

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

İMİDAZO[2,1-b]TİYAZOL TÜREVİ HETEROSİKLİK
BİLEŞİKLER

BERİN KARAMAN

DANIŞMAN
PROF. DR. NURAY ULUSOY GÜZELDEMİRÇİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

İSTANBUL-2010

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

06 / 07 / 2010



Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
Y. Müdür

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Farmasötik Kimya
Programın seviyesi : Yüksek Lisans Doktora
Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Berin Karaman
Tez Başlığı : İmidazo[2,1-b]tiyazol Türevi Heterosiklik Bileşikler
Sınav Yeri : İ.Ü.Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 30 / 06 / 2010

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) İmzası

1. Prof. Dr. Sumru Özkırımı (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı) 
2. Prof. Dr. Aydın Salman (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı) 
3. Prof. Dr. Gültaze Çapan (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı) 
4. Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci (Tez Danışmanı, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı) 
5. Prof. Dr. İlkay Küçükgülzel (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.



Berin Karaman

İTHAF

Canım Aileme ve Babaannem Fatma Karaman'a ...

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım da Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nın tüm olanaklarından yararlanma fırsatı sağlayan ve bu süre zarfında her konuda bana yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Sumru Özkırımlı'ya, bilgi ve tecrübelerini büyük bir özveri, sabır ve içtenlikle benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan son derece mutluluk ve onur duyduğum değerli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci'ye yürekten teşekkür ederim.

Yüksek lisans dönemim süresince sabır ve hoşgörüsü ile bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Gültaze Çapan'a, samimiyetini daima hissettiğim, fikrini almaktan büyük onur duyduğum, kitaplarını benimle paylaşma içtenliğini gösteren sevgili hocam Prof. Dr. Aydın Salman'a ve Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince bana inanan ve büyük bir özveri ile yardım ve desteklerini esirgemeyen Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi mensubu değerli hocalarım Prof. Dr. Türkan Yurdun, Prof. Dr. Feyza Arıcıoğlu ve Yrd. Doç. Dr. Oya Sipahigil'e içtenlikle teşekkür ederim.

Mikrobiyolojik incelemelerdeki desteklerinden ötürü Prof. Dr. Ömer Küçükbasmacı'ya, antiviral araştırmalardaki yardımlarından ötürü Prof. Dr. Lieve Naesens'e, yüksek lisans dönemim süresince yanımda olan ve bu dönemi paylaşmaktan mutluluk duyduğum öğrenci arkadaşlarıma ve Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, sevgiyle, sabırla, hoşgörü ile beni yetiştiren annem Tülin ve babam Bekir Karaman'a, canım kardeşlerim Fatma Nur ve Ahmet Karaman'a, onlara sahip olmaktan ötürü duyduğum şükran ve mutluluğu tüm kalbimle belirtir ve çok teşekkür ederim.

TÜBİTAK-BİDEB 2210-Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı dahilinde bana maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a içtenlikle teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T - 3731

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XİV
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	17
2. GENEL BİLGİLER	18
2.1. İmidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazoller	18
2.2. Hidrazid – Aldehid Hidrazonlar.....	73
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	97
3.1. Araç ve Gereçler	97
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	97
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	97
3.2. Kromatografik Çalışmalar	97
3.3. Sentez Yöntemleri.....	98
3.3.1. Genel Sentez Şeması.....	98
3.3.2. 2-Amino-3-[(4-klorobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (A)	98
3.3.3. Etil [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (B).....	99
3.3.4. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazid (C)	99
3.3.5. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid arilidenhidrazidler	99
(1-10).....	99
3.4. Biyolojik Aktivite Araştırma Yöntemleri	99
3.4.1. Antibakteriyel Aktivite Araştırması.....	99
3.4.2. Antitüberküler Aktivite Araştırması	100

3.4.3. Antiviral Aktivite Araştırması	101
3.4.4. Antikanser Aktivite Araştırması	101
4. BULGULAR.....	104
4.1. Sentezi Yapılan Bileşiklere Ait Bulgular.....	104
4.1.1. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazid (C)	104
4.1.2. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid benzilidenhidrazid (1)	106
4.1.3. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid 2-hidroksibenziliden hidrazid (2).....	115
4.1.4. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid 4-hidroksibenziliden hidrazid (3).....	119
4.1.5. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid 4-metoksibenziliden hidrazid (4).....	123
4.1.6. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid 4-nitrobenziliden hidrazid (5).....	131
4.1.7. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid 4-dimetilamino benzilidenhidrazid (6)	136
4.1.8. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid 3-metoksi-4-hidroksi benzilidenhidrazid (7)	140
4.1.9. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid 2,5-dimetoksi benzilidenhidrazid (8)	144
4.1.10. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid 2,4-diklorobenziliden hidrazid (9).....	150
4.1.11. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid 5-nitro-2-furfuriliden hidrazid (10).....	157
4.2. Biyolojik Aktivite Araştırmalarına Ait Bulgular	161
4.2.1. Antibakteriyel Aktivite Araştırması Bulguları.....	161
4.2.2. Antitüberküler Aktivite Araştırması Bulguları	162
4.2.3. Antiviral Aktivite Araştırması Bulguları	163
4.2.4. Antikanser Aktivite Araştırması Bulguları	169
5. TARTIŞMA	174
5.1. 2-Amino-3-[(4-klorobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür(A)	174
5.2. Etil [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (B).....	175

5.3. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazid (C)	176
5.4. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetik asid arilidenhidrazidler	177
(1-10).....	177
5.5. Spektral Bulguların Değerlendirilmesi	179
5.5.1. UV Bulgularının Tartışılması.....	179
5.5.2. IR Bulgularının Tartışılması	184
5.5.3. ¹ H-NMR Bulgularının Tartışılması	192
5.5.4. ¹³ C-NMR Bulgularının Tartışılması	220
5.5.5. Kütle Spektroskopisi Bulgularının Tartışılması.....	245
5.5.5.1. MS Bulgularının Tartışılması.....	245
5.5.5.2. MS-2 Bulgularının Tartışılması	246
5.6. Biyolojik Aktivite Sonuçlarının Tartışılması	257
5.7. Antibakteriyel Aktivite Sonuçlarının Tartışılması	257
5.8. Antitüberküler Aktivite Sonuçlarının Tartışılması	258
5.9. Antiviral Aktivite Sonuçlarının Tartışılması	258
5.10. Antikanser Aktivite Sonuçlarının Tartışılması	259
KAYNAKLAR	260
ÖZGEÇMİŞ	284

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Bileşiklerin (1-10) antibakteriyel aktivite bulguları.....	161
Tablo 4-2: Bileşiklerin (2-10) antitüberküler aktivite bulguları	162
Tablo 4-3: MDCK hücrelerinde anti-influenza virus aktivitesi ve sitotoksosite	164
Tablo 4-4: CRFK hücre kültürlerinde anti-feline korona virus ve anti-feline herpes virus aktivitesi ve sitotoksosite*	165
Tablo 4-5: Vero hücrelerinde antiviral aktivite ve sitotoksosite	166
Tablo 4-6: HEL hücrelerinde antiviral aktivite ve sitotoksosite.....	167
Tablo 4-7: HeLa hücrelerinde anti-influenza virus aktivitesi ve sitotoksosite	168
Tablo 4-8: Bileşik 2'nin tek doz ortalama grafiği.....	169
Tablo 4-9: Bileşik 2'nin beş doz <i>in vitro</i> test sonuçları veri tablosu	170
Tablo 4-10: Bileşik 8'in tek doz ortalama grafiği.....	173
Tablo 5-1: Arilidenhidrazidlerin (1-10) bazı fiziksel özellikleri ve verimleri.....	178
Tablo 5-2: Hidrazid (C) ve Arilidenhidrazid Türevlerinin (1-10) UV Karakteristikleri	182
Tablo 5-3: Hidrazid (C) ve Arilidenhidrazid Türevlerinin (1-10) IR Bulguları	190
Tablo 5-4: Hidrazid (C) ve Arilidenhidrazid Türevlerinin (1-10) ¹ H-NMR ortak bulguları (δ ppm)	199
Tablo 5-5: Arilidenhidrazid Türevlerinin (1-10) ¹ H-NMR'da E ve Z izomerlerinin δ (ppm) değerleri ve % miktarları.....	201
Tablo 5-6: Arilidenhidrazid Türevlerinin (1-10) ariliden artığı ¹ H-NMR bulguları.....	219

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Madde (C)'nin IR spektrumu (KBr)	105
Şekil 4-2: Madde (C)'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	105
Şekil 4-3: Madde (C)'nin ¹ H-NMR Spektrumu (7,00-8,20 ppm).....	106
Şekil 4-4: Madde 1'in IR spektrumu (KBr).....	107
Şekil 4-5: Madde 1'in ¹ H-NMR Spektrumu	108
Şekil 4-6: Madde 1'in ¹ H-NMR Spektrumu (7,10-8,40 ppm)	108
Şekil 4-7: Madde 1'in D ₂ O Spektrumu.....	109
Şekil 4-8: Madde 1'in D ₂ O Spektrumu (6,90-8,40 ppm)	109
Şekil 4-9: Madde 1'in ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu.....	110
Şekil 4-10: Madde 1'in ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu (0-135ppm).....	110
Şekil 4-11: Madde 1'in ¹³ C-NMR (DEPT) spektrumu	111
Şekil 4-12: Madde 1'in ¹³ C-NMR (DEPT) spektrumu (148-109 ppm).....	111
Şekil 4-13: Madde 1'in ¹³ C-NMR (HSQC) Spektrumu.....	112
Şekil 4-14: Madde 1'in Kütle Spektrumu (ESI-MS)	113
Şekil 4-15: Madde 1'in Kütle Spektrumu (ESI-MS2)	113
Şekil 4-16: Madde 1'in Kütle Spektrumu (ESI-MS)	114
Şekil 4-17: Madde 1'in Kütle Spektrumu (ESI-MS2)	114
Şekil 4-18: Madde 2'nin IR Spektrumu.....	116
Şekil 4-19: Madde 2'nin ¹ H-NMR Spektrumu	117
Şekil 4-20: Madde 2'nin ¹ H-NMR Spektrumu (6,80-8,50 ppm)	117
Şekil 4-21: Madde 2'nin Kütle Spektrumu (ESI-MS)	118
Şekil 4-22: Madde 2'nin Kütle Spektrumu (ESI-MS2)	119
Şekil 4-23: Madde 3'ün IR Spektrumu (KBr)	120
Şekil 4-24: Madde 3'ün ¹ H-NMR Spektrumu	121
Şekil 4-25: Madde 3'ün ¹ H-NMR Spektrumu (6,7-8,3 ppm)	121
Şekil 4-26: Madde 3'ün Kütle Spektrumu (ESI-MS)	122
Şekil 4-27: Madde 3'ün Kütle Spektrumu (ESI-MS2)	123
Şekil 4-28: Madde 4'ün IR spektrumu (KBr).....	124
Şekil 4-29: Madde 4'ün ¹ H-NMR Spektrumu	125
Şekil 4-30: Madde 4'ün ¹ H-NMR Spektrumu (6,9-8,3 ppm)	125
Şekil 4-31: Madde 4'ün ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu.....	126

Şekil 4-32: Madde 4'ün ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu (109-170 ppm).....	127
Şekil 4-33: Madde 4'ün ¹³ C-NMR (DEPT) spektrumu	127
Şekil 4-34: Madde 4'ün ¹³ C-NMR (DEPT) spektrumu (148-109 ppm).....	128
Şekil 4-35: Madde 4'ün ¹³ C-NMR (HSQC) Spektrumu.....	129
Şekil 4-36: Madde 4'ün Kütle Spektrumu (ESI-MS)	130
Şekil 4-37: Madde 4'ün Kütle Spektrumu (ESI-MS2)	130
Şekil 4-38: Madde 5'in IR spektrumu (KBr).....	132
Şekil 4-39: Madde 5'in ¹ H-NMR Spektrumu	133
Şekil 4-40: Madde 5'in ¹ H-NMR Spektrumu (8,4-7,0 ppm)	133
Şekil 4-41: Madde 5'in ¹³ C-NMR (HSQC) Spektrumu.....	134
Şekil 4-42: Madde 5'in Kütle Spektrumu (ESI-MS)	135
Şekil 4-43: Madde 5'in Kütle Spektrumu (ESI-MS2)	135
Şekil 4-44: Madde 6'nın IR spektrumu (KBr).....	137
Şekil 4-45: Madde 6'nın ¹ H-NMR Spektrumu	138
Şekil 4-46: Madde 6'nın ¹ H-NMR Spektrumu (6,6-8,3 ppm)	138
Şekil 4-47: Madde 6'nın Kütle Spektrumu (ESI-MS)	139
Şekil 4-48: Madde 6'nın Kütle Spektrumu (ESI-MS2).....	139
Şekil 4-49: Madde 7'nin IR spektrumu (KBr).....	141
Şekil 4-50: Madde 7'nin ¹ H-NMR Spektrumu	142
Şekil 4-51: Madde 7'nin ¹ H-NMR Spektrumu (6,8-8,3 ppm)	142
Şekil 4-52: Madde 7'nin Kütle Spektrumu (ESI-MS).....	143
Şekil 4-53: Madde 7'nin Kütle Spektrumu (ESI-MS2).....	143
Şekil 4-54: Madde 8'in IR spektrumu (KBr).....	145
Şekil 4-55: Madde 8'in ¹ H-NMR Spektrumu	146
Şekil 4-56: Madde 8'in ¹ H-NMR Spektrumu (6,9-8,6 ppm)	146
Şekil 4-57: Madde 8'in D ₂ O Spektrumu.....	147
Şekil 4-58: Madde 8'in D ₂ O Spektrumu (6,9-8,6 ppm)	147
Şekil 4-59: Madde 8'in ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu.....	148
Şekil 4-60: Madde 8'in ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu (109-134 ppm).....	148
Şekil 4-61: Madde 8'in Kütle Spektrumu (ESI-MS)	149
Şekil 4-62: Madde 8'in Kütle Spektrumu (ESI-MS2)	150
Şekil 4-63: Madde 9'un IR spektrumu (KBr).....	151
Şekil 4-64: Madde 9'un ¹ H-NMR Spektrumu	152

Şekil 4-65: Madde 9'un ¹ H-NMR Spektrumu (7,0-8,6 ppm)	152
Şekil 4-66: Madde 9'un ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu	153
Şekil 4-67: Madde 9'un ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu (171-133 ppm).....	154
Şekil 4-68: Madde 9'un ¹³ C-NMR (APT) Spektrumu (133-126 ppm).....	154
Şekil 4-69: Madde 9'un ¹³ C-NMR (HSQC) Spektrumu.....	155
Şekil 4-70: Madde 9'un Kütle Spektrumu (ESI-MS)	156
Şekil 4-71: Madde 9'un Kütle Spektrumu (ESI-MS2)	156
Şekil 4-72: Madde 10'un IR spektrumu (KBr).....	158
Şekil 4-73: Madde 10'un ¹ H-NMR Spektrumu	159
Şekil 4-74: Madde 10'un ¹ H-NMR Spektrumu (7,1-8,3 ppm)	159
Şekil 4-75: Madde 10'un Kütle Spektrumu (ESI-MS)	160
Şekil 4-76: Madde 10'un Kütle Spektrumu (ESI-MS2)	160
Şekil 4-77: Bileşik 2'nin beş doz uygulamalı doz-cevap eğrileri.....	171
Şekil 4-78: Bileşik 2'nin beş doz ortalama grafikleri.....	172
Şekil 5-1: Madde 3'ün IR Spektrumu (CHCl ₃)	186
Şekil 5-2: Madde 6'nın IR spektrumu (CHCl ₃)	187
Şekil 5-3: Madde 8'in IR spektrumu (CHCl ₃)	187
Şekil 5-4: Madde 1'in HSQC Spektrumu (108-149 ppm).....	229
Şekil 5-5: Madde 4'ün HSQC Spektrumu (107-149 ppm).....	234
Şekil 5-6: Madde 5'in HSQC Spektrumu (109-146 ppm).....	237
Şekil 5-7: Madde 9'un HSQC Spektrumu (107-146 ppm).....	244
Şekil 5-8: Bileşik 1-10 ESI (-) genel parçalanma yolu.....	249
Şekil 5-9: Bileşik 1-3, 5, 7-10 ESI (-) ortak özel parçalanma yolu	249
Şekil 5-10: Bileşik 1, 4, 6 ve 8 ESI (-) ortak özel parçalanma yolu	250
Şekil 5-11: Bileşik 1-10 imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol artığı üzerinden ESI (-) parçalanma yolu	251
Şekil 5-12: Bileşik 1 ESI (+) MS/MS-2 parçalanma ürünleri	252
Şekil 5-13: Bileşik 8 ve 9 ESI (-) ortak özel parçalanma yolu	253
Şekil 5-14: Bileşik 2 ESI (-) özel parçalanma yolu	253
Şekil 5-15: Bileşik 4 ESI (-) özel parçalanma yolu	254
Şekil 5-16: Bileşik 5 ESI (-) özel parçalanma yolu	254
Şekil 5-17: Bileşik 7 ESI (-) özel parçalanma yolu	255
Şekil 5-18: Bileşik 8 ESI (-) özel parçalanma yolu	256

Şekil 5-19: Bileşik 10 ESI (-) özel parçalanma yolu	257
---	-----

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Kullanılan Semboller

δ	Kimyasal Kayma
$[M+H]^+$	Protonlanmış Moleküler İyon Katyonu
$[M-H]^-$	Proton Kaybetmiş Moleküler İyon Anyonu

Kullanılan Kısaltmalar

ark.	arkadaşları
IR	Infrared
imid. tiy.	imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol
g.b.	gerilme bandı
e.b.	eğilme bandı
asim.	asimetrik
sim.	simetrik
komb.	kombinasyon
UV	Ultraviolet
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
APT	Attached Proton Test
DEPT	Distortionless Enhanced by Polarization Transfer
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
ESI	Electrospray Ionisation
MS	Mass Spectrometry
MDCK.....	Mardin Darby Canine Kidney
CRFK	Crandell-Rees Feline Kidney
(S)DHPA.....	9-(s)-(2,3-dihidroksipropil)adenine
DS-5000.....	Dekstran Sulfate
MTS	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)- 5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium
SRB	Sulforodamin B

ÖZET

Karaman B. İmidazo[2,1-b]tiyazol Türevi Heterosiklik Bileşikler. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. (2010).

Bu çalışmada, imidazo[2,1-b]tiyazol artığı taşıyan on yeni bileşik; [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid benzilidenhidrazid (**1**), [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 2-hidroksibenziliden hidrazid (**2**), [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 4-hidroksibenziliden hidrazid (**3**), [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 4-metoksibenziliden hidrazid (**4**), [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 4-nitrobenzilidenhidrazid (**5**), [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 4-dimetilaminobenziliden hidrazid (**6**), [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 3-metoksi-4-hidroksi benzilidenhidrazid (**7**), [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 2,5-dimetoksibenziliden hidrazid (**8**), [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 2,4-diklorobenziliden hidrazid (**9**), [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 5-nitro-2-furfuriliden hidrazid (**10**) sentez edildi. Bu amaçla, α -bromo-4-kloroasetofenon ve etil 2-aminotiyazol-4-asetat'ın reaksiyonu ile elde edilen 2-amino-3-[(4-klorobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (**A**)'den absolü etanollü ortamda etil [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (**B**) kazanılmış, daha sonra (**B**), hidrazin hidrat ile etkileştirilerek [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazid (**C**) elde edilmiş, (**C**)'nin de çeşitli aromatik aldehydlerle kondensasyonundan literatürde yer almayan [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid arilidenhidrazid yapısında on yeni bileşik (**1-10**) kazanılmıştır. Bileşiklerin yapıları elementel analiz ve spektral (UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ (APT, DEPT), HSQC ve ESI-MS) verilerle doğrulanmıştır. Bileşik **1-10** antibakteriyel ve antiviral aktivite, bileşik **2-10** antitüberküler aktivite açısından değerlendirilmişlerdir. Bileşiklerin hiçbirinde önemli bir antibakteriyel ve antitüberküler aktivite saptanamamıştır. Bileşik **3** ve **7**'nin Herpes simplex virus-1 ve Vaksinia virus'lerine, bileşik **9**'un ise Feline korona virus'e karşı aktif oldukları saptanmıştır. Bileşik **2** ve **8** antikanser aktivite taraması için seçilmiş ve bazı kanser hücrelerine karşı bir miktar inhibisyon gösterdikleri saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İmidazo[2,1-b]tiyazol, arilidenhidrazid, antitüberküler aktivite, antiviral aktivite, antikanser aktivite.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. **Proje No:** T-3731

ABSTRACT

Karaman B. Imidazo[2,1-b]thiazole Derived Heterocyclic Compounds. Istanbul University Institute of Medical Sciences, Pharmaceutical Chemistry Department. M. S. Thesis. Istanbul. (2010).

In this study, ten new compounds bearing an imidazo[2,1-b]thiazole moiety; [6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]acetic acid benzylidenediazide (**1**), [6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]acetic acid 2-hydroxybenzylidenediazide (**2**), [6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]acetic acid 4-hydroxybenzylidenediazide (**3**), [6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]acetic acid 4-methoxybenzylidenediazide (**4**), [6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]acetic acid 4-nitrobenzylidenediazide (**5**), [6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]acetic acid 4-dimethylamino benzylidenediazide (**6**), [6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]acetic acid 3-methoxy-4-hydroxy benzylidenediazide (**7**), [6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]acetic acid 2,5-dimethoxy benzylidenediazide (**8**), [6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]acetic acid 2,4-dichlorobenzylidenediazide (**9**), [6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]acetic acid 5-nitro-2-furfurylidenediazide (**10**) were synthesized. Thus 2-amino-3-[(4-chlorobenzoyl)methyl]-4-(ethoxycarbonylmethyl)thiazolium bromide (**A**), obtained from the reaction of ethyl 2-aminothiazol-4-acetate with α -bromo-4-chloroacetophenone was reacted with absolute ethanol to yield ethyl [6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]acetate hydrobromide (**B**). **B** was reacted with hydrazine hydrate to afford [6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]acetic acid diazide (**C**). By condensation of (**C**) with various aromatic aldehydes, ten new compounds (**1-10**) were obtained. The structures of the compounds were confirmed by elemental analysis and spectral (UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ (APT, DEPT), HSQC and ESI-MS) data. Compounds **1-10** were evaluated for antibacterial and antiviral activity and compounds **2-10** for antitubercular activity. None of the compounds exhibited significant antibacterial and antitubercular activity. Compounds **3** and **7** were found to be active against Herpes simplex virus-1 ve Vaccinia virus, and compound **9** against Feline corona virus. Compounds **2** and **8** were selected for anticancer activity screening and it was determined that they both showed some inhibition against some cancer cells.

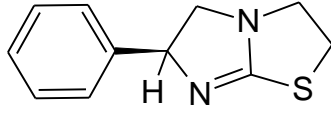
Key Words: Imidazo[2,1-b]thiazole, arylidenediazide, antitubercular activity, antiviral activity, anticancer activity.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. **Project No. T-3731**

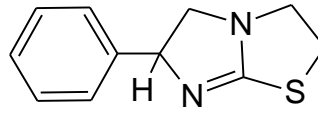
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde antibakteriyel, antifungal, antitüberküler, antihelmintik, kardiyotonik, antitümöral, analjezik, antiinflamatuvar, antihipertansif, diüretik, herbisid ve insektisid gibi çok sayıda farklı biyolojik aktiviteye sahip imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası taşıyan bileşiğin literatürde kayıtlı olduğu görülmektedir.

İmidazo[2,1-*b*]tiyazol çekirdeği taşıyan Levamisol [(6*S*)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol], bugün tedavide antihelmintik amaçla nematodlara karşı kullanılan ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemini taşıması yönüyle dikkat çekici olan bir ilaçtır. Levamisol, yine antihelmintik etkili olan Tetramisol'un levojis izomeridir ve antihelmintik ve immünomodülatör etkiler taşımaktadır.



Levamisol



Tetramisol

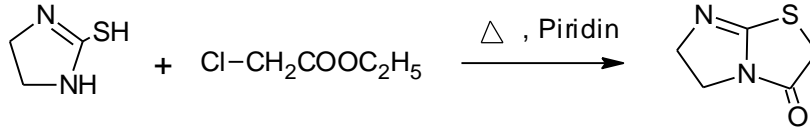
Diğer yandan hidrazid-hidrazon yapısı taşıyan birçok bileşik de literatürde antibakteriyel, antifungal, antitüberküler, antiviral, antikonvülsan, diüretik ve antidepresan gibi çeşitli aktiviteleri ile dikkat çekmektedir.

Bu bilgilerin ışığı altında imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşikler üzerine olan çalışmalarımızın devamı olarak, bu iki yapıyı aynı molekülde taşıyan, literatürde daha önce yer almamış yeni bir seri bileşiği elde etmek amacıyla, birkaç aşamada sentezi gerçekleştirilecek [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazid (C)'in çeşitli aromatik aldehydlerle kondensasyonu sonucu [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid ariliden hidrazidler (**1-10**)'in kazanılması ve yapılarının aydınlatılması sonrasında antibakteriyel, antitüberküler, antiviral ve antikanser aktiviteleri yönünden incelenerek literatüre katkıda bulunulması hedeflenmiştir.

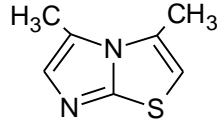
2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmidazo[2,1-*b*]tiyazoller

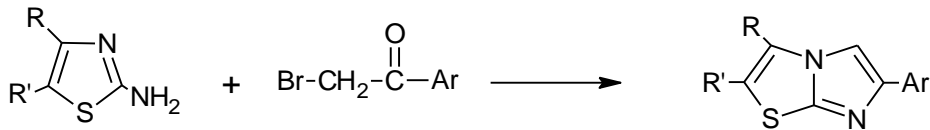
Literatürde imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısındaki ilk bileşik Stephen ve Wilson ve ark. (1, 2), tarafından 1926 yılında yapılan iki ayrı çalışmada etilentiokarbamid (2-merkaptto-1*H*-4,5-dihidroimidazol) ve kloroasetik asid etil esteri'nin piridin içerisinde ısıtılması sonucu düşük bir verimle kazanılmıştır.



1937'de Andersag ve Westphal (3), 2-merkaptto-4-metilimidazol ve kloroaseton'dan hareketle 3,5-dimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü elde etmişlerdir.

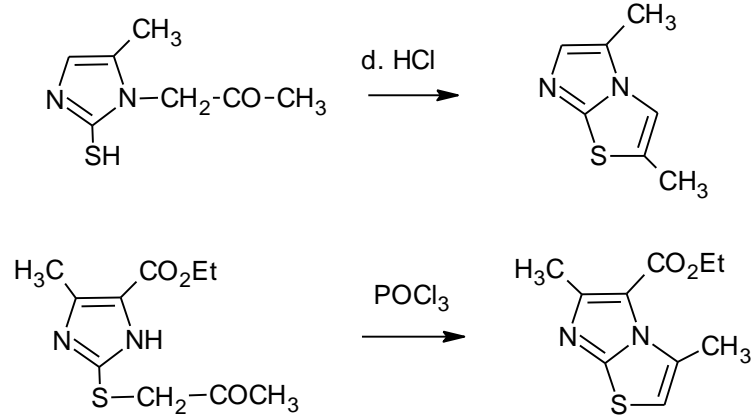


1937 ve 1951 (4, 5) yıllarında gerçekleştirilen iki ayrı çalışmada ise, 2-aminotiyazol ve süstitüe 2-aminotiyazollerin çeşitli fenaçil bromürler ile reaksiyonu sonucu imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısına sahip bileşikler elde edilmiştir.

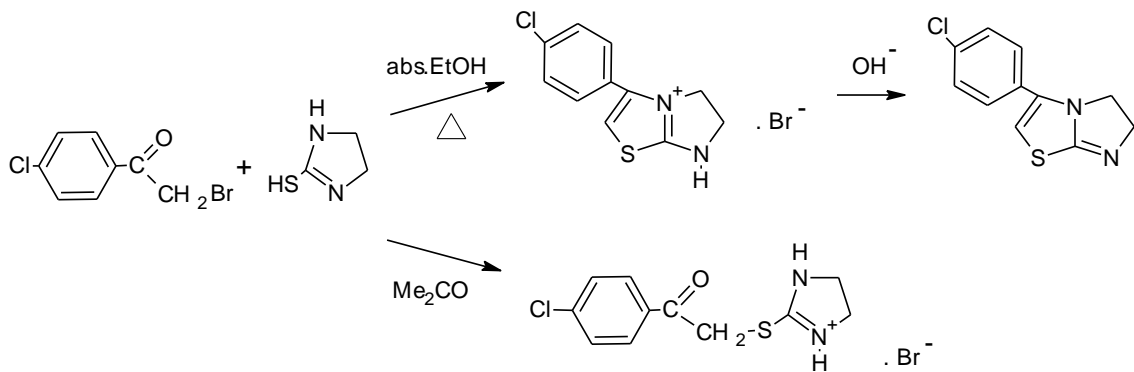


1955'te Lawson ve Morley (6), 1-asetonil-2-merkaptto-5-metilimidazol'den derişik hidroklorik asit ile, etil 2-asetoniltiyo-4-metilimidazol-5-karboksilat'tan da

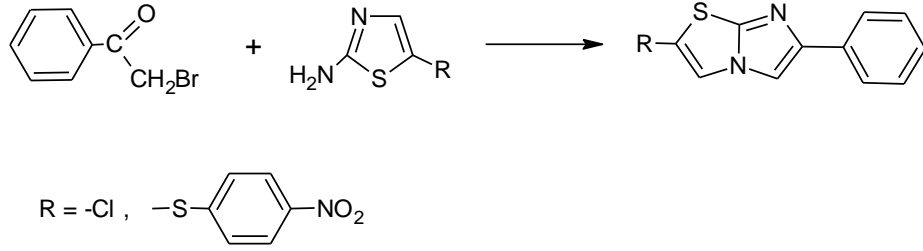
fosfor oksiklorür ile geri çeviren soğutucu altında muamele sonucu imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişlerdir.



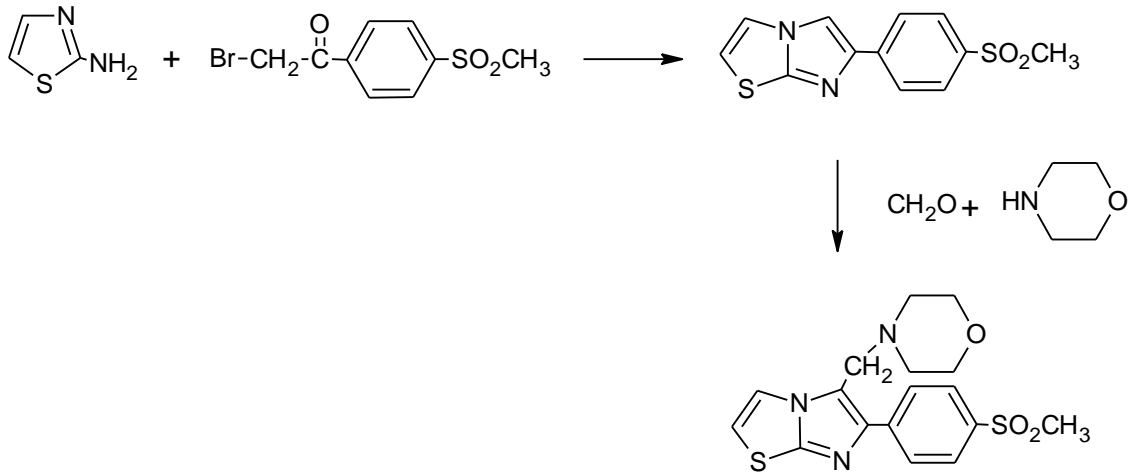
1961'de Fefer ve King (7), p-klorofenaçil bromür ve etilentiyoüre (2-merkaptimidazolin)'nin susuz alkollü ortamda geri çeviren soğutucu altında reaksiyona sokulması sonucu 3-(p-klorofenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolyum bromür'ü elde etmiş ardından sodyum hidroksid ile serbest bazı, 3-(p-klorofenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol kazanılmıştır, ayrıca p-klorofenaçil bromür ve etilentiyoüre'nin asetonlu ortamda reaksiyonu sonucu fenaçiltiyo-2-imidazolinyum bromür'ler elde edilmiştir.



1965'te Werbel ve Zamora (8), 2-amino-5-p-nitrofenilmerkaptotiyazol ve 2-amino-5-klorotiyazol'ü fenaçil bromür ile reaksiyona sokarak imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişlerdir.



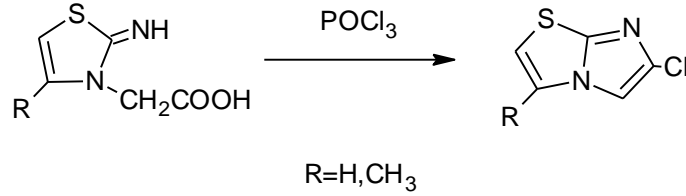
1966'da Almirante ve ark. (9), 2-aminotiyazol ve p-metilsülfonilfenil- ω -bromoasetofenon'un reaksiyonu sonucu 6-(p-metilsülfonilfenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü, bu yapıdan da glasiyal asetik asid içerisinde morfolin ve formaldehid ile reaksiyon sonrası 5-morfolino-metil-6-(p-metilsülfonilfenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü elde etmişlerdir. Ayrıca bileşiklerin analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik ve antikonvülsan aktiviteleri araştırılmıştır.



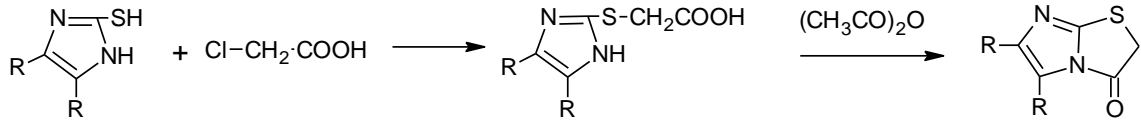
1967'de Pentimalli ve ark. (10), 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ün katım ve elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarını araştırmışlar ve halkanın 2- ve 5- konumlarının nükleofilik karakter gösterdiğini, 5- konumunun 2- konumundan daha reaktif olduğunu bildirmişlerdir.

1969'da Paolini ve Lendvay (11), 3-karboksimetil-2-iminotiyazolin ile fosfor oksiklorür'ün reaksiyona girmesi sonucu 6-kloroimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü ve ileri sentez basamaklarında bu yapıdan hareketle 5-süstitüe türevlerini de elde etmişler ve bu

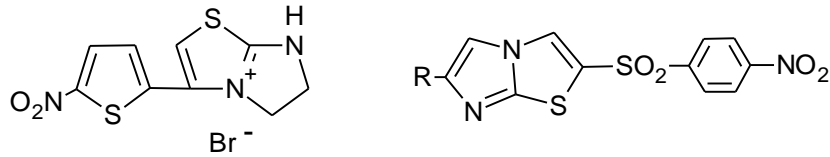
bileşiklerin bazılarının antiinflamatuar ve antihipertansif aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



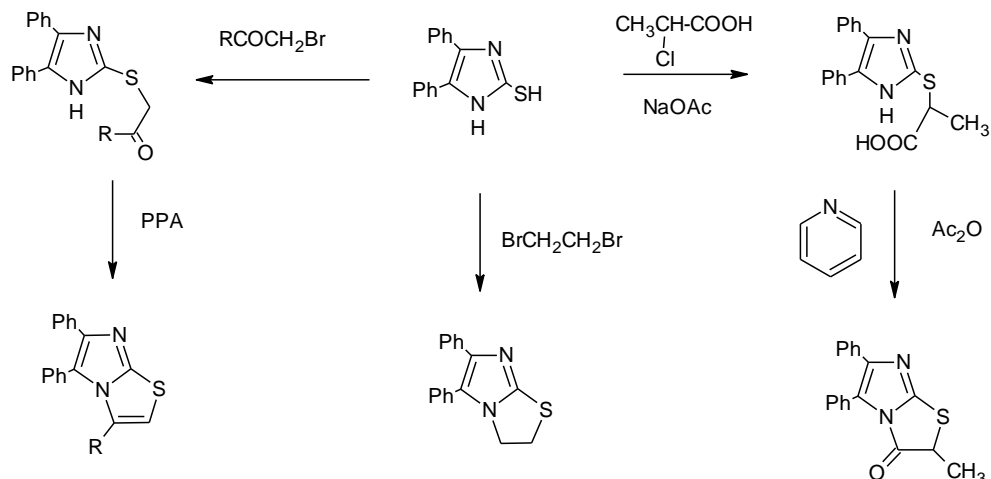
1972'de Mustafa ve ark. (12), 4,5-disübstitüe 2-merkaptimidazollerin kloroasetik asid ile reaksiyonu sonucu 5-karboksimetil türevlerini ve daha sonra asetik anhidrit varlığında siklizasyon sonrası 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-on türevlerini elde etmişlerdir.



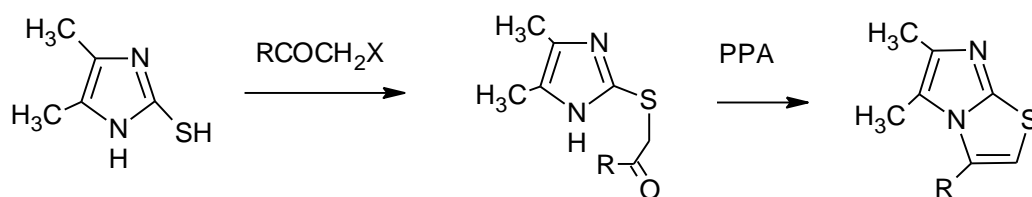
Aynı yıl Arya ve ark. (13), aralarında 6,7-dihidro-3-[5-nitro-2-tiyenil]-5*H*-imidazo[2,1-*b*]tiyazolyum bromür ve 2-[*p*-nitrobenzensülfonil]-6-[5-nitro-2-tiyenil]imidazo[2,1-*b*]tiyazol'un de yer aldığı bir seri 2-sübstitüe 5-nitrotiyofenlerin sentezini bildirmişler ve bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır.



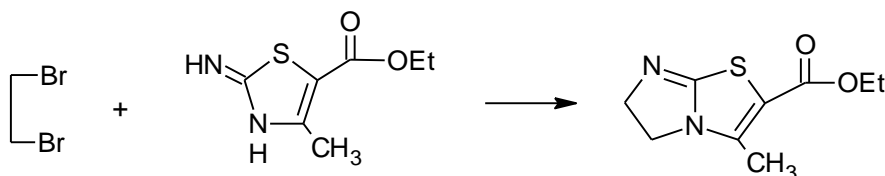
1973'te Mohan ve ark. (14), 2-merkapt-4,5-difenilimidazol'un α -kloropropiyonik asid, α -bromoketon ve 1,2-dibromoetan ile kondensasyonu sonucu çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişlerdir.



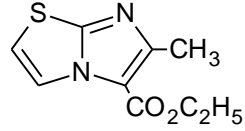
1975'te bir önceki çalışmanın devamı olarak Mohan ve Pujari (15), 2-merkapto-4,5-dimetilimidazol ile α -haloketon'un reaksiyonu sonucu, önce 2-aroilmetilmerkapto-4,5-dimetilimidazol'ü sonra polifosforik asidlerin varlığında 3-aril-5,6-dimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişlerdir.



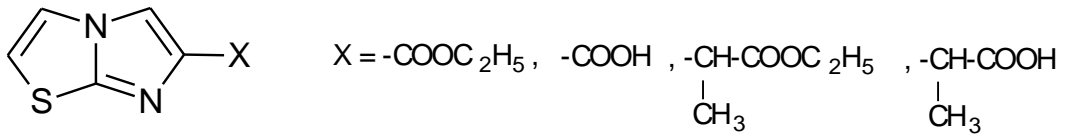
Aynı yıl Robert ve ark. (16), çeşitli 2-aminotiyazoller ile α -halojenli ketonları veya bir visinal dihalojenli bileşiği reaksiyona sokarak bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini hazırlamış ve sentezlenen bazı bileşiklerin antihelmintik etkili olduğunu bildirmişlerdir.



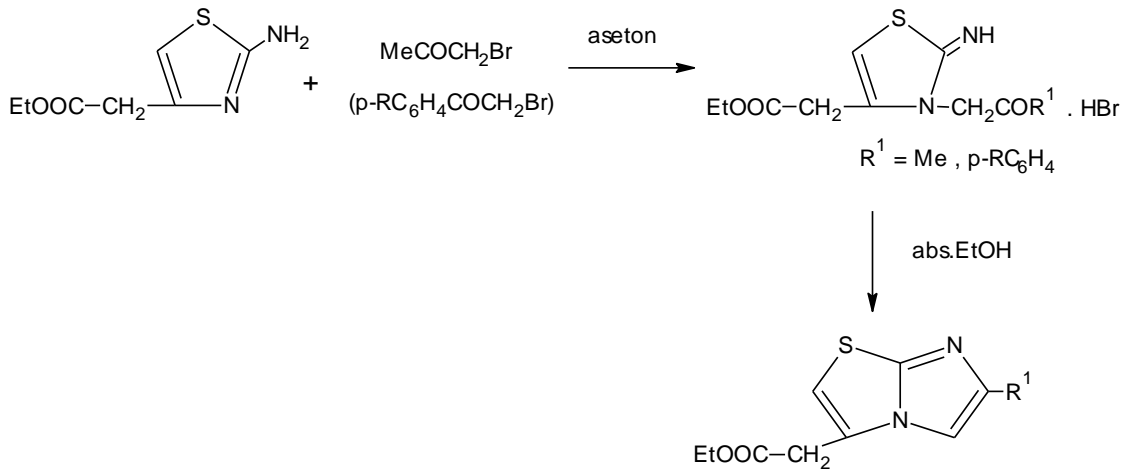
1976'da Böhme ve Weisel (17), halka içi azota α -konumunda amino grubu taşıyan heterosiklik yapılardan hareketle aşağıda görülen imidazotiyazol türevini elde etmişlerdir.



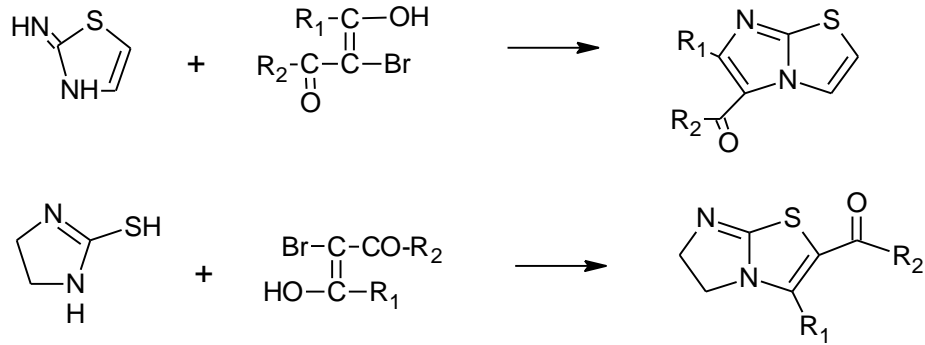
1977'de Abignente ve ark. (18), bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini hazırlamış ve bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir.



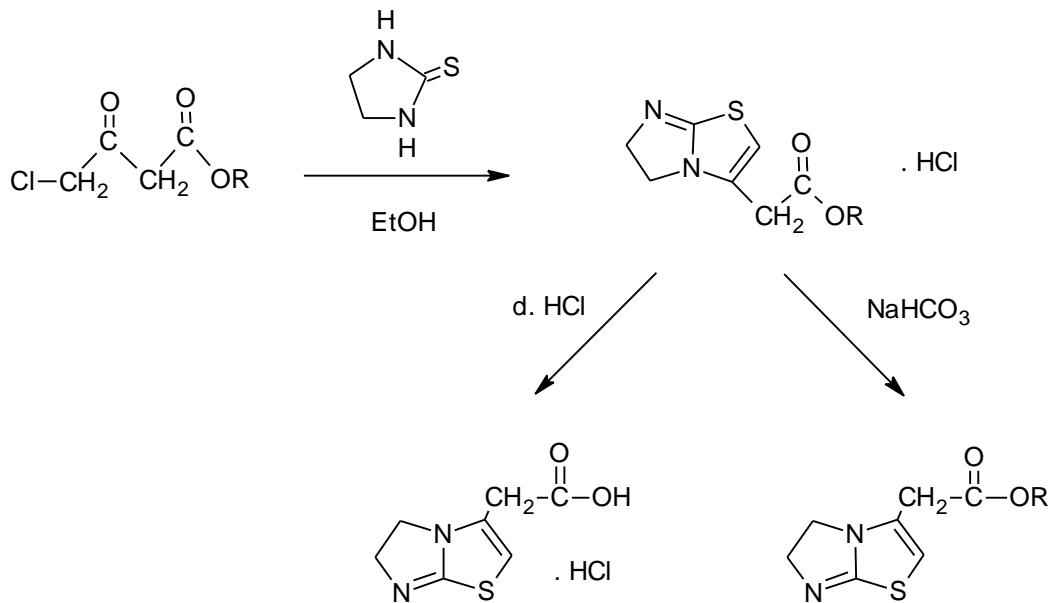
1978'de Sawhney ve ark. (19), etil 2-aminotiyazol-4-asetat'ın bromoketonlarla aseton içerisinde muamele edilmesi sonucunda, 2-iminotiyazolin hidrobromür tuzlarını elde etmişler ardından bu yapıların susuz etanolde geri çeviren soğutucu altında muamelesi sonucu imidazo[2,1-*b*]tiyazolleri sentezlemişlerdir. Özellikle *p*-anisil türevinin antiinflamatuvar etkili olduğu bildirilmiştir.



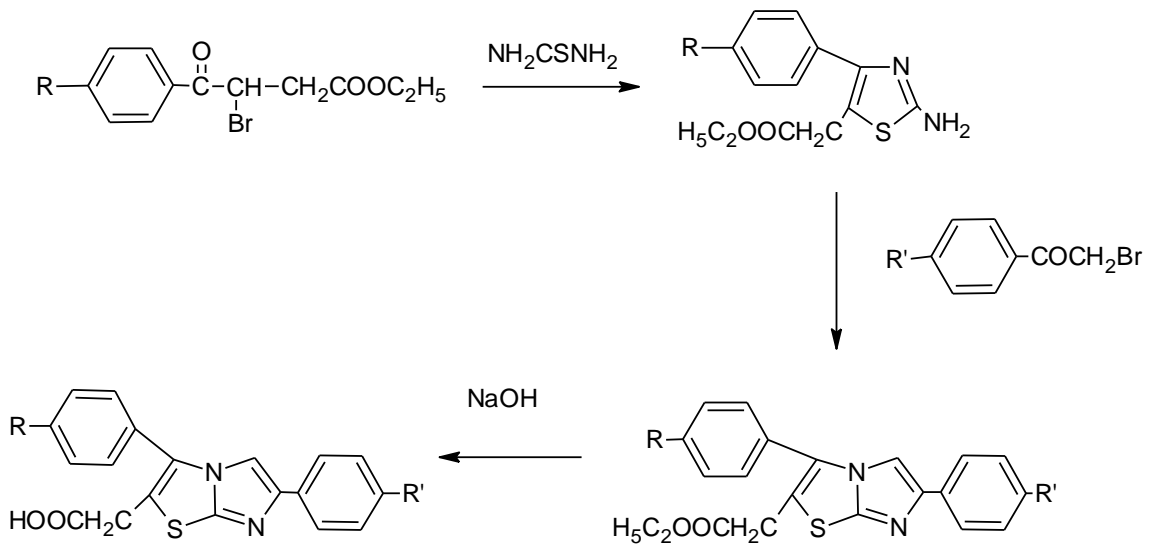
1979'da Robert ve Panouse (20), α -bromo- β -diketonların 2-aminotiyazol ve 2-merkaptimidazolin ile reaksiyonu sonucu çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini hazırlamışlardır.



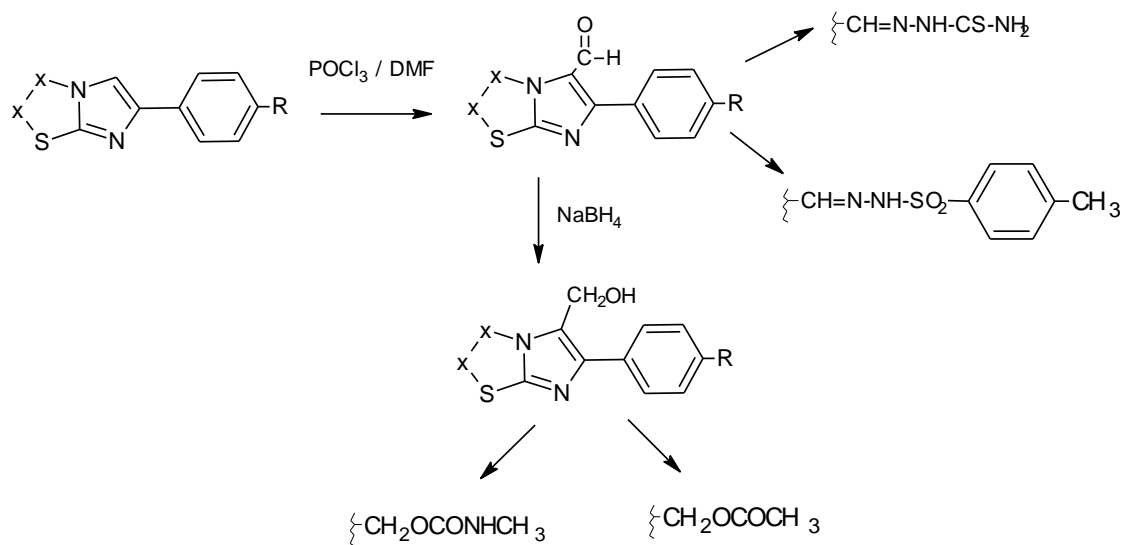
1980'de Campaigne ve Selby (21), etilentiyoüre ile 4-kloroasetoasetik asid esterlerini reaksiyona sokarak etil ve metil 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetat hidroklorür tuzlarını sentezlemiş ve bu yapıların sodyum bikarbonat ile nötralizasyonu sonrası serbest bazlarını, derişik hidroklorik asid ile muamelesi sonucunda ise 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidroklorür'ü elde etmişlerdir.



1982’de yine Sawhney ve ark. (22), etil β -aroil- β -bromopropiyonatların tiyöüre ile kondensasyonu sonucu etil (2-amino-4-aril-5-tiyazolil)asetatları Hantzsch Sentezi’ne göre elde etmişler ve bu yapıların çeşitli fenaçıl bromürler ile muamelesi sonucu imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin etil esterlerini kazanmışlardır. Bir sonraki basamakta ise ester türevlerinden alkali hidroliz ile asid türevlerine geçmiş, antiinflamatuvar aktivite araştırması da yaptıkları bileşikler arasında 2-asetik asid ve aromatik halkalarda nonsübstitüe olan türevin en iyi derecede aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



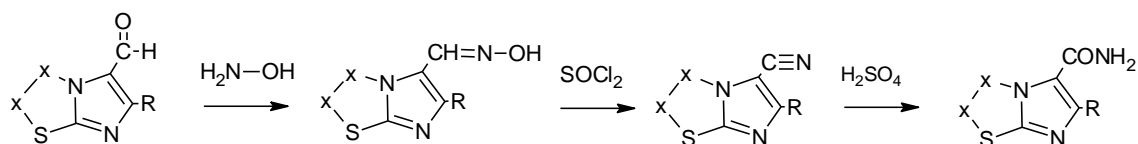
Andreani ve ark. (23), aynı yıl yaptıkları çalışmada 2-aminotiyazol veya 2-aminotiyazolin ile çeşitli bromoasetofenonların reaksiyonu sonucu imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini ve 2,3-dihidro türevlerini elde etmişlerdir. İleri sentez basamaklarında, önce Vilsmeier Reaksiyonu ile 5-formil türevlerini sentezlemişler daha sonra bu yapı üzerinden çeşitli 5-hidroksimetil, tiyosemikarbazon, tosilyhidrazon ve ester türevlerine geçmişlerdir. Bileşiklerin antitümöral aktiviteleri değerlendirilmiştir.



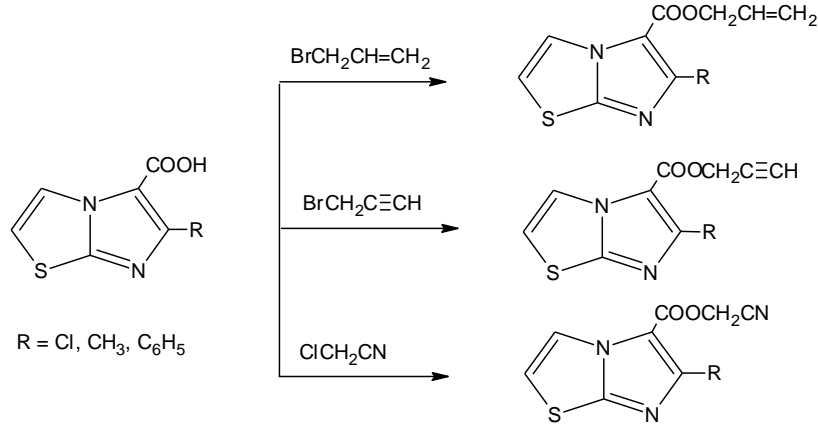
$x = \text{CH}, \text{CH}_2$

$R = \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

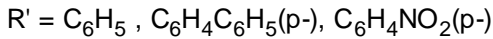
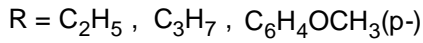
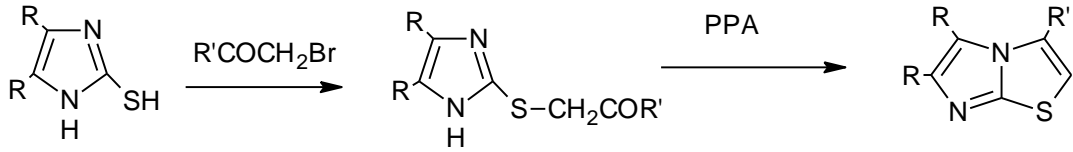
Yine 1982'de Andreani ve ark. (24), bir önceki çalışmanın devamı olarak 6-süstitüe 5-formilimidazo[2,1-*b*]tiyazoller üzerinden hareketle oksim, nitril ve amid türevlerine geçmişlerdir.



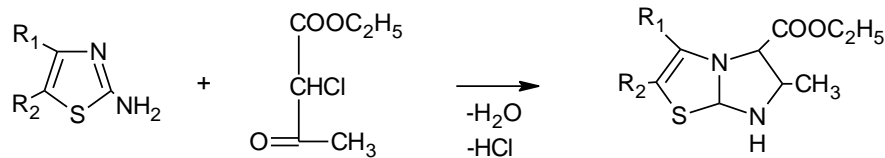
1983'te Andreani ve ark. (25), imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asitlerden hareketle sentezledikleri allil, propargil ve siyanometil esterlerinin önemli bir antitümöral aktivite göstermediğini bildirmişlerdir.



Aynı yıl Gupta ve ark. (26), 4,5-disübstitüe 2-merkaptimidazoller ile α -halojenoketonların kondensasyonu sonucu elde edilen imidazol türevi ketonların polifosforik asitler (PPA) ile reaksiyonu sonucu 3,5,6-trisübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini elde etmişler ve bileşiklerin fungisidal aktivitelerini araştırmışlardır.



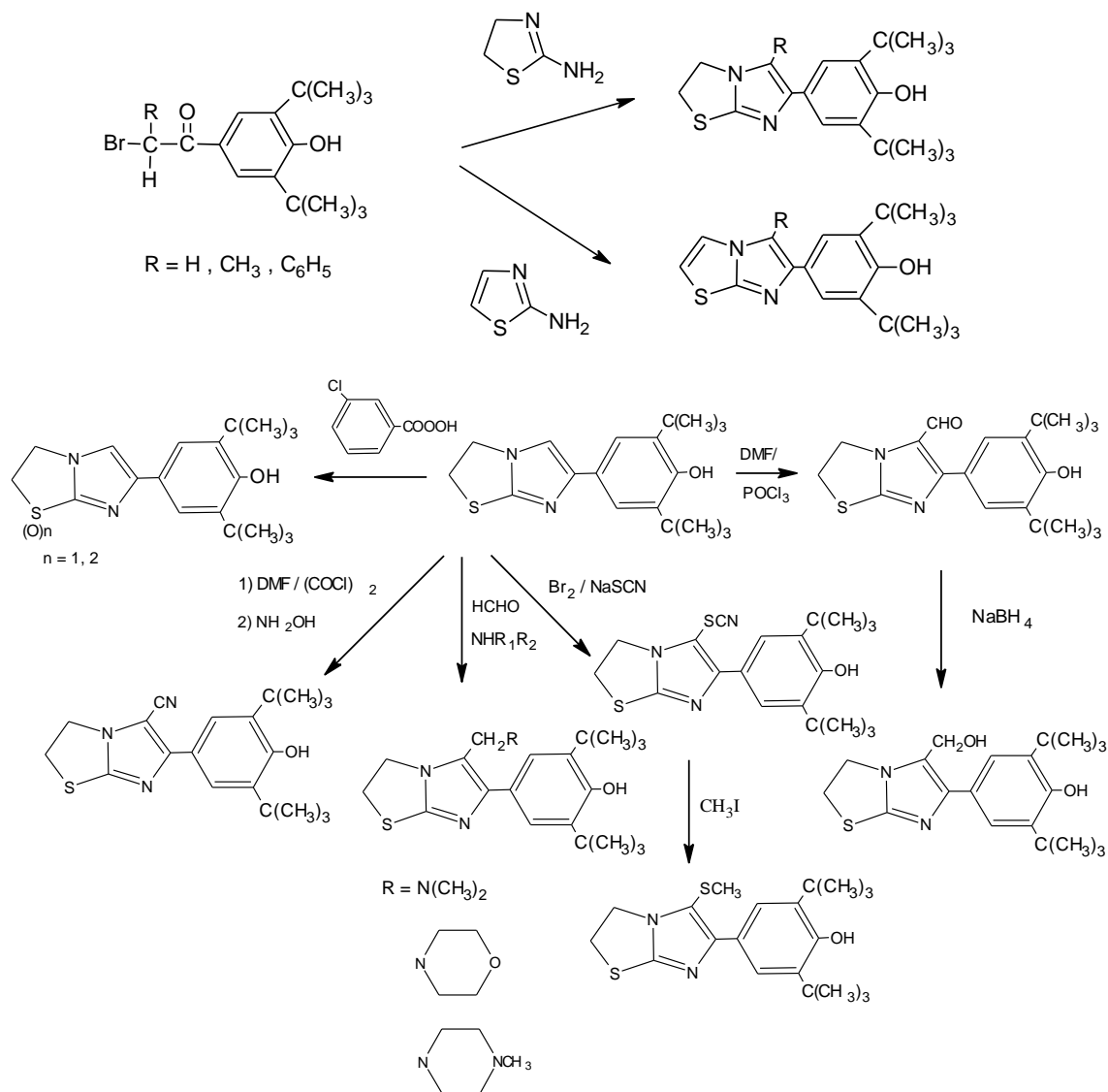
Abignente ve ark.na ait (27) 1983'te yürütülen bir diğer çalışmada ise, etil 2-kloroasetoasetat ile 2-amino-4-metiltiyazol, 2-aminotiyazol ve 2-amino-5-bromotiyazol reaksiyona sokularak bir grup etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat hazırlanmıştır. Daha sonra alkali hidroliz ile karboksilik asid türevleri elde edilmiş ve bileşikler antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik aktiviteleri yönünden incelenmiş, gastrik iritasyon özellikleri araştırılmıştır.



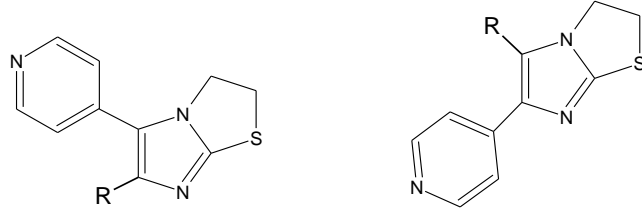
$\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3$

$\text{R}_2 = \text{H}, \text{Br}$

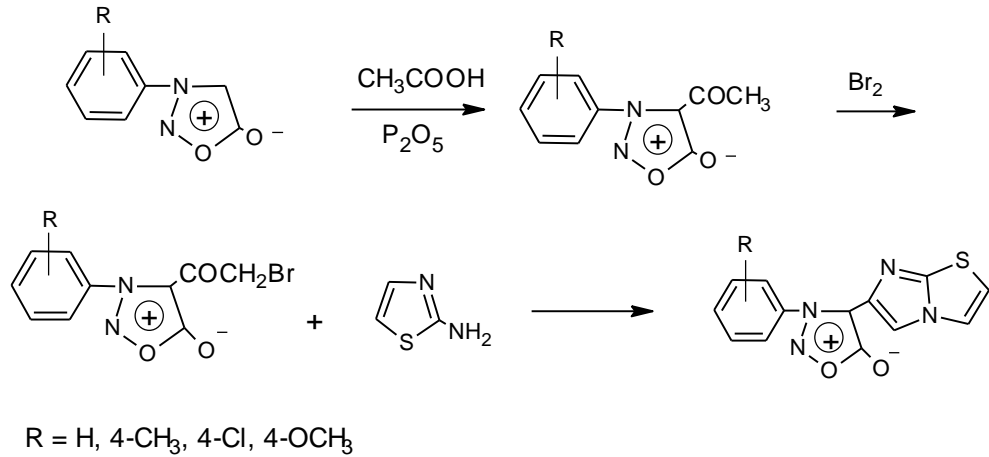
Yine 1983'te Isomura ve ark. (28), imidazo[2,1-*b*]tiyazol veya 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol yapılarını taşıyan 2,6-di-*tert*-butilfenollerini ayrıca 6-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroksifenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ün 5-konumundan formil, hidroksimetil, siyano, tiyosiyano, metiltiyo ve Mannich türevlerini ayrıca 1-konumundan sülfoksid ve sülfon türevlerini de sentezlemişlerdir. Bileşiklerin antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteleri incelenmiştir.



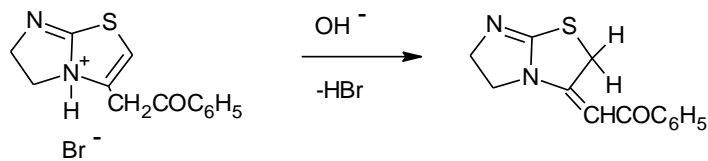
1984'te Lantos ve ark. (29), 5/6-(4-piridil) ve 6/5-(4-sübstitüe fenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini hazırlamışlar ve antiinflamatuvar aktivitelerini araştırmışlardır. 5-(4-Piridil)-6-aril serisinin daha yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.



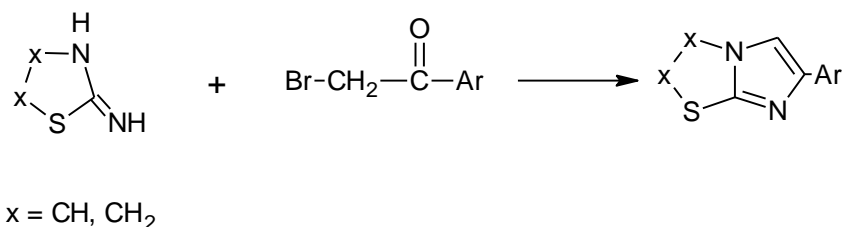
Aynı yıl gerçekleştirilen Tikare ve ark.na ait çalışmada (30), önce literatürde yer alan metotlara göre 3-arilsidnonlar hazırlanmış daha sonra açilasyon ve bunu takiben yapılan bromlama sonucu elde edilen 4-bromoasetilsidnonlar, 2-aminotiyazol ile reaksiyona sokularak 3-aril-4-(6'-imidazo[2,1-*b*]tiyazolil)sidnonlar elde edilmiştir. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.



Yine 1984'te Robert ve ark. (31), 3-fenaçil 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol hidrobromür'den bazık ortamda allilik yer değiştirme ile 3-fenaçiliden 2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü elde etmişler ve bazı bileşiklerin ilginç antifungal özellikler gösterdiğini bildirmişlerdir.

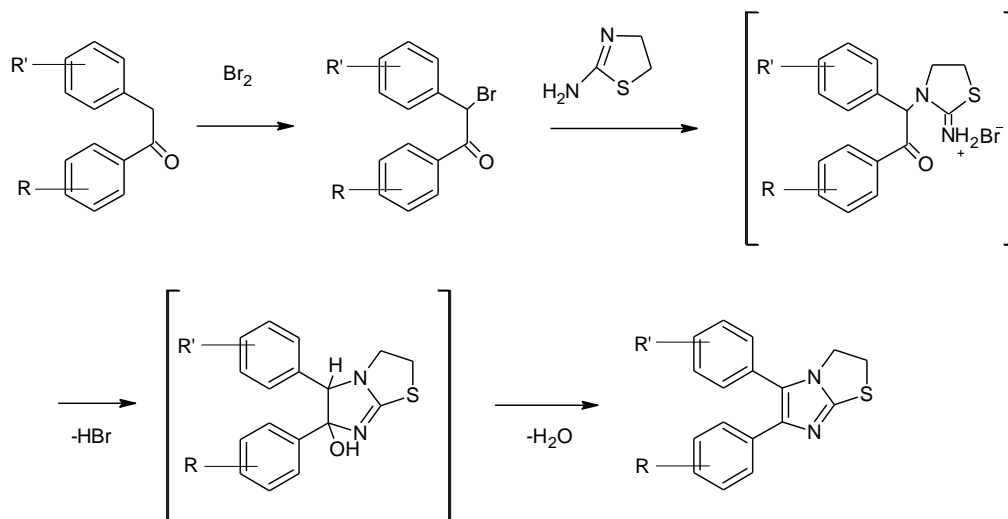


Andreani ve ark. (32, 33, 34), 1984 ve 1985 yıllarında gerçekleştirdikleri üç ayrı çalışmada, 2-aminotiyazol veya 2-aminotiyazolin'i çeşitli haloketonlar ile reaksiyona sokarak 6-sübstitüe fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazoller ve tiyazolinleri, 6-piridinilimidazo[2,1-*b*]tiyazoller ve tiyazolinleri elde etmişler ve bileşiklerin kardiyotonik aktivitelerini incelemişlerdir.

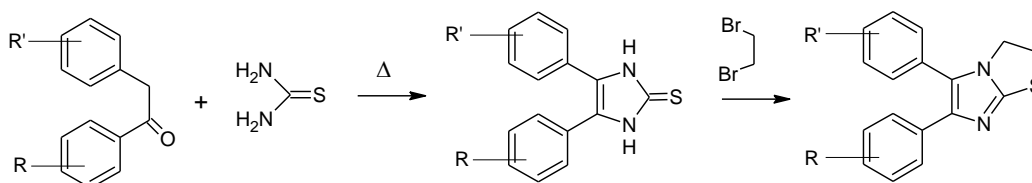


1985 yılında Bender ve ark. (35), antiinflamatuvar ajan olarak flumizol'ü ve immünoregülatör ajan olarak levamisol'ü model ilaç olarak almışlar ve 2 farklı metod ile bir seri sübstitüe 5,6-diaril-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemiş antiartritik ve immünoregülatör aktivitelerini incelemişlerdir.

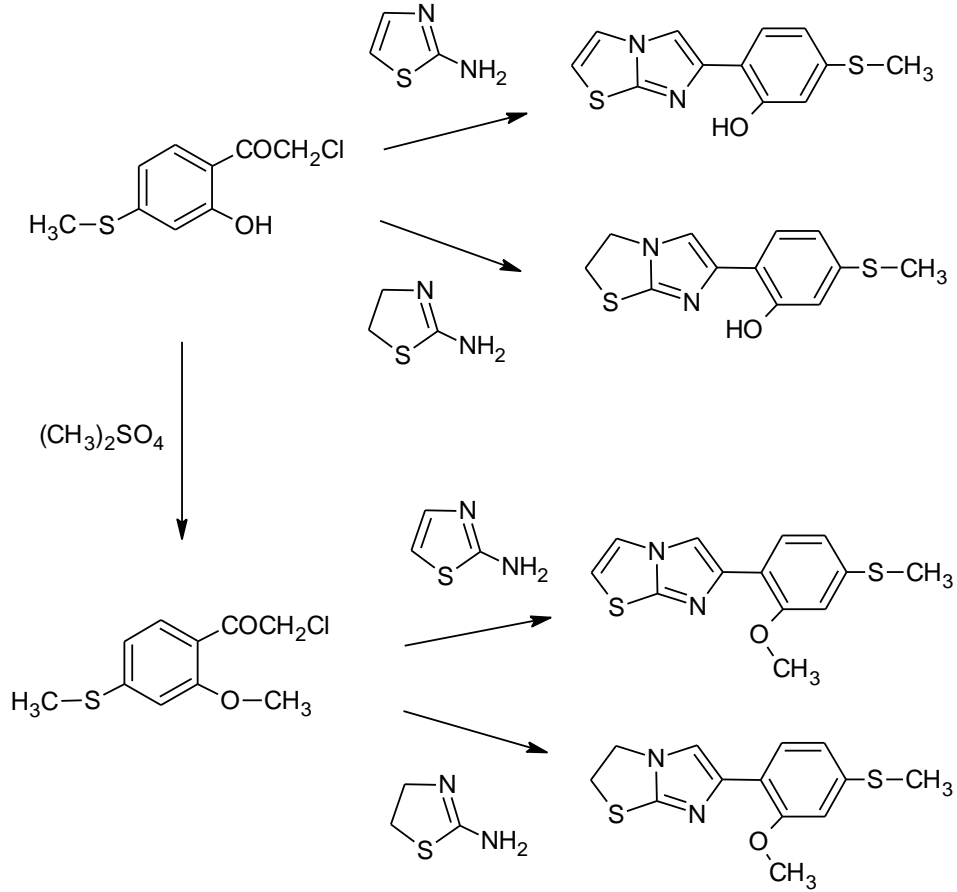
Metod 1)



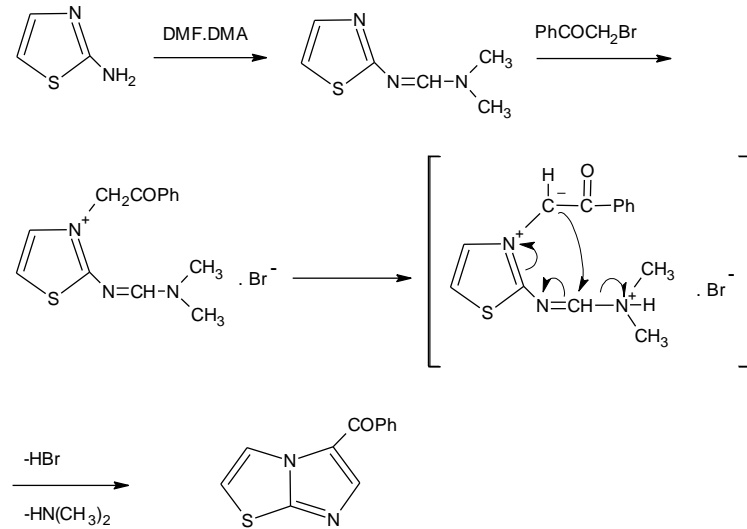
Metod 2)



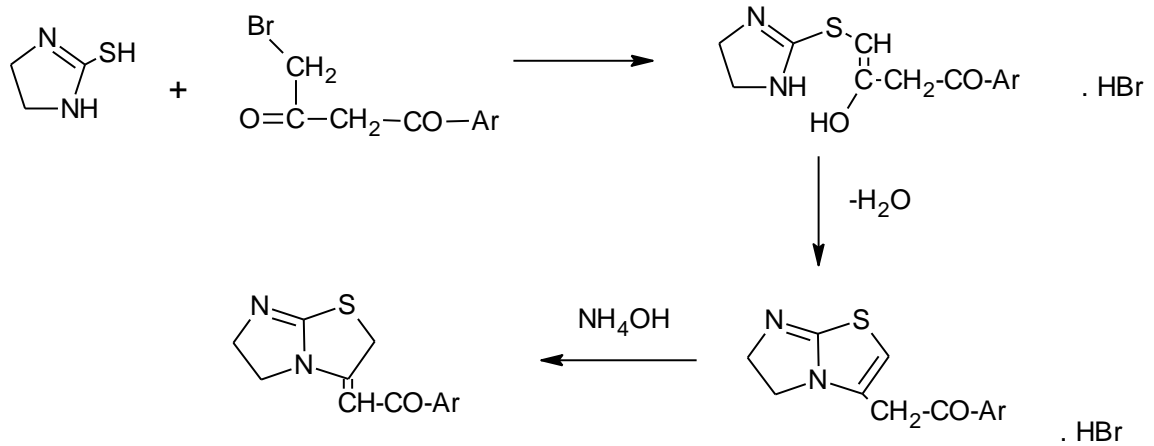
Andreani ve ark. (36), 1986 yılında α -kloro-2-metoksi/hidroksi-4-metiltiyasetofenonların 2-aminotiyazol veya 2-aminotiyazolin ile reaksiyona sokulması sonucu çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin ve tiyazolinlerin sentezini bildirmişler ve bileşiklerin pozitif inotropik aktivitelerini araştırmışlardır.



Aynı yıl Fajgelj ve ark. tarafından (37), 2-aminotiyazol'ün N,N-dimetilformamid dimetil asetal (DMF.DMA) ile reaksiyonu sonucu 2-(N,N-dimetilaminometilenamino)tiyazol ve bu yapının da fenaçil bromür ile muamelesi sonucu 3-benzoilimidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısı elde edilmiştir.



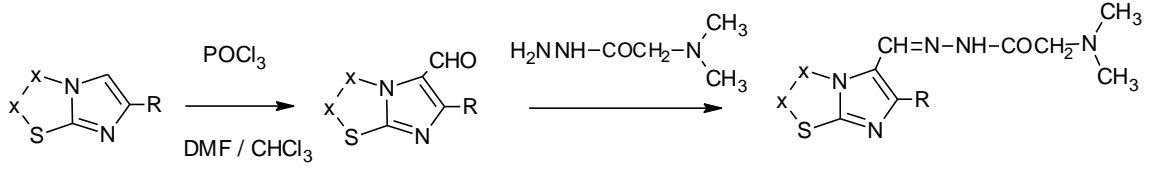
Yine 1986'da Hablouj ve ark.na ait çalışmada (38), γ -bromoaroilpropanonların 2-merkaptimidazolin ile kondensasyonu sonucu 3-aroilmetil-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol hidrobromürleri, bu yapıların da alkali etkisi ile 3-aroilmetiliden-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolleri oluşturduğu bildirilmiştir. Bileşiklerin fungistatik aktiviteleri incelenmiştir.



1987'de Oa ve ark. (39), hazırladıkları oksodiazinilimidazotiyazolleri kan trombosit agregasyon inhibitörleri olarak incelemiştir.

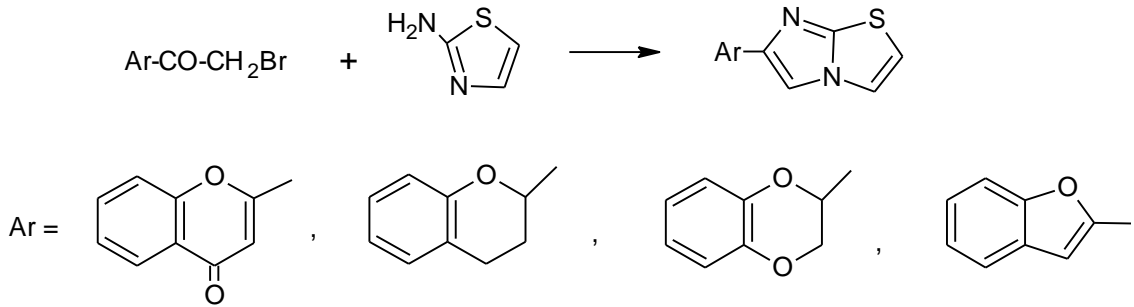
Aynı yıl Andreani ve ark. (40), 5-formilimidazo[2,1-*b*]tiyazol ve tiyazolinleri N,N-dimetilaminoasetohidrazid ile reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin sıçanlar ve köpekler üzerinde diüretik aktivitelerini

araştırmışlardır. 2-Konumunda metil ve 6-konumunda fenil halkası taşıyan türevinin güçlü diüretik aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

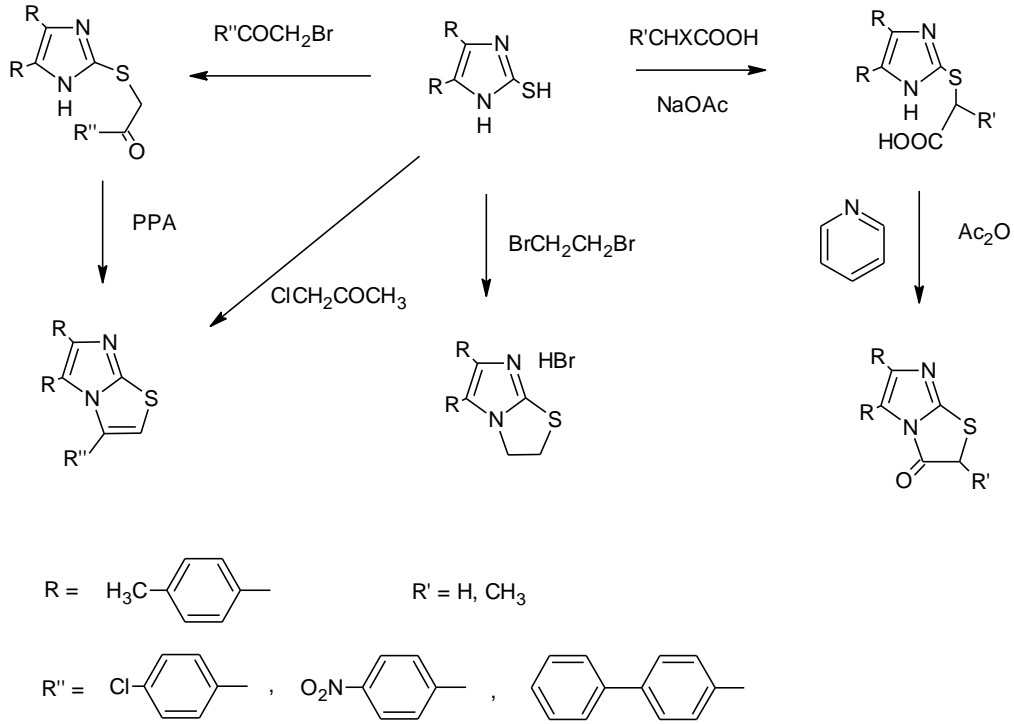


x = CH, CH₂

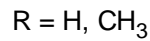
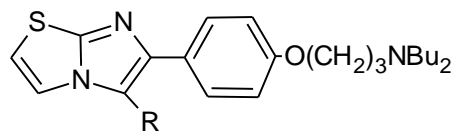
Amarouch ve ark. (41, 42), 1987 ve 1988 yıllarında yürüttükleri iki ayrı çalışmada çeşitli 6-(2-kromonil), 6-(2-kromanil), 6-(2-benzodioksanil) ve 6-(2-benzofuranil) gruplarını taşıyan imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemişler ve *in vitro* olarak nematodlara karşı incelemişlerdir. Bileşiklerin antihelmintik aktiviteleri levamisol ile karşılaştırılmış ve bazı bileşiklerin önemli derecede aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.



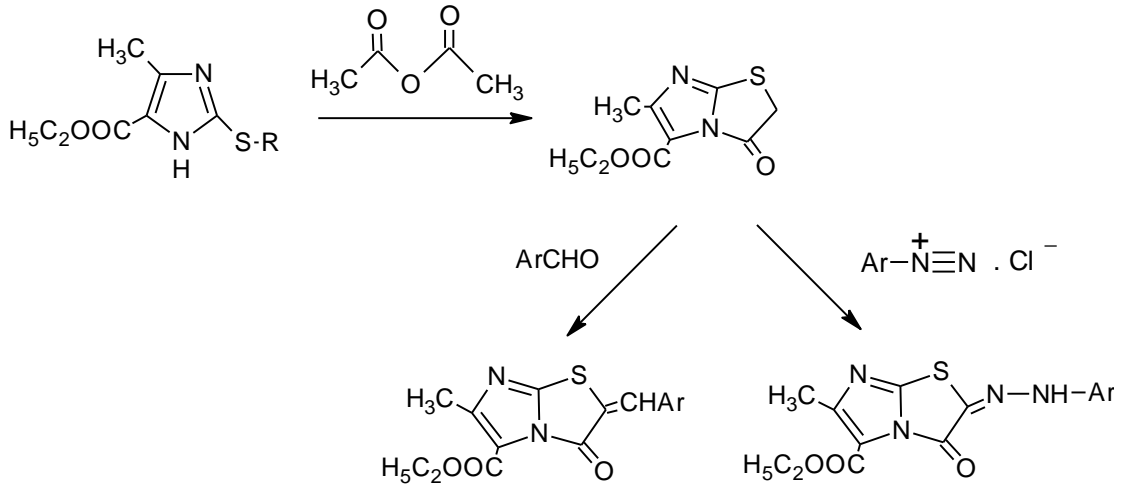
1988 Yılında Mohan ve ark. (43), 2-merkpto-4,5-di(p-tolil)imidazol'den hareketle çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazolleri elde etmişler ve bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir.



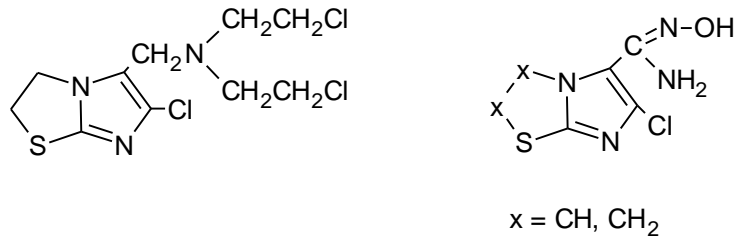
Aynı yıl Sanfilippo ve ark. (44), çeşitli 2-aminoheterosiklikler ile 4-hidroksi- α -bromoasetofenon'un kondensasyonu ve sonrasında fenol'ün (dibutilamino)propil klorür ile alkilasyonu sonucu istenilen imidazo-kondanse heterosiklikleri sentezlemişler ve bileşiklerin kalsiyum kanal blokajı ve lokal anestetik aktivitelerini araştırmışlardır.



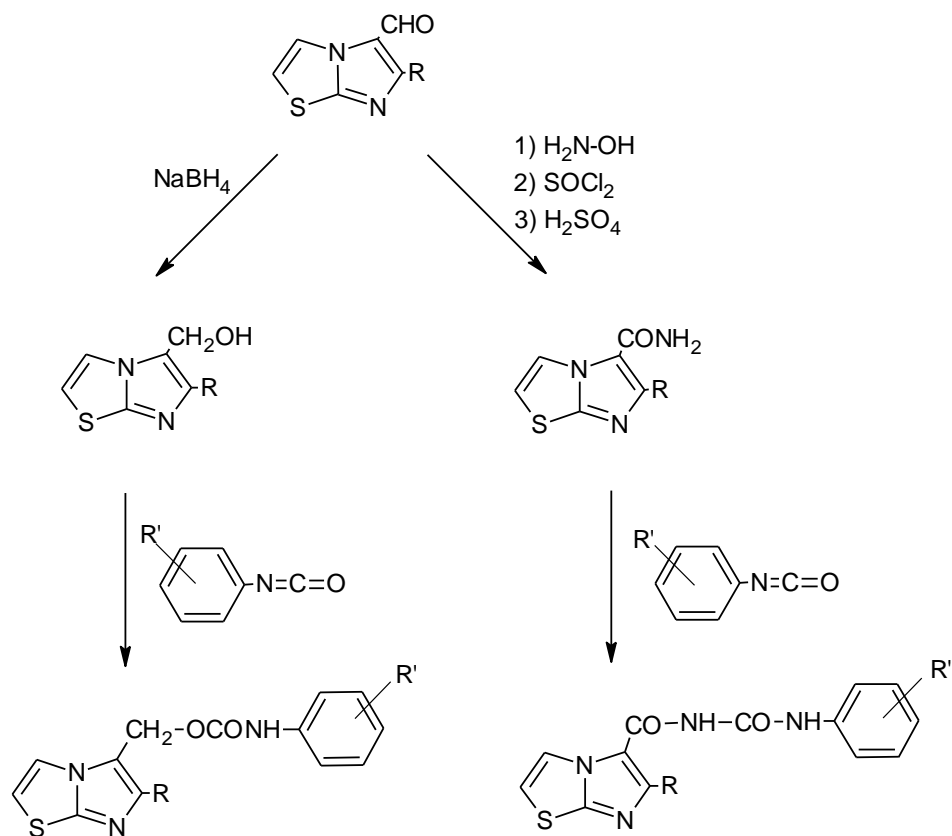
El-Reedy ve Hussain (45), yine 1988'de 5-karbetoksi-2-karboksimetiltiyolo-4-metilimidazol'ün asetik anhidrid ile reaksiyonu sonucu 5-karbetoksi-6-metil-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-on'u ve bu bileşiğin aromatik aldehydlerle kondensasyonu ile 2-arilmetilen analoglarını, diazoniyum tuzları ile birleştirilmesi sonucu arilhidrazonları elde etmişlerdir.



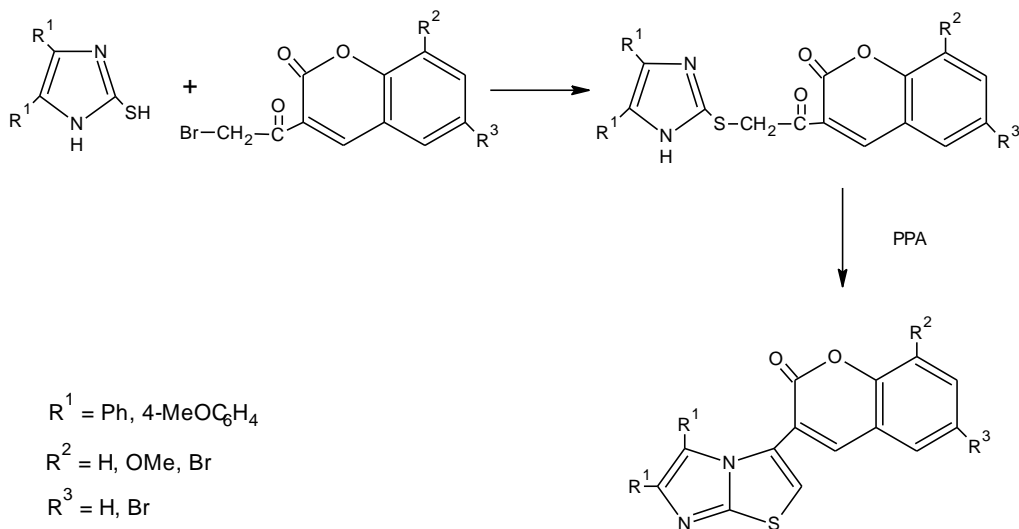
Aynı yıl Andreani ve ark. (46), bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini elde etmiş ve bunları antitümöral aktivite yönünden incelemişlerdir. 2,3-Dihidro-5-bis(2-kloroetil)aminometil-6-kloroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin önemli antitümöral aktivite gösterdiğini ve amidoksim grubu içeren aşağıda yer alan türevlerin ölümle sonuçlanan tonik-klonik konvülsiyonlara neden olduğunu bildirmişlerdir.



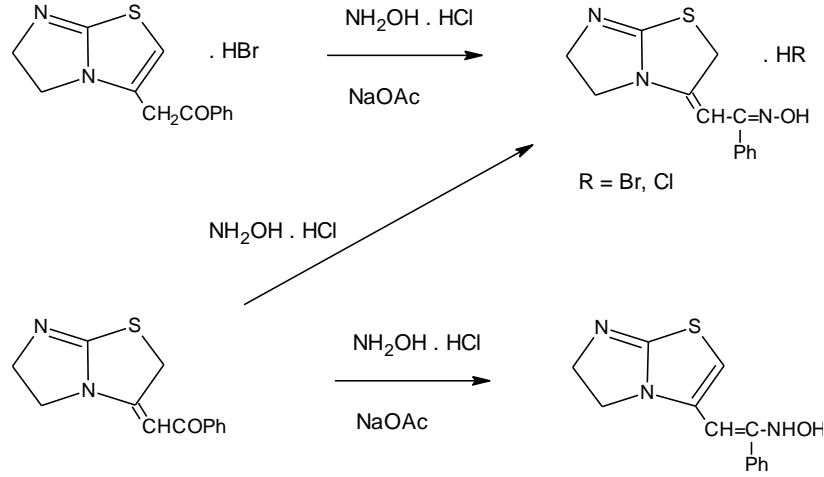
1989'da Andreani ve ark. (47), 5-hidroksimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksamidlerin arilisosiyanatlar ile reaksiyonu sonucu karbamat ve açilüre türevlerini hazırlamışlar ve insektisidal aktiviteden yoksun olduklarını bildirmişlerdir.



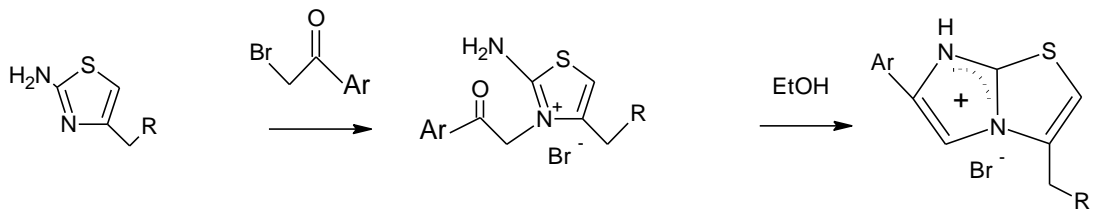
Aynı yıl Veerabhadraiah ve ark. (48), 4,5-disübstitüe 2-merkaptimidazollerin 3-(ω -bromoasetil)kumarinler ile reaksiyonu sonucu ketonları ve bu yapıların polifosforik asitler (PPA) ile siklizasyonu sonucu 3-kumarinil sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazolleri elde etmişlerdir.



Yine 1989'da Hablouj ve ark. (49), 3-fenaçil-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol hidrobromür ve 3-fenaçiliden-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol üzerinden oksim ve hidroksilamin türevlerini elde etmişlerdir. Bileşiklerin fungisidal aktivite göstermedikleri bildirilmiştir.



1990'da Robert ve ark. (50), 4-konumunda bir etil asetat, aroilmetil, β -hidroksi- β -ariletil veya ariletil zinciri taşıyan 2-aminotiyazoller ile ω -bromoasetofenonları reaksiyona sokarak 3-sübstitüe 6-arilimidazo[2,1-*b*]tiyazolleri elde etmişlerdir. Bileşikler fungistatik özellikleri bakımından incelenmiştir.

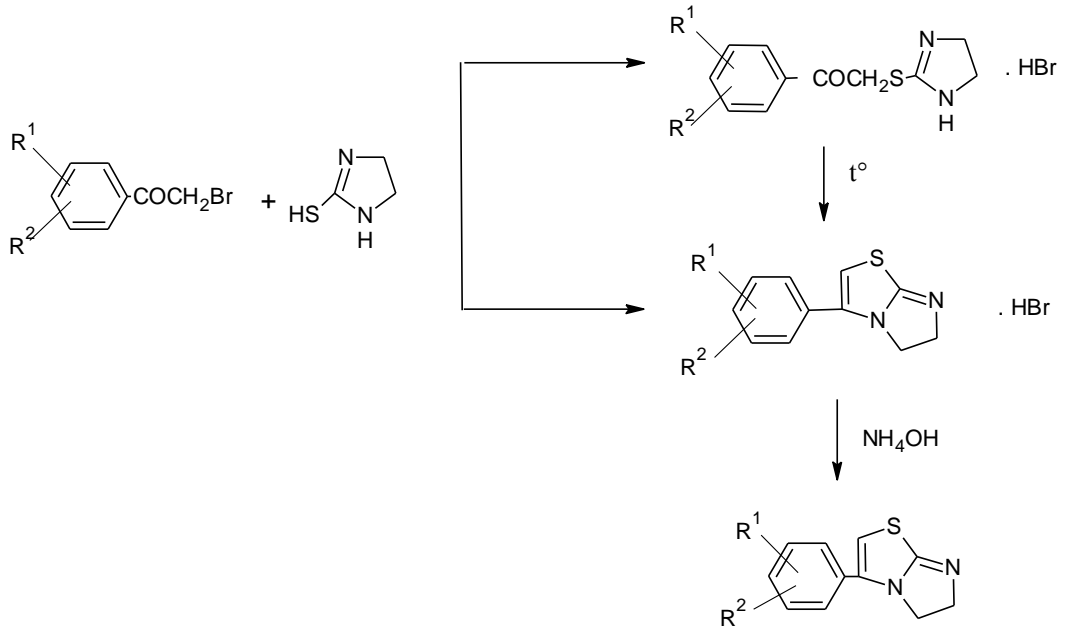


$\text{R} = \text{CH}_2\text{Ar}, \text{COAr}, \text{CHOHAr}, \text{CO}_2\text{Et}$

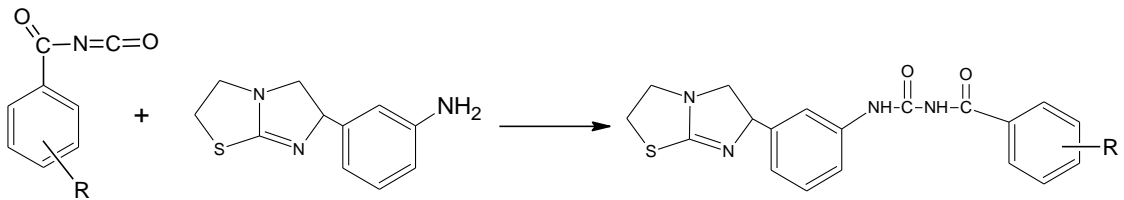
$\text{Ar} = \text{Ph}, 3\text{-MePh}, 4\text{-MePh}, 3\text{-MeOPh}, 4\text{-MeOPh}, 3\text{-BrPh}, 4\text{-BrPh}, 4\text{-FPh}, 3,4\text{-diMePh}$

Mahfouz ve Elhabashy (51), aynı yıl yeni 2-sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazolleri sentezlemişler ve bu yapıların bakteri, mantar ve mayalara karşı aktivitelerini araştırmışlardır.

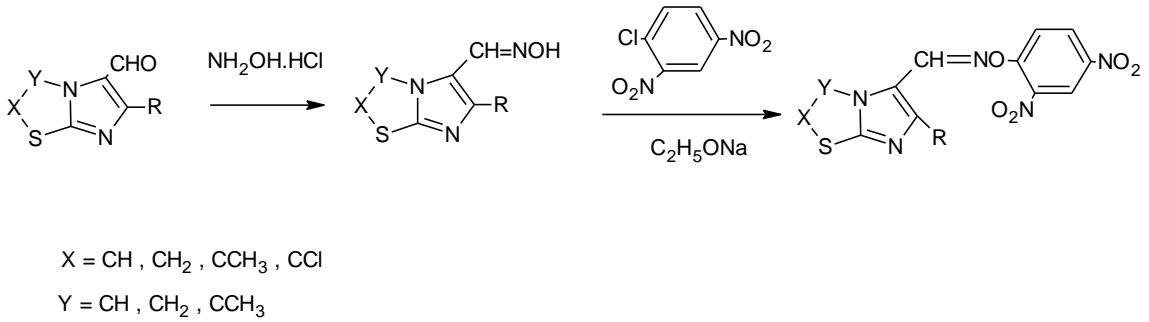
Yine 1990'da Iradyan ve ark. (52), 2-merkaptimidazolin ile fenaçil bromürlerin reaksiyona sokulması sonucu fenaçiltiyimidazolinleri ve dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini hazırlamışlar, bileşiklerini antitümöral ve sempatotolitik aktivite yönünden incelemişlerdir.



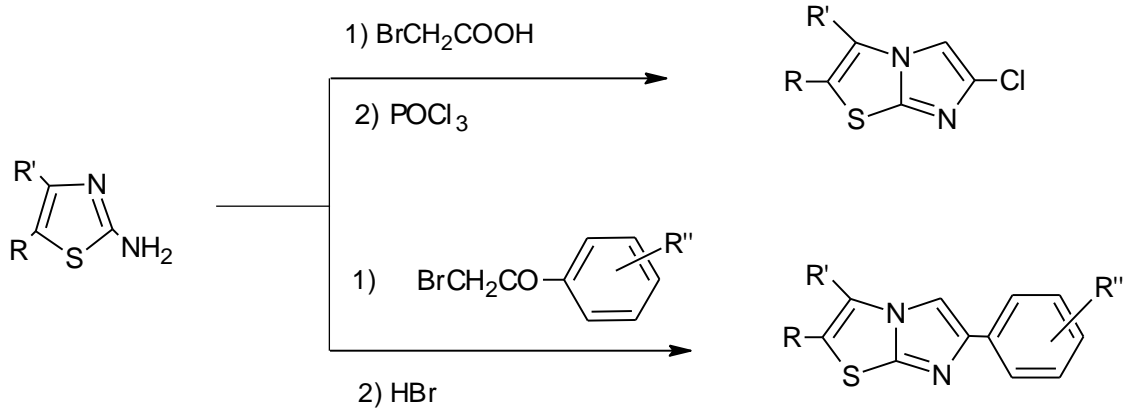
1991'de Weikert ve ark. (53), 3'-aminotetramisol veya 3'-aminolevamisol'ü diklorethan içinde oksalil klorür varlığında çeşitli açil isosiyanatlarla reaksiyona sokarak benzoilüreleri elde etmişlerdir. 2,6-Difluoro ve 4-trifluorometil süstituentlerini taşıyan bileşiklerin güçlü nematosidal aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir.



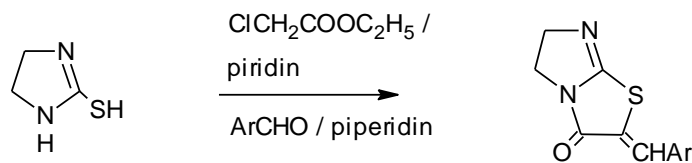
Aynı yıl Andreani ve ark. (54), aldehid, oksim ve 2,4-dinitrofeniloksim gruplarını taşıyan 53 adet imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini hazırlamışlar ve bileşiklerinin herbisid aktivitelerini araştırmışlardır.



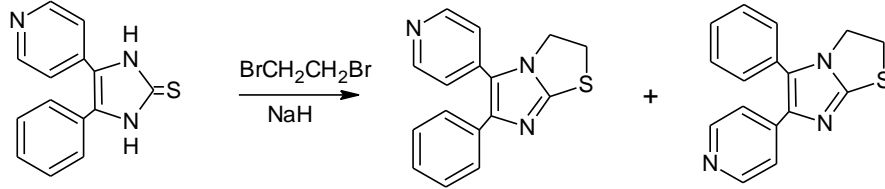
Yine 1991'de Andreani ve ark. (55), süstitüe 2-aminotiyazollerini başlangıç maddesi olarak kullanarak, önce bromoasetik asid ve ardından fosforoksiklorür ile veya çeşitli süstitüe ω -bromoasetofenonlar ile reaksiyona sokarak yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazoller sentezlemişlerdir. Bileşiklerin timus lenfositleri üzerine mitojenik aktivitesini araştırmışlardır.



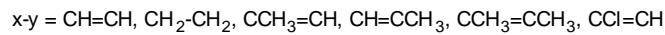
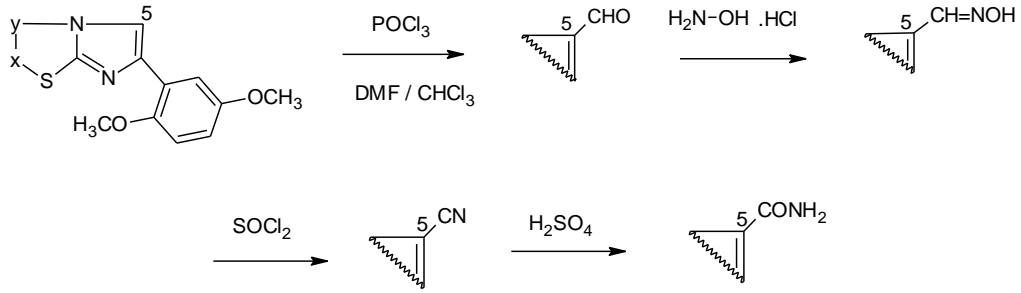
Mohan ve Kiran (56), aynı sene 2-merkaptimidazolin ile etil kloroasetat ve çeşitli aromatik aldehydlerin piridin ve piperidin varlığında kondensasyonu sonucu 2-ariliden-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolidin-3-on'ları elde etmişler ve bunlardan hareketle elde ettikleri heterosiklik sistemlerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir.



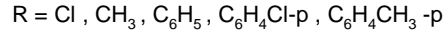
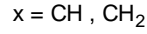
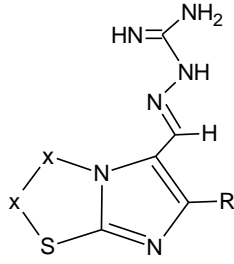
Shilcrat ve ark. (57), 1991 yılında yaptıkları çalışmada 6-fenil-5-(4-piridil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 5-fenil-6-(4-piridil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol izomerlerini aynı anda elde etmiş, X-ışınları kristalografisi ile bileşiklerin yapılarını kanıtlamış ayrıca antiinflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir.



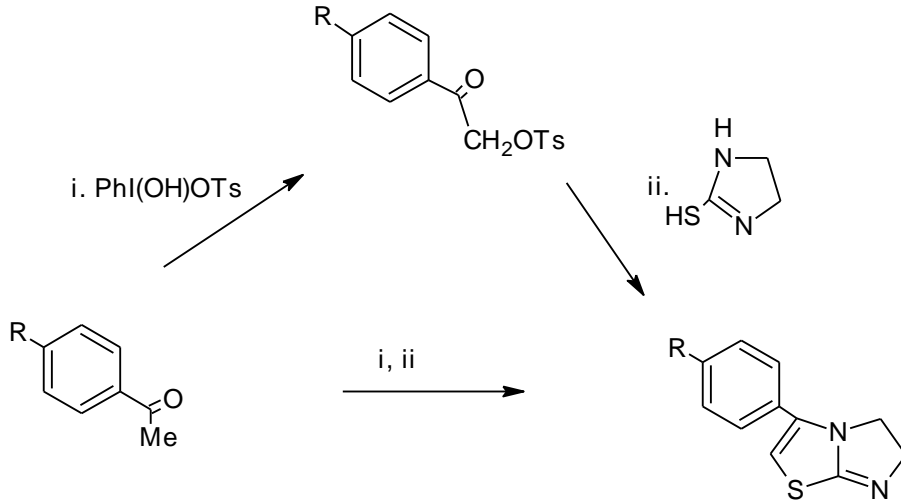
1992'de Andreani ve ark. (58), 2-amino-4,5-dimetiltiyazol veya 2-amino-5-klorotiyazol'ün 2-bromo-2',5'-dimetoksiasetofenon ile reaksiyonu sonucu 2,3-dimetil-6-(2,5-dimetoksifenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 2-kloro-6-(2,5-dimetoksifenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapılarını sentezlemişler ve 6-konumunda 2,5-dimetoksifenil grubu taşıyan bir seri imidazotiyazol türevini ve ayrıca ileri sentez basamaklarında 5-konumunda formil, oksim, nitril ve karboksamid gruplarını taşıyan bileşikleri elde etmişlerdir. Bileşiklerin kardiyotonik aktiviteleri araştırılmıştır.



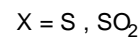
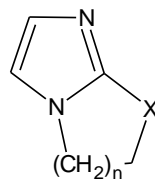
Andreani ve ark. (59), aynı yıl 6-konumunda bir süstitüent taşıyan imidazo[2,1-*b*]tiyazoller ve tiyazolinler üzerinden bir seri guanilhidrazonları sentezlemişlerdir. 6-Konumunda bulunan süstitüentin ve 2,3-konumundaki çift bağın antitümöral aktivite üzerine etkisini araştırmışlardır.



Yine 1992'de Prakash ve ark. (60), asetofenonlar üzerinden [hidroksi(tosiloksi)iyodo]benzen ile α -tosiloksiasetofenonları, bu yapıların da etilentiyoüre ile muamele edilmesi sonucu 3-süstitüe-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini elde etmişlerdir.

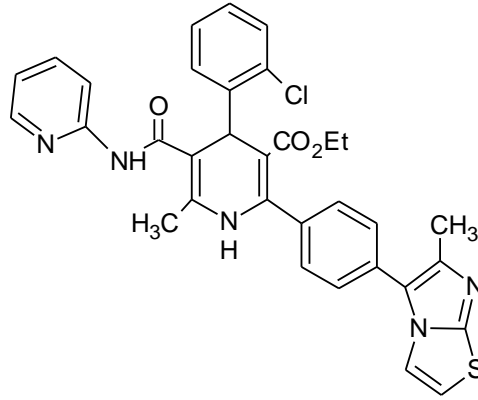


Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada Nagarajan ve ark. (61), metronidazol, ornidazol ve tinidazol ile kıyaslamalı olarak üç anaerob bakteriye karşı aşağıdaki imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin de yer aldığı büyük bir grup nitroimidazolün *in vitro* aktivitesini araştırmışlardır.

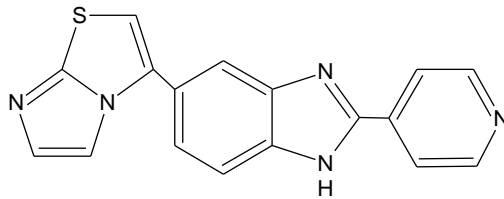


1992 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada Simon ve ark. (62), çok etkili bir antihelmintik ajan olarak bilinen 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol (tetramisol/levamisol) bazlarının ve hidroklorür tuzlarının enantiyomerik ve rasemik formlarının kristal yapılarını karşılaştırmışlardır.

Cooper ve ark. (63), ise yine aynı yıl trombosit aktive edici faktör (PAF) özelliğine sahip bir seri yeni 1,4-dihidropiridin türevi imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini elde etmişlerdir.

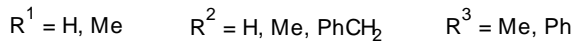
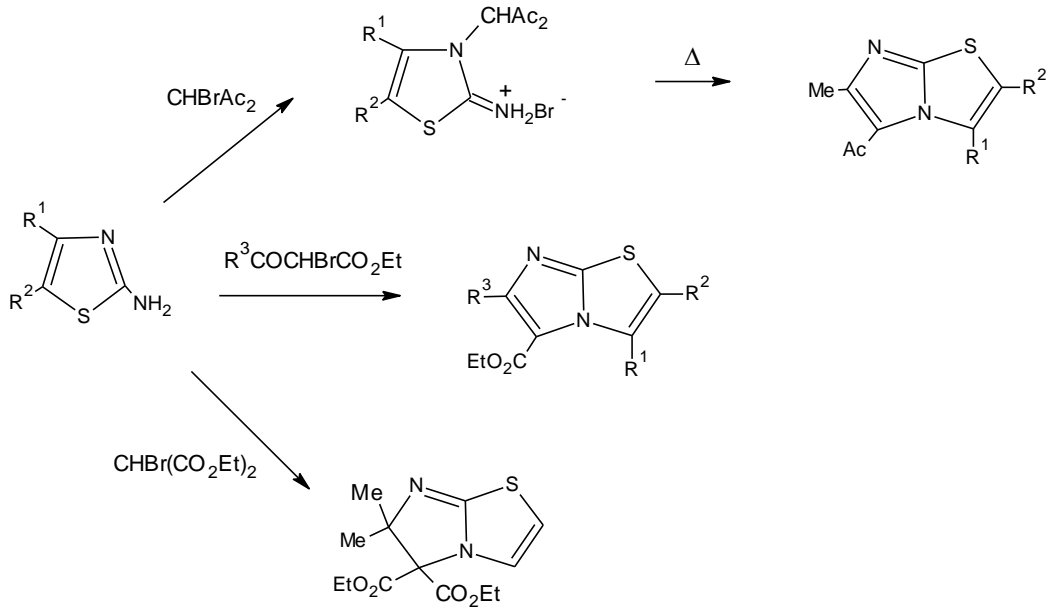


1992 yılında Güngör ve ark. (64), imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası taşıyan süstitüe benzimidazol türevlerini sentezledikleri çalışmalarında bileşiklerin kardiyovasküler aktivitelerini de araştırmışlar, *in vitro* olarak inotropik aktivite göstermediklerini bildirmişlerdir.

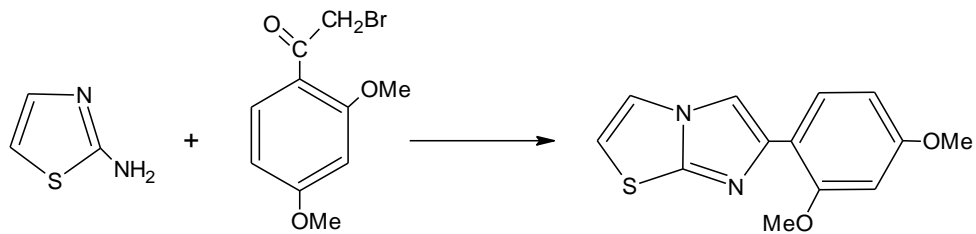


Compton ve ark. (65), 1992'de yaptıkları araştırmada ortak olarak bir C-halojen ve bir C=O elektrofilik merkeze sahip farklı yapıda ajanların, 2-aminotiyazoller ile reaksiyonunu incelemişler, bu amaçla süstitüe 2-aminotiyazoller üzerinden 3-bromopentan-2,4-dion ve etil 2-bromo-3-oksobutanoat ile 5-asetil ve 5-etoksikarbonil türevlerini, dietil bromomalonat ile de ortamda çözücü olarak bulunan asetonun da

umulmadık bir biçimde reaksiyona katılımıyla, 5,5-di(etoksikarbonil)-6,6-dimetil-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü % 81 verimle kazanmışlardır.

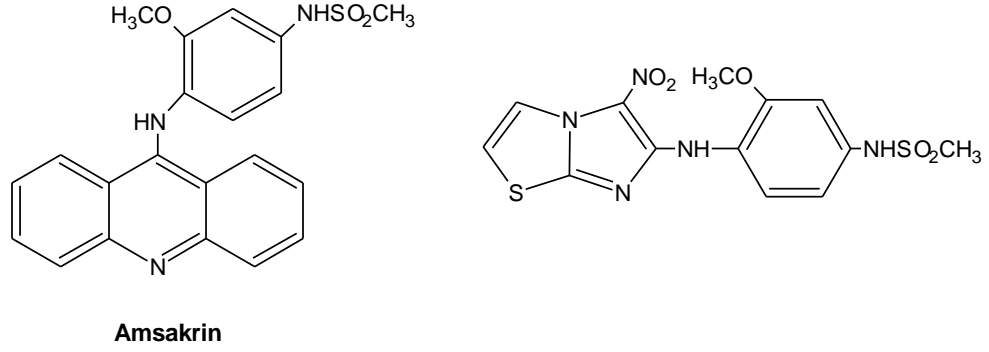


Barraclough ve ark.na ait (66), aynı yıl yapılan bir diğer çalışmada ise aril sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller de diğer kondanse halkalı bileşiklerin yanı sıra sentezlenmiş, X-ışını kristalografi çalışması ile yapıları doğrulanmış ve bileşiklerin *in vitro* ve *in vivo* inotropik aktiviteleri değerlendirilmiştir.

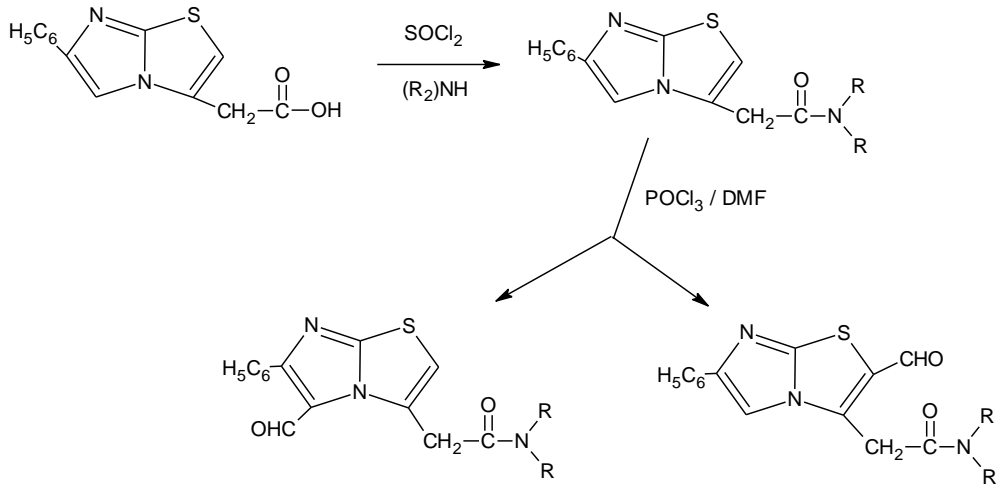


Andreani ve ark. (67), 1993 yılında antitümör ajan olan Amsakrin'in yapısında bulunan ve aynı parçayı taşıyan yeni 6-anilinoimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezlemişler

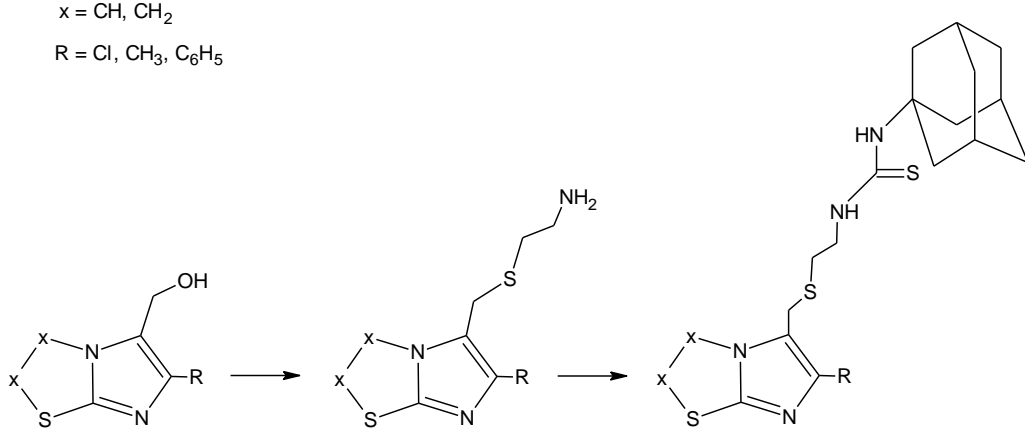
ve sitotoksik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Amsakrin'e yapıcı en çok benzeyen aşağıdaki imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin önemli derecede aktif olduğu bildirilmiştir.



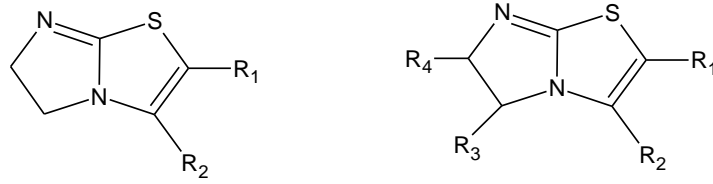
1993'te Abdelal ve ark. (68), hazırladıkları 5-formil-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-(*N,N*-dimetil/*N,N*-dietyl)asetamidlerden hareketle bir seri 3,5-disübstitüe 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemişler ve antiinflamatuvar aktivitelerini araştırmışlardır.



Aynı yıl Andreani ve ark. (69), hidroksimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazoller ve sisteamin'den hazırladıkları metilsulfoniletilaminler ile 1-adamantilisotiyosiyanatın reaksiyonu sonucu bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol adamantiltiyöü'yi elde etmişler ve bu bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini lomustin ve klorambusil ile karşılaştırmışlardır.



Yine 1993'te Robert (70), etil (2-aminotiyazol-4-il)asetat'ı, 2-(2-aminotiyazol-4-il)-1-aril etanonları, süstitüe 2-aminotiyazollerini veya imidazolidin-2-tiyon'u ve çeşitli α -haloketonları, halo- β -diketonları veya halo- β -ketoesterleri başlangıç maddesi olarak kullanmış ve bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemiştir.



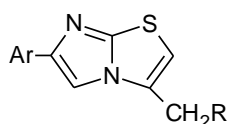
R₁ = H, Me, Ph, COMe, COOEt, COPh

R₂ = H, Me, Ph, COMe, OH

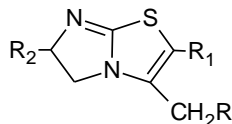
R₃ = H, Me, Ph, COOEt

R₄ = H, Ph, COMe, COOMe, COOEt, COOH, 4-ClPh, 4-NO₂Ph

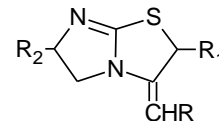
1994'te Harraga ve ark. (71), bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini elde etmişler ve bu yapıların immunomodülatör aktivitelerini de incelemişlerdir. Ester grubu içeren bileşiklerin asid ve hidrazid gruplarını içerenlere göre daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu, C-6 konumunda fenil grubunun yokluğunun ise aktiviteyi azalttığını bildirmişlerdir.



R = COOEt, CONHNH₂, COOH,
CH(OH)Ar, CH₂Ar

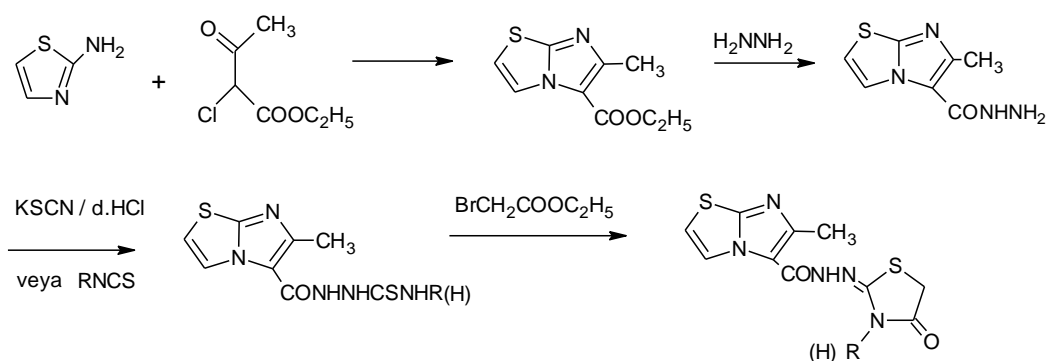


R = H, COOEt, COOH, COAr, CH(OH)Ar
R₂ = H, Ar
R₁ = H, COAr

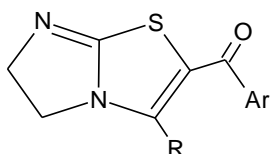


R = COOEt, COAr
R₂ = H, Ar
R₁ = H

Aynı yıl Cesur ve ark. (72), 2-aminotiyazol ve etil 2-kloroasetat'ın reaksiyonu sonucu etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat'ı elde etmiş ve bu yapı üzerinden hidrazin hidrat ile hidrazid türevini, potasyum tiyosiyanat ile 1-[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]tiyosemikarbazid'i, alkil isotiyosiyanatlar ile 1-açıl-4-alkiltiyosemikarbazidlerini elde etmişlerdir. Daha ileri sentez basamaklarında ise bu türevlerin etil bromoasetat ile muamele edilmesi sonucu 4-tiyazolidinonlar hazırlanmış ve bileşiklerin antimikobakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır.

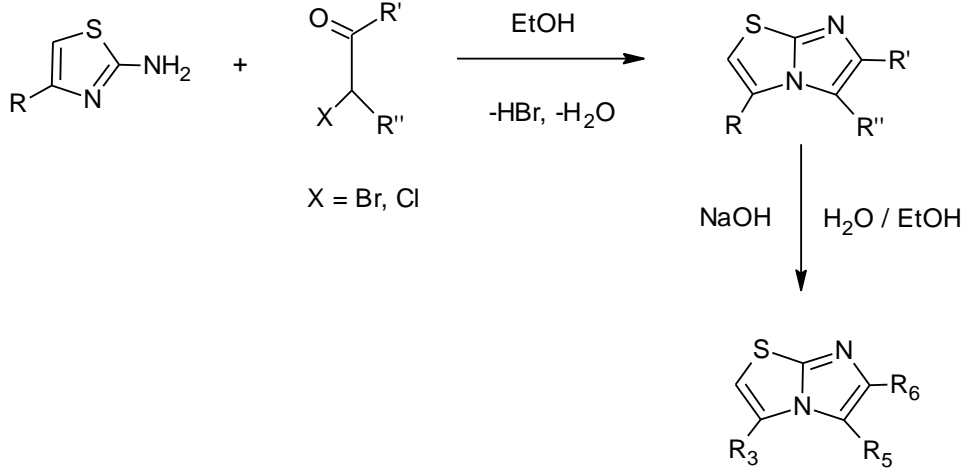


1995'te Robert ve ark. (73), aril grubunun konumunun imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin immünostimulan özellikleri üzerine etkisini değerlendirmek üzere birçok bileşik sentezlemiştir.

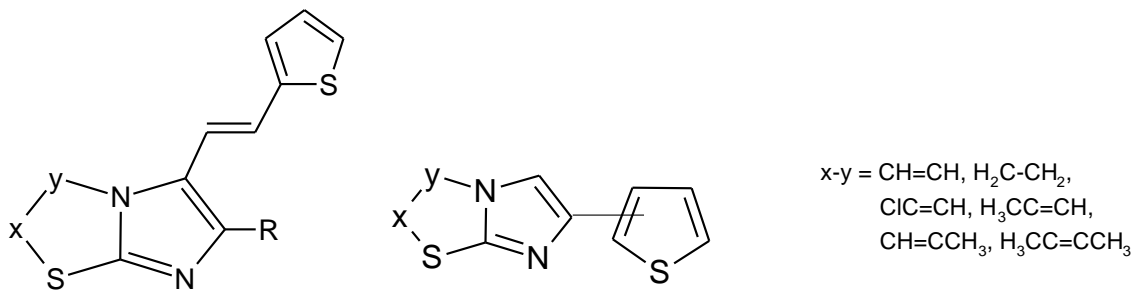


R = Me, Ph, 4-ClPh, 4-BrPh
Ar = (2-/3-/4-)MePh, (2-/3-/4-)MeOPh, (2-/3-/4-)BrPh, (2-/4-)FPh, Ph,
4-ClPh, 3-NO₂Ph

Aynı yıl Palagiano ve ark. (74), imidazo[2,1-*b*]tiyazol karboksilik veya asetik asit türevlerini sentezlemiş ve bileşiklerin antiinflamatuvar, analjezik ve ülserojenik aktivitelerini incelemişlerdir.

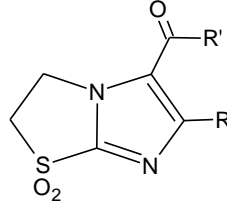


Yine 1995'te Andreani ve ark. (75), 6-sübstitüe 5-(tiyenilvinil)imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin ve 6-tiyenilimidazo[2,1-*b*]tiyazollerin sentezini bildirmişlerdir. Bu bileşikleri mitokondrial NADH (Nikotinamid Adenin Dinükleotid) dehidrojenaz inhibitörleri olarak test etmişlerdir.

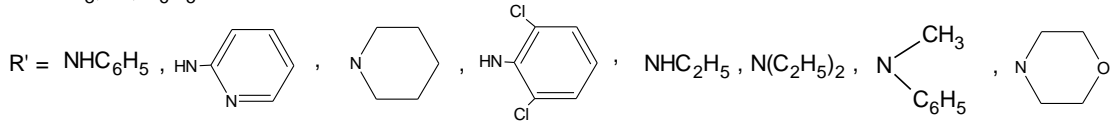


Andreani ve ark. (76), 1995 yılında yaptıkları bir başka çalışmada 6-sübstitüe 1,1-diokso-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asitlerden hareketle tiyonil klorür ve çeşitli aminlerle karboksamid türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin fungusid aktivitelerini incelemişlerdir. 2-Aminopiridin'den türeyen iki bileşiğin en

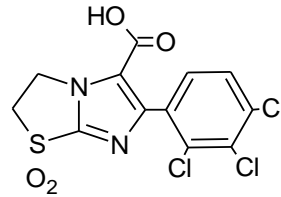
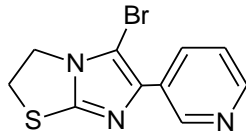
yüksek fungusid aktiviteye sahip olduğunu bildirmişler ve ayrıca 2,6-diklorofenil türevlerini antihipertansif ajanlar olarak test etmişlerdir.



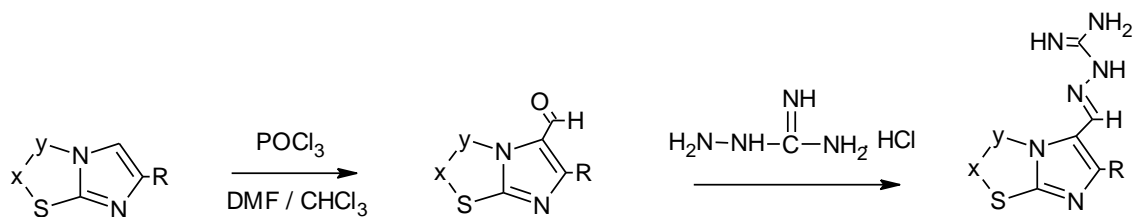
R = CH₃, Cl, C₆H₅



1996'da Andreani ve ark. (77), çeşitli halojenleri veya bir sülfonil grubunu veya bir imidazolidon grubunu taşıyan bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemişler ve herbisid aktivitelerini araştırmışlardır. Sadece 5-bromo-6-(3-piridil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 6-(2,3,4-triklorofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asid'in orta derecede aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



Andreani ve ark. (78), 1996'da yürüttükleri bir başka çalışmada en az bir klor taşıyan imidazo[2,1-*b*]tiyazol guanil hidrazonlarını sentezlemişler, antitümöral ve pozitif inotropik aktivitelerini test etmişlerdir. Antitümöral aktiviteye sahip olanların 6-konumunda fenil halkası taşıırken, en aktif kardiyotonik ajanların fenil halkasından yoksun olduğu bildirilmiştir.

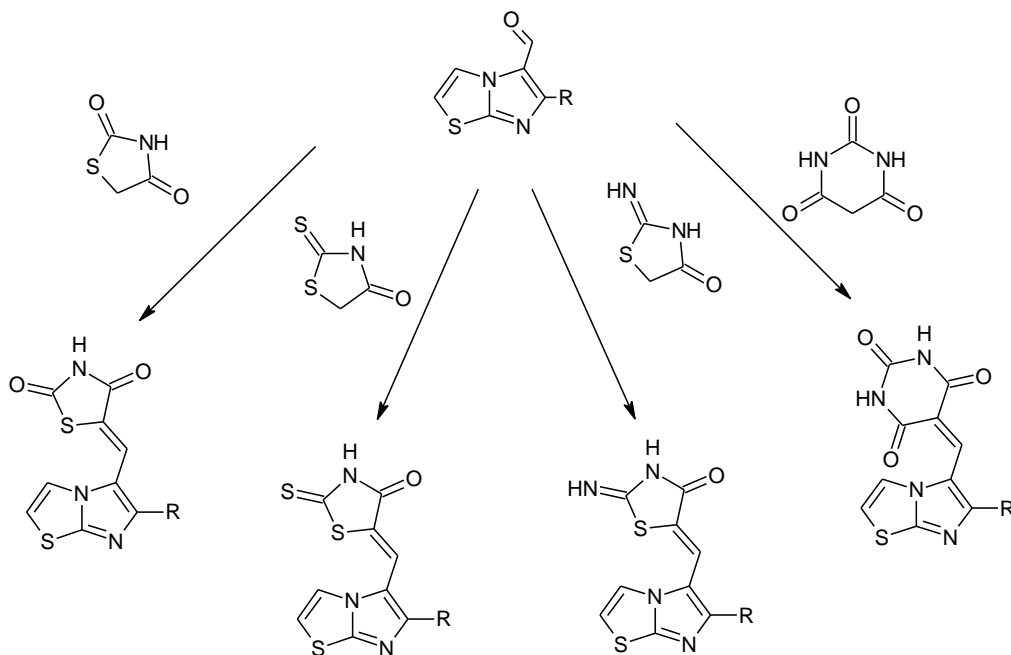


x = CH, CH₂, CCH₃, CCl

y = CH, CH₂, CCH₃

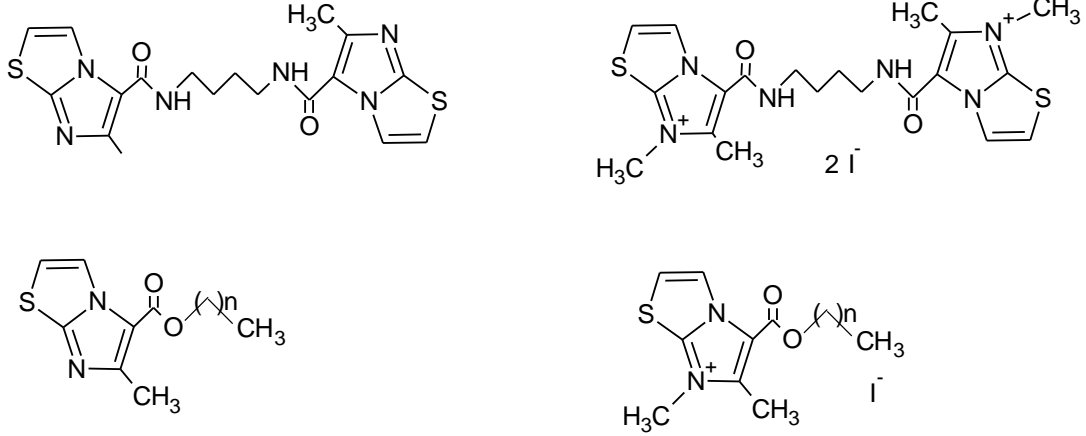
R = Cl, C₆H₄Cl(4-), C₆H₃Cl₂(2,4-), C₆H₂Cl₃(2,3,4-)

Yine 1996'da Andreani ve ark. (79), 5-konumundan metin grubu vasıtası ile laktam halkası bağlı olan bir seri 6-sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezlemişlerdir. Laktam halkasının yerine psödotiyohidantoin veya barbitürik asid getirildiğinde oluşan türevlerin kardiyotonik aktivite yönünden ilginç olduğunu ve 6-konumundaki sübstitüentlerin aktivite sıralamasının fenil)metil)klor sübstitüe türevler olarak gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Tiyazolidin-2,4-dion ve 2-tiyoksotiyazolidin-4-on yapılarını taşıyan halkaların inaktif, 2-iminotiyazolidin-4-on ve pirimidin-2,4,6-trion üzerinden oluşan bileşiklerin ise pozitif inotropik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.

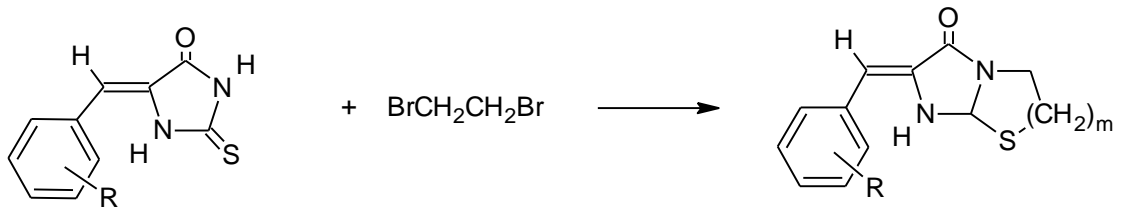


R = Cl, CH₃, C₆H₅, C₆H₃(OCH₃)₂(2,5-)

Yine aynı yıl Andreani ve ark. (80), 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asid üzerinden hareketle çeşitli bisamonyum ve monokaterner türevlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin nöromusküler blokaj üzerine olan etkilerini incelemiştir.

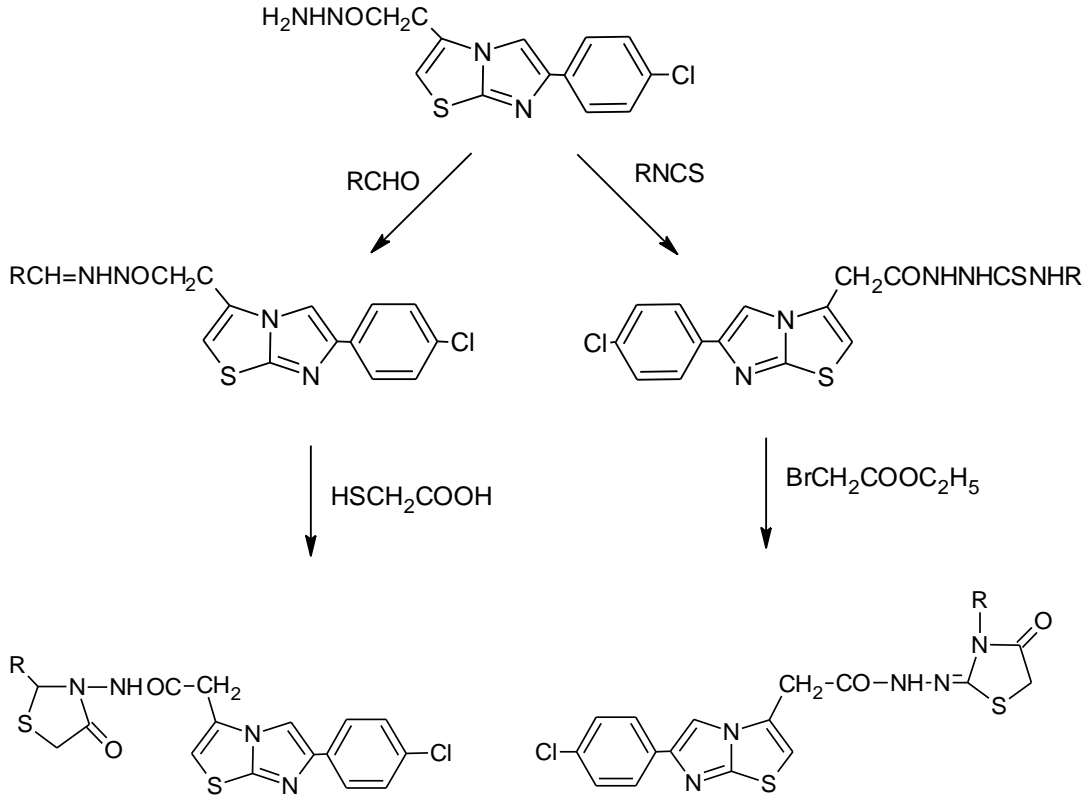


Yine 1996'da Geis ve ark. (81), 5-benziliden 2-tiyohidantoinlerin dibromoalkanlar ile reaksiyonu sonucu bir seri benziliden sübtitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol, -tiyazin ve -tiyazepin türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin GABA_A (γ -aminobutirik asid) reseptörlerinin benzodiazepin bağlanma bölgesine olan afinitelerini araştırmışlardır. Yapı-aktivite analizlerinin tiyazepin ve tiyazin türevlerinin tiyazol analoguna göre daha etkili olduğunu gösterdiğini bildirmişlerdir.

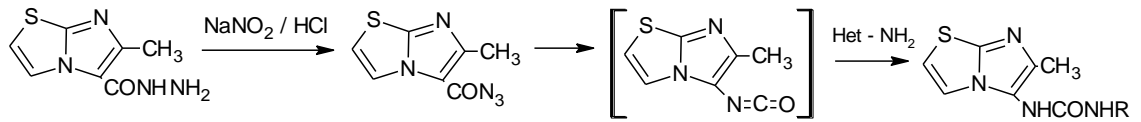


1997'de Ulusoy ve ark. (82), [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazidi'nin aromatik aldehydlerle reaksiyonundan N-ariliden türevlerini ve bu yapının tiyoglikolik asit ile siklodehidrasyonu sonucu 4-tiyazolidinonları elde etmişlerdir. Bir diğer sentez basamağında ise yine hidrazidin alkil/aril isotiyosiyanatlarla reaksiyonu sonucu önce 1-açıl-4-alkil/ariltiyosemikarbazidleri ve bu

yapıların da etil bromoasetat ile muamele edilmesiyle 4-tiyazolidinon yapılarını kazanmışlardır. Tüm bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.



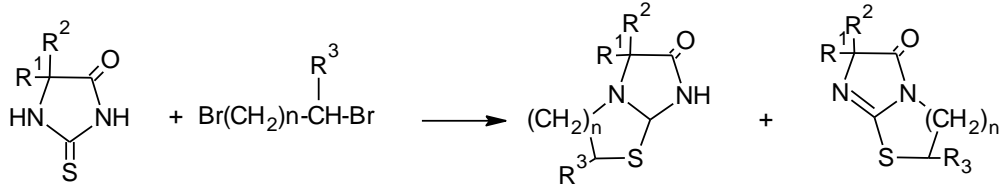
Malešič ve ark. (83), 1997’de bildirdikleri çalışmada potansiyel immünomodülatörler olarak 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidler üzerinden N,N’-disübstitüe üre türevi bileşikler sentezlemişlerdir.



Het - NH₂ = Heterosiklik aminler

Aynı yıl Kiec-Kononowicz ve ark. (84), başlangıç maddesi olarak 5,5-difenil- ve 5-ariliden-2-tiyohidantoinleri kullanarak çeşitli imidazotiyazolon türevlerini elde etmiş ve bu bileşiklerin antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir. Bisiklik difenil-

tiyohidantoin türevlerinin kullanılan herhangi bir teste göre aktivite göstermediği bildirilmiştir.

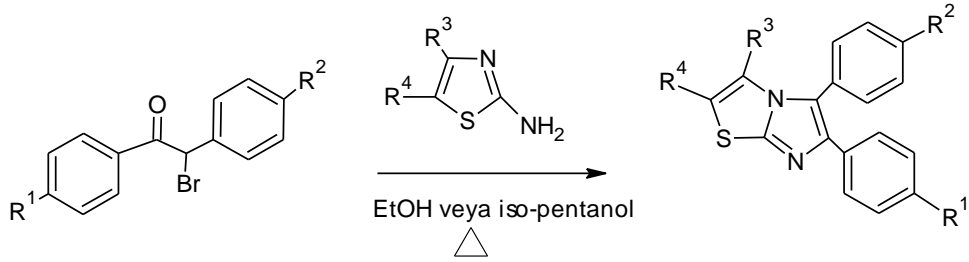


$R^1, R^2 = \text{Ph}, (\text{non})\text{sübstitüe ArCH=}$

$n = 1, 2, 3$

$R^3 = \text{H}, \text{CH}_3$

Yine 1997'de Thérien ve ark. (85), α -bromodiariletanonlar'ın sübtitüe 2-amino tiyazoller ile kondensasyonu sonucu bir seri 5,6-diarilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini hazırlamış, COX-1 ve COX-2 (siklooksijenaz) enzimlerine karşı inhibitör etki güçlerini bildirmişlerdir.

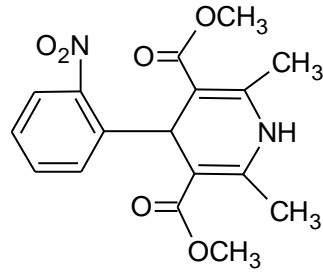


$R^1 = \text{H}, \text{SMe}, \text{SO}_2\text{Me}, \text{F}$

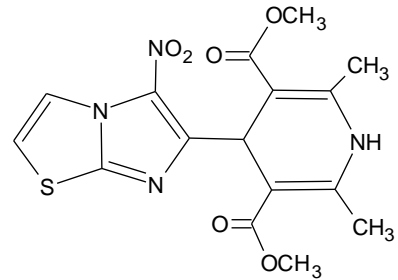
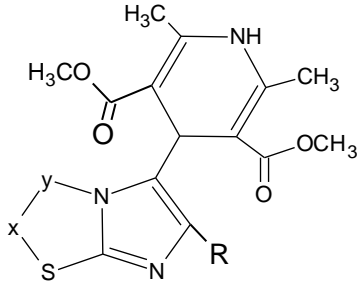
$R^2 = \text{H}, \text{SMe}, \text{SO}_2\text{Me}$

$R^3, R^4 = \text{H}, \text{Me}, \text{COOMe}, \text{COOH}, \text{Ph}$

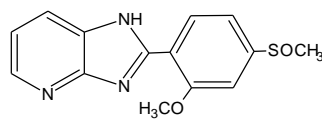
Andreani ve ark. (86), 1997 yılında Hantzsch Reaksiyonu vasıtası ile 5- veya 6-konumunda dihidropiridin halkası taşıyan çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazolleri sentezlemişler ve kalsiyum kanal blokörü antihipertansif ajan Nifedipin'e benzerlikleri nedeniyle bileşiklerin antiaritmik, inotropik ve kronotropik aktivitelerini test etmişlerdir. 6-Konumunda dihidropiridin taşıyan 5-nitro türevlerinin uygun bileşikler olmadığını bildirmişlerdir.



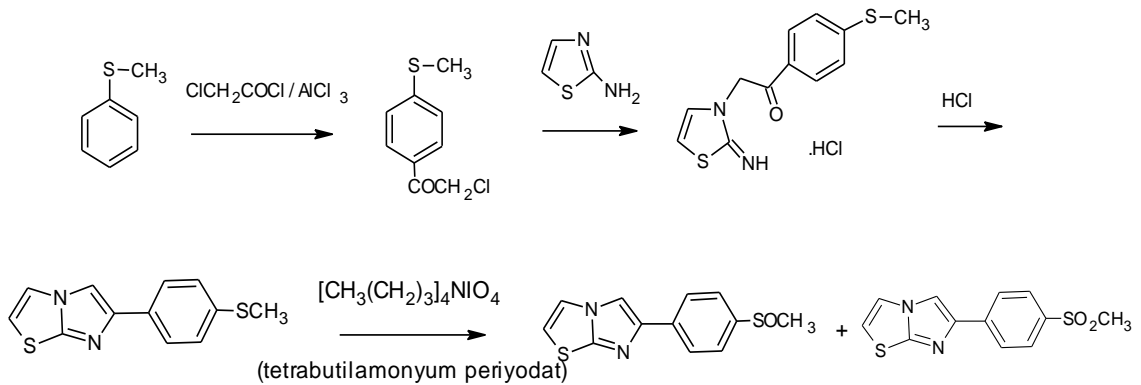
Nifedipin



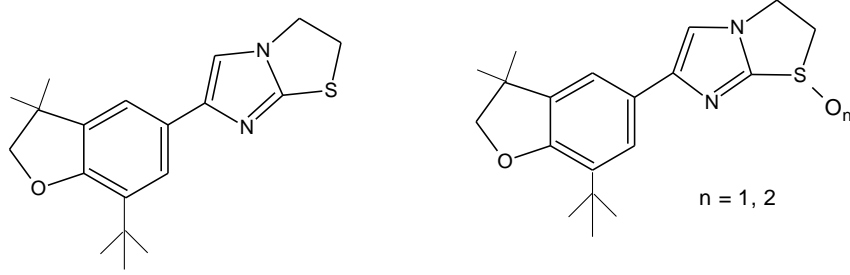
1998'de Andreani ve ark. (87), kardiyotonik ilaç Sulmazol'e benzer yapıda olan 2 yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemişler ve daha önceden sentezledikleri ve en iyi *in vitro* aktiviteyi gösteren ondört analog ile birlikte *in vivo* kardiyotonik aktivitelerini test etmişlerdir. 3-Piridil, 4-piridil ve 2,5-dimetoksifenil gruplarının yararlı farmakoforik gruplar olduğunu bildirmişlerdir.



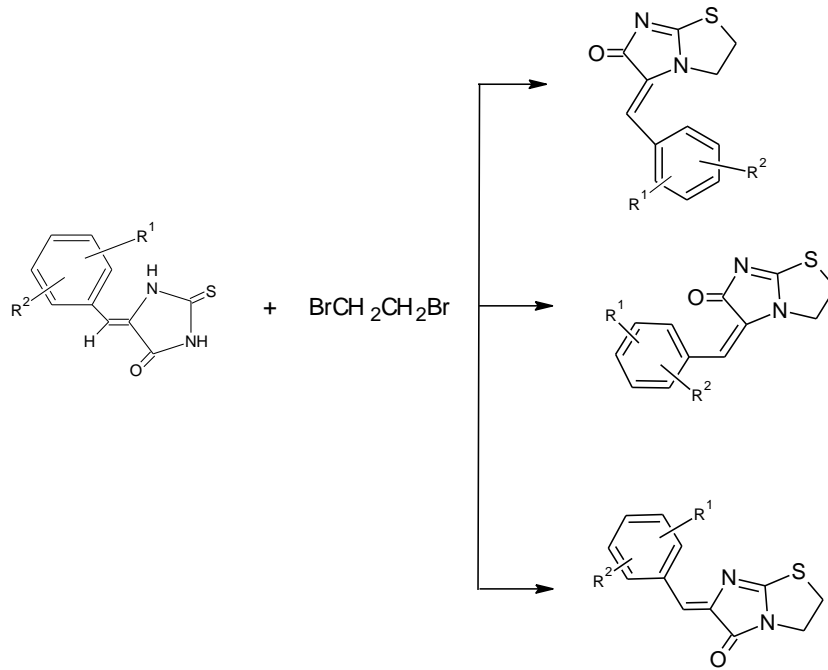
Sulmazol



Aynı yıl Janusz ve ark. (88), antiinflamatuar ve analjezik ajanlar olarak çeşitli bileşikleri ele aldıkları çalışmalarında, imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi olarak 6-(7-ter-butil-2,3-dihidro-3,3-dimetil-5-benzofuranil)imidazo[2,1-*b*]tiyazolin'in, 1-oksit ve 1,1-dioksit türevlerini de sentezlemişler ve bileşiklerin *in vivo* antiinflamatuar ve analjezik etkilerini ayrıca *in vitro* COX / 5-LOX (5-Lipooksijenaz) enzim inhibitörü özelliklerini de araştırmışlardır.

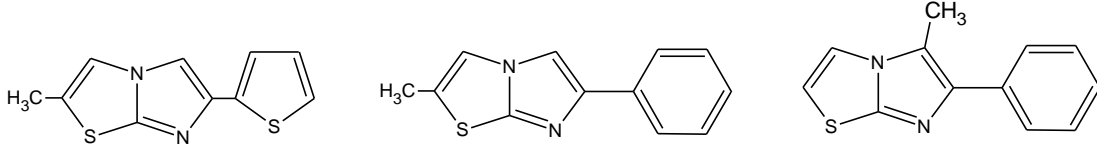


Kieć-Kononowicz ve ark. (89), 1999 yılında ariliden süstituentinin farklı uzaysal düzenlemelerinin imidazo[2,1-*b*]tiyazol'ün bisiklik yapısı üzerinden benzodiazepin reseptör afinitesine olan etkisini araştırmak üzere bir seri ariliden imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemişlerdir.

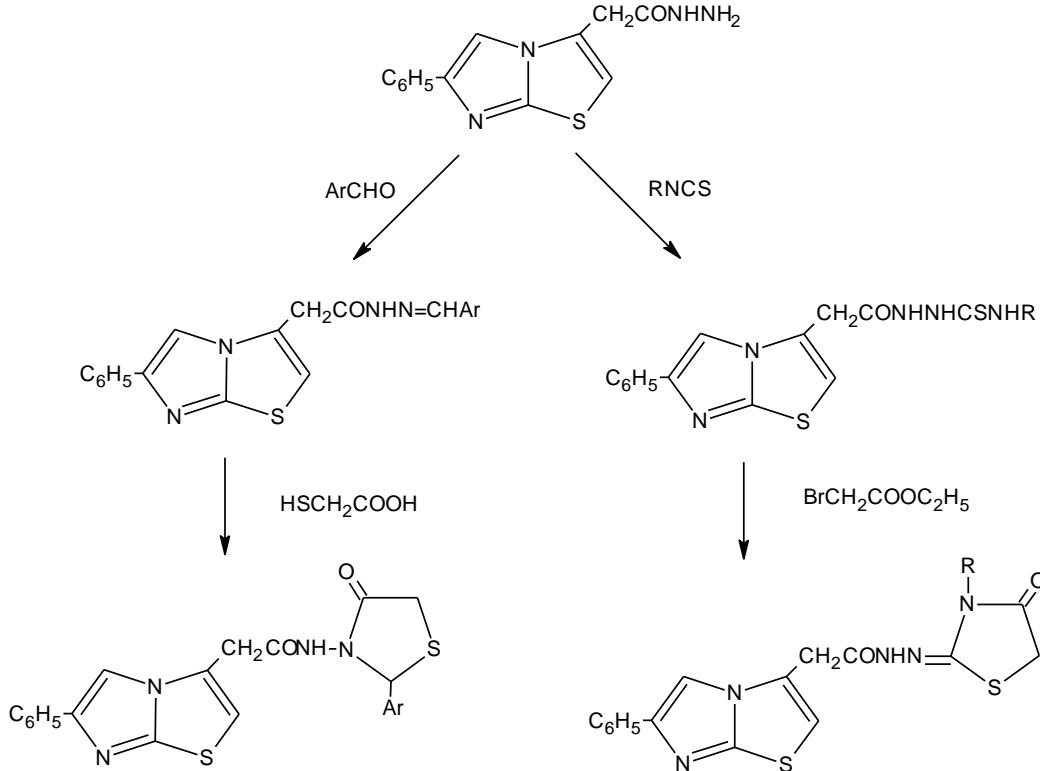


Yine 1999'da Andreani ve ark. (90), mitokondrial NADH dehidrojenaz inhibitörü olarak sentezledikleri bir seri 6-tiyenil ve 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol

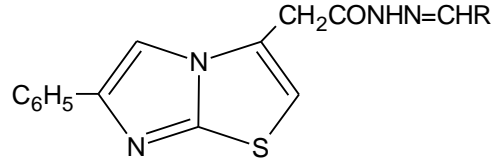
türevlerinde 2-,5-,6-konumlarındaki farklı süstitüsyonların etkisini incelemiştir. 6-konumundaki tiyazol grubunun fenil grubu ile değiştirilmesinin etki kaybına neden olmadığını fakat metil grubunun 2-konumundan 5-konumuna getirilmesi ile aktivitenin ortadan kalktığını bildirmişlerdir.



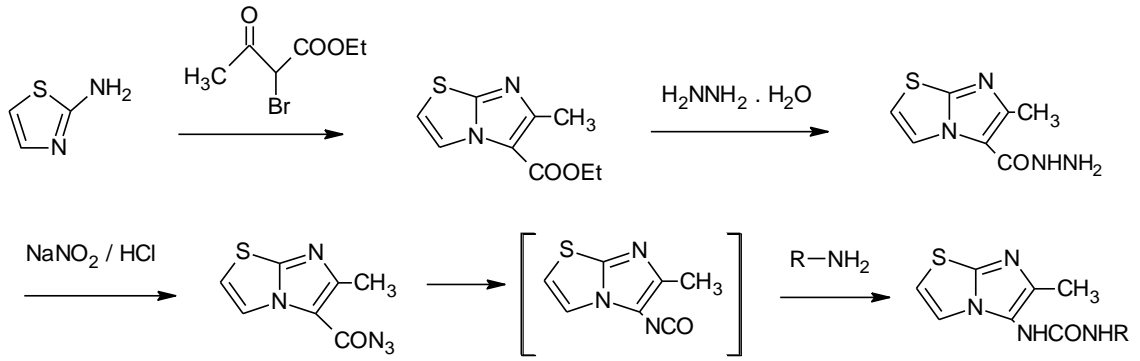
Aynı yıl Çapan ve ark. (91), 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazid'in aromatik aldehydlerle reaksiyonu sonucu N-benziliden-(6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidleri ve sonra tiyoglikolik asit ile siklodehidrasyon sonucu 2-aril-3-((6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetamido)-4-tiyazolidinonları, yine hidrazidlerin alkil isotiyosiyanatlarla reaksiyonu sonucu 4-alkil-1-((6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)-3-tiyosemikarbazidleri ve sonra etil bromoasetat ile muamele sonucunda da 3-alkil-2-(((6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)hidrazono)-4-tiyazolidinonları sentezlemiştir. Bileşiklerin antifungal aktiviteleri incelenmiştir.



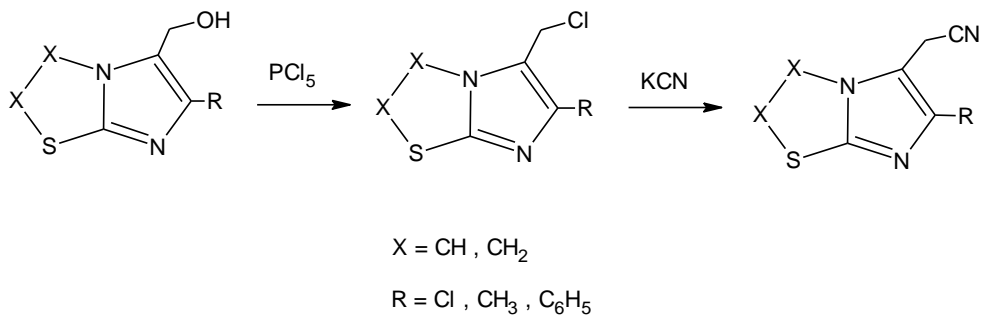
2000'de Ulusoy ve ark. (92), bir seri yeni N²-süstitüe 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazidlerini sentezlemiş ve bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktivitelerini araştırmışlardır. 5-Nitro-2-furanil artığı taşıyan bileşiğin en yüksek antibakteriyel aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir.



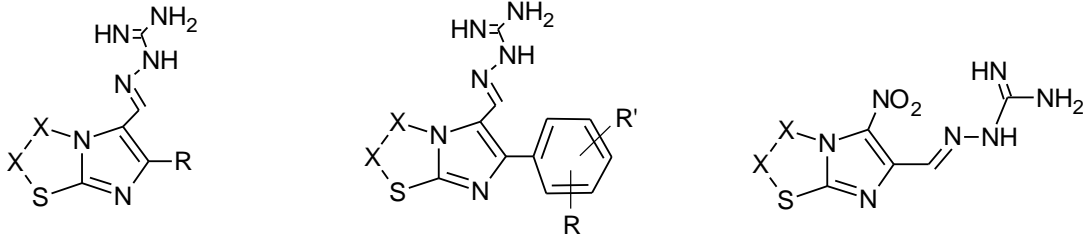
Aynı yıl Peterlin-Mašič ve ark. (93), aşağıda sentez basamakları gösterilen çeşitli 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini elde etmişlerdir.



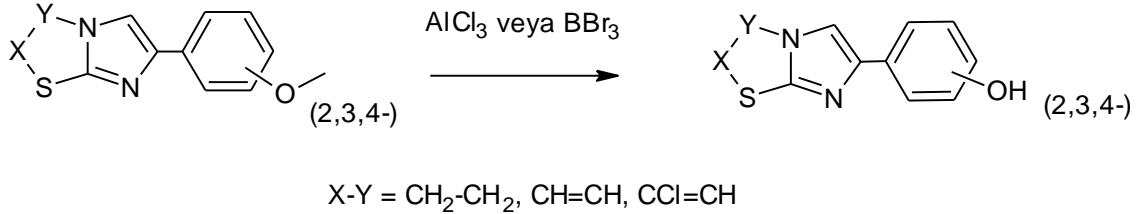
Yine 2000 yılında yapılan bir başka çalışmada Andreani ve ark. (94), 5-hidroksimetil türevlerinin fosfor pentaklorür ile reaksiyonu sonucu 5-klorometil türevlerini, ardından potasyum siyanür ile 5-siyanometil türevlerini elde etmişler, bu bileşikleri antisekretör aktivite yönünden incelemiş ve 5-siyanometil-6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin tavşan mide bezleri üzerinde önemli derecede antisekretör aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.



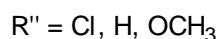
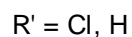
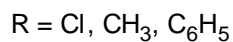
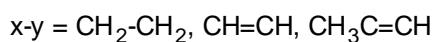
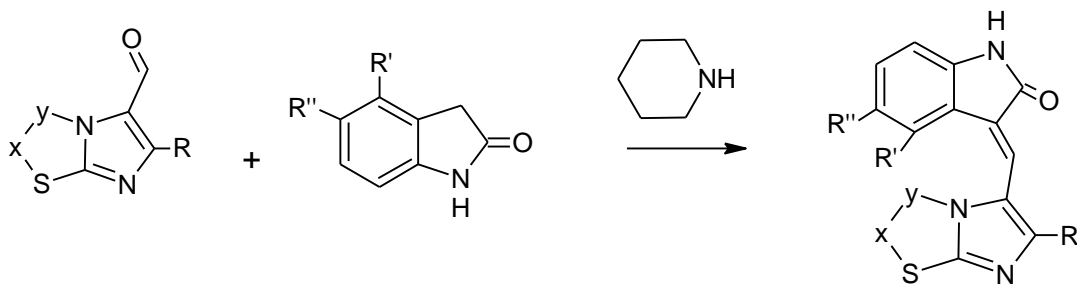
Andreani ve ark. (95), aynı yıl yürüttükleri bir diğer çalışmada bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol guanil hidrazonlarını sentezlemişler ve bileşiklerin antitümöral aktivitelerini test etmişlerdir. 3- veya 4-nitrofenil grubunu içeren türevlerin en güçlü etkiyi gösterdiği bulunmuş ayrıca yine bu türevlerin pozitif inotropik etkileri de incelenmiştir.



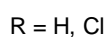
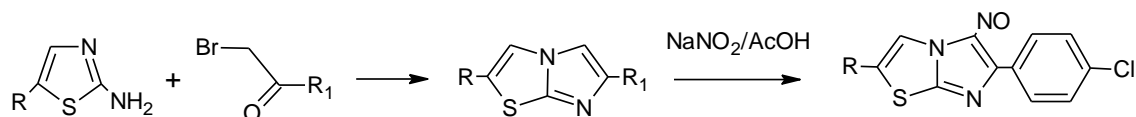
Andreani ve ark. (96), 2000 yılında yürüttükleri bir başka çalışmada potansiyel antiinflamatuvar ajanlar olarak çeşitli 6-(hidroksifenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezlemişler ve insan nötrofil fonksiyonları üzerine etkilerini araştırdıkları bileşiklerini antiinflamatuvar ajanlar olarak incelemişlerdir.



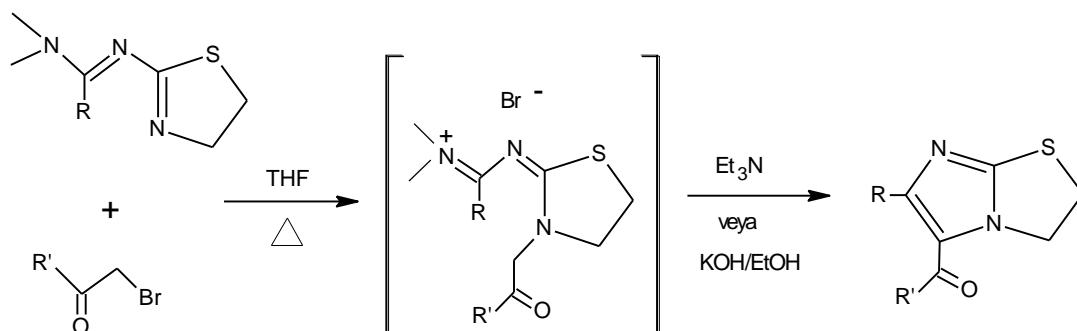
Andreani ve ark. (97) 2001'de de, piperidin varlığında çeşitli aldehid ve 2-indolinonlar arasında Knoevenagel Reaksiyonu sonucu 3-(5-imidazo[2,1-*b*]tiyazolimetilen)-2-indolinonları elde etmişler, bu yapıların *E/Z* izomerizmini NOE (Nükleer Overhauser Effekt) deneyleri ve X-ışını kristalografisi ile çalışmışlardır. Bileşiklerin antitümöral aktivitelerini test etmiş ve en aktif bileşiğin, 3-[(2,6-dimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)metilen]-5-metoksi-2-indolinon olduğunu bildirmişlerdir.



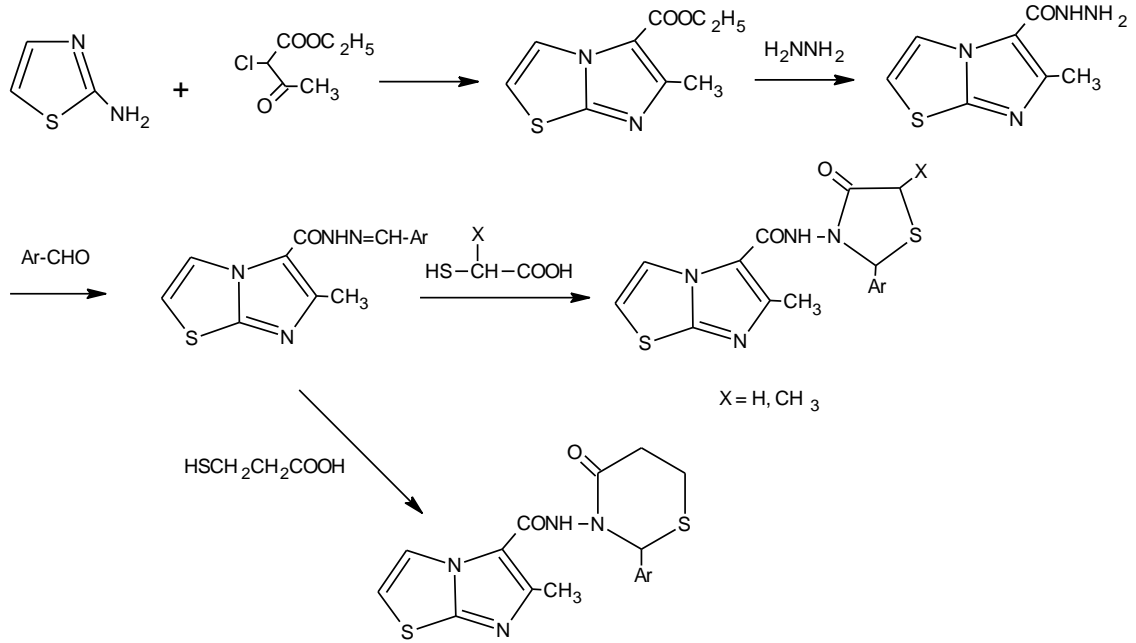
Andreani ve ark. (98), yine 2001 yılında 2-amino-5-klorotiyazol ve çeşitli bromoasetofenonları reaksiyona sokarak 2-kloroimidazotiyazol türevlerini hazırlamışlar ve bu yapıların antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır. 5-Nitrozo-6-p-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'un en güçlü antitüberküler aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



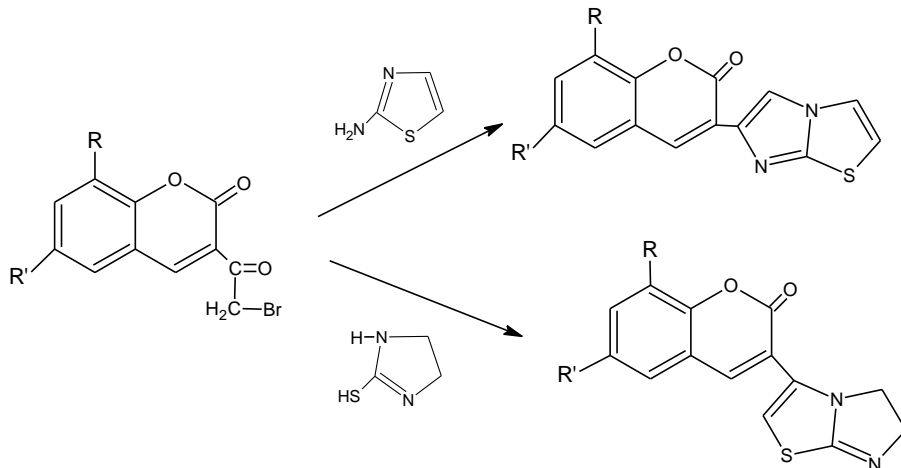
Aynı yıl Landreau ve ark. (99), N'-(4,5-dihidrotiyazol-2-il)-N,N-dimetilamidinlerin α -halojenoketonlar ile reaksiyona sokulması sonucu bir seri 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol bileşiğini elde etmişlerdir.



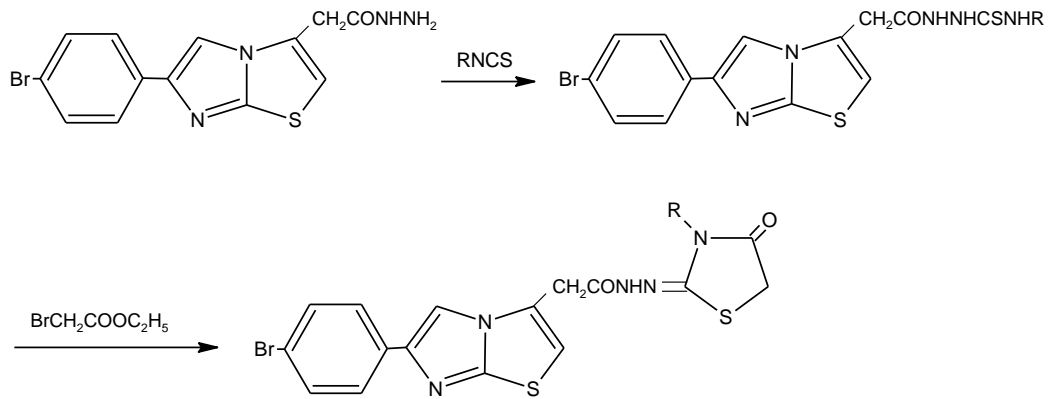
2002'de Cesur ve ark. (100), etil 6-metil imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat'ı hidrazin hidrat ile reaksiyona sokarak 6-metil imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid'i sentezlemişler ve bu yapı üzerinden imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemini taşıyan çeşitli aldehid-hidrazonlarını, 4-okso-1,3-tiyazolidinleri, 4-okso-1,3-tiyazinanları elde etmişlerdir. Bu bileşiklerin antimikobakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır.



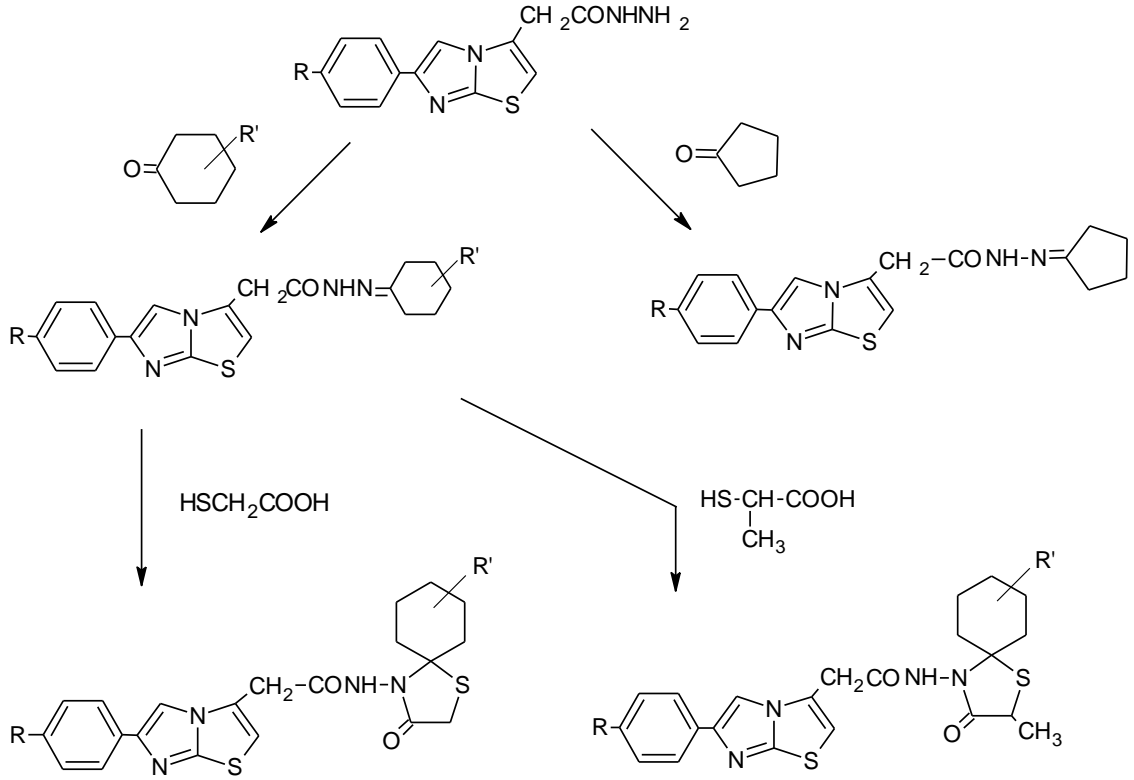
Aynı yıl Srimanth ve ark. (101), 3-(2-bromoasetil)kumarinlerin 2-aminotiyazol ve 2-merkaptimidazolün ile reaksiyonu sonucu sırası ile bir seri yeni 6-(2*H*-1-benzopiran-2-on-3-il)imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 3-(2*H*-1-benzopiran-2-on-3-il)-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol bileşiklerinin sentezini ve antikanser aktivitelerini bildirmişlerdir.



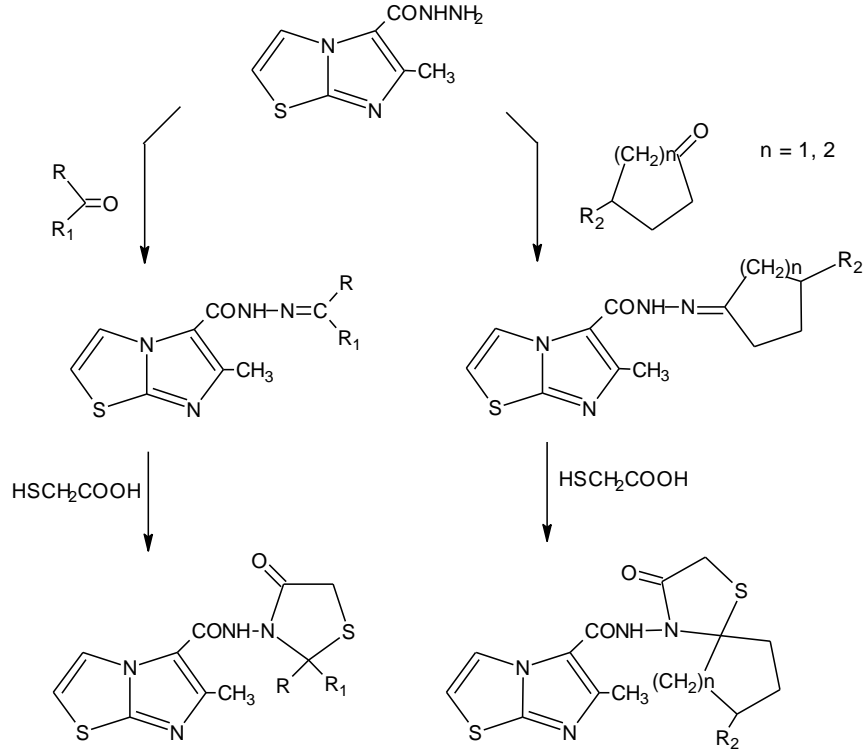
Yine 2002 yılında Ulusoy ve ark. (102), 6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazidinin alkil/arilisotiyosiyanatlarla reaksiyonu sonucu yeni bir seri 4-alkil/aril-1-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)-3-tiyosemikarbazidleri ve bu yapıların etil bromoasetat ile muamelesi sonucunda 3-alkil/aril-2-(((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)hidrazono)-4-tiyazolidinonları sentezlemişler ve bu bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir.



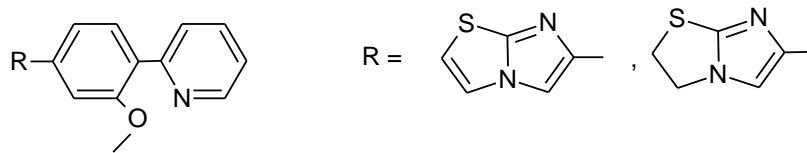
2002 yılına ait bir başka çalışmada ise Ulusoy (103), 6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidlerini sikloheksanonlar veya siklopentanon ile reaksiyona sokarak N²-sikloalkiliden-(6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidlerini sentezlemiş ve bu yapılar üzerinden tiyoglikolik veya tiyolaktik asid ile 4-[[[(6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil]amino]-4-aza-1-tiyaspiro[4.5]dekan-3-on yapılarını kazanmıştır. Antitüberküler aktivitelerini de araştırdığı bileşiklerin oldukça iyi düzeyde aktivite gösterdiğini saptamıştır.



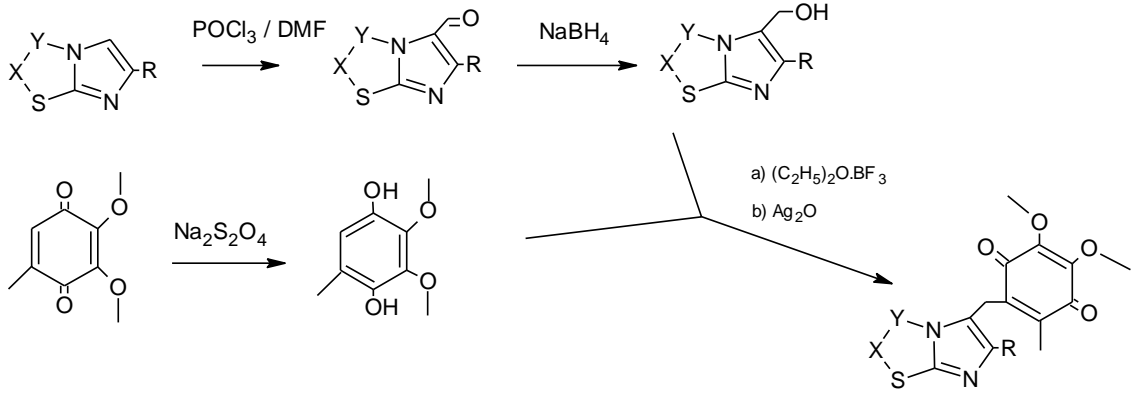
2004'te Ur ve ark. (104), hazırladıkları 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidleri çeşitli (alkil/sikloalkil)ketonlar ile muamele ederek karşı gelen 6-metil-N²-(alkiliden/sikloalkiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidleri elde etmişlerdir. Hidrazid hidrazonların merkaptasetik asid ile siklokondensasyonu veya bir diğer yöntem olarak 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid, merkaptasetik asit ve uygun bir keton karışımının reaksiyonu sonucu 3-[[[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-4-tiyazolidinon ve 4-[[[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan/[4.5]dekan-3-on yapılarını sentezlemişler ve tüm bileşiklerin antimikrobiyal ve antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır.



Aynı yıl Wang ve ark. (105), 6-(3-metoksi-4-(piridin-2-il)fenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol ve 6-(3-metoksi-4-(piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidro-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol'un de yer aldığı bir seri farklı halka yapısında güçlü ve seçici glutamat reseptör antagonistlerini sentezlemiş ve *in vitro* ve *in vivo* olarak aktivitelerini araştırmışlardır. 6-(3-Metoksi-4-(piridin-2-il)fenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol bileşiğinin ağrı, anksiyete ve ilaç bağımlılığı üzerine hayvan modellerinde ileri araştırmalarının yapılması için değerlendirildiği bildirilmiştir.



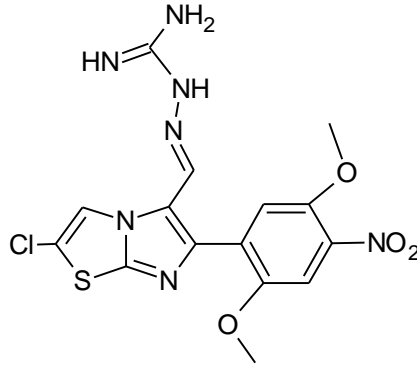
Andreani ve ark. (106), yine 2004'te bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemiş, bu yapıları mitokondrial membranlardaki NADH-ubikion redüktaz enziminin spesifik inhibitörleri olarak test etmişlerdir.



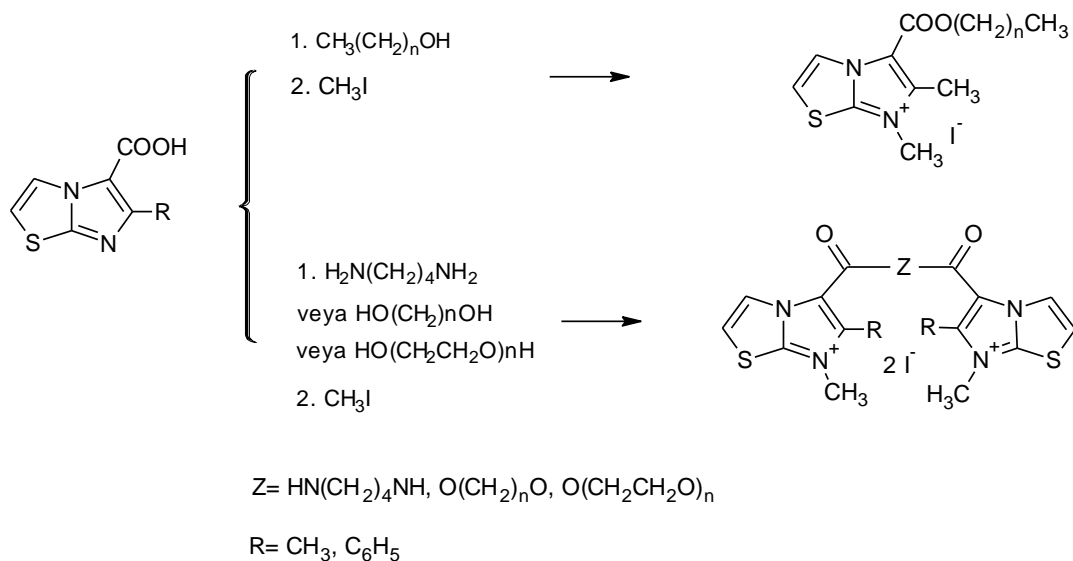
X-Y = CH=CH , CH₂-CH₂ , H₃CC=CH , ClC=CH

R = Cl, CH₃, C₆H₅

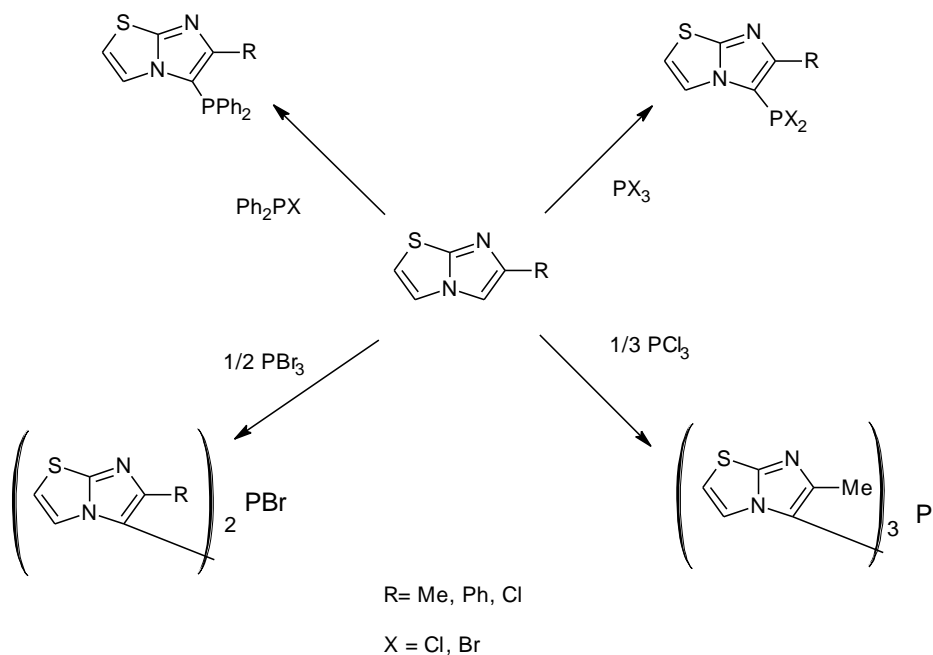
2005 Yılında Andreani ve ark. (107), imidazo[2,1-*b*]tiyazoller ve çeşitli heterosiklik sistemler üzerinden bir seri yeni guanilhidrazonu sentezlemişler ve bu yapıların antitümöral aktivitelerini incelemişlerdir. 2-Kloro-6-(2,5-dimetoksi-4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbalehid guanilhidrazon'un en iyi düzeyde aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



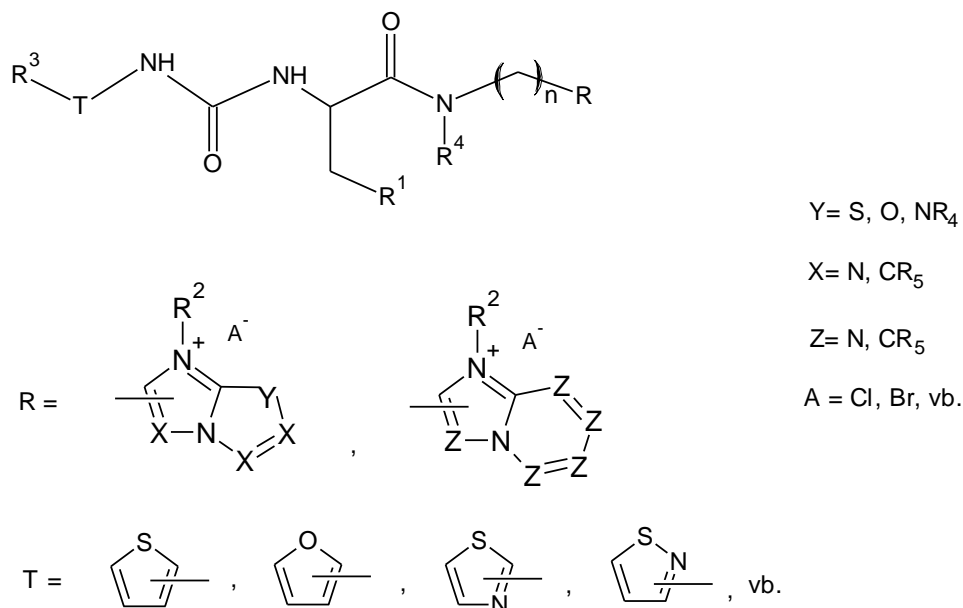
Yine Andreani ve ark. (108), 2005'te bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini tanımlamış ve asetilkolinesteraz inhibitörleri olarak test etmişlerdir. Katernize yapıda olan bileşiklerin bir çoğunun asetilkolinesteraz inhibitörü olarak önemli düzeyde aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.



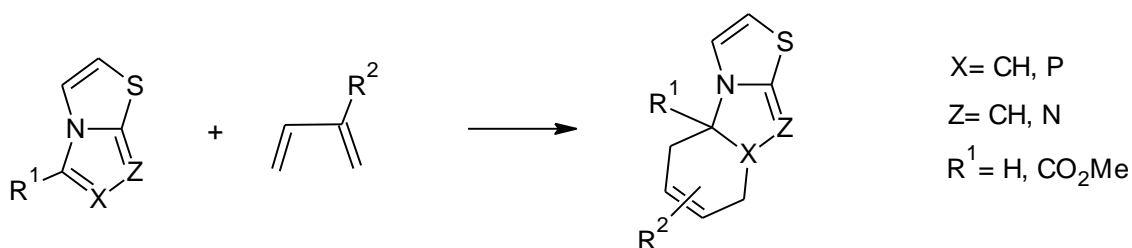
Yine 2005'te Zarudnitskii ve ark. (109), 6-sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin bazik ortamda fosfor(III) tuzları ile reaksiyonunun bölge seçici olarak ilerlediğini ve 5-fosfinoimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini verdiğini bildirmişlerdir. Bu bileşiklerin alkilleyici ajana bağlı olarak fosfor veya heterosiklik azot atomu üzerinden seçici olarak alkilenmesiyle çeşitli türevlerini elde etmişlerdir.



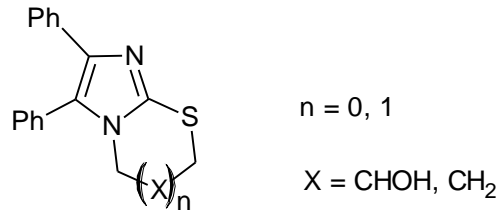
2006'da Busch-Petersen ve ark. (110), yeni muskarinik asetilkolin reseptör antagonistleri olarak bir seri kondanse heteroaromatik aminlerin katerner amonyum tuzlarının sentezini, farmasötik formülasyonlarını, bileşiklerin hazırlanma metodlarını ve muskarinik asetilkolin reseptörlerinin eşlik ettiği hastalıklardaki kullanımını içeren çalışmalarını bildirmişlerdir.



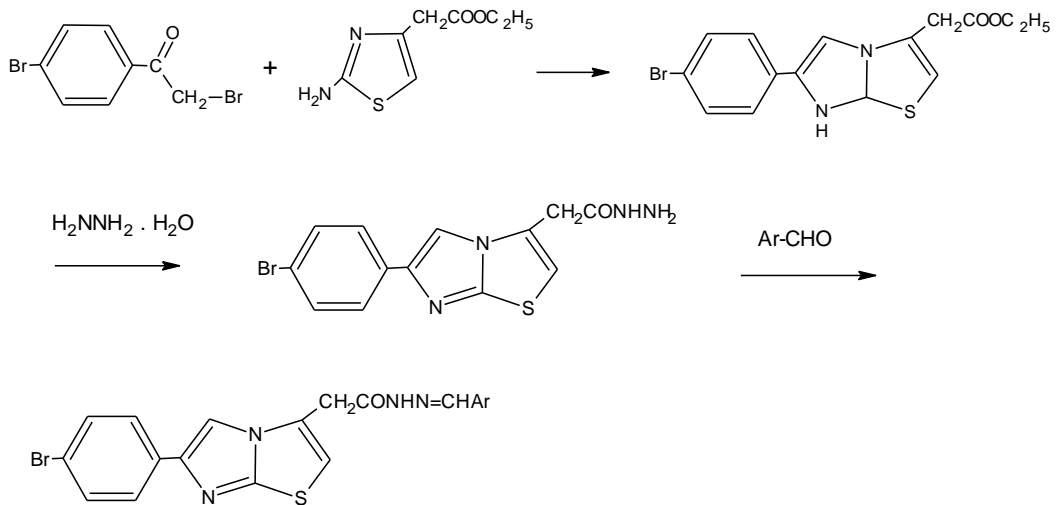
Aynı yıl Bansal ve ark. (111), azofosfollerin Diels-Alder (DA) Reaksiyonlarındaki bölge seçiciliğinin (meta/para) ve stereoseçiciliklerinin (endo/ekso) kaynağını araştırmak üzere imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının bir non-fosfor analoguna ait DA Reaksiyonu da dahil on tane model reaksiyon üzerinde çalışmışlardır.



2007'de Ashry ve ark. (112), 4,5-difenilimidazol-2-tiyon'dan hareketle imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin sentezini bildirmişlerdir. Kullanılan konvansiyonel ve mikrodalga metodlarından elde edilen sonuçların karşılaştırılması sonucu mikrodalga metodunun konvansiyonel metoda göre daha kısa sürede daha yüksek verim sağladığı bulunmuştur.

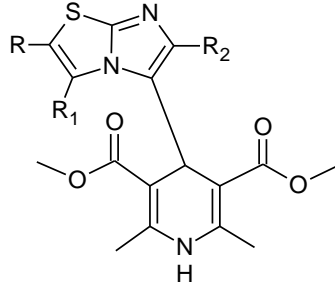


Aynı yıl Gürsoy ve Ulusoy Güzeldemirci (113), bir seri yeni [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid arilidenhidrazidleri sentezlemiş ve tüm bileşiklerin antitümöral aktivitelerini incelemişlerdir.

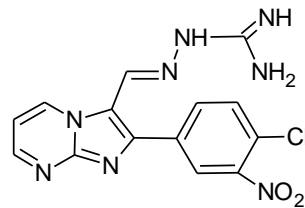
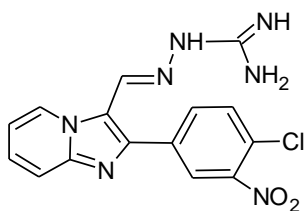
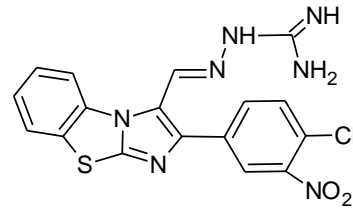
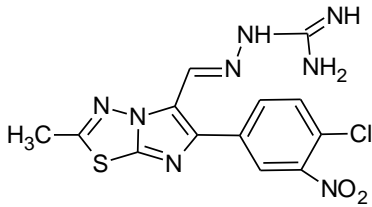
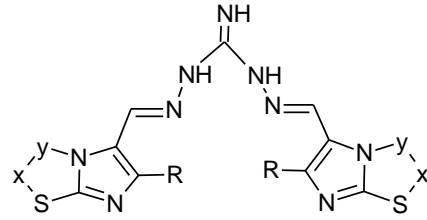
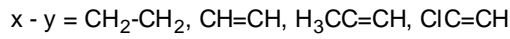
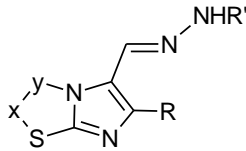


2008 Yılında Budriesi ve ark. (114), bir seri 4-imidazo[2,1-*b*]tiyazol-1,4-dihidropiridin'i sentezlemişler, kardiyak dokularda ve düz kaslardaki (vasküler ve nonvasküler) fonksiyonel *in vitro* deneylerini yapmışlardır. Yeni bileşiklerin bağlanma özellikleri araştırılmış ve 4-aril-dihidropiridinlerin kendine has farmakolojik davranışa sahip L-tipi kalsiyum kanal blokörleri olduğu bildirilmiştir. İmidazo[2,1-*b*]tiyazol sisteminin dihidropiridin yapı iskeletine nonvasküler dokulara karşı yüksek seçicilikle

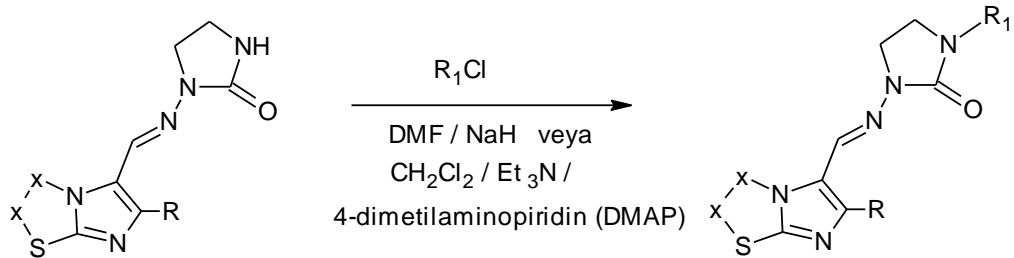
birlikte inotropik ve/veya kronotropik kardiyovasküler aktivite kazandırdığı bulunmuştur. Bileşiklerin gözlenen farmakolojik davranışlarına dayanılarak, kardiyak hipertrofi ve iskemi gibi spesifik kardiyovasküler patolojilerin tedavisinde ümit verici ajanlar olabileceği belirtilmiştir.



Aynı sene Andreani ve ark. (115), 6-süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol guanilhidrazonlarını ve analoglarını sentezlemişler, bunun yanında 5-konumunda farklı bir temel zincire sahip bir seri bileşik de hazırlamışlardır. Ayrıca imidazotiyazol sistemindeki tiyazol halkasının değiştirilmesini değerlendirmişlerdir. Yeni hazırlanan tüm bileşiklerin antitümöral aktiviteleri incelenmiş ve seçilen bazı bileşiklerin hücre döngüsüne, apoptozise ve mitokondriye olan etkilerine bakmak üzere ek biyolojik çalışmalar yürütülmüştür.



Yine 2008'de Andreani ve ark.nın (116), yürüttükleri bir diğer çalışmada bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi elde edilmiş ve bu bileşikler potansiyel asetilkolinesteraz ve butiril kolinesteraz inhibitörleri olarak test edilmiştir.

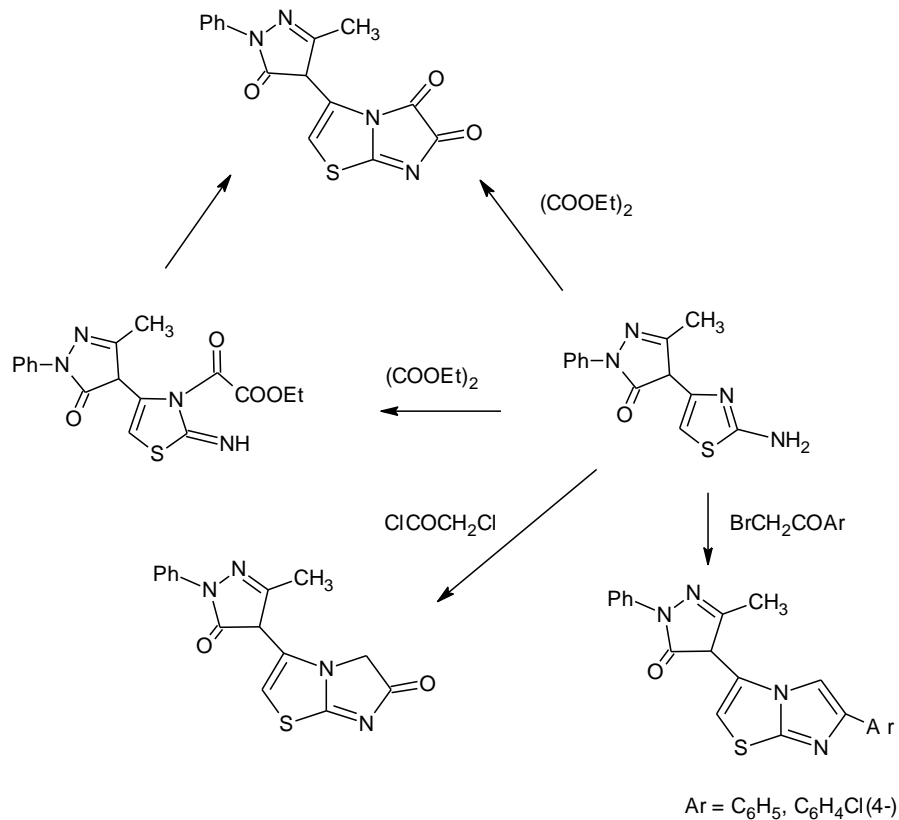


x - x = CH=CH, CH₂-CH₂

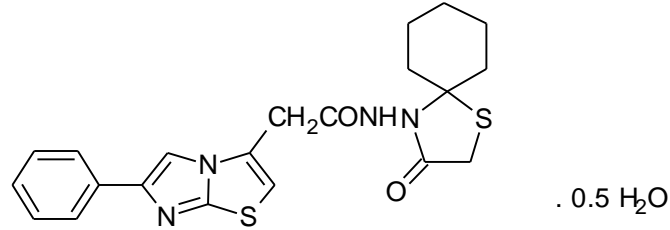
R = Cl, Ph, Me

R₁ = COMe, CoPh, CH₂Ph

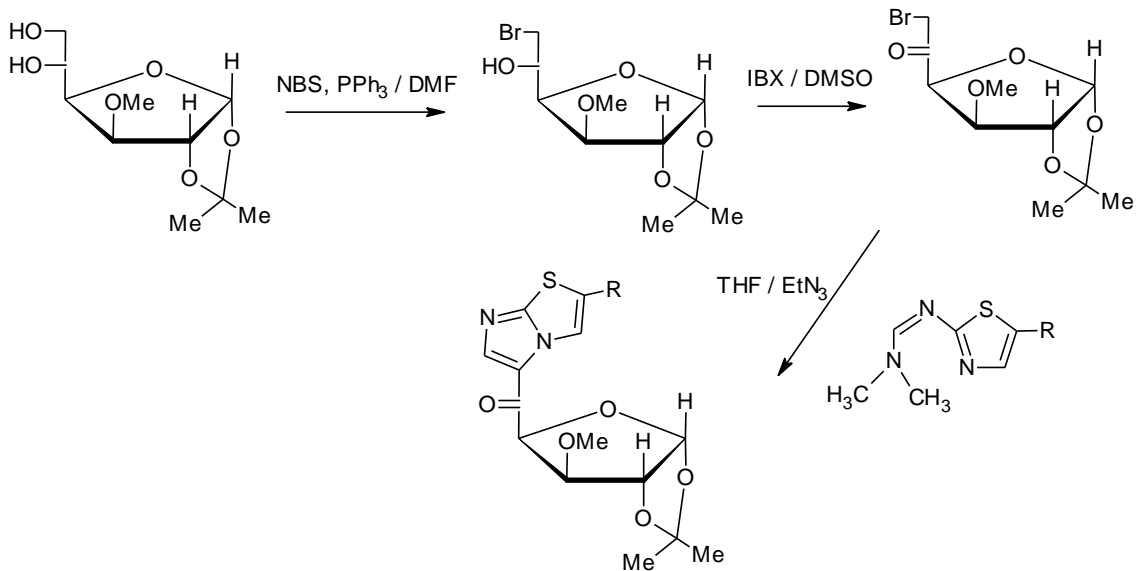
2008'de Youssef ve ark. (117), başlangıç maddesi olarak 4-(2-aminotiyazol-4-il)-3-metil-5-okso-1-fenil-2-pirazolin bileşiğini kullanarak çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir.



Yine 2008’de Akkurt ve ark. (118), N-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-3-asetamid hemihidrat bileşiğine ait X-ışını kristalografisi çalışmalarında, imidazotiyazol halka sistemlerinde sikloheksan halkalarının sandalye konformasyonunu benimsediğini bildirmişlerdir.



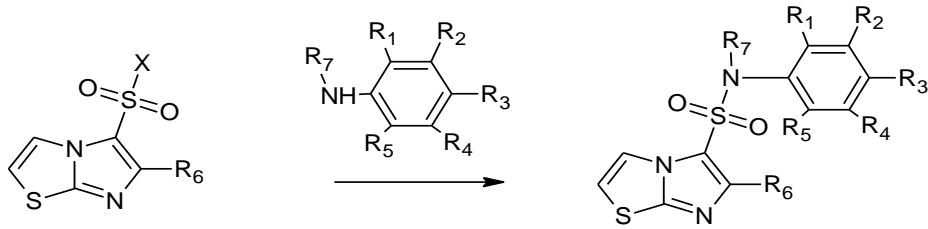
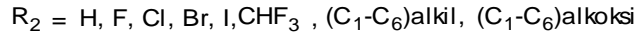
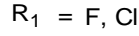
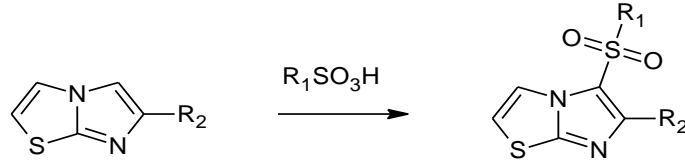
Aynı yıl Barradas ve ark. (119), başlangıç maddesi olarak karbohidratları kullanarak çeşitli 1,2,4-triazol-3-tiyon, 1,3,4-oksadiazol ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemişler, Dengue ve Junin virüslerine karşı antiviral aktivitelerini incelemişlerdir.



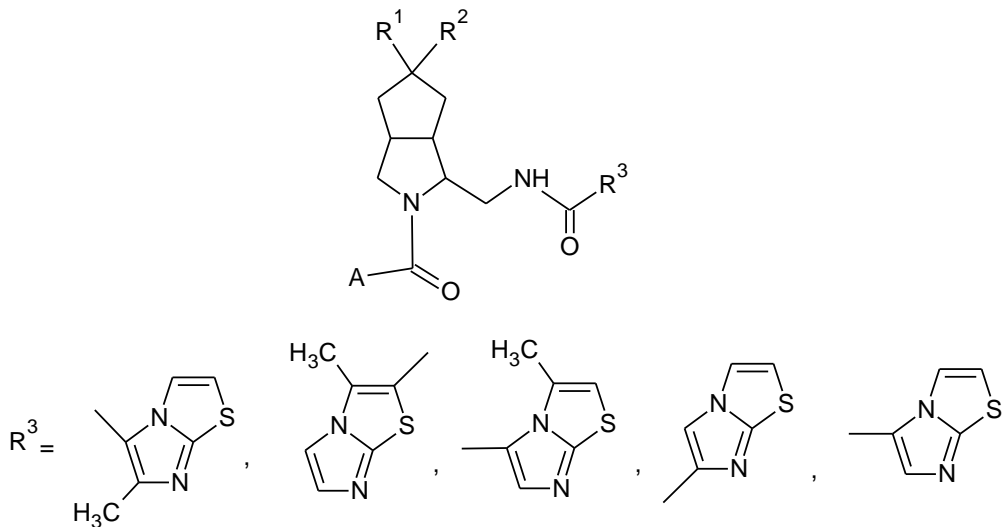
R= -COC₆H₅, -COC₆H₄Br-p

NBS =N-bromosüksinimid

IBX =1-hidroksi-1,2-benziodoksol-3(1H)-on-1-oksid

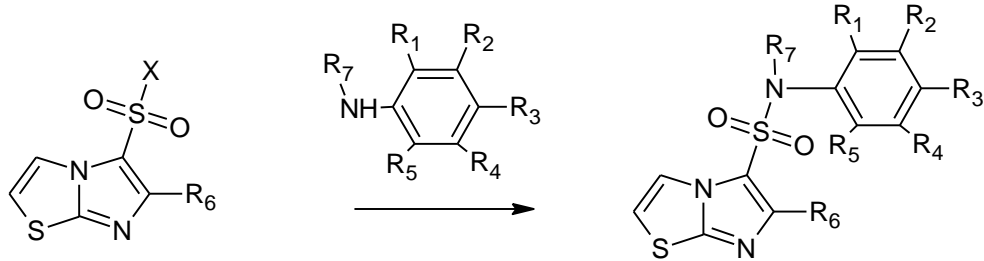


Aynı yıl Aissaoui ve ark. (123), bir seri 3-aza-bisiklo[3.3.0]oktan türevlerini sentezlemişler, çeşitli farmasötik formülasyonlarını, *in vitro* oreksin reseptör antagonistik aktivitelerini, psikiyatrik ve nörolojik bozukluklar gibi oreksin reseptörü ile ilişkili hastalıklardaki kullanımlarını incelemişler ve bu bileşiklerin bir kısmının R^3 konumunda imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasını kullanmışlardır.

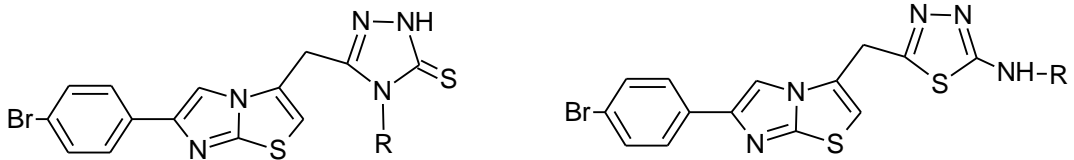


Yine 2009'da Mas-Prió ve Torrens-Jover tarafından yürütülen bir patent çalışmasında (124), çeşitli N-imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-sülfonamid türevleri hazırlanmış,

bu bileşiklerin serotonin 5-HT₆ (5-hidroksitriptamin) reseptörüne olan afiniteleri, anksiyete, depresyon, obezite ve tip-2 diyabet gibi 5-HT₆ ile ilişkili hastalıkların profilaksisi ve tedavisinde kullanımları incelenmiştir.

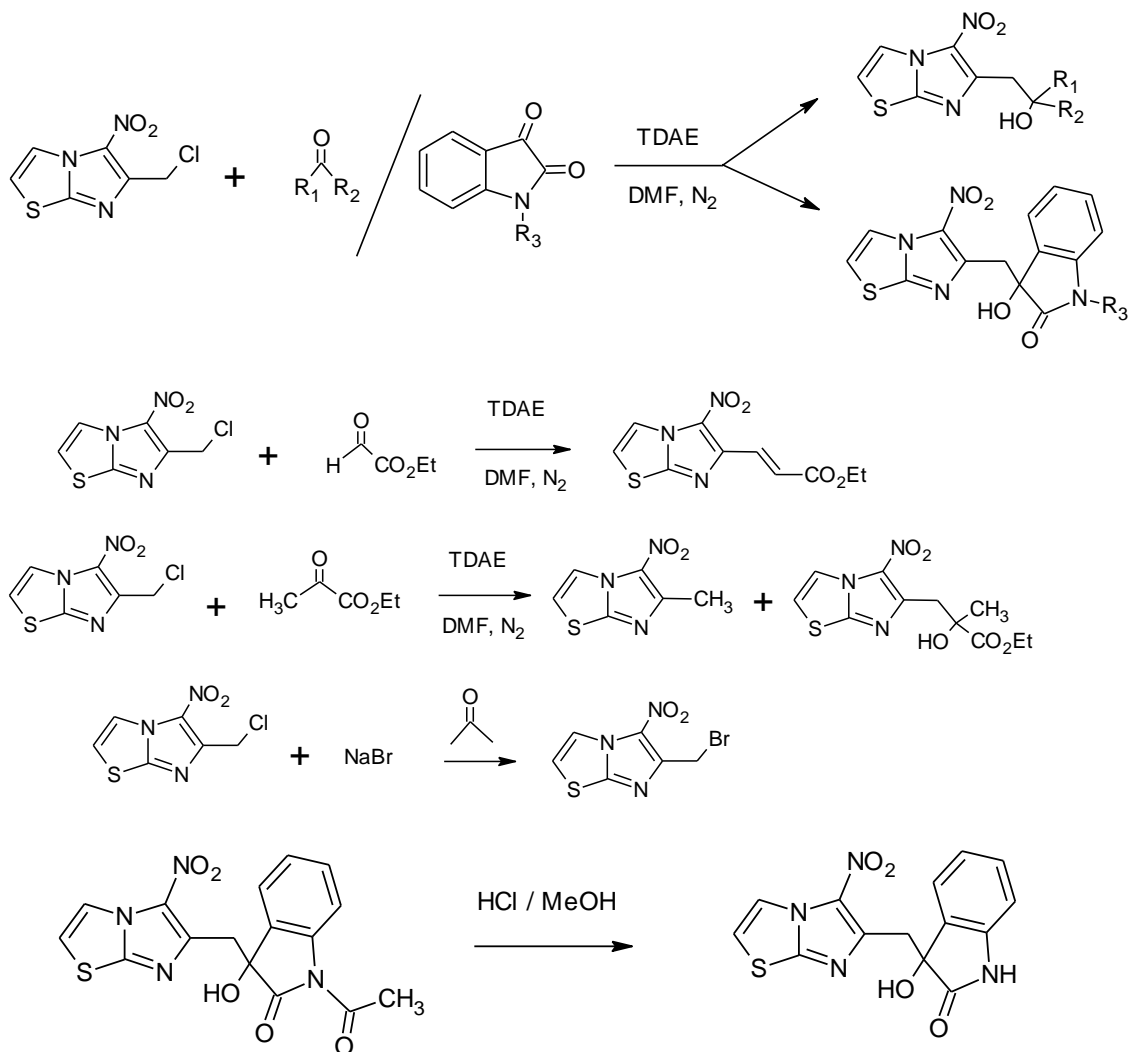


2010'da Ulusoy Güzeldemirci ve Küçükbaşmacı (125), bir seri 4-alkil/aril-2,4-dihidro-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 2-alkil/arilamino-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antitüberküler aktivitelerini incelemişlerdir.



R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH₂CH=CH₂, C₆H₅, C₆H₄Br(4-), C₆H₄Cl(4-), C₆H₄CH₃(4-)

2010 yılındaki bir diğer çalışmada ise Juspin ve ark. (126), bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini Tetrakis(Dimetil-Amino)Etilen (TDAE) kullanarak hazırlamışlar ve gram(+) ve gram(-) 4 farklı bakteri ve 4 farklı Candida türüne karşı antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir.



2.2. Hidrazid – Aldehyd Hidrazonlar

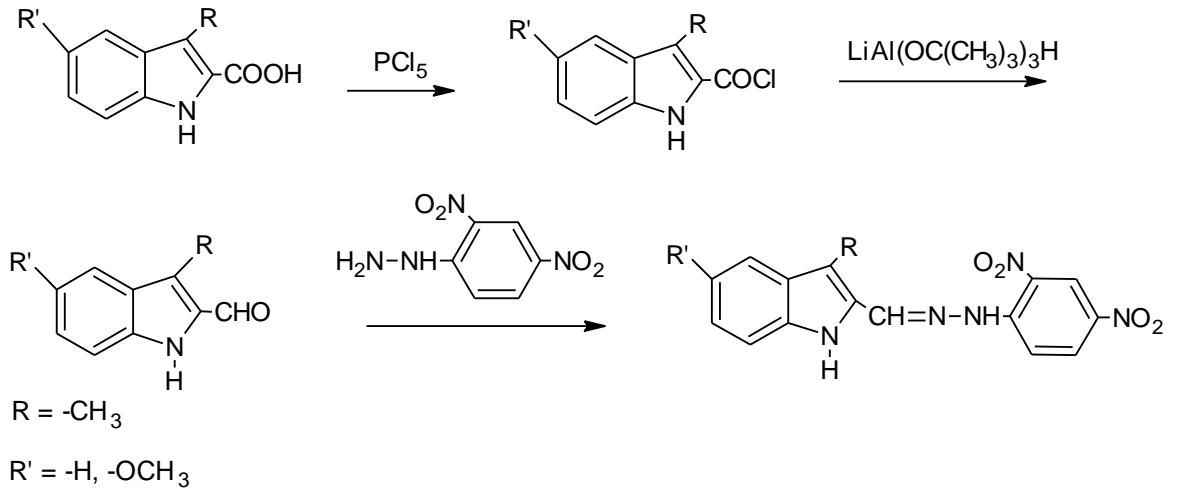
1953'te Yale ve ark. (127), çok sayıda alifatik, aromatik ve heterosiklik karboksilik asid hidrazidini çeşitli aldehid ve ketonlarla kondanse ederek hidrazon türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin antitüberküler aktivitelerini incelemişlerdir.

Yine 1953'te McMillan ve ark. (128), isonikotinic asid hidrazidini aldehid ve ketonlarla reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini hazırlamışlar ve bu yapıları antitüberküler aktivite yönünden araştırmışlardır.

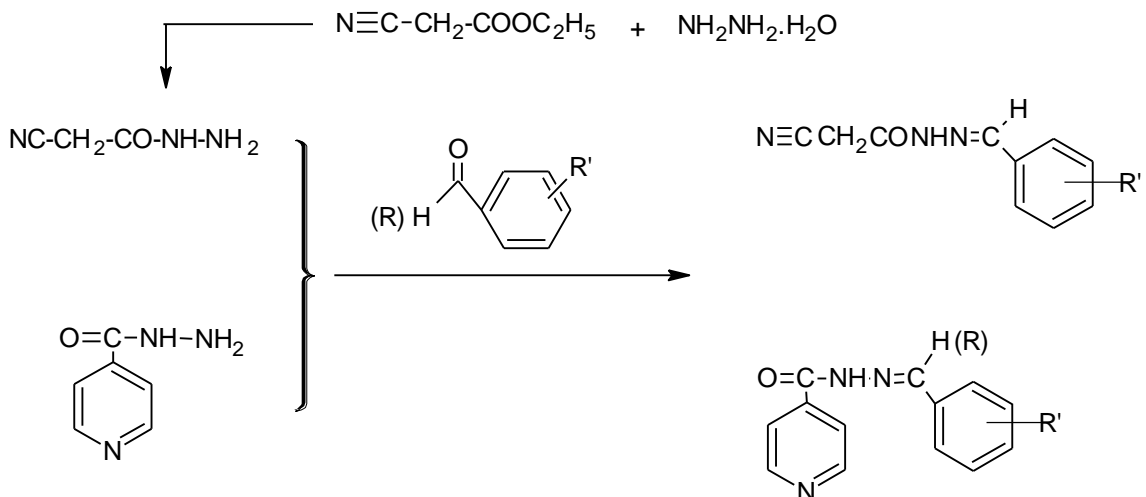
1954 senesinde Sah ve Peoples (129), yürüttükleri benzer bir çalışmada isonikotinic asid hidrazidinin çeşitli aldehid ve ketonlarla verdiği birçok isonikotinil hidrazonlarının *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı *in vivo* olarak yüksek

aktivite gösterdiğini ve Streptomisin'den daha etkili olduğunu, ayrıca isonikotinic asid hidrazid'ine göre daha az toksik olduğunu bildirmişlerdir.

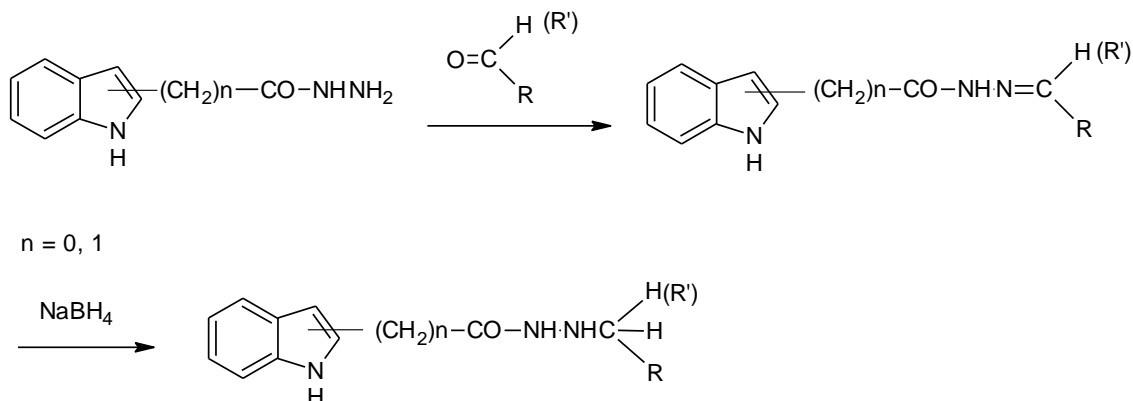
1959'da Sato ve Matsumoto (130), indol-2-karboksilik asidlerin fosfor pentaklorür ile reaksiyona girmesi sonucu elde edilen asid klorürlerini lityum tritersiyebutoksialüminyumhidrür ile muamele ederek 3-metilindol-2-karboksaldehid ve 3-metil-5-metoksiindol-2-karboksaldehid'i kazanmışlar ve bu yapılardan hareketle 2,4-dinitrofenilhidrazonlarını sentezlemişlerdir.



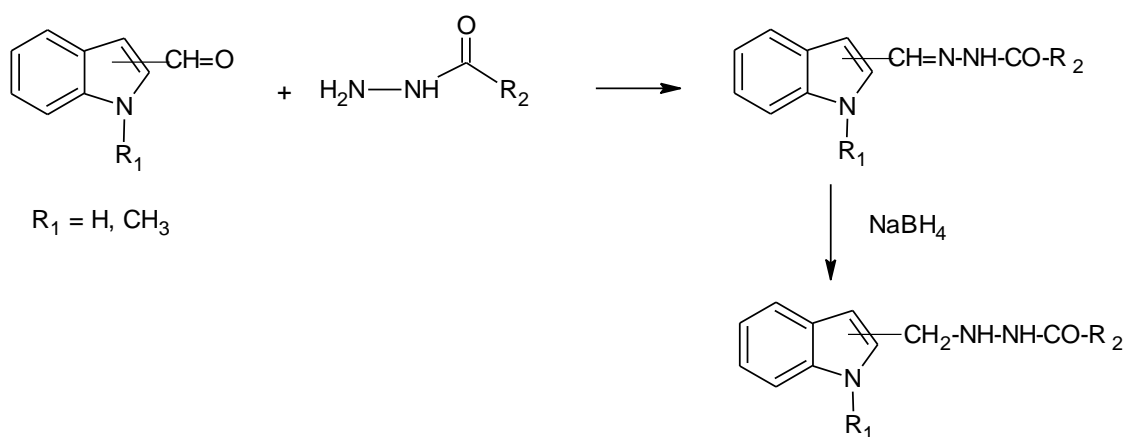
1964'te Chakravarty ve ark. (131), etil siyanoasetat ile hidrazin hidrat'ın reaksiyonu sonucu elde ettikleri siyanoasetik asid hidrazidi ile isonikotinic asid hidrazidini çeşitli aldehid veya ketonlar ile muamele ederek isonikotinoil ve siyanoasetil hidrazonlarını kazanmışlardır. Bileşiklerin *in vitro* ve *in vivo* antitüberküler aktiviteleri değerlendirilmiştir.



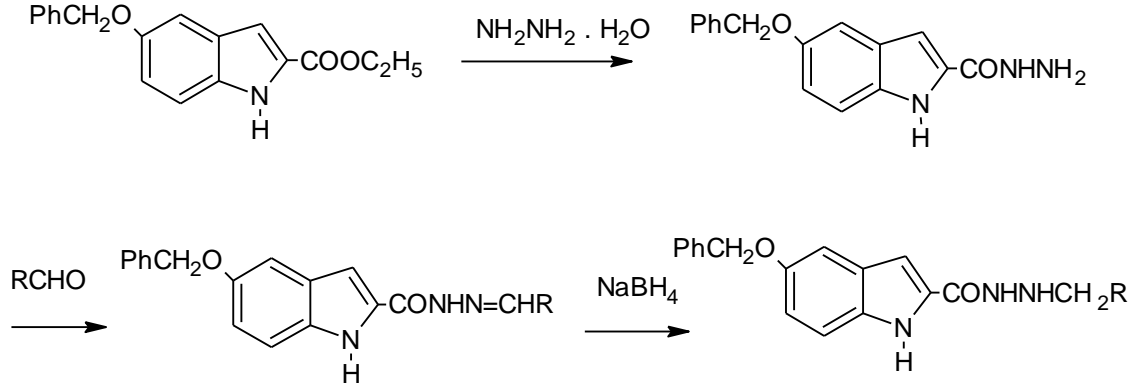
1966 Yılında Alemany ve ark. (132), indol-2/3-karboksilik asid hidrazidlerini ve indol-3-asetik asid hidrazidini aldehid ve ketonlarla reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini elde etmişler, ardından bu yapıların sodyum borohidür ile redüksiyonu sonucu hidrazin türevlerini kazanmışlardır. Bileşiklerin *in vitro* monoaminoksidaz inhibitör etkileri araştırılmıştır.



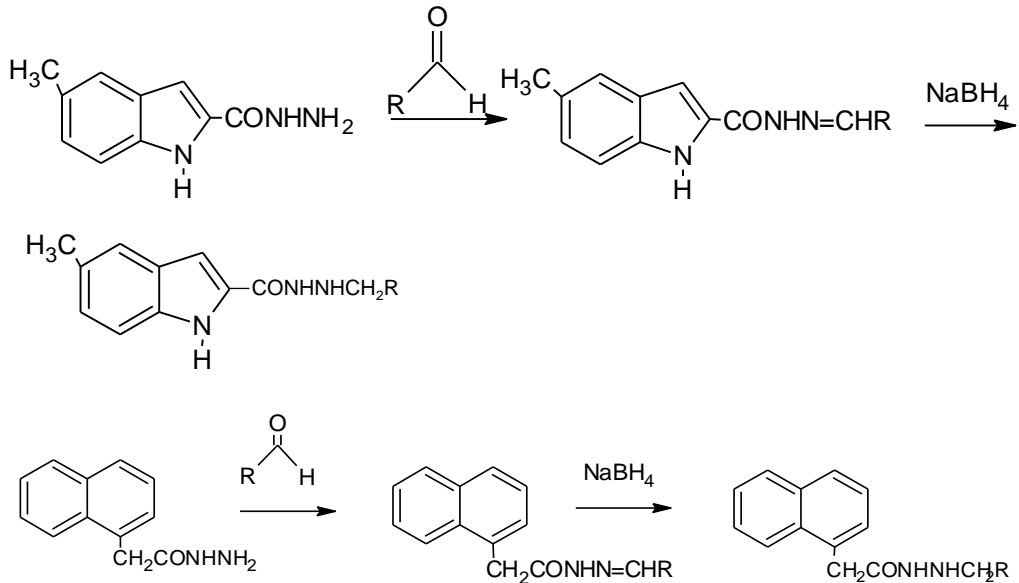
1967'de Alemany ve ark. (133), bir önceki çalışmalarına benzer olarak indol-2/3-karboksaldehidleri ve 1-metilindol-2-karboksaldehid'i çeşitli karboksilik asid hidrazidleriyle reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini kazanmışlar, ardından yine sodyum borohidür ile redüklemiş ve bileşikleri *in vitro* monoaminoksidaz inhibitör etki yönünden incelemişlerdir.



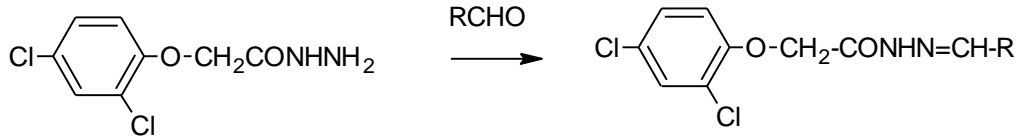
1969'da Fernández Alvarez ve Monge Vega (134), etil 5-benziloksiindol-2-karboksilat'ı hidrazin hidrat ile reaksiyona sokarak 5-benziloksiindol-2-karbohidrazid'i sentez etmişler, ardından bu bileşiği aldehidlerle kondanse ederek hidrazon türevlerini kazanmışlardır. Hidrazonların sodyum borohidrürle redüksiyonu sonucu elde edilen bileşiklerin psikofarmakolojide yararlı olduğu bildirilmiştir.



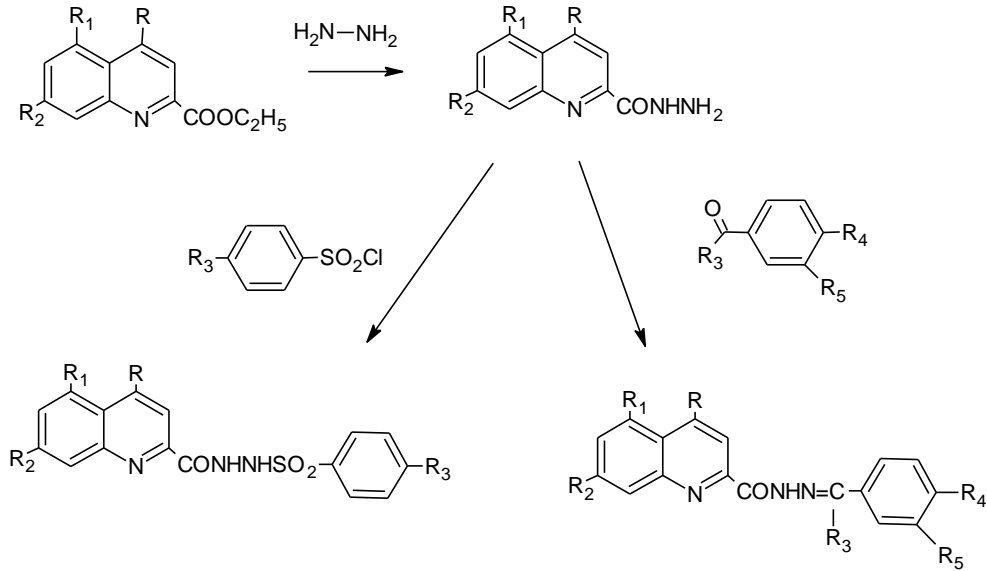
1973'te yine Monge Vega ve Fernández Alvarez (135), 5-metilindol-2-karbohidrazid ve 1-naftilmetilkarbohidrazid'in çeşitli aldehidlerle reaksiyonu sonucu elde ettikleri hidrazonları sodyum borohidrür ile redükleyerek hidrazid türevlerini hazırlamışlar ve bu yapıların İproniazid'e oranla 1-40 kat daha güçlü monoamin oksidaz inhibitörü aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.



1974'te Ram ve Pandey (136), 2,4-diklorofenoksiasetohidrazid ile çeşitli aril aldehidlerin kondensasyonu sonucu, N'-ariliden(2,4-diklorofenoksi)asetohidrazidleri sentezlemişler, bileşiklerin *Aspergillus niger*'e karşı antifungal aktivitelerini araştırmışlardır.

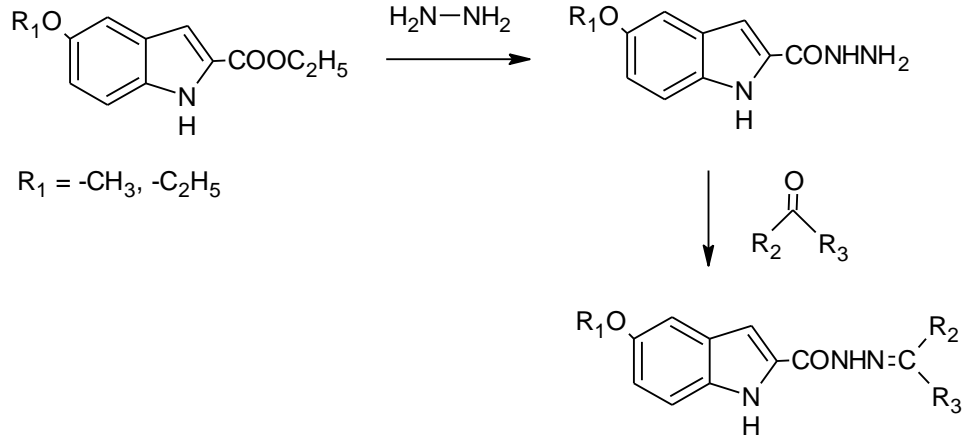


1975'te Koruncev ve ark. (137), sübtitüe kinolin-2-karboksilik asid etil esterlerinin hidrazin ile reaksiyonu sonrası hidrazid türevlerini elde etmişler, ardından bu bileşiklerden hareketle sülfonilhidrazidlerini ve çeşitli hidrazon türevlerini kazanmışlardır. Bileşiklerin bakteriyostatik ve tüberkülostatik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.



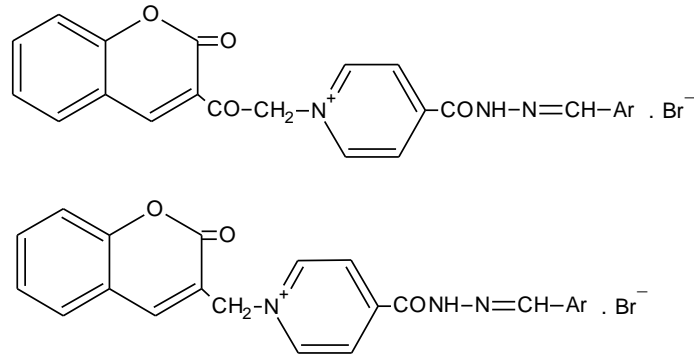
Aynı yıl Fernández Alvarez ve Monge Vega (138), 5-alkoksiindol-2-karboksilik asid etil esteri üzerinden hidrazin ile 5-alkoksiindol-2-karbohidrazid'i, ardından bu yapının çeşitli aldehid ve ketonlarla muamelesi sonucu hidrazon türevlerini elde

etmişlerdir. Bu yapıların *in vitro* monoamin oksidaz inhibitörü etki gösterirken *in vivo* antidepresan, analjezik ve antiinflamatuvar etki taşıdıkları bildirilmiştir.

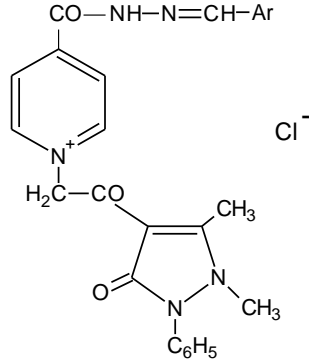


1976'da Somasekhara ve ark. (139), arilsülfonilasetik asid hidrazidlerinden sinnamaldehid, salisilaldehid ve 5-nitrofurfural ile hidrazid-hidrazon türevlerini hazırlamışlar ve antibakteriyel ve antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır. 5-Nitrofurfuriliden türevlerinin önemli antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

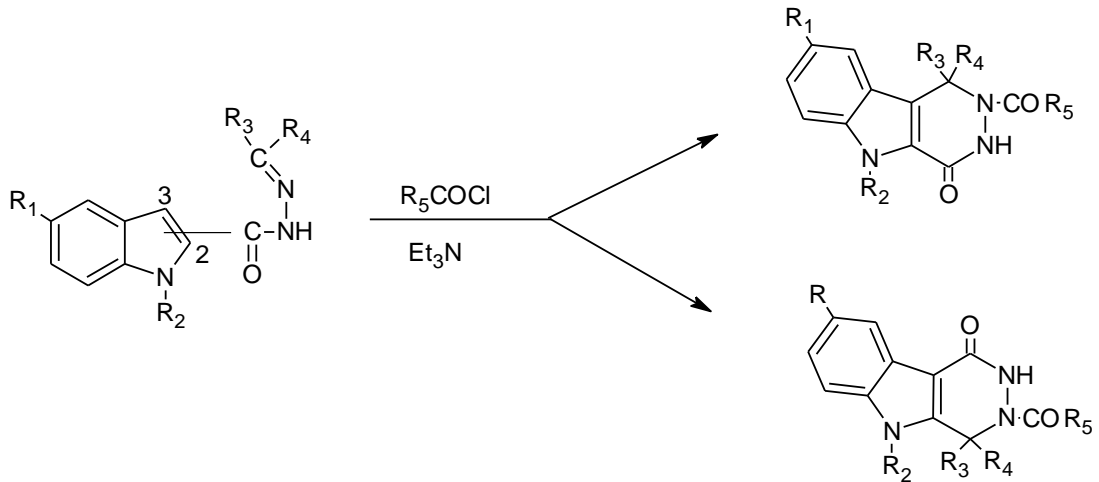
1978'de Gürsoy (140), 3-(ω-bromoasetil)kumarin'i ve 3-bromometilkumarin'i değişik arilidenisoniazid türevleri ile etanollü ortamda ısıtarak katerner yapıdaki bileşikleri hazırlamış ve maddeleri tüberkülostatik aktivite yönünden incelemiştir. Elde edilen yapıların aktif oldukları saptanmıştır.



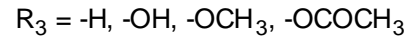
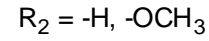
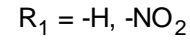
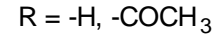
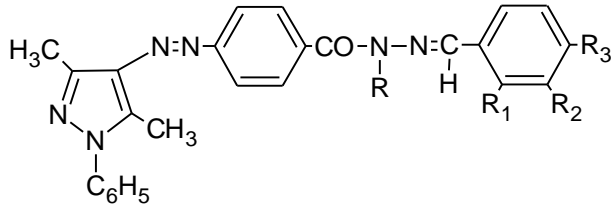
1979'da Ateş ve ark. (141), klorometil antipiril keton ile arilidenisoniazidin etanollü çözeltileri karışımını geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 4-(arilidenhidrazinokarbonil)-N-(4-antipiroilmetil)piridinyum klorür türevlerini hazırlamışlar ve sentezlenen bileşiklerin tüberkülostatik etkilerini araştırmışlardır.



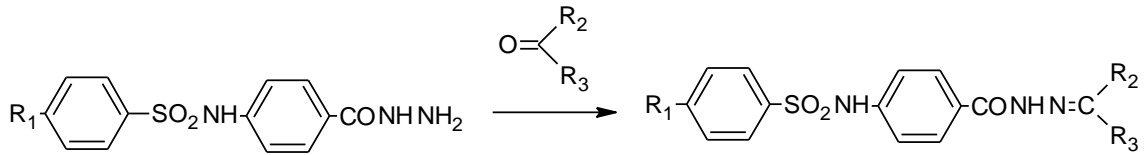
1980 yılında Monge Vega ve ark. (142), 2/3-indolkarbohidrazonların bir açıl halojenür ile trietilamin varlığında reaksiyona sokulması sonucu 1/4-okso-1,2,3,4-tetrahidro-5H-piridazino[4,5-*b*]indol türevlerini elde etmişlerdir.



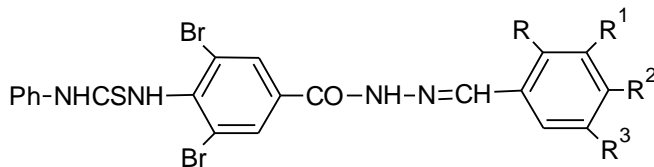
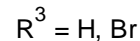
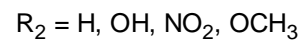
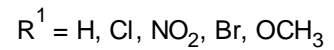
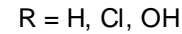
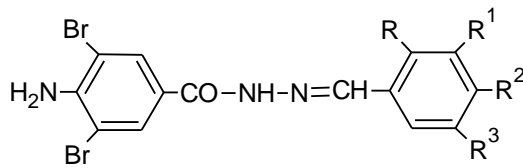
1981'de Rollas (143), 4-[(1-fenil-3,5-dimetilpirazol-4-il)azo]benzohidrazidi çeşitli aromatik aldehydlerle reaksiyona sokarak hidrazid-hidrazon türevlerini sentezlemiş, ardından bazı türevleri asetik anhidridle etkileştirerek N¹-asetil türevlerini de elde etmiştir.



1983'te Husain ve ark. (144), N-[4-(hidrazinokarbonil)fenil]-4-sübstitüe benzensülfonamidlerle çeşitli aldehid ve ketonların kondensasyonu sonucu hipoglisemik aktiviteye sahip hidrazon yapılarını kazanmışlardır.

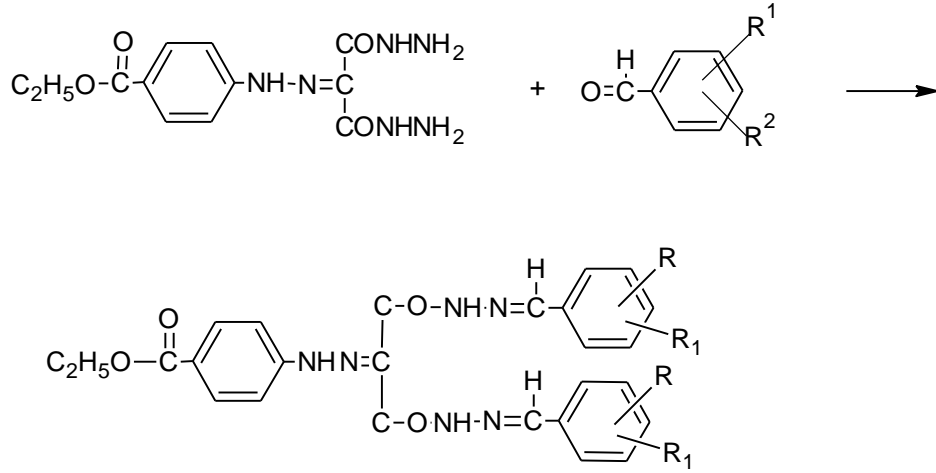


1984'te Dave ve ark. (145), N²-sübstitüe benziliden-4-amino-3,5-dibromobenzohidrazidlerini ve N²-sübstitüe benziliden-3,5-dibromo-4-feniltiyüreido-benzohidrazidlerini hazırlamışlar ve bileşiklerin antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır.

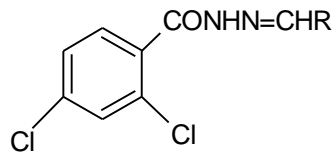


1986'da Çapan ve Ergenç (146), p-karbetoksifenil hidrazonomesoksalik asid dihidrazidinin çeşitli aromatik aldehidler ile kondensasyonu sonucu N²,N^{2'}-

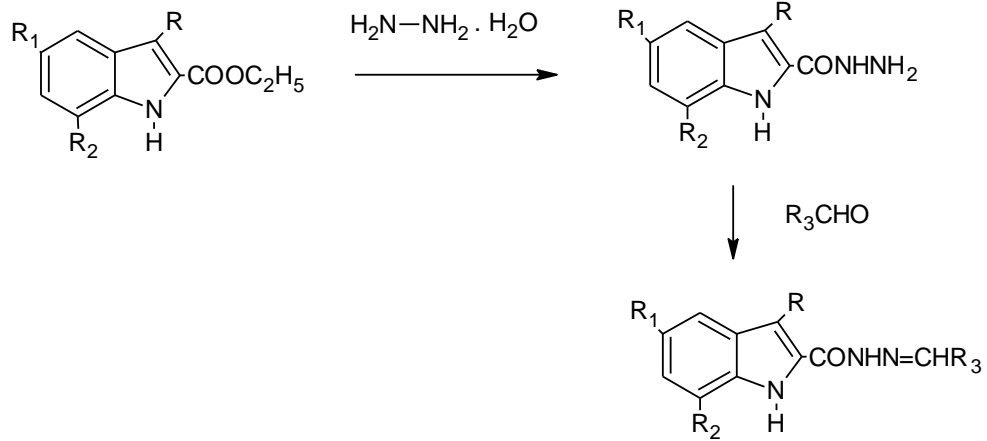
dinonsüstitüe/süstitüe benzilidendihidrazid türevlerini sentezlemişler ve bileşikleri antitüberküler aktivite yönünden değerlendirmiş, ancak kayda değer bir aktivite saptanamadığını bildirmişlerdir.



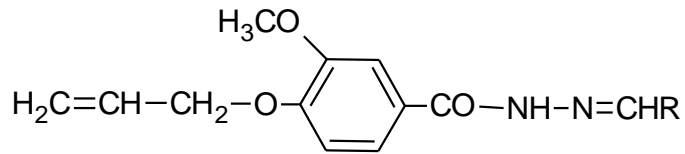
Aynı yıl Dutta ve ark. da (147), etil 2,4-diklorobenzoat ile hidrazin hidrat'ın reaksiyonu sonucu 2,4-diklorobenzohidrazid'i elde etmişler, ardından bu yapının alkil/aril/aralkil aldehydlerle kondensasyonu ile hidrazonlarını kazanmışlardır. Elde edilen bazı bileşiklerin iyi fungitoksik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.



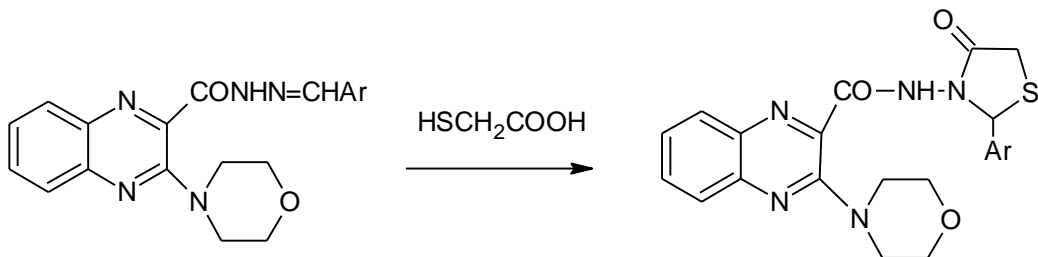
Yine 1986'da Sinnur ve ark. (148), etil 3,5,7-trisüstitüe indol-2-karboksilatların hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu indol-2-karboksilik asid hidrazidlerini elde etmişler, ardından bu yapıların aldehydlerle kondensasyonu sonucu hazırlanmış olan hidrazonlar da dahil bir seri yeni türevleri sentezlemişlerdir. Bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir.



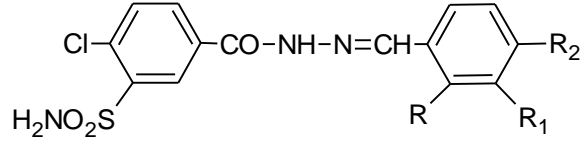
1987'de Bux ve ark. (149), 3-metoksi-4-allyloksibenzaldehidin oksidasyonu ile karboksilik asid türevini hazırlamışlar, ardından konsantre sülfirik asidli ortamda etanol ile esterleştirmişler ve hidrazin hidrat ile bu yapı üzerinden hidrazid türevine geçmişlerdir. Daha sonra çeşitli aromatik aldehydlerle kondensasyon sonucu hidrazid-hidrazonları elde edilmiş ve bu bileşikler fungisidal aktivite yönünden incelenmiştir.



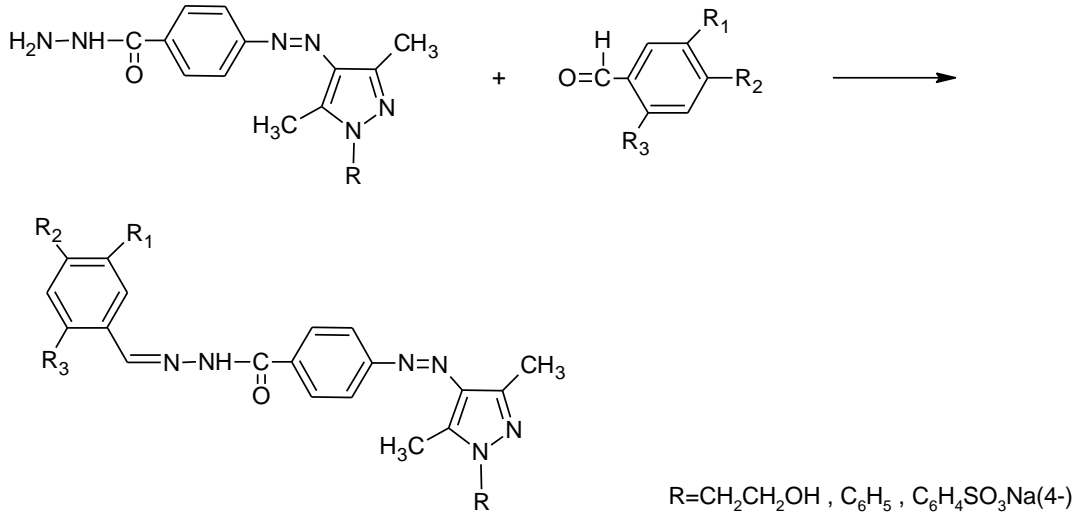
1988'de Fernandes ve Sonar (150), kinoksalinkarboksilik asid benzilidenhidrazidleri ile merkaptasetik asidin siklocondensasyonu sonucu tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar ve bazı bileşiklerin antitüberküler aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



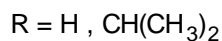
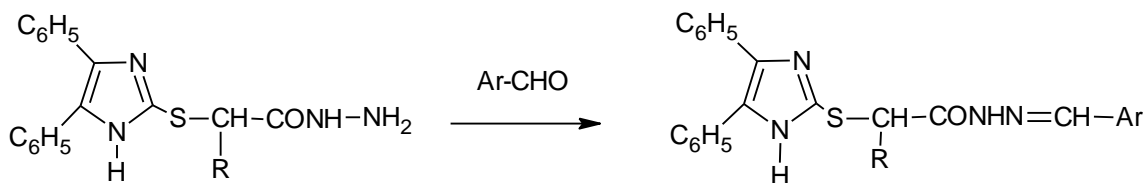
Aynı yıl Lebedev ve ark. (151), 4-kloro-3-sülfamoilbenzoik asid hidrazidi ile 2,3,4-trisüstitüe benzaldehidlerin kondensasyonu sonucu 3-sülfamoil-4-klorobenzoilhidrazon türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin Furosemid ile karşılaştırmalı diüretik aktivitelerini değerlendirmişlerdir.



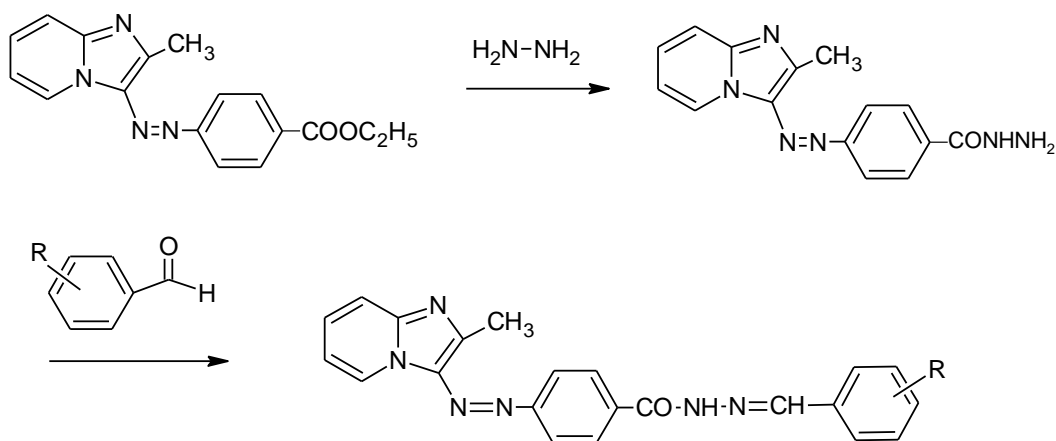
1989'da Ergenç ve ark. (152), 1-süstitüe 3,5-dimetil-4-(4-hidrazinokarbonil fenilazo)pirazollerin çeşitli aldehydlerle kondensasyonu sonucu 4-(1-süstitüe 3,5-dimetilpirazolilazo)-N²-(süstitüe benziliden)benzohidrazidlerini elde etmişlerdir. Bileşiklerin antifungal, herbisidal ve insektisidal aktiviteleri araştırılmıştır.



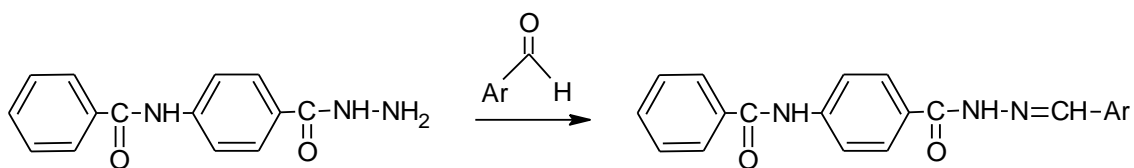
1990 yılında Gürsoy ve ark. (153), [(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]asetik asid hidrazidi ve 2-[(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]-3-metilbutanoik asid hidrazidi ile çeşitli aromatik aldehydlerin kondensasyonu sonucu [(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]asetik asid arilmetilenhidrazidleri ve 2-[(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]-3-metilbutanoik asid arilmetilenhidrazidlerini elde etmişlerdir. Bileşikler antimikrobiyal aktivite yönünden incelenmiştir.



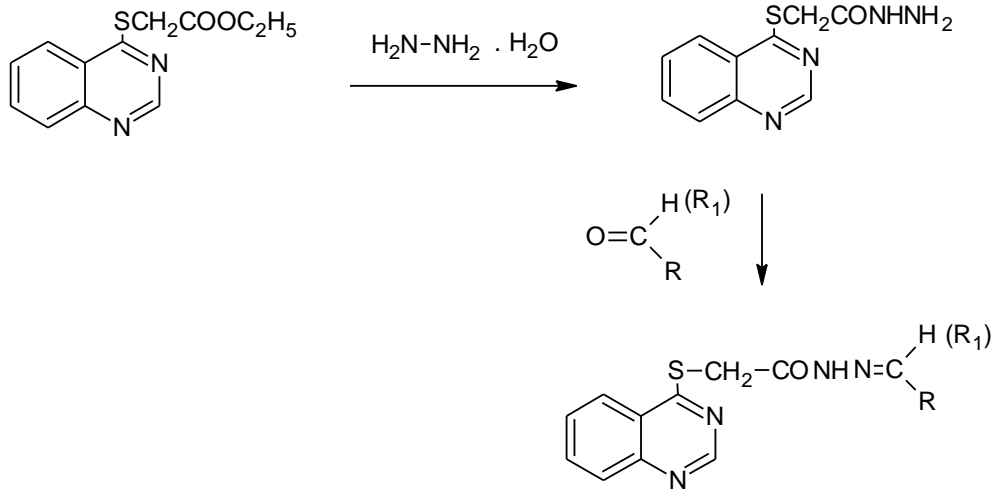
Aynı yıl Cesur ve ark. (154), 4-[(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)azo]benzoik asid etil esterinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu hidrazid türevlerini, ardından bu yapının çeşitli aldehidlerle kondensasyonu sonucu karşılık gelen hidrazonları elde etmişlerdir. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiştir.



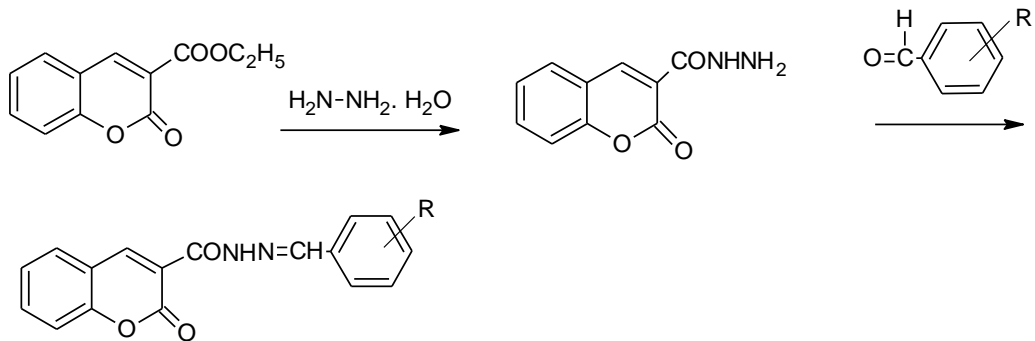
1991'de Durgun ve Rollas (155), *p*-(benzoilamino)benzoilhidrazini çeşitli aromatik aldehidlerle reaksiyona sokarak on yeni hidrazon türevi bileşiği sentezlemişlerdir.



Aynı yıl Prakash ve ark. da (156), kinazolin 4-etil tiyoglikolat'ın hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu, kinazolin 4-tiyoglikolik asid hidrazidini bu yapının da çeşitli aldehid ve ketonlarla muamelesi sonucu hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini de araştırmışlardır.

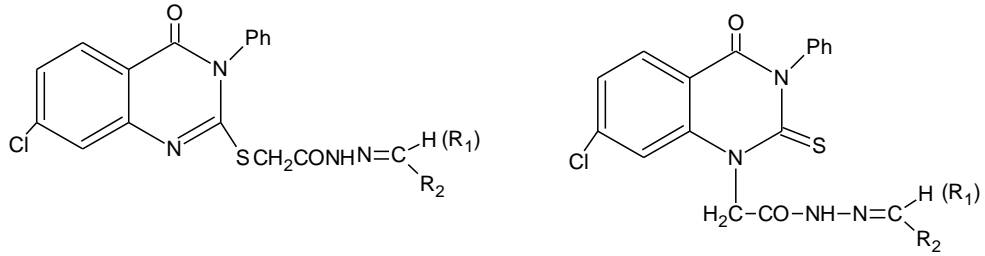


1992'de Singh ve ark. (157), 3-karbetoksikumarin'in hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu kumarin-3-karbohidrazid'i, ardından bu yapının çeşitli aldehidlerle muamelesi ile N^2 -arilidenkumarin-3-karbohidrazidleri ve diğer sentez basamaklarında farklı türevleri sentezlemişlerdir. Bileşiklerin trisiklik bir antidepresan olan İmipramin ile karşılaştırmalı antidepresan aktivitelerini araştırmışlardır.

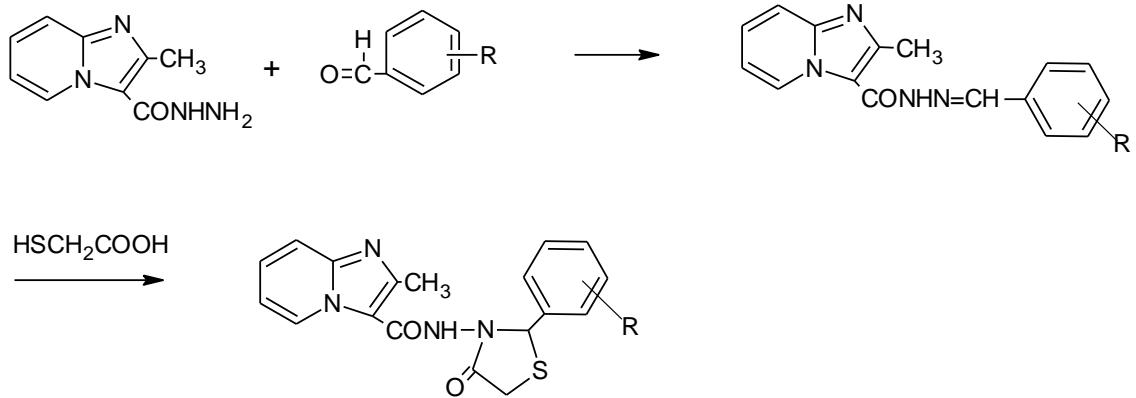


1993'te Al-Ashmawi ve ark. (158), 7-kloro-3-fenil-4-kinazolinon-2-tiyon ile etil kloroasetat'ın reaksiyonu sonucu iki izomer yapıdaki ester türevini, ardından bu

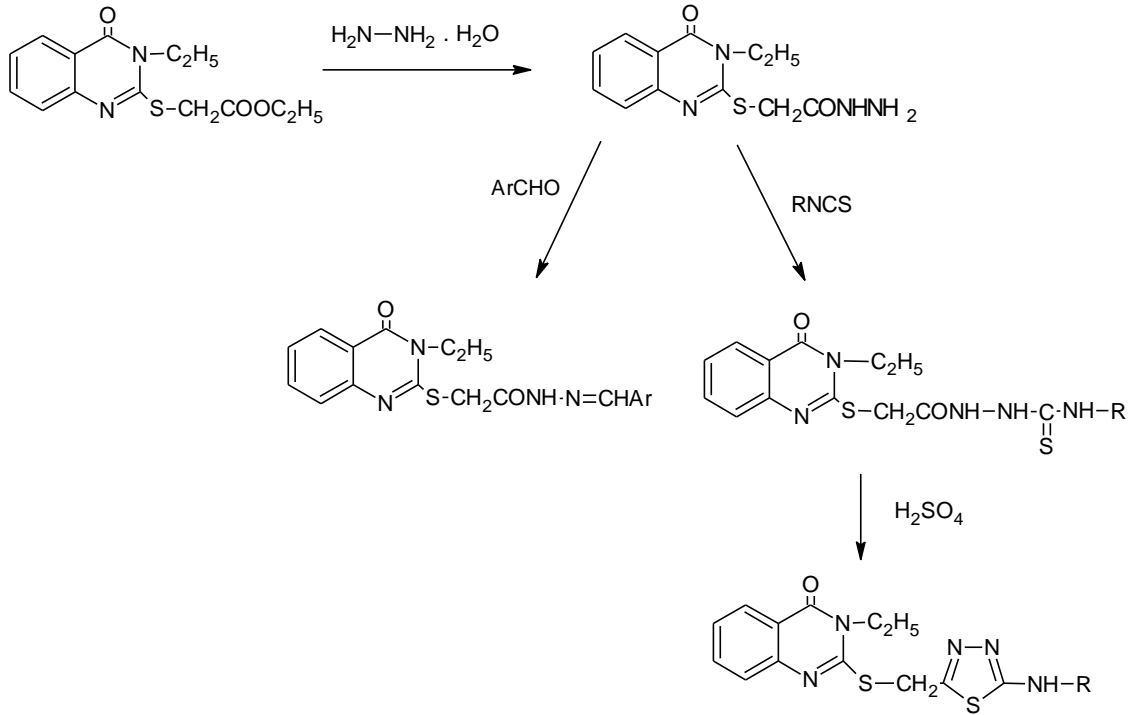
yapıların hidrazin hidrat ile muamelesi sonrasında hidrazid türevlerini, bunlardan hareketle aldehid ya da ketonlarla hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir.



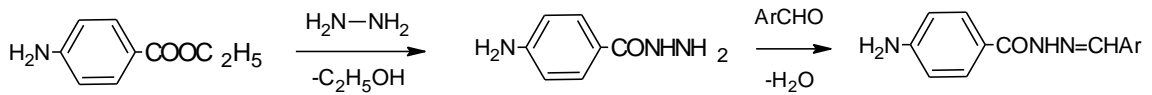
1994'te Cesur ve ark. (159), 2-metilmidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazidin çeşitli aromatik aldehidlerle kondensasyonu sonucu karşılık gelen hidrazon türevlerini elde etmişler, ardından bu yapıları merkптоasetik asid ile kondanse ederek 4-tiyazolidinonları kazanmışlardır. Bileşiklerin antifungal aktiviteleri test edilmiştir.



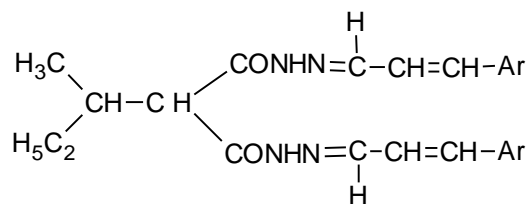
1995 Yılında Gürsoy ve İlhan (160), 3-etil-4(3*H*)-kinazolinon-2-ilmerkптоasetik asid etil esterini, hidrazin hidrat ile reaksiyona sokarak hidrazid türevini elde etmişler, ardından bu yapıyı aromatik aldehidlerle ve alkil/aril isotiyosiyanatlarla muamele ederek hidrazonları ve tiyosemikarbazidleri kazanmışlardır. Tiyosemikarbazidlerin sülfirik asid içinde siklokondensasyonu ile ise tiyadiazoller elde edilmiştir. Bileşikler antitüberküler ve antimikrobiyal aktiviteleri yönünden incelenmiştir.



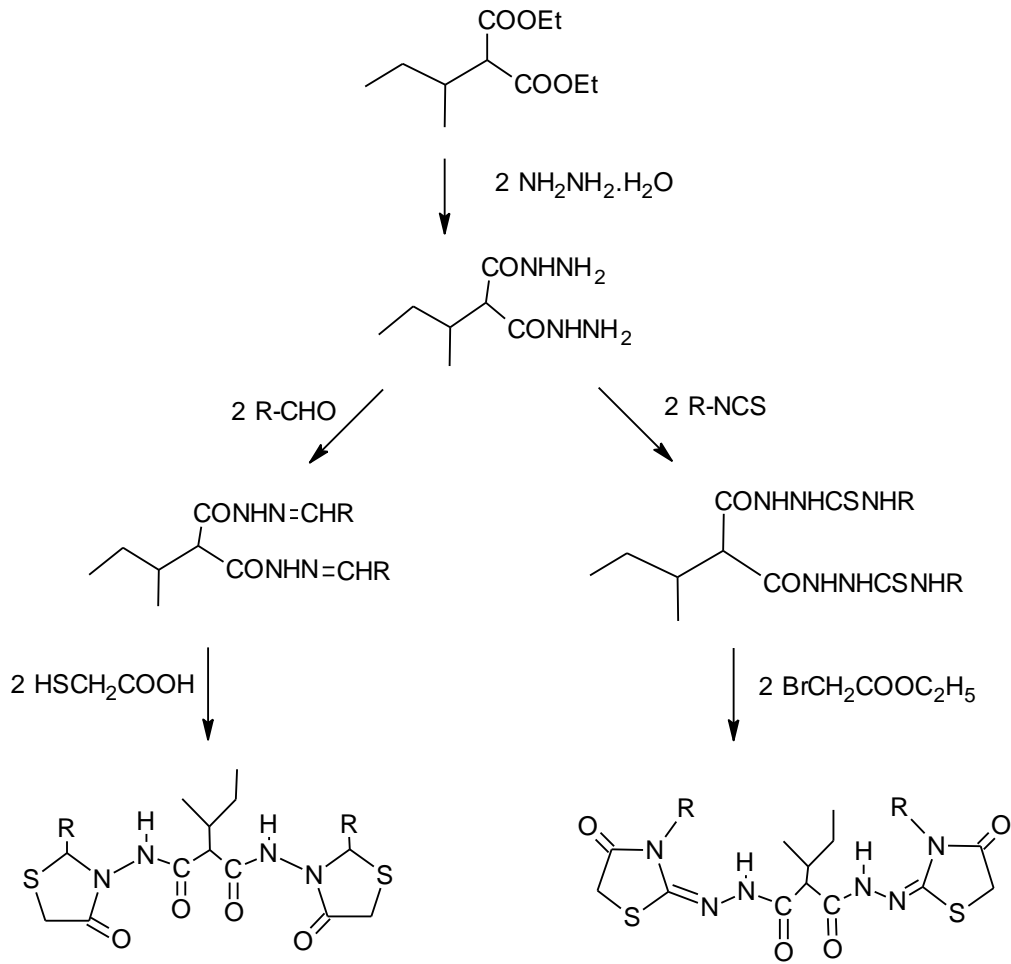
Aynı yıl Kömürçü ve ark. (161), önce etil p-amino benzoat (Benzokain)'tan hareketle p-aminobenzoik asid hidrazidini ardından bu yapının çeşitli aromatik aldehidlerle reaksiyonu sonucu aril hidrazonlarını kazanmışlardır. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiştir.



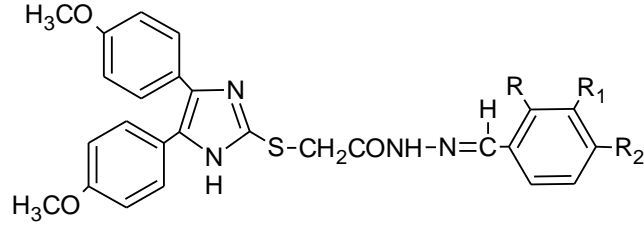
1996'da Ulusoy ve ark. (162), mono(1-metilpropil)malonik asid dihidrazidinin aromatik aldehidlerle kondensasyonu ile çeşitli N,N'-bis(ariliden)mono(1-metilpropil)malonik asid dihidrazidlerini sentezlemişler ve bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır.



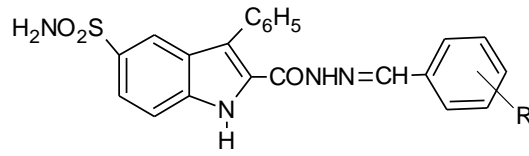
Yine aynı yıl Ulusoy ve ark. (163), mono(1-metilpropil)malonik asid dietil ester'in hidrazin hidrat ile etanol içerisinde geri çeviren soğutucu altında reaksiyona sokulması sonucu mono(1-metilpropil)malonildihidrazidi elde etmişler, ardından bu yapının çeşitli aromatik aldehydlerle kondensasyonu sonucu N,N'-bis(ariliden)mono(1-metilpropil)malonik asid dihidrazidleri, çeşitli alkil ve aril isotiyosyanatlarla ise tiyosemikarbazid türevlerini kazanmışlardır. İleri sentez basamaklarında bu yapılardan hareketle tiyazolidinon yapılarına geçilmiştir. Bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri değerlendirilmiştir.



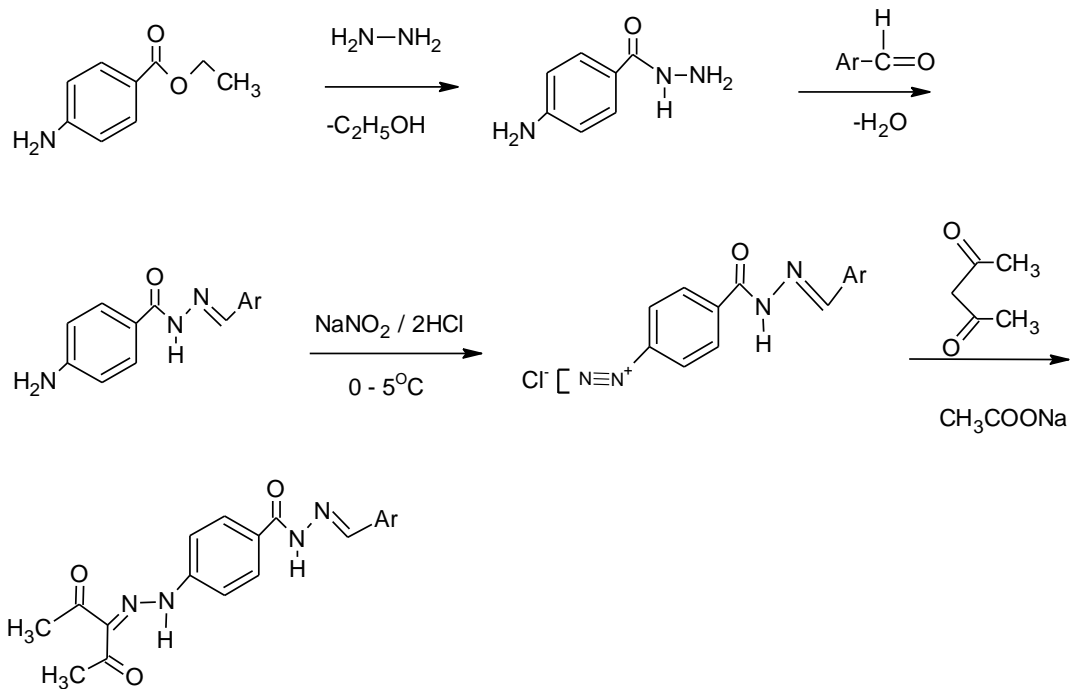
1997'de Gürsoy ve ark. (164), [4,5-bis(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-2-il]-merkптоasetik asid hidrazidinin aromatik aldehydlerle kondensasyonu ile karşılık gelen hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktiviteleri test edilmiştir.



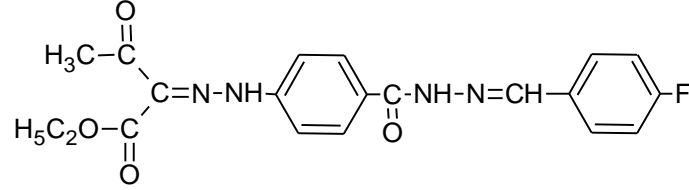
1998'de Ergenç ve ark. (165), 3-fenil-5-sülfonamidoindol-2-karboksilik asid hidrazidi ile çeşitli aromatik aldehydlerin kondensasyonu ile hidrazon türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin antidepresan aktivitelerini araştırmışlardır.



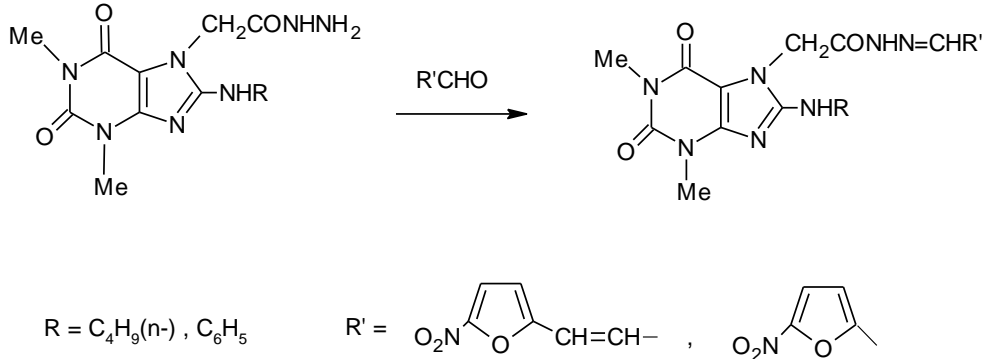
1999'da Küçüküzümlü ve ark. (166), önce etil 4-aminobenzoat ve hidrazin hidrat'ın reaksiyonu sonucunda 4-aminobenzoik asid hidrazidini hazırlamış, ardından bu yapının aldehydlerle kondensasyonu ile 4-aminobenzoik asid-[(5-nitro-2-furil/piridil/sübstütüe fenil)metilen]hidrazidlerini sentezlemişlerdir. Daha sonra bunların diazonyum tuzlarının sodyum asetat varlığında asetilaseton ile muamelesi sonrası çeşitli 2,3,4-pentantrion-3-[4-[(5-nitro-2-furil/piridil/sübstütüe fenil)metilen]hidrazinokarbonil]fenil]hidrazonlarını elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin tümünün antimikobakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır.



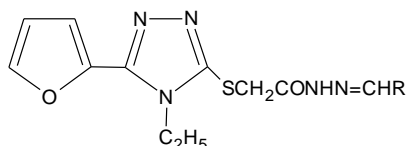
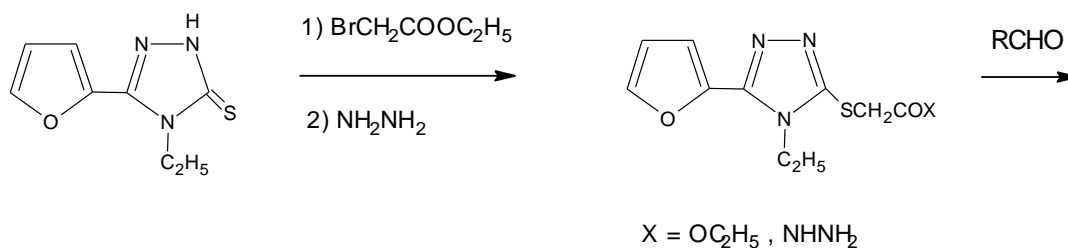
Aynı yıl yine Küçükgül ve ark. (167), aşağıda görülen bileşiğin de yer aldığı bir seri etil 2-arilhidrazono-3-oksobutirat türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktivitelerini test etmişlerdir.



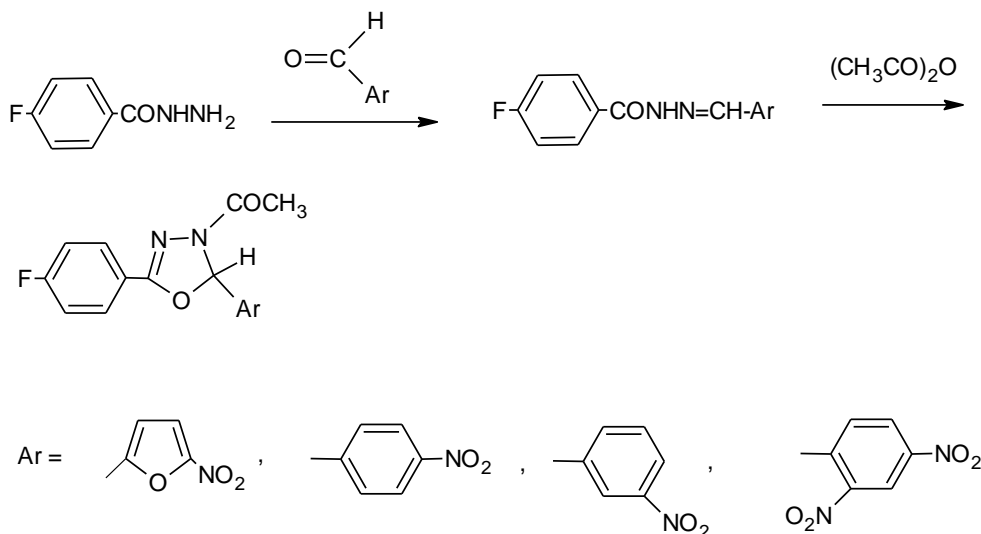
2000 Yılında Nosachenko ve ark. (168), 8-butil(fenil)aminoteofilinil-7-asetik asid hidrazidlerinin 5-nitrofurfural ve 5-nitrofurilakrolein ile reaksiyonu sonucu hidrazon türevlerini elde etmişler ve bileşiklerin antimikrobiyal ve antimikotik özellikleri üzerinde çalışmışlardır.



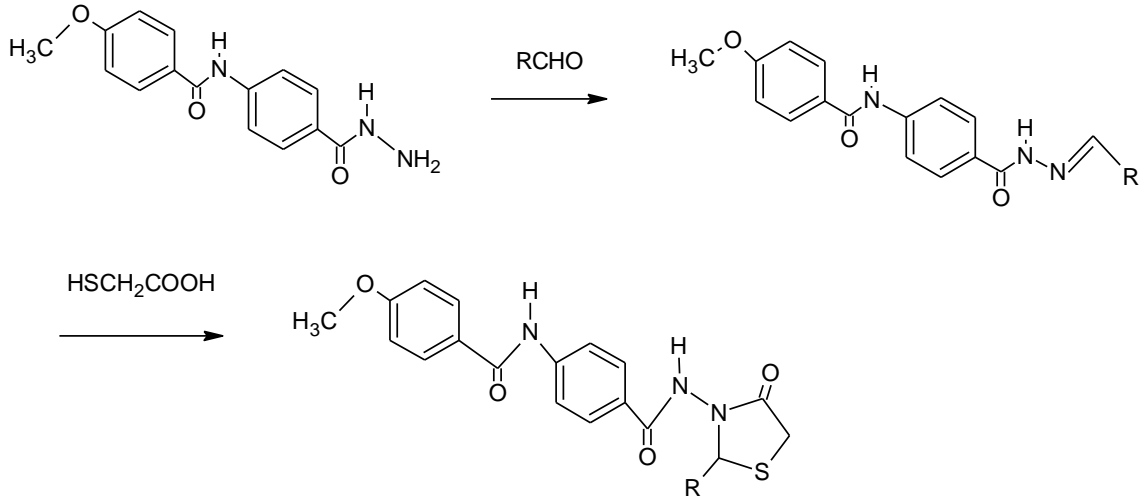
2001'de Ulusoy ve ark. (169), 4-etil-2,4-dihidro-5-(2-furil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'u etil bromoasetat ile reaksiyona sokarak etil 5-(2-furil)-4-etil-1,2,4-triazol-3-merkptoasetat'ı, bu yapıyı da hidrazin hidrat ile muamele ederek hidrazid türevini ve bunun da aromatik aldehydlerle kondensasyonundan bir seri N-alkiliden/ariliden-5-(2-furil)-4-etil-1,2,4-triazol-3-merkptoasetik asid hidrazidlerini elde etmişlerdir. Bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktiviteleri test edilmiştir.



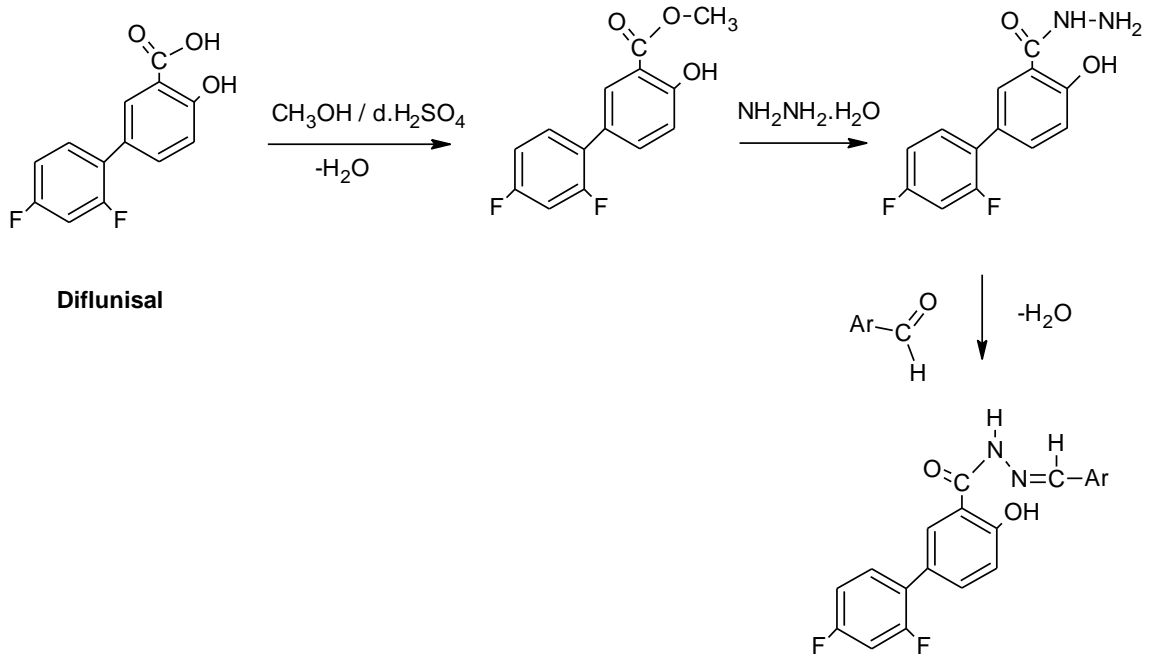
2002'de Rollas ve ark. (170), 4-fluorobenzoik asid hidrazidi ile çeşitli aldehidlerin reaksiyonu sonucu 4-fluorobenzoik asid(süstitüe metilen)hidrazidlerini ve bu yapının asetik anhidrid ile muamelesi sonucu 3-asetil-5-(4-fluorofenil)-2-süstitüe 2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol türevlerini elde etmişlerdir. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.



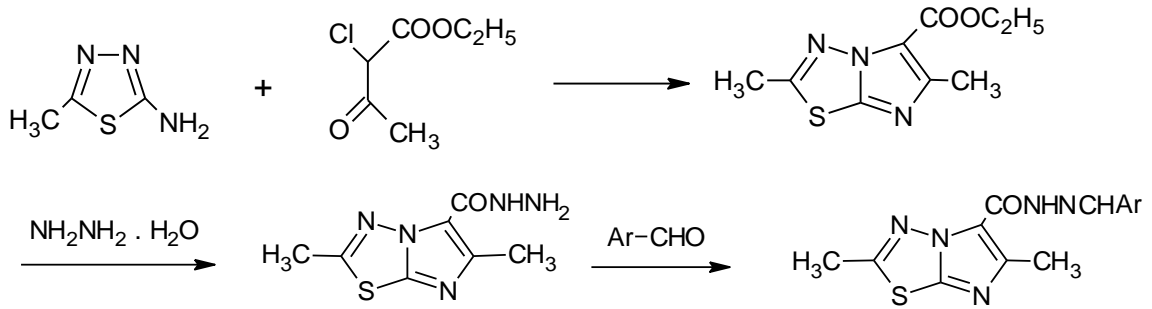
Aynı yıl Küçükgül ve ark. (171), 4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil hidrazin'in aldehidlerle kondensasyonu sonucu N¹-[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]-N²-süstitüe metilen hidrazinleri ve bu yapıların da merkaptasetik asid ile kondensasyonundan 2-süstitüe 3-[[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]amino]-4-tiyazolidinonları ve diğer sentez basamaklarında farklı türevleri elde etmişlerdir. Bileşiklerin tümünün antimikobakteriyel ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.



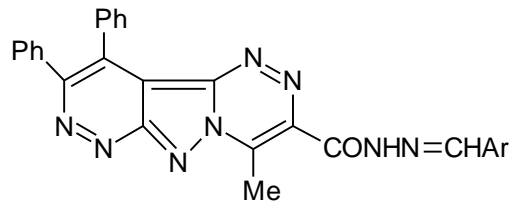
2003'te Küçükgüzel ve ark. (172), 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asid (Diflunisal) ile metanolün sülfürik asid varlığında reaksiyonu sonucu metil 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilat'ı hazırlamışlar, ardından bu yapının hidrazin hidrat ile metanol içerisinde muamelesi sonrası 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asid hidrazid'i elde etmişlerdir. Hidrazidin 5-nitro-2-furaldehid veya sübstitüe benzaldehidlerle kondensasyonu ile 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asid [(5-nitro-2-furil/sübstitüe fenil)metilen]hidrazidleri sentez edilmiş ve bu bileşiklerin antimikobakteriyel, antimikrobiyal ve antikonvülsan aktiviteleri araştırılmıştır.



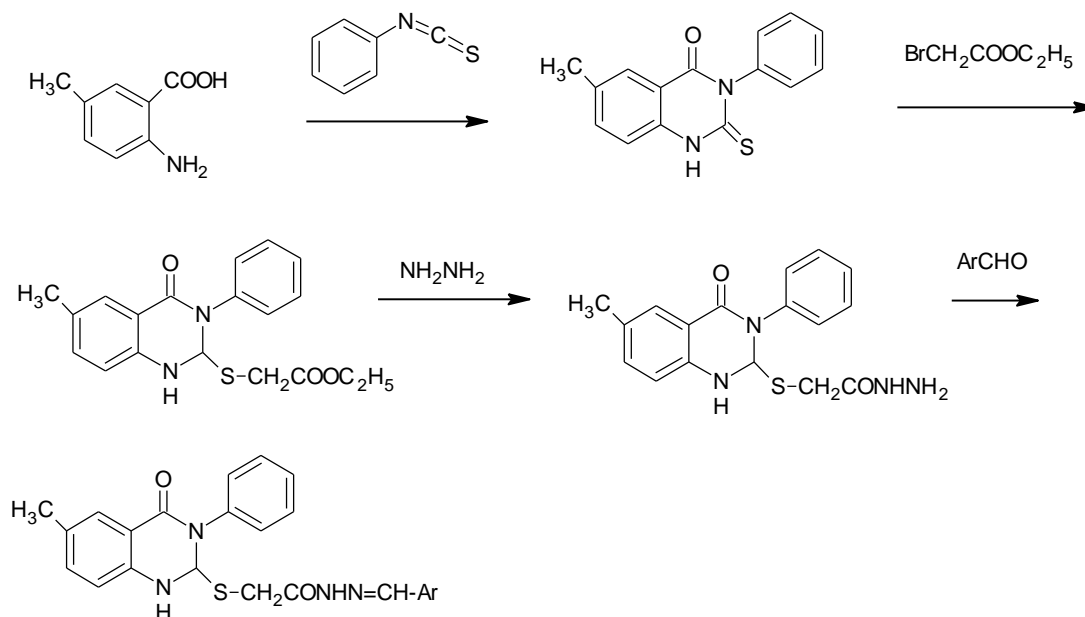
Aynı yıl Terzioğlu ve Gürsoy (173), 2,6-dimetilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazid'in çeşitli aldehidlerle kondensasyonu sonucu 2,6-dimetil-*N*'-süstitüe fenilmetilen-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazid türevlerini elde etmiş, bileşiklerin *in vitro* antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. En iyi derecede sitotoksisiteyi 2,6-dimetil-*N*'-(2-hidroksi)fenilmetilen-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazid türevinin gösterdiği bildirilmiştir.



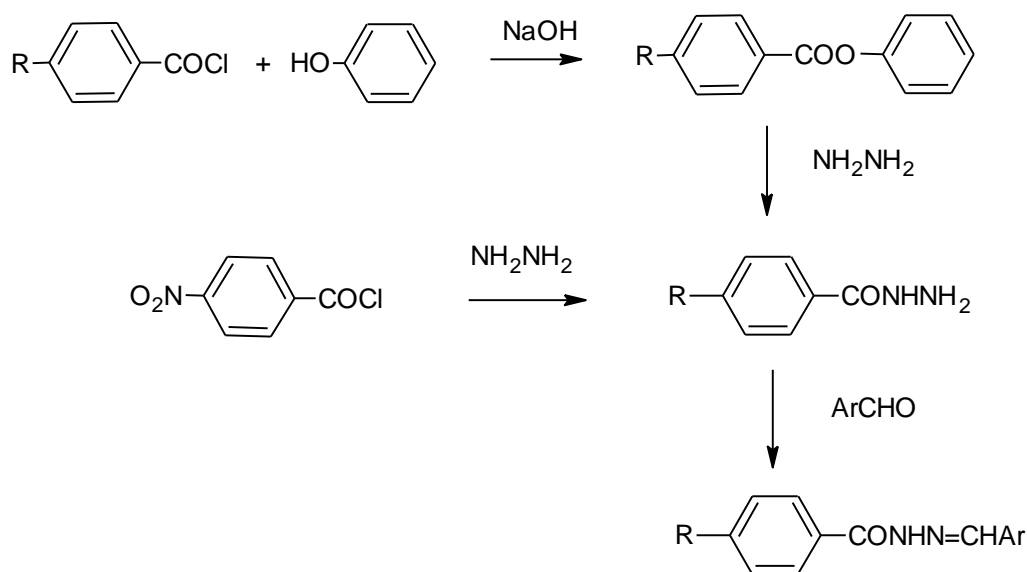
2004'te Deeb ve ark. (174), etil 4-metil-9,10-difenilpiridazino[3',4':3,4]pirazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazin-3-karboksilat ile hidrazin hidratin reaksiyonu sonucu hidrazid türevini elde etmişler, ardından bu yapıların çeşitli aromatik aldehidlerle kondensasyonu sonucu hidrazon türevlerine geçmişlerdir. Bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.



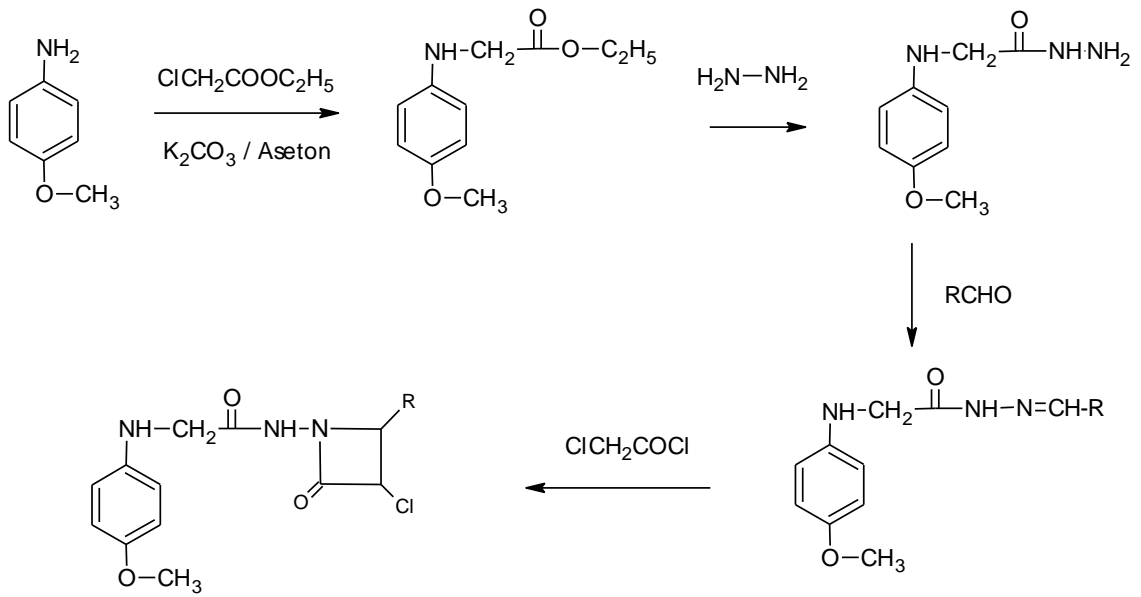
2005'te Gürsoy ve ark. (175), 3-fenil-6-metil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il-merkaptasetik asid hidrazidi'nin çeşitli aldehidlerle reaksiyonu sonucu 3-fenil-6-metil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il-merkaptasetik asid arilidenhidrazidlerini elde etmişler ve bileşikleri antibakteriyel, antifungal ve antitüberküler aktiviteleri yönünden incelemişlerdir.



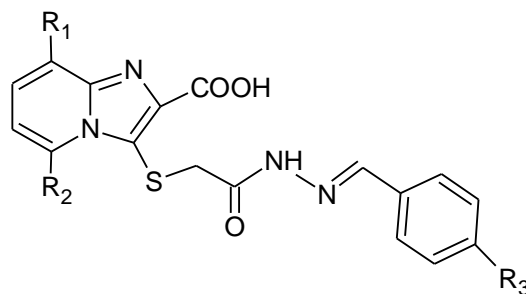
2006'da Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark. (176), 4-sübstitüe fenil benzoat'ın hidrazin hidrat ile muamelesi sonucu 4-sübstitüe benzoik asid hidrazidlerini elde ederken, 4-nitrobenzoil klorür ile hidrazin hidrat'ı reaksiyona sokarak da 4-nitrobenzoik asid hidrazid'i hazırlamışlardır. Ardından bu yapıların sübstitüe aldehydlerle reaksiyonu sonucu hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir. Bileşiklerin antimikobakteriyel aktiviteleri incelenmiş ve en yüksek inhibitör aktiviteyi 4-fluorobenzoik asid [(5-nitro)tiyofen-2-il)metilen]hidrazid'in gösterdiği bildirilmiştir.



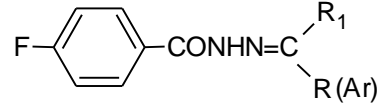
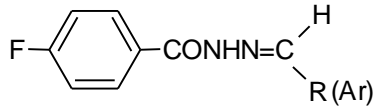
2007'de Bhat ve ark. (177), p-anisidin, etil kloroasetat ve susuz potasyum karbonat karışımını aseton içinde su banyosunda geri çeviren soğutucu altında reaksiyona sokarak etil 4-metoksifenilaminoasetat'ı elde etmişler ardından hidrazin hidrat ile muamele ederek hidrazid türevlerini, bu yapıların da çeşitli aldehidlerle kondensasyonu sonucu 2-(4-metoksifenilamino)-N-(süstitübenziliden)asetohidrazidleri elde etmişlerdir. Bir ileri sentez basamağında ise bu yapıların kloroasetil klorür ile trietilamin varlığında siklokondensasyonu sonucu karşılık gelen azetidion türevlerini hazırlamışlardır.



2008'de Kaplancıklı ve ark. (178), 2-[(2-karboksiimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)sülfanil]asetik asid hidrazidi ile çeşitli benzaldehidleri reaksiyona sokarak N-(ariliden)-2-[(2-karboksiimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)sülfanil]asetik asid hidrazidlerini elde etmişlerdir. Bileşiklerin antitüberküler aktiviteleri test edilmiştir.



2009'da Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark. (179), 4-fluorobenzoik asid hidrazidi ile çeşitli alhid ve ketonların reaksiyonu sonucu 4-fluorobenzoik asid (süstitüe metilen / etiliden) hidrazidlerini elde etmişlerdir. Bileşiklerin antitüberküler aktiviteleri araştırılmıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Etil 2-aminotiyazol-4-asetat (Fluka), α -bromo-4-kloroasetofenon (Fluka), hidrazin hidrat (Merck), benzaldehid (Merck), 2-hidroksibenzaldehid (Prosynth), 4-hidroksibenzaldehid (Merck), 4-metoksibenzaldehid (Merck), 4-nitrobenzaldehyd (Bayer), 4-(N,N-dimetilamino)benzaldehyd (Merck), 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehid (Merck), 2,5-dimetoksibenzaldehid (Fluka), 2,4-diklorobenzaldehid (Aldrich), 5-nitrofurfurolidendiasetat (Merck).

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Ultraviyole Spektrofotometre*	Shimadzu UV-1601,
İnfrared Spektrofotometre	Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer Shimadzu IRAffinity-1 FTIR Spectrophotometer
Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre	Varian ^{UNITY} INOVA (500 MHz)
Kütle Spektrometre	Finnigan LCQ Advantage Max
Elementel Analiz Cihazı	Thermo Finnigan Flash EA 1112
Erime Derecesi Aleti**	Büchi Melting Point B-540

3.2. Kromatografik Çalışmalar

Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile, adsorban olarak 0,25 mm kalınlığındaki Silikajel 60 F₂₅₄ ile kaplanmış plaklarda (Merck 1.05554.) Kloroform-Metanol (90:10) çözücü sistemi kullanılarak kontrol edilmiştir.

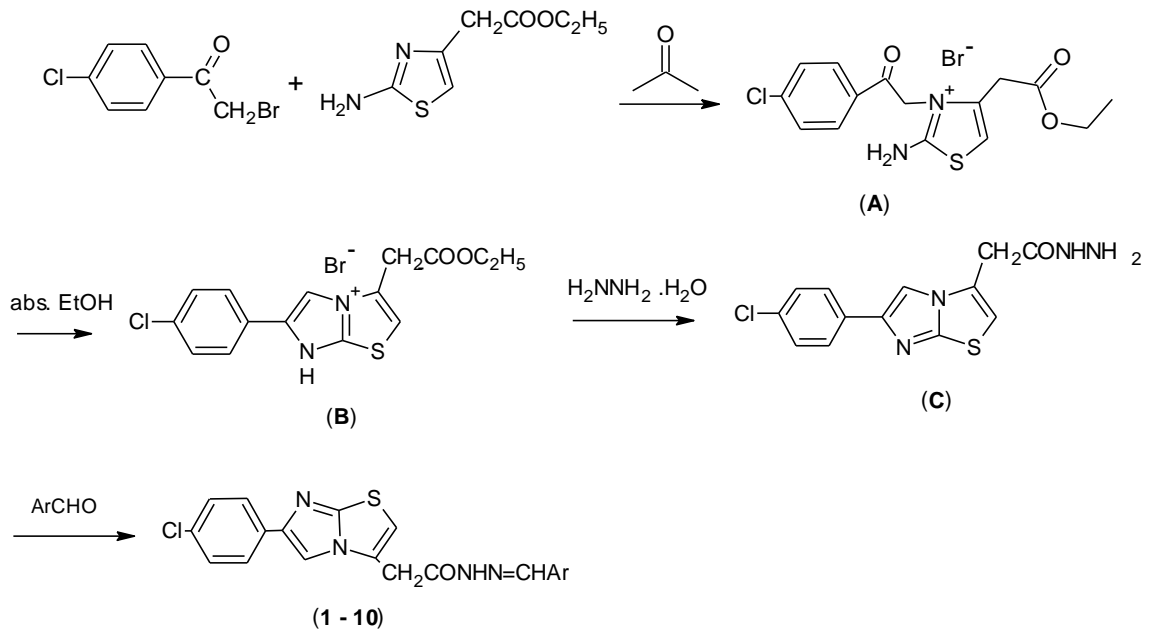
* Spektrumlar 1 mg madde 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

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

Lekelerin belirlenmesi: Kromatogramlar UV ışık (254 nm) altında incelendiğinde maddelere ait lekeler mor renkli olarak gözlenmiştir.

3.3. Sentez Yöntemleri

3.3.1. Genel Sentez Şeması



3.3.2. 2-Amino-3-[(4-klorobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (A)

0,005 Mol α -bromo-4-kloroasetofenon'un 10 ml asetondaki çözeltisi üzerine 10 ml asetonda çözündürülmüş 0,005 mol etil 2-aminotiyazol-4-asetat ilave edilerek 1 saat manyetik karıştırıcıda karıştırılır. Oda sıcaklığında birkaç gün bekletilir ve oluşan 2-amino-3-[(4-klorobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (A) süzülerek ayrılır ve kurutulur.

3.3.3. Etil [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (B)

Geri çeviren soğutucu altında 2-amino-3-[(4-klorobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (A) absolü etanol içinde su banyosunda 20 dk kaynatılır ve oda sıcaklığında soğumaya bırakılır. Reaksiyon sonunda çöken madde süzülerek kurutulur.

3.3.4. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazid (C)

0,005 mol (B)'nin 30-40 ml etanoldeki çözeltisi üzerine 0,025 mol hidrazin hidrat (% 98) ilave edilerek su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğumaya bırakılır ve oluşan çökelti süzülür. Etanol ile yıkanarak saflaştırılır.

3.3.5. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid arilidenhidrazidler (1-10)

0,005 mol (C), su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 100 ml etanol ile berrak çözelti elde edilene kadar kaynatılır. Ardından üzerine 0,005 mol aromatik aldehid ilave edilir ve 5 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımı kendi halinde oda temperaturüne kadar soğutulduktan sonra çöken ürün süzülür ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırılır.

3.4. Biyolojik Aktivite Araştırma Yöntemleri

3.4.1. Antibakteriyel Aktivite Araştırması

Bileşiklerin (1-10) antibakteriyel aktiviteleri *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ATCC 27853 ve *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922'ye karşı araştırılmış ve minimum inhibitör konsantrasyon

(MİK) değerleri Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmıştır (180).

Çalışmada Mueller-Hinton agar besiyeri (Oxoid, Hemakim, Türkiye) kullanılmıştır. Ortalama 5×10^5 kob cm^{-3} (koloni oluşturan birim) olacak şekilde besiyerlerine ekim yapılmıştır. Test bileşiklerinin seri bir şekilde iki kat seyreltme sonucunda $128-0,25 \mu\text{g cm}^{-3}$ konsantrasyon aralığında, standart olarak kullanılan Amikasin'in ise $256-0,25 \mu\text{g cm}^{-3}$ konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır. Ekim yapılmış mikroplaklar 16-20 saat süresince 35°C 'de inkübe edilmiştir. Gözle görünür üremeyi inhibe eden bileşiklere ait en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak değerlendirilmiştir.

3.4.2. Antitüberküler Aktivite Araştırması

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin (2-10) antitüberküler aktivite araştırmaları TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility)'de yapılmıştır.

Bileşiklerin ilk olarak BACTEC 12B ortamında MABA (Microplate Alamar Blue Assay) kullanılarak *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v suşuna karşı *in vitro* primer taramaları yapılmıştır (181, 182). Bileşiklerin $100 \mu\text{g/ml}$ - $0,19 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyon aralığına sahip olacak şekilde iki kat seyreltme yapılarak hazırlanan on seyreltik çözeltileri test edilmiştir. Bu test yönteminde IC₉₀ (% 90 Inhibitory Concentration) kontrollere nispeten floresansda % 90 azalmaya neden olan konsantrasyon olarak tanımlanmıştır. Hazırlanan doz-cevap eğrisi kullanılarak IC₉₀ değeri hesaplanmıştır. IC₉₀ değerinin $\leq 10 \mu\text{g/ml}$ olduğu her değer antitüberküler aktivite için "aktif" olarak değerlendirilmekte ve bu örneklerin ileri analizleri* yapılmaktadır (181, 183).

* Bileşiklerin hiçbiri ileri analize alınmadığı için burada sadece primer tarama yöntemi açıklanmıştır.

3.4.3. Antiviral Aktivite Araştırması

Sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin antiviral aktivite araştırmaları Rega Katolik Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü, Leuven, Belçika’da yapılmıştır.

3.4.4. Antikanser Aktivite Araştırması

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından tez kapsamı dahilinde sentezi gerçekleştirilen bileşikler (1-10) arasından 2 ve 8 numaralı bileşikler antikanser aktivite araştırması yapılmak üzere seçilmiştir.

Seçilen bu bileşikler ilk olarak tek doz testine tabi tutulmuştur. Tek doz testi için her iki maddenin de DMSO:gliserol (9:1) içerisinde 10^{-5} Molar (M) veya 15 µg/ml konsantrasyonda çözeltileri hazırlanmıştır. Çözeltileri hazırlanan test bileşiklerinin antikanser aktiviteleri dokuz kanser tipinden elde edilmiş lösemi (*Leukemia*), melanoma (*Melanoma*) ve küçük hücreli olmayan akciğer (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC), kolon (*Colon Cancer*), santral sinir sistemi (*CNS Cancer*), yumurtalık (*Ovarian Cancer*), böbrek (*Renal Cancer*), prostat (*Prostate Cancer*) ve meme (*Breast Cancer*) kanserlerini ifade eden 60 farklı insan tümör hücre dizisine karşı taranmıştır (184, 185).

Tek doz testlerinin sonuçları test bileşiği ile muamele edilen her bir hücre tipinin yüzde büyümesini gösteren ortalama grafikleri olarak verilmiştir (Tablo 4-8; Tablo 4-10). Bu sonuçlar DTP (Developmental Therapeutics Program)’nin sahip olduğu tarihsel tarama sonuçlarının analizi sonucu oluşturulan inhibisyon kriteri ile kıyaslanmış (186) ve 2 numaralı bileşik beş doz testi için seçilmiştir.

Beş doz testi için madde 2’nin 10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanıp yine 60 farklı insan tümör hücre dizisine karşı taranmıştır. Test sonuçları; *in vitro* test sonuçları veri tablosu, doz-cevap eğrileri ve beş doz ortalama grafikleri olarak verilmiştir (Tablo 4-9; Şekil 4-77; Şekil 4-78).

Test metodu: Test bileşiği ilave edilmeden hemen önceki hücre popülasyonunun tespiti için kullanılan her bir hücre dizisine ait plağa, beş farklı konsantrasyonda hazırlanan test bileşiğine ait çözelti ilave edilip ardından 48 saat 37°C, % 5 CO₂, % 95 hava ve % 100 relatif nem’de inkübe edilmiş olan plaklara ve kontrol grubuna protein boyası Sulforodamin B (SRB) ilave edilerek hücreler boyanır. 515 nm

dalga boyunda spektrofotometrik yöntemle elde edilen yedi farklı değer, herbir test bileşiği konsantrasyonu varlığındaki yüzde büyümenin hesaplanmasında kullanılır (185).

Aktivite araştırmasında kullanılan yüzde büyüme (PG) değeri iki şekilde hesaplanır (187):

Eğer (Ortalama OD_{test} –Ortalama OD_{tzero}) ≥ 0 ise

$PG=100 \times (\text{Ortalama } OD_{test} - \text{Ortalama } OD_{tzero}) / (\text{Ortalama } OD_{ctrl} - \text{Ortalama } OD_{tzero})$

Eğer (Ortalama OD_{test} –Ortalama OD_{tzero}) < 0 ise

$PG=100 \times (\text{Ortalama } OD_{test} - \text{Ortalama } OD_{tzero}) / \text{Ortalama } OD_{tzero}$

Ortalama (Optical Density) OD_{tzero} : Hücrelerin test bileşiğine maruz bırakılmadan hemen önceki SRB ile oluşturulan rengin optik yoğunluk ölçümünün ortalaması

Ortalama OD_{test} : Hücrelerin test bileşiğine maruz bırakılmasından 48 saat sonraki SRB ile oluşturulan rengin optik yoğunluk ölçümünün ortalaması

Ortalama OD_{ctrl} : Hücrelerin test bileşiğine maruz bırakılmayarak 48 saat sonra SRB ile oluşturulan rengin optik yoğunluk ölçümünün ortalaması

***In Vitro* Test Sonuçları Veri Tablosu:** Bu tablo her bir hücre dizisine karşı elde edilen verileri içerir (Tablo 4-9).

Tablodaki ilk kolon kanser tipleri (lösemi, akciğer vb.) ve hücre dizilerini (CCRF-CEM vb.) içerir. Sonraki iki kolon ortalama OD_{tzero} ve ortalama OD_{ctrl} değerlerini, sonraki beş kolon OD_{test} değerlerini 5 değişik konsantrasyonda listeler, her bir konsantrasyon \log_{10} (molar veya $\mu\text{g/ml}$) şeklinde ifade edilir. Diğer beş kolon her bir konsantrasyondaki PG değerlerinin listesidir. GI_{50} (% 50 büyüme inhibisyonu), TGI (total büyüme inhibisyonu) ve LC_{50} (% 50 letal konsantrasyon) cevap parametreleridir.

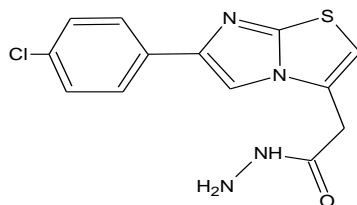
Doz-Cevap Eğrileri: Her bir hücre dizisi için konsantrasyonların \log_{10} 'una karşılık gelen PG değerlerinin işaretlenmesi sonucu oluşturulan doz-cevap grafiklerinden oluşur (Şekil 4-77). Yatay çizgiler +50, 0 ve -50 PG değerlerine karşı gelir. Bu çizgiler ile eğrilerin kesiştiği noktalara karşılık gelen konsantrasyonlar GI_{50} , TGI, LC_{50} değerleridir.

Ortalama Grafikleri: Ortalama grafikleri seçilen bir cevap parametresi ile ilgili olarak her bir hücre dizisi veya her bir kanser türü için verilerin gözden geçirilmesini kolaylaştırır. Ortalama grafikleri temel cevap parametrelerinin (GI_{50} , TGI, LC_{50}) her birindeki ortalama grafikleri gösterir. Sağa doğru uzanan koyu çizgiler test edilen tüm hücre dizilerinin ortalama duyarlılığı aşıldığında, hücre dizisinin test bileşimine olan duyarlılığını gösterir. Sola doğru uzanan koyu çizgiler ise ortalamadan daha az duyarlılığı gösterir (187).

4. BULGULAR

4.1. Sentezi Yapılan Bileşiklere Ait Bulgular

4.1.1. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazid (C)



2,00 g (0,005 mol) madde (B)'den 3.3.4.'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 1,47 g (% 95,93).

Parlak beyaz renkli ince iğne şeklinde kristal yapıda maddedir. Erime derecesi 204,1-206,0°C'dir.

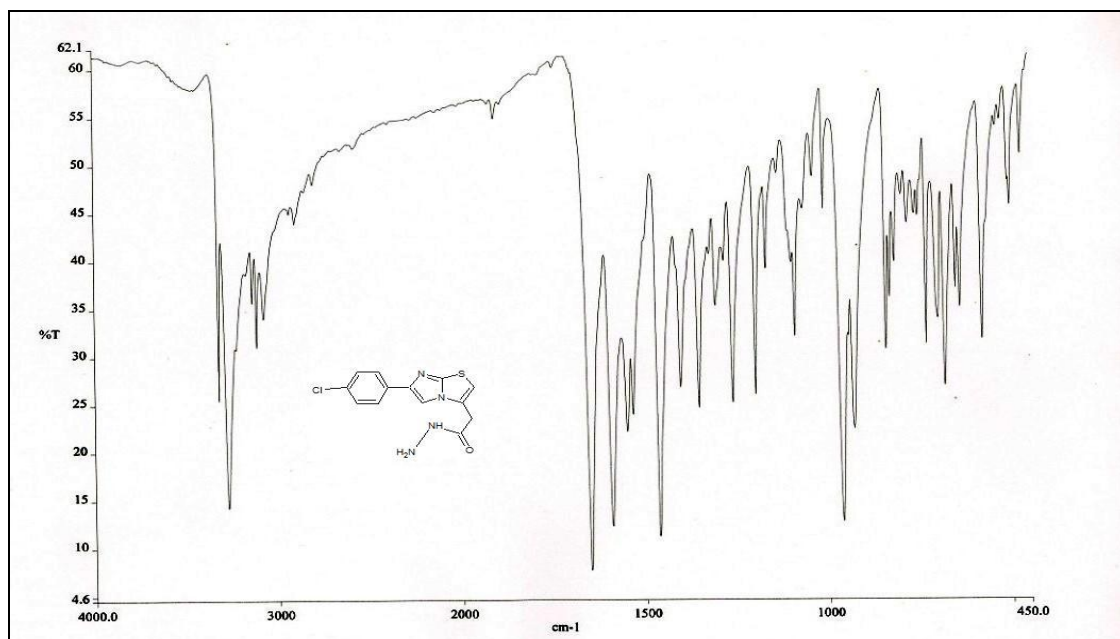
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ)

260,0 nm (23100); 231,0 (14940, omuz); 208,0 (7240).

IR (KBr) ν (cm^{-1})

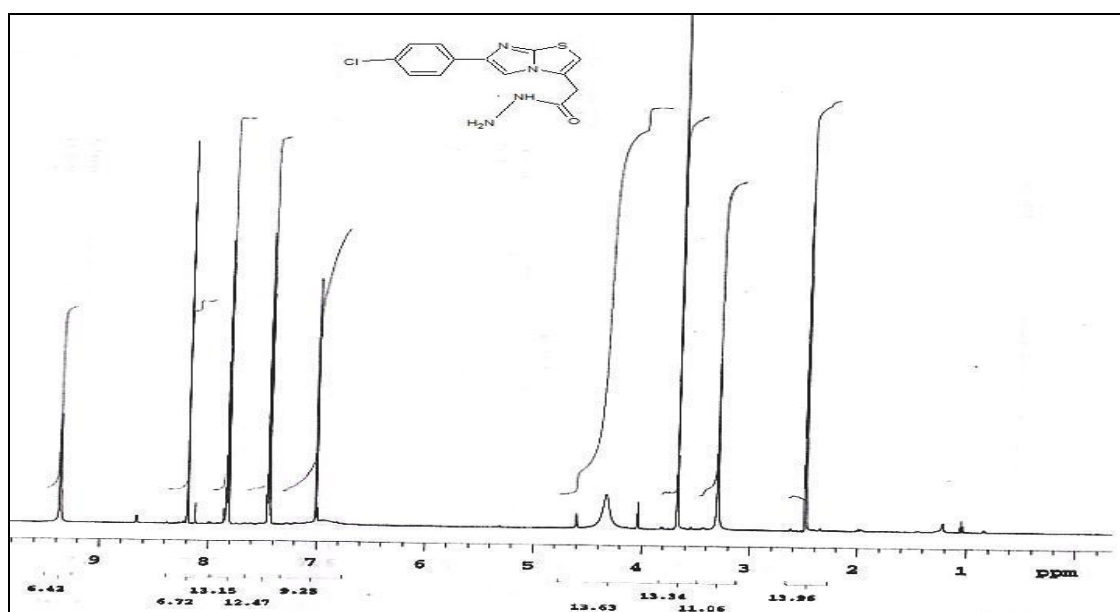
3466, 3322, 3275, 3140, 3117, 3078 (N-H ve aromatik C-H gerilme bandları); 2906 (alifatik C-H gerilme bandı); 1650 (amid I, C=O gerilme bandı); 1592, 1550, 1534 (imid.tiy. C=N, C=C, aromatik C=C gerilme ve amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1463, 1354 (alifatik C-H eğilme bandları); 1261 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 1091 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 842 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).



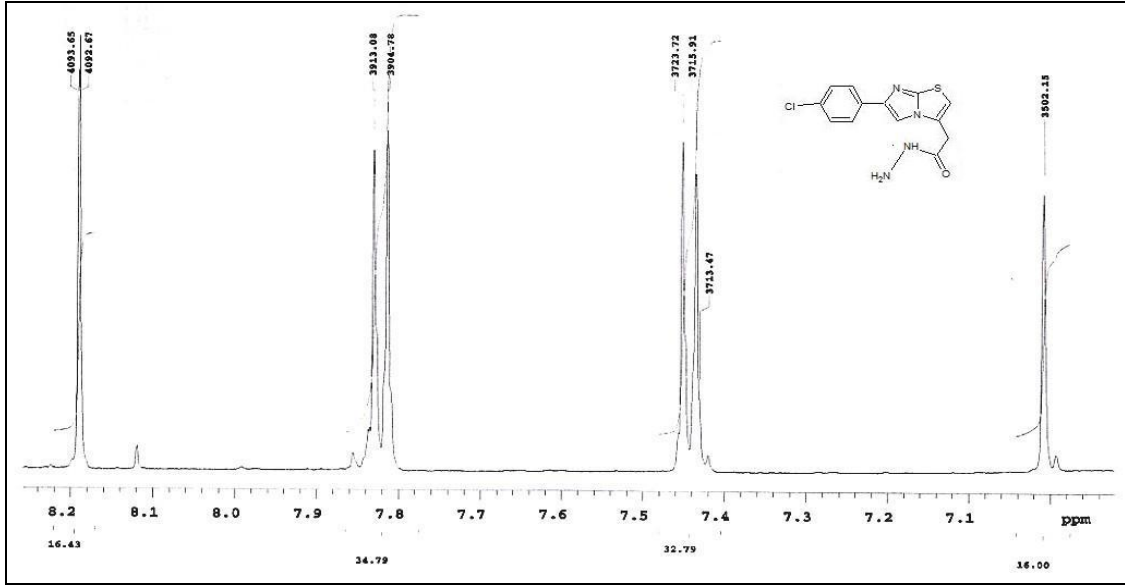
Şekil 4-1: Madde (C)'nin IR spektrumu (KBr)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆ / TMS) δ (ppm)

3,68 (s, 2H, CH₂CO); 4,33 (yaygın s, 2H, NH₂); 7,01 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H); 7,44 (d, 2H, J=7,81 Hz, Cl-Ph C_{3,5}-H); 7,82 (d, 2H, J=8,30 Hz, Cl-Ph C_{2,6}-H); 8,19 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H); 9,37 (s, 1H, CONH).

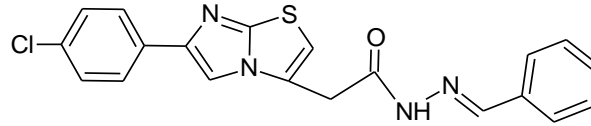


Şekil 4-2: Madde (C)'nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4-3: Madde (C)'nin ¹H-NMR Spektrumu (7,00-8,20 ppm)

4.1.2. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid benzilidenhidrazid (1)



1,54 g (0,005 mol) madde (C) ve 0,51 ml (0,005 mol) benzaldehid ile 3.3.5'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 1,29 g (% 65,55).

Beyaz renkli ince toz maddedir. Erime derecesi 264,6-266,5°C'dir. Eterde çözünür, kloroformda güç çözünür, su, aseton ve etanolde çözünmez.

Kromatografi: Kloroform-Metanol (90:10); C-R_f: 0,22; 1-R_f: 0,75

Elementel Analiz: C₂₀H₁₅ClN₄OS .H₂O (412,89) için;

	C	H	N
Hesaplanan	58,18	4,15	13,57
Bulunan	57,93	3,74	13,29

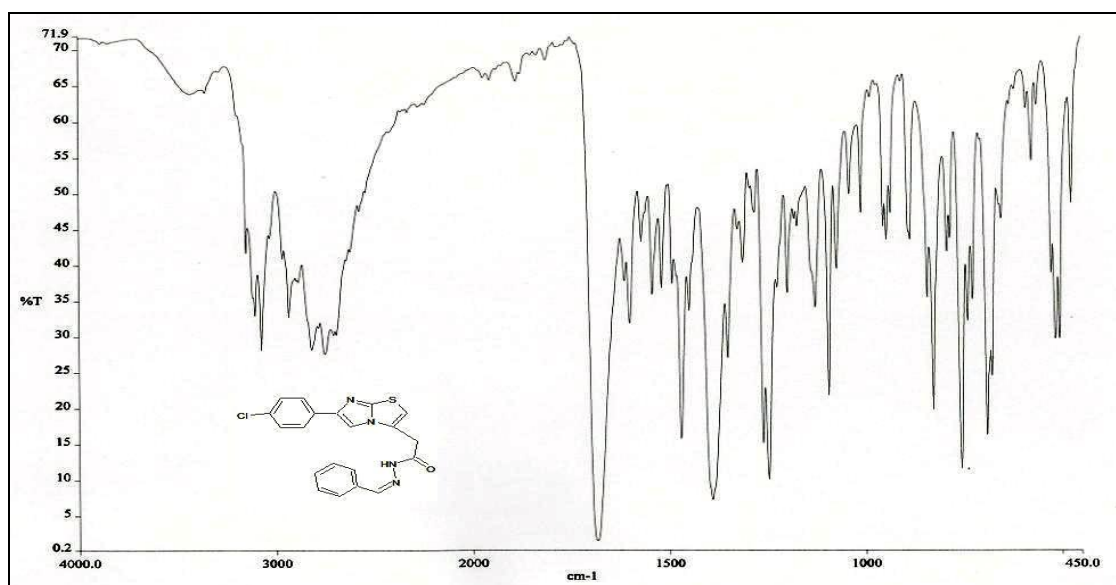
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ)

276,6 (40470); 226,4 (22053).

IR (KBr) ν (cm^{-1})

3435 (kristal suyu O-H gerilme bandı); 3151, 3105, 3074 (N-H ve aromatik C-H gerilme bandları); 2965, 2885 (alifatik C-H asim. ve sim. gerilme bandları); 1685 (amid I, C=O gerilme bandı); 1613 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1600, 1570, 1542, 1492 (imid.tiy. C=N, C=C, aromatik C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1470, 1390 (alifatik C-H eğilme bandları); 1260 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 1093 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 827 (aromatik 1,4-disübstitüsyon); 756, 691 (aromatik monosübstitüsyon).

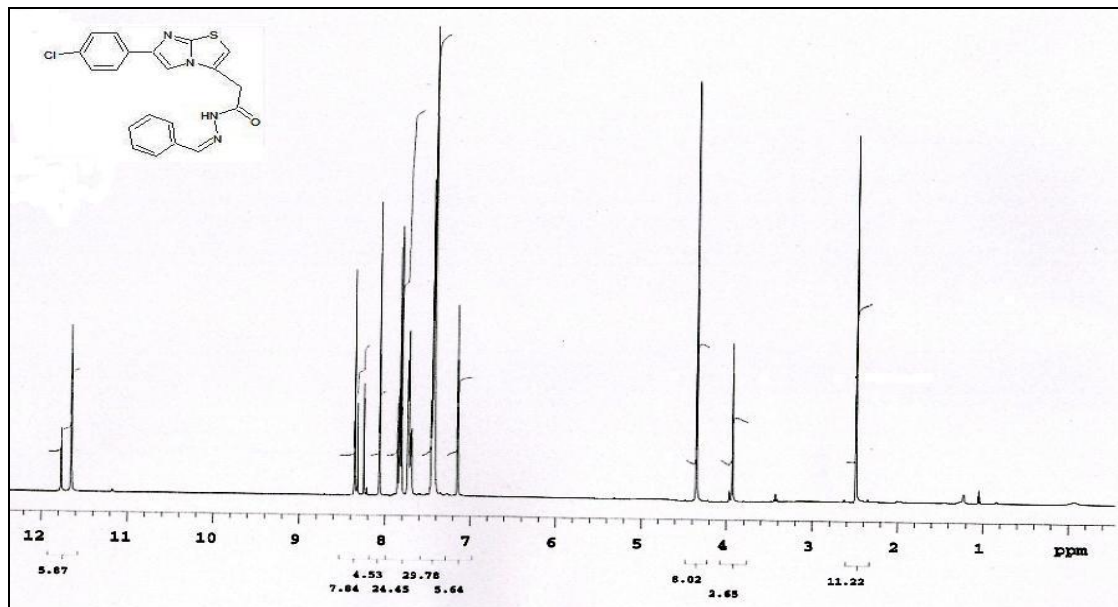


Şekil 4-4: Madde 1'in IR spektrumu (KBr)

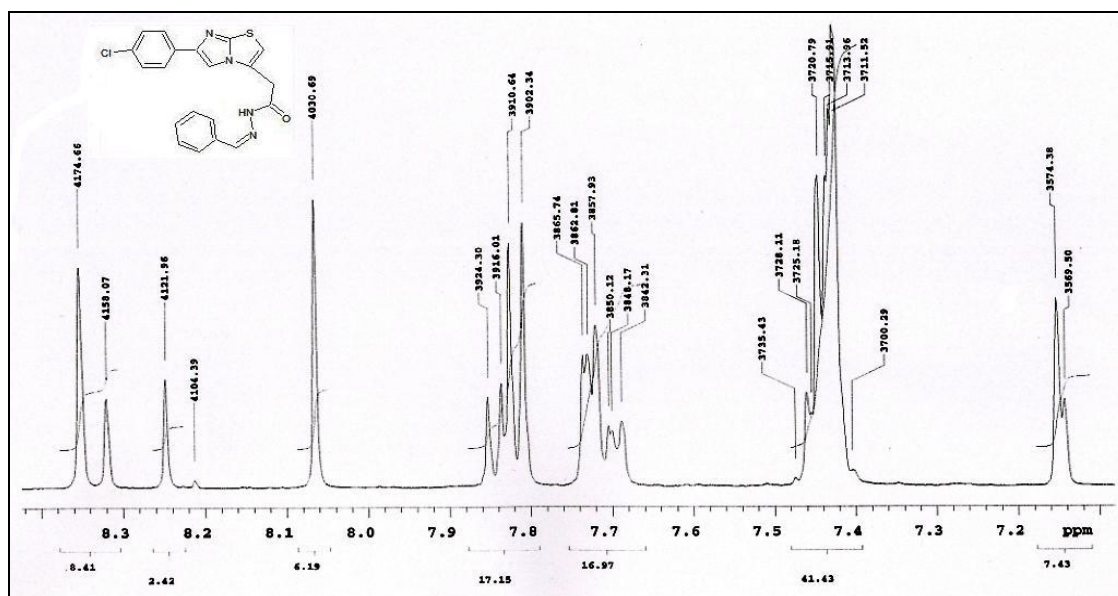
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

3,93 ve 4,36 (2s, 2H, CH_2CO); 7,14 ve 7,15 (2s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_2\text{-H}$); 7,43-7,46 (m, 5H, ariliden $\text{C}_{3,4,5}\text{-H}$ ve Cl-Ph $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,69 ve 7,73 (2d, 2H, $J=7,81$ ve $7,81$ Hz, ariliden

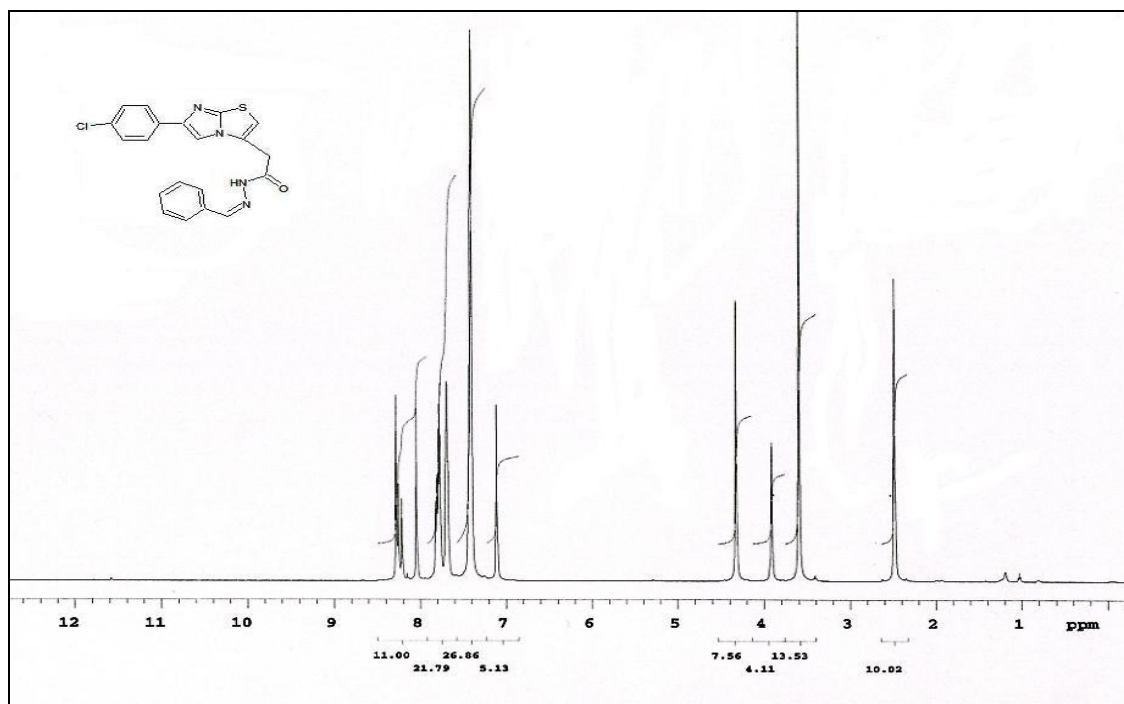
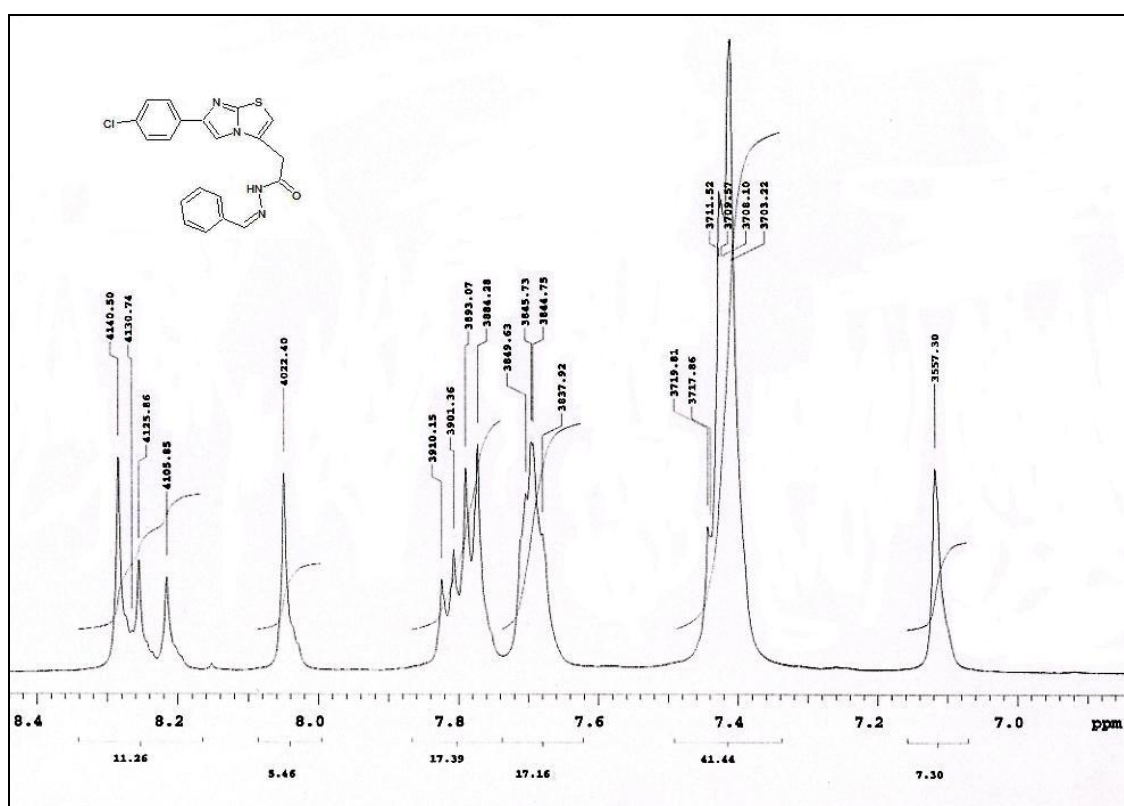
C_{2,6}-H); 7,81 ve 7,84 (2d, 2H, J=8,30 ve 8,29 Hz, Cl-Ph C_{2,6}-H); 8,07 ve 8,25 (2s, 1H, N=CH); 8,32 ve 8,35 (2s, 1H, imid.tiy. C₅-H); 11,66 ve 11,77 (2s, 1H, CONH).



Şekil 4-5: Madde 1'in ¹H-NMR Spektrumu

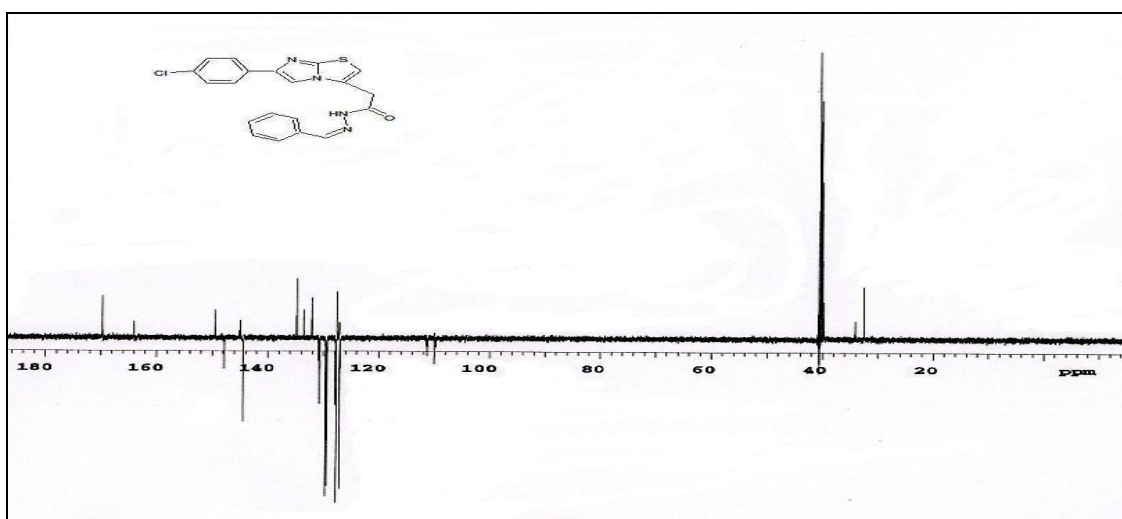


Şekil 4-6: Madde 1'in ¹H-NMR Spektrumu (7,10-8,40 ppm)

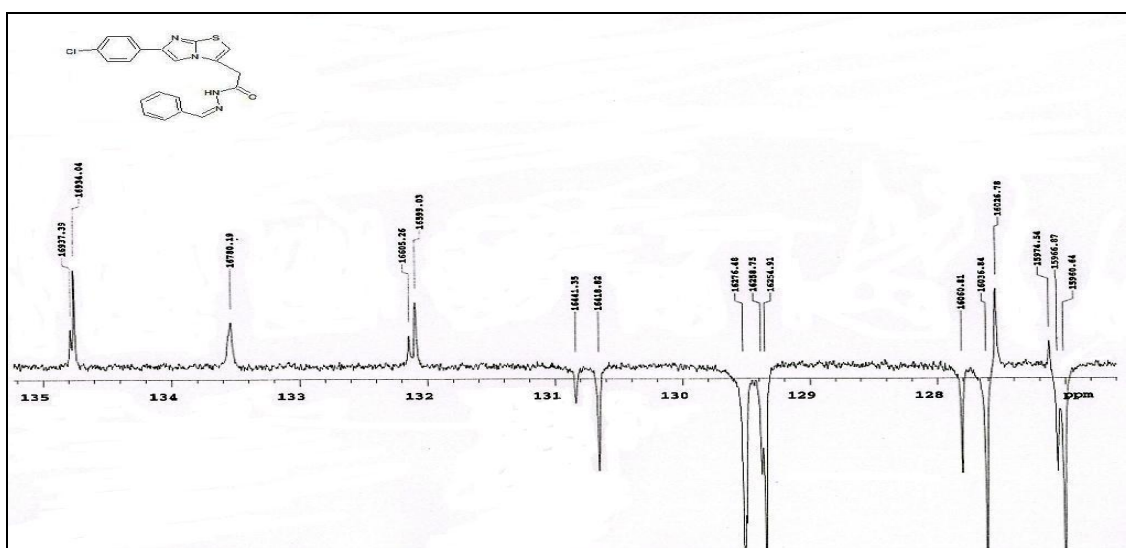
Şekil 4-7: Madde 1'in D₂O SpektrumuŞekil 4-8: Madde 1'in D₂O Spektrumu (6,90-8,40 ppm)

^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

32,52 ve 34,04 (CH_2); 109,75 ve 110,03 (imid.tiy. C_5); 111,29 ve 111,44 (imid.tiy. C_2); 127,01 ve 127,06 (Cl-Ph $\text{C}_{2,6}$); 127,12 ve 127,54 (imid.tiy. C_3); 127,62 ve 127,81 (ariliden $\text{C}_{2,6}$); 129,36 ve 129,38 (Cl-Ph $\text{C}_{3,5}$); 129,52 (ariliden $\text{C}_{3,5}$); 130,66 ve 130,84 (ariliden C_4); 132,09 ve 132,14 (ariliden C_1); 133,54 (Cl-Ph C_1); 134,76 ve 134,79 (Cl-Ph C_4); 144,43 ve 147,80 ($\text{N}=\text{CH}$); 144,89 ve 145,16 (imid.tiy. C_6); 149,38 ve 149,49 (imid.tiy. C_{7a}); 163,98 ve 169,70 (CONH).



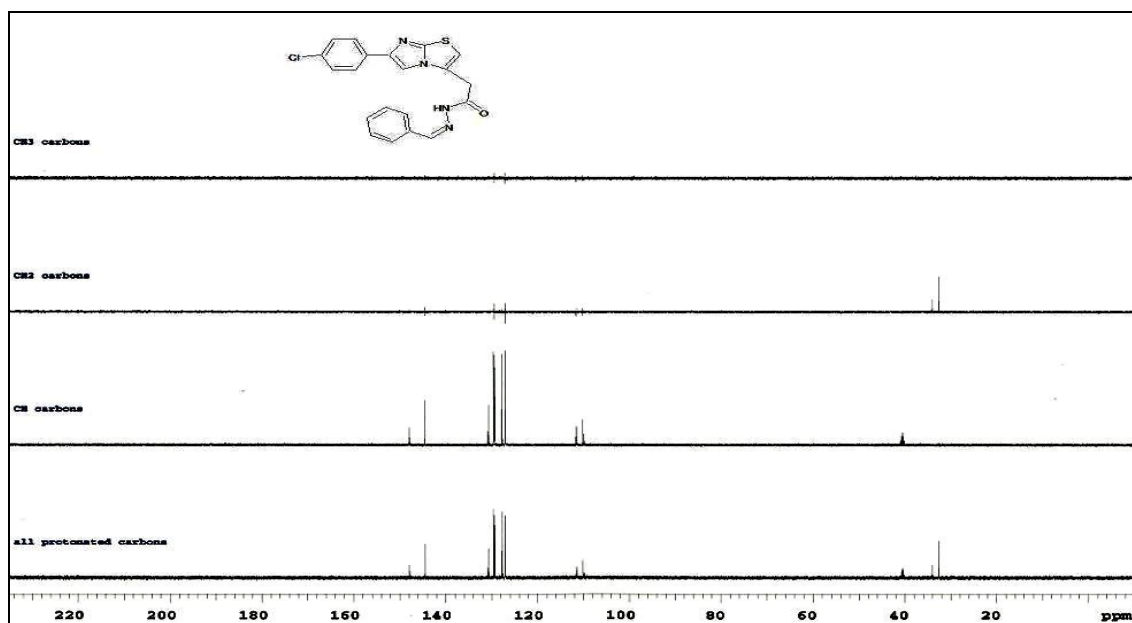
Şekil 4-9: Madde 1'in ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu



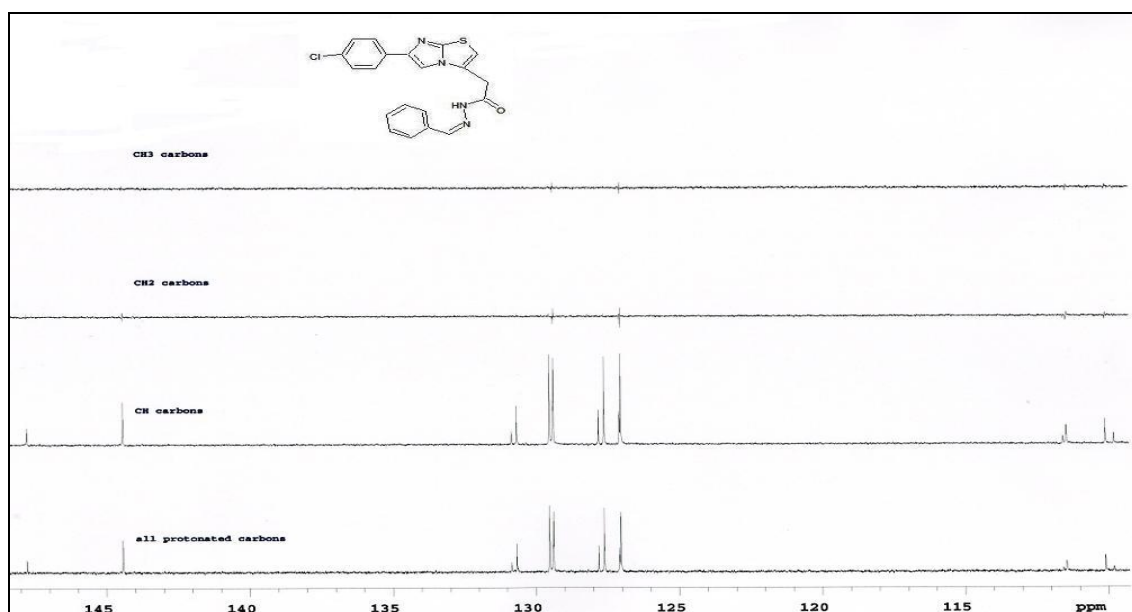
Şekil 4-10: Madde 1'in ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (0-135ppm)

^{13}C -NMR (DEPT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm)

32,51 ve 34,01 (CH_2); 109,81 ve 110,10 (imid.tiy. C_5); 111,45 ve 111,57 (imid.tiy. C_2); 127,03 ve 127,08 (Cl-Ph $\text{C}_{2,6}$); 127,62 ve 127,81 (ariliden $\text{C}_{2,6}$); 129,38 (Cl-Ph $\text{C}_{3,5}$); 129,53 (ariliden $\text{C}_{3,5}$); 130,66 ve 130,84 (ariliden C_4); 144,42 ve 147,78 ($\text{N}=\text{CH}$).



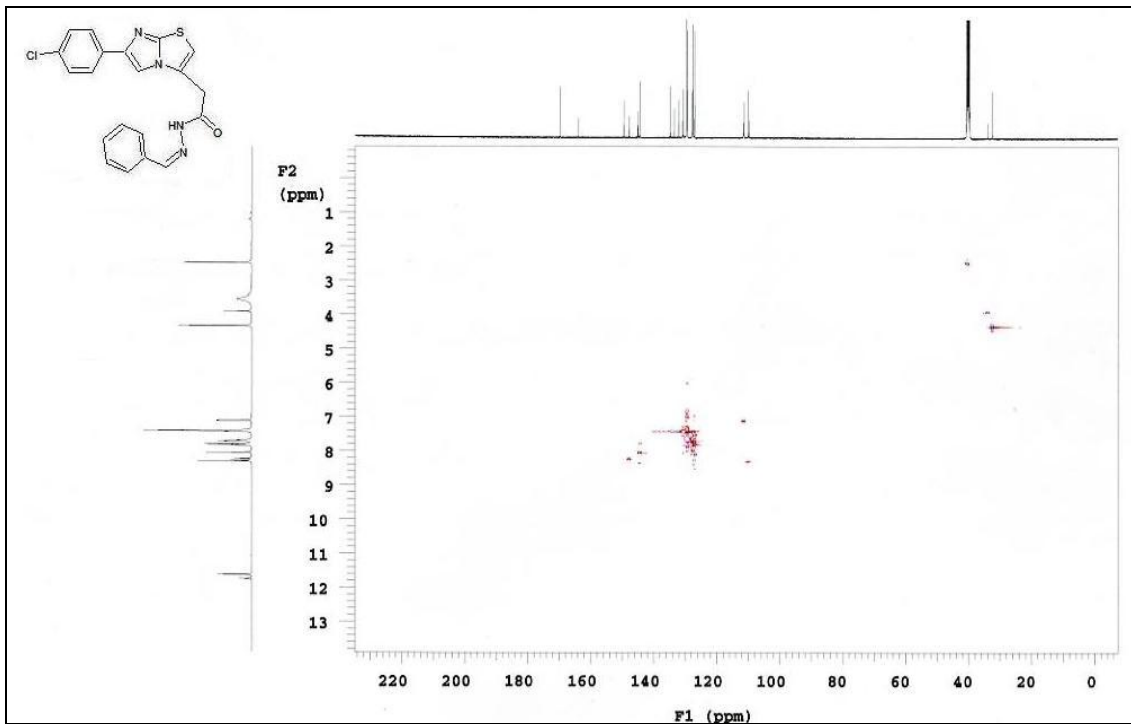
Şekil 4-11: Madde 1'in ^{13}C -NMR (DEPT) spektrumu



Şekil 4-12: Madde 1'in ^{13}C -NMR (DEPT) spektrumu (148-109 ppm)

^{13}C -NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)*

32,52 ve 34,04 (CH_2); 109,75 ve 110,03 (imid.tiy. C_5); 111,29 ve 111,45 (imid.tiy. C_2); 127,01 ve 127,07 (Cl-Ph $\text{C}_{2,6}$); 127,12 ve 127,54 (imid.tiy. C_3); 127,62 ve 127,81 (ariliden $\text{C}_{2,6}$); 129,36 ve 129,39 (Cl-Ph $\text{C}_{3,5}$); 129,50 ve 129,52 (ariliden $\text{C}_{3,5}$); 130,66 ve 130,84 (ariliden C_4); 132,10 ve 132,15 (ariliden C_1); 133,53 ve 133,55 (Cl-Ph C_1); 134,76 ve 134,79 (Cl-Ph C_4); 144,43 ve 147,80 ($\text{N}=\text{CH}$); 144,88 ve 145,15 (imid.tiy. C_6); 149,38 ve 149,48 (imid.tiy. C_{7a}); 163,97 ve 169,70 (CONH).



Şekil 4-13: Madde 1'in ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu

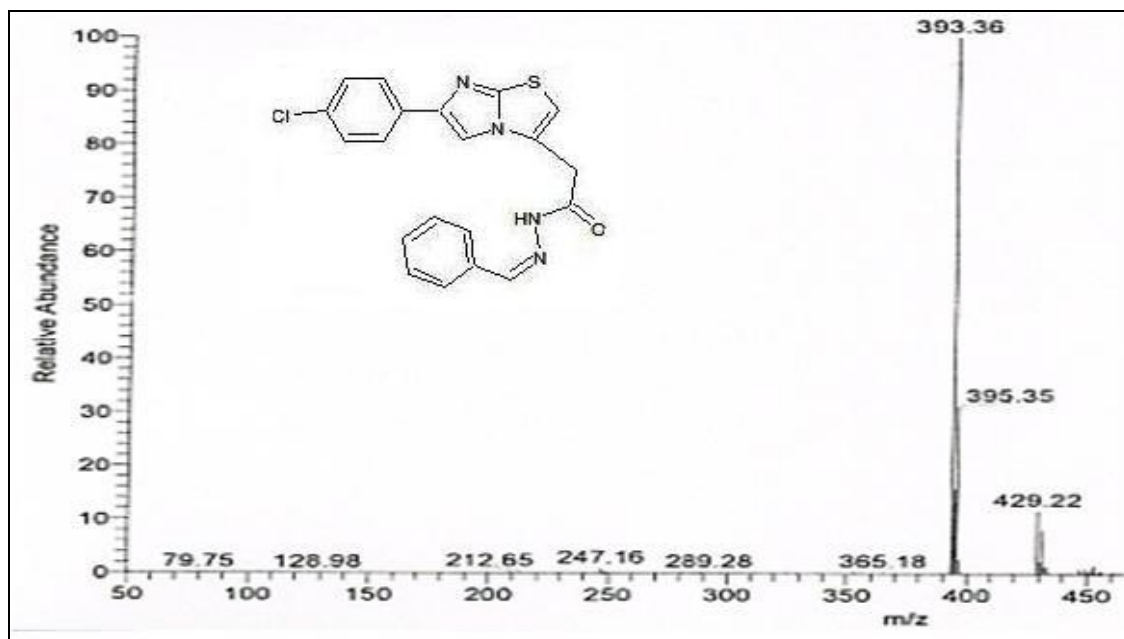
Kütle Spektrumu

ESI (-) MS m/z (%)

431,21 (8,19); 430,33 (2,24); 429,22 (11,67); 396,36 (2,63); 395,35 ($[\text{M}-\text{H}+2]^-$, 31,27); 394,39 (15,79); 393,36 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100); 289,28 (**); 247,16 (**).

* Tüm bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları ayrıca değerlendirildiğinden; HSQC spektrumlarında sadece ^{13}C rezonansları verilmektedir.

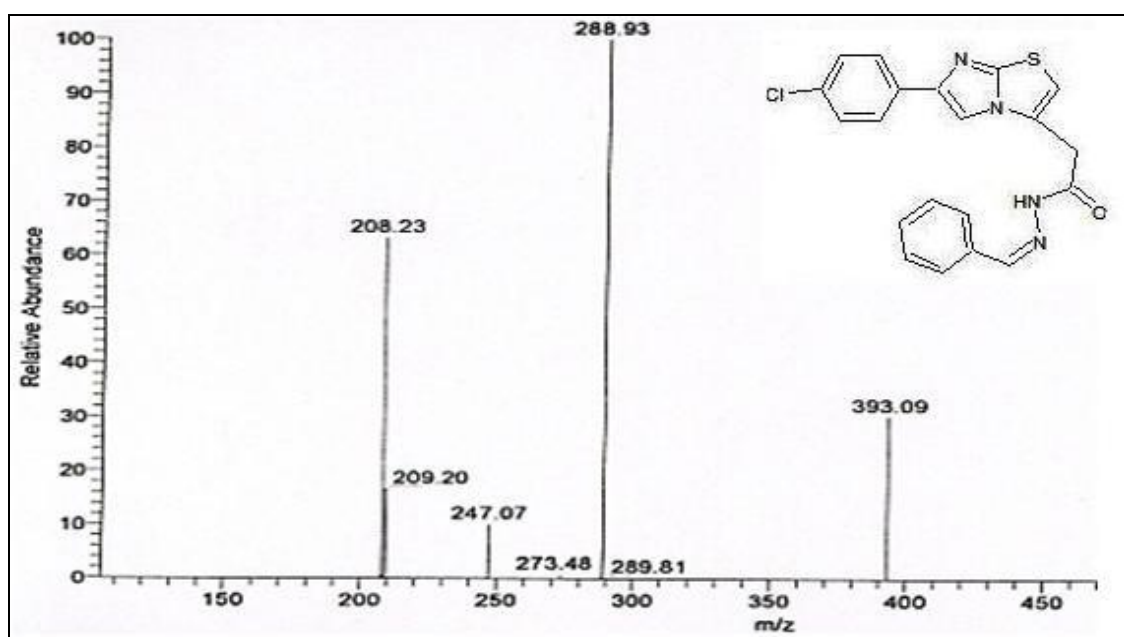
** Spektrumda değer bildirilmiş ancak bağıl bolluk belirtilmemiştir.



Şekil 4-14: Madde 1'in Kütle Spektrumu (ESI-MS)

ESI (-) MS2 m/z (%)

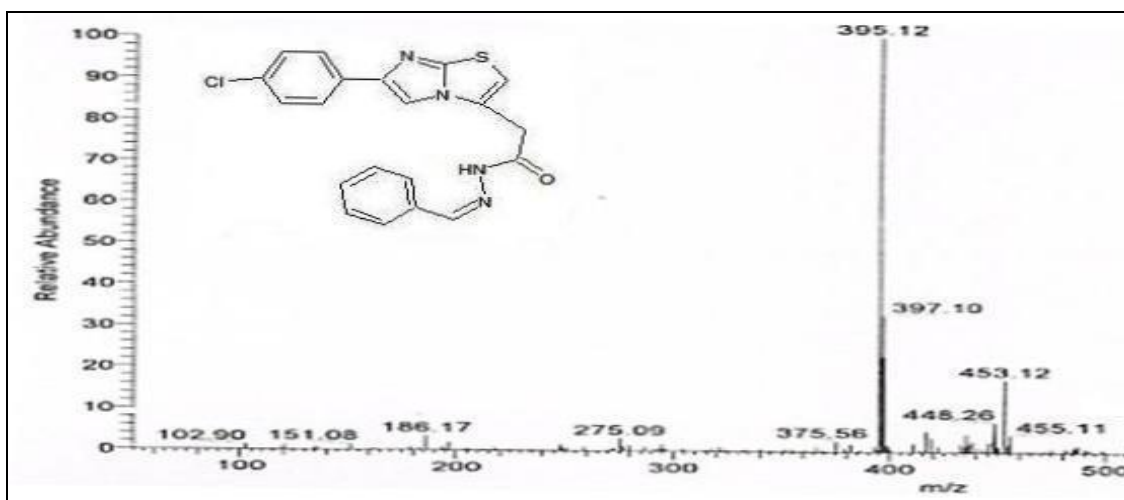
393,09 ([M-H]⁻, 30,22); 289,81 (0,13); 288,93 (100); 273,48 (0,72); 247,07 (10,07); 209,20 (16,63); 208,23 (63,23).



Şekil 4-15: Madde 1'in Kütle Spektrumu (ESI-MS2)

ESI (+) MS m/z (%)

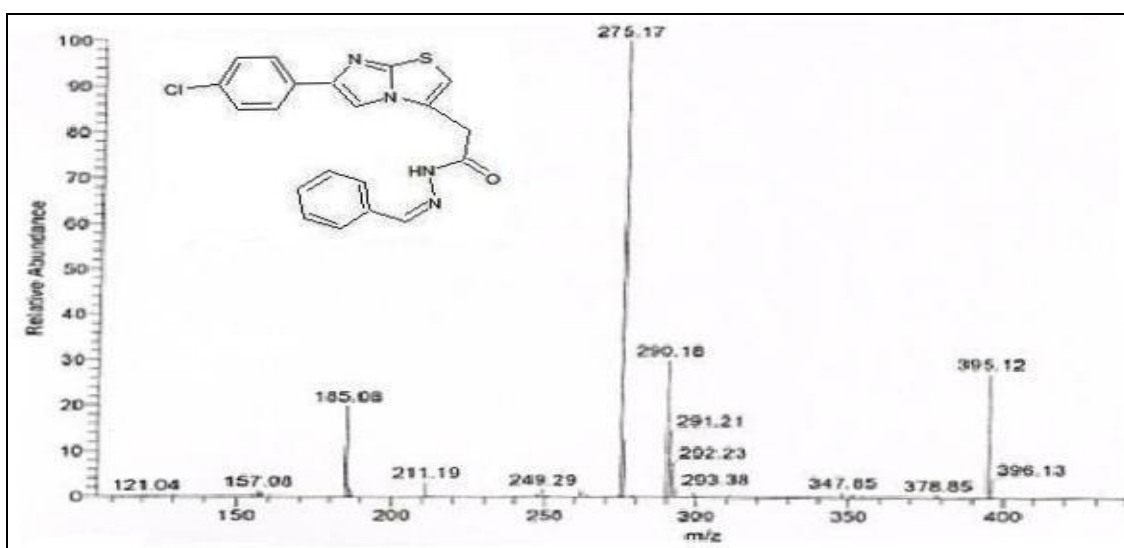
397,10 ($[M+H+2]^+$, 32,86); 396,16 (22,91); 395,12 ($[M+H]^+$, 100); 275,09 (2,93); 186,17 (3,43).



Şekil 4-16: Madde 1'in Kütle Spektrumu (ESI-MS)

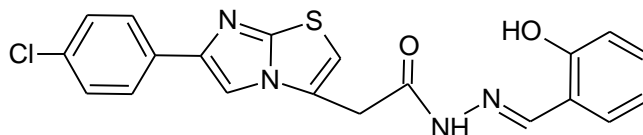
ESI (+) MS2 m/z (%)

396,13 (4,10); 395,12 ($[M+H]^+$, 27,13); 293,38 (1,82); 292,23 (7,67); 291,21 (14,67); 290,18 (29,97); 276,20 (12,71); 275,17 (100); 249,29 (1,71); 247,24 (0,91); 211,19 (3,16); 186,98 (1,07); 186,14 (2,04); 185,08 (19,93).



Şekil 4-17: Madde 1'in Kütle Spektrumu (ESI-MS2)

4.1.3. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid 2-hidroksibenziliden hidrazid (2)



1,54 g (0,005 mol) madde (C) ve 0,53 ml (0,005 mol) 2-hidroksibenzaldehid ile 3.3.5'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 1,76 g (% 85,42).

Beyaz renkli toz maddedir. Erime derecesi 256,7-258,0°C'dir. Eterde çözünür, kloroformda az çözünür, su, aseton ve etanolde çözünmez.

Kromatografi: Kloroform-Metanol (90:10); C-R_f: 0,22; 2-R_f: 0,58

Elementel Analiz: C₂₀H₁₅ClN₄O₂S (410,88) için;

	C	H	N
Hesaplanan	58,46	3,68	13,64
Bulunan	58,30	3,82	13,44

Spektral Bulgular:

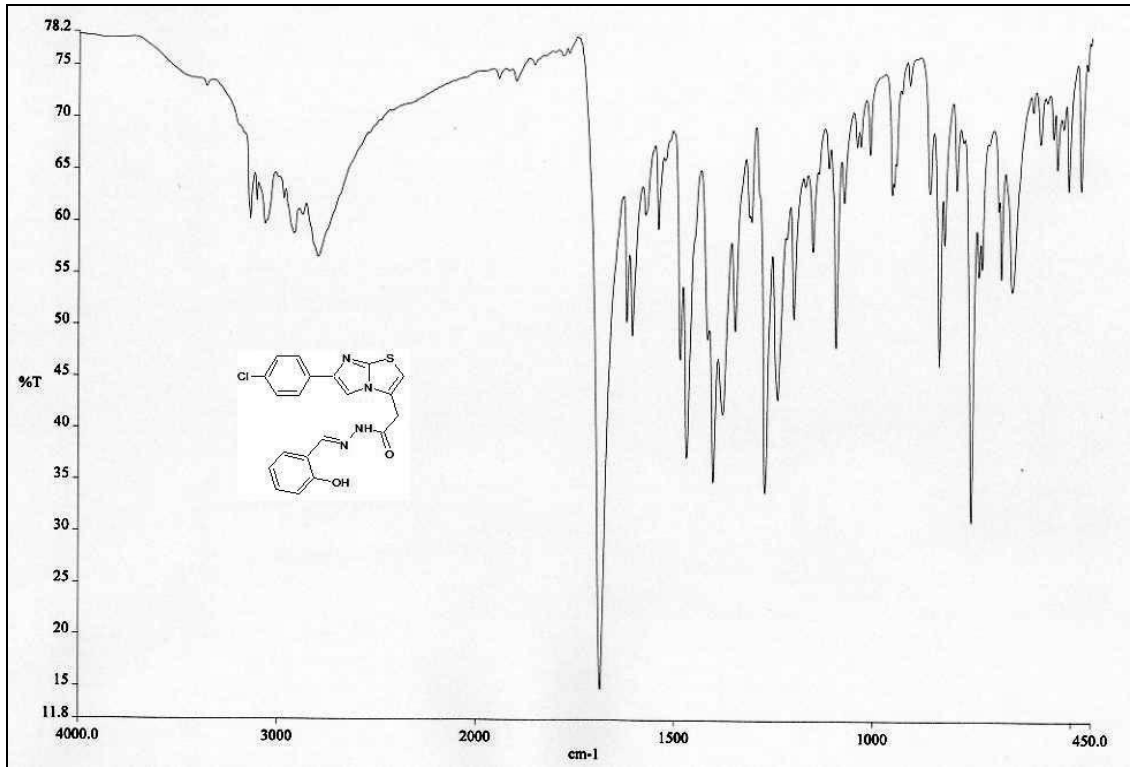
UV (EtOH) λ maks (nm) (ε)

322,8 (9613), 290,6 (26785, omuz), 279,0 (31437), 228,0 (23374).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

3138, 3107, 3065 (O-H, N-H ve aromatik C-H gerilme bandları); 2970, 2920 (alifatik C-H asim. ve sim. gerilme bandları); 1685 (amid I, C=O gerilme bandı); 1622 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1607, 1575, 1542 (imid.tiy. C=N, C=C, aromatik C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1469, 1378 (alifatik C-H

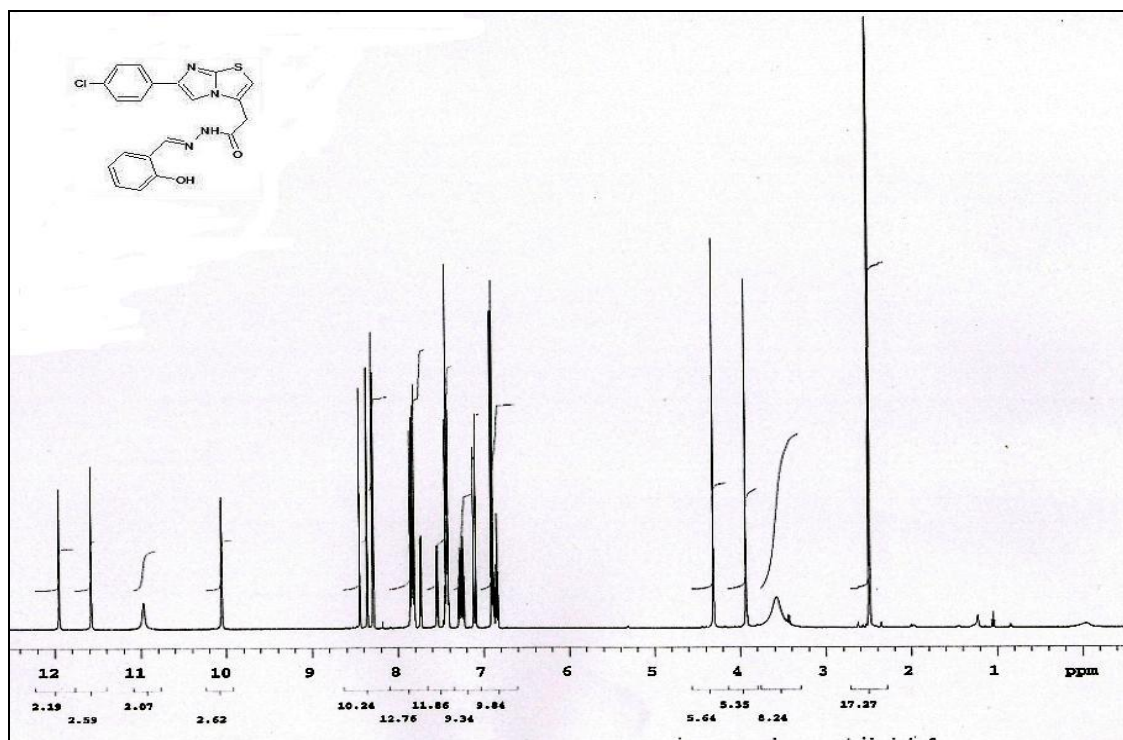
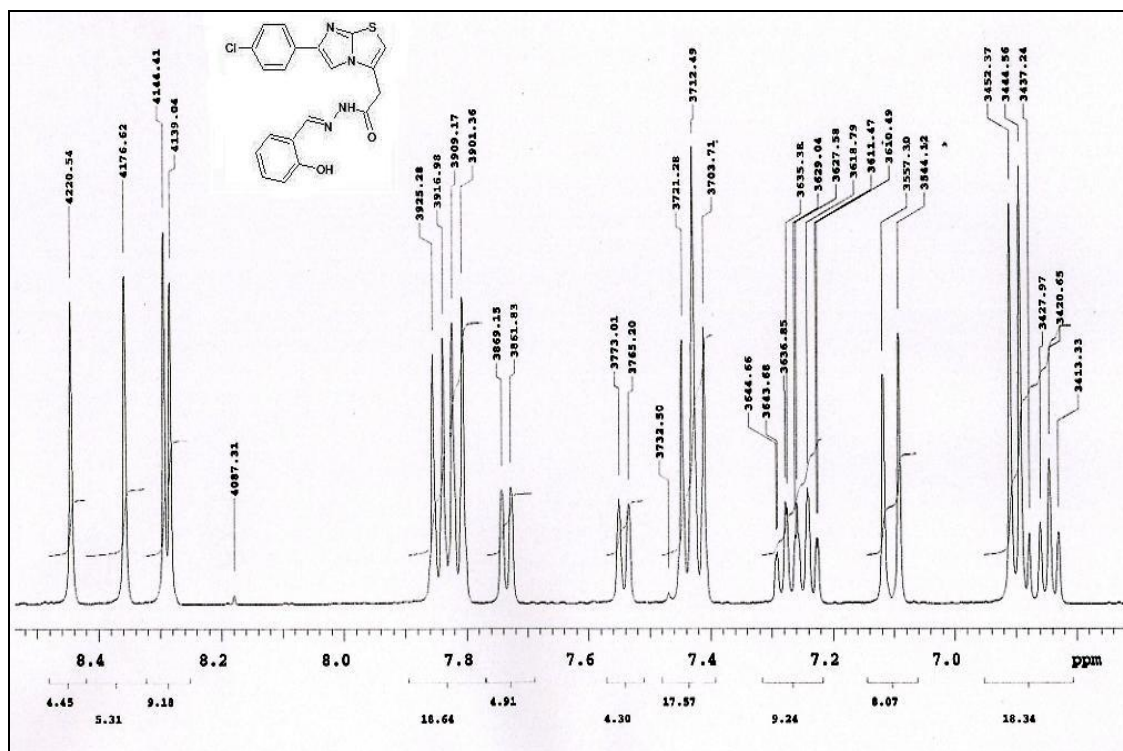
eğilme bandları); 1347, 1240 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1272 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 1093 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 834 (aromatik 1,4-disübstitüsyon), 753 (aromatik 1,2-disübstitüsyon).



Şekil 4-18: Madde 2'nin IR Spektrumu

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆ / TMS) δ (ppm)

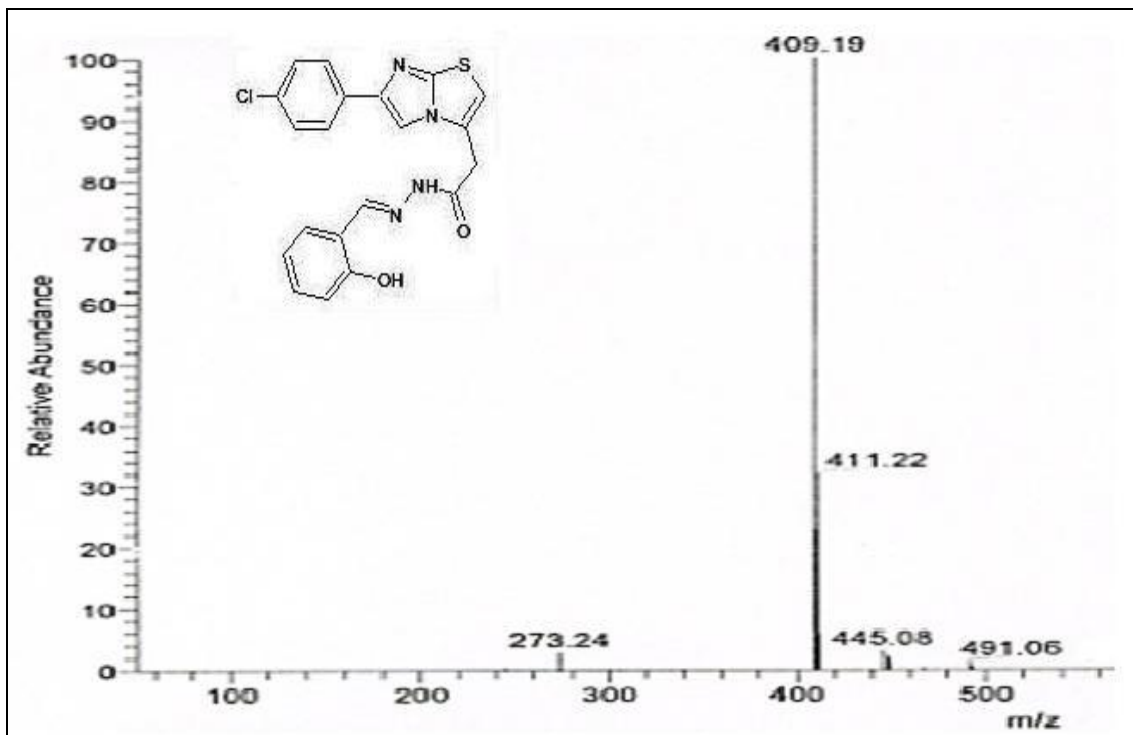
3,93 ve 4,31 (2s, 2H, CH₂CO); 6,83-6,91 (m, 2H, ariliden C_{3,5}-H); 7,09 ve 7,12 (2s, 1H, imid.tiy. C₂-H); 7,23-7,29 (m, 1H, ariliden C₄-H); 7,41-7,45 (m, 2H, Cl-Ph C_{3,5}-H); 7,54 ve 7,74 (2d, 1H, J=7,81 ve 7,32 Hz, ariliden C₆-H); 7,81 ve 7,84 (2d, 2H, J=7,81 ve 8,30 Hz, Cl-Ph C_{2,6}-H); 8,28 ve 8,29 (2s, 1H, imid.tiy. C₅-H); 8,36 ve 8,45 (2s, 1H, N=CH); 10,05 ve 10,97 (2s, 1H, ariliden C₂-OH); 11,58 ve 11,95 (2s, 1H, CONH).

Şekil 4-19: Madde 2'nin ¹H-NMR SpektrumuŞekil 4-20: Madde 2'nin ¹H-NMR Spektrumu (6,80-8,50 ppm)

Kütle Spektrumu

ESI (-) MS m/z (%)

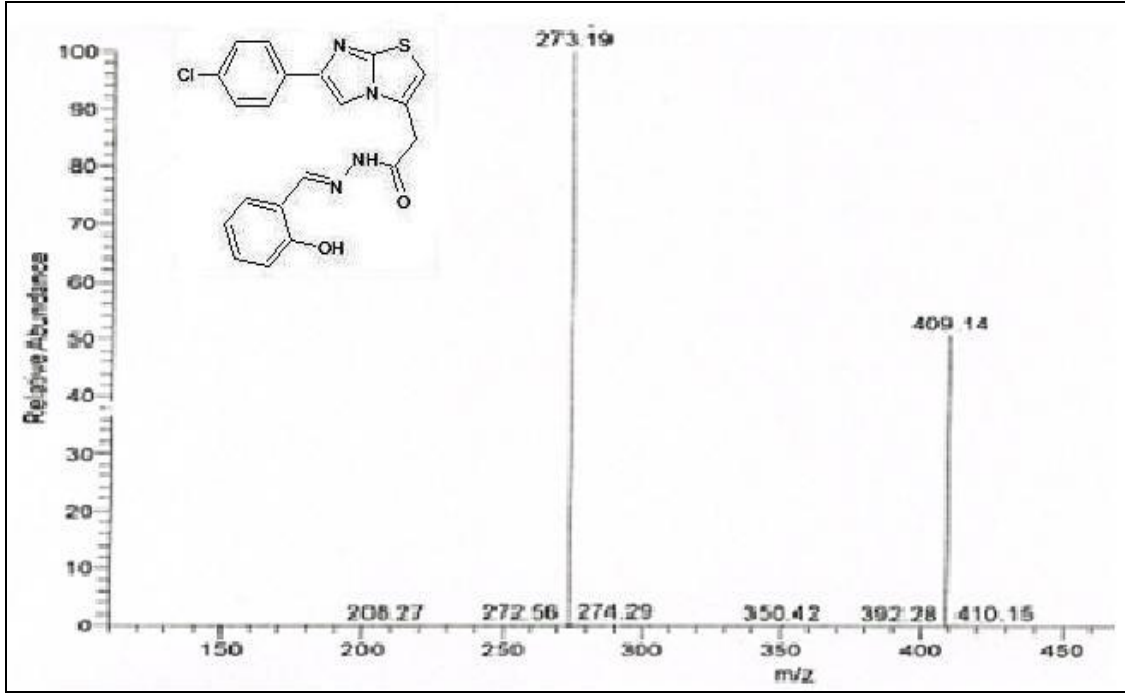
448,06 (2,01); 447,01 (2,33); 445,08 (3,06); 412,22 (5,81); 411,22 ([M-H+2]⁻, 32,09);
410,20 (22,74); 409,19 ([M-H]⁻, 100); 273,24 (2,79).



Şekil 4-21: Madde 2'nin Kütle Spektrumu (ESI-MS)

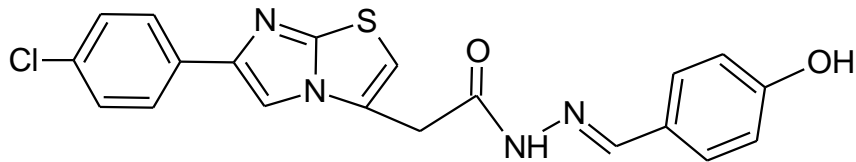
ESI (-) MS2 m/z (%)

410,15 (0,21); 409,14 ([M-H]⁻, 50,72); 290,31 (0,25); 274,29 (0,58); 273,19 (100);
272,56 (0,38); 208,27 (0,31).



Şekil 4-22: Madde 2'nin Kütle Spektrumu (ESI-MS2)

4.1.4. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 4-hidroksibenziliden hidrazid (3)



1,54 g (0,005 mol) madde (C) ve 0,61 g (0,005 mol) 4-hidroksibenzaldehid ile 3.3.5'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 1,54 g (% 74,92).

Beyaz-açık sarı renkli maddedir. Erime derecesi 276,6-277,6°C'dir. Eter ve kloroformda güç çözünür, su, aseton ve etanolde çözünmez.

Kromatografi: Kloroform-Metanol (90:10); C-R_f: 0,22; 3-R_f: 0,46

Elementel Analiz: C₂₀H₁₅ClN₄O₂S (410,88) için;

	C	H	N
Hesaplanan	58,46	3,68	13,64
Bulunan	58,05	3,78	13,74

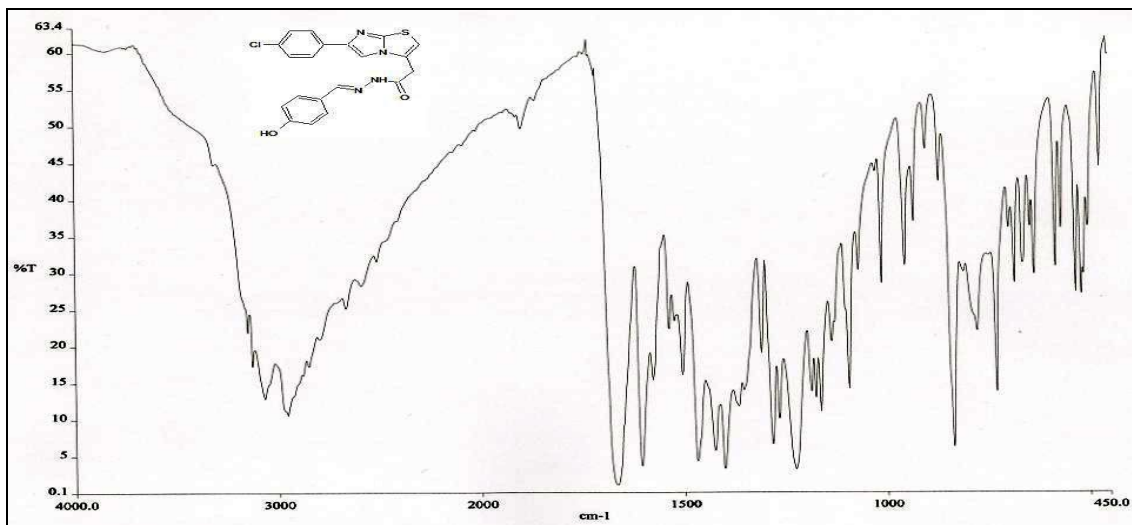
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ)

283,6 (38253); 228,0 (37801).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

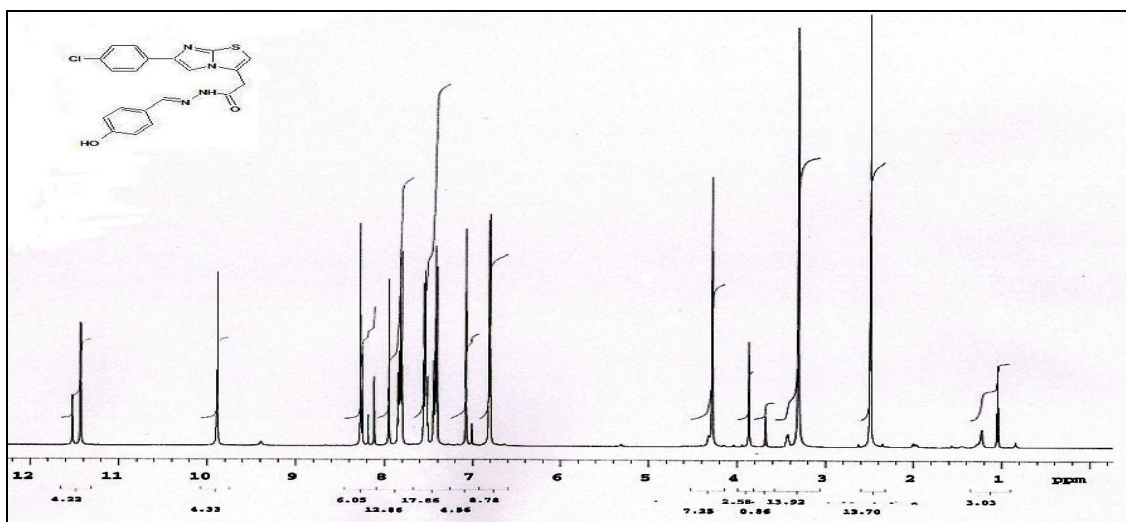
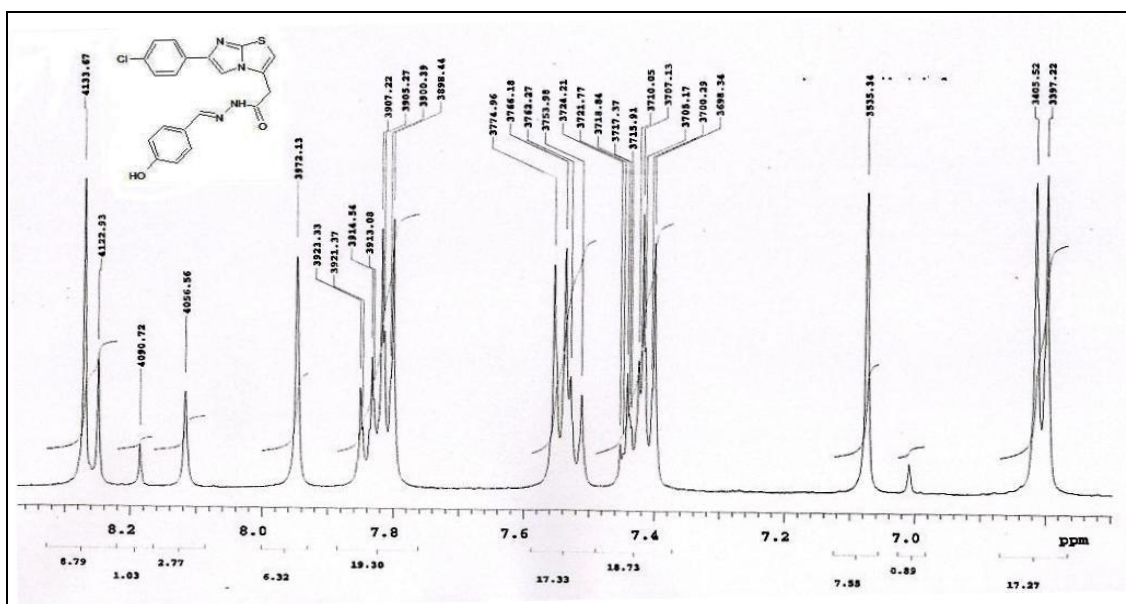
3149, 3126, 3067 (O-H, N-H ve aromatik C-H gerilme bandları); 2954 (alifatik C-H asim. ve sim. gerilme bandı); 1667 (amid I, C=O gerilme bandı); 1607 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1577, 1536, 1505 (imid.tiy. C=N, C=C, aromatik C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1469, 1367 (alifatik C-H eğilme bandları); 1283 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 1227 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandı); 1093 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 835 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).



Şekil 4-23: Madde 3'ün IR Spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

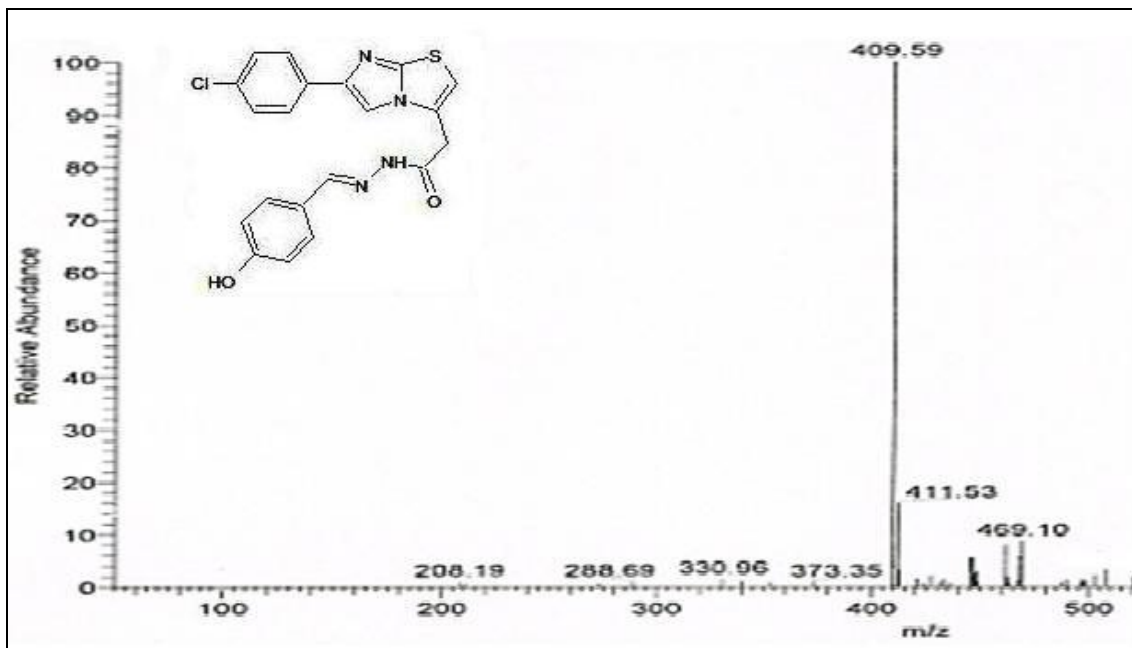
3,86 ve 4,28 (2s, 2H, CH_2CO); 6,81 (d, 2H, $J=8,30$ Hz, ariliden $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,01 ve 7,07 (2s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_2\text{-H}$); 7,40-7,45 (m, 2H, Cl-Ph $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,51-7,55 (m, 2H, ariliden $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 7,80-7,85 (m, 2H, Cl-Ph $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 7,95 ve 8,12 (2s, 1H, N=CH); 8,25 ve 8,27 (2s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_5\text{-H}$); 9,88 ve 9,89 (2s, 1H, ariliden $\text{C}_4\text{-OH}$); 11,43 ve 11,52 (2s, 1H, CONH).

Şekil 4-24: Madde 3'ün $^1\text{H-NMR}$ SpektrumuŞekil 4-25: Madde 3'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (6,7-8,3 ppm)

Kütle Spektrumu

ESI (-) MS m/z (%)

446,42 (5,61); 445,31 (5,59); 412,47 (3,30); 411,53 ([M-H+2]⁻, 16,07); 409,59 ([M-H]⁻, 100); 288,69 (*); 208,19 (*).

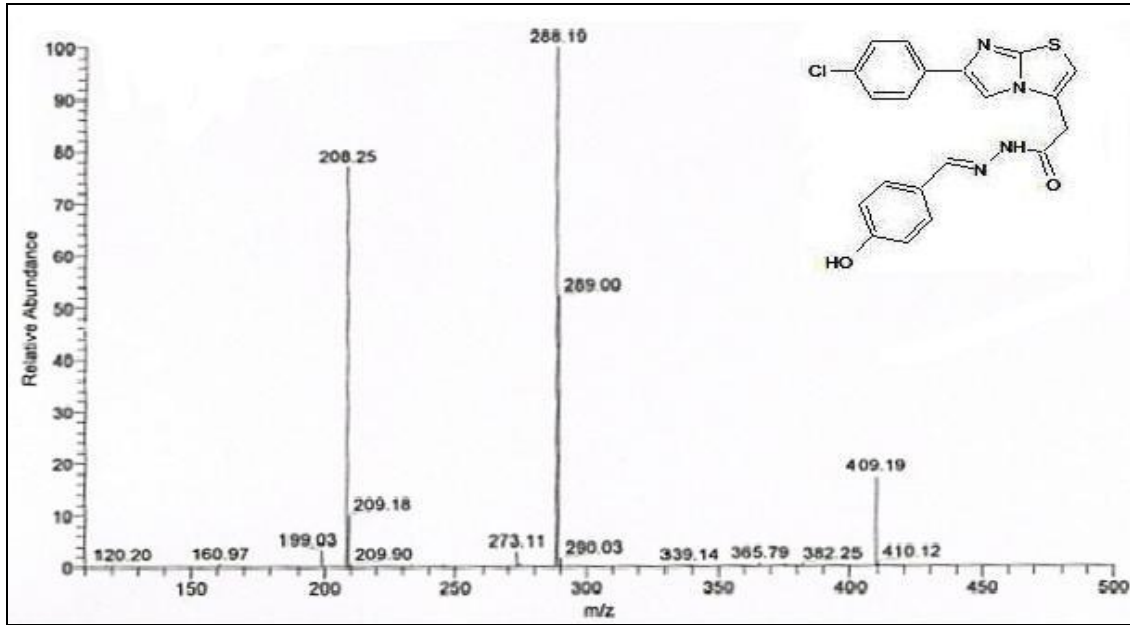


Şekil 4-26: Madde 3'ün Kütle Spektrumu (ESI-MS)

ESI (-) MS² m/z (%)

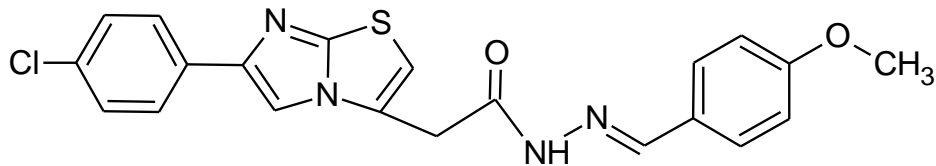
410,12 (0,85); 409,19 ([M-H]⁻, 17,34); 290,03 (1,67); 289 (52,27); 288,19 (100); 274,34 (0,59); 273,11 (2,95); 209,90 (0,49); 209,18 (10,07); 208,25 (77,01).

* Spektrumda değer bildirilmiş ancak bağıl bolluk belirtilmemiştir.



Şekil 4-27: Madde 3'ün Kütle Spektrumu (ESI-MS2)

4.1.5. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 4-metoksibenziliden hidrazid (4)



1,54 g (0,005 mol) madde (C) ve 0,61 ml (0,005 mol) 4-metoksibenzaldehid ile 3.3.5'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 1,86 g (% 87,68).

Beyazımsı sarı parlak renkte kristal yapıda bir maddedir. Erime derecesi 238,5-239,6°C'dir. Kloroformda güç çözünür, eter, su, aseton ve etanolde çözünmez.

Kromatografi: Kloroform-Metanol (90:10); C-R_f: 0,22; 1-R_f: 0,73

Elementel Analiz: C₂₁H₁₇ClN₄O₂S (424,90) için;

	C	H	N
Hesaplanan	59,36	4,03	13,19
Bulunan	59,25	3,94	13,18

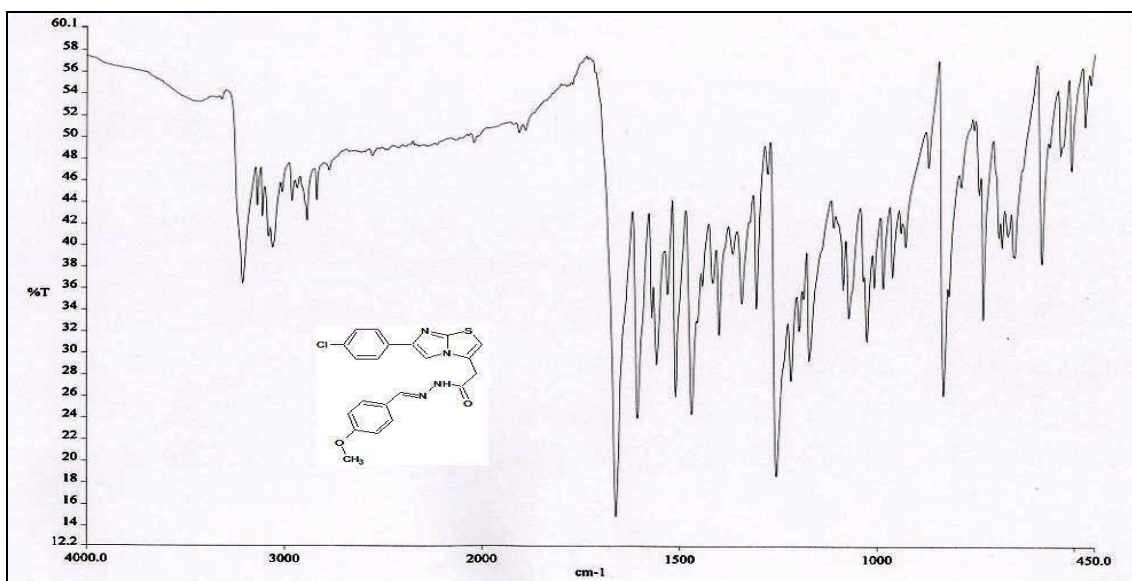
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ)

289,6 (43979) 228,0 (36033).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

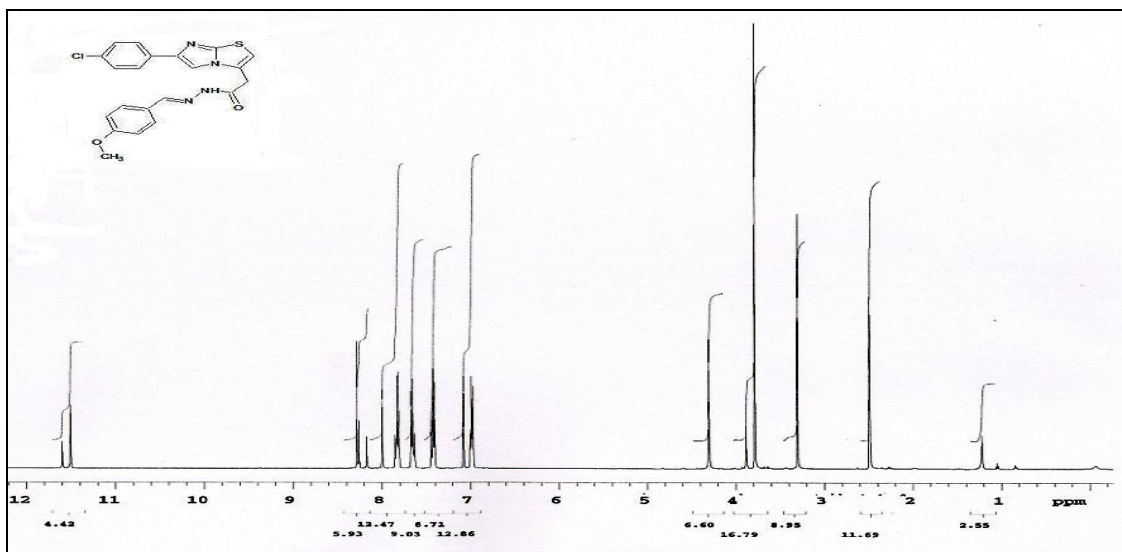
3212, 3138, 3112, 3082, 3061 (N-H ve aromatik C-H gerilme bandları); 2963, 2888 2838 (alifatik C-H asim. ve sim. gerilme bandları); 1660 (amid I, C=O gerilme bandı); 1608 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1559, 1531, 1511 (imid.tiy. C=N, C=C, aromatik C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1470, 1366 (alifatik C-H eğilme bandları); 1255 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 1217, 1026 (C-O asimetrik ve simetrik gerilme bandları); 1086 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 832 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).



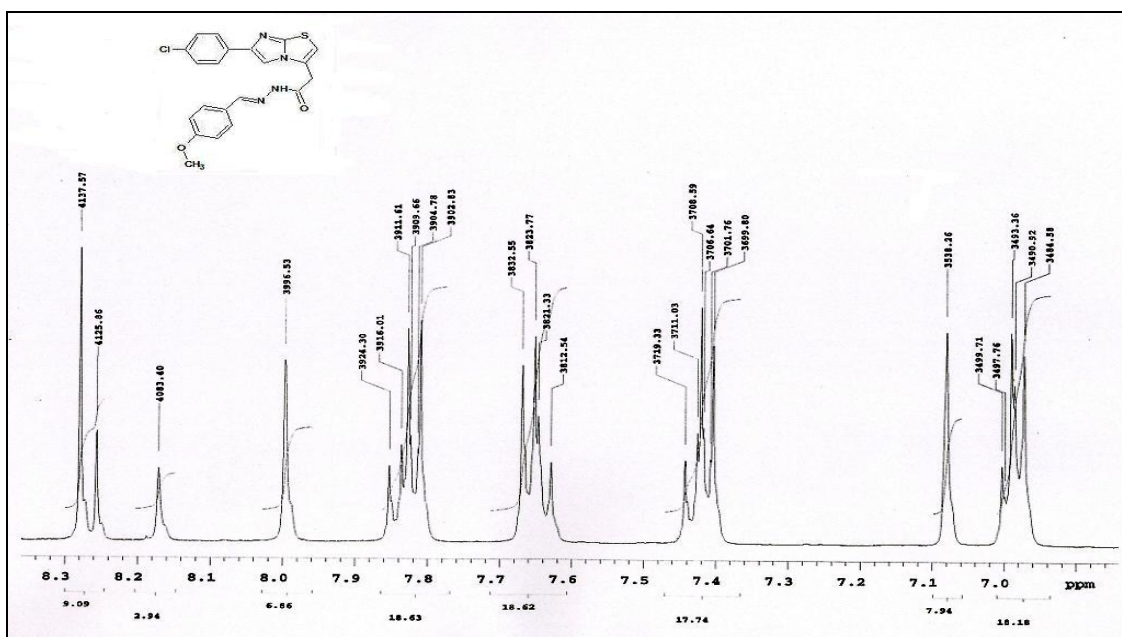
Şekil 4-28: Madde 4'ün IR spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

3,78 ve 3,79 (2s, 3H, ariliden $\text{C}_4\text{-OCH}_3$); 3,88 ve 4,30 (2s, 2H, CH_2CO); 6,97-7,00 (m, 2H, ariliden $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,08 (s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_2\text{-H}$); 7,40-7,44 (m, 2H, Cl-Ph $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,63-7,67 (m, 2H, ariliden $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 7,81-7,85 (m, 2H, Cl-Ph $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 8,00 ve 8,17 (2s, 1H, N=CH); 8,26 ve 8,28 (2s 1H, imid.tiy. $\text{C}_5\text{-H}$); 11,51 ve 11,60 (2s, 1H, CONH).



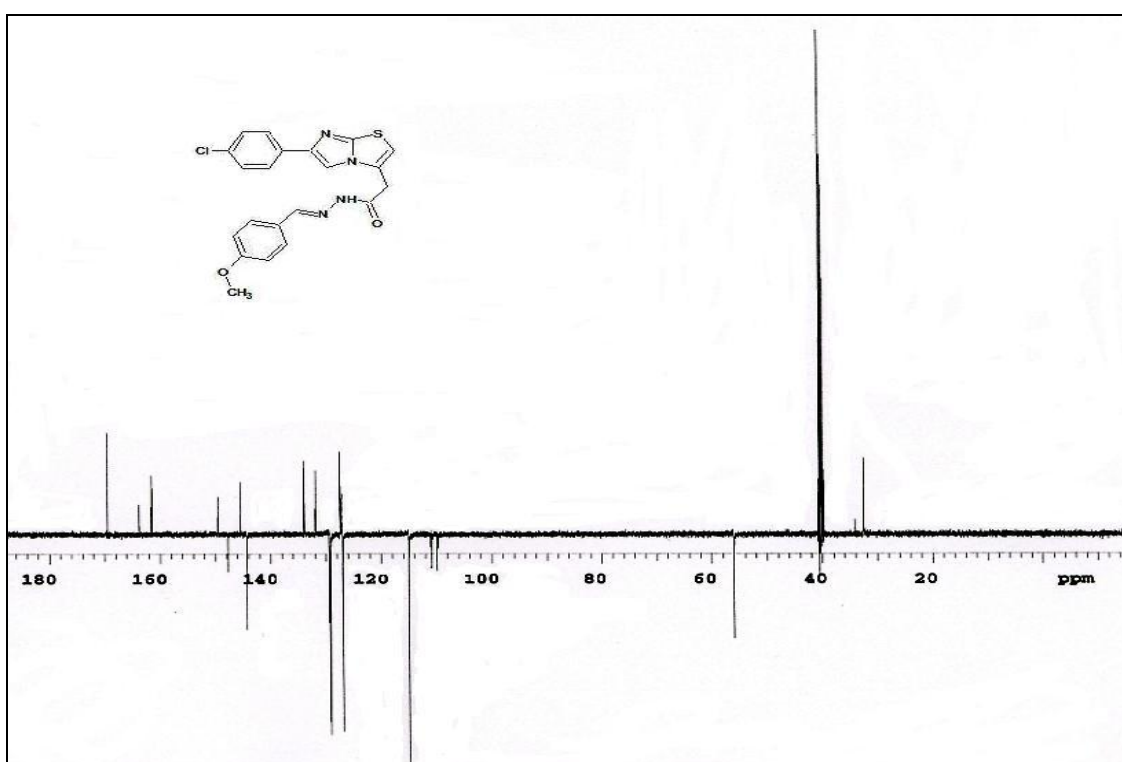
Şekil 4-29: Madde 4'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 4-30: Madde 4'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (6,9-8,3 ppm)

^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

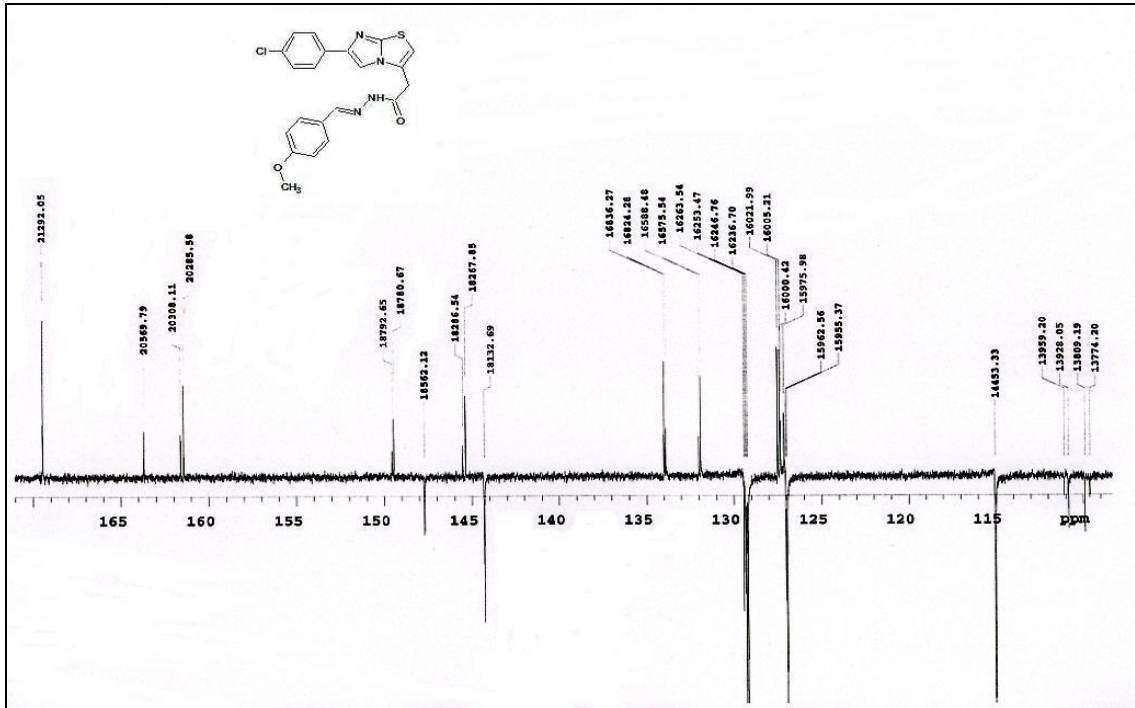
32,56 ve 34,10 (CH_2); 56,00 (ariliden OCH_3); 109,61 ve 109,89 (imid.tiy. C_5); 110,84 ve 111,09 (imid.tiy. C_2); 115,02 (ariliden $\text{C}_{3,5}$); 126,97 ve 127,03 (Cl-Ph $\text{C}_{2,6}$); 127,14 ve 127,50 (imid.tiy. C_3); 127,33 ve 127,37 (ariliden C_1); 129,21 ve 129,42 (ariliden $\text{C}_{2,6}$); 129,29 ve 129,34 (Cl-Ph $\text{C}_{3,5}$); 131,91 ve 132,01 (Cl-Ph C_1); 133,89 ve 133,98 (Cl-Ph C_4); 144,30 ve 147,72 ($\text{N}=\text{CH}$); 145,37 ve 145,52 (imid.tiy. C_6); 149,46 ve 149,55 (imid.tiy. C_{7a}); 161,43 ve 161,61 (ariliden C_4); 163,69 ve 169,44 (CONH).



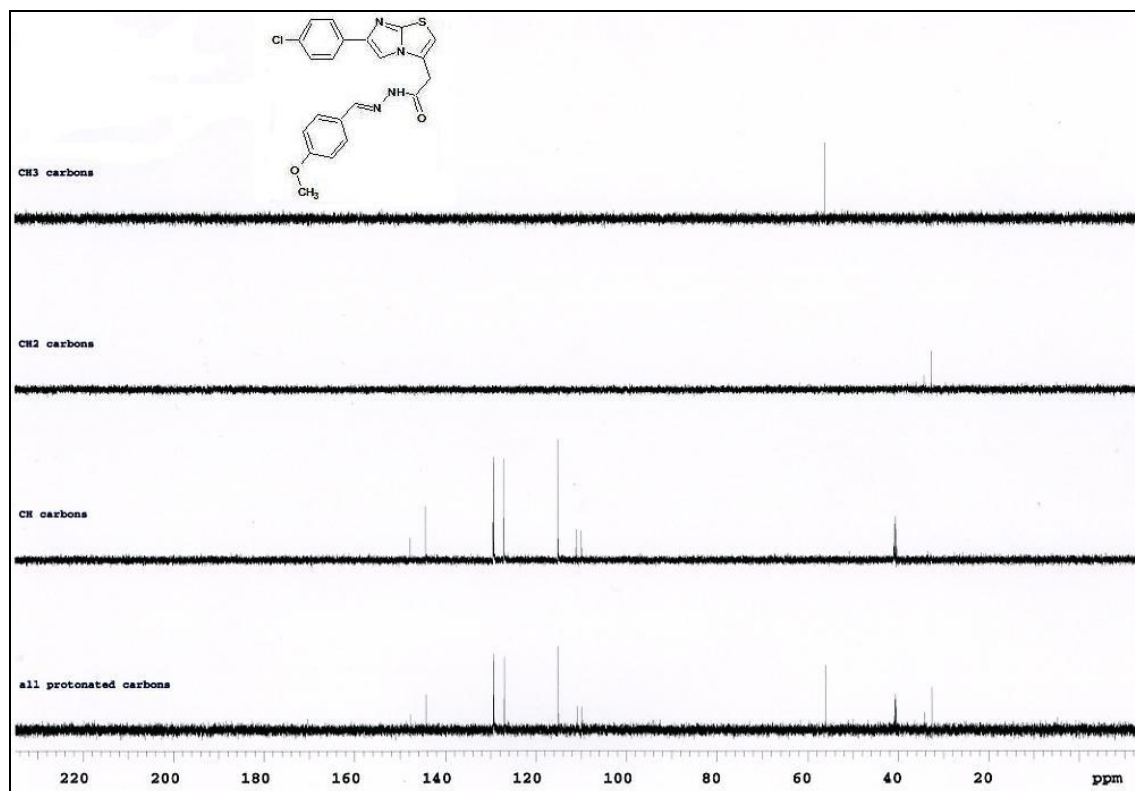
Şekil 4-31: Madde 4'ün ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu

^{13}C -NMR (DEPT) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

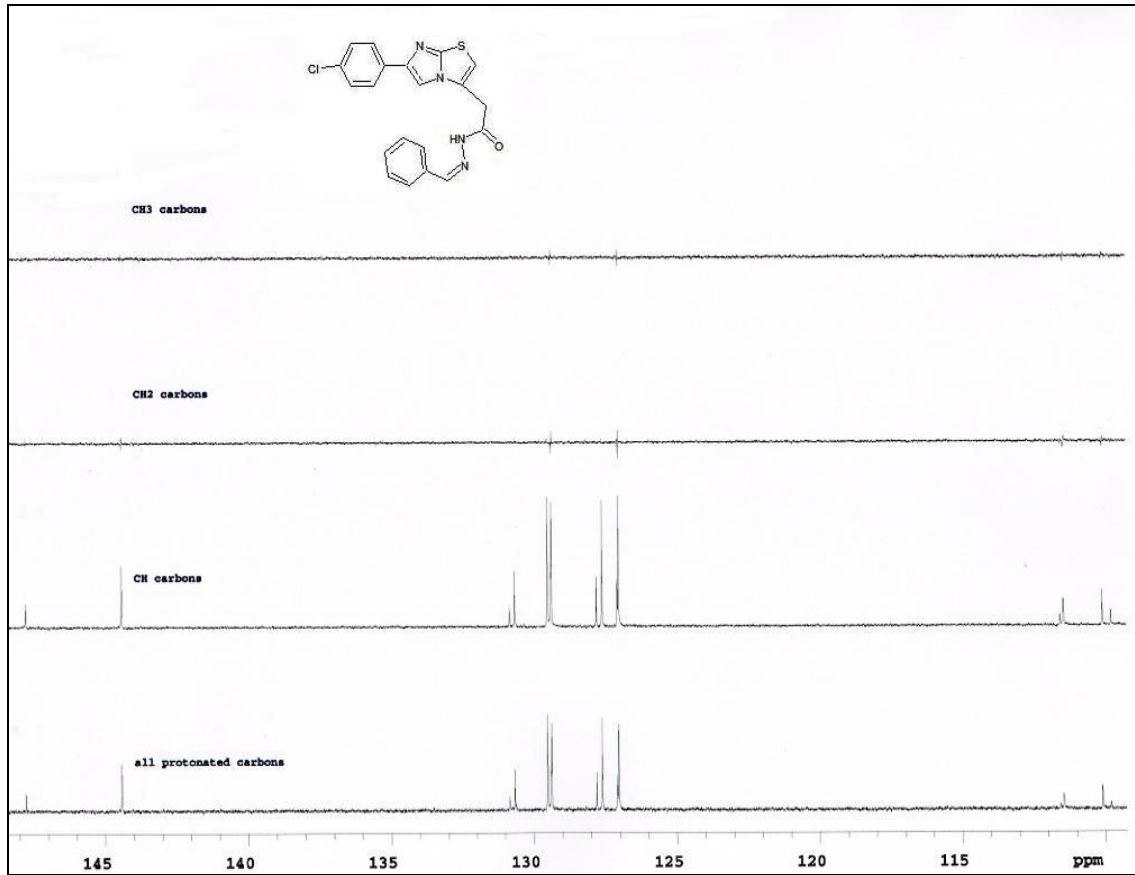
32,55 ve 34,08 (CH_2); 56,00 (ariliden OCH_3); 109,92 (imid.tiy. C_5); 110,85 (imid.tiy. C_2); 115,02 (ariliden $\text{C}_{3,5}$); 126,96 ve 127,02 (Cl-Ph $\text{C}_{2,6}$); 129,21 ve 129,42 (ariliden $\text{C}_{2,6}$); 129,30 ve 129,35 (Cl-Ph $\text{C}_{3,5}$); 144,27 ve 147,67 ($\text{N}=\text{CH}$).



Şekil 4-32: Madde 4'ün ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (109-170 ppm)



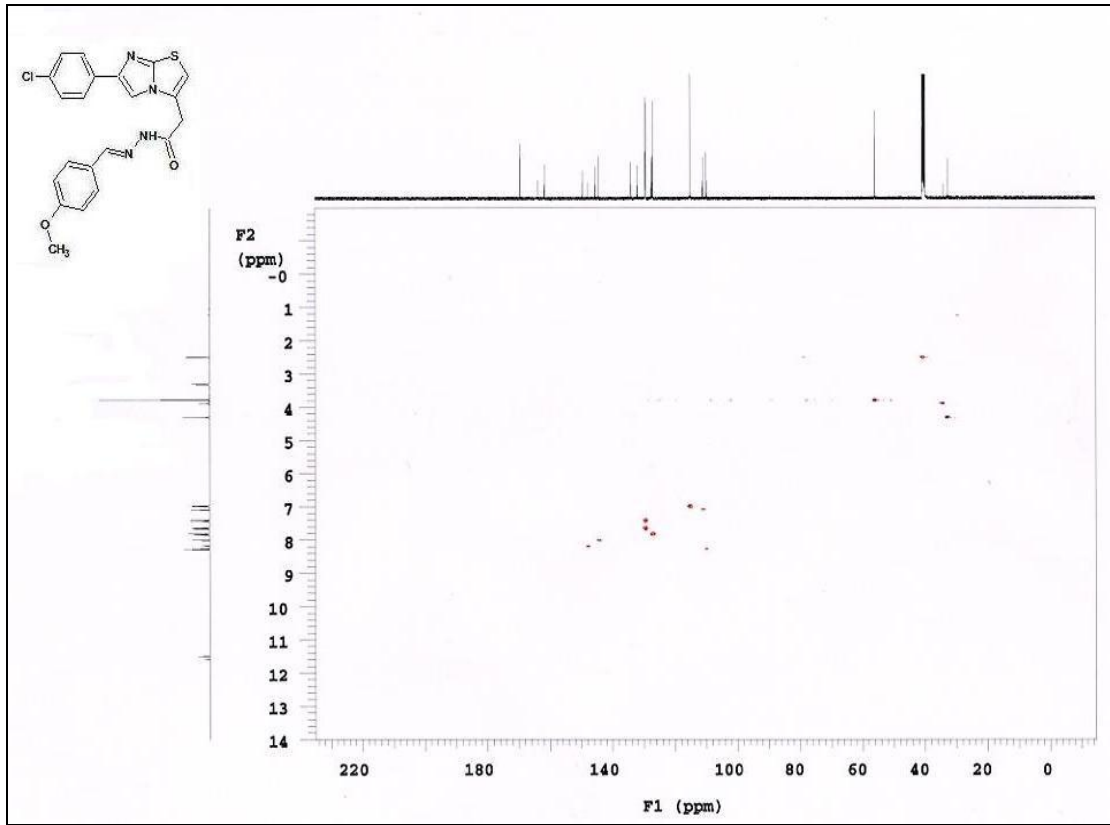
Şekil 4-33: Madde 4'ün ^{13}C -NMR (DEPT) spektrumu



Şekil 4-34: Madde 4'ün ^{13}C -NMR (DEPT) spektrumu (148-109 ppm)

^{13}C -NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

32,55 ve 34,10 (CH₂); 55,99 (ariliden OCH₃); 109,61 ve 109,90 (imid.tiy. C₅); 110,84 ve 111,09 (imid.tiy. C₂); 115,02 (ariliden C_{3,5}); 126,97 ve 127,03 (Cl-Ph C_{2,6}); 127,13 ve 127,50 (imid.tiy. C₃); 127,33 ve 127,37 (ariliden C₁); 129,21 ve 129,42 (ariliden C_{2,6}); 129,29 ve 129,34 (Cl-Ph C_{3,5}); 131,90 ve 132,01 (Cl-Ph C₁); 133,89 ve 133,99 (Cl-Ph C₄); 144,29 ve 147,71 (N=CH); 145,37 ve 145,52 (imid.tiy. C₆); 149,45 ve 149,55 (imid.tiy. C_{7a}); 161,43 ve 161,60 (ariliden C₄); 163,69 ve 169,44 (CONH).

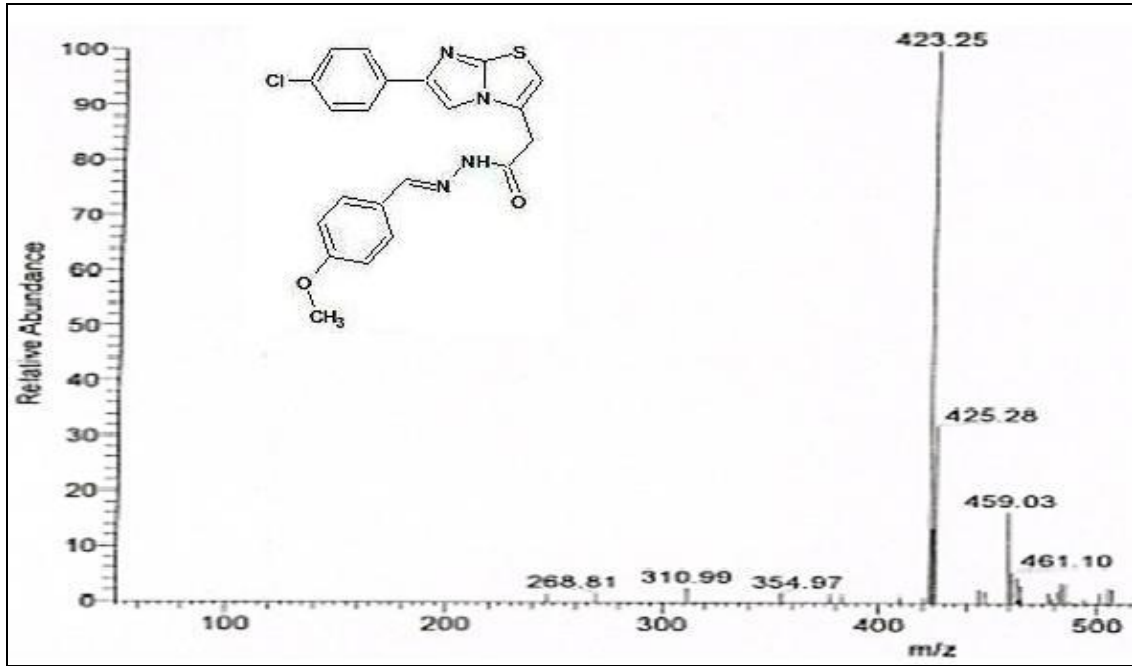


Şekil 4-35: Madde 4'ün ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu

Kütle Spektrumu

ESI (-) MS m/z (%)

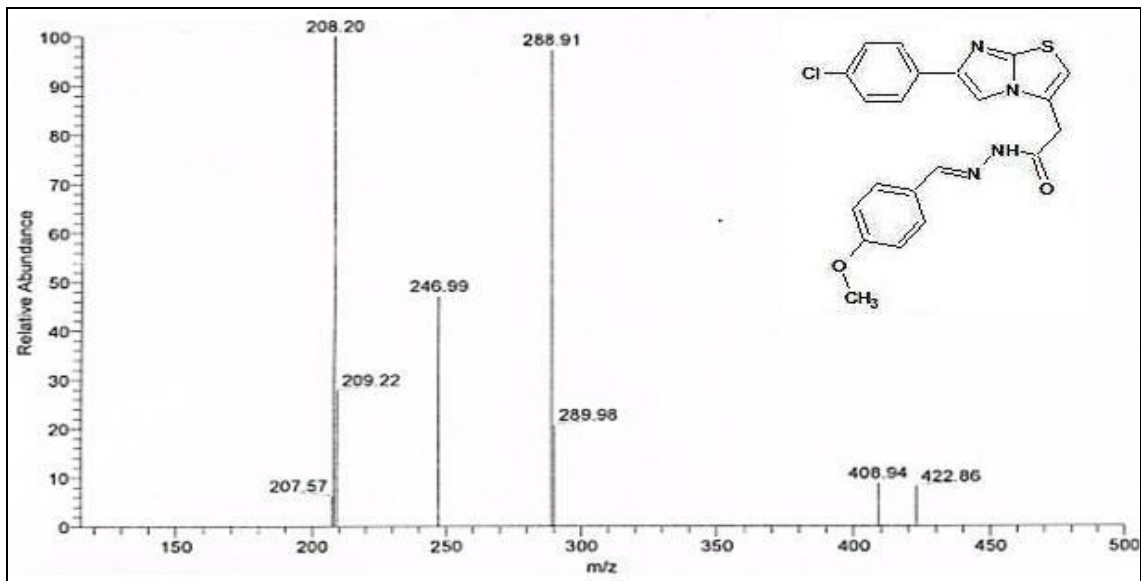
461,10 (5,60); 459,03 (16,38); 425,28 ($[\text{M}-\text{H}+2]^-$, 31,98); 424,08 (13,38); 423,25 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100).



Şekil 4-36: Madde 4'ün Kütle Spektrumu (ESI-MS)

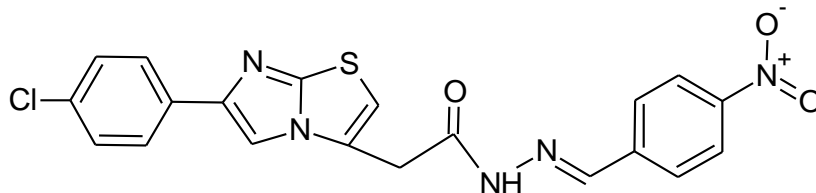
ESI (-) MS2 m/z (%)

422,86 ([M-H]⁻, 8,00); 408,94 (8,70); 289,98 (20,59); 288,91 (97,08); 246,99 (46,93); 209,22 (27,73); 208,20 (100).



Şekil 4-37: Madde 4'ün Kütle Spektrumu (ESI-MS2)

4.1.6. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid 4-nitrobenziliden hidrazid (5)



1,54 g (0,005 mol) madde (C) ve 0,76 g (0,005 mol) 4-nitrobenzaldehyd ile 3.3.5'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 1,89 g (% 86,03).

Sarı renkli ince toz maddedir. Erime derecesi 260,0-261,0°C'dir. Eterde çözünür, asetonunda az, kloroformda güç çözünür, su ve etanolde çözünmez.

Kromatografi: Kloroform-Metanol (90:10); C-R_f: 0,22; 1-R_f: 0,62

Elementel Analiz: C₂₀H₁₄ClN₅O₃S (439,88) için;

	C	H	N
Hesaplanan	54,61	3,21	15,92
Bulunan	54,98	3,39	15,89

Spektral Bulgular:

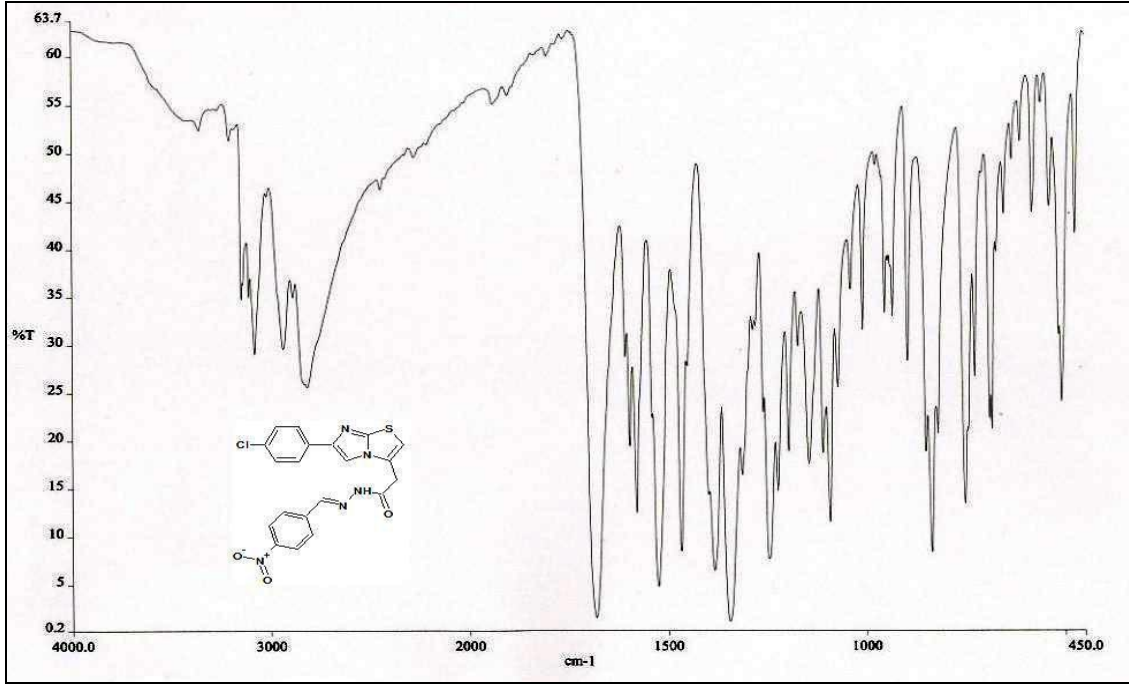
UV (EtOH) λ maks (nm) (ε)

321,0 (25013, omuz); 258,0 (35406); 232,8 (32431).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

3356, 3206, 3146, 3108, 3079 (N-H ve aromatik C-H gerilme bandları); 2936, 2887, 2816 (alifatik C-H asim. ve sim. gerilme bandları); 1682 (amid I, C=O gerilme bandı); 1608 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1597, 1580 (imid.tiy. C=N, C=C, aromatik C=C

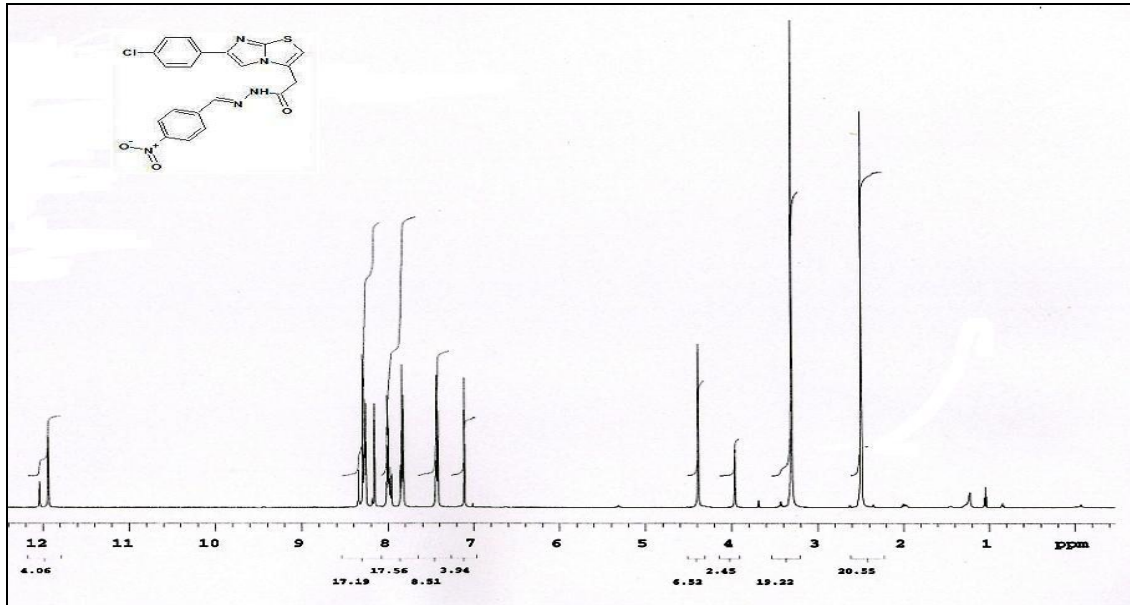
gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1525, 1346 (NO₂ asim. ve sim. gerilme bandları); 1467, 1384 (alifatik C-H eğilme bandları); 1246 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 1092 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 835 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).



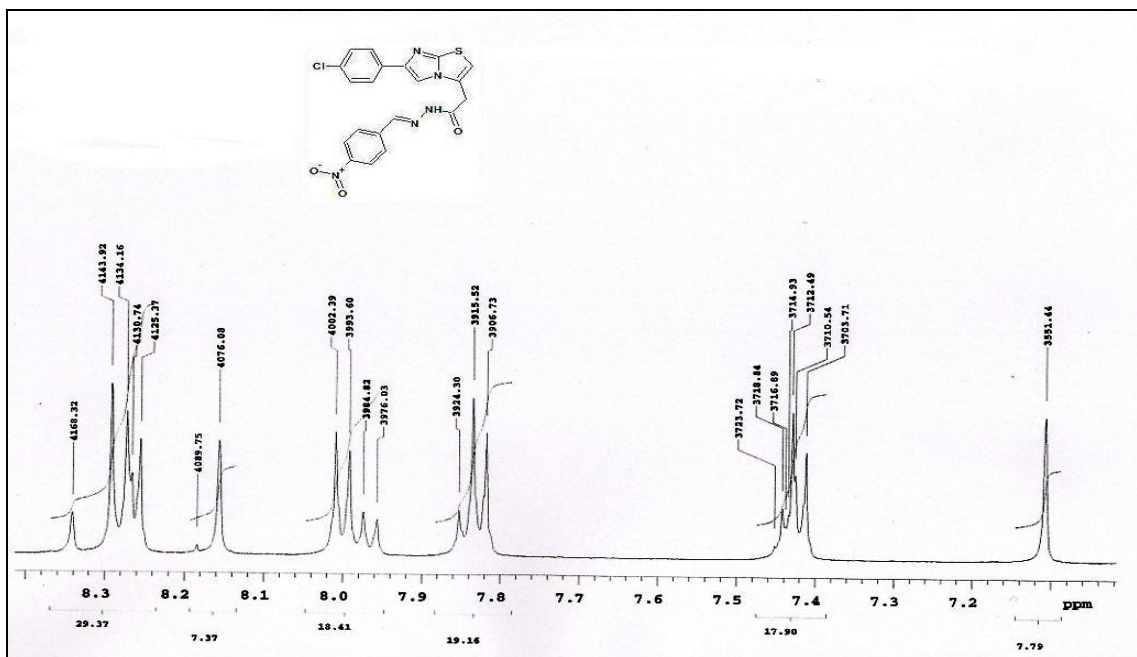
Şekil 4-38: Madde 5'in IR spektrumu (KBr)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆ / TMS) δ (ppm)

3,96 ve 4,39 (2s, 2H, CH₂CO); 7,11 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H); 7,41-7,45 (m, 2H, Cl-Ph C_{3,5}-H); 7,82 ve 7,85 (2d, 2H, J=8,79 ve 8,78 Hz, Cl-Ph C_{2,6}-H); 7,96 ve 8,00 (2d, 2H, J=8,79 ve 8,79 Hz, ariliden C_{2,6}-H); 8,16 ve 8,34 (2s, 1H, N=CH); 8,26-8,29 (m, 3H, ariliden C_{3,5}-H ve imid.tiy. C₅-H); 11,94 ve 12,04 (2s, 1H, CONH).



Şekil 4-39: Madde 5'in ¹H-NMR Spektrumu

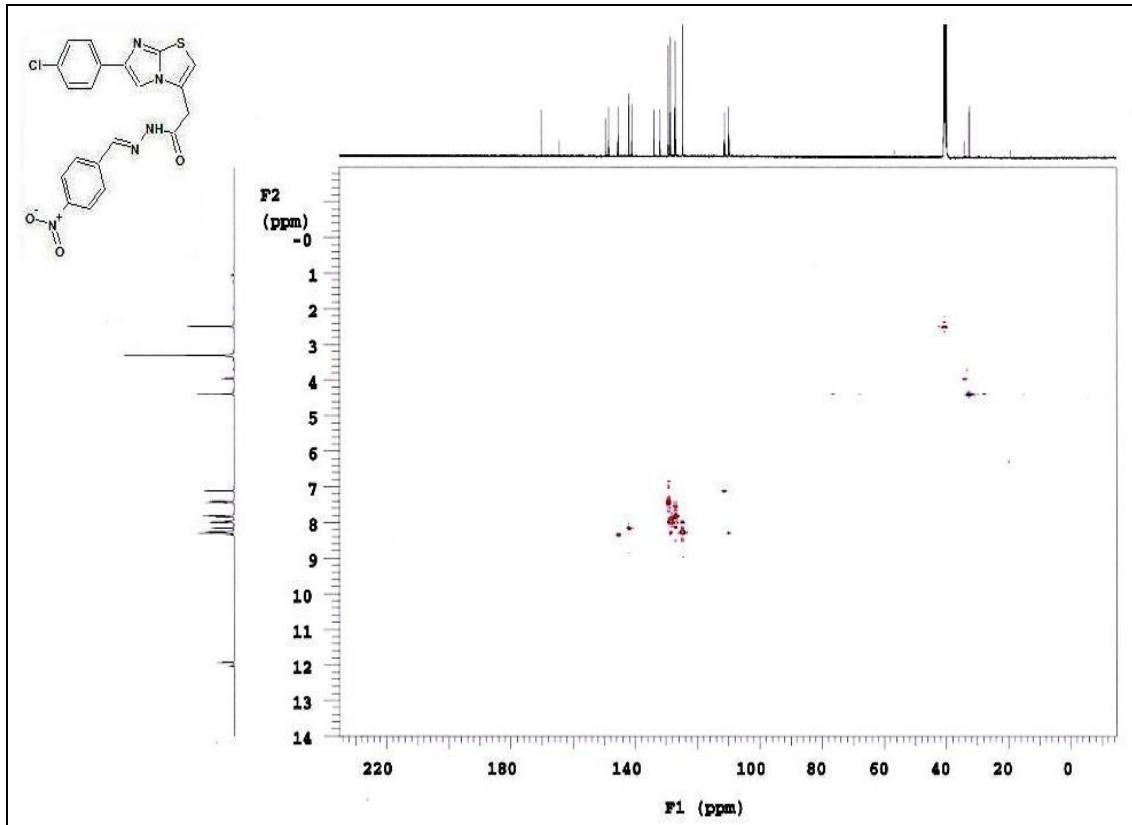


Şekil 4-40: Madde 5'in ¹H-NMR Spektrumu (8,4-7,0 ppm)

¹³C-NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm)

32,58 ve 34,09 (CH₂); 109,64 ve 109,89 (imid.tiy. C₅); 111,14 ve 111,35 (imid.tiy. C₂); 124,70 (ariliden C_{3,5}); 126,79 ve 127,17 (imid.tiy. C₃); 126,97 ve 127,03 (Cl-Ph C_{2,6}); 128,56 ve 128,75 (ariliden C_{2,6}); 129,31 ve 129,34 (Cl-Ph C_{3,5}); 131,93 ve 132,02 (Cl-

Ph C₁); 133,87 ve 133,96 (Cl-Ph C₄); 141,07 ve 141,14 (ariliden C₁); 142,01 ve 145,34 (N=CH); 145,42 ve 145,55 (imid.tiy. C₆); 148,49 ve 148,64 (ariliden C₄); 149,47 ve 149,54 (imid.tiy. C_{7a}); 164,49 ve 170,17 (CONH).

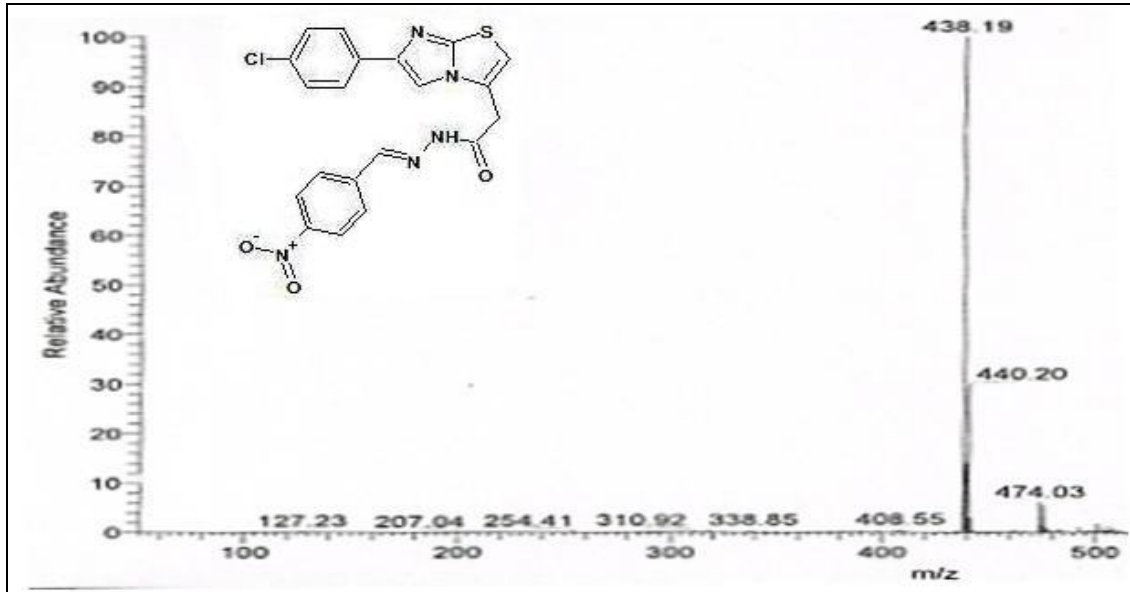


Şekil 4-41: Madde 5'in ¹³C-NMR (HSQC) Spektrumu

ESI (-) MS m/z (%)

476,04 (5,41); 474,03 (6,10); 441,10 (2,97); 440,20 ([M-H+2]⁻, 29,97); 439,22 (13,97); 438,19 ([M-H]⁻, 100); 408,55 (*).

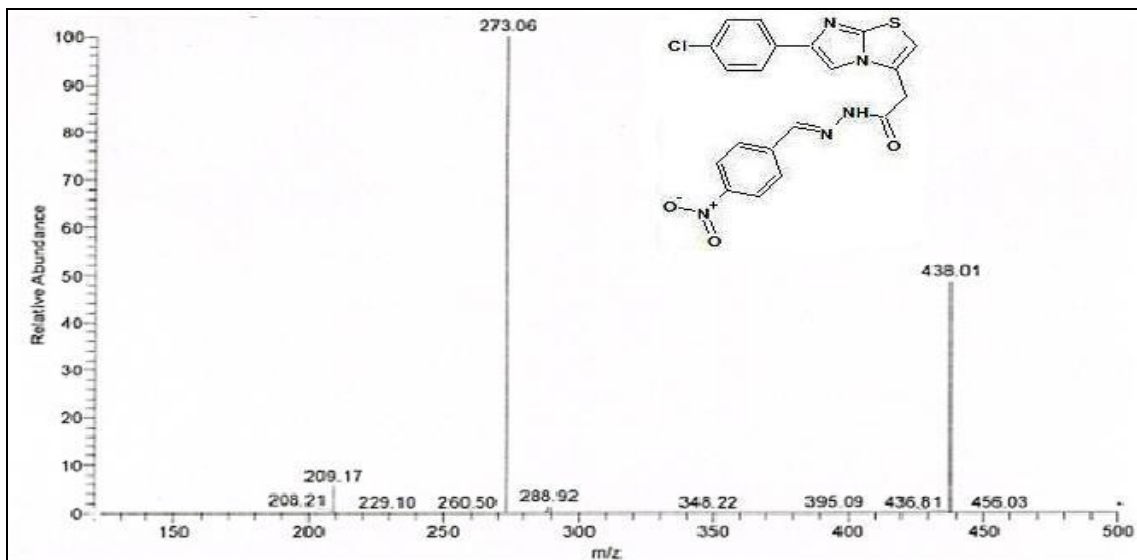
* Spektrumda değer bildirilmiş ancak bağlı bolluk belirtilmemiştir.



Şekil 4-42: Madde 5'in Kütle Spektrumu (ESI-MS)

ESI (-) MS2 m/z (%)

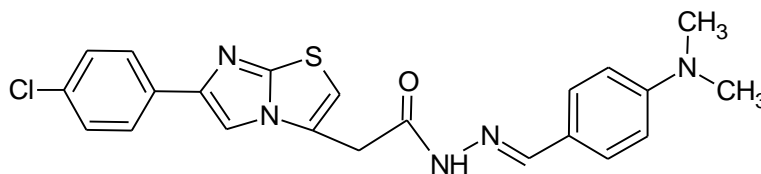
438,61 (*); 438,01 ([M-H]⁻, 48,64); 289,92 (1,28); 288,92 (1,30); 288,06 (0,44); 273,75 (*); 273,06 (100); 209,81 (0,03); 209,17 (5,71); 208,21 (0,58).



Şekil 4-43: Madde 5'in Kütle Spektrumu (ESI-MS2)

* Spektrumda değer bildirilmiş ancak bağıl bolluk belirtilmemiştir.

4.1.7. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid 4-dimetilamino benzilidenhidrazid (6)



1,54 g (0,005 mol) madde (C) ve 0,75 g (0,005 mol) 4-(dimetilamino)benzalhid ile 3.3.5'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 1,93 g (% 88,20).

Açık turuncu renkli toz bir maddedir. Erime derecesi 257,0-259,0°C'dir. Eter, aseton ve kloroformda çözünür, etanolde az çözünür, suda çözünmez.

Kromatografi: Kloroform-Metanol (90:10); C-R_f: 0,20; 6-R_f: 0,75

Elementel Analiz: C₂₂H₂₀ClN₅OS (437,95) için;

	C	H	N
Hesaplanan	60,34	4,60	15,99
Bulunan	60,35	4,46	15,75

Spektral Bulgular:

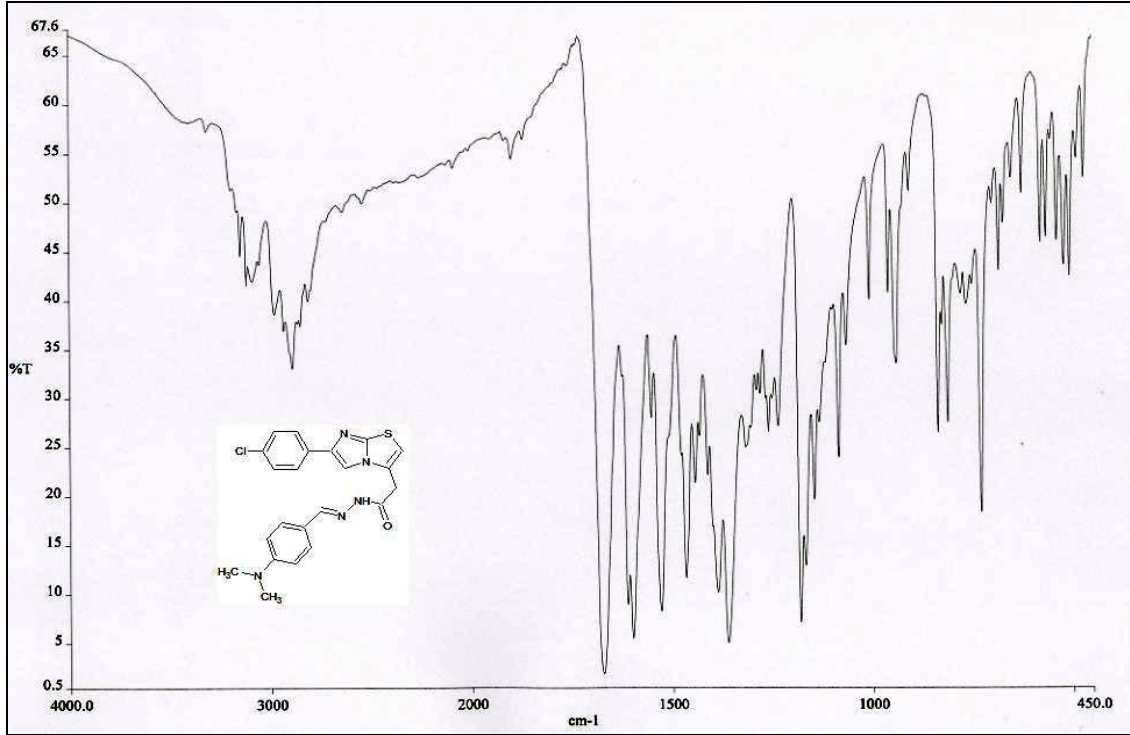
UV (EtOH) λ maks (nm) (ε)

346,0 (27780); 255,2 (23401).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

3149, 3120, 3090 (N-H ve aromatik C-H gerilme bandları); 2980, 2935, 2892 (alifatik C-H asim. ve sim. gerilme bandları); 1674 (amid I, C=O gerilme bandı); 1613 (hidrazon

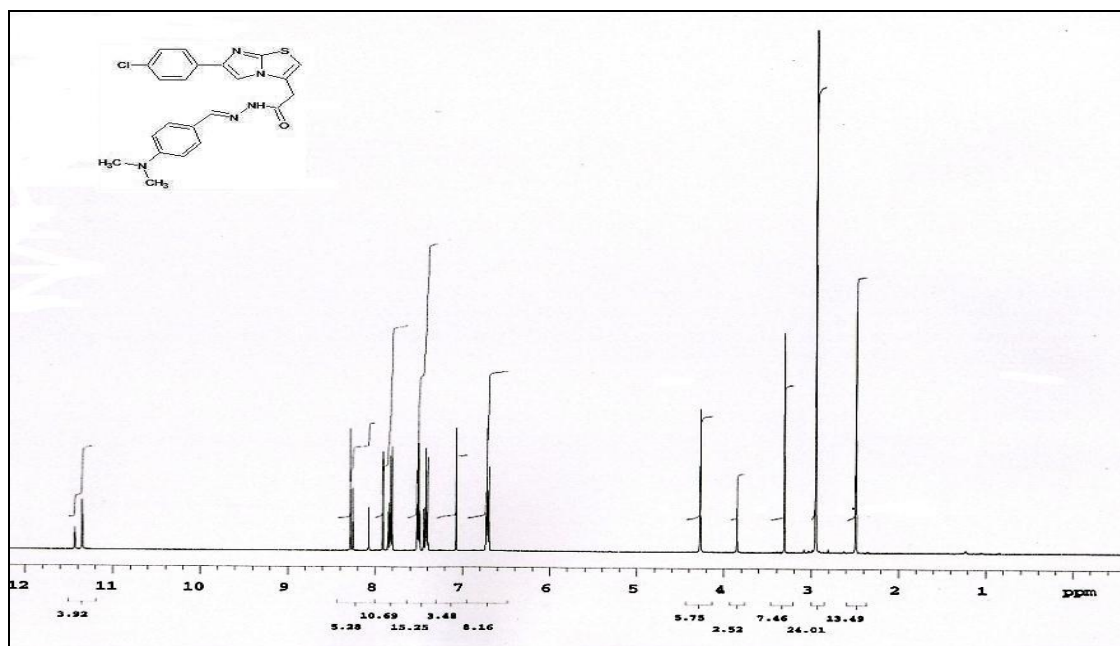
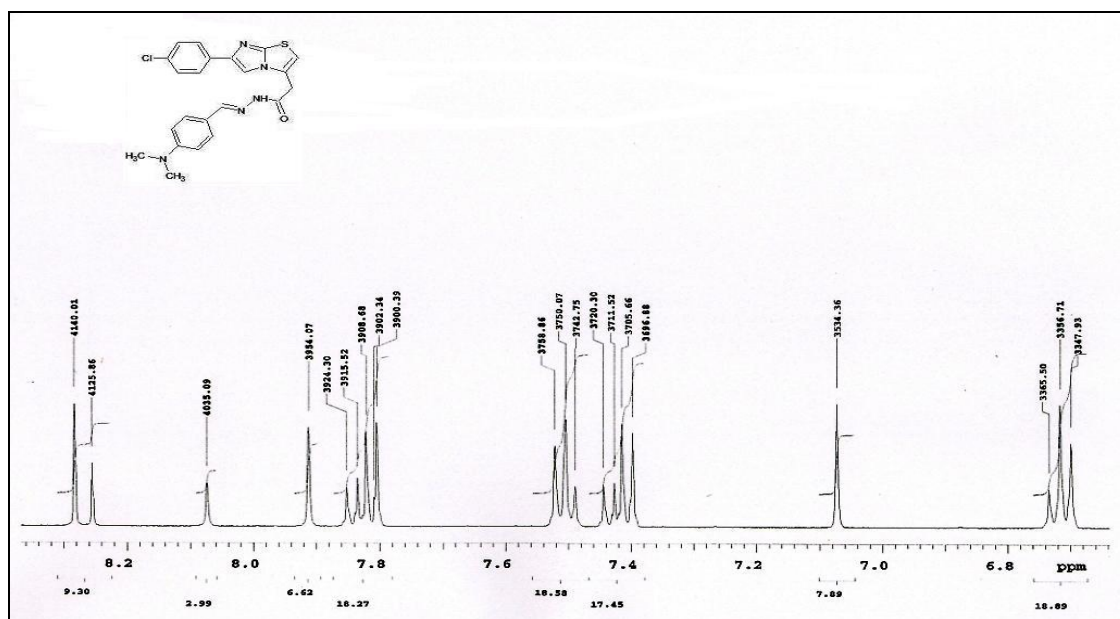
C=N gerilme bandı); 1600, 1552, 1529 (imid.tiy. C=N, C=C, aromatik C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1467, 1388,1362 (alifatik C-H eğilme bandları); 1259 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 1085 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 837 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).



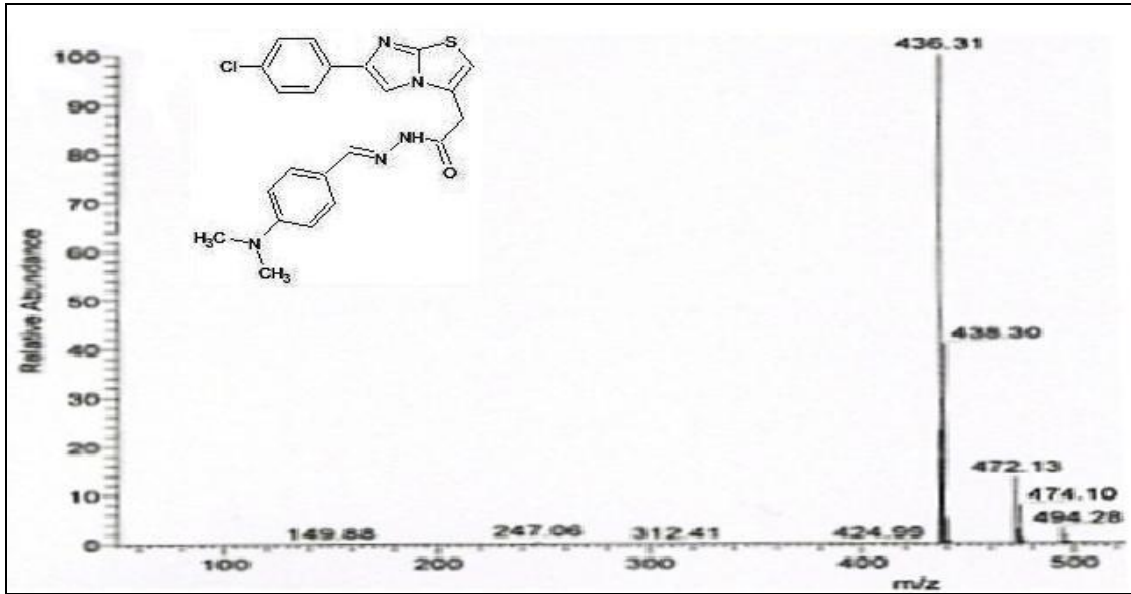
Şekil 4-44: Madde 6'nın IR spektrumu (KBr)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆ / TMS) δ (ppm)

2,95 (s, 6H, ariliden C₄-N(CH₃)₂); 3,85 ve 4,27 (2s, 2H, CH₂CO); 6,70 ve 6,72 (2d, 2H, J=8,78 ve 8,79 Hz, ariliden C_{3,5}-H); 7,07 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H); 7,40 ve 7,43 (2d, 2H, J=8,78 ve 8,78 Hz, Cl-Ph C_{3,5}-H); 7,49 ve 7,51 (2d, 2H, J=7,32 ve 8,79 Hz, ariliden C_{2,6}-H) 7,81 ve 7,84 (2d, 2H, J=8,29 ve 8,78 Hz, Cl-Ph C_{2,6}-H); 7,91 ve 8,07 (2s, 1H, N=CH); 8,26 ve 8,28 (2s, 1H, imid.tiy. C₅-H); 11,35 ve 11,44 (2s, 1H, CONH).

Şekil 4-45: Madde 6'nın ¹H-NMR SpektrumuŞekil 4-46: Madde 6'nın ¹H-NMR Spektrumu (6,6-8,3 ppm)**ESI (-) MS m/z (%)**

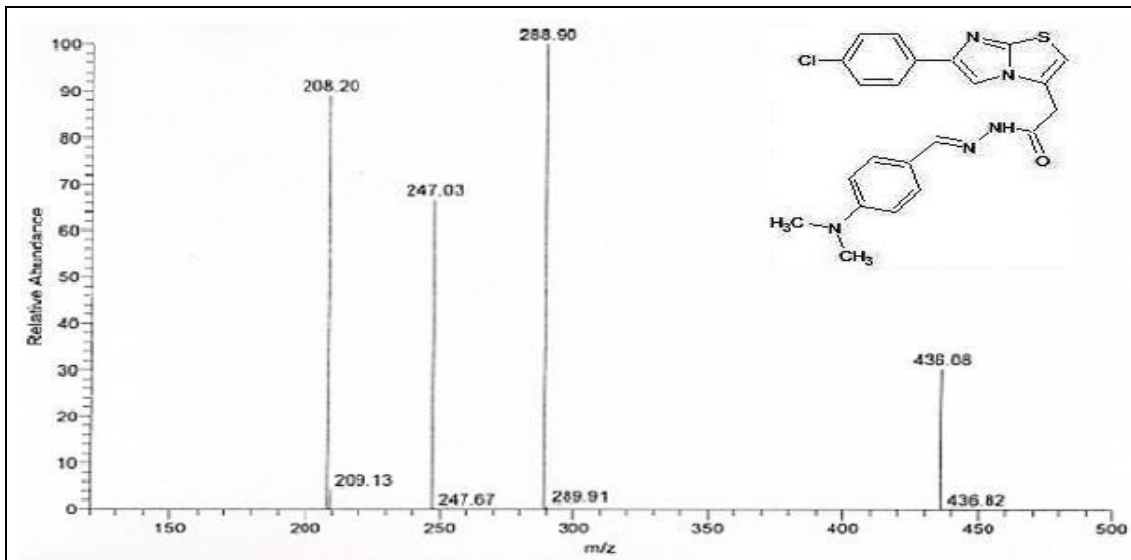
476,29 (0,89); 475,03 (1,14); 474,10 (7,78); 473,23 (2,91); 472,13 (13,41); 439,29 (5,09); 438,30 ([M-H+2]⁻, 40,84); 437,34 (23,03); 436,31 ([M-H]⁻, 100); 247,06 (0,57).



Şekil 4-47: Madde 6'nın Kütle Spektrumu (ESI-MS)

ESI (-) MS2 m/z (%)

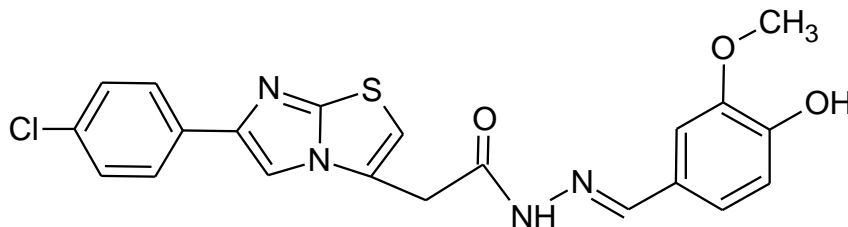
436,82 (*); 436,08 ([M-H]⁻, 31,24); 289,91 (0,77); 288,90 (100); 247,03 (65,91); 209,12 (3,77); 208,20 (88,47).



Şekil 4-48: Madde 6'nın Kütle Spektrumu (ESI-MS2)

* Spektrumda değer bildirilmiş ancak bağıl bolluk belirtilmemiştir.

4.1.8. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid 3-metoksi-4-hidroksi benzilidenhidrazid (7)



1,54 g (0,005 mol) madde (C) ve 0,77 g (0,005 mol) 3-metoksi-4-hidroksi-benzaldehid ile 3.3.5'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 1,81 g (% 82,27).

Beyaz renkli toz bir maddedir. Erime derecesi 255,5-256,8°C'dir. Eterde çözünür, kloroform, aseton ve etanolde az çözünür, suda çözünmez.

Kromatografi: Kloroform-Metanol (90:10); C-R_f: 0,22; 7-R_f: 0,50

Elementel Analiz: C₂₁H₁₇ClN₄O₃S (440,90) için;

	C	H	N
Hesaplanan	57,21	3,89	12,71
Bulunan	56,98	4,27	12,83

Spektral Bulgular:

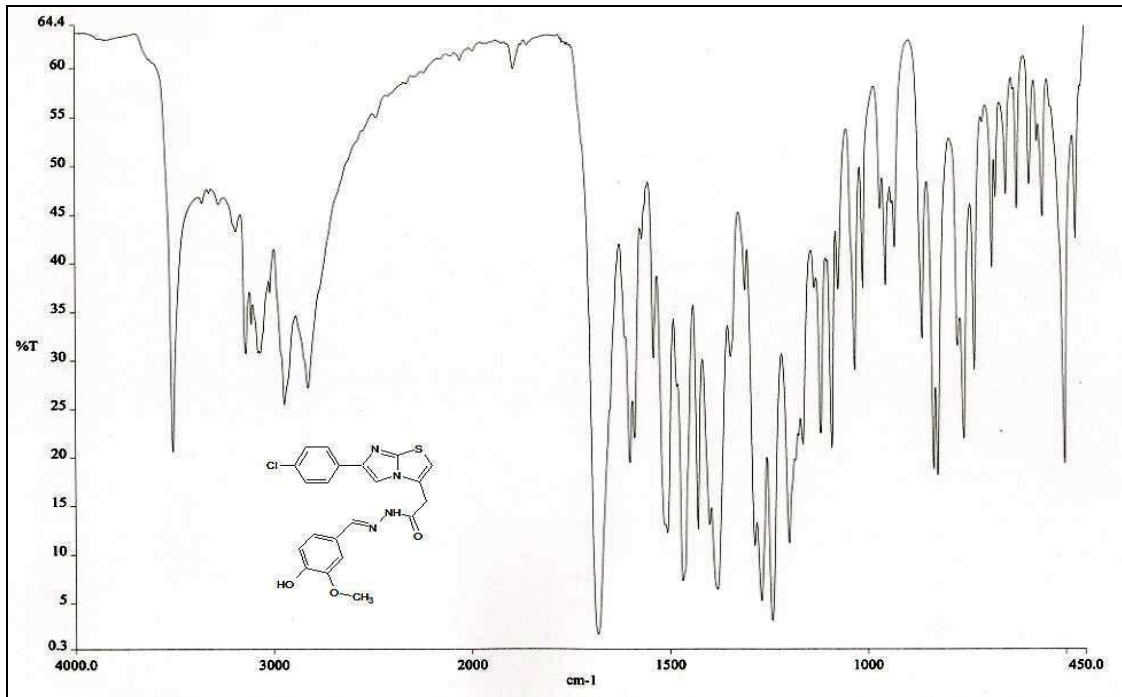
UV (EtOH) λ maks (nm) (ε)

317,4 (23148, omuz); 282,4 (29635); 230,4 (25735)

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

3507 (O-H gerilme bandı); 3187, 3137, 3064 (N-H ve aromatik C-H gerilme bandları); 2944, 2825 (alifatik C-H asim. ve sim. gerilme bandları); 1683 (amid I, C=O gerilme

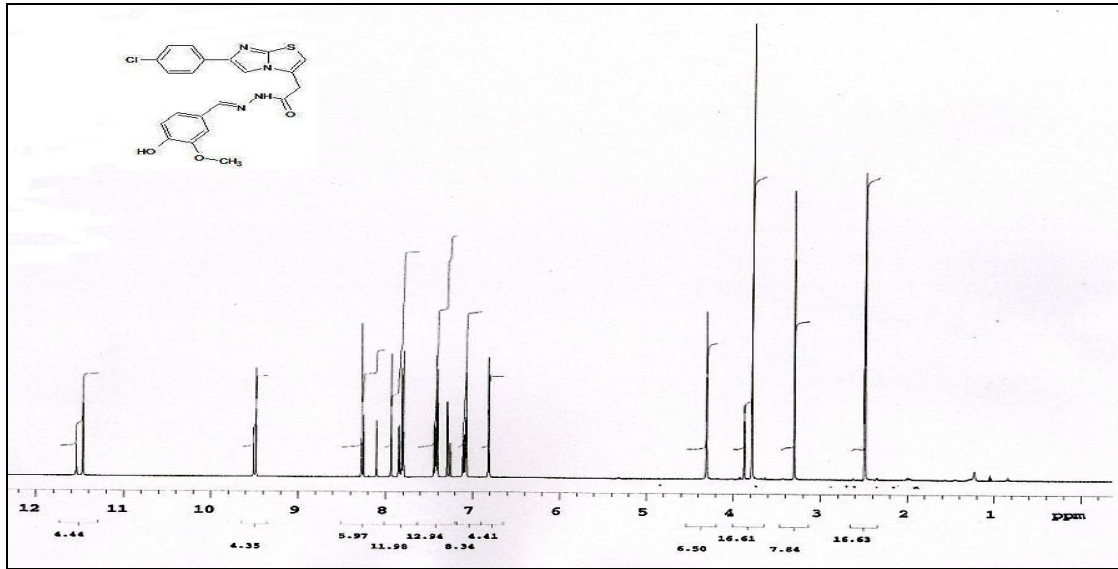
bandı); 1601 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1588, 1541, 1506 (imid.tiy. C=N, C=C, aromatik C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1468, 1429, 1380 (alifatik C-H eğilme bandları); 1346, 1241 (fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları); 1285 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 1269, 1031 (C-O asim. ve sim. gerilme bandları); 1089 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 832 (aromatik 1,4-disübstitüsyon); 756 (aromatik 1,2,4-trisübstitüsyon).



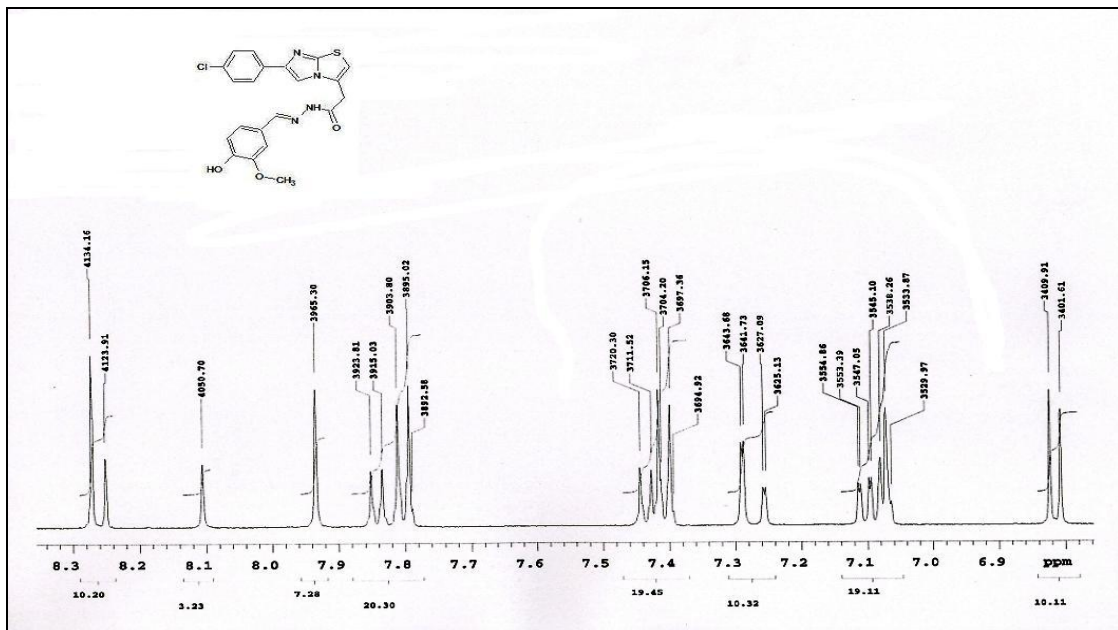
Şekil 4-49: Madde 7'nin IR spektrumu (KBr)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/ TMS) δ (ppm)

3,78 ve 3,79 (2s, 3H, ariliden C₃-OCH₃); 3,87 ve 4,31 (2s, 2H, CH₂CO); 6,82 (d, 1H, J=8,30 Hz, ariliden C₅-H); 7,07 ve 7,08 (2s, 1H, imid.tiy. C₂-H); 7,10 ve 7,11 (2d, 1H, J=8,05 ve 1,71 Hz, ariliden C₆-H); 7,26 ve 7,29 (2d, 1H, J=1,96 ve 1,95 Hz, ariliden C₂-H); 7,41 ve 7,43 (2d, 2H, J=8,79 ve 8,78 Hz, Cl-Ph C_{3,5}-H); 7,80 ve 7,84 (2d, 2H, J=8,78 ve 8,78 Hz, Cl-Ph C_{2,6}-H); 7,94 ve 8,11 (2s, 1H, N=CH); 8,25 ve 8,27 (2s, 1H, imid.tiy. C₅-H); 9,48 ve 9,51 (2s, 1H, ariliden C₄-OH); 11,47 ve 11,55 (2s, 1H, CONH).



Şekil 4-50: Madde 7'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

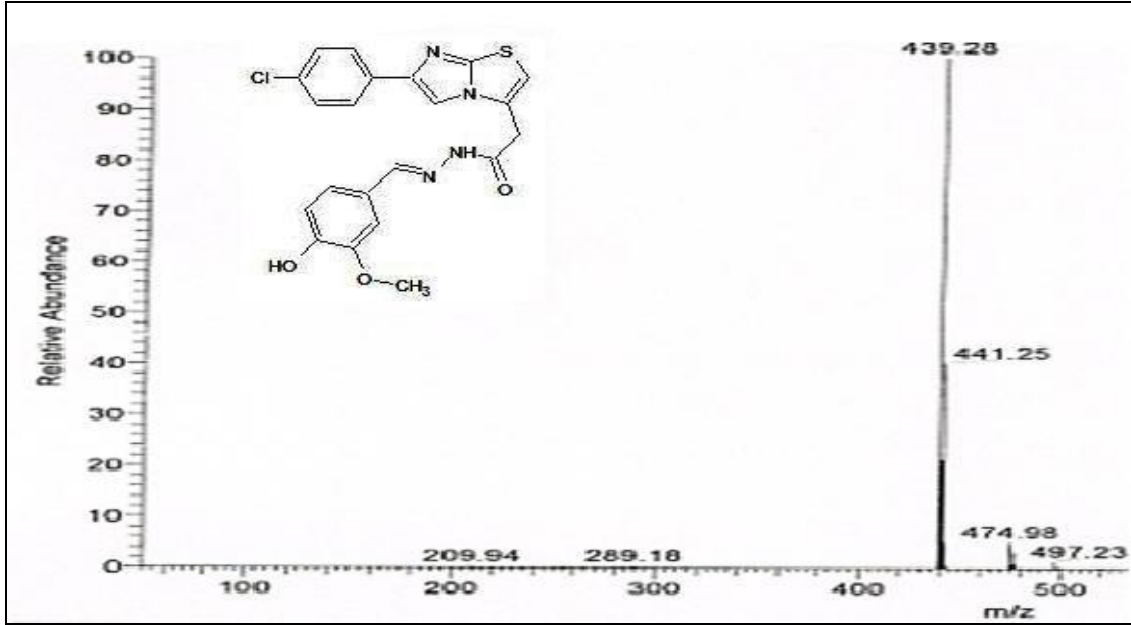


Şekil 4-51: Madde 7'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (6,8-8,3 ppm)

ESI (-) MS m/z (%)

442,21 (5,13); 441,25 ($[\text{M-H}+2]^-$, 40,13); 440,29 (21,20); 439,28 ($[\text{M-H}]^-$, 100); 289,18 (0,26); 209,94 (*).

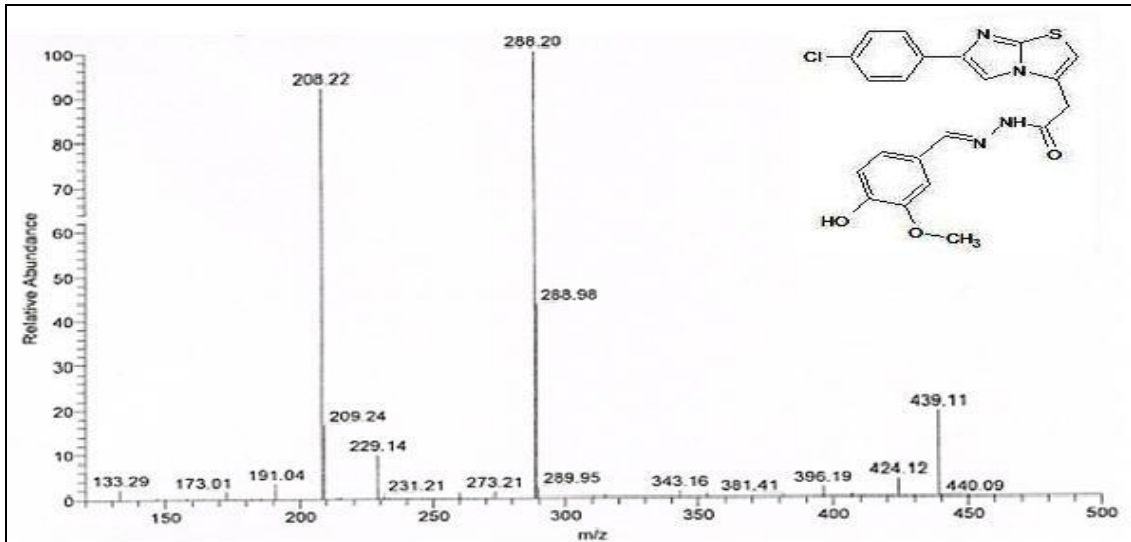
* Spektrumda değer bildirilmiş ancak bağlı bolluk belirtilmemiştir.



Şekil 4-52: Madde 7'nin Kütle Spektrumu (ESI-MS)

ESI (-) MS2 m/z (%)

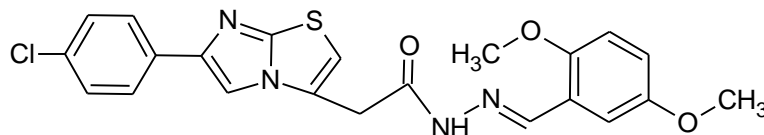
440,09 (*); 439,11 ([M-H]⁻, 19,13); 424,12 (4,01); 396,19 (2,29); 289,95 (2,32); 288,98 (43,19); 288,20 (100); 273,21 (1,41); 209,24 (16,35); 208,22 (92,08).



Şekil 4-53: Madde 7'nin Kütle Spektrumu (ESI-MS2)

* Spektrumda değer bildirilmiş ancak bağlı bolluk belirtilmemiştir.

4.1.9. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 2,5-dimetoksi benzilidenhidrazid (8)



1,54 g (0,005 mol) madde (C) ve 0,83 g (0,005 mol) 2,5-dimetoksibenzaldehid ile 3.3.5'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 2,04 g (% 89,65).

Beyaz renkli ince toz maddedir. Erime derecesi 240,0-242,0°C'dir. Eterde çözünür, kloroformda güç çözünür, su, aseton ve etanolde çözünmez.

Kromatografi: Kloroform-Metanol (90:10); C-R_f: 0,22; 8-R_f: 0,78

Elementel Analiz: C₂₂H₁₉ClN₄O₃S (454,93) için;

	C	H	N
Hesaplanan	58,08	4,21	12,32
Bulunan	57,72	4,21	12,31

Spektral Bulgular:

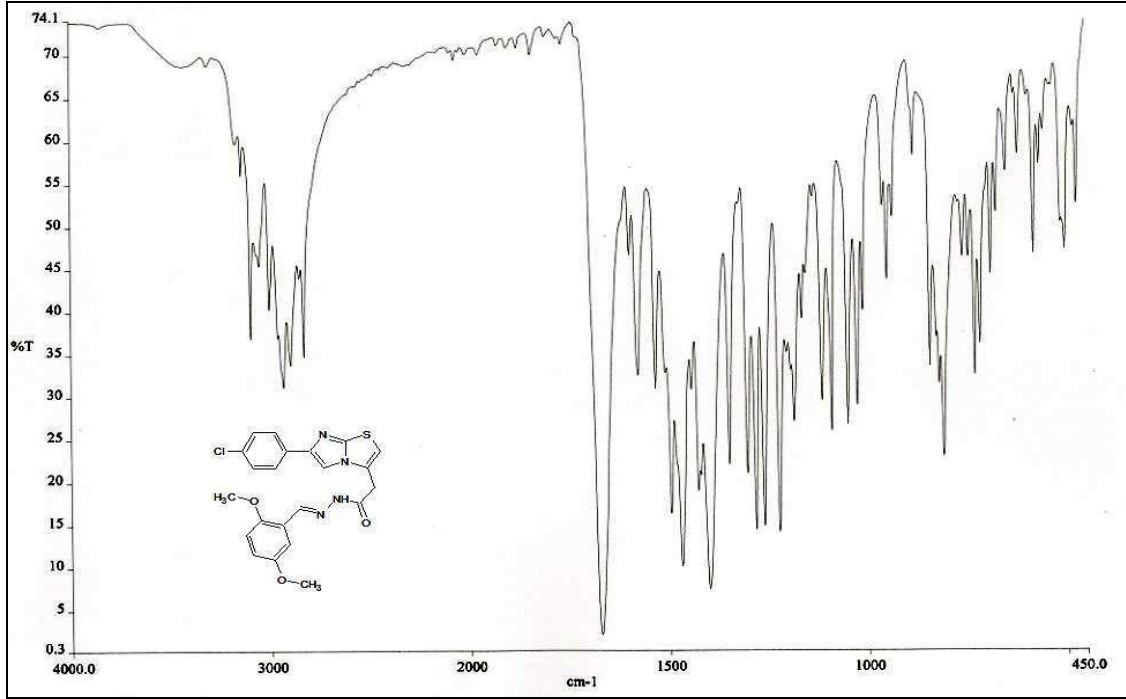
UV (EtOH) λ maks (nm) (ε)

344,8 (9322, omuz); 270,2 (30284); 229,2 (18554)

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

3172, 3142, 3098, 3003 (N-H ve aromatik C-H gerilme bandları); 2934, 2897, 2831 (alifatik C-H asim. ve sim. gerilme bandları); 1671 (amid I, C=O gerilme bandı); 1599 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1578, 1534, 1495 (imid.tiy.C=N, C=C, aromatik C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1469, 1400, 1348

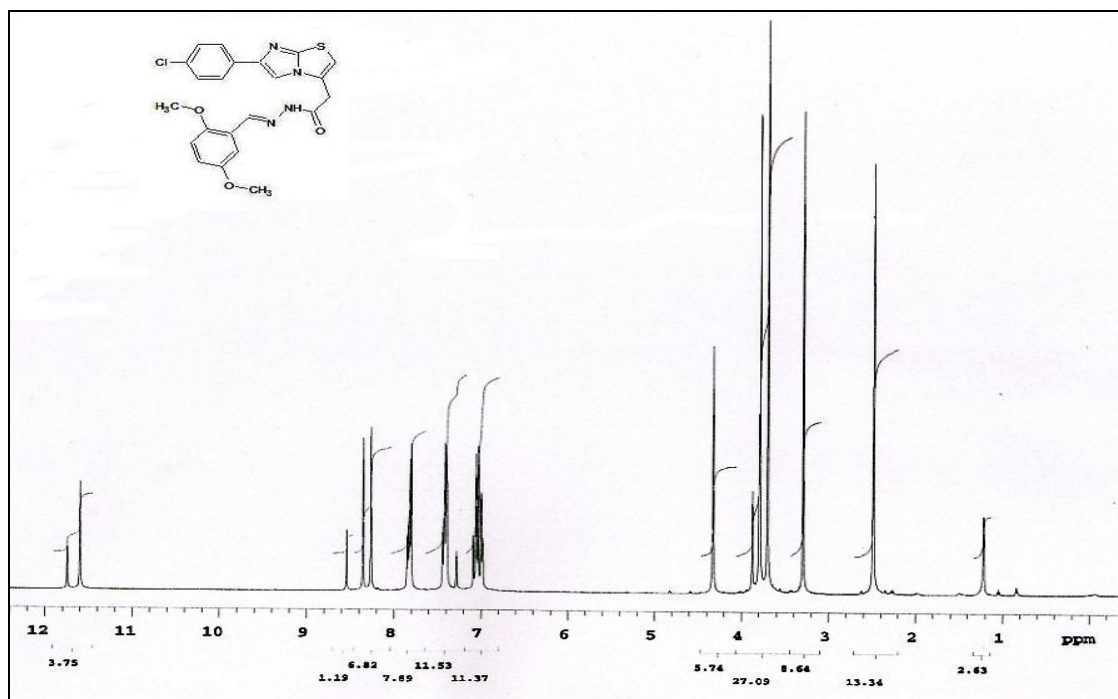
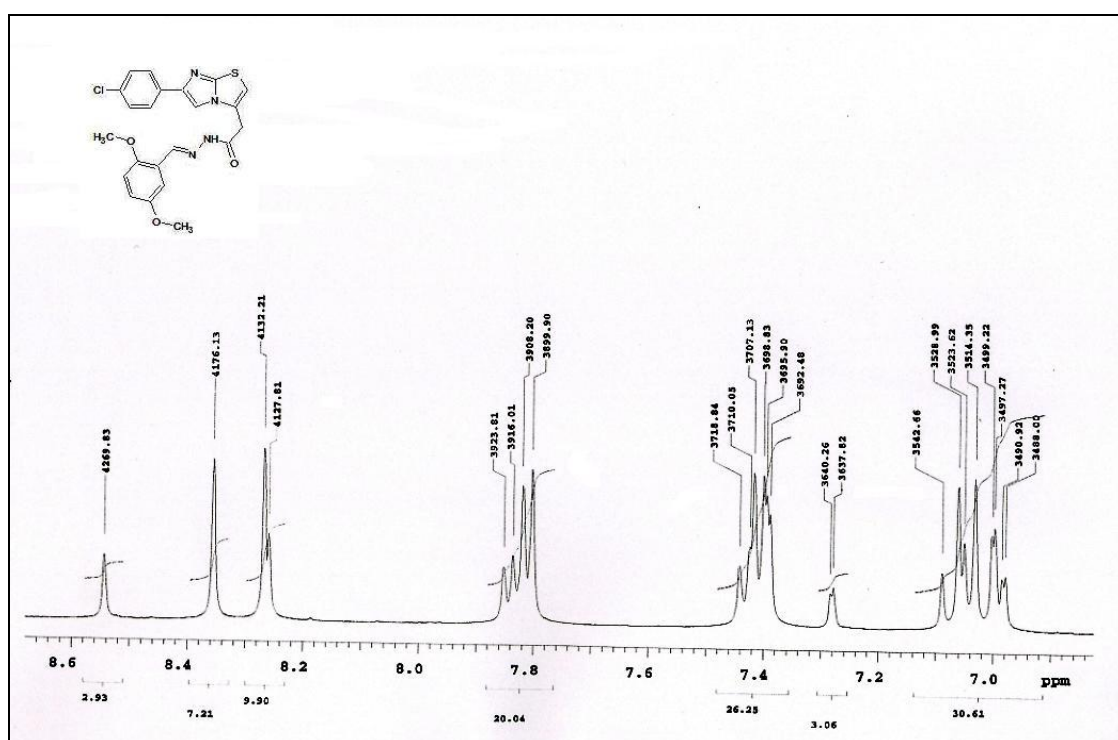
(alifatik C-H eğilme bandları); 1281, 1261 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 1223, 1050 (C-O asim. ve sim. gerilme bandları); 1090 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 843 (aromatik 1,4-disübstitüsyon); 809 (aromatik 1,2,4-trisübstitüsyon).

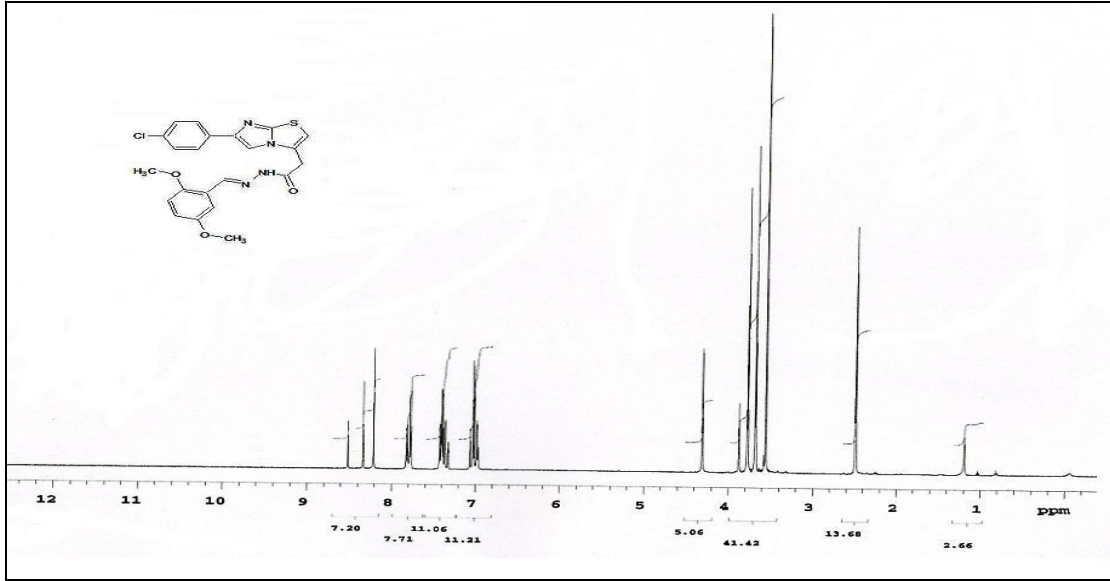


Şekil 4-54: Madde 8'in IR spektrumu (KBr)

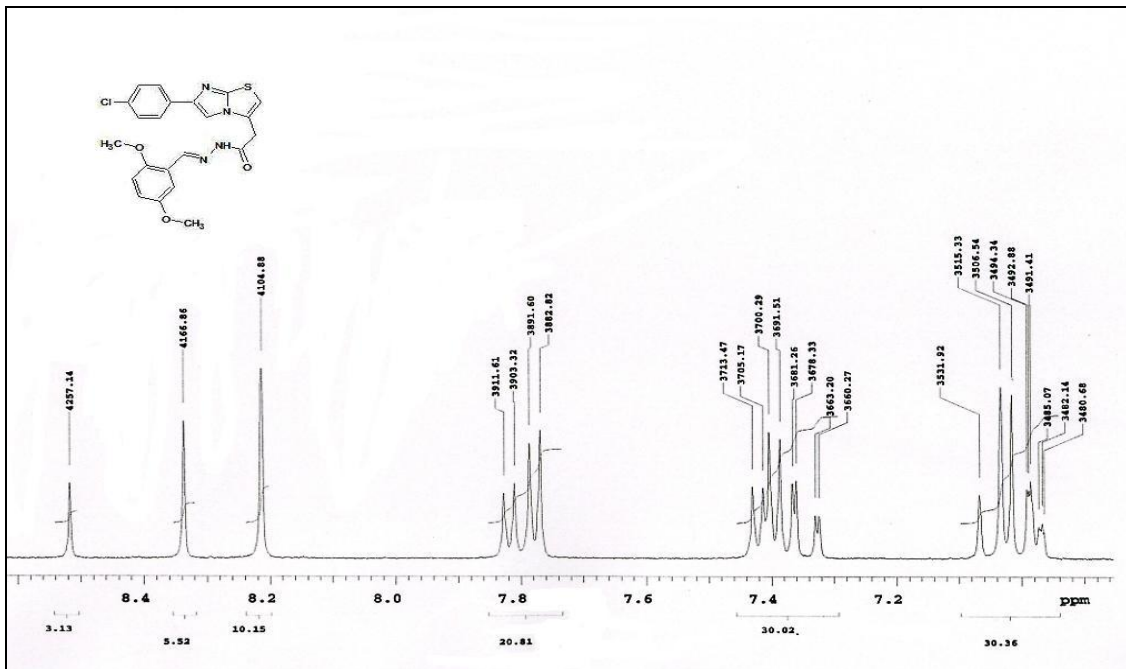
¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/ TMS) δ (ppm)

3,71 (s, 3H, ariliden C₅-OCH₃); 3,79 ve 3,80 (2s, 3H, ariliden C₂-OCH₃); 3,88 ve 4,33 (2s, 2H, CH₂CO); 6,99 (dd, 1H, J=9,27 ve 2,92 Hz, ariliden C₄-H); 7,03-7,09 (m, 2H, imid.tiy. C₂-H ve ariliden C₃-H); 7,28-7,44 (m, 3H, ariliden C₆-H ve Cl-Ph C_{3,5}-H); 7,81 ve 7,84 (2d, 2H, J=8,30 ve 7,80 Hz, Cl-Ph C_{2,6}-H); 8,26 ve 8,27 (2s, 1H, imid.tiy. C₅-H); 8,36 ve 8,54 (2s, 1H, N=CH); 11,60 ve 11,75 (2s, 1H, CONH).

Şekil 4-55: Madde 8'in ¹H-NMR SpektrumuŞekil 4-56: Madde 8'in ¹H-NMR Spektrumu (6,9-8,6 ppm)



Şekil 4-57: Madde 8'in D₂O Spektrumu

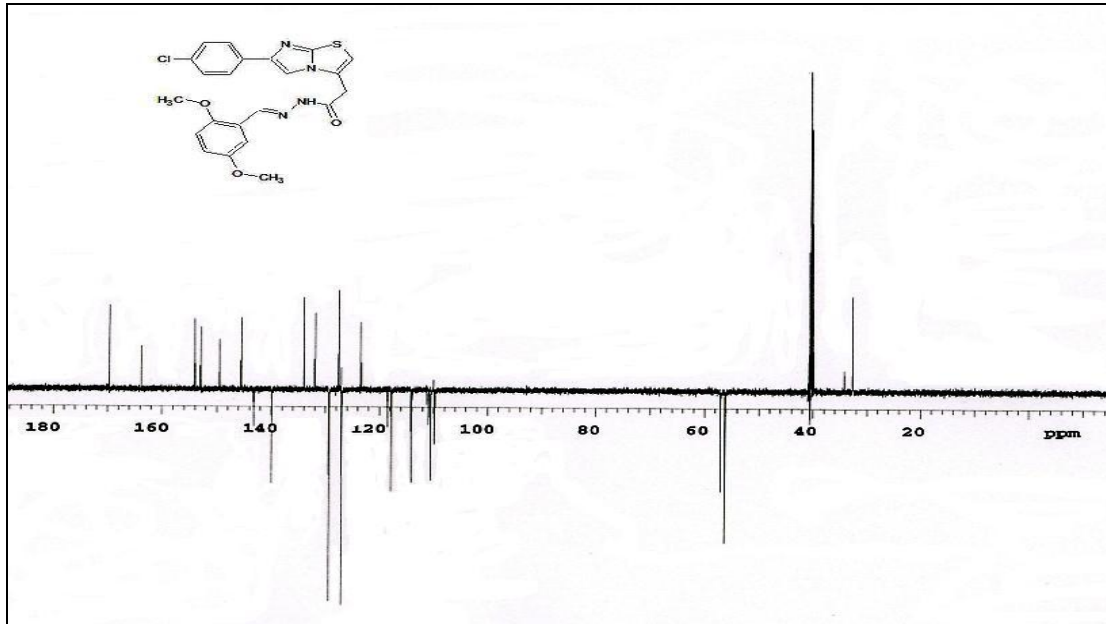


Şekil 4-58: Madde 8'in D₂O Spektrumu (6,9-8,6 ppm)

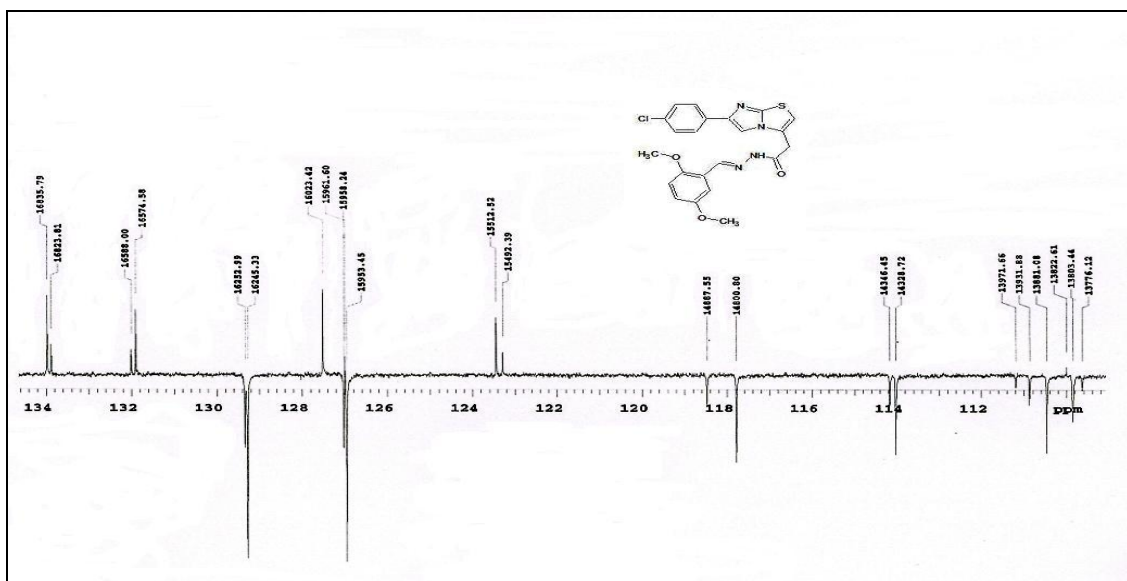
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆ / TMS) δ (ppm)

32,64 ve 34,12 (CH₂); 56,15 ve 56,17 (ariliden 5-OCH₃); 56,94 ve 56,99 (ariliden 2-OCH₃); 109,63 ve 109,85 (imid.tiy. C₅); 110,47 ve 110,87 (imid.tiy. C₂); 114,03 (ariliden C₃); 114,17 (ariliden C₆); 117,78 ve 118,47 (ariliden C₄); 123,29 ve 123,45

(ariliden C₁); 126,96 ve 127,02 (Cl-Ph C_{2,6}); 127,00 ve 127,51 (imid.tiy. C₃); 129,28 ve 129,34 (Cl-Ph C_{3,5}); 131,90 ve 132,01 (Cl-Ph C₁); 133,88 ve 133,98 (Cl-Ph C₄); 139,88 ve 143,16 (N=CH); 145,40 ve 145,53 (imid.tiy. C₆); 149,47 ve 149,55 (imid.tiy. C_{7a}); 152,88 ve 153,01 (ariliden C₅); 153,97 ve 154,00 (ariliden C₂); 163,79 ve 169,66 (CONH).



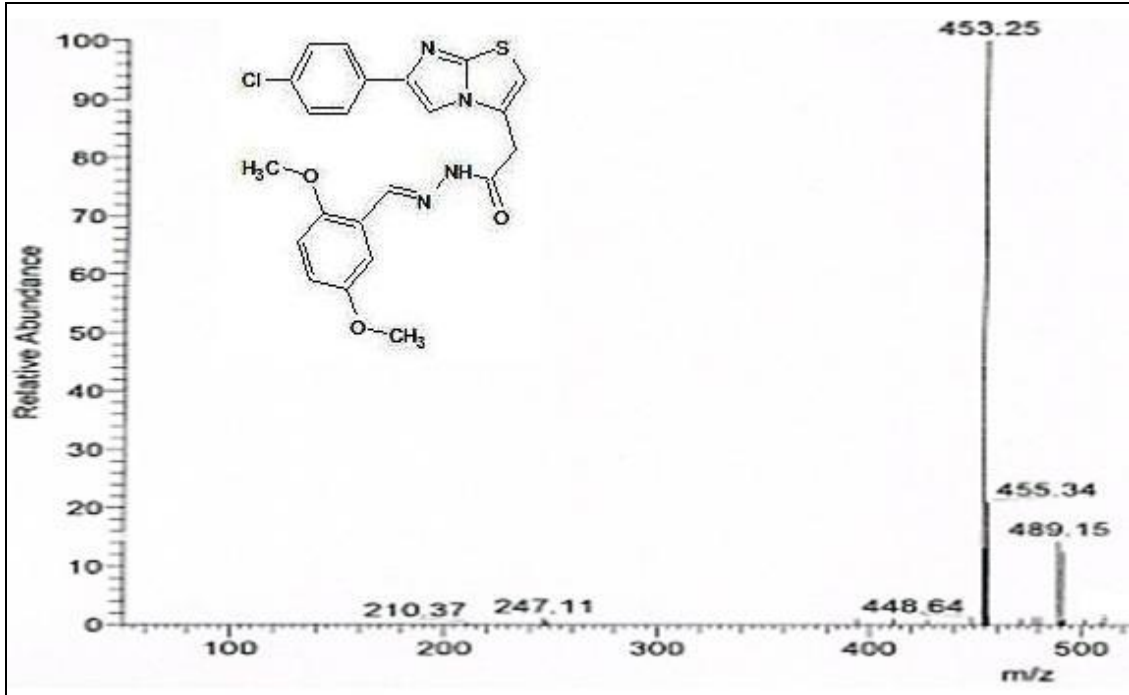
Şekil 4-59: Madde 8'in ¹³C-NMR (APT) Spektrumu



Şekil 4-60: Madde 8'in ¹³C-NMR (APT) Spektrumu (109-134 ppm)

ESI (-) MS m/z (%)

491,05 (12,58); 489,15 (14,30); 456,29 (1,42); 455,34 ([M-H+2]⁻, 21,07); 454,31 (13,09); 453,25 ([M-H]⁻, 100); 247,11 (*); 210,37 (*).

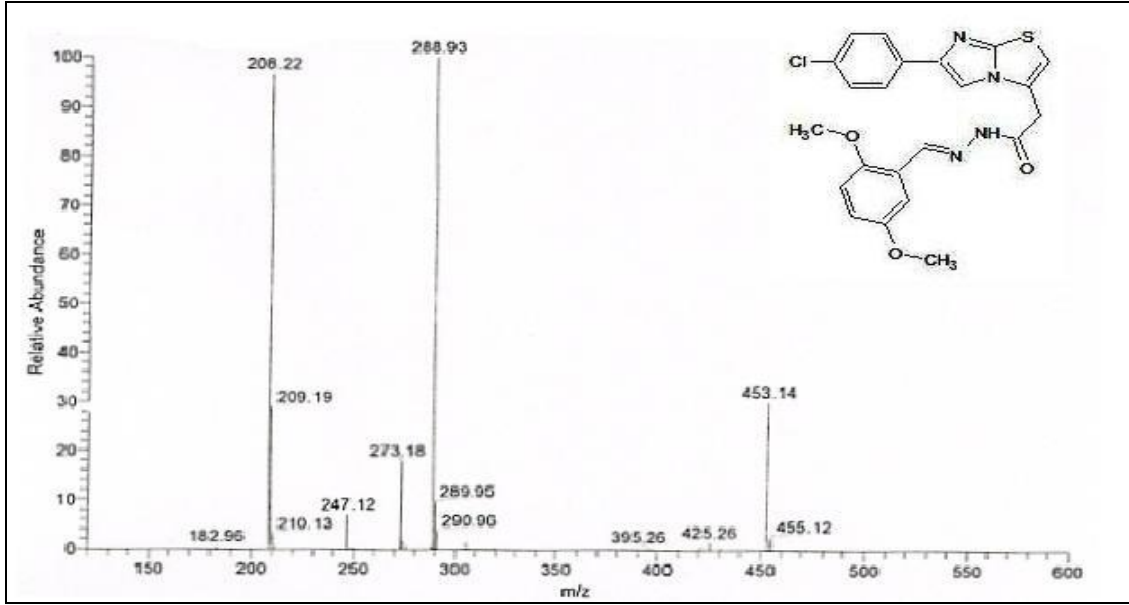


Şekil 4-61: Madde 8'in Kütle Spektrumu (ESI-MS)

ESI (-) MS2 m/z (%)

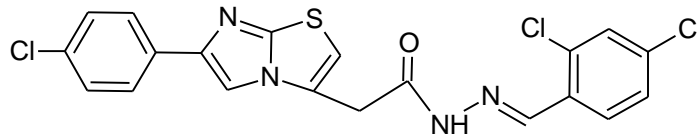
455,12 ([M-H+2]⁻, 2,67); 454,27 (2,16); 453,14 ([M-H]⁻, 29,99); 425,26 (1,39); 290,96 (3,79); 289,95 (9,66); 288,93 (100); 275,38 (0,65); 274,17 (1,66); 273,18 (17,94); 249,11 (0,53); 247,12 (7,00); 211,25 (0,92); 210,13 (3,13); 209,19 (28,92); 208,22 (96,61).

* Spektrumda değer bildirilmiş ancak bağıl bolluk belirtilmemiştir.



Şekil 4-62: Madde 8'in Kütle Spektrumu (ESI-MS2)

4.1.10. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 2,4-diklorobenziliden hidrazid (9)



1,54 g (0,005 mol) madde (C) ve 0,87 g (0,005 mol) 2,4-diklorobenzaldehid ile 3.3.5'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 2,11 g (% 90,90).

Beyaz renkli toz bir maddedir. Erime derecesi 254,0-255,0°C'dir. Eterde çözünür, kloroformda güç çözünür, su, aseton ve etanolde çözünmez.

Kromatografi: Kloroform-Metanol (90:10); C-R_f: 0,22; 9-R_f: 0,78

Elementel Analiz: C₂₀H₁₃Cl₃N₄OS (463,77) için;

	C	H	N
Hesaplanan	51,80	2,83	12,08
Bulunan	51,69	3,25	12,31

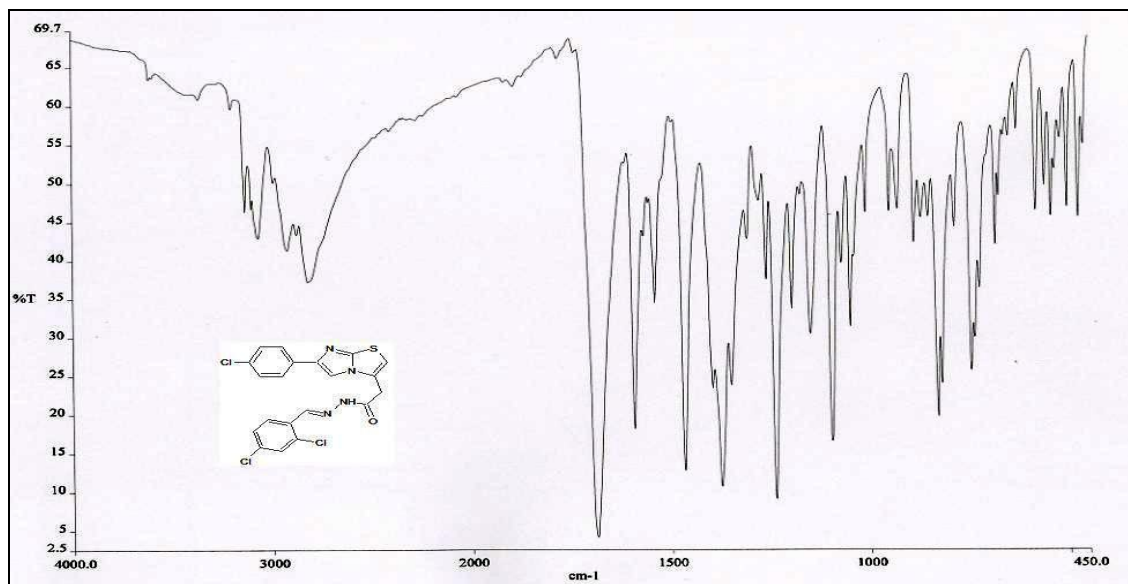
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ maks (nm) (ϵ)

319,2 (11367, omuz); 286,2 (30100); 231,0 (16051).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

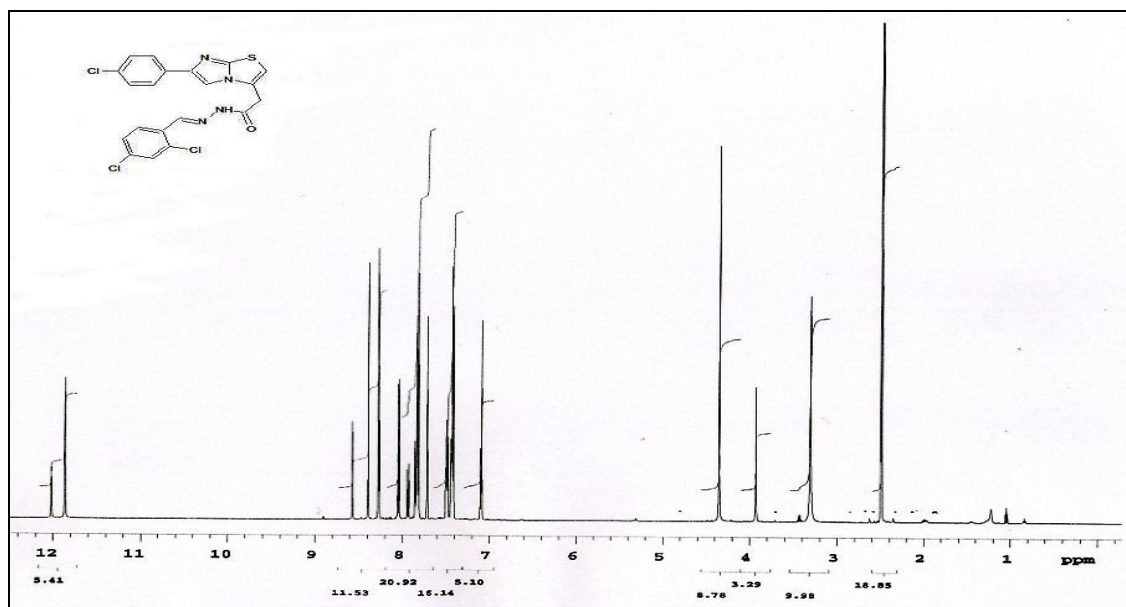
3135, 3104, 3069 (N-H ve aromatik C-H gerilme bandları); 2923, 2822 (alifatik C-H asim. ve sim. gerilme bandları); 1687 (amid I, C=O gerilme bandı); 1594 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1569, 1541 (imid.tiy. C=N, C=C, aromatik C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1467, 1375 (alifatik C-H eğilme bandları); 1238 (amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 1096 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 830 (aromatik 1,4-disübstitüsyon); 747 (aromatik 1,2,4-trisübstitüsyon).



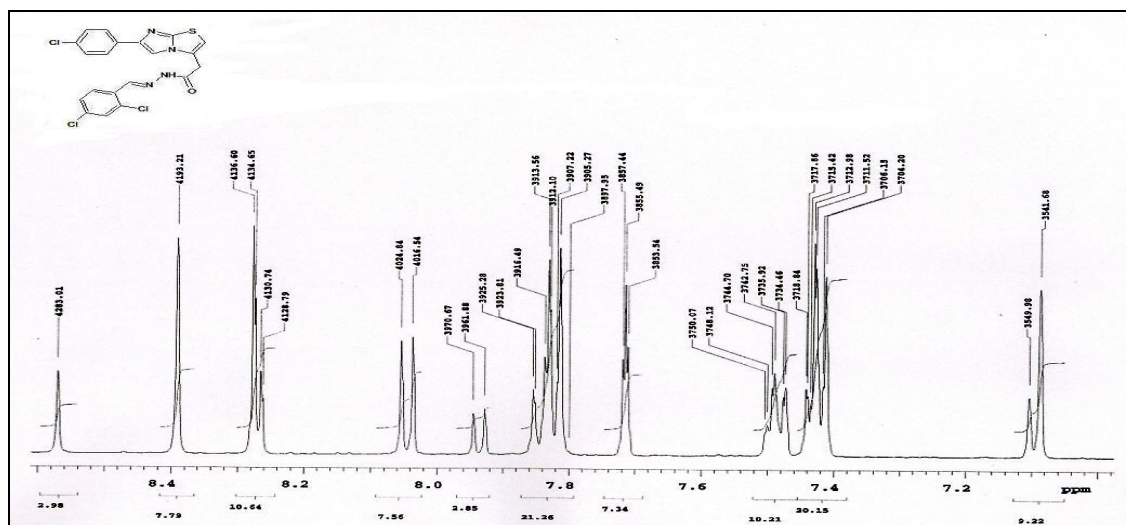
Şekil 4-63: Madde 9'un IR spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

3,93 ve 4,35 (2s, 2H, CH_2CO); 7,09 ve 7,10 (2s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_2\text{-H}$); 7,41-7,44 (m, 2H, Cl-Ph $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,48 (dd, 1H, $J=8,78$ ve $1,95$ Hz, ariliden $\text{C}_5\text{-H}$); 7,71 ve 7,72 (2d, 1H, $J=1,95$ ve $1,95$ Hz, ariliden $\text{C}_3\text{-H}$); 7,80-7,86 (m, 2H, Cl-Ph $\text{C}_{2,6}\text{-H}$); 7,93 ve 8,04 (2d, 1H, $J=8,79$ ve $8,30$ Hz, ariliden $\text{C}_6\text{-H}$); 8,27 ve 8,28 (2s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_5\text{-H}$); 8,39 ve 8,57 (2s, 1H, N=CH); 11,87 ve 12,02 (2s, 1H, CONH).



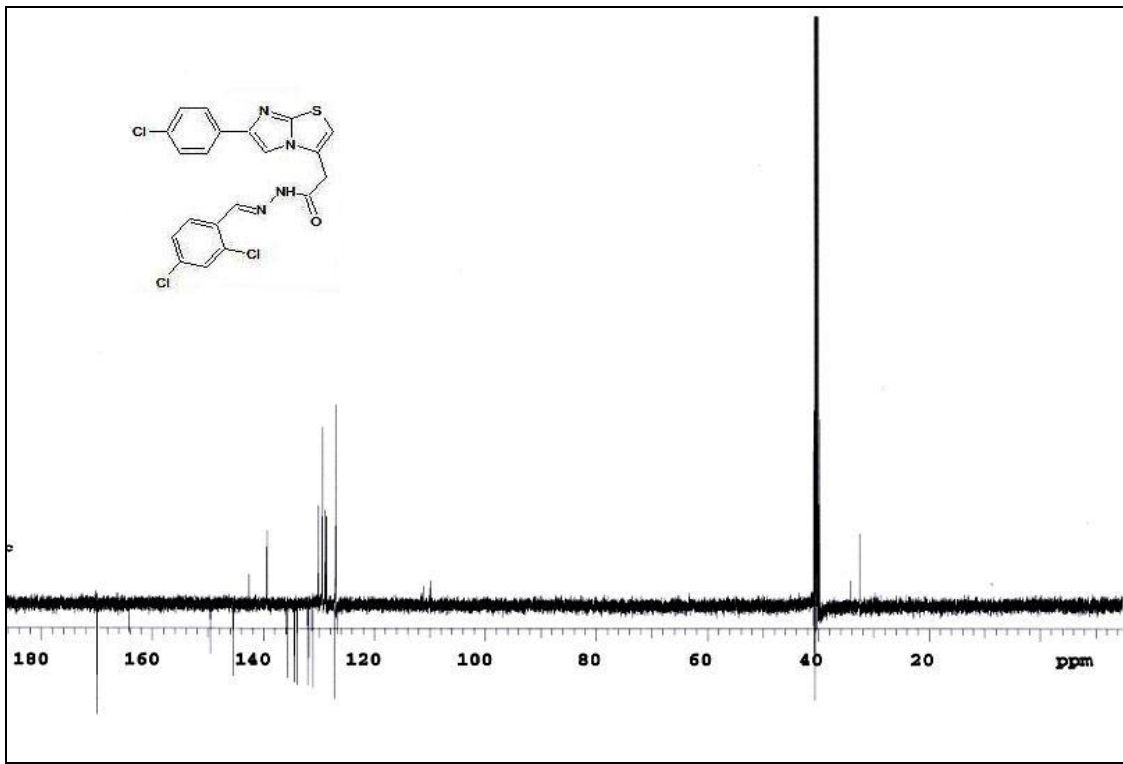
Şekil 4-64: Madde 9'un $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 4-65: Madde 9'un $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (7,0-8,6 ppm)

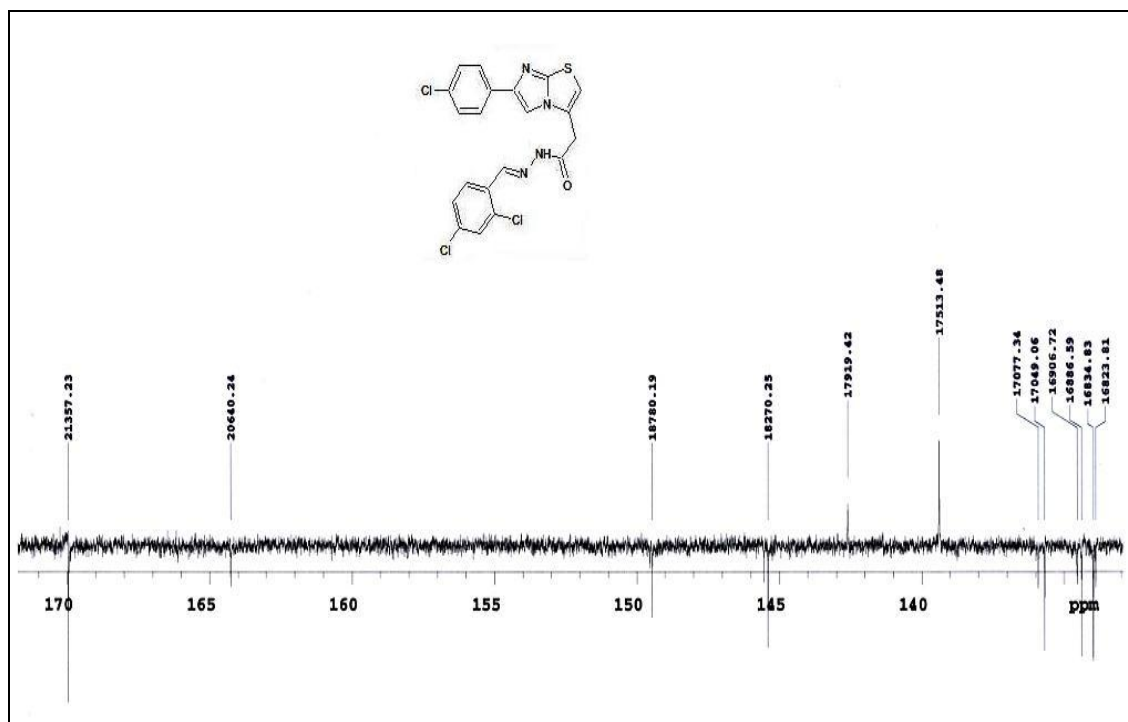
^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)*

32,55 ve 34,07 (CH₂); 109,91 (imid.tiy. C₅); 111,09 (imid.tiy. C₂); 126,77 ve 127,21 (imid.tiy. C₃); 126,96 ve 127,03 (Cl-Ph C_{2,6}); 128,65 (ariliden C₅); 128,79 ve 128,86 (ariliden C₆); 129,31 ve 129,34 (Cl-Ph C_{3,5}); 130,10 (ariliden C₃); 131,13 ve 131,18 (ariliden C₁); 131,92 ve 132,01 (Cl-Ph C₁); 133,88 ve 133,97 (ariliden C₂); 134,38 ve 134,54 (Cl-Ph C₄); 135,68 ve 135,90 (ariliden C₄); 139,37 ve 142,60 (N=CH); 145,39 ve 145,54 (imid.tiy. C₆); 149,45 (imid.tiy. C_{7a}); 164,25 ve 169,96 (CONH).

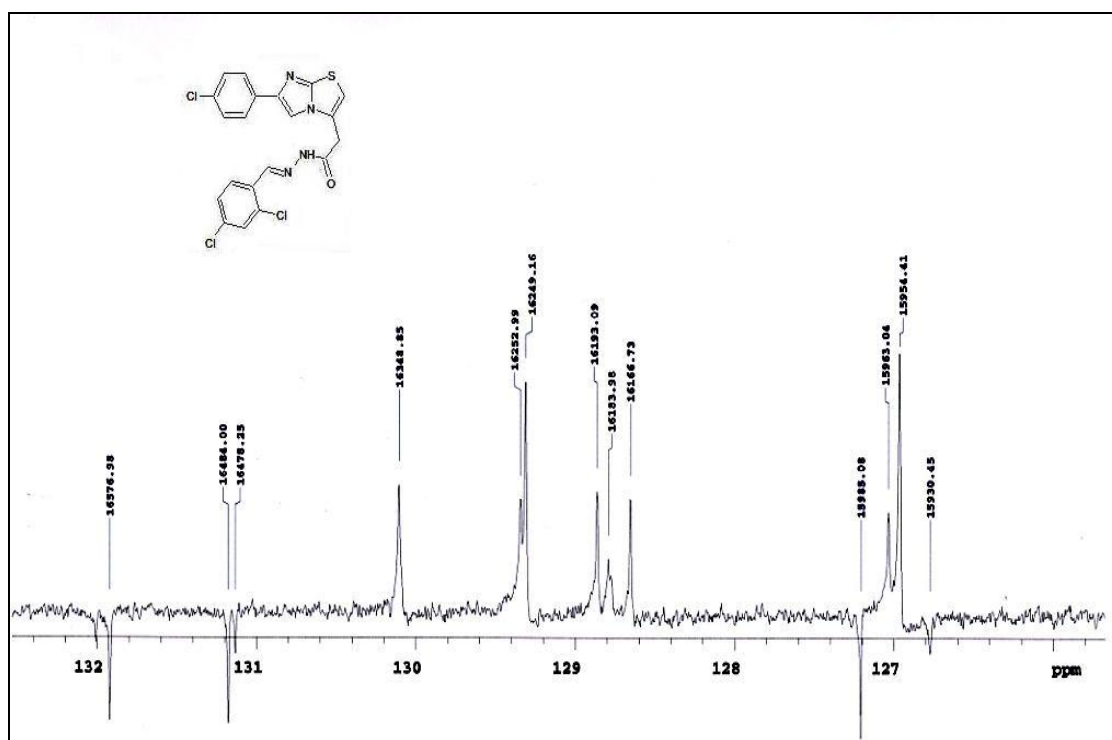


Şekil 4-66: Madde 9'un ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu

* Spektrum çekimi sırasında zaman zaman karşılaşılabildiği bildirilen teknik bir durum nedeniyle pik yönleri zıt olarak gözlenmiştir.



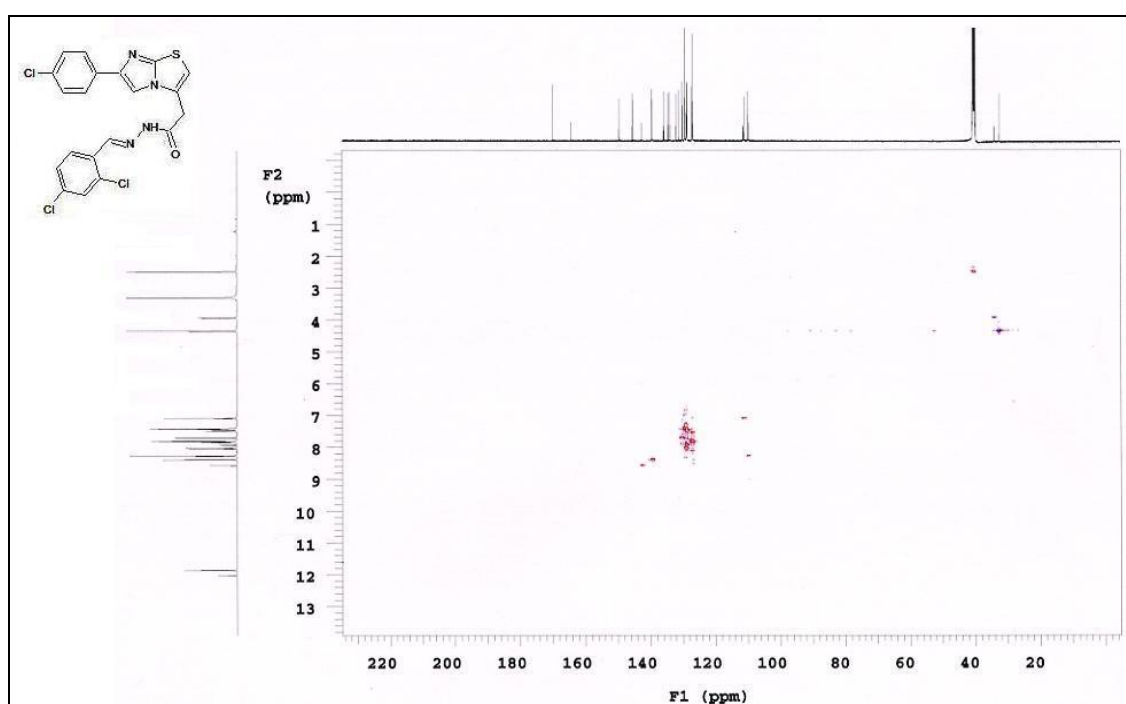
Şekil 4-67: Madde 9'un ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (171-133 ppm)



Şekil 4-68: Madde 9'un ^{13}C -NMR (APT) Spektrumu (133-126 ppm)

^{13}C -NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

32,55 ve 34,07 (CH_2); 109,64 ve 109,89 (imid.tiy. C_5); 111,09 ve 111,39 (imid.tiy. C_2); 126,77 ve 127,20 (imid.tiy. C_3); 126,96 ve 127,03 (Cl-Ph $\text{C}_{2,6}$); 128,64 ve 128,76 (ariliden C_5); 128,79 ve 128,85 (ariliden C_6); 129,30 ve 129,33 (Cl-Ph $\text{C}_{3,5}$); 130,09 (ariliden C_3); 131,13 ve 131,17 (ariliden C_1); 131,93 ve 132,01 (Cl-Ph C_1); 133,87 ve 133,96 (ariliden C_2); 134,38 ve 134,54 (Cl-Ph C_4); 135,67 ve 135,90 (ariliden C_4); 139,38 ve 142,61 ($\text{N}=\text{CH}$); 145,39 ve 145,54 (imid.tiy. C_6); 149,46 ve 149,53 (imid.tiy. C_{7a}); 164,26 ve 169,96 (CONH).



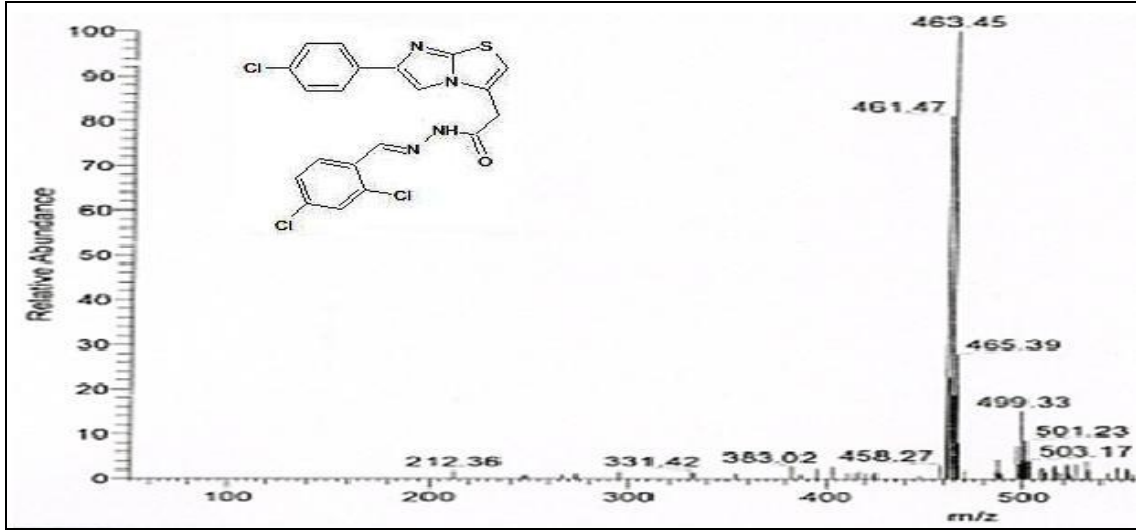
Şekil 4-69: Madde 9'un ^{13}C -NMR (HSQC) Spektrumu

ESI (-) MS* m/z (%)

503,17 (**); 501,23 (8,71); 499,33 (15,12); 497,25 (7,30); 466,41 (7,97); 465,39 ([M-H+4]⁻, 27,90); 464,38 (18,60); 463,45 ([M-H+2]⁻, 100); 462,37 (22,70); 461, 47 ([M-H]⁻ 81,21).

* ([M-H+6]⁻ piki spektrumda çok küçük bağıllukta izlenmiş, değer belirtilmemiştir.

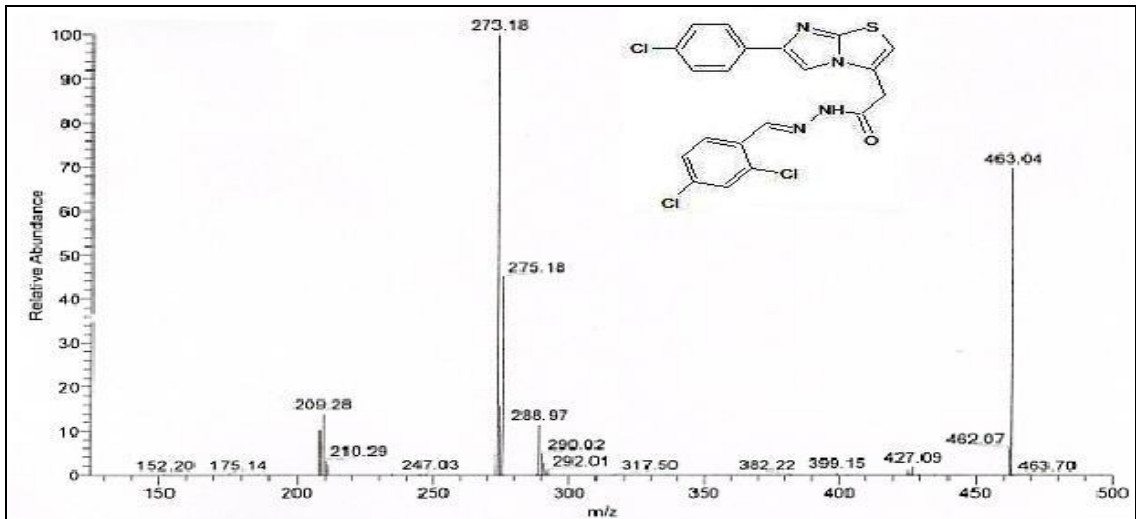
** Spektrumda değer bildirilmiş ancak bağılluk belirtilmemiştir.



Şekil 4-70: Madde 9'un Kütle Spektrumu (ESI-MS)

ESI (-) MS2 m/z (%)

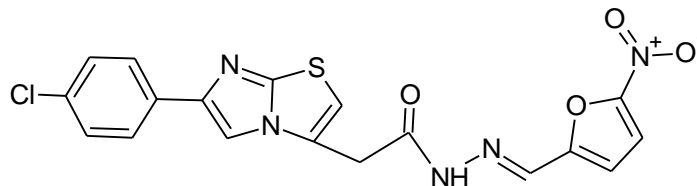
463,70 (*); 463,04 ([M-H+2]⁻, 69,65); 462,07 (6,03); 427,09 (1,89); 426,16 (0,98); 292,01 (1,05); 291,12 (2,87); 290,02 (4,83); 288,97 (11,44); 288,34 (0,49); 275,18 (45,10); 274,16 (15,75); 273,18 (100); 247,03 (0,27); 211,25 (2,39); 210,29 (3,30); 209,28 (13,89); 208,19 (10,26).



Şekil 4-71: Madde 9'un Kütle Spektrumu (ESI-MS2)

* Spektrumda değer bildirilmiş ancak bağıl bolluk belirtilmemiştir.

4.1.11. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asid 5-nitro-2-furfuriliden hidrazid (10)



1,54 g (0,005 mol) madde (C) ve 1,22 g (0,005 mol) 5-nitrofurfurilidendiasetat ile 3.3.5'te verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Verim 0,88 g (% 41,06). Sarı-turuncu renkli toz bir maddedir. Erime derecesi 254,1-256,1°C'dir. Eter ve kloroformda az çözünür, su, aseton ve etanolde çözünmez.

Kromatografi: Kloroform-Metanol (90:10); C-R_f: 0,20; 10-R_f: 0,58

Elementel Analiz: C₁₈H₁₂ClN₅O₄S (429,84) için;

	C	H	N
Hesaplanan	50,30	2,81	16,29
Bulunan	50,09	3,13	16,54

Spektral Bulgular:

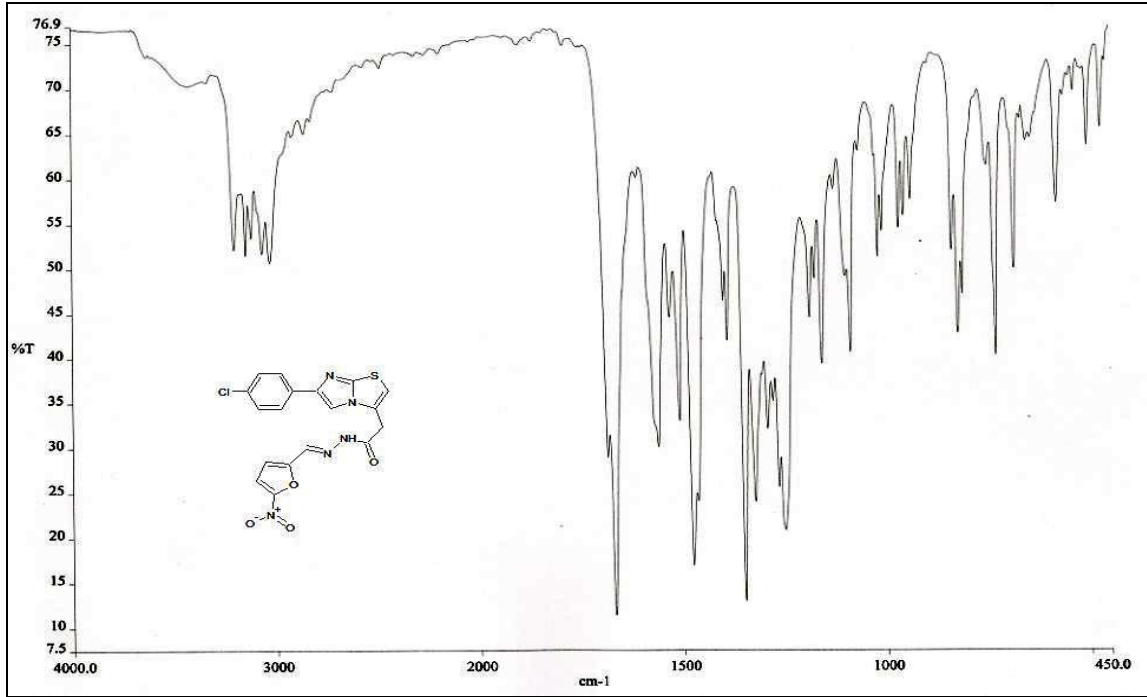
UV (EtOH) λ maks (nm) (ε)

348,6 (16893); 259,6 (39632); 232,8 (24501, omuz).

IR (KBr) ν (cm⁻¹)

3203, 3147, 3119, 3065, 3027 (N-H ve aromatik C-H gerilme bandları); 2860 (alifatik C-H gerilme bandı); 1670 (amid I, C=O gerilme bandı); 1561 (hidrazon C=N gerilme bandı); 1534 (imid.tiy. C=N, C=C, aromatik C=C gerilme, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1510, 1350 (NO₂ asim. ve sim. gerilme bandları); 1477,

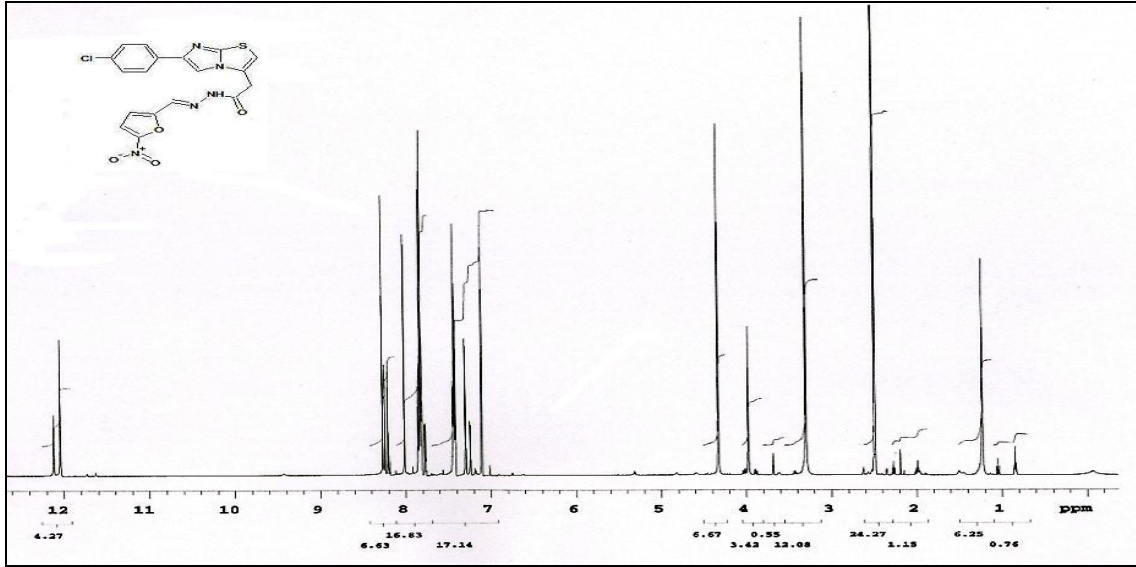
1391 (alifatik C-H eğilme bandları); 1266, 1250, 1021 (furan C-O asim. ve sim. gerilme ve amid III, N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1087 (aromatik C-Cl gerilme bandı); 824 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).



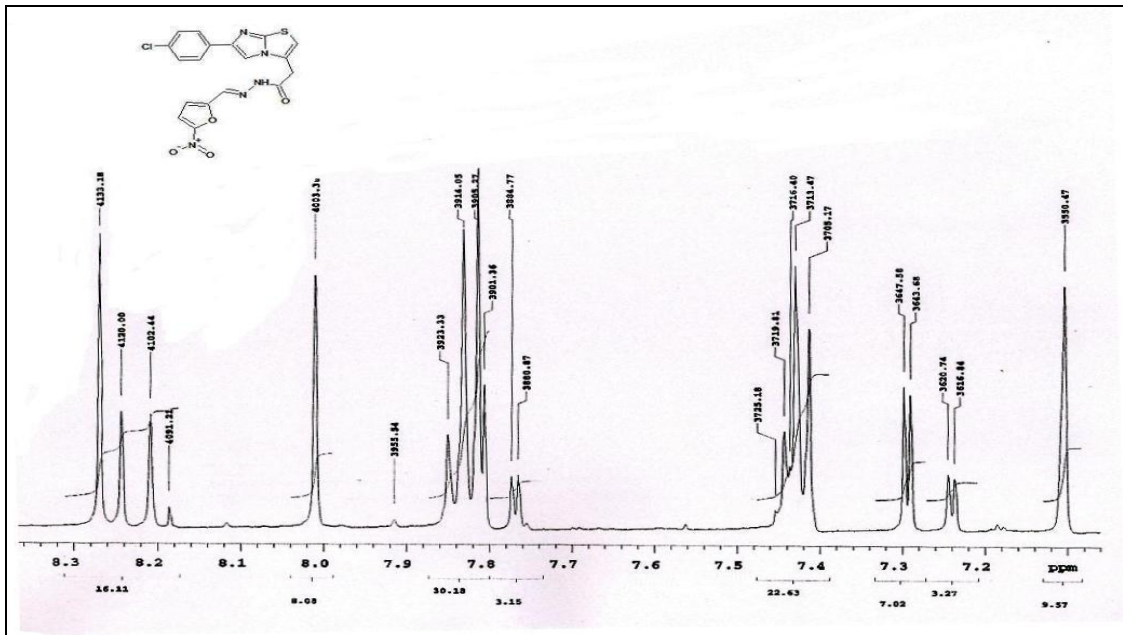
Şekil 4-72: Madde 10'un IR spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm)

3,97 ve 4,33 (2s, 2H, CH_2CO); 7,11 (s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_2\text{-H}$); 7,24 ve 7,30 (2d, 1H, $J=3,90$ ve 3,90 Hz, furan $\text{C}_3\text{-H}$); 7,41-7,44 (m, 2H, Cl-Ph $\text{C}_{3,5}\text{-H}$); 7,77-7,85 (m, 3H, Cl-Ph $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ve furan $\text{C}_4\text{-H}$); 8,01 ve 8,21 (2s, 1H, N=CH); 8,24 ve 8,27 (2s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_5\text{-H}$); 12,04 ve 12,12 (2s, 1H, CONH).



Şekil 4-73: Madde 10'un ¹H-NMR Spektrumu

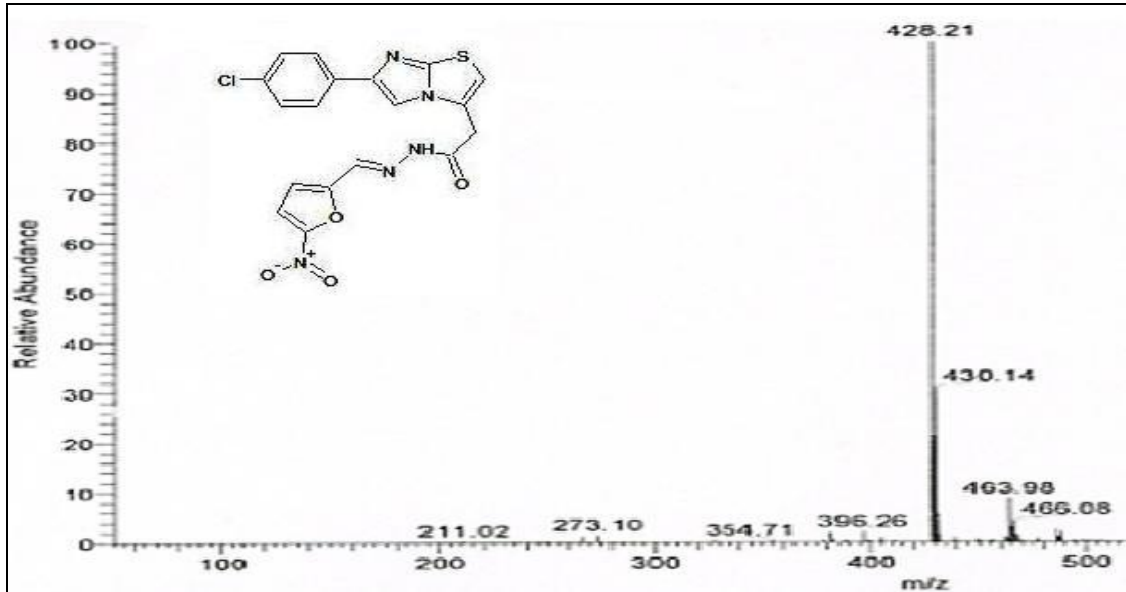


Şekil 4-74: Madde 10'un ¹H-NMR Spektrumu (7,1-8,3 ppm)

ESI (-) MS m/z (%)

466,08 (4,42); 465,06 (3,07); 463,98 (8,71); 431,17 (5,55); 430,14 ([M-H+2]⁻, 31,06); 429,23 (21,14); 428,21 ([M-H]⁻, 100); 381,10 (1,93); 273,10 (*); 211,02 (*).

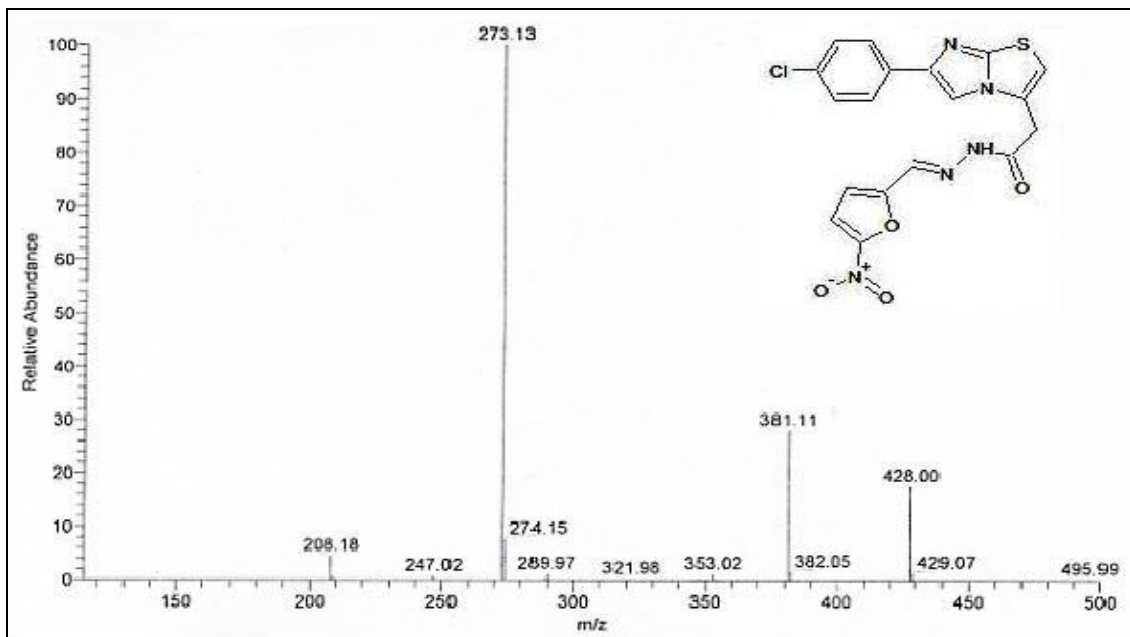
* Spektrumda değer bildirilmiş ancak bağlı bolluk belirtilmemiştir.



Şekil 4-75: Madde 10'un Kütle Spektrumu (ESI-MS)

ESI (-) MS2 m/z (%)

429,07 (1,29); 428,00 ([M-H]⁻, 17,58); 382,05 (1,50); 381,11 (27,99); 289,97 (1,10); 288,66 (0,40); 274,15 (7,68); 273,13 (100); 247,02 (0,71); 209,10 (0,56); 208,18 (4,49).



Şekil 4-76: Madde 10'un Kütle Spektrumu (ESI-MS2)

4.2. Biyolojik Aktivite Araştırmalarına Ait Bulgular

4.2.1. Antibakteriyel Aktivite Araştırması Bulguları

Bileşiklerin (1-10) antibakteriyel aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922'ye karşı araştırılmış ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri ($\mu\text{g cm}^{-3}$) standart olarak kullanılan Amikasin ile kıyaslanmıştır. Sonuçlar Tablo 4-1'de verilmiştir.

Tablo 4-1: Bileşiklerin (1-10) antibakteriyel aktivite bulguları

Bileşik	Mikroorganizmalar		
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
1	128	>128	128
2	>128	>128	>128
3	128	128	>128
4	64	128	128
5	>128	>128	>128
6	128	>128	128
7	128	>128	>128
8	>128	>128	128
9	32	>128	64
10	128	128	128
Amikasin	1	1	2

4.2.2. Antitüberküler Aktivite Araştırması Bulguları

Bileşiklerin (2-10) antitüberküler aktiviteleri *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v suşuna karşı BACTEC 12B ortamında MABA (Microplate Alamar Blue Assay) kullanılarak araştırılmış ve sonuçlar Tablo 4-2’de verilmiştir.

Tablo 4-2: Bileşiklerin (2-10) antitüberküler aktivite bulguları

Bileşik	H ₃₇ R _v Bulgusu		
	Aktivite	IC ₅₀ (µg/ml)	IC ₉₀ (µg/ml)
2	İnaktif	>100	>100
3	Zayıf aktif	22,710	33,060
4	Zayıf aktif	69,170	>100
5	İnaktif	>100	>100
6	Zayıf aktif	>100	>100
7	Zayıf aktif	20,670	36,860
8	Zayıf aktif	44,720	>100
9	İnaktif	>100	>100
10	Zayıf aktif	6,16	14,390

4.2.3. Antiviral Aktivite Araştırması Bulguları

Bileşiklerin (1-10) Influenza A/H1N1, Influenza A/H3N2, Influenza B virüslerine karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteyi MDCK (Mardin Darby köpek böbreği) hücrelerinde araştırılmış, elde edilen bulgular Oseltamivir karboksilat, Ribavirin, Amantadin ve Rimantadin'e ait bulgular ile kıyaslanmıştır (Tablo 4-3).

Bileşiklerin Feline korona virus (FIPV) ve Feline herpes viruslarına karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteyi CRFK (Crandell-Rees kedi böbreği) hücre kültürlerinde incelenmiş, HHA (Hippastrum hybrid agglutinin), UDA (Urtica dioica agglutinin) ve Gansiklovir referansları ile sonuçlar kıyaslanmıştır (Tablo 4-4).

Bileşiklerin (1-10) Vero hücrelerinde Para-influenza-3 virus, Reovirus-1, Sindbis virus, Koksaki virus B4 ve Punta Toro virus (referans bileşikler: DS-5000 (Dekstran Sülfat), (S)-DHPA (9-(s)-(2,3-dihidroksipropil)adenine) ve Ribavirin); HEL hücrelerinde Herpes simplex virus-1 (KOS), Herpes simplex virus-2 (G), Vaksinia virus, Vesiküler stomatitis virus ve Herpes simplex virus-1 TK⁻ KOS ACV^f (referans bileşikler: Brivudin, Ribavirin, Cidofovir ve Gansiklovir); HeLa hücrelerinde Vesiküler stomatitis virus, Koksaki virus B4 ve Respiratuvar sinsitiyal virus (referans bileşikler: DS-5000, (S)-DHPA ve Ribavirin) türlerine karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteyi araştırılmış, bulgular Tablo 4-5, 4-6 ve 4-7'de verilmiştir.

Antiviral aktivite testlerinde % 50 sitotoksik konsantrasyon (CC₅₀), minimum sitotoksik konsantrasyon ve % 50 etkili konsantrasyon (EC₅₀) değerleri hesaplanmıştır.

% 50 sitotoksik konsantrasyon (CC₅₀); kolorimetrik formazan esaslı MTS deneyi ile hücrelerin yaşama kabiliyeti ölçülerek belirlenmiştir.

Minimum sitotoksik konsantrasyon; normal hücre morfolojisinde mikroskop ile tanımlanabilir değişmeye yol açan minimum bileşik konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır.

% 50 etkili konsantrasyon veya virus indüklü sitopatik etkinin % 50'sini inhibe eden konsantrasyon (EC₅₀); sitopatik etkinin (SPE) görsel olarak veya kolorimetrik formazan esaslı MTS deneyi ile hücrelerin yaşama kabiliyeti ölçülerek belirlenmiştir.

Tablo 4-3: MDCK hücrelerinde anti-influenza virus aktivitesi ve sitotoksitesi

Bileşik	Sitotoksosite		Antiviral EC ₅₀ (µM)					
	CC ₅₀ (µM)	Minimum sitotoksik konsantrasyon (µM)	Influenza A/H1N1		Influenza A/H3N2		Influenza B	
			Görsel SPE sayısı	MTS	Görsel SPE sayısı	MTS	Görsel SPE sayısı	MTS
1	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
2	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
3	2,1	4	>100	>100	>100	>100	>100	>100
4	2,9	4	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5	0,8	0,8	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6	2,9	4	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7	13,3	4	>100	>100	>100	>100	>100	>100
8	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
9	58	≥20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Oseltamivir	>100	>100	2	2,9	4	2,3	20	15,1
Ribavirin	>100	>100	9	8,9	12	12,4	7	3,4
Amantadin	>500	>500	224	453	2	1,8	>500	>500
Rimantadin	>500	>500	4	15,2	4	1,1	>500	>500

Tablo 4-4: CRFK hücre kültürlerinde anti-feline korona virus ve anti-feline herpes virus aktivitesi ve sitotoksosite*

Bileşik	CC ₅₀	EC ₅₀	
		Feline korona virus (FIPV)	Feline herpes virus
1	>100	>100	>100
2	50,6	>20	>20
3	20,7	>20	>20
4	>100	>100	>100
5	4,4	>4	>4
6	50,8	>20	>20
7	24,5	>20	>20
8	>100	>100	>100
9**	>100	9,5	63,5
	>100	5,5	46,2
10	9,7	>4	>4
HHA	>100	9,2	9,7
	>100	1,4	7,9
UDA	>100	20,1	14,8
	>100	15,4	11,1
Gansiklovir	>100	>100	5,7
	>100	>100	1,6

* Konsantrasyon birimi HHA ve UDA için µg/ml, diğer tüm bileşikler için ise µM olarak verilmiştir.

** Selektivite indeks (SI) (sitotoksitenin aktiviteye oranı) > 13

Tablo 4-5: Vero hücrelerinde antiviral aktivite ve sitotoksosite

Bileşik	Minimum sitotoksik konsantrasyon	EC ₅₀				
		Para-influenza-3 virus	Reovirus-1	Sindbis virus	Koksaki Virus B4	Punta Toro virus
1	>100	>100	>100	>100	>100	>100
2	100	>20	>20	>20	>20	>20
3	20	>4	>4	>4	>4	>4
4	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5	20	>4	>4	>4	>4	>4
6	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7	40	>8	>8	>8	>8	>8
8	100	>20	>20	>20	>20	>20
9	≥20	>20	>20	>20	>20	>20
10	100	>20	>20	>20	>20	>20
DS-5000	>100	>100	>100	15	>100	20
(S)-DHPA	>250	>250	>250	>250	>250	>250
Ribavirin	>250	29	146	>250	>250	112

* Konsantrasyon birimi DS-5000 için µg/ml, diğer tüm bileşikler için ise µM olarak verilmiştir.

Tablo 4-6: HEL hücrelerinde antiviral aktivite ve sitotoksisite

Bileşik	Minimum sitotoksik konsantrasyon (μM)	EC_{50} (μM)				
		Herpes simplex virus-1 (KOS)	Herpes simplex virus-2 (G)	Vaksinia virus	Vesiküler stomatitis virus	Herpes simplex virus-1 TK ⁻ KOS ACV ^r
1	>100	>100	>100	>100	>100	>100
2	>100	>100	>100	>100	>100	>100
3	\geq 100 100	9 10	34 20	20 12	45 20	45 20
4	100	>20	>20	>20	>20	>20
5	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7	>100 500	20 20	>100 >100	20 9	>100 >100	>100 >100
8	100	>20	>20	>20	>20	>20
9	100	>20	>20	>20	>20	>20
10	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Brivudin	>250	0,03	148	10	>250	10
	>250	0,08	250	10	>250	10
Ribavirin	>250	2	2	10	>250	2
Cidofovir	>250	0,4	0,2	>250	>250	6
	>250	1	2	10	>250	1
Gansiklovir	>100	0,03	0,03	>100	>100	0,2
	>100	0,03	0,03	>100	>100	0,1

Tablo 4-7: HeLa hücrelerinde anti-influenza virus aktivitesi ve sitotoksosite

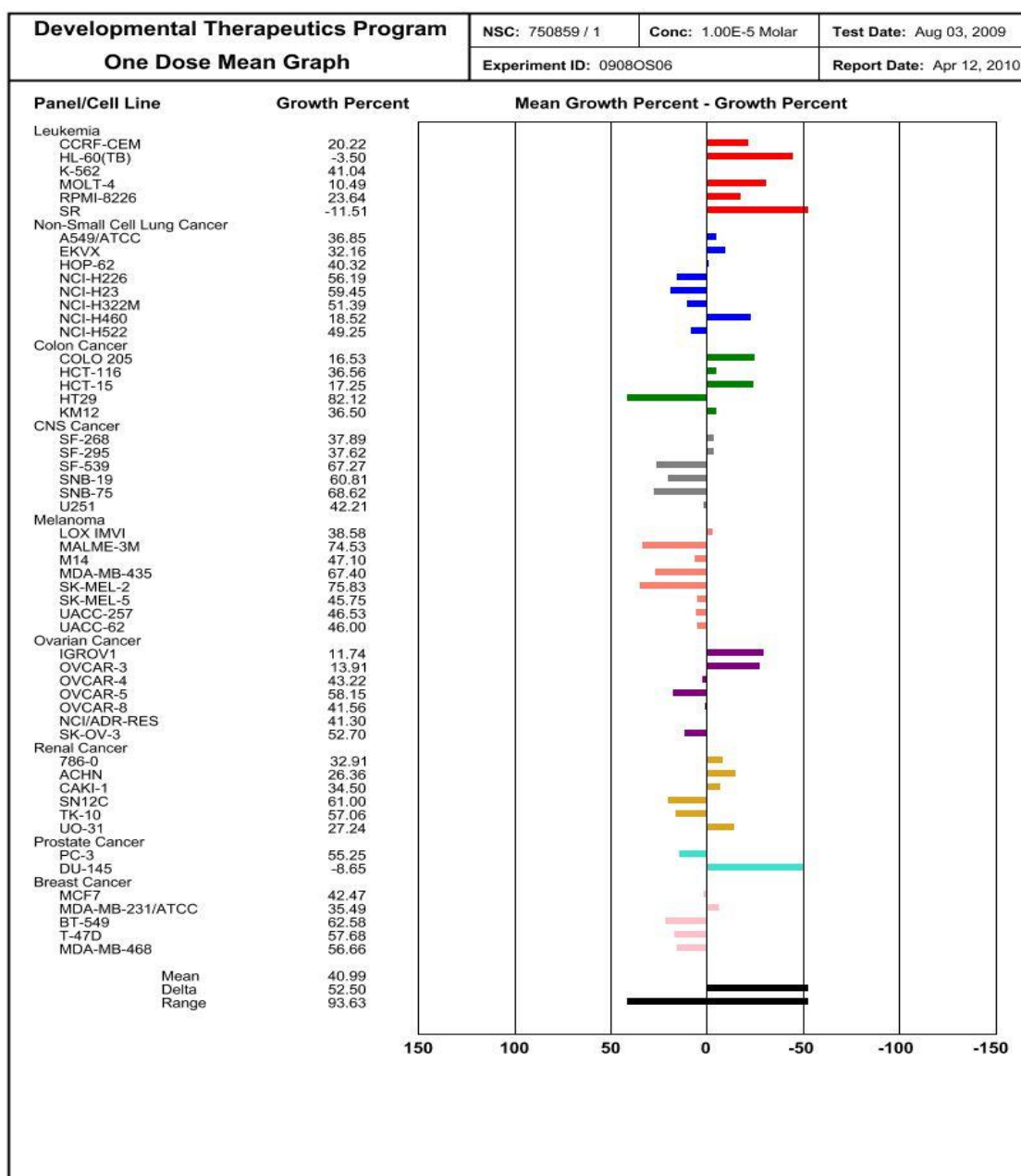
Bileşik	Sitotoksosite		Antiviral EC ₅₀					
	CC ₅₀	Minimum sitotoksik konsantrasyon	Vesiküler stomatitis virus		Koksaki virus B4		Respiratuvar sinsitiyal virus	
			Görsel SPE sayısı	MTS	Görsel SPE sayısı	MTS	Görsel SPE sayısı	MTS
1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
2	6,2	4	>100	>100	>100	>100	>100	>100
3	7,5	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
4	8,1	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5	9,9	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6	8,7	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7	11	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
8	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
9	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
10	>100	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DS-5000	>100	>100	>100	>100	>100	>100	4	5,2
(S)-DHPA	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
Ribavirin	>250	>250	22	11,9	85	21,6	3	6,5

* Konsantrasyon birimi DS-5000 için µg/ml, diğer tüm bileşikler için ise µM olarak verilmiştir.

4.2.4. Antikanser Aktivite Araştırması Bulguları

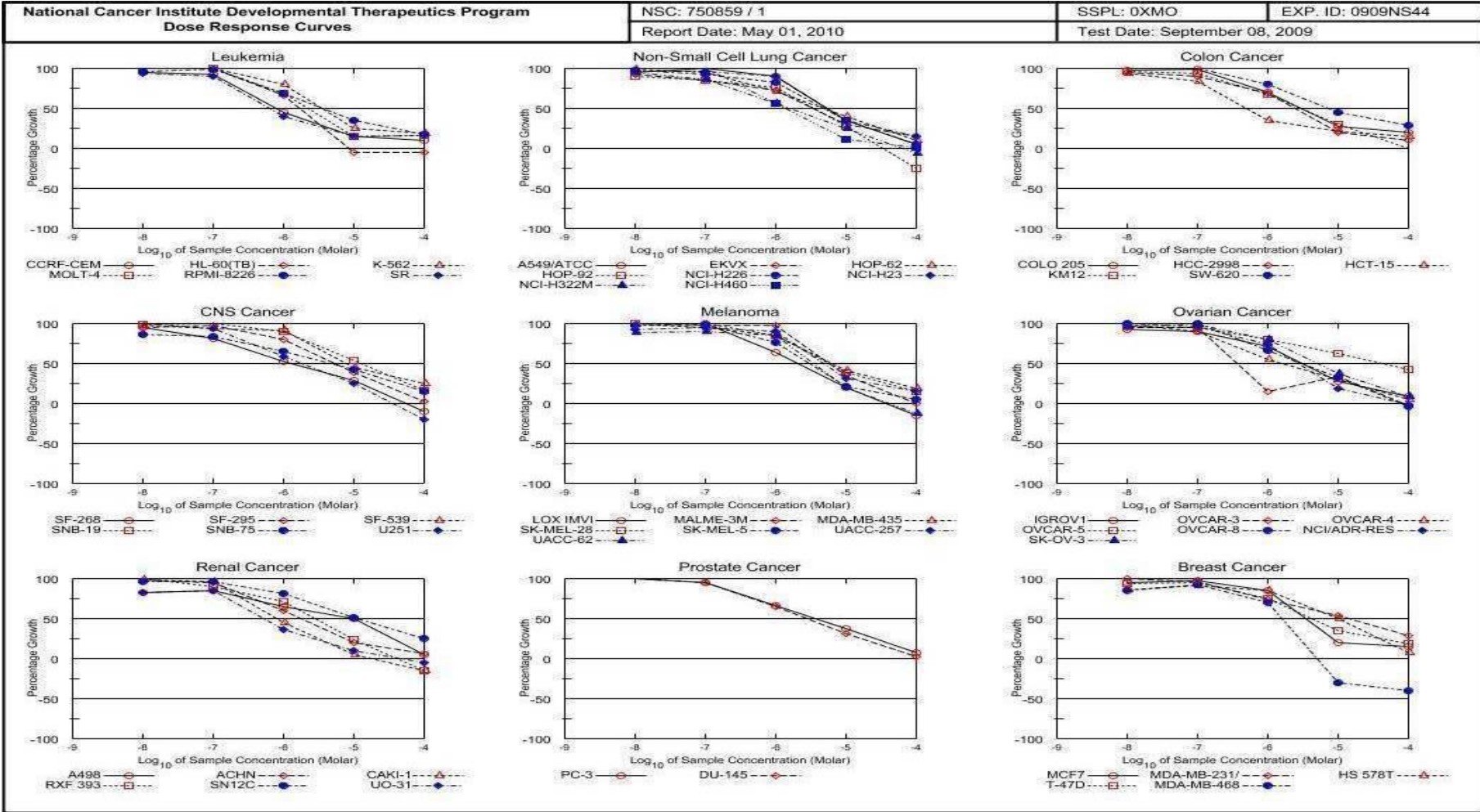
2 ve 8 numaralı maddeler NCI tarafından antikanser aktivite araştırması için test edilmiştir.

Tablo 4-8: Bileşik 2'nin tek doz ortalama grafiği

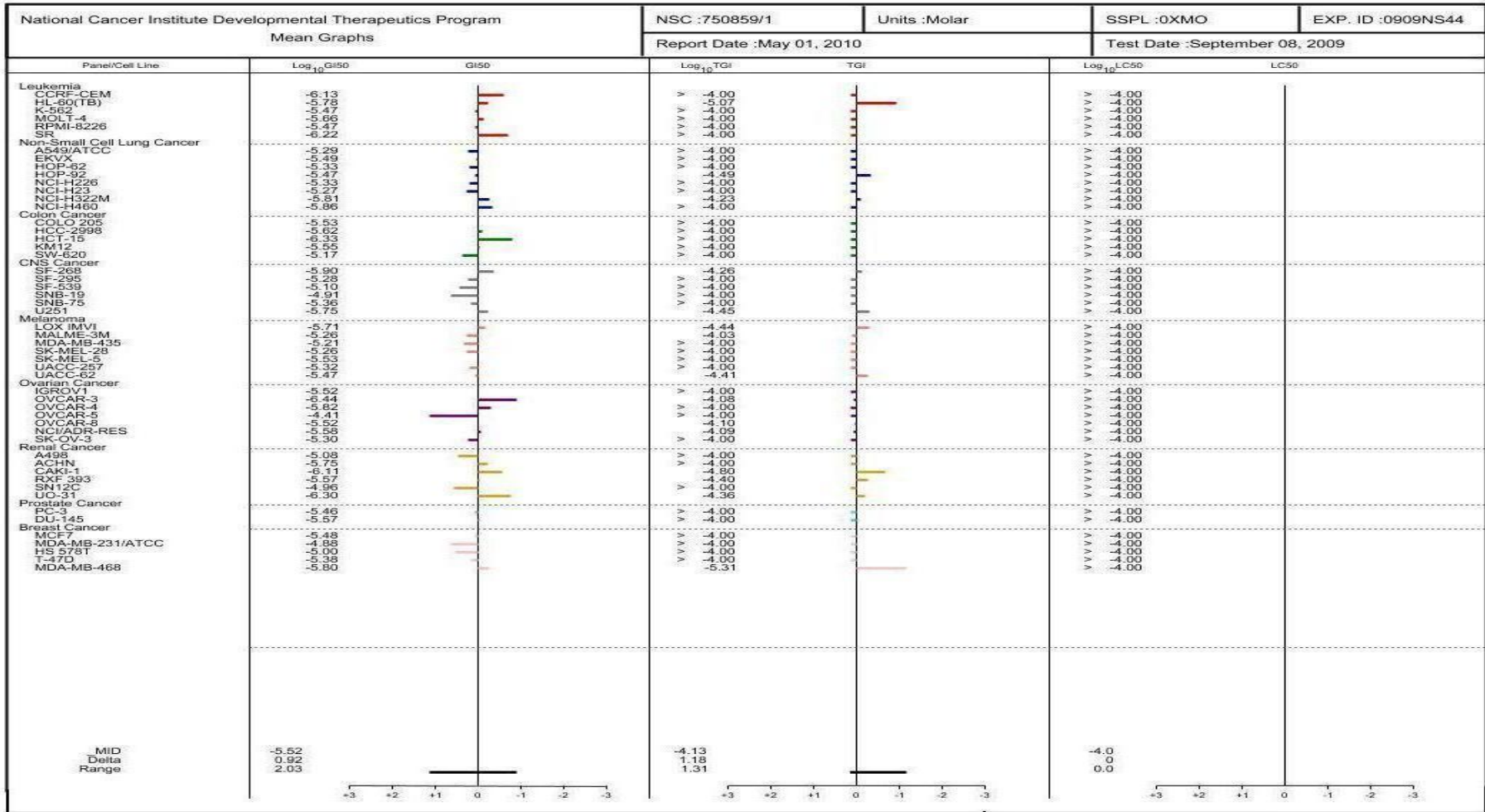


Tablo 4-9: Bileşik 2'nin beş doz *in vitro* test sonuçları veri tablosu

National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program In-Vitro Testing Results																
NSC : 750859 / 1			Experiment ID : 0909NS44					Test Type : 08			Units : Molar					
Report Date : May 01, 2010			Test Date : September 08, 2009					QNS :			MC :					
COMI : BK-B2 (87745)			Stain Reagent : SRB Dual-Pass Related					SSPL : 0XMO								
Panel/Cell Line	Time Zero	Ctrl	Log10 Concentration						Percent Growth					GI50	TGI	LC50
			-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0	-8.0	-7.0	-6.0	-5.0	-4.0				
Leukemia																
CCRF-CEM	0.380	1.609	1.542	1.508	0.916	0.567	0.494	95	92	44	15	9	7.36E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HL-60(TB)	0.376	0.791	0.823	0.840	0.648	0.358	0.358	108	112	66	-5	-5	1.66E-6	8.51E-6	> 1.00E-4	
K-562	0.162	0.950	0.984	0.996	0.787	0.355	0.300	104	106	79	25	18	3.42E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MOLT-4	0.371	1.040	1.125	1.032	0.823	0.472	0.480	113	99	68	15	16	2.17E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
RPMI-8226	0.595	1.835	1.780	1.810	1.442	1.011	0.807	96	98	68	34	17	3.36E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SR	0.244	0.551	0.529	0.516	0.364	0.289	0.294	93	89	39	15	16	6.03E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Non-Small Cell Lung Cancer																
A549/ATCC	0.220	0.867	0.826	0.879	0.797	0.443	0.246	94	102	89	34	4	5.18E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
EKVX	0.596	1.672	1.589	1.496	1.374	0.907	0.744	92	84	72	29	14	3.26E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HOP-62	0.486	1.413	1.397	1.355	1.145	0.853	0.569	98	94	71	40	9	4.67E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HOP-92	0.680	0.988	0.955	0.940	0.914	0.763	0.504	89	85	76	27	-26	3.39E-6	3.24E-5	> 1.00E-4	
NCI-H226	0.647	1.617	1.589	1.543	1.446	0.976	0.685	97	92	82	34	4	4.65E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H23	0.500	1.413	1.380	1.373	1.322	0.819	0.636	96	96	90	35	15	5.32E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
NCI-H322M	0.687	1.442	1.400	1.336	1.109	0.879	0.636	94	86	56	25	-7	1.56E-6	5.91E-5	> 1.00E-4	
NCI-H460	0.297	1.855	1.942	1.950	1.177	0.475	0.307	106	106	56	11	1	1.39E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Colon Cancer																
COLO 205	0.257	0.912	0.891	0.901	0.716	0.435	0.383	97	98	70	27	19	2.93E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCC-2998	0.739	1.922	1.857	1.804	1.546	0.979	0.843	84	90	68	20	9	2.40E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HCT-15	0.270	1.275	1.202	1.100	0.611	0.479	0.421	93	83	34	21	15	4.68E-7	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
KM12	0.285	1.296	1.252	1.222	0.967	0.574	0.289	96	93	67	29	.	2.81E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SW-620	0.254	1.268	1.276	1.311	1.063	0.701	0.534	101	104	80	44	28	6.81E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
CNS Cancer																
SF-268	0.452	1.388	1.339	1.213	0.942	0.718	0.407	95	81	52	28	-10	1.26E-6	5.48E-5	> 1.00E-4	
SF-295	0.683	1.965	1.888	1.927	1.713	1.171	0.712	94	97	80	38	2	5.21E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SF-539	0.999	2.387	2.342	2.287	2.265	1.629	1.345	97	93	91	45	25	7.93E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SNB-19	0.494	1.241	1.225	1.245	1.159	0.892	0.617	98	101	89	53	16	1.23E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SNB-75	0.765	1.289	1.217	1.198	1.105	0.983	0.844	86	83	65	42	15	4.32E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
U251	0.231	0.866	0.876	0.822	0.601	0.389	0.184	102	93	58	25	-20	1.77E-6	3.54E-5	> 1.00E-4	
Melanoma																
LOX IMVI	0.189	1.081	1.084	1.073	0.747	0.356	0.161	100	99	63	19	-15	1.93E-6	3.61E-5	> 1.00E-4	
MALME-3M	0.663	1.184	1.199	1.166	1.169	0.840	0.657	103	97	97	34	-1	5.55E-6	9.42E-5	> 1.00E-4	
MDA-MB-435	0.424	1.625	1.603	1.563	1.438	0.912	0.638	98	95	84	41	18	6.10E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-28	0.511	1.458	1.451	1.454	1.303	0.873	0.645	99	100	84	38	14	5.50E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
SK-MEL-5	0.415	2.052	2.008	2.016	1.653	0.754	0.494	97	98	76	21	5	2.93E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UACC-257	0.558	1.071	1.030	1.046	1.022	0.715	0.637	92	95	90	31	15	4.74E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UACC-62	0.625	1.553	1.442	1.451	1.419	0.802	0.543	88	89	85	19	-13	3.42E-6	3.89E-5	> 1.00E-4	
Ovarian Cancer																
IGROV1	0.518	1.761	1.659	1.640	1.403	0.858	0.619	92	90	71	27	8	3.05E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-3	0.437	1.196	1.147	1.157	0.545	0.689	0.425	84	95	14	33	-3	3.60E-7	8.39E-5	> 1.00E-4	
OVCAR-4	0.515	1.350	1.329	1.258	0.968	0.769	0.549	98	89	54	30	4	1.50E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-5	0.458	1.185	1.154	1.143	1.033	0.905	0.763	96	94	79	62	42	3.88E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
OVCAR-8	0.299	0.979	0.974	0.975	0.751	0.517	0.288	99	99	66	32	-4	3.01E-6	7.89E-5	> 1.00E-4	
NCI/ADR-RES	0.412	1.313	1.305	1.273	1.069	0.572	0.405	99	96	73	18	-2	2.80E-6	8.18E-5	> 1.00E-4	
SK-OV-3	0.597	1.424	1.392	1.409	1.259	0.906	0.667	96	98	80	37	8	5.05E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Renal Cancer																
A498	0.958	1.478	1.385	1.396	1.299	1.211	0.984	82	84	65	49	5	8.32E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
ACHN	0.382	1.451	1.414	1.388	1.024	0.593	0.450	97	94	60	20	6	1.77E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
CAKI-1	0.749	1.939	1.916	1.894	1.278	0.797	0.632	98	96	44	4	-16	7.82E-7	1.60E-5	> 1.00E-4	
RXF 393	0.555	0.980	0.997	0.937	0.856	0.651	0.472	104	90	71	23	-15	2.69E-6	3.98E-5	> 1.00E-4	
SN12C	0.366	1.310	1.268	1.268	1.133	0.848	0.605	96	96	81	51	25	1.10E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
UO-31	0.668	1.646	1.468	1.488	1.017	0.767	0.631	82	84	36	10	-6	5.04E-7	4.39E-5	> 1.00E-4	
Prostate Cancer																
PC-3	0.304	1.062	1.094	1.022	0.802	0.582	0.354	104	95	66	37	7	3.46E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
DU-145	0.245	0.983	0.991	0.936	0.720	0.476	0.258	101	94	64	31	2	2.72E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
Breast Cancer																
MCF7	0.318	1.651	1.583	1.606	1.435	0.576	0.508	95	97	84	19	14	3.34E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-231/ATCC	0.413	0.998	0.993	0.972	0.842	0.723	0.577	99	96	73	53	28	1.31E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
HS 578T	0.734	1.380	1.288	1.322	1.284	1.058	0.782	86	91	85	50	7	1.00E-5	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
T-47D	0.496	1.237	1.185	1.200	1.048	0.755	0.627	93	95	75	35	18	4.16E-6	> 1.00E-4	> 1.00E-4	
MDA-MB-468	0.631	1.318	1.216	1.265	1.110	0.435	0.375	85	92	70	-31	-41	1.57E-6	4.92E-6	> 1.00E-4	

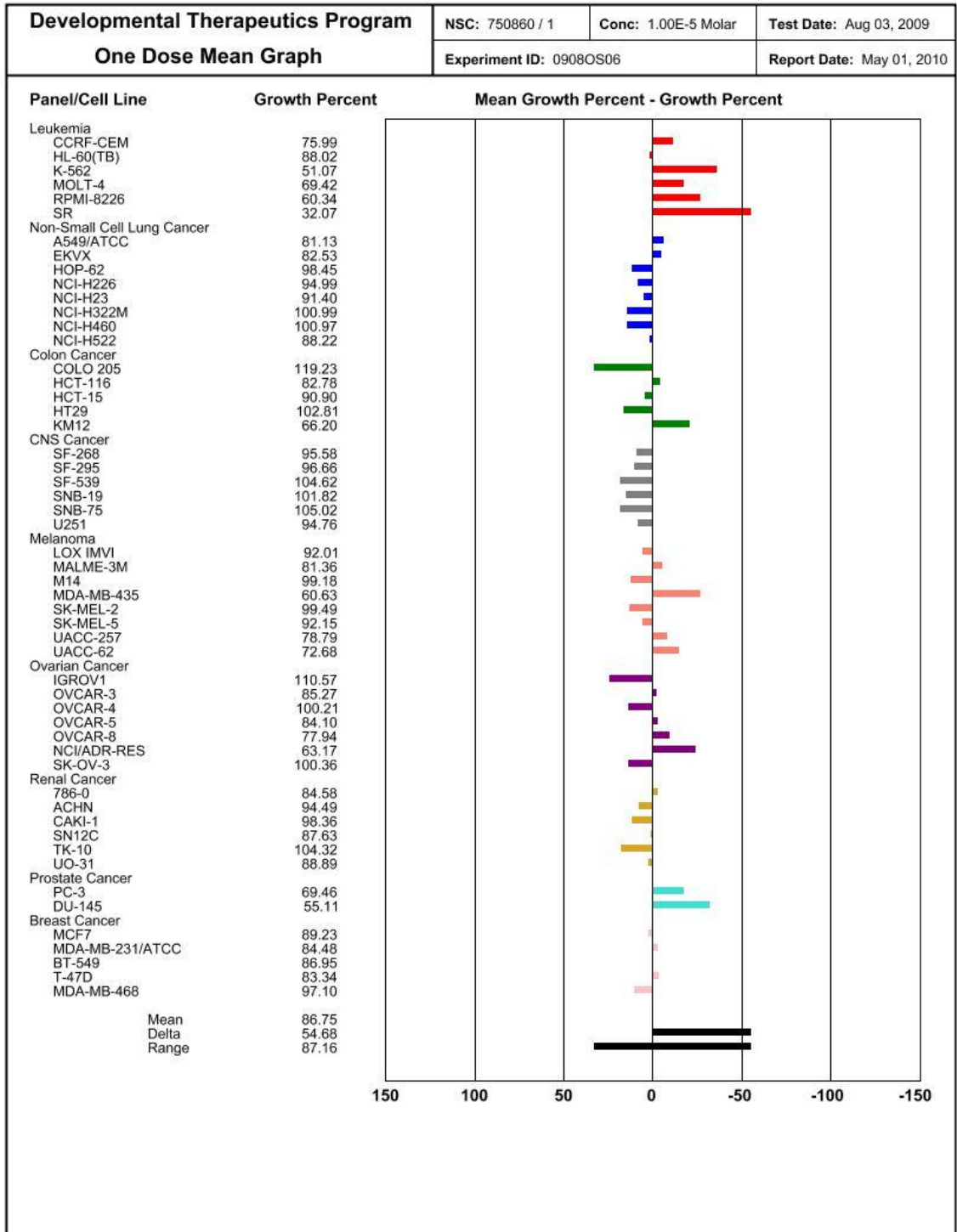


Şekil 4-77: Bileşik 2'nin beş doz uygulamalı doz-cevap eğrileri



Şekil 4-78: Bileşik 2'nin beş doz ortalama grafikleri

Tablo 4-10: Bileşik 8'in tek doz ortalama grafiği

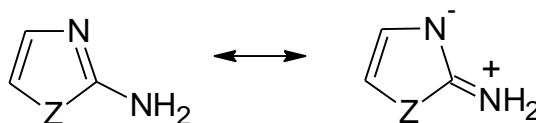


5. TARTIŞMA

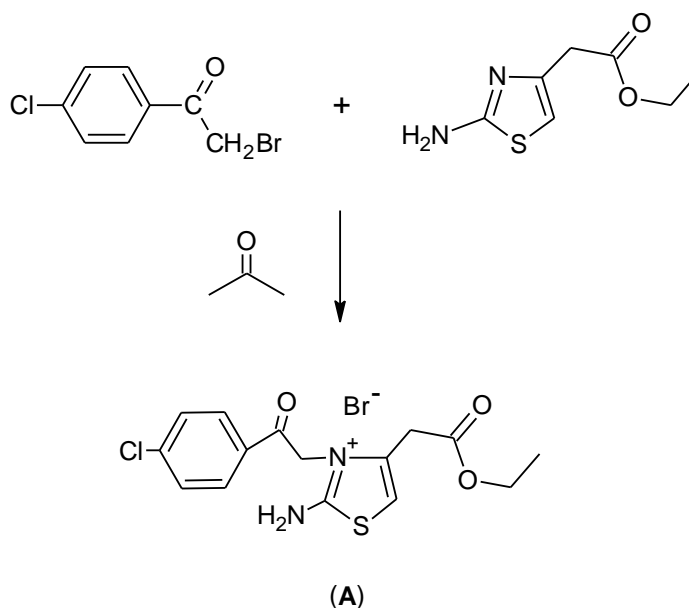
5.1. 2-Amino-3-[(4-klorobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür(A)

İlk defa 1994 yılında Harraga ve ark. tarafından (71), etil 2-aminotiyazol-4-asetat'ın p-klorofenaçilbromür (α -bromo-4-kloroasetofenon) ile aseton içerisinde oda sıcaklığında 24 saat muamele edilmesi sonucu elde edilmiştir.

Literatürde $C=N^+$ e göre α veya γ konumunda amino grubu taşıyan aminoazollerde, kanonik formların piridin tipi azot atomunun elektrofilik ajanlara karşı reaktivitesini artırırken, amino grubununkini azalttığı ve bu yüzden protonların, alkilleyici ajanların ve metal iyonlarının genellikle aminoazollerle halka içi azot üzerinden reaksiyona girdiği bildirilmiştir (188).



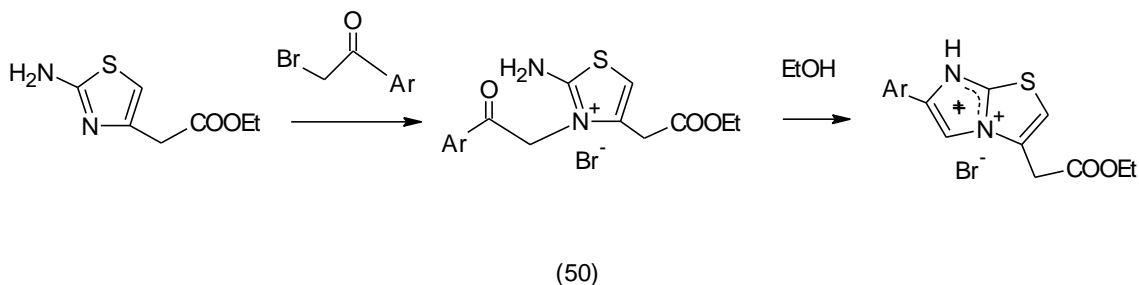
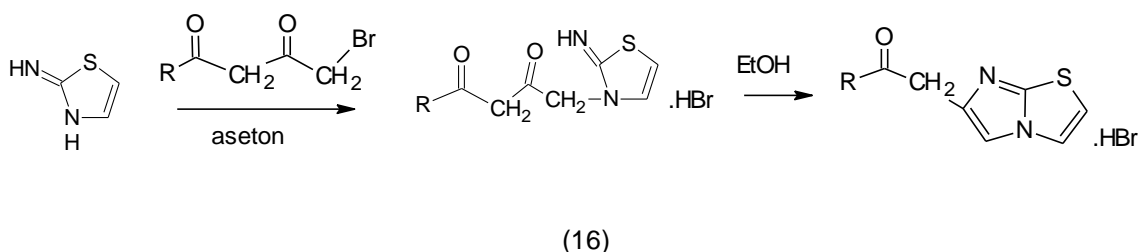
Bu çalışmada kullanılan 2-amino-3-[(4-klorobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (A) literatürde bildirilen yöntemle göre % 59 verimle kazanılmıştır.



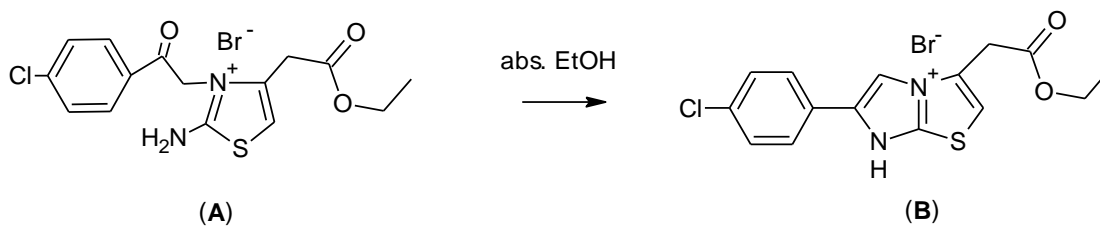
5.2. Etil [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (B)

Yine ilk defa Harraga ve ark. tarafından yürütülen aynı çalışmada (71), madde (A)'nın kaynar etanol içinde 5-20 dakika ısıtılması sonucu % 88 verimle elde edildiği bildirilmiştir.

Literatürde yer alan heterosiklik aromatik aminler ile α -haloketonların muamelesi sonucu gerçekleşen bazı siklizasyon reaksiyonları incelendiğinde, halojenin bağlı olduğu karbon atomunun heterosiklik aromatik aminin halka içi azotu ile, karbonil karbonunun ise primer amin azotu ile bağlandığının bildirildiği görülmektedir (11, 16, 19, 20, 50, 71, 189).



Bu çalışmada su banyosunda geri çeviren soğutucu altında madde (A)'nın absölu etanol içinde 20 dakika ısıtılması ile hazırlanan etil [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (B) % 91 verimle kazanılmıştır.

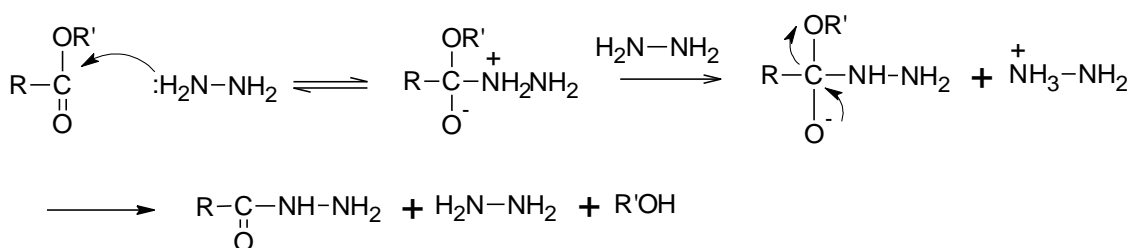


5.3. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazid (C)

[6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazid (C), ilk kez Harraga ve ark. tarafından (71), madde (B)'nin hidrazin hidrat ile su banyosunda geri çeviren soğutucu altında muamele edilmesi sonucu % 86 verimle sentez edilmiştir.

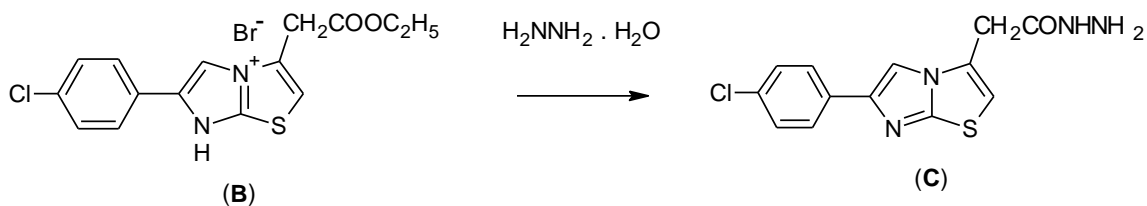
Literatürde amin grubu taşıyan yapıların açılasyon mekanizmasının tam olarak belli olmadığı ve reaksiyonun normal koşullar altında proton transferi ile başlayacağı bildirilmektedir (190).

Ester ile hidrazinin reaksiyona girmesi, hidrazinin karbonil grubuna atak yapması ile başlar. Hidrazin en az iki ekivalan mol kullanılır. Bir molü nükleofil olarak atak yaparken diğer molü proton transferi sırasında baz olarak görev yapar (190, 191).



Hidrazid oluşumu sonucu, karbonil grubuna komşu azot ile birlikte diğer azotun da nükleofililiği azalır ve diaçilhidrazin oluşumu güçleşir. Diaçilhidrazin ancak çok uzun süreli ısıtımlarda veya daha şiddetli şartlar uygulandığında görülür. Ortamda hidrazin fazlası bulundurularak diaçilhidrazin (sekonder hidrazid) oluşumu tamamen engellenebilir. Reaksiyon, çözücüsüz olarak ya da etanol, dimetilformamid ve diğer organik çözücüler içinde yürütülebilir. Esterin aktivitesine bağlı olarak reaksiyon, oda sıcaklığında kendiliğinden veya uygun bir süre ısı uygulanarak gerçekleştirilebilir.

Bu çalışmada arilidenhidrazidlerin eldesi için kullanılan madde (C) literatürde bildirilen yöntemle göre 5 saat ısıtılarak % 96 verimle kazanılmıştır.



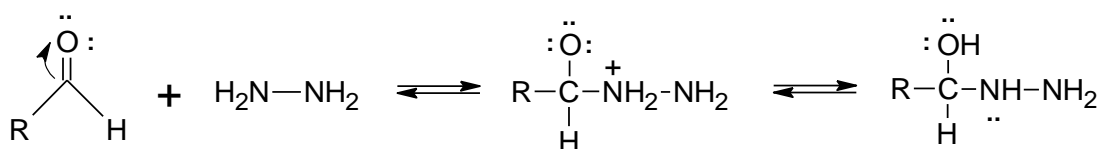
5.4. [6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid arilidenhidrazidler

(1-10)

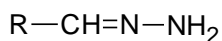
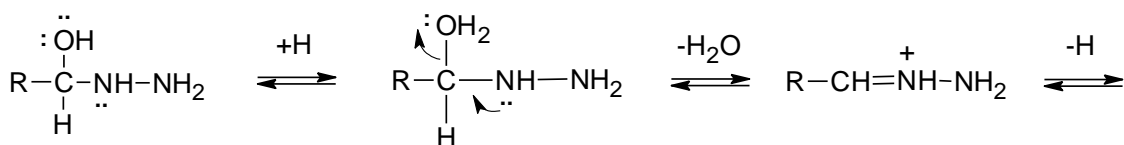
Aldehit veya ketonlar ile hidrazin gibi azota bağlı bir elektronegatif grup taşıyan bileşiklerin reaksiyonu sonucu imin-tipi ürünler olan hidrazonlar elde edilir (192, 193).

İmin yapısının oluşum mekanizması iki basamakta yürür. İlk basamakta, nükleofilik azot atomu kısmi pozitif yük taşıyan karbonil karbonuna katılır, ardından azot bir proton kaybeder ve oksijene bir proton bağlanır, ikinci basamakta ise protonlanmış olan OH grubunun su kaybetmesi ile son ürün oluşur (194, 195).

Basamak 1 (katılma):

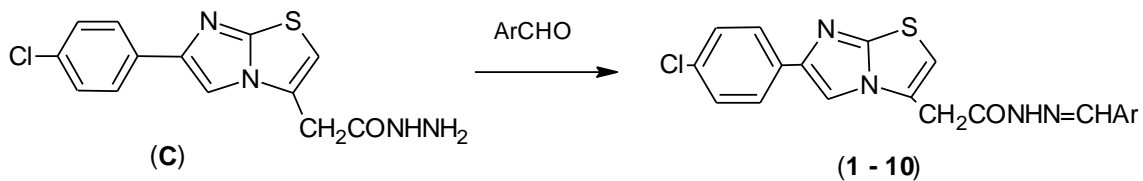


Basamak 2 (ayrılma):



Reaksiyon sırasında ortamın asitliğinin yüksek olması, 2. basamağın daha hızlı fakat 1. basamağın daha yavaş yürümesine, buna karşılık asitliğin az olması 1. basamağın daha hızlı fakat 2. basamağın daha yavaş yürümesine neden olur. En uygun pH=3-4 olmasıdır (196).

Bu çalışmada ilk kez sentezi bildirilen arilidenhidrazid yapısındaki on yeni bileşik (1-10), literatür yöntemine göre hazırlanan [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazid (C)'in, benzaldehid, 2-hidroksibenzaldehid, 4-hidroksibenzaldehid, 4-metoksibenzaldehid, 4-nitrobenzaldehyd, 4-dimetilamino-benzaldehid, 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid, 2,5-dimetoksibenzaldehid, 2,4-diklorobenzaldehid ve 5-nitro-2-furfural diasetat ile etanol içerisinde geri çeviren soğutucu altında 5 saat süre ile ayrı ayrı reaksiyona sokulması sonucu kazanılmıştır (Tablo 5-1).

Tablo 5-1: Arilidenhidrazidlerin (1-10) bazı fiziksel özellikleri ve verimleri

Bileşik	Kapalı Formül (M.A.)	Verim (%)	E. d. (°C)	Elementel Analiz Hesaplanan/Bulunan		
				% C	% H	% N
1	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₄ OS.H ₂ O (412,89)	65,55	264,6-266,5	58,18	4,15	13,57
				57,93	3,74	13,29
2	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ S (410,88)	85,42	256,7-258,0	58,46	3,68	13,64
				58,30	3,82	13,44
3	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ S (410,88)	74,92	276,6-277,6	58,46	3,68	13,64
				58,05	3,78	13,74
4	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S (424,90)	87,68	238,5-239,6	59,36	4,03	13,19
				59,25	3,94	13,18
5	C ₂₀ H ₁₄ ClN ₅ O ₃ S (439,88)	86,03	260,0-261,0	54,61	3,21	15,92
				54,98	3,39	15,89
6	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₅ OS (437,95)	88,20	257,0-259,0	60,34	4,60	15,99
				60,35	4,46	15,75
7	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₄ O ₃ S (440,90)	82,27	255,5-256,8	57,21	3,89	12,71
				56,98	4,27	12,83
8	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₄ O ₃ S (454,93)	89,65	240,0-242,0	58,08	4,21	12,32
				57,72	4,21	12,31
9	C ₂₀ H ₁₃ Cl ₃ N ₄ OS (463,77)	90,90	254,0-255,0	51,80	2,83	12,08
				51,69	3,25	12,31
10	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₅ O ₄ S (429,84)	41,06	254,1-256,1	50,30	2,81	16,29
				50,09	3,13	16,54

5.5. Spektral Bulguların Değerlendirilmesi

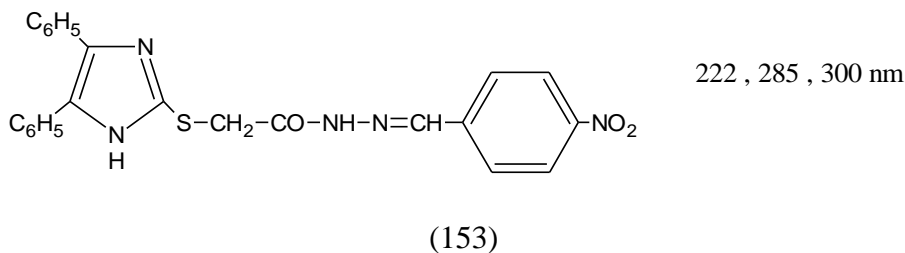
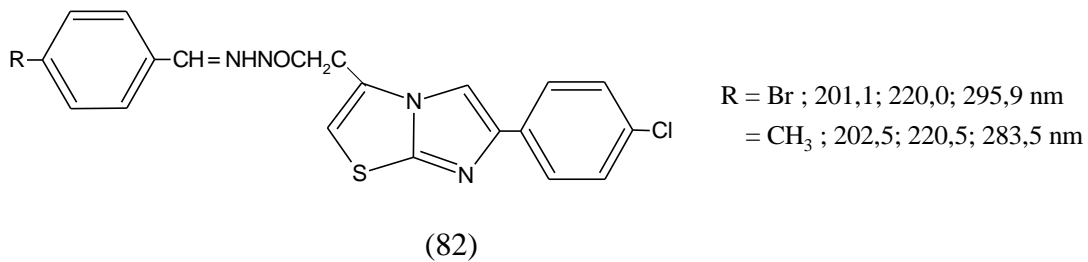
5.5.1. UV Bulgularının Tartışılması

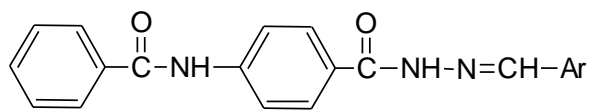
Arilidenhidrazid yapısındaki bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazid (**C**)'in etanol içerisinde alınan UV spektrumunda 231 nm'de bir omuz, 208 ve 260 nm'lerde de birer maksimum gözlenmektedir.

Bu çalışmada elde edilen **1-10** bileşiklerinin etanol içerisinde alınan UV spektrumlarında ise yapıya katılan C=N kromofor grubuna ve hidrazid grubuna bağlanan ariliden artığına bağlı olarak izlenen absorpsiyon maksimumları ve omuzlar Tablo 5-2'de verilmiştir.

Alkali ve asid etkisiyle maksimum absorpsiyonların değişimini izlemek üzere bileşiklerin etanollü çözeltilerini içeren küvetlere 1-2 damla 0,1N NaOH ilave edildikten sonra spektrumlar kaydedilmiş, ardından alkali içeren aynı küvetlere 3-4 damla 0,1N HCl edilerek spektrumlar tekrar alınmış ve spektrumlardaki maksimumların hemen hemen etanollü çözeltideki değerlerine ulaşılmıştır.

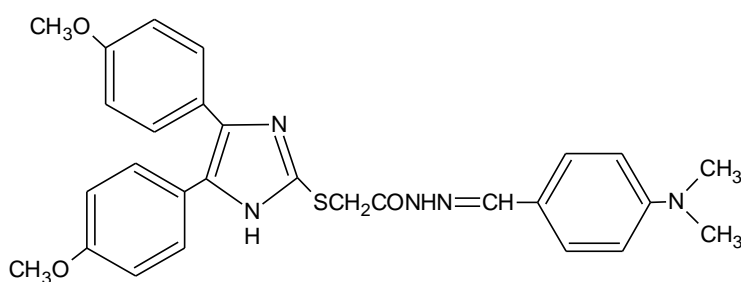
Literatürde imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve/veya hidrazid-hidrazon yapısı taşıyan bazı bileşikler için verilen λ maksimum değerleri aşağıda görülmektedir.





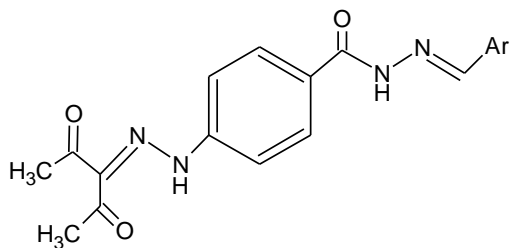
Ar = C₆H₅ ; 202,3; 219,2; 309,2 nm
 = C₆H₄OH(4-); 202,3; 220,2; 321,6 nm
 = C₆H₄NO₂(4-); 334,6; 202,1 nm
 = C₆H₃(Cl)₂(2,4-); 202,0; 301,1 nm

(155)



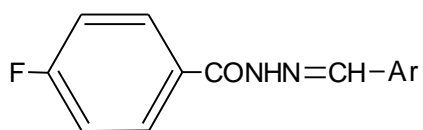
237 , 304 , 348 nm

(164)



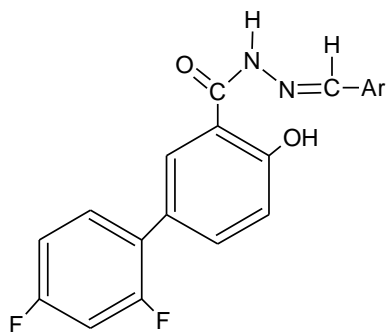
Ar = C₆H₅ ; 290, 369 nm
 = C₆H₄OH(4-); 240, 275, 372 nm
 = C₆H₄NO₂(4-); 236, 265, 372 nm
 = C₆H₃(OCH₃)(OH)(3,4-); 237, 293, 372 nm
 = 5-nitro-2-furil ; 303, 380 nm

(166)



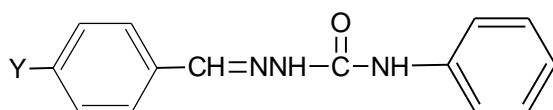
Ar = 5-nitro-2-furil; 202 , 276 , 359 nm
 = C₆H₄NO₂ (4-); 204, 329 nm

(170)



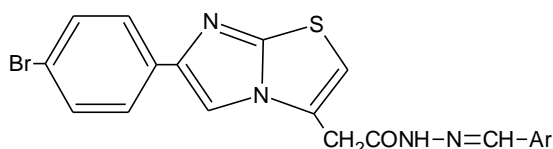
R = C₆H₅ ; 205, 221, 251, 296, 305, 331 nm
 = C₆H₄OH(2-) ; 202, 237, 287, 298, 328, 358, 367 nm
 = C₆H₄OH(4-) ; 204, 229, 256, 326 nm
 = C₆H₃(OCH₃)(OH)(3,4-) ; 231, 289, 300, 328, 351 nm
 = C₆H₃(Cl)₂(2,4-) ; 195, 213, 229, 234, 305, 386 nm
 = 5-nitro-2-furil ; 205, 251, 280, 369 nm

(172)



Y = H ; 293,7 nm
 = CH₃O ; 293,1 nm
 = NO₂ ; 341,3 nm
 = N(CH₃)₂ ; 340,9 nm

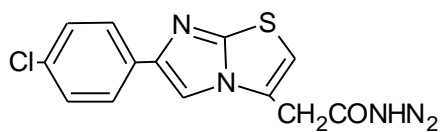
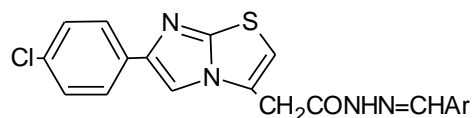
(197)



Ar = C₆H₅ ; 206, 276 nm
 = C₆H₄OH(2-) ; 201, 280, 322 nm
 = C₆H₄OH(4-) ; 200, 224*, 289 nm
 = C₆H₄OCH₃(4-) ; 201, 223*, 290 nm
 = C₆H₄NO₂(4-) ; 206, 262 nm
 = C₆H₄N(CH₃)₂(4-) ; 201, 257*, 347 nm
 = C₆H₃(OCH₃)(OH)(3,4-) ; 207, 228*, 283, 318 nm
 = C₆H₃(OCH₃)₂(2,5-) ; 203, 273, 345 nm
 = C₆H₃(Cl)₂(2,4-) ; 206, 223*, 286 nm
 = 5-nitro-2-furil ; 206, 261 nm

(198)

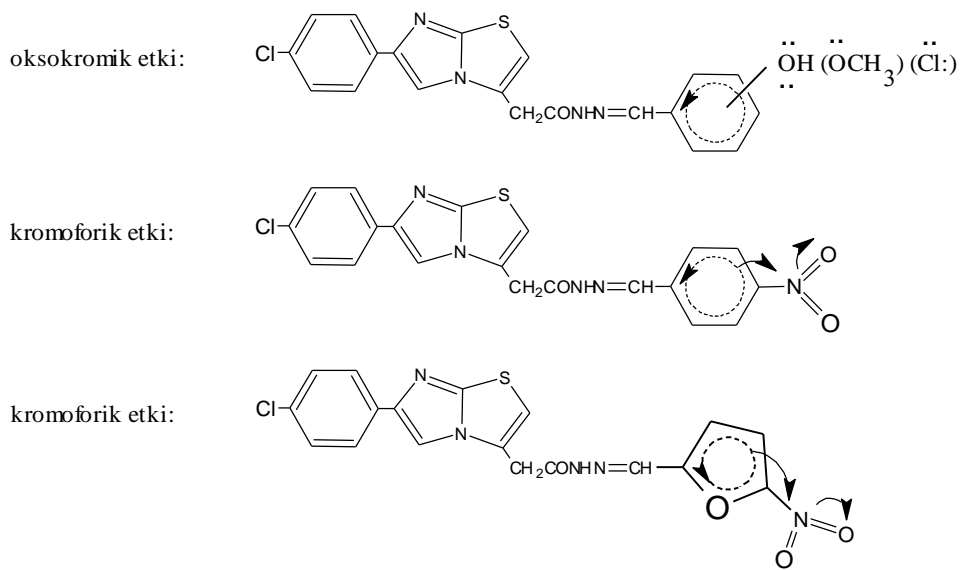
* omuz

Tablo 5-2: Hidrazid (C) ve Arilidenhidrazid Türevlerinin (1-10) UV Karakteristikleri**(C)****(1 - 10)**

Bileşik	Ar	EtOH λ_{maks} nm(ϵ)	EtOH + 0.1 N NaOH λ_{maks} nm(ϵ)	EtOH + 0.1 N HCl λ_{maks} nm(ϵ)
C	-	260,0 (23100) 231,0* (14940) 208,0 (7240)	257,4 (25616)	259,2 (22701) 208,2 (5798)
1	C ₆ H ₅	276,6 (40470) 226,4 (22053)	278,2 (31988)	276,6 (38653)
2	C ₆ H ₄ OH(2-)	322,8 (9613) 290,6* (26785) 279,0 (31437) 228,0 (23374)	344,6 (8877) 331,0* (8760) 257,4 (27134)	322,8* (9032) 291,2* (25157) 279,2 (30390)
3	C ₆ H ₄ OH(4-)	283,6 (38253) 228,0 (37801)	343,0 (28762) 251,2 (31350)	281,2 (35295)
4	C ₆ H ₄ OCH ₃ (4-)	289,6 (43979) 228,0 (36033)	284,2 (38073)	289,4 (40240)
5	C ₆ H ₄ NO ₂ (4-)	321,0* (25013) 258,0 (35406) 232,8 (32431)	320,6* (9531) 256,6 (38727)	320,8* (24711) 257,6 (33034)
6	C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ (4-)	346,0 (27780) 255,2 (23401)	342,2 (25290) 259,0 (22327)	3470 (25290) 251,2 (22413)
7	C ₆ H ₃ (OCH ₃)(OH)(3,4-)	317,4* (23148) 282,4 (29635) 230,4 (25735)	348,4 (18485) 255,6 (28999) 227,4* (17552)	317,8 (20689) 280,8 (27176)
8	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ (2,5-)	344,8 *(9322) 270,2 (30284) 229,2 (18554)	344,8 (13559) 264,6 (25289)	345,8 (9099) 276,0 (28589)
9	C ₆ H ₃ (Cl) ₂ (2,4-)	319,2* (11367) 286,2 (30100) 231,0 (16051)	321,0* (15005) 252,6 (20552)	318,0* (11004) 286,0 (28145)
10		348,6 (16893) 259,6 (39632) 232,8* (24501)	264,2 (32411)	350,0 (17194) 260,0 (37096)

* omuz

Bu çalışmada elde edilen hidrazid-hidrazon yapısındaki bileşiklerin (**1-10**), ariliden artığına OH, OCH₃, N(CH₃)₂, Cl gibi oksokromik grup ya da grupları (madde **2-4**, **6-9**) veya NO₂ gibi kromoforik grup taşıyan türevlerin (madde **5**, **10**) madde **1** ile kıyaslandığında batokromik kaymalar gösterdiği görülmektedir. Benzen halkasına bağlı heteroatomun ortaklanmamış elektron çiftinin veya çiftlerinin halkanın π elektronları mezomerisine katılarak daha uzun dalga boylarına kaymaya neden olacağı da literatür bilgisi ile desteklenmektedir (199, 200).

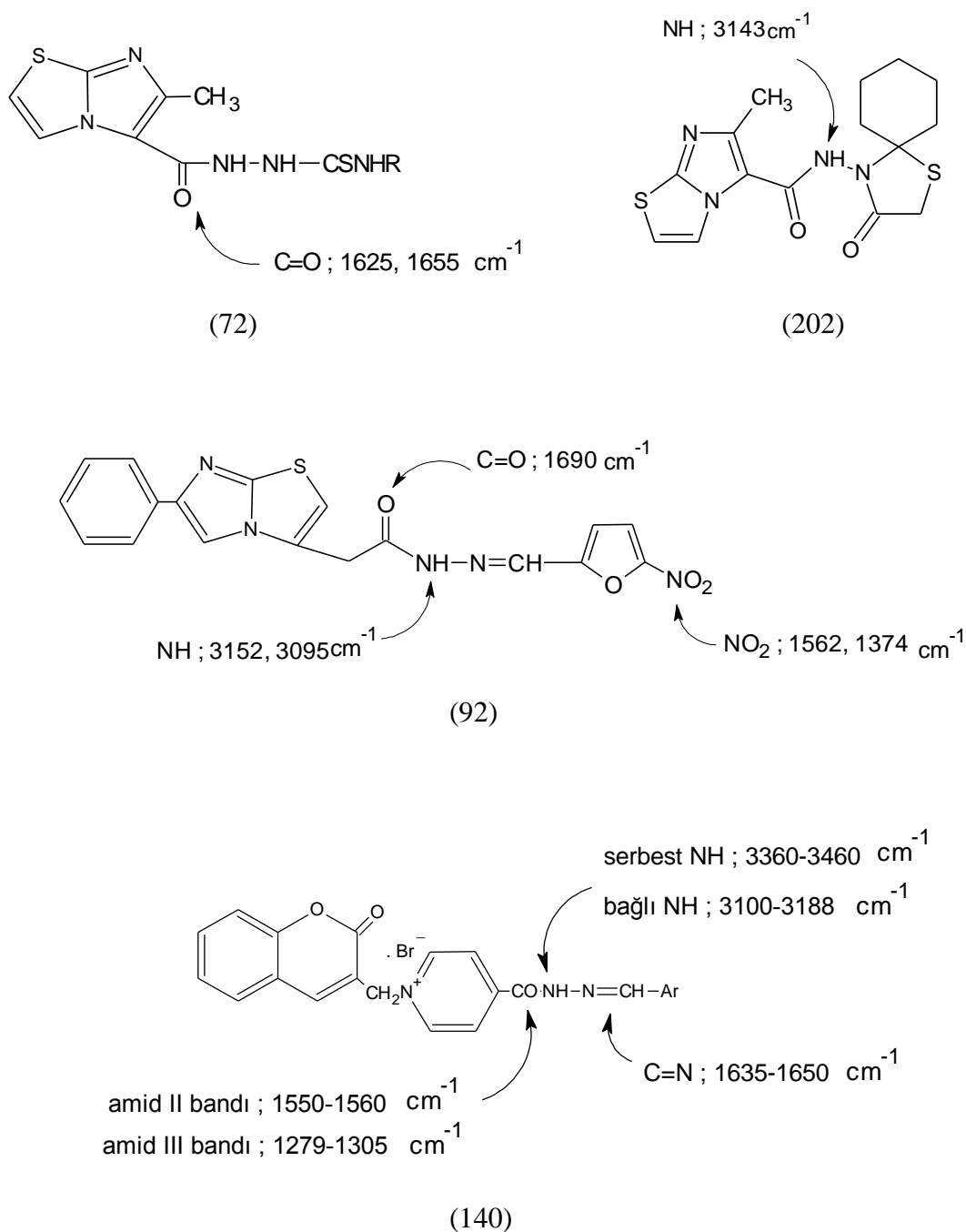


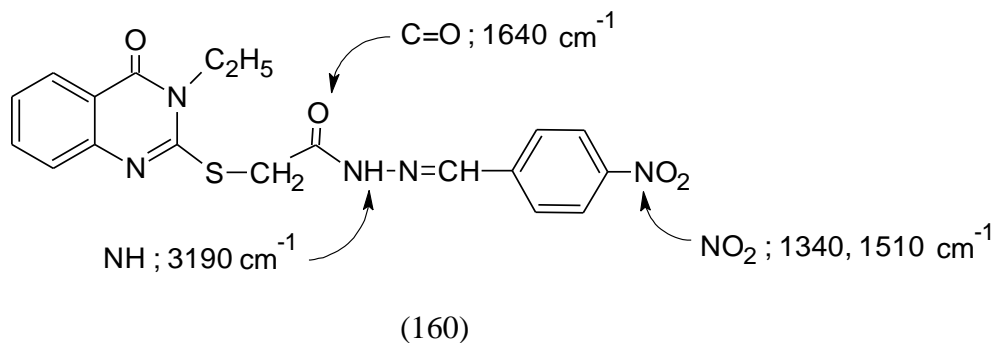
Fenol fonksiyonel grubunu içeren **2**, **3** ve **7** numaralı bileşiklerin alkali ilavesi sonrası alınan spektrumlarında batokromik kaymalar izlenmiş ve bu durumun fenolün fenolat anyonu haline geçişi ve böylece oksijen üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftinin çok kolaylıkla halka mezomerisine katılmasından ileri geldiği literatür verileri ile de doğrulanmıştır (199, 201).

Ariliden artığının 4-nitrobenziliden olduğu madde **5** ile, ariliden artığının 5-nitro-2-furfuliliden olduğu madde **10**'un λ maksimumları kıyaslandığında; her iki türevin de NO₂ kromofor grubu taşıması ve aralarındaki tek farkın elektron mezomerisine benzen ya da furan halkası olarak katılmalarından dolayı büyük bir fark göstermemektedir.

5.5.2. IR Bulgularının Tartışılması

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapılarını tayin etmek amacıyla IR spektrumları değerlendirilmiş, bunun için literatürde imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve/veya hidrazid-hidrazon yapısı taşıyan benzer bileşiklerin IR bulgularından yararlanılmıştır.





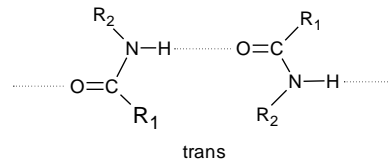
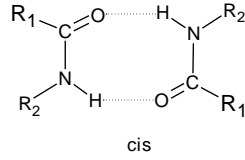
Arilidenhidrazid yapısındaki bileşiklerin (**1-10**) elde edilmesinde başlangıç maddesi olarak kullanılan [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazid (**C**)'in yapısı amid azotuna bağlı bir primer amin grubu olarak ele alındığında hidrazid-hidrazonlardan farklı olarak primer amin grubuna ait 3550-3420 cm^{-1} ve 3450-3320 cm^{-1} civarında izlenmesi beklenen (203) N-H asimetrik ve simetrik gerilme bandlarının aromatik C-H gerilme bandları ile birlikte 3466-3078 cm^{-1} bölgesinde gözlenmesi, primer aminin karakteristik dublet yapısını göstermemesi ve ayrıca 3466 cm^{-1} dışındaki daha düşük frekanstaki bandların çok daha kuvvetli bandlar olarak izlenmeleri molekülün büyük oranda hidrojen bağı yaptığını düşündürmektedir. Hidrazid C=O gerilme bandı (amid I) ise, 1650 cm^{-1} 'de izlenmektedir.

[6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid arilidenhidrazid türevlerinin (**1-10**) KBr içinde alınan IR spektrumlarında ana yapıya ait ortak bandların yanı sıra ariliden grubu ile ilgili özel bandlar, literatür verilerine uygun olarak beklenen bölgelerde izlenmiştir (Tablo 5-3).

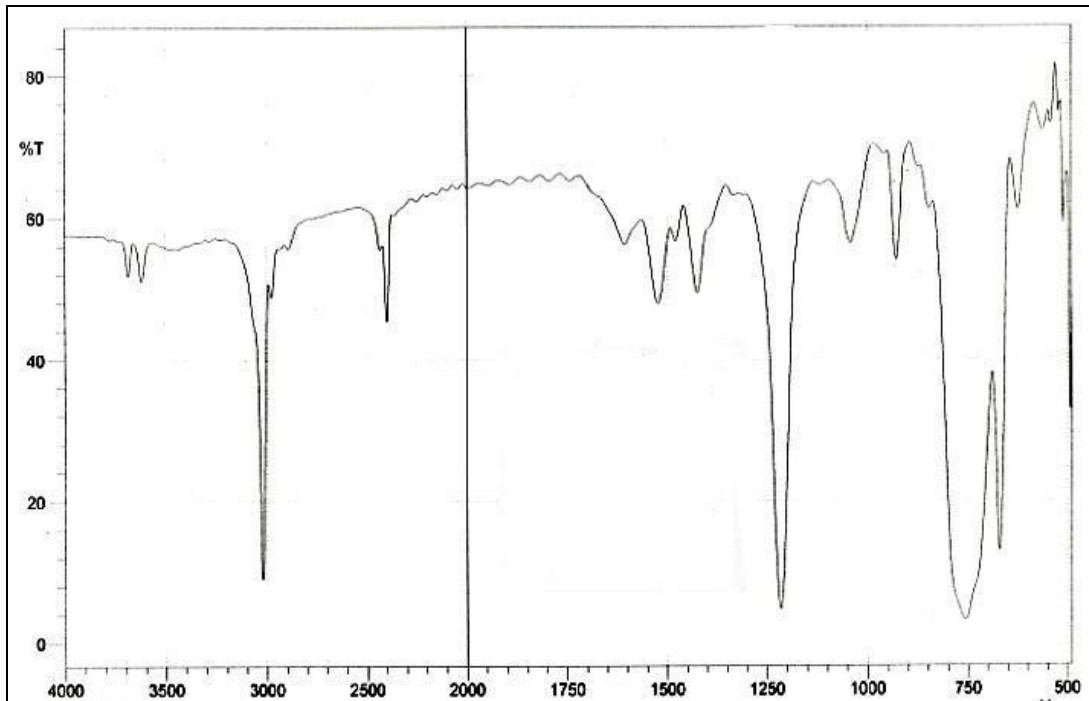
Literatürde sekonder amid yapısına ait N-H gerilme titreşimlerinin 3330-3060 cm^{-1} 'de çoklu bandlar olarak (204) gözlenebildiği belirtildiği gibi, 3440 cm^{-1} 'de ölçüldüğü de bildirilmiştir (205).

Bileşiklerin (**1-10**) N-H gerilme titreşim bandları, aromatik C-H gerilme bandları ile birlikte 3356-3003 cm^{-1} bölgesinde, C=O gerilme bandları (amid I) ise, 1687-1660 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir. Literatürde, N-H gerilme titreşim bandlarının hidrojen bağı oluşturmamış trans ve cis konformasyonlarda sırası ile 3460-3440 cm^{-1} ve 3440-3420 cm^{-1} bölgelerinde izlendiği bildirilmekte, bu değerlerin daha derişik çözeltilerde ve katı fazda artan moleküller arası hidrojen bağı nedeniyle 3330-3270 cm^{-1} (trans) ve 3180-3140 cm^{-1} (cis) değerlerine kayabildiği belirtilmektedir (206).

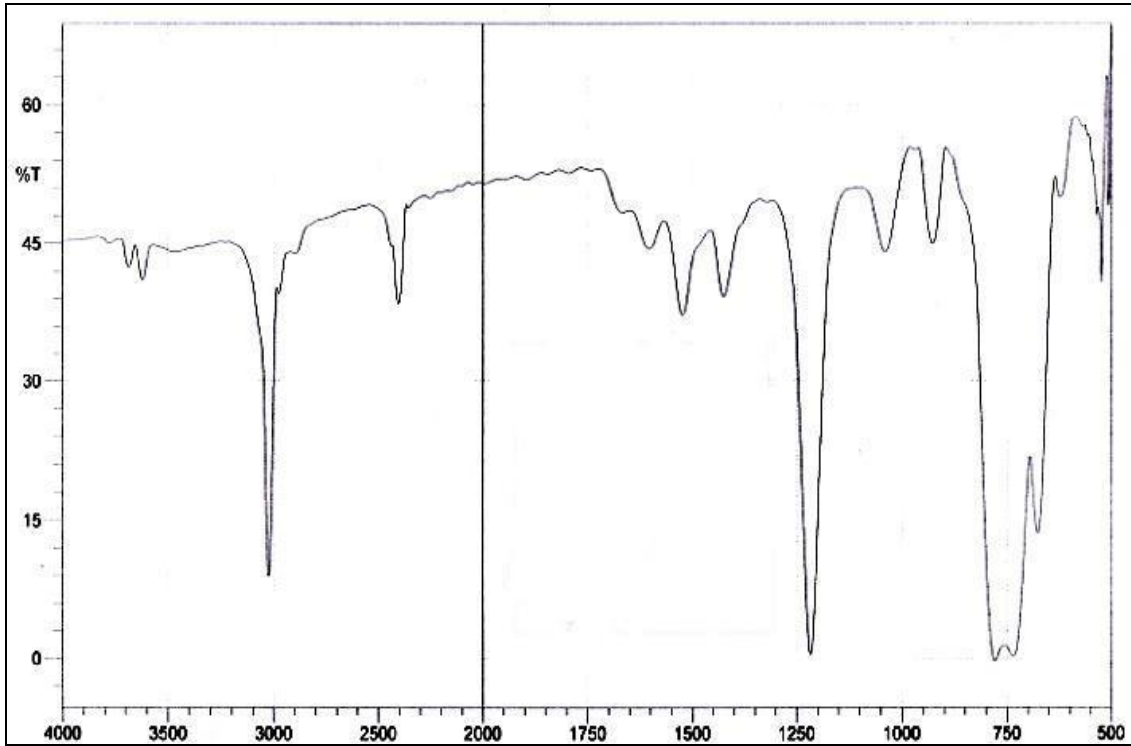
Söz konusu literatür verilerine de dayanarak maddelerin N-H fonksiyonları için saptanan IR değerlerinin bağlı N-H verileri ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.



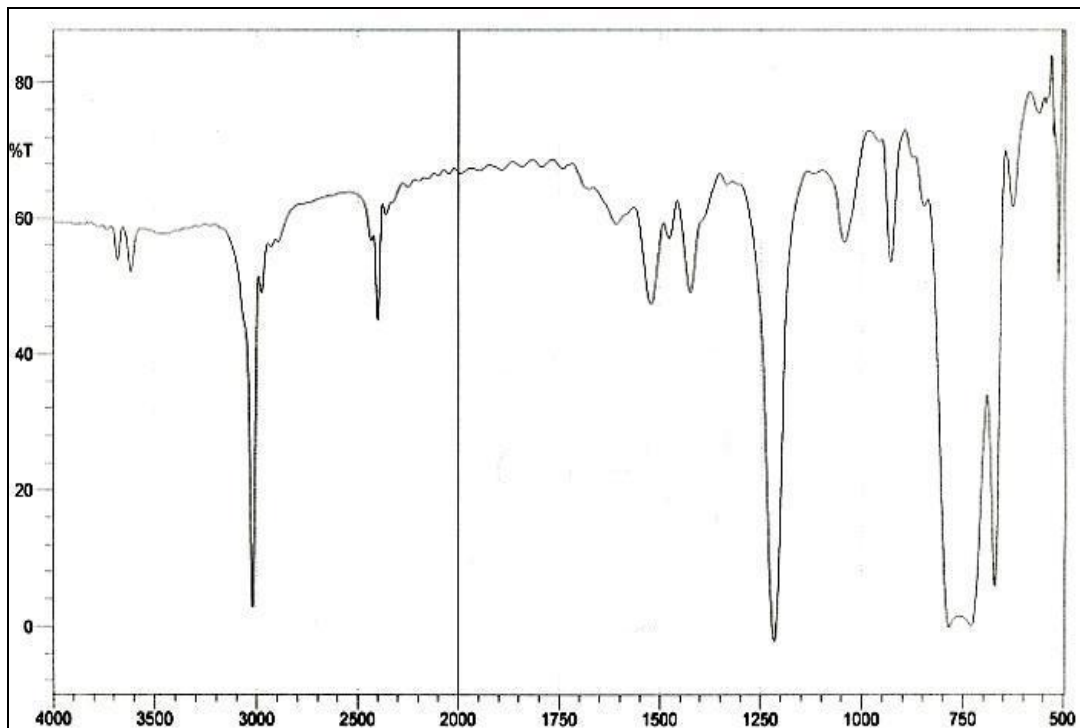
Bileşiklerin (**1-10**) yapısındaki hidrojen bağının türünü saptamak için prototip olarak seçilen **3**, **6** ve **8** numaralı maddelerin kloroform içinde alınan IR spektrumları incelendiğinde her üç maddede de benzer şekilde N-H gerilme bandlarının KBr içinde alınan IR spektrumlarına göre daha yüksek frekansta izlenmeleri, moleküllerde bulunan sekonder amid grubunun trans ve cis konformasyonlarda moleküller arası hidrojen bağı yaptığı görüşünü desteklemektedir (Şekil 5-1, 5-2, 5-3).



Şekil 5-1: Madde 3'ün IR Spektrumu (CHCl₃)



Şekil 5-2: Madde 6'nın IR spektrumu (CHCl_3)



Şekil 5-3: Madde 8'in IR spektrumu (CHCl_3)

1-10 Bileşiklerinde yeni oluşan C=N fonksiyonuna ilişkin bandlar, 1622-1561 cm^{-1} bölgesinde izlenmektedir. Literatürde C=N grubunun IR spektrumlarında gözlenen gerilme frekansları için 1689-1471 cm^{-1} bölgesi verilmekte ve şiddetlerinin değişebilir olmakla birlikte C=C bandlarından daha kuvvetli olduğu bildirilmektedir (207).

O=C-N-H grubundan kaynaklanan ve katı fazda 1570-1515 cm^{-1} 'de beklenen (208) sekonder amidlerin N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı (amid II bandı) ise benzer moleküllerin yer aldığı çalışmalarda verilenlere de uygun olarak (81, 209), imidazotiyazol C=N, C=C ve aromatik C=C gerilme bandları ile birlikte 1607-1492 cm^{-1} bölgesinde saptanmıştır. 1250 cm^{-1} civarında beklenen (208) N-H eğilme ve C-N gerilme titreşimlerinden ileri gelen amid III bandı ise 1285-1238 cm^{-1} 'de izlenmiştir.

Bileşiklerin (**1-10**) tümünde ortak olarak bulunan CH_2 , N=CH ve bazı türevlerde ariliden artığına yer alan OCH_3 gruplarına ait C-H asimetric ve simetric gerilme ve eğilme titreşim bandları sırası ile 2980-2816 ve 1477-1348 cm^{-1} bölgelerinde gözlenmiştir.

Bileşiklerde (**1-10**) ortak olarak yer alan aromatik C-Cl gerilme bandı, literatürde yer alan 1096-1089 cm^{-1} verilerine uygun olarak (210) 1096-1085 cm^{-1} 'de, 860-800 cm^{-1} 'de beklenen benzen 1,4-disübstitüsyonuna ait bandlar ise 843-824 cm^{-1} 'de gözlenmiştir.

Spektrumlarda **1-10** bileşiklerine ait ortak bandların yanı sıra benziliden artığına bulunan sübstitüentlere (madde **2-9**) ve 5-nitrofurfuriliden grubuna (madde **10**) ait bandlar da gözlenmektedir.

Benziliden artığı üzerinde O-H sübstitüenti taşıyan **2**, **3** ve **7** maddelerinde O-H gerilme bandları, intermoleküler hidrojen bağı oluşturmuş OH için bildirilen 3550-3450 cm^{-1} (dimer) ve 3400-3230 cm^{-1} (polimer) ile intramoleküler hidrojen bağı oluşturmuş OH için bildirilen 3600-3436 cm^{-1} verilerine uygun olarak (211), 3507-3064 cm^{-1} bölgesinde N-H eğilme ve aromatik C-H gerilme bandları ile birlikte izlenirken, fenol C-O gerilme ve O-H eğilme kombinasyon bandları ise beklenen 1390-1330 cm^{-1} ve 1260-1180 cm^{-1} bölgelerine uygun olarak (211) 1347-1346 cm^{-1} ve 1241-1227 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

Benziliden artığı üzerinde eter grubu taşıyan **4**, **7** ve **8** maddelerinin spektrumlarında $1275-1200\text{ cm}^{-1}$ ve $1075-1020\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde beklenen aril alkil eterlere ait C-O-C asimetric ve simetric gerilme bandları $1269-1217\text{ cm}^{-1}$ ve $1050-1026\text{ cm}^{-1}$ 'de saptanmıştır.

Benziliden artığında NO_2 grubu taşıyan madde **5** ile ariliden artığının 5-nitro-2-furfuriliden olduğu madde **10**'da NO_2 grubunun asimetric ve simetric gerilme bandları sırası ile literatürde bildirilen (212) 1510 cm^{-1} ve 1340 cm^{-1} değerlerine uygun olarak $1525, 1346\text{ cm}^{-1}$ (madde **5**) ve $1510, 1350\text{ cm}^{-1}$ (madde **10**)'de tespit edilmiştir.

Benziliden grubundaki süstitüsyon durumunu belirleyen bandlar da beklenen frekanslarda izlenmiştir (213, 214). Bütün türevlerde ortak olarak bulunan 1,4-disüstitüe benzene ait bandlara ilaveten madde **1**'de monosüstitüe benzene ait bandlar 756 cm^{-1} ve 691 cm^{-1} 'de, madde **2**'de 1,2-disüstitüe benzene ait band 753 cm^{-1} 'de, madde **7**, **8** ve **9**'da 1,2,4-trisüstitüe benzene ait bandlar ise sırası ile $756, 809$ ve 747 cm^{-1} bölgelerinde saptanmıştır.

Tablo 5-3: Hidrazid (C) ve Arilidenhidrazid Türevlerinin (1-10) IR Bulguları

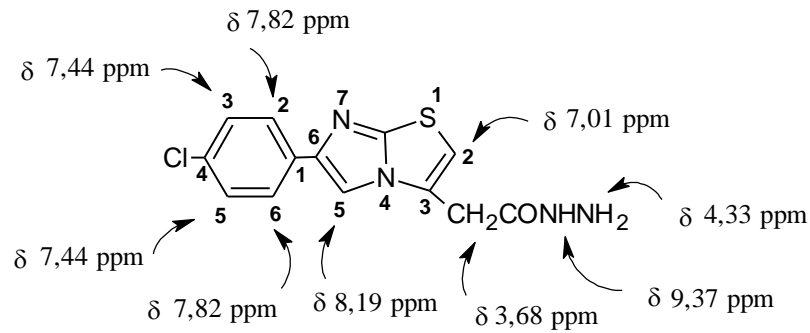
Band	(C)	1	2*	3*	4
N-H ve aromatik C-H g.b. (* O-H g.b.)	3466, 3322 3275, 3140 3117, 3078	3151 3105 3074	3138 3107 3065	3149 3126 3067	3212, 3138, 3112, 3082, 3061
Alifatik C-H g.b.	2906	2965 2885	2970 2920	2954	2963, 2888 2838
Amid I C=O g.b.	1650	1685	1685	1667	1660
Hidrazon C=N g.b.	-	1613	1622	1607	1608
İmid.tiy. C=N, C=C, Arom. C=C g.b. ve Amid II N-H e.b. ve C-N g.b.	1592 1550 1534	1600, 1570 1542 1492	1607 1575 1542	1577 1536 1505	1559 1531 1511
Alifatik C-H e.b.	1463 1354	1470 1390	1469 1378	1469 1367	1470 1366
Amid III N-H e.b. ve C-N g.b.	1261	1260	1272	1283	1255
Aromatik C-Cl g.b.	1091	1093	1093	1093	1086
Aromatik Sübs.	842 (1,4-)	827 (1,4-) 756, 691 (mono)	834 (1,4-) 753 (1,2-)	835 (1,4-)	832 (1,4-)
Özel Bandlar		3435 (kristal suyu O-H g.b.)	1347 1240 (fenol C-O g. ve O-H e. komb. bandları)	1227 (fenol C-O g. ve O-H e. komb. bandları)	1217 1026 (C-O asim. ve sim. g.b.)

Tablo 5-3'ün devamı

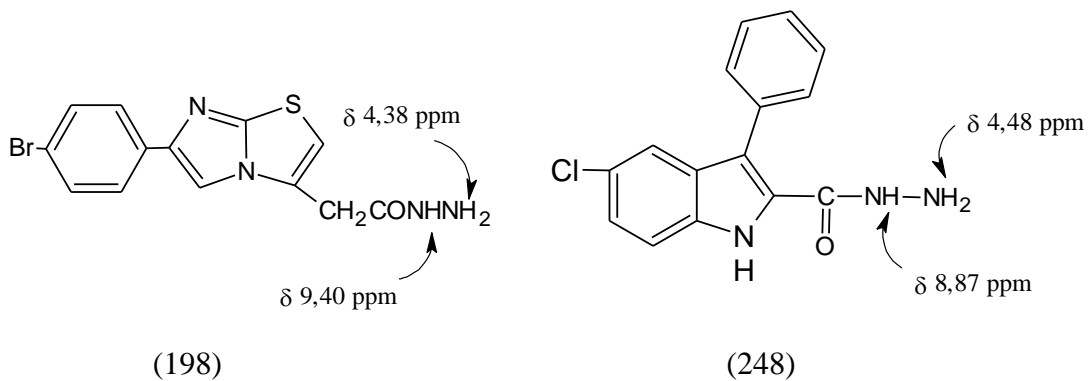
Band	5	6	7*	8	9	10**
N-H ve Aromatik C-H g.b. (* O-H g.b.)	3356, 3206 3146, 3108 3079	3149 3120 3090	3507 3187 3137 3064	3172, 3142 3098 3003	3135 3104 3069	3203, 3147 3119, 3065 3027
Alifatik C-H g.b.	2936 2887 2816	2980 2935 2892	2944 2825	2934 2897 2831	2923 2822	2860
Amid I C=O g.b.	1682	1674	1683	1671	1687	1670
Hidrazon C=N g.b.	1608	1613	1601	1599	1594	1561
İmid.tiy. C=N, C=C, Arom. C=C g.b. ve Amid II N-H e.b. ve C-N g.b.	1597 1580	1600 1552 1529	1588 1541 1506	1578 1534 1495	1569 1541	1534
Alifatik C-H e.b.	1467 1384	1467 1388 1362	1468 1429 1380	1469 1400 1348	1467 1375	1477 1391
Amid III N-H e.b. ve C-N g.b. (**C-O asim. ve sim. g.b.)	1246	1259	1285	1281 1261	1238	1266 1250 1021
Aromatik C-Cl g.b.	1092	1085	1089	1090	1096	1087
Aromatik Sübs.	835 (1,4-)	837 (1,4-)	832 (1,4-) 756 (1,2,4-)	843 (1,4-) 809 (1,2,4-)	830 (1,4-) 747 (1,2,4)	824 (1,4-)
Özel Bandlar	1525, 1346 (NO ₂ asim. ve sim. g.b.)		1346, 1241 (fenol C-O g. ve O-H e. komb. bandları) 1269, 1031 (C-O asim. ve sim. g.b.)	1223, 1050 (C-O asim. ve sim. g.b.)		1510, 1350 (NO ₂ asim. ve sim. g.b.)

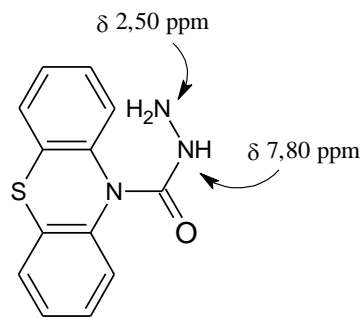
5.5.3. ¹H-NMR Bulgularının Tartışılması

[6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid arilidenhidrazid yapısındaki bileşiklerin (**1-10**) elde edilmesi sırasında son basamakta başlangıç maddesi olarak kullanılan [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazid (**C**)'in DMSO-*d*₆ içindeki ¹H-NMR (500 MHz) spektrumu incelendiğinde, NH₂ grubuna ait pik δ 4,33 ppm'de yaygın singlet olarak, karboksamid grubunun NH piki de δ 9,37 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir.

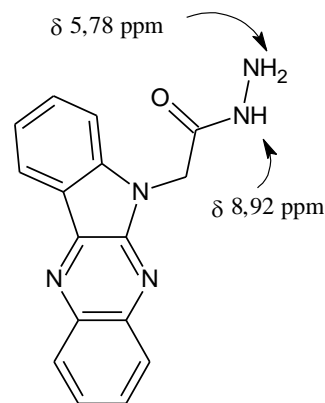


Literatürde yapısında karbohidrazid artığı taşıyan bazı bileşikler incelendiğinde NH₂ grubuna ait pikin δ 2,50–5,78 ppm aralığında, karboksamid grubunun NH pikinin de δ 7,80-9,40 ppm aralığında saptandığı bildirilmektedir (198, 209, 215, 216).





(215)

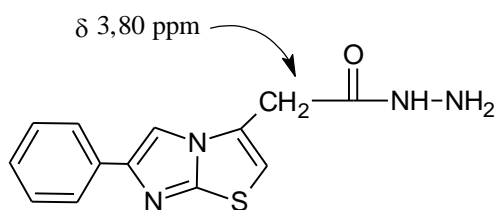


(216)

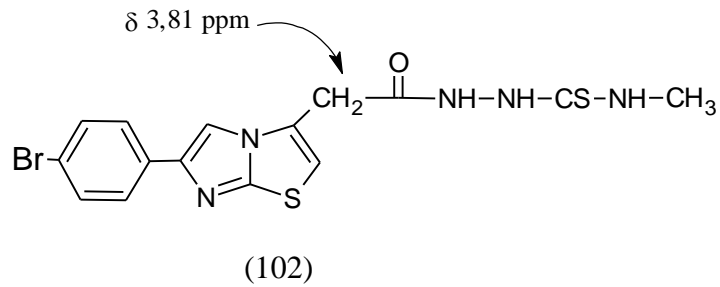
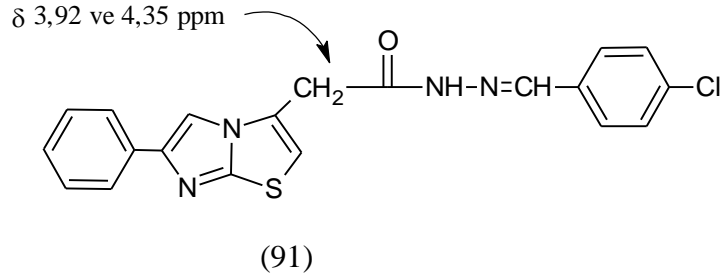
Bileşiklere (**1-10**) ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında, hidrazid (**C**)'in spektrumunda gözlenen δ 4,33 ppm'deki yaygın singletin ortadan kalkması, buna karşılık $\text{N}=\text{CH}$ grubuna ait piklerin ve ayrıca ariliden artıklarına ait özel piklerin spektrumlarda gözlenmesi arilidenhidrazid yapısındaki bileşiklerin (**1-10**) oluştuğuna kanıt oluşturmaktadır.

Tez çalışması kapsamında sentezlenen maddelerin (**1-10**) spektrumlarında ortak olarak yer alan piklerin kimyasal kayma değerleri incelendiğinde; tetrametilsilan'a (TMS) en yakın olarak, CH_2CO protonlarına ait δ 3,85-3,97 ve δ 4,27-4,39 ppm'lerde ve integral değerleri toplamı 2H'e denk olan iki singlet gözlenmiştir.

Asetamid artığı taşıyan imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşiklerin elde dildiği bazı çalışmalar incelendiğinde metilen ($-\text{CH}_2-$) protonlarına ait pikleri; Harraga ve ark. δ 3,80 ppm'de (71), Ulusoy ve ark. δ 3,81 ve δ 3,88 ppm'lerde (102), Palagiano ve ark. ise δ 3,73 ppm'de singlet olarak, Çapan ve ark. δ 3,92-3,93 ve δ 4,35 ppm'lerde iki singlet şeklinde (91), Ulusoy bir başka çalışmasında 3,86-4,26 ppm aralığında iki singlet olarak (103), yine Ulusoy ve ark. δ 3,91-3,98 ve δ 4,25-4,34 ppm'lerde iki singlet olarak (92) tespit ettiklerini bildirmişlerdir.



(71)

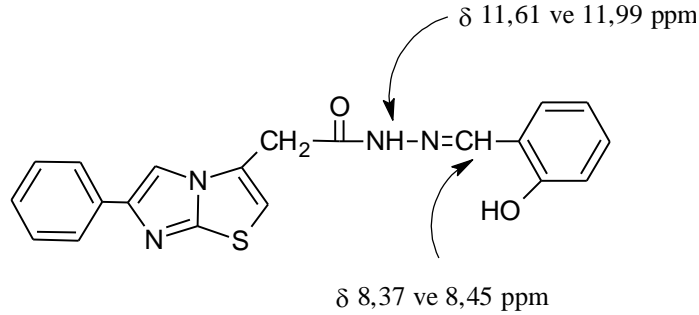


Atıfta bulunulan çalışmalar (91, 92, 102, 103) ve bu çalışmada elde edilen veriler kıyaslandığında, bulunan değerlerin beklenen sınırlar içerisinde olduğu görülmektedir.

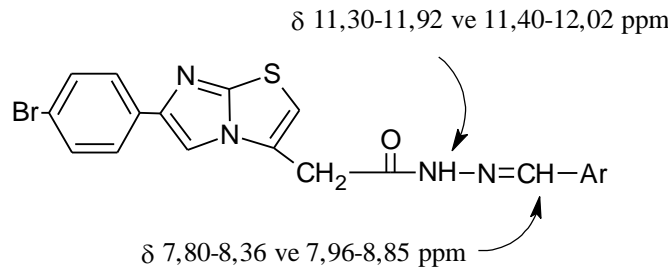
Metilen protonlarına ait piklerin integral değerlerinin oranı olasılık içindeki izomerlerin karışım oranını vermektedir. Bu değerler aynı zamanda δ 7,91-8,39 ppm ve δ 8,07-8,57 ppm'lerde N=CH'a ait olan ve toplam 2H integral değerindeki iki singletin integral değerlerinin birbirine göre oranı ile de uyum göstermektedir. Benzer şekilde δ 11,35-12,04 ppm ve δ 11,44-12,12 ppm'lerde gözlenen karboksamid grubunun N-H piki de integral değerleri toplamı 1H olan iki singlet halinde gözlenmekte ve integral değerlerinin oranının CH₂CO ve N=CH'a ait izomer karışım oranları ile uyum içinde olduğu görülmektedir (Tablo 5-5).

1991 yılında Monge ve ark. sentezledikleri aril hidrazon yapısındaki bileşikler için N=CH protonuna ait pikleri δ 8,02-8,29 ppm aralığında singlet, karboksamid grubu N-H pikini δ 10,70-11,50 ppm aralığında yayvan singlet olarak (217), 2000 yılında Ulusoy ve ark. sentezini bildirdikleri üç bileşik için N=CH protonuna ait pikleri δ 7,80-8,37 ve δ 8,06-8,45 ppm aralıklarında iki singlet, karboksamid grubu N-H pikini δ 11,61-12,07 ppm ve δ 11,77-12,16 aralıklarında yine ikişer singlet olarak (92), 2005'te Gürsoy tez çalışmasında elde ettiği bileşikler için N=CH protonuna ait pikleri

δ 7,80-8,36 ve δ 7,96-8,85 ppm'lerde iki singlet ve karboksamid grubu N-H pikini de δ 11,30-11,92 ve δ 11,40-12,02 ppm'lerde ikişer singlet şeklinde (198) izlediklerini bildirmişlerdir.



(92)



(198)

Prototip olarak seçilen **1** ve **8** numaralı maddelerin D₂O değişimli ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, sırası ile δ 11,66 ve δ 11,77 ppm'ler ile δ 11,60 ve δ 11,75 ppm'lerde gözlenen N-H piklerinin spektrumlardan kalkması, bu protonların azot atomu üzerinde bulunduğuna ayrıca kanıt oluşturmaktadır (Şekil 4-7, 4-57).

Bileşiklerde ortak olarak bulunan imidazotiyazol C₂-H protonları, **4-6** ve **10**'da δ 7,07-7,11 ppm aralığında 1H integral değerine sahip singletler olarak izlenirken, madde **1-3**, **7** ve **9**'da δ 7,01-7,14 ve δ 7,07-7,15 ppm'lerde toplam integral değerleri 1H olan iki singlet, madde **8**'de ise δ 7,03-7,09 ppm aralığında ariliden C₃-H protonu ile birlikte multipllet şeklinde saptanmıştır.

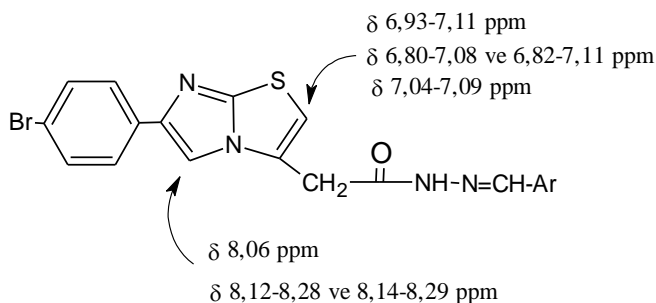
1-10 bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında imidazotiyazol C₅-H protonları ise, madde **5**'te δ 8,26-8,29 ppm aralığında ariliden C_{3,5}-H protonları ile birlikte multipllet

olarak izlenirken diğer tüm maddelerde (**1-4** ve **6-10**) δ 8,24-8,32 ve δ 8,27-8,35 ppm aralıklarında toplam 1H integral değerine sahip iki singlet olarak gözlemlenmiştir.

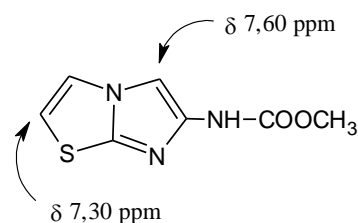
Gerek imidazotiyazol C₂-H gerekse imidazotiyazol C₅-H'lardaki bu durum daha önceden belirtilen izomerler karışımının bir sonucu olarak ortaya çıkmakta ve bu izomerlere ait izomer oranları Tablo 5-5'de gösterilmektedir.

Literatürde yer alan imidazo[2,1-*b*]tiyazol artığına sahip bileşiklerin elde edildiği bazı çalışmaların DMSO-*d*₆ çözücüsünde fakat farklı manyetik alan şiddetine sahip cihazlarda elde edilen ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, 1985'te Valls ve ark. 60 MHz'lik cihazda C₂-H pikini δ 7,30 ppm'de, C₅-H pikini ise δ 7,60 ppm'de singlet olarak (218), 1997'de Ulusoy ve ark. 200 MHz'lik cihazda spektrumu alınan bileşiklerde C₂-H pikini δ 7,08 ve 7,09 ppm'lerde, C₅-H pikini ise δ 8,26-8,29 ppm aralığında yine singlet şeklinde gözlediklerini bildirmişlerdir (82).

2005'te Gürsoy ise, tez çalışmasında elde ettiği benzer yapıdaki türevler için 400 MHz'lik cihazda alınan ¹H-NMR spektrumlarında C₂-H piklerini bazı bileşikler için δ 6,93-7,11 ppm bölgesinde 1H integral değerine sahip singletler olarak, bazı bileşiklerde ise δ 6,80-7,08 ve δ 6,82-7,11 ppm'lerde toplam integral değerleri 1H olan iki singlet olarak ve bir bileşik için de δ 7,04-7,09 ppm aralığında bileşiğin yapısında yer alan bir ariliden protonu ile birlikte multipllet halinde, C₅-H piklerini ise, bir bileşik için 8,06 ppm'de 1H integral değerine sahip singlet olarak diğer tüm bileşikler de ise 8,12-8,28 ve 8,14-8,29 ppm'lerde toplam integral değerleri 1H olan iki singlet halinde izlediğini bildirmiştir (198).



(198)



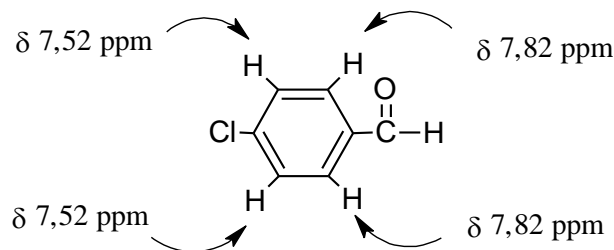
(218)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumlarının kaydedildiği cihazın manyetik alan şiddetinin pik ayrılımları ve pik şiddetleri üzerine olan etkisi iyi bilinen bir konudur (219). Bu çalışmada bileşiklere ait spektrumlar 500 MHz'lik manyetik alan şiddetine sahip cihazlarda alınmıştır.

Tüm bu veriler ışığında bu çalışmada elde edilen bileşiklerde, Valls ve ark.'nın çalıştığı bileşikten farklı olarak izomer karakterinin kazanılmasına neden olacak N=CH ve amid gruplarının bulunmasından ötürü, Ulusoy ve ark.'nın çalışmasında yer alan bileşiklere ait spektrumlarla kıyaslandığında ise N=CH ve amid gruplarının her iki yapıda da yer almasına rağmen, bu çalışmada imidazotiyazol $\text{C}_2\text{-H}$ ve $\text{C}_5\text{-H}$ piklerinin genellikle iki singlet olarak görülebilmemesinin $^1\text{H-NMR}$ cihazının daha yüksek manyetik alan şiddetine (500 MHz) sahip olması sonucunda pik ayrılımlarının daha iyi izlenebiliyor olmasından ileri geldiği düşünülmektedir.

Maddelerdeki (**1-10**) ortak yapıya ait diğer protonlar imidazotiyazol halkasının 6-konumundaki 4-klorofenil artığının taşıdığı $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ve $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ protonlarıdır. Bazı türevlerde pikler ariliden halkasının belli protonları ile beraber görülmekle birlikte yine bu protonlarda da izomer durumu nedeniyle $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ protonları δ 7,80-7,82 ve 7,84-7,85 ppm bölgelerinde 2 dublet olarak (**1, 2** ve **5-8**) ya da δ 7,77-7,86 ppm aralığında multipler olarak (**3-4, 9-10**), aynı şekilde $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ protonları da δ 7,40-7,41 ve 7,43 ppm bölgelerinde 2 dublet (**6, 7**) ya da δ 7,28-7,46 ppm (**1-5** ve **8-10**) bölgesinde multipler olarak gözlenmektedirler.

Literatürde kayıtlı 4-klorofenil artığı taşıyan 4-klorobenzaldehid'in CDCl_3 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) spektrumuna ait veriler (220):



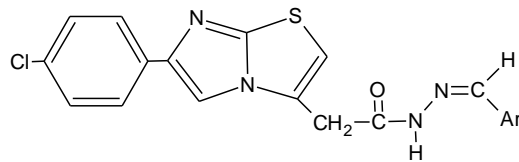
Yine imidazo[2,1-*b*]tiyazol çekirdeğinin 6-konumunda 4-klorofenil yapısı taşıyan bazı bileşikler incelendiğinde, 4-klorofenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ve $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ protonlarına ait piklerin δ 7,36–7,55 aralığında toplam integral değeri 2H'e denk olan dublet şeklinde ve

δ 7,72-7,83 ppm aralığında yine integral değeri toplamı 2H'e denk olan dublet şeklinde çıktığı bildirilmiştir (59, 74, 78, 103).

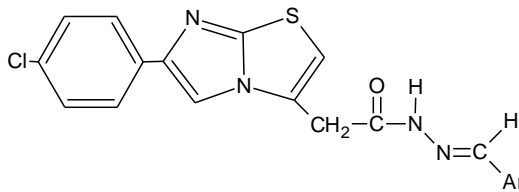
Bileşiklere (1-10) ait spektrumlarda başta $-\text{CH}_2\text{-CO-}$, $-\text{CONH-}$ ve $-\text{N=CH-}$ olmak üzere imidazotiyazol $\text{C}_2\text{-H}$ ve $\text{C}_5\text{-H}$ protonları da dahil olmak üzere tek singlet olarak gözlenmesi beklenen piklerin iki singlet, bunun yanında 4-klorofenil ve bazı ariliden artıklarına ait protonların da dublet yerine iki dublet olarak gözlenmeleri maddelerin geometrik izomerler karışımı halinde bulunduğunu kanıtlamaktadır (Tablo 5-4).

$-\text{N=C-}$ Grupları etrafında dönmenin kısıtlı olması, aynı zamanda amid grubundaki (CONH) azotun ortaklanmamış elektronlarını karbona (CO) vererek çift bağ karakteri kazanması sonucu, *Z* (syn-) veya *E* (anti-) stereoizomerleri meydana gelmektedir (91, 164, 198, 209, 221).

Büyük grupların birbirini iterek en uzakta yer aldığı en kararlı yani en düşük enerjili yapı *E* (anti-) yapısıdır. Maddeye ait karışımda *E* (anti-) izomer yüzde miktarının *Z* (syn-) izomer yüzde miktarından fazla olması beklenen bir durumdur ve gözlenen değerler de bunu doğrulamaktadır (Tablo 5-5).



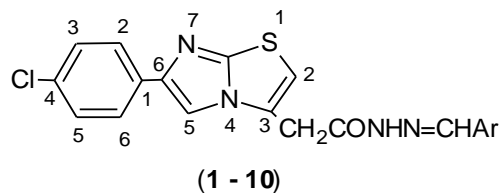
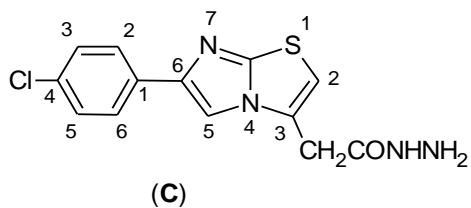
Z izomer (syn-) (I)



E izomer (anti-) (II)

Bu formüllerden de görüldüğü gibi maddelerimiz *Z* (syn-) yapıdaki (I) ve *E* (anti-) yapıdaki (II) iki izomer karışımı halinde bulunmaktadır. Bu izomerlerin taşıdığı protonlar da farklı çevrelere sahip oldukları için farklı ppm değerlerinde ve singlet olarak beklenen protonlar iki singlet, dublet olarak beklenen protonlar da iki dublet olarak gözlenmektedirler (Tablo 5-4).

Tablo 5-4: Hidrazid (C) ve Arilidenhidrazid Türevlerinin (1-10) ¹H-NMR ortak bulguları (δ ppm)



Proton Konumu	C	1	2	3	4	5
CH ₂ CO (2H)	3,68 (s)	3,93; 4,36 (2s)	3,93; 4,31 (2s)	3,86; 4,28 (2s)	3,88; 4,30 (2s)	3,96; 4,39 (2s)
imid.tiy. C ₂ -H (1H)	7,01 (s)	7,14; 7,15 (2s)	7,09; 7,12 (2s)	7,01; 7,07 (2s)	7,08 (s)	7,11 (s)
imid.tiy. C ₅ -H (1H)	8,19 (s)	8,32; 8,35 (2s)	8,28; 8,29 (2s)	8,25; 8,27 (2s)	8,26; 8,28 (2s)	8,26-8,29** (m)
Cl-Ph C _{2,6} -H (2H)	7,82 (d, J=8,30)	7,81; 7,84 (2d, J=8,30; 8,29 Hz)	7,81; 7,84 (2d, J=7,81; 8,30 Hz)	7,80-7,85 (m)	7,81-7,85 (m)	7,82; 7,85 (2d, J=8,79; 8,78 Hz)
Cl-Ph C _{3,5} -H (2H)	7,44 (d, J=7,81)	7,43-7,46* (m)	7,41-7,45 (m)	7,40-7,45 (m)	7,40-7,44 (m)	7,41-7,45 (m)
CONH (1H)	9,37 (s)	11,66; 11,77 (2s)	11,58; 11,95 (2s)	11,43; 11,52 (2s)	11,51; 11,60 (2s)	11,94; 12,04 (2s)
N=CH (1H)	-	8,07; 8,25 (2s)	8,36; 8,45 (2s)	7,95; 8,12 (2s)	8,00; 8,17 (2s)	8,16; 8,34 (2s)
NH ₂ (2H)	4,33 (yaygın s)	-	-	-	-	-

* Ariliden C_{3,4,5}-H protonları ile birlikte izlenmektedir.

** Ariliden C_{3,5}-H protonları ile birlikte izlenmektedir.

Tablo 5-4'ün devamı

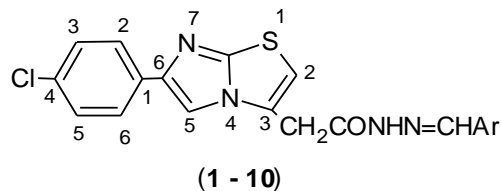
Proton Konumu	6	7	8	9	10
CH₂CO (2H)	3,85; 4,27 (2s)	3,87; 4,31 (2s)	3,88; 4,33 (2s)	3,93; 4,35 (2s)	3,97; 4,33 (2s)
imid.tiy. C₂-H (1H)	7,07 (s)	7,07; 7,08 (2s)	7,03-7,09* (m)	7,09; 7,10 (2s)	7,11 (s)
imid.tiy. C₅-H (1H)	8,26; 8,28 (2s)	8,25; 8,27 (2s)	8,26; 8,27 (2s)	8,27; 8,28 (2s)	8,24; 8,27 (2s)
Cl-Ph C_{2,6}-H (2H)	7,81; 7,84 (2d, J=8,29; 8,78 Hz)	7,80; 7,84 (2d, J=8,78; 8,78 Hz)	7,81; 7,84 (2d, J=8,30; 7,80 Hz)	7,80-7,86 (m)	7,77-7,85*** (m)
Cl-Ph C_{3,5}-H (2H)	7,40; 7,43 (2d, J=8,78; 8,78 Hz)	7,41; 7,43 (2d, J=8,79; 8,78 Hz)	7,28-7,44** (m)	7,41-7,44 (m)	7,41-7,44 (m)
CONH (1H)	11,35; 11,44 (2s)	11,47; 11,55 (2s)	11,60; 11,75 (2s)	11,87; 12,02 (2s)	12,04; 12,12 (2s)
N=CH (1H)	7,91; 8,07 (2s)	7,94; 8,11 (2s)	8,36; 8,54 (2s)	8,39; 8,57 (2s)	8,01; 8,21 (2s)
NH₂ (2H)	-	-	-	-	-

* Ariliden C₃-H protonu ile birlikte izlenmektedir.

** Ariliden C₆-H protonu ile birlikte izlenmektedir.

*** Furan C₄-H protonu ile birlikte izlenmektedir.

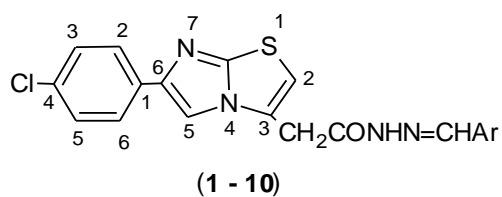
Tablo 5-5: Arilidenhidrazid Türevlerinin (1-10) ¹H-NMR'da *E* ve *Z* izomerlerinin δ (ppm) değerleri ve % miktarları



Proton Konumu	1		2		3		4		5	
	<i>Z</i> (%)	<i>E</i> (%)	<i>Z</i> (%)	<i>E</i> (%)	<i>Z</i> (%)	<i>E</i> (%)	<i>Z</i> (%)	<i>E</i> (%)	<i>Z</i> (%)	<i>E</i> (%)
δ CH ₂ CO	3,93 27,37	4,36 72,63	3,93 47,25	4,31 52,75	3,86 28,18	4,28 71,82	3,88 28,43	4,30 71,57	3,96 25,89	4,39 74,11
δ imid.tiy. C ₂ -H	7,14 31,70	7,15 68,30	7,12 45,86	7,09 54,14	7,01 9,37	7,07 90,63	7,08		7,11	
δ imid.tiy. C ₅ -H	8,32 28,87	8,35 71,13	8,28 46,37	8,29 53,63	8,25 29,45	8,27 70,55	8,26 27,26	8,28 72,74	8,26-8,29*	
δ CONH	11,77 27,24	11,66 72,76	11,95 46,24	11,58 53,76	11,52 29,09	11,43 70,91	11,60 29,58	11,51 70,42	12,04 26,62	11,94 73,38
δ N=CH	8,25 27,55	8,07 72,45	8,45 47,92	8,36 52,08	8,12 29,40	7,95 70,60	8,17 28,64	8,00 71,36	8,34 26,52	8,16 73,48
δ OH	-		10,97 16,38	10,05 83,62	9,89 30,36	9,88 69,64	-		-	

*Ariliden C_{3,5}-H protonları ile birlikte izlenmektedir.

Tablo 5-5'in devamı

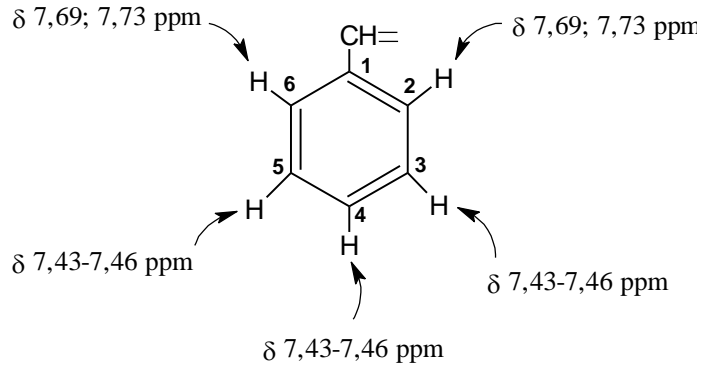


Proton Konumu	6		7		8		9		10	
	Z (%)	E (%)	Z (%)	E (%)	Z (%)	E (%)	Z (%)	E (%)	Z (%)	E (%)
δ CH ₂ CO	3,85 30,45	4,27 69,55	3,87 30,54	4,31 69,46	3,88 29,35	4,33 70,65	3,93 26,39	4,35 73,61	3,97 29,87	4,33 70,13
δ imid.tiy. C ₂ -H	7,07		7,08 36,40	7,07 63,60	7,03-7,09*		7,10 26,34	7,09 73,66	7,11	
δ imid.tiy. C ₅ -H	8,26 33,81	8,28 66,19	8,25 28,61	8,27 71,39	8,26 33,54	8,27 66,46	8,27 26,68	8,28 73,32	8,24 28,43	8,27 71,57
δ CONH	11,44 31,05	11,35 68,95	11,55 30,29	11,47 69,71	11,75 29,31	11,60 70,69	12,02 26,57	11,87 73,43	12,12 30,84	12,04 69,16
δ N=CH	8,07 30,23	7,91 69,77	8,11 31,52	7,94 68,48	8,54 28,47	8,36 71,53	8,57 27,60	8,39 72,40	8,21 31,10	8,01 68,90
δ OH	-		9,51 30,89	9,48 69,11	-		-		-	

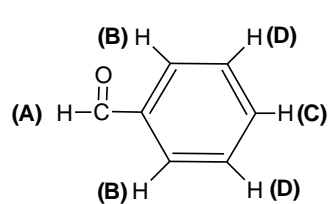
* Ariliden C₃-H protonu ile birlikte izlenmektedir.

Bileşiklerin tümünde ortak olarak bulunan bu protonlardan başka her maddeye özel olan ariliden (=CH-Ar) grubunun aril protonları da spektrumlarında beklenen bölgelerde gözlenmiştir.

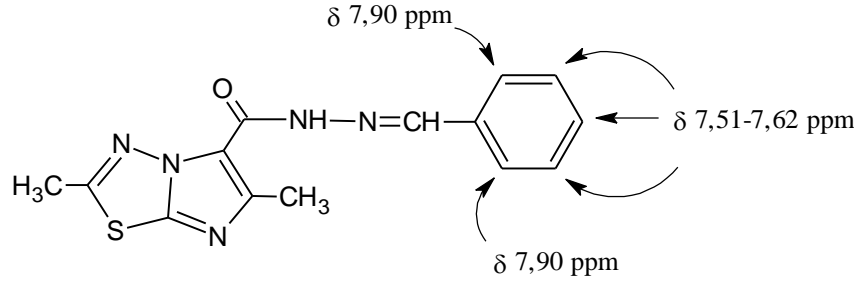
Benziliden türevi olan madde **1**'de, C_{2,6}-H protonları δ 7,69 ve 7,73 ppm'lerde iki dublet, C_{3,4,5}-H protonları ise δ 7,43-7,46 ppm bölgesinde, 4-klorofenil C_{3,5}-H protonları ile birlikte multipler şeklinde gözlenmektedir.



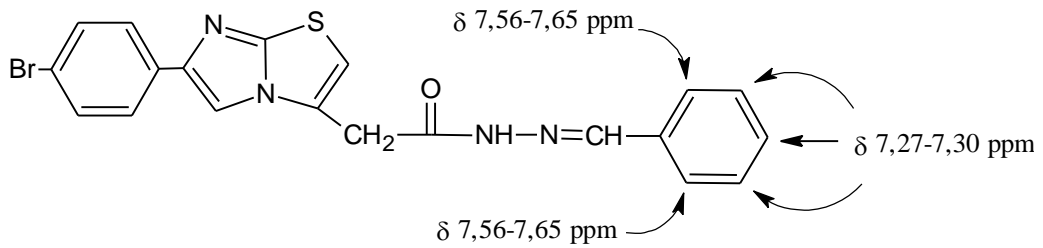
Benzaldehid'in SDBS veritabanından alınan CDCl₃ içindeki ¹H-NMR (400 MHz) spektrum verileri aşağıdaki şekildedir (222):

	δ (ppm)
(A) 	A 10,00
	B 7,87
	C 7,61
	D 7,51

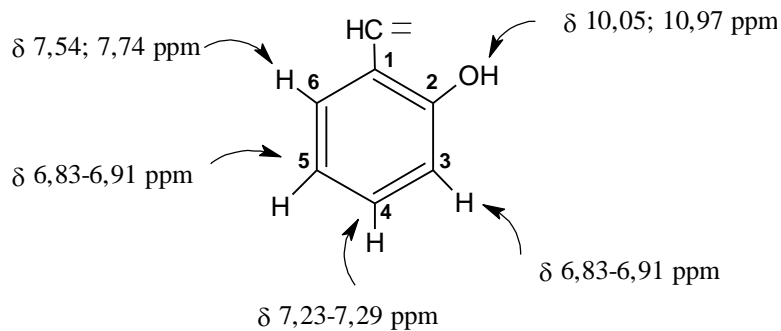
2003'te Terzioğlu ve Gürsoy'un sentezledikleri benziliden artığı taşıyan bileşikte C_{3,4,5}-H protonlarının δ 7,51-7,62 ppm aralığında multipler, C_{2,6}-H protonlarının ise, δ 7,90 ppm'de dublet şeklinde gözlemlendiği bildirilmiştir (173).

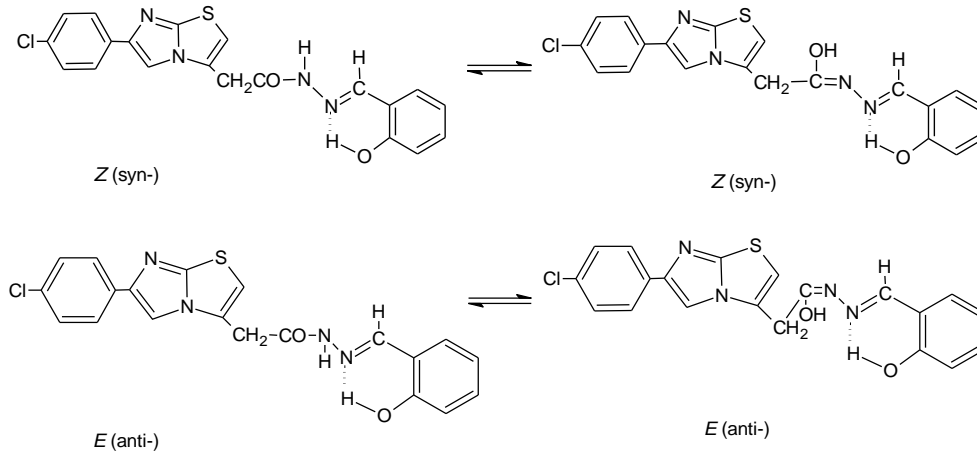


2005'te Gürsoy elde ettiği benziliden artığı taşıyan bileşikte $\text{C}_{3,4,5}\text{-H}$ protonlarının δ 7,27-7,30 ppm aralığında multiyet, $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ protonlarının ise δ 7,56-7,65 ppm bölgesinde bileşikte yer alan 4-bromofenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ protonları ile birlikte multiyet şeklinde gözleendiğini bildirmiştir (198).

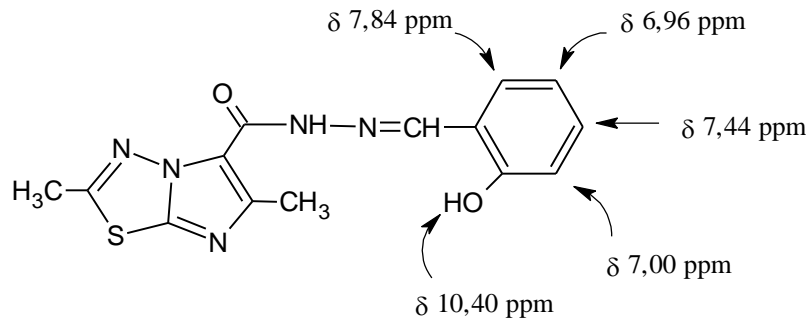


2-Hidroksibenziliden (salisiliden) türevi olan madde **2**'de ariliden $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ protonları δ 6,83-6,91 ppm'de multiyet şeklinde, ariliden $\text{C}_4\text{-H}$ protonu δ 7,23-7,29 ppm'de yine multiyet şeklinde ve ariliden $\text{C}_6\text{-H}$ protonu δ 7,54 ve 7,74 ppm'lerde iki dublet olarak gözlenmektedir. Madde **2**'deki fenol grubu (Ar-OH) protonu syn- ve anti-yapılarından dolayı iki ayrı konumda δ 10,05 ve δ 10,97 ppm'lerde iki singlet vermektedir.

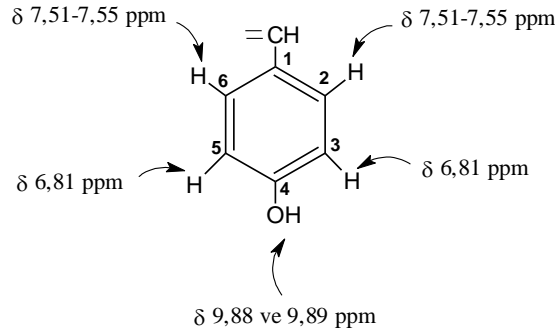




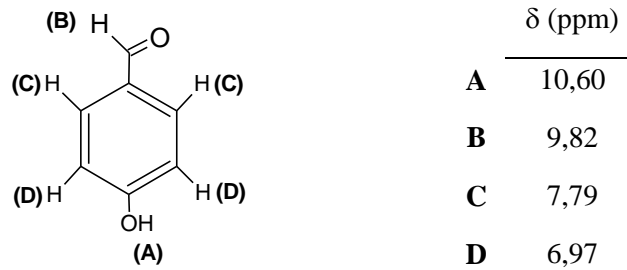
2003'te Terzioğlu ve Gürsoy'a ait çalışmada 2-hidroksibenziliden artığı taşıyan bileşiğe ait C₅-H protonunun δ 6,96 ppm'de triplet, C₃-H protonunun δ 7,00 ppm'de dublet, C₄-H protonunun δ 7,44 ppm'de triplet, C₆-H protonunun δ 7,84 ppm'de dublet ve fenol grubu protonunun ise δ 10,40 ppm'de singlet olarak izlendiği bildirilmiştir (173).



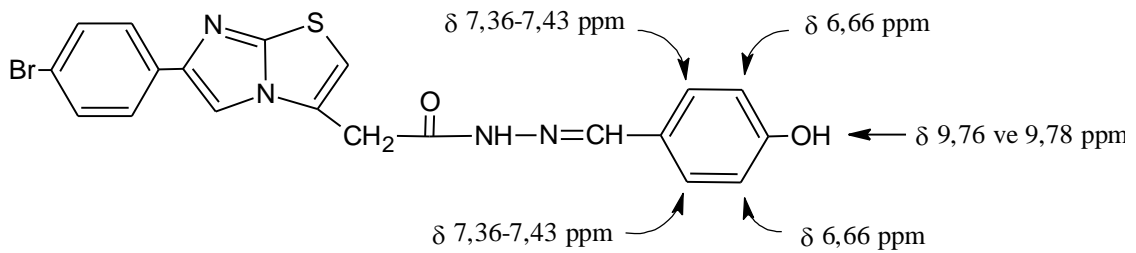
4-Hidroksibenziliden türevi olan madde **3**'te, ariliden C_{3,5}-H protonları δ 6,81 ppm'de dublet, ariliden C_{2,6}-H protonları δ 7,51-7,55 ppm aralığında multiyet ve fenol grubu (Ar-OH) protonu da madde **2**'de olduğu gibi syn- ve anti- yapıları nedeniyle iki ayrı yerde δ 9,88 ve δ 9,89 ppm'lerde integral değerleri toplamı 1H'e denk olan iki singlet vermektedir.



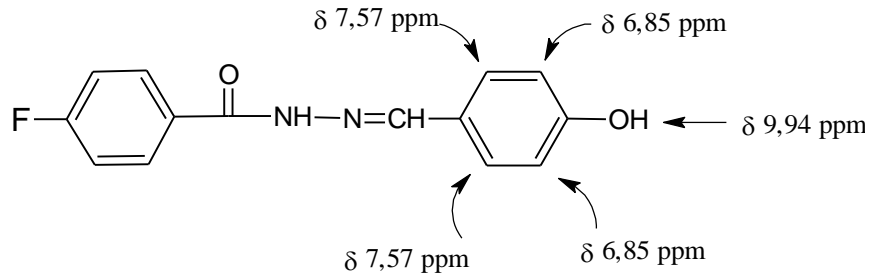
SDBS veritabanında 4-hidroksibenzaldehid'in DMSO- d_6 içinde alınan $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) spektrum verileri şu şekildedir (223):



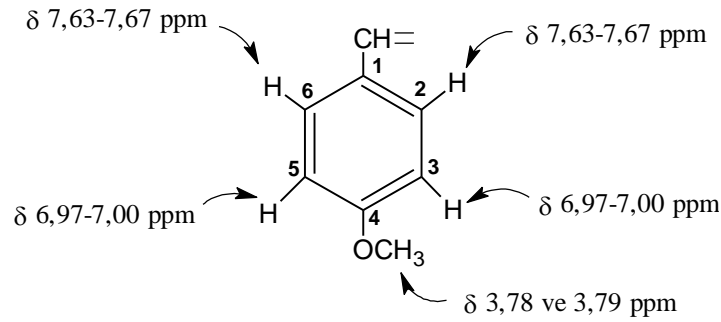
2005 yılında Gürsoy'un sentezlediği bileşikler arasında yer alan 4-hidroksibenziliden türevine ait ariliden $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ protonları δ 6,66 ppm'de dublet, $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ protonları yapıda yer alan 4-bromofenil $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ protonları ile birlikte δ 7,36-7,43 ppm'de multipllet, fenol grubu protonu da δ 9,76 ve δ 9,78 ppm'lerde integral değerleri toplamı 1H olan iki singlet olarak tespit edilmiştir (198).



2006 yılında Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark. elde ettikleri 4-hidroksibenziliden artığı taşıyan bileşikte C_{3,5}-H protonlarını δ 6,85 ppm'de dublet, C_{2,6}-H protonlarını δ 7,57 ppm'de yine dublet, fenol grubu protonunu ise δ 9,94 ppm'de singlet şeklinde izlediklerini bildirmişlerdir (176).



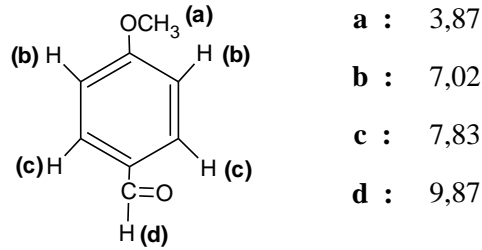
4-Metoksibenziliden türevi olan madde 4'te, metoksi grubu (OCH₃) protonları δ 3,78 ve δ 3,79 ppm'lerde iki singlet, ariliden C_{3,5}-H protonları δ 6,97-7,00 ppm aralığında multipler, ariliden C_{2,6}-H protonları ise, δ 7,63-7,67 ppm aralığında yine multipler olarak gözlenmiştir.



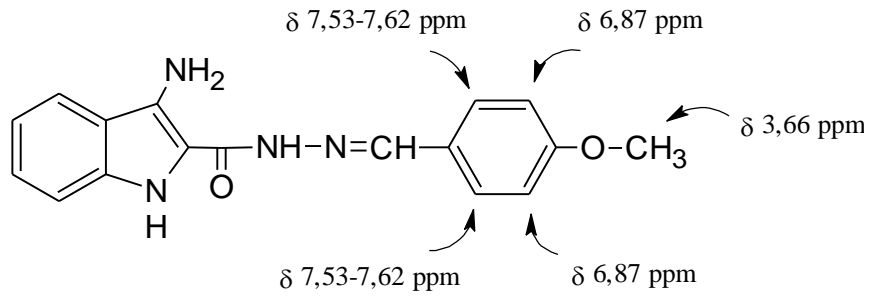
SDBS veritabanında 4-metoksibenzaldehyd'in CDCl₃ içindeki ¹H-NMR (400 MHz) spektrum verileri görülmektedir (224):

	δ (ppm)
A	9,86
B	7,82
C	6,98
D	3,86

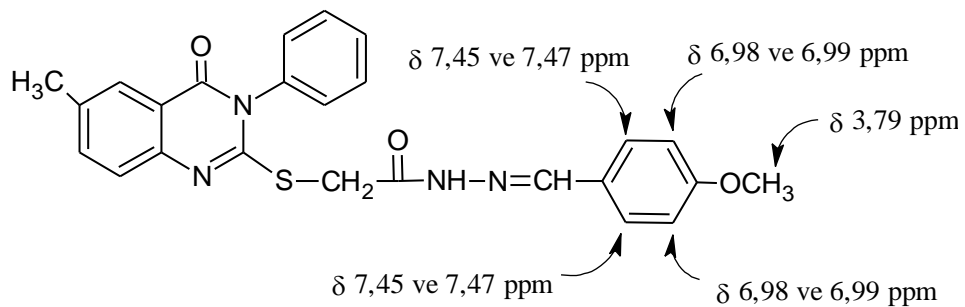
Literatürde 4-metoksibenzaldehid için aşağıdaki değerler de verilmektedir (225):



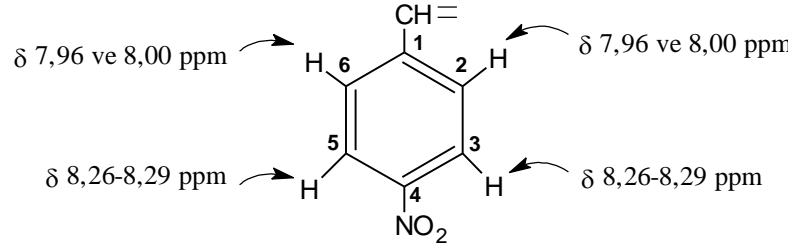
1991’de Monge ve ark. elde ettikleri 4-metoksibenziliden artığı taşıyan bileşikte metoksi grubu protonlarını δ 3,66 ppm’de singlet olarak, ariliden C_{3,5}-H protonlarını δ 6,87 ppm’de dublet, ariliden C_{2,6}-H protonlarını ise δ 7,53-7,62 ppm aralığında indol H-4 protonu ile birlikte multipl olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir (217).



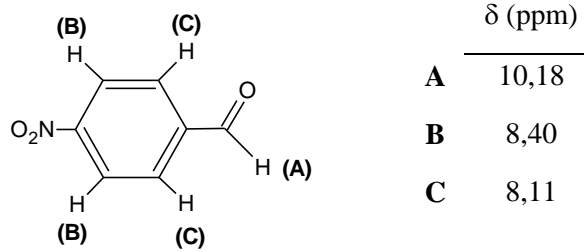
2005’te Gürsoy ve ark. çalışmalarında kazandıkları 4-metoksibenziliden artığı taşıyan bileşikte metoksi grubu protonlarını δ 3,79 ppm’de singlet, ariliden C_{3,5}-H protonlarını δ 6,98 ve δ 6,99 ppm’lerde dublet dublet, ariliden C_{2,6}-H protonlarını ise δ 7,45 ve δ 7,47 ppm’lerde yine dublet dublet şeklinde saptadıklarını bildirmişlerdir (175).



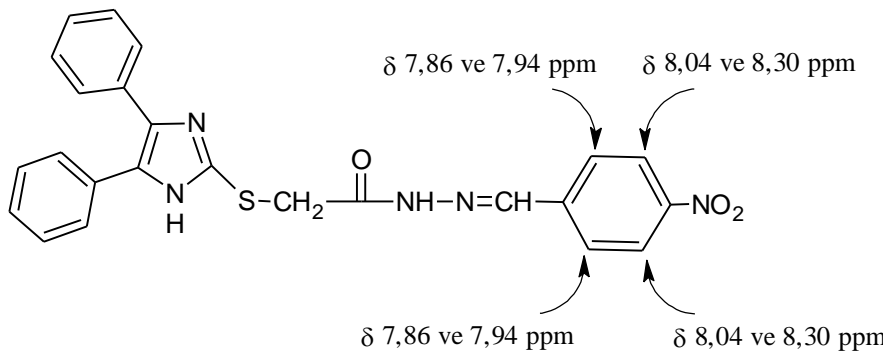
4-Nitrobenziliden türevi olan madde 5'te ariliden C_{2,6}-H protonları δ 7,96 ve δ 8,00 ppm'lerde iki dublet, ariliden C_{3,5}-H protonları da δ 8,26-8,29 ppm aralığında imidazotiyazol C₅-H protonu ile birlikte multiplet şeklinde izlenmiştir.



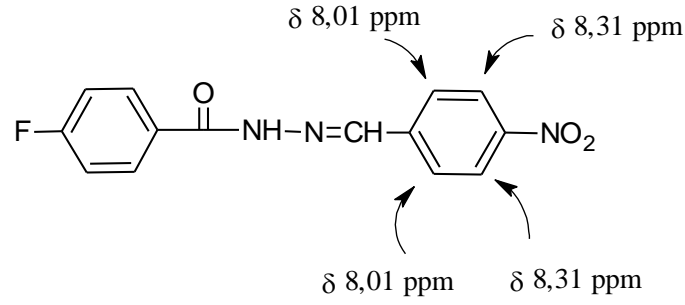
SDBS veritabanında 4-nitrobenzaldehyd'e ait CDCl₃ içinde alınan ¹H-NMR (90 MHz) spektrum verileri şu şekildedir (226):



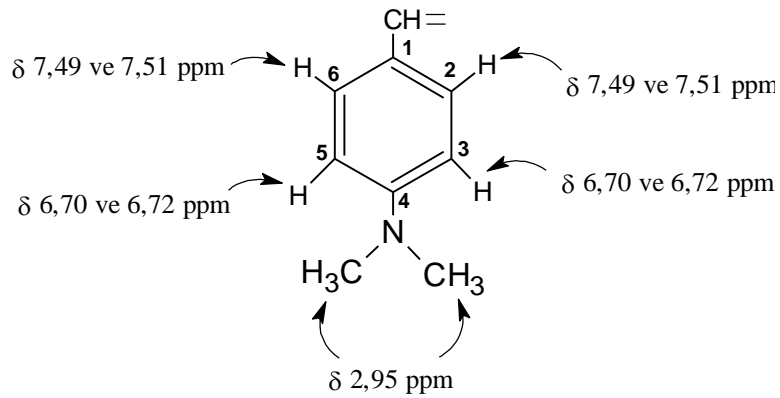
1990 yılında Gürsoy ve ark.'nın sentezlediği bileşikler arasında yer alan 4-nitrobenziliden türevine ait ariliden C_{2,6}-H protonları δ 7,86 ve δ 7,94 ppm'lerde dublet, ariliden C_{3,5}-H protonları da δ 8,04 ve δ 8,30 ppm'lerde yine dublet olarak saptanmıştır (153).



2002 yılında Rollas ve ark.'na ait çalışmada 4-nitrobenziliden artığı taşıyan bileşiğe ait ariliden C_{2,6}-H protonlarının yapıda yer alan 4-fluorofenil artığına ait C_{2,6}-H protonları ile birlikte δ 8,01 ppm'de triplet, ariliden C_{3,5}-H protonlarının ise δ 8,31 ppm'de dublet olarak gözlemlendiği bildirilmiştir (170).



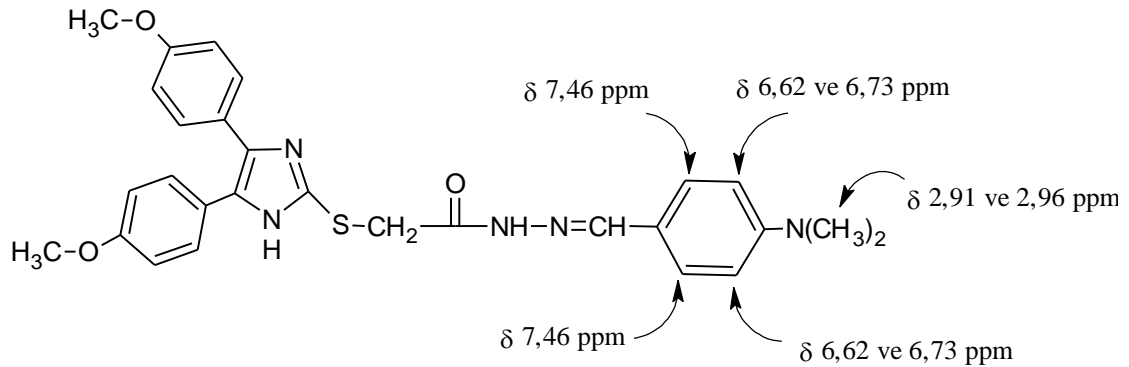
4-Dimetilaminobenziliden türevi olan madde **6**'da dimetilamino grubu (N(CH₃)₂) protonları δ 2,95 ppm'de integral değeri 6H olan singlet, ariliden C_{3,5}-H protonları δ 6,70 ve δ 6,72 ppm'lerde iki dublet, ariliden C_{2,6}-H protonlarını da δ 7,49 ve δ 7,51 ppm'lerde yine iki dublet şeklinde izlenmiştir.



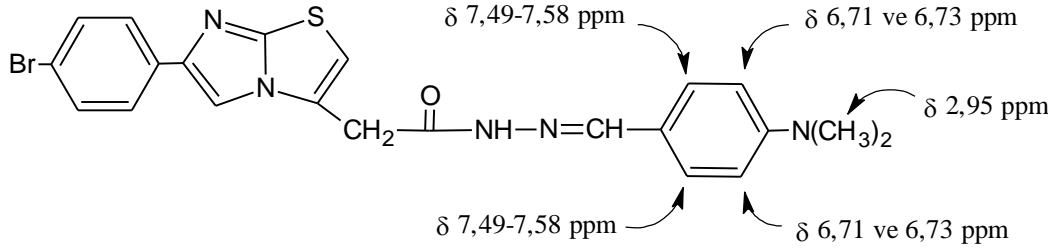
SDBS veritabanında 4-dimetilaminobenzaldehyd'e ait CDCl_3 içinde alınan ^1H -NMR (90 MHz) spektrum verileri şu şekildedir (227):

	δ (ppm)
(D)	
(A)	7,68
(B)	6,64
(C)	3,01
(C)	9,70

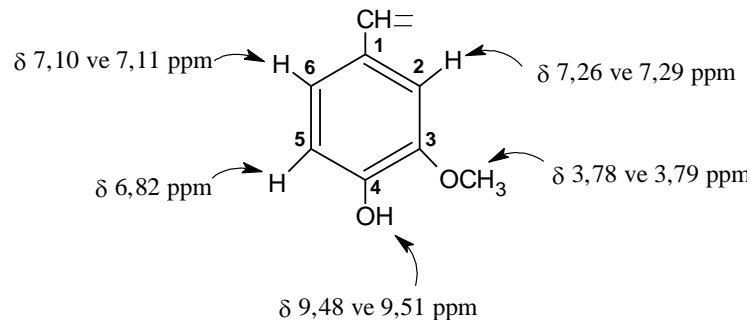
1997'de Gürsoy ve ark. çalışmalarında kazandıkları 4-dimetilaminobenziliden artığı taşıyan bileşikte dimetilamino grubu protonlarını δ 2,91 ve δ 2,96 ppm'lerde iki singlet, ariliden $\text{C}_{3,5}$ -H protonlarını δ 6,62 ve δ 6,73 ppm'lerde iki dublet, ariliden $\text{C}_{2,6}$ -H protonlarını da δ 7,46 ppm'de dublet olarak gözlemlediklerini bildirmişlerdir (164).



2005 yılında Gürsoy tez çalışması dahilinde sentezlediği 4-dimetilaminobenziliden türevi bileşikte dimetilamino grubu protonlarını integral değeri 6H olan δ 2,95 ppm'de singlet, ariliden $\text{C}_{3,5}$ -H protonlarını δ 6,71 ve δ 6,73 ppm'de iki dublet, ariliden $\text{C}_{2,6}$ -H protonlarını da, δ 7,49-7,58 ppm'de yapıda yer alan 4-bromofenil $\text{C}_{3,5}$ -H protonları ile birlikte multipl olarak tespit ettiğini bildirmiştir (198).



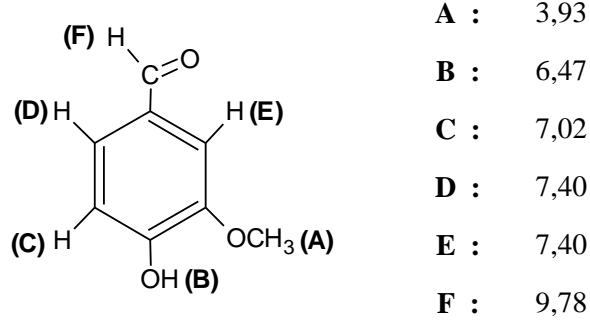
3-Metoksi-4-hidroksibenziliden (vaniliden) türevi olan madde **7**'de metoksi (OCH₃) grubu protonları δ 3,78 ve δ 3,79 ppm'lerde iki singlet, fenol (Ar-OH) protonu δ 9,48 ve δ 9,51 ppm'lerde yine iki singlet, ariliden C₅-H protonu δ 6,82 ppm'de dublet, ariliden C₆-H protonu δ 7,10 ve δ 7,11 ppm'lerde iki dublet ve ariliden C₂-H protonu da δ 7,26 ve δ 7,29 ppm'lerde iki dublet olarak gözlenmiştir.



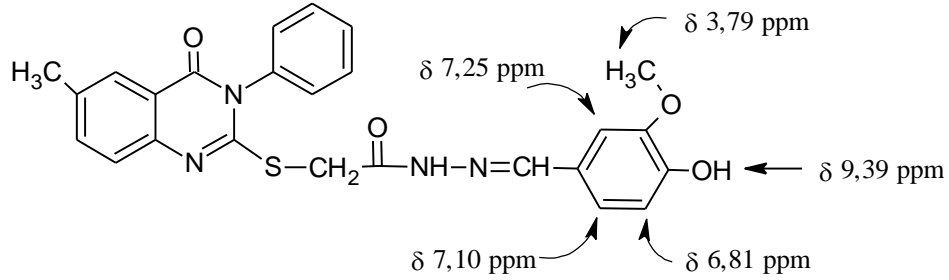
SDBS veritabanında 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehyd (vanilin)'in CDCl₃ içinde alınan ¹H-NMR (90 MHz) spektrumu verileri aşağıda görülmektedir (228):

	δ (ppm)
A	3,96
B	6,39
C	7,05
D	7,42
E	7,42
F	9,82

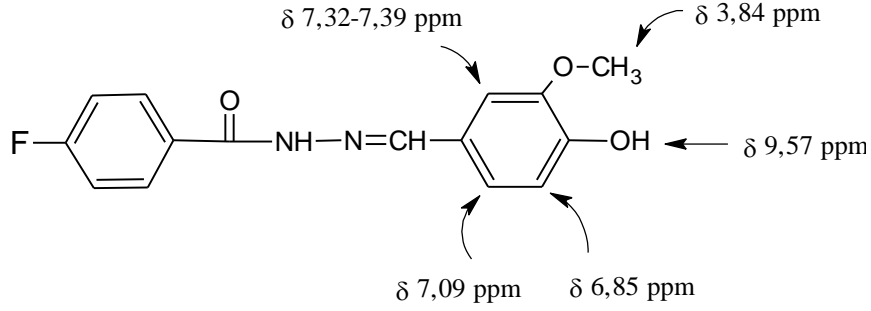
3-Metoksi-4-hidroksibenzaldehid (vanilin) için aşağıdaki değerler de verilmektedir (229):



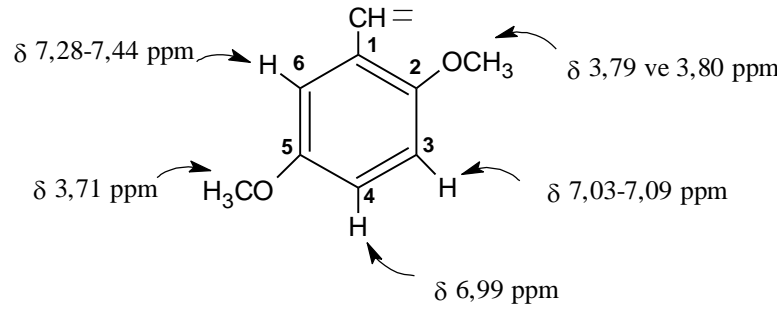
2005'te Gürsoy ve ark.'na ait çalışmada kazanılan 3-metoksi-4-hidroksibenziliden artığı taşıyan bileşikte metoksi (OCH₃) grubu protonları δ 3,79 ppm'de singlet, fenol (Ar-OH) protonu δ 9,39 ppm'de yine singlet, ariliden C₅-H protonu δ 6,81 ppm'de dublet, ariliden C₆-H protonu δ 7,10 ppm'de dublet ve ariliden C₂-H protonu da δ 7,25 ppm'de singlet olarak tespit edildiği bildirilmiştir (175).



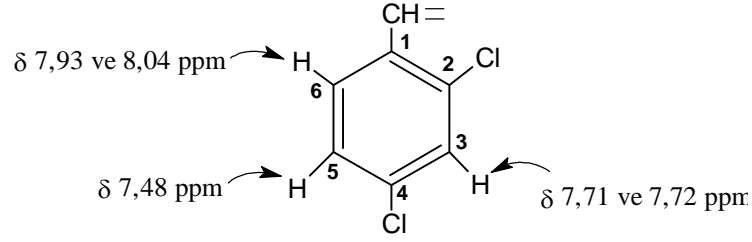
2006 yılında Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark. 3-metoksi-4-hidroksibenziliden artığı taşıyan türeve ait metoksi (OCH₃) grubu protonlarını δ 3,84 ppm'de singlet, fenol (Ar-OH) protonunu δ 9,57 ppm'de yine singlet, ariliden C₅-H protonunu δ 6,85 ppm'de dublet, ariliden C₆-H protonunu δ 7,09 ppm'de dublet ve ariliden C₂-H protonunu da δ 7,32-7,39 ppm aralığında yapıda yer alan 4-fluorofenil artığına ait C_{3,5}-H protonları ile birlikte multipllet şeklinde gözlemlediklerini bildirmişlerdir (176).



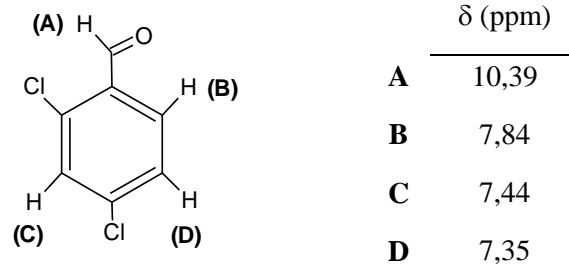
2,5-Dimetoksibenziliden türevi olan madde **8**'de 5-metoksi grubu (C_5-OCH_3) protonları δ 3,71 ppm'de singlet, 2-metoksi grubu (C_2-OCH_3) protonları δ 3,79 ve δ 3,80 ppm'lerde iki singlet, ariliden C_4-H protonu δ 6,99 ppm'de dublet dublet, ariliden C_3-H protonu δ 7,03-7,09 ppm aralığında imidazotriazol C_2-H protonu ile birlikte multipllet olarak, ariliden C_6-H protonu da yine δ 7,28-7,44 ppm aralığında 4-klorofenil $C_{3,5}-H$ protonları ile birlikte multipllet olarak gözlemlenmiştir.



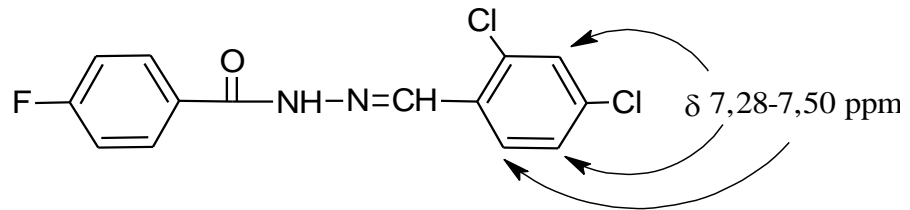
2005'te Gürsoy ve ark.'nın sentezlediği bileşikler arasında yer alan 2,5-dimetoksibenziliden türevine ait 5-metoksi grubu (C_5-OCH_3) protonları δ 3,72 ppm'de, 2-metoksi grubu (C_2-OCH_3) protonları δ 3,81 ppm'de birer singlet, ariliden C_4-H protonu δ 7,02 ppm'de dublet dublet, ariliden C_3-H protonu δ 7,05 ppm'de dublet, ariliden C_6-H protonu δ 7,27 ve δ 7,33 ppm'lerde iki dublet şeklinde bildirilmiştir (175).



SDBS veritabanında 2,4-diklorobenzaldehid'e ait CDCl₃ içindeki ¹H-NMR (90 MHz) spektrumu değerleri şu şekildedir (230):

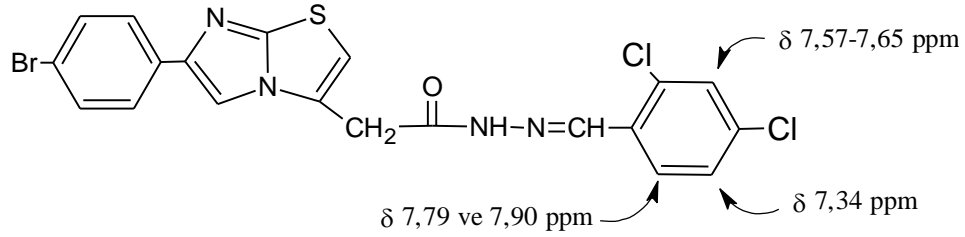


2009 yılında Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve ark. çalışmalarında yer alan 2,4-diklorobenziliden artığı taşıyan bileşikte ariliden C_{3,5,6}-H protonlarının yapıda yer alan 4-fluorofenil artığına ait C_{3,5}-H protonları ile birlikte δ 7,28-7,50 ppm aralığında multipler olarak gözlemlendiğini bildirmişlerdir (179).

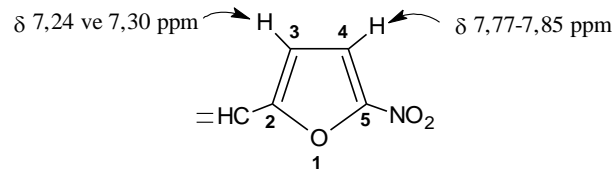


2005'te Gürsoy, sentezlediği bileşikler arasında yer alan 2,4-diklorobenziliden türevinde ariliden C₅-H protonunu δ 7,34 ppm'de dublet dublet, C₃-H protonunu δ 7,57-7,65 ppm bölgesinde yapıda yer alan 4-bromofenil C_{2,6}-H protonları ile birlikte

multiplet, C₆-H protonunu da δ 7,79 ve δ 7,90 ppm'lerde izlenen iki dublet olarak saptamıştır (198).

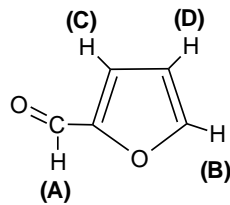


5-Nitro-2-furfuriliden türevi olan madde **10**'da furan C₃-H protonu δ 7,24 ve δ 7,30 ppm'lerde iki dublet, furan C₄-H protonu da, 4-klorofenil C_{2,6}-H protonları ile birlikte δ 7,77-7,85 ppm aralığında multiplet şeklinde gözlemlenmiştir.

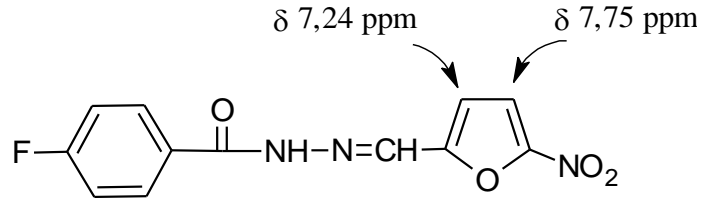


SDBS veritabanında 2-furaldehid'e ait CDCl₃ içindeki ¹H-NMR (90 MHz) spektrumu değerleri şu şekildedir (231):

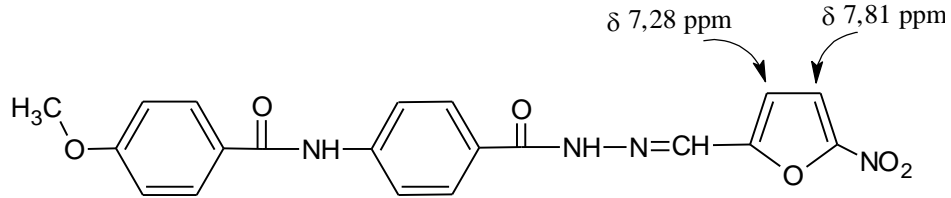
	δ (ppm)	
A	9,67	$J_{(C,D)}=3,6$ Hz
B	7,73	
C	7,30	
D	6,63	



2002'de Rollas ve ark. elde ettikleri bileşikler arasında yer alan 5-nitro-2-furfuriliden türevine ait bileşikte furan C₃-H protonunu δ 7,24 ppm'de dublet, furan C₄-H protonunu ise δ 7,75 ppm'de yine dublet olarak saptamışlardır (170).



Aynı yıl Küçüküznel ve ark. sentezledikleri 5-nitro-2-furfuriliden artığı taşıyan bileşikte furan C₃-H protonuna ait pikin δ 7,28 ppm'de dublet, furan C₄-H protonuna ait pikin ise δ 7,81 ppm'de yine dublet olarak izlendiğini bildirmişlerdir (171).



Tablo 5-6: Arilidenhidrazid Türevlerinin (1-10) ariliden artığı ¹H-NMR bulguları

Bileşik	Ar Grubu Protonları	Ar Sübstitüent Protonları
1	7,43-7,46 (m, 5H, ariliden C _{3,4,5} -H)* 7,69; 7,73 (2d, 2H, J=7,81; 7,81 Hz, ariliden C _{2,6} -H)	-
2	6,83-6,91 (m, 2H, ariliden C _{3,5} -H) 7,23-7,29 (m, 1H, ariliden C ₄ -H) 7,54; 7,74 (2d, 1H, J=7,81; 7,32 Hz, ariliden C ₆ -H)	10,05; 10,97 (2s, 1H, ariliden C ₂ -OH)
3	6,81 (d, 2H, J=8,30, ariliden C _{3,5} -H) 7,51-7,55 (m, 2H, ariliden C _{2,6} -H)	9,88; 9,89 (2s, 1H, ariliden C ₄ -OH)
4	6,97-7,00 (m, 2H, ariliden C _{3,5} -H) 7,63-7,67 (m, 2H, ariliden C _{2,6} -H)	3,78; 3,79 (2s, 3H, ariliden C ₄ -OCH ₃)
5	7,96; 8,00 (2d, 2H, J=8,79; 8,79 Hz, ariliden C _{2,6} -H) 8,26-8,29 (m, 3H, ariliden C _{3,5} -H)**	-
6	6,70; 6,72 (2d, 2H, J=8,78; 8,79 Hz, ariliden C _{3,5} -H) 7,49; 7,51 (2d, 2H, J=7,32; 8,79 Hz, ariliden C _{2,6} -H)	2,95 (s, 6H, ariliden C ₄ -N(CH ₃) ₂)
7	6,82 (d, 1H, J=8,30 Hz, ariliden C ₅ -H) 7,10; 7,11 (2d, 1H, J=8,05; 1,71 Hz, ariliden C ₆ -H) 7,26; 7,29 (2d, 1H, J=1,96; 1,95 Hz, ariliden C ₂ -H)	3,78; 3,79 (2s, 3H, ariliden C ₃ -OCH ₃) 9,48; 9,51 (2s, 1H, ariliden C ₄ -OH)
8	6,99 (dd, 1H, J=9,27; 2,92 Hz, ariliden C ₄ -H) 7,03-7,09 (m, 2H, ariliden C ₃ -H)*** 7,28-7,44 (m, 3H, ariliden C ₆ -H)*	3,71 (s, 3H, ariliden C ₅ -OCH ₃) 3,79; 3,80 (2s, 3H, ariliden C ₂ -OCH ₃)
9	7,48 (dd, 1H, J=8,78; 1,95 Hz, ariliden C ₅ -H) 7,71; 7,72 (2d, 1H, J=1,95; 1,95 Hz, ariliden C ₃ -H) 7,93; 8,04 (2d, 1H, J=8,79; 8,30 Hz, ariliden C ₆ -H)	-
10	7,24; 7,30 (2d, 1H, J=3,90; 3,90Hz, furan C ₃ -H) 7,77-7,85 (m, 3H, furan C ₄ -H)****	-

* Cl-Ph C_{3,5}-H protonları ile birlikte izlenmektedir.

** İmidazotiyazol C₅-H protonu ile birlikte izlenmektedir.

*** İmidazotiyazol C₂-H protonu ile birlikte izlenmektedir.

**** Cl-Ph C_{2,6}-H protonları ile birlikte izlenmektedir.

5.5.4. ^{13}C -NMR Bulgularının Tartışılması

Bu bölümde tez dahilinde sentezlenen bileşiklerin (**1-10**) ^1H -NMR bulgularını desteklemek ve oluştuklarına kanıt oluşturmak amacıyla karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri prototip olarak seçilen madde **1**, **4**, **8** ve **9**'un APT, madde **1** ve **4**'ün DEPT ve madde **1**, **4**, **5** ve **9**'un HSQC spektrumlarından yararlanılarak açıklanmaya çalışılacaktır.

Attached Proton Test kelimelerinin baş harflerinden ismini alan **APT** yönteminde katerner, metil (CH_3), metilen (CH_2) veya metin (CH) karbonlarına ait tüm pikler spektrumda yer almaktadır. Bunlardan katerner ve metilen karbonlarına ait pikler yukarıya doğru, metin ve metil karbonlarına ait pikler ise aşağıya doğru kaydedilmektedir.

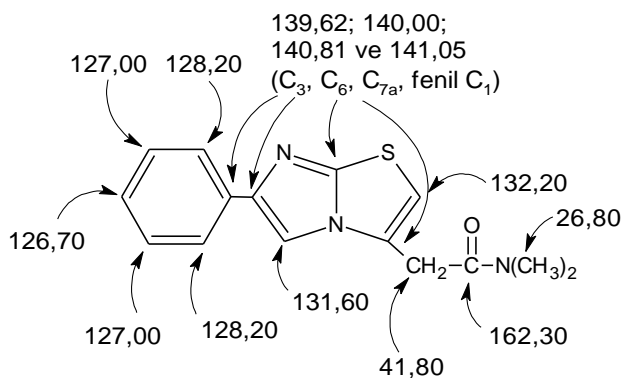
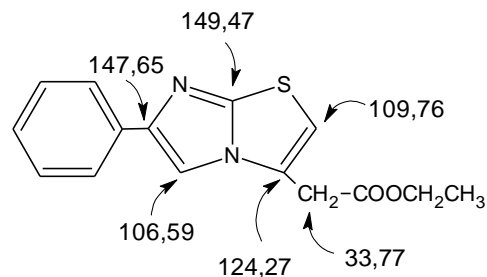
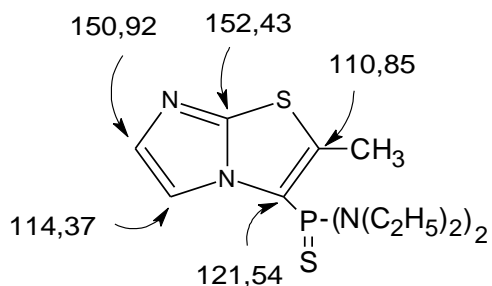
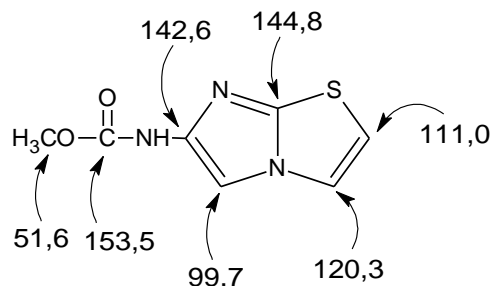
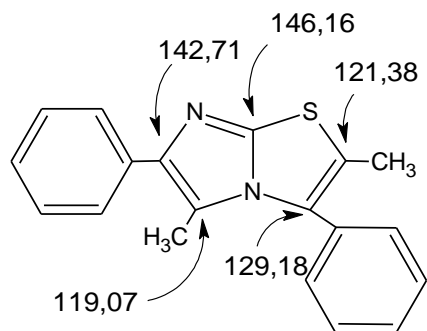
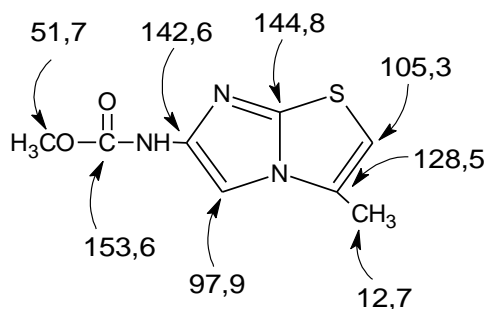
Distortionless Enhanced by Polarization Transfer kelimelerinin baş harflerinden ismini alan **DEPT** ölçüm tekniği ile de bir bileşiğe ait karbon spektrumunda bulunan sinyallerin hangi tür karbon atomuna (CH_3 , CH_2 ve CH) ait olduğu belirlenebilmektedir fakat bu yöntemde bileşikte yer alan katerner karbonlar spektrumda gözlenmemektedir.

Bu durumdan yararlanılarak APT ve DEPT spektrumlarının kıyaslanması ile bir bileşiğe ait katerner karbonların yeri doğrudan belirlenebilmektedir.

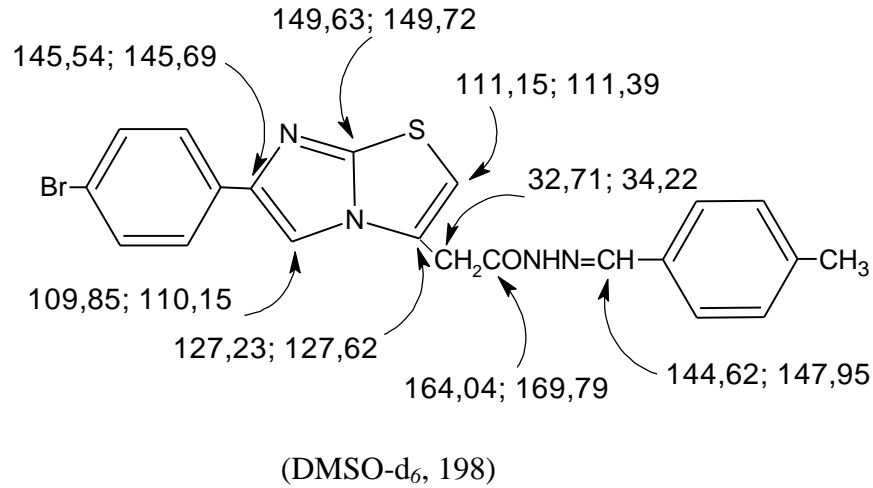
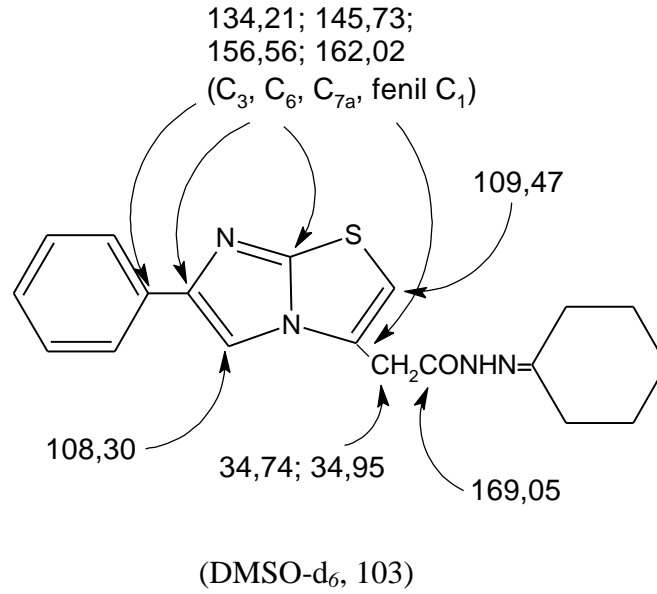
Ayrıca ^{13}C ve ^1H çekirdekleri arasındaki etkileşimi gösteren **HSQC** (Heteronuclear Single Quantum Correlation) yöntemi ile karbon atomları ve bunlara doğrudan bağlı olan protonlar arasındaki etkileşim tespit edilebilmektedir. Bu spektrumlarda birbirine dik iki skalanın birinde ^{13}C -NMR spektrumu, diğesinde ise ^1H -NMR spektrumu yer alır. Her iki spektrum önce ayrı ayrı değerlendirilip daha sonra bu piklerden diğereksene paralel şekilde çizilen diklerin kesişim noktalarında yer alan kontur sinyaller dikkate alınarak hangi protonların hangi karbonlara bağlı olduğu veya hiç hidrojen bağlı olmayan karbonlar da herhangi bir kontur sinyal gözlenmemesi sonucu saptanabilir.

İmidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemini taşıyan farklı bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları literatürde incelendiğinde, bu halkanın C_2 karbonunun kimyasal kayma değerlerinin δ 105,3-132,20 ppm, C_3 karbonunun δ 120,3-129,18 ppm, C_5 karbonunun δ 97,9-131,6 ppm, C_6 karbonunun δ 142,6-150,92 ppm ve C_{7a} karbonunun δ 144,8-152,43

ppm aralığında değiştiği görülmekte, aşağıda bunlardan bazıları formlzerinde gösterilmektedir. (68, 74, 103, 109, 198, 218, 232, 233).

(DMSO-d₆, 68)(CDCl₃, 74)(CDCl₃, 109)(DMSO-d₆, 218)(DMSO-d₆, 232)(DMSO-d₆, 233)

Bileşiklerde ortak olarak yer alan, CH₂ grubu karbonu için yukarıdaki literatürlerde görüldüğü gibi δ 41,80 ppm (68), δ 33,77 ppm (74) değerlerinin yanı sıra izomer durumlar nedeniyle δ 34,74 ve δ 34,95 ppm (103), δ 32,71 ve δ 34,22 ppm (198) gibi iki ayrı sinyalin kaydedildiği spektrumlar da bildirilmiştir.



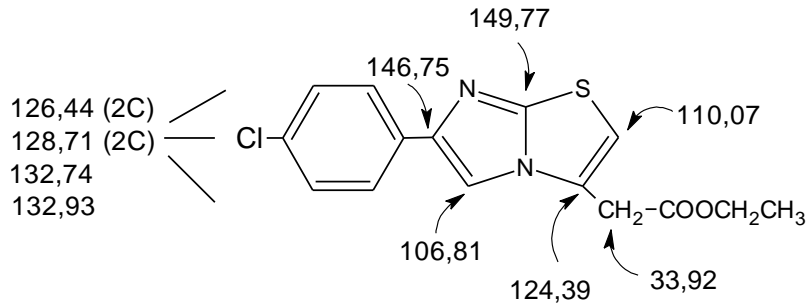
Bileşiklerin yapısında ortak olarak yer alan bir diğer karbon da CONH karbonudur. Yukarıda atıfta bulunulan (68, 103, 198, 218, 233) değerlerin yanı sıra CONH karbonu için δ 163,17-164,23 ve δ 168,43-169,43 (209), δ 165,87 (234),

δ 158,63 (235), δ 166,41 (236), δ 168,82 (237), δ 163,66 (238), δ 165,79-166,98 (239) ppm gibi değerler de literatürde yer almaktadır.

Bileşiklerde ortak olarak yer alan N=CH karbonunu ise, Küçükgüzel ve ark. 148,5 ppm'de tek sinyal (172), Ribeiro ve ark. 143,8-151,5 ppm aralığında (240), Santos ve ark. 134,50-147,90 ppm aralığında (241) tek sinyal, Todeschini ve ark. bir bileşik için 147,9 ve 161,5 ppm'lerde iki sinyal, çalışmada kazanılan diğer tüm bileşikler için ise 128,3-153,8 ppm aralığında tek sinyal (242), Gürsoy ve ark. 138,76-142,00 ve 142,19-146,70 ppm aralığında (175), Gürsoy 139,98-144,62 ve 143,25-147,95 ppm aralığında ikişer sinyal olarak saptadıklarını bildirmişlerdir (198).

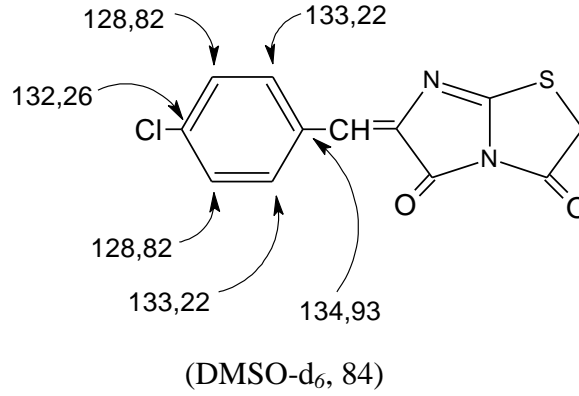
Bileşiklerin yapısında ortak olarak yer alan diğer karbonlar ise imidazo[2,1-*b*]tiyazol çekirdeğine 6-konumundan bağlı olan 4-klorofenil yapısında yer alan karbonlardır.

1995'te Palagiano ve ark. imidazo[2,1-*b*]tiyazol çekirdeğine 6-konumundan bağlı olan 4-klorofenil yapısında yer alan karbonlar için δ 126,44 (2C); δ 128,71 (2C); δ 132,74 ve δ 132,93 değerlerinin saptandığını bildirmişlerdir (74).



(CDCl₃, 74)

1997'de ise Kiec-Kononowicz ve ark. 4-klorofenil artığı taşıyan bir bileşikte Cl-Ph C₁ karbonunu δ 134,93 ppm'de, Cl-Ph C_{2,6} karbonları δ 133,21 ppm'de, Cl-Ph C_{3,5} karbonları δ 128,82 ppm'de ve Cl-Ph C₄ karbonunu δ 132,26 ppm'de gözlemlediklerini bildirmişlerdir (84).



Daha önceki bölümlerde belirtilen değerlendirilmelerde olduğu gibi bu bölümde de yapıların oluştuğunu kanıtlayan bulgulara ulaşılmış, buna göre bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumlarında ilkel madde olan hidrazidden (C) farklı olarak N=CH ve ariliden karbonlarına ait yeni piklerin gözlenmesi yapıları kanıtlayan önemli bir bulguyu oluşturmuştur.

Daha önceki bölümlerde (Bulgular ve ¹H-NMR Bulgularının Tartışılması) bileşiklerin tümünün (1-10) ¹H-NMR bulguları ayrıntılı olarak incelendiğinden HSQC spektrumlarının incelenmesinde gerek ¹H-NMR gerekse ¹³C-NMR değerlendirmeleri şemalar üzerinde gösterilecek, ¹³C-NMR bulguları ise ayrıntılı olarak incelenecektir.

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin (1, 4, 8, 9) ¹³C-NMR/APT spektrumlarında ariliden artığı dışındaki ortak karbonlara ait pikler literatürde bildirilen verilere uygun şekilde; -CH₂- karbonu δ 32,52-32,64 ve δ 34,04-34,12 ppm aralıklarında ikişer sinyal, imidazotiyazol C₅ karbonu madde 9'da δ 109,91 ppm'de tek, madde 1, 4 ve 8'de δ 109,61-109,75 ve δ 109,85-110,03 ppm aralıklarında ikişer sinyal, imidazotiyazol C₂ karbonu da madde 9'da δ 111,09 ppm'de tek, madde 1, 4 ve 8'de δ 110,47-111,29 ve δ 110,87-111,44 ppm aralıklarında ikişer sinyal, Cl-Ph C₁ karbonu, δ 131,90-131,92 ve δ 132,01-133,54 ppm bölgelerinde ikişer sinyal, Cl-Ph C₄ karbonu ise, δ 133,88-134,76 ve δ 133,98-134,79 ppm aralıklarında ikişer sinyal, Cl-Ph C_{2,6} karbonları δ 126,96-127,01 ve δ 127,02-127,06 ppm aralıklarında ikişer sinyal, imidazotiyazol C₃ karbonu δ 126,77-127,14 ve δ 127,21-127,54 ppm aralıklarında ikişer sinyal, Cl-Ph C_{3,5} karbonları δ 129,28-129,36 ve δ 129,34-129,38 ppm aralıklarında ikişer sinyal, imidazotiyazol C₆ karbonu δ 144,89-145,39 ve δ 145,16-145,54 ppm aralıklarında ikişer sinyal, N=CH karbonu δ 139,37-144,43 ve δ 142,60-147,80 ppm

aralıklarında ikişer sinyal, imidazotiyazol C_{7a} karbonu madde **9**'da δ 149,45 ppm'de tek sinyal, madde **1**, **4** ve **8**'de δ 149,38-149,47 ve δ 149,49-149,55 ppm aralıklarında ikişer sinyal, CONH karbonu δ 163,69-164,25 ve δ 169,44-169,96 ppm aralıklarında ikişer sinyal olarak gözlenmiştir (Tablo 5-7).

Literatürde yer alan veriler ışığında, ortak karbonlar ve diğer özel karbonlar için saptanan ¹³C-NMR verileri prototip olarak seçilen (**1**, **4**, **5**, **8**, **9**) herbir bileşik için aşağıda ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Madde **1**'in APT, DEPT ve HSQC spektrumlarından elde edilen değerler incelendiğinde bileşiğin *E* ve *Z* izomerler karışımı halinde olması nedeniyle karbonların spektrumlarında genelde iki ayrı sinyal şeklinde izlendiği görülmektedir.

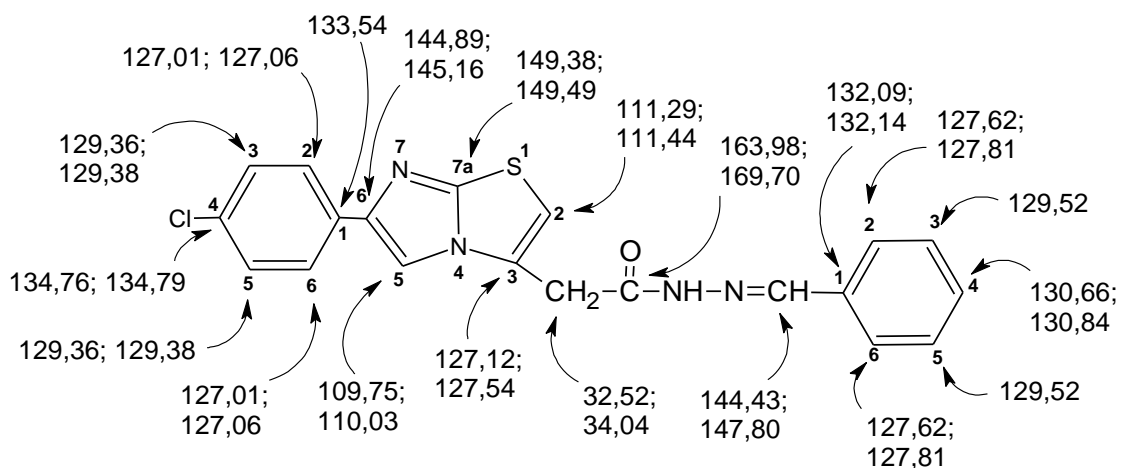
Literatür verilerine uygun olarak -CH₂- karbonu APT ve HSQC spektrumlarında aynı olmak üzere δ 32,52 ve δ 34,04 ppm'lerde, DEPT spektrumunda ise δ 32,51 ve δ 34,01 ppm'lerde, yine imidazotiyazol C₅ karbonu APT ve HSQC spektrumlarında aynı olmak üzere δ 109,75 ve δ 110,03 ppm'lerde; DEPT spektrumunda ise δ 109,81 ve δ 110,10 ppm'lerde; APT, DEPT ve HSQC spektrumlarında imidazotiyazol C₂ karbonu sırası ile δ 111,29 ve δ 111,44; δ 111,45 ve δ 111,57; δ 111,29 ve δ 111,45 ppm'lerde, Cl-Ph C_{2,6} karbonları sırası ile δ 127,01 ve δ 127,06; δ 127,03 ve δ 127,08; δ 127,01 ve δ 127,07 ppm'lerde iki ayrı sinyal olarak izlenirken, Cl-Ph C_{3,5} karbonları APT ve HSQC spektrumlarında sırası ile δ 129,36 ve δ 129,38; δ 129,36 ve δ 129,39 ppm'lerde iki ayrı sinyal, DEPT spektrumunda ise δ 129,38 ppm'de tek sinyal olarak izlenmiştir. N=CH karbonu ise APT ve HSQC spektrumlarında aynı olmak üzere sırası ile δ 144,43 ve δ 147,80 ppm'lerde, DEPT spektrumunda ise δ 144,42 ve δ 147,78 ppm'lerde iki ayrı sinyal olarak gözlenmiştir.

Yapıda yer alan katerner imidazotiyazol C₃, imidazotiyazol C₆, imidazotiyazol C_{7a}, Cl-Ph C₁, Cl-Ph C₄, CONH ve ariliden C₁ karbonları DEPT spektrumlarında gözlenmezken, APT ve HSQC spektrumlarında gözlenerek katerner karbonlara kanıt oluşturmuştur.

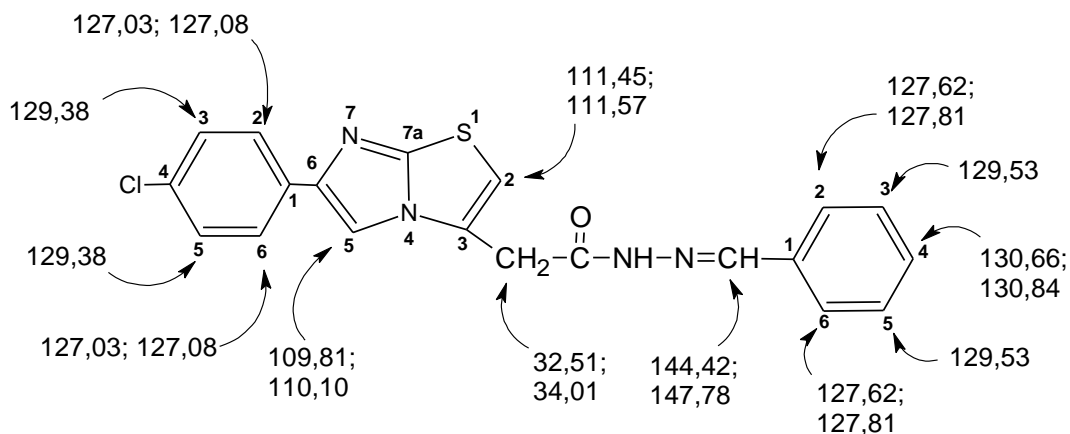
APT ve HSQC spektrumları incelendiğinde imidazotiyazol C₃ karbonu her iki spektrumda da aynı olmak üzere δ 127,12 ve δ 127,54 ppm'lerde; imidazotiyazol C₆ karbonu sırası ile δ 144,89 ve δ 145,16; δ 144,88 ve δ 145,15 ppm'lerde, imidazotiyazol

C_{7a} karbonu sırası ile δ 149,38 ve δ 149,49; δ 149,38 ve δ 149,48 ppm'lerde, Cl-Ph C_4 karbonu her iki spektrumda da aynı olmak üzere δ 134,76 ve δ 134,79 ppm'lerde; CONH karbonu sırası ile δ 163,98 ve δ 169,70; δ 163,97 ve δ 169,70 ppm'lerde iki ayrı sinyal olarak izlenirken, Cl-Ph C_1 karbonu APT spektrumunda δ 133,54 ppm'de tek sinyal, HSQC spektrumunda δ 133,53 ve δ 133,55 ppm'lerde iki ayrı sinyal olarak gözlenmektedir.

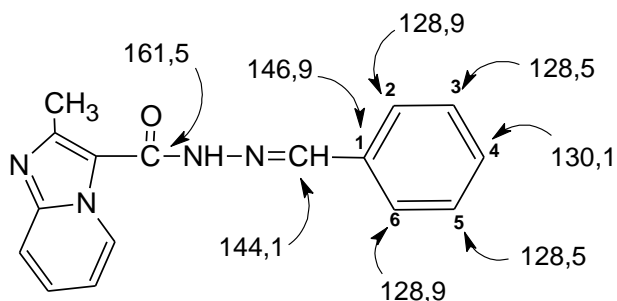
Madde 1'e ait ^{13}C -NMR/APT spektrum bulguları:



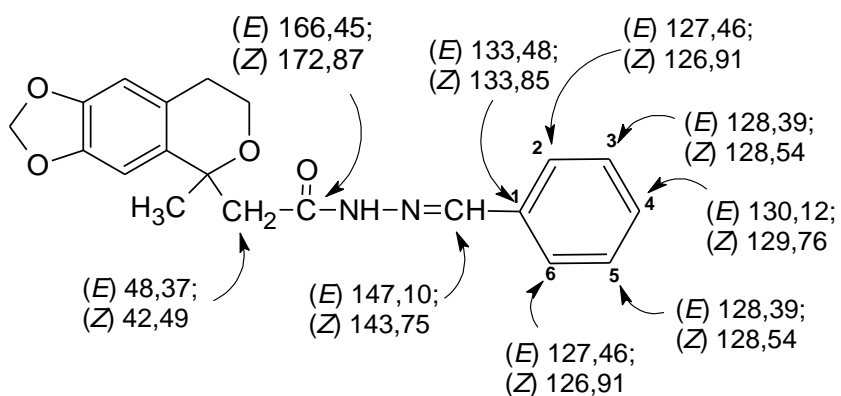
Madde 1'e ait ^{13}C -NMR/DEPT spektrum bulguları:



Madde 1'e ait ariliden yapısının değerlendirilmesi sırasında literatürde yer alan benziliden artığı içeren bileşiklerin ^{13}C -NMR bulgularından yararlanılmıştır:

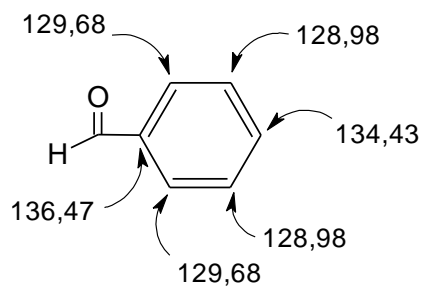


(240)



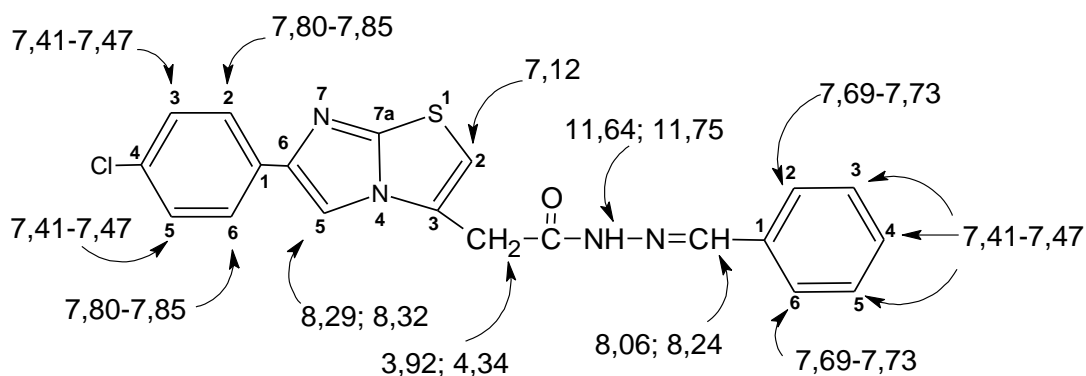
(241)

SDBS veritabanında benzaldehid'in CDCl_3 içinde alınan ^{13}C -NMR (15 MHz) spektrum verileri şu şekilde verilmektedir (243):

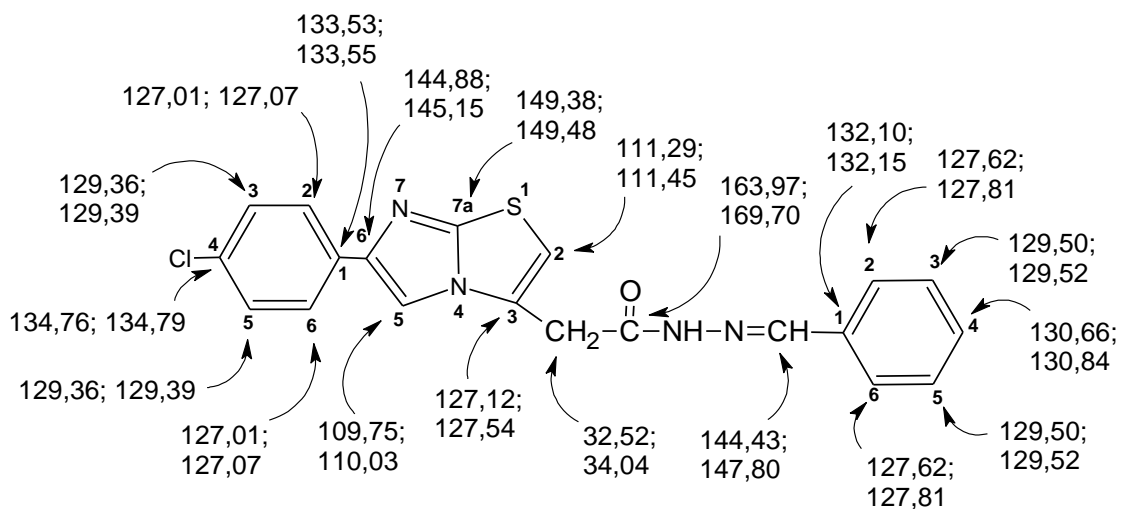


Buna göre madde 1'in ^{13}C -NMR/APT spektrumunda ariliden C_1 karbonu, δ 132,09 ve δ 132,14 ppm'lerde katerner karbon olarak, ariliden $\text{C}_{2,6}$, $\text{C}_{3,5}$ ve C_4 karbonları da sırası ile δ 127,62 ve δ 127,81; δ 129,52; δ 130,66 ve δ 130,84 ppm'lerde sinyaller vermektedir. Aşağıda benziliden türevine (1) ait HSQC değerlendirmeleri formüller üzerinde görülmektedir.

Madde 1'e ait HSQC / ^1H -NMR spektrum bulguları:

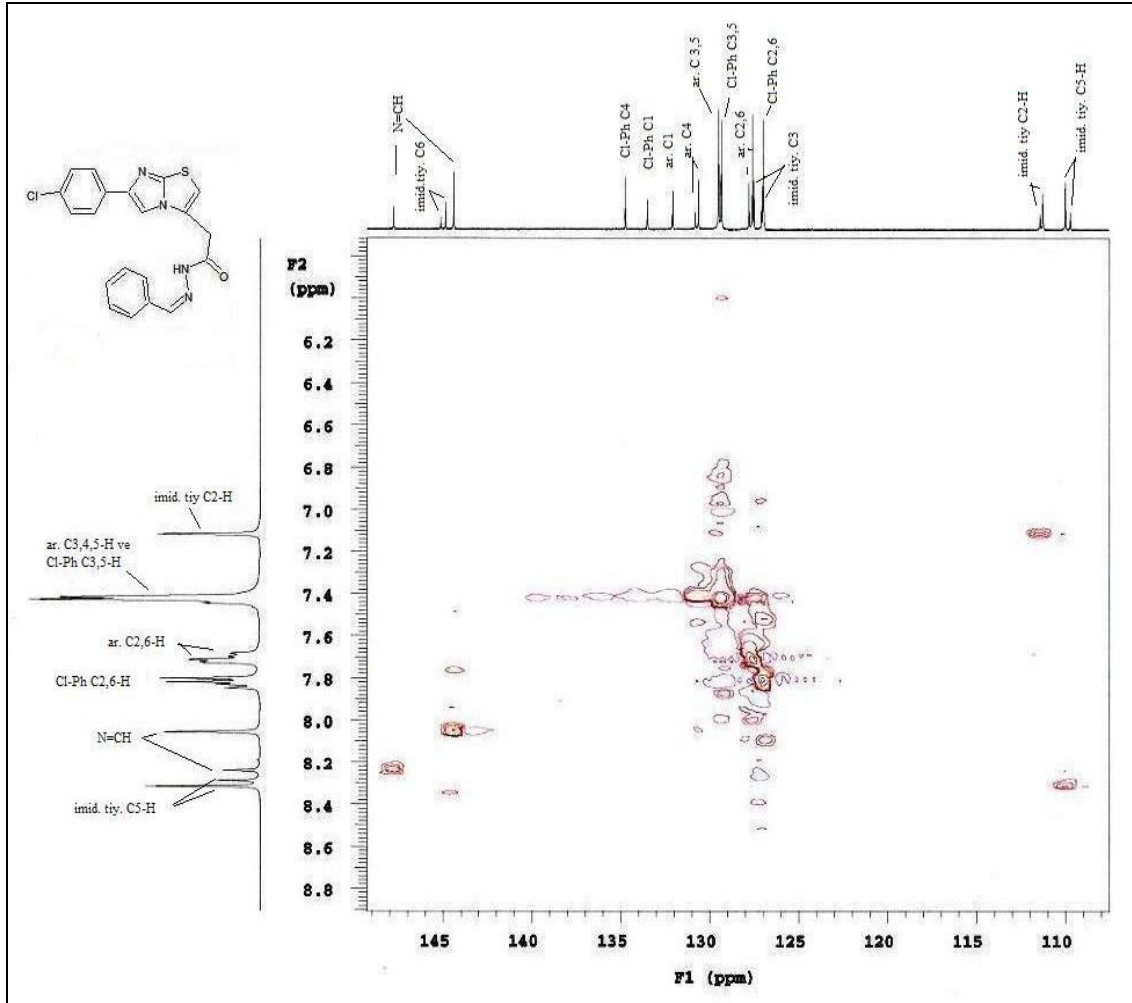


Madde 1'e ait HSQC / ^{13}C -NMR spektrum bulguları:



Bileşiklerin (1, 4, 5, 9) HSQC spektrumlarının değerlendirilmesi sırasında F2 skalasında yer alan protonlara ait piklerin saptanmasında $^1\text{H-NMR}$ spektrum bulgularından ($^1\text{H-NMR}$ Verilerinin Tartışılması), F1 skalasında yer alan karbonlara ait piklerin tespitinde ise $^{13}\text{C-NMR}$ APT/DEPT spektrumlarından elde edilen verilerden ve literatür verilerinden yararlanılmıştır.

Madde 1'in HSQC spektrumu incelendiğinde beklenildiği üzere katerner karbonlar imidazotiyazol C₃, imidazotiyazol C₆, imidazotiyazol C_{7a}, Cl-Ph C₁, Cl-Ph C₄, CONH ve ariliden C₁ karbonlarına ait $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ etkileşim sinyallerinin görülmemesi, bunun yanında diğer tüm proton-karbon etkileşimlerinin sinyal olarak gözlemlenmesi bu karbonların tespitinde önem taşımıştır.



Şekil 5-4: Madde 1'in HSQC Spektrumu (108-149 ppm)

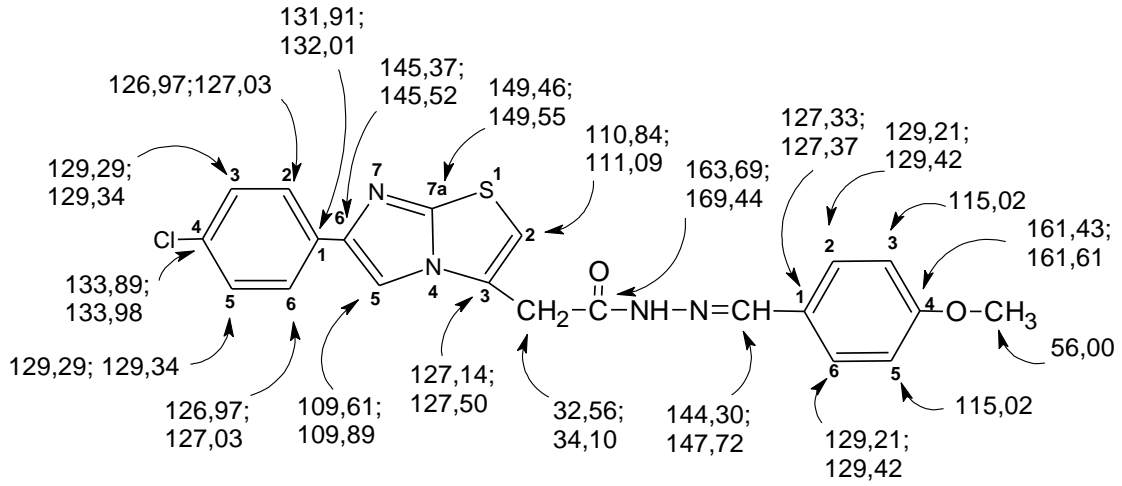
Madde 4'ün APT, DEPT ve HSQC spektrumlarından elde edilen değerler incelendiğinde madde 4'ün de madde 1 gibi *E* ve *Z* izomerler karışımı halinde olması nedeniyle, karbonların spektrumlarında genelde iki ayrı sinyal şeklinde izlendiği görülmektedir.

Literatür verilerine uygun olarak $-\text{CH}_2-$ karbonu APT, DEPT ve HSQC spektrumlarında sırası ile δ 32,56 ve δ 34,10; δ 32,55 ve δ 34,08; δ 32,55 ve δ 34,10 ppm'lerde iki ayrı sinyal, imidazotiyazol C₅ karbonu APT ve HSQC spektrumlarında sırası ile δ 109,61 ve δ 109,89; δ 109,61 ve δ 109,90 ppm'lerde iki ayrı sinyal; DEPT spektrumunda ise δ 109,92 ppm'de tek sinyal; imidazotiyazol C₂ karbonu APT ve HSQC spektrumlarında aynı olmak üzere δ 110,84 ve δ 111,09 ppm'lerde iki ayrı sinyal, DEPT spektrumunda ise δ 110,85 ppm'de tek sinyal; Cl-Ph C_{2,6} karbonları da APT ve HSQC spektrumlarında aynı olmak üzere δ 126,97 ve δ 127,03 ppm'lerde, DEPT spektrumunda ise δ 126,96 ve δ 127,02 ppm'lerde iki ayrı sinyal, Cl-Ph C_{3,5} karbonları da yine aynı şekilde APT ve HSQC spektrumlarında aynı olmak üzere δ 129,29 ve δ 129,34 ppm'lerde, DEPT spektrumunda ise δ 129,30 ve δ 129,35 ppm'lerde iki ayrı sinyal şeklinde izlenmiştir. N=CH karbonu ise APT, DEPT ve HSQC spektrumlarında sırası ile δ 144,30 ve δ 147,72; δ 144,27 ve δ 147,67; δ 144,29 ve δ 147,71 ppm'lerde iki ayrı sinyal olarak gözlenmiştir.

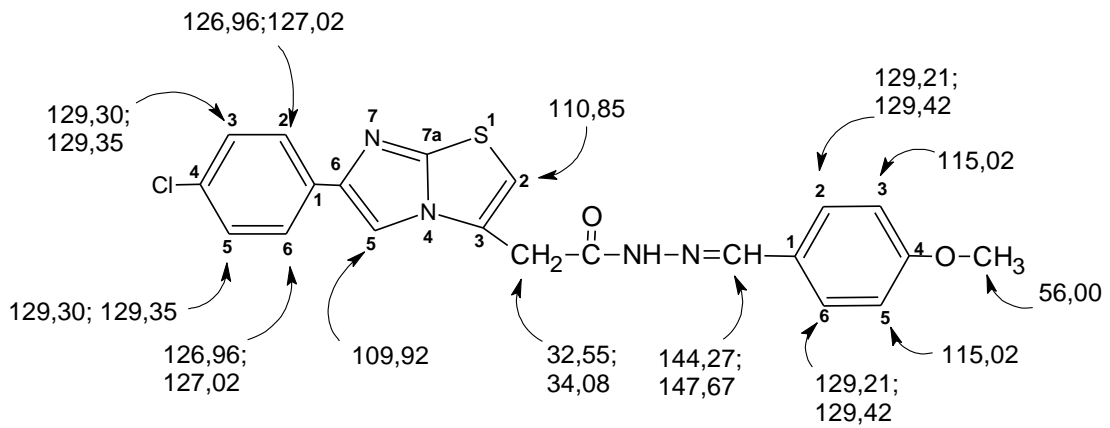
Yapıda yer alan katerner imidazotiyazol C₃, imidazotiyazol C₆, imidazotiyazol C_{7a}, Cl-Ph C₁, Cl-Ph C₄, CONH ve ariliden C₁ ve ariliden C₄ karbonlarının DEPT spektrumlarında gözlenmezken, APT ve HSQC spektrumlarında gözlenmeleri katerner karbonlara kanıt oluşturmaktadır.

APT ve HSQC spektrumları incelendiğinde imidazotiyazol C₃ karbonu sırası ile δ 127,14 ve δ 127,50; δ 127,13 ve δ 127,50 ppm'lerde; imidazotiyazol C₆ karbonu her iki spektrumda da aynı olmak üzere δ 145,37 ve δ 145,52 ppm'lerde, imidazotiyazol C_{7a} karbonu sırası ile δ 149,46 ve δ 149,55; δ 149,45 ve δ 149,55 ppm'lerde, Cl-Ph C₁ karbonu sırası ile δ 131,91 ve δ 132,01; δ 131,90 ve δ 132,01 ppm'lerde; Cl-Ph C₄ karbonu sırası ile δ 133,89 ve δ 133,98; δ 133,89 ve δ 133,99 ppm'lerde; CONH karbonu her iki spektrumda da aynı olmak üzere δ 163,69 ve δ 169,44 ppm'lerde iki ayrı sinyal olarak gözlenmektedir.

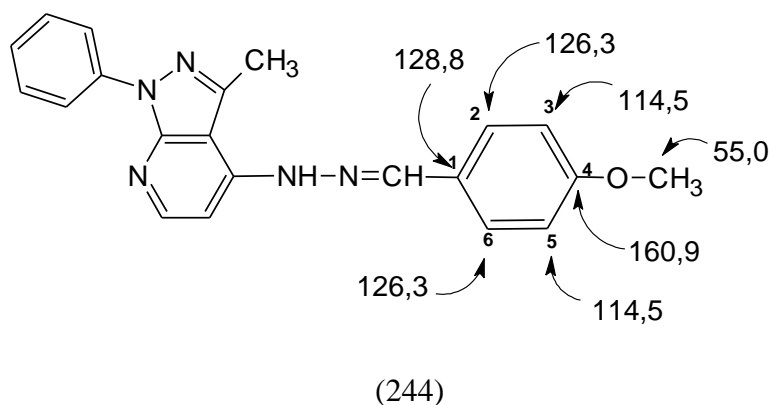
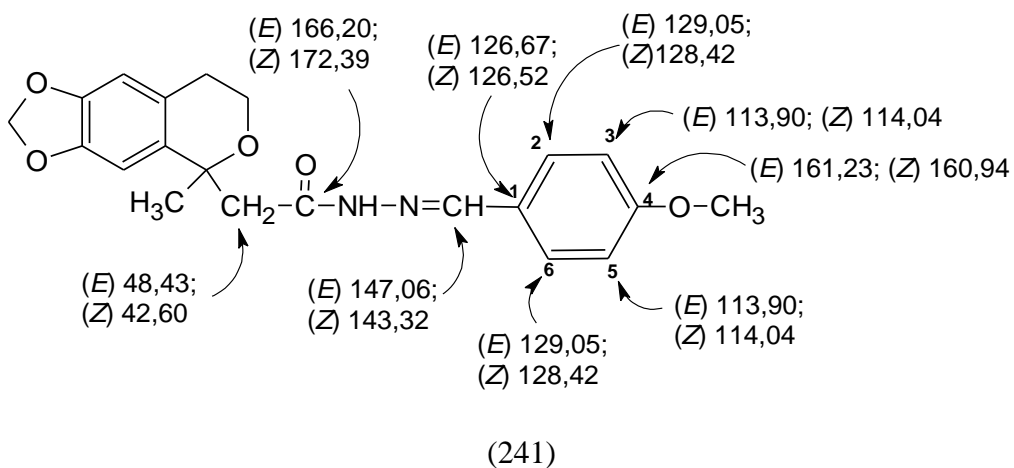
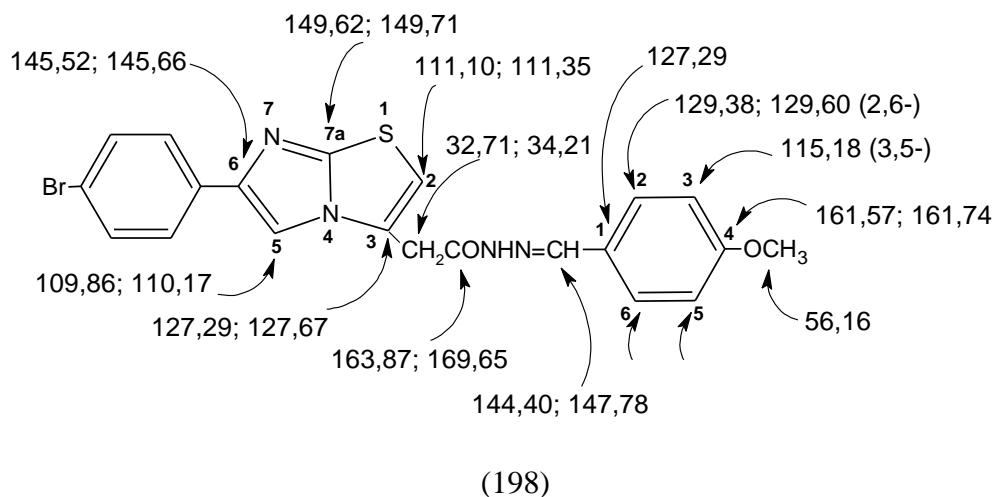
Madde 4'e ait ^{13}C -NMR/APT spektrum bulguları:



Madde 4'e ait ^{13}C -NMR/DEPT spektrum bulguları:

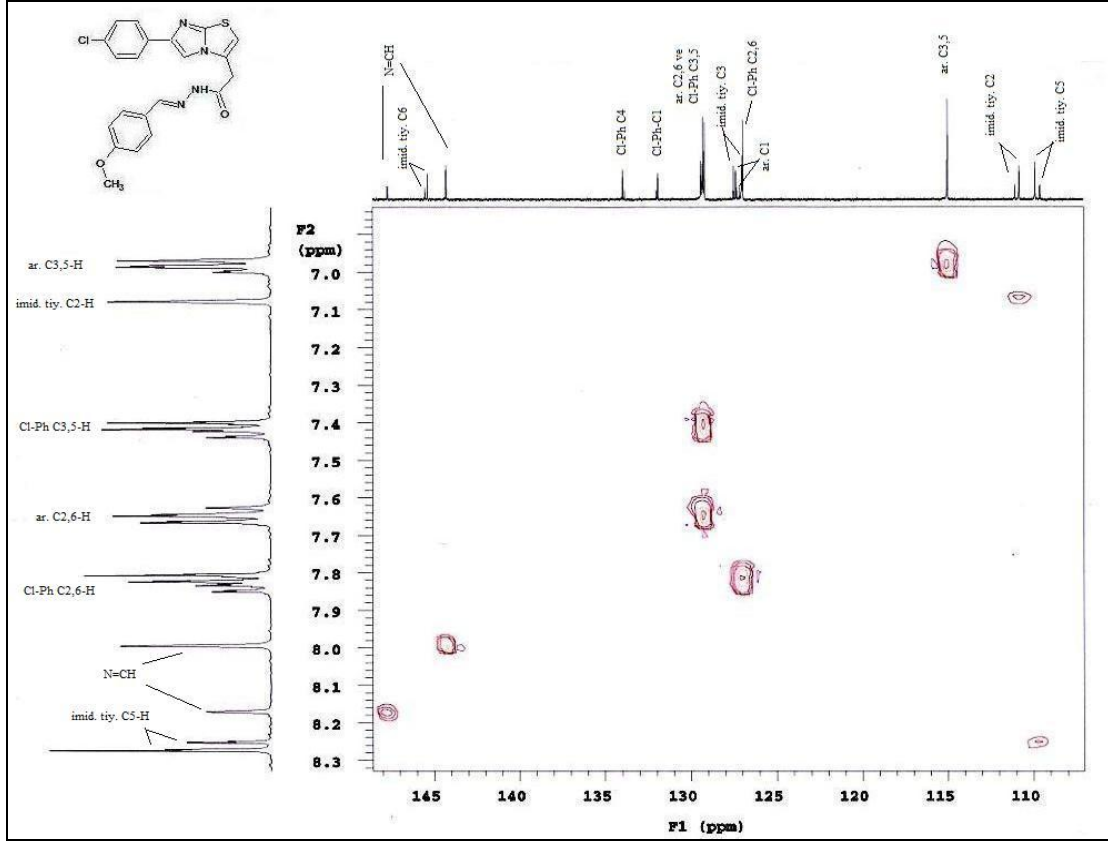


Madde 4'ün ariliden yapısının değerlendirilmesinde literatürde yer alan 4-metoksibenziliden artığı içeren bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrum verilerinden yararlanılmıştır.



Bu bulgular ışığında 4-metoksifenil artığı taşıyan madde 4'ün ^{13}C -NMR APT verilerine göre, ariliden C_1 ve C_4 karbonları katerner karbon olarak sırası ile

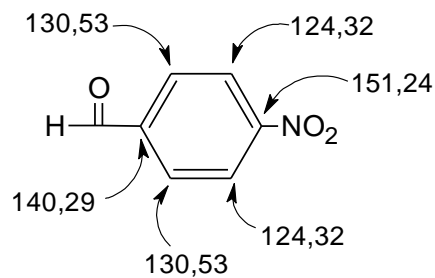
ait ^1H - ^{13}C etkileşim sinyallerinin görülmemesi, bunun yanında diğer tüm proton-karbon etkileşimlerini gösteren lekelerin saptanması beklenen yapıyı doğrulamaktadır.



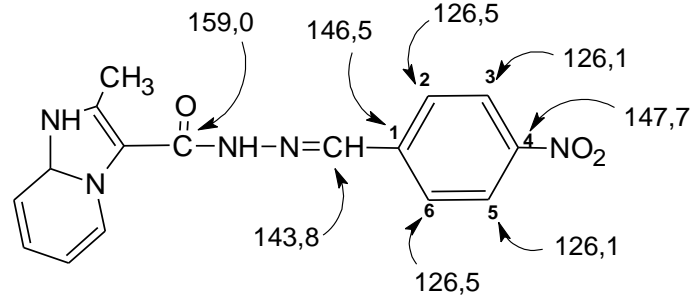
Şekil 5-5: Madde 4'ün HSQC Spektrumu (107-149 ppm)

Madde 5'in HSQC spektrumunun değerlendirilmesinde ^1H -NMR spektrum ve literatür verilerinden yararlanılmıştır.

SDBS veritabanında 4-nitrobenzaldehyd'in CDCl_3 içinde alınan ^{13}C -NMR (25 MHz) spektrum verileri aşağıdadır (245):

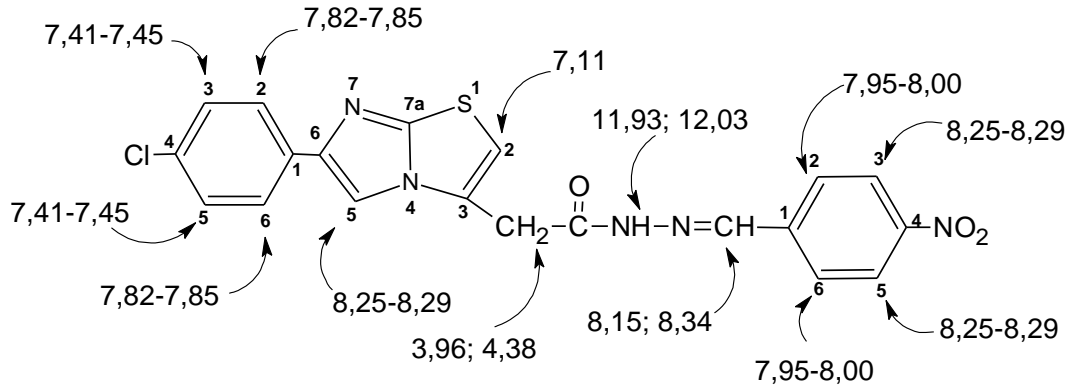


1998’de Ribeiro ve ark. sentezledikleri 4-nitrobenziliden artığı taşıyan bileşikte ariliden C_1 karbonunu δ 146,5 ppm’de, ariliden $C_{2,6}$ karbonlarını δ 126,5 ppm’de, ariliden $C_{3,5}$ karbonlarını δ 126,1 ppm’de ve ariliden C_4 karbonunu δ 147,7 ppm’de gözlemlediklerini bildirmişlerdir (240).

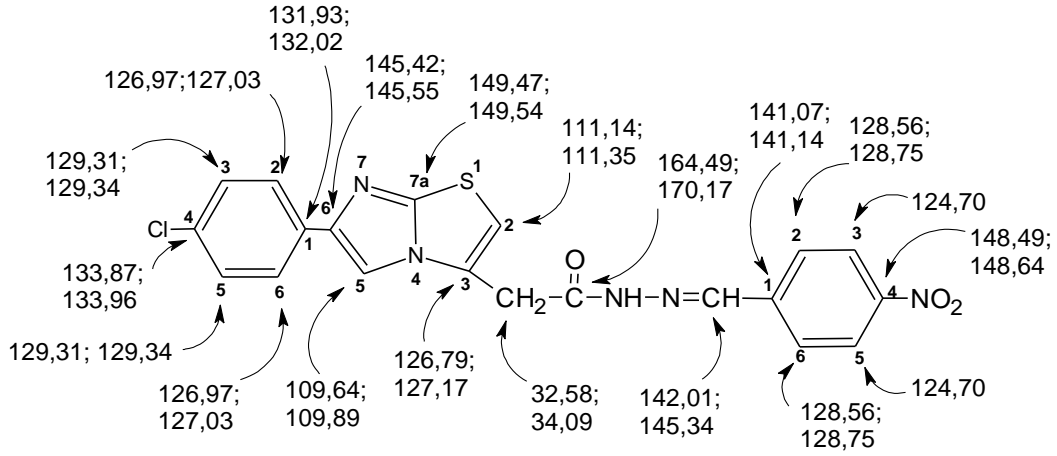


Aşağıda 4-nitrobenziliden türevi madde 5’in HSQC/ ^1H -NMR ve HSQC/ ^{13}C -NMR verileri görülmektedir.

Madde 5’e ait HSQC/ ^1H -NMR spektrum bulguları:



Madde 5'e ait HSQC / ^{13}C -NMR spektrum bulguları:



Madde 5'e ait HSQC spektrumunda F2 skalasında δ 3,96 ve δ 4,38 ppm'lerde gözlenen $-\text{CH}_2-$ protonlarının F1 skalasında δ 32,58 ve δ 34,09 ppm'lerde karşılık gelen $-\text{CH}_2-$ karbonu ile etkileşimi sonucu beklenen iki sinyal gözlenmiştir.

F2 skalasında δ 7,11 ppm'de gözlenen imidazotiyazol $\text{C}_2\text{-H}$ protonunun, F1 skalasında δ 111,14 ve δ 111,35 ppm'lerde yine karşılık gelen imidazotiyazol C_2 karbonu ile etkileşimi sonucunda oluşan sinyal spektrumda izlenmektedir.

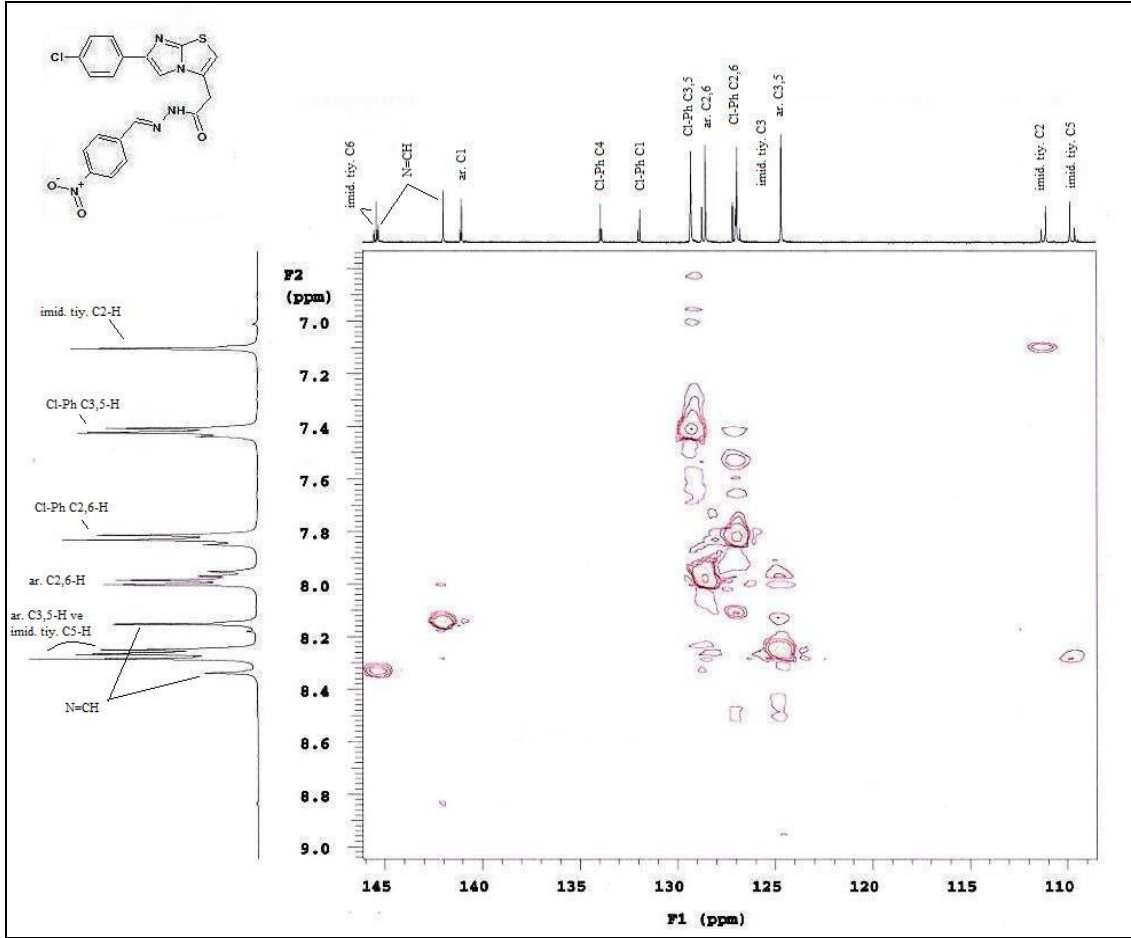
δ 7,41-7,45 ppm aralığında gözlenen 4-klorofenil artığına ait $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ protonlarının karşılık gelen Cl-Ph $\text{C}_{3,5}$ karbonlarına ait δ 129,31 ve δ 129,34 ppm'lerde gözlenen piklerle kesişim noktasında da beklenen sinyal spektrumda bulunmaktadır.

Yine F2 skalasında δ 7,82-7,85 ppm aralığında gözlenen 4-klorofenil artığına ait Cl-Ph $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ protonları F1 skalasında δ 126,97 ve δ 127,03 ppm'lerde karşılık gelen Cl-Ph $\text{C}_{2,6}$ karbonları ile spektrumda beklenen sinyali vermektedir.

δ 7,95-8,00 ppm aralığında beklenen 4-nitrobenziliden artığına ait $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ protonları ile δ 128,56 ve δ 128,75 ppm'lerde gözlenen 4-nitrobenziliden $\text{C}_{2,6}$ karbonlarının etkileşim sinyali de spektrumda gözlenmektedir.

δ 8,15 ve δ 8,34 ppm'lerde gözlenen $\text{N}=\text{CH}$ protonu F1 skalasında δ 142,01 ve δ 145,34 ppm'lerde gözlenen $\text{N}=\text{CH}$ karbonu etkileşimi spektrumda iki sinyal şeklinde izlenmektedir.

δ 8,25-8,29 ppm aralığında 4-nitrobenziliden $C_{3,5}$ -H protonları ile birlikte gözlenen imidazotiyazol C_5 -H protonu F1 skalasında karşılık gelen δ 109,64 ve δ 109,89 ppm'lerde gözlenen imidazotiyazol C_5 karbonu ile; 4-nitrobenziliden $C_{3,5}$ -H protonları ise F1 skalasında δ 124,70 ppm'de gözlenen 4-nitrobenziliden $C_{3,5}$ karbonları ile etkileşim sonucu beklenen sinyalleri spektrumda vermiştir.



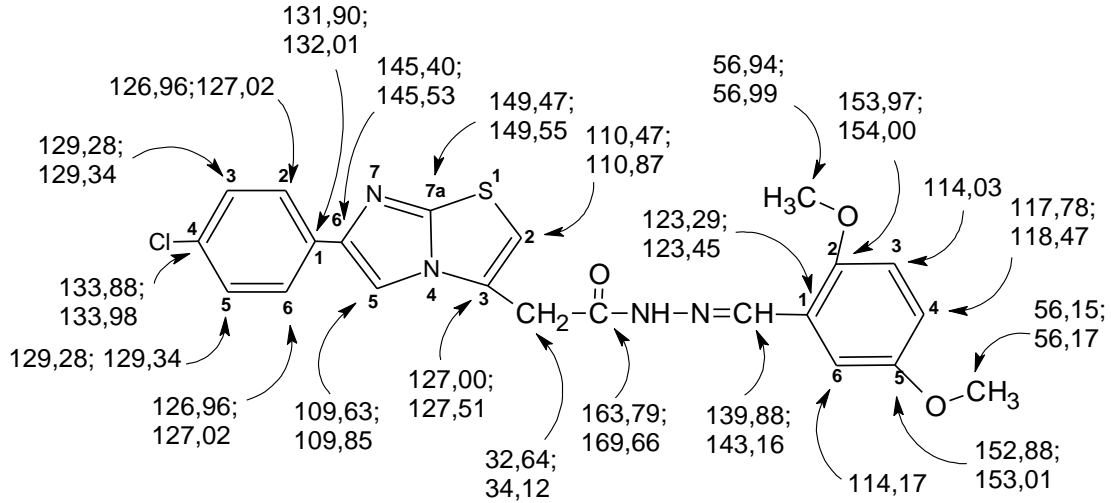
Şekil 5-6: Madde 5'in HSQC Spektrumu (109-146 ppm)

Madde 5'in HSQC spektrumunda katerner imidazotiyazol C_3 , imidazotiyazol C_6 , imidazotiyazol C_{7a} , Cl-Ph C_1 , Cl-Ph C_4 , CONH, ariliden C_1 ve ariliden C_4 karbonlarına ait ^1H - ^{13}C etkileşim sinyallerinin görülmemesi, bunun yanında diğer tüm proton-karbon etkileşimlerinin sinyal olarak gözlemlenmesi beklenen yapıyı doğrulamaktadır. Söz konusu karbonlara ait ppm değerleri de yukarıda formül üzerinde gösterilmiştir.

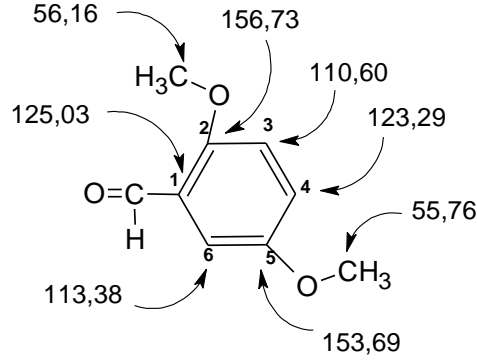
Madde **8**'in yapısında yer alan karbonların da madde **1**, **4** ve **9**'a ait ^{13}C -NMR APT spektrumlarında olduğu gibi çoğunlukla ikişer sinyal olarak gözlenmesi bu bileşiğin de *E* ve *Z* izomer karışımı halinde bulunduğu kanıt oluşturmaktadır.

Literatür verilerine uygun olarak $-\text{CH}_2-$ karbonu δ 32,64 ve δ 34,12 ppm'lerde, imidazotiyazol C_5 karbonu δ 109,63 ve δ 109,85 ppm'lerde; imidazotiyazol C_2 karbonu δ 110,47 ve δ 110,87 ppm'lerde; Cl-Ph $\text{C}_{2,6}$ karbonları, δ 126,96 ve δ 127,02 ppm'lerde, Cl-Ph $\text{C}_{3,5}$ karbonları δ 129,28 ve δ 129,34 ppm'lerde, N=CH karbonu δ 139,88 ve δ 143,16 ppm'lerde ikişer sinyal halinde gözlenmişlerdir. Molekülün yapısında yer alan katerner karbonlar; imidazotiyazol C_3 karbonu δ 127,00 ve δ 127,51 ppm'lerde, imidazotiyazol C_6 karbonu δ 145,40 ve δ 145,53 ppm'lerde, imidazotiyazol C_{7a} karbonu δ 149,47 ve δ 149,55 ppm'lerde, Cl-Ph C_4 karbonu, δ 133,88 ve δ 133,98 ppm'lerde, Cl-Ph C_1 karbonu δ 131,90 ve δ 132,01 ppm'lerde, CONH karbonu δ 163,79 ve δ 169,66 ppm'lerde gözlenmiştir.

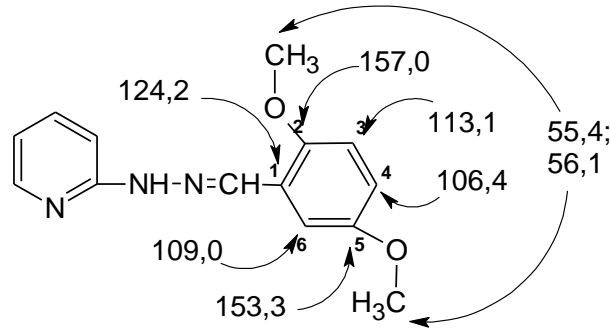
Madde **8**'e ait ^{13}C -NMR/ APT spektrum bulguları:



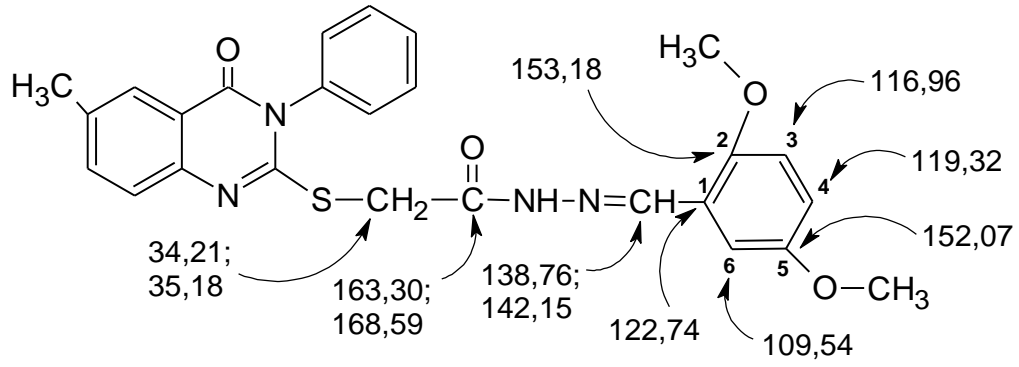
SDBS veritabanında 2,5-dimetoksibenzaldehid'in CDCl_3 içinde alınan ^{13}C -NMR (15 MHz) spektrum verileri şu şekildedir (246):



1998'de Todeschini ve ark. çalışmalarında kazandıkları 2,5-dimetoksibenziliden artığı taşıyan bileşikte metoksi grubu karbonlarını δ 55,4 ve δ 56,1 ppm'lerde, ariliden C_1 karbonunu δ 124,2 ppm'de, ariliden C_2 karbonunu δ 157,0 ppm'de, ariliden C_3 karbonunu δ 113,1 ppm'de, ariliden C_4 karbonunu δ 106,4 ppm'de, ariliden C_5 karbonunu δ 153,3 ppm'de ve ariliden C_6 karbonunu δ 109,0 ppm'de gözlediklerini bildirmişlerdir (242).



2005'te Gürsoy ve ark.'nın sentezledikleri bileşikler arasında yer alan 2,5-dimetoksibenziliden türevine ait ariliden C_1 karbonu δ 122,74 ppm'de; ariliden C_2 karbonu δ 153,18 ppm'de, ariliden C_3 karbonu δ 116,96 ppm'de, ariliden C_4 karbonu δ 119,32 ppm'de, ariliden C_5 karbonu δ 152,07 ppm'de ve ariliden C_6 karbonu δ 109,54 ppm şeklinde değerlendirilmiştir (175).

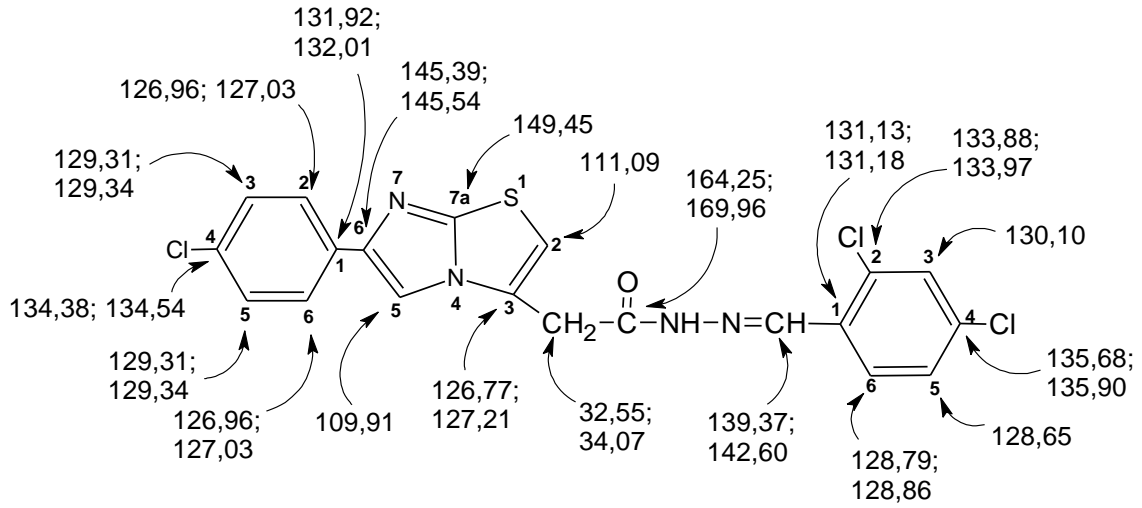


Bütün bu literatür verilerinden yararlanılarak belirlenen madde **8**'in ^{13}C -NMR APT spektrumuna göre, ariliden C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 karbonları sırası ile δ 123,29 ve δ 123,45 ppm'lerde; δ 153,97 ve δ 154,00 ppm'lerde; δ 114,03 ppm'de; δ 117,78 ve δ 118,47 ppm'lerde; δ 152,88 ve δ 153,01 ppm'lerde; δ 114,17 ppm'de gözlenmekte, $\text{C}_2\text{-OCH}_3$ ve $\text{C}_5\text{-OCH}_3$ karbonları da sırası ile δ 56,94 ve δ 56,99 ppm'lerde ve δ 56,15 ve δ 56,17 ppm'lerde ikişer sinyal halinde izlenmektedir.

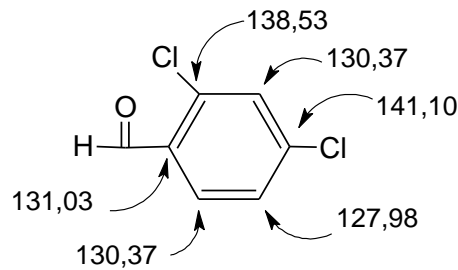
Madde **9**'un APT ve HSQC spektrumlarından elde edilen değerler incelendiğinde madde **1**, **4**, **5** ve **8**'de olduğu gibi bileşiğin *E* ve *Z* izomerler karışımı halinde olması nedeniyle karbonların spektrumlarda genelde iki ayrı sinyal şeklinde izlendiği görülmektedir.

Bu bölümde 2,4-diklorofenil artığı taşıyan madde **9**'a ait ^{13}C -NMR/APT değerleri formül üzerinde gösterilmekte, HSQC spektrum değerlendirmesi ise hem formül üzerinde verilmekte hem de etkileştikleri ya da etkileşmedikleri proton bilgileri ile birlikte ayrıntılı olarak incelenmektedir.

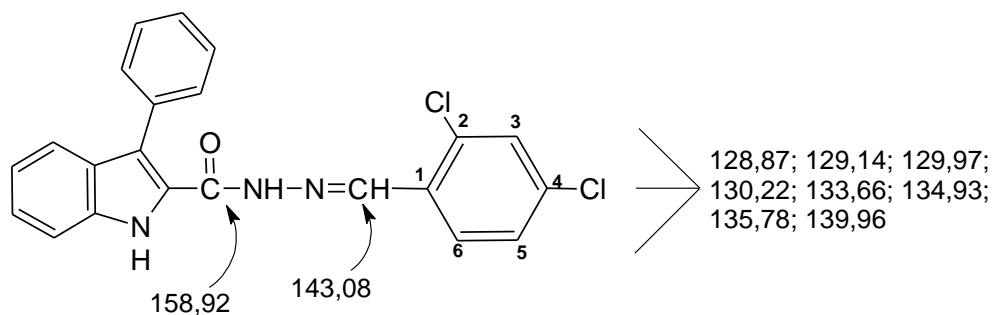
Madde 9'un ^{13}C -NMR/ APT spektrum bulguları:



SDBS veritabanında 2,4-diklorobenzaldehid'in CDCl_3 içinde alınan ^{13}C -NMR (25 MHz) spektrum verilerinin şu şekilde olduğu belirtilmektedir (247):

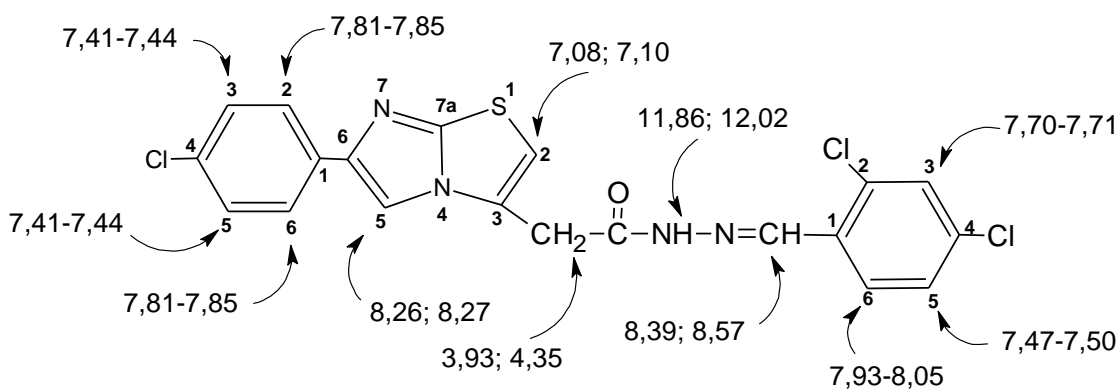


Kazan-Gürbüz doktora tez çalışması dahilinde sentezlediği bileşikler arasında yer alan 2,4-diklorobenziliden artığına ait ariliden C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ve C_6 karbonlarının HSQC/ ^{13}C -NMR spektrumunda δ 128,87; δ 129,14; δ 129,97; δ 130,22; δ 133,66; δ 134,93; δ 135,78 ve δ 139,96 ppm'lerde gözlemlendiğini bildirmiştir (248).

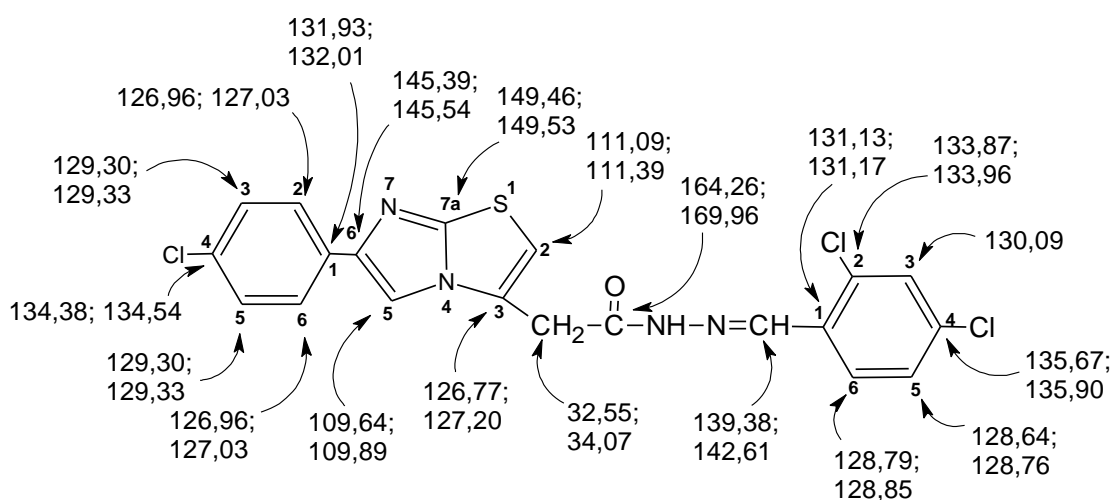


9 Bileşiğine ait HSQC/¹H-NMR ve HSQC/¹³C-NMR bulguları aşağıda verilmektedir.

Madde 9'un HSQC / ¹H-NMR spektrum bulguları:



Madde 9'un HSQC / ¹³C-NMR spektrum bulguları:



Madde 9'un HSQC spektrumunda yer alan F2 skalasında δ 3,93 ve δ 4,35 ppm'lerde gözlenen $-\text{CH}_2-$ protonlarının F1 skalasında δ 32,55 ve δ 34,07 ppm'lerde karşılık gelen $-\text{CH}_2-$ karbonu ile etkileşim sonucu oluşan iki sinyal spektrumda gözlenmektedir.

F2 skalasında δ 7,08 ve δ 7,10 ppm'lerde gözlenen imidazotiyazol C_2 -H protonunun, F1 skalasında δ 111,09 ve δ 111,39 ppm'lerde yine karşılık gelen imidazotiyazol C_2 karbonu ile etkileşimi sonucunda oluşan sinyal spektrumda izlenmektedir.

δ 7,41-7,44 ppm aralığında gözlenen 4-klorofenil artığına ait Cl-Ph $\text{C}_{3,5}$ -H protonlarının karşılık gelen Cl-Ph $\text{C}_{3,5}$ karbonlarına ait δ 129,30 ve δ 129,33 ppm'lerde gözlenen piklerle kesişim noktasında beklenen sinyal spektrumda saptanmıştır.

F2 skalasında δ 7,47-7,50 ppm aralığında tespit edilen 2,4-diklorobenziliden artığına ait C_5 -H protonu F1 skalasında δ 128,64 ve δ 128,76 ppm'lerde karşılık gelen ariliden C_5 karbonu ile spektrumda beklenen sinyali vermektedir. Aynı şekilde δ 7,70-7,71 ppm aralığında izlenen ariliden C_3 -H protonu ile δ 130,09 ppm'de gözlenen ariliden C_3 karbonu etkileşimi sonucu oluşan sinyal de spektrumda bulunmaktadır.

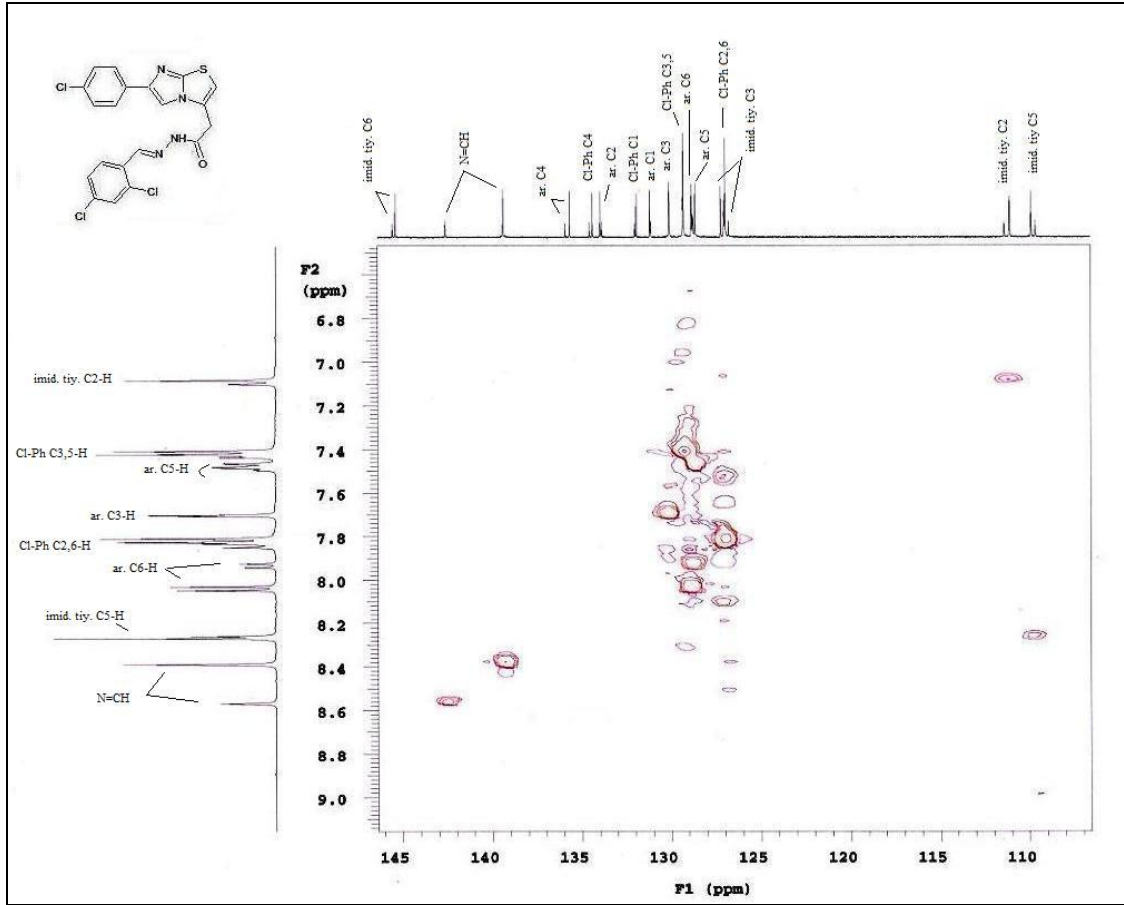
δ 7,81-7,85 ppm aralığında izlenen 4-klorofenil artığı Cl-Ph $\text{C}_{2,6}$ -H protonları ile yine beklenildiği yerde δ 126,96 ve δ 127,03 ppm'lerde gözlenen Cl-Ph $\text{C}_{2,6}$ karbonlarının etkileşim sinyali spektrumda izlenmektedir.

F2 skalasında δ 7,93-8,05 ppm aralığında gözlenen 2,4-diklorobenziliden artığına ait C_6 -H protonu F1 skalasında δ 128,79 ve δ 128,85 ppm'lerde karşılık gelen ariliden C_6 karbonu ile spektrumda beklenen sinyali vermektedir.

δ 8,26 ve δ 8,27 ppm'lerde gözlenen imidazotiyazol C_5 -H protonu, F1 skalasında δ 109,64 ve δ 109,89 ppm'lerde yine karşılık gelen imidazotiyazol C_5 karbonu ile; δ 8,39 ve δ 8,57 ppm'lerde izlenen N=CH protonu F1 skalasında δ 139,38 ve δ 142,61 ppm'lerde izlenen N=CH karbonu ile etkileşimleri sonucu beklenen sinyaller spektrumda tespit edilmiştir.

Madde 9'un HSQC spektrumunda katerner imidazotiyazol C_3 , imidazotiyazol C_6 , imidazotiyazol C_{7a} , Cl-Ph C_1 , Cl-Ph C_4 , CONH, ariliden C_1 , ariliden C_2 ve ariliden C_4 karbonlarına ait ^1H - ^{13}C etkileşim sinyallerinin görülmemesi, bunun yanında diğer tüm

proton-karbon etkileşimlerinin sinyal olarak gözlemlenmesi beklenen yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 5-7: Madde 9'un HSQC Spektrumu (107-146 ppm)

5.5.5. Kütle Spektroskopisi Bulgularının Tartışılması

[6-(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid arilidenhidrazid yapısındaki bileşiklerin (**1-10**) molekül ağırlıklarının doğrulanması için Elektrosprey İyonizasyon-Kütle Spektrometrisi (ESI-MS/MS) yöntemi ile negatif modda, bileşik **1**'in ayrıca pozitif modda da kütle spektrumları alınmıştır.

İyon kaynağında atmosferik basınç altında ESI tekniği ile oluşan iyonlar, kütle analizöründe değişen elektrik alana tabi tutularak m/z (kütle/yük) oranlarına göre ayrılmış, ardından pozitif ve negatif iyon modlarında çalışan bir iyon dedektör sistemi ile MS spektrumu, helyum gazı ile bu iyonların daha ileri mertebede parçalanması sağlanarak ise MS-2 spektrumları elde edilmiştir (249).

5.5.5.1. MS Bulgularının Tartışılması

1-10 Bileşiklerinin kütle spektrumlarında uygulanan yöntem gereği izlenen $[M-H]^-$ pikleri (madde **9**'da $[M-H+2]^-$ piki) bileşiklerin molekül ağırlıklarını doğrulamış ve aynı zamanda da temel piki oluşturmuşlardır. ESI-MS negatif iyonizasyon yöntemi ile kütle ölçümü yapılan bileşiklerde (**1-10**) moleküler iyon $[M-H]^-$, bileşiklerin yapısındaki azota bağlı hidrojenin kopması ile oluşmaktadır (250).

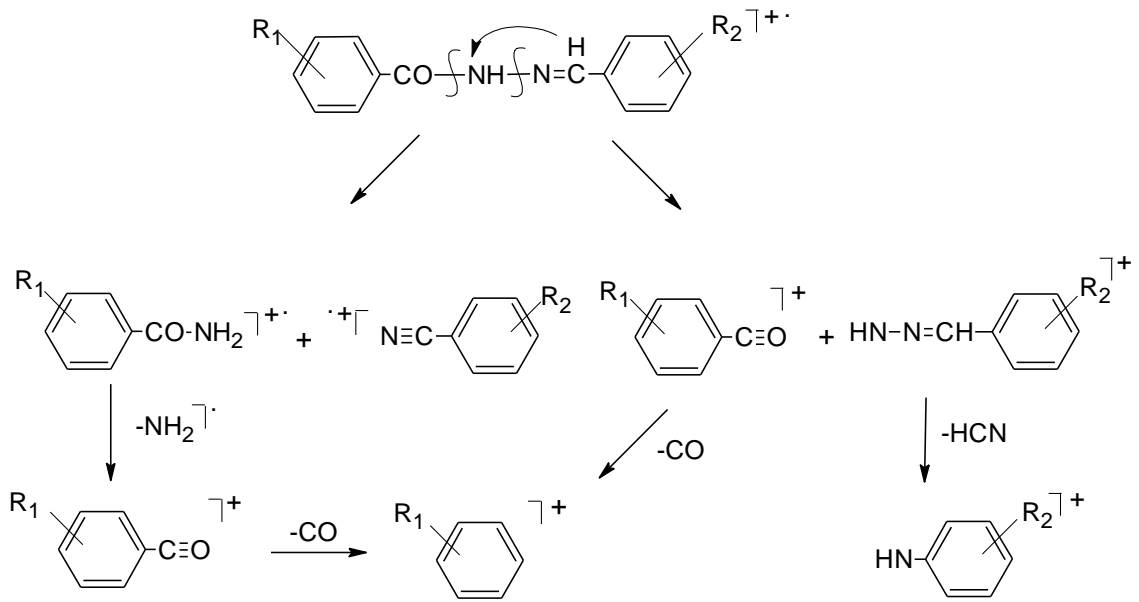
MS spektrumlarında $[M-H]^-$ moleküler iyon pikinin yanında ^{37}Cl izotop atomundan kaynaklanan $[M-H+2]^-$ piki (madde **9**'da temel piki oluşturmuştur), daha önce de literatürde önerildiği gibi (251) negatif modda Cl atomu eklentisi sonucu oluştuğu düşünülen $[M-H+^{35}\text{Cl}]^-$, $[M-H+^{37}\text{Cl}]^-$ pikleri ve bu piklerin ^{13}C atomunun katkısı sonucu oluştuğu düşünülen +1 değer fazlası olan pikler spektrumlarda saptanmıştır.

MS spektrumlarında **4**, **5** ve **9** numaralı maddelerin ortak ileri parçalanma ürünleri gözlenmezken, **1-3**, **6-8** ve **10** numaralı maddelerde MS-2 verilerinin tartışılmasında ayrıntılı olarak açıklanacak olan hidrazid-hidrazon yapısının yanı sıra imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası üzerinden de meydana geldiği düşünülen ortak parçalanmalar gözlenmiştir.

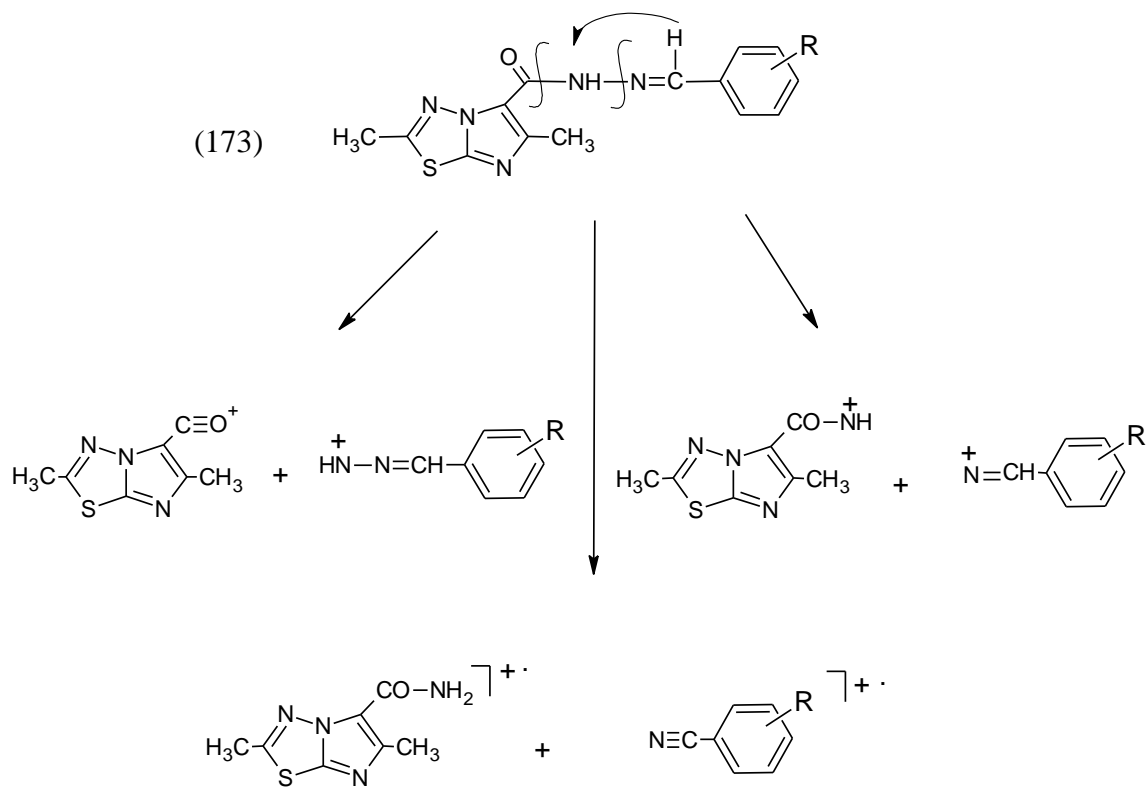
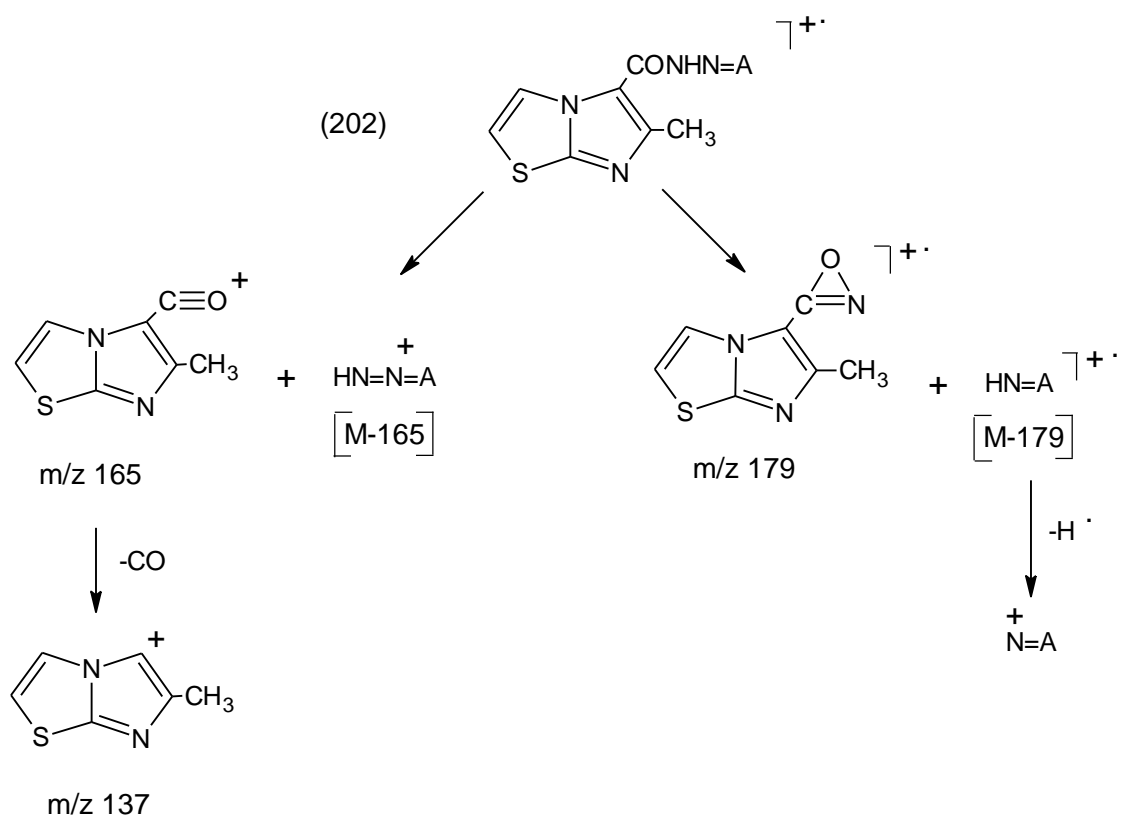
2,4-Diklorobenziliden türevi olan madde **9**'a ait ESI (-) spektrumunda $[M-H]^-$, $[M-H+2]^-$, $[M-H+4]^-$ pikleri literatüre uygun şekilde (252) ve $[M-H+6]^-$ piki de çok küçük bağıl bollukta olmak üzere gözlenmiştir. Ayrıca ^{37}Cl izotop atomunun izlendiği $[M-H+2]^-$ iyonlarına ait piklerin bağıl bolluklarının beklendiği şekilde $[M-H]^-$ moleküler iyonuna ait piklerin bağıl bollukları yaklaşık olarak 1/3'i oranında izlenmiştir (253).

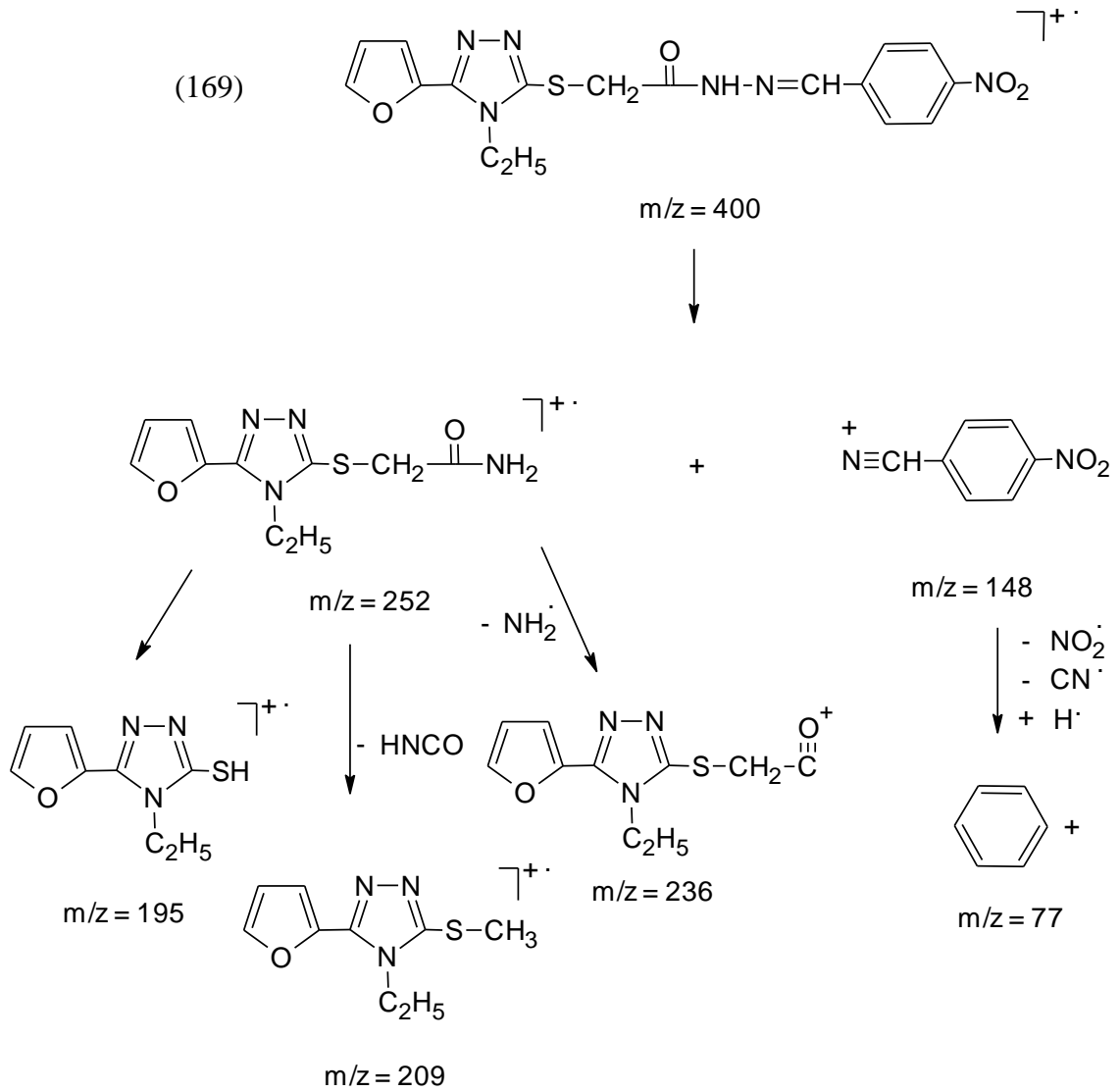
5.5.5.2. MS-2 Bulgularının Tartışılması

1970 yılında Kingston ve ark. aromatik aldehydlerin aroilhidrazonlarının kütle parçalanmalarını bildirdikleri çalışmalarında, CO-NH bağının ve NH-N bağının kopması ile oluşan aşağıdaki parçalanma ürünlerinin görüldüğünü bildirmişlerdir (254).



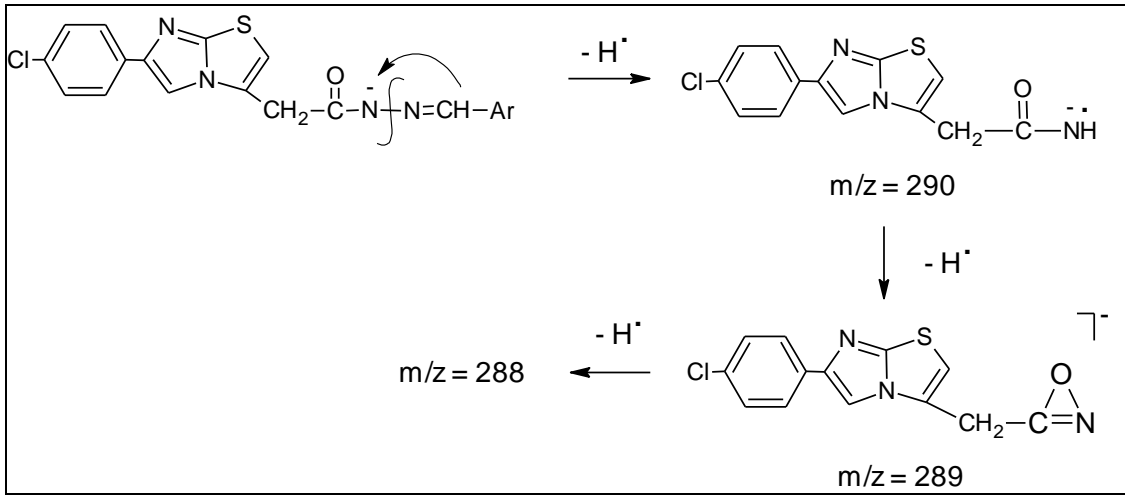
Literatürde hidrazid-hidrazon yapısı taşıyan pek çok bileşiğe ait parçalanma yolunun CO-NH bağının ve NH-N bağının kırılması şeklinde yürüdüğü bildirilmiştir (82, 92, 102-104, 143, 160, 161, 165, 166, 169, 173, 198, 202, 255-260).





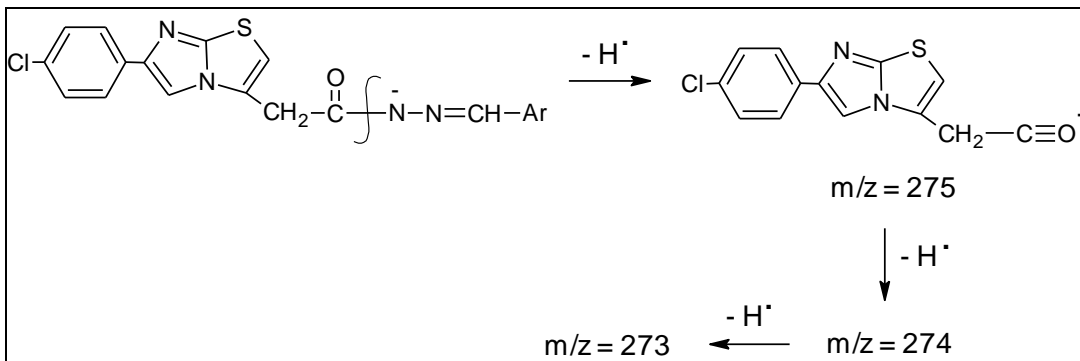
ESI-MS negatif iyonizasyon yöntemi ile kütle ölçümü yapılan bileşiklerde (**1-10**) N-N bağının kırılması ve N-N bağı ayrılırken azot üzerine hidrojenin kayması sonucu oluşan parçalanma ürünleri* (m/z 290, m/z 289 ve m/z 288) gözlenmektedir. Bileşiklerin tümünde bu parçalanma şeklinin izlendiği ve ayrıca oluşan parçalanma ürünlerinin **1, 3, 6-8** numaralı maddelerde temel piki oluşturduğu gözlenmektedir.

* Bileşiklerde (**1-10**) gözlenen parçalanma ürünleri m/z değerleri tam sayı olarak verilmiştir.



Şekil 5-8: Bileşik 1-10 ESI (-) genel parçalanma yolu

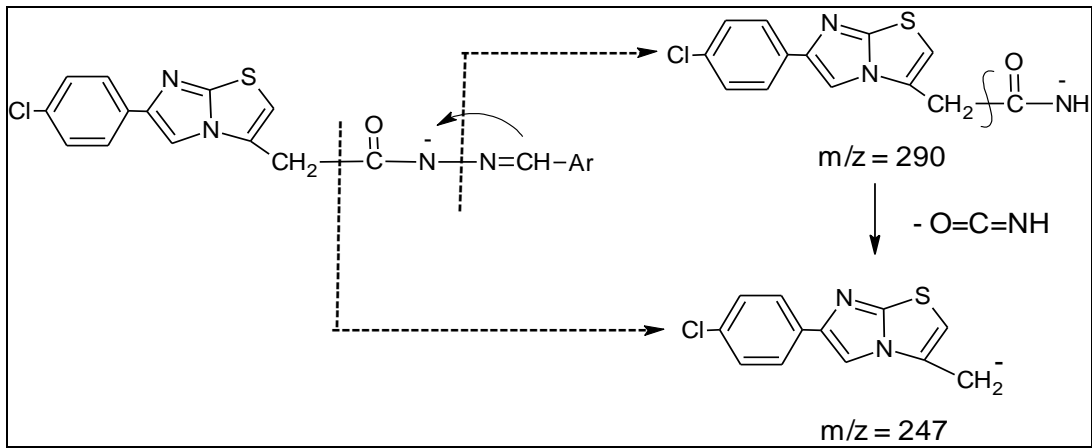
Madde 4 ve 6 dışındaki tüm bileşiklerin MS-2 spektrumlarında m/z 273'te gözlenen parçalanma ürünlerinin $\text{C}=\text{NH}$ bağının kopması ve ardından 2H^\bullet radikalinin hızla kaybindan ileri geldiği düşünülmektedir. Ayrıca bileşik 2, 5 ve 9-10'un MS-2 spektrumlarında m/z 273 parçalanma ürününün temel pik olarak izlenmesi de bu parçalanma yolunu doğrulamaktadır.



Şekil 5-9: Bileşik 1-3, 5, 7-10 ESI (-) ortak özel parçalanma yolu

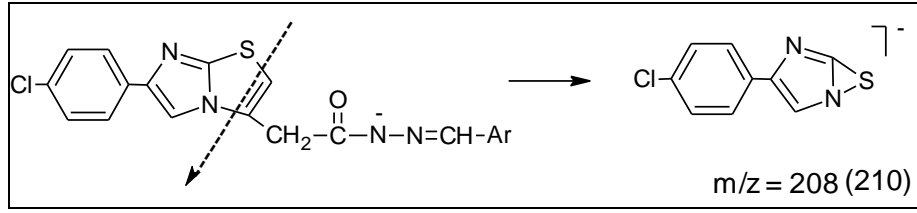
Yukarıda sözü edilen bölünme türlerinin yanı sıra madde **1**, **4**, **6** ve **8**'e ait spektrumlarda m/z 247'de gözlenen yüksek bağlı bolluğa sahip parçanın, literatürde yer alan çalışmalarda da bildirildiği gibi $\text{CH}_2\text{-CO}$ bağının kırılması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (82, 92, 102, 103, 160, 198).

Bu parçalanmanın direkt $\text{CH}_2\text{-CO}$ bağının kopması ile veya N-N bağının kopması ve bunu takiben $\text{CH}_2\text{-CO}$ bağının kopması şeklinde yürüdüğü düşünülmektedir.



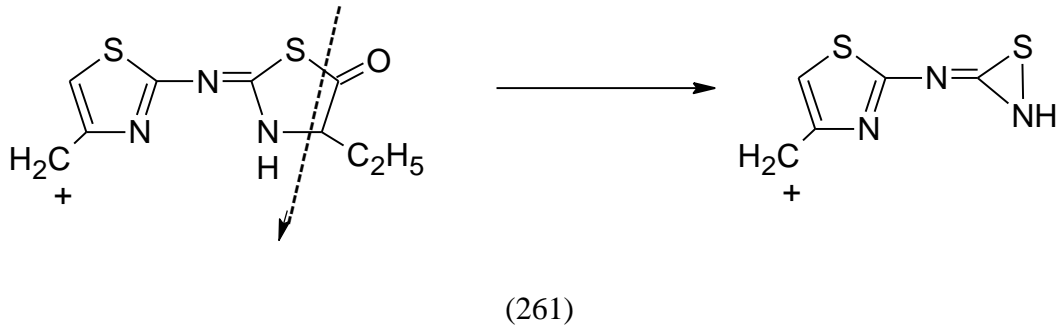
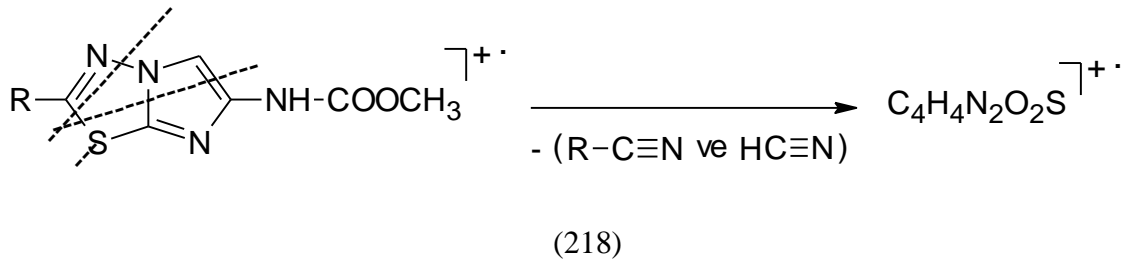
Şekil 5-10: Bileşik **1**, **4**, **6** ve **8** ESI (-) ortak özel parçalanma yolu

Bileşiklerdeki parçalanmalar hidrazid-hidrazon yapısının yanı sıra imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası üzerinden de gerçekleşebilmektedir. Spektrumlarda m/z 208 (210)'de gözlenen parçalanma ürününün tüm bileşiklerin kütle spektrumlarında izlenmesi ve ayrıca bu pikin madde **1**, **3**, **6-8**'de yüksek bağlı bollukta, madde **4**'te ise temel pik olarak saptanması da bu parçalanmanın tüm bileşiklerde ortak yapı olan imidazo[2,1-*b*]tiyazol artığı üzerinden oluşabileceğini düşündürmüştür.

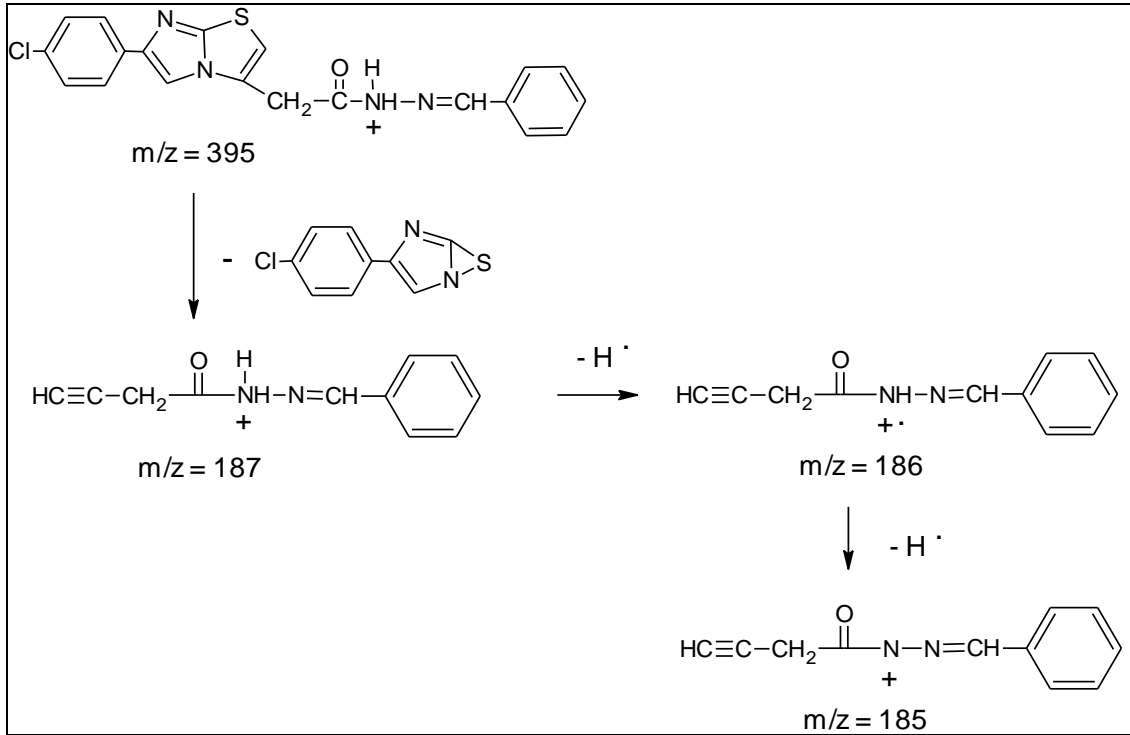


Şekil 5-11: Bileşik **1-10** imidazo[2,1-*b*]tiyazol artığı üzerinden ESI (-) parçalanma yolu

Bu parçalanmanın 1985 yılında Valls ve ak.'nın (218), 1998'de de Altıntaş'ın (261) yürüttükleri çalışmalarda kazandıkları bileşikler için önerdikleri parçalanma şekline göre oluştuğu düşünülmektedir.



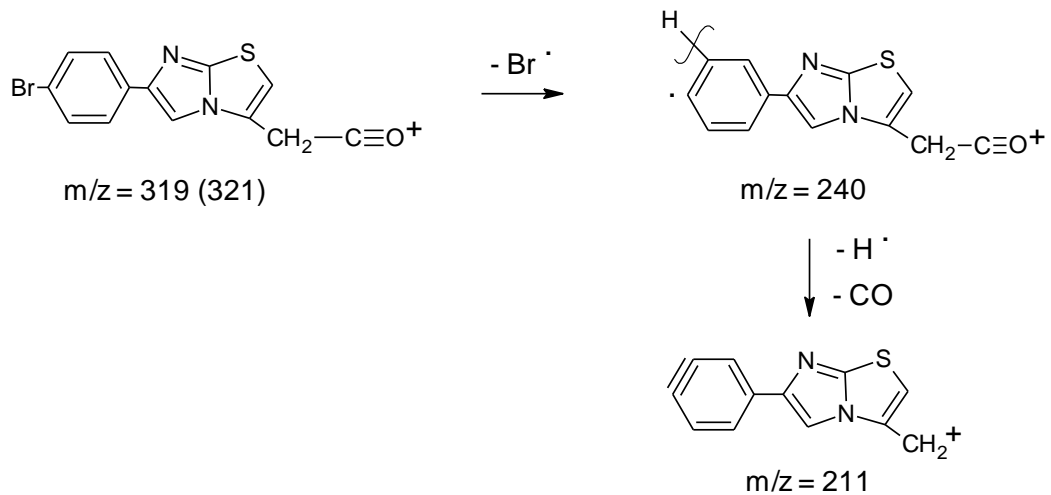
Madde **1**'in ESI-MS/MS pozitif iyonizasyon yöntemi ile elde edilen MS spektrumunda m/z 186 ve MS-2 spektrumunda m/z 187, m/z 186, m/z 185'te parçalanma ürünlerinin gözlenmesi de bu parçalanma şeklini desteklemektedir (Şekil 4-16, 4-17).



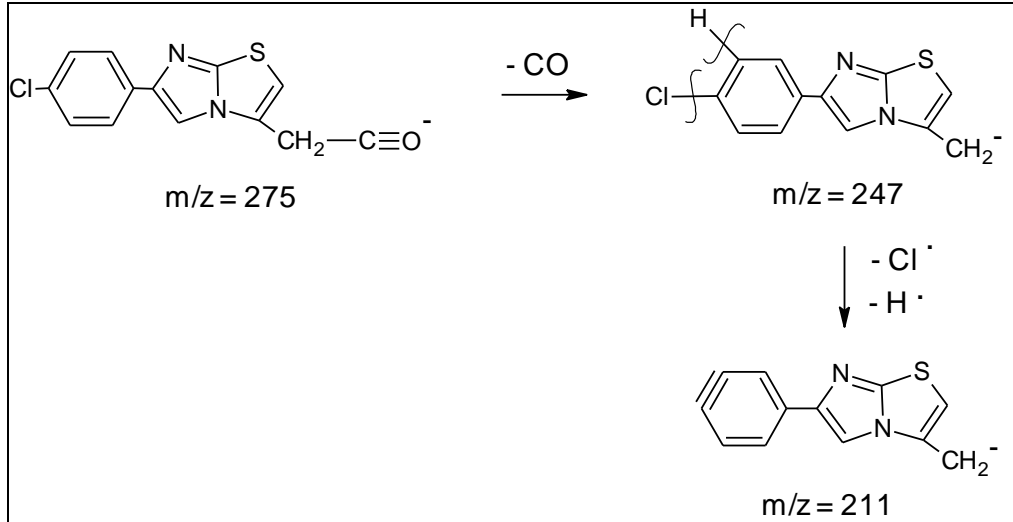
Şekil 5-12: Bileşik 1 ESI (+) MS/MS-2 parçalanma ürünleri

Literatürde doğrudan aromatik halkaya bağlı halojen taşıyan yapılarda, halojenin kopması sonucu oluşacak piklerin spektrumlarında gözleneceği bildirilmektedir (262).

2005'te Gürsoy, yürüttüğü çalışma kapsamında kazandığı benzer yapıdaki bileşikler için önce halojen radikalinin, ardından hidrojen radikalinin yapıdan ayrılması ile m/z 211 pikinin gözlemlendiğini bildirmiştir (198).



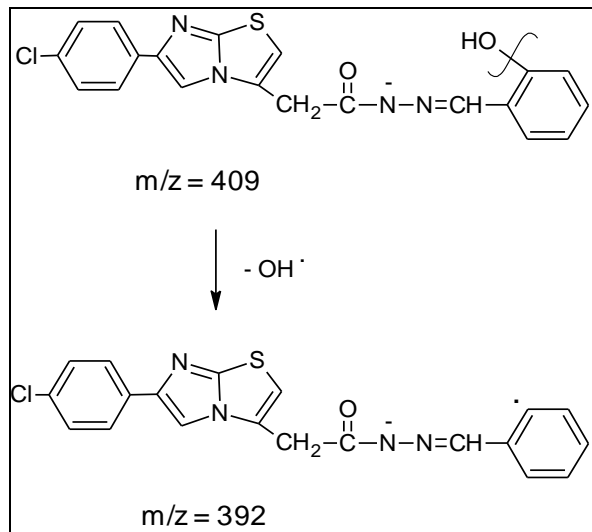
Madde **8** ve madde **9**'da gözlenen m/z 211 pikinin de aynı parçalanma yolu ile önce klor radikalinin, ardından da hidrojen radikalinin yapıdan ayrılması sonucu oluştuğu düşünülmektedir.



Şekil 5-13: Bileşik **8** ve **9** ESI (-) ortak özel parçalanma yolu

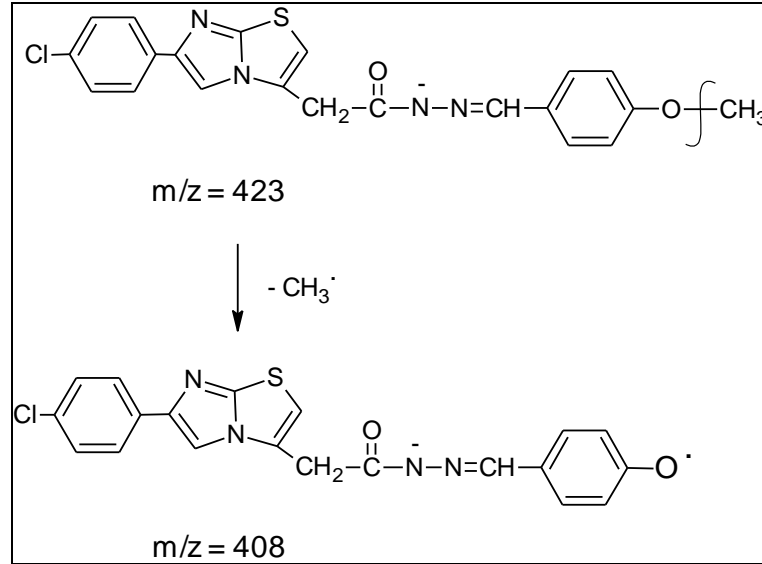
Bu parçalanmaların yanı sıra ariliden artığındaki süstitüente bağlı olarak farklı bölünmelere de spektrumlarında rastlanmıştır.

2-Hidroksibenziliden artığı taşıyan madde **2**'de HO-C bağının homolitik olarak bölünmesi ile oluşan parçalanma ürünü m/z 392'de gözlenmektedir.



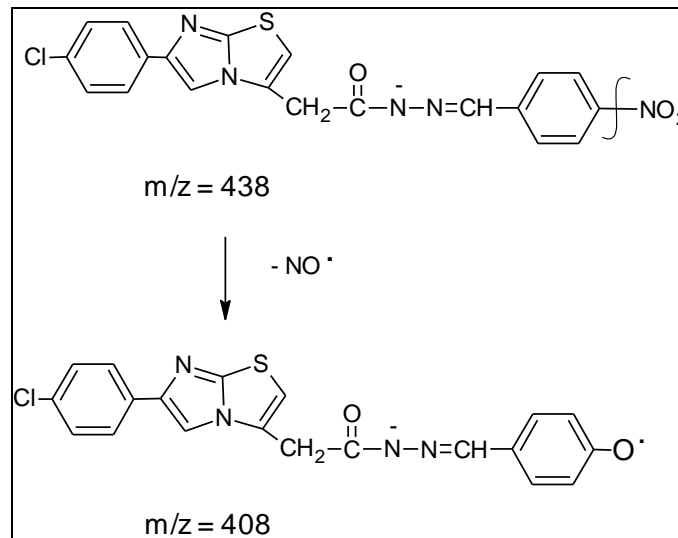
Şekil 5-14: Bileşik **2** ESI (-) özel parçalanma yolu

4-Metoksibenziliden yapısındaki madde **4**'ün MS-2 spektrumunda m/z 408'de gözlenen parçalanma ürününün, literatürde de bildirildiği gibi homolitik bir bölünme sonucu metil radikalinin ayrılması sonrası oluştuğu düşünülmektedir (263-265).



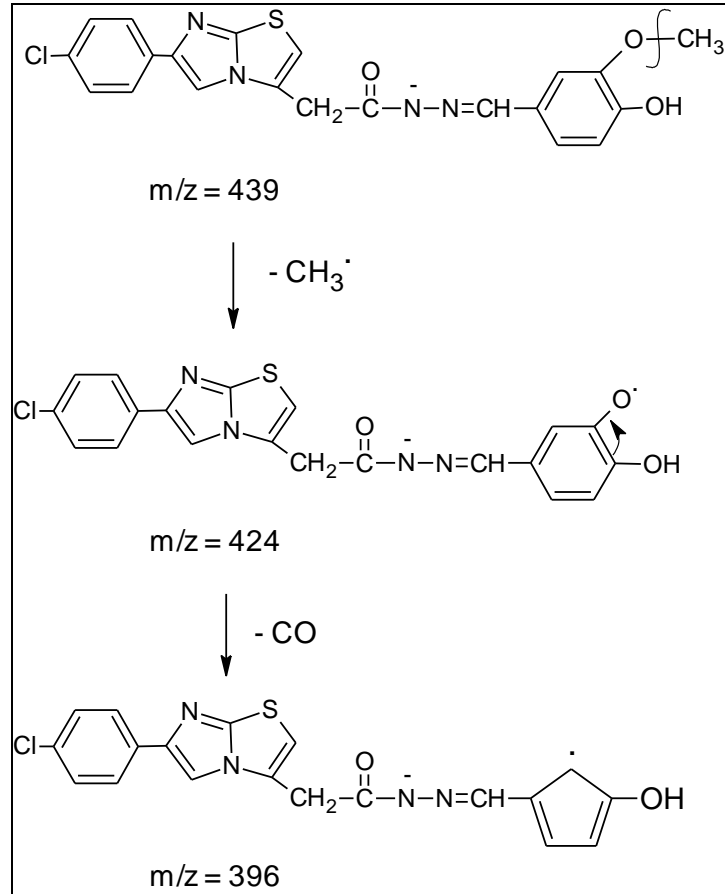
Şekil 5-15: Bileşik **4** ESI (-) özel parçalanma yolu

4-Nitrobenziliden yapısına sahip madde **5**'in MS-1 spektrumunda m/z 408'de gözlenen pikin literatürde de bildirildiği gibi yapıdan NO· radikalinin ayrılması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (143, 266).



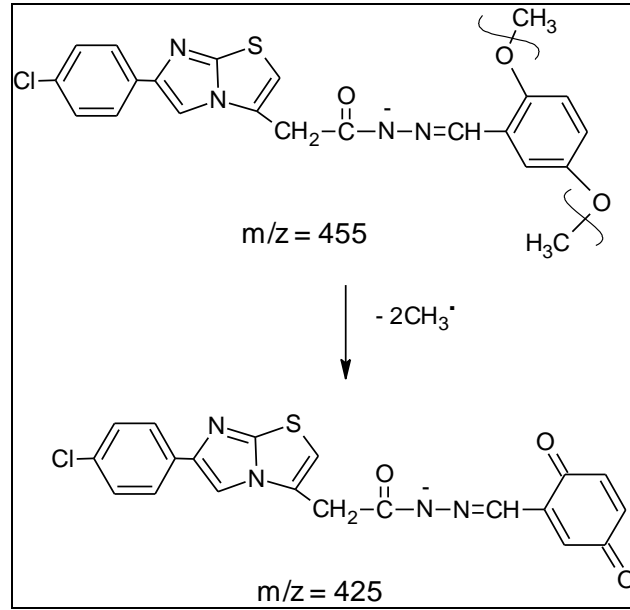
Şekil 5-16: Bileşik **5** ESI (-) özel parçalanma yolu

3-Metoksi-4-hidroksibenziliden yapısına sahip madde 7'ye ait MS-2 spektrumunda madde 4 ile benzer şekilde metil radikalinin ayrılması ile m/z 424'te ve ardından da yine literatürde bildirildiği gibi CO grubunun ayrılması ile m/z 396'da gözlenen parçalanma ürünleri saptanmıştır (263, 264, 267).



Şekil 5-17: Bileşik 7 ESI (-) özel parçalanma yolu

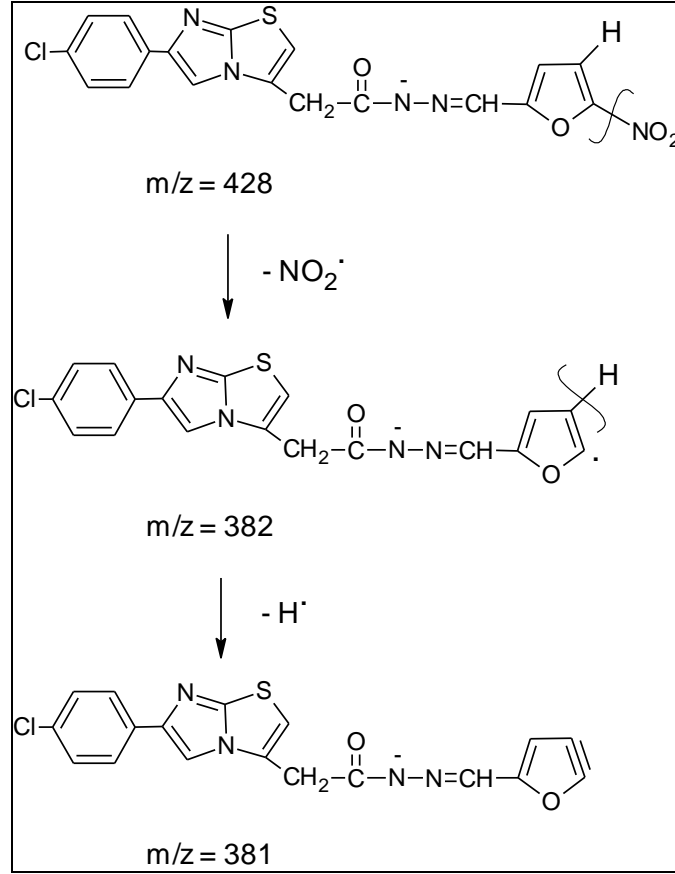
Madde 8'in MS-2 spektrumunda m/z 425'de gözlenen pikin Giorgi ve ark.'nın yürüttüğü çalışma kapsamında yer alan 2,5-dimetoksi artığına sahip bileşik için önerdikleri gibi metil radikalinin kopması sonucu oluşan kinon yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir (265).



Şekil 5-18: Bileşik 8 ESI (-) özel parçalanma yolu

Madde 9'da gözlenen m/z 427 ve m/z 426 piklerinin daha önce de belirtildiği gibi önce aromatik halkaya bağlı klor radikalinin, ardından da hidrojen radikalinin yapıdan ayrılması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Madde 9'un spektrumunda daha önce de tartışılan, 4-klorofenil yapısı üzerinden klor ve hidrojen radikallerinin kopması sonucu oluşan m/z 211 pikinin saptandığı bildirilmiştir. Bu piklerin de yine 4-klorofenil halkası üzerinden bağ kopmaları sonucu oluşabileceği gibi 2,4-diklorobenziliden halkasından da yürüyebileceği düşünülmektedir.

5-Nitro-2-furfuriliden türevi olan madde 10'un MS-2 spektrumunda m/z 382 ve 381'de gözlenen piklerin literatürde aromatik nitro bileşikleri için bildirildiği gibi NO_2^\bullet ve ardından da H^\bullet radikalinin ayrılması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (266, 268, 269).



Şekil 5-19: Bileşik 10 ESI (-) özel parçalanma yolu

5.6. Biyolojik Aktivite Sonuçlarının Tartışılması

5.7. Antibakteriyel Aktivite Sonuçlarının Tartışılması

Bileşiklerin (1-10) antibakteriyel aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922'ye karşı araştırılmış ve standart olarak kullanılan Amikasin ile MİK değerleri kıyaslanmıştır. Tablo 4-1'deki değerler incelendiğinde en yüksek aktiviteyi bileşik 9'un gösterdiği (*S. aureus*'e karşı MİK=32 $\mu\text{g cm}^{-3}$; *P. aeruginosa*'ya karşı MİK= >128 $\mu\text{g cm}^{-3}$; *E. Coli*'ye karşı MİK=64 $\mu\text{g cm}^{-3}$) saptanmıştır. 1-10 numaralı bileşiklerin antibakteriyel aktivite bulguları Amikasin ile (*S. aureus*'e karşı MİK=1 $\mu\text{g cm}^{-3}$; *P. aeruginosa*'ya karşı MİK=1 $\mu\text{g cm}^{-3}$; *E. Coli*'ye karşı MİK=2 $\mu\text{g cm}^{-3}$) kıyaslandığında kayda değer aktivite saptanmamıştır (Tablo 4-1).

5.8. Antitüberküler Aktivite Sonuçlarının Tartışılması

Bileşiklerin (2-10) antitüberküler aktiviteleri *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v suşuna karşı test edilmiştir. Test yönteminde IC₉₀ (% 90 İnhibitör Konsantrasyon) değerinin ≤10 µg/ml olduğu her değer antitüberküler aktivite için “aktif” olarak değerlendirilmiş ve bileşiklerin ileri analize alınması için kriter olarak belirlenmiştir (181). Tablo 4-2’deki bulgular incelendiğinde bileşiklerin hiçbirinin bu kriteri sağlayamadığı gözlenmiş ve ileri analizleri yapılmamıştır. Aktiviteleri araştırılan bileşikler (2-10) arasında en yüksek aktiviteyi ise 5-nitro-2-furfuriliden türevi olan madde 10’un gösterdiği (IC₉₀=14,390) gözlenmiştir (Tablo 4-2).

5.9. Antiviral Aktivite Sonuçlarının Tartışılması

Bileşiklerin (1-10) Influenza A/H1N1, Influenza A/H3N2, Influenza B viruslarına karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri MDCK (Mardin Darby köpek böbreği) hücrelerinde araştırılmış ancak referans olarak kullanılan bileşiklerin (Oseltamivir karboksilat, Ribavirin, Amantadin ve Rimantadin) denenilen konsantrasyonlarındaki antiviral etkileri ile kıyaslandığında anti-influenza aktivite göstermedikleri belirlenmiştir (Tablo 4-3).

Bileşiklerin Feline korona virus (FIPV) ve Feline herpes viruslarına karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri CRFK (Crandell-Rees Feline kedi böbreği) hücre kültürlerinde incelenmiş, HHA, UDA ve Gansiklovir referansları ile kıyaslandığında ilk tarama testinde bir miktar aktivite gösterdiği görülen bileşik 9 ikinci bir teste tabi tutulmuştur ve ortalama 7,5 µM’lık bir EC₅₀ ve SI>13 ile Feline korona virus’e karşı aktif olduğu saptanmıştır (Tablo 4-4).

Bileşiklerin (1-10) Vero hücrelerinde Para-influenza-3 virus, Reovirus-1, Sindbis virus, Koksaki virus B4 ve Punta Toro virus (referans bileşikler: DS-5000, (S)-DHPA ve Ribavirin); HeLa hücrelerinde Vesiküler stomatitis virus, Koksaki virus B4 ve Respiratuvar sinsitiyal virus (referans bileşikler: DS-5000, (S)-DHPA ve Ribavirin) türlerine karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri araştırılmış, bileşikler minimal sitotoksik konsantrasyonların beş kat altında antiviral etki göstermedikleri için incelenen bu viruslara karşı aktif olmadıkları sonucuna varılmıştır (Tablo 4-5; 4-7).

Bileşiklerin (1-10) HEL hücrelerinde Herpes simplex virus-1 (KOS), Herpes simplex virus-2 (G), Vaksinia virus, Vesiküler stomatitis virus ve Herpes simplex virus-1 TK⁻ KOS ACV^r (referans bileşikler: Brivudin, Ribavirin, Cidofovir ve Gansiklovir) türlerine karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri araştırılmış, ilk tarama testinde aktivite gösterdikleri görülen bileşik 3 ve 7 ikinci bir teste tabi tutulmuş ve bu bileşiklerin Herpes simplex virus-1 ve Vaksinia virus'lerine karşı aktif oldukları saptanmıştır (Tablo 4-6).

5.10. Antikanser Aktivite Sonuçlarının Tartışılması

Antikanserojen aktivite tek doz çalışmalarında büyüme inhibisyon değerleri üzerinden incelenir. Tablodaki ilk sütundaki değerler 100'den çıkartılarak inhibisyon saptanmaktadır. Sıfırın altındaki değerler letaliteyi göstermektedir (270).

2 Numaralı bileşikte tek dozluk çalışmada lösemi HL-60 (TB), lösemi SR, prostat kanseri DU-145 hücrelerinde ölüme neden olduğu gözlenmiştir (Tablo 4-8). Bileşik beş dozluk incelemeye alınmıştır. Beş doz testi sonucunda bileşiğin tüm hücre tiplerine karşı -4,41 ile -6,44 arasında değişen $\log_{10}GI_{50}$ inhibisyon değeri saptanmıştır. -4'ün üzerindeki inhibisyon değerlerinde bileşikler etkili kabul edilmektedir (271). En yüksek etkiyi yumurtalık kanserine (OVCAR-3) karşı göstermektedir (Şekil 4-74).

8 Numaralı bileşikte tek dozluk çalışmada en yüksek değer olarak, lösemi SR hücre tipi üzerinde % 67,93'lük inhibisyon gözlenmiştir (Tablo 4-10). Bileşik beş dozluk incelemeye alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Stephen HW, Wilson FJ. Some thiazole derivatives. I. *J Chem Soc* 1926; 2531. Ref CA 21: 245-246 1927.
2. Wilson FJM, Bairo W, Burns R, Munro AM, Stephen HW. Some acyl derivatives of hydrazine. *J Roy Tech Coll (Glasgow)* 1926; **2**: 56. Ref CA 1929; **23**: 5164.
3. Andersag H, Westphal K. Über die Synthese des antineuritischen Vitamins. *Ber* 1937; **70**: 2035-2054.
4. Kondo H, Nagasawa F. Synthesis of thiazolepyrrole and thiazoleimidazole rings. *J Pharm. Soc. Japan* 1937; **57**: 1050-1053. Ref CA 1938; **32**: 3398.
5. Matsukawa T, Ban S. Chemotherapeutics XXII. Syntheses of imidazo compounds. 1. *ibid* 1951; **71**: 756-759. Ref CA 1952; **46**: 8094-8095.
6. 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.
7. Fefer M, King LC. Reaction of ethylenethiourea with phenacyl and p-substituted phenacyl halides. *J Org Chem* 1961; **26**: 828-835. Ref CA 1961; 23501b.
8. Werbel LM, Zamora ML. Synthesis of fused imidazo-heterocyclic systems. *J Heterocyclic Chem* 1965; **63**: 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-fenil-imidazo[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. Mustafa A, Ali MI, Abou-State MA, Hammam AEG. Reactions with 4,5-disubstituted 2-mercapto imidazoles and their derivatives. *J Prakt Chem* 1972; **314**: 785-792.

13. Arya VP, Fernandes F, Sudarsanam V. Synthesis of nitroheterocycles: Part I- Synthesis of 2-substituted 5-nitrothiophene derivatives & their antimicrobial activity. *Indian J Chem* 1972; **10**: 598-601.
14. Mohan J, Chadha VK, Pujari HK. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Part XVII- Reaction of 2-mercapto-4,5-diophenylimidazole with haloacids, α -haloketones, alkyl halides & 2,3-dichloroquinoxaline. *ibid.* 1973; **11**: 747-749.
15. Mohan J, Pujari HK. Synthesis of 3-aryl-5,6-dimethyl-imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *ibid.* 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*]thiazoles à chaînes latérales carbonylées à partir d'amino-2 thiazoles. *Eur. J Med Chem Chim Ter* 1975; **10**: 59-64.
17. Böhme H, Weisel KH. β -Substituted enamines, VIII: Fused ring systems from 2-aminoheterocycles and derivatives of α -chloroacetoacetic acid. *Arch Pharm* 1976; **309**: 960-965.
18. Abignente E, Arena F, de Caprariis P, Parente L. Ricerche su composti eterociclici VII-Acidi eteroarilcarbossilici e 2-(eteroaril)propionici. *Il Farmaco Ed. Sc.* 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. Ref CA 1978; **89**: 215300w.
20. Robert JF, Panouse JJ. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole. IV. Réarrangements au cours de la condensation de β -dicétones α -bromées avec l'amino-2 thiazole et la mercapto-2 imidazoline. *J Heterocyclic Chem* 1979; **16**: 1201-1207.
21. Campagne E, Selby TP. Reactions of 4-chloroacetoacetic esters with thioureas (1). *ibid* 1980; **17**: 1255-1257.
22. Sawhney SN, Kodali DR, Dhindsa GS, Singh SP. Synthesis & antiinflammatory activity of some arylimidazo[2,1-*b*]thiazolyl- & arylimidazo[2,1-*b*]benzothiazolyl-acetic acids. *Indian J Chem* 1982; **21B**: 134-138.
23. Andreani A, Bonazzi D, Rambaldi M. Potential antitumor agents. VII 5-substituted 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Arch Pharm (Weinheim)* 1982; **315**: 451-456.

24. Andreani A, Bonazzi D, Rambaldi M, Fabbri G. 5,6-Disubstituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles as potential antiinflammatory agents. II. *Eur. J Med Chem Chim Ter* 1982; **17**: 271-274.
25. Andreani A, Rambaldi M, Bonazzi D, Fabbri G, Greci L, Galatulas I, Bossa R. Allyl, propargyl and cyanomethyl esters of imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carboxylic acids. *Arch Pharm (Weinheim)* 1983; **316**: 141-146.
26. Gupta GD, Jain KK, Gupta RP, Pujari HK. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Part XLVI- Reaction of 4,5-Disubstituted 2-Mercapto imidazoles with α -halogenoketones & 1,2-dibromoethane. *Indian J Chem* 1983; **22B**: 268-269.
27. 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. Sc.* 1983; **38**: 533-545.
28. 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.
29. Lantos I, Bender PE, Razgaitis KA, Sutton BM, DiMartino M J, 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
30. Tikare RK, Upadhyaya KG, Badami BV, Puranik GS. Synthesis & biological activity of 4-substituted 3-arylsydnonones- 3-aryl-4-(benzofuran-2'-carbonyl)-, 3-aryl-4-(6'-imidazo[2,1-*b*]thiazolyl)- & 3-aryl-4-(2'-imidazo[1,2-*a*]pyridyl)-sydnonones. *Indian J Chem* 1984; **23B**: 798-800.
31. 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.
32. Andreani A, Rambaldi M, Bonazzi D, Lelli G. Substituted 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolines as potential cardiotoxic agents. *Eur J Med Chem Chim Ther* 1984; **19**: 219-222.
33. Andreani A, Rambaldi M, Bonazzi D. Cardiotoxic activity of 2,5-dimethoxyphenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Arch Pharm (Weinheim)* 1985; **318**: 1003-1008

34. Andreani A, Rambaldi M. 6-Pyridinylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolines as potential cardiotoxic agents. *Eur J Med Chem Chim Ther* 1985; **20**: 93-94.
35. Bender PE, Hill DT, 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.
36. Andreani A, Rambaldi M, Andreani F, Bossa R, Galatulas I. Synthesis and cardiotoxic activity of methylthio-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolines. *Eur J Med Chem Chim Ther* 1986; **21**: 55-58.
37. Fajgelj S, Stanovnik B, Tišler M. Transformations of N-heteroaryl formamidines. A novel synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Heterocycles* 1986; **24**: 379-386.
38. Hablouj M, Robert JF, Panouse JJ, Simeray J, Chaumont JP, Marechal G. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole VII. Activités fongistatiques d'aroylméthyl-3 et de (β aryl β hydroxyéthyl)-3 hydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Eur J Med Chem Chim Ther* 1986; **21**: 499-504.
39. Oa H, Obata M, Yamanaka T, Mikashima H. Oxodiazinylimidazopyridines, -pyrimidines, and -thiazoles. PCT Int. Appl. WO 86 07, 059, 04 Dec 1986, JP Appl. 85/112, 715, 25 May 1985; 31pp. Ref CA 1987; **106**: 176381w.
40. 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.
41. Amarouch H, Loiseau PR, Bacha C, Caujolle R, Payard M, Loiseau PM, Bories C, Gayral P. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: analogues du lévamisole. *ibid* 1987; **22**: 463-466.
42. 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, analogues du levamisole. *Il Farmaco Ed Sc.* 1988; **43**: 421-437.
43. Mohan J, Anjaneyulu GSR, Kiran. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles, imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin - 4(3*H*)-one & imidazo[2',1':2,3]thiazolo[4,5-*b*]quinoxaline. *Indian J Chem* 1988; **27B**: 570-572.
44. 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.

45. El-Reedy AM, Hussain SM. Synthesis of polysubstituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 4(5)-carbethoxy-5(4)-methyl-2-mercaptoimidazole. *Indian J Chem* 1988; **27B**: 617-621.
46. 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.
47. Andreani A, Rambaldi M, Carloni P, Greci L, Stipa P. Imidazo[2,1-*b*]thiazole carbamates and acylureas as potential insect control agents. *J Heterocyclic Chem* 1989; **26**: 525-529.
48. Veerabhadraiah U, Rao VR, Rao TVP. Studies on coumarin derivatives. Part VIII. Synthesis of a new type of imidazothiazole. *Sulfur Lett* 1989; **9**: 167-173. Ref CA 1990; **112**: 138954b.
49. Hablouj M, Robert JF. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole. IX. Comportement du phénacyl-3-dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazole et du phénacylidène-3 tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazole vis-à-vis du chlorhydrate d'hydroxylamine. *J Heterocyclic Chem* 1989; **26**: 1105-1108.
50. Robert JF, Boukraa S, Panouse JJ, Loppinet V, Chaumont JP. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole X. Propriétés fongistatiques de 2-aminothiazoles et de 6-aryl imidazo[2,1-*b*]thiazoles substitués respectivement en 4 et en 3 par un reste aryléthyle, aroylméthyle, β -hydroxy β -aryléthyle et éthoxycarbonylméthyle. *Eur J Med Chem* 1990; **25**: 731-736.
51. Mahfouz AAA, Elhabashy FM. New synthesis of 2-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles and their antimicrobial activities. *Arch Pharmacol Res* 1990; **13**: 9-13. Ref CA 1991; **114**: 61988x.
52. Iradyan MA, Aroyan RA, Engoyan AP, Pogosyan AV, Stepanyan GM, Arsenyan FG, Garibdzhanyan BT. Structure and biological activity of phenacylthioimidazolines and 3-phenyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Khim.-Farm Zh* 1990; **24**: 38-41.
53. Weikert RJ, Bingham S, Emanuel MA, Fraser-Smith EB, Loughead DG, Nelson PH, Poulton AL. Synthesis and anthelmintic activity of 3'-benzoylurea derivatives of 6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-*b*]thiazole. *J Med Chem* 1991; **34**: 1630-1633.

54. Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A, Andreani F. 5-Formylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and derivatives with herbicidal activity. *Collect Czech Chem Commun* 1991; **56**: 2436-2447.
55. Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A, Isetta AM. Synthesis and mitogenic activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Eur J Med Chem* 1991; **26**: 335-337.
56. Mohan J, Kiran. Novel bridgehead nitrogen heterocycles: Synthesis and antimicrobial activity of 2*H*-imidazo[2,1-*a*]pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles. *Indian J Chem* 1991; **30B**: 898-900.
57. Shilcrat SC, Hill DT, Bender PE, Griswold DE, Baures PW, Eggleston DS, Lantos I, Pridgen LN. Synthesis, X-Ray crystal structure determination and antiinflammatory activity of the regioisomers: 5-Phenyl-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole and 6-phenyl-5-(4-pyridyl)-2,3-dihydroimidazo [2,1-*b*]thiazole. A structural reassignment. *J Heterocyclic Chem* 1991; **28**: 1181-1187.
58. Andreani A, Rambaldi M, Bossa R, Galatulas I, Ninci M. Synthesis and cardiotoxic activity of 2,5-dimethoxyphenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Eur J Med Chem* 1992; **27**: 431-433.
59. Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A, Bossa R, Fraccari A, Galatulas I. Potential antitumor agents. 21.¹ Structure determination and antitumor activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanyldrazones. *J Med Chem* 1992; **35**: 4634-4637.
60. Prakash O, Rani N, Goyal S. Hypervalent iodine in the synthesis of bridgehead heterocycles: novel and facile synthesis of 3-substituted-5,6-dihydro imidazo[2,1-*b*]thiazoles and 3-phenylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole from acetophenones using [hydroxy(tosyloxy)iodo] benzene. *J Chem Soc, Perkin Trans. I* 1992; 707-709.
61. Nagarajan K, Gowrishankar R, Arya VP, George T, Nair MD, Shenoy SJ, Sudarsanam V. Nitroimidazoles, Part XXIII-Activity of satranidazole series against anaerobic infections. *Indian J Exp Biol* 1992; **30**: 193-200
62. Simon K, Ács M, Larsen S, Fulop V, Gacs-Baitz E. Comparison of the structures of the enantiomeric and racemic forms of an imidazo[2,1-*b*]thiazole anthelmintic agent and their hydrochlorides. *Acta Crystallogr Sect B: Struct Sci* 1992; **48B**: 88-95.
63. 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.

64. Güngör T, Fouquet A, Teulon JM, Provost D, Cazes M, Cloarec A. Cardiotonic agents. Synthesis and cardiovascular properties of novel 2-arylbenzimidazoles and azabenzimidazoles. *ibid.* 1992; **35**: 4455-4463.
65. 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 Perkin Trans. 1* 1992; 2029-2032.
66. Barraclough P, Black JW, Cambridge D, Firmin D, Gerskowitch VP, Glen RC, Giles H, Gillam JM, Hull RAD, Iyer R, Randall P, Shah GP, Smith S, Whiting MV. Inotropic polyazapentalene sulmazole analogues. *Arch Pharm (Weinheim)* 1992; **325**: 225-234.
67. Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A, Bossa R, Fraccari A, Galatulas I. Potential antitumor agents. XX (1) 6-Anilinoimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Pharm Acta Helv* 1993; **68**: 21-24.
68. Abdelal AM, Gineinah MM, Tayel MM, Tantawy A. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: synthesis and antiinflammatory activity of some new 3,5-disubstituted 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Sci Pharm* 1993; **61**: 21-32.
69. Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A, Bossa R, Fraccari A, Galatulas I. Potential antitumor agents. XXII [1] Synthesis and cytotoxic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole adamantylthioureas. *J Pharm Belg* 1993; **48**: 378-382.
70. Robert JF. Synthesis of several imidazo[2,1-*b*]thiazoles with oxygenated side chains. *Trends in Heterocyclic Chemistry* 1993; 363-378.
71. 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.
72. Cesur Z, Güner H, Ötük G. Synthesis and antimycobacterial activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *ibid.* 1994; **29**: 981-983.
73. Robert JF, Hassanine A, Harraga S, Seilles E. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole XII Synthèse et recherche d'une immunoactivité *in vitro* sur le lymphocyte T humain de 3-arylméthyl et de 2-aryl-3-méthyl(aryl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Ann pharmaceutiques françaises* 1995; **53**: 261-271.
74. Palagiano F, Arenare L, Luraschi E, de Caprariis P, Abignente E, D'Amico M, Filippelli W, Rossi F. Research on heterocyclic compounds. XXXIV. Synthesis and

- SAR study of some imidazo[2,1-*b*]thiazole carboxylic and acetic acids with antiinflammatory and analgesic activities. *Eur J Med Chem* 1995; **30**: 901-909.
75. Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Ghelli A, Ratta M, Benelli B, Esposti MD. Thienylimidazo[2,1-*b*]thiazoles as inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase. *J Med Chem* 1995; **38**: 1090-1097.
76. Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A. Synthesis and fungicide activity of 2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carboxamides. *Pharm Acta Helv* 1995; **70**: 325-328.
77. Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Andreani F, Gehret JC. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles as herbicides. *ibid.* 1996; **71**: 247-252
78. Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Bossa R, Fraccari A, Galatulas I, Salvatore G. Potential Antitumor Agents. 24.¹ Synthesis and pharmacological behavior of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhyazones bearing at least one chlorine. *J Med Chem* 1996; **39**: 2852-2855.
79. Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Bossa R, Chiericozzi M, Galatulas I, Salvatore G. Synthesis and cardiotoxic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazoles bearing a lactam ring. *Eur J Med Chem* 1996; **31**: 383-387.
80. Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Andreani F, Bossa R, Chiericozzi M, Cozzi R, Galatulas I. Synthesis of 6-methylimidazo[2,1-*b*] thiazole derivatives acting on neuromuscular transmission. *ibid.* 1996; **31**: 741-744.
81. Geis U, Kiec-Kononowicz K, Müller CE. Benzylidene-Substituted Imidazo-thiazole, -thiazine and -thiazepine derivatives: A new class of Ligands for the benzodiazepine binding site of GABA_A receptors. *Sci Pharm* 1996; **64**: 383-390.
82. Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Ötük G, Kiraz M, Kaya D. Synthesis and antimicrobial activity of novel imidazo[2,1-*b*]thiazolyl acetyl amino/hydrazono 4-thiazolidinones. *Acta Pharm Turc* 1997; **39**: 181-186.
83. Malešič M, Krbavčič A, Stanovnik B. Transformations of methyl *L*-(-)-thiazolidine-4-carboxylate, 2-amino-2-thiazoline and 2-aminothiazole into thiazoloazines and azolothiazoles. *J Heterocyclic Chem* 1997; **34**: 49-55.
84. Kiec-Kononowicz K, Karolak-Wojciechowska J, Robak J. Fused 2-thiohydantoin derivatives: evaluation as potential antioxidants. *Arch Pharm Pharm Med Chem* 1997; **330**: 85-90.

85. Thérien M, Brideau C, Chan CC, Cromlish WA, Gauthier JY, Gordon R, Greig G, Kargman S, Lau CK, Leblanc Y, Li C, O'Neill GP, Riendeau D, Roy P, Wang Z, Xu L, Prasit P. Synthesis and biological evaluation of 5,6-diarylimidazo[2,1-*b*]thiazole as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 1997; **7**: 47-52.
86. 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.
87. Andreani A, Leoni A, Morigi R, Bossa R, Chiericozzi M, Galatulas I. In vivo cardiotoxic activity of aryl- and pyridyl-substituted fused imidazoles. *Arzneim.-Forsch./Drug Res* 1998; **48**: 232-235.
88. Janusz JM, Young PA, Ridgeway JM, Scherz MW, Enzweiler K, Wu LI, Gan L, Chen J, Kellstein DE, Green SA, Tulich JL, Rosario-Jansen T, Magrisso IJ, Wehmeyer KR, Kuhlbeck DL, Eichhold TH, Dobson RLM. New cyclooxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitors. 3. 7-*tert*-butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzofuran derivatives as gastrointestinal safe antiinflammatory and analgesic agents: Variations at the 5 position. *J Med Chem* 1998; **41**: 3515-3529.
89. Kieć-Kononowicz K, Karolak-Wojciechowska J, Muller CE, Geis U, Ksiazek W, Szymanska E. Arylidene imidazothiazoles. Synthesis, structure and benzodiazepine receptor binding. *J Heterocyclic Chem* 1999; **36**: 257-263.
90. 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.
91. 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.
92. Ulusoy N, Çapan G, Ötük G, Kiraz M. Synthesis and antimicrobial activity of new 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Boll Chim Farmaceutico* 2000; **139**: 167-172.
93. Peterlin-Mašič L, Malešič M, Breznik M, Krbavčič A. Synthesis of new functionalized imidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines. *J Heterocyclic Chem* 2000; **37**: 95-101.
94. Andreani A, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Simon WA, Senn-Bilfinger J. Synthesis and antisecretory activity of 6-substituted 5-cyano

- methylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and 2,6-dimethyl-5-hydroxymethylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole. *Arzneim.-Forsch./Drug Res* 2000; **50**: 550-553.
95. Andreani A, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Recanatini M, Garaliene V. Potential antitumor agents. Part 29¹: Synthesis and potential coanthracyclic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones. *Bioorg Med Chem* 2000; **8**: 2359-2366.
96. Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Traniello S, Cariani A, Ruzzuti O, Spisani S. 6-(Hydroxyphenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazoles as potential antiinflammatory agents: effects on human neutrophil functions. *Collect Czech Chem Commun* 2000; **65**: 267-279.
97. Andreani A, Granaiola M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Giorgi G, Salvini L, Garaliene V. Synthesis and antitumor activity of substituted 3-(5-imidazo[2,1-*b*]thiazolylmethylene)-2-indolinones. *Anti-Cancer Drug Design* 2001; **16**: 167-174.
98. 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.
99. Landreau C, Deniaud, Reliquet A, Meslin JC. A facile access to imidazo[2,1-*b*]thiazole and thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives. *Synthesis* 2001; **13**: 2015-2020.
100. Cesur N, Cesur Z, Güner H, Kasımoğulları BÖ. Fused heterocycles: Synthesis of some imidazothiazoles. *Heterocyclic Communications* 2002; **8**: 433-438.
101. Srimanth K, Rao VR, Krishna DR. Synthesis and evaluation of anticancer activity of some imidazothiazolyl, imidazobenzothiazolyl and dihydroimidazo thiazolyl coumarins. *Arzneim.-Forsch./Drug Res* 2002; **52**: 388-392.
102. 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.
103. Ulusoy N. Synthesis and antituberculosis activity of cycloalkylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Arzneim.-Forsch./Drug Res* 2002; **52**: 565-571.
104. Ur F, Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis of some new 6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carbohydrazide derivatives and their antimicrobial activities. *ibid* 2004; **54**: 125-129.

105. Wang B, Vernier JM, Rao S, Chung J, Anderson JJ, Brodtkin JD, Jiang X, Gardner MF, Yang X, Munoz B. Discovery of novel modulators of metabotropic glutamate receptor subtype-5. *Bioorg Med Chem* 2004; **12**: 17-21.
106. Andreani A, Granaiola M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Recanatini M, Lenaz G, Fato R, Bergamini C. Effects of new ubiquinone-imidazo[2,1-*b*]thiazoles on mitochondrial complex I (NADH-ubiquinone reductase) and on mitochondrial permeability transition pore. *ibid.* 2004; **12**: 5525-5532.
107. Andreani A, Granaiola M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Lenaz G, Fato R, Bergamini C, Farruggia G. Synthesis and antitumor activity of guanylhydrazones from imidazo[2,1-*b*]thiazoles and from the new heterocyclic system thiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-*c*]quinoline. *J Med Chem* 2005; **48**: 3085-3089.
108. Andreani A, Granaiola M, Guardigli M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Roda A. Synthesis and chemiluminescent high throughput screening for inhibition of acetylcholinesterase activity by imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Eur J Med Chem* 2005; **40**: 1331-1334.
109. Zarudnitskii VE, 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.
110. Busch-Petersen J, Davis R, Fu W, Jin J, Laine D, Palovich M. Quaternary ammonium salts of fused heteroaromatic amines as novel muscarinic acetylcholine receptor antagonists. PCT World Intellectual Property Organization 2006; WO 2006/065755 A2.
111. Bansal RK, Gupta N, Kumawat S. Origin of the stereo- and regioselectivities in the Diels-Alder reactions of azaphospholes: a DFT investigation. *Tetrahedron* 2006; **62**: 1548-1556.
112. El Ashry ESH, Rashed N, Awad LF, Ramadan E, Abdel-Maggeed SM, Rezki N. novel regioselective hydroxyl-alkylation of 4,5-diphenylimidazole-2-thione and a competitive intramolecular ring closure of the *s*-hydroxyalkyl-imidazoles to imidazo[2,1-*b*]thiazines and thiazoles. Role of catalyst, microwave irradiation, and solid support. *Nucleus Nucleot Nucl* 2007; **26**: 423-435
113. 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.

114. Budriesi R, Ioan L, Coscanati S, Leoni A, Ugenti MP, Andreani A ve ark. Imidazo[2,1-*b*]thiazole system: a scaffold endowing dihydropyridines with selective cardiodepressant activity. *J Med Chem* 2008; **51**: 1592-1600.
115. Andreani A, Brunelli S, Granaiola M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R ve ark. New antitumor imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones and analogues. *ibid.* 2008; **51**: 809-816.
116. Andreani A, Brunelli S, Granaiola M, Guardigli M, Leoni A, Locatelli A ve ark. 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.
117. 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-*a*]pyrimidine and imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Monatsh Chem* 2008; **139**: 553-559.
118. Akkurt M, Yalçın ŞP, Ulusoy Güzeldemirci N, Büyükgüngör O. N-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-6-phenylimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-3-acetamide hemihydrates. *Acta Crystallogr E*; 2008; **64**: 810-811
119. Barradas JS, Errea MI, D'Accorso N, Sepúlveda CS, Talarico LB, Damonte EB. Synthesis and antiviral activity of azoles obtained from carbohydrates. *Carbohydr Res* 2008; **343**: 2468-2474.
120. Cież D, Kalinowska-Tluścik J, Peyrat S, Touko EP, Trzewik B, Zwoliński K. A simple synthesis of new 2-thioxoimidazolidine-4,5-dicarboxylates from vicinal diisothiocyanatocarboxylates. *Synthesis* 2008; **20**: 3261-3266.
121. Kutrov GP, Kovalenko NV, Volovenko YM. Synthesis and properties of cyanomethyl derivatives of imidazo[1,2-*a*]pyridine, imidazo[1,2-*a*]pyrimidine, and imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Russ J Org Chem+* 2008; **44**: 257-262.
122. Mas-Prió J, Torrens-Jover A. Process for the preparation of 6-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-sulfonyl halide. *European Patent Office* 2009; EP 2 053 052 A1.
123. Aissaoui H, Boss C, Gude M, Koberstein R, Sifferlen T. 3-Aza-bicyclo[3.3.0]octane compounds. *PCT, World Intellectual Property Organization.* 2009; WO 2009/004584 A1.

124. Mas-Prió J, Torrens-Jover A. substituted-imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-sulfonamide derivatives as 5-HT₆ ligands. *PCT, World Intellectual Property Organization*. 2009; WO 2009/135925 A1.
125. 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.
126. 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. *ibid.* 2010; **45**: 840-845.
127. Yale HL, Losee K, Martins J, Holsing M, Perry FM, Bernstein J. Chemotherapy of experimental tuberculosis. VIII. The synthesis of acid hydrazides, their derivatives and related compounds. *J Am Chem Soc* 1953; **75**: 1933-1942.
128. McMillan FH, Leonard F, Meltzer RI, King JA. Antitubercular substances. II. substitution products of isonicotinic hydrazide. *J Am Pharm Assoc Sci Ed* 1953; **42**: 457-464.
129. Sah PPT, Peoples SA. Isonicotinyl hydrazones as antitubercular agents and derivatives for identification of aldehydes and ketones. *ibid.* 1954; **43**: 513-524.
130. Sato Y, Matsumoto Y. Indole-2-carboxaldehyde derivatives. *Takamine Kenkyusho Nempo* 1959; **11**: 33-36. Ref CA 1961; 5456d.
131. Chakravarty D, Bose A, Bose S. Synthesis and antitubercular activity of isonicotinoyl and cyanoacetyl hydrazones. *J Pharm Sci* 1964; **53**: 1036-1039.
132. Alemany A, Bernabé M, Elorriaga C, Fernández -Alvarez E, Lora-Tamayo M, Nieto M O. Synthèse d'(indolyl-2-carbonyl)-1-alkyl-2 hydrazines, (indolyl-3-carbonyl)-1-alkyl-2 hydrazines et (indolyl-3-acétyl)-1-alkyl-2 hydrazides et mesure, "in vitro", de leur activité inhibitrice de la monoamineoxydase. *Bull Soc Chim France* 1966; **8**: 2486-2497.
133. Alemany A, Bernabé M, Elorriaga C, Fernández-Alvarez E, Lora-Tamayo M, Nieto MO. Synthèse de acyl-1 (indolyl-méthylène)-2 hydrazines et mesure, *in vitro* de leur activité inhibitrice de la monoamineoxydase. *ibid.* 1967; **3**: 780-786.
134. Fernández Alvarez E, Monge Vega A. Hydroxy- and alkoxyindolylcarbonyl hydrazines. *Span* 1969; 350, 349, 16 Apr 1969, App. 10 Feb 1968; 11 pp. Ref CA 1970; **72**: 43439d.
135. Monge Vega A, Fernández Alvarez E. Enzyme inhibitors. IX. Preparation and *in vitro* study of N²-substituted hydrazides of 5-methylindole)-2-carboxylic and 1-

- naphylacetic acids as monoamine oxidase inhibitors. *An Quim* 1973; **69**: 1149-1155. Ref CA 1974; **80**: 82564a.
136. Ram VJ, Pandey HN. Synthesis of 5-membered heterocycles and related compounds. *Chem Pharm Bull* 1974; **22**: 2778-2783.
137. Koruncev D, Babic I, Cvetnic S, Deljac A. Antibacterial and antiviral effects in a series of hydrazides and hydrazones derived from quinoline-2-carboxylic acid. *Acta Pharm Jugosl* 1975; **25**: 241-246. Ref CA 1976; **85**: 21050m.
138. Fernández Alvarez E, Monge Vega A. 5-Alkoxyindole-2-carbohydrazide. *Span* 1975; 400, 436, 04 Mar 1972; 9 pp. Ref CA 1975; **83**: 114205q.
139. Somasekhara S, Jani YK, Mehta HJ, Padhya AC. Antibacterial and antituberculous properties of arylsulfonylacetic acid hydrazide derivatives. *Sci Cult* 1976; **42**: 115-117. Ref CA 1976; **84**: 174431r.
140. Gürsoy A. Arilidenisoniazid türevlerinin bromoaçilkumarinlerle verdiği katerner ürünler. *İstanbul Ecz Fak Mec* 1978; **14**: 61-83.
141. Ateş Ö, Gürsoy A, Çetin ET, Özdemir N. Arilidenisoniazidler ile klormetil antipiril ketondan elde edilen piridinyum türevleri. *ibid.* 1979; **15**: 12-25.
142. Monge Vega A, Palop JA, Martinez MT, Fernández Alvarez E. A new procedure for the cyclization of 2-indole and 3-indolecarbohydrazones to 5H-pyridazino [4,5-b]indole derivatives. *J Heterocyclic Chem* 1980; **17**: 249-256.
143. Rollas S. Synthesis and Spectrometric analysis of some hydrazide hydrazones. *J Fac Pharm Istanbul* 1981; **17**: 41-50.
144. Husain MI, Srivastava VP, Srivastava GC, Srivastava RC. Synthesis and hypoglycemic activity of some new N-p-(hydrozonocarbonyl)phenyl 4-substituted-benzenesulfonamides. *J Indian Chem Soc* 1983; **60**: 578-579. Ref CA 1984; **100**: 120632n.
145. Dave MP, Patel JM, Langalia NA, Thaker KA. Preparation and antitubercular activity of some 1-(4-amino-3,5-dibromo)-2-benzalhydrazine and 1-[4-(phenylthioureido-3,5-dibromobenzoyl)]-2-substituted-benzalhydrazines. *ibid.* 1984; **61**: 609-610. Ref CA 1985; **102**: 220526r.
146. Çapan G, Ergenç N. Synthesis and characterisation of some p-carbetoxyphenylhydrazono mesoxalic acid N²,N^{2'}-benzylidenehydrazides. *J Fac Pharm Istanbul* 1986; **22**: 65-72.

147. Dutta MM, Goswami BN, Katakya JCS. Studies on biologically active heterocycles. Part I. Synthesis and antifungal activity of some new aroylhydrazones and 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. *J Heterocyclic Chem* 1986; **23**: 793-795.
148. Sinnur KH, Siddappa S, Hiremath SP, Purohit MG. Synthesis of substituted 2-(1',3',4'-Oxadiazol-2'-yl) indoles. *Indian J Chem* 1986; **25B**: 716-720.
149. Bux M, Joly VS, Buxi FB, Pateria P, Shukla AK. Synthesis of 3-methoxy-4-allyloxybenzohydrazide and its hydrazones as potential fungicides. *Vijnana Parishad Anusandhan Patrika* 1987; **30**: 212-217. Ref CA 1990; **112**: 35348c.
150. Fernandes PS, Sonar TM. Studies on potential antitubercular agents. Synthesis of 1-(2'-morpholino-3'-quinoxalinoyl)-2-benzalhydrazine and 2-aryl-3-(2'-morpholino-3'-quinoxalimido)-4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc* 1988; **65**: 46-48. Ref CA 1988; **109**: 54717b.
151. Lebedev AA, Smirnov VA, Posokhov VP, Simerzina LV. Aromatic aldehyde 3-sulfamoyl-4-klorobenzoylhydrazones: Synthesis and diuretic activity. *Khim-Farm Zh* 1988; **22**: 1081-1083. Ref CA 1989; **110**: 192387r
152. Ergenç N, Rollas S, Çapan G, Doğan N, Özger Y. Studies on azopyrazole derivatives. *Pharmazie* 1989; **44**: 573-574.
153. Gürsoy A, Demirayak Ş, Cesur Z, Reisch J, Ötük G. Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials. *ibid.* 1990; **45**: 246-250.
154. Cesur Z, Büyüktimkin S, Büyüktimkin N, Derbentli Ş. Synthesis and antimicrobial evaluation of some arylhydrazones of 4-[(2-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-yl)azo]benzoic acid hydrazide. *Arch Pharm (Weinheim)* 1990; **323**: 141-144.
155. Durgun B, Rollas S. Synthesis and characterization of some arylhydrazones of p-(benzoyl amino)benzoic acid hydrazide. *J Pharm Univ Mar* 1991; **7**: 107-111.
156. Prakash D, Prasad SM, Kumar S, Gupta A. Synthesis and biological activities of quinazoline-4-thioglycolic acid hydrazones. *J Indian Chem Soc* 1991; **68**: 301-302.
157. Singh V, Srivastava VK, Palit G, Shanker K. Coumarin congeners as antidepressants. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1992; **42**: 993-996.
158. Al-Ashmawi MI, Shabaan MA, Omar RH. Synthesis of certain substituted 7-chloro-4-quinazolones of pharmaceutical interest. *Zagazig J Pharm Sci* 1993; **2**: 158-168. Ref CA 1994; **121**: 83267h.

159. Cesur N, Cesur Z, Ergenç N, Uzun M, Kiraz M, Kasımoğlu Ö, Kaya D. Synthesis and antifungal activity of some 2-aryl-3-substituted 4-thiazolidinones. *Arch Pharm(Weinheim)* 1994; **327**: 271-272.
160. Gürsoy A, İlhan N. Synthesis and antimicrobial evaluation of new quinazolinone derivatives. *Farmaco* 1995; **50**: 559-563.
161. Kömürcü SG, Rollas S, Ulgen M, Gorrod JW, Cevikbas A. Evaluation of some arylhydrazones of p-aminobenzoic acid hydrazide as antimicrobial agents and their in vitro hepatic microsomal metabolism. *Boll Chim Farmaceutico* 1995; **134**: 375-379.
162. Ulusoy N, Ergenç N, Ötük-Sarış G. Synthesis and antimicrobial activity of some sec-butylmalonyldihydrazones. *Acta Pharm Turc* 1996; **38**: 69-72.
163. Ulusoy N, Ergenç N, Ekinçi AC, Özer H. Synthesis and anticonvulsant activity of some new arylidenehydrazides and 4-thiazolidinones. *Monatsh Chem* 1996; **127**: 1197-1202.
164. Gürsoy A, Terzioğlu N, Ötük G. Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials. *Eur J Med Chem* 1997; **32**: 753-757.
165. Ergenç N, Günay NS, Demirdamar R. Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives. *ibid.* 1998; **33**: 143-148.
166. Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Küçükgülzel İ, Kiraz M. Synthesis and antimycobacterial activity of some coupling products from 4-aminobenzoic acid hydrazones. *ibid.* 1999; **34**: 1093-1100.
167. Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Erdeniz H, Kiraz M. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate. *ibid.* 1999; **34**: 153-160.
168. Nosachenko VI, Steblyuk PN, Aleksandrova EV, Kochergin PM. Synthesis and antibacterial activity of nitrofuryl derivatives of 6,8-dimethylimidazolino(1,2-F)xanthin-2-one and derivatives of 8-butyl(phenyl)aminotheophyllinyl-7-acetic acid hydrazides. *Pharm Chem J* 2000; **34**: 534-535.
169. Ulusoy N, Gürsoy A, Ötük G. Synthesis and antimicrobial activity of some 1,2,4-triazole-3-mercaptoacetic acid derivatives. *Il Farmaco* 2001; **56**: 947-952.

170. Rollas S, Gülerman N, Erdeniz H. Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. *ibid.* 2002; **57**: 171-174.
171. Küçükgülzel ŞG, Oruç EE, Rollas S, Şahin F, Özbek A. Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *Eur J Med Chem* 2002; **37**: 197-206.
172. Küçükgülzel ŞG, Mazi A, Şahin F, Öztürk S, Stables J. Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide-hydrazones. *ibid.* 2003; **38**: 1005-1013.
173. Terzioğlu N, Gürsoy A. Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. *ibid.* 2003; **38**: 781-786.
174. Deeb A, El-Mariah F, Hosny M. Pyridazine derivatives and related compounds. Part 13: Synthesis and antimicrobial activity of some pyridazino[3',4':3,4]pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazines. *Bioorg & Med Chem Lett* 2004; **14**: 5013-5017.
175. Gürsoy A, Ünal B, Karalı N, Ötük G. Synthesis, characterization and primary antimicrobial activity evaluation of 3-phenyl-6-methyl-4-(3H)-quinazolinone-2-yl-mercaptoacetic acid arylidenehydrazides. *Turk J Chem* 2005; **29**: 233-245.
176. Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Oruç E, Unsalan S, Kandemirli F, Shevets N, Rollas S ve ark. Synthesis and characterization of novel hydrazide-hydrazones and the study of their structure-antituberculosis activity. *Eur J Med Chem* 2006; **41**: 1253-1261.
177. Bhat IK, Satyanarayana PD, Kalluraya B. The synthesis and antimicrobial study of some azetidinone derivatives with the para-anisidine moiety. *J Serb Chem Soc* 2007; **72**: 437-442.
178. Kaplancıklı ZA, Turan-Zitouni G, Özdemir A, Teulade JC. Synthesis and antituberculosis activity of new hydrazide derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci* 2008; **341**: 721-724.
179. Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Oruç EE, Unsalan S, Rollas S. Antituberculosis activity of hydrazones derived from 4-fluorobenzoic acid hydrazide. *Med Chem Res* 2009; **18**: 277-286.
180. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial testing, 15th informational supplement. 2005; M100-s15. PA. CLSI, Wayne.

181. TAACF. Submission and screening process details web: <http://taacf.org/Process-text.htm>
182. Collins LA, Franzblau SG. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Ch* 1997; **41**: 1004-1009.
183. TAACF. Project Progress web: <http://taacf.org/project-progres.htm>
184. NCI. web: <http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/handlingprep.html>
185. NCI. Screening Services-NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screen web: <http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>
186. NCI. web: http://dtp.nci.nih.gov/announcements/chg_to_screen.html
187. NCI. Compound Submission Application FAQ/Troubleshooting web: <http://dtps7.ncifcrf.gov/CompsubApp/faq.do>
188. Katritzky AR. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. Pergamon Press, Wheaton & Co. Ltd., Exeter; 1986. s.349
189. Abignente E, De Caprariis P, Patscot R, Sacchi A. Research on heterocyclic compounds. XX. Synthesis of trifluoromethyl derivatives of fused imidazole systems. *J Heterocyclic Chem* 1986; **23**: 1031-1034.
190. March J. *Advanced Organic Chemistry*. 3rd ed. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 1985. s.375
191. Loudon GM. *Organic Chemistry*. 3rd ed. California, USA: The Benjamin/Cummings Publishing Company; 1995. s.1001
192. Fessenden R, Fessenden J. *Organik Kimya*. 4. Ed. California, USA: Brooks/Cole Publishers Company Grove; Güneş Kitabevi Ltd Şti.; 1990. s.614
193. March J. *Advanced Organic Chemistry*. 3rd ed. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 1985. s.804
194. Fessenden R, Fessenden J. *Organik Kimya*. 4. Ed. California, USA: Brooks/Cole Publishers Company Grove; Güneş Kitabevi Ltd Şti.; 1990. s.610
195. March J. *Advanced Organic Chemistry*. 3rd ed. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 1985. s.782
196. Fessenden R, Fessenden J. *Organik Kimya*. 4. Ed. California, USA: Brooks/Cole Publishers Company Grove; Güneş Kitabevi Ltd Şti.; 1990. s.611
197. Ding FW, Jiang X. Correlation analysis of UV spectral data of some phenylhydrazones and semicarbazones by the dual-parameter equation. Observation

- of three types of behaviors of the λ_{\max} values induced by the polar effects of substituents. *J Phys Org Chem* 1998; **11**: 809-818.
198. Gürsoy E. Yeni 6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazid hidrazonlarının sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. (2005).
199. Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. 5. baskı. İstanbul, TR: İstanbul Eczacılık Fakültesi yayınları no:71; 1999. s.223
200. Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 4. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2007. s.36
201. Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 4. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2007. s.15
202. Ur F. Yeni 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. (2001).
203. Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 4. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2007. s.118
204. Silverstein RM, Morrill TC, Bassler C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. New York, USA: John Wiley & Sons Inc.; 1981. s.125
205. Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 4. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2007. s.122
206. Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. 5. baskı. İstanbul, TR: İstanbul Eczacılık Fakültesi yayınları no:71; 1999. s.253
207. Silverstein RM, Morrill TC, Bassler C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. New York, USA: John Wiley & Sons Inc.; 1981. s.130
208. Silverstein RM, Morrill TC, Bassler C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. New York, USA: John Wiley & Sons Inc.; 1981. s.126
209. Ünal B. 3-Fenil-6-metil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il-merkptoasetik asid hidrazid-hidrazonların sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. (2002).
210. Silverstein RM, Morrill TC, Bassler C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. New York, USA: John Wiley & Sons Inc.; 1981. s.133
211. Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. 5. baskı. İstanbul, TR: İstanbul Eczacılık Fakültesi yayınları no:71; 1999. s.266

212. Holla BS, Sreenivasa S, Kalluraya B. Studies on Arylfuran derivatives-Part III. Synthesis and antibacterial properties of arylfurfurylidene-isatin- β -hydrazones and their Mannich bases. *Boll Chim Farmaceutico* 1994; **133**: 527-531.
213. Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 4. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2007. s.112
214. Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. 5. baskı. İstanbul, TR: İstanbul Eczacılık Fakültesi yayınları no:71; 1999. s.265
215. Hogale MB, Uthale AC, Nikam BP. Synthesis and antimicrobial activity of N^{10} -arylidenehydrazidophenothiazine and their 4-thiazolidinones and 2-azetidiones. *Indian J Chem* 1991; **30B**: 717-720.
216. Manna K, Agrawal YK. Microwave assisted synthesis of new indophenazine 1,3,5-trisubstruted pyrazoline derivatives of benzofuran and their antimicrobial activity. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; **19**: 2688-2692.
217. Monge A, I Aldana, Arrarás JA, Fernández Alvarez E. Synthesis of 3-amino-5H-1,2,3-triazino[5,4-*b*]indol-4-one. New compounds with blood platelet antiaggregation activity. *J Heterocyclic Chem* 1991; **28**: 557-560.
218. Valls N, Marin A, Alcalde E, Elguero J. Aromatic systems with 10 π 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 Sc* 1985; **40**: 34-48.
219. Balcı, M. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. 2. basım. Ankara, TR: ODTÜ Yayıncılık; 2004. s.166
220. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 1285HSP-02-074.
221. Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Gökhan N, Dalkara S. ve ark. *Farmasötik Kimya*. 2. baskı. Ankara, TR: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2004. s.61
222. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 672HSP-49-688.
223. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 3444HSP-44-684.
224. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 1293HSP-45-835.

225. High Resolution NMR Spectra Catalog Varian Associates, Spektrum No.194, The National Press, USA (1962).
226. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 2868HSP-00-476.
227. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 812HSP-00-077.
228. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 726HSP-00-126.
229. High Resolution NMR Spectra Catalog Varian Associates, Spektrum No.197, The National Press, USA (1962).
230. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 3441HSP-00-016.
231. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 1309HSP-05-839.
232. Barluenga J, Carlón RP, Joglar J, Ortiz FL, Fustero S. Synthesis and NMR configurational study of imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 1*H*-1,4-diazepine-7(6*H*)-thiones. *Tetrahedron* 1993; **49**: 6619-6626.
233. Marin A, Valls N, Berenguer FJ, Alonso MT, Martinez AR, Martinez MM, Elguero J. Synthesis and anthelmintic activity of carbamates derived from imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Il Farmaco* 1992; **47**: 63-75.
234. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 6187CDS-04-697.
235. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 6185CDS-13-703.
236. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 12109CDS-01-375.
237. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 6186CDS-04-855.
238. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 3178CDS-00-935.

239. Terzioğlu N. Kinazolinon halkası taşıyan 4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.B. Doktora Tezi İstanbul. (1999).
240. Ribeiro IG, Silva KCM, Parrini SC, Miranda ALP, Fraga CAM, Barreiro EJ. Synthesis and antinociceptive properties of structurally planned imidazo[1,2-a]pyridine 3-acylarylhydrazone derivatives. *Eur J Med Chem* 1998; **33**: 225-235.
241. Santos MRL, Carvalho MG, Braz-Filho R, Barreiro EJ. ¹H and ¹³C NMR of bioactive isochromanylacetylarylhydrazone derivatives. *Magnetic Resonance in Chemistry* 1998; **36**: 533-538.
242. Todeschini AR, Miranda ALP, Silva KCM, Parrini SC, Barreiro EJ. Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. *Eur J Med Chem* 1998; **33**: 189-199.
243. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 672CDS-00-217.
244. Gaston MA, Dias LRS, Freitas ACC, Miranda ALP, Barreiro EJ. Synthesis and analgesic properties of new 4-arylhydrazone 1-H pyrazole[3,4-*b*]pyridine derivatives. *Pharm Acta Helv* 1996; **71**: 213-219.
245. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 2868CDS-00-857.
246. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 5797CDS-07-854.
247. SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_frame_disp.cgi, spektrum no: 3441CDS-03-416.
248. Kazan Gürbüz F. Bazı yeni 1H-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.B. Doktora Tezi İstanbul. (2008).
249. İstanbul Üniversitesi İleri Analizler Laboratuvarı web: <http://www.istanbul.edu.tr/merkezler/itl/CihazLCMS.html>
250. Tanrıver K. Bazı siklopropankarbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.B. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. (2009).
251. Nassozi M. Diklofenak'tan hareketle süstitüe 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi

- Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.B. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. (2009).
252. Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. 5. baskı. İstanbul, TR: İstanbul Eczacılık Fakültesi yayımları no:71; 1999. s.400
253. Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 4. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2007. s.397
254. Kingston DGI, Tannenbaum HP, Baker GB, Dimmock JR, Taylor WG. Mass spectrometry of organic compounds. Part V.¹ Mass spectra of substituted aroylhydrazones. *J Chem Soc* 1970; 2574-2577.
255. Büyüktimkin S. Chinazolinone, 10. Mitteilung zwei neue chinazolinone substanzen. *Acta Pharm Turc* 1986; **28**: 111-114.
256. Kasımoğulları BÖ. Bazı yeni imidazo[1,2-*a*]piridin türevlerinin sentezleri ve yapılarının aydınlatılması İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.B. Yüksek Lisans Tezi. (1999).
257. Öztürk D. Yeni 3-fenil-5-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.B. Yüksek Lisans Tezi (2000).
258. Terzioğlu N. [4,5-Bis(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-2-il]merkptoasetik asid hidrazid ve hidrazid-hidrazonların sentez ve spektral verileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.B. Yüksek Lisans Tezi. (1992).
259. Günay NS. 3-Fenil-5-sülfonamidoindol-2-karboksilik asid hidrazidinden türeyen hidrazonlar üzerinde çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.B. Yüksek Lisans Tezi (1995).
260. Wyrzykiwicz E, Prukala D. EIMS study of new isomeric *N*-substituted hydrazones of 2-(3- and 4-)-pyridinecarboxaldehydes. *J Heterocyclic Chem* 1999; **36**: 739-745.
261. Altıntaş H. 2-[(4-karbetoksümetiltiyazol-2-il)-imino]-4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.B. Yüksek Lisans Tezi (1998).
262. Silverstein RM, Morrill TC, Bassler C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. New York, USA: John Wiley & Sons Inc.; 1981. s.37
263. Silverstein RM, Morrill TC, Bassler C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. New York, USA: John Wiley & Sons Inc.; 1981. s.23

264. Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 4. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2007. s.433
265. Giorgi G, Salvini L, Andreani A, Locatelli A, Leoni A. Molecular structure, characterization and stereochemical properties of new biologically interesting 3-(5-imidazo[2,1-*b*]thiazolymethylene)-2-indolinones. *Journal of Molecular Structure* 2000; **524**: 189-199.
266. Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 4. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2007. s.453
267. Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. 5. baskı. İstanbul, TR: İstanbul Eczacılık Fakültesi yayınları no:71; 1999. s.375
268. Silverstein RM, Morrill TC, Bassler C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. New York, USA: John Wiley & Sons Inc.; 1981. s.32
269. Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. 5. baskı. İstanbul, TR: İstanbul Eczacılık Fakültesi yayınları no:71; 1999. s.394
270. NCI. web: http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/onedose_interp.html
271. Spychala J. The usefulness of cyclic diamidines with different core-substituents as antitumor agents. *Biorg Chem* 2008; **36**: 183-189.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Berin	Soyadı	Karaman
Doğ. Yeri	İstanbul	Doğ. Tar.	15.04.1986
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	21286951442
Email	berinkaraman@yahoo.com	Tel	+90 216 357 45 53

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi	2010
Lisans	Marmara Üniversitesi	2008
Lise	Ümraniye Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS Puanı	TOEFL Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	86	87

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	88,389	87,819	87,071

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office Uygulamaları	Çok iyi
ACD/Chemsketch	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Müzikal film seyretmek, tenis oynamak.