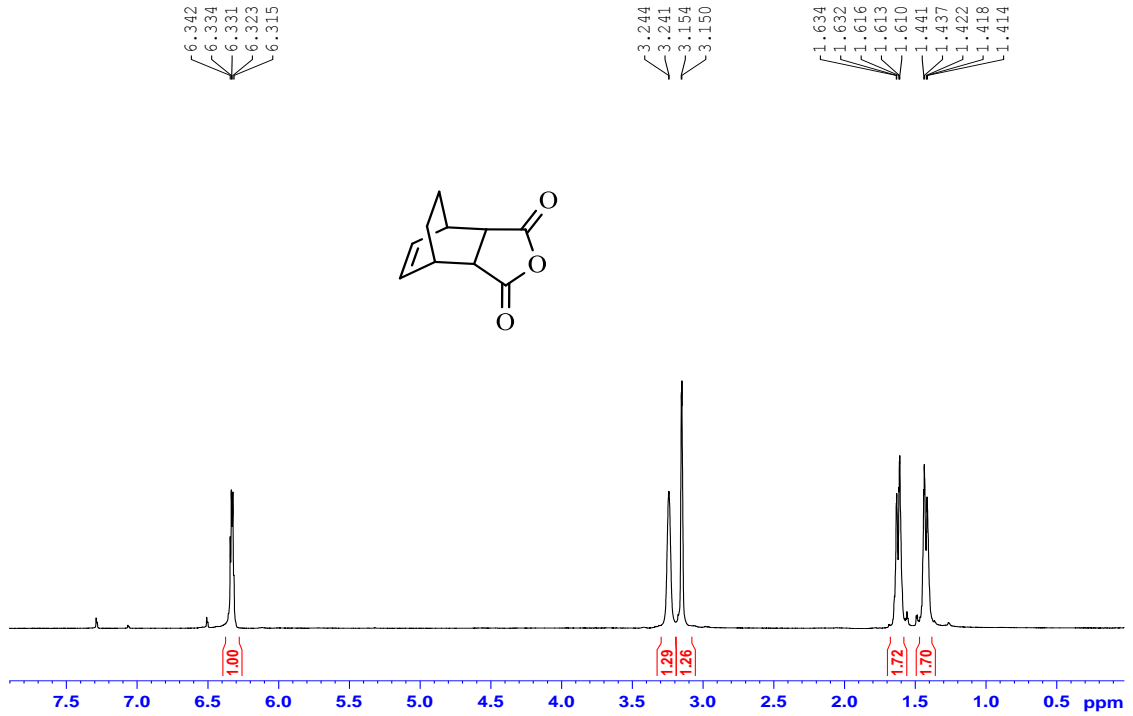
#### 4.1. (4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion

Beyaz Kristal, Verim: % 90, Erime Noktası: 145-147 °C



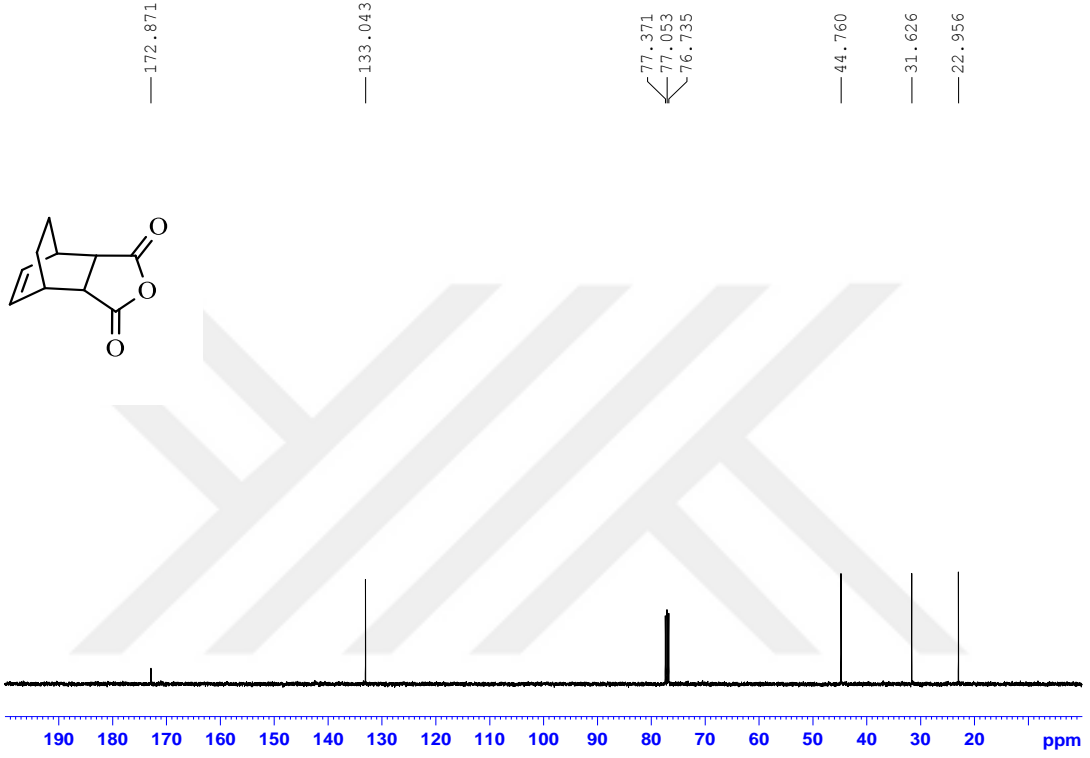
3

(4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu Şekil 4.1 de görülmektedir. Yapıda bulunan çift bağ protonları 6.34 ve 6.32 ppm arasında dubletin dubleti (AB sistemi) ( $J = 4.4 \text{ Hz}$ ;  $3.2 \text{ Hz}$ ) olarak rezonans olmaktadır. Karbonil grubuna komşu protonlar 3.24 ppm'de dublet ( $J = 1.2 \text{ Hz}$ ) diğer köprübaşı protonları ise 3.15 ppm'de dublet ( $J = 1.6 \text{ Hz}$ ) olarak rezonans olmaktadır. Köprü protonları ise 1.63-1.61 ve 1.44-1.41 ppm'ler arasında AA'BB' sistemi vererek rezonans olmuşlardır ve spektrumdaki sinyaller yapıyı doğrulamaktadır.

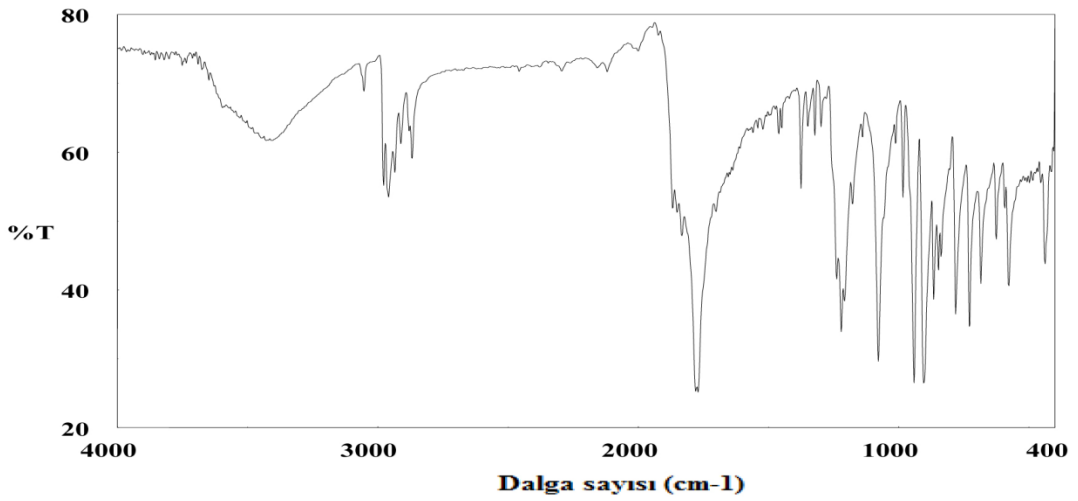


Şekil 4.1. (4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

(4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu Şekil 4.2’de görülmektedir. Karbonil grubuna ait sinyal 172.8, çift bağ karbonları 133.0 ppm’de sinyal vermektedir. Diğer alifatik karbon atomları ise sırasıyla, 44.7; 31.6; 22.9 ppm’de sinyal vermektedir ve yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.2. (4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Şekil 4.3. (4R,7S)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-etanoisobenzofuran-1,3-dion (3) bileşiğine ait IR spektrumu

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.34-6.32 (dd,  $J$  = 4.4 Hz; 3.2 Hz, 2H), 3.24 (d,  $J$  = 1.2 Hz; 2H), 3.15 (d,  $J$  = 1.6 Hz; 2H), 1.63-1.41 (AA' BB' sistem, 4H).

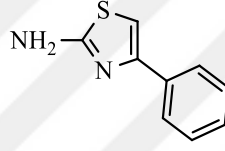
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  = 172.8 (2C), 133.0 (2C), 44.7 (2C), 31.6 (2C), 22.9 (2C).

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3597, 3053, 2959, 2911, 2869, 2295, 2158, 2120, 2000, 1770, 1519, 1461, 1449, 1375, 1221, 1079, 1011.

## 4.2. Tiyazol Türevleri (6a-j)

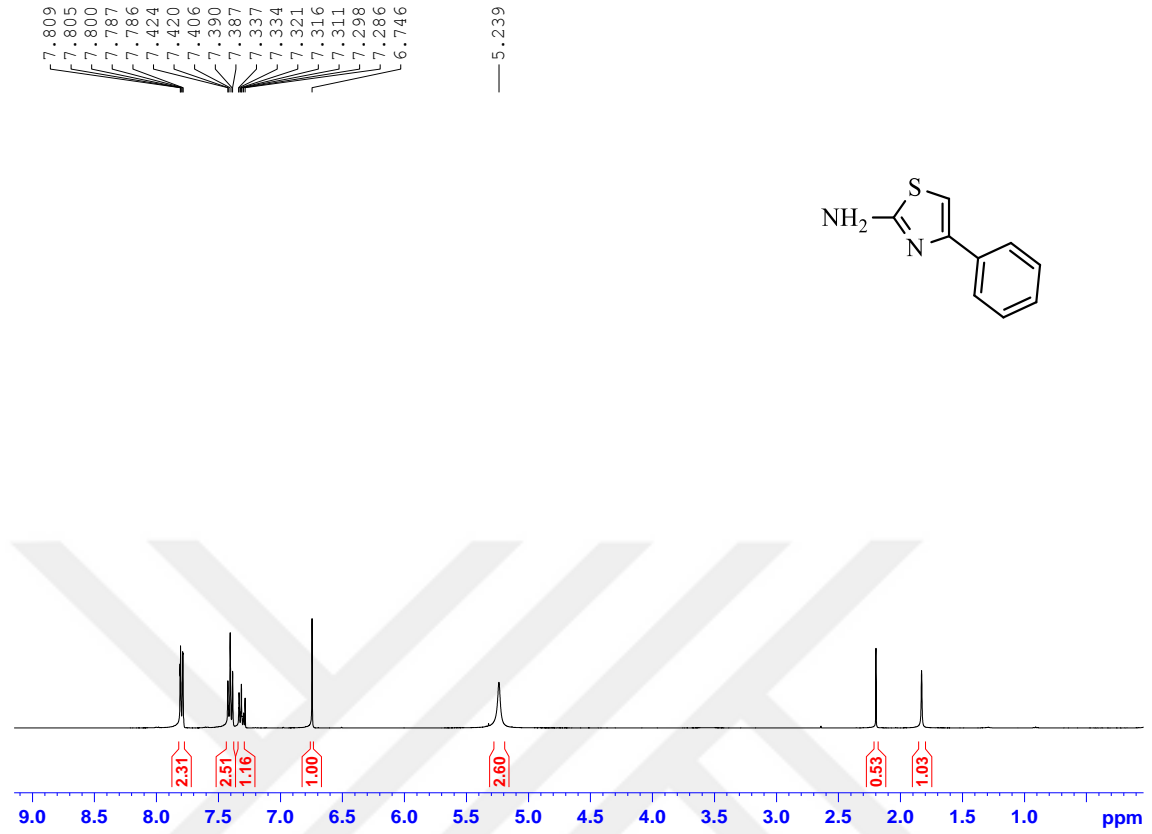
### 4.2.1. 4-Feniltiyazol-2-amin (6a)

Sarı Kristal, Verim : % 60, Erime Noktası: 150-153 °C



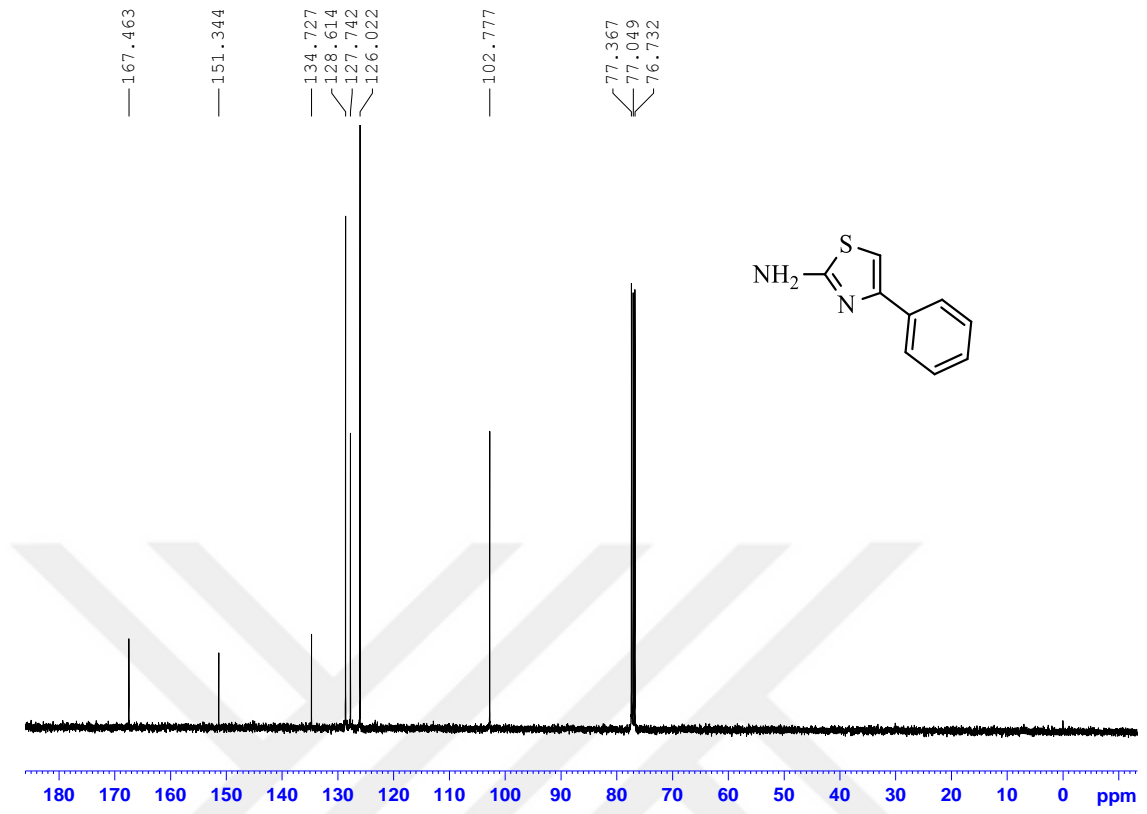
**6a**

4-Feniltiyazol-2-amin bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 4.4'de görülmektedir. Spektrumda fenil halkasındaki orto protonları 7.80-7.78 ppm'de multipler, meta protonları  $\delta$  = 7.42-7.38 ppm'de multipler, para protonu ise 7.33-7.29 ppm'de multipler olarak sinyal vermektedir. Tiyazol halkasındaki çift bağ protonu 6.74 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Tiyazol halkasına bağlı NH<sub>2</sub> protonları 5.23 ppm'de geniş singlet olarak sinyal vermektedir ve yapıyı doğrulamaktadır.

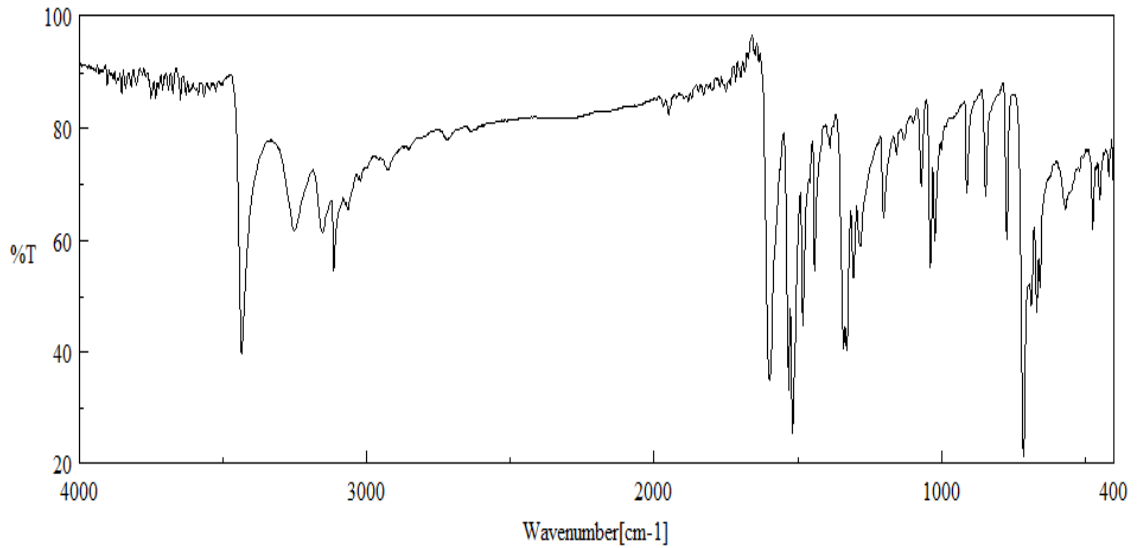


Şekil 4.4. 4-Feniltiyazol-2-amin bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

4-Feniltiyazol-2-amin bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu Şekil 4.5’de görülmektedir. Spektrumda  $\delta = 167.4$  ppm’de görülen sinyal tiyazol halkasında bulunan C=N çift bağına aittir. Tiyazol halkasında bulunan C-C çift bağ karbonları  $\delta = 151.3$  ve  $102.7$  ppm’de rezonans olmaktadır. Yapıdaki aromatik karbonlar ise sırasıyla  $\delta = 134.7$ ,  $128.6$ ,  $127.7$ ,  $126.0$  ppm’de rezonans olmaktadır ve yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.5. 4-Feniltiyazol-2-amin (6a) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Şekil 4.6. 4-Feniltiyazol-2-amin (6a) bileşiğine ait IR spektrumu

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 7.80-7.78 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.23 (bs, 2H).

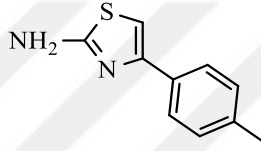
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 167.4, 151.3, 134.7, 128.6 (2C), 127.7, 126.0 (2C), 102.7.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3434, 2927, 1646, 1531, 1388, 1340, 1039.

**Elementel Analiz:** C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 61.34; H, 4.58; N, 15.90; S, 18.19; Bulunan: C, 61.67; H, 4.67; N, 15.86; S, 18.37.

#### 4.2.2. 4-(p-tolil)tiyazol-2-amin (6b)

Sarı Katı, Verim : % 55, Erime Noktası : 134-137 °C



**6b**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) : δ = 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.19 (bs, 2H), 2.38 (s, 3H).

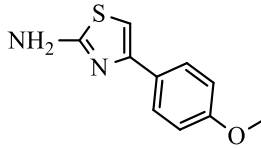
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 167.2, 151.4, 137.5, 132.0 (2C), 129.2 (2C), 125.9, 102.9, 21.2.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3453, 2850, 1637, 1538, 1521, 1488, 1332, 1216, 1195, 1112, 1035.

**Elementel Analiz:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 63.13; H, 5.30; N, 14.72; S, 16.85; Bulunan: C, 63.86; H, 5.36; N, 14.67; S, 17.27.

#### 4.2.3. 4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-amin (6c)

Sarı Katı, Verim: % 53, Erime Noktası: 208-211 °C



**6c**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 7.74-7.72 (dd, *J* = 6.6 Hz; *J* = 2.0 Hz; 2H), 6.94-6.92 (dd, *J* = 6.8 Hz; *J* = 2.0 Hz; 2H), 6.61 (s, 1H), 5.01 (bs, 2H), 3.85 (s, 3H).

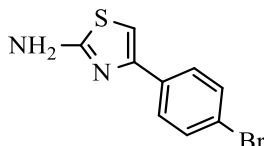
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 166.9, 159.3, 151.1, 127.3, 127.2 (2C), 113.9 (2C), 101.1, 55.3.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3438, 2937, 1625, 1536, 1492, 1417, 1326, 1245, 1178, 1037.

**Elementel Analiz:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS için Hesaplanan: C, 58.23; H, 4.89; N, 13.58; S, 15.55;  
Bulunan: C, 54.71; H, 4.77; N, 12.22; S, 20.48.

#### 4.2.4. 4-(4-bromofenil)tiyazol-2-amin (6d)

Sarı Katı, Verim: % 60, Erime Noktası: 178-181 °C



**6d**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 7.67-7.65 (dd, *J* = 6.8 Hz; 2.0 Hz; 2H), 7.52-7.50 (dd, *J* = 6.8 Hz; 2.0 Hz; 2H), 6.74 (s, 1H), 5.14 (bs, 2H).

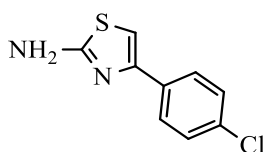
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 167.2, 150.2, 133.5, 131.6 (2C), 127.5 (2C), 121.6, 103.3.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3430, 2923, 1633, 1533, 1473, 1396, 1334, 1068, 1037, 1006.

**Elementel Analiz:** C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 42.37; H, 2.77; N, 10.98; S, 12.57;  
Bulunan: C, 38.40; H, 2.81; N, 9.56; S, 16.27.

#### 4.2.5. 4-(4-klorofenil)tiyazol-2-amin (6e)

Sarı Katı, Verim: % 56, Erime Noktası: 157-160 °C



**6e**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 7.73-7.71 (dd, *J* = 6.6 Hz; 2.0 Hz; 2H), 7.37-7.35 (dd, *J* = 6.6 Hz; 2.0 Hz; 2H), 6.73 (s, 1H), 5.15 (bs, 2H).

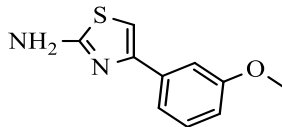
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 167.4, 150.2, 133.4, 133.1, 128.7 (2C), 127.2 (2C), 103.2.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3438, 2964, 1633, 1535, 1477, 1402, 1338, 1199, 1087, 1039.

**Elementel Analiz:** C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 51.31; H, 3.35; N, 13.30; S, 15.22;  
Bulunan: C, 51.69; H, 3.58; N, 7.26; S, 17.46.

#### 4.2.6. 4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-amin (6f)

Beyaz Katı, Verim: % 65, Erime Noktası: 248-251 °C



**6f**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO, ppm):  $\delta$  = 8.77 (bs, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28-7.27 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 1H), 3.82 (s, 3H).

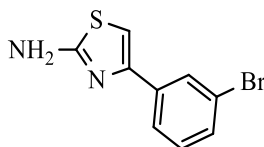
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm):  $\delta$  = 170.5, 160.0, 131.1, 130.7 (2C), 118.5, 115.3, 111.9, 103.7, 55.8.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3450, 2958, 1685, 1635, 1573, 1556, 1500, 1442, 1340, 1301, 1241, 1180, 1027.

Elementel Analiz: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS için Hesaplanan: C, 58.23; H, 4.89; N, 13.58; S, 15.55  
Bulunan: C, 36.20; H, 3.67; N, 8.44; S, 9.86.

#### 4.2.7. 4-(3-bromofenil)tiyazol-2-amin (6g)

Sarı Katı, Verim: % 60, Erime Noktası: 128-131 °C



**6g**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  = 7.96 (t, *J* = 1.8 Hz; 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz; 1H), 7.44-7.42 (dt, *J* = 8.0 Hz; *J* = 1.0 Hz; 1H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz; 1H), 6.77 (s, 1H), 5.12 (bs, 2H).

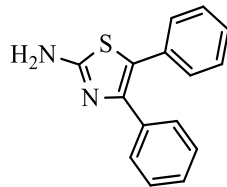
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  = 167.2, 149.8, 136.6, 130.6, 130.1, 129.9, 124.4, 122.8, 103.9.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3448, 1629, 1592, 1565, 1517, 1469, 1405, 1338, 1133, 1045.



#### 4.2.8. 4,5-difeniltiyazol-2-amin (6h)

Sarı katı, Verim: % 50, Erime Noktası: 184-187 °C



**6h**

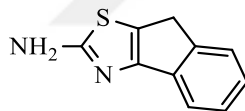
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 7.49-7.47 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 8H), 5.35 (bs, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 165.6, 145.6, 135.2, 132.5, 129.3 (2C), 128.9 (2C), 128.5 (2C), 128.2 (2C), 127.5, 127.2, 122.1.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3421, 3048, 1629, 1527, 1490, 1438, 1334, 1064.

#### 4.2.9. 8H-indeno[1,2-d]tiyazol-2-amin (6i)

Mor Kristal, Verim: % 70, Erime Noktası: 211-214 °C



**6i**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz; 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz; 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz; 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz; 1H), 5.30 (bs, 2H), 3.72 (s, 2H).

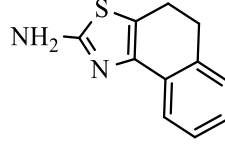
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 171.6, 156.7, 145.3, 137.6, 126.8 (2C), 125.3, 124.5 (2C), 118.2 (2C), 32.5.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3430, 2923, 2688, 2362, 1621, 1527, 1398, 1301, 1238, 1168, 1130, 1068, 1022.

**Elementel Analiz:** C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 63.80; H, 4.28; N, 14.88; S, 17.03; Bulunan: C, 63.68; H, 4.29; N, 14.75; S, 17.29.

#### 4.2.10. 4,5-dihidronafto[1,2-*d*]tiyazol-2-amin (6j)

Mor Kristal, Verim: % 75, Erime Noktası: 137-140 °C



6j

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  = 7.69 (d,  $J$  = 7.2 Hz; 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.09 (bs, 2H), 3.05 (t,  $J$  = 8.0 Hz; 2H), 2.87 (t,  $J$  = 8.0 Hz; 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  = 166.3, 145.8, 134.5, 131.6, 127.7, 126.9, 126.6, 122.6, 119.9, 29.1, 21.7.

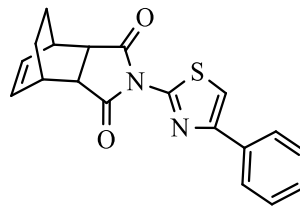
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3440, 2937, 1602, 1515, 1427, 1361, 1340, 1303, 1213, 1178, 1128, 1064, 1016.

Elementel Analiz: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 65.32; H, 4.98; N, 13.85; S, 15.85; Bulunan: C, 65.43; H, 5.19; N, 13.16; S, 16.22.

#### 4.3. 4,7-etanoisindol-1,3(2*H*)-dion Birimi İçeren Tiyazol Türevleri (7a-j)

##### 4.3.1 (4*R*,7*S*)-2-(4-feniltiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-4,7-etanoisindol-1,3(2*H*)-dion (7a)

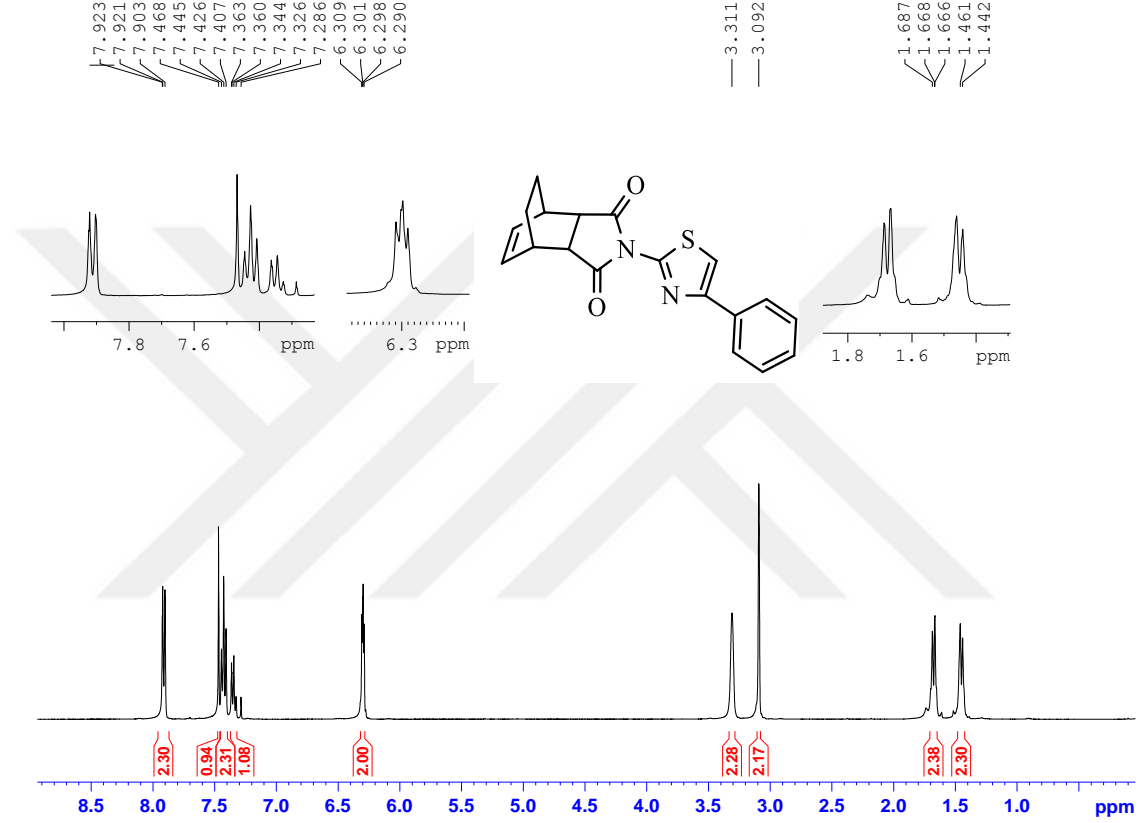
Sarı kristal, Verim: % 60, Erime Noktası: 170-173 °C



7a

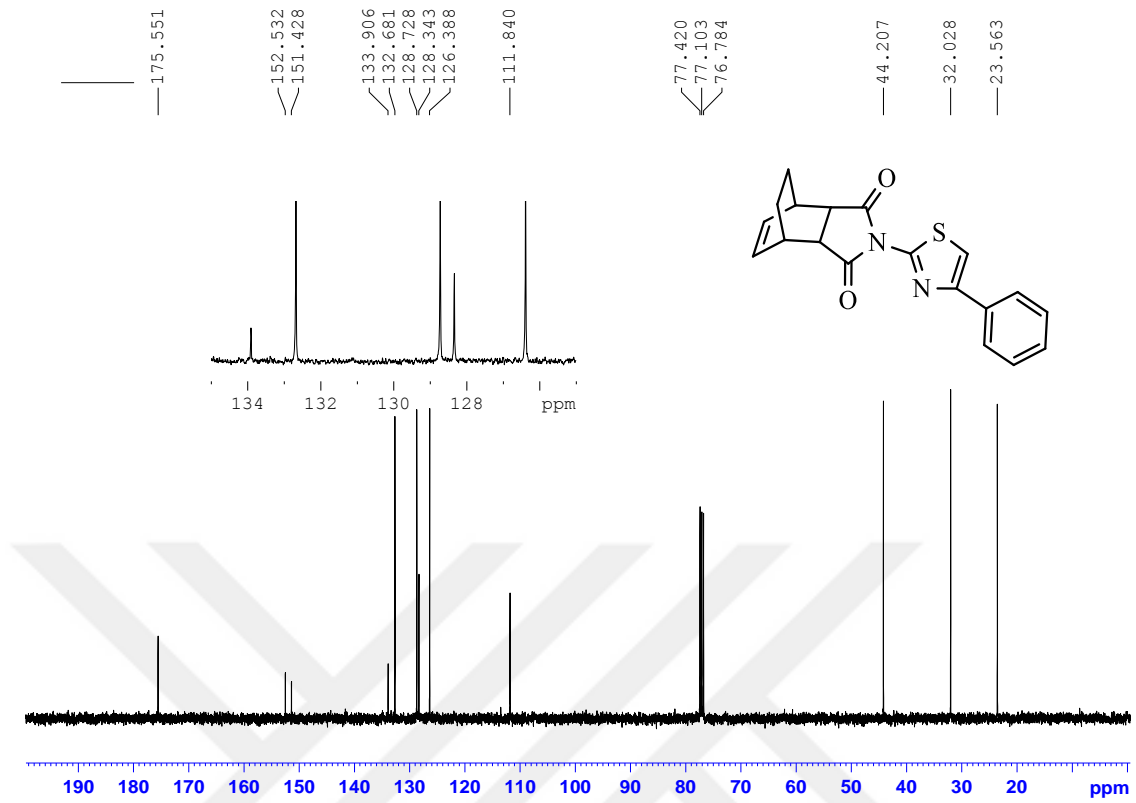
(4*R*,7*S*)-2-(4-feniltiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-4,7-etanoisindol-1,3(2*H*)-dion (7a) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 4.7'da görülmektedir. Fenil halkasının orto konumunda bulunan protonları 7.92-7.90 ppm'de dubletin dubleti ( $J$  = 8.0 Hz; 0.8 Hz), meta protonları 7.42 ppm'de triplet ( $J$  = 7.4 Hz) ve para konumundaki proton ise 7.36-7.32 ppm'de multipl olarak rezonans olmaktadır. Tiyazol halkasında bulunan çift bağ protonu 7.46 ppm'de singlet olarak sinyal verirken, isindol halkasında yer alan çift bağ'a ait protonlar 6.30-6.29 ppm'de dubletin dubleti ( $J$  = 4.4 Hz; 3.2 Hz) olarak

rezonans olmaktadır. Karbonil grubuna komşu olan protonlar ise, 3.31 ppm’de geniş singlet olarak rezonans olmaktadır. Allilik protonlar 3.09 ppm’de singlet olarak rezonans olurken, köprü başı protonları AB sistemi vermektedir. Sistemin A kısmı 1.67 ppm’de dublet ( $J = 8.4$  Hz), B kısmı ise 1.45 ppm’de dublet ( $J = 7.6$  Hz) olarak sinyal vermektedir.

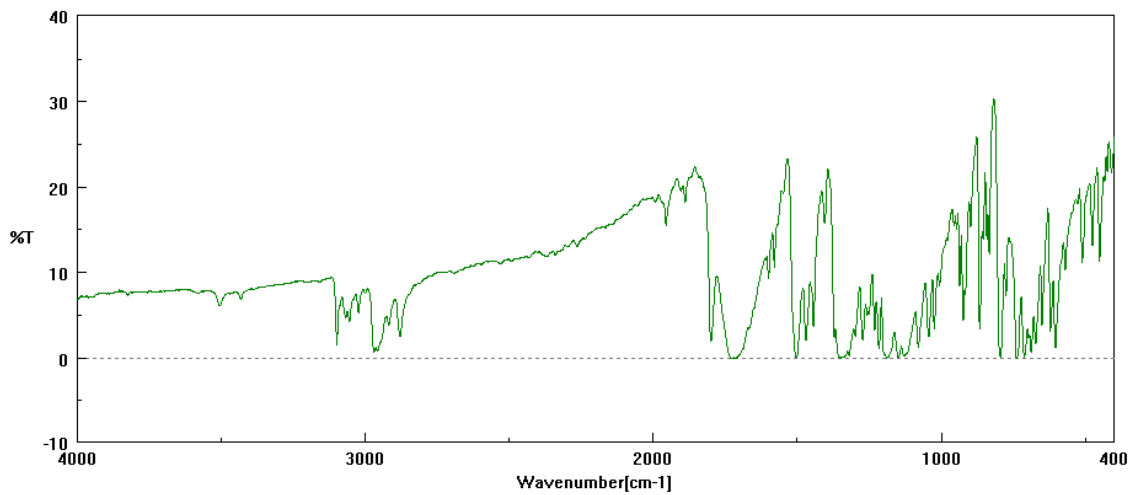


**Şekil 4.7** (4R,7S)-2-(4-feniltiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1,3-(2H)-dion (**7a**) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

(4R,7S)-2-(4-feniltiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1,3-(2H)-dion (**7a**) bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu Şekil 4.8’de görülmektedir. NMR spektrumunda 175.5 ppm’de karbonil karbonunun sinyali görülmektedir. Yapıda bulunan diğer tüm aromatik ve alifatik karbonlar sırasıyla 152.5; 151.4; 133.9; 132.6; 128,7; 128.3; 126.3; 111.8; 44.2; 32.02; 23.5 ppm’de sinyal vermektedir.



Şekil 4.8. (4R,7S)-2-(4-feniltiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3-(2H)-dion (**7a**) bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Şekil 4.9. (4R,7S)-2-(4-feniltiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3-(2H)-dion (**7a**) bileşiğine ait IR spektrumu

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.92-7.90 (dd, *J* = 8.0 Hz; 0.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.30-6.29 (dd, *J* = 4.4 Hz; 3.2 Hz, 2H), 3.31 (bs, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.67 (d, *J* = 8.4 Hz; 2H), 1.45 (d, *J* = 7.6 Hz; 2H).

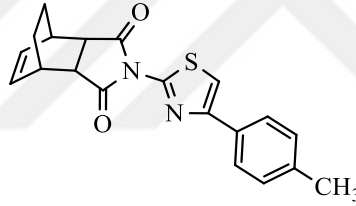
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 175.5 (2C), 152.5, 151.4, 133.9, 132.6 (2C), 128.7 (2C), 128.3, 126.3 (2C), 111.8, 44.2 (2C), 32.02 (2C), 23.5 (2C).

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3099, 3054, 2969, 2879, 1799, 1725, 1599, 1505, 1470, 1443, 1403, 1351, 1272, 1187, 1078, 1043, 1024.

**Elementel Analiz:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 67.84; H, 4.79; N, 8.33; S, 9.53; Bulunan C, 67.72; H, 4.71; N, 8.26; S, 9.47.

#### 4.3.2. (4R,7S)-2-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion (7b)

Sarı kristal, Verim: % 70, Erime Noktası: 193-196 °C



**7b**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.31-6.29 (dd, *J* = 4.6 Hz; 3.2 Hz, 2H), 3.32-3.31 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 1.6 Hz; 2H), 2.39 (s, 3H), 1.70-1.67 (dd, *J* = 7.6 Hz; 1.2 Hz, 2H), 1.47-1.45 (dd, *J* = 7.6 Hz; 1.2 Hz, 2H).

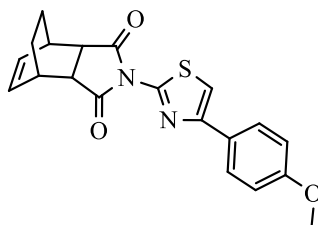
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 175.5 (2C), 152.7, 151.2, 138.1, 132.6 (2C), 131.2, 129.3 (2C), 126.2 (2C), 111.1, 44.2 (2C), 32.0 (2C), 23.5 (2C), 21.3.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3106, 3043, 2957, 2869, 1790, 1726, 1500, 1348, 1321, 1182, 1159, 1046.

**Elementel Analiz:** C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 68.55; H, 5.18; N, 7.99; S, 9.15; Bulunan: C, 68.42; H, 4.98; N, 7.86; S, 9.07.

**4.3.3. (4R,7S)-2-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etano-isoindol-1,3(2H)-dion (7c)**

Sarı kristal, Verim: % 75, Erime Noktası: 159-162 °C



**7c**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.84-7.82 (dd, *J* = 6.6 Hz; 2.4 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95-6.93 (dd, *J* = 6.8 Hz; 2.0 Hz, 2H), 6.31-6.28 (dd, *J* = 4.4 Hz; 3.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (bs, 2H), 3.09 (t, *J* = 1.6 Hz; 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 2H).

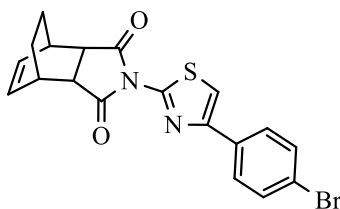
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 175.5 (2C), 159.7, 152.4, 151.2, 132.6 (2C), 127.7 (2C), 126.9, 114.0 (2C), 110.1, 55.3, 44.2 (2C), 32.0 (2C), 23.5 (2C).

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3108, 3054, 3025, 2954, 2934, 2869, 2832, 1784, 1769, 1714, 1602, 1589, 1521, 1486, 1465, 1428, 1342, 1321, 1258, 1223, 1148, 1116, 1034.

**Elementel Analiz:** C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S için Hesaplanan: C, 65.55; H, 4.95; N, 7.64; S, 8.75; Bulunan: C, 65.42; H, 4.91; N, 7.58; S, 8.67.

**4.3.4. (4R,7S)-2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etano-isoindol-1,3(2H)-dion (7d)**

Sarı kristal, Verim: % 70, Erime Noktası: 158-161 °C



**7d**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz; 2H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz; 2H), 7.46 (s, 1H), 6.31-6.28 (dd, *J* = 7.6 Hz; 3.2 Hz, 2H), 3.33 (bs, 2H), 3.11 (s, 2H), 1.72-1.68 (dd, *J* = 12.4 Hz; 5.2 Hz, 2H), 1.48-1.46 (dd, *J* = 7.8 Hz; 1.2 Hz, 2H).

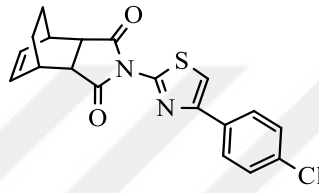
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 175.4 (2C), 151.6, 151.3, 132.8 (2C), 132.6 (2C), 131.8 (2C), 127.9, 122.3, 111.9, 44.2 (2C), 32.0 (2C), 23.5 (2C).

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3190, 3108, 3055, 2949, 2869, 2534, 1720, 1698, 1566, 1480, 1397, 1373, 1349, 1318, 1281, 1250, 1178, 1164, 1076, 1051, 1008.

**Elementel Analiz:** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 54.95; H, 3.64; N, 6.75; S, 7.72; Bulunan: C, 54.85; H, 3.61; N, 6.66; S, 7.68.

**4.3.5. (4R,7S)-2-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1,3(2H)-dion (7e)**

Sarı kristal, Verim: % 65, Erime Noktası: 133-136 °C



**7e**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.86-7.84 (dd, *J* = 6.8 Hz; 2.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.40-7.38 (dd, *J* = 6.6 Hz; 1.8 Hz, 2H), 6.31-6.30 (dd, *J* = 4.4 Hz; 3.2 Hz, 2H), 3.33 (bs, 2H), 3.11 (d, *J* = 1.2 Hz; 2H), 1.72-1.68 (dd, *J* = 12.4 Hz; 4.8 Hz, 2H), 1.49-1.46 (dd, *J* = 7.6 Hz; 1.2 Hz, 2H).

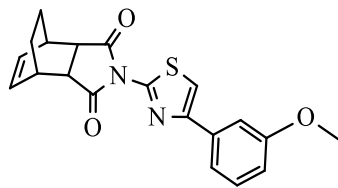
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 175.4 (2C), 151.6, 151.3, 134.1, 132.6 (2C), 132.4, 128.9 (2C), 128.7, 127.6 (2C), 111.9, 44.2 (2C), 32.0 (2C), 23.5 (2C).

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3109, 3050, 2980, 2952, 2931, 2864, 1782, 1718, 1495, 1469, 1339, 1319, 1237, 1219, 1189, 1151, 1126, 1066, 1006.

**Elementel Analiz:** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 61.53; H, 4.08; N, 7.55; S, 8.65; Bulunan: C, 61.32; H, 4.00; N, 7.49; S, 8.56.

**4.3.6. (4R,7S)-2-(4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1,3(2H)-dion (7f)**

Sarı kristal, Verim: % 65, Erime Noktası: 132-135 °C



**7f**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.50 (d, *J* = 0.8 Hz; 1H), 7.47-7.46 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91-6.89 (dd, *J* = 8.0 Hz; 2.4 Hz, 1H), 6.31-6.29 (dd, *J* = 5.4 Hz; 2.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (bs, 2H), 3.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

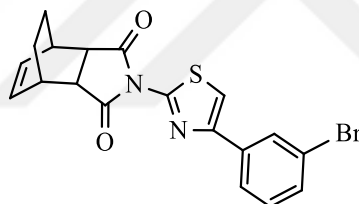
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 175.5 (2C), 159.9, 152.4, 151.3, 135.2, 132.6 (2C), 129.7, 118.8, 114.2, 112.1, 111.7, 55.3, 44.2 (2C), 32.0 (2C), 23.5 (2C).

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3400, 3302, 3125, 2769, 1644, 1569, 1537, 1523, 1487, 1464, 1447, 1340, 1266, 1242, 1162, 1125, 1048, 1028.

**Elementel Analiz:** C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S için Hesaplanan: C, 65.55; H, 4.95; N, 7.64; S, 8.75; Bulunan: C, 65.48; H, 4.85; N, 7.57; S, 8.60.

#### 4.3.7. (4R,7S)-2-(4-(3-bromfenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1,3(2H)-dion (7g)

Sarı kristal, Verim: % 60, Erime Noktası: 155-158 °C



**7g**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.06 (t, *J* = 1.8 Hz; 1H), 7.85-7.82 (ddd, *J* = 7.8 Hz; 1.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.47-7.46 (dd, *J* = 2.0 Hz; 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.32-6.30 (dd, *J* = 4.6 Hz; 3.0 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 175.4 (2C), 151.6, 150.9, 135.8, 132.6 (2C), 131.2, 130.2, 129.3, 124.9, 122.9, 112.6, 44.2 (2C), 32.0 (2C), 23.5 (2C).

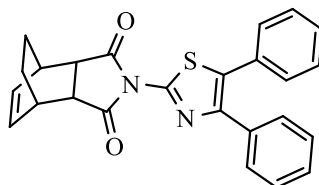
**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3105, 3059, 2942, 2868, 1796, 1725, 1591, 1563, 1512, 1497, 1421, 1356, 1292, 1186, 1152, 1135, 1074, 1047.

**Elementel Analiz:** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 54.95; H, 3.64; N, 6.75; S, 7.72; Bulunan: C, 54.82; H, 3.58; N, 6.66; S, 7.63.



**4.3.8. (4R,7S)-2-(4,5-difeniltiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion (7h)**

Kahverengi kristal, Verim: % 80, Erime Noktası: 164-167 °C



**7h**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.54-7.52 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 5H), 7.28-7.27 (m, 3H), 3.22 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.33 (bs, 2H), 3.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

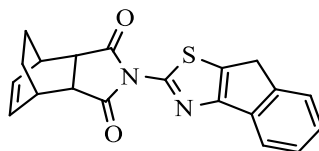
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 175.6 (2C), 149.1, 147.1, 134.1, 132.6 (2C), 132.5, 131.2, 129.7 (2C), 129.1 (2C), 128.8 (2C), 128.4, 128.2 (2C), 127.9, 44.2 (2C), 32.0 (2C), 23.5 (2C).

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3056, 2935, 2867, 1778, 1715, 1600, 1579, 1539, 1490, 1444, 1336, 1240, 1213, 1155, 1130, 1073, 1054, 1027.

**Elementel Analiz:** C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 72.79; H, 4.89; N, 6.79; S, 7.77; Bulunan: C, 72.71; H, 4.79; N, 6.75; S, 7.65.

**4.3.9. (4R,7S)-2-(8H-indeno[1,2-d]tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion (7i)**

Mor kristal, Verim: % 80, Erime Noktası: 184-187 °C



**7i**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.22 (dd, *J* = 7.6 Hz; 0.8 Hz, 1H), 6.31-6.30 (dd, *J* = 4.4 Hz; 3.2 Hz, 2H), 3.85(s, 2H), 3.29 (bs, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

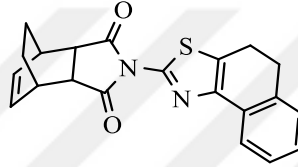
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 175.8 (2C), 158.4, 154.0, 145.0, 136.7, 135.4, 132.6 (2C), 127.1, 125.6, 124.8, 119.6, 44.2 (2C), 32.7, 32.0 (2C), 23.5 (2C).

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 2932, 1790, 1724, 1499, 1484, 1455, 1397, 1319, 1052.

**Elementel Analiz:** C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 68.94; H, 4.63; N, 8.04; S, 9.20; Bulunan: C, 68.72; H, 4.57; N, 7.98; S, 9.17.

#### 4.3.10. (4R,7S)-2-(4,5-dihidronafto[1,2-d]tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion (7j)

Sarı kristal, Verim: % 75, Erime Noktası: 237-240 °C



7j

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.21-7.20 (m, 2H), 6.32-6.30 (dd, *J* = 4.4 Hz; 3.2 Hz, 2H), 3.30 (bs, 2H), 3.08 (t, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.06-3.04 (m, 4H), 1.69-1.67 (dd, *J* = 7.6 Hz; 1.2 Hz, 2H), 1.47-1.44 (dd, *J* = 7.81 Hz; 1.4 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ = 175.8 (2C), 148.9, 147.3, 134.2, 132.6 (2C), 130.8, 129.8, 127.7, 127.5, 127.1, 123.6, 44.2 (2C), 32.0 (2C), 28.6, 23.5 (2C), 21.8.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3042, 2947, 1781, 1716, 1497, 1473, 1339, 1213, 1145, 1125.

**Elementel Analiz:** C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S için Hesaplanan: C, 69.59; H, 5.01; N, 7.73; S, 8.85; Bulunan: C, 69.42; H, 4.89; N, 7.71; S, 8.78.

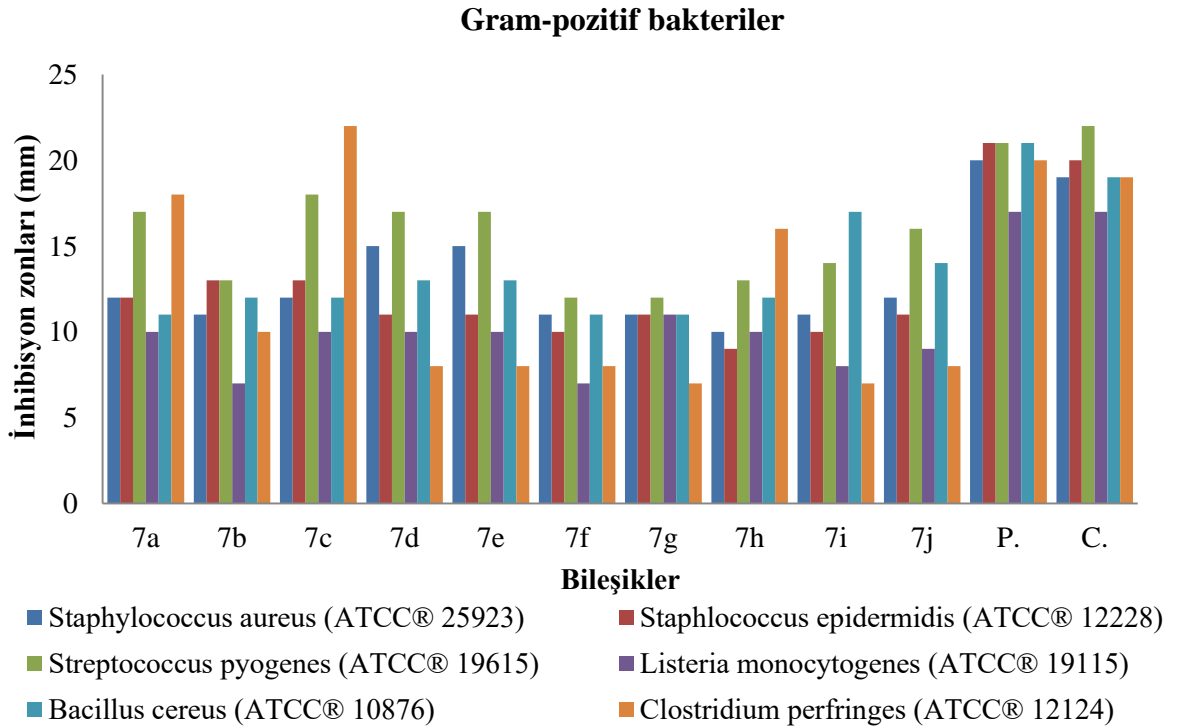
#### 4.4. Anti-mikrobiyal Test Sonuçları

Sentezlenen 4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion birimi içeren tiyazol türevlerinin biyolojik aktiviteleri disk difüzyon tekniği kullanılarak belirlendi. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve MİK değerleri Tablo 4.3’de görülmektedir.

**Tablo 4.1.** Gram pozitif bakterilere karşı inhibisyon zonları (mm)

Bakteri suşları ( $0,5 \times 10^5$ CFU/ml)	Sentezlenen Bileşikler										P.	C.
	7a	7b	7c	7d	7e	7f	7g	7h	7i	7j		
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC® 25923)	12	11	12	15	15	11	11	10	11	12	20	19
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC® 12228)	12	13	13	11	11	10	11	9	10	11	21	20
<i>Streptococcus pyogenes</i> (ATCC® 19615)	17	13	18	17	17	12	12	13	14	16	21	22
<i>Listeria monocytogenes</i> (ATCC®19115)	10	7	10	10	10	7	11	10	8	9	17	17
<i>Bacillus cereus</i> (ATCC®10876)	11	12	12	13	13	11	11	12	17	14	21	19
<i>Clostridium perfringens</i> (ATCC® 12124)	18	10	22	8	8	8	7	16	7	8	20	19

P: Penisilin C: Kloramfenikol

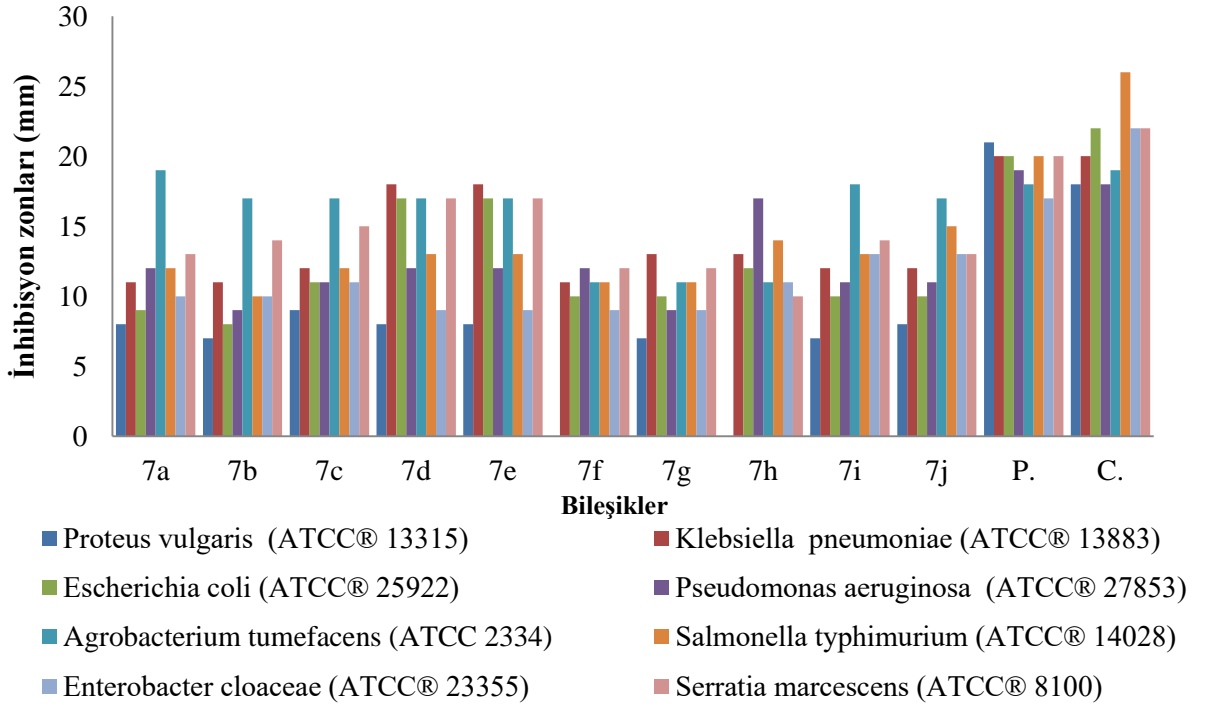


**Tablo 4.2.** Gram negatif bakterilere karşı inhibisyon zonları (mm)

Bakteri suşları ( $0,5 \times 10^5$ CFU/ml)	Sentezlenen Bileşikler										P.	C.
	7a	7b	7c	7d	7e	7f	7g	7h	7i	7j		
<i>Proteus vulgaris</i> (ATCC® 13315)	8	7	9	8	8	-	7	-	7	8	21	18
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC® 13883)	11	11	12	18	18	11	13	13	12	12	20	20
<i>Escherichia coli</i> (ATCC® 25922)	9	8	11	17	17	10	10	12	10	10	20	22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC® 27853)	12	9	11	12	12	12	9	17	11	11	19	18
<i>Agrobacterium tumefaciens</i> (ATCC® 2334)	19	17	17	17	17	11	11	11	18	17	18	19
<i>Salmonella typhimurium</i> (ATCC® 14028)	12	10	12	13	13	11	11	14	13	15	20	26
<i>Enterobacter cloacae</i> (ATCC® 23355)	10	10	11	9	9	9	9	11	13	13	17	22
<i>Serratia marcescens</i> (ATCC® 8100)	13	14	15	17	17	12	12	10	14	13	20	22

P: Penisilin C: Kloramfenikol

### Gram-negatif bakteriler



Anti-mikrobiyal testlerde standart olarak penisilin ve kloramfenikol kullanıldı. Testlerden elde edilen sonuçlara göre, Tüm bileşikler *Proteus vulgaris* (ATCC® 13315)'e karşı düşük aktivite gösterirken, *Staphylococcus epidermidis* (ATCC® 12228), *Salmonella typhimurium* (ATCC® 14028), *Listeria monocytogenes* (ATCC® 19115) ve *Enterobacter cloacae* (ATCC® 23355) mikroorganizmalarına karşı orta dereceli aktivite göstermektedir.

**7d** ve **7e** bileşikleri, *Serratia marcescens* (ATCC® 8100), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC® 13883) ve *Escherichia coli* (ATCC® 25922) bakterilerine karşı oldukça etkili sonuçlar göstermiştir.

Aynı zamanda, **7d** ve **7e** bileşikleri, *Staphylococcus aureus* (ATCC® 25923)'a karşı da diğer bileşiklere göre daha aktiftir.

**7a**, **7c**, **7d**, **7e** ve **7j** bileşikleri *Streptococcus pyogenes* (ATCC® 19615) bakterisine karşı diğer bileşiklere göre standartlara daha yakın aktivite göstermiştir.

**7i** bileşiği ise *Bacillus cereus* (ATCC® 10876) bakterisine karşı en aktif bileşiktir.

**7c** bileşiği *Clostridium perfringes* (ATCC® 12124) bakterisine karşı standartların üzerinde bir aktivite gösterirken, **7a** bileşiği de standartlara çok yakın bir aktivite göstermiştir.

Yalnızca **7h** bileşiği *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC® 27853) bakterisine karşı aktivite göstermiştir.

**7f**, **7g** ve **7h** dışındaki tüm bileşikler *Agrobacterium tumefaciens* (ATCC® 2334) bakterisine karşı oldukça yüksek aktivite göstermiştir.

Bazı bileşikler standartlarla aynı veya daha yakın aktivitelere sahiptir. Aktif olan bileşiklerin MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyon) çalışmaları yapıldı. Elde edilen sonuçlara göre MİK değerleri Tablo 4.3'de verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Sentezlenen moleküllerin minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) analizi

Bakteri suşları ( $0,5 \times 10^5$ CFU/ml)	Sentezlenen Bileşikler									
	7a	7b	7c	7d	7e	7h	7i	7j	P.	C.
<i>S. aureus</i> (ATCC® 25923)	-	-	-	0.625	0.625	-	-	-	0.039	0.078
<i>S. pyogenes</i> (ATCC® 19615)	0.312	-	0.156	0.312	0.312	-	1.250	0.625	0.039	0.078
<i>B. cereus</i> (ATCC® 10876)	-	-	-	-	-	-	0.312	1.250	0.039	0.078
<i>C. perfringes</i> (ATCC® 12124)	0.156	-	0.039	-	-	0.625	-	-	0.039	0.078
<i>K. pneumoniae</i> (ATCC® 13883)	-	-	-	0.156	0.156	-	-	-	0.078	0.078
<i>E. coli</i> (ATCC® 25922)	-	-	-	0.312	0.312	-	-	-	0.156	0.156
<i>P. aeruginosa</i> (ATCC® 27853)	-	-	-	-	-	0.312	-	-	0.156	0.156
<i>A. tumefaciens</i> (ATCC® 2334)	0.078	0.312	0.312	0.312	0.312	-	0.156	0.312	0.078	0.156
<i>S. typhimurium</i> (ATCC® 14028)	-	-	-	-	-	1.250	-	0.625	0.156	0.078
<i>S. marcescens</i> (ATCC® 8100)	-	1.250	0.625	0.312	0.312	-	1.250	-	0.156	0.078

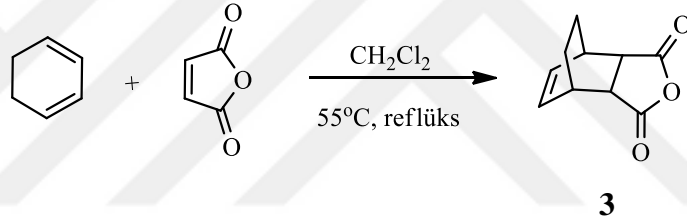
**P:** Penisilin **C:** Kloramfenikol

Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) çalışması, en etkili bileşikler için yapıldı ve bu çalışma sonucunda elde edilen değerlere göre, 0.078  $\mu$ M (penisilin 0.078  $\mu$ M) ile **7a** bileşiği *Agrobacterium tumefaciens* (ATCC® 2334)'e karşı ve 0.039  $\mu$ M (penisilin 0.039  $\mu$ M) ile **7c** bileşiği *Clostridium perfringes* (ATCC® 12124) bakterisine karşı en aktif bileşikler olduğu gözlemlendi.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

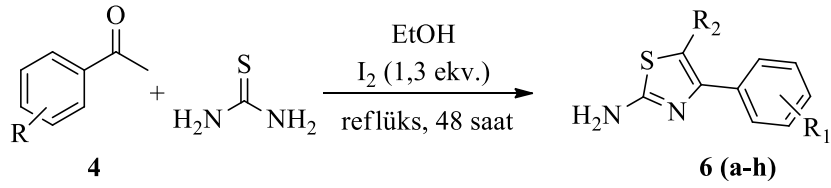
Çalışmalar sonucunda dikarboksilli anhidrit (**3**), (% 90) tiyazol türevleri (**6a-j**) (% 50-70), ve 4,7-etanoisindol-1,3(2*H*)-dion birimi içeren tiyazol türevleri (**7a-j**) (% 60-80) sentezlendi. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları spektroskopik analizler (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR, Elemental Analiz) ve literatürlerden faydalanılarak aydınlatıldı ve sentezlenen 4,7-etanoisindol-1,3(2*H*)-dion birimi içeren tiyazol türevlerinin (**7a-j**) anti-mikrobiyal aktiviteleri incelendi.

Çalışmanın ilk aşamasında, Maleik anhidritin sikloheksadien ile diklormetan varlığında 1 saat reflüks edilmesi ile [4+2] Diels-Alder katılma reaksiyonu gerçekleştirildi ve dikarboksilli anhidrit türevi (**3**) % 90 verimle sentezlendi.

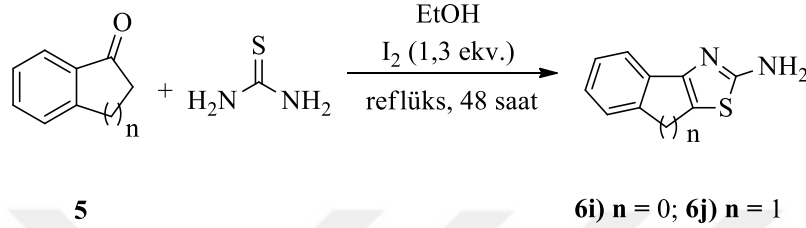


Şema 5.1. Dikarboksilli anhidrit türevi (**3**) sentez şeması (Ceylan ve ark., 2013)

Çalışmanın ikinci aşamasında, keton türevleri (**4**, **5**) ve tiyoüre etanol içerisinde iyot varlığında reflüks edilerek tiyazol türevlerinin (**6a-j**) sentezi gerçekleştirildi. Kullanılan keton türevlerine bağlı olarak reaksiyon veriminin % 50 ile % 70 arasında değişim gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu değişimin nedeni ise, fenil halkasına bağlı olan grupların konumlarının yanı sıra bu grupların elektron çekici veya elektron verici özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Örneğin para konumunda metoksi sübstitüente sahip olan tiyazol türevinin (**6c**) verimi % 53 iken, meta konumunda metoksi sübstitüente sahip olan tiyazol türevinin (**6f**) verimi % 65 olarak hesaplanmıştır. Bu durum verimin yapıdaki sübstitüe grupların konumundan kaynaklandığını göstermektedir.

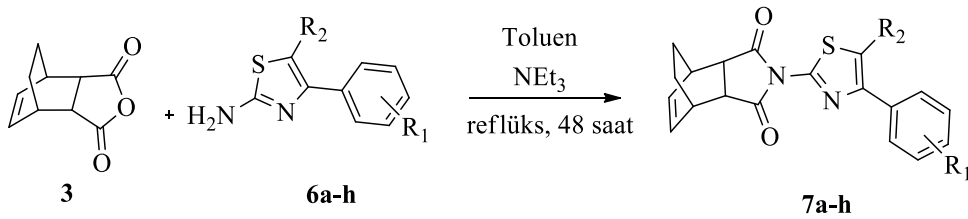


**6:**  $\text{R}_1$ : H, 4-Br, 4-Cl, 4-OMe, 4-Me, 3-OMe, 3-Br,  $\text{R}_2$ : H; **6h:**  $\text{R}_1$ : H,  $\text{R}_2$ : Ph

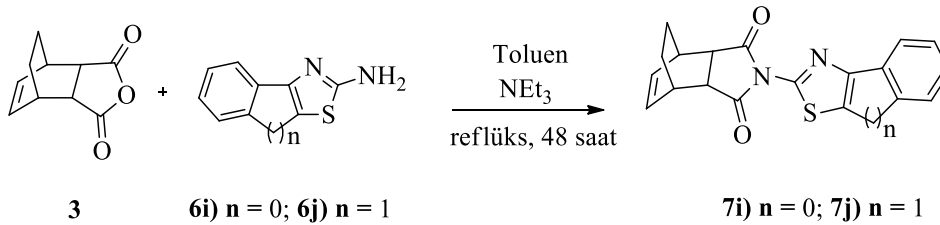


**Şema 5.2.** Tiyazol türevlerinin (**6a-j**) sentez şeması (Chordia ve ark., 2005)

Çalışmanın üçüncü aşamasında ise, elde edilen tiyazol türevleri (**6a-j**) ile Diels-Alders reaksiyonu sonucu elde edilen dikarboksilli anhidrit'in (**3**) toluen içerisinde trietilamin varlığında reflüks edilmesi ile, 4,7-etanoisindol-1,3(2*H*)-dion birimi içeren yeni tiyazol türevleri (**7a-j**) % 60 - 80 arasında değişen verimlerle sentezlendi.



**7a-g;**  $\text{R}_1$ : H, 4-Br, 4-Cl, 4-OMe, 4-Me, 3-OMe, 3-Br,  $\text{R}_2$ : H; **7h:**  $\text{R}_1$ : H,  $\text{R}_2$ : Ph



**Şema 5.3.** 4,7-etanoisindol-1,3(2*H*)-dion birimi içeren tiyazol türevlerinin (**7a-j**) sentez şeması



Çalışmamızın son aşamasında ise sentezlenen 4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion birimi içeren tiyazol türevlerinin (**7a-j**) 6 gram pozitif ve 8 gram negatif olmak üzere toplam 14 farklı insan patojeni mikroorganizmaya karşı anti-mikrobiyal aktiviteleri incelendi. Anti-mikrobiyal testlerde standart olarak, Penisilin ve Kloramfenikol kullanıldı. Etkili bileşikler için Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) çalışması yapıldı ve elde edilen sonuçlara göre, **7a** 0.078 µM ile *Agrobacterium tumefaciens* (ATCC® 2334)'e karşı (penisilin 0.078 µM) ve **7c** 0.039 µM ile *Clostridium perfringes* (ATCC® 12124)'e karşı (penisilin 0.078 µM) en aktif bileşik olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak, hedeflenen 4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion birimi içeren yeni tiyazol türevlerinin (**7a-j**) sentezi gerçekleştirildi ve anti-mikrobiyal etkileri araştırıldı. Bütün bileşiklerin farklı mikroorganizmalara karşı yüksek aktivite gösterdiği gözlemlendi. Bakteri suşlarının hassasiyeti hücrel anatomik yapılarından ve/veya metabolik aktivite inhibisyonlarından dolayı olabilir. Her iki bakteri tiplerinde de (gram pozitif ve gram negatif) hassasiyet gözlemlendiğinden dolayı sentezlenen bileşiklerin yüksek olasılıkla protein ve nükleik asitlerin sentezinde etkinliği fazla olabilir.

## 6. KAYNAKLAR

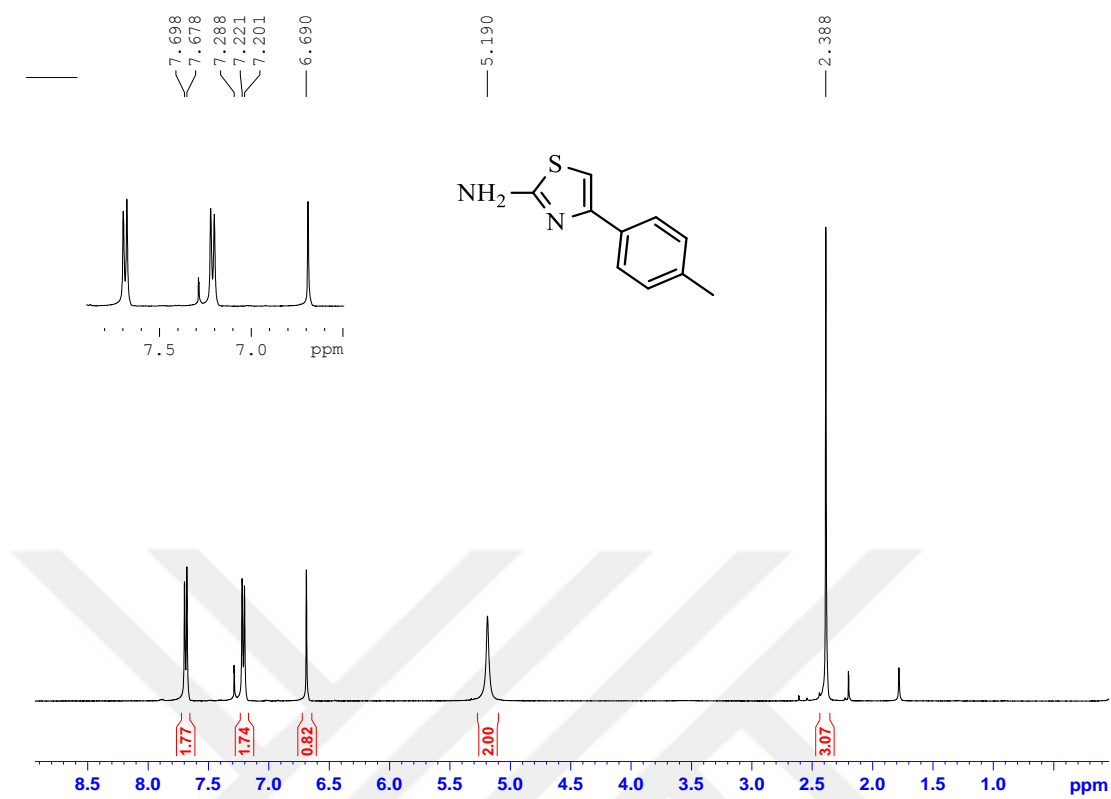
- Abdel-Monem, Abdel-Hafez, A., 2004. Synthesis and anticonvulsant evaluation of N-substituted-isoindolinedione derivatives. *Arch. Pharm. Res.*, 27 (5), 495-501.
- Adki, N., Ravi, G.N., Kumar, S., Rao, N., 2012. Synthesis of New Biologically Active Compounds Containing Linked Thiazolyl-thiazolidinone Heterocycles. *Org. Commun.*, 5 (4), 160-170.
- Aslan, O.N., 2013. Yeni 2-isoindol-4-aril tiyazol türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu. (Yüksek Lisans Tezi), Gaziosmanpaşa Üniversitesi. Kimya Bölümü, Tokat.
- Banothu, J., Vaarla, K., Bavantula R., Crooks P. A., 2014. Sodium fluoride as an efficient catalyst for the synthesis of 2,4-disubstituted-1,3-thiazoles and selenazoles at ambient temperature. *Chinese Chem. Lett.*, 25, 172–175.
- Bonilla, M.P., Cardena, P.A., Marmol, Q.E., Tellez, A.L.J., Rejon, M.J.G., 2006. Preparation, Antimicrobial Activity and Toxicity of 2-Amino-4-Arylthiazole Derivatives. *Heteroatom Chem.*, 17, 254-260.
- Castillo, C.D., Carballo, M.R., Interian, T.A.J., Rejon, M.J.G., 2012. Solvent-Free Synthesis of 2-Amino-4-Arylthiazoles Under Microwave Irradiation. *Tetrahedron Lett.*, 53, 3934-3936.
- Cechnil-Filho V., Campos F.De., Corrêa R., Nunes J.R. and Yunes R.A., 2003. Aspectos Químicos e Potencial Terapêutico de Imidas Cíclicas: Uma Revisão da Literatura. *Qui'm Nova*, 26, 230-241.
- Ceylan M., Karaman İ., Keçeci M., 2013. Synthesis, characterization and biological activities of novel chalcone derivatives, containing 4,7-ethanoisoindole-1,3-dione units. *Org. Commun.*, 6 (3), 102-109.
- Chandrasekhar S., Takhi M., Uma G., 1997. Solvent Free N-Alkyl and N-Arylimides Preparation from Anhydrides Catalyzed by TaCl<sub>5</sub>-Silica gel. *Tetrahedron Lett.*, 38, 8089-8092.
- Chordia, D.M., Murphree, J.L., Macdonald, L.T., Linden, J., Olsson, A.R., 2002. 2-Aminothiazoles: A New Class of Agonist Allosteric Enhancers of A<sub>1</sub> Adenosine Receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 1563-1566.
- Collin X., Robert J.M., Wielgaszg L.B.G., Bobin-Dubigeon C., Grimaud N. and Petit J.Y., 2001. New anti-inflammatory N-pyridinyl(alkyl)phthalimides acting as tumour necrosis factor- $\alpha$  production inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 639-649.
- Figg W.D., Raje S., Bauer K.S., Tompkins A., Venzon D., Bergan R., Chen A., Hamilton M., Pluda J., Reed E.J., 1999. Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population. *Pharm. Sci.*, 88, 121-125.
- Gahtori, A., Kumar, A., Kothiyal, P., Gahtori, P., 2014. Facile and efficient preparation of hybrid phenylthiazolyl-1,3,5-triazines and their antidepressant-like effect in mice. *Tetrahedron Lett.*, 55, 4987–4990.
- Gaikwad, A.S., Patil, A.A., Deshmukh, B.M., 2010. An Efficient, Uncatalyzed, and Rapid Synthesis of Thiazoles and Aminothiazoles Under Microwave Irradiation and Investigation of Their Biological Activity. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. 185, 103-109.
- Hargrave K.D., Hess F.K., Oliver J.T., 1983. N-(4-substituted-thiazolyl)oxamic acid derivatives, a new series of potent, orally active antiallergy agents. *J. Med. Chem.*, 26, 1158-1163.

- Hassanzadeh F., Rabbani M., Khodarahmi G.A., Fasihi A., Hakimelahi G.H., Mohajeri M., 2007. Synthesis of phthalimide derivatives and evaluation of their anxiolytic activity. *Res. In. Pharm. Sci.*, 2, 35-41.
- Haviv F., Ratajczyk J.D., De Net R.W., Kerdesky F.A., Walters R.L., Schmidt S.P., Holms J.H., Young P.R., Carter G.W., 1988. 3-[1-(2-Benzoxazolyl)hydrazino] propanenitrile derivatives: inhibitors of immune complex induced inflammation. *J. Med. Chem.*, 31, 1719-1728.
- Hoffmann O.L. and Smith A.E., 1949. A new group of plant growth regulators. *Science*, 109, 588.
- Ijzerman, P.A., Brussee, J., Künzel, D.F., Krieger, M.T., Pietra, D., Santiago, N., Göblyös, A., 2005. Synthesis and biological evaluation of 2-aminothiazoles and their amide derivatives on human adenosine receptors. Lack of effect of 2-aminothiazoles as allosteric enhancers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 2079-2087.
- Jaen J.C., Wise L.D., Caprathe B.W., Tecele H., Bergmeier S., Humblet C.C., Heffner T.G., Meltzner L.T., Pugsley T.A., 1990. 4-(1,2,5,6-Tetrahydro-1-alkyl-3-pyridinyl)-2-thiazolamines: a novel class of compounds with central dopamine agonist properties. *J. Med. Chem.*, 33, 311-317.
- Kaplancıklı, Z., A., Zitouni G.T., Özdemir, A., Revial, G., Güven, K., 2007. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Thiazolyl-Pyrazoline Derivatives. *Phosphorus, Sulfur*, 182, 749-764.
- Kennedy G.L., Arnold J.R.D.W., and Keplinger M.L., 1975. Mutagenicity studies with captan, captofol, folpet and thalidomide. *Food Cosmet. Toxicol*, 13, 55–61.
- Kim J.N., Breaker R.R., 2008. Purine sensing by riboswitches. *Biol. Cell.*, 100, 1-11.
- Makonkawkeyoon S., Limson-Pobre R.N.R., Moreira A.L., Schauf V., Kaplan G., 1993. Thalidomide inhibits the replication of human immunodeficiency virus type 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 90, 5974.
- Miwatashi, S., Arikawa, Y., Matsumoto, T., Uga, K., Kanzaki, N., Imai, N.Y., Ohkawa, S., 2008. Synthesis and Biological Activities of 4-Phenyl-5-pyridyl-1,3-thiazole Derivatives as Selective Adenosine A3 Antagonists. *Chem. Pharm. Bull.*, 8, 1126-1137.
- Narsaiah, V.A., Ghogare, S.R., Biradar, O.D., 2011. Glycerin As Alternative Solvent For The Synthesis of Thiazoles. *Organic Communications*. 4 (3), 75-81.
- Palkó, M., Sohár P., Fülöp F., 2011. Synthesis and Transformations of di-endo-3-Aminobicyclo-[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylic Acid Derivatives. *Molecules*, 16, 7691-7705.
- Parekh, M.N., Juddhawala, K.V., Rawal, B.M., 2012. Synthesis and antibacterial activities of N-cloro aryl acetamide substituted thiazole and 2,4-thazolidinedione derivatives. *Scholars Research Library*, 3, 540-548.
- Patt W.C., Hamilton H.W., Taylor M.D., Ryan M.J., Taylor D.G.Jr., Connolly C.J.C., Doherty A.M., Klutchko S.R., Sircar I., Steinbaugh B.A., Batley B.L., Painchaud C.A., Rapundalo S.T., Michniewicz B.M., Olson S.C.J., 1992. Structure-activity relationships of a series of 2-amino-4-thiazole-containing renin inhibitors. *J. Med. Chem.* 35, 2562-2572.
- Sami S.M., Dorr R.T., Alberts D.S., Solyom A.M. and Remers W.A., 2000. Analogues of amonafide and azonafide with novel ring systems. *J. Med. Chem.*, 43, 3067.

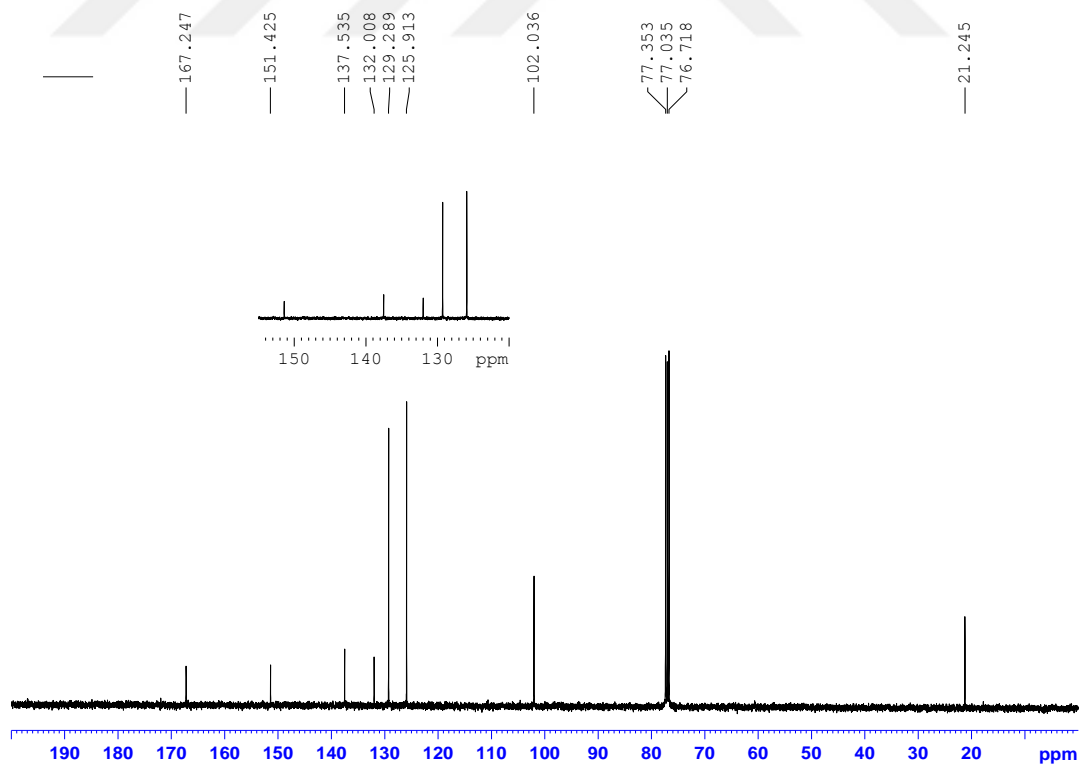
- Sravanthi, T. V., Manju S.L., 2015. Synthesis and Fluorescence Properties of Novel indol-3-yl-thiazolo[3,2-a][1,3,5] triazines and indole-3-carbaldehyde Schiff Bases *J. Fluoresc.*, 25, 1727–1738
- Srinivasan, K.V., Ingale, A.S., Potewar, M.T., 2008. Catalyst-Free Efficient Synthesis of 2-Aminothiazoles in Water at Ambient Temperature. *Tetrahedron*, 64, 5019-5022.
- Stachulski, A.V., Pidathala, C., Row, E.C., Sharma, R., Berry, N.G., Iqbal, M., Bentley, J., Allman, A.S., Edwards, G., Helm, A., Hellier, J., Korba, E.B., Semple, J.E., Rossignol, J.F., 2011. Thiazolides as Novel Antiviral Agents. 1. Inhibition of Hepatitis B Virus Replication. *J. Med. Chem.*, 54, 4119-4132.
- Şahin, E., 2011. Enantiyomerik saf trisiklik beta-amino alkollerin sentezi: aril aldehytlerin asimetrik etilasyonunda halka gerilimi ve n-alkil zincir uzunluğunun enantiyoseçiciliğe etkisinin tayini. (Doktora Tezi), Atatürk Üniversitesi. Kimya Bölümü, Erzurum.
- Wang J.J., Liu T.Y., Yin P.H., Wu C.W., Chern Y.T. and Chi C.W., 2000. Adamantyl maleimide induced changes in adhesion molecules and ROS are involved in apoptosis of human gastric cancer cells. *Anticancer Res*, 20, 3067-3073.
- Watson, K.G., Nice, E.C., Catimel, J., Aberle, N., 2007. Synthesis and biological evaluation of analogues of the anti-tumor alkaloid naamidine A. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 17, 3741-3744.
- Wilson K.J., Illig C. R., Subasinghe N., Hoffman J.B., Rudolph M. J., Soll R., Molloy C.J., Bone, R., Green D., Randall,T., Zhang M., Lewandowski, F.A., Zhou, Z., Sharp,C., Maguire, D., Grasberger, B., DesJarlais R.L., and Spurlino J., 2001. Synthesis of Thiophene-2-carboxamidines Containing 2-Aminothiazoles and their Biological Evaluation as Urokinase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 915–918.
- Wu, H., Ding, J., Liu, M., Xiao, H., Chen, J., Zhu, D., 2009. Efficient and Expedient Synthesis of Di-and Trisubstituted Thiazoles in PEG Under Catalyst-Free Conditions. *Synthetic Communications*. 39, 2895-2906.
- Yeh, C-B., Su, C-J., Hwang, J-M., Chou, M-C., 2010. Therapeutic effects of cantharidin analogues without bridging ether oxygen on human hepatocellular carcinoma cells. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 3981-3985.
- Zheng, S., Zhong, Q., Jiang, Q., Mottamal, M., Zhang, Q., Zhu, N., Burow, M.E., Worthylake, R.A., Wang, G., 2013. Discovery of a Series of Thiazole Derivatives as Novel Inhibitors of Metastatic Cancer Cell Migration and Invasion. *Med. Chem. Lett.*, 4, 191-196.



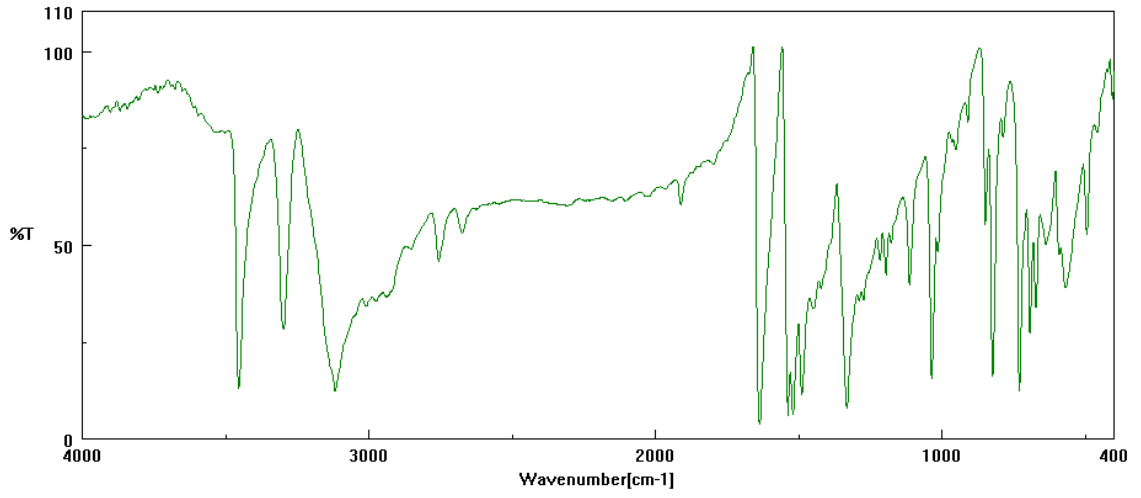
# **EKLER**



(a)



(b)



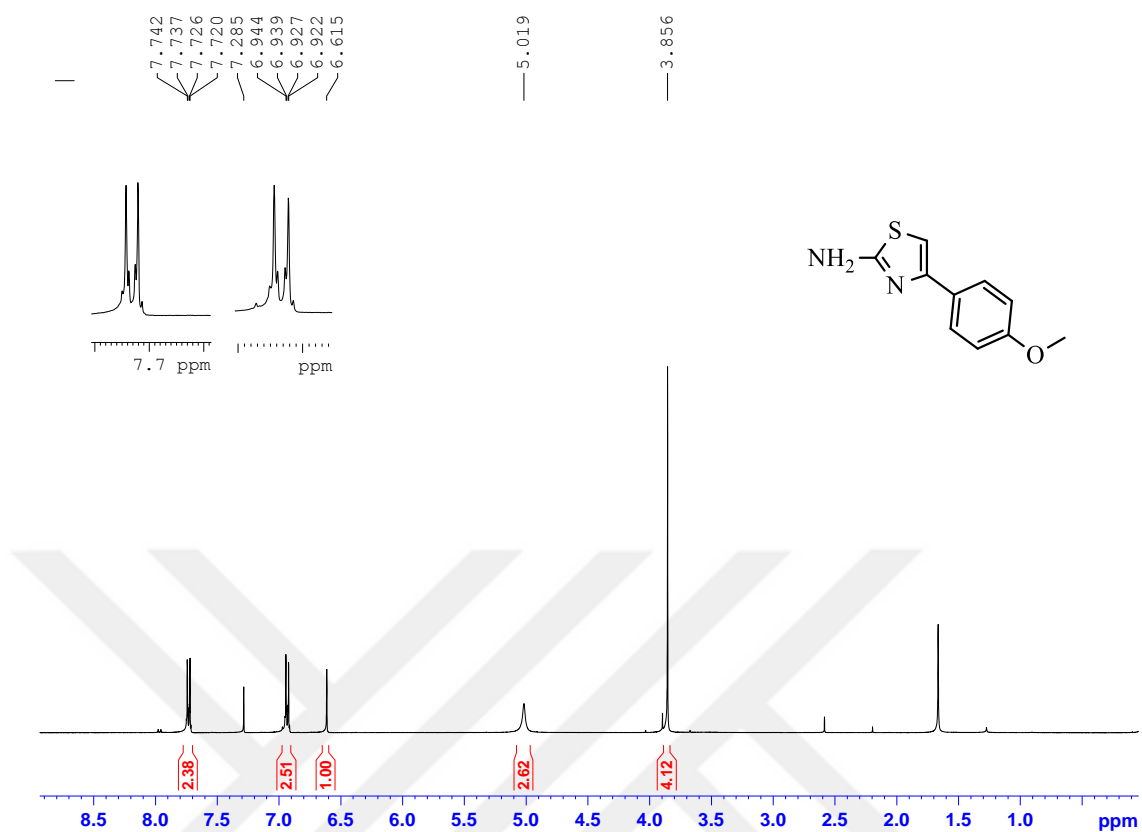
(c)

Şekil 7.1. 4-(p-tolil)tiyazol-2-amin (6b)

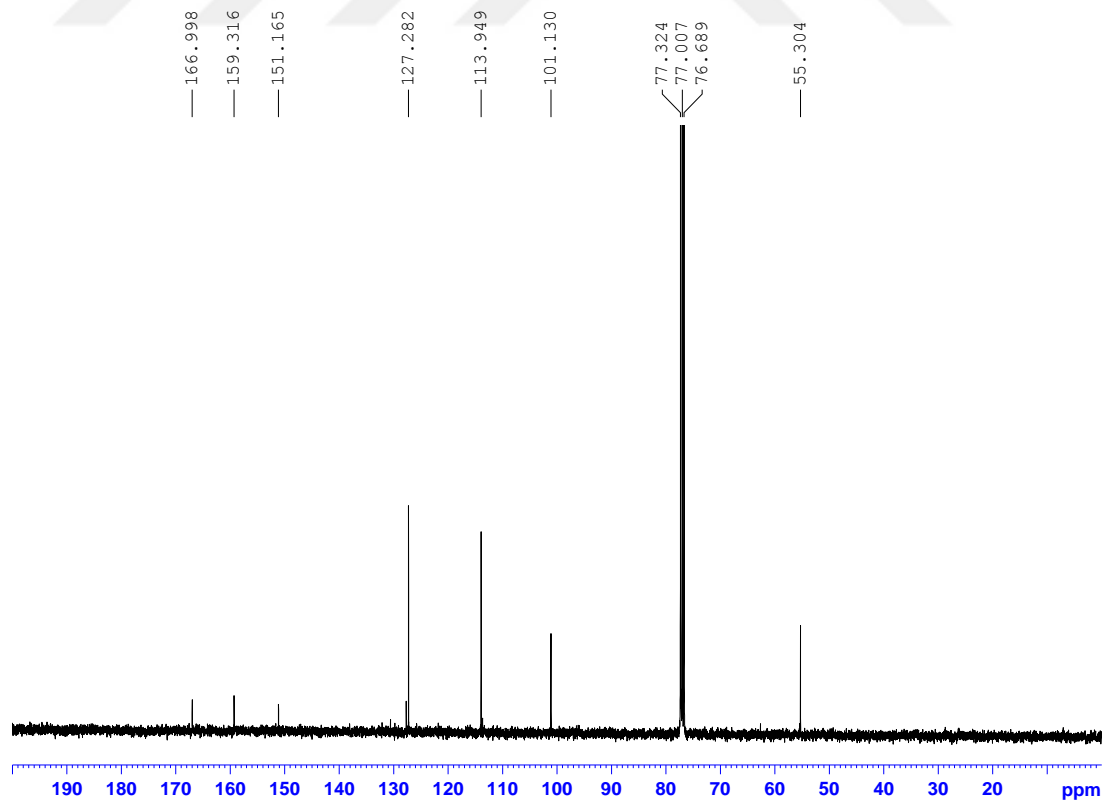
a)  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

b)  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

c) IR Spektrumu

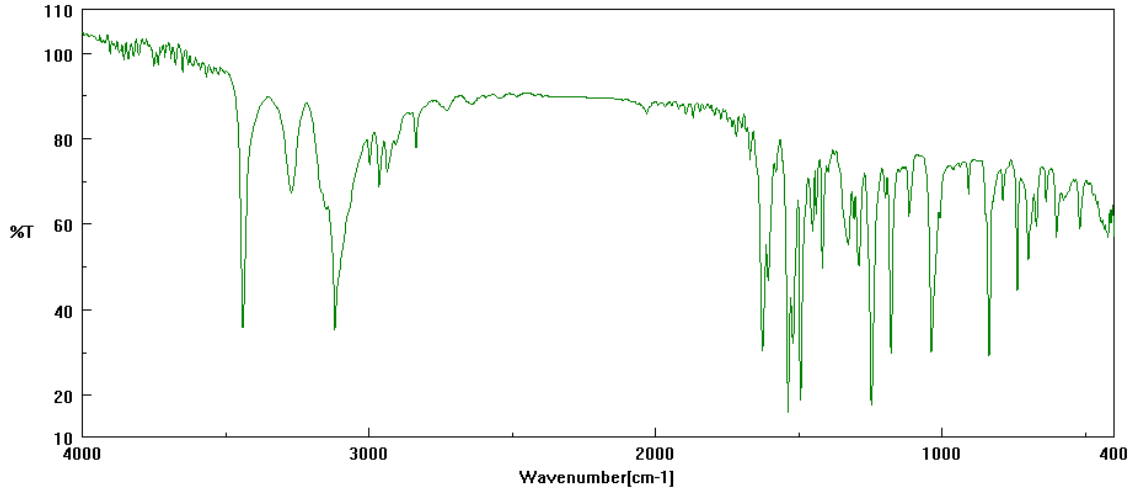


(a)



(b)





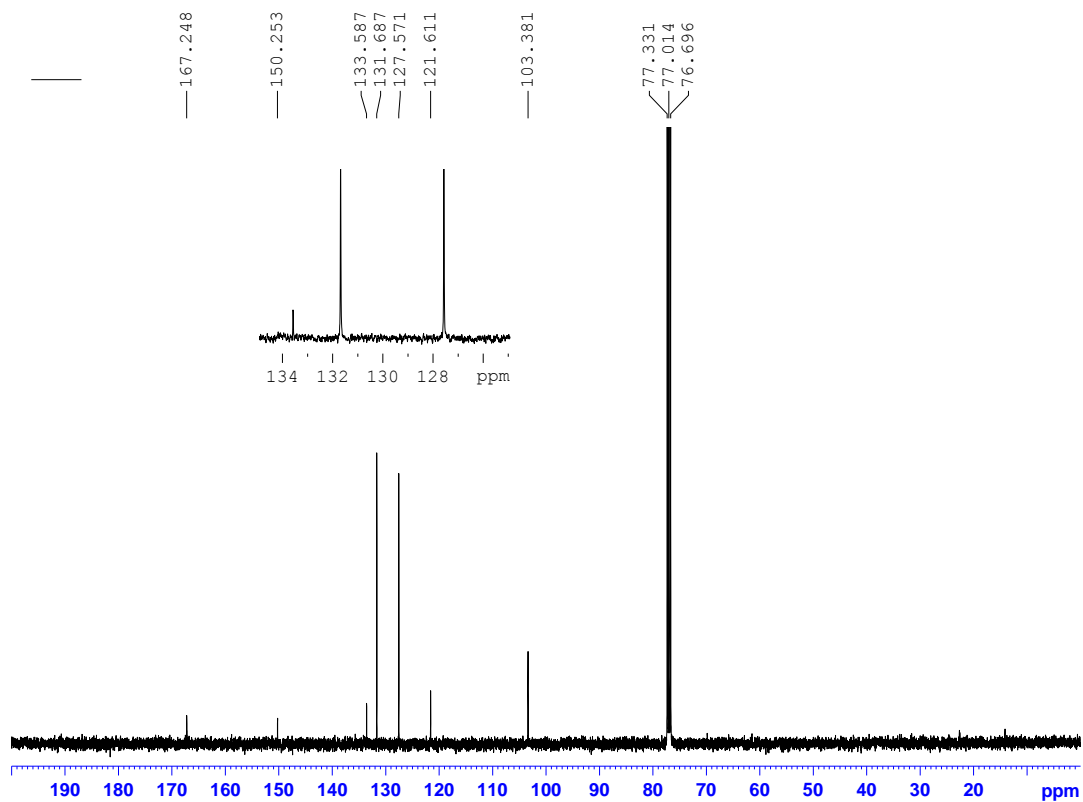
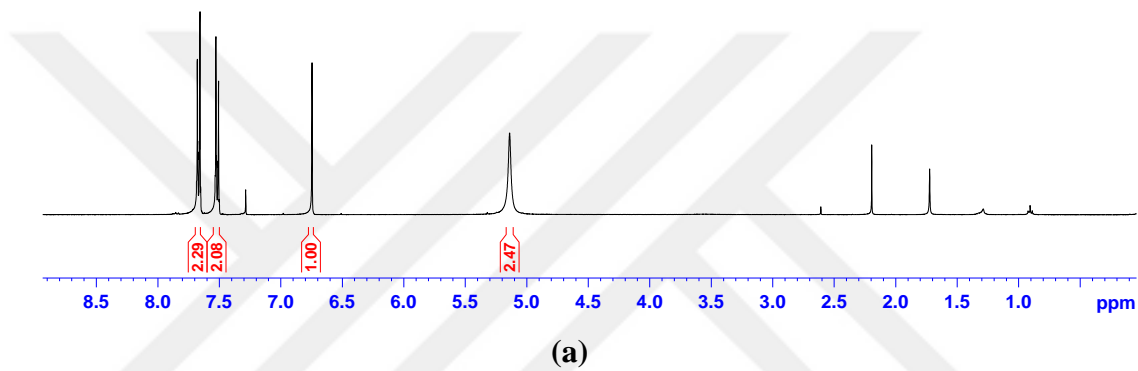
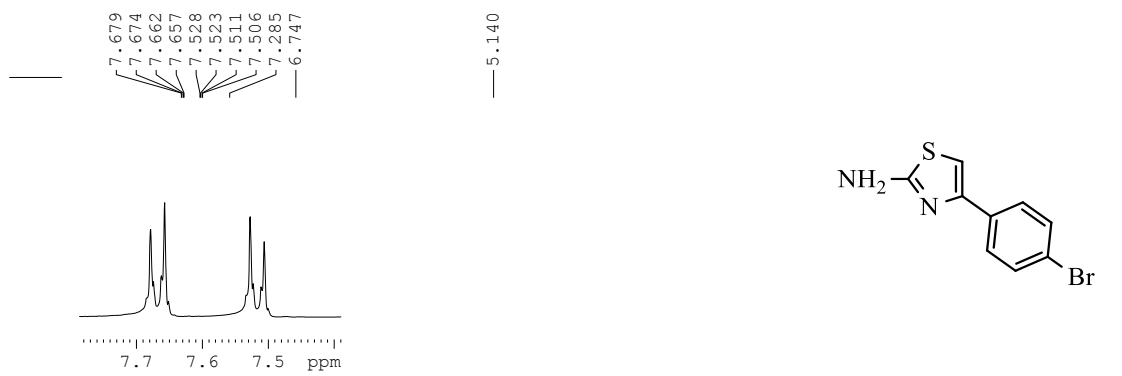
(c)

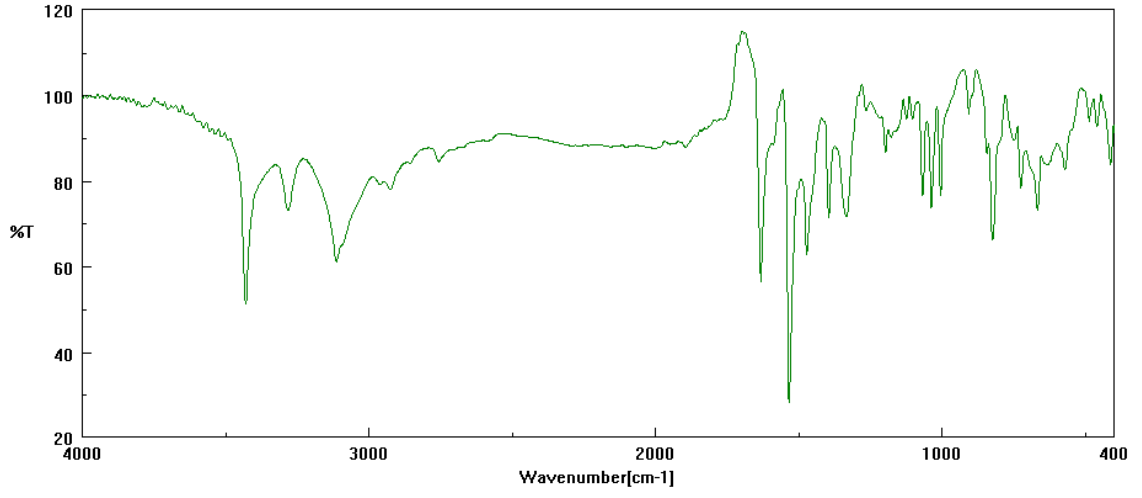
Şekil 7.2. 4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-amin (6c)

a)  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

b)  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

c) IR Spektrumu





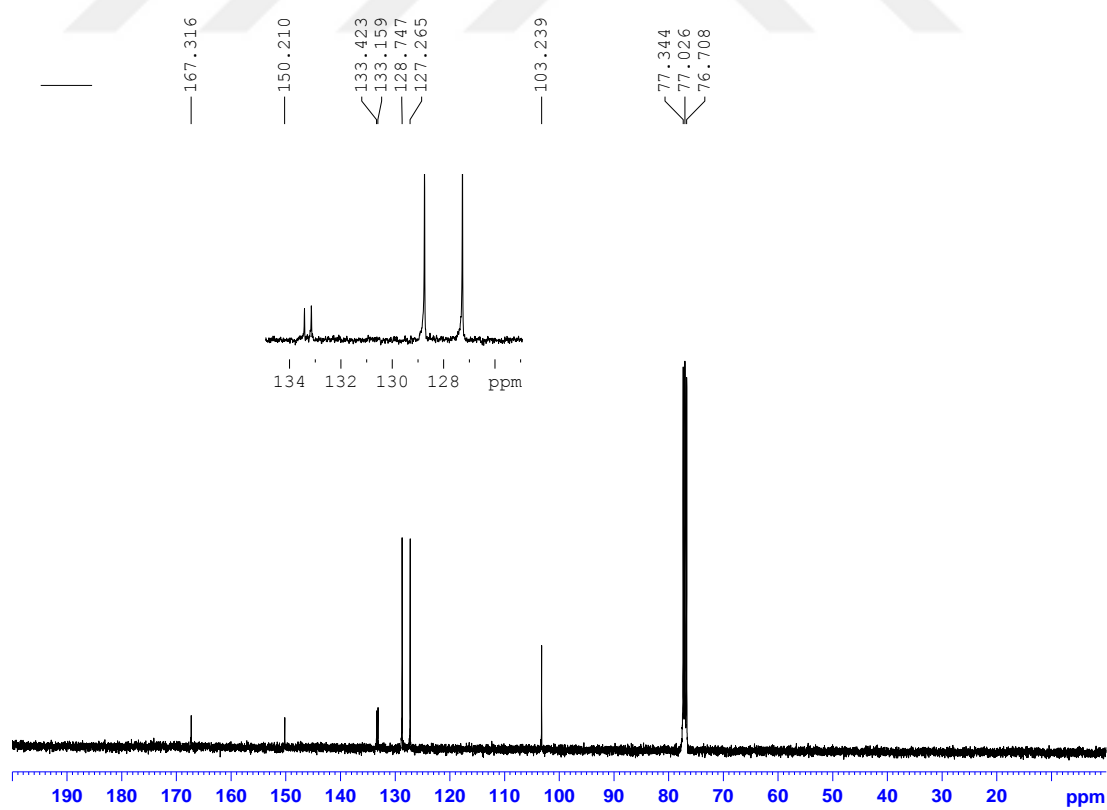
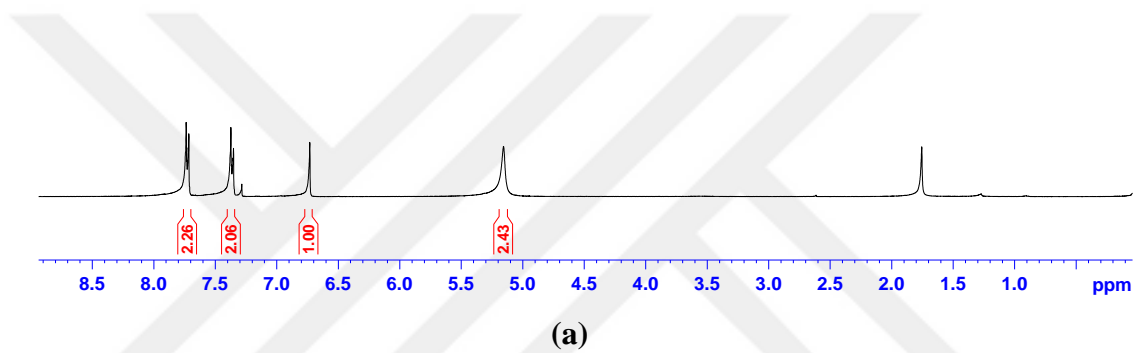
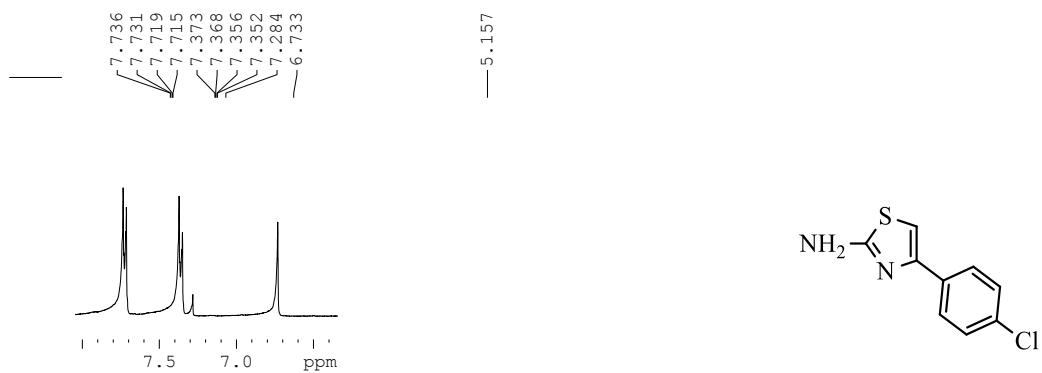
(c)

Şekil 7.3. 4-(4-bromofenil)tiyazol-2-amin (6d)

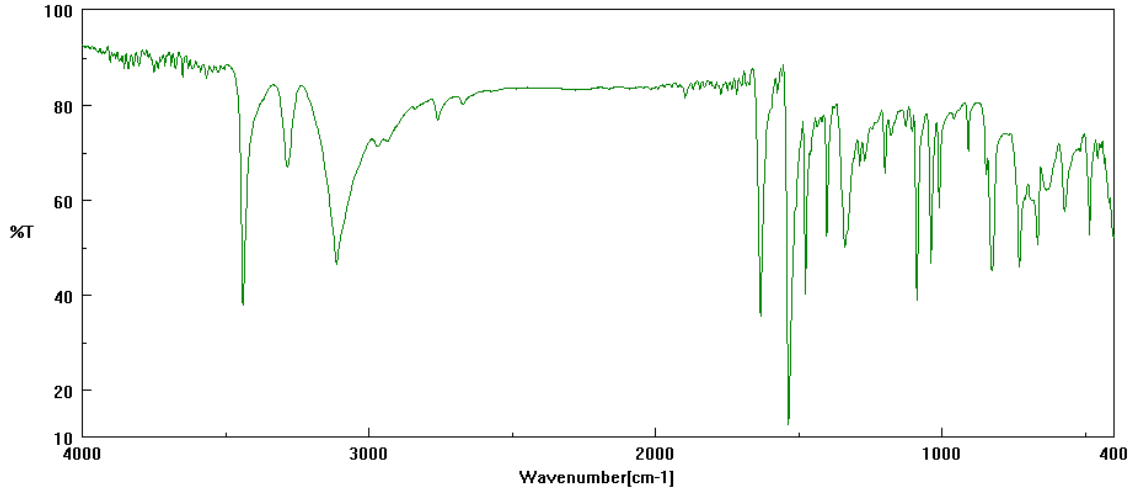
a)  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

b)  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

c) IR Spektrumu



(b)



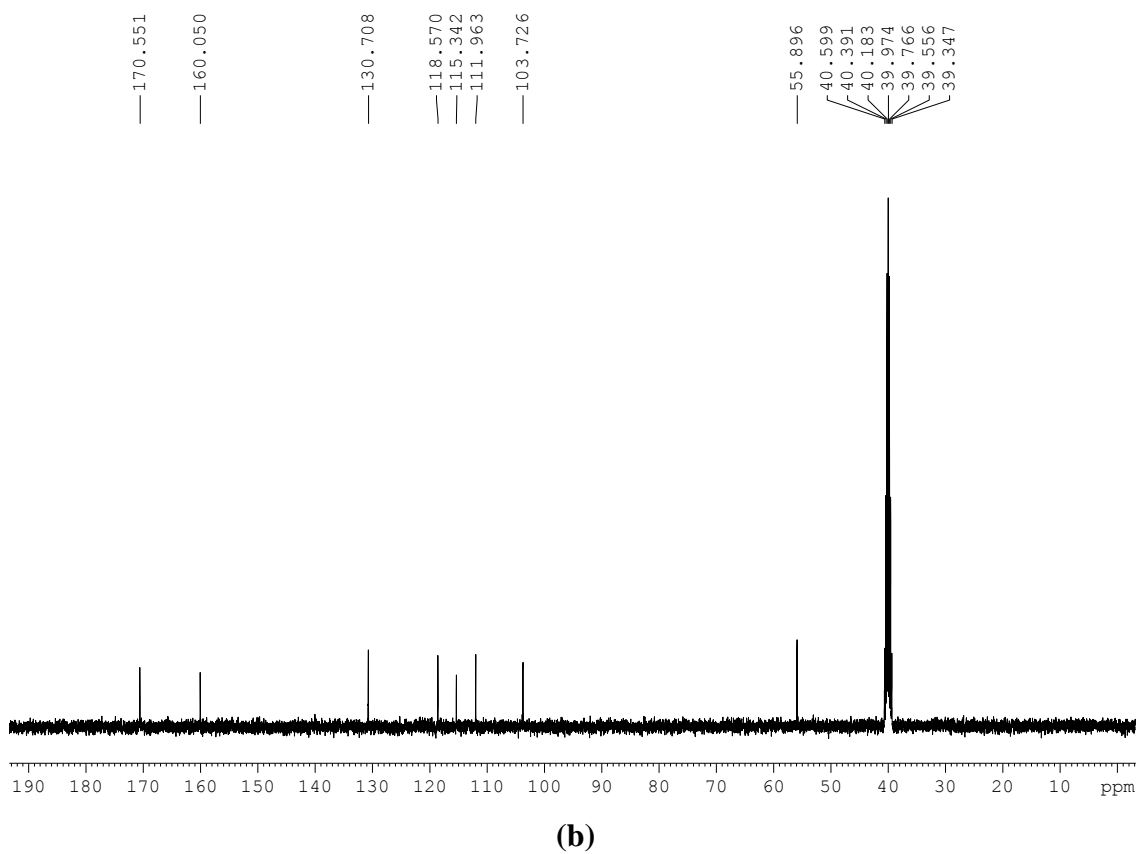
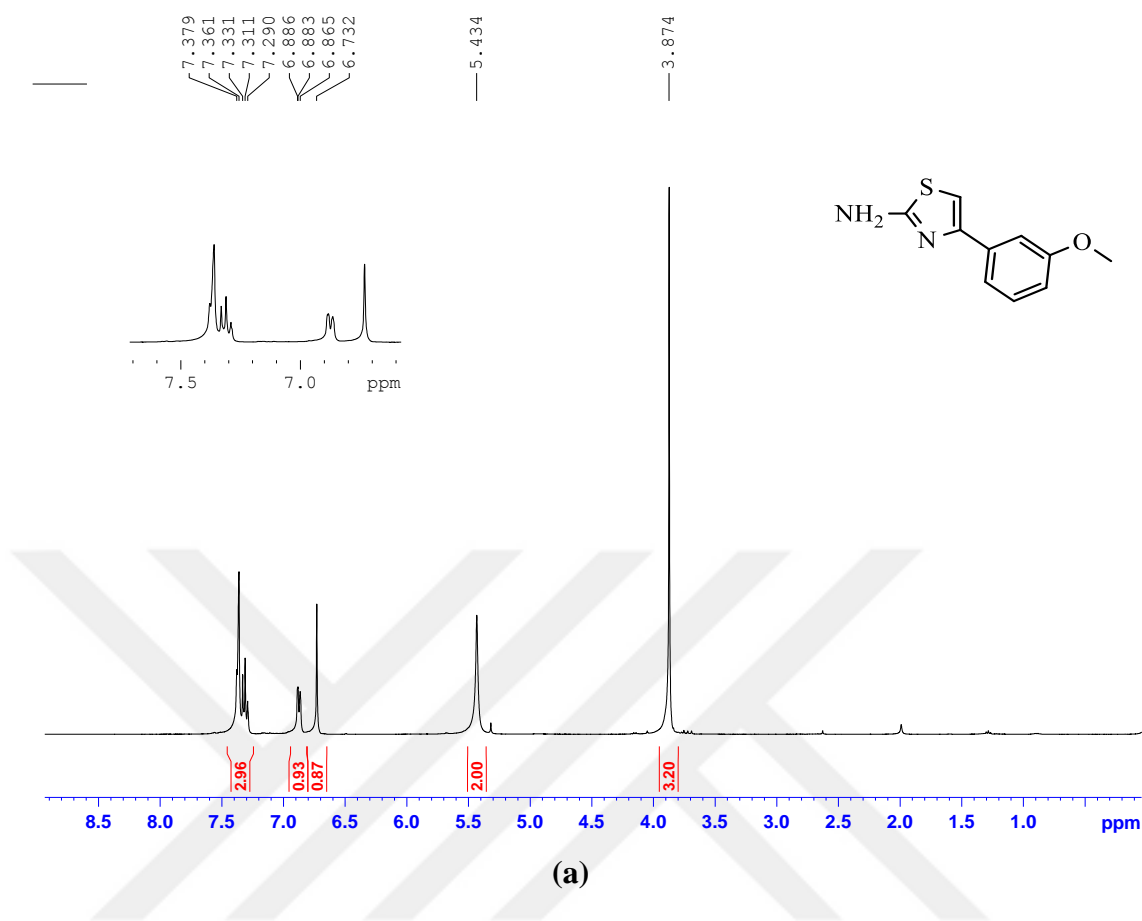
(c)

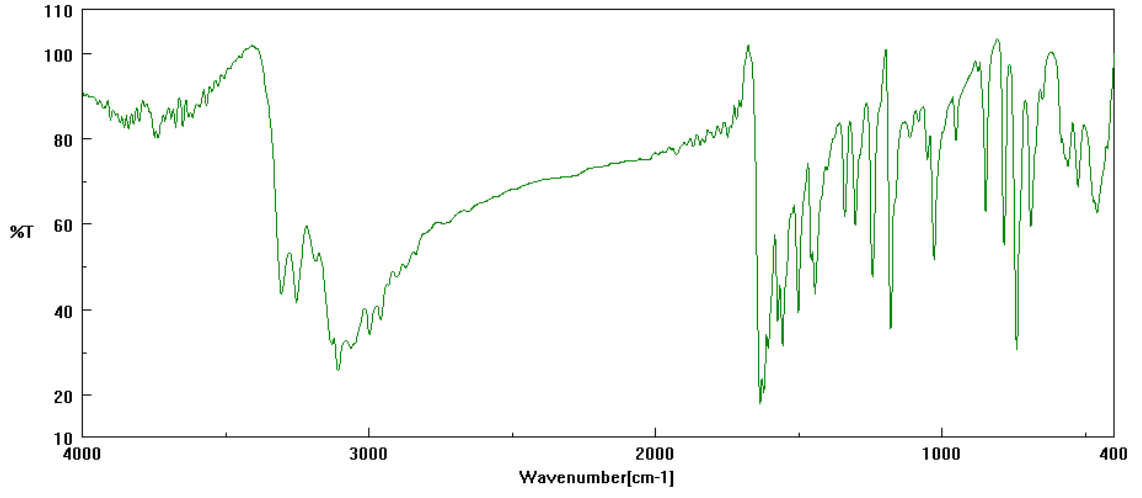
Şekil 7.4. 4-(4-klorofenil)tiyazol-2-amin (6e)

a)  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

b)  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

c) IR Spektrumu





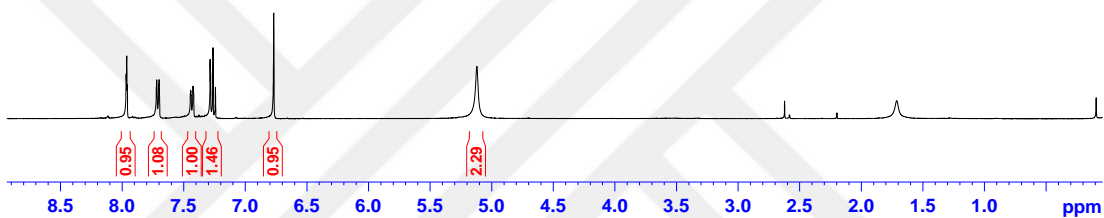
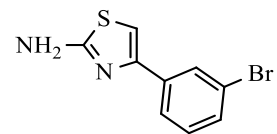
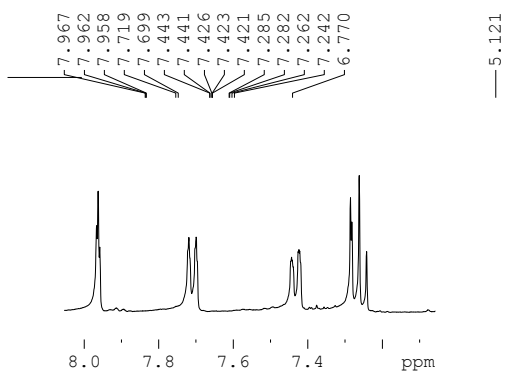
(c)

Şekil 7.5. 4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-amin (**6f**)

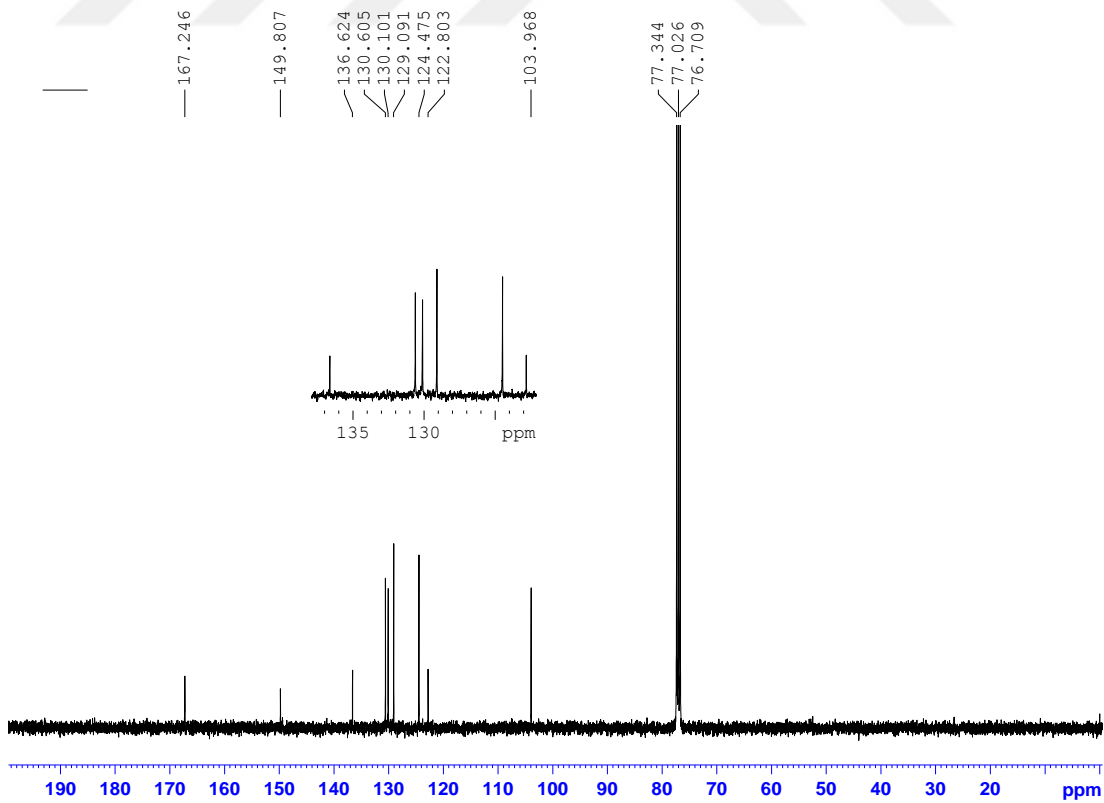
a)  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

b)  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu

c) IR Spektrumu

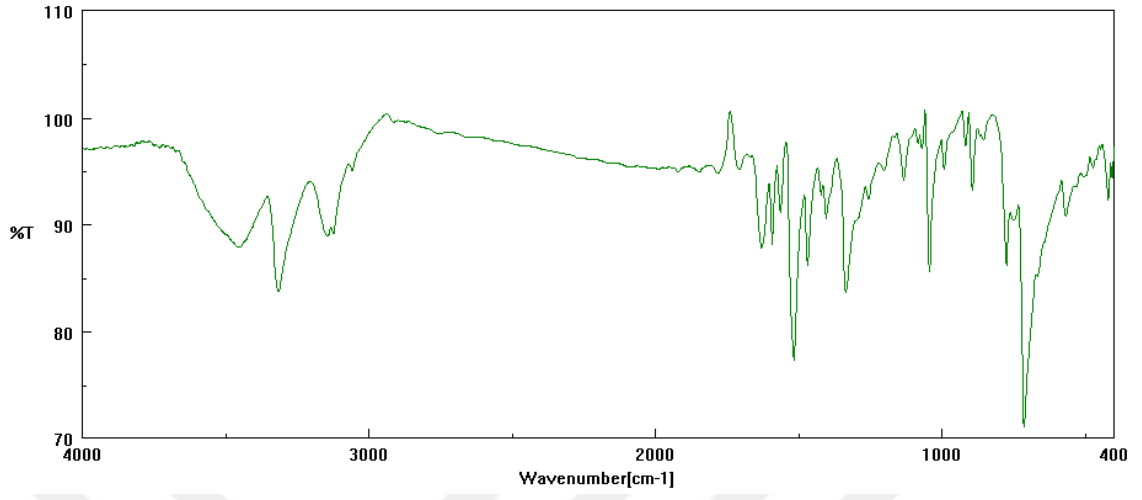


(a)



(b)





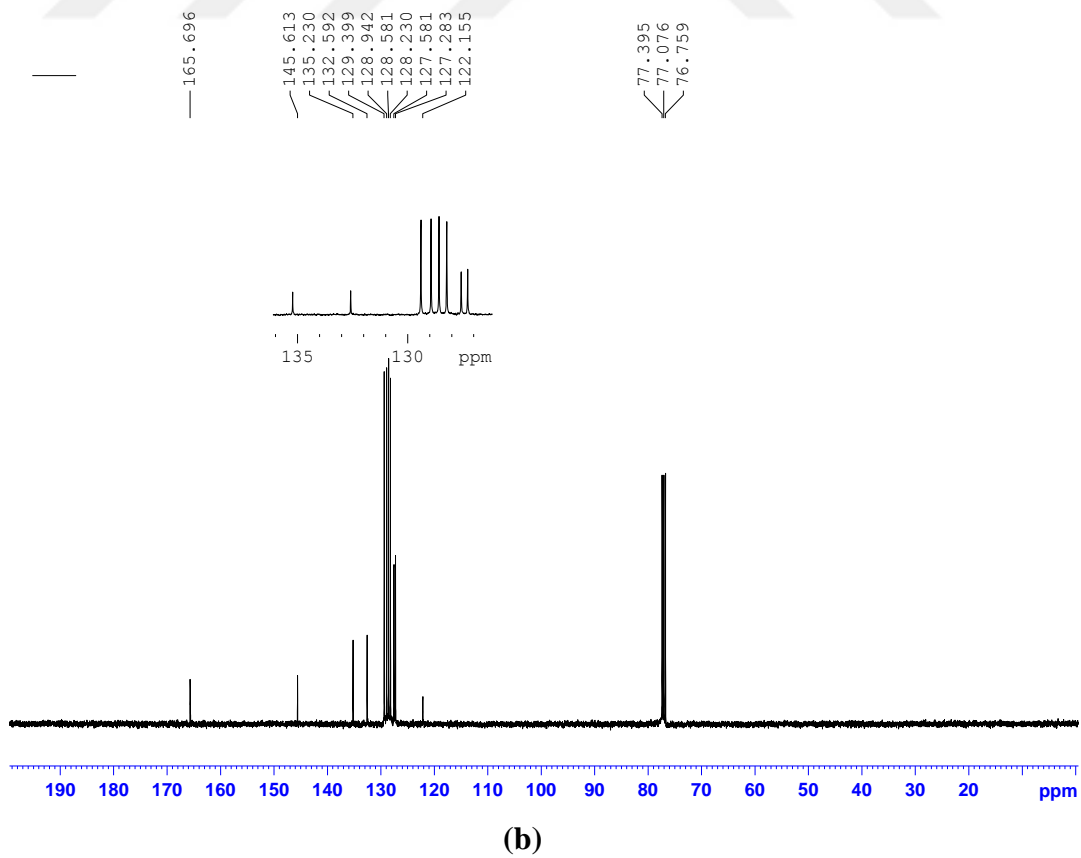
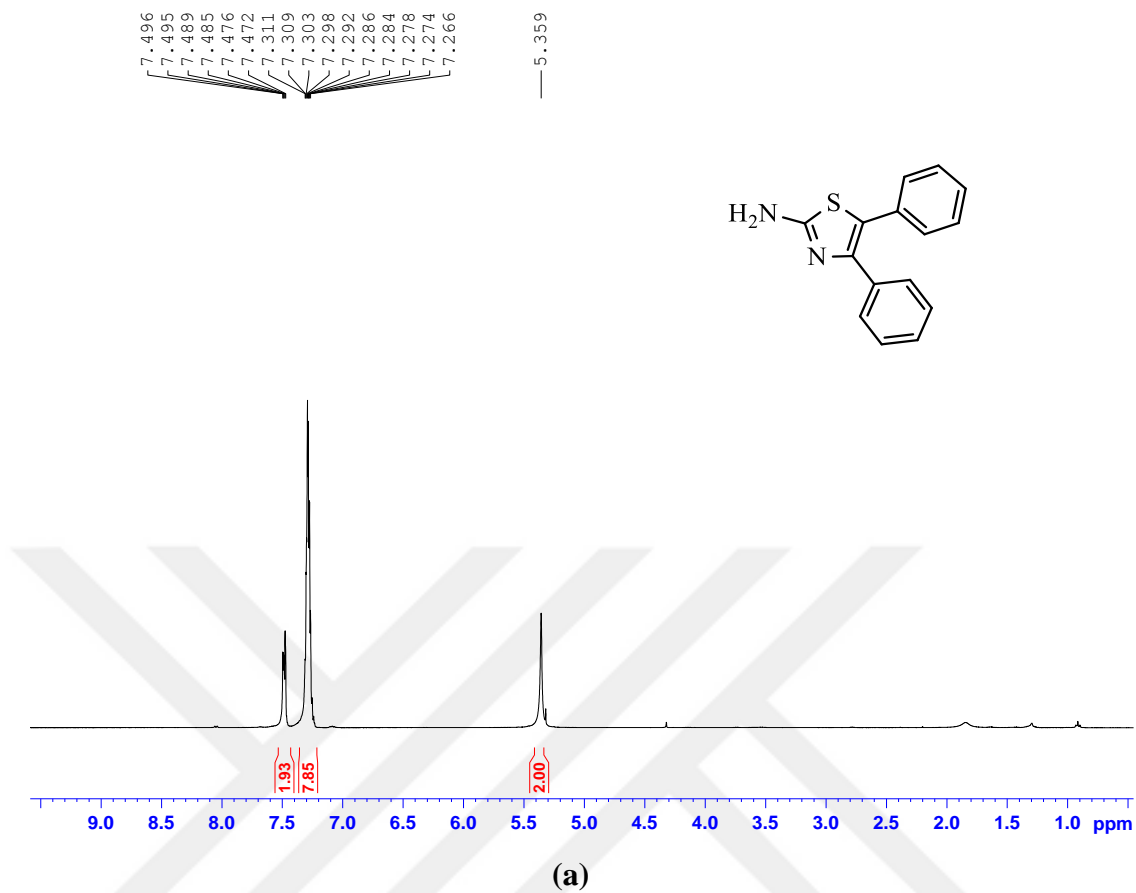
(c)

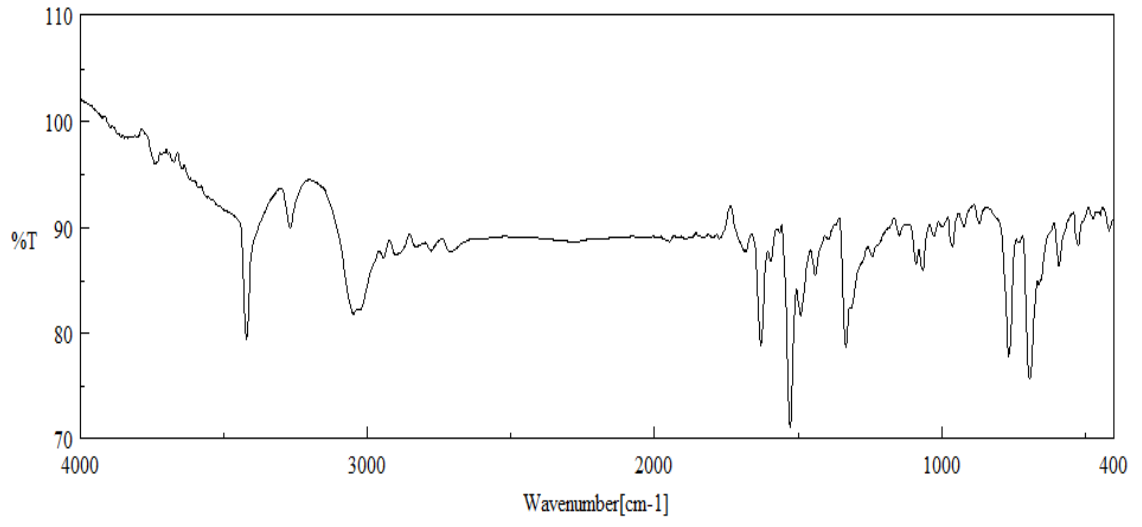
**Şekil 7.6.** 4-(3-bromofenil)tiyazol-2-amin (**6g**)

a) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

b) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

c) IR Spektrumu





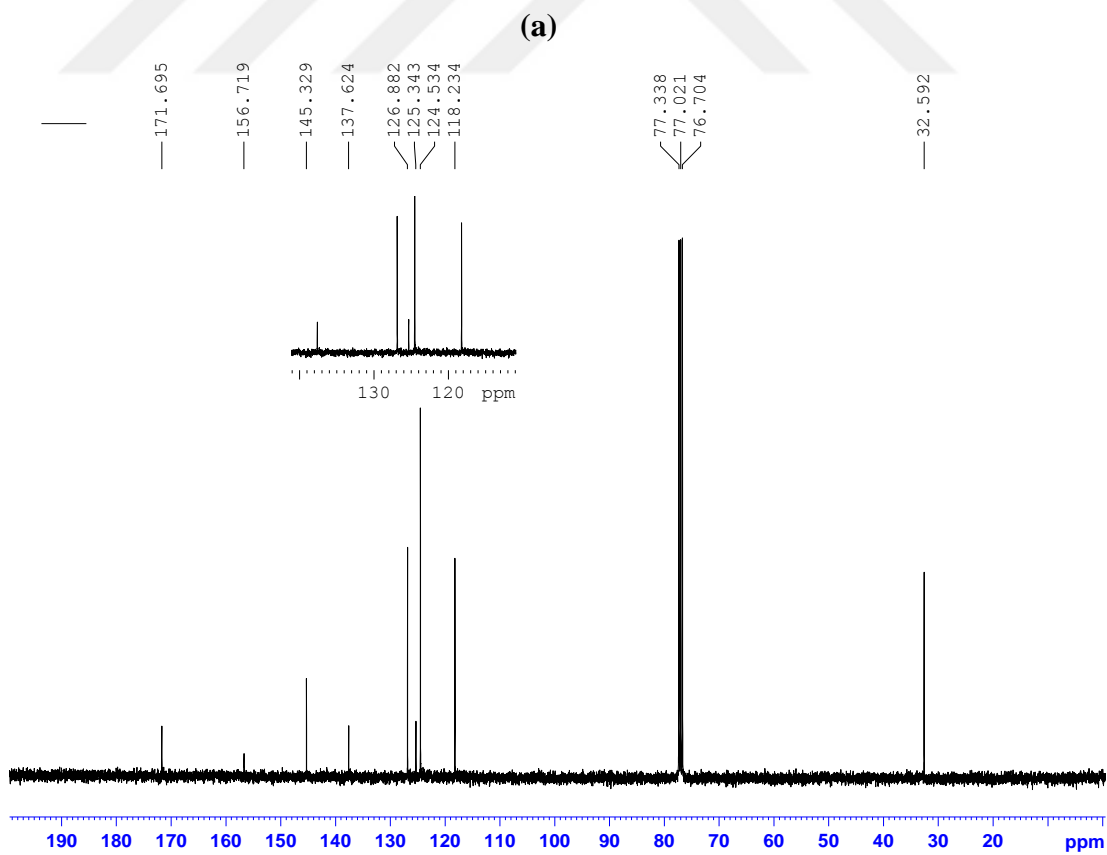
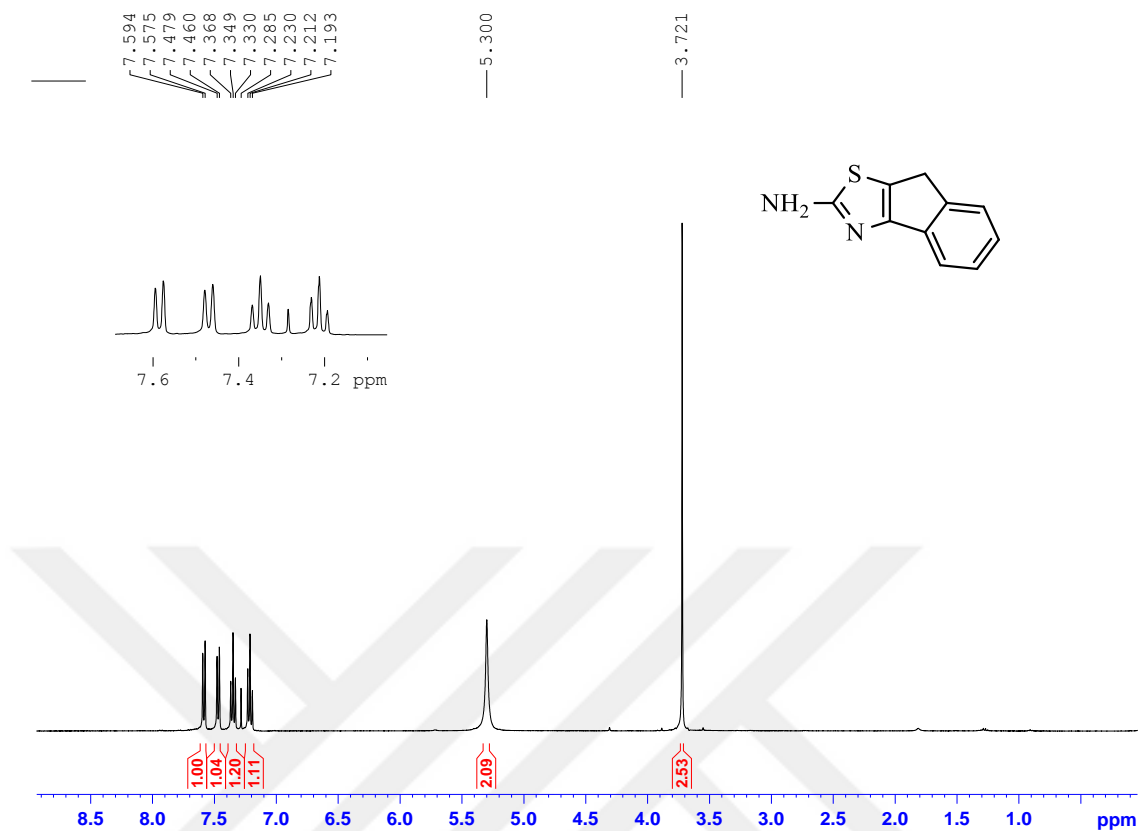
(c)

**Şekil 7.7.** 4,5-difeniltiyazol-2-amin (**6h**)

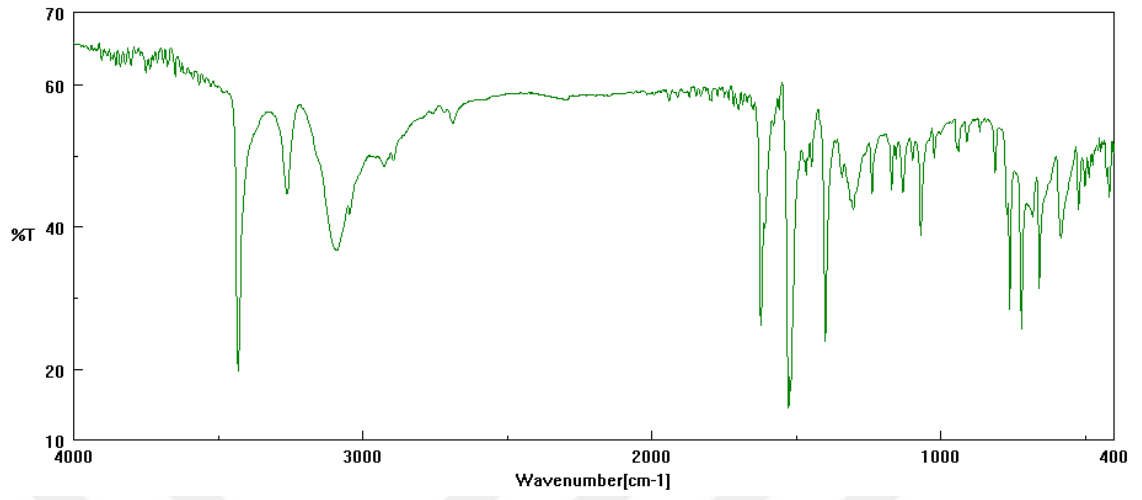
a)  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu

b)  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

c) IR Spektrumu



(b)



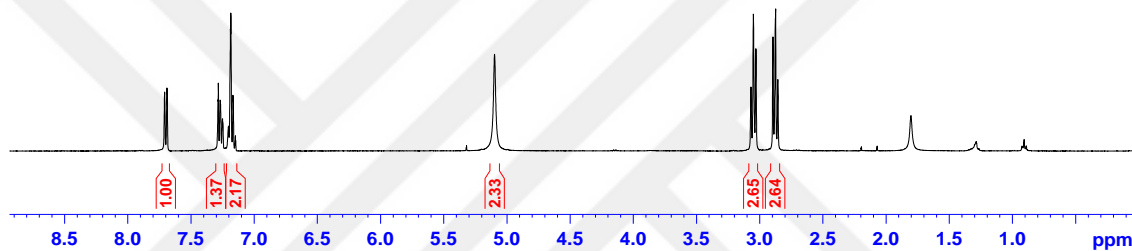
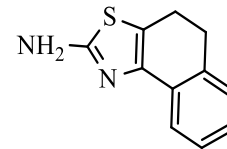
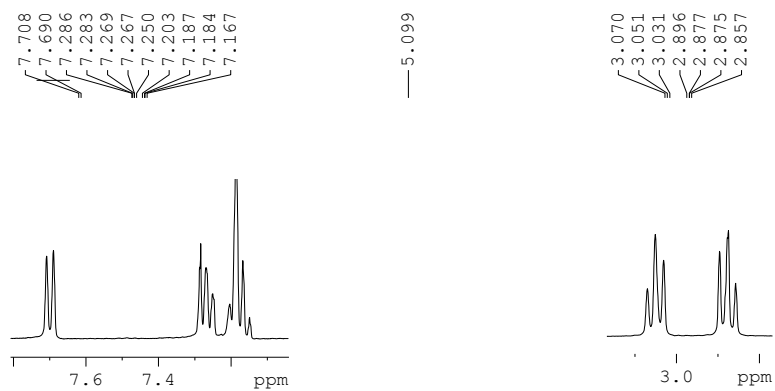
(c)

Şekil 7.8. 8*H*-indeno[1,2-*d*]tiyazol-2-amin (**6i**)

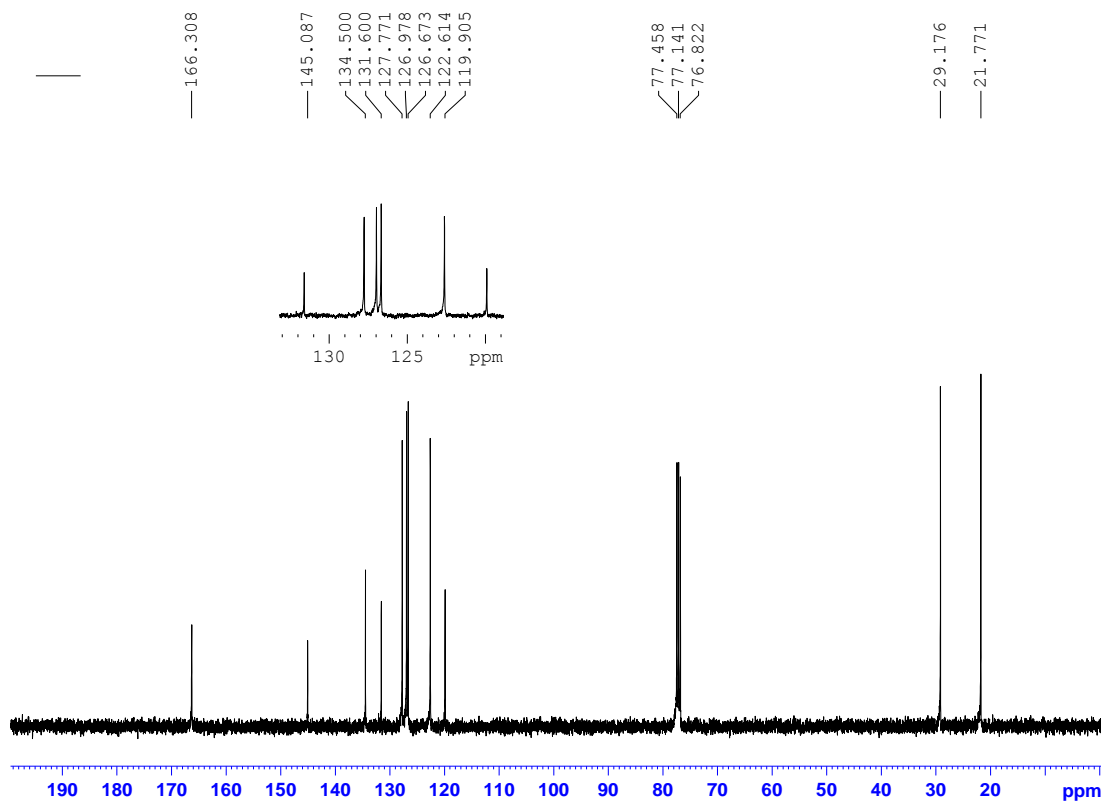
a) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

b) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

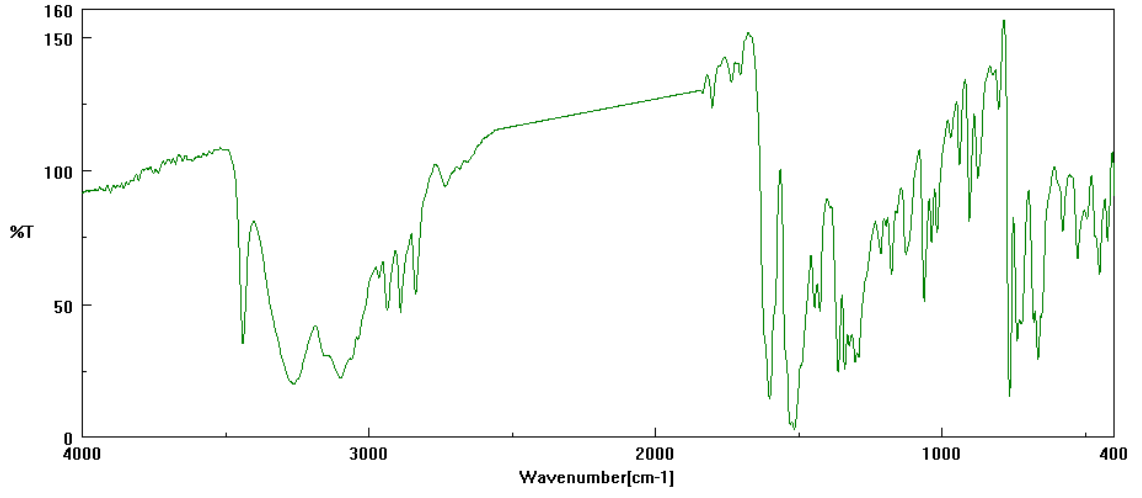
c) IR Spektrumu



(a)



(b)



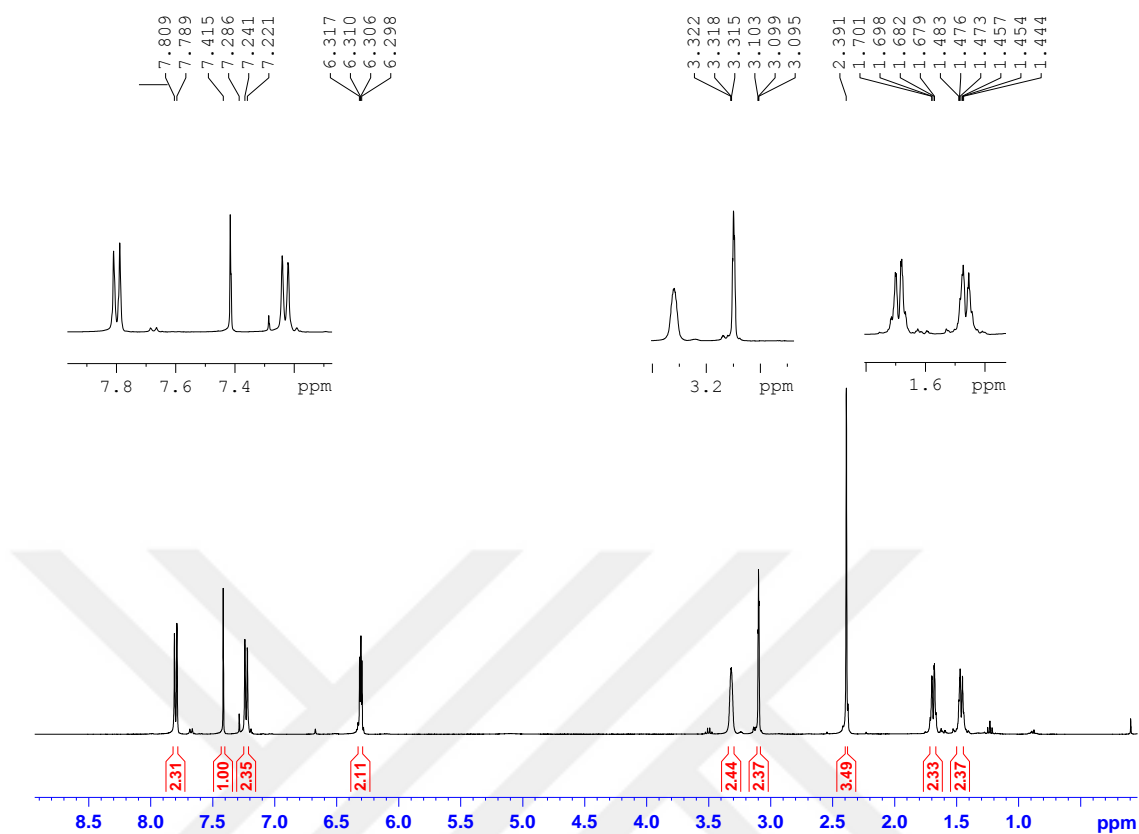
(c)

Şekil 7.9. 4,5-dihidronafto[1,2-*d*]tiyazol-2-amin (6j)

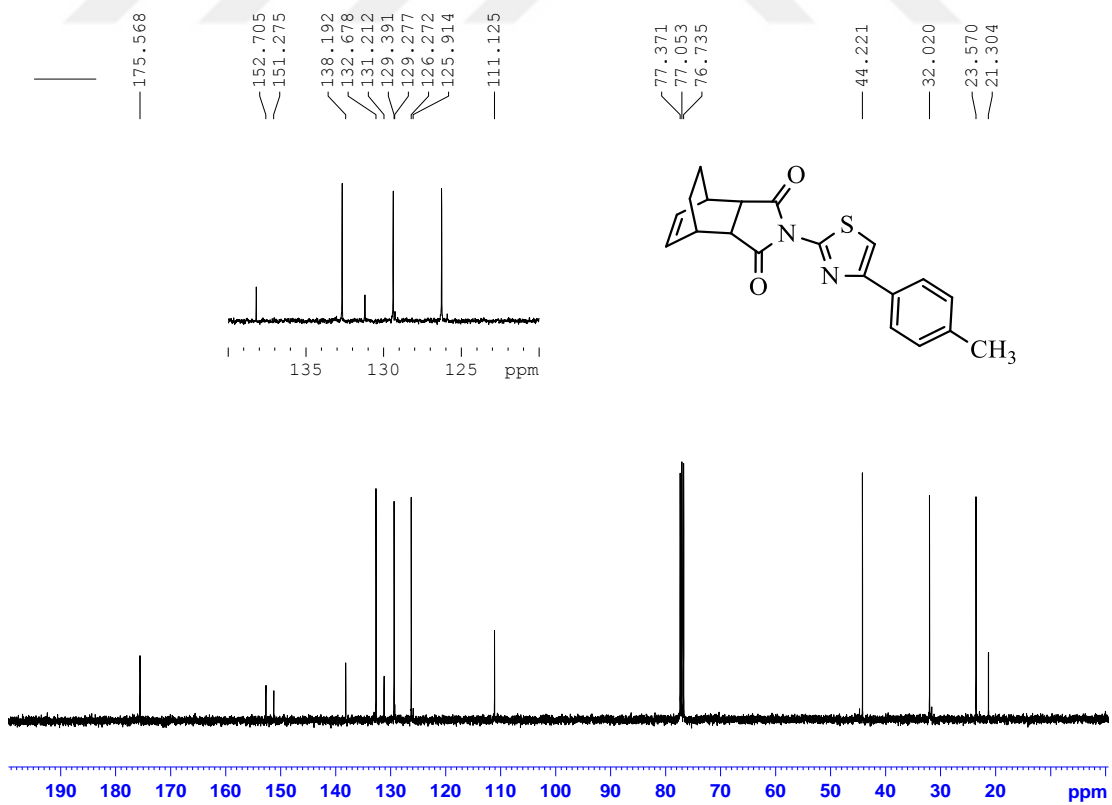
a)  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu

b)  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

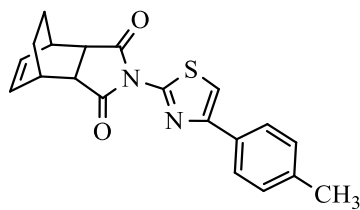
c) IR Spektrumu



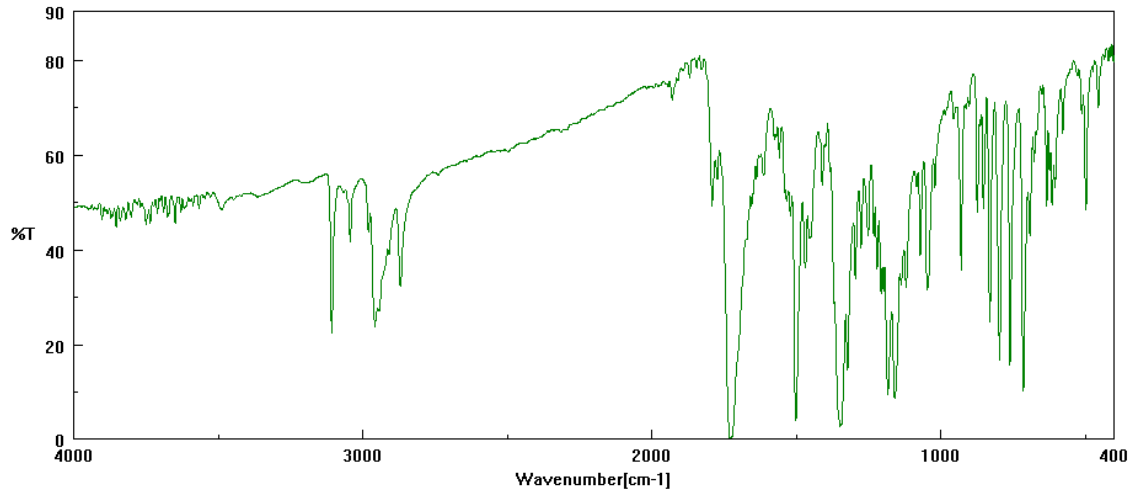
(a)



(b)







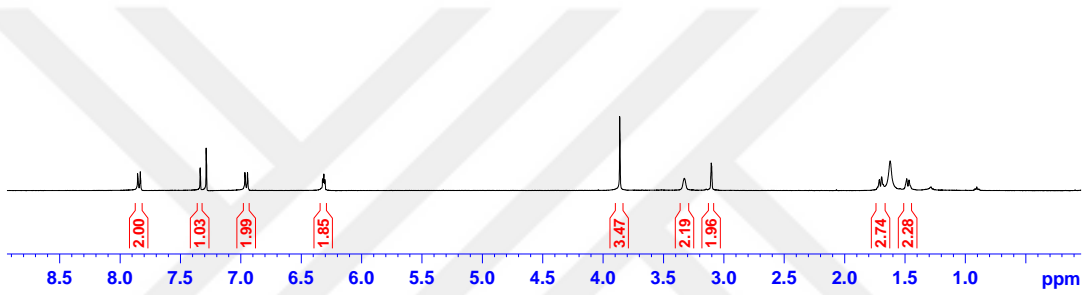
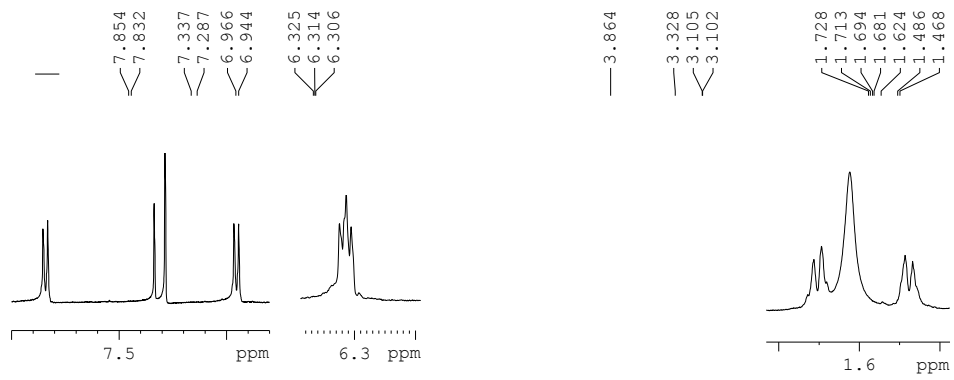
(c)

**Şekil 7.10.** (4R,7S)-2-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion (**7b**)

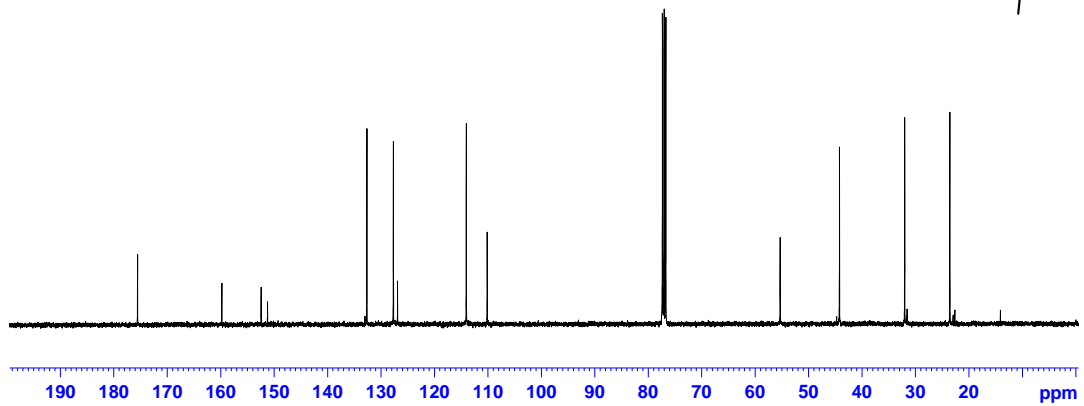
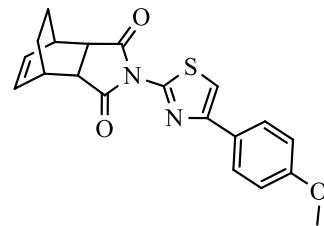
**a)**  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu

**b)**  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

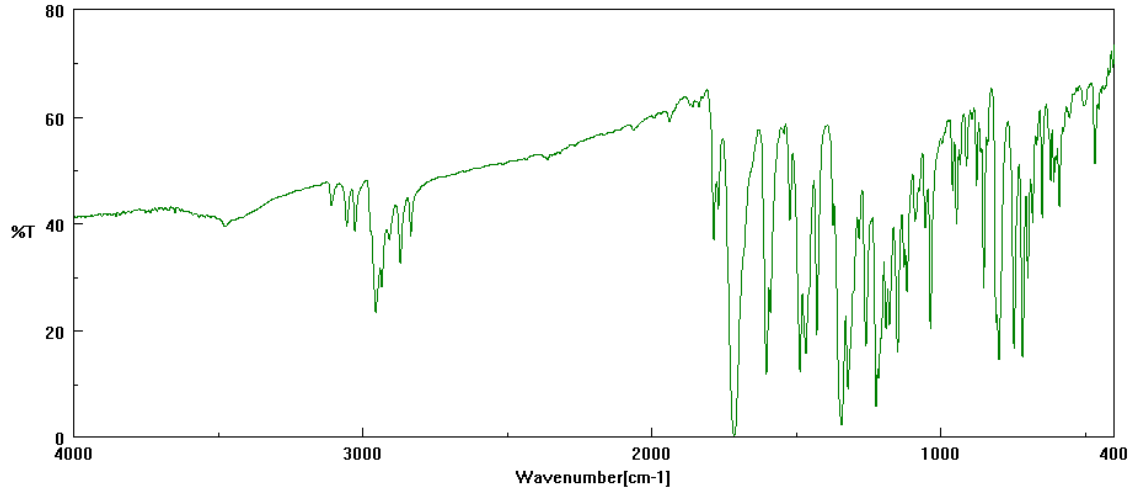
**c)** IR Spektrumu



(a)



(b)



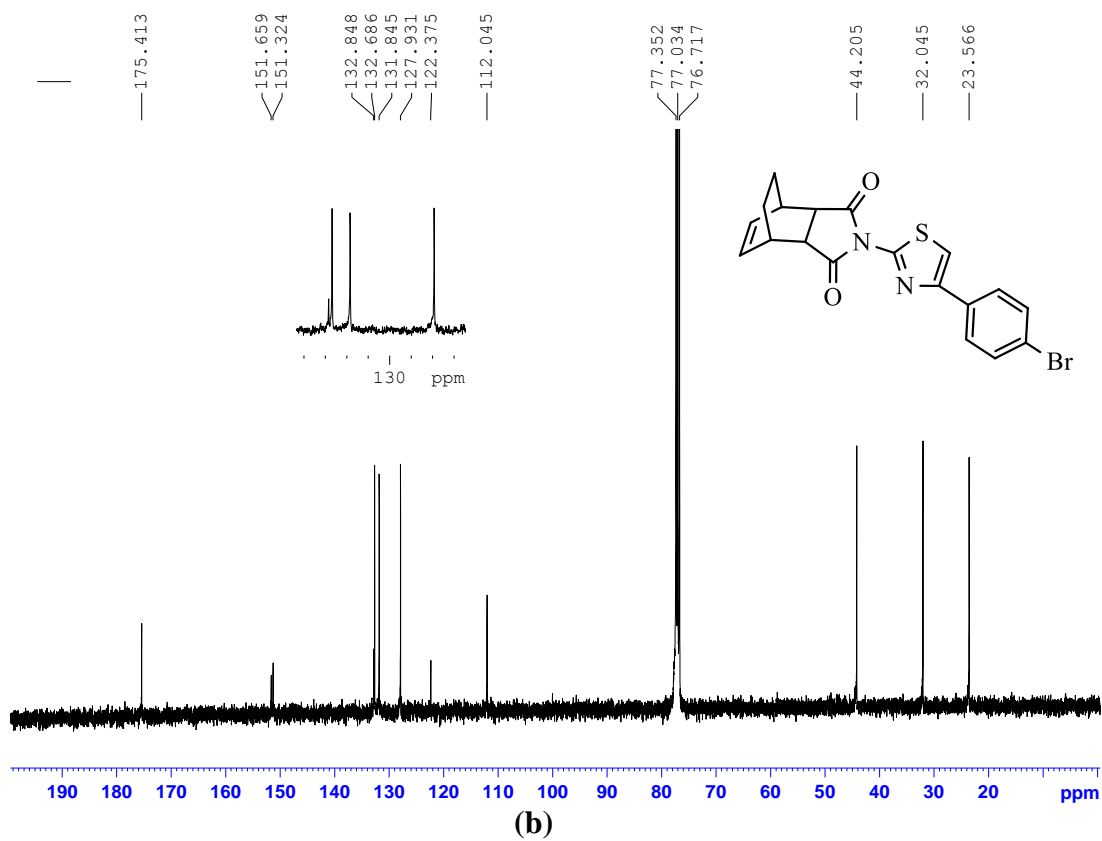
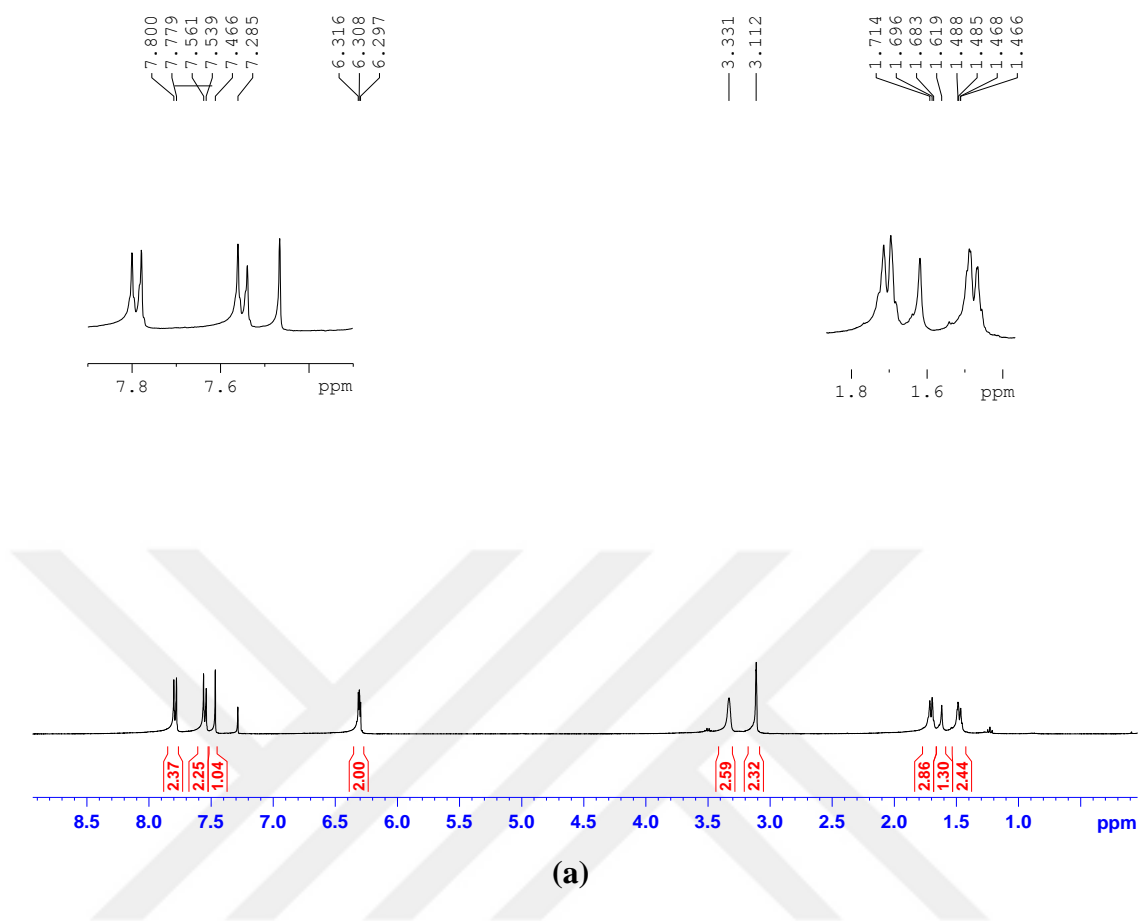
(c)

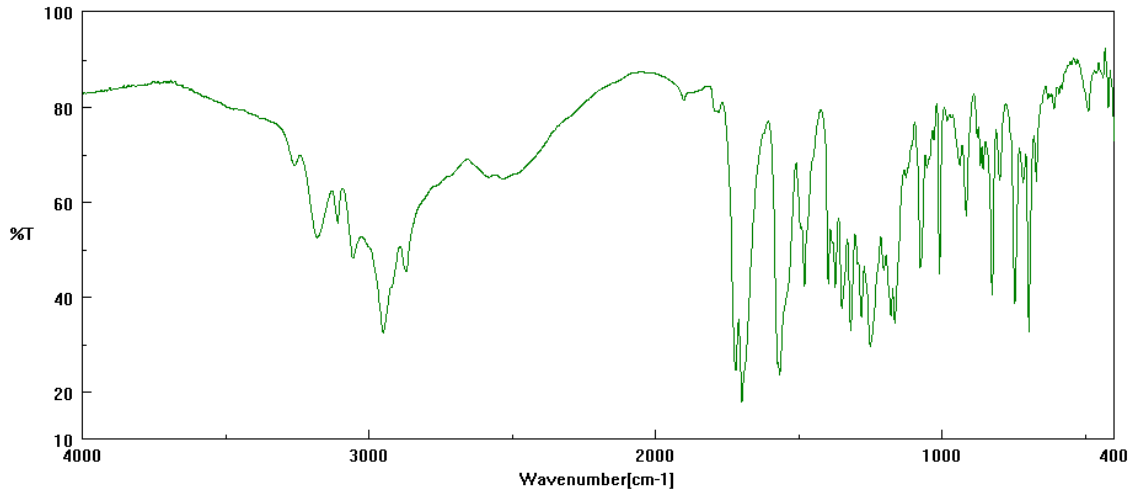
**Şekil 7.11.** (4R,7S)-2-(4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion (**7c**)

a) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

b) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

c) IR Spektrumu





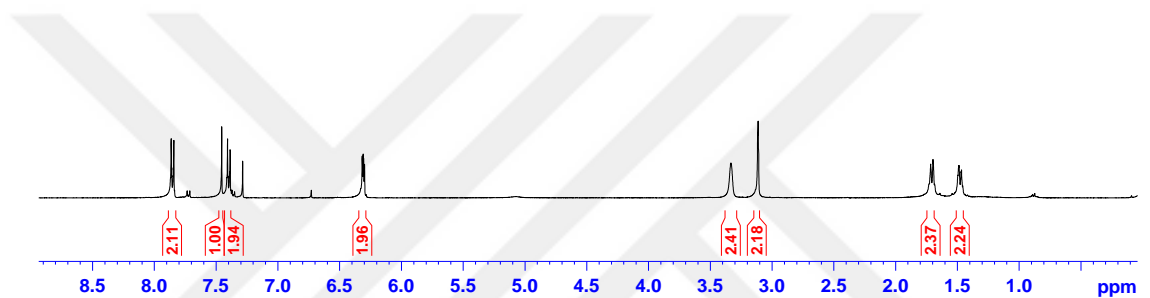
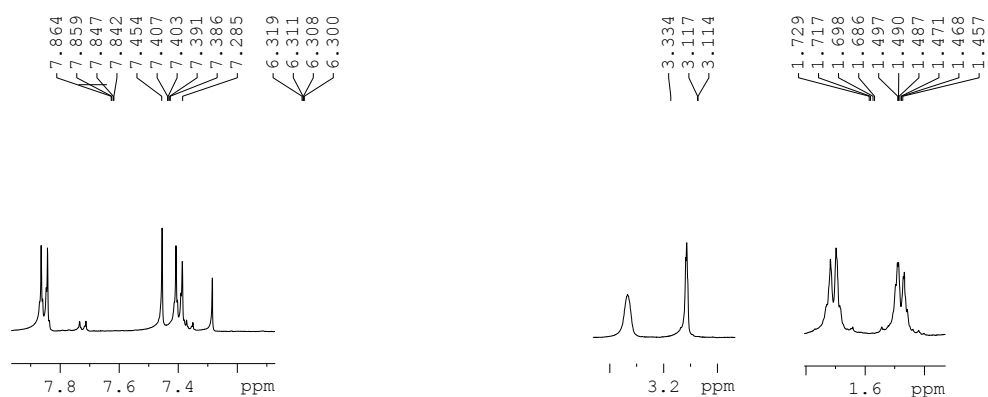
(c)

**Şekil 7.12.** (4R,7S)-2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etano-isoindol-1,3(2H)-dion (**7d**)

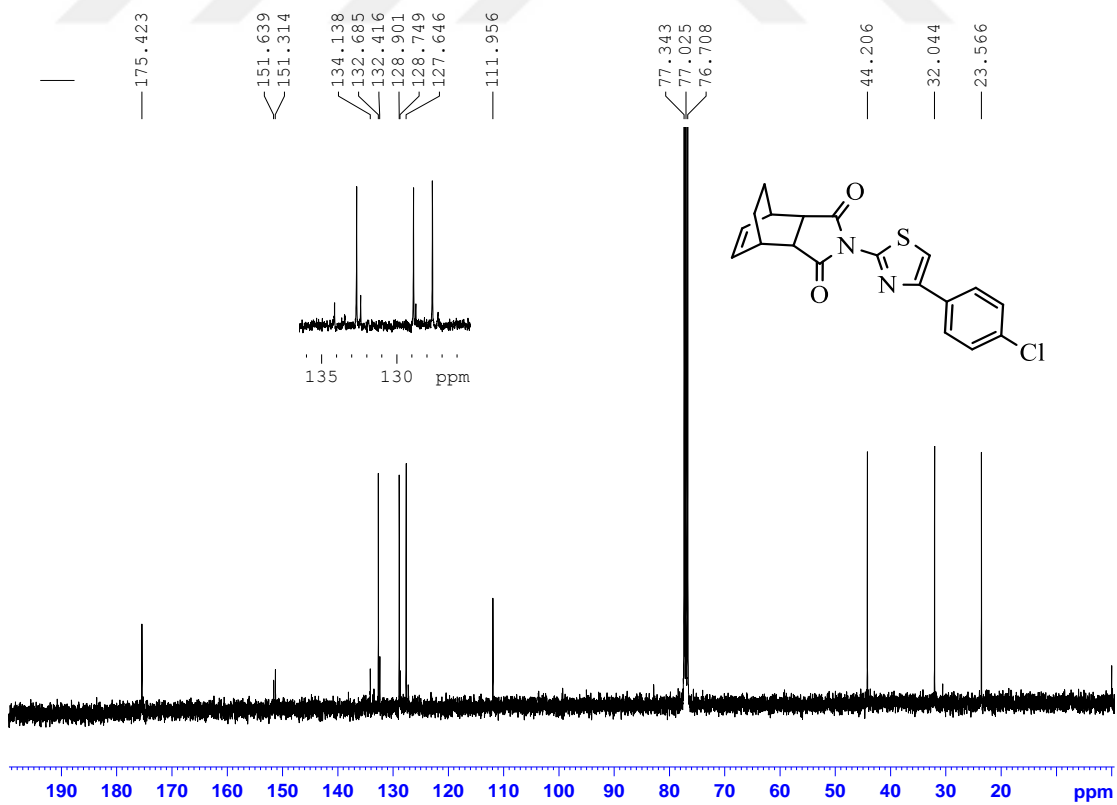
a)  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu

b)  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

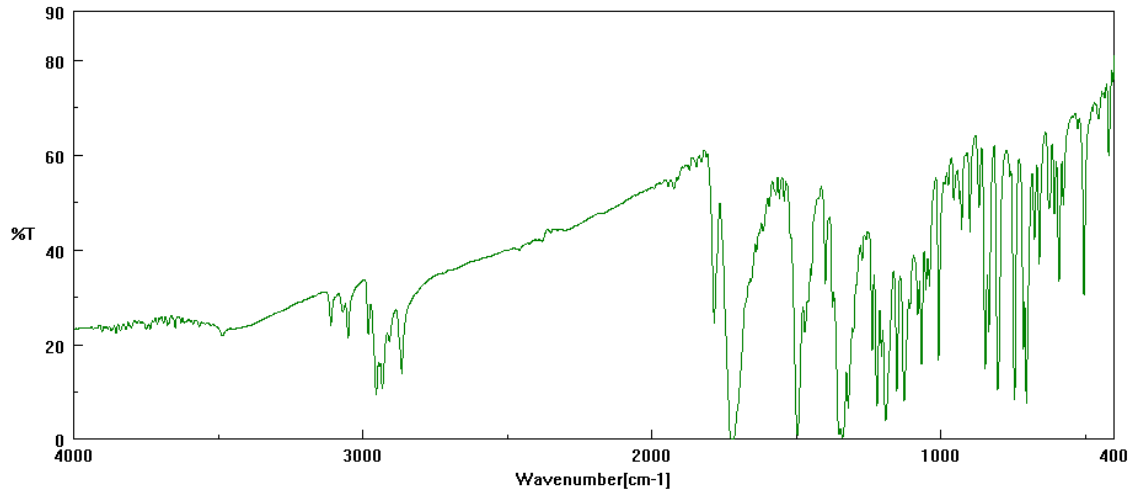
c) IR Spektrumu



(a)



(b)



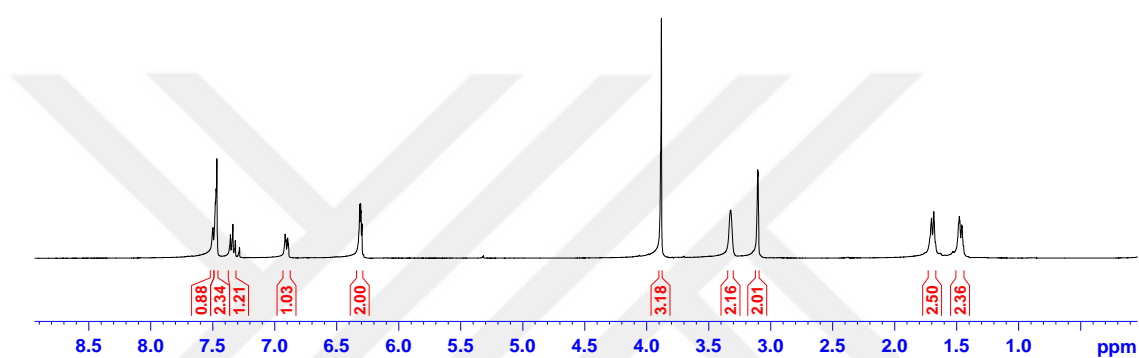
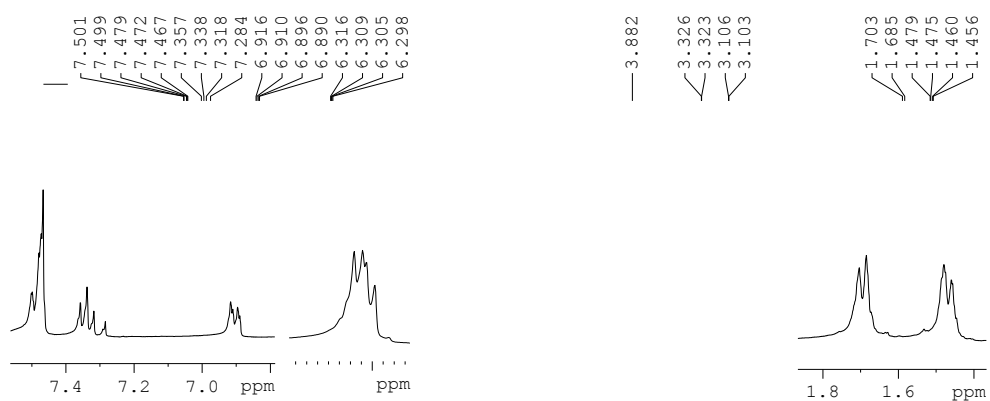
(c)

**Şekil 7.13.** (4R,7S)-2-(4-(4-klorofenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion (**7e**)

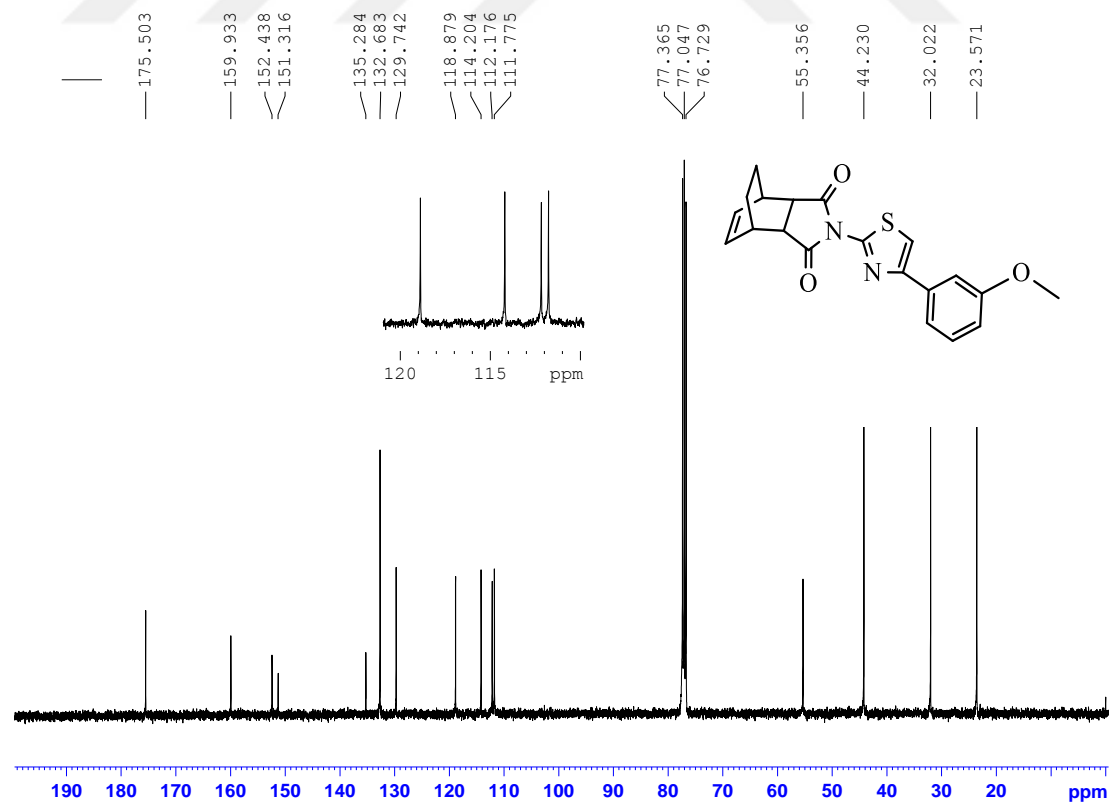
a)  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu

b)  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

c) IR Spektrumu

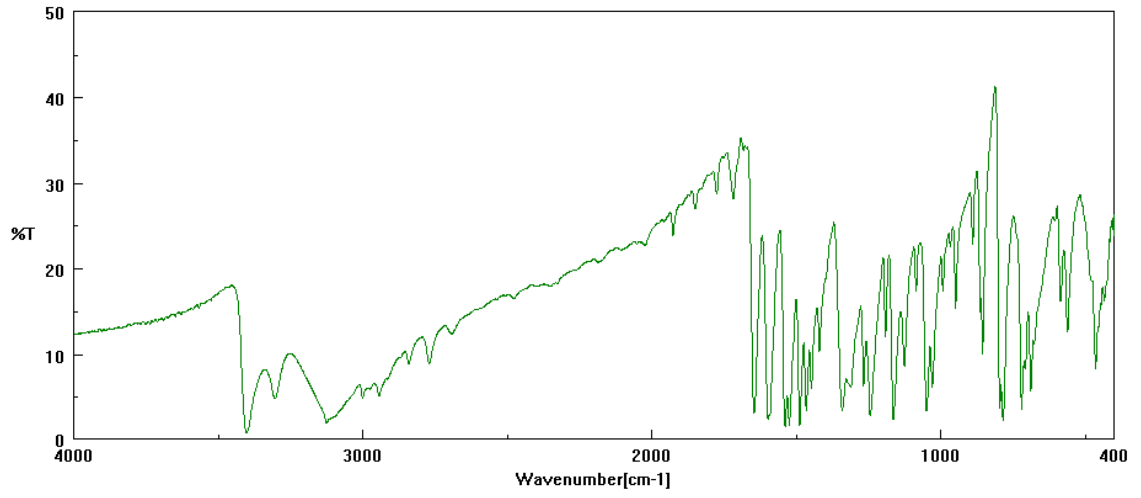


(a)



(b)





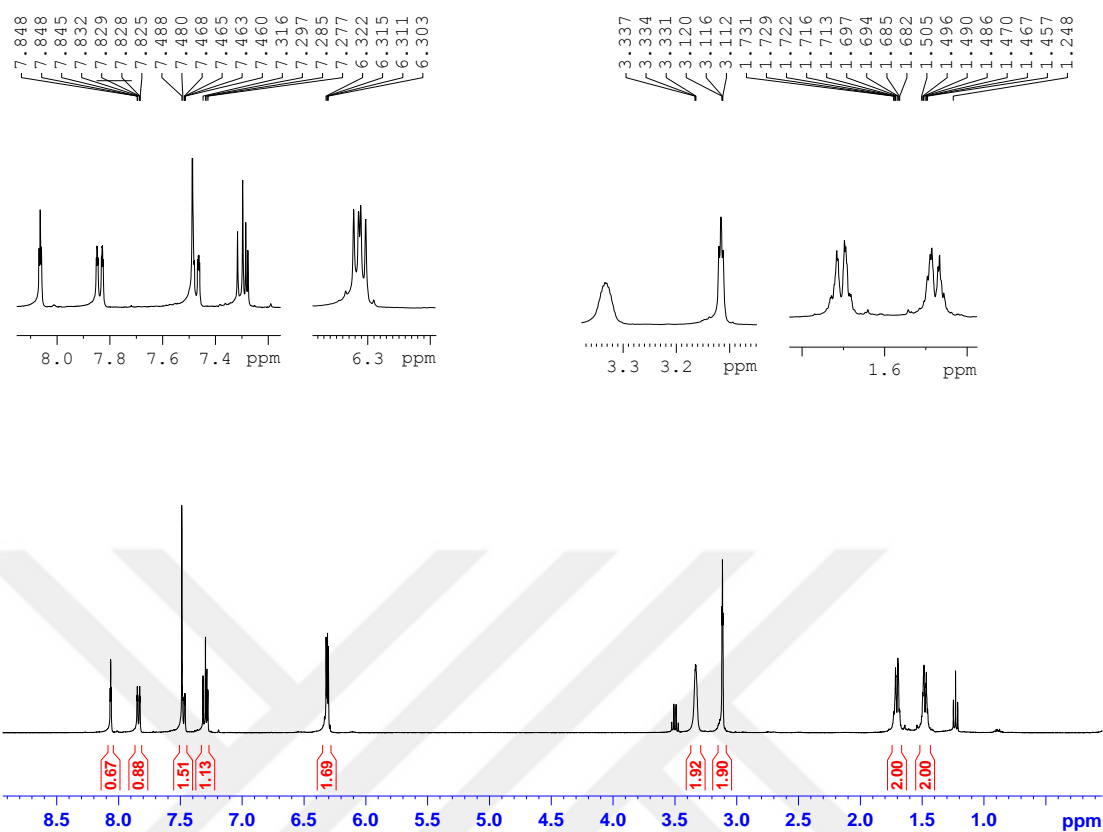
(c)

**Şekil 7.14.** (4R,7S)-2-(4-(3-metoksifenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1,3(2H)-dion (**7f**)

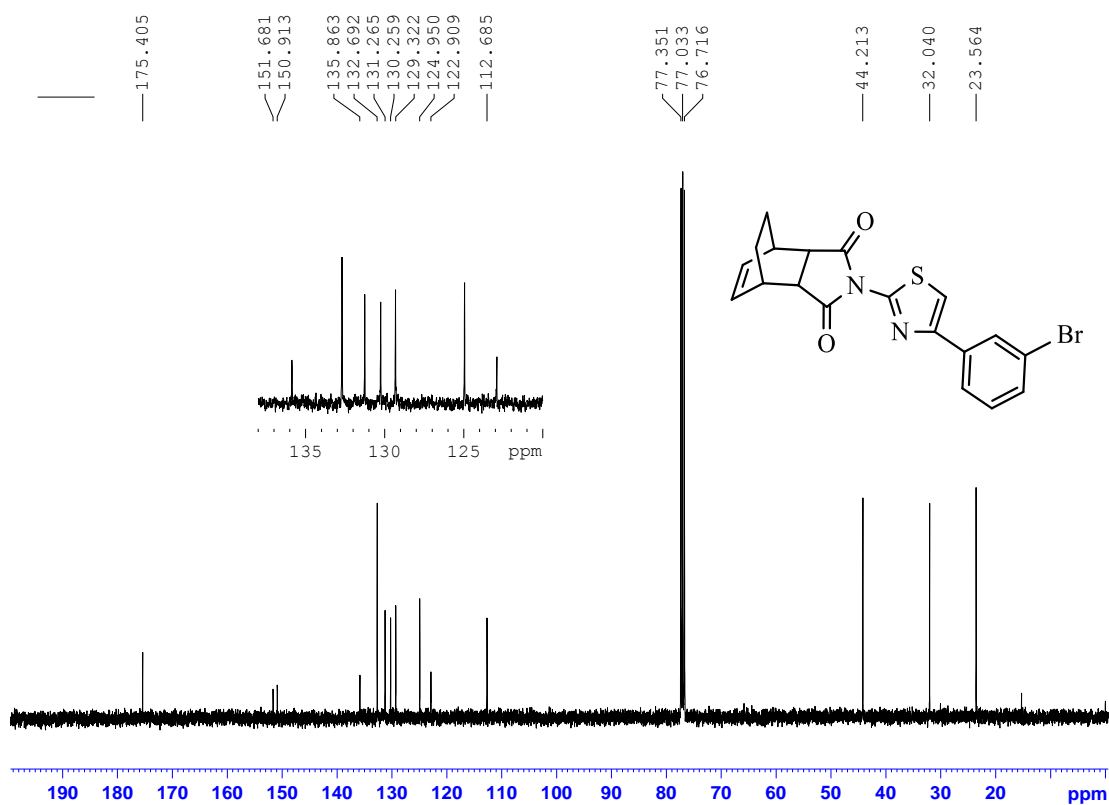
a)  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu

b)  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

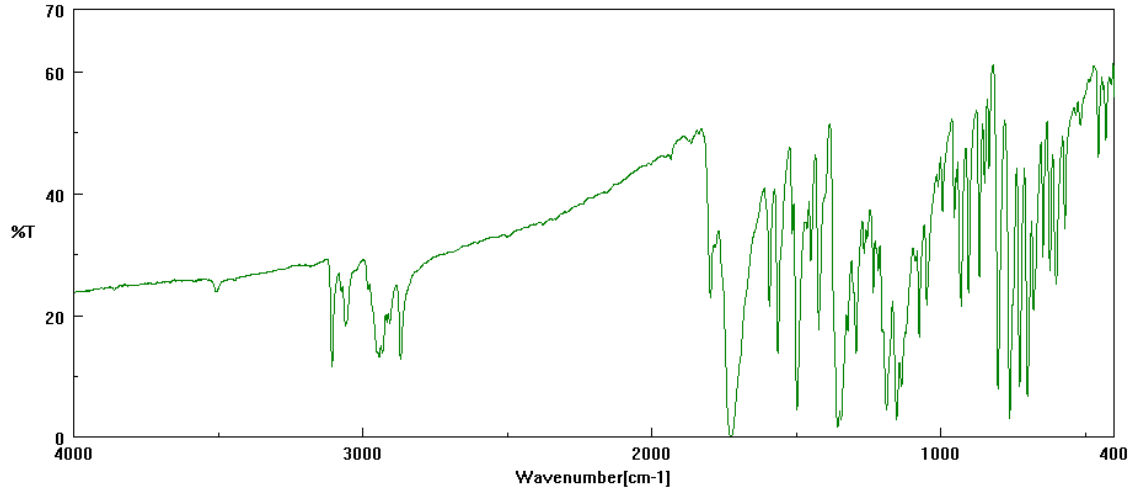
c) IR Spektrumu



(a)



(b)



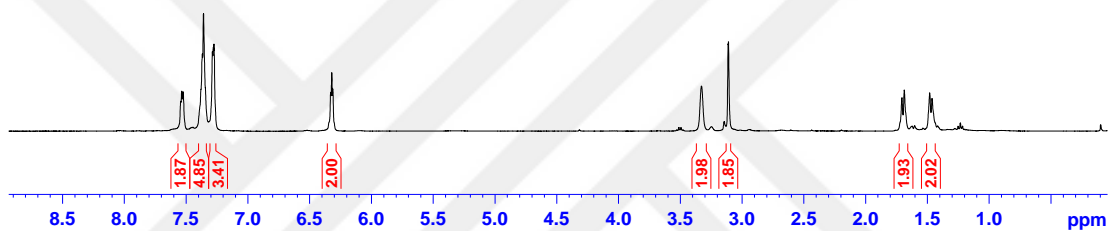
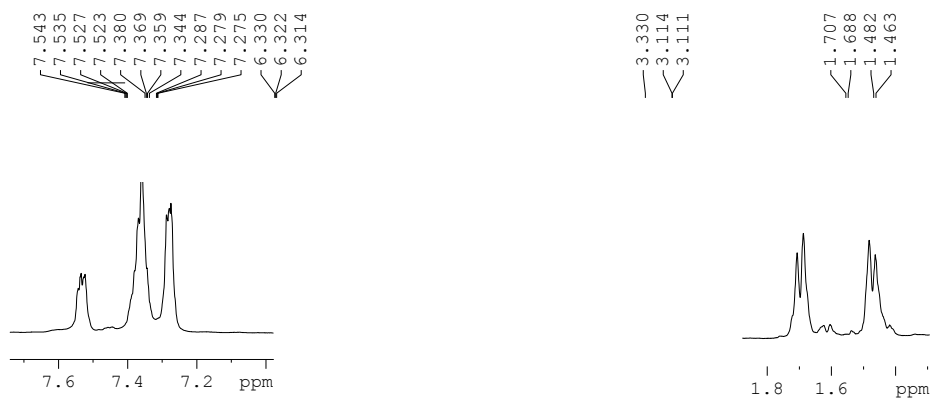
(c)

**Şekil 7.15.** (4R,7S)-2-(4-(3-bromfenil)tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etano-isoindol-1,3(2H)-dion (**7g**)

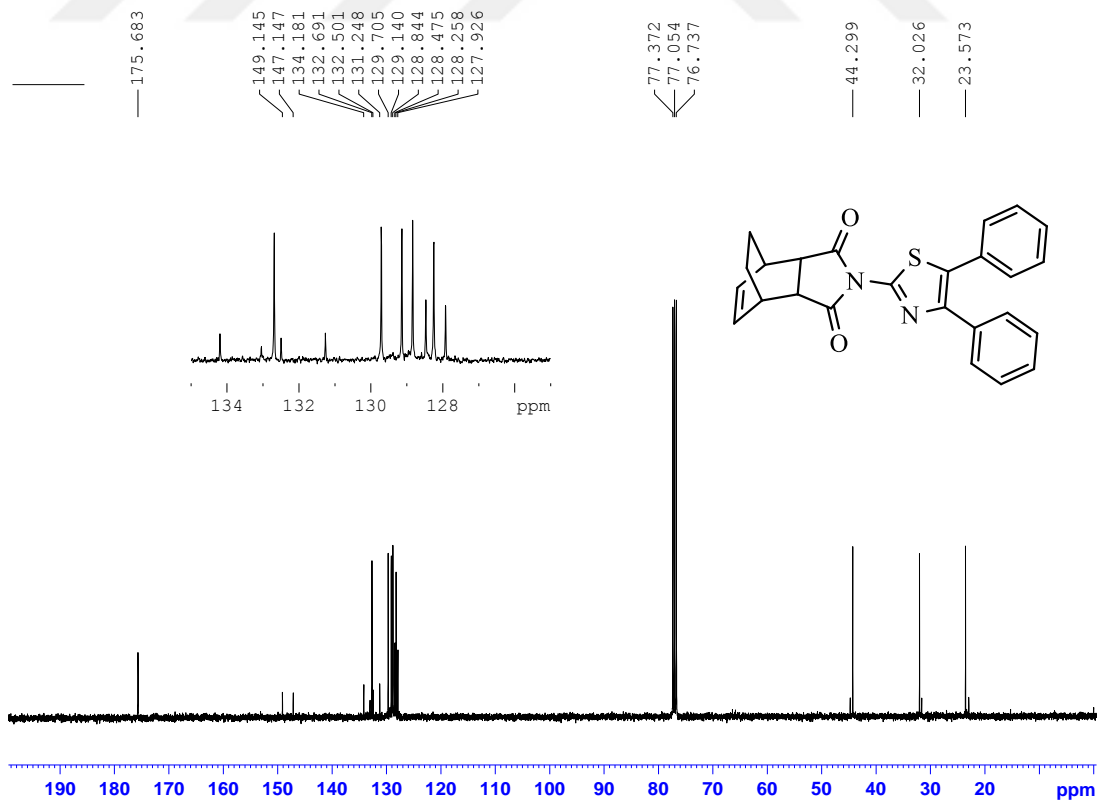
a) <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

b) <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

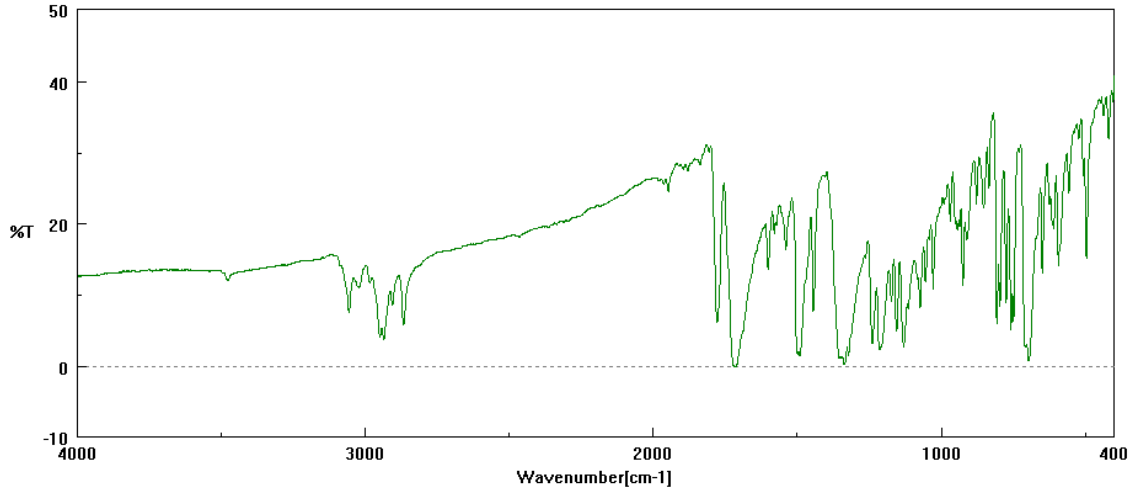
c) IR Spektrumu



(a)



(b)



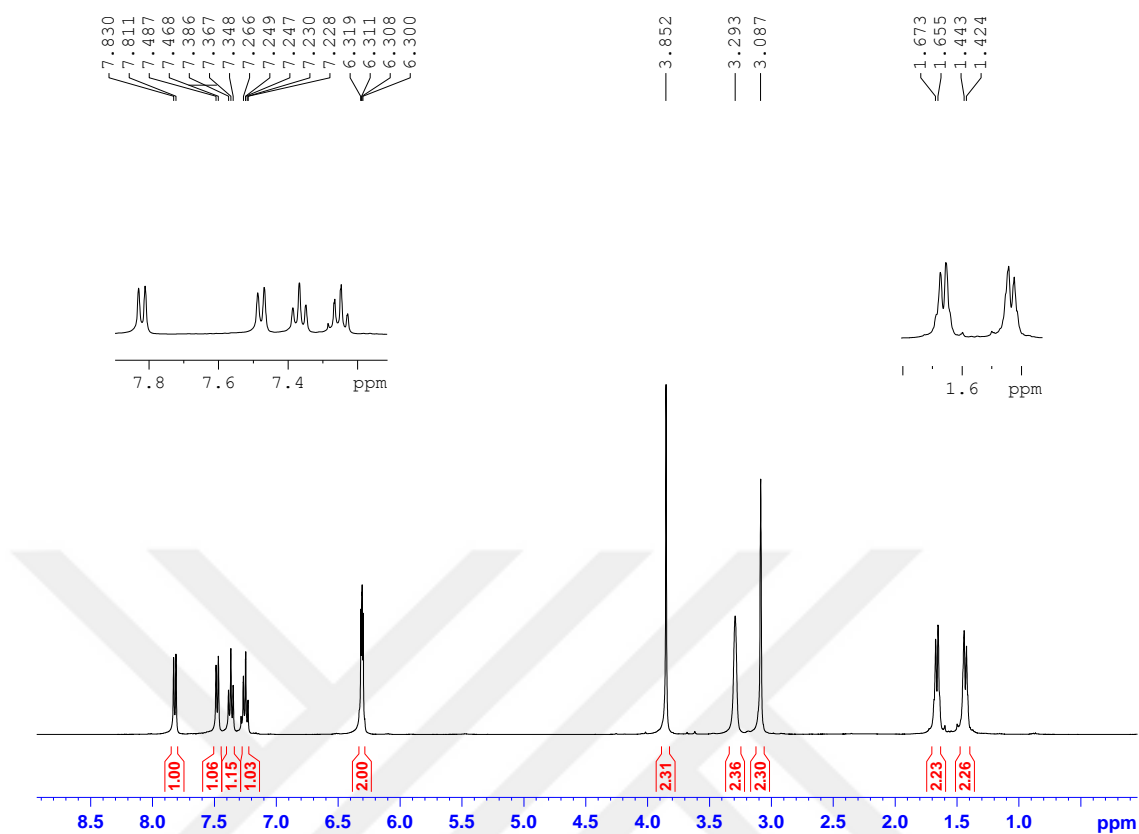
(c)

**Şekil 7.16.** (4R,7S)-2-(4,5-difenitiazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion (**7h**)

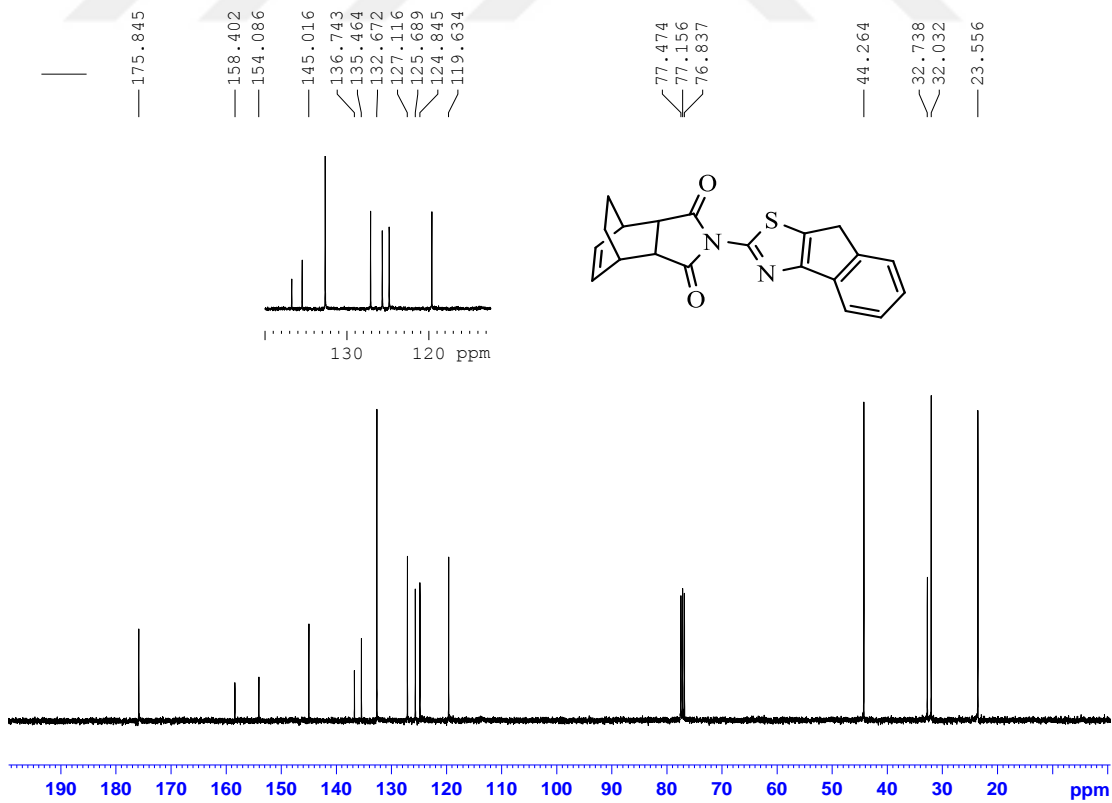
**a)**  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu

**b)**  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

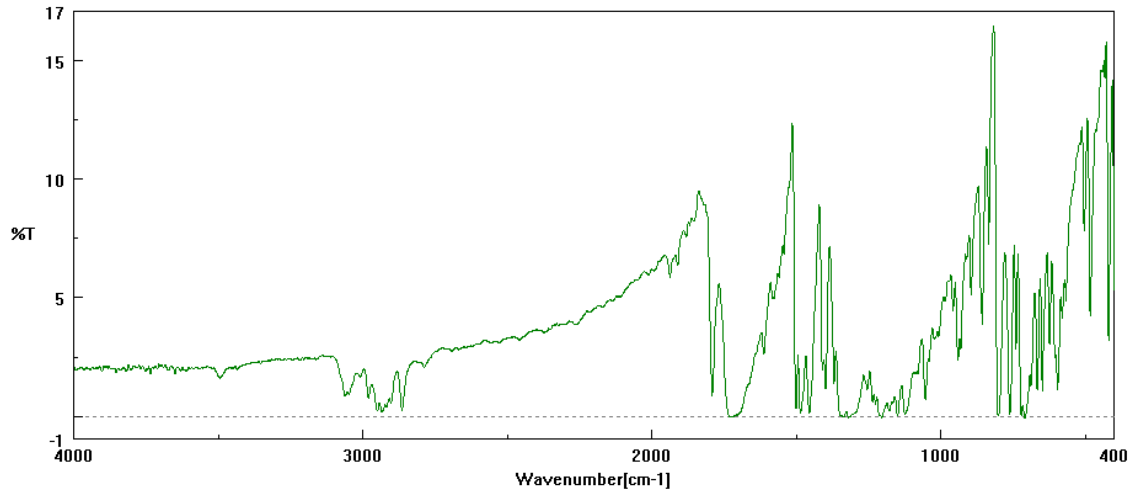
**c)** IR Spektrumu



(a)



(b)



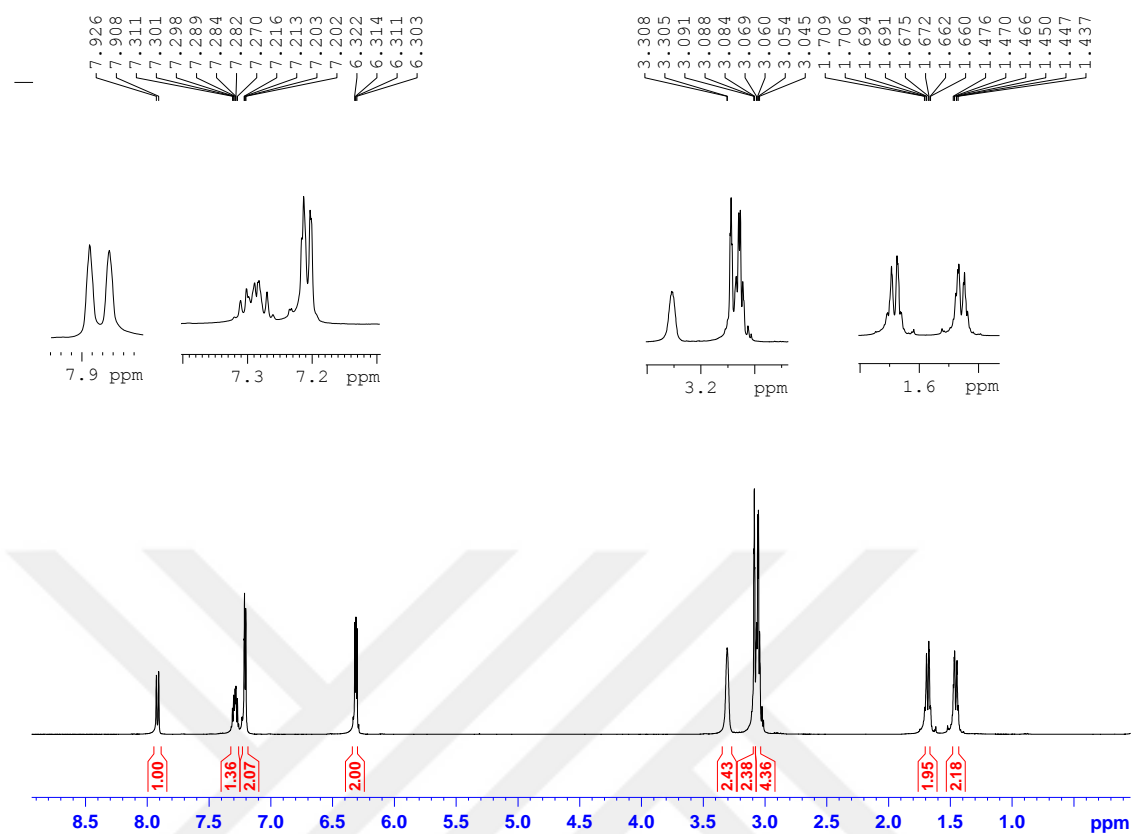
(c)

Şekil 7.17. (4R,7S)-2-(8*H*-indeno[1,2-*d*]tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-4,7-etano-isoindol-1,3(2*H*)-dion (**7i**)

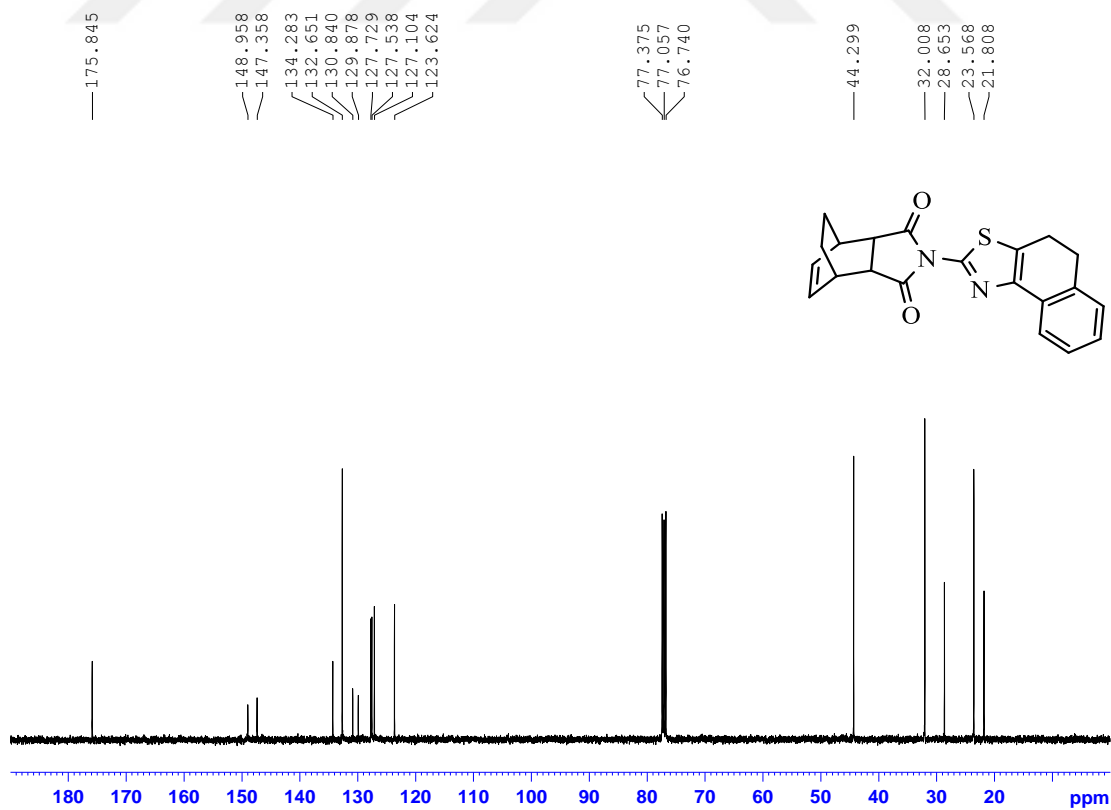
a)  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu

b)  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

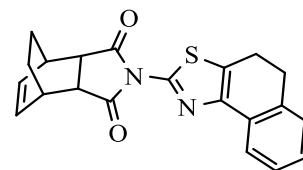
c) IR Spektrumu



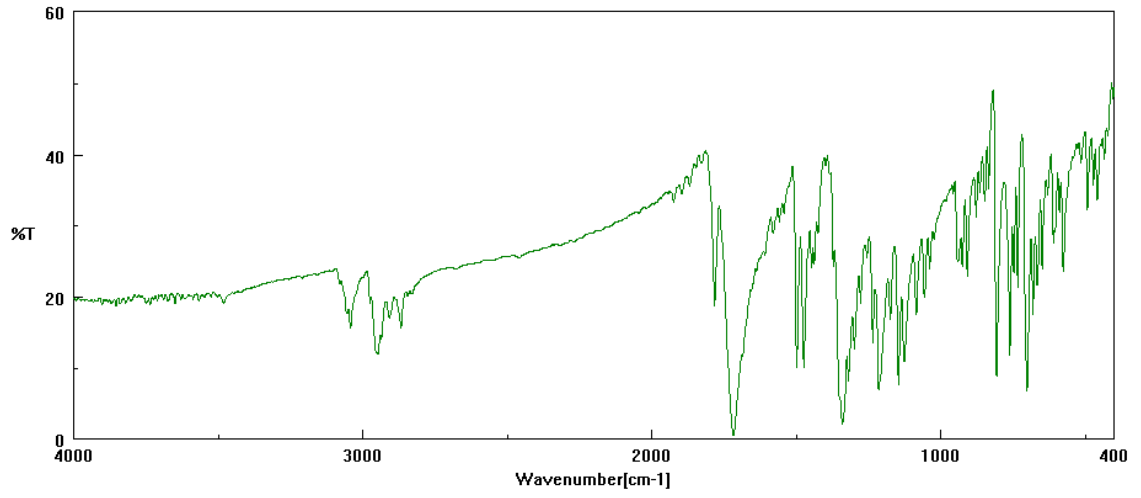
(a)



(b)







(c)

**Şekil 7.18.** (4R,7S)-2-(4,5-dihidronafto[1,2-*d*]tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-4,7-etanoisoindol-1,3(2*H*)-dion (**7j**)

a)  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu

b)  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu

c) IR Spektrumu

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Oğuz ÖZBEK

Doğum Tarihi ve Yeri: 29.07.1991 / Reşadiye

Medeni Hali: Bekar

Yabancı Dili: İngilizce

Telefon: 05446713061

E-mail: oguzozbek60@gmail.com

### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Yılı
Yüksek Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı	2013-
Lisans	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Bölümü	2009-2013
Lise	Yenimahalle Mobil Lisesi	2005-2009

### YAYINLAR

1. Gürdere, M., **Özbek, O.**, Ceylan, M., 2016. Aluminum Chloride–Catalyzed C-Alkylation of Pyrrole and Indole with Chalcone and Bis-Chalcone Derivatives. Synthetic Communications, 46 (4), 322-331.

### PROJELER

1. “Genişlemiş Halkaya Sahip Rutenyum N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Katalitik Uygulamalarının İncelenmesi” başlıklı 113Z285 numaralı **TÜBİTAK** Projesi – Bursiyer.

2. “Lakton ve Kalkon Substitüe Yeni Bir Nesil Enamin Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı 114Z696 numaralı **TÜBİTAK** Projesi – Bursiyer.
3. “2-(4-Aril-tiyazol-2-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol-1,3(2H)-dion türevlerinin sentezi” başlıklı 2015/90 numaralı **Gaziosmanpaşa Üniversitesi BAP** Projesi – Proje Araştırmacısı.
4. “(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-phenyl-3-(phenylthio)propanoyl)phenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisindole-1,3(2H)-dione Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı 2015/117 numaralı **Gaziosmanpaşa Üniversitesi BAP** Projesi – Proje Araştırmacısı.

## **BİLDİRİLER**

### **Uluslararası bilimsel toplantılarda poster olarak sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler**

1. Mustafa Ceylan, M. Burcu Gürdere, Yakup Budak, Osman Nuri Aslan, Fatih Ertürk, **Oğuz Özbek**, “The synthesis of new thiazole-isoindole derivatives and biological activity studies” *Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry, 16-19 March, Antalya, 2015.*
2. Mustafa Ceylan, M. Burcu Gürdere, Yakup Budak, **Oğuz Özbek**, Osman Nuri Aslan “The synthesis of new thiazole-isoindole derivatives and characterization” *Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry, 16-19 March, Antalya, 2015.*
3. **Oğuz Özbek**, Mustafa Ceylan, Meryem Keçeci Sarıkaya, Osman Nuri Aslan, “Investigation Of A New Class 2-Substituted Benzothiazole of The Synthesis and Antitumor Activity” *Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry (TRAMECH VIII), 11-15 November, Antalya, 2015.*

### **Ulusal bilimsel toplantılarda sözlü olarak sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler**

4. Mustafa Ceylan, Yakup Budak, M. Burcu Gürdere, Osman Nuri Aslan, **Oğuz Özbek**, N. Canan Usta “Yeni Tiyazol-İsoindol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları” *3. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, Antalya, 2015.*

5. Osman Nuri Aslan, M. Burcu Gürdere, Yakup Budak, Mustafa Ceylan, Fatih Ertürk, **Oğuz Özbek**, Kezban Özcan “Yeni Tiyazol-Pirazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Uygulamaları” *27. Ulusal Kimya Kongresi, 23-28 Ağustos Çanakkale, 2015.*

**Ulusal bilimsel toplantılarda poster olarak sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler**

6. Kezban Özcan, **Oğuz Özbek**, Hüseyin Erdoğan, M. Burcu Gürdere, Yakup Budak, Mustafa Ceylan “(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-sinamoilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisindol-1,3(2H)-dion Türevlerinin Halojenlenme Reaksiyonları ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” *2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, 21-23 Mart, Antalya, 2014.*
7. M. Burcu Gürdere, Kezban Özcan, Osman Nuri Aslan, **Oğuz Özbek**, Yakup Budak, Mustafa Ceylan, “(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-sinamoilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisindol-1,3(2H)-dion Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Uygulamaları” *2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, 21-23 Mart, Antalya, 2014.*
8. Neşe Dürü, M. Burcu Gürdere, Kezban Özcan, **Oğuz Özbek**, A.Doğan Çakır, Yakup Budak, Mustafa Ceylan “(3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-(3-Aril-3-(feniltiyo)-propanoil)fenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisindol-1,3(2H)-dion Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Uygulamaları” *2. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, 21-23 Mart , Antalya, 2014.*
9. M. Burcu Gürdere, Yakup Budak, Mustafa Ceylan, Osman Nuri Aslan, Fatih Ertürk, Kezban Özcan, **Oğuz Özbek**, “Yeni Tiyazol-Pirazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Uygulamaları” *3.İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, 20-22 Mart, Antalya, 2015.*