



**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**BAZI SCHIFF BAZI-TİYAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
ANTİMİKROBİYAL VE ANTİOKSİDAN
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Yıldız CENİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

**Temmuz-2022
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI SCHIFF BAZI-TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, ANTİMİKROBİYAL VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Yıldız CENİK

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ahmet COŞKUN

2022, 93 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Ahmet COŞKUN

Prof. Dr. Şaban UYSAL

Dr. Öğr. Üyesi Fatih ERCİ

Bu çalışmada beş farklı aldehit türevi (3,5-dikloro-2-hidroksibenzaldehit, 3,5-dibromo-2-hidroksibenzaldehit, 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit, 5-kloro-2-hidroksibenzaldehit, 2,3-dihidroksibenzaldehit) tiyosemikarbazit ile asidik ortamda tepkimeye sokularak beş farklı Schiff bazı türevleri elde edilmiştir. Elde edilen Schiff bazı türevleri, 2,4'-dibromoasetofenon ve 2-bromo-4'-nitroasetofenon bileşikleriyle ayrı ayrı tepkimeye sokularak yeni tiyazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen Schiff bazı-tiyazol türevlerinin yapı tayini FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektroskopi teknikleri ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen Schiff bazı-tiyazol türevlerinin antimikrobiyal ve antioksidan aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, antimikrobiyal, Schiff bazı, tiyazol, tiyosemikarbazit

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS OF SOME SCHIFF BASE-THIAZOLE DERIVATIVES, INVESTIGATION OF THEIR ANTIMICROBIAL AND ANTIOXIDANT PROPERTIES

Yıldız CENİK

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE**

Advisor: Prof. Dr. Ahmet COŞKUN

2022, 93 Pages

Jury

Prof. Dr. Ahmet COŞKUN

Prof. Dr. Şaban UYSAL

Dr. Öğr. Üyesi Fatih ERCİ

In this study, five different Schiff base derivatives were obtained by reacting five different aldehyde derivatives (3,5-dichloro-2-hydroxybenzaldehyde, 3,5-dibromo-2-hydroxybenzaldehyde, 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde, 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde, 2,3-dihydroxybenzaldehyde) with thiosemicarbazide in acidic media. New thiazole derivatives were synthesized by reacting the obtained Schiff base derivatives with 2,4'-dibromoacetophenone and 2-bromo-4'-nitroacetophenone compounds separately. Structure determination of synthesized Schiff base and thiazole derivatives were characterized by FT-IR, ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopic techniques. Antimicrobial and antioxidant activity studies of synthesized Schiff base and thiazole derivatives were carried out.

Keywords: Antioxidant, antimicrobial, Schiff bases, thiazole, thiosemicarbazide

ÖNSÖZ

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Tez çalışmam süresince danışmanlığımı yürüten bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Ahmet COŞKUN'a teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca çalışmamda bana birçok basamakta yardımcı olan bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Erdal KOCABAŞ'a da teşekkürlerimi arz ediyorum.

Sentezlediğim maddelerin yapı tayini için yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Serdal KAYA hocama ve biyolojik aktivite tayininde yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Fatih ERCİ hocama teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmamda varlıklarıyla en büyük destekçilerim, eşim Fatih CENİK çocuklarım Metin ve Mercan CENİK 'e de gönlümün derinliklerinden şükranlarımı sunuyorum.

Bana her konuda destek olan moral ve motivasyon konuşmalarıyla beni cesaretlendiren canım ablam Reyhan ACER'e çok teşekkür ediyorum.

Hayatta bana bildiklerini öğreten kalbimin en güzel yerinde var olan, bana ahlakın hayatta en değerli hazine olduğunu öğreten şu an hayatta olmayan canım annem Mercan YOLCUSOY 'a ne kadar teşekkür etsem azdır.

Yıldız CENİK
KONYA-2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Schiff Bazları	1
1.1.1. Schiff bazlarının sentezi.....	2
1.1.2. Schiff bazlarının ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektroskopisi	3
1.2. Tiyazoller	4
1.2.1. Tiyazollerin yapısı	7
1.2.2. Tiyazollerin reaksiyonları	8
1.2.2.1. Tiyazollerin alkillenmesi	8
1.2.2.2. Tiyazolün yükseltgenmesi	8
1.2.2.3. Tiyazolün indirgenmesi	9
1.2.3. Tiyazolün Sentezi	9
1.2.3.1. α-halokarbonil bileşiklerden sentezi (tip-1) : Hantzsch Sentezi	9
1.2.3.2. α-tiyosiyanatoketonların yeniden düzenlenmesiyle oluşan tiyazollerin sentezi	10
1.2.3.3. α-aminonitrillerden tiyazol eldesi (tip-2) : Cook-Heilbron Sentezi.....	10
1.2.3.4. Fosfor pentasülfid ve açılmino karbonil bileşiklerinden tiyazol eldesi (tip-3) : Gabriel Sentezi	10
1.2.3.5. α-merkaptoketonlar ve nitrillerden tiyazol eldesi	10
1.2.3.6. Vinil bromitten tiyazol sentezi	11
1.2.3.7. 2,4-Disüstitüe-5-asetoksitiyazollerin eldesi	11
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	12
2.1. Schiff Bazları	12
2.2. Tiyazol Türevleri	14
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	18
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler.....	18
3.2. Kullanılan Alet ve Ekipmanlar	18
3.3. Biyolojik Aktivite Çalışmalarında Kullanılan Mikroorganizmalar	18
3.4. Sentezlenen Bileşiklerin Antibakteriyel ve Antifungal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	19
3.5. DPPH Serbest Radikal Süpürme Aktivitesinin Belirlenmesi	19

4. DENEYSEL BÖLÜM.....	21
4.1. Sentezler.....	21
4.1.1. Schiff bazı türevlerinin sentezi için genel metot	21
4.1.2. Sentezlenen Schiff bazı bileşiklerin yapıları	21
4.1.2.1. 3,5-Dikloro-2-hidroksibenzaldehit tiyosemikarbazon (1)	21
4.1.2.2. 3,5-Dibromo-2-hidroksibenzaldehit tiyosemikarbazon (2)	21
4.1.2.3. 5-Bromo-2-hidroksibenzaldehit tiyosemikarbazon (3).....	22
4.1.2.4. 5-Kloro-2-hidroksibenzaldehit tiyosemikarbazon (4)	22
4.1.2.5. 2,3-Dihidroksibenzaldehit tiyosemikarbazon (5)	22
4.1.3. Tiyazol türevlerinin sentezi için genel metot.....	22
4.1.4. Sentezlenen tiyazol türevli bileşiklerin yapıları.....	23
4.1.4.1. 3,5-Dikloro-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-bromofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (6)	23
4.1.4.2. 3,5-Dibromo-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-bromofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (7)	23
4.1.4.3. 5-Bromo-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-bromofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (8)	23
4.1.4.4. 5-Kloro-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-bromofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (9)	23
4.1.4.5. 2,3-Dihidroksibenzaldehit-2-[4-(4-bromofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (10).....	23
4.1.4.6. 3,5-Dikloro-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-nitrofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (11)	24
4.1.4.7. 3,5-Dibromo-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-nitrofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (12)	24
4.1.4.8. 5-Bromo-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-nitrofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (13)	24
4.1.4.9. 5-Kloro-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-nitrofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (14)	24
4.1.4.10. 2,3-Dihidroksibenzaldehit-2-[4-(4-nitrofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (15).....	24
5. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	25
5.1 Sentezlenen Schiff Bazı-Tiyazol Türevlerinin Karakterizasyonuna ait Sonuçlar	25
5.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrum Değerlendirilmesi	27
5.1.2. Sentezlenen Bileşiklerin NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	29
5.1.2.1. Sentezlenen bileşiklerin ¹ H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi ..	29
5.1.2.2. Sentezlenen bileşiklerin ¹³ C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi .	32
5.2. Antibakteriyel Aktivite	34
5.3. Sentezlenen maddelerin DPPH Serbest Radikal Süpürme Aktivitesi	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	39
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	46

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

FT-IR: Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi

¹H NMR: Hidrojen Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

¹³C NMR: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

δ: Kimyasal kayma

ppm: Milyonda kısım

°C: Santigrat derece (Celcius)

SH₂: Src Homoloji

HMDO: Heksametildisiloksan

UV-VİS: Ultraviyole ve Görünür Işık Absorpsiyon Spektroskopisi

THF: Tetrahidrofuran

MIBK: 4-metil-2-pentanon

µm: Mikrometre

İTK: İnce Tabaka Kromatografisi

E.N. : Erime Noktası

DMSO: Dimetilsülfoksit

DPPH: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

TMS: Tetrametilsilan

MHz: Megahertz

M.W. : Mol kütlesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin fiziksel özellikleri	26
Tablo 2. Sentezlenen bileşiklere ait karakteristik FT-IR spektrum değerleri (ν , cm^{-1})	27
Tablo 3. Sentezlenen bileşiklere ait karakteristik ^1H NMR spektrum değerleri) (400 MHz, DMSO) δ , ppm	30
Tablo 4. Sentezlenen bileşiklere ait karakteristik ^{13}C NMR spektrum değerleri) (100 MHz, DMSO) δ , ppm	33
Tablo 5. Difüzyon yöntemi ile test edilen mikroorganizmalara karşı numunelerin mm cinsinden inhibisyon ve standart sapma değerleri	37



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 1. Schiff bazları için genel sentez yöntemi.....	2
Şekil 1. 2. Asidik ortamda Schiff bazı için sentez şeması	3
Şekil 1. 3. Tiyazol (a) ve izotiyazol (b)'ün yapı formülleri	4
Şekil 1. 4. Tiyamin (B ₁ vitamini) yapı formülü	5
Şekil 1. 5. Asinitrazol (a) ve sülfatiazol (b) yapı formülleri.....	5
Şekil 1. 6. Tiyazol halkası içeren Penisilin türevi.....	6
Şekil 1. 7. Bleomisin bileşiği için yapı formülü	6
Şekil 1. 8. Tiazofurin bileşiği için yapı formülü.....	6
Şekil 1. 9. Trisiklazol (a), Tiyabendazol (b) ve Tifluzamit (c) yapı formülleri.....	7
Şekil 1. 10. Tiyazol halkası için π elektron yoğunlukları	7
Şekil 1. 11. Tiyazol halkası için rezonans yapısı	8
Şekil 1. 12. Tiyazolün alkillenme reaksiyonu.....	8
Şekil 1. 13. Tiyazolün yükseltgenme reaksiyonu	8
Şekil 1. 14. Tiyazolün indirgenme reaksiyonu	9
Şekil 1. 15. Tiyazolün α -halokarbonil bileşiklerden sentezi.....	9
Şekil 1. 16. α -tiyasiyanatoketonların sulu ortamda seyreltilmesi ile tiyazol sentezi	10
Şekil 1. 17. Cook-Heilbron sentezi sonucu tiyazol eldesi	10
Şekil 1. 18. Gabriel sentezi sonucu tiyazol eldesi.....	10
Şekil 1. 19. α -merkaptoketonlar ve nitrillerden tiyazol eldesi.....	11
Şekil 1. 20. Vinil bromitten tiyazol sentezi	11
Şekil 1. 21. 2,4-Disübstitüe-5-asetoksitiyazollerin eldesi.....	11
Şekil 2. 1. Karegoudar ve ark. tarafından 2008'de gerçekleştirilen 2,4-disübstitüe tiyazoller için sentez şeması	14
Şekil 2. 2. Antimikrobiyal aktivitesi ölçülen moleküller.....	15
Şekil 2. 3. Antimikrobiyal aktivitesi test edilen yapılar	16
Şekil 2. 4. Antikanser aktivitesi test edilen 4-karboksamidotiyazol türevi	16
Şekil 2. 5. Antioksidan aktivite gösteren tiyazol türevi.....	16
Şekil 2. 6. Antifungal özellik gösteren tiyazol türevi	17
Şekil 2. 7. Antifungal özellik gösteren tiyazol türevi	17
Şekil 5. 1. Örneklerin <i>S.aureus</i> ve <i>E. coli</i> 'ye karşı antibakteriyel aktivitelerinin MHB agar üzerindeki görüntüleri	35
Şekil 5. 2. Örneklerin gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı göstermiş oldukları antibakteriyel aktivite sonunda ölçülen inhibisyon zonları (mm)	36
Şekil 5. 3. Sentezlenen örneklerin % DPPH radikal süpürme aktivitesi (515 nm).....	38

1. GİRİŞ

Son yıllarda üretilen antibiyotik ilaçların insan vücudunda karaciğer ve böbreklere zarar vermesinin yanında hastalığın tedavisi için etkili olmamasından dolayı çeşitli yapılar üzerinde çalışmalara başlanmıştır. Bu yapılardan en önemlilerinden bir tanesi tiyazol türevleridir. B₁ vitaminin yapısında bulunan tiyazol halkası, bilim dünyasında üzerinde birçok çalışma yapılan önemli bir yapıdır. Bilim insanları tarafından farklı tiyazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilerek bunların antioksidan, antifungal, antibakteriyel, antitümör ve antienflamatuar dirençleri hakkında çalışmalar artarak devam etmektedir.

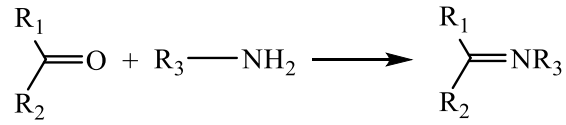
1.1. Schiff Bazları

Azometinler veya iminler olarak da isimlendirilen Schiff bazları primer amin gruplarının aldehit veya keton gibi karbonil bileşikler ile yaptığı kondenzasyon reaksiyonları sonucunda oluşmaktadır. Schiff bazı yapısında C=N çift bağı içermektedir (Ganjali vd., 2008). Oluşan bu Schiff bazlarının yapısındaki N-süstitüe iminler kararsız bir yapıya sahiptir. Ama aromatik halkalara sahip aldehit veya ketonlarla gerçekleştirilen reaksiyonlarda oluşan Schiff bazının rezonans yazılabilmesinden dolayı mezomerik bir kararlılık mevcuttur. Hatta azometinlerde; azot atomuna alkil grubu yerine aril grubu bağlanması rezonans kararlılığını daha da artırır (Özelcanat, 2008). Reaksiyona karbonil grubu olarak keton katıldığında oluşan Schiff bazı ketimin diye isimlendirilirken; reaksiyona aldehit katıldığında ise oluşan Schiff bazı aldimin olarak isimlendirilir. Aynı zamanda karbonil gruplarının ve primer amin gruplarının çeşitli kombinasyon reaksiyonları sonucunda veya mol oranları üzerinde değişme yaparak çeşitli türevlerde Schiff bazı sentezlenebilmektedir.

İlk olarak Schiff bazı primer amin ve bir aktif karbonun reaksiyonu sonucunda Alman kimyacı Hugo Schiff tarafından 1864'te elde edilmiştir. Pfeiffer ve arkadaşları 1930'larda ligand olarak ilk defa kullanmıştır. O zamanda ligand olarak -NH₂, H₂N-NH₂, C₂O₄⁻² ve CN⁻ gibi küçük moleküller ligand olarak kullanılıyordu. Bu yüzden Schiff bazlarının ligand olarak kullanılabilmesi, kimya alanında önemli bir olaydır. Aynı zamanda azot donör ligandı olarak da bilinen Schiff bazları koordinasyon bileşiklerinin oluşumu sırasında metal iyonuna elektron çifti sağlayabilmektedir (Özelcanat, 2008).

Schiff bazlarının oluşum reaksiyonları ve kompleks yapılar oluşturulmasındaki başarısı geniş çaplı araştırmalar yapılmasına neden olmaktadır. α -aminoasitler,

aminotiyoller, o-aminofenoller ve amino alkollere asetil aseton veya salisilaldehit katılmasından çeşitli yapılarda ve türde Schiff bazları sentezlenebilmektedir (Karaca, 2010).



$\text{R}_1 = \text{H}$ veya R

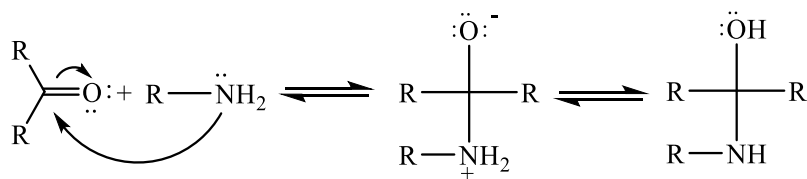
Şekil 1. 1. Schiff bazları için genel sentez yöntemi

Schiff bazları yapısal özelliklerinden dolayı kullanıldığı alanlar oldukça geniştir. Mesela kemoterapik özelliğinden dolayı ilaç sanayisinde ve endüstri alanında kullanımına ilişkin veriler vardır. Bizim içinde önemli olan biyolojik sistemlerdeki çeşitli aktiviteler şimdi ve gelecekteki araştırmalar arasında önemli bir yere sahiptir. Buna bağlı olarak çeşitli farmakolojik aktiviteler konusunda geniş bir yelpaze alanına sahiptir. Bu tür özelliklerinden farklı olarak birde katı ve saydam olmasından dolayı boya üretiminde de kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak elektronik endüstrisinde, kozmetik ve plastik sanayisinde, polimer üretiminde ve metallerle kompleks oluşturabilme yeteneklerinden dolayı analitik kimya alanında ve sıvı kristal teknolojisi ve daha saymadığımız bir çok alanda kullanımı mevcuttur. Biyolojik ve yapısal özelliklerinden dolayı Schiff bazları çeşitli alanlarda önemli araştırma konularındandır (Aydın, 2006).

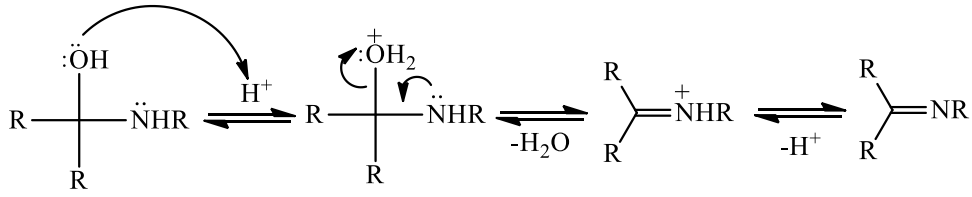
1.1.1. Schiff bazlarının sentezi

İki ana basamaktan oluşan: karbonil bileşiği ile primer amin bileşiğinin reaksiyonu sonucunda oluşan Schiff bazları birinci basamakta karbinolamin ara ürün bileşiğini meydana getirirken ikinci basamakta ise oluşan karbinolamin ara bileşiğinin dehidratasyonunu içerir. Aynı zamanda bu reaksiyonun mekanizması hidrazonların semikarbazonların ve oksimlerin oluşum mekanizmalarıyla benzerdir. Mekanizma aşağıdaki gibidir (Saraç, 2003)

1. Basamak katılma



2. Basamak ayrılma



Şekil 1. 2. Asidik ortamda Schiff bazı için sentez şeması

Reaksiyon katalizör olarak asit varlığında gerçekleşmiştir. İmin oluşumunda pH'nın kaç olduğu önemlidir. İlk basamak protonlanmamış amin bileşiğinin karbonil grubuna katılmasını içerir. Eğer çözeltiye fazla miktarda asidik bir çözelti eklersek aminin konsantrasyonunu ihmal etmek gerekir. Durumun bu şekilde meydana gelmesi hızlı olan katılma basamağını yavaşlatır ve bu basamağın reaksiyonun hızını belirleyen basamak haline gelmesini sağlar. Asitliği fazla olan katalizörün eklenmesi halinde ayrıca ikinci basamakta oldukça hızlanır çünkü asitliği az olan çözeltinin varlığında tepkimeden çıkması gereken $-\text{OH}$ grubu kuvvetli bir baz olarak zor ayrılan bir grup iken katalizörün asitlik derecesini artırdığımızda kolay ayrılabilen H_2O grubu meydana gelir. Sonuç olarak bu reaksiyonun gerçekleşmesi için en uygun $\text{pH} \sim 3-4$ civarındadır. Uygun pH ortamında tepkime en hızlı şekilde gerçekleşir.

İmin verme konusunda aldehitler ketonlardan daha başarılıdır. Ayrıca semikarbazitler ve tiyosemikarbazitlerin karbonil bileşikleriyle reaksiyonu sonucunda elde edilen Schiff bazları da oldukça yaygındır. Semikarbazonlar oksimlere ya da hidrazonlara göre oldukça kolay hidroliz olurlar. Semikarbazonların oluşumu anilinle gerçekleştiği için reaksiyon mekanizması semikarbazonların genel asit katalizli reaksiyonlarının mekanizmasından farklıdır (Solomon, 2002).

1.1.2. Schiff bazlarının ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi

Schiff bazları analitik kimyadaki kullanım öneminden ve biyolojik aktivitedeki başarısından dolayı günümüzün en ilgi çekici konularındandır (Jeong, 1996). Azometin grubu ihtiva eden Schiff bazlarının ^1H NMR spektrumlarına bakıldığında karakteristik pikin $\text{R}-\text{CH}=\text{N}-$ şeklinde olduğu görülür. Aromatik halka içeren azometinlerin NMR çalışmalarında azot-hidroksi grubundaki hidrojen bağına bakılmaktadır.

Azometinlerin NMR spektrumları, aromatik aldehit halkasının para sübtitüsyonunun, sübtitüentlerin konjugatif etkisiyle aynı doğrultuda olan azometin

protonunun ^1H NMR spektrumları kimyasal kayma değerlerinde farklılık göstermiştir (Kurşunlu,2008).

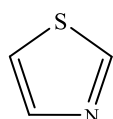
^1H NMR'dan yararlanılarak imin ve bağlı grupların kimyasal kayma değerleri saptanmıştır. İminin protonu düşük alanda singlet olarak pik vermiştir. İmin protonunun kimyasal kayma değeri (δ , ppm) bağlı aromatik grupların protonunun kimyasal kayma değerlerine göre daha yüksektir. (Jeong, 1996)

Schiff bazı sentezi, farklı fonksiyonel gruplar için farklı manyetik alan şiddetleri meydana getirecek ve farklı manyetik alanlarda rezonans olmalarına sebep olacaktır. Genel olarak imin grubuyla bağ yapan proton 8 ile 8.5 arasında rezonans olmaktadır. Schiff bazına ait aromatik halkadaki aldehit protonları için rezonans 9-10 ppm arasındadır. Azometin protonlarının rezonansa gelme piki 7-8 ppm arasındadır.

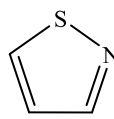
^{13}C NMR spektroskopisinde ise sonuç spektrumlarını belirleyen iki faktör; yapıdaki C atomlarının hangi tür hibritleşme yaptığı ve indüktif etki, mezomerik etki ve sterik etkiyi kapsayan elektronik etkidir. Hibritleşmeye göre kimyasal kayma değerlerinin sıralaması $\delta\text{sp}^2 > \delta\text{sp} > \delta\text{sp}^3$ şeklindedir. Genel olarak sp^3 hibriti yapmış karbon atomları -10 ile 70 ppm arasında rezonans olurken sp karbon atomları 70-90 ppm değerleri arasında rezonans olurlar. sp^2 karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri incelenirken olefinik, karbonil ve imin karbonlarının kimyasal kayma değerleri farklı alanlarda görülmektedir. Karbonil ve imin karbonları oldukça geniş bölgede 160-210 ppm değer aralığında rezonans olurken, olefinik karbonlar ise 100-150 ppm değerleri arasında rezonans olurlar (Balcı,2004) .

1.2. Tiyazoller

Heterosiklik bileşiklerin 5'li halka yapısına sahip sistemlerinden olan tiyazoller halka içerisinde kükürt ve azot atomuna sahiptir. Bu halka sisteminde kükürt ve azot atomları 1,3 pozisyonunda tiyazol olarak isimlendirilirken; 1,2 pozisyonunda ise izotiyazol ismini almaktadır. Tiyazoller piridin kokusuna sahip kaynama noktası 117 °C olan bileşiklerdir (Söyleyici, 2006).



(a) tiyazol

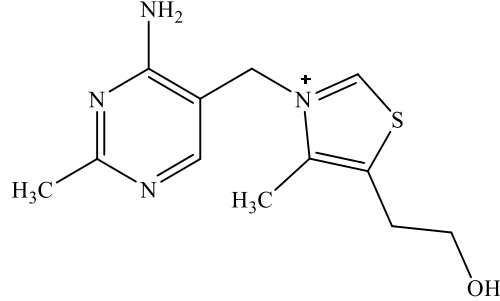


(b) izotiyazol

Şekil 1. 3. Tiyazol (a) ve izotiyazol (b)'ün yapı formülleri

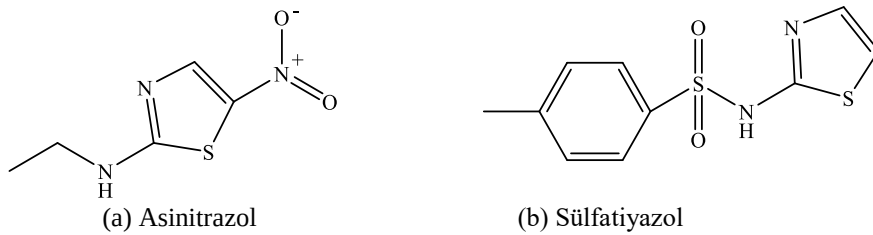
Tiyazol sentezi ilk olarak Hantzsch, Hubacher, Trauman, Miolatti, Tcherniac ve Gabriel tarafından 19. yy'ın sonlarına doğru gerçekleştirilmiştir (Metzger, 1979).

Metabolizma sırasında karbonhidratlardan enerji sağlanmasında aktif rol oynayan suda iyi çözünen B1 vitamini olarak adlandırılan tiyamin, tiyazol kaynağıdır.

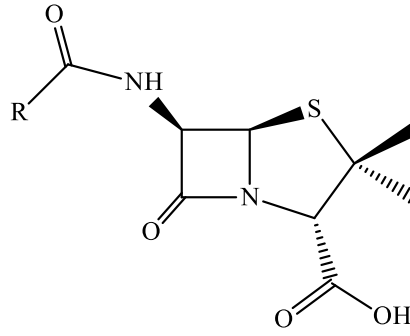


Şekil 1. 4. Tiyamin (B₁ vitamini) yapı formülü

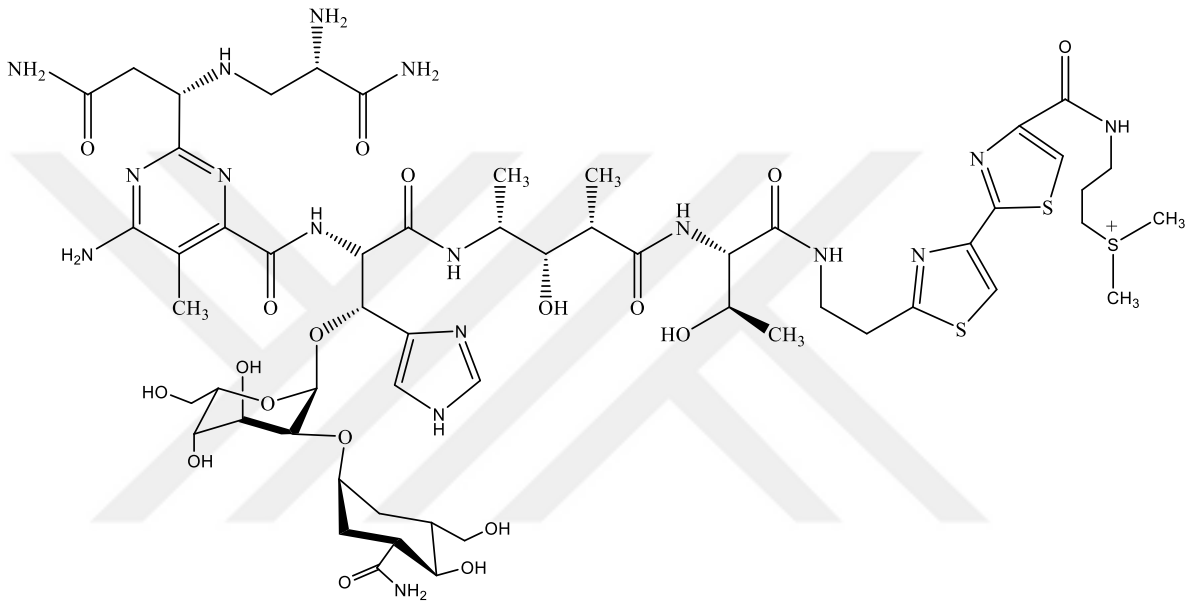
Tiyazol halkasının, B₁ vitamini ve koenzimin yapısında var olması sırasıyla gerçekleşen α -keto asitlerinin dekarboksilasyonu ve bir elektron batması olarak aktif rol oynar (Breslow, 1958). Buna ek olarak tiyazoller sinir sisteminin sağlıklı işleyişini devam ettirebilmesi için bir nörotransmitter olan asetilkolin sentezi için yardımcı bir bileşiktir. Ayrıca tiyazol halkası farklı sentetik ilaçlarda ve antibiyotiklerin yapısında bulunmaktadır. Antimikrobiyal ajanlar olarak asinitrazol ve sülfatitiazol yapısı (Borisenko, 2006), antibiyotik penisilin (Bhargava, 1993), antidepresan pramipeksol (Maj, 1997), antineoplastik ajanlar olarak bleomisin ve tiazofurin (Tuncer, 2019), antihistaminik ilaç olarak sinalukast (Markus, 2004), antiülser ajan nizatidin (Knadler, 1986) tiyazol halkası içeren çeşitli sentetik ilaçlara örnek olarak verilebilir. Başka tiyazol türevleri içeren ilaçlara örnek verecek olursak steroidal olmayan immünomodülatör ilaç fanetizol (Lednicer, 1990), antienflamatuar özelliğe sahip metoksikam (Rehman, 2005) ilacıdır. Polioksijene edilmiş fenil modülüne sahip tiyazol türevi anti-fungal aktivite uygulamalarında önemli gelişmelere sebep olabileceğini ortaya koymuştur (Beuchet, 1999).



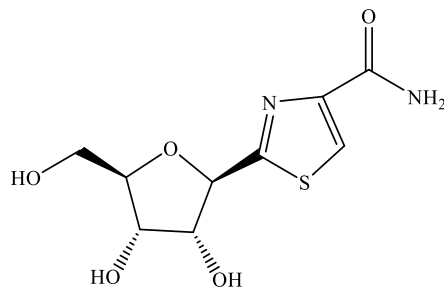
Şekil 1. 5. Asinitrazol (a) ve sülfatitiazol (b) yapı formülleri



Şekil 1. 6. Tiyazol halkası içeren Penisilin türevi

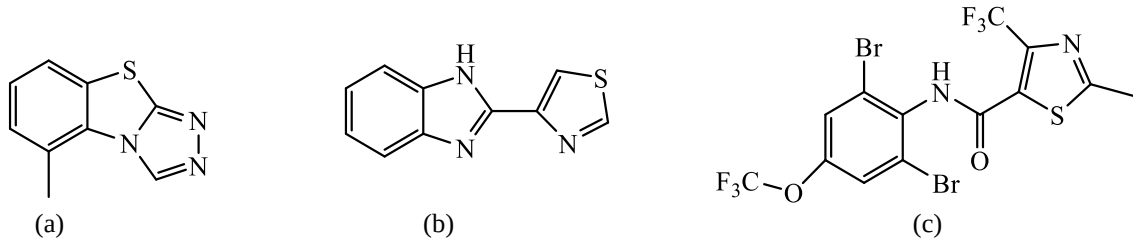


Şekil 1. 7. Bleomisin bileşiği için yapı formülü



Şekil 1. 8. Tiazofurin bileşiği için yapı formülü

Tarımsal haşerelerle mücadelede kullanılan trisiklazol, tiyabendazol ve tifulzamid ilaçlarının yapısında da tiyazol halkası mevcuttur (Füßlein, 2011; Wang, 2004). Tiyazol halkası içeren en iyi modellerden bazıları ise Pimulin sarı ve Rodanin kırmızı boyalardır (Tintcheva, 2000; Rucker, 2003).

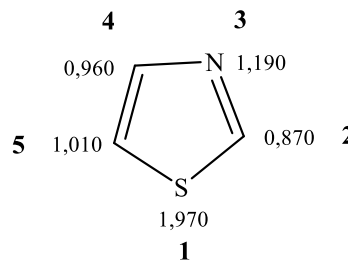


Şekil 1. 9. Trisiklazol (a), Tiabendazol (b) ve Tifluzamit (c) yapı formülleri

Src Homoloji 2 (SH₂) inhibitörleri sınıfında kabul edilen 2,4-disüstitüe tiyazoller osteoporoz ve meme kanserinin tedavisinde olumlu sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (Buchanan, 1999). Yani tiyazoller kanser tedavisinde üzerinde çalışma yapabileceğimiz önemli konulardan biridir. Sonuç olarak tiyazoller, her çeşit sentetik ya da doğal maddelerin yapısında olabilirler.

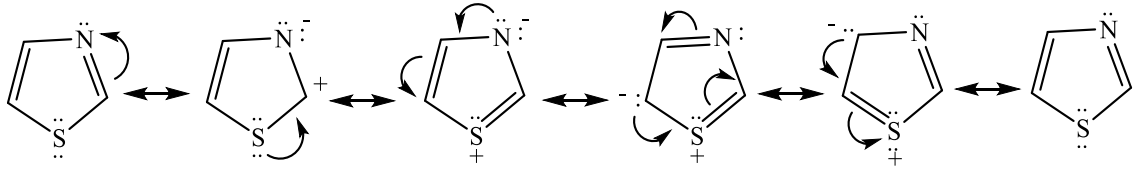
1.2.1. Tiyazollerin yapısı

Düzlemsel bir yapıya sahip olan tiyazoller aynı zamanda aromatik bir bileşiktir. Kükürt atomu spd hibritleşmesi yapmakla birlikte tiyazol halkasındaki bütün atomların sahip oldukları hesaplanmış elektron yoğunluğu şekil 1.10.' da gösterildiği gibidir (Duran, 2006). Kükürt, daha az ortaklanmamış elektronlara sahip azot atomuna göre ortaklanmamış elektron çiftini halkaya vererek rezonansın gerçekleşmesine katkıda bulunur. Ancak azot atomu ortaklanmamış elektronlarını halkaya sunmaz (Zagade,2011).



Şekil 1. 10. Tiyazol halkası için π elektron yoğunlukları

Tiyazol halka yapısındaki π elektron yoğunluğu en fazla heteroatomlar üzerindedir. Örneğin 2 nolu karbon üzerindeki elektron yoğunluğu N atomu üzerindeki yoğunluktan dolayı azalmıştır. Bu yüzden nükleofilik saldırı 2 nolu konumdan olacaktır. Elektrofilik saldırı ise 5 nolu pozisyonunda gerçekleşmektedir. Ancak bu konum bloke edilmiş ise saldırı 4 nolu konumdan gerçekleşecektir. Tiyazol halkası için halkadaki hidrojenlerin asitlik derecesi $H_2 > H_5 > H_4$ olarak sıralayabiliriz.



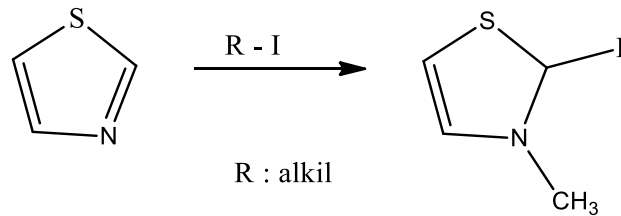
Şekil 1. 11. Tiyazol halkası için rezonans yapısı

1.2.2. Tiyazollerin reaksiyonları

Tiyazol, kimyasal reaksiyonlara karşı çok ilgisiz bir bileşiktir. Nitrolama ve sülfolama reaksiyonlarını bilinen koşullarda vermez, dumanlı sülfürik asitle ancak 350 °C'ta sülfolanabilir. Brom ile 300 °C gibi yüksek bir sıcaklıkta ancak düşük verimle 2-bromotiyazol verir. Alkil tiyazoller biraz daha ılıman şartlarda reaksiyon verebilirler. Tiyazol (pK_a : 2.5), imidazol (pK_a : 7.1) ve piridinden (pK_a : 5.2) çok daha zayıf bazik özellik gösteren bir bileşiktir. Ancak tiyazolün bazikliği oksazolden (pK_a : 0.8) biraz daha kuvvetlidir (Tüzün, 1996)

1.2.2.1. Tiyazollerin alkillenmesi

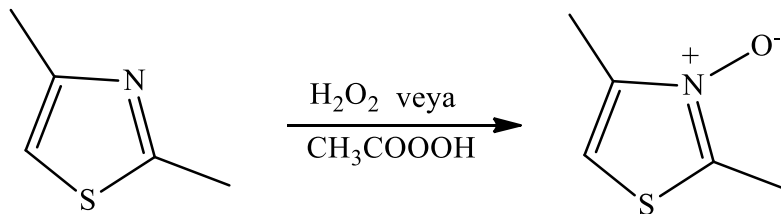
Tiyazol alkil iyodür ile N-metiltiyazolonyum iyodür verir.



Şekil 1. 12. Tiyazolün alkillenme reaksiyonu

1.2.2.2. Tiyazolün yükseltgenmesi

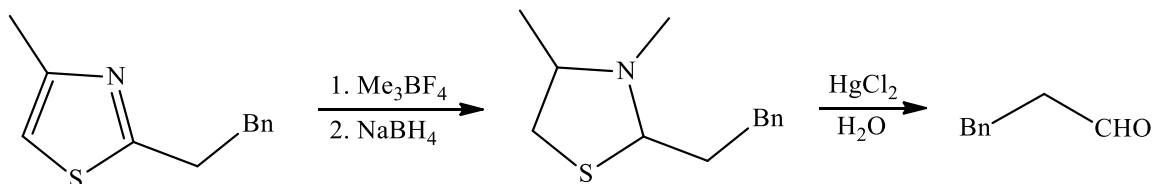
Tiyazoller yükseltgenmeye karşı dirençlidir fakat perbenzoik veya perasetik asit gibi perasitlerle veya hidrojen peroksit ile tiyazol-N-oksit'e yükseltgenirler (Ouda, 2022).



Şekil 1. 13. Tiyazolün yükseltgenme reaksiyonu

1.2.2.3. Tiyazolün indirgenmesi

Tiyazollerin indirgenmesi aldehitlerin üç basamakta hazırlanması için çok kullanışlı bir metottur. Birinci basamak N-metiltiyazolyum tuzunun hazırlanması, ikinci basamak ise NaBH_4 ile tiyazolonyum katyonunun indirgenmesidir. Üçüncü basamak İndirgenmiş tiyazol ara ürününün HgCl_2 destekli hidrolizi ile aldehit vermesidir.



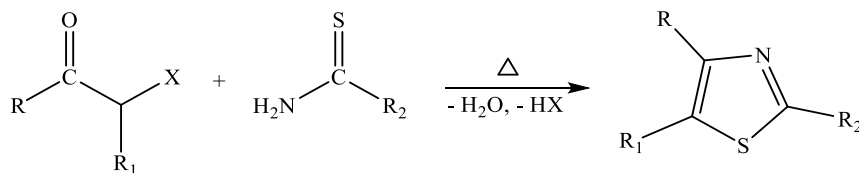
Şekil 1. 14. Tiyazolün indirgenme reaksiyonu

1.2.3. Tiyazolün Sentezi

Tiyazollerin sentezi ve öneminin anlaşılmasında, Hantzsch (Zoltewicz, 1978), Tchernic (Sammes, 1979), Cook Heilbron ve Gabriel (Elderfield, 1961) gibi çeşitli bilim insanlarının yaptığı çalışmalar sonucunda çok fazla sentez yöntemleri belirlenmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda tiyazollerin sentezi bir organik çözücü içerisinde (1-metil-2-pirrolidon gibi) yüksek sıcaklıklarda ve çeşitli katalizörler kullanılarak (amonyum-12-molibdofosfat, siklodekstrinler, iyot ve silika klorür gibi) bir dalgaboyu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En çok bilinen yöntem 1887’de kimyager Hantzsch tarafından icat edilen ve kendi ismiyle anılan yöntemdir. Bu yöntem bir halojene sahip bileşik ile iki heteroatomu bir karbon atomu üzerinde barındıran bileşiğin reaksiyonu sonucunda oluşur (Metzger, 1979).

1.2.3.1. α -halokarbonil bileşiklerden sentezi (tip-1) : Hantzsch Sentezi

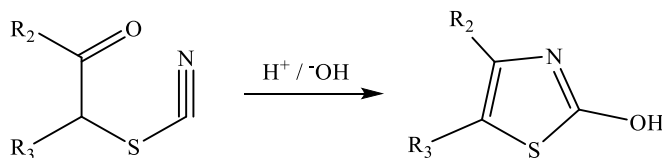
Yöntem olarak en yaygın kullanıma sahip N,S,C atomlarına bağlanan farklı reaktantların α -halokarbonil bileşiklerinin halkayı kapatması sonucunda oluşan sentez yöntemidir.



Şekil 1. 15. Tiyazolün α -halokarbonil bileşiklerden sentezi

1.2.3.2. α -tiyosiyanatoketonların yeniden düzenlenmesiyle oluşan tiyazollerin sentezi

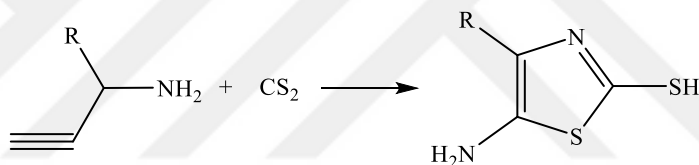
α -tiyosiyanatoketonlar için basit düzeyde siklik reaksiyonudur. İlk olarak; konsantre sülfürik asidin sulu ya da alkali çözeltisini kapsayan asetik asit içerisinde reaksiyon başlatılır. Su içerisinde seyreltme sonucunda 2-hidroksi tiyazoller oluşur. Bu reaksiyonlar 1-2 saat su banyosu içerisinde ya da farklı saat aralığında geri akışlı destilasyon uygulanarak oda sıcaklığında gerçekleştirilebilir (Clarke,1935- Sych, 1971).



Şekil 1. 16. α -tiyosiyanatoketonların sulu ortamda seyreltilmesi ile tiyazol sentezi

1.2.3.3. α -aminonitrillerden tiyazol eldesi (tip-2) : Cook-Heilbron Sentezi

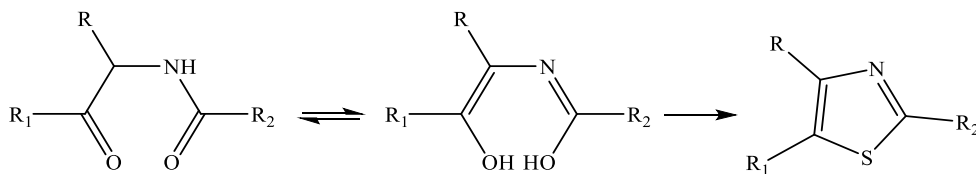
Cook-Heilbron sentezi olarak bilinen yöntem α -aminonitrillerin CS₂, COS ve ditiyokarboksilik asitlerin ester ya da tuzları ile reaksiyonu sonucunda tiyazol elde edilmesini kapsar (Eicher ve Hauptmann, 2003).



Şekil 1. 17. Cook-Heilbron sentezi sonucu tiyazol eldesi

1.2.3.4. Fosfor pentasülfid ve açilamino karbonil bileşiklerinden tiyazol eldesi (tip-3) : Gabriel Sentezi

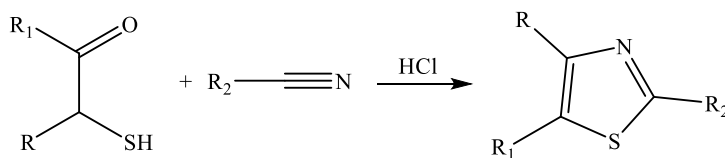
Gabriel tarafından bulunan bu yöntem ilk defa 1910 yılında gerçekleştirilmiştir. Eşit olarak moleküler oranda fosfor pentasülfid ile açilaminoketon reaksiyona girerek 2-fenil-5-alkil türevi tiyazolün sentezi gerçekleştirilir (Gabriel, 1910).



Şekil 1. 18. Gabriel sentezi sonucu tiyazol eldesi

1.2.3.5. α -merkaptoketonlar ve nitrillerden tiyazol eldesi

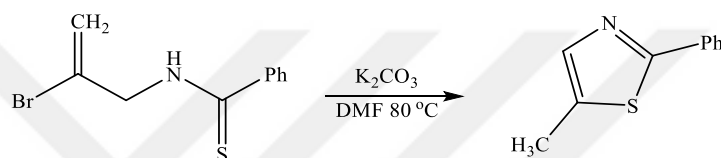
α -merkaptoketonlar ile α -karbonil bileşikleri asit katalizörlüğünde nitriller ve aldehit oksimler ile reaksiyona girmesiyle tiyazollerin 2,4,5-trisübstütüe türevleri sentezlenmiştir (Asinger, 1957).



Şekil 1. 19. α -merkaptoketonlar ve nitrillerden tiyazol eldesi

1.2.3.6. Vinil bromitten tiyazol sentezi

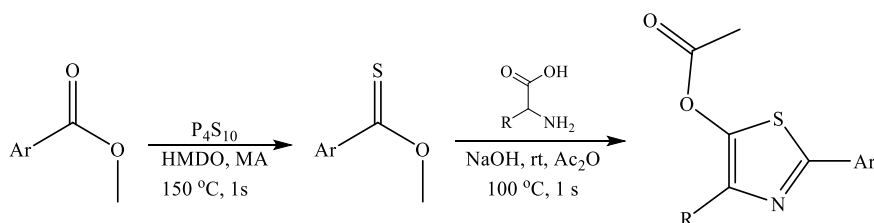
Alkenil, heterosiklik, aromatik ya da alifatik vb. farklı sübstituentlerin mevcut olduğu çeşitli tiyazol türevlerinin sentez yöntemi; N-(2-bromoprop-2-enil) tiyoamid grubu bileşiklerin intramoleküler nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu ile sentezlenmektedir (Koichi, 2009).



Şekil 1. 20. Vinil bromitten tiyazol sentezi

1.2.3.7. 2,4-Disübstitüe-5-asetoksitiyazollerin eldesi

Rasemik fenil glisin ve mevcut metil benzoat grubu bileşikler reaksiyona girmesiyle bir dizi 2,4-disübstitüe-5-asetoksitiyazol uygun miktarlarda elde edildi (Dominique, 2008). Tiyazol halka protokolünü birleştiren polimer yapılar tiyazol çekirdeğinin mükemmel termal stabilitesi özelliğinden yararlanılarak hazırlanmıştır.



Şekil 1. 21. 2,4-Disübstitüe-5-asetoksitiyazollerin eldesi

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Literatür araştırmalar göstermiştir ki tiyazoller; antibakteriyel, antifungal, antikanser, antioksidan, antitümör vb. birçok çalışmada biyolojik aktivite sergilediği gözlenmiştir. Schiff bazı türevleri ve tiyazol türevleri hakkında yapılan literatür araştırmaları aşağıda özetlenmiştir.

2.1. Schiff Bazları

P. K. Kaushik ve çalışma arkadaşları 2016 yılındaki çalışmalarda metil antranilat kullanılarak Schiff bazı sentezlemişlerdi. Sentezlenen Schiff bazının FT-IR, ^1H NMR sonuçlarını inceleyerek koku için kullanılabileceğini saptamışlardır. Ayrıca sentezledikleri Schiff bazının *Pericillium chrysogenum*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*’ye karşı antimikrobiyal olarak aktivite gösterdikleri gözlemlenmiştir (Kaushik ve arkadaşları, 2016).

C. H. Kane ve çalışma arkadaşları 2015 yılında yaptıkları hidrazid Schiff bazını metil antranilattan sentezlemişlerdir. Sonrasında Schiff bazını temel alarak Mn(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri elde edilmiştir. Ligandın X-ışını kristal yapısı rapor edilerek ve diğer metal şelatlarıyla kompleks oluştururken bağlanma durumları üzerinde araştırma yapılmıştır (Kane ve arkadaşları, 2016).

K. Siddappa ve çalışma arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada metil antranilat kullanarak Schiff bazı sentezlemişler ve ligandın Cu(II), Ni(II), Cd(II), Co(II), Mn(II) ve Zn(II) metalleriyle kompleksler sentezlemişlerdir. IR, NMR, UV-Vis ve manyetik verileriyle ilgili incelemeler yapılmış çıkarılan sonuçlar karakterize edilmiş ve antimikrobiyal olarak aktivite gösterdikleriyle ilgili bilgi öne sürülmüştür. (Siddappa ve arkadaşları, 2013)

Yılmaz ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları çalışmada tiyazol bazlı Schiff bazı sentezlemişlerdir. 2,4,4-metoksisalisilaldehit ile tiyosemikarbazit reaksiyonu sonucunda Schiff bazı sentezlenmiştir. Bu çalışmada yapısında siklobütan ve tiyazol yapısı bulunduran Schiff bazı ve bunun Zn(II), Ni(II) ve Cu(II) metalleriyle yaptıkları kompleks yapılar sentezlenmiştir. Daha sonra sentezlenen maddeleri aydınlatılabilmek amacıyla elementel analiz, IR, ^{13}C NMR, ^1H NMR spektrumları ve manyetik süsseptibilite ölçümleri incelenmiştir. Kompleksler için mononükleer yapıda oldukları sonucuna varmışlardır. Bir de sentezlenen yapılar için antimikrobiyal aktivite etkileri incelenmiştir (Yılmaz ve arkadaşları, 2019).

Pandega ve arkadaşları 1999 yılında agar seyreltme metodunu kullanarak sentezlediği isatin türevi Schiff bazlarının antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdikleri konusunda rapor hazırlamışlardır (Pandega ve arkadaşları, 1999).

Yapılan başka bir çalışmada elektron çekici gruba sahip ligandların komplekslerinin fazla biyolojik aktivite gösterdikleri, özellikle bakır metali içeren komplekslerin antibakteriyel aktivitede iyi olduklarını, ayrıca hidroksi grubu ihtiva eden Schiff bazlarının daha fazla aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır (Reddy, 1994).

Sharma ve arkadaşı tarafından 1994'te aminoasit Schiff bazları ile ilgili yapılan çalışmada, indol-3-karbaksiliden-DL-valin, 3-karbaksiliden-DL-alanin ve 3-karbaksiliden-DL-glisin aminoasit Schiff bazları sentezlenmiş; bu maddelerin antibakteriyel ve antifungal özellikleri ile ilgili araştırma yapılmıştır. 3'ünün de etkili olduğu ancak 3-karbaksiliden-DL-valinin diğer Schiff bazlarına göre daha fazla aktivite gösterdiği sonucuna varmışlardır. Her 3 yapıda da karboksil grubunun var olması aktivitede etkili olmasının sebebi olarak açıklanmıştır (Sharma ve Dubey, 1994).

Fioravanti 1996'da yaptığı çalışmada (N-heteroaril) arilmetanaminler grubu Schiff bazlarını sentezlemiş ve bileşiklerin Herpes simlex virüs tip, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı hiçbir etki göstermediğini gözlemlemişlerdir. Ancak (N-heteroaril) arilmetaminler Schiff bazlarının Sabin tip 1 ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı zayıfta olsa etki gösterdiğini ve *Candida* türüne karşı aktif olduğunu gözlemlemişlerdir (Fioravanti, 1996).

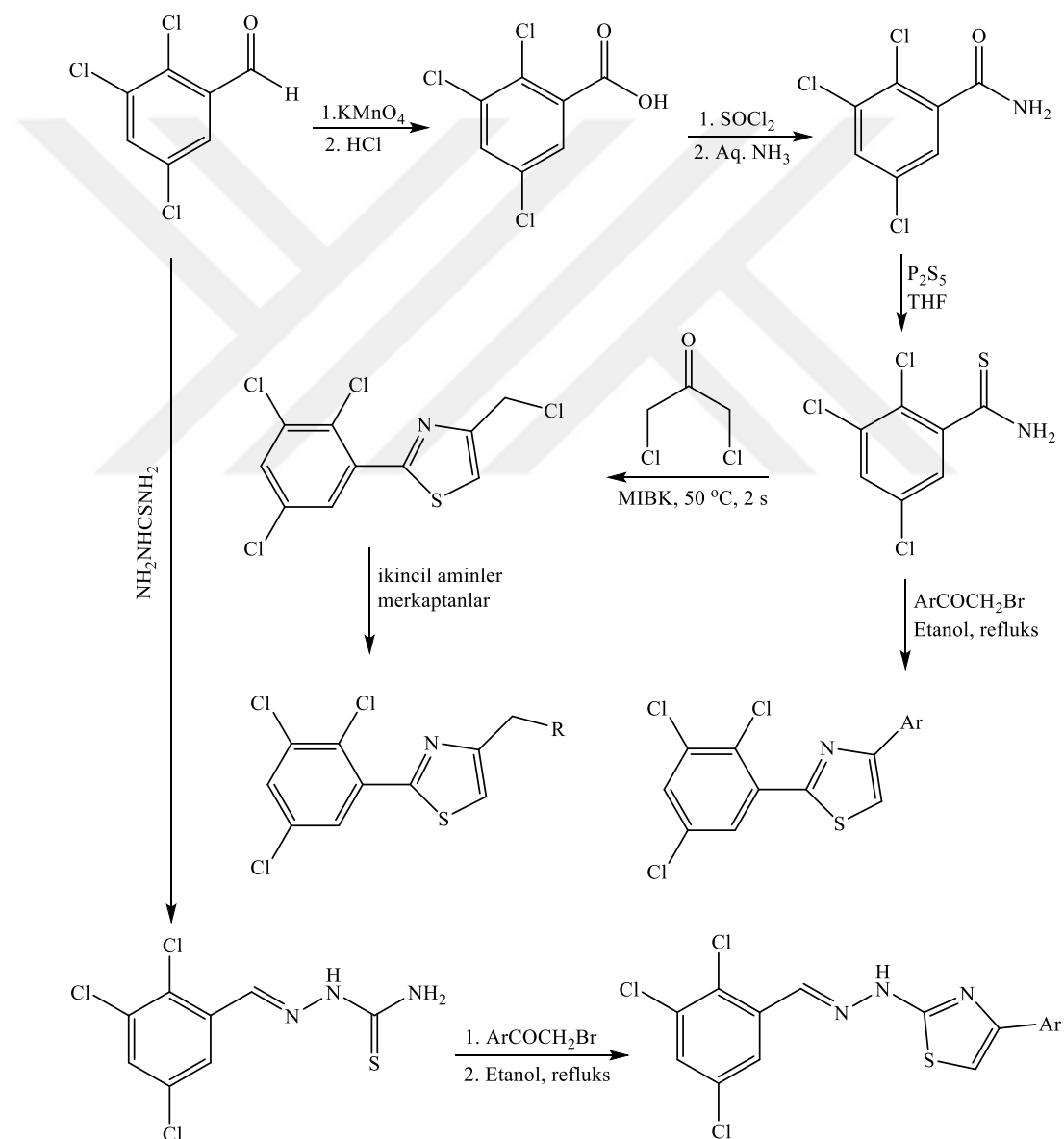
Dığrak ve arkadaşlarının 1997'de yaptıkları çalışmada sentezlenen 1,5-dien-3-ol bileşiği aynı zamanda yapay antibiyotiklerin sentezi için kullanılan bu yapının; antibakteriyel etkilerinin Schiff bazlarından daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu etkinin sebebinin 1,5-dien-3-ol bileşiğinin yapısında alkol ihtiva etmesi ve kullanılan konsantrasyon farklılığından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (Dığrak ve arkadaşları, 1997).

Raman ve arkadaşları 2005'te yaptıkları çalışmada sentezledikleri yeni nötral Schiff bazları ve bunların Cu(II), Co(II), Zn(II) bileşikleri ile oluşturdukları kompleksler için bakteri olarak *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *E. coli* ve *P. aeruginosa*; mantar olarak *Aspergillus Nigar* ve *Rhizoctoria bataicola* üzerinde metot olarak çukur difüzyon kullanılarak aktiviteleri test edilmiş. Teste göre metal kompleksleriyle oluşturulan Schiff bazlarının nötral Schiff bazlarına göre daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (Raman ve arkadaşları, 2005).

2.2. Tiyazol Türevleri

Narayana ve arkadaşlarının 2004'te yaptıkları çalışmada sentezlenen 5-(2-substitue-1,3-tiyazol-5-il)-2-alkoksibenzamit ve 5-(2-N-(substitüearil)-1,3-tiyazol-5-il)-2-alkoksi benzamit türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerden şekil 2.1'deki yapının antifungal etkileri incelenmiş ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Narayana ve arkadaşları, 2004).

Karegoudar ve ark. 2008 de 2,4-disüstitüe tiyazollerini sentezleyerek bu maddeler için antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri üzerinde çalışmalar yapmıştır.

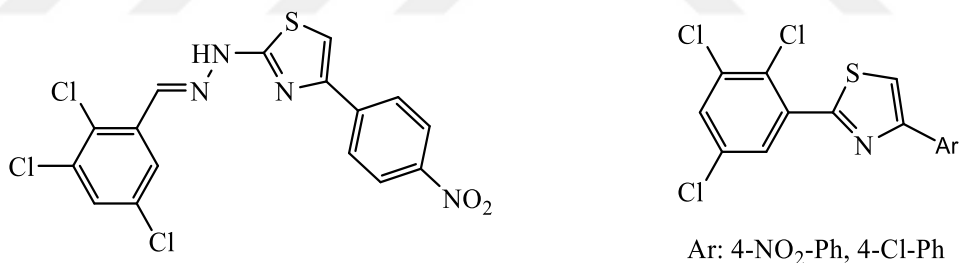


Şekil 2.1. Karegoudar ve ark. tarafından 2008'de gerçekleştirilen 2,4-disüstitüe tiyazoller için sentez şeması

Triklorobenzen karbotiyoamiddenden (0,01 mol) ve sübstitüe fenasil bromür bileşiklerinden eşit miktarlarda alınarak etanol içerisinde 4 saat boyunca geri akışlı destilasyon işlemine bırakılmıştır. Reaksiyonun tamamlanması sonucunda karışım oda sıcaklığında soğumaya bırakılmıştır. Daha sonra çöken katı süzölmüştür. Elde ettiğimiz katı için kloroform içerisinde tekrar kristallendirme işlemi gerçekleştirilmiştir.

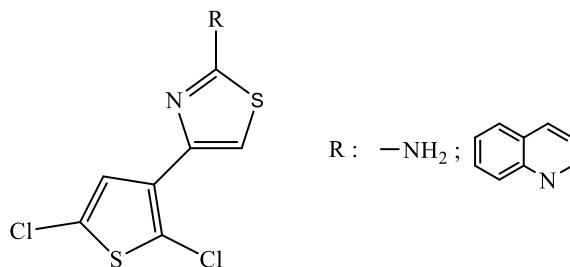
Daha sonra sentezlenen bileşikler için antifungal ve antibakteriyel çalışmaları yapılmıştır. Buna göre sentezlenen bileşikler için antibakteriyel aktivite sonuçları 5f, 5g ve 7d maddeleri *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* 'ya karşı iyi aktivite gösterdikleri belirlenmiş; 7c, 10c ve 10d bileşikleri ise *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*'e karşı iyi aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Antifungal aktivite çalışmalarında ise 5e, 7e ve 7b bileşikleri *Aspergillus flavus* ve *Penicillium marneffe*'ye karşı iyi aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bileşiklerden 5g, 7b ve 10f ise *Trichopyton mentagrophytes* ve *Aspergillus fumigatus*'a karşı iyi aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Holla ve arkadaşları 2008'de sentezledikleri 4-aril/kloroalkil-2-(2,3,5-triklorofenil)-1,3-tiyazol türevi bir grup yeni bileşikler sentezlenmiş (Şekil 2.2). Bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini ölçmek amacıyla *E.coli* ve *Pseudomonas areuginosa* mikroorganizmalarına karşı test edilmiş ve etkili oldukları belirtilmiştir.



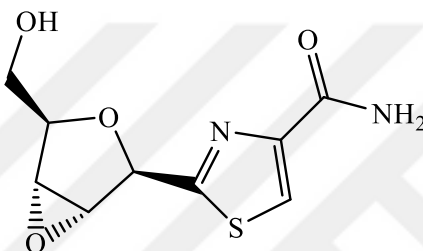
Şekil 2. 2. Antimikrobiyal aktivitesi ölçülen moleküller

Sarojini ve arkadaşları 2010'da yaptıkları çalışmada sentezlenen 2-sübstitüe-4-(2,5-diklorotiyenil)-1,3-tiyazoller için *C.tropicalis* ve *B. subtilis*'e karşı antimikrobiyal aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiş ve moleküler modelleme çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda şekil 2.3'te belirtilen tiyazol bahsettiğimiz organizmalara karşı etkili olduğu gözlemlenmiştir.



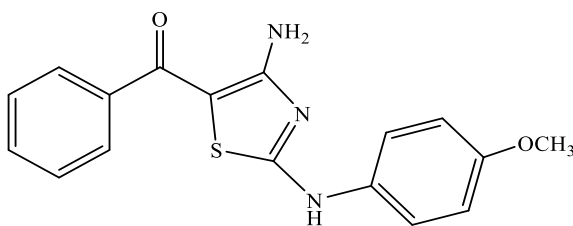
Şekil 2. 3. Antimikrobiyal aktivitesi test edilen yapılar

Popsavin ve arkadaşlarının 2007’de yaptıkları çalışmada sentezledikleri 2-(2,3-anhidrofuranozil)tiyazol-4-karboksamit(2’,3’-anhidro tiyazofurin) türevi bileşikler K562 malign hücre dizilerine karşı test edilmiş 0.09-0.49 μm arasında IC_{50} değerleri vermiştir. Şekil 2.4’te antikanser etkisi test edilen bileşik gösterilmiştir.



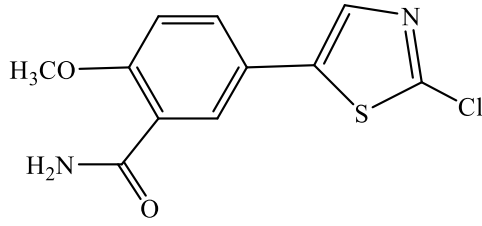
Şekil 2. 4. Antikanser aktivitesi test edilen 4-karboksamidotiiazol türevi

Devasagayum ve arkadaşları 2008’de yaptıkları çalışmada sentezledikleri 4-amino-5-benzoyl-2-(4metoksifenil amino) tiyazol türevleri ayrıca dendroin analogları olarak biliniyor. Şekil 2.5’de gösterilen bileşik yüksek antioksidan özelliği gösterdiği tespit edilmiştir.



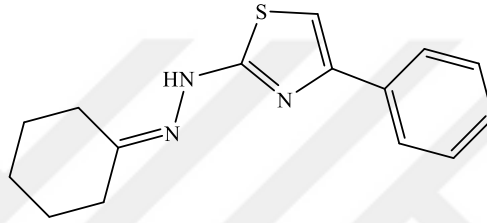
Şekil 2. 5. Antioksidan aktivite gösteren tiyazol türevi

Narayana ve arkadaşlarının 2004’te sentezledikleri 5-(2-substitüe-1,3-tiyazol-5-il)-2-alkoksibenzamit ve 5-(2-N-substitüearil)-1,3-tiyazol-5-il)-2-alkoksibenzamit türevi bileşiklerin antifungal etkileri incelenmiş ve etkili oldukları tespit edilmiştir. Antifungal özelliği incelenen bileşik şekil 2.6’da belirtilmiştir.



Şekil 2. 6. Antifungal özellik gösteren tiyazol türevi

Logu ve arkadaşlarının 2005'te yaptıkları çalışmada 2-aminotiyazol türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden “sikloheksiliden hidrazo-4-fenil-tiyazol “ bileşiği izole *Candida* spp. ve flukonazole dirençli *Candida albicans*'a karşı antifungal özellikleri incelenmiştir. Şekil 2.7'de sikloheksiliden hidrazo-4-fenil-tiyazol bileşiği gösterilmiştir.



Şekil 2. 7. Antifungal özellik gösteren tiyazol türevi

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Reaksiyonlarda ürün takibi İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlenerek yapılmıştır. İTK’da aluminium sheet Merck 60 F254 silika gel kartlar kullanılmıştır. Biyolojik aktivite çalışmaları, Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoteknoloji Bölümü öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Fatih Erci ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Biyolojik aktivite çalışmalarında, Nutrient Broth (Merck), Nutrient Agar (Merck), Mueller Hinton Agar (L Merck), Mueller Hinton Broth (Merck), Dimetil sülfoksit (DMSO, Sigma), Gentamisin, Steril Kâğıt diskler, 1,1 diphenyl 2-picpylhrazyl (DPPH) (Sigma-Aldrich), Gliserol, Askorbik asit (Sigma) ve Metanol (HPLC grade) kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Alet ve Ekipmanlar

Erime noktası tayinleri, EZ Melt-MPA120 marka cihaz ile yapılmıştır. FT-IR spektrumları, Thermo Nicolet iS5 FT-IR (ATR) spektrometresinden alınmıştır. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları 400 MHz Bruker marka spektrometre cihazında alınmış, çözücü olarak DMSO-d₆ ve standart olarak TMS kullanılmıştır. NMR spektrumunda kimyasal kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirtilmiştir. Biyolojik aktivite çalışmalarında; Spektrofotometre, otoklav, inkübatör, petri kapları, pH metre, hassas terazi, steril hava kabini, erlen mayer, beher, 5 ve 10 mL’lik tüpler, mezür, cam pipet, otomatik pipet, kapaklı düz şeffaf 96’lık mikrolplaka, steril şırınga ucu ve filtre (Merck-Millipore) kullanılmıştır.

3.3. Biyolojik Aktivite Çalışmalarında Kullanılan Mikroorganizmalar

Sentezlenen maddelerin antibakteriyel potansiyellerini değerlendirmek için gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*) ve gram-negatif (*Escherichia coli*) bakteri suşları kullanıldı. *E. coli* (ATCC 25922) ve *S. aureus*'un (ATCC 25923) liyofilize kültürleri Microbiologics Inc.'den (Saint Cloud, MN, ABD) temin edildi. Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivitesi ise *Aspergillus niger* organizmasına karşı incelendi.

3.4. Sentezlenen Bileşiklerin Antibakteriyel ve Antifungal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Sentezlenen maddelerin antimikrobiyal duyarlılığını değerlendirmek için agar difüzyon deneyi kullanıldı. Çalışılan bakterilerin stok kültürleri hazırlanarak -18 °C'de Nutrient Broth'ta (Merck) saklandı. Deney sırasında standart *A. niger* kültürü Patates Dekstroz Broth üzerinde geliştirildi. İnokulumlar, mikroorganizmaların hücre süspansiyonunun yaklaşık 1.5 x koloni oluşturan birimleri (KOB/mL) temsil eden 0.5 McFarland bulanıklık standardına ayarlanmasıyla hazırlandı. 100 µL hacminde inokulumlar Mueller Hinton Agar (Lab M) petrilere yayma ekim gerçekleştirildi. Agar delici yardımıyla Muller-Hinton Agar plakasında yaklaşık 8 mm çapında bir kuyucuk oluşturuldu.

Numunelerin stok çözeltilerini hazırlamak için dimetil sülfoksit (DMSO) kullanıldı. Kuyucuklara stok çözeltilerden 50 µL (son konsantrasyonu 200 µg) alikotlar eklendi. Bakteriler için 24 saat 35 °C'de ve *A. niger* için 96 saat 27°C'de inkübasyondan sonra kuyucuk etrafındaki inhibisyon zonlarının çapları (mm) ölçüldü. Deneyler üç defa tekrarlandı.

3.5. DPPH Serbest Radikal Süpürme Aktivitesinin Belirlenmesi

Sentezlenen maddelerin serbest radikal süpürme etkileri 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) kullanılarak yapıldı. DPPH radikal süpürme aktivitesi değerlendirmesi, antioksidan aktivite çalışmalarında standart bir testtir. Spesifik bileşiklerin radikal süpürme aktivitesinin taranması için hızlı bir yöntem olarak görülmektedir. Kullanılan yöntem Dr. Prieto'nun DPPH mikrolakada metodu (2012) esas alınarak 96 kuyucuklu mikrolakada gerçekleştirilmiştir (Prieto, 2012). DPPH radikali MeOH içinde 0.2 mM konsantrasyonda hazırlandı. Bunun için 39.4 mg DPPH yüksek hassasiyetli bir terazide eppendorf tüpte (1.5 mL hacimli) tartıldı ve üzerine 1 mL MeOH ilave edildi ve bunu takiben tüp kapatıldı ve tamamen çözünene kadar vortekslendi. Mikropipet yardımıyla 500 µL'lik balon jöjeye aktarıldı ve eppendorf tüpte kalan maddenin alınması için tüp 1 mL ilave MeOH ile birkaç kez çalkalandı ve balon jöjeye ilave edildi. Hacim MeOH ile son hacim 500 µL olacak şekilde ayarlandı.

Sırası ile şu adımlar takip edildi;

1. Öncelikle mikrolakaya A2-A12 arasında ilgili örnek numuneleri 200 µL hacminde ilave edildi. Bunun dışında kalan kuyucuklara MeOH (100µL) ilave edildi. A 12 kuyucuğuna ise yalnızca DPPH ilave edildi.

2. Daha sonra çok kanallı bir pipetle, 2 ila 12 numaralı sütunların ilk satırından 100 µL alındı ve bunlar ikinci sıradaki eşleşen kuyulara aktarıldı.
3. İçindekiler pipetle 4-5 kez karıştırıldı.
4. Bundan sonra, üçüncü sıraya tam olarak 100 µL aktarıldı ve son 100 µL'yi atılarak seyreltme işlemi sonuncuya kadar tekrarlandı. Bu şekilde 2–12 arasındaki sütunlarda ½ oranında seyreltme yapıldı.
5. Plakadaki blank kuyucuklar hariç her sütuna 100 µL DPPH (0.2 mM) solüsyonu eklendi.
6. Plaka, buharlaşmayı en aza indirmek için kapakla kapatıldı ve daha sonra DPPH radikalini ışıkla bozulmadan korumak için folyoya sarıldı veya oda sıcaklığında 30 dakika karanlıkta bekletildi.
7. Bu işlemi takiben absorbans Thermo Scientific Multiskan GO spektrofotometre (Thermo Fisher Scientific)'de mikrolaka okuyucusunda 515 nm'de ölçüldü.
8. Her numune için denemeler üç tekrarlı halde gerçekleştirildi. İşlemde Askorbik asit standart olarak kullanılmıştır

DPPH radikal süpürme aktivite yüzdesi aşağıdaki formül ile belirlenir.

$$\text{DPPH radikalinin inhibisyon \%} = \left[\frac{\text{Abs}_{\text{kontrol}} - (\text{Abs}_{\text{örnek}} - \text{Abs}_{\text{bos}})}{\text{Abs}_{\text{kontrol}}} \right] \times 100$$

$\text{Abs}_{\text{kontrol}}$ = DPPH'nin absorbansı

$\text{Abs}_{\text{örnek}}$ = Örnek 1 + DPPH absorbansı

Abs_{bos} = Boş örnek absorbansı

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1. Sentezler

Çalışmamız sentez yönünden iki basamaktan oluşmaktadır. Birinci basamak çeşitli aldehit türevlerinin (3,5-dikloro-2-hidroksibenzaldehit, 3,5-dibromo-2-hidroksibenzaldehit, 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit, 5-kloro-2-hidroksibenzaldehit, 2,3-dihidroksibenzaldehit) tiyosemikarbazit ile reaksiyonundan Schiff bazlarının elde edilmesidir. İkinci basamak ise elde edilen Schiff bazı türevlerinin 2,4'-dibromoasetofenon ve 2-bromo-4'-nitroasetofenon ile ayrı ayrı reaksiyonundan tiyazol türevlerinin elde edilmesidir. Sentezlenen Schiff bazları ve tiyazol türevlerinin fiziksel özellikleri incelenmiş ve karakterizasyonu için de FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR tekniklerinden faydalanılmıştır.

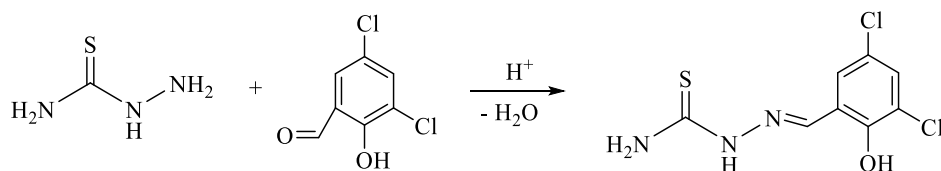
4.1.1. Schiff bazı türevlerinin sentezi için genel metot

100 mL'lik tek boyunlu dibi düz balonda 40 mL etanol içerisinde (0.1822, 2 mmol) tiyosemikarbazit, 2 mmol aldehit türevi ve 2 damla H_2SO_4 konularak geri soğutucu altında $150\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 6 saat süreyle kaynatıldı. Reaksiyon İTK (etil asetat/hekzan 2:1) ile izlenerek sonlandırıldı. Çözücü evaporasyon ile uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen katı soğuk etanol ile yıkanıp süzülde ve kurutularak (1), (2), (3), (4) ve (5) no'lu bileşikler saf olarak elde edildi (P. P. T. Sah ve ark, 1950).

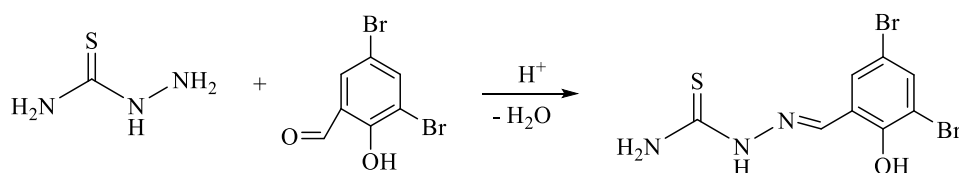
Elde edilen (1), (2), (3), (4) ve (5) no'lu bileşiklerin fiziksel özellikleri Tablo 1'de, FT-IR değerleri Tablo 2'de, ^1H NMR değerleri Tablo 3'te, ^{13}C NMR değerleri ise Tablo 4'te verilmiştir.

4.1.2. Sentezlenen Schiff bazlı bileşiklerin yapıları

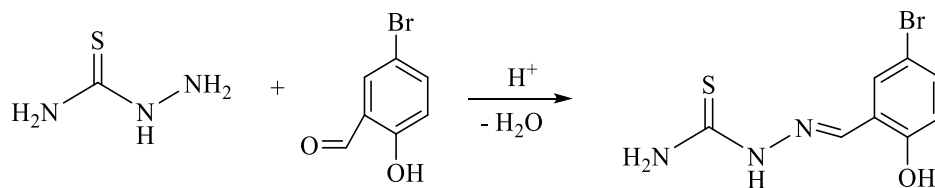
4.1.2.1. 3,5-Dikloro-2-hidroksibenzaldehit tiyosemikarbazon (1)



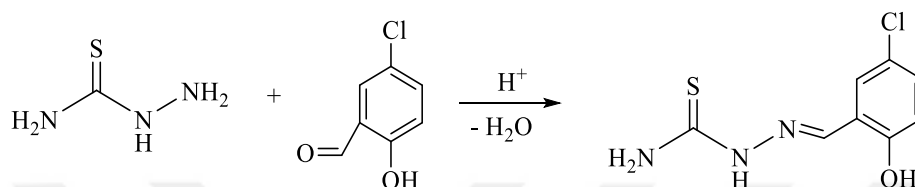
4.1.2.2. 3,5-Dibromo-2-hidroksibenzaldehit tiyosemikarbazon (2)



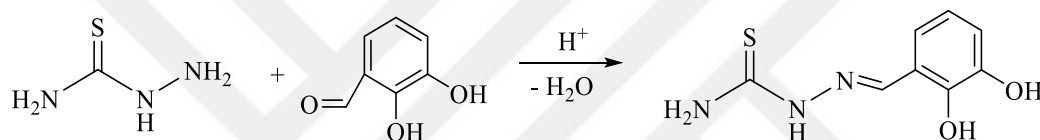
4.1.2.3. 5-Bromo-2-hidroksibenzaldehit tiyosemikarbazon (3)



4.1.2.4. 5-Kloro-2-hidroksibenzaldehit tiyosemikarbazon (4)



4.1.2.5. 2,3-Dihidroksibenzaldehit tiyosemikarbazon (5)



4.1.3. Tiyazol türevlerinin sentezi için genel metot

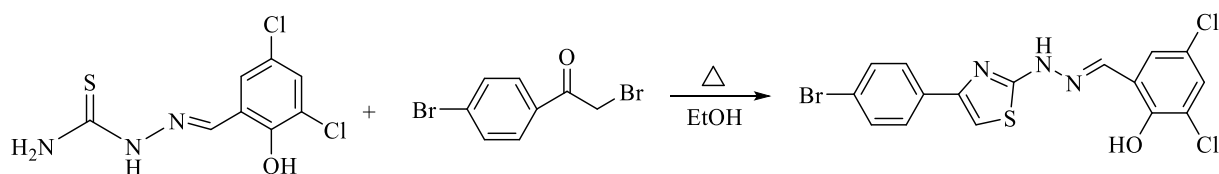
100 mL'lik tek boyunlu balonda 10 mL etanol içerisinde 0,1000 g ($3,79 \times 10^{-4}$, $2,83 \times 10^{-4}$, $3,64 \times 10^{-4}$, $4,35 \times 10^{-4}$, $4,73 \times 10^{-4}$ mmol) Schiff bazı türevi, ve Schiff bazı türevlerinin molüne karşılık gelen miktarlarda 2,4'-dibromoasetofenon / 2-bromo-4'-nitroasetofenon geri soğutucu altında 150 °C'da 6 saat süreyle kaynatıldı. Reaksiyon İTK (etil asetat/hekzan 1:2) ile izlenerek sonlandırıldı. Çözücü evaporasyon ile uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen katı soğuk etanol ile yıkanıp süzüldü ve kurutularak **(6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14) ve (15)** no'lu bileşikler saf olarak elde edildi (Olga I. Gudzera ve ark., 2016).

Elde edilen **6-15** no'lu bileşiklerin fiziksel özellikleri Tablo 1'de, FT-IR değerleri Tablo 2'de, ^1H NMR değerleri Tablo 3'te, ^{13}C NMR değerleri Tablo 4'te verilmiştir.

4.1.4. Sentezlenen tiyazol türevli bileşiklerin yapıları

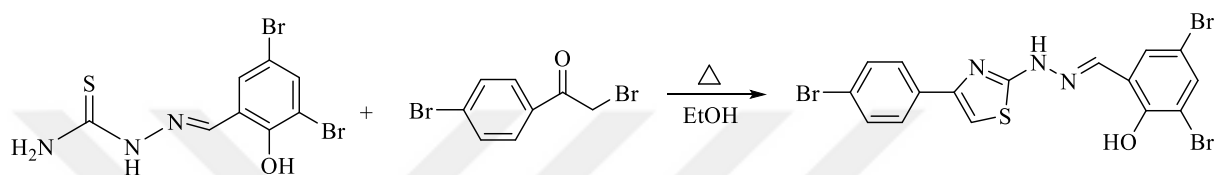
4.1.4.1. 3,5-Dikloro-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-bromofenil)-2- tiyazolil] hidrazone

(6)



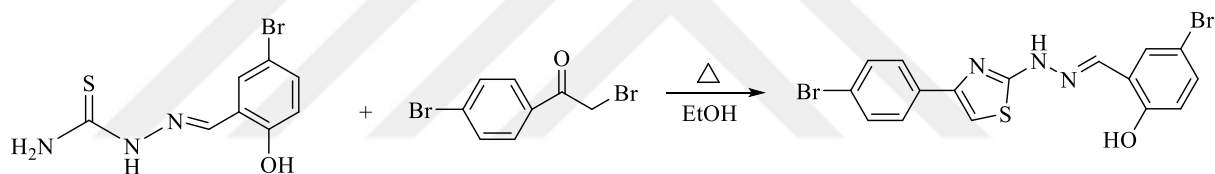
4.1.4.2. 3,5-Dibromo-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-bromofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (7)

(7)



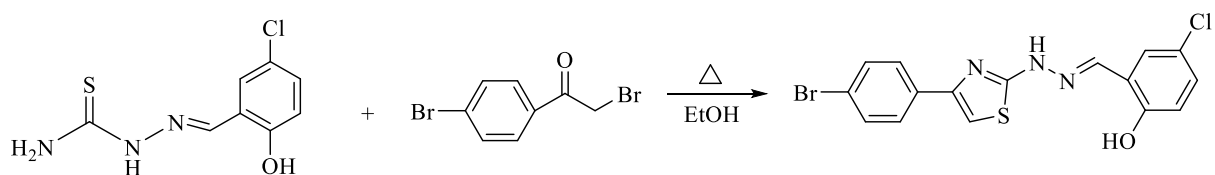
4.1.4.3. 5-Bromo-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-bromofenil)-2- tiyazolil] hidrazone

(8)

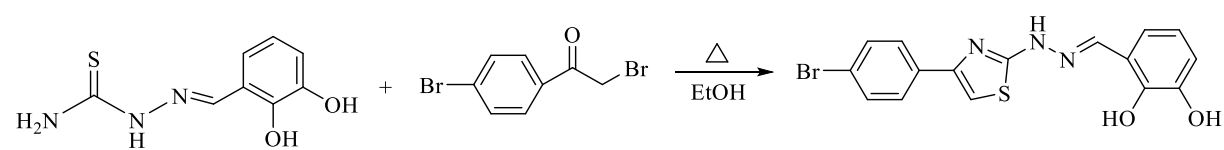


4.1.4.4. 5-Kloro-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-bromofenil)-2- tiyazolil] hidrazone

(9)

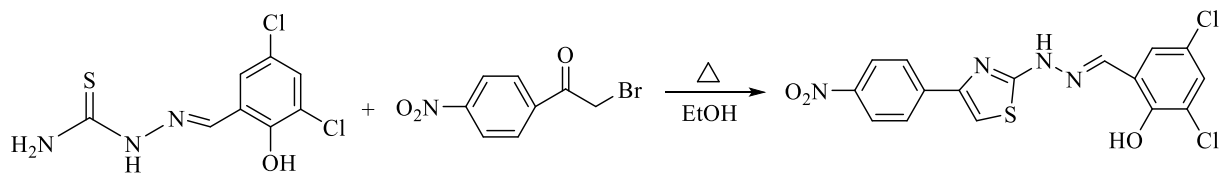


4.1.4.5. 2,3-Dihidroksibenzaldehit-2-[4-(4-bromofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (10)



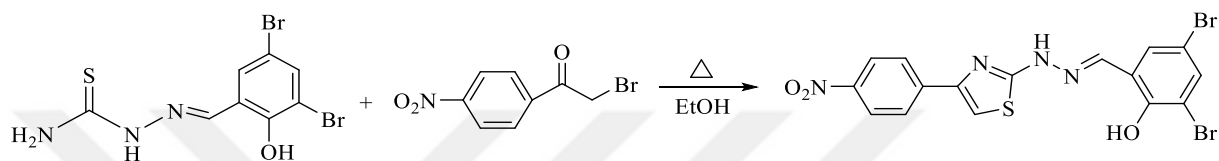
4.1.4.6. 3,5-Dikloro-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-nitrofenil)-2- tiyazolil] hidrazone

(11)



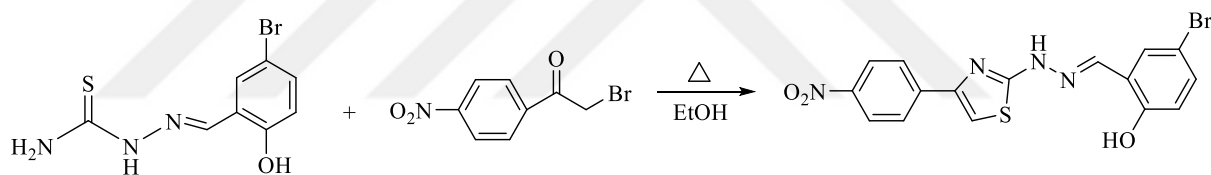
4.1.4.7. 3,5-Dibromo-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-nitrofenil)-2- tiyazolil] hidrazone

(12)

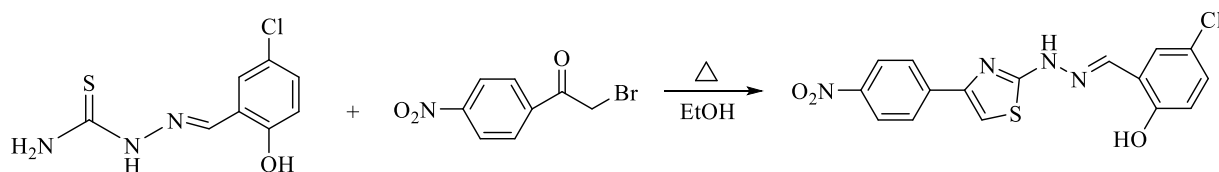


4.1.4.8. 5-Bromo-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-nitrofenil)-2- tiyazolil] hidrazone

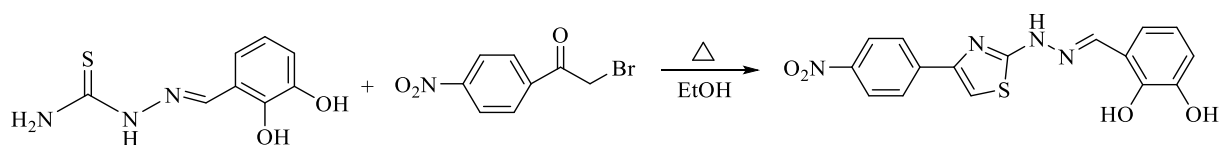
(13)



4.1.4.9. 5-Kloro-2-hidroksibenzaldehit-2-[4-(4-nitrofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (14)



4.1.4.10. 2,3-Dihidroksibenzaldehit-2-[4-(4-nitrofenil)-2- tiyazolil] hidrazone (15)



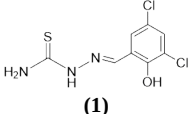
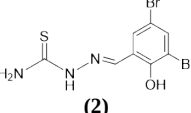
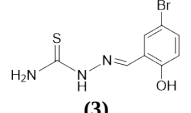
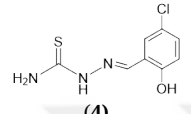
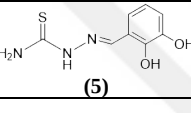
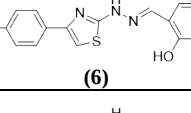
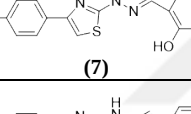
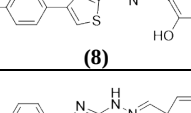
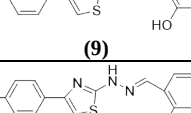
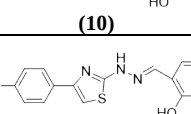
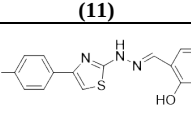
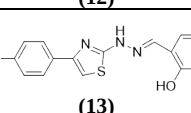
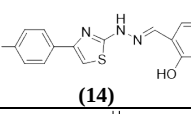
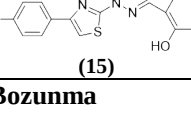
5. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

5.1 Sentezlenen Schiff Bazı-Tiyazol Türevlerinin Karakterizasyonuna ait Sonuçlar

Bu çalışmada beş adet Schiff bazı türevi ve on adet tiyazol türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm yapıların karakterizasyonuna ait sonuçlar aşağıda tablo halinde verilmiştir. Sentezlenen 1, 2, 3, 4, 5 ve 12 no'lu bileşikler literatürde mevcut olup diğerleri orijinal olarak sentezlenmiştir.



Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin fiziksel özellikleri

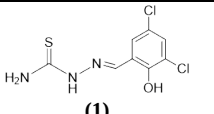
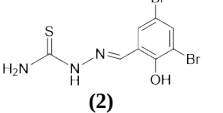
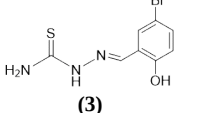
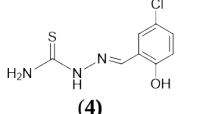
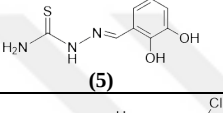
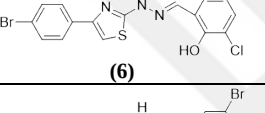
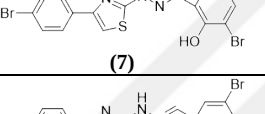
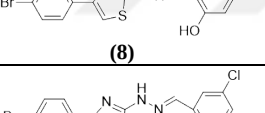
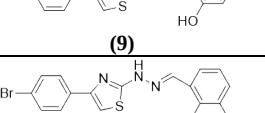
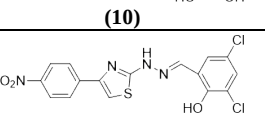
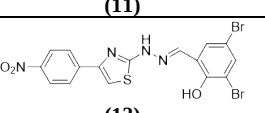
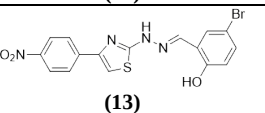
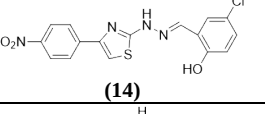
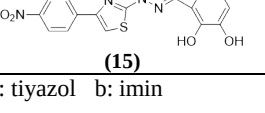
Bileşik	Kapalı Formül	M.W. (g mol ⁻¹)	Renk	E.n. (°C)	Verim (%)	Bulunan (Hesaplanan) (%)		
						C	H	N
 (1)	C ₈ H ₇ Cl ₂ N ₃ OS	264.12	Beyaz	243-244	59	36.3 (36.4)	2.6 (2.7)	15.7 (15.9)
 (2)	C ₈ H ₇ Br ₂ N ₃ OS	353.03	Beyaz	239-240	78	27.0 (27.2)	1.9 (2.0)	11.7 (11.6)
 (3)	C ₈ H ₈ BrN ₃ OS	274.14	Krem	296-297*	41	34.8 (34.7)	2.8 (2.9)	15.1 (15.2)
 (4)	C ₈ H ₈ ClN ₃ OS	229.68	Açık sarı	285-286	80	41.4 (41.5)	3.2 (3.1)	17.9 (18.1)
 (5)	C ₈ H ₉ N ₃ O ₂ S	211.24	Açık Kahverengi	198-199	26	45.1 (45.3)	4.2 (4.2)	19.4 (19.3)
 (6)	C ₁₆ H ₁₀ BrCl ₂ N ₃ OS	443.14	Açık sarı	258-259	85	43.0 (43.1)	2.1 (2.2)	9.3 (9.4)
 (7)	C ₁₆ H ₁₀ Br ₃ N ₃ OS	532.05	Açık sarı	254-255	83	35.7 (35.9)	1.8 (1.9)	7.7 (7.9)
 (8)	C ₁₆ H ₁₁ Br ₂ N ₃ OS	453.15	Sarı	265-266	63	42.3 (42.4)	2.4 (2.3)	9.1 (9.0)
 (9)	C ₁₆ H ₁₁ BrClN ₃ OS	408,70	Açık sarı	264-265	74	46.8 (47.0)	2.7 (2.7)	10.2 (10.3)
 (10)	C ₁₆ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ S	390.26	Açık Kahverengi	266-267	42	48.8 (49.1)	3.0 (3.1)	10.5 (10.6)
 (11)	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ S	409.24	Turuncu	275-276	70	46.7 (47.0)	2.4 (2.5)	13.5 (13.4)
 (12)	C ₁₆ H ₁₀ Br ₂ N ₄ O ₃ S	498.15	Sarı	276-277	67	38.4 (38.5)	1.9 (2.0)	11.0 (11.2)
 (13)	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₄ O ₃ S	419.25	Sarı	270-271	60	45.6 (45.8)	2.5 (2.4)	13.1 (13.2)
 (14)	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₄ O ₃ S	374.80	Koyu Turuncu	264-265	68	51.2 (51.3)	2.9 (2.8)	14.8 (15.0)
 (15)	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	356.36	Sarı	277-278	44	53.7 (53.9)	3.3 (3.3)	17.8 (17.7)

*: Bozunma

5.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrum Değerlendirilmesi

Schiff bazları 1-5 numaralı moleküller için OH piki 3338-3466 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Schiff bazlarının 2,4'-dibromoasetofenon bileşiği ile reaksiyonundan elde edilen 6-10 numaralı tiyazol türevleri için OH piki 3626-3628 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Schiff bazlarının 2-bromo-4'-nitroasetofenon bileşiği ile reaksiyonu sonucunda elde ettiğimiz 11-15 numaralı tiyazol türevleri için OH piki ise 3265-3308 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Schiff bazlarında mevcut olan NH_2 piki 3229-3353 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Sentezlenen Schiff bazları ve tiyazoller için N-H piki 3097-3160 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Tiyazollerin halka içerisindeki C=N çift bağı 1567-1586 cm^{-1} aralığında pik vermiştir. Sentezlenen bileşiklerde azometin grubuna ait C=N çift bağı 1595-1622 cm^{-1} aralığında pik vermiştir. Schiff bazlarına ait C=S piki 1526-1544 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapısında mevcut olan C-O piki 1103-1169 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir.

Tablo 2. Sentezlenen bileşiklere ait karakteristik FT-IR spektrum değerleri (ν , cm^{-1})

Bileşik	(OH)	(NH ₂)	(N-H)	(C=N) ^a	(C=N) ^b	(C=S)	(C-O)
 (1)	3459	3343	3105	---	1610	1526	1103
 (2)	3466	3353	3101	---	1613	1535	1135
 (3)	3455	3245	3160	---	1610	1544	1123
 (4)	3402	3229	3160	---	1610	1540	1115
 (5)	3383	3310	3144	---	1615	1532	1112
 (6)	3626	---	3122	1579	1622	---	1153
 (7)	3627	---	3111	1576	1608	---	1155
 (8)	3627	---	3119	1586	1617	---	1148
 (9)	3628	---	3119	1583	1619	---	1149
 (10)	3628	---	3113	1580	1613	---	1169
 (11)	3308	---	3097	1576	1597	---	1164
 (12)	3297	---	3115	1577	1598	---	1167
 (13)	3307	---	3114	1569	1597	---	1148
 (14)	3306	---	3108	1576	1595	---	1155
 (15)	3265	---	3127	1567	1598	---	1142

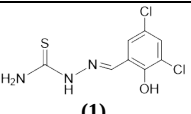
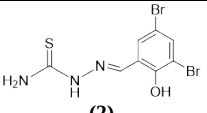
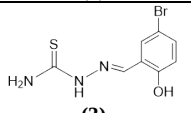
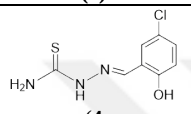
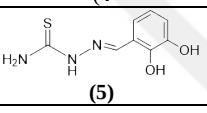
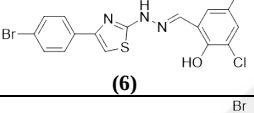
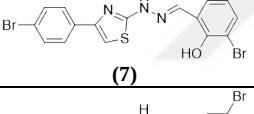
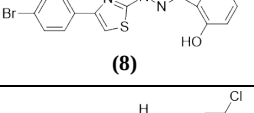
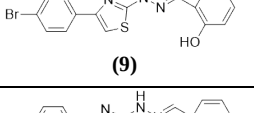
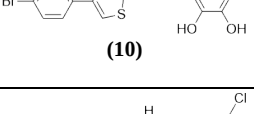
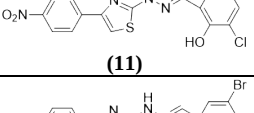
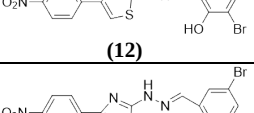
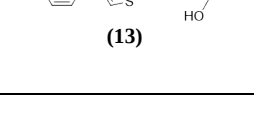
a: tiyazol b: imin

5.1.2. Sentezlenen Bileşiklerin NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

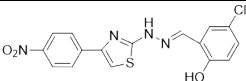
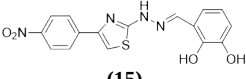
5.1.2.1. Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen Schiff bazı türevleri 1-5 numaralı moleküller için ^1H NMR değerlerini incelediğimizde $-\text{NH}$ pikleri 11,37-11,53 ppm, $-\text{OH}$ pikleri 7,85-10,07 ppm, $-\text{N}=\text{CH}$ pikleri 8,29-8,37 ppm, $-\text{NH}_2$ pikleri 8,15-8,24 ppm, aromatik protonlar 6,79-8,95 ppm aralığında gözlenmiştir. Schiff bazlarının 2,4'-dibromoasetofenon bileşiği ile reaksiyonundan elde edilen 6-10 numaralı tiyazol türevleri için $-\text{NH}$ pikleri 12,25-12,60 ppm, $-\text{OH}$ pikleri 10,38-10,87 ppm, $-\text{N}=\text{CH}$ pikleri 8,27-8,34 ppm, $-\text{CH}$ (tiyazol) 7,41-7,47 ppm, aromatik protonlar 6,71-7,81 ppm aralığında gözlenmiştir. Schiff bazlarının 2-bromo-4'-nitroasetofenon bileşiği ile reaksiyonu sonucunda elde ettiğimiz 11-15 numaralı tiyazol türevleri için $-\text{NH}$ pikleri 12,25-12,64 ppm, $-\text{OH}$ pikleri 8,27-10,36 ppm, $-\text{N}=\text{CH}$ pikleri 8,27-8,35 ppm, $-\text{CH}$ (tiyazol) 7,71-7,73 ppm, aromatik protonlar 6,71-8,29 ppm aralığında gözlenmiştir.

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklere ait karakteristik ^1H NMR spektrum değerleri) (400 MHz, DMSO) δ , ppm

Bileşik	-NH	-OH	-N=CH	-NH ₂	C-H, tiyazol	Aromatik
 (1)	11.53 (s, 1H)	10.07 (s, 1H)	8.33 (s, 1H)	8.24 (s, 2H)	-	8.07 (s, 1H), 7.53 (s, 1H)
 (2)	11.53 (s, 1H)	9.97 (s, 1H)	8.30 (s, 1H)	8.24 (s, 2H)	-	8.15 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).
 (3)	11.41 (s, 1H)	10.22 (s, 1H)	8.29 (s, 1H)	8.21 (s, 2H)	-	8.95 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H).
 (4)	11.42 (s, 1H)	10.20 (s, 1H)	8.30 (s, 1H)	8.15 (s, 2H)	-	8.10 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H).
 (5)	11.37 (s, 1H)	8.08, 7.85 (s, 2H)	8.37 (s, 1H)	4.34-3.61 (br, 2H)	-	7.36 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H)
 (6)	12.53 (s, 1H)	10.72 (s, 1H)	8.29 (s, 1H)	-	7.47 (s, 1H)	7.81 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 4H)
 (7)	12.60 (s, 1H)	10.87 (s, 1H)	8.27 (s, 1H)	-	7.47 (s, 1H)	7.81 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.61 (d, J = 7,9 Hz, 2H)
 (8)	12.25 (s, 1H)	10.38 (s, 1H)	8.27 (s, 1H)	-	7.42 (s, 1H)	7.81 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8,6 Hz, 1H),
 (9)	12.25 (s, 1H)	10.38 (s, 1H)	8.27 (s, 1H)	-	7.42 (s, 1H)	7.81 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8,6 Hz, 1H),
 (10)	9.05-6.31 (bs, 3H).		8.34 (s, 1H)	-	7.41 (s, 1H)	7.80 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6,9 Hz, 1H),
 (11)	12.60 (s, 1H)	10.63 (s, 1H)	-	-	7.56 (s, 1H)	8.33 – 8.20 (m, 3H), 8.16 – 8.06 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).
 (12)	12.64 (s, 1H)	10.75 (s, 1H)	-	-	-	8.33 – 8.21 (m, 3H), 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.82 – 7.71 (m, 3H).
 (13)	12.34 (s, 1H)	10.39 (s, 1H)	8.27 (s, 1H)	-	7.72 (s, 1H)	8.28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Tablo 3 devam

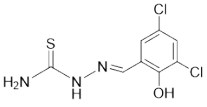
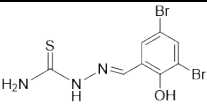
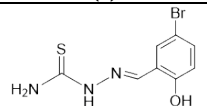
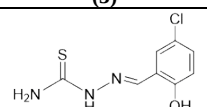
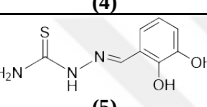
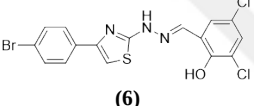
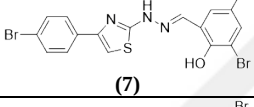
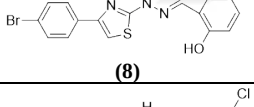
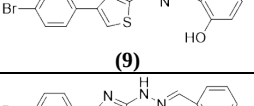
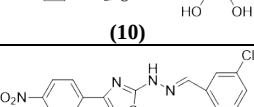
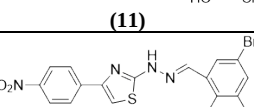
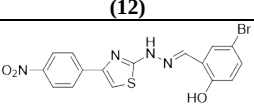
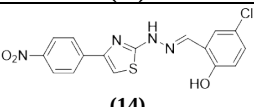
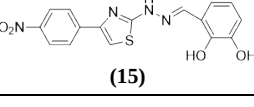
Bileşik	-NH	-OH	-N=CH	-NH ₂	C-H, tiyazol	Aromatik
 (14)	12.35 (s, 1H)	10.36 (s, 1H)	8.27 (s, 1H)	-	7.73 (s, 1H)	8.29 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H).
 (15)	12.25 (s, 1H)	9.50, 9.31 (s, 2H)	8.35 (s, 1H)	-	7.71 (s, 1H)	8.28 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6.81(d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6.71 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H).

5.1.2.2. Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen Schiff bazı türevleri 1-5 numaralı moleküller için ^{13}C NMR değerlerini incelediğimizde C=S piki 178,5 ppm, C=N piki 151 ppm aromatik karbonlar ise 111,6-138,7 ppm aralığında gözlenmiştir. Schiff bazlarının 2,4'-dibromoasetofenon bileşiği ile reaksiyonundan elde edilen 6-10 numaralı tiyazol türevleri için tiyazol (C=N) piki 167,8-168,6 ppm, C=N piki 149,2-155,5 ppm aromatik karbonlar 104,7-149,2 ppm aralığında gözlenmiştir. Schiff bazlarının 2-bromo-4'-nitroasetofenon bileşiği ile reaksiyonundan elde edilen 11-15 numaralı tiyazol türevleri için tiyazol (C=N) piki 168,2-168,7 ppm, C=N piki 149,1-149,3 ppm, aromatik karbonlar 108,7-158,3 ppm aralığında gözlenmiştir.



Tablo 4. Sentezlenen bileşiklere ait karakteristik ^{13}C NMR spektrum değerleri (100 MHz, DMSO) δ , ppm

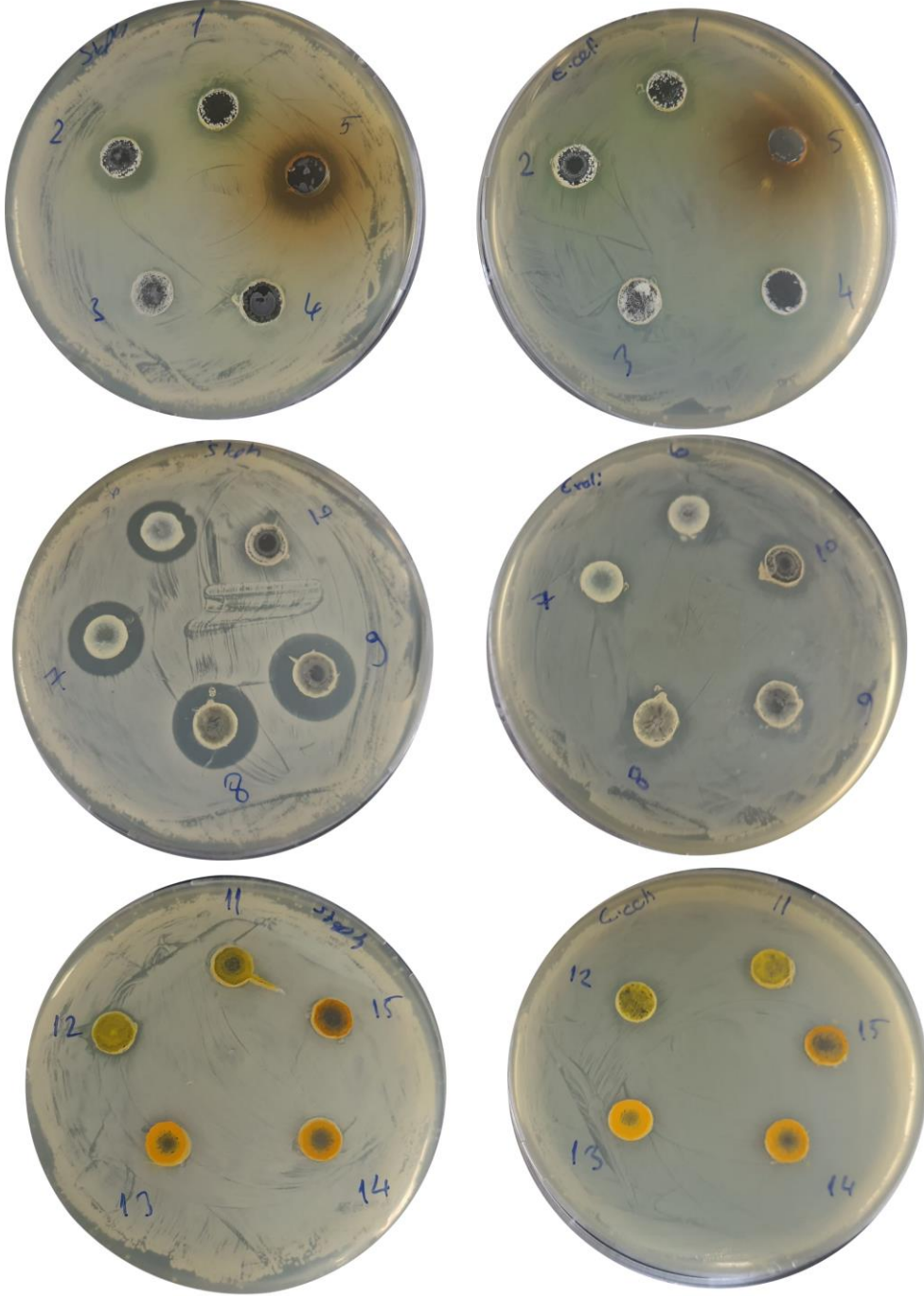
Bileşik	
 (1)	178.5, 151.0, 138.0, 130.1, 125.5, 125.3, 124.5, 123.1.
 (2)	178.2, 152.6, 138.7, 135.7, 129.3, 125.7, 113.4, 112.7.
 (3)	178.0, 156.1, 137.7, 133.7, 128.8, 123.2, 118.6, 111.6.
 (4)	178.3, 155.6, 137.8, 130.8, 125.9, 123.9, 122.8, 118.1.
 (5)	178.05, 146.0, 145.7, 140.7, 121.4, 119.5, 117.5, 116.9.
 (6)	167.9, 151.0, 139.3, 133.9, 132.1, 129.8, 128.1, 125.9, 124.2, 123.8, 122.7, 121.2, 105.1.
 (7)	167.8, 152.5, 140.7, 135.2, 132.1, 130.2, 128.1, 123.5, 121.4, 121.2, 112.5, 111.8, 108.2.
 (8)	168.5, 155.5, 139.3, 137.9, 134.0, 132.8, 132.2, 128.0, 123.2, 120.9, 118.7, 111.3, 105.0.
 (9)	168.4, 154.8, 138.3, 134.0, 132.0, 130.5, 128.3, 125.0, 123.6, 122.6, 120.8, 118.1, 105.0.
 (10)	168.6, 149.2, 146.0, 145.4, 141.3, 133.7, 132.0, 130.3, 128.1, 120.9, 119.8, 117.4, 116.8, 104.7.
 (11)	168.2, 151.0, 149.3, 146.8, 140.8, 139.3, 129.9, 126.9, 125.7, 124.6, 124.2, 123.9, 122.8, 109.3.
 (12)	168.2, 158.3, 152.5, 149.2, 146.8, 140.3, 135.3, 130.0, 127.1, 124.5, 124.1, 112.7, 111.6, 109.5.
 (13)	168.8, 155.5, 149.1, 146.7, 141.1, 137.8, 133.3, 127.9, 126.8, 124.6, 123.2, 118.9, 111.3, 109.1.
 (14)	168.8, 155.1, 149.1, 146.7, 141.1, 137.9, 130.4, 126.8, 124.9, 124.6, 123.7, 122.6, 118.4, 109.1.
 (15)	168.7, 149.1, 146.7, 146.1, 145.2, 141.2, 140.1, 126.8, 124.6, 120.9, 119.8, 117.2, 116.8, 108.7.

5.2. Antibakteriyel Aktivite

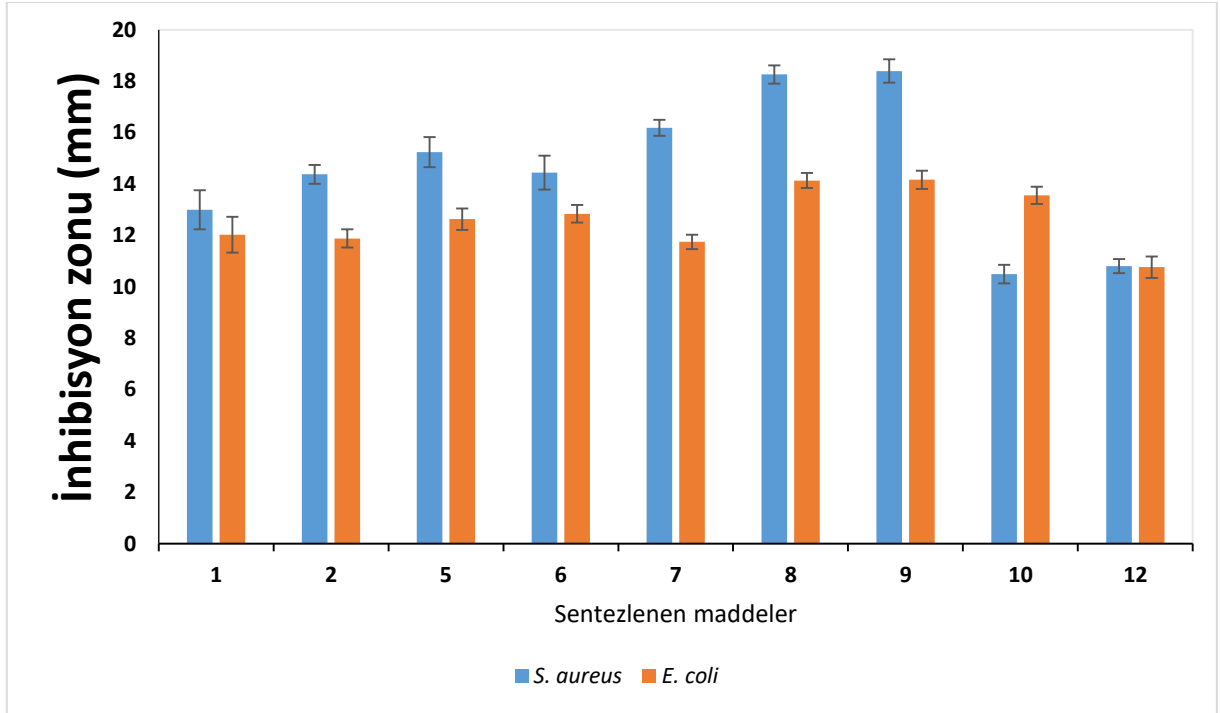
Seçilen mikroorganizmaların sentezlenen maddelere karşı in vitro duyarlılıkları agar difüzyon yöntemi ile belirlendi. Gerçekleştirilen çalışmada sentezlenen maddelerden hiçbirinin antifungal aktivite göstermediği gözlemlendi. Antibakteriyel aktivitede ise, bileşik 8 ve 9'un sırasıyla 18.27 ± 0.35 ve 18.40 ± 0.46 inhibisyon zonu ile gram-pozitif *S. aureus* bakterisine karşı en yüksek antibakteriyel aktivite sergiledi. Yine bileşik 8 ve 9'un sırasıyla gram-negatif *E. coli* bakterisine karşı sırasıyla 14.14 ± 0.29 ve 14.17 ± 0.35 inhibisyon zonu ile diğer maddelere göre bu mikroorganizmaya karşı en yüksek aktiviteyi gösterdiği bulundu. Sentezlenen maddelerden 3, 4, 11, 13, 14 ve 15'in her iki bakteriye karşı herhangi bir antibakteriyel aktivite göstermediği tespit edildi. *S. aureus* bakterisine karşı gösterilen aktiviteye göre maddelerin büyükten küçüğe doğru sıralanması aşağıdaki gibi gerçekleşmiştir; $9 > 8 > 7 > 5 > 6 > 2 > 1 > 12 > 10$. Diğer yandan, *E. coli* bakterisine karşı ise $9 > 8 > 10 > 6 > 5 > 1 > 2 > 7 > 12$ şeklinde sıralanmıştır. Genel olarak madde 10 dışında kalan ve antibakteriyel aktivite gösteren tüm maddelerin gram-pozitif bakteriye karşı etkinliğinin daha fazla olduğu belirlendi. Madde 10'un ise *E. coli* bakterisine karşı göstermiş olduğu 13.56 ± 0.34 inhibisyon zonunun gram-pozitif *S. aureus* bakterisine göstermiş olduğu 10.50 ± 0.36 inhibisyon zonundan daha fazla olduğu görüldü. İlgili maddelerin antibakteriyel aktiviteleri şekil 5.1, 5.2. ve Tablo 5'te verilmiştir.

S. aureus

E. coli



Şekil 5. 1. Örneklerin *S.aureus* ve *E. coli* 'ye karşı antibakteriyel aktivitelerinin MHB agar üzerindeki görüntüleri



Şekil 5. 2. Örneklerin gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı göstermiş oldukları antibakteriyel aktivite sonunda ölçülen inhibisyon zonları (mm)

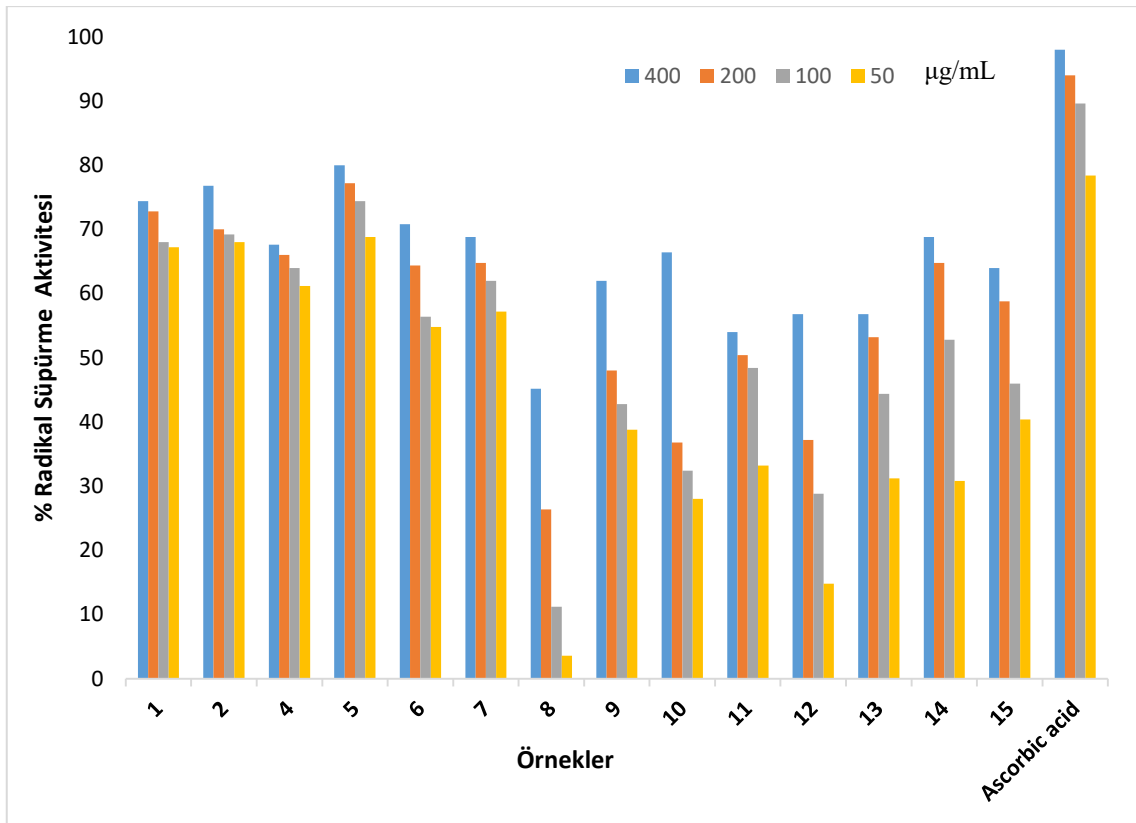
Tablo 5. Difüzyon yöntemi ile test edilen mikroorganizmalara karşı numunelerin mm cinsinden inhibisyon ve standart sapma değerleri

Bileşikler	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>A. niger</i>
1	12.03 ± 0.70	13.00 ± 0.75	—
2	11.88 ± 0.35	14.38 ± 0.37	—
3	—	—	—
4	—	—	—
5	12.63 ± 0.42	15.24 ± 0.59	—
6	12.84 ± 0.34	14.45 ± 0.67	—
7	11.75 ± 0.28	16.19 ± 0.31	—
8	14.14 ± 0.29	18.27 ± 0.35	—
9	14.17 ± 0.35	18.40 ± 0.46	—
10	13.56 ± 0.34	10.50 ± 0.36	—
11	—	—	—
12	10.77 ± 0.42	10.81 ± 0.27	—
13	—	—	—
14	—	—	—
15	—	—	—

Gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere karşı sentezlenen maddelerin farklı antibakteriyel aktivite göstermesinin iki bakteri grubu arasındaki hücre duvar yapılarının farklı olması gibi yapısal özelliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

5.3. Sentezlenen maddelerin DPPH Serbest Radikal Süpürme Aktivitesi

Bu yöntemde numunelerin uzun ömürlü kararlı bir organik azot radikali olan DPPH (1,1-difenil-2- pikrilhidrazil) radikalini süpürme etkileri değerlendirildi. DPPH antioksidan özelliği olan maddelerin radikal giderme aktivitelerini belirlemede yararlanılan en temel bileşiklerden birini temsil etmektedir. DPPH radikal süpürme deneyi, maddelerin antioksidan özelliklerini araştırmak için kullanışlıdır, ucuzdur ve uygulaması kolaydır. Bunlara ilaveten hem hidrofilik hem de lipofilik antioksidanlara uygulanabilir nitelikte olması önemli bir avantaj sağlamaktadır (Kedare, 2011).



Şekil 5. 3. Sentezlenen örneklerin % DPPH radikal süpürme aktivitesi

Numunelerin DPPH serbest radikali süpürme aktiviteleri Şekil 5.3'te gösterilmiştir. DPPH serbest radikali süpürme aktivitesi numuneler ve askorbik asit için farkı konsantrasyonlarda (50-400) µg/mL gerçekleştirildi ve standart olarak kullanılan askorbik asite göre aktivite karşılaştırılmaları yapılmıştır. Sonuçlara göre en yüksek DPPH süpürme aktivitesini askorbik asit göstermiştir. Numune 5'in % 80 ile 400 µg/mL'de tüm numuneler arasında en fazla DPPH süpürme aktiviteye sahip olduğu belirlendi. 400 µg/mL'de % 70 ve üzeri aktivite gösteren numuneler en fazla aktivite gösterme sırasına göre 5 > 2 > 1 > 6 şeklinde sıralandığı gözlemlendi. Numune 8' in ise 400 µg/mL'de % 45.20'lik aktivitesi ile en düşük DPPH süpürme aktivite gösterdiği belirlendi. Tüm numunelerin % DPPH radikal süpürme aktivitesinin konsantrasyon bağımlı olduğu gözlemlendi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Bu çalışmada orijinal olarak dokuz adet Schiff bazı-tiyazol türevi bileşik sentezlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR teknikleriyle aydınlatıldı.
- Sentezlenen yapıların antibakteriyal aktivite çalışmaları gerçekleştirildi. **8 ve 9** no'lu bileşiklerin en yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlendi.
- Bileşik 10 dışındaki tüm maddelerin gram-pozitif organizmaya karşı antibakteriyel etkinliğinin gram-negatif organizmaya göre daha yüksek olduğu gözlemlendi.
- Sentezlenen tüm bileşiklerin *A. niger*'e karşı herhangi bir antifungal aktivite göstermediği tespit edildi.
- Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite çalışmaları gerçekleştirildi. 5 no'lu bileşiğin en yüksek antioksidan etki gösterdiği belirlendi.
- Bundan sonraki aşamada Schiff bazı-tiyazol türevi bileşiklerin farklı türevlerinin sentezlenmesi ve farklı biyolojik aktivite değerlendirmelerinin gerçekleştirilmesi düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

Asinger F, Thiel M, Pallas E. Über die gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf Ketone I. Die Gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Diäthylketon, Annalen: 1957. p. 37-49

Aydın, Hüseyin. (2006), 5-Fenil-6H-1,3,4-Tiyadiazin-2-Aminin, Salisilaldehit Türevleri ile Schiff Bazı Ligandlarının ve Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

Balcı M., Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, ikinci basım, ODTÜ Yayıncılık, (2004)

Beuchet P, Varache-Lembege M, Neveu A, Leger J. M, Vercauteren J, Larroure S, Deffieux G, Nuhlich A, New 2-sulfonamidothiazoles substituted at C-4: synthesis of polyoxygenated aryl derivatives and in vitro evaluation of antifungal activity, Eur. J. Med. Chem.: 1999. p. 773 - 779.

Bhargava P.N, Lakhan R, Tripathi K, J. Ind. Chem. Soc., 1982, 59, 773; (b) Maulard T, Lagorce J. F, Thomos J. C, Raby C, Biological Evaluation of Compounds with NCS Group or Derived from Thiazole and Imidazole. Activity on Prostaglandin Synthetase Complex, J. Pharm. Pharmacol.: 1993. p. 731 - 735.

Borisenko V. E, Koll A, Kolmakov E. E, Rjasnyi A. G, Hydrogen bonds of 2-aminothiazoles in intermolecular complexes (1:1 and 1:2) with proton acceptors in solutions, J. Mol. Struct.: 2006. p. 101 – 115.

Breslow R, On the Mechanism of Thiamine Action. IV.1 Evidence from Studies on Model Systems, J. Am. Chem. Soc.: 1958. p. 3719 - 3726.

Buchanan J. L, Bohacek R. S, Luke G. P, Hatada M, Lu X, Dalgarno D.C, Narula S. S, Yuan R, Holt D. A. Structure-based design and synthesis of a novel class of Src SH2 inhibitors, Bioorg. Med. Chem. Lett.: 1999. p. 2353 - 2358.

Clarke H T, Gurin S, Studies of Crystalline Vitamin B1. XII. The Sulfur-Containing Moiety, J. Am. Chem. Soc.: 1935. p. 1876 - 1881.

De, S., Adhikari, S., Tilak-Jain, J., Menon, V.P., Devasagayam, T.P., Antioxidant activity of an aminothiazole compound: possible mechanisms, Chem-Biol. Interact., 173 (3), 215-23 (2008).

Dığrak, M., Selvi, S., Ahmedov, M.A. ve Bağcı, E. 1997. 1,5-dien-3ol'lerin antimikrobiyal etkilerinin incelenmesi. XII. Ulusal Kimya Kongresi, Y.Y Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakóltesi Kimya Bölümü, Kongre Özetler Kitabı, 677 s., Van

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

Duran, M., 2006, Biyolojik aktif ve ilaç öncüsü olan bazı tiyazol türevlerinin sentezi yapı-etki ilişkilerinin deneysel ve teorik incelenmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 158 s.

Eicher, Theophil ve Hauptmann, Seigfried. (2003). *The Chemistry of Heterocycles* (2. Edition). Weinheim: WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA.
Elderfield R.C, "Heterocyclic compounds", (Five membered Heterocycles containing two Hetero-atoms), Ed., John Wiley and Sons Inc., New York: 1961.

Fioravanti, R., Biava, M., Donnarumma, S., Porretta, GC., Simonetti, N., Villa, A., PortaPuglia, A., Deidda, D., Mualla, C. and Pompei, R. 1996. Synthesis and microbiological evaluations of (N-heteroaryl) arylmethanamines and their Schiff bases. *Farmaco*, 51(10), 643-52.

Füßlein, Martin, Bretschneider, Thomas, Fischer, Reiner, Jeschke, Peter, Köhler, Adeline, Kluth, Joachim, Mühlthau, Friedrich August, Voerste, Arnd, Sato, Yoshitaka, United States Patent: 20110319428, 2011, December.

Gabriel S. Synthese von Oxazolen und Thiazolen II, *Berichte*: 1910. p. 1283-1287.

Ganjali, M. R, Faridbod, F, Dinarvand, R, Norouzi, P ve Siavash , R. (2008).Schiff's Bases and Crown Ethers as Supromolecular Sensing Materials in the Construction of Potentiometric Membran Sensors. *Sensors* 8 (3) 1645-1703.

Holla, B.S., Karthikeyan, M.S., Prasad, D.J., Mahalinga, M., Kumari, N.S., Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as posible antimicrobial agents , *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 261-67 (2008).

İ. Yılmaz ve A. Çukurovalı, Tiyazol tabanlı Schiff bazı ve metal komplekslerinin sentezi ve antimikrobiyal aktivite çalışmaları, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 19, 580-585, 2019.

Jeong B. G., Rim C. P., Chae H.-N., Chio K.-H., Nam K.-C., Cho Y.-K.,” Synthesis and Characterization of Schiff Base-Cu (II) Complexes Derived from 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyde and Aliphatic Diamines”, Bull. Korean. Chem. Soc, 17:688-689 (1996)

Joule, J.A. and Mills, K. 2000, Heterocyclic Chemistry, – 4th ed. – London : Blackwell Science,. 589 p.

Kane, H. C., Tinguiano, D., Tamboura, B. F., Synthesis and characterization of novel m(II) (m = mn(II), ni(II), cu(II) or zn(II)) complexes with tridentate n²,o-donor ligand (e)-2-amino-n’-[1-(pyridin-2-yl)ethylidene]benzohydrazide, Bull. Chem. Soc. Ethiop., 30(1), 101-110, 2016.

Karaca, Filiz. (2010). Yeni Tip Asimetrik Schiff Bazları ve Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.

Karegoudar, P., Karthikeyan, M.S., Prasad, D.J., Mahalinga, M., Holla, B.S., Kumari, N.S., Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents, European Journal of Medicinal Chemistry 43 (2008) 261-267.q

Kaushik, K. P., Varshney, K. V., Bhatia, P., Kumar, P., Shukla, V. S., A facile and efficient synthesis of some odorant Schiff bases using microwave irradiation and their antimicrobial activity, J. Sci. Res. Adv.. 3, 334-339, 2016.

Kedare, S. B., & Singh, R. P. (2011). Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. Journal of food science and technology, 48(4), 412-422.

Knadler M P, Bergstrom R. F, Callaghan J. T, Rubin A, Nizatidine, an H₂-blocker. Its metabolism and disposition in man, Drug Metab. Dispos.: 1986. p. 175 – 182

Kogan, V.A., Lukov , V. V., Popov, L.D., Tupolava, Yu. P., Kamakan , E. B., Kynazeva, T.V., Maevska, O.V., Transition Metal Complexes Based on 2,4-Dihydroxyisophthalic Anhydride and its Functionalized Derivative. Russian Journal of General Chemistry. 2008-2009; 78 (10), 1934.

Kurşunlu, A. N., 2008, Bazı klorlu Schiff Bazlarının sentezi ve immobilizasyon uygulamaları, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya 4, 17

Lednicer D., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1990

Maj J, Rog Z, Skuza G, Kolodziejczyk K, Antidepressant effects of pramipexole, a novel dopamine receptor agonist, *J. Neural. Transm.*: 1997. p. 525 - 533.

Markus B, Salome von G, Christoph B, Werner J P, Molecular Aspects of Drug Recognition by Specific T Cells, *Curr. Drug. Tar.*: 2004. p. 1 – 11.

Metzger J. V. “Thiazole and its derivatives (Part I)”, An Interscience Publication: 1979. p. 165 - 335.

Metzger, Jacques V. (1979). *Thiazole And Its Derivatives* (1. Edition). Canada: An Interscience Publication-John Wiley & Sons.

Narayana, B., Vijaya, K.K., Ashalatha, B.V., Kumari, N.S., Sarojini, B.K., Synthesis of some new 5- (2-substituted-1, 3-thiazol-5-yl)-2-hydroxy benzamides and their 2-alkoxy derivatives as possible antifungal agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 39 (10), 867-72 (2004).

Olga I. Gudzero, Andriy G. Golub, Volodymyr G. Bdzhola, Galyna P. Volynets, Sergiy S. Lukashov, Oksana P. Kovalenko, Ivan A. Krikliivyi, Anna D. Yaremchuk, Sergiy A. Starosyla, Sergiy M. Yarmoluk, Michail A. Tukalo.,” Discovery of potent anti-tuberculosis agents targeting leucyl-tRNA synthetase” *Bioorg. Med. Chem.* (2016), 24, 1023-1031.

Ouda Agata Chotera, vd., Christian V. Stevens in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV* (2022).

Özelcanat, Çiğdem. (2008). *Yeni Tip Schiff Bazları ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.

P. P. T. Sah and T. C. Daniab, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 69 (1950) 1545.

Pandega, S. N., Srinam, D., Nath, G. Declerg, E., 1999 *Europa Journal of Pharmaceutcal Scinennes*, 9, 25-31.

Popsavin, M., Spaic, S., Svircev, M., Kojic, V., Bogdanovic, G., Popsavin, V., Synthesis and antitumour activity of new tiazofurin analogues bearing a 2, 3- anhydro functionality in the furanose ring, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17 (15), 4123-7 (2007).

Prieto, J. M. (2012). Procedure: Preparation of DPPH Radical, and antioxidant scavenging assay. Dr Prieto's DPPH Microplate Protocol, 1-3.

Raman, N. and Thangaraja, C. 2005. Synthesis, structural characterization, cyclic voltammetric and antibacterial studies of tetraaza 13-membered macrocyclic copper(II), nickel(II), cobalt(II) and zinc(II) complexes derived from the Schiff base 3-salicylidene -2,4-di (imino-4'-antipyrinyl) pentane and o- phenylenediamine. Polish J. Chem., 79, 1123-1134.

Rehman M. Z, Anwar C. J, Ahmad S, An Efficient Synthesis of 2-Alkyl-4-hydroxy- 2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxides, Bull. Korean Chem. Soc.:2005. p. 1771 – 1775

Rucker V. C, Foister S, Melander C, Dervan P. B. Sequence Specific Fluorescence Detection of Double Strand DNA, J. Am. Chem. Soc.: 2003. p. 1195 - 1202.

Sammes P. G, Comprehensive Organic Chemistry” Heterocyclic compounds, Part 20-1, Ed., Pergamon Press, Oxford: Vol. 4, 1979. p. 976

Saraç, Kamiran (2003). Tiyazol Halkalı Tiyosemikarbazit Yeni Schiff Bazlarının Elde Edilişi ve Bazı Sıra Geçiş Metalleriyle Verdikleri Komplekslerin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

Sarojini, B.K., Darshanraj, C.G., Bharath, B.R., Manjunatha, H., Synthesis, characterization, in vitro and molecular docking studies of new 2, 5-dichloro thienyl substituted thiazole derivatives for antimicrobial properties, Eur. J. Med. Chem., 45 (8), 3490–96 (2010).

Sharma, P. K. and Dubey, S. N. 2002. Synthesis and structural studies of iron (II) complexes with N-salicylidene-and N-(2-hydroxy-1-naphthylidene) amino acids. Ind. J.Chem., 33A, 1113-1115.

Siddappa, K., Mane, B. S., Manikprabhu, D., Spectral characterization and 3d molecular modeling studies of metal complexes involving the o, n-donor environment of quinazoline 4(3h)-one Schiff base and their biological studies, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/817365>, Erişim Tarihi: 10.09.2018.

Solomons, T.W.G. Fryhle, C. B., Organik Kimya Literatür Yayıncılık Dağıtım. İstanbul, 1350,2002.

Söyleyici, Hakan Can. (2006). Tiyazollerin Türevlerinin ve Komplekslerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.

Tintcheva I, Maximova V, Deligeorgiev T, Zaneva D, Ivanov I. New asymmetric monomethine cyanine dyes for nucleic-acid labelling: absorption and fluorescence spectral characteristics, J. Photochem. & Photobiol. A: Chem.: 2000. p. 7 - 11.

Tuncer E., 2019, Oksim grupları içeren süstitüe tiyazollerin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 5 s.

Tüzün, C., 1996, Organik Kimya, 545-547, Ankara

Wang Q, Li H, Li Y, Huang R. Synthesis and Herbicidal Activity of 2-Cyano-3-(2-chlorothiazol-5-yl)methylaminoacrylates. J. Agric. Food Chem.: 2004. p. 1918 - 1922.

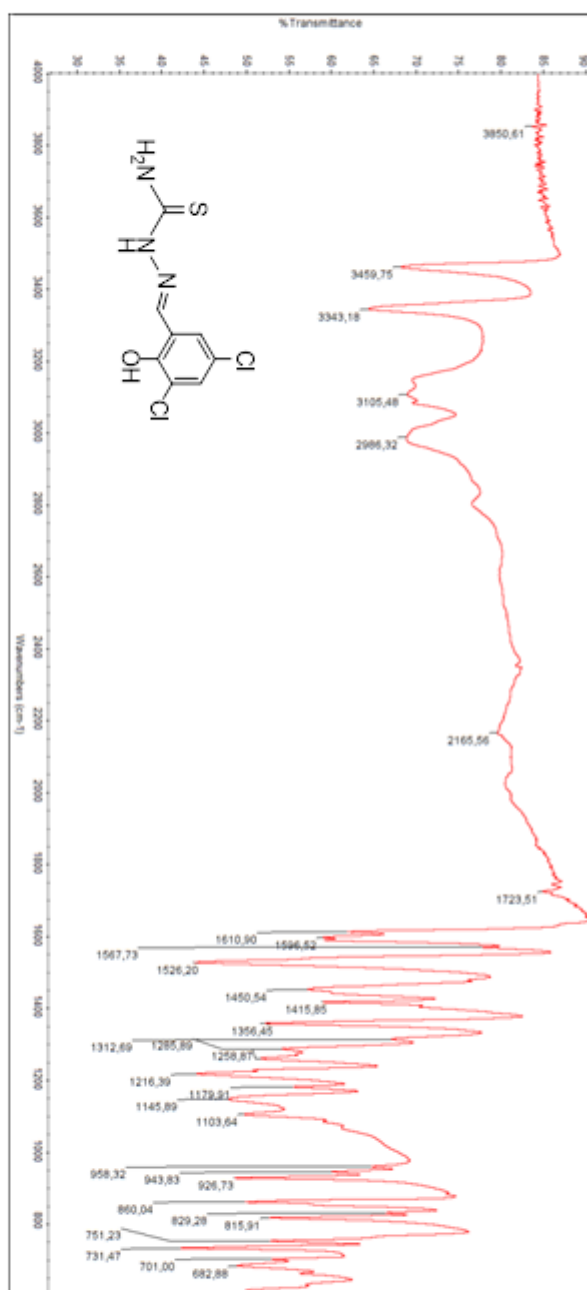
Zagade, G. P., Thiazole A valuable insight into recent advances, syntheses and biological activities, Pharma Chemica, 3(1), 523-37 (2011).

Zoltewicz J. A, Deady L. W, "Quaternization of Heteroaromatic Compounds: Quantitative Aspects", Advances in Heterocyclic Chemistry, Elsevier: 1978. p. 71–121.

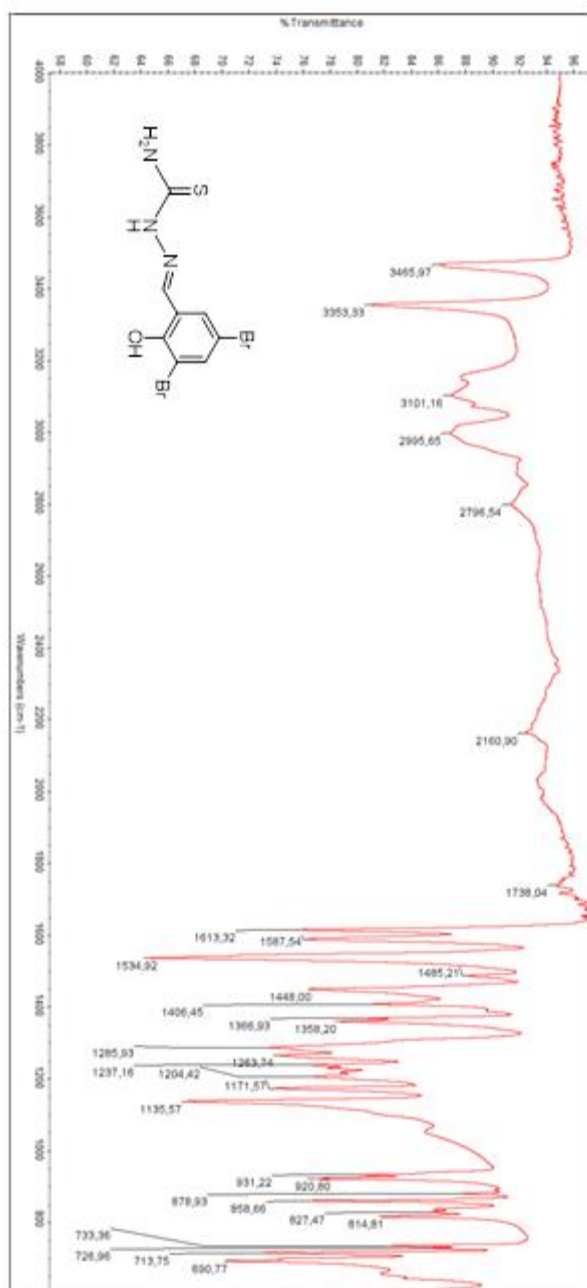
8. EKLER

Bu bölümde sentezlenen bileşiklerin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları verilmiştir.

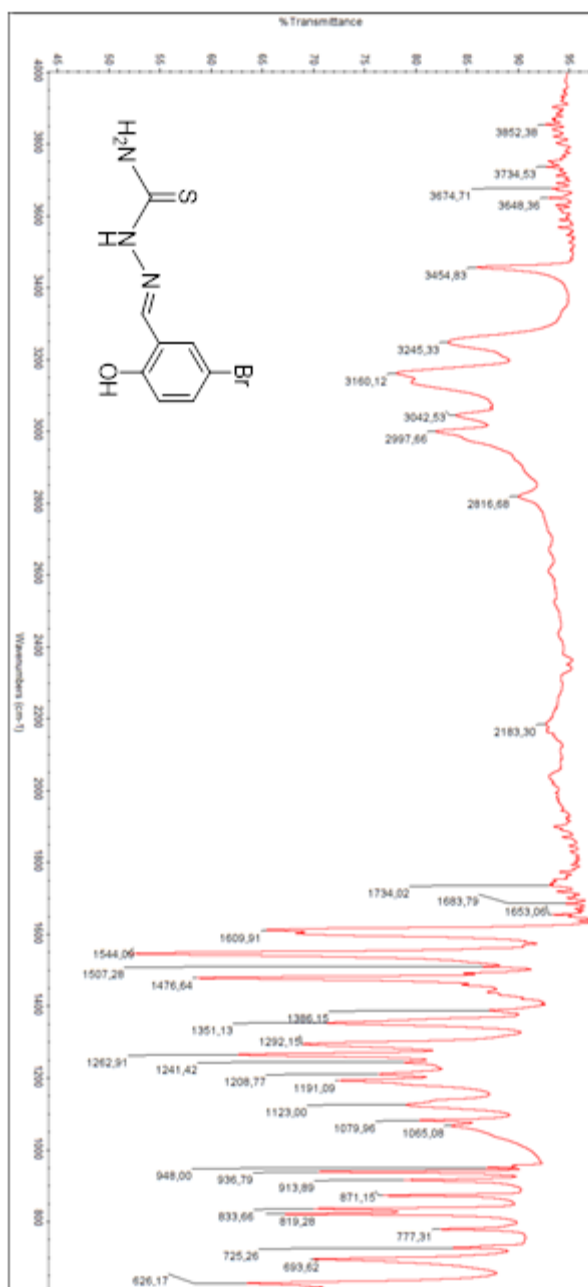




EK-1: (1) bileşiminin FT-IR spektrumu

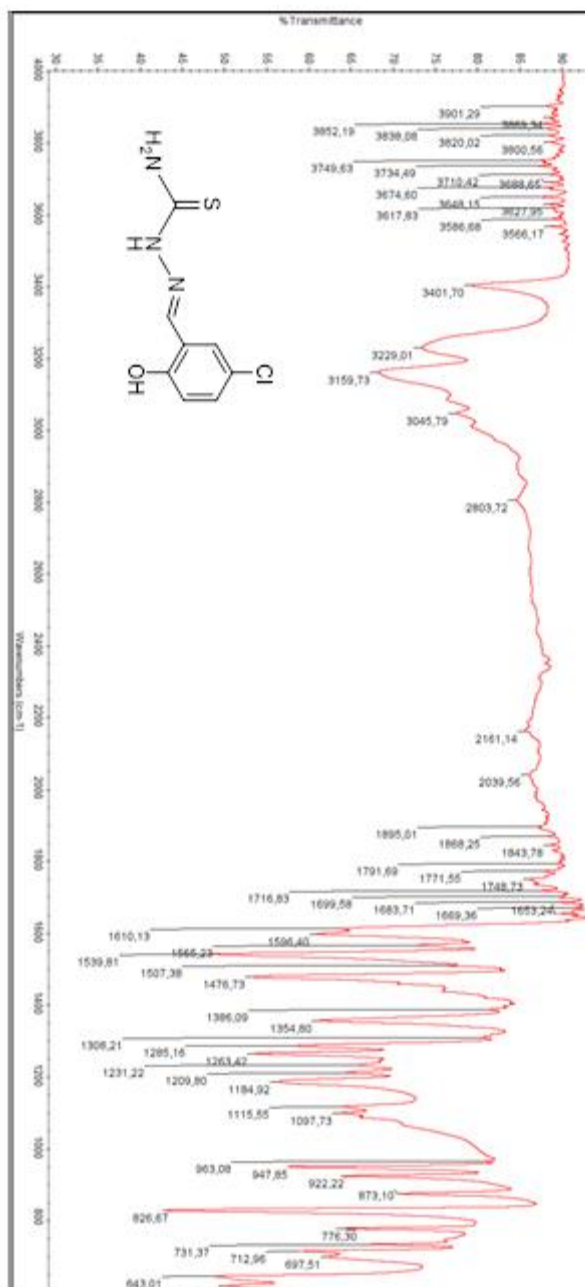


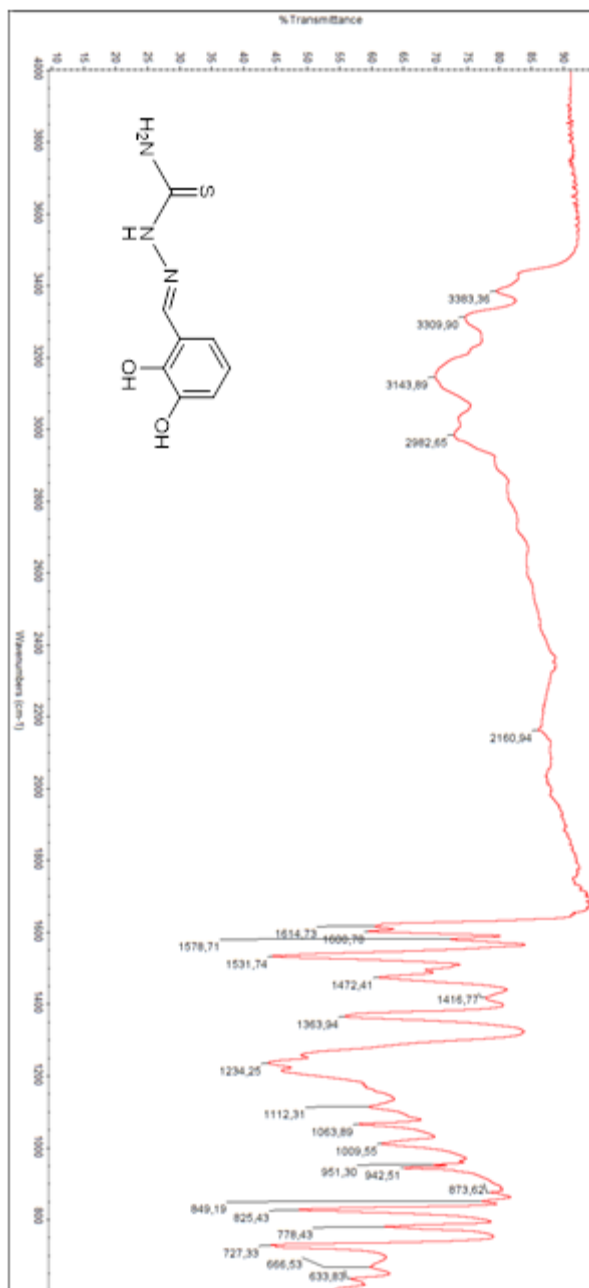
EK-2: (2) bileşiğinin FT-IR spektrumu



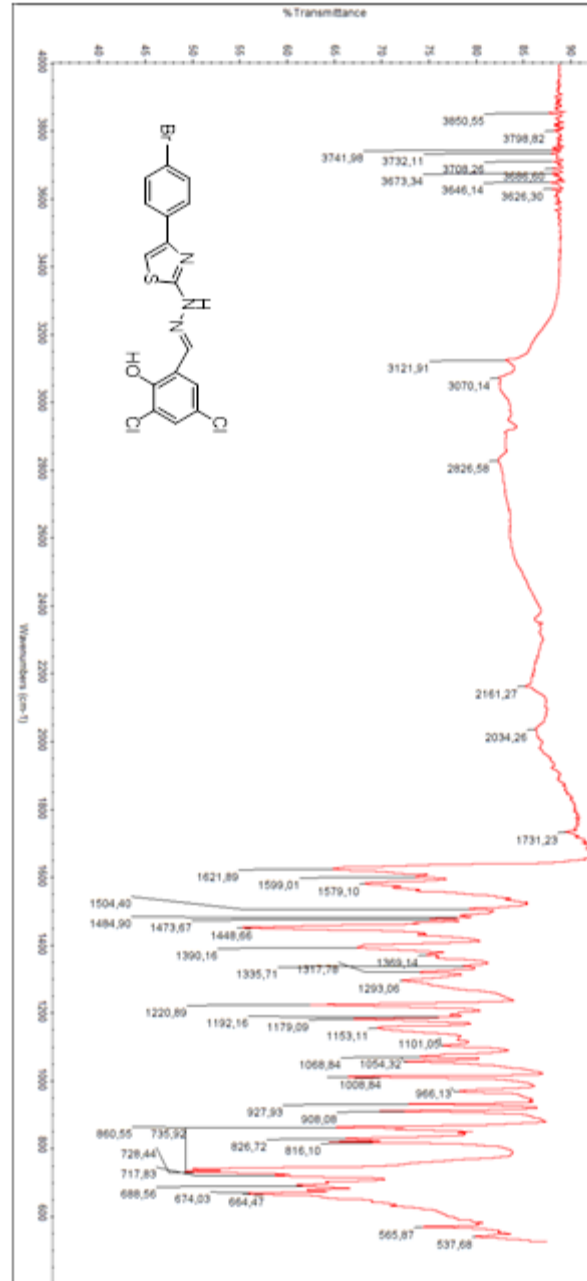
EK-3: (3) bileşiminin FT-IR spektrumu

EK-4: (4) bileşiminin FT-IR spektrumu



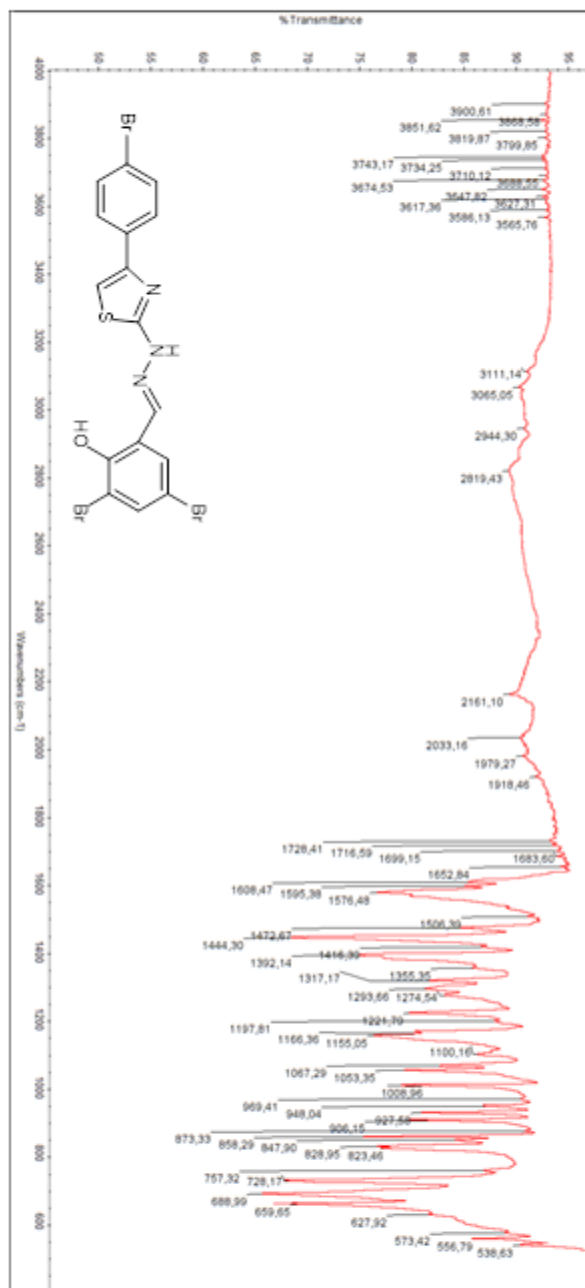


EK-5: (5) bileşiminin FT-IR spektrumu

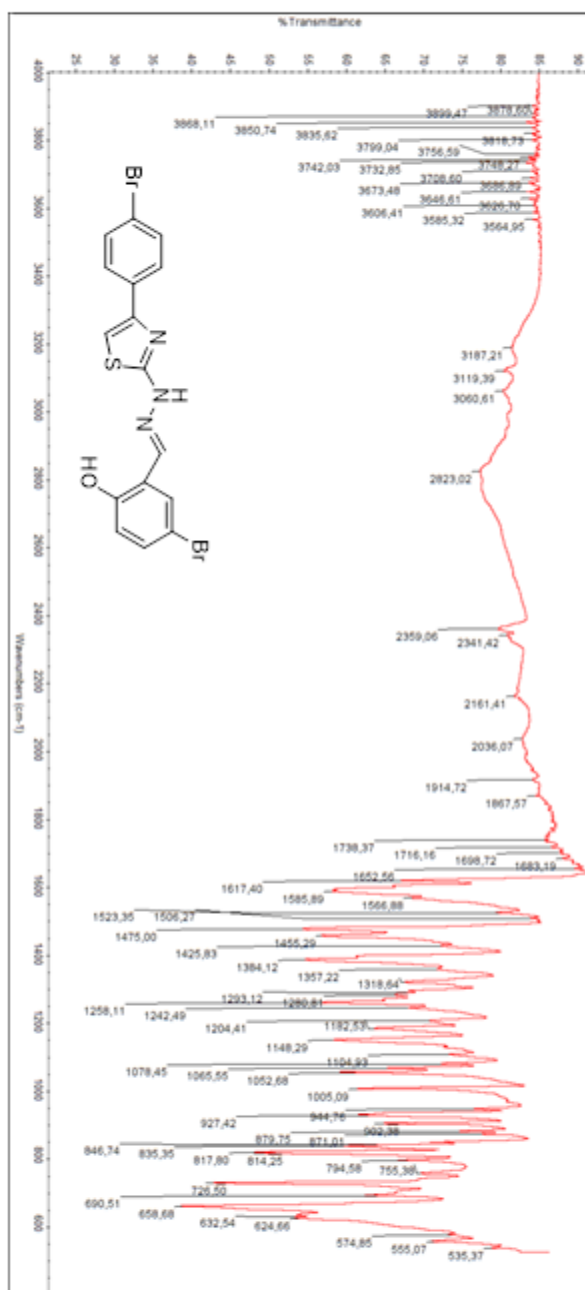


EK-6: (6) bileşiminin FT-IR spektrumu

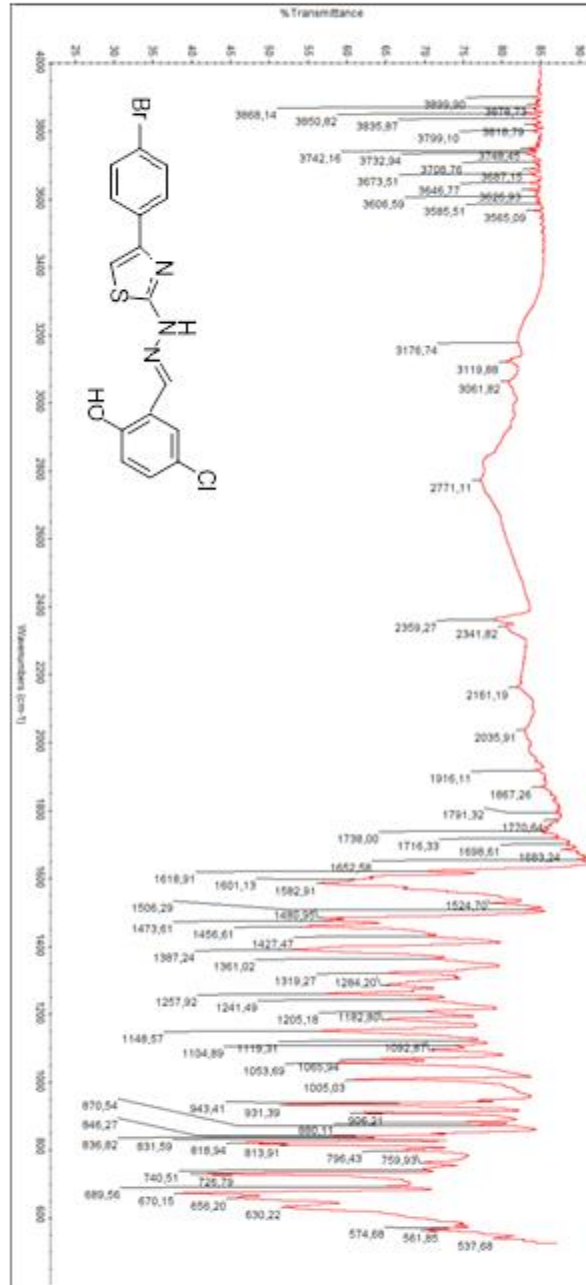
EK-7: (7) bileşiminin FT-IR spektrumu



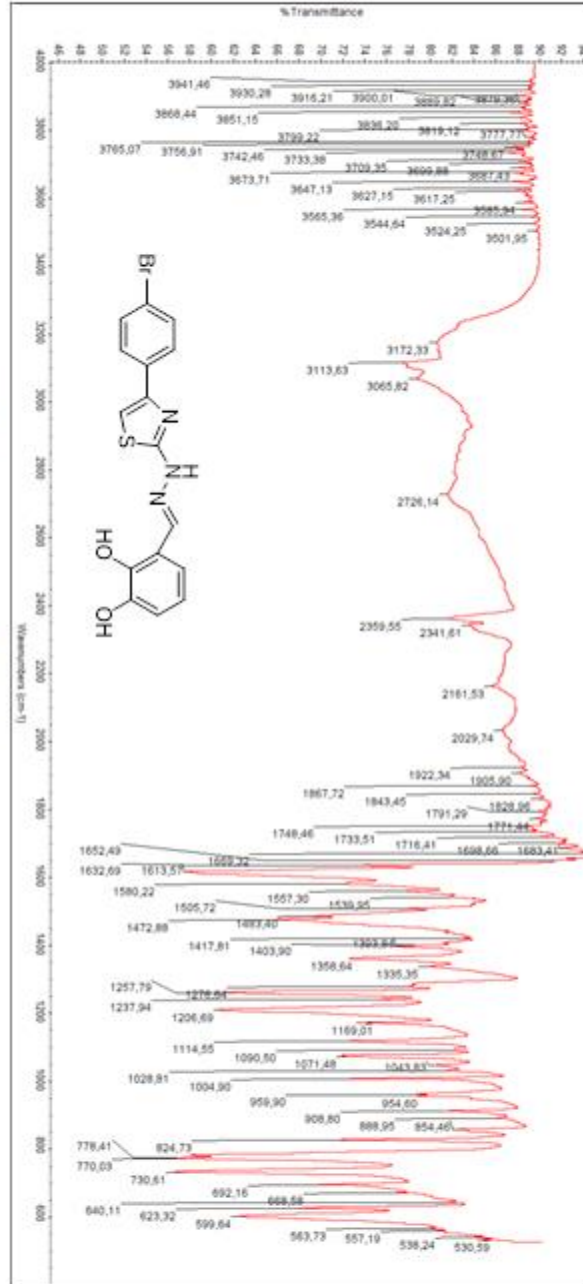
EK-8: (8) bileşiminin FT-IR spektrumu



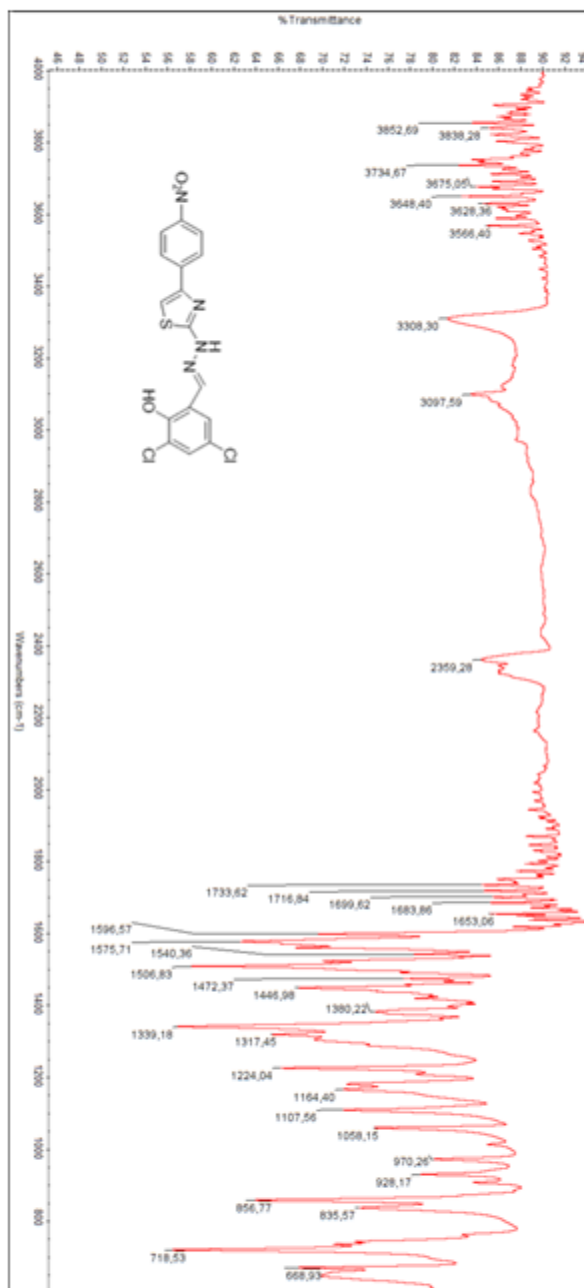
EK-9: (9) bileşiminin FT-IR spektrumu



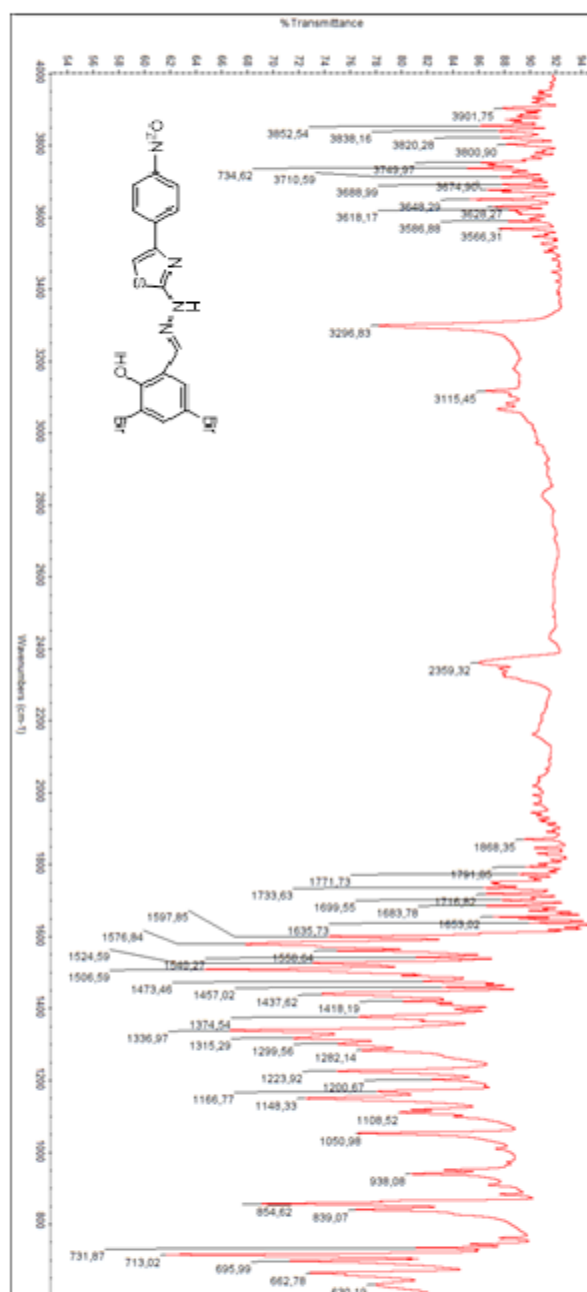
EK 10: (10) bileşiğinin FT-IR spektrumu

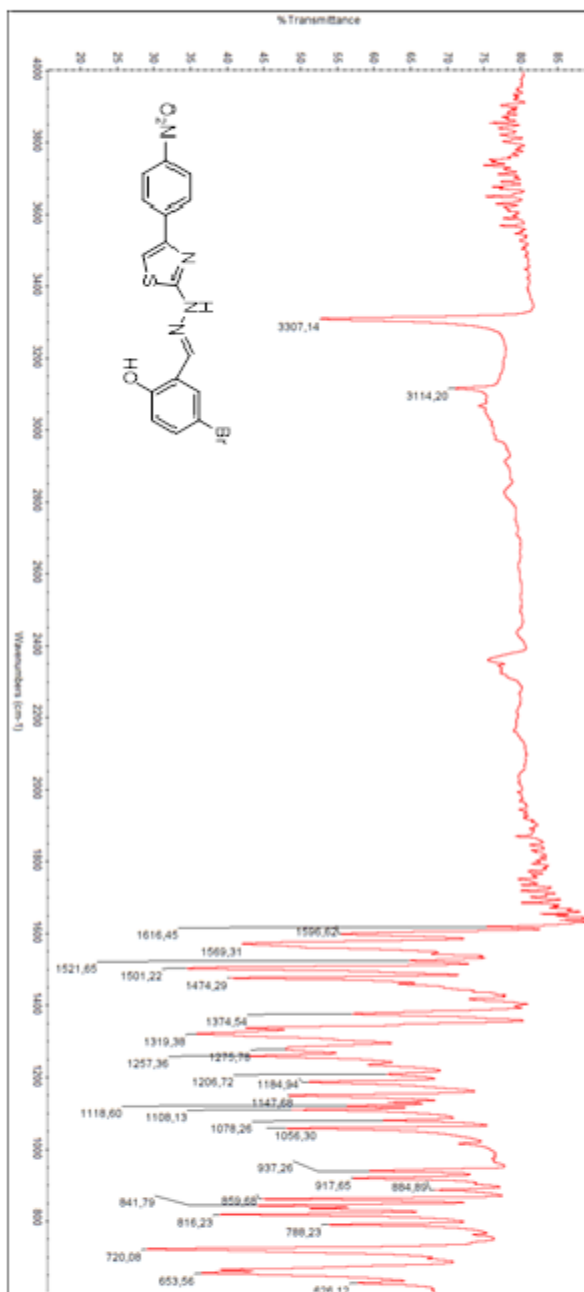


EK-11: (11) bileşiminin FT-IR spektrumu

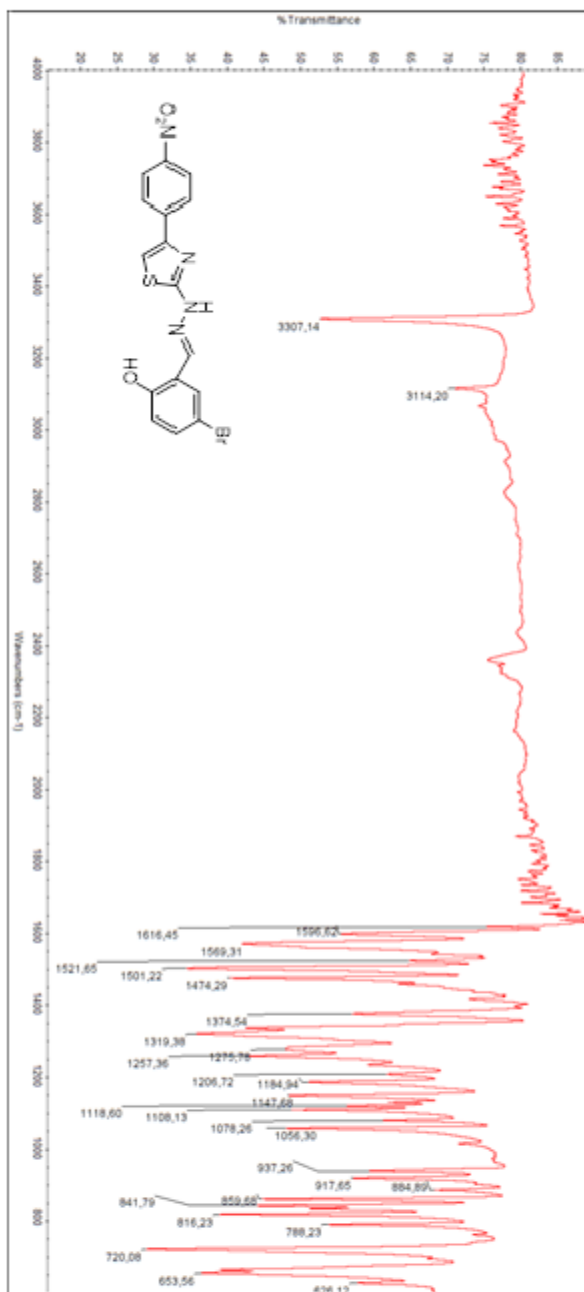


EK-12: (12) bileşiminin FT-IR spektrumu

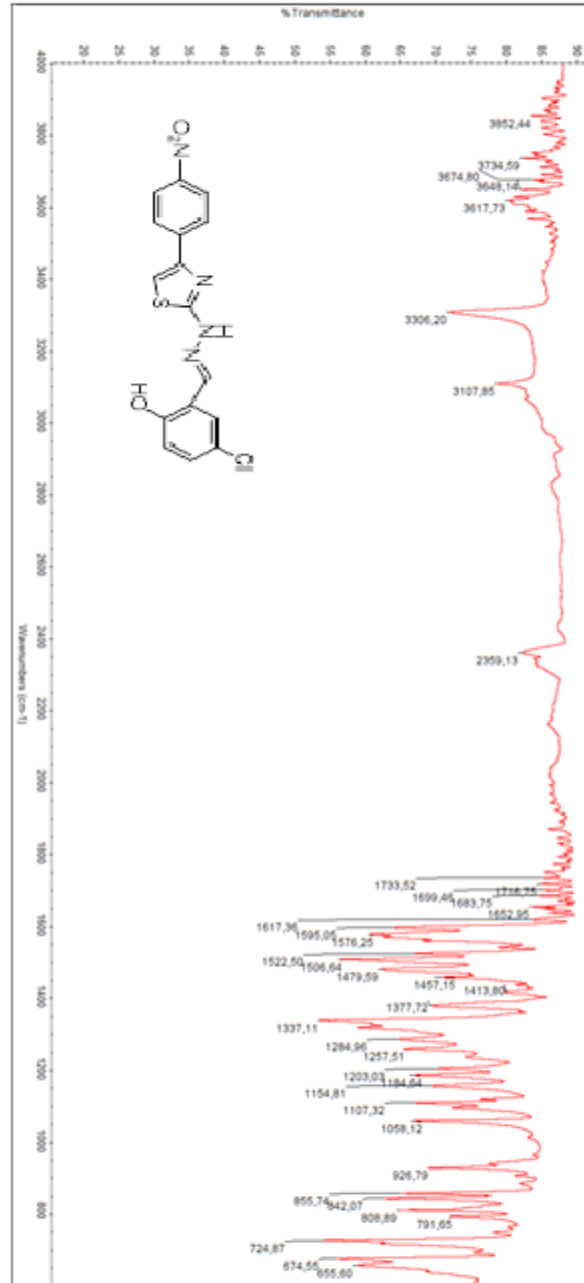




EK-13: (13) bileşiminin FT-IR spektrumu

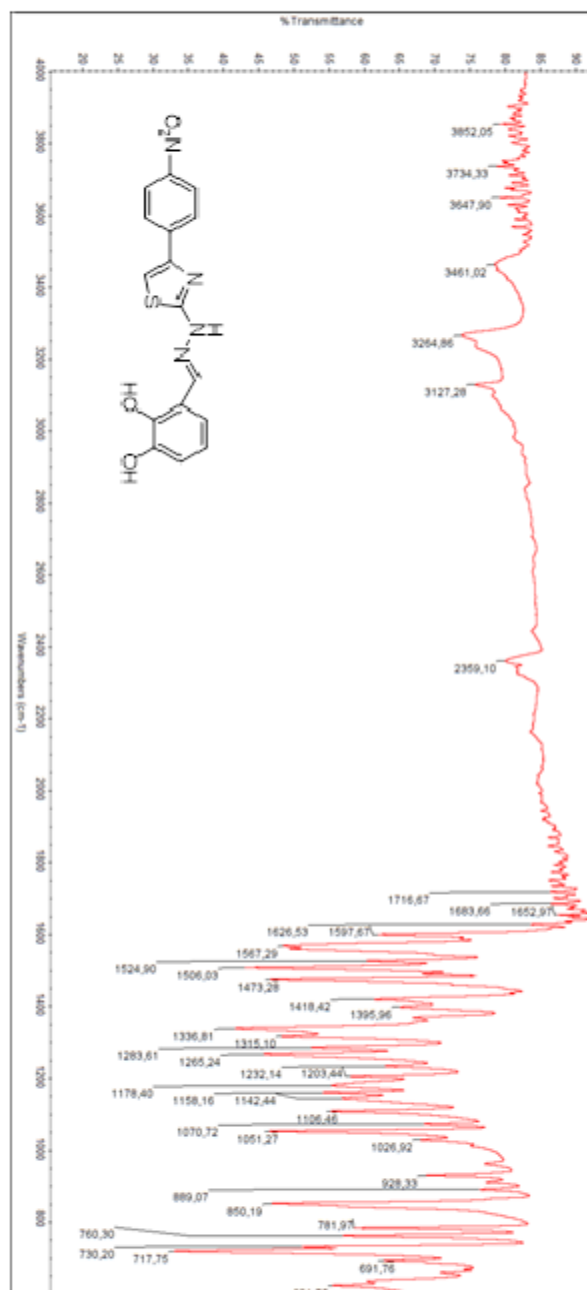


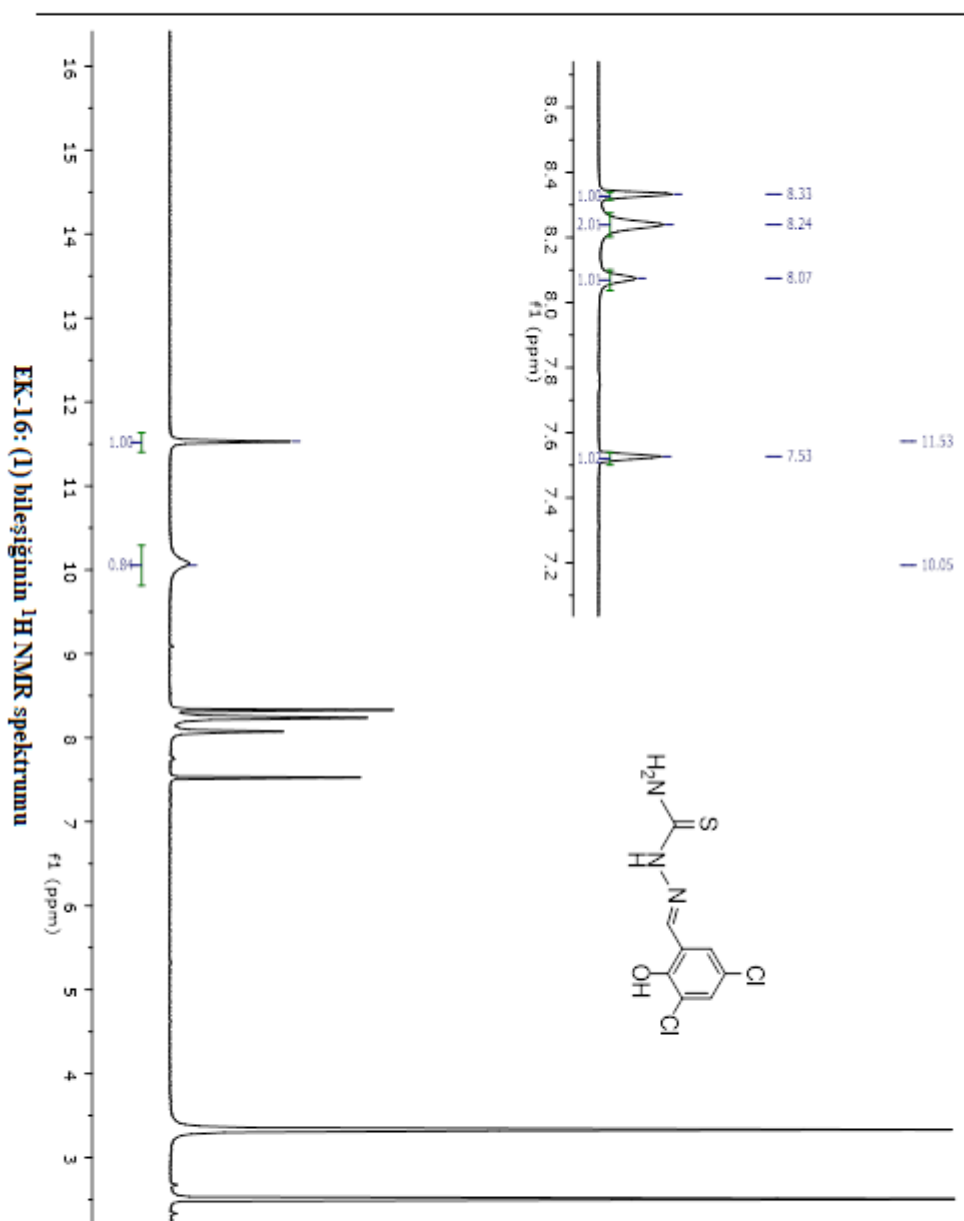
EK-13: (13) bileşiminin FT-IR spektrumu

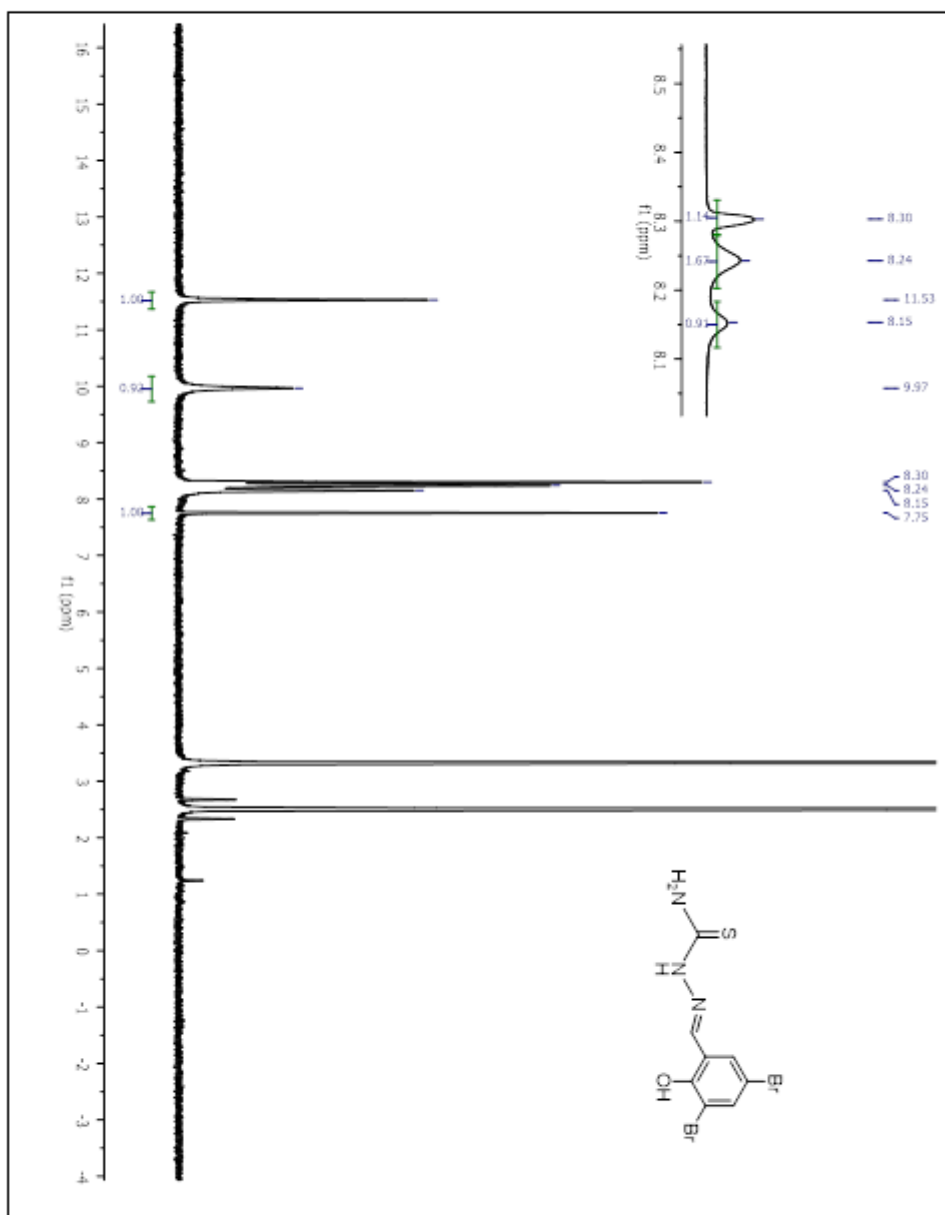


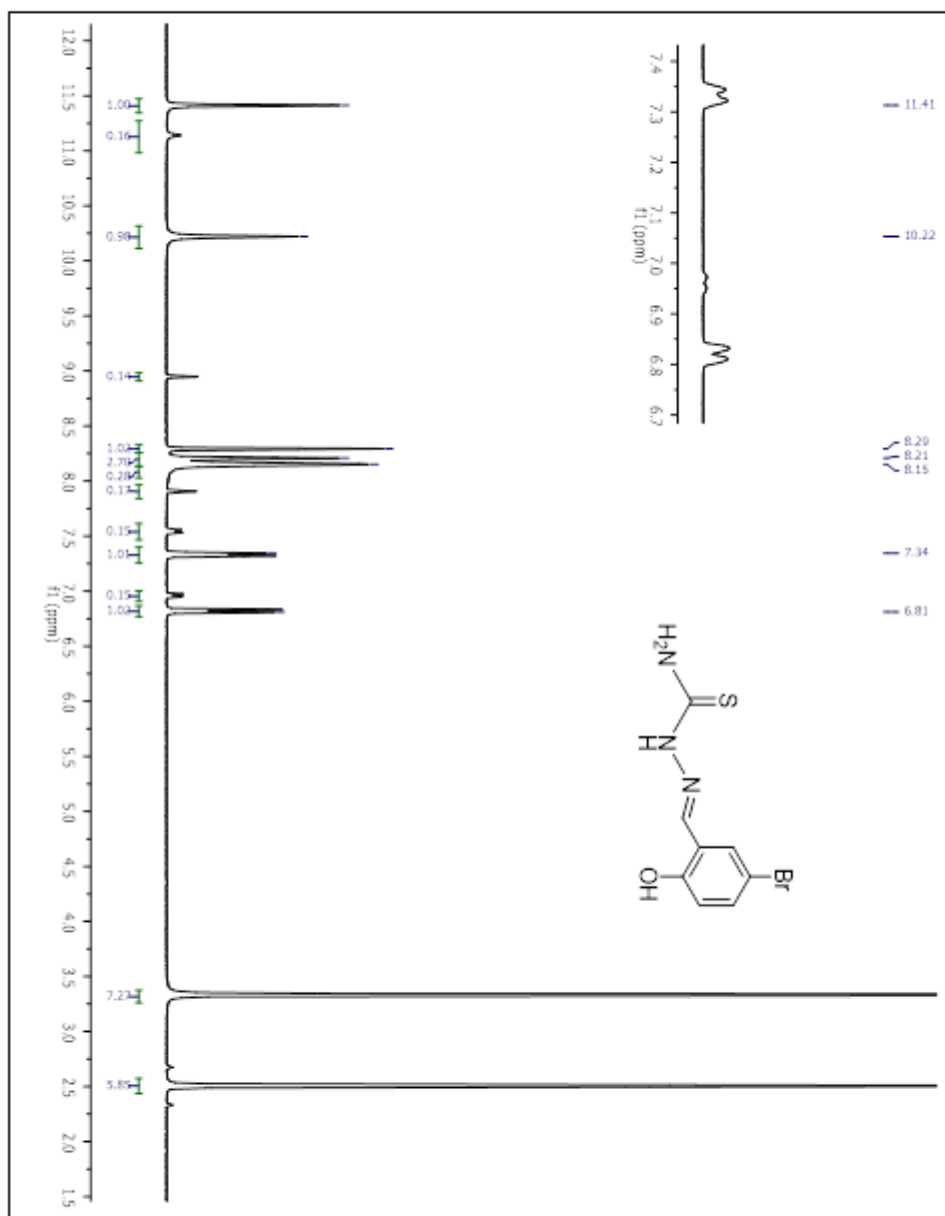
EK-14: (14) bileşiminin FT-IR spektrumu

EK-15: (15) bileşiminin FT-IR spektrumu

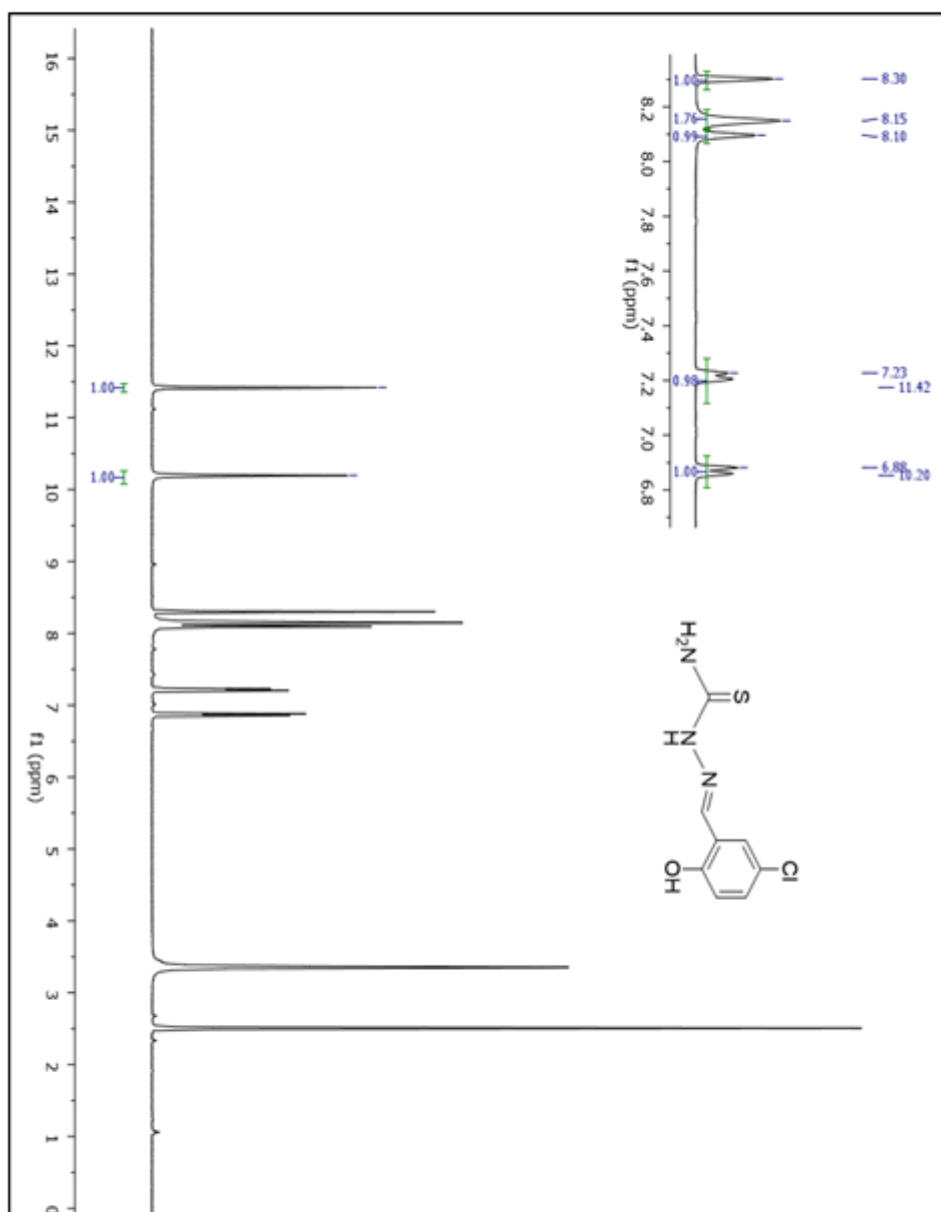


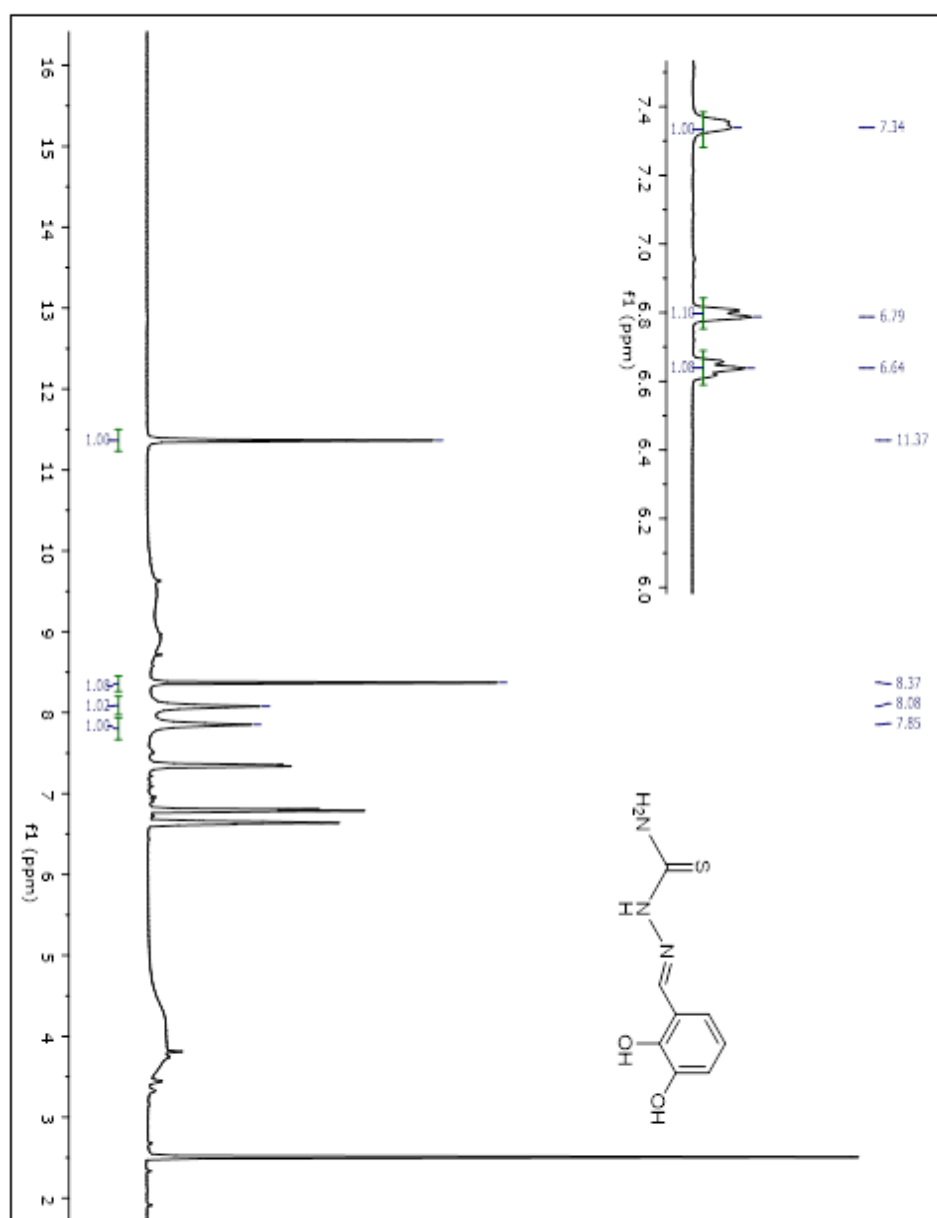


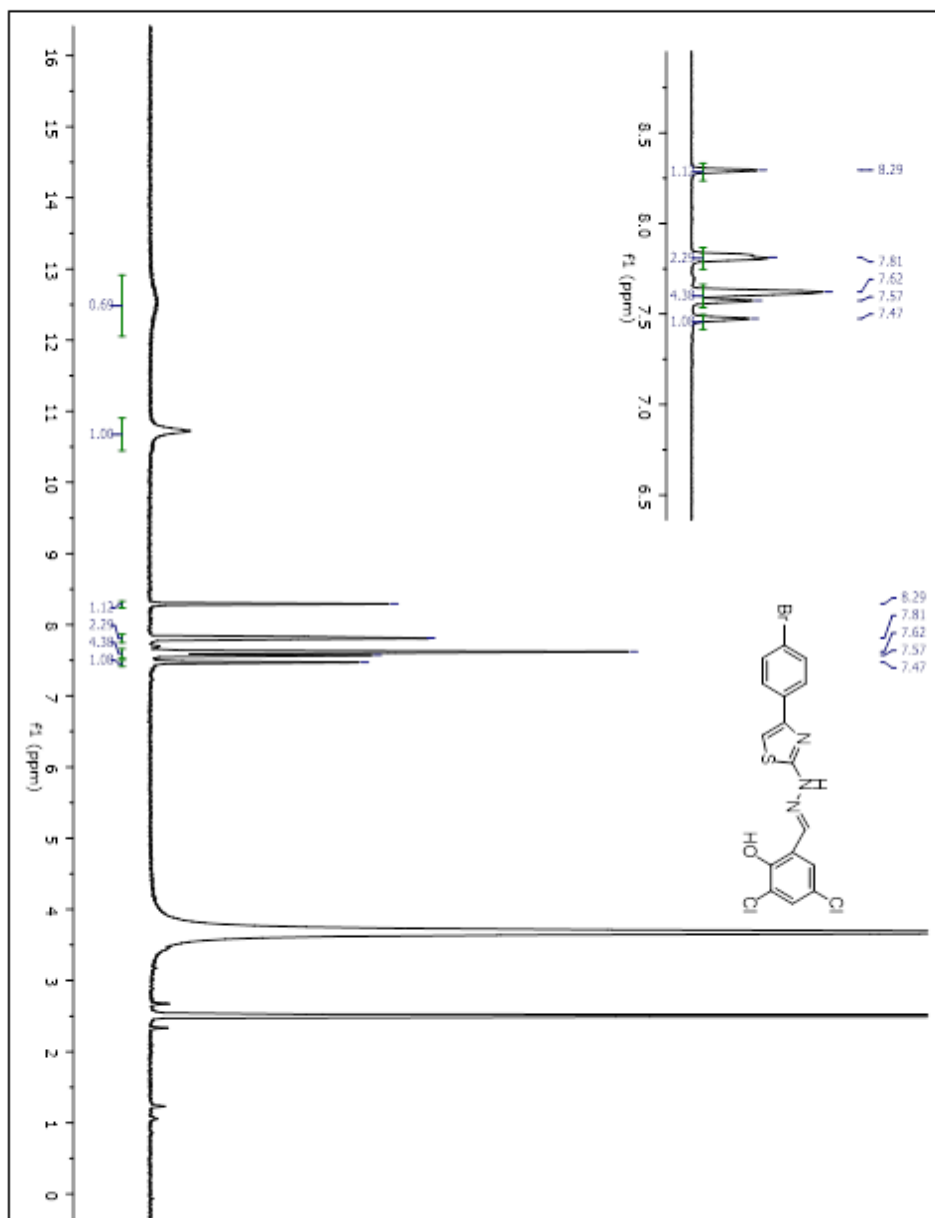


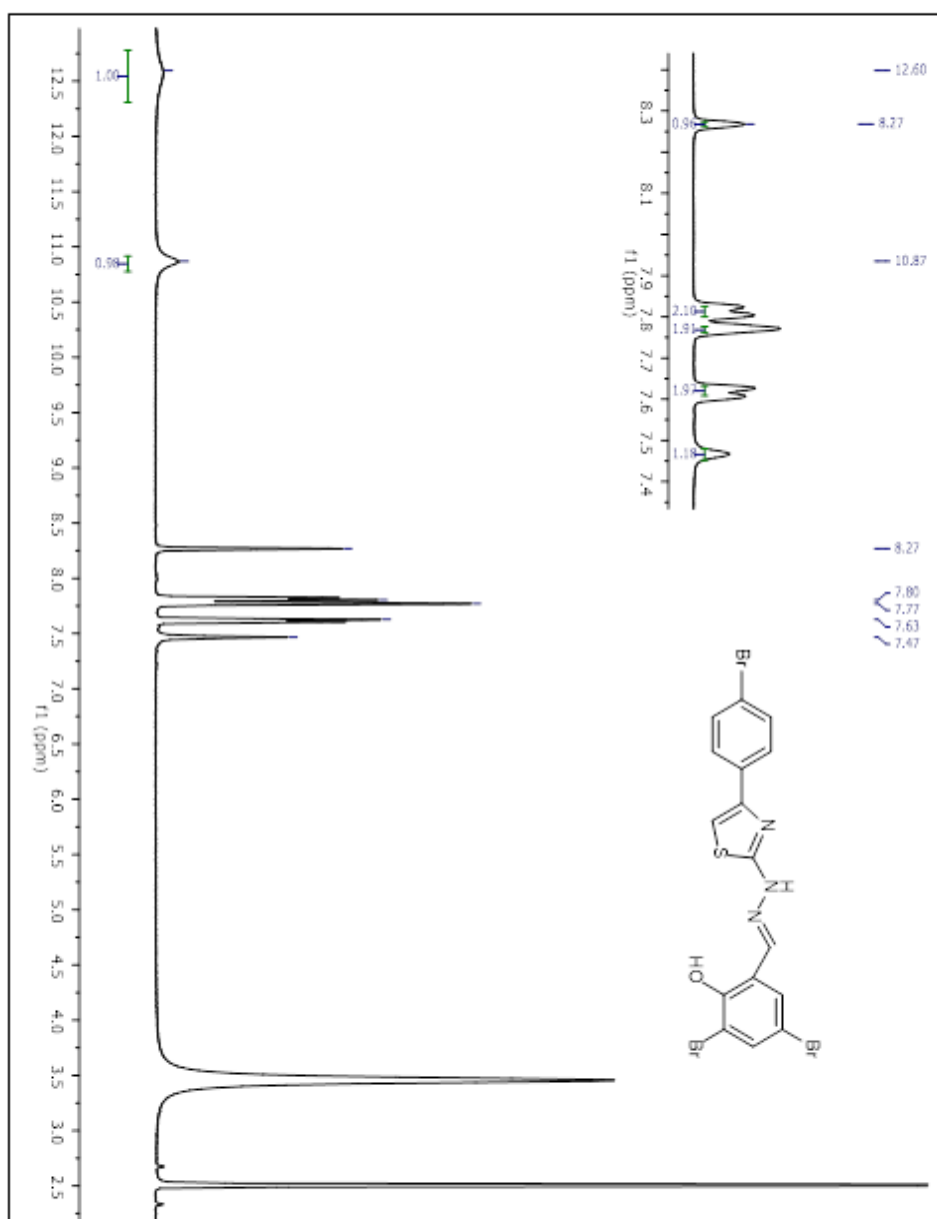


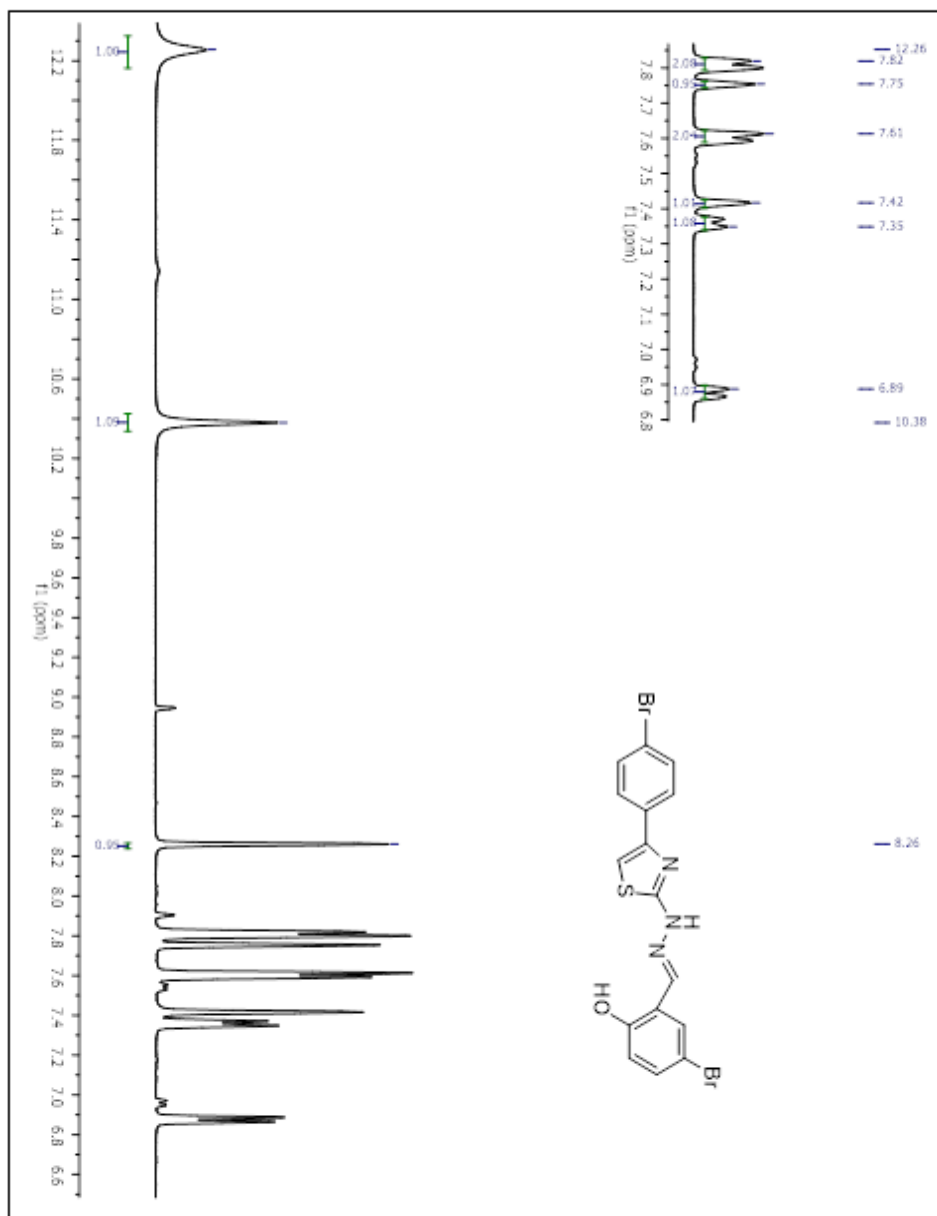
EK-18: (3) bilesigimin ¹H NMR spektrumu



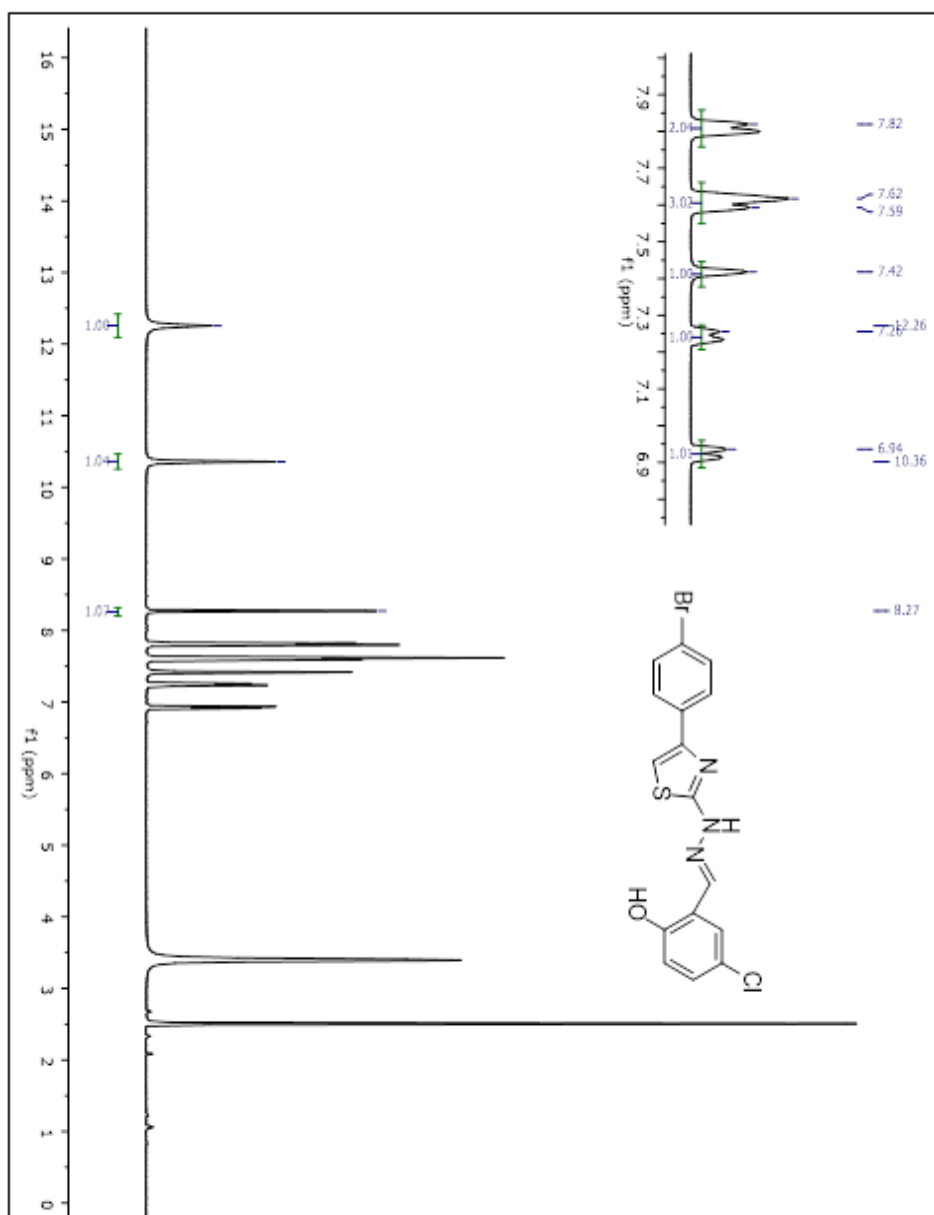


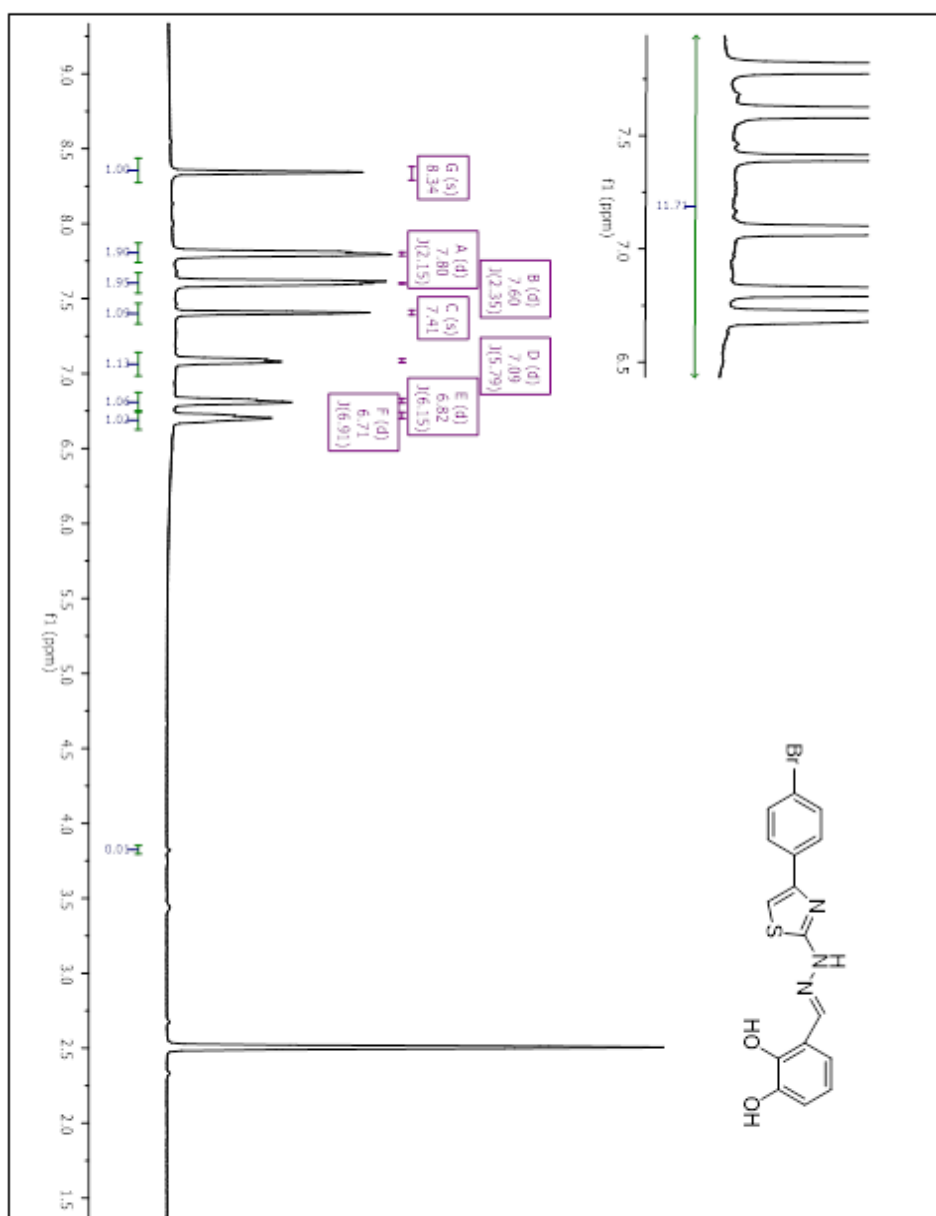




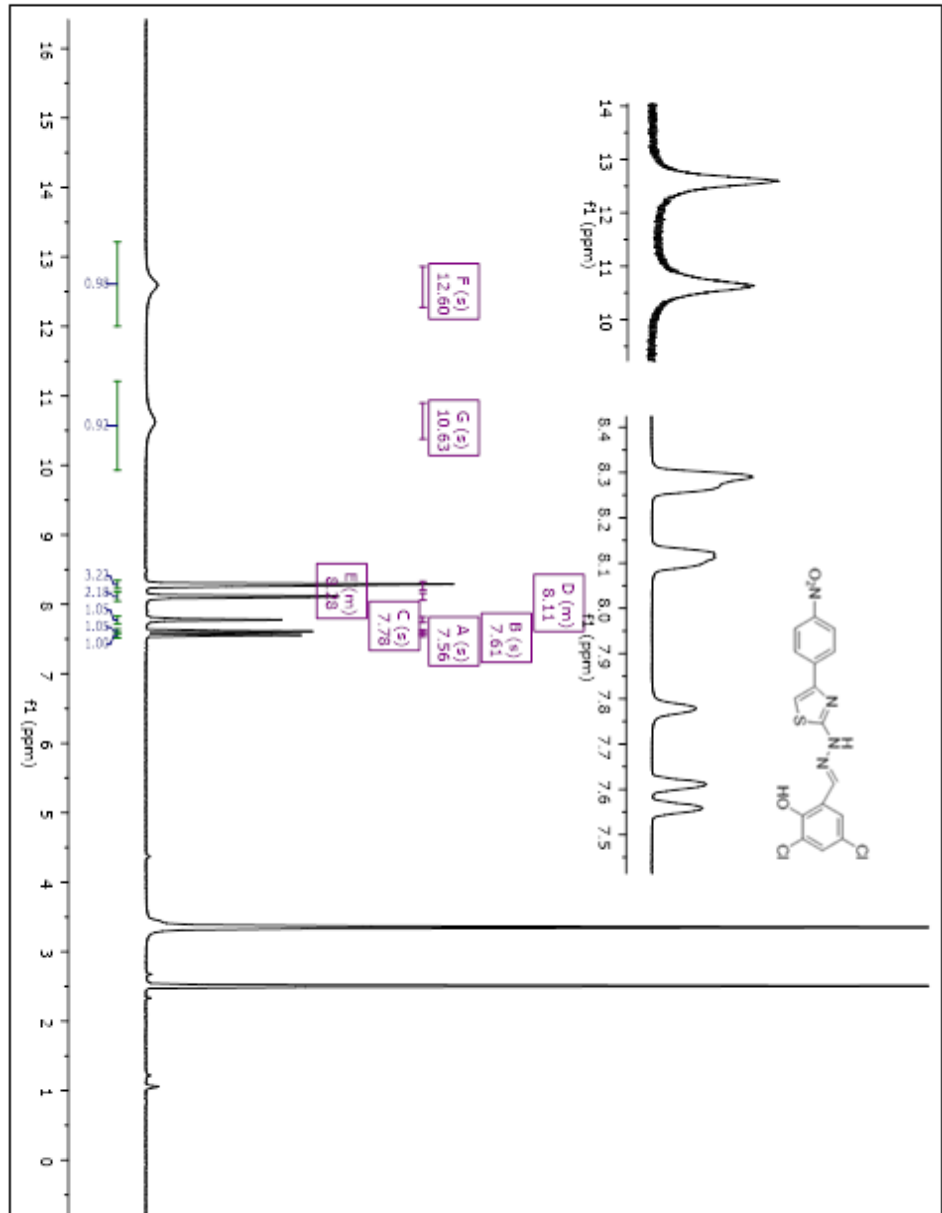


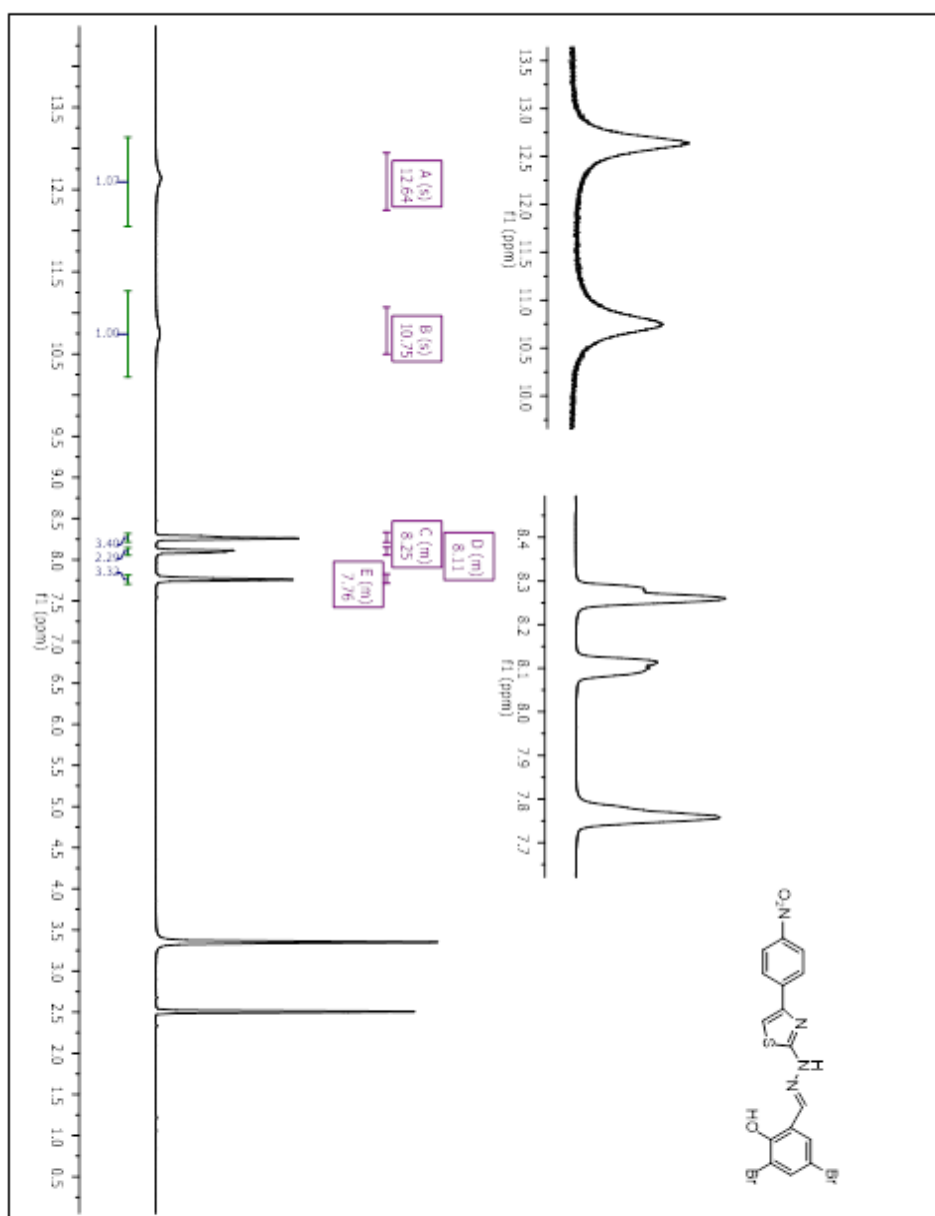
EK-23: (8) bilesiginin ^1H NMR spektrumu

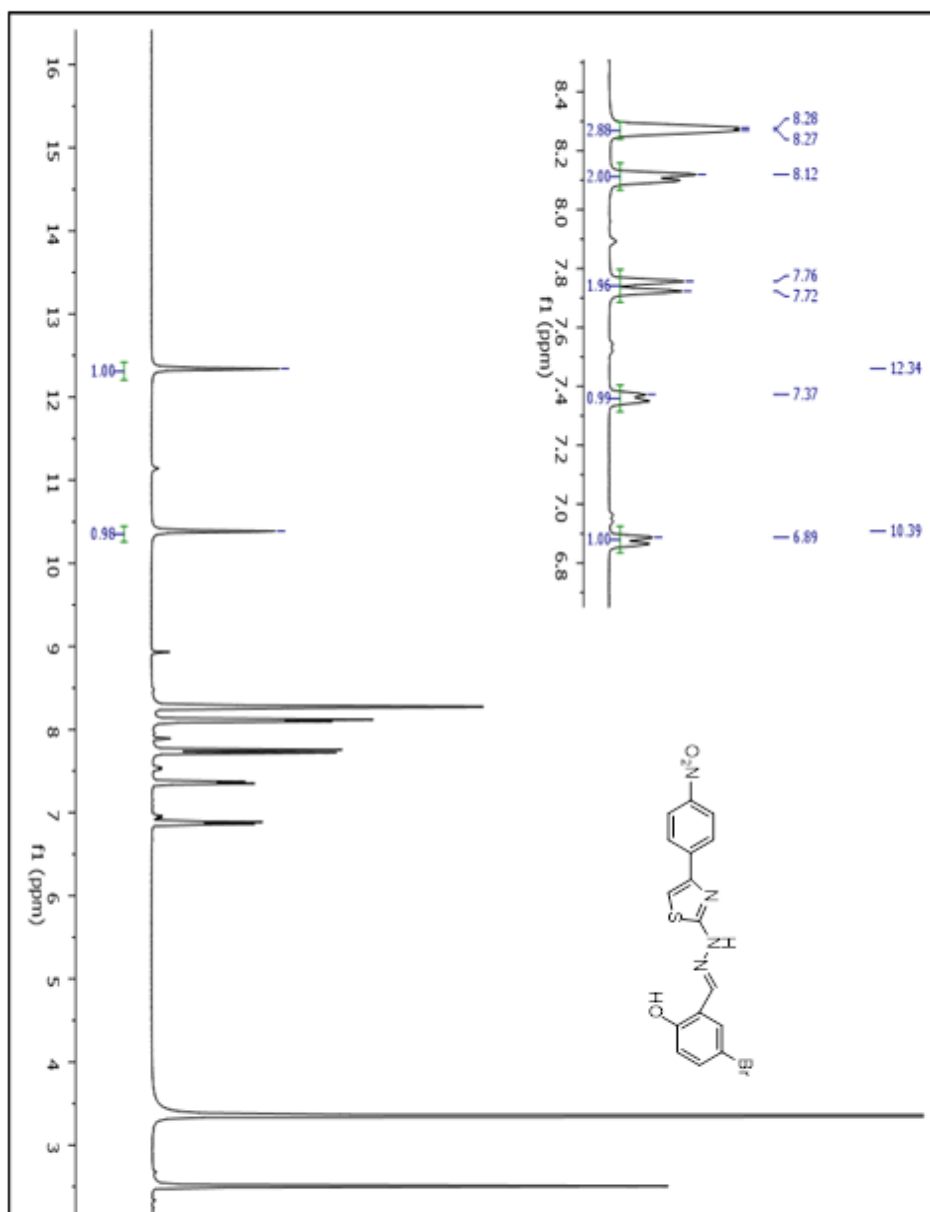


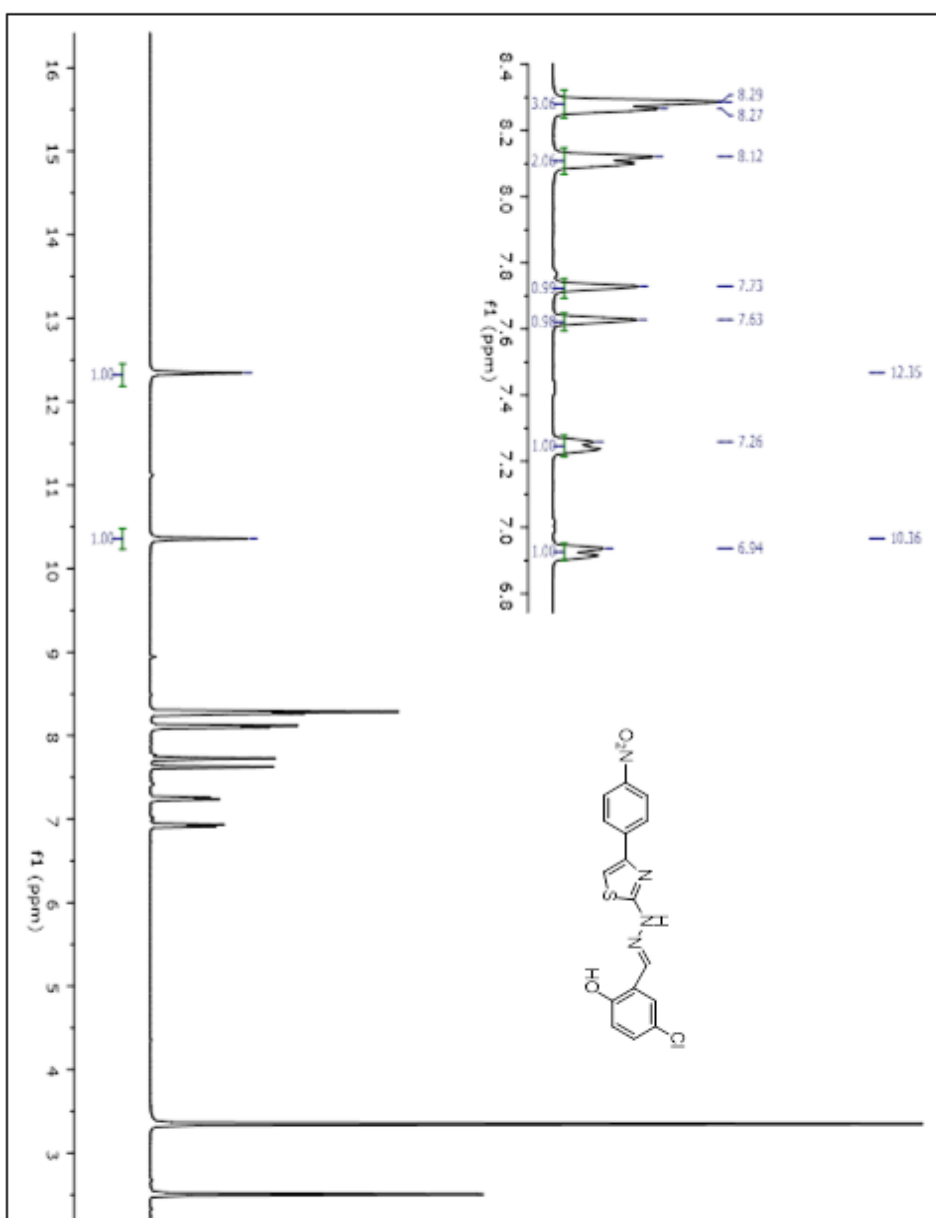


EK-25: (10) billesiginin ¹H NMR spektrumu

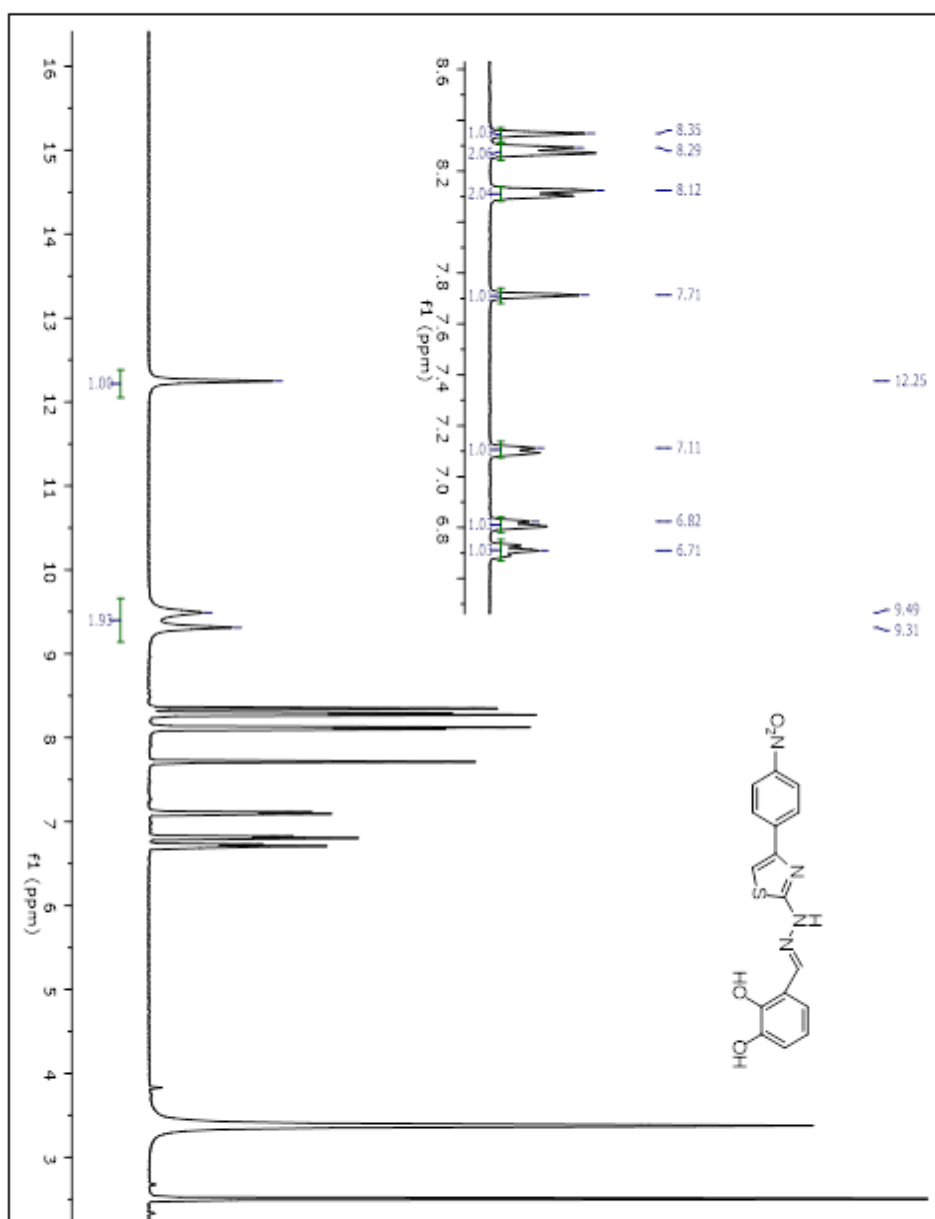
EK-26: (11) bileşiminin ¹H NMR spektrumu

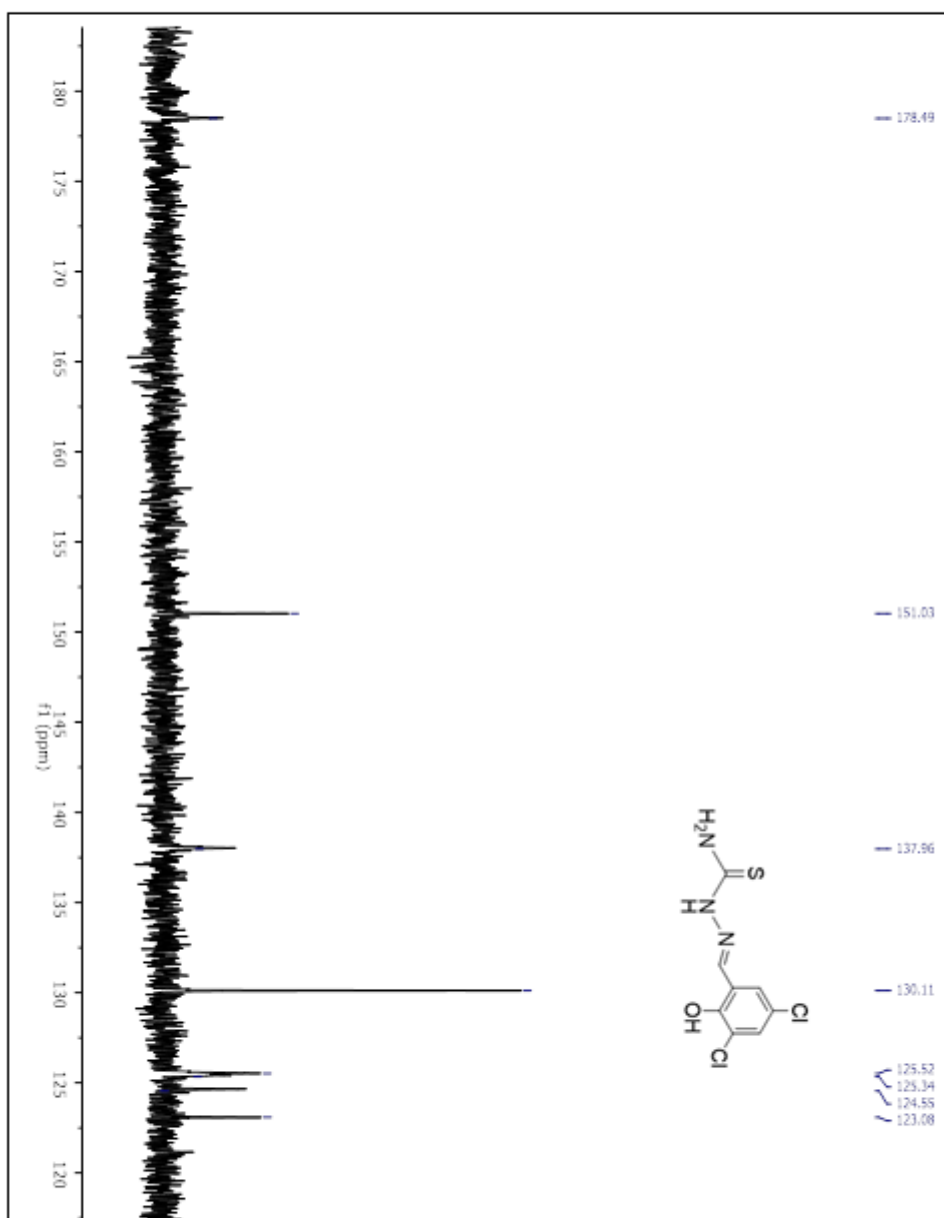




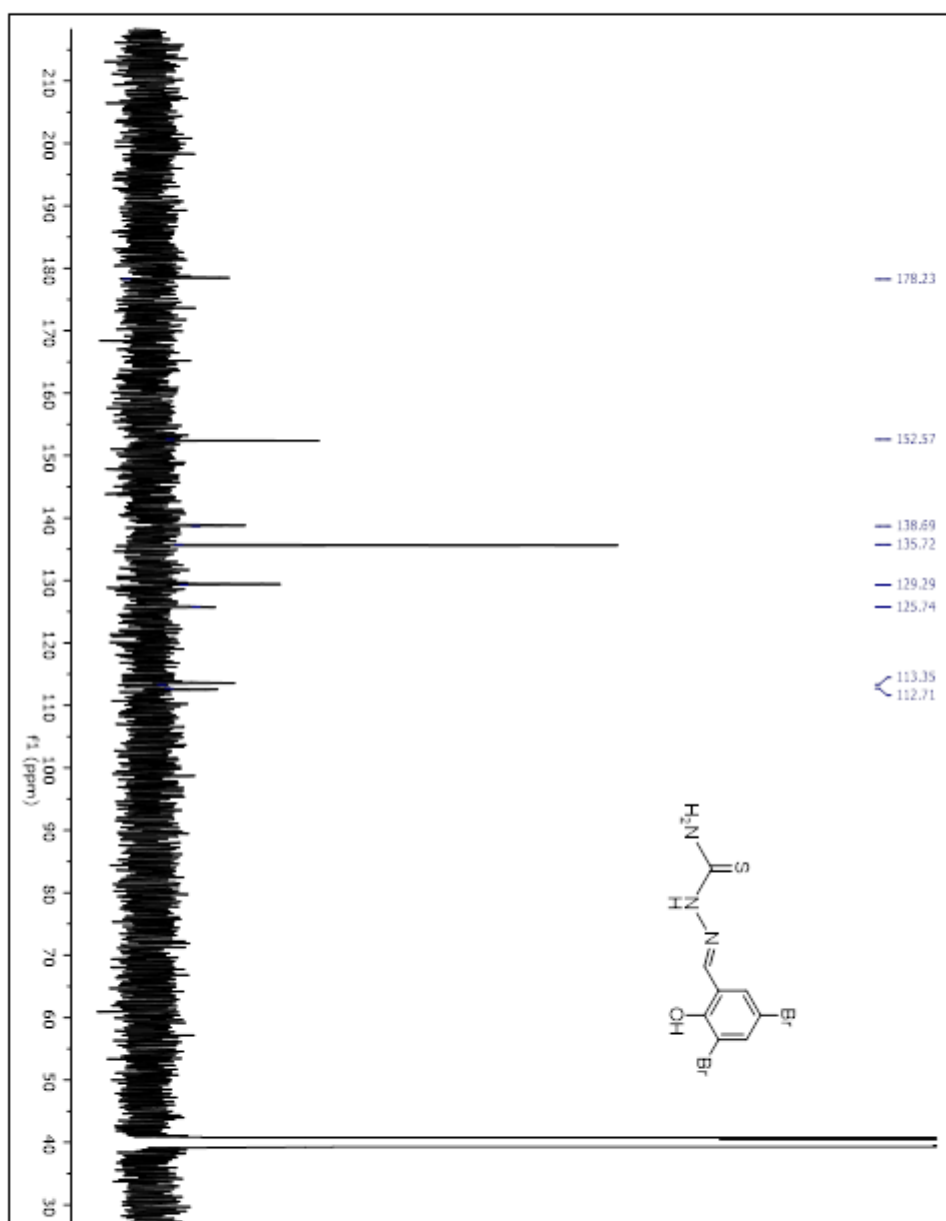


EK-29: (14) bileşiginin ^1H NMR spektrumu

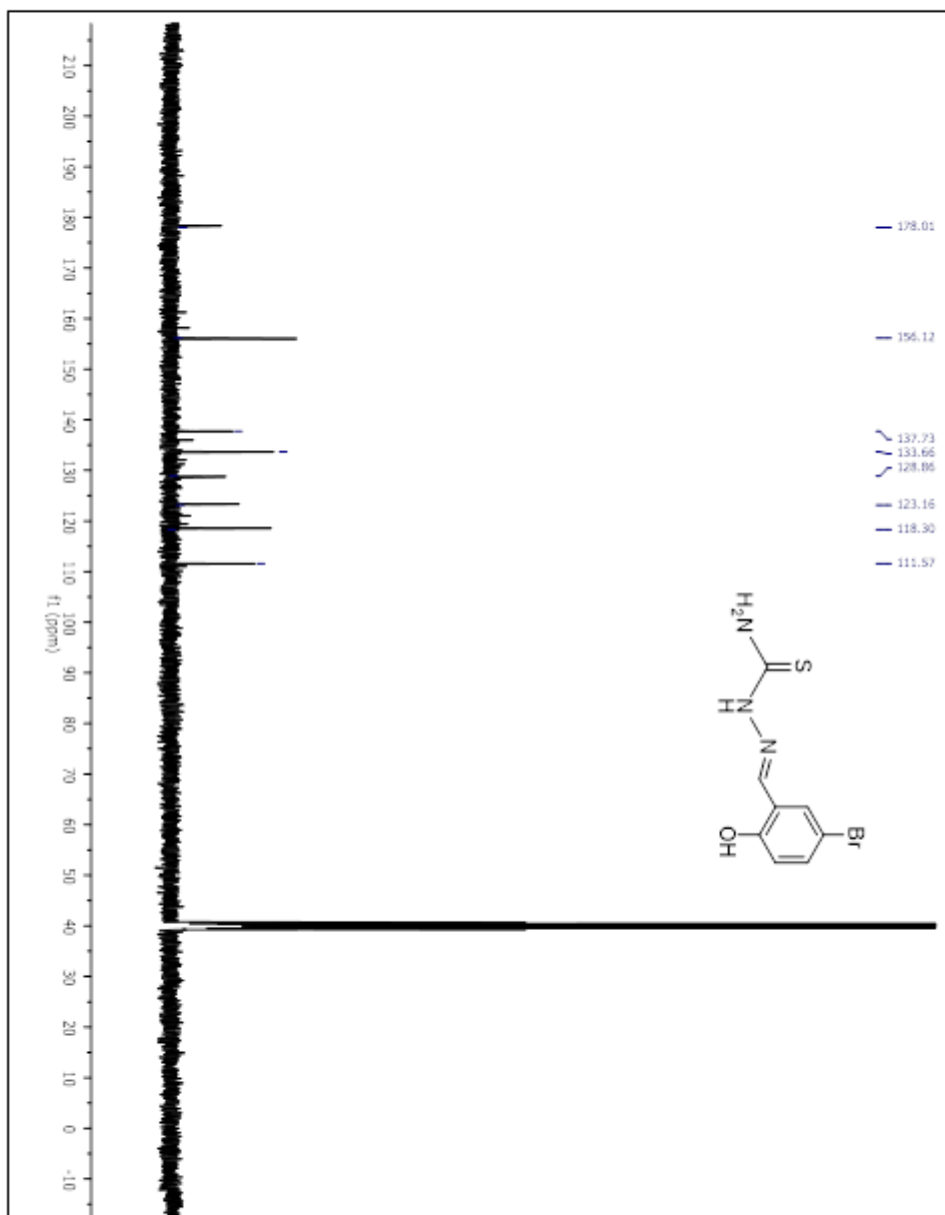
EK-30: (1S) bileşiginin ^1H NMR spektrumu



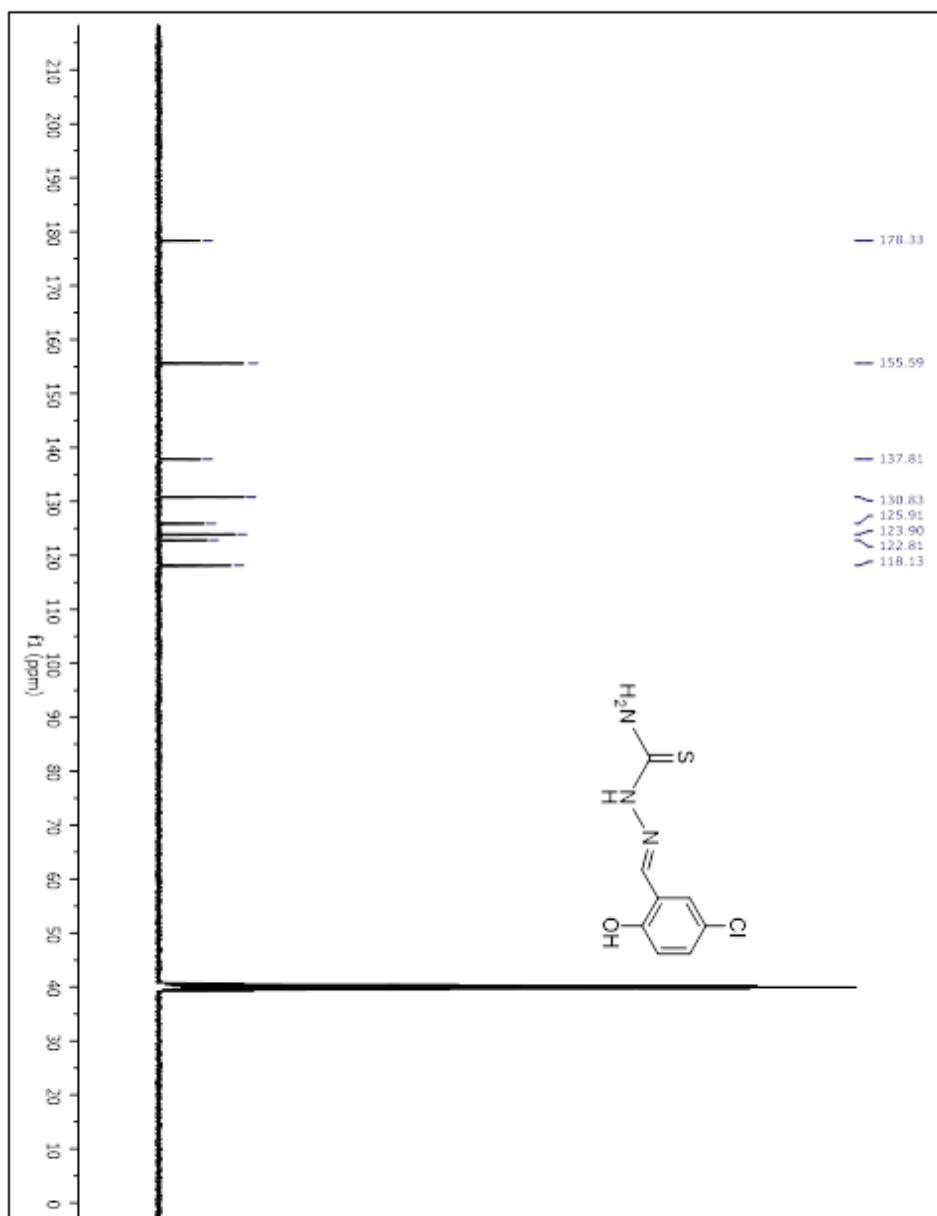
EK-31: (I) bilesiginin ^{13}C NMR spektrumu



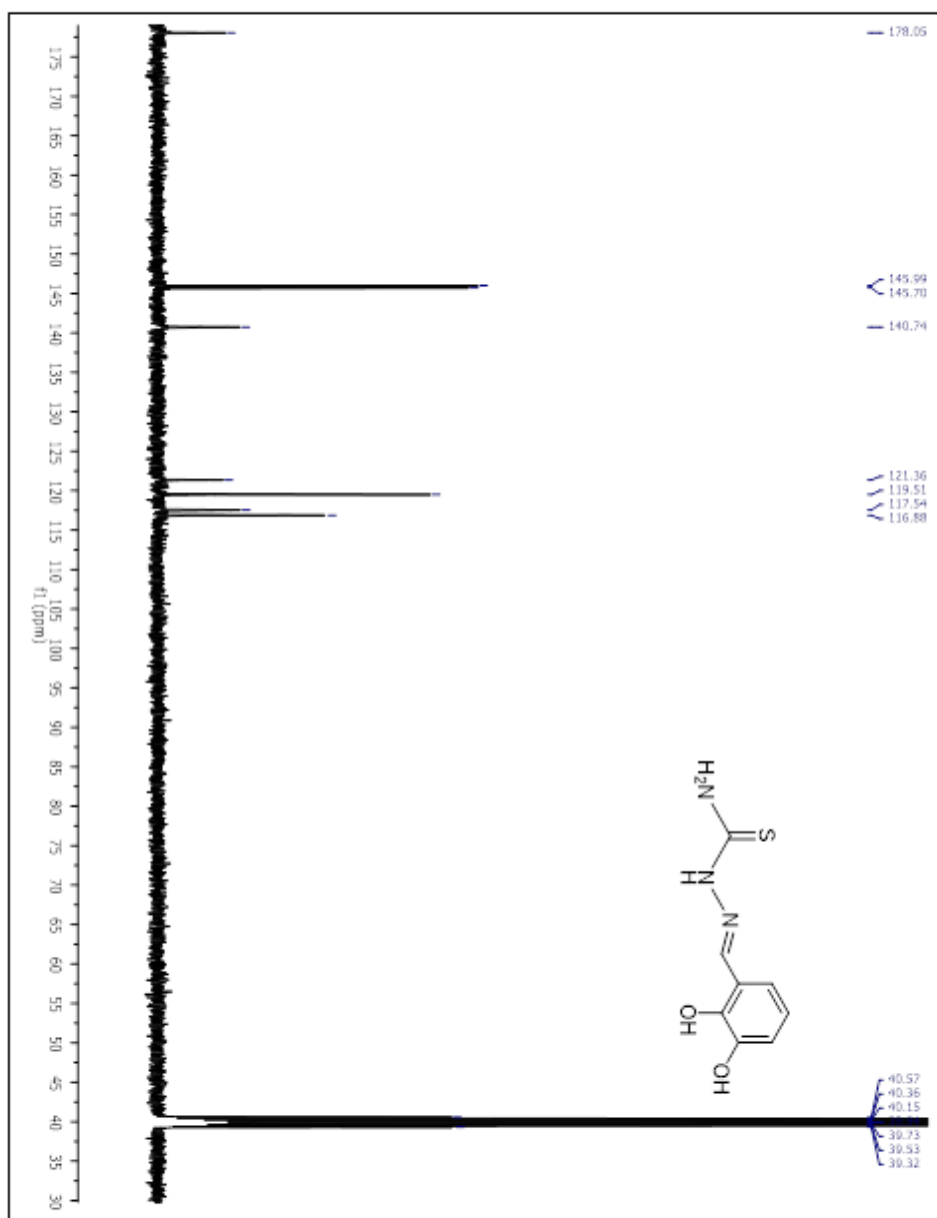
EK-32: (2) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



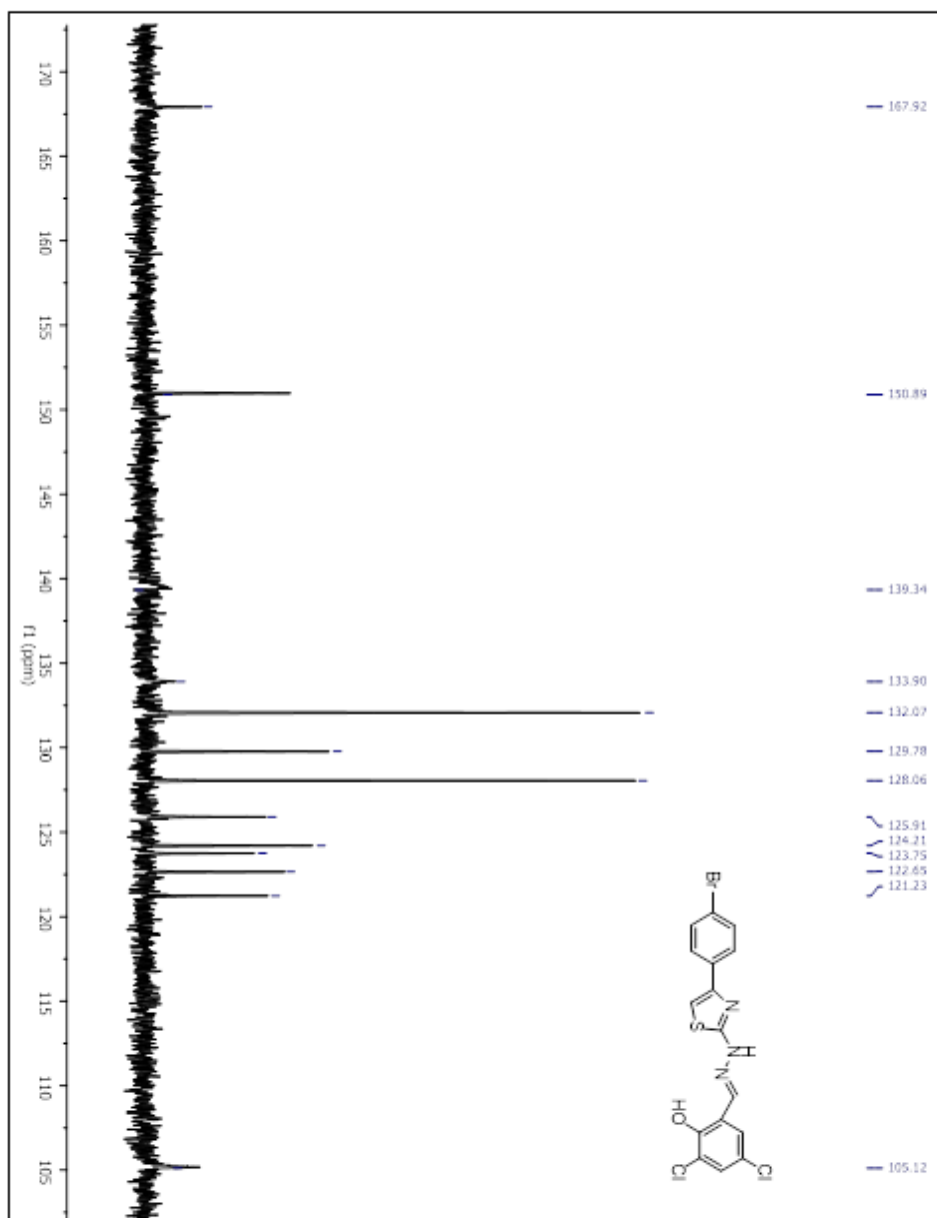
EK-33: (3) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

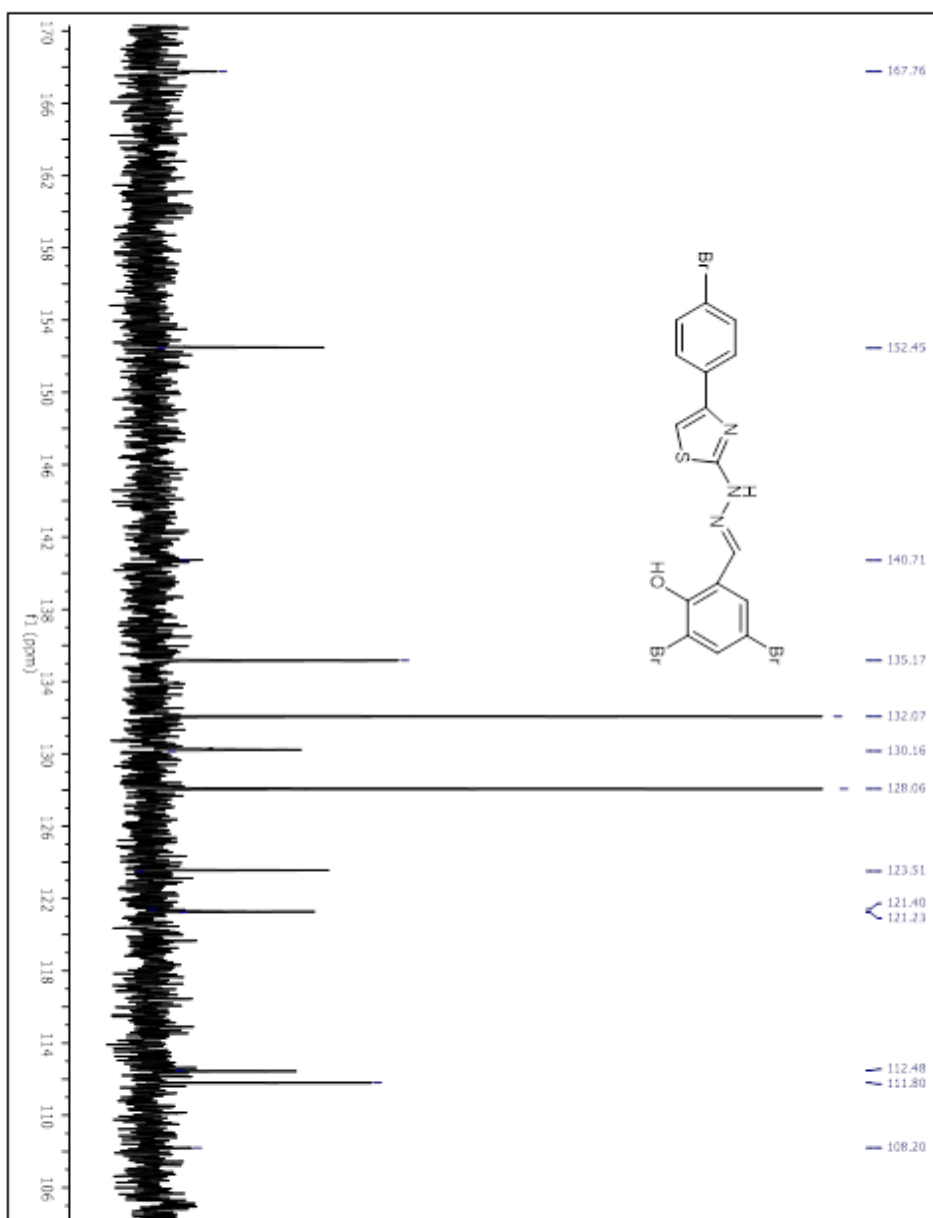


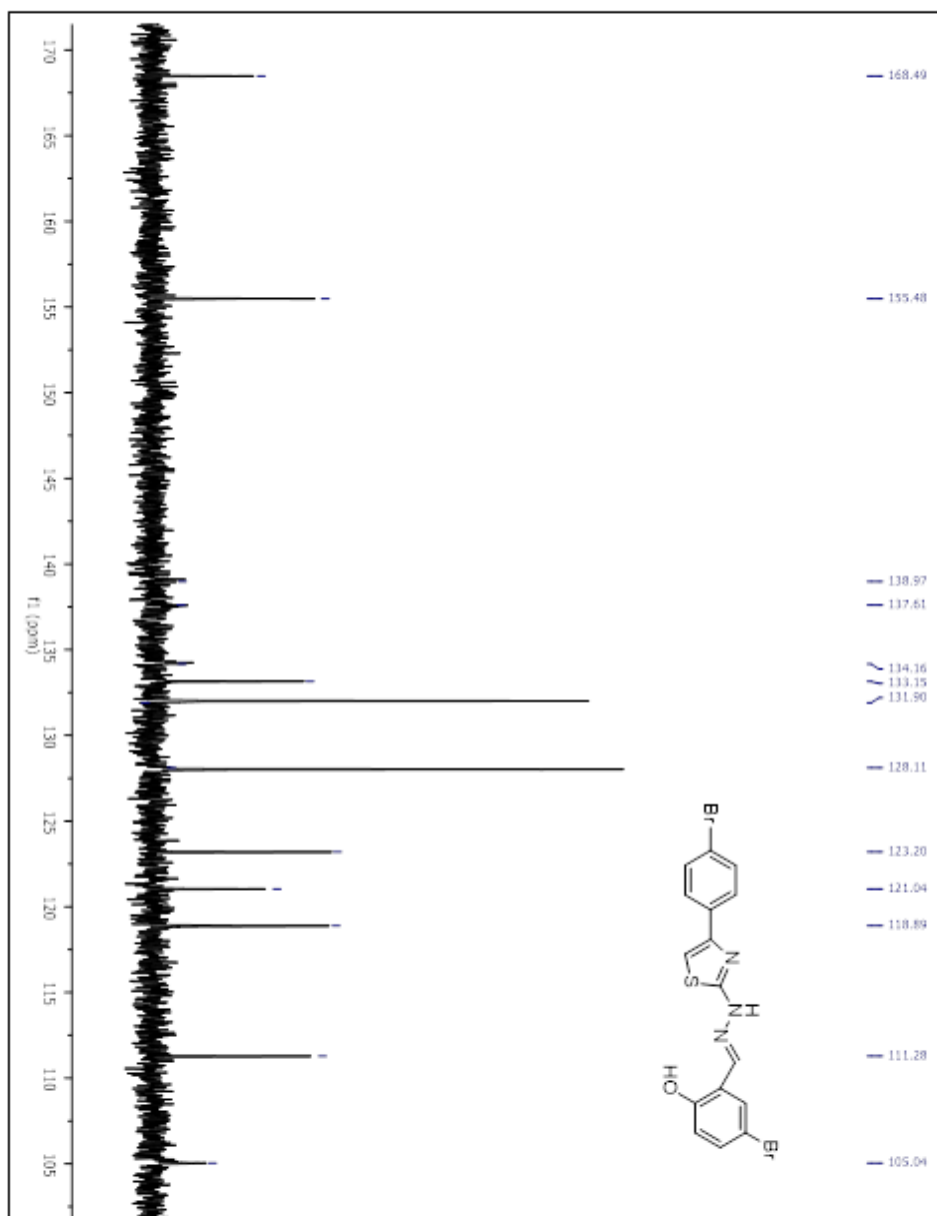
EK-34: (4) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

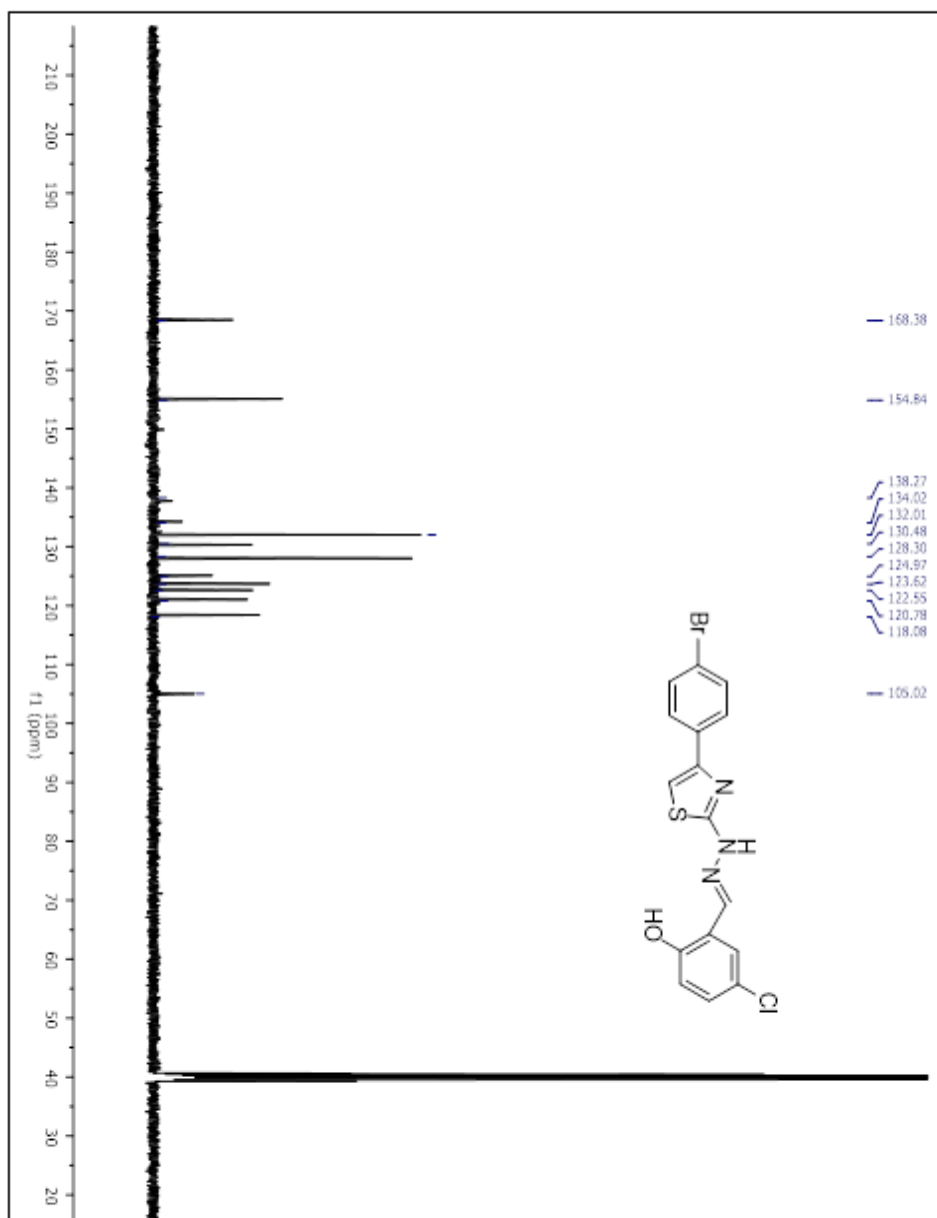


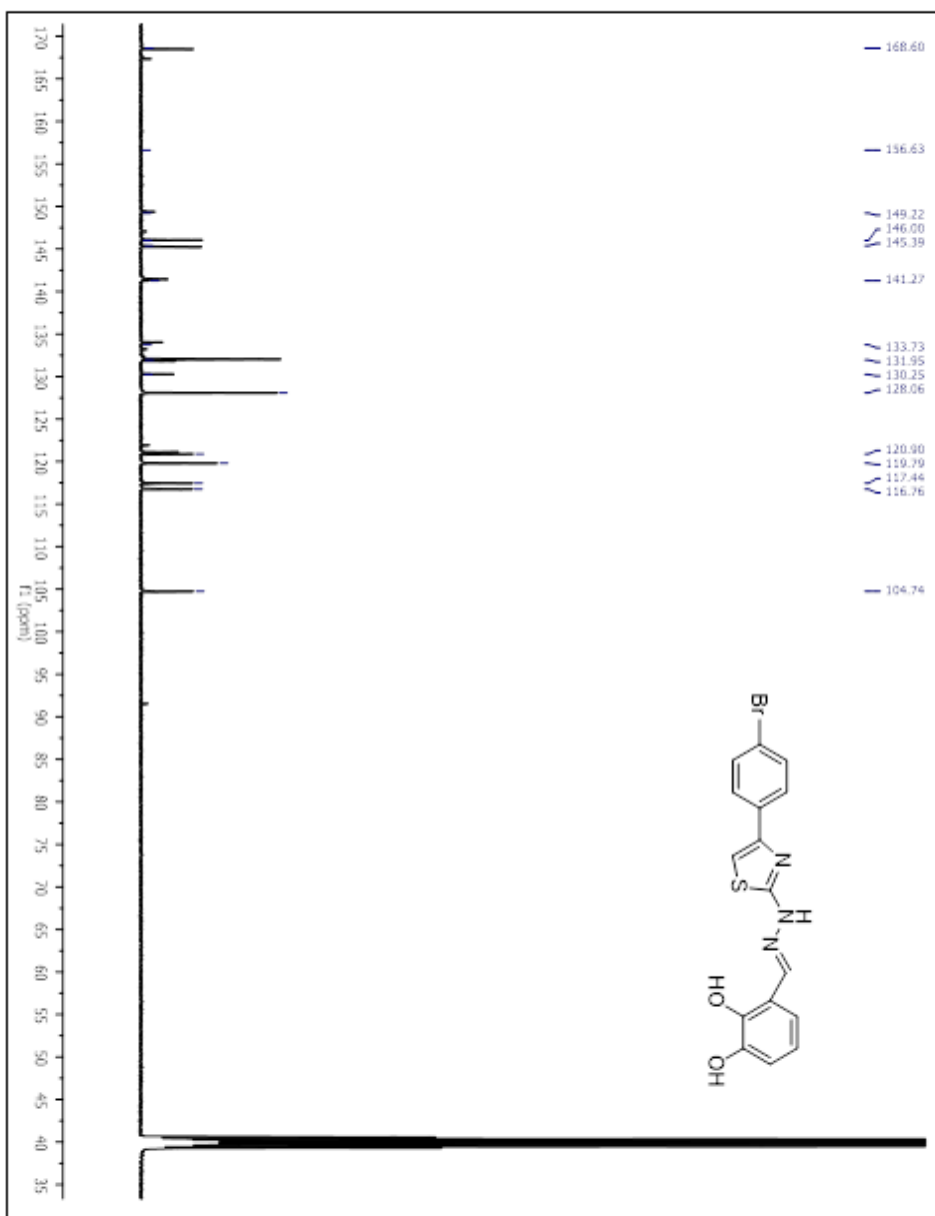
EK-35: (5) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

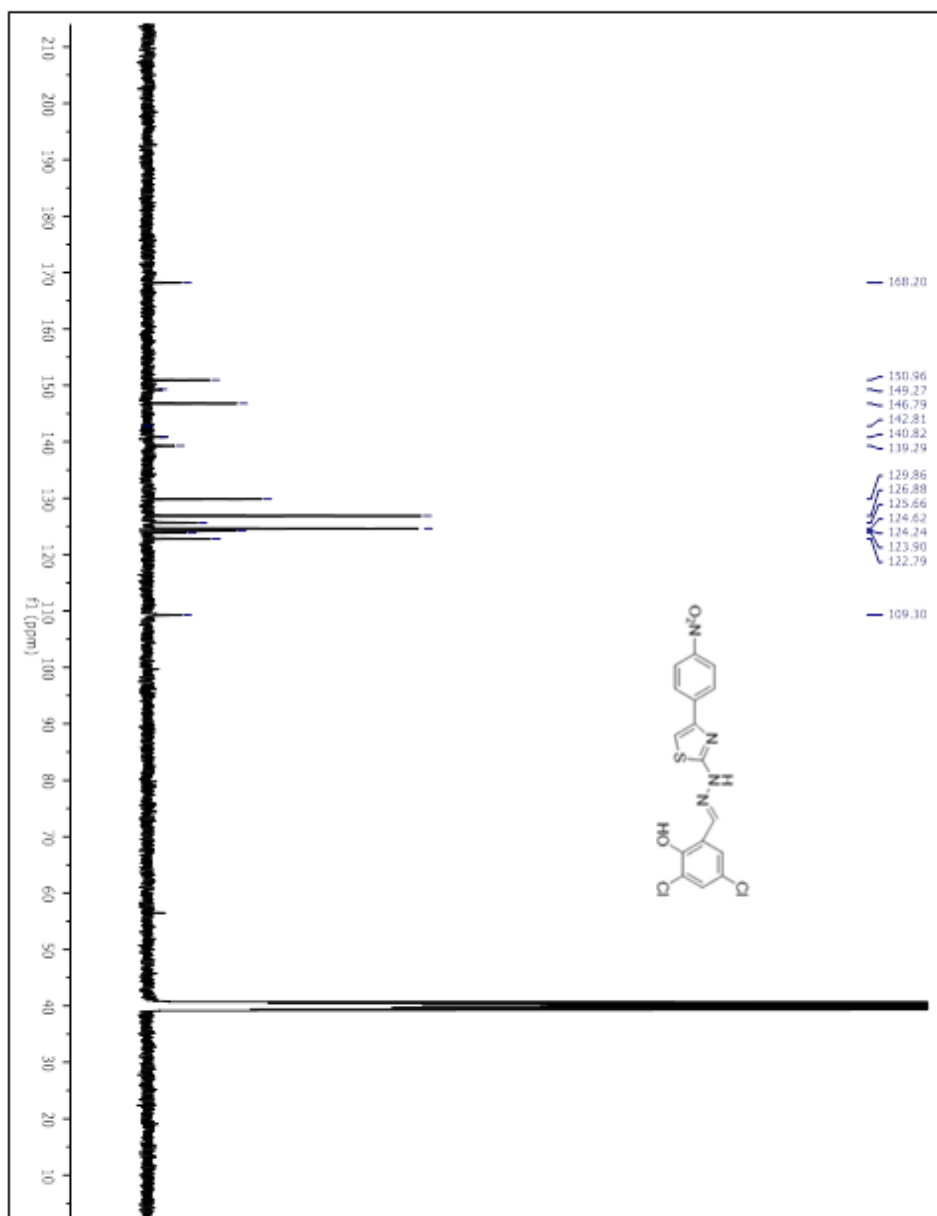


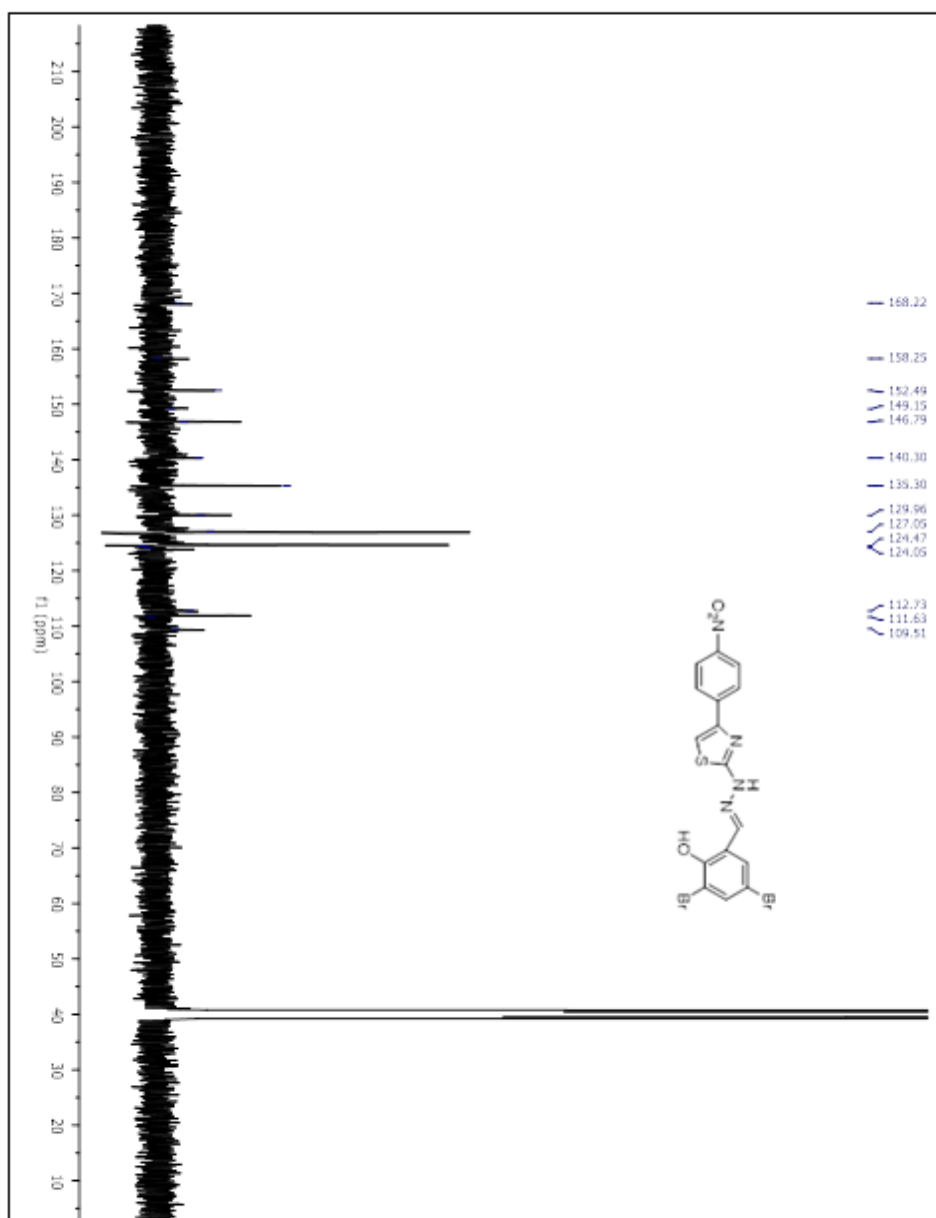












EK-42: (12) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

