

T.C.
STANBUL ÜNİVERSİTESİ
SALIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

M DAZO[2,1-*b*]T YAZOL TÜREV
BAZIT YAZOL DİONLARININ
SENTEZLERİ VE KARAKTERİZASYONLARI

M NE SAO LU

DANI MAN
PROF. DR. NESRİN CESUR

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

STANBUL-2015

M NE SAO LU

STANBUL ÜNİVERSİTESİ
SALIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

STANBUL-2015

**T.C.
STANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**M DAZO[2,1-*b*]T YAZOL TÜREV
BAZILARIN YAZOL DONANIMLARININ
SENTEZLERİ VE KARAKTERİZASYONLARI**

MİNİSAOĞLU

**DANIŞMAN
PROF. DR. NESRİN ÇESUR**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI**

STANBUL-2015

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Farmasötik Kimya Programında Mine İsaoglu tarafından hazırlanan "İmidazo [2,1-b]tiyazol Türevi Bazı Tiyazolidinonların Sentezleri ve Karakterizasyonları" başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

28 / 07 / 2015

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof.Dr.Sumru ÖZKIRIMLI (İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı)	
2.Prof.Dr.Gültaze ÇAPAN (İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı)	
3.Prof.Dr.Nesrin CESUR (İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı-Danışman)	
4.Prof.Dr.Nuray ULUSOY GÜZELDEMİRCİ (İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı)	
5.Yrd.Doç.Dr.Fusun UR GÖKTAŞ (İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı)	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Mine İSAOĞLU

TE EKKÜR

Çalı malarım boyunca Anabilim Dalı'nın tüm olanaklarından yararlanma fırsatını sa layan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Nilgün KARALI'ya; ara tırmanın planlanmasından yürütülmesine ve sonuçların de erlendirilmesine kadar her a amasında yanımda olan, sahip oldu u her türlü bilgi ve deneyimini içtenlikle benimle payla an, kendisiyle çalı maktan onur duydu um Sayın Hocam Prof. Dr. Nesrin CESUR'a; tez çalı malarım süresince benimle ilgilenen ve yardımlarını esirgemeyen, tecrübesi ile çalı malarımı ık tutan Sayın Hocam Prof. Dr. Zafer CESUR'a; bizleri her zaman gülüyüzü ile kar ılayan Sayın Hocam Prof. Dr. Gültaze ÇAPAN'a; tez projemle ilgili çe itli konularda bana yardımcı olan Sayın Hocam Prof. Dr. Nuray GÜZELDEM RC 'ye; birlikte çalı tı ımız süre boyunca bana verdi i destekler için Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Füsun GÖKTA 'a, yardımlarını esirgemeyen Sayın Hocalarım Yrd. Doç. Dr. Serhan TÜRKYILMAZ ve Ar . Gör. Dr. Gökçe ÜSTÜNDA 'a te ekkürü bir borç bilirim.

Çalı malarımın farklı a amalarında yardımlarını gördü üm sevgili fakülte arkadaşlarıma ve stanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı elemanlarına te ekkür ederim.

Ya amımın her evresinde oldu u gibi, tüm ö renim hayatım boyunca beni destekleyen ve te viklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme; annem Sadife SAO LU, babam Yüksel SAO LU'na te ekkürlerimi ve ükranlarımı sunarım.

Ayrıca, hayatımın her a amasında deste ini esirgemeyen kuzenim Sayın Ar . Gör. Mehmet KARADAYI'ya ve birlikte geçirdi imiz vakitleri çok de erli saydı ım, benim için karde ten farksız kuzenim Elif KARADAYI'ya çok te ekkür ederim.

Bu çalı ma, stanbul Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmi tir. Proje No: 47045.

Ç NDEK LER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
TE EKKÜR.....	iv
Ç NDEK LER.....	v
TABLolar L STES	viii
EK LLER L STES	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR L STES	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1. G R VE AMAÇ	1
2. GENEL B LG LER.....	2
2.1. midazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol Halkası Hakkında Genel Bilgiler.....	2
2.2. 4-Tiyazolidinon Halkası Hakkında Genel Bilgiler.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	86
3.1. Araç ve Gereçler.....	86
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	86
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	86
3.2. Kromatografik Çalı malar	86
3.3. Sentez Yöntemleri	87
3.3.1. Genel Sentez eması.....	87
3.3.2. Etil 6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karboksilat (1).....	88
3.3.3. 6-Metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (2).....	88
3.3.4. 6-Metil- <i>N'</i> -(süstitüe fenilmetiliden)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5- karbohidrazidler (3a-f).....	88
3.3.5. 6-Metil- <i>N</i> -[5-metil-4-okso-2-(süstitüe fenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karboksamidler (4a-f)	88
4. BULGULAR	89
4.1. Sentezlenen Bile iklere Ait Bulgular	89
4.1.1. 6-Metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (2).....	89
4.1.2. 6-Metil- <i>N'</i> -[(2-metilfenil)metiliden]imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (3a).....	90

4.1.3. <i>N'</i> -(2-Metoksifenil)metiliden]-6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (3b).....	92
4.1.4. 6-Metil- <i>N'</i> -{[4-(metilsülfanil)fenil]metiliden}imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (3c).....	95
4.1.5. <i>N'</i> -{[2-[(4-Klorofenil)sülfanil]fenil}metiliden]6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (3d).....	97
4.1.6. <i>N'</i> -(3-Bromofenil)metiliden]-6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (3e).....	99
4.1.7. <i>N'</i> -(2,6-Diklorofenil)metiliden]-6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (3f).....	101
4.1.8. 6-Metil- <i>N</i> -[5-metil-2-(2-metilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karboksamid (4a).....	104
4.1.9. <i>N</i> -[2-(2-Metoksifenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karboksamid (4b).....	106
4.1.10. 6-Metil- <i>N</i> -{5-metil-2-[4-(metilsülfanil)fenil]-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il}imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karboksamid (4c).....	109
4.1.11. <i>N</i> -(2-{2-[(4-Klorofenil)sülfanil]fenil}-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karboksamid (4d).....	113
4.1.12. <i>N</i> -[2-(3-Bromofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karboksamid (4e).....	116
4.1.13. <i>N</i> -[2-(2,6-Diklorofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karboksamid (4f).....	118
5. TARTI MA.....	122
5.1. Etil 6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karboksilat (1).....	122
5.2. 6-Metilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (2).....	125
5.3. 6-Metil- <i>N'</i> -(süstitüe fenilmetiliden)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karbohidrazidler (3a-f).....	126
5.3.1. UV Verileri.....	129
5.3.2. IR Verileri.....	130
5.3.3. ¹ H-NMR Verileri.....	133
5.3.4. ¹³ C-NMR Verileri.....	144
5.4. 6-Metil- <i>N</i> -[5-metil-4-okso-2-(süstitüe fenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-5-karboksamidler (4a-f).....	147
5.4.1. UV Verileri.....	159

5.4.2. IR Verileri	160
5.4.3. ¹ H-NMR Verileri.....	164
5.4.4. ¹³ C-NMR Verileri	174
KAYNAKLAR.....	185
ÖZGEÇM	219

TABLOLAR L STES

Tablo 5-1: Hidrazon türevlerinin (3a-f) bazı analitik özellikleri ve verimleri.....	128
Tablo 5-2: Hidrazon türevlerinin (3a-f) UV karakteristikleri.....	129
Tablo 5-3: Hidrazon türevlerinin (3a-f) IR verileri	132
Tablo 5-4: Bazı imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol türevlerinin C ₆ -CH ₃ , C ₂ -H, C ₃ -H, N=CH ve CONH protonlarına ait kimyasal kayma değerleri	134
Tablo 5-5: Hidrazon türevlerinin (3a-f) ortak protonlarının ¹ H-NMR verileri.....	136
Tablo 5-6: Literatürde bulunan bazı süstitüe fenil türevlerine ait protonların CDCl ₃ içinde alınan spektrumlarda gözlenen kimyasal kayma değerleri.....	138
Tablo 5-7: Hidrazon türevlerinde (3a-f) bulunan fenil halkasının ve ona ba lı süstitüentlerin protonlarına ait ¹ H-NMR verileri	139
Tablo 5-8: Benzen halkasına ba lı -CHO ve -Br süstitüentlerinin halkanın protonlarını (= 7.27 ppm) kaydırma değerleri	143
Tablo 5-9: Bazı imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol türevlerinin C ₂ -C _{7a} karbonlarına ait kimyasal kayma değerleri.....	145
Tablo 5-10: Tiyazolidinon türevlerinin (4a-f) bazı analitik özellikleri ve verimleri...	158
Tablo 5-11: Tiyazolidinon türevlerinin (4a-f) UV karakteristikleri	160
Tablo 5-12: Tiyazolidinon türevlerinin (4a-f) IR verileri.....	163
Tablo 5-13: Tiyazolidinon türevlerinin (4a-f) ortak protonlarının ¹ H-NMR verileri.....	169
Tablo 5-14: Tiyazolidinon türevlerinde (4a-f) bulunan fenil halkasının ve ona ba lı süstitüentlerin protonlarına ait ¹ H-NMR verileri.....	173
Tablo 5-15: Tiyazolidinon türevlerinin (4a-f) ortak karbonlarının ¹³ C-NMR verileri.....	175
Tablo 5-16: Tiyazolidinon türevlerinde (4a-f) bulunan fenil halkasının ve ona ba lı süstitüentlerin karbonlarına ait ¹³ C-NMR verileri.....	178
Tablo 5-17: Bile ik (4c)'nin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR bulguları ve karbon-hidrojen ili kileri.....	184

EK LLER L STES

ekil 4-1: Madde (2)'nin IR spektrumu	89
ekil 4-2: Madde (2)'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	90
ekil 4-3: Madde (3a)'nin IR spektrumu	91
ekil 4-4: Madde (3a)'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	92
ekil 4-5: Madde (3b)'nin IR spektrumu	93
ekil 4-6: Madde (3b)'nin ¹ H-NMR spektrumu	94
ekil 4-7: Madde (3b)'nin APT spektrumu	95
ekil 4-8: Madde (3c)'nin IR spektrumu	96
ekil 4-9: Madde (3c)'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	97
ekil 4-10: Madde (3d)'nin IR spektrumu	98
ekil 4-11: Madde (3d)'nin ¹ H-NMR spektrumu	99
ekil 4-12: Madde (3e)'nin IR spektrumu	100
ekil 4-13: Madde (3e)'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	101
ekil 4-14: Madde (3f)'nin IR spektrumu	102
ekil 4-15: Madde (3f)'nin ¹ H-NMR spektrumu	103
ekil 4-16: Madde (4a)'nin IR spektrumu	104
ekil 4-17: Madde (4a)'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	105
ekil 4-18: Madde (4a)'nin ¹³ C-NMR spektrumu	106
ekil 4-19: Madde (4b)'nin IR spektrumu	107
ekil 4-20: Madde (4b)'nin ¹ H-NMR spektrumu	108
ekil 4-21: Madde (4b)'nin APT spektrumu	109
ekil 4-22: Madde (4c)'nin IR spektrumu	110
ekil 4-23: Madde (4c)'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	111
ekil 4-24: Madde (4c)'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	112
ekil 4-25: Madde (4c)'nin HMBC spektrumu.....	112
ekil 4-26: Madde (4d)'nin IR spektrumu	114
ekil 4-27: Madde (4d)'nin ¹ H-NMR spektrumu	114
ekil 4-28: Madde (4d)'nin ¹³ C-NMR spektrumu	115
ekil 4-29: Madde (4e)'nin IR spektrumu	116
ekil 4-30: Madde (4e)'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	117

ekil 4-31: Madde (4e)'nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	118
ekil 4-32: Madde (4f)'nin IR spektrumu	119
ekil 4-33: Madde (4f)'nin ^1H -NMR spektrumu	120
ekil 4-34: Madde (4f)'nin ^{13}C -NMR spektrumu	121
ekil 5-1: Madde (3a)'nin 7.0-9.2 ppm aralı ındaki ^1H -NMR spektrumu	140
ekil 5-2: Madde (3b)'nin 6.6-9.1 ppm aralı ındaki ^1H -NMR spektrumu.....	141
ekil 5-3: Madde (3e)'nin 7.1-9.0 ppm aralı ındaki ^1H -NMR spektrumu	142
ekil 5-4: Madde (3b)'nin ^{13}C -NMR verileri.....	146
ekil 5-5: (4a-f) numaralı bile iklerin stereoizomerleri.....	164
ekil 5-6: Madde (4b)'nin 6.8-8.2 ppm aralı ındaki ^1H -NMR spektrumu	165
ekil 5-7: Madde (4c)'nin 3.2-4.0 ppm aralı ındaki ^1H -NMR spektrumu	166
ekil 5-8: Madde (4f)'nin 1.0-3.5 ppm aralı ındaki ^1H -NMR spektrumu.....	168
ekil 5-9: Madde (4a)'nin 7.0-8.3 ppm aralı ındaki ^1H -NMR spektrumu	170
ekil 5-10: Madde (4d)'nin 6.8-8.2 ppm aralı ındaki ^1H -NMR spektrumu.....	171
ekil 5-11: Madde (4f)'nin 7.1-8.1 ppm aralı ındaki ^1H -NMR spektrumu.....	172
ekil 5-12: Madde (4b)'nin ^{13}C -NMR verileri.....	179
ekil 5-13: Madde (4c)'nin 166-177 ppm arası HMBC spektrumu.....	180
ekil 5-14: Madde (4c)'nin 150-161 ppm arası HMBC spektrumu.....	181
ekil 5-15: Madde (4c)'nin 61-71 ppm arası HMBC spektrumu.....	182
ekil 5-16: Madde (4c)'nin 114-142 ppm arası HMBC spektrumu.....	182
ekil 5-17: Madde (4c)'nin 16-40 ppm arası HMBC spektrumu.....	183

SEMBOLLER / KISALTMALAR L STES

Semboller

λ	Dalga boyu
.....	Molar absorbtivite
δ	Kimyasal kayma
R_f	Retensiyon faktörü

Kısaltmalar

abs.	absolü
APT	Attached Proton Test
asim. ve sim.	asimetrik ve simetrik
[Bmim][PF ₆].....	1-Bütül-3-metilimidazolyum hekzaflorofosfat
DCC.....	N,N'-Disikloheksil karbodiimid
DCl.....	Döteryum klorür
DMAP.....	4-Dimetilaminopiridin
DMF-DMA.....	N,N-Dimetilformamid dimetil asetal
e. b.	e ilme bandı
EBB.....	Etil bromobütirat
E. d.	Erime derecesi
FMOC.....	9-Florenilmetoksikarbonil
g. b.	gerilme bandı
HBTU.....	N,N,N',N'-Tetrametil-2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)üronyum hekzaflorofosfat
HCV.....	Hepatit C virüsü
HIV.....	nsan ba ı ıklık yetmezlik virüsü
HMBC.....	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA.....	Heksametilfosforamid
HPLC.....	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
IR.....	nfrared
imt.	imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol

TK.....	nce Tabaka Kromatografisi
M. A.	Molekül a ırlı 1
MAO.....	Monoamin oksidaz
NADH.....	Nikotinamid adenin dinükleotid
NMR.....	Nuclear Magnetic Resonance
PPA.....	Polifosforik asid
p-TSA.....	p-Toluensülfonik asid
TDAE.....	Tetrakis(dimetil-amino)etilen
TFA.....	Trifloroasetik asid
THF.....	Tetrahidrofuran
tiya.	tiyazolidinon
USPTO.....	Amerikan Patent ve Marka Ofisi
UV.....	Ultraviyole
WIPO.....	Dünya Fikri Mülkiyet Örgütü

ÖZET

sao lu, M. imidazo[2,1-*b*]tiyazol Türevi Bazı Tiyazolidinonların Sentezleri ve Karakterizasyonları. stanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. stanbul (2015).

Bu çalışmada, 3 konumunda imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksamid türevi 1,3-tiyazolidin-4-on yapısında yeni bileşikler (**4a-f**) sentezlenmiştir. Bu amaçla, 2-aminotiyazol ve etil 2-kloroasetatın reaksiyonu ile elde edilen etil 6-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karboksilat'ın (**1**) absolu etanol ortamda hidrazin hidrat ile etkiletilmesi sonucunda kazanılan hidrazid türevi 6-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (**2**), bir seri aromatik aldehyd ile reaksiyona sokularak altı yeni 6-metil-N'-(süstitüe fenilmetiliden)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (**3a-f**) sentezlenmiştir. Bu yapıların susuz ortamda 2-merkaptopropiyonik asid ile siklize edilmesiyle 4-tiyazolidinon türevi 6-metil-N-[5-metil-4-okso-2-(süstitüe fenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karboksamid (**4a-f**)'ler elde edilmiştir. Bileşiklerin oluşum mekanizmaları tartışılmış ve yapıları elementel analiz, UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (proton decoupled), ¹³C-NMR (APT) ve HMBC verileri ile doğrulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: imidazo[2,1-*b*]tiyazol, 1,3-tiyazolidin-4-on, hidrazon, sentez, karakterizasyon.

Bu çalışmada, stanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 47045.

ABSTRACT

Isaoglu, M. Synthesis and Characterization of Some Thiazolidinones Derived Imidazo[2,1-*b*]thiazole. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Chemistry. M.S. Thesis. Istanbul (2015).

This study describes the synthesis of some novel 5-methyl-4-oxo-2-(substituted phenyl)-1,3-thiazolidine-4-one derivatives (**4a-f**) bearing an imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carboxamide moiety at position 3. Thus ethyl 6-methylimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-5-carboxylate (**1**), obtained from the reaction of 2-aminothiazole and ethyl 2-chloroacetoacetate, was reacted with hydrazine hydrate in absolute ethanol to afford 6-methylimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-5-carbohydrazide (**2**). Condensation of **2** with a series of aromatic aldehydes gave six new 6-methyl-*N*'-[(substituted phenyl)methylidene]imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-5-carbohydrazides (**3a-f**). The targeted 6-methyl-*N*-[5-methyl-4-oxo-2-(substituted phenyl)-1,3-thiazolidine-3-yl]imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-5-carboxamides (**4a-f**) were obtained by cyclization of **3a-f** with 2-mercaptopropionic acid in dry toluene. The reaction mechanisms involved in the formation of the end products have been discussed and the structures of the new compounds were confirmed by the data obtained from elemental analysis, UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (proton decoupled), ¹³C-NMR (APT) and HMBC spectra.

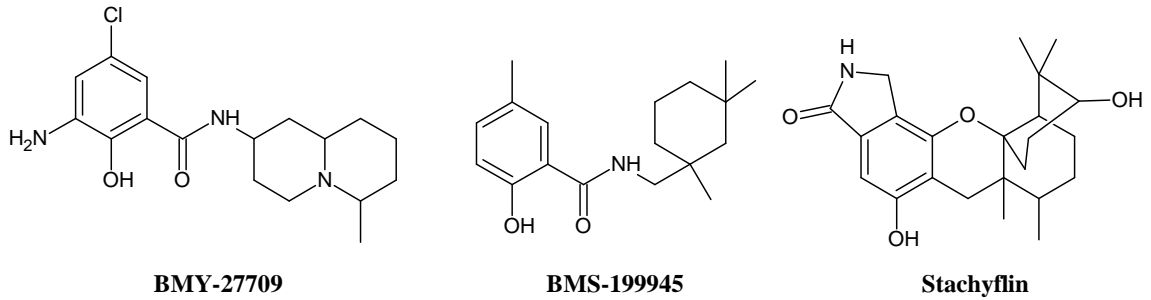
Key Words: imidazo[2,1-*b*]thiazole, 1,3-thiazolidin-4-one, hydrazone, synthesis, characterization.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 47045.

1. G R VE AMAÇ

nfluenza virüsleri her sene milyonlarca insanı etkilemekte olan önemli patojenlerdendir. Günümüzde influenza virüs enfeksiyonlarının tedavisinde ve önlenmesinde, M2 iyon kanal blokerleri ve nöraminidaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Yeni influenza epidemilerine karşı, yeni viral hedefler üzerinde etkili olacak anti-influenza bileşiklerinin geliştirilmesi önem taşımaktadır. Bu yöndeki ilgi çeken yaklaşımlardan biri de, viral hemagglutinin proteininin rol oynadığı virüsün konakçı hücreye girişinin durdurulmasıdır.

Son yıllarda hemagglutinin proteininin aracılık ettiği füzyon işlemi bazı küçük moleküllerin engellediği bildirilmiştir (Stachyline, BMY-27709, 180299 ve BMS-19945). Bu bileşiklerden BMY-27709 ve BMS-19945 yapısal olarak bir aromatik sistem, bir alifatik halkalı sistem ve her iki yapıyı birbirine bağlayan amid fonksiyonel grubunu ortak olarak bulunduran kimyasal açıdan benzer bileşiklerdir.



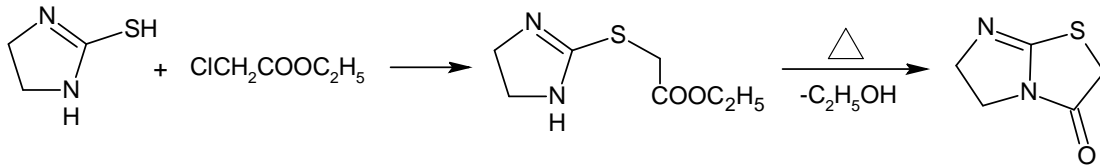
Bu bilgilerin ışığında, Anabilim Dalı'mızda son dönemde yapılan çalışmalarda imidazo[2,1-*b*]tiyazol, 2-hidroksifenil, sikloalkan, 2-metilfuran ve 3-hidroksinaftalen ile spirotiyazolidinon sistemini amid bağları ile bağlayan bazı bileşiklerin influenza A H3N2 virüsünü klinikte kullanılan antiviral bileşikler (oseltamivir karboksilat, ribavirin, amantadin ve rimantadin) ile karşılaştırılabilir ölçüde inhibe ettiği ve bunu hemagglutinin proteinini doğrudan etkileyerek sağladığı belirlenmiştir.

Bu çalışmada ise, imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası ve 4-tiyazolidinon yapılarını amid köprüsü ile birbirine bağlayan bazı yeni 4-tiyazolidinon bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması; bileşiklerin anti-influenza özelliklerinin de daha sonra araştırılmak üzere ele alınması planlanmaktadır.

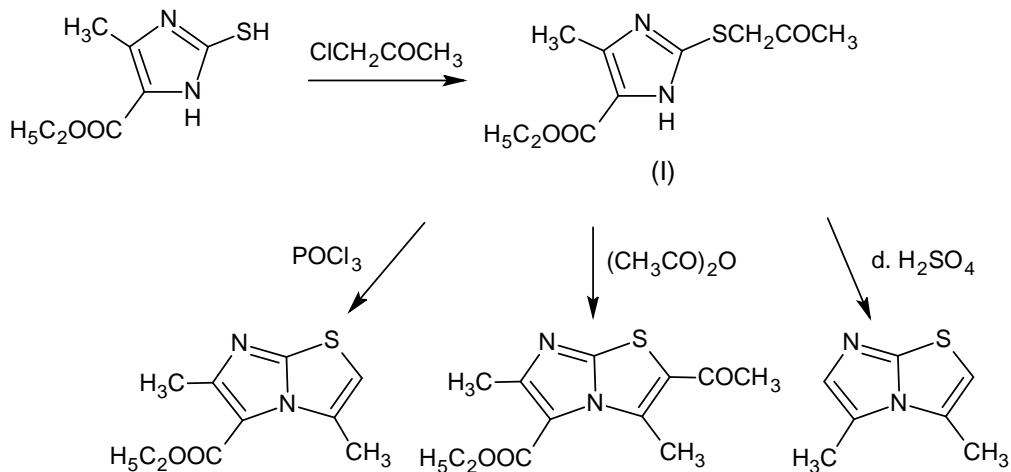
2. GENEL B LG LER

2.1. midazo[2,1-*b*]tiyazol Halkası Hakkında Genel Bilgiler

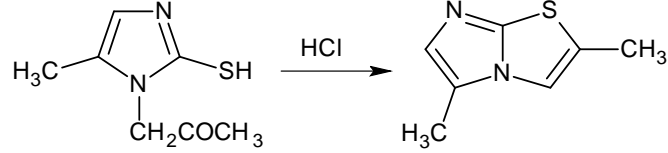
midazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının sentezi ile ilgili ilk çalı malar 1926 yılında iki ayrı çalı ma halinde Stephen ve Wilson ile Wilson ve ark. tarafından yapılmı tır. Bu ki iler etilentiyo-karbamidin (2-merkapto-1*H*-4,5-dihidroimidazol) kloroasetik asid etil esteri ile reaksiyonundan etoksikarbonilmetil türevini kolaylıkla elde etmi ler fakat yapının siklizasyonunda ba arılı olamamı lardır. Ortama piridin ekleyip ısıttıkları zaman bisiklik yapıyı dü ük verimle elde edebilmi lerdir (1, 2).



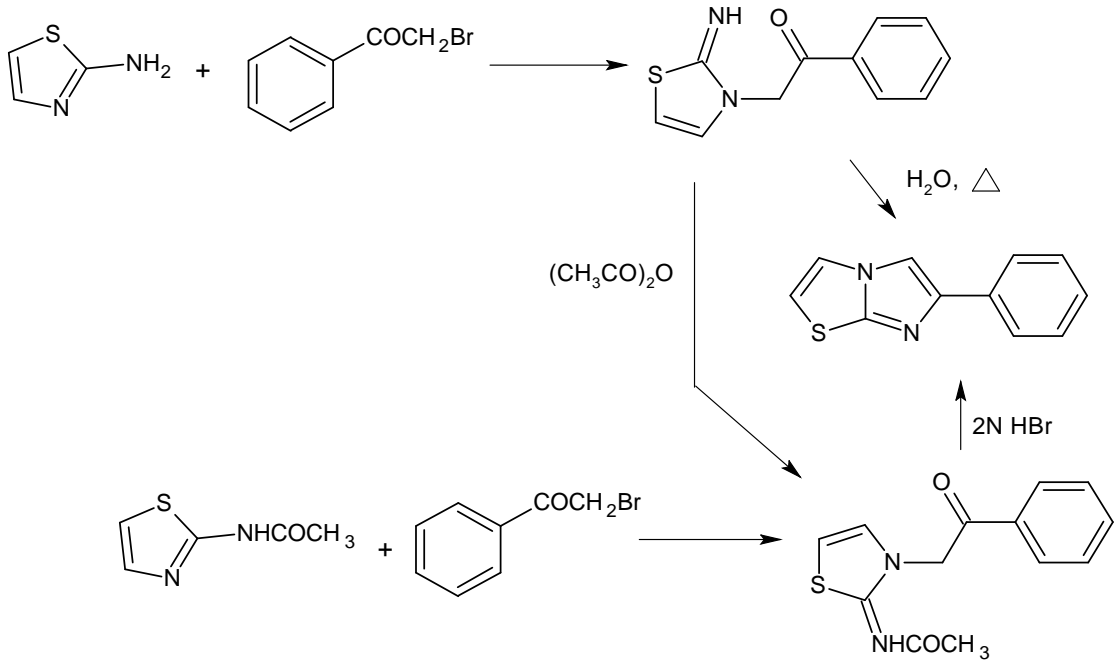
1936 Yılında Ochiai, etil 2-merkapto-5-metilimidazol-4-karboksilat ve kloroasetonun reaksiyonundan önce 2-asetoniltiyoimidazol türevini (I) ve sonra bu bile i in POCl₃ ile muamelesinden imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini kazanmı tır. (I) nolu bile i in asetik anhidrid ile ısıtılmasıyla NH grubu asetillenmi ve bunu takiben siklodehidratasyon reaksiyonuyla keton içeren kondanse halka elde edilmi tir (3). 1937 yılında yapılan benzer bir çalı mada (I) nolu bile ik deri ik H₂SO₄ ile siklize edilerek 3,5-dimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol sentezlenmi tir (4).



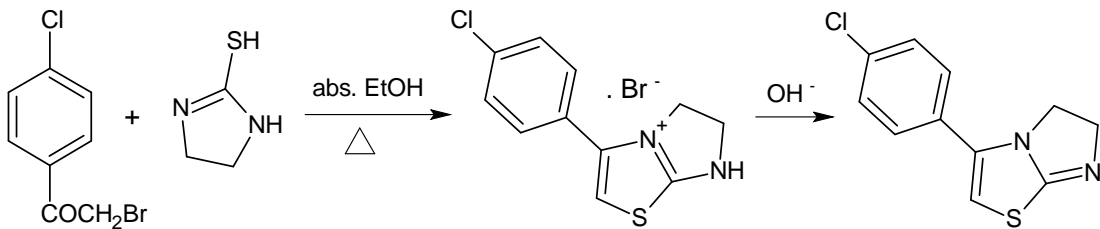
1955 Yılında Lawson ve Morley 1-asetonil-2-merkaptio-5-metilglioksalini hidroklorik asitle reaksiyona sokarak a a ıdaki imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini elde etmi lerdir (5).



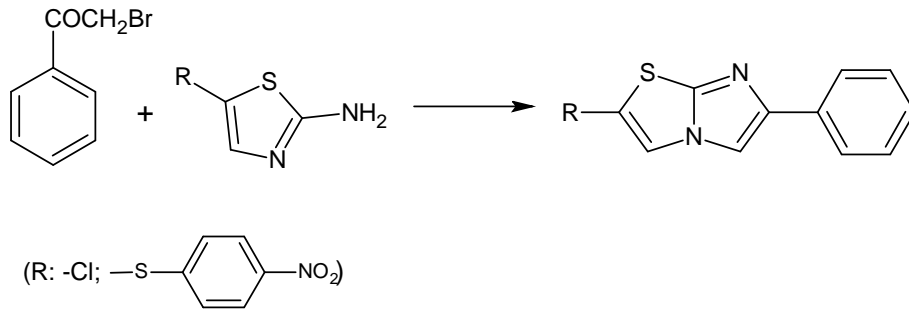
Aynı yıl Kickhöfen ve Kröhnke 2-aminotiyazol ve 2-asetilaminotiyazolün -bromoasetofenon ile verdi i iki ayrı reaksiyondan aynı ürünü elde etmi ler ve aril grubunun bisiklik halkada 6- konumunda bulundu unu kanıtlamı lardır (6).



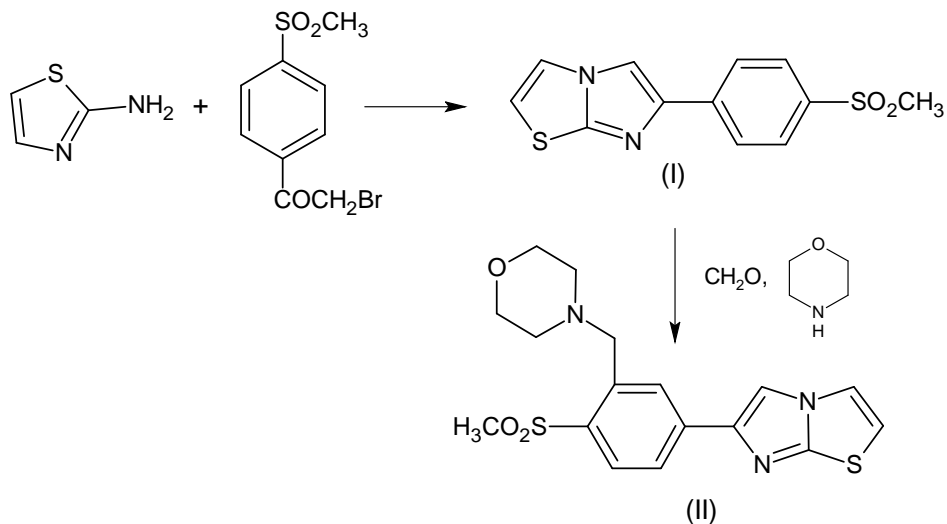
1961 Yılında Fefer ve King abs. (absolü) alkollü ortamda geri çeviren so utucu altında p-klorofenaçil bromür ve etilentiyoüreyi (2-merkaptioimidazolin) reaksiyona sokmu lar ve bazik ortamda 3-(p-klorofenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolü elde etmi lerdir (7).



1965 Yılında Werbel ve Zamora fenaçil bromür ile -aminohetero halkaların verdi i reaksiyonların 2-aminotiyazol üzerindeki süstitüentın elektronik yapısına ba lı oldu unu ve siklizasyon reaksiyonunun 2-aminotiyazol ile kolaylıkla gerçekte ini, 2-amino-5-nitrotiyazol ile gerçekte medi ini bildirmi lerdir (8).

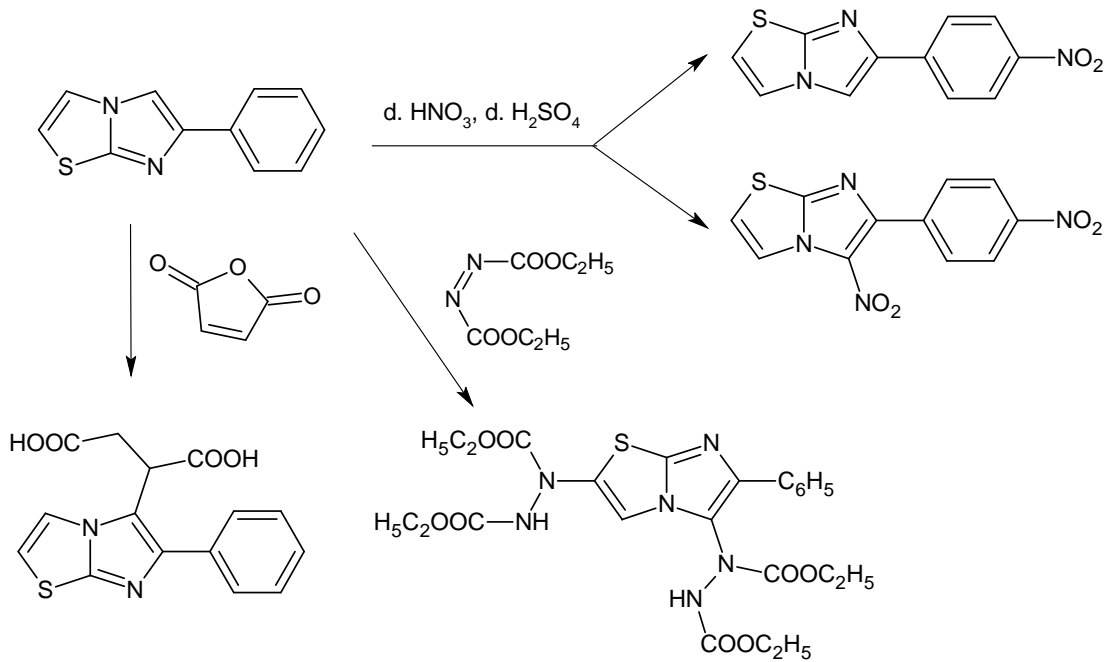


1966 Yılında Almirante ve ark. 6-(p-metilsülfonilfenil)imidazo [2,1-*b*]tiyazolü (I) p-metilsülfonilfenil- -bromoasetofenon ile 2-aminotiyazolün reaksiyonundan sentezlemi ler ve bu maddeyi morfolin içeren ortamda formaldehidle muamele ederek 5- konumundan Mannich bazını (II) olu turmu lardır. Elde ettikleri bile iklerin analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik ve antikonvülsan aktivitelerini ara tırımı lar ancak kontrol maddelerine göre daha az etki gösterdiklerini belirtmi lerdir (9).

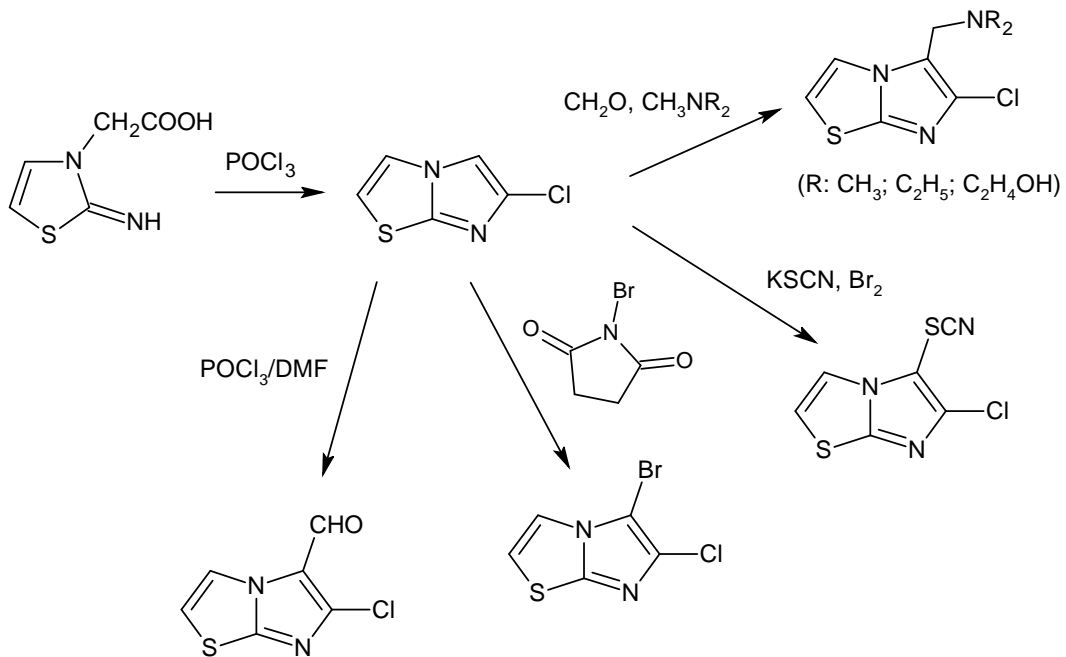


1967 Yılında Pentimalli ve ark. 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazolün katılma ve elektronik süstitüsyon reaksiyonlarını incelemi lerdir. Dietilazokarboksilat ile halkanın 2- ve 5- konumlarına katılma oldu unu, maleik anhidrid ile 5-monosüksinil türevinin olu tu unu, maddeyi nitroladıkları zaman 6-(p-nitrofenil) ile 5-nitro-6-(p-nitrofenil) türevlerinin kazanıldı ını gözlelemi ler; bunların sonucunda da halkadaki

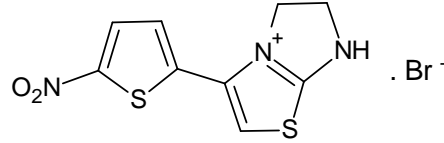
2- ve 5- konumlarının nükleofilik karakter gösterdiği ve 5 konumunun 2 konumundan daha reaktif olduğunu belirtmişlerdir (10).



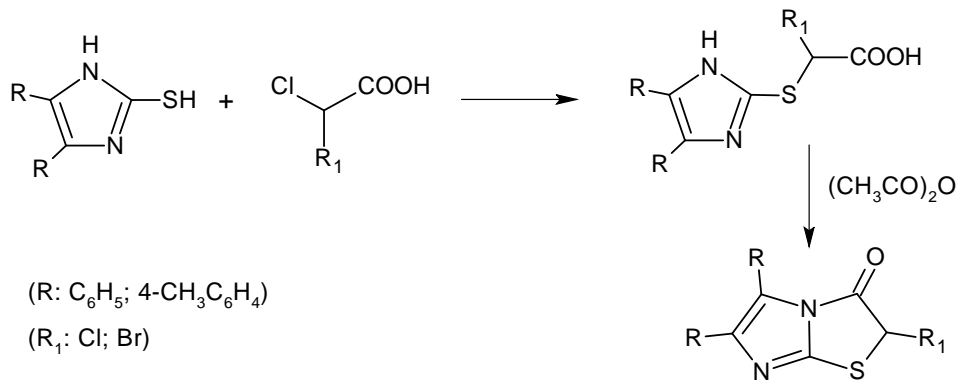
1969 Yılında Paolini ve Lendvai 3-karboksimetil-2-iminotiyazolini fosforoksiklorürle muamele ederek 6-kloroimidazo[2,1-*b*]tiyazolü sentezlediler; bu bileşimin çeşitli reaktiflerle verdiği süstitüsyon reaksiyonlarından 5-süstitüe 6-kloroimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini elde etmişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin analjezik, antiinflatuar, antihipertansif ve antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır (11).



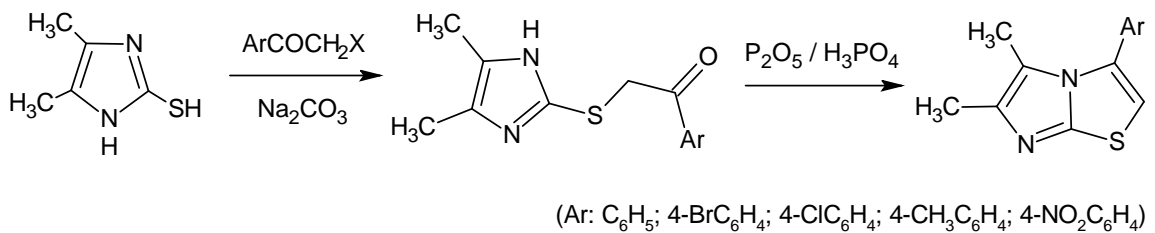
1972 Yılında Arya ve ark. imidazolidin-2-tiyon ve 2-bromoasetil-5-nitrotiyofenin reaksiyonundan 6,7-dihidro-3-[5-nitro-2-tiyenil]-5*H*-imidazo[2,1-*b*]tiyazolyum bromürü sentezlemi ler ve *in vitro* denemelerde geni bir antimikrobiyal etkiye sahip oldu unu bildirmi lerdir (12).



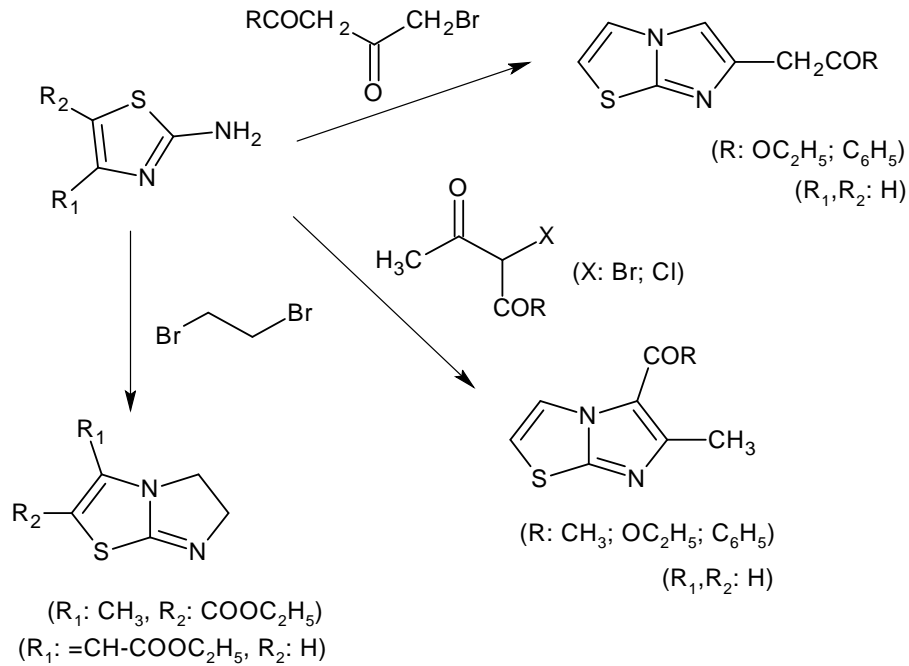
Literatürde 2-merkaptimidazollerin -halojenokarboksilli asidlerle imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemini olu turdu u yöntemler mevcuttur. Çe itli ara tırmacılar tarafından yapılan çalı malarda 4,5-disübstitüe-2-merkaptimidazol -haloasidler ile reaksiyona sokularak 5-karboksialkil türevleri olu turulmu ve bu maddeler asetik anhidrid ile muamele edilerek 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-on yapıları kazanılmı tır (13, 14).



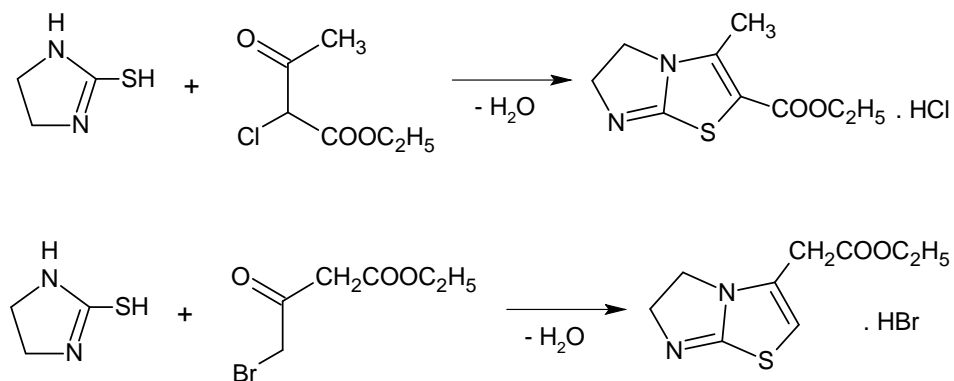
1975 Yılında Mohan ve Pujari 2-merkpto-4,5-dimetilimidazol ile -haloketonların kondensasyonundan 2-aroilmerkpto-4,5-dimetilimidazollerini elde etmi lerdir. Bu ketonları fosforpentaoksit ve fosforik asid varlı nda siklize ederek 3-aril-5,6-dimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini kazanmı lar ve aktivite çalı maları sonucunda bu türevlerin antihelmintik, antibakteriyel ve antifungal aktivite göstermediklerini bildirmi lerdir (15).



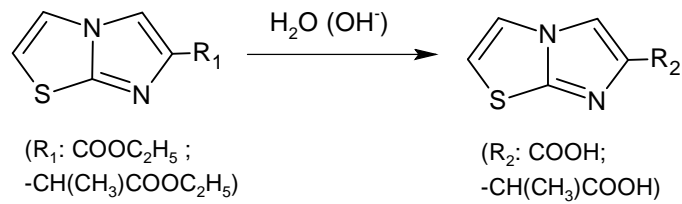
Aynı yıl Robert ve ark. 2-aminotiyazol bileşiklerinin α -halojenli ketonlarla veya visinal dihalojenli bileşiklerle verdikleri reaksiyonlardan çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişler ve bazılarının antihelmintik aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir (16).



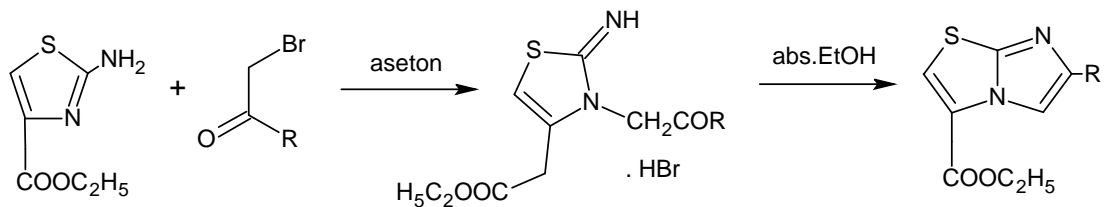
Robert ve ark. tarafından yine 1975'te yapılan bir başka çalışmada, α -halojenoasetoasetik asit esterleriyle 2-merkaptimidazolinden hareketle ester grubunu C_2 veya C_3 konumunda içeren 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazoller kazanılmıştır (17).



1977 Yılında Abignente ve ark. imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemini taşıyan bir seri bileşikleri sentezlemişler ve antiinflamatuar etkilerini araştırmışlardır (18).

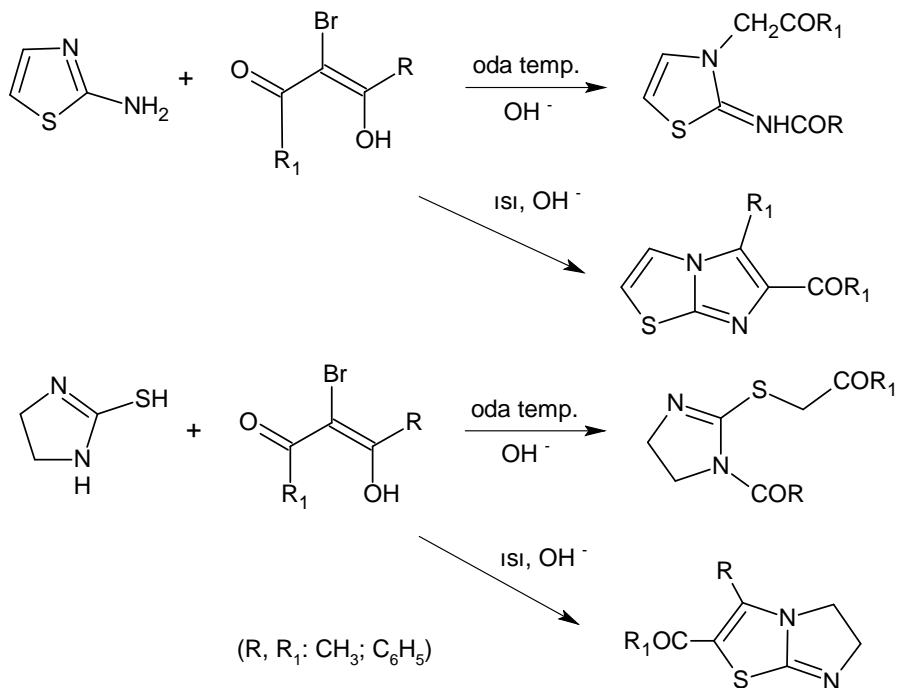


1978 Yılında Sawhney ve ark. etil 2-aminotiyazol-4-asetatı asetonlu ortamda -bromoketonlarla muamele ederek, 2-iminotiyazolin hidrobromür tuzlarını sentezlemişler ve daha sonra bu yapıları susuz etanol ile geri çeviren sodyum altında ısıtarak imidazo[2,1-*b*]tiyazolleri elde etmişlerdir. Bunların arasından *p*-anisil türevinin antiinflamatuar etkili olduğu bildirilmiştir (19).

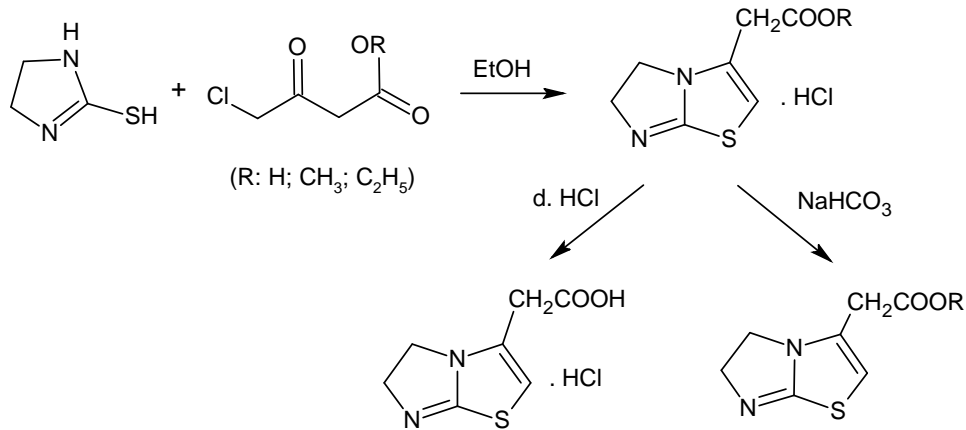


(R: -CH₃; 4-XC₆H₄)
 (X: H; Cl; Br; CH₃; OCH₃; NO₂)

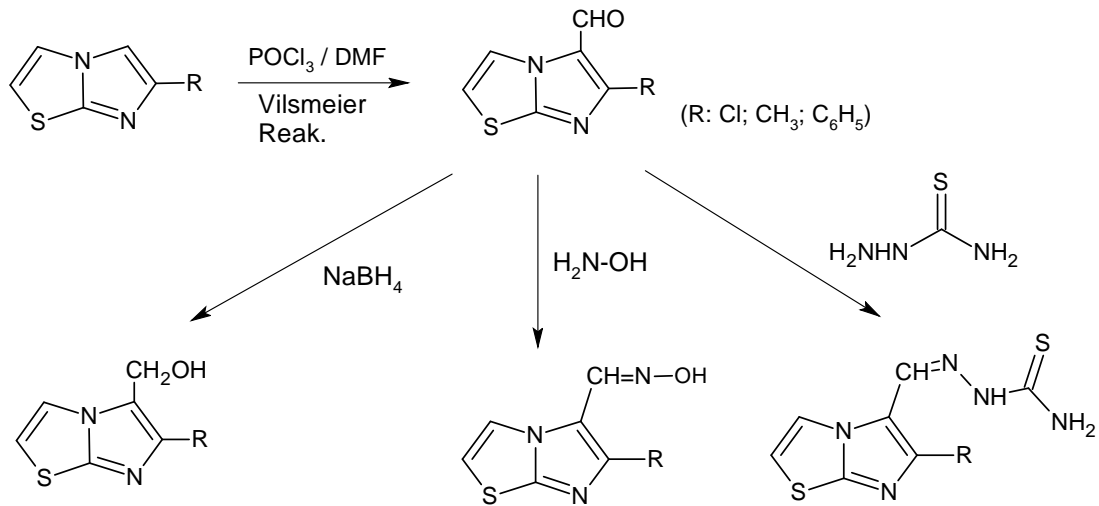
1979 Yılında Robert ve Panouse, -bromo- -diketonların 2-aminotiyazol ve 2-merkaptimidazolin ile kondensasyon reaksiyonlarını sıcaklık faktörünü de incelemiştir (20).



1980 Yılında Campaigne ve Selby etilentiyoüre ile çe itli 4-kloroasetoasetik asid esterlerini ısıtarak 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetat hidroklorür tuzlarını elde etmişler ve bu tuzları zayıf bazlarla muamele ederek baz yapılarını, deri ik asidlerle muamele ederek 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidroklorürü kazanmışlardır (21).

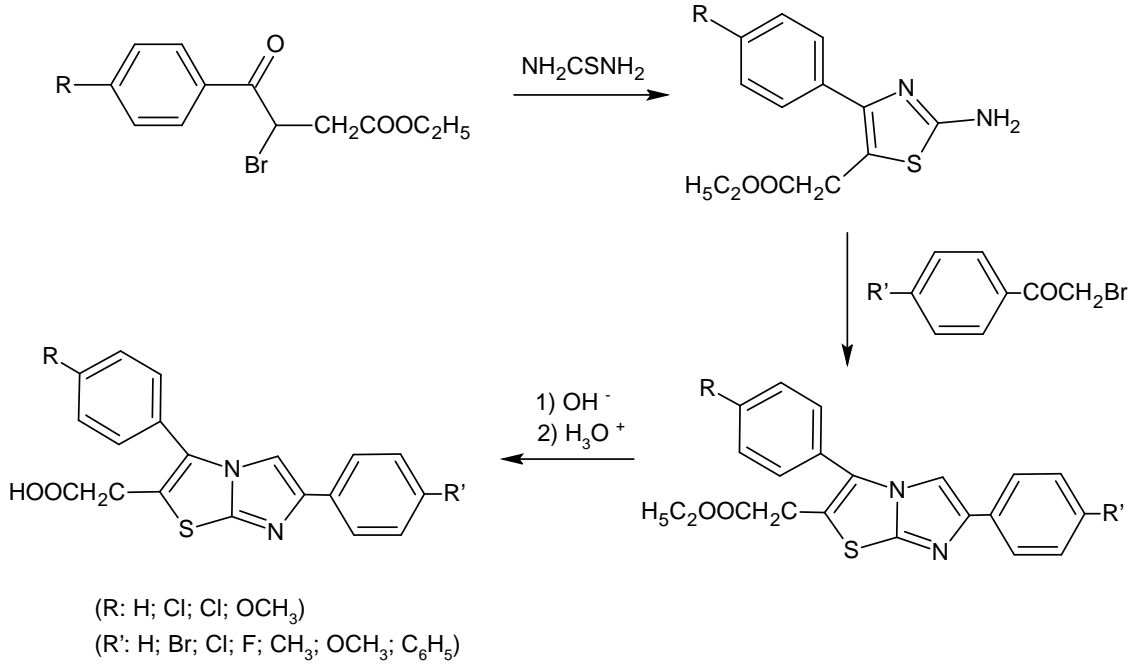


1980 ve 1982 Yıllarında Andreani ve ark. Vilsmeier reaksiyon koşullarında imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sisteminin aktif reaksiyon bölgesi olan C₅ konumuna bir formil grubu eklemişler ve bu grup sayesinde kolaylıkla semikarbazon, oksim, alkol gruplarına geçiş yapabilmişlerdir. Elde ettikleri ürünlerin antitümöral ve antiinflamatuar etkilerini araştırmışlardır (22-24).

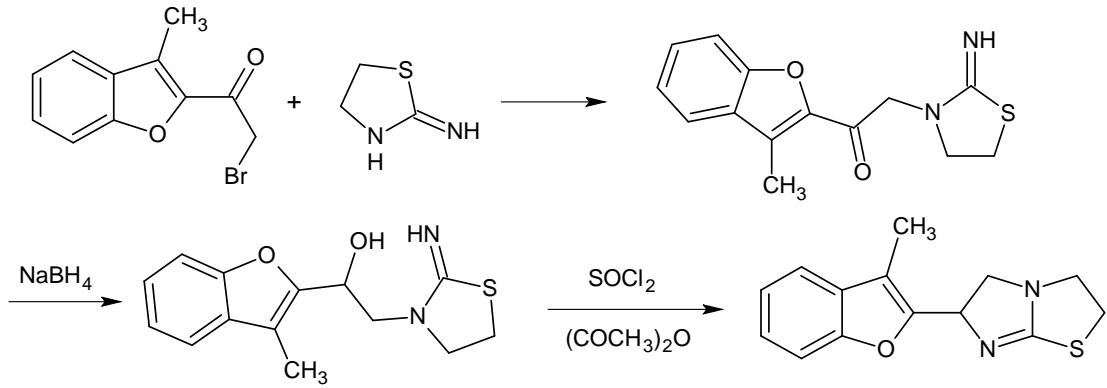


1982 Yılında Sawhney ve ark. etil β-aroil-β-bromopropiyonatları tiyoüre ile kondense ederek etil (2-amino-4-aryl-5-tiyazolil)asetatları hazırlamışlardır. Bu türevlerin çe itli fenaçil bromürler ile reaksiyonundan oluşan 3,6-diaril-2-karboksimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol yapıları alkali ile hidrolize

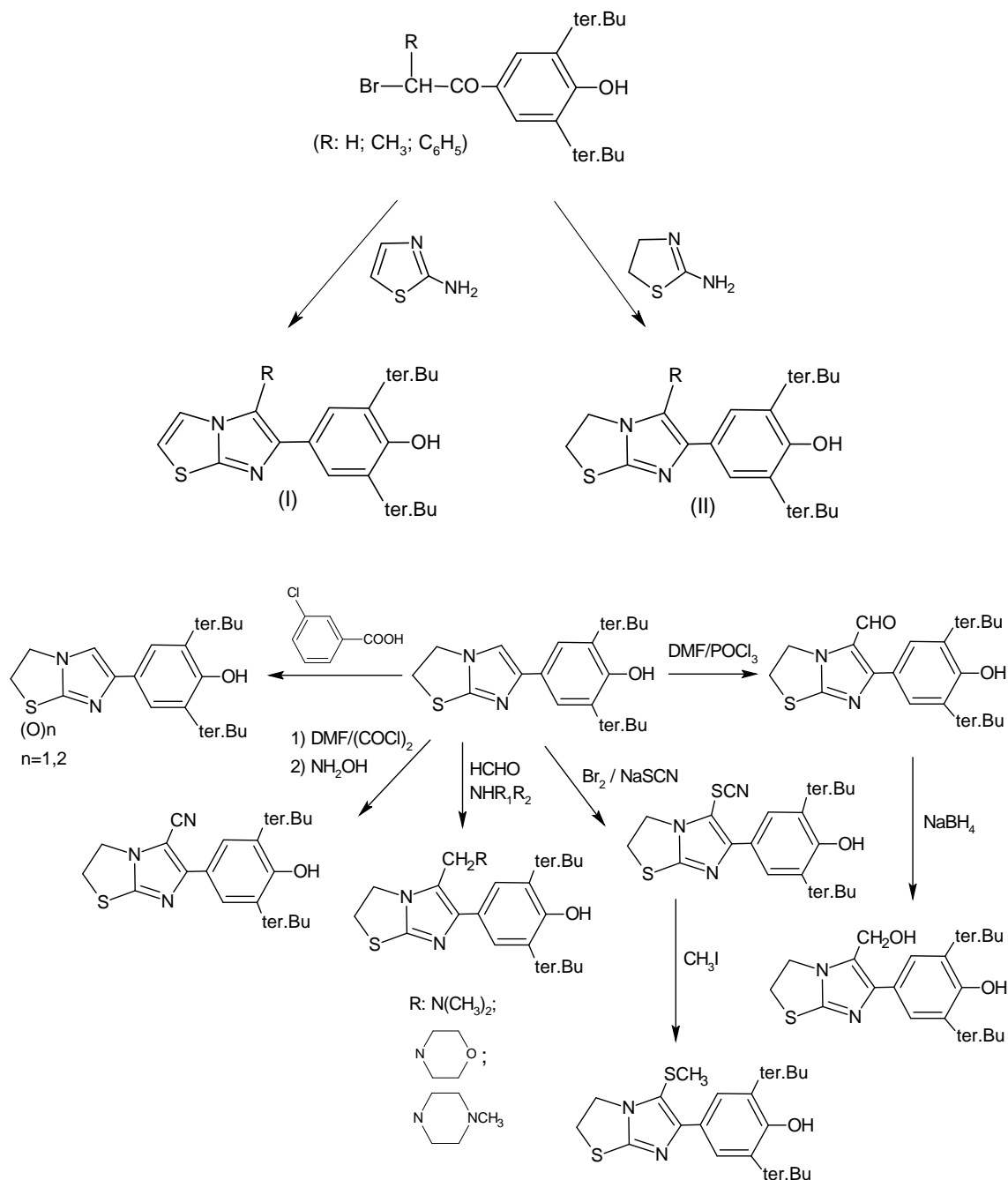
u ratılıp, asitlendirildikleri zaman 3,6-diarilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-2-asetik asid türevleri kazanılmı tır ve bazılarının iyi antiinflamatuvar etki gösterdikleri saptanmı tır (25).



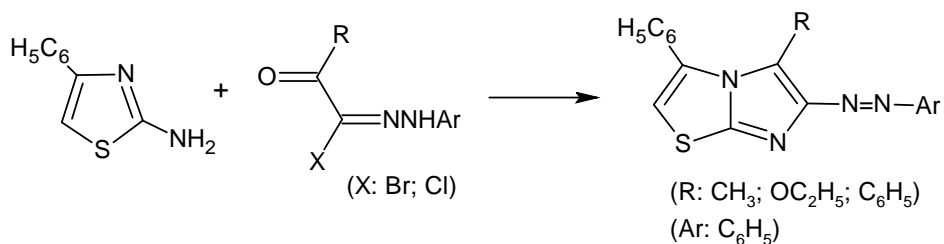
Aynı yıl Nielek ve Lesiak da -bromoketon ve 2-aminotiyazolinin olu turdu u kondesasyon ürününü redükleyerek, elde ettikleri alkol yapısı içeren maddeden tiyonil klorür ve asetik anhidrid ile gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda 6-(3-metil-1-benzofuran-2-il)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolü elde etmişlerdir (26).



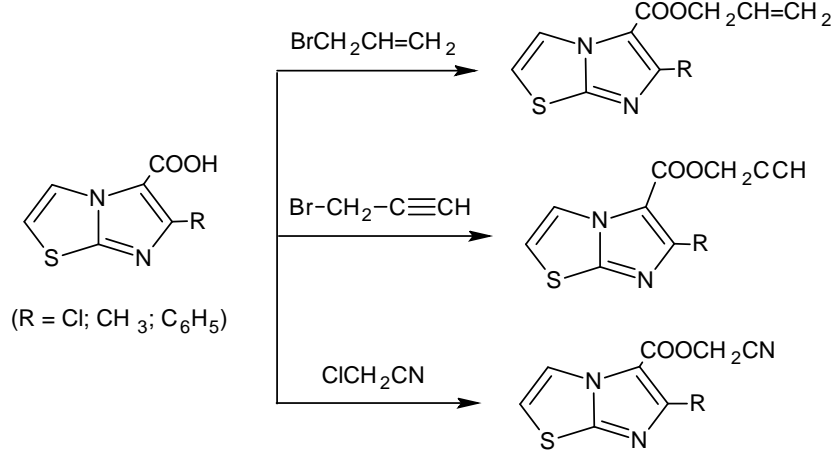
1983 yılında Isomura ve ark. öncelikle imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının 6- konumunda 3,5-di-ter-butil-4-hidroksifenil artı 1 ta ıyan bile i i (I) ve ayrıca bunun 2,3-dihidro türevini (II) sentezlemişlerdir. Daha sonra 5- konumundan formil, hidroksimetil, siyano, tiyosiyanato, metiltiyoo ve Mannich türevlerini; 1- konumundan da sülfoksid ve sülfon türevlerini elde ederek analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini incelemişlerdir (27).



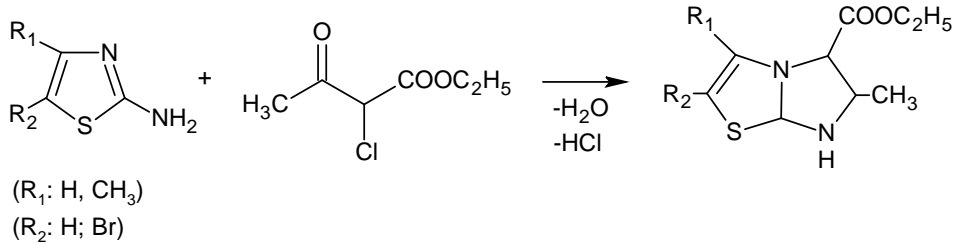
Aynı yıl Abdelhamid ve ark. imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin arilazo türevlerini, -haloketonların diazonyum tuzları ile kenetlenme ürünleri olan -ketohidrazidoil halojenürler ve 4-fenil-2-aminotiyazolün reaksiyonundan elde etmişlerdir (28).



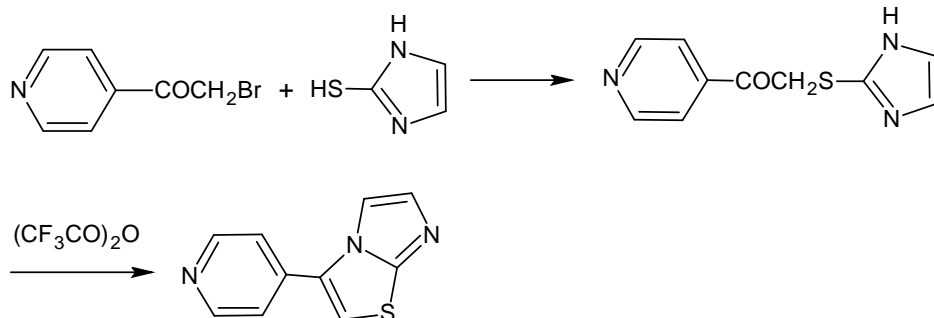
6-sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asidlerin allil, propargil ve siyanoetil esterleri yine aynı yıl Andreani ve ark. tarafından sentezlenmiş ve önemli düzeyde bir antitümöral aktivite göstermedikleri bildirilmiştir (29).



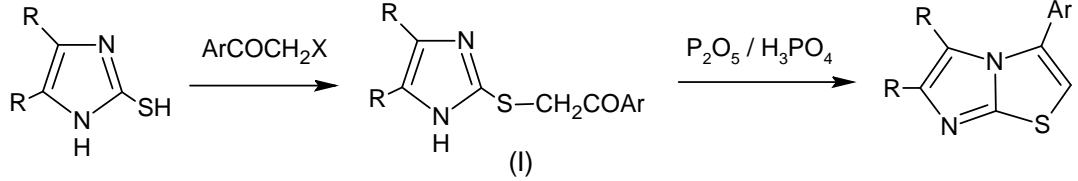
Abignente ve ark. da aynı yıl etil 2-kloroasetat ile 2-aminotiyazollerin reaksiyona sokarak çeşitli etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboxilat türevlerini hazırlamışlardır. Bir sonraki aşamada bu türevleri alkali ile hidroliz ederek serbest karboksilik asit türevlerine geçiş yapmışlar ve bunların antiinflamatuar, analjezik, antipiretik aktivitelerinin yanında gastrik iritan özelliklerini de incelemişlerdir (30).



Yine aynı yıl Eichler ve ark. 4-(bromoasetil)piridin ile 2-merkaptimidazolün reaksiyonundan sentezledikleri 4-(2-imidazoliltiyooasetil)piridini güçlü bir su çekici ajan olan trifluoroasetik anhidrid ile muamele ederek 3-(4-piridil)imidazo[2,1-*b*]tiyazolü elde etmişlerdir (31).



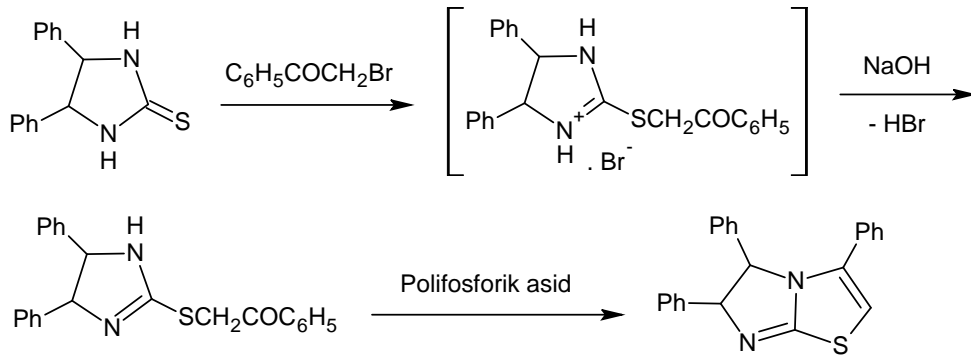
1983 yılına ait bir başka çalışmada Gupta ve ark., Mohan ve Pujari'nin çalışmalarına (15) benzer şekilde 4,5-disübstitüe 2-merkaptimidazoller ile α -halojenoketonları reaksiyona sokarak (I) yapısındaki bileşikleri elde etmişlerdir. Daha sonra bu bileşikleri fosforpentaoksit ve fosforik asitle muamele ederek 3,5,6-trisübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini kazanmışlar ve bazılarının fungusidal aktivite gösterdiklerini kaydetmişlerdir (32).



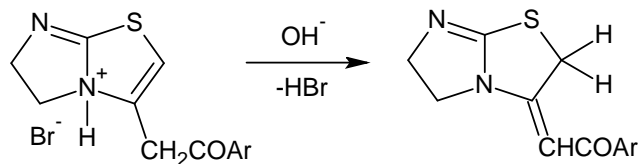
(R: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; CH_2CH_3 ; $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$)

(Ar: C_6H_5 ; $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; $4\text{-C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4$)

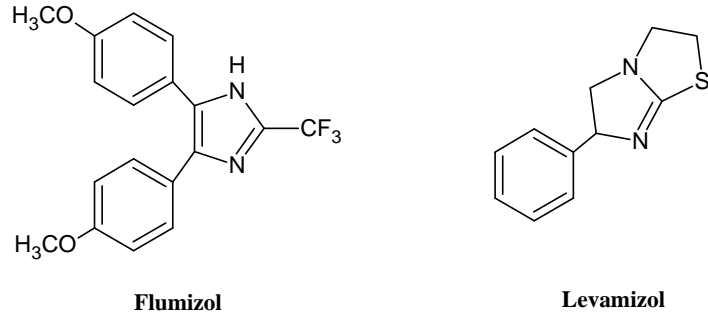
1984 yılında Hammouda ve ark. 4,5-difenilimidazolidin-2-tiyonun α -bromoasetofenon ile verdiği reaksiyondan bir S-fenaçil türevi oluşturduktan sonra; bu türevi polifosforik asitle muamele ederek 5,6-dihidro-3,5,6-trifenilimidazo[2,1-*b*]tiyazolü, bu türevin 1,2-dibromoetan ile verdiği reaksiyondan ise aşağıdaki imidazo[2,1-*b*]tiyazol bileşimini kazanmışlardır (33).



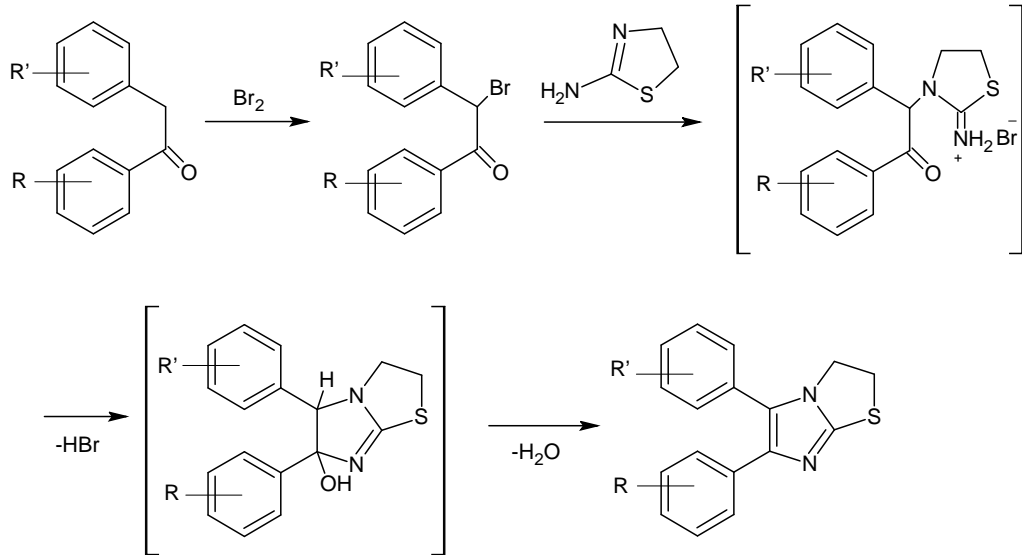
Aynı yıl Robert ve ark. 3-fenaçil 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol hidrobromürden bazik ortamda allilik yer değiştirme ile 3-fenaçiliden-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolü elde etmişler ve bazı bileşiklerin antifungal etki gösterdiğini bildirmişlerdir (34).



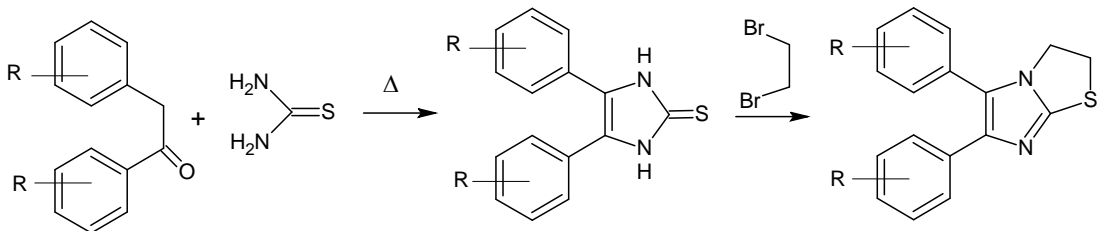
1984 ve 1985 yıllarında Pensilvanya Smith Kline ve French laboratuvarlarında yürütülen iki ara tırmada antiinflamatuvar flumizol ve immünoregülatör levamizol yapılarına benzer yapıda 5,6-diaril-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazoller sentezlenmiştir (35, 36).



Yöntem 1:

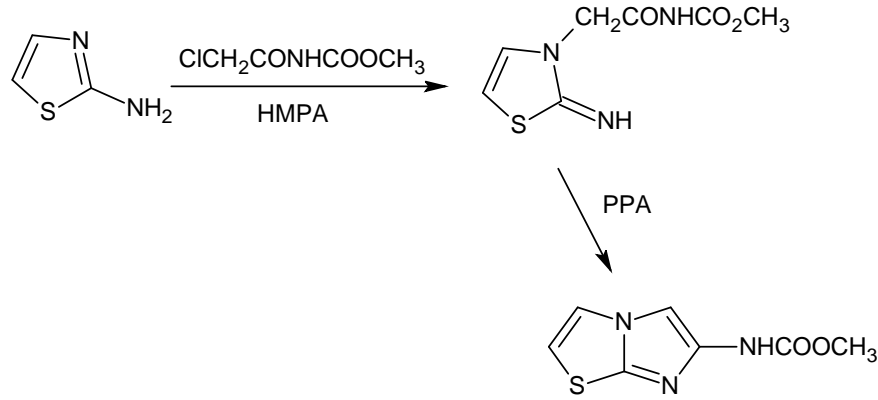


Yöntem 2:

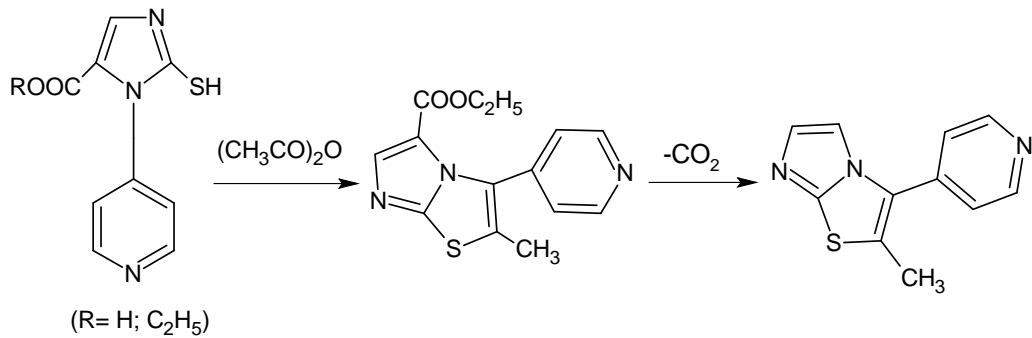


(R, R': C₆H₅; 4-CH₃C₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-FC₆H₄; 4-(C₂H₅)C₆H₄;
4-(CH₃CO)OC₆H₄; 4-(CH₃CO)NHC₆H₄; 4-(CH₂=CHCH₂)OC₆H₄)

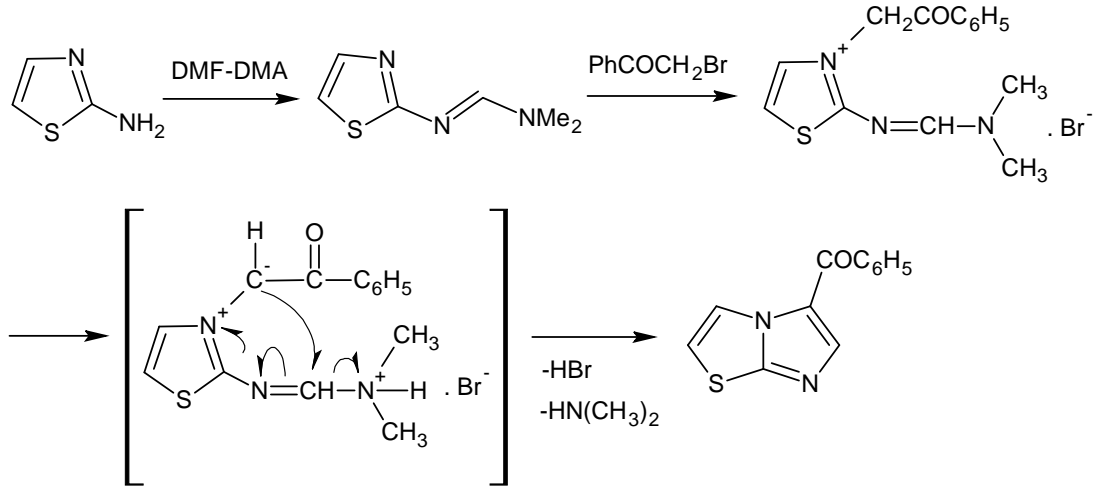
1985 Yılında Valls ve arkadaşlarının çalışmalarında 2-aminotiyazol ve metil *N*-kloroasetilkarbamatin metanol, etanol ve isopropanol içinde yürütülen reaksiyonlarda solvolizi sonucunda alkil (2-iminotiyazolin)-3-asetat hidroklorürleri meydana gelirken; HMPA (Heksametilfosforamid) içinde yürütülen reaksiyonda metil *N*-(2-iminotiyazolin-3-asetil)karbamat yapısı elde edilmiş ve PPA (Polifosforik asit) ile metil *N*-(imidazo[2,1-*b*]tiyazol-6-il)karbamat türevine geçi yapılmıştır (37).



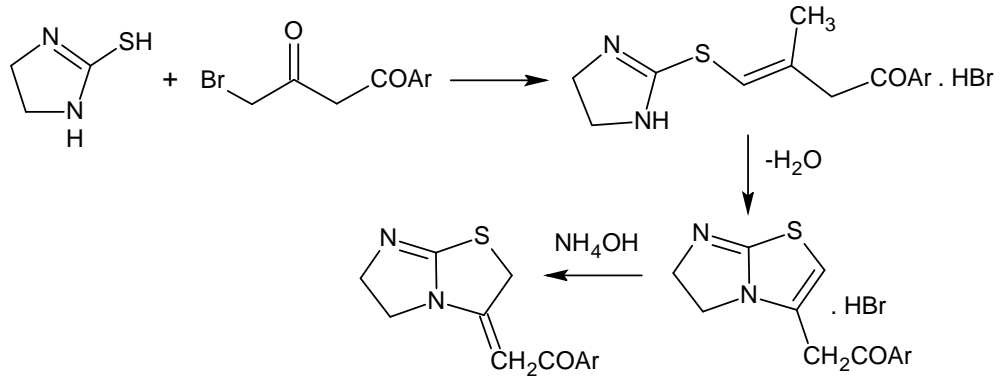
Aynı yıl Belgodere ve ark. etil 2-merkaptio-1-(4-piridilmetil)-1*H*-imidazol-5-karboksilat ve asetik anhidridin reaksiyonundan etil 2-metil-3-(4-piridil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilatı; başlangıç maddesini ester yerine serbest karboksilik asit seçerek de dekarboksilasyon ile 2-metil-3-(4-piridil)imidazo[2,1-*b*]tiyazolü elde etmişlerdir (38).



1986 Yılında Fajgelj ve ark. 2-aminotiyazol ve DMF-DMA (*N,N*-Dimetilformamid dimetil asetal)'in reaksiyonundan elde ettikleri tiyazolilformamidin türevini fenolbromür ile muamele ederek süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezlemişlerdir (39).

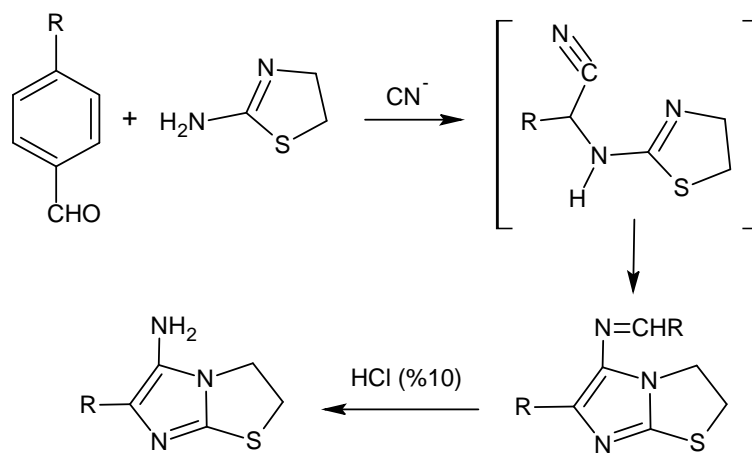


Aynı yıl Hablouj ve ark. -bromoaroilpropanonların 2-merkaptimidazolin ile verdikleri reaksiyonlardan önce 3-aroilmetil-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol hidrobromürleri elde etmişler, daha sonra ortama baz ekleyerek 3-aroilmetiliden-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin antifungal etkilerini araştırmışlardır (40).



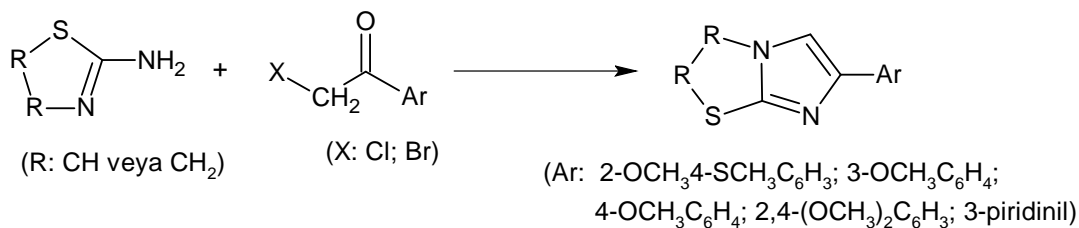
(Ar: C₆H₅; 2-CH₃C₆H₄; 2,4-(CH₃)₂C₆H₃; 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂;
4-FC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-BrC₆H₄; 2-piridil; 2-tiyenil)

Lantos ve McGuire tarafından yine aynı yıl yapılan bir çalışmada, 2-aminotiyazolin ve arilkarboksaldehidlerin sodyum siyanür ile oda sıcaklığında bekletilmesiyle açığa çıkan Schiff bazlarının hidroliz olması sonucunda 5-konumundan amino sübtitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri elde edilmiştir. Kullanılan yöntemde nitrolama-redüksiyon gibi sentez basamaklarının gerekli olmadığı, reaksiyonun siyanoamin ara ürünü üzerinden yürüdüğü bildirilmiştir (41).

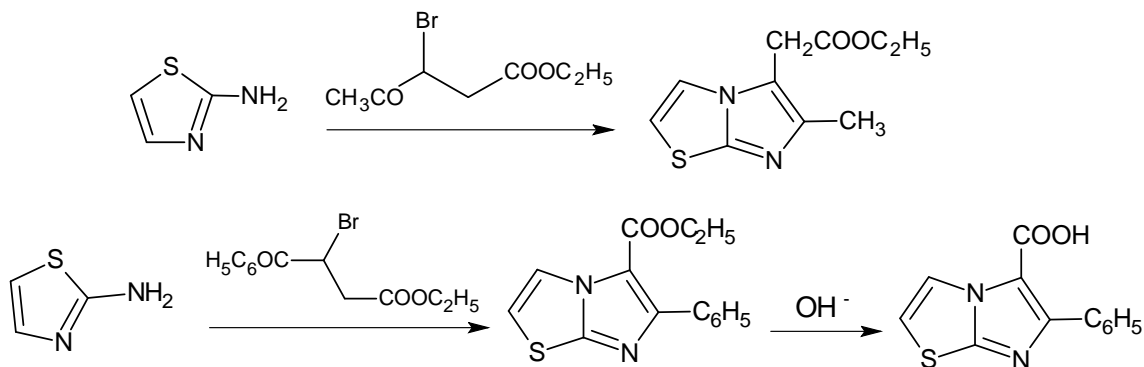


(R: OMe; F; H; CH₃; 4-sübstitüe fenil)

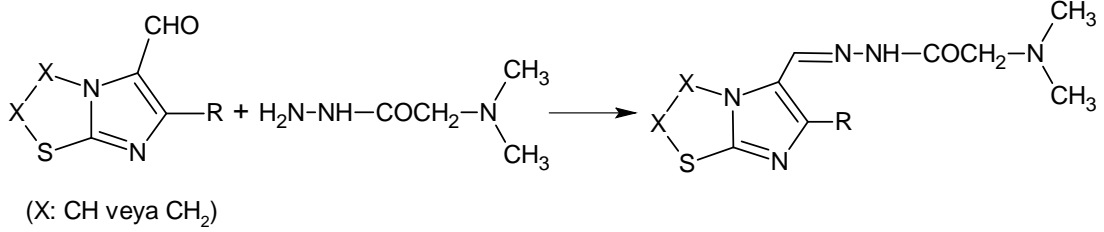
Yine aynı yıllarda Andreani ve ark. 6-sübstitüe fenil veya 6-piridinilimidazo [2,1-*b*]tiyazol/tiyazolidin türevlerini uygun haloketonlar ile 2-aminotiyazol veya 2-aminotiyazolini reaksiyona sokarak elde etmişler, bazılarının güçlü kardiyotonik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (42-45).



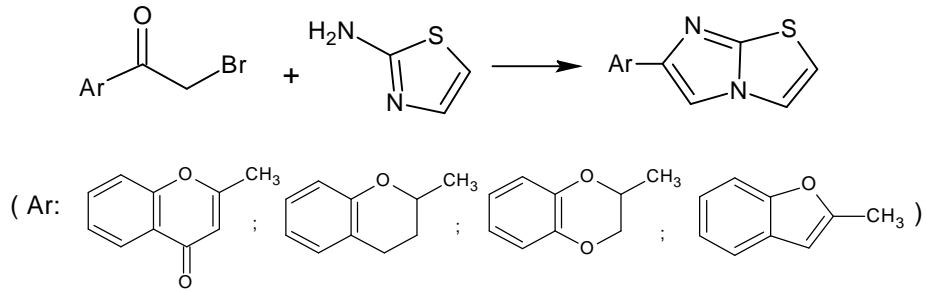
Takip eden yıllarda, çeşitli ara tırmacılar 2-aminotiyazolü etil (3-bromo-4-okso)pentanoat veya etil 2-benzoil-2-bromoasetat ile muamele ederek imidazo [2,1-*b*]tiyazol esterlerini sentezlemişler ve bileşiklerin antiinflamatuar etki göstereceklerini düşünerek serbest karboksilik asit türevlerini oluşturmuşlardır (46, 47).



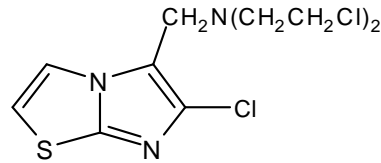
1987 Yılında Andreani ve ark. Vilsmeier reaksiyonu ile formilledikleri imidazo[2,1-*b*]tiyazol bileşiklerinden *N,N*-dimetilaminoasetil hidrazonlarını kazanmışlar ve diüretik aktivitelerini araştırmışlardır (48).



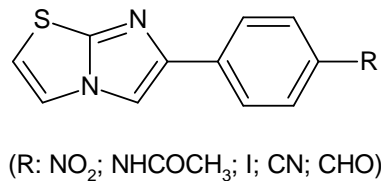
1987 ve 1988 yıllarına ait Amarouch ve ark.'nın gerçekleştirdikleri iki ayrı çalışmada, 6-(2-kromonil), 6-(2-kromanil), 6-(2-benzodioxanil) ve 6-(2-benzofuranil) gruplarını taşıyan imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antihelmintik aktiviteleri *in vitro* ortamda levamisol ile kıyaslamalı olarak incelenmiştir (49, 50).



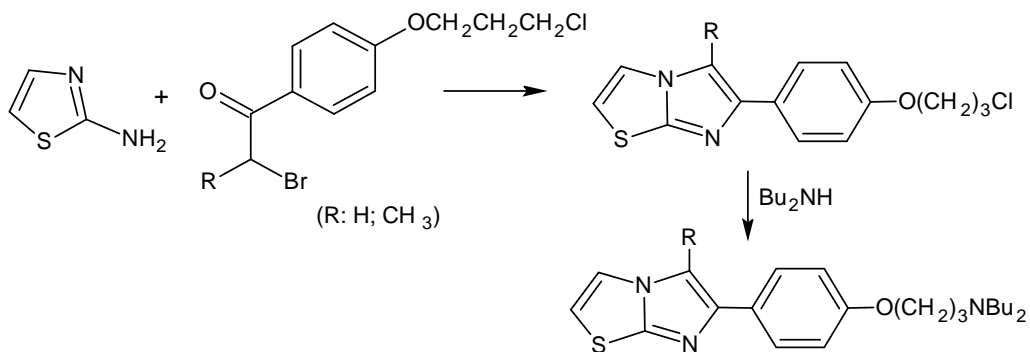
1988 yılında Andreani ve ark. bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemişler, antitümör aktivitelerini araştırmışlar ve aşağıdaki bileşimin kayda değer ölçüde antitümör aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (51).



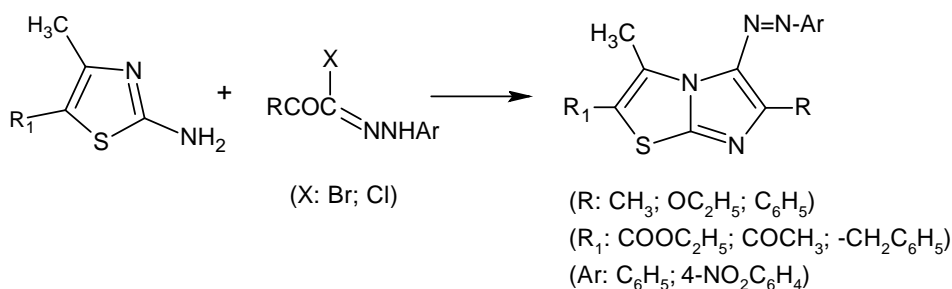
Aynı yıl Sundberg ve ark. 6-(4-sübstitüe fenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazoller üzerinde çalışmışlardır (52).



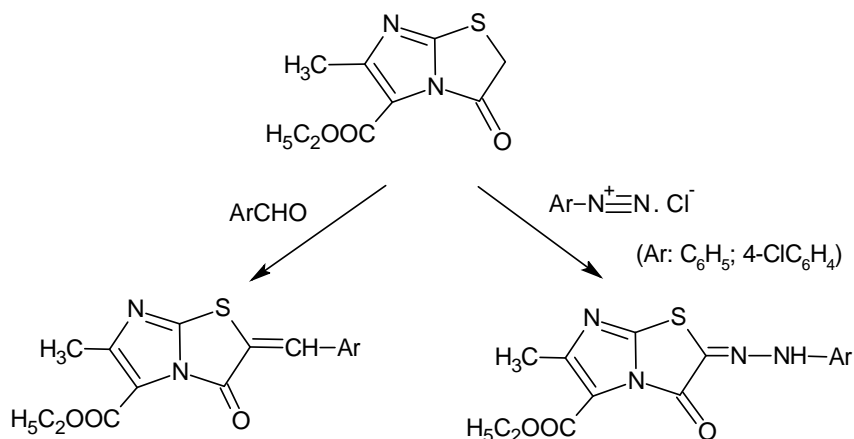
Yine aynı yıl Sanfilippo ve ark. 2-aminotiyazol ve 4-(3-kloropropoksi)-bromoasetofenonun reaksiyonundan çetli imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemi ler ve bu bile iklerin iyi derecede kalsiyum kanal blokleri etki gösterdiklerini bildirmi lerdir (53).



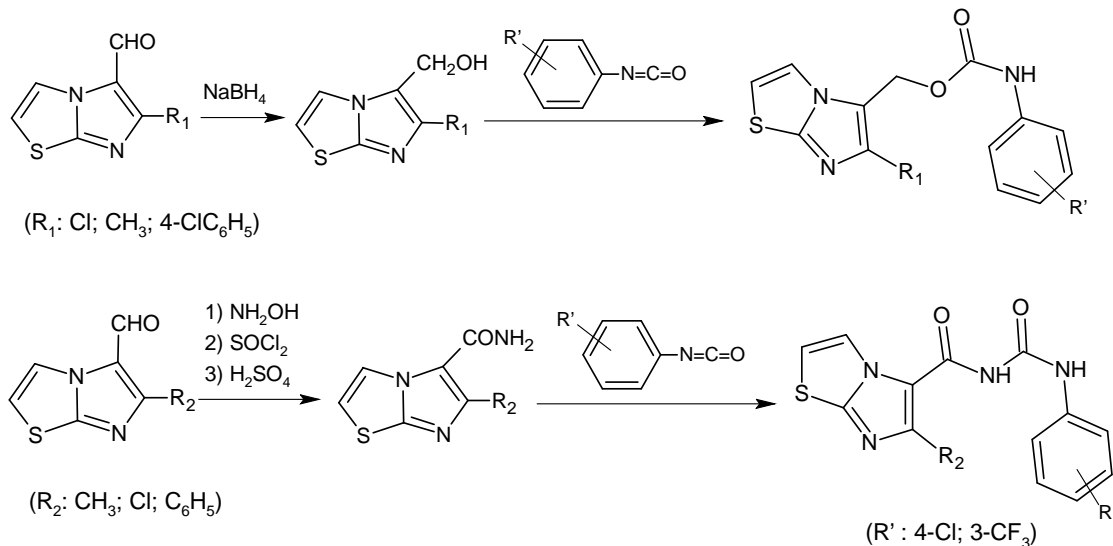
Aynı yıl içerisinde Abdelhamid ve Afifi, hidrazidoil halojenürler ile süstitüe 2-aminotiyazollerin reaksiyonlarından imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin arilazo türevlerini kazanmı lardır (54).



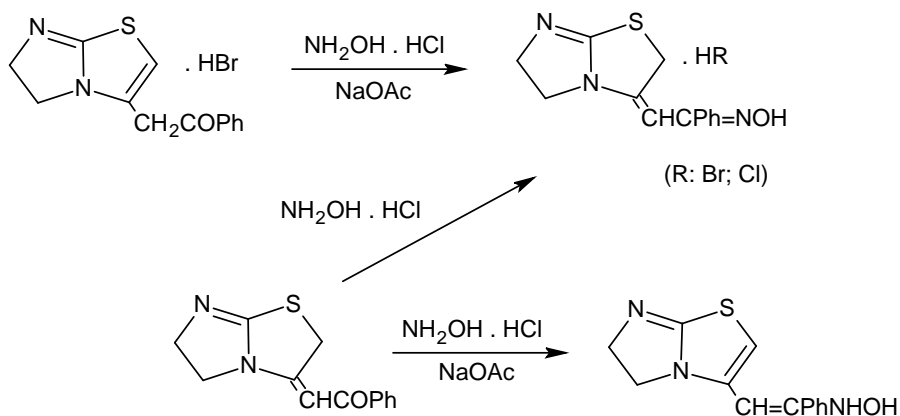
Yine 1988'de El-Reedy ve Hussain bir önceki yönteme benzer ekilde elde ettikleri 5-karbetoksi-6-metil-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-onu aromatik aldehidlerle kondense ederek 2-arilmetiliden analoglarını, diazonyum tuzlarıyla reaksiyona sokarak aril hidrazon türevlerini sentezlemi lerdir (55).



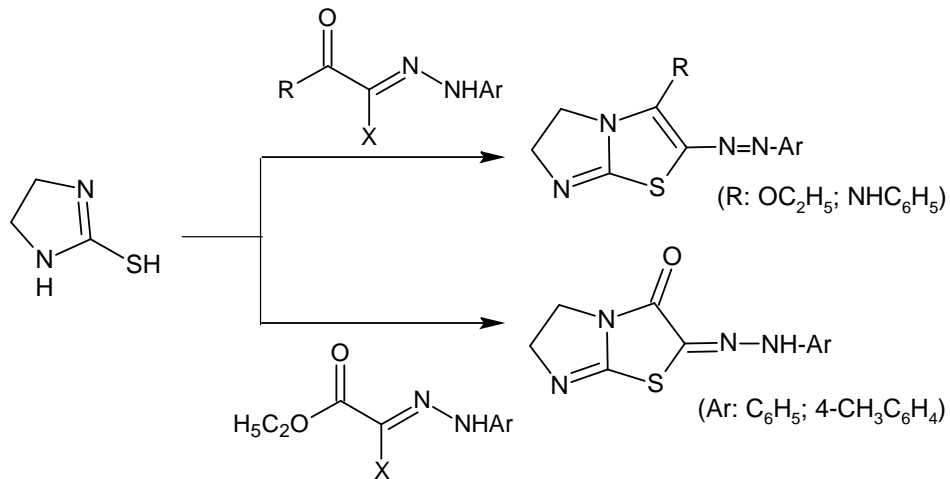
1989 Yılında Andreani ve ark. imidazo[2,1-*b*]tiyazol formil bileşiklerinden daha önce belirtilen yöntemlerle elde ettikleri alkol ve karboksamid (23) türevlerini arilzosiyanatlar ile reaksiyona sokarak karbamat ve açılıre türevlerine geçi yapmışlardır (56).



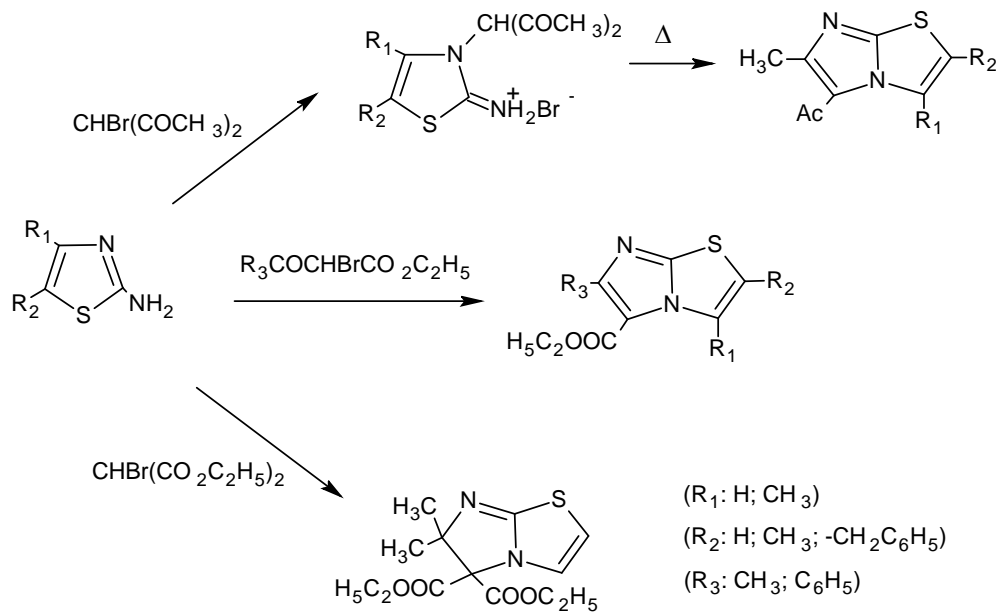
Aynı yıl Hablouj ve ark. 3-fenaçil-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol hidrobromür ve 3-fenaçiliden-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolden hareketle oksim ve hidroksilamin türevlerini sentezlemişler; aktivite araştırması sonucunda bileşiklerin fungusidal etkiye sahip olmadığını tespit etmişlerdir (57).



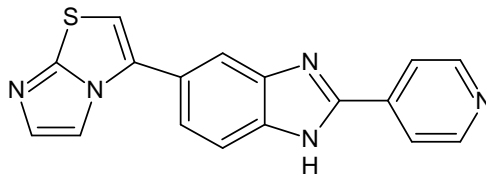
1991 Yılında Abdelhamid ve Attaby hidrazidoil halojenürleri bir baz varlığında 2-merkaptimidazolin ile kondanase ederek hidrazono veya azo türevlerinin oluştuğunu bildirmişlerdir (58).



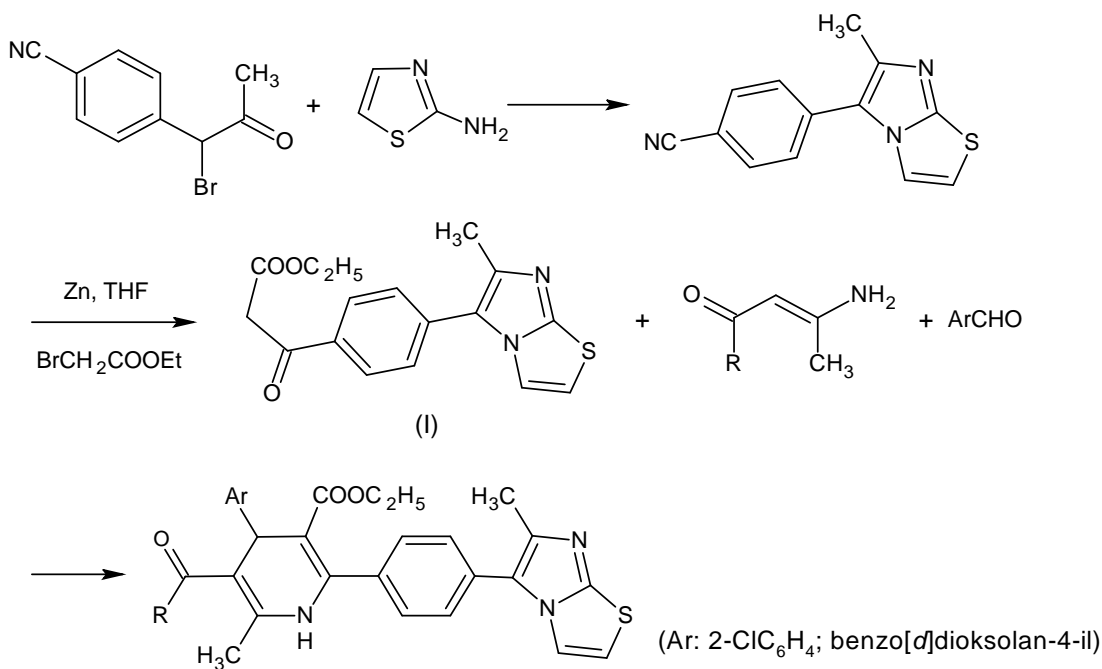
Compton ve ark. 1992 yılında yaptıkları çalışmalarında C-halojen ve C=O elektrofilik merkezlerini içeren de ik bile iklerle 2-aminotiyazollerin reaksiyonlarını incelemi lerdir. Bu amaçla süstitüe 2-aminotiyazollerin 3-bromopentan-2,4-dion ve etil 2-bromo-3-oksobütanoat ile 5-asetil ve 5-etoksikarbonil türevlerini, dietil bromomalonat ile reaksiyonlarından ise ortama çözücü olarak aseton ekleyerek 5,5-di(etoksikarbonil)-6,6-dimetil-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolü elde ettiklerini bildirmi lerdir (59).



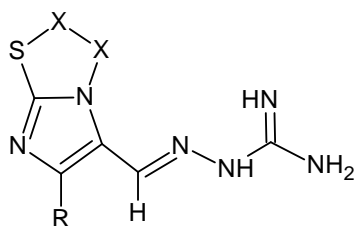
Aynı yıl Güngör ve ark. sübtitüe -bromoasetofenon ve 2-merkaptimidazolü kullanarak elde ettikleri imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası ta ıyan a a ıdaki benzimidazol türevinin kardiyotonik aktivitesini ara tırımı lardır (60).



Yine aynı yıl Cooper ve ark. 1,4-dihidropiridinlerin 2- konumunda sübtitüe heterosiklik halkalar ta ıyan fenil türevlerinin sentezlerini ve yapı-aktivite ili kilerini inceledikleri çalı malarında a a ıda gösterilen yöntemle imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası içeren türevi de sentezlemi ler ve platelet aktive edici faktör antagonist etkili oldu unu bildirmi lerdir (61).



Yine 1992'de Andreani ve ark. 6-sübtitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller ile tiyazolinler üzerinden imidazo[2,1-*b*]tiyazol guanilhidrazonları kazanımı lar ve bu bile iklerin antitümöral aktivitelerini ara tırımı lardır (62).

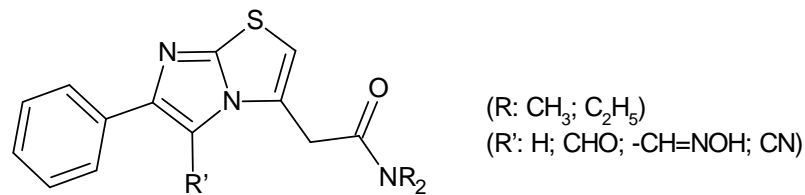


(X: CH veya CH₂)

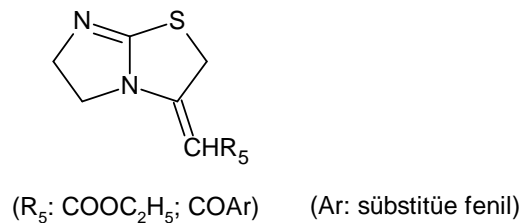
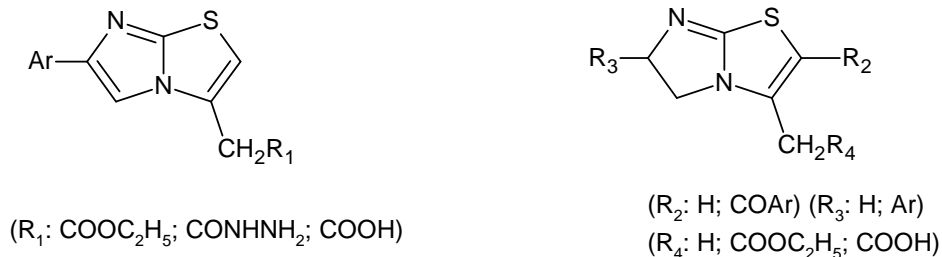
(R: Cl; CH₃; C₆H₅; 4-ClC₆H₄; 4-CH₃C₆H₅)

Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada da Simon ve ark. yüksek derecede etkin antihelmintik ajan olduğu bilinen 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol (tetramizol/levamizol) bazlarının ve hidroklorür tuzlarının enantiyomerik ve rasemik formlarının kristal yapılarını karşılaştırmışlardır (63).

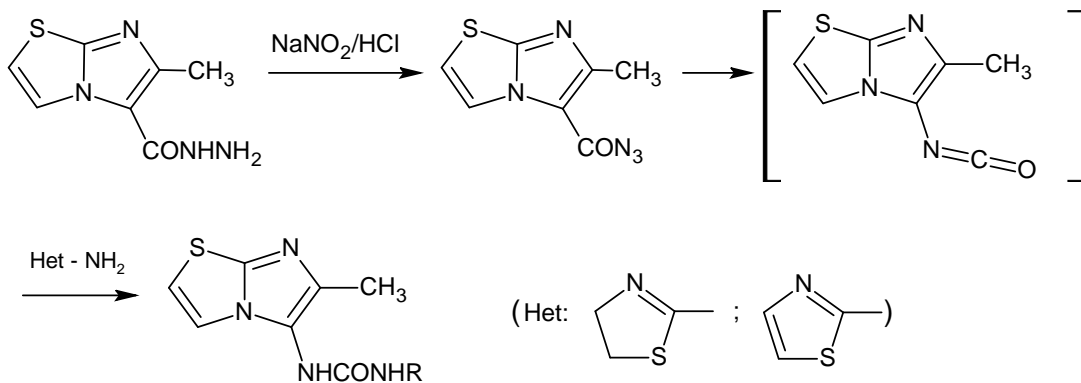
1993 Yılında Abdelal ve ark. bir seri 3,5-disübstitüe 6-fenilimidazo [2,1-*b*]tiyazol bileşinini hazırlayarak, bu bileşiklerin indometazin ile kıyaslanabilir derecede antiinflamatuvar etki gösterdiklerini kaydetmişlerdir (64).



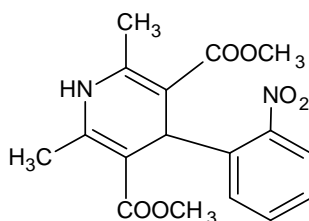
1994 Yılında Harraga ve ark. çalışmada genel formülleri verilen çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin immünomodülatör aktivitelerini incelemişler ve levamizole göre daha az etkili olduklarını saptamışlardır. C₆'daki aril grubunun metoksi veya nitro sübstitüenti içermesinin, C₃'de etil ester olmasının, 2 ile 3 konumları arasında çifte bağ bulunmasının etkiyi arttırdığını; asid ve hidrazid yapılarının veya C₆'daki fenil grubunun kalkmasının ise aktiviteyi azalttığını bildirmişlerdir (65).



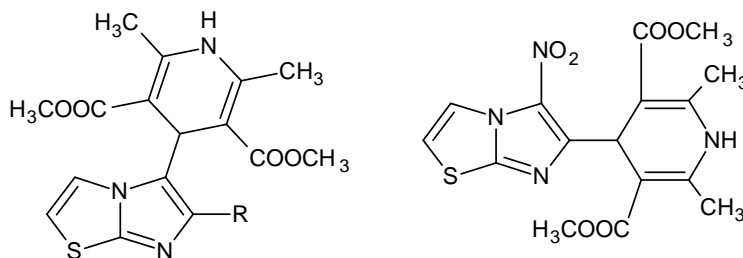
1997 Yılında Malešić ve ark. 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidin NaNO₂/HCl ile reaksiyonundan 5-azidokarbonil-6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazolü ve bu bileşimindeki ik heterosiklik aminlerle verdiği reaksiyonlardan da *N,N'*-disübstitüe üre türevlerini kazanmışlardır (66).



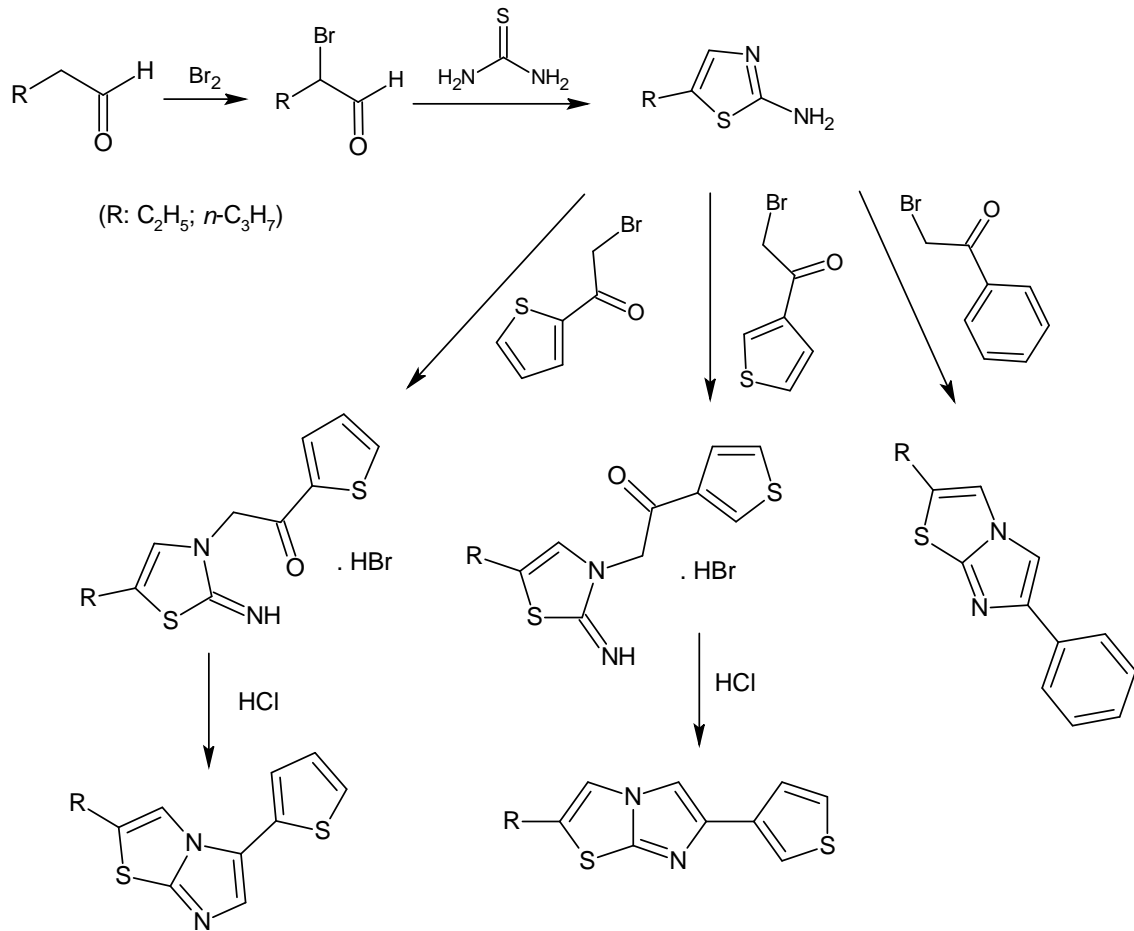
Aynı yıl Andreani ve ark. 5- veya 6-konumunda dihidropiridin halkası bulunan çe itli imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemi ler ve kalsiyum kanal blokörü antihipertansif ilaç olan nifedipine benzer yapıları sebebiyle antiaritmik, inotropik ve kronotropik aktivite ara tırması yapmı lardır (67).



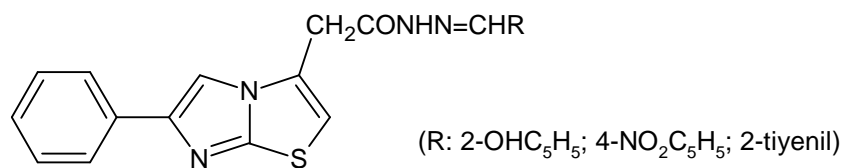
Nifedipin



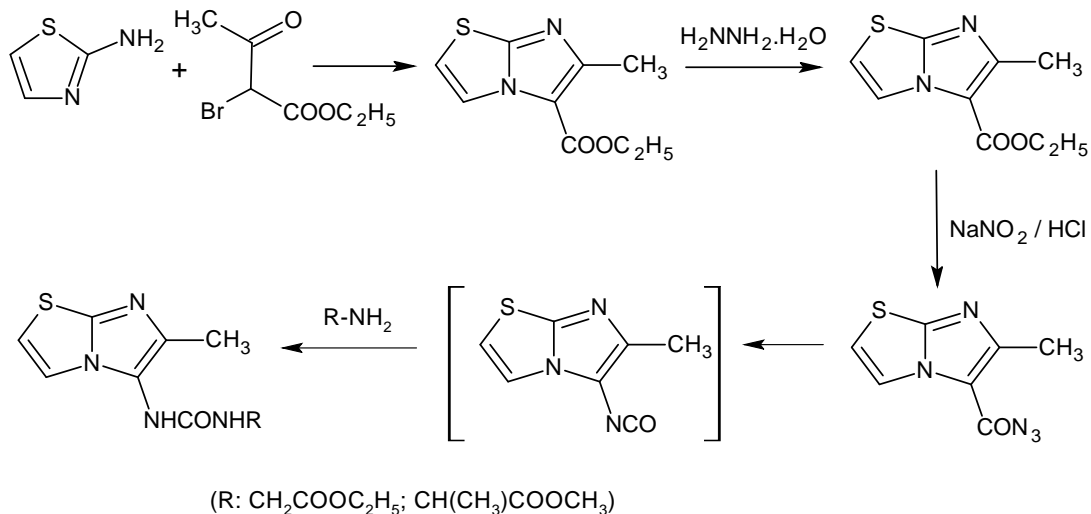
Andreani ve ark. tarafından 1999 yılında yapılan ba ka bir çalı mada, -konumundan bromlanmı çe itli aldehydler, tiyoüre ile muamele edilerek 5-alkil-2-aminotiyazoller kazanılmı ve bu yapıların 2- veya 3-bromoasetiltiyofenlerle reaksiyonu sonrasında ortama seyreltik hidroklorik asid ilave edilerek kar ılık gelen imidazo[2,1-*b*]tiyazoller sentezlenmi tir. Ara tırmacılar, 6-fenil türevlerini elde etmek için 2-bromoasetofenon kullanmı lardır. Sentezledikleri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin mitokondriyal NADH (Nikotinamid adenin dinükleotit) dehidrojenaz inhibitörü etkilerini ara tırmı lardır (68).



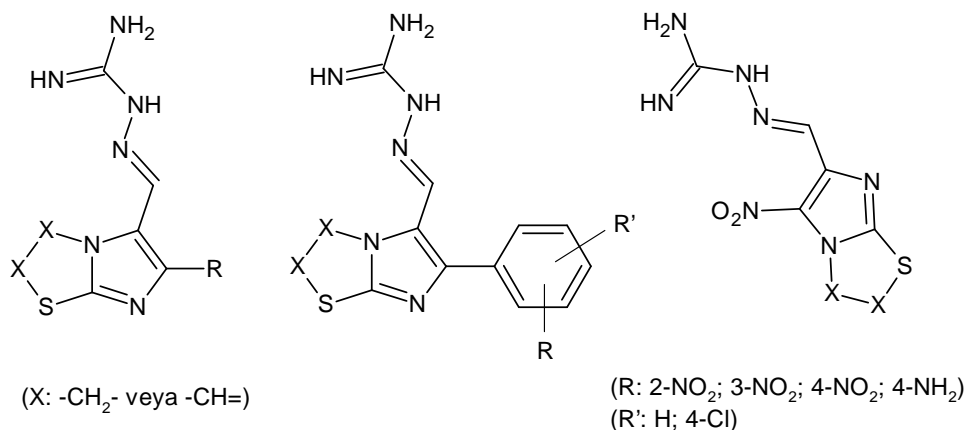
2000 Yılında Ulusoy ve ark. *N*²-süstitüe 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazidlerini sentezleyerek antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel etkilerini incelemi lerdir. En yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olan bile i in 5-nitro-2-furanil türevi oldu unu bildirmi lerdir (69).



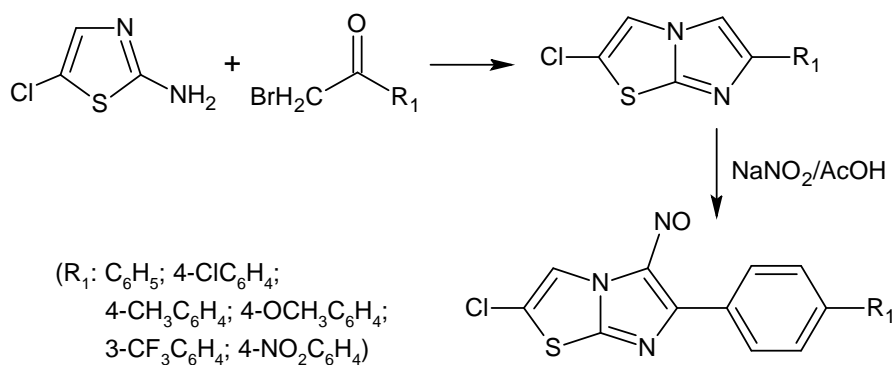
Aynı yıl Peterlin-Maši ve ark. Curtius çevrilmesiyle a a ıdaki 6-metilimidazo [2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemi lerdir (70).



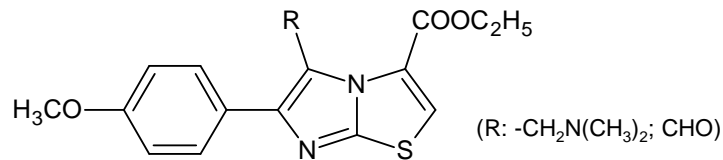
Aynı yıl Andreani ve ark. bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol guanilhidrazon bileşenini sentezleyerek antitümöral aktivitelerini incelemişler ve 3- veya 4-nitrofenil artırımlı türevlerin en güçlü etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (71).



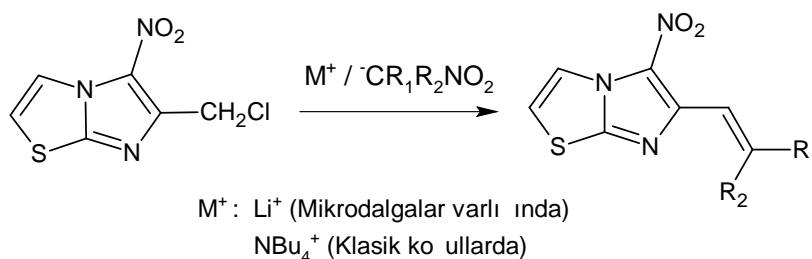
Yine Andreani ve ark. 2001 yılında 2-amino-5-klorotiyazol ile çeşitli bromoasetofenonlardan 2-kloroimidazotiyazollerini hazırlamışlar ve antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır. 2-Kloro-5-nitrozo-6-(*p*-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin en güçlü etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (72).



El-Subbagh ve ark. tarafından aynı yıl yapılan bir çalı mada ise, çe itli imidazo [2,1-*b*]tiyazol türevleri sentezlendikten sonra *in vitro* antitümöral aktivite çalı maları yapılmı ve bile iklerin dikkate de er düzeyde aktif oldukları belirtilmi tir (73).

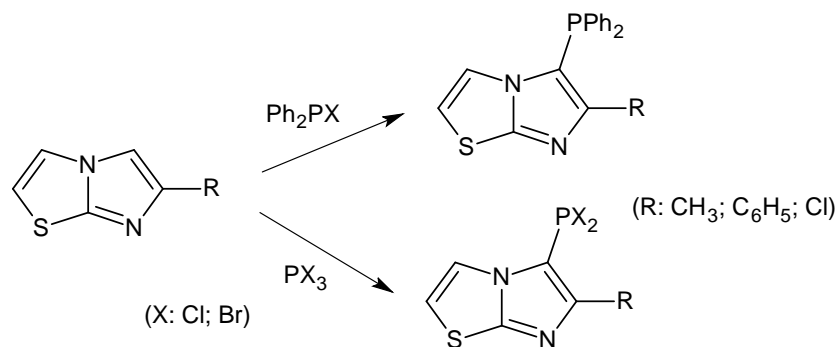


Yine aynı yıl Gellis ve ark. süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol bile iklerini sentezlemek için klasik yöntemlerin aksine daha basit, hızlı ve etkili olan mikrodalgaları kullanmı lardır. Bu amaçla lityum iyonları içeren ortamda 6-(klorometil)-5-nitroimidazo[2,1-*b*]tiyazolü alifatik, aromatik ve heterosiklik nitronat anyonlarıyla muamele ederek çe itli imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini yakla ık %98 verimle ve daha kısa bir reaksiyon süresinde elde etmi lerdir (74).

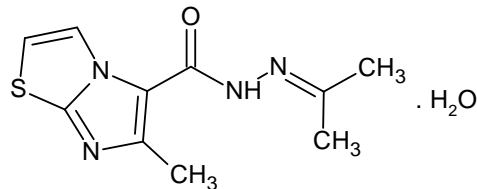


(R₁: CH₃; sikloheksil; bisiklo[2.2.1]hept-2-il; 3,4-dihidro-2*H*-naftalen-1-il; 2,2-dimetil-[1,3]dioksan-5-il)
(R₂: CH₃; H)

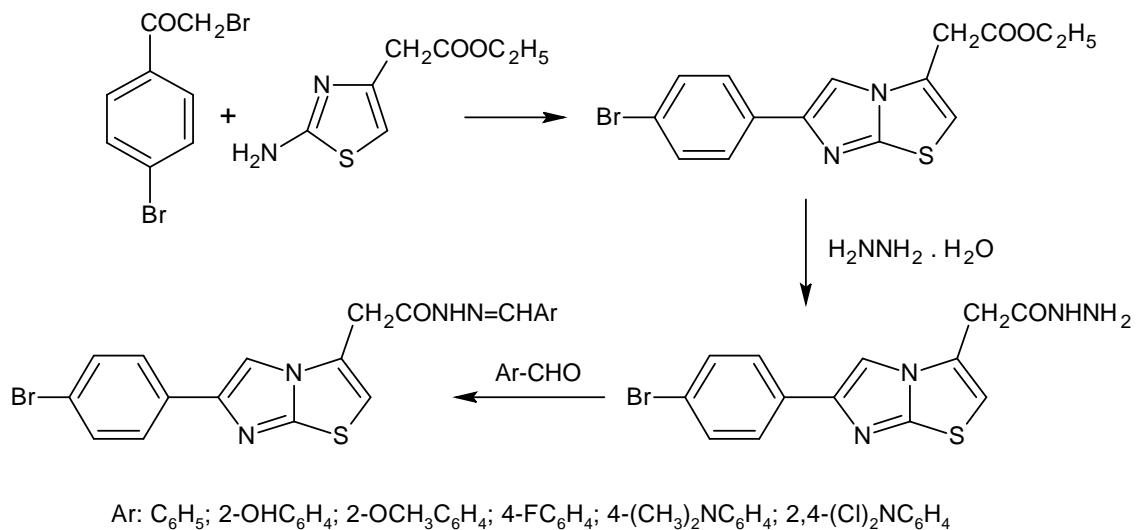
2005 Yılında Zarudnitskii ve ark. 6-süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin alkali ortamda fosfor (III) tuzları ile verdikleri reaksiyonların yer seçimli oldu unu ve 5-fosfinoimidazo[2,1-*b*]tiyazollerin olu tu unu bildirmi lerdir. Bu bile ikleri çe itli alkilleyici ajanlar varlı ında fosfor veya heterosiklik azot atomu üzerinden alkilleyerek farklı türevler elde etmi lerdir (75).



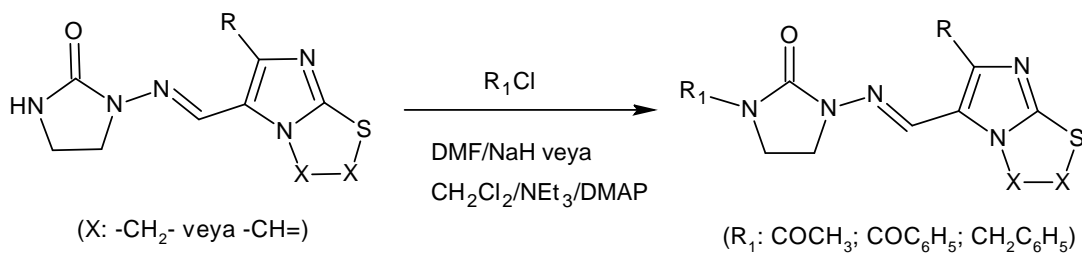
Aynı yıl Akkurt ve ark. 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid ve 2-propanonun reaksiyonundan elde ettikleri 6-metil-*N*'-(1-metiletiliden)imidazo [2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid monohidrat bile i inin yapısını kristallografi ile aydınlatmışlardır (76).



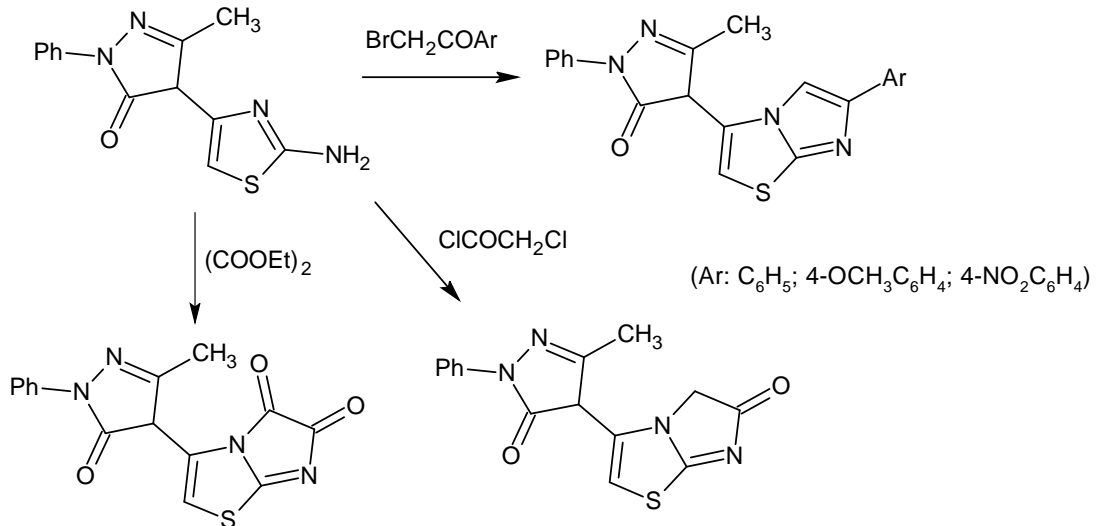
2007 Yılında yapılan bir çalışmada Gürsoy ve Ulusoy Güzeldemirci bir seri yeni [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid arilidenhidrazid bile i ini sentezleyerek, bunları antitümöral aktivite yönünden incelemi şlerdir (77).



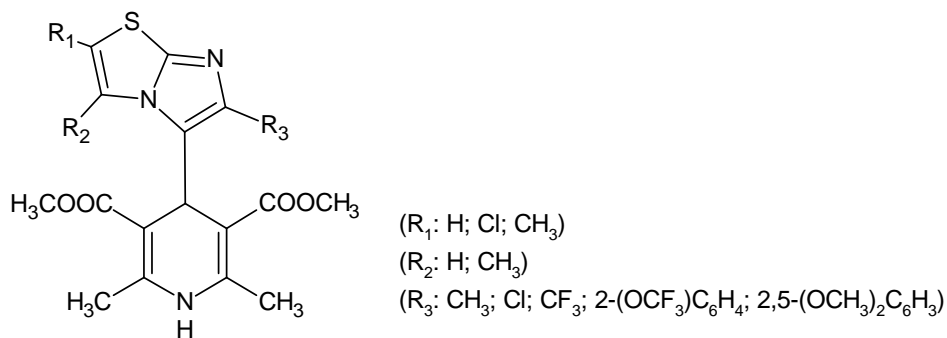
2008 Yılında Andreani ve ark. bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bile i i sentezleyerek asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitör etkilerini ara ştırmışlardır (78).



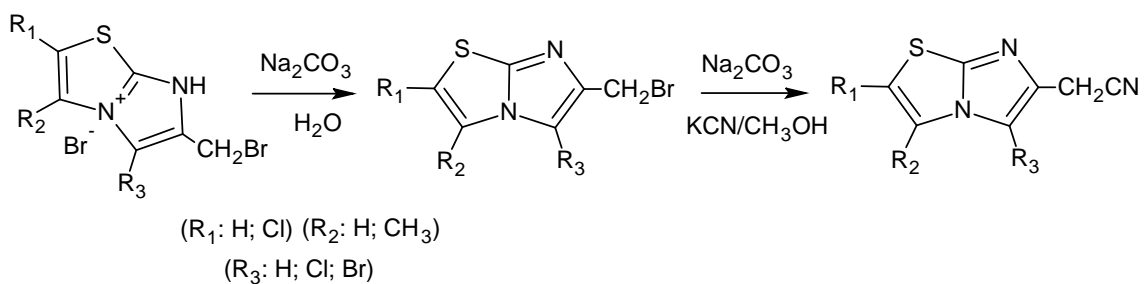
Aynı yıl Youssef ve ark. 4-(2-aminotiyazol-4-il)-3-metil-5-okso-1-fenil-2-pirazolini kullanarak yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemi ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemi lerdir (79).



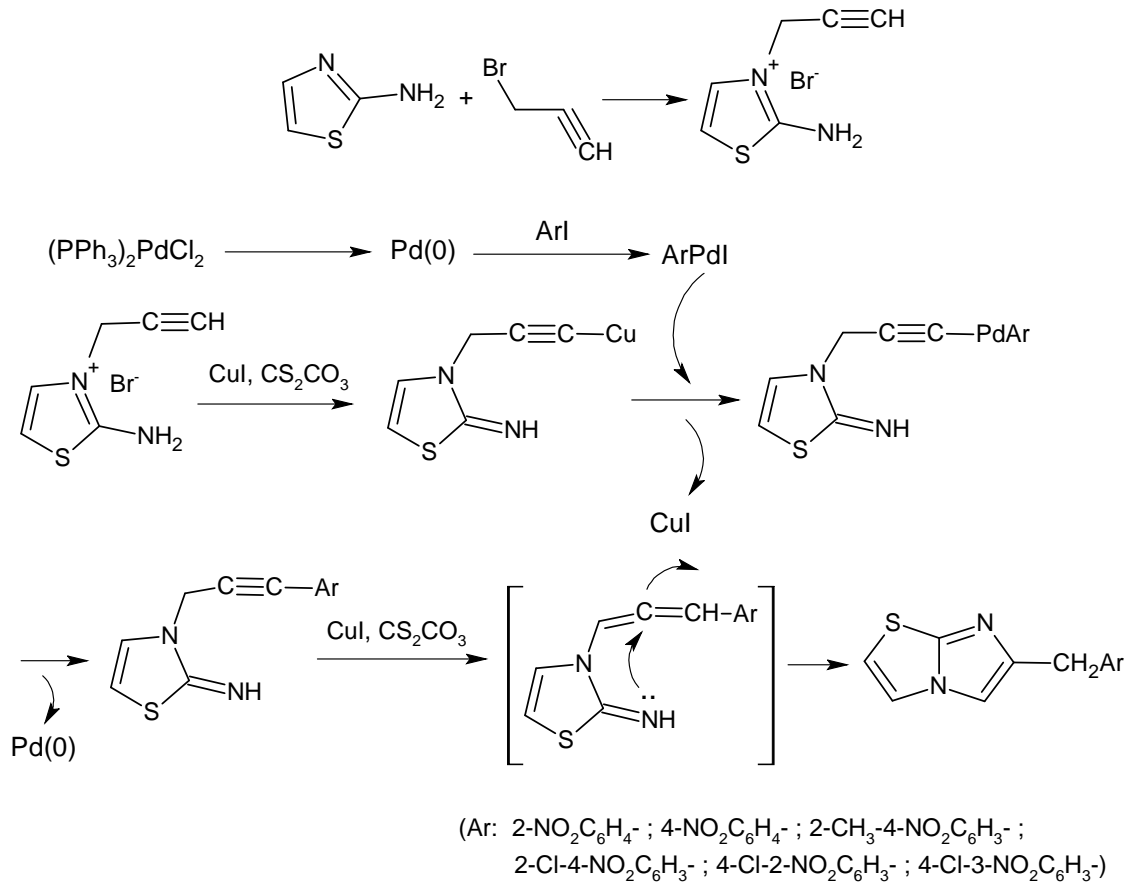
Yine aynı yıl Budriesi ve ark. 1,4-dihidropiridin bile i ini çe itli 4-imidazo [2,1-*b*]tiyazoller ile süstitüe ederek yeni yapılar kazanmı lar ve bu yapıların nonvasküler dokulara kar ı yüksek seçicilikte oldu unu, inotropik veya kronotropik kardiyovasküler aktivite gösterdi ini bildirmi lerdir (80).



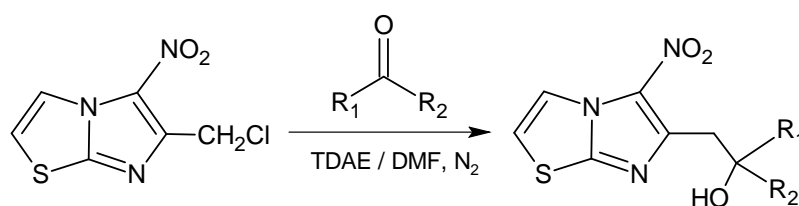
Kutrov ve ark. aynı yıl yaptıkları bir çalı mada imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasına siyanometil grubu ekleyerek yeni türevler elde etmi lerdir (81).

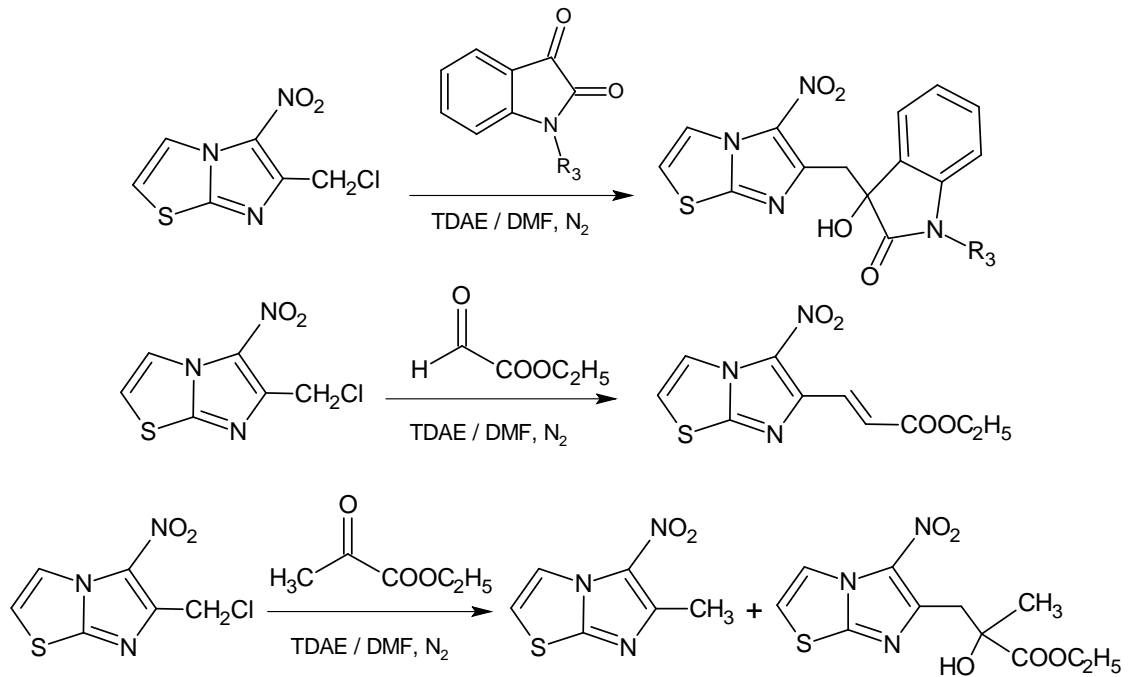


2009 Yılında Kamali ve ark. 2-aminotiyazol ve propargil bromürün reaksiyonundan elde ettikleri 2-amino-3-(2-propinil)tiyazolyum bromürü Pd/Cu katalizörlü ünde çe itli iyodobenzenler ile reaksiyona sokarak 6-süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezlemi lerdir (82).

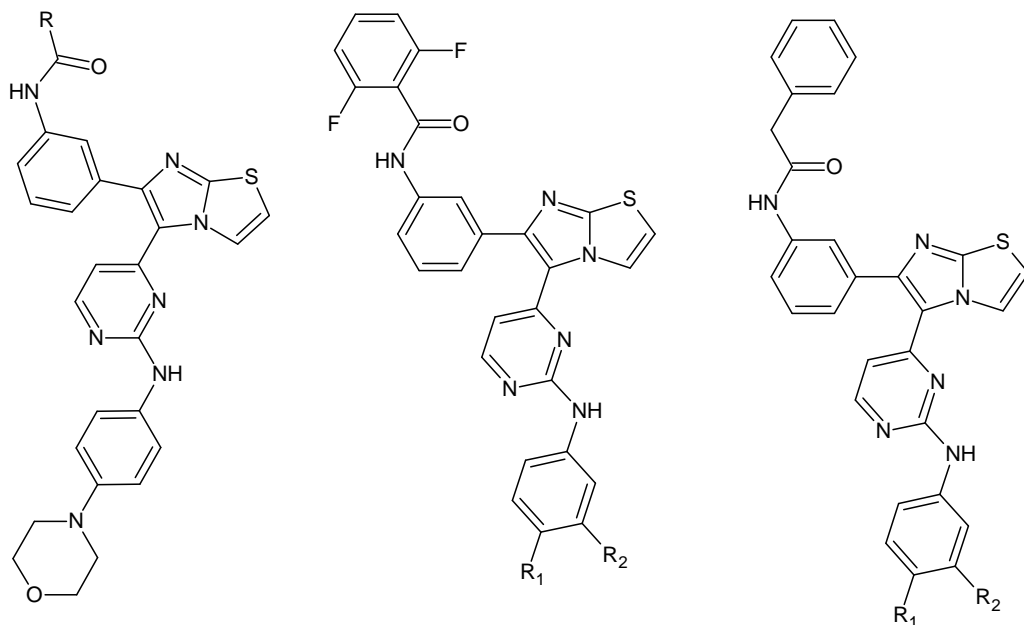


2010 Yılında Juspın ve ark. TDAE (Tetrakis(dimetil-amino)etilen) yardımıyla 6-klorometil-5-nitroimidazo[2,1-*b*]tiyazol bile i inin 5- konumundaki karbon atomunun reaktivitesini arttırdıktan sonra bu bile i i çe itli ketoester, ketomalonat ve ketolaktamlarla muamele ederek yeni bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol bile i ini iyi bir verimle sentezlemi lerdir. Ayrıca, bile i klerin antibakteriyel ve antifungal etkilerini ara tırımı lardır (83).



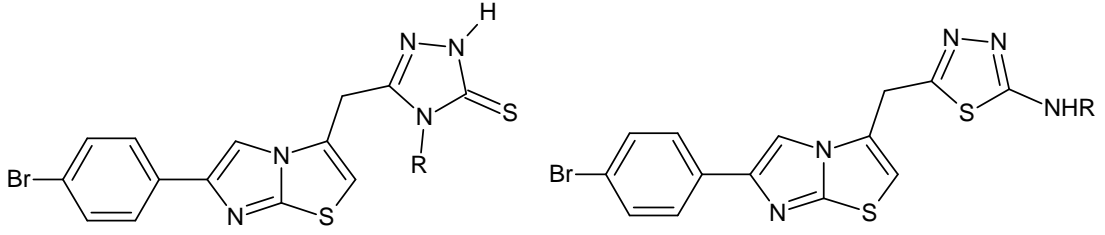


Aynı yıl Fidanze ve ark. a a ıda genel formülleri verilen çe itli imidazo [2,1-*b*]tiyazol türevlerini dizayn ederek, bunların tirozin kinaz reseptörleriyle olan etkile imlerini incelemi lerdir (84).



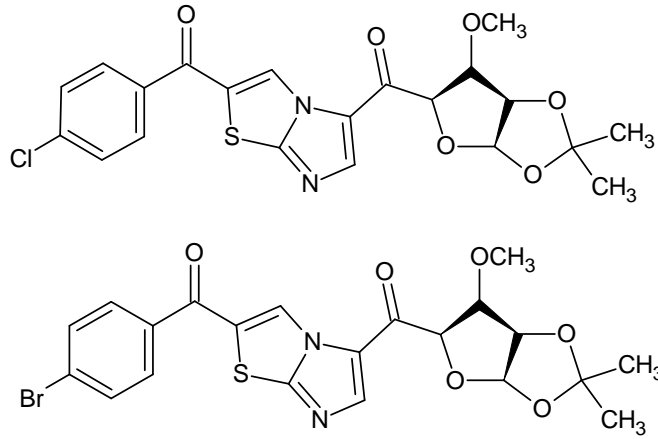
Yine aynı yıl Ulusoy Güzeldemirci ve Küçükbasmacı, 6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazidinden hareketle sentezledikleri 4-alkil/aril-2,4-dihidro-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-iyon ve 2-alkil/arilamino-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-1,3,4-

tiyadiazol türevlerinin antibakteriyel, antifungal ve antitüberküler etkilerini ara tırımı lardır (85).

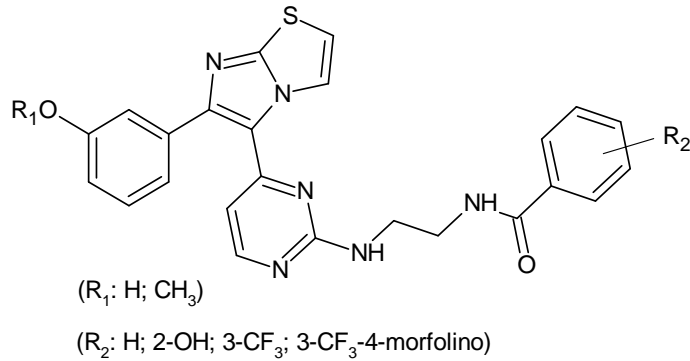


(R: CH₃; C₂H₅; C₃H₇; C₄H₉; CH₂CH=CH₂; C₆H₅; 4-BrC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-CH₃C₆H₄)

2011 Yılında Barradas ve ark. disübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bile ikler sentezleyerek antiviral aktivite ara tırması yapmı lar ve a a ıdaki bile eklerin referans olarak alınan ribavirinden daha aktif olduklarını bildirmi lerdir (86).

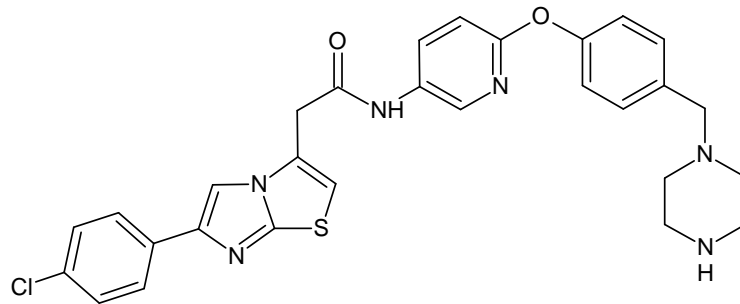


Aynı yıl Park ve ark. sentezledikleri bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin antikanser aktivitelerini incelemi lerdir (87).

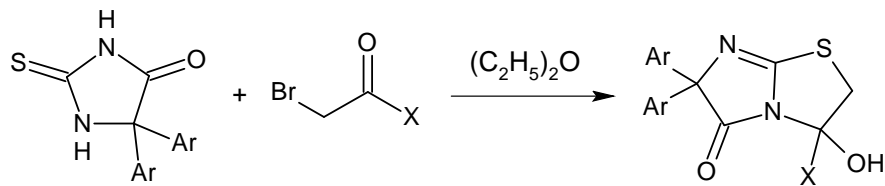


2012 Yılında Mohamed ve Abdel-Wahab literatürde yer alan çeşitli imidazo [2,1-*b*]tiyazol türevi bileşiklerin sentez yöntemlerini içeren bir makale yayınlamışlardır (88).

Aynı yıl Ding ve ark. sentezledikleri *N*-piridinil-2-(6-nonsüstitüe/süstitüe fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetamid türevlerinin içinde en fazla sitotoksik aktiviteye sahip olan bileşimin adıdaki bileşik olduğunu bildirmişlerdir (89).



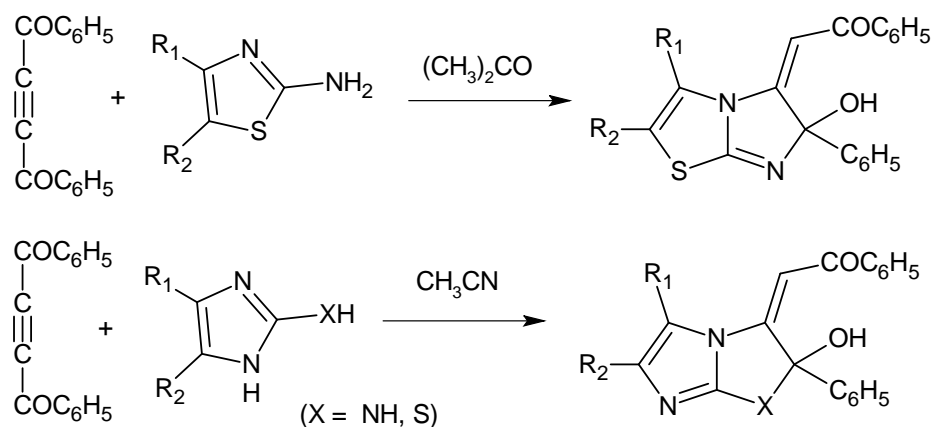
2014 Yılında Ghanbari ve ark. tiyohidantoin ve α -bromoketonları reaksiyona sokarak yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini yüksek bir verimle sentezlemişlerdir (90).



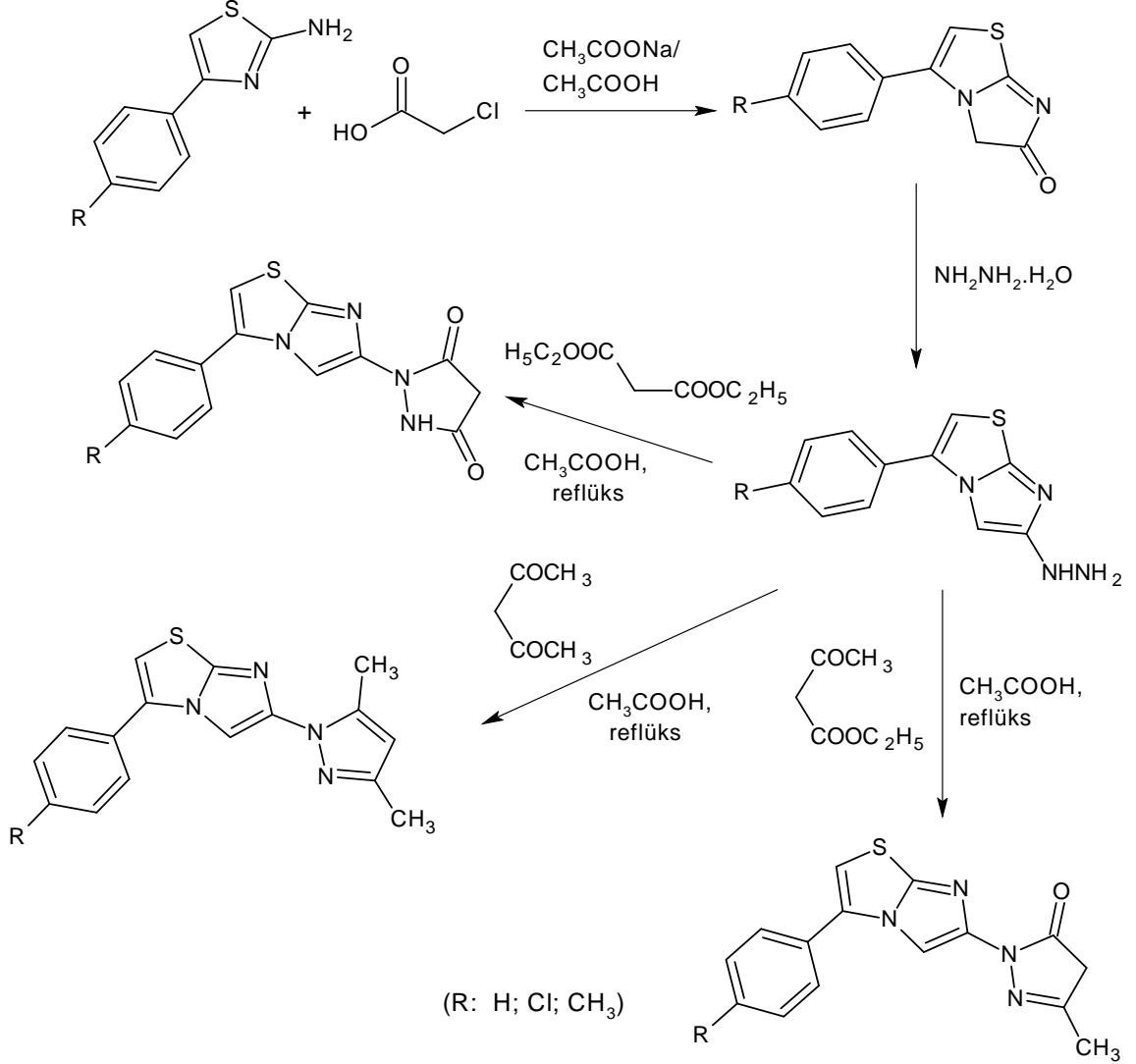
(X: COOC₂H₅; 4-OCH₃C₆H₅; 4-BrC₆H₄)

(Ar: C₆H₅; 4-CH₃C₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-OCH₃C₆H₄)

Aynı yıl Mir ve ark. farklı imidazol/tiyazol bileşiklerini dibenzoylasetilen ile muamele ederek bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve benzo[*d*]tiyazolo[3,2-*a*]imidazol yapılarını kazanmışlardır (91).



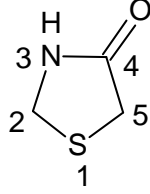
Yine aynı yıl Ali ve ark. pirazol artı 1 taRyan bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol bileşenini sentezlemişler ve bu bileşikler için *in vitro* antikanser aktivite araştırması yapmışlardır (92).



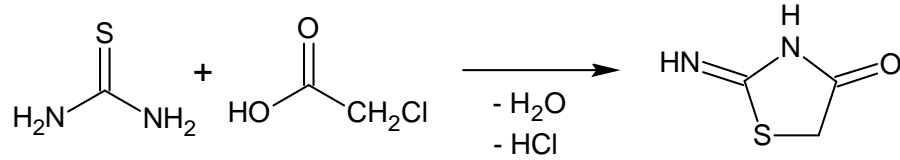
imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin gösterdikleri çeşitli farmakolojik etkiler Bunev ve ark. tarafından ilgi çekici bulunmuştur. Literatürde bu bileşiklerin kimyasına dair kapsamlı çalışmalar yapılmamış ve sistematik hiçbir NMR özelliğinin bulunmadığı gerekçesiyle biyolojik olarak aktif imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin ¹H ve ¹³C-NMR çalışmaları yapılarak 2014 yılında yayınlanmıştır (93).

2.2. 4-Tiyazolidinon Halkası Hakkında Genel Bilgiler

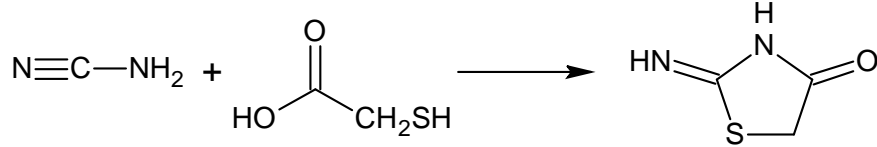
A a ıda genel formülü verilen 4-tiyazolidinon yapısının sentezi için yapılmı pek çok çalı ma literatürde kayıtlıdır. Halkanın 2-, 3- ve 5- konumlarında çe itli sübstitüentler içeren türevlerin elde edili leri için farklı yöntemler mevcuttur.



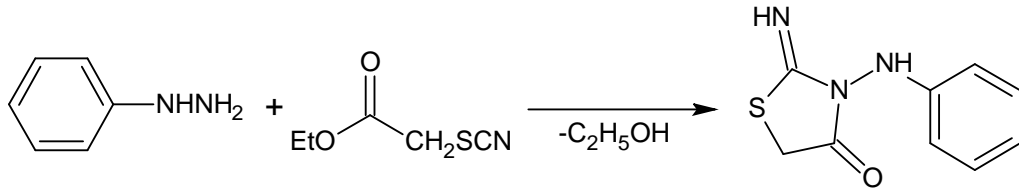
Literatürde kayıtlı 4-tiyazolidinon yapısındaki ilk bile ik 1873 yılında tiyoüre ve kloroasetik asidin reaksiyonundan elde edilmi pseudotiyohidantoin olarak adlandırılan 2-imino-4-tiyazolidinondur (94).



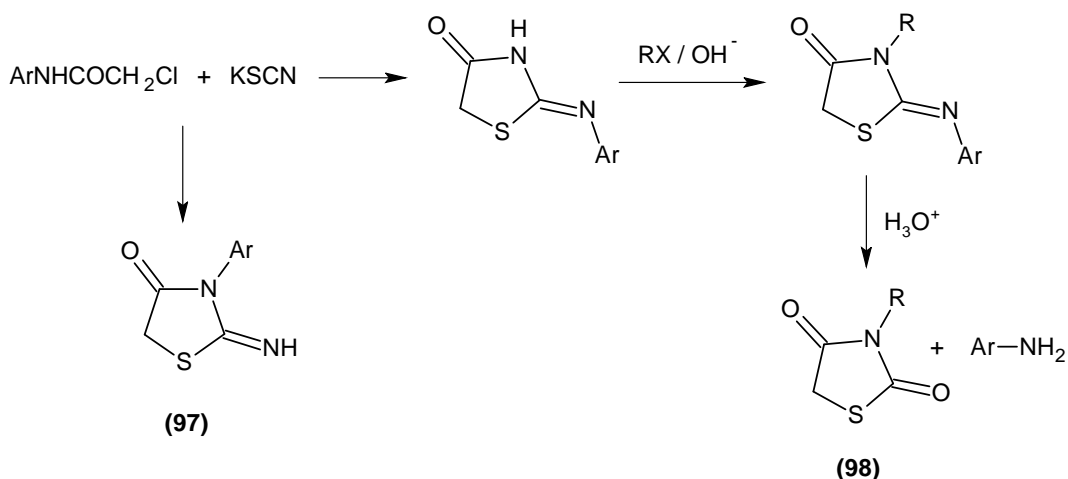
Liebermann 1881'de siyanamid ve merkптоasetik asid kullanarak aynı bile i i sentezlemi tir (95).



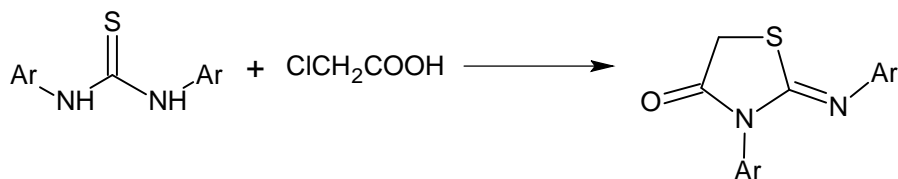
1910 Yılında Frerichs ve Forster etil tiyosiyanoasetat ve fenilhidrazinden 4-tiyazolidinon halka sistemini olu turmu lardır (96).



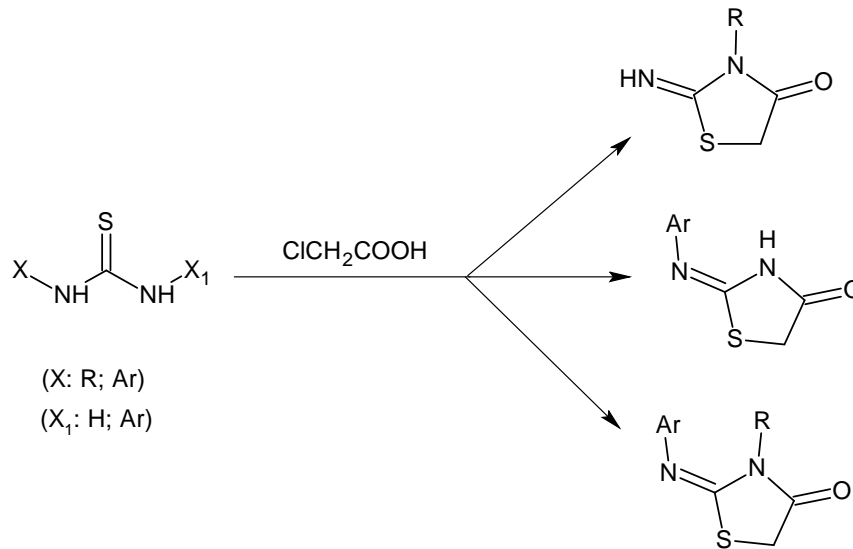
1915 Yılında Beckurts ve Frerichs *N*-arilmonokloroasetamidleri potasyum tiyosiyanatla muamele ederek kazandıkları *N*-aril -tiyosiyanoasetamidleri su veya asetik asitle ısıtarak 2-imino-3-aril-4-tiyazolidinon türevlerini elde ettiklerini ileri sürmüşlerdir (97). Ancak 1935 yılında Davis ve Dains aynı yöntemi kullanarak sentezledikleri 4-tiyazolidinonları alkilledikten sonra hidroliz ederek arilamin türevlerini kazanmışlardır. Bu şekilde reaksiyonun 3-süstitüe 2-ariliminotiyazolidin-4-on verecek şekilde yürüdüğü kanıtlanmıştır (98).



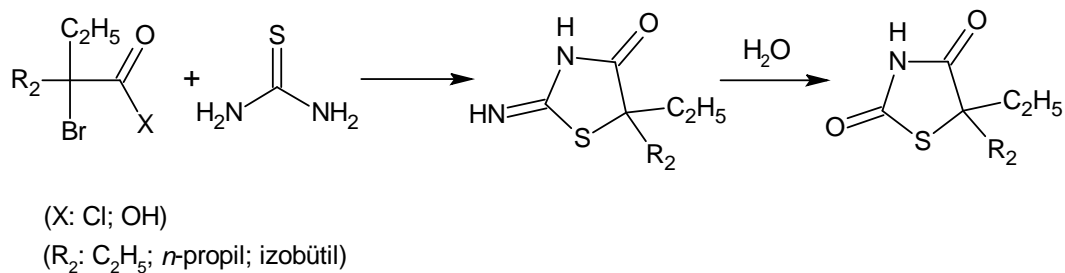
Sonraki yıllarda çeşitli ara tırmacılar $\text{N,N}'$ -diariltiyourelerin kloroasetik asid ile verdikleri reaksiyonlardan 2-arilimino-3-aril-4-tiyazolidinon yapısında bileşikler sentezlemişlerdir (99-101).



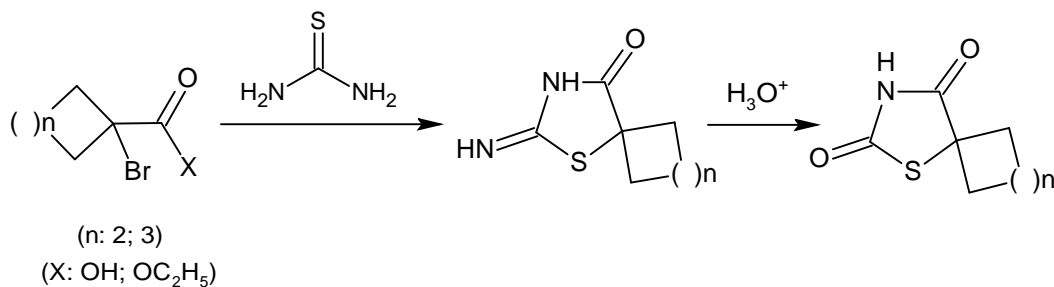
N-Alkil/Ariltiyoureler ve *N*-alkil- N' -ariltiyoureler 4-tiyazolidinon halkasını oluşturmak üzere kloroasetik asid ile reaksiyona girdikleri zaman, halka üzerinde bulunan süstitüentlerin konumlarını tiyoure üzerindeki süstitüentlerin belirlediği saptanmıştır. Deneyler *N*-alkiltiyoureler ile yapıldığında alkil süstitüenti 3- konumuna, *N*-ariltiyourelerle yapıldığında aril grupları arilimino olarak 2- konumuna yerleşmiştir. Asimetrik tiyourelerin varlığında ise, aril grubu yine 2-arilimino olarak süstitüe olurken; alkil grupları halkanın 3- konumunda yer almışlardır (102-107).



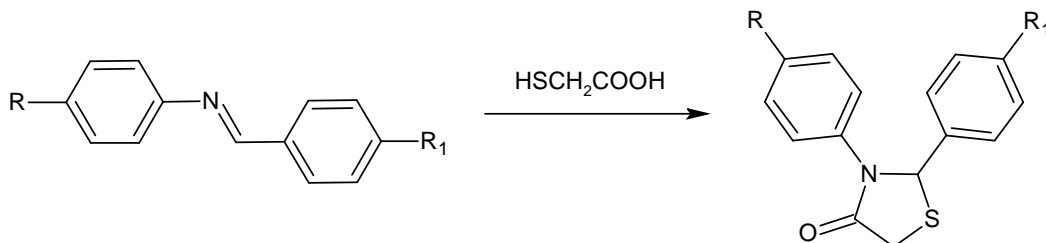
1938 Yılında Doran ve Shonle dialkil süstitüe -bromoasetik asid veya asid klorürlerinin tiyöüre ile verdikleri reaksiyonlardan 5,5-alkil-2-imino-4-tiyazolidinonları sentezlemi ler ve bu yapıların hidrolizinden 5,5-alkil-2,4-tiyazolidindionları elde etmi lerdir. Barbitürük aside benzerliklerinden dolayı hipnotik-sedatif aktiviteleri ara tırlımı ancak barbitüratlar kadar aktif bile ikler olmadıkları bildirilmi tir (108).



1946 Yılında Jones ve ark. yine hipnotik-sedatif etkili olabileceklerini dü ündükleri bir seri 2,4-dioksotiyazolidinon bile i ini elde etmek için, tiyöüre ile 1-bromo-1-karboksisikloalkanların ya da esterlerinin reaksiyonundan kazandıkları 5-spirosikloalkil-2-imino-4-tiyazolidinonları hidroliz etmi ler; ancak bile iklerin yeterli aktiviteye sahip olmadı mını bildirmi lerdir (109).

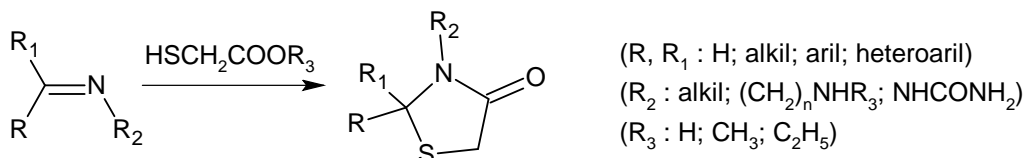


1947 Yılında Erlenmayer ve Oberlin tüberkülostatik bileşikler elde etmek amacıyla çeşitli aromatik aminleri, aromatik aldehydlerle reaksiyona sokarak Schiff bazları oluşturmuşlar ve bu yapılara merkaptoasetik asid katarak 2,3-diaril-4-tiyazolidinonları sentezlemiştir (110).

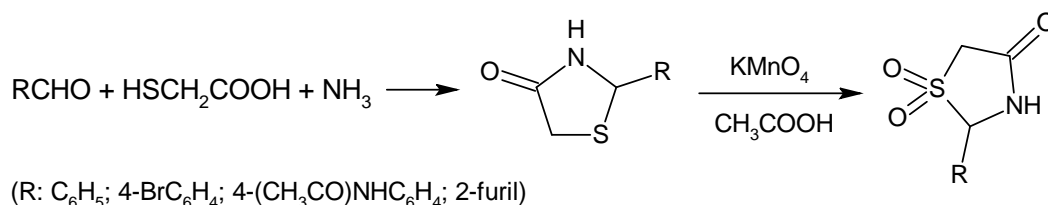


Aynı yıl Surrey yukarıdaki yöntemle aromatik halkada farklı süstitüentler içeren 2,3-diaril-4-tiyazolidinon türevlerini, 1948 yılında ise 3-alkil-2-aril-4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemiştir (111,112).

Yine 1948'de Troutman ve Long merkaptoasetik asid esterleriyle oluşturdukları antikonvülsan etkili 2-aril/heteroaril-3-alkil-4-tiyazolidinon yapılarını, takip eden yıllarda da Surrey lokal anestezik etki gösteren 2-aril-3-alkilaminoalkil-4-tiyazolidinonları ve bunun yanında 2,2-dialkil/2-alkil/2-aril-3-üreido-4-tiyazolidinonları sentezlemiştir (113-115).

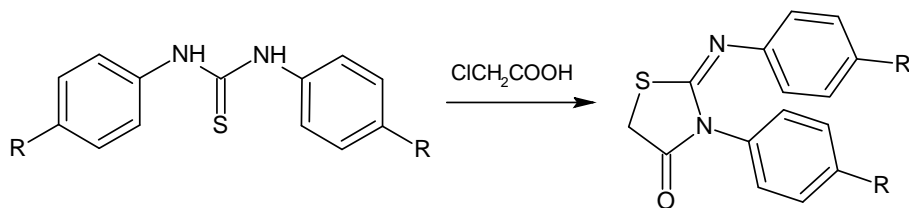


1954 Yılında Surrey ve Cutler çeşitli amin bileşiklerini kullanarak 4-tiyazolidinonları sentezlemiştir ve bu bileşikleri oksitleyerek amibisidal etkili 1,1-dioksit yapılarını elde etmiştir (116).



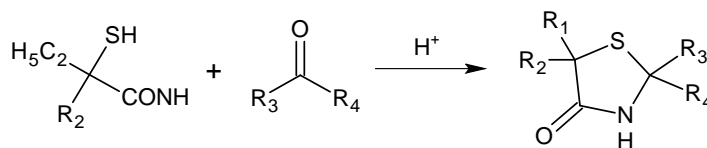
1958 Yılında Mizzoni ve Eisman 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemiştir. Reaksiyon koşullarında, tiyazolidinon halka sisteminin oluşumu için sodyum asetat kullanımının gerekli olduğunu; aksi takdirde imino grubunun asid

hidroliziyle parçalanarak 2,4-tiyazolidindion yapısına dönü t ü ünü saptamı lardır. Bile iklerin birço unda antitüberküler aktivite gözlenmi tir (117).



(R: *n*-C₄H₉; OC₂H₅; OCH₂CH₂CH(CH₃)₂; OCH₂CH=CH₂)

1961 Yılında Skinner ve ark. , -dialkil- -merkptoasetamidlerin, sulu veya susuz ortamda, mineral asidlerinin varlı ında çe itli karbonil bile ikleriyle kolaylıkla reaksiyona girebildi ini ve bunun sonucunda di-, tri-, tetrasübstitüe 4-tiyazolidinonların olu tu unu bildirmi lerdir. Alifatik aldehydleri karbonil komponenti olarak kullandıklarında; izomerik yapıda ve izomerlerden birinin daha yüksek erime derecesine sahip oldu u 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmi lerdir (118).



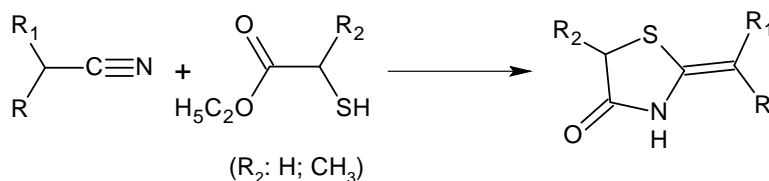
(R₂: *n*-C₄H₉; *i*-C₄H₉; C₆H₅; C₂H₅)

(R₃: H; CH₃; C₂H₅; 4-CH₃C₆H₅; 4-OCH₃C₆H₅)

(R₄: H; CH₃)

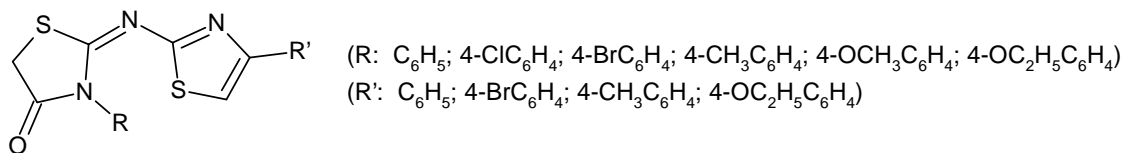
Aynı yıl Brown genel olarak 4-tiyazolidinonların sentezlerini, di er moleküllerle verdikleri reaksiyonları, fiziksel özelliklerini, stereokimyalarını, UV/IR spektrumlarını, moleküllerin kullanım alanlarını ve biyolojik aktivitelerini içeren oldukça kapsamlı bir makale yayınlamı tır (119).

1963 Yılında Satzinger sübstitüe etil merkptoasetat ile nitril grubu ta ıyan aktif bile iklerin reaksiyonundan 3-nonsübstitüe-4-tiyazolidinon yapılarını elde etmi tir (120).

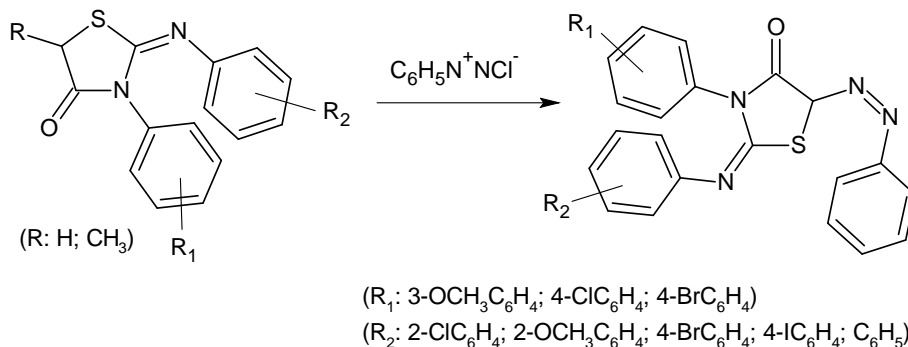


(R₂: H; CH₃)

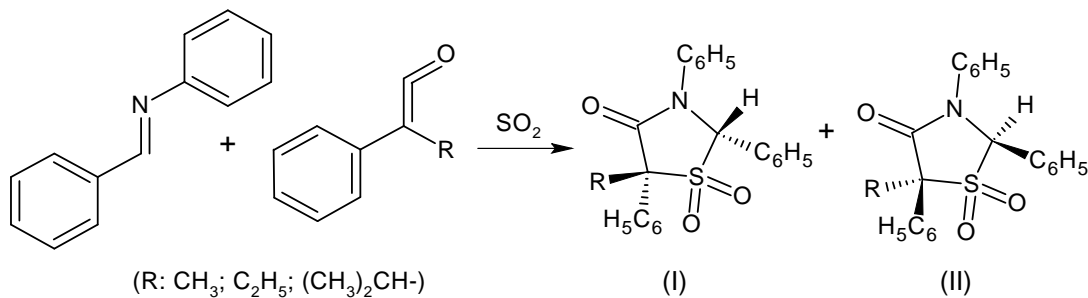
1967'de Sharma aril süstitüe tiyazoller ve izosiyanatların kondensasyonundan *N*-aril-*N'*-2-(4-ariltiyazolil)tiyoüre türevlerini hazırlamı , absölü etanollü ortamda bu bile ikleri monokloroasetik asidle muamele ederek 2-(4'-ariltiyazolil-2'-imino)-3-aril-4-tiyazolidinonları sentezlemi tir. Bazı bile iklerin fungustatik etkili oldu unu bildirmi tir (121).



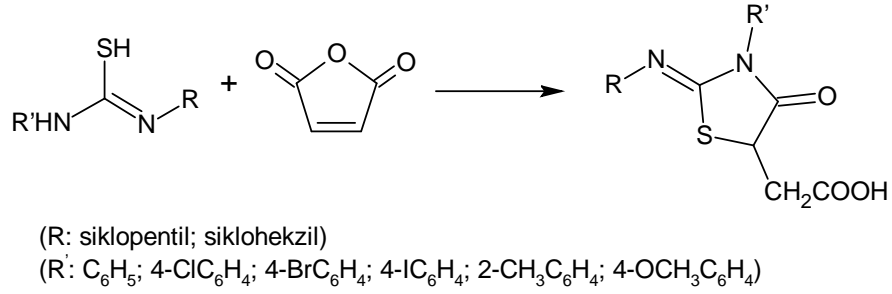
1970 Yılında Choubey ve Singh 1,3-diariltiyöureleri kloroasetik asid veya 2-kloropropiyonik asid ile reaksiyona sokarak 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidinon bile iklerini sentezlemi ler ve bunları fenildiazonyum klorür ile muamele ederek fungustatik etkili 5-fenilazo türevlerini elde etmi lerdir (122).



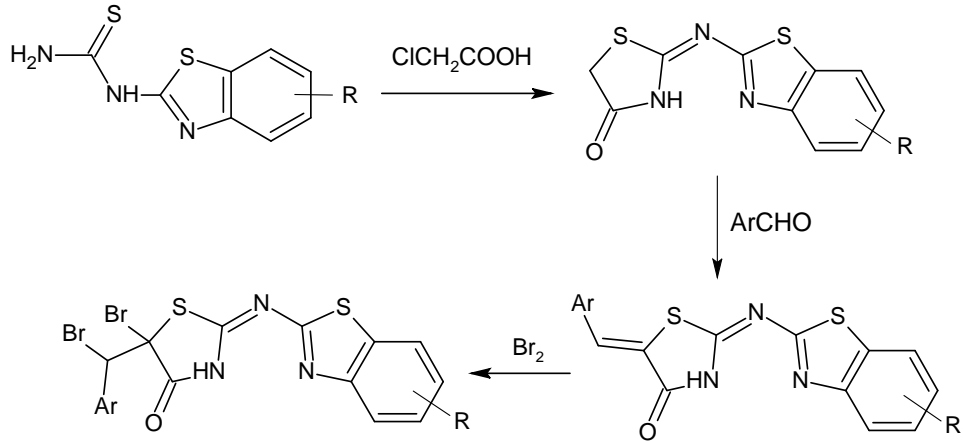
1972 Yılında Decazes ve ark. süstitüe ketenleri *N*-benzilidenanilin ve kükürt dioksid ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinonları sentezlemi ler ve reaksiyonlardan elde ettikleri ürünlerin diastereomer karı mı ekinde bulundu unu dü ünürlerken; tek ürünün (II) olu tu unu bildirmi lerdir (123).



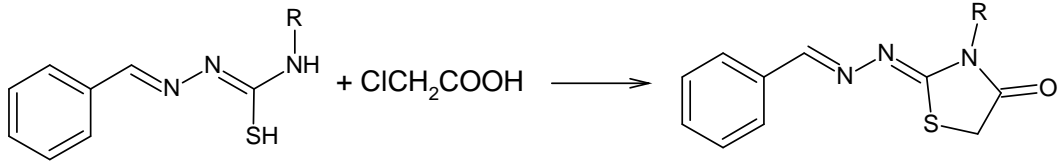
1973 Yılında Nagar ve ark. siklopentil ya da sikloheksilaminlerin sübtitüe fenilizotiyosiyanatlarla reaksiyonundan elde ettikleri 1,3-disübtitüe tiyoüreleri maleik anhidrid ile ısıtarak 5-karboksimetil-4-tiyazolidinon türevlerini kazanmı lar ve bunların antikonvülsan etkilerini ara tırmı lardır. Bunun sonucunda, sikloheksil türevlerinin siklopentil türevlerine göre daha aktif oldu unu bildirmi lerdir (124).



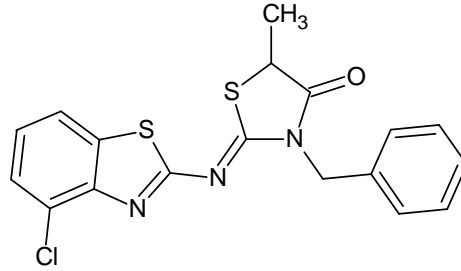
1974 Yılında Dhal ve ark. sübtitüe benzotiyazoliltiyoüre ve monokloroasetik asidi reaksiyona sokarak 2-(sübtitüe benzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon bile iklerini elde etmi ler ve bunlara aldehid ilave ederek ariliden türevlerine, ariliden türevlerine de brom katarak dibromo türevlerine geçi yapmı lardır. Ayrıca bile iklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri de ara tırlmı tır (125).



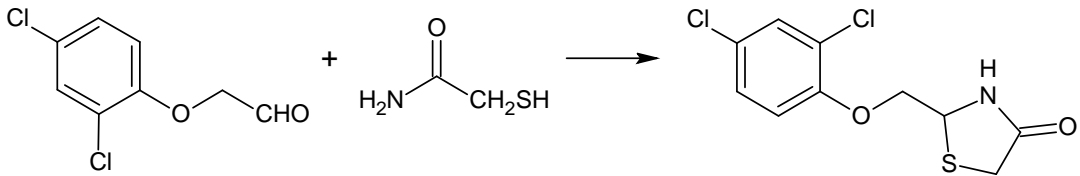
Aynı yıl Singh ve ark. antikonvülsan etkili 4-tiyazolidinon bile iklerini sentezlemek amacıyla 4-alkil/ariltiyosemikarbazonları, kloroasetik asitle muamele etmi ler ve aktivite ara tırmaları sonucunda bu bile iklerin deney hayvanlarında olu turulan pentilentetrazol krizlerinde %20-80 koruma sa ladı nı bildirmi lerdir (126).



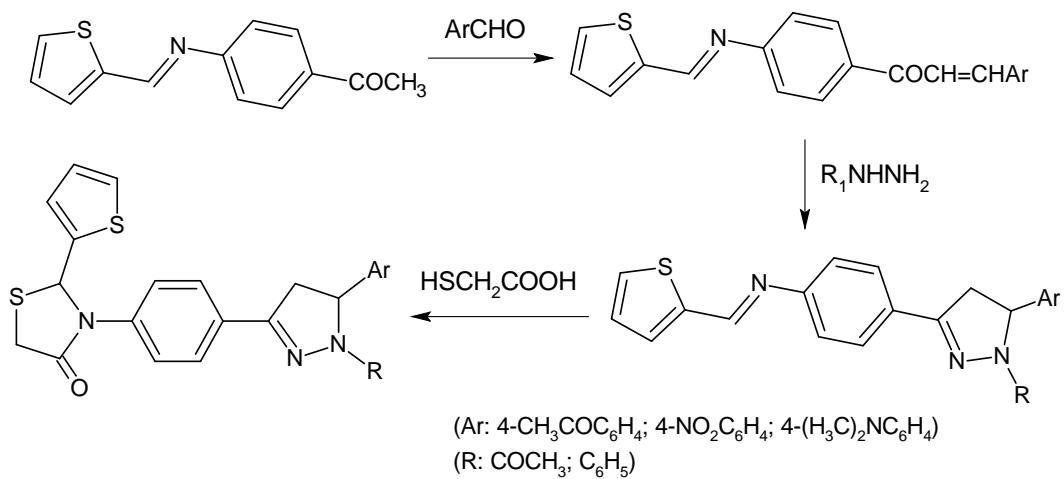
1977 yılında Shyam ve Tiwari sentezledikleri çeşitli 4-tiyazolidinonların merkezi sinir sistemi depresanı, kas gevretici ve antikonvülsan etkilerini incelemiştir. Sentezlenen analoglar içinde 3-benzil-5-metil-2-(4-klorobenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon türevinin en güçlü santral sinir sistemi depresanı, kas gevretici ve antikonvülsan özelliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir (127).



Aynı yıl Pilgram ve Pollard (p-Toluensülfonik asit) veya bor triflorür katalizörlerinden birini kullanarak -merkptoasetamidle 2,4-diklorofenoksiasetaldehid reaksiyona sokmuşlar ve 2-(2,4-diklorofenoksi)metil-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşimi sentezlemiştir (128).

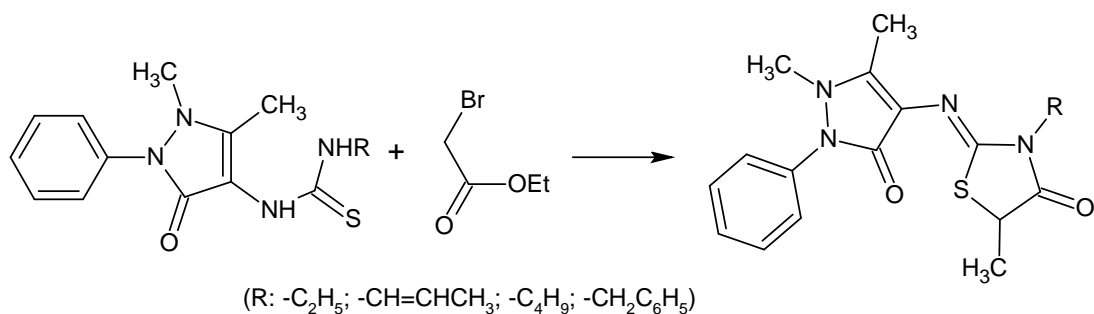


1980 Yılında Youssef tiyofen-2-karboksaldehid ve 4-aminoasetofenonun reaksiyonundan elde ettiği p-(2'-tiyenilidenamino)asetofenonu aromatik aldehydlerle kondanse ederek p-(2'-tiyenilidenamino)-p-sübstitüe arilidenasetofenonları, bu yapıları da hidrazin ile muamele ederek karşılık gelen pirazolin türevlerini hazırlamıştır. Merkptoasetik asit ile siklocondensasyon reaksiyonuyla, pirazolin türevlerinden 4-tiyazolidinon bileşiklerini sentezlemiştir (129).

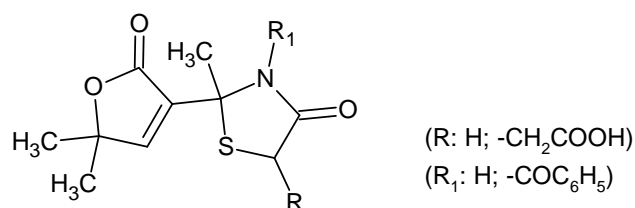


1981 Yılında Singh ve ark. 2-, 4- ve 5-tiyazolidinonların sentezleri, verdikleri reaksiyonlar, moleküler spektroskopileri ve biyolojik aktiviteleri hakkında genel içerikli bir makale yayınlamışlardır (130).

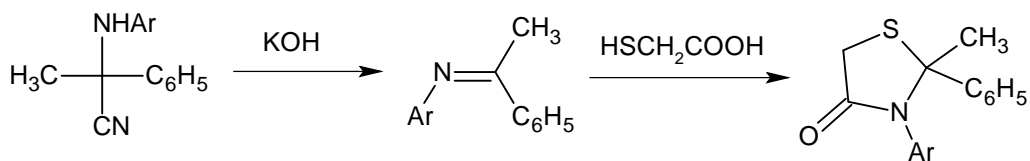
Aynı yıl Soliman 4-aminoantipirin ile isotiyosiyanatların reaksiyonlarından elde ettiği 4-antipirilsüstitüe tiyüre türevlerini etil bromoasetatla muamele ederek 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri sentezlemiştir ve hipoglisemik aktivitelerini incelemiştir (131).



Yine aynı yıl Dzhandzhapanyan ve ark. 2-okso-3-asetil-4,5,5-trimetilfuranın amonyum karbonat ve merkaptosüksinik veya merkaptosüksinik asitle reaksiyonundan 4-tiyazolidinonları sentezlemiştir, bir sonraki aşamada bu bileşikleri benzoil klorürle muamele ederek N-benzoil türevlerini elde etmişlerdir (132).

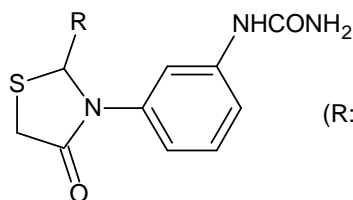


Yine 1981'de Shukla ve ark. aromatik aminlerin asetofenon ve potasyum siyanür ile verdikleri reaksiyonlardan kazandıkları -amino- -fenilasetonitrilleri azometin türevlerine dönüştürdüler ve bu yapıları merkптоasetik asitle siklize ederek 2-fenil-2-metil-3-aril-4-tiyazolidinonları sentezlediler. Bunların arasından prototip seçilen iki bileğin iyi derecede antitüberküler etki gösterdiğini bildirmişlerdir (133).



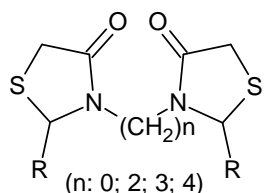
(Ar: C₆H₅; 4-ClC₆H₄; 2-CH₃C₆H₄; 4-COOHC₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-OCH₃C₆H₄)

1982 Yılında Desai ve ark. 3-aminofenilürenin aromatik aminlerle kondensasyonundan kazandıkları azometin türevlerini, susuz benzen içeren ortamda merkптоasetik asid ile siklize etmişler ve 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlediler (134).

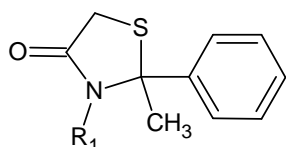


(R: C₆H₅; 2-OH-5-BrC₆H₃; 4-OCH₃C₆H₄; CH=CHC₆H₅; 4-ClC₆H₄; 4-OH-3-OCH₃C₆H₃)

Bir yıl sonra Sahu ve ark. alifatik diamin ve heterosiklik monoamin türevlerinin aldehidlerle reaksiyonundan elde ettikleri azometin türevlerini merkптоasetik asidle muamele ederek 3,3'-bistiyazolidinon ve 2,2-disubstitüe 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmişlerdir. Elde ettikleri bistiyazolidinon türevlerinin bakterisidal ve fungusidal aktivitelerini araştırmışlardır (135).

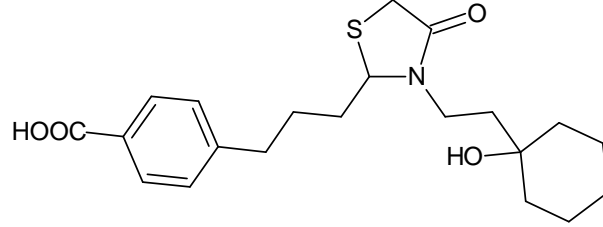


(R: C₆H₅; 4-ClC₆H₄; 4-OCH₃C₆H₄)

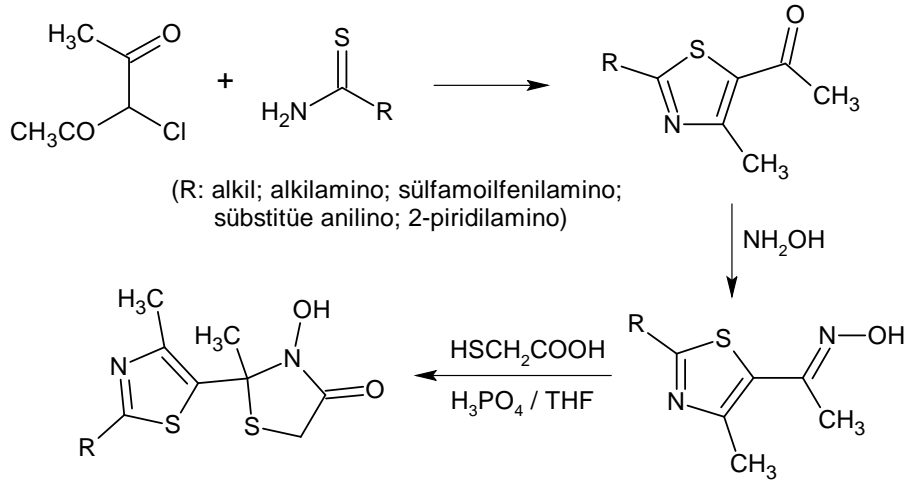


(R₁: 1,3,4-tiyadiazol-2-il; 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il; 5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)

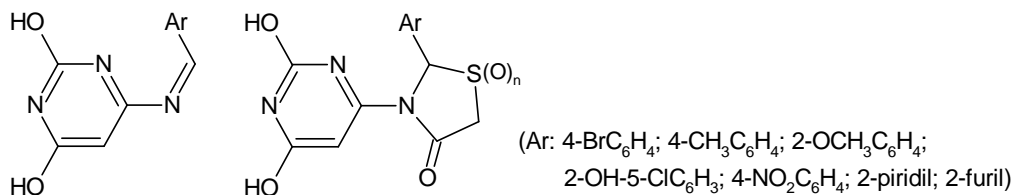
Yine 1983'te Bicking ve ark. benzer konuda çalı m lar ve böbrek üzerinde vazodilatör etki yapan prostaglandin analoglarını hazırlamı lardır. 4-[3-[3-[2-(1-hidroksisikloheksil)etil]-4-okso-2-tiyazolidinil]propil]benzoik asidin en güçlü etkiye sahip oldu unu bildirmi lerdir (136).



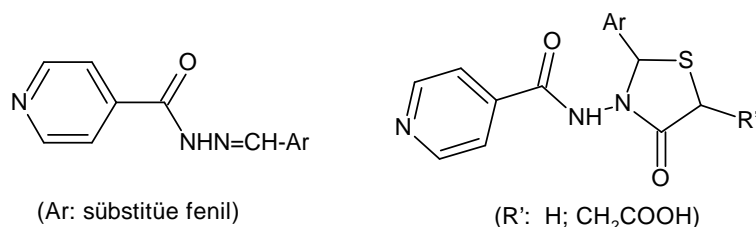
Aynı yıl Mane ve Ingle 3-kloroasetilasetonu tiyoamid veya tiyoüre ile reaksiyona sokarak 2-sübstitüe-4-metil-5-asetiltiyazollerini sentezlemi ler ve bu bile iklere hidroksilamin ilavesiyle elde ettikleri oksimleri bir sonraki a amada susuz THF (Tetrahidrofuran) içeren ortamda fosforik asid e li inde merkaptasetik asidle siklize ederek 4-tiyazolidinonları kazanmı lardır (137).



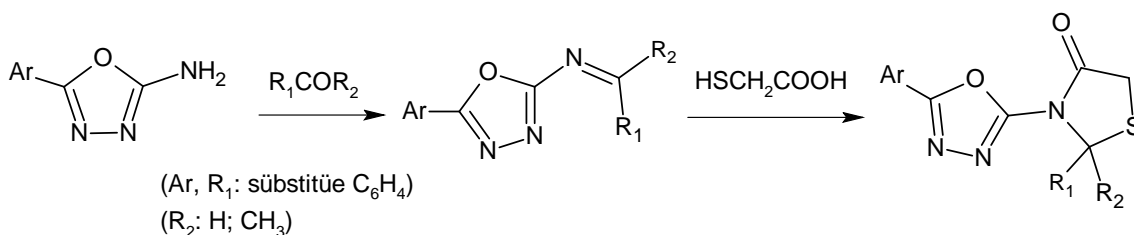
Yine aynı yıl Shingare 4-aminourasil ve aromatik aldehydlerin konsensasyonundan elde etti i pirimidin Schiff bazlarını, çinko klorür varlı nda merkaptasetik asidle reaksiyona sokarak 2-aril/heteroaril-3-(2',4'-dihidroksipirimidin-6'-il)-4-tiyazolidinonları kazanmı tır. Daha sonra bu yapıları asetik asid varlı nda hidrojen peroksitle oksitleyerek 1,1-dioksid türevlerini olu turmu tur. Yapılan aktivite ara tırmaları sonucunda, oksitlenmi türevlerin kayda de er bir antifungal aktivite göstermedi i belirtilmi tir (138).



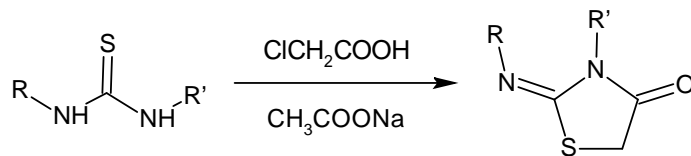
1984'te Desai ve ark. izoniyazidi çe itli aromatik aldehidlerle kondense ederek olu turdukları hidrazon yapılarını merkaptoasetik asid veya 2-merkaptosüksinik asidle muamele ederek 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemi lerdir. Elde ettikleri hidrazon ve 4-tiyazolidinonların *E.coli* ve *S.aureus*'a kar ı antibakteriyel, *M.tuberculosis* H₃₇Rv su una kar ı da antitüberküler aktivite gösterdiklerini bildirmi lerdir (139).



Aynı yıl Bhat ve ark. 2-amino-5-arilsüstitüe-1,3,4-oksadiazollerin Schiff bazlarını hazırlayarak merkaptoasetik asid ile verdikleri reaksiyon sonrası 4-tiyazolidinonları kazanmı lardır. Elde ettikleri bile iklerin önemli derecede antikonvülsan etkili oldu unu bildirmi lerdir (140).

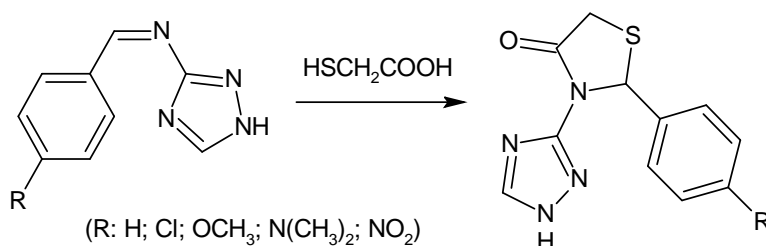


1985 Yılında Sahu ve ark. pestisid aktivitelerini incelemek amacıyla bazı tiyoüre türevlerini kloroasetik asidle muamele ederek 2-süstitüe imino-4-tiyazolidinon yapısındaki bile ikleri hazırlamı lar ve tiyazolidinon halkasında bulunan aktif hidrojenleri benzaldehid veya sülfanilamidin diazonyum tuzu ile etkile tirerek benziliden veya diazo türevlerine geçi yapmı lardır (141).



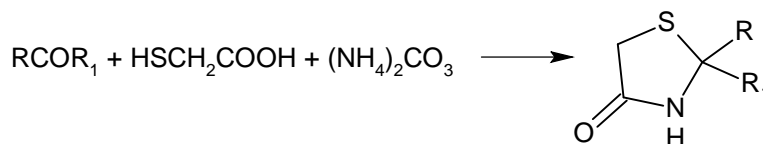
(R: fenil; siklopentil; sikloheptinil; pirimidinil; akridil)
(R': H; fenil; sikloheksil; sikloheptil)

1986 Yılında Deeb ve ark. 3-amino-1,2,4-triazolün aromatik aldehydlerle verdi i reaksiyonlardan 3-arilidenamino-1,2,4-triazol türevlerini elde etmi lerdir. Sonraki a amada bunları merkaptasetik asid ile muamele ederek çe itli 4-tiyazolidinonları kazanmı lar ve antimikrobiyal etkilerini incelemi lerdir (142).



(R: H; Cl; OCH₃; N(CH₃)₂; NO₂)

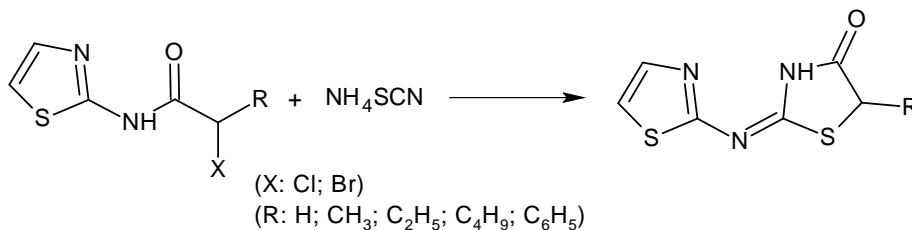
Aynı yıl Younes ve ark. çe itli aril, aralkil ve heterosiklik ketonları susuz benzenli ortamda merkaptasetik asid ve amonyum karbonatla reaksiyona sokarak 3- konumundan nonsübstitüe 4-tiyazolidinon yapılarını hazırlamı lardır (143).



(R: CH₃; C₆H₅)

(R₁: C₆H₅; 2-piridil; 3-metil-5-okso-2-pirazolin-1-il)

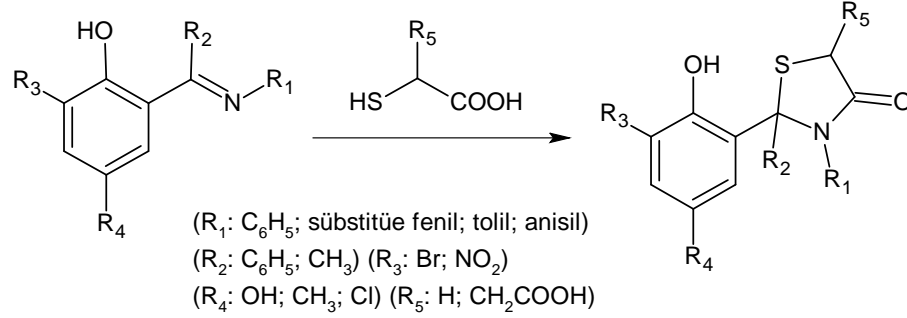
1987 Yılında Cesur sentezledi i çe itli 2-imino-4-tiyazolidinon türevlerinin insektisid ve fungusid aktivitelerini ara tırmı ve bu bile iklerden 2-(2'-tiyazolilimino)-5-metil-4-tiyazolidinon türevinin etkili oldu unu bildirmi tir (144).



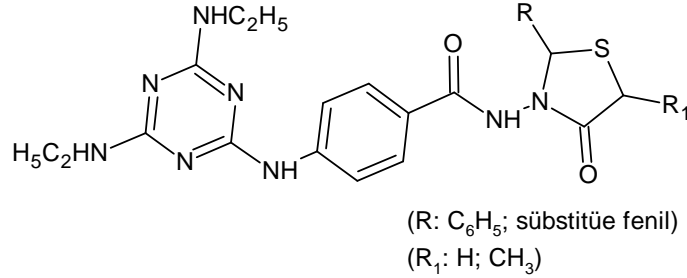
(X: Cl; Br)

(R: H; CH₃; C₂H₅; C₄H₉; C₆H₅)

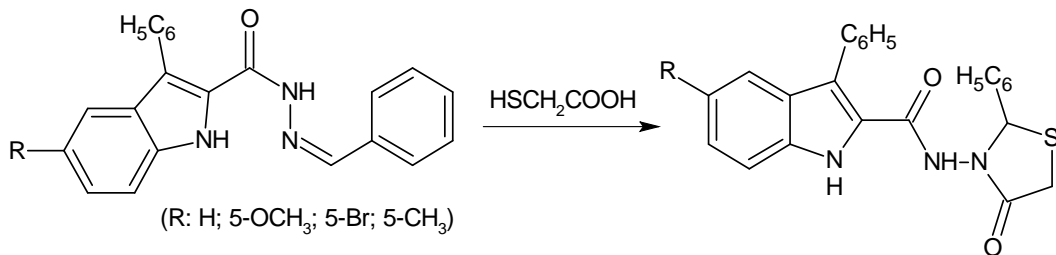
Aynı yıl Kalaiya ve Parikh süstitüe anilinler, süstitüe asetofenon ve benzofenonların reaksiyonlarından elde ettikleri hidrazonları merkptoasetik veya merkptosüksinik asid ile muamele ederek bakterisidal etkili 4-tiyazolidinonları kazanmışlardır (145).



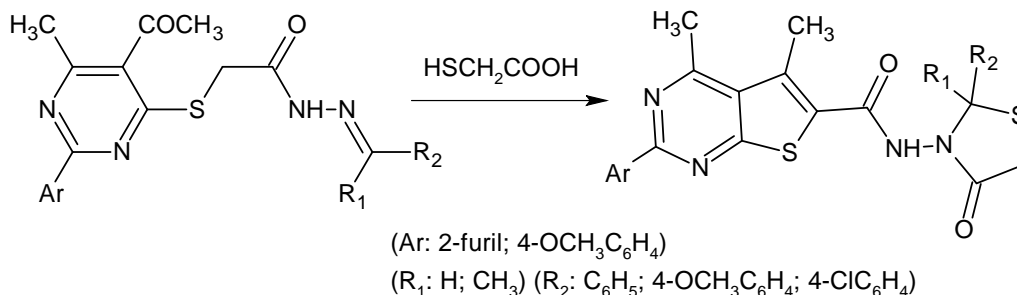
1988 Yılında Patel ve ark. [4-(2',4'-diethylamino-*s*-triazin-6-il)amino]benzoilhidrazinin aromatik aldehydlerle oluşturdu u Schiff bazlarının merkptoasetik veya merkptopropiyonik asid ile siklokondensasyonundan *s*-triazin artı 1 ta ıyan 4-tiyazolidinonları sentezlemişler ve pek çok bileşimin antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (146).



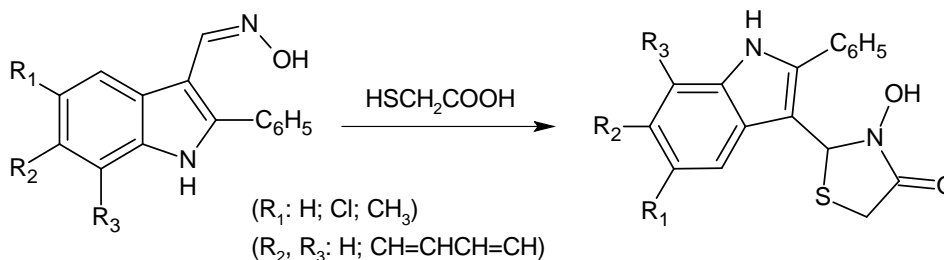
Aynı yıl Hiremath ve ark. süstitüe 3-fenilindol-2-karbohidrazidler ile benzaldehidin reaksiyonundan elde ettikleri hidrazid-hidrazon bileşiklerini merkptoasetik asid ile muamele ederek karışık gelen 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişler ve *E.coli*, *P.vulgaris* ve *B.subtilis*'e karşı antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır (147).



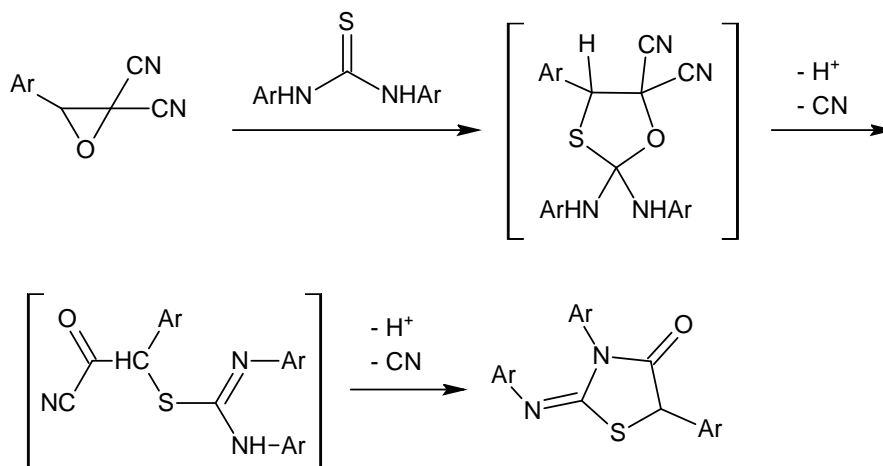
Yine aynı yıl El-Bahaie ve ark. (2-aril-5-asetil-6-metilpirimidin-2-il)tiyoasetik asid hidrazidini çe itli aromatik aldehyd ve ketonlarla muamele ederek hidrazon türevlerini hazırlamı lar ve bunları merkaptoasetik asidle siklize ederek tiyopirimidin yapısı ta ıyan 4-tiyazolidinonları sentezlemi lerdir (148).



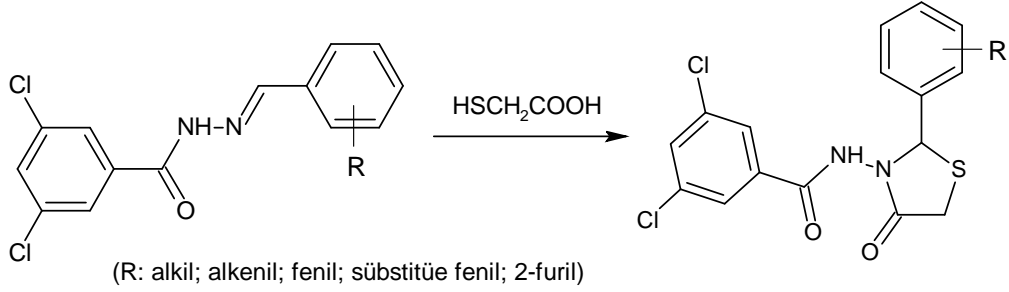
1989 Yılında Hiremath ve ark. sübtitüe indol-3-karboksaldehidi hidroksilaminle kondanse ederek oksim türevlerini sentezlemi ler, sonraki a amada bunları merkaptoasetik asidle etkile tirerek 3-hidroksi-2-indoliltiyazolidinonları elde etmi lerdir (149).



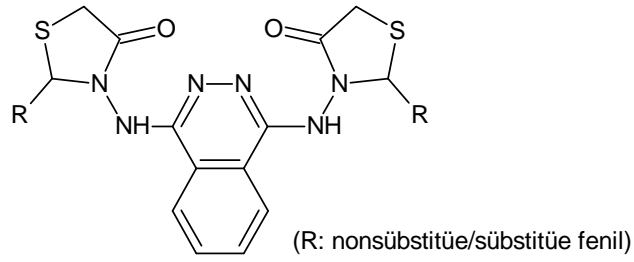
1990 Yılında Le Maréchal ve ark. geminal disiyanopoksitlerle *N*-sübtitüe aril veya *N,N'*-disübtitüe ariltiyöürelerin siyanofornil ara ürünü üzerinden yürüdü ünü dü ündükleri reaksiyonları ile 4-tiyazolidinonları sentezlemi lerdir (150).



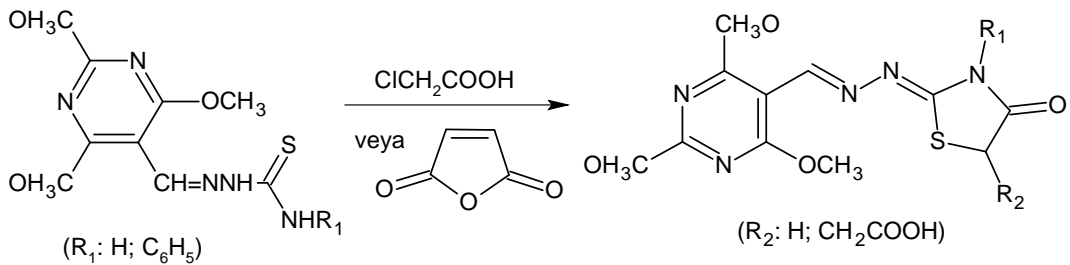
Aynı yıl Dutta ve ark. 2,4-diklorofenilasetik asid hidrazidinin çe itli aldehidlerle olu turdu u hidrazid-hidrazonlarını merkptoasetik asidle etkile tirerek 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemi ler ve antimikrobiyal özelliklerini ara tırmı lardır (151).



Joshi ve ark. yine 1990 yılında 1,4-dihidrazinofthalazin ve aromatik aldehidlerden hareketle elde ettikleri hidrazonların, merkptoasetik asidle reaksiyonundan kazandıkları 4-tiyazolidinon türevlerinin fungusidal ve bakterisidal etki gösterdi ini bildirmi lerdir (152).

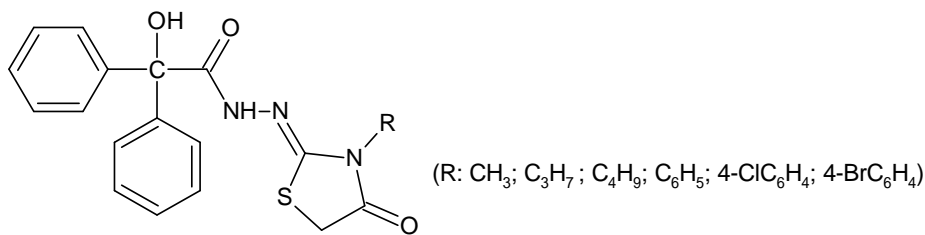


1991 Yılında Ghoneim ve ark. sübstütie pirimidin-5-karboksaldehidleri çe itli tiyosemikarbazidlerle reaksiyona sokarak tiyosemikarbazon yapılarını, bunların kloroasetik asid veya maleik anhidrid ile siklize edilmesiyle de 4-tiyazolidinonları kazanmı lardır. Elde ettikleri bile iklerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemi lerdir (153).

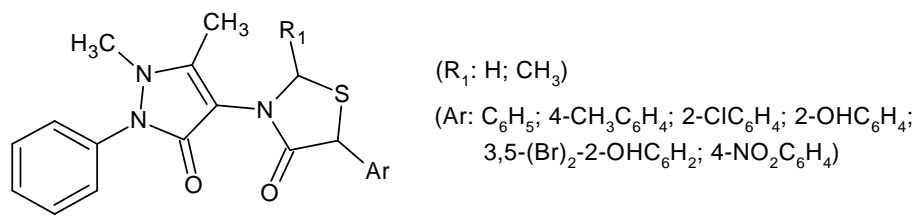


1992 Yılında Ihan ve Ergenç benzilik asid hidrazidini çe itli alkil/aril izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak tiyosemikarbazid türevlerini elde etmi ler ve

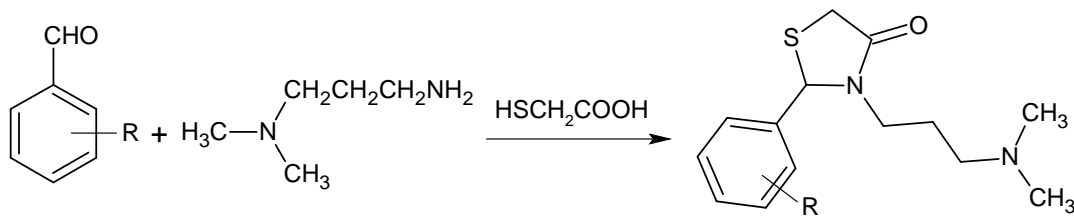
bunları etil bromoasetatla muamele ederek bir seri 4-tiyazolidinon bile i ini sentezlemi lerdir (154).



Aynı yıl Trivedi ve Desai amin bile i i olarak 4-aminoantipirini kullanmı lar ve bu bile i in çe itli aldehidlerle verdi i reaksiyonlardan faydalanarak 4-sübstitüe benzalaminoantipirinleri elde etmi lerdir. Sonrasında bu yapıları merkaptoasetik asitle etkile tirerek kazandıkları 4-tiyazolidinonların antibakteriyel ve tüberkülostatik aktivite gösterdi ini bildirmi lerdir (155).



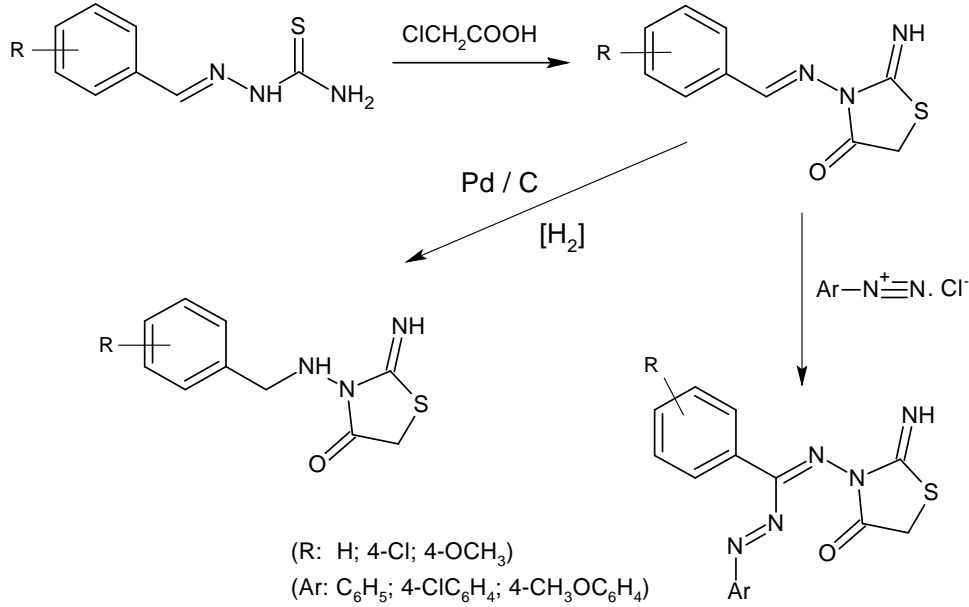
Yine aynı yıl Diurno ve ark. antihistaminik bile ikler elde etmek amacıyla, N,N-dimetilpropan-1,3-diamin ve sübstitüe benzaldehidleri geri çeviren so utucu altında ısıttıkları reaksiyon ortamına merkaptoasetik asid ilave ederek 2-aril-3-[3-(N,N-dimetilaminopropil)]-1,3-tiyazolidin-4-onları kazanmı lar ve bazılarında mepiraminle kıyaslanabilir ölçüde antihistaminik etki saptamı lardır (156).



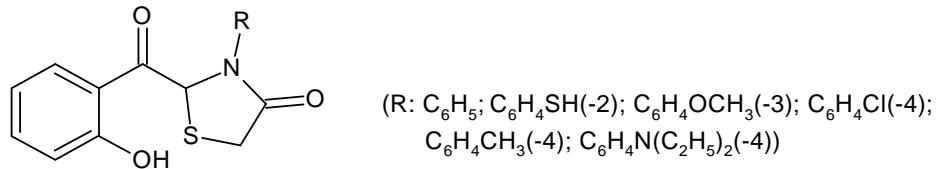
(R: H; 3-F; 3-Cl; 3-Br; 4-CH₃; 3-CH₃; 4-OCH₃; 3-OCH₃; 4-NH₂; 3-NO₂; 4-NO₂)

1993 Yılında Tripathi ve ark. sübstitüe tiyosemikarbazonları kloroasetik asidle muamele ederek 3-(benzilidenamino)-2-imino-4-tiyazolidinonları sentezlemi ve bu bile ikleri diazonyum tuzlarıyla reaksiyona sokarak ya da redükleyerek farklı türevlere geçi yapmı lardır. Elde ettikleri tüm bile iklerin MAO (Monoamin oksidaz) inhibitörü

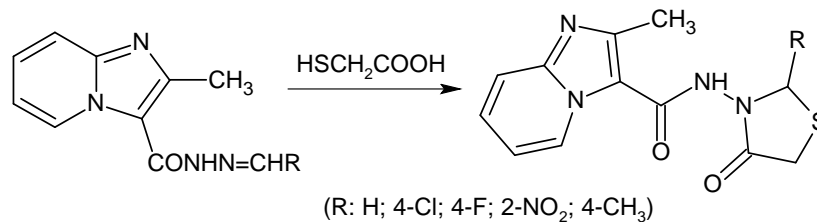
ve antidepresan etkilerini ara tırmı lar, 4-klorofenil artı 1 ta ıyan tiyazolidin-4-on türevinin en aktif bile ik oldu unu bildirmi lerdir (157).



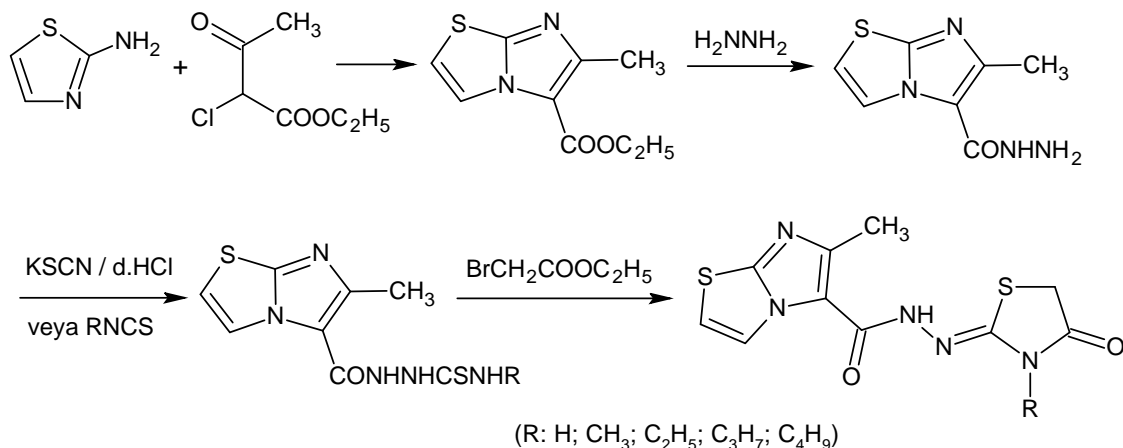
Aynı yıl Upadhyay ve ark. 2-hidroksifenilglioksal ve çe itli primer aminlerin reaksiyonundan olu turdukları Schiff bazlarını merkaptoasetik asitle siklize ederek elde ettikleri bile iklerin bir kısmında *S.aureus* ve *E.coli*'ye kar ı güçlü antibakteriyel etkinin görüldü ünü bildirmi lerdir (158).



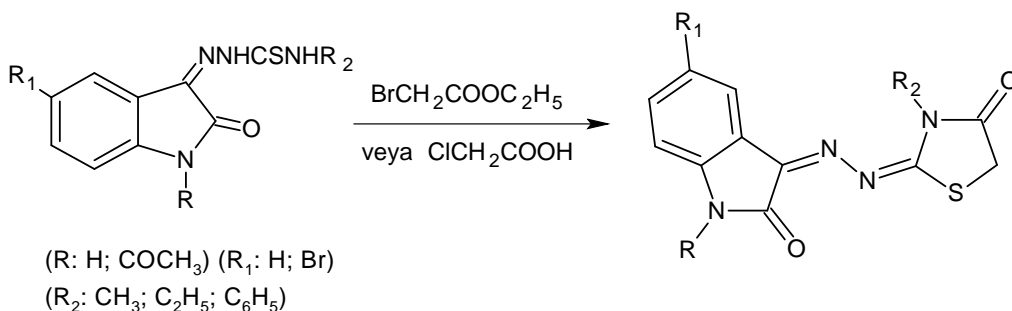
1994 Yılında Cesur ve ark. 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazidin aromatik aldehydlerle konsensasyonundan elde ettikleri hidrazon türevlerini merkaptoasetik asitle reaksiyona sokarak çe itli 4-tiyazolidinon bile iklerini sentezlemi lerdir. Antifungal aktivitelerini ara tırdıkları bu bile iklerden bazılarının *C.albicans*'a kar ı klotrimazol ve mikonazol ile kıyaslanabilir ölçüde etkili oldu unu bildirmi lerdir (159).



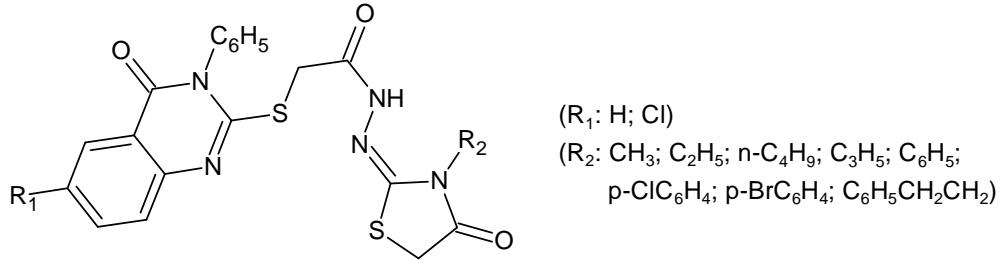
Aynı yıl Cesur ve ark. 2-aminotiyazol ve etil 2-kloroasetoasetatın reaksiyonundan elde ettikleri etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilatı hidrazin hidratla muamele ederek hidrazid türevini, potasyum tiyosiyanat ile muamele ederek de tiyosemikarbazid türevini kazanmışlardır. Daha sonraki amada, tiyosemikarbazidlerin etil bromoasetat ile reaksiyonlarından 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişler ve antimikobakteriyel etkilerini araştırmışlardır (160).



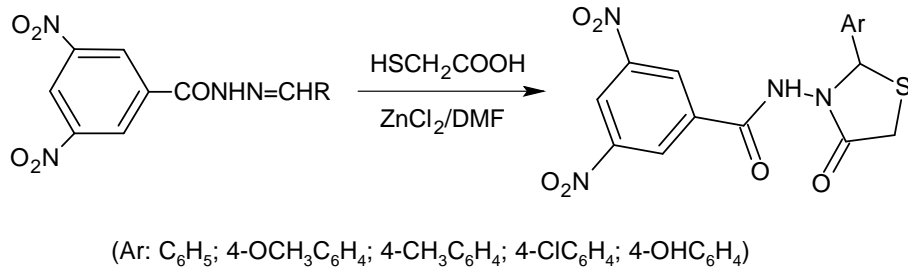
Yine 1994'te Karalı ve Gürsoy çeşitli izatin türevleriyle 4-süstitüe 3-tiyosemikarbazidleri kondanse ederek 3-tiyosemikarbazono-2-indolinonları kazanmışlar ve bunların monokloroasetik asid veya etil -bromoasetat ile verdikleri reaksiyonlardan 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir. Çerlerinden birkaç bileşiği prototip olarak seçip, antikonvülsan etki taraması yapmışlardır (161).



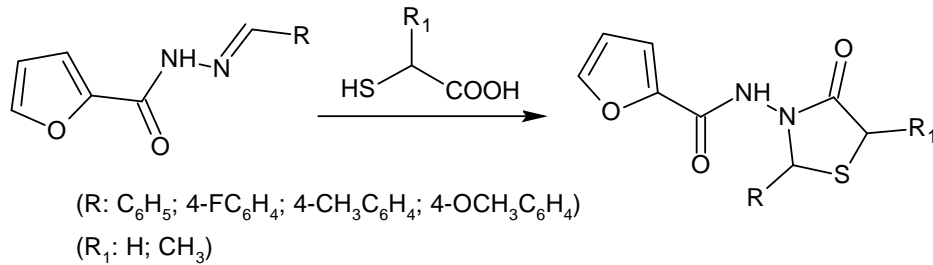
Bundan bir yıl sonra yine aynı araştırmacıların yaptığı bir başka çalışmada 1-[(3-fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkaptasetil]-4-süstitüe tiyosemikarbazidlerden hareketle çeşitli 4-tiyazolidinon türevleri sentezlenmiş ve antikonvülsan etkileri incelenmiştir. Tiyosemikarbazid türevlerinde R₁: H, R₂: CH₃ ve R₁: Cl, R₂: C₂H₅ olan bileşiklerde, tiyazolidinon türevlerinde ise R₁: Cl, R₂: C₂H₅ olan bileşiklerde antikonvülsan aktivite saptanmıştır (162).



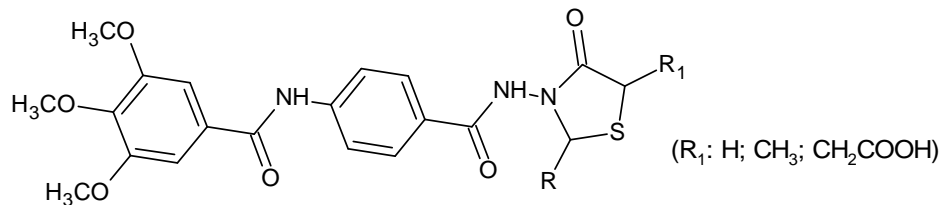
Yine aynı yıl Kidwai ve ark. 3,5-dinitrobenzoik asid hidrazid-hidrazonlarını merkptoasetik asid ile muamele ederek 4-tiyazolidinon bileşiklerini sentezlemiştir. Yapılan antifungal ve antibakteriyel aktivite araştırması sonucunda, bileşiklerin *Aspergillus* suşlarına karşı antifungal etkili olduğu bulunmuştur (163).



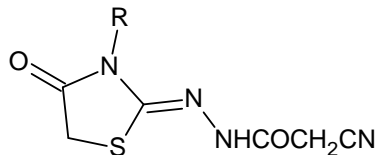
1996 Yılında Çapan ve ark. 2-furoik asid hidrazidini aromatik aldehydlerle kondanse ederek oluşturdukları hidrazon türevlerini merkptoasetik ya da 2-merkaptopropiyonik asitle muamele ederek bir seri 4-tiyazolidinon bileşiklerini elde etmişler ve antikonvulsan etkilerini araştırmışlardır (164).



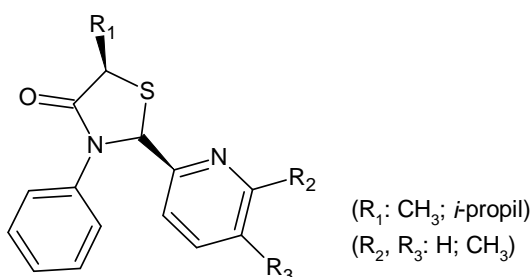
Aynı yıl Joshi ve ark. da bir seri 2-aril-5-nonsübstitüe/metil/karboksimetil-3-[4-(3,4,5-trimetoksibenzamido)benzoilamino]tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerini sentezlemiştir ve antimikrobiyal etkilerini incelemiştir (165).



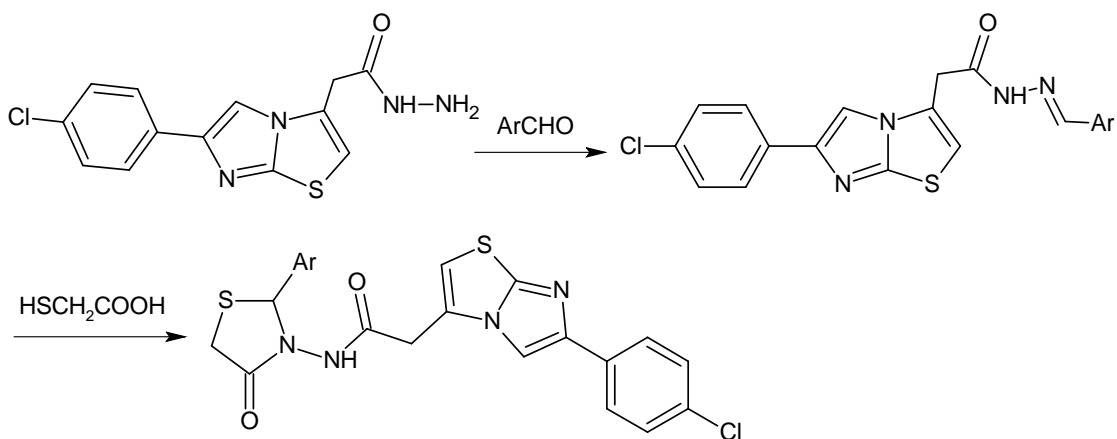
1997 Yılında Fahmy 3-sübstitüe 2-(siyanometilkarbonilhidrazono)-4-tiyazolidinonları sentezlemi ve bile iklerin zayıf antimikrobiyal aktivite gösterdi ini bildirmi tir (166).



Aynı yıl De Vries ve ark. enantiyomerik saflıktaki -merkптоasidleri kullanarak yüksek bir verimle diastereomerik bile ikler elde etmi lerdir (167).



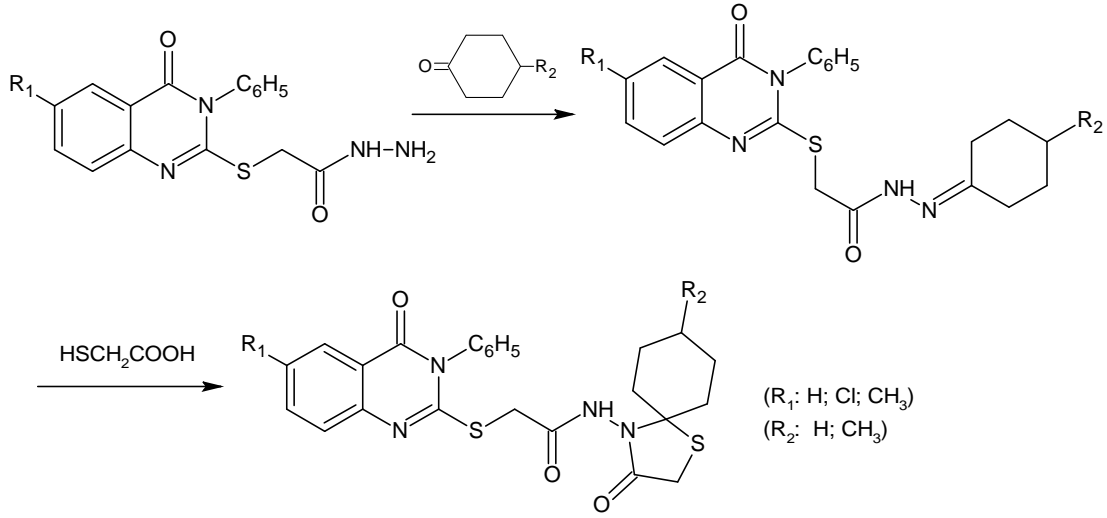
Yine aynı yıl Ulusoy ve ark. elde ettikleri N-ariliden[6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazidlerden siklizasyonla 4-tiyazolidinon yapılarını kazanmı lardır. Bile iklerin *in vitro* antibakteriyel ve antifungal etkilerini ara tırmı lardır (168).



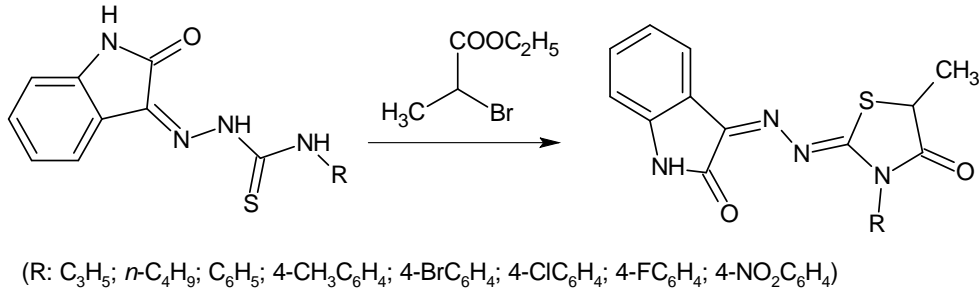
(Ar: 4-ClC₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-FC₆H₄; 4-NO₂C₆H₄)

1998 Yılında Karalı ve ark. [(3-fenil-6-sübstitüe-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)tiyo]asetik asid sikloheksilidenhidrazid türevlerini merkптоasetik asid ile reaksiyona sokarak 4-[(3-fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkптоasetilamino]-4-aza-1-tiya-spiro[4.5]dekan-3-on türevi bile ikleri sentezlemi ler ve çok sayıda türevin

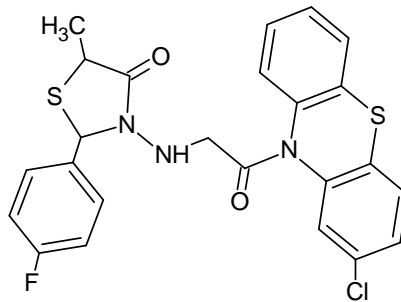
M.gypseum, *M.canis*, *T.mentagraphytes* ve *T.rubrum*'a karşı antifungal aktivite gösterdiği ini bildirmi lerdir (169).



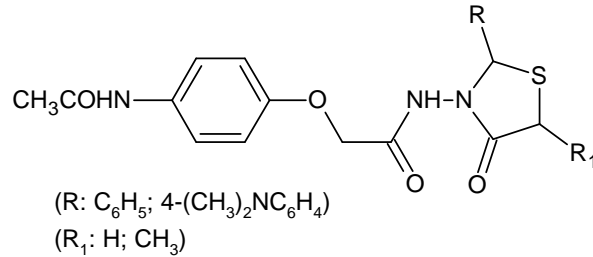
Aynı yıl Karalı ve ark. yaptıkları ba ka bir çalı mada 3-(4-süstitüe-tiyosemikarbazono)-1H-2-indolinon yapılarını etil 2-bromopropiyonatla reaksiyona sokarak 3-[(3-süstitüe-5-metil-4-tiyazolidinon-2-iliden)hidrazono]-1H-2-indolinonları sentezlemi ler ve antikövlüsan aktivitelerini ara tırmı lardır (170).



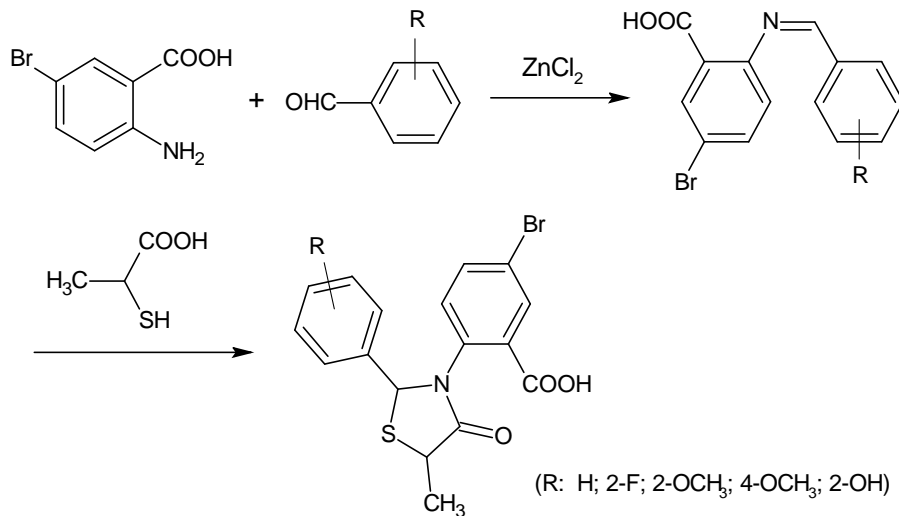
Yine aynı yıl Ram ve ark. 2-klorofenotiyazin halkası içeren 4-tiyazolidinonları sentezlemi ler ve yapılan antiinflamatuvar aktivite ara tırması sonucunda en etkili bile i in 2-(4-florofenil)-3-[[[(2-klorofenotiyazin-10-il)karbonil]metil]amino]-5-metiltiyazolidin-4-on oldu unu bildirmi lerdir (171).



Yine 1998'de Oza ve ark. (4-asetilaminofenoksi)asetik asid hidrazidi ile aromatik aldehydlerin kondensasyonundan elde ettikleri hidrazon türevlerini merkptoasetik asid veya 2-merkptopropiyonik asid ile siklize ederek 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmı lar ve *M.tuberculosis* *H₃₇Rv* su una kar ı aktivite lerini incelemi lerdir (172).

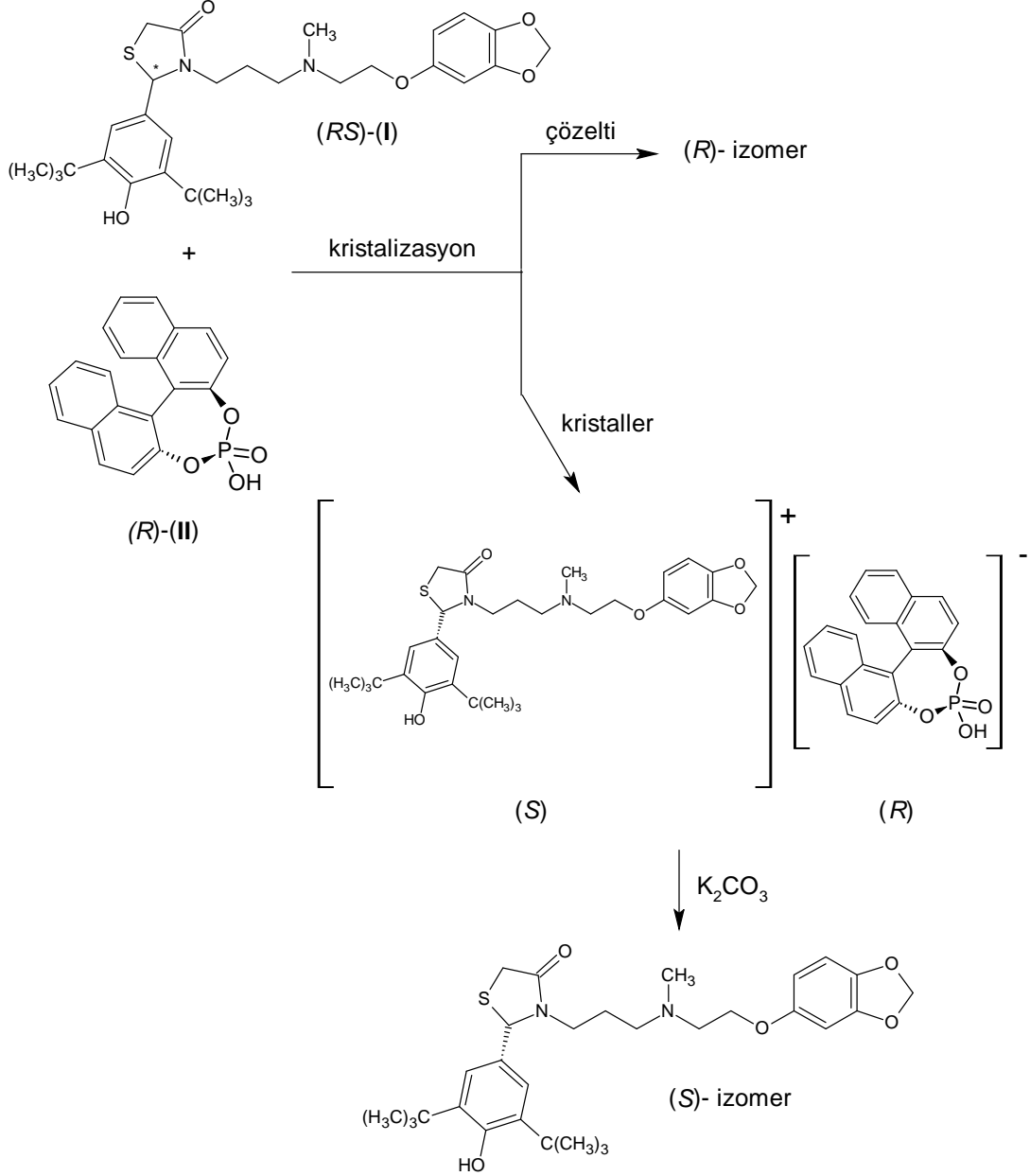


1999 Yılında Goel ve ark. *N*-benziliden-5-bromoantranilik asid türevleriyle tiyolaktik asidi etkile tirerek bir seri yeni 4-tiyazolidinon bile i ini sentezlemi ler ve bu bile iklerin antiinflamatuvar etkilerini ara tırmı lardır. 2-(4-florofenil)-3-[2-karboksi-4-bromofenil]-5-metiltiyazolidin-4-onun standart olarak kullanılan fenilbutazona e it aktivite gösterdi ini bildirmi lerdir (173).

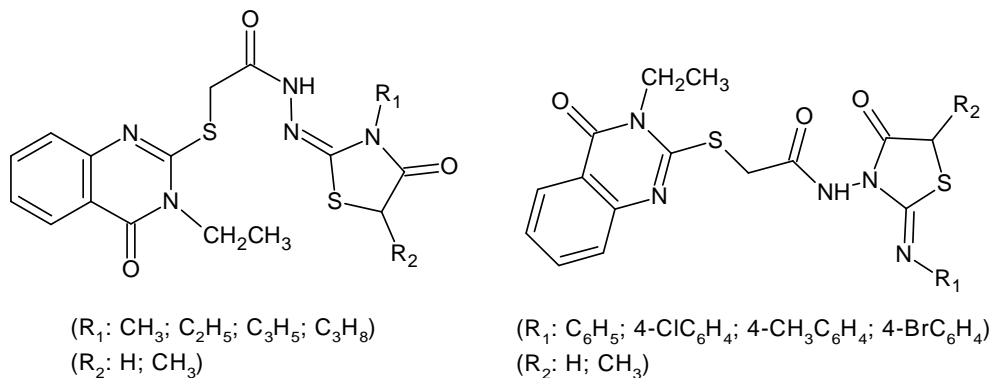


Aynı yıl Kato ve ark. önceki çalı malarında sentezledikleri ve yapı-aktivite ili kisini ara tırdıkları, hem antioksidan hem de kalsiyum antagonist etki gösteren 4-tiyazolidinon türevinin (I) *in vitro* aktivite çalı ması sonucunda, (*S*)- izomerinin (*R*)-izomerinden 10 kat daha fazla kalsiyum antagonist etkili oldu unun anla ılması sonradan sonra, iki enantiyomeri birbirinden ayırmak için iki farklı yöntem kullanmı lar; ilk yöntemde kiral kolon kullanarak preparatif HPLC (Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi) ile rasem yarılı mı , ikinci yöntemde rasemik (I) maddesi, (*R*)-(-)-1,1'-

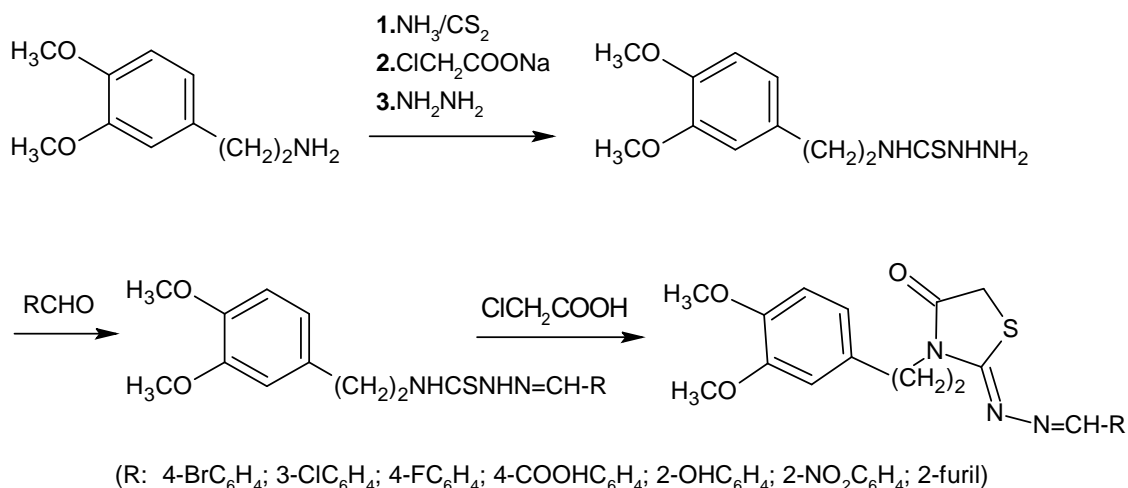
binafil-2,2'-diil hidrojenfosfat asidiyle (II) reaksiyona sokularak diastereomerik tuz olu turulmu ve dört a amalı kristalizasyon sürecinden sonra enantiyomerik saflıkta (S)- izomeri elde edilmi tir (174-176).



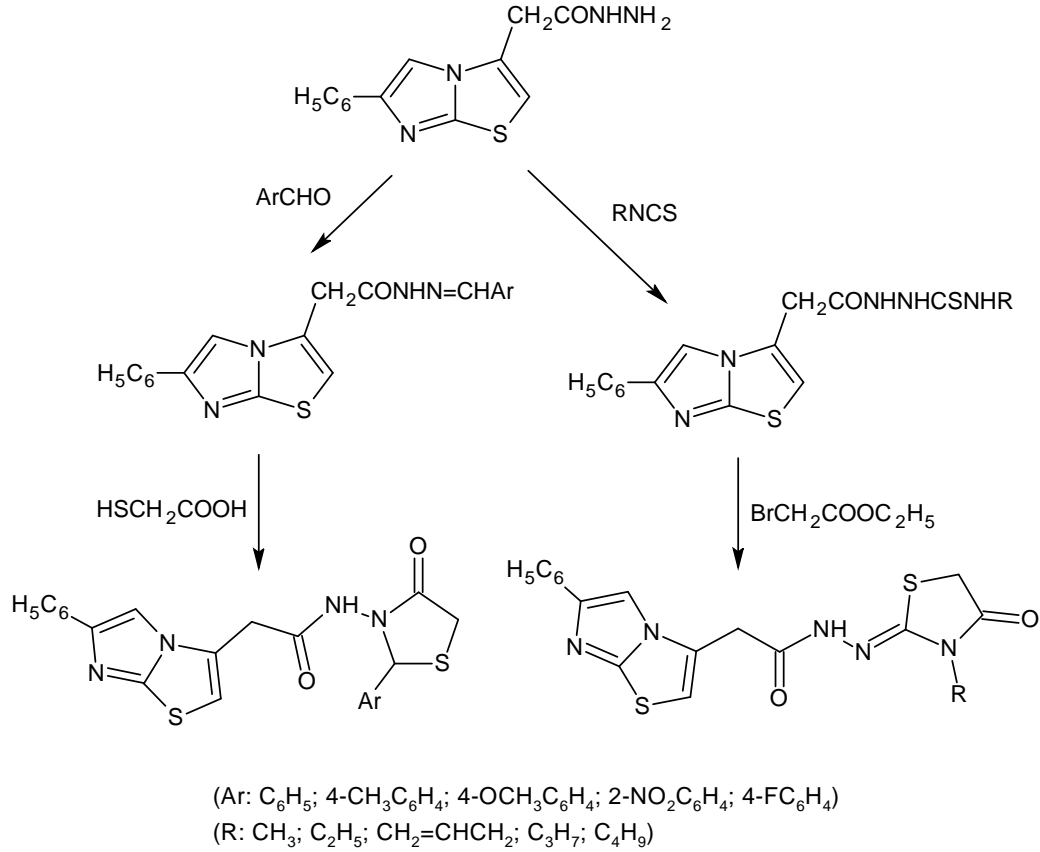
Yine aynı yıl Terzio lu, de i ik farmakolojik etkilere sahip kinazolinon ve 4-tiyazolidinon halka sistemlerini bir arada bulunduran 2-(3-etil-4(3*H*)-kinazolinon-2-ilmerkптоasetilhidrazono)-3-alkil/3-aril-5-metil-4-tiyazolidinon ve 2-arilimino-3-(3-etil-4(3*H*)-kinazolinon-2-ilmerkптоasetilamino)-5-metil-4-tiyazolidinon bile i klerini sentezleyerek, biyolojik aktivitelerini incelemi tir (177).



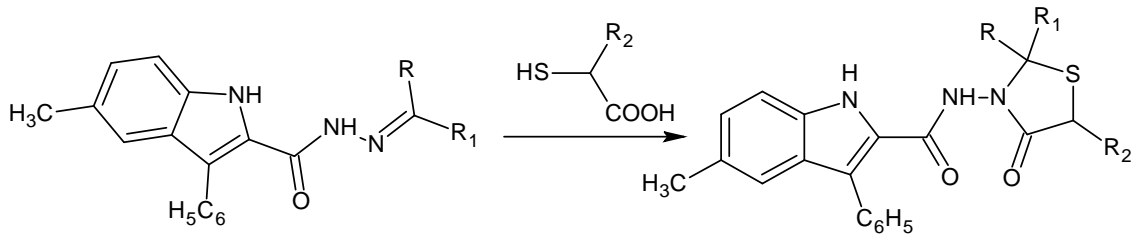
Yine 1999'da Ergenç ve ark. 4-[(2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-3-tiyosemikarbazid yapısından hareketle 1-(süstitüe benziliden/furfuriliden)hidrazino-3-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]tiyazolidinon-4-on bileşiklerini sentezlemişler ve elde ettikleri çoğu bileşimin dikkate değer hipnotik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (178).



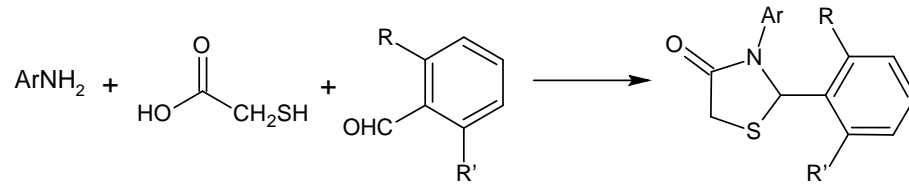
Çapan ve ark. da aynı yıl, 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazidin aromatik aldehydlerle verdiği reaksiyonlardan elde ettikleri *N*-benziliden-(6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidlerini merkptoasetik asitle muamele ederek 2-aril-3-(((6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)-asetamido)-4-tiyazolidinonları, alkil isotiyosiyanatlarla muamele sonrası kazandıkları 1-(((6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)-asetil)-3-tiyosemikarbazidleri de etil bromoasetat ile reaksiyona sokarak 3-alkil-2-(((6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)-asetil)-hidrazono)-4-tiyazolidinonları sentezlemişler ve antifungal aktivite araştırmaları yapmışlardır (179).



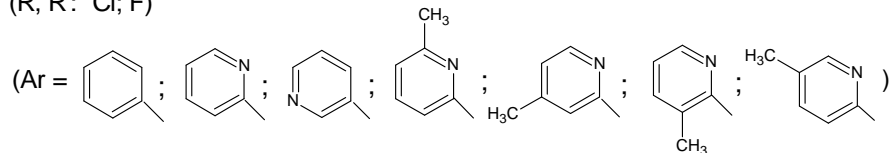
2000 Yılında Öztürk 3-fenil-5-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazidin alifatik ketonlarla reaksiyonundan hidrazon türevlerini kazanmış, bu bileşiklerin merkaptoasetik asid veya 2-merkaptopropiyonik asidle siklocondensasyonundan da 3-[[3-fenil-5-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil]amino]-4-tiyazolidinonları elde etmiş ve bazı bileşiklerin 50 µg/ml konsantrasyonda *T.mentagraphytes*, *T.rubrum* ve *M.canis*'in üremesini inhibe ettiğini bildirmiştir (180).



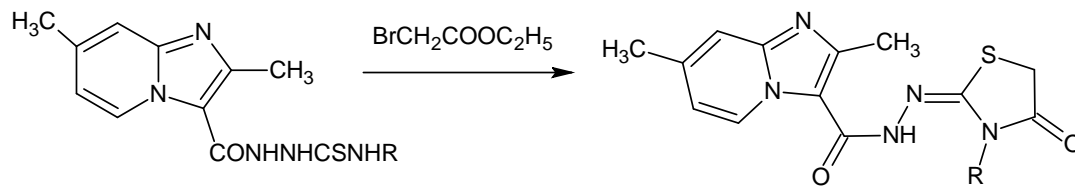
2001 Yılında Barreca ve ark. anti-HIV (insan bağışıklık yetmezlik virüsü) aktivite gösterebilecek 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on yapısında bir seri bileşikleri tasarlayıp, sentezlemiştir. Tiyazolidinon halkasının 2- ve 3- konumundan süstitüe türevlerin *in vitro* anti-HIV etkili yeni bir antiviral ajan sınıfı oluşturabileceklerini bildirmiştir (181).



(R, R': Cl; F)

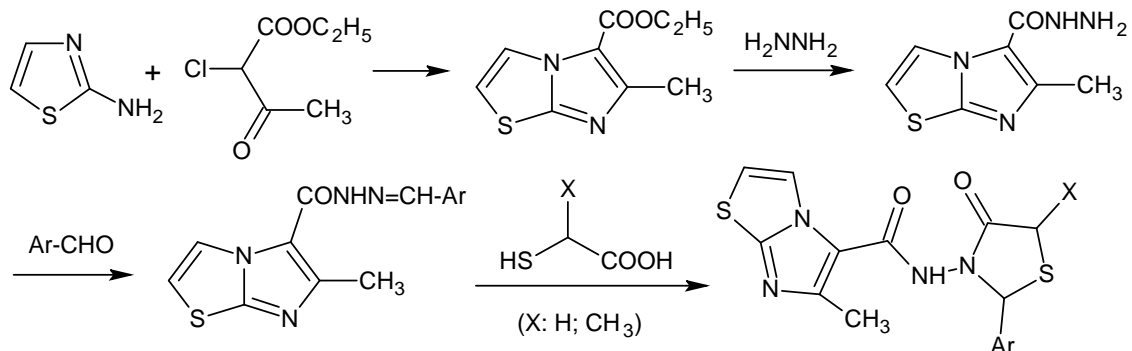


2002 Yılında Cesur ve ark. imidazo[1,2-*a*]piridin artı 1 ta ryan çe itli 4-tiyazolidinon bile iklerini sentezledikleri çalı malarında, tiyosemikarbazid türevleri üzerinden 2-[(2,7-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)karbonilhidrazono]-3-alkiltiyazolidin-4-on yapılarına geçi yapmı lardır. Sentezledikleri bile iklerin antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel etkilerini incelemi lerdir (182).



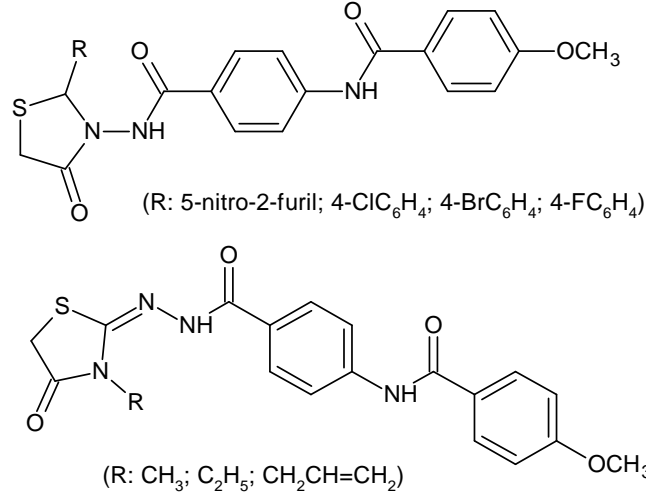
(R: CH₃, C₂H₅; CH₂=CHCH₂; C₃H₇; C₆H₅; 4-CH₃C₆H₅; 4-BrC₆H₅; 4-ClC₆H₅)

Yine 2002'de Cesur ve ark. etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat üzerinden hidrazid yapılarını ve bunların aromatik aldehidlerle kondensasyonundan hidrazon yapılarını elde etmi lerdir. Bir sonraki a amada hidrazon bile iklerini merkaptoasetik asid veya 2-merkaptopropiyonik asid ile muamele ederek 1,3-tiyazolidin-4-onları kazanmı lar ve antimikobakteriyel aktivitelerini ara tırmı lardır (183).

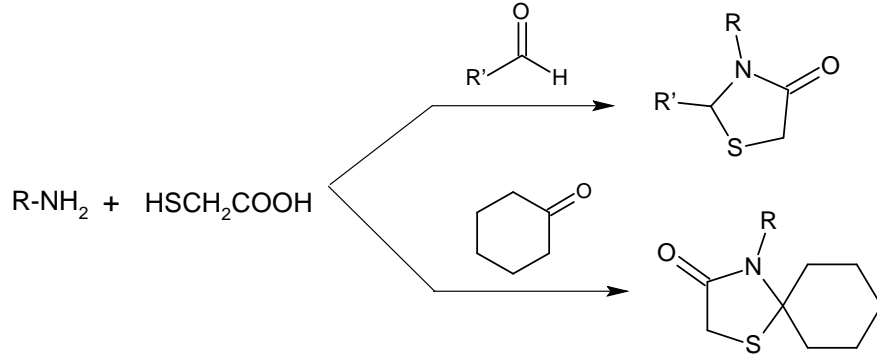


(Ar: C₆H₅; 4-FC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-CH₃C₆H₄; 4-OCH₃C₆H₄; 4-NO₂C₆H₄)

Aynı yıl Küçükgül ve ark. da bir seri yeni 2-sübstitüe 3-{[4-(4-metoksi-benzoilamino)benzoil]amino}-4-tiyazolidinon ve 2-[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil-hidrazono]-3-alkil-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri sentezlediler, antimikrobiyal etkilerini incelediler (184).



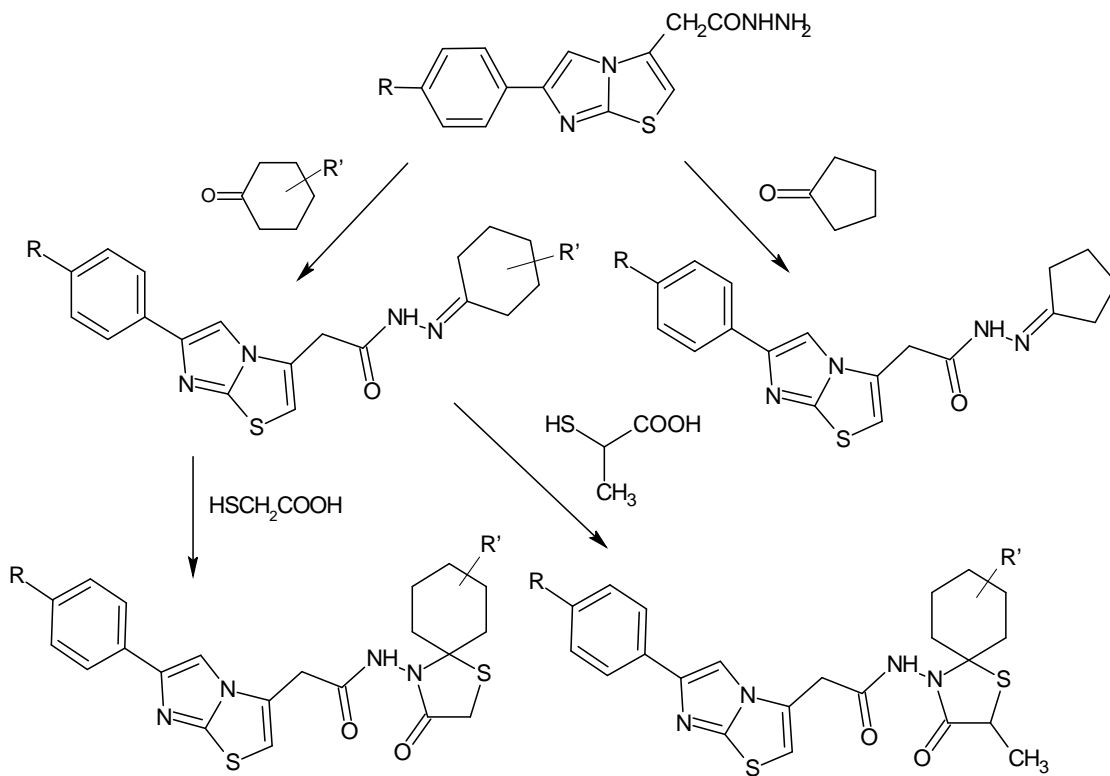
Yine aynı yıl yapılan başka bir çalışmada Srivastava ve ark. amin, aldehid ve merkaptoasetik asidi kullanarak tetrahidrofuran içeren ortamda DCC (N,N'-Disikloheksil karbodiimid) aracılığıyla 4-tiyazolidinon bileşiklerini bir saatlik reaksiyon süresinde ve tek adımda sentezlediklerini bildirmişlerdir (185).



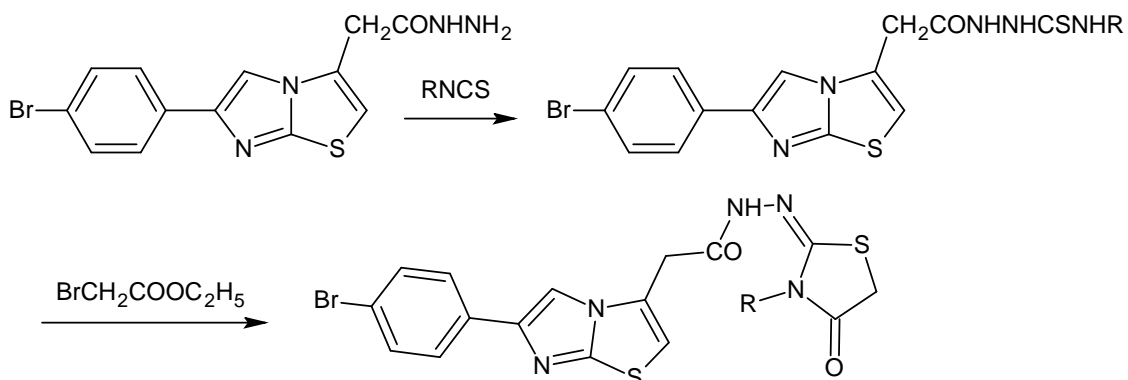
(R: benzil; fenil; sikloheksil; *n*-butil; *n*-oktil; izopropil; CH(CH₂C₆H₅)COOCH₃)
(R': fenil; 4-klorofenil; 2-metoksifenil; 1-naftil; 4-siyanofenil)

Ulusoy da aynı yıl, (6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidlerinden *N*²-sikloalkiliden-(6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidlerini sentezlediler ve bunları tiyoglikolik veya tiyolaktik asid ile reaksiyona sokarak 4-[[6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil]amino]-4-aza-1-tiyaspiro[4.5]dekan-3-onları elde etmişlerdir. R konumunda H ve R' konumunda

4-C₂H₅ veya 4-CH₃ grupları taşıyan bileşiklerin antitüberküler aktivite gösterdiğini bildirmiştir (186).

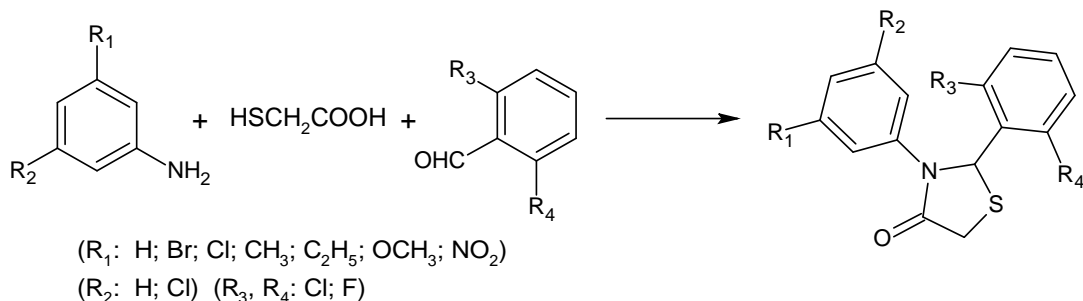


Yine 2002'de Ulusoy ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada 6-(4-bromofenil)-imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazidinden bir seri yeni 4-alkil/aril-1-((6-(4-bromofenil)-imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)-asetil)-3-tiyosemikarbazid ve 3-alkil/aril-2-((6-(4-bromofenil)-imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)-asetil)-hidrazono-4-tiyazolidinon bileşiklerini sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır (187).

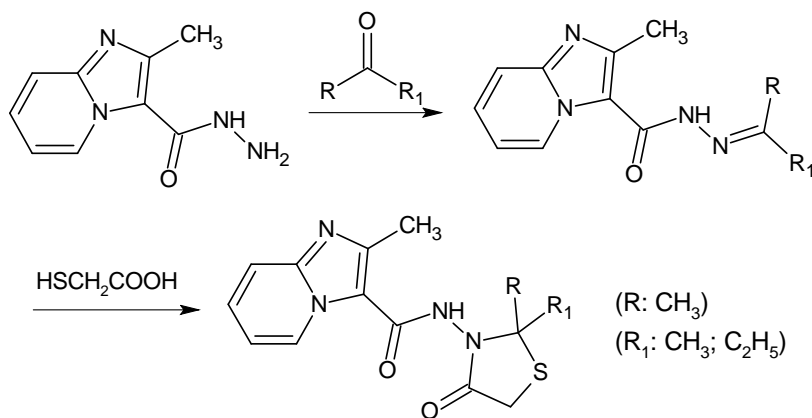


(R: CH₃; C₂H₅; C₃H₇; C₄H₉; CH₂=CHCH₂; C₆H₅;
4-CH₃C₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-NO₂C₆H₄)

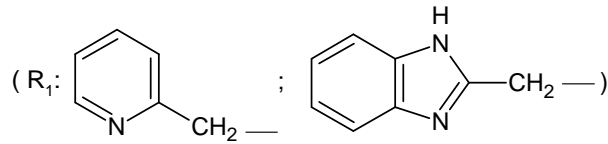
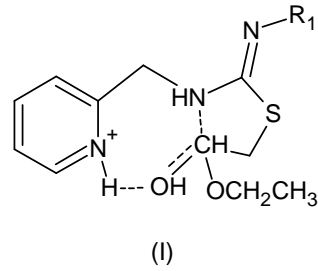
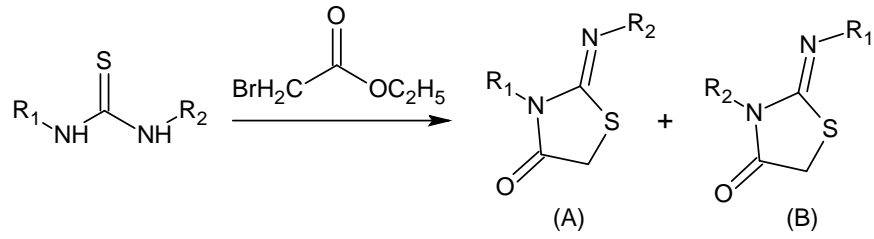
2003 Yılında Rao ve ark. anilin veya sübstitüe anilin bile iklerini merkptoasetik asid ve aromatik aldehidlerle reaksiyona sokarak 2-konumunda 2,6-dihalojenofenil grubu ve 3-konumunda sübstitüe fenil artı 1 ta ryan 1,3-tiyazolidin-4-on yapısında bile ikler sentezlemi ler ve anti-HIV aktivitelelerini incelemi lerdir. Bazı 2-(2,6-diklorofenil) türevlerinde HIV-1 replikasyonunu inhibe edici etki saptamı lardır (188). Bir sonraki yıl yine Rao ve ark.'nın yaptıkları çalı mada 1,3-tiyazolidin-4-on halkasının 2- ve 3- konumlarında bulunan sübstitüentlerin önemine dikkat çekilmi ve 2- konumunda dihalofenil grubu, 3- konumunda da sübstitüe pirimidin-2-il artı 1 ta ryan türevlerin minimal sitotoksiste ile yüksek *in vitro* anti-HIV aktivite gösterdi i bildirilmi tir (189).



2004 Yılında Kasımo ulları ve Cesur 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksilik asid hidrazidini keton bile ikleri ile kondanse ederek hazırladıkları hidrazon türevlerini merkptoasetik asidle siklize ederek 3-[[2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]karbonil]amino]-2,2-disübstitüe-4-tiyazolidinon yapılarını kazanmı lar, ancak bile iklerde hedeflenen antitüberküler aktivitenin olmadı mını bildirmi lerdir (190).

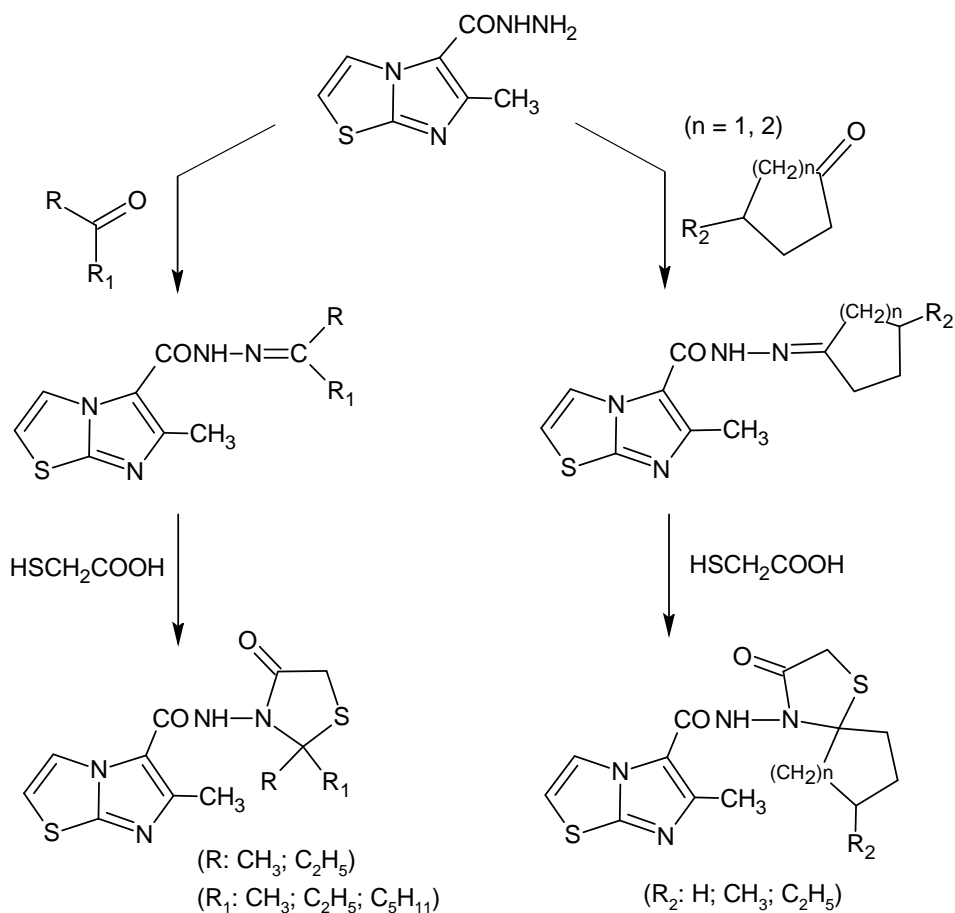


Aynı yıl Laurent ve ark. simetrik olmayan tiyöreler ile bromoasetik asid esterlerinin verdikleri reaksiyonları incelemi lerdir. Mekanizma olarak sodyum asetat içermeyen ortamda tiyöre üzerindeki 2-piridilmetil veya 2-benzimidazolilmetil sübstitüentlerinin etkisiyle, molekül içi hidrojen ba mının olu aca mını ve bunun sonucunda seçici siklizasyonun gerçekleştiğini öngörmü lerdir. Olu an konjuge asidin (I) yer seçimli davranarak hangi ürünün olu aca mını ve reaksiyon hızını belirlemede önemli bir rol oynadı mını belirtmi lerdir (191).

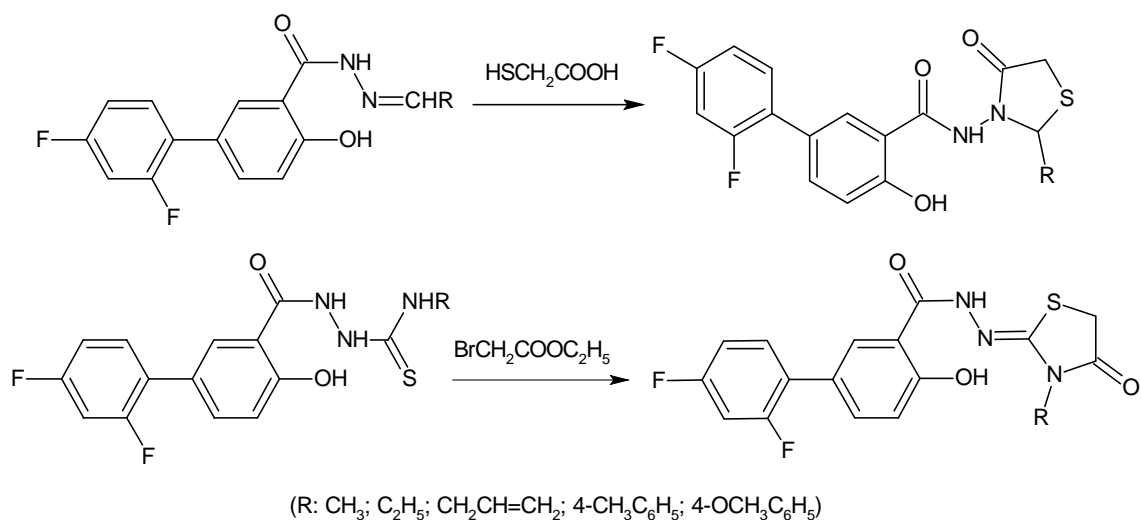


(R_2 : C_2H_5 ; allil; *ter*-bütil; 2-furilmetil; 3-klorobenzil; 4-metoksibenzil)

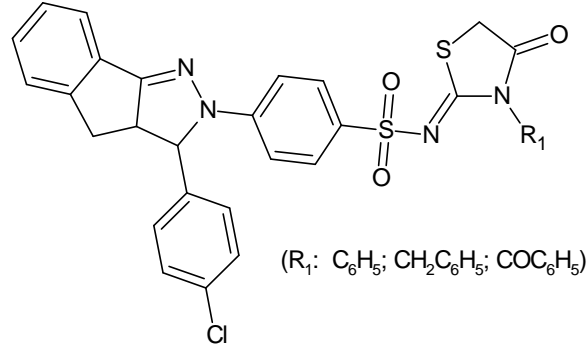
Yine aynı yıl Ur ve ark. 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidin de i ik ketonlarla reaksiyonlarından elde ettikleri 6-metil- N^2 -(alkiliden/sikloalkiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidleri, merkптоasetik asidle reaksiyona sokarak 3-[[6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il]karbonil]amino]4-tiyazolidinonları ve 4-[[6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il]karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan/[4.5]dekan-3-onları sentezleyerek; antimikrobiyal ve antitüberküler etkilerini ara tırmı lardır (192).



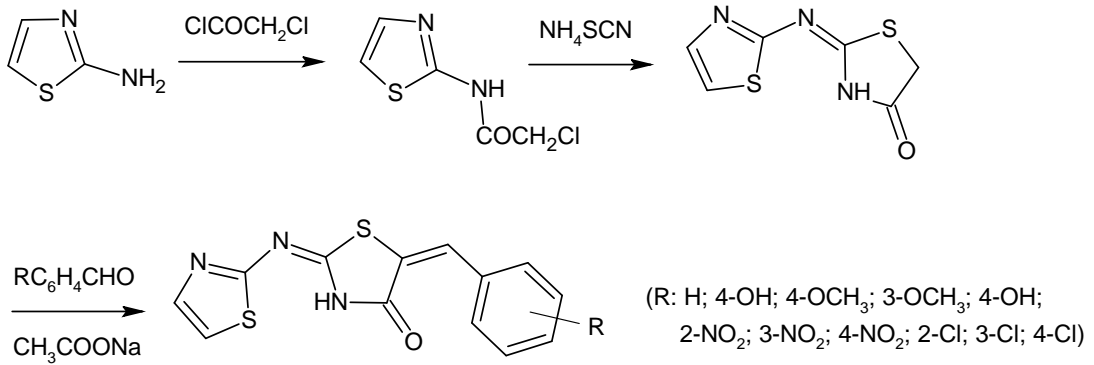
2006 Yılında Küçüküz ve ark. 2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asid N-[2-(5-nitro-2-furil/sübstitüe fenil)-4-tiyazolidinon-3-il]amid ve 2-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonilhidrazono)-3-alkil/aril-4-tiyazolidinon yapılarını sentezleyerek, *M.tuberculosis* H₃₇Rv'ye karı antimikobakteriyel aktivitelerini ara tırmı lardır (193).



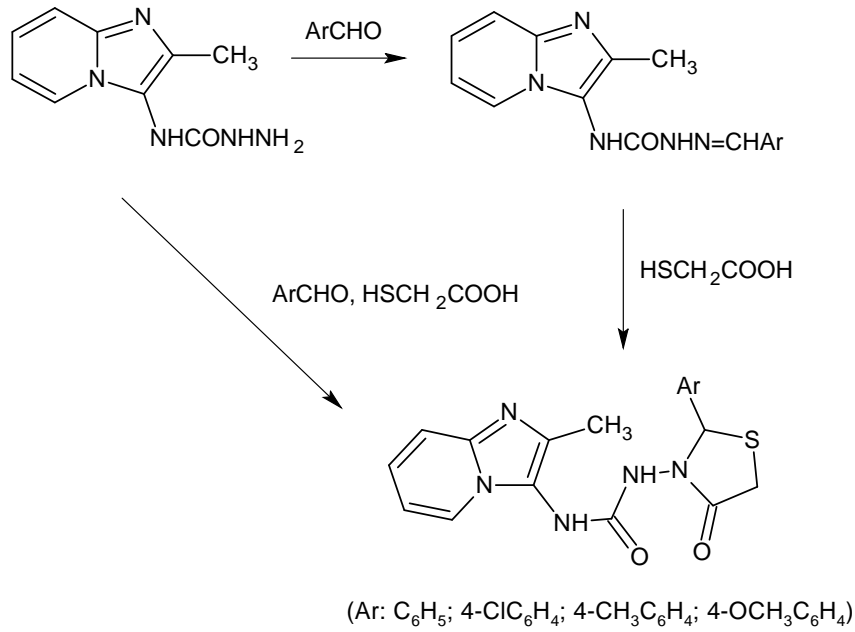
Rostom da aynı yıl 4-tiyazolidinon halkası ta ıyan süstitüe 3-(4-klorofenil)-4*H*-indeno[1,2-*c*]pirazol türevlerini sentezlemi ve tiyazolidinon halkasının 3- konumunda fenil grubu ta ıyan bile i in antitümör aktivite gösterdi ini bildirmi tir (194).



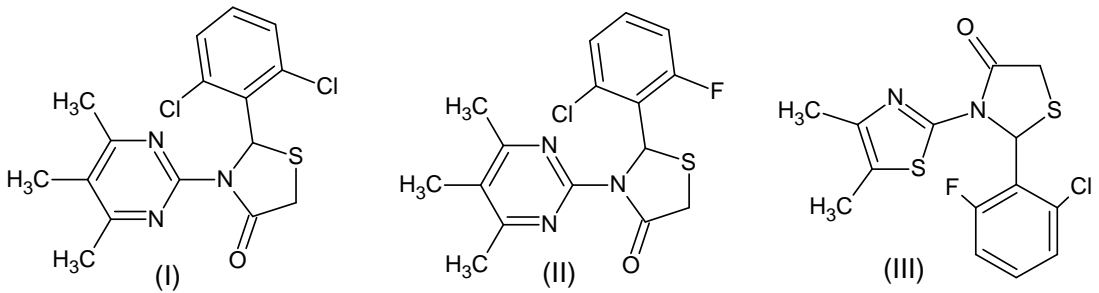
Yine 2006'da Vicini ve ark. ilkel madde olarak seçtikleri 2-aminotiyazolden hareketle 2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinonları sentezlemi lerdir. Bile iklerin gram (+) ve gram (-) bakteriler ile mayalara kar ı antimikrobiyal aktivitelerini ara tırmı lardır. Gram (+) mikroorganizmalara ve bir gram (-) bakteri türü olan *H.influenzae*'ya kar ı etkinlik gösterdiklerini saptamı lardır (195).



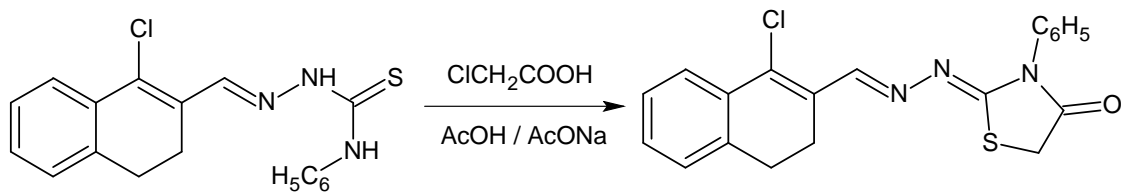
2007'de Kasımo ulları ve Cesur iki ayrı yöntemle gerçekle tirdikleri çalı maların ilkinde imidazo[1,2-*a*]piridin türevi hidrazon bile i ini merkptoasetik asid ile muamele ederek 4-tiyazolidinonları elde etmi lerdir. kinci yöntemde ise, hidrazid bile i ini aromatik aldehyd ve merkptoasetik asid ile aynı anda reaksiyona sokarak 1-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-3-(4-okso-2-aril-1,3-tiyazolidin-3-il)üre türevlerini genellikle ilk yönteme oranla daha yüksek bir verimle sentezlemi lerdir. Ayrıca sentezlenen bile iklerin antimikobakteriyel etkileri ara tırmı tır (196).



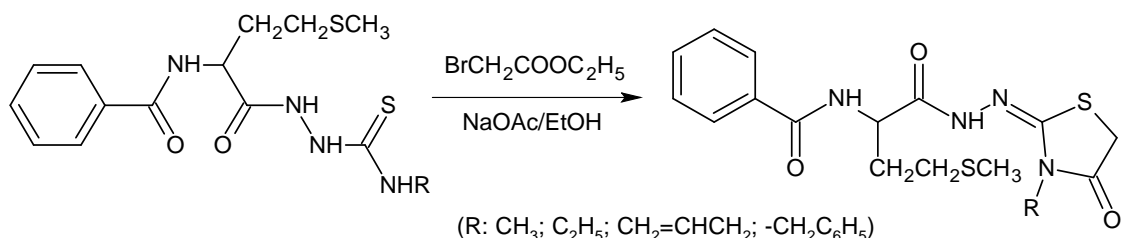
Aynı yıl Rawal ve ark. bir seri 2-(2,6-dihalofenil)-3-(süstitüe pirimidinil)-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bile i i sentezledikten sonra anti-HIV-1 aktivite ara tırması yaptımlardır. Bile i klerden 2,6-diklorofenil (I) ve 2-floro-6-klorofenil (II) türevlerinin oldukça yüksek etkinli e sahip oldu unu bildirmi lerdir (197). Yine aynı ara tırmacılar yaptıkları bir ba ka çalı mada, 2-aril-3-heteroaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemi ler ve 2-floro-6-klorofenil grubu ta ıyan bile i in (III) minimal toksisite ile anti-HIV-1 etkinli i gösterdi ini belirtmi lerdir (198).



Yine aynı yıl Bondock ve ark. susuz sodyum asetatlı ortamda 1-((4-kloro-1,2-dihidronaftalen-3-il)metilen)-4-feniltiyosemikarbazidi kloroasetik asid ile reaksiyona sokarak 2-(2-((4-kloro-1,2-dihidronaftalen-3-il)metilen)hidrazono)-3-feniltiyazolidin-4-on yapısını elde etmi ve antimikrobiyal etki ara tırması yaptımlardır (199).

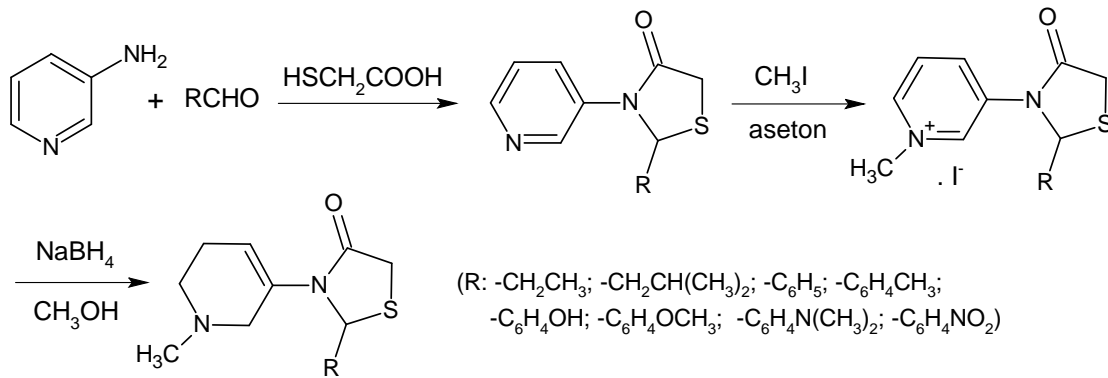


2008 Yılında Tatar ve ark. 1-[2-(benzoilamino)-4-(metiltiyo)butiril]-4-alkil/arilalkiltiyo-semikarbazidleri susuz sodyum asetatlı ortamda etil bromoasetat ile reaksiyona sokarak *N*-[1-[[2-(3-alkil/arilalkil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)hidrazino]karbonil]-3-(metiltiyo)propil]benzamidleri, tiyazolidinon halkasından hareketle de 5-ariliden türevlerini elde etmişlerdir. Ayrıca bu bileşiklerin antimikrobiyal, antitüberküler, antiviral ve antikanser etkinliklerini incelemişlerdir (200).

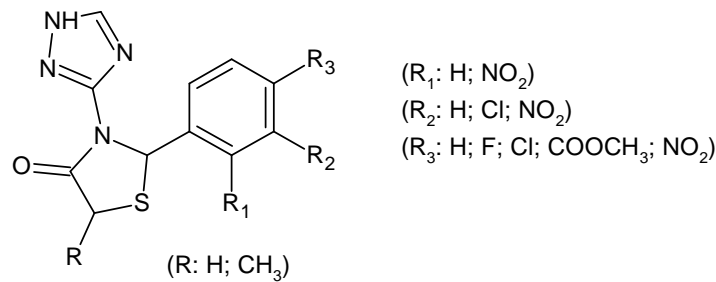


Aynı yıl Verma ve Saraf adlı araştırmacıların 4-tiyazolidinonları konu alan; halkaya ait genel sentez mekanizmalarının yanı sıra literatürde mevcut 4-tiyazolidinon bileşiklerinin sahip oldukları biyolojik aktiviteleri de içeren bir derleme makalesi bulunmaktadır (201).

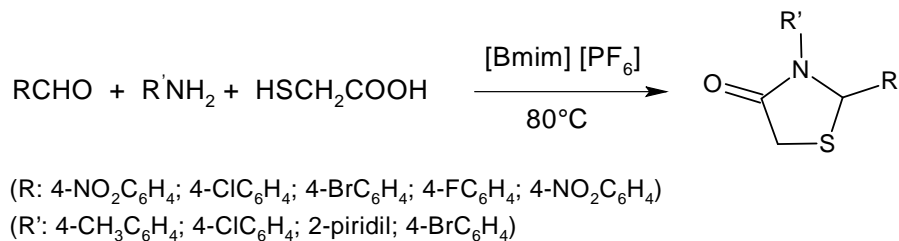
Yine 2008'de Chandra ve ark. 3-aminopiridini demir (III) oksid varlığında alkil/aril karboksaldehydlerle kondanase ederek sentezledikleri 4-tiyazolidinon türevlerini metilasyona uğratarak, redükledikten sonra muskarinik agonist olma potansiyeline sahip yeni tiyazolidinon bileşiklerini elde etmişlerdir. Aktivite çalışmalarının sonucunda, dört bileşikte Alzheimer türü demansta dikkate değer bir *in vitro* muskarinik 1 reseptör agonist etkinlik gözlemlenmiştir (202).

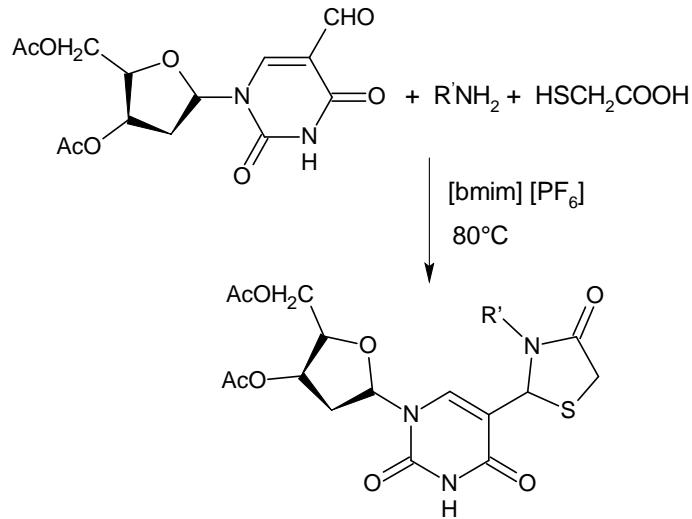


2009 Yılında Özkırmılı ve ark. sübstitüe 3-amino-1,2,4-triazolleri merkptoasetik asid veya 2-merkptopropiyonik asidle muamele ederek bir seri 3-(1,2,4-triazol-3-il)-4-tiyazolidinon bile i ini sentezlemi ler ve *S.aureus*, *S.epidermidis*, *C.albicans* ve *C.glabrata*'ya kar ı antibakteriyel ve antifungal aktivitelelerini ara tırmı lardır (203).



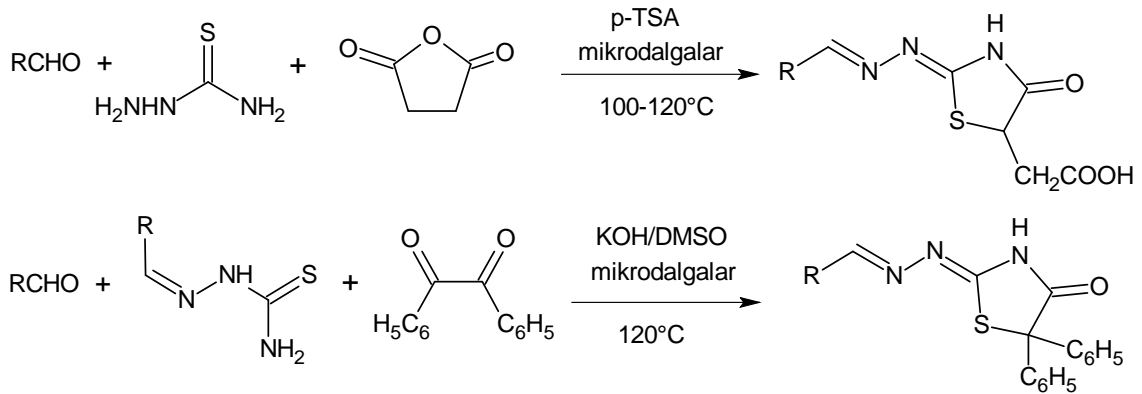
Zhang ve ark. da aynı yıl aldehid, amin ve merkptoasetik asid komponentlelerini kullanarak ortamda hiçbir katalizör bulunmadan, yalnızca [Bmim][PF₆] (1-Bütil-3-metilimidazolyum hekzaflorofosfat) varlı ında 2,3-disübstitüe-1,3-tiyazolidin-4-on'ları sentezlemi lerdir. Ayrıca bu protokolü takip ederek, pirimidin nükleozidi ta ıyan bir seri yeni 4-tiyazolidinon bile i ini de kazanmı lar ve bu bile iklelerin antiparaziter etkilelerini incelemi lerdir (204).





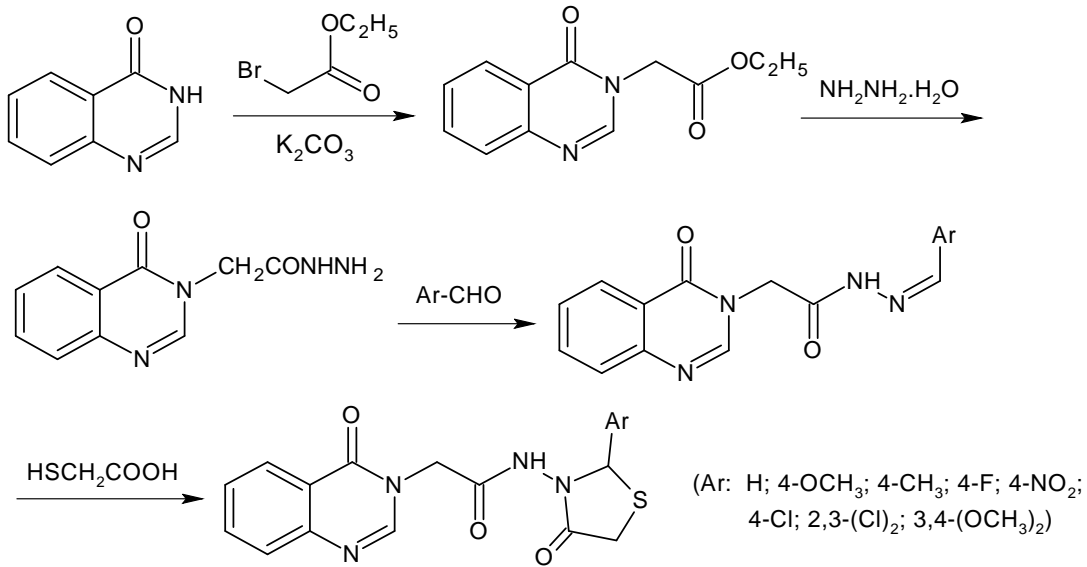
(R: C₆H₅; 4-CH₃C₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 3-NO₂C₆H₄; 2-piridil)

Yine 2009'da Saiz ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada çeşitli aldehid bileşiklerini tiyosemikarbazidler kullanılarak tiyosemikarbazon türevlerine dönüştürülmüştü ve bir sonraki adımda bu bileşikler mikrodalgalar varlığında maleik anhidrid ile etkileştirilerek 2-hidrazolil-4-tiyazolidinon ve 2-hidrazolil-5,5-difenil-4-tiyazolidinon yapıları kazanılmıştır (205).

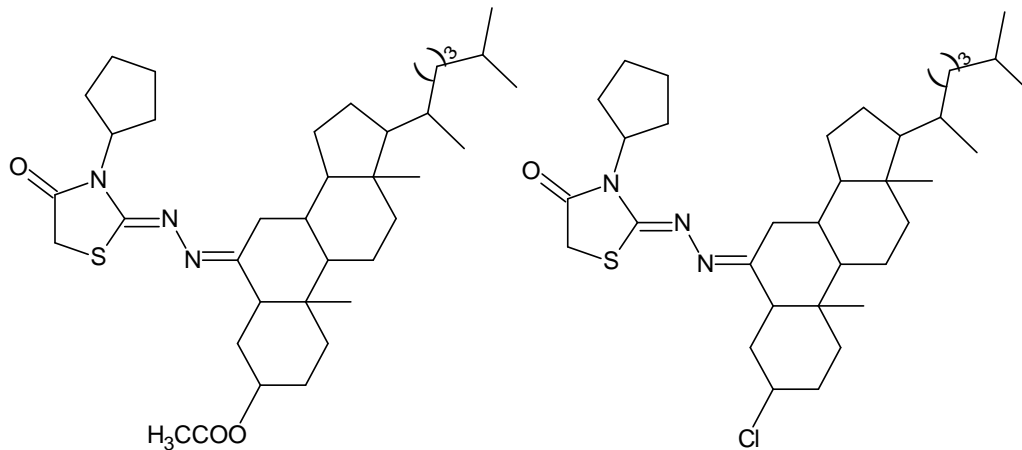


(R: 4-NO₂C₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-(CH₃)₂NC₆H₄; C₆H₅; CH₂CH₂C₆H₅)

Aynı yıl Mali ve ark. kinazolinon bileşiklerinden hareketle sentezledikleri kinazolinil sübstitüe azometin bileşiklerini, solventsiz ve katalizör olarak silisyum klorür içeren ortamda merkптоasetik asid ile kondanse ederek 3-kinazolinilsübstitüe asetamido-4-tiyazolidinonları kazanmışlardır. Bu yöntemin göreceli olarak hızlı, ekonomik ve doğa dostu bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (206).

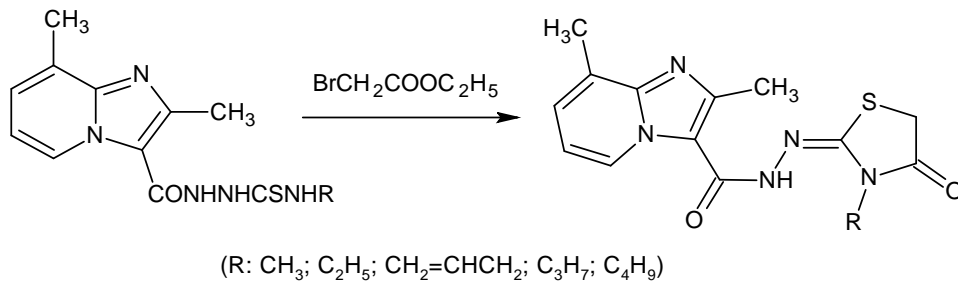


2009 Yılına ait çalışmalarında Khan ve Yusuf steroidal ketonları tiyosemikarbazidlerle etkileyerek kazandıkları tiyosemikarbazonları dioksan içerisinde etil bromoasetatla muamele ederek steroidal tiyazolidinon türevlerini sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı test edilmiştir, bunun sonucunda 4-tiyazolidinon bileşiklerinin tiyosemikarbazon bileşiklerinden daha yüksek etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca açık yapısı görülen bileşiklerin amoksisiline göre daha iyi antibakteriyel ajanlar oldukları bildirilmiştir (207).

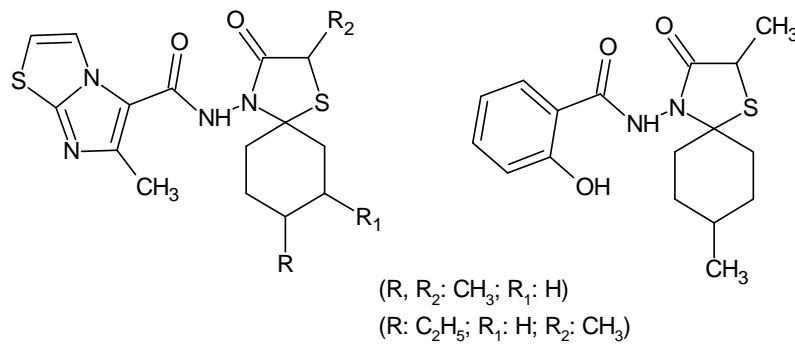


2010 Yılında Cesur ve ark. elde ettikleri bir seri yeni 1-[(2,8-dimetilimidazo [1,2-*a*]piridin-3-il)karbonil]-4-alkiltiyosemikarbazid bileşiminden yola çıkarak susuz sodyum asetat içeren ortamda etil bromoasetat ile 2-[(2,8-dimetilimidazo [1,2-*a*]piridin-3-il)karbonil]hidrazono-3-alkiltiyazolidin-4-onları sentezlemiştir.

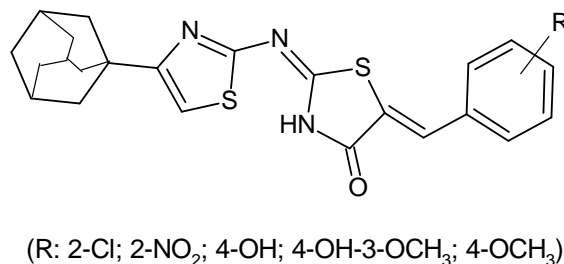
Bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktivitelerini araştırmalarıdır (208).



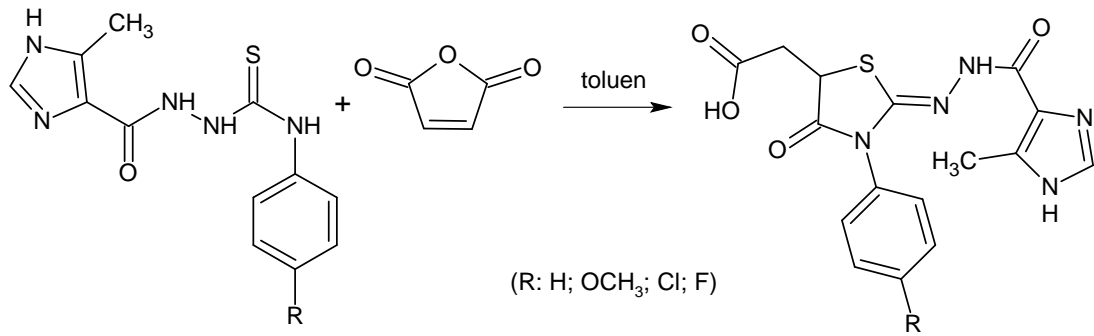
Aynı yıl Vanderlinden ve ark. spirotiyazolidinon yapısındaki bazı bileşiklerin anti-influenza etkinliklerini araştırmalarıdır. Aşağıda açık yapısı gösterilen bileşiklerin, influenza virüslerinin çoğalmasını inhibe ettiklerini ve bunu viral hemagglutinin proteinine bağlanarak yaptıklarını bildirmişlerdir (209).



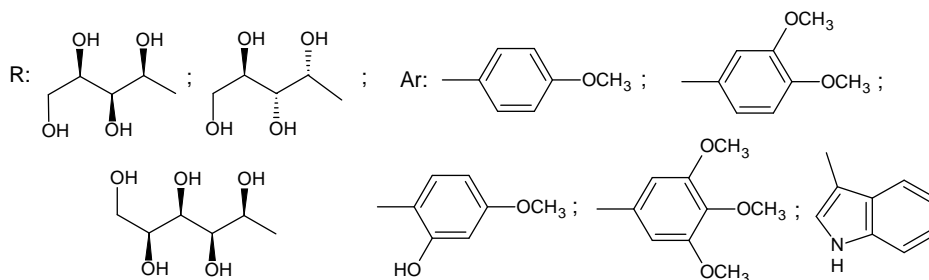
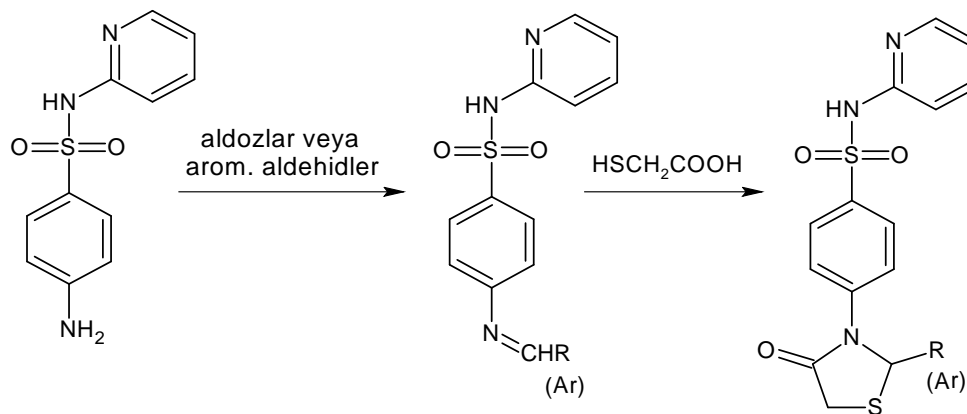
Yine aynı yıl Omar ve ark. elde ettikleri 4-adamantil-2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevlerinin neredeyse tümünde antibakteriyel ve antifungal özelliklerin görüldüğünü bildirmişlerdir (210).



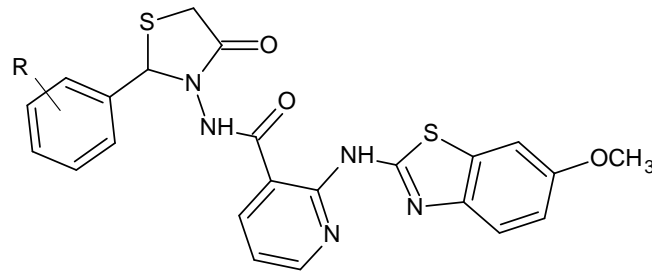
Liesen ve ark. da aynı yıl 1-[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)karbonil]-4-fenil/süstitüe fenil tiyosemikarbazidi kullanarak 3-fenil/süstitüe fenil-2-[(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)karbonil]hidrazono-4-okso-1,3-tiyazolidin-5-il-asetik asid türevlerini elde etmişler, bileşiklerin anti-*T.gondii*, antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmalarıdır (211).



Yine 2010'da Kamel ve ark. 4-amino-N-piridin-2-ilbenzensülfonamidi monosakkaritler veya aromatik aldehydlerle konsanse ederek bir seri sülfapiridin-polihidroksialkiliden/ariliden-imino bile i ini hazırlamı lar ve bunların merkptoasetik asitle siklokondensasyonundan 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmı lardır. Sentezledikleri bu yeni bile i klerden bazılarının meme ve rahim a zı karsinomlarında 5-florourasil ve doksorubisinden daha fazla sitotoksik etki yarattıklarını saptamı lardır (212).

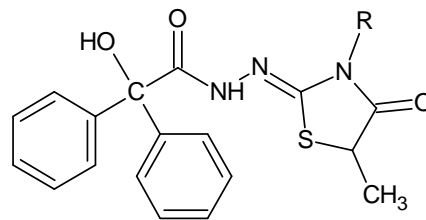


Aynı yıl yapılan bir ba ka çalı mada Patel ve Shaikh adlı ara tırmacılar 2-[N-(6-metoksibenzotiyazolil)amino]piridin-3-[(2-sübtitüe fenil/furil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]karboksamid yapılı bile i kleri sentezleyerek, antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemi lerdir (213).



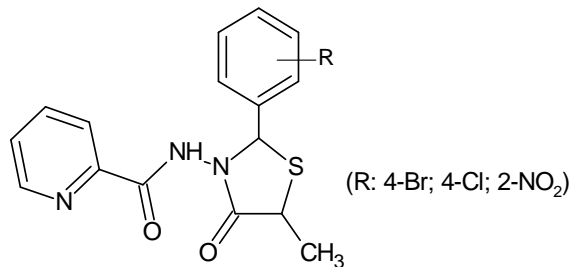
(R: H; 2-Cl; 2-NO₂; 4-OH; 4-OCH₃; 3-OCH₃-4-OH)

2010 Yılına ait çalı malardan biri de Ulusoy Güzeldemirci ve ark.'nın 1-(, -difenil- -hidroksi)asetil-4-alkil/ariltiyosemikarbazidlerden hareketle, susuz sodyum asetatlı ortamda, etil 2-bromopropiyonatla reaksiyon sonrası a a ıda genel formülü verilen 3-alkil/aril-2-[[(, -difenil- -hidroksi)asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon türevlerini elde ettikleri çalı madır (214).



(R: C₂H₅; CH₂CH₂C₆H₅; C₆H₅; 4-BrC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-NO₂C₆H₄)

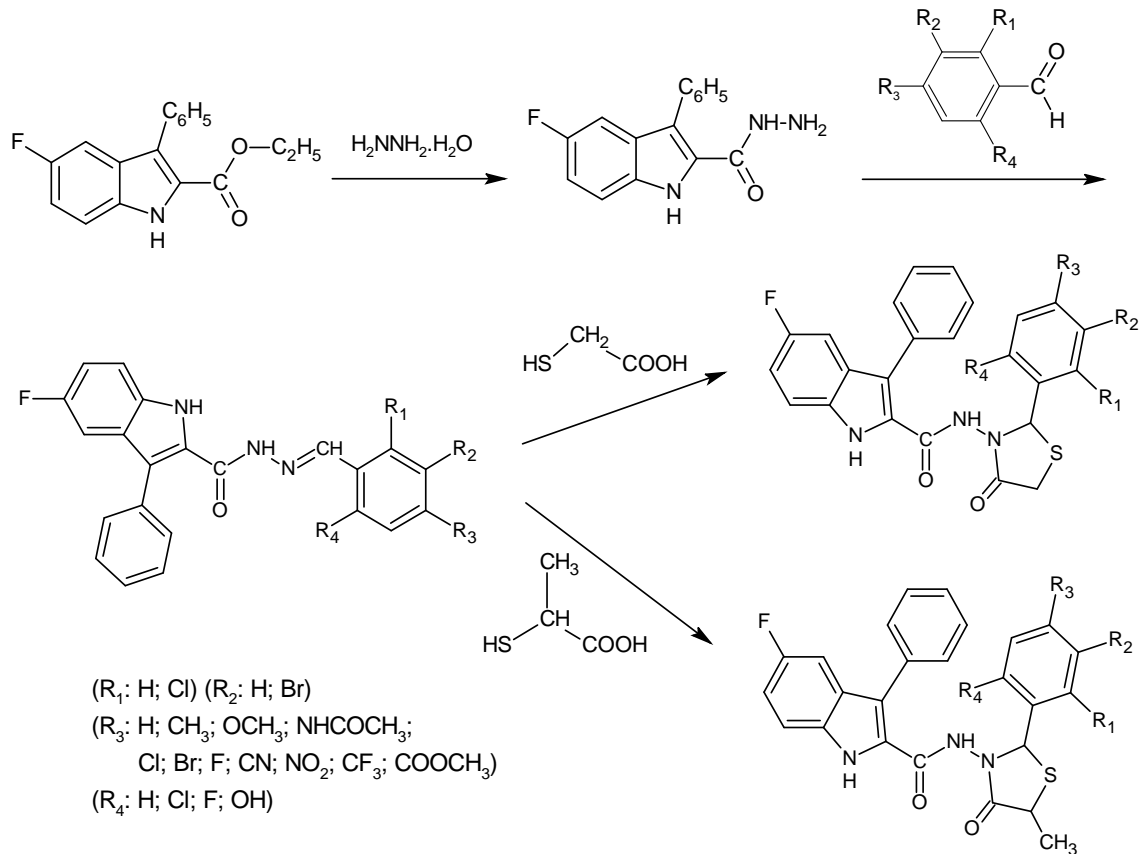
Aynı yıllarda Akkurt ve ark. da piridin-3-karbohidrazidin aromatik aldehydlerle kondensasyonundan kazandıkları N'-(süstitübenzilidin)piridin-3-karbohidrazidleri, 2-merkaptopropiyonik asid ile reaksiyona sokarak N-[5-metil-2-(süstitüefenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]piridin-3-karboksamid bile iklerini sentezlemi ler ve a a ıda gösterilen bile iklerin yapılarını kristallografi ile aydınlatmı lardır (215-217).



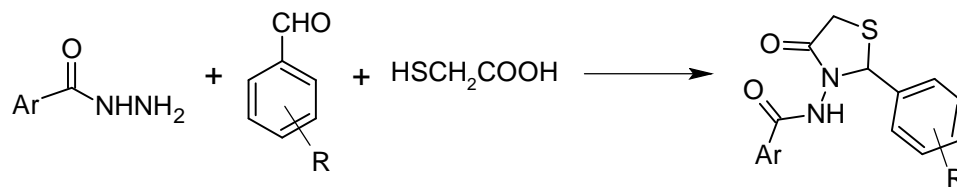
(R: 4-Br; 4-Cl; 2-NO₂)

Aynı yıla ait bir di er çalı mada Cihan, etil 3-fenil-5-floro-1*H*-indol-2-karboksilatı hidrazin hidrat ile etkile tirerek kazandı ı 3-fenil-5-floro-1*H*-indol-2-karbohidrazid'den, bir seri 3-fenil-5-floro-N-(süstitübenziliden)-1*H*-indol-

2-karboksilik asid hidrazid ve 3-fenil-N-(2-fenil/sübstitüfenil-5-nonsübstitüe/sübstitüe-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-5-floro-1*H*-indol-2-karboksamid yapısındaki bileikleri sentezlemi; bileiklerin antikanser, antioksidan, antiviral ve antimikobakteriyel etkinliklerini ara tırmı tır (218).

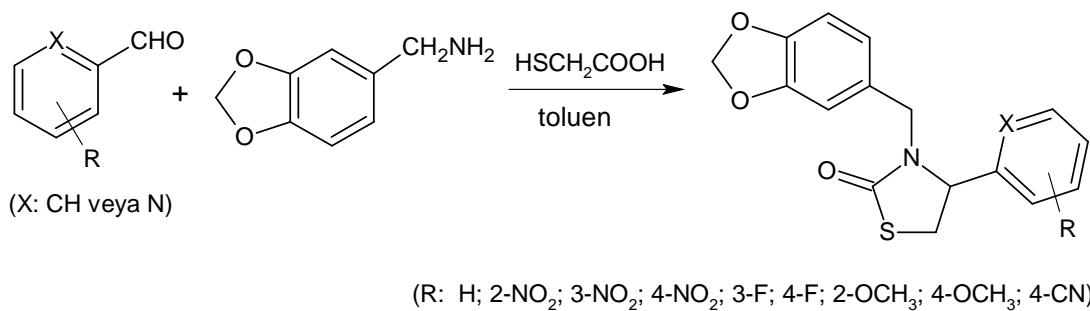


2011 yılında Ebrahimi ve ark. aril hidrazid, aromatik aldehid ve merkptoasetik asid komponentlerini aynı ortamda bir araya getirerek, solvent kullanmadan, 4-tiyazolidinon türevlerini iyi bir verimle sentezlediklerini bildirmişlerdir (219).

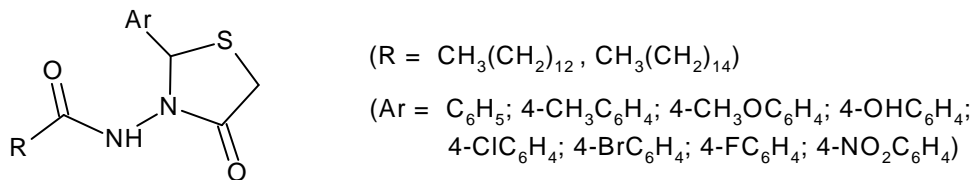


(Ar: 3-piridil; 4-piridil)
 (R: H; 4-CH₃; 3-Br; 2-Cl; 4-Cl; 2-NO₂; 3-NO₂; 4-NO₂)

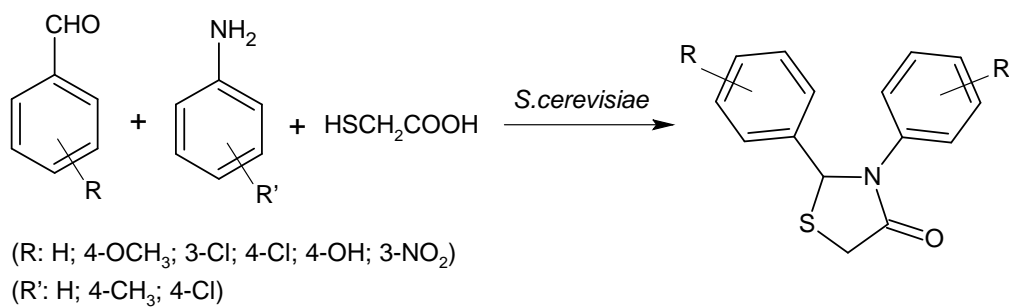
Aynı yıl Neuenfeldt ve ark. yüksek frekanslı ses dalgalarını kullanarak be dakika gibi kısa bir sürede piperonilamin, arenaldehidler ve merkptoasetik asidden 2-aril-3-(piperonilmetil)-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemiştir (220).



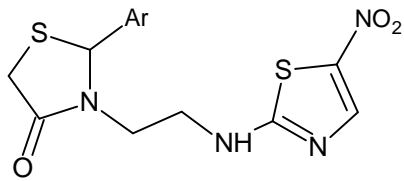
Yine aynı yıl Jain ve ark. uzun zincirli ya asidlerinin hidrazid türevlerini kullanarak bir seri 2-aril-3-alkanamidotiyazolidin-4-on bileşinini sentezlemişler ve antibakteriyel etkinliklerini araştırmışlardır. Bileşiklerin tamamının *B.subtilis*, *S.aureus*, *E.coli* ve *P.aeruginosa* türü bakteriler üzerinde *in vitro* antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (221).



Yine 2011'de yapılan bir başka çalışmada Pratap ve ark. tiyazolidinon halkası kapatmak amacıyla biyokatalizör olarak ilk kez bir maya türü olan *S.cerevisiae*'i kullanmışlar; aril aldehyd, amin ve tiyoglikolik asid komponentlerinden 2,3-diaril-4-tiyazolidinon türevlerini çok ucuz ve doğa dostu bir yöntemle sentezlediklerini bildirmişlerdir (222).



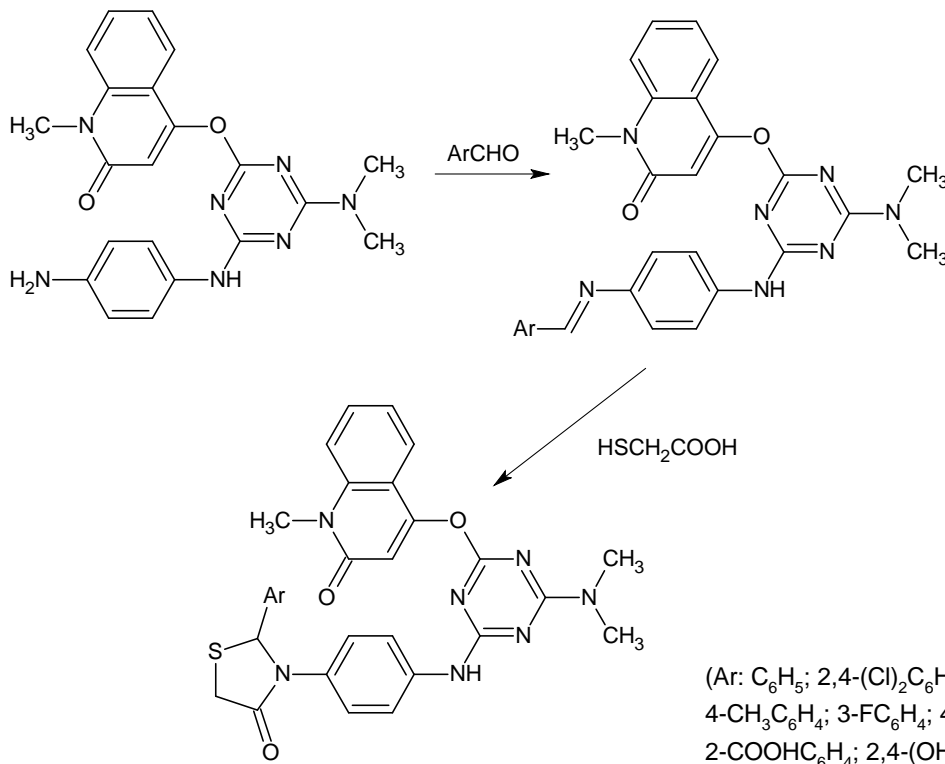
Samadhiya ve ark. aynı yıl ba langıç maddesi olarak 2-amino-5-nitrotiyazolü kullanarak mikrodalgalarla sentezledikleri 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin antifungal ve antibakteriyel aktivitelerini araştırmışlardır (223).



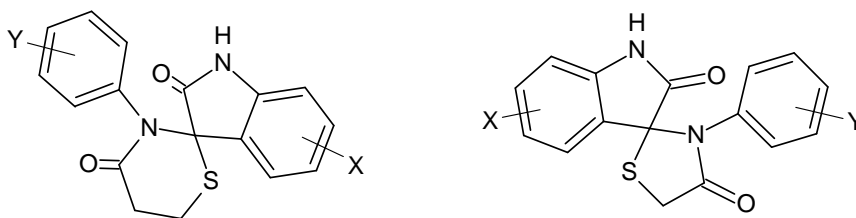
(Ar: C₆H₅; 3-ClC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 2-BrC₆H₄;
3-BrC₆H₄; 2-NO₂C₆H₄; 4-NO₂C₆H₄;
4-OCH₃C₆H₄; 4-CH₃C₆H₄; 4-OHC₆H₄)

2012 Yılında Jain ve ark. 2000-2011 yılları arasında 4-tiyazolidinon türevleri için yapılan sentez ve biyolojik aktivite çalışmalarını bir arada bulunduran bir derleme makalesi yayınlamışlardır (224).

Yine 2012'de Patel ve ark. 4-[4-(4-aminofenilamino)-6-dimetilamino-[1,3,5] triazin-2-iloksi]-1-metil-1*H*-kinolin-2-ondan hareketle aromatik aldehydleri kullanarak oluşturdukları Schiff bazlarını siklize ederek 4-tiyazolidinon bileşiklerini elde etmişler ve antimikrobiyal aktivite araştırması yapmışlardır (225).

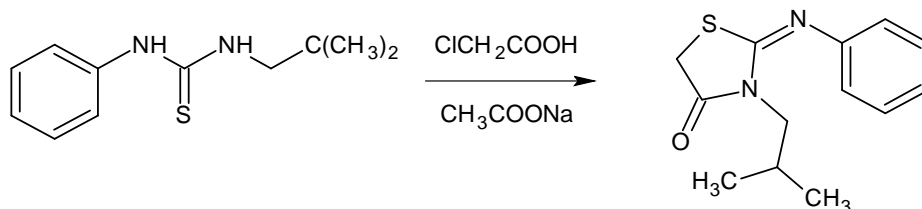


Arya ve ark.'nın aynı yıl yaptıkları bir çalışmada, florlanmış spiro[3*H*-indol-3,2'-tetrahydro-1,3-tiyazin]-2,4'(1*H*)-dion ve spiro[3*H*-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'(1*H*)-dion yapıları mikrodalgalar kullanılarak sentezlenmiş ve antihistaminik aktiviteleri araştırılmıştır (226).

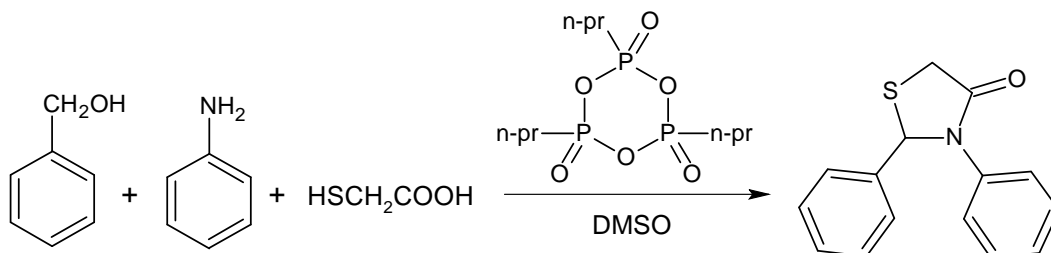


(X: 5-F; 7-F; 5-CF₃; 7-CF₃; 5-CH₃)
 (Y: 4-COOH; 3-Cl; 2-Cl; 4-F; 4-CH₃)

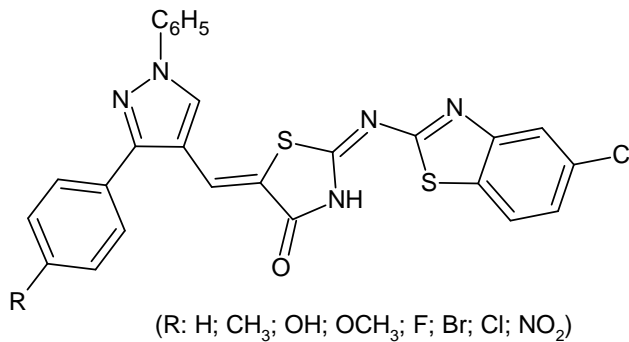
Yine aynı yıl Mushtaque ve ark. 1-izobütil-3-feniltiyouire ile susuz sodyum asetat ve kloroasetik asidi muamele ederek 3-izobütil-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on bile i ini elde etmi ler, bundan da 5-ariliden türevlerine geçi yapmı lardır. Ayrıca bile iklerin *in vitro* antiamibik aktiviteleri metronidazol standardı kullanılarak *E.histolytica*'ya kar ı denemi tir (227).



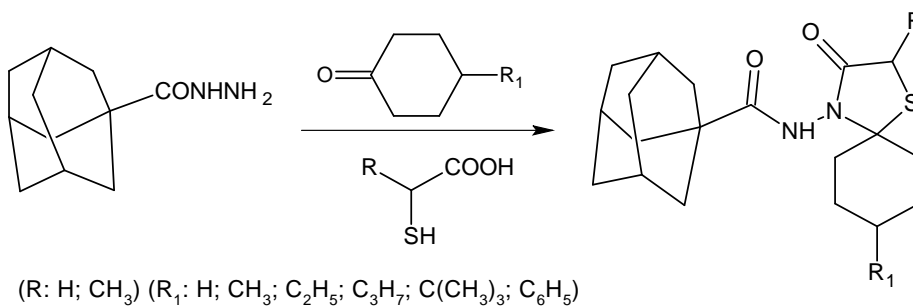
2012 Yılına ait çalı malarında Kumar ve ark. propilfosfonik anhidrid-dimetilsülfoksit içinde alkollerin oksidasyonundan kazandıkları karbonil bile iklerini, aril/heteroaril aminler ve tiyoglikolik asitle tek a amalı bir reaksiyonda siklokondansasyona u ratarak 4-tiyazolidinonları sentezlemi lerdir. Bu çalı ma, 4-tiyazolidinon bile iklerinin elde edilmesinde ba langıç maddesi olarak alkol kullanılması açısından önemlidir (228).



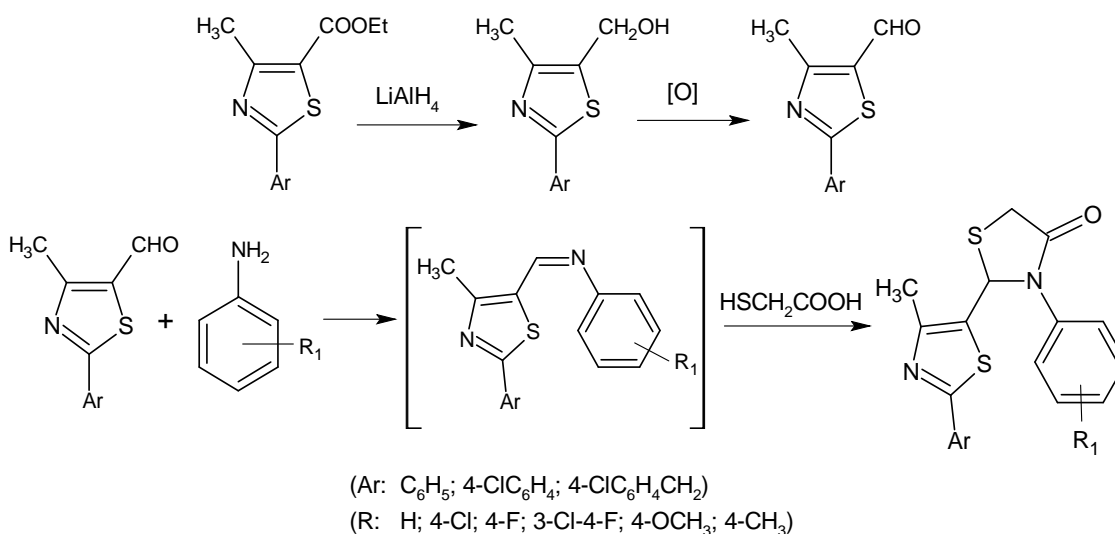
B'Bhatt ve Sharma yine 2012 yılında bir seri 2-(5-klorobenzo[d]tiyazol-2-ilimino)-5-((3-(p-süstitüe fenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metilen)tiyazolidin-4-on bile i ini sentezleyip, antibakteriyel aktivite ara tırması yapmı lar ve tüm bile iklerin iyi aktivite gösterdi ini tespit etmi lerdir (229).



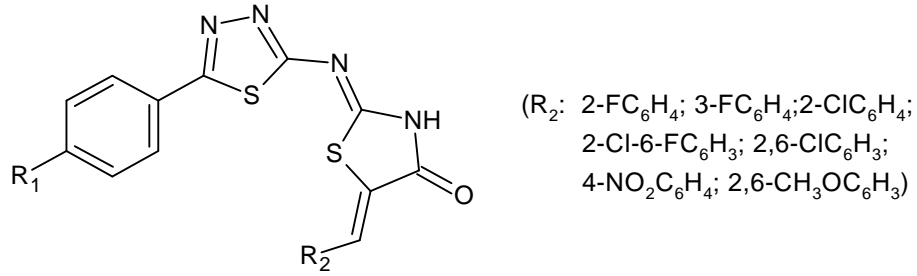
Aynı yıl Gökta ve ark. da mikrodalga cihazını kullanarak 1-adamantankarbohidrazidin toluen içeren ortamda siklik keton bileşikleri ve merkaptoasetik asid veya 2-merkaptopropiyonik asid ile reaksiyonundan adamantil grubu taşıyan N-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid türevlerini elde etmişler ve antiviral aktivitelerini araştırmışlardır (230).



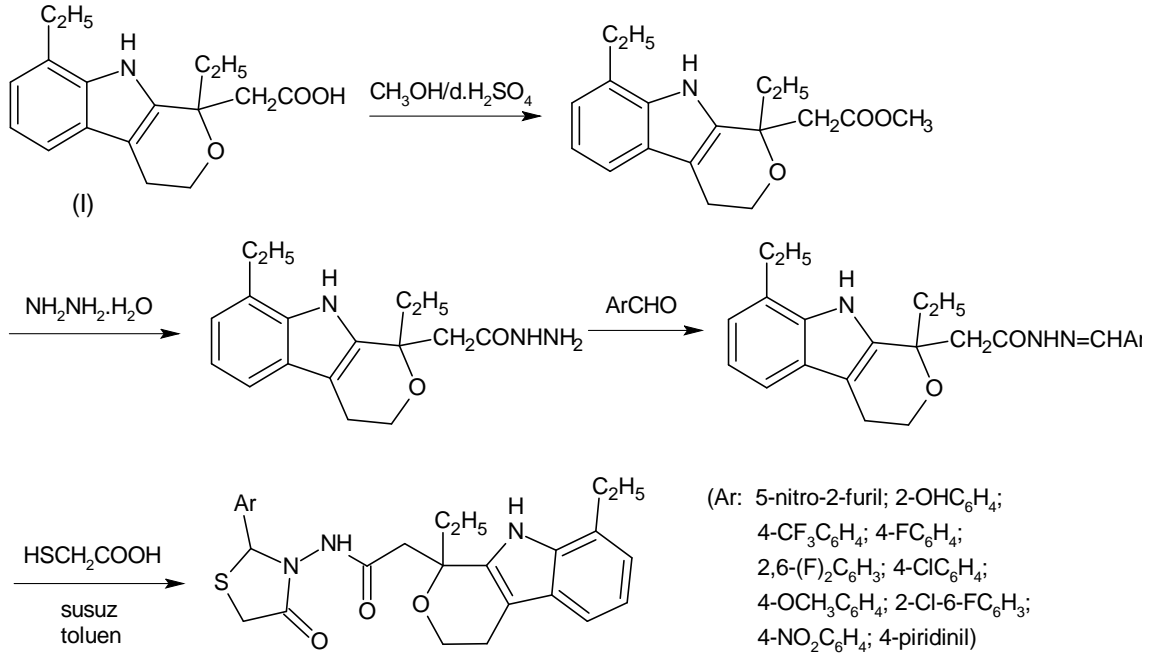
Shelke ve ark. tarafından aynı yıl yapılan çalışmada 2-aril/benzil-4-metiltiyazol-5-karbaldehidin aromatik aminler ve tiyoglikolik asidlerle siklocondensasyon reaksiyonlarından 3-aril-2-(2-aril/benzil-4-metiltiyazol-5-il)-4-tiyazolidinon yapıları sentezlenmiş; antiinflamatuar ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır (231).



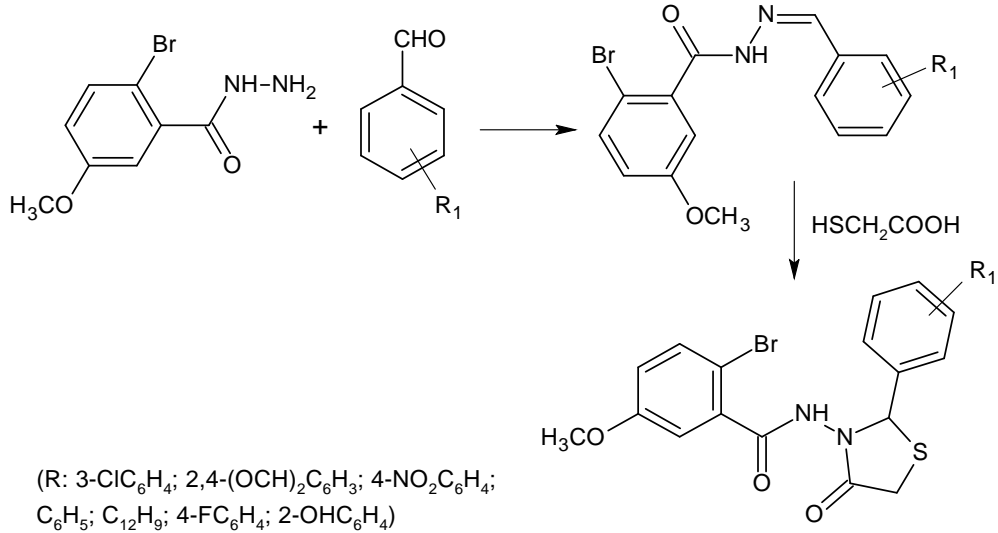
2013 Yılında Küçükgül ve ark. HCV (Hepatit C virüsü) NS5B polimeraz enzimi inhibisyonu üzerinden etki edecek 2-heteroarilimino-4-tiyazolidinon bileşiklerinin tasarımı yaptıktan sonra, kimyasal sentezini gerçekleştirmişlerdir. 2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-5-(2,6-diklorobenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on türevinin en yüksek etkinlik gösteren bileşik olduğu bildirilmiştir (232).



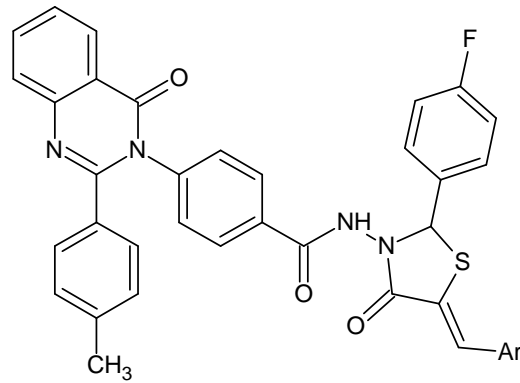
Aynı yıl Çıkla ve ark. sülfürik asit içeren ortamda etodolak (I) ve metanolün reaksiyonundan elde ettikleri metil (1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-*b*]indol-1-il)asetatı hidrazin hidrat ile muamele ederek 2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-*b*]indol-1-il)asetohidrazidi kazanmışlardır. Bu yapının aromatik aldehydler ve merkptoasetik asit ile siklokondensasyonundan 3-(2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-*b*]indol-1-il)asetohidrazono-2-alkil/aril-4-tiyazolidinonları elde etmişlerdir (233).



Yine aynı yıl gerçekleştirilen başka bir çalışmada Nandagokula ve ark. 2-bromo-5-metoksibenzoik asid hidrazidinden hareketle ariliden türevlerini sentezledikten sonra, bir sonraki adımda merkaptoasetik asid ile 2-bromo-*N*-[2-(süstitüe fenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-5-metoksibenzamid türevlerini kazanmışlardır. Bileşiklerin antioksidan, antiinflamatuvar, analjezik ve antibakteriyel aktivitelerini incelemiştirlerdir (234).



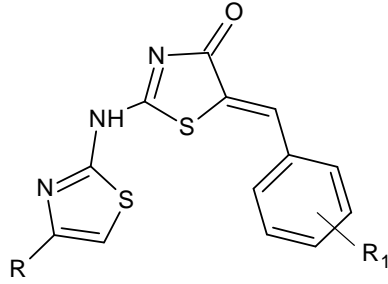
Aynı yıl Desai ve ark. da *N*-(5-(aril)-2-(4-florofenil)-4-oksotiyazolidin-3-il)-4-(4-okso-2-p-tolilkinazolin-3(4*H*)-il)benzamid yapıları sentezleyip, *in vitro* ortamlarda antimikrobiyal etkinliklerini araştırmışlardır (235).



(Ar: 4-ClC₆H₄; 2,6-(Cl)₂C₆H₃; 4-FC₆H₄; 2-ClC₆H₄)

Yine 2013'te Apostolidis ve ark. yeni 5-ariliden-2-(1,3-tiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemiştirler, antiinflamatuvar etkinliklerinin yanı sıra antimikrobiyal ve antifungal etkinliklerini de incelemiştirlerdir. Test edilen tüm

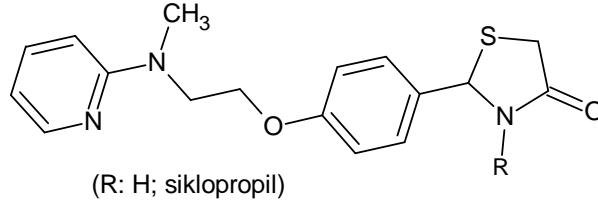
bileşiklerin bifonazol, ketokonazol, ampisilin ve streptomisinden daha iyi antimikrobiyal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (236).



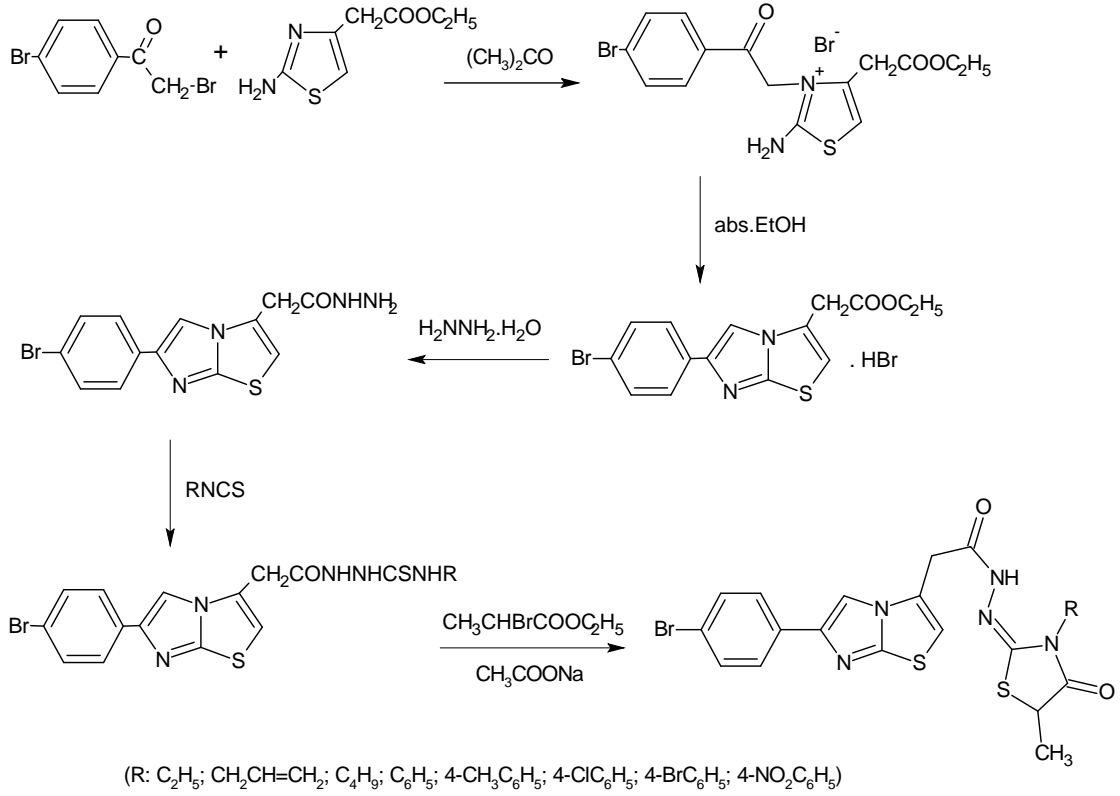
(R: H; 4-CH₃; 5-CH₃; 4-C₆H₅)

(R₁: H; 3-OH; 4-OH; 2-OCH₃; 3,5-(OCH₃)₂;
4-CH₃; 3-F; 4-Br; 2-OH-5Br; 3-Cl; 4-Cl;
2,3-(Cl)₂; 2,6-(Cl)₂; N(CH₃)₂; 4-NO₂)

Raza ve ark. da aynı yıl içerisinde 4-[2-[metil(piridin-2-il)amino]etoksi]benzaldehydi aromatik aminlerle kondanse ederek elde ettikleri hidrazon türevlerini merkaptoasetik asitle muamele ederek 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemiştir. Bunların antihiperlipidemik ve antidişlipidemik aktivitelerini araştırmışlar, aşağıdaki türevlerin en fazla etkinliğe sahip olduklarını bildirmişlerdir (237).

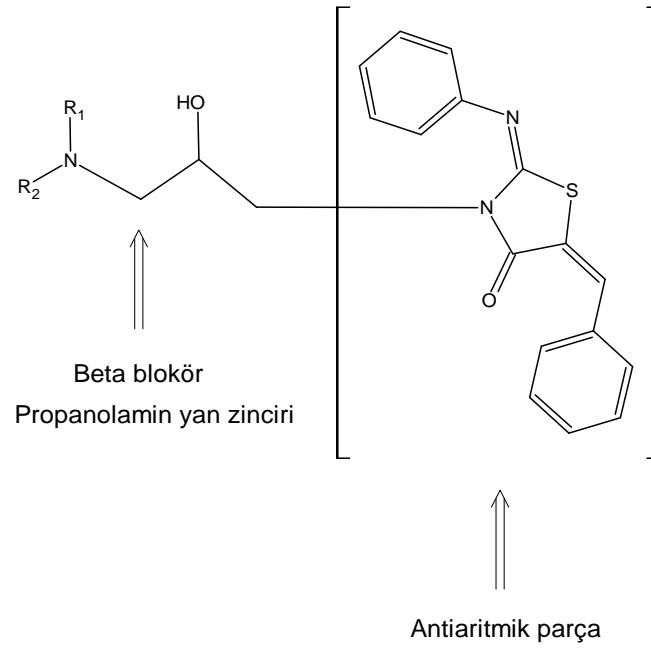


Yine aynı yıl Cimok, 4-bromofenil bromür ve etil 2-amino tiyazol-4-asetatın reaksiyonundan elde ettiği etil [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetat hidrobromürü hidrazin hidrat ile etkileyerek 2-[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetohidrazid bileşimini kazanmış ve bu bileşimin çeşitli alkil/aryl izotiyosiyanatlarla reaksiyonundan sentezlediği 4-alkil/aryl-1-[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]tiyosemikarbazidleri 2-bromopropiyonik asid etil esteriyile siklize ederek (3-alkil/aryl-2-[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinonları elde etmiştir (238).



2014 Yılında Tripathi ve ark. a ırlıklı olarak 2006 yılından sonra 4-tiyazolidinonlar üzerinde yapılan çalı maları, sentezlenen bile iklerin karakterizasyonlarının yanı sıra gösterdikleri çe itli biyolojik aktiviteleri konu alan bir derleme makale yayınlamı lardır. Makalede ayrıca, 2000-2012 yılları arasında 4-tiyazolidinon analogları/türevleri için WIPO (Dünya Fikri Mülkiyet Örgütü) ve USPTO (Amerikan Patent ve Marka Ofisi) tarafından verilen çe itli patentler de yer almaktadır (239).

Yine 2014'te Bhalgat ve ark. 5-benziliden-2-(fenilimino)-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezledikten sonra *in vivo* elektrokardiyografik, antiaritmik ve antihipertansif etki ara tırması yapmı lardır. Bunun sonucunda; bile iklerin antiaritmik aktivitelerinin Ca⁺⁺ iyon kanalında gösterdikleri antagonistik özelliklere ba lı oldu unu, ayrıca küçük hacimli alifatik ve heterosiklik tersiyer aminlerin varlı nda -blokör yan zincirinin antihipertansif etkisinin arttı nı belirtmi lerdir (240).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2-Aminotiyazol (Merck), etil 2-kloroasetoasetat (Fluka), hidrazin hidrat (Merck), 2-metilbenzaldehyd (Merck), 2-metoksibenzaldehyd (Merck), 4-(metiltiy)benzaldehyd (Aldrich), 2-(4-klorofeniltiy)benzaldehyd (Merck), 3-bromobenzaldehyd (Fluka), 2,6-diklorobenzaldehyd (Fluka), 2-merkaptopropiyonik asid (Merck), p-toluensülfonik asid (Aldrich), susuz toluen (Fluka).

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Ultraviyole Spektrofotometre* (Shimadzu UV-1601), infrared Spektrofotometre** (Shimadzu IRAffinity-1 FTIR), Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometre (Varian^{UNITY} INOVA 500 NMR, Varian Mercury-400 FT-NMR ve Bruker AC 200 NMR), Elementel Analiz Cihazı (Thermo Finnigan Flash EA 1112 ve LECO 932 CHNS Analyzer), Erime Derecesi Aleti*** (Büchi Melting Point B-540).

3.2. Kromatografik Çalışmalar

Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları, TK (ince Tabaka Kromatografisi) ile, adsorban olarak 0,25 mm kalınlığındaki Silikajel 60 F₂₅₄ ile kaplanmış plaklarda; 85:15 kloroform-metanol (sistem S₁) ve 1:1 etil asetat-sikloheksan (sistem S₂) çözücü sistemleri kullanılarak kontrol edilmiştir.

Lekelerin belirlenmesi: Bileşimlere ait lekeler UV ışık (254 nm) altında incelendiğinde mor renkli olarak gözlemlenmiştir.

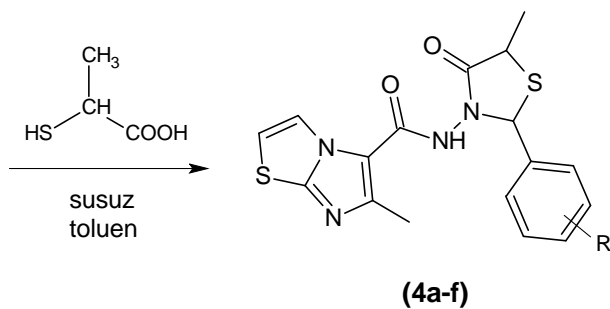
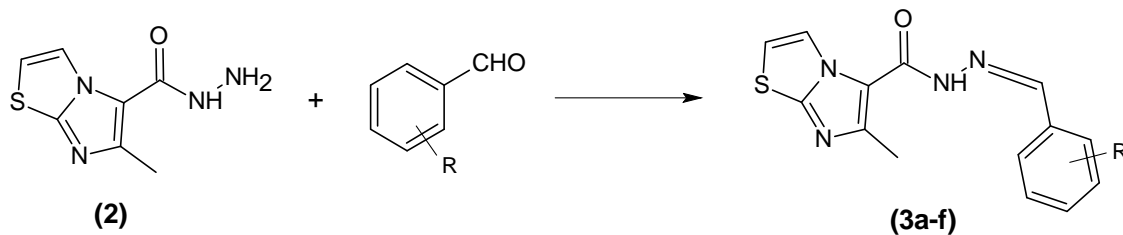
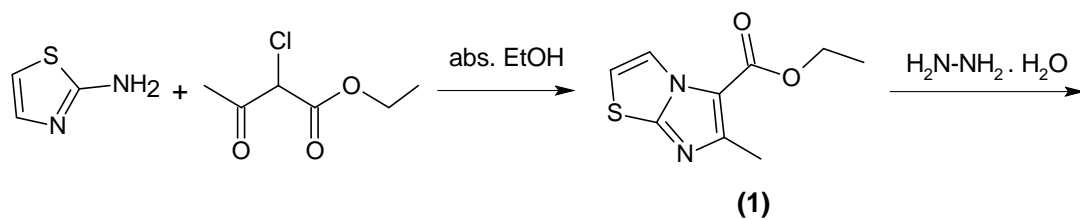
* Spektrumlar 1 mg madde 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

** Spektrumlar maddenin KBr tableti hazırlanarak alınmıştır.

*** Maddelerin erime dereceleri açık kapiler tüplerde saptanmıştır ve düzeltilmemiştir.

3.3. Sentez Yöntemleri

3.3.1. Genel Sentez eması



<u>B LE K</u>	<u>R</u>
1	-
2	-
3a,4a	CH ₃ (2-)
3b,4b	CH ₃ O (2-)
3c,4c	CH ₃ S (4-)
3d,4d	(4-ClC ₆ H ₄)S (2-)
3e,4e	Br (3-)
3f,4f	Cl (2,6-)

3.3.2. Etil 6-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karboksilat (1)

0,1 mol 2-aminotiyazol 50 mL absolü etanolde kalsiyum klorür borusu takılmı geri çeviren so utucu altında kaynar su banyosunda ısıtılarak çözündürülür ve 0,05 mol etil 2-kloroasetoasetat ilave edilir. Reaksiyon karı ımı kaynar su banyosunda 24 saat ısıtıldıktan sonra alçak basınç altında yo unla tırılır. Kalan artık su ile yıkanır, süzülür ve ham olarak kullanılır.

3.3.3. 6-Metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (2)

0,026 mol madde (1), 15 mL alkolde (%96) geri çeviren so utucu altında kaynar su banyosunda ısıtılarak çözülür ve 0,26 mol hidrazin hidrat (%98) ilave edilir. Reaksiyon karı ımı 16 saat geri çeviren so utucu altında kaynar su banyosunda ısıtılır. 1 gece bekletilir. Çöken madde süzülür, buzlu suyla yıkanır, kurutulur ve etanolden (%96) billurlandırılarak safla tırılır.

3.3.4. 6-Metil-N'-(süstitüe fenilmetiliden)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazidler (3a-f)

0,005 mol madde (2), 20 mL etanolde (%96) kaynar su banyosunda ısıtılarak çözülür ve 0,005 mol aromatik aldehid bile i i ilave edilir. Bu çözelti kaynar su banyosunda geri çeviren so utucu altında 1-4 saat ısıtılır. Elde edilen ham ürün süzülür ve kuruduktan sonra etanolden billurlandırılarak ya da etanolle yıkanarak safla tırılır.

3.3.5. 6-Metil-N-[5-metil-4-okso-2-(süstitüe fenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karboksamidler (4a-f)

0,005 mol madde (3a-f), 40 mL susuz toluende çözülür. Üzerine 6-10 mL 2-merkaptopropiyonik asid ve su çekici ajan olarak yaklaşık 100 mg kadar p-TSA ilave edilir. Reaksiyon karı ımı Dean-Stark tuza ı kullanılarak geri çeviren so utucu altında, elektrikli mantoda 3-10 saat ısıtılır. Toluene alçak basınçta uzakla tırılır ve kalan ya ımsı artık doymu sodyum bikarbonat çözeltisi ile muamele edilerek asid fazlası nötrale edilir. Olu an ürün katıla ıncaya kadar bekletilir. Ham ürün süzülür, su ile yıkanır, kurutulur. Etanol-su karı ımından billurlandırılarak ya da flash kolon kromatografisi kullanılarak safla tırılır.

4. BULGULAR

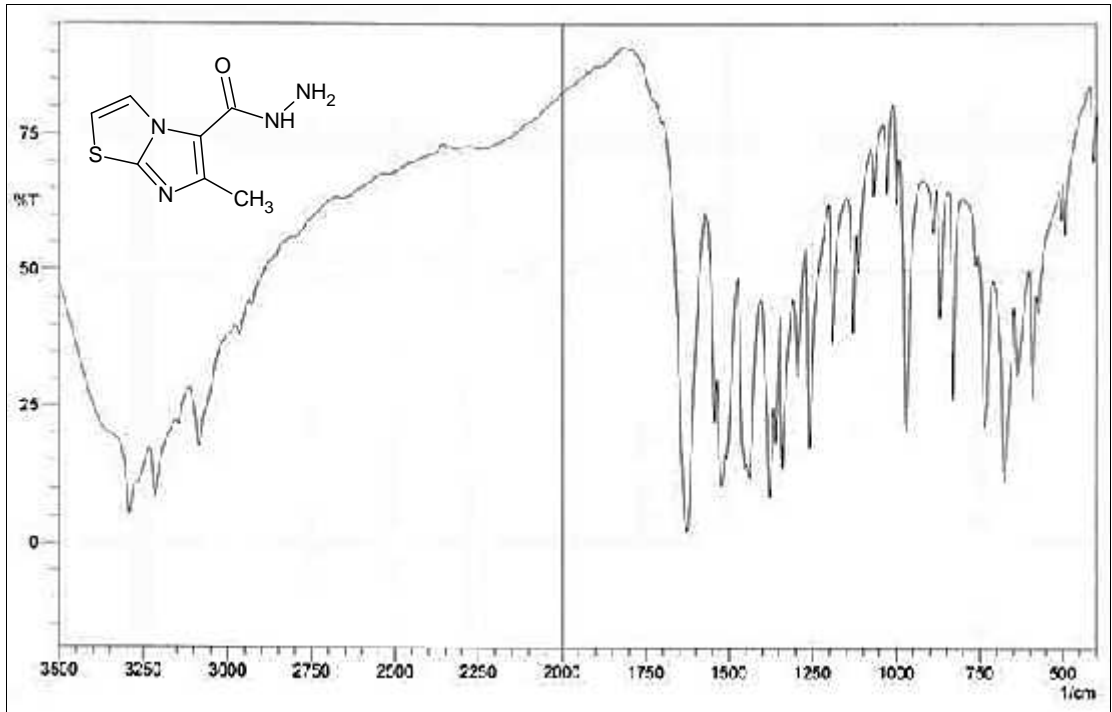
4.1. Sentezlenen Bile iklere Ait Bulgular

4.1.1. 6-Metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (2)

5,47 g (0,026 mol) madde 1 ve 13 mL (0,26 mol) hidrazin hidrat'tan 3.3.3.'te verilen yönteme göre 16 saat ısıtılarak elde edilir. Beyaz renkli, i ne ekindeki billurlar 183-185°C'de erir. Verim 2,91 g (%57).

Spektral Bulgular:

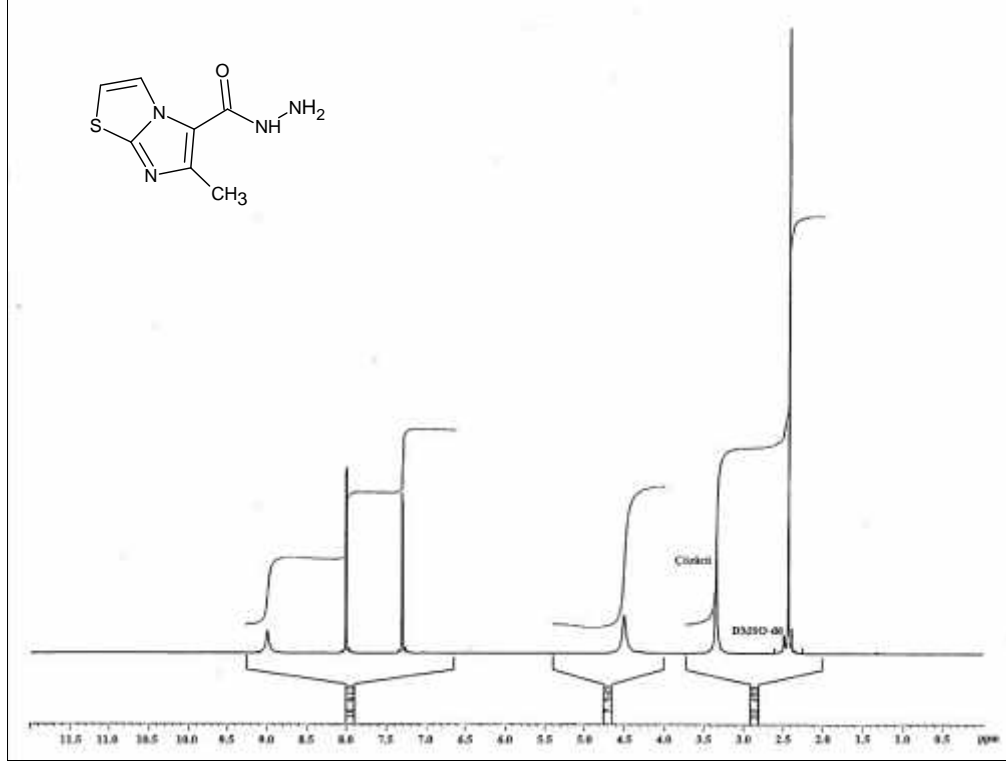
IR (KBr) maks. (cm⁻¹): 3290, 3217 (hidrazid N-H gerilme bandları), 3086 (aromatik C-H gerilme bandı), 2966, 2927 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik-), 1627 (hidrazid C=O gerilme bandı), 1543, 1521, 1508 (aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H e ilme bandları), 1438, 1377 (alifatik C-H e ilme bandları –asimetrik ve simetrik-), 1259 (amid N-H e ilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 736 (aromatik C-H e ilme bandı).



ekil 4-1: Madde 2'nin IR spektrumu

¹H-NMR (200 MHz) (DMSO-d₆/TMS) (ppm): 2.42 (3H, s, CH₃), 4.49 (2H, s, NH₂), 7.30 (1H, d, J= 4.4 Hz, imt.* C₂-H), 8.00 (1H, d, J= 4.4 Hz, imt. C₃-H), 8.98 (1H, s, CONH).

*imt.:imidazo[2,1-*b*]tiyazol



ekil 4-2: Madde 2'nin ¹H-NMR spektrumu

4.1.2. 6-Metil-N'-[(2-metilfenil)metiliden]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (3a)

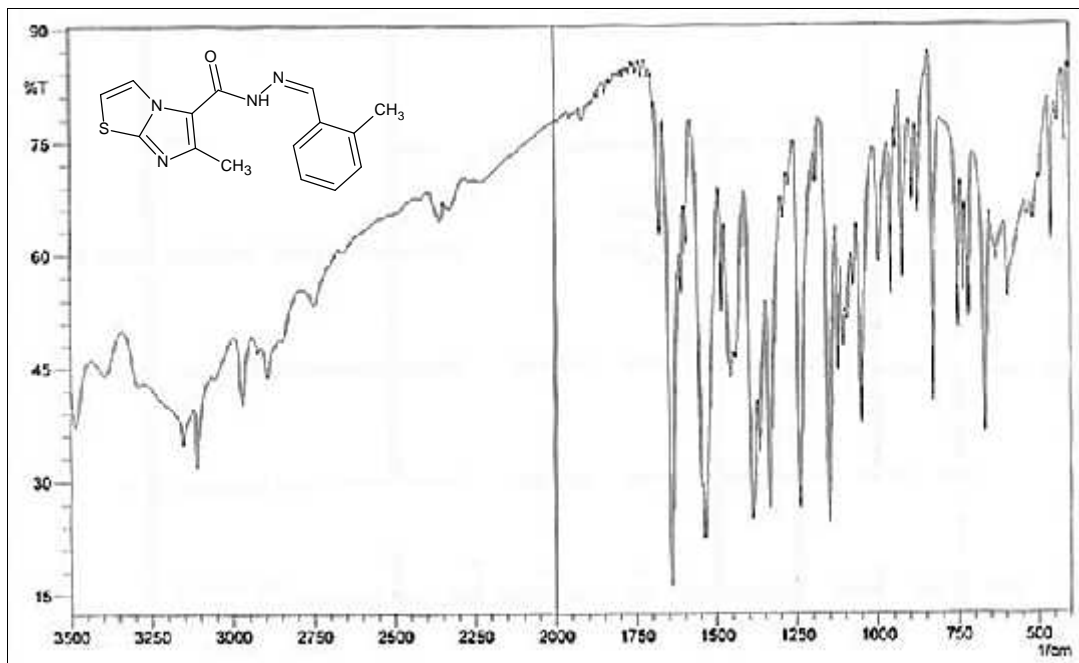
0,98 g (0.005 mol) madde **2** ve 1,20 mL (0.005 mol) 2-metilbenzaldehyd'den 3.3.4.'te verilen genel yöntemle göre 4 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol-su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Beyaz renkli kristaller 192-194°C'de erir. Verim 1,38 g (%93).

Kromatografi: Sistem S₁; **3a**-R_f : 0,70; **2**-R_f : 0,54 ve Sistem S₂; **3a**-R_f : 0,13; **2**-R_f : 0,35.

Spektral Bulgular:

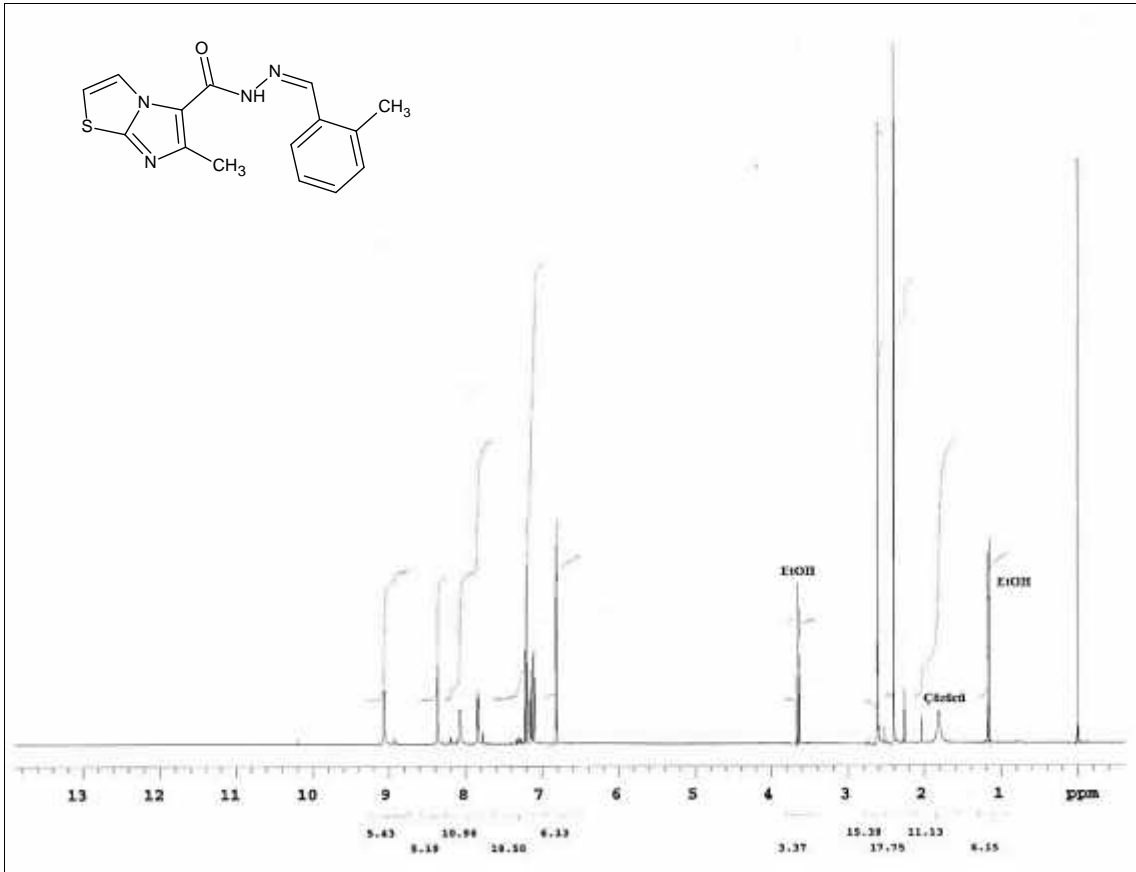
UV (EtOH)_{maks}: 313,0 nm (ϵ 25 510); 208,0 nm (ϵ 11 964).

IR (cm⁻¹): 3394, 3288, 3111 (O-H ve amid N-H gerilme bandları), 3057 (aromatik C-H gerilme bandı), 2970, 2893 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1639 (amid C=O gerilme bandı), 1608, 1595, 1537, 1483 (hidrazon C=N gerilme, aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H e ilme bandları), 1456, 1388 (alifatik C-H e ilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1240 (amid N-H e ilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 752 (aromatik C-H e ilme bandı).



ekil 4-3: Madde 3a'nın IR spektrumu

¹H-NMR (500 MHz) (CDCl₃/TMS) (ppm): 2.40 (3H, s, fenil C₂-CH₃); 2.62 (3H, s, imt. C₆-CH₃); 6.82 (1H, d, J=4,4 Hz, imt. C₂-H); 7.10-7.11 (1H, m, fenil C₃-H); 7.13-7.16 (1H, m, fenil C₅-H); 7.19-7.23 (m, fenil C₄-H ve CHCl₃); 7.84 (1H, d, J=7.8 Hz, fenil C₆-H); 8.08, 8.20 (1H, 2d, J=4.4 Hz, imt. C₃-H); 8.37 (1H, s, -N=CH); 8.92, 9.06 (1H, 2s, CONH).



ekil 4-4: Madde 3a'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Analiz: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (362,45) için hesaplanan C:56.33, H:6.12, N:15.46. Bulunan C:56.56, H:5.88, N:15.41.

4.1.3. N'-[(2-Metoksifenil)metiliden]-6-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (3b)

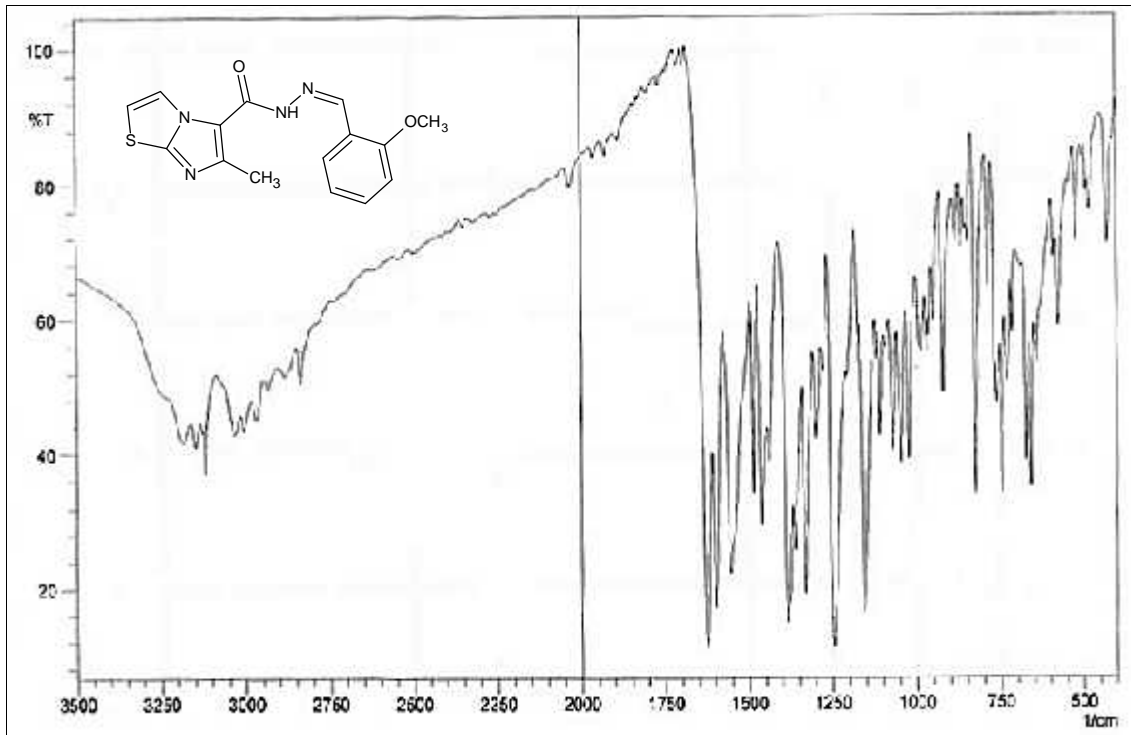
0,98 g (0.005 mol) madde **2** ve 0,68 mL (0.005 mol) 2-metoksibenzaldehid'den 3.3.4.'te verilen genel yonteme göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol-su karı mından billurlandırılarak temizlenir. Parlak beyaz renkli kristaller $185-187^\circ\text{C}$ 'de erir. Verim 1,51 g (%96).

Kromatografi: Sistem S₁; 3b-R_f : 0,60; 2-R_f : 0,54 ve Sistem S₂; 3b-R_f : 0,21; 2-R_f : 0,35.

Spektral Bulgular:

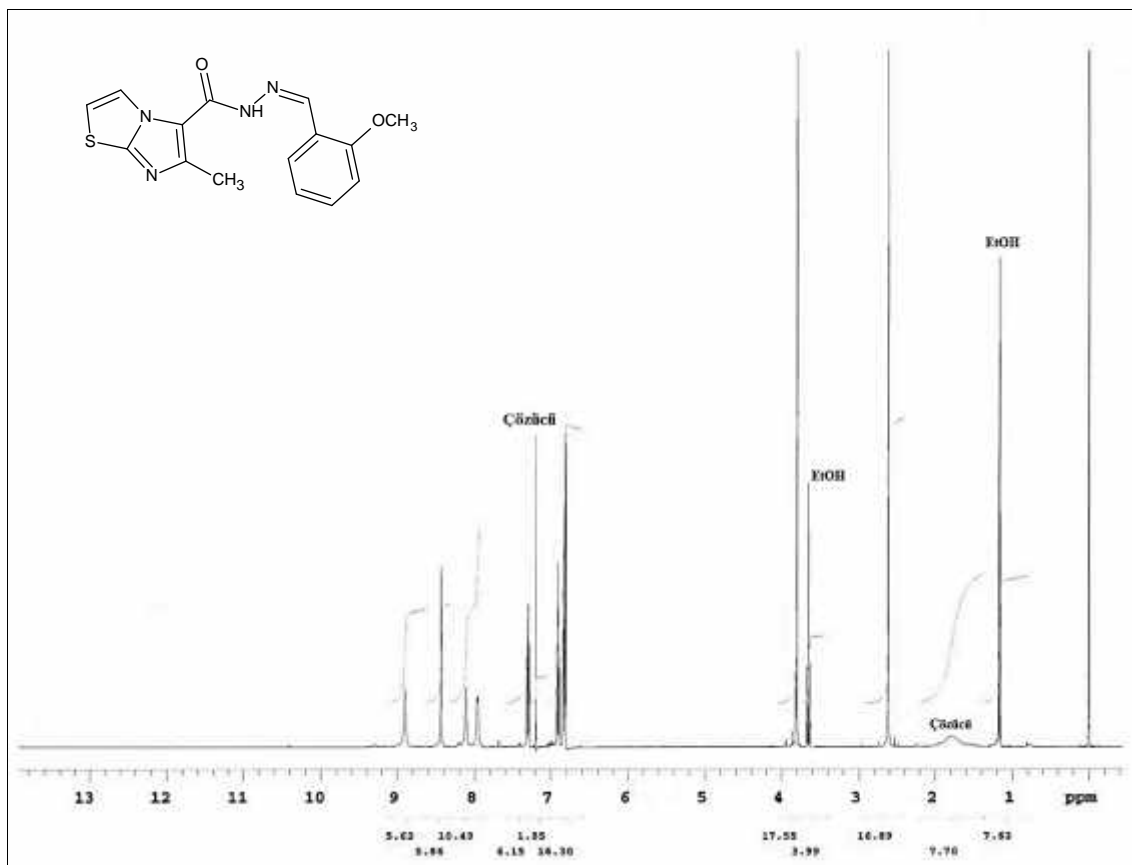
UV (EtOH)_{maks}: 328,0 nm (ϵ 15 089); 211,0 nm (ϵ 11 694).

IR (cm⁻¹): 3184 (amid N-H gerilme bandı), 3032 (aromatik C-H gerilme bandı), 2968, 2837 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1624 (amid C=O gerilme bandı), 1598, 1554, 1485 (hidrazon C=N gerilme, aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H e ilme bandları), 1462, 1382 (alifatik C-H e ilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1246 (amid N-H e ilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 746 (aromatik C-H e ilme bandı).



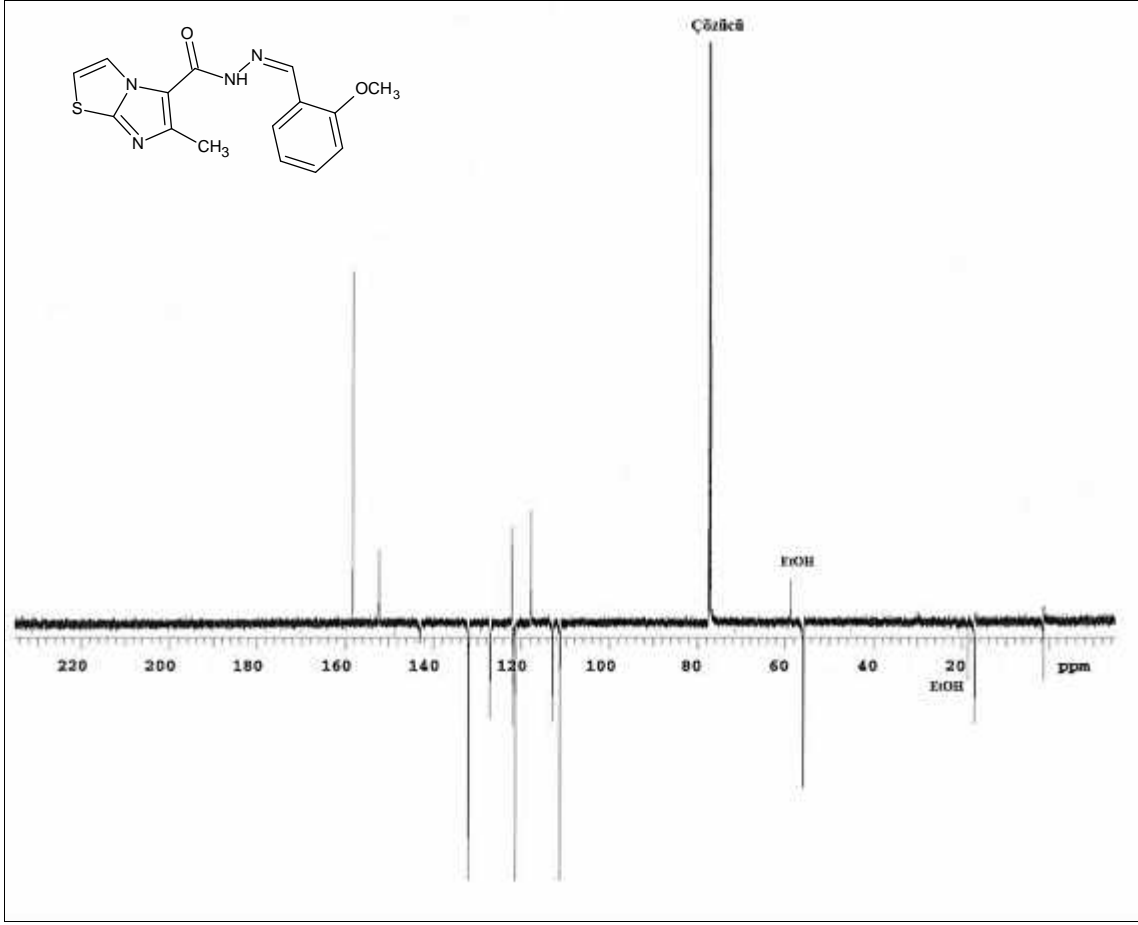
ekil 4-5: Madde 3b'nin IR spektrumu

¹H-NMR (500 MHz) (CDCl₃/TMS) (ppm): 2.62 (3H, s, imt. C₆-CH₃); 3.80 (3H, s, OCH₃); 6.82 (1H, d, J=4,4 Hz, imt. C₂-H); 6.84 (1H, d, J=8.3 Hz, fenil C₃-H); 6.91 (1H, t, J=7.8, 7.3 Hz, fenil C₅-H); 7.30 (1H, td, J=8.3, 7.3, 1.9 Hz, fenil C₄-H); 7.94-7.98 (1H, m, fenil C₆-H); 8.12 (1H, s, imt. C₃-H); 8.43 (1H, s, -N=CH); 8.90 (1H, s, CONH).



ekil 4-6: Madde 3b'nin ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (CDCl₃/TMS) (ppm): 17.13 (imt. C₆-CH₃); 55.79 (OCH₃); 111.20 (imt. C₂); 112.84 (fenil C₃); 117.71 (imt. C₅); 121.23, 121.61 (imt. C₃ ve fenil C₅); 122.02 (fenil C₁); 127.06 (fenil C₆); 132.05 (fenil C₄); 148.58 (-N=CH); 152.17, 152.19 (imt. C₆ ve fenil C₂); 154.53 (imt. C_{7a}); 158.25 (amid C=O).



ekil 4-7: Madde 3b'nin APT spektrumu

Analiz: $C_{15}H_{14}N_4O_2S$. 0,5 C_2H_5OH (337,40) için hesaplanan C:56.91, H:5.04, N:16.60.
Bulunan C:57.07, H:5.13, N:16.87.

4.1.4. 6-Metil-N'-{[4-(metilsülfanil)fenil]metiliden}imidazo[2,1-b][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (3c)

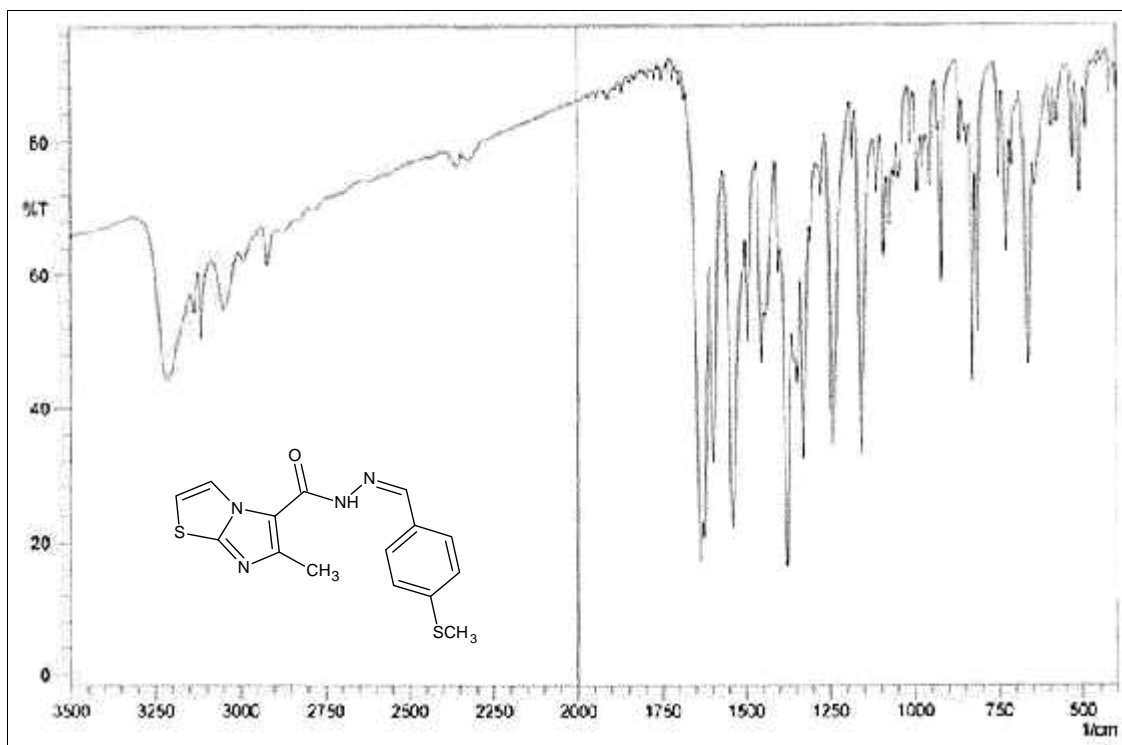
0,98 g (0.005 mol) madde **2** ve 0,70 mL (0.005 mol) 4-(metiltiyo)benzalhid'den 3.3.4.'te verilen genel yöntemle göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol-su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Açık sarı renkli kristaller 200-202°C'de erir. Verim 1,28 g (%78).

Kromatografi: Sistem S₁; 3c-R_f : 0,66; 2-R_f : 0,54 ve Sistem S₂; 3c-R_f : 0,18; 2-R_f : 0,35.

Spektral Bulgular:

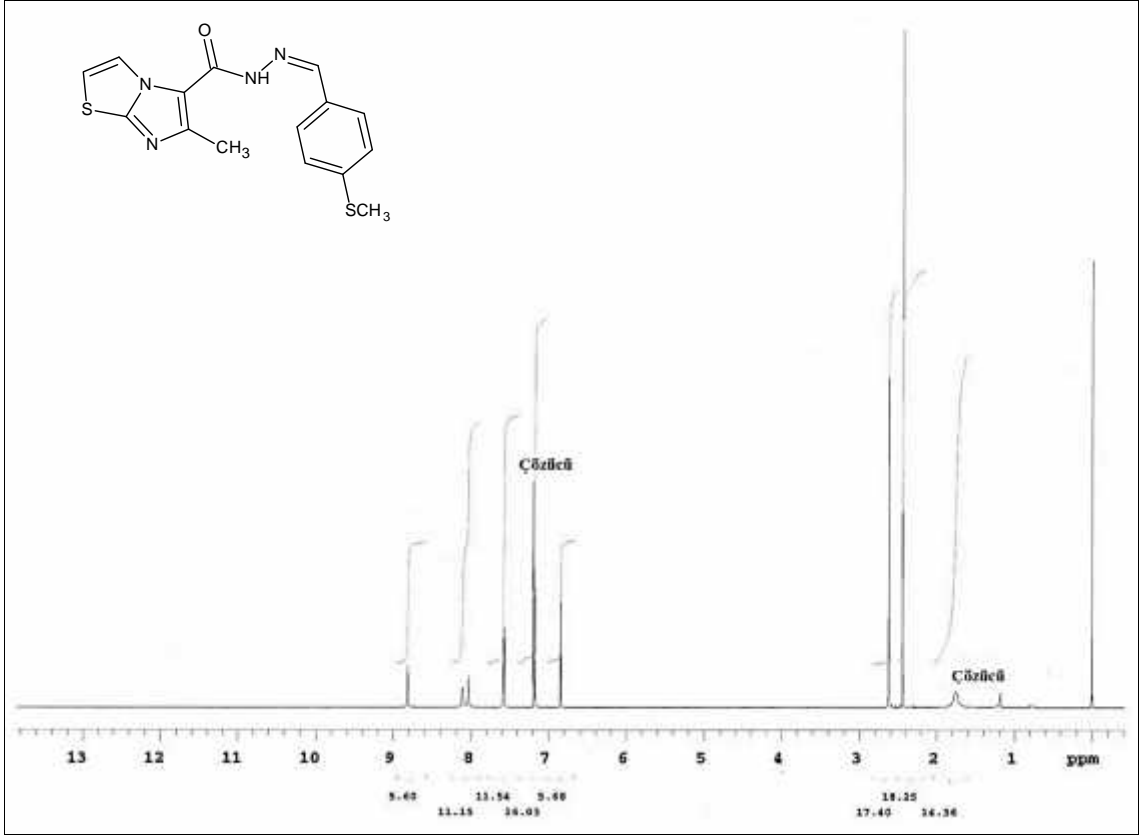
UV (EtOH)_{maks}: 236,0 nm (ϵ 8492); 207,0 nm (ϵ 19 066).

IR (cm⁻¹): 3211, 3115 (amid N-H gerilme bandları), 3049 (aromatik C-H gerilme bandı), 2989, 2870 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1635 (amid C=O gerilme bandı), 1625, 1598, 1537, 1494 (hidrazon C=N gerilme, aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H e ilme bandları), 1454, 1379 (alifatik C-H e ilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1244 (amid N-H e ilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 729 (aromatik C-H e ilme bandı).



ekil 4-8: Madde 3c'nin IR spektrumu

¹H-NMR (500 MHz) (CDCl₃ /TMS) (ppm): 2.44 (3H, s, imt. C₆-CH₃); 2.62 (3H, s, SCH₃); 6.85 (1H, d, J=4,4 Hz, imt. C₂-H); 7.16-7.19 (2H, m, fenil C_{2,6}-H); 7.58 (2H, d, J=8.3 Hz, fenil C_{3,5}-H); 8.04 (1H, s, -N=CH); 8.12 (1H, d, J=4.4 Hz, imt. C₃-H); 8.81 (1H, s, CONH).



ekil 4-9: Madde 3c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Analiz: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}_2$ (330,43) için hesaplanan C:54.52, H:4.27, N:16.96. Bulunan C:54.07, H:3.63, N:16.88.

4.1.5. N'-[2-[(4-Klorofenil)sülfanil]fenil]metiliden]6-metilmidazo[2,1-b][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (3d)

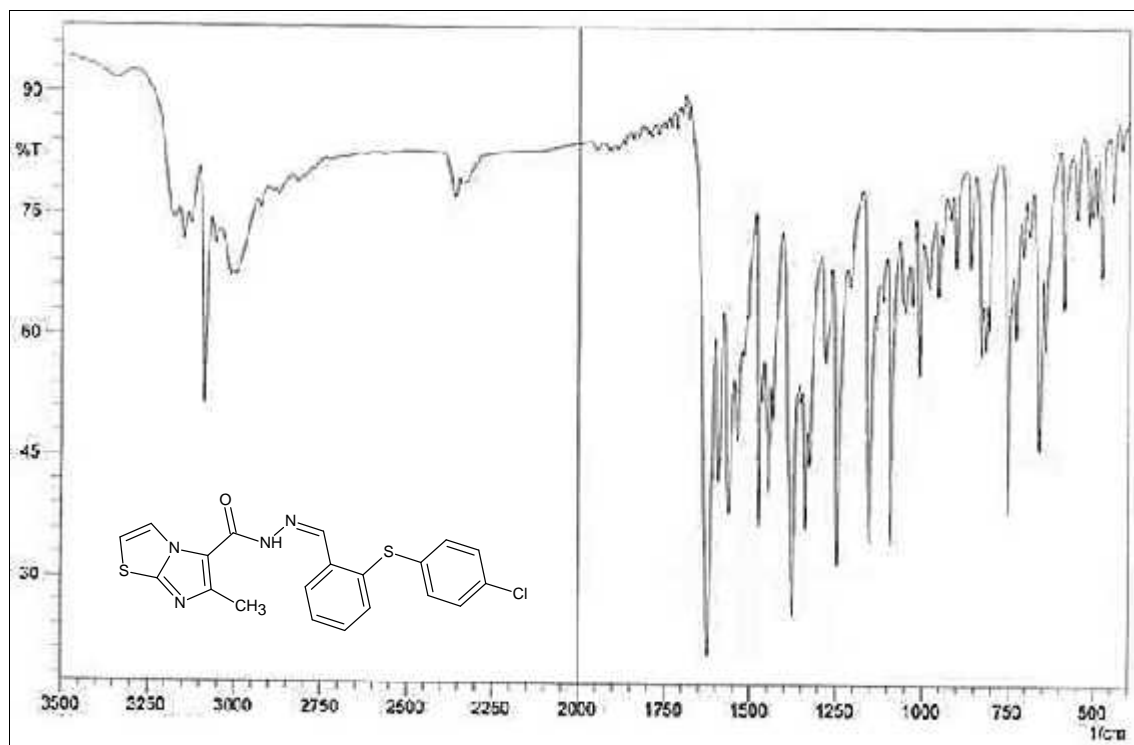
0,98 g (0.005 mol) madde 2 ve 1,24 g (0.005 mol) 2-(4-klorofeniltiyo)benzaldehyd'den 3.3.4.'te verilen genel yöntemle göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün sıcak etanol ile yıkanarak temizlenir. Parlak beyaz renkli toz 244-246°C'de erir. Verim 1.66 g (%78).

Kromatografi: Sistem S₁; 3d-R_f : 0,89; 2-R_f : 0,54 ve Sistem S₂; 3d-R_f : 0,68; 2-R_f : 0,35.

Spektral Bulgular:

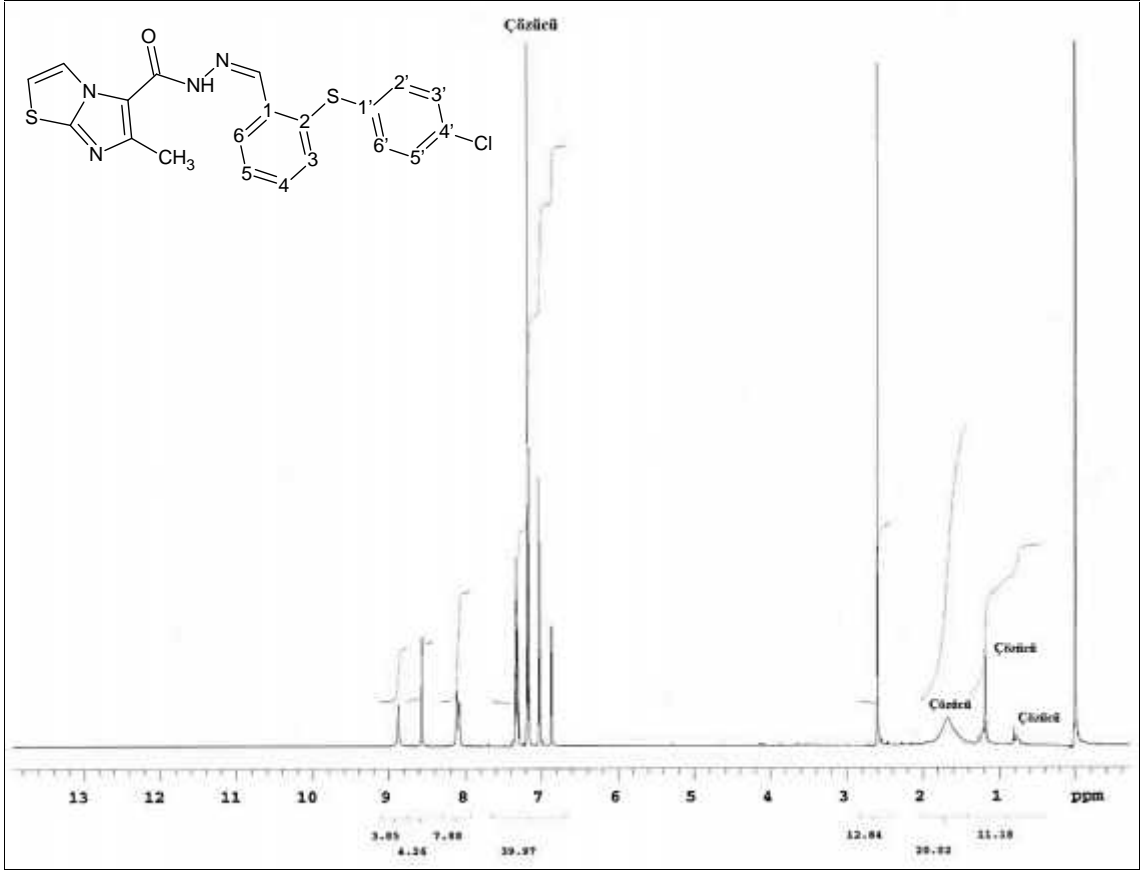
UV (EtOH)_{maks}: 259,0 nm (ϵ 12 125); 213,0 nm (ϵ 20 408).

IR (cm⁻¹): 3147 (amid N-H gerilme bandı), 3086 (aromatik C-H gerilme bandı), 2995, 2875 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1624 (amid C=O gerilme bandı), 1593, 1564, 1537 (hidrazon C=N gerilme, aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H e ilme bandları), 1475, 1377 (alifatik C-H e ilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1247 (amid N-H e ilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 754 (aromatik C-H e ilme bandı).



ekil 4-10: Madde 3d'nin IR spektrumu

¹H-NMR (500 MHz) (CDCl₃/TMS) (ppm): 2.60 (3H, s, CH₃); 6.87 (1H, d, J=4,4 Hz, imt. C₂-H); 7.01-7.04 (2H, m, fenil C_{2',6'}-H); 7.15-7.18 (2H, m, fenil C_{3',5'}-H); 7.28-7.35 (3H, m, fenil C_{3,4,5}-H); 8.09 (1H, d, J=7.3 Hz, fenil C₆-H); 8.12 (1H, d, J=4.4 Hz, imt. C₃-H); 8.57 (1H, s, -N=CH); 8.88 (1H, s, CONH).



ekil 4-11: Madde 3d'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}_2$ (426,94) için hesaplanan C:56.26, H:3.54, N:13.12. Bulunan C:56.37, H:3.09, N:13.33.

4.1.6. N'-[(3-Bromofenil)metiliden]-6-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (3e)

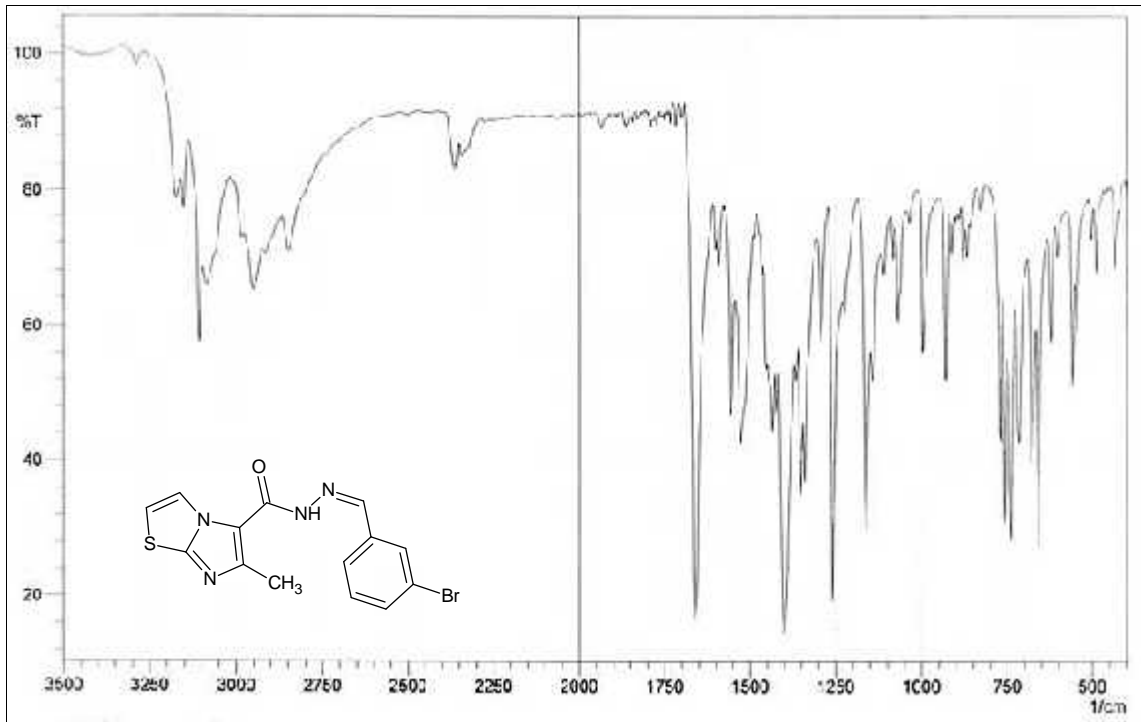
0,98 g (0.005 mol) madde 2 ve 0.58 mL (0.005 mol) 3-bromobenzaldehid'den 3.3.4.'te verilen genel yöntemle göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün sıcak etanol ile yıkanarak temizlenir. Beyaz renkli toz 238-240°C'de erir. Verim 1.59 g (%88).

Kromatografi: Sistem S₁; 3e-R_f : 0,70; 2-R_f : 0,54 ve Sistem S₂; 3e-R_f : 0,26; 2-R_f : 0,35.

Spektral Bulgular:

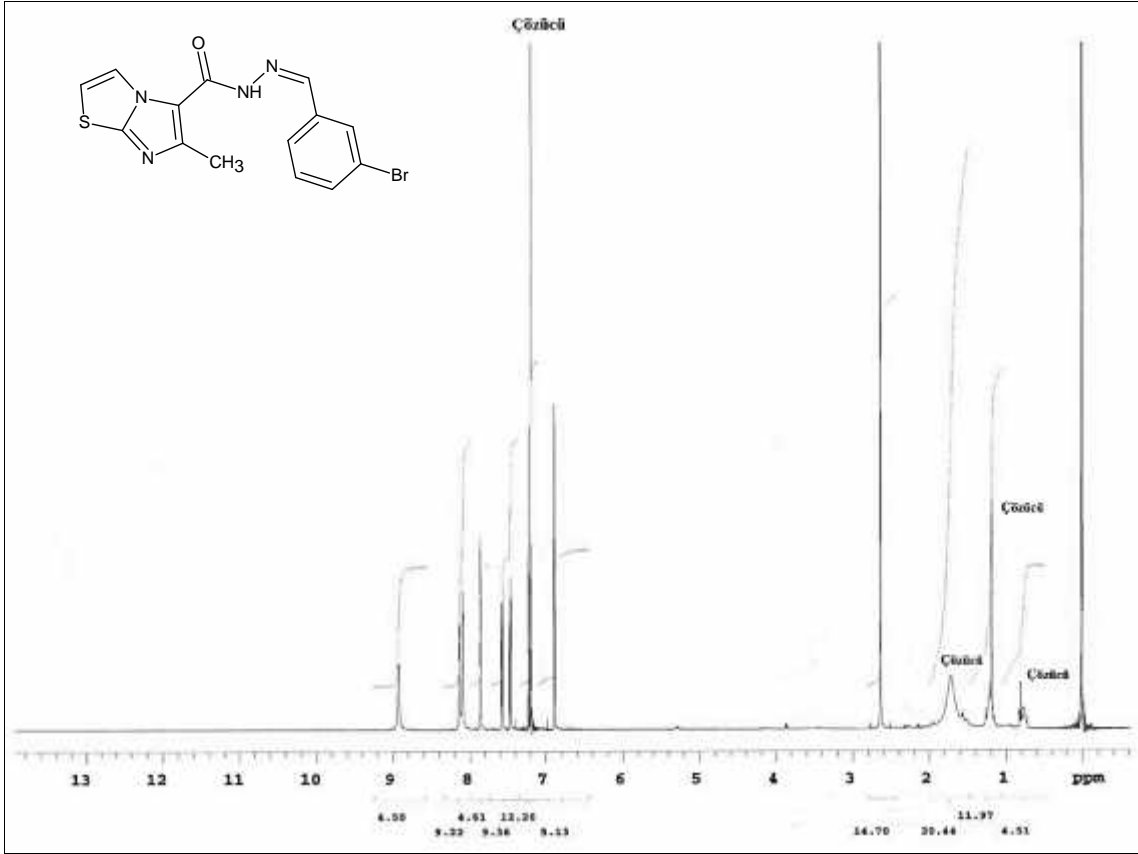
UV (EtOH)_{maks}: 314,0 nm (ϵ 33 708); 212,0 nm (ϵ 16 091).

IR (cm⁻¹): 3151 (amid N-H gerilme bandı), 3107 (aromatik C-H gerilme bandı), 2983, 2848 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1662 (amid C=O gerilme bandı), 1602, 1593, 1558, 1527 (hidrazon C=N gerilme, aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H e ilme bandları), 1400, 1352 (alifatik C-H e ilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1259 (amid N-H e ilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 738 (aromatik C-H e ilme bandı).



ekil 4-12: Madde 3e'nin IR spektrumu

¹H-NMR (500 MHz) (CDCl₃/TMS) (ppm): 2.64 (3H, s, CH₃); 6.89 (1H, d, J=4,4 Hz, imt. C₂-H); 7.21 (1H, t, J=7.8 Hz, fenil C₅-H); 7.46, 7.47 (1H, 2dd, J=7.8, 1.0 Hz, fenil C₄-H); 7.58 (1H, d, J=7.8 Hz, fenil C₆-H); 7.86 (1H, s, fenil C₂-H); 8.10 (1H, s, -N=CH); 8.14 (1H, d, J=4.4 Hz, imt. C₃-H); 8.92 (1H, s, CONH).



ekil 4-13: Madde 3e'nin ¹H-NMR spektrumu

Analiz: C₁₄H₁₁BrN₄OS (363,23) için hesaplanan C:46.29, H:3.05, N:15.42. Bulunan C:46.75, H:2.83, N:15.76.

4.1.7. N'-[(2,6-Diklorofenil)metiliden]-6-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (3f)

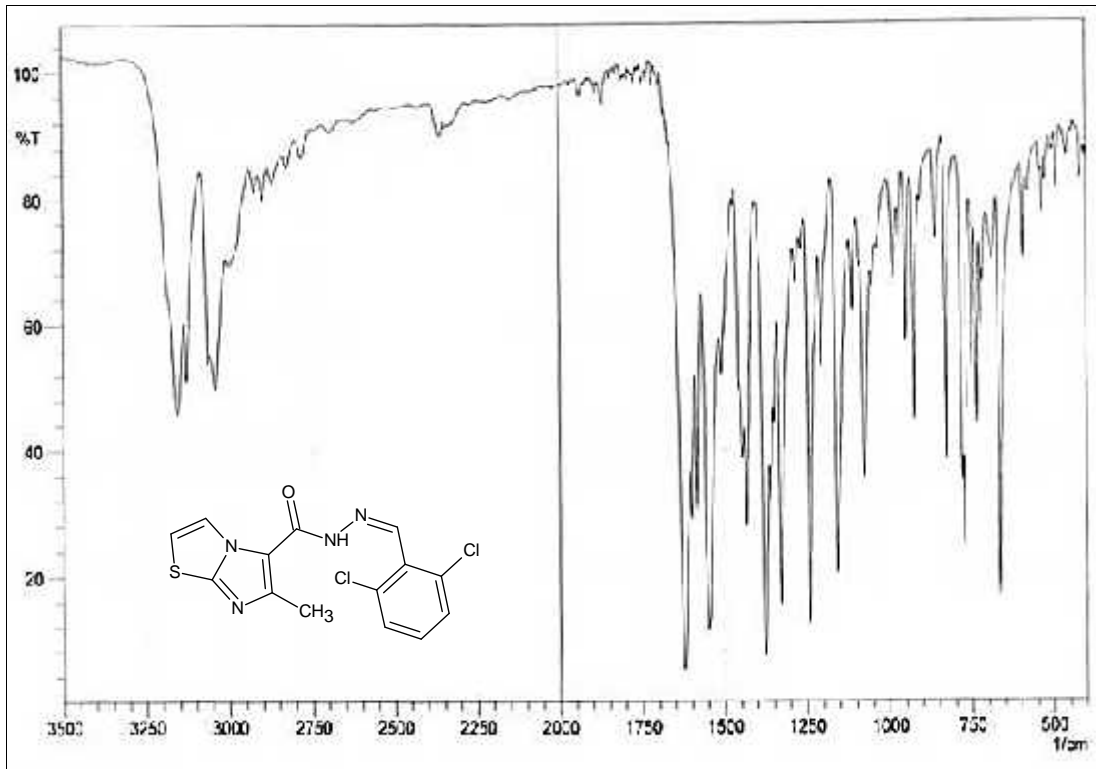
0,98 g (0.005 mol) madde 2 ve 0,88 g (0.005 mol) 2,6-diklorobenzaldehid'den 3.3.4.'te verilen genel yönteme göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün sıcak etanol ile yıkanarak temizlenir. Beyaz renkli toz 253-255°C'de erir. Verim 1.49 g (%68).

Kromatografi: Sistem S₁; 3f-R_f : 0,80; 2-R_f : 0,54 ve Sistem S₂; 3f-R_f : 0,34; 2-R_f : 0,35.

Spektral Bulgular:

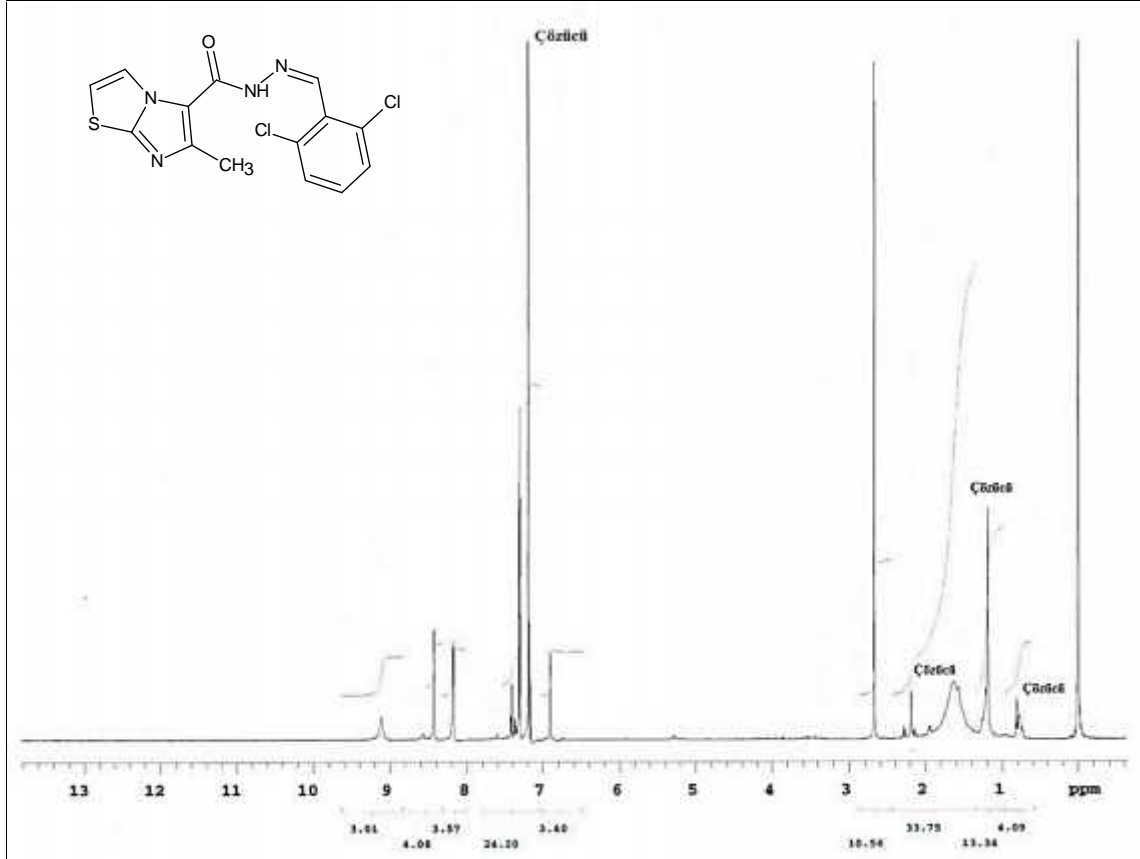
UV (EtOH)_{maks}: 303,0 nm (ϵ 15 471); 216,0 nm (ϵ 11 374).

IR (cm⁻¹): 3157 (amid N-H gerilme bandı), 3041 (aromatik C-H gerilme bandı), 2975, 2875 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1622 (amid C=O gerilme bandı), 1602, 1583, 1548, 1489 (hidrazon C=N gerilme, aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H e ilme bandları), 1435, 1379 (alifatik C-H e ilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1242 (amid N-H e ilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 773 (aromatik C-H e ilme bandı).



ekil 4-14: Madde 3f'nin IR spektrumu

¹H-NMR (500 MHz) (CDCl₃/TMS) (ppm): 2.68 (3H, s, CH₃); 6.87, 6.91 (1H, 2d, J=4,4 Hz, imt. C₂-H); 7.16-7.19 (m, fenil C₄-H ve CHCl₃); 7.30, 7.31 (1H, 2s, fenil C₃/C₅-H); 7.34-7.42 (1H, m, fenil C₅/C₃-H); 8.18 (1H, d, J=4.4 Hz, imt. C₃-H); 8.43, 8.56 (1H, 2s, -N=CH); 9.11 (1H, s, CONH).



ekil 4-15: Madde 3f'nin ¹H-NMR spektrumu

Analiz: C₁₄H₁₀Cl₂N₄OS (353,23) için hesaplanan C:47.60, H:2.85, N:15.86. Bulunan C:47.60, H:2.38, N:16.12.

**4.1.8. 6-Metil-N-[5-metil-2-(2-metilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]imidazo
[2,1-b][1,3]tiyazol-5-karboksamid (4a)**

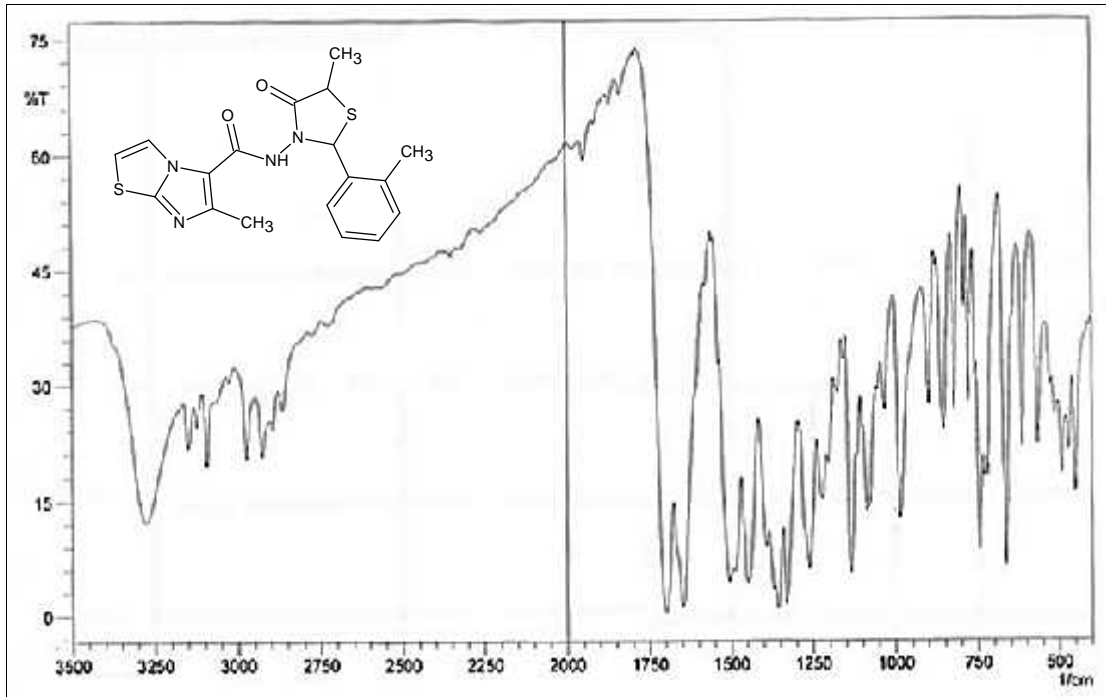
1,50 g (0.005 mol) madde **3a**, 40 mL susuz toluen ve 10 mL 2-merkaptopropiyonik asid'den 3.3.5.'te verilen genel yönteme göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Ham rn etanol-su karı ımından billurlandırılarak temizlenir. Beyaz renkli kristaller 218-220°C'de erir. Verim 0,25 g (%26).

Kromatografi: Sistem S₁; 4a-R_f : 0,85; 3a-R_f : 0,70 ve Sistem S₂; 4a-R_f : 0,26; 3a-R_f : 0,13.

Spektral Bulgular:

UV (EtOH)_{maks}: 279,0 nm (ε 4599); 209,0 nm (ε 10 667).

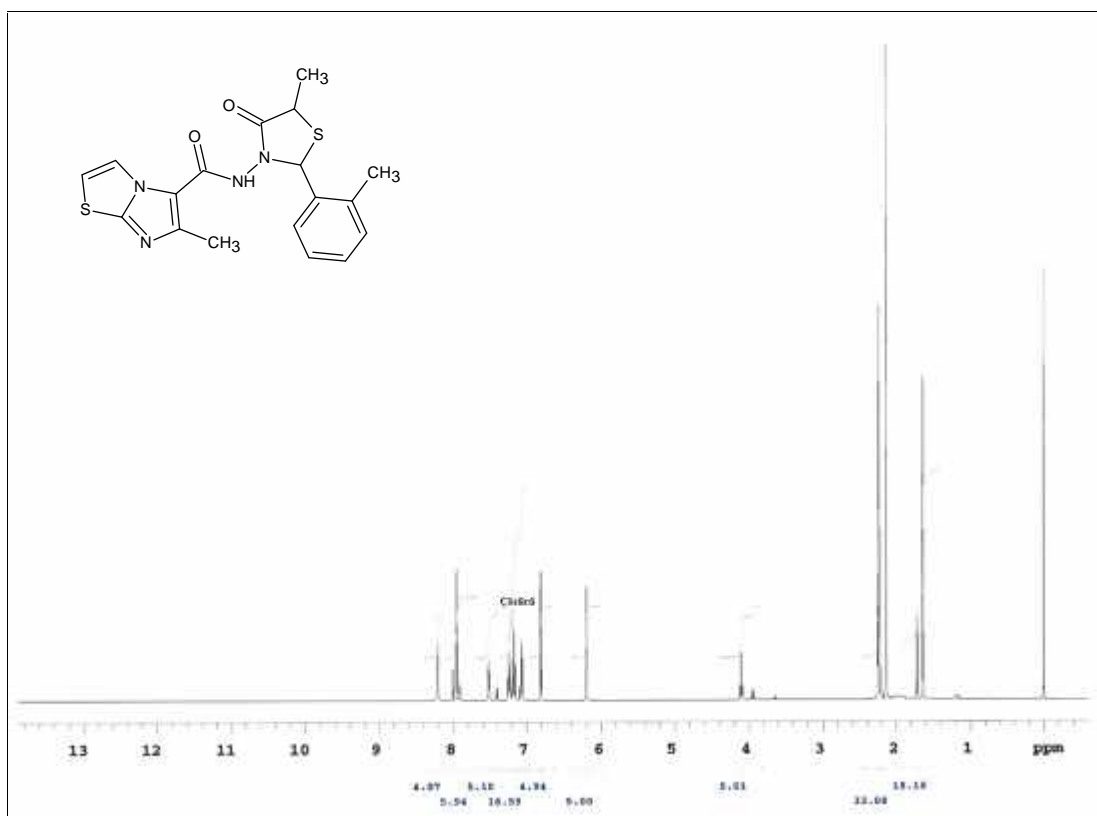
IR (cm⁻¹): 3277, 3149 (amid N-H gerilme bandları), 3026 (aromatik C-H gerilme bandı), 2974, 2864 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1697 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı), 1647 (amid C=O gerilme bandı), 1506, 1489 (aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H e ilme bandları), 1448, 1357 (alifatik C-H e ilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1261 (amid N-H e ilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 744 (aromatik C-H e ilme bandı).



ekil 4-16: Madde 4a'nın IR spektrumu

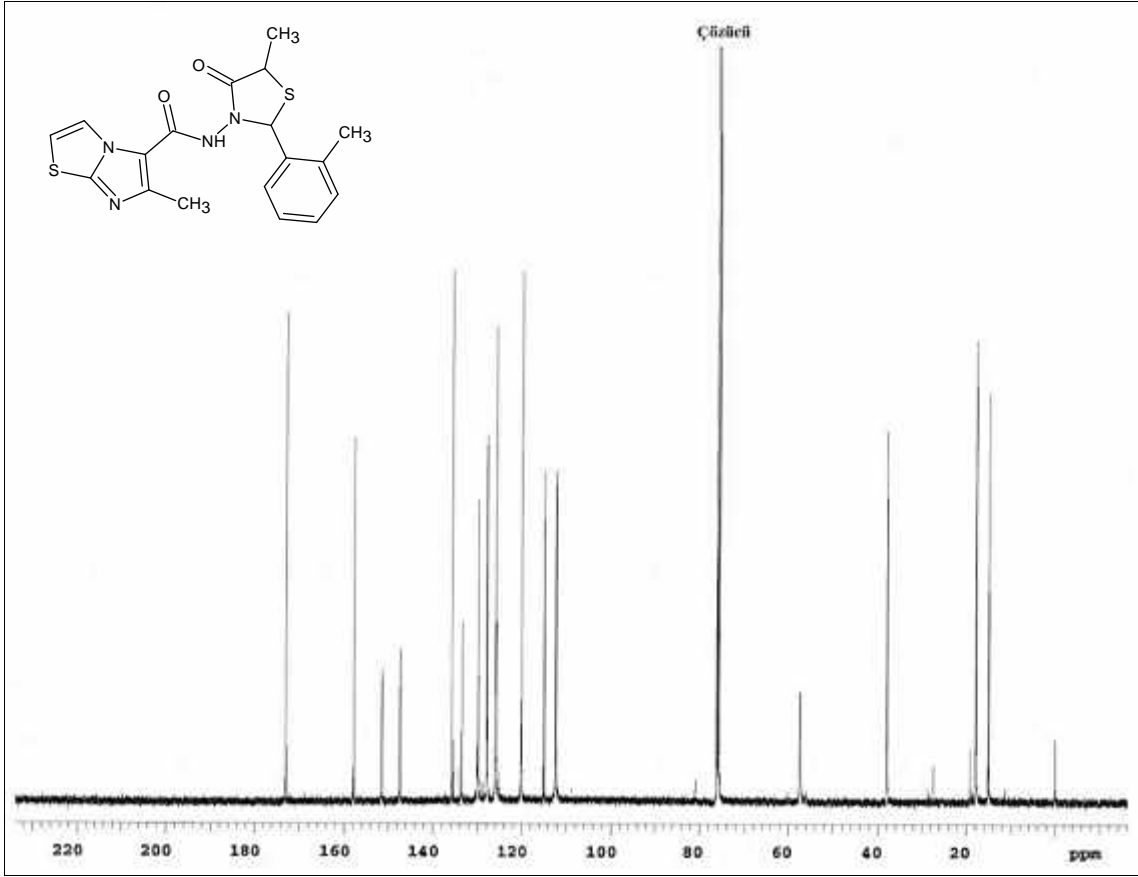
¹H-NMR (500 MHz) (CDCl₃/TMS) (ppm): 1.64, 1.72 (3H, 2d, J= 7.3, 6.8 Hz, tiya. * C₅-CH₃); 2.14, 2.22 (3H, 2s, imt. C₆-CH₃); 2.24, 2.25 (3H, 2s, fenil C₂-CH₃); 3.94, 4.11 (1H, 2q, J=7.3, 6.8 Hz, tiya. C₅-H); 6.20 (1H, s, tiya. C₂-H); 6.81 (1H, d, J=4.4 Hz, imt. C₂-H); 7.07-7.09 (1H, m, fenil C₃-H); 7.17 (1H, td, J=7.8, 1.4 Hz, fenil C₅-H); 7.20-7.26 (1H, m, fenil C₄-H); 7.41, 7.52 (1H, 2d, J=7.8 Hz, fenil C₆-H); 7.91, 8.21 (1H, 2s, CONH); 7.96, 8.01 (1H, 2d, J=4.4 Hz, imt. C₃-H).

*tiya.: tiyazolidinon



ekil 4-17: Madde 4a'nın ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR (Proton decoupled) (125 MHz) (CDCl₃/TMS) (ppm): 15.13, 15.31 (imt. C₆-CH₃); 17.94, 18.00, 19.24 (fenil C₂-CH₃); 27.53, 28.81 (tiya. C₅-CH₃); 38.10, 38.24 (tiya. C₅); 57.60 (tiya. C₂); 112.73, 112.85 (imt. C₂); 115.47, 115.70 (imt. C₅); 120.63, 120.77 (imt. C₃); 125.80, 126.50, 126.62 (fenil C_{5,6}); 128.54, 128.61 (fenil C₃); 130.62, 130.80 (fenil C₄); 134.27, 135.04 (fenil C₂); 136.19, 136.53 (fenil C₁); 148.04 (imt. C₆); 152.17 (imt. C_{7a}); 158.60, 158.72 (amid C=O); 173.58, 173.88 (tiya. C=O).



ekil 4-18: Madde 4a'nin ¹³C-NMR spektrumu (Proton decoupled)

Analiz: C₁₈H₁₈N₄O₂S₂ (386,49) için hesaplanan C:55.94, H:4.69, N:14.50. Bulunan C:56.05, H:4.55, N:14.42.

4.1.9. N-[2-(2-Metoksifenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-6-metilimidazo [2,1-b][1,3]tiyazol-5-karboksamid (4b)

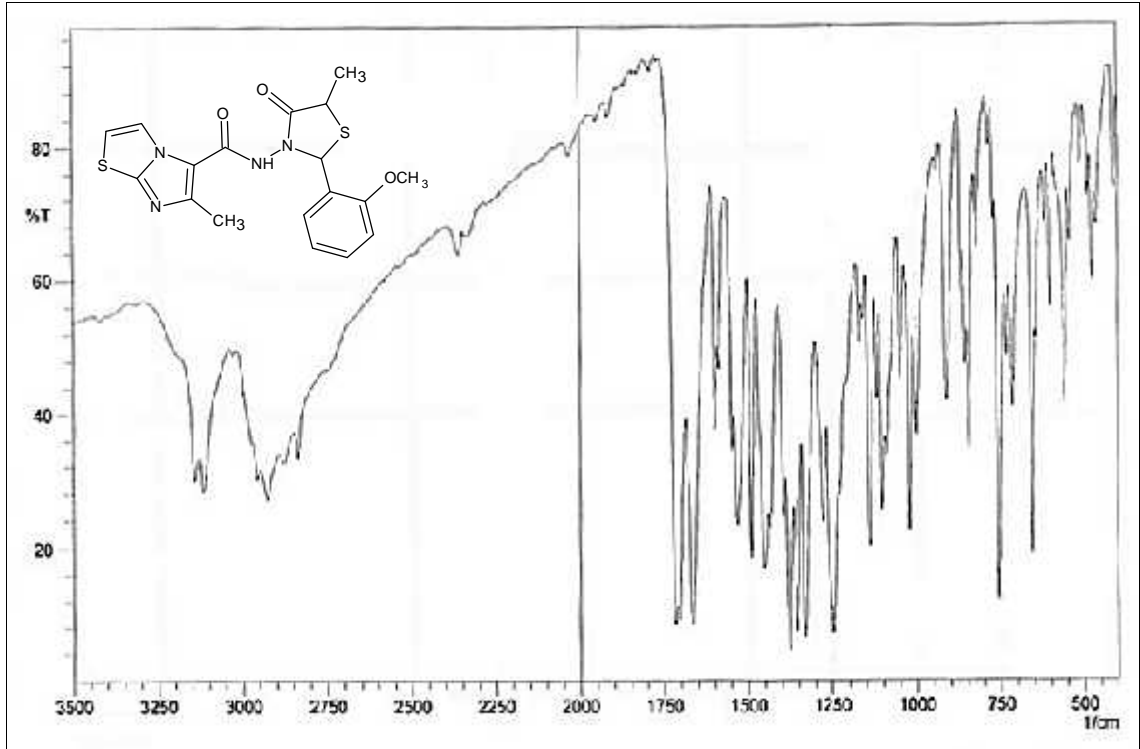
1,57 g (0.005 mol) madde **3b**, 40 mL susuz toluen ve 10 mL 2-merkaptopropiyonik asid'den 3.3.5.'te verilen genel yonteme göre 10 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol-su karı mından billurlandırılarak temizlenir. Beyaz renkli kristaller 224-226°C'de erir. Verim 0,68 g (%67).

Kromatografi: Sistem S₁; 4b-R_f : 0,71 3b-R_f : 0,60 ve Sistem S₂; 4b-R_f : 0,11; 3b-R_f : 0,21.

Spektral Bulgular:

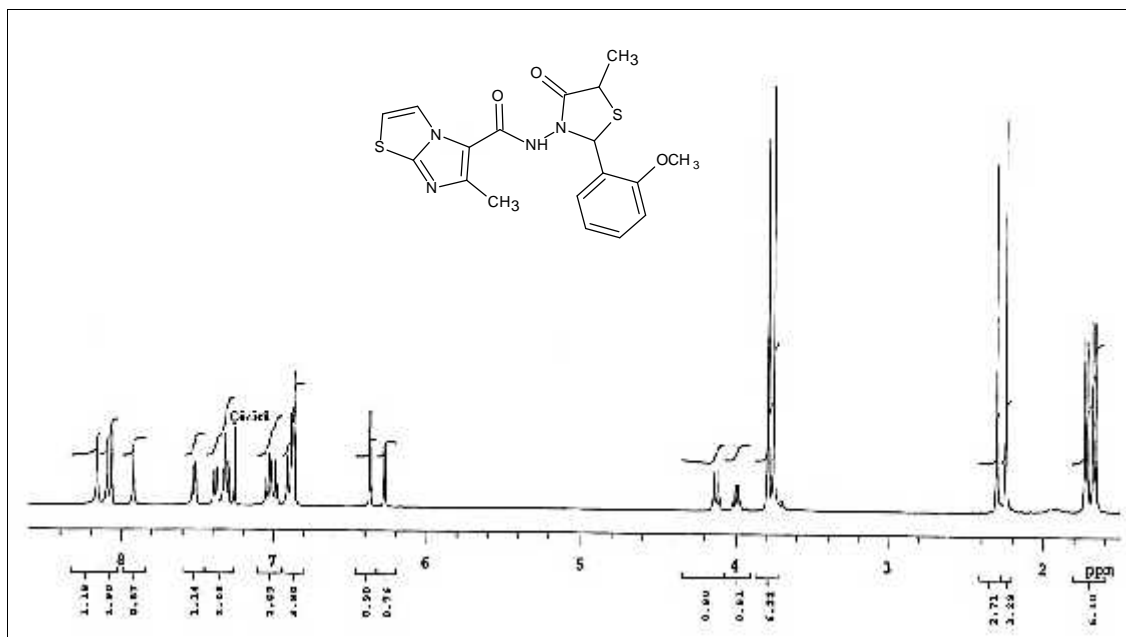
UV (EtOH)_{maks}: 278,0 nm (ϵ 5474); 208,0 nm (ϵ 9901).

IR (cm⁻¹): 3142 (amid N-H gerilme bandı), 3028 (aromatik C-H gerilme bandı), 2927, 2837 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1718 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı), 1666 (amid C=O gerilme bandı), 1600, 1589, 1548, 1531 (aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H e ilme bandları), 1452, 1377 (alifatik C-H e ilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1247 (amid N-H e ilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 758 (aromatik C-H e ilme bandı).



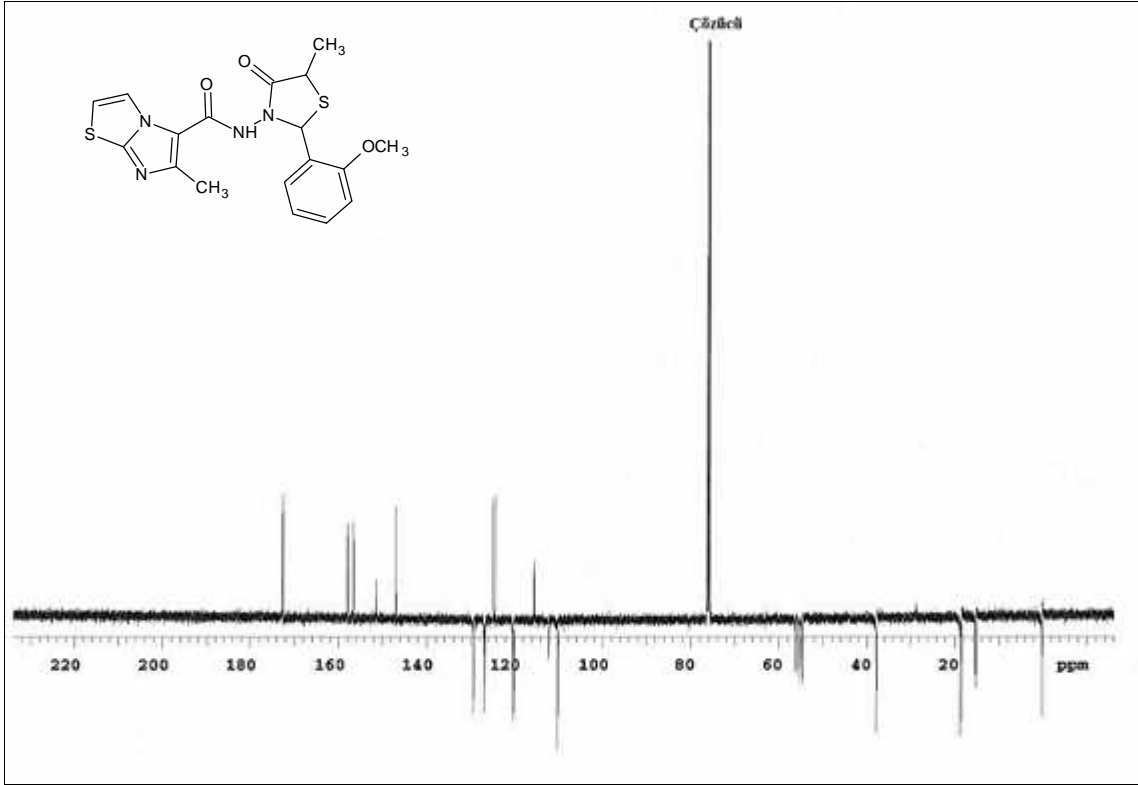
ekil 4-19: Madde 4b'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3/TMS) (ppm): 1.67, 1.72 (3H, 2d, $J=7.2$, 6.8 Hz, tiya. $\text{C}_5\text{-CH}_3$); 2.25, 2.30 (3H, 2s, imt. $\text{C}_6\text{-CH}_3$); 3.75, 3.79 (3H, 2s, OCH_3); 3.99, 4.13 (1H, q, $J=7.2$ Hz; qd, $J=6.8$, 1.2 Hz, tiya. $\text{C}_5\text{-H}$); 6.27, 6.37 (1H, s; d, $J=1.2$ Hz, tiya. $\text{C}_2\text{-H}$); 6.86-6.90 (2H, m, imt. $\text{C}_2\text{-H}$ ve fenil $\text{C}_3\text{-H}$); 6.97-7.05 (1H, m, fenil $\text{C}_5\text{-H}$); 7.32 (1H, td, $J=7.6$, 1.2 Hz, fenil $\text{C}_4\text{-H}$); 7.38, 7.52 (1H, 2dd, $J=7.6$, 1.2 Hz, fenil $\text{C}_6\text{-H}$); 7.92, 8.16 (1H, 2s, CONH); 8.07, 8.10 (1H, 2d, $J=4.0$, 4.8 Hz, imt. $\text{C}_3\text{-H}$).



ekil 4-20: Madde 4b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) (125 MHz) (CDCl_3/TMS) (ppm): 15.20, 15.33 (imt. $\text{C}_6\text{-CH}_3$); 18.40, 18.72 (tiya. $\text{C}_5\text{-CH}_3$); 37.83, 37.87 (tiya. C_5); 54.54, 54.57, 54.60, 54.64 (OCH_3); 55.21, 55.24, 56.01, 56.05 (tiya. C_2); 110.16, 110.18 (imt. C_2); 112.07, 112.08, 112.15, 112.16 (fenil C_3); 115.32, 115.45 (imt. C_5); 120.03, 120.14 (imt. C_3); 120.20, 120.26 (fenil C_5); 124.33, 124.95 (fenil C_1); 126.66, 126.92 (fenil C_6); 129.36, 129.40 (fenil C_4); 146.82 (fenil C_2); 151.29 (imt. C_6); 156.38, 156.64 (imt. C_{7a}); 157.85, 157.96 (amid C=O); 172.52, 172.62 (tiya. C=O).



ekil 4-21: Madde 4b'nin APT spektrumu

Analiz: $C_{18}H_{18}N_4O_3S_2$ (402,49) için hesaplanan C:53.71, H:4.51, N:13.92. Bulunan C:53.82, H:4.63, N:13.91.

4.1.10. 6-Metil-N-{5-metil-2-[4-(metilsülfanil)fenil]-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il} imidazo[2,1-b][1,3]tiyazol-5-karboksamid (4c)

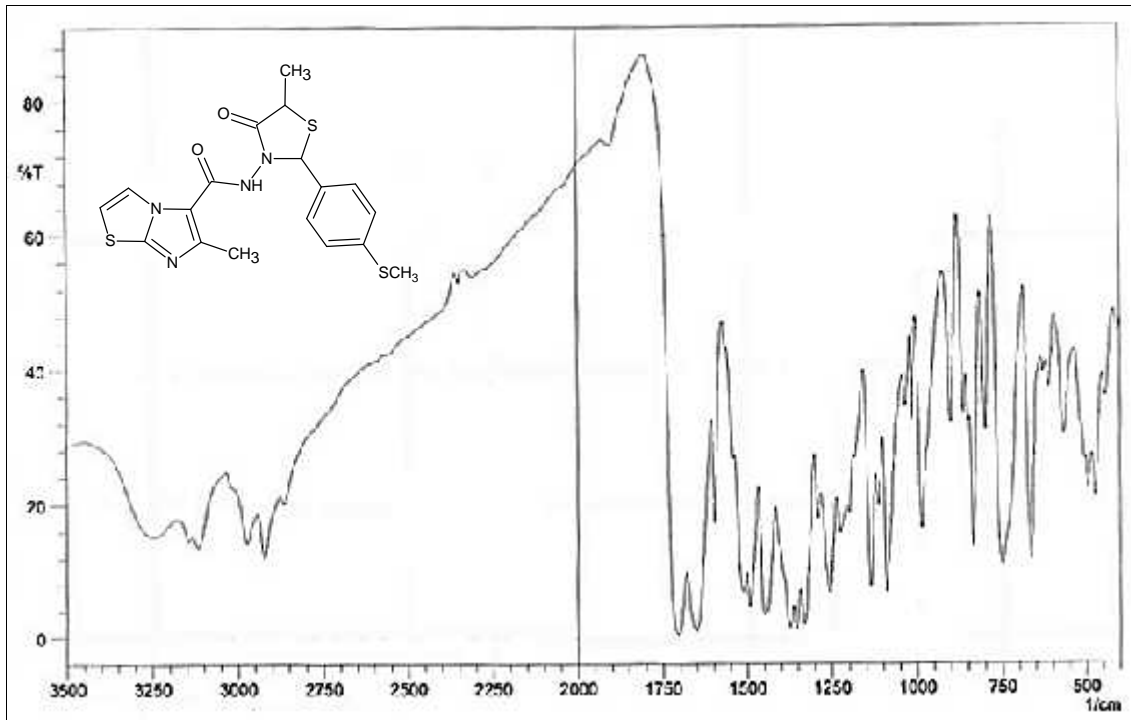
1,66 g (0.005 mol) madde **3c**, 40 mL susuz toluen ve 6 mL 2-merkaptopropiyonik asid'den 3.3.5.'te verilen genel yönteme göre 4 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün 7/3 oranında etil asetat/n-hekzan çözücü karı ımı kullanılarak flash kolon kromatografisi ile temizlenir. Beyaz renkli toz 99-101°C'de erir. Verim 0,35 g (%30).

Kromatografi: Sistem S₁; 4c-R_f : 0,80; 3c-R_f : 0,66 ve Sistem S₂; 4c-R_f : 0,07; 3c-R_f : 0,18.

Spektral Bulgular:

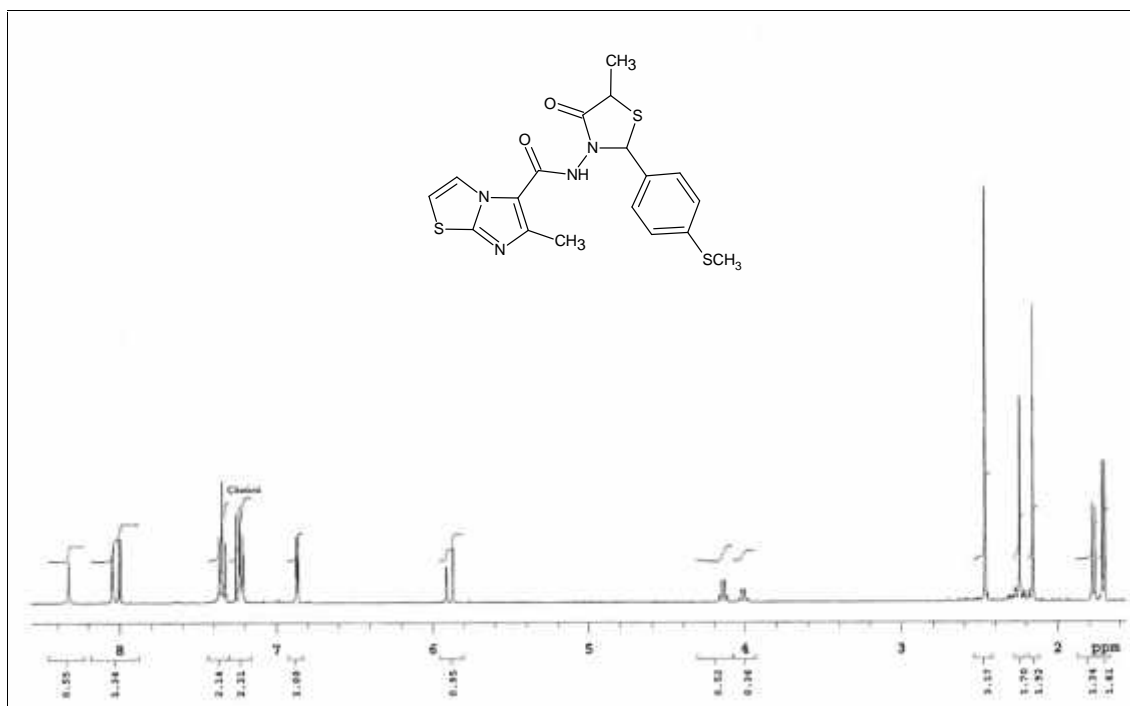
UV (EtOH)_{maks}: 269,0 nm (ϵ 22 435); 212,0 nm (ϵ 23 021).

IR (cm⁻¹): 3479, 3244, 3115 (O-H ve amid N-H gerilme bandları), 3016 (aromatik C-H gerilme bandı), 2974, 2866 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1705 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı), 1653 (amid C=O gerilme bandı), 1597, 1512, 1492 (aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H e ilme bandları), 1448, 1375 (alifatik C-H e ilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1255 (amid N-H e ilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 748 (aromatik C-H e ilme bandı).



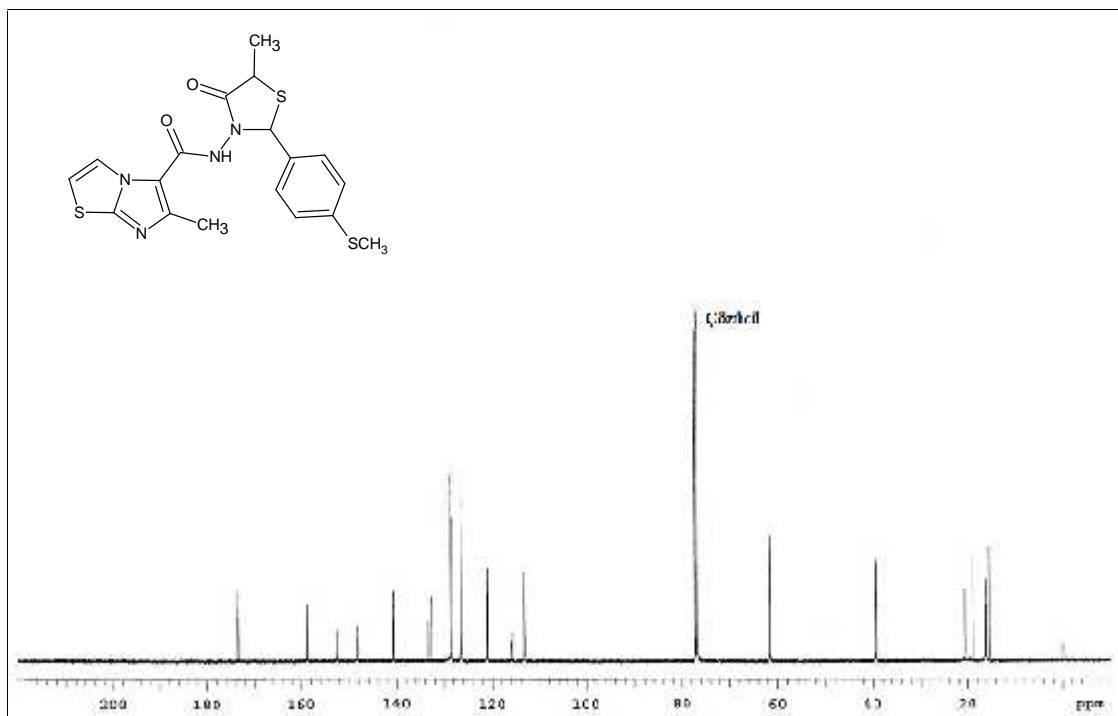
ekil 4-22: Madde 4c'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3/TMS) (ppm): 1.71, 1.77 (3H, 2d, $J=7.4, 7.0$ Hz, tiya. $\text{C}_5\text{-CH}_3$); 2.16, 2.24 (3H, 2s, imt. $\text{C}_6\text{-CH}_3$); 2.46, 2.47 (3H, 2s, SCH_3); 4.02, 4.14 (1H, 2qd, $J=7.4, 7.0, 1.6, 1.2$ Hz, tiya. $\text{C}_5\text{-H}$); 5.87, 5.92 (1H, 2d, $J=1.6, 1.2$ Hz, tiya. $\text{C}_2\text{-H}$); 6.87, 6.88 (1H, 2d, $J=4.4$ Hz, imt. $\text{C}_2\text{-H}$); 7.21-7.24 (2H, m, fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 7.32-7.37 (2H, m, fenil $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 8.01, 8.05 (1H, 2d, $J=4.4$ Hz, imt. $\text{C}_3\text{-H}$); 8.04, 8.33 (1H, 2s, CONH).

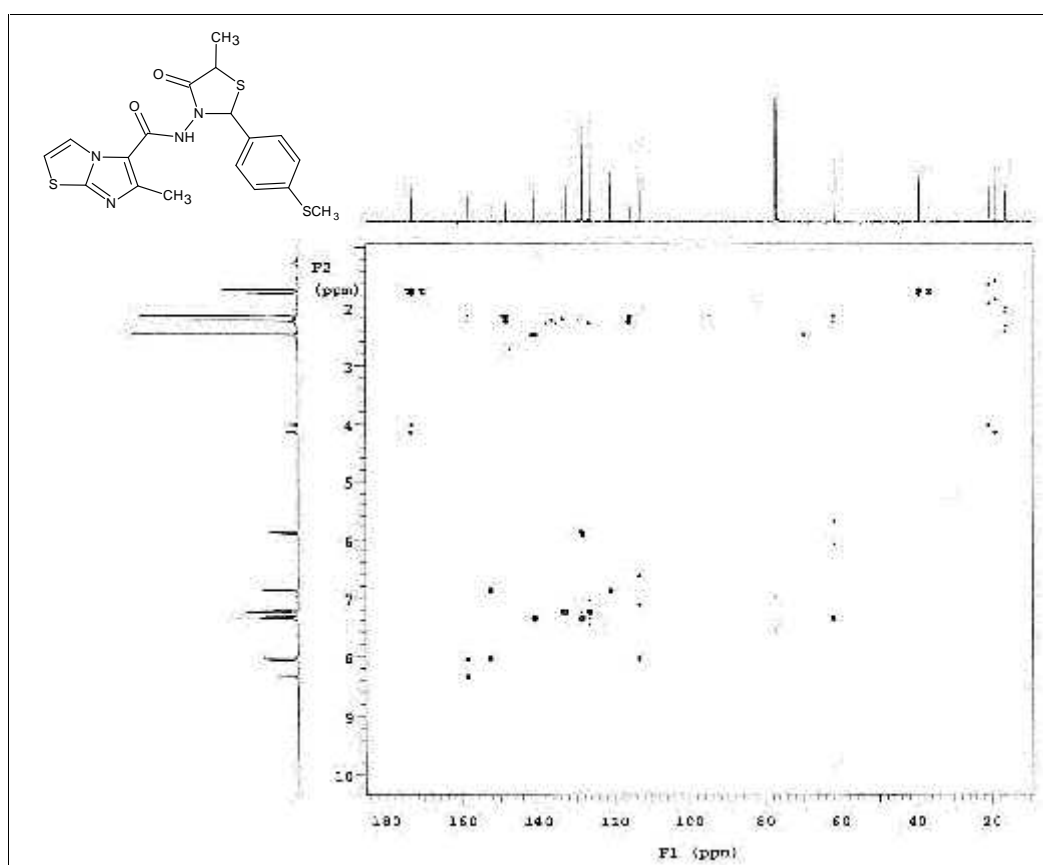


ekil 4-23: Madde 4c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$ (Proton decoupled) (100 MHz) (CDCl_3/TMS) (ppm): 15.42 (SCH_3); 16.06, 16.23 (imt. $\text{C}_6\text{-CH}_3$); 18.86, 20.54 (tiya. $\text{C}_5\text{-CH}_3$); 39.08, 39.34 (tiya. C_5); 61.62 (tiya. C_2); 113.20, 113.33 (imt. C_2); 115.77, 115.99 (imt. C_5); 120.95, 121.09 (imt. C_3); 126.34, 126.42 (fenil $\text{C}_{3,5}$); 128.28, 128.67 (fenil $\text{C}_{2,6}$); 132.67, 133.40 (fenil C_1); 140.60, 140.72 (fenil C_4); 148.15, 148.24 (imt. C_6); 152.35 (imt. C_{7a}); 158.63, 158.72 (amid C=O); 173.40, 173.54 (tiya. C=O).



ekil 4-24: Madde 4c'nin ^{13}C -NMR spektrumu (Proton decoupled)



ekil 4-25: Madde 4c'nin HMBC spektrumu

Analiz: C₁₈H₁₈N₄O₂S₃. 0,5 H₂O. 0,5 C₂H₅OH (450,60) için hesaplanan C:50.60, H:4.88, N:12.43. Bulunan C:50.48, H:4.47, N:12.32.

4.1.11. N-(5-Metil-2-{2-[(4-klorofenil)sülfanil]fenil}-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-6-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karboksamid (4d)

2,50 g (0.005 mol) madde **3d**, 40 mL susuz toluen ve 8 mL 2-merkaptopropiyonik asid'den 3.3.5.'te verilen genel yöntemle göre 10 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol-su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Beyaz renkli kristaller 230-232°C'de erir. Verim 0,37 g (%25).

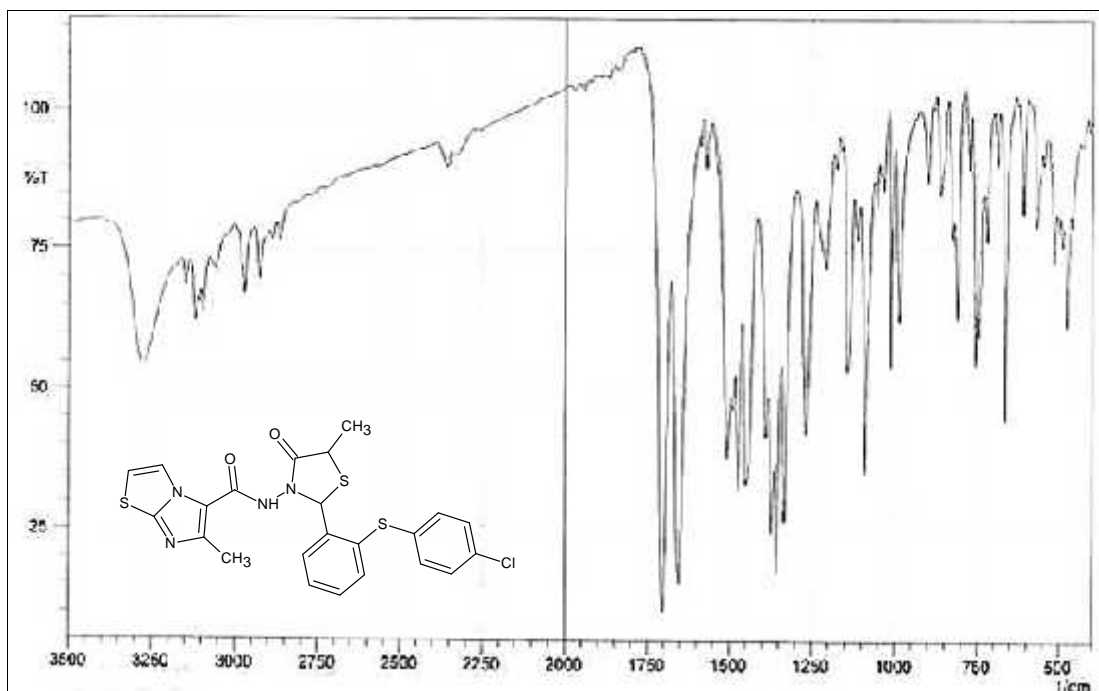
Kromatografi: Sistem S₁; **4d**-R_f : 0,76; **3d**-R_f : 0,89 ve Sistem S₂; **4d**-R_f : 0,31; **3d**-R_f : 0,68.

Spektral Bulgular:

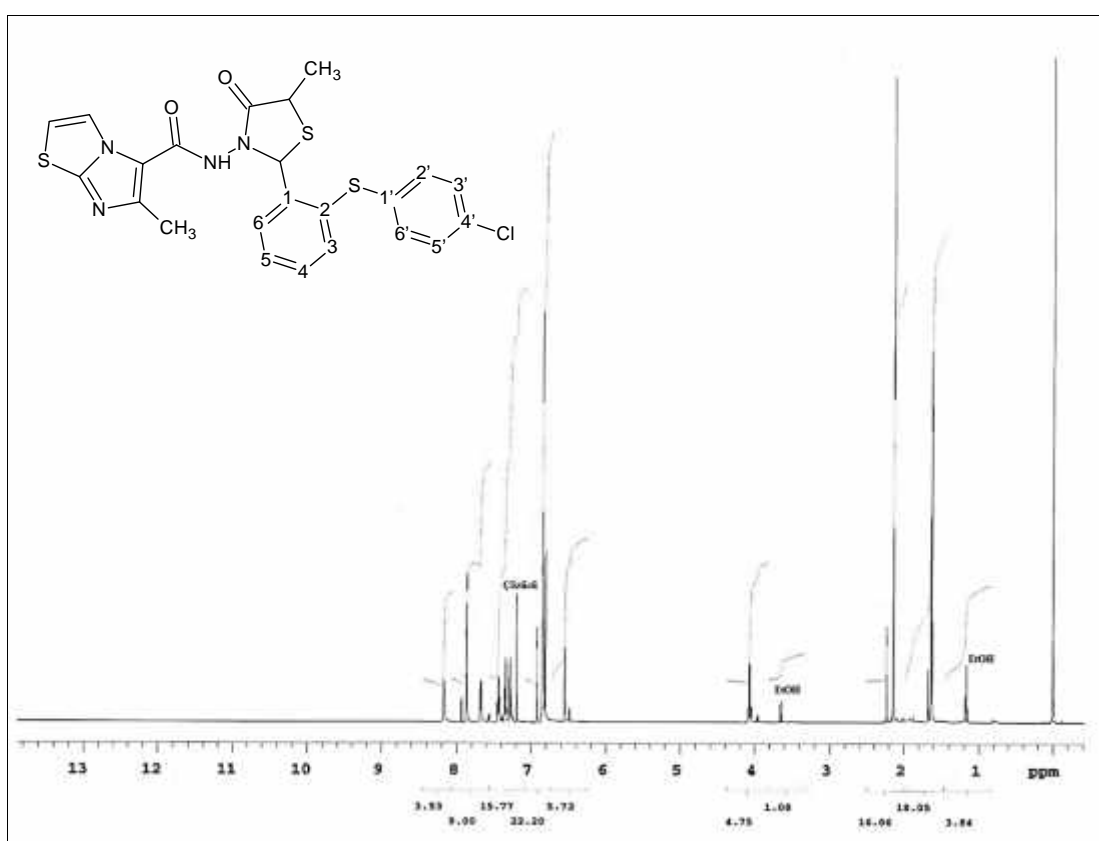
UV (EtOH)_{maks}: 278,0 nm (ϵ 5717); 209,0 nm (ϵ 25 960).

IR (cm⁻¹): 3277, 3118 (amid N-H gerilme bandları), 3075 (aromatik C-H gerilme bandı), 2970, 2864 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1703 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı), 1654 (amid C=O gerilme bandı), 1570, 1508, 1475 (aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H e ilme bandları), 1450, 1357 (alifatik C-H e ilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1269 (amid N-H e ilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 746 (aromatik C-H e ilme bandı).

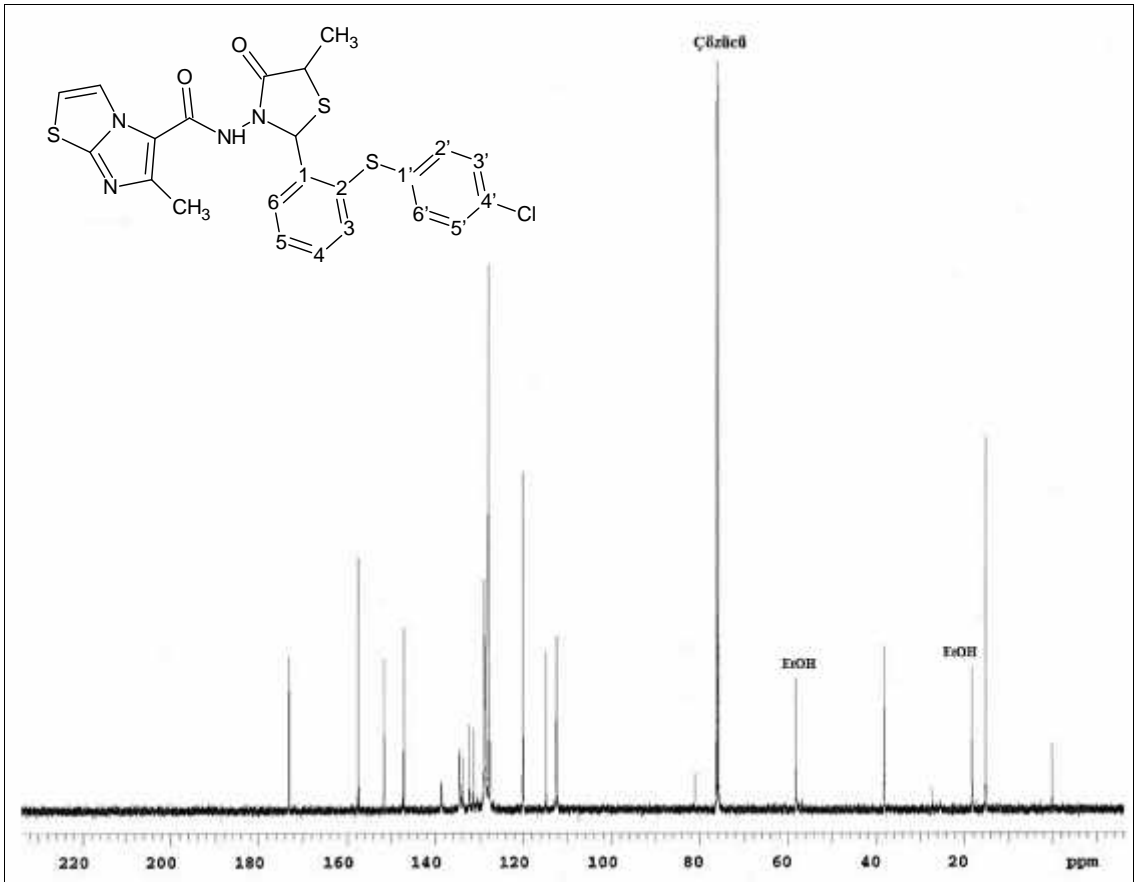
¹H-NMR (500 MHz) (CDCl₃/TMS) (ppm): 1.63, 1.67 (3H, 2d, J=7.3, 6.8 Hz, tiya. C₅-CH₃); 2.14, 2.23 (3H, 2s, imt. C₆-CH₃); 3.95, 4.07 (1H, 2q, J=7.3, 6.8 Hz, tiya. C₅-H); 6.49, 6.55 (1H, 2s, tiya. C₂-H); 6.82 (1H, d, J=4.4 Hz, imt. C₂-H); 6.85, 6.92 (4H, 2s, fenil C_{2',3',5',6'}-H); 7.24-7.29 (1H, m, fenil C₃-H); 7.32-7.35 (1H, m, fenil C₅-H); 7.39, 7.44 (1H, 2t, J=7.3 Hz, fenil C₄-H); 7.57, 7.68 (1H, 2d, J=7.8 Hz, fenil C₆-H); 7.87, 7.94 (1H, 2d, J=4.4 Hz, imt. C₃-H); 8.17 (1H, s, CONH).



ekil 4-26: Madde 4d'nin IR spektrumu

ekil 4-27: Madde 4d'nin ^1H -NMR spektrumu

¹³C-NMR (Proton decoupled) (125 MHz) (CDCl₃/TMS) (ppm): 15.19 (imt. C₆-CH₃); 27.25 (tiya. C₅-CH₃); 38.24 (tiya. C₅); 81.03 (tiya. C₂); 112.39 (imt. C₂); 114.78 (imt. C₅); 119.98 (imt. C₃); 127.61 (fenil C₅); 128.01, 128.09 (fenil C_{3',5'}); 128.85, 128.94 (fenil C₄); 130.48 (fenil C₃); 131.37, 131.55 (fenil C_{2',6'}); 132.23, 132.42 (fenil C₆); 133.84 (fenil C_{4'}); 134.24 (fenil C₂); 134.57 (fenil C_{1'}); 138.66 (fenil C₁); 147.00, 147.35 (imt. C₆); 151.53, 151.63 (imt. C_{7a}); 157.40, 157.79 (amid C=O); 173.00 (tiya. C=O).



ekil 4-28: Madde 4d'nin ¹³C-NMR spektrumu (Proton decoupled)

Analiz: C₂₃H₁₉ClN₄O₂S₃ (515,07) için hesaplanan C:53.63, H:3.72, N:10.88. Bulunan C:53.57, H:4.10, N:11.21.

4.1.12. N-[2-(3-Bromofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-6-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiyazol-5-karboksamid (4e)

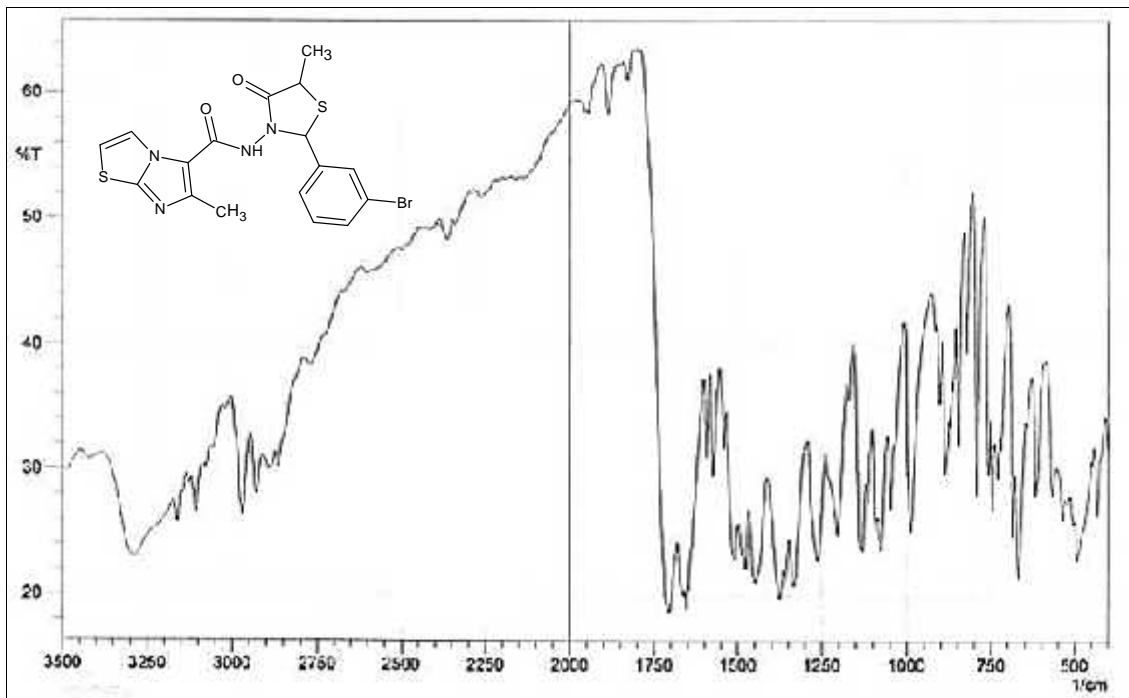
1,82 g (0.005 mol) madde **3e**, 40 mL susuz toluen ve 6 mL 2-merkaptopropiyonik asid'den 3.3.5.'te verilen genel yönteme göre 6 saat ısıtılarak elde edilir. Ham rn etanol-su karı ımından billurlandırılarak temizlenir. Beyaz renkli kristaller 125-126°C'de erir. Verim 0,67 g (%59).

Kromatografi: Sistem S₁; **4e**-R_f : 0,80; **3e**-R_f : 0,70 ve Sistem S₂; **4e**-R_f : 0,18; **3e**-R_f : 0,26.

Spektral Bulgular:

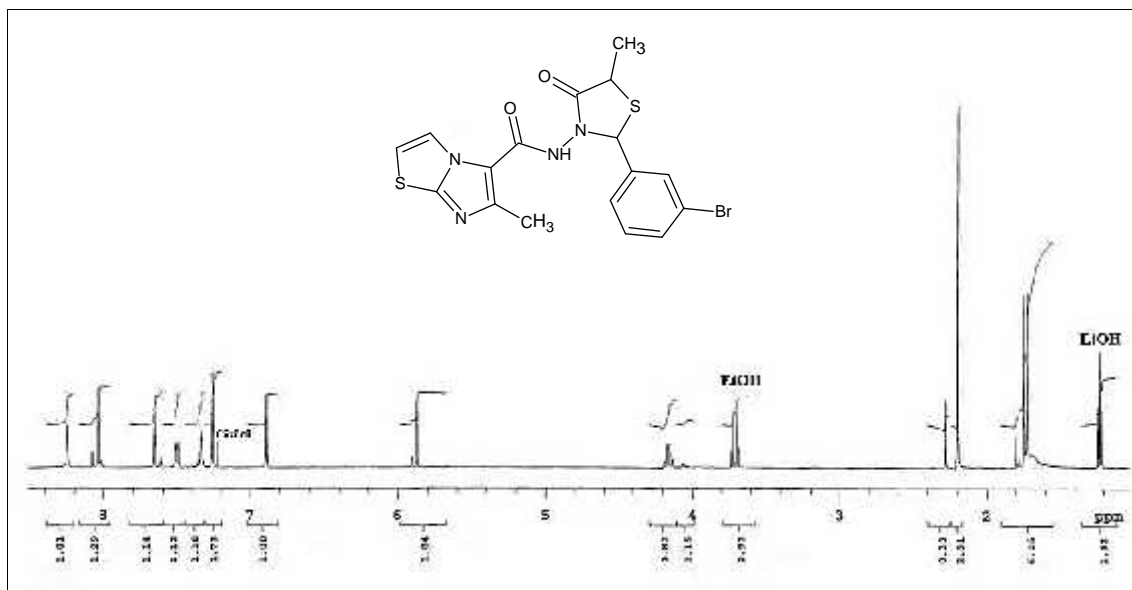
UV (EtOH)_{maks}: 280,0 nm (ε 5326); 211,0 nm (ε 23 561).

IR (cm⁻¹): 3292, 3107 (amid N-H gerilme bandları), 3059 (aromatik C-H gerilme bandı), 2970, 2866 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1705 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı), 1653 (amid C=O gerilme bandı), 1595, 1575, 1541, 1508 (aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H e ilme bandları), 1448, 1375 (alifatik C-H e ilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1263 (amid N-H e ilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 746 (aromatik C-H e ilme bandı).



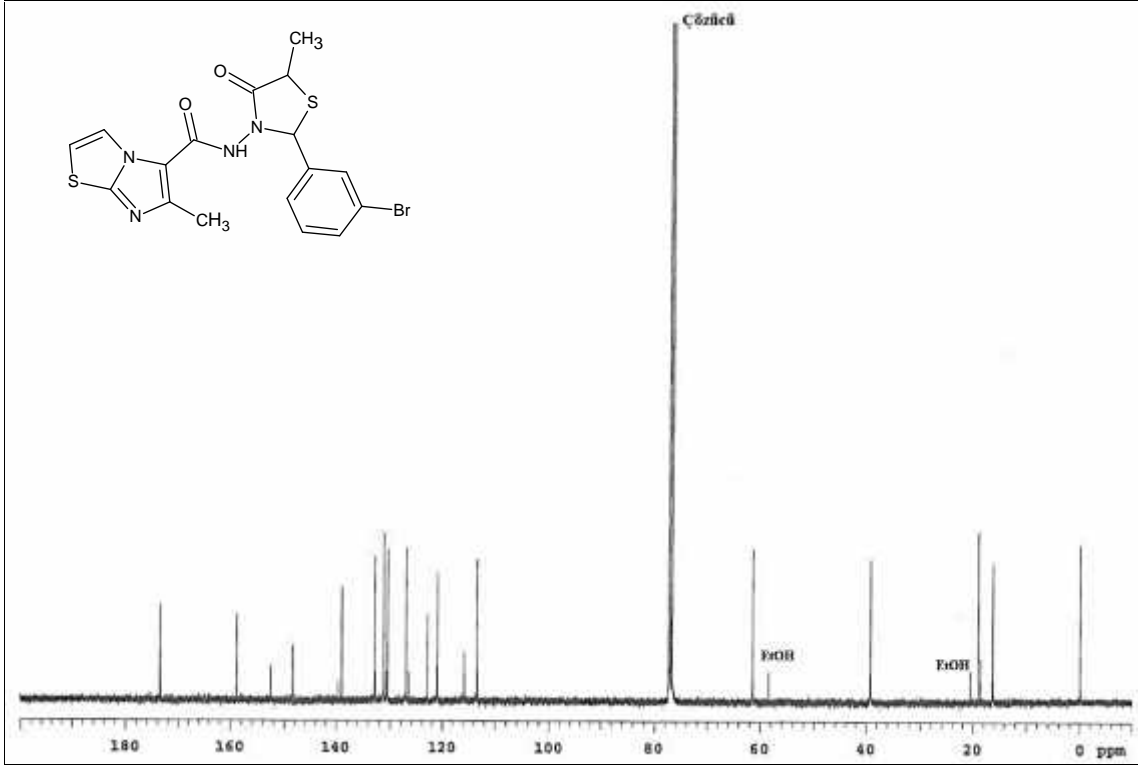
ekil 4-29: Madde 4e'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3/TMS) (ppm): 1.73, 1.79 (3H, 2d, $J=7.2$, 6,8 Hz, tiya. $\text{C}_5\text{-CH}_3$); 2.20, 2.28 (3H, 2s, imt. $\text{C}_6\text{-CH}_3$); 4.06, 4.16 (1H, 2qd, $J=7.2$, 6,8, 1,2 Hz, tiya. $\text{C}_5\text{-H}$); 5.87, 5.91 (1H, 2d, $J=1.2$ Hz, tiya. $\text{C}_2\text{-H}$); 6.88, 6.89 (1H, 2d, $J=4.4$ Hz, imt. $\text{C}_2\text{-H}$); 7.25-7.27 (1H, m, fenil $\text{C}_5\text{-H}$); 7.33-7.36 (1H, m, fenil $\text{C}_6\text{-H}$); 7.50-7.52 (1H, m, fenil $\text{C}_4\text{-H}$); 7.61-7.66 (1H, m, fenil $\text{C}_2\text{-H}$); 8.01, 8.25 (1H, 2s, CONH); 8.03, 8.05 (1H, 2d, $J=4.4$ Hz, imt. $\text{C}_3\text{-H}$).



ekil 4-30: Madde 4e'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$ (Proton decoupled) (100 MHz) (CDCl_3/TMS) (ppm): 16.15, 16.31 (imt. $\text{C}_6\text{-CH}_3$); 18.42, 18.96 (tiya. $\text{C}_5\text{-CH}_3$); 39.15, 39.28 (tiya. C_5); 61.27, 61.30 (tiya. C_2); 113.24, 113.37 (imt. C_2); 115.75 (imt. C_5); 120.99, 121.12 (imt. C_3); 122.98, 123.01 (fenil C_3); 126.53, 126.98 (fenil C_6); 130.39, 130.47 (fenil C_4); 130.74, 131.12 (fenil C_5); 132.63, 132.75 (fenil C_2); 138.88, 139.63 (fenil C_1); 148.39 (imt. C_6); 152.55 (imt. C_{7a}); 158.77, 158.86 (amid C=O); 173.42, 173.54 (tiya. C=O).



ekil 4-31: Madde 4e'nin ¹³C-NMR spektrumu (Proton decoupled)

Analiz: C₁₇H₁₅BrN₄O₂S₂ (451,36) için hesaplanan C:45.24, H:3.35, N:12.41. Bulunan C:45.09, H:3.28, N:11.83.

4.1.13. N-[2-(2,6-Diklorofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-6-metilimidazo [2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karboksamid (4f)

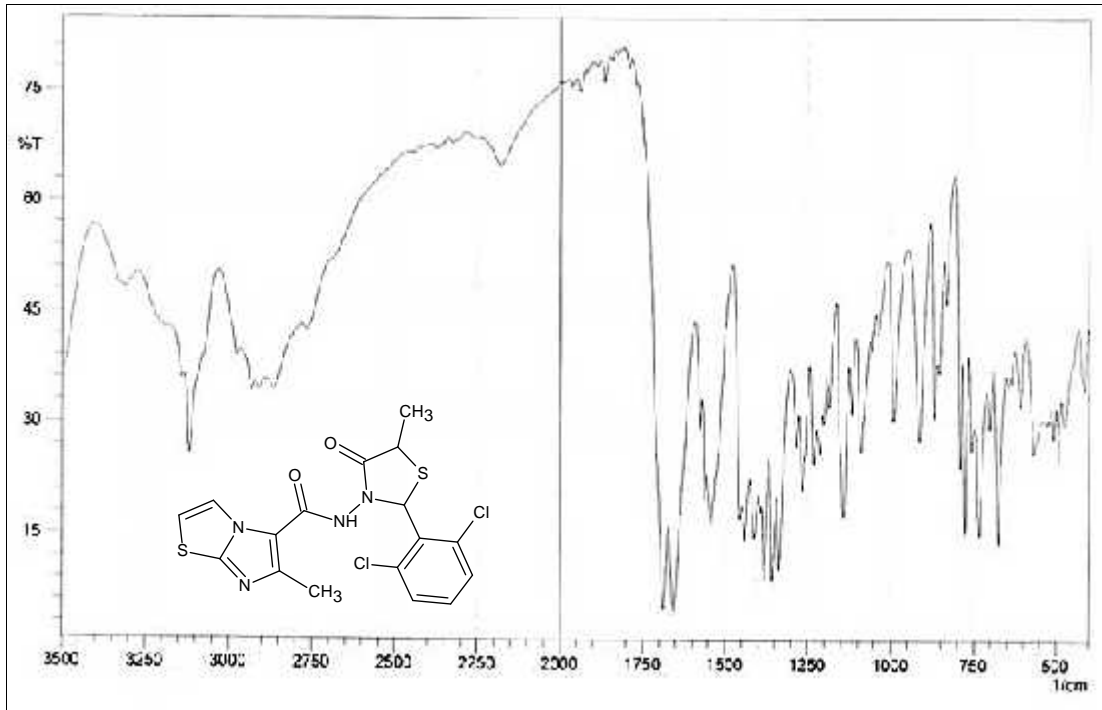
1,76 g (0.005 mol) madde **3f**, 40 mL susuz toluen ve 10 mL 2-merkaptopropiyonik asid'den 3.3.5.'te verilen genel yönteme göre 5 saat ısıtılarak elde edilir. Ham ürün etanol-su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Beyaz renkli, pul ekilli kristaller 156-158°C'de erir. Verim 0,68 g (%62).

Kromatografi: Sistem S₁; **4f**-R_f : 0,74; **3f**-R_f : 0,80 ve Sistem S₂; **4f**-R_f : 0,19; **3f**-R_f : 0,34.

Spektral Bulgular:

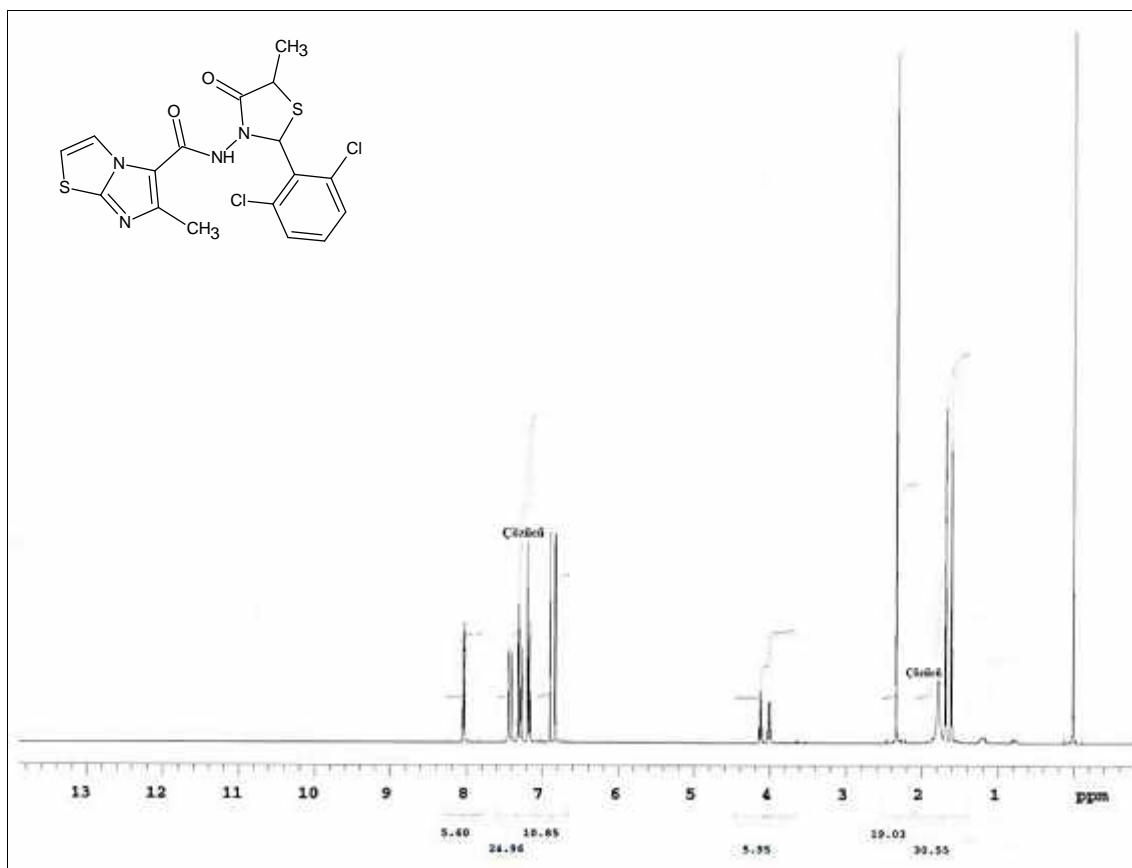
UV (EtOH)_{maks}: 279,0 nm (ϵ 2163); 213,0 nm (ϵ 13 329).

IR (cm⁻¹): 3300, 3309, 3116 (O-H ve amid N-H gerilme bandları), 3060 (aromatik C-H gerilme bandı), 2978, 2868 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1685 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı), 1654 (amid C=O gerilme bandı), 1575, 1562, 1541 (aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H e ilme bandları), 1440, 1382 (alifatik C-H e ilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1265 (amid N-H e ilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 775 (aromatik C-H e ilme bandı).



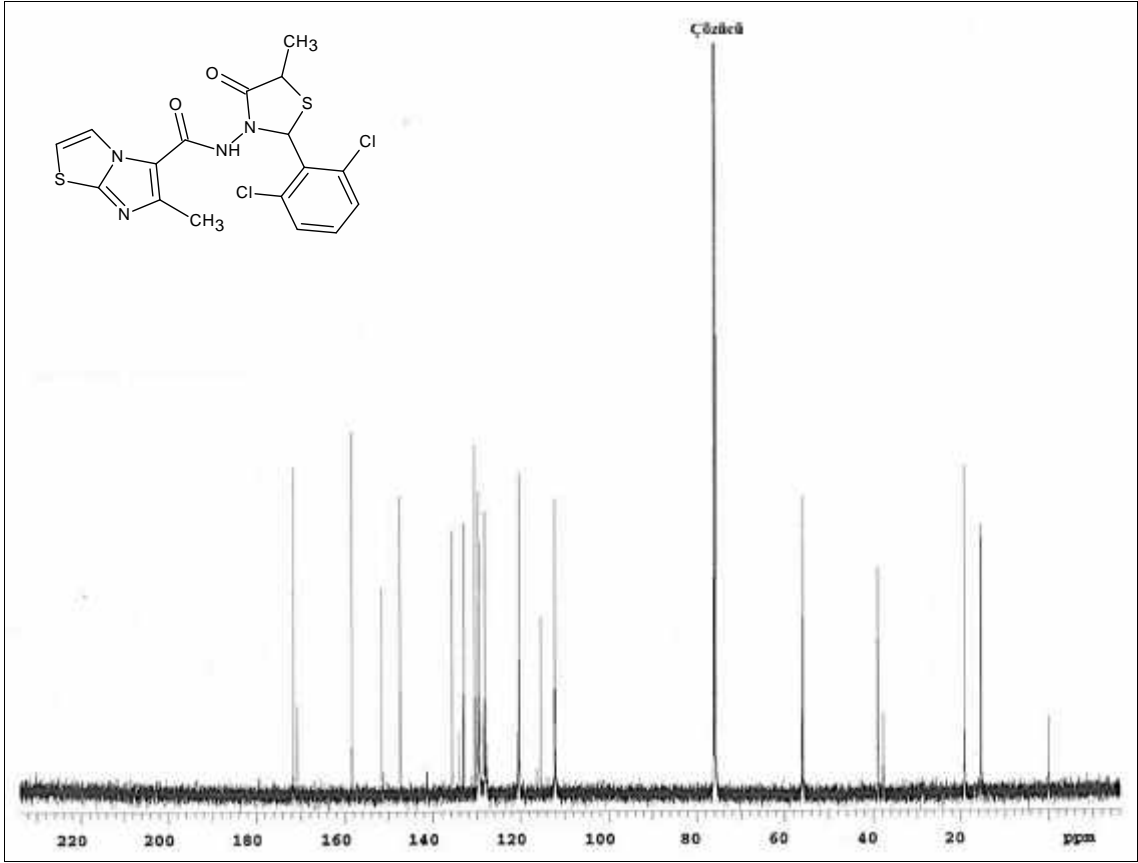
ekil 4-32: Madde 4f'nin IR spektrumu

¹H-NMR (500 MHz) (CDCl₃/TMS) (ppm): 1.61, 1.69 (3H, 2d, J=7.3, 6.8 Hz, tiya. C₅-CH₃); 2.34 (3H, s, imt. C₆-CH₃); 4.01, 4.13 (1H, 2q, J=7.3, 6.8 Hz, tiya. C₅-H); 6.83 (1H, d, J=4.4 Hz, imt. C₂-H); 6.89 (1H, s, tiya. C₂-H); 7.16, 7.17 (1H, 2t, J=8.3, 7.8 Hz, fenil C₄-H); 7.26-7.29 (1H, m, fenil C₃-H/C₅-H); 7.31, 7.32 (1H, 2s, fenil C₅-H/C₃-H); 7.40, 7.44 (1H, 2s, CONH); 8.04, 8.05 (1H, 2d, J=4.4 Hz, imt. C₃-H).



ekil 4-33: Madde 4f'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$ (Proton decoupled) (125 MHz) (CDCl_3/TMS) (ppm): 15.42, 15.43 (imt. $\text{C}_6\text{-CH}_3$); 19.13 (tiya. $\text{C}_5\text{-CH}_3$); 37.71, 38.95 (tiya. C_5); 55.79, 55.81 (tiya. C_2); 112.11, 112.13, 112.17, 112.18 (imt. C_2); 115.29, 115.32 (imt. C_5); 120.20, 120.22, 120.67 (imt. C_3); 127.76, 127.87, 128.18, 128.34 (fenil $\text{C}_{3,5}$); 129.35, 129.46, 129.71, 129.84 (fenil C_4); 130.54 (fenil C_1); 133.00, 133.14, 134.18, 135.65 (fenil $\text{C}_{2,6}$); 147.23, 147.28 (imt. C_6); 151.54 (imt. C_{7a}); 158.40, 158.42 (amid C=O); 170.69, 171.55 (tiya. C=O).



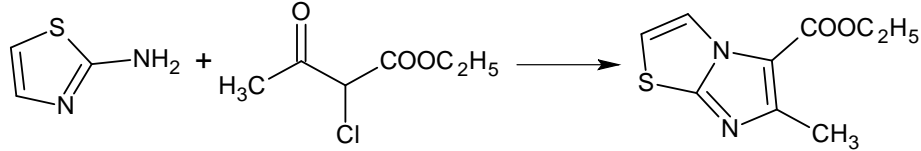
ekil 4-34: Madde 4f'nin ^{13}C -NMR spektrumu (Proton decoupled)

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (459,37) için hesaplanan C:44.45, H:3.51, N:12.20.
Bulunan C:44.75, H:3.61, N:12.29.

5. TARTI MA

5.1. Etil 6-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karboksilat (1)

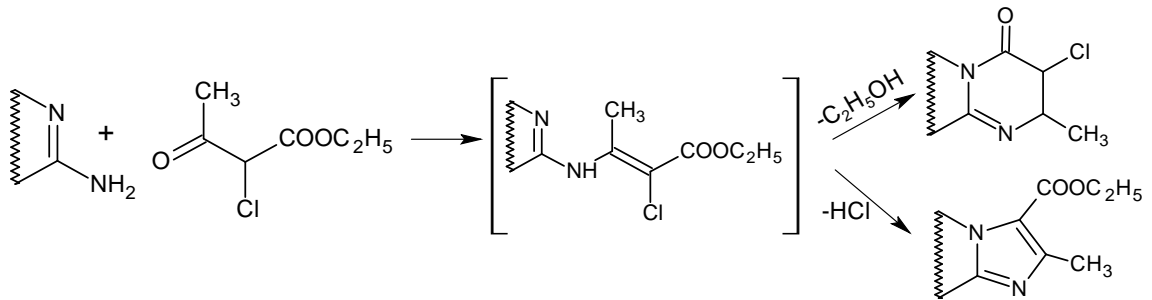
Etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat, 2-aminotiyazol ve etil -kloroasetoasetatın reaksiyonundan elde edilir (17, 30, 241).



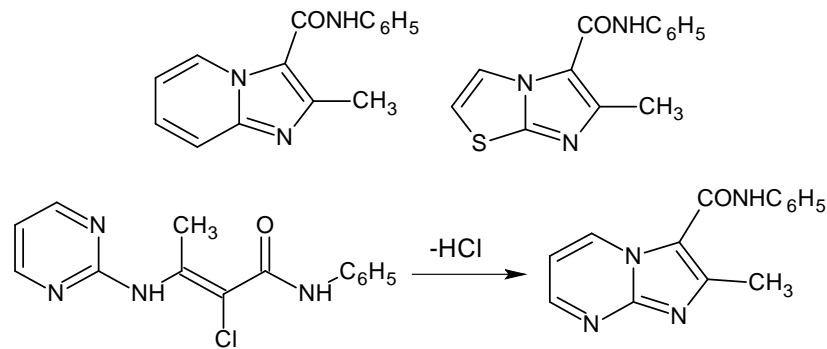
Literatürdeki mevcut çalı malarda -kloroasetoasetik asid etil esterinin primer aromatik aminlerle verdi i reaksiyonlarda önce su çıkı ıyla -kloroenamin yapısının olu tu u, daha sonra siklizasyonun gerçekleşti i dü ünülmü tür.

1976 Yılında Böhme ve Weisel adlı ara tırmacılar, bisiklik heteroaromatik maddeler sentezlemek amacıyla, çe itli 2-aminoheteroaromatik bile ikleri etil -kloroasetoasetat ile reaksiyona sokmu lar ve bu reaksiyonların olu um mekanizmalarını inceleyerek enamin ara ürünü üzerinden halkaların kapandı mını belirtmi lerdir. Kullanılan amin bile i ne göre, bazen tek bazen de iki siklizasyon ürününün olu tu u gözlenmi tir.

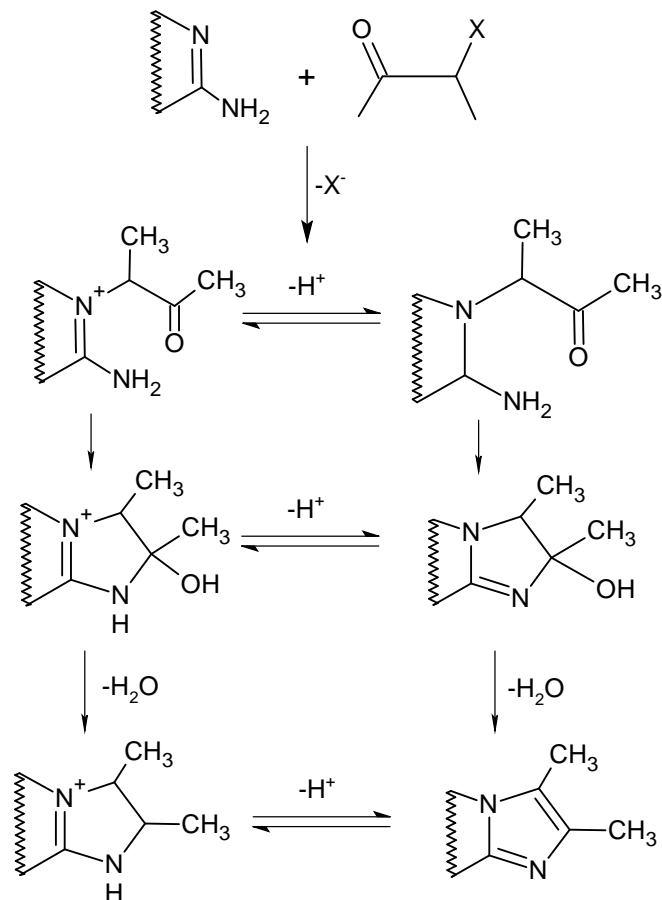
Etil -kloroasetoasetatın 2-aminopiridin ile reaksiyonundan imidazo[1,2-*a*]piridin ve pirido[1,2-*a*]pirimidon halka sistemleri olu urken; 2-aminotiyazol ve 2-aminopirimidin ile verdi i reaksiyonlardan sırasıyla imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve imidazo[1,2-*b*]pirimidin yapıları elde edilmi ancak -kloroenaminler izole edilememi tir (241).



Aynı çalı mada, -kloroasetoasetik asid anilid türevinin 2-aminotiyazol, 2-aminopiridin ve 2-aminopirimidin ile verdi i reaksiyonlardan çe itli bisiklik/ heterosiklik ürünler de elde edilmi ve 2-aminopirimidin ile olan reaksiyonda -kloroenamin yapısı izole edilerek bisiklik sisteme geçi yapılmı tır (241).

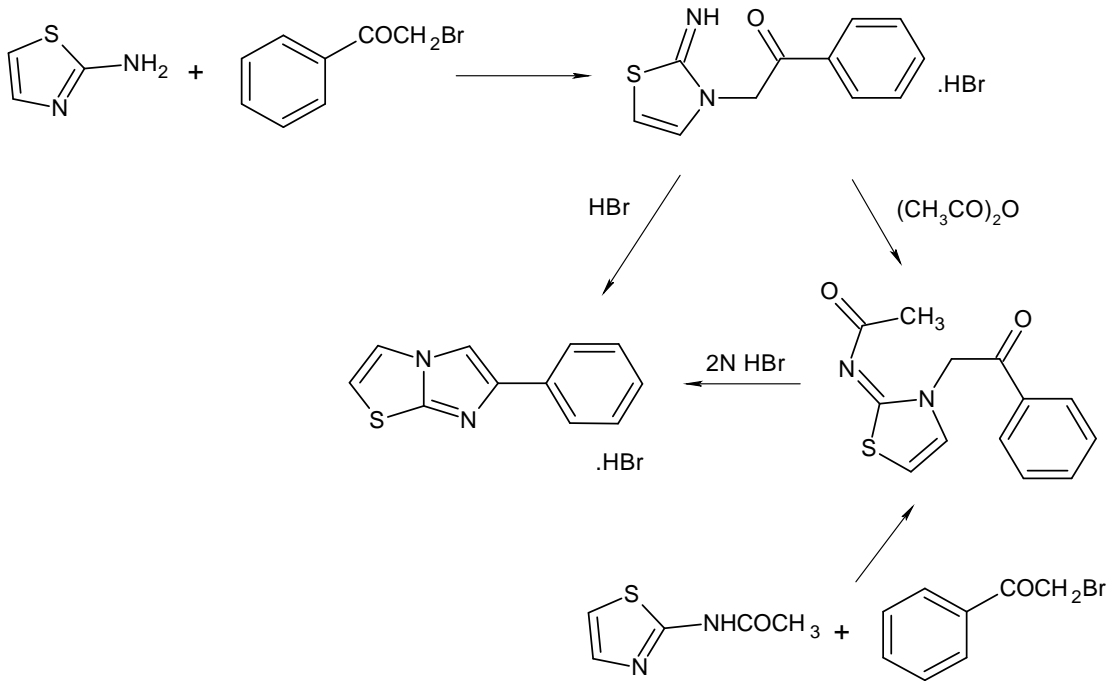


Etil -kloroasetoasetatın klor içeren karbonunun halka azotuna yönelmesi ile ba layan ve takip eden su kaybından sonra siklizasyonun gerçekleşti ini bildiren mekanizma çalı maları da literatürde mevcuttur (242).

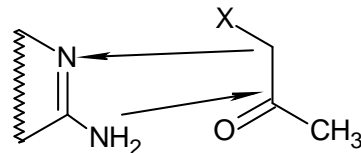


2-Aminotiyazol'ün alkilasyon ve protonlanma reaksiyonları halka azotu üzerinden gerçekleşirken; açıl halojenürler, anhidridler ve sülfonil klorürler ile reaksiyonun 2-konumundaki amin üzerinden yürüdüğü ve reaksiyonun 3-konumundan gerçekleştiği inde bile ikilerin reaktantlara ayrıldığı veya 2-konumundaki amine yerle mek üzere yeniden düzenlendiği bildirilmiştir (243).

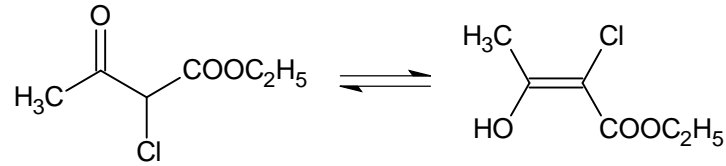
Kickhöfen ve Kröhnke bir başka halo keton bileşiği -bromoasetofenonun 2-aminotiyazol ile reaksiyonundan 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazolü sentezlemiştir ve aynı reaksiyonu, primer amin grubu asetillenerek kapatılmış 2-asetilaminotiyazol ile tekrarladıklarında aynı maddeyi elde ederek halo ketonun α -karbonunun halka azotuna bağlandığını kanıtlamışlardır (6).



Bulgular, α -halo ketonlarla heterosiklik aminler arasında gerçekleşen reaksiyonlarda halka içi azot atomu ile halojenin bağlandığı karbon atomunun; primer amin azot atomuyla da karbonil karbonunun bağlanacağını göstermektedir fakat önceliğin hangi şekilde olduğu kesin olarak belirlenmemektedir. Literatürde bu konudaki genel eğilim, reaksiyonun halo ketonun α -karbonunun halka içi azotuna hücumu ile başladığı yönündedir (11, 16, 20, 37, 42, 242).



Etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat de i ik reaksiyon ko ullarında oldukça dü ük verimlerle elde edilebilmektedir. Reaktantların, ekimolar oranda kullanılarak, etanollü ortamda 6-8 saat ısıtılmasıyla yürütülen sentezlerde en çok %20 verime ula ılabilmektedir (17, 30, 241). Bu dü ük verim, etil -kloroasetatın sp^2 hibritle mi karbon atomunun üzerinde bulunan klor atomunun reaktivitesinin azalması ve halkanın ya da halka üzerindeki sübstitüentlerin etkisiyle açıklanabilir (8, 16).

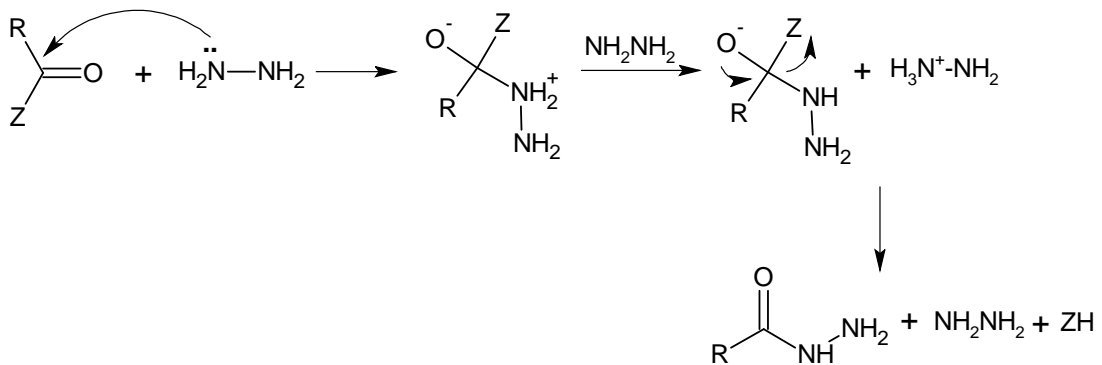


Etanollü ortamda amin bile i inin miktarını esterin iki katı alarak reaksiyon yürütüldü ünde, ortamda a ırı nükleofilik merkez bulunması nedeniyle etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat bile i i oldukça iyi bir verimle (%34-43) elde edilmektedir. Aynı zamanda, etil -kloroasetatın a ırısından kaynaklanan toksik ve lakrimatör etkiden de korunulmaktadır (244).

5.2. 6-Metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid (2)

Hidrazid sentezinde en fazla kullanılan metod, karboksilik asid esterlerinin hidrazin hidrat ile muamele edilmesidir. Reaksiyon, ya oda ısısında kendili inden gerçekleşir ya da kullanılan esterin reaktivitesine ba lı olarak iyi bir verime ula ılıncaya kadar de i en sürelerde ısıtma i lemiyle yürütülür.

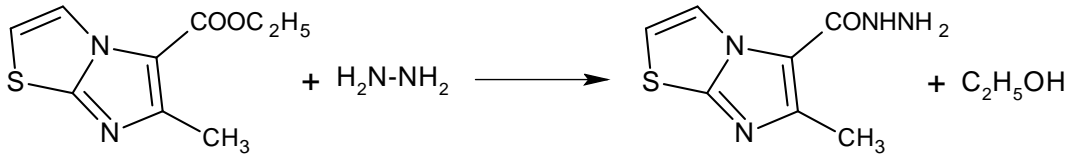
Esterlerin hidrazinle verdikleri reaksiyonlarda, karbonil bile iklerinin amonyakla amid olu turdu u mekanizma dü ünülerek; hidrazinin karbonil grubuna nükleofilik atak yapmasıyla reaksiyonların ba ladı ı dü ünülmektedir (245).



Açılma reaksiyonu, açıl grubunun ba lı oldu u azot atomunun yanında di er azot atomunun da nükleofilikli ini azaltır ve diaçilhidrazin olu umu ancak uzun süreli ısıtma gibi daha iddetli ko ullar altında gerçeikle ir. Diaçilhidrazin (sekonder hidrazid) yan ürünü olu umu ortamda fazla miktarda hidrazin bulunmasıyla engellenebilir.

Amid sentezi esnasında kullanılan di er açılma ajanları (asid anhidridleri veya klorürleri) çok dü ük reaktivite gösteren esterler için kullanılabilir. Fakat bu ajanların hidrazin ile reaksiyonu, olması gereken monoaçilasyon reaksiyonuyla sınırlı kalmaz ve diaçilhidrazin olu umuyla sonlanır. Açılasyon ajanı eter, benzen, hekzan gibi çözücülerle seyreltilerek ya da so ukta hidrazinin üzerine damla damla ilave edilerek sekonder hidrazidin olu um reaksiyonu yava latılabilir.

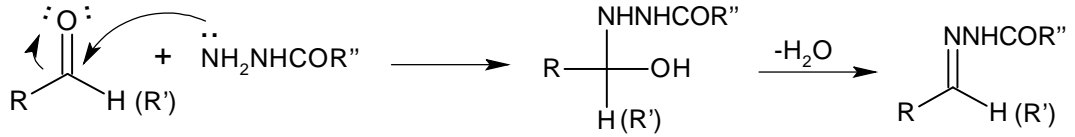
Bu ara tırmada, ilkel madde olarak kullanılan 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid (2), etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilatın absolü etanol içeren ortamda hidrazin hidratla muamelesinden elde edilmi tir (51, 246).



5.3. 6-Metil-N'-(süstitüe fenilmetiliden)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazidler (3a-f)

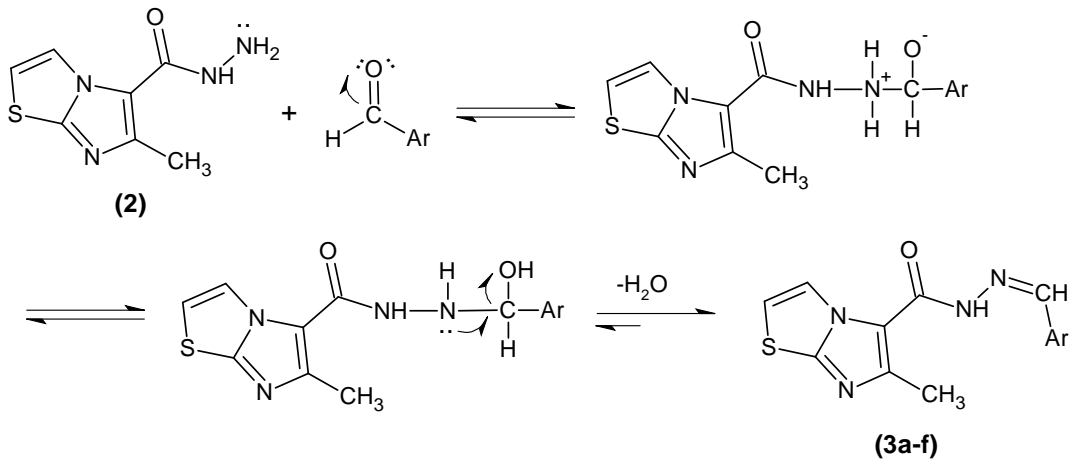
Hidrazidlerin aldehid veya ketonlarla kondensasyonu sonucunda ortamdan su ayrılarak hidrazon bile iklerinin olu tu u bilinmektedir. Karbonil komponenti olarak aromatik aldehidler kullanıldı nda kolay ilerleyerek yüksek verimle sonuçlanan bu tip reaksiyonlar, ketonlar ile çalı ıldı nda daha yüksek sıcaklık ve daha uzun reaksiyon süreleri gerektirebilir. Bazı reaksiyonlarda olu an suyun kurutucu maddelerle veya azeotrop olu turarak reaksiyon ortamından uzakla tırılması gerekir. Ortama katalitik miktarda asid eklenmesi, keton karbonilinin üzerindeki pozitif yükü arttıracı ndan nükleofilik katımı ve suyun ayrılmasını kolayla tırır (247, 248).

Ba langıçta C=O ba ına katım reaksiyonu yürür. Bu ba polardır ve nükleofil, pozitif yüklü C atomuna hücum eder.

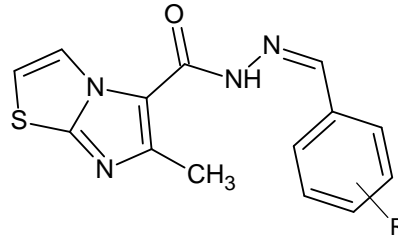


Katım ürünü su kaybederek son ürünü olu turur. Ortama asid ilavesiyle karbon atomunun pozitifli i artar ve nükleofilin ba lanması kolayla ır.

Çalı mamızda hidrazid-hidrazon yapısındaki 6-metil-*N'*-(süstitüe fenilmetiliden)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazidler (**3a-f**), 6-metilimidazo [2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazidin (**2**) etanollü ortamda geri çeviren so utucu altında süstitüe aldehydlerle 1-4 saat ısıtılması sonucunda %68-96 verimle kazanılmı tır (Tablo 5-1).



Tablo 5-1: Hidrazon türevlerinin (3a-f) bazı analitik özellikleri ve verimleri



Bileşik	R	Kapak Formül (M.A.)	Verim (%)	E.d. (°C)	Elementel Analiz		
					Hesaplanan	Bulunan	
					%C	%H	%N
3a	CH ₃ (2-)	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ OS .H ₂ O. C ₂ H ₅ OH (362,45)	93	192-194	56,33	6,12	15,46
					56,56	5,88	15,41
3b	CH ₃ O (2-)	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ S .0,5 C ₂ H ₅ OH (337,40)	96	185-187	56,91	5,04	16,60
					57,07	5,13	16,87
3c	CH ₃ S (4-)	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ OS ₂ (330,43)	78	200-202	54,52	4,27	16,96
					54,07	3,63	16,88
3d	(4-ClC ₆ H ₄)S (2-)	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₄ OS ₂ (426,94)	78	244-246	56,26	3,54	13,12
					56,37	3,09	13,33
3e	Br (3-)	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₄ OS (363,23)	88	238-240	46,29	3,05	15,42
					46,75	2,83	15,76
3f	Cl (2,6-)	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ OS (353,23)	68	253-255	47,60	2,85	15,86
					47,60	2,38	16,12

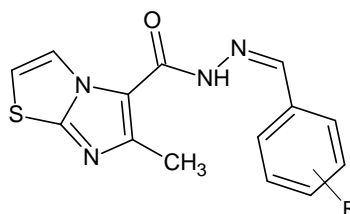
5.3.1. UV Verileri

Literatürde imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve türevlerine ait UV bulgularının kısıtlı olması, spektrum alınırken kullanılan çözücülerin çeşitliliği ve bu çalışmalarda sübstitüentlerin absorpsiyon maksimumlarına etkisinin açıklanmaması kıyaslamayı güçleştirmektedir.

Çalışma kapsamındaki **3a-f** bileşiklerinin elde edilmesinde başlangıç maddesi olarak kullanılan 6-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazidin (**2**) UV spektrumunda 207 ve 277 nm'de iki bant izlenmektedir. **3a-f** numaralı bileşiklerde de benzer şekilde 207-216 nm ve 236-328 nm'de iki ayrı bant gözlemlenmiştir (Tablo 5-2).

2 numaralı bileşikten **3a**, **3b**, **3e** ve **3f** numaralı bileşiklere geçildiğinde 277 nm'de izlenen maksimumdaki 26-51 nm'lik kırmızıya kayma, moleküle yeni eklenen sübstitüe benziliden artırımın konjugasyona katkısıyla açıklanabilir. **3c** ve **3d** maddelerinin spektrumlarında gözlenen uzun dalga boyundaki hipsokromik kayma ise, alkil/aryl sübstitüe sülfür gruplarının hacimli olmaları nedeniyle molekülün konformasyonel yapısını etkilediği ve konjugasyona katılımı engellediği şeklinde açıklanabilir.

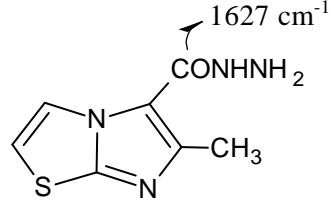
Tablo 5-2: Hidrazon türevlerinin (3a-f) UV karakteristikleri



Bileşik	R	maks EtOH nm (ε)	
3a	CH ₃ (2-)	313,0 (25 510)	208,0 (11 964)
3b	CH ₃ O (2-)	328,0 (15 089)	211,0 (11 694)
3c	CH ₃ S (4-)	236,0 (8 492)	207,0 (19 066)
3d	(4-ClC ₆ H ₄)S (2-)	259,0 (12 125)	213,0 (20 408)
3e	Br (3-)	314,0 (33 708)	212,0 (16 091)
3f	Cl (2,6-)	303,0 (15 471)	216,0 (11 374)

5.3.2. IR Verileri

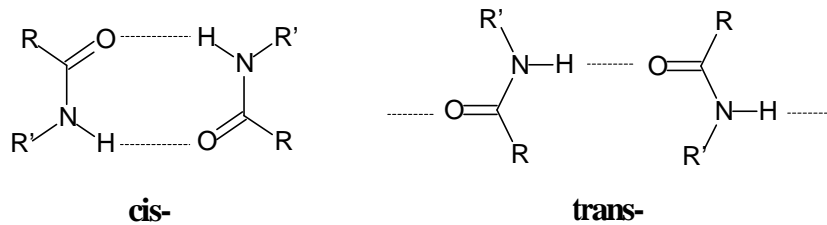
İkkel madde olarak kullanılan 6-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazidin (**2**) KBr içinde alınan IR spektrumunda N-H gerilme bandları 3290 cm^{-1} ve 3217 cm^{-1} 'de, C=O gerilme bandı ise 1627 cm^{-1} 'de izlenmektedir (192).



3a, **3c** numaralı bileşiklerde N-H gerilme bandları sırasıyla 3288 , 3111 cm^{-1} ve 3211 , 3115 cm^{-1} 'de iki ayrı band olarak izlenirken; **3b**, **3d**, **3e** ve **3f** numaralı bileşiklerde aynı band 3184 - 3147 cm^{-1} 'de tek olarak izlenmiştir. **3a-f** bileşiklerinin C=O gerilme bandları ise 1662 - 1622 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.

Literatüre göre, sekonder amidlerin C=O gerilme bandı katı fazda 1680 - 1630 cm^{-1} 'de; N-H gerilme titremin bandları ise hidrojen bağıolu turmamı *trans*- ve *cis*- konformasyonlarda sırasıyla 3460 - 3440 cm^{-1} ve 3440 - 3420 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Bu değerlerin daha derin çözeltilerde ve katı fazda artan moleküller arası hidrojen bağı nedeniyle 3330 - 3270 cm^{-1} (*trans*-) ve 3180 - 3140 cm^{-1} (*cis*-) değerlerine kayabildiği bilinmektedir (249).

İkkel madde **2** ve **3a-f** numaralı bileşiklerin N-H fonksiyonları için saptanan IR değerleri literatürde bilinen N-H için verilen değerlere uymaktadır. Bu bulgular gerek hidrazid türevi, gerekse **3a-f** numaralı bileşiklerde bulunan sekonder amid grubunun *trans*- ve *cis*- konformasyonlarda moleküller arası hidrojen bağı yaptığını düşündürmektedir.



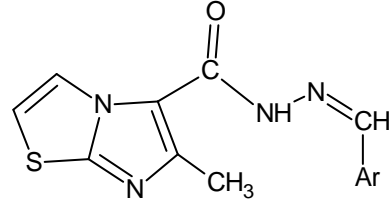
Hidrazid-hidrazon yapısının oluşumuyla yapıya katılan C=N grubuna ait absorpsiyon bandlarının, şiddetleri de belirlebilir olmakla birlikte, genellikle C=C gerilme titreşimlerinden daha kuvvetli oldukları bildirilmiştir (250). Bu bandlar, aromatik C=C ve C=N gerilme bölgesine olan yakınlıkları sebebiyle spektrumlarda ayrı pik olarak saptanamamıştır; sekonder amidlerde 1570-1515 cm⁻¹ bölgesinde görülen N-H eylemleri ve C-N gerilme titreşimleri arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan amid II bandları ve hidrazid-hidrazon türevlerinde aromatik C=C ve C=N gerilme titreşim bandları ile birlikte 1625-1483 cm⁻¹ bölgesinde de değerlendirilmiştir (249).

Aromatik =C-H gerilme bandları 3107-3032 cm⁻¹'de gözlenmektedir, 2995-2837 cm⁻¹'deki bandlar ise alifatik C-H gerilme titreşimlerinden (asimetrik ve simetrik) kaynaklanmaktadır. 1259-1240 cm⁻¹ bölgesinde gözlenen bandlar C-N-H grubunun N-H eylemleri ve C-N gerilme titreşimlerinden meydana gelen amid III bandları olarak yorumlanmıştır. Aromatik C-H düzlemsel eylemleri ise 773-729 cm⁻¹'de gözlenmektedir.

IR spektrumları ve elementel analiz sonuçlarının değerlendirilmesi ile **3a** bileşiminin saflaşma amalarında bir mol su molekülü tuttuğu belirlenmiştir. Karakteristik O-H bandı IR spektrumunda literatürle uyumlu şekilde 3394 cm⁻¹'de gözlenmiştir (249).

3a-f numaralı bileşiklerin IR bulguları toplu olarak Tablo 5-3'de verilmektedir.

Tablo 5-3: Hidrazon türevlerinin (3a-f) IR verileri



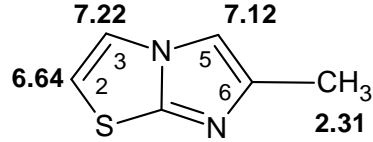
Band	3a	3b	3c	3d	3e	3f
O-H* / N-H g.b.**	3394* / 3288 3111	3184	3211 3115	3147	3151	3157
Aromatik C-H g.b.	3057	3032	3049	3086	3107	3041
Alifatik C-H g.b. (asim. ve sim.)***	2970 2893	2968 2837	2989 2870	2995 2875	2983 2848	2975 2875
Amid C=O g.b.	1639	1624	1635	1624	1662	1622
Hidrazon C=N g.b., Aromatik C=C ve C=N g.b., Amid N-H e.b.	1608 1595 1537 1483	1598 1554 1485	1625 1598 1537 1494	1593 1564 1537	1602 1593 1558 1527	1602 1583 1548 1489
Alifatik C-H e.b. **** (asim. ve sim.)	1456 1388	1462 1382	1454 1379	1475 1377	1400 1352	1435 1379
Amid N-H e.b. ve C-N g.b.	1240	1246	1244	1247	1259	1242
Aromatik C-H e.b.	752	746	729	754	738	773

* madde 3a'nın kristal suyu O-H gerilme bandı

** g.b: gerilme bandı *** asim. ve sim.: asimetrik ve simetrik **** e.b: e ilme bandı

5.3.3. ¹H-NMR Verileri

1981 Yılında Marchetti ve ark. tarafından 6-metilimidazo[2,1-*b*][1.3]tiyazolün CDCl₃ içinde alınan spektrumunda gözlenen kimyasal kayma ve etkileme değerleri aşağıdaki gibi bildirilmiştir (251).

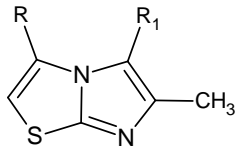


$$J_{2,3} = 4.4 \text{ Hz}$$

$$J_{3,5} = 1.0 \text{ Hz}$$

$$J_{2,5}, J_{2,6}, J_{5,6}, J_{3,6} = 0$$

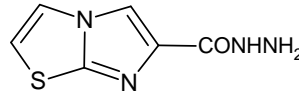
3a-f bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarını belirleyebilmek için literatürde kayıtlı aşağıda formülleri verilen benzer bileşiklerin imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₆-CH₃, C₂-H, C₃-H ile N=CH ve CONH protonlarına ait kimyasal kayma değerleri Tablo 5-4'de verilmiştir.



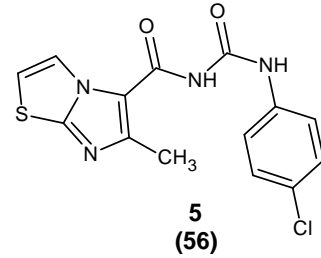
1 R: H, R₁: COOC₂H₅ (30)

2 R: CH₃, R₁: COOC₂H₅ (46)

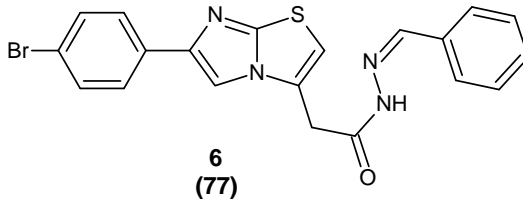
3 R: H, R₁: CONHNH₂ (252)



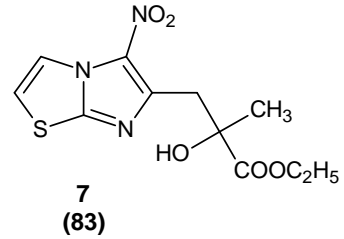
4
(51)



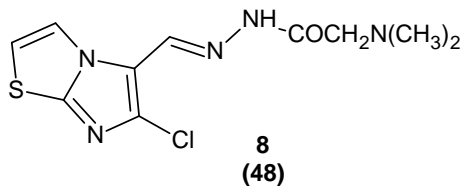
5
(56)



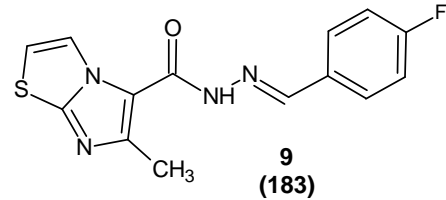
6
(77)



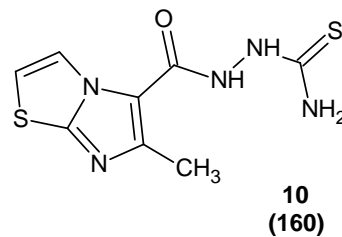
7
(83)



8
(48)



9
(183)



10
(160)

Tablo 5-4: Bazı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin C₆-CH₃, C₂-H, C₃-H, N=CH ve CONH protonlarına ait kimyasal kayma değerleri (ppm)

Madde	C ₆ -CH ₃	C ₂ -H	C ₃ -H	N=CH	CONH	Çözücü
1	2.61	6.85	8.00	-	-	CDCl ₃
2	2.24*	6.21	-	-	-	CDCl ₃
	2.42					
3	2.44	7.32	8.02	-	9.01	DMSO-d ₆
4	-	7.37	7.98	-	9.36	DMSO-d ₆
5	2.60	7.48	8.12	-	10.28**	DMSO-d ₆
					10.65	
6	-	6.95	-	7.91	11.51	DMSO-d ₆
				8.08	11.62	
7	-	7.16	8.26	-	-	CDCl ₃
8	-	7.06	8.50	8.32	10.25	CDCl ₃
9	2.51	7.38	8.03	8.33	11.36	DMSO-d ₆
10	2.55	7.32	8.08	-	9.42	DMSO-d ₆

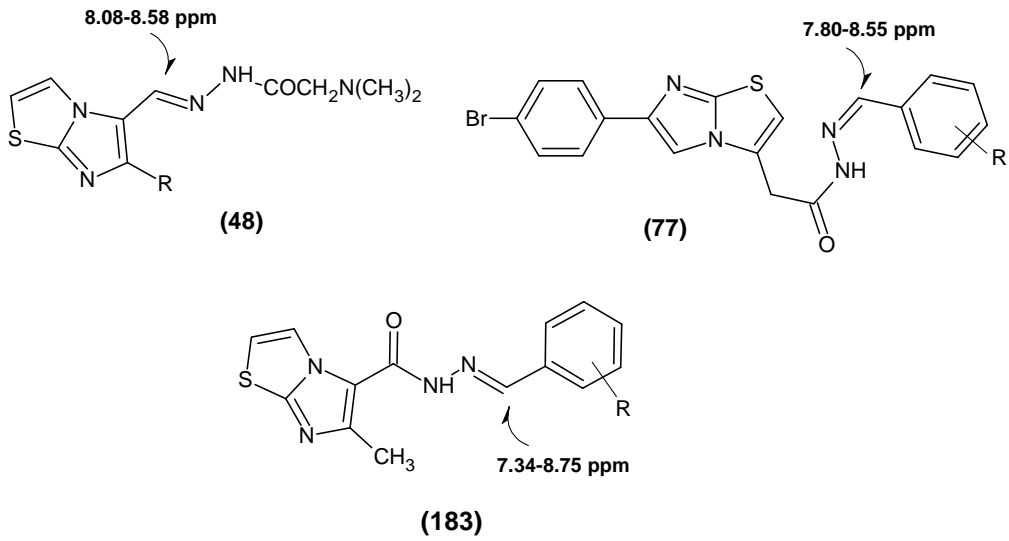
* 3- ve 6- konumlarındaki CH₃ protonları birlikte gözlenmiştir.

** p-klorofenil halkasına bağlı amid protonu

Tablodan görüldüğü üzere, imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasına ve ona bağlı sübstitüentlere ait protonların kimyasal kayma değerleri çözücünün veya sübstitüentlerin durumuna göre değişlik göstermektedir.

Literatürde kayıtlı olmayan **3a-f** bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında ba langıç maddesi hidrazidin (**2**) 4.49 ppm’de izlenen NH_2 rezonansının izlenmemesi ve yapıya katılan benziliden artı na ili kin 8,04-8.57 ppm’de yeni rezonansların izlenmesi beklenen yapıların olu tu unu kanıtlamaktadır (Tablo 5-5).

-N=CH- protonlarının kimyasal kayma de erleri için literatürde CDCl_3 içinde alınan spektrumda 8.08-8.58 ppm’de, DMSO-d_6 içindeki spektrumlarda ise 7.34-8.75 ppm de erleri verilmektedir (48, 77, 183).

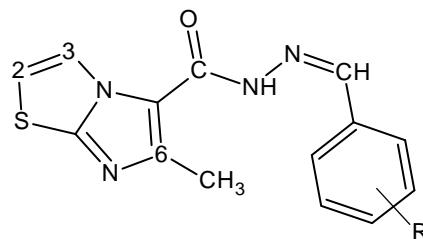


Madde **2**’nin DMSO-d_6 içinde alınan spektrumunda 8.98 ppm’de gözlenen CONH sinyali **3a-f** maddelerinin CDCl_3 içinde alınan spektrumlarında 8.81-9.11 ppm’de gözlenmiştir.

midazo[2,1-*b*]tiyazol’ün 6- konumundaki CH_3 grubuna ait protonların CDCl_3 içinde alınan spektrumlarda 2.24-2.61 ppm’de, DMSO-d_6 içinde alınan spektrumlarda ise 2.44-2.60 ppm’de izlendikleri bildirilmiştir (Bkz. Tablo 5-4). Madde **3a-f**’nin CDCl_3 içinde alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında da bu protonlar, literatürle uyumlu bir şekilde 2.44-2.68 ppm aralığında ve singletler halinde gözlenmektedir (Tablo 5-5).

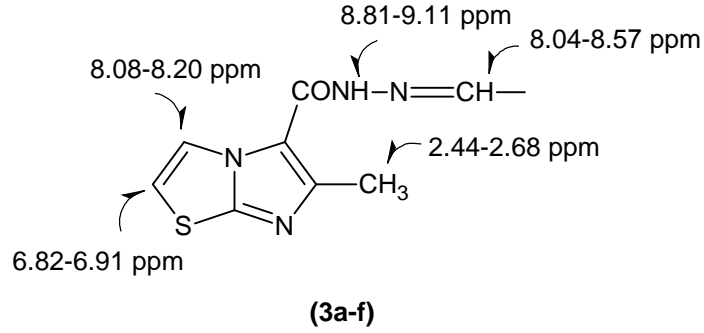
midazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının 2- ve 3- konumlarında bulunan protonların CDCl_3 içinde alınmış spektrumlarda sırasıyla 6.21-7.16 ppm ve 8.00-8.50 ppm’de rezonansa geldikleri bildirilmiştir (Bkz. Tablo 5-4). Madde **3a-f**’de ise bu protonların sinyalleri 6.82-6.91 ppm ve 8.08-8.20 ppm bölgelerinde izlenmiştir; yalnızca **3b** numaralı bileşimin $\text{C}_3\text{-H}$ protonuna ait sinyal singlet olarak gözlenmiştir (Tablo 5-5).

Tablo 5-5: Hidrazon türevlerinin (3a-f) ortak protonlarının ¹H-NMR verileri (ppm)

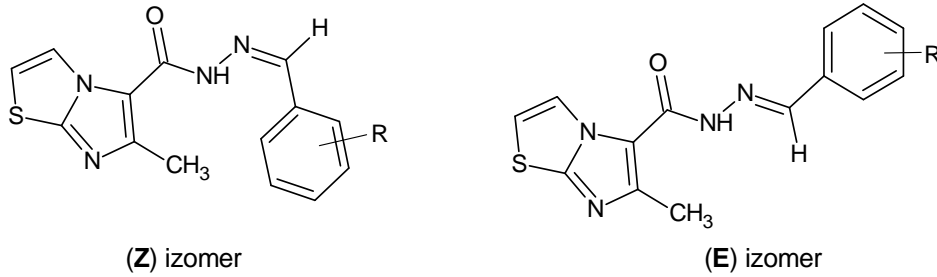


Bileşik	imt. C ₆ -CH ₃	imt. C ₂ -H	imt. C ₃ -H	-N=CH	CONH
3a	2.62 (3H, s)	6.82 (1H, d, J=4,4 Hz)	8.08, 8.20 (1H, 2d, J=4.4 Hz)	8.37 (1H, s)	8.92, 9.06 (1H, 2s)
3b	2.62 (3H, s)	6.82 (1H, d, J=4,4 Hz)	8.12 (1H, s)	8.43 (1H, s)	8.90 (1H, s)
3c	2.44 (3H, s)	6.85 (1H, d, J=4,4 Hz)	8.12 (1H, d, J=4.4 Hz)	8.04 (1H, s)	8.81 (1H, s)
3d	2.60 (3H, s)	6.87 (1H, d, J=4,4 Hz)	8.12 (1H, d, J=4.4 Hz)	8.57 (1H, s)	8.88 (1H, s)
3e	2.64 (3H, s)	6.89 (1H, d, J=4,4 Hz)	8.14 (1H, d, J=4.4 Hz)	8.10 (1H, s)	8.92 (1H, s)
3f	2.68 (3H, s)	6.87, 6.91 (1H, 2d, J=4,4 Hz)	8.18 (1H, d, J=4.4 Hz)	8.43, 8.56 (1H, 2s)	9.11 (1H, s)

3a-f maddeleri 6-metil-5-sübstitüe karboksamidoimidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısını ortak olarak ta imakta ve halka ile sübstitüentlere ait protonların rezonansları benzerlik göstermektedir. Tablo 5-5'te verilen bu bulgular literatür ile uyum içindedir.



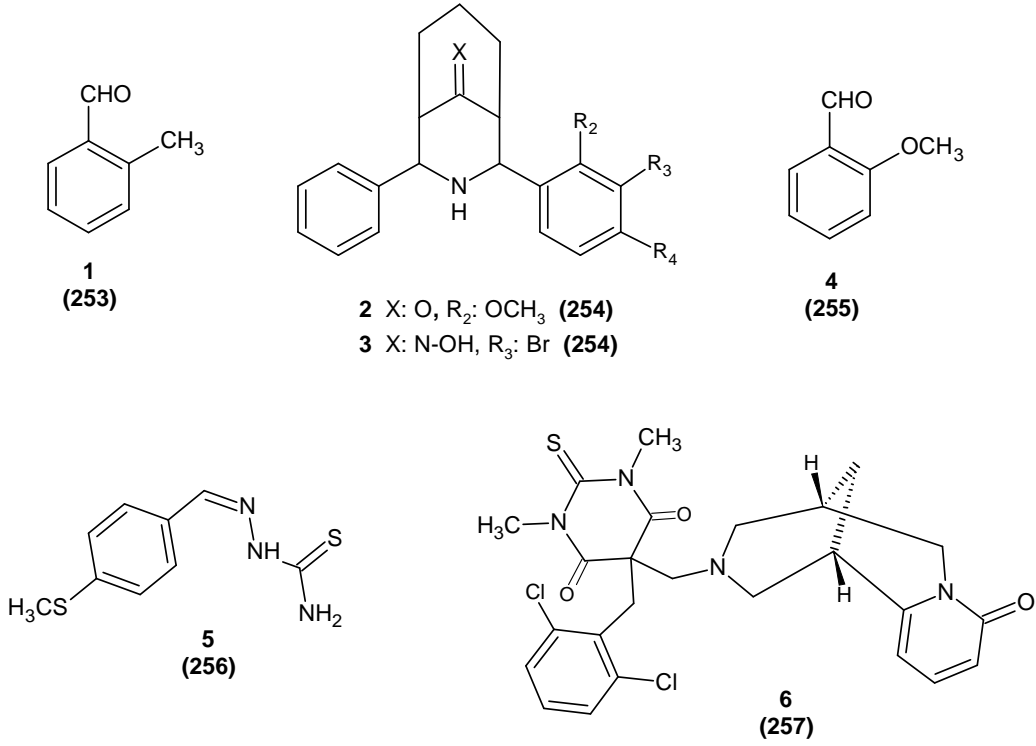
3a ve **3f** maddelerinde imt. C₂-H, imt. C₃-H, -N=CH ve CONH sinyallerinin yanında gözlenen fakat integral de erleri dü ük sinyaller yapıların izomerik (*E* ve *Z* izomerler) oldu unu dü ündürmektedir. Pik alanları arasında belirli bir oran olmad ından dolayı, izomer oranları saptanamamı tır.



Spektrumlarda aromatik bölgede birbirine yakın de erlerde gözlenen rezonanslar multipler olarak de erlendirilmi tir.

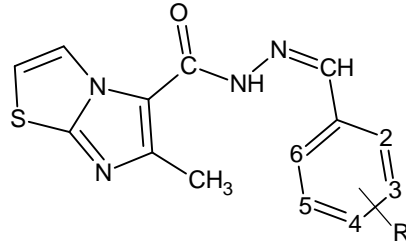
Hidrazon türevlerinin (**3a-f**) içerdikleri sübstitüe fenil gruplarına ait protonların spektrumdaki yerleri, literatürde yer alan benzer bile iklerin kimyasal kayma de erleri (Tablo 5-6) dikkate alınarak belirlenmi ve maddelerin spektrumları aksi belirtilmedikçe CDCl₃ içinde alınımı tır. Tüm protonlar integral de erleri, etkile me de i mezleri ve literatür verileri dikkate alınarak de erlendirilmi tir (Tablo 5-7).

Tablo 5-6: Literatürde bulunan bazı süstitüe fenil türevlerine ait protonların $CDCl_3$ içinde alınan spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma de erleri (ppm)



Bile ik	C ₂ -H	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₅ -H	C ₆ -H
1	-	7.23	7.45	7.33	7.76
2	-	6.88	7.28	7.05	7.95
3	7.69	-	7.44	7.27	7.50
4	-	6.99	7.55	7.03	7.83
5	7.29	7.73	-	7.73	7.29
6	-	7.21-7.25	7.09-7.13	7.21-7.25	-

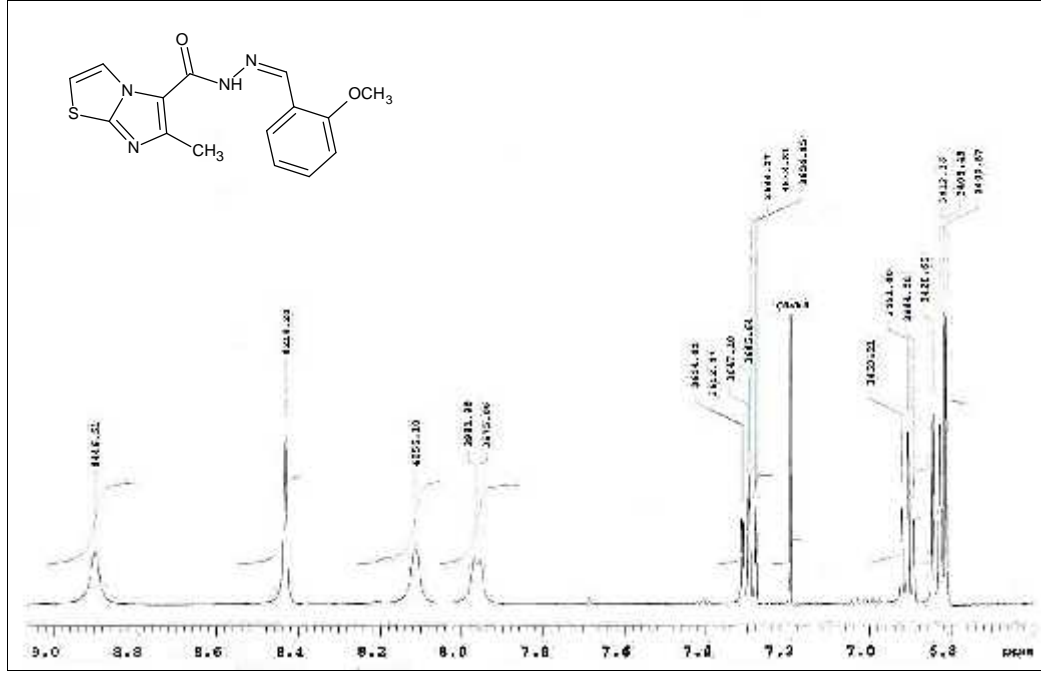
Tablo 5-7: Hidrazon türevlerinde (3a-f) bulunan fenil halkasının ve ona bağlı sübstitüentlerin protonlarına ait ¹H-NMR verileri (ppm)



Bileşik	R	
3a	CH ₃ (2-)	2.40 (3H, s, fenil C ₂ -CH ₃); 7.10-7.11 (1H, m, fenil C ₃ -H); 7.13-7.16 (1H, m, fenil C ₅ -H); 7.19-7.23* (m, fenil C ₄ -H ve CHCl ₃); 7.84 (1H, d, J=7.8 Hz, fenil C ₆ -H)
3b	CH ₃ O (2-)	3.80 (3H, s, OCH ₃); 6.84 (1H, d, J=8.3 Hz, fenil C ₃ -H); 6.91 (1H, t, J=7.8, 7.3 Hz, fenil C ₅ -H); 7.30 (1H, td, J=8.3, 7.3, 1.9 Hz, fenil C ₄ -H); 7.94-7.98 (1H, m, fenil C ₆ -H)
3c	CH ₃ S (4-)	2.62 (3H, s, SCH ₃); 7.16-7.19 (2H, m, fenil C _{2,6} -H); 7.58 (2H, d, J=8.3 Hz, fenil C _{3,5} -H)
3d	(4-ClC ₆ H ₄)S (2-)	7.01-7.04 (2H, m, klorofenil C _{2,6} -H); 7.15-7.18 (2H, m, klorofenil C _{3,5} -H); 7.28-7.35 (3H, m, fenil C _{3,4,5} -H); 8.09 (1H, d, J=7.3 Hz, fenil C ₆ -H)
3e	Br (3-)	7.21 (1H, t, J=7.8 Hz, fenil C ₅ -H); 7.46, 7.47 (1H, 2dd, J=7.8, 1.0 Hz, fenil C ₄ -H); 7.58 (1H, d, J=7.8 Hz, fenil C ₆ -H); 7.86 (1H, s, fenil C ₂ -H)
3f	Cl (2,6-)	7.16-7.19** (m, fenil C ₄ -H ve CHCl ₃); 7.30, 7.31 (1H, 2s, fenil C ₃ /C ₅ -H); 7.34-7.42 (1H, m, fenil C ₅ /C ₃ -H)

* fenil C₄-H, çözücü piki ile birlikte gözlenmi tir.

** fenil C₄-H, çözücü piki ile birlikte gözlenmi tir.

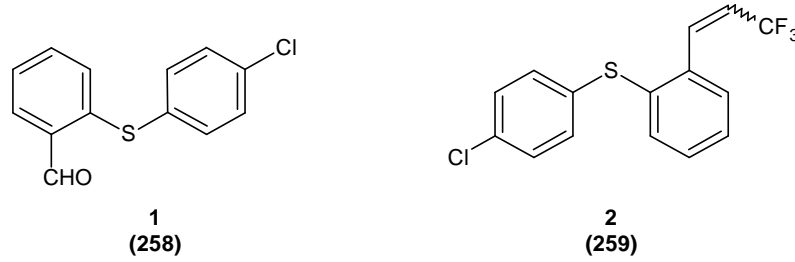


ekil 5-2: Madde 3b'nin 6.6-9.1 ppm aralı ındaki ¹H-NMR spektrumu

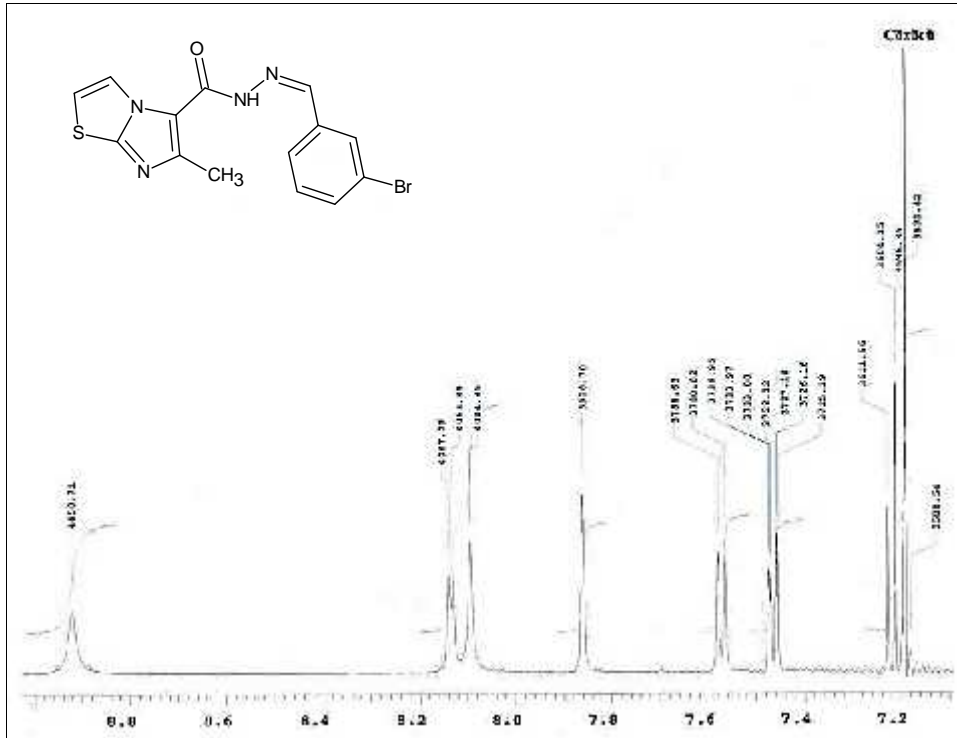
4- konumunda SCH₃ süstitüenti içeren fenil halkasının yer aldı ı madde 3c'nin aromatik C₂-H ve C₆-H protonları 7.16-7.19 ppm'de multiplet, C₃-H ve C₅-H protonları ise 7.58 ppm'de dublet olarak izlenmi lerdir. Her iki pik alanı da 2H'lik integral de erine sahiptir ve bulgular literatürle uyum içindedir (256).

Yapısında iki fenil halkası bulunan madde 3d'nin spektrumu incelendi inde 7.01-7.04 ppm ve 7.15-7.18 ppm aralıklarında, 2H'lik integral alanlarına sahip bölgelerde sırasıyla p-klorofenil halkasının C₂-H, C₆-H ve C₃-H, C₅-H protonlarının oldu u dü ünülmektedir. Pikler düzgün olmayan dublet görünümülerinden dolayı multiplet olarak de erlendirilmi tir. 7.28-7.35 ppm'de, piklerin birbirine çok yakın konumlanmaları sebebiyle, üç protona e de er bölgedeki sinyallerin fenil halkasının C₃-H, C₄-H ve C₅-H protonlarına ait oldukları; 8.09 ppm'deki dubletin de C₆-H protonuna ait oldu u dü ünülmektedir. Literatürde Schaefer ve ark. 2-(4-klorofeniltiyo)benzalhid (1)'in aseton-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 4-klorofenil halkasının C₂-H, C₆-H protonlarının 7.45 ppm'de, C₃-H, C₅-H protonlarının da 7.46 ppm'de; aldehid grubuna ba lı fenil halkasındaki C₃-H, C₄-H, C₅-H ve C₆-H protonlarının ise sırasıyla 7.14 ppm, 7.54 ppm, 7.45 ppm ve 7.94 ppm'de rezonansa geldiklerini bildirmi lerdir (258).

Hafner ve ark. da (2) bile iinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 7.11-7.27 ppm'de gözlenen iki multipletin p-klorofenil halkasındaki $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$ ve $\text{C}_6\text{-H}$ hidrojenlerinden; 7.31-7.44 ppm (3H) ve 7.54-7.57 ppm'de (1H) izlenen iki multipletin de di er fenil halkasındaki hidrojenlerden ileri geldi ini belirtmi lerdir (259). Madde **3d**'nin 2-(4-klorofeniltiyo)fenil artı ındaki proton sinyalleri de a a ıda formülleri verilen bile iklerdeki benzer protonların sinyalleriyle uyumlu yerlerde gözlenmi tir.



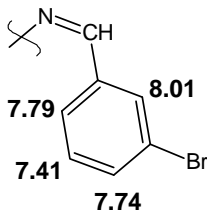
3-Bromofenil artı ı ta ıyan madde **3e**'nin spektrumunda 7.21 ppm'deki triplet $\text{C}_5\text{-H}$, 7.46 ve 7.47 ppm'deki iki adet dubletin dubleti $\text{C}_4\text{-H}$, 7.58 ppm'deki dublet $\text{C}_6\text{-H}$ ve son olarak 7.86 ppm'deki singlet fenil grubunun $\text{C}_2\text{-H}$ protonu olarak yorumlanmı tır (ekil 5-3).



ekil 5-3: Madde **3e**'nin 7.1-9.0 ppm aralı ındaki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3e bileşiminin fenil halkasına ait protonlar, Parthiban ve ark.'nın 3-bromofenil artırımının aromatik protonları için verdikleri kimyasal kayma değerleriyle benzerlik göstermektedir (254). Ayrıca C₂-H, C₄-H, C₅-H ve C₆-H protonlarının kimyasal kayma değerleri benzen halkasına bağlı sübstitüentlerin kaydırma değerleri göz önüne alınarak yapılan hesaplamalarla da uyumludur. Hesaplamalarda -CH=N- grubu için -CH=O grubuna ait parametreler kullanılmıştır. (Tablo 5-8) (260).

Tablo 5-8: Benzen halkasına bağlı -CHO ve -Br sübstitüentlerinin halkanın protonlarını (= 7.27 ppm) kaydırma değerleri

	Sübstitüent			Hesaplamalarla bulunan kimyasal kayma değerleri (ppm)
	o-	m-	p-	
-CHO	0.56	0.22	0.29	
-Br	0.18	-0.08	-0.04	

2- ve 6- konumlarından klor atomuyla sübstitüe olmuş fenil halkası içeren madde **3f**'nin spektrumunda fenil C₄-H protonu çözücü pikiyle birlikte 7.16-7.19 ppm'de multiplet olarak gözlenmiştir. 2,6-Diklorofenil yapısındaki simetriden dolayı C₃-H ve C₅-H protonları kesin olarak ayıramamış; 7.30, 7.31 ppm'lerde görülen iki ayrı singlet ve 7.34-7.42 ppm'deki multipletin bu protonlara ait olduğunu yorumu yapılmıştır. Bulgular Krasnov ve ark.'nın bildirdikleri kimyasal kayma değerleri ile uyumludur (257).

3a, **3b** ve **3c** numaralı türevlerin benziliden artırımında bulunan 2-CH₃, 2-OCH₃ ve 4-SCH₃ sübstitüentlerinde yer alan metil protonları sırasıyla 2.40, 3.80, 2.62 ppm'lerde; bu gruplara ait protonlar için beklenen bölgelerde rezonansa gelmişlerdir (Tablo 5-7) (253-256).

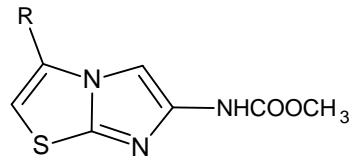
3a-f maddelerinin ¹H-NMR karakteristikleri toplu halde Tablo 5-5 ve 5-7'de verilmektedir.

5.3.4. ^{13}C -NMR Verileri

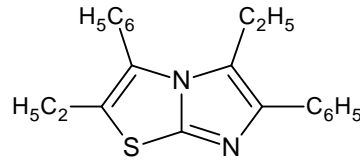
3a-f bileşiklerinin yapılarını aydınlatmak ve ^1H -NMR verilerini desteklemek amacıyla prototip olarak seçilen **3b** numaralı bileşimin APT (Attached Proton Test) spektrumu alınmış ve literatürdeki verilerle karşılaştırılarak yapılarındaki karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri saptanmaya çalışılmıştır.

APT tekniğinde metil (CH_3), metilen (CH_2), metin (CH) ve katener karbonlara ait tüm pikler spektrumlarında yer almaktadır. Bunlardan katener ve CH_2 grubu karbonlarına ait pikler spektrumda yukarıya doğru gözlenirken, CH_3 ve CH grubu karbonları ise aşağıya doğru izlenmektedir.

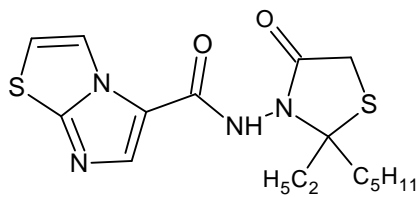
Literatürde imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının ve ona bağlı sübstitüentlerin karbonlarına ait çok fazla bilgi yoktur. Buna rağmen, imidazo[2,1-*b*]tiyazol karbonlarının spektrumdaki yerlerini belirlemede kullandığımız aşağıda formülleri verilen bazı yapılar ile onlara ait ^{13}C -NMR değerleri Tablo 5-9'da verilmektedir.



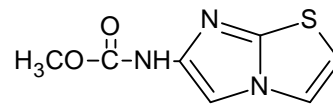
1 R: H (**37**)
2 R: CH_3 (**261**)



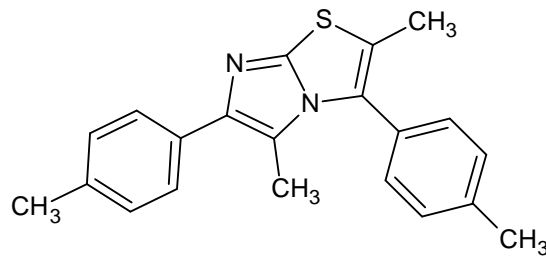
3
(**262**)



4
(**192**)



5
(**37**)



6
(**262**)

Tablo 5-9: Bazı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin C₂-C_{7a} karbonlarına ait kimyasal kayma değerleri (ppm)

Bileşik	C ₂	C ₃	C ₅	C ₆	C _{7a}	Çözücü
1	111.00	120.00	99.70	142.60	144.80	DMSO-d ₆
5	111.00	120.00	99.70	142.60	144.80	DMSO-d ₆
4	113.07	121.34	116.51	148.28	152.00	CDCl ₃
2	105.30	128.50	97.90	142.60	144.80	DMSO-d ₆
3	129.23	127.71	125.57	142.22	146.33	CDCl ₃
6	120.37	128.51	118.66	141.64	144.60	CDCl ₃

Tablo 5-9'da yer alan imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemi taşıyan çeşitli bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde, C₂ karbonunun kimyasal kayma değeri 105,30-129,23 ppm; C₃ karbonunun 120,00-128,51 ppm; C₅ karbonunun 97,90-125,57 ppm; C₆ karbonunun 141,64-148,28 ppm; C_{7a} karbonunun ise 144,60-152,00 ppm aralığında değeri görülmektedir.

imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasına ait karbonların kimyasal kaymaları C_{7a}>C₆>C₃>C₅>C₂ olarak; sırasıyla 154,53 ppm, 152,17, 152,19 ppm, 121,23, 121,61 ppm, 117,71 ppm, 111,20 ppm'de gözlemlenmiştir. C₆ ve C₃ karbonları fenil halkasında bulunan aromatik karbonlar (C₂ ve C₅) ile çok yakın kimyasal kaymalara sahiptir, bu yüzden birlikte değerlendirilmiştir. Literatür verileri ile spektrumdan elde edilen bulguların benzerliği yapı tayininde kolaylık sağlamıştır.

Spektrumda 148,58 ppm ve 158,25 ppm'de gözlenen piklerin hem karbonlardan birinin kateter karbon, diğerinin de metin karbonu olması hem de literatürdeki bilgiler göz önüne alınarak sırasıyla hidrazid-hidrazon yapısının N=CH ve C=O karbonlarına ait olarak değerlendirilmiştir (180, 190, 250).

midazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının 6- konumunda bulunan CH₃ grubu 17.13 ppm'de rezonansa gelmi , literatürde kayıtlı bileşiklerin karbonlarına benzer kimyasal kayma değeri göstermiştir (192).

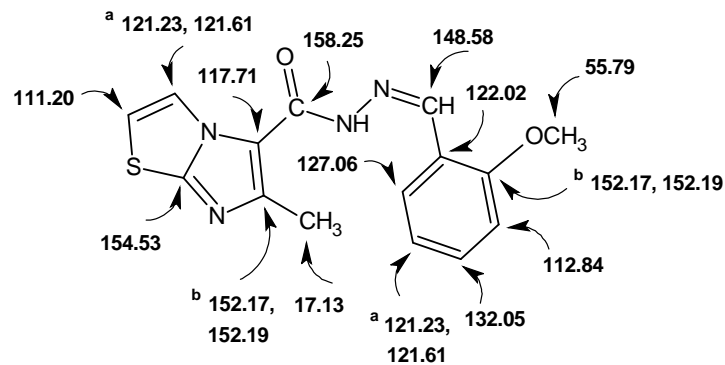
2- Konumunda OCH₃ grubu taşıyan bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumlarında OCH₃ gruplarının 55.21-55.70 ppm'de rezonansa geleceği bilgisi ile uyumlu olarak (220, 254, 263); alifatik bölgede 55.79 ppm'de izlenen rezonansın 2-metoksibenzaldehidin OCH₃ karbonundan ileri geldiği düşünülmüştür.

Spektrumda aldehyd artısından ileri gelen aromatik karbonlar halkadaki OCH₃ grubu sebebiyle farklılık göstermekte ve ¹H-NMR spektrumunda olduğu gibi ayrı rezonanslar şeklinde izlenmektedirler (ekil 5-4).

Madde **3b**'deki fenil grubunun C₁ ve C₂ karbonları katerner özelliğe sahip olduklarından dolayı, APT spektrumunda kolaylıkla belirlenebilmektedir. C₂ karbonu üzerinde OCH₃ süstitüenti taşıdığından daha düşük alanda 152.17, 152.19 ppm'de imt. C₆ karbonuyla birlikte gözlenmiştir ; 122.02 ppm'de ve yukarı yönde izlenen diğer sinyal ise C₁ olarak tanımlanmıştır.

Yapıdaki diğer karbon atomlarının kimyasal kaymaları ise literatüre uygun biçimde C₄>C₆>C₅>C₃ dizilimindedir ve sırasıyla 132.05 ppm, 127.06 ppm, 121.23 ppm, 121.61 ppm, 112.84 ppm'de izlenmektedir (254).

Madde **3b**'nin karbonlarına ait APT spektrumunda gözlenen sinyaller ekil 5-4'te gösterilmiştir.

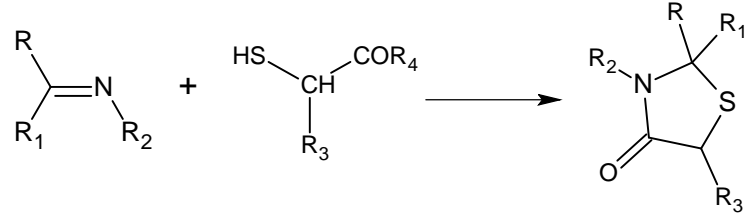


ekil 5-4: Madde **3b**'nin ¹³C-NMR (APT) verileri (ppm)

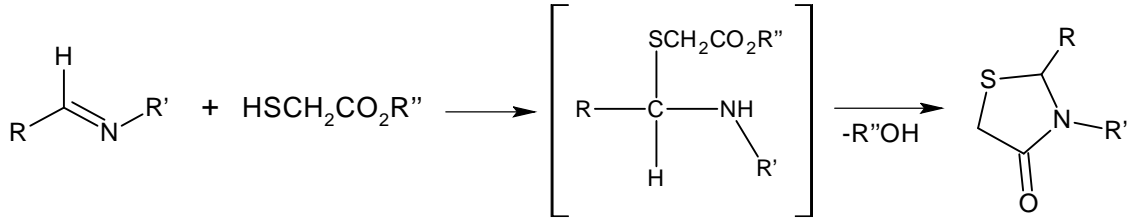
a) imt. C₃ ve fenil C₅, b) imt. C₆ ve fenil C₂ birlikte gözlenmiştir.

5.4. 6-Metil-N-[5-metil-4-okso-2-(sübstitüe fenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]imidazo [2,1-b][1,3]tiyazol-5-karboksamidler (4a-f)

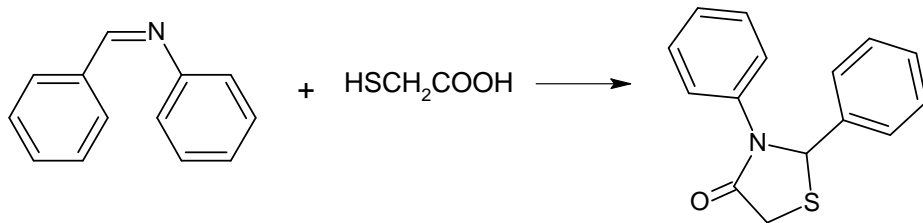
2-Alkil/aril sübstitüe 4-tiyazolidinon yapısındaki bile iklerin sentezinde en fazla kullanılan yöntem aldehid veya ketonlarla olu turulan imin bile iklerine merkaptokarboksit asitler veya türevlerinin katımıdır.



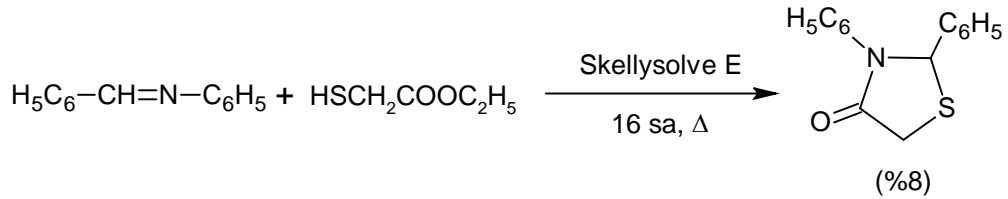
min yapısındaki bile ikler ile merkaptokarboksit asitler veya türevleri arasındaki reaksiyon, tiyol grubunun azometin karbonuna katımıyla ba lar ve azotun protonlanmasını takiben su çıkı ıyla birlikte siklizasyon gerçekte ir (113).



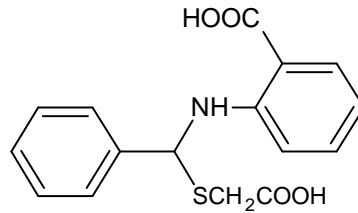
1947 Yılında Erlenmeyer ve Oberlin tüberkülostatik bile ikler elde etmek amacıyla benzilidenanilin ve merkaptoasetik asidi etanollü ortamda ısıtmı lar ve katım reaksiyonunun %0.1'den daha az verimle sonuçlandı nı bildirmi lerdir. Reaksiyonu susuz eterli ortamda tekrarladıklarında %60 verime ula mı lardır. Aromatik primer amin, aldehid ve merkaptoasetik asidi birlikte etkile tirdiklerinde ise %38'lik verimle 2,3-difenil-4-tiyazolidinon bile i ini elde etmi lerdir (110).



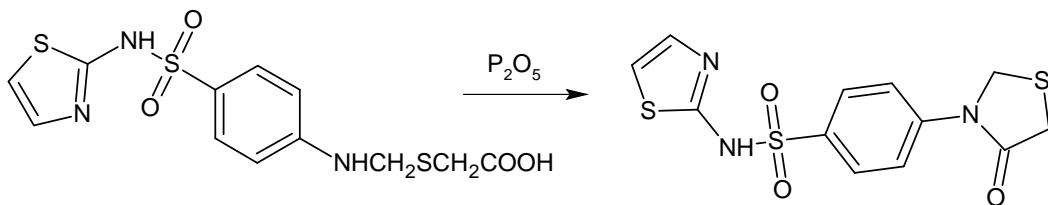
Bu alanda ilk ayrıntılı çalı ma aynı yıl Surrey tarafından yapılmı tır. Surrey, Schiff bazları ve merkптоasetik asidin çe itli çözücüler içindeki reaksiyonlarını incelemi tir. Çözücü olarak susuz benzen kullanılması ve ortamda olu an suyun devamlı ekilde reaksiyon ortamından uzakla tırılması en iyi sonucu veren yöntem oldu unu saptamı tır. Ayrıca, bazı reaksiyonlarda Schiff bazını da aynı çözücü içinde hazırlamı ve reaksiyon ortamından hesaplanan miktarda su ayrıldı nda; merkптоasetik asid ilave ederek reaksiyonu sürdürmü tür. Ara tırmacı, 2,3-difenil-4-tiyazolidinonun sentezi için de i ik reaksiyon ko ulla rını da incelemi tir. Oda sıcaklı nda ve çözücsüz çalı tı nda %35, etanol ve glasiyel asetik asidle çalı tı nda ise maddeyi %12 verimle kazanırken; Skellysolve E (oktan karı ımı) içinde Schiff bazı ve merkптоasetik asid etil esterini onaltı saat ısıttı nda 4-tiyazolidinon bile i ini ancak %8 verimle kazandı ını bildirmi tir (111).



Surrey benzen içindeki benziliden-2-karboksianilin süspansiyonuna tiyoglikolik asid ilave etti inde kısa süre sonra çöken katı maddeyi izole ederek, tiyoglikolik asidin azometin karbonuna ata ıyla olu an asiklik katım ürünü kazanmı tır (111).

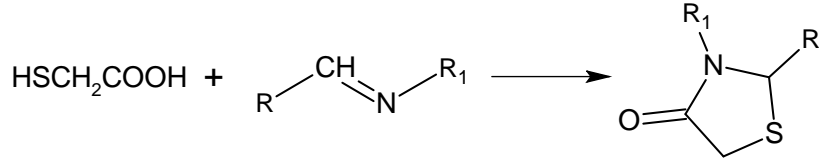


Erlenmeyer ve Oberlin ise daha önce Druey tarafından elde edilen ara ürünü dioksan içinde fosfor pentaoksit ile ısıtarak siklize etmi lerdir (110).



Reaksiyona giren bileşiklerdeki elektrofilik ve nükleofilik substituentler, imin bağındaki karbonun pozitif karakterinde ve azotun negatif karakterinde de etkili sebepler olurlar. Pozitif yüklü karbon atomunun merkaptasetik asid anyonu ile reaksiyon kabiliyetini belirterek, reaksiyon hızını ve verimi etkilerler.

Tierney merkaptasetik asidin N-benzilidenanilinler yanında, farklı iminlerle reaksiyonunu incelediği çalışmada; R'nin metil, *n*-pentil, *n*-heptil ve R₁'in fenil olduğu bileşiklerde reaksiyonun yürümediğini; R₁'in alkil ya da sikloheksil grubu olması halinde ise reaksiyon ürününün birkaç saniye içinde oluştuğunu bildirmektedir. Araştırmacı bu durumu alkil artırımın azottaki ortaklanmamış elektron çiftinin kullanılabilirliğini ve buna bağlı olarak iminin bazikliğini artırmasına bağlamaktadır (264).

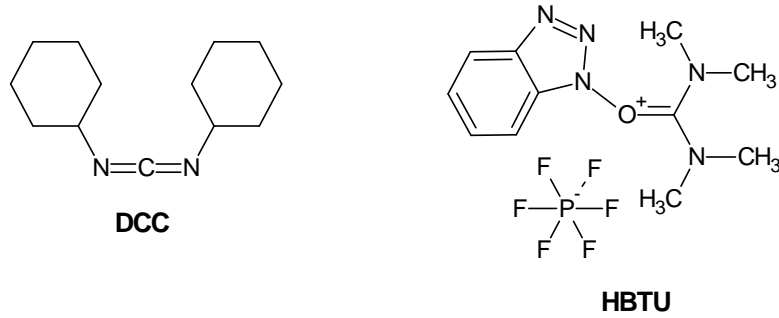


Literatürde yer alan 2-alkil/aril/spiro-4-tiyazolidinonlarla ilgili çalışmalar incelendiğinde tiyazolidinon sisteminin halka azotunu sağlayan amonyak, amonyum karbonat ya da asetat, hidroksilamin, substitüe amin, substitüe hidrazin ve hidrazid, semikarbazid ve tiyosemikarbazid, 2- konumundaki karbon ve substitüentlerinin kaynağı aldehid veya keton ve 1- konumundaki kükürt atomunu taşıyan merkaptalkanoik asitler, amid veya esterlerinin oluşturduğu üç grup ilkel madde arasında farklı sıraya göre yürütülen reaksiyonlar sonucunda kazanıldığı görülmektedir.

Reaksiyonlar imin fonksiyonunu taşıyan bileşimin ayrı bir yöntemle oluşturulup bileşimin izolasyonundan sonra merkaptalkanoik asitle etkileştirilmesi sonucunda gerçekleştirilmiştir (149, 265-267) ya da reaksiyon ortamına primer amin grubu içeren bileşik ve karbonil bileşimin ilavesinden sonra aynı ortama merkaptalkanoik asid türevinin katılması ile aynı reaksiyon ortamında (tek kap yöntemi) gerçekleştirilmektedir (156, 174, 188, 197).

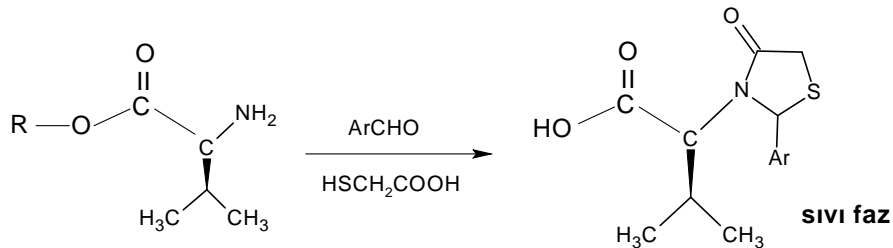
Çözücüsüz yürütülen birkaç reaksiyon dışında (165, 268), reaksiyon çözücüsü olarak benzen, toluen, tetrahidrofur, eter kullanılmıştır; ortamda oluşan su, su çekici ajanlar çinko klorür, fosforik asid, sodyum sülfat ile ya da azeotrop oluşturularak Dean-Stark su tuzağı aracılığıyla ortamdaki su uzaklaştırılmıştır (136, 149, 179, 269-273).

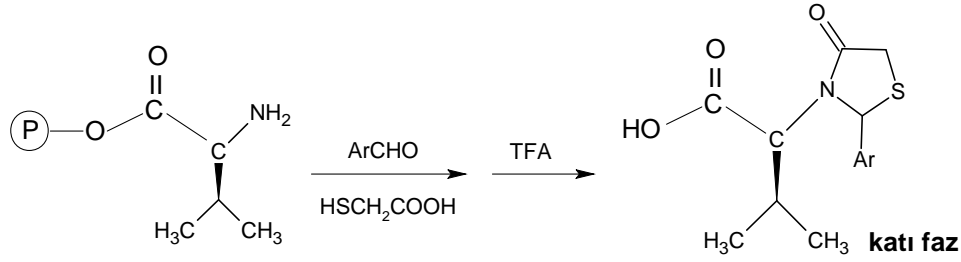
Bazı reaksiyonlarda p-TSA katalizör olarak kullanılmaktadır (274). Son yıllarda 4-tiyazolidinonlar yukarıda söz edilen geleneksel sıvı faz organik sentez yöntemlerinin yanında; katı fazda, organik çözücü yerine iyonik sıvılar kullanılarak, sıvı fazda veya çözücüsüz ortamda DCC, HBTU (N,N,N',N'-Tetrametil-2-(1H-benzotriazol-1-il)üronyum hekzaflorofosfat), silisyum klorür gibi su çekici ajanlar kullanılarak ve mikrodalga uygulaması ile de kazanılmıştır. Son yıllardaki bu çalışmalar da özetlenmektedir.



1995 yılında Holmes ve ark. aminoasitler, aromatik aldehydler ve merkaptalkanoik asitlerin sıvı veya katı fazda reaksiyonundan tek adımda; elde ettikleri imin ara ürününün merkaptalkanoik asitle etkileşiminden de iki adımda 4-tiyazolidinonları sentezlemiştir. Sıvı fazda aminoasit esteri, aldehyd ve merkaptosidi 1:2:3 mol oranında, benzenli ortamda (suyu azeotrop olarak uzaklaştırarak) ısıtmıştır.

Katı faz olarak Fmoc (9-Fluorenilmetoksikarbonil) korumalı aminoasit içeren reçinelerin kullanıldığı polimer-destekli sentez çalışmasında ise öncelikle Fmoc korumalı amin grubu piperidinle aktif hale geçirilmiştir. Destek bağı amin, aldehyd ve merkaptosidile 2 saat 70°C'de etkileştirilerek halka kapatılmış; sentezlenen yapılar TFA (Trifloroasetik asid) ile polimer destekten ayrıldıktan sonra preparatif HPLC ile saflaştırılmıştır.

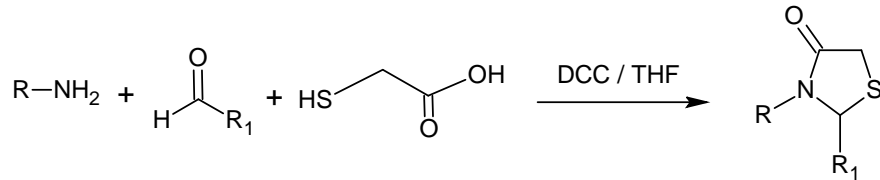




Ara tırmacılar 4-tiyazolidinonların sentezi açısından sıvı ya da katı fazda verimin kıyaslanabilir oldu unu, ancak katı fazda sentezle kazanılan bile iklerin do rudan biyolojik aktivite ara tırmalarında kullanılabilir kadar saf oldu unu belirtmektedirler (275).

lerleyen yıllarda 4-tiyazolidinon bile ikleri katı-faz kombinatoriyal sentez çalı malarıyla elde edilmi ve çok sayıda 4-tiyazolidinon türevi barındıran kütüphaneler olu turulmu tur (276, 277).

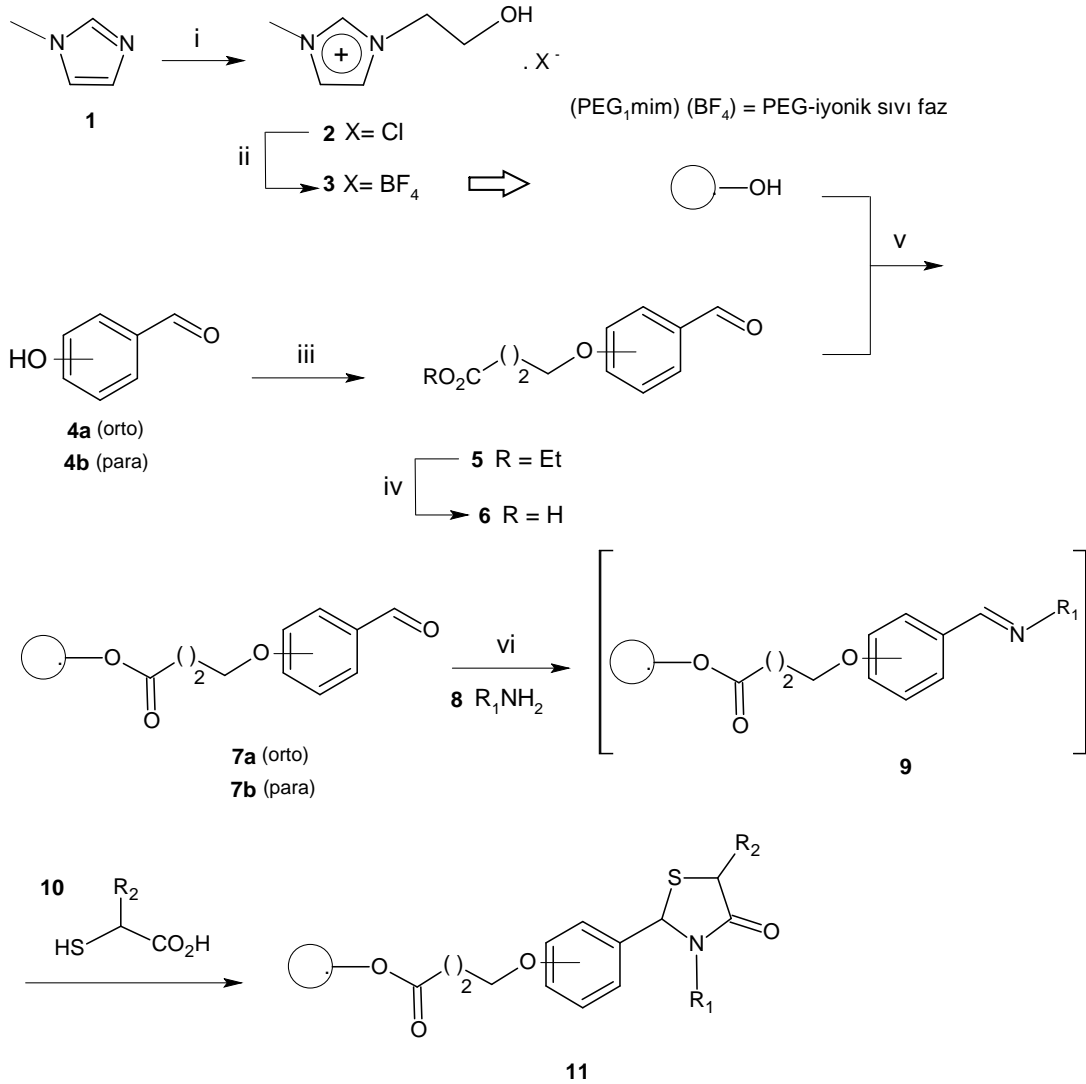
2002 yılında Srivastava ve ark. 4-tiyazolidinonların eldesi için reaksiyon ko ullarının sadele ti i bir sentez yolu önermi lerdir. THF içinde ve so ukta 5 dk. süreyle karı tırılan amin/aminoasit esterleri ve aldehid/ketonlar, merkaptoasetik asid ve su çekici ajan olarak DCC ilavesiyle oda ısısında 55 dk. karı tırılarak reaksiyona sokulmu tur. Ara tırmacılar bir saatlik sentezin sonunda 4-tiyazolidinonları %54-95 verimle elde ettiklerini belirtmi lerdir (185).



Srivastava'nın önerdi i yöntem, sonrasında farklı aldehid ve ketonlarla, yine çözücü olarak THF ve su çekici ajan olarak DCC kullanılarak birçok sentez çalı masında uygulanmı ve 4-tiyazolidinonların yüksek verimlerle elde edildi i bildirilmi tir (278-281).

Benzer bir çalı mada ara tırmacılar su çekici ajan olarak DCC yerine HBTU kullanmı lar ve hedef bile ikleri yine yüksek verimlerle (%81-98) kazandıklarını belirtmi lerdir (282).

Organik çözücüler gibi uçucu, patlayıcı olmayan ve tekrar kullanılabilen çevre dostu iyonik sıvılar son yıllarda sentez kimyasında kullanılmaktadır. 2003 yılında Dubreuil ve Bazureau iyonik sıvılar kullanarak mikrodalga etkisi ile 4-tiyazolidinonların sentezini gerçekleştirdiler; bu yöntemin reaksiyon süresini kısalttı ve ürün saflığını arttırdı bildirmişlerdir (283).

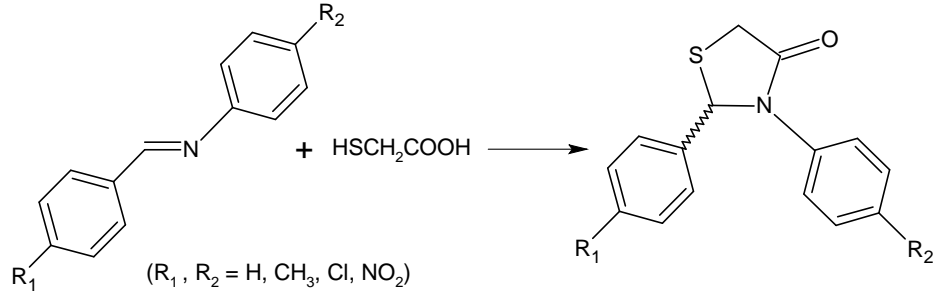


Reaktifler ve reaksiyon koşulları: **(i)** kloroetanol, mikrodalgalar; **(ii)** NH₄BF₄, CH₃CN; **(iii)** EBB (Etil bromobütirat), K₂CO₃, CH₃CN; **(iv)** KOH, CH₃OH, HCl; **(v)** DCC, %5'lik DMAP (4-Dimetilaminopiridin), susuz CH₃CN; **(vi)** 8, 10, mikrodalgalar; **(vii)** 8, mikrodalgalar

2009 yılında yine iyonik sıvılar kullanılarak gerçekleştirilen iki ayrı çalışmada Yadav ve ark. 4-tiyazolidinonları katalizöre gerek olmadan yüksek verimlerle elde etmişler; Zhang ve ark. ise organik çözücüler (CH₂Cl₂, EtOH, THF) içerisinde yürüttükleri

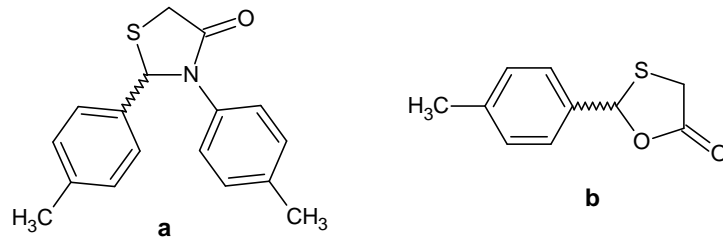
geleneksel metodlara kıyasla iyonik sıvılar içerisindeki sentezde reaksiyon süresinin kısaltılması ve ürün veriminin artması belirtilmektedir (204, 284).

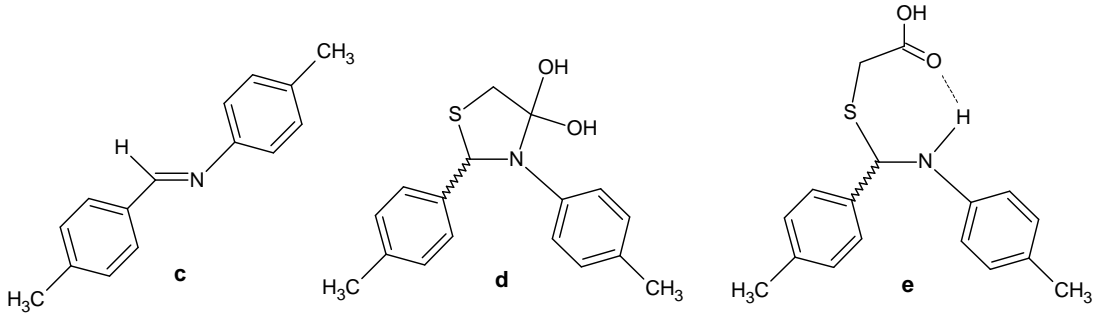
2004 yılında Bolognese ve ark. tiyazolidin-4-on oluşumunun mekanizmasını ve reaksiyonda ısıtma veya mikrodalga uygulaması ile verimin de inceleme lerdir. Ara tırmacılar uygulanan mikrodalga destekli sentez yöntemi ile reaksiyon süresinin kısaltılması ve ürün saflığının artması bildirilmiştir.



¹H-NMR spektroskopisi ile reaksiyonun ilerlemesini izleyen ara tırmacılar mikrodalga uygulandıktan sonra yan ürün ya da ara ürün gözlemediklerini, sadece ilkel maddelere ve 4-tiyazolidinon (**a**) yapısına ait proton sinyalleri gözlediklerini belirtmişlerdir.

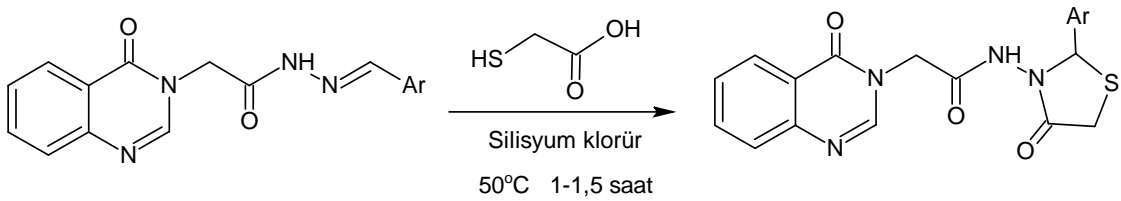
Isı uygulandıında ise ilkel maddelere ve düşük oranda 4-tiyazolidinona (**a**), **d**'ye ve **e**'ye ait reaksiyon zamanı ile artan sinyaller izlenmiştir; **d** ve **e**'nin oranının sabitlemesi azaldığı daha sonra çözeltide ana ürün olarak **a**'nın oluştuğunu saptamışlardır. Bir örnekte 60°C'de merkaptoalkanoik asidin hızlı ilavesiyle oksatiyolan yapısının (**b**) oluştuğunu gözlemi lerdir. Ara tırmacılar uzun reaksiyon süresini ve düşük verimi ara ürün oluşumuna bağlamışlardır. Aynı çalışmada 4-tiyazolidinonun (**a**) asidik ortamdaki stabilitesi de incelenmiştir; DCl (Döteryum klorür) içinde oda ısısında 30 dk. parçalanma olmadığı saptanmıştır (285).





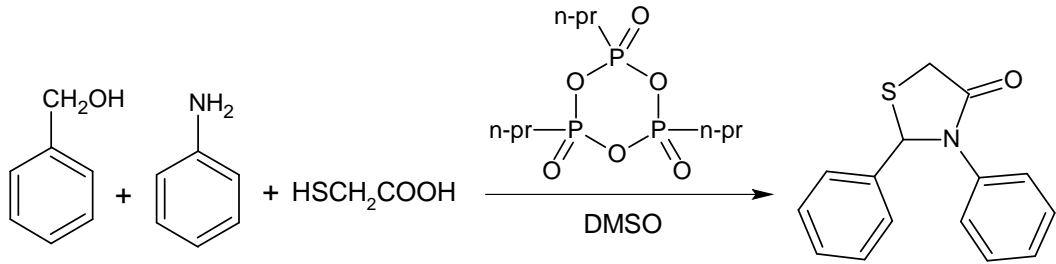
Sonraki yıllarda mikrodalga destekli tek a amalı sentez (286-293) veya iki a amalı sentez yoluyla (294-299) çok sayıda 4-tiyazolidinon türevi sentezlenmiştir. Çalışmalarda mikrodalga destekli sentez ve geleneksel ısıtma yöntemleri karşılaştırılmıştır; tüm örneklerde mikrodalga destekli sentezin hem reaksiyon süresini oldukça kısalttığı hem de ürün verimini arttırdığı bildirilmiştir. Reaksiyonlar genellikle eser miktarda etanol, dimetilformamid, toluen, benzen içinde ya da inorganik katı-destek kullanılarak; birkaç çalışmada ise çözücüsüz ortamda (287, 288, 296) yürütülmüştür. DCC, $ZnCl_2$ ve Na_2SO_4 gibi su çekici ajanların kullanıldığı birkaç örnek vardır (286, 290, 295) ortamda oluşan suyu uzaklaştırmak için herhangi bir işlem uygulanmamıştır.

2009'da Mali ve ark. farklı bir yaklaşımla, Schiff bazlarıyla merkaptoasetik asidi çözücüsüz ortamda, düşük ısıda, katalizör ve su çekici ajan olarak silisyum klorür kullanarak elde ettiklerini bildirmektedirler. Araştırmacılar %88-93 ürün verimi ile 1-1,5 saatte gerçekleşen reaksiyonu toluen/asetonitril karışımında denediklerinde reaksiyon süresinin 4 saate çıktığını ve ürün veriminin %75-80 olduğunu belirtmişlerdir (206).

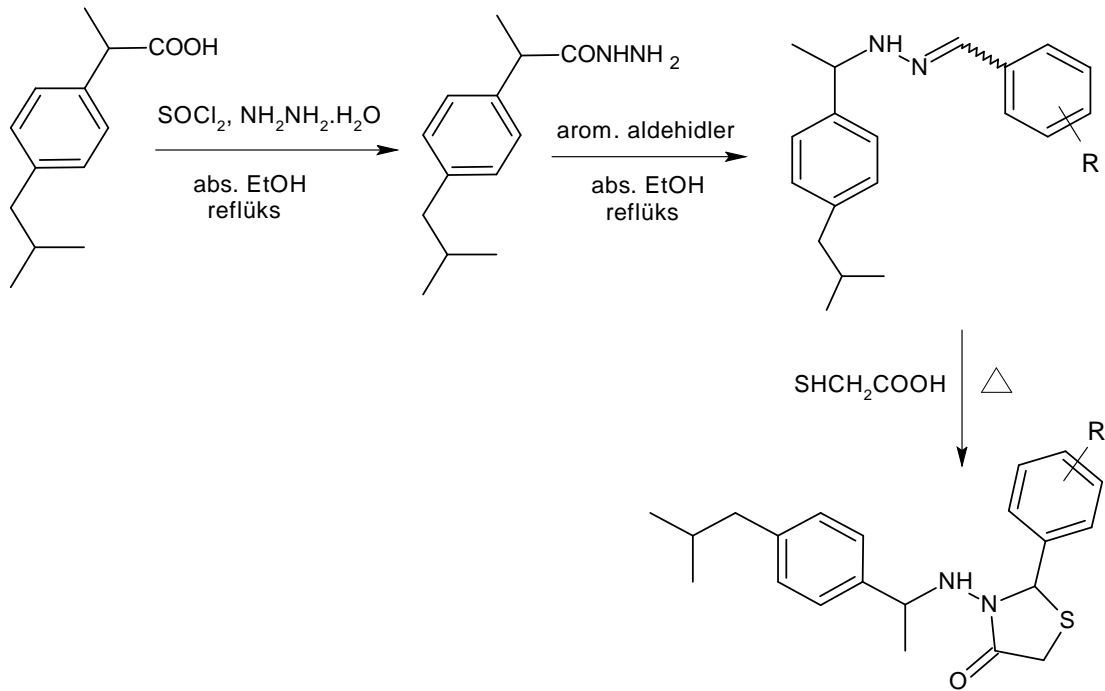


2011 yılında Pratap ve ark. 4-tiyazolidinon halkası kapatmak amacıyla biyokatalizör olarak ilk kez bir maya türü olan *S.cerevisiae*'i kullanmışlardır; aril aldehid, amin ve tiyoglikolik asid komponentlerinden 2,3-diaril-4-tiyazolidinon türevlerini %51-72 verimle, çok ucuz ve doğa dostu bir yöntemle sentezlediklerini bildirmişlerdir (222).

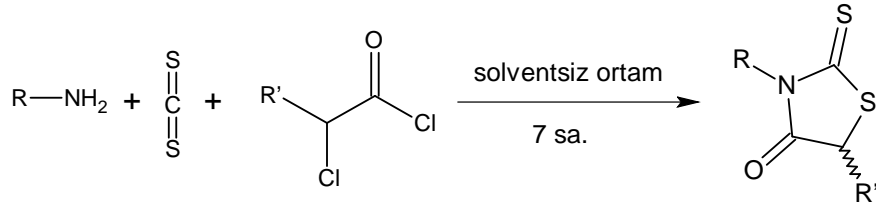
2012’de Kumar ve ark. propilfosfonik anhidrid–dimetilsülfoksit içeren ortamda alkollerin oksidasyonundan kazandıkları karbonil bileşiklerini, aril/heteroaril aminler ve tiyoglikolik asitle tek a amada siklokondensasyona u ratarak 4-tiyazolidinonları sentezlemi lerdir. Bu çalı ma, 4-tiyazolidinon bile i klerinin eldesinde alkol komponenti kullanılması açısından ilktir. Ara tırmacılar, yöntemin ılımlı reaksiyon ko ullarına ve geni fonksiyonel grup toleransına sahip olması, çalı ma kolaylı ı sa laması ve ürün verimlerinin iyi olması açısından tercih edilebilir oldu unu bildirmi lerdir (228).



2014 Yılında Vasincu ve ark. 2-(4-izobütilfenil)propiyonik asid (ibuprofen) bile i inden hareketle kazandıkları 2-(4-izobütilfenil)propiyonik asid klorürünü hidrazin hidrat (%66) ile muamele ederek 2-(4-izobütilfenil)propiyonik asid hidrazid türevini sentezlemi ler; bu yapının çe itli aromatik aldehydlerle kondansasyonundan kazandıkları hidrazon türevlerini merkaptasetik asitle siklize ederek 4-tiyazolidinon bile i klerini iyi bir verimle (%38-90) sentezlemi lerdir (300).



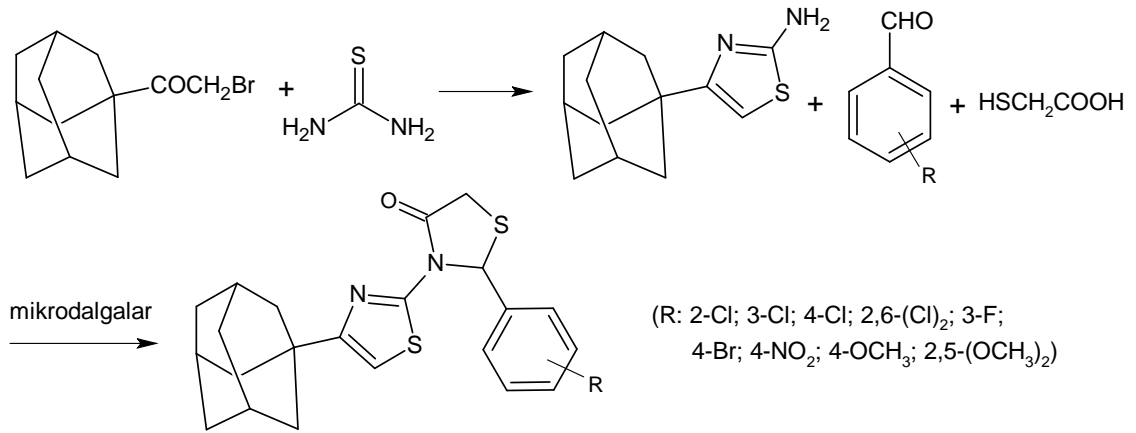
Aynı yıl Nasiri ve ark. solvent içermeyen ortamda ve tek yöntemiyle 4-tiyazolidinonları etkili ve basit bir eklede sentezlemi lerdir. Bu amaçla, ortamda kloroasetil klorür veya 2-kloro-2-fenilasetil klorür varlı ında, primer amin bile iklerini karbon disülfür ile oda sıcaklı ında reaksiyona sokmu lar ve 3-alkil-2-tiyokso-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini yüksek verimlerle (%80-87) elde etmi lerdir (301).



(R: alkil; 2-metoksietil; süstitüe benzil)

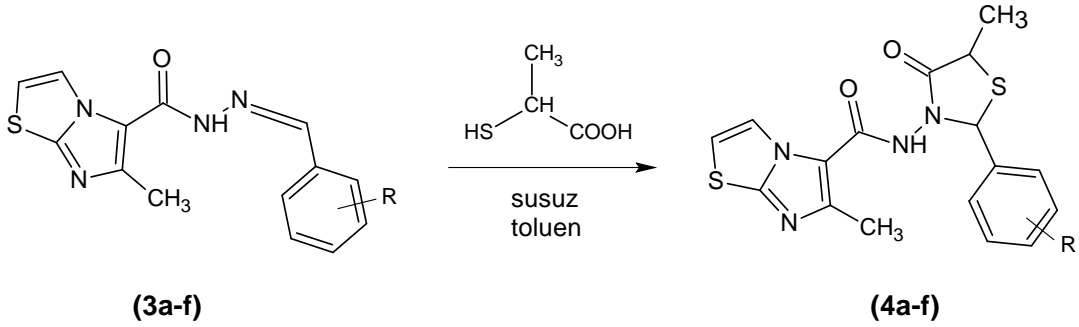
(R': H; fenil)

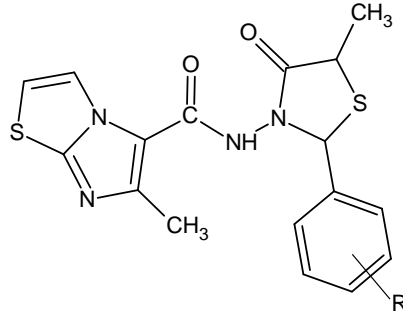
2015 Yılında Pitta ve ark. biyolojik olarak aktif tiyazol, adamantan ve 4-tiyazolidinon yapılarını bir arada içeren bile iklerin sentezini mikrodalgalar kullanarak yapmı lardır (302).



Çalı mamızda, 6-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazidin (**2**) etanollü ortamda aldehid türevleriyle reaksiyonundan kazanılan 6-metil-*N'*-(süstitüe fenilmetiliden)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazidler (**3a-f**), susuz toluenli ve su çekici ajan olarak *p*-TSA içeren ortamda 2-merkaptopropiyonik asitle Dean Stark tuza 1 kullanılarak 3-10 saat ısıtılmı ve **4a-f** numaralı bile ikler %25-67 verimle kazanılmı tır.

Sentezlenen yeni 6-metil-*N*-[5-metil-4-okso-2-(süstitüe fenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karboksamidlerin (**4a-f**) bazı analitik özellikleri ve verimleri Tablo 5-10'da yer almaktadır. Elementel analiz bulguları **4c** numaralı bileşiğin flash kromatografisi ile temizlenmeden önce etanol-su karışımından billurlandırma çalışmaları esnasında 0,5'er mol etanol ve su tuttuğunu; **4f** numaralı bileşiğin ise 1 mol suyu yapısına alarak kristallendiğini göstermektedir.



Tablo 5-10: Tiyazolidinon türevlerinin (4a-f) bazı analitik özellikleri ve verimleri

Bileşik	R	Kapalı Formül (M.A.)	Verim (%)	E.d. (°C)	Elementel Analiz Hesaplanan/Bulunan		
					%C	%H	%N
4a	CH ₃ (2-)	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂ (386,49)	26	218-220	55,94	4,69	14,50
					56,05	4,55	14,42
4b	CH ₃ O (2-)	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂ (402,49)	67	224-226	53,71	4,51	13,92
					53,82	4,63	13,91
4c	CH ₃ S (4-)	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₃ .0,5 H ₂ O .0,5 C ₂ H ₅ OH (450,60)	30	99-101	50,60	4,88	12,43
					50,48	4,47	12,32
4d	(4-ClC ₆ H ₄)S (2-)	C ₂₃ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ S ₃ (515,07)	25	230-232	53,63	3,72	10,88
					53,57	4,10	11,21
4e	Br (3-)	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₄ O ₂ S ₂ (451,36)	59	125-126	45,24	3,35	12,41
					45,09	3,28	11,83
4f	Cl (2,6-)	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₂ S ₂ .H ₂ O (459,37)	62	156-158	44,45	3,51	12,20
					44,75	3,61	12,29

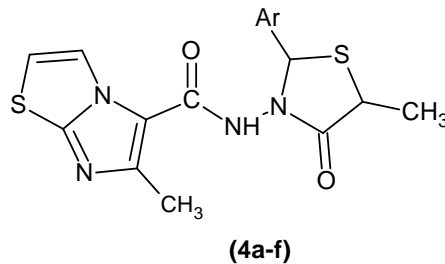
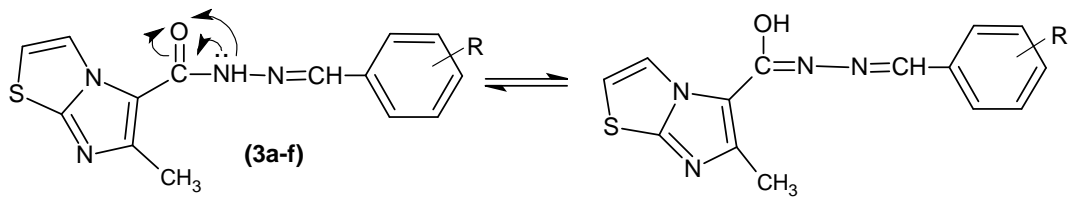
5.4.1. UV Verileri

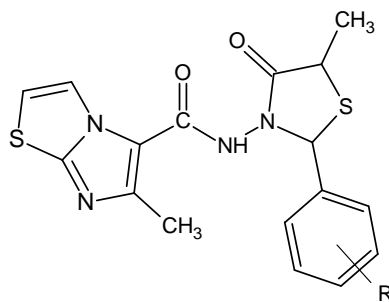
4a-f maddelerinin sentezinde hareket maddesi olan **3a-f** bileşiklerinin spektrumlarında 207-216 nm ve 236-328 nm’de iki bant gözlenmektedir.

6-Metil-*N*-[5-metil-4-okso-2-(süstitüe fenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karboksamid (**4a-f**) bileşiklerinin etanol içinde alınan UV spektrumlarında 208-213 nm ve 269-280 nm’de iki absorpsiyon bandı izlenmiştir (Tablo 5-11).

İlk absorpsiyonda belirgin bir fark olmamasına rağmen, ikinci absorpsiyonlarda gözlenen 24-50 nm’lik hipsokromik kaymalar 2-merkaptopropiyonik asidin C=N bağına katımı sonucu yapıdaki konjugasyonun bozulduğunu kanıtlamakta ve beklenen yapıların olduğunu desteklemektedir.

Kükürt içeren **4c** ve **4d** numaralı türevlerin uzak dalga boyundaki absorpsiyonları diğer bileşiklerle uyum göstermektedir. Fakat elde edildikleri **3c** ve **3d** hidrazid-hidrazonlarının maksimumlarıyla karşılaştırıldığında, diğer türevlerin aksine bu bandlarda batokromik kayma gözlenmiştir. Yeni absorpsiyonlar **3c** ve **3d**’de daha önce benzer türevlerden ayrılan UV absorpsiyonlarında izlenmiş farklı yapılar yöndedir. Büyük hacimli grupların katkılarının imin fonksiyonu ile olan planar formu bozulduğunu düşündüğümüz **3c** ve **3d**’nin, 2-merkaptopropiyonik asitle siklize edilmesi **4c** ve **4d** türevlerindeki tiyazolidinon azotunun tetrahedral yapısının ve absorpsiyon maksimumlarının diğer 4-tiyazolidinon türevleriyle benzer dalga boyunda olmasını sağlamaktadır. Ayrıca detaylı incelenecek olan, ^1H veya ^{13}C -NMR gibi ileri analiz teknikleriyle bu yapıların olumları kesin olarak kanıtlanmıştır.

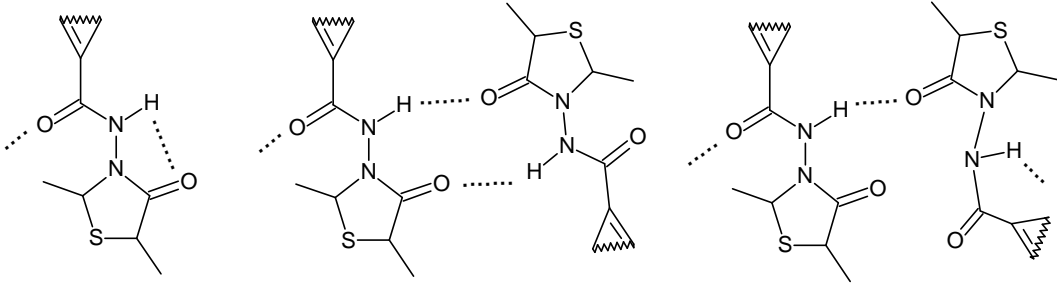


Tablo 5-11: Tiyazolidinon türevlerinin (4a-f) UV karakteristikleri

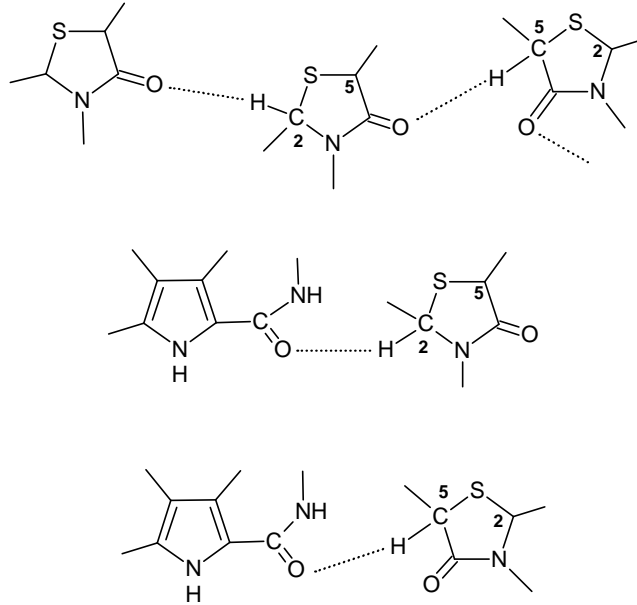
Bileşik	R	maks EtOH nm (ϵ)	
4a	CH ₃ (2-)	279,0 (4 599)	209,0 (10 667)
4b	CH ₃ O (2-)	278,0 (5 474)	208,0 (9 901)
4c	CH ₃ S (4-)	269,0 (22 435)	212,0 (23 021)
4d	(4-ClC ₆ H ₄)S (2-)	278,0 (5 717)	209,0 (25 960)
4e	Br (3-)	280,0 (5 326)	211,0 (23 561)
4f	Cl (2,6-)	279,0 (2 163)	213,0 (13 329)

5.4.2. IR Verileri

4a-f numaralı bileşiklerin KBr içinde alınan IR spektrumlarında amid N-H gerilme bantları 3309-3107 cm⁻¹ bölgesinde tek ya da iki bant olarak gözlenmiştir. Bu değerler **3a-f** maddelerinde olduğu gibi N-H grubunun hidrojen bağı yaptığını düşündürmektedir. Hidrazid-hidrazon türevlerinde gözlenen hidrojen bağlarına ek olarak 4-tiyazolidinon halkasındaki karbonil grubunun da moleküller arası veya molekül içi hidrojen bağları yapması mümkündür.



2,3-disubstitüe-4-tiyazolidinon bile iklerinin kristal yapı çalı malarına dair literatür verileri incelendi inde 4-okso grubunun yaptı 1 hidrojen ba larının yanısıra (303-306); tiyazolidinon C₂-H₂'nin O=C₄ veya moleküldeki bir ba ka oksijen atomuyla moleküller arası hidrojen ba 1 olu turdu u (303, 304), ayrıca bir örnekte C₅-H₅'in O=C₄ ile moleküller arası hidrojen ba 1 yaptı 1 (305) görölmektedir.



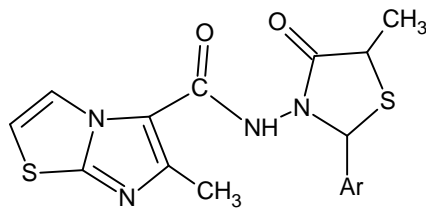
4a-f yapılarının olu tu unu kanıtlamada önemli bir bulgu olan 4-tiyazolidinon halkası C=O grubuna ait gerilme titre imleri literatür verileriyle uyumlu olarak 1718-1685 cm⁻¹ bölgesinde kuvvetli bandlar olarak izlenmektedir. Bu bandlar için Karalı ve ark. 1725-1738 cm⁻¹; Özkırımlı ve ark. 1722-1686 cm⁻¹; Öztürk 1713-1693 cm⁻¹; Ulusoy ve ark. 1720-1719 cm⁻¹; Çapan ve ark. 1727-1717 cm⁻¹; Kasımo ullanı ve Cesur 1710-1691 cm⁻¹ de erlerini vermekteler (168, 169, 179, 180, 190, 203).

Amid grubunun C=O gerilimi de literatürdeki verilere uygun olarak 1666-1647 cm^{-1} 'de izlenmektedir (180, 193, 273). Alifatik yapıların asimetric ve simetric C-H gerilme bandları 2978-2927 cm^{-1} ve 2868-2837 cm^{-1} 'de; hidrazon C=N gerilme, aromatik C=C ve C=N gerilme ile amid N-H e ilme bandları 1600-1475 cm^{-1} 'de; aromatik =C-H gerilme titre imleri 3075-3016 cm^{-1} 'de; alifatik grupların asimetric ve simetric C-H e ilme bandları 1452-1440 cm^{-1} ve 1382-1357 cm^{-1} 'de; N-H e ilme ve C-N gerilme titre imlerinden kaynaklanan bandlar 1269-1247 cm^{-1} 'de; aromatik düzlem dı ı C-H e ilme bandları ise 775-744 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.

IR spektrumları ve elementel analiz sonuçlarının de erlendirilmesi ile **4c** bile i inin safla tırma a amalarında yarım mol su molekülü tuttu u belirlenmi tir. Karakteristik O-H bandı IR spektrumunda 3479 cm^{-1} 'de gözlenmi tir. Bu bulgu literatürle uyumludur (249).

4a-f numaralı bile iklerin IR karakteristikleri toplu olarak Tablo 5-12'de verilmi tir.

Tablo 5-12: Tiyazolidinon türevlerinin (4a-f) IR verileri



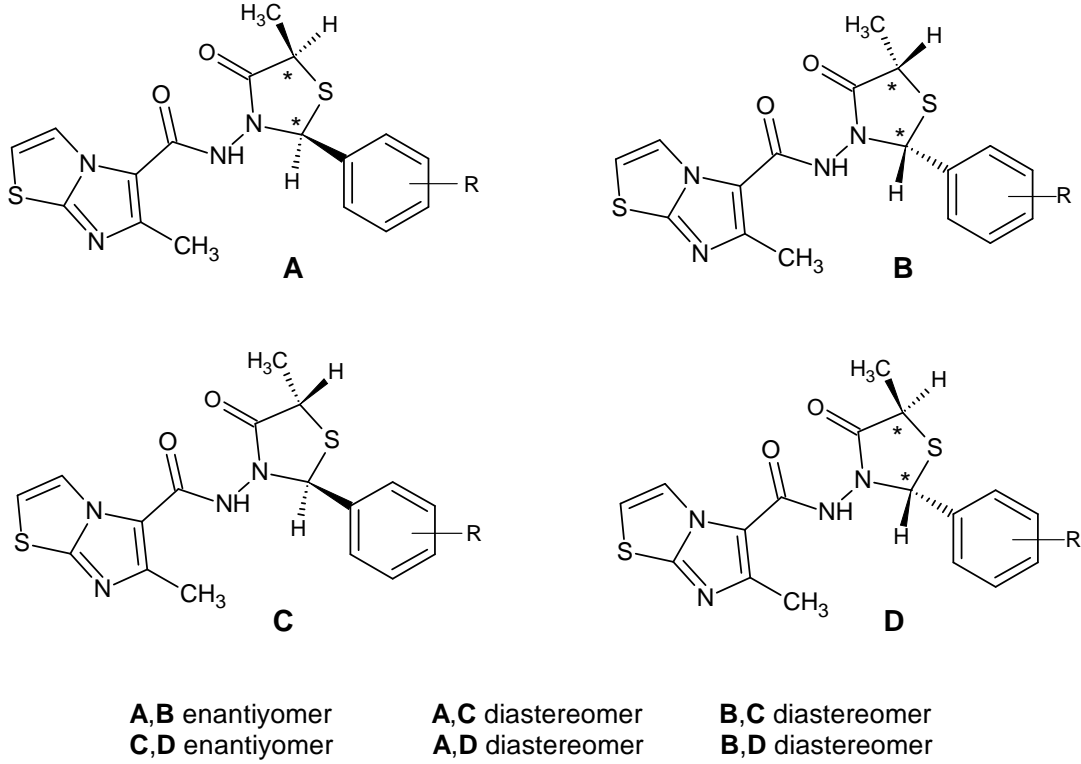
Band	4a	4b	4c	4d	4e	4f
O-H / N-H g.b.	3277 3149	3142	3479* / 3244 3115	3277 3118	3292 3107	3300** / 3309 3116
Aromatik C-H g.b.	3026	3028	3016	3075	3059	3060
Alifatik C-H g.b. (asim. ve sim.)	2974 2864	2927 2837	2974 2866	2970 2864	2970 2866	2978 2868
Tiyazolidinon C=O g.b.	1697	1718	1705	1703	1705	1685
Amid C=O g.b.	1647	1666	1653	1654	1653	1654
Aromatik C=C ve C=N g.b., Amid N-H e.b.	1506 1489	1600 1589 1548 1531	1597 1512 1492	1570 1508 1475	1595 1575 1541 1508	1575 1562 1541
Alifatik C-H e.b. (asim. ve sim.)	1448 1357	1452 1377	1448 1375	1450 1357	1448 1375	1440 1382
Amid N-H e.b. ve C-N g.b.	1261	1247	1255	1269	1263	1265
Aromatik C-H e.b.	744	758	748	746	746	775

* madde 4c'nin kristal suyu O-H gerilme bandı

* madde 4f'nin kristal suyu O-H gerilme bandı

5.4.3. ¹H-NMR Verileri

4a-f maddeleri, yapılarında iki kiral karbon bulunması (C₂ ve C₅) nedeniyle diastereoizomeri gösterirler. Stereoizomerlerin olası yapıları ekil 5-5'te gösterilmiştir. Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında izomerler karışımını gösteren çift pikler gözlenmektedir (Tablo 5-13).



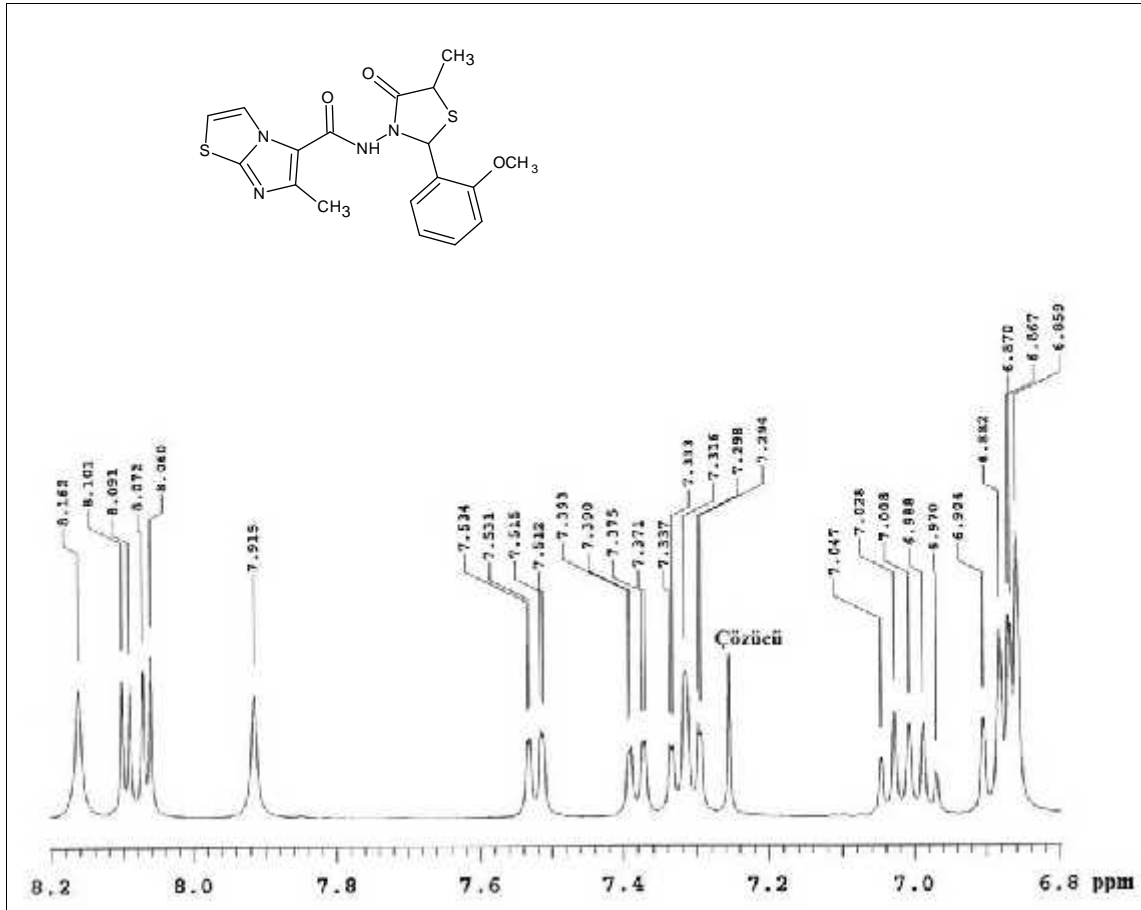
ekil 5-5: 4a-f numaralı bileşiklerin stereoizomerleri

Literatürde de iki kiral merkez taşıyan 4-tiyazolidinon türevlerinin ¹H-NMR spektrumlarında diastereoizomeriden kaynaklanan çift piklerin gözlemlenmesini belirten çalışmalar vardır (218, 307, 308).

Diastereomerler karışımı olan **4a-f** numaralı bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarındaki 1H içeren yapıya ait çift pikler toplam 1H; CH₃ gruplarına ait çift pikler de toplam 3H integral de erindedir. Tüm bileşikler için çift piklerin altındaki alanlar (integral değerleri) oranlandırıldığında, bir spektrumda bulunan tüm çift piklerin aynı oranı vermemesinden dolayı moleküllerdeki diastereomer oranları hakkında fikir edinilememiştir.

2,5-Disübstitüe-4-tiyazolidinon türevi **4a-f** numaralı bile iklere ortak olarak bulunan CONH ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol artı nın 6- konumundaki CH₃ protonları sırasıyla 7.40-8.33 ve 2.14-2.34 ppm'de bazen tek bazen de izomeri sebebiyle çift singlet olarak izlenmi lerdir.

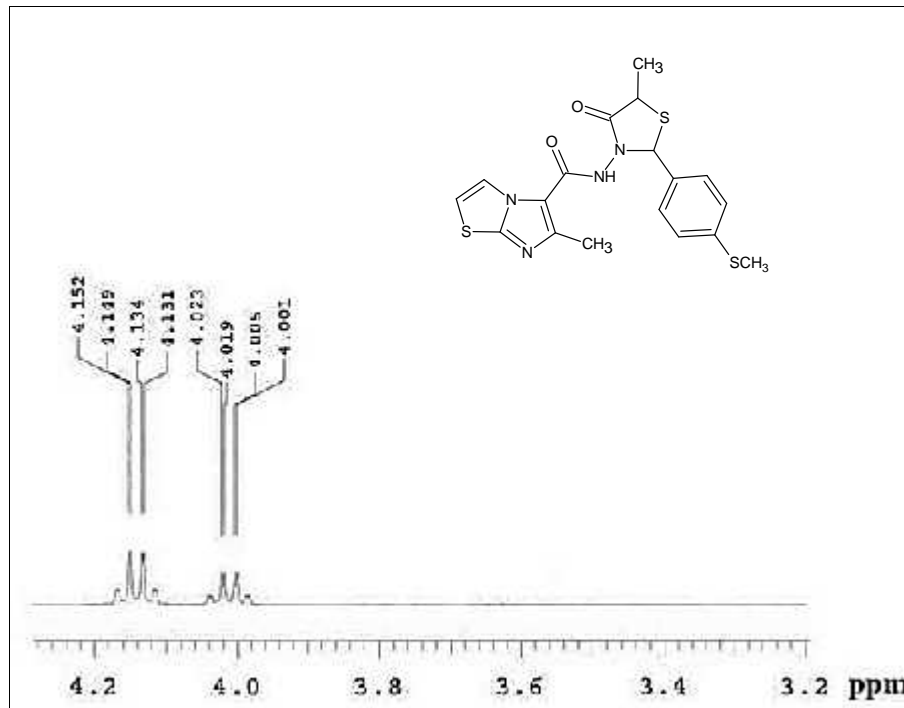
imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının 2- ve 3- konumlarındaki aromatik protonlar hidrazid-hidrazon bile iklere oldu u gibi, dublet olarak sırasıyla 6.81-6.90 (J=4,4 Hz) ppm ve 7.87-8.10 (J= 4.0-4.8 Hz) ppm'de rezonansa gelmi lerdir. C₂-H protonu **4a**, **4d** ve **4f** maddelerinde tek dublet olarak gözlenirken; **4c** ve **4e** maddelerinde toplam 1H integralde iki dublet olarak gözlenmi , **4b** maddesinde ise yapıda bulunan fenil halkasının 3- konumundaki hidrojenle birlikte multiplet olarak gözlenmi tir (ekil 5-6). C₃-H protonları tüm maddelerde toplam 1H integralde iki dublet olarak izlenmi tir.



ekil 5-6: Madde 4b'nin 6.8-8.2 ppm aralı ndaki ¹H-NMR spektrumu

Hidrazon türevlerinin (**3a-f**) N=CH ba ına 2-merkaptopropiyonik asid katımıyla, **3a-f** bile iklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında 8 ppm civarında gözlenen N=CH protonunun **4a-f** bile iklerinin spektrumlarında bulunmaması ve buna kar ılık 4-tiyazolidinon halkasının kapanması sebebiyle 5.87-6.89 ppm'de 2- konumundaki CH protonuna ait rezonansların izlenmesi 4-tiyazolidinon halkasının olu umunu destekleyen en önemli bulgulardır (183, 196, 203, 309). Ayrıca halkanın 5- konumundaki metin protonlarına ait sinyaller de yapıyı kanıtlamaktadır. 4-Tiyazolidinon halkası protonları için gözlenen bu de erler literatür verileriyle uyumludur (183, 203, 218, 307, 308).

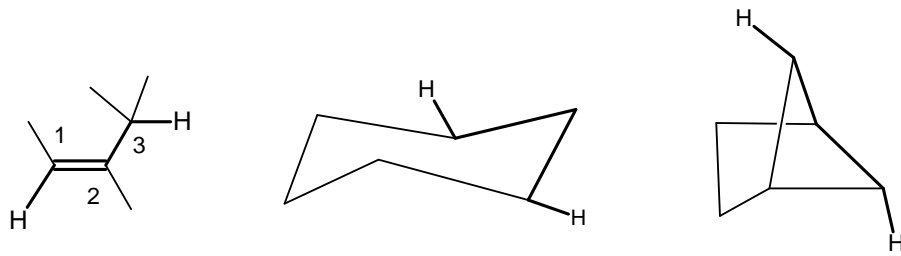
4a-f bile iklerinde 4-tiyazolidinon halkası $\text{C}_5\text{-H}$ protonları, kom u CH_3 protonları ile etkile erek 3.94-4.16 ppm'de iki quartet ($J= 6.8\text{-}7.4$ Hz) olarak izlenmi ler; **4b'**de bir quartet, **4c** ve **4e** maddelerinde iki quartet, $\text{C}_2\text{-H}$ protonları ile uzun alan etkile imine girmeleri nedeniyle quartetin dubleti ($J= 1.2, 1.6$ Hz) olarak gözlenmi lerdir. Örnek olarak **4c** maddesinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun bu alanı geni letilerek alınan spektrumda gözlenen $\text{C}_5\text{-H}$ hidrojenine ait iki quartetin dubleti pik grubunda, $\text{C}_5\text{-CH}_3$ grubu ile etkile im nedeniyle 7.0 ve 7.4 Hz'lik etkile im sabitleri, $\text{C}_2\text{-H}$ ile uzun alan etkile imi nedeniyle de 1.2 ve 1.6 Hz'lik etkile im sabitleri görölmektedir (ekil 5-7).



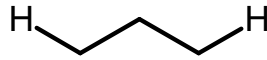
ekil 5-7: Madde **4c**'nin 3.2-4.0 ppm aralı ndaki $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Bu durum diastereomer çiftlerinde C_5 -H protonunun C_2 -H ile aynı düzlemde yer alarak etkilemesi (W etkilemesi) sonucunda tekrar bölündüğüünü göstermektedir.

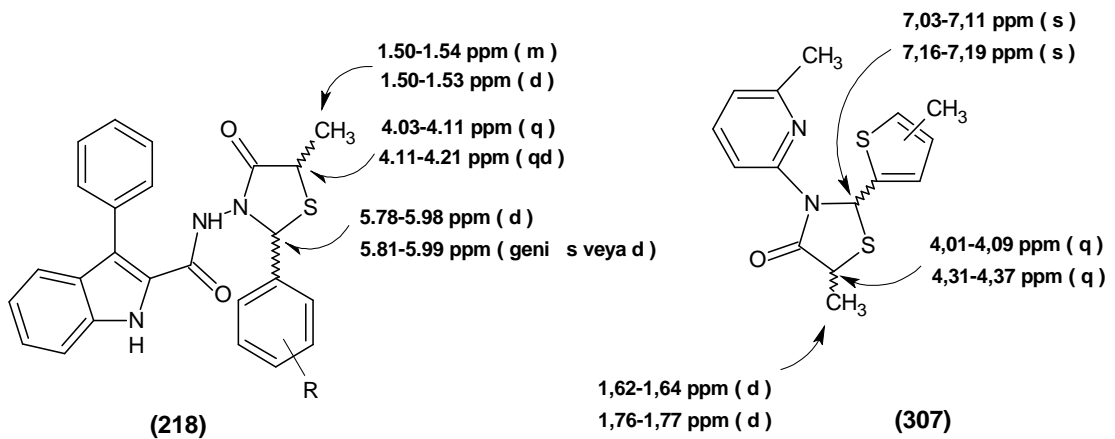
Proton-proton etkilemeleri genellikle üç bağı ötesinde (3J) 1 Hz'den daha düşüktür. Fakat bazı rijid alken, alkin, aromatik, heteroaromatik ve gergin halkalı sistemlerde uzun alan etkilemeleri gözlenebilir. Sistemin yapısına bağlı olarak etkileme derejeleri değişebilir. Örneğin, allilik etkilemelerde $(H-C-C=C-H)$ $^4J_{AB}$ derejeleri 0-3 Hz iken; sikloheksanın protonlarında 1-2 Hz, bisiklo[2.1.1]heksan sisteminin protonlarında ise 7-8 Hz'lik etkilemeler gözlenmektedir (252, 260).



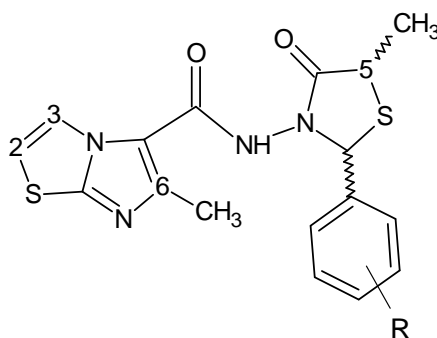
Bu uzun alan etkilemeleri hidrojen atomlarının arasındaki dört bağın W konformasyonuna atfedilmektedir (250).



4-Tiyazolidinon halka protonları arasındaki bu uzun mesafe etkilemelerinin gözlemlendiği farklı çalışmalar da mevcuttur (218, 307, 308).



Tablo 5-13: Tiyazolidinon türevlerinin (4a-f) ortak protonlarının ¹H-NMR verileri (ppm)

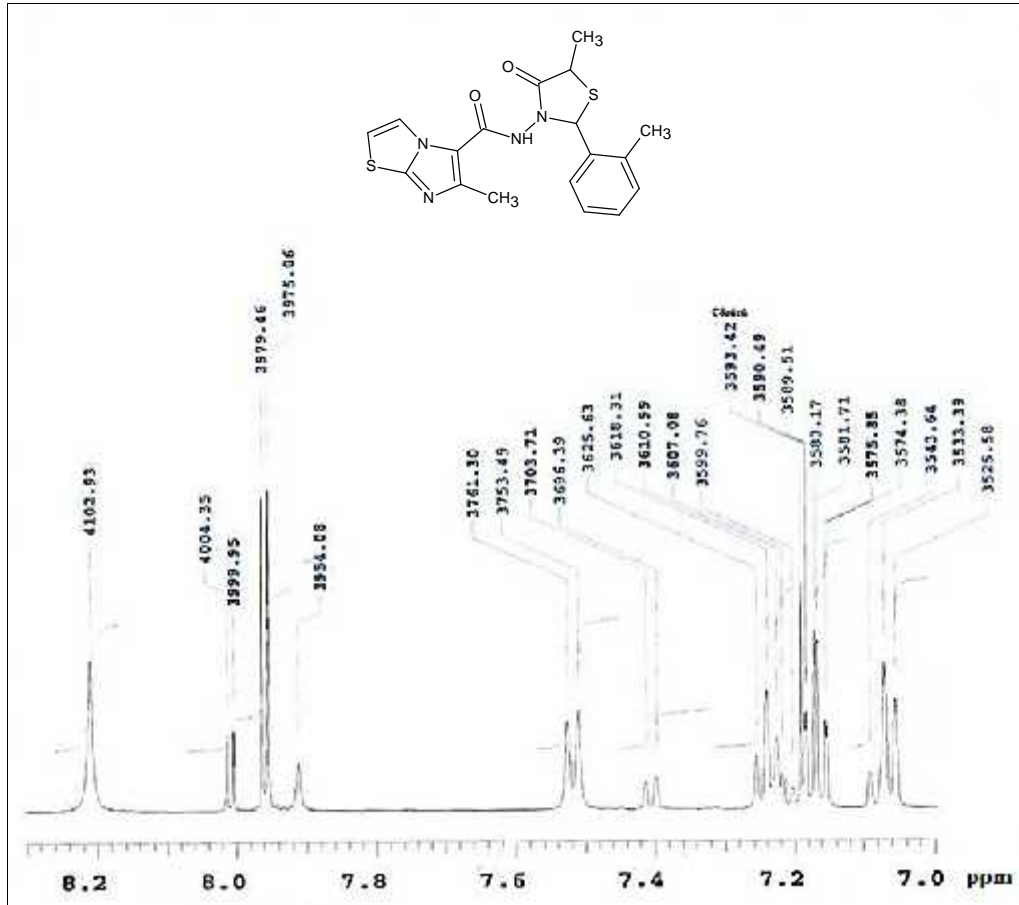


Bileşik	tiya. C ₅ -CH ₃	imt. C ₆ -CH ₃	tiya. C ₅ -H	tiya. C ₂ -H	imt. C ₂ -H	imt. C ₃ -H	CONH
4a	1.64, 1.72 (3H, 2d, J= 7.3, 6.8 Hz)	2.14, 2.22 (3H, 2s)	3.94, 4.11 (1H, 2q, J=7.3, 6.8 Hz)	6.20 (1H, s)	6.81 (1H, d, J=4.4 Hz)	7.96, 8.01 (1H, 2d, J=4.4 Hz)	7.91, 8.21 (1H, 2s)
4b	1.67, 1.72 (3H, 2d, J=7.2, 6.8 Hz)	2.25, 2.30 (3H, 2s)	3.99, 4.13 (1H, q, J=7.2 Hz; qd, J= 6.8, 1.2 Hz)	6.27, 6.37 (1H, s; d, J=1.2 Hz)	6.86-6.90* (2H, m)	8.07, 8.10 (1H, 2d, J=4.8, 4.0 Hz)	7.92, 8.16 (1H, 2s)
4c	1.71, 1.77 (3H, 2d, J=7.4, 7.0 Hz)	2.16, 2.24 (3H, 2s)	4.02, 4.14 (1H, 2qd, J=7.4, 7.0, 1.6, 1.2 Hz)	5.87, 5.92 (1H, 2d, J=1.6, 1.2 Hz)	6.87, 6.88 (1H, 2d, J=4.4 Hz)	8.01, 8.05 (1H, 2d, J=4.4 Hz)	8.04, 8.33 (1H, 2s)
4d	1.63, 1.67 (3H, 2d, J=7.3, 6.8 Hz)	2.14, 2.23 (3H, 2s)	3.95, 4.07 (1H, 2q, J=7.3, 6.8 Hz)	6.49, 6.55 (1H, 2s)	6.82 (1H, d, J=4.4 Hz)	7.87, 7.94 (1H, 2d, J=4.4 Hz)	8.17 (1H, s)
4e	1.73, 1.79 (3H, 2d, J=7.2, 6.8 Hz)	2.20, 2.28 (3H, 2s)	4.06, 4.16 (1H, 2qd, J=7.2, 6.8, 1.2 Hz)	5.87, 5.91 (1H, 2d, J=1.2 Hz)	6.88, 6.89 (1H, 2d, J=4.4 Hz)	8.03, 8.05 (1H, 2d, J=4.4 Hz)	8.01, 8.25 (1H, 2s)
4f	1.61, 1.69 (3H, 2d, J=7.3, 6.8 Hz)	2.34 (3H, s)	4.01, 4.13 (1H, 2q, J=7.3, 6.8 Hz)	6.89 (1H, s)	6.83 (1H, d, J=4.4 Hz)	8.04, 8.05 (1H, 2d, J=4.4 Hz)	7.40, 7.44 (1H, 2s)

* imt. C₂-H protonu fenil C₃-H protonu ile birlikte gözlenmiştir.

Tiyazolidinon halkasının 2- konumunda bulunan süstitüe fenil halkasına ait protonların sinyalleri, hidrazon türevlerinin (**3a-f**) spektrumları ile benzerlik göstermektedir (Tablo 5-14).

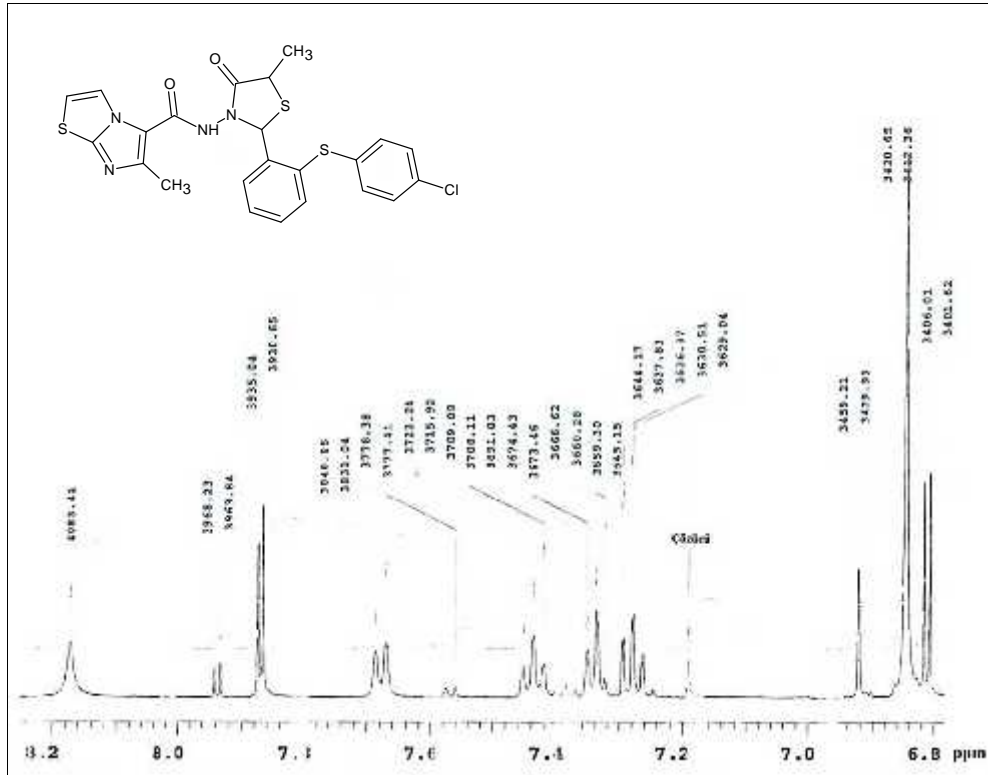
Tiyazolidinon halkasının 2- konumunda 2-metil ve 2-metoksifenil süstitüenti bulunan **4a** ve **4b** türevlerinde metil ve metoksi gruplarının elektron verici özelli inden dolayı orto konumundaki hidrojenler daha fazla gölgelenmekte ve daha yukarı alanda sinyal vermektedir. Buna göre, **4a** ve **4b** bile iklerinde sırasıyla 7.07-7.09 ppm, 6.86-6.90'daki multipler C₃-H; 7.17 ppm'deki tripletin dubleti (J= 7.8, 1.4 Hz), 6.97-7.05 ppm'deki multipler C₅-H; 7.20-7.26 ppm'deki multipler, 7.32 ppm'deki tripletin dubleti (J= 7.6, 1.2 Hz) C₄-H; 7.41, 7.52 ppm'deki iki dublet, 7.38, 7.52 ppm'deki iki dubletin dubleti (J= 7.6, 1.2 Hz) de C₆-H protonu olarak yorumlanmıştır (ekil 5-6 ve 5-9) (253, 254, 255).



ekil 5-9: Madde 4a'nın 7.0-8.3 ppm aralı ındaki ¹H-NMR spektrumu

Tiyazolidinon halkasının 2- konumunda 4-(metiltiyo)fenil grubu ta ryan **4c** bile i inin spektrumunda 7.21-7.24 ppm ve 7.32-7.37 ppm'de bulunan iki multiptten ilki C₂-H ve C₆-H, di eri C₃-H ve C₅-H protonlarına ait olarak yorumlanmı tır. Bu bulgular, literatürdeki ve **3c** maddesindeki bulgularla uyumludur; aynı zamanda maddenin HMBC bulguları ile de saptanmı tır (256).

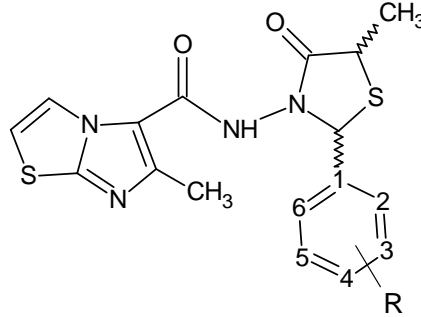
Literatür verilerine ve **3d** bile i inin ¹H-NMR spektrumuna dayanarak, 2-(4-klorofeniltiyo)fenil artı 1 ta ryan madde **4d**'nin spektrumunda 6.85 ve 6.92 ppm'de gözlenen toplam 4H'lik integral de erine sahip iki singlet, 4-klorofenil halkasının aromatik protonları olarak; di er fenil artı ının protonları ise yukarı alandan a a 1 alana do ru C₃-H, C₅-H, C₄-H, C₆-H diziliminde ve sırasıyla multipt, multipt, iki triplet (J= 7.3 Hz) ve iki dublet (J= 7.8 Hz) olarak izlenmi lerdir (ekil 5-10) (258, 259).



ekil 5-10: Madde **4d**'nin 6.8-8.2 ppm aralı ındaki ¹H-NMR spektrumu

Aril halkasının 3- konumunda brom, 2- ve 6- konumlarında klor atomu bulunan **4e** ve **4f** maddelerinde halojenlerin elektron çekici özelli i göz önünde bulundurularak, orto konumlarındaki protonlara ait sinyallerin daha a a 1 alanda çıkması beklenir.

Tablo 5-14: Tiyazolidinon türevlerinde (4a-f) bulunan fenil halkasının ve ona bağlı sübstitüentlerin protonlarına ait ¹H-NMR verileri (ppm)



Bileşik	R	
4a	CH ₃ (2-)	2.24, 2.25 (3H, 2s, fenil C ₂ -CH ₃); 7.07-7.09 (1H, m, fenil C ₃ -H); 7.17 (1H, td, J=7.8, 1.4 Hz, fenil C ₅ -H); 7.20-7.26 (1H, m, fenil C ₄ -H); 7.41, 7.52 (1H, 2d, J=7.8 Hz, fenil C ₆ -H)
4b	CH ₃ O (2-)	3.75, 3.79 (3H, 2s, OCH ₃); 6.86-6.90* (2H, m, fenil C ₃ -H); 6.97-7.05 (1H, m, fenil C ₅ -H); 7.32 (1H, td, J=7.6, 1.2 Hz, fenil C ₄ -H); 7.38, 7.52 (1H, 2dd, J=7.6, 1.2 Hz, fenil C ₆ -H)
4c	CH ₃ S (4-)	2.46, 2.47 (3H, 2s, SCH ₃); 7.21-7.24 (2H, m, fenil C _{2,6} -H); 7.32-7.37 (2H, m, fenil C _{3,5} -H)
4d	(4-ClC ₆ H ₄)S (2-)	6.85, 6.92 (4H, 2s, klorofenil C _{2,3,5,6} -H); 7.24-7.29 (1H, m, fenil C ₃ -H); 7.32-7.35 (1H, m, fenil C ₅ -H); 7.39, 7.44 (1H, 2t, J=7.3 Hz, fenil C ₄ -H); 7.57, 7.68 (1H, 2d, J=7.8 Hz, fenil C ₆ -H)
4e	Br (3-)	7.25-7.27 (1H, m, fenil C ₅ -H); 7.33-7.36 (1H, m, fenil C ₆ -H); 7.50-7.52 (1H, m, fenil C ₄ -H); 7.61-7.66 (1H, m, fenil C ₂ -H)
4f	Cl (2,6-)	7.16, 7.17 (1H, 2t, J=8.3, 7.8 Hz, fenil C ₄ -H); 7.26-7.29 (1H, m, fenil C ₃ -H/C ₅ -H); 7.31, 7.32 (1H, 2s, fenil C ₅ -H/C ₃ -H)

* fenil C₃-H protonu imt. C₂-H protonu ile birlikte gözlenmiştir.

5.4.4. ^{13}C -NMR Verileri

4-Tiyazolidinon türevi **4a**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f** bileşiklerinin ^1H -NMR verilerini desteklemek ve yapıların ^{13}C -NMR rezonanslarını belirlemek amacıyla; ^{13}C -NMR (proton decoupled) spektrumları alınmıştır; **4b** bileşiğine APT (Attached Proton Test), **4c** bileşiğine ise uzun alan (iki, üç ve bazen dört bağ uzaklığı içinde) ^{13}C - ^1H ilişkisini gösteren HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) deneyleri uygulanmıştır. Tüm yöntemlerde çözücü olarak CDCl_3 kullanılmıştır. Spektrumlarda görülen ikili, üçlü hatta bazen dördümlü pikler ^1H -NMR spektrumlarından da saptadığımız diastereoizomerik yapılar nedeniyledir.

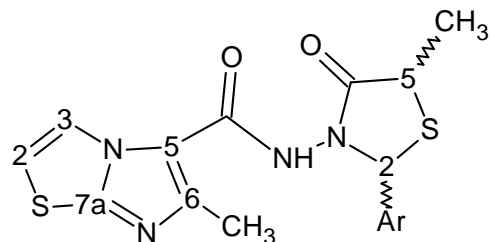
4a-f bileşiklerinde NH-C=O grubu karbon atomu sinyali literatür bulgularına uygun olarak 157.40-158.86 ppm arasında gözlenmiştir (Tablo 5-15). Benzer C=O grubunu Ulusoy 166.51 ppm (186); Kasımoğulları ve Cesur 161.73 ppm (190); Gürbüz 160.91-161.05 ppm (309); Shingalapur ve ark. 163.14-168.80 ppm'de (311) gözlemlenmiştir.

Hidrazid-hidrazon türevlerinden (**3a-f**) 4-tiyazolidinon oluşmasının en önemli kanıtlarından biri 170.69-173.88 ppm'de gözlenen yeni bir karbonil grubunun sinyalinin spektruma girmesidir. **4a-f** maddelerine benzer kimyasal çevrede yer alan söz konusu karbonil fonksiyonları için (CONH/4-tiyazolidinon CO) Ur 159,15-159,22/ 171,86-172,14 ppm (310); Kazan 160,91-161,39/ 169,49-169,90 ppm (309); Küçükgüzel ve ark. 162,99/ 170,04 ppm (184) ve aynı ara tırmacılar bir bağa bağlı molarında 164,25/ 171,90 ppm (193) değerlerini vermektedirler. Karbonil fonksiyonları arasında ayırım yapmış olan tüm ara tırmacılar, aynı alanda izlenen sinyallerin halkadaki C=O grubundan kaynaklandığını belirtmektedirler.

^{13}C -NMR spektrumlarında tiyazolidinon halkasının kapandığını gösteren diğer bir kanıt da, tiyazolidinon halkasının 2- konumunda tersiyer karbon atomunun izlenmesidir. Bu karbon için Neuenfeldt ve ark. 56.50-63.50 ppm (220); Çıkkla ve ark. 60.90-65.92 ppm (233) ve Desai ve ark. 52.30-60.00 ppm (295) değerlerini vermektedirler.

4-Tiyazolidinon halkasına ait C_2 karbonu **4b**, **4e** ve **4f** bileşiklerinde 55.21-61.30 ppm'de ikili veya dördümlü, **4a**, **4c** ve **4d** bileşiklerinde ise 57.60-81.03 ppm'de tek pik olarak izlenmiştir.

Tablo 5-15: Tiyazolidinon türevlerinin (4a-f) ortak karbonlarının ¹³C-NMR verileri (ppm)



Bileşik	imt. C ₆ -CH ₃	tiya. C ₅ -CH ₃	tiya. C ₅	tiya. C ₂	imt. C ₂	imt. C ₅	imt. C ₃	imt. C ₆	imt. C _{7a}	amid C=O	tiya. C=O
4a	15.13	27.53	38.10		112.73	115.47	120.63			158.60	173.58
	15.31	28.81	38.24	57.60	112.85	115.70	120.77	148.04	152.17	158.72	173.88
4b				55.21							
	15.20	18.40	37.83	55.24	110.16	115.32	120.03		156.38	157.85	172.52
	15.33	18.72	37.87	56.01	110.18	115.45	120.14	151.29	156.64	157.96	172.62
				56.05							
4c	16.06	18.86	39.08		113.20	115.77	120.95	148.15		158.63	173.40
	16.23	20.54	39.34	61.62	113.33	115.99	121.09	148.24	152.35	158.72	173.54

Tablo 5-15 (devam)

Bileşik	imt. C ₆ -CH ₃	tiya. C ₅ -CH ₃	tiya. C ₅	tiya. C ₂	imt. C ₂	imt. C ₅	imt. C ₃	imt. C ₆	imt. C _{7a}	amid C=O	tiya. C=O
4d	15.19	27.25	38.24	81.03	112.39	114.78	119.98	147.00 147.35	151.53 151.63	157.40 157.79	173.00
4e	16.15 16.31	18.42 18.96	39.15 39.28	61.27 61.30	113.24 113.37	115.75	120.99 121.12	148.39	152.55	158.77 158.86	173.42 173.54
4f	15.42 15.43	19.13	37.71 38.95	55.79 55.81	112.11 112.13 112.17 112.18	115.29 115.32	120.20 120.22 120.67	147.23 147.28	151.54	158.40 158.42	170.69 171.55

Literatürde tiyazolidinon C₅ karbonu için de i ik kimyasal kayma de erleri yer almı , Karalı ve ark. 36.63-36.52 ppm (169); Öztürk 28.86-29.30 ppm (180); Ur 29.48 ppm (192); Güzel 30.02 ppm (314) ve Kasımo ulları 39.72-34.71 ppm (190) de erlerini vermi lerdir. **4a**, **4b**, **4c**, **4e** ve **4f** bile iklerinde bu karbon atomu yine çift rezonanslar olarak 37.71-39.34 ppm aralı nda, **4d** bile i inde ise 38.24 ppm'de tek pik olarak gözlenmi tir (Tablo 5-15).

4a-f bile iklerinin spektrumlarında tiyazolidinon halkasının 5- konumundaki CH₃ karbonu 18.40-27.53 ppm aralı nda absorpsiyon yapmaktadır ve **4d**, **4f** türevleri haricinde bu pikler çift izlenmektedir.

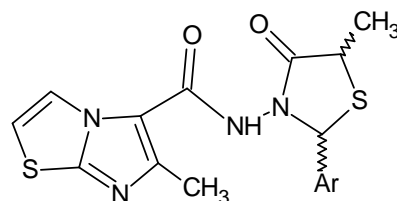
¹³C-NMR spektrumlarında 6-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol artı nın karbonları için izlenen rezonanslar, hidrazid-hidrazon bölümünde incelenen **3b** numaralı türevin ¹³C-NMR verileri ve literatürdeki bile iklerle benzerlik göstermekte ancak **4a-f** bile iklerine ait karbonlar diastereoizomeriden dolayı tekli, ikili, üçlü veya dörtlü sinyaller vererek rezonansa gelmektedirler (ekil 5-4 ve Tablo 5-15) (37, 192, 261, 262).

Tiyazolidinon halkasının 2- konumundaki sübstitüe fenil karbonları ta ıdıkları sübstitüente ba lı olarak 112.07-146.82 ppm arasında de i ik kimyasal kayma de erlerinde gözlenmi lerdir. Bu karbonlar, **4c** maddesi hariç, benzer bile iklere ait literatür verilerinden (254, 259, 313), **4c** maddesinde ise HMBC bulgularından yararlanılarak yorumlanmı lardır (Tablo 5-16)

4a, **4b** ve **4c** numaralı türevlerin fenil halkasında bulunan 2-CH₃, 2-OCH₃ ve 4-SCH₃ sübstitüentlerine ait metil karbonları sırasıyla 17.94, 18.00, 19.24 ppm; 54.54, 54.57, 54.60, 54.64 ppm; 15.42 ppm'de bu karbonlara ait beklenen kimyasal kayma de erlerinde gözlenmi lerdir (250).

Bu bulguların ı ı nda daha önce ¹H-NMR spektrumu alınarak de erlendirilen **4b** ve **4c** bile ikleri, bu verileri ve yapıyı desteklemek amacıyla ¹³C-NMR teknikleri yönünden incelemeye tabi tutulmu ve bu amaçla **4b** bile i inde ¹³C-NMR (APT) spektrumu üzerinden yapılan de erlendirmede, imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası C₂ karbonu 110.16 ve 110.18 ppm; C₃ karbonu 120.03 ve 120.14 ppm; C₅ karbonu 115.32 ve 115.45 ppm; C₆ karbonu 151.29 ppm; C_{7a} karbonu ise 156.38 ve 156.64 ppm de erlerinde saptanmı tır (ekil 5-12).

Tablo 5-16: Tiyazolidinon türevlerinde (4a-f) bulunan fenil halkasının ve ona bağlı süstitüentlerin karbonlarına ait ^{13}C -NMR verileri (ppm)

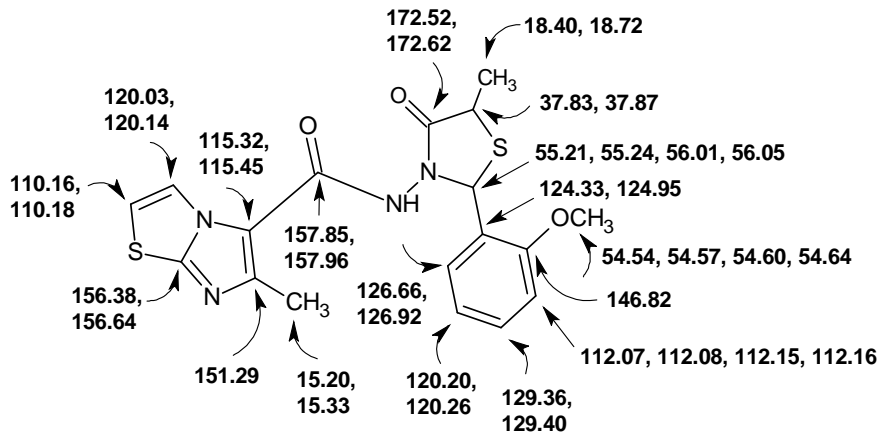


Bileşik	Ar	
4a		17.94, 18.00, 19.24 (CH_3); 125.80, 126.50, 126.62 ($\text{C}_{5,6}$); 128.54, 128.61 (C_3); 130.62, 130.80 (C_4); 134.27, 135.04 (C_2); 136.19, 136.53 (C_1)
4b		54.54, 54.57, 54.60, 54.64 (OCH_3); 112.07, 112.08, 112.15, 112.16 (C_3); 120.20, 120.26 (C_5); 124.33, 124.95 (C_1); 126.66, 126.92 (C_6); 129.36, 129.40 (C_4); 146.82 (C_2)
4c		15.42 (SCH_3); 126.34, 126.42 ($\text{C}_{3,5}$); 128.28, 128.67 ($\text{C}_{2,6}$); 132.67, 133.40 (C_1); 140.60, 140.72 (C_4)
4d		127.61 (C_5); 128.01, 128.09 ($\text{C}_{3',5'}$); 128.85, 128.94 (C_4); 130.48 (C_3); 131.37, 131.55 ($\text{C}_{2',6'}$); 132.23, 132.42 (C_6); 133.84 (C_4'); 134.24 (C_2); 134.57 ($\text{C}_{1'}$); 138.66 (C_1)
4e		122.98, 123.01 (C_3); 126.53, 126.98 (C_6); 130.39, 130.47 (C_4); 130.74, 131.12 (C_5); 132.63, 132.75 (C_2); 138.88, 139.63 (C_1)
4f		127.76, 127.87, 128.18, 128.34 ($\text{C}_{3,5}$); 129.35, 129.46, 129.71, 129.84 (C_4); 130.54 (C_1); 133.00, 133.14, 134.18, 135.65 ($\text{C}_{2,6}$)

4-Tiyazolidinon halkasının C₅ karbonu 37.83 ve 37.87 ppm'de, C₂ karbonu 55.21, 55.24, 56.01 ve 56.05 ppm'de izlenmi ; karbonil gruplarına ait sinyaller ise amid CONH için 157.85 ve 157.96 ppm, tiyazolidinon CO için de 172.52 ve 172.62 ppm olarak belirlenmi tir.

2-Metoksifenil grubunun C₁ ve C₂ karbonlarına ait sinyaller APT spektrumunda yukarı do ru izlenmi ve halkadaki di er karbonlardan kolaylıkla ayrılabilmi tir. Benzen halkasına ba lı olan OCH₃ grubunun ipso karbon üzerinde kaydırma de erinin 31.4 ppm olaca ı ve orto konumuna da -14.4 ppm etki edece i bilgisine dayanarak, C₂ karbonunun daha a a ı alanda 146.82 ppm'de rezonansa gelece i ve buna göre 124.33, 124.94 ppm'de gözlenen sinyallerin C₁ karbonuna ait oldu u de erlendirmesi yapılmı tir (250). Di er aromatik karbonlar ise 112.07-129.40 ppm aralı nda ve **3b** maddesinde oldu u gibi C₄>C₆>C₅>C₃ sırasında izlenmi lerdir (254).

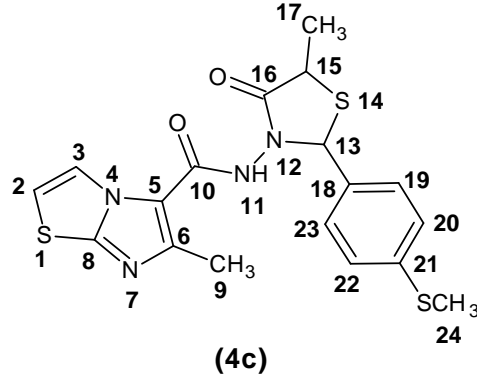
4b bile i nin APT spektrumundan alınan imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 4-tiyazolidinon halkasına ait bilgiler, bu yapıları ortak olarak bulunduran di er tiyazolidinon türevlerindeki ilgili karbon atomlarının kimyasal kayma de erleri hakkında yorum yapmayı kolayla tırmı tir.



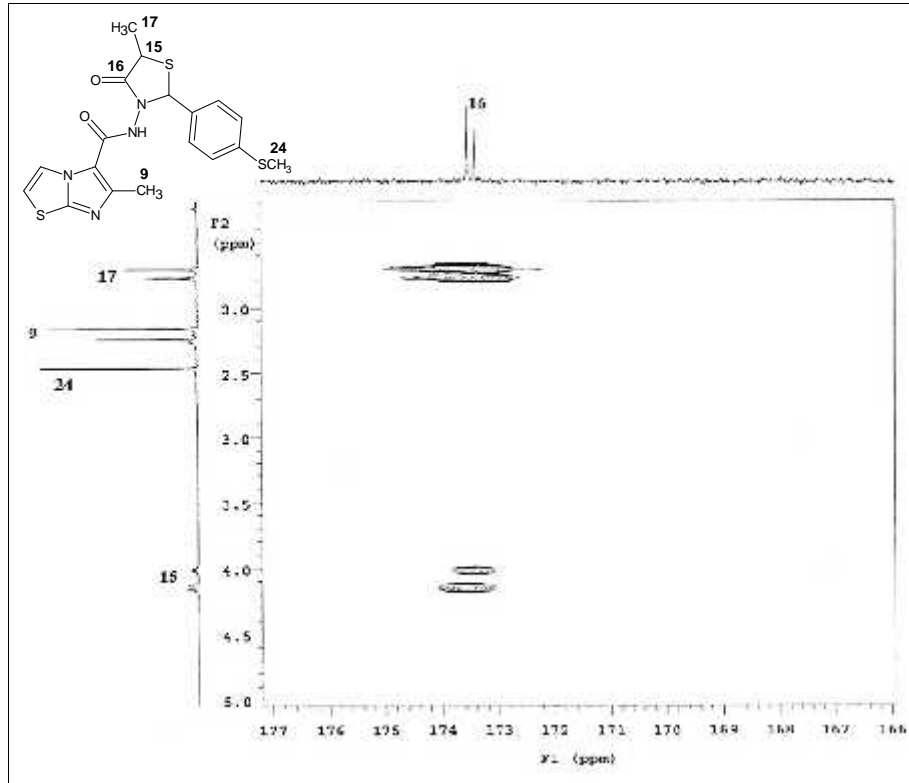
ekil 5-12: Madde **4b**'nin ¹³C-NMR (APT) verileri (ppm)

HMBC spektrumu de erlendirilen **4c** bile i inde uzun mesafe etkile imlerine ek olarak, aynı konumda bulunan karbon ve hidrojenlere ait etkile imler de gözlenmi tir. Spektrumdan elde edilen bilgiler, moleküldeki karbon-hidrojen atomlarının rezonanslarını do ru bir ekilde tespit edilmesine olanak sa lamı tir.

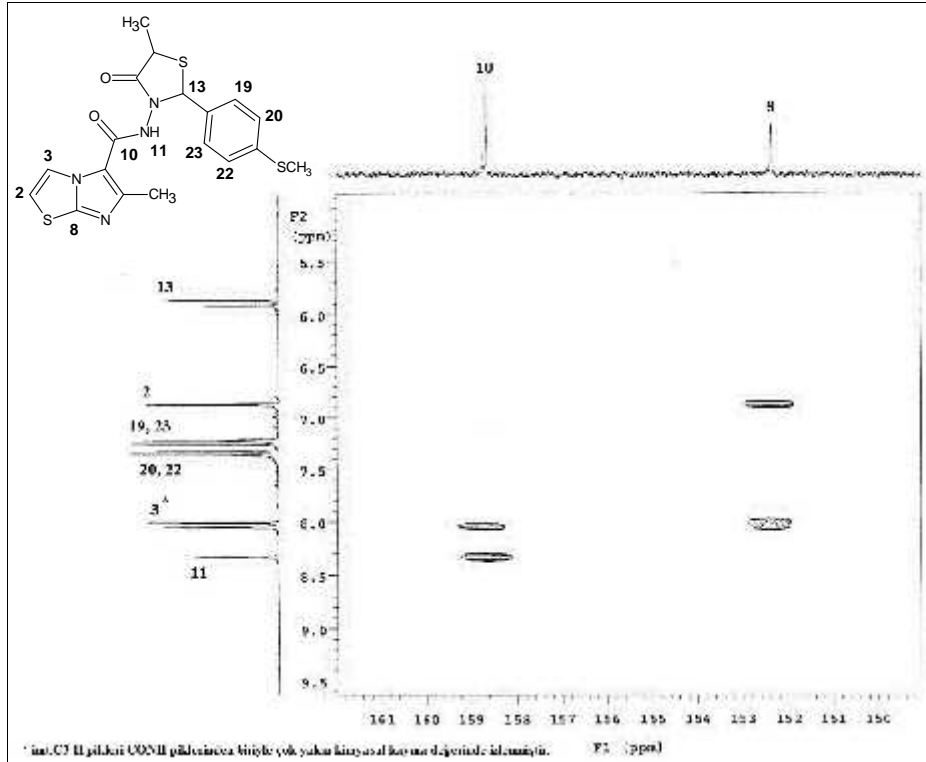
^{13}C - ^1H ilişkilerinin etkileşimlerini daha iyi açıklayabilmek için **4c** bileşiği yeniden numaralandırılmış ve Tablo 5-17’de bu numaralar kullanılmıştır.



4c maddesinin HMBC spektrumunda ^{13}C ekseninde 173.40, 173.54 ppm’de izlenen rezonansın ^1H ekseninde 1.71, 1.77 ppm’de izlenen CH_3 [17] ve 4.02, 4.14 ppm’de izlenen CH [15] rezonansları ile ilişkili olması sebebiyle tiyazolidinon $\text{C}=\text{O}$ [16] piki olarak; 158.63, 158.72 ppm’de izlenen sinyalin ise ^1H ekseninde 8.04, 8.33 ppm’de gözlenen amid NH [11] protonuyla ilişkili olmasından dolayı amid $\text{C}=\text{O}$ [10] olarak değerlendirilmiştir (ekil 5-13 ve 5-14).



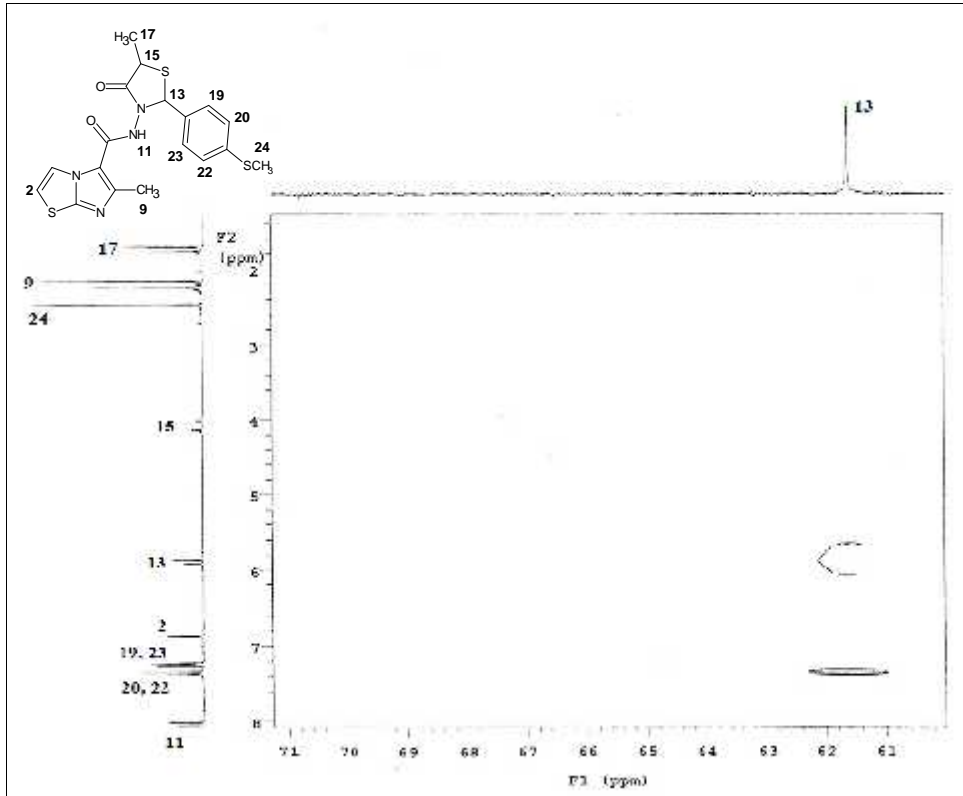
ekil 5-13: Madde 4c’nin 166-177 ppm arası HMBC spektrumu



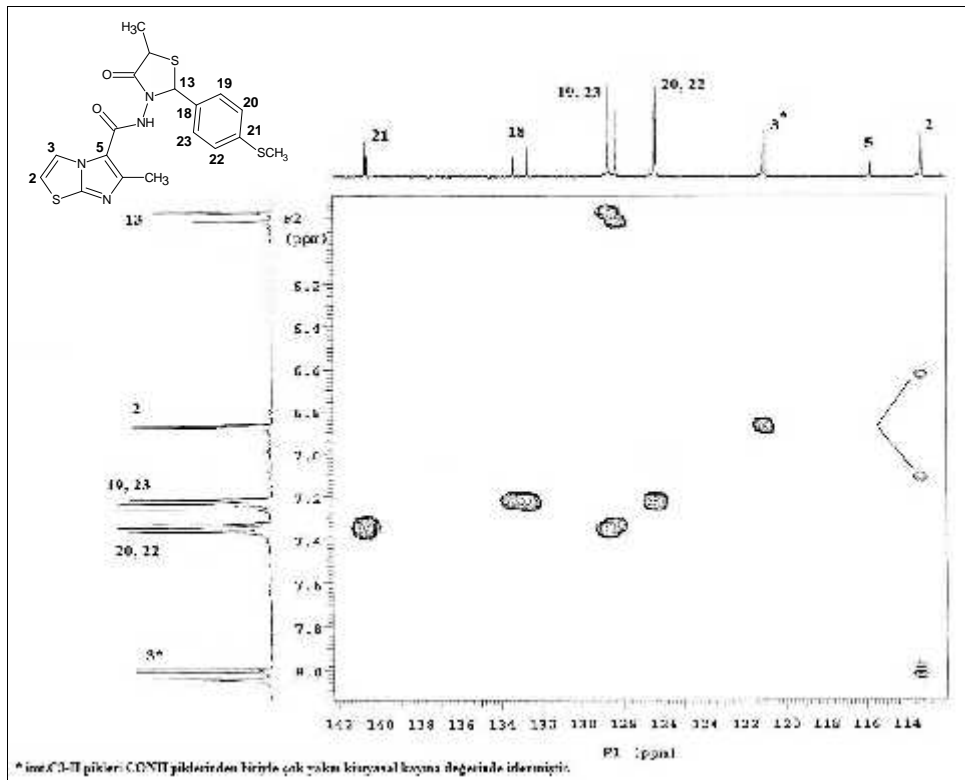
ekil 5-14: Madde 4c'nin 150-161 ppm arası HMBC spektrumu

4c'nin HMBC spektrumunda ekil 5-15'te görüldü ü gibi, ^{13}C ekseninde 61.62 ppm'de izlenen tiyazolidinon halkasının 2- konumundaki metin karbonu [13], ^1H ekseninde kendisi dışında 7.21-7.24 ppm'deki multiplerle ili kili olması, bu multiplerin fenil halkasının 2- ve 6- konumlarındaki hidrojenlere ([19] ve [23]) ait oldu unu göstermektedir. 7.21-7.24 ppm'de gözlenen bu protonlar ^{13}C ekseninde beklenildi i gibi [13], [18], [20] ve [22] numaralı karbonlarla ili kilidir (ekil 5-15 ve 5-16). Halkanın 39.08, 39.34 ppm'lerde gözlenen C_5 karbonu [15] da, kendi üzerindeki CH_3 grubu [17] ile ili kidedir (ekil 5-17). Aynı zamanda, ^1H ekseninde 4.02, 4.14 ppm'de gözlenen $\text{C}_5\text{-H}$ sinyalinin ^{13}C ekseninde tiyazolidinon $\text{C}=\text{O}$ [16] ve kendi üzerindeki CH_3 karbonu [17] ile ili kili oldu u görülmektedir (ekil 5-13, 5-17).

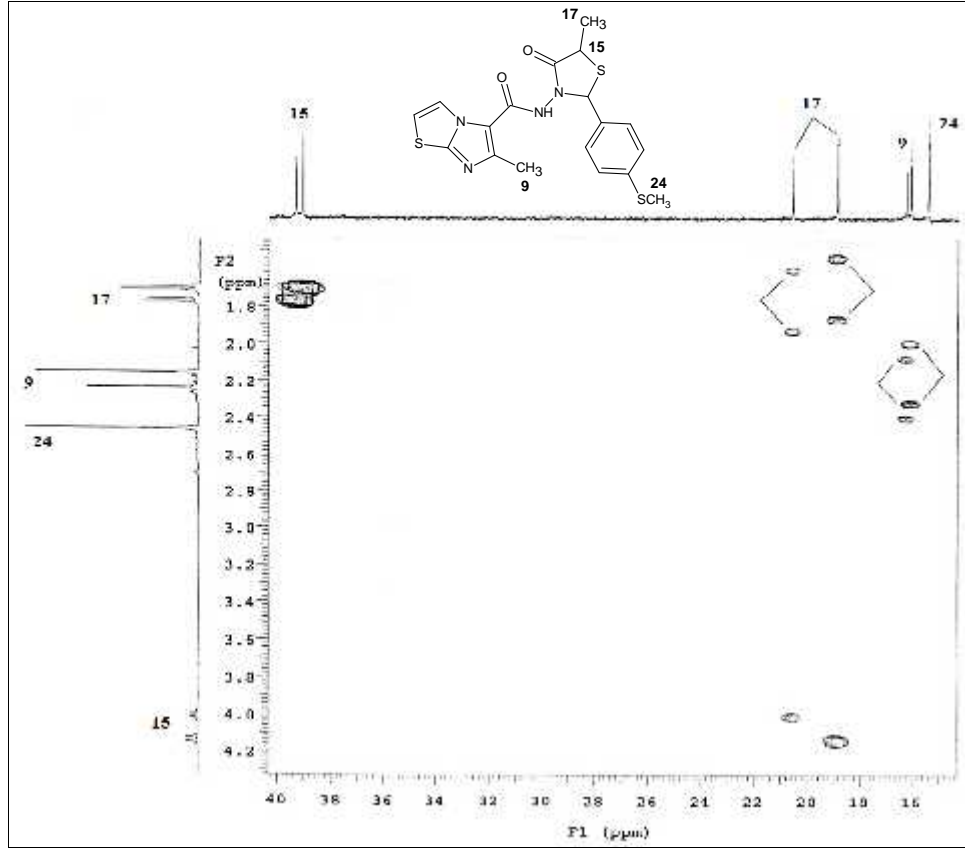
^{13}C ekseninde imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasına ait C_2 (113.20, 113.33 ppm); C_3 (120.95, 121.09 ppm); C_5 (115.77, 115.99 ppm); C_6 (148.15, 148.24 ppm); C_{7a} (152.35 ppm) ve $\text{C}_6\text{-CH}_3$ (16.06, 16.23 ppm) karbonlarının ^1H ekseninde ili kili oldu u rezonanslar incelenerek yorumlar kesinle tirilmi ve di er bölümlerde yapılan de erlendirmeleri do rulamı tır (ekil 5-14, 5-16 ve 5-17) ($^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$ etkile imleri için bkz. Tablo 5-17).



ekil 5-15: Madde 4c'nin 61-71 ppm arası HMBC spektrumu



ekil 5-16: Madde 4c'nin 114-142 ppm arası HMBC spektrumu



ekil 5-17: Madde 4c'nin 16-40 ppm arası HMBC spektrumu

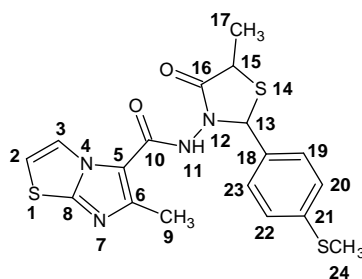
HMBC tekni ile 4-(metiltiyofenil grubunun aromatik karbonlarının spektrumdaki yerleri ^{13}C - ^1H ilişkileri dikkate alınarak kolaylıkla belirlenmiştir. Buna göre, ^{13}C -NMR skalasında 128.28, 128.67 ppm'de gözlenen karbon sinyallerinin ^1H -NMR skalasında [13] numaralı tiyazolidinon C_2 -H ile ve [20], [22] numaralı fenil halkası 3- ve 5- konumlarındaki hidrojenlerle ilişkili olması, bu sinyallerin fenil halkası 2- ve 6- konumlarındaki [19], [23] numaralı karbonlara ait olduğunu göstermektedir; 126.34, 126.42 ppm'de gözlenen karbon sinyallerinin de ^1H -NMR skalasında 7.21-7.24 ppm'deki fenil halkası 2- ve 6- konumlarındaki hidrojenlere ([19] ve [23]) ait multipletle ilişkili olması, bu sinyallerin fenil halkası 3- ve 5- konumlarındaki [20] ve [22] numaralı karbonlara ait olduğunu kanıtlamaktadır (ekil 5-16).

Ayrıca ^1H -NMR skalasında fenil halkası 4- konumundaki SCH_3 [24] grubuna ait 2.46, 2.47 ppm'de çift gözlenen sinyallerin ^{13}C -NMR skalasındaki 140.60, 140.72 ppm'deki sinyalle ilişkili olmasından; bu piklerin fenil halkası C_4 [21] karbonuna ait olduğunu anlaşılmaktadır. 140.60, 140.72 ppm'de gözlenen bu piklerin aynı zamanda

$^1\text{H-NMR}$ skalasında 7.32-7.37 ppm'de gözlenen fenil halkası 3- ve 5-konumlarındaki hidrojenlerle ([20], [22]) de ili kili olması bu tanıyı do rulamaktadır (ekil 5-16).

4a, **4c**, **4d**, **4e** ve **4f** numaralı bile iklerin proton decoupled $^{13}\text{C-NMR}$, **4b** numaralı bile i in APT $^{13}\text{C-NMR}$ ve **4c** numaralı bile i in HMBC bulguları Tablo 5-15, 5-16 ve 5-17'de görölmektedir.

Tablo 5-17: Bile ik (4c)'nin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ bulguları ve karbon-hidrojen ili kileri (HMBC)



No	$^1\text{H-NMR}$ (ppm)	$^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)	$^{13}\text{C-}^1\text{H}$ ili kisi	$^1\text{H-}^{13}\text{C}$ ili kisi
2	6.87, 6.88	113.20, 113.33	2, 3	2, 3, 8
3	8.01, 8.05	120.95, 121.09	2	2, 8, 10
5	-	115.77, 115.99	9	-
6	-	148.15, 148.24	9	-
8	-	152.35	2, 3	-
9	2.16, 2.24	16.06, 16.23	6, 9	9
10	-	158.63, 158.72	11	-
11	8.04, 8.33	-	-	10
13	5.87, 5.92	61.62	13, 19, 23	13, 19, 23
15	4.02, 4.14	39.08, 39.34	17	16, 17
16	-	173.40, 173.54	15, 17	-
17	1.71, 1.77	18.86, 20.54	15, 17	15, 16, 17
18	-	132.67, 133.40	19, 23	-
19, 23	7.21-7.24	128.28, 128.67	13, 20, 22	13, 18, 20, 22
20, 22	7.32-7.37	126.34, 126.42	19, 23	19, 21, 23
21	-	140.60, 140.72	20, 22	-
24	2.46, 2.47	15.42	21	21

KAYNAKLAR

- 1- Stephen HW, Wilson FJ. Some thiazole derivatives. I. *J. Chem. Soc.* 1926; **129**: 2531-2538. Ref CA 1927; **21**: 245-246.
- 2- Wilson FJ, Baird W, Burns R, Munro AM, Stephen HW. Some acyl derivatives of hydrazine. *J. Roy. Tech. Coll. (Glasgow)* 1929; **2**: 56-61. Ref CA 1929; **23**: 5164.
- 3- Ochiai E. Synthese von Thiazolo-imidazol- und Thiazolo-purin-derivaten. *Ber.* 1936; **69B**: 1650-1655.
- 4- Andersag H, Westphal K. Über die synthese des antineuritischen vitamins. *Ber.* 1937; **70B**: 2035-2054.
- 5- Lawson A, Morley HV. 2-Mercaptoglyoxalines. Part IX. The preparation of 1:5-disubstituted 2-mercaptoglyoxalines from α -amino-acids. *J. Chem. Soc.* 1955; 1695-1698.
- 6- Kickhöfen B, Kröhnke F. Zur Kenntnis des Imidazothiazol-Ringsystems. *Ber.* 1955; **88**: 1109-1114.
- 7- Fefer M, King LC. Reaction of ethylenethiourea with phenacyl and p-substituted phenacyl halides. *J. Org. Chem.* 1961; **26**: 828-835.
- 8- Werbel LM, Zamora ML. Synthesis of fused imidazo-heterocyclic systems. *J. Heterocycl. Chem.* 1965; **2**: 287-290.
- 9- Almirante L, Polo L, Mugnaini A, Provinciali E, Rugarli P, Gamba A, Olivi A, Murmann W. Derivatives of imidazole. II. Synthesis and reactions of imidazo [1,2-*a*]pyrimidines and other bi- and tricyclic imidazo derivatives with analgesic, antiinflammatory, antipyretic, and anticonvulsant activity. *J. Med. Chem.* 1966; **9**: 29-33.
- 10- Pentimalli L, Cogo G, Guerra AM. Reazioni di 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazolo con alcuni dienofili. *Gazz. Chim. Ital.* 1967; **97**: 488-497.
- 11- Paolini JP, Lendvay LJ. Heterocyclic systems with a bridgehead nitrogen. II. 6-Chloroimidazo[2,1-*b*]thiazole and some of its 5-substituted derivatives. *J. Med. Chem.* 1969; **12**: 1031-1034.

- 12- Arya VP, Fernandes F, Sudarsanam V. Synthesis of nitroheterocycles: Part I- Synthesis of 2-substituted 5-nitrothiophene derivatives and their antimicrobial activity. *Indian J. Chem.* 1972; **10**: 598-601.
- 13- Mustafa A, Ali MI, Abou-State MA, Hammam AEG. Reactions with 4,5-disubstituted 2-mercaptoimidazoles and their derivatives. *J. Prakt. Chem.* 1972; **314**: 785-792.
- 14- Mohan J, Chadha VK, Pujari HK. Heterocyclic systems containing a bridgehead nitrogen atom: Part XVI - Reaction of 2-mercapto-4,5-diphenylimidazole with halo acids, -halo ketones, alkyl halides, and 2,3-dichloroquinoxaline. *Indian J. Chem.* 1973; **11**: 747-749.
- 15- Mohan J, Pujari HK. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atoms. XXI. 3-Aryl-5,6-dimethylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Indian J. Chem.* 1975; **13**: 528-529.
- 16- Robert JF, Xicluna A, Panouse JJ. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole. II. Synthèses d'imidazo[2,1-*b*]thiazole à chaînes latérales carbonylées à partir d'amino-2-thiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 1975; **10**: 59-64.
- 17- Robert JF, Panouse JJ, Combrisson S. Derivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole-III. Transpositions au cours de la condensation d'acétylacétates d'éthyle et halogènes avec l'éthylène-thiourée. *Tetrahedron* 1975; **31**: 725-731.
- 18- Abignente E, Arena F, De Caprariis P, Parente L. Ricerche su composti eterociclici VII - Acidi eteroarilcarbossilici e 2-(eteroaril) propionici. *Farmaco Ed. Sci.* 1977; **32**: 735-746.
- 19- Sawhney SN, Arora SK, Singh SP. Synthesis and antiinflammatory activity of some 6-alkyl- or arylimidazo[2,1-*b*]thiazole-3-acetic acids. *Indian J. Chem.* 1978; **16B**: 523-524.
- 20- Robert JF, Panouse JJ. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole. IV. Réarrangements au cours de la condensation de -dicétones -bromées avec l'amino-2 thiazole et la mercapto-2-imidazoline. *J. Heterocycl. Chem.* 1979; **16**: 1201-1207.

- 21- Campaigne E, Selby TP. Reactions of 4-chloroacetoacetic esters with thioureas. *J. Heterocycl. Chem.* 1980; **17**: 1255-1257.
- 22- Andreani A, Bonazzi D, Rambaldi M. Composti a presunta attività antitumorale. Nota VI - Esteri di 5-idrossimetilimidazo[2,1-*b*]tiazoli 6-sostituiti. *Farmaco Ed. Sci.* 1980; **35**: 896-901.
- 23- Andreani A, Bonazzi D, Rambaldi M, Fabbri G, Rainsford KD. 5,6-Disubstituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles as potential antiinflammatory agents. II. *Eur. J. Med. Chem.* 1982; **17**: 271-274.
- 24- Andreani A, Bonazzi D, Rambaldi M. Potential antitumor agents, VII. 5-Substituted 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Arch. Pharm.* 1982; **315**: 451-456.
- 25- Sawhney SN, Kodali DR, Dhindsa GS, Singh SP. Synthesis and antiinflammatory activity of some arylimidazo[2,1-*b*]thiazolyl- & arylimidazo[2,1-*b*]benzothiazolylacetic acids. *Indian J. Chem.* 1982; **21B**: 134-138.
- 26- Nielek S, Lesiak T. Chemistry of triazole, I. Synthesis and properties of 2,3,5,6-tetrahydro-6-(3-methylbenzofuran-2-yl)imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Chem. Ber.* 1982; **115**: 1247-1251.
- 27- Isomura Y, Ito N, Sakamoto S, Homma H, Abe T, Kubo K. Studies on the synthesis and anti-inflammatory activity of 2,6-di-*tert*-butylphenols with a heterocyclic group at the 4-position. II. *Chem. Pharm. Bull.* 1983; **31**: 3179-3185.
- 28- Abdelhamid AO, Hassaneen HM, Shawali AS, Párkányi C. Reactions of -ketohydrazidoyl halides with some heterocyclic amines. Facile synthesis of arylazo derivatives of fused heterocycles with a bridgehead nitrogen atom (1). *J. Heterocycl. Chem.* 1983; **20**: 639-643.
- 29- Andreani A, Rambaldi M, Bonazzi D, Fabbri G, Greci L, Galatulas I, Bossa R. Potential Antitumor Agents, VIII. Allyl, propargyl and cyanomethyl esters of imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carboxylic acids. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1983; **316**: 141-146.

- 30-** Abignente E, De Caprariis P, Sacchi A, Marmo E, Berrino L, Matera MG. Research on heterocyclic compounds, XIV - Imidazothiazole and imidazobenzothiazole derivatives: synthesis and antiinflammatory activity. *Il Farmaco Ed. Sci.* 1983; **38**: 533-545.
- 31-** Eichler E, Rooney CS, Williams HWR. Concerning the preparation of some pyridylimidazothiazole derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* 1983; **20**: 419-421.
- 32-** Gupta GD, Jain KK, Gupta RP, Pujari HK. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Part XLVI - Reaction of 4,5-disubstituted 2-mercaptoimidazoles with -halogenoketones and 1,2-dibromoethane. *Indian J. Chem.* 1983; **22B**: 268-269.
- 33-** Hammouda HA, Abd-Allah SO, Hussain SM, Yousef NM. Reactions with 4,5-diphenylimidazolidine-2-thione. I. Synthesis of some imidazo[2,1-*b*]thiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazinone derivatives. *Gazz. Chim. Ital.* 1984; **114**: 201-204.
- 34-** Robert JF, Xicluna A, Hablouj M. Dérivés de l'imidazo(2,1-*b*)thiazole-VI. Etudes i.r. et PMR (ASIS, LIS et NOE) du phénacylidène-3 tétrahydro-2,3,5,6 imidazo(2,1-*b*)thiazole. *Spectrochim. Acta* 1984; **40A**: 715-718.
- 35-** Lantos I, Bender PE, Razgaitis KA, Sutton BM, DiMartino MJ, Griswold DE, Walz DT. Antiinflammatory activity of 5,6-diaryl-2,3-dihydroimidazo [2,1-*b*]thiazoles. Isomeric 4-pyridyl and 4-substituted phenyl derivatives. *J. Med. Chem.* 1984; **27**: 72-75.
- 36-** Bender PE, Hill D, Offen PH, Razgaitis K, Lavanchy P, Stringer OD, Sutton BM, Griswold DE, DiMartino M, Walz DT, Lantos I, Ladd CB. 5,6-Diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles: A new class of immunoregulatory antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.* 1985; **28**: 1169-1177.
- 37-** Valls N, Marin A, Alcalde E, Elguero J. Aromatic systems with 10 electrons derived from 3a-azapentalene, XLI - Synthesis of carbamate derivatives of imidazo[2,1-*b*]thiazole, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and imidazo[2,1-*b*]benzothiazole. *Il Farmaco Ed. Sci.* 1985; **40**: 34-48.

- 38-** Belgodere E, Bossio R, Marcaccini S, Parti S, Pepino R. Imidazolecarboxylic acids and their derivatives. Synthesis of 10*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-10-one, a novel ring system. *Heterocycl.* 1985; **23**: 349-355.
- 39-** Fajgelj S, Stanovnik B, Tišler M. Transformation of *N*-heteroarylformamidines. A novel synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Heterocycl.* 1986; **24**: 379-386.
- 40-** Hablouj M, Robert JF, Panouse JJ, Simeray J, Chaumont JP. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole VII. Activités fongistatiques d'aroylméthyl-3 et de (aryl hydroxyéthyl)-3 dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 1986; **21**: 499-504.
- 41-** Lantos I, McGuire M. Novel syntheses of fused imidazoles. III. Simplified construction of the imidazo[2,1-*b*]thiazoline system. *Heterocycles* 1986; **24**: 991-996.
- 42-** Andreani A, Rambaldi M, Bonazzi D, Lelli G, Bossa R, Galatulas I. Substituted 6-phenylimidazo[2,1-*b*] thiazoles and thiazolines as potential cardiotoxic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 1984; **19**: 219-222.
- 43-** Andreani A, Rambaldi M, Bonazzi D, Galatulas I. Cardiotoxic activity of 2,5-dimethoxyphenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Arch. Pharm.* 1985; **318**: 1003-1008.
- 44-** Andreani A, Rambaldi M, Andreani F, Bossa R, Galatulas I. 6-Pyridinylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolines as potential cardiotoxic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 1985; **20**: 93-94.
- 45-** Andreani A, Rambaldi M, Andreani F, Bossa T, Galatulas I. Synthesis and cardiotoxic activity of methylthio-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolines. *Eur. J. Med. Chem.* 1986; **21**: 55-58.
- 46-** Abignente E, De Caprariis P, De Martino G, Patscot R. Research on heterocyclic compounds. XXI. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]benzothiazole and imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* 1987; **24**: 155-158.

- 47- Abignente E, De Caprariis P, Fattorusso E, Mayol L. Research on heterocyclic compounds. XXIII. Phenyl derivatives of fused imidazole systems. *J. Heterocycl. Chem.* 1989; **26**: 1875-1880.
- 48- Andreani A, Rambaldi M, Mascellani G, Rugarli P. Synthesis and diuretic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole acetohydrazones. *Eur. J. Med. Chem.* 1987; **22**: 19-22.
- 49- Amarouch H, Loiseau PR, Bacha C, Caujolle R, Payard M, Loiseau PM, Bories C, Gayral P. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: analogues of lévamisole. *Eur. J. Med. Chem.* 1987; **22**: 463-466.
- 50- Amarouch H, Loiseau PR, Bonnafous M, Caujolle R, Payard M, Loiseau PM, Bories C, Gayral P. Dihydro-5,6-imidazo[2,1-*b*]thiazoles, dihydro-2,3-imidazo [2,1-*b*]benzothiazoles, analogs of levamisole. *Il Farmaco Ed. Sci.* 1988; **43**: 421-437.
- 51- Andreani A, Rambaldi M, Andreani F, Bossa R, Galatulas I. Potential anti-tumor agents XVI. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 1988; **23**: 385-389.
- 52- Sundberg RJ, Dahlhausen DJ, Manikumar G, Mavunkel B, Biswas A, Srinivasan V, King F, Waid P. Preparation of 2-aryl and 2-(aryloxymethyl)imidazo [1,2-*a*]pyridines and related compounds. *J. Heterocycl. Chem.* 1988; **25**: 129-137.
- 53- Sanfilippo PJ, Urbanski M, Press JB, Dubinsky B, Moore JB. Synthesis of (aryloxy)alkylamines. 2. Novel imidazo-fused heterocycles with calcium channel blocking and local anesthetic activity. *J. Med. Chem.* 1988; **31**: 2221-2227.
- 54- Abdelhamid AO, Afifi MAM. Reactions of hydrazidoyl halides: Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole, thiazolo[2,3-*c*]-as-triazole and heterocyclic enamino nitriles. *Phosphorus and Sulfur* 1988; **36**: 129-133.
- 55- El-Reedy AM, Hussain SM. Synthesis of polysubstituted imidazo [2,1-*b*]thiazoles from 4(5)-carboxy-5(4)-methyl-2-mercaptoimidazole. *Indian J. Chem.* 1988; **27B**: 617-621.

- 56-** Andreani A, Rambaldi M, Carloni P, Greci L, Stipa P. Imidazo[2,1-*b*]thiazole carbamates and acylureas as potential insect control agents. *J. Heterocycl. Chem.* 1989; **26**: 525-529.
- 57-** Hablouj M, Robert JF, Joel V. Imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. IX. Reactivity of 3-phenacyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole and 3-phenacylidene-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-*b*]thiazole with hydroxylamine hydrochloride. *J. Heterocycl. Chem.* 1989; **26**: 1105-1108.
- 58-** Abdelhamid AO, Attaby FA. Reactions with hydrazidoyl halides. IV. Synthesis of thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles, imidazo[2,1-*b*]thiazoles and pyrazolo[4,3-*b*]thiazines. *J. Heterocycl. Chem.* 1991; **28**: 41-44.
- 59-** Compton VJ, Meakins GD, Raybould AJ. Reaction of 2-aminothiazoles with reagents containing a C-halogen and a C=O electrophilic centre. *J. Chem. Soc.* 1992; **1**: 2029-2032.
- 60-** Güngör T, Fouquet A, Teulon JM, Provost D, Cazes M, Cloarec A. Cardiotonic agents. Synthesis and cardiovascular properties of novel 2-arylbenzimidazoles and azabenzimidazoles. *J. Med. Chem.* 1992; **35**: 4455-4463.
- 61-** Cooper K, Fray MJ, Parry MJ, Richardson K, Steele J. 1,4-Dihydropyridines as antagonists of platelet activating factor. 1. Synthesis and structure-activity relationships of 2-(4-heterocyclyl)phenyl derivatives. *J. Med. Chem.* 1992; **35**: 3115-3129.
- 62-** Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A, Bossa R, Fraccari A, Galatulas I. Potential antitumor agents. 21. Structure determination and antitumor activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones. *J. Med. Chem.* 1992; **35**: 4634-4637.
- 63-** Simon K, Ács M, Larsen S, Fülöp V, Gâcs-Baitz E. Comparison of the structures of the enantiomeric and racemic forms of an imidazo[2,1-*b*]thiazole antihelminthic agent and their hydrochlorides. *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Sci.* 1992; **B48**: 88-95.
- 64-** Abdelal AM, Gineinah MM, Tayel MM, Tantawy A. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: Synthesis and antiinflammatory activity of some new 3,5-disubstituted 6-phenyl imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Sci. Pharm.* 1993; **61**: 21-33.

- 65-** Harraga S, Nicod L, Drouhin JP, Xicluna A, Panouse JJ, Seilles E, Robert JF. Imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. XI. Modulation of the CD₂-receptor of human T trypsinized lymphocytes by several imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 1994; **29**: 309-315.
- 66-** Maleši M, Krbav i A, Stanovnik B. Transformations of methyl L-(-)-thiazolidine-4-carboxylate, 2-amino-2-thiazoline and 2-aminothiazole into thiazoloazines and azolothiazoles. *J. Heterocycl. Chem.* 1997; **34**: 49-55.
- 67-** Andreani A, Leoni A, Rambaldi M, Locatelli A, Bossa R, Galatulas I, Chiericozzi M, Bissoli M. Dihydropyridines bearing an imidazo[2,1-*b*]thiazole system. *Eur. J. Med. Chem.* 1997; **32**: 151-157.
- 68-** Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Morigi R, Locatelli A, Giorgi G, Lenaz G, Ghelli A, Esposti MD. 6-Thienyl and 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles as inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase. *Eur. J. Med. Chem.* 1999; **34**: 883-889.
- 69-** Ulusoy N, Çapan G, Ötük G, Kiraz M. Synthesis and antimicrobial activity of new 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Boll. Chim. Farm.* 2000; **139**: 167-172.
- 70-** Peterlin-Maši L, Maleši M, Breznik M, Krbav i A. Synthesis of new functionalized imidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolo[3,2-]pyrimidines. *J. Heterocycl. Chem.* 2000; **37**: 95-101.
- 71-** Andreani A, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Recanatini M, Garaliene V. Potential antitumor agents. Part 29¹: Synthesis and potential coanthracyclinic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones. *Bioorg. Med. Chem.* 2000; **8**: 2359-2366.
- 72-** Andreani A, Granaiola M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M. Synthesis and antitubercular activity of imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2001; **36**: 743-746.
- 73-** El-Subbagh HI, Al-Khawad IE, El-Bendary ER, Al-Obaid AM. Substituted thiazoles. IV. Synthesis and antitumor activity of new substituted imidazo [2,1-*b*]thiazole analogs. *Saudi Pharm. J.* 2001; **9**: 14-20.

- 74-** Gellis A, Njoya Y, Crozet MP, Vanelle P. Rapid synthesis of substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles under microwave conditions. *Synth. Comm.* 2001; **31**: 1257-1262.
- 75-** Zarudnitskii EV, Yurchenko AA, Merkulov AS, Semenova MG, Pinchuk AM, Tolmachev AA. Phosphorylation of imidazo[2,1-*b*]thiazoles with phosphorus (III) halides in the presence of bases. *Heteroatom Chem.* 2005; **16**: 648-655.
- 76-** Akkurt M, Yıldırım SÖ, Ur F, Cesur Z, Cesur N, Büyükgüngör O. 6-methyl-*N'*-(1-methylethylidene)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-5-carbohydrazide monohydrate. *Acta Cryst.* 2005; **61**: 718-720.
- 77-** Gürsoy E, Ulusoy Güzeldemirci N. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2007; **42**: 320-326.
- 78-** Andreani A, Burnelli S, Granaiola M, Guardigli M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Rizzoli M, Varoli L, Roda A. Chemiluminescent high-throughput microassay applied to imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as potential acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2008; **43**: 657-661.
- 79-** Youssef MSK, Ahmed RA, Abbady MS, Abdel-Mohsen SA, Omar AA. Reactions of 4-(2-aminothiazole-4-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-2-pyrazoline. Synthesis of thiazolo[3,2-]pyrimidine and imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Monatsh Chem.* 2008; **139**: 553-559.
- 80-** Budriesi R, Ioan P, Locatelli A, Cosconati S, Leoni A, Ugenti MP, Andreani A, Di Toro R, Bedini A, Spampinato S, Marinelli L, Novellino E, Chiarini A. Imidazo[2,1-*b*]thiazole system: A scaffold endowing dihydropyridines with selective cardiodepressant activity. *J. Med. Chem.* 2008; **51**: 1592-1600.
- 81-** Kutrov GP, Kovalenko NV, Volovenko YM. Synthesis and properties of cyanomethyl derivatives of imidazo[1,2-]pyridine, imidazo[1,2-]pyrimidine and imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Russ. J. Org. Chem.* 2008; **44**: 257-262.
- 82-** Kamali TA, Bakherad M, Nasrollahzadeh M, Farhangi S, Habibi D. Synthesis of 6-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles via Pd/Cu-mediated Sonogashira coupling in water. *Tetrahedron Lett.* 2009; **50**: 5459-5462.

- 83-** Juspin T, Laget M, Terme T, Azas N, Vanelle P. TDAE-assisted synthesis of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as anti-infectious agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2010; **45**: 840-845.
- 84-** Fidanze SD, Erickson SA, Wang GT, Mantei R, Clark RF, Sorensen BK, Bamaung NY, Kovar P, Johnson EF, Swinger KK, Stewart KD, Zhang Q, Tucker LA, Pappano WN, Wilsbacher JL, Wang J, Sheppard GS, Bell RL, Davidsen SK, Hubbard RD. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: Multitargeted inhibitors of both the insulin-like growth factor receptor and members of the epidermal growth factor family of receptor tyrosine kinases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010; **20**: 2452-2455.
- 85-** Ulusoy Güzeldemirci N, Küçükbasmacı Ö. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo [2,1-*b*]thiazole moiety. *Eur. J. Med. Chem.* 2010; **45**: 63-68.
- 86-** Barradas JS, Errea MI, D'Accorso NB, Sepúlveda CS, Damonte EB. Imidazo [2,1-*b*]thiazole carbohydrate derivatives: Synthesis and antiviral activity against Junin virus, agent of Argentine hemorrhagic fever. *Eur. J. Med. Chem.* 2011; **46**: 259-264.
- 87-** Park J, El-Gamal MI, Lee YS, Oh C. New imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: Synthesis, *in vitro* anticancer evaluation and *in silico* studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2011; **46**: 5769-5777.
- 88-** Mohamed HA, Abdel-Wahab BF. Synthetic access to imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *J. Sulfur Chem.* 2012; **33**: 589-604.
- 89-** Ding H, Chen Z, Zhang C, Xin T, Wang Y, Song H, Jiang Y, Chen Y, Xu Y, Tan C. Synthesis and cytotoxic activity of some novel *N*-pyridinyl-2-(6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazol-3-yl)acetamide derivatives. *Molecules* 2012; **17**: 4703-4716.
- 90-** Ghanbari MM, Yavari I, Emadi A. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles through the reaction of thiohydantoin and α -bromoketones. *J. Sulfur Chem.* 2014; **35**: 57-61.

- 91-** Mir NA, Shah TA, Ahmed S, Muneer M, Rath NP, Ahmad M. One pot synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles and benzo[*d*]thiazolo[3,2-*a*]imidazoles. *Tetrahedron Lett.* 2014; **55**: 1706-1710.
- 92-** Ali AR, El-Bendary ER, Ghaly MA, Shehata IA. Synthesis, *in vitro* anticancer evaluation and *in silico* studies of novel imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives bearing pyrazole moieties. *Eur. J. Med. Chem.* 2014; **75**: 492-500.
- 93-** Bunev AS, Sukhonosova EV, Ostapenko GI, Pavlova AP, Peregudov AS. ¹H and ¹³C assignments of three series bioactive imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Magn. Reson. Chem.* 2014; **52**: 729-733.
- 94-** Pseudothiohydantoine. *Beilstein* **27**: 233.
- 95-** Liebermann C. Zur Constitution der Sulphydantoïne und Sulfurethane. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1881; **207**: 121-167.
- 96-** Frerichs G, Forster P. Action of hydrazines of thiocynoacetic acid and its ester. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1910; **371**: 227-257.
- 97-** Beckurts H, Frerichs G. Arylamides of thiocynoacetic acid and arylthiohydantoins. *Arch. Pharm.* 1915; **253**: 233-265.
- 98-** Davis JA, Dains FB. Some alkyl derivatives of certain aryl substituted thiazolidones. *J. Am. Chem. Soc.* 1935; **57**: 2627-2630.
- 99-** Dains FB, Stephenson AE. On the reactions of the formamidines. VI. Some thiazole derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* 1916; **38**: 1841-1844.
- 100-** Dains FB, Irvin R, Harrel CG. The reactions of the formamidines. VIII. Some thiazolidone derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* 1921; **43**: 613-618.
- 101-** Markley KS, Reid EE. The reaction between thiocarbanilide and monochloroacetic acid in alcohol and in acetic acid solution. *J. Am. Chem. Soc.* 1930; **52**: 2137-2141.
- 102-** Eberly FA, Dains FB. On the formation and reactions of the substituted thiazolidones. IV. *J. Am. Chem. Soc.* 1936; **58**: 2544-2547.
- 103-** Das B, Rout MV. Thiazolidinones. I. 2-(1-Naphthylimino)-4-thiazolidinone and its condensation products. *J. Sci. & Industr. Res.* 1955; **14B**: 16-18.

- 104-** Parmar SS, Dwivedi C, Chaudhari A, Gupta TK. Substituted thiazolidones and their selective inhibition of nicotinamide-adenine dinucleotide dependent oxidations. *J. Med. Chem.* 1972; **15**: 99-101.
- 105-** Rout MK, Mahapatra GN. 2-*N*-Naphthylimino-4-thiazolidone and its derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* 1955; **77**: 2427-2428.
- 106-** Dwivedi C, Gupta TK, Parmar SS. Substituted thiazolidones as anticonvulsants. *J. Med. Chem.* 1972; **15**: 553-554.
- 107-** Chaudhari SK, Verma M, Chaturvedi AK, Parmar SS. Substituted thiazolidones: Selective inhibition of nicotinamide adenine dinucleotide-dependent oxidations and evaluation of their CNS activity. *J. Pharm. Sci.* 1975; **64**: 614-617.
- 108-** Doran WJ, Shonle HA. Dialkyl thiazolidinediones. *J. Org. Chem.* 1938; **3**: 193-197.
- 109-** Jones ERH, Robinson FA, Strachan MN. Some 5-spirothiazolidiones. *J. Chem. Soc.* 1946; **1**: 91-92.
- 110-** Erlenmayer H, Oberlin V. Zur kenntnis der thiazolidone-(4). *Helv. Chim. Acta* 1947; **30**: 1329-1335.
- 111-** Surrey AR. The preparation of 4-thiazolidones by the reaction of thioglycolic acid with Schiff bases. *J. Am. Chem. Soc.* 1947; **69**: 2911-2912.
- 112-** Surrey AR. The preparation of 2,3-disubstituted-4-thiazolidones. II. 3-Alkyl (and aralkyl) 2-aryl derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* 1948; **70**: 4262-4263.
- 113-** Troutman HD, Long LM. The synthesis of 2,3-disubstituted-4-thiazolidones. *J. Am. Chem. Soc.* 1948; **70**: 3436-3439.
- 114-** Surrey AR. 4-Thiazolidones. IV. The preparation of some 3-alkylaminoalkyl-2-aryl derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* 1949; **71**: 3354-3355.
- 115-** Surrey AR. 4-Thiazolidones. V. The reaction of some semi-carbazones with thioglycolic acid. *J. Am. Chem. Soc.* 1952; **74**: 3450-3451.
- 116-** Surrey AR, Cutler RA. 4-Thiazolidones. VI. The preparation of some 2-substituted derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* 1954; **76**: 578-580.

- 117- Mizzoni RH, Eisman PC. Some thiazolines and thiazolidinones with antituberculous activity. *J. Am. Chem. Soc.* 1958; **80**: 3471-3475.
- 118- Skinner GS, James JC. Reactions of , -dialkyl- -mercaptoacetamides with carbonyl compounds. *J. Org. Chem.* 1961; **26**: 1450-1454.
- 119- Brown FC. 4-Thiazolidinones. *Chem. Rev.* 1961; **61**: 463-521.
- 120- Satzinger VG. Substituierte 2-methylen-4-thiazolidone-(4). *Liebigs Ann. Chem.* 1963; **665**: 150-165.
- 121- Sharma SC. Synthesis of new fungicides. 2-(4'-Arylthiazolyl-2'-imino)-3-aryl-4-thiazolidones. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1967; **40**: 2422-2424.
- 122- Choubey VN, Singh H. Synthesis of some new fungicides. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1970; **43**: 2233-2236.
- 123- Decazes JM, Luche JL, Kagan HB, Parthasarathy R, Ohrt J. Cycloaddition of ketenes with schiff bases. V. Structure and stereochemisrty of adducts formed in liquid SO₂. *Tetrahedron Lett.* 1972; **35**: 3633-3636.
- 124- Nagar S, Singh HH, Sinha JN, Parmar SS. Some anticonvulsant and cardiovascular effects of substituted thiazolidones. *J. Med. Chem.* 1973; **16**: 178-180.
- 125- Dhal PN, Achary TE, Nayak A. Synthesis of thiazolidinones. II. 5-Benzal derivatives of 2-(substituted benzothiazole-2'-ylimino)-4-thiazolidinones and their brominated products. *J. Indian Chem. Soc.* 1974; **51**: 931-933.
- 126- Singh SP, Auyong TK, Parmar SS. Anticonvulsant activity of substituted 4-thiazolidones. *J. Pharm. Sci.* 1974; **63**: 960-962.
- 127- Shyam R, Tiwari IC. Synthesis and spectra of 3-benzyl(or p-tolyl)-5-methyl-2-(substituted benzothiazol-2'-ylimino)-4-thiazolidones. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1977; **50**: 514-516.
- 128- Pilgram K, Pollard GE. 1,3-Oxazolidin-4-ones. Synthesis and configuration of *cis* and *trans* isomers. *J. Heterocycl. Chem.* 1977; **14**: 1029-1033.

- 129-** Youssef MSK. Synthesis of some new thienylazetidiones & thiazolidinones containing pyrazoline moiety. *Indian J. Chem.* 1980; **19B**: 796-798. Ref CA 1981; **95**: 24991q.
- 130-** Singh SP, Parmar SS, Raman K, Stenberg VI. Chemistry and biological activity of thiazolidinones. *Chem. Rev.* 1981; **81**: 175-203.
- 131-** Soliman R. Synthesis of 4-substituted phenazone derivatives with possible hypoglycemic activity. *Pharmazie* 1981; **36**: 91-93.
- 132-** Dzhandzhapanyan AN, Avestiyan AA, Oganesyanyan AA, Dangyan MT. Studies on unsaturated lactones. 49. Synthesis of thiazolidines containing an α,β -unsaturated γ -ring. *Khim. Geterosykl. Soedin.* 1981; **(4)**: 475-476. Ref CA 1981; **95**: 80798r.
- 133-** Shukla HK, Astik RR, Thaker KA. 2-Phenyl-2-methyl-3-aryl-thiazolidin-4-ones as potential antitubercular compounds. *J. Indian Chem. Soc.* 1981; **58**: 1182.
- 134-** Desai NC, Astik RR, Thaker KA. Thiazolidinones as potential antibacterial compound. Part-I. *J. Indian Chem. Soc.* 1982; **59**: 771-772. Ref CA 1982; **97**: 216067c.
- 135-** Sahu J, Sahu TK, Naik SK, Nayak A. Studies on thiazolidinones. Part-XIV: Synthesis of 3,3'-bisthiazolidinones and 2,2-disubstituted thiazolidinones from azomethines. *J. Indian Chem. Soc.* 1983; **60**: 861-863. Ref CA 1984; **101**: 110776u.
- 136-** Bicking JB, Bock MG, Cragoe EJ, Dipardo RM, Gould NP, Holtz WJ, Lee TJ, Robb CM, Smith RL, Springer JP, Blaine EH. Prostaglandin isosteres. 2. Chain-modified thiazolidinone prostaglandin analogues as renal vasodilators. *J. Med. Chem.* 1983; **26**: 342-348.
- 137-** Mane RA, Ingle DB. Synthesis of 3-hydroxy-2-(substituted thiazolyl)-4-thiazolidinones. *Indian J. Chem.* 1983; **22B**: 690-692.
- 138-** Shingare MS. Synthesis of new thiazolidinones from pyrimidine Schiff bases & their biological activity. *Indian J. Chem.* 1983; **22B**: 714-715.

- 139-** Desai NC, Shukla MK, Thaker KA. Some new 2-aryl-3-isonicotinamido-4-thiazolidinones and their 5-carboxymethyl homologues as potential antitubercular and antibacterial agents. *J. Indian Chem. Soc.* 1984; **61**: 239-240.
- 140-** Bhat AR, Subramanian SS, Kukkillaya UB, Guruswami MN. Synthesis and biological activity of some 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-aryl-4-thiazolidinones. *Indian Drugs* 1984; **21**: 129-134.
- 141-** Sahu J, Meher SS, Naik S, Nayak A. Studies on thiazolidinones. Part XV. Synthesis of thiazolidinones from mono- and disubstituted thioureas possessing alicyclic and heterocyclic substituents. *J. Indian Chem. Soc.* 1985; **62**: 71-73.
- 142-** Deeb A, Bayoumy BE, EI-Mobayed M. Studies on β -lactams and thiazolidinones. Part I. Synthesis and biological activity of some new triazolyl-azetid-2-ones -and- thiazolidin-4-ones. *Egypt J. Pharm. Sci.* 1986; **27**: 37-41.
- 143-** Younes MI, El-Zohry MF, Metwally SA. Synthesis of some new 2-substituted thiazolid-4-ones. *Z. Naturforsch., Teil B: Anorg. Chem., Org. Chem.* 1986; **41B**: 134-135. Ref CA 1987; **106**: 18417h.
- 144-** Cesur Z. Synthesis of 4-thiazolidinones. *Pharmazie* 1987; **42**: 716-717.
- 145-** Kalaiya SB, Parikh AR. Studies on 4-thiazolidinones. Preparation and antimicrobial activity of p -phenyl-2-(2',5'-dihydroxy-3'-bromophenyl)-3-aryl-5-carboxymethyl-4-thiazolidinones, m -methyl-2-(2'-hydroxy-3'-nitro-5'-benzyl)-3-aryl-5-*H*/carboxymethyl-4-thiazolidinones and m -methyl-2-(2'-hydroxy-3'-nitro-5'-chlorophenyl)-3-aryl-5-*H*/carboxymethyl-4-thiazolidinones. *J. Indian Chem. Soc.* 1987; **64**: 172-175.
- 146-** Patel CL, Parekh H. Studies on 4-thiazolidinones. Part-XII. Preparation and antimicrobial activity of 2-aryl-3- p -(2',4'-diethylamino-*s*-triazin-6'-ylaminobenzoylamino-5*H*)/methyl-4-thiazolidinones. *J. Indian Chem. Soc.* 1988; **65**: 574-576.
- 147-** Hiremath SP, Ullagaddi A, Purohit MG. Synthesis of substituted pyrimidinediones, thiazolidinones and triazinoindoles. *Indian J. Chem.* 1988; **27B**: 1102-1105.

- 148-** El-Bahaie S, Bayoumy EE, Youssif S. Synthesis of some new thienopyrimidines containing 4-thiazolidinone moiety. *J. Ind. Chem. Soc.* 1988; **65**: 695-698. Ref CA 1989; **111**: 7335g.
- 149-** Hiremath SP, Bajji AC, Biradar JS. Synthesis of indothiazoles and indolothiazolidinones. *Indian J. Chem.* 1989; **28B**: 824-828.
- 150-** Le Maréchal AM, Robert A, Leban J. Gem-dicyano epoxide synthetic equivalents of dicationic ketenes: Synthesis of 4-thiazolidinones by reaction with substituted thioureas and preparation of 2-[aryl(cyanocarbonyl)methylene] benzoxazoles by reaction with 2-thioxobenzoxazoles. *Tetrahedron* 1990; **46**: 453-464.
- 151-** Dutta MM, Goswami BN, Katakya CS. Studies on biologically active heterocycles. Part III. Synthesis and antibacterial activity of some 2-aryl/aralkyl-3-substituted-4-thiazolidinones. *J. Ind. Chem. Soc.* 1990; **67**: 332-334.
- 152-** Joshi H, Upadhyay P, Baxi AJ. Studies on 4-thiazolidinones. Synthesis and antimicrobial activity of 1,4-bis(2'-aryl-5'(H)-4'-thiazolidinone-3'-ylamino)phythalazine. *J. Ind. Chem. Soc.* 1990; **67**: 779-780.
- 153-** Ghoneim KM, Abd El-Fattah B, El-Enany MM, Kandeel MM, Megahed SA. Synthesis and antimicrobial activity of certain azole, semi (or thiosemi) carbazone and hydrazone derivatives of pyrimidine. *Egypt J. Pharm. Sci.* 1991; **32**: 181-190. Ref CA 1992; **117**: 233966u.
- 154-** Ihan E, Ergenç N. Synthese und reaktivitat von 3-substituierten thiazolidin-2,4-dion-2-(, -diphenyl- -hydroxyacetyl)hydrazonen. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1992; **325**: 453-454.
- 155-** Trivedi GS, Desai NC. Synthesis and antimicrobial activity of 4-thiazolidinones. *Indian J. Chem.* 1992; **31B**: 366-369.
- 156-** Diurno MV, Mazzoni O, Piscopo E, Calignano A, Giordano F, Bolognese A. Synthesis and antihistaminic activity of some thiazolidin-4-ones. *J. Med. Chem.* 1992; **35**: 2910-2912.

- 157-** Tripathi M, Verma M, Gujrati VR, Palit G, Shanker K. Thiazolidinone congeners as central nervous system active agents. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1993; **43**: 632-635.
- 158-** Upadhyay RK, Agarwal N, Gupta N. Synthesis of antibacterial non-toxic 1,4-thiazolidinones. *J. Ind. Chem. Soc.* 1993; **70**: 537-538.
- 159-** Cesur N, Cesur Z, Ergenç N, Uzun MK, Kasımo lu Ö, Kaya D. Synthesis and antifungal activity of some 2-aryl-3-substituted 4-thiazolidinones. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1994; **327**: 271-272.
- 160-** Cesur Z, Güner H, Ötük G. Synthesis and antimycobacterial activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 1994; **29**: 981-983.
- 161-** Karalı N, Gürsoy A. Synthesis and anticonvulsant activity of some new thiosemicarbazone and 4-thiazolidone derivatives bearing an isatin moiety. *Farmaco* 1994; **49**: 819-822.
- 162-** Gürsoy A, Karalı N. Synthesis and anticonvulsant activity of new acylthiosemicarbazides and thiazolidones. *Farmaco* 1995; **50**: 857-866.
- 163-** Kidwai M, Bala R, Kumar K. Synthesis of new 4-thiazolidinones and 2-azetidiones with their *in vitro* biological activities. *Ind. J. Pharm. Sci.* 1995; **57**: 252-259.
- 164-** Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Ekinçi AC, Vidin A. Synthesis and anticonvulsant activity of new 3-[(2-furyl)carbonyl]amino-4-thiazolidinone and 2-[(2-furyl)carbonyl]hydrazono-4-thiazoline derivatives. *Il Farmaco* 1996; **51**: 729-732.
- 165-** Joshi N, Patel P, Parekh H. Studies on thiazolidin-4-ones. Part XX. Synthesis and antimicrobial activity of 2-aryl-5H/methyl/carboxymethyl-3-[4-(3,4,5-trimethoxybenzamido)benzoylamino]thiazolidin-4-ones. *Ind. J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* 1996; **35B**: 867-870.
- 166-** Fahmy HT. Synthesis and antimicrobial screening of some novel thiazoles, dithiazoles and thiazolylpyridines. *Pharmazie* 1997; **52**: 750-753.

- 167-** De Vries AHM, Hof RP, Staal D, Kellogg RM, Feringa BL. Diastereoselective synthesis of pyridyl substituted thiazolidin-4-ones. New ligands for the Cu(I) catalyzed asymmetric conjugate addition of diethylzinc to enones. *Tetrahedron: Asym.* 1997; **8**: 1539-1543.
- 168-** Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Sanı Ötük G, Kiraz M, Kaya D. Synthesis and antimicrobial activity of novel imidazo[2,1-*b*]thiazolylacetyl amino(hydrazono) 4-thiazolidinones. *Acta Pharm. Turc.* 1997; **39**: 181-186.
- 169-** Karalı N, İhan E, Gürsoy A, Kiraz M. New cyclohexylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of 3-phenyl-4(3*H*)-quinazolinones. *Il Farmaco* 1998; **53**: 346-349.
- 170-** Karalı N, Gürsoy A, Terzio lu N, Özkırımlı S, Özer H, Ekinci AC. Synthesis and preliminary CNS depressant activity evaluation of new 3-[(3-substituted-5-methyl-4-thiazolidinon-2-ylidene)hydrazono]-1*H*-2-indolinones and 3-[(2-thioxo-3-substituted-4,5-imidazolidine-dion-1-yl)imino]-1*H*-2-indolinones. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 1998; **331**: 254-258.
- 171-** Ram T, Tyagi R, Goel B, Saxena KK, Srivastava VK, Kumar A. Synthesis and antiinflammatory activity of some cyclic phenothiazines. *Ind. Drugs* 1998; **35**: 216-221. Ref CA 1999; **129**: 109052.
- 172-** Oza H, Joshi D, Parekh H. Synthesis and antitubercular activity of novel thiazolidinone derivatives. *Ind. J. Chem.* 1998; **37B**: 822-824.
- 173-** Goel B, Ram T, Tyagi R, Bansal E, Kumar A, Mukherjee D, Sinha JN. 2-Substituted-3-(4-bromo-2-carboxyphenyl)-5-methyl-4-thiazolidinones as potential anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* 1999; **34**: 265-269.
- 174-** Kato T, Ozaki T, Tamura K, Suzuki Y, Akima M, Ohi N. Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. 1. 2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(aminopropyl)thiazolidinones. *J. Med. Chem.* 1998; **41**: 4309-4316.
- 175-** Kato T, Ozaki T, Tamura K, Suzuki Y, Akima M, Ohi N. Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. 2. Structure-activity relationships of thiazolidinone derivatives. *J. Med. Chem.* 1999; **42**: 3134-3146.

- 176-** Kato T, Ozaki T, Ohi N. Improved synthetic methods of CP-060S, a novel cardioprotective drug. *Tetrahedron: Asym.* 1999; **10**: 3963-3968.
- 177-** Terzio lu N. Kinazolinon halkası ta ıyan 4-tiyazolidinon türevi bile iklerin sentezi ve yapı aydınlatılması. stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi. stanbul 1999.
- 178-** Ergenç N, Çapan G, Günay NS, Özkırımlı S, Güngör M, Özbey S, Kendi E. Synthesis and hypnotic activity of new thiazolidinone and 2-thioxo-4,5-imidazolidinedione derivatives. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 1999; **332**: 343-347.
- 179-** Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Kiraz M. New 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: Synthesis and antifungal activity. *Monatsh. Chem.* 1999; **130**: 1399-1407.
- 180-** Öztürk D. Yeni 3-fenil-5-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatması. stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. stanbul 2000.
- 181-** Barreca ML, Chimirri A, De Luca L, Monforte AM, Monforte P, Rao A, Zappalà M, Balzarini J, De Clercq E, Pannecouque C, Witvrouw M. Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001; **11**: 1793-1796.
- 182-** Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis and biological evaluation of some new thiosemicarbazide, 4-thiazolidinone, 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives bearing imidazo[1,2-*a*]pyridine moiety. *Acta Pharm. Turcica* 2002; **44**: 23-41.
- 183-** Cesur N, Cesur Z, Güner H, Kasımo ullanı BÖ. Fused heterocycles: Synthesis of some imidazothiazoles. *Heterocycl. Comm.* 2002; **8**: 433-438.
- 184-** Küçükgülzel G, Oruç EE, Rollas S, ahin F, Özbek A. Synthesis, chracterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *Eur. J. Med. Chem.* 2002; **37**: 197-206.

- 185-** Srivastava T, Haq W, Katti SB. Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *Tetrahedron* 2002; **58**: 7619-7624.
- 186-** Ulusoy N. Synthesis and antituberculosis activity of cycloalkylidene hydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Arzneim.-Forsch.* 2002; **52**: 565-571.
- 187-** Ulusoy N, Kiraz M, Küçükbasmacı Ö. New 6-(4-bromophenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: Synthesis and antimicrobial activity. *Monatsh. Chem.* 2002; **133**: 1305-1315.
- 188-** Rao A, Carbone A, Chimirri A, Clercq ED, Monforte AM, Monforte P, Pamecouque C, Zappalà M. Synthesis and anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones. *Farmaco* 2003; **58**: 115-120.
- 189-** Rao A, Balzarini J, Carbone A, Chimirri A, De Clercq E, Monforte AM, Monforte P, Pannecouque C, Zappalà M. 2-(2,6-Dihalophenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1,3-thiazolidin-4-ones as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Res.* 2004; **63**: 79-84.
- 190-** Kasimo ulları BÖ, Cesur Z. Fused Heterocycles: Synthesis of some new imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives. *Molecules* 2004; **9**: 894-901.
- 191-** St. Laurent DR, Gao Q, Wu D, Serrano-Wu MH. Regioselective synthesis of 3-(heteroaryl)-iminothiazolidin-4-ones. *Tetrahedron Lett.* 2004; **45**: 1907-1910.
- 192-** Ur F, Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis of some new 6-methylimidazo [2,1-*b*]thiazole-5-carbohydrazone derivatives and their antimicrobial activities. *Arzneim.-Forsch.* 2004; **54**: 125-129.
- 193-** Küçükgülcel G, Kocatepe A, De Clercq E, ahin F, Güllüce M. Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. *Eur. J. Med. Chem.* 2006; **41**: 353-359.
- 194-** Rostom SAF. Synthesis and *in vitro* antitumor evaluation of some indeno[1,2-*c*]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea (-thiourea) pharmacophores and some derived thiazole ring systems. *Bioorg. Med. Chem.* 2006; **14**: 6475-6785.

- 195-** Vicini P, Geronikaki A, Anastasia K, Incerti M, Zani F. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Bioorg. Med. Chem.* 2006; **14**: 3859-3864.
- 196-** Kasimo ulları BÖ, Cesur Z. Fused Heterocycles: Synthesis of some new imidazopyridines as anti-mycobacterial agents. *Turk. J. Chem.* 2007; **31**: 617-622.
- 197-** Rawal RK, Tripathi R, Katti SB, Pannecouque C, De Clercq E. Synthesis and evaluation of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-pyrimidinyl-1,3-thiazolidin-4-one analogues as anti-HIV-1 agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2007; **15**: 3134-3142.
- 198-** Rawal RK, Tripathi R, Katti SB, Pannecouque C, De Clercq E. Design, synthesis and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2007; **15**: 1725-1731.
- 199-** Bondock S, Khalifa W, Fadda AA. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thiazole, thiazolidinone and thiazoline derivatives starting from 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde. *Eur. J. Med. Chem.* 2007; **42**: 948-954.
- 200-** Tatar E, Küçükgülzel . De Clercq E, ahin F, Güllüce M. Synthesis, characterization and screening of antimicrobial, antituberculosis, antiviral and anticancer activity of novel 1,3-thiazolidine-4-ones derived from 1-[2-(benzoylamino)-4-(methylthio)butyryl]-4-alkyl/arylalkyl thiosemicarbazides. *Arkivoc* 2008; **14**: 191-210.
- 201-** Verma A, Saraf SK. 4-Thiazolidinone - A biologically active scaffold. *Eur. J. Med. Chem.* 2008; **43**: 897-905.
- 202-** Chandra JN, Malviya M, Sadashiva CT, Subhash MN, Rangappa KS. Effect of novel arecoline thiazolidinones as muscarinic receptor 1 agonist in Alzheimer's dementia models. *Neurochem. Int.* 2008; **52**: 376-383.
- 203-** Özkırımlı S, Kazan F, Tunalı Y. Synthesis, antibacterial and antifungal activities of 3-(1,2,4-triazol-3-yl)-4-thiazolidinones. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2009; **24**: 447-452.

- 204-** Zhang X, Li X, Li D, Qu G, Wang J, Loiseau PM. Ionic liquid mediated and promoted eco-friendly preparation of thiazolidinone and pyrimidine nucleoside–thiazolidinone hybrids and their antiparasitic activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009; **19**: 6280-6283.
- 205-** Saiz C, Pizzo C, Manta E, Wipf P, Mahler SG. Microwave-assisted tandem reactions for the synthesis of 2-hydrazolyl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett.* 2009; **50**: 901-904.
- 206-** Mali JR, Pratap UR, Netankar PD, Mane RA. An efficient synthetic route for quinazoliny 4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett.* 2009; **50**: 5025-5027.
- 207-** Khan SA, Yusuf M. Synthesis and biological evaluation of some thiazolidinone derivatives of steroid as antibacterial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2009; **44**: 2597-2600.
- 208-** Cesur Z, Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis and biological evaluation of some new imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Acta Chim. Slov.* 2010; **57**: 355-362.
- 209-** Vanderlinden E, Gökta F, Cesur Z, Froeyen M, Reed ML, Russell CJ, Cesur N, Naesens L. Novel inhibitors of influenza virus fusion: Structure-activity relationship and interaction with the viral hemagglutinin. *J. Virology* 2010; **84**: 4277-4288.
- 210-** Omar K, Geronikaki A, Zoumpoulakis P, Camoutsis C, Sokovi M, Iri A, Glamo lija J. Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs. *Bioorg. Med. Chem.* 2010; **18**: 426-432.
- 211-** Liesen AP, De Aquino TM, Carvalho CS, Lima VT, De Araújo JM, De Lima JG, De Faria AR, De Melo EJT, Alves AJ, Alves EW, Alves AQ, Góes AJS. Synthesis and evaluation of anti-*Toxoplasma gondii* and antimicrobial activities of thiosemicarbazides, 4-thiazolidinones and 1,3,4-thiadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2010; **45**: 3685-3691.
- 212-** Kamel MM, Ali HI, Anwar MM, Mohamed NA, Soliman AM. Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel Sulfonamide-Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2010; **45**: 572-580.

- 213-** Patel NB, Shaikh FM. Synthesis and antimicrobial activity of new 4-thiazolidinone derivatives containing 2-amino-6-methoxybenzothiazole. *Saudi Pharm. J.* 2010; **18**: 129-136.
- 214-** Ulusoy Güzeldemirci N, Ihan E, Küçükbasmacı Ö, atana D. Synthesis and antimicrobial evaluation of new 3-alkyl/aryl-2-[(4-hydroxy)acetyl]hydrazono]-5-methyl-4-thiazolidinones. *Arch. Pharm. Res.* 2010; **33**: 17-24.
- 215-** Akkurt M, Çelik , Demir H, Özkırımlı S, Büyükgüngör O. N-[2-(4-Bromophenyl)-5-methyl-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]pyridine-3-carboxamide. *Acta Cryst.* 2011; **E67**: o914-o915.
- 216-** Akkurt M, Çelik , Demir H, Özkırımlı S, Büyükgüngör O. N-[5-Methyl-2-(2-nitrophenyl)-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]pyridine-3-carboxamide monohydrate. *Acta Cryst.* 2011; **E67**: o745-o746.
- 217-** Akkurt M, Çelik , Demir H, Özkırımlı S, Büyükgüngör O. N-[2-(4-Chlorophenyl)-5-methyl-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]pyridine-3-carboxamide. *Acta Cryst.* 2011; **E67**: o293-o294.
- 218-** Cihan G. ndol halkası ta ıyan benziliden hidrazid vet 4-tiyazolidinon türevi bile ikler üzerine ara tırmalar. stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi. stanbul 2010.
- 219-** Ebrahimi S, Mobinikhaldei A, Eibagi H. An efficient and convenient protocol for the synthesis of thiazolidin-4-ones. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* 2011; **186**: 2279-2285.
- 220-** Neuenfeldt PD, Duval AR, Drawanz BB, Rosales PF, Gomes CRB, Pereira CMP, Cunico W. Efficient sonochemical synthesis of thiazolidinones from piperonilamine. *Ultrasonics Sonochem.* 2011; **18**: 65-67.
- 221-** Jain S, Kumar A, Kumar M, Jain N. Synthesis and antibacterial studies of 2-aryl-3-alkanamido-4H-thiazolidin-4-one derivatives. *Arabian J. Chem.* 2011; (Baskıda).

- 222-** Pratap UR, Jawale DV, Bhosle MR, Mane RA. *Saccharomyces cerevisiae* catalyzed one-pot three component synthesis of 2,3-diaryl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett.* 2011; **52**: 1689-1691.
- 223-** Samadhiya P, Sharma R, Srivastava SK, Srivastava SD. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as antitubercular and antimicrobial agents. *Arabian J. Chem.* 2011; (Baskıda).
- 224-** Jain AK, Vaidya A, Ravichandran V, Kashaw SK, Agrawal RK. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. *Bioorg. Med. Chem.* 2012; **20**: 3378-3395.
- 225-** Patel D, Kumari P, Patel N. Synthesis and biological evaluation of some thiazolidinones as antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2012; **48**: 354-362.
- 226-** Arya K, Rawat DS, Dandia A, Sasai H. Brønsted acidic ionic liquids: Green, efficient and reusable catalyst for synthesis of fluorinated spiro [indole-thiazinones/thiazolidinones] as antihistamic agents. *J. Fluorine Chem.* 2012; **137**: 117-122.
- 227-** Mushtaque MD, Avecilla F, Azam A. Synthesis, characterization and optimization of a series of thiazolidinone derivatives as *Entamoeba histolytica* inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2012; **55**: 439-448.
- 228-** Kumar KSS, Swaroop TR, Harsha KB, Narasimhamurthy KH, Rangappa KS. T3P[®]-DMSO mediated one pot cascade protocol for the synthesis of 4-thiazolidinones from alcohols. *Tetrahedron Lett.* 2012; **53**: 5619-5623.
- 229-** B'Bhatt H, Sharma S. 2-(5-Chlorobenzo[d]thiazol-2-ylimino)thiazolidin-4-one derivatives as an antimicrobial agent. *Arabian J. Chem.* 2012; (Baskıda).
- 230-** Gökta F, Vanderlinden E, Naesens L, Cesur N, Cesur Z. Microwave assisted synthesis and anti-influenza virus activity of 1-adamantyl substituted N-(1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carboxamide derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2012; **20**: 7155-7159.

- 231-** Shelke SH, Mhaske PC, Nandave M, Narkhade S, Walhekar NM, Bobade VD. Synthesis and pharmacological evaluation of a novel series of 3-aryl-2-(2-substituted-4-methylthiazole-5-yl)thiazolidin-4-one as possible anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2012; **22**: 6373-6376.
- 232-** Küçükgülzel , Satılmı G, Gurukumar KR, Basu A, Tatar E, Nichols DB, Talele TT, Kaushik-Basu N. 2-Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as a new class of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase. *Eur. J. Med. Chem.* 2013; **69**: 931-941.
- 233-** Çıkla P, Özsvacı D, Bingöl-Özakpınar Ö, ener A, Çevik Ö, Özba -Turan S, Akbu a J, ahin F, Küçükgülzel G. Synthesis, cytotoxicity and pro-apoptosis activity of etodolac hydrazide derivatives as anticancer agents. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2013; **346**: 367-379.
- 234-** Nandagokula C, Poojary B, Vittal S, Shenoy S, Shetty P, Tangavelu A. Synthesis, characterization and biological evaluation of some *N*-aryl hydrazones and their 2,3-disubstituted-4-thiazolidinone derivatives. *Med. Chem. Res.* 2013; **22**: 253-266.
- 235-** Desai NC, Vaghani HV, Shihora PN. A new hybrid approach and *in vitro* antimicrobial evaluation of novel 4(3*H*)-quinazolinones and thiazolidinone motifs. *J. Fluorine Chem.* 2013; **153**: 39-47.
- 236-** Apostolidis I, Liaras K, Geronikaki A, Hadjipavlou-Litina D, Gavalas A, Sokovi M, Glamo lija J, Ciri A. Synthesis and biological evaluation of some 5-arylidene-2-(1,3-thiazol-2-ylimino)-1,3-thiazolidin-4-ones as dual anti-inflammatory/antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2013; **21**: 532-539.
- 237-** Raza S, Srivastava SP, Srivastava DS, Srivastava AK, Haq W, Katti SB. Thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one derivatives analogous to rosiglitazone as potential antihyperglycemic and antidyslipidemic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2013; **63**: 611-620.
- 238-** Cimok S. Yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi heterosiklik bile iklerin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. stanbul 2013.

- 239-** Tripathi AC, Gupta SJ, Fatima GN, Sonar PK, Verma A, Saraf SK. 4-Thiazolidinones: The advances continue... *Eur. J. Med. Chem.* 2014; **72**: 52-77.
- 240-** Bhalgat CM, Darda PV, Bothara KG, Bhandari SV, Gandhi J. Synthesis and pharmacological screening of some novel anti-hypertensive agents possessing 5-benzylidene-2-(phenylimino)-thiazolidin-4-one ring. *Eur. J. Med. Chem.* 2014; **76**: 580-588.
- 241-** Böhme H, Weisel KH. -Substituierte Enamine, 8. Mitt.: Anellierte Systeme aus 2-Amino-heterocyclen und Derivaten der -Chlor-acetessigsäure. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1976; **309**: 959-965.
- 242-** Abignente E, De Caprariis, Patscot R, Sacchi A. Research on heterocyclic compounds. XX. Synthesis of trifluoromethyl derivatives of fused imidazole systems. *J. Heterocycl. Chem.* 1986; **23**: 1031-1034.
- 243-** Katritzky AR. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. Pergamon Press, Wheaton & Co. Ltd., Exeter; 1986. s. 349.
- 244-** Lombardino JG. Preparation and new reactions of imidazo[1,2-*a*]pyridines. *J. Org. Chem.* 1965; **30**: 2403-2407.
- 245-** Finar IL. *Organic Chemistry*, 1, 6th ed., Longman Singapore Publishers (Pte) Ltd. Singapore; 1986. s.262.
- 246-** Oa H, Obata M, Yamanaka T, Mikashima H. Oxadiazinylimidazopyridines, -pyrimidines and -thiazoles. PCT Int. Appl. WO8607, 059, 04 Dec 1986, JPO Appl. 85/112, 715, 25 May 1985; 31 pp. Ref CA 1987; **106**: 176381w.
- 247-** March J. *Advanced Organic Chemistry*. 3rd ed. John Wiley and Sons New York; 1985. s. 782.
- 248-** Fessenden R, Fessenden J. *Organik Kimya*. Brooks/Cole Publishers Company Grove, California 4rd ed. Güne Kitabevi Ltd. ti.; 1990. s. 610.
- 249-** Ergenç N, Gürsoy A, Ate Ö. *laçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. V. baskı. stanbul, TR: stanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi yayınları no: 71; 1999. s. 253, 270.

- 250-** Silverstein RM, Webster FX, Kiemle DC. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 7th ed. New York, USA: John Wiley and Sons, Inc.; 2005. s.100, 173, 223.
- 251-** Marchetti L, Pentimalli L, Lazzeretti P, Schenetti L, Taddei F. Proton nuclear magnetic resonance spectra of the imidazo[2,1-*b*]thiazole system. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2: Physical Organic Chemistry (1972-1999)* 1973; **14**: 1926-1929.
- 252-** Balcı M. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. 4. basım. Ankara, TR: ODTÜ Yayıncılık; 2013. s.133, 138-9.
- 253-** SDBS web: http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbno=2338, spektrum no: 2338HSP-45-818 (¹H-NMR).
- 254-** Parthiban P, Rathika P, Park KS, Jeong YT. Synthesis, complete NMR spectral assignments, and antifungal screening of new 2,4-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one oxime derivatives. *Monatsch. Chem.* 2010; **141**: 79-93.
- 255-** Abraham RJ, Mobli M, Smith RJ. ¹H chemical shifts in NMR: Part 19⁺. Carbonyl anisotropies and steric effects in aromatic aldehydes and ketones. *Magn. Reson. Chem.* 2003; **41**: 26-36.
- 256-** Núñez-Montenegro A, Carballo R, Hermida-Ramón JM, Vázquez-López EM. Synthesis, characterization, reactivity and computational studies of new rhenium(I) complexes with thiosemicarbazone ligands derived from 4-(methylthio)benzaldehyde. *Polyhedron* 2011; **30**: 2146-2156.
- 257-** Krasnov KA, Kartsev VG, Gorovoi AS, Khrustalev VN. Chemical modification of plant alkaloids. III. X-ray diffraction and NMR studies of the structure of 1,3-dimethyl-5-arylmethyl-5-cytisylmethylbarbituric acids. *Chem. Nat. Comp.* 2002; **38**: 450-457.
- 258-** Schaefer T, Lee LB, Sebastian R. Nonbonded C=O---S and C---S interactions in 2-(4-chlorophenylthio)benzaldehyde in solution. An average skew conformation. *Can. J. Chem.* 1992; **70**: 2375-2380.

- 259-** Hafner A, Fischer TS, Bräse S. Synthesis of CF₃-substituted olefins by Julia-Kocienski olefination using 2-[(2,2,2-trifluoroethyl)sulfonyl]benzo[*d*]thiazole as trifluoromethylation agent. *Eur. J. Org. Chem.* 2013; **2013**: 7796-8003.
- 260-** Williams DH, Fleming I. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*. 6th ed. London, UK: McGraw-Hill Book Company; 2007. s.100, 168.
- 261-** Marin A, Valls N, Berenguer FJ, Alonso MT, Ramon Martinez A, Mercedes Martinez M, Elguero J. Synthesis and anthelmintic activity of carbamates derived from imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Farmaco* 1992; **47**: 63-75.
- 262-** Barluenga J, Carlón RP, Joglar J, Ortiz FL, Fustero S. Synthesis and NMR computational study of imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 1H-1,4-diazepine-7(6H)-thiones. *Tetrahedron* 1993; **49**: 6619-6626.
- 263-** Kunzler A, Neuenfeldt PD, Das Neves AM, Pereira CMP, Marques GH, Nascente PS, Fernandes MHV, Hübner SO. Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl)ethyl)thiazolidinones. *Eur. J. Med. Chem.* 2013; **64**: 74-80.
- 264-** Tierney J. The formation of 2,3-disubstituted thiazolidin-4-ones from S-^γ-amino mercaptoacetic acid derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* 1989; **26**: 997-1001.
- 265-** Hogale MB, Uthale AC, Nikam BP. Synthesis and antimicrobial activity of N¹⁰-arylidenehydrazidophenothiazine and their 4-thiazolidinones and 2-azetidiones. *Indian J. Chem.* 1991; **30B**: 717-720.
- 266-** Chary TJM, Reddy CVN, Murthy AK. Synthesis of 1,3-diphenylpyrazoles with substituted thiazolidinone, ²-1,2,4-oxadiazoline, ²-pyrazoline or ²-isoxazoline moiety at position-4. *Indian J. Chem.* 1992; **31B**: 495-498.
- 267-** El-Zahar MI, Kamel MM, Anwar MM. New tetrahydronaphthyl thiazole derivatives. *Pharmazie* 1994; **49**: 616-617.
- 268-** Kulkarni RA, Save VV. Syntheses of tetrahydrobenzothiazole derivatives as potential antibacterial compounds. *J. Indian Chem. Soc.* 1988; **65**: 429-431.

- 269-** Satsumabayashi S, Motoki S, Murata K, Takahashi A. Reaction of mercaptothiocarboxylic acid with compounds containing C:N bonds; a convenient synthesis of some 4-oxotetrahydrothiazole derivatives. *Synthesis* 1977; **12**: 881-883.
- 270-** Srivastava VK, Singh S, Gulati A, Shanker K. Antiparkinsonian agents from quinazolinylthiazolidinones and azetidinones. *Indian J. Chem.* 1987; **26B**: 652-656.
- 271-** Abbady MA, Awad IMA, Kandeel MM. Synthesis and antimicrobial activity of 2-arylideneamino-4-phenyloxazoles, azetidinones, thiazolidinones, thiazolines and some spiroheterocycles. *Indian J. Chem.* 1988; **27B**: 90-92.
- 272-** Abdel-Rahman RM, El-Gendy Z, Mahmoud MB. Biologically active thiazolidinone. Part-I. Synthesis and fungitoxicities of thiazolidinones and their derivatives derived from o-aminothiophenol. *J. Indian Chem. Soc.* 1990; **67**: 61-64.
- 273-** El-Ezbawy SR, Alshaikh MA. Synthesis and antibacterial activity of new diarylsulphides containing quinolyl, pyrrol, 4-thiazolidinone and/or azetidin-2-one moieties. *J. Indian Chem. Soc.* 1990; **67**: 398-400.
- 274-** El-Zohry MF, Awad IMA, Abdel-Hafez AA. Spiroheterocyclic systems. I. Spiroheterocycles related to 1-oxa-4-thiaspiro[4,4]nonan-2-one and 1-oxa-4-thiospiro[4,5]decan-2-one. *Arch. Pharm.* 1993; **326**: 115-118.
- 275-** Holmes CP, Chinn JP, Look GC, Gordon EM, Gallop MA. Strategies for combinatorial organic synthesis: Solution and polymer-supported synthesis of 4-thiazolidinones and 4-metathiazanones derived from amino acids. *J. Org. Chem.* 1995; **60**: 7328-7333.
- 276-** Look GC, Schullek JR, Holmes CP, Chinn JP, Gordon EM, Gallop MA. The identification of cyclooxygenase-1 inhibitors from 4-thiazolidinone combinatorial libraries. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996; **6**: 707-712.
- 277-** Maclean D, Holden F, Davis AM, Scheuerman RA, Yanofsky S, Holmes CP, Fitch WL, Tsutsui K, Barrett RW, Gallop MA. Agonists of the follicle stimulating hormone receptor from an encoded thiazolidinone library. *J. Comb. Chem.* 2004; **6**: 196-206.

- 278-** Srivastava T, Gaikwad AK, Haq W, Sinha S, Katti SB. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents. *Arkivoc* 2005; **ii**: 120-130.
- 279-** Rawal RK, Prabhakar YS, Katti SB, De Clercq E. 2-(Aryl)-3-furan-2-ylmethyl-thiazolidin-4-ones as selective HIV-RT inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2005; **13**: 6771-6776.
- 280-** Chen H, Jiao L, Guo Z, Li X, Ba C, Zhang J. Synthesis and biological activity of novel thiazolidin-4-ones with a carbohydrate moiety. *Carbohydr. Res.* 2008; **343**: 3015-3020.
- 281-** Lamani DS, Reddy KRV, Naik HSB, Naik HRP, Naik LR. An efficient carbodiimide-mediated synthesis and DNA-binding studies of novel 2-chloro/mercapto-quinoline-fused 1,3-thiazolidinones via one-pot three-component condensation. *J. Sulfur Chem.* 2010; **31**: 49-59.
- 282-** Rawal RK, Srivastava T, Haq W, Katti SB. An expeditious synthesis of thiazolidinones and tetrahydro-1,3-thiazin-4-ones. *J. Chem. Res.* 2004; **5**: 368-369.
- 283-** Fraga-Dubreuil J, Bazureau JP. Efficient combination of task-specific ionic liquid and microwave dielectric heating applied to one-pot three component synthesis of a small library of 4-thiazolidinones. *Tetrahedron* 2003; **59**: 6121-6130.
- 284-** Yadav AK, Kumar M, Yadav T, Jain R. An ionic liquid mediated one-pot synthesis of substituted thiazolidinones and benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.* 2009; **50**: 5031-5034.
- 285-** Bolognese A, Correale G, Manfra M, Lavecchia A, Novellino E, Barone V. Thiazolidin-4-one formation. Mechanistic and synthetic aspects of the reaction of imines and mercaptoacetic acid under microwave and conventional heating. *Org. Biomol. Chem.* 2004; **2**: 2809-2813.
- 286-** Chen H, Bai J, Jiao L, Guo Z, Yin Q, Li X. Design, microwave-assisted synthesis and HIV-RT inhibitory activity of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-(4,6-dimethyl-5-(un)substituted-pyrimidin-2-yl)-thiazolidin-4-ones. *Bioorg. Med. Chem* 2009; **17**: 3980-3986.

- 287-** Dandia A, Singh R, Khaturia S, Mérienne C, Morgant G, Loupy A. Efficient microwave enhanced regioselective synthesis of a series of benzimidazolyl/triazolyl spiro [indole-thiazolidinones] as potent antifungal agents and crystal structure of spiro[3*H*-indole-3,2'-thiazolidine]-3'(1,2,4-triazol-3-yl)-2,4'(1*H*)-dione. *Bioorg. Med. Chem.* 2006; **14**: 2409-2417.
- 288-** Pawelczyk A, Zaprutko L. Microwave assisted synthesis of fragrant jasmone heterocyclic analogues. *Eur. J. Med. Chem.* 2006; **41**: 586-591.
- 289-** Kavitha CV, Basappa, Swamy SN, Mantelingu K, Doreswamy S, Sridhar MA, Prasad JS, Rangappa KS. Synthesis of new bioactive venlafaxine analogs: Novel thiazolidin-4-ones as antimicrobials. *Bioorg. Med. Chem.* 2006; **14**: 2290-2299.
- 290-** Zhou ZZ, Huang W, Ji FQ, Ding MW, Yang GF. Construction of a combinatorial library of 2-(4-oxo-4*H*-1-benzopyran-3-yl)-4-thiazolidinones by microwave-assisted one-pot parallel synthesis. *Heteroatom Chem.* 2007; **18**: 381-389.
- 291-** Cunico W, Vellasco Junior WT, Moreth M, Gomes CRB. Microwave-assisted synthesis of 1,3-thiazolidin-4-ones and 2-aryl-1,3-oxathiolan-5-ones. *Lett. Org. Chem.* 2008; **5**: 349-352.
- 292-** Visagaperumal D, Kumar RJ, Vijayaraj R, Anbalagan N. Microwave induced synthesis of some new 3-substituted-1,3-thiazolidin-4-ones for their potent antimicrobial and antitubercular activities. *Int. J. ChemTech. Res.* 2009; **1**: 1048-1051.
- 293-** Raval JP, Desai KR. A comparative study of microwave-assisted and conventional synthesis of novel 2-(4-diethylamino-2-hydroxyphenyl)-3-substituted-thiazolidin-4-one derivatives. *Chemija* 2009; **20**: 101-108.
- 294-** Mistry K, Desai KR. Microwave-assisted rapid and efficient synthesis of nitrogen and sulphur containing heterocyclic compounds and their pharmacological evaluation. *Ind. J. Chem.* 2006; **45B**: 1762-1766.

- 295-** Desai KG, Desai KR. A facile microwave enhanced synthesis of sulfur-containing 5-membered heterocycles derived from 2-mercaptobenzothiazole over ZnCl₂/DMF and antimicrobial activity evaluation. *J. Sulfur Chem.* 2006; **27**: 315-328.
- 296-** Thakre W, Meshram J. Synthesis of novel bioactive heterocyclic compounds. 4-Thiazolidinone via solvent-free microwave mediated technology. *Orient. J. Chem.* 2008; **24**: 1123-1126.
- 297-** Rana PB, Mistry BD, Desai KR. Green chemistry: conventional and microwave induced synthesis of various thiazolidinone derivatives from 3-{[(1E)-(2'-chloro-7'-methoxyquinoline-3'-yl)methylene]amino}-4-(substituted phenyldiazenyl) phenol and their antimicrobial screening. *Arkivoc* 2008; **xv**: 262-279.
- 298-** Sirisha K, Shiva RKB, Achaiah G, Reddy VM. Rapid synthesis and evaluation of some azetidinone and thiazolidinone derivatives of coumarins. *J. Pharm. Chem.* 2009; **3**: 13-18.
- 299-** Havaladar FH, Burudkar SM, Bhise SS. Microwave-assisted syntheses and biological activity of some pyrazoles and thiazolidinones derived from 1H-indole-2-carbohydrazides. *Indian J. Hetero. Chem.* 2009; **18**: 377-380.
- 300-** Vasincu IM, Apotrosoaei M, Panzariu AT, Buron F, Routier S, Profire L. Synthesis and biological evaluation of new 1,3-thiazolidine-4-one derivatives of 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid. *Molecules* 2014; **19**: 15005-15025.
- 301-** Nasiri F, Zolali A, Azimian Z. A novel one-pot solvent-free synthesis of 3-alkyl-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-ones. *J. Sulfur Chem.* 2014; **35**: 62-66.
- 302-** Pitta E, Tsolaki E, Geronikaki A, Petrovi J, Glamo lija J, Sokovi M, Crespan E, Maga G, Bhunia SS, Saxena AK. 4-Thiazolidinone derivatives as potent antimicrobial agents: microwave-assisted synthesis, biological evaluation and docking studies. *Med. Chem. Commun.* 2015; **6**: 319-326.
- 303-** Jayalakshmi K, Mahendra M, Basappa, Doreswamy BH, Sridhar MA, Prasad JS, Rangappa KS. Synthesis and X-ray structure of 3-(4-methylphenyl)-2-(4-biphenyl)-1,3-thiazolidin-4-one. *J. Chem. Crystallogr.* 2005; **35**: 67-70.

- 304-** Wan R, Wu F, Cao L, Wang JT. 3-[5-(3,5-Dimethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-(4-methoxyphenyl)thiazolidin-4-one. *Acta Cryst.* 2006; **E62**: o2115-o2116.
- 305-** Doreswamy S, Jayalakshmi K, Sridhar MA, Rangappa KS, Prasad JS. 2-(4-Chlorophenyl)-3-phenyl-1,3-thiazolidin-4-one. *Acta Cryst.* 2007; **E63**: o1457-o1458.
- 306-** Yu P, An K, He Q, Zhang JQ, Wan R. 2-(4-Fluorophenyl)-3-[5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-1,3-thiazolidin-4-one. *Acta Cryst.* 2010; **E66**: o1737.
- 307-** Fidan . Yeni 4-tiyazolidinon bile iklerinin tek kap yöntemiyle sentezi. Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. stanbul 2006.
- 308-** Demir H. Piridin-3-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. stanbul 2010.
- 309-** Kazan Gürbüz F. Bazı yeni 1*H*-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. stanbul Üniversitesi Sa lık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi. stanbul 2008.
- 310-** Gökta F, Cesur N, atana D, Uzun M. Synthesis of novel imidazo [1,2-*a*]pyridines and evaluation of their antifungal activities. *Turk. J. Chem.* 2014; **38**: 581-591.
- 311-** Shingalapur RV, Hosamani KM, Keri RS, Hugar MH. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2010; **45**: 1753-1759.
- 312-** Güzel Ö, Terzio lu N, Çapan G, Salman A. Synthesis and biological evaluation of new 5-methyl-N-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-3-phenyl-1*H*-indole-2-carboxamide derivatives. *Arkivoc* 2006; **xii**: 98-110.

- 313-** Kharas GB, Tian X, Huynh TH, Lyons TW, Macartney LA, Smith D, Mallios JL, Nguyen N, Sandifer JL, Stankovich DS, Szwajnos JJ, Tadros HI. Novel copolymers of styrene and halogen ring-disubstituted 2-cyano-N,N-dimethyl-3-phenyl-2-propenamides. *J. Macromol. Sci., Part A: Pure and Appl. Chem.* 2007; **44**: 469-473.

ÖZGEÇM

Kişisel Bilgiler

Adı	Mine	Soyadı	sao lu
Doğru Yeri	istanbul/Fatih	Doğru Tar.	16.08.1990
Uyru u	T.C.	TC Kim No	42499490832
Email	mine.isaoglu@ogr.iu.edu.tr	Tel	0530-521-05-39

Eğitim Düzeyi

Yüksek Lisans	istanbul Üniversitesi	2013-2015 (beklenen)
Lisans	Marmara Üniversitesi	2013
Lise	Çorlu Mimar Sinan Lisesi (Yabancı Dil A ırlıklı)	2008

Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Stajyer	Deva Holding A. .	2012-2012 (1 ay)

Yabancı Dilleri	Okudu unu Anlama	Konu ma	Yazma	KPDS/ÜDS Puanı	.Ü. Yabancı Dil Puanı
ngilizce	yi	Orta	Orta	40.0	70.0

	Sayısal	Eğitim A ırlık	Sözel
ALES Puanı	71.683	65.023	72.742

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Windows XP/Vista/7/8	Çok iyi
Microsoft Word, Excel, Power Point	yi
Spartan	yi
ACD/Chemsketch	yi

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Ara tırma yapmak, bilimsel dergi ve makaleler okumak, seyahat etmek, foto rafçılık.

