

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İLAÇ AKTİF MADDESİ OLMASI MUHTEMEL
ANTRASEN İÇEREN TİYAZOLİDİNON
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Osman YÜNSEL

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Hülya DEMİRHAN

Eylül 2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İLAÇ AKTİF MADDESİ OLMASI MUHTEMEL
ANTRASEN İÇEREN TİYAZOLİDİNON
TÜREVLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ


Osman YÜNSEL


Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 24/09/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.


Dr. Öğr. Üyesi
Hülya DEMİRHAN
Jüri Başkanı


Prof. Dr.
Mustafa ARSLAN
Üye


Doç. Dr.
Fatih SÖNMEZ
Üye

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir şekilde tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Osman YÜNSEL

24.09.2019

TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen danıŐman hocam sayın Dr.Ögr. Üyesi Hülya DEMİRHAN'a ve aynı ortamda çalıŐtıęım, deneyim ve bilgileri ile çalıŐmalarıma yardımcı olan diğer hocalarım; Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOğLU'na, Prof. Dr. Mustafa ARSLAN'a ve her türlü desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Fatih SÖNMEZ'e teŐekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, kimya bölümünün değerli öğretim üyelerine, çalıŐanlarına ve tüm personeline teşekkür ederim.

ÇalıŐmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen değerli bilim insanı Ali KESTANE'ye, Muharrem KALAYCI'ya, Zekeriyya KARABULUT'a ve ismini saymadığım tüm arkadaşlarıma teŐekkürü borç bilirim.

Öğrenim hayatım süresince maddi ve manevi her türlü destekleriyle yanımda olan; babama, anneme, eŐim Dilek YÜNSEL ve benim en kıymetli kızım Zeynep Azra YÜNSEL'e ayrıca bilim yolculuğunda desteğini gördüğüm herkese teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	x
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. İmin	3
2.2. Schiff Bazları.....	4
2.3. İminlerin Kullanım Alanları.....	5
2.4. İminlerin Elde Edilme Reaksiyonları	5
2.5. Yeni tiyazolidinon Tasarım ve Sentezi	8
2.5.1. Genel yapısı ve isimlendirme	8
2.5.2. Sentez yöntemi	9
2.5.2.1. 2-Tiyazolidinonlar'ın sentez yöntemleri	9
2.5.2.2. 4-Tiyazolidinonlar'ın sentez yöntemleri	12
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOT	13
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	13

3.2. Deneysel Çalışmalar.....	13
3.2.1. 2-Amino antrasen ve benzaldehit ile imin bileşiği sentezi	13
3.2.2. 2-Amino antrasen ve 3-nitro benzaldehit ile imin bileşiği sentezi.....	14
3.2.3. 2-Amino antrasen ve 3-flor benzaldehit ile imin bileşiği sentezi.....	14
3.2.4. 2-Amino antrasen ve 4-klor benzaldehit ile imin bileşiği sentezi.....	15
3.2.5. 2-Amino antrasen ve 4-brom benzaldehit ile imin bileşiği sentezi.....	15
3.2.6. 2-Amino antrasen ve 3-metoksi benzaldehit ile imin bileşiği sentezi.....	16
3.2.7. Tiyoglikolik asit ile (E) -N-benzil antrasen-2-aminden 3- (antrasen-2-il) -2-feniltiyazolidin-4-on sentezi.....	16
3.2.8. Tiyoglikolik asit ile (E) -N- (3-nitrobenzil) antrasen-2-aminden 3- (antrasen-2-il) -2-(3-nitrofenil) tiyazolidin-4-on sentezi	17
3.2.9. Tiyoglikolik asit ile (E) -N-(3-florobenziliden) antrasen-2-aminden 3- (antrasen-2-il) -2-(3-florofenil) tiyazolidin-4-on sentezi.....	17
3.2.10. Tiyoglikolik asit ile (E) -N-(4-klorobenziliden) antrasen-2-aminden 3- (antrasen-2-il) -2-(4-klorofenil) tiyazolidin-4-on sentezi	18
3.2.11. Tiyoglikolik asit ile (E) -N-(4-bromobenziliden) antrasen-2- aminden 3- (antrasen-2-il) -2-(4-florofenil) tiyazolidin-4-on sentezi.....	18
3.2.12. Tiyoglikolik asit ile (E) -N- (3-metoksibenziliden) antrasen-2- aminden 3-(antrasen-2-il) -2- (3-metoksifenil) tiyazolidin-4-on sentezi.....	19
3.3. Genel Sentez Reaksiyonu.....	20

BÖLÜM 4.

DENEYSEL BULGULAR ve SONUÇLAR.....	21
4.1. Sentezlenen Yeni Bileşiklerinin Spektral Verileri	21

BÖLÜM 5.	
TARTIŞMA ve SONUÇLAR.....	26
KAYNAKLAR	30
EKLER.....	32
ÖZGEÇMİŞ	48



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

α	: Alfa
Ar	: Aril
β	: Beta
$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
mm	: milimetre
^1H NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
^{13}C NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
DMF	: N,N-dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
EtOH	: Etanol
gr	: Gram
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. İmin	4
Şekil 2.2. İminlerin hazırlanması için Schiff reaksiyonu	5
Şekil 2.3. Aldol benzeri alifatik aldehydlerin yoğunlaşması.	6
Şekil 2.4. Schiff Bazlarının Hazırlanmasında Aerobik Oksidatif Sentez	6
Şekil 2.5. Aminlerin iminlerin oksidatif sentezi.	7
Şekil 2.6. A-amino asitlerin iminlere dönüşümü.	7
Şekil 2.7. Nitrillerden N-metaloiminlerin hazırlanması.....	8
Şekil 2.8. 2-iminotiyazolidinden 2-tiyazolidinon eldesi	9
Şekil 2.9. 2-Aminoetil benzil ditiyokarbamat hidroklorürden 2-tiyazolidinon eldesi	10
Şekil 2.10. 2-Tiyotiyazolidin 2-tiyazolidinon eldesi.....	10
Şekil 2.11. N-(β -merkaptöetil)arilaminden 3-aril-2-tiyazolidinon eldesi	10
Şekil 2.12. α –aminoalkenlerden 2-tiyazolidinonun eldesi	10
Şekil 2.13. S-kloroizotiyokarbamoil klorürden 2-tiyazolidinonun eldesi.....	11
Şekil 2.14. İzobutiraldehit ve N-fenil-S-kloroizotiyokarbamoil klorürden 2- tiyazolidinonun eldesi	11
Şekil 2.15. 2-tiyazolidinonun eldesi.....	11
Şekil 2.16. 2-3-alkil-2-iminotiyazolidinun reaksiyonu ile 3-alkil-2-tiyazolidinon eldesi	12
Şekil 2.17. Tiyazolidin-2-tiyon bileşiğinden tiyazolidin-2-on eldesi.....	12
Şekil 2.18. Tiyazolidinon halka sistemleri.....	12
Şekil 2.19. Radyumlardan 4-tiyazolidinonların tiyokarbonil giderimi ile sentezi..	12
Şekil 3.1. (E) -N-benzil-antrasen-2-amin (imin) oluşumu	14
Şekil 3.2. (E) -N- (3-Nitrobenzil)antrasen-2-amin (imin) oluşumu.....	14
Şekil 3.3. (E)-N-(3-florobenzil)antrasen -2-amine(imin) oluşumu.....	15
Şekil 3.4. (E) -N- (4-Klorobenzil)antrasen-2-amin (imin) oluşumu	15

Şekil 3.5. (E) -N- (4-Bromobenzil) antrasen-2-amin (imin) oluşumu	16
Şekil 3.6. (E) -N- (4-metoksibenzil) antrasen-2-amin (imin) oluşumu.....	16
Şekil 3.7. 3- (antrasen-2-il) -2-feniltiyazolidin-4-on oluşumu.....	17
Şekil 3.8. 3- (antrasen-2-il) -2- (3-nitrofenil) tiyazolidin-4-on oluşumu	17
Şekil 3.9. 3-(antrasen-2-il) -2- (3-florofenil) tiyazolidin-4-on oluşumu	18
Şekil 3.10. 3- (antrasen-2-il) -2- (4-klorofenil) tiyazolidin-4-on oluşumu	18
Şekil 3.11. 3- (antrasen-2-il) -2- (4-florofenil) tiyazolidin-4-on oluşumu	19
Şekil 3.12. 3- (antrasen-2-il) -2- (3-metoksifenil) tiyazolidin-4-on oluşumu	19
Şekil 3.13. Genel Sentez Reaksiyonu.....	20
Şekil 4.1. (E) -N-benzil antrasen-2-amin(C-01)	21
Şekil 4.2. (E) -N- (3-nitro benzil) antrasen-2-amin(C-02).....	21
Şekil 4.3. (E)-N-(3-floro benzil) antrasen-2-amin (C-03).....	22
Şekil 4.4. (E) -N-(3-kloro benzil) antrasen-2-amin(C-04).....	22
Şekil 4.5. (E)-N-(4-Bromo benzil) antrasen-2-amin(C-05)	22
Şekil 4.6. (E)-N-(3-metoksi benzil) antrasen-2-amin(C-06).....	22
Şekil 4.7. 3- (antrasen-2-il)-2-fenil tiyazolidin-4-on(E-01)	23
Şekil 4.8. 3- (antrasen-2-il)-2-(3-nitro fenil) tiyazolidin-4-on(E-02).....	23
Şekil 4.9. 3- (antrasen-2-il)-2-(4-floro fenil) tiyazolidin-4-on(E-03)	23
Şekil 4.10. 3- (antrasen-2-il)-2-(3-kloro fenil) tiyazolidin-4-on(E-04).....	24
Şekil 4.11. 3- (antrasen-2-il)-2-(4-bromo fenil) tiyazolidin-4-on(E-05).....	24
Şekil 4.12. 3- (antrasen-2-il)-2-(3-metoksi fenil) tiyazolidin-4-on(E-06)	24
Şekil 5.1. Genel Reaksiyon Mekanizmaları.....	27
Şekil 5.2. ¹ H-NMR Bulguları.....	28

TABLolar LİSTESİ

Tablo 3.1. Sentezlenen Bileşikler.....	20
--	----



ÖZET

Anahtar Kelimeler: İmin, tiyazolidinon.

Günümüzde; organik sentezlerde antimikrobiyal ve biyolojik aktiviteye sahip halkalı bileşiklerin sentezi önemli alan oluşturmaktadır. İlaç ve malzeme bilimlerindeki değerli uygulamaları nedeniyle, tiyazolidinon bileşikleri son zamanlarda kimyagerlerden ve biyologlardan ve farmasötik kimyacılar tarafından büyük ilgi görmüştür. Bu çalışmada 4-tiyazolidinon türevleri bileşikleri, 2-amino antrasen ile benzaldehit ve türevlerinden (4-nitro benzaldehit, 4-floro benzaldehit, 4-kloro benzaldehit, 4-bromo benzaldehit, 4-metoksi benzaldehit) imin fonksiyonunu taşıyan bileşikler elde edilip izole edildikten sonra tiyoglikolik asit ile etkileştirilmesiyle elde edilmiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

SYNTHESIS OF THIAZOLIDINONE DERIVATIVES CONTAINING ANTHRACENE LIKELY TO BE PHARMACEUTICAL ACTIVE AGENT

SUMMARY

Keywords: Imine, thiazolidinone,

Today; The synthesis of cyclic compounds with antimicrobial and biological activity is an important field in organic synthesis. Because of their valuable application in the pharmaceutical and material sciences, thiazolidinone compounds have recently received great interest from chemists and biologists and pharmaceutical chemists. In this study, compounds carrying 4-thiazolidinone derivatives, 2-amino anthracene and benzaldehyde and derivatives (4-nitro benzaldehyde, 4-fluoro benzaldehyde, 4-chloro benzaldehyde, 4-bromo benzaldehyde, 4-methoxy benzaldehyde) were obtained and isolated then it is obtained by interaction with thioglycolic acid.

The structures of all synthesized compounds were elucidated using $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ methods.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Bu dünyada mutlu yaşamın bir parçası olan sağlıklı yaşamdır. Bunun içinde gerekli olan en önemli molekül organik moleküllerdir. İnsanın yaşamı ve neslinin devamı için DNA ve RNA gibi genetik kodlar bile organik moleküllerden meydana gelmiştir. Doğumdan ölüme ve hatta öldükten sonra ölü vücudunun tekrar doğaya karışması işlemi organik reaksiyonlar zinciri ile meydana gelmiştir. Bunun için organik kimya hayatımızın değişmeyen bir parçasıdır.

Yapılacak bilimsel araştırmalara ve bilim insanların karşısına maliyet ve zaman gibi etkenler nedeniyle çalışma alanları bir takım sınırlamalara maruz kalmaktadır. Bu sınırlamalara rağmen organik kimyacıları yeni maddeleri sentez ve o maddeleri sentezleme tekniklerini keşfetmeye yönelmektedir.

Günümüzde organik kimyacıların birçoğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi yönünde çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle organik kimyanın önemli bir bölümünü oluşturan hetero halkalı bileşikler doğada çok yaygın bir şekilde bulunmakta olup biyolojik ve farmakolojik aktivitelerinin yüksek olması nedeniyle kimyacılar ve araştırma yapan bilim insanları tarafından oldukça fazla ilgi görmektedirler [1].

Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda halka üyesi olarak kükürt, azot ve oksijen atomu içeren tiyazolidinon bileşiklerinin pek çoğunun biyolojik aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir.

Tüm bu nedenlerden dolayı, bu çalışma hem konjuge hetero halkalı bileşik sınıfına katkıda bulunmak hem de biyokimyasal ve farmakolojik araştırmalarda yararlı olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışma kapsamında biyokimyasal ve farmakolojik çalışmalarda yararlı olabilecek yeni 3-(antrasen-2-il)-2-feniltiyazolidin-4-on ve türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiş; N-benzil antrasen-2-amin, N-(4Nitro benzil) antrasen-2-amin, N-(4-florobenzil) antrasen-2-amin, N-(4-Klorobenzil) antrasen-2-amin, N-(4-Bromo benzil) antrasen-2-amin, N-(4-metoksi benzil) antrasen-2-amin kullanılarak 6 yeni tiyazolidinon türevi bileşilerinden 4 tanesi başarılı bir şekilde elde edilmiştir. 2 tanesi ise kolondan geçilirdikten sonra temiz ürün elde edilememiştir.

Elde edilen bileşiklerin yapıları spektrofotometrik yöntemlerle ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) incelenmiştir.

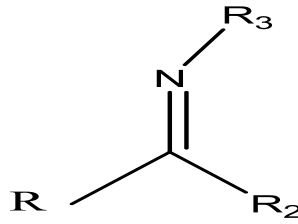


BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. İmin

İminler, bir karbon azot çift bağı içeren fonksiyonel bir grup veya kimyasal bileşiktir. Azot atomu bir hidrojene veya bir organik gruba bağlanabilir. İmin, $R^1RC = NR^2$ genel formülüne sahiptir. Hidrojen atomları, alkil grupları veya aril olabilir. R^2 grupları, alkil veya aril grubuysa (hidrojen değil), imine işlevselliği, adlandırılmış bir "Schiffbase" olarak bilinir. Onları 1864 yılında keşfeden Hugo Schiff'ten sonra bu ad verilmiştir [2-3].

İlk organik imin sentezi 1850 yıllarında Laurent ve Gerhard tarafından anilin ve benzaldehitin kondenzasyonu ile elde edilmiş. İminler, yaygın uygulamalara yol açan reaktivite, laboratuvar ve endüstriyel sentetik işlemler için kullanılır. Geleneksel olarak, iminler, ketonların reaksiyonundan sentezlenir veya bir asit katalizörü varlığında aminlerle aldehitlerin reaksiyonundan sentezlenir. İminler ayrıca kendi kendine yoğunlaştırma ile hazırlanmıştır. Oksidasyondaki aminler ve ikincil oksidasyon yoluyla aminler; Aminlerin katalitik N-alkilasyonu ve alkollü amonyağın olduğu gibi iminleri içerdiği düşünülmektedir. Hızlı hidrojenasyon geçiren geçici ara ürün için verimli, genel bir yöntemin geliştirilmesi alkollerden ve aminlerden iminlerin sentezi çok istenir. Potansiyel çok yönlülüğü ve geniş kapsamı nedeniyle alkollerle aminler ile birleştirerek imin oluşumu sitokiyometrik miktarlarda oksidan varlığı bildirildi, ancak aktif alkollerle sınırlıdır [3].



Şekil 2.1. İmin

2.2. Schiff Bazları

Franfurkta 26 Nisan 1834'te doğan Joseph Schiff modern kimyanın ilk temsilcilerindendir. Prof. Böetger and Löwe ile çalışmış. Berzelius'un talebesi olan Wölher kontrolünde çalışmalarına devam ederek onunla birlikte ünvanlarını almıştır. Wölher modern kimyanın başlangıcı olan deney ile sentez yolu ile organik ve inorganik oluşturan ilk kişidir. Bu deneyde vis-vitalis (organik maddede bulunması gereken güç) hariç tutarak organik ve inorganik maddelerde metafizik bir varlığın olmadığını göstermiştir. Joseph Schiff tüm ilgisini organik ve inorganik kimyaya mineraloji ve doğal maddelere vermiştir. En popüler çaişması "Shiff bazlar" çalışmasıdır. İlk olarak Hugo Schiff tarafından rapor edilen Schiffbazları azometin / imin ($\text{-C} = \text{N-}$) fonksiyonel grubu içeren organik bileşiklerdir. Aminlerin karbonil bileşikleri ile yoğunlaşma reaksiyonları ile sentezlenebilirler. Schiff baz türevlerinin bolluğu ayrıca ancistrocladidine ve chitosan türevi Schiff bazları gibi doğal ve doğal türevli bileşiklerde de bulunur. Çok sayıda Schiff bazının antibakteriyel, antifungal, antimalaral, antiproliferatif, antienflamatuar, antiviral ve antipiretik özellikler içeren dikkat çekici biyolojik aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir. Bu tür bileşiklerde bulunan imin grubunun bu özelliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Literatür taraması, kitosan kaynaklı Schiff bazlarının canlılara karşı etkili olarak kullanıldığını ortaya koymaktadır. Schiff bazları sp^2 hibritleştirilmiş N atomunda yalnız çift olması nedeniyle metal kompleksleri yapabiliyorlar [4-5].

Schiff bazı olarak kullanılan bileşiklerin keşfi günümüze kadar sürmüştür.

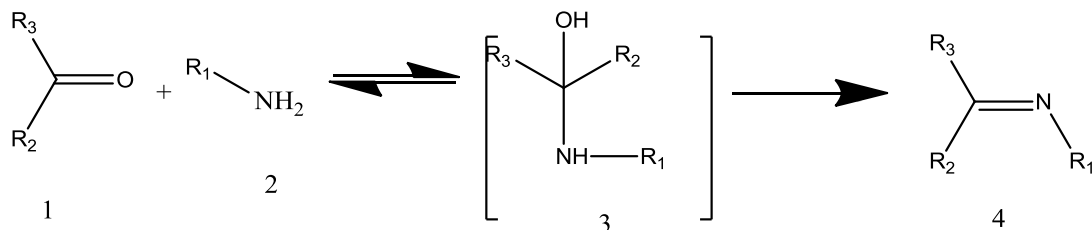
2.3. İminlerin Kullanım Alanları

Schiff baz yapılarına metallerin endüksiyonu nedeniyle özellikle –OH grubu -orta konumda olduğunda gruplar büyük ilgi görmüştür. Onlar iyi katalizörler ve daha büyük redoks aktiviteleri nedeniyle katalizör üreten ajanlar o maddeyi güçlendirir ve daha uygulanabilir hale getirir. Yapısal çeşitlilikleri nedeniyle stereo kimyada ve tıbbi uygulamalarda kullanılırlar.

Boya ve pigment üretmek için kullanılırlar. Bu metallerin DNA etkileşim modları kompleksler onları yeni terapötik ajanlar olarak faydalı kılar. Geçiş metal kompleksleri petrol endüstrisinde bipiridin ve fenantrol kullanılır. Hamada ve Kawamoto metal komplekslerinin etkili bir yayan katman ve ışık saçan madde olarak kullanıldığını bildirmiştir [6].

2.4. İminlerin Elde Edilme Reaksiyonları

İmin hazırlamak için en yaygın yöntem, keşfedilen orijinal Schiff reaksiyondur [7].

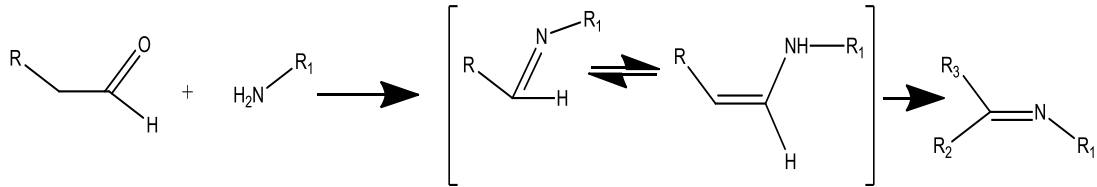


Şekil 2.2. İminlerin hazırlanması için Schiff reaksiyonu

Temel olarak bir aldehitin (sırasıyla bir keton) bir primer amin ve bir su molekülünün giderilmesi (Şekil 2.2). Asit katalizi bu reaksiyon tarafından hızlandırılabilir ve genellikle bir karbonil bileşiği 1 ve Amin 2, suyu çıkarmak için bir Dean Stark aparatı kullanılır. Reaksiyon geri dönüşümlüdür. 3'ün imin 4'e dönüşümü sonucunda imin oluşmuştur [7].

Alternatif olarak, tetrametil ortosilikat gibi dehidrat çözücülerini içeren bazı yöntemler veya trimetil ortoformat da kullanılıştır [9,10]. Asit katalizör kullanımı gerekli [11-

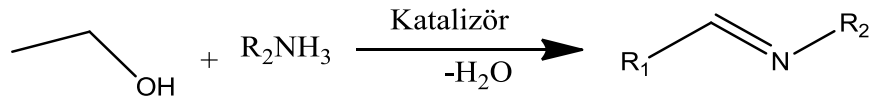
12], H₂SO₄ veya HCl gibi mineral asitler, p-toluen sülfonik asitler gibi organik asitler veya piridinyum p-toluensülfonat, asit reçinesi, montmorillonit ve hatta ZnCl₂, TiCl₄ gibi Lewis asitleri, SnCl₄, BF₃Et₂O, MgSO₄, Mg(ClO₄)₂ vb. kullanılmaktadır [7-8]. İminlerin hazırlanması sırasında, eğer alifatik aldehitler kullanılıyorsa, bilinen bir aldol tipi reaksiyondan kaynaklanan bir yoğunlaşma ürününün oluşur (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Aldol benzeri alifatik aldehidlerin yoğunlaşması.

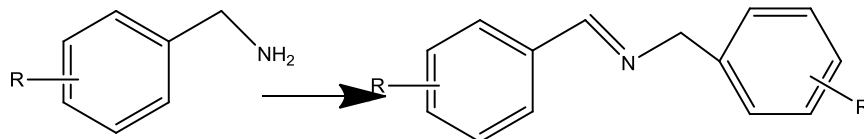
Alifatik ketonlar, aldehitlerden daha yavaş iminler oluşturmak için aminler ile reaksiyona girer, bu nedenle daha yüksek reaksiyon sıcaklıkları ve daha uzun reaksiyon süresi gereklidir. Asit katalizörleri ve sudan uzaklaştırılması reaksiyon karışımı % 80 ile % 95 değerlerine ulaşabilen reaksiyon verimlerini önemli ölçüde artırabilir. Aromatik ketonlar alifatik olanlardan daha az reaktiftir ve zor koşulların dönüştürülmesini gerektirir [13]. Son zamanlarda, imin üretmek için solvent içermeyen, kil, mikro dalga ışınlama, su süspansiyon ortamı, sıvı kristaller, moleküler elekler, kızılötesi ve ultrason ışınlaması gibi çeşitli yeni teknikler yayınlanmıştır [14-15].

Aldehitler ve ketonlar çoğunlukla karşılık gelen alkollerden oksidatif olarak elde edilir. Aminlerden ve alkollerden oksidatif sentez yoluyla basit bir preparasyon hazırlanması süreçler yakın zamanda geliştirilmiştir (Şekil 2.4.) [16-17].



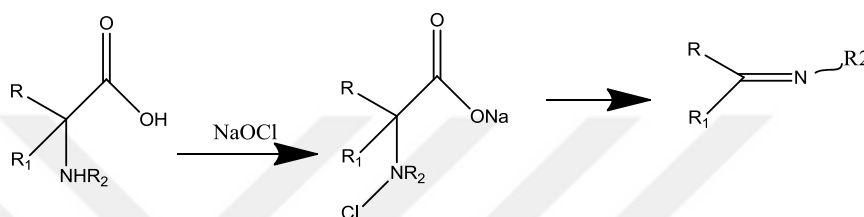
Şekil 2.4. Schiff Bazlarının Hazırlanmasında Aerobik Oksidatif Sentez

Huang ve Largeron tarafından hafif ve etkili bir amin oksidasyon yöntemi ile aminlerden iminlerin oksidatif sentezi yapılmıştır [17,18].



Şekil 2.5. Aminlerin iminlerin oksidatif sentezi.

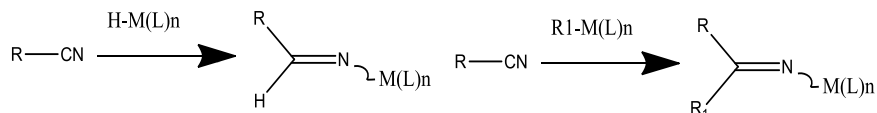
İminler ayrıca amino asitlerin sodyum hipoklorit ile reaksiyonu ile de oluşturulabilir (Şekil 2.6). Bu reaksiyonun ilk basamağı, imine yol açan bir kloramin ara ürününün oluşturulmasıdır.



Şekil 2.6. Amino asitlerin iminlere dönüşümü.

N--metallo-iminler, Schiff bazlarından oluşan organometalik bileşiklerin ailesini oluşturur [19]. Sentetik uygulamaları nispeten kararlı bulmuşlardır. Barluenga [20-21], Ghosez [22,23] ve Panunzio grupları [23-24]. Genel olarak konuşurlar susuz koşullar altında oldukça stabil monomerik bileşiklerdir. N-metaloiminler, korumalı, stabilize edilmiş bir form olarak kabul edilebilir. Her ne kadar bazı metaloiminler, örneğin, belirli aldehidlerin N-metalo iminlerii izole edilebilirse de saf halde, indirgenmiş basınç altında damıtmayla, sentetik amaçlar için, kullanımdan hemen önce yerinde hazırlamak daha uygundur. Bu durumda onların IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR bir arada kullanımı ve kütle spektroskopik teknikleri ile yapılarını tespit etmek mümkündür.

Şekil 2.7 de nitrillerden başlayarak metaloiminleri hazırlamak için kullanılan genel prosedürü göstermektedir [22-24]. Genel formülü RNR₁ bileşikler verecek şekilde hidrometallasyon yoluyla uygun bir organometalik reaktif madde veya alkilasyon yoluyla elde edilir.



Şekil 2.7. Nitrillerden N-metaloiminlerin hazırlanması

2.5. Yeni tiyazolidinon Tasarım ve Sentezi

2.5.1. Genel yapısı ve isimlendirme

Organik kimya bir kurallar bilimidir ve yeni moleküllerin oluşturulması için kimyasal maddelerin her birinin nasıl reaksiyona girdiğini açıklamaktadır. Sentezlenmesi hedeflenen organik moleküllerin karmaşıklığı her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle fonksiyonel gruplar arasında yeni C-C bağlarının oluşumunu sağlayacak orijinal stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alanda çok önemli ilerlemeler olmasına rağmen kimyasal reaksiyonların her bir basamağı ile yapısal karmaşıklıkta önemli bir artışı gerçekleştirebilmek son derece zor olmaktadır. Bu zorluk özellikle karbon iskeletinde fonksiyonel grupların bulunduğu ve birden fazla sayıda bağ oluşum olayının gerçekleştiği dönüşümler sırasında ortaya çıkmaktadır. En karmaşık organik molekülleri sentezleyebilmek için organik sentezcilerin yetenekleri vardır fakat bu karmaşık yapıya sahip ürünleri hazırlayabilmek için gerekli deney tekniklerinin yetersiz olduğu da bilinmektedir. Gerek doğal ürünlerin total sentezinde ve farmasötik araştırmalarda kullanılacak kompleks polifonksiyonel moleküllerin hazırlanması için gerekli yöntemlerin tasarlanması, gerekse organik sentezler için seçici organometalik reaktif ve katalizörlerin bulunması amacıyla öncelikle deney basamakları ekonomisinin ön planda olduğu yeni deney tekniklerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Tiyazolidinon son zamanlarda kimyagerlerden ve biyologlar tarafından büyük dikkatle incelenmekte farmasötik ve malzeme bilimleri için kullanılmaktadır.

Tiyazolidinon, amitlerin ve esterlerin biyoizosterleri olarak görev yapabilirler. Ayrıca antikonvülsan ve antimikrobiyal olarak kullanılır ajanlar. Bazı oksadiazoller

iyi elektron taşıma özelliğine sahiptir. Organik elektronik alanında delik engelleme yetenekleri ve uygulamaları var.

Tiyazol bileşikleri yapısında kükürt ve azot atomu ve maksimum doymamışlığa sahip 5 üyeli halkalı yapıda bir bileşiktir. Halkalı bileşik tamamen doymuş halde ise tiyazol ismine ‘idin’ eki ilave edilerek tiyazolidin adı verilir.

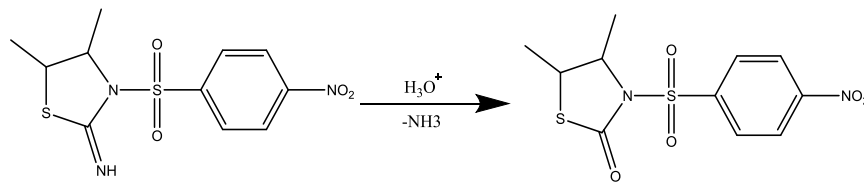
Tiyazolidinon, tiyazolidin’in 2-, 4- veya 5- pozisyonunda karbonil grubu bulunduran türevidir [25].

2.5.2. Sentez yöntemi

Çeşitli biyolojik aktiviteler dizisine sahip bileşikler olan 2,4 veya 5 konumundaki bir karbonil grubuna sahip tiyazolidinonlar önemli bir heterosiklik gruptur. Tiyazolidinon halka sisteminin öncüsü olduğu için aynı zamanda ucuz ve kolayca temin edilebilir olduğu için bilim insanları tarafından kullanılmış ve 4-tiyazolidinon türevlerinin kimyası ve biyolojisi kapsamlı olarak incelenmiştir.

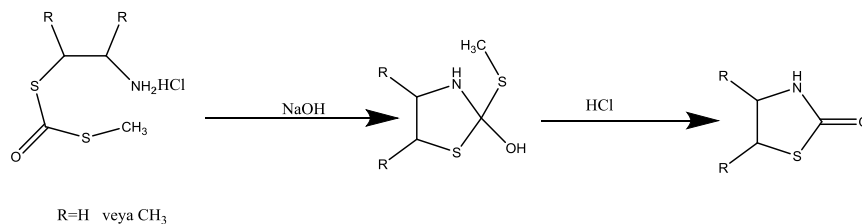
2.5.2.1. 2-Tiyazolidinonlar’ın sentez yöntemleri

2-iminotiyazolidinler iyi verimle asidik ortamda hidrolizi ile 2-tiazolidinonlar elde edilir.



Şekil 2.8. 2-iminotiyazolidinden 2-tiyazolidinon eldesi

2-Aminoetil benzil ditiyokarbamat hidroklorür bileşiği önce bazik ortamda 1N NaOH çözeltisi daha sonra asidik ortamda HCl ile nötrleştirilmesi sonucunda elde edilmektedir.



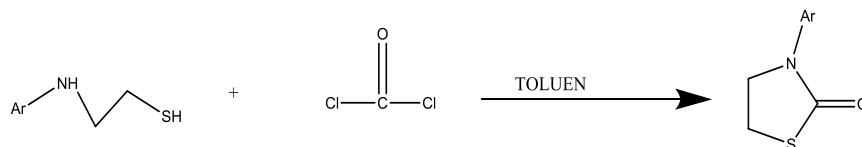
Şekil 2.9. 2-Aminoetil benzil ditiyokarbamat hidroklorürden 2-tiazolidinon eldesi

2-Tiyotiyazolidin glasiyel asetik asit varlığında HgO ile reaksiyonunda 2-thiazolidinone elde edilir.



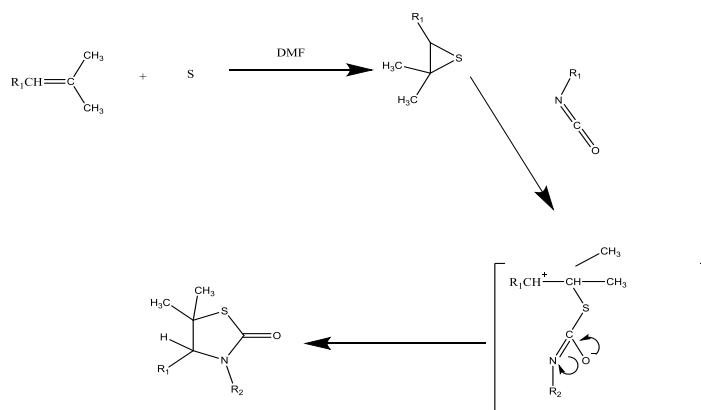
Şekil 2.10. 2-Tiyotiyazolidin 2-tiazolidinon eldesi

N-(β-merkapt oetil) aril aminin, karbonil diklorür tolüen içerisinde çözülmesi sonucu verilen reaksiyon sonucunda 3-aril-2-tiyazolidinon elde edilmektedir.



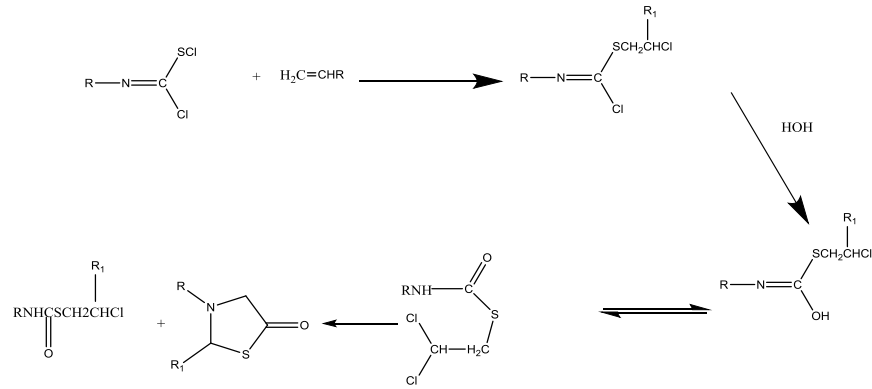
Şekil 2.11. N-(β-merkapt oetil) aril amininden 3-aril-2-tiyazolidinon eldesi

α-aminoalkenlerden 2-tiyazolidinon aşağıdaki yöntemle sentezlenebilir.



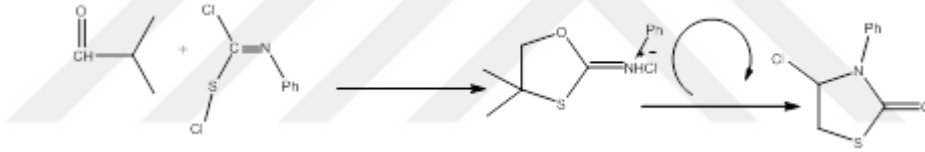
Şekil 2.12. α-aminoalkenlerden 2-tiyazolidinonun eldesi

S-kloroizotiyokarbamoil klorür 0-20 °C'de susuz ortamda 2-tiyazolidinonların eldesi



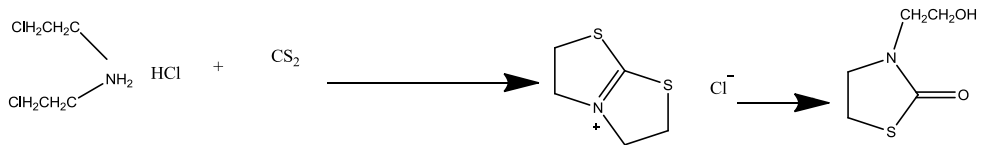
Şekil 2.13. S-kloroizotiyokarbamoil klorürden 2-tiyazolidinonun eldesi

25-30 °C'de İzobutiraldehit ve N-fenil-S-kloroizotiyokarbamoil klorür, reaksiyona girerek ara ürün oluşturup çevrilmesiyle, 4-kloro-5,5-dimetil-3-fenil-2-tiyazolidinon elde edilmektedir.



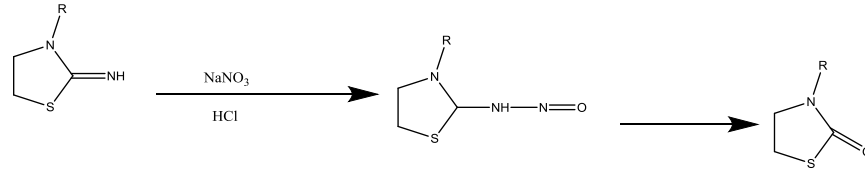
Şekil 2.14. İzobutiraldehit ve N-fenil-S-kloroizotiyokarbamoil klorürden 2-tiyazolidinonun eldesi

Piridin içinde karbon disülfürün, bis (2-kloroetil) amin hidroklorür ile reaksiyonuyla oluşan 1,6-ditiyo-3a-azonia-2,3,4,5-tetrahidropentalen tuzu oda sıcaklığında birkaç gün boyunca bekleterek veya birkaç saat kapalı bir tüp içinde sıcakta N-(2'merkaptoetil)-2-tiyazolidinon bileşiğini vermektedir.



Şekil 2.15. 2-tiyazolidinonun eldesi

0 °C'de n-bütül alkol içerisinde sulu NaNO₂ ve hidroklorik asit ile 3-alkil-2-iminotiyazolidinun reaksiyonu ile 3-alkil-2-tiyazolidinon elde edilir.



R:H,CH₃,C₂H₅,CH₃CO

Şekil 2.16. 2-3-alkil-2-iminotiyazolidinin reaksiyonu ile 3-alkil-2-tiyazolidinon eldesi

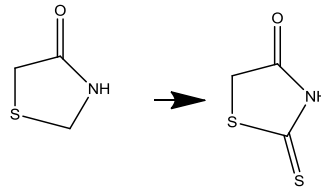
0 °C'de trifloroasetik asit varlığında ve CH₂Cl₂'li ortamda Tiyazolidin-2-tiyon bileşiğindeki tiyonil grubundaki kükürt atomunun, epoksidin oksijen atomuyla yer değiştirmesi sonucunda tiyazolidin-2-on bileşiği elde edilmektedir.



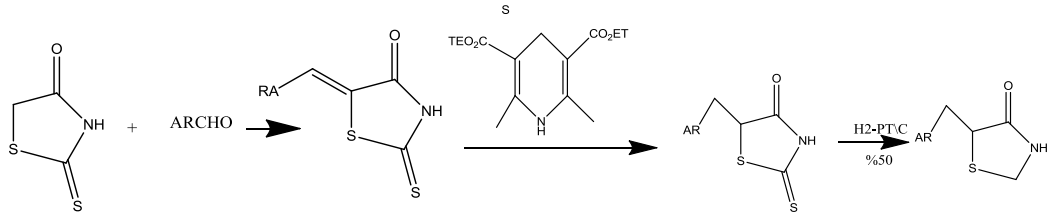
Şekil 2.17. Tiyazolidin-2-tiyon bileşiğinden tiyazolidin-2-on eldesi

2.5.2.2. 4-Tiyazolidinonlar'ın sentez yöntemleri

Radyumlardan 4-tiyazolidinonların tiyokarbonil giderimi ile sentezi yöntemiyle 4-tiazolidinon türevlerinin daha büyük ölçekte aşağıdaki üretimi %50 verimle yapılmaktadır [26-27].



Şekil 2.18. Tiyazolidinon halka sistemleri



Şekil 2.19. Radyumlardan 4-tiyazolidinonların tiyokarbonil giderimi ile sentezi

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde BUCHI Rotavapor R-114 ve HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı. Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapıldı.

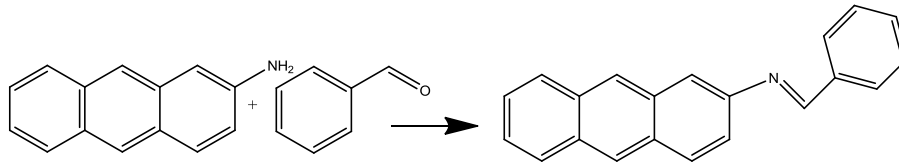
^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar; Fluka, Merck, Alfa Easer ve Sigma firmalarından temin edildi.

3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. 2-Amino antrasen ve benzaldehit ile imin bileşiği sentezi

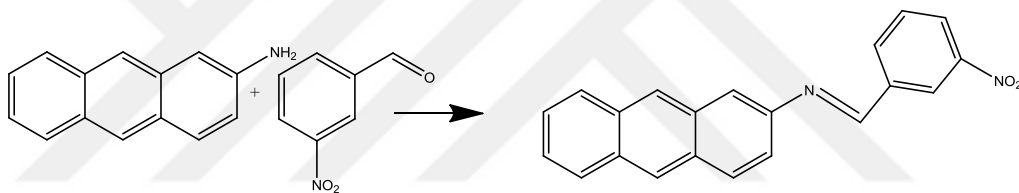
150 ml'lik bir balona 0,25 gr 2 amino antresen (1.29 mmol) ve 0.27 gr benzaldehit (2.58 mmol) alındı ve 10 ml toluen ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra bir kaç damla trietil amin ilave edildi. 24 saat boyunca yaklaşık 95 °C sıcaklıkta ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Çökelek hekszanda yıkandı. Sonra süzgeç kâğıdında süzüldü. Ürün %57 verimle elde edildi.



Şekil 3.1. (E) -N-benzil-antrasen-2-amin (imin) oluşumu

3.2.2. 2-Amino antrasen ve 3-nitro benzaldehit ile imin bileşiği sentezi

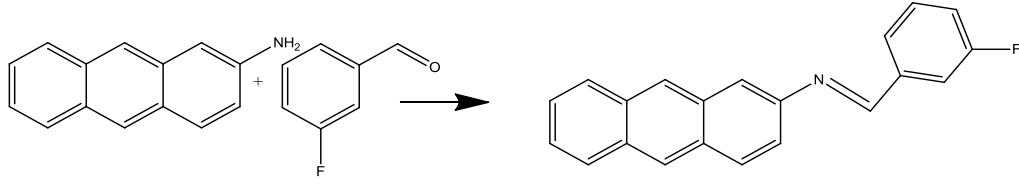
150 ml'lik bir balona 0,25 gr 2 amino antresen (1.29 mmol) ve 0.27 gr 3-Nitro benzaldehit (2.58 mmol) alındı ve 10 ml toluen ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra bir kaç damla tri etil amin ilave edildi. 24 saat boyunca yaklaşık 95 °C sıcaklıkta ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Çökelek hekszanda yıkandı. Sonra süzgeç kâğıdında süzüldü. Ürün %40 verimle elde edildi.



Şekil 3.2. (E) -N- (3-Nitrobenzil)antrasen-2-amin (imin) oluşumu

3.2.3. 2-Amino antrasen ve 3-flor benzaldehit ile imin bileşiği sentezi

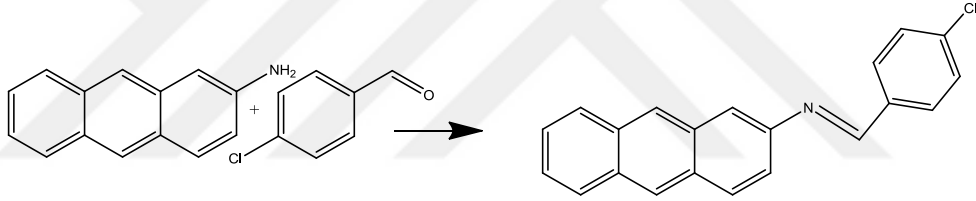
150 ml'lik bir balona 0,25 gr 2 amino antresen (1.29 mmol) ve 0.27 gr 3-Flor benzaldehit (2.58 mmol) alındı ve 10 ml toluen ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra bir kaç damla tri etil amin ilave edildi. 24 saat boyunca yaklaşık 95 °C sıcaklıkta ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Çökelek hekszanda yıkandı. Sonra süzgeç kâğıdında süzüldü. Ürün %42 verimle elde edildi.



Şekil 3.3. (E)-N-(3-florobenzil)antrasen -2-amine(imin) oluşumu

3.2.4. 2-Amino antrasen ve 4-klor benzaldehit ile imin bileşiği sentezi

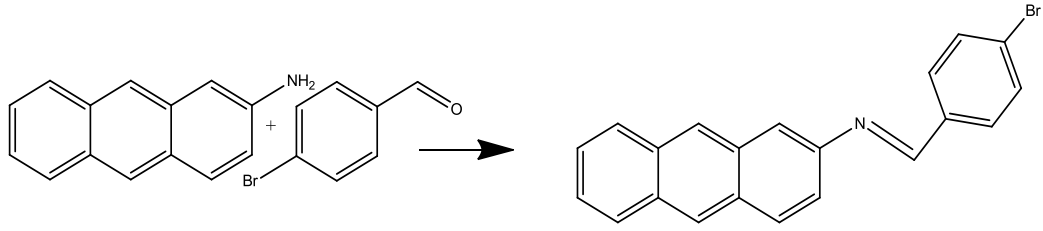
150 ml'lik bir balona 0,25 gr 2 amino antresen (1.29 mmol) ve 0.27 gr 4-Klor benzaldehit (2.58 mmol) alındı ve 10 ml toluen ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra bir kaç damla tri etil amin ilave edildi. 24 saat boyunca yaklaşık 95 °C sıcaklıkta ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Çökelek hekzanda yıkandı. Sonra süzgeç kağıdında süzüldü. Ürün %38 verimle elde edildi.



Şekil 3.4. (E)-N-(4-Klorobenzil)antrasen-2-amin (imin) oluşumu

3.2.5. 2-Amino antrasen ve 4-brom benzaldehit ile imin bileşiği sentezi

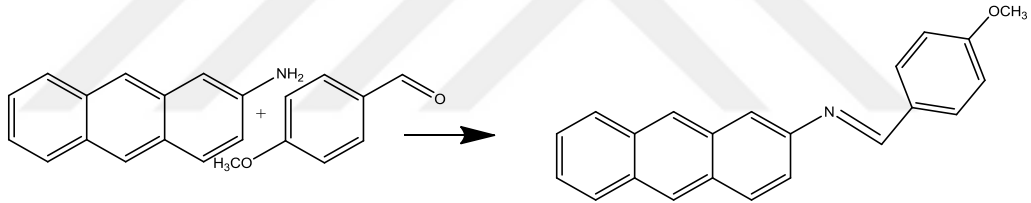
150 ml'lik bir balona 0,25 gr 2 amino antresen (1.29 mmol) ve 0.27 gr 4-Brom benzaldehit (2.58 mmol) alındı ve 10 ml toluen ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra bir kaç damla tri etil amin ilave edildi. 24 saat boyunca yaklaşık 95 °C sıcaklıkta ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Çökelek hekzanda yıkandı. Sonra süzgeç kâğıdında süzüldü. Ürün %40 verimle elde edildi.



Şekil 3.5. (E) -N- (4-Bromobenzil) antrasen-2-amin (imin) oluşumu

3.2.6. 2-Amino antrasen ve 3-metoksi benzaldehit ile imin bileşiği sentezi

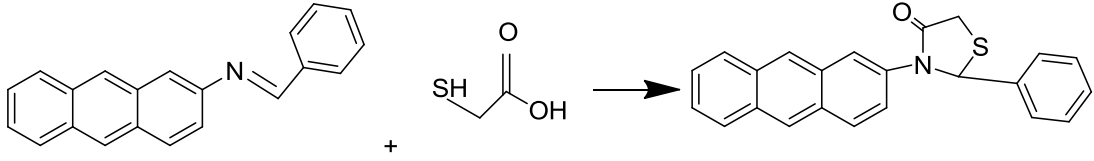
150 ml'lik bir balona 0,25 gr 2 amino antrasen (1.29 mmol) ve 0.27 gr 3-Metoksi benzaldehit (2.58 mmol) alındı ve 10 ml toluen ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra bir kaç damla tri etil amin ilave edildi. 24 saat boyunca yaklaşık 95 °C sıcaklıkta ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Çökelek heksanda yıkandı. Sonra süzgeç kâğıdında süzüldü. Ürün %32 verimle elde edildi.



Şekil 3.6. (E) -N- (4-metoksibenzil) antrasen-2-amin (imin) oluşumu

3.2.7. Tiyoglikolik asit ile (E) -N-benzil antrasen-2-aminden 3-(antrasen-2-il) -2-feniltiyazolidin-4-on sentezi

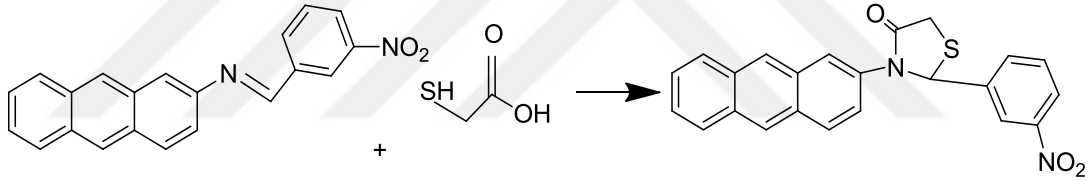
150 ml'lik bir balona 0,25 gr (E) -N-benziliden antrasen-2-amin (1.20 mmol) ve 0.099 ml Tiyoglikolik Asit(1.44 mmol) alındı ve 10 ml Benzen ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra 24 saat boyunca yaklaşık 95 °C sıcaklıkta ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Çökelek kloroformda yıkandı. Sonra süzgeç kâğıdında süzüldü. Elde edilen madde (etilasetat/hegzan) kolondan geçirildi. Ürün %35 verimle elde edildi.



Şekil 3.7. 3- (antrasen-2-il) -2-feniltiyazolidin-4-on oluşumu

3.2.8. Tiyoglikolik asit ile (E) -N- (3-nitrobenzil) antrasen-2-aminden 3-(antrasen-2-il) -2-(3-nitrofenil) tiyazolidin-4-on sentezi

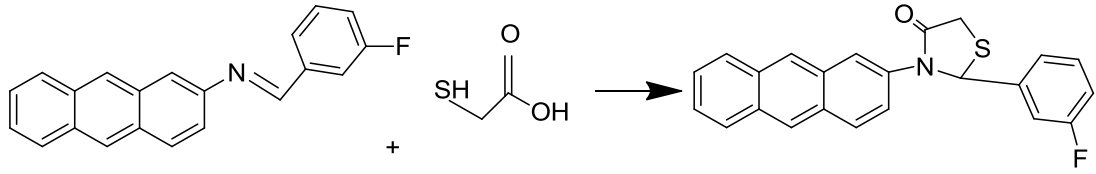
150 ml'lik bir balona 0,25 gr (E) -N- (3-Nitrobenzil) antrasen-2-amin (1.20 mmol) ve 0.099 ml Tiyoglikolik Asit(1.44 mmol) alındı ve 10 ml Benzen ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra 24 saat boyunca yaklaşık 95 °C sıcaklıkta ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Çökelek kloroformda yıkandı. Sonra süzgeç kâğıdında süzüldü. Elde edilen madde (etilasetat/hegzan) kolondan geçirildi. Ürün %39 verimle elde edildi.



Şekil 3.8. 3- (antrasen-2-il) -2- (3-nitrofenil) tiyazolidin-4-on oluşumu

3.2.9. Tiyoglikolik asit ile (E) -N-(3-florobenziliden) antrasen-2-aminden 3-(antrasen-2-il) -2-(3-florofenil) tiyazolidin-4-on sentezi

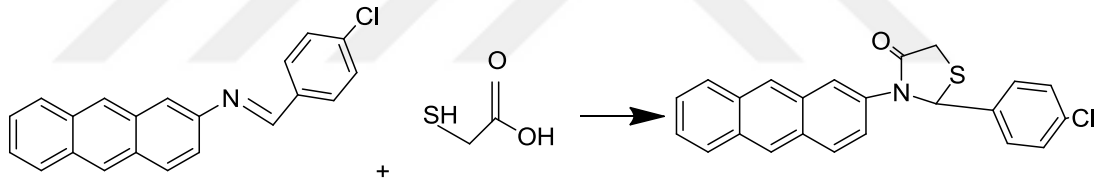
150 ml'lik bir balona 0,25 gr (E) -N- (3-Florobenziliden) antrasen-2-amin (1.20 mmol) ve 0.099 ml Tiyoglikolik Asit(1.44 mmol) alındı ve 10 ml Benzen ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra 24 saat boyunca yaklaşık 95 °C sıcaklıkta ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Çökelek kloroformda yıkandı. Sonra süzgeç kâğıdında süzüldü. Elde edilen madde (etilasetat/hegzan) kolondan geçirildi. Ürün %36 verimle elde edildi.



Şekil 3.9. 3-(antrasen-2-il)-2-(3-florofenil) tiyazolidin-4-on oluşumu

3.2.10. Tiyoglikolik asit ile (E)-N-(4-klorobenziliden) antrasen-2-aminden 3-(antrasen-2-il)-2-(4-klorofenil) tiyazolidin-4-on sentezi

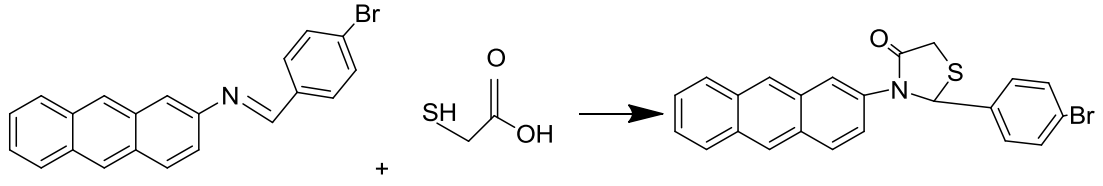
150 ml' lik bir balona 0,25 gr (E)-N-(4-klorobenziliden) antrasen-2-amin (1.20 mmol) ve 0.099 ml Tiyoglikolik Asit(1.44 mmol) alındı ve 10 ml Benzen ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra 24 saat boyunca yaklaşık 95 °C sıcaklıkta ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Çökelek kloroformda yıkandı. Sonra süzgeç kâğıdında süzüldü. Elde edilen madde (etilasetat/hegzan) kolondan geçirildi. Ürün %44 verimle elde edildi.



Şekil 3.10. 3-(antrasen-2-il)-2-(4-klorofenil) tiyazolidin-4-on oluşumu

3.2.11. Tiyoglikolik asit ile (E)-N-(4-bromobenziliden) antrasen-2-aminden 3-(antrasen-2-il)-2-(4-florofenil) tiyazolidin-4-on sentezi

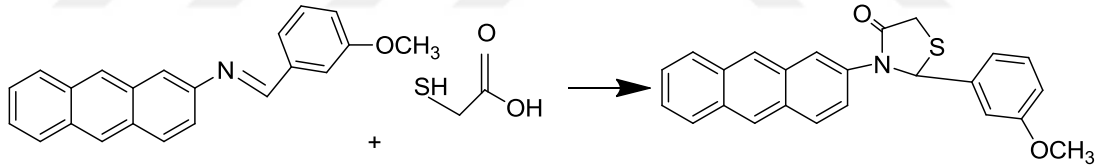
150 ml' lik bir balona 0,25 gr (E)-N-(4-Bromobenzil) antrasen-2-amin (1.20 mmol) ve 0.099 ml Tiyoglikolik Asit(1.44 mmol) alındı ve 10 ml Benzen ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra 24 saat boyunca yaklaşık 95 °C sıcaklıkta ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Çökelek kloroformda yıkandı. Sonra süzgeç kağıdında süzüldü. Elde edilen madde (etilasetat/hegzan) kolondan geçirildi. Ürün %48 verimle elde edildi.



Şekil 3.11. 3- (antrasen-2-il) -2- (4-florofenil) tiyazolidin-4-on oluşumu

3.2.12. Tiyoglikolik asit ile (E) -N- (3-metoksibenziliden) antrasen-2-aminden 3-(antrasen-2-il) -2- (3-metoksifenil) tiyazolidin-4-on sentezi

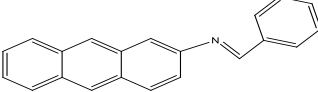
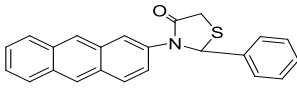
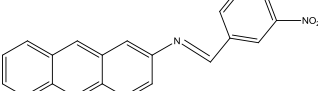
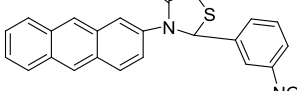
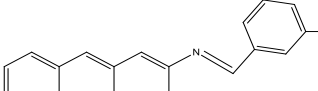
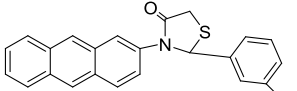
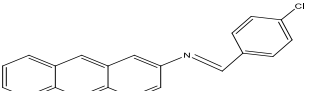
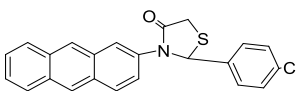
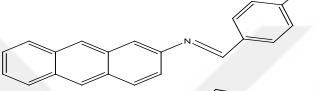
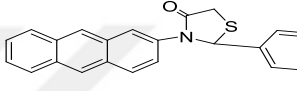
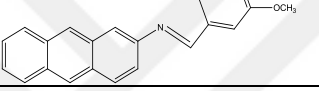
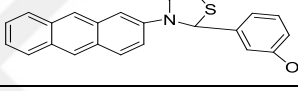
150 ml' lik bir balona 0,25 gr (E) -N- (3-metoksibenziliden) antrasen-2-amin (1.20 mmol) ve 0.099 ml Tiyoglikolik Asit(1.44 mmol) alındı ve 10 ml Benzen ile çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra 24 saat boyunca yaklaşık 95 °C sıcaklıkta ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Çökelek kloroformda yıkandı. Sonra süzgeç kâğıdında süzüldü. Elde edilen madde (etilasetat/hegzan) kolondan geçirildi. Ürün %25 verimle elde edildi.



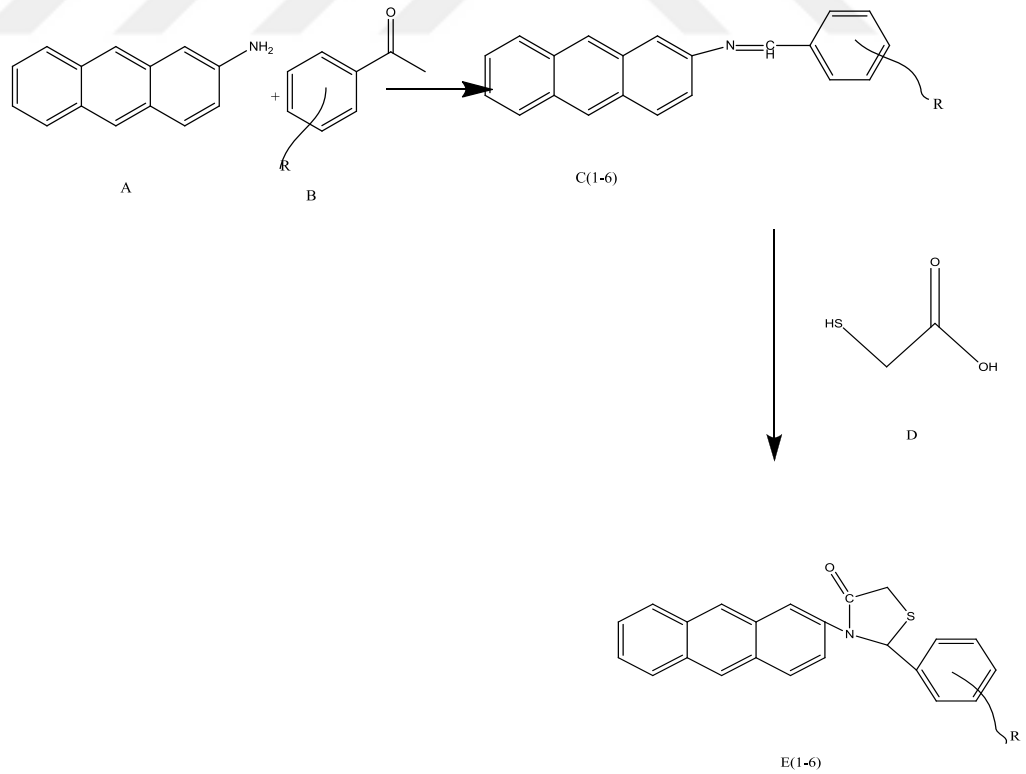
Şekil 3.12. 3- (antrasen-2-il) -2- (3-metoksifenil) tiyazolidin-4-on oluşumu

Aşağıdaki tabloda, bu çalışmada sentezlenen tüm bileşikler bir arada görülmektedir.

Tablo 3.1. Sentezlenen Bileşikler

%Verim/ Ürün Kodu	Ürünler	%Verim/ Ürün Kodu	Ürünler
C-01: %57		E-01: %35	
C-02: %40		E-02: %39	
C-03: %42		E-03: %36	
C-04: %38		E-04: %44	
C-05: %40		E-05: %48	
E-06: %32		E-06: %25	

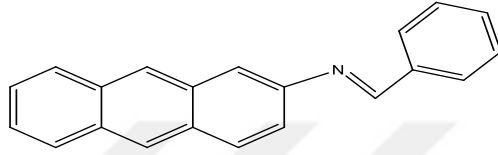
3.3. Genel Sentez Reaksiyonu



Şekil 3.13. Genel Sentez Reaksiyonu

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR ve SONUÇLAR

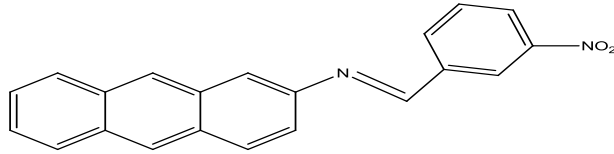
4.1. Sentezlenen Yeni Bileşiklerinin Spektral Verileri



Şekil 4.1. (E) -N-benzil antrasen-2-amin(C-01)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.66(s, 1H), 8.43(s, 2H), 8.06-7.97(m, 4H), 7.74(s, 2H), 7.53-7.48(m, 3H), 7.26(s, 3H).

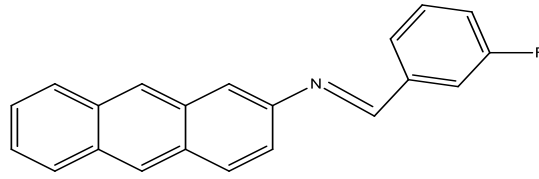
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.05, 148.91, 147.80, 132.15, 131.37, 131.01, 130.14, 129.92, 128.12, 128.08, 127.92, 126.84, 125.48, 122.24, 119.81, 119.58, 122.04.



Şekil 4.2. (E) -N- (3-nitro benzil) antrasen-2-amin(C-02)

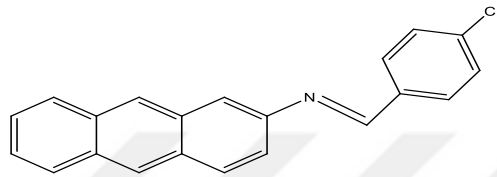
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.12(s, 1H), 8.82-8.74(m, 2H), 8.44-8.30(m, 4H), 8.09-8.00(m, 4H), 7.82-7.62(m, 2H), 7.53-7.46(m, 4H), 7.27(m, 1H),

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.49, 149.20, 136.45, 132.40, 131.74, 131.65, 130.63, 129.61, 129.14, 129.09, 128.48, 128.19, 126.47, 126.40, 125.85, 125.48, 121.90, 117.57.



Şekil 4.3. (E)-N-(3-floro benzil) antrasen-2-amin (C-03)

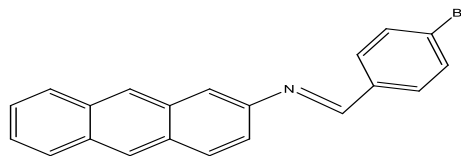
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.98(s, 1H), 8.42(s, 2H), 8.29-8.24(m, 1H), 8.05-7.98(m, 3H), 7.78(s, 1H), 7.53-7.45(m, 4H), 7.29-7.25(m, 2H), 7.20-7.13(m, 2H),



Şekil 4.4. (E)-N-(3-kloro benzil) antrasen-2-amin(C-04)

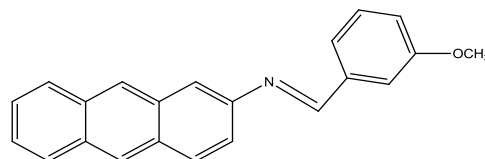
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.11(s, 1H), 8.43(s, 2H), 8.44-8.32(m, 3H), 8.05-7.98(m, 1H), 7.78(s, 4H), 7.53-7.39(m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.05, 149.91, 136.60, 134.30, 132.34, 130.45, 126.50, 122.70, 119.50.



Şekil 4.5. (E)-N-(4-Bromo benzil) antrasen-2-amin(C-05)

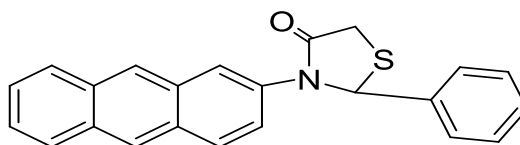
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62(s, 1H), 8.43(s, 2H), 8.06-8.00(m, 3H), 7.87-7.84(d, 2H), 7.76(s, 1H), 7.67-7.64(d, 2H), 7.51-7.46(m, 3H).



Şekil 4.6. (E)-N-(3-metoksi benzil) antrasen-2-amin(C-06)

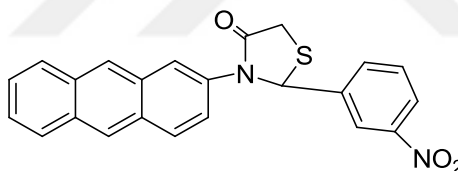
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60(s, 1H), 8.40(s, 2H), 7.72(s, 3H), 7.59(m, 2H), 7.47-7.45(m, 2H), 7.08-7.04(m, 3H), 3.99(s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.18, 141.52, 139.13, 129.60, 130.80, 128.60, 128.35, 128.10, 128.04, 127.90, 127.12, 126.82, 126.82, 126.72, 125.60, 125.55, 124.90, 124.70, 123.00, 122.70, 116.40, 71.95, 33.32.



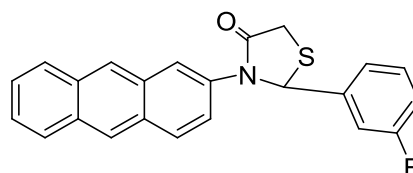
Şekil 4.7. 3- (antrasen-2-il)-2-fenil tiyazolidin-4-on(E-01)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.42--7.36 (m, 2H), 7.38-7.35(m, 2H), 7.03(s, 1H), (6.86-6.84(m, 1H), 6.44(s, 1H) 4.00-3.95(dd, 2H).



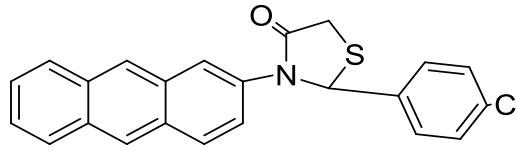
Şekil 4.8. 3- (antrasen-2-il)-2-(3-nitro fenil) tiyazolidin-4-on(E-02)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25-8.19 (d, 1H), 8.05-8.02 (d, 2H), 7.84(s, 2H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.36-7.25(m, 1H), 7.18(s, 1H), 6.85-6.83(m, 1H), (6.29(s, 1H), 3.96-3.93(dd, 2H).



Şekil 4.9. 3- (antrasen-2-il)-2-(3-floro fenil) tiyazolidin-4-on(E-03)

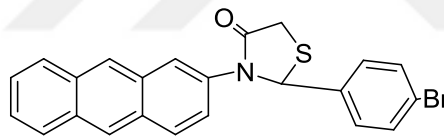
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.29 (d,3H),8.12-8.09(d,2H), 7.98-7.92(m, 4H), 7.83(s, 2H), 7.62-7.56(m, 3H), 7.48-7.42(m, 3H), 7.26(s, 1H), 7.01(s, 2H),3.99-3.86(dd, 2H).



Şekil 4.10. 3- (antrasen-2-il)-2-(4-kloro fenil) tiyazolidin-4-on(E-04)

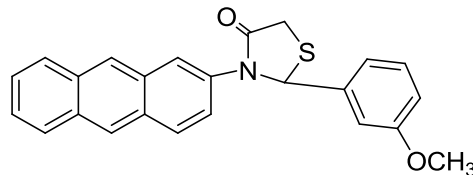
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.29 (d,1H),7.96-7.93 (m, 2H),7.83 (s, 1H),7.55-7.40(s,1H),7.33(s, 2H), 7.55-7.40(m, 2H), 7.33 (s, 1H),6.26 (s, 1H),7.22-7.18(s, 1H),6.74(s, 2H).4.04-3.86(dd, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.19, 142.12, 137.28, 132.68,132.52,131.42, 130.80,130.20 , 130.10,128.04, 127.90,128.70,128.55,126.90,125.60, 125.55, 124.90, 124.70, 123.00, 122.70,116.00, 72.60,34.19.



Şekil 4.11. 3- (antrasen-2-il)-2-(4-bromo fenil) tiyazolidin-4-on(E-05)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s,2H), 8.44 (s,1H), 8.34-8.31(d, 2H), 8.24—7.98(m, 2H), 7.78(s,1H),7.67-7.63(m, 1H),7.46-7.34 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H).



Şekil 4.12. 3- (antrasen-2-il)-2-(3-metoksi fenil) tiyazolidin-4-on(E-06)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.12 (m,1H), 8.33-8.08 (d,1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.86-7.21 (m, 2H), 7.75-7.45 (m, 1H),7.39-7.12 (m, 2H), 7.26-7.01 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 1H),6.83-6.44 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H). 3.83 (s,3H).



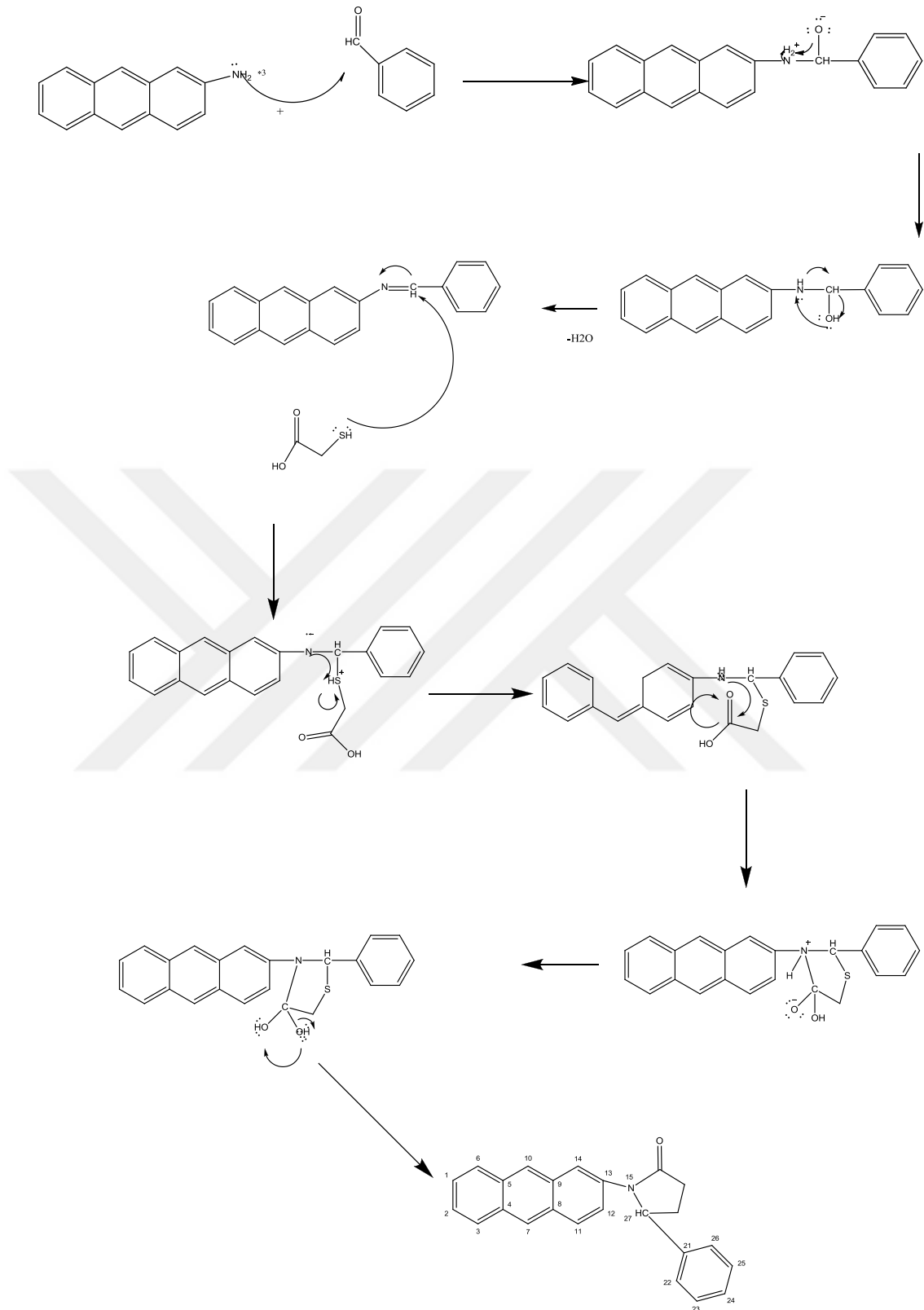
BÖLÜM 5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Günümüzde araştırmaların çoğunluğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi yönünde yapılmaktadır. Biyokimyasal ve farmasötik amaçlı araştırmalar da ilgiyi yoğun bir şekilde üzerlerine çekmektedir. Organik kimyanın en önemli sınıflarından birini oluşturan heterohalkalı sistemler ve bunların substitüe türevleri, endüstriyel işlevlerinin yanı sıra tıp alanında da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Halka üyesi olarak azot, kükürt ve oksijen atomlarını içeren tiyazolidinon bileşikleri ilaç hammaddesi olarak kullanılabilmesi nedeniyle 20. yüzyılın başlarından itibaren farmasötik kimyacılar tarafından üzerinde önemle durulan bir konu haline gelmiştir. Bununla birlikte, biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin modellenmesinde tiyazolidinon yapı iskeletinin kullanılması büyük bir çeşitliliğe yol açmıştır.

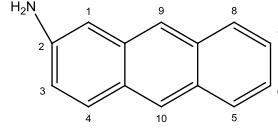
Organik kimya kitaplarında ve bilimsel dergilerde yayınlanan organik reaksiyonların çoğu bir ya da iki başlangıç maddesinin birbirleri ile reaksiyonlarını içeren klasik organik reaksiyonlardır. İkidenden daha fazla sayıda başlangıç maddesinin kullanıldığı reaksiyonlar multikomponent reaksiyonlardır. Çalışmaların büyük çoğunluğunda 4-tiyazolidinon türevleri reaksiyonlar imin fonksiyonunu taşıyan bileşik elde edilip izole edildikten sonra Tiyoglikolik Asit ile etkileştirilmesiyle iki aşamada veya reaksiyon ortamına primer amin ve karbonil gruplarını taşıyan bileşiklerin ilavesinden sonra aynı ortama Tiyoglikolik Asit veya türevlerinin katılması ile tek aşamada gerçekleştirilmektedir.

Bizde 2-Amino antrasen ile benzaldehit türevlerinin reaksiyonu sonucunda imin türevleri elde ettik. Elde edilen imin türevlerini Tiyoglikolik Asit ile muamelesi sonucunda 6 adet yeni 4-tiyazolidinon türevleri sentezlenmiştir.



Şekil 5.1. Genel Reaksiyon Mekanizmaları

Azometin grubu ile tiyoglikolik asidin 4-tiyazolidinon sistemi oluşturmak üzere reaksiyonu muhtemelen C=N bağına SH grubunun nükleofilik hücumu ile başlamakta, azotun protonlanmasının ardından su çıkışı ile siklizasyon gerçekleşmektedir.



Şekil 5.2. ¹H-NMR Bulguları

Sentezlediğimiz bileşiklerdeki antrasen molekülünün 1 numaralı C 7,03 ppm, 3 numaralı C 6,83 ppm, 4 numaralı C 7,75 ppm, 5 numaralı C 7,91 ppm, 6 numaralı C 7,39 ppm, 7 numaralı C 7,39 ppm, 8 numaralı C 7,91 ppm, 9 numaralı C 8,08 ppm, 10 numaralı C 8,19 ppm civarlarında ¹H-NMR spektrumları gözlenmektedir.

Benzen halkasında ise 8,12-6,80 ppm arasında ¹H-NMR spektrumları gözlenmiştir. Bu değerler benzen halkasındaki C atomlarının bağlanma konumlarına ve benzen halkasına bağlı olan grupların elektrofilik ve nükleofilik özelliğine göre değişim göstermektedir.

Sentezlediğimiz bileşiklerde 4-tiyazolidinon halkasının oluştuğunu gösteren en önemli bulgu halkanın 5- konumundaki hidrojenlerin spektrumlarında izlenmesidir. Kiral bir merkeze komşu veya kiral merkezlerin yakınında yer alan geminal protonlar ekivalan olmayıp bir diğeri ile etkileşip bölünebilirler. Bununla birlikte kiral ve akiral ortamlarda (çözücü veya reaktif) farklı kimyasal kayma göstermesi beklenen diastereotopik geminal hidrojenler olarak nitelendirilen bu hidrojenler aynı kimyasal kayma değeri ile de absorpsiyon yapabilir.

Çalışmamızda tiyazolidinon halkasının 5- konumundaki hidrojenlerin CH₂ protonları dublet dublet olarak 4,00-3,90 ppm arasında gözlenmiştir. E-06 numaralı çalışmamızda ise fenilin 3- konumunda yer alan OCH₃ protonları ile bir arada multipler oluşturmaktadır.

Sentezlenen maddelerin biyolojik aktivite ve diğer ilaçlarla olan etkileşimleri araştırılmalıdır. Sonuç olarak sentezlenen türevlerin potansiyel farmasötik ürünler olabileceği düşünölmektedir.



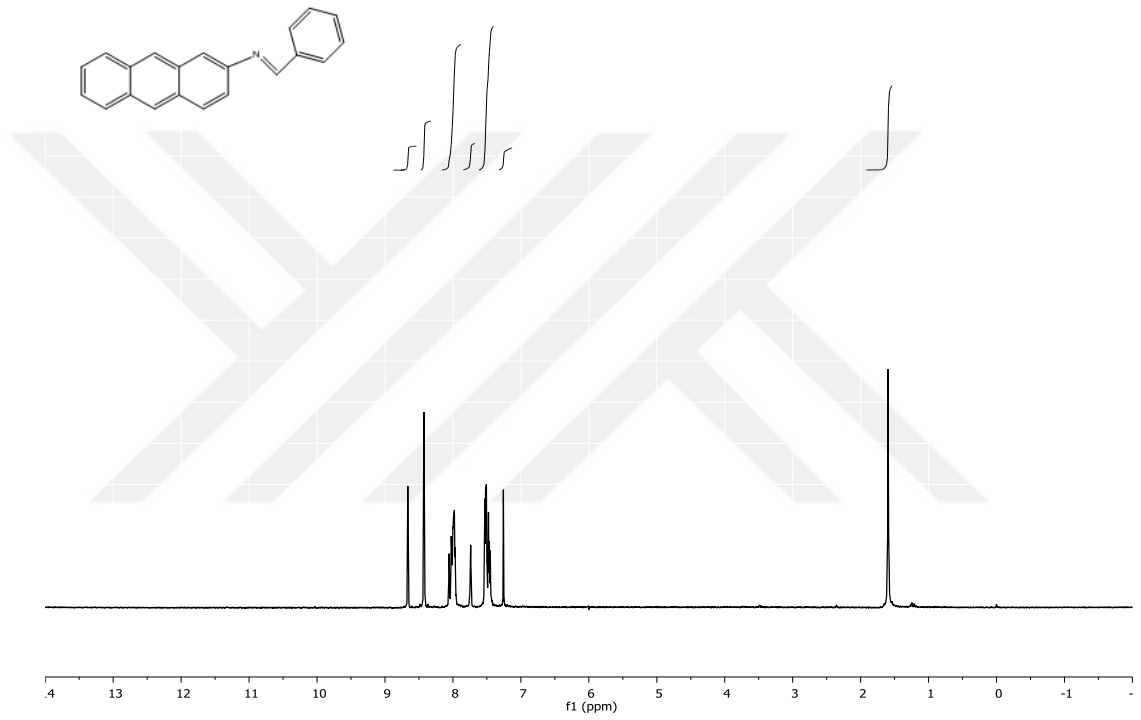
KAYNAKLAR

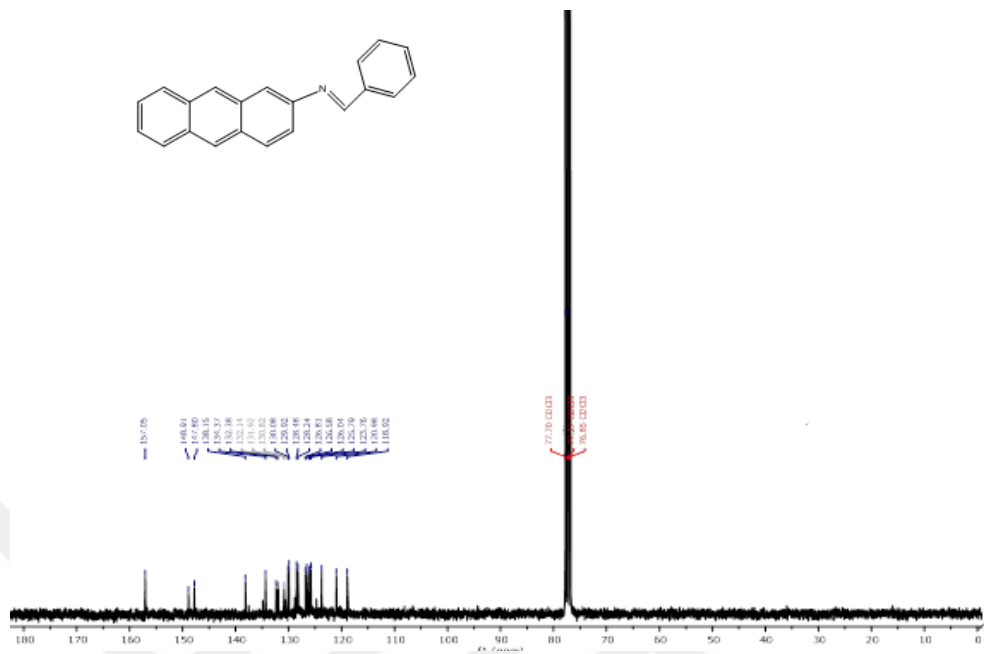
- [1] M. Nic, J. Jirat, B. Kosata, "Schiff base" IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2006.
- [2] S. I. Murahashi, Y. Imada in Transition Metals for Organic Synthesis Vol. 2, 2nd ed. (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, 2004, p. 497.
- [3] S. I. Murahashi, *Angew. Chem.* 1995, 107, 2670 –2693; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2443 –2465.
- [4] J. Gawronski, N. Wascinska, J. Gajewy, *Chem. Rev.* 2008, 108, 5227 – 5252.
- [5] M. E. Belowich, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 2003 –2024.
- [6] C. D. Meyer, C. S. Joiner, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 1705 – 1723.
- [7] F. Heaney, *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 3043 – 3058.
- [8] J. P. Adams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2000, 125 –139.151.
- [9] E. L. Dias, M. Brookhart, P. S. White, *Chem. Commun.* 2001, 423 –424.
- [10] E. L. Dias, M. Brookhart, P. S. White, *J. Am. Chem. Soc.* 2001,123, 2442 –. 2443.
- [11] *Chiral Amine Synthesis: Methods, Development and Applications* (Ed.: T. C. Nugent), Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
- [12] C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 3223 –3235.
- [13] B. Yin, Y. Zhang, L. W. Xu, *Synthesis* 2010, 3583 –3595.
- [14] F. Collet, B. Song, F. Rudolphi, L. J. Gooben, *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 6486 – 6501.
- [15] R. S. Baligar, S. Sharma, H. B. Singh, R. J. Butcher, *J. Organomet. Chem.* 2011, 696, 3015 –3022.

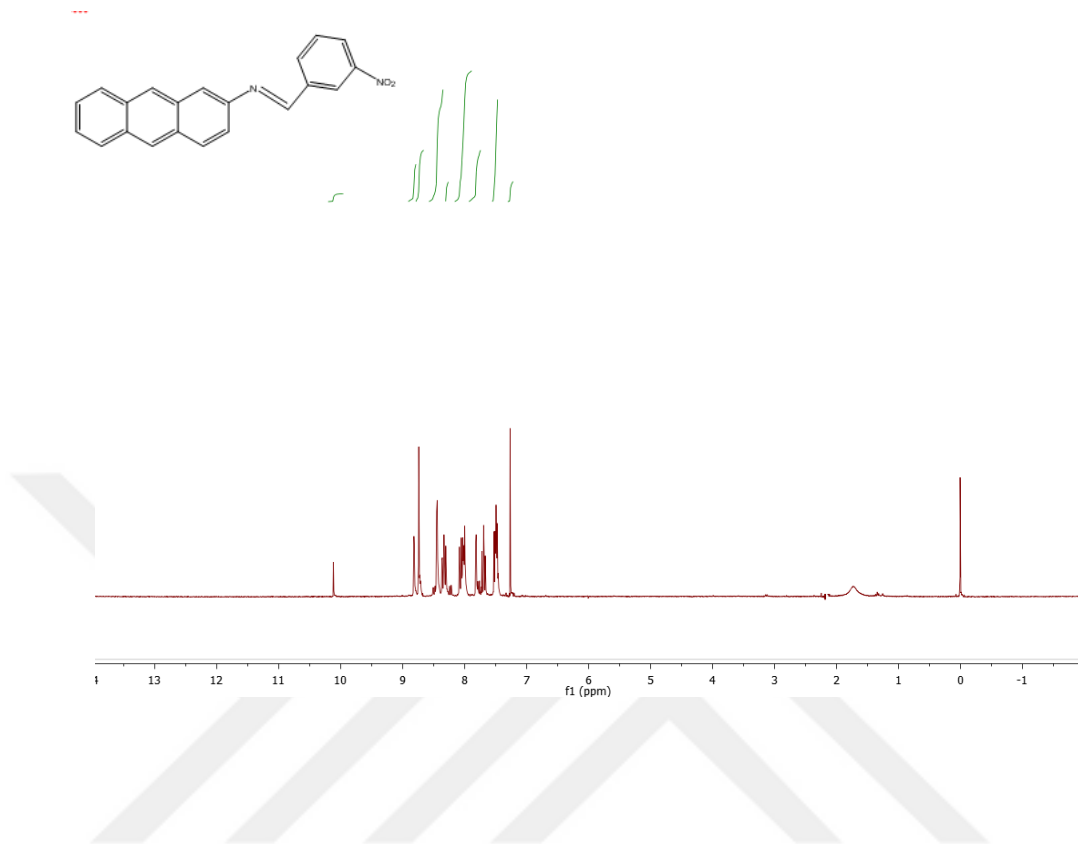
- [16] M. Zarei, A. Zarrahpour, Iran J. Sci. Technol. 2011, A3, 235 –242.
- [17] Alves, A. de Fatima, Chem. Biol. Drug Des. 2011, 78, 810 – 815.
- [18] Y. M. S. A. Al-Kahraman, H. M. F. Madkour, D. Ali, M. Yasinzai, Molecules 2010, 15, 660 – 671.
- [19] G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, Chem. Rev. 2010, 110, 681 –703.
- [20] I. A. Müller, F. Kratz, M. Jung, A. Warnecke, Tetrahedron Lett. 2010, 51, 4371 –4374.
- [21] V. Saggiomo, U. Luning, Tetrahedron Lett. 2009, 50, 4663 – 4665.
- [22] C. Godoy-Alcántara, A. K. Yatsimirsky, J. M. Lehn, J. Phys. Org. Chem. 2005, 18, 979 –985.
- [23] D. O. Berbasov, I. D. Ojemaye, V. A. Soloshonok, J. Fluorine Chem. 2004, 125, 603 –607.
- [24] M. Lee, H. Kim, H. Rhee, J. Choo, Bull. Korean Chem. Soc. 2003, 24, 205 – 208.
- [25] Singh, S.P., Parmar, S.S., Raman, K., ve Stenberg, V.I., (1981), “Chemistry and Biological Activity of Thiazolidinones”, Chemical Review, 81:175-203.
- [26] Brown, F.C., (1961), “4-Thiazolidinones”, Chemical Review, 61(5):463-521.
- [27] Michels, J.G., ve Geveer, G., (1956), “Chemotherapeutic Nitrofurans. IV. Some Derivatives of 1-Amino-2-imidazolidinone, 1-Amino-2-pyrrolidinone and 3-Amino-2-thiazolidinone”, Journal of American Chemical Society.

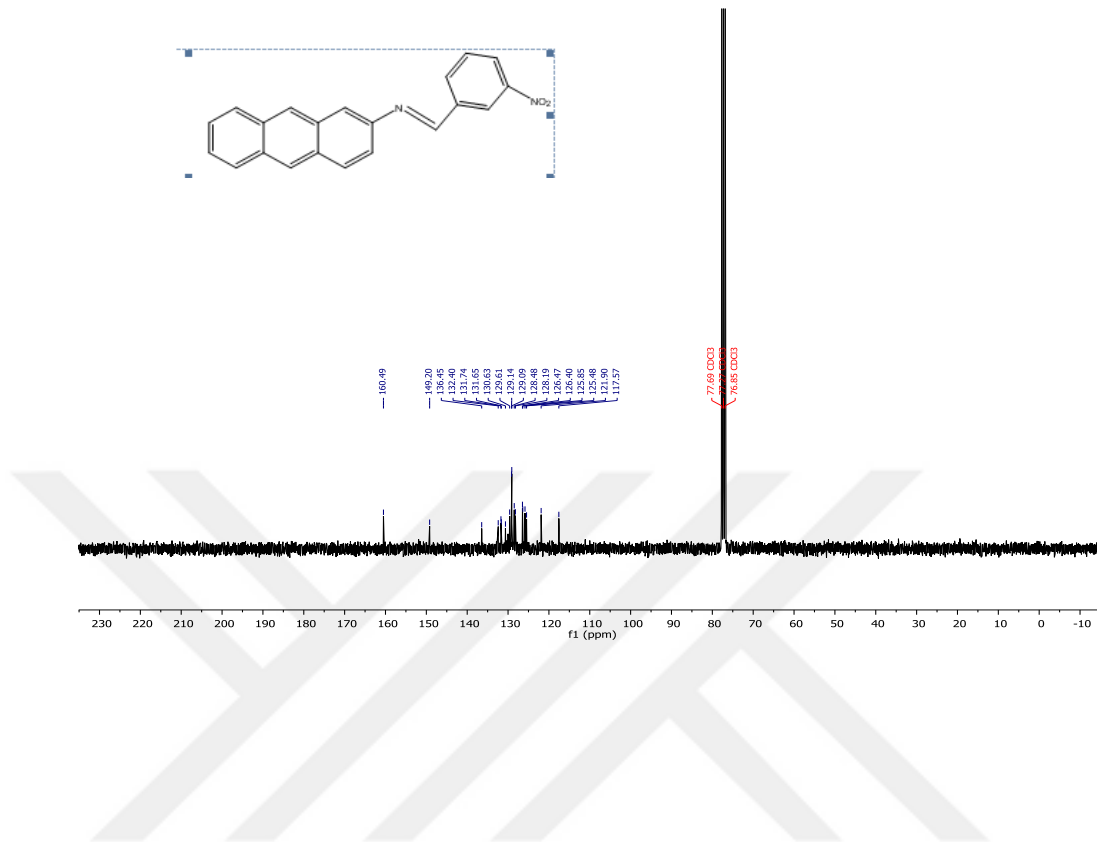
EKLER

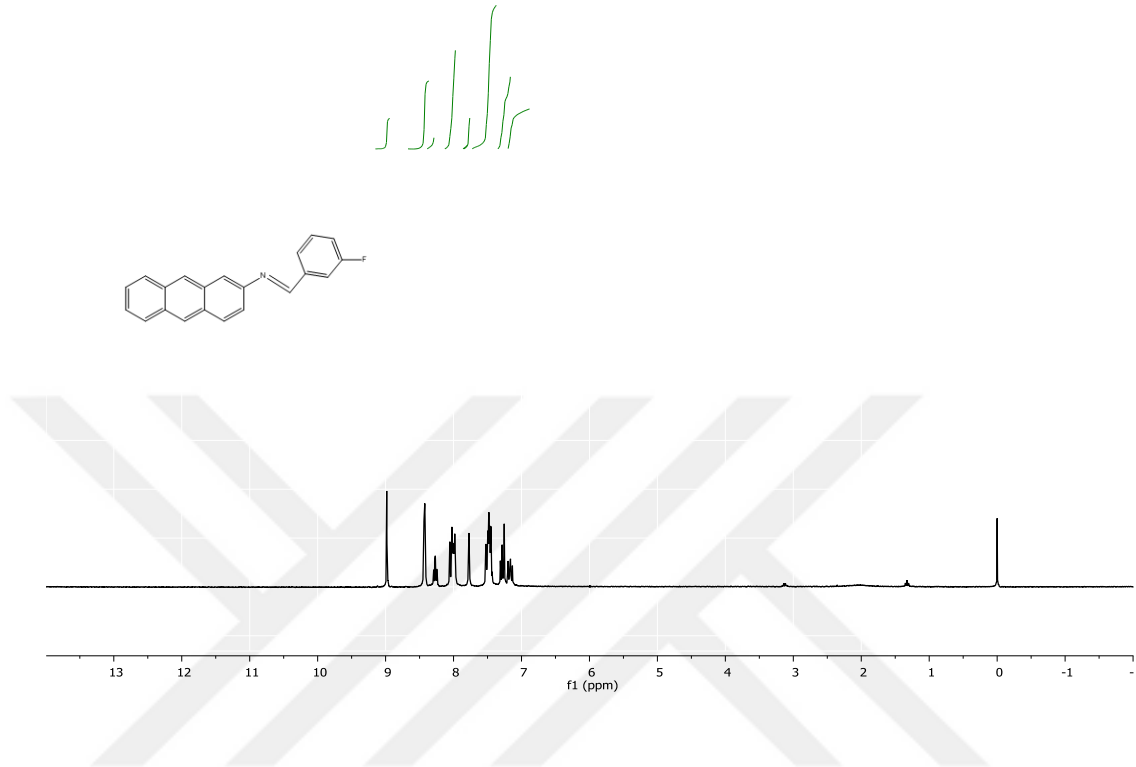
Ek 1: C-01 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

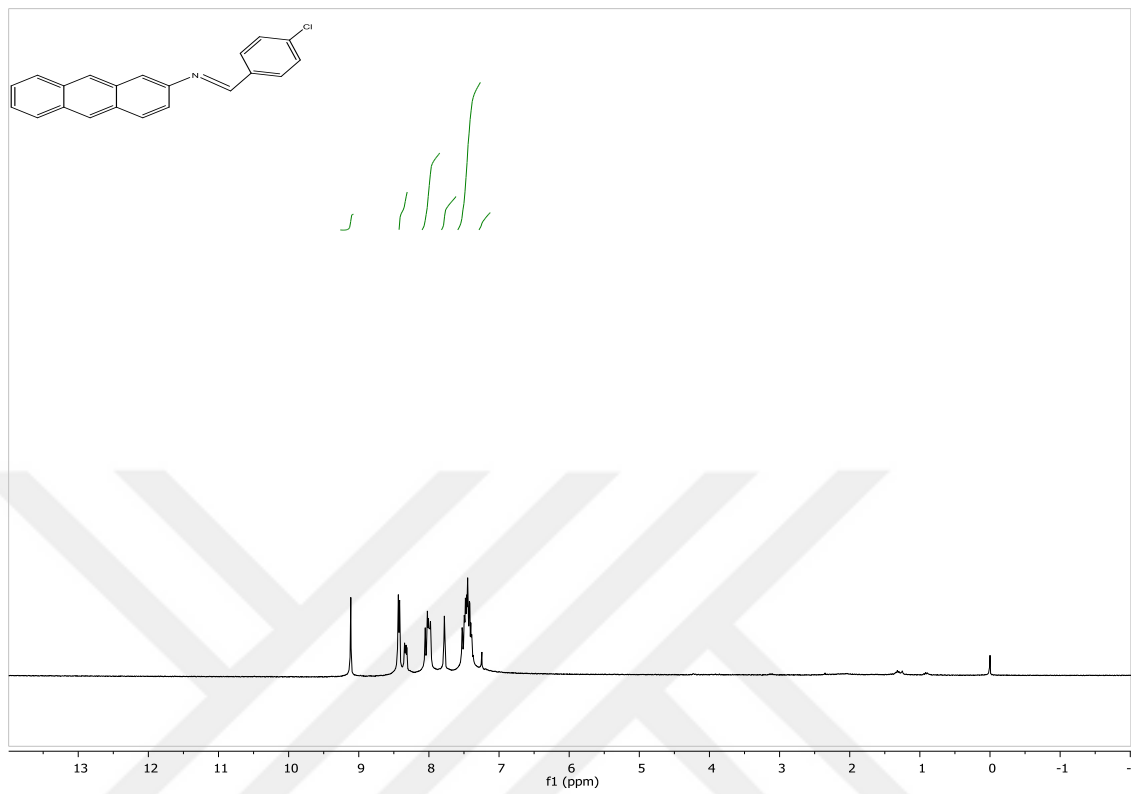


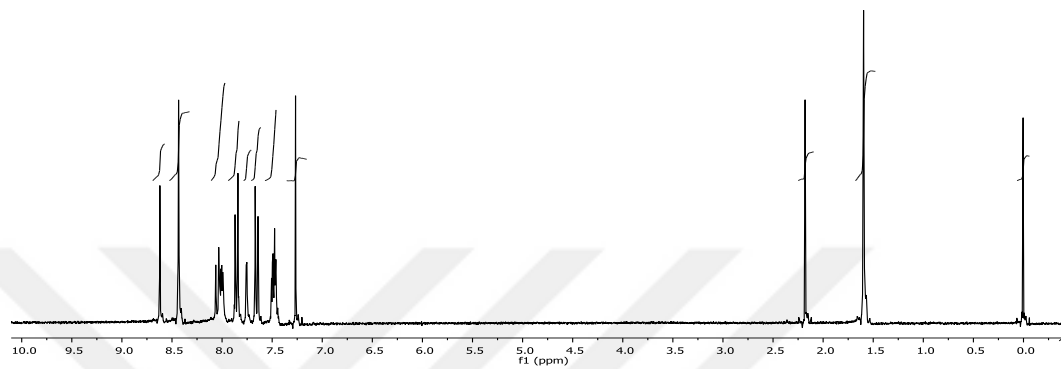
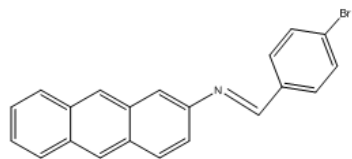
Ek 2: C-01 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

Ek 3: C-02 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

Ek 4: C-02 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

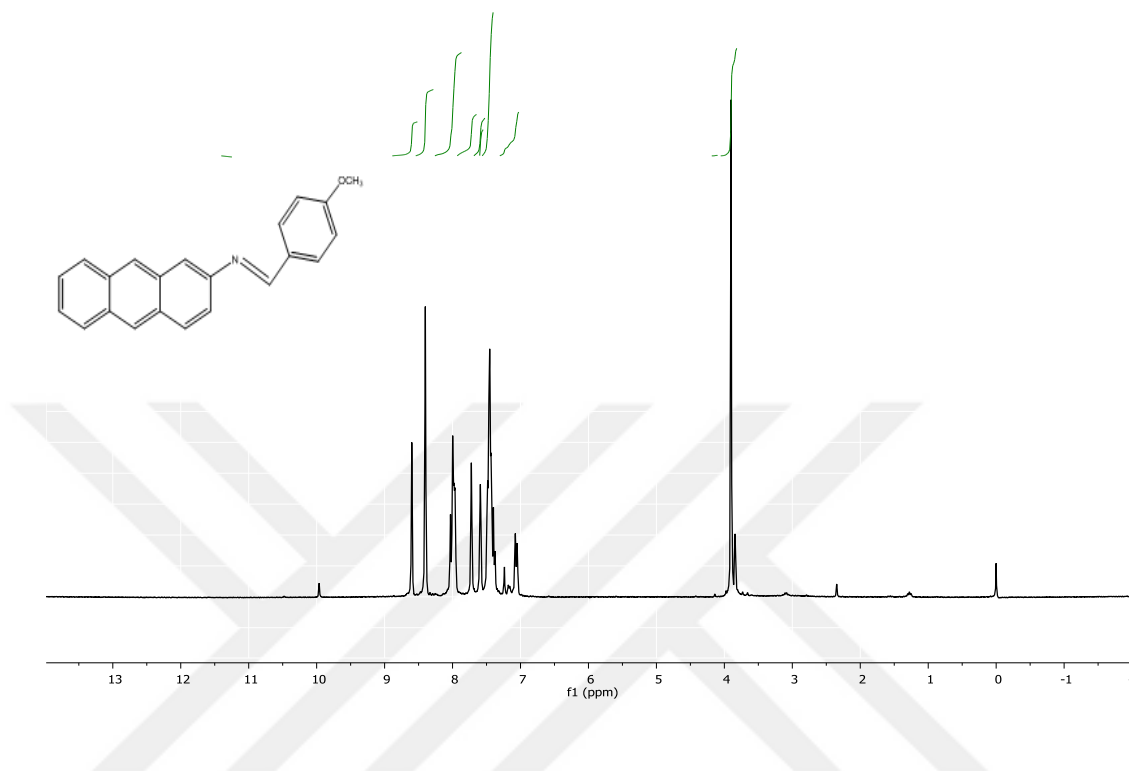
Ek 5: C-03 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

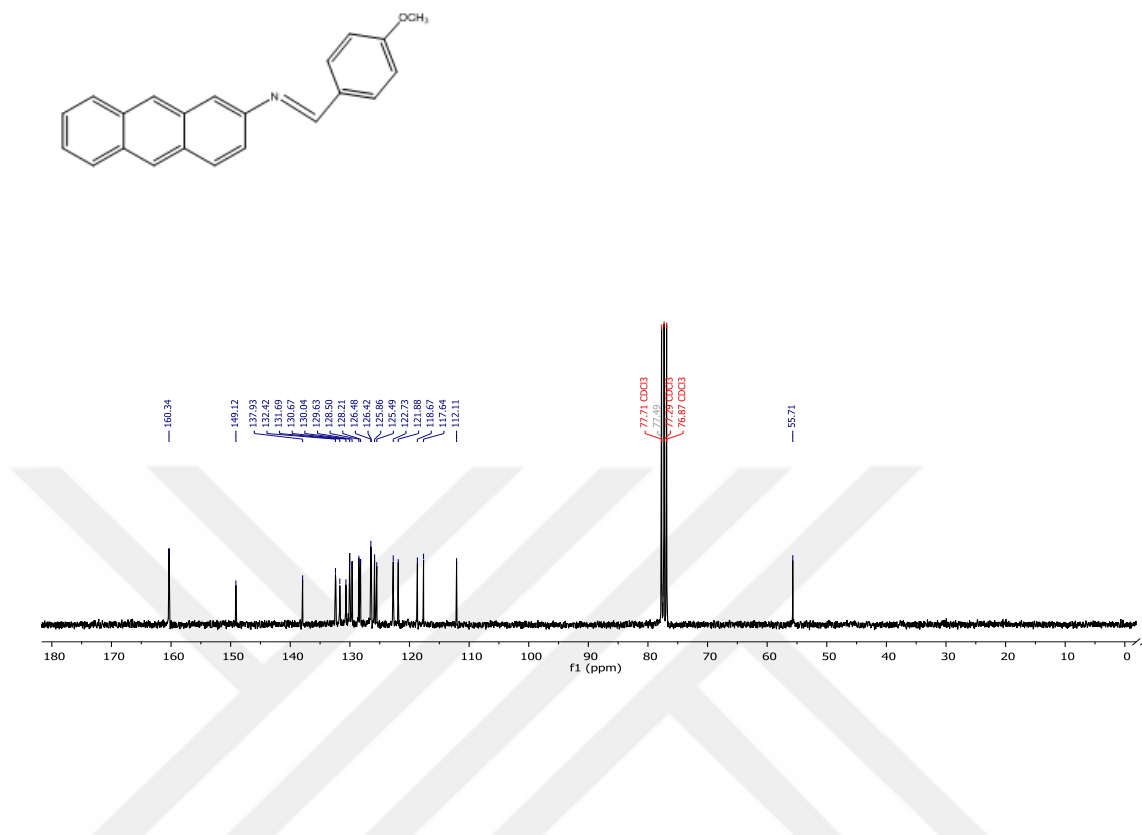
Ek 6: C-04 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

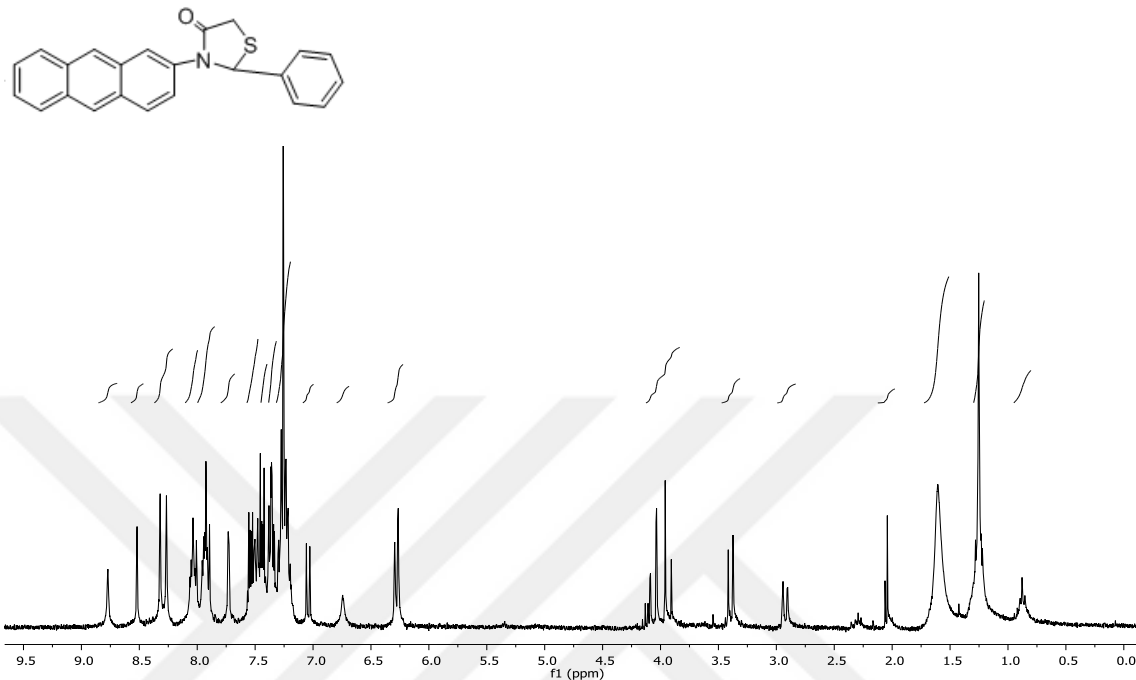
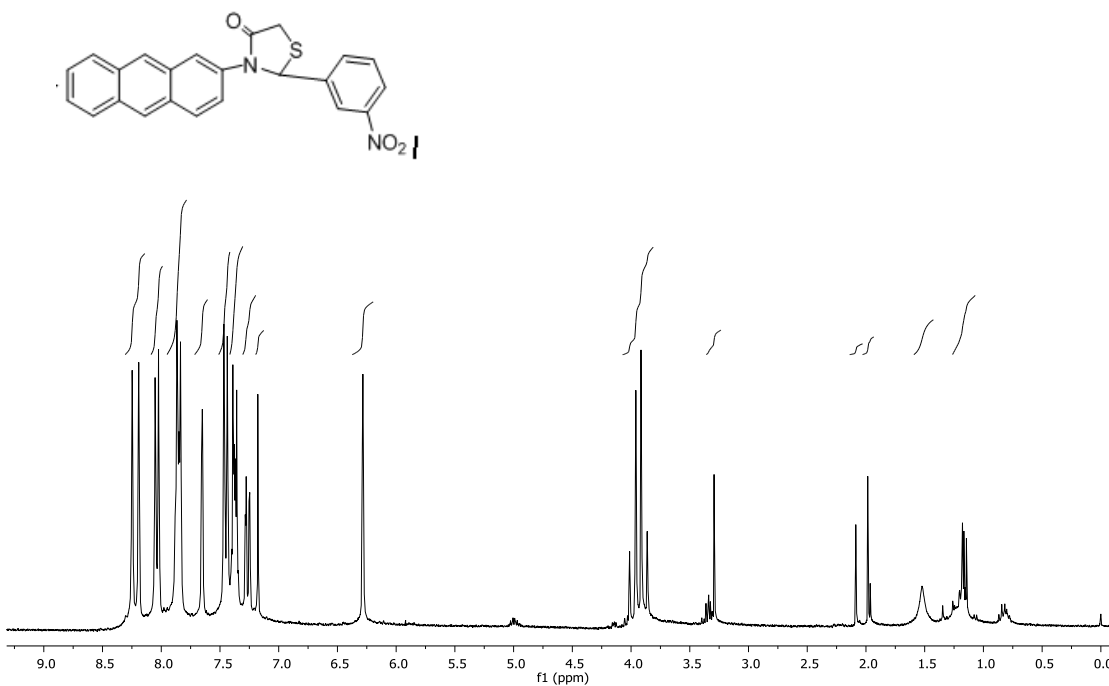
Ek 8: C-05 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

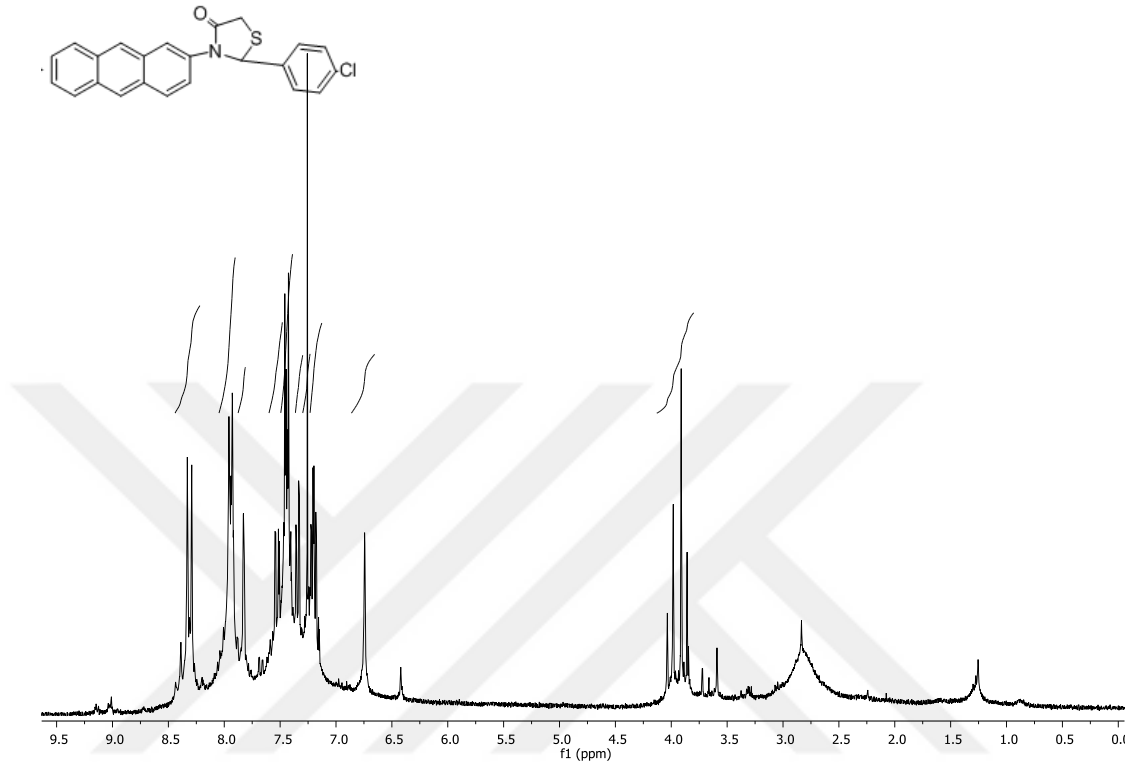
Ek 9: C-06 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

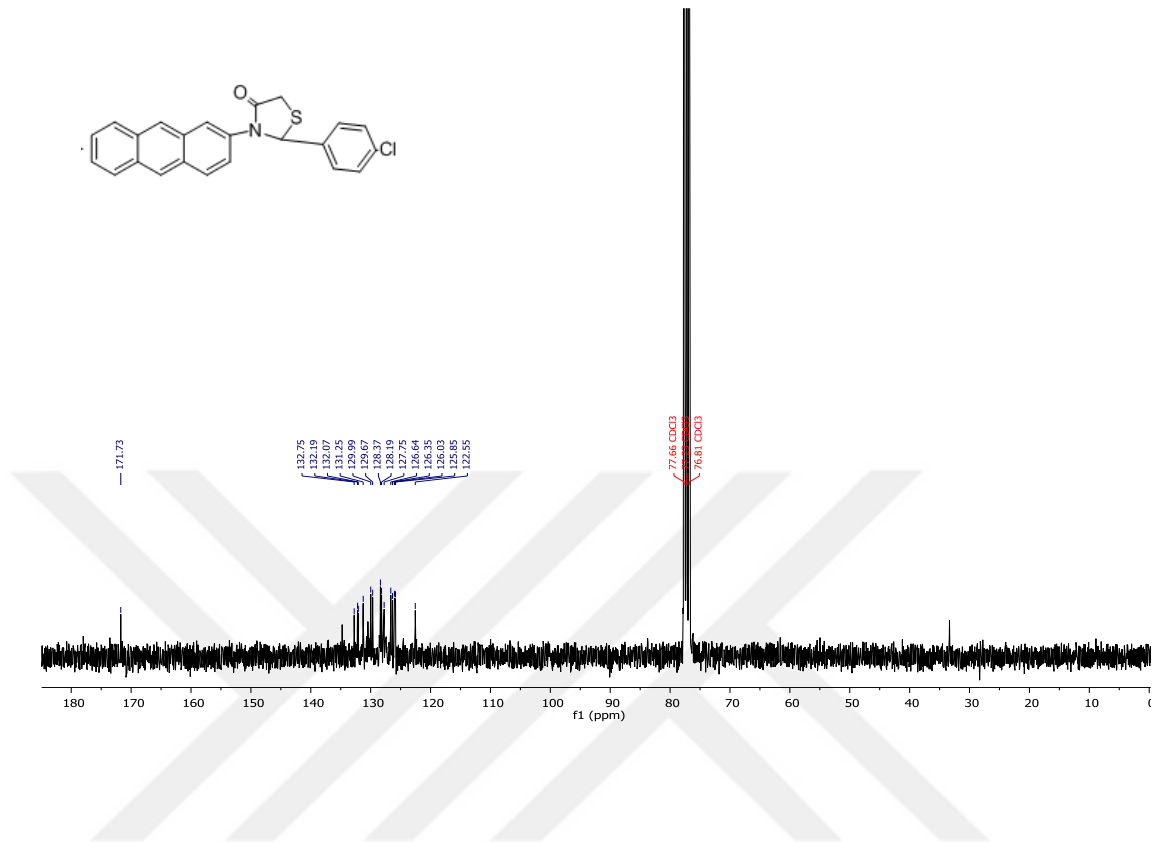
PROTON

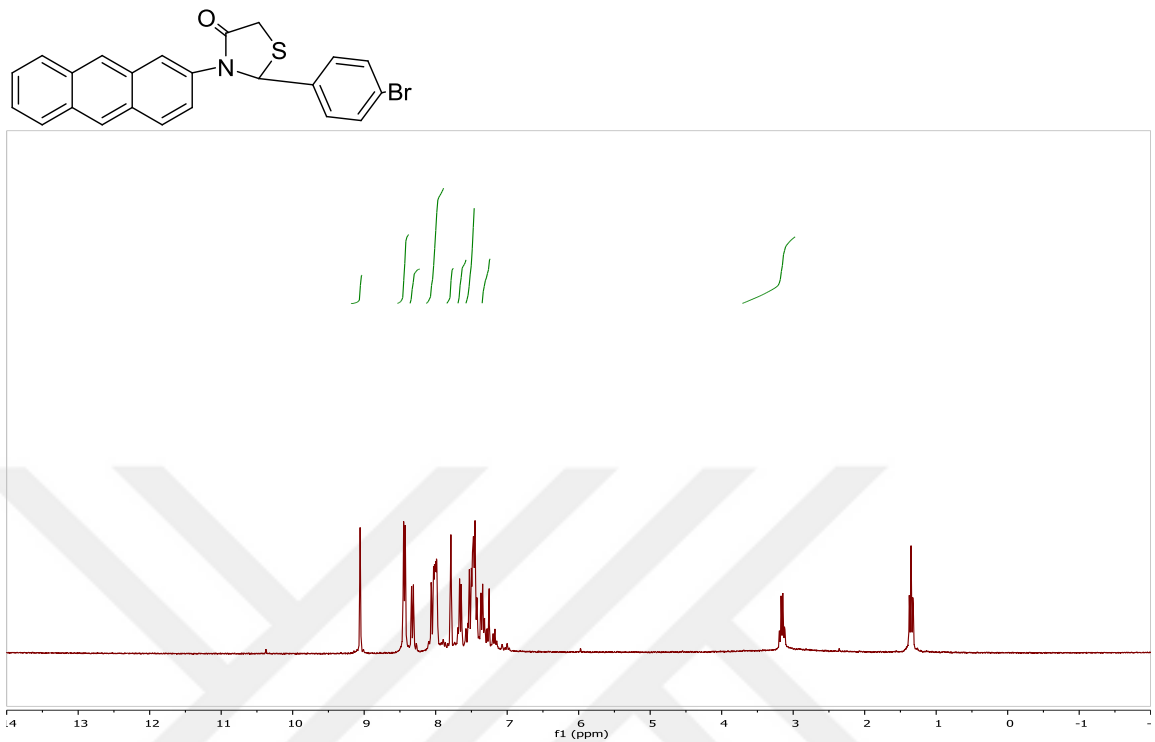


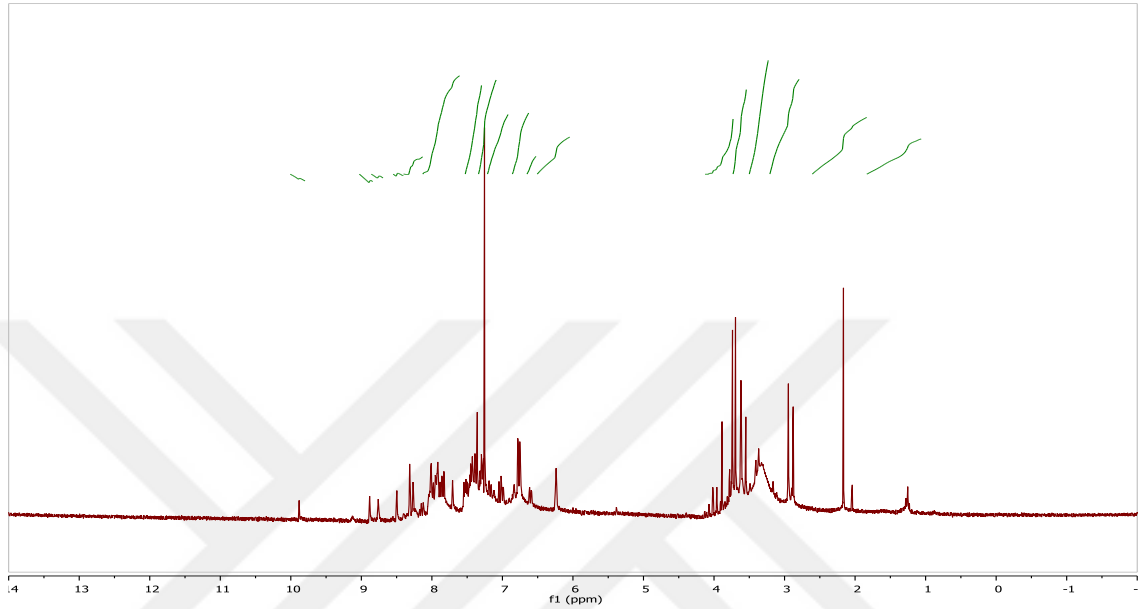
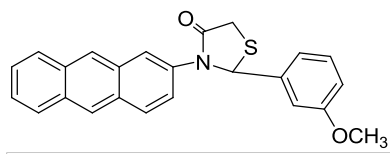
Ek 10: C-06 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

Ek 11: E-01 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)**Ek 12:** E-02 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

Ek 14: E-04 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

Ek 15: E-04 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

Ek 16: E-05 bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

Ek 17: E-06 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

ÖZGEÇMİŞ

26.12.1979 tarihinde Sakarya'nın Adapazarı ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğretimini Sakarya'da tamamladıktan sonra 2001 yılında Çukurova Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazandı.2004-2005 öğretim yılı bahar döneminde Çukurova Üniversitesi Fen-Edebiyat Kimya bölümünü bitirdi. 2015-2016 Öğretim yılın Bahar döneminde Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalında Tezli Yüksek Lisans öğretimine başladı. Öğretimine başlamış olduğu Tezli Yüksek Lisans programında tez aşamasında devam etmektedir.