

**T. C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**AMİNOTİYOFEN GRUBU İÇEREN AMİT
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ
SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLERLE
AYDINLATILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Elifhan İLÇİ

Çorum 2020

**AMİNOTİYOFEN GRUBU İÇEREN AMİT
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ
SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLERLE
AYDINLATILMASI**

Elifhan İLÇİ

**Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

Yüksek Lisans

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Naki ÇOLAK**

Çorum 2020

Elifhan İLÇİ tarafından hazırlanan “Aminotiyofen Grubu İçeren Amit Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Spektroskopik Yöntemlerle Aydınlatılması” adlı tez çalışması 30 / 06 / 2020 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Serkan YAVUZ

(Başkan-Üye)

Doç. Dr. Sinan BAŞÇEKEN

(Üye)

Prof. Dr. Naki ÇOLAK

(Danışman-Üye)

Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun tarihli ve sayılı kararı ile Elifhan İLÇİ'nin Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

Doç. Dr. Cengiz BAYKASOĞLU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BEYANI

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan ederim.

Elifhan İLÇİ

AMİNOTİYOFEN GRUBU İÇEREN AMİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLERLE AYDINLATILMASI

Elifhan İLÇİ

HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2020

ÖZET

Aminotiyofen grubu içeren bileşiklerin, farmakolojik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Literatürde bu tür bileşiklerin lokal anestetik, antimikrobiyal, antiinflamatuvar etkiye sahip oldukları ve yaygın olarak kullanıldıkları görülmektedir. Aminotiyofen grubu içeren amit bileşiklerinin fazla çalışılmadığı görülmüştür. Bu nedenle, aminotiyofen grubu içeren bazı amit bileşiklerinin sentezlenmesi ve bu alanda yeni maddelerin literatüre kazandırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, 3,3,5,5-tetrametilsikloheksanon bileşiğinin malononitril ve kükürt ile etkileştirilmesi sonucu 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-3-karbonitril (**1**) bileşiği ve 1-metilpiperidin-4-on bileşiğinin de metil-2-siyanoasetat ve kükürt varlığında etkileştirilmesi ile metil-2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-*c*]piridin-3-karboksilat (**2**) bileşiği Gewald yöntemiyle sentezlenmiştir. Sentezlenmiş olan bu 2-aminotiyofen türevi bileşikler (**1** ve **2**) 2,3,4-konumlarında mono nitro ve 2,3,4 konumlarında mono klor grubu içeren benzoil klorür bileşikleri ile etkileştirilerek amit bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FTIR, ¹H NMR, ¹³C APT, MS spektrumları yardımıyla açıklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tiyofen, Aminotiyofen, Amit, Gewald Sentezi

**SYNTHESIS OF AMIDE COMPOUNDS CONTAINING THE
AMINOTIOPHENE GROUP AND ELUCIDATION OF STRUCTURES BY
SPECTROSCOPIC METHODS**

Elifhan İLÇİ

HİTİT UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2020

ABSTRACT

It is known that compounds containing aminothiophene group have pharmacological properties. In the literature, it is seen that such compounds have local anesthetic, antimicrobial, anti-inflammatory effects, and are widely used. It has been observed that amide compounds containing aminothiophene group have not been studied much. For this reason, it is aimed to synthesize some amide compounds containing aminothiophene group and to introduce new substances in the literature. In this study, 2-amino-5,5,7,7-tetramethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carbonitrile (**1**) and methyl-2-amino-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine-3-carboxylate (**2**) compounds were synthesized by Gewald method as a result of the interaction of compound 3,3,5,5-tetramethylcyclohexanone with malononitrile and sulfur, and by activating compound 1-methylpiperidine-4-on in the presence of methyl-2-cyanoacetate and sulfur, respectively. These synthesized 2-aminothiophene derivative compounds (**1** and **2**) were synthesized by combining benzoyl chloride compounds containing mono nitro at the 2,3,4-positions and mono chlorine at the 2,3,4 positions. The structures of the synthesized compounds were explained with the help of FTIR, ¹H NMR, ¹³C APT, and MS spectra.

Keywords: Thiophene, Aminothiophene, Amide, Gewald Synthesis

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın uygulamaya yarar getirmesi amacıyla yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren sayın hocam Prof. Dr. Naki ÇOLAK'a teőekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte yardımlarını esirgemeyen Hitit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü hocalarına teőekkürlerimi sunarım.

Bu araştırma boyunca desteklerini benden esirgemeyen eőim Veli ve oğlum Kaya'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER KISALTMALAR.....	xvii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	2
2.1. Tiyofen	2
2.1.1. Tiyofenin kimyasal yapısı	2
2.1.2. Tiyofen halkasının elde ediliş yöntemleri	2
2.1.2.1. Sentetik elde ediliş yöntemleri.....	2
2.1.2.2. Endüstriyel ölçekli tiyofen sentezleri.....	3
2.1.3. Tiyofenin reaksiyonları.....	4
2.1.3.1. Tiyofenin protonlanması.....	4
2.1.3.2. Tiyofenin halojenlenmesi.....	4
2.1.3.3. Tiyofenin nitrolanması.....	5
2.1.3.4. Tiyofenin sülfolanması	6
2.1.3.5. Tiyofenin açillenmesi.....	6
2.1.3.6. Tiyofenin alkillenmesi	7
2.1.3.7. Mannich reaksiyonu	7
2.1.4. Tiyofenin kullanım alanları	7
2.1.5. Gewald yöntemiyle aminotiyofen sentezi	8
2.1.6. Aminotiyofen sentezi ile ilgili literatür taraması	10

2.1.7. Amitler.....	15
2.1.7.1. Amitlerin elde edilişleri	16
2.1.7.2. Bazı amit bileşiklerinin sentezi için yapılan çalışmalar.....	17
3. MATERYAL VE YÖNTEM	19
3.1. Kullanılan Kimyasallar.....	19
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	19
3.3. Sentezlenen Bileşikler	19
3.4. Amin Bileşiklerinin Sentezi	21
3.4.1. 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -3-karbonitril bileşiğinin sentezi (1).....	21
3.4.2. Metil-2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>]piridin -3-karboksilat bileşiğinin sentezi (2).....	22
3.5. Amit Bileşiklerinin Sentezi	23
3.5.1. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-2-nitrobenzamid bileşiğinin sentezi (1a)	23
3.5.2. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-3-nitrobenzamid bileşiğinin sentezi (1b)	24
3.5.3. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-4-nitrobenzamid bileşiğinin sentezi (1c)	25
3.5.4. 2-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid bileşiğinin sentezi (1d)	26
3.5.5. 3-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)-benzamid bileşiğinin sentezi (1e)	26
3.5.6. 4-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid bileşiğinin sentezi (1f).....	27
3.5.7. Metil-2-(2-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat bileşiğinin sentezi (2a).....	28
3.5.8. Metil-2-(3-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat bileşiğinin sentezi (2b)	29

3.5.9. Metil-2-(4-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşığının sentezi (2c).....	30
3.5.10. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşığının sentezi (2d)	31
3.5.11. Metil-2-(3-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşığının sentezi (2e).....	31
3.5.12. Metil-2-(4-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3-c] piridin-3-karboksilat bileşığının sentezi (2f)	32
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	34
4.1. FTIR Spektrumu	34
4.2. ¹ H NMR Spektrumu	34
4.3. ¹³ C APT Spektrumu.....	35
4.4. Kütle Spektrumu.....	35
KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŞ	69

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşiklerin adları ve kısaltmaları	20
Çizelge 4.1. Sentezlenen bileşiklerin FTIR verilerinin gösterimi.....	36
Çizelge 4.2. Sentezlenen 1a,1b,1c,1d,1e,1f bileşiklerinin ¹ H NMR verilerinin gösterimi	37
Çizelge 4.3. Sentezlenen 2a,2b,2c,2d,2e,2f bileşiklerinin ¹ H NMR verilerinin gösterimi	38



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Tiyofenin yapısı	2
Şekil 2.2. Paal-Knorr tiyofen sentezi	3
Şekil 2.3. Hinsberg tiyofen sentezi	3
Şekil 2.4. N-bütan ve sülfürden tiyofen eldesi	3
Şekil 2.5. Asetilen ve hidrojen sülfürden tiyofen eldesi	4
Şekil 2.6. Sodyum süksinat ile fosfor trisülfitten tiyofen eldesi	4
Şekil 2.7. Tiyofenin klorlanma reaksiyonu	5
Şekil 2.8. Tiyofenin bromlanma reaksiyonu	5
Şekil 2.9. Tiyofenin iyotlanma reaksiyonu	5
Şekil 2.10. Tiyofenin nitrolanması	6
Şekil 2.11. Tiyofenin sülfolanması	6
Şekil 2.12. Tiyofenin açillenmesi	7
Şekil 2.13. Mannich reaksiyonu	7
Şekil 2.14. Gewald reaksiyonu	8
Şekil 2.15. Gewald reaksiyonunun 1. yöntemi	9
Şekil 2.16. Gewald reaksiyonunun 2. yöntemi	9
Şekil 2.17. Gewald reaksiyonunun 3. yöntemi	10
Şekil 2.18. 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiyofen-3-karbonitril ve türevlerinin sentez şeması	10
Şekil 2.19. Metilketon türevlerinden Gewald reaksiyonu ile 2-aminotiyofen oluşum şeması	10
Şekil 2.20. 2-aminotiyofen-3-karboksilik asit türevlerinin Gewald reaksiyonu ile sentezi	11
Şekil 2.21. Mg-Al hidrotalsit katalizöründe Gewald Aminotiyofen sentezi	11
Şekil 2.22. Schiff baz sentezi	12

Şekil	Sayfa
Şekil 2.23. 4-metilsikloheksanondan Gewald yöntemiyle amin sentezi.....	12
Şekil 2.24. Amin bileşiğinin hidatoın ile kenetlenme reaksiyonu	12
Şekil 2.25. 4-etilsikloheksanondan amin eldesi	13
Şekil 2.26. Amin bileşiğinden imin bileşiği sentezi.....	13
Şekil 2.27. Mikrodalga ile aminotiyofen sentezi	13
Şekil 2.28. Ultrason aracılı 2-aminotiyofen sentezi	14
Şekil 2.29. Antienflamatuar etkili aminotiyofen bileşikleri sentezi.....	14
Şekil 2.30. Leishmaniazis tedavisi için çalışılan 2-aminotiyofen sentezi	15
Şekil 2.31. Çeşitli amit adlandırmaları.....	15
Şekil 2.32. Esterlerden amit eldesi	16
Şekil 2.33. Karboksilli asitlerden amit eldesi.....	16
Şekil 2.34. Asetik anhidritten amit eldesi	16
Şekil 2.35. Açıl halojenürlerden amit eldesi	16
Şekil 2.36. Aminoasitlerden amit eldesi	17
Şekil 2.37. Amit bileşiklerinin rutenyum katalizörlüğünde sentezi.....	17
Şekil 2.38. Rodyum bazlı katalizör eşliğinde amit sentezi	17
Şekil 2.39. Ag bazlı katalizör eşliğinde amit sentezi	18
Şekil 2.40. Au/DNA katalizörü eşliğinde amit sentezi	18
Şekil 3.1. Amin bileşiğinin sentezi (1).....	21
Şekil 3.2. Amin bileşiğinin sentezi (2).....	22
Şekil 3.3. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-2-nitrobenzamid bileşiği (1a).....	23
Şekil 3.4. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-3-nitrobenzamid bileşiği (1b)	24
Şekil 3.5. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-4-nitrobenzamid bileşiği (1c).....	25

Şekil	Sayfa
Şekil 3.6. 2-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)benzamid bileşiği (1d)	26
Şekil 3.7. 3-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)-benzamid bileşiği (1e)	27
Şekil 3.8. 4-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)benzamid bileşiği (1f)	28
Şekil 3.9. Metil-2-(2-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3- <i>c</i>] piridin-3-karboksilat bileşiği (2a).....	28
Şekil 3.10. Metil-2-(3-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat bileşiği (2b).....	29
Şekil 3.11. Metil-2-(4-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat bileşiği (2c).....	30
Şekil 3.12. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat bileşiği (2d).....	31
Şekil 3.13. Metil-2-(3-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat bileşiği (2e).....	32
Şekil 3.14. Metil-2-(4-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat bileşiği (2f)	33
Şekil 4.1. 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -3-karbonitril bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1).....	39
Şekil 4.2. 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -3-karbonitril bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu (1).....	39
Şekil 4.3. 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -3-karbonitril bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu (1)	40
Şekil 4.4. Metil-2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>]piridin -3-karboksilat bileşiğinin FTIR(ATR) spektrumu (2).....	40
Şekil 4.5. Metil-2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>]piridin -3-karboksilat bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu (2).....	41
Şekil 4.6. Metil-2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>]piridin -3-karboksilat bileşiğinin ¹³ C APT-NMR spektrumu (2).....	41
Şekil 4.7. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-2-nitrobenzamid bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1a)	42

Şekil	Sayfa
Şekil 4.8. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-2-nitrobenzamid ¹ H NMR spektrumu (1a)	42
Şekil 4.9. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-2-nitrobenzamid ¹³ C APT-NMR spektrumu (1a)	43
Şekil 4.10. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-2-nitrobenzamid MS spektrumu (1a).....	43
Şekil 4.11. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-3-nitrobenzamid bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1b)	44
Şekil 4.12. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-3-nitrobenzamid ¹ H NMR spektrumu (1b)	44
Şekil 4.13. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-3-nitrobenzamid ¹³ C APT-NMR spektrumu (1b).....	45
Şekil 4.14. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-3-nitrobenzamid MS spektrumu (1b).....	45
Şekil 4.15. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-4-nitrobenzamid bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1c)	46
Şekil 4.16. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-4-nitrobenzamid ¹ H NMR spektrumu (1c)	46
Şekil 4.17. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-4-nitrobenzamid ¹³ C APT-NMR spektrumu (1c)	47
Şekil 4.18. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen -2-il)-4-nitrobenzamid MS spektrumu (1c).....	47
Şekil 4.19. 2-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1d).....	48
Şekil 4.20. 2-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid ¹ H NMR spektrumu (1d).....	48
Şekil 4.21. 2-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid ¹³ C APT-NMR spektrumu (1d).....	49
Şekil 4.22. 2-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid MS spektrumu (1d)	49
Şekil 4.23. 3-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1e)	50

Şekil	Sayfa
Şekil 4.24. 3-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid ¹ H NMR spektrumu (1e)	50
Şekil 4.25. 3-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid ¹³ C APT-NMR spektrumu (1e)	51
Şekil 4.26. 3-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid MS spektrumu (1e).....	51
Şekil 4.27. 4-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1f).....	52
Şekil 4.28. 4-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid ¹ H NMR spektrumu (1f).....	52
Şekil 4.29. 4-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid ¹³ C APT-NMR spektrumu (1f).....	53
Şekil 4.30. 4-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>] tiyofen-2-il)benzamid MS spektrumu (1f)	53
Şekil 4.31. Metil-2-(2-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>] piridin-3-karboksilat bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (2a)	54
Şekil 4.32. Metil-2-(2-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>] piridin-3-karboksilat ¹ H NMR spektrumu (2a)	54
Şekil 4.33. Metil-2-(2-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>] piridin-3-karboksilat ¹³ C APT-NMR spektrumu (2a)	55
Şekil 4.34. Metil-2-(2-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>] piridin-3-karboksilat MS spektrumu (2a).....	55
Şekil 4.35. Metil-2-(3-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>] piridin-3-karboksilat bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (2b).....	56
Şekil 4.36. Metil-2-(3-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>] piridin-3-karboksilat ¹ H NMR spektrumu (2b).....	56
Şekil 4.37. Metil-2-(3-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>] piridin-3-karboksilat ¹³ C APT-NMR spektrumu (2b).....	57
Şekil 4.38. Metil-2-(3-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>] piridin-3-karboksilat MS spektrumu (2b)	57
Şekil 4.39. Metil-2-(4-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>] piridin-3-karboksilat bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (2c)	58

Şekil	Sayfa
Şekil 4.40. Metil-2-(4-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^1H NMR spektrumu (2c)	58
Şekil 4.41. Metil-2-(4-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^{13}C APT-NMR spektrumu (2c)	59
Şekil 4.42. Metil-2-(4-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat MS spektrumu (2c).....	59
Şekil 4.43. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (2d).....	60
Şekil 4.44. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^1H NMR spektrumu (2d).....	60
Şekil 4.45. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^{13}C APT-NMR spektrumu (2d).....	61
Şekil 4.46. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat MS spektrumu (2d)	61
Şekil 4.47. Metil-2-(3-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (2e).....	62
Şekil 4.48. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^1H NMR spektrumu (2e).....	62
Şekil 4.49. Metil-2-(3-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^{13}C APT-NMR spektrumu (2e)	63
Şekil 4.50. Metil-2-(3-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat MS spektrumu (2e).....	63
Şekil 4.51. Metil-2-(4-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (2f).....	64
Şekil 4.52. Metil-2-(4-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^1H NMR spektrumu (2f).....	64
Şekil 4.53. Metil-2-(4-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^{13}C APT-NMR spektrumu (2f).....	65
Şekil 4.54. Metil-2-(4-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat MS spektrumu (2f)	65

SİMGELER KISALTMALAR**Simgeler**

δ Delta

Kisaltmalar

FTIR Fouirer Transform Infrared Spektrofotometre

NMR Nükleer Manyetik Rezonans

E.N. Erime Noktası

Et₃N Trietilamin

ppm parts per million (milyonda bir birim)

İTK İnce Tabaka Kromatografisi

1. GİRİŞ

Dünya nüfusu arttıkça sağlık sorunları da buna bağlı olarak artmaktadır. Bu durumdan dolayı yeni ilaçlar ve sentezlere ihtiyaç duyulmaktadır. İlaçların tasarımları şimdi ve gelecek için büyük umut taşımaktadır. Heterosiklik bileşikler, düzenli olarak klinik alanda kullanılmaktadır. Kükürt içeren beş üyeli heterosiklik halkalı bir bileşik olan tiyofen türevlerinin çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir (Mishra vd. 2011).

Tiyofen gibi kükürt içeren bileşikler, virüs ve bakterilere karşı kullanılmak üzere sentezlenmektedir. Bu tür bileşikler antialerjik, antibakteriyel (Kemnitzer vd. 2009), antifungal (Katada vd. 1999), antitümör (Narlawar vd. 2010) ve kemoterapötik olarak kullanılmaktadır. Çok sayıda fonksiyonel grup içeren tiyofenler, birçok biyoaktif farmakorlarda, doğal ürünlerde anahtar yapı birimidir ve sentetik organik kimyada kullanılan değerli temel yapıtaşlarıdır. Tiyofen halkası içeren bileşiklerin sentezlenmesi için birçok yöntem bulunmaktadır (Luo vd. 2015).

Lokal anestetik, antimikrobiyal, antiinflamatuvar etkiye sahip olan 2-aminotiyofen türevi bileşiklerinin Gewalt ve arkadaşları tarafından ilk kez sentezlendikleri bilinmektedir (Huang vd. 2005).

Bu çalışmada, 2-aminotiyofen türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşikler 2-nitrobenzoil klorür, 3-nitrobenzoil klorür, 4-nitrobenzoil klorür, 2-klorobenzoil klorür, 3-klorobenzoil klorür ve 4-klorobenzoil klorür ile kenetlenerek amit bileşikleri elde edilmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

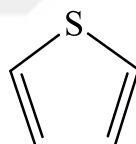
2.1. Tiyofen

Tiyofen, renksiz, nahoş bir kokuya sahip olan, polar olmayan bir çözücüdür. Molekül formülü C_4H_4S olup molekül ağırlığı 84,14 g/mol, kaynama noktası $84^{\circ}C$, erime noktası da $-38^{\circ}C$ 'dir (Pubchem 2019).

Tiyofen ve türevleri petrol ve kömürde bol miktarda bulunur. Tiyofen, Yunanca kükürt anlamına gelen theion kelimesinden ve ışıltılı anlamına gelen phaino kelimesinden gelmektedir (Mishra *vd.* 2011).

2.1.1. Tiyofenin kimyasal yapısı

Tiyofen, furanın oksijen atomunun kükürt atomu ile yer değiştirdiği aromatik 5 üyeli heterosiklik bir bileşiktir (Pubchem 2019). Tiyofenin yapısı Şekil 2.1 de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Tiyofenin yapısı

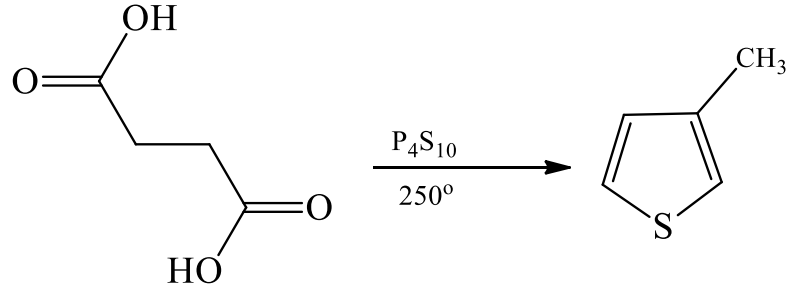
Tiyofenin aromatikliği, genel olarak benzen ve pirolün aromatikliği arasında bir değerde kabul edilmektedir. Fakat bazı hesaplama ve deneysel sonuçlara göre tiyofen pirolden daha az aromatiklik göstermektedir. Tiyofendeki rezonans yapısına bakacak olursak; 2. karbonlardaki elektron yoğunluğu 3. karbonlardaki elektron yoğunluğundan daha fazladır (Vatansever 2013).

2.1.2. Tiyofen halkasının elde edilmiş yöntemleri

2.1.2.1. Sentetik elde edilmiş yöntemleri

Paal-Knorr tiyofen sentezi

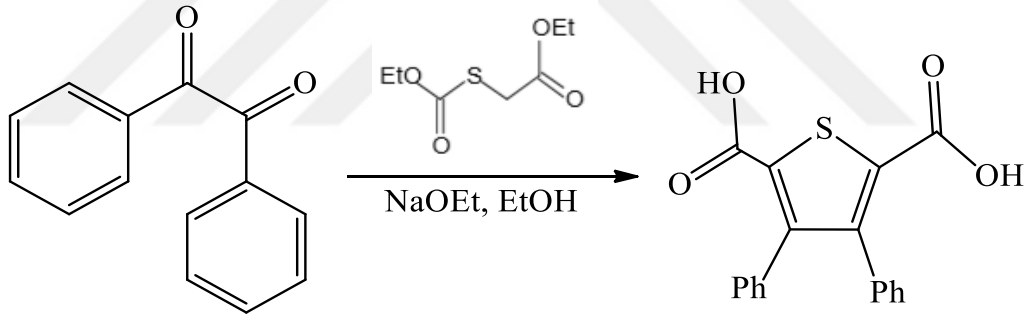
Şekil 2.2’de 1,4-dikarbonil bileşiklerinin bir sülfür kaynağı ile reaksiyona sokulması ile tiyofen elde edilmesi gösterilmektedir (Mishra *vd.* 2011).



Şekil 2.2. Paal-Knorr tiyofen sentezi

Hinsberg tiyofen sentezi

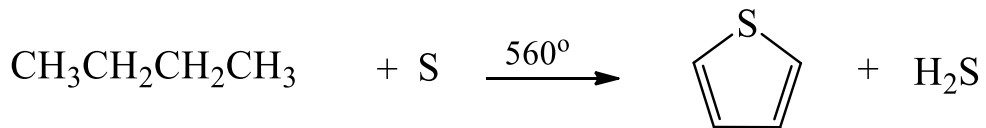
1,2-dikarbonil bileşiği ile dietil tiyoasetatlar arasındaki iki ardışık aldol kondansasyonu tiyofen verir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Hinsberg tiyofen sentezi

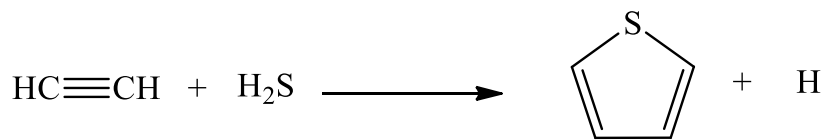
2.1.2.2. Endüstriyel ölçekli tiyofen sentezleri

Tiyofen, n-bütan ve sülfürden yüksek sıcaklıkta elde edilebilir (Şekil 2.4).



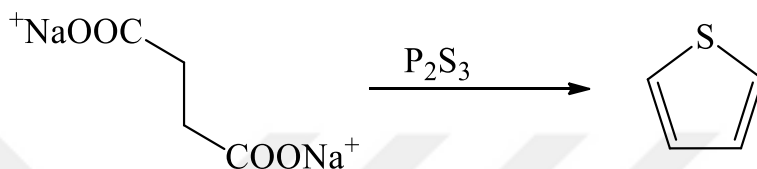
Şekil 2.4. N-bütan ve sülfürden tiyofen eldesi

Tiyofen 400°C’de alümina içeren bir tüpten bir asetilen ve hidrojen sülfür karışımı geçirilerek sentezlenebilir.



Şekil 2.5. Asetilen ve hidrojen sülfürden tiyofen eldesi

Şekil 2.6’da sodyum süksinat ile fosfor trisülfidin ısıtılmasıyla tiyofen elde edilmesi gösterilmektedir (Mishra *vd.* 2011).



Şekil 2.6. Sodyum süksinat ile fosfor trisülfitten tiyofen eldesi

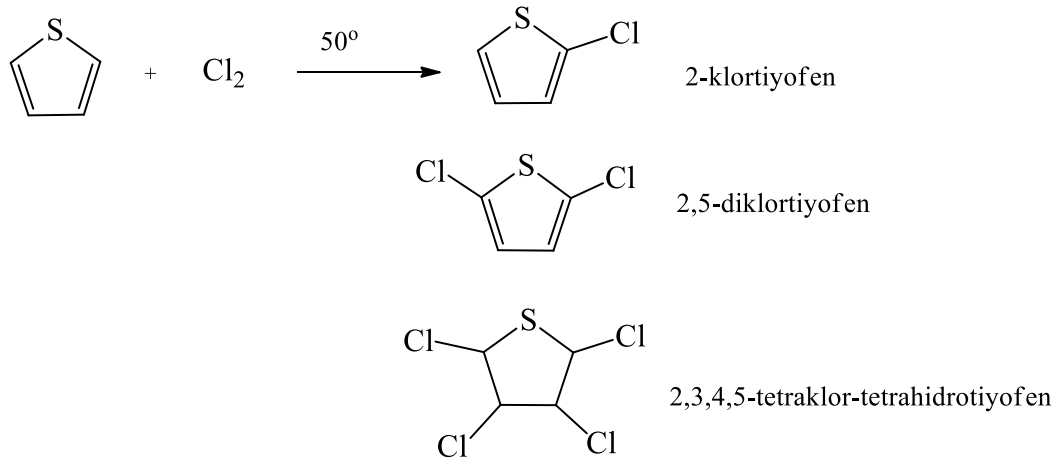
2.1.3. Tiyofenin reaksiyonları

2.1.3.1. Tiyofenin protonlanması

Tiyofen, pirol ve furandan çok daha zayıf bir baz olup kuvvetli ve zayıf asitlerle proton bağlayabilir. Tiyofenin β - protonlanma hızı benzeninkine eşitken α - protonlanma hızı 1000 kat daha hızlıdır (Uslu 2012).

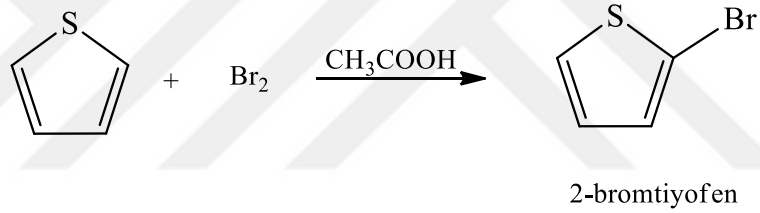
2.1.3.2. Tiyofenin halojenlenmesi

Tiyofen, benzene göre daha kolay halojenlenir. Katalizöre gerek kalmadan klor ile reaksiyona girerek 2-klortiyofen, 2,5-diklortiyofen ve tetraklortetrahidrotiyofen karışımı oluşur (Uslu 2012). Şekil 2.7’de tiyofenin klorlanma reaksiyonu gösterilmektedir.



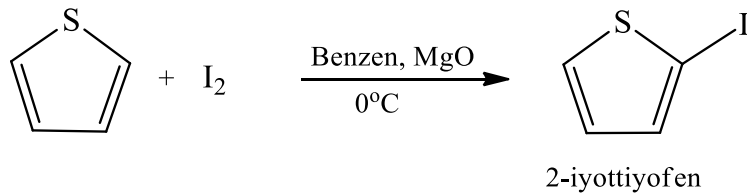
Şekil 2.7. Tiyofenin klorlanma reaksiyonu

Tiyofenin asetik asit içerisinde brom ile ısıtılmasıyla 2-bromtiyofen oluşur (Uslu 2012). Şekil 2.8’de tiyofenin bromlanma reaksiyonu gösterilmektedir.



Şekil 2.8. Tiyofenin bromlanma reaksiyonu

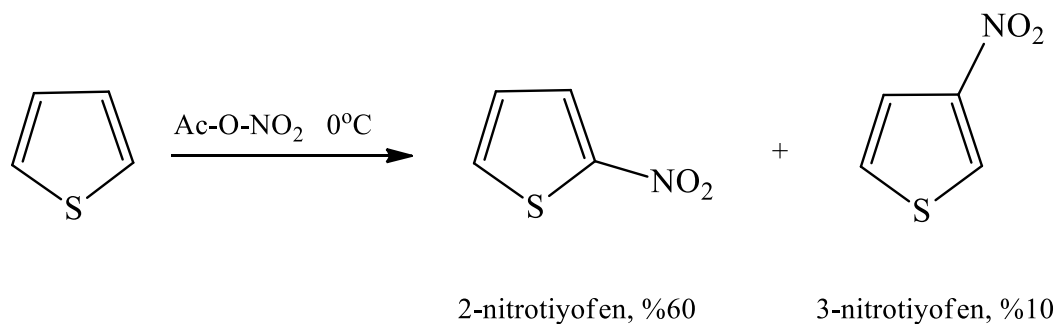
Tiyofen, benzende çözülmüş iyot ile MgO varlığında 2-iyot tiyofen verir (Uslu 2012). Şekil 2.9’da tiyofenin iyotlanma reaksiyonu gösterilmektedir.



Şekil 2.9. Tiyofenin iyotlanma reaksiyonu

2.1.3.3. Tiyofenin nitrolanması

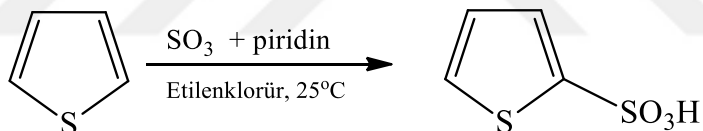
Şekil 2.10’da seyreltilmiş nitrik asit/asetanhidrit karışımı ile tiyofenin nitrolanma reaksiyonu gösterilmektedir (Uslu 2012).



Şekil 2.10. Tiyofenin nitrolanması

2.1.3.4. Tiyofenin sülfolanması

Tiyofen halkasına sülfü grubu sülfirik asit ile oda sıcaklığında kolaylıkla bağlanabilir. Bir diğer yöntem de tiyofen halkasının etilenklorürde çözülmüş kükürttrioksit ve piridin ile oda sıcaklığında etkileştirilmesi ile yüksek verimle sülfolandığı bilinmektedir. Oluşan tiyofen-2-sülfonik asit baryum tuzuna dönüştürülür (Uslu 2012). Tiyofenin sülfolanma reaksiyonu Şekil 2.11’de gösterilmektedir.

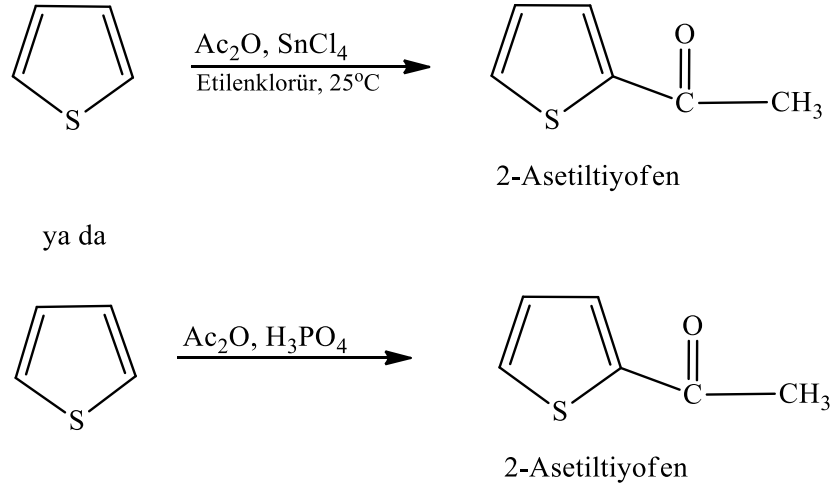


Tiyofen-2-sülfonik asit

Şekil 2.11. Tiyofenin sülfolanması

2.1.3.5. Tiyofenin açillenmesi

Tiyofen, oda sıcaklığında etilen klorür içinde çözülmüş asetanhidrit ve SnCl_4 ile 2-asetiltiyofen oluşturmaktadır (Uslu 2012). Şekil 2.12’de tiyofenin açillenme reaksiyonu gösterilmektedir.



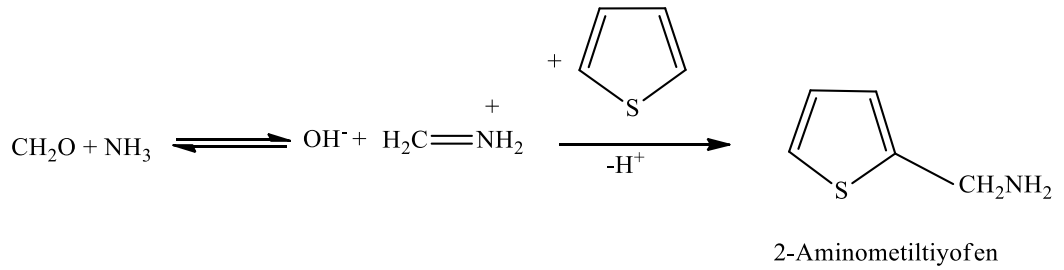
Şekil 2.12. Tiyofenin açillenmesi

2.1.3.6. Tiyofenin alkillenmesi

Tiyofenin alkillenmesi, hızlı yürüdüğünden kontrol edilmesi son derece güçtür. α -, β -, mono-, di-, tri-, ve tetraalkil tiyofenler oluşur (Uslu 2012).

2.1.3.7. Mannich reaksiyonu

Mannich reaksiyonu ile tiyofen bileşiğine NH_3 ve formaldehit ile 2-aminometiltiyofen bileşiği verilebilir (Roman 2013). Mannich reaksiyonu Şekil 2.13’de gösterilmektedir.



Şekil 2.13. Mannich reaksiyonu

2.1.4. Tiyofenin kullanım alanları

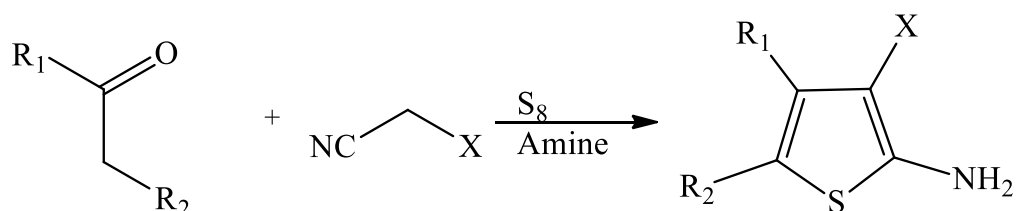
Tiyofen, organik kimyada en çok çalışılan heterosiklik halkalardan biri olup kimyasal olarak kararlıdır. Tiyofen, boya kimyasından modern ilaç tasarımına, biyosensörlerden elektronik cihazlara kadar yaygın olarak kullanılmaktadır (Barbarella *vd.* 2005).

Bazı tiyofen molekülleri biyolojik olarak aktif olup bitki pigmentleri olarak kullanılmaktadır. Sıradışı elektronik yapıları ve düşük aromatiklikleri sayesinde polimerler, sıvı kristaller ve boyalardaki uygulamalar için ideal moleküllerdir (Lugovik *vd.* 2017).

Tiyofen bileşiklerinin bir çeşidi olan aminotiyofen bileşikleri, azo boyalar için diazo bileşenleri olarak kullanılırlar (Rajagopal *vd.* 2001). Kombinasyonel kimyada ve eczacılıkta çeşitli uygulamalar görülmüştür. İlaç endüstrisinde inhibitör olarak kullanılmaktadır. Tinoridin adlı antiperoksidatif özellikli antiinflamatuvar ilacın yapımında aminotiyofen kullanılmaktadır. Tiyofen türü bileşikler içeren Olanzepin antidepresan özellik gösteren bir ilaçtır (Huang ve Dömling 2011). 2-aminotiyofen türevi içerip en çok satılan ilaçlardan olan Olanzepin ve Tinoridin'in yanısıra antihipertansif, antifungal, antibakteriyel, anti-HIV, antitümör, antifilariyal grubu ilaçlarda da 2-aminotiyofen bulunmaktadır (Liang *vd.* 2014).

2.1.5. Gewald yöntemiyle aminotiyofen sentezi

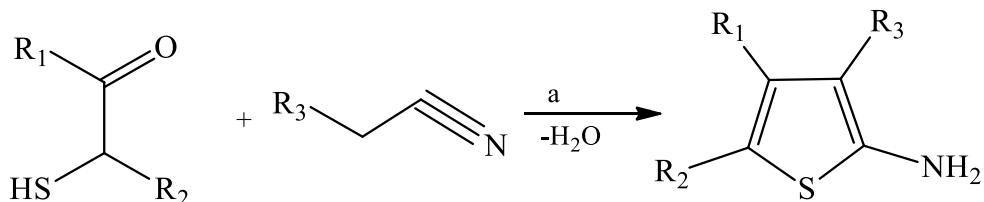
Gewald tarafından 1966'da bulunmuş olan 2-aminotiyofen sentezinde kullanılan bir yöntemdir (Mishra *vd.* 2011). Gewald reaksiyonu Şekil 2.14'de gösterilmektedir.



Şekil 2.14. Gewald reaksiyonu

Gewald ve arkadaşları 2-aminotiyofen bileşiğinin uygun ve kullanılabilir yüksek verimle elde edilebilmesi için bir yöntem geliştirmişlerdir. 2-aminotiyofenlerin birçok sentez yöntemi olmakla birlikte, başlangıç materyallerinin zor hazırlanması ve yüksek verim üretmemeleri sebebiyle bu sentez yöntemleri genellikle tercih edilmemektedir (Puterová *vd.* 2010).

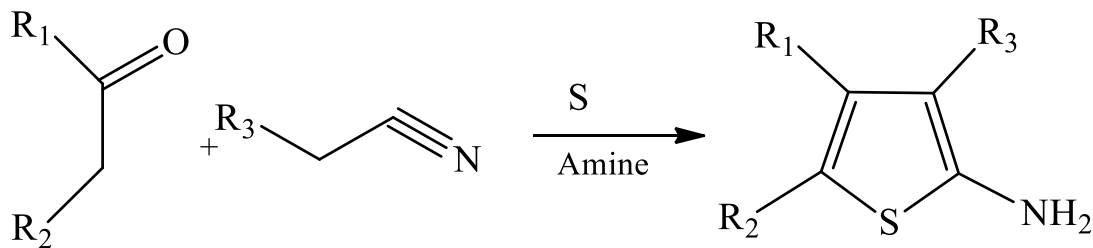
Gewald reaksiyonunun 3 yöntemi vardır. Birinci yöntemde, Şekil 2.15’de gösterildiği gibi α -sülfonilketon ya da α -sülfonilaldehit bileşiklerinin bir katalizör varlığında aktif metilen grubu içeren nitril türevi ile etkileştirilmesi sonucu 2-aminotiyofen bileşiği elde edilmektedir (Sabnis 2016).



a: trietilamin veya piperidin, 50°C

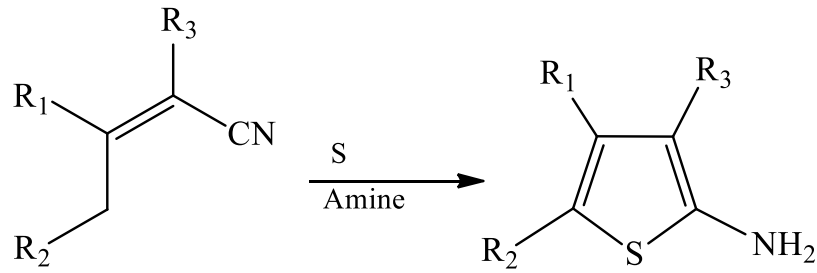
Şekil 2.15. Gewald reaksiyonunun 1. yöntemi

İkinci yöntemde bir keton veya aldehit bileşiğinin 45-50°C sıcaklıkta aktif metilen grubu içeren nitril bileşikleriyle etkileştirilmesi sonucu aminotiyofenler elde edilir (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. Gewald reaksiyonunun 2. Yöntemi

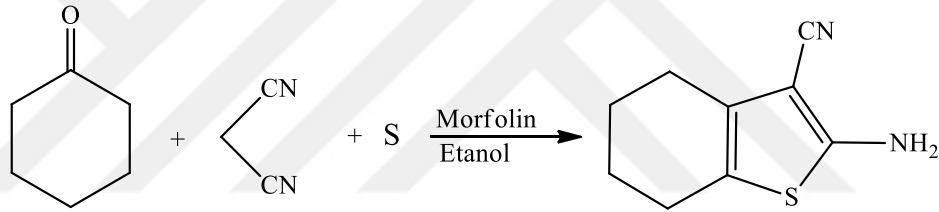
Üçüncü yöntem ise iki aşamalıdır. Önce aktif metilen grubu içeren nitril bileşiğinin bir aldehit veya keton ile etkileştirilmesi sonucu α,β -doymamış bir nitril bileşiği elde edilir. Bu bileşiğin kükürt ve amin varlığında aminotiyofen bileşiğinin sentezlenmesi sağlanır (Sabnis 2016). Gewald reaksiyonunun 3. yöntemi Şekil 2.17’de gösterilmektedir.



Şekil 2.17. Gewald reaksiyonunun 3. yöntemi

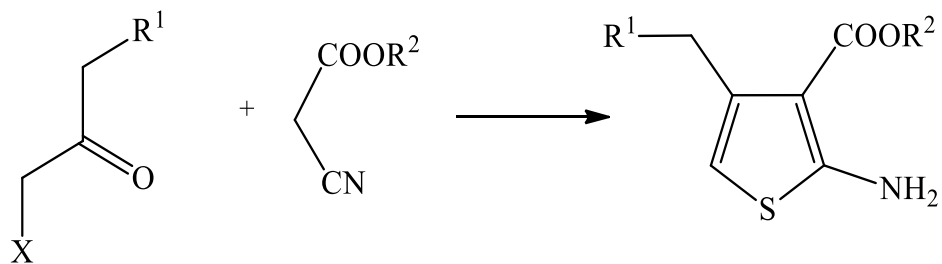
2.1.6. Aminotiyofen sentezi ile ilgili literatür taraması

Veras of Aguiar ve ark. (2016)'ya göre sikloheksanon, malononitril ve kükürt ile antitümör ajan olarak kullanılabilecek olan 2-aminotiyofen bileşikleri elde etmişlerdir (Şekil 2.18).



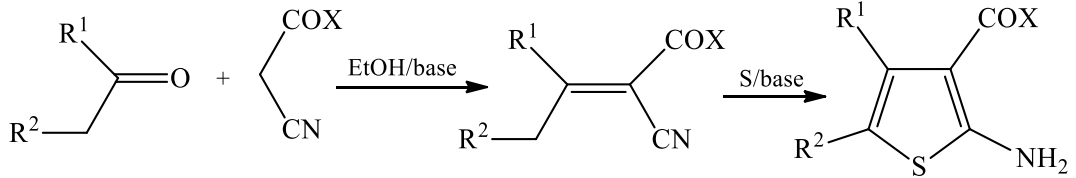
Şekil 2.18. 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiyofen-3-karbonitril ve türevlerinin sentez şeması

2-aminotiyofen bileşikleri metilketon türevlerinin, metil siyanoasetat ve kükürt ile Knoevenagel kondansasyonu sonucu ile elde edilebildiği bilinmektedir (Buchstaller et al. 2001). Şekil 2.19'da metilketon türevlerinden 2-aminotiyofen türevi bileşiklerin sentezlenmesi gösterilmektedir.



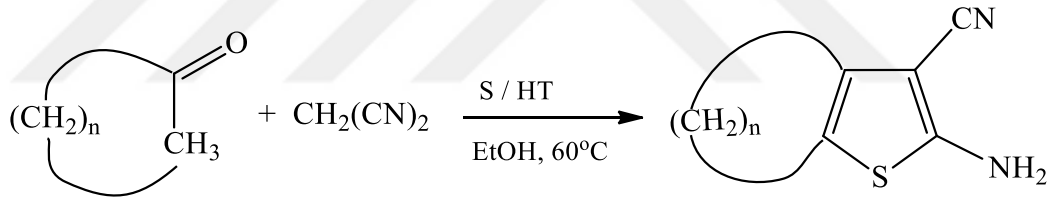
Şekil 2.19. Metilketon türevlerinden Gewald reaksiyonu ile 2-aminotiyofen oluşum şeması

Huang ve ark. (2005), Gewald yöntemiyle sentezledikleri 2-aminotiyofen-3-karboksilik asit türevlerinin, lokal anestetik aktiviteye sahip olduğunu bulmuş olup tienopirimidin ve tienimidazollerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. 2-aminotiyofen-3-karboksilik asit türevlerinin Gewald reaksiyonu ile sentezi

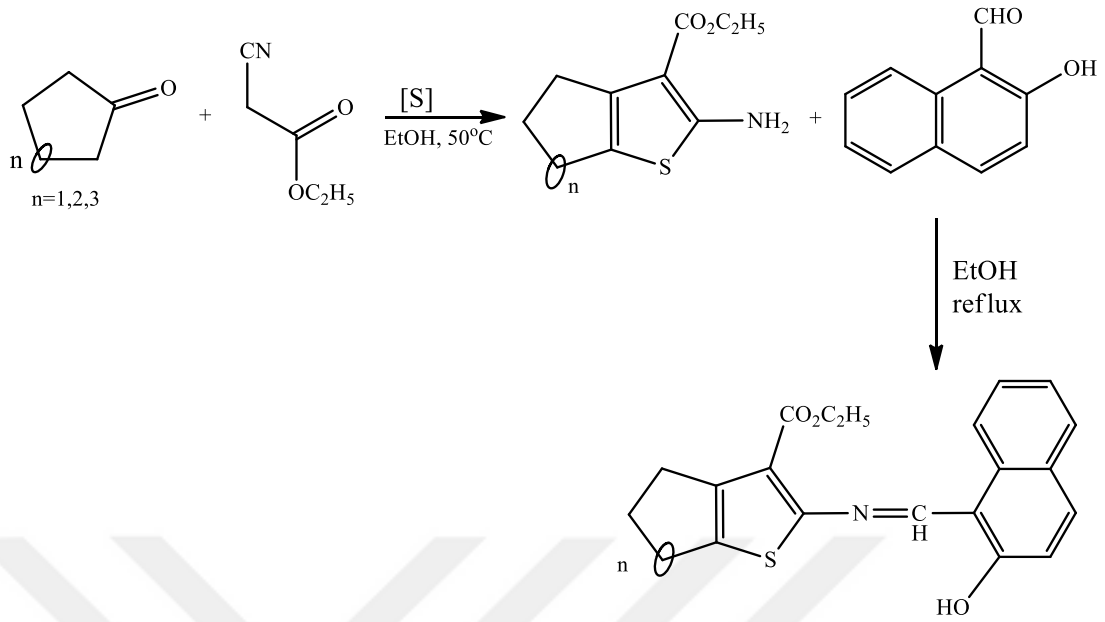
Rajagopal ve ark. (2001), kalsine Mg-Al hidrotalsiti bir baz katalizörü olarak kullanıp Gewald aminotiyofen sentezi ile 2-amino-3-siyanotiyofen sentezlemişlerdir (Şekil 2.21).



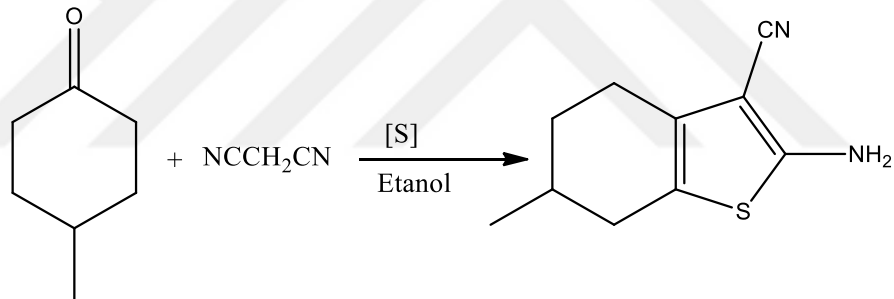
Şekil 2.21. Mg-Al hidrotalsit katalizöründe Gewald aminotiyofen sentezi

Altundaş ve ark. (2010), sikloalkilaminotiyofen türevlerini Gewald yöntemiyle sentezlemişlerdir. Schiff bazlarının ve komplekslerinin antibakteriyel özelliklerini belirlemek için araştırma yapılmıştır (Şekil 2.22).

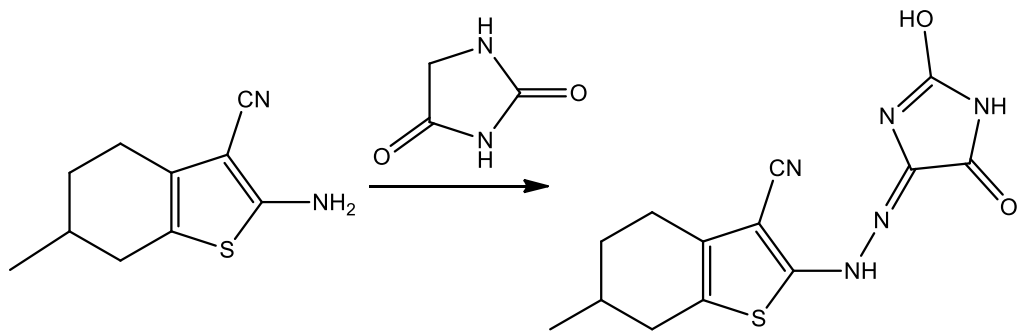
Ak (2015)'a göre, Gewald yöntemiyle, 4-metilsikloheksanon, N-etoksikarbonil-4-piperidon, N-metil-4-piperidon ve 4-fenilsikloheksanon bileşiklerinden yola çıkılarak aminotiyofen grubu içeren bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 2.23). Sentezlenmiş olan bu amin bileşiklerinin diazonyum tuzlarını hazırlamıştır (Şekil 2.24). Kenetlenen bileşiklerin NaCl, NaOH ve H₂SO₄ içerisinde uygun çözeltileri hazırlanarak korozyon inhibitör etkilerini incelemiştir.



Şekil 2.22. Schiff baz sentezi

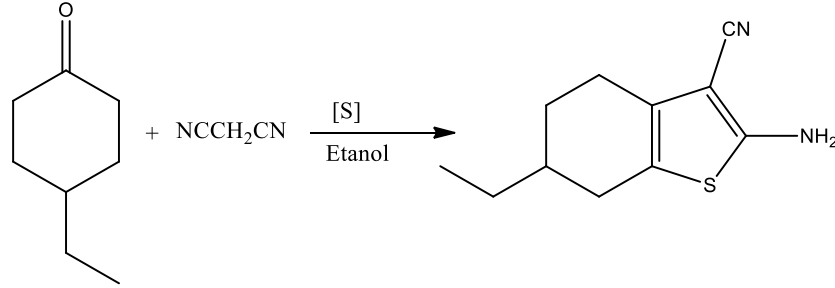


Şekil 2.23. 4-metilsikloheksanondan Gewald yöntemiyle amin sentezi

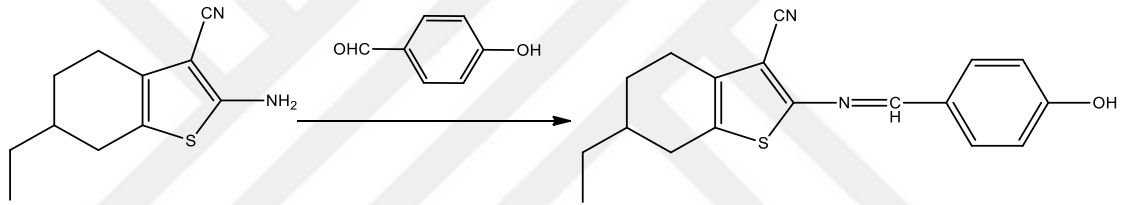


Şekil 2.24. Amin bileşiğinin hidatoin ile kenetlenme reaksiyonu

Saliha Altıner (2015), Gewald yöntemiyle 4-metilsikloheksanon ve 4-etilsikloheksanon bileşiklerinden aminotiyofen grubu içeren bileşikler elde etmiştir (Şekil 2.25). Bundan yola çıkarak da bazı imin bileşiklerini sentezlemiştir (Şekil 2.26).

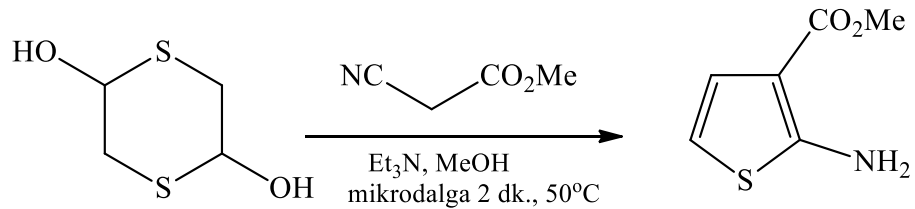


Şekil 2.25. 4-etilsikloheksanondan amin eldesi



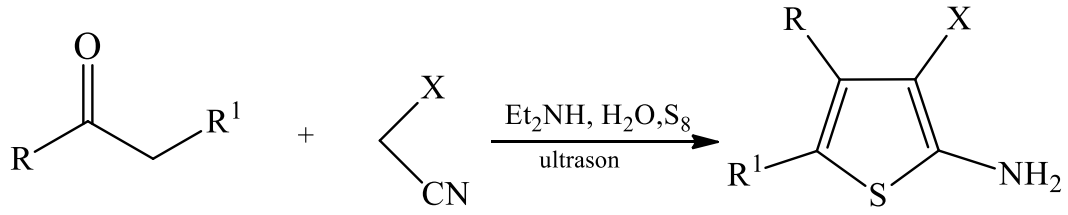
Şekil 2.26. Amin bileşiğinden imin bileşiği sentezi

Hesse ve ark. (2007)'e göre tiyoasetat dimerden başlayarak 2-amino-3-karboksilik asit türevlerinin mikrodalga ile etkileşimi sonucu farmasötik etkiye sahip 2-aminotiyofen bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.27).



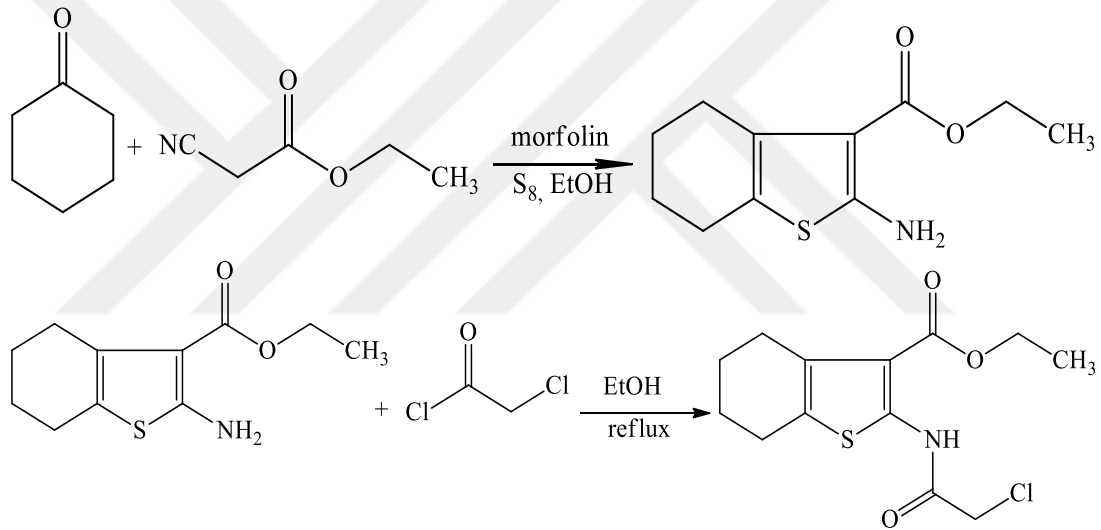
Şekil 2.27. Mikrodalga ile aminotiyofen sentezi

Mojtahedi ve ark. (2010), ultrason ışınması altında H_2O /dietilamin varlığında, 2-aminotiyofen türevi bileşiklerini birkaç dakika içerisinde kısa sürede elde etmişlerdir. Elde ettikleri bu ürünleri, kendiliğinden çökelmeleri sayesinde basit filtrasyon ile kolayca elde etmişlerdir (Şekil 2.28).



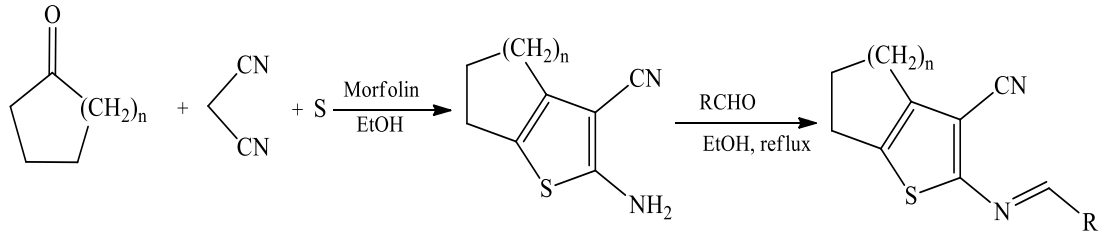
Şekil 2.28. Ultrason aracılı 2-aminotiyofen sentezi

Khan ve ark. (2006), antienflamatuar etkiye sahip bazı aminotiyofenlerin sentezini yapmışlardır. Bunların türevleri, farmasötik, zirai kimyasallar ve boyarmaddeler gibi ince kimyasal endüstrilerindeki birçok ürün için ara ürünler sağladığını ifade etmişlerdir (Şekil 2.29).



Şekil 2.29. Antienflamatuar etkili aminotiyofen bileşikleri sentezi

Leishmaniazis, Tripanosomatidae familyasından Leishmania cinsine ait parazitin neden olduğu bulaşıcı hastalıklara denmektedir. Bu hastalığın bir türü Şark çıbanı olarak da bilinmektedir (Wikipedia 2020). Rodrigues ve ark. (2015), Leishmania'nın promastigot ve amastigot formları üzerinde etkili olan 2-aminotiyofen türevlerinin etki mekanizması üzerinde çalışmıştır. Malononitrili bir siklo halkaya sahip bir keton ve elementel sülfür ile reaksiyona sokarak 2-amino-sikloalkil[b]tiyofen-3-karbonitril bileşiği türevlerini 2 adımda sentezlemeye çalışmışlardır (Şekil 2.30).



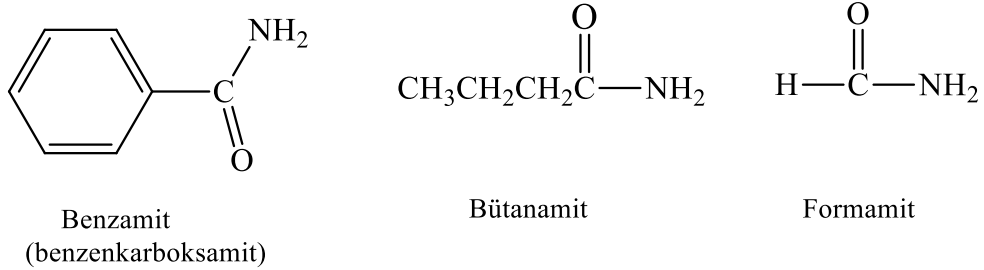
Şekil 2.30. Leishmaniazis tedavisi için çalışılan 2-aminotiyofen sentezi

2.1.7. Amitler

Amitler, organik kimyada önemli bir fonksiyonel gruptur. Biyolojik ve kimyasal sistemlerin hazırlanmasında ve bileşiminde önemli rol oynamaktadır.

Amitler, karboksilli asidin $-OH$ grubunun $-NH_2$, $-NHR$ ya da $-NR_2$ grubu ile yer değiştirdiği türevleridir.

Birincil amitlerin genel formülü $RCONH_2$ dir. Adlandırılmaları, asidin IUPAC adının sonundaki $-ik$ ya da $-oik$ ekleri yerine $-amit$ sözcüğü getirilerek adlandırılır (Hart *vd.* 2007). Şekil 2.31’de çeşitli amit adlandırmaları gösterilmektedir.



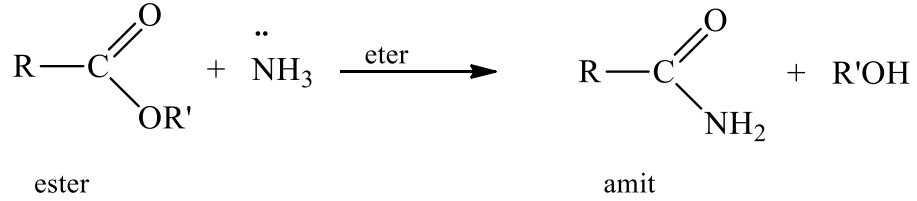
Şekil 2.31. Çeşitli amit adlandırmaları

Amit bağı, tüm doğal peptitler ve proteinlerde bulunduğu için amitler, doğanın en yaygın fonksiyonel ve yapısal unsurlarından biridir (Shen *vd.* 2010).

Amitler, ilaç endüstrisinde, malzeme biliminde ve kimyasal biyolojide kullanılır (Wang *vd.* 2011).

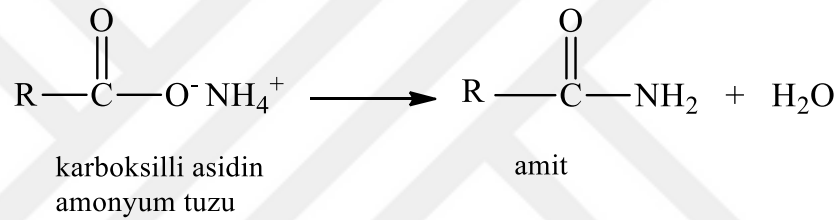
2.1.7.1. Amitlerin elde edilimleri

Esterlerin amonyakla tepkimesinden amitler oluşur (Şekil 2.32).



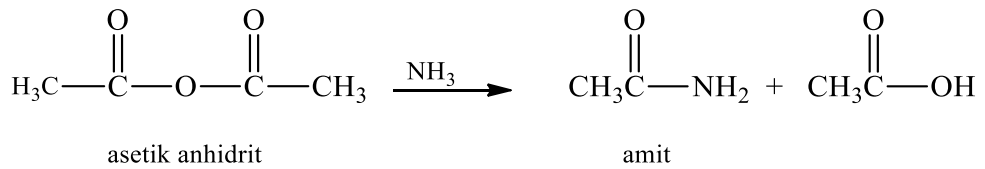
Şekil 2.32. Esterlerden amit eldesi

Karboksilli asitlerin amonyum tuzlarının ısıtılmasından amitler elde edilir (Şekil 2.33).



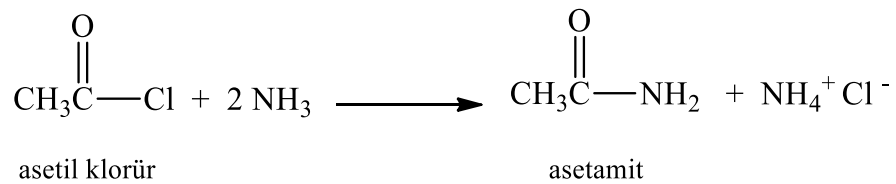
Şekil 2.33. Karboksilli asitlerden amit eldesi

Asetik anhidritin amonyak ile tepkimesinden amit elde edilir. Asetik anhidritten amit eldesi Şekil 2.34'de gösterilmektedir.



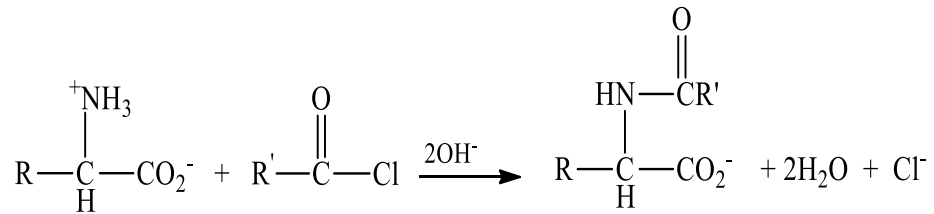
Şekil 2.34. Asetik anhidritten amit eldesi

Açıl halojenürler amonyakla çok hızlı tepkimeye girerek amitleri verirler (Şekil 2.35).



Şekil 2.35. Açıl halojenürlerden amit eldesi

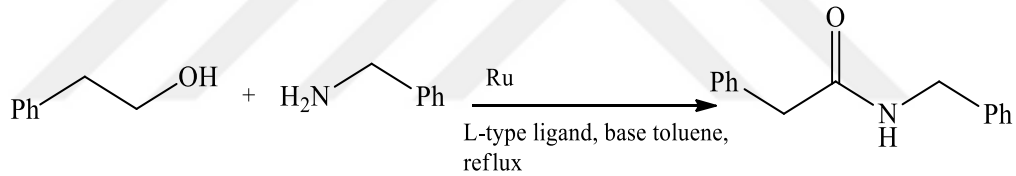
Aminoasitlerin amino grubu açillenerek amide dönüştürülebilir (Petrucci *vd.* 2013). Şekil 2.36’da aminoasitlerden amit eldesi gösterilmektedir.



Şekil 2.36. Aminoasitlerden amit eldesi

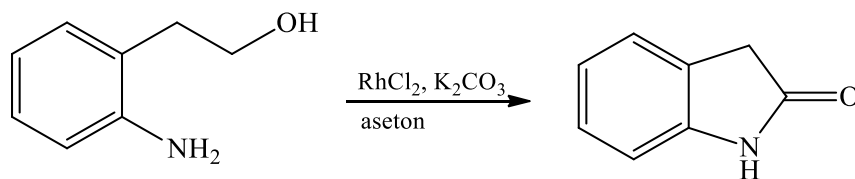
2.1.7.2. Bazı amit bileşiklerinin sentezi için yapılan çalışmalar

Rutenyum katalizörlüğünde doğrudan alkol ve aminlerden sentezlenmiştir (Şekil 2.37). Bu katalizör aminin alkilasyonundan ziyade amidin oluşumunu katalize etmiştir (Ghosh *vd.* 2009).

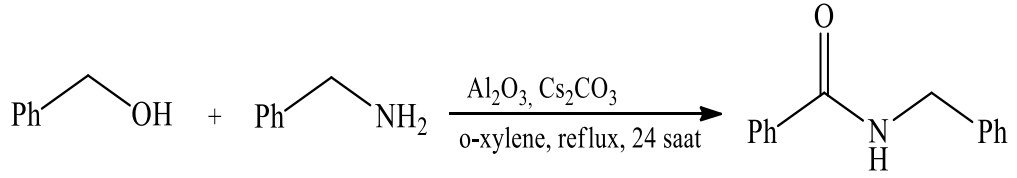


Şekil 2.37. Amit bileşiklerinin rutenyum katalizörlüğünde sentezi

Amid sentezi için sadece rutenyum değil rodyum bazlı homojen ve gümüş bazlı heterojen katalizörler de geliştirilmiştir. Geliştirilen katalizörlerin çoğu sterik olarak engellenmemiş alkol ve aminlerle mükemmel aktivite, sterik olarak engellenmiş alkoller ve aminlerle sınırlı aktivite gösterir (Chen ve Hong 2011). Şekil 2.38’de rodyum katalizörlüğünde Şekil 2.39’da da gümüş katalizörlüğünde amit sentezi görülmektedir.

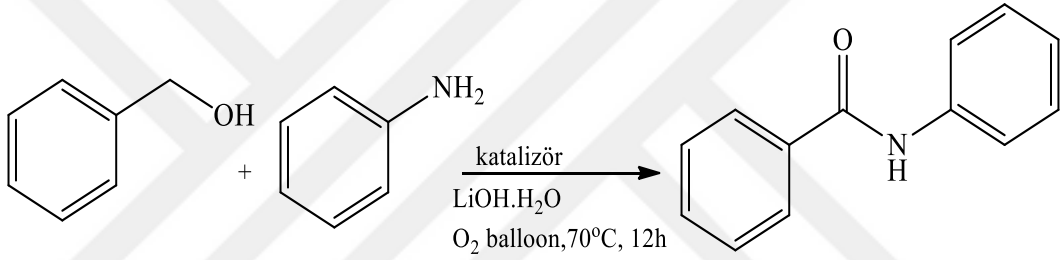


Şekil 2.38. Rodyum bazlı katalizör eşliğinde amit sentezi



Şekil 2.39. Ag bazlı katalizör eşliğinde amit sentezi

Wang ve ark. (2011), DNA üzerinde hareketsizleştirilen suda çözünür bir altın katalizörü ve bunun hafif reaksiyon koşulları altında bazı amin ve alkollerden amit sentezi yapmışlardır (Şekil 2.40). Au/DNA katalizörü geri dönüştürülebilmektedir. Yaptıkları çalışmada Au/TiO₂ katalizör olarak kullanıldığında % 26 verim gözlenirken, Au/DNA katalizör olarak kullanıldığında % 61 verim gözlenmiştir.



Şekil 2.40. Au/DNA katalizörü eşliğinde amit sentezi

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasallar

3,3,5,5-tetrametilsikloheksanon Aldrich firmasından, 1-metilpiperidin-4-on, 4-nitrobenzoil klorür, etanol Merck firmasından, 2-klorobenzoil klorür, 3-klorobenzoil klorür, 4-klorobenzoil klorür, 2-nitrobenzoil klorür, 3-nitrobenzoil klorür Acros Organics firmasından, malononitril Alfa Aesar firmasından temin edilmiştir.

3.2. Kullanılan Cihazlar

- ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi (GRÜMLAB) Bruker Avance III 400 MHz NMR Spektrometresi (^{13}C APT 100 MHz) cihazı ile alındı.
- Kütle spektroskopisi Amasya Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında AB Sciex 3200 Q Trap Mass Spectrometer cihazında alındı.
- FTIR spektrumları Hitit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde bulunan Thermo Scientific Nicolet 6700 FTIR cihazı ile alındı.
- Erime noktaları Hitit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Anorganik Kimya Laboratuvarında bulunan Stuart SMP30 cihazı ile belirlendi.

3.3. Sentezlenen Bileşikler

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin adları ve kısaltmaları Çizelge 3.1'de gösterilmektedir.

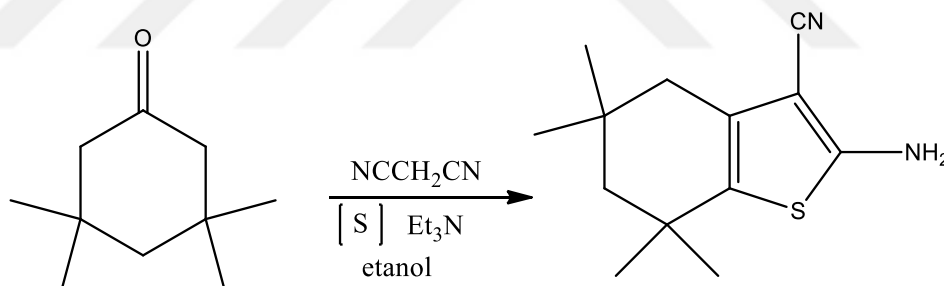
Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşiklerin adları ve kısaltmaları

Amin Bileşikleri	Kısaltmaları
2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen-3-karbonitril	1
Metil-2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat	2
Amit Bileşikleri	
N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)-2-nitrobenzamid	1a
N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)-3-nitrobenzamid	1b
N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)-4-nitrobenzamid	1c
2-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)benzamid	1d
3-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)-benzamid	1e
4-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[<i>b</i>]tiyofen-2-il)benzamid	1f
Metil-2-(2-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat	2a
Metil-2-(3-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat	2b
Metil-2-(4-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat	2c
Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat	2d
Metil-2-(3-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat	2e
Metil-2-(4-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- <i>c</i>]piridin-3-karboksilat	2f

3.4. Amin Bileşiklerinin Sentezi

3.4.1. 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-3-karbonitril bileşiğinin sentezi (1)

Altı yuvarlak bir balona sırasıyla 3,3,5,5-tetrametilsikloheksanon (1,54 g, 10 mmol), malononitril (0,66 g, 10 mmol), kükürt (0,32 g, 10 mmol), 15 mL saf etil alkol ilave edildi. Bu karışıma Et₃N (1,01 mL, 10 mmol) eklendi. Manyetik karıştırıcı üzerinde balon geri soğutucuya bağlandı ve karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım sıcaklığının önce 50 °C'ye kadar çıktığı görüldü. Daha sonra sıcaklığın düştüğü gözlemlendi. İTK ile başlangıç maddelerinin kalmadığı tespit edilene kadar (oda sıcaklığında 72 saat) karıştırıldı. Tepkime tamamlandığında üzerine saf su ilave edildi (20 mL) çöken ham ürün süzülerek ayrıldı ve etanolden yeniden kristallendirildi (Çolak *vd.* 2016, Akkaya Saroğlu 2019). Elde edilen amin bileşiği Şekil 3.1'de gösterilmektedir.

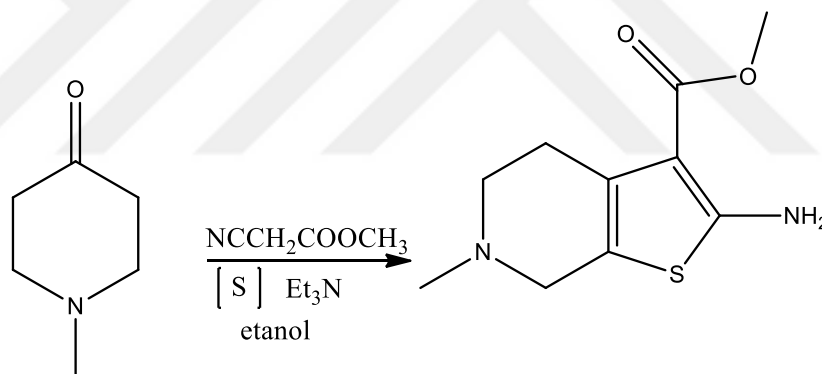


Şekil 3.1. Amin bileşiğinin sentezi (1)

Verim: % 82, E.N:114-116°C. C₁₃H₁₈N₂S: Elementel analiz; Bulunan (Hesaplanan) % C, 65,35 (66,62); % H, 7,58 (7,74); % N, 11,44 (11,95); % S, 13,49 (13,68). **FTIR (ATR, cm⁻¹):** νNH₂: 3404-3325 cm⁻¹; νC-H: 2901-2955 cm⁻¹; νCN: 2188 cm⁻¹; νC=C: 1453 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, δ ppm):** 4,75 ppm (b, 2H, -NH₂), 2,20 ppm (s, 2H, CH₂), 1,47 ppm, (s, 2H, CH₂) 1,21 ppm (s, 6H, CH₃ (7nolu)), 0,98 ppm (s, 6H, CH₃). **¹³C NMR (CDCl₃,δ-ppm):** 29,70, 30,75, 31,36, 33,55, 33,97, 38,58, 51,85, 115,90, 130,48, 130,78, 160,72.

3.4.2. Metil-2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşiğinin sentezi (2)

Altı yuvarlak bir balona sırasıyla 1-metilpiperidin-4-on (1,13 g, 10 mmol), metil-2-siyanoasetat (0,99 g, 10 mmol), kükürt (0,32 g, 10 mmol), 15 mL saf etil alkol ilave edildi. Bu karışıma Et₃N (1,01 mL, 10 mmol) eklendi. . Manyetik karıştırıcı üzerinde balon geri soğutucuya bağlandı ve karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım sıcaklığının önce 50 °C'ye kadar çıktığı görüldü. Daha sonra sıcaklığın düştüğü gözlemlendi. İTK ile başlangıç maddelerinin kalmadığı tespit edilene kadar (oda sıcaklığında 72 saat) karıştırıldı. Tepkime tamamlandığında üzerine saf su ilave edildi (20 mL) çöken ham ürün süzülerek ayrıldı ve etanolden yeniden kristallendirildi (Çolak vd. 2016, Akkaya Saroğlu 2019). Elde edilen amin bileşiği Şekil 3.1'de gösterilmektedir.



Şekil 3.2. Amin bileşiğinin sentezi (2)

Verim: % 78, E.N: 208-210°C. C₁₀H₁₄N₂O₂S, Elementel analiz: Bulunan (Hesaplanan): % C, 52,61 (53,08); % H, 6,02 (6,24); % N, 12,08 (12,38); % S, 13,97 (14,17). **FTIR (ATR, cm⁻¹)** : ν(NH₂) 3481-3377 cm⁻¹, alifatik CH'a ait gerilme titreşimi ν(CH)_{alif} 2949-2746 cm⁻¹, ν(C=O) 1654 cm⁻¹, δ(NH₂) 1608 cm⁻¹, ν (C-O) 1275 cm⁻¹, ν(C-N) 1255 cm⁻¹, ν(C-C) 1159 cm⁻¹, δ(C-S-C) 777 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, δ ppm)**: 6,01 ppm (NH₂, s, 2H); 3,82 ppm (OCH₃, s, 3H); 3,40 ppm (CH₂, s, 2H); 2,82 ppm (CH₂, m, 2H); 2,66 ppm (CH₂, t, 2H); 2,44 ppm (CH₃N, 3H). **¹³C APT (CDCl₃, δ-ppm)**: **Pozitif genlik**: 27,25, 52,35, 53,22, 105,07, 114,43, 130,58, 162,29, 166,34. **Negatif genlik**: 45,43, 50,68.

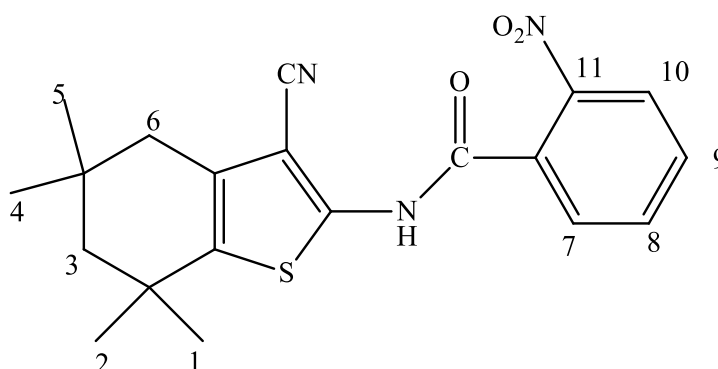
Karbonil (C=O) karbonu 161,76 ppm de, aromatik halkaya ait karbonlar 105,69-166,12 ppm de, karbonile bağı metoksi (-OCH₃) karbonu 29,62 ppm de, alifatik halkaya ait karbonlar 26,73-32,44 ppm aralığında ve -NCH₃ karbonu 21,43 ppm de gözlenmiştir (Altınar 2015, Çolak *vd.* 2016, Akkaya Saroğlu 2019).

3.5. Amit Bileşiklerinin Sentezi

Altı yuvarlak cam balon içerisine amin bileşiği (0,010 mol), süstitüe-benzoil klorür (0,010 mol) ve 1 damla piridin 20 mL toluen karışımı geri soğutucu altında toluen kaynayana kadar ısıtılarak karıştırıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Yaklaşık 4 saat sonunda tepkimenin tamamlandığı görüldü. Soğutulan karışımda toluen döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Katı ürün su ile yıkanarak piridinyum hidroklorür uzaklaştırıldı. Katı ürün, etil alkolde kristallendirildi. Maddenin saf olup olmadığı etilasetat-n-heksan (1:1) çözücülerinde İTK ile kontrol edildi.

3.5.1. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiyofen-2-il)-2-nitrobenzamid bileşiğinin sentezi (1a)

Madde 3.5'te belirtildiği gibi 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiyofen-3-karbonitril (0,010 mol, 2,34 g), 2-nitrobenzoil klorür (0,010 mol, 1,85 g) bileşiklerinden çıkılarak sentezlendi. Sentezlenen bileşik Şekil 3.3'de gösterilmektedir. Erime Noktası: 141-142 °C, Verim : % 62.

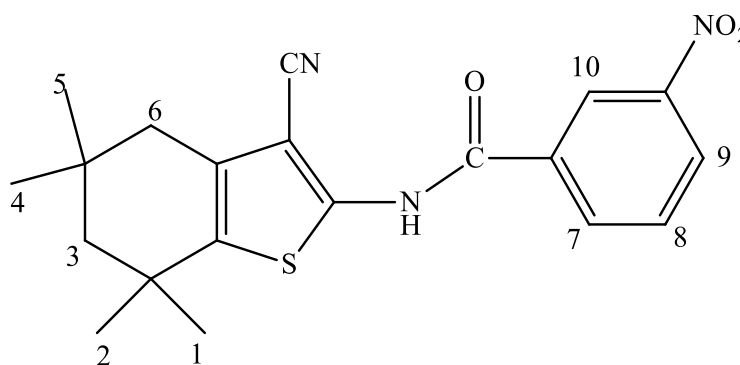


Şekil 3.3. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiyofen-2-il)-2-nitrobenzamid bileşiği (1a)

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3214 cm^{-1} (NH), 3040 cm^{-1} (Ar-H), 2945-2904 cm^{-1} (Alip. C-H), 2188 cm^{-1} (CN), 1622 cm^{-1} (C=O). **^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm):** 9,76 ppm (NH, 1H), 8,20 ppm (d, Ar-H (10), 1H), 7,78 ppm (t, Ar-H(9), 1H), 7,68 ppm (t, Ar-H (8), 1H), 7,63 ppm (d, Ar-H(7), 2H), 2,23 ppm (s, CH_2 (6), 2H), 1,60 ppm, (s, CH_2 (3), 2H), 1,36 ppm (s, CH_3 (1,2), 6H), 1,04 ppm (s, CH_3 (4,5), 6H). **^{13}C APT-NMR (CDCl_3 , δ ppm):** **Pozitif Genlik:** 134,02, 131,20, 129,24, 124,20, 33,60, 29,46. **Negatif Genlik:** 163,33, 147,52, 146,22, 139,22, 130,93, 130,67, 114,12, 51,97, 37,97, 34,39, 31,54. **MSMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 383,46 (hesaplanan); $[\text{M}-\text{H}]^+$: 382,2, $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_3] = 219,0$.

3.5.2. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiyofen-2-il)-3-nitrobenzamid bileşiğinin sentezi (1b)

Madde 3.5'te belirtildiği gibi 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiyofen-3-karbonitril (0,010 mol, 2,34 g), 3-nitrobenzoil klorür (0,010 mol, 1,85 g) bileşiklerinden çıkılarak sentezlendi. Sentezlenen bileşik Şekil 3.4'de gösterilmektedir. Erime Noktası: 231-232 °C, Verim : % 66.



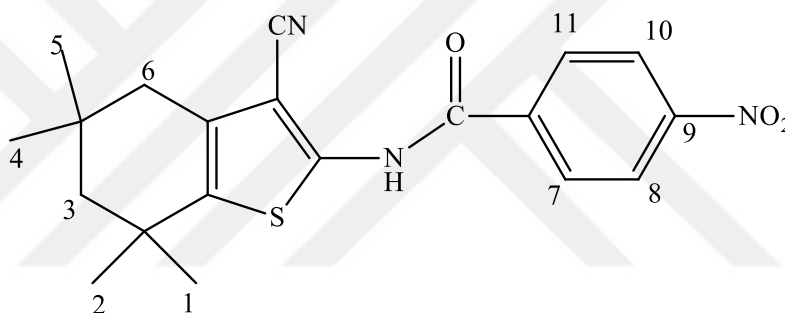
Şekil 3.4. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiyofen-2-il)-3-nitrobenzamid bileşiği (1b)

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3190 cm^{-1} (NH), 3064 cm^{-1} (Ar-H), 2940-2910 cm^{-1} (Alip. C-H), 2223 cm^{-1} (CN), 1669 cm^{-1} (C=O). **^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm):** 9,64 ppm (NH, 1H), 8,88 ppm (s, Ar-H(10), 1H), 8,50 ppm (d, Ar-H (9), 1H), 8,32 ppm (d, Ar-H (7), 1H), 7,79 ppm (t, Ar-H(8), 1H), 2,36 ppm (s, CH_2 (6), 2H), 1,62 ppm, (s, CH_2 (3), 2H) 1,39 ppm (s, CH_3 (1,2), 6H), 1,04 ppm (s, CH_3 (4,5), 6H). **^{13}C APT-NMR (CDCl_3 , δ ppm):**

Pozitif Genlik: 132,71, 130,42, 127,07, 122,64, 33,81, 29,46. **Negatif Genlik:** 161,25, 146,23, 140,42, 133,49, 129,94, 114,33, 51,99, 37,96, 34,08, 31,25. **MSMS (ESI):m/z** [M+H]⁺ C₂₀H₂₁N₃O₃S: 383,46 (hesaplanan); [M+H]⁺: 382,1 [M-C₇H₄N₂O₃] =219,0.

3.5.3. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)-4-nitrobenzamid bileşiğinin sentezi (1c)

Madde 3.5'te belirtildiği gibi 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-3-karbonitril (0,010 mol, 2,34 g), 4-nitrobenzoil klorür (0,010 mol, 1,85 g) bileşiklerinden çıkılarak sentezlendi. Sentezlenen bileşik Şekil 3.5'de gösterilmektedir. Erime Noktası: 280-282 °C, Verim: % 62.

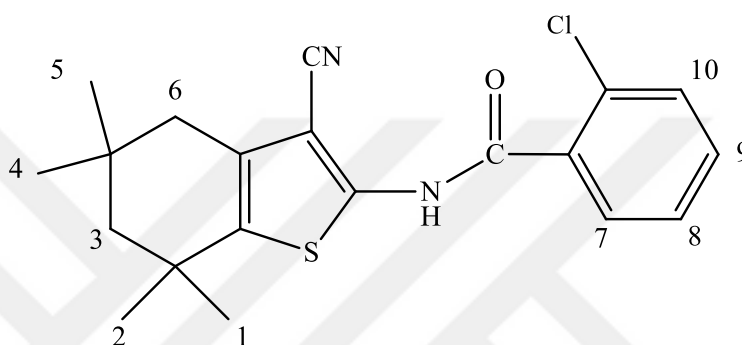


Şekil 3.5. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)-4-nitrobenzamid bileşiği (1c)

FTIR (ATR, cm⁻¹): 3201 cm⁻¹ (NH), 3073 cm⁻¹ (Ar-H), 2940 cm⁻¹ (Alip. C-H), 2203 cm⁻¹(CN), 1670 cm⁻¹ (C=O). **¹H NMR (CDCl₃, δ ppm):** 9,18 ppm (NH, 1H), 8,41 ppm (d, Ar-H(8,9), 2H), 8,13 ppm (d, Ar-H(7,10), 2H) 2,41 ppm (s, CH₂(6), 2H), 1,63 ppm, (s, CH₂(3), 2H) 1,39 ppm (s, CH₃(1,2)), 1,08 ppm (s, CH₃(4,5)). **¹³C APT-NMR (CDCl₃, δ ppm):** **Pozitif Genlik:** 128,86, 124,20, 33,96, 29,58. **Negatif Genlik:** 161,89, 150,34, 139,78, 137,41, 129,92, 114,60, 51,76, 38,15, 34,27, 31,43. **MSMS (ESI):m/z** [M+H]⁺ C₂₀H₂₁N₃O₃S: 383,46 (hesaplanan); [M-H]⁺: 382,0 [M-C₇H₄N₂O₃] =219,0.

3.5.4. 2-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*] tiyofen-2-il)benzamid bileşğinin sentezi (1d)

Madde 3.5'te belirtildiği gibi 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]-tiyofen-3-karbonitril (0,010 mol, 2,34 g), 2-klorobenzoil klorür (0,010 mol, 1,74 g) bileşiklerinden çıkılarak sentezlendi. Sentezlenen bileşik Şekil 3.6'da gösterilmektedir. Erime Noktası: 115-117 °C, Verim : % 72.



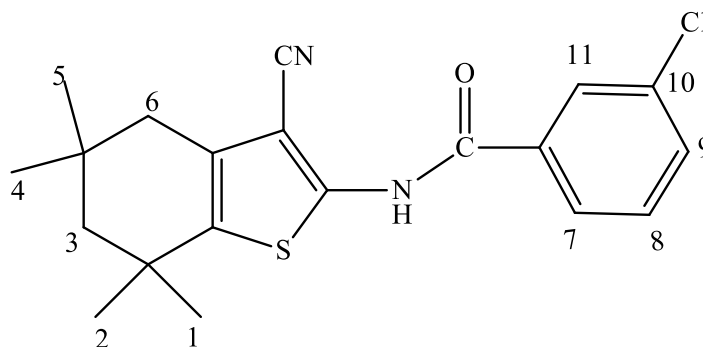
Şekil 3.6. 2-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7- tetrahidrobenzo [*b*]tiyofen-2-il)benzamid bileşği (1d)

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3107 cm^{-1} (NH), 3067 cm^{-1} (Ar-H), 2956 cm^{-1} (Alip. C-H), 2223 cm^{-1} (CN), 1675 cm^{-1} (C=O). **^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm):** 9,55 ppm (NH, 1H), 7,96 ppm (d, Ar-H(10), 1H), 7,47-7,52 ppm (m, Ar-H, 3H), 2,41 ppm (s, CH_2 (6), 2H), 1,62 ppm, (s, CH_2 (3), 2H), 1,39 ppm (s, CH_3 (1,2), 6H), 1,05 ppm (s, CH_3 (4,5), 6H). **^{13}C APT-NMR (CDCl_3 , δ ppm): Pozitif Genlik:** 133,05, 131,69, 131,09, 127,64, 33,95, 29,60. **Negatif Genlik:** 162,10, 146,59, 139,13, 131,39, 114,46, 51,84, 38,13, 34,23, 31,44. **MSMS (ESI):**m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OS}$: 372,91 (hesaplanan); $[\text{M}-\text{H}]^+$: 371,4 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_3\text{ClO}]=234,12$, $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}]=219,0$.

3.5.5. 3-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*] tiyofen-2-il)-benzamid bileşğinin sentezi (1e)

Madde 3.5'te belirtildiği gibi 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]-tiyofen-3-karbonitril (0,010 mol, 2,34 g), 3-klorobenzoil klorür (0,010 mol, 1,74 g)

bileşiklerinden çıkılarak sentezlendi. Sentezlenen bileşik Şekil 3.7’de gösterilmektedir. Erime Noktası: 120-121 °C, Verim : % 71.

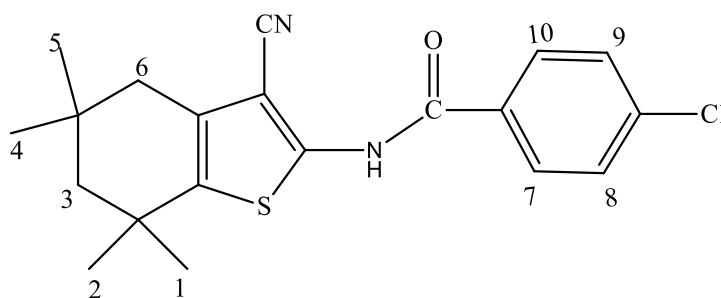


Şekil 3.7. 3-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiyofen-2-il)-benzamid bileşiği (1e)

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3204 cm^{-1} (NH), 3084 cm^{-1} (Ar-H), 2950-2920 cm^{-1} (Alip. C-H), 2229 cm^{-1} (CN), 1670 cm^{-1} (C=O). **^1H NMR (CDCl_3 , δ):** 9,57 ppm (NH, 1H), 8,79 ppm (s, Ar-H (10), 1H), 8,42 ppm (d, Ar-H(9), 1H), 8,25 ppm (d, Ar-H(7), 1H), 7,69 ppm (t, Ar-H(8), 1H), 2,36 ppm (s, CH_2 (6), 2H), 1,62 ppm (s, CH_2 (3), 2H), 1,39 ppm (s, CH_3 (1,2), 6H), 1,07 ppm (s, CH_3 (4,5), 6H). **^{13}C APT-NMR (CDCl_3 , δ):** Pozitif **Genlik:** 132,71, 130,42, 126,77, 122,64, 33,60, 29,17. **Negatif Genlik:** 161,48, 145,93, 139,49, 133,49, 129,63, 114,13, 51,49, 38,24, 34,59, 31,25. **MSMS (ESI):**m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OS}$: 372,91 (hesaplanan); $[\text{M}-\text{H}]^+$: 371,2, $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}] = 219,11$.

3.5.6. 4-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiyofen-2-il)benzamid bileşiğinin sentezi (1f)

Madde 3.5’te belirtildiği gibi 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiyofen-3-karbonitril (0,010 mol, 2,34 g), 4-klorobenzoil klorür (0,010 mol, 1,74 g) bileşiklerinden çıkılarak sentezlendi. Sentezlenen bileşik Şekil 3.8’de gösterilmektedir. Erime Noktası: 240-242 °C, Verim : % 74.

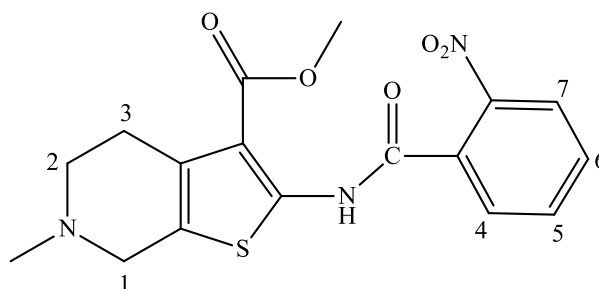


Şekil 3.8. 4-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiyofen-2-il)benzamid bileşiği (1f)

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3202 cm^{-1} (NH), 3061 cm^{-1} (Ar-H), 2945-2920 cm^{-1} (Alip. C-H), 2217 cm^{-1} (CN), 1672 cm^{-1} (C=O). **^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) :** 8,87 ppm (NH, 1H), 7,90 ppm (d, Ar-H(7,10), 2H), 7,55 ppm (d, Ar-H (8,9), 2H), 2,42 ppm (s, CH_2 (6), 2H), 1,59 ppm (s, CH_2 (3), 2H) 1,38 ppm (s, CH_3 (1,2), 6H), 1,07 ppm (s, CH_3 (4,5), 6H). **^{13}C APT-NMR (CDCl_3 , δ ppm) :** **Pozitif Genlik:** 128,33, 123,39, 126,77, 122,64, 33,33, 28,96. **Negatif Genlik:** 161,23, 149,78, 139,22, 136,86, 129,34, 114,11, 50,90, 37,47, 33,62, 30,74. **MSMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OS}$: 372,91 (hesaplanan); $[\text{M}-\text{H}]^+$: 371,3; $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}] = 219,11$.

3.5.7. Metil-2-(2-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşiğinin sentezi (2a)

Madde 3.5'te belirtildiği gibi metil 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat (0,010 mol, 2,26 g), 2-nitrobenzoil klorür (0,010 mol, 1,85 g) bileşiklerinden çıkılarak sentezlendi. Sentezlenen bileşik Şekil 3.9'da gösterilmektedir. Erime Noktası: 114-116 $^{\circ}\text{C}$, Verim : % 63.

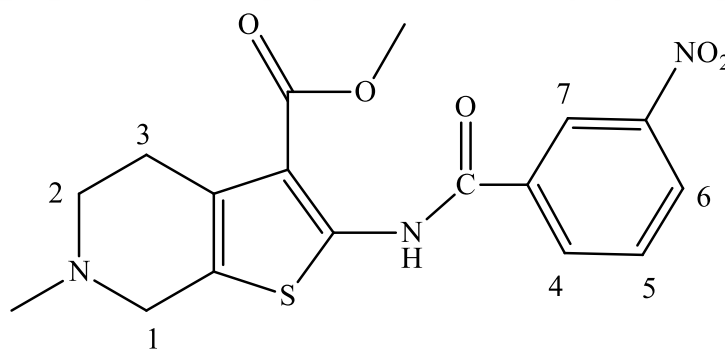


Şekil 3.9. Metil-2-(2-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşiği (2a)

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3376 cm^{-1} (NH), 3078 cm^{-1} (Ar-H), 2946 cm^{-1} (Alip. C-H), 1656 cm^{-1} (C=O). **^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm):** 10,11 ppm (s, NH), 7,77 ppm (d, Ar-H(7), 1H), 7,30 ppm (m, Ar-H(4,5,6), 3H), 3,80 ppm (s, OCH_3 , 3H), 3,38 ppm (s, CH_2 (1), 2H), 2,85 ppm (t, CH_2 (3), 2H), 2,65 ppm (t, CH_2 (2), 2H), 2,40 ppm (s, NCH_3 , 3H). **^{13}C APT-NMR (CDCl_3 , δ ppm): Pozitif Genlik:** 135,06, 132,20, 129,63, 125,20, 49,12, 45,26. **Negatif Genlik:** 166,10, 164,60, 147,00, 145,65, 139,49, 131,42, 130,14, 114,89, 54,05, 52,78, 31,03. **MSMS (ESI):m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$** $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 375,40 (hesaplanan); $[\text{M}+\text{H}]^+$: 376,2, $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_3\text{NO}_3]=226,0$.

3.5.8. Metil-2-(3-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşiğinin sentezi (2b)

Madde 3.5'te belirtildiği gibi metil 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat (0,010 mol, 2,26 g), 3-nitrobenzoil klorür (0,010 mol, 1,85 g) bileşiklerinden çıkılarak sentezlendi. Sentezlenen bileşik Şekil 3.10'da gösterilmektedir. Erime Noktası: 95-96 °C, Verim : % 65.



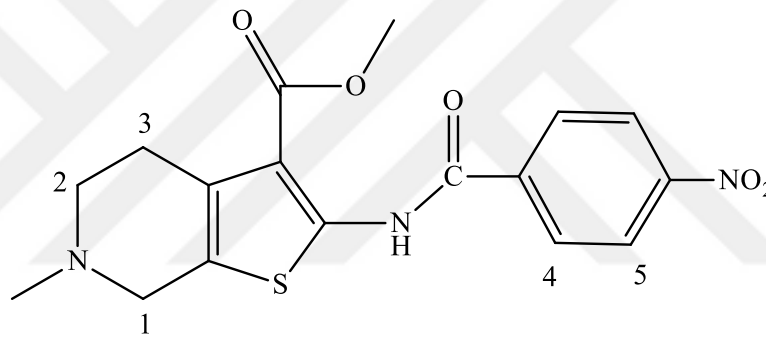
Şekil 3.10. Metil-2-(3-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşiği (2b)

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3192 cm^{-1} (NH), 3073 cm^{-1} (Ar-H), 2950-2896 cm^{-1} (Alip. C-H), 1683 cm^{-1} (C=O). **^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm):** 9,59 ppm (s, NH), 8,83 ppm (s, Ar-H(7), 1H), 8,50 ppm (d, Ar-H(6), 1H), 8,27 ppm (d, Ar-H(4), 1H), 7,79 ppm (t, Ar-H(5), 1H), 3,73 ppm (s, OCH_3 , 3H), 3,38 ppm (s, CH_2 (1), 2H), 2,83 ppm (t, CH_2 (3), 2H), 2,67 ppm (t, CH_2 (2), 2H), 2,40 ppm (s, NCH_3 , 3H). **^{13}C APT-NMR (CDCl_3 , δ) :** **Pozitif Genlik:** 132,50, 129,94, 126,56, 123,11, 125,20, 48,33, 44,19. **Negatif Genlik:**

166,68, 161,75, 146,23, 139,49, 133,49, 129,63, 114,89, 51,49, 50,69, 29,75. **MSMS (ESI):**m/z [M+H]⁺ C₁₇H₁₇N₃O₅S: 375,40 (hesaplanan); [M+H]⁺: 376,1, [M-C₇H₃NO₃]=226,0.

3.5.9. Metil-2-(4-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşiğinin sentezi (2c)

Madde 3.5'te belirtildiği gibi metil 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat (0,010 mol, 2,26 g), 4-nitrobenzoil klorür (0,010 mol, 1,85 g) bileşiklerinden yola çıkılarak sentezlendi. Sentezlenen bileşik Şekil 3.11'de gösterilmektedir. Erime Noktası: 128-130 °C, Verim : % 65.

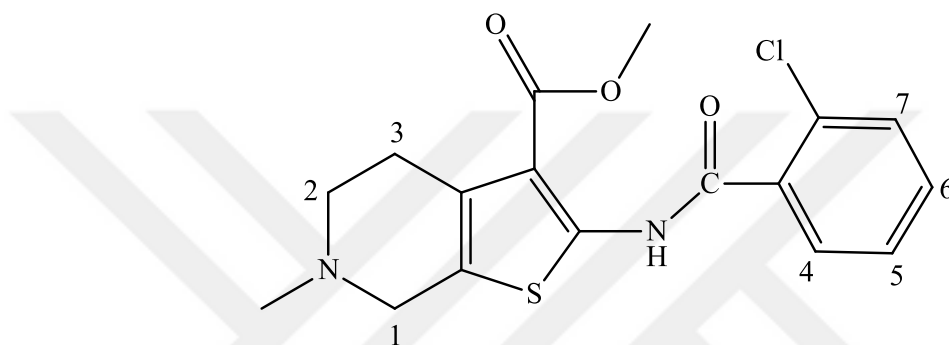


Şekil 3.11. Metil-2-(4-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşiği (2c)

FTIR (ATR, cm⁻¹): 3195 cm⁻¹ (NH), 3070 cm⁻¹ (Ar-H), 2944-2917 cm⁻¹ (Alip. C-H), 1673 cm⁻¹ (C=O). **¹H NMR (CDCl₃, δ ppm):** 9,25 ppm (s, NH), 8,40 ppm (d, Ar-H (5), 2H), 8,20 ppm (d, Ar-H(4), 2H), 3,80 ppm (s, OCH₃, 3H), 3,38 ppm (s, CH₂(1), 2H), 2,83 ppm (t, CH₂(3), 2H), 2,69 ppm (t, CH₂(2), 2H), 2,45 ppm (s, NCH₃, 3H). **¹³C APT-NMR (CDCl₃, δ ppm) : Pozitif Genlik:** 129,14, 124,20, 50,69, 42,11. **Negatif Genlik:** 166,10, 163,04, 150,37, 139,72, 137,65, 130,12, 114,60, 53,25, 51,69, 28,67. **MSMS (ESI):**m/z [M+H]⁺ C₁₇H₁₇N₃O₅S: 375,40 (hesaplanan); [M+H]⁺: 376,2, [M-C₇H₃NO₃]=226,0.

3.5.10. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşğinin sentezi (2d)

Madde 3.5'te belirtildiği gibi metil 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat (0,010 mol, 2,26 g), 2-klorobenzoil klorür (0,010 mol, 1,74 g) bileşiklerinden çıkılarak sentezlendi. Sentezlenen bileşik Şekil 3.12'de gösterilmektedir. Erime Noktası: 100-102 °C, Verim : % 68.



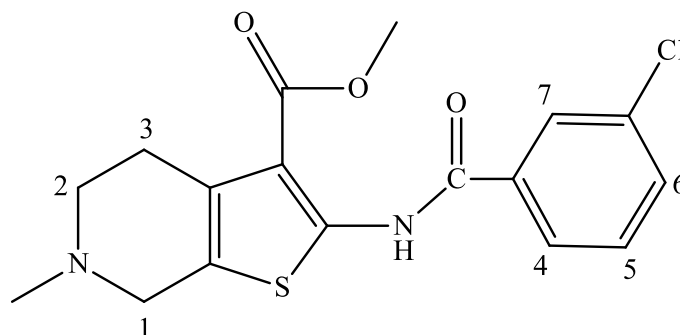
Şekil 3.12. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşğinin sentezi (2d)

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3263 cm^{-1} (NH), 3141 cm^{-1} (Ar-H), 2953 cm^{-1} (Alip. C-H), 1661 cm^{-1} (C=O). **^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm):** 9,49 ppm (s, NH), 7,90 ppm (d, Ar-H(7), 1H), 7,48 ppm (m, Ar-H(4,5,6), 3H), 3,93 ppm (s, OCH_3 , 3H), 3,46 ppm (s, $\text{CH}_2(1)$, 2H), 2,89 ppm (t, $\text{CH}_2(3)$, 2H), 2,67 ppm (t, $\text{CH}_2(2)$, 2H), 2,45 ppm (s, NCH_3 , 3H). **^{13}C APT-NMR (CDCl_3 , δ) :** **Pozitif Genlik:** 133,28, 131,69, 130,13, 127,55, 51,70, 40,61, 28,68. **Negatif Genlik:** 166,88, 61,74, 146,73, 139,50, 130,90, 114,62, 55,05, 53,27, 28,68. **MSMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: 364,85 (hesaplanan); $[\text{M}+\text{H}]^+$: 365,1, $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_3\text{ClO}] = 226,0$.

3.5.11. Metil-2-(3-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşğinin sentezi (2e)

Madde 3.5'te belirtildiği gibi metil 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat (0,010 mol, 2,26 g), 3-klorobenzoil klorür (0,010 mol, 1,74 g)

bileşiklerinden çıkılarak sentezlendi. Sentezlenen bileşik Şekil 3.13'de gösterilmektedir. Erime Noktası: 110-111 °C, Verim : % 74.

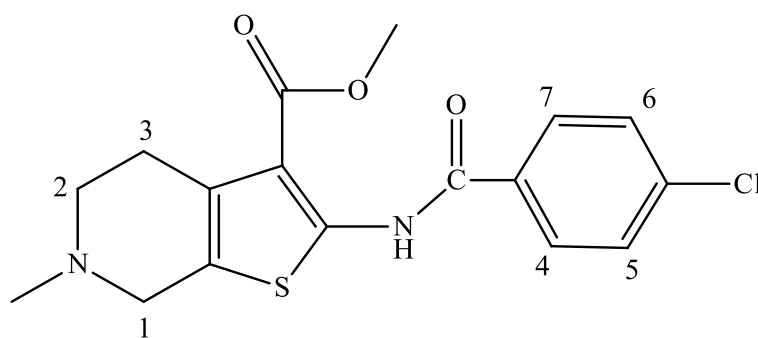


Şekil 3.13. Metil-2-(3-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşiği (2e)

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3219 cm^{-1} (NH), 3143 cm^{-1} (Ar-H), 2940 cm^{-1} (Alip. C-H), 1661 cm^{-1} (C=O). **^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm):** 9,72 ppm (s, NH), 8,94 ppm (s, Ar-H(7) 1H), 8,55 ppm (d, Ar-H(4), 1H), 8,38 ppm (d, Ar-H(6), 1H), 7,86 ppm (t, Ar-H(5), 1H), 3,80 ppm (s, OCH_3 , 3H), 3,38 ppm (s, $\text{CH}_2(1)$, 2H), 2,85 ppm (t, $\text{CH}_2(3)$, 2H), 2,65 ppm (t, $\text{CH}_2(2)$, 2H), 2,45 ppm (s, NCH_3 , 3H). **^{13}C APT-NMR (CDCl_3 , δ ppm):** **Pozitif Genlik:** 133,28, 130,63, 127,56, 123,40, 34,39, 29,75. **Negatif Genlik:** 162,03, 147,01, 134,28, 129,94, 114,62, 52,26, 38,74, 34,59, 31,79. **MSMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: 364,85 (hesaplanan); $[\text{M}+\text{H}]^+$: 365,1, $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_3\text{ClO}] = 226,0$.

3.5.12. Metil-2-(4-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşiğinin sentezi (2f)

Madde 3.5'te belirtildiği gibi metil 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat (0,010 mol, 2,26 g), 4-klorobenzoil klorür (0,010 mol, 1,74 g) bileşiklerinden çıkılarak sentezlendi. Sentezlenen bileşik Şekil 3.14'de gösterilmektedir. Erime Noktası: 186-188 °C, Verim : % 72.



Şekil 3.14. Metil-2-(4-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno [2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşiği (2f)

FTIR (ATR, cm^{-1}): 3246 cm^{-1} (NH), 3116 cm^{-1} (Ar-H), 2950-2800 cm^{-1} (Alip. C-H), 1673 cm^{-1} (C=O). **^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm):** 8,94 ppm (s, NH), 7,96 ppm (d, Ar-H(4,7), 2H), 7,62 ppm (d, Ar-H(5,6), 2H), 3,73 ppm (s, OCH_3 , 3H), 3,31 ppm (s, CH_2 (1), 2H), 2,81 ppm (t, CH_2 (3), 2H), 2,60 ppm (t, CH_2 (2), 2H), 2,48 ppm (s, NCH_3 , 3H). **^{13}C APT-NMR (CDCl_3 , δ ppm): Pozitif Genlik:** 127,07, 123,91, 51,98, 41,61. **Negatif Genlik:** 166,38, 161,73, 145,43, 139,72, 137,41, 129,34, 114,33, 56,35, 54,55, 29,46. **MSMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: 364,85 (hesaplanan); $[\text{M}+\text{H}]^+$: 365,1, $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_3\text{ClO}]=226,0$.

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda amit grubu içeren aminotiyofen bileşiklerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Literatürde bu tür bileşiklerin fazla çalışılmadığı görülmüştür. Bu nedenle, aminotiyofen grubu içeren bazı amit bileşiklerinin sentezlenmesi gerçekleştirilmiş ve bu alanda yeni maddeler literatüre kazandırılmıştır.

Bu çalışmada öncelikle keton bileşiklerinden çıkılarak iki adet aminotiyofen bileşiği sentezlendi. Sentezlenen aminotiyofen türevi bileşikler kristal saflıkta bileşiklerdir. Sentezlenmiş olan bu aminotiyofen türevi bileşiklerine 2,3,4 konumlarında klor ve nitro grubu içeren benzoil klorür bileşikleri ile etkileştirilerek amit bileşikleri sentezlendi. Sentezlenmiş olan bileşiklerimiz etanolde kristallendirildikten sonra İTK (etil asetat: n-heksan, 1:1) ile kontrol edildiğinde tek bir maddenin olduğu görülmüştür.

4.1. FTIR Spektrumu

Sentezlenen amit bileşiklerinin FTIR spektrumlarında NH gerilme pikleri **1a-f** bileşikleri için sırasıyla 3214, 3190, 3201, 3107, 3204, 3202 cm^{-1} , **2a-f** bileşikleri için 3376, 3192, 3195, 3263, 3219, 3246 cm^{-1} olarak gözlemlenmiştir. Ar-H gerilme pikleri **1a-f** bileşikleri için sırası ile 3040, 3064, 3073, 3067, 3084, 3061 cm^{-1} , **2a-f** bileşikleri için sırası ile 3078, 3073, 3070, 3141, 3143, 3116 cm^{-1} olarak gözlemlenmiştir. Alifatik C-H gerilme pikleri **1a-f** bileşikleri için 2956-2904 cm^{-1} , **2a-f** bileşikleri için 2953-2800 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir. Amit karboniline ait pikler **1a-f** bileşiği için sırası ile 1622, 1669, 1670, 1675, 1670, 1672 cm^{-1} , **2a-f** bileşikleri için sırasıyla 1656, 1683, 1673, 1661, 1661, 1673 cm^{-1} olarak gözlemlenmiştir. **1a-f** bileşiğindeki CN grupları sırasıyla 2188, 2223, 2203, 2223, 2229, 2217 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir (Çizelge 4.1.) (Abd-El-Aziz ve Afifi 2006, Mavrova *vd.* 2016, Khalifa ve Algothami 2020, Zhang *vd.* 2020).

4.2. ^1H NMR Spektrumu

Amit bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında NH protonları **1a-f** bileşikleri için 9,76, 9,64, 9,18, 9,55, 9,57, 8,87 ppm aralığında, **2a-f** bileşikleri için 10,11, 9,59, 9,25, 9,49,

9,72, 8,94 ppm aralığında görülmüştür. Aromatik protonlar **1a** bileşiği için 8,20-7,63 ppm, **1b** bileşiği için 8,88-7,79 ppm, **1c** bileşiği için 8,41-8,13 ppm, **1d** bileşiği için 7,96-7,52 ppm, **1e** bileşiği için 8,42-7,69 ppm, **1f** bileşiği için 7,90-7,55 ppm, **2a** bileşiği için 7,77-7,30 ppm, **2b** bileşiği için 8,83-7,79 ppm, **2c** bileşiği için 8,40-8,20 ppm, **2d** bileşiği için 7,90-7,48 ppm, **2e** bileşiği için 8,94-7,86 ppm ve **2f** bileşiği için 7,96-7,62 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Alifatik protonlar, amin bileşiklerinde gözlenen piklerle aynı sayıda ve aynı yarılmalarda çok az bir kimyasal değişme aralığında gözlemlenmiştir (Abd-El-Aziz ve Afifi 2006, Mavrova *vd.* 2016, Khalifa ve Algothami 2020, Zhang *vd.* 2020). Elde edilen ¹H NMR verileri Çizelge 4.2 ve Çizelge 4.3'de gösterilmiştir.

4.3. ¹³C APT Spektrumu

Bileşiklerin ¹³C APT spektrumlarında, bileşikteki karbon sayısı kadar pik olduğu görülmüştür. Üzerinde hidrojen atomu bulunmayan karbonlar ile CH₂ karbonları aynı fazda, CH ile CH₃ karbonlarının da aynı fazda çıktıkları gözlemlenmiştir. Buna ek olarak CN grubundaki karbonun da üzerinde hidrojen bulundurmayan karbonlar ve CH₂ ile aynı fazda çıktığı görülmüştür.

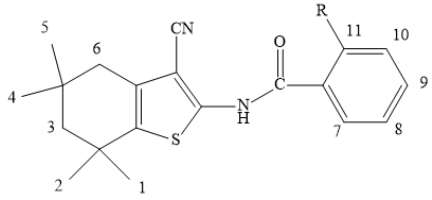
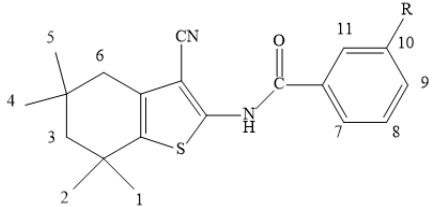
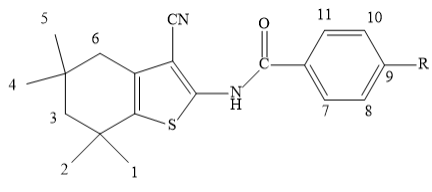
4.4. Kütle Spektrumu

Elde edilen bileşiklerin kütle spektrumlarına bakıldığında; 1a-f bileşiklerinde [M-H]⁺ iyon piki, 2a-f bileşiklerinde [M+H]⁺ iyon piki gözlenmiştir.

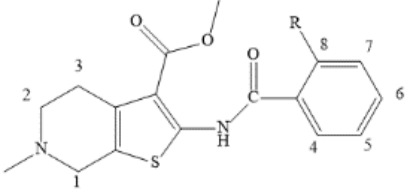
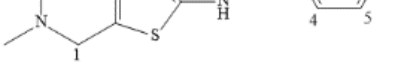
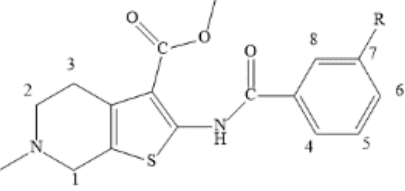
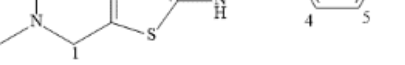
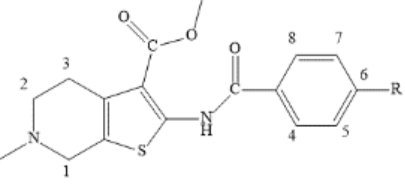
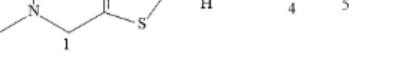
Çizelge 4.1. Sentezlenen bileşiklerin FTIR verilerinin gösterimi

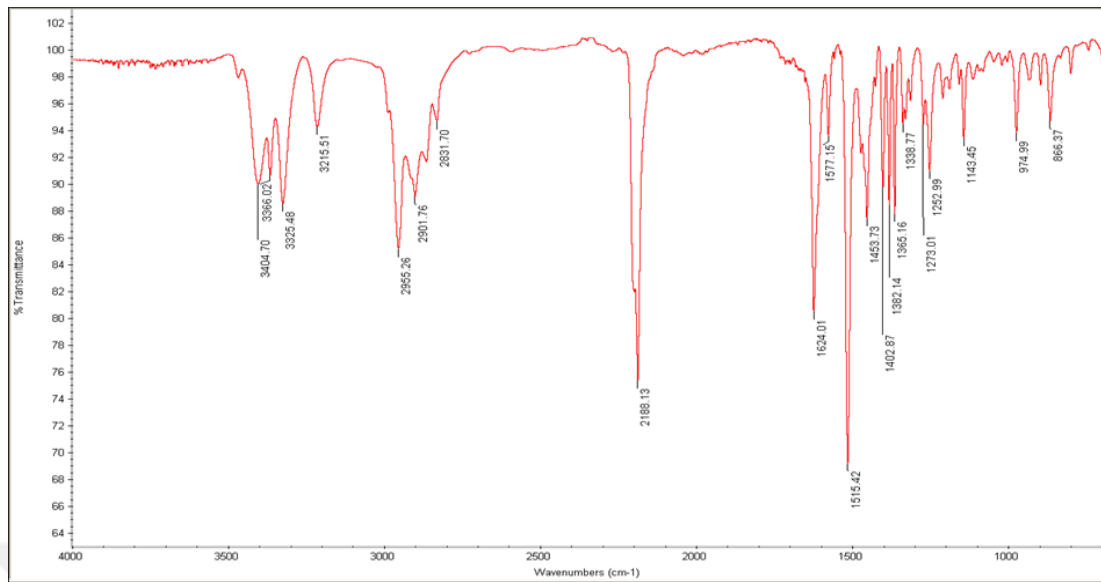
	1a-f bileşikleri	2a-f bileşikleri
NH gerilme pikleri	3214, 3190, 3201, 3107, 3204, 3202 cm^{-1}	3376, 3192, 3195, 3263, 3219, 3246 cm^{-1}
Ar-H gerilme pikleri	3040, 3064, 3073, 3067, 3084, 3061 cm^{-1}	3078, 3073, 3070, 3141, 3143, 3116 cm^{-1}
Alifatik C-H gerilme pikleri	2956-2904 cm^{-1}	2953-2800 cm^{-1}
Amit karboniline ait pikler	1622, 1669, 1670, 1675, 1670, 1672 cm^{-1}	1656, 1683, 1673, 1661, 1661, 1673 cm^{-1}
CN grubu pikleri	2188, 2223, 2203, 2223, 2229, 2217 cm^{-1}	--

Çizelge 4.2. Sentezlenen 1a,1b,1c,1d,1e,1f bileşiklerinin ¹H NMR verilerinin gösterimi

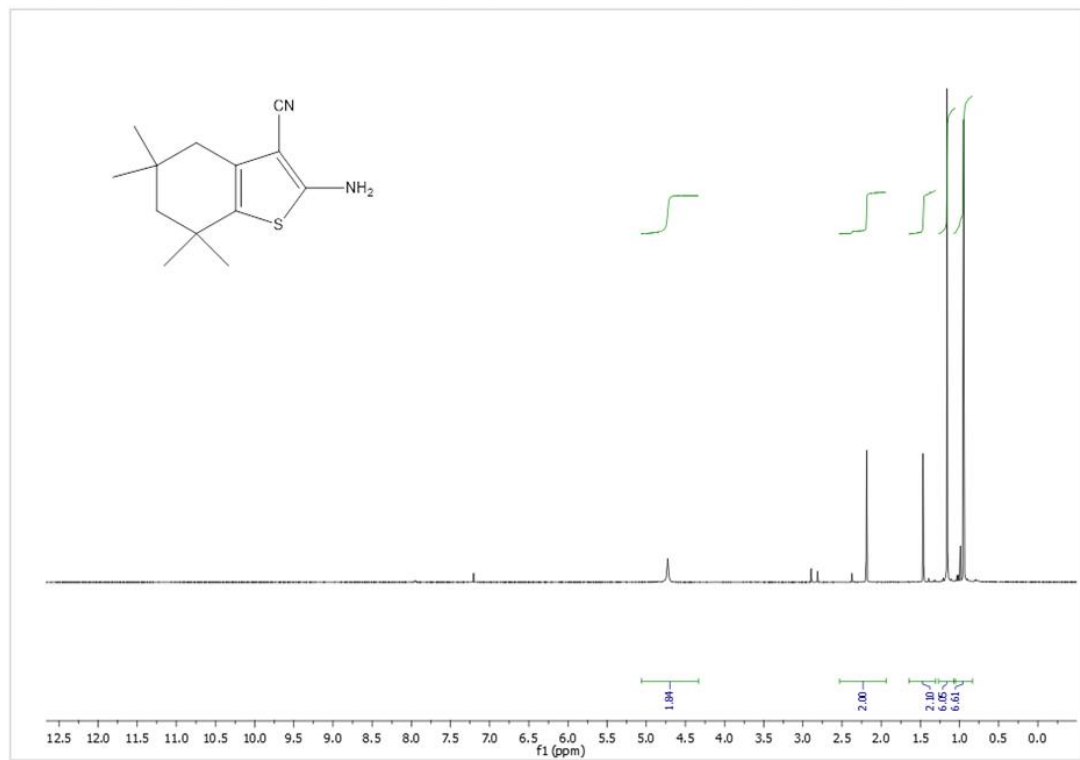
Bileşik	Bileşiğin Kısaltması	CH ₃ (1,2) (ppm)	CH ₃ (4,5) (ppm)	CH ₂ (3) (ppm)	CH ₂ (6) (ppm)	Ar-H(7) (ppm)	Ar-H(8) (ppm)	Ar-H(9) (ppm)	Ar-H(10) (ppm)	Ar-H(11) (ppm)	NH (ppm)
	1a	1,36	1,04	1,60	2,23	7,63	7,68	7,78	8,20	–	9,76
	1d	1,39	1,05	1,62	2,41	7,47-7,52	7,47-7,52	7,47-7,52	7,96	–	9,55
	1b	1,39	1,04	1,62	2,36	8,32	7,79	8,50	–	8,88	9,64
	1e	1,39	1,07	1,62	2,36	8,25	7,69	8,42	–	8,79	9,57
	1c	1,39	1,08	1,63	2,41	8,13	8,41	–	8,41	8,13	9,18
	1f	1,38	1,07	1,59	2,42	7,90	7,55	–	7,55	7,90	8,87

Çizelge 4.3. Sentezlenen 2a,2b,2c,2d,2e,2f bileşiklerinin ¹H NMR verilerinin gösterimi

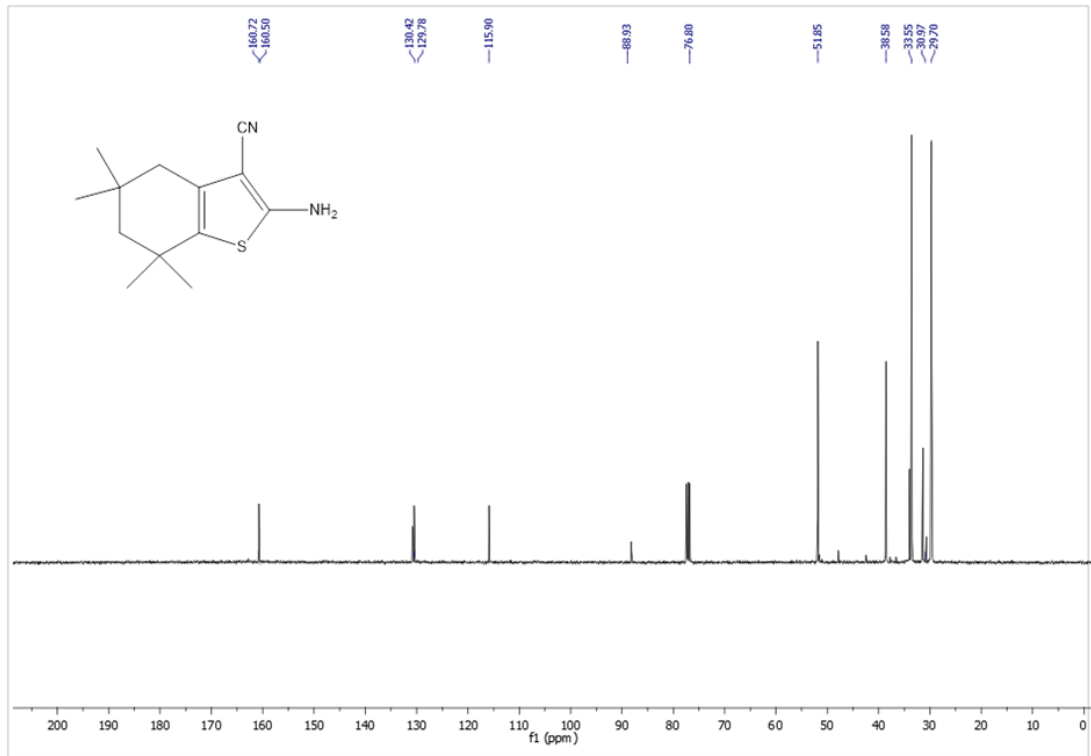
Bileşik	Bileşimin Kısaltması	CH ₃ N (ppm)	CH ₂ (1) (ppm)	CH ₂ (2) (ppm)	CH ₂ (3) (ppm)	OCH ₃ (ppm)	NH (ppm)	Ar-H(4) (ppm)	Ar-H(5) (ppm)	Ar-H(6) (ppm)	Ar-H(7) (ppm)	Ar-H(8) (ppm)
	2a	2,40	3,38	2,65	2,85	3,80	10,11	7,30	7,30	7,30	7,77	–
	2d	2,45	3,46	2,67	2,89	3,93	9,49	7,48	7,48	7,48	7,90	–
	2b	2,40	3,38	2,67	2,83	3,73	9,59	8,27	7,79	8,50	–	8,83
	2e	2,45	3,38	2,65	2,85	3,80	9,72	8,55	7,86	8,38	–	8,94
	2c	2,45	3,38	2,69	2,83	3,80	9,25	8,20(d)	8,40(d)	–	8,40(d)	8,20(d)
	2f	2,48	3,31	2,60	2,81	3,73	8,94	7,96	7,62	–	7,62	7,96



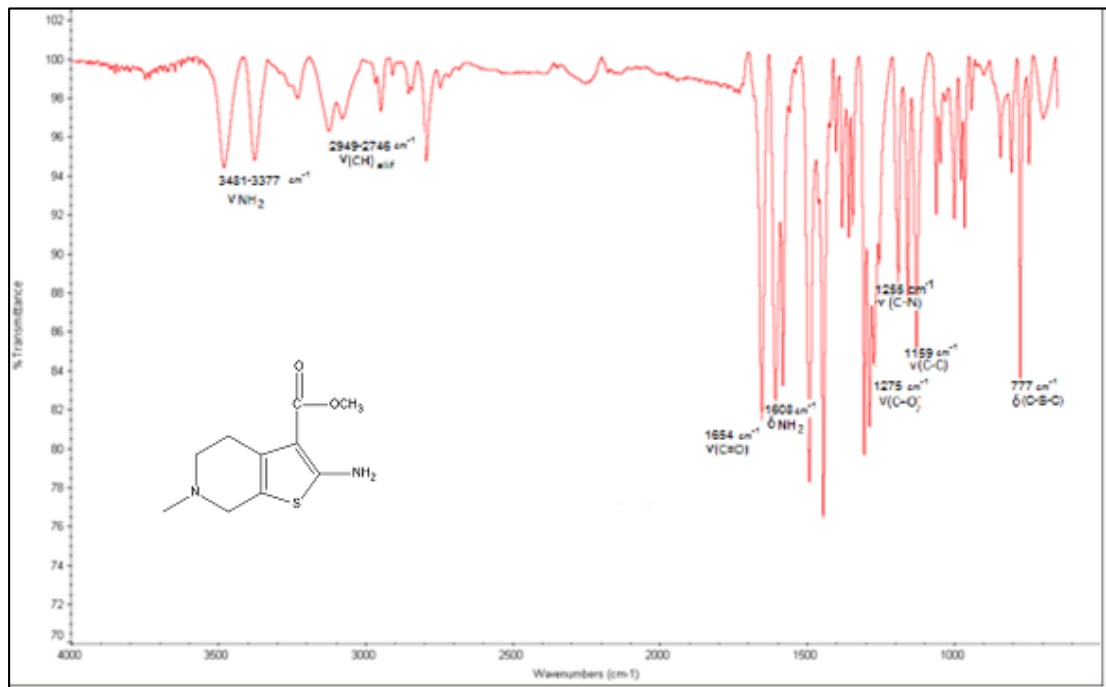
Şekil 4.1. 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiyofen-3-karbonitril bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1)



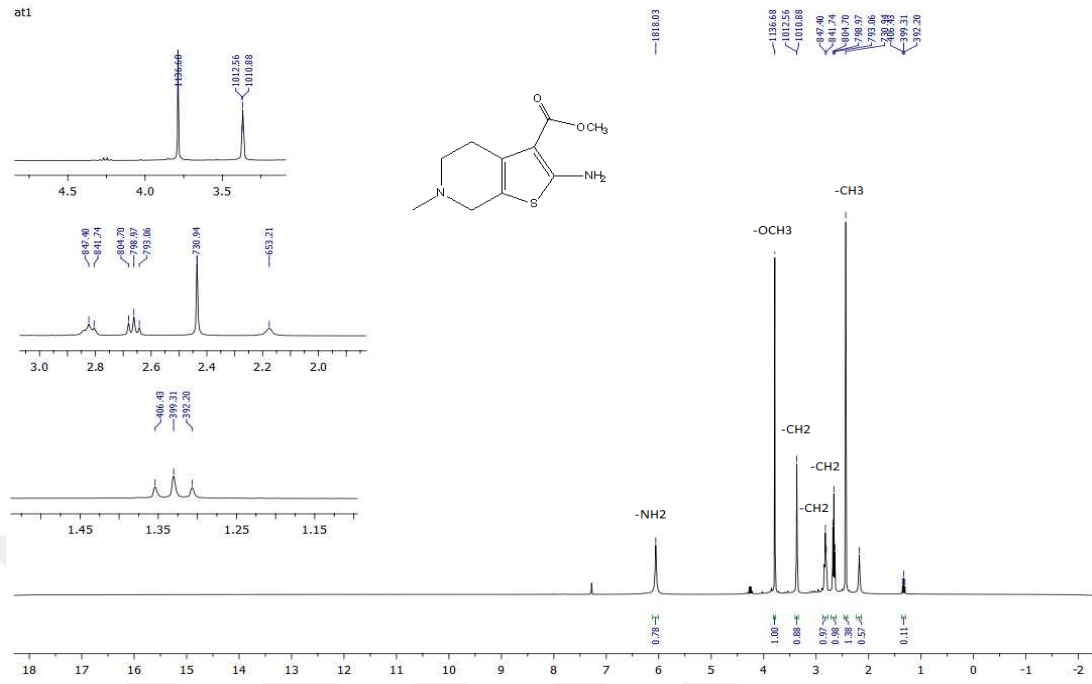
Şekil 4.2. 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiyofen-3-karbonitril bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (1)



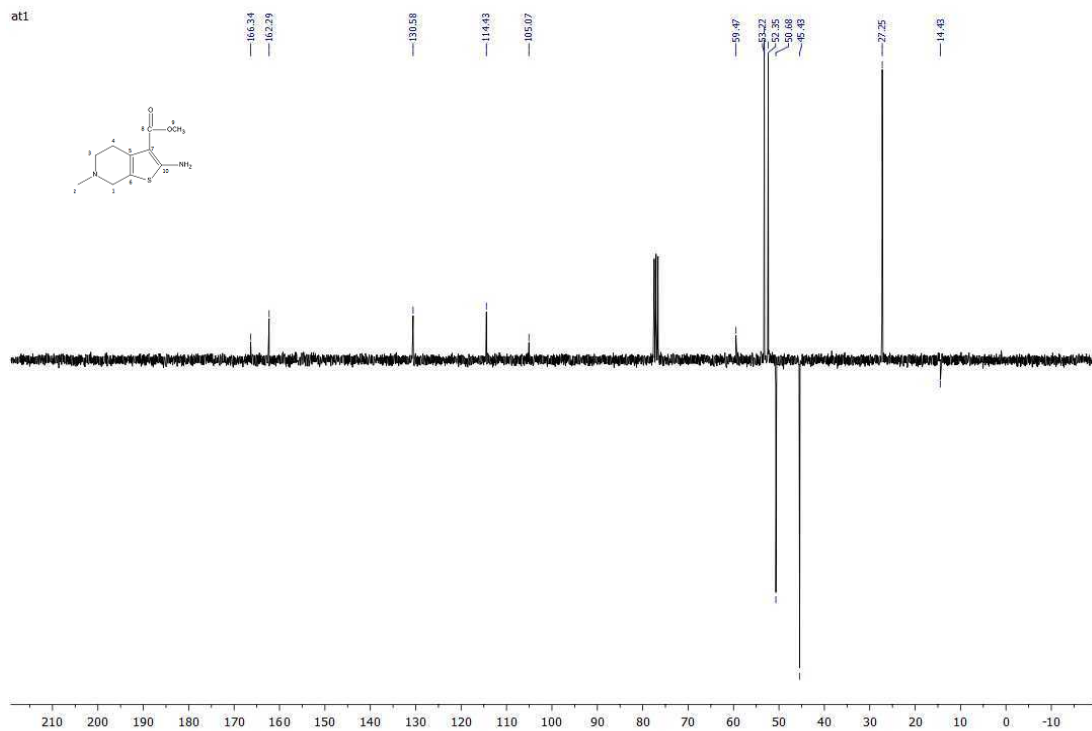
Şekil 4.3. 2-amino-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-3-karbonitril bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (1)



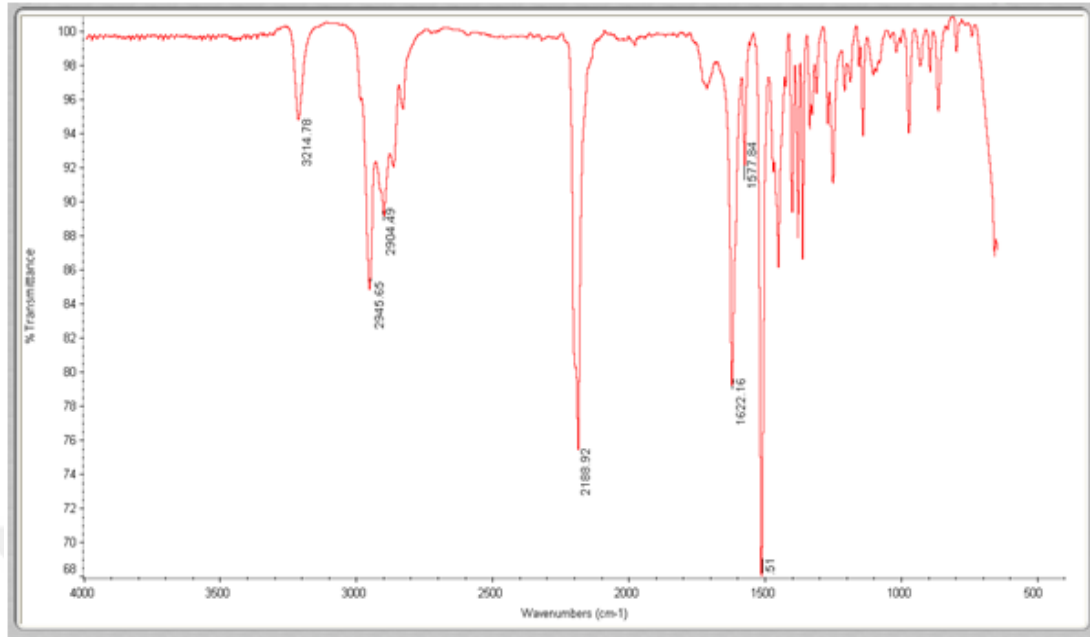
Şekil 4.4. Metil-2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (2)



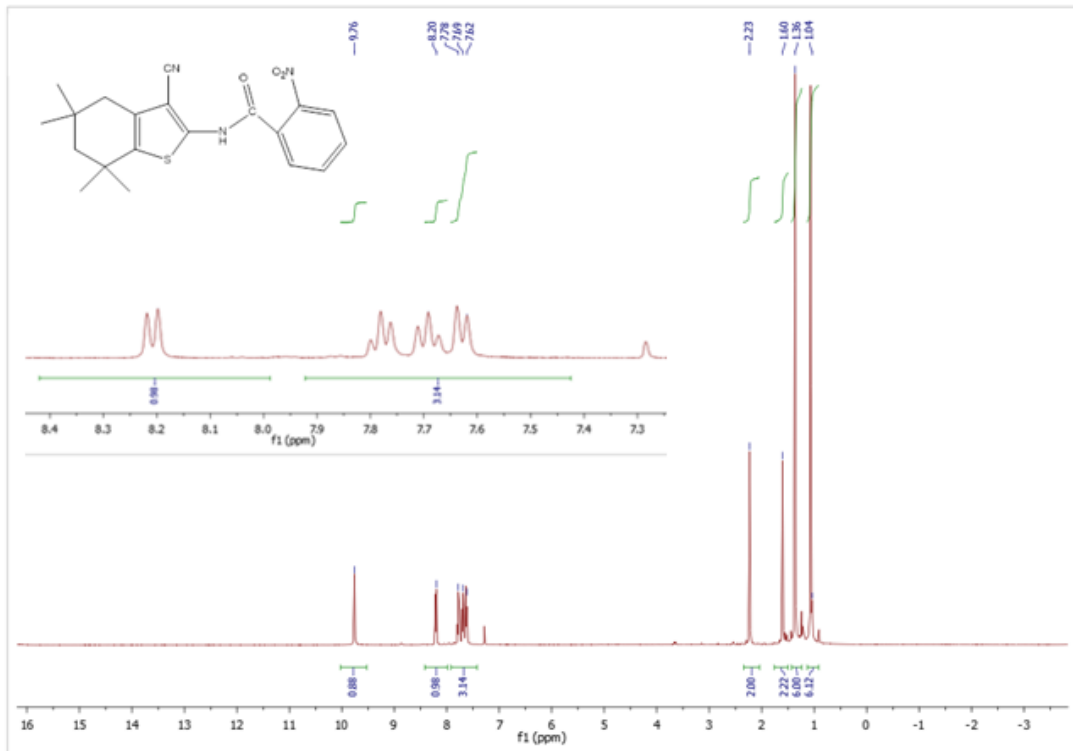
Şekil 4.5. Metil-2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşiminin ¹H NMR spektrumu (2)



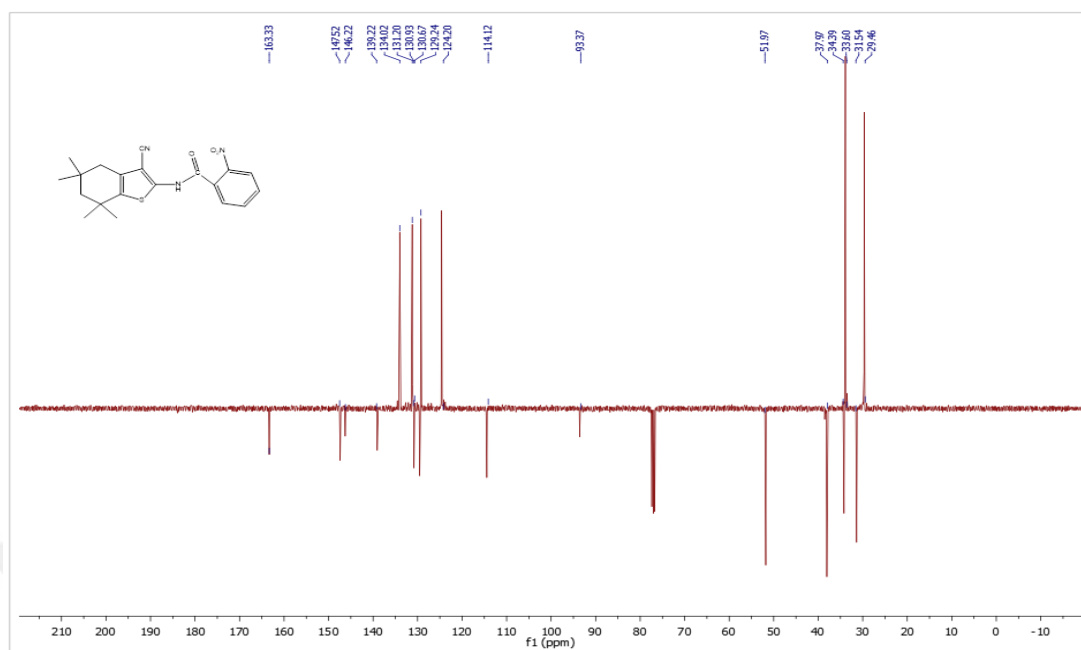
Şekil 4.6. Metil-2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat bileşiminin ¹³C APT-NMR spektrumu (2)



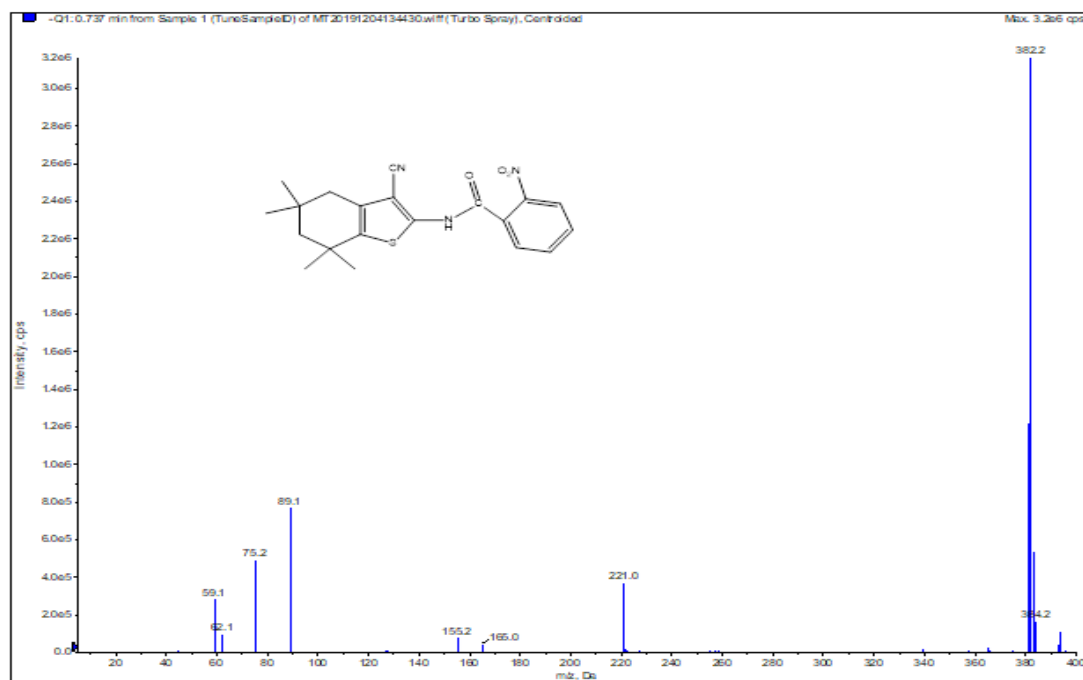
Şekil 4.7. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)-2-nitrobenzamid bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1a)



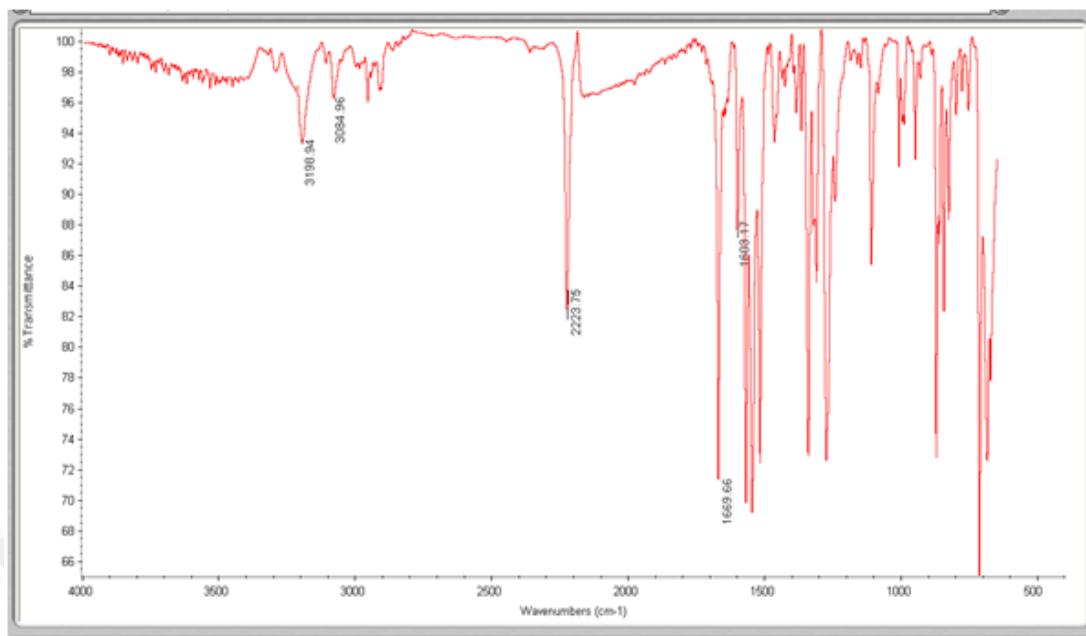
Şekil 4.8. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)-2-nitrobenzamid ^1H NMR spektrumu (1a)



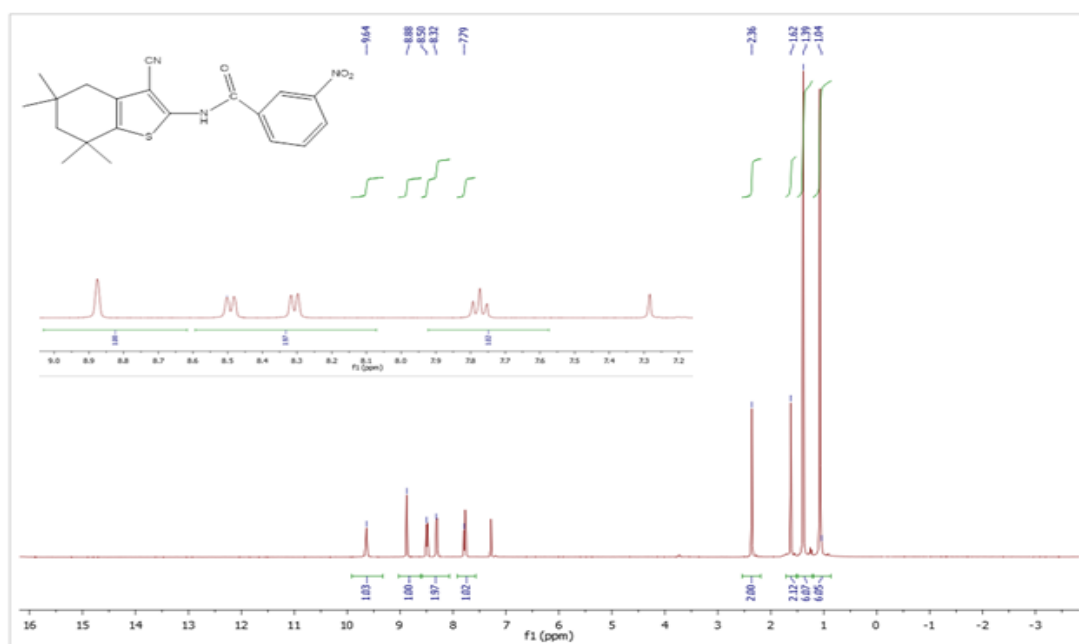
Şekil 4.9. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)-2-nitrobenzamid ^{13}C APT-NMR spektrumu (1a)



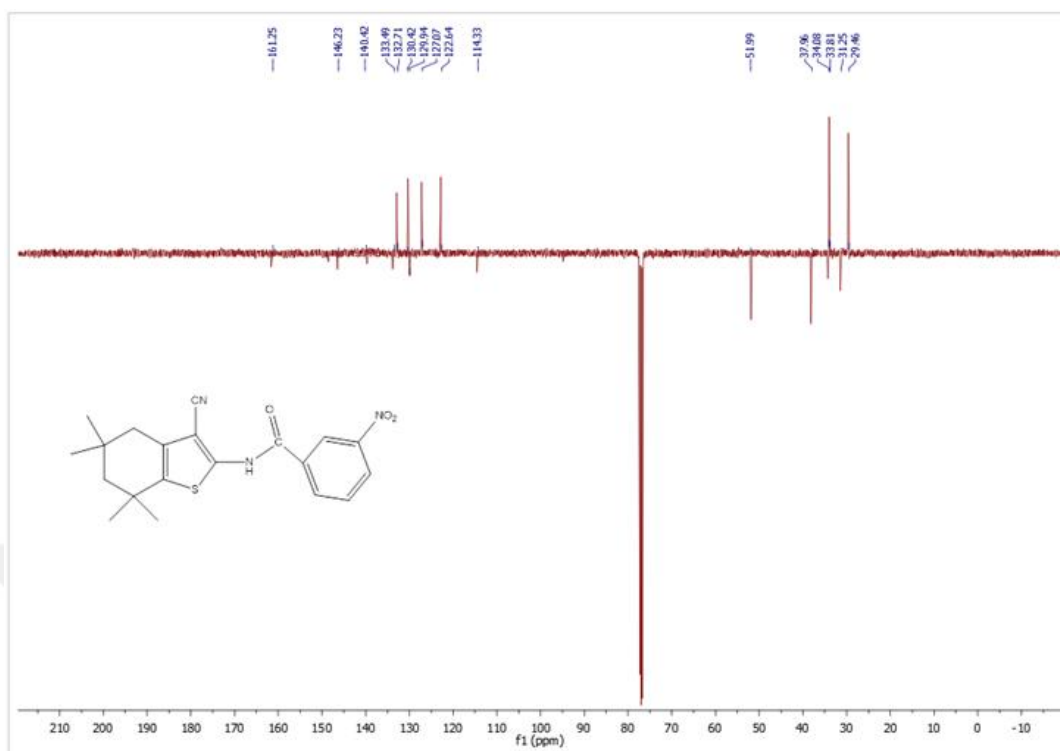
Şekil 4.10. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)-2-nitrobenzamid MS spektrumu (1a)



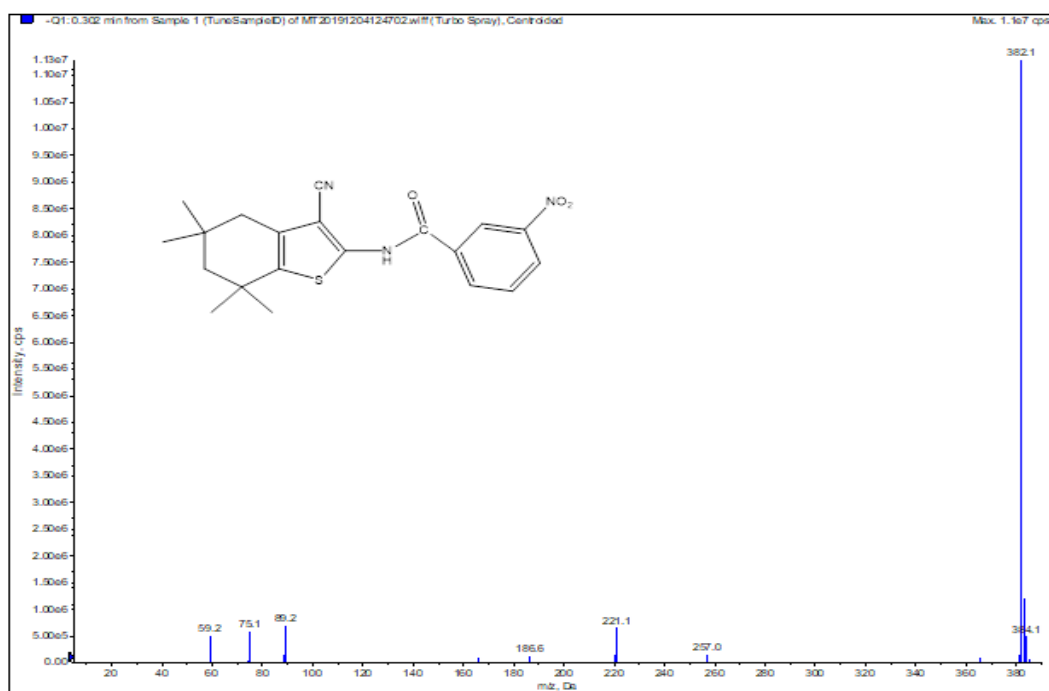
Şekil 4.11. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)-3-nitrobenzamid bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1b)



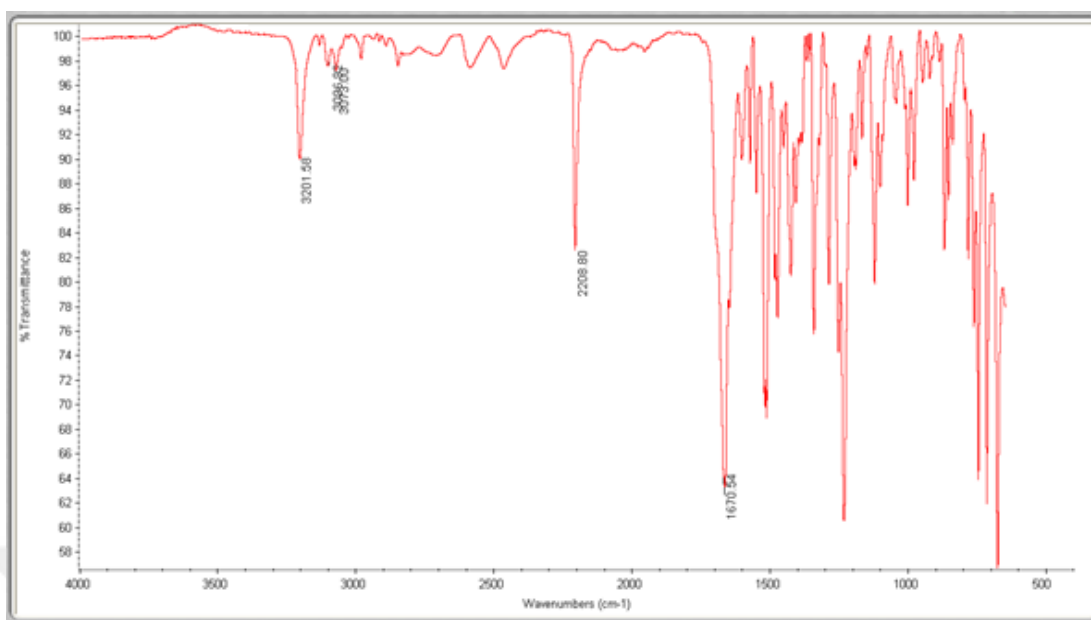
Şekil 4.12. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)-3-nitrobenzamid ^1H NMR spektrumu (1b)



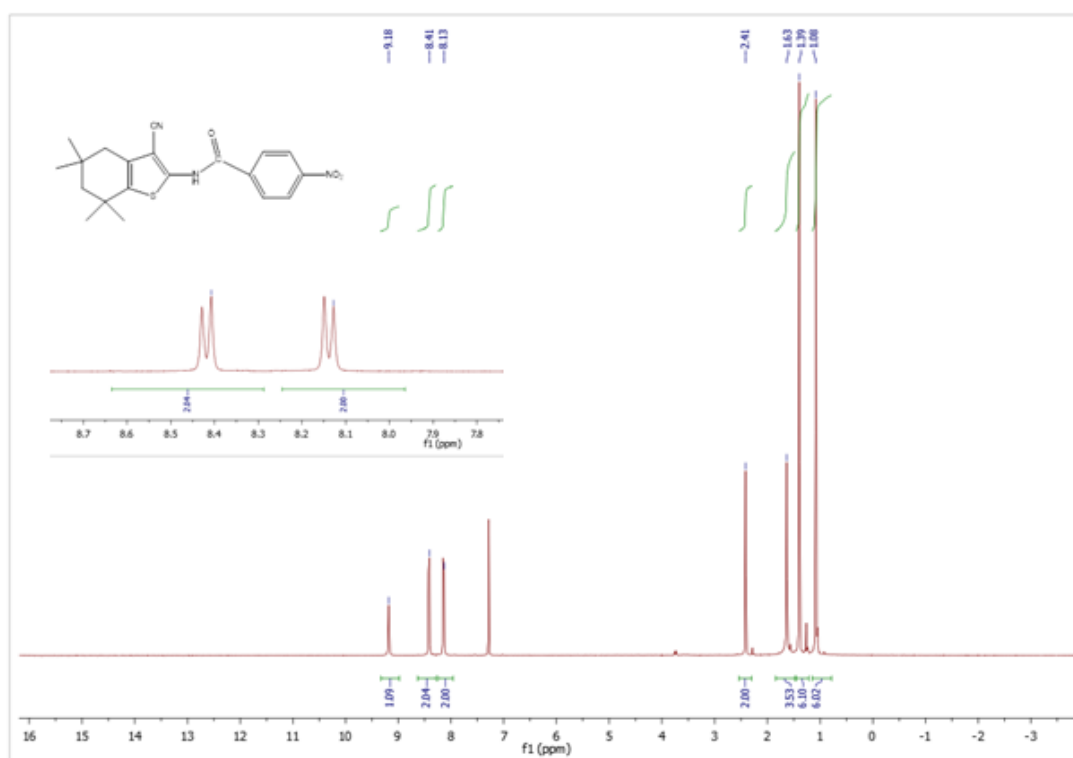
Şekil 4.13. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiyofen-2-il)-3-nitrobenzamid ^{13}C APT-NMR spektrumu (1b)



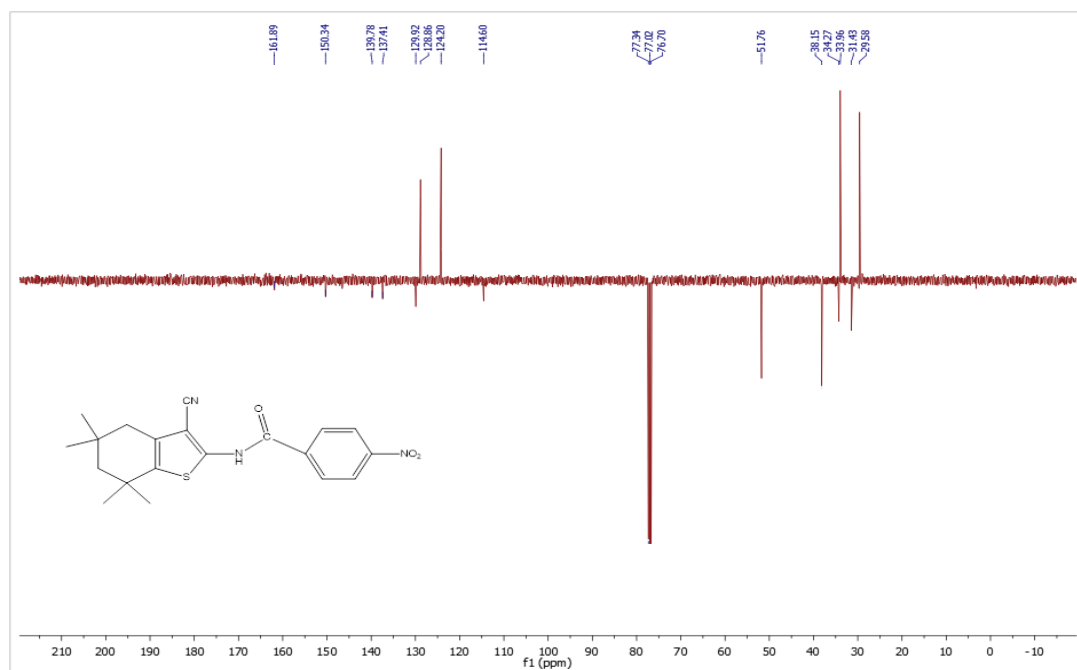
Şekil 4.14. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiyofen-2-il)-3-nitrobenzamid MS spektrumu (1b)



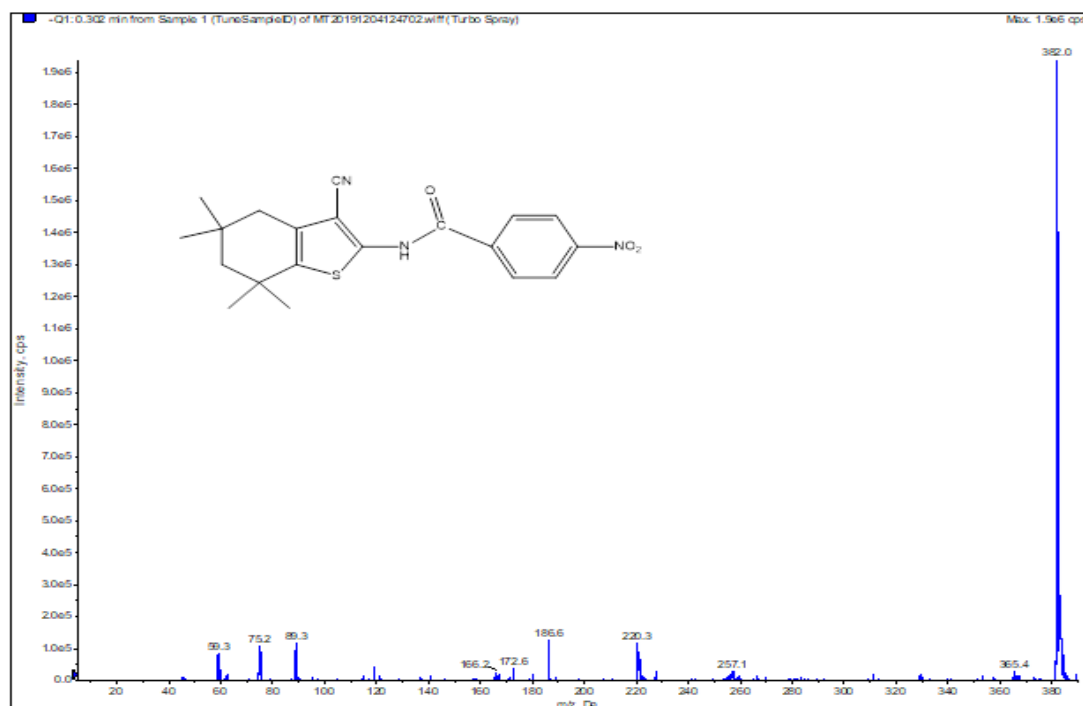
Şekil 4.15. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)-4-nitrobenzamid bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1c)



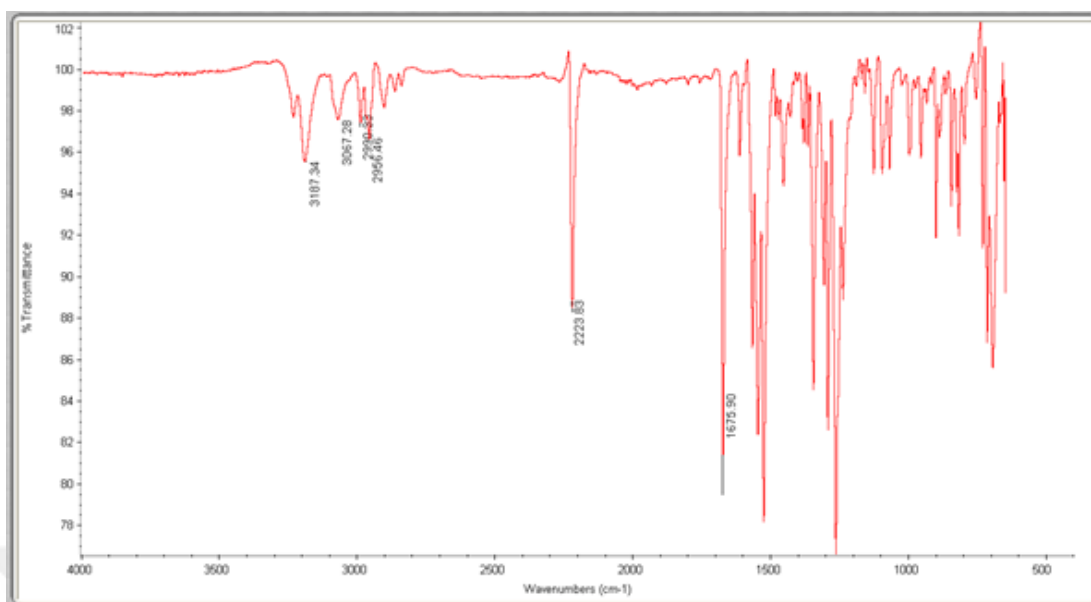
Şekil 4.16. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)-4-nitrobenzamid ^1H NMR spektrumu (1c)



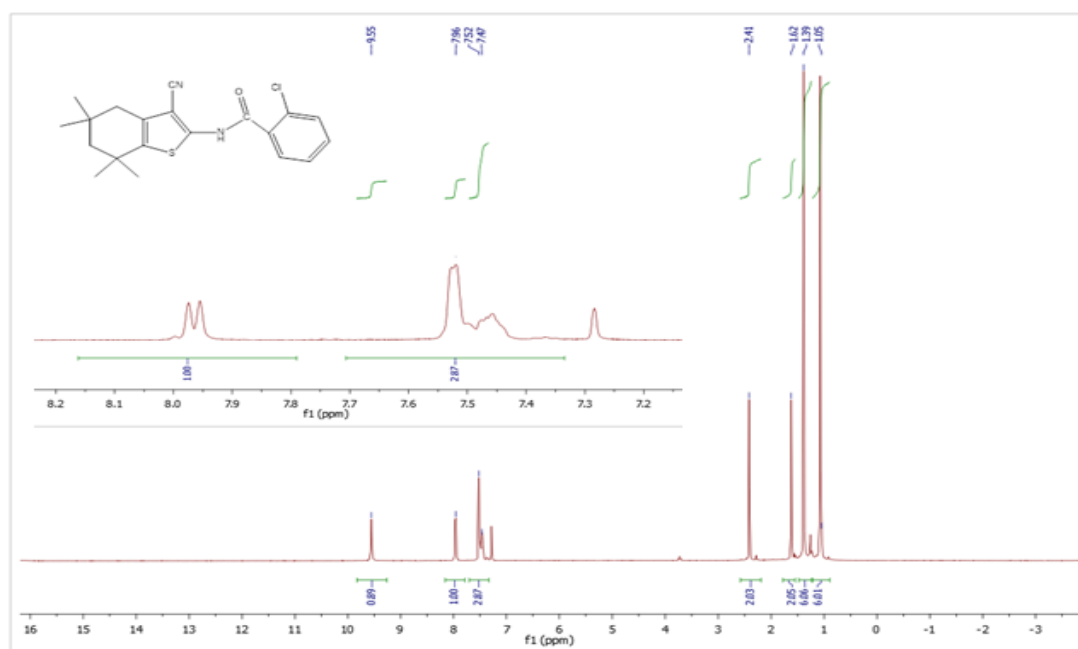
Şekil 4.17. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)-4-nitrobenzamid ¹³C APT-NMR spektrumu (1c)



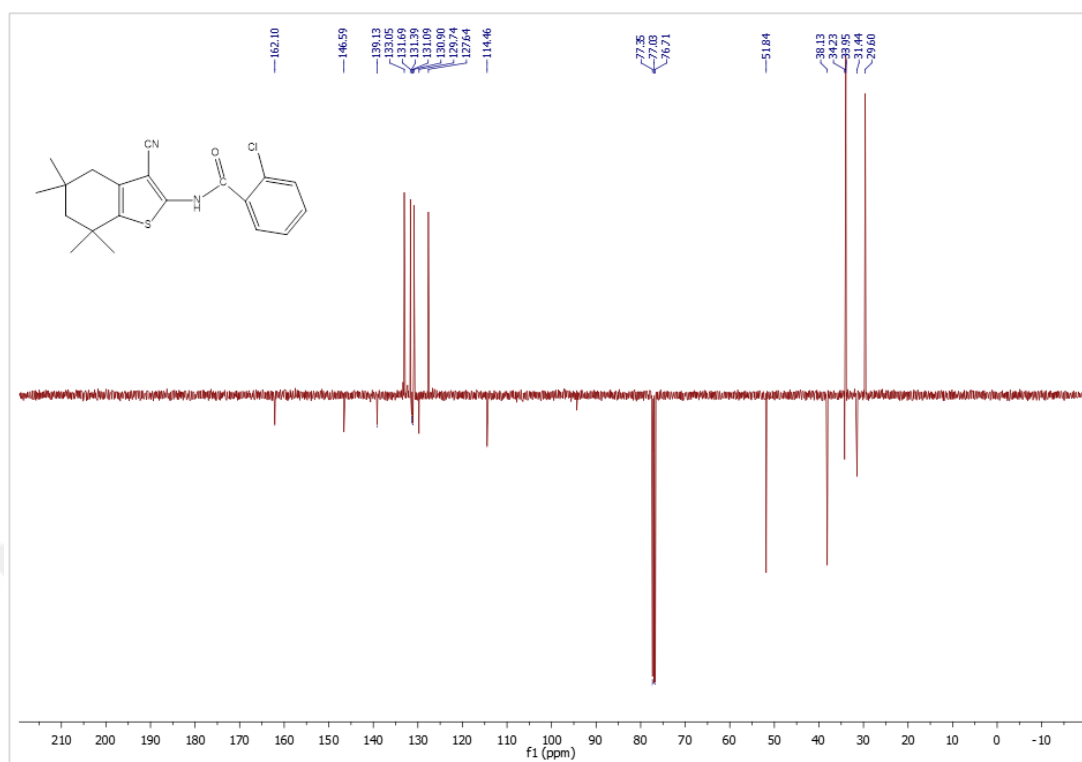
Şekil 4.18. N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)-4-nitrobenzamid MS spektrumu (1c)



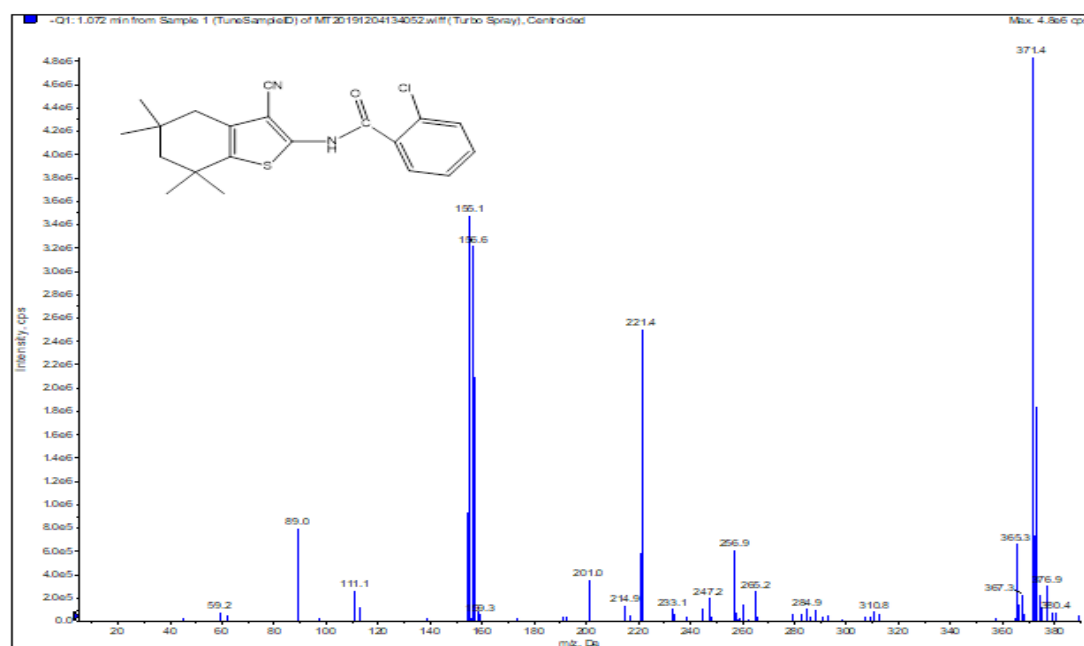
Şekil 4.19. 2-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)benzamid bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1d)



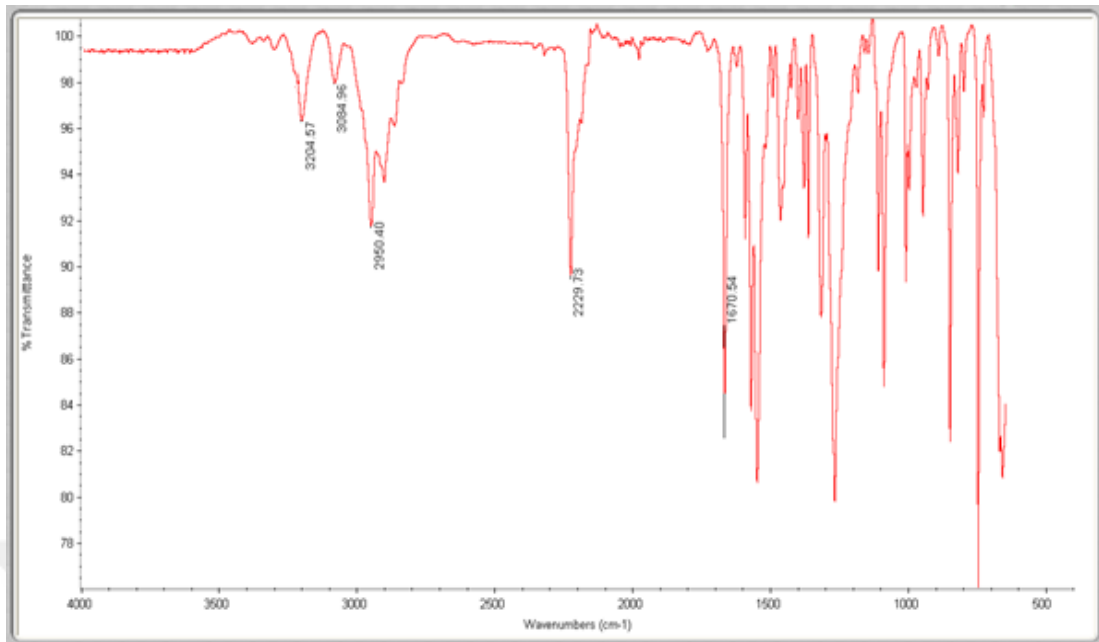
Şekil 4.20. 2-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)benzamid ^1H NMR spektrumu (1d)



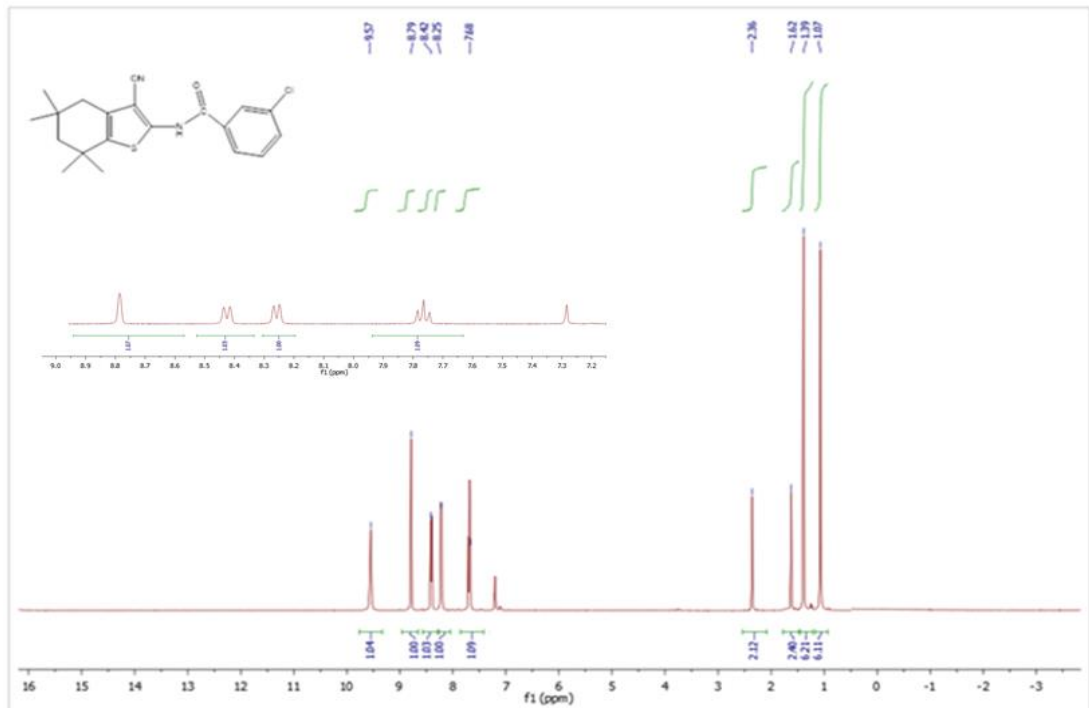
Şekil 4.21. 2-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)benzamid ^{13}C APT-NMR spektrumu (1d)



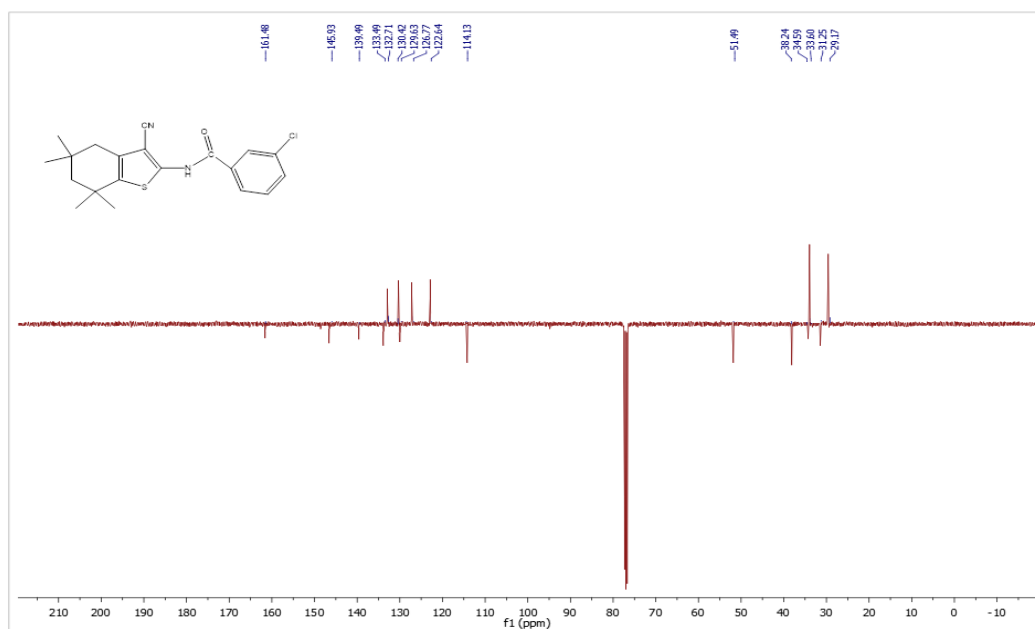
Şekil 4.22. 2-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)benzamid MS spektrumu (1d)



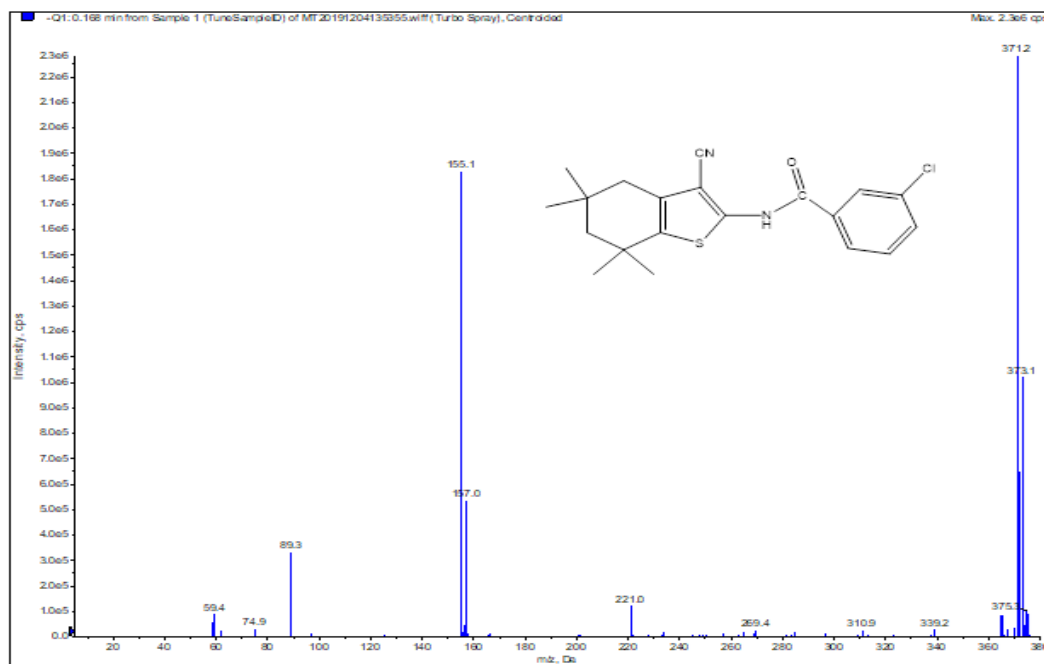
Şekil 4.23. 3-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)benzamid bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1e)



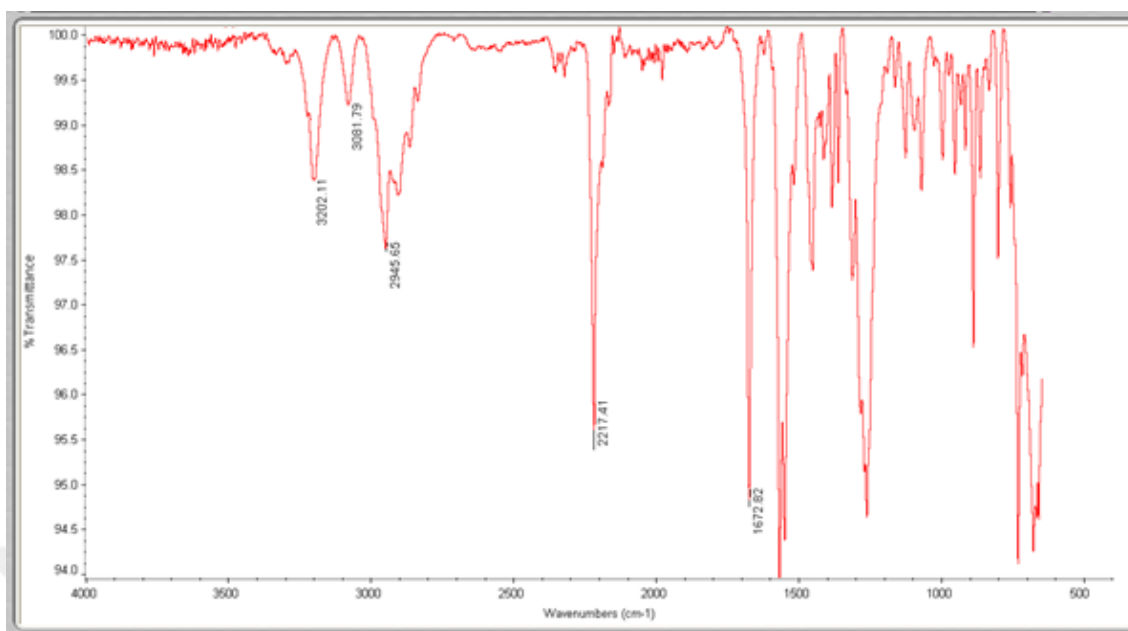
Şekil 4.24. 3-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)benzamid ^1H NMR spektrumu (1e)



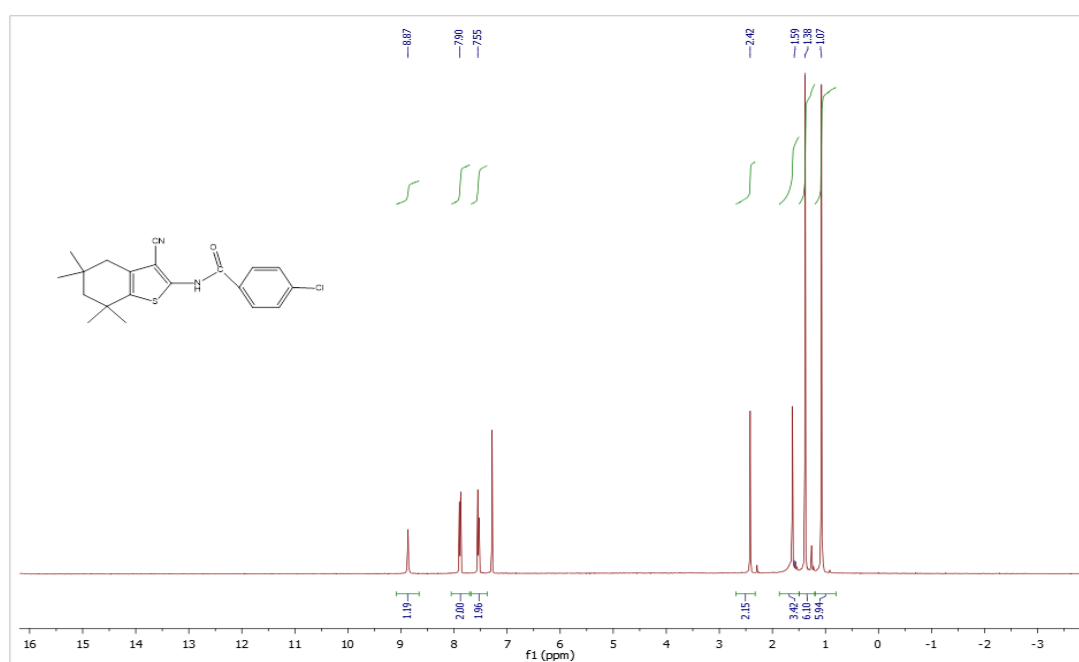
Şekil 4.25. 3-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)benzamid ^{13}C APT-NMR spektrumu (1e)



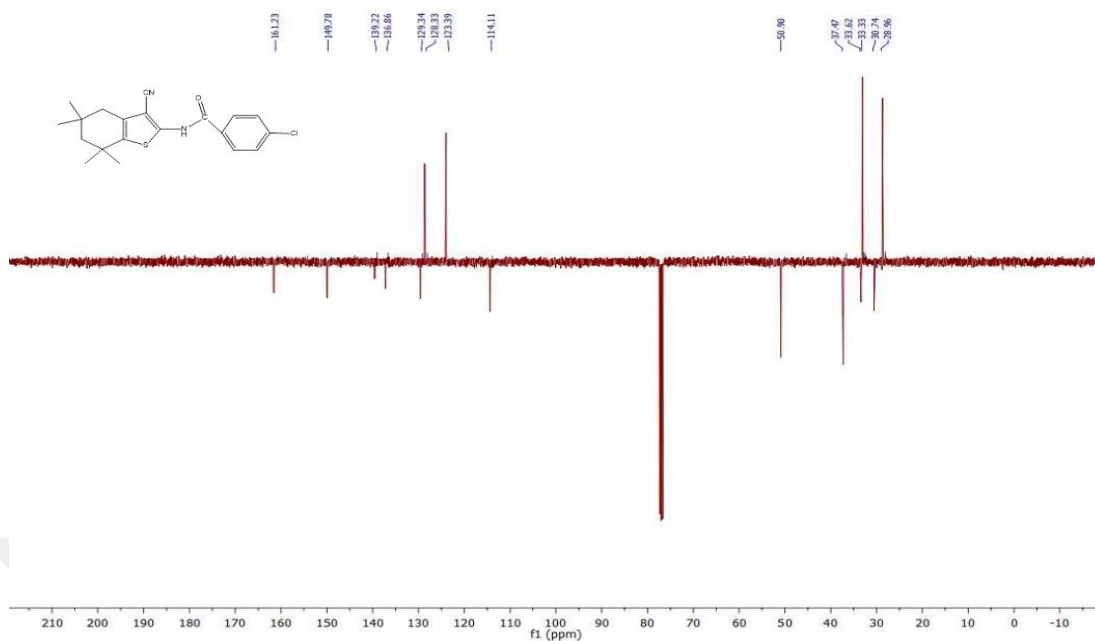
Şekil 4.26. 3-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)benzamid MS spektrumu (1e)



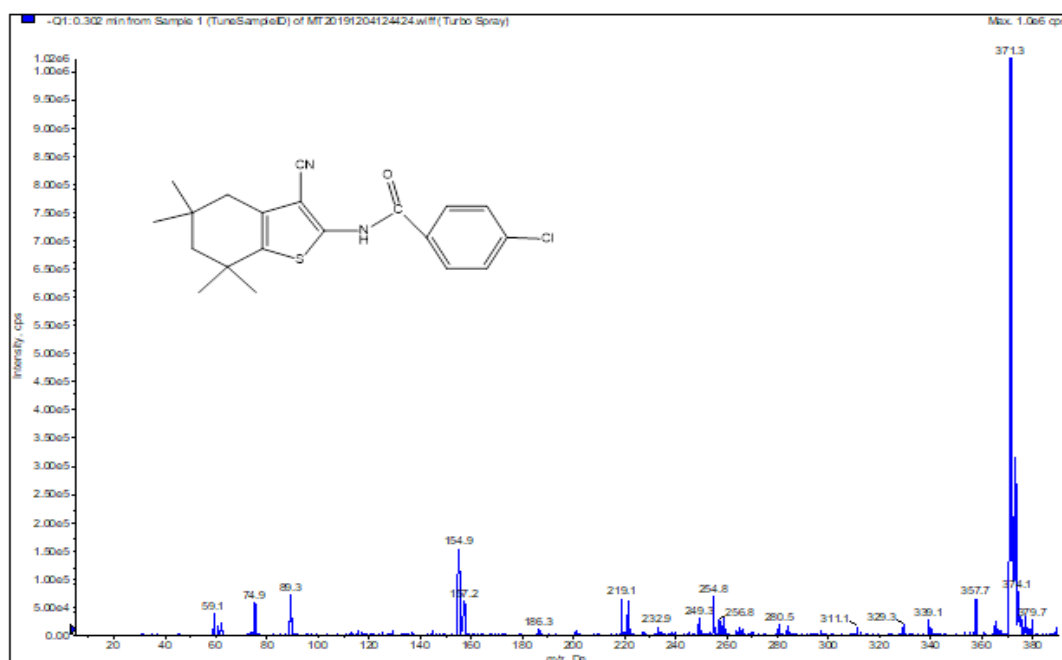
Şekil 4.27. 4-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)benzamid bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (1f)



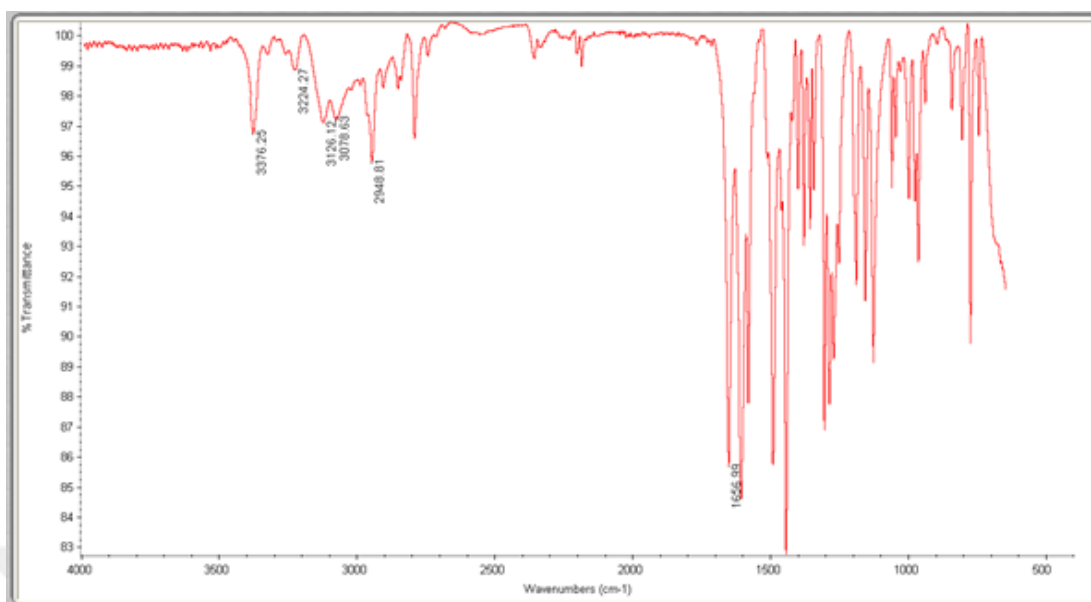
Şekil 4.28. 4-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)benzamid ^1H NMR spektrumu (1f)



Şekil 4.29. 4-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)benzamid ^{13}C APT-NMR spektrumu (1f)

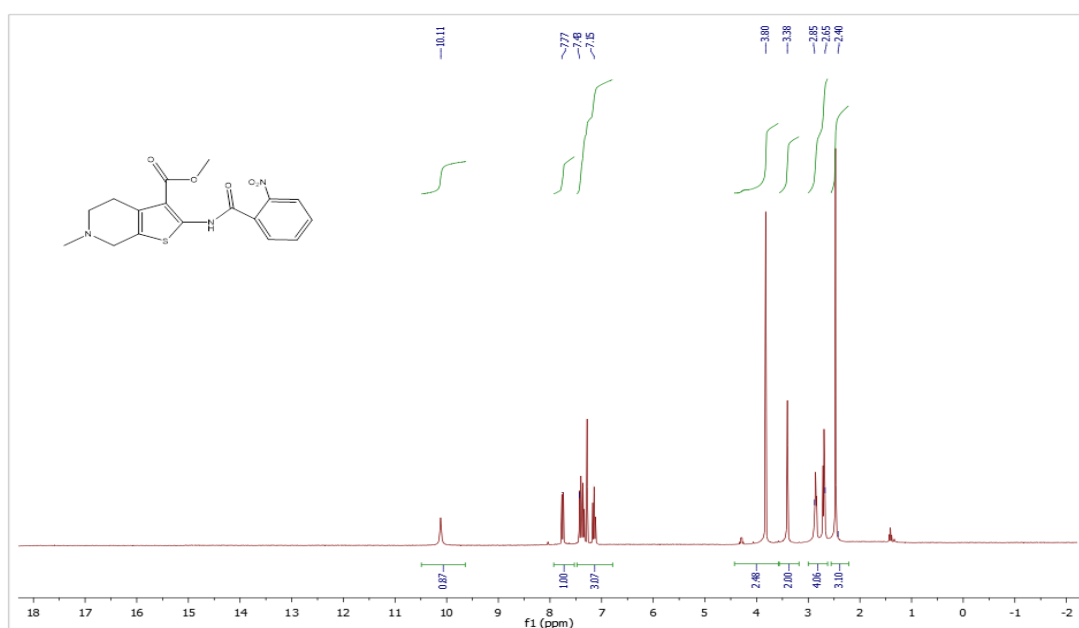


Şekil 4.30. 4-kloro-N-(3-siyano-5,5,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen-2-il)benzamid MS spektrumu (1f)

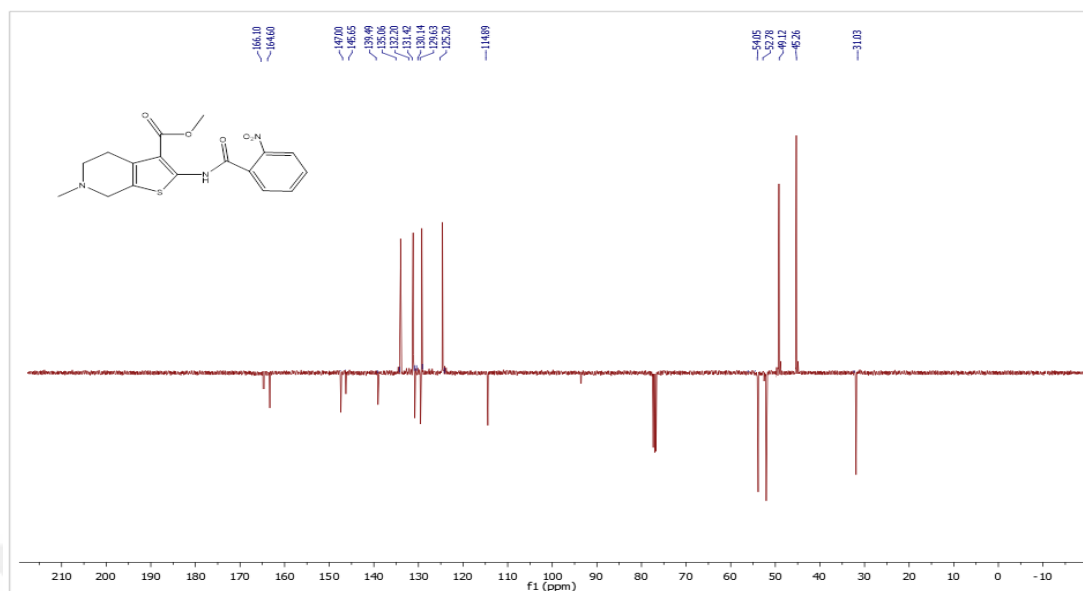


Şekil 4.31. Metil-2-(2-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3c] piridin-3-karboksilat bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (2a)

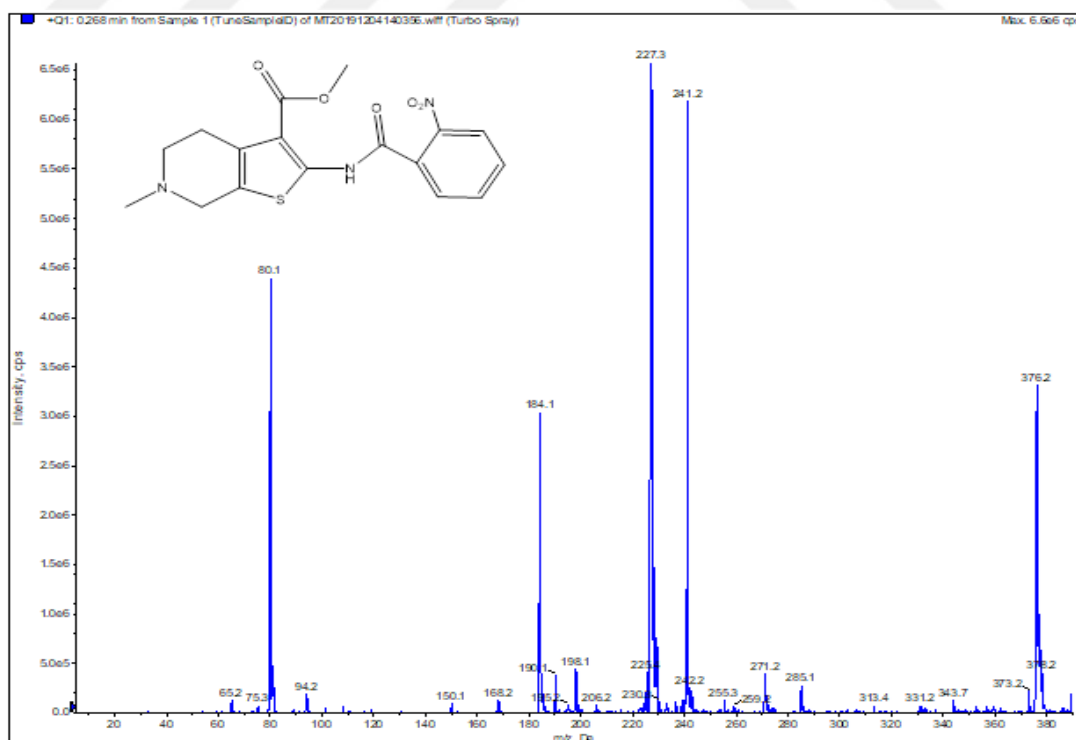
””



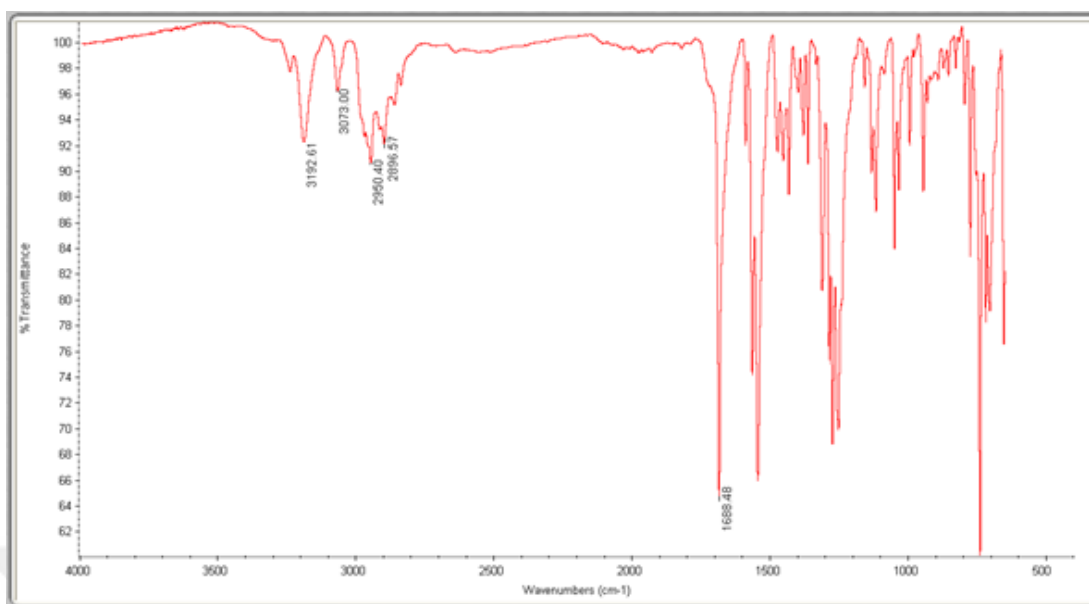
Şekil 4.32. Metil-2-(2-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^1H NMR spektrumu (2a)



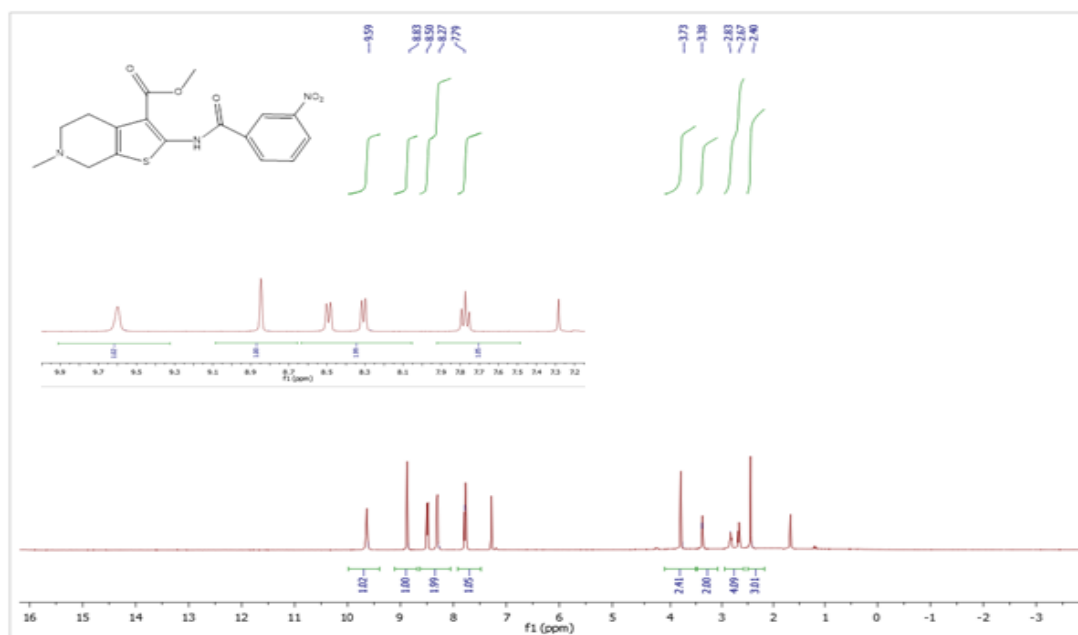
Şekil 4.33. Metil-2-(2-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3c] piridin-3-karboksilat ^{13}C APT-NMR spektrumu (2a)



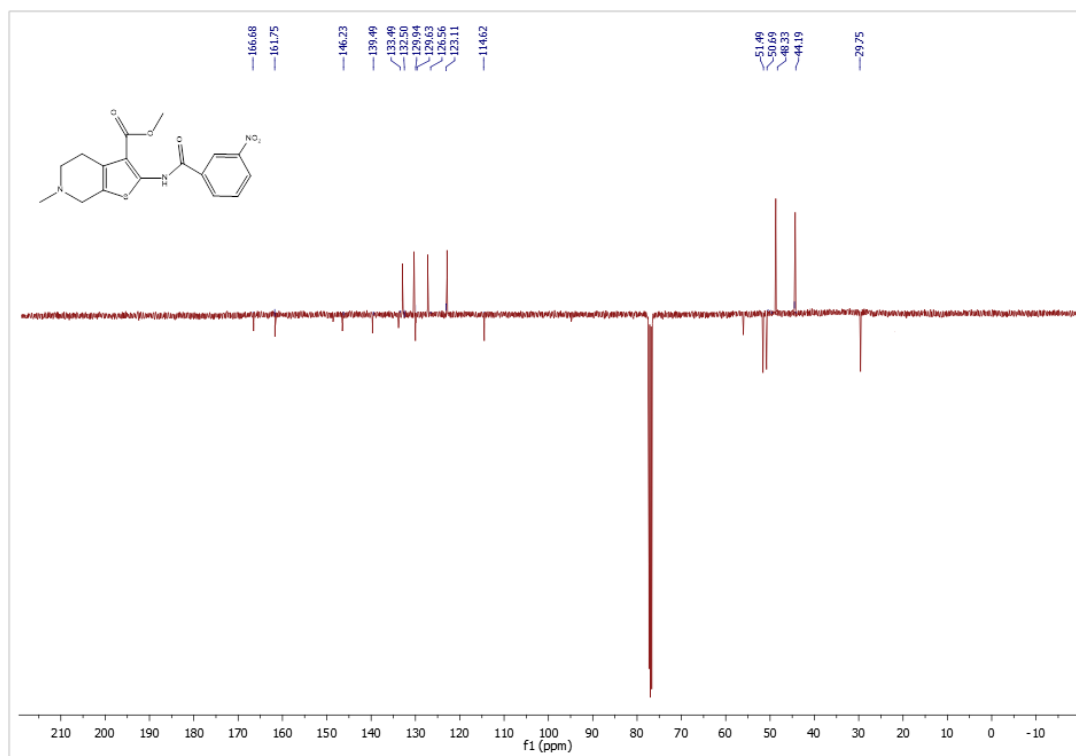
Şekil 4.34. Metil-2-(2-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat MS spektrumu (2a)



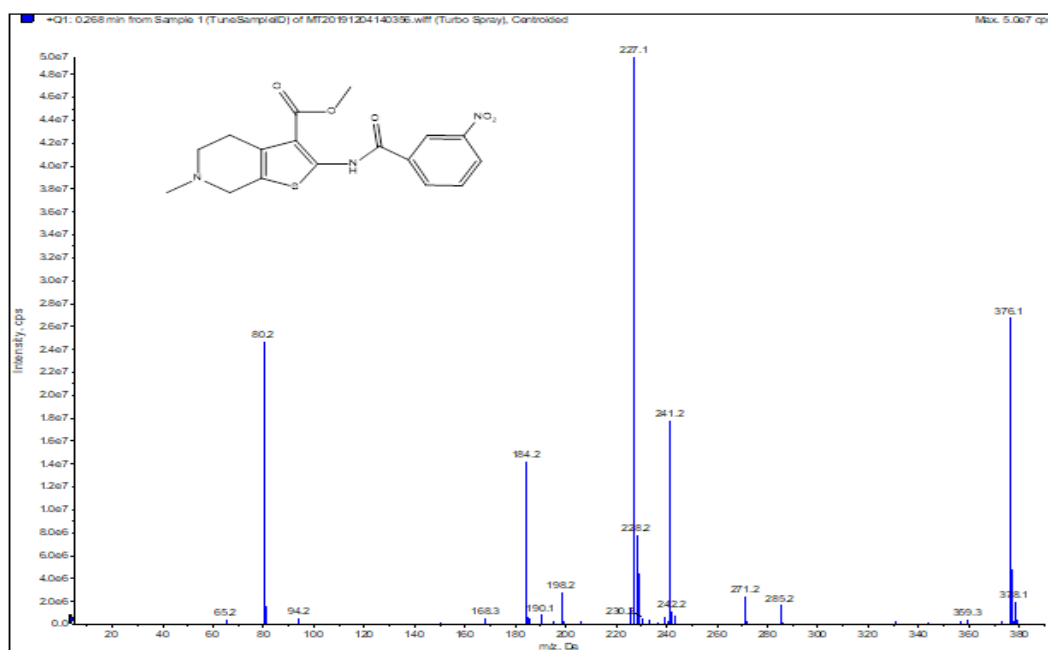
Şekil 4.35. Metil-2-(3-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (2b)



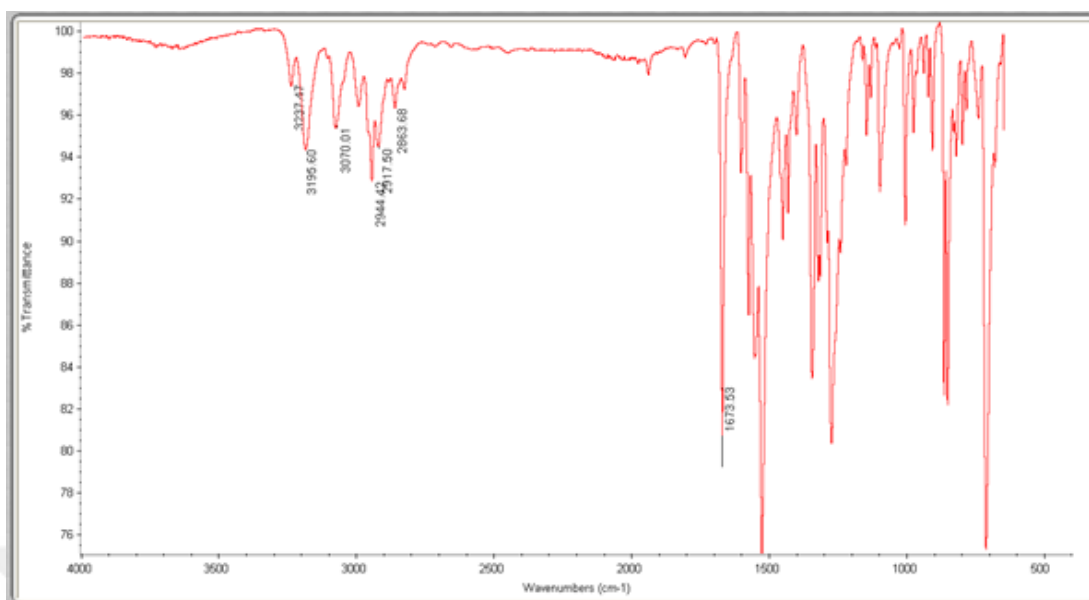
Şekil 4.36. Metil-2-(3-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^1H NMR spektrumu (2b)



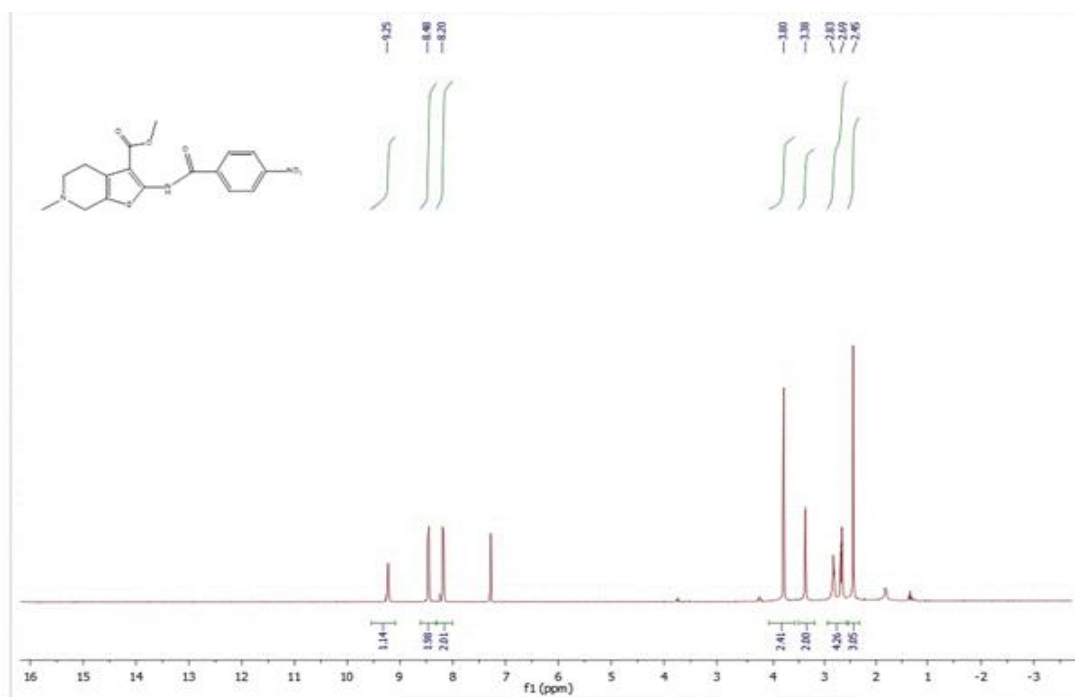
Şekil 4.37. Metil-2-(3-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^{13}C APT-NMR spektrumu (2b)



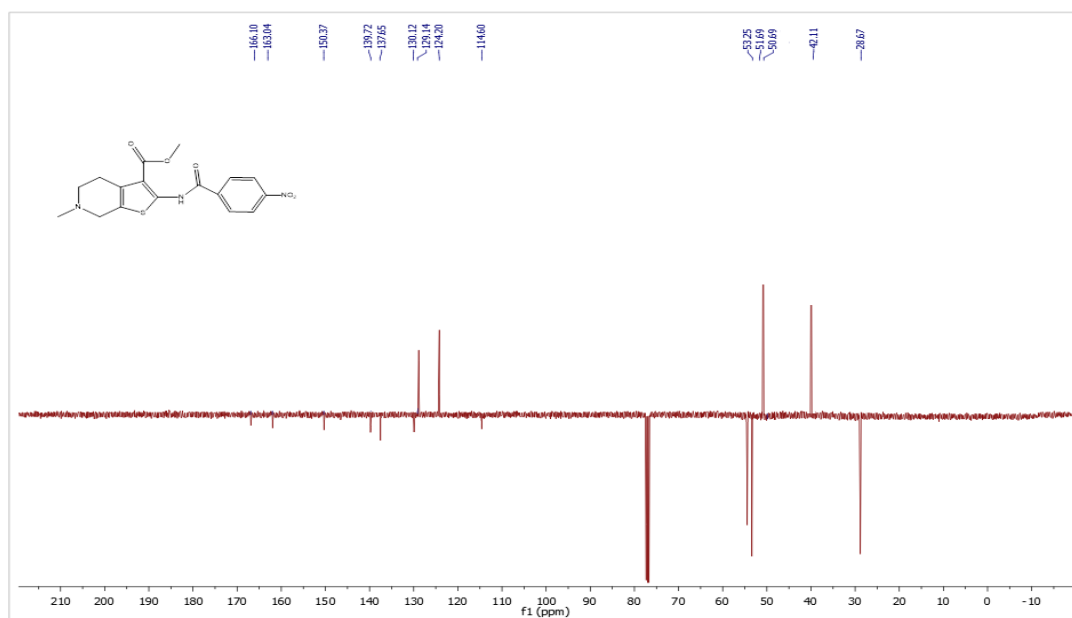
Şekil 4.38. Metil-2-(3-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat MS spektrumu (2b)



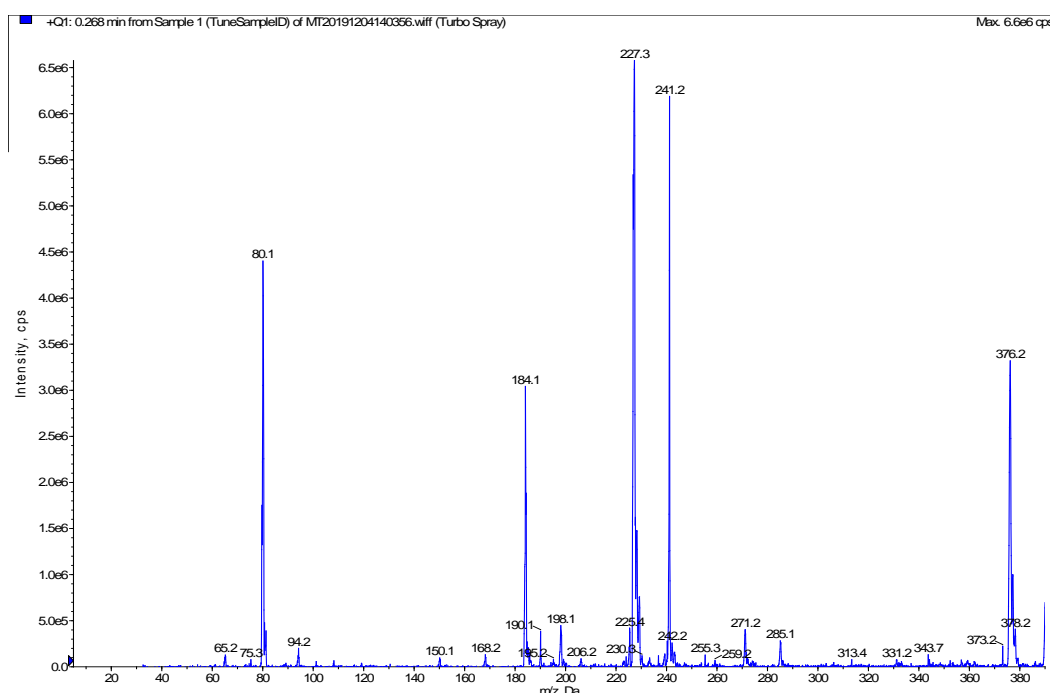
Şekil 4.39. Metil-2-(4-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (2c)



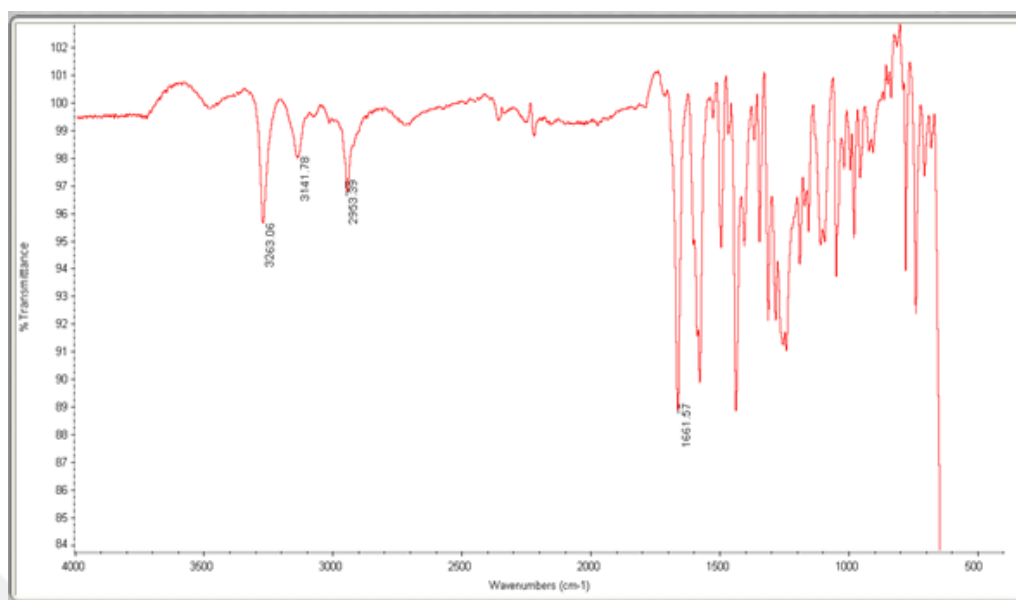
Şekil 4.40. Metil-2-(4-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^1H NMR spektrumu (2c)



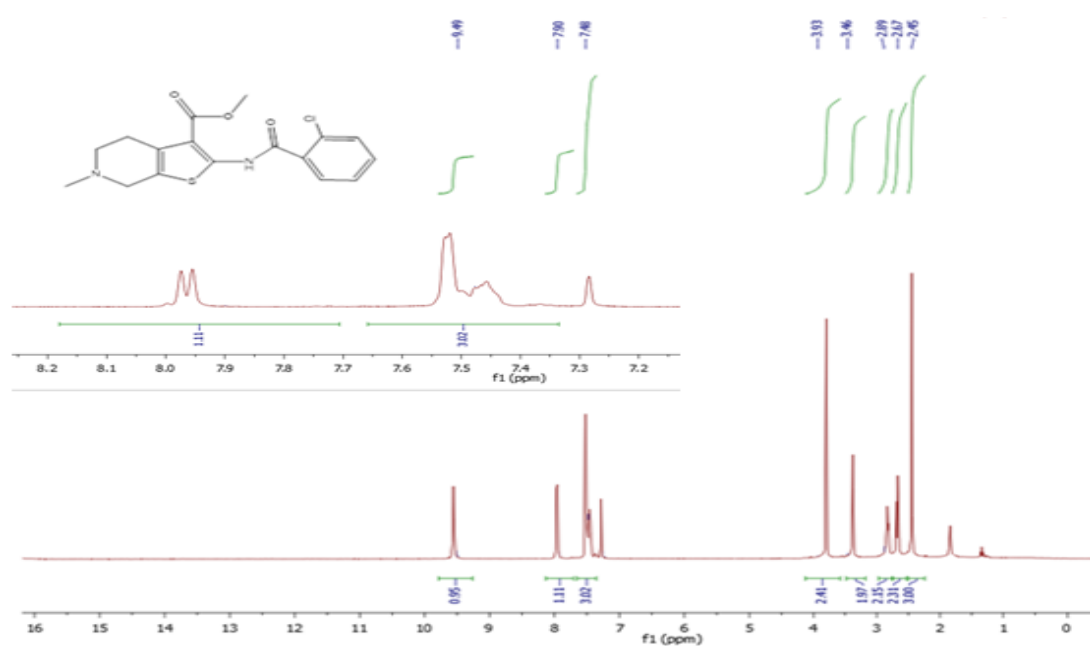
Şekil 4.41. Metil-2-(4-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^{13}C APT-NMR spektrumu (2c)



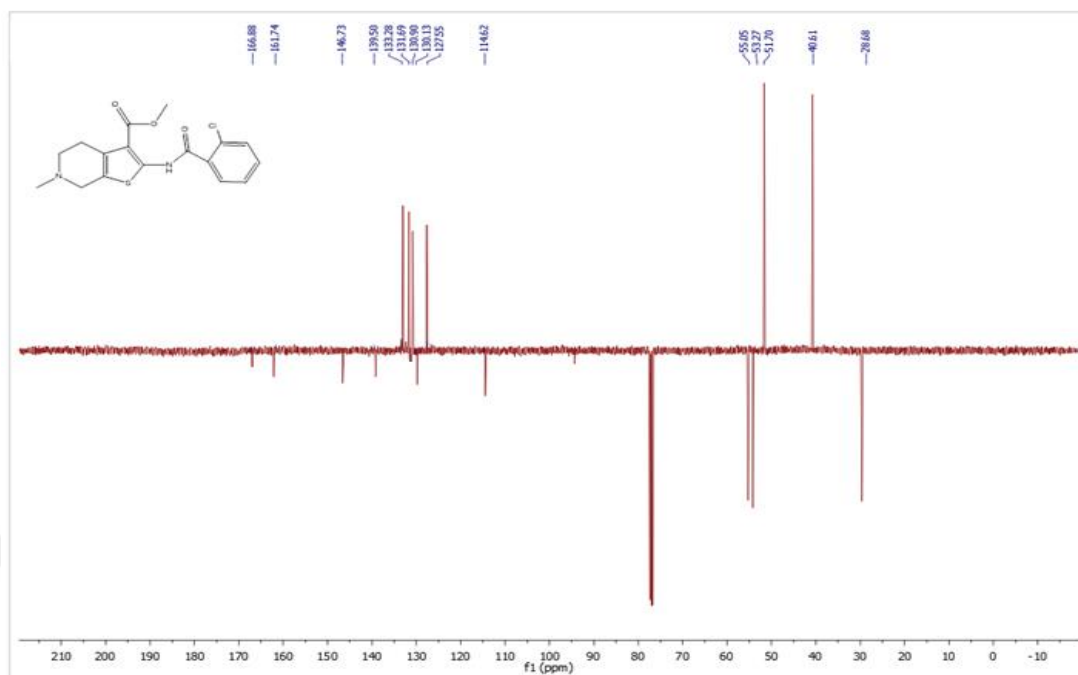
Şekil 4.42. Metil-2-(4-nitrobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat MS spektrumu (2c)



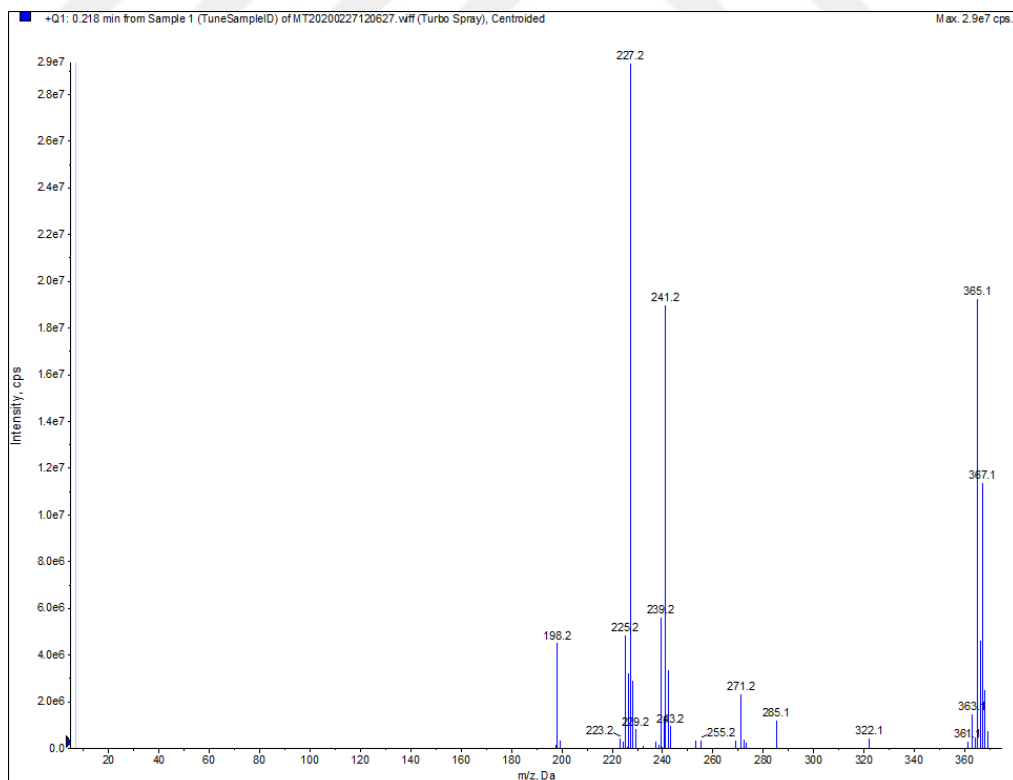
Şekil 4.43. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat bileşiğinin FTIR (ATR) spektrumu (2d)



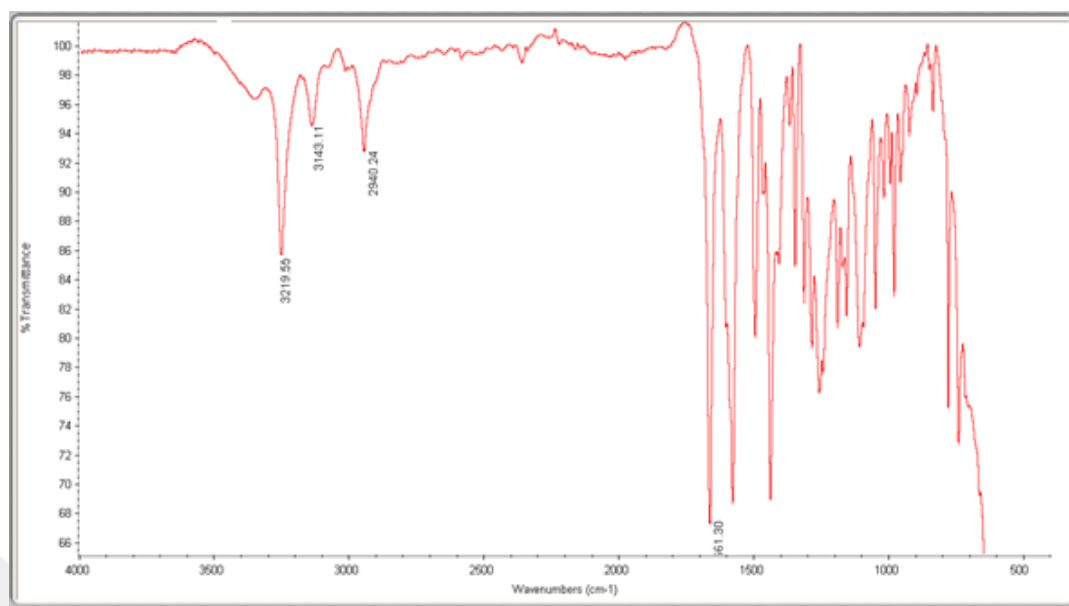
Şekil 4.44. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^1H NMR spektrumu (2d)



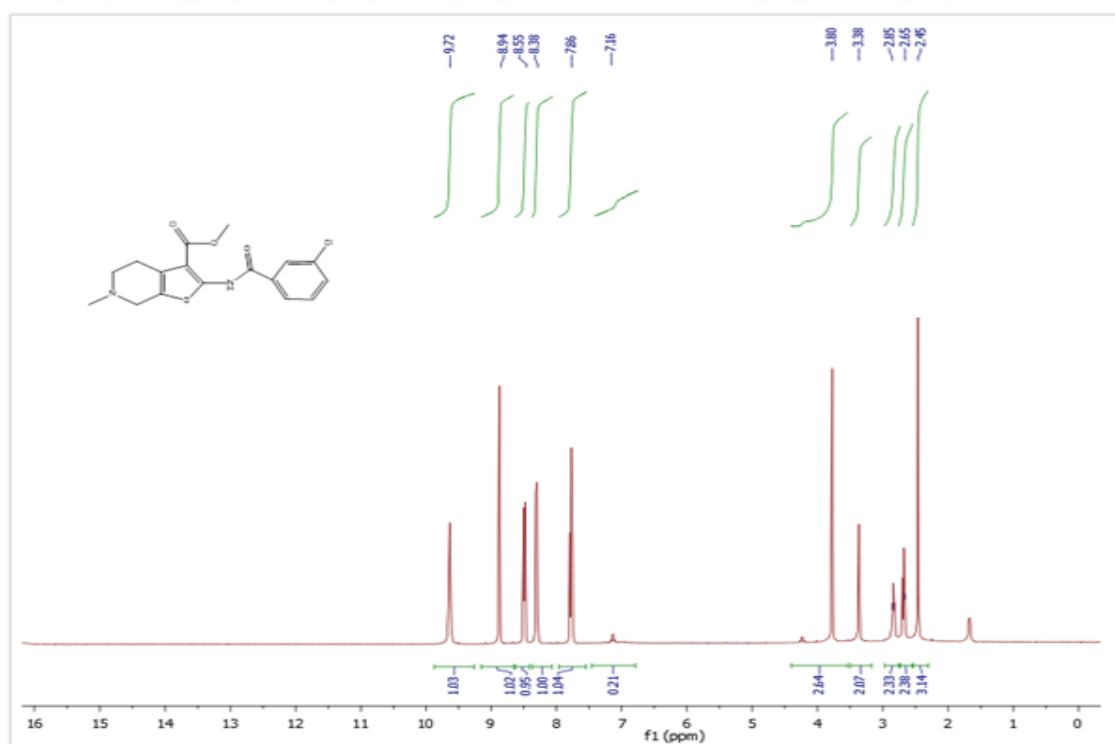
Şekil 4.45. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^{13}C APT-NMR spektrumu (2d)



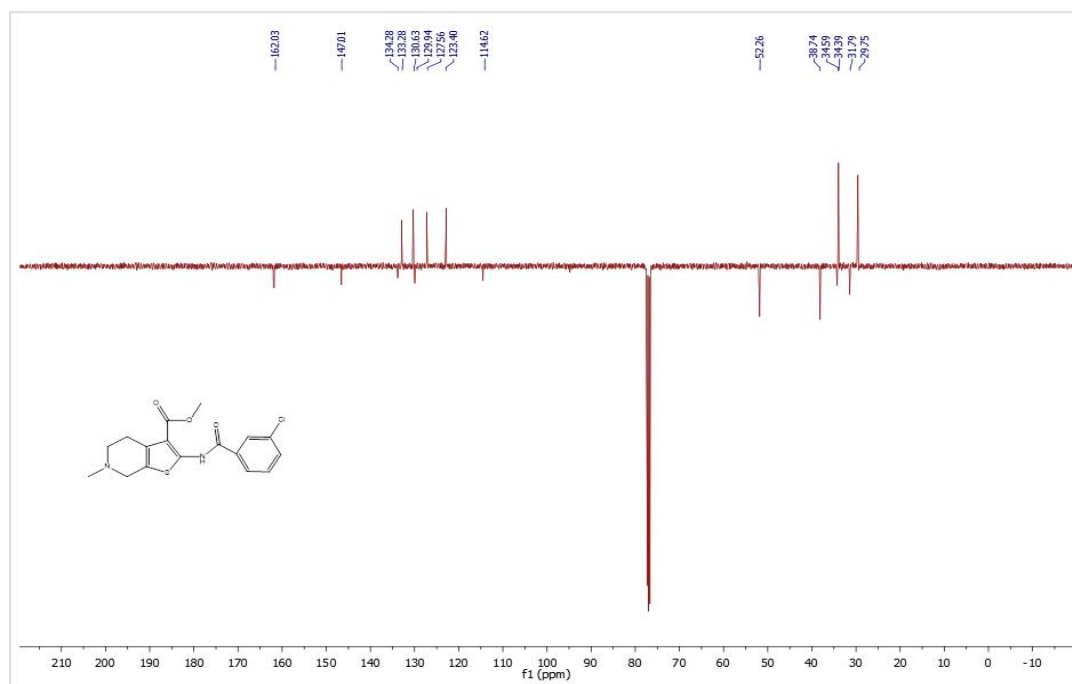
Şekil 4.46. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat MS spektrumu (2d)



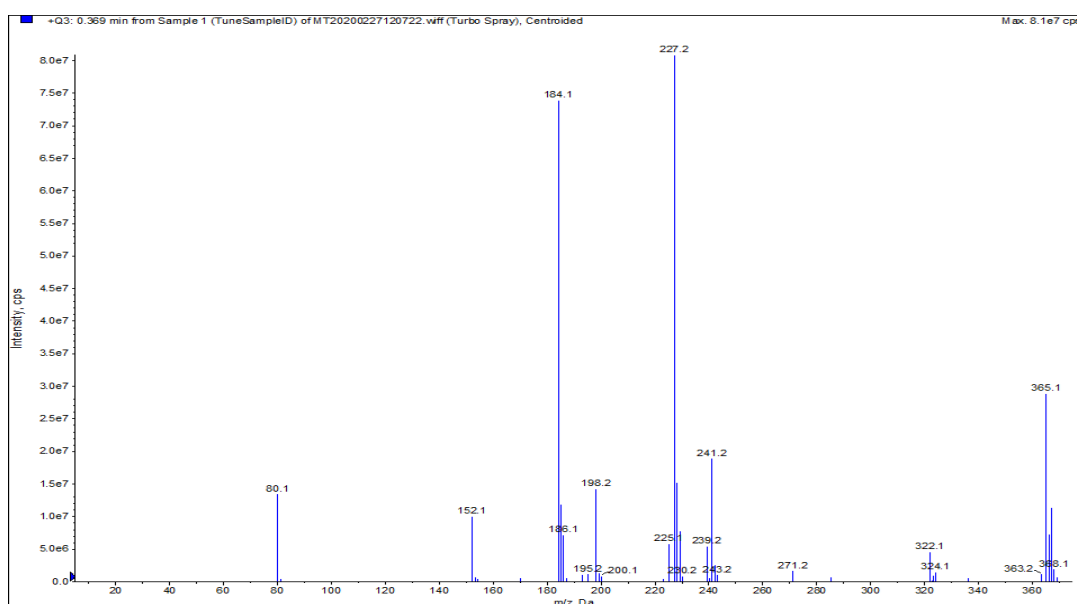
Şekil 4.47. Metil-2-(3-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat bileşiminin FTIR (ATR) spektrumu (2e)



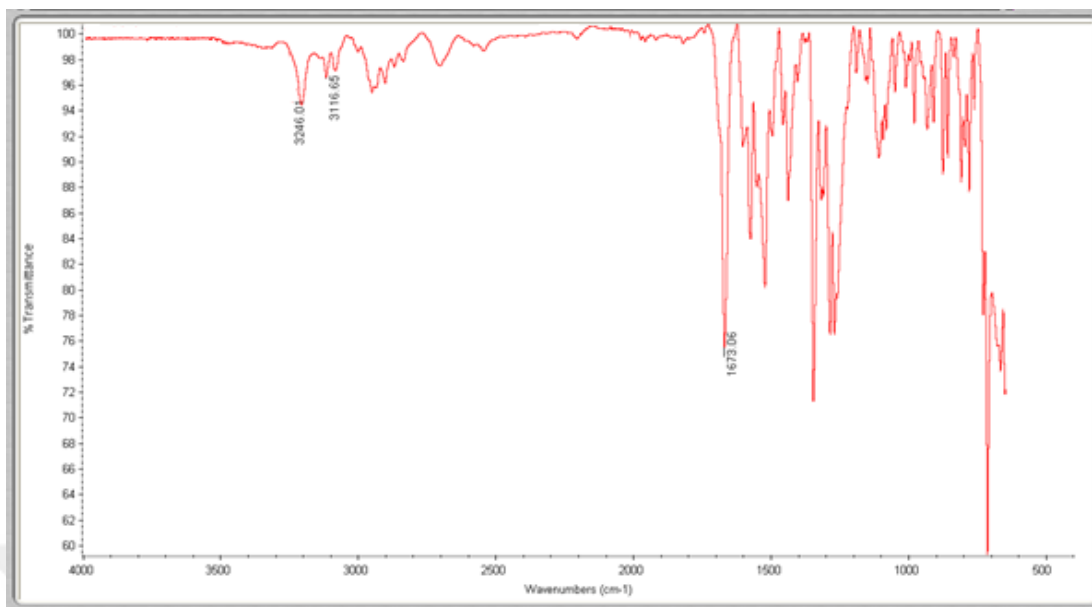
Şekil 4.48. Metil-2-(2-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^1H NMR spektrumu (2e)



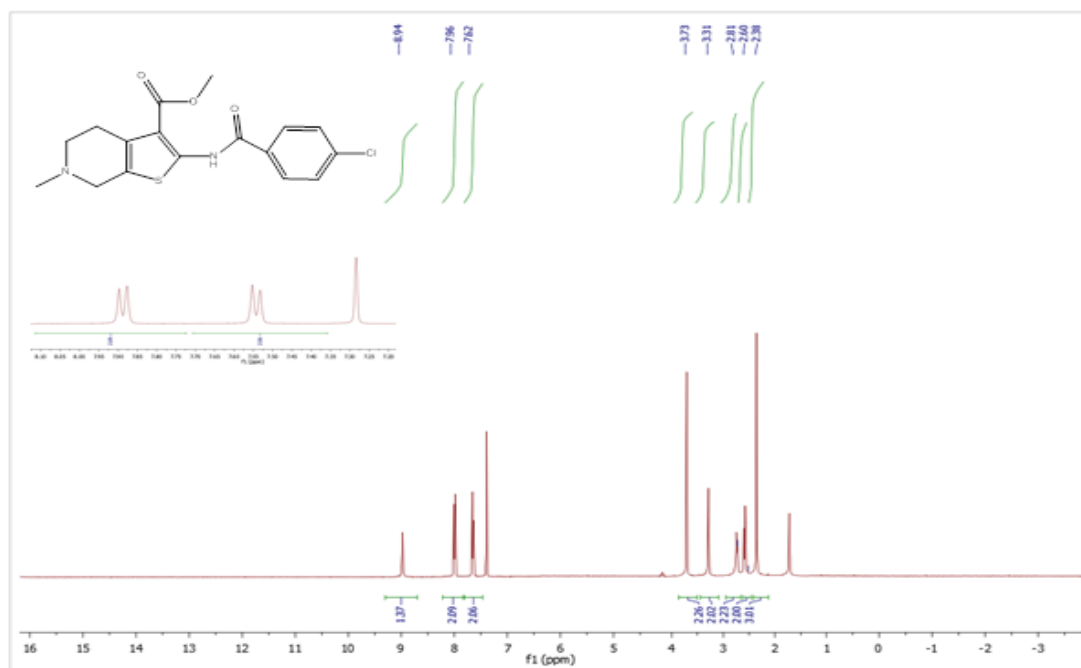
Şekil 4.49. Metil-2-(3-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^{13}C APT-NMR spektrumu (2e)



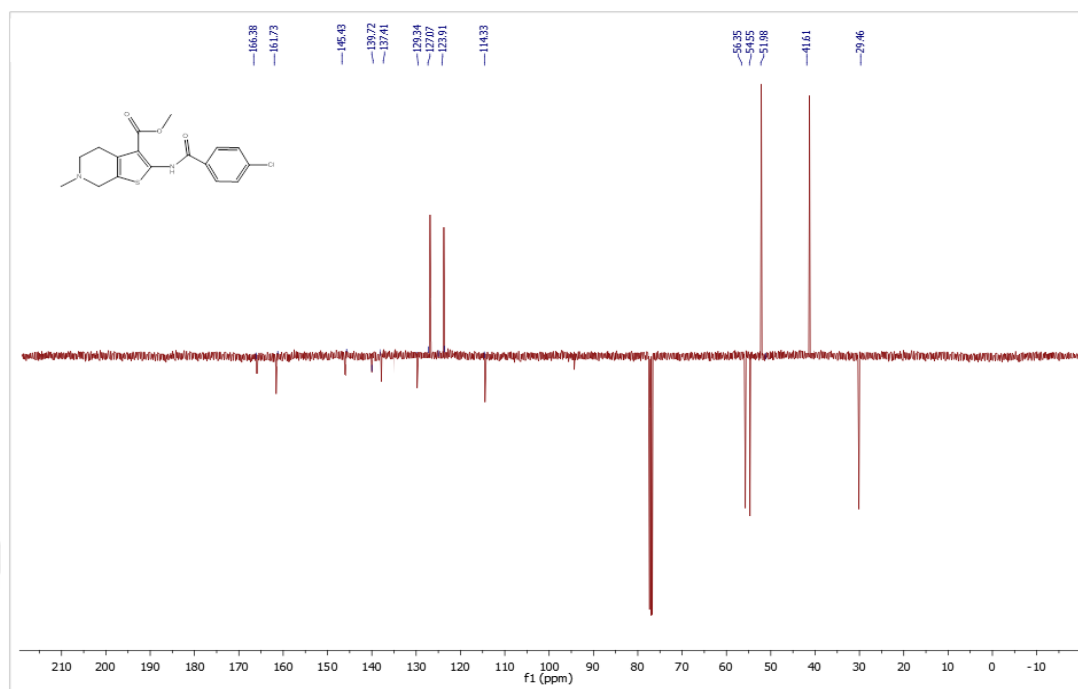
Şekil 4.50. Metil-2-(3-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat MS spektrumu (2e)



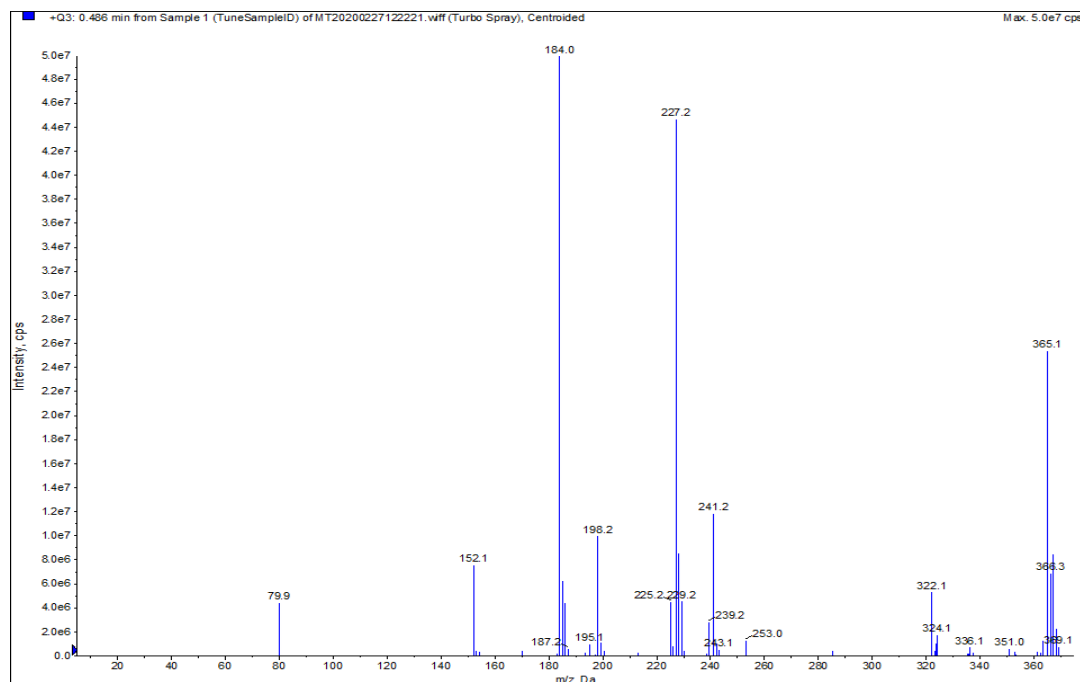
Şekil 4.51. Metil-2-(4-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat bileşiminin FTIR (ATR) spektrumu (2f)



Şekil 4.52. Metil-2-(4-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c] piridin-3-karboksilat ^1H NMR spektrumu (2f)



Şekil 4.53. Metil-2-(4-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat ^{13}C APT-NMR spektrumu (2f)



Şekil 4.54. Metil-2-(4-klorobenzamido)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksilat MS spektrumu (2f)

KAYNAKLAR

- Abd-El-Aziz, A.S., Afifi, T.H., 2006. Novel azo disperse dyes derived from aminothiophenes: Synthesis and UV - Visible studies. *Dyes and Pigments*, 70 (1), 8–17.
- Ak, Y., 2015. Aminotiyofen Türevi Maddelerin Sentezi, Bu Maddelerin İmidazolidin-2,4-Dion İle Diazolanarak Kenetlenmesi Ve Korozyona Karşı İnhibitör Etkinliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Çorum.
- Akkaya Saroğlu, D., 2019. Aminotiyofen türevi Schiff bazlarının sentezi yapılarının aydınlatılması ve elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesi. Gazi Üniversitesi.
- Altınar, S., 2015. Amino Tiyofen Bileşiklerinden İmin Bileşiklerinin Sentezlenmesi Ve Spektroskopik Olarak İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Çorum.
- Altundas, A., Sarı, N., Colak, N., ve Ögütçü, H., 2010. Synthesis and biological activity of new cycloalkylthiophene-Schiff bases and their Cr(III) and Zn(II) complexes. *Medicinal Chemistry Research*.
- Barbarella, G., Melucci, M., Sotgiu, G., 2005. The versatile thiophene: An overview of recent research on thiophene-based materials. *Advanced Materials*, 17, 1581–1593.
- Chen, C., Hong, S.H., 2011. Oxidative amide synthesis directly from alcohols with amines. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 9, 20–26.
- Çolak, N., Gündüzalp, A.B., Mamaş, S., Akkaya, D., ve Kaya, K., 2016. Synthesis, spectroscopic studies and electrochemical properties of Schiff bases derived from 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde with methyl 2-amino-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylate. *Bulgarian Chemical Communications*, 48, 20–26.
- Ghosh, S.C., Muthaiah, S., Zhang, Y., Xu, X., ve Hong, S.H., 2009. Direct amide synthesis from alcohols and amines by phosphine-free ruthenium catalyst systems. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 351, 2643–2649.
- Hart, H., Craine, L.E., Hart, D.J., ve Hadad, C.M., 2007. *Organic Chemistry, A Short Course*. Houghton Mifflin Company.
- Huang, W., Li, J., Tang, J., Liu, H., Shen, J., ve Jiang, H., 2005. Microwave-assisted synthesis of 2-amino-thiophene-3-carboxylic derivatives under solvent-free conditions. *Synthetic Communications*, 35, 1351–1357.
- Huang, Y., Dömling, A., 2011. The Gewald multicomponent reaction. *Molecular Diversity*, 15, 3–33.

- Katada, J., Iijima, K., Muramatsu, M., Takami, M., Yasuda, E., Hayashi, M., Hattori, M., ve Hayashi, Y., 1999. Cytotoxic effects of NSL-1406, a new thienopyrimidine derivative, on leukocytes and osteoclasts. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 9 (6), 797–802.
- Kemnitzer, W., Sirisoma, N., May, C., Tseng, B., Drewe, J., ve Cai, S.X., 2009. Discovery of 4-anilino-N-methylthieno[3,2-d]pyrimidines and 4-anilino-N-methylthieno[2,3-d]pyrimidines as potent apoptosis inducers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19 (13), 3536–3540.
- Khalifa, M.E., Algothami, W.M., 2020. Gewald synthesis, antitumor profile and molecular modeling of novel 5-acetyl-4-((4-acetylphenyl)amino)-2-aminothiophene-3-carbonitrile scaffolds. *Journal of Molecular Structure*, 1207, 127784.
- Khan, K.M., Nullah, Z., Lodhi, M.A., Jalil, S., Choudhary, M.I., ve Rahman, A.U., 2006. Synthesis and anti-inflammatory activity of some selected aminothiophene analogs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 21 (2), 139–143.
- Liang, C., Tang, Z., Qian, W., Shi, C., ve Song, H., 2014. Ultrasound-promoted synthesis of 2-aminothiophenes accelerated by DABCO utilizing PEG-200 as solvent. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6 (4), 798–802.
- Lugovik, K.I., Eltyshv, A.K., Benassi, E., ve Belskaya, N.P., 2017. Synthesis of 5-Acyl-2-Amino-3-Cyanothiophenes: Chemistry and Fluorescent Properties. *Chemistry - An Asian Journal*, 12, 2410–2425.
- Luo, X., Ge, L.S., An, X.L., Jin, J.H., Wang, Y., Sun, P.P., ve Deng, W.P., 2015. Regioselective Metal-Free One-Pot Synthesis of Functionalized 2-Aminothiophene Derivatives. *Journal of Organic Chemistry*, 80, 4611–4617.
- Mavrova, A.T., Dimov, S., Yancheva, D., Rangelov, M., Wesselinova, D., ve Tsenov, J.A., 2016. Synthesis, anticancer activity and photostability of novel 3-ethyl-2-mercapto-thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 123, 69–79.
- Mishra, R., Tomar, I., Singhal, S., ve Jha, K.K., 2011. Synthesis, properties and biological activity of thiophene: A review. *Der Pharma Chemica*, 3 (4), 38–54.
- Narlwar, R., Lane, J.R., Doddareddy, M., Lin, J., Brussee, J., ve Ijzerman, A.P., 2010. Hybrid ortho/allosteric ligands for the adenosine A1 receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (8), 3028–3037.
- Petrucci, R.H., Harwood, W.S., Herring, G.E., ve Madura, J., 2013. *General Chemistry: Principles & Modern Applications*. Journal of Chemical Information and Modeling.
- Pubchem, 2019. Thiophene [online]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8030> [Erişim 12 Ara 2019].

- Puterová, Z., Krutošiková, A., ve Véghc, D., 2010. Gewald reaction: Synthesis, properties and applications of substituted 2-aminothiophenes. *Arkivoc*, 2010 (1), 209–246.
- Rajagopal, R., Jyothi, T.M., Daniel, T., Srinivasan, K. V., ve Rao, B.S., 2001. Calcined Mg-Al hydrotalcite as a heterogeneous base catalyst for gewald aminothiophene synthesis. *Synthetic Communications*, 31 (20), 3113–3117.
- Rodrigues, K.A.D.F., Dias, C.N.D.S., Neris, P.L.D.N., Rocha, J.D.C., Scotti, M.T., Scotti, L., Mascarenhas, S.R., Veras, R.C., Medeiros, I.A. De, Keesen, T.D.S.L., Oliveira, T.B. De, Lima, M.D.C.A. De, Balliano, T.L., Aquino, T.M. De, Moura, R.O. De, Mendonça Junior, F.J.B., ve Oliveira, M.R. De, 2015. 2-Amino-thiophene derivatives present antileishmanial activity mediated by apoptosis and immunomodulation in vitro. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 106 (2015), 1–14.
- Roman, G., 2013. Advances in the Chemistry of Mannich Bases of Thiophenes and Furans. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 10, 27–39.
- Sabnis, R.W., 2016. The Gewald reaction in dye chemistry. *Coloration Technology*, 132, 49–82.
- Shen, B., Makley, D.M., ve Johnston, J.N., 2010. Umpolung reactivity in amide and peptide synthesis. *Nature*, 465, 1027–1032.
- Uslu, F., 2012. Ferrosenoil tiyofen türevlerinin sentezleri ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. Kırıkkale Üniversitesi.
- Vatansever, E.C., 2013. Synthesis of 2,3-disubstituted thiophenes from ketoalkynes.
- Wang, Y., Zhu, D., Tang, L., Wang, S., ve Wang, Z., 2011. Highly efficient amide synthesis from alcohols and amines by virtue of a water-soluble gold/DNA catalyst. *Angewandte Chemie - International Edition*, 50, 8917–8921.
- Wikipedia, 2020. Leishmania [online]. Available from: <https://tr.wikipedia.org/wiki/Leishmania> [Erişim 15 May 2020].
- Zhang, L., Jia, L., Zhao, Z., Yang, R., Wang, J., ve Guo, X., 2020. Synthesis, physicochemical properties, and antimicrobial activities of a novel gemini surfactants with biphenyl and multiple amide groups. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 593, 124628.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : İLÇİ, Elifhan
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 02.10.1983 - İstanbul
Medeni hali : Evli
Telefon : 0 (544) 426 83 90
E-posta : elifakkuyu@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Yıldız Teknik Üniversitesi / Fen-Edebiyat Fakültesi	2006
Lise	Avcılar Süleyman Nazif Lisesi	2000

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2011-2012	Afyonkarahisar Aile ve Sosyal Pol. İl Müd.	Uzman
2011-2011	İhsaniye Lisesi	Öğretmen
2008-2010	İMA İnşaat Ltd. Şti.	Kimyager
2002-2008	Özel İstanbul Boğaziçi Etüt Mer.	Öğretmen

Yabancı Dil

İngilizce (YDS: 55)