



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**OKSİM GRUPLARI İÇEREN SÜBSTİTÜE
TİYAZOLLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Ethem TUNCER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman
Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ**

**Ekim-2019
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

Ethem TUNCER tarafından hazırlanan “Oksim Grupları İçeren Sübstitüe Tiyazollerin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması 09/10/2019 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. Ziya Erdem KOÇ

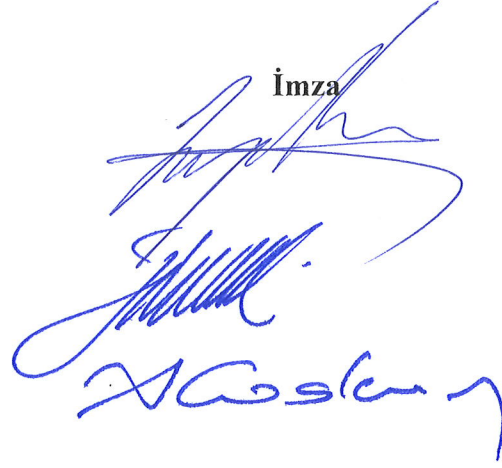
Danışman

Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ

Üye

Prof. Dr. Ahmet COŞKUN

İmza



Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun/.../20.. gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Süleyman Savaş DURDURAN
Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Ethem TUNCER

Tarih: 09.10.2019

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

OKSİM GRUPLARI İÇEREN SÜBSTİTÜE TİYAZOLLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Ethem TUNCER

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ

2019, 100 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Ahmet COŞKUN

Prof. Dr. Ziya Erdem KOÇ

Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ

Bu çalışmada; oksim tiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş, FT-IR ve NMR analizleri ile karakterizasyonu belirlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Gerçekleştirilen sentezlerde ilk olarak tiyoüre türevleri ve 1,3-dikloroaseton, THF ve etil alkol çözücü karışımında geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile izlenerek sonlandırıldı. Elde edilen tiyazol türevleri bu kez oksim türevleri ile DMF çözücü ortamında geri soğutucu altında kaynatılarak oksim grupları içeren sübstitüe tiyazoller elde edildi. Sonrasında antibakteriyel aktivite çalışmaları, pozitif kontrol olarak gentamisin kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon testi ile belirlenmiştir. Antioksidan çalışmalarını gerçekleştirmek için serbest radikal süpürme etkileri 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil(DPPH) kullanılarak yapıldı.

Anahtar Kelimeler: DPPH, DMF, İnce Tabaka Kromatografisi, Tiyoüre, THF, 1,3-dikloroaseton, Antioksidan

ABSTRACT

MS THESIS

**SYNTHESIS OF THIAZOLE DERIVATIVES CONTAINING OXIME
COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL
ACTIVITIES**

Ethem TUNCER

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

THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE

Advisor: Assoc. Prof. Erdal KOCABAŞ

2019, 100 Pages

Jury

Prof. Ahmet COŞKUN

Prof. Ziya Erdem KOÇ

Assoc. Prof. Erdal KOCABAŞ

In this study; oxime thiazole derivatives were synthesized and their characterization was determined by FT-IR and NMR analyzes. The biological activities of the synthesized compounds were investigated. In the syntheses performed, the thiourea derivatives and 1,3-dichloroacetone were first boiled under reflux in a solvent mixture of THF and ethyl alcohol. The reaction was terminated by thin layer chromatography. The resulting thiazole derivatives were then boiled with the oxime derivatives under reflux in DMF solvent to obtain substituted thiazoles containing oxime groups. Antibacterial activity studies were then determined by Kirby-Bauer disc diffusion test using gentamicin as positive control. Free radical scavenging effects were performed using 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil (DPPH) to perform antioxidant studies.

Keywords: DPPH, DMF, Thin Layer Chromotography, Thiourea, THF, 1,3-dichloroacetone, Antioxidant

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ danışmanlığında hazırlanarak, Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Yüksek lisans tez konusunun seçiminde, hazırlanmasında ve çalışmamın her safhasında yardımlarını esirgemeyen, beni bilgi ve tecrübeleriyle yönlendiren danışman hocam Sayın Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ'a, yine tavsiye ve yönlendirmeleriyle her zaman yardımcı olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet COŞKUN'a, her aşamada destek verip sorularımı samimiyetle yanıtlayan organik kimya araştırma grubumuzdan Arş. Gör. Dr. Ahmet Burak SARIGÜNEY hocama saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmanın biyolojik aktivite çalışmaları için, Fen Fakültesi Biyoteknoloji Bölümü öğretim elemanı Dr. Fatih ERCİ' ye teşekkür ederim.

Tez süresince en büyük desteği kendilerinden gördüğüm ve bu yolda hep arkamda duran değerli annem Tayyibe TUNCER'e ve babam Nazım TUNCER'e, kardeşlerim Münire TUNCER ve Belma MERCAN'a teşekkür ederim.

Ethem TUNCER
KONYA- 2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
TABLolar LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER.....	1
1.1.1. Heterosiklik Bileşiklerin Sınıflandırılması	1
1.1.1.1. Üçlü ve Dörtlü Halkalı Heterosiklik Bileşikler	1
1.1.1.2. Beşli Halkalı Heterosiklik Bileşikler	1
1.1.1.3. Altılı Halkalı Heterosiklik Bileşikler	1
1.1.1.4. Yedili ve Sekizli Halkalı Heterosiklik Bileşikler	2
1.1.1.5. Füzyonlu Heterosiklik Bileşikler	2
1.1.2. Heterosiklik Bileşiklerin Adlandırılması	2
1.1.2.1. Yer Değiştirme Yöntemi.....	2
1.1.2.2. Hantzsch- Widman Adlandırma Yöntemi (IUPAC).....	3
1.2. TİYAZOLLER.....	5
1.2.1. Tiyazolün Yapısı.....	9
1.2.2. Tiyazollerin Sentezi	10
1.2.2.1. α -halokarbonil bileşiklerden sentezi (Tip Ia): Hantzsch Sentezi	10
1.2.2.1.1. Tiyamidler ile Reaksiyonlar.....	10
1.2.2.1.1.1. Kloroasetaldehit ve türevleri.....	10
1.2.2.1.1.2. Daha yüksek tiyamidlerle yoğunlaşma (2,4-Disüstitue ve 2,4,5-Trisüstitue tiyazoller).....	11
1.2.2.1.2. N-süstitue Tiyöüre ile Reaksiyonlar	11
1.2.2.1.2.1. N-monosüstitue tiyöüreler	11
1.2.2.1.3. Tiyokarbamik asitin esterleri ve tuzlarıyla reaksiyon: 2-hidroksi tiyazol ve türevleri	11
1.2.2.2. α -tiyosiyanatoketonların yeniden düzenlenmesinden tiyazollerin eldesi	12
1.2.2.3. α -aminonitrillerden tiyazollerin eldesi (Cook-Heilbronun sentezi) (Tip-II)	13
1.2.2.3.1. Karbon disülfid: 2-markapto-5-aminotiyazol türevleri.....	13
1.2.2.3.2. Ditiyoasitlerin tuzları ve esterleri: 5-aminotiyazol bileşikleri ve ilgili yoğunlaşmalar	13

1.2.2.4. Fosfor pentasülfid ve asilaminokarbonil bileşiklerinden tiyazol eldesi ve ilgili yoğunlaşmalar (Gabriel Sentezi) (Tip III).....	14
1.2.2.5. α -merkaptoketonlar ve nitrillerden tiyazol eldesi: 2,4-disüstitüe ve 2,4,5-trisüstitüe türevleri.....	14
1.2.2.5.1. α -merkaptoketonlar ve nitrillerden 2,4,5-trisüstitüe tiyazollerin eldesi	14
1.2.2.5.2. α -halonitriller ve tiyoörelerden 2,4-diaminotiyazol türevleri eldesi.....	15
1.2.2.6. Vinil bromitten tiyazol eldesi	15
1.2.2.7. 2,4-Disüstitüe-5-asetoksitiyazollerin sentezi	16
1.3. OKSİMLER	16
1.3.1. Oksimlerde Geometrik İzomeri (Sterokimya)	18
1.3.2. Oksimlerin Sentezi.....	21
1.3.2.1. Aldehit ve ketonların hidroksilaminle reaksiyonu ile	21
1.3.2.2. Nitrosolama Metodu	22
1.3.2.3. Kloralhidrat ile hidroksilamin reaksiyonu	22
1.3.2.4. Primer aminlerin yükseltgenmesi ile oksim eldesi	23
1.3.2.5. Ketiminlerin hidroksilaminlerle reaksiyonundan oksim sentezi	23
1.3.2.6. Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesiyle oksim eldesi	24
1.3.3. Oksimlerin Çeşitli Reaksiyonları.....	24
1.3.3.1. Isı ve Işığın Etkisi	24
1.3.3.2. Asitlerle Reaksiyon.....	24
1.3.3.3. Grignard Reaktifi ile Reaksiyonu	25
1.3.3.4. Beckman Çevrilmesi.....	26
1.3.3.5. İndirgenme Reaksiyonları	27
1.3.3.6. Yükseltgenme Reaksiyonları	27
1.3.3.7. Oksimlerin Alkilasyonu	28
1.3.3.8. Oksimlerin Açılması	28
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	29
2.1. Tiyazol Sentezi	29
2.2. Oksim Sentezi	33
2.3. Oksim Grupları İçeren Süstitüe Tiyazollerin Sentezi	34
3. MATERYAL VE YÖNTEM	38
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler.....	38
3.2. Kullanılan Alet ve Ekipmanlar	38
3.3. Biyolojik Aktivite Çalışmalarında Kullanılan Bakteriler	39
3.3.1. Antibakteriyel Aktivite	39
3.3.2. 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) Radikal Söndürücü Kapasite Yöntemi	39
4. DENEYSEL BÖLÜM	40
4.1. Sentezler.....	40
4.1.1. Süstitüe Tiyazol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür.....	40
4.1.1.1. 5-(Klorometil)-N-(3-(triflorometil) fenil) tiyazol-2-amin Sentezi (ET-36)	41
4.1.1.2. 5-(Klorometil)-N-(4-(triflorometil) fenil) tiyazol-2-amin Sentezi (ET-37)	41
4.1.1.3. 5-(Klorometil)-N-(4-nitrofenil) tiyazol-2-amin Sentezi (ET-38)	41

4.1.1.4. 5-(Klorometil)-N-(4-klorofenil) tiyazol-2-amin Sentezi (ET-39)	42
4.1.2. Oksim Grupları İçeren Sübstitüe Tiyazollerin Sentezi İçin Genel Prosedür	42
4.1.2.1. (Z)-N-((2-((4-nitrofenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)-2-okso-2-(3-(feniltiyo)fenil)asetimidoil klorür Sentezi (ET-40)	43
4.1.2.2. (1Z,2Z)-2-(hidroksiimino)-N-((2-((4-nitrofenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)-2-(3-(feniltiyo)fenil)asetimidoil klorür Sentezi (ET-41)	44
4.1.2.3. (Z)-2-okso-2-(3-(feniltiyo)fenil)-N-((2-((3-(triflorometil)fenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)asetimidoil klorür Sentezi (ET-42)	45
4.1.2.4. (1Z,2Z)-2-(hidroksiimino)-2-(3-(feniltiyo)fenil)-N-((2-((3-(triflorometil)fenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)asetimidoil klorür Sentezi (ET-43)	46
4.1.2.5. (Z)-N-((2-((4-klorofenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)-2-okso-2-(3-(feniltiyo)fenil)asetimidoil klorür Sentezi (ET-44)	47
4.1.2.6. (1Z,2Z)-N-((2-((4-klorofenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)-2-(((2-((4-klorofenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)imino)-2-(3-(feniltiyo)fenil)asetimidoil klorür Sentezi (ET-45)	48
4.1.2.7. (Z)-2-okso-2-(3-(feniltiyo)fenil)-N-((2-((4-(triflorometil)fenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)asetomidoil klorür Sentezi (ET-46)	49
4.1.2.8. (1Z,2Z)-2-(3-(feniltiyo)fenil)-N-((2-((4-(triflorometil)fenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)-2-(((2-((4-(triflorometil)fenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)imino)asetimidoil klorür Sentezi (ET-47)	50
5. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	51
5.1. Sentezlenen Oksim Bileşikleri İçeren Sübstitüe Tiyazollerin Karakterizasyonuna Ait Sonuçlar	51
5.2. Antibakteriyel Aktivite	52
5.3. Radikal Söndürücü Kapasite	53
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	56
EKLER	61
ÖZGEÇMİŞ	89

SİMGELER VE KISALTMALAR

İTK	:	İnce Tabaka Kromatografisi
E.N.	:	Erime noktası
DMSO	:	Dimetilsülfoksit
FT-IR	:	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi
¹ H NMR	:	Hidrojen Nükleer Manyetik Rezonans
δ	:	Kimyasal kayma
EtOH	:	Etil Alkol
ppm	:	Milyonda Kısım
CDCl ₃	:	Dötoro kloroform
IUPAC	:	International Union of Pure and Applied Chemistry
HCl	:	Hidroklorik Asit
DMF	:	Dimetilformamid
THF	:	Tetrahidrofuran

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Üçlü ve dördü halkalı heterosiklik bileşiklere örnekler	1
Şekil 1.2. Beşli halkalı heterosiklik bileşiklere örnekler	1
Şekil 1.3. Altılı halkalı heterosiklik bileşiklere örnekler	1
Şekil 1.4. Yedili ve sekizli halkalı heterosiklik bileşiklere örnekler	2
Şekil 1.5. Füzyonlu halkalı heterosiklik bileşiklere örnekler	2
Şekil 1.6. Yer Değiştirme Metodu ile adlandırılmış bazı örnekler	3
Şekil 1.7. Tiyazol (a) ve izotiyazol'ün (b) yapı formülleri	5
Şekil 1.8. Tiyamin (B1 vitamini)	5
Şekil 1.9. Sülfatiazol	6
Şekil 1.10. Acinitrazol	6
Şekil 1.11. Penisilin Türevi	6
Şekil 1.12. Pramipeksol	6
Şekil 1.13. Bleomisin	7
Şekil 1.14. Tiyazofurin	7
Şekil 1.15. Sinalukast	7
Şekil 1.16. Nizatidin	7
Şekil 1.17. Fanetizol	8
Şekil 1.18. Meloksikam	8
Şekil 1.19. Tifluzamid	8
Şekil 1.20. Trisiklazol	8
Şekil 1.21. Tiyabendazol	8
Şekil 1.22. Rodanin Kırmızı	8
Şekil 1.23. Primulin Sarı	8
Şekil 1.24. Tiyazol halkası π -elektron yoğunluğu	9
Şekil 1.25. Tiyazol halkasının rezonans yapısı	9
Şekil 1.26. α -halokarbonil bileşiklerden sentezi	10
Şekil 1.27. Tiyoforamid ve kloroasetaldehitten tiyazol eldesi	10
Şekil 1.28. Tiyamid ve çeşitli α -halokarbonil bileşiklerinden sentezi	11
Şekil 1.29. N-süstitüe tiyoüre ve halokarbonil bileşiklerinden sentezi	11
Şekil 1.30. α -halokarbonil ve amonyum tiyokarbonat bileşiklerinden sentezi	12
Şekil 1.31. α -tiyosiyanatoketonların sulu ortamda seyreltilmesi ile tiyazol eldesi	12
Şekil 1.32. α -tiyosiyanoasetofenon ve tiyoasit ile reaksiyonundan sentezi	12
Şekil 1.33. α -tiyosiyanoasetofenon ve alkil amin ile reaksiyonundan sentezi	13
Şekil 1.34. α -aminonitriller ve karbon disülfür ile reaksiyonundan sentezi	13
Şekil 1.35. α -aminonitril ve ditiyoformik asit ile reaksiyonundan eldesi	14
Şekil 1.36. Açılaminoketon ve fosfor pentasülfid ile reaksiyonundan sentezi	14
Şekil 1.37. α -merkaptoketonlar ve nitrillerden sentezi	15
Şekil 1.38. α -halonitril ile tiyoürenin reaksiyonu ile sentezi	15
Şekil 1.39. Vinil bromitten tiyazol eldesi	15
Şekil 1.40. 2,4-Disüstitüe-5-asetoksitiyazollerin sentezi	16
Şekil 1.41. Ketoksim, aldoksim ve oksim eter yapısı	16
Şekil 1.42. Asetaldoksimin geometrik izomerleri	18
Şekil 1.43. Etil metil ketoksimin E/Z izomeri	19
Şekil 1.44. Asetaldoksimin IUPAC sistemi ile adlandırılması	20
Şekil 1.45. 2-furilketoksim bileşiğinin çevrilme mekanizması	21
Şekil 1.46. Aldehit ve ketonların hidroksilamin ile reaksiyonundan oksim sentezi	21
Şekil 1.47. Nitrosolama reaksiyonu ile oksim eldesi	22
Şekil 1.48. İzonitroso oksim ve hidroksilamin reaksiyonundan oksim eldesi	22

Şekil 1.49. Kloralhidrat ve hidroksilaminin reaksiyonundan oksim eldesi.....	23
Şekil 1.50. Primer aminlerin yükseltgenmesi ile oksim eldesi.....	23
Şekil 1.51. Ketiminler ve hidroksilaminlerin reaksiyonundan oksim eldesi.....	23
Şekil 1.52. Nitrolu bileşiklerin indirgenmesiyle oksim eldesi.....	24
Şekil 1.53. Benzofenoksimin sıcaklığın etkisiyle bozunarak ayrışması.....	24
Şekil 1.54. Benzaldoksim ve Kloroglioksimin farklı izomerleri.....	25
Şekil 1.55. Benzaldoksimin grignard reaktifiyle reaksiyonu sonucu çevrilme ürünleri	26
Şekil 1.56. Asetofenonoksimin derişik sülfürik asit ile reaksiyonu	26
Şekil 1.57. Oksimlerin farklı indirgenme reaksiyonları	27
Şekil 1.58. Oksimlerin farklı yükseltgenme reaksiyonları	27
Şekil 1.59. Oksimlerin alkilasyon reaksiyonu	28
Şekil 1.60. Oksimlerin açilasyon reaksiyonu	28
Şekil 2.1. Karegoudar ve ark. (2008) tarafından 2,4-disübstitüe tiyazollerin sentezi	29
Şekil 2.2. Karabasanagouda ve ark. (2008) tarafından 2-(4-alkiltiyofenoksi)-4-sübstitüe-1,3-tiyazollerin sentezi.....	30
Şekil 2.3. Ahangar ve ark. (2011) tarafından sentezlenen 1-[(2-Ariltiyazol-4-il)metil] azollerin sentezi	32
Şekil 2.4. Keto oksim ve Dioksim Sentezi	33
Şekil 2.5. Piridil grubu içeren, çeşitli triflorometillenmiş pirazol oksim eter türevleri..	35
Şekil 2.6. Tiyazol bazlı piperidinon oximlerin sentezi (VIII-XXVII).....	36
Şekil 5.1. Agar digüzyon yöntemi ile test <i>S. aureus</i> 'a karşı bileşiklerin göstermiş olduğu inhibisyon zonları	52
Şekil 5.2. Agar digüzyon yöntemi ile test <i>S. aureus</i> 'a karşı bileşiklerin meydana getiridiği inhibisyon.....	53
Şekil 5.3. Oksim grupları içeren sübstitüe tiyazollerin radikal söndürücü kapasite değerleri	54

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1. Bazı hetero atomlar için kullanılan önekler.....	3
Tablo 1.2. Heterosiklik adlandırma için kullanılan ekler.....	4
Tablo 1.3. Oksim ve oksim eter grubu içeren bazı kimyasal ilaçlar	18
Tablo 5.1. Herbir oksim bileşikleri içeren sübstitüe tiyazollere bağlı spesifik grupların ¹ H-NMR spektrum değerleri.....	52

1. GİRİŞ

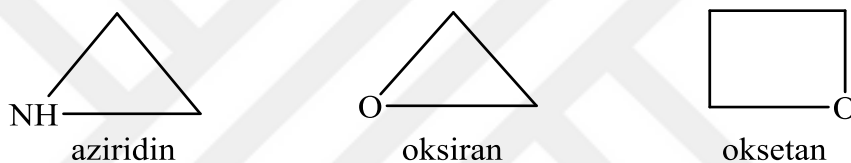
1.1. HETEROSİKLIK BİLEŞİKLER

Halka içerisindeki atomlarından en az biri hetero-atom (O, N, S) içeren halkalı (siklik) bileşikler olarak tanımlanır. Heterosiklik bileşikler 3'lü, 4'lü, 5'li, 6'lı veya daha büyük halkalı yapıda olabilirler. Fakat 3'lü ve 4'lü halkalı heterosiklik bileşikler açılı gerginliği nedeniyle çok fazla kararlı bir yapıya sahip değildirler (Altınışık, 2006).

1.1.1. Heterosiklik Bileşiklerin Sınıflandırılması

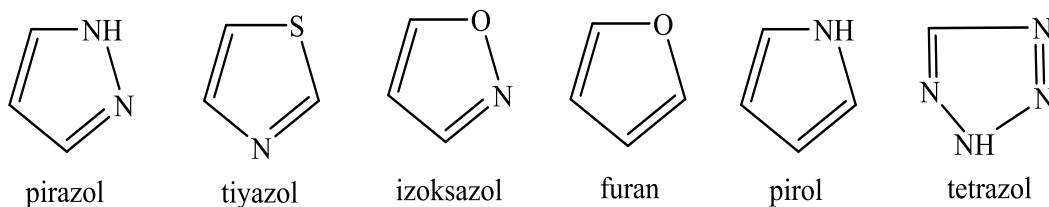
Heterosiklik bileşikler halkanın boyutuna bağlı olarak farklı tiplere ayrılırlar:

1.1.1.1. Üçlü ve Dörtlü Halkalı Heterosiklik Bileşikler



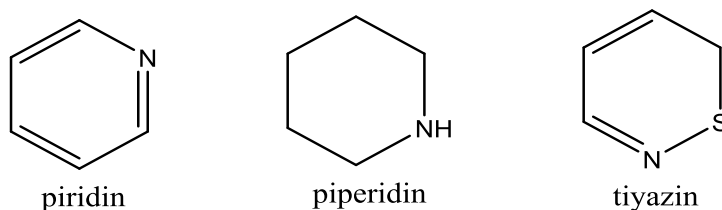
Şekil 1.1. Üçlü ve dörtlü halkalı heterosiklik bileşiklere örnekler

1.1.1.2. Beşli Halkalı Heterosiklik Bileşikler



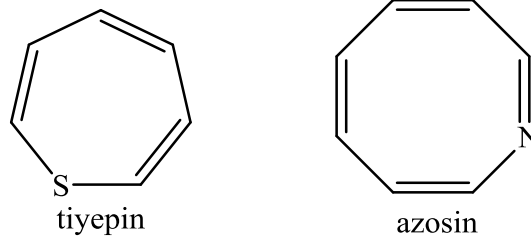
Şekil 1.2. Beşli halkalı heterosiklik bileşiklere örnekler

1.1.1.3. Altılı Halkalı Heterosiklik Bileşikler



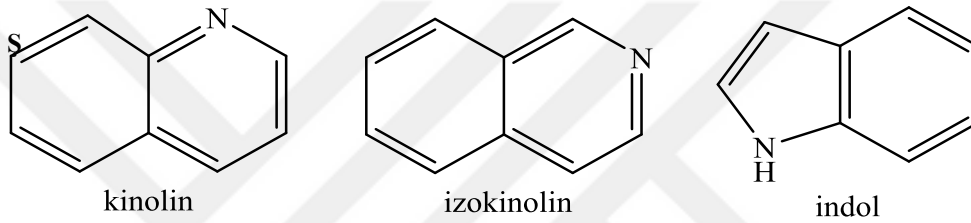
Şekil 1.3. Altılı halkalı heterosiklik bileşiklere örnekler

1.1.1.4. Yedili ve Sekizli Halkalı Heterosiklik Bileşikler



Şekil 1.4. Yedili ve sekizli halkalı heterosiklik bileşiklere örnekler

1.1.1.5. Füzyonlu Heterosiklik Bileşikler



Şekil 1.5. Füzyonlu halkalı heterosiklik bileşiklere örnekler

1.1.2. Heterosiklik Bileşiklerin Adlandırılması

Heterosiklik mono ve polisiklik bileşiklerin sistematik adlandırılmalarında IUPAC tarafından uygulanan iki sistem vardır. Bunlar; halkanın hetero atomlara ait önekler ve halka cinslerine ait ekler kullanılarak adlandırıldığı Hantzsch-Widman ve homosiklik bileşiklere benzetilerek adlandırılan Yer Değiştirme yöntemleridir.

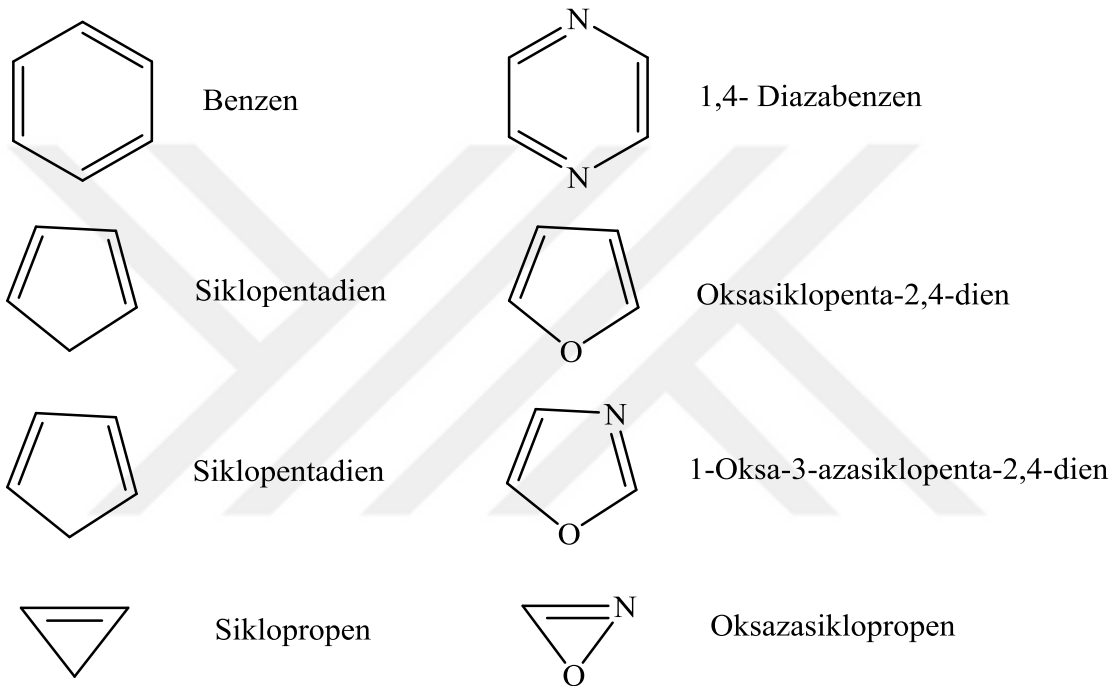
1.1.2.1. Yer Değiştirme Yöntemi

Bu yöntemde, heterosiklik bileşiğin ismi karşılık gelen bir karbosiklinin adından ve tanımlan heteroatom için temel bir önekten meydana gelir (Eğer birden fazla heteroatom mevcutsa Tablo 1’de gösterilen öncelik sırasına göre adlandırılır). Hetero atomların sıralanışı ve kısaltılmış adlandırılmaları hem bu yöntemde hem de Hantzsch Widman sistemindeki kurallar ile aynıdır.

ELEMENT	VALANS	ÖNEK
O	2	Oksa
Se	2	Selena
S	2	Tiya
N	3	Aza
P	3	Fosfa

Öncelik Sırası
Azalır

Tablo 0.1. Bazı hetero atomlar için kullanılan önekler

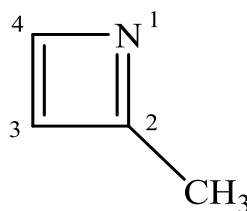


Şekil 1.6. Yer Değiştirme Metodu ile adlandırılmış bazı örnekler

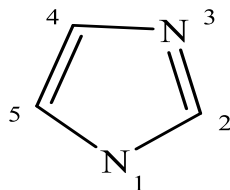
1.1.2.2. Hantzsch- Widman Adlandırma Yöntemi (IUPAC)

* Halkada mevcut olan heteroatom bulunur ve ilgili önek Tablo 1.1.'e göre seçilir.

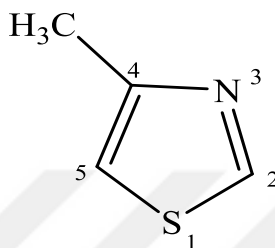
* Tek heteroatomlu halkalarda numaralandırma her zaman bu heteroatomdan başlar. Ayrıca yapıda bir substituent var ise, sonrasında en küçük numara bu substitüente gelecek şekilde gider.



* Halkada birden fazla aynı cins heteroatom mevcut ise; herhangi biri 1. numarayı, diğerleri de sonraki en küçük numaralar gelecek şekilde gider.



* Halkada birden fazla ve ayrı cins heteroatom mevcut ise; numaralandırma Tablo 1.1.'de gösterilen sıraya göre yapılır.



* Ön ekleri birleştirirken (örneğin, oksa ve aza) iki ünlü harf birlikte olabilir, bu nedenle ilk önek sonundaki ünlü ihmal edilmelidir (oksaza).

* Halkada azot atomunun olup olmadığına, halkanın boyutuna ve halka içerisinde çift bağın bulunup bulunmadığına bağlı olarak Tablo 1.2'den uygun ek seçilir.

* Halkada mevcut olan heteroatomun tipini ve konumunu belirten uygun önek (veya öneklerin) hem halka boyutunu hem de doymamışlık derecesini belirleyen son ek ile birleştirilerek üç ila on üyeli halkalar içerisinde adlandırılma yapılır.

Halkadaki Üye Sayısı	Azotlu Halkalar		Azotsuz Halkalar	
	Doymamış	Doymuş	Doymamış	Doymuş
3	irin	iridin	iren	iran
4	et	etidin	et	etan
5	ol	olidin	ol	olan
6	in	a	in	an
7	epin	a	epin	epan
8	osin	a	osin	osan
9	onin	a	onin	onan
10	esin	a	esin	esan

a: perhidro önekini ve ardından doymamış ismin kullanılmasıyla oluşan ek

Tablo 1.2. Heterosiklik adlandırma için kullanılan ekler

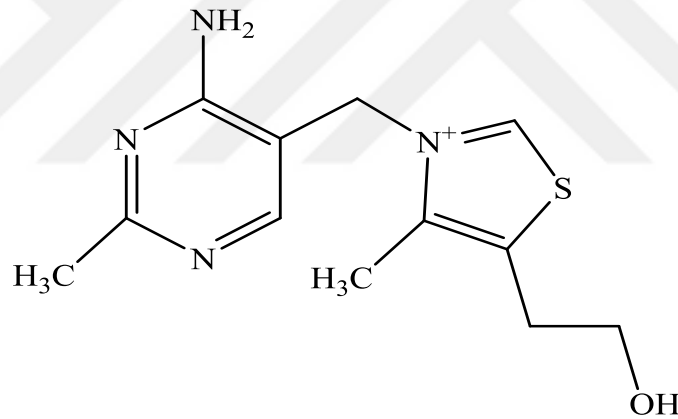
1.2. TİYAZOLLER

Beşli halka sisteminde kükürt ve azot atomu içeren tiyazol, 1,3-azollerden biridir. Kükürt ve azot atomu 1,3 pozisyonunda ise tiyazol, 1,2 pozisyonunda ise izotiyazol adını almaktadır (Söyleyici, 2006).



Şekil 1.7. Tiyazol (a) ve izotiyazol'ün (b) yapı formülleri

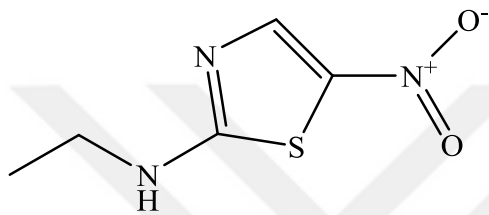
Tiyazol halka sistemi, doğal olarak metabolizma boyunca karbonhidratlardan enerjinin deşarjını destekleyen, Vitamin B1 olarak da bilinen suda iyi çözünür tiyaminin kaynağıdır.



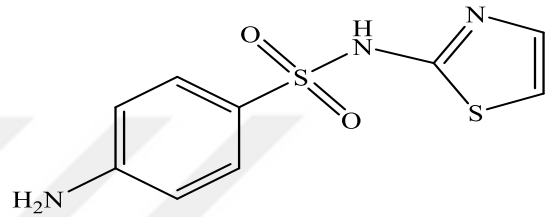
Şekil 1.8. Tiyamin (B1 vitamini)

Tiyazol halkasının B1 vitamini ve koenziminde ortaya çıkması, sırasıyla a-keto asitlerin dekarboksilasyonunda ve bir elektron batması olarak önemli bir rol oynar (Breslow,1958). Aynı zamanda sinir sisteminin düzenli olarak çalışmasına, bir nörotransmitter olan asetilkolin sentezindeki karakteriyle yardımcı olur. Tiyazol halka sistemi antibiyotiklerde ve çeşitli sentetik ilaçlarda yapı olarak bulunmaktadır. Tiyazol familyasına ait sentetik ilaçlar; antimikrobiyal ajanlar asinitrazol ve sülfatiyazol (Borisenko, 2006), antibiyotik penisilin (Bhargava, 1993), antidepresan pramipeksol (Maj, 1997), antineoplastik ajanlar bleomisin ve tiazofurin (Milne, 2003), antihistamik ilaç sinalukast (Markus, 2004), antiülser ajan nizatidin (Knadler, 1986) dir. Ek olarak,

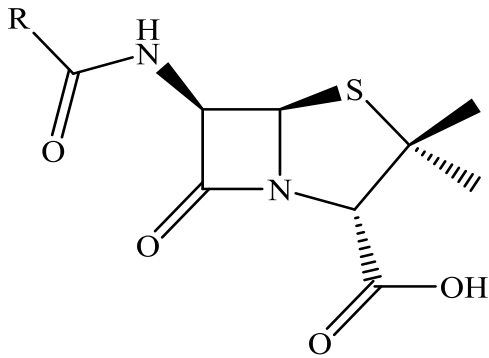
yaygın olarak kullanılan tiyazol türevleri steroidal olmayan immünomodülatör ilaç fanetizol (Lednicer, 1990) ve anti-enflamatuar ilaç meloksikam (Rehman, 2005) dır. Polioksijene edilmiş fenil modülüne sahip tiyazol türevleri, anti-fungal aktiviteyi cesaretlendirici sonuçlar ortaya koydu (Beuchet, 1999). Mikrobiyal ve deniz kökenlilerden elde edilen tiyazoller, antitümör ve antiviral aktiviteler ortaya çıkarmaktadır. Tiyazol, östrojen reseptörlerinin ligandı (Fink, 1999) ve aynı zamanda adenosin reseptörleri için eşsiz tür antagonistler olarak tanımlanır (van Muijlwijk-Koezen,2001).



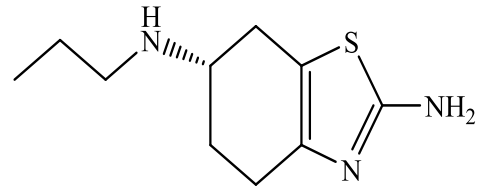
Şekil 1.10. Acinitrazol



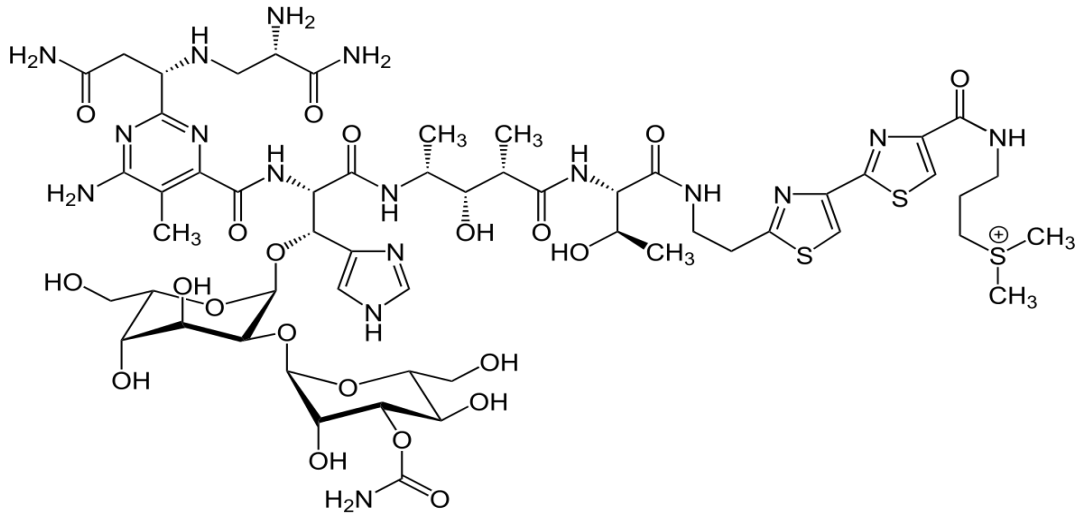
Şekil 1.9. Sülfatiazol



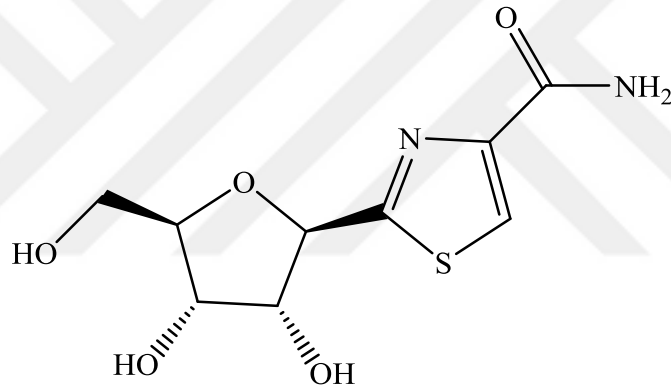
Şekil 1.11. Penisilin Türevi



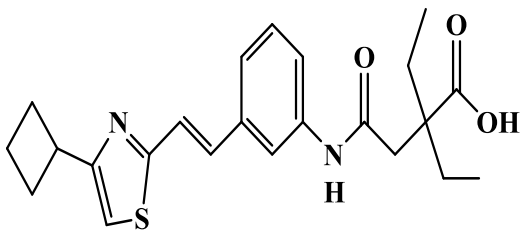
Şekil 1.12. Pramipeksol



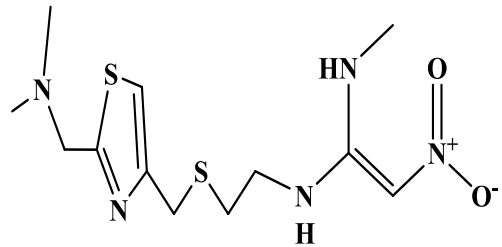
Şekil 1.13. Bleomisin



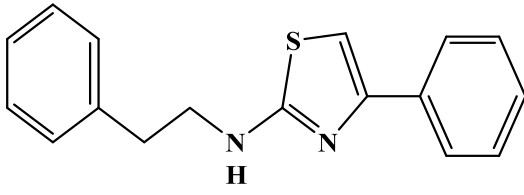
Şekil 1.14. Tiazofurin



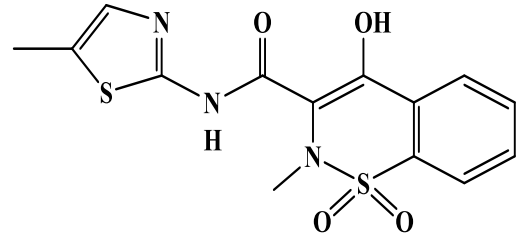
Şekil 1.15. Sinalukast



Şekil 1.16. Nizatidin

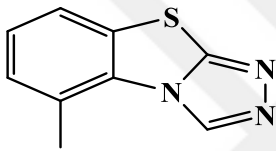


Şekil 1.17. Fanetizol

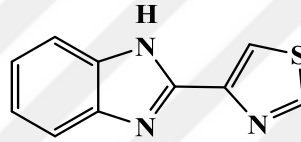


Şekil 1.18. Meloksikam

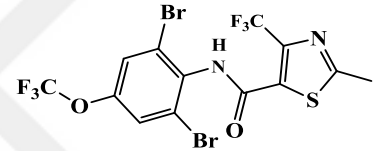
Diğer önemli tiyazol halkası içeren trisiklazol, tiyabendazol ve tifluzamid çeşitli tarımsal haşerelerin mücadelesinde teşvik edilmektedir (Füßlein, 2011; Wang, 2004). Primulin sarı ve Rodanin kırmızı boyaları, tiyazol halkası içeren en iyi modellerden bazılarıdır (Tintcheva, 2000; Rucker, 2003).



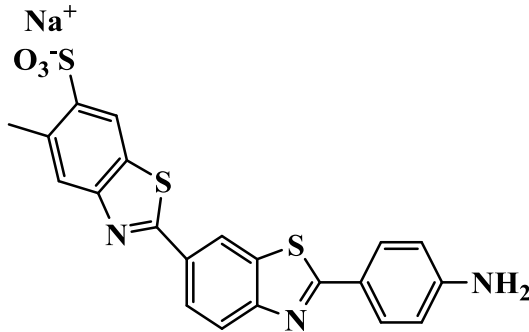
Şekil 1.20. Trisiklazol



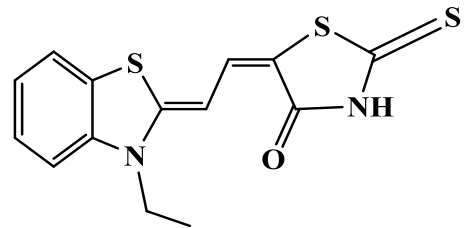
Şekil 1.21. Tiyabendazol



Şekil 1.19. Tifluzamid



Şekil 1.23. Primulin Sarı



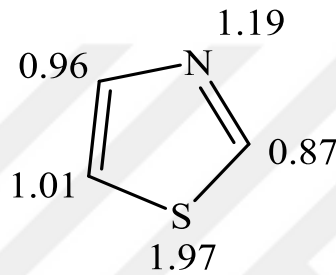
Şekil 1.22. Rodanin Kırmızı

Osteoporoz ve meme kanseri hücreleri için benzersiz bir Src Homoloji 2 (SH2) inhibitörleri sınıfı olarak 2,4-disübstitüe tiyazollerin olumlu saonuçları da rapor edilmiştir (Buchanan, 1999). Bu sonuçlar gösteriyor ki; tiyazol halka sistemi, çeşitli

bitki ve deniz sistemlerinden elde edilen doğal ürünlerin ve bazı farmasötik maddelerin yapısında bulunmaktadır.

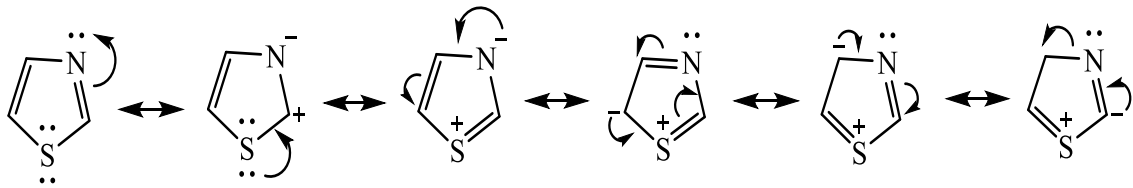
1.2.1. Tiyazolün Yapısı

Tiyazol halkası düzlemsel bir yapıdadır. Kükürt atomu sp hibriti yapmaktadır ve her bir atom için hesaplanmış π elektron yoğunlukları Şekil 1.24’ de gösterildiği gibidir. Yapıda karbon atomları ve bir azot atomu halkaya birer elektron, kükürt atomu ise iki elektron vermektedir. Orbital sisteminde, dört tane 2pz ve bir tane 3pz orbitalindeki elektronlar delokalize olmuştur (Duran, 2006).



Şekil 1.24. Tiyazol halkası π -elektron yoğunluğu

Tiyazolün rezonans yapıları Şekil 1.25’ de gösterilmiştir. Rezonans yapılarının bazıları kükürt atomunun d-orbitallerinin katkısıyla da mümkündür.



Şekil 1.25. Tiyazol halkasının rezonans yapısı

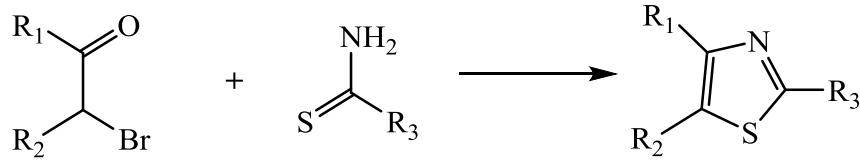
Lokalizasyon enerjileri, takip eden nükleofilik reaktivitelerin indirgenme sırası $2>5>4$ ve elektrofilik reaktivitelerin sırası $5>2>4$ şeklinde olduğunu gösterir. Tiyazol halkasında mevcut üç hidrojen atomunun asitlik dereceleri ise $H_2>H_5>H_4$ şeklinde olması beklenmektedir.

1.2.2. Tiyazollerin Sentezi

Tiyazollerin ve bunların türevlerinin öneminin değerlendirilmesinde, Hantzsch (Zoltewicz, 1978), Tchernic (Sammes, 1979), Cook Heilborn ve Gabriel (Elderfield, 1961) gibi çeşitli araştırma grupları tarafından tiyazol türevlerinin sentezi için sayısız teknik oluşturulmuştur. Son zamanlarda, tiyazol türevleri bir dalga boyu kullanılarak çeşitli katalizörler varlığında (amonyum-12-molibdofosfat, siklodekstrinler, iyot ve silika klorür gibi) yüksek sıcaklıklarda bir organik çözücü içerisinde (1-metil-2-pirrolidinon gibi) sentezlenmiştir. 1887'de icat eden Alman kimyager Hantzsch'in ismiyle anılan teknik en çok bilinen tekniktir. Bu teknik, bir halojen eklenmiş bileşik ile aynı karbon atomu üzerinde iki heteroatomu taşıyan bir bileşiğin ve iki komşu karbon atomu üzerinde bir karbonil fonksiyonu ile yoğunlaşmasını kapsamaktadır (Metzger, 1979).

1.2.2.1. α -halokarbonil bileşiklerden sentezi (Tip Ia): Hantzsch Sentezi

İlk kez Hantzsch tarafından tasarlanan, halkanın N,C,S atomlarına bağlı çok çeşitli reaktantlar tarafından α -halokarbonil bileşiklerinin halka kapatma reaksiyonu tiyazol oluşumu için kullanılan en yaygın yöntemdir.

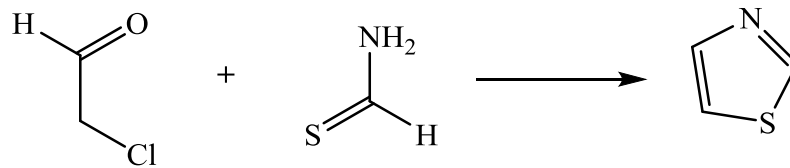


Şekil 1.26. α -halokarbonil bileşiklerden sentezi

1.2.2.1.1. Tiyoamidler ile Reaksiyonlar

1.2.2.1.1.1. Kloroasetaldehit ve türevleri

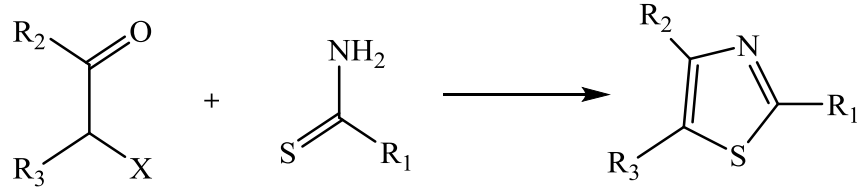
Reaksiyonda tiyazol, tiyoformamid ve kloroasetaldehit'in yoğunlaştırılmasıyla elde edilir (Willstatter, 1922; Otto, 1939).



Şekil 1.27. Tiyoformamid ve kloroasetaldehitten tiyazol eldesi

1.2.2.1.1.2. Daha yüksek tiyoamidlerle yoğunlaşma (2,4-Disübstitüe ve 2,4,5-Trisübstitüe tiyazoller)

Tiyoamid ve çeşitli α -halokarbonil bileşikleri arasındaki reaksiyon geniş bir şekilde kullanılmış ve 2-, 4- veya 5-pozisyonlarında çeşitli fonksiyonel grupların alkil, aril, arilalkil veya heteroarillerle birlikte çok sayıda tiyazol türevi yayınlanmıştır.

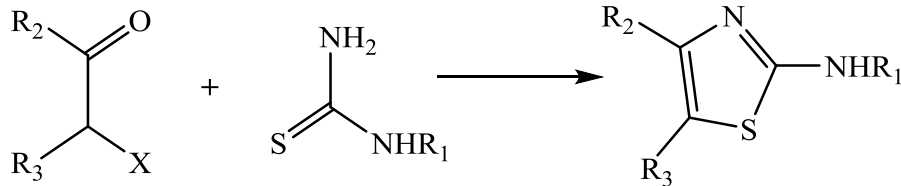


Şekil 1.28. Tiyoamid ve çeşitli α -halokarbonil bileşiklerinden sentezi

1.2.2.1.2. N-sübstitüe Tiyöüre ile Reaksiyonlar

1.2.2.1.2.1. N-monosübstitüe tiyöüreler

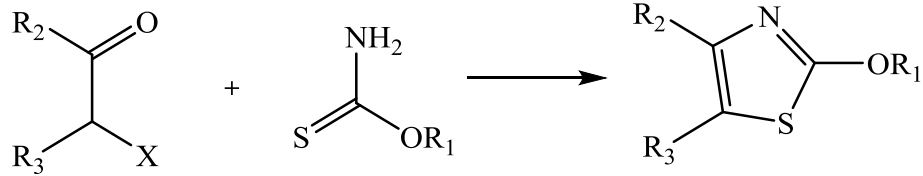
2-monosübstitüe ya da disübstitüe aminotiyazoller, halokarbonil ve N-sübstitüe tiyöüre bileşikleri arasındaki reaksiyonla elde edilir (George, 1973).



Şekil 1.29. N-sübstitüe tiyöüre ve halokarbonil bileşiklerinden sentezi

1.2.2.1.3. Tiyokarbamik asitin esterleri ve tuzlarıyla reaksiyon: 2-hidroksi tiyazol ve türevleri

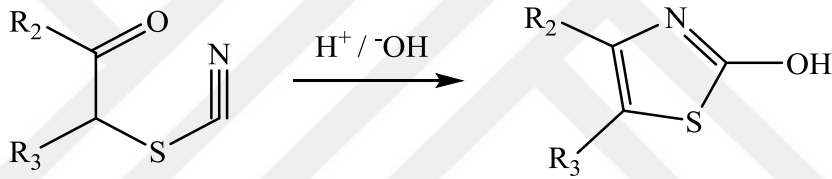
1893'te Marchesini tarafından oluşturulan bu teknik, bir α -halokarbonil bileşiğinin amonyum tiyokarbonat ile yoğunlaştırılmasını ve 2-hidroksitiyazol türevlerinin elde edilmesini kapsamaktadır (Marchesini, 1893-1894).



Şekil 1.30. α -halokarbonil ve amonyum tiyokarbonat bileşiklerinden sentezi

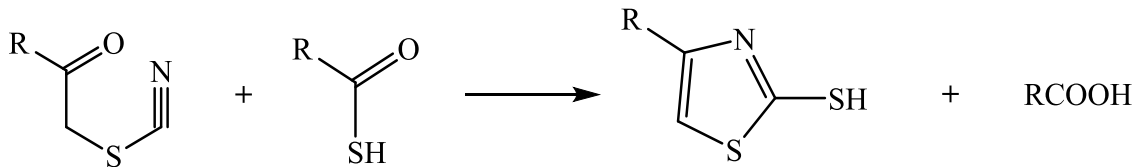
1.2.2.2. α -tiyosiyanatoketonların yeniden düzenlenmesinden tiyazollerin eldesi

α -tiyosiyanatoketonların basit siklik reaksiyonu, asetik asit içerisindeki konsantre sülfürik asidin sulu çözeltisi ve sulu yada alkali çözeltisi, su içerisindeki seyreltmeden sonra 2-hidroksi tiyazollerini verir. Bu reaksiyonlar oda sıcaklığında farklı saatlerde ya da 1-2 saat su banyosu içerisinde reflux edilerek gerçekleştirilebilir (Clarke, 1935- Sych, 1971).



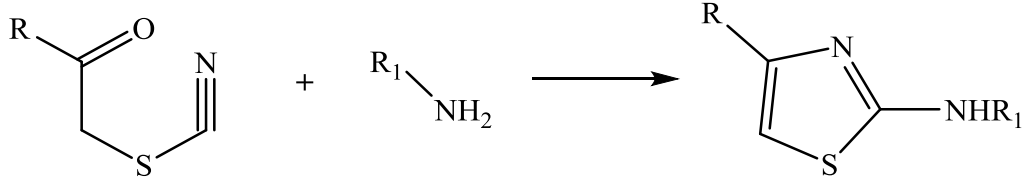
Şekil 1.31. α -tiyosiyanatoketonların sulu ortamda seyreltilmesi ile tiyazol eldesi

α -tiyosiyanoasetofenon, tiyoasit ile reaksiyona girerek 2-merkaptotiyazolü meydana getirir.



Şekil 1.32. α -tiyosiyanoasetofenon ve tiyoasit ile reaksiyonundan sentezi

α -tiyosiyanoasetofenon, N-sübstitüe türevlerini yada 2-aminotiyazollerini meydana getirmek için alkil amin yada amonyum klorür ile yüksek oranda tepkime verir (George, 1939).



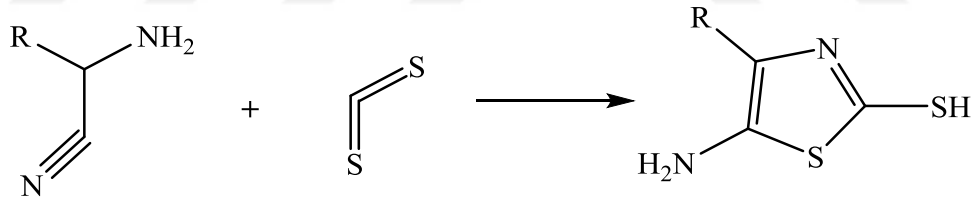
Şekil 1.33. α -tiyosiyanatoasetofenon ve alkil amin ile reaksiyonundan sentezi

1.2.2.3. α -aminonitrillerden tiyazollerin eldesi (Cook-Heilbronun sentezi) (Tip-II)

Cook ve Hilbron tarafından incelenen bu kategorideki sentez, bir aminonitril ve ditiyositler, carbon oksisülfid, karbon disülfid ve izotiyosiyanatların esterleri ve tuzları ile reaksiyona sokularak 2-pozisyonunda farklı süstitüe edilmiş 5-aminotiyazollerin elde edilişi şeklindedir (Ian, 1949; Cook, 1949).

1.2.2.3.1. Karbon disülfid: 2-merkpto-5-aminotiyazol türevleri

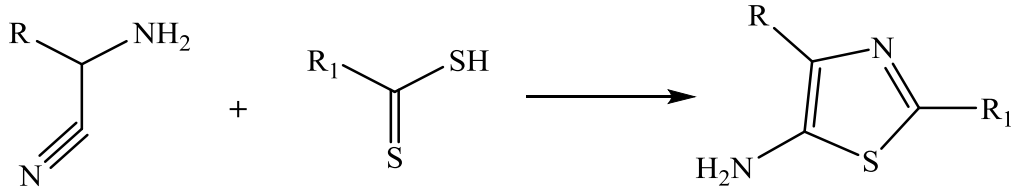
Karbon disülfür, 2-pozisyonunda süstitüe olmayan 5-amino tiyazollere dönüştürülebilen 2 merkpto-5-amino tiyazolleri veren α -aminonitrillerle serbestçe tepkimeye girer (Cook, 1947-1948).



Şekil 1.34. α -aminonitriller ve karbon disülfür ile reaksiyonundan sentezi

1.2.2.3.2. Ditiyoasitlerin tuzları ve esterleri: 5-aminotiyazol bileşikleri ve ilgili yoğunlaşmalar

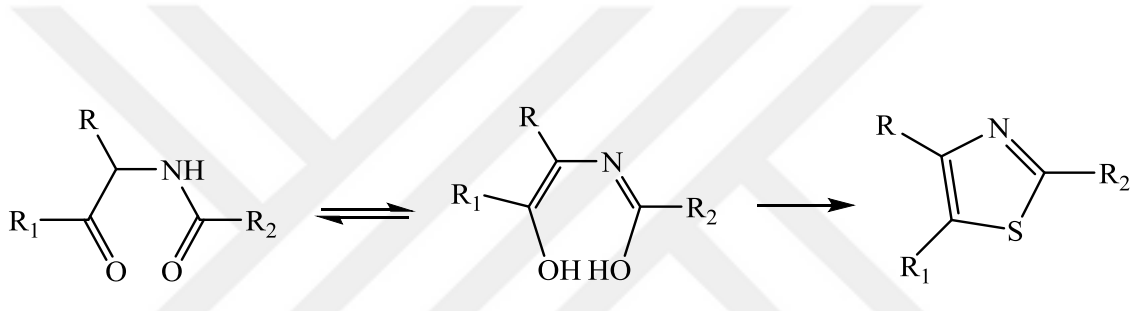
5-aminotiyazoller, α -aminonitrillerle ditiyofenasetik asit ve ditiyoformik asidin hem tuzları hem de esterlerinin indirgenmesiyle iyi verimlerde elde edilmiştir (Hoggarth, 1947). Bu reaksiyonlar oda sıcaklığında sulu eter çözeltisinde meydana gelmiştir.



Şekil 1.35. α -aminonitril ve ditiyoformik asit ile reaksiyonundan eldesi

1.2.2.4. Fosfor pentasülfid ve asilaminokarbonil bileşiklerinden tiyazol eldesi ve ilgili yoğunlaşmalar (Gabriel Sentezi) (Tip III)

Bu reaksiyon ilk olarak 1910 yılında Gabriel tarafından tasarlanmıştır. Eşit moleküler oranda açilaminoketon ile fosfor pentasülfid reaksiyona sokularak 2-fenil-5alkil tiyazol elde edilmiştir (Gabriel, 1910). Reaksiyon, 1,4-dikarbonil bileşiklerinden ilave beş üyeli oksijen ve kükürt tutucu halkaların sentezine benzer.



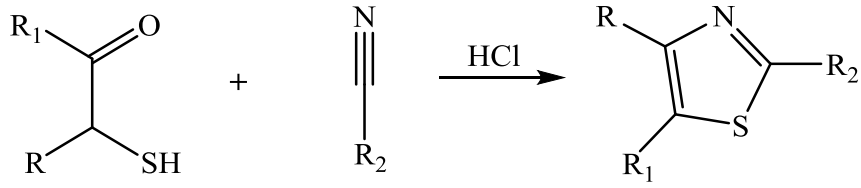
Şekil 1.36. Açilaminoketon ve fosfor pentasülfid ile reaksiyonundan sentezi

1.2.2.5. α -merkaptoketonlar ve nitrillerden tiyazol eldesi: 2,4-disübstitüe ve 2,4,5-trisübstitüe türevleri

α -halokarbonil bileşikleri ve α -merkaptoketonlar, tiyazollerin sentezi için katalize edilmiş bir reaksiyon olarak bir asit varlığında nitriller ve aldehit oksimlerle reaksiyona girerler.

1.2.2.5.1. α -merkaptoketonlar ve nitrillerden 2,4,5-trisübstitüe tiyazollerin eldesi

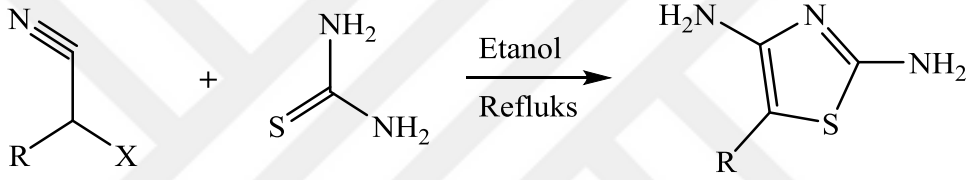
Miyatake ve Yashikawa, 2,4,5-trisübstitüe tiyazolü sentezledi ve α -merkaptoketonların nitriller üzerindeki etkileşimi gözlemlendiğinde düşük verim (% 16 ila 40) verdi. Asinger ve Thiel ise nitril için alternatif olarak bir aldehit ve amonyak kullandı (Asinger, 1957).



Şekil 1.37. α -merkaptoketonlar ve nitrillerden sentezi

1.2.2.5.2. α -halonitriller ve tiyoürelerden 2,4-diaminotiyazol türevleri eldesi

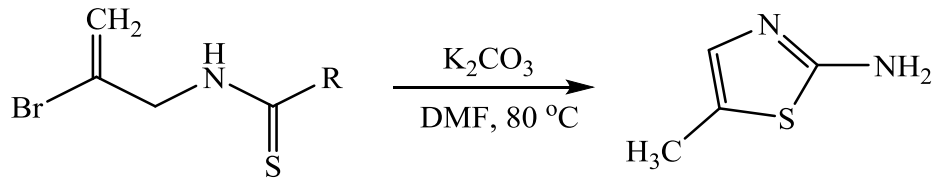
α -halonitril, Hantzsch'ın sentezinde α -halojenokarbonil bileşiklerini süstitüe edebilir. Böylece, alkol içerisinde α -halonitril ile tiyoürenin reflux edilmesi sonucu 2,4-diaminotiyazoller elde edilir (Davies, 1950; Alessandro,2004).



Şekil 1.38. α -halonitril ile tiyoürenin reaksiyonu ile sentezi

1.2.2.6. Vinil bromitten tiyazol eldesi

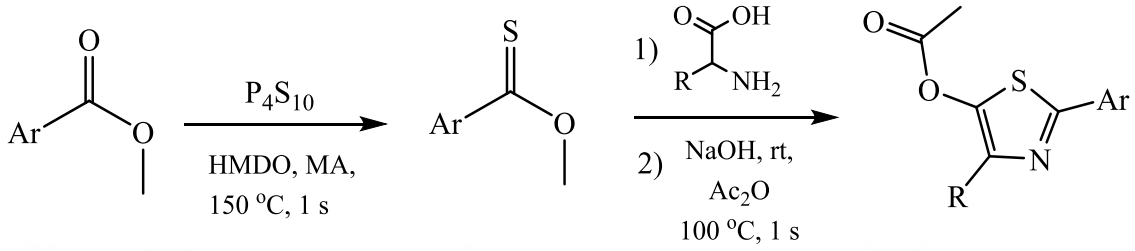
Alifatik, aromatik, heterosiklik ya da alkenil grupları gibi değişken süstitüentler içeren tiyazoller, N- (2-bromoprop-2-enil) tiyoamidlerin bir intramoleküler nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu ile sentezlenebilir (Koichi, 2009). Bu vinilik yer değiştirme tekniği, bir dizi heterosiklik bileşik için özel kimyasal bir method sağlayacaktır.



Şekil 1.39. Vinil bromitten tiyazol eldesi

1.2.2.7. 2,4-Disübstitüe-5-asetoksitiyazollerin sentezi

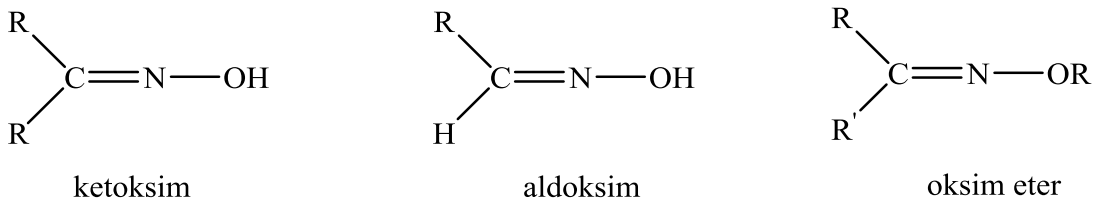
Mevcut metil benzoat türevleri ve rasemik fenil glisinden bir dizi 2,4-disübstitüe-5-asetoksitiyazol makul miktarlarda elde edildi (Dominique, 2008). Tiyazol çekirdeğinin mükemmel termal stabilitesi nedeniyle, tiyazol halka protokolünü birleştiren polimerler de hazırlanmıştır.



Şekil 1.40. 2,4-Disübstitüe-5-asetoksitiyazollerin sentezi

1.3. OKSİMLER

Oksimler; yapısında karbon-azot çift bağı (C=N) taşıyan, aldehit veya ketonların hidroksilamin ile reaksiyonları sonucu oluşan bileşiklerdir. Oksim, oksimiminin (C=NOH) adının kısaltmasıdır. Oksimlerin aldehitten elde edilenleri aldoksim, ketondan elde edilenleri ise ketoksim olarak adlandırılır. Hidroksil grubundaki hidrojenin yerine bir alkil grubunun bağlanmasıyla oluşan bileşikler ise oksim eter olarak adlandırılır (Miglichian, 1957; Singh, 1979).

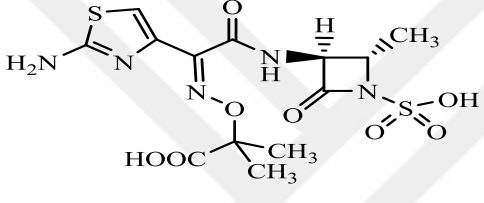
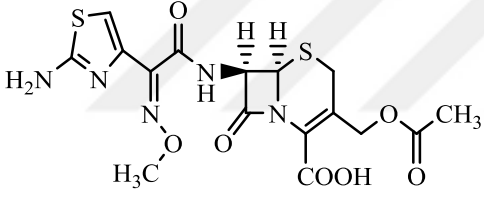
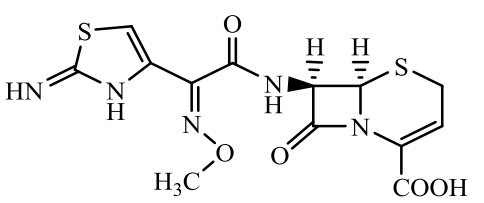
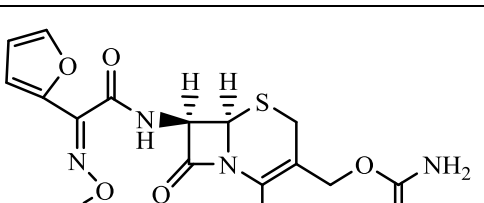
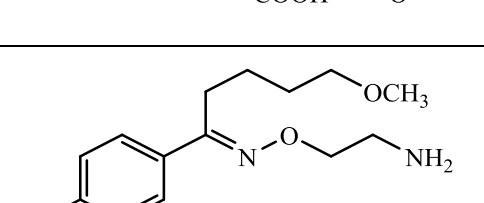


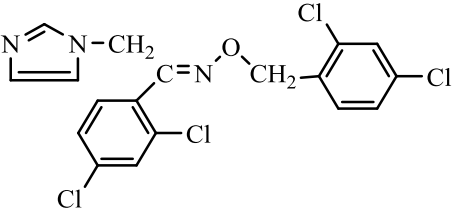
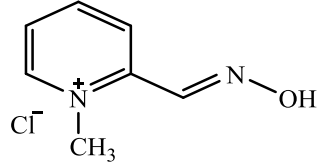
Şekil 1.41. Ketoksim, aldoksim ve oksim eter yapısı

Oksimler, oda sıcaklığında sıvı olan bazı alifatik türevleri dışında genellikle kristal yapıda katıdır. Erime dereceleri karakteristik özellik gösterdiğinden karbonil bileşiklerin izolasyonunda ve belirlenmesinde kullanılırlar (Miglichian, 1957). Amfoterik özellikte olan oksimler, yapısındaki azot atomu nedeniyle zayıf bazik

özelliğe, taşıdıkları hidroksil protonu sebebiyle de asidik özelliğe sahiptirler. Ayrıca çok kuvvetli asit ve bazlar ile tuz oluştururlar (Singh, 1979; Kroeger, 1991).

Oksim ve oksim eterler, yapılarında buldukları uygun biyolojik etkiden sorumlu gruplara göre çok geniş bir farmakolojik aktivite spektrumuna sahiptir. Bugün endüstride, oksim veya oksim eter grubu taşıyan pek çok ilaç örneği bulunmaktadır. Bir penisilin türevidir olan aztreonam, sefalosporin yapısında sefotaksim, seftizoksim ve sefuroksim, antidepresan ilaç olarak fluvoksamin, antidot olarak kullanılan piralidoksim ve antifungal bir madde olan oksikonazol verilebilecek birkaç örnektir (Tablo 1.3).

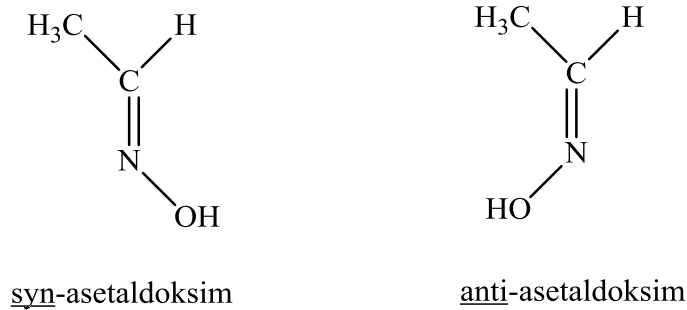
Molekül Yapısı	Etken Madde	Örnek Preparatlar	Aktivite
	Aztreonam	Azactam	Antibakteriyel
	Sefotaksim	Sefagen, Sefoksim, Sefotak	Antibakteriyel
	Seftizoksim	Cefizox	Antibakteriyel
	Sefuroksim	Cefatin, Oraceftin, Zinnat	Antibakteriyel
	Fluvoksamin	Faverin	Antidepresan

	Oksikonazol	Oceral	Antifungal
	Piralidoksim	Protopam	Antidot

Tablo 1.3. Oksim ve oksim eter grubu içeren bazı kimyasal ilaçlar

1.3.1. Oksimlerde Geometrik İzomeri (Sterokimya)

Oksimlerde geometrik izomerizm, karbon ile azot arasında çift bağın (C=N) bulunmasından kaynaklanmaktadır. Karbon-azot çift bağının varlığında karbon atomuna R ve R' (alkil, aril v.b.) gibi farklı iki grup bağlıysa geometrik izomeri mümkündür ve bağlı grupların birbirlerine göre konumlarını belirtmek amacıyla cis-trans ön eklerine karşılık olarak syn-(Yun. syn= ile) ve anti- (Yun. anti= karşı, karşıt) ön ekleri kullanılır (Smith, 1966; Miglichian, 1957). Örneğin; aldoksimler aldehitlerden elde edilir. Bu durumda, R veya R' gruplarından en az biri hidrojenidir. Aldoksim durumunda; syn-formu, hem hidrojen (-H) hem de hidroksil (-OH) grubunun C=N' nin aynı tarafında olduğu şeklidir. Karşı, zıt tarafta olduğu şekli ise anti- formudur (Adichemistry.com). Aşağıda şekil 1.42'de asetaldoksimin geometrik izomerleri gösterilmiştir.



Şekil 1.42. Asetaldoksimin geometrik izomerleri

Geometrik izomerlerin cis/trans şeklinde gösteriminin basit şekli, çift bağda ikiden fazla farklı sübstitüent olduğunda yeterli değildir. Bu yüzden en yeni isimlendirme olan ve her durumda uygulanabilen bir gösterim olan E/Z izomerisinde gösterim ve bu gösterim içinde de Cahn-Ingold-Prelog sistemi kabul görmüştür.

E/Z izomer gösterimine göre;

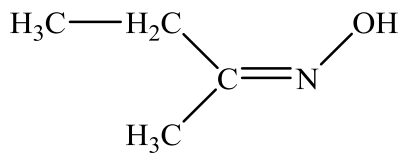
Önce çift bağın her iki ucundaki yüksek öncelikli grup belirlenir. Yüksek önceliğe sahip gruplar çift bağın karşı tarafındaysa bu izomer E ile (Alm. E= Entgegen= karşıt), daha yüksek önceliğe sahip gruplar çift bağın aynı tarafında ise bu izomer Z ile (Alm. Z= Zusammen= birlikte) gösterilir. E ve Z harfleri parantez içinde gösterilir ve adın geri kalanından tire ile ayrılır.

Önceli grupların belirlenmesinde Cahn-Ingold-Prelog yönteminde;

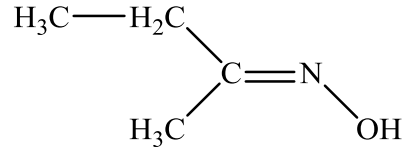
1) Doğrudan olefinik karbona bağlı atomlar atom numaralarına göre sıralanır. Atom numarası daha yüksek olan atomlara yüksek öncelik verilir.

2) Aynı elementlerin izotopları mevcutsa, daha yüksek atomik kütleyle sahip sahip izotoplara daha yüksek öncelik verilir.

Oksimlerin E/Z izomer gösteriminde; Z oksim, hidroksil grubuna ve C=N'nin aynı tarafındaki daha yüksek önceliğe sahip gruba sahiptir. Bununla birlikte, E oksimde C=N'nin karşı tarafında yer alır. Örneğin; Hidroksi grubu ve daha yüksek önceliğe sahip olan, yani metil grubu C = N'nin farklı tarafında olduğu için, asetaldoksim (E) -asetaldoksim olarak adlandırılır. Diğer taraftan anti formu (Z) -asetaldoksim olarak adlandırılır. Aşağıda şekil 1.43'de etil metil ketoksimin E/Z izomerleri gösterilmiştir.



(Z)- Etil metil ketoksim

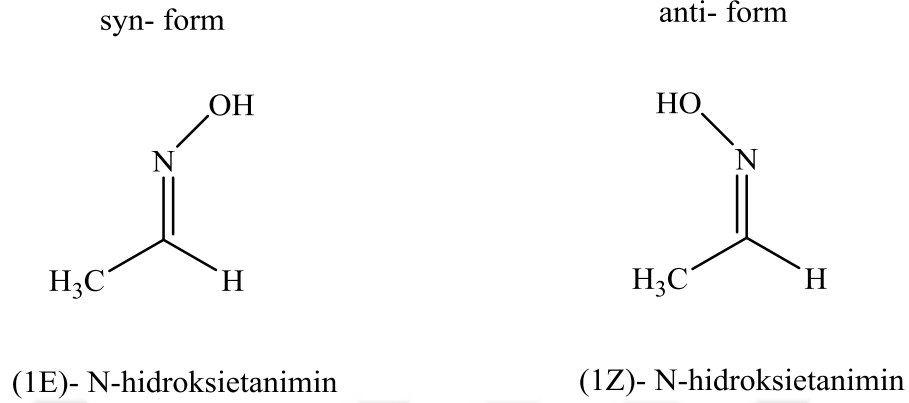


(E)- Etil metil ketoksim

Şekil 1.43. Etil metil ketoksimin E/Z izomeri

IUPAC isimlendirme sisteminde, oksimler şöyle adlandırılır: N-hidroksialkaniminler, C = N grubu sonek, imin ve azot üzerindeki -OH grubu, N-

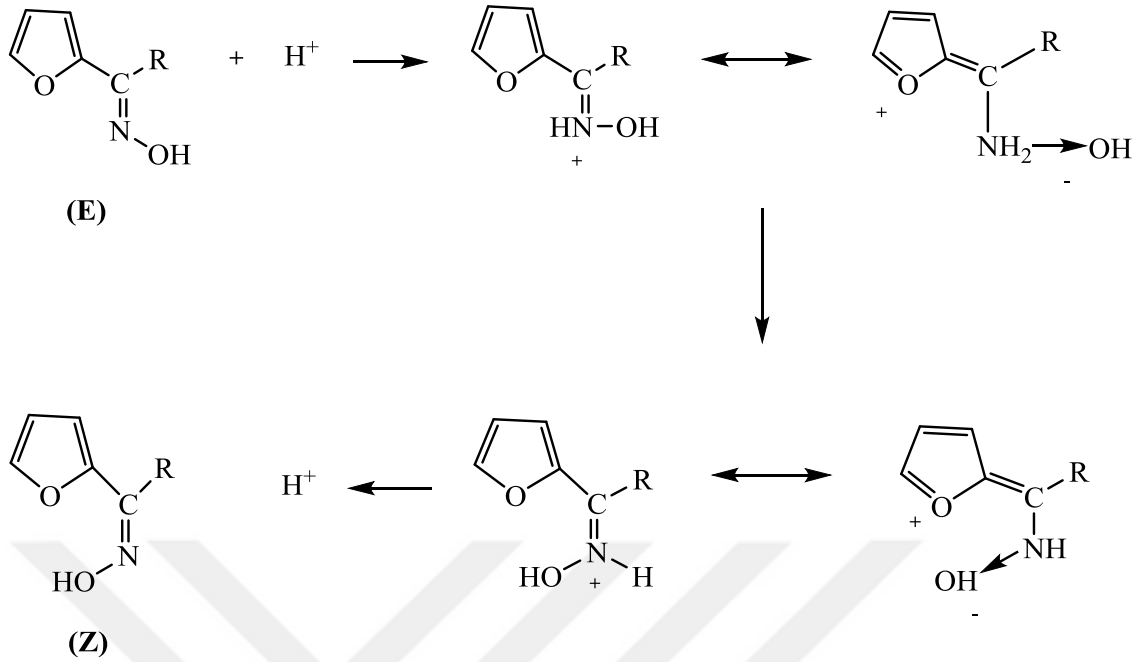
hidroksi ön ekiyle temsil edilir. Aşağıda şekil 1.44'de asetaldoksimin syn- ve anti-formları adlandırılmıştır (Adichemistry.com).



Şekil 1.44. Asetaldoksimin IUPAC sistemi ile adlandırılması

Oksimlerde E/Z izomerleri farklı fiziksel, kimyasal ve sterik özellik gösterebilmektedir. Erime dereceleri, kaynama dereceleri, çözünürlükleri ve hidrojen bağı yapma özellikleri birbirinden farklıdır. Örneğin; Z izomerlerin erime noktası, genellikle E izomerlerden daha düşüktür (Jerslev, 1957; Ashbrook, 1975; Haney, 1977).

Oksimlerin E/Z izomerlerinin birbirine dönüşümü mümkündür ve sıcaklık, asitlik, çözücü gibi faktörler bu dönüşümde etkili unsurlardır. Örneğin; oksimlerin metanoldeki çözeltileri, saf izomerin tekrar kristallendirilmesi veya kuru hidroklorik asit geçirilmesi yöntemleri kullanılarak ters izomere dönüşüm bildirilmektedir (Tegyey, 1968). Bazı literatürlerde, 2-furilketon oksim bileşiğinin izomerlerinin gaz hidroklorik asit geçirilerek birbirine dönüşümü belirtilmektedir (Aydoğan, 1993; Pascal, 1968). Şekil 1.45'te çevrilme mekanizması açıklanmıştır.



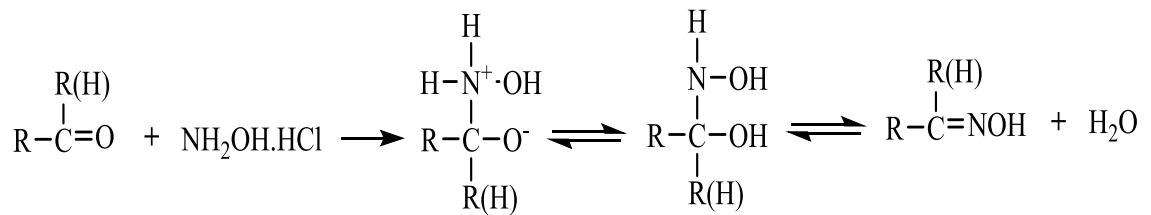
Şekil 1.45. 2-furilketoksim bileşiğinin çevrilme mekanizması

1.3.2. Oksimlerin Sentezi

Oksimlerin sentezi sırasında reaksiyon ortamının pH'ı önem arz etmektedir. Reaksiyon hızı, ortam pH'ına bağlı olarak incelendiğinde nötral noktaya yakın yerde maksimumdur (Nakamura, 1979). Oksimlerin pek çok sentez yöntemi vardır. Bunlardan önemli olanları aşağıda kısaca açıklanmıştır.

1.3.2.1. Aldehit ve ketonların hidroksilaminle reaksiyonu ile

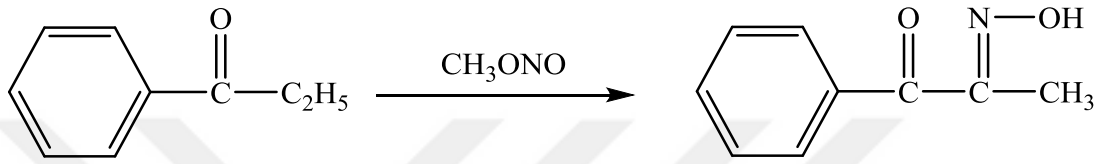
Oksimler eski dönemlerden beri aldehit ve ketonların hidroksilamin ile reaksiyonundan elde edilebilmektedir. Reaksiyon; sulu alkollü ortamda, çeşitli sıcaklıklarda ve optimum pH'larda gerçekleştirilir (Bierlein ve Lingafelter 1951; Smith 1966; Grundman ve Grünanger, 1971). Reaksiyon mekanizması aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 1.46. Aldehit ve ketonların hidroksilamin ile reaksiyonundan oksim sentezi

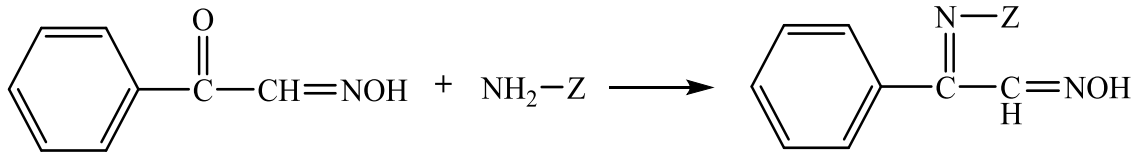
1.3.2.2. Nitrosolama Metodu

Özellikle α -ketoksimlerin (izonitroso oksimler) hazırlanmasında kullanılan bir yoldur. Aktif metilen grubu içeren bileşiklerden faydalanılır (Grundmann ve Grünanger, 1971; Müller vd., 1968). Bu metot için; karbon-azot çift bağındaki karbon atomuna, karbon atomunu aktive edecek bir grup bağlı olmalıdır. Bu karbon atomuna -OR, -COR, -COH, -CONR, -COO, -CN, -NO₂, -SO₂OR gibi gruplar bağlanabilir (Amarasekara, 2005).



Şekil 1.47. Nitrosolama reaksiyonu ile oksim eldesi

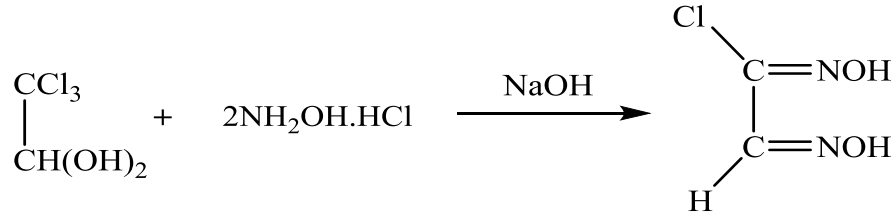
İzonitroso oksimler hidroksilaminlerle olduğu gibi hidrazin, amin vb. bileşiklerle reaksiyonlarından da çeşitli oksim türevleri elde edilir (Chakravorty, 1974).



Şekil 1.48. İzonitroso oksim ve hidroksilamin reaksiyonundan oksim eldesi

1.3.2.3. Kloralhidrat ile hidroksilamin reaksiyonu

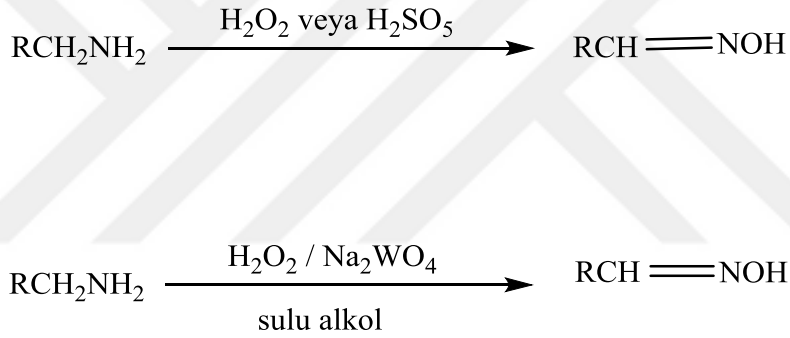
Kloralhidrat ile hidroksilaminin reaksiyonundan *vic*- Dioksimlerin önemli bir üyesi olan kloroglioksimler elde edilir (Britzinger ve Titzmann 1952).



Şekil 1.49. Kloralhidrat ve hidroksilaminin reaksiyonundan oksim eldesi

1.3.2.4. Primer aminlerin yükseltgenmesi ile oksim eldesi

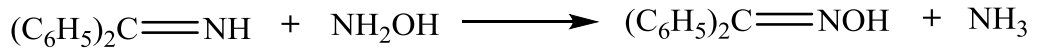
Primer aminler, sodyum tungstat varlığında hidrojen peroksit ile yükselttiğinde oksimler elde edilir. Bu sentez yönteminde katalizör olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) veya caros asidi (H_2SO_5) kullanılabilir (Smith, 1966; Serin, 1983; Jones 2005).



Şekil 1.50. Primer aminlerin yükseltgenmesi ile oksim eldesi

1.3.2.5. Ketiminlerin hidroksilaminlerle reaksiyonundan oksim sentezi

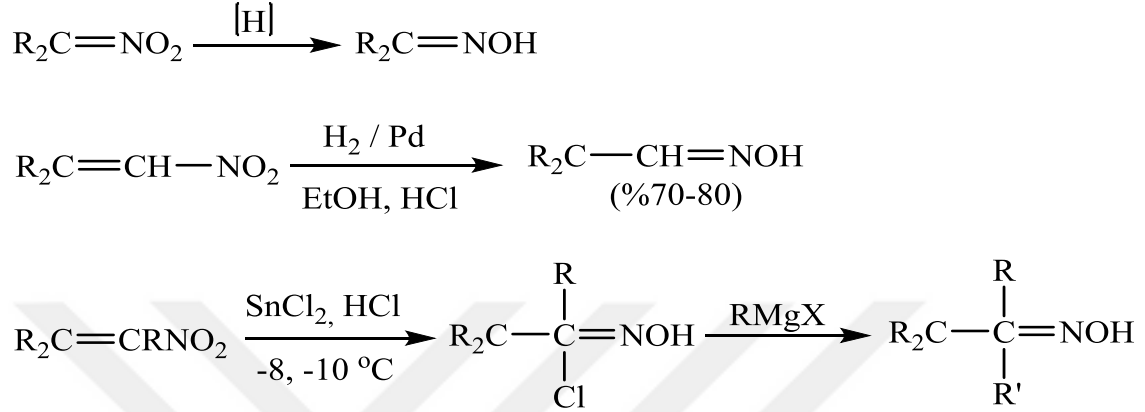
Ketiminler $-\text{C}=\text{NH}$ grubu içeren bileşiklerdir. Ketiminlerin hidroksilaminle reaksiyonu ile oksimler kolaylıkla elde edilir. Oksimler, ketiminlerden ketonlara nazaran daha kolay elde edilirler (Hauser, 1955; Taş, 1997).



Şekil 1.51. Ketiminler ve hidroksilaminlerin reaksiyonundan oksim eldesi

1.3.2.6. Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesiyle oksim eldesi

Bu reaksiyonlarda; sodyum, sodyum amalgamı, kalay klorür, alüminyum amalgamı, gümüş dikromat vb. gibi indirgen maddeler kullanılarak nitroli bileşiklerden oksim sentezlenebilmektedir (Abiraj, 2006).

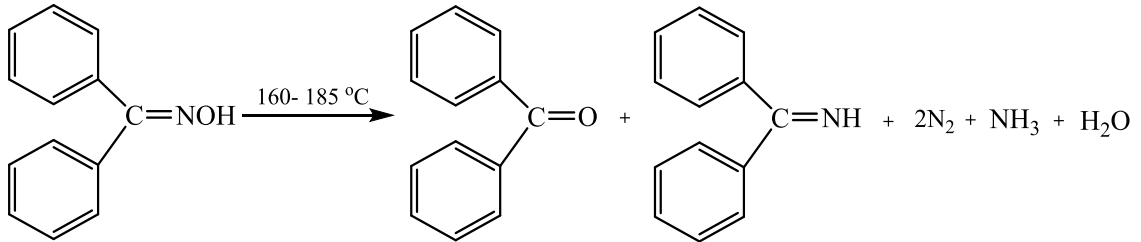


Şekil 1.52. Nitroli bileşiklerin indirgenmesiyle oksim eldesi

1.3.3. Oksimlerin Çeşitli Reaksiyonları

1.3.3.1. Isı ve Işığın Etkisi

Oksimler oldukça kararlı bileşiklerdir. Ancak uzun süre ışık ve havadaki oksijene maruz kaldıklarında zamanla bozunmalar meydana gelir. Isı ve ışıktan korunamayan oksimler zamanla ana karbonil bileşiği ve bazı azotlu organik bileşiklere ayrışır. Örneğin; Benzofenonoksim yüksek sıcaklığa maruz kaldığında bozularak azot, amonyak, benzofenon ve imine ayrışır (Smith 1966).

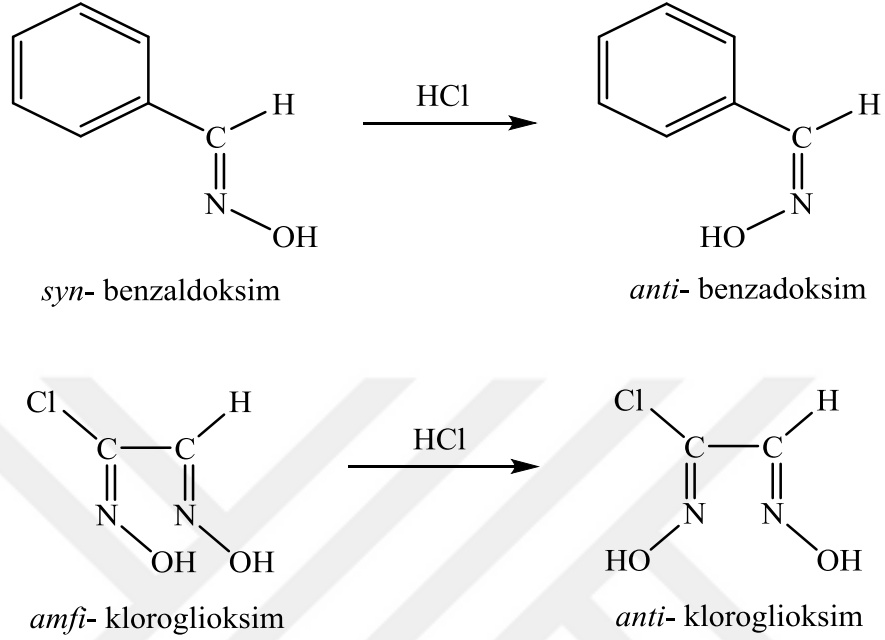


Şekil 1.53. Benzofenoksimin sıcaklığın etkisiyle bozularak ayrışması

1.3.3.2. Asitlerle Reaksiyon

Oksimler asitlere karşı dayanıklı olmakla birlikte kuvvetli mineral asitlerle reaksiyonunda tuzlarını oluştururlar. Aynı zamanda oksimler HCl ile reaksiyona girerek

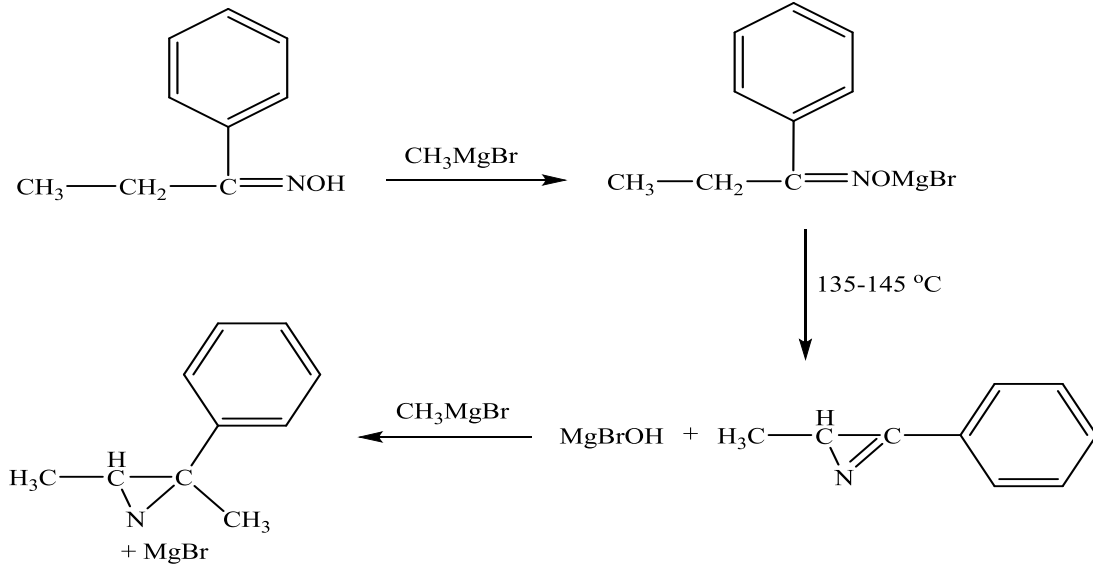
syn- ve amfi- izomerleri anti- izomerlerine dönüşebilmektedir (Smith, 1966; Gök, 1981). Aşağıda benzaldoksim ve klorogliksimin farklı izomerleri gösterilmiştir.



Şekil 1.54. Benzaldoksim ve Klorogliksimin farklı izomerleri

1.3.3.3. Grignard Reaktifi ile Reaksiyonu

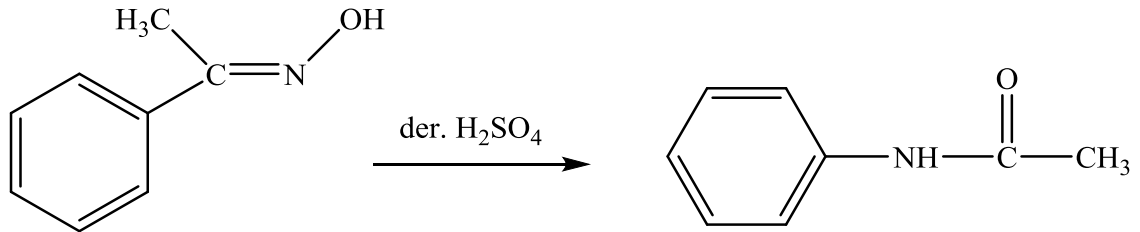
Benzaldoksimler, grignard reaktifiyle reaksiyona girerek çevrilme ürünlerini oluştururlar. α -hidrojen atomu içeren oksimlerin bazı aziridin magnezyum türevleri, grignard reaktifi ile reaksiyonu sonucu elde edilir (Smith,1966; Freeman, 1973).



Şekil 1.55. Benzaldoksimin grignard reaktifıyla reaksiyonu sonucu çevrilme ürünleri

1.3.3.4. Beckman Çevrilmesi

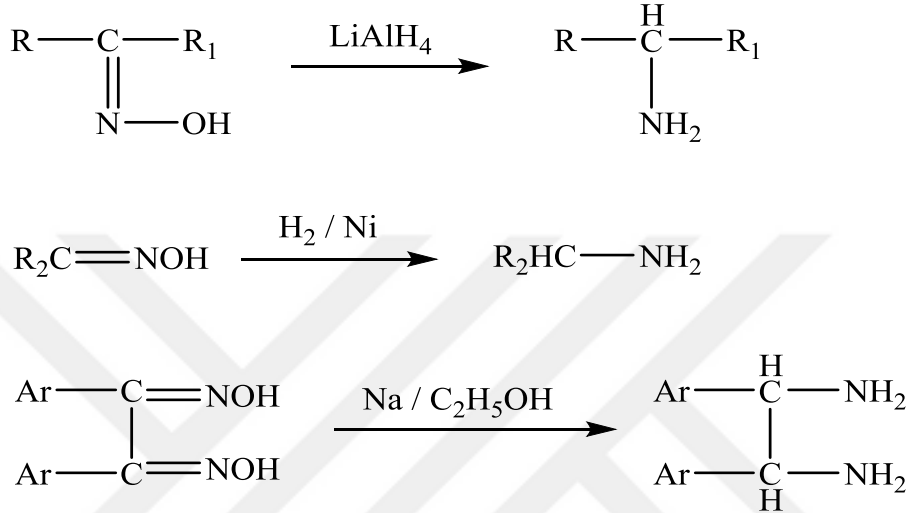
Özellikle ketoksimler, derişik sülfürik asit, asetik asit ve polifosforik asit gibi kuvvetli asitlerle veya asetik anhidrit, fosfor pentaklorür ve fosfor pentaoksit gibi reaktiflerle reaksiyonu sonucu substitüe amidlere çevrilir ve bu katalizlenmiş izomerizasyon sonucu oluşan çevrilme "Beckman Çevrilmesi" olarak adlandırılır (March, 1977; Imamoto, 1981). Burada bir göç durumu söz konusudur ve genellikle hidroksil grubuna trans- pozisyonda olan grup göç eder. Örneğin asetofenonoksim derişik sülfürik asit ile birlikte reaksiyona girerek aşağıda gösterildiği şekilde asit anilide dönüşür (Tüzün, 1999).



Şekil 1.56. Asetofenonoksimin derişik sülfürik asit ile reaksiyonu

1.3.3.5. İndirgenme Reaksiyonları

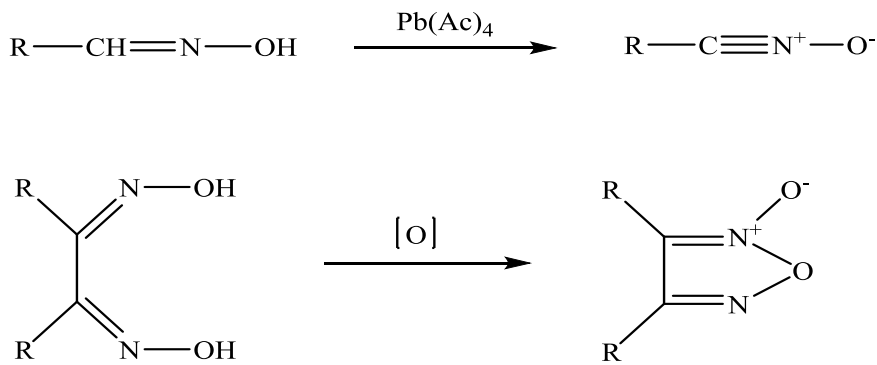
Oksimler, LiAlH_4 ve H_2 gibi indirgenme reaktifleri ile SnCl_2 , kuru HCl , Raney nikeli, paladyum ve platin gibi maddelerin katalizörlüğünde imin basamağından primer aminlere kadar indirgenebilirler. Bu şekilde *vic*- Dioksimler de diaminlere indirgenebilirler (Chakravoty, 1974).



Şekil 1.57. Oksimlerin farklı indirgenme reaksiyonları

1.3.3.6. Yükseltgenme Reaksiyonları

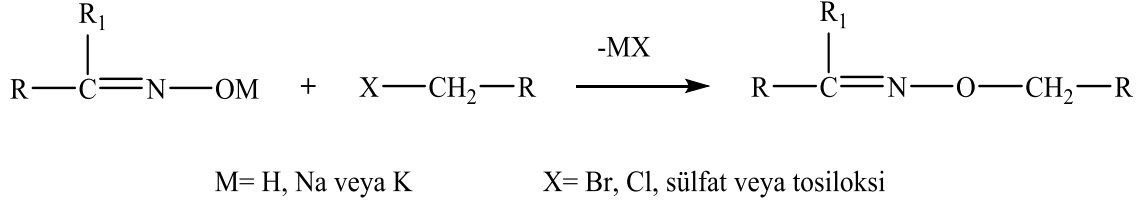
Oksimlerin yükseltgenmesi sonucu, aldoksimlerde C-H bağının oksitlenme kararsızlığı nedeniyle farklı ürünler meydana gelir. Aldoksimler -78°C ' de oksitlendiğinde nitril oksitler, *vic*-dioksimler oksitlendiğinde ise furoksanlar meydana gelmektedir (Chakravorty, 1974; March, 1977).



Şekil 1.58. Oksimlerin farklı yükseltgenme reaksiyonları

1.3.3.7. Oksimlerin Alkilasyonu

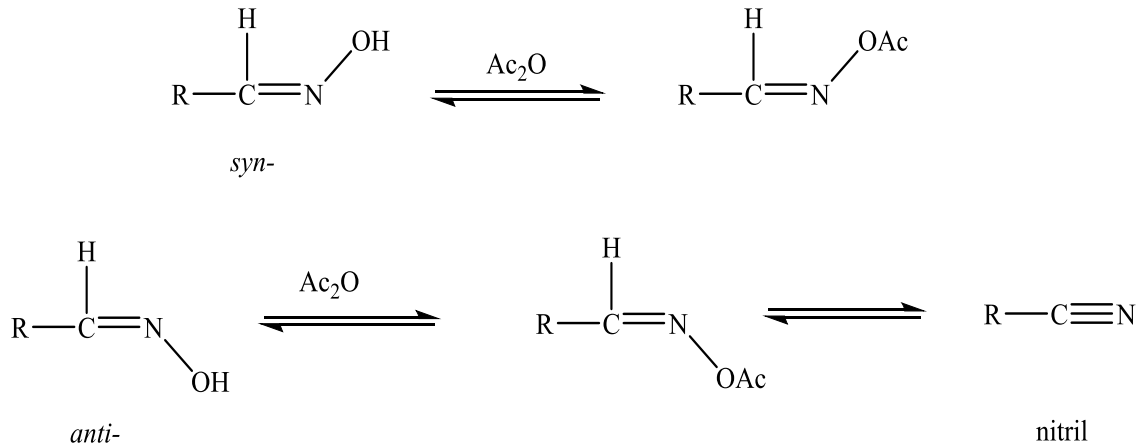
Oksimlerin alkil halojenürler, alkil sülfatlar veya tosilatlar ile polar ve alkali ortamlarda reaksiyonu sonucu oksim eterler (O-alkil oksimler) meydana gelmektedir (Van Dijk, 1974; Mixich, 1975).



Şekil 1.59. Oksimlerin alkilasyon reaksiyonu

1.3.3.8. Oksimlerin Açılması

Oksimlerin açılklorürlerle reaksiyonu sonucu O-açıl türevleri elde edilir. Reaksiyon, ortamda uygun miktarda alkali varlığında gerçekleştirilirse, oksimin orijinal konfigürasyonu değişime uğramaz. Açılışına uğramış ketoksimler ise asit veya bazik çözelti ortamında kolayca oksim ve aside hidroliz olurlar. *Anti*- izomerin açıl türevi baz hidrolizi ile nitrile dönüşürken, *syn*- izomerin açıl türevi ise oksimleri meydana getirir (Miglichian, 1957).



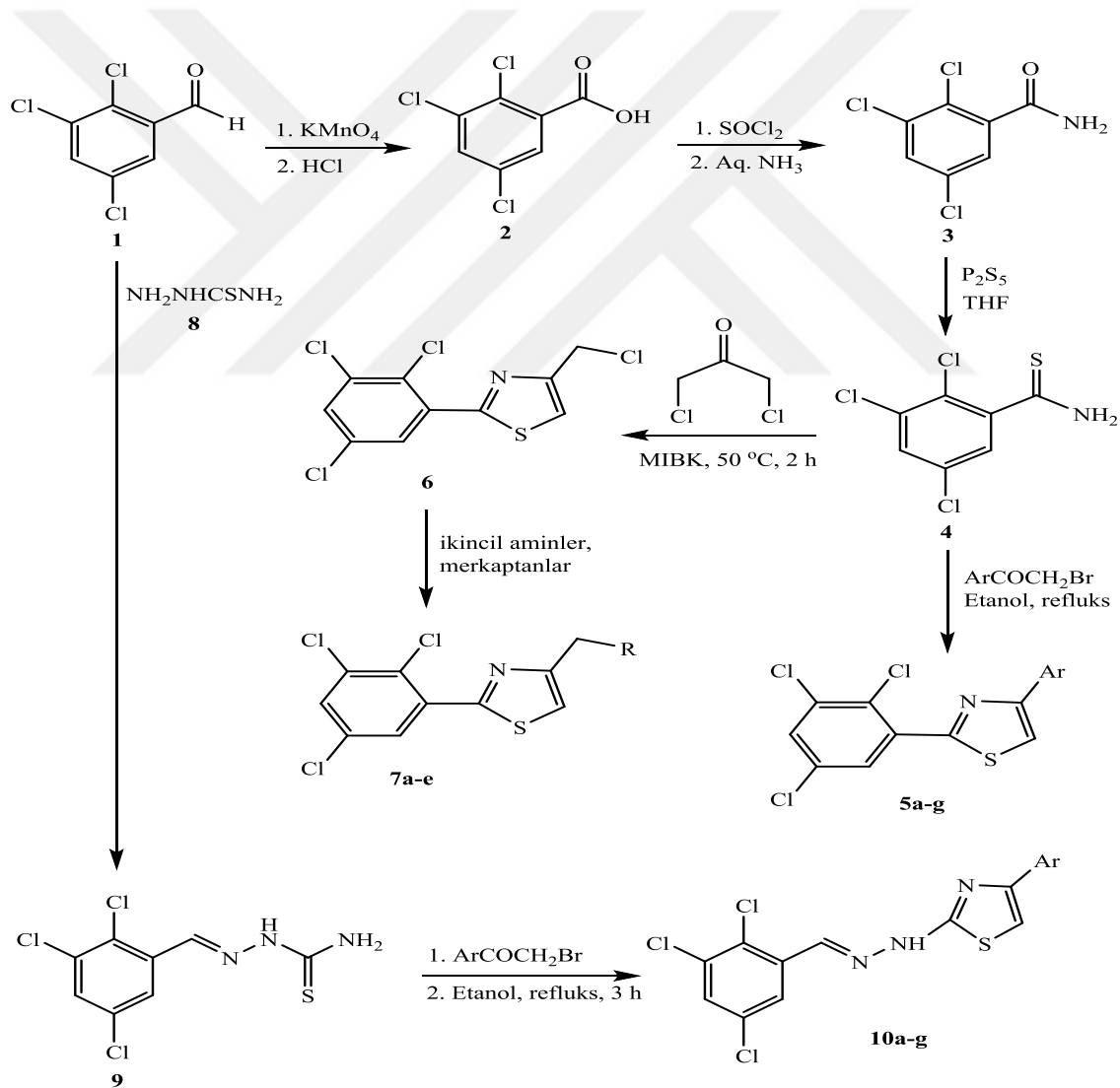
Şekil 1.60. Oksimlerin açılasyon reaksiyonu

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Literatür araştırmaları göstermiştir ki; oksim grupları içeren sübtitüe tiyazol türevleri ile yapılan sentez çalışmaları, geniş spektrum etkisi göstererek yüksek oranda biyolojik aktivite sergilemiştir. Sentezlenen madde türevleri ile ilgili yapılan literatür araştırmaları aşağıda özetlenmiştir.

2.1. Tiyazol Sentezi

Karegoudar ve ark. (2008), 2,4-disübtitüe tiyazollerin sentezini gerçekleştirmiş ve bu tiyazol türevlerinin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemiştir.

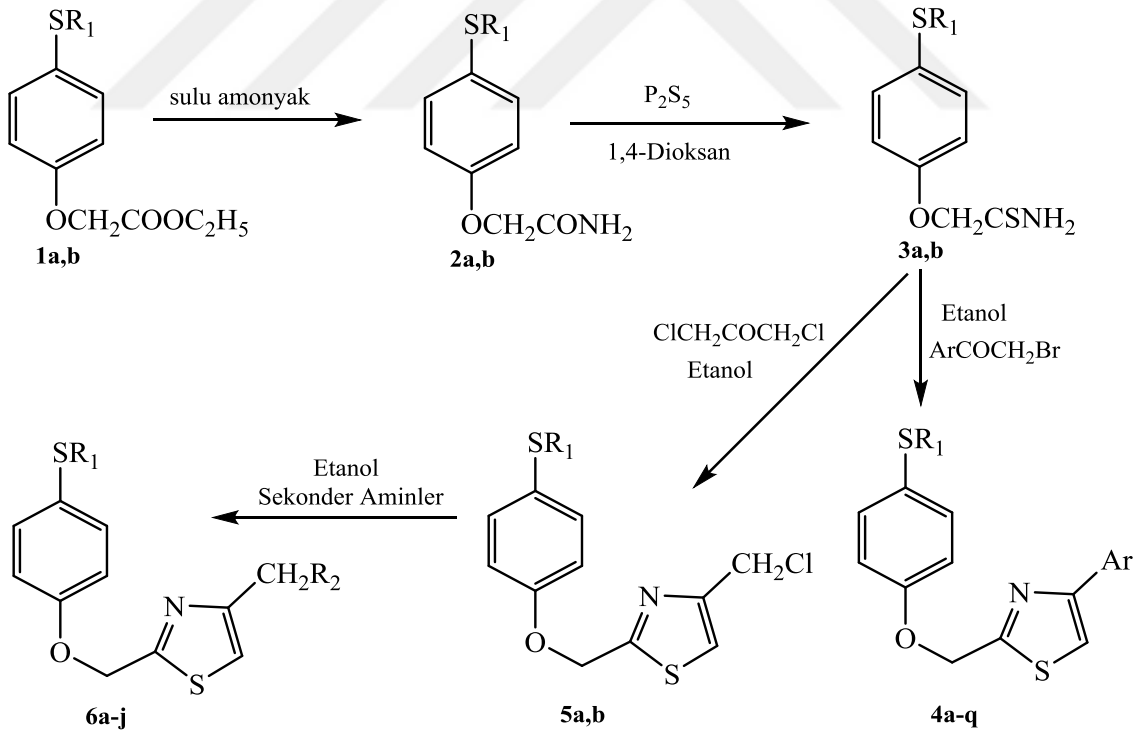


Şekil 2.1. Karegoudar ve ark. (2008) tarafından 2,4-disübtitüe tiyazollerin sentezi

Eşit miktarlarda triklorobenzenkarbotiyoamid (0,01 mol) ve sübtitüe fenasil bromür etanol içerisinde 4 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Reaksiyonun tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığında soğutulmuş ve çöken katı süzölmüştür. Elde edilen katı kloroformda yeniden kristallendirilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktivite çalışmalarında; bileşikler 5f, 5g ve 7d *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı iyi aktivite göstermiştir. Bileşikler 7c, 10c ve 10d ise *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*'e karşı iyi aktivite göstermiştir. Antifungal aktivite çalışmalarında; bileşikler 5e, 7e ve 7b *Aspergillus flavus* ve *Penicillium marneffeii*'ye karşı iyi aktivite göstermiştir. Bileşikler 5g, 7b ve 10f ise *Trichophyton mentagrophytes* ve *Aspergillus fumigatus*'a karşı iyi aktivite göstermiştir.

Karabasanagouda ve ark. (2008), 2-(4-alkiltiyofenoksi)-4-sübtitüe-1,3-tiyazollerin sentezini gerçekleştirmiş ve bu tiyazol türevlerinin anti-enflamatuar ve antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır.



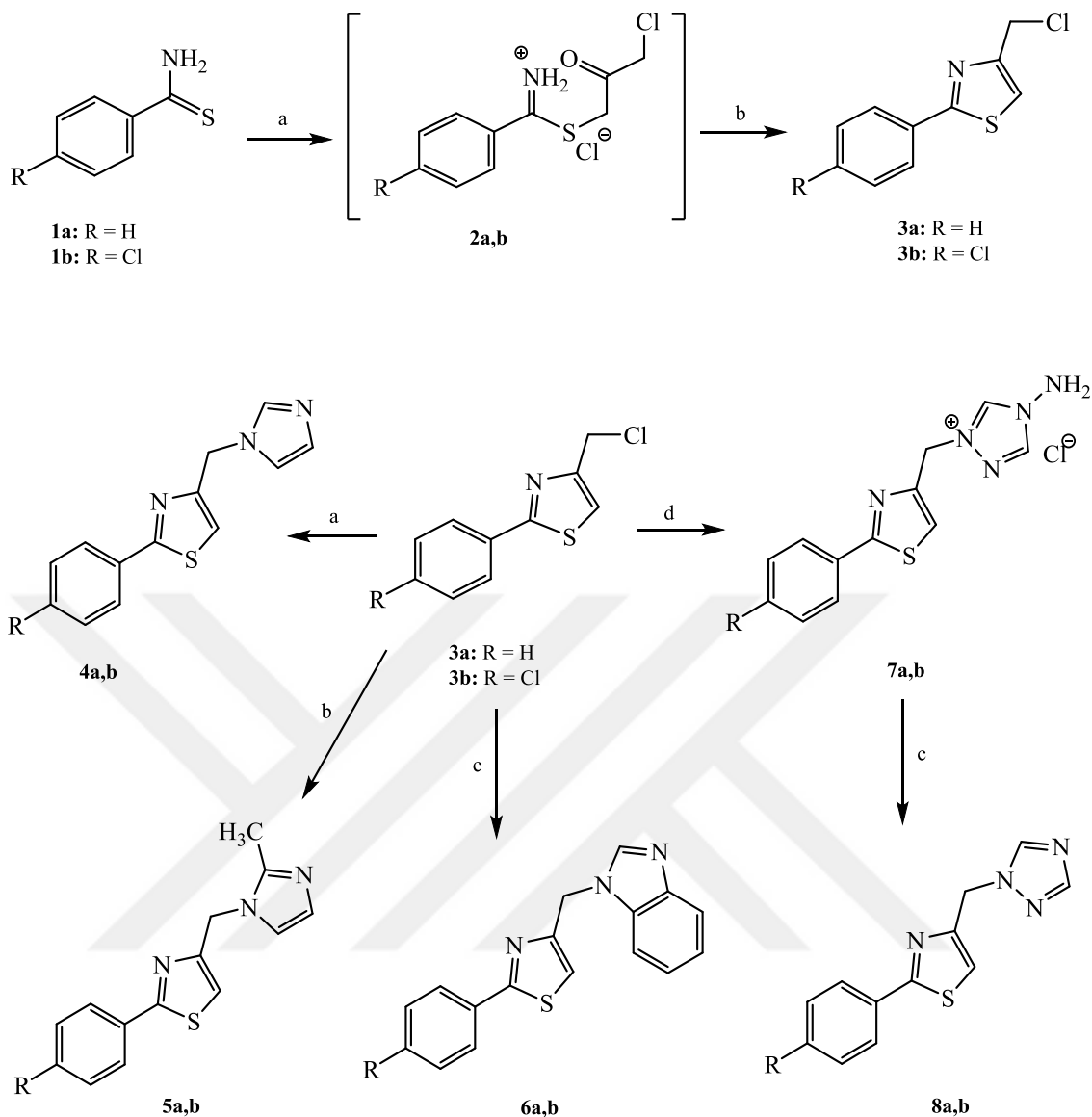
R₁: CH₃, C₂H₅; R₂: Piperidin, N-metilpiperazin, pirolidin, piperazin ve morfolin

Şekil 2.2. Karabasanagouda ve ark. (2008) tarafından 2-(4-alkiltiyofenoksi)-4-sübtitüe-1,3-tiyazollerin sentezi

2-[4-(metil/etiltiyo)fenoksi] etantiyoamid (3a,b) (1 mmol) 15 mL etanol içerisinde karışmaya bırakılmış ve daha sonra 1,3-dikloroaseton (1,2 mmol) 1 saat boyunca azar azar ilave edilmiştir. Son karışım 3 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Sonrasında karışım oda sıcaklığında bir gece boyunca soğumaya bırakılmıştır. Çöken katı süzülüş, etanol ile yıkanmış ve saf katı elde etmek için etanolde yeniden kristallendirilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin anti-enflamatuar çalışmalarında; bileşikler 4a, 4c, 4d ve 4p'nin standart olarak alınan diklofenak sodyum ile karşılaştırılabilir derecede çok iyi bir aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bileşikler 4j ve 4l orta derecede aktiviteye sahipken, bileşikler 4b, 4g, 4m ve 4q ise standartlara göre düşük bir aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Antibakteriyel aktivite çalışmalarında; bileşikler 4b, 4d, 4g, 4p, 4q, 6a, 6b, 6c ve 6f'nin *Staphylococcus aureus*'a karşı standart Gentamisin'den daha yüksek aktivite göstermişlerdir. Bileşikler 4j, 4m ve 6d standart ile karşılaştırılabilir *Staphylococcus aureus*'a karşı iyi aktivite gösterirken, 4q, 6b, 6c ve 6f bileşikleri, standarda kıyasla *Bacillus subtilis*'e karşı orta derecede aktivite göstermişlerdir. Antifungal aktivite çalışmalarında; bileşikler 6a, 6b ve 6c'nin, *Penicillium* ve *A. niger*'e karşı standart Gentamisin'den daha yüksek aktivite göstermişken, 4a, 4b, 4d, 4g, 4j, 4q, 6d ve 6f bileşikleri, standartla karşılaştırılabilir orta derecede aktivite göstermişlerdir.

Ahangar ve ark. (2011), 1-[(2-Ariltiyazol-4-il)metil] azollerin sentezini gerçekleştirmiş ve bu bileşiklerin antikonvulsant aktiviteleri üzerinde incelemelerde bulunmuşlardır.



Şekil 2.3. Ahangar ve ark. (2011) tarafından sentezlenen 1-[(2-Ariltiyazol-4-il)metil] azollerin sentezi

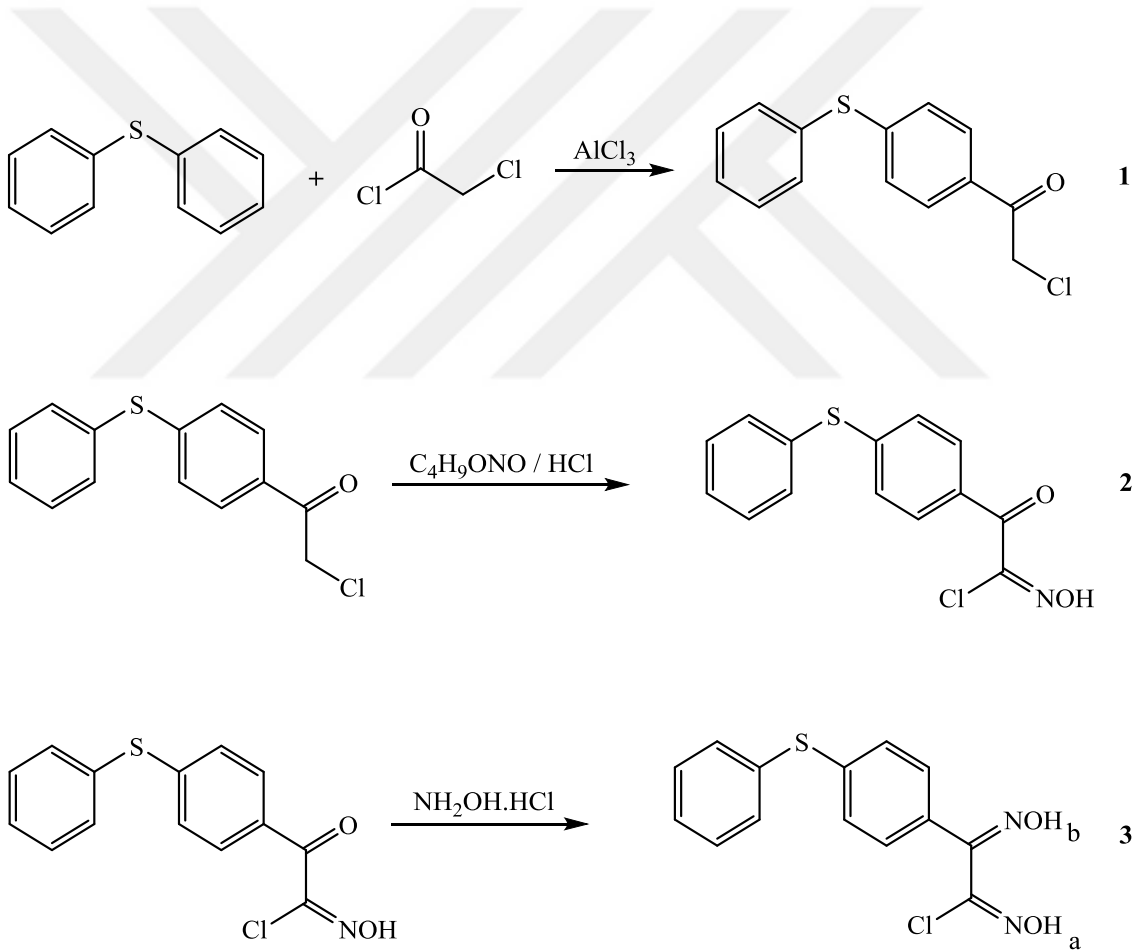
Tiyobenzamid türevleri (1a,b) (2 mmol) ve 1,3-dikloroaseton (10 mmol) 25 mL aseton içerisinde geri soğutucu altında 1-3 saat kaynatılmıştır. Karışım soğutulduktan sonra çöken kristaller süzülüş ve aseton ile yıkanmıştır. Ara klorür tuzu (2a,b) 2-3 mL kadar %98'lik sülfürik asit içerisinde çözdürülmüş ve oda sıcaklığında 30 dk karıştırılmıştır. Elde edilen çözeltiye 50 mL soğuk su yavaş yavaş ilave edilmiş ve çöken katı kristaller süzülerek ayrılmıştır. Saf bileşik elde etmek için süzülen katı tekrar su ile yıkanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin antikonsulvant aktivite çalışmalarında; Hedef bileşikler, farelerde MES ve PTZ modelleri kullanılarak antikonvülsan özellikleri açısından taranmıştır. Bunlar arasında; bileşik 4b, 8a ve 8a'nın 4-klorofenil analogu bileşik 8b, hem PTZ hem de MES testlerinde, % 33 ila % 100 arasında değişen bir yüzdelik

koruması ile gözle görülür antikonvulsant aktivite gösterebilmiştir. Farmakokinetik özelliklerin ve ilaç benzerliğinin öngörülebilmesi için bir çalışma da yapılmıştır. Yapısal aktivite ilişkisi ve silico ilacı ile ilgili özellikler (MW, TPSA, Plog, HBD'ler, HBA'lar ve log BB), bu çalışmada sentezlenen yeni (arilalkil) azollerin, iyi bir farmakokinetiğe sahip olmalarını sağlayan, iyi fizikokimyasal özelliklere ve ilaç biyoyararlılığına sahip olduğunu doğrulamıştır.

2.2. Oksim Sentezi

Coşkun ve ark. (2008), N- (40-Benzo [15-taç-5]) tiyofenoksifenilaminogiloksim ve bunların bazı geçiş metalleriyle komplekslerinin sentezini gerçekleştirmiştir.



Şekil 2.4. Keto oksim ve Dioksim Sentezi

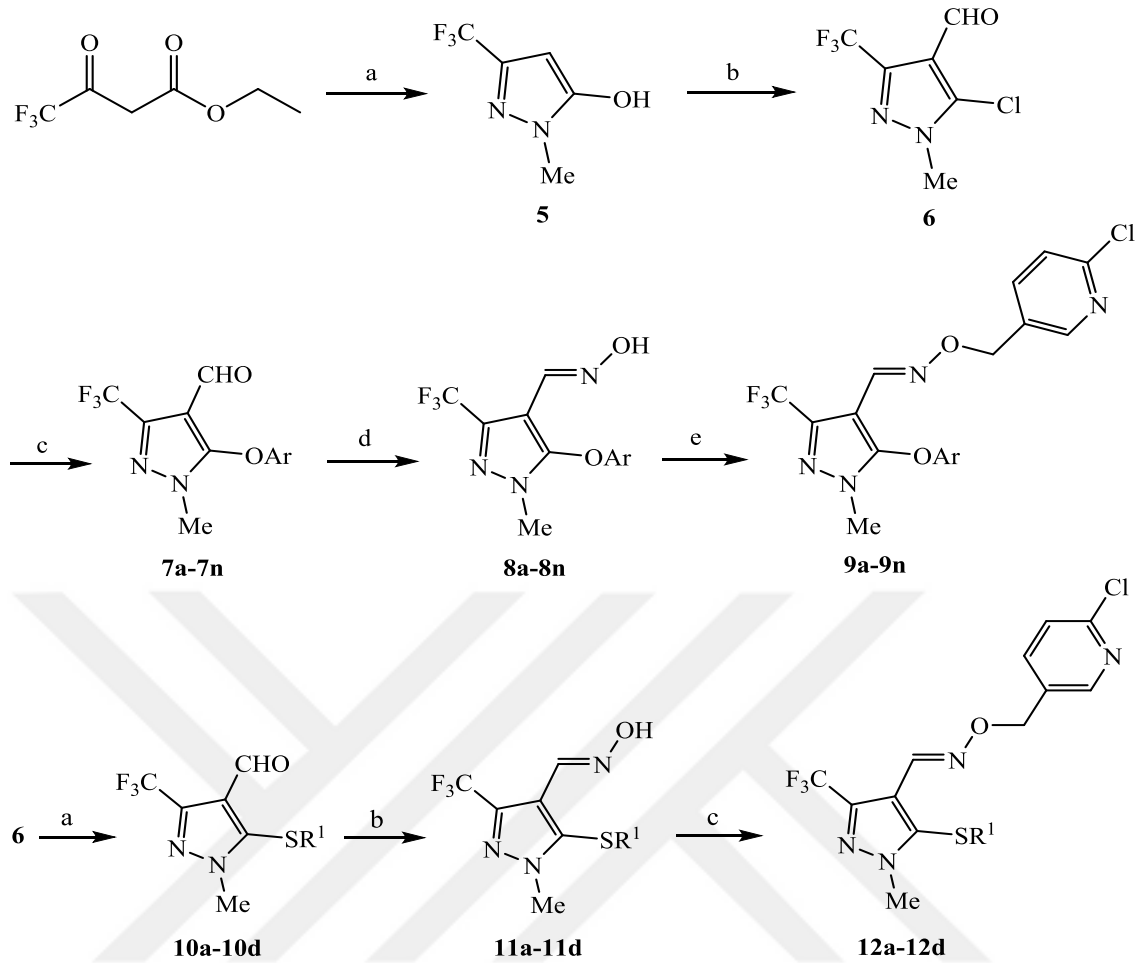
1. Aşama Reaksiyon: 100 mL karbon disülfid içindeki 75 g asetil klorit çözeltisi, 0 °C'de 250 mL karbon disülfid içindeki karıştırılmış 179 g difenil sülfid ve 126 g alüminyum klorit çözeltisine damla damla ilave edilmiştir. Karışım oda sıcaklığına getirilmiş ve üç saat daha karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı hidrolize edildikten sonra distilasyon ile ayrılmıştır.

2. Aşama Reaksiyon: 4- (Kloroasetil) difenil tiyoeter (10 mmol), CHCl_3 (40 mL) içerisinde soğutulmuş ve daha sonra 30 dakika boyunca çözeltiden HCl gazı geçirilmiştir. 30 dakika sonra HCl gazı geçişi devam eden karışım halindeki bu reaksiyona, bütül nitrit (11 mmol) damla damla ilave edilmiştir. Karışım, gece boyunca oda sıcaklığında bir çökelti oluşturmak üzere bırakılmıştır. Çökelti süzöldükten sonra Et_2O -hekzan (1:1) ile yeniden kristallendirilmiştir. Kristaller hekzan ile tekrar yıkanmış ve kurutulmuştur.

3. Aşama Reaksiyon: 4- (tiyofenoksi) feniloksilohidroksimoil klorit (10 mmol), 30 mL etanol içerisinde çözülmüştür. Daha sonra $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ (11 mmol) ve minimum oranda su ile çözülmüş CH_3COONa (10 mmol) çözeltileri ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı 6 saat süreyle 40 °C'de ısıtıldıktan sonra 6 gün boyunca oda sıcaklığında bekletilmiştir. Oluşan çökelti süzölmüş ve etanolden yeniden kristallendirilmiştir.

2.3. Oksim Grupları İçeren Sübstitüe Tiyazollerin Sentezi

Hong Dai ve ark. (2009); piridil grubu içeren, çeşitli triflorometillenmiş pirazol oksim eter türevleri sentezlemiş ve bunların biyolojik aktiviteleri üzerinde çalışmalar yapmışlardır.



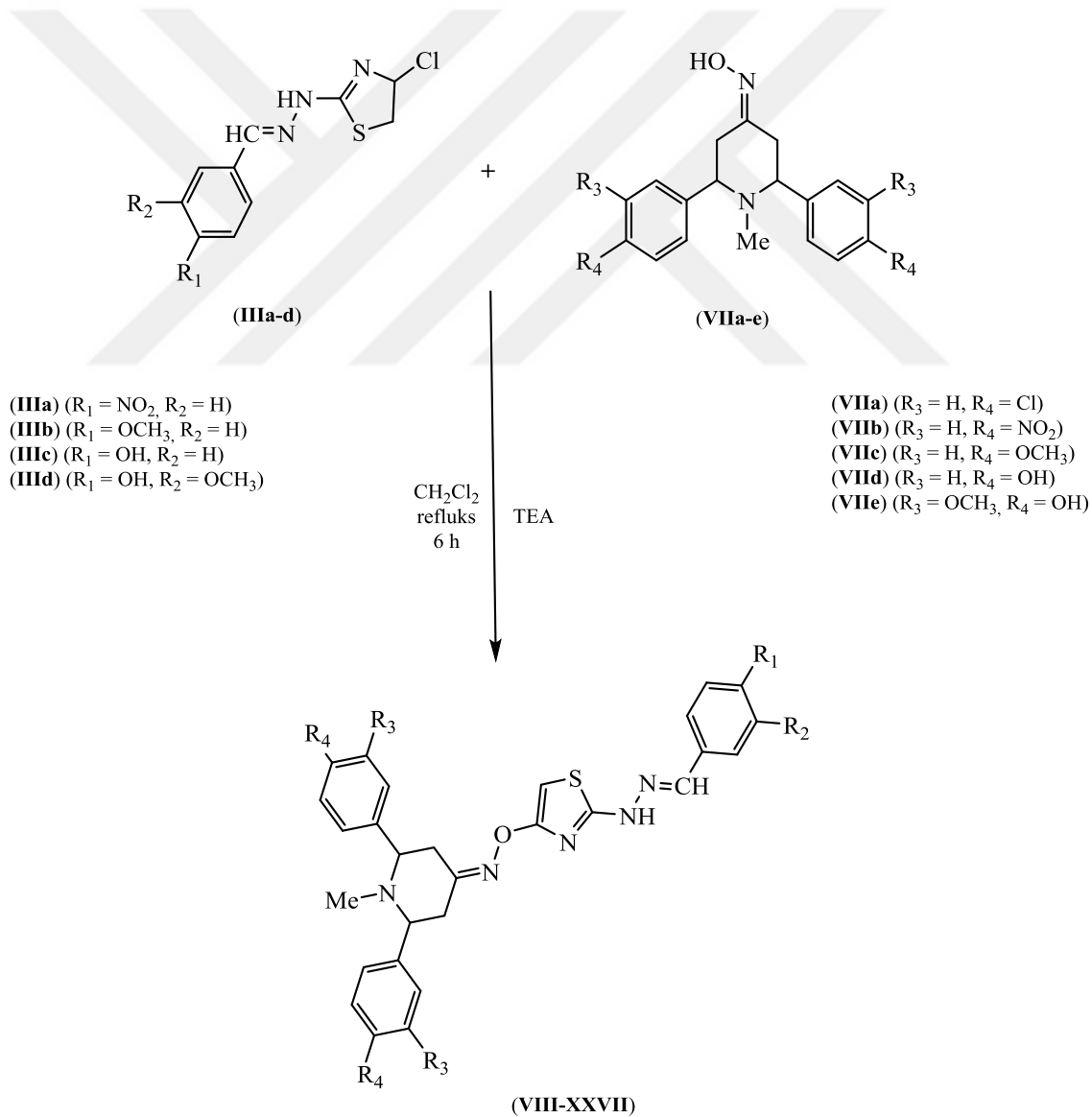
Şekil 2.5. Piridil grubu içeren, çeşitli triflorometillenmiş pirazol oksim eter türevleri

2-kloro-5-klorometilpiridin (5 mmol), oksim 8a-8n veya 11a-11d (4 mmol) ve 30 mL DMF karışımına, potasyum karbonat (10 mmol) ilave edilmiştir. Reaksiyon yavaş yavaş 90 °C' ye ısıtılmış ve 10-16 saat süreyle refluks edilmiştir. Elde edilen karışım soğutulduktan sonra 150 mL buzlu su ile seyreltilmiş ve diklorometan (4×50 mL) ile ekstrakte edilmiştir. Organik faz doygun tuzlu su ile yıkanmış, sodyum sülfat ile kurutulmuş, süzölmüş ve sonra çözücü evaporasyonla uzaklaştırılmıştır. Katı madde, etil asetat ve petrol eteri (60-90 °C) çözücü sistemi ile silika jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve hedef bileşikler 9a-9n ve 12a-12d elde edilmiştir.

Hedef bileşikler; 9a-9n ve 12a-12d, 0.5 mg/mL'lik dozajlarda bezelye yaprak bitlerine (*Aphis craccivora*) karşı mükemmel böcek öldürücü aktivite göstermişlerdir. Böceklerin ölüm süreleri 24 saat süreyle kaydedildiğinde, bileşikler 9b, 9f, 9g, 9j, 9k, 9l, 9m, 9n ve 12b, *A. craccivora*'ya karşı sırasıyla % 92.2, 90.1, 90.4, 91.3, 90.2, 91.5, 90.8, 90.1 ve 90.3 değerleri ile mükemmel böcek öldürücü aktiviteler sergilemişlerdir.

Buna karşın; alkiltiyolo türevi bileşikler 12c ve 12d, *A. craccivora*'ya karşı çok düşük insektisidal aktivite göstermiştir. Yine sentezlenen bileşikler; 9a-9n ve 12a-12d'nin bitki büyüme düzenleyici aktiviteleri, 10 µg/mL konsantrasyonda salatalık kotiledon testi üzerinde çalışılmış ve hedef bileşiklerin bazılarının, salatalık kotiledonlarının kök büyümesi üzerinde önemli bir etkiye sahip oldukları saptanmıştır. Bunlar arasında, bileşikler 9a, 9e, 9f, 9j, 9k, 9l, 9m ve 12b'nin promosyon değerleri sırasıyla % 83.3, 83.6, 80.1, 98.3, 92.5, 98.0, 82.3 ve 98.7 şeklinde belirtilmiştir.

Harini ve ark. (2017), çeşitli tiyazol bazlı piperidinon oksimlerin sentezini gerçekleştirmiş ve bunların antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri üzerinde çalışmalar yapmışlardır.



Şekil 2.6. Tiyazol bazlı piperidinon oksimlerin sentezi (VIII-XXVII)

4-Kloro-2-(2-(sübstitüe benziliden) hidrazinil) tiyazol (IIIa-d) (1 mmol), 2,6-bis (sübstitüe fenil)-1-metilpiperidin-4-on oksim (VIIa-e) (1 mmol) ve trietilaminin (1 mmol) eş molar karışımı 10 mL diklorometan içerisinde 6 saat süreyle refluks edilmiştir. Elde edilen karışım daha sonra buzlu su içerisine dökülerek seyreltilmiş ve çöken katı süzülerek toplanmıştır. Toplanan katı metanol ile yeniden kristallendirilerek hedef bileşikler sentezlenmiştir (VII-XXVII).

Hemen hemen tüm test edilen bileşikler (VIII-XV hariç), etkili 2,2'-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikal temizleyicileri olarak görev yapmışlardır. Sentezlenen moleküller arasında, standart bütillenmiş hidroksi anisolden (BHA) daha aktif olanlar, bileşikler (XIX), (XXII), (XXIII), (XXVI) ve (XXVII), anahtar yapı iskeletlerinden (IIIa-d) 13-15 kat daha yüksek radikal süpürme aktivitesi (RSA) göstermişlerdir. Bunun, piperidinon iskeletinin her iki yanında bulunan fenil halkasındaki ve ayrıca 2-hidrazinil tiyazole bağlı fenil halkasındaki bol elektron veren hidroksil ve metoksi gruplarından dolayı olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle, serbest radikal temizleme kapasitesi temel olarak hidroksil sübstitüentlerinin yüksek reaktivitesine atfedilmiştir. Öte yandan, bileşikler (VIII) ve (XII) en az antioksidan aktivite göstermiştir. Bu durum, fenil halkalarının para pozisyonunda kloro / nitro fonksiyonunun varlığı nedeniyle olabileceği açıklanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyaller olarak potansiyeli, insan patojenlerinin farklı suşları, yani *Escherichia coli* ATCC 25922 (gram negatif), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (gram pozitif) ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25853 (gram-pozitif) karşı değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çoğu, test edilen bakteri suşlarına karşı çeşitli derecelerde inhibisyon göstermiştir. Bunun nedeni, ortaya çıkan tiyazol çekirdeğindeki kükürt varlığı olarak açıklanmıştır. Sülfürün nükleofilik karakteri, mikrobiyal hücre duvarından kolayca geçerek hücre büyümesini durdurabildiği belirtilmiştir. Sentezlenen türevler arasında, bileşikler (VIII) ve (XII), aynı zamanda standart streptomisininkinden daha yüksek olan arttırılmış antibakteriyel aktivite sergilemiştir. Bileşikler (XVI) ve (XX) 'deki piperidinon iskeletine bağlı fenil halkasında metoksi ve hidroksil gruplarının sübstitüsyonu, *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı kayda değer bir aktivite ile sonuçlanmıştır. Bileşikler (XI), (XV), (XXI), (XXIV), (XXV), (XVII) ve (XVIII) ise orta düzeyde aktivite göstermiştir. *In vitro* antifungal aktivite, üç patojenik mantar türüne, yani *Aspergillus flavus* MTCC 3306, *Candida albicans* MTCC 3017 ve *Chrysosporium keratinophilum* MTCC 2827'ye karşı değerlendirilmiştir. Elektron veren metoksi ve hidroksil sübstitüentlerine sahip olan bileşikler (XIX), (XXII), (XXIII),

(XXVI) ve (XXVII) daha yüksek konsantrasyonlarda bile iyi antifungal aktivite gösterememişlerdir. Bununla birlikte, bileşikler (XI), (XV), (XVII), (XX) ve (XXIV), *C. keratinophilum* suşuna karşı kayda değer aktivite gösterirken, *C. albicans* ve *A. flavus*'a karşı aktivitesi azalmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

Bu çalışmada; Merck ve Sigma-Aldrich firmalarından satın alınan kimyasal maddeler ve çözücüler kullanılmıştır. Ayrıca çalışmada kullanılan bazı başlangıç maddeleri laboratuvar ortamında sentezlenmiştir. Reaksiyonlarda, İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlenerek ürün takibi yapılmıştır. İTK'da aluminium sheet Merck 60 F₂₅₄ silika gel kartlar kullanılmıştır.

Biyolojik aktivite çalışmaları, Fen Fakültesi Biyoteknoloji Bölümü Arş. Gör. Dr. Fatih Erci ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Biyolojik aktivite çalışmalarında, Nutrient Agar (Merck), Nutrient Broth (Merck), Mueller Hinton Broth (Merck), Mueller Hinton Agar (L Merck), Dimetil sülfoksit (DMSO, Sigma), Gentamisin, Steril Kâğıt diskler, Gliserol, 1,1 diphenyl 2-picpylhrazyl (DPPH) (Sigma-Aldrich), Askorbik asit (Sigma), 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 spektrumları çözücü olarak CDCl₃ ve DMSO-*d*₆ kullanılarak Varian 400 MHz spektrometre ile alınmış ve standart olarak TMS kullanılmıştır. NMR spektrumunda kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirtilmiştir.

Biyolojik aktivite çalışmalarında; Spektrofotometre, İnkübatör, Otoklav, Petri, 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 mikropılaka, steril şırınga ucu filtre (Merck-Millipore) kullanılmıştır.

3.3. Biyolojik Aktivite Çalışmalarında Kullanılan Bakteriler

Çalışmada kullanılan hem gram-pozitif *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* (ATCC 25923) bakterilerinin liyofilize edilmiş kültürleri Microbiologics Inc.'den (Saint Cloud, MN, Amerika Birleşik Devletleri) temin edilmiştir. Daha sonra bakterinin % 20 gliserol içeren Nutrient Broth içerisinde stok kültürleri hazırlanarak -18°C 'de saklanmıştır.

3.3.1. Antibakteriyel Aktivite

Antibakteriyel aktivite, agar difüzyon yöntemi ile gerçekleştirildi. Numunelerin ilgili konsantrasyonlarını elde etmek için stok çözeltileri dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılarak hazırlandı. Nutrient agar üzerinde stok kültürlerden elde edilen koloniler içinde Mueller Hinton Broth (MHB) besiyeri bulunan tüplere aktarılarak 37°C ' de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Çalışmada bir günlük taze kültürler kullanılmıştır.

Bakteriyel süspansiyonun son bulanıklık seviyesi 0,5 Macfarland standardına (1.5×10^8) koloni oluşturan birim KOB (CFU) / mL'ye olacak şekilde ayarlandı. 100 mL bakteri süspansiyonu Katyon ayarlı Mueller Hinton agar steril plakalarına steril drigalski spatülü aracılığı ile yayıldı. İlgili besiyeri üzerine bir steril oyuk açma leti kullanılarak yaklaşık olarak 7 mm çapında bir oyuk açıldı. 1 ml DMSO içinde 10 mg ilgili maddeler çözülerek stok çözeltiler hazırlanarak steril şırınga ucu filtreden ($0.22 \mu\text{m}$) geçirildi ve bu çözeltiden 50 uL bu oyuklara yerleştirildi. Daha sonra belirli süre oda sıcaklığında bekletilen petriyerler 37°C ' de 24 saat inkübasyona bırakıldı ve süre sonunda oyuklar etrafında meydana gelen inhibisyon zon çapı milimetre olarak hesaplandı. Deneyler sırasında gentamisin (10 ug diskler) referans antibakteriyel ajan olarak kullanılmıştır, tek başına DMSO (20 uL) negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Tüm deneyler üç tekrarlı biçimde gerçekleştirilmiştir.

3.3.2. 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) Radikal Söndürücü Kapasite Yöntemi

Serbest radikal söndürme etkisi 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil (DPPH) kullanılarak yapıldı. 96 kuyucuklu mikropalakada Herald ve ark. (2012) metodu esas alınarak işlem gerçekleştirildi. İlgili konsantrasyona seyreltilmiş numunenin toplam 20 uL'si metanol-su (80:20, v/v) içinde 180 uL DPPH solüsyonuna (150 umol/L) eklendi ve 96 kuyucuklu bir mikropalakada 60 saniye çalkalandı. 40 dakika oda sıcaklığında karanlıkta gerçekleşen inkübasyon işleminden sonra, 515 nm'de elde edilen absorbans

bir Thermo Scientific Multiskan GO spektrofotometre (ThermoFisher Scientific)'de mikropilaka okuyucusunda ölçüldü. Bu deneyde Askorbik asit standart olarak kullanıldı.

$$\% DPPH = \frac{Abs_{(örnek)} - Abs_{(boş)}}{Abs_{(kontrol)} - Abs_{(boş)}}$$

Abs (örnek); 40 dakika sonra 20 uL örneğin veya standardın 180 uL DPPH solüsyonu karışımının 515 nm'de gösterdiği absorbanstır,

Abs (boş); 40 dakika sonra 20 uL su ile 180 uL metanol-su (80:20, v / v) karışımının 515 nm'de gösterdiği absorbanstır,

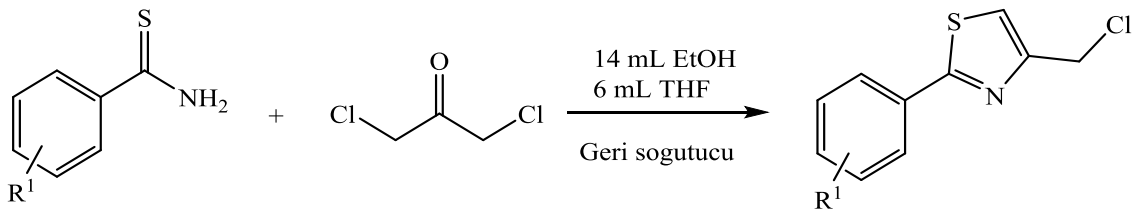
Abs (kontrol), 40 dakika sonra 20 uL su ile 180 uL DPPH çözeltisi karışımının 515 nm'de absorbanstır.

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1. Sentezler

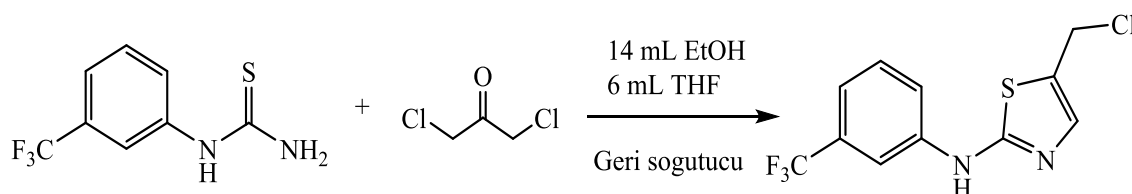
4.1.1. Sübstitüe Tiyazol Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür

Sübstitüe tiyazol türevlerinin sentezi, literatürde belirtilen yöntem takip edilerek gerçekleştirilmiştir (Zhongzhong Yan ve ark., 2018).



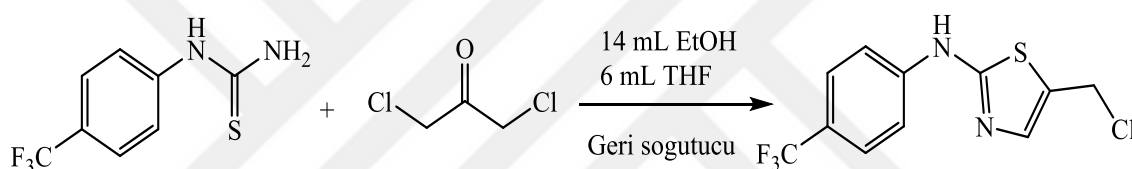
50 mL'lik tek boyunlu balonda 14 mL EtOH ve 6 mL THF içerisinde 3 mmol tiyoüre türevleri ile 3,3 mmol 1,3-dikloroaseton geri soğutucu altında 6 saat süreyle kaynatıldı. Reaksiyon İTK ile izlenerek sonlandırıldı. Çözücü evaporasyon ile uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen katı etil asetatla çözülerek sulu NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı. Organik faz kurutulduktan sonra süzüldü ve evaporasyon ile çözücü uzaklaştırılarak saf madde elde edildi.

4.1.1.1. 5-(Klorometil)-N-(3-(triflorometil) fenil) tiyazol-2-amin Sentezi (ET-36)



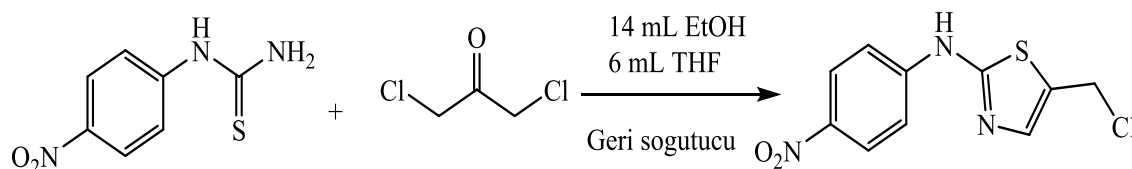
Kahverengi kristaller %66 verimle elde edildi. E.N.: 142-143 °C. FT-IR(cm^{-1}): 1573,81; 1605,00; 3198,01. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C), (δ : ppm): 10.600 (m, 1H, NH-CS=N), 7.10-8.20 (m, 4H, Ar-H), 6.90 (s, 1H, CN-CH), 4.50 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$).

4.1.1.2. 5-(Klorometil)-N-(4-(triflorometil) fenil) tiyazol-2-amin Sentezi (ET-37)



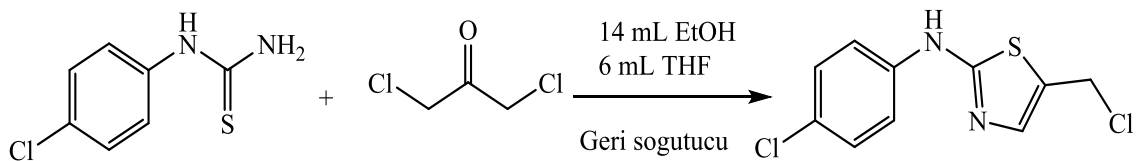
Kahverengi kristaller %89 verimle elde edildi. E.N.: 125-126 °C. FT-IR(cm^{-1}): 1574,38; 1608,55; 3181,93; 3232,34. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C), (δ : ppm): 10.80 (m, 1H, NH-CS=N), 7.40-8.00 (m, 4H, Ar-H), 7.00 (s, 1H, CN-CH), 4.50 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$).

4.1.1.3. 5-(Klorometil)-N-(4-nitrofenil) tiyazol-2-amin Sentezi (ET-38)



Sarı kristaller %94 verimle elde edildi. E.N.: 146-147 °C. FT-IR(cm^{-1}): 1595,75; 1613,21; 3111,41; 3314,02. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C), (δ : ppm): 11.20 (m, 1H, NH-CS=N), 7.40-8.20 (m, 4H, Ar-H), 7.00 (s, 1H, CN-CH), 4.70 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$).

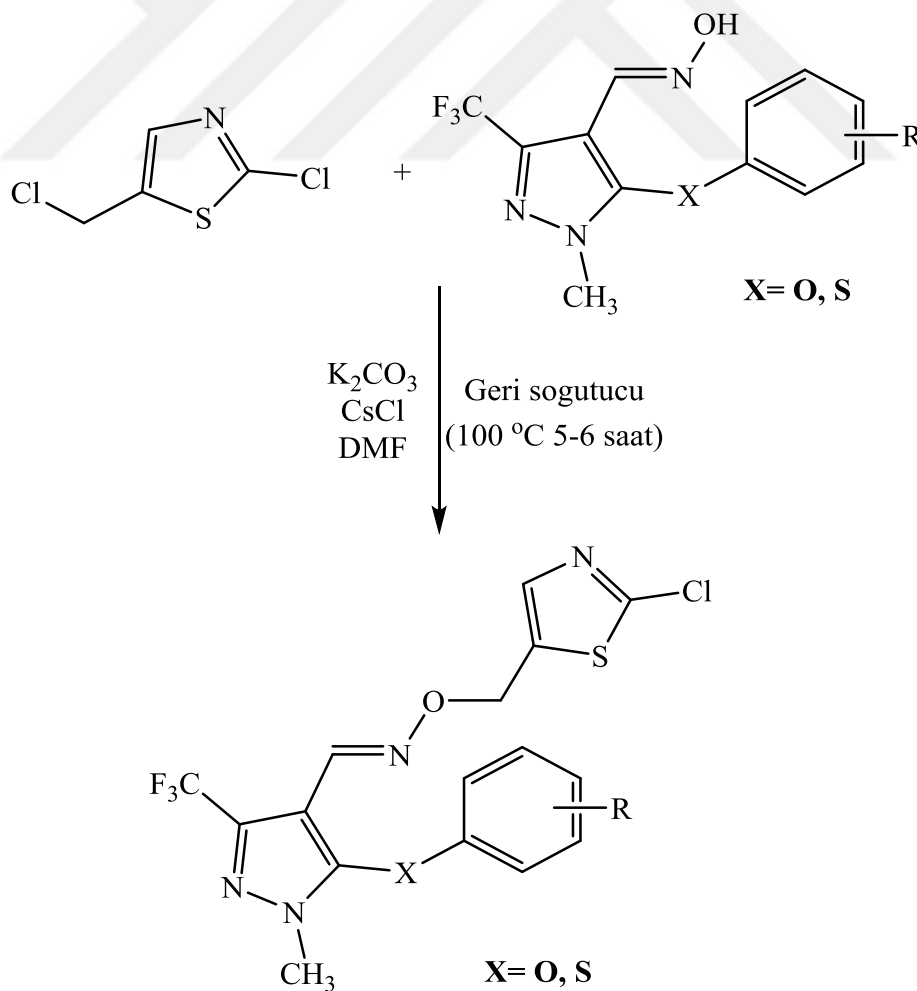
4.1.1.4. 5-(Klorometil)-N-(4-klorofenil) tiyazol-2-amin Sentezi (ET-39)



Açık mavi kristaller %69 verimle elde edildi. E.N.: 117-118 °C. FR-IR(cm^{-1}): 1557,93; 1592,09; 3119,45; 3168,52; 3206,15. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C), (δ : ppm): 10.40 (s, 1H, NH-CS=N), 7.20-7.70 (m, 4H, Ar-H), 6.90 (s, 1H, CN-CH), 4.50 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$).

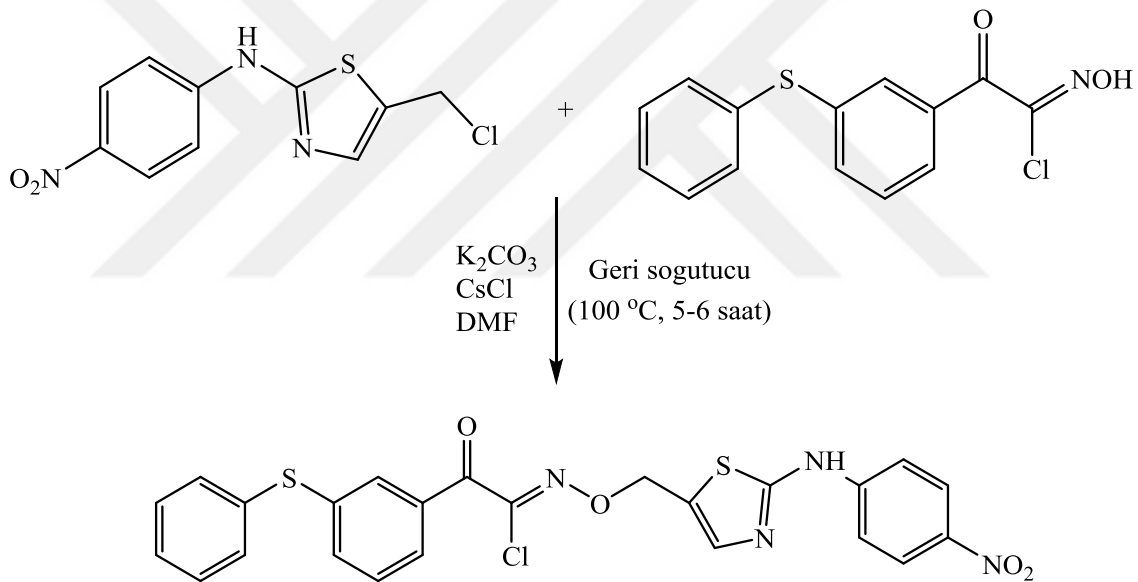
4.1.2. Oksim Grupları İçeren Süstitüe Tiyazollerin Sentezi İçin Genel Prosedür

Oksim grupları içeren süstitüe tiyazollerin sentezi, literatürde belirtilen yöntem takip edilerek gerçekleştirilmiştir (Hong Dai ve ark., 2008).



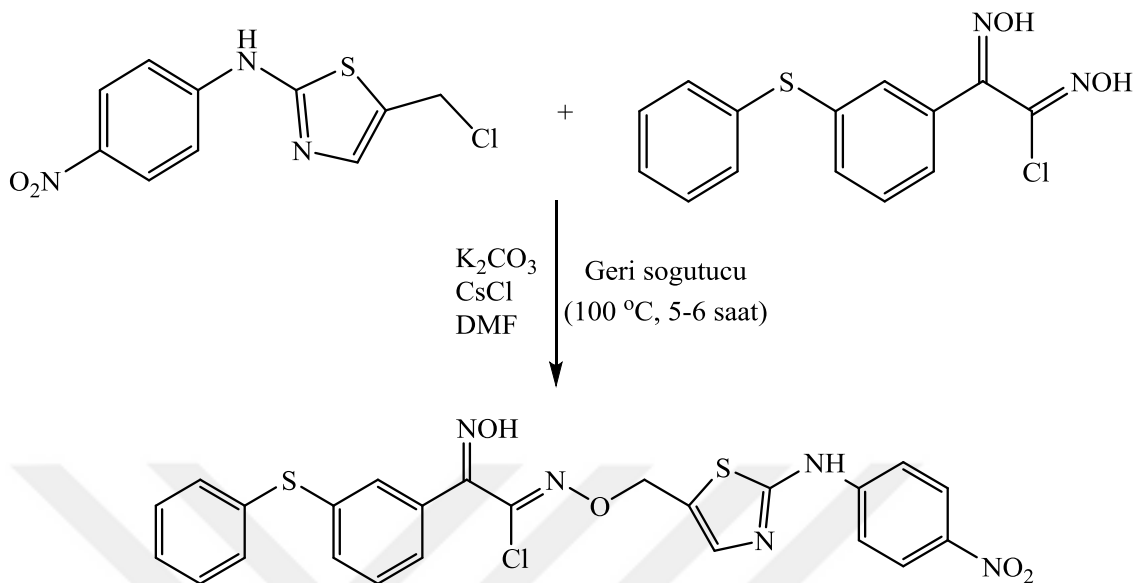
50 mL'lik tek boyunlu balonda; 25 mL DMF içerisinde 5 mmol oksim türevleri, 6 mmol tiyazol türevleri, 14 mmol toz potasyum karbonat ve katalitik miktarda sezyum klorür 100 °C'de geri soğutucu altında 5-6 saat süreyle kaynatıldı. Reaksiyon sonunda karışım 150 mL saf su içerisine döküldü ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Elde edilen organik faz %10'luk sodyum karbonat çözeltisi ve brine ile yıkandıktan sonra magnezyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü evaporasyon ile uzaklaştırıldıktan sonra oluşan katı madde, petrol eteri (60-90 °C) ve etil asetat karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

4.1.2.1. (Z)-N-((2-((4-nitrofenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)-2-okso-2-(3-(feniltiyo)fenil)asetimidoyl klorür Sentezi (ET-40)



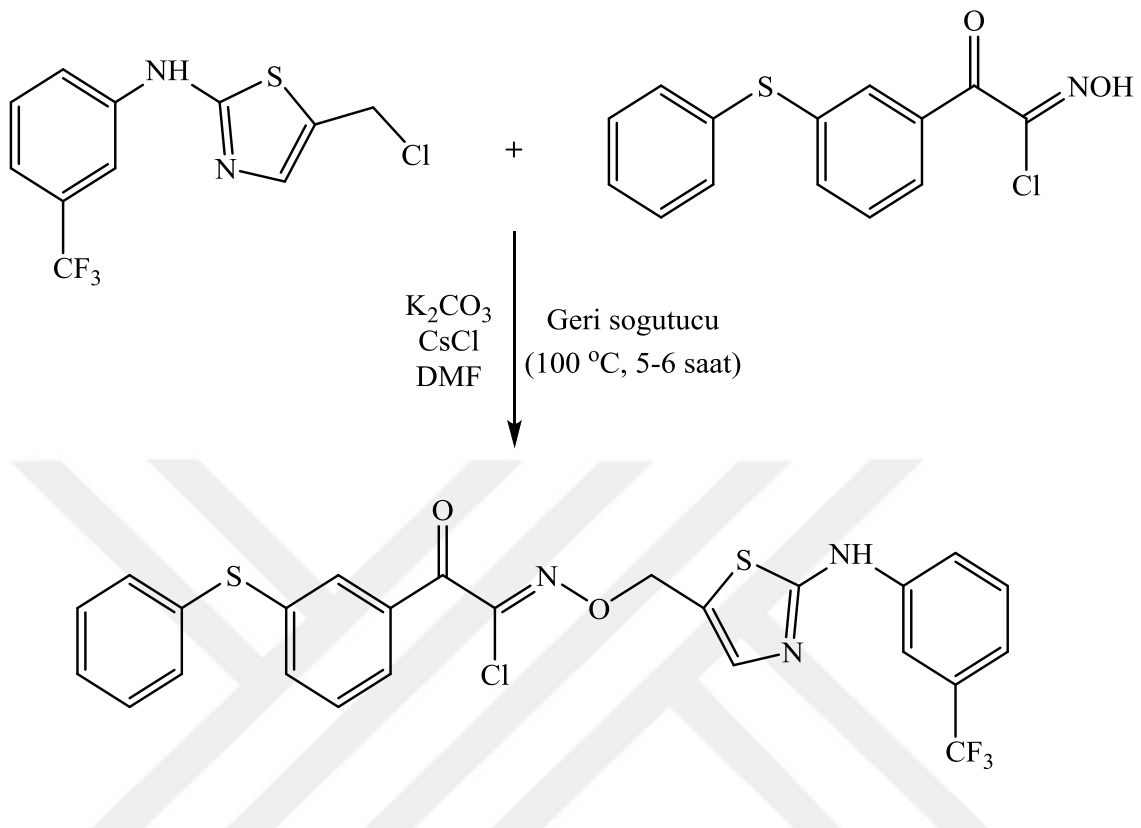
Koyu kahve kristaller %41 verimle elde edildi. E.N.: 120-121 °C. FT-IR(cm⁻¹): 1593,66; 1651,57; 1717,48; 3162,93; 3354,43. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C), (δ: ppm): 11.10 (m, 1H, NH-CS=N), 7.30-8.30 (m, 13H, Ar-H), 7.10 (s, 1H, CN-CH), 4.40 (s, 2H, CH₂-O).

4.1.2.2. (1Z,2Z)-2-(hidroksiimino)-N-((2-((4-nitrofenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)-2-(3-(feniltiyofenil)asetimidoil klorür Sentezi (ET-41)



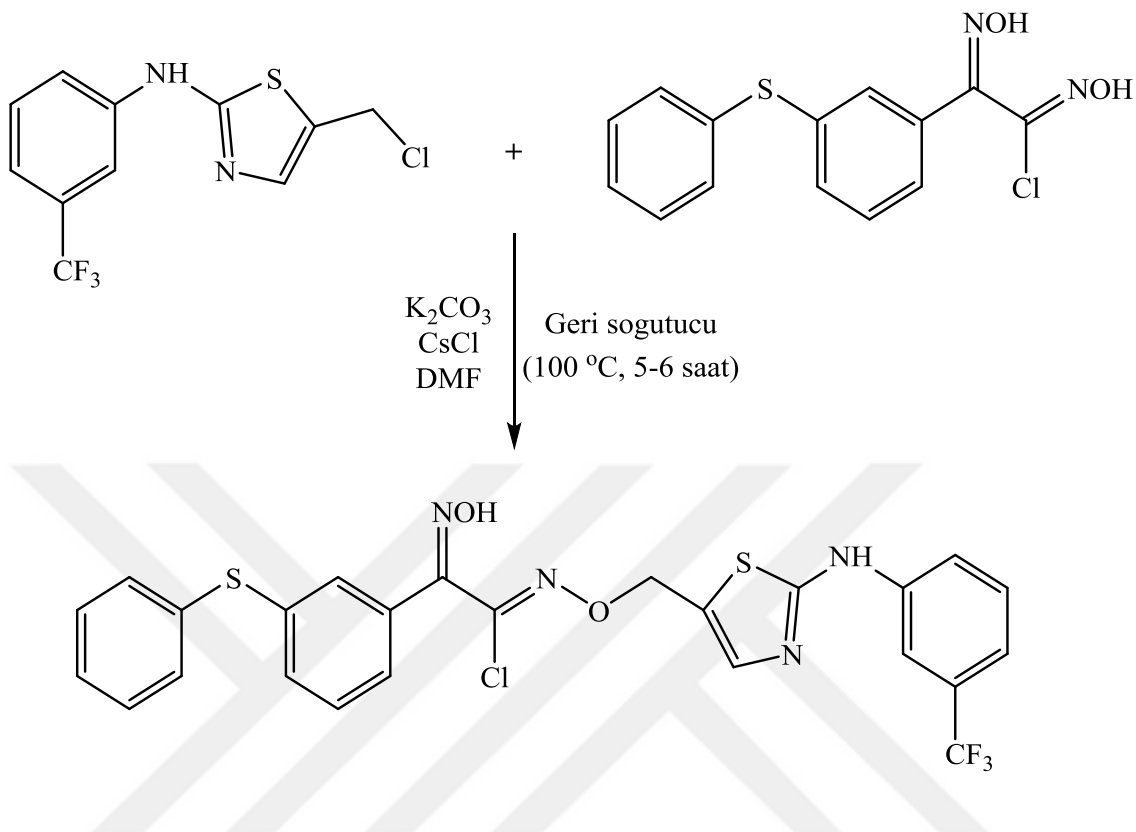
Koyu kahve kristaller %53 verimle elde edildi. E.N.: $128\text{-}129\text{ }^\circ\text{C}$. FT-IR(cm^{-1}): 1593,68; 1653,23; 1734,32; 3077,15; 3215,77; 3276,63. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, $25\text{ }^\circ\text{C}$), (δ : ppm): 10.80 (m, 1H, NH-CS=N), 7.10-8.40 (m, 13H, Ar-H), 6.90 (s, 1H, CN-CH), 4.40 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$).

4.1.2.3. (Z)-2-okso-2-(3-(feniltiyo)fenil)-N-((2-((3-(triflorometil)fenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)asetimidoil klorür Sentezi (ET-42)



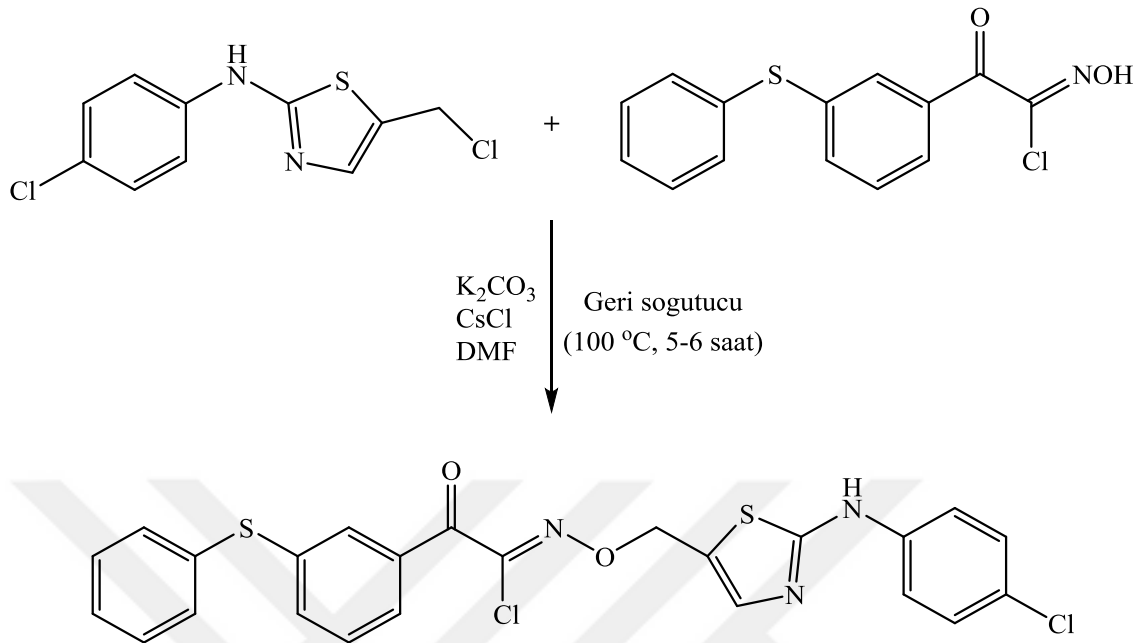
Açık kahve kristaller %38 verimle elde edildi. E.N.: 115-116 °C. FT-IR(cm^{-1}): 1652,99; 1683,66; 1734,22; 3077,38; 3272,60. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, 25 °C), (δ : ppm): 10.50 (m, 1H, NH-CS=N), 7.40-7.90 (m, 17H, Ar-H), 7.10 (m, 2H, CN-CH), 4.35 (m, 4H, CH_2-O).

4.1.2.4. (1Z,2Z)-2-(hidroksiimino)-2-(3-(feniltiy)fenil)-N-((2-((3-(triflorometil)fenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)asetimidoil klorür Sentezi (ET-43)



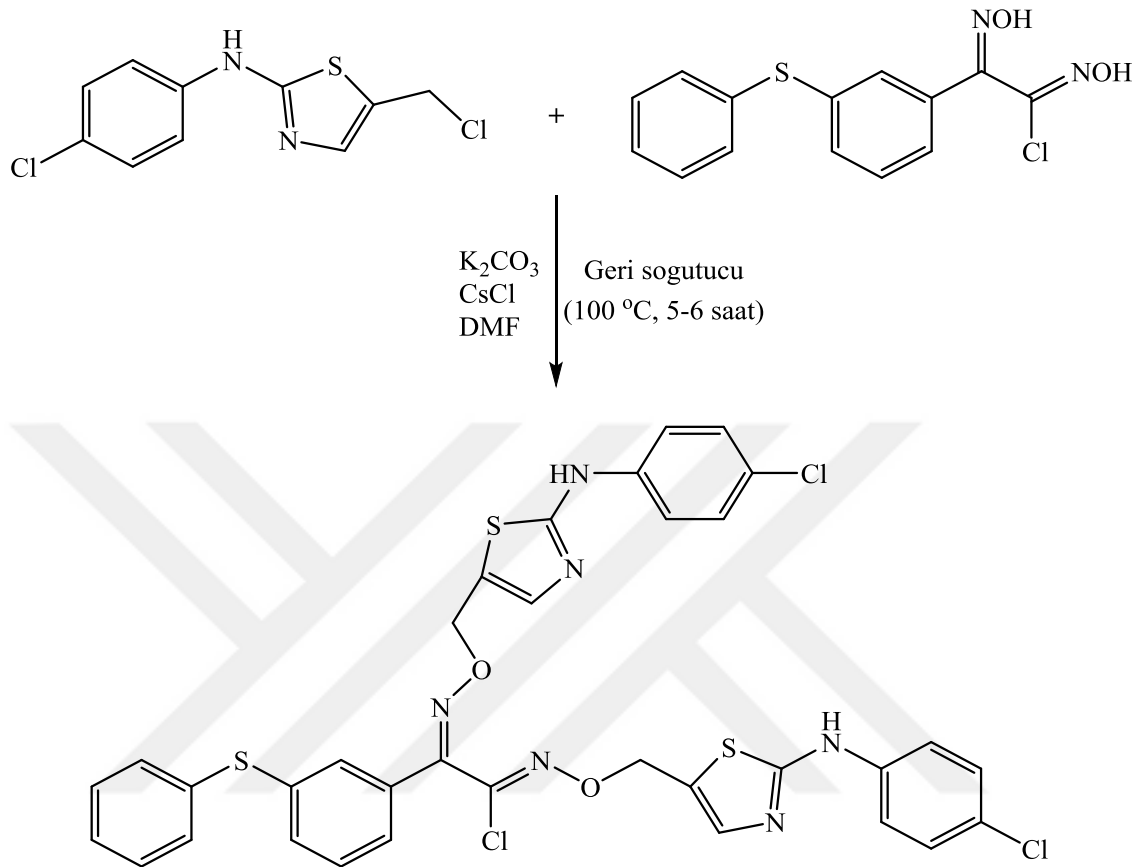
Açık Kahve kristaller %42 verimle elde edildi. E.N.: 110-111 °C. FT-IR(cm^{-1}): 1578,01; 1594,34; 1620,35; 1674,29; 1733,85; 3163,28; 3357,09. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C), (δ : ppm): 10.50 (m, 1H, NH-CS=N), 7.40-8.00 (m, 13H, Ar-H), 7.10 (s, 1H, CN-CH), 4.90 (s, 2H, CH₂-O).

4.1.2.5. (Z)-N-((2-((4-klorofenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)-2-okso-2-(3-(feniltiyo)fenil)asetimidoil klorür Sentezi (ET-44)



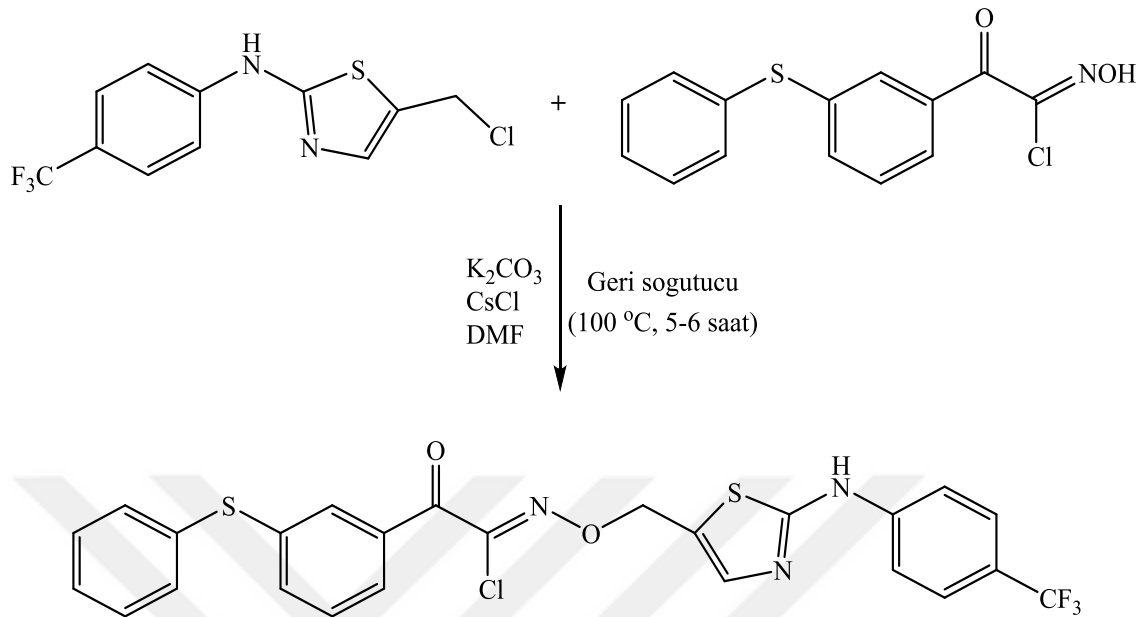
Açık Kahve kristaller %50 verimle elde edildi. E.N.: 105-106 °C. FT-IR(cm^{-1}): 1488,73; 1522,78; 1593,65; 1655,73; 1720,90; 3116,21; 3184,29. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, 25 °C), (δ : ppm): 10.40 (m, 1H, NH-CS=N), 7.40-8.10 (m, 13H, Ar-H), 7.10 (s, 1H, CN-CH), 4.90 (s, 2H, CH_2-O).

4.1.2.6. (1Z,2Z)-N-((2-((4-klorofenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)-2-(((2-((4-klorofenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)imino)-2-(3-(feniltiyofenil)asetimidoil klorür Sentezi (ET-45)



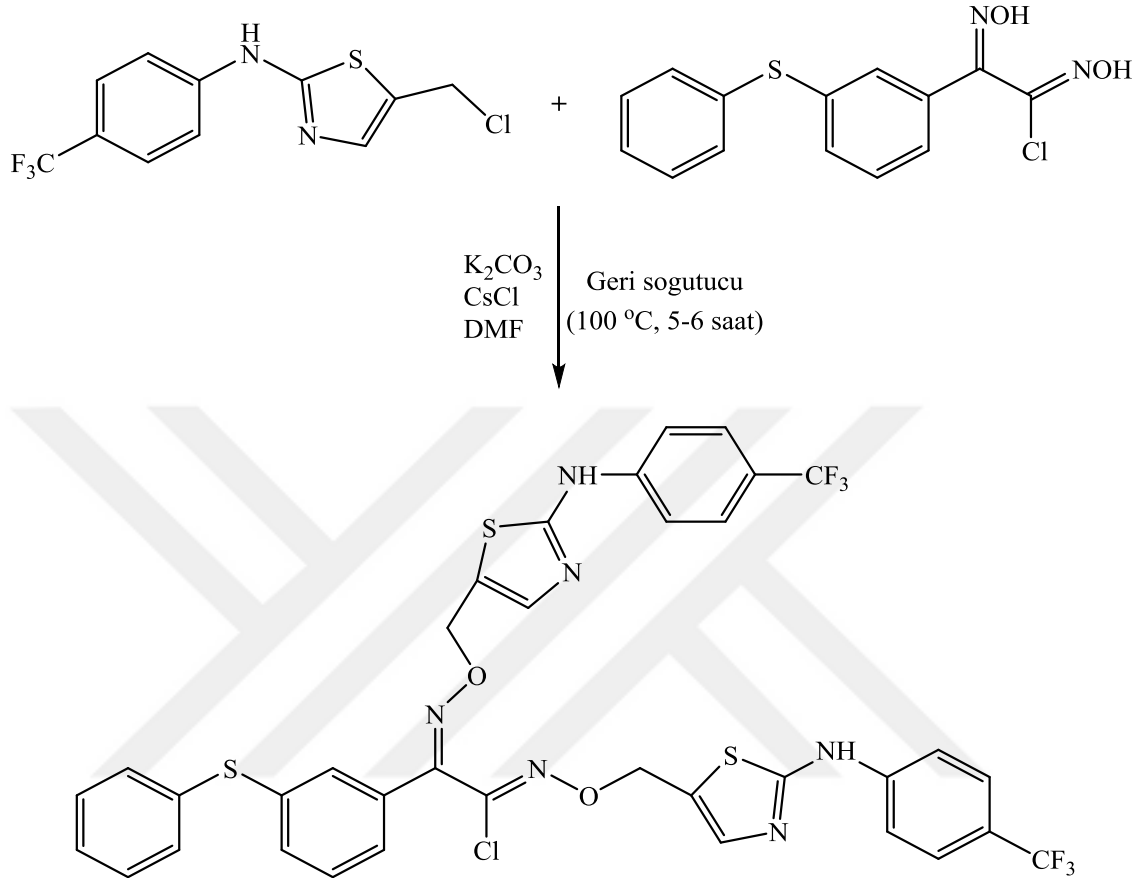
Açık Kahve kristaller %48 verimle elde edildi. E.N.: 96-97 °C. FT-IR(cm^{-1}): 1488,00; 1520,95; 1593,00; 1717,26; 3187,25; 3257,06. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C), (δ : ppm): 10.30 (m, 2H, NH-CS=N), 7.20-7.90 (m, 17H, Ar-H), 7.05 (s, 2H, CN-CH), 4.20 (s, 4H, CH₂-O).

4.1.2.7. (Z)-2-okso-2-(3-(feniltiyo)fenil)-N-((2-((4-(triflorometil)fenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)asetomidoil klorür Sentezi (ET-46)



Koyu Kahve kristaller %37 verimle elde edildi. E.N.: 105-106 °C. FT-IR(cm^{-1}): 1522,27; 1556,91; 1594,23; 1616,40; 1648,50; 1717,45; 3164,85; 3356,61. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, 25 °C), (δ : ppm): 10.50 (m, 1H, NH-CS=N), 7.40-8.10 (m, 13H, Ar-H), 7.20 (s, 1H, CN-CH), 4.85 (s, 2H, CH_2-O).

4.1.2.8. (1Z,2Z)-2-(3-(feniltiyo)fenil)-N-((2-((4-(triflorometil)fenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)-2-(((2-((4-(triflorometil)fenil)amino)tiyazol-5-il)metoksi)imino)asetimidoil klorür Sentezi (ET-47)



Koyu Kahve kristaller %36 verimle elde edildi. E.N.: 144-145 °C. FT-IR(cm^{-1}): 1521,35; 1592,57; 1683,29; 1717,21; 1734,09; 3064,85; 3273,56. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, 25 °C), (δ : ppm): 10.50 (m, 2H, NH-CS=N), 7.40-8.00 (m, 17H, Ar-H), 7.15 (s, 2H, CN-CH), 4.60 (s, 4H, CH_2 -O).

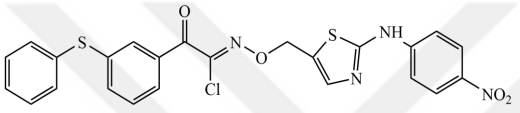
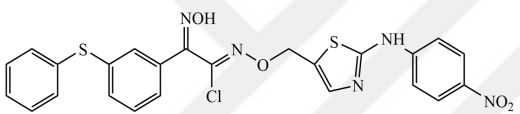
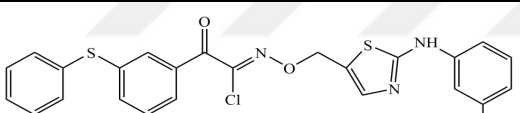
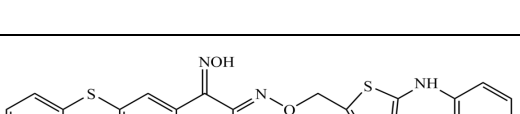
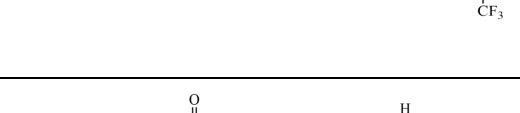

5. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

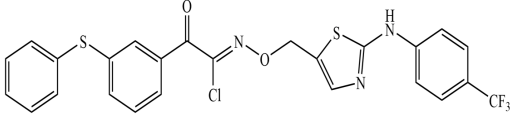
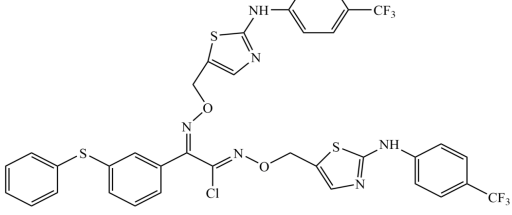
5.1. Sentezlenen Oksim Bileşikleri İçeren Sübstitüe Tiyazollerin

Karakterizasyonuna Ait Sonuçlar

Bu çalışmada sekiz adet oksim bileşikleri içeren sübstitüe tiyazol türevi deneysel bölümde ayrıntılı olarak verildiği şekliyle sentezlenmiştir.

Herbir türevdeki oksim bileşikleri içeren sübstitüe tiyazol halkasına bağlı spesifik grupların ¹H-NMR spektrum değerleri ayrı ayrı aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Sentezlenen Bileşikler	-NH-CS=N (ppm)	-CN-CH (ppm)	-CH ₂ -O (ppm)	Aromatik Bölge
	11,10	7,10	4,40	7,30- 8,30
	10,80	6,90	4,40	7,10- 8,40
	10,50	7,10	4,35	7,40- 7,90
	10,50	7,10	4,90	7,40- 8,00
	10,40	7,10	4,90	7,40- 8,10
	10,30	7,05	4,20	7,20- 7,90

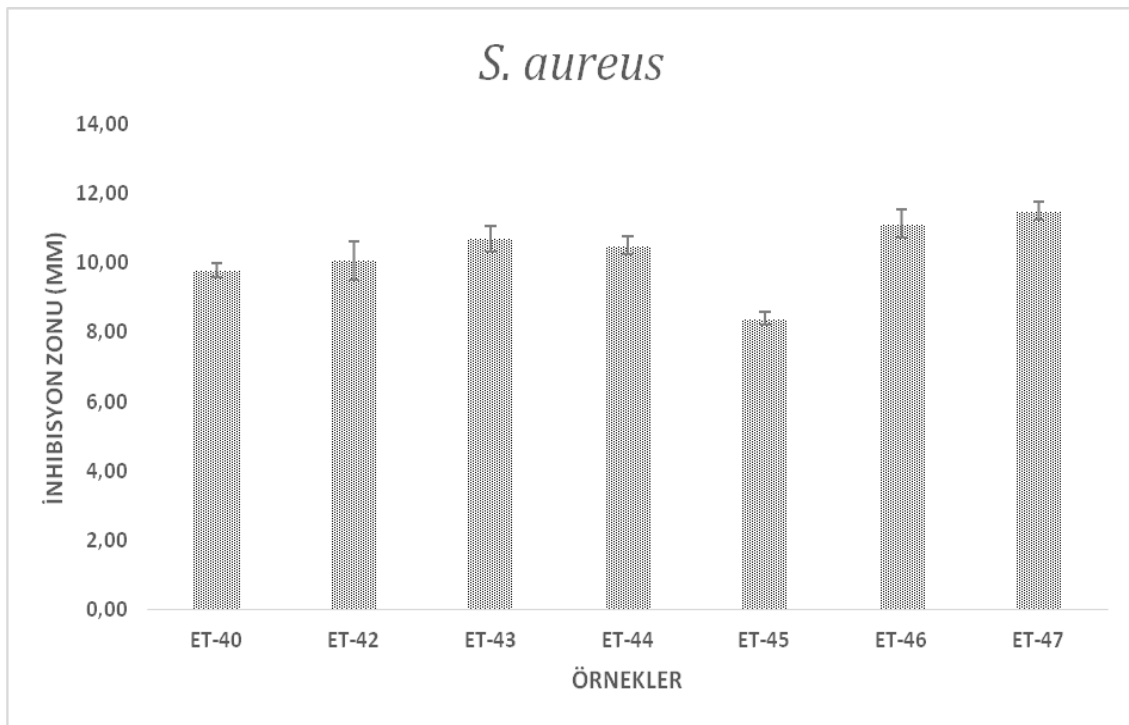
	10,50	7,20	4,85	7,40- 8,10
	10,50	7,15	4,60	7,40- 8,00

Tablo 5.1. Herbir oksim bileşikleri içeren süstitüe tiyazollere bağı spesifik grupların $^1\text{H-NMR}$ spektrum değerleri

5.2. Antibakteriyel Aktivite



Şekil 5.1. Agar difüzyon yöntemi ile test *S. aureus*'a karşı bileşiklerin göstermiş olduğu inhibisyon zonları



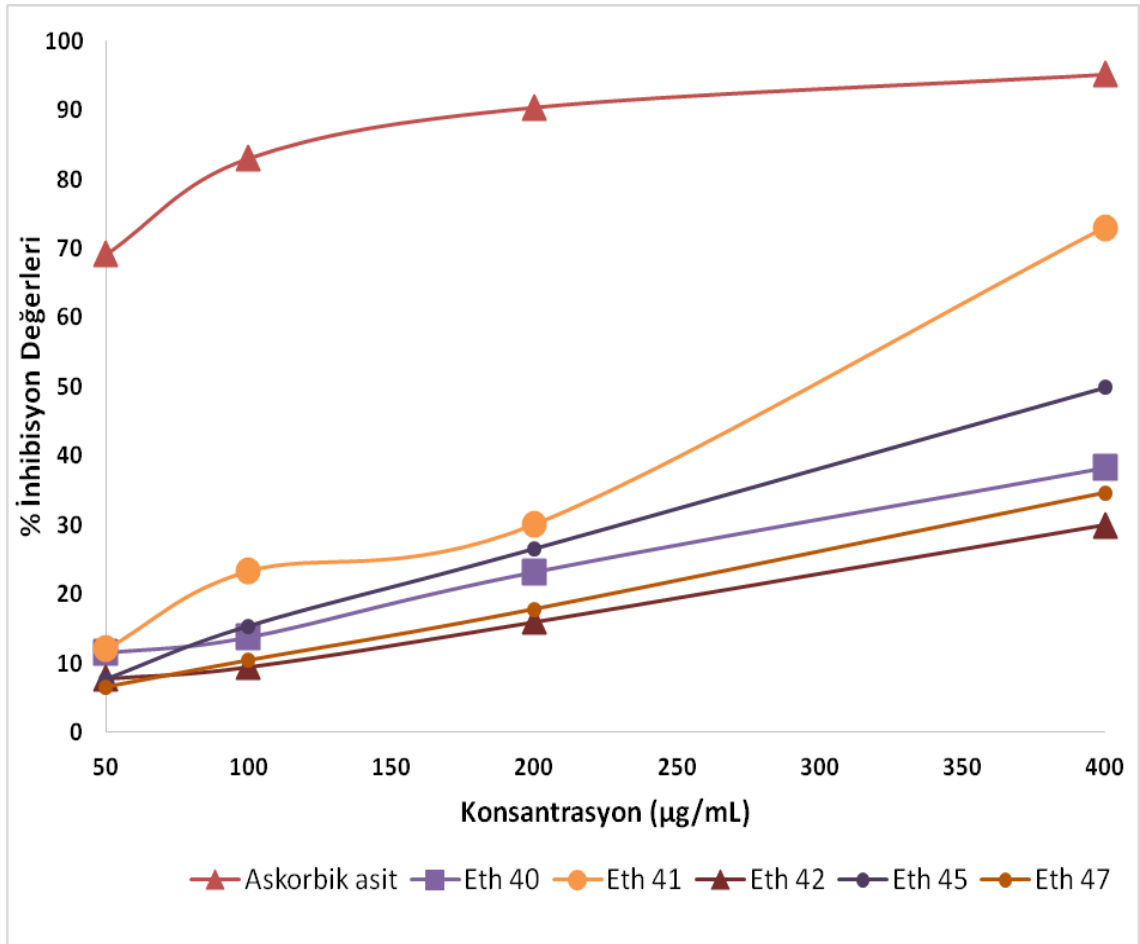
Şekil 5.2. Agar difüzyon yöntemi ile test *S. aureus*'a karşı bileşiklerin meydana getirdiği inhibisyon zonlarının mm cinsinden karşılaştırılması

Seçilen mikroorganizmaların örneklere karşı in vitro duyarlılıkları agar difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Disklerin etrafındaki inhibisyon bölgesinin (mm) çapı Şekil l'de gösterilmiştir. Sonuçlar, ET-47 örneğinin *S. aureus*'a karşı en fazla inhibisyon aktivitesi gösterdiği ortaya çıkmıştır. En düşük aktiviteye sahip örneğin ise Et-45 olduğu anlaşılmaktadır. Burada *S. aureusa* karşı ET-47 $11,50 \pm 0,42$ mm inhibisyon zonu oluştururken ET-45 ise *S. aureusa* karşı $8,40 \pm 0,17$ inhibisyon zonu oluşturmuştur. Ayrıca, Et-41 bu bakteriye karşı herhangi bir antibakteriyel aktivite göstermemiştir.

5.3. Radikal Söndürücü Kapasite

Bu yöntemde numunelerin uzun ömürlü kararlı bir organik azot radikali olan DPPH (1,1-difenil-2- pikrilhidrazil) radikalini süpürme etkileri ölçülmüştür. Antioksidan özelliği olan maddelerin radikal giderme aktivitelerini belirlemede yararlanılan en başlıca bileşiklerden bir tanesidir. Bu metotta kırmızı renkli DPPH

radikali 515 nm’de yüksek absorpsiyon vermektedir ve indirgendiği zaman ortamdaki renk değişimi ile birlikte absorbanda azalma meydana gelmektedir.



Şekil 5.3. Oksim grupları içeren süstitüe tiyazollerin radikal söndürücü kapasite değerleri

Numunelerin DPPH serbest radikali söndürme kapasitesini incelediğimiz çalışmamızın bu kısmında DPPH serbest radikali süpürme aktivitesi farklı konsantrasyonlarda (50-400) µg/mL tayin edilmiştir ve standart olarak kullanılan askorbik asite göre aktivite karşılaştırılmaları yapılmıştır. Sonuçlara göre en yüksek DPPH radikal söndürme aktivitesini askorbik asit göstermiştir. Numulardan ET-41’in 400 µg/mL’de % 73,05 değeri ile en fazla DPPH radikal söndürme aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir. Sadece 5 numunede DPPH sradikal söndürme aktivitesi görülürken diğer numuneler de herhangi bir aktivite gözlemlenmemiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Bu çalışmada oksim grupları içeren tiyazollerin sekiz farklı türevi sentezlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR ve ¹H NMR metotlarıyla aydınlatıldı.
- Sentezlenen yapıların antibakteriyal aktivite çalışmaları gerçekleştirildi. **ET-45** ve **ET-47** nolu bileşiklerin antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite çalışmaları gerçekleştirildi. **ET-41** nolu bileşiğin en yüksek antioksidan etki gösterdiği belirlendi.
- Sentezlenen oksim grupları içeren tiyazollerin bundan sonraki aşamada antifungal ve sitotoksitite çalışmalarının gerçekleştirilmesi düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

- Abiraj, 2006, Organic Reaction Mechanisms 2006: An annual survey covering the literature.
- Alessandro D, Alberto M. Thiazole-Mediated Synthetic Methodology, Chem. Rev.: 2004. p. 2557-2599.
- Altınışık, M., 2006, Alisiklik, aromatik ve heterosiklik bileşikler II, *ADÜTF Biyokimya AD*.
- Amarasekara, A.S., 2005, Nitrosation of β -hydroxylamino- α,β -unsaturated oximes: synthesis of 1,7-dioxa-2,6-diazo-spiro[4,4]nona-2,8-diene ring system, Tetrahedron Letters, 46, 15, 2635-2638 p.
- Ashbrook AW. Commercial Chelating Solvent Extraction Reagents. Oximes. Spectra, Structure, and Properties, Hydrometallurgy, 1(1), 5-24, 1975.
- 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.
- Beuchet P, Varache-Lembege M, Neveu A, Leger J. M, Vercauteren J, Larrouture S, Deffieux G, Nuhrich 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.
- Bierlein, T.K., Lingafelter, E.C., 1951, "The Crystal Structure of Acetoxime", Acta Cryst., 4, 450.
- 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.
- Chakravorty, A., 1974, "Structure Chemistry of Transition Metal Complexes of Oximes", Coord. Chem. Rev., 13, 1-46.

- Clarke H T, Gurin S, Studies of Crystalline Vitamin B1. XII. The Sulfur-Containing Moiety, J. Am. Chem. Soc.: 1935. p. 1876 - 1881.
- Cook A. H, Heilbron I. M, Levy A. L. Studies in the azole series. Part II. The interaction of α -amino-nitriles and carbon disulphide, J. Chem. Soc.: 1947. p. 1598 - 1609.
- Cook A. H, Heilbron I. M, Stern E. Studies in the azole series. Part X. Some 5-amino-2 mercapto-4-alkylthiazoles and 2:4-dithio-5-alkylhydantions, J. Chem. Soc.: 1948. p. 2031 - 2033.
- Davies W, MacLaren J, Wilkinson L. The synthesis and properties of 2 : 4-diaminothiazoles J. Chem. Soc.: 1950. p. 3491 - 3494.
- 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.
- E. D. Sych, E. K. Mikitenko, Khim. Geterotsikl. Soedinonii, 1971, 7, 857.
- Elderfield R.C, "Heterocyclic compounds", (Five membered Heterocycles containing two Hetero-atoms), Ed., John Wiley and Sons Inc., New York: 1961.
- Fink B. E, Mortensen D. S, Stauffer S. R, Aron Z. D, Katzenellenbogen J. A. Novel structural templates for estrogen-receptor ligands and prospects for combinatorial synthesis of estrogens, Chem. Biol.: 1999. p. 205 - 219.
- Freeman JP. Less Familiar Reactions of Oximes, Chem. Rev. 73 (4), 283-292, 1973.
- 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.
- G. Marchesini, Gazz. Chim. Ital., 1893, 23, 437.
- G. Marchesini, Gazz. Chim. Ital., 1894, 24, 65.
- Gabriel S. Synthese von Oxazolen und Thiazolen II, Berichte: 1910. p. 1283 - 1287.
- George W. W. Reactions in the thiazole series. ii. the reaction of 2-chlorobenzothiazole with thiourea in aqueous media, J. Org. Chem.: 1939. p. 436 - 441.
- George Y. S, Subhi A. A. Preparation and spectral characterization of substituted 2-aminothiazoles, J. Chem. Eng. Data: 1973. p. 99 - 102.
- Gök, Y., Bekaroğlu, Ö., 1981 The Synthesis and Complex Formation of Stereoisomers of some New α -Dioximes. Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem., 11, 621-631.

- Grundmann, C., Grünanger, P., 1971. *The Nitrile Oxides*. Heidelberg, 242s, Berlin.
- Haney WG, Brown RC, Isaacson El, Delgado JN. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Selected Isomeric Oxime O-Ethers as Anticholinergic Agents, *J. Pharm. Sci.*, 66 (11), 1602-1606, 1977.
- Hauser, C.R., and Hoffenberg, D.S., 1955, "Formation of certain mesityl ketoximes from ketimines", *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 4885.
- Herald TJ, Gadgil P and Tilley M, High-throughput micro-plate assays for screening flavonoid content and DPPH-scavenging activity in sorghum bran and flour. *J Sci Food Agric* 92:2326–2331 (2012).
- Hoggarth E. The rearrangement of 2-benzenesulphenamidothiazoles. Part II. Thiazole compounds substituted in position 4, *J. Chem. Soc.*: 1947. p.114 - 118.
- Hong Dai, Hai-Bo Yu, Jian-Bing Liu, Yong-Qiang Li, Xue Qin, Xin Zhang, Zhen-Fang Qin, Ting-Ting Wang, and Jian-Xin Fang, Synthesis and bioactivities of novel trifluoromethylated pyrazole oxime ether derivatives containing a pyridyl moiety, *ARKIVOC* 2009 (vii) 126-142.
- Ian H. S. Concerning amino-acids, peptides, and purines, *J. Chem. Soc.*: 1949. p. 2099 - 2107.
- Jerslev B. Crystal Structure of Oximes, *Nature*, 180, 1410-1412, 1957.
- Jones, J., Maitland, 2005, *Organic Chemistry Third Edition*, W.W.Norton&Company NewYork, London, 1500 p.
- Karabasanagouda T., Adhikari A. V., Ramgopal Dhanwada & G Parameshwarappa, Synthesis of some new 2-(4-alkylthiophenoxy)-4-substituted-1,3-thiazoles as possible anti-inflammatory and antimicrobial agents, *Indian Journal of Chemistry Vol. 47B*, January 2008, pp. 144-152.
- 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.
- 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.
- Koichi N, Shen S. S, Mao-Yi L. Intramolecular nucleophilic substitution at an sp² carbon: synthesis of substituted thiazoles and imidazole-2-thiones, *Tetrahedron Lett.*: 2009. p. 3161 - 3163.
- Kroeger CF, Freiberg W, Roth H. Protonation and Solvation of Weak Organic Bases. Proton NMR Spectroscopic Determination of the Basicity of Aliphatic Oximes in Water-Sulfuric Acid, *f. Pract. Chem.*, 333 (5), 785-788, 1991. Ref: C.A.116, 1510361, 1992.

- Imamoto T, Yokoyama H, Yokoyama M. Trimethylsilyl Polyphosphate (PPSE). A Useful Reagent for Beckmann Rearrangement, *Tetrahedron Letters* 22 (19), 1803-1804, 1981.
- Maj J, Rog Z, Skuza G, Kolodziejczyk K, Antidepressant effects of pramipexole, a novel dopamine receptor agonist, *J. Neural. Transm.:* 1997. p. 525 - 533.
- March, J., *Advanced Organic Chemistry*, New York, Mc Graw-Hill Book Company, 1977.
- 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.
- Miglichian V. *Open-Chain Saturated Compounds*, *Organic Synthesis*, New York, Reinhold Pub. Corp., pp 703-707, 1957.
- Mixich G, Thiele K, Fischer. *Verfahren zur Herstellung von Imidazolymethylcarbonyloximathem*, *Swiss. Pat.* 75/16,768, 1975.
- Müller, E., Bayer, O., Meerwein, H., Zeigler, K., 1968. *Methoden der Organischen Chemie*. Georg Thieme Verlag, 308s, Stuttgart.
- Nematollah Ahangar, Adile Ayati, Eskandar Alipour, Arsalan Pashapour, Alireza Foroumadi and Saeed Emami, 1-[(2-Arylthiazol-4-yl)methyl]azoles as a New Class of Anticonvulsants: Design, Synthesis, In vivo Screening, and In silico Drug-like Properties, *Chem Biol Drug Des* 2011; 78: 844–852.
- 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.
- Salakatte Thammaiah Harinia, Honnaiah Vijay Kumarb, Javarappa Rangaswamy, and Nagaraja Naika, *Synthesis of Thiazole-Based Substituted Piperidinone Oximes: Profiling of Antioxidant and Antimicrobial Activity*, *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2017, Vol. 43, No. 2, pp. 186–196.
- Sammes P. G, *Comprehensive Organic Chemistry*" Heterocyclic compounds, Part 20-1, Ed., Pergamon Press, Oxford: Vol. 4, 1979. p. 976.
- Serin, S. ve Bekaroğlu, Ö., 1983, *The Synthesis and Complex Formation of Stereoisomers of 1,3-diphenyl-2-thioxa-4,5-bis(hidroxyimino)imidozoline*, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 496, 197 204.

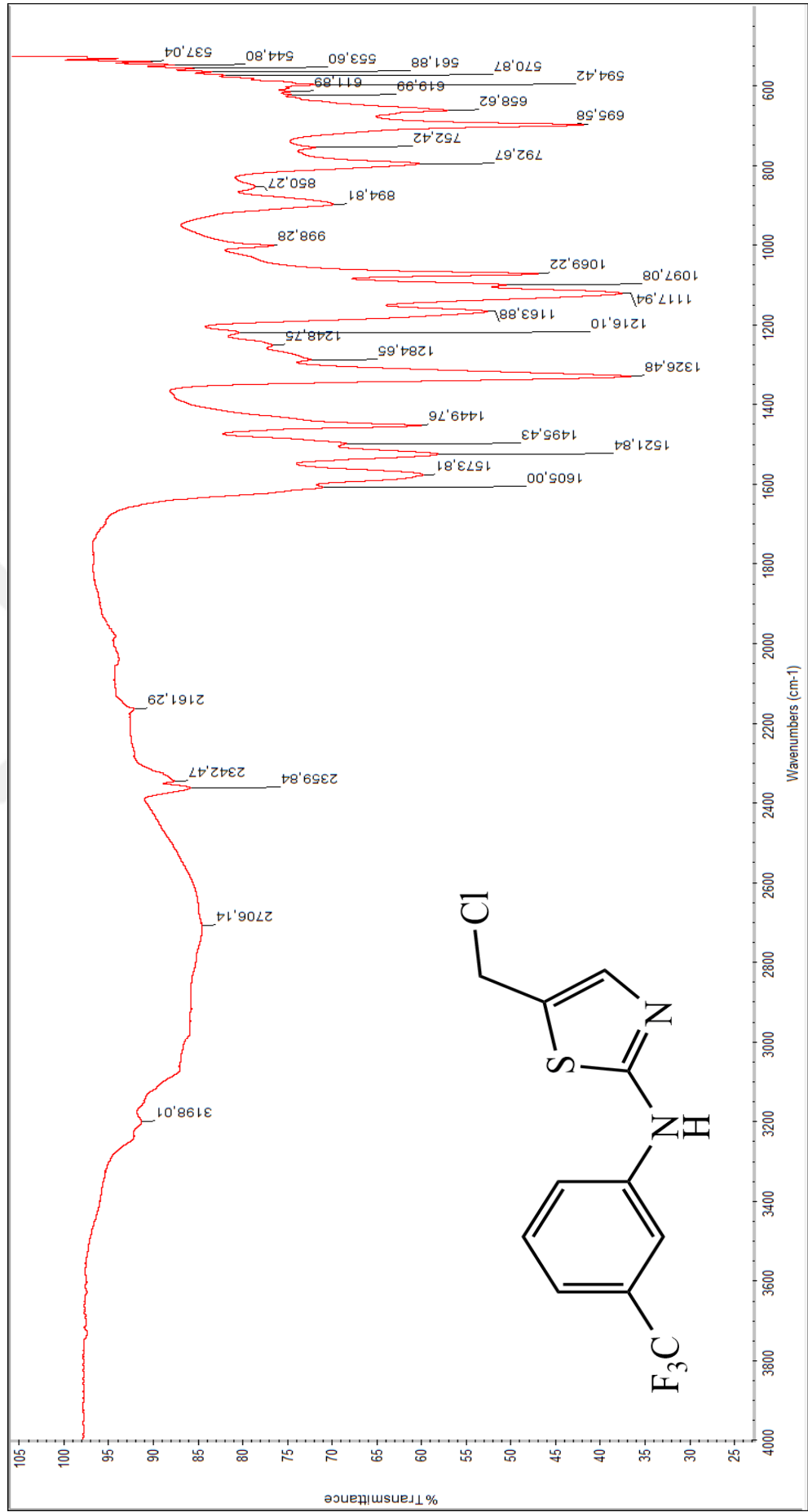
- Singh RB, Garg BS, Singh RP. Oximes as Spectrophotometric Reagents- A Review, Tetrahedron, 26, 425-444, 1979.
- Smith, P. A. S., 1966. The Chemistry of Open Chain Organic Nitrogen Compounds. Benjamin, Vol III, p. 29-68, Newyork.
- Söyleyici, H.C., 2006, Tiyazollerin Türevlerinin ve Komplekslerinin Sentezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 117 s.
- Taş, M., 1997, Bazı yeni oksim ligandları ile Ni(II), Cu(II), Co(II) komplekslerinin sentezi ve yapılarının araştırılması, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 48 s.
- 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.
- Tüzün, C., 1999, "Organik Reaksiyon Mekanizmaları", 3. Baskı, s. 331, Palme Yayıncılık, Ankara.
- Van Dijk L Davies JE. Treatment of Depression. 3,937,841 US Pat.,1974.
- van Muijlwijk-Koezen J. E, Timmerman H, Vollinga R. C, von DrabbeKunzel J. F, de Groote M, Visser S, IJzerman A. P. Thiazole and Thiadiazole Analogues as a Novel Class of Adenosine Receptor Antagonists, J. Med. Chem.: 2001. p. 749 - 762.
- 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.
- www.adichemistry.com/organic/basics/isomerism/geometrical/geometrical-isomerism.html
- Zhongzhong Y., Aiping L., Mingzhi H., Minhua L., Hui Pei, Lu H., Haibo Y., Weidong L., Aixi H., Design, synthesis, DFT study and antifungal activity of the derivatives of pyrazolecarboxamide containing thiazole or oxazole ring, European Journal of Med. Chem.; 149(2018) 170-181.
- Zoltewicz J. A, Deady L. W, "Quaternization of Heteroaromatic Compounds: Quantitative Aspects", Advances in Heterocyclic Chemistry, Elsevier: 1978. p. 71-121.

EKLER

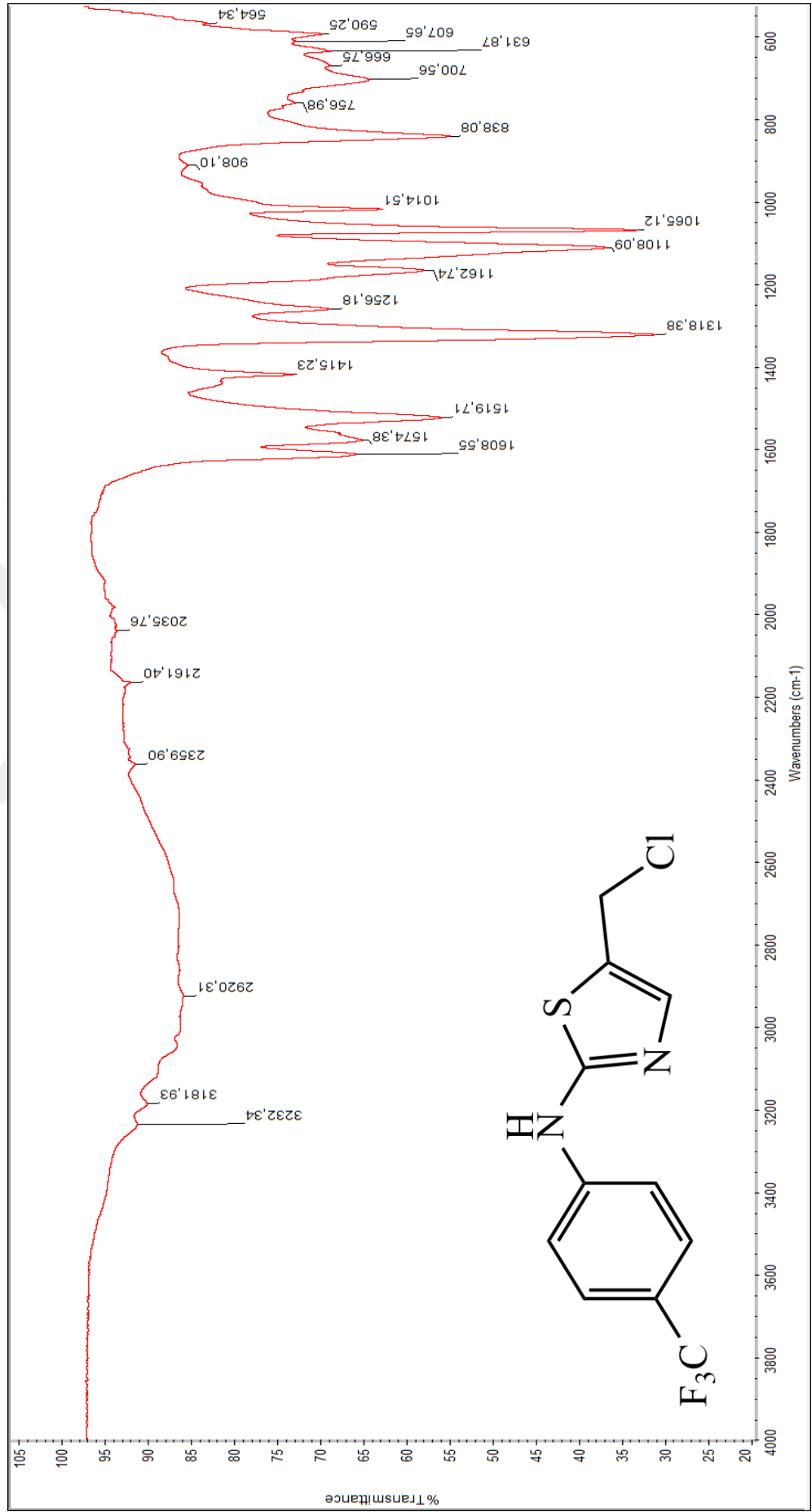
Bu bölümde sentezlenen bileşiklerin FT-IR ve ¹H NMR spektrumları verilmiştir.



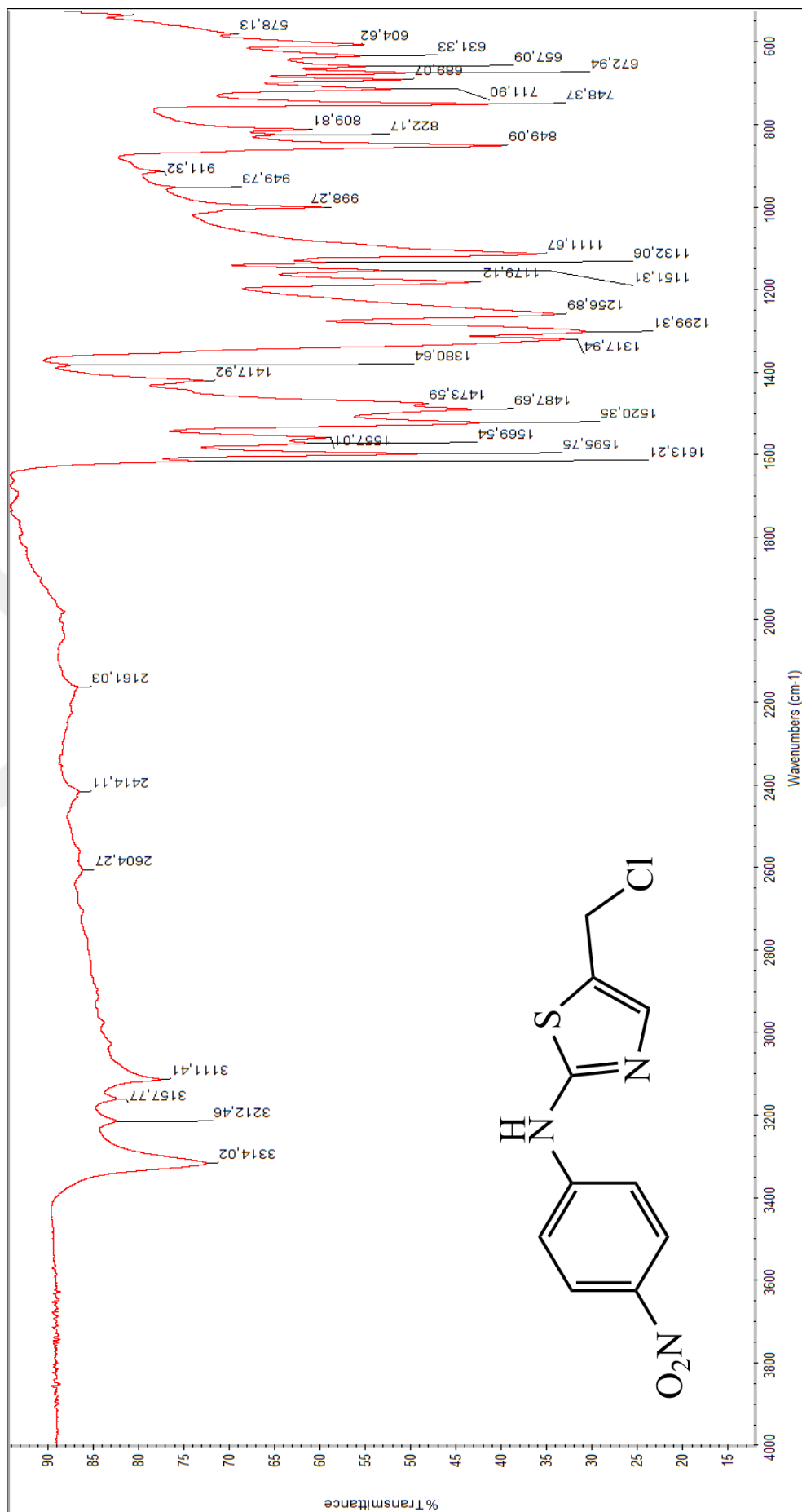
EK-1: ET-36 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



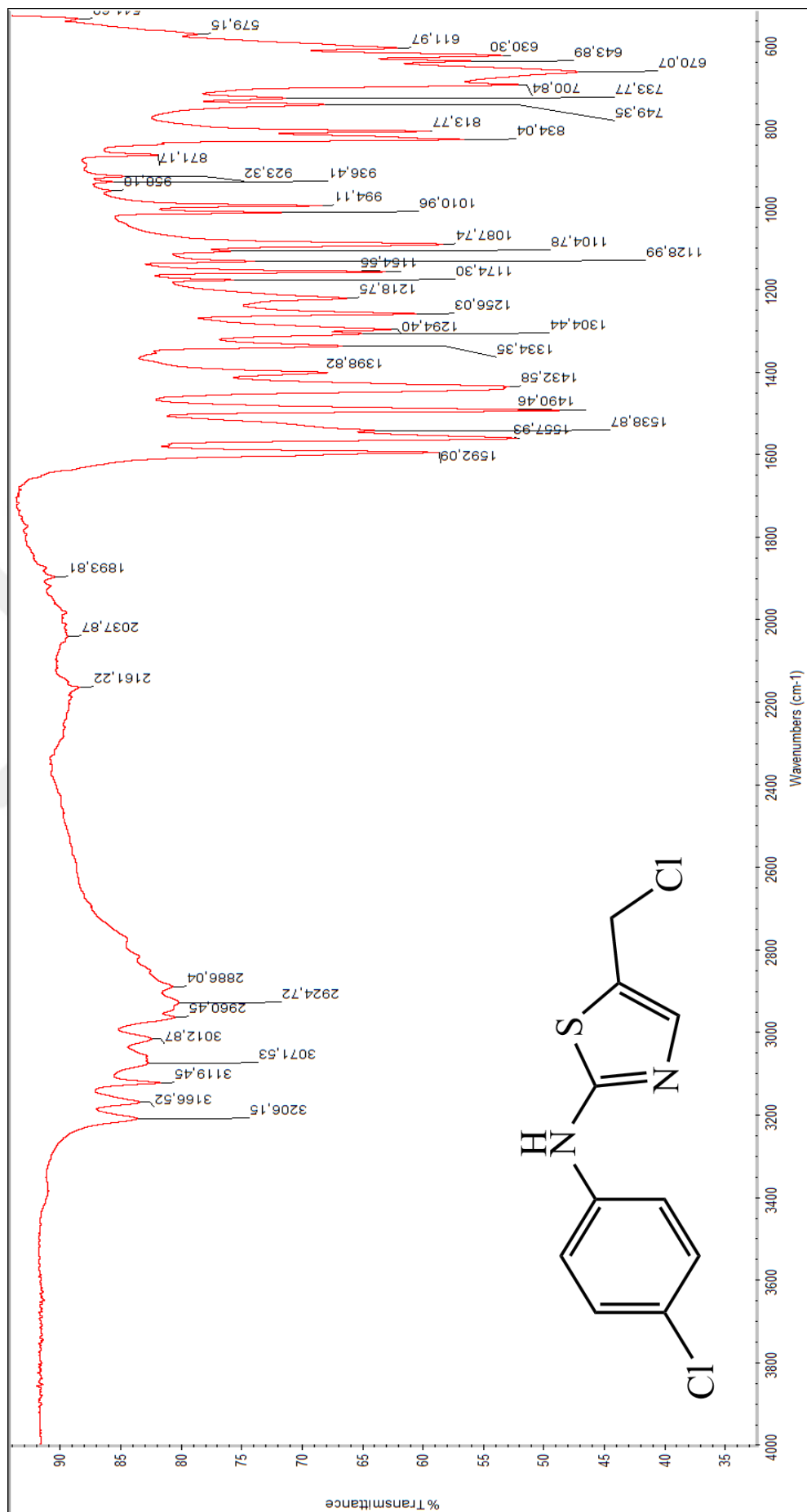
EK-2: ET-37 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



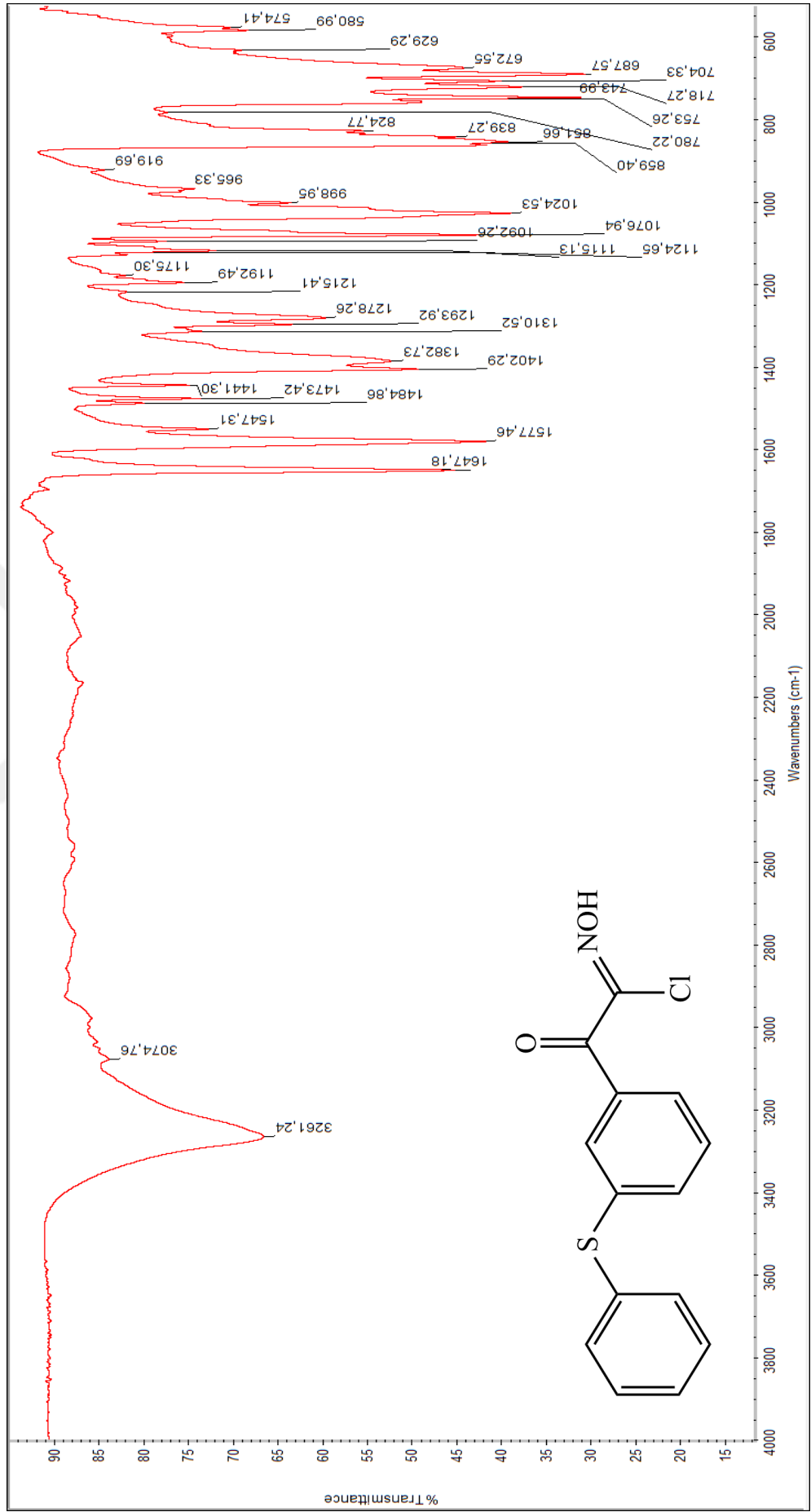
EK-3: ET-38 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



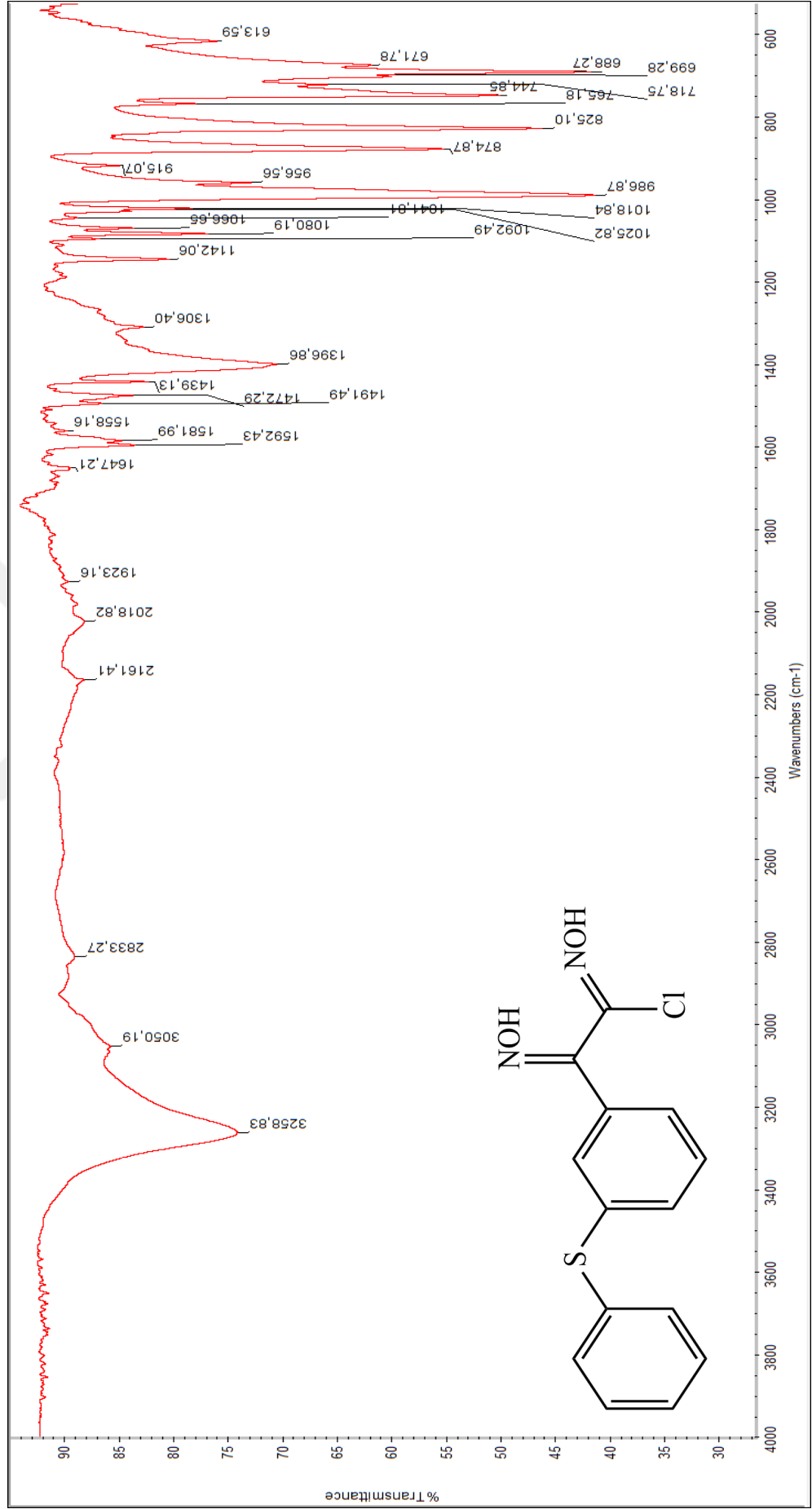
EK-4: ET-39 Bileşğinin FT-IR Spektrumu



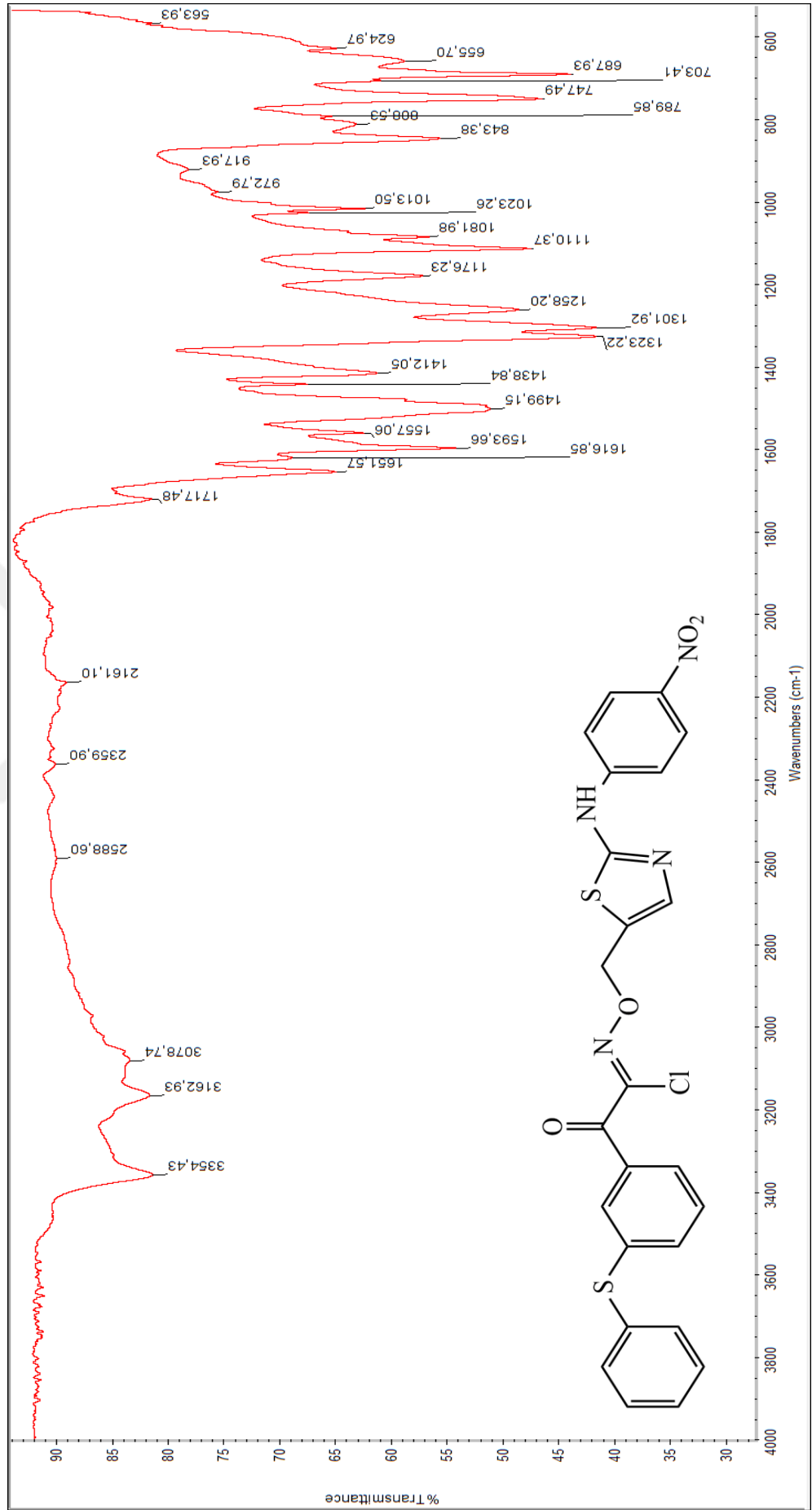
EK-5: Tek Taraflı Kükürtlü Ketoksim Bileşğinin FT-IR Spektrumu



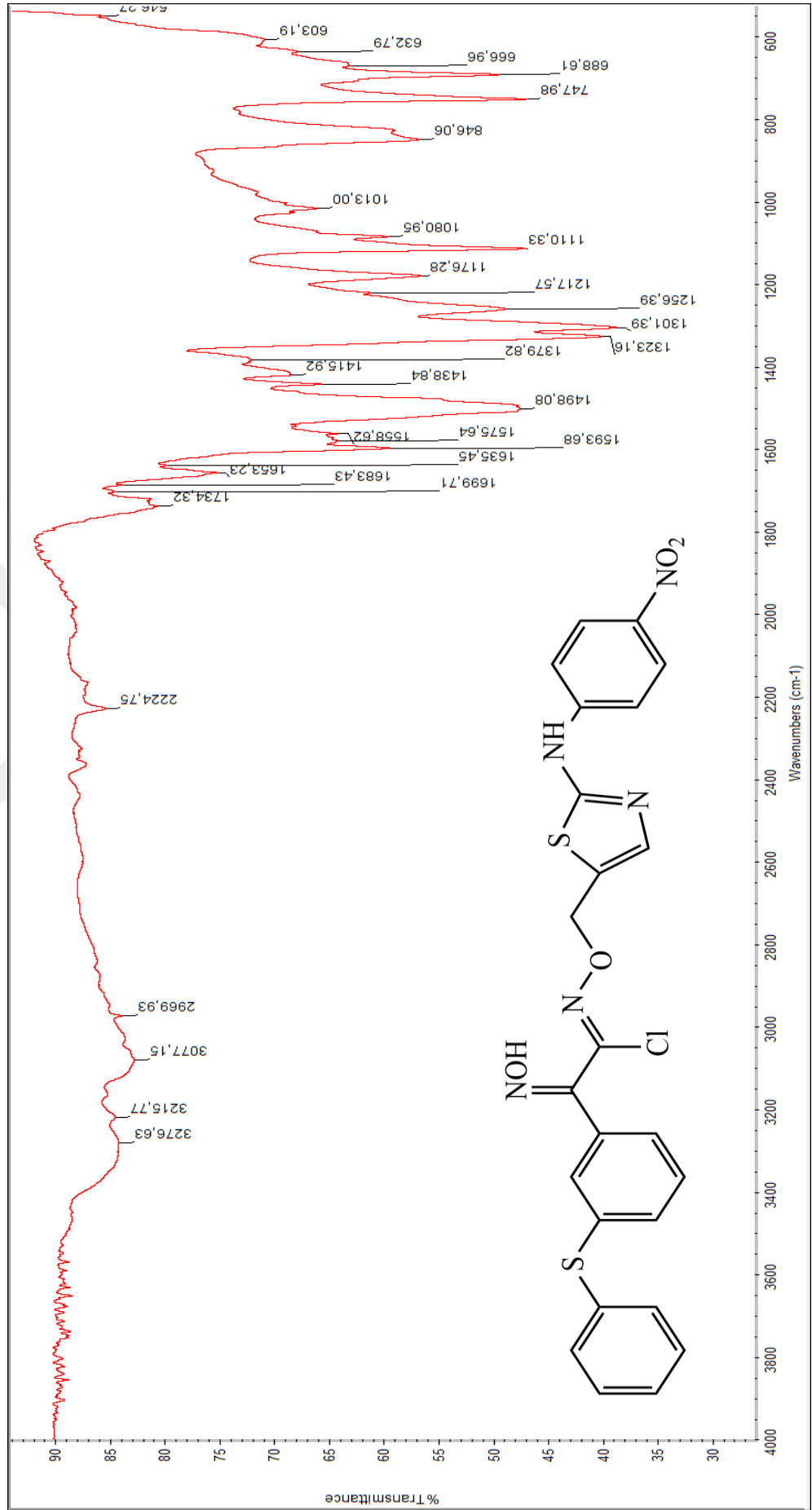
EK-6: Tek Taraflı Kükürtlü Dioksim Bileşiminin FT-IR Spektrumu



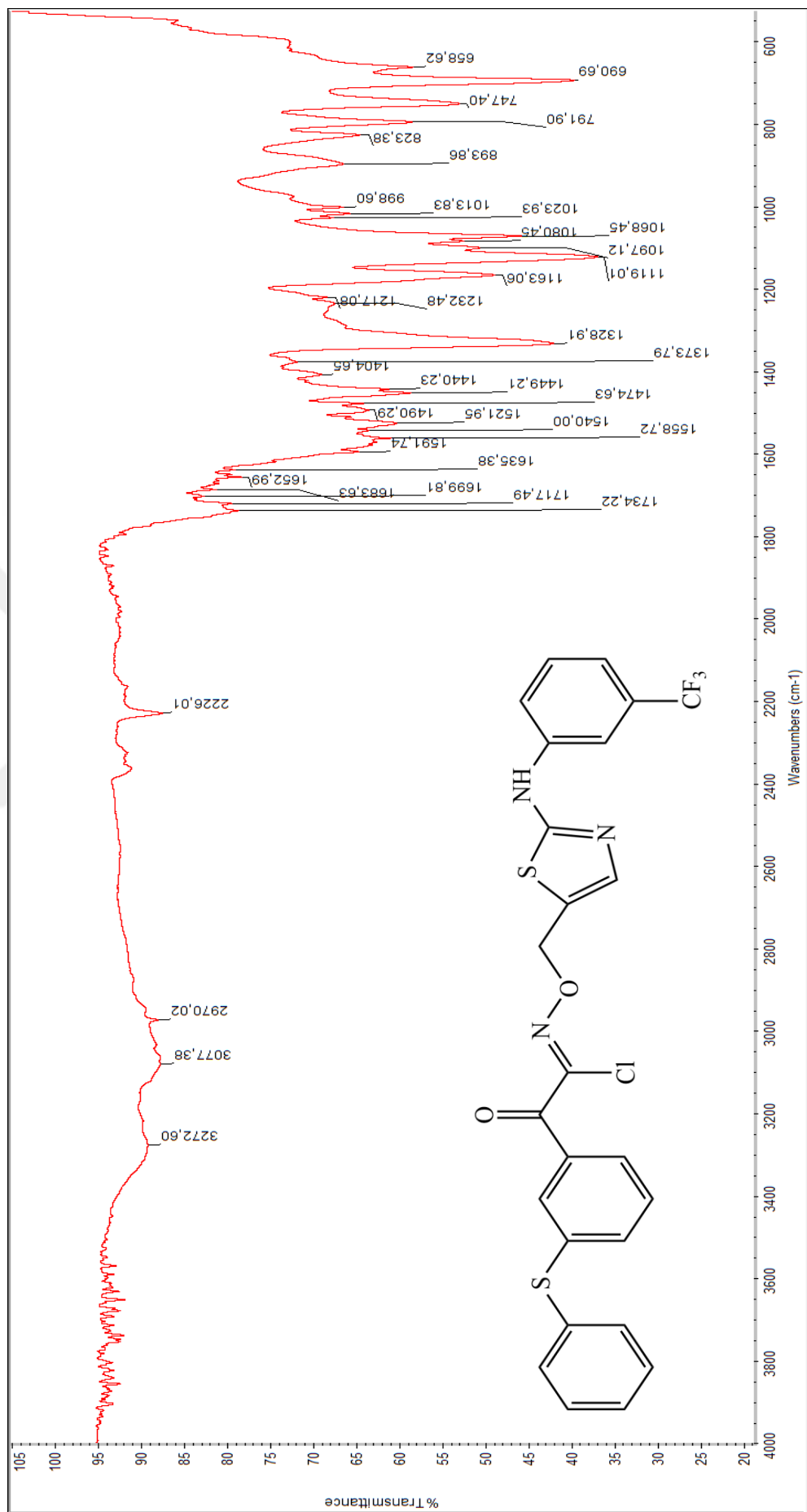
EK-7: ET-40 Bileşğinin FT-IR Spektrumu



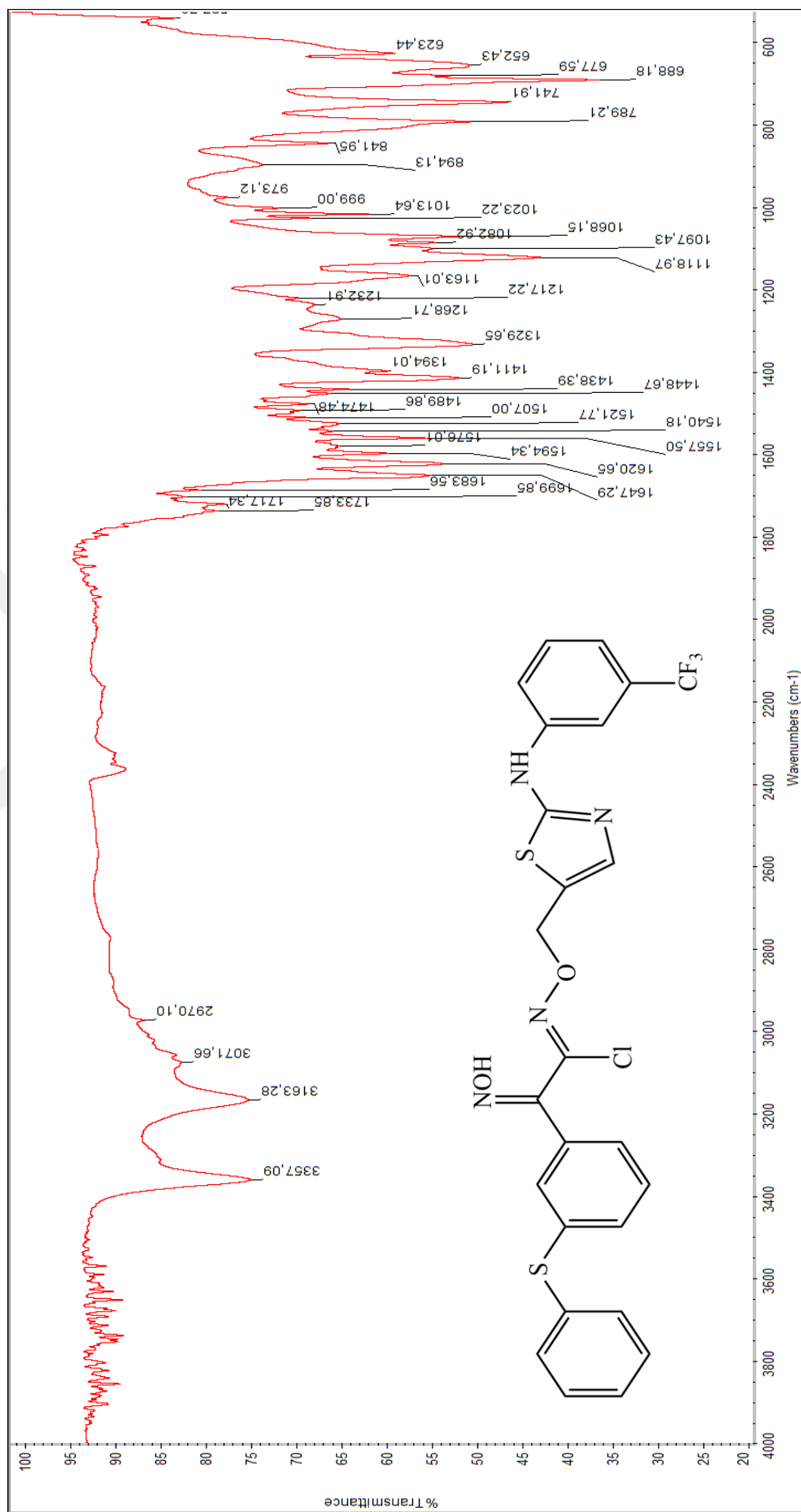
EK-8: ET-41 Bileşinin FT-IR Spektrumu



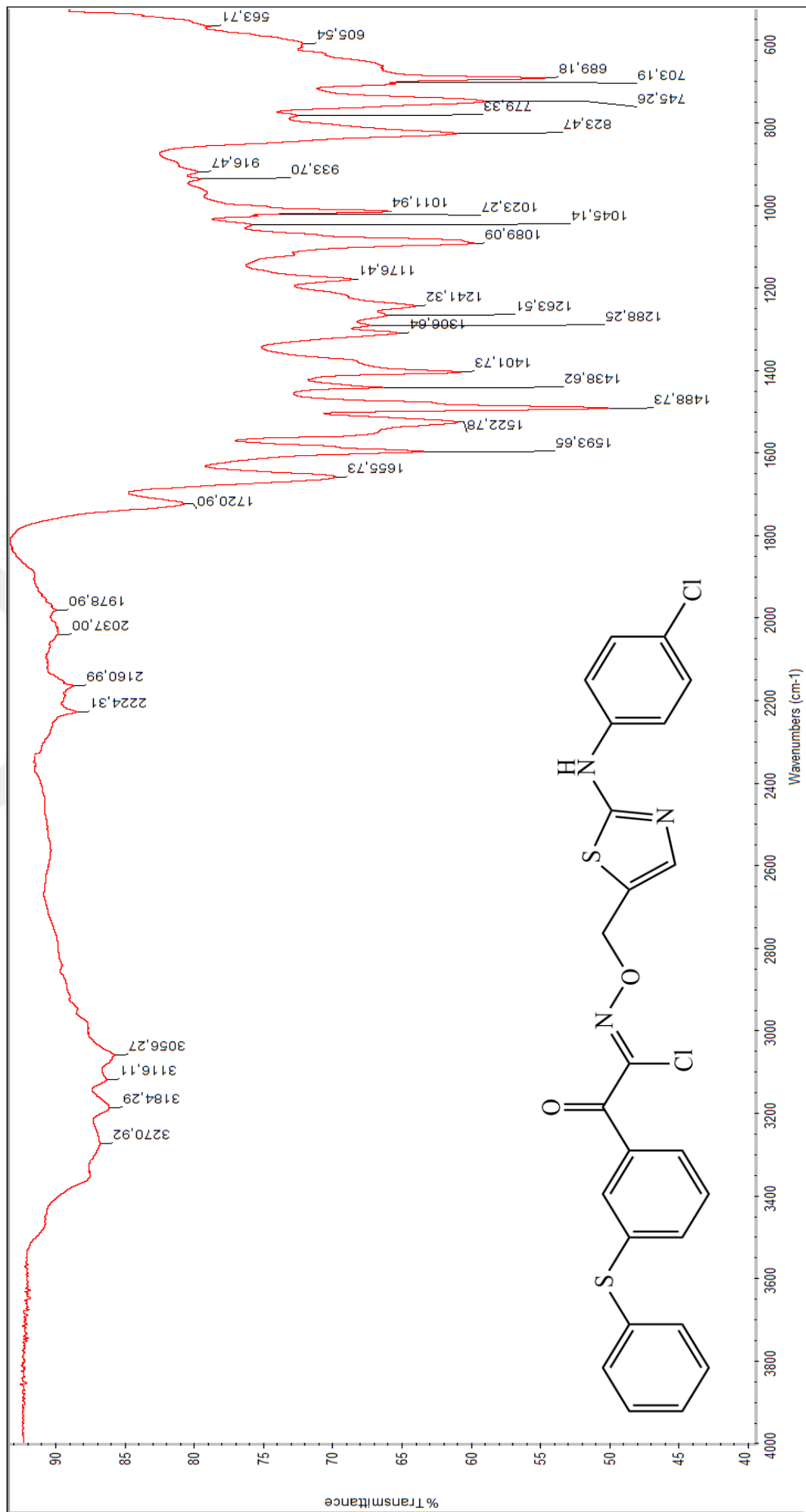
EK-9: ET-42 Bileşinin FT-IR Spektrumu



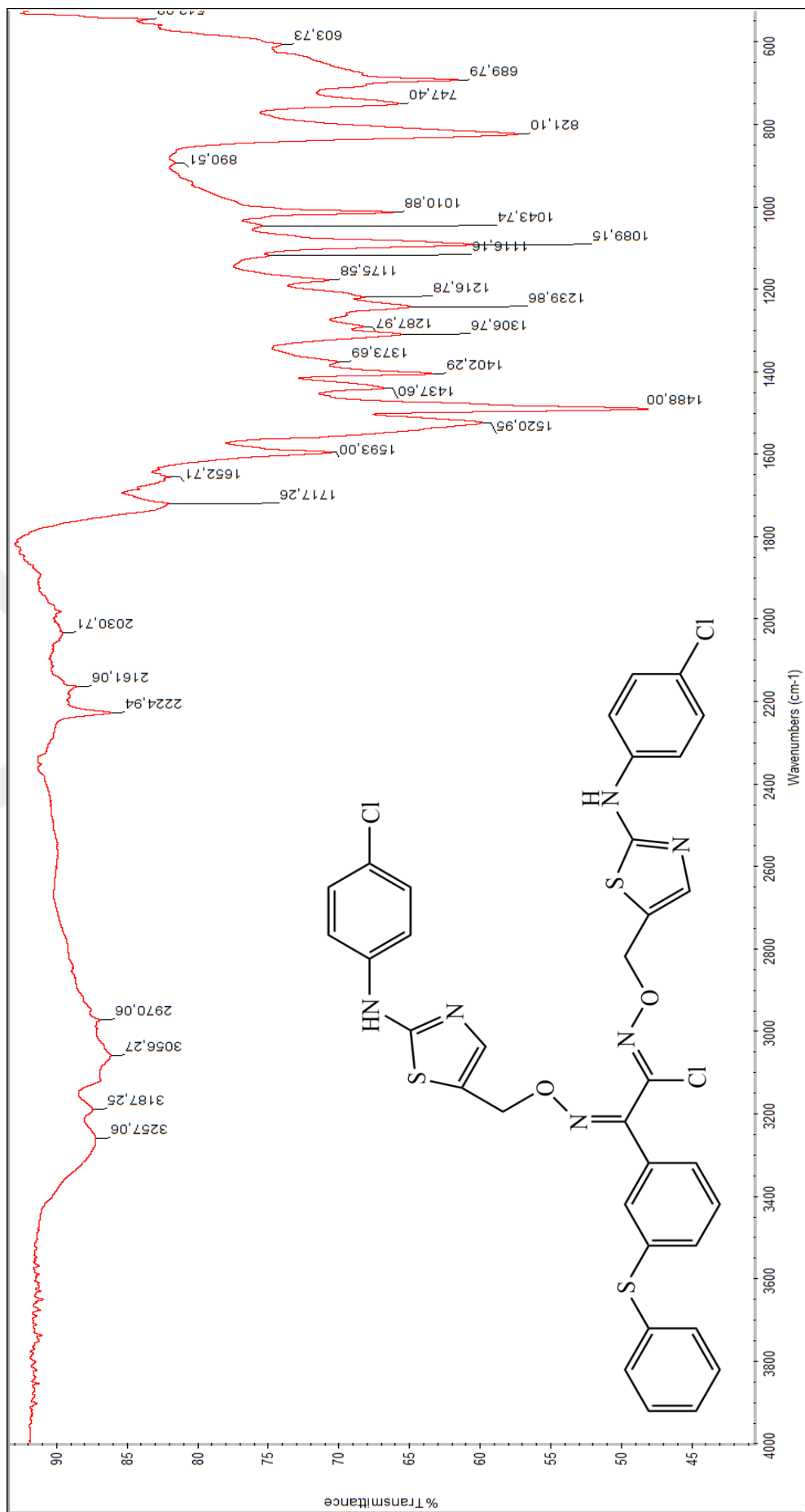
EK-10: ET-43 Bileşinin FT-IR Spektrumu



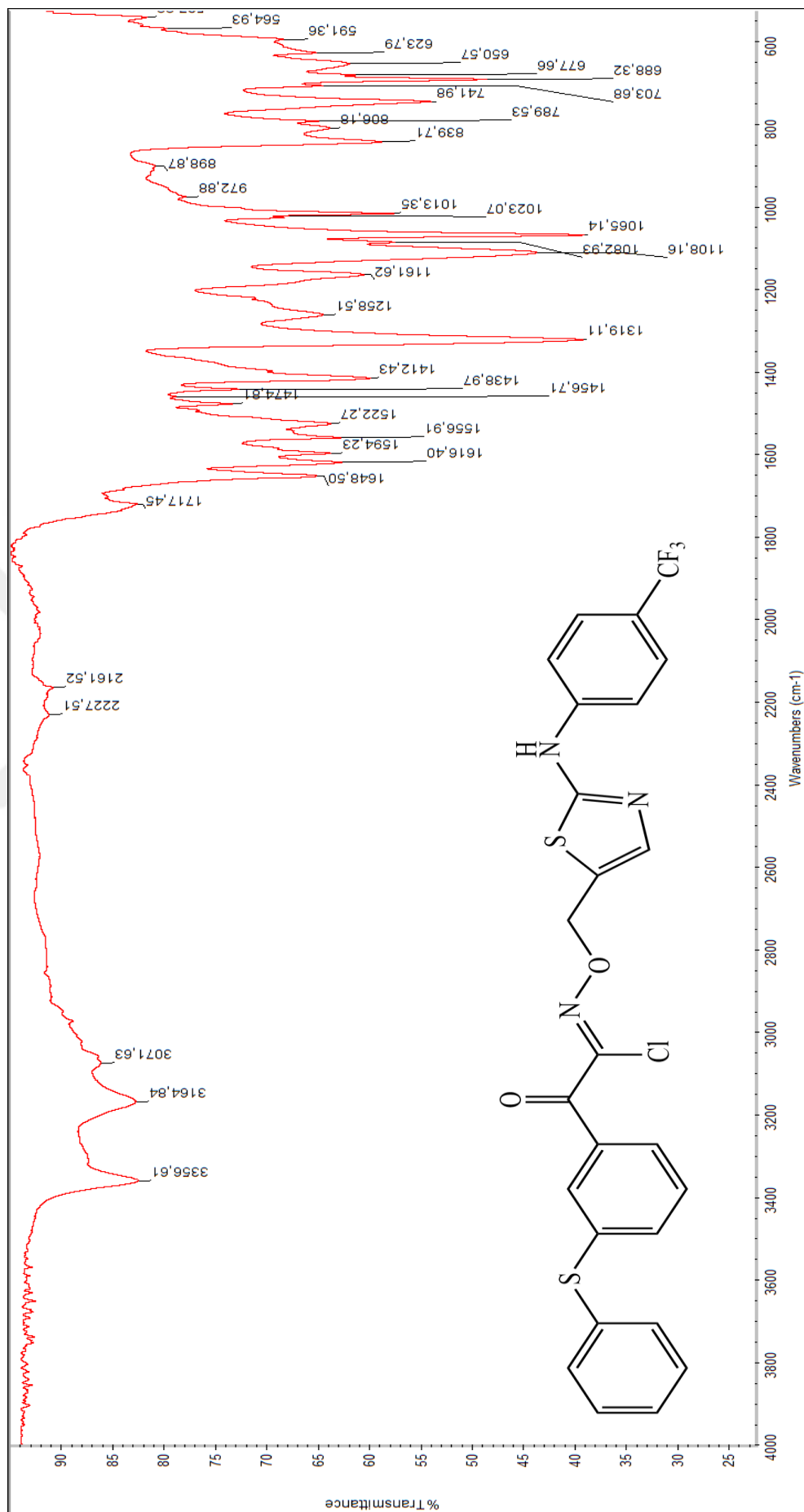
EK-11: ET-44 Bileşinin FT-IR Spektrumu

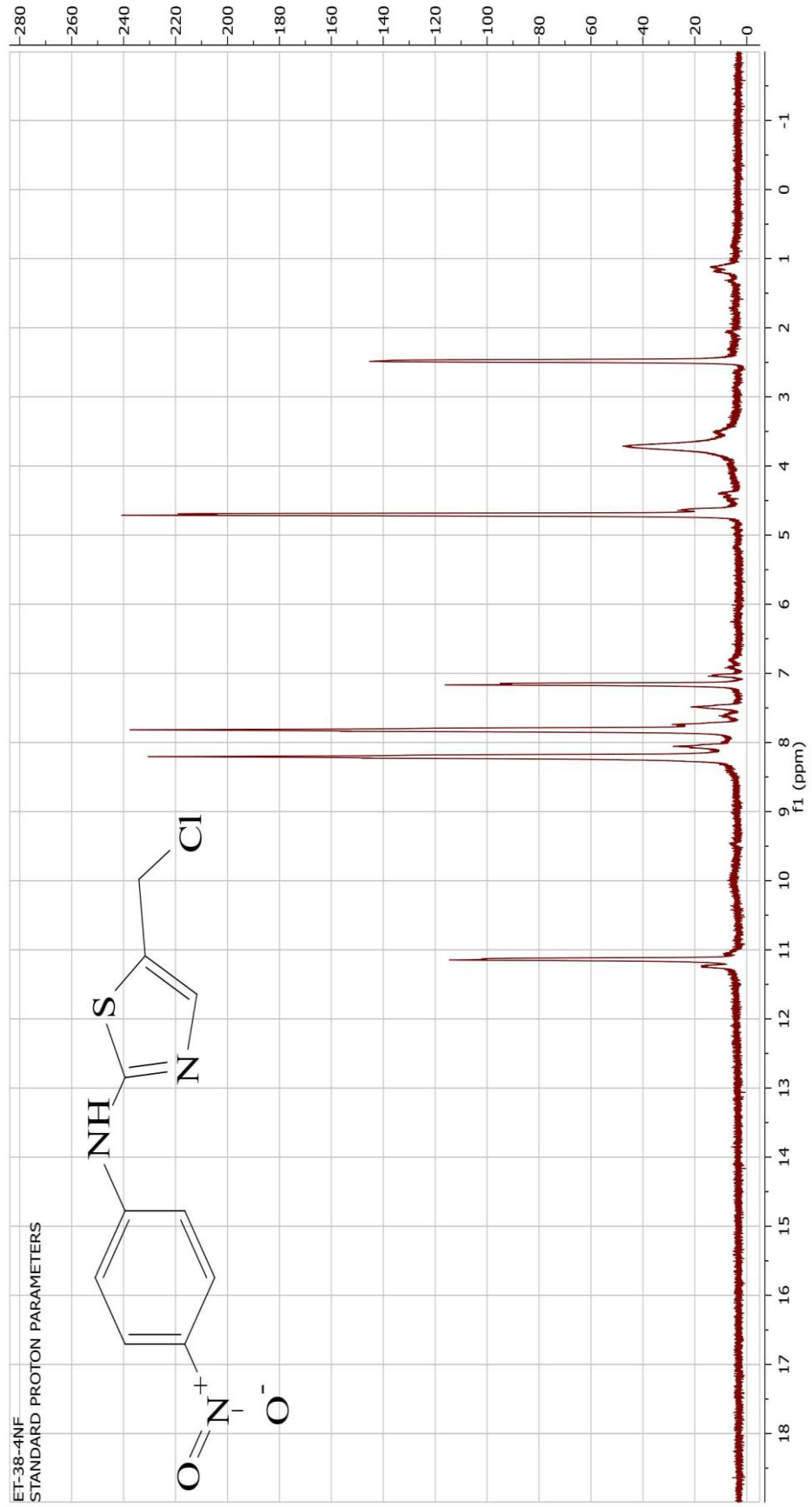


EK-12: ET-45 Bileşinin FT-IR Spektrumu

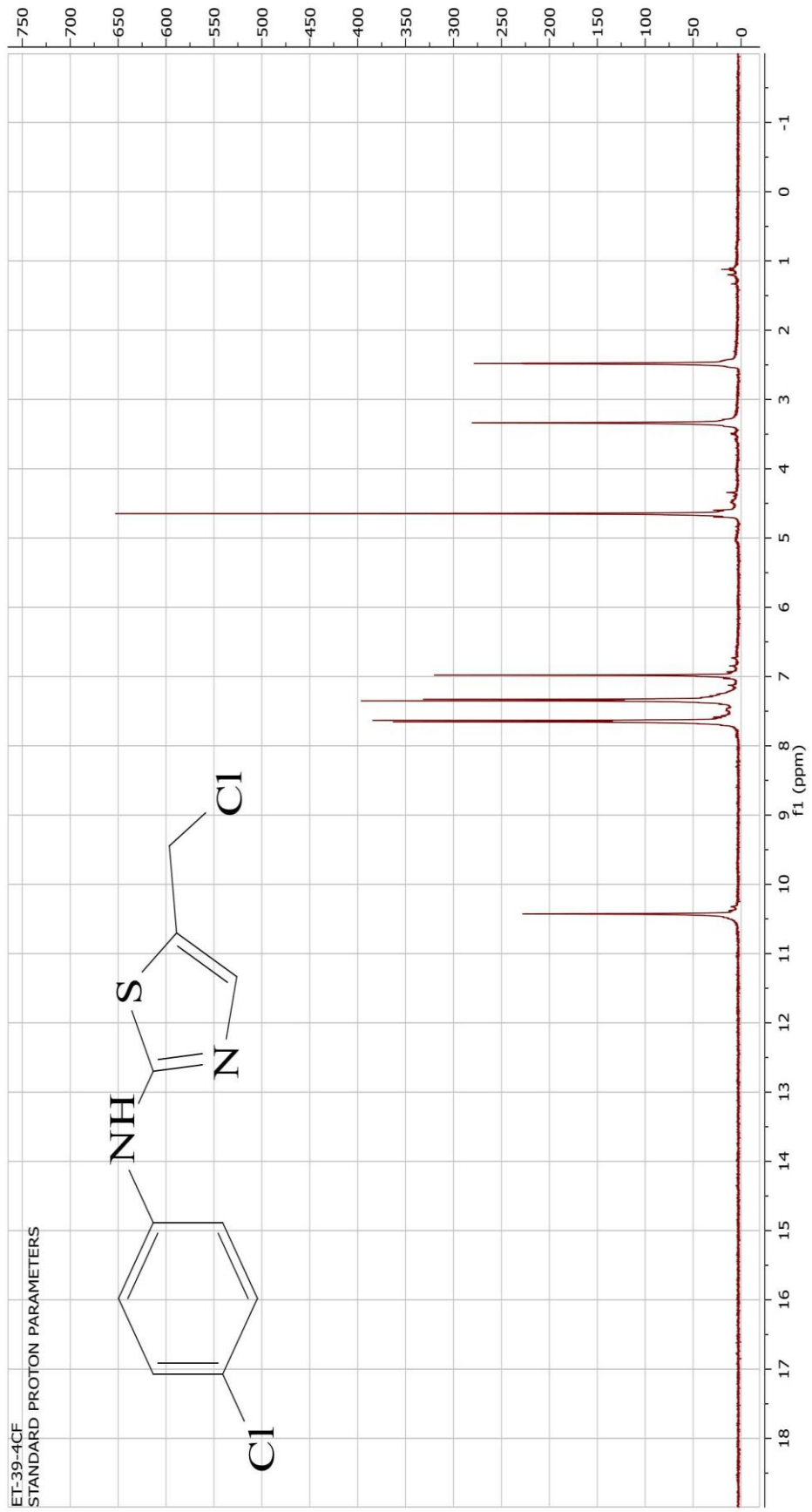


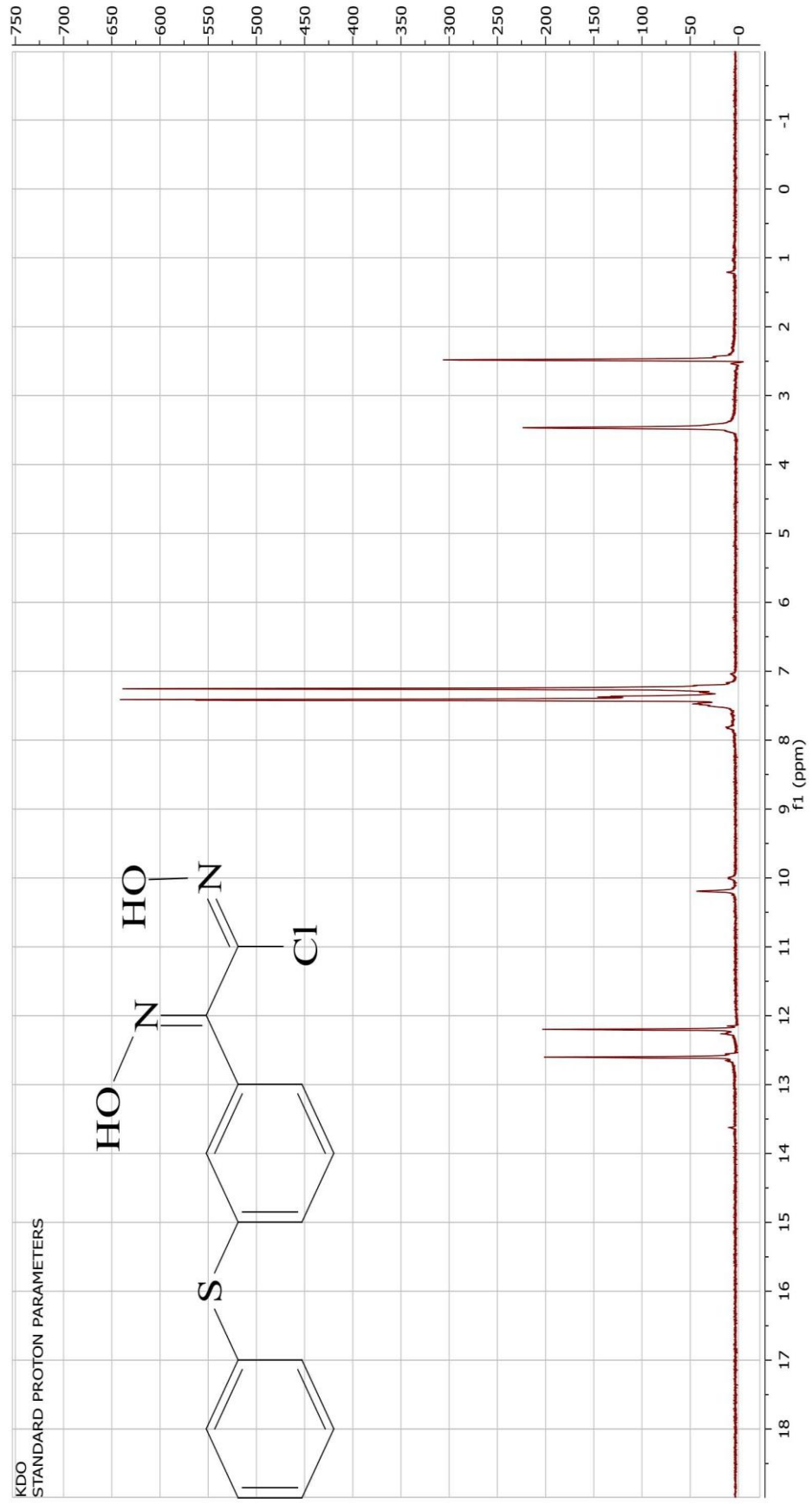
EK-13: ET-46 Bileşinin FT-IR Spektrumu



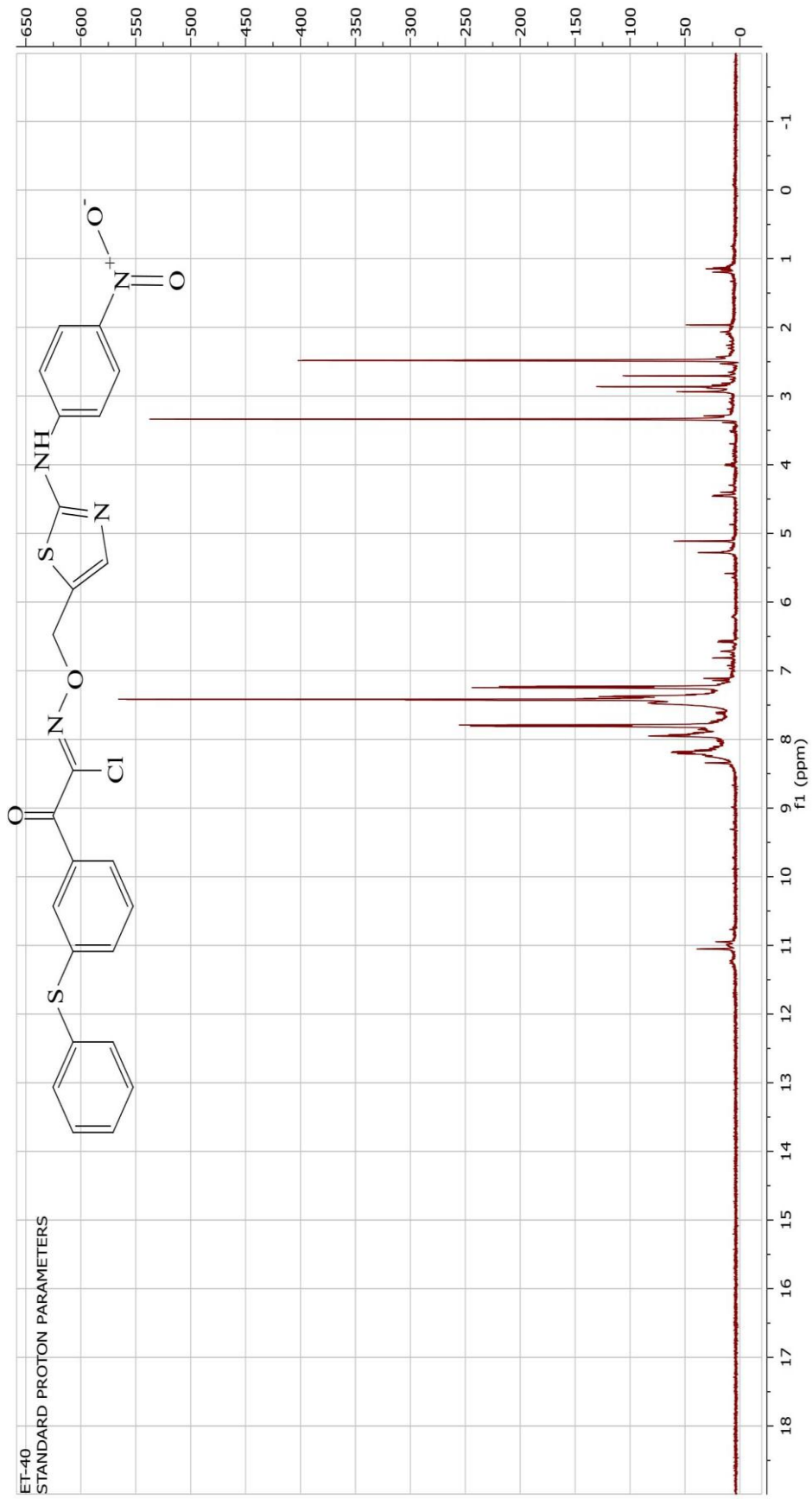
EK-15: ET-38 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

EK-16: ET-39 Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu

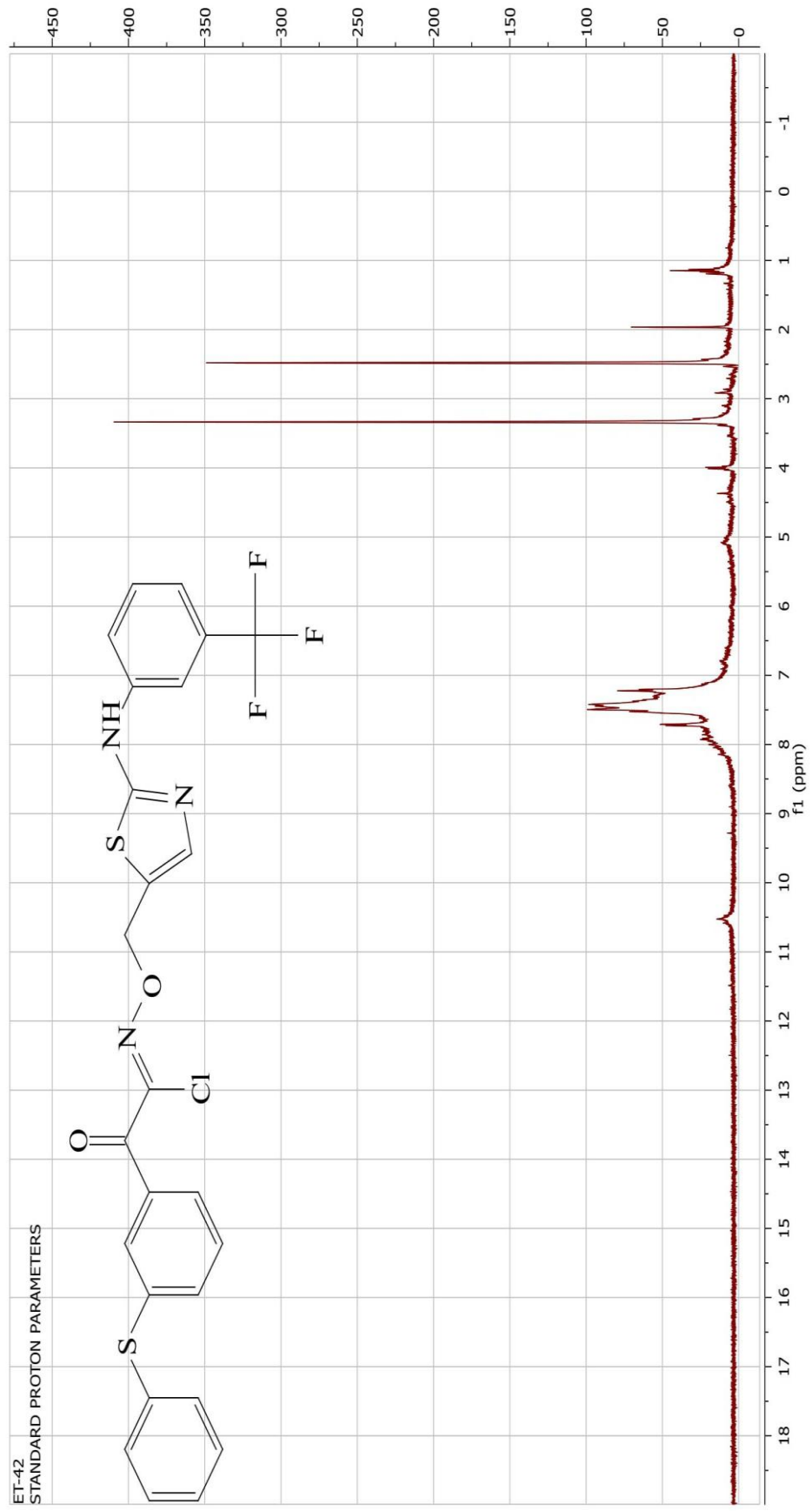


EK-18: Tek Taraflı Kükürtlü Dioksim Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu

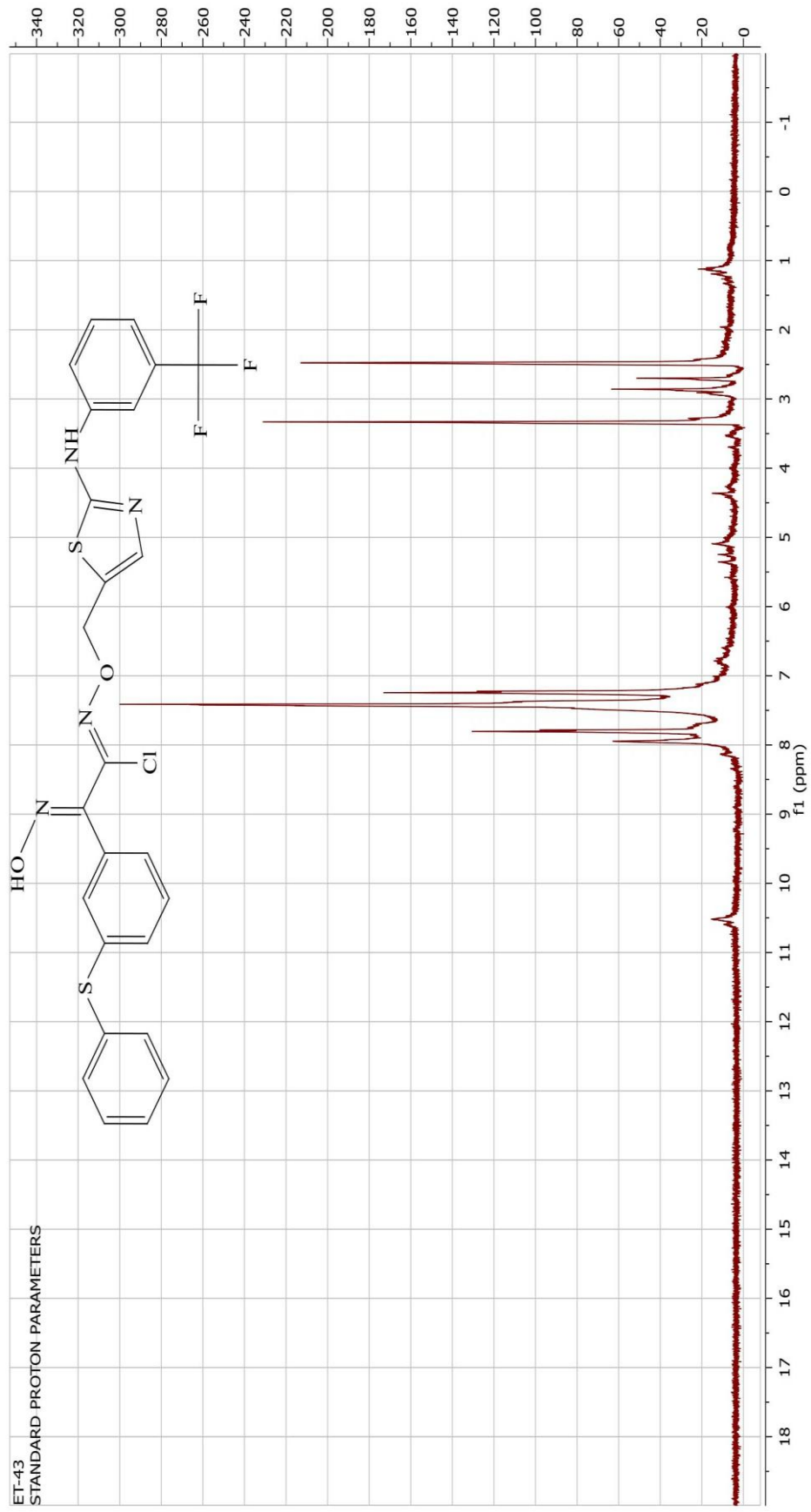
EK-19: ET-40 Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu



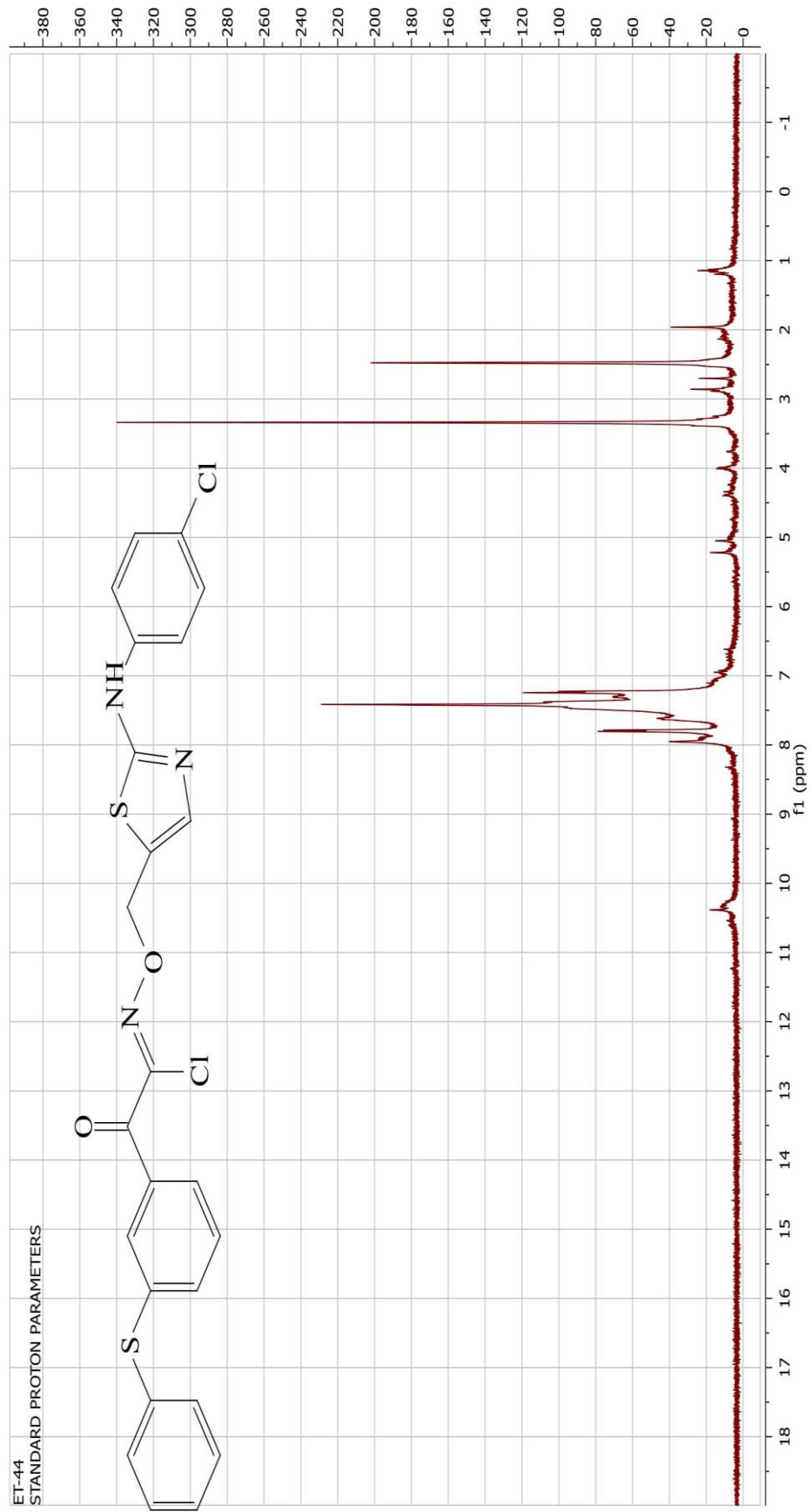
EK-21: ET-42 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

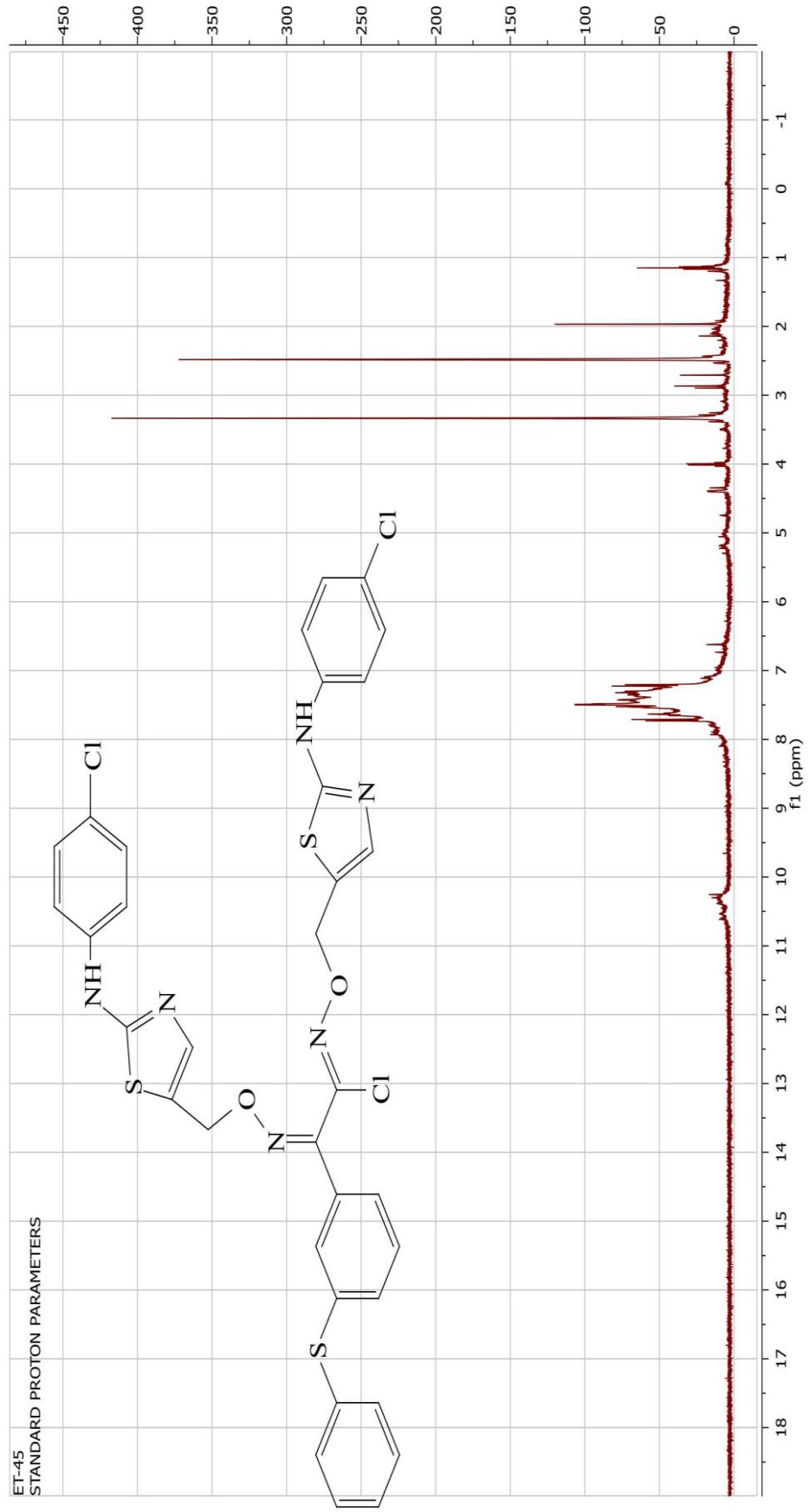


EK-22: ET-43 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

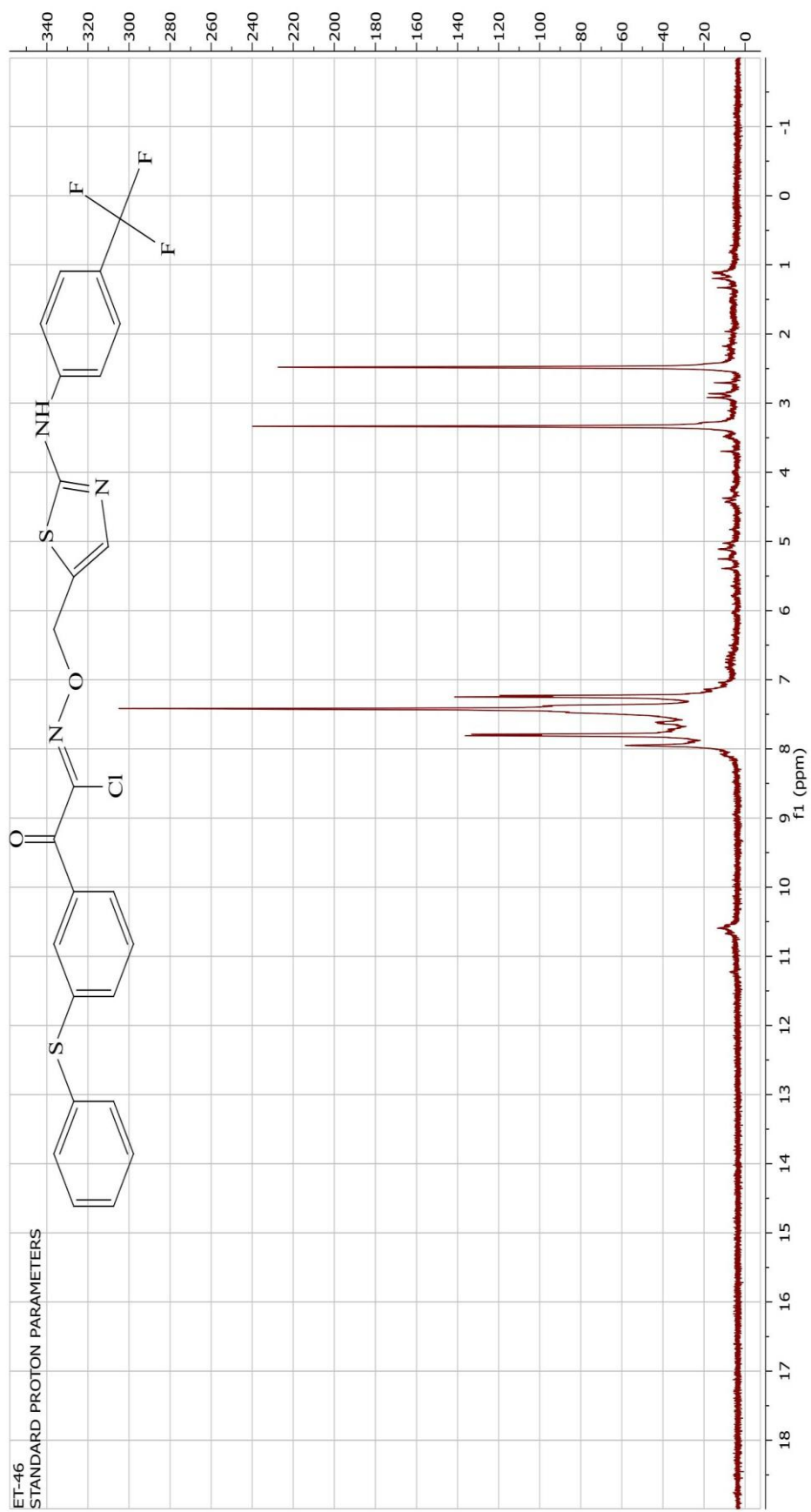


EK-23: ET-44 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

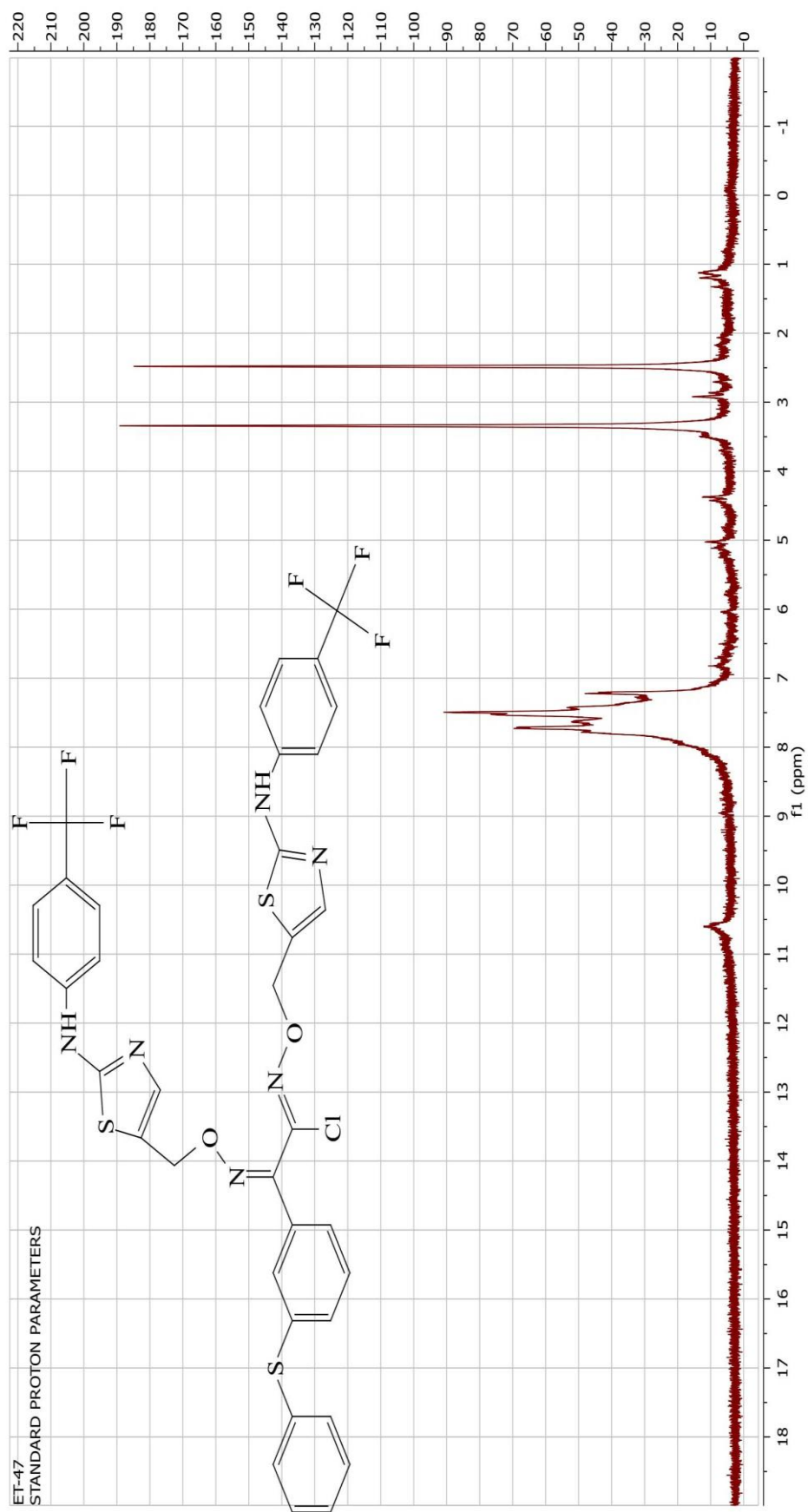


EK-24: ET-45 Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu

EK-25: ET-46 Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu



EK-26: ET-47 Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu





OKSİM GRUPLARI İÇEREN SÜBSTİTÜE TİYAZOLLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Ethem Tuncer¹, Erdal Kocabaş², Fatih Erci³, Ahmet Coşkun²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya A.B.D., Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, A.K. Eğitim Fakültesi, Kimya Eğitimi A.B.D., Konya, Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoteknoloji Bölümü, Konya, Türkiye

ethemtuncer42@gmail.com, ekocabas@erbakan.edu.tr



Beşli halka sisteminde kükürt ve azot atomu içeren tiyazol, 1,3-azollerden biridir. Tiyazol halka sistemi antibiyotiklerde ve çeşitli sentetik ilaçlarda yapı olarak bulunmaktadır. Tiyazol familyasına ait sentetik ilaçlar; antimikrobiyal ajanlar asintraazol ve sülfatiyazol, antibiyotik penisilin, antidepresan pramipeksol, antineoplastik ajanlar bleomisin ve tiazofurin, antihistamik ilaç sinalukast, antiülser ajan nizatidin'dir. Oksimler; yapısında karbon-azot çift bağı (C=N) taşıyan, aldehit veya ketonların hidroksilamin ile reaksiyonları sonucu oluşan bileşiklerdir. Oksim ve oksim eterler, yapılarında bulundukları uygun biyolojik etkiden sorumlu gruplara göre çok geniş bir farmakolojik aktivite spektrumuna sahiptir. Bugün endüstride, oksim veya oksim eter grubu taşıyan pek çok ilaç örneği bulunmaktadır. Bir penisilin türevi olan aztreonam, sefalosporin yapısında sefotaksim, seftizoksim ve sefuroksim, antidepresan ilaç olarak fluvoksamin, antidot olarak kullanılan piralidoksim ve antifungal bir madde olan oksikonazol verilebilecek birkaç örnektir.

Bu çalışmada; oksim tiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş, FT-IR ve NMR analizleri ile karakterizasyonu belirlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.

TİYAZOL- OKSİM SENTEZİNDE GENEL PROSEDÜR

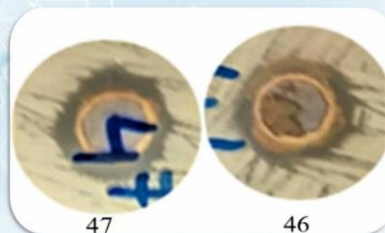
Oksim türevi bileşikler, Tiyazol türevi bileşikler ve K₂CO₃, DMF içerisinde 90 °C'de 10-16 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım buzlu içerisine dökülerek seyreltildi. Karışım diklorometan ile ekstrakte edildikten sonra organik faz kurutuldu, süzülde ve evapor edildi. Kalan katı, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve saf ürün türevleri elde edildi.

ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTE

Antibakteriyel aktivite, pozitif kontrol olarak gentamisin kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon testi ile belirlenmiştir. Numunelerin stok çözeltilerini hazırlamak için dimetil sülfoksit (DMSO) kullanıldı. 1 ml DMSO içinde 5 mg ilgili maddeler çözülerek stok çözeltiler hazırlandı ve bu çözeltilerden 100 uL daha sonra 7 m çapında açılan oyuklara yerleştirildi. 37 ° C' de 24 saat inkübasyondan sonra oyuklar etrafında meydana gelen inhibisyon zon çapı milimetre olarak hesaplanmıştır. Deneyler sırasında gentamisin (10 ug diskler) referans antibakteriyel ajan olarak kullanılmıştır, tek başına DMSO (20 uL) negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Tüm deneyler üç tekrarlı biçimde gerçekleştirilmiştir.



SONUÇ VE TARTIŞMA



Şekil 1. Disk difüzyon yöntemi ile *S. aureus* bakterisine karşı bileşiklerin göstermiş olduğu inhibisyon zonları

S. aureus'un örneklerle karşı in vitro duyarlılığı agar difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Kuyucukların etrafındaki inhibisyon bölgesinin (mm) çapı Şekil 1'de gösterilmiştir. Sonuçlar, 46 ve 47 örneklerinin, *S. aureus* 'a karşı daha iyi aktivite sergilediğini gösterdi.

KAYNAKLAR

- *Borislenko V. E, Kull A, Keldakov E. E, Rjanyay A. G, Hydrogen bonds of 2-aminothiazoles in intermolecular complexes (1.1 and 1.2) with proton acceptors in solution, J Mol Struct. 2006, p. 101 – 115.
- *Męchlikow V. Cyano-Chain Saturated Compounds, Organic Synthesis, New York, Reinhold Pub. Corp, pp 703-707, 1957.
- *Hong Dai, Hie Bo Yu, Synthesis and bioactivities of novel indolizone/thiazole oxime ether derivatives containing a pyridyl moiety, Advroc 2009 (vi) 126-142.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Ethem TUNCER
Uyruğu : Türkiye
Doğum Yeri ve Tarihi : Aksaray / 21.11.1989
Telefon : 0 505 248 42 32
e-mail : ethemtuncer42@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Cemil Keleşoğlu Lisesi / Karatay / Konya	2006
Üniversite	: Selçuk Üniversitesi / Selçuklu / Konya	2013
Yüksek Lisans	: Necmettin Erbakan Üni. Fen Bilimleri Enst. /Meram / Konya	2019

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2016 / 2018	Norbaran Gıda Ltd. Şti.	Gıda Mühendisi
2019/-	Ekrem Coşkun Gıda Hiz. İşl. Ltd. Şti.	Gıda Mühendisi

UZMANLIK ALANI: KİMYA, Organik Kimya

YABANCI DİLLER: İngilizce