

**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

N-SÜBSTİTÜE 2-AMİNOTİYAZOLLERİN SENTEZİ

SONGÜL GÜLMEZ

KİMYA ANABİLİM DALI

2018

**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

N-SÜBSTİTÜE 2-AMİNOTİYAZOLLERİN SENTEZİ

Songül GÜLMEZ

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Bu tez 20/05/2018 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Oybirliği/Oyçokluğu oybirliği ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Cumhuri KIRILMIŞ
Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Esra BARIM
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Murat GENÇ
Üye

Prof. Dr. Refet KARADAĞ
Enstitü Müdürü

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

N-SÜBSTİTÜE 2-AMİNOTİYAZOLLERİN SENTEZİ

Songül GÜLMEZ

Adıyaman Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü,
Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Cumhuri KIRILMIŞ
Yıl : 2018, Sayfa sayısı: 34

Jüri : Doç. Dr. Cumhuri KIRILMIŞ
: Dr. Öğr. Üyesi Esra BARIM
: Dr. Öğr. Üyesi Murat GENÇ

Bu çalışmada 1,3-dikloroaseton ile tiyoürenin reaksiyonundan daha önce sentezlenmemiş yeni bir aminotiyazol sentezlendi ve yapısı FT-IR ve ¹H, ¹³C-NMR, tek kristal X-ışınları difraksiyonu yöntemleriyle aydınlatıldı. Sentezlenen 4,4'-Disülfandiilbis(metilen)ditiyazol-2-amin ile benzoilklorür türevleri etkileştirilerek yeni Amitler türetildi.

Birçok sentetik veya doğal ilaçların yapısında da bulunan Amitler, disülfid köprüsü, ve imin grubu ihtiva eden bir seri bileşik sentezlendi ve yapıları FT-IR ve ¹H-NMR ile aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: Tiyazolamin; Amit; Aminotiyazol

ABSTRACT

MSc THESIS

SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED 2-AMINOTHIAZOLES

Songül GÜLMEZ

Adiyaman University
Science - Technology Institute
Department of Chemistry

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Cumhuri KIRILMIS
Year : 2018, Number of Pages: 34

Jury : Assoc. Prof. Dr. Cumhuri KIRILMIŞ
: Asst. Prof. Dr. Esra BARIM
: Asst. Prof. Dr. Murat GENÇ

In this study, a novel aminothiazole which was not synthesized before reaction of 1,3-dichloroacetone with thiourea was synthesized and its structure was elucidated by FT-IR and ¹H, ¹³C-NMR, single crystal X-ray diffraction methods. New amides were synthesized by reacting the synthesized 4,4'-Disulfanediylbis(methylene)dithiazol-2-amine with benzoylchloride derivatives.

A series of compounds containing Amides, disulfide bridge, and imine group, which are also found in the structure of many synthetic or natural drugs, were synthesized and the structures were illuminated by FT-IR and ¹H-NMR.

Key Words: Thiazoleamine; Amide; Aminothiazole

BEYAN

“N-Sübstitüe 2-Aminotiyazollerin Sentezi” başlıklı tezimde alışmaların tamamen akademik kurallara ve etik değerlere sadık kalınarak yürütüldüğünü ve yazımda yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu ayrıca alıntılardan bilimsel etiğe uygun atıf yaparak yararlanmış olduğumu beyan ederim.

Songül GÜLMEZ
İmza

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın planlanması ve yűrűtűlmesinde, çalıőmalarım sűresince bilgi ve tecrűbesini benimle paylaőan, danıőman hocam Doç. Dr. Cumhuri KIRILMIŐ' a sonsuz saygı ve Őukranlarımı sunarım. Bilgi ve hoŐgűrűlerinden yararlandıėım Kimya Bűlűmű Őğretim Ŭyelerine teŐekkűrlerimi sunarım.

Ayrıca beni okutup bűyűten, bugűnlere getiren, hayatım boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen çok deėerli Ailem'e sonsuz teŐekkűrlerimi bir borç bilirim.

Songűl GŬLMEZ

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	II
BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
1. GİRİŞ.....	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	1
2.1. Tiyazoller.....	1
2.1.1. Tiyazollerin reaksiyonları.....	3
2.1.2. Tiyazollerin elde edilmesi.....	4
2.2. 2-Aminotiyazoller.....	6
2.3. Amitler.....	8
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	12
3.1. Materyal.....	12
3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler.....	12
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler.....	12
3.2. Yöntem.....	13
3.2.1. 4,4'-Disülfandiilbis(metilen)ditiyazol-2-amin'in sentezi.....	13
3.2.2. Amitlerin sentezi.....	13
4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	15
4.1. 4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-2-amin)'in (1) spektral verileri.....	15
4.2. N,N'-[disülfandiil-bis(metilen-1,3-tiyazol-4,2-diil)]dibenzamit'in (2) spektral verileri.....	18
4.3. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(4-metilbenzamid)'in (3) spektral verileri.....	19
4.4. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(4-t-bütülbisbenzamid)'in (4) spektral verileri.....	20
4.5. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(4-metoksibenzamid)'in (5) spektral verileri.....	21
4.6. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(4-nitrobenzamid)'in (6) spektral verileri.....	22
4.7. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(3,5-dinitrobenzamid)'in (7) spektral verileri.....	23
4.8. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(3-nitro-4-klorbenzamid)'in (8) spektral verileri.....	24
4.9. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(4-klorbenzamid)'in (9) spektral verileri.....	25
4.10. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(2,4-diklorbenzamid)'in (10) spektral verileri.....	26
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	27
KAYNAKLAR.....	30
KİŞİSEL BİLGİLER.....	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tiyazol ve izotiyazol halkaları.....	1
Şekil 2.2. Tiyazol türevleri.....	1
Şekil 2.3. Tiyazolün rezonans yapıları.....	2
Şekil 2.4. Tiyazol ve türevlerini içeren tiyamin ve penisilinin yapı formülleri.....	2
Şekil 2.5. Farmakolojik aktivite gösteren bazı tiyazol türevleri ve etki alanları.....	2
Şekil 2.6. Tiyazol aminasyonu.....	4
Şekil 2.7. Tiyazollerin kuaterner tuzları oluşturması.....	4
Şekil 2.8. α -halojenkarbonil ile tiyoamidden tiyazol eldesi.....	4
Şekil 2.9. α -halojenkarbonil ile tiyoüreden tiyazol eldesi.....	5
Şekil 2.10. α -Açilaminoketonlar ile P_2S_5 den tiyazol eldesi.....	5
Şekil 2.11. 2-Aminotiyazollerden Tiyazolün eldesi.....	5
Şekil 2.12. Aminotiyazol grubu içeren bazı ilaçlar.....	7
Şekil 2.13. Bazı amitler ve kaynama noktaları.....	8
Şekil 2.14. Amit-İmit Tautomerliği.....	9
Şekil 2.15. Amit yapısında rezonans.....	9
Şekil 2.16. Amonyak ve aminlerin açıl klorürlerle tepkimesinden amit eldesi.....	10
Şekil 2.17. Anhidrit ile amonyağın tepkimesinden amit eldesi.....	10
Şekil 2.18. Ester ile amonyağın tepkimesinden amit eldesi.....	11
Şekil 3.1. Çıkış Bileşiğinin sentezi.....	13
Şekil 3.2. Amitlerin sentezi.....	14
Şekil 4.1. (1) Bileşiğinin yapı formülü.....	15
Şekil 4.2. (1) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	15
Şekil 4.3. (1) Bileşiğinin DMSO- d_6 çözücüsündeki 1H -NMR spektrumu.....	16
Şekil 4.4. (1) Bileşiğinin DMSO- d_6 çözücüsündeki ^{13}C -NMR spektrumu.....	16
Şekil 4.5. (1) Bileşiğinin Tek Kristal ORTEP diyagramı.....	17
Şekil 4.6. (1) Bileşiğinin Tek Kristal moleküllerarası H bağı ORTEP diyagramı.....	17
Şekil 4.7. (1) Bileşiğinin X-ray yapısı (mavi) ve hesaplanmış yapısı (yeşil).....	17
Şekil 4.8. (2) Bileşiğinin yapı formülü.....	18
Şekil 4.9. (2) Bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	18
Şekil 4.10. (2) Bileşiğinin DMSO- d_6 çözücüsündeki 1H -NMR spektrumu.....	18
Şekil 4.11. (3) Bileşiğinin yapı formülü.....	19
Şekil 4.12. (3) Bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	19
Şekil 4.13. (3) Bileşiğinin DMSO- d_6 çözücüsündeki 1H -NMR spektrumu.....	19
Şekil 4.14. (4) Bileşiğinin yapı formülü.....	20
Şekil 4.15. (4) Bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	20
Şekil 4.16. (4) Bileşiğinin DMSO- d_6 çözücüsündeki 1H -NMR spektrumu.....	20
Şekil 4.17. (5) Bileşiğinin yapı formülü.....	21
Şekil 4.18. (5) Bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	21
Şekil 4.19. (5) Bileşiğinin DMSO- d_6 çözücüsündeki 1H -NMR spektrumu.....	21
Şekil 4.20. (6) Bileşiğinin yapı formülü.....	22
Şekil 4.21. (6) Bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	22
Şekil 4.22. (6) Bileşiğinin DMSO- d_6 çözücüsündeki 1H -NMR spektrumu.....	22
Şekil 4.23. (7) Bileşiğinin yapı formülü.....	23
Şekil 4.24. (7) Bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	23

Şekil 4.25. (7) Bileşiğinin DMSO-d ₆ çözücüsündeki ¹ H-NMR spektrumu.....	23
Şekil 4.26. (8) Bileşiğinin yapı formülü.....	24
Şekil 4.27. (8) Bileşiğinin FT-IR spektrumu	24
Şekil 4.28. (8) Bileşiğinin DMSO-d ₆ çözücüsündeki ¹ H-NMR spektrumu.....	24
Şekil 4.29. (9) Bileşiğinin yapı formülü.....	25
Şekil 4.30. (9) Bileşiğinin FT-IR spektrumu	25
Şekil 4.31. (9) Bileşiğinin DMSO-d ₆ çözücüsündeki ¹ H-NMR spektrumu.....	25
Şekil 4.32. (10) Bileşiğinin yapı formülü.....	26
Şekil 4.33. (10) Bileşiğinin FT-IR spektrumu	26
Şekil 4.34. (10) Bileşiğinin DMSO-d ₆ çözücüsündeki ¹ H-NMR spektrumu.....	26

1. GİRİŞ

Organik kimya 1850'li yıllara kadar canlı varlıklardan elde edilen bileşiklerin kimyası olarak tanımlanmış ve bu tanım 1900'lu yıllara kadar kullanılmıştır. Ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda kimyacılar birçok yeni organik bileşiği laboratuvarında sentezlemeyi başarmışlardır.

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

Bu bileşiklerin birçoğunun canlı varlıklarla bir bağlantısının olduğu tespit edildikten sonra çalışmalara ayrı bir yön vererek devam etmişlerdir.

Diazol türevleri arasında, tiyazoller, imidazoller ve pirazoller, oldukça anlamlı biyomoleküllerde yaygın iskelelerdir. Bu kısımlar ve türevleri, geniş bir aktivite yelpazesine sahip oldukları için biyolojik olarak aktif moleküllerin sentezi için öncüler olarak uzun süredir kullanılmaktadır.

Beş üyeli azot içeren heterosiklik bileşikler, çeşitli doğal ürün ve ilaçlarda ortaya çıkar ve çok çeşitli uygulamalarda büyük öneme sahiptir. Beş üyeli heterosiklik bileşik içeren aromatik azot, pirolleri, pirazoller, imidazoller, vs. içerir. Ayrıca, aromatik azot ve kükürt heterosiklik bileşikleri, izotiyazoller ve tiyazoller içindeki kükürt gibi başka bir heteroatom içerebilir.

Tiyazol veya 1, 3-tiyazol, hem kükürt hem de azot içeren bir heterosiklik bileşiktir; "tiyazol" terimi aynı zamanda büyük bir türev ailesi anlamına da gelir. Tiyazol halkası, vitamin tiaminin (B1) bir bileşeni olarak dikkate değerdir.

Yapılarında heteroatom bulunduran halkalı bileşikler ve türevlerinin günümüzde hem tıp hem de ziraat alanında kullanıldığı bilinmektedir. Bu bileşiklerden biri olan 2-amino-1,3-tiyazol ve türevleri, birçok alanda hayatımızda yer almıştır. 2-Aminothiazol, heterosiklik amindir ve kükürt ilaçları, biyositler, fungusitler, boyalar ve kimyasal reaksiyon hızlandırıcıları dahil olmak üzere birçok bileşiğin sentezi için bir başlangıç noktasıdır. Hipertiroidizmin tedavisinde tiroid inhibitörü olarak 2-Aminotiyazol antibakteriyel aktivite olarak kullanılabilir. Ayrıca asit tartrat olarak kullanılır. Son çalışmalar prion ile enfekte olmuş nöroblastoma hücre dizilerini

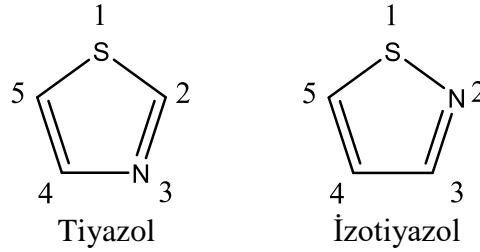
kullanan, aminotiyazolün prion hastalıkları için terapötik bir ilaç olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir. Tiyazol türevlerinin ayrıca birçok farmakolojik özelliğe sahip olduğu ve biyokimyasal işlemlerde yaygın olarak kullanıldığı bulunmuştur. Tiyazollerin, hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Örneğin yarı sentetik üçüncü kuşak sefalosporin olan sefdinir, Staphylococcus türlerine karşı mükemmel aktivite gösterir.

Çıkış maddesi olarak kullanılan 4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-2-amin) bileşiği yapısında disülfan, amin ve 1,3-tiyazol grupları ihtiva etmektedir. Yapılan literatür taramasında bu grupları içeren bileşiklerin çeşitli aktivitelere sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu bileşiğin amit yapısına dönüşmesi ile süstitüent bakımından daha zengin bir yapıya sahip olacak ürünlerin, polifonksiyonel özellikler kazanacağı düşünülerek bu çalışma yapılmıştır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

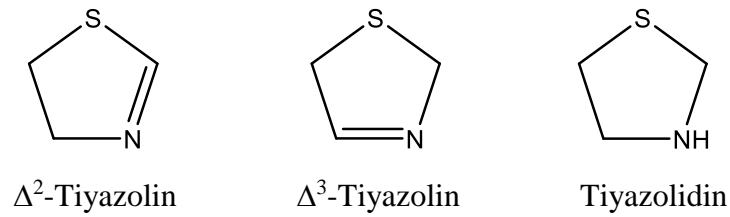
2.1. Tiyazoller

Beşli halkada 1,3 konumlarında bir kükürt ve bir azot atomu içeren bileşikler tiyazol, 1,2-konumunda bulunan bileşikler ise izotiyazol olarak adlandırılırlar. Tiyazoller veya 1,3-tiyazol; piridin benzeri kokuya sahip ve C_3H_3NS molekül formülüne sahip açık sarı renkli yanıcı bir sıvıdır. Halkanın iki köşesinde azot ve kükürt diğer üç köşesinde karbon bulunan 5 üyeli halkadır [1].



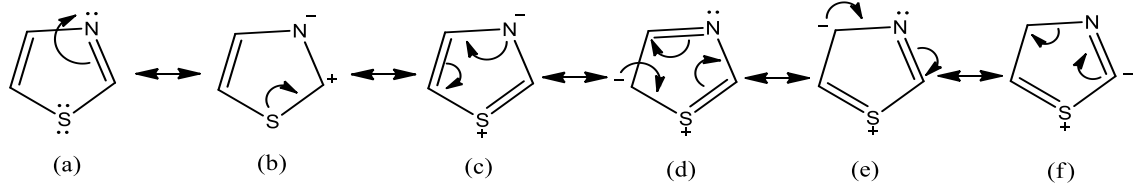
Şekil 2.1. Tiyazol ve izotiyazol halkaları

Dihidrotiyazoller tiyazolinler ve tetrahidrotiyazoller ise tiyazolidinler olarak adlandırılırlar [2].



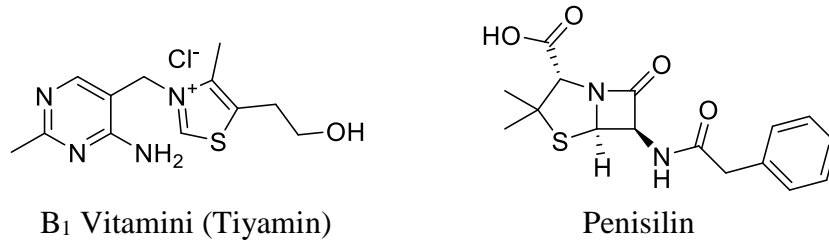
Şekil 2.2. Tiyazol türevleri

Tiyazoller aromatik bileşikler olup üç karbon atomu ve bir azot atomundan birer elektron ve kükürt atomu da iki elektron ile katkıda bulunarak Hückel kuralına uyarlar. Rezonans formları Şekil 2.3'de gösterildiği gibidir [3].



Şekil 2.3. Tiyazolün rezonans yapıları

Son yıllarda tiyazol türevlerinin kimyasına özel bir ilgi duyulmuştur. Tiyazol türevleri heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfıdır ve ilaç kimyasında çok çeşitli biyolojik aktiviteler sunan önemli bir yere sahiptirler. İlaç olarak, çoğu antibakteriyel, antifungal [4,5] anti-HIV [6], hipertansiyon [7], anti-inflamatuar [8], anti-kanser [9], anti-konvülsant [10], antidepresan ve tüberküloz aktivitelerine [11] etki etmektedirler. Tiyazol halkası doğal ürünlerde de bulunan bir moleküldür. En önemli türevi olan ve B₁ vitamini olarak adlandırılan “tiyamin”, tiyazol ve pirimidin halkalarını; penisilin ise tiyazolidin halkasını içermektedir.



Şekil 2.4. Tiyazol ve türevlerini içeren tiyamin ve penisilin yapı formülleri

Tiyazol türevleri -özellikle amino tiyazoller- farmasötik uygulamalarda hayati bir rol oynamaktadır [1].



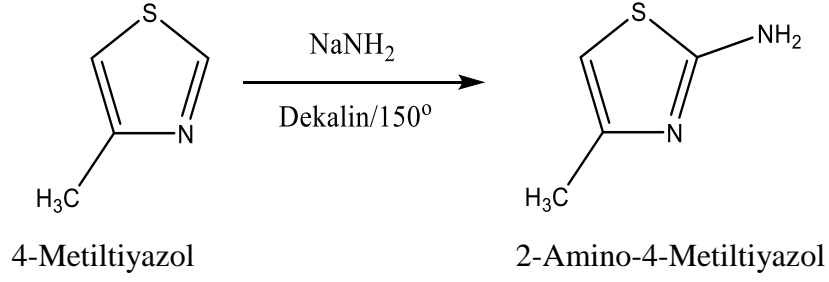
Şekil 2.5. Farmakolojik aktivite gösteren bazı tiyazol türevleri ve etki alanları

Özellikle 2-aminotiyazol çekirdeği terapötik açıdan ilgi çekici adaylar arasındadır. Son araştırmalar, adenosin reseptör antagonistleri olarak bazı yeni tiyazol adaylarının sentezini ve Huntington hastalığının tedavisinde nörolojik hastalıkların ve transkripsiyonel baskılama modülatörlerinin potansiyel nöroprotektif ajanları olarak rapor edilen 2-aminotiyazol analoglarının sentezini göstermiştir [12].

Literatür incelendiğinde tiyazol halkasına farklı konumlarda farklı grupların bağlanması ile biyolojik aktivitenin de çeşitliliğinde değişim görülmüştür. Tiyazol halkasının 5-pozisyonundaki metil sübstitüsyonu olan bileşiklerin, *M. tuberculosis*'e karşı, 5-pozisyonunda herhangi bir sübstitüent olmayan bileşikten daha az aktif olduğu bulunmuştur. Tiyazol halkasının 2-konumunda metil ikameli benzil grubu ile bileşiklerin, tüberküloze karşı, 2-pozisyonunda bir fenil grubu sergileyen bileşiklerden daha aktif oldukları bulunmuştur [13]. Tiyazollerin geniş spektrumlu biyolojik özellikler sergilediği bildirilmiştir. 4 konumuna m-fenilsülfonamid grubu eklendiğinde antibakteriyel aktivite gösterir. Tiyazol halkasının 2-pozisyonunda benzil grubunun varlığı biyolojik aktivitesini ortaya koymaktadır [14]. Pirazol halka içeren heterosikllerle kaynaştırıldığında farklı tiyazol molekülleri anti-bakteriyel aktivite gösterir [15]. Arilaminotiyazollerin anti-bakteriyel ve antiinflamatuvar aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur [16].

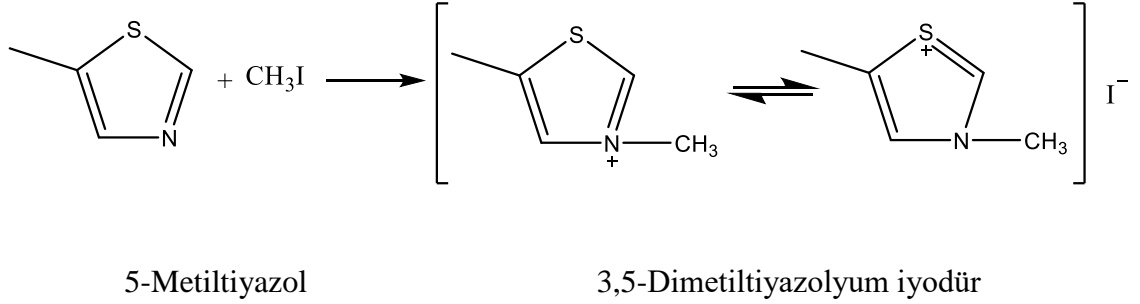
2.1.1. Tiyazollerin reaksiyonları

Tiyazoller, imidazol ve piridinden daha zayıf bazik özellik gösterirler ancak tiyazolün bazikliği oksazol ve izoksazolden biraz daha kuvvetlidir. Tiyazoller elektrofilik sübstitüsyona karşı düşük reaktivite gösteren bileşiklerdir. Bu reaktivite piridin'in elektrofilik sübstitüsyona karşı reaktivitesinden fazla; benzen, furan, tiyofen ve pirolün reaktivitelerinden daha düşüktür. Tiyazollerin aminasyonları olanaklıdır (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Tiyazol aminasyonu

Tiyazoller, oksazol ve imidazoller gibi kuaterner tuzları oluşturabilirler (Şekil 2.7).



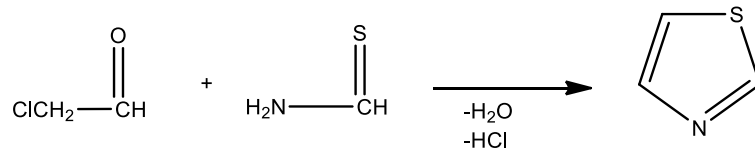
Şekil 2.7. Tiyazollerin kuaterner tuzları oluşması

Tiyazoller ılımlı oksidanlara karşı dayanıklı bileşikler olmalarına rağmen çok kuvvetli oksidanlarla bozunurlar. İndirgenlerin birçoğuna karşı dayanıklı bileşiklerdir.

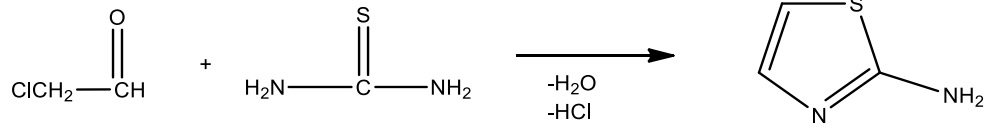
2.1.2. Tiyazollerin elde edilmesi

α -Halojenkarbonil bileşiklerinden:

Tiyazoller Şekil 2.8'de görüldüğü gibi α -halojenkarbonil bileşiklerinin bir tiyoamid ile reaksiyonundan elde edilebilirler.

Şekil 2.8. α -halojenkarbonil ile tiyoamidden tiyazol eldesi

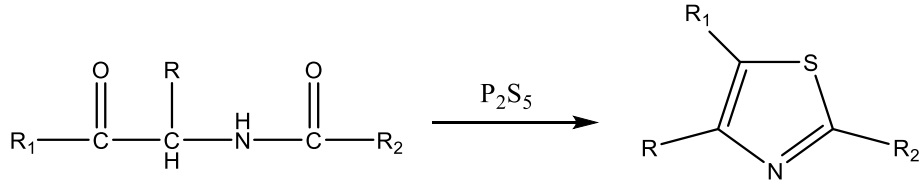
Bu yöntemde tiyoamid yerine tiyöüre kullanılırsa Şekil 2.9'da da görüleceği gibi 2-aminotiyazoller elde edilir.



Şekil 2.9. α -halojenkarbonil ile tiyöüreden tiyazol eldesi

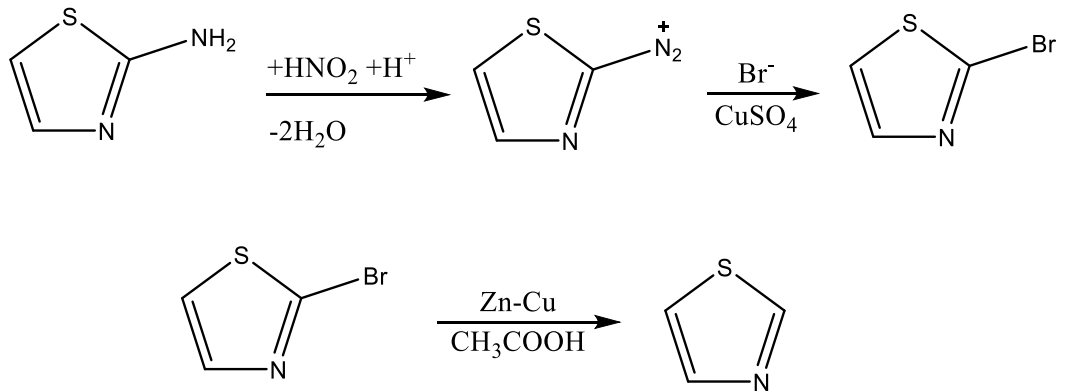
α -Açilamino ketonlardan:

α -Açilaminoketonların, P_2S_5 ile etkileştirilmesi sonucu halka kapanması gerçekleşerek tiyazoller oluşur.



Şekil 2.10. α -Açilaminoketonlar ile P_2S_5 den tiyazol eldesi

Tiyazol en iyi olarak 2-aminotiyazolün diazolandırılması üzerinden oluşan 2-Bromtiyazolün indirgenmesinden ele geçer [2].



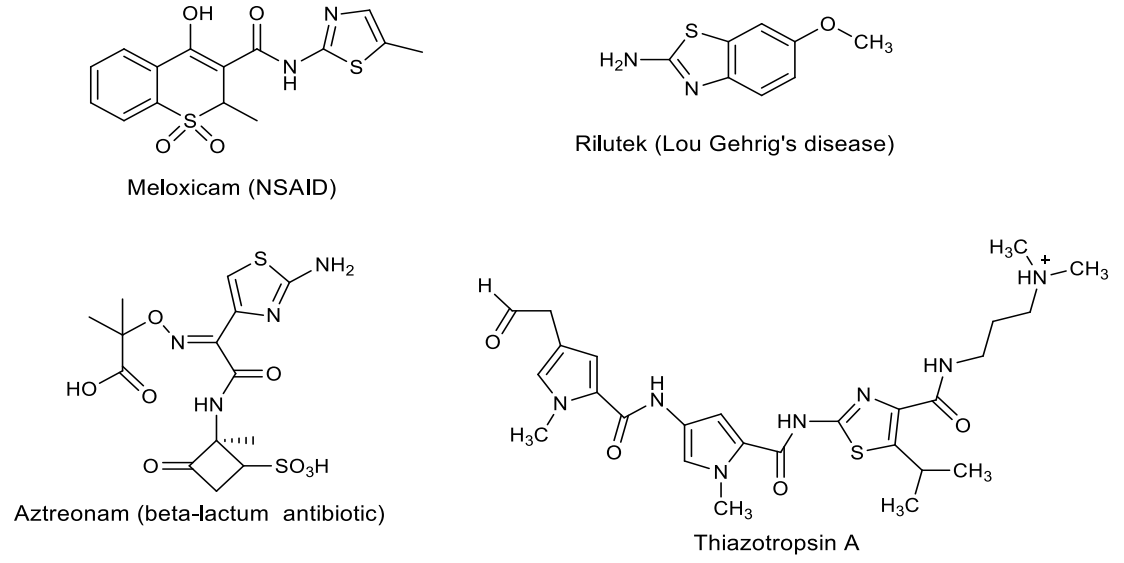
Şekil 2.11. 2-Aminotiyazollerden Tiyazolün eldesi

2.2. 2-Aminotiyazoller

2-Aminotiyazol, su, alkol ve eterde çözünebilen, piridin benzeri kokulu bir heterosiklik amindir. Kükürt ilaçları, biyositler, fungusitler, boyalar ve kimyasal reaksiyon hızlandırıcıları dahil olmak üzere birçok bileşiğin sentezi için bir başlangıç noktasıdır. Hipertiroidizm tedavisinde tiroid inhibitörü olarak 2-Aminotiyazol kullanılabilir ve antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Ayrıca asit tartarat olarak kullanılır. Prion ile enfekte olmuş nöroblastoma hücre dizilerini kullanan son çalışmalar, aminotiyazolün prion hastalıkları için terapötik bir ilaç olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir [17].

2-Aminotiyazoller ve bunların türevleri uzun zamandır biyolojik olarak aktif moleküllerin sentezi için öncüler olarak kullanılmıştır. Son yıllarda, atıksız teknikler dahil olmak üzere 2-aminotiyazol türevlerinin ve reaksiyonlarının hazırlanması için yeni yöntemler bildirilmiştir.

Aminotiyazoller tiyoüre gibi özellikleri ve biyolojik hedefleri yumuşatma eğilimlerinden dolayı tıbbi kimyada birçok ilaç tasarım prosesinin bir parçası ve hedeflenen bir yapısal element olarak tanımlanmıştır [18]. Aminotiyazol ve türevleri antitüberküloz [19], anti-inflamatuar [20], antiplatelet [21], antiviral [22], antikanser [23] ve insan lenfanik filarial parazit [24] gibi geniş tıbbi uygulama yelpazesine sahiptirler. Literatürde 2-Aminotiyazol türevlerinin antibakteriyel, antiviral ve psikotropik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [25]. Ayrıca 2-Aminotiyazoller kinazların inhibisyonu yoluyla antitümör aktivite sergilerler. Aminotiyazol analoglarının adenosin ve östrojen reseptörlerinin ligantları ve insan trombosit agresyon faktörünün inhibitörleri olduğunda bildirilmiştir [26]. Bu heterosiklik çekirdek aynı zamanda birçok doğal bileşik ve ilaçta bulunduğu rapor edilmiştir (Şekil 2.2.). 2-aminotiyazollerin amidleri olan tiyazolil karboksamidler, ilaç keşfi kimyacıları tarafından kullanılan ve önemli hastalıklara neden olan birçok maddede bulunan çok önemli yapısal motiflerdir. Örneğin Meloksikam, steroid olmayan, anti-enflamatuar ilaç (NSAID) olarak adlandırılan selektif bir siklooksijenaz-2 inhibitörüdür ve Thiazotropin A, dubleks DNA6'nın küçük oluşuna bağlanır [27].



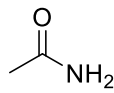
Şekil 2.12. Aminotiyazol grubu içeren bazı ilaçlar

Aminotiyazol ve türevlerinin sentezi için Hantzsch, Cook Heilborn ve Tchernic gibi çeşitli metodolojiler bildirilmiştir. Bunlar arasında en yaygın kullanılanı α -halokarbonil bileşiklerinin tiyöüre veya tiyoamidlerle reaksiyonunu içeren Hantzsch tiyazol sentezidir [28]. Tiyazollerin sentezi üzerine yapılan çalışmalar sırasında, aktif lokal anestetikler olarak bulunmuş olan 2-aminotiyazol türevlerinin sentezi için Hantzsch yöntemine özel bir ilgi gösterilmiştir [29]. 2-aminotiyazol bileşikleri genellikle ketonların eter içerisinde $AlCl_3$ varlığında brominasyon veya bir $MeOH-(MeO)_3$ karışımı içinde bromoetonların tiyöüre ile etanol veya metanol içerisinde siklokondensasyonu takip eden iki aşamalı olarak elde edilir. Ayrıca, 2-aminotiyazol türevlerinin, ketonların kaynar benzende bir N-bromosüksinimid, tiyöüre ve benzoil peroksit karışımı ile tek aşamalı bir etkileşimi yoluyla sentezlenebileceği de bildirilmiştir. 2007 yılında yapılan bir çalışmada çeşitli 2-aminotiyazoller sentezlenmiş ve antibakteriyel ve antifungal özelliklerine bakılmış, antibakteriyel özelliklerinin gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı aktivite gösterdiği antifungal özelliklerinin ise Kirby-Bauer metodu kullanılarak 10 mg/ml konsantrasyonunda iki mantara karşı antifungal etki gösterdiği rapor edilmiştir [30]. Süstitüe 2-aminotiyazol bileşiklerinin *Staphylococcus Aureus*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Candida Albicans*, *Asperigillus Flavus* ve *Asperigillus Fumigates* üzerinde disk

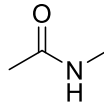
difüzyon yöntemi ile antibakteriyal ve antifungal etkileri araştırılıp sonuçları rapor edilmiştir [31].

2.3. Amitler

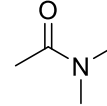
Amitler $RCONH_2$, $RCONHR'$ ya da $RCO NR'R''$ genel formülüne sahip bileşikler olarak tanımlanırlar [32]. Diğer bir ifadeyle karboksilik asitlerin $-OH$ gruplarının $-NH_2$, $-NHR$ ya da $-NR_2$ grupları ile yer değişmesiyle oluşurlar. Fonksiyonel grupları karbon oksijen ikili bağı ve bu gruplara bağlı karbon azot birli bağlarıdır [33]. Azot atomu üzerinde süstitüe grup ya da gruplar barındırmayan amitler, asitin yaygın isminin sonundaki $-ik$ asit veya sistematik adındaki $-oik$ asit son eki yerine amit kelimesinin eklenmesiyle isimlendirilirler. Azot atomu üzerindeki atom ya da gruplar N - yada N,N - öneki eklenerek adlandırılırlar. Azot atomu üzerinde en az bir hidrojen atomu bulunduran amitler birbirleriyle kuvvetli hidrojen bağı yapabildiklerinden dolayı yüksek erime ve kaynama noktasına sahiptirler. N,N -disüstitüe amitler ise birbirleriyle hidrojen bağı yapamadıklarından daha düşük erime ve kaynama noktasına sahiptirler [34].



Asetamit
Kn: 221 °C



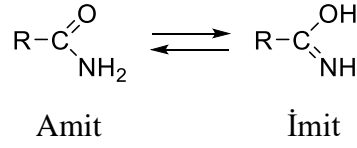
N-Metilasetamit
Kn: 206 °C



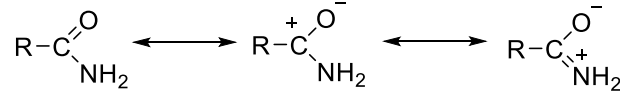
N,N-Dimetilasetamit
Kn: 165-166 °C

Şekil 2.13. Bazı amitler ve kaynama noktaları

Amitlerin en belirgin özellikleri oldukça polar bileşiklerdir. Dipol momentleri $\mu = 4D$ civarındadır ve organik bileşiklerin en polar bileşiklerindedir. Bu polarlık indüktif etkiden geldiği kadar hatta ondan daha da önemli olmak üzere rezonans şekiller de önemlidir. Aşağıda amit anyonundaki tautomerlik ve rezonans yapıları verilmiştir.



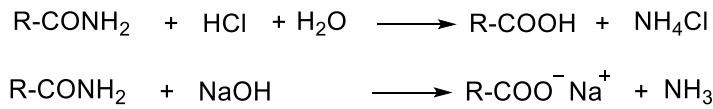
Şekil 2.14. Amit-İmit Tautomerliği



Şekil 2.15. Amit yapısında rezonans

Amit yapısı incelendiğinde rezonans polarlığının dipolar katkı şeklinde oldukça önemli olduğu görülür. Bunların fiziksel özelliklere yansması, erime ve kaynama noktasının yüksekliği ve suda çözünme, organik çözücülerde çözünmeme şeklinde ortaya çıkar.

Amitler asitli yada bazlı ortamda karboksilik asitlere hidrolizlenirler. Reaksiyonun mekanizması katılma-ayrılma şeklindedir. Aşağıda reaksiyon denklemleri verilmiştir.



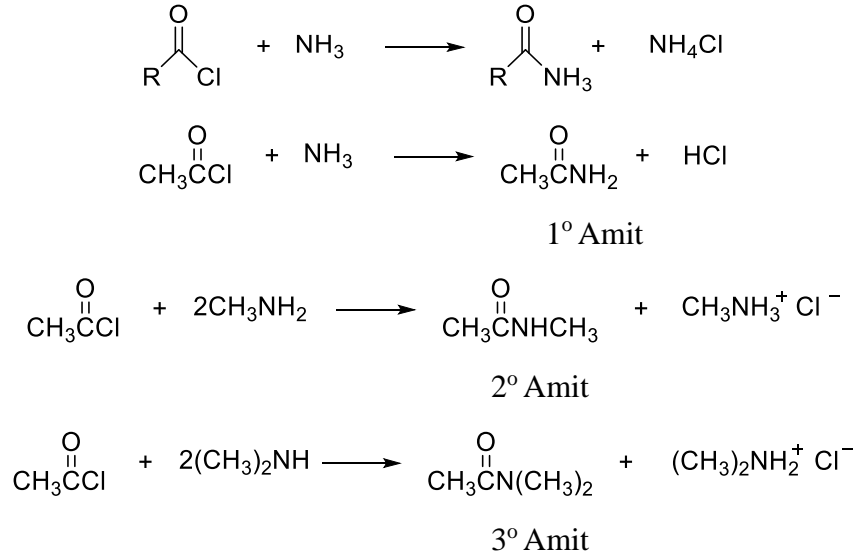
Bazık ortamda hidroliz sonucu acıka çıkan amonyak, kokusundan veya kırmızı turnusol kağıdını maviye dönüştürmesinden anlaşılabilir ve amitlerin tanınması için yararlanılabilir. Ancak bu sadece amitlere özgü bir reaksiyon değildir, imitler ve nitriller de aynı reaksiyonu verirler [35].

Amitler; asit halojenürler anhidritler ve esterlere göre daha az reaktif maddelerdir. Bunun nedeni azot üzerinde bulunan ortaklanmamış elektron çiftinin açıl karbonu ile rezonansa girmesi ve bunun sonucu olarak açıl karbonundaki oktet açığının azalmasından kaynaklanmaktadır [36].

Amitlerin elde edilmesi, açıl anhidritler, açıl klorürler, karboksilik asitler, karboksilik asit tuzları ve esterlerden birçok yöntemle gerçekleştirilmektedir.

1. Açıl Klorürlerden amit elde edilmesi:

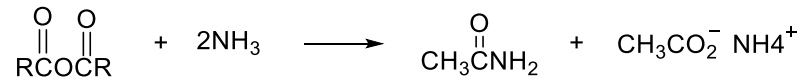
Amonyak ve aminler iyi birer nükleofildir. Bunlarda diğer nükleofiller gibi asit klorürleri ile tepkime verirler. Tepkimeden oluşan organik ürün amittir. Birincil ve ikincil aminler ve amonyağın açıl klorürlerle reaksiyonlarından amitler elde edilmektedir.



Şekil 2.16. Amonyak ve aminlerin açıl klorürlerle tepkimesinden amit eldesi

2. Karboksilik Anhidritlerden Amit Elde Edilmesi:

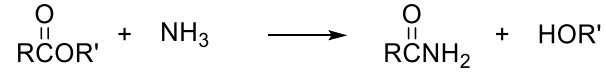
Amonyak, primer ve sekonder aminler anhidritlerle etkileşerek amitleri oluştururlar. Asetik anhidrit amonyakla asetamidi, aminlerle süstitüe amitleri oluştururlar.



Şekil 2.17. Anhidrit ile amonyağın tepkimesinden amit eldesi

3. Esterlerden Amit Elde Edilmesi:

Esterler sulu amonyak veya aminlerle tepkimeye girerek amitleri verirler. Bu tepkimeler asit halojenürler ya da anhidritlerin amonyakla verdiği tepkimelere göre daha yavaştır [37].



Şekil 2.18. Ester ile amonyakın tepkimesinden amit eldesi

3. MATERYAL ve YÖNTEM**3.1. Materyal****3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler**

- IR spektrumları için Perkin Elmer Spectrum 100 model FTIR Spektrometre kullanıldı. Adıyaman Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Adıyaman.
- ¹H-NMR ve spektrumları Bruker 300 Mhz Ultrashield TM NMR cihazları kullanıldı. İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi, Malatya.
- Tartımlar için Elektronik Teraziler: Precisa XB 220A
- Isıtma için: su banyoları, ısıtıcı mantolar, manyetik ısıtıcı ve karıştırıcılar
- Cam malzeme olarak; 1 ve 2 ağızlı reaksiyon balonları, geri soğutucu, termometre, mezür, huni, beher, baget, pipet, piset, süzgeç kağıdı ve damlalık kullanıldı.
- Çözücü uzaklaştırmak için, BUCHI Rotavapor R-210.

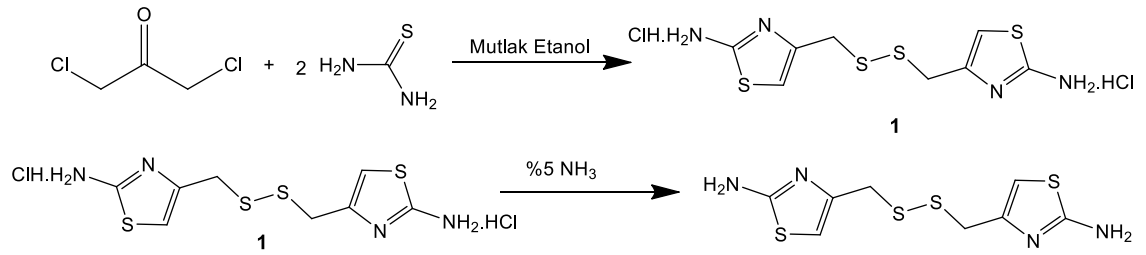
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Tezde kullanılan kimyasallar şunlardır: 1,3-dikloroaseton, tiyoüre, tetrahidrofuran (THF), trietilamin, benzoilchlorür, 4-metilbenzoilchlorür, 4-t-bütilbenzoilchlorür, 4-metoksibenzoilchlorür, 4-nitrobenzoilchlorür, 3,5-dinitrobenzoilchlorür, 3-nitro-4-klorbenzoilchlorür, 4-klorbenzoilchlorür, 2,4-diklorbenzoilchlorür. Bu bileşikler ithal ve saflık dereceleri yüksek olduğundan, saflaştırma gereksinimi duyulmadan kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. 4,4'-Disülfandiilbis(metilen)ditiyazol-2-amin'in sentezi

250 ml lik bir reaksiyon balonun (Şekil 3.1.) içinde 1,3-dikloraseton (4.0 g, 31.5 mmol), 50 ml mutlak etanolde çözüldü. 0°C ye soğutulan karışımın üzerine tiyore (5.1 g, 67.3 mmol) ilave edildi ve 30 dakika 0°C de karıştırıldı. 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oluşan beyaz renkli ürün (1) süzüldü, mutlak etilalkolde yıkandı. Oda sıcaklığında kurutuldu. 1 Bileşiği tuz formundadır ve suda çözünür. Nötrale etmek için %5 lik amonyak çözeltisi ile muamele edildi. Serbest amin bileşiği etilalkolde kristallendirildi. Amit sentezi için amin bileşiğinin tuz formu kullanıldı. Verim %82, e.n.: 162-163 0C



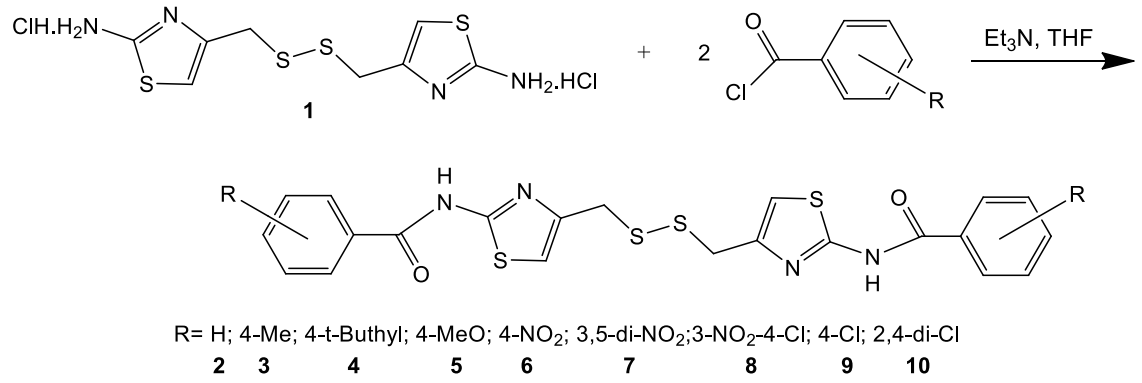
Şekil 3.1. Çıkış Bileşiğinin sentezi

3.2.2. Amitlerin sentezi

100 ml lik bir reaksiyon balonu içerisine 50 ml THF ve 1gr 2-Aminotiyazol (2.75 mmol) bırakılarak oda sıcaklığında karıştırıldı ve 30 dakika sonra ortama 1 ml trietilamin eklendi. Başlangıçta berrak ve renksiz olan çözelti oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı ve açık sarı bir renk aldı. İçerisinde çözelti bulunan reaksiyon balonu, buz dolu bir kaba alınarak sıcaklığı düşürüldü ve karıştırıcı üzerinde 50C de 2.75 mmol açılhalojenür damla damla ilave edildi. Sıcaklık 50C'de sabit tutularak 3 saat karıştırıldıktan sonra soğuk ortamdan alındı ve oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. 15 saat sonra reaksiyona son verildi. Balondaki homojen çözelti, soğuk su

içerisinde damla damla çöktürüldü, süzüldü ve birkaç kez su ile yıkandı. Elde edilen katı ürün oda sıcaklığında kurutuldu.

Sentezlenen 9 farklı amit için aynı yöntem uygulandı. Açılhalojenür olarak aromatik benzoilchlorür ve türevleri kullanıldı. Kullanılan aromatik benzoilchlorür türevlerine bağlı olarak elde edilen ürünlerin renklerinde açık sarı ile kırmızı arasında değişiklik gösterdi.



Şekil 3.2. Amitlerin sentezi

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

Şekil 3.2’de bulunan 1 numaralı çıkış bileşiğinin ve diğer numaralı açılhalojenürlerden elde edilen ürünlerin spektrumları ve elde edilen verileri aşağıda 4.1.- 4.10. aralığındaki alt başlıklarda sırasıyla verilmiştir.

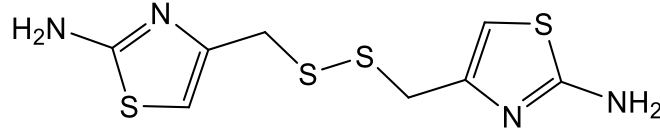
4.1. 4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-2-amin)’in (1) spektral verileri

FTIR (cm^{-1}) :3387 N-H gerilme titreşimi, 3102 C-H gerilme titreşimi, 1543 C=N tiyazol halkası gerilme titreşimi, 1333 S-C(-NH₂)gerilme titreşimi (halka içi), 1334 S-C(-NH₂) gerilme titreşimi, 734 S-CH₂ ve tiyazol içi S-CH gerilmesi.

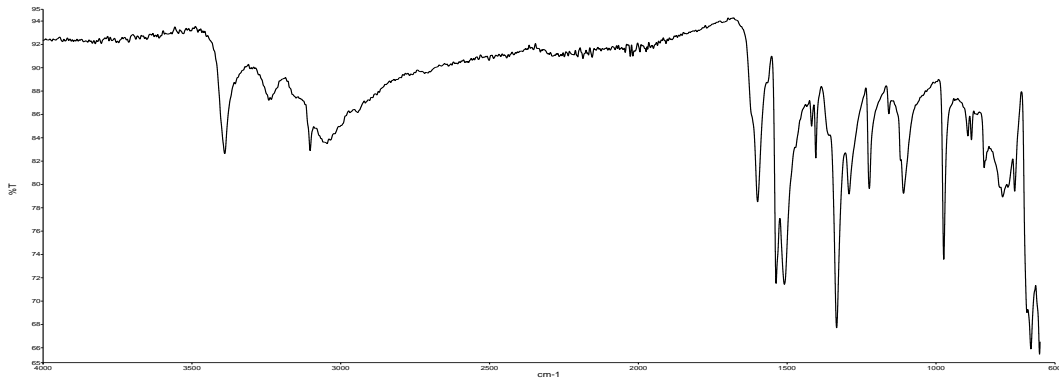
¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): 3.62 (s, 4H, CH₂-S), 6.36 (s, 2H, CH tiyazol halkası), 6.94 (s, 4H, NH₂).

¹³C NMR (DMSO-d₆, ppm): 38.7, 104.26, 146.85, 168.32.

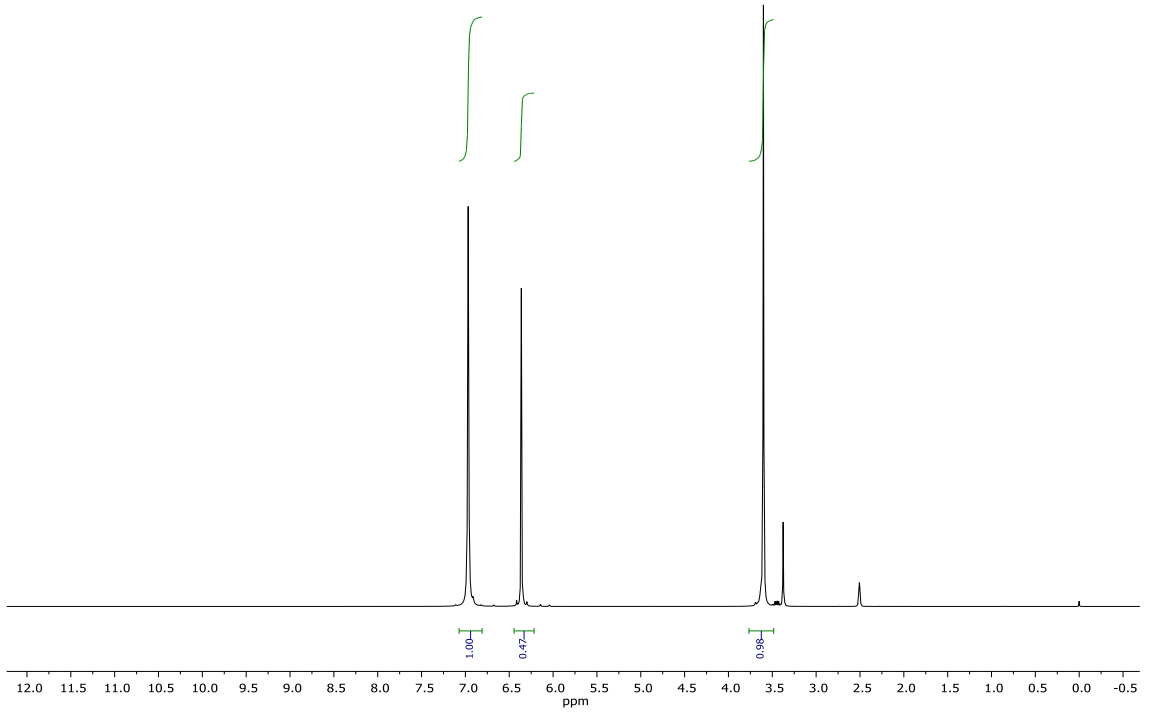
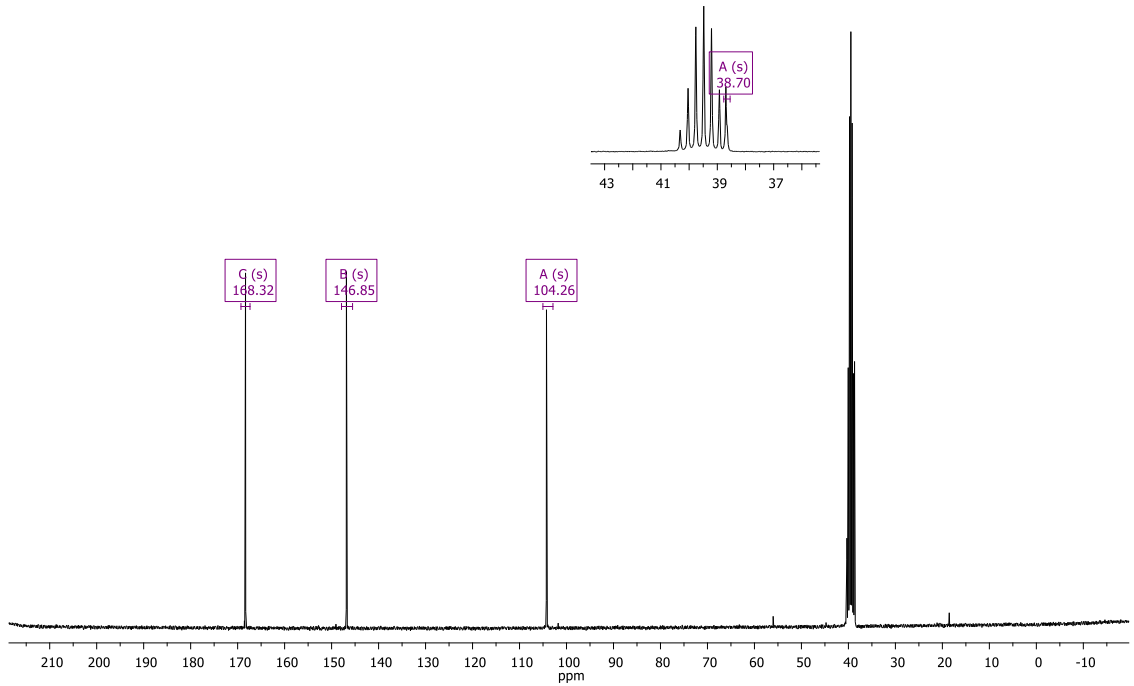
Elementel Analiz Sonuçları C₈H₁₀N₄S₄: Hesaplanan: C, 33.08; H, 3.47; N, 19.29; S, 44.16. Bulunan: C, 33.15; H, 3.39; N, 19.28; S, 44.28%.

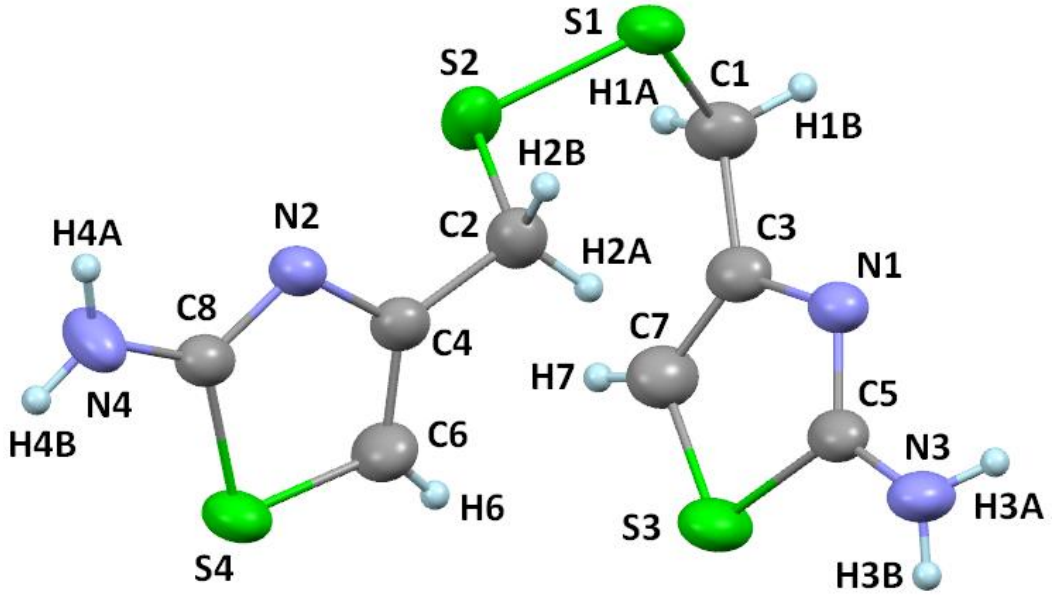


Şekil 4.1. (1) Bileşiğinin yapı formülü

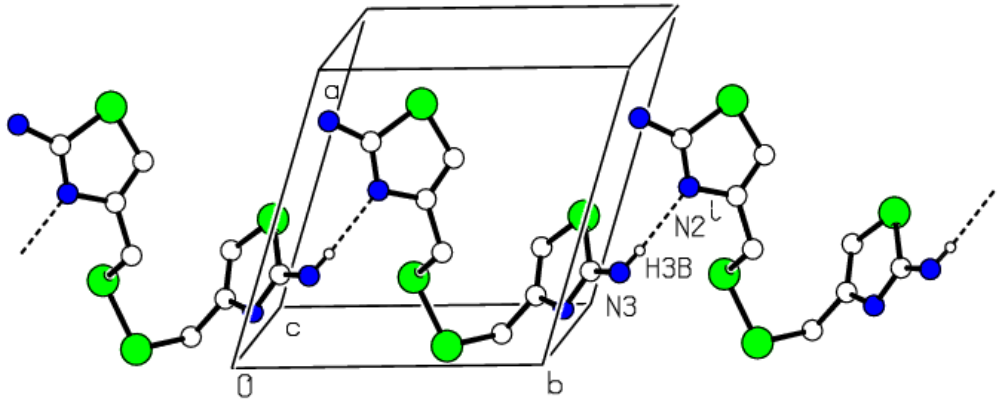


Şekil 4.2. (1) Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

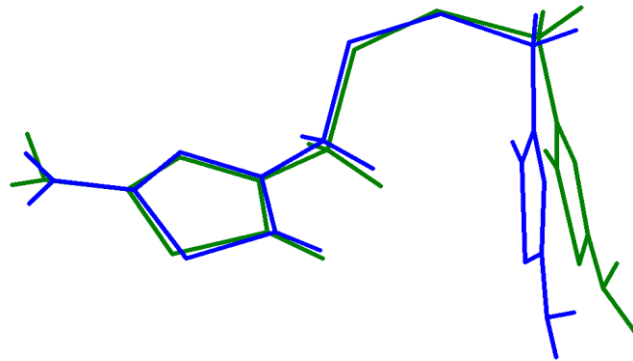
Şekil 4.3. (1) Bileşiğinin DMSO-d₆ çözücüsündeki ¹H-NMR spektrumuŞekil 4.4. (1) Bileşiğinin DMSO-d₆ çözücüsündeki ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 4.5. (1) Bileşiğinin Tek Kristal ORTEP diyagramı

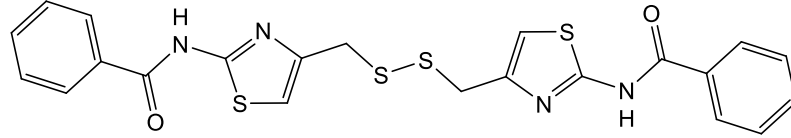


Şekil 4.6. (1) Bileşiğinin Tek Kristal moleküllerarası H bağı ORTEP diyagramı

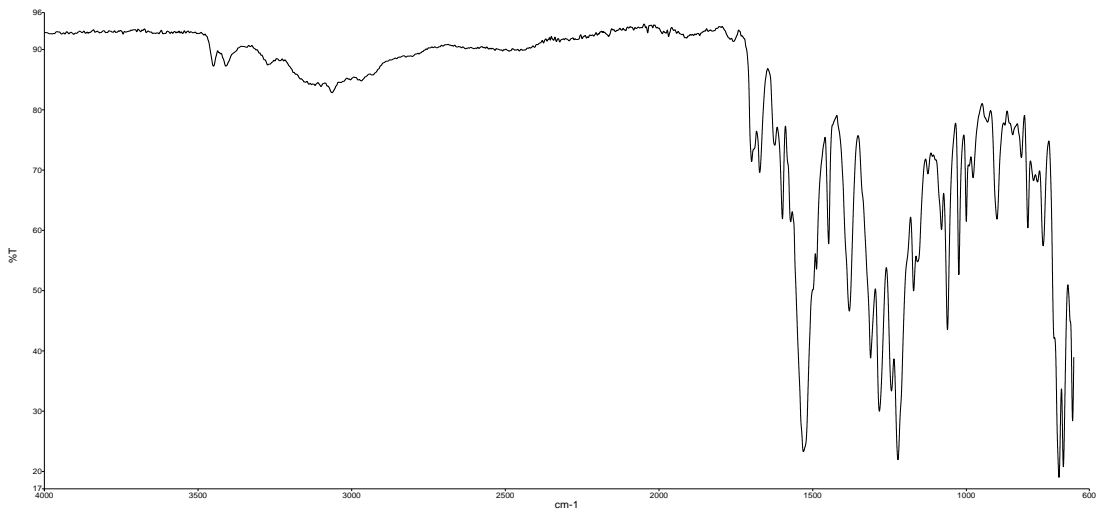


Şekil 4.7. (1) Bileşiğinin X-ray yapısı (mavi) ve hesaplanmış yapısı (yeşil)

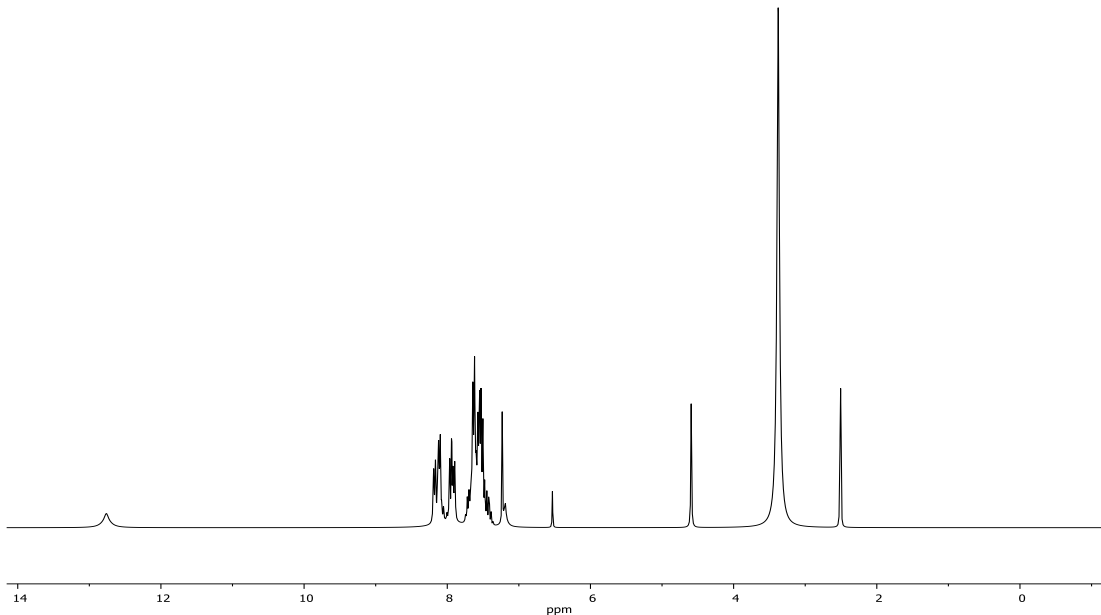
4.2. N,N'-[disülfandiil-bis(metilen-1,3-tiyazol-4,2-diil)]dibenzamit'in (2) spektral verileri



Şekil 4.8. (2) Bileşiğinin yapı formülü

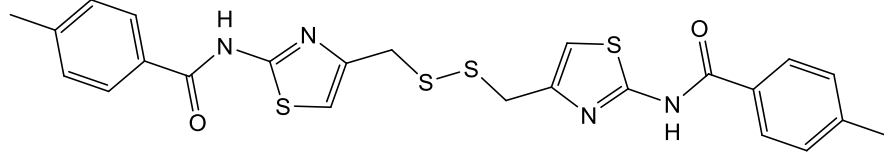


Şekil 4.9. (2) Bileşiğinin FT-IR spektrumu

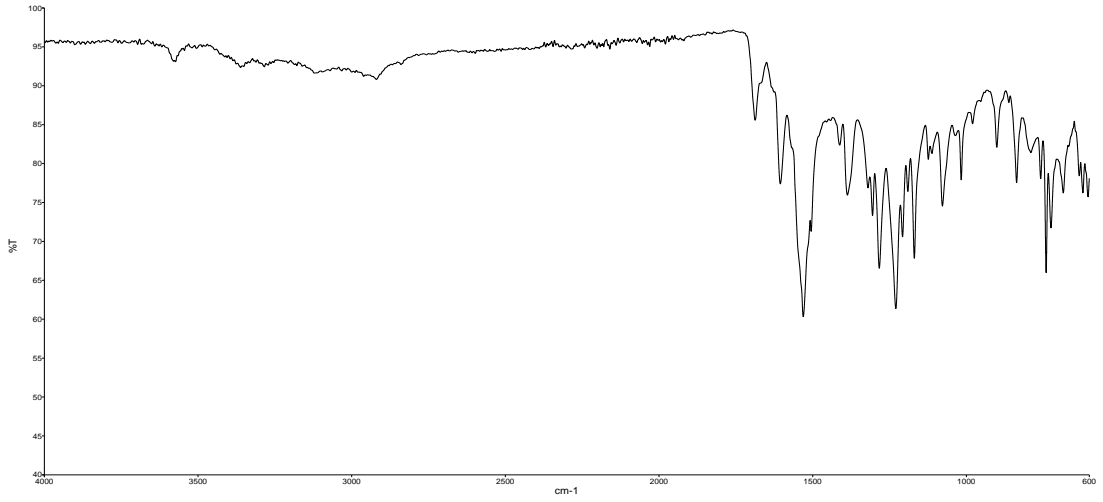


Şekil 4.10. (2) Bileşiğinin DMSO-d₆ çözücüsündeki ¹H-NMR spektrumu

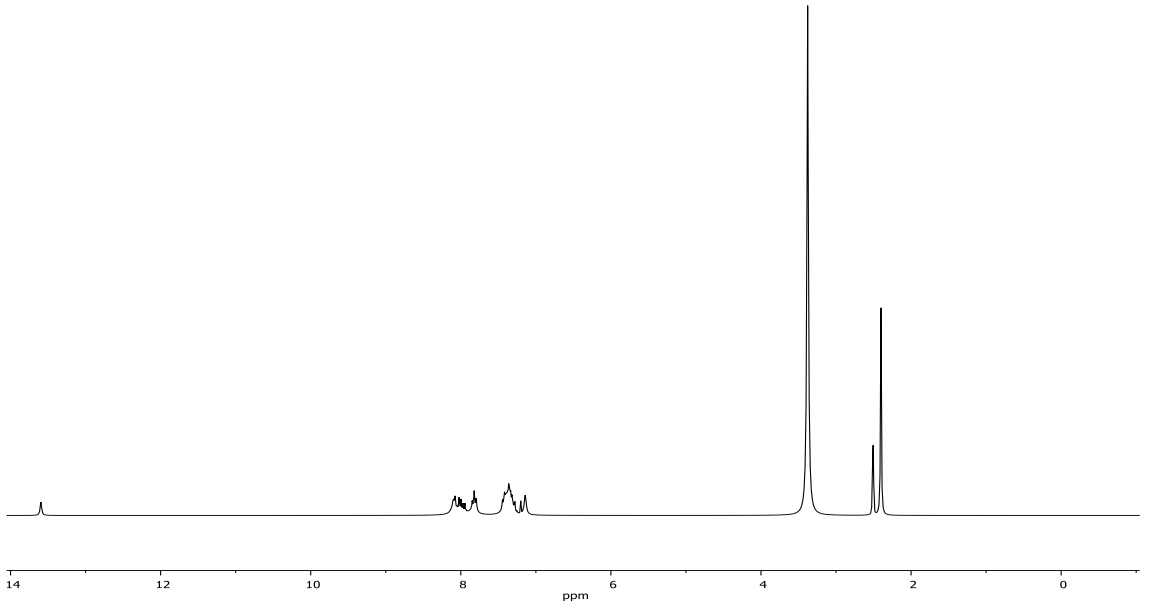
4.3. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-düil))bis(4-metilbenzamid)'in (3) spektral verileri



Şekil 4.11. (3) Bileşiğinin yapı formülü

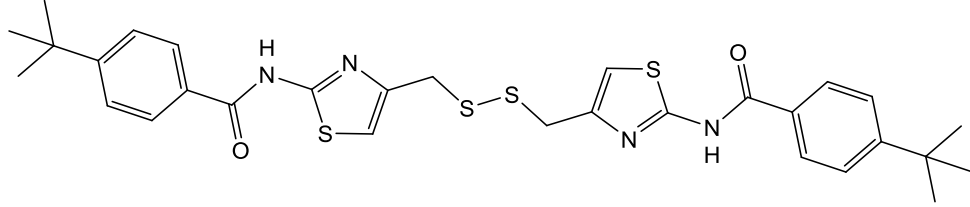


Şekil 4.12. (3) Bileşiğinin FT-IR spektrumu

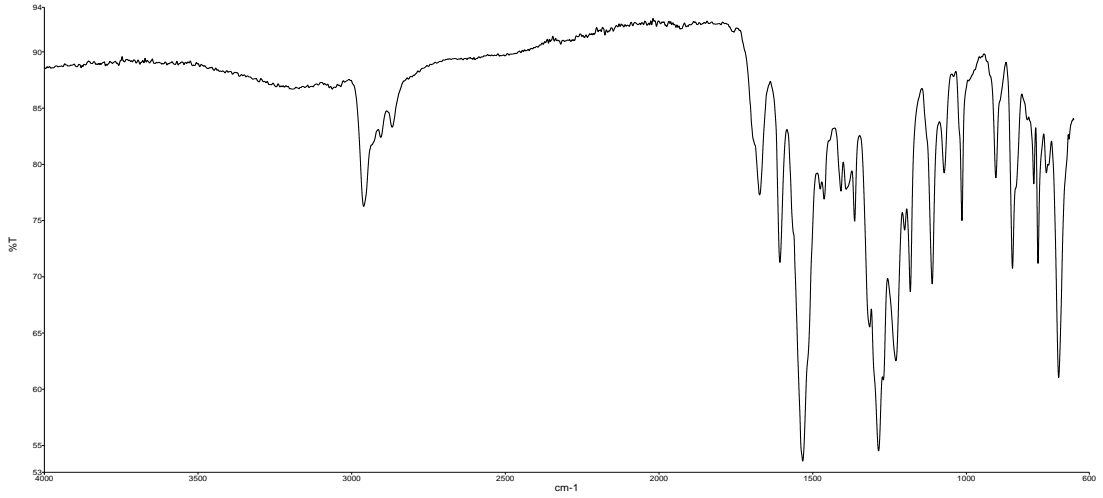


Şekil 4.13. (3) Bileşiğinin DMSO-d₆ çözücüsündeki ¹H-NMR spektrumu

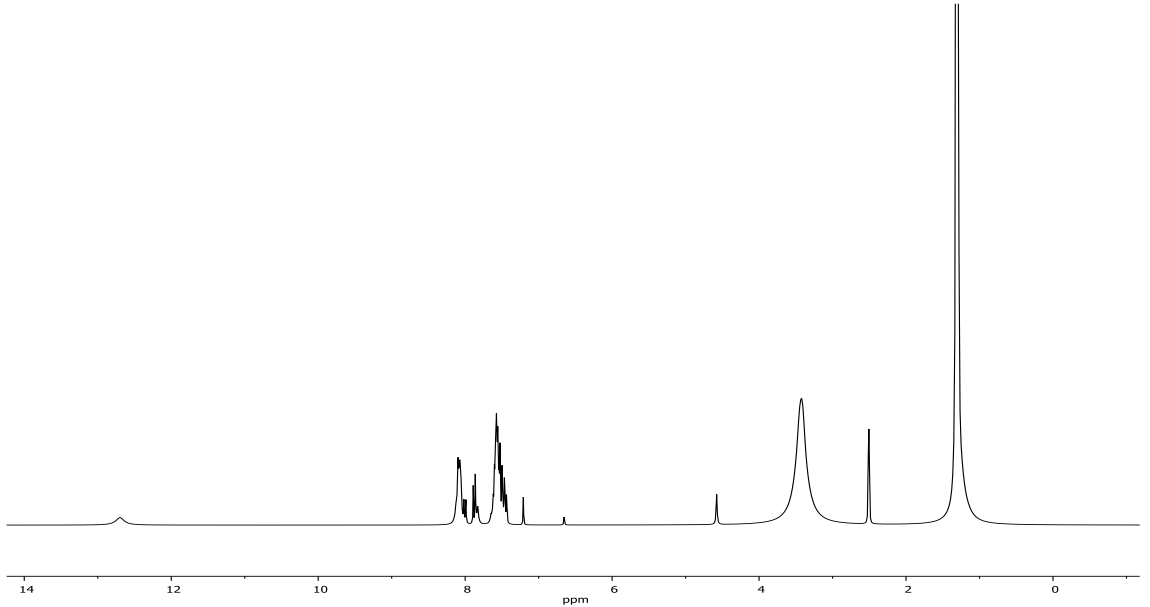
4.4. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-düil))bis(4-t-bütilbenzamid)'in (4) spektral verileri



Şekil 4.14. (4) Bileşiğinin yapı formülü

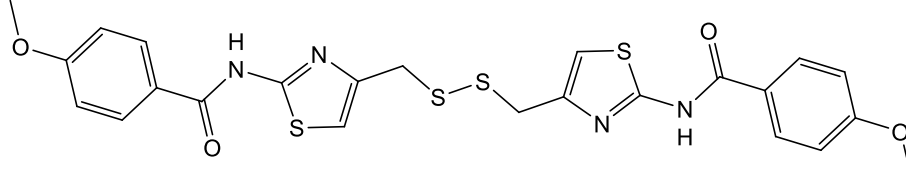


Şekil 4.15. (4) Bileşiğinin FT-IR spektrumu

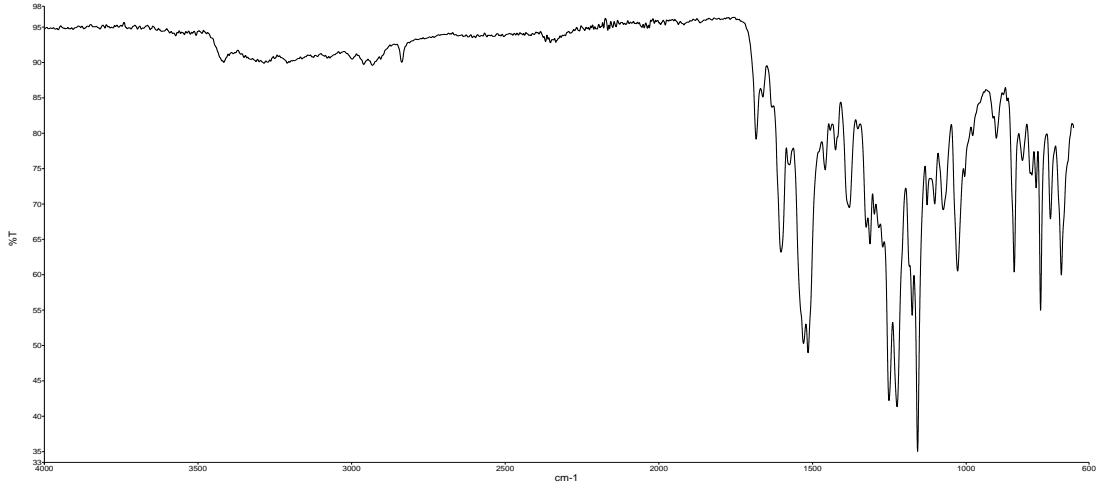


Şekil 4.16. (4) Bileşiğinin DMSO-d₆ çözücüsündeki ¹H-NMR spektrumu

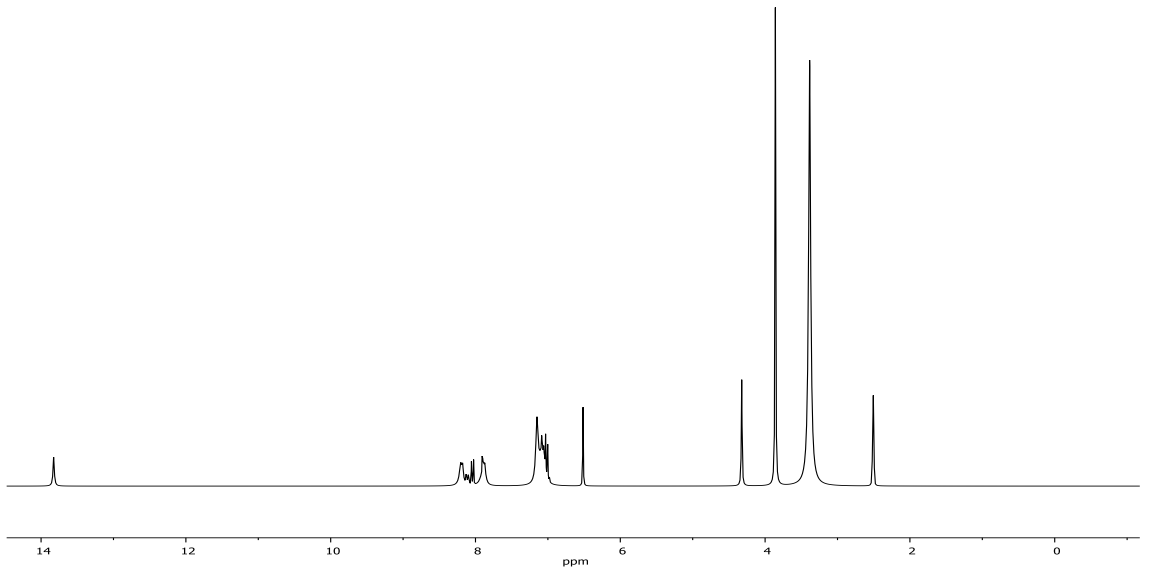
4.5. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-düil))bis(4-metoksibenzamit)'in (5) spektral verileri



Şekil 4.17. (5) Bileşiğinin yapı formülü

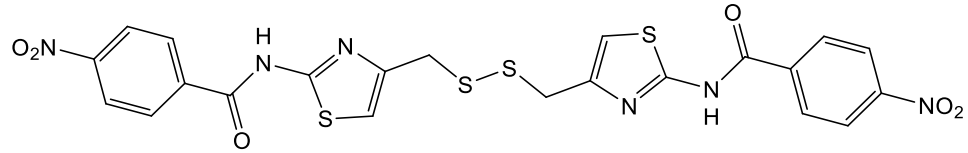


Şekil 4.18. (5) Bileşiğinin FT-IR spektrumu

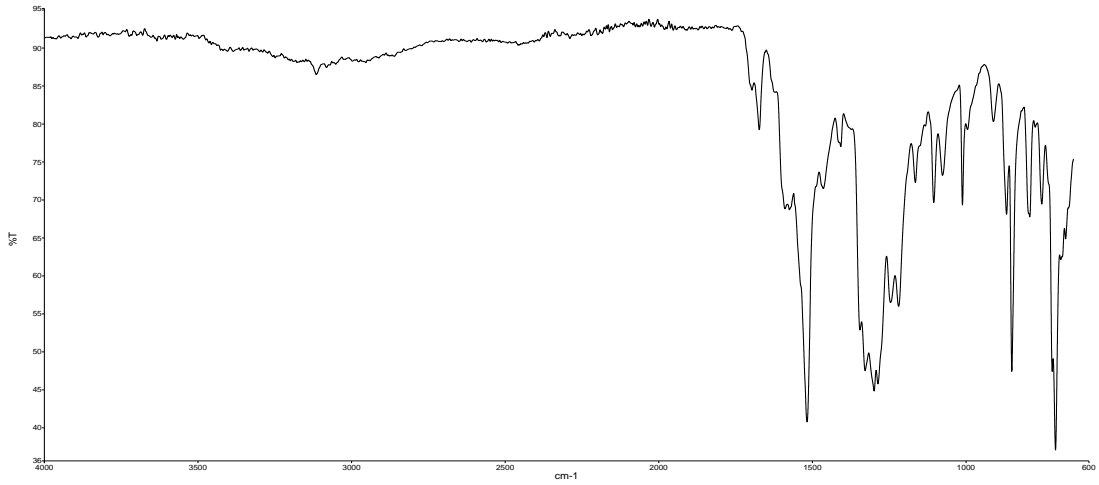


Şekil 4.19. (5) Bileşiğinin DMSO-d₆ çözücüsündeki ¹H-NMR spektrumu

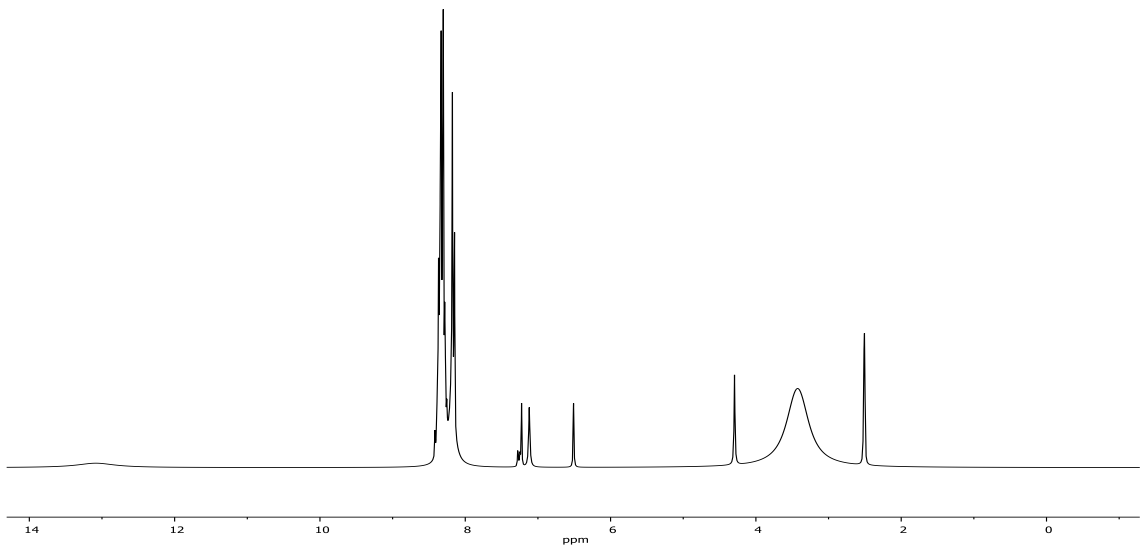
4.6. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(4-nitrobenzamid)'in (6) spektral verileri



Şekil 4.20. (6) Bileşiğinin yapı formülü

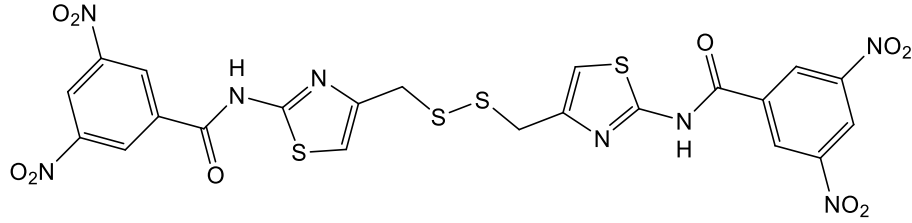


Şekil 4.21. (6) Bileşiğinin FT-IR spektrumu

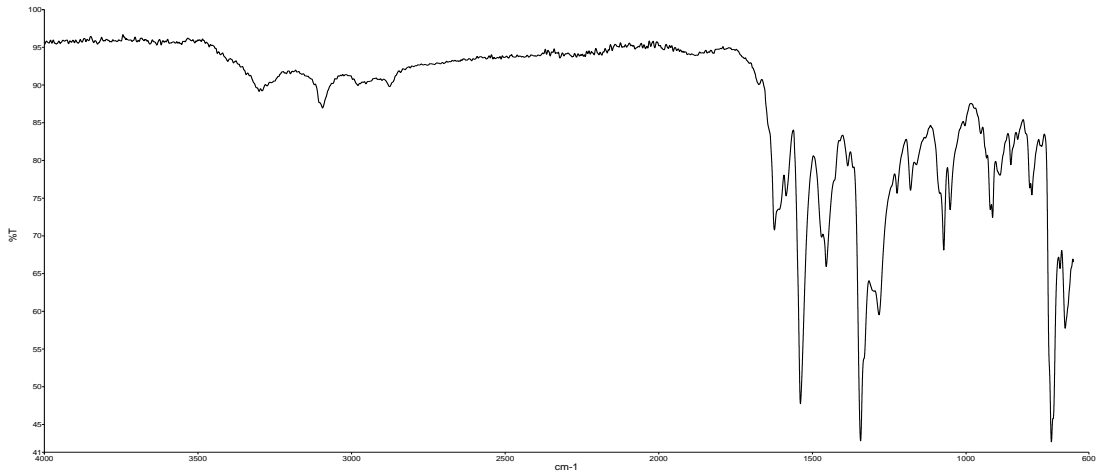


Şekil 4.22. (6) Bileşiğinin DMSO-d₆ çözücüsündeki ¹H-NMR spektrumu

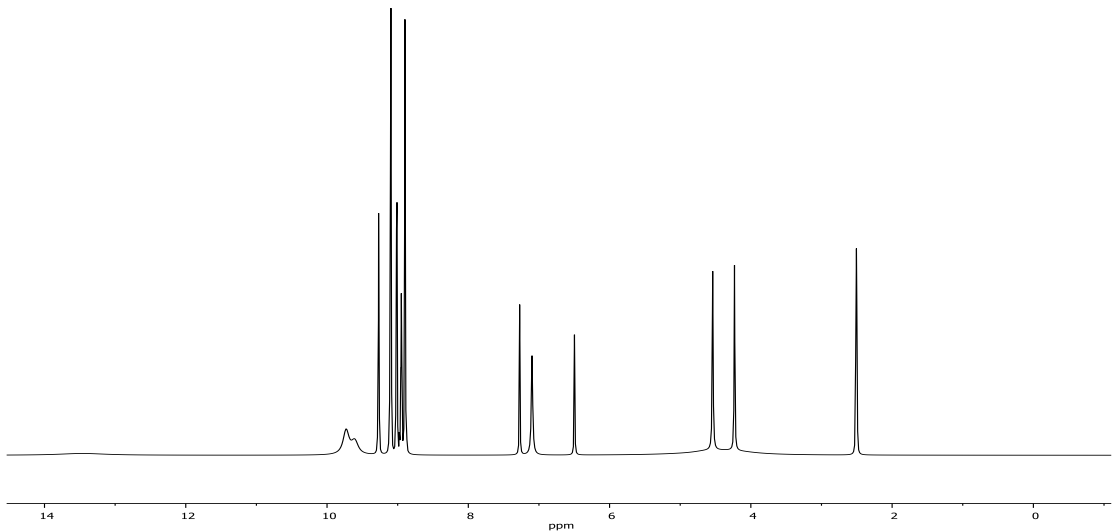
4.7. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(3,5-dinitrobenzamid)'in (7) spektral verileri



Şekil 4.23. (7) Bileşiğinin yapı formülü

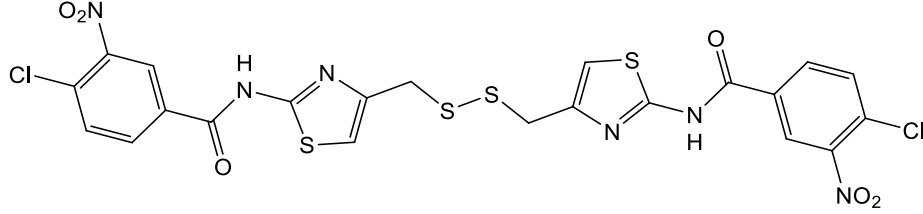


Şekil 4.24. (7) Bileşiğinin FT-IR spektrumu

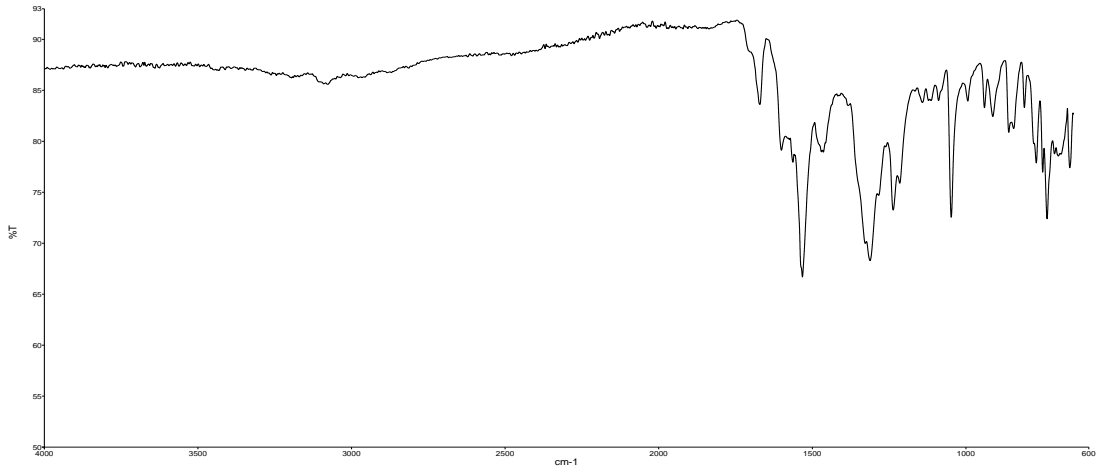


Şekil 4.25. (7) Bileşiğinin DMSO-d₆ çözücüsündeki ¹H-NMR spektrumu

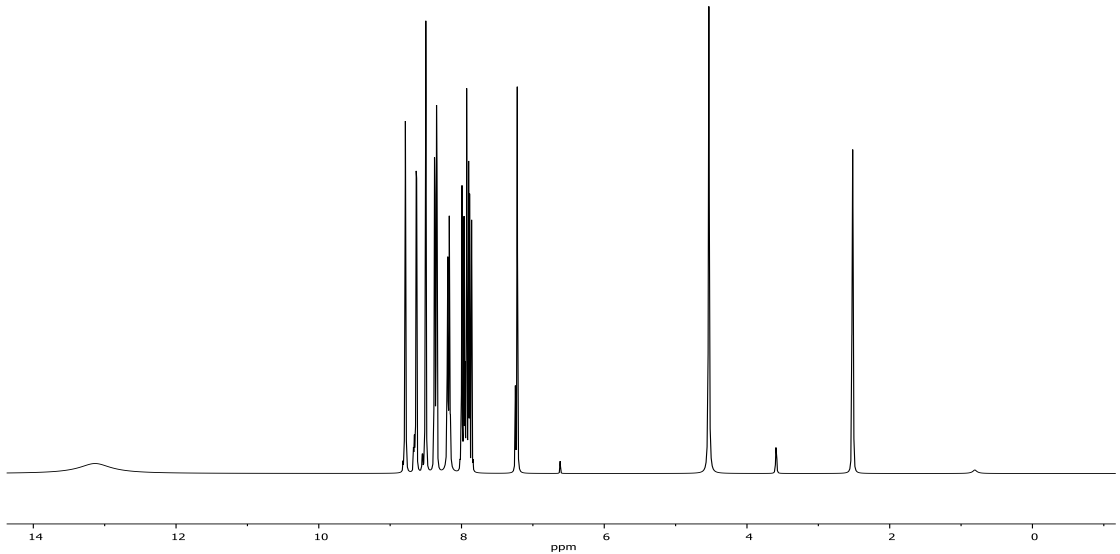
4.8. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-düil))bis(3-nitro-4-
klorbenzamid)'in (8) spektral verileri



Şekil 4.26. (8) Bileşiğinin yapı formülü

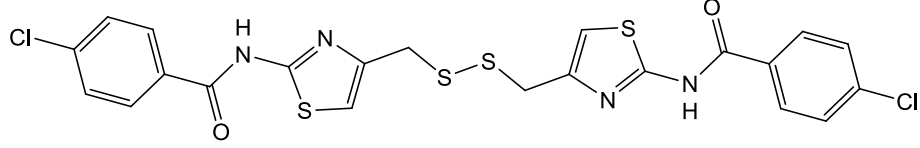


Şekil 4.27. (8) Bileşiğinin FT-IR spektrumu

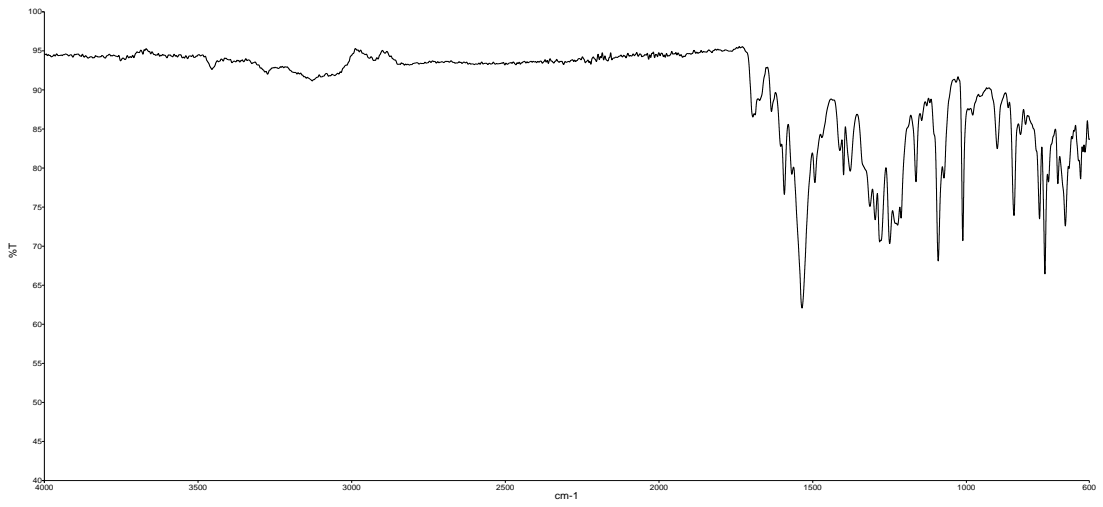


Şekil 4.28. (8) Bileşiğinin DMSO-d₆ çözücüsündeki ¹H-NMR spektrumu

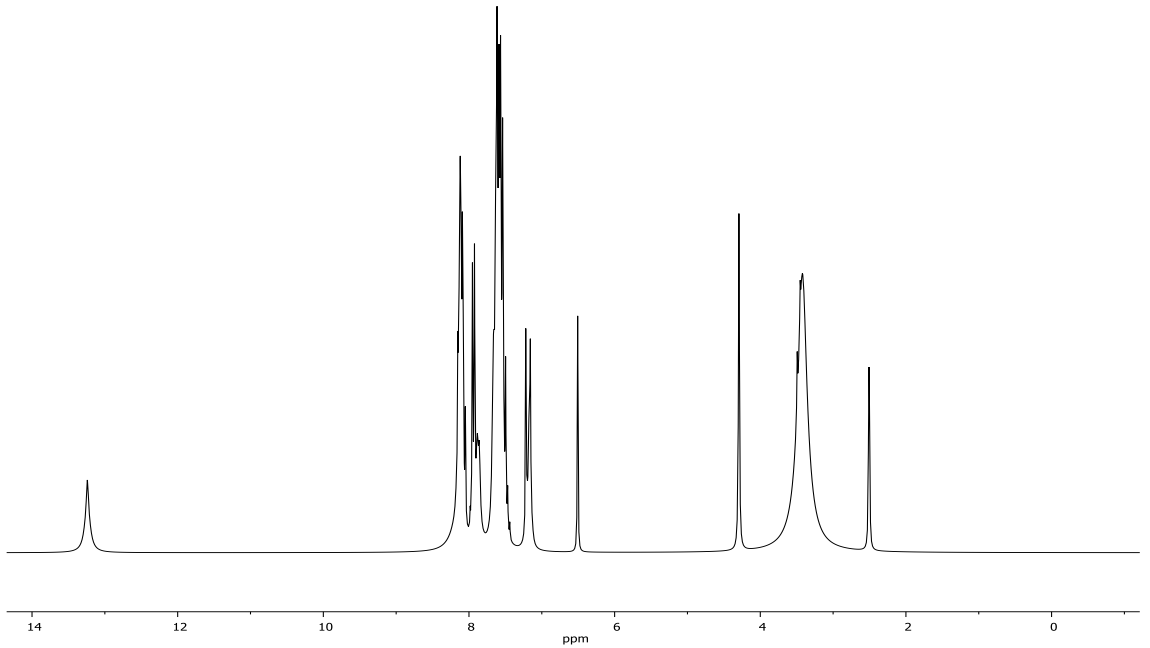
4.9. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(4-
klorbenzamid)'in (9) spektral verileri



Şekil 4.29. (9) Bileşiğinin yapı formülü

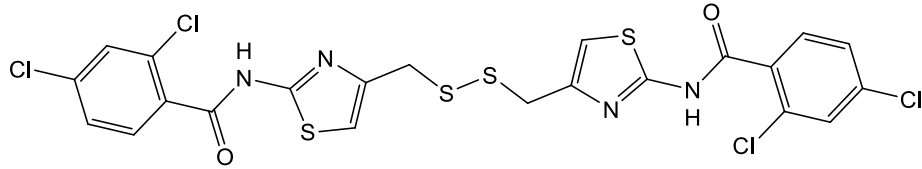


Şekil 4.30. (9) Bileşiğinin FT-IR spektrumu

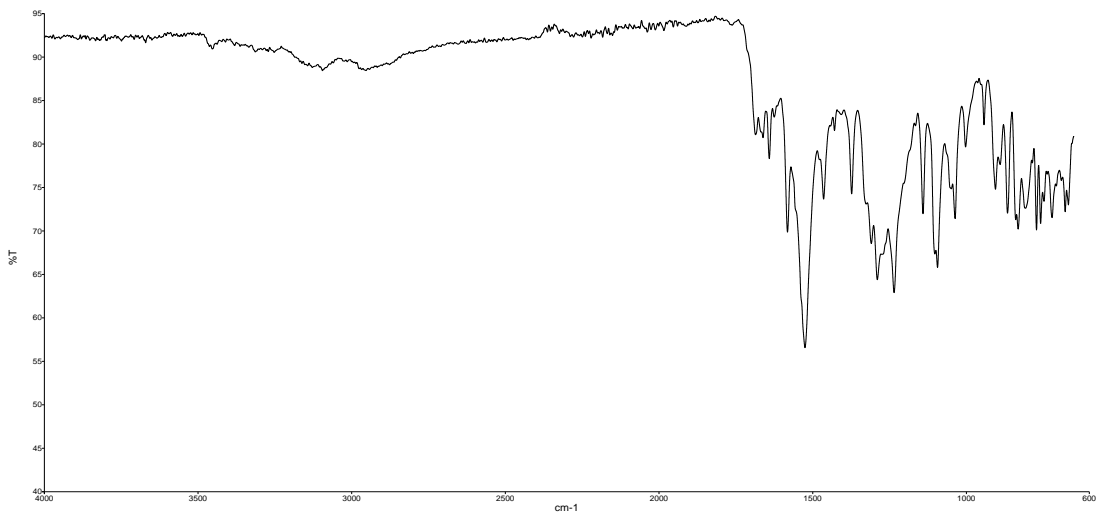


Şekil 4.31. (9) Bileşiğinin DMSO-d₆ çözücüsündeki ¹H-NMR spektrumu

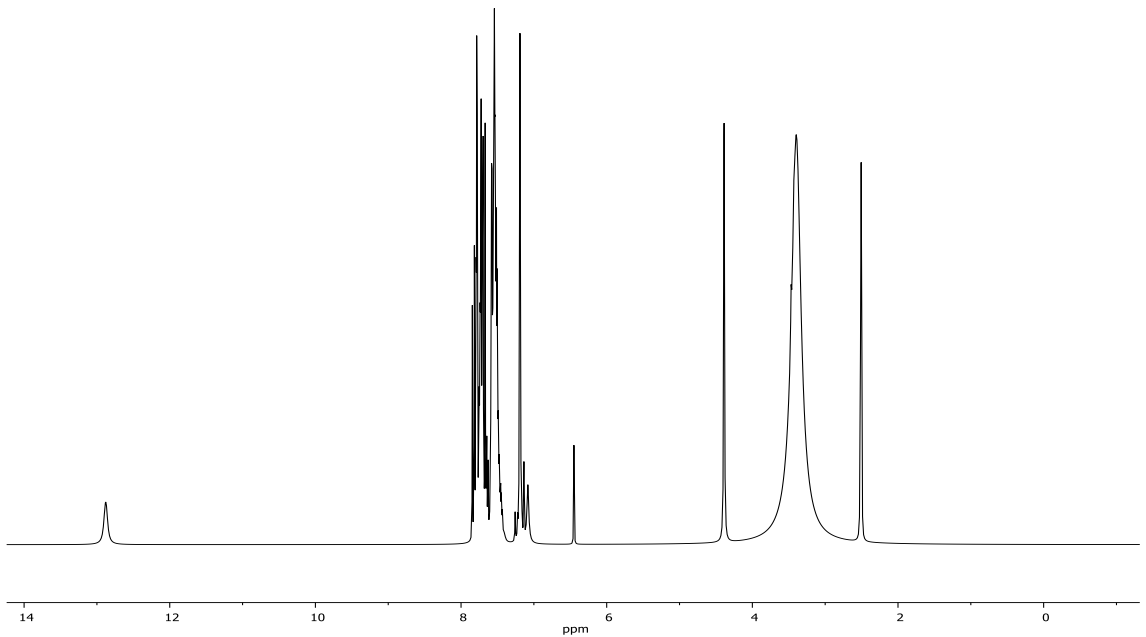
4.10. N,N'-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(2,4-diklorbenzamid)'in (10) spektral verileri



Şekil 4.32. (10) Bileşiğinin yapı formülü



Şekil 4.33. (10) Bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 4.34. (10) Bileşiğinin DMSO-d₆ çözücüsündeki ¹H-NMR spektrumu

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1,3-Dikloraseton ile 2 mol tiyoürenin mutlak etilalkoldeki reaksiyonu sonucu oluşan 4,4'-Disülfandiilbis(metilen)ditiyazol-2-amin dihidroklorürün yapısı spektral yöntemlerle incelendi. Bileşik, disülfid köprüsü ile bağlanmış simetrik bir aminotiyazoldür ve hidroklorür tuzu olarak izole edildi. Amini serbest hale geçirmek için sulu ortamda %5'lik NH₃ çözeltisi ile nötrale edildi. Serbest halde aminotiyazol çok düşük verimlerle izole edildiğinden, amit sentezinde tuz formunda kullanıldı.

Elde edilen 4,4'-Disülfandiilbis(metilen)ditiyazol-2-amin'ın karakterizasyonu FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, elementel analiz ve Tek Kristal X ışınları difraktometresi ile aydınlatıldı. Yapının teorik ve deneysel sonuçlarının birbiriyle tam örtüştüğü tespit edildi.

Çıkış maddesinden (1) elde edilen veriler aşağıda verilmiştir:

1: 4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-2-amin); FTIR (cm⁻¹): 3387 N-H gerilme titreşimi, 3102 C-H gerilme titreşimi, 1543 C=N tiyazol halkası gerilme titreşimi, 1334 S-C(-NH₂) gerilme titreşimi, 734 S-CH₂ ve tiyazol içi S-CH gerilmesi. ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): 3.62 (s, 4H, CH₂-S), 6.36 (s, 2H, CH tiyazol halkası), 6.94 (s, 4H, NH₂). ¹³C NMR (DMSO-d₆, ppm): 38.7, 104.26, 146.85, 168.32. Elementel Analiz Sonuçları C₈H₁₀N₄S₄: Hesaplanan: C, 33.08; H, 3.47; N, 19.29; S, 44.16. Bulunan: C, 33.15; H, 3.39; N, 19.28; S, 44.28%.

Farklı çözücüler (Tetrahidrofuran, asetonitril, karbondioksit, benzen, aseton vb.) ve bazlar (Trietilamin, Potasyumasetat, sodyumkarbonat, piridin vb.) kullanılarak amit sentezi için en verimli yol araştırıldı. Denemelerden amitlerin eldesi için en iyi yöntemin, THF çözücüsü içerisinde, trietilamin varlığında, soğuk ortamda açılhalojenür ile etkileştirmek olduğu tespit edildi. 9 Farklı benzoilchlorür için aynı metod uygulandı. Sentezlenen amit bileşiklerinin yapıları FT-IR ve ¹H-NMR ile aydınlatıldı.

Sentezlenen amitlerin ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ kaymaları aşağıda verilmiştir;

2: *N,N'*-[disülfandiil-bis(metilen-1,3-tiyazol-4,2-diil)]dibenzamit; 12.76 (s, 2H, NH); 8.19-7.36 (m, 10H, ar-H); 6.53 (s, 2H, CH tiyazol halkası); 4.59 (s, 4H, CH₂-S).

3: *N,N'*-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(4-metilbenzamit); 13.63 (s, 2H, NH); 8.10-7.12 (m, 8H, ar-H); 6.51 (s, 2H, CH tiyazol halkası); 4.58 (s, 4H, CH₂-S), 2.40 (s, 6H, CH₃).

4: *N,N'*-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(4-t-bütilbenzamit); 12.70 (s, 2H, NH); 8.12-7.43 (m, 8H, ar-H); 6.65 (s, 2H, CH tiyazol halkası); 4.58 (s, 4H, CH₂-S), 1.31 (s, 18H, C(CH₃)₃).

5: *N,N'*-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(4-metoksibenzamit); 13.83 (s, 2H, NH); 8.21-6.98 (m, 8H, ar-H); 6.51 (s, 2H, CH tiyazol halkası); 4.32 (s, 4H, CH₂-S), 3.86 (s, 6H, OCH₃).

6: *N,N'*-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(4-nitrobenzamit); 13.08 (s, 2H, NH); 8.42-7.12 (m, 8H, ar-H); 6.51 (s, 2H, CH tiyazol halkası); 4.29 (s, 4H, CH₂-S).

7: *N,N'*-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(3,5-dinitrobenzamit); 13.46 (s, 2H, NH); 9.73-7.10 (m, 6H, ar-H); 6.50 (s, 2H, CH tiyazol halkası); 4.54 (s, 4H, CH₂-S).

8: *N,N'*-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(3-nitro-4-klorbenzamit); 13.13 (s, 2H, NH); 8.82-7.24 (m, 6H, ar-H); 6.62 (s, 2H, CH tiyazol halkası); 4.53 (s, 4H, CH₂-S).

9: *N,N'*-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(4-klorbenzamit); 13.24 (s, 2H, NH); 8.20-7.13 (m, 8H, ar-H); 6.51 (s, 2H, CH tiyazol halkası); 4.29 (s, 4H, CH₂-S)

10: *N,N'*-(4,4'-(disülfandiilbis(metilen))bis(tiyazol-4,2-diil))bis(2,4-diklorbenzamit); 12.88 (s, 2H, NH); 7.84-7.08 (m, 6H, ar-H); 6.45 (s, 2H, CH tiyazol halkası); 4.39 (s, 4H, CH₂-S).

Ürünlerin spektral verileri incelendiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektrumları incelendiğinde en bariz ve beklenen değişiklik aminotiyazole bağlı NH₂ grubunun 3387 cm⁻¹ deki N-H gerilme pikinin kaybolmasıdır.

- 3100 cm^{-1} civarındaki aromatik C-H gerilme titreşimleri; 1543 C=N tiyazol halkası gerilme titreşimi, 1334 S-C(-NH₂) gerilme titreşimi, 734 S-CH₂ ve tiyazol içi S-CH gerilmesi pikleri tüm ürünlerde 1 veya 2 cm^{-1} lik kaymalarla bulunmaktadır.
- Çıkış bileşiğinde bulunmayan ve amitlerin yapısında bulunan C=O gerilme titreşimleri sırasıyla; 1671, 1685, 1671, 1683, 1674, 1675, 1670, 1695 ve 1685 cm^{-1} de gözlemlendi.
- ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde çıkış bileşiğindeki 6.94 ppm de görülen NH₂ ye ait pikin (s, 4H, NH₂) kaybolup, yerine 12.70-13.83 ppm aralığında NH piki olarak tespit edildi (s, 2H, NH).
- Yine çıkış bileşiğindeki tiyazol halkası içindeki 6.36 ppm deki CH pikinin (s, 2H, CH tiyazol halkası) ürünlerde 6.45-6.65 aralığında gözlemlendi.
- S-CH₂ protonları çıkış bileşiğinde 3.62 ppm de 3.62 (s, 4H, CH₂-S) pik verirken ürünlerde 4.29-4.59 aralığında gözlemlendi.

Ürünlerin spektral verileri ile yapıları uyum içerisindedir.

Sentezlediğimiz amit türevleri yapısında disülfan, 1,3-tiyazol, amit ve aril grupları ihtiva etmektedir. Literatür özetinde bahsedildiği üzere bu grupları içeren bileşiklerin çeşitli aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. Bu bakımdan zengin bir yapıya sahip ürünlerimizin, çeşitli biyolojik aktivite göstereceği ve ilerleyen çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- [1] A.A. Zagade ve G.P. Senthilkumar, “Thiazole: A valuable insight into recent advances, synthesis and biological activities”, *Der Pharma Chemica*, vol. 3, pp. 523-537, 2011.
- [2] A. İvizler, *Heterohalkalı Bileşikler*, Trabzon: Karadeniz Üniversitesi Basımevi, 1985.
- [3] M. Duran, “Biyolojik aktif ve ilaç öncüsü olan bazı tiyazol türevlerinin sentezi yapı-etki ilişkilerinin deneysel ve teorik incelenmesi”, Doktora tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, 2006.
- [4] N. Ulusoy, M. Kiraz ve Ö. Küçükbasmacı, “New 6-(4-Bromophenyl)-imidazo[2,1-b]thiazole Derivatives: Synthesis and Antimicrobial Activity”, *Monatshefte für chemie*, vol. 133, pp. 1305-1315, 2002.
- [5] Z.A. Kaplancikli, G.T. Zitouni, G. Revial ve K. Güven, “Synthesis and study of antibacterial and antifungal activities of Novel 2-[[[(benzoxazole/benzimidazole-2-yl)sulfanyl] acetylamino]thiazoles”, *Pharmaceutical Research*, vol. 27, pp. 1081-1085, 2004.
- [6] M.S. Al-Saddi, H.M. Faidallah ve S.A.F. Rostom, “Synthesis and Biological Evaluation of Some 2,4,5-Trisubstituted Thiazole Derivatives as Potential Antimicrobial and Anticancer Agents”, *Arch Pharm Chemistry in Life Sciences*, vol. 341, pp. 424-434, 2008.
- [7] K.D. Tripathi, *Essential of medical pharmacology*, India: Jaypee, 2003.
- [8] K.A. Karpov, A.V. Nazarenko, B.V. Pekarevskii ve V.M. Potekhin, “Synthesis and Characterization of New Compounds containing 2-amino Thiazole Ring from Amino Benzoic Acid”, *Russian journal of applied chemistry*, vol. 74, pp. 998-1001, 2001.
- [9] T. Baselt ve K. Rehse, “New 2-Amino-thiazole-4-acetamides with Antiplatelet Activity”, *Archived der pharmazie*, vol. 341, pp. 645-654, 2008.
- [10] H.N. Karade, B.N. Acharya, S. Manisha ve M.P. Kaushik, “Design, synthesis, and antimalarial evaluation of thiazole-derived amino acids”, *Medicinal Chemistry Research*, vol. 17, pp. 19-29, 2008.

- [11] K. Karimain, "Imidazo[2,1-b]thiazoles and their use as pharmaceuticals", *Indian Journal of Chemistry*, vol. 19, pp. 369-371, 2009.
- [12] S. Narendra, S.S. Uma, S. Niranjana, K. Sushil ve K.S. Umesh, "Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-amino thiazole derivatives", *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, vol. 2, pp. 691-698, 2010.
- [13] A. Manine, B. Khadase ve S. Sengupta, *Ind Drugs*, vol. 31, pp. 442-444, 1994.
- [14] T. Arulmoli ve B.G. Khadse, *Ind J Pharm Sci.*, pp. 192-195, 1994.
- [15] S.K. Sahu, S.K. Mishra, N.K. Mohanta, P.K. Panda ve A.M. Azam, *Ind J Pharm Sci*, pp. 689-692, 2007.
- [16] Z. Quing, S. Chao, Z. Hui, Z. Jinchao ve Z. Pengfei, "Synthesis, characterization, and cytotoxicity of some novel glycosyl thiazol-2-imines as antitumoral agents", *Carbohydrate Research*, vol. 345, pp. 437-441, 2010.
- [17] A. Gallardo-Godoy, J. Gever, K.L. Fife, B.M. Silber, S.B. Prusiner ve A.R. Renslo, "2-Aminothiazoles as Therapeutic Leads for Prion Diseases", *J Med Chemistry*, vol. 54(4), pp. 1010-1021, 2011.
- [18] J.B. Baell, G.A. Holloway, "New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays", *J. Med. Chemistry*, vol. 53, pp. 2719-2740, 2010.
- [19] A. Meissner, H. Boshoff, M. Vasana, B.P. Duckworth, C.E. Barry ve C.C. Aldrich, "Structure-activity relationships of 2-aminothiazoles effective against *Mycobacterium tuberculosis*", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 21, pp. 6385-6397, 2013.
- [20] M.H.M. Helal, M.A. Salem, M.S.A. El-Gaby ve M. Aljahdali, "Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole compounds as potential anti-inflammatory agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 65, pp. 517-526, 2013.
- [21] Z. Pi, J. Sutton, L. Lloyd, J. Hua, L. Price, Q. Wu, M. Chang, J. Zheng, R. Rehfuss, C.S. Huang, R.R. Wexler ve P.Y.S. Lam, "2-Aminothiazole based P2Y1 antagonists as novel antiplatelet agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 23, pp. 4206-4209, 2013.

- [22] R. Liu, Z. Huang, M.G. Murray, X. Guo ve G.J. Liu, “Quinoxalin-2(1H)-One Derivatives As Inhibitors Against Hepatitis C Virus”, *J. Med. Chem.*, vol. 54, pp. 5747-5768, 2011.
- [23] R. Romagnoli, P.G. Baraldi, M.K. Salvador, M.E. Camacho, D. Preti, M.A. Tabrizi, M. Bassetto, A. Brancale, E. Hamel, R. Bortolozzi, G. Basso ve G. Viola, “Synthesis and biological evaluation of 2-substituted-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-5-aryl thiazoles as anticancer agents”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 20, pp. 7083-7094, 2012.
- [24] K.V. Sashidhara, K.B. Rao, V. Kushwaha, R.K. Modukuri, R. Verma ve P.K. Murthy, “Synthesis and antifilarial activity of chalcone–thiazole derivatives against a human lymphatic filarial parasite, *Brugia malayi*”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 81, pp. 473-480, 2014.
- [25] S.I. Zav'yalov, O.V. Dorofeeva, E.E. Rumyantseva, L.B. Kulikova, G.I. Ezhova, N.E. Kravchenko ve A.G. Zavozin, “Synthesis of 2-aminothiazole Derivatives”, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 35(2), pp. 96-98, 2001.
- [26] B. Umadevi, “Novel synthetic approach to N-aryl-4-(3-pyridyl)thiazol-2-amine and analogues using HMCM-41 as catalyst, and their biological evaluation as human platelet aggregation inhibitors”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 42, pp. 1144-1150, 2007.
- [27] M. Choi, S.W. Wonb, H. Jo, M. Viji, S.Y. Seo, Y.J. Lee, H.S. Lee, H. Lee, J.T. Hong, Y.S. Kwak ve J.K. Jung, “A novel and efficient amidation of 2-aminothiazole”, *Tetrahedron Letters*, vol. 55, pp. 6582–6584, 2014.
- [28] A. Hantzsch ve J.H. Weber, “Ueber Verbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe)”, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, vol. 20, pp. 3118-3132, 1887.
- [29] P.N. Bhargava ve P.R. Singh, *J. Ind. Chem. Soc.*, vol. 39, pp. 396-398, 1962.
- [30] B. Sutariya, S.K. Raziya, S. Mohan ve S.V.S. Rao, “Synthesis and antimicrobial activity of some new 2-substituted aminothiazoles”, *Indian Journal of Chemistry*, vol. 46B, pp. 884-887, 2007.

- [31] R. Gupta, N.K. Fuloria, S. Fuloria, “Synthesis And Antimicrobial Profile Of Some Newer 2-Amino-Thiazole Derivatives”, *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 10, pp. 425-433, 2013.
- [32] T. Uyar, *Organik Kimya*, Ankara: Güneş Kitapevi, 1992.
- [33] Y. Yıldırım, *Organik Kimya*, Ankara: Bilim Kitap Kırtasiye Ltd. Şti., 2011.
- [34] G. Solomons ve C. Fryhle, *Organik Kimya*, İstanbul: Literatür Yayıncılık, 2002.
- [35] C. Tüzün, *Organik Kimya*, Ankara: Palme Yayın Dağıtım, 1996.
- [36] H. Saygılı, “Bazı Kiral L- Aminoalkol ve L-Aminoasitlerden Yeni Kiral Amitlerin Sentezlenmesi Ve Bunların Asetofenonun Asimetrik İndirgenmesinde Kullanımları”, Yüksek Lisans Tezi, Dicle üniversitesi, 2008.
- [37] R.J. Fessenden ve J.S. Fessenden, *Organik Kimya*, Ankara: Güneş Kitabevi (Çeviri Editörü: T. Uyar), 1992.

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Songül GÜLMEZ
Doğum Yeri : Merkez / ADIYAMAN
Doğum Tarihi : 01.09.1978
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce
E-Posta : songulgulmez@hotmail.com

Eğitim Durumu

Derece	Alan	Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Kimya	Adıyaman Üniversitesi	2018
Lisans	Kimya Öğretmenliği	İnönü Üniversitesi	1999
Lise		Adıyaman Lisesi	1994

Yayınlar

- [1] C. Kırılmış ve S. Gülmez, “Synthesis Of New N-Substituted Bis-2-Aminothiazoles”, *1.International Turkish World Engineering and Science Congress*, Antalya, 2017, pp. 251 (Oral Presentation).