

48170

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  
Danışman: Prof.Dr. Öznur Ateş

**2-(5-SÜBSTİTÜE-1,3,4-OKSADIAZOL-2-İLİMİNO)-  
4-TİYAZOLİDİNON TÜREVLERİNİN SENTEZİ  
VE YAPILARININ AYDINLATILMASI**

T 48170

(DOKTORA TEZİ)

Uzm.Ecz. Ayşe KOCABALKANLI

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İstanbul 1995

*Çalışmalarında bana, Anabilim Dalının tüm olanaklarından yararlanma fırsatı sağlayan Sayın Prof. Dr. Nedime ERGENÇ'e, çalışmamın her aşamasında benimle sabırla, özveriyle ve titizlikle ilgilenen sevgili hocam, Sayın Prof. Dr. Öznur ATEŞ'e saygılarımla teşekkürlerimi sunarım.*

*Mikrobiyolojik incelemelerdeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Gülten ÖTÜK-SANIŞ'a, yazım işlerinde bana destek olan kuzenim İdil Güpgüpoğlu'na, bana yardımcı olan arkadaşlarıma, özellikle sevgili arkadaşım Arş. Grv. Hakan GEZGİNCİ'ye gönülden teşekkür ederim.*

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
1- KULLANILAN İLKEL MADDELER .....	3
1.1- Aromatik Aldehidler .....	3
1.1.1- p-Tolualdehid .....	4
1.2- Aromatik aldehid semikarbazonları .....	4
1.2.1- Benzaldehid semikarbazonu .....	4
1.2.2- p-Metoksibenzaldehid semikarbazonu .....	4
1.2.3- p-Klorobenzaldehid semikarbazonu .....	4
1.2.4- p-Bromobenzaldehid semikarbazonu .....	4
1.2.5- p-Fluorobenzaldehid semikarbazonu .....	4
1.2.6- p-Tolualdehid semikarbazonu .....	5
1.3- $\alpha$ -Haloaçil halojenürler .....	5
1.3.1- $\alpha$ -Kloro- $\alpha$ -fenilasetil klorür .....	5
1.3.2- $\alpha$ -Bromopropiyonil bromür .....	5
2- 2,5-Disübstitüe 1,3,4-oksadiazoller .....	5
2.1- 2-[ (Açil / $\alpha$ -haloaçil) amino] -5-aril-1,3,4-oksadiazoller .....	18
2.2- 2-Amino-5-aril-1,3,4-oksadiazol türevlerinin farmakolojik etkileri	19
3- 2-İmino-4-tiyazolidon türevleri .....	20

	Sayfa
DENEYSEL BÖLÜM .....	83
1- ARAÇ VE GEREÇLER .....	83
1.1- Kullanılan kimyasal maddeler .....	83
1.2- Kullanılan elektronik aygıtlar .....	83
2- KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR .....	84
3- YÖNTEMLER .....	85
3.1- Aromatik aldehid semikarbazonlarının genel elde edilişi ....	85
3.1.1- Benzaldehid semikarbazonu .....	85
3.1.2- p-Metoksibenzaldehid semikarbazonu .....	85
3.1.3- p-Klorobenzaldehid semikarbazonu .....	85
3.1.4- p-Bromobenzaldehid semikarbazonu .....	86
3.1.5- p-Fluorobenzaldehid semikarbazonu .....	86
3.1.6- p-Tolilaldehid semikarbazonu .....	86
3.2- 2-Amino-5-aril-1,3,4-oksadiazollerin genel elde edilişi .....	86
3.2.1- 2-Amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazol .....	87
3.2.2- 2-Amino-5-(p-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol .....	87
3.2.3- 2-Amino-5-(p-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol .....	87
3.2.4- 2-Amino-5-(p-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol .....	88
3.2.5- 2-Amino-5-(p-fluorofenil)-1,3,4-oksadiazol .....	88
3.2.6- 2-Amino-5-(p-tolil)-1,3,4-oksadiazol .....	89
3.3- 5-Aril-2-[ (α-kloro-α-fenilasetil) veya (α-bromopropiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazollerin (Madde Ia-XIIa) genel elde edilişi .....	89
3.4- 5-Fenil (veya metil)-2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il) imino]-4-tiyazolidonların (Madde It-XIIIt) genel elde edilişi .....	89
3.5- Madde VIIt de asid hidroliz .....	90

	Sayfa
3.6- Madde IXt de asetilleme .....	90
3.7- Madde It nin farklı bir yöntemle elde edilişi .....	90
3.7.1- 5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-iltiyöünün elde edilişi ...	90
3.7.2- 5-metil-2-[ (5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]- 4-tiyazolidonun elde edilişi .....	91
4- 5-Aril-2-[ ( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil) veya ( $\alpha$ -bromo- propiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazoller ve özellikleri .....	91
4.1- 5-fenil-2-[ ( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino]-1,3,4-oksa- diazol (Madde Ia) .....	91
4.2- 5-fenil-2-[( $\alpha$ -bromopropiyonil)amino]-1,3,4-oksa- diazol (Madde IIa) .....	93
4.3- 5-(p-metoksifenil)-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino]- 1,3,4-oksadiazol (Madde IIIa) .....	95
4.4- 5-(p-metoksifenil)-2-[( $\alpha$ -bromopropiyonil)amino]- 1,3,4-oksadiazol (Madde IVa) .....	97
4.5- 5-(p-klorofenil)-2-[ ( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino]- 1,3,4-oksadiazol (Madde Va) .....	99
4.6- 5-(p-klorofenil)-2-[( $\alpha$ -bromopropiyonil)amino]- 1,3,4-oksadiazol (Madde VIa) .....	101
4.7- 5-(p-bromofenil)-2-[ ( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino]- 1,3,4-oksadiazol (Madde VIIa) .....	102
4.8- 5-(p-bromofenil)-2-[( $\alpha$ -bromopropiyonil)amino]- 1,3,4-oksadiazol (Madde VIIIa) .....	104
4.9- 5-(p-fluorofenil)-2-[ ( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino]- 1,3,4-oksadiazol (Madde IXa) .....	106

	Sayfa
4.10- 5-(p-fluorofenil)-2-[( $\alpha$ -bromopropiyonil)amino]- 1,3,4-oksadiazol (Madde Xa) .....	108
4.11- 5-(p-tolil)-2-[ ( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino]- 1,3,4-oksadiazol (Madde XIa) .....	110
4.12- 5-(p-tolil)-2-[( $\alpha$ -bromopropiyonil)amino]- 1,3,4-oksadiazol (Madde XIIa) .....	111
5- 5-Fenil / Metil-2-(5-fenil /sübstitüefenil)- 1,3,4-oksadiazol-2-il)imino-4-tiyazolidonlar ve özellikleri ....	113
5.1- 5-Fenil-2-( 5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-ilimino)- 4-tiyazolidon (Madde It) .....	113
5.2- 5-Metil-2-( 5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-ilimino)- 4-tiyazolidon (Madde IIt) .....	115
5.3- 5-Fenil-2-(5-(p-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-ilimino)- 4-tiyazolidon (Madde IIIIt) .....	117
5.4- 5-Metil-2-( 5-(p-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-ilimino)- 4-tiyazolidon (Madde IVt) .....	119
5.5- 5-Fenil-2-( 5-(p-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-ilimino)- 4-tiyazolidon (Madde Vt) .....	121
5.6- 5-Metil-2-( 5-(p-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-ilimino)- 4-tiyazolidon (Madde VIIt) .....	123
5.7- 5-Fenil-2-( 5-(p-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-ilimino)- 4-tiyazolidon (Madde VIIIt) .....	125
5.8- 5-Metil-2-( 5-(p-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-ilimino)- 4-tiyazolidon (Madde VIIIIt) .....	126
5.9- 5-Fenil-2-( 5-(p-fluorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-ilimino)-4- tiyazolidon (Madde IXt) .....	128

	Sayfa
5.10- 5-Metil-2-( 5-(p-fluorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-ilimino)- 4-tiyazolidon (Madde Xt) .....	130
5.11- 5-Fenil-2-( 5-(p-tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-ilimino)- 4-tiyazolidon (Madde Xlt) .....	132
5.12- 5-Metil-2-( 5-(p-tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-ilimino)- 4-tiyazolidon (Madde Xllt) .....	134
<b>KURAMSAL BÖLÜM</b> .....	<b>136</b>
1- 5-Aril-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)- / ( $\alpha$ -bromopropiyonil) amino]-1,3,4-oksadiazoller .....	136
2- 5-Fenil / metil-2-[(5-fenil / süstitüefenil-1,3,4-oksadiazol-2-il) -imino]-4-tiyazolidonlar .....	167
<b>BİYOLOJİK AKTİVİTE ARAŞTIRMALARI</b> .....	<b>198</b>
1- Antimikrobiyal etki araştırması .....	198
2- Antitüberküler etki araştırması .....	200
3- Antikonvülsan etki araştırması .....	201
<b>SONUÇ</b> .....	<b>205</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>208</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>212</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>216</b>

## GİRİŞ ve AMAÇ

Literatürde 5-sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazollerin antikonvülsan, antibakteriyel, antiyamibik, antitüberküler, trikomonasidal, antiepileptik, trankilizan, kas gevşetici, antienflamatuvar, antipiretik ve analjezik gibi çeşitli etkilerde olduğu bildirilmiştir. Biz de bu etkilerde maddeler kazanmayı umarak 5-aril-2-[( $\alpha$ -halo- $\alpha$ -fenilasetil / propiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazoller, 2-amino-5-aril-1,3,4-oksadiazol ve  $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil klorür /  $\alpha$ -bromopropiyonil bromürden hareketle elde ettik.

Diğer taraftan, 2-arilimino-4-tiyazolidon türevi maddelerin de antikonvülsan, antitümör, antibakteriyel, antifungal, analjezik, hipnotik, antitüberküler, SSS depresanı, kas gevşetici, antihipertansif, antileprotik gibi çeşitli etkilere sahip olduğu literatürde kayıtlıdır. Gerek 5-sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazollerde, gerekse 2-arilimino-4-tiyazolidonlarda ortak bazı etkilerin bulunması, bu iki komponentin aynı yapıda bulunması durumunda da görülebileceğini, hatta artabileceğini düşündürdüğünden çalışmamızın ikinci bölümünde birinci bölümde elde ettiğimiz 2-[( $\alpha$ -halo- $\alpha$ -fenilasetil / propiyonil)amino]-5-aril-1,3,4-oksadiazollerini amonyum tiyosiyanatla siklize ederek 2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-5-fenil / metil-4-tiyazolidonları kazandık. Elde ettiğimiz bu 24 yeni maddenin yapılarını hidroliz, UV, IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve El mass spektral verileriyle aydınlattık. Maddelerimizin; olası görülen iki izomer şeklienden 2-imino-3-(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)-5-sübstitüe-4-tiyazolidon değil, 2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-5-sübstitüe-4-tiyazolidon yapısında olduğunu, hidroliz ürünü olarak 5-aril-2-amino-1,3,4-oksadiazolü saptayarak kanıtladık.



Maddelerimizde olasılık içindeki farmakolojik etkilerden antimikrobiyal ve antikonvülsan etkiler araştırıldı ve maddelerimizin hepsinde sadece S. aureus'a karşı önemli etki saptandı.



2  
2  
2  
2

# GENEL BİLGİLER

## 1. KULLANILAN İLKEL MADDELER

### 1.1. AROMATİK ALDEHİDLER

Çalışmamızda benzaldehid, p-metoksibenzaldehid, p-klorobenzaldehid, p-bromobenzaldehid, p-fluorobenzaldehid ve p-tolualdehid kullanılmıştır. İlk beş aldehid ile ilgili genel bilgiler, Anabilim Dalımızda daha önce hazırlanan tezlerde birçok kez verildiğinden (bkz.a-d) burada sadece p-tolualdehid üzerinde durulacaktır.

a.) Kumarinilketon tiyosemikarbazonlar ve kumarinil tiyazon hidrazonlar üzerinde çalışmalar: N.Olgun, Yüksek Lisans tezi, 1987.

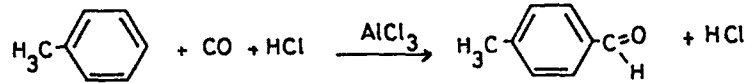
b.) 3-Etil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid hidrazidinden oluşan hidrazon, tiyosemikarbazid ve 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentez ve spektral verileri: N. İlhan, Doktora tezi, 1988.

c.) 4-Sinnamoilantipirin türevleri (Antipirin türevi şalkon analogları) üzerinde çalışmalar: A. Kocabalkanlı, Yüksek Lisans tezi, 1990.

d.) [4,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il] merkaptasetik asid hidrazid-hidrazonların sentez ve spektral verileri: N. Terzioğlu, Yüksek Lisans tezi, 1992.

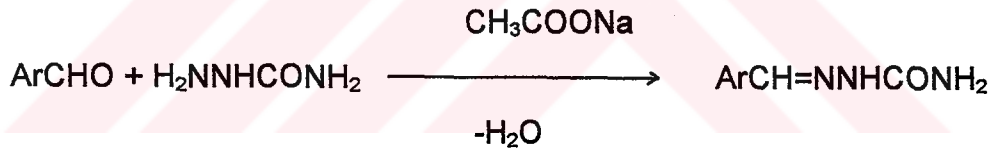
### 1.1.1. p-Tolualdehid

Gattermann-Koch, tolueni  $\text{AlCl}_3$  karşısında CO ve HCl ile ısıtarak hazırlamıştır (1).  
K.n.  $204^\circ\text{-}205^\circ\text{C}$  olan sıvı bir maddedir.



## 1.2. AROMATİK ALDEHİD SEMİKARBAZONLARI

2-Amino-5-aryl-1,3,4-oksadiazollerini oluşturmak için kullandığımız aromatik aldehid semikarbazonları literatürde verilen genel yönteme göre (2), benzaldehid, p-metoksibenzaldehid, p-klorobenzaldehid, p-bromobenzaldehid, p-fluorobenzaldehid, p-tolualdehidin semikarbazid hidroklorür ve sodyum asetatın sudaki çözeltisiyle birkaç dakika çalkalanmasıyla kazanılmıştır



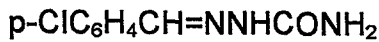
1.2.1. Benzaldehid semikarbazonu, e.d.  $222^\circ\text{C}$  (3).



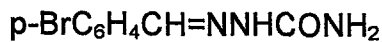
1.2.2. p-Metoksibenzaldehid semikarbazonu, e.d.  $209^\circ\text{C}$  (4).



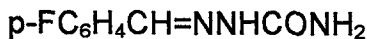
1.2.3. p-Klorobenzaldehid semikarbazonu, e.d.  $230^\circ\text{C}$  (5).



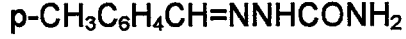
1.2.4. p-Bromobenzaldehid semikarbazonu, e.d.  $227^\circ\text{-}228^\circ\text{C}$  (6).



1.2.5. p-Fluorobenzaldehid semikarbazonu, e.d.  $224^\circ\text{-}225^\circ\text{C}$  (2).



1.2.6. p-Tolualdehid semikarbazonu, e.d. 219°-220°C (7).

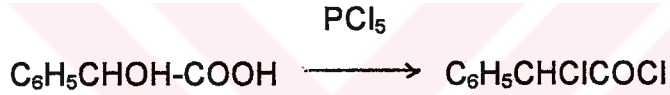


### 1.3. $\alpha$ -HALOAÇİL HALOJENÜRLER

2-( $\alpha$ -Haloaçilamino)-5-aril-1,3,4-oksadiazollerin sentezinde iki  $\alpha$ -halo-  
açil halojenür kullanılmıştır. Bunlar aşağıda kısaca verilecektir.

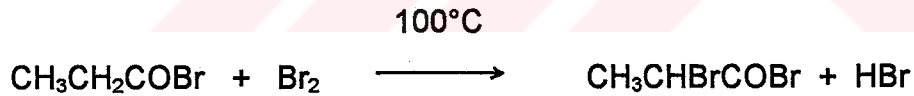
#### 1.3.1. $\alpha$ -Kloro- $\alpha$ -fenilasetil klorür:

dl-Mandelik aside fosfor pentaklorür etkisiyle elde edilmiştir (8). K.n. 103°C.



#### 1.3.2. $\alpha$ -Bromopropiyonil bromür:

Propiyonil bromür ve bromun 100°C de ısıtılmasından elde edilmiştir (9). K.n. 72°-  
76° C.



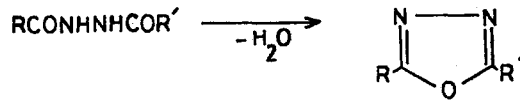
## 2. 2,5-DİSÜBSTİTÜE-1,3,4-OKSADİAZOLLER

2,5-Disübstitüe 1,3,4-oksadiazollerin, literatürde çeşitli yöntemlerle  
elde edildiği görülmektedir.

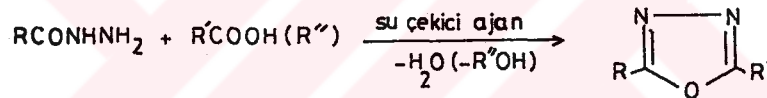
### A.) Kondensasyon Reaksiyonu ile Siklizasyon

a.) Su Eliminasyonu ile: Bu reaksiyonlarda hareket maddesi olarak mono- ve  
diasid hidrazidleri, açilsemikarbazidler kullanılmıştır.

İlk defa 1899 yılında Stollé, N,N'-diasid hidrazidlerini, su çekici ajanlar karşısında ısıtarak 1,3,4-oksadiazol türevlerini elde etmiştir (10). Aynı yıl Pellizzari bu reaksiyonu, su çekici ajanlar kullanmaksızın N,N'-diasid hidrazidlerini erime derecelerinin üzerinde uzun süre ısıtarak gerçekleştirmiştir (11).



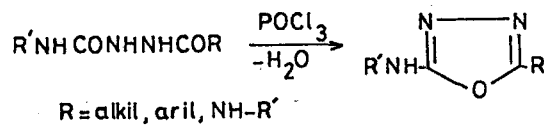
Bir monoasid hidrazidi ve bir karboksilik asitten (ya da esterinden) hareketle halka kapanışlarında dumanlı sülfürik asid (12-16), klorosülfonik asid (17) ve SO<sub>3</sub> / DMF (18) kullanılmıştır. Ancak oleum kullanıldığında dibenzoik hidrazid türevler halka oluştururken, fenil halkaları da sülfonlanmışlardır (12-16).



Su çekici ajan olarak fosfor klorürleri (19), tityonil klorür (19-22) ve özellikle fosfor oksiklorürün (19, 23, 24) daha çok seçildiği kaydedilmektedir.

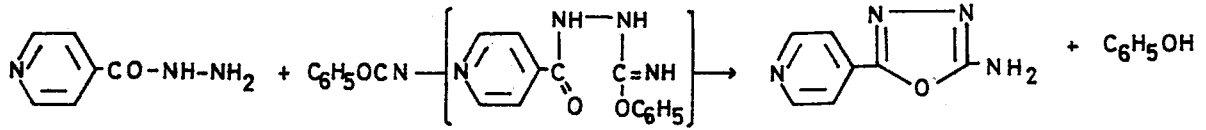
Diasid hidrazidleri için fosforik asid ve esterlerinin de kullanılabilirdiği bildirilmiştir (25, 26). Halka kapanışı için yüksek temperatür gerektiğinde özellikle fosfor pentoksit kullanılmıştır (27, 28).

2-Amino-5-aril (ya da alkil)-1,3,4-oksadiazoller ve 2,5- diamino-1,3,4-oksadiazoller, sırasıyla 1-açilsemikarbazidler ve sübtitüehidrazodikarboksamidlerin fosfor oksiklorür karşısında ısıtılmasıyla oluşturulmuştur (29-31).

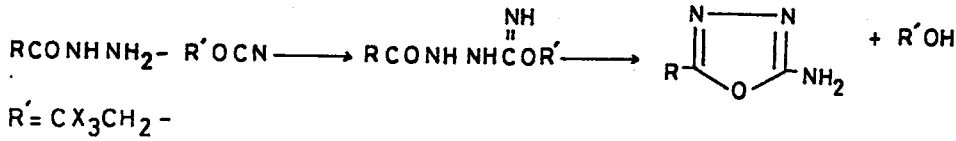


b.) Alkol ya da Fenol Eliminasyonu ile: Bu reaksiyonlarda karboksilik asid hidrazidleri ve alkil / arilsiyanatlar kullanılmıştır.

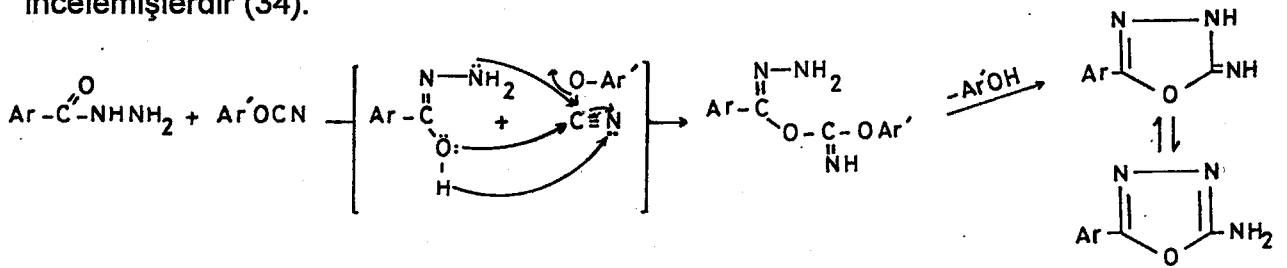
1964 Yılında Grigat ve Pütter, isonikotinic asid hidrazidini fenilsiyanat ile benzen ve isopropil alkol içinde 40°C de bir saat ısıtarak 2-amino-5-(4-piridil)-1,3,4-oksadiazolü elde etmişler ve reaksiyonun aşağıdaki ara ürün üzerinden yürüdüğünü düşünmüşlerdir (32):



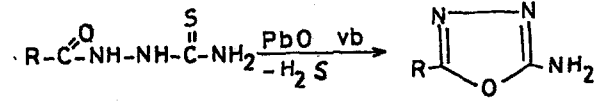
1978 Yılında Zinner ve arkadaşları, karboksilik asid hidrazidlerini trikloroetil ya da trifluoroetil siyanata katarak iyi verimlerle N'-karbimidoil türevlerini elde etmişler ve bunları ısıtarak trihaloetanollerin çıkışıyla 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazoller kazanmışlardır (33).



1982 de Glatt ve arkadaşları, sübstitüe benzoik asid hidrazidleri ve arilsiyanatlardan dioksanlı ortamda fenol çıkışıyla 2-amino-5-aril-1,3,4-oksadiazolü oluştururken reaksiyonun mekanizmasını verip, kinetiğini de incelemişlerdir (34).

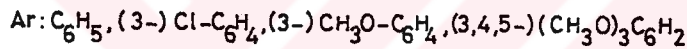
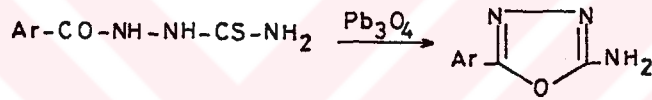


c.) H<sub>2</sub>S ya da Merkaptanların Eliminasyonu ile: 2-Amino-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazoller ilk kez 1929 yılında Stollé ve Fehrenbach tarafından PbO kullanılarak 1-açiltiyosemikarbazidlerden H<sub>2</sub>S çıkışıyla kazanılmıştır (35).

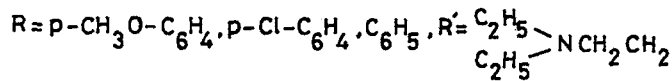
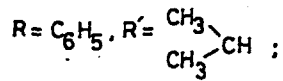
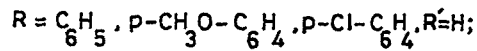
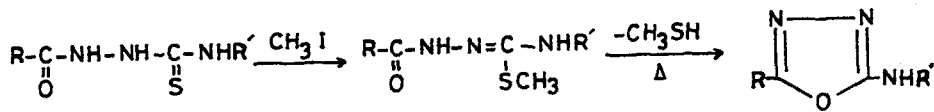


Bu metod PbO yerine, HgO, Pb<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, CuSO<sub>4</sub> ve I<sub>2</sub> kullanılarak modifiye edilmiştir (36).

Piale ve Yale, 1-açiltiyosemikarbazidleri, Pb<sub>3</sub>O<sub>4</sub> karşısında siklizasyona sokarak, elde ettikleri 2-amino-5-aril-1,3,4-oksadiazollerin kas gevşetici ve trankilizan etkide olduklarını bildirerek patentlerini almışlardır. Ayrıca 2-asetamido-5-fenil-1,3,4-oksadiazölü de hazırlamışlardır (37).

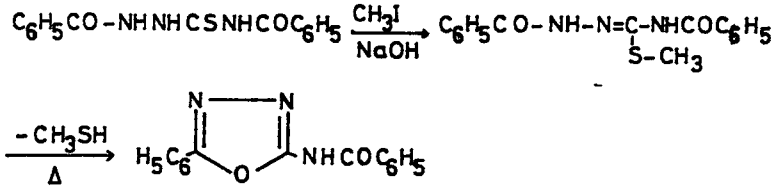


1949 Yılında Hoggarth (38), benzoil tiyosemikarbazidlerin S-metil türevlerini hazırlamış, bunları ısıtarak metilmerkaptan çıkışıyla 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazollerini elde etmiştir.

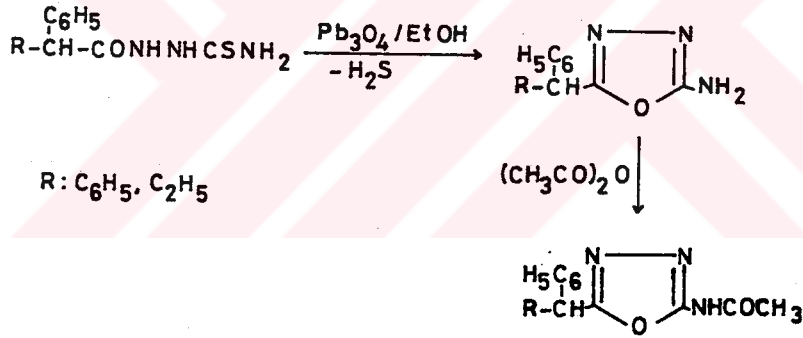


Yine Hoggarth 1950 yılında (39), bu kez 1,4 dibenzoil tiyosemikarbazidi sodyum hidroksidli ortamda metil iyodürle muamele ederek S-metil türevini, bunu

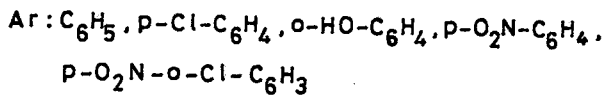
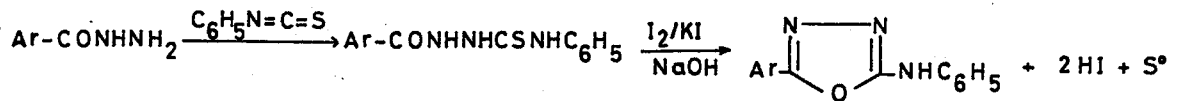
da yağ banyosunda 150°C de ısıtarak 2-benzamido-5-fenil-1,3,4-oksadiazolü kazanmıştır.



1958 Yılında Bernstein ve Yale, 1-( $\alpha$ -fenilbutiril)-3-tiyosemikarbazidi  $\text{Pb}_3\text{O}_4$  karşısında geri çeviren soğutucu altında ısıtarak  $\text{H}_2\text{S}$  çıkışıyla 2-amino-5-( $\alpha$ -etilbenzil)-1,3,4-oksadiazolü oluşturmuşlardır.  $\alpha$ ,  $\alpha$ -Difenilasetiltiyosemikarbazid-den hareketle, yine  $\text{Pb}_3\text{O}_4$  karşısında 2-amino-5-benzhidril-1,3,4-oksadiazolü elde etmişlerdir. Bu maddelerin ve asetillenmiş türevlerinin antiepileptik etkide olduğunu da bildirmişlerdir (40).

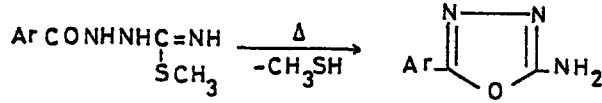


1959 Yılında Silberg ve Cosma aromatik asid hidrazidleri ve fenil isotiyosiyanattan kazandıkları 1-aroil-3-feniltiyosemikarbazidleri sodyum hidroksidli ortamda iyod ve potasyum iyodürle 2-fenilamino-5-aril-1,3,4-oksadiazollere dönüştürmüşlerdir (41).





1964 Yılında Lora-Tamayo ve arkadaşları 1-aroil-S-metil isotiyosemikarbazidlerden termal siklizasyonla 2-amino-5-aryl-1,3,4-oksadiazollerini elde etmişlerdir (42).



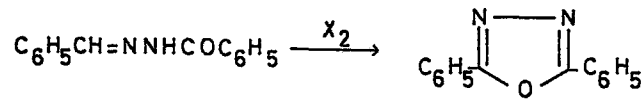
$\Delta$ : erime derecelerinin üzerinde bir ısı

Ar: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (p-), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (p-), n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (p-), n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (p-), n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (p-), n-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (p-), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (p-), 4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (p-)

1973 Yılında Barthwal ve arkadaşları, Silberg ve Cosma metodunu (41) sübstitüe kinazolon-3-ilasetiltiyosemikarbazidlere uygulayarak bunları sodyum hidroksidli ortamda iyod ve potasyum iyodürle 5-(sübstitüe kinazolon-3-ilmetil)-1,3,4-oksadiazollere siklize etmişlerdir (43).

#### B. Hidrazonlar, Semikarbazonlar ve Tiyoaçilsemikarbazidlerin 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazollerini vermek üzere Oksidatif Siklizasyonu

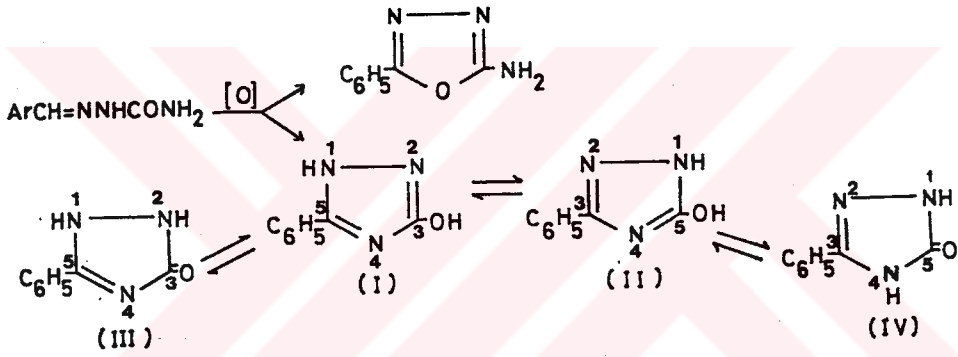
İlk olarak 1904 yılında Stollé (44) benzalbenzhidrazonun halojenler karşısında 2,5-difenil-1,3,4-oksadiazole oksidatif siklizasyonunu bildirmişti.



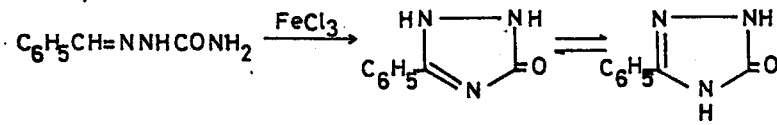
Daha sonra 1962 yılında Blankenstein, aynı yolla çeşitli aldehid ve  $\alpha$ -keto asit semikarbazonlarından, 5-sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazollerini elde etmiştir (36).  $\alpha$ -Keto asit semikarbazonlar için çeşitli araştırmalarda oksidan ajan olarak iyodun sulu sodyum karbonat içindeki çözeltisi (45,46), sodyum hipobromit (47,48), bromun glasiyel asetik asit içindeki çözeltisi (47) ve metil N-

klorokarbamatın sodyum tuzu kullanılmıştır (49). Aldehid semikarbazonları, 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazollere, bromun sulu alkalideki çözeltisi (47) ya da daha iyisi glasiyel asetik asiddeki çözeltisiyle (47,50-52), iyodun sulu sodyum karbonat içindeki çözeltisiyle (53) ve kurşun tetraasetatın susuz asetik asiddeki süspansiyonu ile (54) oksitlenmiştir.

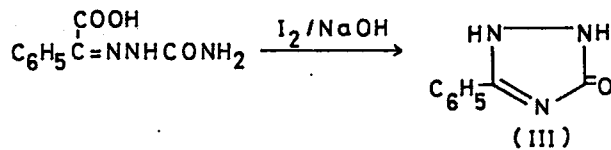
Aromatik aldehid semikarbazonlarından 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazolün ya da 3(5)-fenil-1,2,4-triazolin-5(3)-on un oluştuğu ilk zamanlarda tartışma konusu olmuştur.



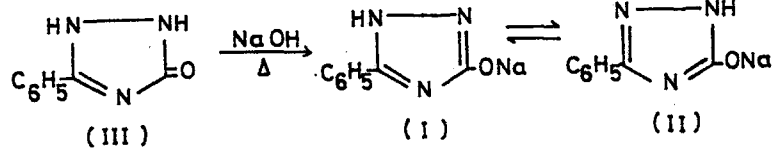
1900 Yılında Young ve Whitham (10), benzaldehid semikarbazonunu ferri klorürle okside ederek 3-fenil-1,2,4-triazolin-5-on yapısında madde elde ettiklerini bildirmişlerdir (55).



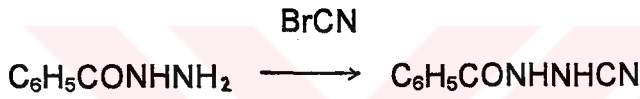
Bundan 29 yıl sonra Bougault ve Popovici fenilglioksilik asidin semikarbazonundan oda temperaturünde sodyum hidroksid ve iyod etkisiyle ürüne III formülünü uygun görmüşlerdir (56).



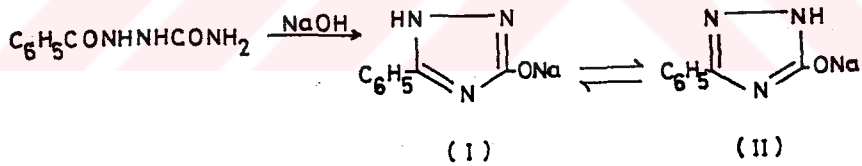
1941 de Girard, bu maddenin sıcak sodyum hidroksidle I-II yapılarına geçtiğini bildirmiştir (57).



1949 Yılında Gehlen, 1-benzoilhidrazini siyanojen bromürle muamele ederek, Bougault ve Popovici'nin elde ettikleri maddeyle aynı ürünü elde etmiş fakat ona siyanohidrazid yapısını,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHNHCN}$ , önermiştir. (58).

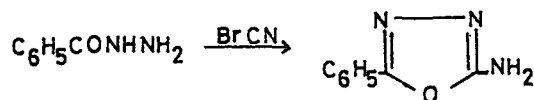


Aynı zamanda 1-benzoilsemikarbazid ve alkaliden I-II yapısındaki maddeyi elde ettiklerini bildirmiştir.

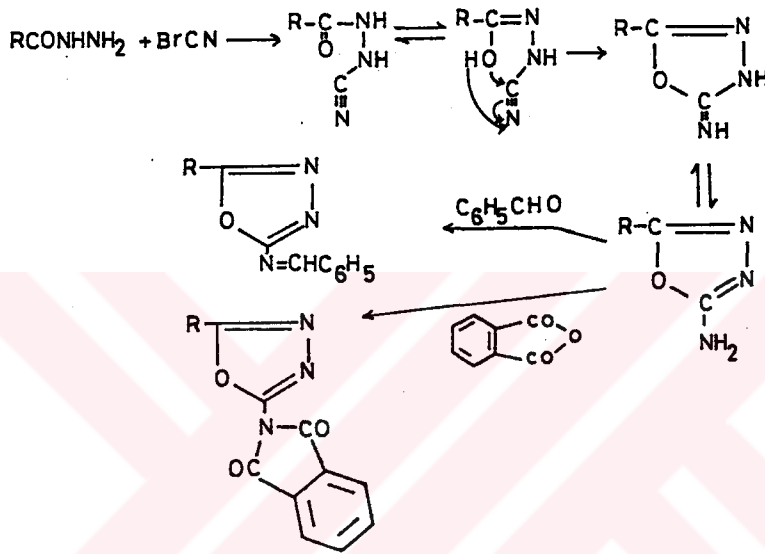


1955 Yılında Mautner ve Kumber, siyanohidrazid yapısının III maddesinin fiziksel ve kimyasal özelliklerine uymadığını göstererek, oluşan ürüne III formülünü uygun görmüşlerdir (59).

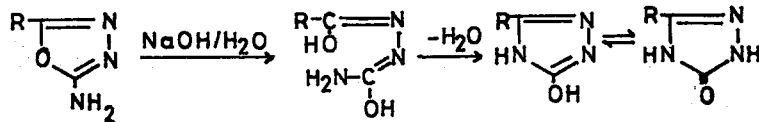
1959 Yılında Swain 1-benzoilhidrazin ve siyanojen bromürden, III ya da 1-siyanohidrazid değil, 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazol yapısında maddenin oluştuğunu savunup, bu maddenin patentini almıştır (60).



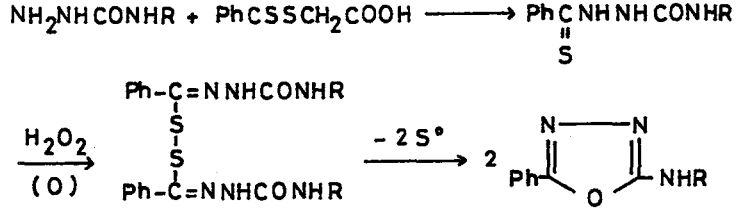
1960 Yılında Gehlen ve Blankenstein açilhidrazinler ve siyanojen bromürle, N-siyanokarboksilik asid hidrazidi üzerinden 5-sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazollerini elde ettiklerini ve bunlardan benzaldehidle 2-benzalamino-5-fenil-1,3,4-oksadiazole, ftalik asid anhidridi ile de 2-ftalimido-5-fenil-1,3,4-oksadiazole geçtiklerini bildirmişlerdir (61).



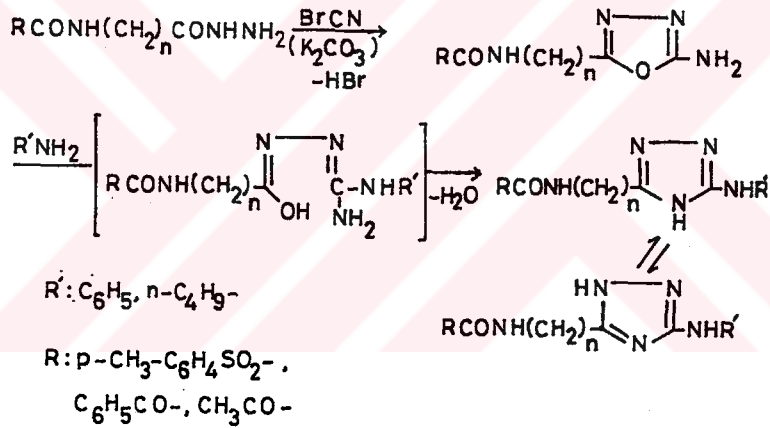
Bu çalışmada ayrıca 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazollerden alkali ile ısıtarak 1,2,4-triazol-5-on türevlerini de elde etmişlerdir.



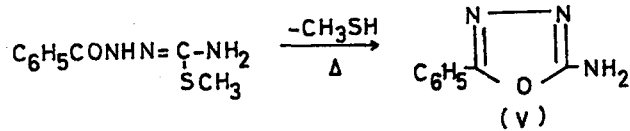
1986 da Kurzer ve Doyle tiyobenzoiltiyooasetik asid ve semikarbazidden kazandıkları 1-tiyobenzoiltiyosemikarbazidi Br<sub>2</sub> / CHCl<sub>3</sub> ya da H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile oksidatif siklizasyona sokarak elemental kükürdün ayrılmasıyla 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazolü elde etmişlerdir (62).



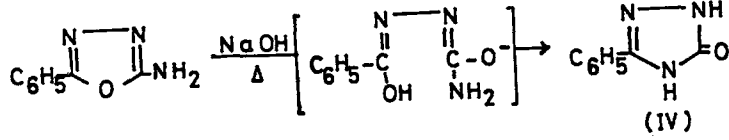
Gehlen ve Blankenstein 1962 de açillenmiş alifatik amino asid hidrazidlerini siyanojen bromürle etkileştirerek 5-açilaminoalkil-2-amino-1,3,4-oksadiazoller elde etmişler ve bunları primer aminlerle ısıtarak 1,2,4-triazol türevlerine geçmişlerdir (63).



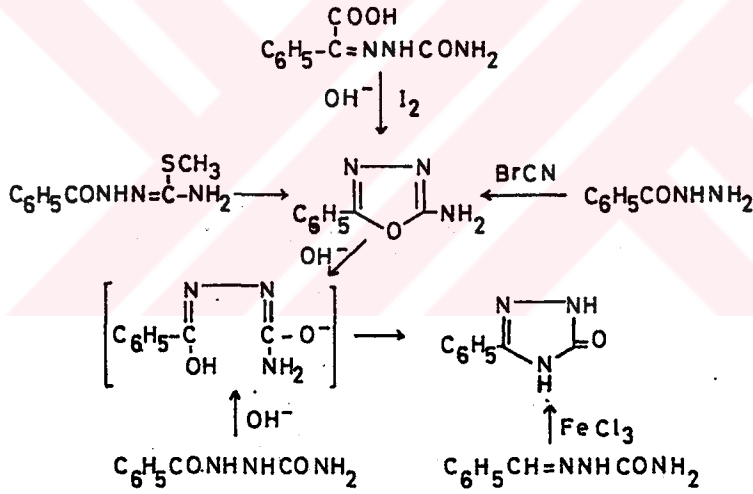
1961 Yılında Howard ve Burch, 1-benzoil-3-metil-3-tiyosemikarbazidi ısıtarak metilmerkaptan çıkışıyla elde ettikleri maddenin, Swain'in elde ettiği maddeyle aynı erime derecesi ve karışım erime derecesine sahip olduğunu göstermişler ve bunun için 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazol formülünü uygun bulmuşlardır (64).



Aynı araştırmacılar V in sıcak sodyum hidroksidle muamelesinden IV ü elde etmişlerdir.

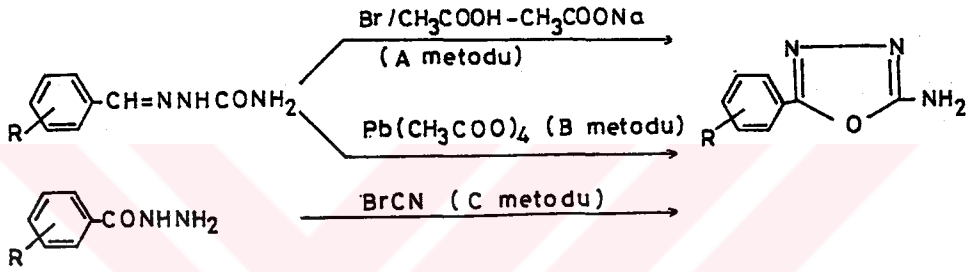


Böylece 1900 yılından 1961 yılına kadar süren tartışmalar sonunda, bir yanlışlık düzeltilmiş, semikarbazonların  $\text{I}_2 / \text{OH}^-$  ile ve hidrazidlerin bromsiyan ile verdiği bileşiğin özelliklerini en iyi şekilde temsil eden yapının 5-sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazol olduğu saptanmıştır.



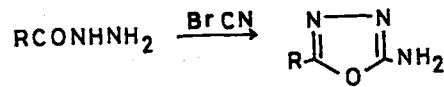
1972 Yılında Scott ve arkadaşları bir seri sübstitüe benzaldehid semikarbazonlarının glasiyel asetik asid içinde brom ile oksidatif siklizasyonlarını bir baz olarak kullandıkları sodyum asetat karşısında gerçekleştirdiklerinde % 90 in üzerinde verimlerle 2-amino-5-aril-1,3,4-oksadiazoller elde ettiklerini, baz olmaksızın bromla yürüttükleri reaksiyonlarda azot ve oksijen içeren halka oluşumları arasında bir yarışmanın olduğunu, esas ürünlerin de azot atomunu halka içine alan triazolonlar olduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar oksidan olarak kurşun tetraasetat / glasiyel asetik asid de kullanmışlardır (65).

1974 Yılında Mano ve arkadaşları da sübstitüe benzaldehid semikarbazonlarından hareketle Scott ve arkadaşlarının yöntemleriyle (A ve B yöntemleri) (65) ve sübstitüe benzoilhidrazinler ve siyanojen bromürden hareketle Swain'in yöntemiyle (C yöntemi) (60) bir seri 2-amino-5-aril-1,3,4-oksadiazoller elde edip antikoksidal aktivitelerini incelemişler ve bazılarında vasat bir etki saptamışlardır (66).



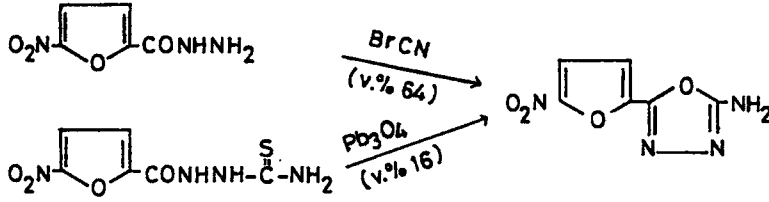
### C) Asid Hidrazidlerinden ya da 4-Arilsemikarbazidlerinden hareketle ve bir karbon fragmentinin sokulmasıyla siklizasyon

Asid hidrazidleri, sulu sodyum karbonat, kalsiyum oksid, kalsiyum hidroksid ya da diğer çözücüler içinde siyanojen bromürle 5-sübstitüe-2-amino-1,3,4-oksadiazollere siklize edilmiştir (60, 61, 67-72).

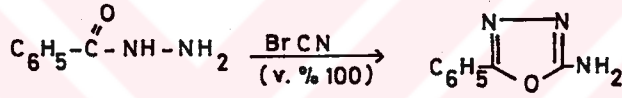


Burada verimlerin, 2-A ve 2-B bölümlerinde verdiğimiz kondensasyon ile siklizasyon ve oksidatif siklizasyon verimlerinden daima daha yüksek olduğu vurgulanmıştır.

Sherman, 5-nitro-2-furoilhidrazin ve siyanojen bromürden hareketle % 64, 1-(5-nitro-2-furoil)tiyosemikarbazid ve kurşun oksitten hareketle % 16 verimle 2-amino-5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-oksadiazol kazanmıştır (67).



Futaki de benzoik asid hidrazidi ve siyanojen bromürün kantitatif olarak (70) 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazol oluşturduğuna dikkat çekmiştir.



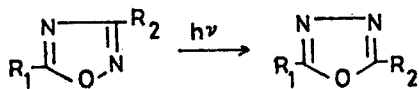
1964 de Gehlen ve Schade 4-arilsemikarbazidleri siyanojen bromürle reaksiyona sokarak 2-amino-5-arilamino-1,3,4-oksadiazollerini elde etmişlerdir (73).



Ar: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4-, 2-), (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (2, 4-), ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (2-, 3-, 4-), CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4-), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4-), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (1-naftil)

#### D.) Fotoisomerizasyonla 3-amino / alkilamino-5-aril / aralkil-1,2,4-oksadiazollerden 2-amino / alkilamino-5-aril / aralkil-1,3,4-oksadiazollerin oluşumu

Buscemi ve arkadaşları metanol içinde 3-amino-5-aril-1,2,4-oksadiazollerin dalgaboyu 254 nm olan ışınlar maruz bırakıldığında 2-amino-5-aril / aralkil-1,3,4-oksadiazollere isomerize olduğunu saptamışlardır (74).



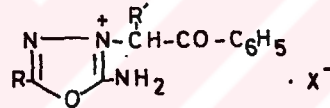
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH <sub>2</sub>
p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH <sub>2</sub>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH <sub>2</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>



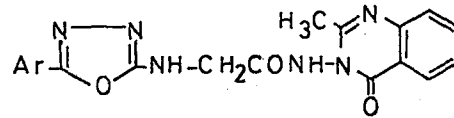
## 2.1 2-[(AÇIL / $\alpha$ -HALOAÇIL)AMİNO]-5-ARIL-1,3,4-OKSADIAZOLLER

2-Amino-5-aril-1,3,4-oksadiazoller taşıdıkları primer amin grubundan dolayı kimyasal reaksiyonlara açık maddelerdir:

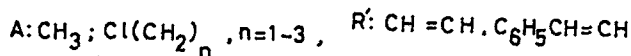
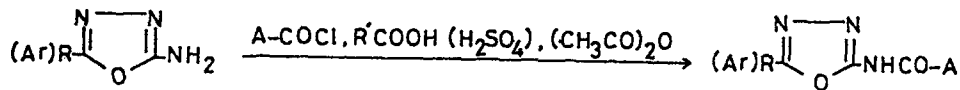
A.) Alkilleme: 2-Amino-1,3,4-oksadiazollerin nötr ortamda alkilenmesi daima halka azotundan yürümektedir (75). Böylece metil iyodürle metilleme ürünü olarak 2-imino-3-metil-5-fenil-1,3,4-oksadiazol elde edilmiştir (76, 77). Ancak metil iyodürün aşırısı ile kapalı bir tüpte reaksiyona sokulduğunda 2-metilimino-3-metil-5-fenil-1,3,4-oksadiazolin oluşmuştur (77). 2-Amino-5-metil / fenil-1,3,4-oksadiazollerin aromatik  $\alpha$ -haloketonlarla alkilenmesi de halka azotundan yürüyerek 2-amino-3-fenil-5-metil / fenil-1,3,4-oksadiazolyum halojenürü vermiştir (78).



Değişik bir alkilleme Anabilim Dalımızda Ergenç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar 2-amino-5-aril-1,3,4-oksadiazollerini, 3-(2-kloroasetilamino)-2-metil-4(3H)-kinazolinon ile DMF içinde, halka dışı azotundan alkilemişlerdir. Elde ettikleri maddelerin bazılarında MSS üzerinde depresan etki saptamışlardır (79).



B.) Açilleme: Alkilleme genelde halka azotundan olduğu halde açilleme sadece 2-konumundaki amin azotundan yürür. Böylece açil klorür,  $\alpha$ - (ya da  $\beta$ -;  $\gamma$ -) kloro açil klorür, dumanlı sülfürik asid karşısında karboksilik asitler ya da asetik asid anhidridiyle 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazollerin muamelesi, 2-[(açil / haloaçil)amino]-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazollerini verir (37, 40, 47, 48, 60, 68,71,80-89).



C.) Diğer Reaksiyonlar: Bilinen diğer reaksiyonları Schiff bazları (36, 47, 61, 80, 84, 90), ftalimido-, süksinimido- türevleri (61, 81), isosiyanatlara katımla üre türevleri (88, 91, 92), isotiyosiyanatlarla ya doğrudan doğruya (93), ya da -NH-MgBr türevi halinde aktive edildikten sonra tiyoüre türevleri (94),  $\alpha$ ,  $\beta$ - doymamış asidlere DMF ve KOH li ortamda katım ürünleri (89), S-metiltiyoimidat hidroiyodür ile metilmerkaptan çıkışıyla amidin türevleri (95), arilsülfonil klorür ile sülfonamido- türevleri (96, 97), sodyum nitrit ve hidroklorik asitle 0° C de muameleleri sonucunda diazonyum tuzları yerine 2-nitrozoamino türevleri (98) vermeleridir.

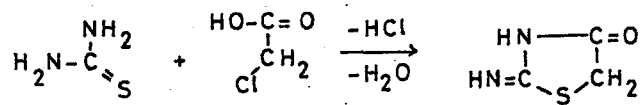
## 2.2. 2-AMİNO-5-ARİL-1,3,4-OKSADİAZOL TÜREVLERİNİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

1958 Yılında Bernstein ve Yale elde ettikleri 2-asetamido-5-( $\alpha$ -etil-benzil)-1,3,4-oksadiazol ve 2-asetamido-5-benzhidril-1,3,4-oksadiazolün antiepileptik aktivitede olduğunu (40), 1959 yılında Maffii ve arkadaşları farmakolojik etkisini araştırdıkları 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazolün antikonsülsif aktivite gösterdiğini (99), yine 1959 yılında Swain, sentezini yaptığı 2-amino-5-nonsüstitüe / fenil; 2,4-diklorofenil; benzil; trifluorometil-1,3,4-oksadiazollerin kas gevşetici ve antitüberküloz aktiviteye sahip olduğunu (60), 1964 yılında Piale ve Yale elde ettikleri 2-amino-5-fenil / 3-klorofenil; 3-metoksifenil; 3,4,5-trimetoksi-fenil-1,3,4-oksadiazollerde kas gevşetici ya da trankilizan etki saptadıklarını (37), 1961 yılında Sherman hazırladığı 2-amino-5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-oksadiazolün *in vivo* olarak antibakteriyel aktivite gösterdiğini ve böylece antibakteriyel aktivite için 5-nitrofuranın 2-konumundan C=N-N-C=O genel yapısında bir grupla süstitüe olması gerektiği genellemesini yapan ve 5-nitro-2-furaldehidin semikarbazonunu örnek olarak gösteren Dodd ve arkadaşlarının (100) görüşüne, C=N-N-C= düzenlemesine sahip 1,3,4-oksadiazolü de eklediğini (67), 1965 yılında Saikawa ve arkadaşları 5-nitrofuran halkası taşıyan 2-amino-1,3,4-

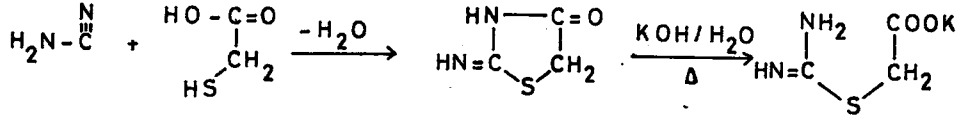
oksadiazollerin bakterisid olduğunu (101), 1966 yılında Yale ve Losee 2-amino-5-(o-tolil / p-fluorofenil)-1,3,4-oksadiazollerin ve 2-asetamido-5-fenil-1,3,4-oksadiazolün kas gevşetici etki gösterdiğini (81), 1966 yılında Najer ve arkadaşları 5-aril-2-dimetilamino-1,3,4-oksadiazollerin antienflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkide olduğunu (102), 1978 yılında Ghiran ve arkadaşları trikomonasidal etkide 2-(asetil / mono-, di-, trikloroasetil; benzoil)amino-5-(2-hidroksifenil)-1,3,4-oksadiazollerini elde ettiklerini (84), 1979 yılında Sen Gupta ve Singh, Bacillus subtilis ve Staphylococcus aureus'a etkili 2-açilamino-5-aril-1,3,4-oksadiazollerini hazırladıklarını (103), 1990 yılında Chudgar ve arkadaşları 2-amino-5-(4-propoksifenil)-1,3,4-oksadiazolün Escherichia coli'ye karşı aktif olduğunu (104), 1991 yılında Kachroo ve arkadaşları antibakteriyel ve antiamibik aktiviteli 2-amino-5-aril-1,3,4-oksadiazoller hazırladıklarını (105), 1991 de Ergenç ve arkadaşları sentezledikleri kinazolinon artığı taşıyan 2-amino-5-aril-1,3,4-oksadiazollerde antikonvulsan etki saptadıklarını (79) bildirmişlerdir.

### 3. 2-İMİNO-4-TİYAZOLİDON TÜREVLERİ

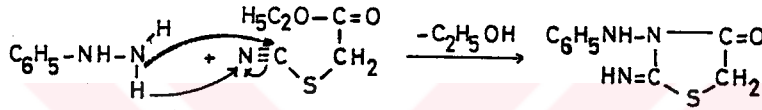
Maddelerimizin ikinci ve ana halkasını 2-imino-4-tiyazolidon oluşturmaktadır. Psödohidantoin adıyla da bilinen 2-imino-4-tiyazolidon ilk kez 1873 yılında Volhard tarafından tiyöre, kloroasetik asitle reaksiyona sokularak elde edilmiştir (106).



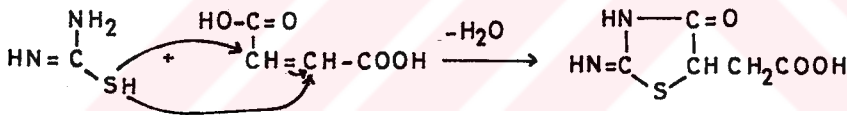
1881 Yılında aynı maddeyi Lieberman, başka bir yöntemle, siyanamid ve tiyoglikolik asidden hazırlamış ve bu maddenin alkali hidroliziyle tiyohidantoik asid potasyum tuzunu kazanmıştır (107).



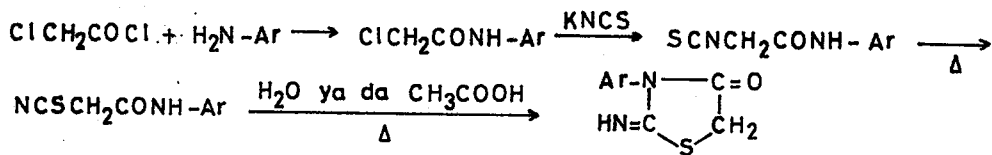
1910 Yılında Frerichs ve Förster, 4-tiyazolidon halkasını değişik bir yöntemle kapatırlarken hareket maddeleri olarak fenilhidrazin ve tiyosiyanoasetik asid etil esterini kullanmışlardır (108).



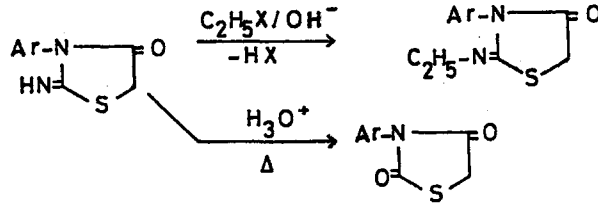
1913 Yılında Johnson ve Ambler, tiyoüre ve fumarik asidden psödohidantoinasetik asidi elde etmişlerdir (109).



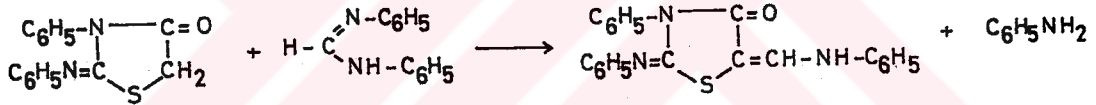
1916 Yılında Beckurts ve Frerichs, aromatik primer aminleri kloroasetil klorürle reaksiyona sokarak kazandıkları N-arilkloroasetamidleri potasyum isotiyosiyanatla muamele edip N-arilisotiyosiyanoasetamidlere geçtiklerini ve bu sonuncu maddeleri uzun süre ısıtıp kuru şartlarda bekleterek elde ettikleri N-ariltiyosiyanoasetamidleri su ya da asetik asitle ısıtarak 2-imino-3-aril-4-tiyazolidonları hazırladıklarını bildirmişlerdir.



Bu araştışıcılar, elde ettikleri maddelerden alkali ortamda etil halojenürle 2-etilimino türevlerine ve ayrıca asid hidroliz ile de 2,4- tiyazolidindion türevlerine geçtiklerini kaydetmişlerdir (110).



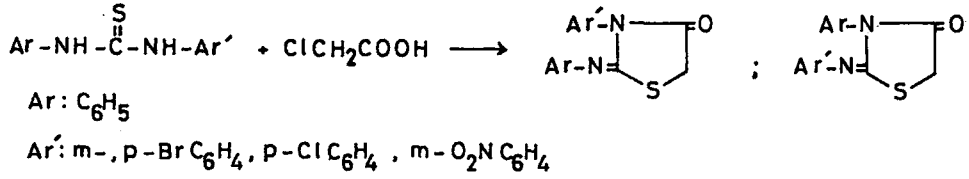
Aynı yıl Dains ve Stephenson, 4-tiyazolidonun 5-konumundaki hidrojenlerinin aktif olduğunu 2-fenilimino-3-fenil-4-tiyazolidonu difenilformamidinle muamele ederek hemen hemen kantitatif bir verimle 2-fenilimino-3-fenil-4-keto-5-anilidometilentetrahidrotiyazolü elde ederek göstermişlerdir.



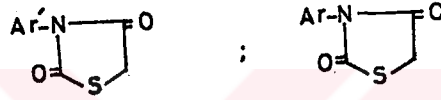
Bu maddeleri 4 saat alkollü hidroklorik asidle ısıtarak hidroliz ettiklerinde, difenilüre, 2,4-diketo-5-anilidometilentetrahidrotiyazol, 3-fenil-2,4-diketotetrahidrotiyazol, anilin hidroklorürün oluştuğunu saptamışlardır (111).

1917 Yılında Lenander, Lieberman yöntemiyle (107) siyanamid ve tiyolaktik asidden 2-imino-5-metilisotiyohidantoini kazanmıştır (112).

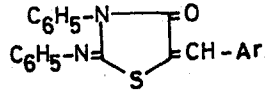
1921 Yılında Dains ve arkadaşları, N,N'-diarilthioüre ile kloroasetik asidi piridinli ortamda bir saat ısıtarak 2-arilimino-3-aril-4-tiyazolidonları hazırlamışlardır. Tiyöüre türevinde ariller farklı olduğunda reaksiyon ürünlerinin iki isomer karışımı olduğunu ileri sürmüşlerdir.



Bu maddelerin asid hidrolizi sonunda 3-konumunda farklı aril grubu taşıyan diokso bileşiklerini kazanmışlardır (113).



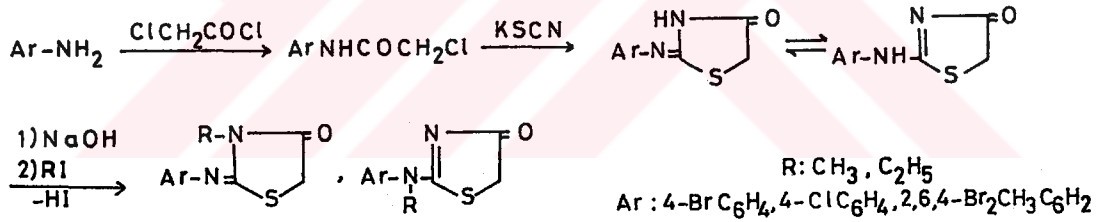
1926 yılında Hann ve Markley (114), 1928 yılında Kingsbury ve Markley (115), N,N'-difeniltiyöüre ve kloroasetik asidden elde ettikleri 2-fenilimino-3-fenil-4-tiyazolidonu çeşitli aromatik aldehydlerle, aktif metilen grubundan, kondensasyona uğratarak 5-ariliden (5-o-metoksibenzal, -anisol, -veratral, -piperonal, -p-tolual, -p-hidroksibenzal, -o-klorobenzal, -m-nitrobenzal, -sitral, -sinnamal, -salisal, -3,5-diklorosalisal, -3,5-dihidroksibenzal, -vanilal, -5-klorovanilal, -5-bromovanilal, -5-nitrovanilal) türevlerini hazırlamışlardır.



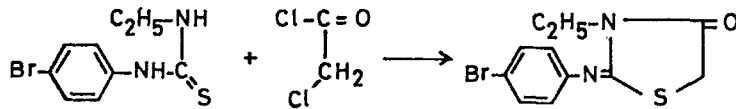
1927 yılında Nicolet ve Bate, tiyöüre ile  $\alpha$ -bromo yağ asidlerini ya da esterlerini reaksiyona sokarak 2-imino-5-alkil (butil, desil, dodesil, tetradesil, hegzadesil)-4-tiyazolidonları elde etmişler, bunların alkali hidroliz ürünlerinin  $\alpha$ -merkaptto yağ asidleri ya da bunların oksidasyonu sonucu oluşan disülfürler olduğunu belirtmişlerdir (116).

1930 yılında Markley ve Reid, difeniltiyöre ile kloroasetik asidin 2-fenilimino-3-fenilisotiyohidantoini oluşturma koşullarını araştırmışlardır. Ortamın nötr yani alkollü olduğu zaman verimin düşük, susuz sodyum asetatlı ve susuz çözücülü olduğu zaman ise verimin yüksek, hatta kantitatif ölçüde olduğunu bildirmişlerdir. Glasiyel asetik asidli ortamda ise beklenen yapının oluşmadığını, 3-fenil-2,4-tiyazolidindionun meydana geldiğini kaydetmişlerdir (117).

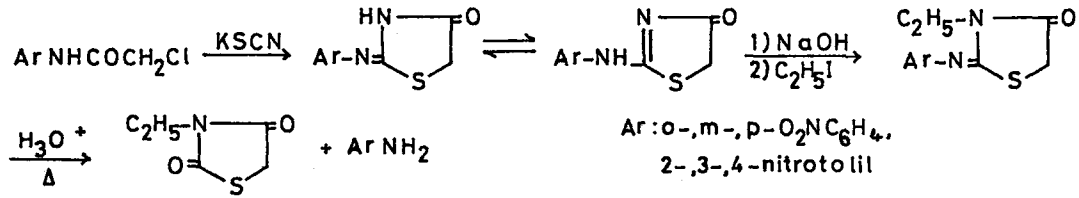
1933 yılında Dains ve Eberly, çeşitli aromatik primer aminleri aseton ve piridinli ortamda kloroasetil klorürle buz içinde soğutarak elde ettikleri anilidleri etanollü ortamda potasyum tiyosiyanat ile 20 saat ısıtarak 2-arilamino-4-tiyazolidonları kazandıklarını ve bunların sodyum hidroksidli ortamda alkil iyodürle 2-(alkil)(aril)amino-4-tiyazolinon ve 3-alkil-2-arilimino-4-tiyazolidon karışımını verdiğini bildirmişlerdir (118).



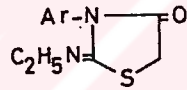
Bu sonuçlar Beckurts ve Frerichs'in sonuçlarıyla (110) karşılaştırıldığında aralarında uyum olmadığı görülmektedir. Dains ve Eberly bu çalışmalarında ayrıca N-etil-N'-(p-bromofenil)tiyöre ile kloroasetil klorürden 2- [(p-bromofenil)imino] -3-etil-4-tiyazolidonu da elde etmişlerdir.



Aynı yıl Long ve Dains, kloroasetanilidleri potasyum tiyosiyanat ile etanollü ortamda ısıtarak siklizasyonu gerçekleştirmişler, bu siklizasyon ürünlerinin sodyum tuzlarını etil iyodürle reaksiyona sokarak etil türevlerine geçmişlerdir. Bu sonuncu bileşiklerin asid hidroliz ürünlerinin arilamin vermesine dayanarak yapılarının 2-arilimino-3-etil-4-tiyazolidon olduğunu saptamışlardır.



Böylece bu çalışmada da Beckurts ve Frerichs'in 1916 yılında verdikleri yapının (110)

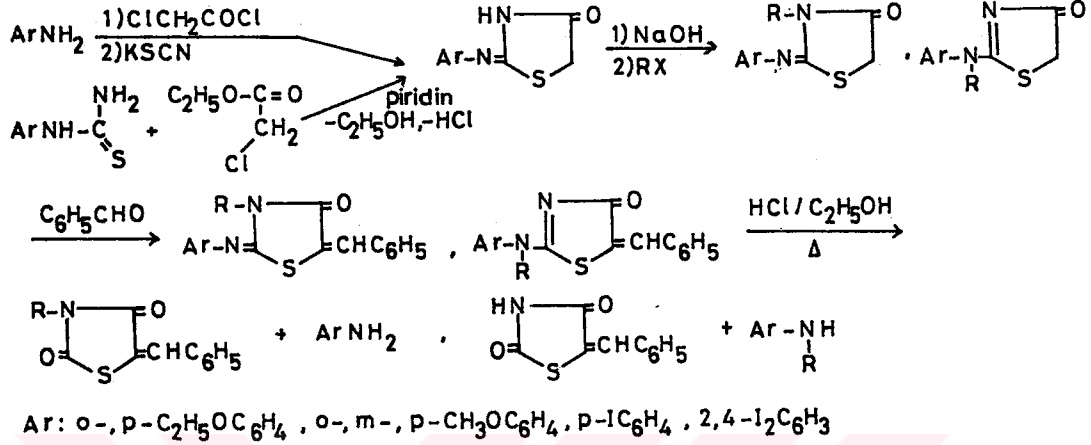


hatalı olduğu ileri sürülmüştür (119).

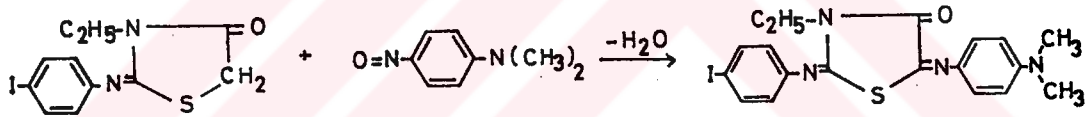
1935 yılında Davis ve Dains, iki farklı yöntemle 2-arilamino-4-tiyazolidonları hazırlamışlar ve arilamin, kloroasetil klorür, potasyum tiyosiyanatlı yöntemin veriminin, piridinli ortamda ariltiyüre ve etil kloroasetatlı yöntemin veriminden daha düşük olduğunu saptamışlardır. Elde ettikleri maddelerin alkollü alkali ortamda alkil halojenürlerle verdiği ürünlerin iki isomer karışımı olduğunu gözlemişlerdir. Yapılarını kanıtlamak için yaptıkları hidroliz halkayı parçaladığından, bunların halka bakımından daha stabil olan 5-benzal türevlerini hazırlayıp alkollü hidroklorik asid ile hidrolizlerini yapmışlardır. Hidroliz ürünlerinin 5-benzal-2,4-tiyazolidindion ile sekonder bir amin ve 5-benzal-3-alkil-2,4-tiyazolidindion ile bir aromatik primer amin olmasına dayanarak yapılarını aydınlatmışlardır.



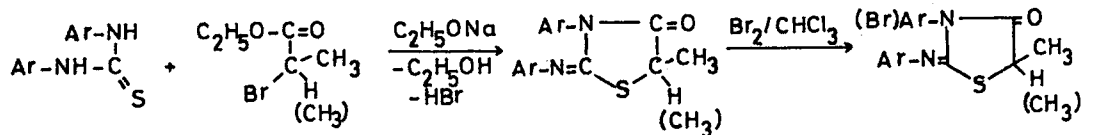
5-benzal türevlerde halkanın bu hidrolize dayanıklı olduğunu, ancak çok uzun süre (5-25 saat) hidroliz sonunda halkanın açıldığını bildirmişlerdir.



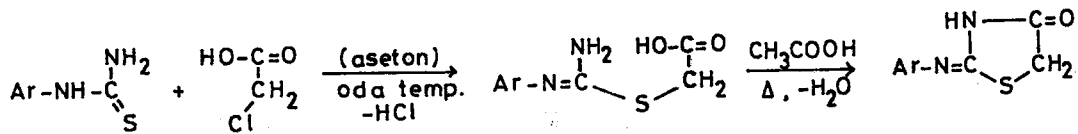
Aynı çalışmada 2-(p-iyodofenilimino)-3-etil-4-tiyazolidonu p-nitrozodimetilanilin ile reaksiyona sokarak 5-konumundan imino türevi haline geçirmişlerdir (120).



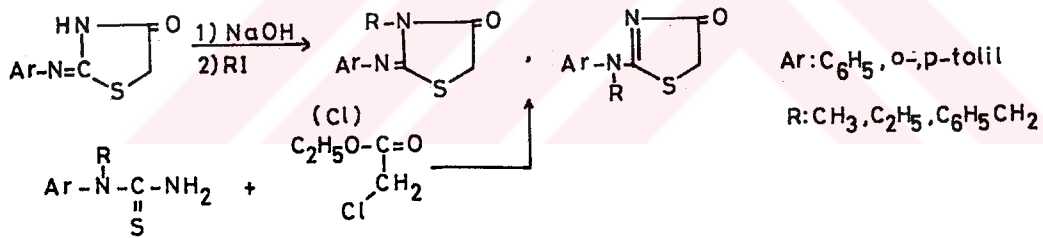
Aynı yıl Ahmad ve arkadaşları, etil  $\alpha$ -bromopropiyonat ya da etil  $\alpha$ -bromosek-butiratı difeniltiyöüre, N-(p-bromofenil)-N'-feniltiyöüre, di(p-tolil)tiyöüre, di(p-bromofenil)tiyöüre ile sodyum etoksit karşısında reaksiyona sokarak 2-arilimino-3-aril-5-metil / dimetil-4-tiyazolidonları elde etmişler ve bunların kloroform içinde bromlanma ürünlerini incelemişlerdir. Bromlamada keto-enol tautomerisinin rol oynamadığını 3-konumundaki fenil halkasından bromlandığını saptamışlardır (121).



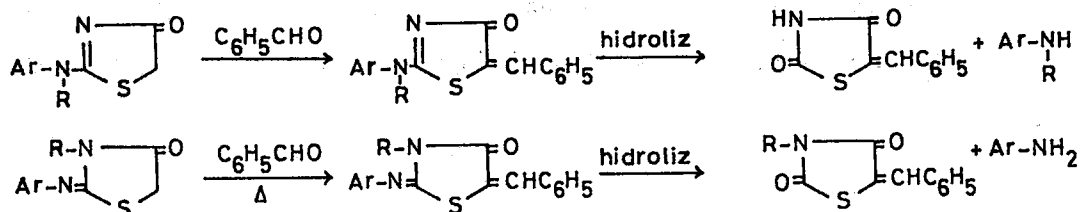
Desai ve arkadaşları, monoariltiyöureleri asetonlu ortamda kloroasetik asid ile oda temperaturünde kondensasyona sokarak arilformamidintiyolasetik asidlerin HCl tuzlarını ve bunlara su ilave ederek serbest asidleri elde ettiklerini; bu serbest asidleri asetik asidle ısıtarak psödotiyohidantoin türevlerini kazandıklarını bildirmişlerdir (122).



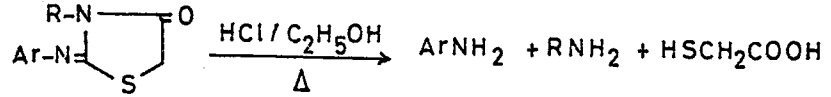
1936 yılında Dains ve arkadaşları da bazı tiyazolidonların yapılarını aydınlatmak için 2-arilimino-4-tiyazolidonların sodyum tuzlarını alkil iyodürle muamele ettiklerinde iki ürün kazanmışlar; aralkilüre ve etil kloroasetat (ya da kloroasetil klorür) dan da aynı maddeleri elde ettiklerini bildirmişlerdir.



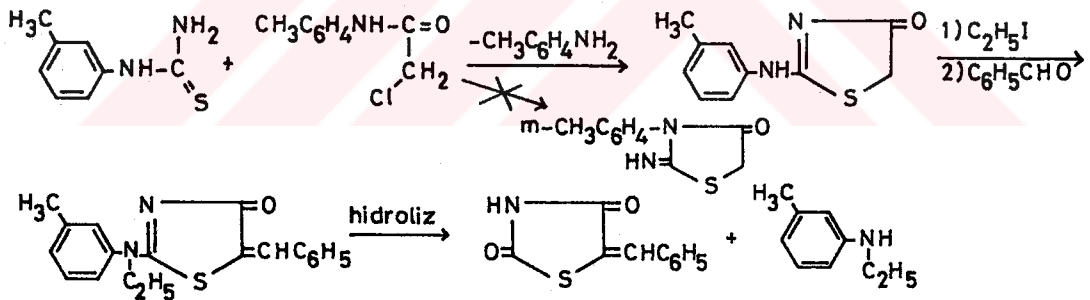
Bunların benzaldehitle 5-benzal türevlerini hazırlayıp konsantre sülfürik asidle 115°C de 15 dakika ısıtarak hidroliz ettiklerinde Ar-NH-R ile 5-benzal-2,4-tiyazolidindionu ve ArNH<sub>2</sub> ile 3-alkil-5-benzal-2,4-tiyazolidindionu elde etmişlerdir.



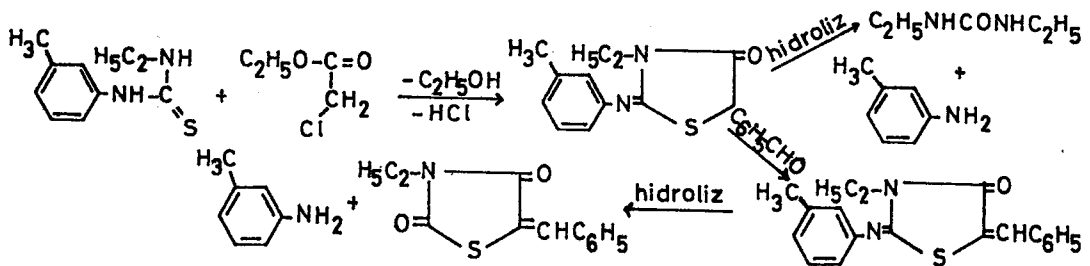
Böylece yapılarını aydınlatmışlardır. Bu araştırmacılar 3-alkil-2-arilimino-4-tiyazolidonların etanollü hidroklorik asitle halka açılması şeklinde kolaylıkla hidroliz olduklarını saptamışlardır (123).



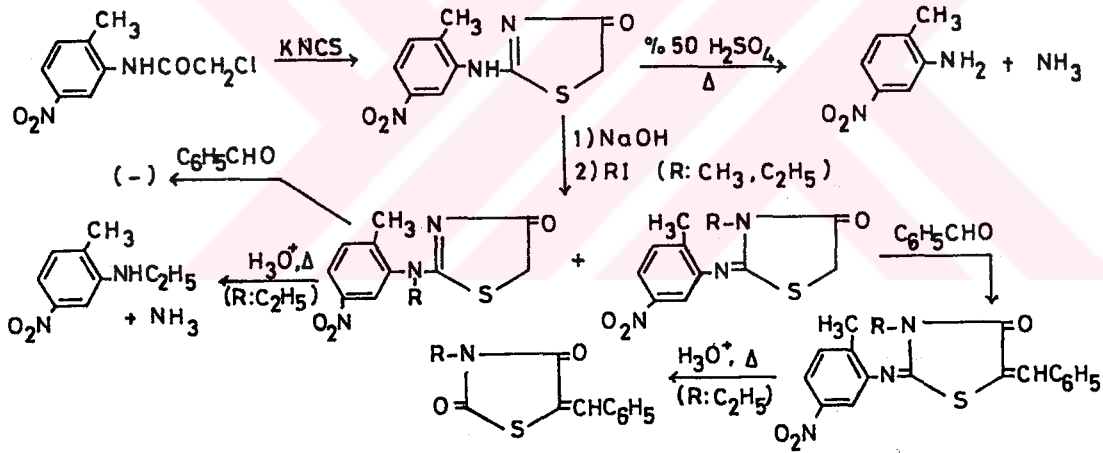
Aynı araştırmacılar, başka bir çalışmada N-(m-tolil)tiyoüre ile N-(kloroasetil)-m-toluididi reaksiyona sokup 2-(m-tolilamino)-4-tiyazolinonu elde etmişler, böylece onlar da Beckurts ve Frerichs'in verdikleri 2-imino-3-m-tolil-4-tiyazolidon formülünün doğru olmadığını belirtmişlerdir. Yapıyı aydınlatmak için Na tuzlarından etil iyodürle 2-etil türevlerine, bunlardan da benzaldehidle 5-benzal türevlerine geçip hidroliz yaptıklarında N-etil-m-toluidin ve 5-benzal-2,4-tiyazolidindion kazanmışlardır. Böylece göstermişlerdir ki etil ve m-tolil grupları 2-konumundaki azota bağlı bulunmaktadır.



Ayrıca N-(m-tolil)-N'-etiltiyoüre ve etil kloroasetattan 3-etil türevi hazırlamışlar, 5-benzal türevine geçip hidroliz etmişler, m-toluidin ve 3-etil-5-benzal-2,4-tiyazolidindion elde etmişlerdir. Benzaldehidle muamele edilmemiş maddenin hidroliz ürünlerini de m-toluidin ve dietilüre olarak saptamışlardır (124).

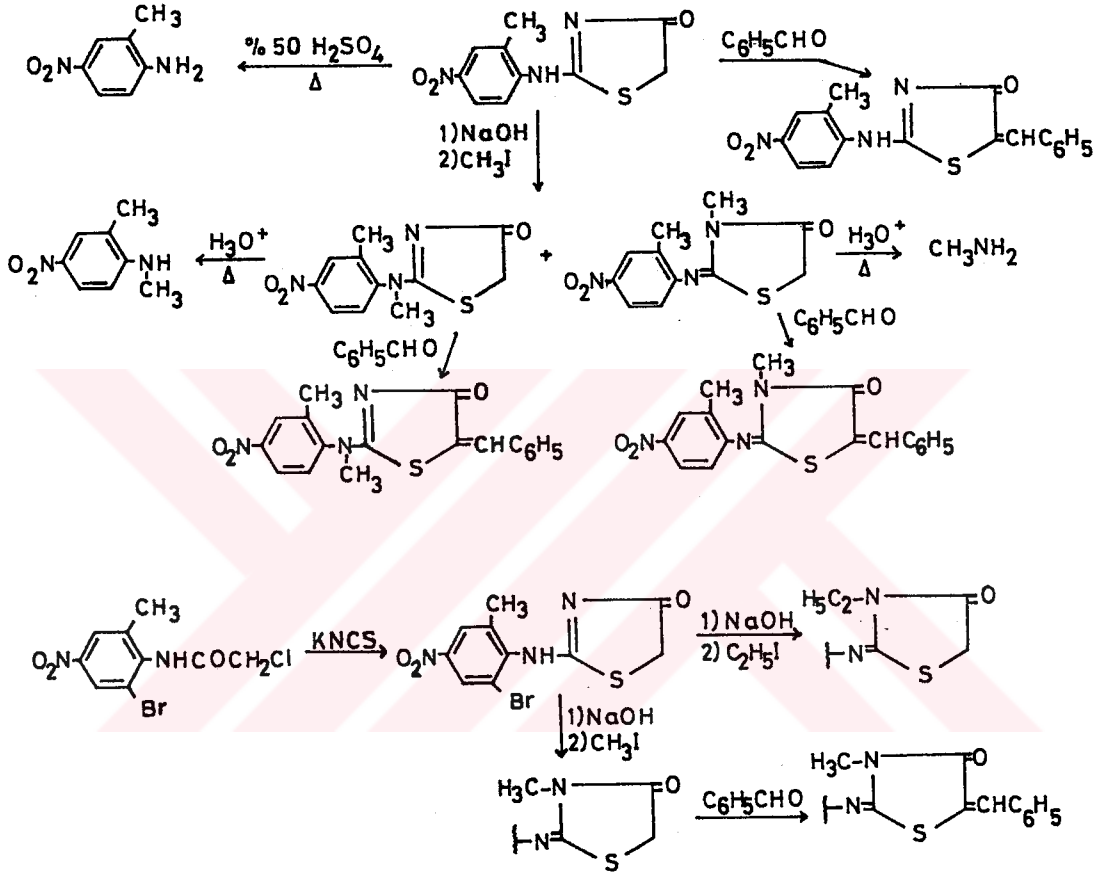


Dains ve Garber, kloroasetamino-2-metil-5-nitrobenzen ve KNCS ı etanol içinde 20 saat kaynatarak 2-(5-nitro-2-metilfenil)amino-4-tiyazolinonu elde etmişler, bunun %50 lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile ısıtılması sonucunda amonyak ve nitrotoluidin vermek üzere tamamen parçalandığını saptamışlardır. Maddenin sodyum tuzu üzerinden etil iyodür ile 2- ya da 3-etil türevlerini ayrı ayrı kazanmışlar, bunlardan 2-etil türevini hidrolize uğratarak NH<sub>3</sub>, (5-nitro-2-metilfenil)etilamini elde etmişlerdir. 2-etil türevinden 5-benzal türevine geçemedikleri halde 3-etil türevinden 5-benzal türevini oluşturmuşlar ve bunun hidrolizi ile 3-etil-5-benzal-2,4-tiyazolidindion elde etmişlerdir. Benzer şekilde 2- ya da 3-metil türevlerini de elde etmiş, 2-metil türevinin benzal türevi oluşmadığı halde 3-metil türevinin benzal türevinin oluştuğunu bildirmişlerdir (125).

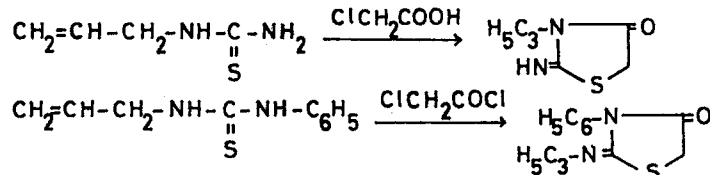


Dains ve Grothaus, 2-(4-nitro-2-metilfenilamino)-4-tiyazolinonu % 50 lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile üç saat 150°C de ısıtarak 2-amino-5-nitrotolueni oluşturmuş, yine bu maddenin benzal türevini, 2- ve 3-metil türevlerini elde etmişler, 2-metil türevinin hidroliziyle metil 4-nitro-2-metilfenilamini, benzaldehidle 5-benzal türevini hazırlamışlardır. Diğer yanda oluşan 3-metil türevlerinin hidrolizi ile metilamin elde edilmiş, benzaldehidle 5-benzal türevine geçilmiştir. Aynı çalışmada 2-kloroasetamino-3-bromo-5-nitrotolueni potasyum isotiyosiyanatla siklizasyona sokarak 2-[(4-nitro-6-bromo-2-metilfenil)amino]-4-tiyazolinon oluşturmuşlar, bunun

sodyum tuzu üzerinden metil iyodür veya etil iyodür ile 3-metil ya da 3-etil türevini hazırlamışlardır. Ayrıca 3-metil türevinin 5-benzal türevini de elde edebilmişlerdir. Bu türevlerin 2-isomerlerini elde edemediklerini vurgulamışlardır (126).

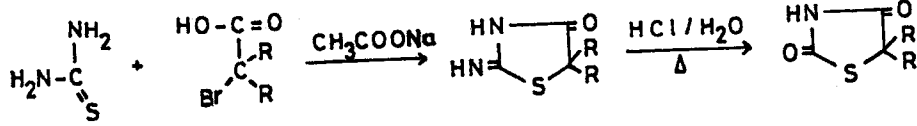


Eberly ve Dains, 1936 yılındaki çalışmalarında, allil ve açiliminotiyazolidonların hazırlanışını incelemişler ve monoalliltiyürenin kloroasetik asitle 3-allil-2-imino-4-tiyazolidona, allilfeniltiyürenin kloroasetil klorürle 2-allilimino-3-fenil-4-tiyazolidonu, benzoil(p-bromofenil) tiyürenin yine kloroasetil klorürle 2-benzoilimino-3-(p-bromofenil)tiyazolidonu verdiğini kanıtlamışlardır (127).

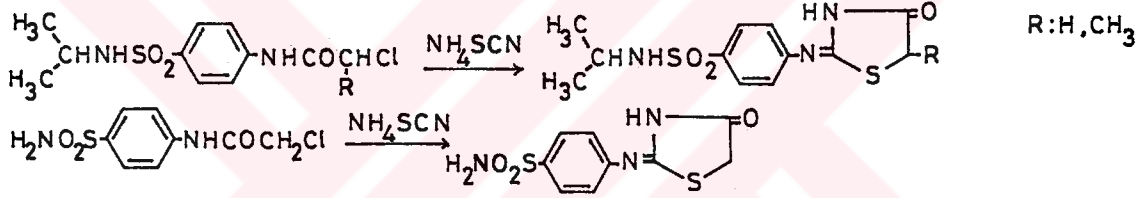




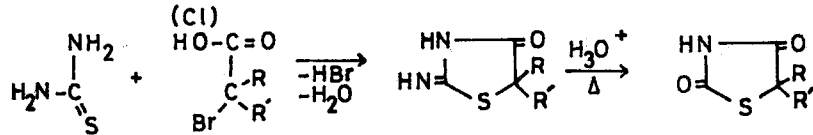
kazanmışlardır. Her iki seri maddelerin beyaz farelere oral olarak verildiğinde hipnotik etki gösterdiği saptanmıştır (130).



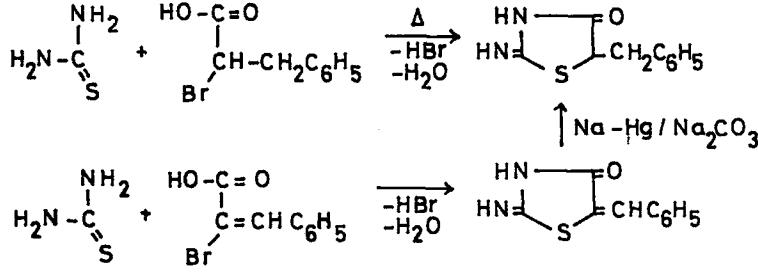
Adams ve arkadaşları, 1939 yılında p-(isopropilaminosülfonil)- $\alpha$ -kloroasetanilid ya da propiyoanilidi amonyum tiyosiyanatla siklizasyona sokarak 2-[p-(isopropilamino-sülfonil)fenilimino]-5-nonsüstitüe / metil-4-tiyazolidonu hazırlamışlardır. Aynı çalışmada aynı yöntemle 2-[p-(sülfonamido)fenilimino]-4-tiyazolidon da elde edilmiştir (131).



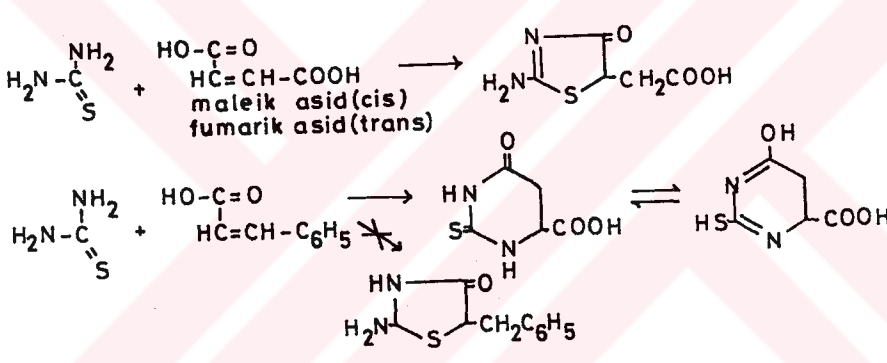
Doran ve Shonle, dialkilsüstitüe bromoasetik asidi ya da asetil klorürü tiyoüre ile susuz sodyum asetat ve absolü etanollü ortamda reaksiyona sokarak 5,5-dialkil-2-imino-4-tiyazolidonları elde edip sulu hidroklorik asid hidroliziyle 5,5-dialkil-2,4-tiyazolidindionlara geçmişlerdir. Gerek 4-tiyazolidon gerekse 2,4-tiyazolidindion türevi bu maddelerin hipnotik aktivite gösterdiğini saptamışlardır (132).



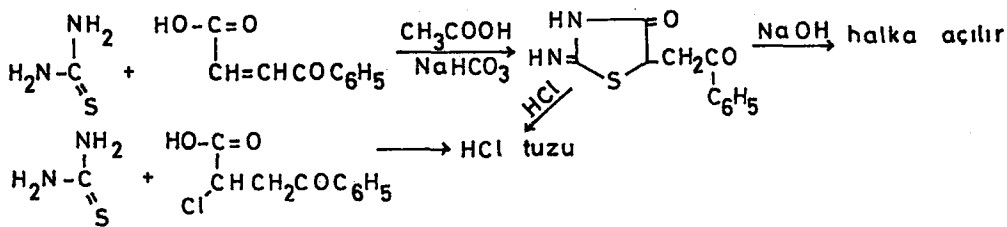
1942 yılında Erlenmeyer ve Heitz, tiyoüre ile  $\alpha$ -bromofenilpropanoik asidi 135-40°C de iki saat ısıtarak 2-imino-5-benzil-4-tiyazolidonu elde ettiklerini ve aynı maddeyi tiyoüre ve  $\alpha$ -bromosinnamik asidin siklizasyon ürününü Na-Hg / Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile redükleyerek de kazandıklarını bildirmişlerdir.



Ayrıca bu araştırmacılar tiyoüre ile maleik, fumarik ve sitrakonik asidlerle tiyazol halkası kapatabildikleri halde tiyoüre ile sinnamik asidden tiyazol değil pirimidin türevi elde ettiklerine dikkat çekmişlerdir (133).

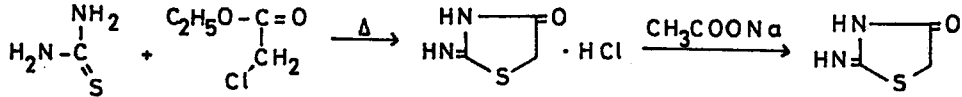


1947 yılında Bougault ve Chabrier,  $\beta$ -benzoilakrilik asid ve tiyoüreden  $\text{NaHCO}_3$  ve seyreltik asetik asitli ortamda 2-imino-4-okso-5-fenaçiltiyazolidini elde ettiklerini, amfoter özellikteki bu maddenin alkalilerle halka açılmasına uğradığını, konsantre hidroklorik asid ile HCl tuzunu verdiğini, alkil halojenürlerle tiyoeter oluşturmamasına dayanarak S atomunun halkada olduğunu belirtmişlerdir. Aynı maddeyi  $\alpha$ -kloro- $\beta$ -benzoilpropiyonik asid ve tiyoüreden de kazanmışlardır (134).

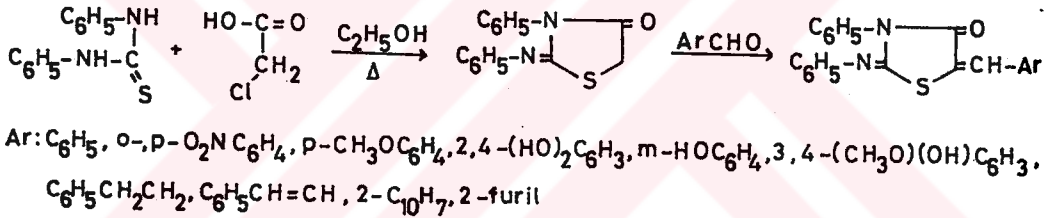




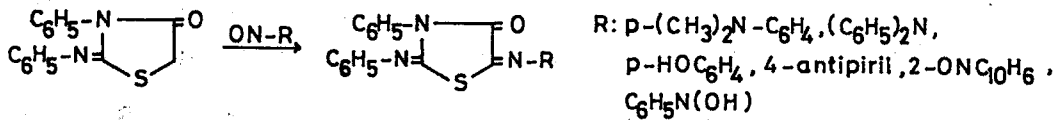
Allan ve van Allan'ın, tiyoüreyi etanollü ortamda etil kloroasetat ile üç saat ısıtarak ve daha sonra sodyum asetat ile muamele ederek % 79-82 verimle psödotiyoimidantoini elde ettikleri kayıtlı bulunmaktadır (135).



Ahuja ve Dutt, 1951 yılında difeniltiyoüre ve kloroasetik asitten hazırladıkları 3-fenil-2-fenilimino-4-tiyazolidonu asetik asit ya da asetik asid anhidridi içinde aromatik aldehydlerle 1 saat ısıtmak suretiyle 5-ariliden türevlerini elde etmişlerdir. Hidroksialdehydlerle çalışırken asetillenmiş ürünlerin oluşumunu önlemek için asetik asit kullanmışlardır.



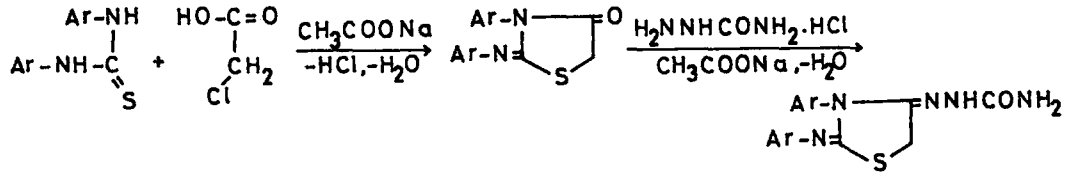
3-Fenil-2-fenilimino-4-tiyazolidonu asetik asitli ortamda bazı nitrozo bileşikleriyle de muamele ederek 5-arilimino türevlerini hazırlamışlardır.



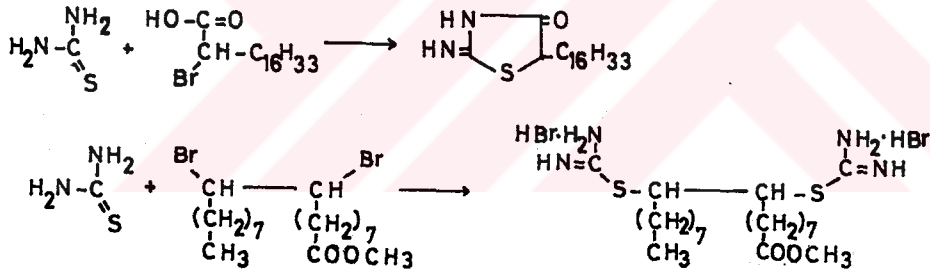
Bu maddelerden yünün boyanmasında solmayan renkler sağlamak için yararlandığı bildirilmektedir (136).

Bhargava, di(α- ya da β-naftil)-, di(p-fenetil)-, di(p-anisil)tiyoürelere monokloroasetik asid ile siklizasyonunu sodyum asetatlı ve absolü etanollü

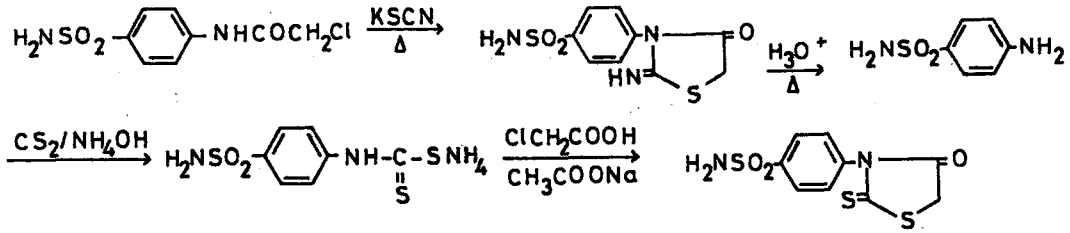
ortamda gerçekleştirerek 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidonları hazırlamış, bunların semikarbazidle 4-konumundaki karbonilden semikarbazonlarını verebildiklerini göstermiştir (137).



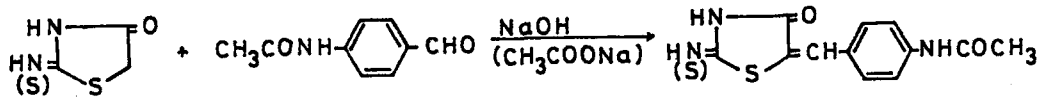
1952 Yılında Suzuki ve Oda, 2-bromostearik asid ile tiyoüreyi butanollü ortamda siklizeye sokarak 2-imino-5-hekzadesil-4-tiyazolidon elde ederken, metil 9,10-dibromostearat ve tiyoüreden ditiyoüronyum tuzunun oluştuğunu bildirmişlerdir (138).



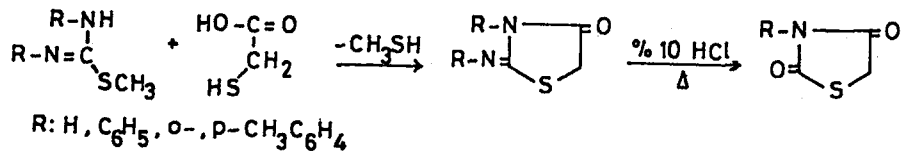
1953 Yılında Taniyama ve Takemura, p-(kloroasetilamino)-benzensülfonamidi KSCN ile muamele ederek 2-imino-3-(p-sülfamilfenil)-4-tiyazolidonu elde etmişler, bunu 1 saat 100°C de % 15 lik hidroklorik asidle ısıttıklarında sülfanilamidi hidroliz ürünü olarak kazanmışlardır. Sülfanilamidi amonyum hidroksid ve karbon sülfürle 96 saat bekleterek amonyum ditiyokarbamat türevini elde ettikten sonra kloroasetik asid ile sodyum asetat karşısında muamele ederek 2-tiyo-3-(sülfamilfenil)-4-tiyazolidon sentezini gerçekleştirmişlerdir (139).



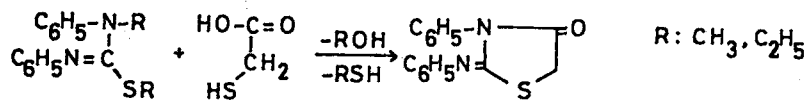
Aynı çalışmada 2-imino ya da 2-tiyo-4-tiyazolidonun p-asetamidobenzaldehidle 5-(p-asetamidobenziliden) türevleri elde edilmiştir.



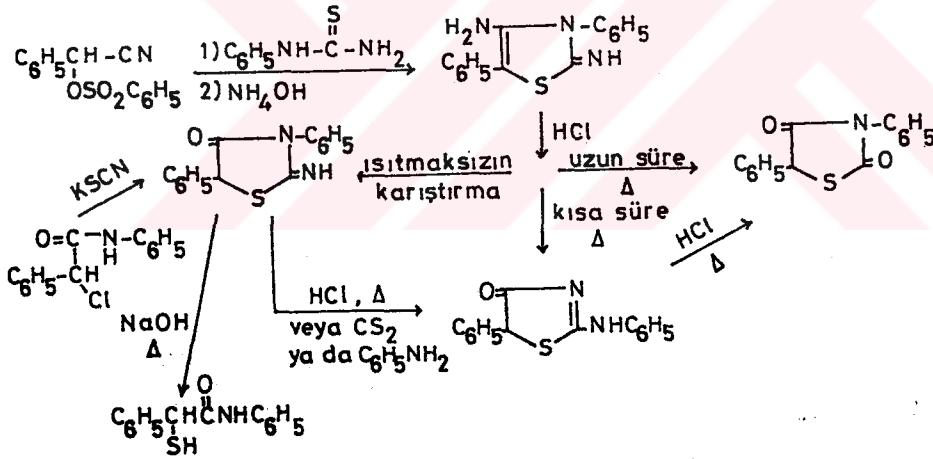
Aynı yıl Finzi ve Angelini, S-metilisotiyüreyi 2-merkaptoasetik asid ile benzenli ortamda ısıtarak metil merkaptan çıkışıyla 2-imino-4-tiyazolidonu hazırlamışlar, bunun % 10 luk HCl ile hidroliziyle 2,4-dioksotiyazolidine geçmişlerdir. 2-imino-3-fenil-4-tiyazolidonu, N-fenil-S-metilisotiyüre ve 2-merkaptoasetik asidden, 2-fenilimino-3-fenil-4-tiyazolidonu ise N,N'-difenil-S-metilisotiyüreden hareketle elde etmişlerdir. Bu maddelerin o- ve p-tolil analoglarını da hazırlamışlardır.



Ayrıca N,N'-difenil-N-metil / etil-S-metil / etiltiyüreyi merkaptoasetik asidle reaksiyona sokarak da metanol / etanol çıkışıyla 2-fenilimino-3-fenil-4-tiyazolidonu oluşturduklarını bildirmişlerdir (140).



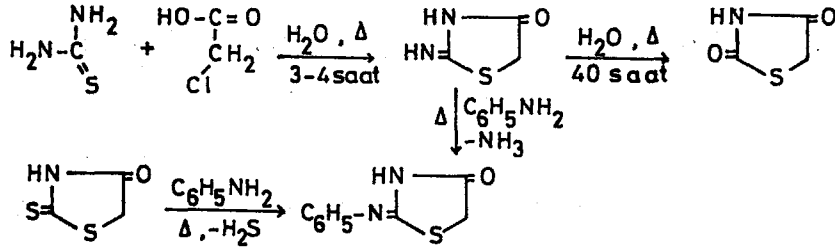
1954 yılında Taylor ve arkadaşları,  $\alpha$ -siyanobenzil benzensülfonatin tiyoürelerle reaksiyonunu incelemişler; feniltiyoüre ile 2-imino-3,5-difenil-4-aminotiyazolin benzensülfonatu elde ettiklerini, serbest bazının seyreltik asid ile uzun süre ısıtılmasının 3,5-difenil-2,4-tiyazolidindion vermesine karşılık, kısa süre ısıtılmasının 2-anilino-5-fenil-4-tiyazolon verdiğini, hidroklorür tuzunun su ile karıştırılmasının 2-imino-3,5-difenil-4-tiyazolidon oluşturduğunu bildirmişlerdir. Aynı bir yöntemle,  $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetanilid ve potasyum tiyosiyanattan 2-imino-3,5-difenil-4-tiyazolidonu elde ederek ve alkali hidrolizle  $\alpha$ -merkpto- $\alpha$ -fenilasetanilidin oluşmasına dayanarak yapıyı aydınlatmışlardır. Tiyazolidinon türevinden tiyazolinon türevine geçmenin asidle veya  $CS_2$  ile ya da anilin ile ısıtarak mümkün olduğuna, hidrolitik koşullarda 3,5-difenil-2,4-tiyazolidindion oluştuğuna dikkat çekmişlerdir. Alkiltiyoürelerle de benzer sonuçlar alındığı belirtilmiştir (141).



Aynı yıl Phillips, tiyoüreyi etil 2-bromo-4-pentenoat ile eser miktarda sodyum asetat bulunan absolü etanollü ortamda iki saat ısıtarak 2-imino-5-allil-4-tiyazolidonu elde etmiştir (142).

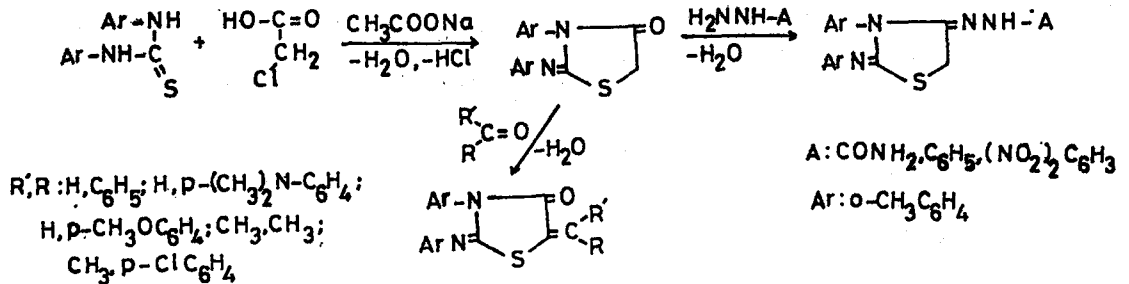
Mameli ve Zorzi, tiyoüreyi kloroasetik asidle sulu ortamda 3-4 saat ısıtarak % 90 verimle psödoutiyohidantoin elde ettiklerini, ısıtma süresini 40 saate çıkarınca % 87 verimle 2,4-dioksotiyazolidinin oluştuğunu bildirmişlerdir.

Araştırmacılar gerek psödotiyohidantoini, gerekse rodanini anilin ile muamele ettiklerinde 2-fenilimino-4-tiyazolidonu kazanmışlardır (143).

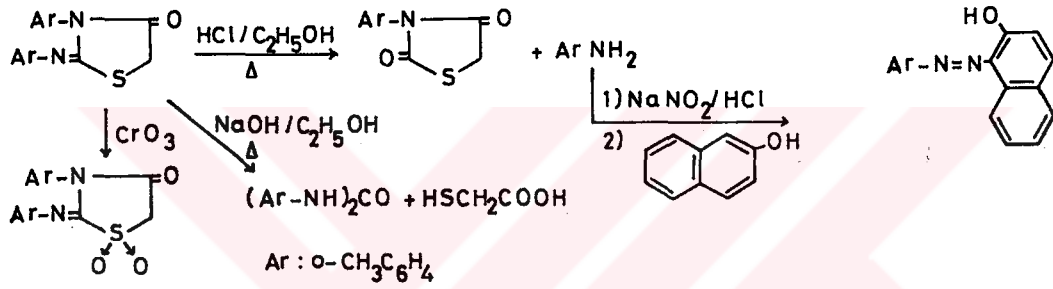


1955 yılında Pujari ve Rout, 2-(p-klorofenilimino)-4-tiyazolidon, 3-p-tolilrodanin ve bunların ariliden türevlerinin bromlanmalarını araştırmışlar ve birinci maddenin bromla nükleer sübtitüsyona uğramadığını, iki bromlu bir katım bileşiği oluşturduğunu; ikincinin 5-konumundan brom ile sübtitüe olduğunu, ariliden türevlerinin ise bromun vinil grubuna girdiğini düşündükleri dayanıklı dibromo türevlerini verdiği rapor etmişlerdir. Bromlanmış maddelerde fungisidal aktivitenin arttığına da dikkat çekmişlerdir (144).

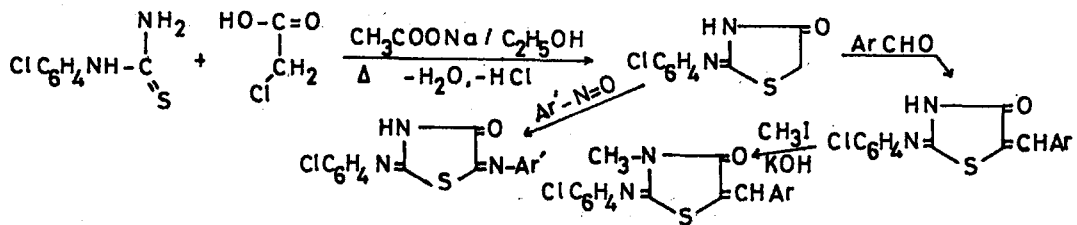
Bhargava ve Kaul, 2-(o-tolilimino)-3-(o-tolil)-4-tiyazolidonu elde etmek için di(o-tolil)tiyoüre ve kloroasetik asidi absölu etanollü ve kuru sodyum asetatlı ortamda su banyosunda 3 saat ısıtmışlardır. Bu maddenin yapısını saptamak amacıyla semikarbazon, fenilhidrazon, 2,4-dinitrofenilhidrazon türevlerini ve ayrıca karbonil bileşikleriyle 5-sübtitüe türevlerini elde etmişlerdir.




Maddenin  $\text{CrO}_3$  ile sülfon türevini de hazırlamışlardır. N alkollü sodyum hidroksidle su banyosunda üç saat ısıtarak hidroliz etmişler, di(o-tolil)üreyi % 94 verimle kazanmışlar, merkaptoasetik asidin de bu sırada oluştuğunu, bunun  $\text{FeCl}_3$  ile verdiği karakteristik yeşilimsi-mavi renk ile teşhis etmişlerdir. Seyreltik HCl ile alkollü ortamda su banyosunda 4 saat ısıtarak yaptıkları hidroliz sonunda da 3-(o-tolil)-2,4-tiyazolidindion elde etmişlerdir. Ayrıca o-toluidinin de hidroliz ürünü olarak meydana geldiğini, azo-2-naftol türevini oluşturmak suretiyle saptamışlardır (145).



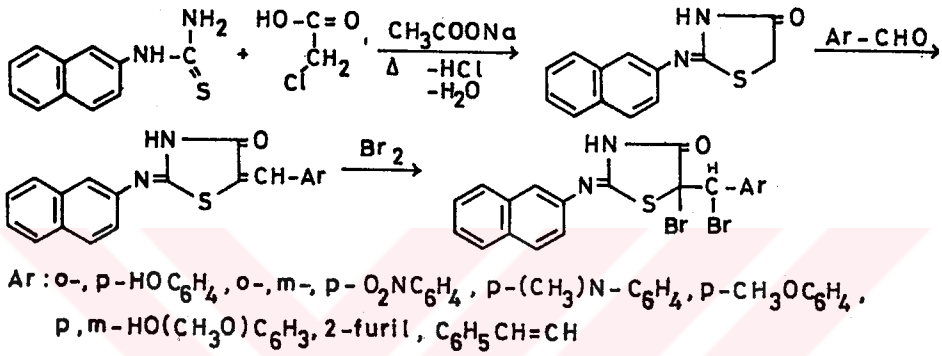
Pujari ve Rout, p-klorofeniltiyöre ile kloroasetik asidden hazırladıkları 2-(p-klorofenilimino)-4-tiyazolidonun aldehidlerle ve nitrozo bileşikleriyle kondensasyon ürünlerini, ayrıca metil iyodür ve KOH ile 3-metil-5-ariliden-2-(p-klorofenilimino)4-tiyazolidonu oluşturmuşlardır (146).



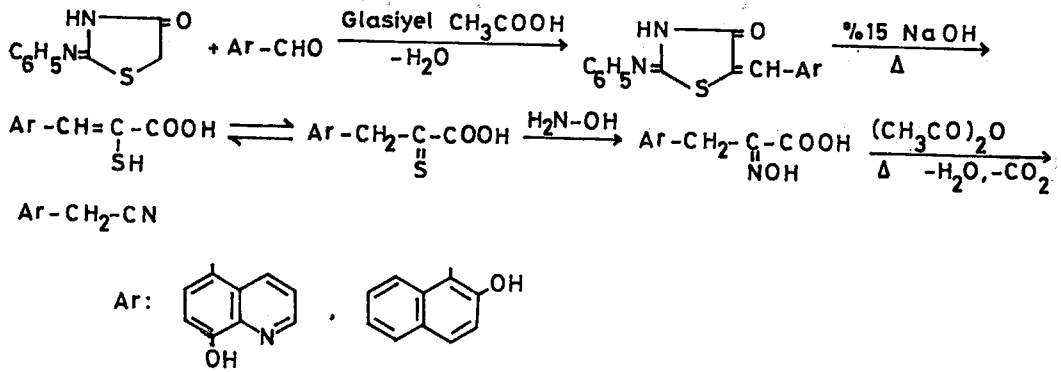
$\text{Ar} : \text{C}_6\text{H}_5, p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, o\text{-}, m\text{-}, p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, o\text{-}, p\text{-HOC}_6\text{H}_4, p\text{-}(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4, 5,2\text{-O}_2\text{N}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_3, 3,4\text{-CH}_3\text{O}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_3, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}, 2\text{-furil}$

$\text{Ar}' : \text{HO}$   ,  $p\text{-}(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$

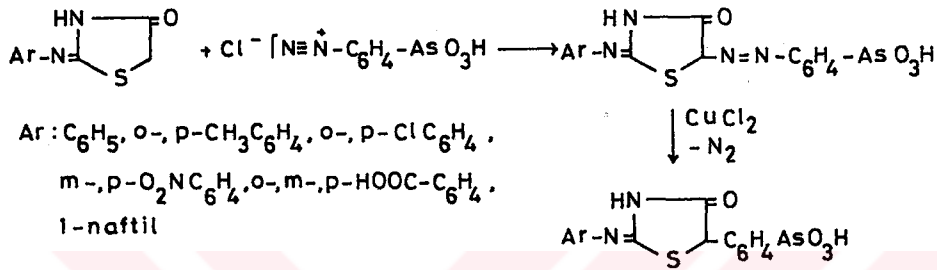
Rout ve Mahapatra,  $\beta$ -naftiltiyüreyi kloroasetik asid ile susuz sodyum asetatlı absolü etanollü ortamda 3-4 saat ısıtarak elde ettikleri 4-tiyazolidon türevinin aldehidlerle kondensasyon ve brom ile katım ürünlerini hazırlamışlardır. Bu türevlerin, özellikle bromlu türevlerin fungusid etkide olduklarını saptamışlardır (147).



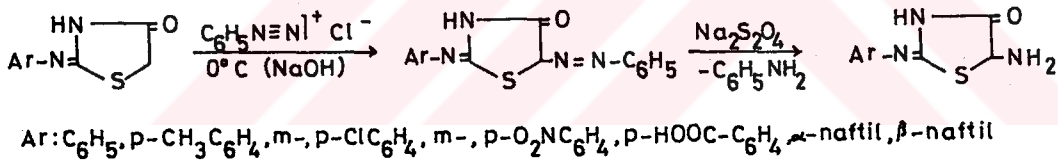
Pujari ve Rout, 2-fenilimino-4-tiyazolidonun glasiyel asetik asid ve susuz sodyum asetatlı ortamda, 5-aldehido-8-hidroksikinolinle ya da 2-hidroksi-1-naftaldehid ile kondensasyon ürünlerini elde etmişler ve bunların alkali hidroliziyle 8-hidroksi-5-kinoliltiyopiruvik aside ve 2-hidroksi-1-naftiltiyopiruvik aside geçmişler, hidroksilaminle de oksimlerini hazırlamışlardır. Bu oksimleri asetik asid anhidridi ile 1 saat ısıtarak bunlara karşı gelen asetonitrilleri kazanmışlardır (148).



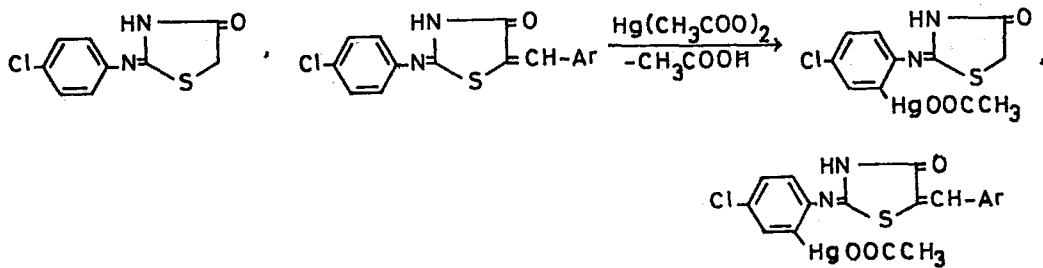
Aynı araştırmacılar, bir başka çalışmalarında 2-fenilimino-4-tiyazolidonu p-arsanilik asid diazonyum tuzu ile kenetleyip  $\text{CuCl}_2$  ile muamele etmişler ve 5-(p-arsonofenil)-2-fenilimino-4-tiyazolidonu kazanmışlardır. 2-aril türevlerini de benzer şekilde hazırlamışlardır. Bu maddelerin amibisid etkilerini araştırmışlardır (149).



Patnaik ve Rout, 5-amino-2-arilimino-4-tiyazolidonları, 2-arilimino-4-tiyazolidonlardan aşağıda gösterildiği gibi hazırlamışlardır (150).



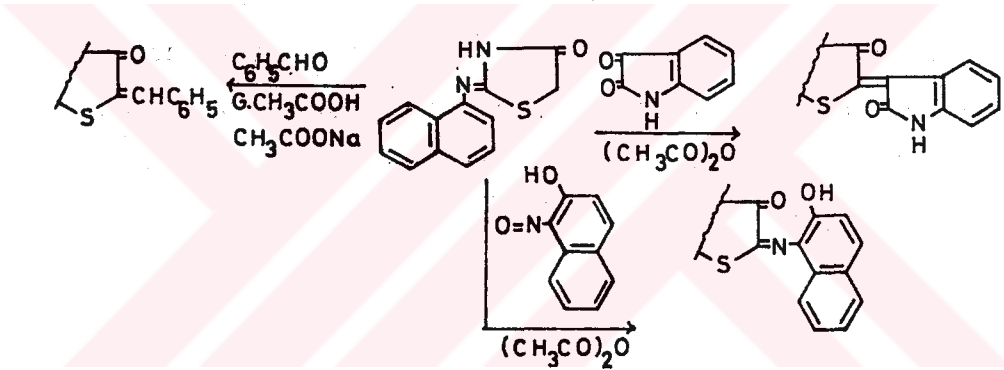
Rout ve arkadaşları, 2-arilimino-4-tiyazolidonları ve bazılarının 5-ariliden türevlerini merkürü asetatla merkürileyerek elde ettikleri maddelerin E.coli ve S.aureus'a karşı antibakteriyel ve bazı funguslara karşı fungisid etki gösterdiklerini saptamışlardır (151,152).



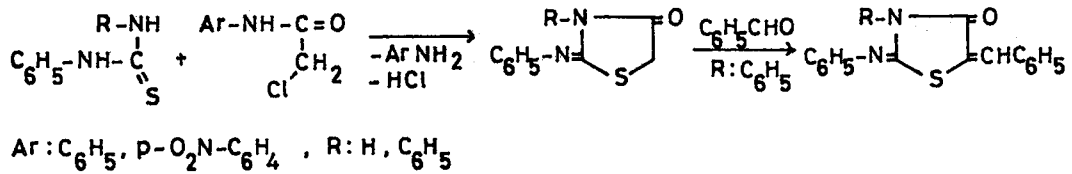


Bhargava ve arkadaşları, 2-(m- / p-tolilimino)-3-(m- / p-tolil)-4-tiyazolidonu çeşitli aldehidlerle piridin içinde 7 saat 150°C de ısıtarak 5-ariliden türevlerini elde etmişler, ayrıca diazonyum tuzları ile de 5-konumundan kenetlemişlerdir (153, 154).

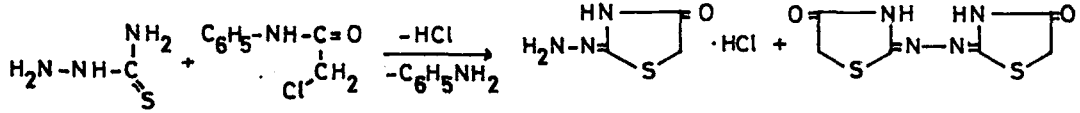
Das ve Rout,  $\alpha$ -naftilimino-4-tiyazolidonun benzaldehid,  $\alpha$ -nitrozo- $\beta$ -naftol ve isatin ile kondensasyon ürünlerini hazırlamış, bunların gümüş, cıva ve bakır tuzları ile renkli çökeltiler verdiğini ve gümüş tuzu ile reaksiyonun kantitatif olarak yürüdüğünü saptamışlardır. Ayrıca 5-benzal türevinin potasyum tuzu üzerinden metil iyodürle 3-metil türevini de elde etmişlerdir (155).



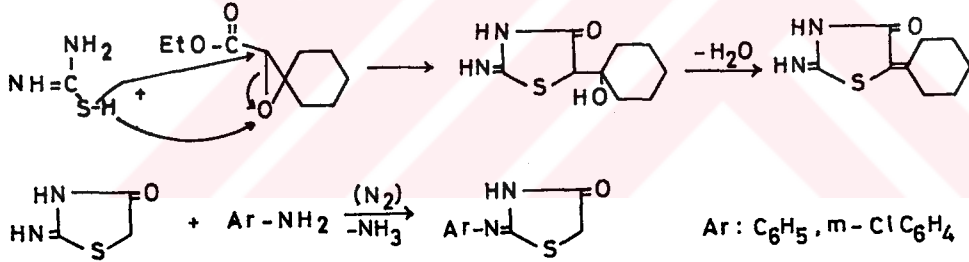
Taniyama ve Yusa, kloroasetanilidi mono- ya da difeniltiyöüreyle etanollü ortamda ısıtarak 2-fenilimino-4-tiyazolidonu veya 2-fenilimino-3-fenil-4-tiyazolidonu; p-nitrokloroasetanilidi difeniltiyöüre ile muamele ederek de 2-fenilimino-3-fenil-4-tiyazolidonu hazırlamışlar, sonuncu maddenin 5-benziliden türevini elde etmişlerdir.



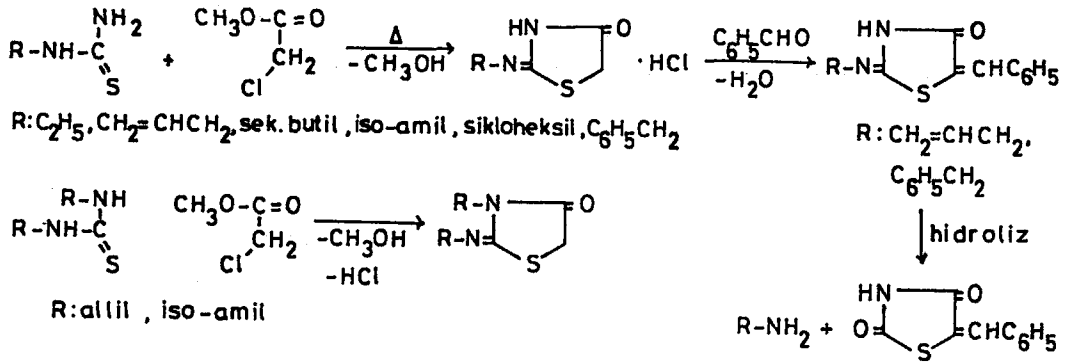
Ayrıca kloroasetanilidi tiyosemikarbazid ile etanollü ortamda 15 dakika ısıttıklarında 2-hidrazono-4-tiyazolidon . HCl ve bis(4-okso-2-tiyazolidinil)hidrazin elde etmişlerdir (156).



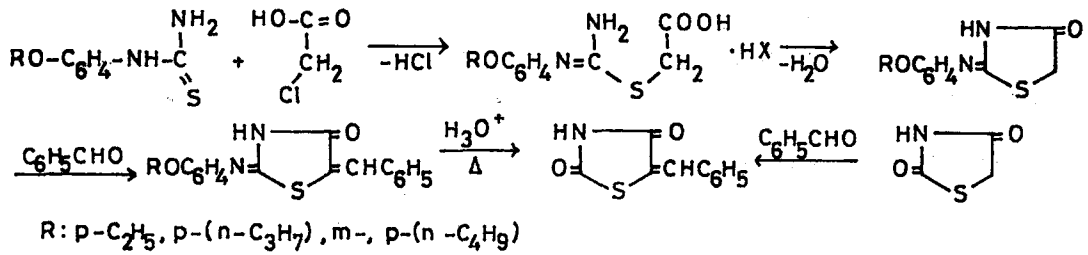
Lucius ve Brüning, patentini aldıkları araştırmalarından birinde tiyoüreyi etil 1-oksaspiro [2,5] oktan-2-karboksilat ile metanollü ortamda üç hafta birarada tuttuklarında 5-(1-hidroksisikloheksil)-2-imino-4-tiyazolidonu elde etmişler, bunu dehidrate ederek 5-sikloheksiliden-2-imino-4-tiyazolidonu oluşturmuşlardır. 2-imino-4-tiyazolidonu anilin veya m-kloroanilin ile azot atmosferinde muamele ettiklerinde 2-fenil / m-klorofenilimino-4-tiyazolidonu kazanmışlardır (157).



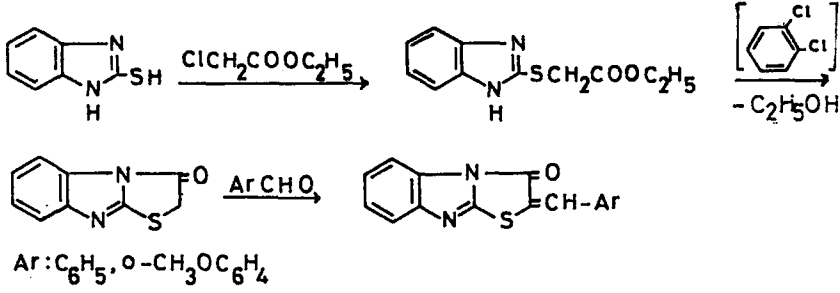
Diğer bir çalışmada ise bu araştırmacılar alkiltiyoüreleri metilkloroasetat ile susuz aseton ya da benzenli ortamda ısıtarak 2-alkilimino-4-tiyazolidonların HCl tuzlarını hazırlamışlar, bunlardan 5-benziliden türevlerine geçip hidroliz ettiklerinde alkilamin ve 5-benziliden-2,4-tiyazolidindionu kazanmışlardır. Dialkiltiyoürelere de 3-alkil-2-alkilimino-4-tiyazolidonları oluşturmuşlardır (158).



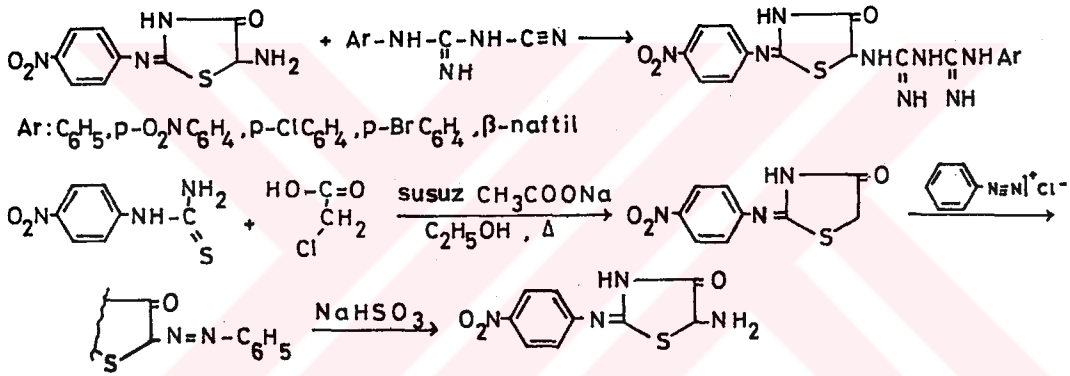
Aynı araştırmacılar, N<sup>2</sup>-(alkoksifenil)psödotiyohidantoik asid HX tuzlarını alkoksifeniltiyöre ve kloroasetik asidi aseton içinde 20°C ve çözücünün kaynama noktası arasındaki bir sıcaklıkta muamele ederek elde etmişler, bunların siklizasyonu ile N<sup>2</sup>-(alkoksifenil)psödotiyohidantoinlere geçmişlerdir. Patentini aldıkları bu maddelerin boya endüstrisinde, fotoğrafçılıkta kullanıldığını ve ayrıca sedatif, spazmopreventif etkili olduklarını vurgulamışlardır. Yapı tayini için birinin 5-benzal türevini hazırlayıp isopropanol içinde sulu HCl ile hidrolizini yaptıklarında 5-benzal-2,4-dioksotiyazolidini elde etmişlerdir. Bunun benzaldehid ve 2,4-dioksotiyazolidinden elde ettikleri madde ile aynı olduğunu saptamışlardır (159).



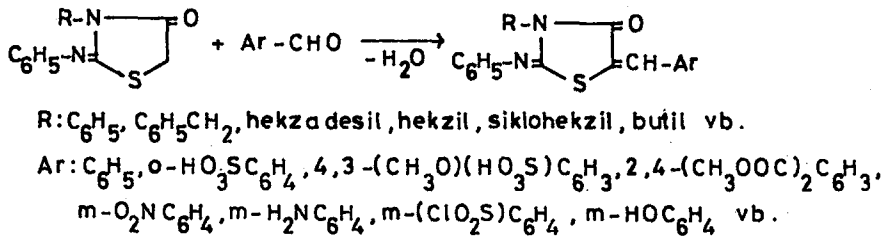
1956 yılında van Allan, 2-merkaptobenzimidazol, 2-merkaptotetrahidropirimidin ve 2-merkaptimidazolü etil kloroasetat ile reaksiyona sokarak 2-karboksimetilmerkapt türevlerini elde etmişler, bunları o-diklorobenzen içinde tiyazolidonlara siklize etmişlerdir, sonra da benzal türevlerini ve katerner tuzlarını hazırlamışlardır (160).



Aynı yıl Rout kendi elde ettiği 5-amino-2-(p-nitrofenilimino)-4-tiyazolidon ile arilsiyano guanidinleri kondensasyona sokarak antimalaryal etkili olabileceğini düşündüğü tiyazolidonilbiguanidleri hazırlamıştır (161).

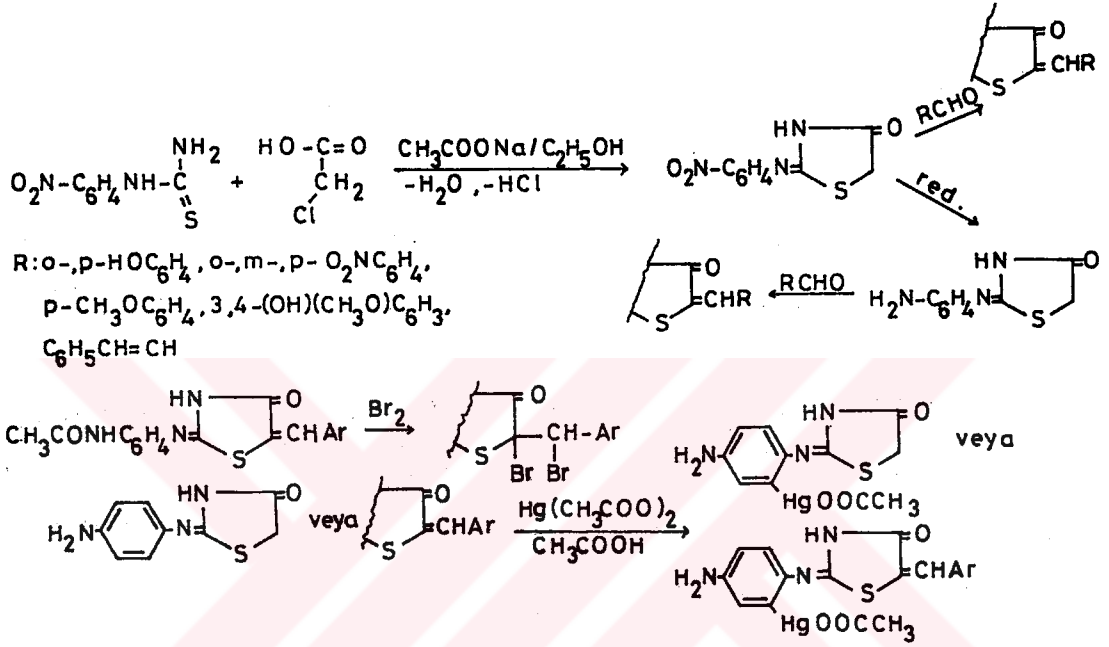


Sawdey, 3-süstitüe-2-fenilimino-4-tiyazolidonun çeşitli aldehydlerle 5-ilden türevlerini hazırlamış ve bunları ultraviyole ışığı süzen ajanlar olarak sunmuştur (162).

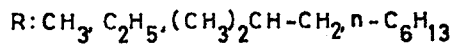
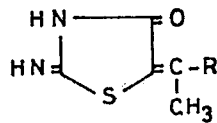


Yine Rout, hazırladığı 2-(p-nitrofenilimino)-4-tiyazolidonun ve bunun redüksiyon ürünü olan 2-(p-aminofenilimino)-4-tiyazolidonun çeşitli aldehydlerle 5-

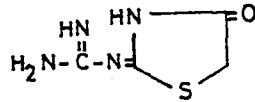
iliden türevlerini, bromla katım türevlerini, bazılarının merkürü asetatla merkürü türevlerini hazırlamış, bu merkürü türevlerinin kuvvetli fungusid etkide olduklarını belirtmiştir (163).



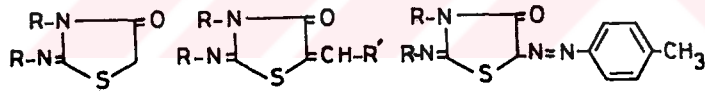
1957 yılında Taniyama ve arkadaşları, 2-imino-4-tiyazolidonu ketonlarla amonyum hidroksid, metanol ve amonyum klorür ile 5-10 saat 50°-60°C de ısıtarak 5-iliden türevlerini elde etmişler, antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir (164).



D'Angeli ve Santinello, siyanoguanidini sulu ortamda merkaptoasetik asid ile 30°- 40°C de 24 saat tuttuklarında %100 verimle 2-guanidino-4-tiyazolidonu elde etmişler, bunun hidroliziyle ilkel maddeleri geri kazanmışlardır (165).

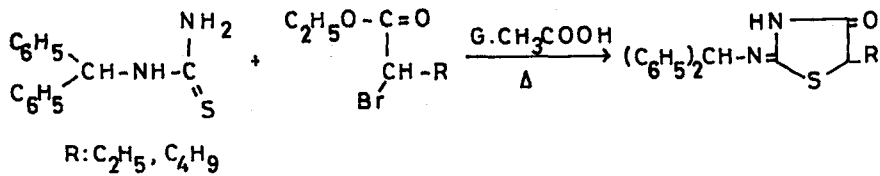


Bhargava ve arkadaşları, N,N'-di( $\alpha/\beta$ -naftil)tiyoüre ve kloroasetik asidi sodyum asetat karşısında absolü etanolü ortamda 18 saat ısıtarak 2-( $\alpha/\beta$ -naftilimino)-3-( $\alpha/\beta$ -naftil)-4-tiyazolidonları elde etmişler ve çeşitli aldehidlerle 5-iliden türevlerine geçmişlerdir. Maddelerin alkollü KOH ile hidrolizleri N,N'-di( $\alpha/\beta$ -naftil)üre ve tiyolasetik asid; HCl ile hidrolizleri ise 3-( $\alpha/\beta$ -naftil)-2,4-tiyazolidin-dion,  $\alpha/\beta$ -naftilamin . HCl vermiştir. Ayrıca 5-(p-toluenazo) türevleri de p-toluidin diazonyum tuzu ile kenetlenerek hazırlanmıştır (166).

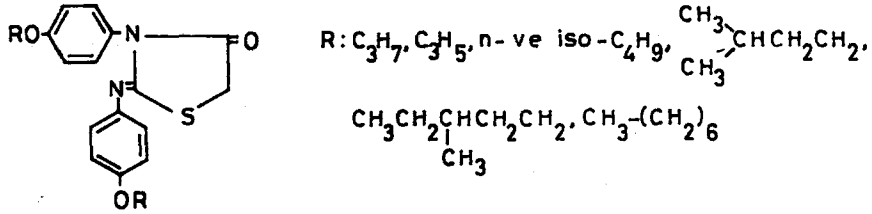


R:  $\alpha$ -/ $\beta$ -naftil , R': C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, o-, m-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, m-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
p-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(CH<sub>3</sub>O)(OH)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH, 2-furfuril

1958 yılında Winthrop, patentini aldığı bir çalışmasında N-benzhidriltiyoüreyi etil  $\alpha$ -bromobutirat / kaproat ile glasiyel asetik asid içinde 8 saat ısıtarak 2-benzhidrilimino-5-etil / butil-4-tiyazolidonu elde etmiş ve bunların santral sinir sistemi depresanı olduklarını belirtmiştir (167).

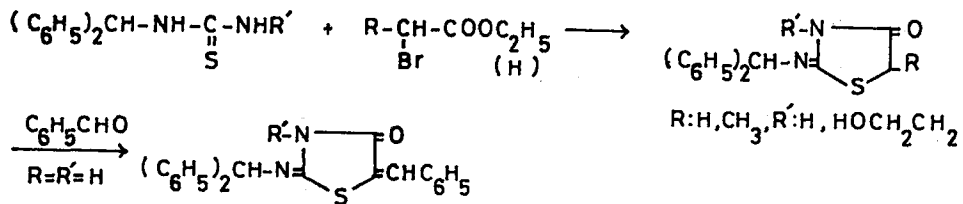


Mizzoni, 2-(alkoksifenil)imino-3-(alkoksifenil)-4-tiyazolidonların sentezini 1,3-bis(alkoksifenil)tiyoüreyi kloroasetik asid ile susuz etanollü ortamda susuz sodyum asetat karşısında 3 1/4 saat ısıtarak yapmıştır (168).

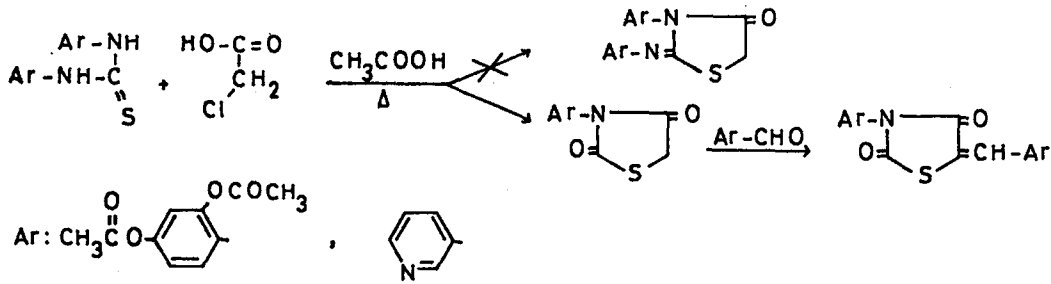


Rao da, aynı yöntemle bazı 2-arilimino-3-aril-4-tiyazolidonları elde etmiş ve bunların benzaldehidle benziliden türevlerine geçmiştir. Ayrıca bu tiyazolidonların diazolanmış sülfanilamidle, 5-(p-sülfonamidofenilazo)- türevlerini elde etmiştir (169).

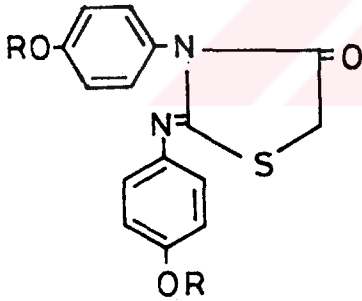
Winthrop ve Gavin, 1-benzhidriltiyoüreyi α-bromoasetat ya da bromopropiyonatla, etanol ya da glasiyel asetik asidli ortamda 16 saat ısıtmak suretiyle 2-benzhidrilimino-4-tiyazolidon, 2-benzhidrilimino-5-metil-4-tiyazolidonu elde etmişler ve bunun benzaldehidle absolü etanollü ortamda piperidin karşısında 5-benziliden türevini hazırlamışlardır. Bu sonuncu maddeyi etanollü hidroklorik asidle hidroliz ederek 5-benziliden-2,4-tiyazolidindionu kazanmışlardır. Bu araştırmacılar, ayrıca 1-benzhidril-3-hidroksietiltiyoüreyi sodyum asetat içeren 2-propanollü ortamda α-kloroasetik asidle 1 saat ısıtarak siklize etmişler ve 2-benzhidrilimino-3-hidroksietil-4-tiyazolidon hidroklorürü hazırlamışlardır (170).



Mizzoni ve Eisman, tiyokarbanilidi kloroasetik asitle sodyum asetat olmaksızın asetik asidli ortamda ısıttıklarında 3-(p-alkoksifenil)-2,4-tiyazolidindionları elde ettiklerini ve aromatik aldehydlerle 5-iliden türevlerini hazırladıklarını bildirmişlerdir.



Araştırmacılar, aynı maddeleri sodyum asetatlı ortamda reaksiyona soktuklarındaysa 2-arilimino-3-aril-4-tiyazolidonları kazanmışlardır:



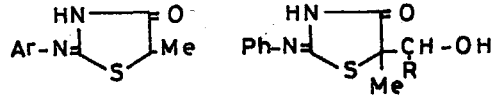
R: isobutil, n-butil, n-heksil, n-heptil, 3-metilpentil, 2-etilbutil, 3-metilbutil, etil, propil, allil

Tüm maddelerin antitüberküloz aktiviteleri incelenmiş, 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidonlar aktif, 2,4-tiyazolidindionlar inaktif bulunmuştur (171).

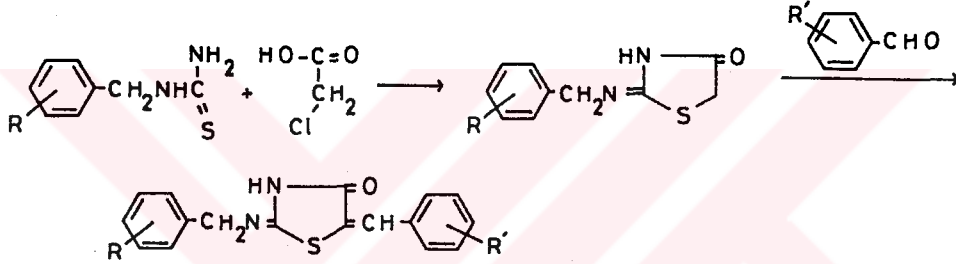
Mitra ve Rout, ariltiyöureleri  $\alpha$ -kloropropiyonik asitle kondensasyona sokarak, 2-arilimino-5-metil-4-tiyazolidonları hazırlamışlar, arili fenil olan maddeyi benzaldehidle sodyum asetat ve glasiyel asetik asid karşısında etkileştirdiklerinde, aldol tipi madde elde ettiklerini belirtmişler ve bu aldol tipli maddenin



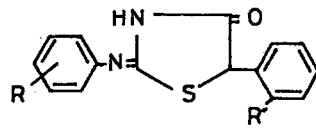
asetik asid anhidridiyle piridinli ortamda asetatını da hazırladıklarını bildirmişlerdir (172).



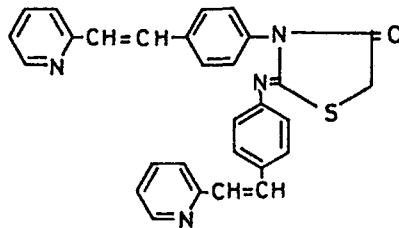
Shah ve arkadaşları, sübstitübenziltiyüreleri kloroasetik asitle siklize ederek 2-(sübstitübenzilimino)-4-tiyazolidonları kazanmışlar ve 5-iliden türevlerine geçmişlerdir (173).



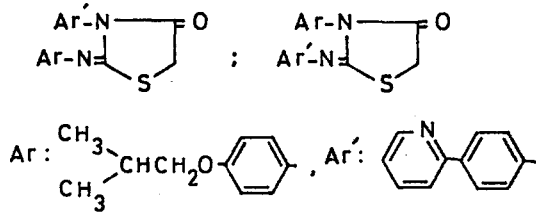
Raval ve Trivedi,  $\alpha$ -bromofenil- ya da  $\alpha$ -bromo-2-kloro-fenilasetik asidi feniltiyüreyle kondanse ederek 2-(sübstitüfenilimino)-5-(2-sübstitüfenil)-4-tiyazolidonları kazanmışlardır (174).



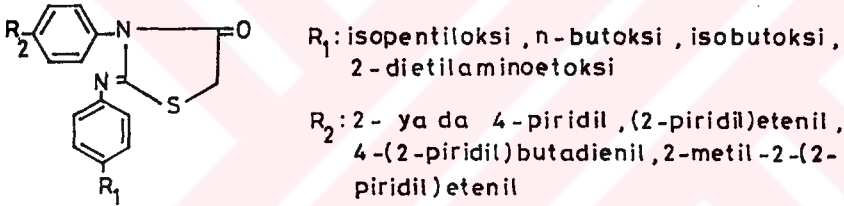
Mizzoni, 1960 yılında bis [4-(2-(2-piridil)etenil)fenil]tüyüreyi kloroasetik asitle susuz sodyum asetatlı ve etanollü ortamda ısıtarak 2-[4-(2-(2-piridil)etenil)fenilimino]-3-[4-(2-(2-piridil)etenil)fenil]-4-tiyazolidonu ve bunun inorganik ya da organik tuzlarını elde etmiş, çeşitli mycobacterium'ların büyümelerini inhibe ettiğini saptamıştır (175).



Mizzoni, başka bir çalışmada 1-(4-isobutoksifenil)-3-[4-(2-piridil)fenil]tiyüreyi kloroasetik asitle susuz sodyum asetatlı ve etanolü ortamda 6 saat ısıtarak 2-(4-isobutoksifenilimino)-3-[4-(2-piridil)fenil]-4-tiyazolidon ve 2-[4-(2-piridil)fenilimino]-3-(4-isobutoksifenil)-4-tiyazolidon karışımını elde edip, fraksiyonlu billurlandırmayla birbirinden ayırmıştır.

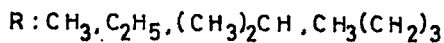
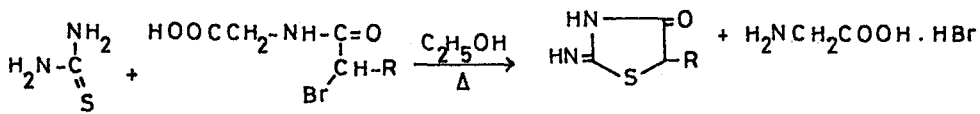


Benzer yöntemle aşağıdaki yapıda maddeleri de hazırlamıştır:

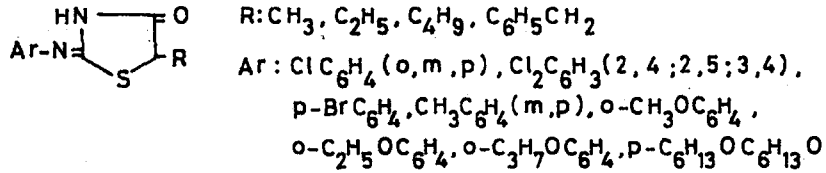


Bu maddelerin antitüberküloz ya da antileprotik etkide olduğunu saptamıştır (176).

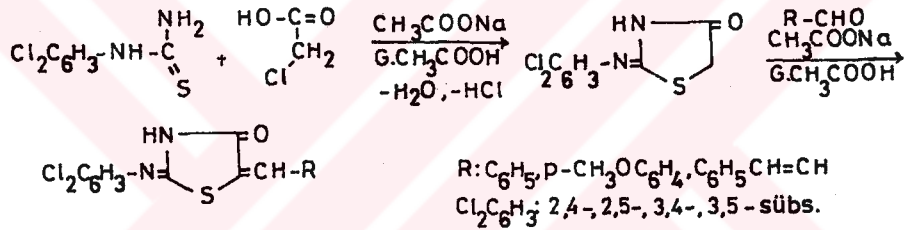
Silaeve ve arkadaşları, tiyüreyi N-( $\alpha$ -bromobutiril)glisin ya da N-( $\alpha$ -bromopropionil)alanin ile etanol içinde 7 saat ısıttıklarında glisin . HBr ve 5-alkilpsödötiohidantoinlerin oluştuğunu kağıt kromatografisiyle saptamışlardır (177).



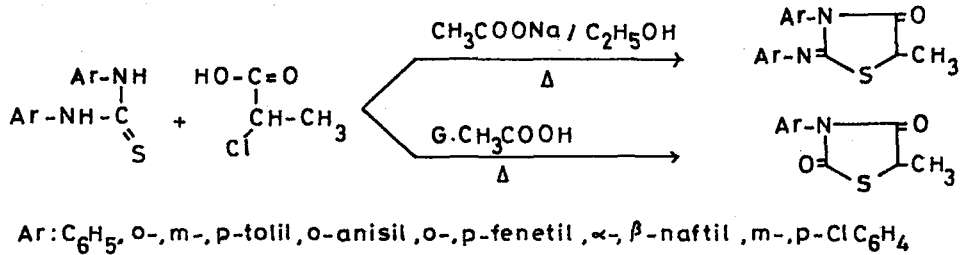
Raval ve Trivedi, N-(sübstitüefenil)tiyoüre ve  $\alpha$ -bromoasidlerden aşağıdaki maddeleri elde etmişlerdir (178).



1961 Yılında Mandlik ve Patwardhan, aynı yöntemle aşağıdaki maddelerin sentezini yapmışlar ve aldehidlerle 5-iliden türevlerine geçmişlerdir (179).

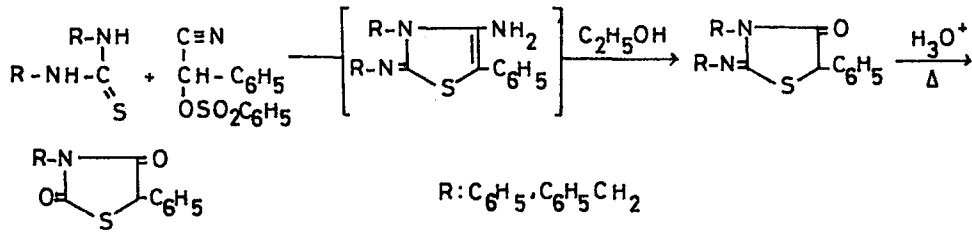


Bhargava ve Ram,  $\alpha$ -kloropropiyonik asid ve diariltiyoüreyi sodyum asetat ve etanollü ortamda 5 saat ısıtarak 2-arilimino-3-aril-5-metil-4-tiyazolidonları, glasiyel asetik asidli ortamda 3 saat ısıtarak ise 3-aril-5-metil-2,4-tiyazolidindionları elde etmişlerdir (180).



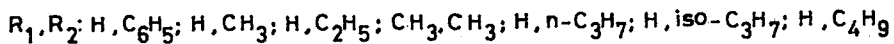
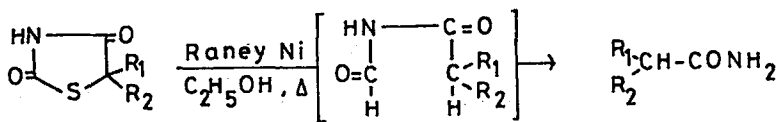
Taylor ve arkadaşları,  $\alpha$ -siyanobenzil benzensülfonatin N,N'-difenil-tiyoüre ile etanollü ortamda 2-fenilimino-3,5-difenil-4-tiyazolidonu, absolü etanollü

ortamda N,N'-dibenziltiyöüre ile 2-benzilimino-3-benzil-5-fenil-4-tiyazolidonu verdiği kaydetmişlerdir. % 40 lık sülfürik asitle imin grubundan hidrolize uğradıklarını da belirtmişlerdir (181).



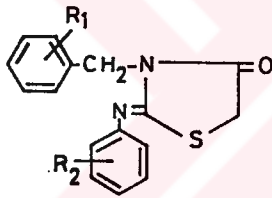
Turkevich ve arkadaşları, psödotiyohidantoin için yeni bir sentez yöntemi vermişlerdir: Tiyöüre ve kloroasetik asidi isobutanol içinde ısıtmışlar, soğuyunca psödotiyohidantoin . HCl ü elde etmişlerdir. Bazına geçmek için suda çözüp sodyum asetat çözeltisi ile muamele etmişlerdir. Verimin % 65 dolayında olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca tiyöüre ve kloroasetik asidi sulu HCl içinde geri çeviren soğutucu altında ısıtmışlar, 2,4-tiyazolidindion elde etmişlerdir (182).

1962 yılında Rahman ve arkadaşları, literatür yöntemleriyle hazırladıkları 5-sübstitüepsödotiyohidantoinleri hidrobromik asid ya da % 40 lık sülfürik asitle hidroliz ederek bunlara karşı gelen 2,4-tiyazolidindionları kazanmışlar, Raney nikeli ile etanollü ortamda 6 saat ısıtmak suretiyle asetamid, fenilasetamid, propiyonamid, n-butiramid, isobutiramid, n-valeramid, isovaleramid ve n-kaproamide geçmişlerdir. 2,4-tiyazolidindionların IR spektrumlarını da inceleyen araştırmacılar 5.67-5.80μ ve 5.88-6.05μ arasında iki C=O bandının, bunların karakteristiği olduğuna dikkat çekmişlerdir. Bu genellemenin dışında kalan 5-fenil-2,4-tiyazolidindionun biri 6.11μ da diğeri 6.22 μ da iki karbonil bandına sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca tüm spektrumlarda 3.12-3.38μ arasında NH bandının bulunduğu belirtilmiştir (183).



Joshi ve Bahel, (p-fluorofenil)tiyoüreyi kloroasetik asitle susuz sodyum asetat ve absolü etanollü ortamda reaksiyona sokarak 2-(p-fluorofenilimino)-4-tiyazolidonu elde etmiş, bunu etanol-asetik asid içinde merkürü asetat ile muamele ederek 2-(4-fluoro-2-asetoksimerkürifenilimino)-4-tiyazolidonu, susuz sodyum asetat ve glasiyel asetik asid içinde aromatik aldehydlerle (benzaldehyd, p-nitrobenzaldehyd, salisilaldehyd, p-hidroksibenzaldehyd, anisaldehyd, vanilin, sinamaldehyd ve p-dimetilaminobenzaldehyd) etkileştirerek 5-ariliden türevlerini kazanmışlardır (184).

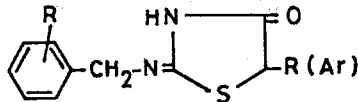
Kharidia ve arkadaşları, N,N'- disübstitüetiyoürenin kloroasetik asidle siklizasyonundan 3-sübstitüe / nonsübstitüe benzil-2-(sübstitüe / nonsübstitüe-fenilimino)-4-tiyazolidonları;



R<sub>1</sub>: H, o-, p-Cl

R<sub>2</sub>: H, o-, m-, p-Cl, o-, p-CH<sub>3</sub>; p-Br, o-, p-CH<sub>3</sub>O

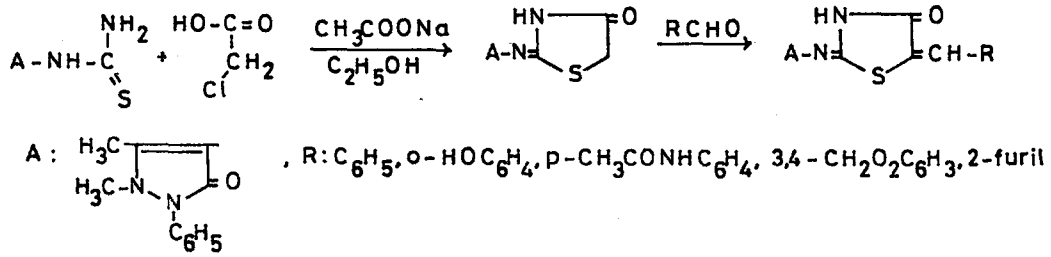
monosübstitüeüre ve  $\alpha$ -haloasidlerin kondensasyonundan da 2-(sübstitüebenzilimino)-5-sübstitüe-4-tiyazolidonları hazırlamışlardır (185).



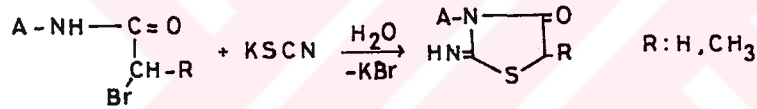
Raval ve Trivedi, 5-alkil (aril)-2-arilbenzilimino-4-tiyazolidonları monosübstitüeüre ve  $\alpha$ -bromoasetik asidden elde etmişlerdir (186).

Morita, N-(4-antipiril)üreyi kloroasetik asidle sodyum asetat ve etanollü ortamda 7 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 2-(4-antipirilimino)-4-

tiyazolidonu elde etmiş ve aldehidlerle etanollü ortamda 5-iliden türevlerine geçmiştir.

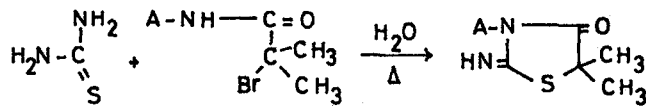


Ayrı bir yöntemde 4-( $\alpha$ -bromoasetilamino)antipirini potasyum tiyosiyanatla sulu ortamda 1 saat 100°C de ısıtmış, 3(4-antipiril)-2-imino-5-nonsübstitüe / sübstitüe-4-tiyazolidonu elde etmiştir.

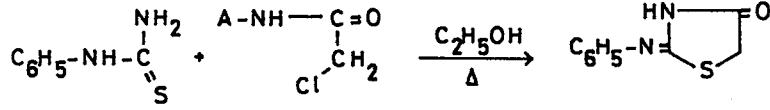


4-( $\alpha$ -Bromoisobutirilamino)antipirini potasyum tiyosiyanatla sulu ortamda 1 saat ısıttığında 3-(4-antipiril)-5,5-dimetil-2-okso-4-tiyazolidon kazanmıştır.

4-( $\alpha$ -Bromoisobutirilamino)antipirini tiyoüre ile de sulu ortamda ısıtmış, amonyum bromür çıkışıyla bu maddenin 2-imino analogunu elde etmiştir.

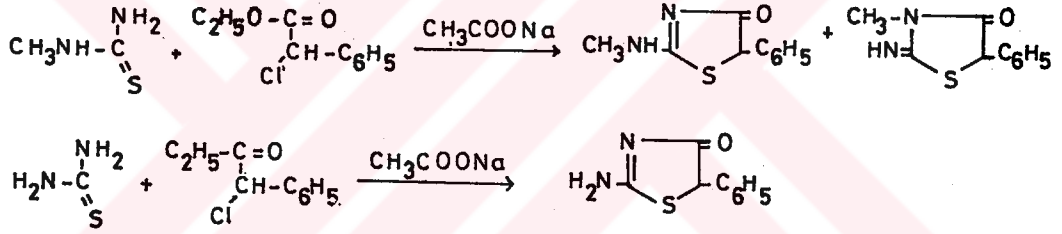


4-( $\alpha$ -Kloroasetilamino)antipirini feniltiyoüreyle etanollü ortamda 40 dakika ısıttığında 2-fenilimino-4-tiyazolidon oluştuğunu bildirmiştir.

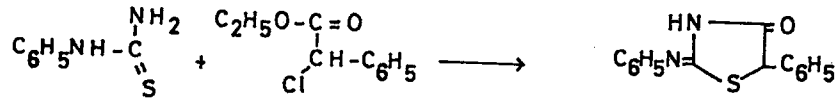


İn vitro olarak antibakteriyel aktiviteleri incelenen bu maddelerden 5-ariliden olanlarda antitüberküloz aktivite bulunduğu rapor edilmiştir (187).

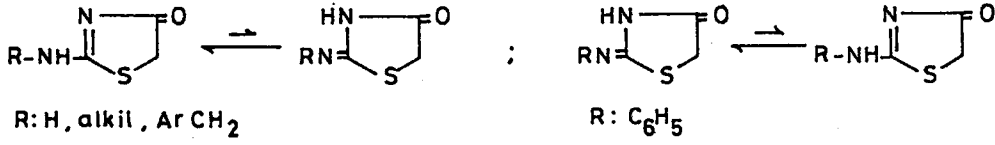
1963 Yılında Najer ve arkadaşları, etil  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -kloroasetatı tiyoüre ya da monoalkiltiyoüre ile etanolü ortamda sodyum asetat karşısında reaksiyona sokarak 5-fenil-2-amino (ya da alkilamino)-4-tiyazolidonları hazırlamışlardır. Monometiltiyoüre ile 5-fenil-2-metilamino-4-tiyazolinon yanısıra 5-fenil-2-imino-3-metil-4-tiyazolidonu da elde etmişlerdir.



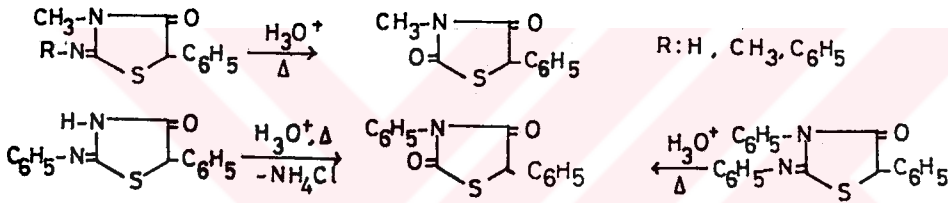
Benzer şekilde etil- ya da isopropiltiyoüre ile reaksiyonu yürütmüşler, sadece 2-etil- ya da 2-isopropilamino yapısındaki maddeleri kazanmışlardır. Buna karşın feniltiyoüre ile 2-fenilimino taşıyan maddenin oluştuğunu bildirmişlerdir.



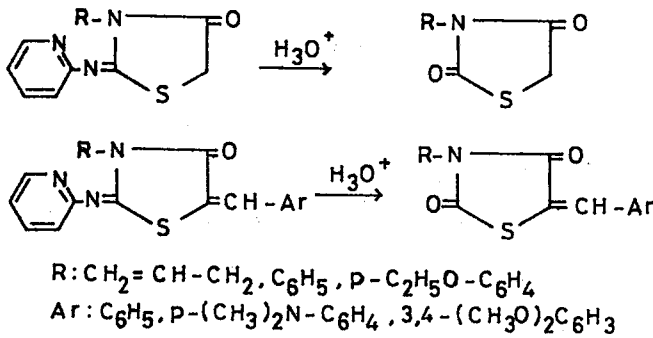
Bu araştırmacılar, UV spektral verilere dayanarak, 2-amino-4-tiyazolinon  $\rightleftharpoons$  2-imino-4-tiyazolidon totomer dengelerinde, tiyoüre, alkil- ya da aralkil süstitüe tiyoürelere oluşturulan maddeler için 2-amino yapısının üstün, feniltiyoüreden oluşturulanlar için ise 2-imino yapısının üstün olduğunu ileri sürmüşlerdir.



Konsantre hidroklorik asid ile 5-fenil-3-metil-2-imino-4-tiyazolidonu 3 saat, 5-fenil-3-metil-2-metilimino-4-tiyazolidonu 6 saat, 5-fenil-3-metil-2-fenilimino-4-tiyazolidonu 10 saat ısıtarak yaptıkları hidrolizle 5-fenil-3-metil-2,4-tiyazolidindionu elde ettikleri halde, 5-fenil-2-fenilimino-4-tiyazolidonu 3 saat ısıtarak 3,5-difenil-2,4-tiyazolidindionu kazanmışlardır. Sonuncu maddeyi 3,5-difenil-2-fenilimino-4-tiyazolidonun hidrolizi ile de elde etmişlerdir. (188).

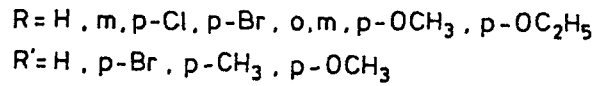
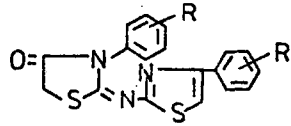


1964 Yılında Vladzimirskaya, 2-aminopiridin ve çeşitli arilisotiyosiyanatlardan oluşturduğu N-aril-N'-( $\alpha$ -piridil)tiyoüreleri, asetik asid içinde sodyum asetat karşısında kloroasetik asidle siklize ederek piridil grubu taşıyan psödotiyo hidantoinleri, yine asetik asid içinde sodyum asetat karşısında aromatik aldehydlerle birlikte kloroasetik asidle reaksiyona sokarak bu psödotiyo-hidantoinlerin 5-ariliden türevlerini hazırlamışlardır. Konsantre hidroklorik asidle hidroliz ederek yapılarını doğrulamışlardır (189).

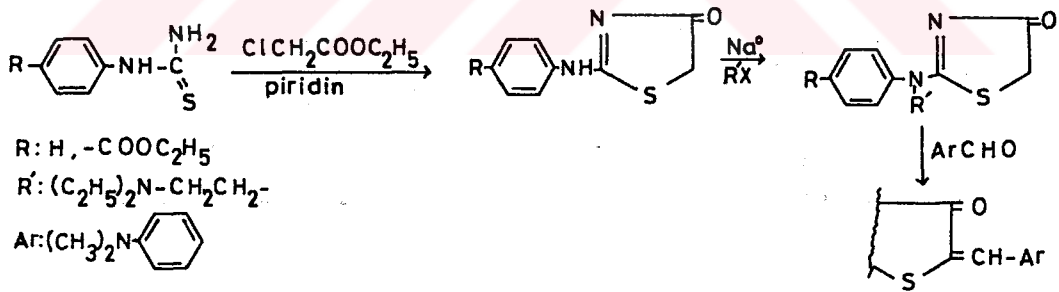




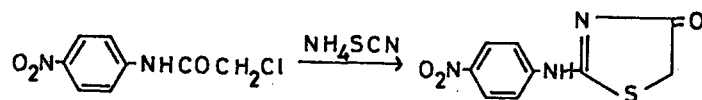
1967 Yılında Sharma, 4-aril-2-aminotiyazoller ve çeşitli arilsotiyo-siyanalardan hazırladığı disüstitüetiyoüreleri susuz etanollü ortamda sodyum asetat karşısında monokloroasetik asitle 6 saat ısıtarak siklize etmiş ve kazandığı 4-tiyazolidon türevlerinin *Aspergillus niger*'e karşı fungisidal aktivitelerini incelemiştir. Birçoğunun önemli derecede aktif olduğunu belirtmiştir (190).



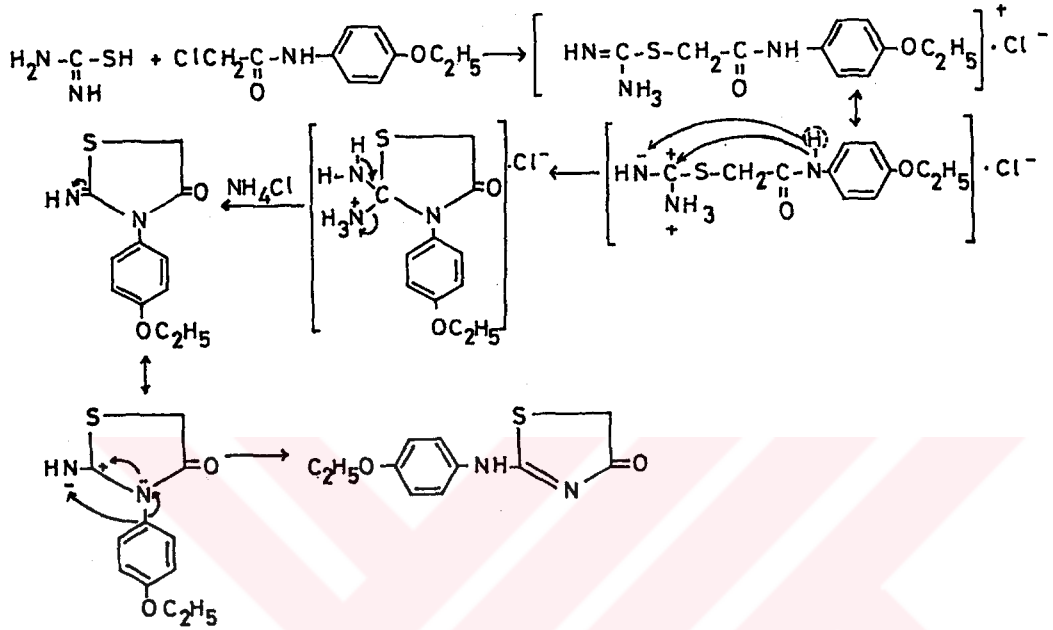
Knotz, feniltiyöüre veya p-karbetoksifeniltiyöüreyi etil kloroasetat ile piridin ve absolü etanollü ortamda, su banyosunda 70 veya 40 dakika ısıtarak elde ettiği maddeleri 2-arilamino-4-tiyazolinonlar olarak tanımlamış ve bunları metalik sodyum, 2-dietilaminoetil klorürle absolü etanollü ortamda ısıtarak alkilemiş ve aromatik aldehidlerle 5-ariliden türevlerine geçmiştir.



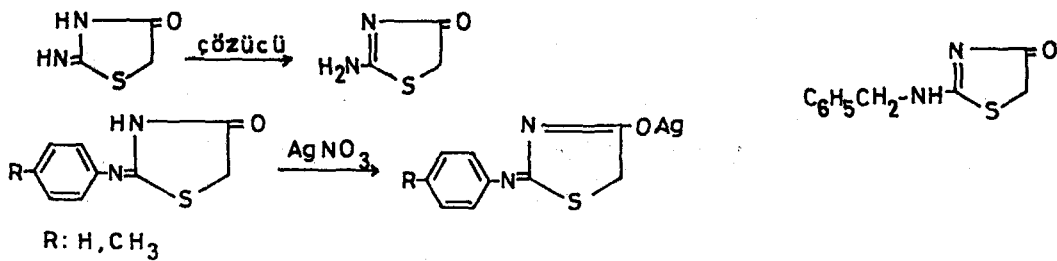
Ayrıca p-nitrokloroasetilanilini amonyum tiyosiyanat ile absolü etanollü ortamda 40 dakika ısıtarak 2-(p-nitrofenilamino)-4-tiyazolinonu elde etmiştir.



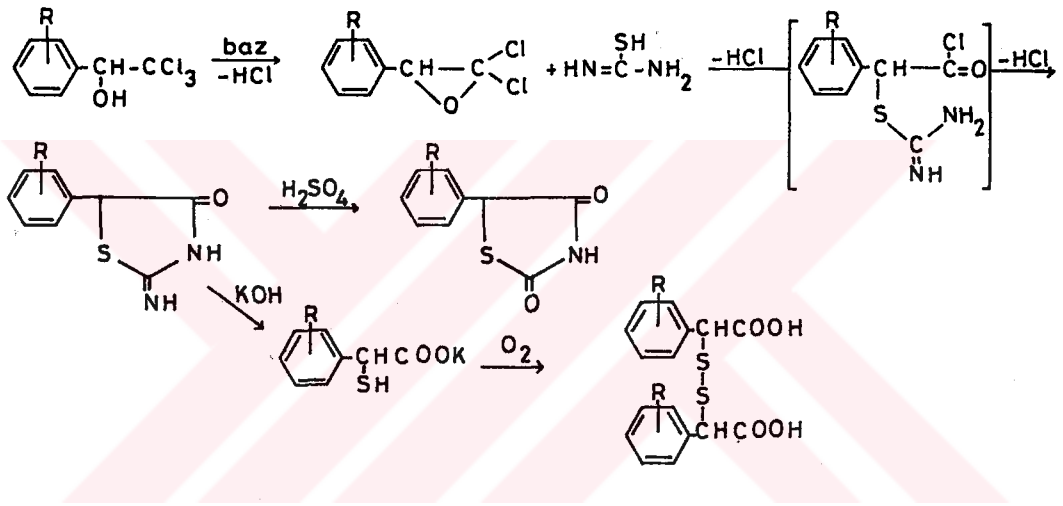
Bir başka yöntemle de, p-etoksikloroasetilanilin ve tiyoüreden 2-(p-etoksi-fenilamino)-4-tiyazolinonu elde etmiş ve reaksiyonun mekanizmasını vermiştir (191).



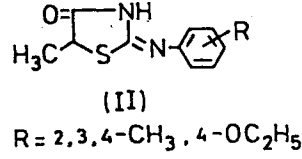
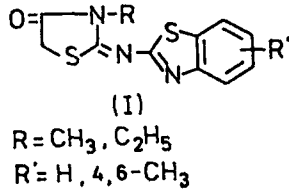
Khovratovich ve Chizhevskaya, 2-imino-4-tiyazolidinon ve türevlerinin totomerizmini IR spektroskopisi ile incelemiş 2-imino-4-tiyazolidinonun billuri halde imino ve çözeltide ise amino yapısında olduğunu; 2-fenil- ve 2-(p-tolil)imino-türevlerin imino, 2-benzilimino-4-tiyazolidinonun amino formülüne sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bunların  $\text{AgNO}_3$  ile Ag türevlerini hazırlamışlardır (192).



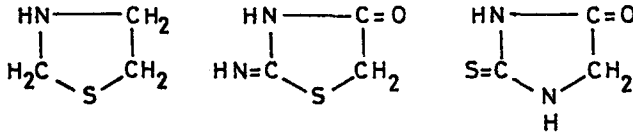
Reeve ve Nees, yeni bir yöntemde tipik bir nükleofil olarak tiyoürenin aril(triklorometil)karbinollerle reaksiyona girerek  $\alpha$ -sübstitüe asidleri oluşturduğunu, bunların üzerinden halka kapanmasıyla iminotiyazolidon verdiğini bildirmişlerdir. Böylece fenil(triklorometil)karbinolden 2-imino-5-fenil-4-tiyazolidon hazırlanmış, benzer şekilde 5-(3,4-diklorofenil)-2-imino-4-tiyazolidon ve 2-imino-5-(p-metoksifenil)-4-tiyazolidon elde edilmiştir. Yapıları hidroliz, elementel analiz, IR ve NMR spektral verileriyle aydınlatılmıştır (193).



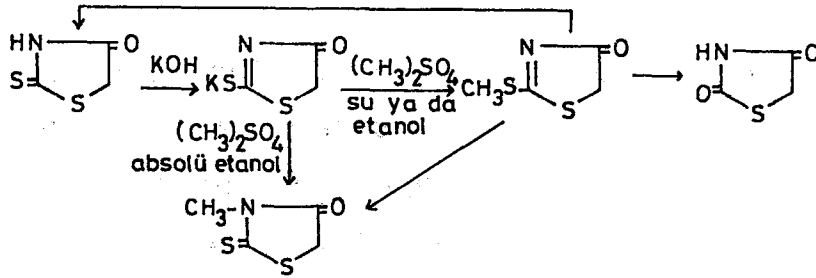
Bhargava ve Singh, 1968 yılında 2-aminobenzotiyazollerini alkilisiyosiyanat ile reaksiyona sokarak kazandıkları N-metil-N'-(2-(sübstitüe)benzotiyazolil)tiyoüreleri susuz sodyum asetat karşısında absöü etanollü ortamda kloroasetik asitle siklize ederek 3-alkil-2-[2-(sübstitüe)benzotiyazolilimino]-4-tiyazolidinonları hazırlamışlar, ariltiyoüreleri  $\alpha$ -kloropropiyonik asitle siklizasyona sokarak da 2-arilimino-5-metil-4-tiyazolidonları elde etmişlerdir. Bu sonuncu maddelerin fungusid etkide olduklarını aromatik halkada metil gruplarının bulunmasının fungusid etkiyi arttırdığını, etoksi gruplarının bulunmasının ise fungusid etkiyi azalttığını bildirmişlerdir (194).



Girard ve Dreux, 2 ve 4 de O, S, NH süstitüe bazı tiyazolidin türevlerinin çok geniş reaksiyon olanakları gösterdiğini elektrokimyasal incelemelerle saptamışlardır.



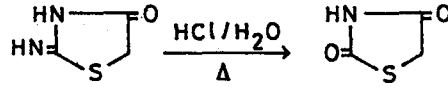
Elde ettikleri sonuçlar a) 2 deki C=S üzerinde katım türevlerinin sentezini ve deney koşullarına göre, 3 deki azotta bir metil süstitüsyon olanağını, b) 2,4-dioksotiyazolidinlere geçiş ile 2 deki NH ya da S'ün, O ile süstitüsyonunu, c) heterosiklik yapının alkali ortamda açılmasının polarografik incelenmesiyle reaksiyon verimini arttırmaya yönelik yeni hidroliz koşullarının belirlenmesini sağlamıştır.



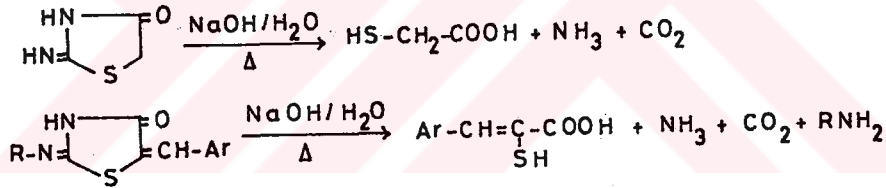
Oluşan maddenin yapısının kimyasal, spektrografik ve polarografik analizle saptandığı bildirilmektedir.

2 deki karbon üzerinde C=NH dan C=O ya geçişin çok kolay olduğu ve bu iş için psödohidantoinleri asid ortamda hafifçe ısıtmanın yeterli olduğu, bazen de bu hidroliz sırasında Wheeler ve Johnson tarafından da belirtildiği gibi (195)

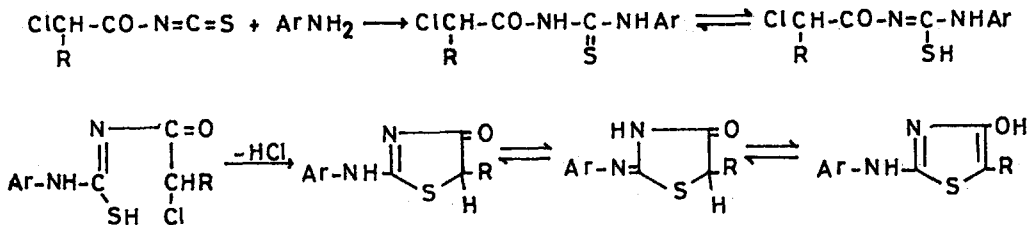
transpozisyonlara götüren sekonder reaksiyonların gözleendiği, ancak kaynar halde bu seyreltik hidroklorik asidin hidrolizan etkisinin beklenen 2,4-tiyazolidindion oluşumuna götürdüğü belirtilmektedir.



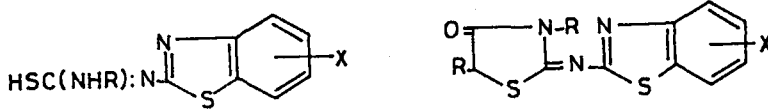
Tiyazolidon türevlerinin en ilginç özelliklerinden biri olan halkanın iki parçaya ayrılmasının ancak alkalen ortamda sağlanabilmesi, bu araştırmacıların dikkatlerini ve çalışma yoğunluklarını bu incelemeye yöneltmiştir. Kimyasal tekniklerin hassas olmadığını,  $\alpha$ -tiyol asitlerle verimin çoğunlukla vasat olduğunu ileri sürerek, daha iyiye ulaşmak amacıyla, bu kimyasal reaksiyonu incelemek için elektrokimyasal (polarografik) metodları denediklerini vurgulamışlardır (196).



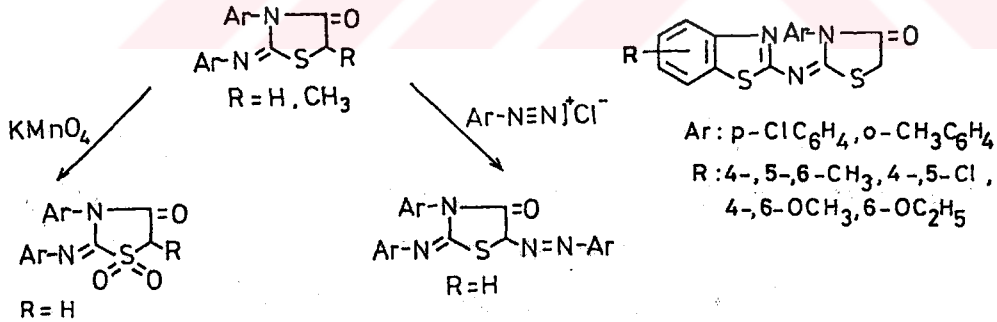
Pohloudek-Fabini ve Schröpl,  $\alpha$ -haloaçilisotiyosyanatları süstitüe anilinlerle ya aseton içerisinde  $56^\circ\text{C}$ 'de ya da susuz benzen içerisinde oda temperaturünde reaksiyona sokarak elde ettikleri N-( $\alpha$ -haloaçil)-N'-(fenil)tiyoürelerden HCl çıkışıyla 2-arilamino-[5-alkil]-4-okso-tiyazolinleri kazanmışlardır (197).



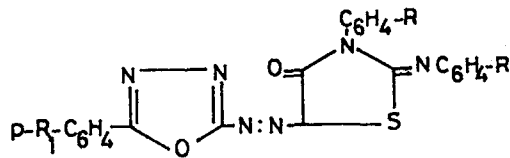
1969 Yılında Ram ve arkadaşları N-sübstitüebenzotiyazolil-N'-ariltiyöureleri ve bunlardan da 3-aril-2-(sübstitüebenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidonları hazırlamışlar ve o-toluidin diazonyum tuzu ile kenetlemişlerdir (198).



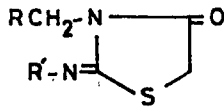
1970 de Choubey ve Singh, aromatik primer aminler ve çeşitli arilisotiyosiyanalardan kazandıkları asimetrik N,N'-diariltiyöurelerin anhidr sodyum asetat karşısında absöü etanol içindeki monokloroasetik asid ya da  $\alpha$ -kloropropiyonik asid ile kondensasyonundan 2-arilimino-3-aril-5-sübstitüe-4-tiyazolidonları, benzer şekilde N-aril-N'-(benzotiyazolil)tiyöüreden hareketle 2-benzotiyazolilimino-3-aril-4-tiyazolidonları da kazanmışlardır. Ayrıca bu tiyazolidonlardan bazılarını glasiyel asetik asidli ortamda  $\text{KMnO}_4$  ile oksitleyerek 1,1-dioksitlerini, benzendiazyonum klorür ile kenetleyerek 5-fenilazo türevlerini hazırlamışlardır (199).



1971 Yılında Misra ve Patnaik, 5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-ildiazyonum tuzlarını 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidonlarla kenetleyerek, pestisid olması umulan 5-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)azo]-3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidonları elde etmişlerdir (200).

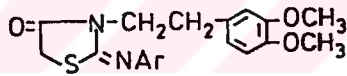


Zubenko, 2-imino ya da 2-arilsülfoniliminotiyazolidin-4-on'un oda temperaturünde formaldehid ve aminlerle metanol içinde aminometilasyonunu yapmıştır. Böylece elde ettiği Mannich bazlarının oda temperaturünde asid hidroliziyle aminometil grubunun ayrıldığını, kaynama temperaturünde ise imino ya da arilsülfonilimino grubunun da ayrıldığını bildirmiştir (201).



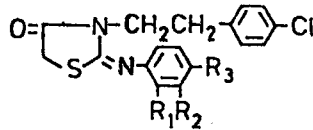
R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH, p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH, p-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH, p-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH,  
p-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH, piperidin, morfolin  
R': H, Ar-SO<sub>2</sub>-

1972 Yılında Dwivedi ve arkadaşları, N-aril-N'-(3,4-dimetoksifenil)tiyoüreleri monokloroasetik asitle, sodyum asetat karşısında, glasiyel asetik asidli ortamda siklizasyona sokarak elde ettikleri 2-arilimino-3-(3,4-dimetoksifenil)-4-tiyazolidonların antikonvülsan aktivitelerini incelemiş ve albino farelerde pentiltetrazolle oluşturulan nöbetlere karşı bazılarının dikkate değer derecede etkin ve az toksik olduklarını belirtmişlerdir (202).



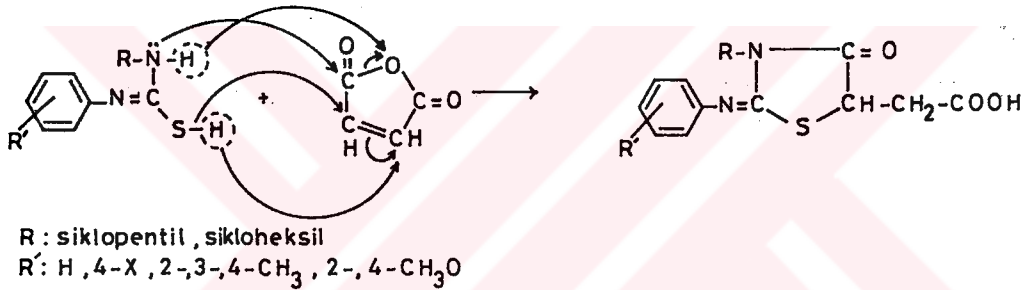
Ar: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, o-, m-, p-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
p-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, o-, p-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
α-naftil

Parmar ve arkadaşları, aynı yöntemle elde ettikleri 2-arilimino-3-(p-klorofenil)-4-tiyazolidonların antikonvülsan etkilerini incelemişler ve % 20-40 arasında etkili olduklarını saptamışlardır. Maksimum etkinin tiyazolidon çekirdeğine 2- konumunda süstitüentsiz fenil grubunun bağlandığı bileşiklerle gözlendiğine dikkati çekmişlerdir (203).

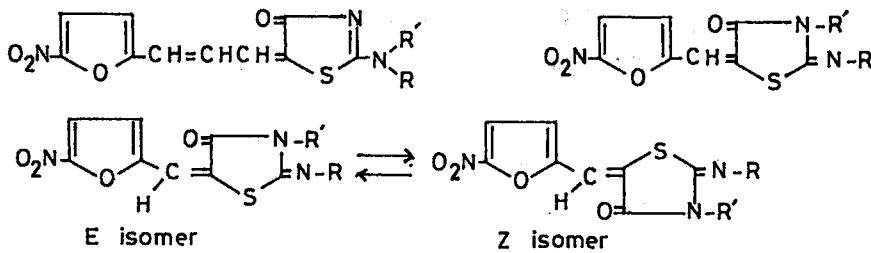


R<sub>1</sub> = H, OCH<sub>3</sub>  
R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, CH<sub>3</sub>

1973 Yılında Nagar ve arkadaşları, siklopentil- ya da sikloheksilaminlerin sübstitüefenilisotiyosiyanatlarla etkisinden hazırladıkları 1,3-disübstitüetiyoüreleri maleik asid anhidridiyle susuz asetonlu ortamda 18-20 saat ısıtarak 2,3-disübstitüe-5-karboksimetil-4-tiyazolidonları kazanmışlar ve pentiltetrazolle oluşturulan konvülsiyonlara karşı antikonvülsan aktivitelerini incelemişlerdir; sikloheksilimino- türevlerinin siklopentilimino- türevlerine göre daha fazla antikonvülsan etkili olduklarını vurgulamışlardır. Bütün sübstitüetiyazolidon türevlerinin değişik derecelerde hipotansiyon oluşturduğunu gözlemlemişlerdir (204).

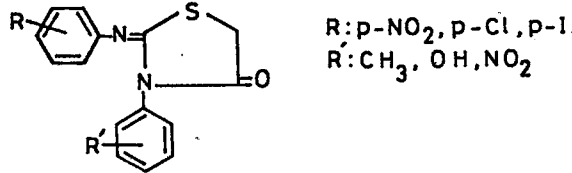


Akerblom, bir seri 5-(5-nitro-2-furfuriliden)-4-tiyazolon ve 5-(5-nitro-2-furilpropeniliden)-4-tiyazolonların sentezini yapmış ve *S. aureus*,  $\beta$ -hemolitik Streptokoklar, *E. coli*, *K.aerogenes* ve *P. vulgaris*'e karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemiştir. Çoğunun in vitro olarak nitrofurantoiden 60 kez daha aktif olduğunu saptamıştır. Yapı-etki ilişkisini incelemiştir. Nitrofufuriliden tiyazolidonların E ve Z stereoizomerlerinin bulunabildiğini ve NMR verileriyle elde ettikleri maddelerin Z formunda olduğunu belirtmiştir (205).

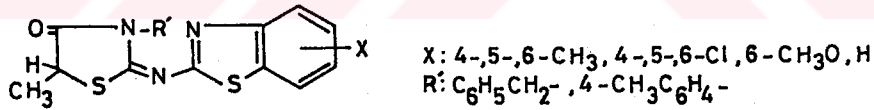




Singh, 1975 de hazırladığı 4-tiyazolidonların, *Alternaria solani*'ye karşı dikkate değer fungisidal aktivitede olduğunu bildirmiştir (206).

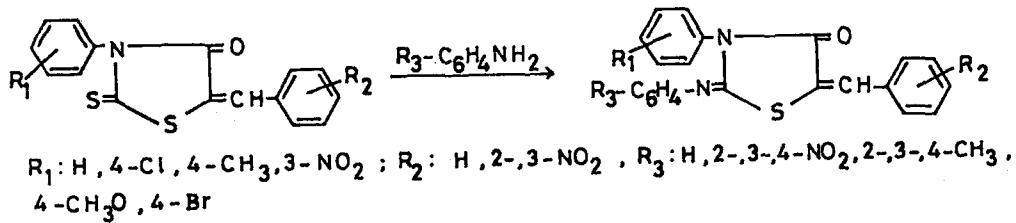


Shyam ve Tiwari, 3-benzil / p-tolil-5-metil-2-(5-sübstitüebenzotiyazol-2-ilimino)-4 -tiyazolidonları, bunlara karşı gelen tiyöureleri  $\alpha$  -kloropropiyonik asid ile, absölü etanollü ortamda, susuz sodyum asetat karşısında etkileştirerek elde etmişler, saflıklarını İTK ile kontrol etmişler ve yapılarını elementel analiz ve IR verileriyle doğrulamışlardır. Bu tiyazolidonların *Alternaria tenuis* fungusuna karşı Agar-growth metoduyla, 1:1 000, 1:5 000 ve 1:10 000 konsantrasyonlarda etkisini incelemişler, 3-benzil-5-metil-2-(4'-klorobenzotiyazol-2'-ilimino)-4-tiyazolidonun bu üç konsantrasyonda bu fungusun sporlarının çimlenmesini % 100 inhibe ettiğini bildirmişlerdir (207).

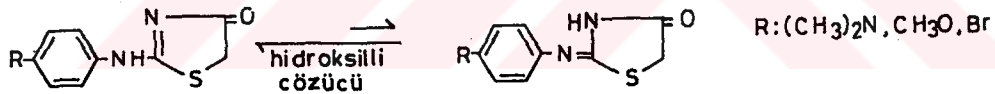


Bu araştırmacılar 1977 yılında benzer bir çalışmayı yeni 4-tiyazolidonlar elde ederek yapmışlar, yapılarını elementel analiz, IR ve NMR spektral verileriyle doğrulayıp ince tabaka kromatografisindeki R<sub>f</sub> değerlerini bildirmişlerdir. Ayrıca bu maddelerin etanol içinde konsantre HCl ile hidrolizlerini yaparak, bunlara karşı gelen 2,4-tiyazolidindionları kazanmışlardır. Bu maddelerin farmakolojik etkilerini inceleyen araştırmacılar 3-benzil-5-metil-2-(4'-klorobenzotiyazol-2'-ilimino)-4-tiyazolidon ve 3-benzil-5-metil-2-(6'-bromobenzotiyazol-2'-ilimino)-4-tiyazolidonun diğer türevlere göre daha kuvvetli santral sinir sistemi depresanı, kas gevşetici ve antikonvülsan etkide olduğunu saptamışlardır (208).

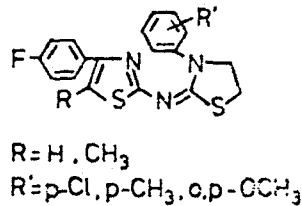
Khalil ve arkadaşları, 1978 yılında rodan inleri süstitüe anilinlerle sodyum asetat içeren asetik asidli ortamda H<sub>2</sub>S çıkışı bitene kadar geri çeviren soğutucu altında yaklaşık 120 saat ısıtmak suretiyle ariliminotiyazolidonları hazırlamışlardır (209).



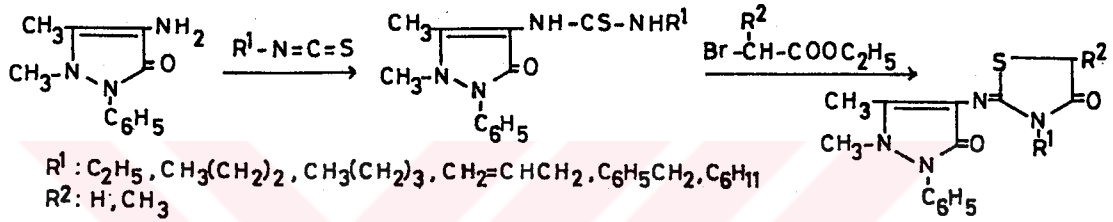
Ramsh ve arkadaşları, 1979 yılında 2-arilimino-4-tiyazolidonun UV ve IR spektroskopisiyle totomerisini incelemiş ve aromatik halkada elektron veren süstitüentler olması halinde ve hidroksilli çözücüde tiyazolin şeklinin üstün olduğunu belirtmişlerdir (210).



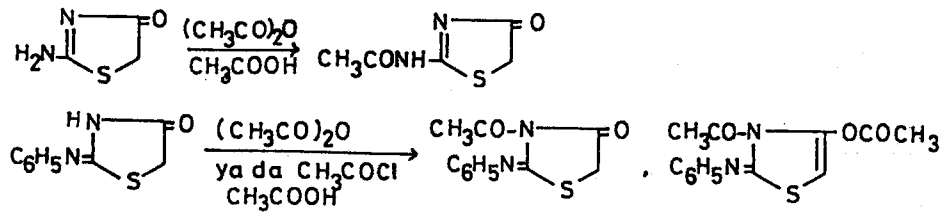
1981 Yılında Pathak ve Bahel, florlu tiyazolilüreleri kloroasetik asitle siklize ederek, elde ettikleri fluorlu tiyazolidonların antifungal etkilerini incelemişlerdir (211).



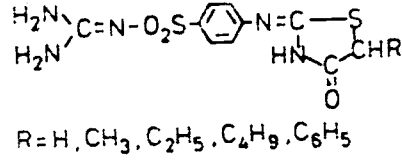
Soliman, hipoglisemik aktivitede olabileceğini düşündüğü 4-(2-imino-5-nonsübstitüe ya da metil-4-oksotiyazolidin-2-il)fenazon türevlerini, bunlara karşı gelen tiyoüreleri etil  $\alpha$  -bromoasetat ya da etil  $\alpha$  -bromopropiyonat ile absölü etanol içerisinde 2 saat ısıtarak elde etmiştir. Tiyöre türevlerini hazırlamak için 4-aminofenazonun absölü etanoldeki çözeltisine çeşitli isotiyosiyanatların absölü etanoldeki çözeltilerini damla damla ilave ederek, karışımı geri çeviren soğutucu altında 1 saat ısıtmıştır (212).



1982 Yılında Ramsh ve arkadaşları, 2-amino-4-tiyazolinon ve 2-(fenilimino)-4-tiyazolidonu asetik asidli ortamda asetik asid anhidridiyle asetilleyerek, 2-asetilamino-4-tiyazolinon ve 2-(fenilimino)-3-asetil-4-tiyazolidonu elde etmişler, aminotiyazolin-4-onda açılmanın asetil klorürle trietilamin karşısında yürümediğine dikkat çekmişlerdir. Fenilimino türevde her iki koşulda da 3,4-diasetil türevi de oluşmuştur (213).



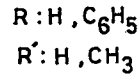
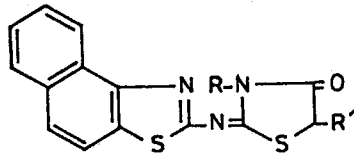
Anabilim dalımızda 1982 yılında Gürsoy ve Cesur, N<sup>4</sup>-(5-alkil / aril-4-oksotiyazolidin-2-iliden)sülfaguaniidin türevlerini N<sup>4</sup>-( $\alpha$ -halojenoaçil) sülfaguaniidinleri NH<sub>4</sub>SCN ya da üre ile etanolü ortamda ısıtarak hazırlamışlar ve spektral bulgularla sundukları yapıyı kanıtlamışlardır (214).



1983 de Turkevich ve arkadaşları, 1-adamantilaminin tiyoüre veya feniltiyoüre türevlerini hazırlamış, bunları kloroasetik asitle ya da kloroasetik asid ve karbonil bileşikleriyle siklize ederek 2-(adamantilimino)-4-tiyazolidonu veya 2-(adamantilimino)-5-(arilmetilen)-3-fenil-4-tiyazolidonları elde etmişlerdir. Bu bileşiklerden bazıları zayıf bakterisid etki göstermiştir (215).

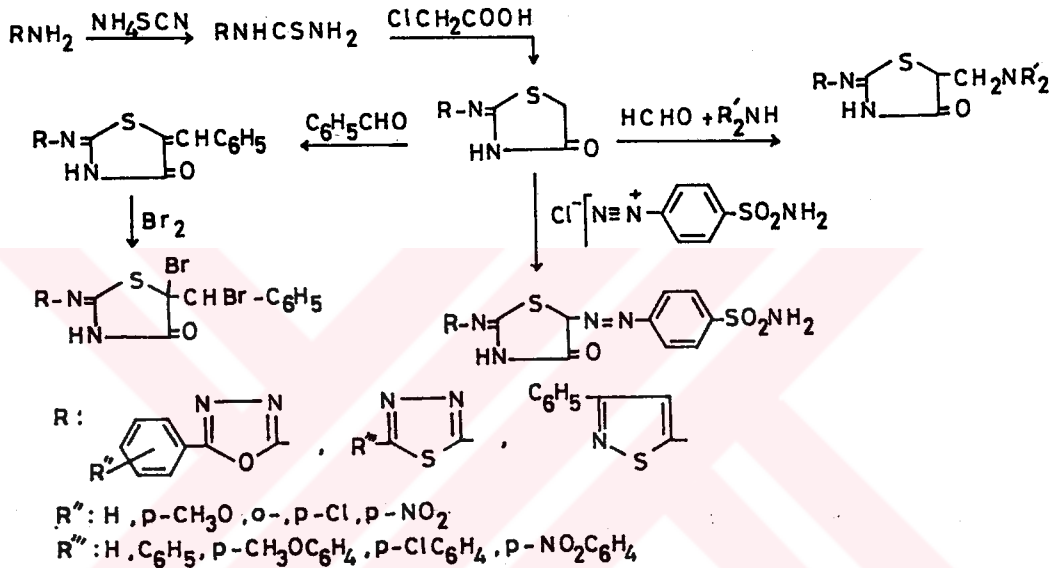


Russo ve arkadaşları, 2-(naftotiyazol-2-ilimino)-3,5-sübstitüetiya-zolidonları, bunlara karşı gelen tiyoüre türevlerini  $\alpha$ -haloasidlerle siklize ederek hazırlamışlar ve *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton rubrum*, *Torulopsis glabrata* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı bazılarının antifungal aktivite gösterdiklerini saptamışlardır (216).

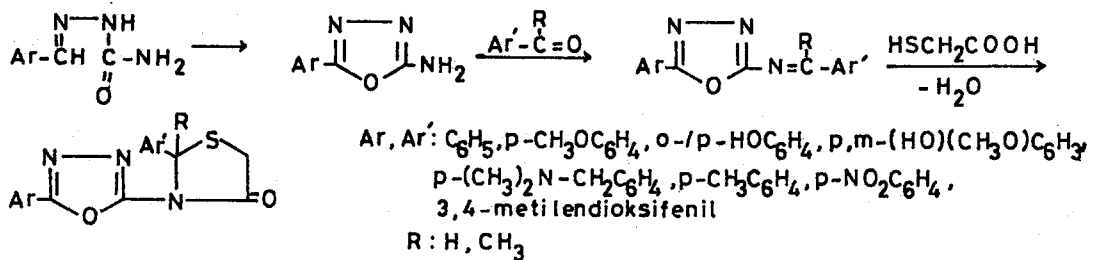


Naik ve arkadaşları, tiyadiazol, oksadiazol ve isotiyazol halkalarına sahip tiyazolidonları, ariliden tiyazolidonları ve bunların dibromo türevlerini, dimetilaminometiltiyazolidonları, bunlara karşı gelen tiyoüre türevlerini monokloroasetik asitle muamele etmek suretiyle hazırlamışlar ve yapılarını IR ve

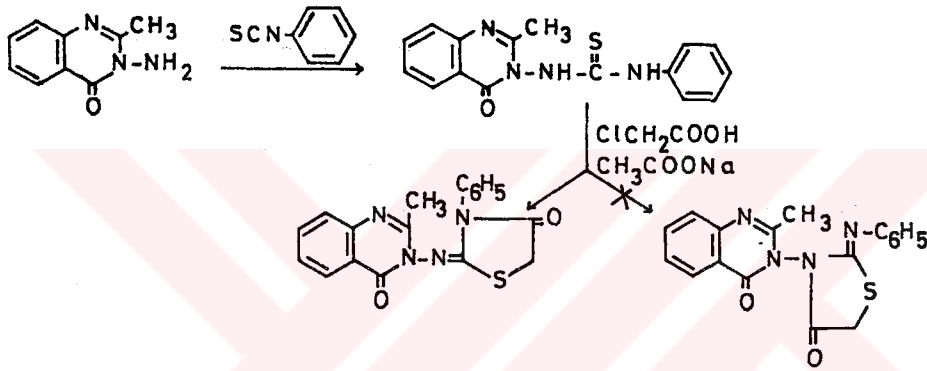
NMR spektral verileriyle kanıtlamışlardır. Bu maddelerin *S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı antibakteriyel ve *A. niger* ve *C. albicans*'a karşı antifungal etkilerini incelemiştir. Test sonuçları göstermiştir ki, isotiyazol ve tiyadiazol halkalarına sahip türevler, oksadiazol türevlerinden daha güçlü aktiviteye sahiptir, ancak hiçbir standartlarla kıyaslanabilir bir aktivite göstermemiştir (217).



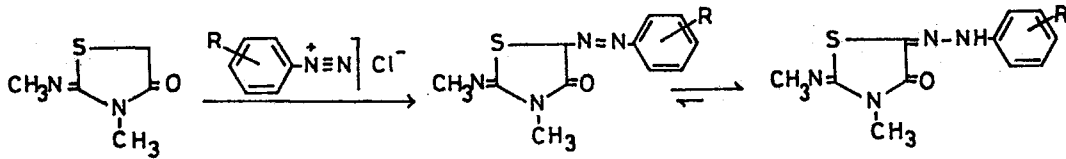
Bhat ve arkadaşları, literatüre göre sentez ettikleri 2-amino-5-(süstitüearil)-1,3,4-oksadiazollerin Schiff bazlarını hazırlamışlar ve sonra tiyoglikolik asid ile 4-tiyazolidon türevlerine siklize etmişlerdir. Bunların önemli derecede antikonvülsan, biraz da antitüberküler etkide olduğunu bildirmişlerdir (90).



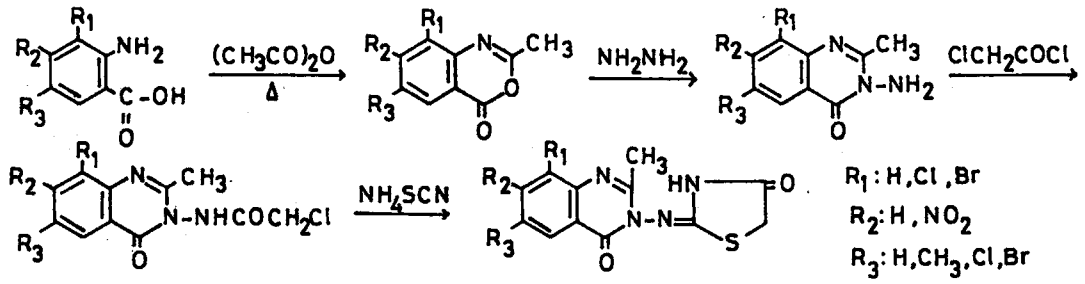
Büyüktimkin ve arkadaşları, 1984 yılında 2-metil-3-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-ilidenamino)-4(3H)-kinazolinonu hazırlamak için 1-(3,4-dihidro-2-metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il)-3-feniltiyüreyi sodyum asetat karşısında asetik asitli ortamda, monokloroasetik asitle geri çeviren soğutucu altında 150°C de ısıtmışlardır. Bu reaksiyonda 2-fenilimino-4-tiyazolidon izomerinin oluşmadığı, kristal yapısı incelenerek saptanmıştır. Elde edilen maddenin hipnotik ve antikonvülsan aktivitede olduğu gözlenmiştir (218).



Tanaka ve arkadaşları, 3-metil-2-metilimino-4-tiyazolidonu arildiazonyum klorürle potasyum karbonatlı ortamda kenetleyerek 3-metil-2-metilimino-5-arilazo-4-tiyazolidonları elde etmişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Ancak hepsi inaktif bulunmuştur (219).

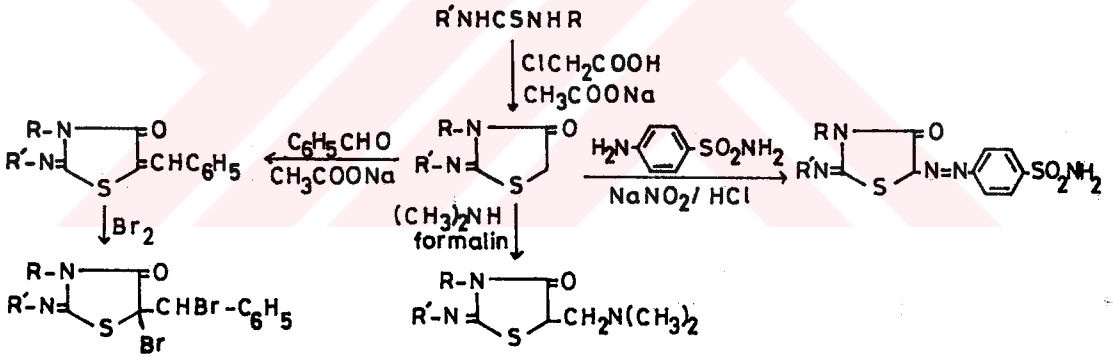


Büyüktimkin, 1985 yılında süstitüe antranilik asitleri asetik asid anhidridiyle etkileştirerek elde ettiği 2-metil-3,1-benzoksazin-4-onlardan hidrazin hidratla 3-amino kinazolinonları hazırlamış, bunun kloroasetil klorürle verdiği ürünün amonyum tiyosiyanatla reaksiyonundan 2-metil-3-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-ilidenamino)-4(3H)-kinazolinonları kazanmıştır. Yapılarını IR, NMR, Mass ve elementel analiz verileriyle doğrulamıştır (220).

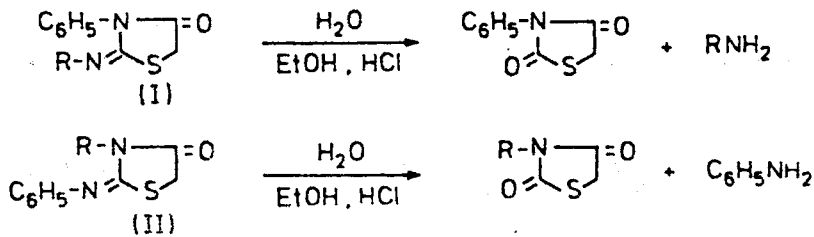


R, R'; R', R: siklopentil, H; sikloheksil, H; sikloheptil, H; 3-(2-fenilimidazo [1,2-a] piri din, H; 9-akridil, H

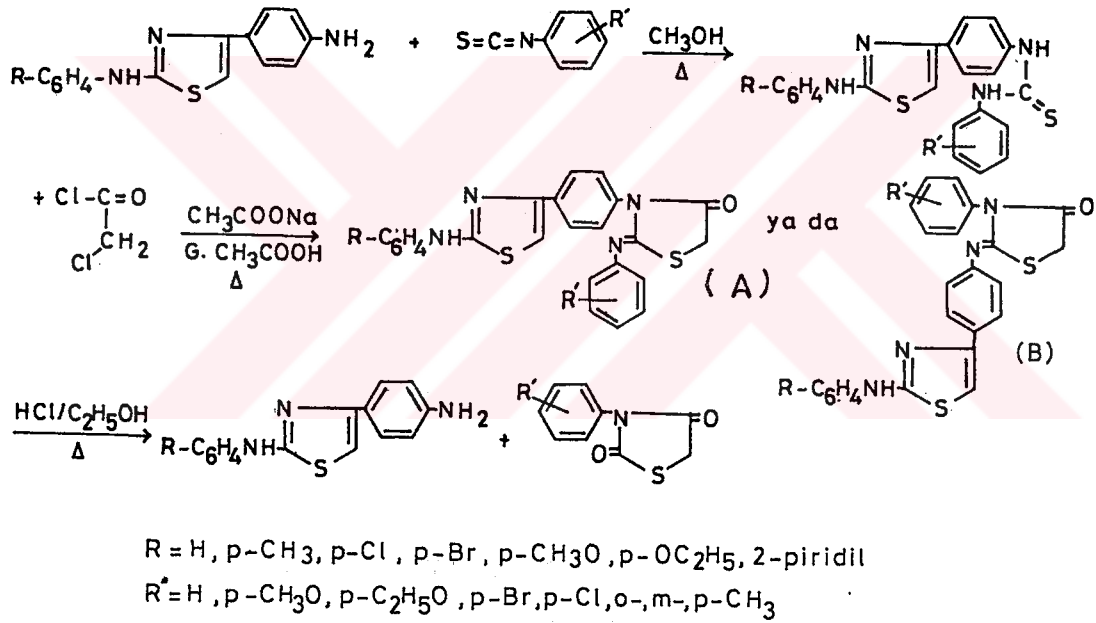
Sahu ve arkadaşları, pestisid aktivitede olabileceğini düşündükleri, bir seri 4-tiyazolidonları hazırlamışlar, bunların 5-benziliden türevlerine geçmişler, glasiyel asetik asitli ortamda bromla etkileştirerek de 5-bromo-5-(α -bromobenzil)-türevlerini hazırlamışlar, ayrıca 0°C de sodyum nitrit / HCl li ortamda sülfonamide etkileştirerek 5-(sülfonamidofenilazo) ve formalinli ortamda dimetilamin ile dimetilaminometilen türevlerini elde etmişlerdir.



Aynı araştırmacılar, elde ettikleri tiyazolidon türevlerinin yapılarını etanolü HCl ile hidroliz ederek kanıtlamışlardır (221).



Rindhe ve arkadaşları, 2-sübstitüeamino-4-(4'-aminofenil)tiyazollerini aril isotiyosiyanatlarla katarak elde ettikleri tiyöüre türevlerini anhidrid sodyum asetat karşısında glasiyel asetik asid içinde kloroasetik asidle siklize etmişler ve böylece kazandıkları 4-tiyazolidonların iki izomer yapıdan sadece birine (B) sahip olduğunu kimyasal yöntemle de doğrulamışlardır. Bunun için N<sup>1</sup>-p-(2-anilino-tiyazol-4-il)fenil-N<sup>2</sup>-feniltiyöüre ve kloroasetik asid ile elde ettikleri ürünün alkollü hidroklorik asid ile hidrolizini yapmış, tiyazolidindion yanısıra 2-anilino-4-(4'-aminofenil)tiyazolü elde etmişler, erime derecelerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğunu bildirmişlerdir.

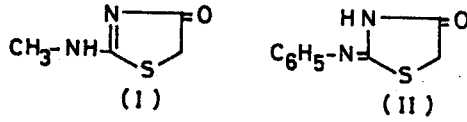


Maddelerin IR, NMR ve Mass spektral verileriyle de yapılarını kanıtlamışlardır (222).

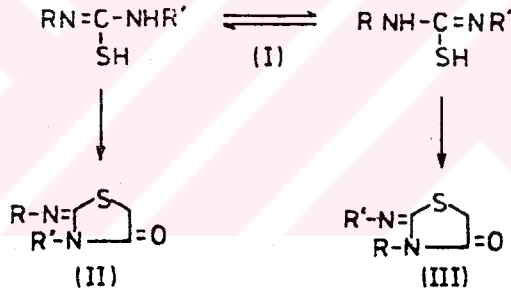
1986 Yılında Ramsh ve arkadaşları, 2-amino-4-tiyazolinonların yapılarını NMR spektroskopisiyle incelemişler, I maddesinin (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO içinde, halka dışı N-C bağı etrafındaki dönmeden sonuçlanan E ve Z konformerler karışımı halinde bulunduğunu, ancak E konformerin daha fazla miktarda olduğunu



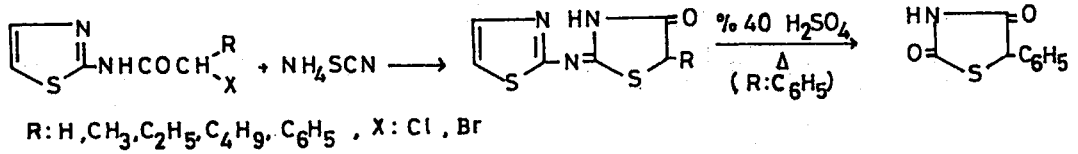
bildirmişlerdir. Ayrıca 2-fenilimino-4-tiyazolidonun (II) da E ve Z izomerler karışımı halinde bulunduğuna dikkat çekmişlerdir (223).



1987 Yılında Sahu ve arkadaşları, N ve N'- de değişik sübstitüentler taşıyan tiyoürelerin etanollü ortamda kloroasetik asitle siklizasyonunda tiyoüenin tiyol formunun önemli bir rolü olduğunu ortaya atmışlar ve NH grubuna bağlı elektron çeken sübstitüent bulunmasıyla tiyoüre türevinin totomerisinin bu sübstitüent yönünde olduğunu, bunun sonucu olarak da 4-tiyazolidon türevinin sadece bir yapıda oluştuğunu kanıtlamışlardır (224).

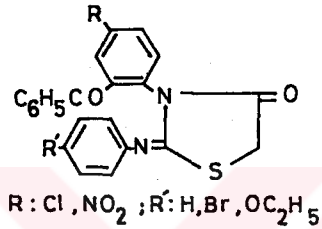


Cesur, 2-(2-tiyazolilimino)-5-sübstitüe-4-tiyazolidonları, bunlara karşı gelen N-(2-tiyazolil)- $\alpha$ -halojenoamidlerle amonyum tiyosiyanatı etanollü ortamda etkileştirerek hazırlamış ve yapılarını hidroliz ve IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve MS spektral verileriyle belirlemiştir.

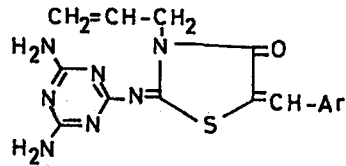


Sentezi yapılan maddelerde insektisid ve fungusid etki aranmış, sadece 2-(2-tiyazolilamino)-5-metil-4-tiyazolidonda antifungal aktivite saptanmıştır (225).

Kulkarni ve arkadaşları, 2-arilimino-3-(2-benzoil-4-kloro / nitrofenil)-4-tiyazolidonları hazırlayıp antikonvülsan aktivitelerini incelemişler, ancak dikkate değer bir etki saptamamışlardır (226).



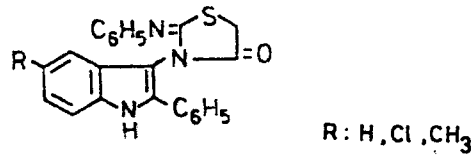
Lebyak ve Vladzimirskaya, 2,4,6-triamino-1,3,5-triazin ve allil isotiyosyanattan kazandıkları tiyoüre türevini monokloroasetik asitle reaksiyona sokarak 2-(2,4-diamino-1,3,5-triazin-6-il)imino-3-allil-4-tiyazolidonu elde etmişler, aromatik aldehydlerle 5-ariliden türevlerine geçmişlerdir.



Benzer şekilde bis tiyazolidonları da hazırlamışlardır. Sentezledikleri maddelerin antimikrobiyal ve fungusidal aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (227).

1988 Yılında Hiremath ve arkadaşları, 2-fenil-3-amino-5-nonsübstitüe / sübstitüe indolü fenil isotiyosyanata katarak hazırladıkları tiyoüre türevlerini

kloroasetik asitle siklize ederek 4-tiyazolidonları elde etmişler, E.coli ve S. aureus'a karşı antibakteriyel aktivite saptamışlardır (228).

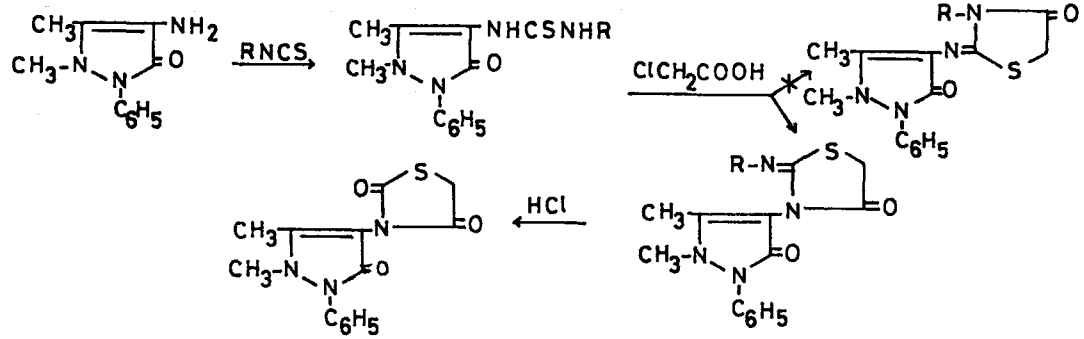


Garnaik ve Behera, N-aril-N'-(tetra-O-asetil-β-D-glukopiranosil)tiyoüreleri kloroasetik asitle susuz etanolü ortamda susuz sodyum asetat karşısında siklizasyona sokarak elde ettikleri farklı iki yapıdaki tiyazolidonların E. coli ve S. aureus'a karşı antibakteriyel ve T.mentagraphytes ve A.niger'e karşı antifungal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



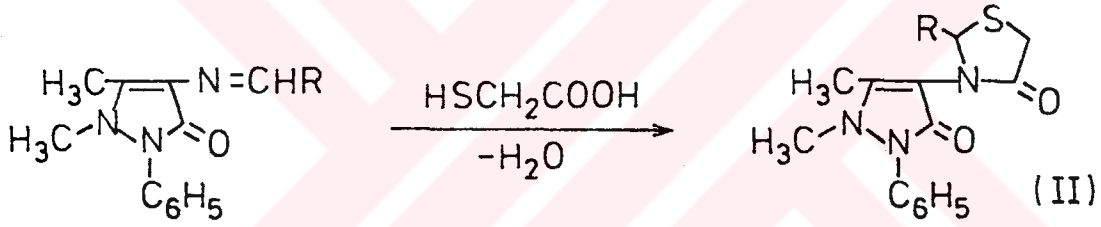
İzomerlerin varlığı İTK analiziyle saptanmış ve izomerlerden birinin 2-fenilimino-N-sübstitüe-4-tiyazolidon yapısında olduğu, etanolü hidroklorik asitle hidroliz sonucunda anilin tanısıyla kanıtlanmıştır (229).

1989 Yılında Moustafa ve arkadaşları, hazırladıkları N-(4-antipiril)-N'-sübstitüe tiyoürelerin kloroasetik asitle asetik asitli ortamda susuz sodyum asetat karşısında kondensasyonundan İTK'de tek ürün olarak görülen 3-(4-antipiril)-2-sübstitüeimino-4-tiyazolidonları elde ettiklerini, yapıyı kanıtlamak için etanolü hidroklorik asitle yaptıkları hidroliz ürününün hep aynı olmasıyla, elementel analizi ve <sup>1</sup>H-NMR spektral verileriyle bu kaniya vardıklarını belirtmişlerdir.



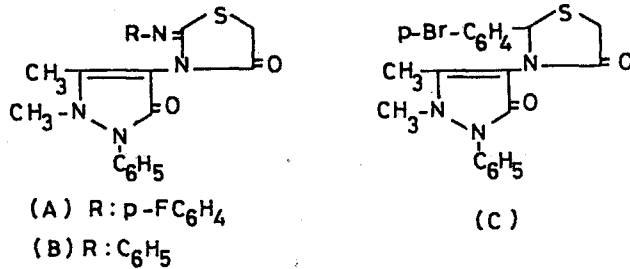
R : C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, p-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, sikloheksil, 1-naftil

Aynı çalışmada araştırmacılar 4-(arilidenamino)antipirin ve merkaptoasetik asitten siklizasyonla 2-aril-3-(4-antipiril)-4-tiyazolidonları da kazanmışlardır.

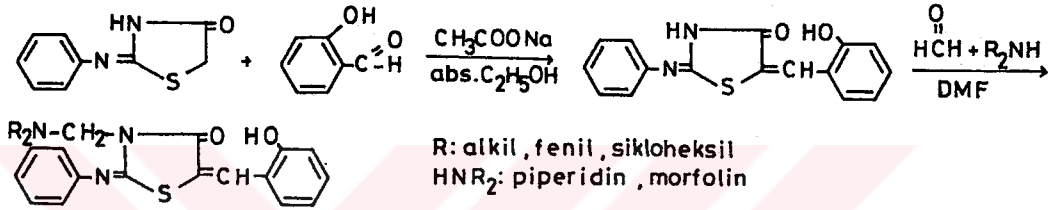


R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, m-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, o,p-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, m-OH(p-CH<sub>3</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-tienil

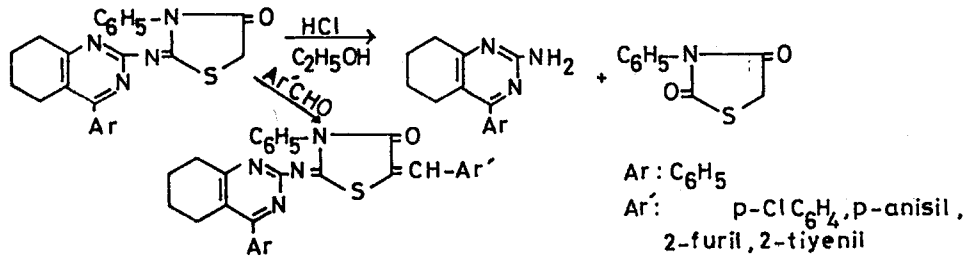
Farelerde analjezik aktivite araştırması yapmak üzere seçtikleri maddelerden ikisinin (A,C) önemli derecede, birinin (B) orta derecede analjezik etki gösterdiği bildirilmiştir (230).



Gaikwad ve Shah, 2-fenilimino-4- tiyazolidonun salisilaldehidle absölü etanol içinde susuz sodyum asetat karşısında verdiği 5-salisal türevinin, bir sekonder amin ve formalin ile dimetilformamid içinde Mannich bazını oluşturmuşlar ve farelerde pentetrazol ile oluşturulan nöbetlerde antikonvulsan etkilerini araştırmışlardır. Dimetilamin ile oluşturulan türevin antikonvulsan aktivitesinin yüksek olduğunu (100 mg/kg), diğerlerinin düşük aktiviteli ya da aktivitesiz olduğunu belirlemişlerdir (231).

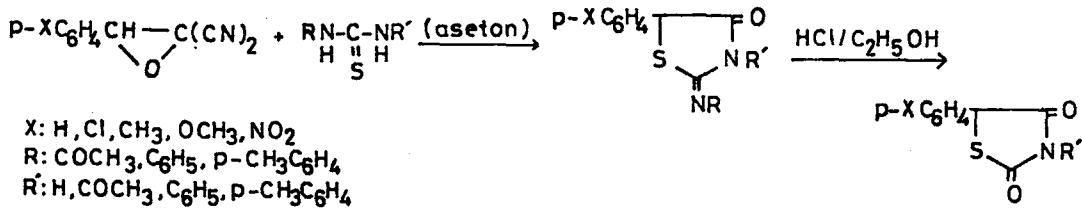


1990 Yılında Mishra ve arkadaşları, 2-amino-4-arilsiklohekza [1,2-d] pirimidini fenilisotiyosyanata katarak hazırladıkları asimetrik tiyoüreleri kloroasetik asid ile siklize ederek 4-tiyazolidon türevlerini elde etmişlerdir. Yapılarını aydınlatmak için, alkollü hidroklorik asidle hidroliz yapmışlar, bütün maddelerde 3-fenil-2,4-tiyazolidindionu ve bunlara karşı gelen aminleri kazanmalarına dayanarak maddelerini 2-(4-arilsiklohekza [1,2-d] pirimidin-2-il)imino-3-fenil-4-tiyazolidon kimyasal adı ile adlandırmışlardır. Ayrıca 5-ariliden türevlerini de hazırlamışlardır.

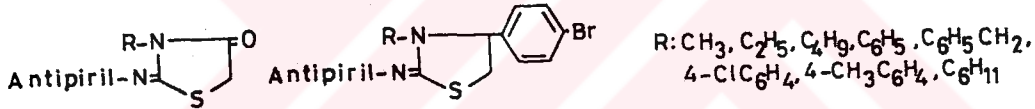


5-de sübtitüe olmayan türevlerin IR spektrumlarında 1700 cm<sup>-1</sup> civarında C=O, 5-ariliden türevlerde ise 1670 cm<sup>-1</sup> civarında C=O bandını ve 1600 cm<sup>-1</sup> civarında C=N bandlarını gözlemişlerdir (232).

Le Maréchal ve arkadaşları, disiyan epoksidleri N-sübstitüe veya N,N'-disübstitüe tiyoürelerle reaksiyona sokarak 2-iminotiyazolidonları elde etmişler, yapılarını kimyasal (hidroliz) ve spektral yöntemlerle (IR,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  -NMR, Mass) aydınlatmışlar, elementel analizleriyle de formüllerini doğrulamışlardır (233).

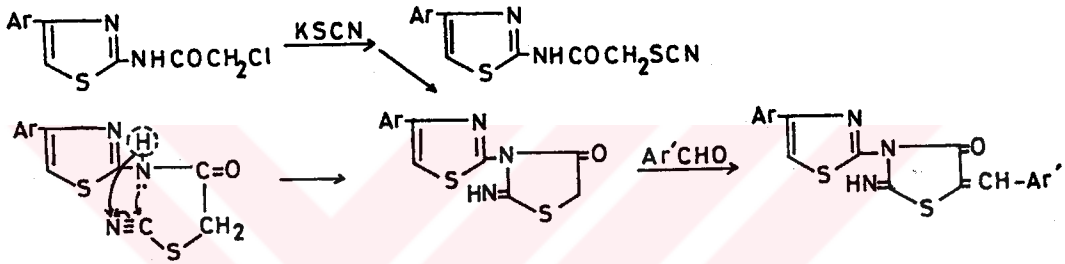


1991 Yılında Al-Rashood ve Bayomi, 4- aminoantipirini çeşitli alkil / arilisiyanatlara katarak elde ettikleri asimetrik tiyoüreleri ya kloroasetik asitle ya da p, ω-dibromoasetofenonla siklizasyona sokmuşlar, 4-(oksotiyazolidinil) ve 4-tiyazolinil-2,3-dimetil-1-fenil-5-pirazolonları elde etmişlerdir (234).

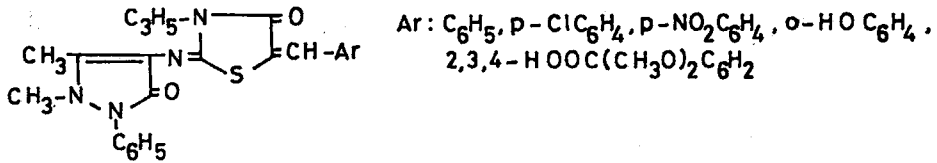


Lakhan ve Singh, 2-amino-4-ariltiyazollerini kloroasetil klorür ile muamele ederek elde ettikleri 2-kloroasetamido-4-ariltiyazollerin potasyum tiyosiyanat ile siklizasyonundan 2-imino-3-(4-ariltiyazol-2-il)-4-tiyazolidinonları kazanmışlardır. Aynı koşullarda çalıştıkları halde 2-kloroasetamido-4-(2,4-dimetoksifenil)tiyazolün potasyum tiyosiyanatla siklize olmadığını ve 2-(tiyosiyanato)asetamido-4-(2,4-dimetoksifenil)tiyazolün oluştuğunu ve verimin % 70 dolayında olduğunu belirtmişlerdir. Isıtma süresini 3 saatten 6 saate çıkardıkları, ya da reaksiyon ısısını kaynar aseton yerine (k.n. 56°C), kaynar 3-pentanon (k.n. 102°C) kullanmak suretiyle arttırdıkları halde hep aynı maddeyi elde ettiklerini (e.d. 149°-150°C) ve bu maddeyi ancak polaritesi yüksek apolar bir çözücü olan DMF içinde 150°-160°C de 4 saat ısıtmak suretiyle, buna karşı gelen 4-tiyazolidinona siklize ettiklerini kaydetmişlerdir. Araştırmacılar böylece siklizasyona

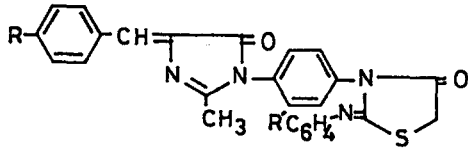
geçişteki ara maddeyi belirlemişlerdir. IR spektral verilerinde ara maddenin  $1720 \text{ cm}^{-1}$  deki karbonil gerilme bandının, siklize olmuş maddede de  $1720 \text{ cm}^{-1}$  de çıktığını, ancak N-H gerilme bandının  $3230 \text{ cm}^{-1}$  den  $3400 \text{ cm}^{-1}$  e kaydığını gözlemişlerdir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında halka kapandıktan sonra imin (=N-H) protonunun  $9.62 \text{ ppm}$  dolayında çıktığını bildirmişlerdir. 5-Ariliden türevlerini de hazırlamışlardır. Tüm maddelerin fungisidal aktivitelerini incelemiş ve seçilen standartlardan daha aktif olduğunu saptamışlardır (235).



Vladimirskaya ve arkadaşları, aromatik aldehydlerin 1-allyl-3-(4-antipiril)tiyoüre ve kloroasetik asitle siklokondensasyonunu yapmışlar ve bunların bakterisidal ve fungisidal aktiviteye sahip olduğunu saptamışlardır (236).



1992 Yılında Amir ve Singh, MAO inhibitörü, MSS depresanı ve antikonvülsan özelliklere sahip olacağını umdukları bir seri 1-p-(2-arilimino-4-tiyazolidon-3-il)fenil-2-metil-4-ariliden-5-imidazolonların sentezini yapmışlar ve MAO ve antikonvülsan aktivitelerini incelemişlerdir. Sonuçlar birkaç maddenin MSS depresanı olduğunu, çoğunun pentetrazol ile oluşturulan konvülsiyonlara karşı % 10-20 koruyucu olarak antikonvülsan aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Son konsantrasyonların  $1 \times 10^{-3} \text{ mol / lt}$  de, sıçan beyni monoamin oksidazının % 20.6-60.2 inhibisyonuna neden olduğunu saptamışlardır (237).



R: H, Cl, OCH<sub>3</sub>  
R: H, 2-, 4-CH<sub>3</sub>, 3-, 4-Cl

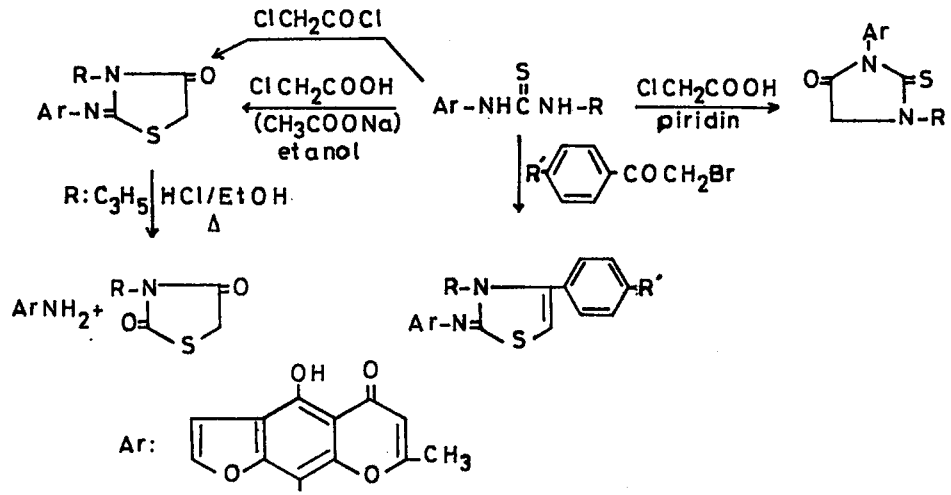
Girges ve Hanna, 2-(fenazon-4-il)imino-3-fenil-4-tiyazolidonun ariliden türevlerini hidrazin ya da fenilhidrazin ile pirazolotiyazolidin vermek üzere siklize etmişlerdir.



Bu maddelerin bakterisid olmadığını fakat dikkate değer derecede antitümör aktiviteli olduğunu bildirmişlerdir (238).

1993 Yılında Ragab ve arkadaşları, N<sup>1</sup>-sübstitüe-N<sup>2</sup>-(4-hidroksi-7-metil-5H-furo[3,2-g][1] benzopiran-5-on-9-il) tiyoürelere ile monokloroasetik asidi susuz sodyum asetat karşısında absolü etanollü veya glasiyel asetik asidli ortamda reaksiyona sokarak ya da tiyoüre türevlerini kloroform içinde kloroasetil klorür ile etkileştirerek 2-[(4-hidroksi-7-metil-5H-furo[3,2-g][1]benzopiran-5-on-9-il)imino-3-sübstitüe tiyazolidin-4-on'ları elde etmişlerdir. Bu araştırmacılar aynı tiyoüre türevlerini, kloroasetik asid ile piridinli ortamda reaksiyona sokarak 2-tiyoimidazolidin-4-onları, ω-bromoasetofenon türevleri ile sodyum asetat karşısında absolü etanollü ortamda etkileştirerek de tiyazolinleri hazırlamışlardır. Maddelerin elementel analiz ve IR, <sup>1</sup>H-NMR spektral verileriyle yapılarını aydınlatmışlardır. Bir tiyazolidin-4-on türevinin etanollü hidroklorik asidde hidrolizinden arilamin yanısıra 3-allyl-2,4-tiyazolidindionu kazanmışlardır.





Bu araştırcılar seçtikleri yeni maddelerin, fenobarbital standardı ile karşılaştırmalı olarak antikonvülsan etkilerini araştırmışlar, pentetrazol ile oluşturulan nöbetlerde fenobarbitalden daha az olmakla beraber, antikonvülsan aktiviteye sahip olduğunu saptamışlardır (239).

# DENEYSEL BÖLÜM

## 1. ARAÇ VE GEREÇLER

### 1.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Benzaldehid (Merck-Schuchardt )  
p-Metoksibenzaldehid (Merck-Schuchardt )  
p-Klorobenzaldehid (Merck-Schuchardt )  
p-Bromobenzaldehid (Merck-Schuchardt )  
p-Fluorobenzaldehid (Merck-Schuchardt )  
p-Tolualdehid (Merck-Schuchardt )  
Semikarbazid Hidroklorür (Merck-Schuchardt )  
Brom (Merck-Schuchardt )  
 $\alpha$  -Kloro- $\alpha$  -fenilasetil klorür (Merck-Schuchardt )  
 $\alpha$ -Bromopropiyonil bromür (Merck-Schuchardt )  
Amonyum tiyosiyanat (Merck-Schuchardt )

### 1.2. KULLANILAN ELEKTRONİK AYGITLAR

Ultraviyole Spektrofotometre	Shimadzu Model UV 2100S
Infrared Spektrofotometre	Perkin Elmer Model 1600 FTIR
Nükleer Magnetik Resonans Spektrofotometre*	Bruker AC 200
Kütle Spektrofotometre*	VG Zab Spec (70 eV)

Elementel Analiz Aygıtı\*

Carlo Erba 1106

Erime Derecesi Aleti\*\*

Büchi-Flawil / Schweiz

## 2. KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR

Sentez reaksiyonlarının yürüyüşü ve elde edilen maddelerin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile, adsorban olarak 0.3 mm kalınlığında silikajel HF<sub>254</sub> kaplanmış plaklar ve aşağıdaki çözücü sistemleri kullanılarak kontrol edilmiştir.

S<sub>1</sub>: Benzen:Aseton (10:90)

S<sub>2</sub>: Benzen:Aseton (30:70)

Sürüklenme Koşulları: Kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan sonra oda temperaturünde yirmidört saat bekletilerek ortamın doymuşluğu sağlanmıştır. Kromatografi plaklarına sentez ürünlerimizin ve bunların hazırlanmasında kullanılan ilkel maddelerin etanoldeki seyreltik çözeltileri uygulanmıştır. 17°-18° C de sürüklenme sağlanıp R<sub>f</sub> değerleri saptanmıştır.

Lekelerin Belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünleri ve hareket maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde dalgaboyu 254 nm olan UV ışıktan yararlanılmış, maddeler mor lekeler halinde saptanmıştır.

\*Maddelerimizin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları, Kütle spektrumları TÜBİTAK-MAE de alınmış, elementel analizleri yine aynı yerde yapılmıştır.

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

### **3. YÖNTEMLER**

#### **3.1. AROMATİK ALDEHİD SEMİKARBAZONLARININ GENEL ELDE EDİLİŞİ**

0.05 Mol semikarbazid hidroklorür ile 0.1 mol kristalize sodyum asetat 50 ml suda çözündürülüp üzerine 0.05 mol aromatik aldehydin etanoldeki çözeltisi ilave edilir, karışım birkaç dakika karıştırılıp, dinlenmeye bırakıldığında oluşan çökelti 1-2 kez etanolden billurlandırılır (2).

##### **3.1.1. Benzaldehid Semikarbazonu**

5.3 g (5.096 ml) (0.05 mol) benzaldehid ve 5.575 g (0.05 mol) semikarbazid hidroklorürden genel yöntemle göre hazırlanır.

Beyaz renkli , billuri madde. e.d. 216 - 8°C.

##### **3.1.2. p-Metoksibenzaldehid Semikarbazonu**

6.8 g (6.07 ml) (0.05 mol) p-metoksibenzaldehid ile 5.575 g (0.05 mol) semikarbazid hidroklorürden genel yöntemle göre hazırlanır.

Beyaz renkli, billuri madde. e.d. 169-72°C.

##### **3.1.3. p-Klorobenzaldehid Semikarbazonu**

7.025 g (0.05 mol) p-klorobenzaldehid ile 5.575 g (0.05 mol) semikarbazid hidroklorürden genel yöntemle göre hazırlanır.

Beyaz renkli, billuri madde. e.d. 227-32°C.

#### 3.1.4. p-Bromobenzaldehid Semikarbazonu

9.25 g (0.05 mol) p-bromobenzaldehid ile 5.575 g (0.05 mol) semikarbazid hidroklorürden genel yöntemle göre hazırlanır.

Beyaz renkli, billuri madde. e.d. 238-41° C.

#### 3.1.5. p-Fluorobenzaldehid Semikarbazonu

6.2 g (5.36 ml) (0.05 mol) p-fluorobenzaldehid ile 5.575 g (0.05 mol) semikarbazid hidroklorürden genel yöntemle göre hazırlanır.

Beyaz renkli, billuri madde. e.d. 221-5° C.

#### 3.1.6. p-Tolualdehid Semikarbazonu

6 g (5.88 ml)(0.05 mol) p-tolualdehid ile 5.575 g (0.05 mol) semikarbazid hidroklorürden genel yöntemle göre hazırlanır.

Beyaz renkli, billuri madde. e.d. 217-21° C.

### 3.2. 2-AMİNO- 5-ARİL-1,3,4-OKSADİAZOLLERİN GENEL ELDE EDİLİŞİ

120 ml glasiyel asetik asid içindeki 0.1 mol aromatik aldehid semikarbazonu ve 32.8 g susuz sodyum asetat süspansiyonu bir yandan karıştırılırken; üzerine 5.7 ml bromun 20 ml glasiyel asetik asid içindeki çözeltisi damla damla ilave edilir. Karışım bir saat oda temperaturünde karıştırıldıktan sonra 1.5 litre buzlu suya dökülür. Beyaz renkli çökelti alınır, asidden kurtarıncaya kadar yıkanır, etanolden 2-3 kez billurlandırılır (66).

### 3.2.1. 2-Amino- 5-Fenil-1,3,4-Oksadiazol

16.3 g (0.1 mol) benzaldehid semikarbazonundan hareketle genel yöntemle hazırlanır.

Beyaz renkli, billuri madde. e.d. 244-5°C. (96)

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.74; Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.42.

#### Spektral Bulgular:

UV (EtOH)  $\lambda_{maks.}$ (nm): 279 ( $\epsilon$ :16300) (34), 278 (4.18), 233 (3.24) (50).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$ (cm<sup>-1</sup>): 3115 (Arom. =CH g.t.), 1652 (C=N), 1597, 1489, 1446 (Arom. C=C), 1024, 966 (C-O-C), 737, 686 (monosübs.)

### 3.2.2. 2-Amino- 5-(p-Metoksifenil)-1,3,4-Oksadiazol

19.3 g (0.1 mol) p-metoksibenzaldehid semikarbazonundan hareketle genel yöntemle hazırlanır.

Beyaz renkli, billuri madde. E.d.230-3°C.

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.77; Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.32.

#### Spektral Bulgular:

UV (EtOH)  $\lambda_{maks.}$ (nm): 285 (4.29), 237 (3.34) (50).

IR (KBr) $\nu_{maks.}$ (cm<sup>-1</sup>): 3295 (N-H), 3131 (Arom. =CH g.t.), 2839 (Arom. OCH<sub>3</sub>), 1655 (C=N), 1606, 1583, 1504,1442 (Arom. C=C), 1021, 962 (C-O-C), 803 (disübs.)

### 3.2.3. 2-Amino- 5-(p-Klorofenil)-1,3,4-Oksadiazol

19.75 g (0.1 mol) p-klorobenzaldehid semikarbazonundan hareketle genel yöntemle hazırlanır.

Beyaz renkli, billuri madde. E.d.240-4°C.

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.71; Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.40.

**Spektral Bulgular:**

UV (EtOH)  $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm): 283 ( $\epsilon$ :17264).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3322, 3302, 3310 (N-H), 1650 (C=N), 1595, 1580 ve 1490 (C=C) (94).

**3.2.4. 2-Amino- 5-(p-Bromofenil)-1,3,4-Oksadiazol**

24.2 g (0.1 mol) p-bromobenzaldehid semikarbazonundan hareketle genel yonteme gore hazirlanir.

Beyaz renkli, billuri madde. e.d. 238-42° C.

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.57; Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.46.

**Spektral Bulgular:**

UV (EtOH)  $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm): 285 ( $\epsilon$ :16124).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3284 (N-H), 3107 (Arom. =CH g.t.), 1658 (C=N), 1591, 1479 (Arom. C=C), 1071 (Arom. Br), 1040, 1005 (C-O-C), 828 (disübs.)

**3.2.5. 2-Amino- 5-(p-Fluorofenil)-1,3,4-Oksadiazol**

18.1 g (0.1 mol) p-fluorobenzaldehid semikarbazonundan hareketle genel yonteme gore hazirlanir.

Beyaz renkli, billuri madde. e.d.250-2°C(80).

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.88; Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.40.

**Spektral Bulgular:**

UV (EtOH)  $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm): 276 ( $\epsilon$ :15860).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 3100, 1655, 1590, 1498, 1230, 1038, 846 (80).

### 3.2.6. . 2-Amino- 5-(pTolil)-1,3,4-Oksadiazol

17.7 g (0.1 mol) p-tolualdehid semikarbazonundan hareketle genel yöntemle göre hazırlanır.

Beyaz renkli, billuri madde. e.d. 275-80° C.

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.45; Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.40.

**Spektral Bulgular:**

UV (EtOH)  $\lambda_{maks.}$  (nm): 277( $\epsilon$ :13109).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$ ( $cm^{-1}$ ): 3266 (N-H), 3090 (Arom. =CH g.t.), 2786 (Arom. CH<sub>3</sub>), 1658(C=N), 1606, 1582, 1503 (Arom. C=C), 1032, 968 (C-O-C), 823 (disübs.).

### 3.3. 5-ARİL-2-[( $\alpha$ -KLOORO- $\alpha$ -FENİLASETİL) veya ( $\alpha$ -BROMOPROPİYONİL)-AMİNO]-1,3,4-OKSADİAZOLLERİN (Ia-XIIa) GENEL ELDE EDİLİŞİ (240)

4 ml benzen ve 1 ml kuru piridin içindeki 0.01 mol 5-(süstitüefenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol üzerine 3 ml benzen içindeki 0.01 mol (1.70 ml)  $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil klorür (veya 0.01 mol (1.06 ml)  $\alpha$ -bromopropiyonil bromür) çözeltisi ilave edilip 20-30°C de bir saat karıştırılır. Elde edilen ham ürün asidliği giderilene kadar suyla yıkanır. Etanolden 2-3 kez billurlandırılarak temizlenir.

### 3.4. 5-FENİL / METİL-2-[(5-ARİL-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İL)İMİNO]-4-TİYAZOLİDONLARIN (It-XIIIt) GENEL ELDE EDİLİŞLERİ (225)

0.05 mol 5-(süstitüefenil)-2-[N-( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil) veya ( $\alpha$ -bromopropiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazol ile 0.1 mol (7.6 g) amonyum tiyosiyanatın 50ml % 96 lik etanol içindeki çözeltisi geri çeviren soğutucu altında bir saat su



banyosu üzerinde ısıtılır. Bir gece bekletilip, süzülür. Etanolden 2-3 kez billurlandırılır.

### **3.5. MADDE VI t DE ASİD HİDROLİZ**

0.02 mol madde 15 ml % 12.5 luk hidroklorik asid ile manto üzerinde, geri çeviren soğutucu altında 10 saat ısıtılır. Oluşan katı kısım etanolden billurlandırılır.

### **3.6. MADDE IX t DE ASETİLLEME**

0.0025 mol madde 10 ml asetik anhidrid ile hava soğutucusu takılı olarak 15 dakika açık alevde ısıtılır. Oluşan yağimsı madde petrol eteriyle birkaç kez yıkanarak katılaştırılır. Etanolle yıkanarak temizlenir.

### **3.7. MADDE It NİN FARKLI BİR YÖNTEMLE ELDE EDİLİŞİ**

Bu yöntemle önce 5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-iltiyöüre, bundan hareketle de madde It sentez edildi.

#### **3.7.1 5-Fenil-1,3,4-Oksadiazol-2-iltiyöürenin elde edilişi (241)**

0.01 mol (1.61 g) 5-fenil-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 0.01 mol (0.76 g) amonyum tiyosiyanat 10 ml derişik hidroklorik asid ve 200 ml distile su ile 3 saat geri çeviren soğutucu altında mantoda ısıtılır, oluşan katı kısım süzülerek alınır, etanolden billurlandırılır (Verim % 42.5). e.d.114-6°C.

### 3.7.2. 5-Metil-2- [( 5-Fenil-1,3,4-Oksadiazol-2-il) imino] -4-Tiyazolidonun Elde Edilişı (242)

N-(5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyoürenin 0.01 molü (2.2 g ), 0.01 mol ( 1.30 ml) etil  $\alpha$ -bromopropiyonat ile 0.04 mol (3.28 g ) anhidr sodyum asetat ve 40 ml absölü etanol iki saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır, karışım soğuktan sonra süzülür, etanolden billurlandırılmaya çalışılır. Ancak bu şekilde temiz madde kazanılamamıştır.

## 4. 5-ARİL-2-[( $\alpha$ -KLOORO- $\alpha$ -FENİLASETİL) veya ( $\alpha$ -BROMOPROPİYONİL)AMİNO]-1,3,4-OKSADİAZOLLER VE ÖZELLİKLERİ

### 4.1. 5-FENİL-2-[( $\alpha$ -KLOORO- $\alpha$ -FENİLASETİL)AMİNO]-1,3,4-OKSADİAZOL (MADDE Ia)

1.61 g (0.01 mol) 5-fenil-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 1.89 g (1.70 ml)(0.01 mol)  $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil klorürden genel yöntemle göre elde edilir .(Verim % 51,2).

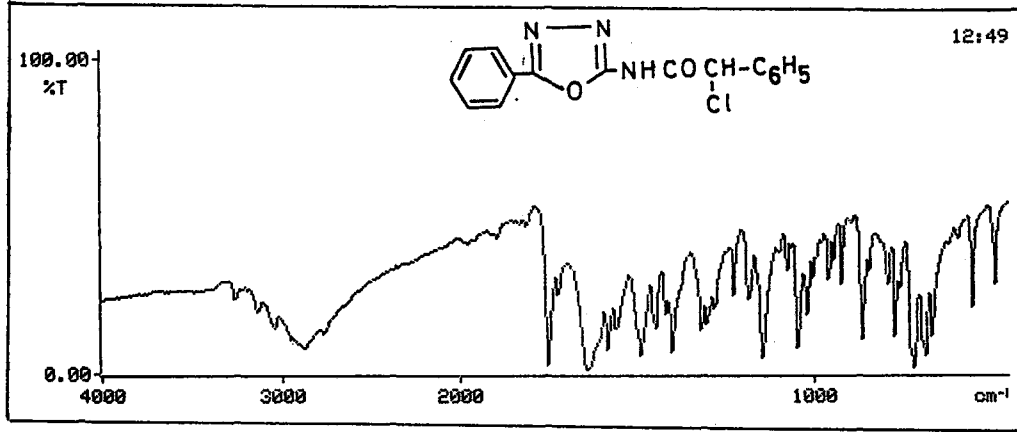
Beyaz renkli, billuri madde. e.d.200-4° C. Etanolde sıcakta çözünür; metanolde, kloroformda, eterde, suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.94 ( 5-fenil-2-amino-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.74).

#### Spektral Bulgular:

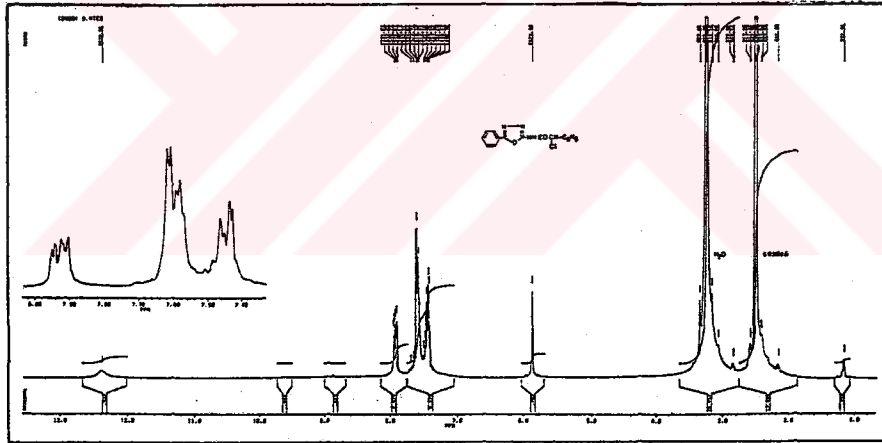
UV (EtOH) $\lambda_{maks}$  (nm):281 ( $\epsilon$  :17256);203 ( $\epsilon$ :23503) (100 ml de 1.10 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>):3264 (amid N-H g.t.), 3040 (arom. =CH g.t.), 1753 (C=O) (amid I bandı),1640 (C=N),1585,1490,1456 (arom.C=C),1560 (N-H e.t.,C-N g.t.) (amid II bandı), 1420 (COCH), 1281 (N-H e.t.,C-N g.t.) (amid III bandı),1021, 960 (oksadiazol C-O-C), 789 (alif.C-X g.t.), 719, 696 (monosübs.)



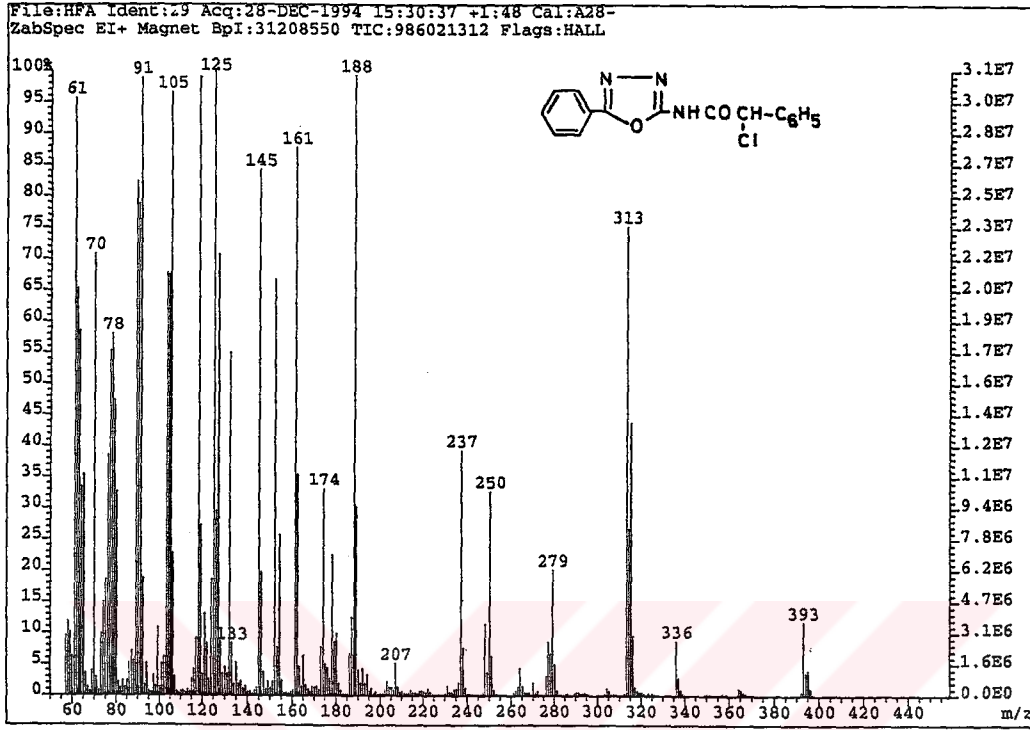
Şekil 1-Madde la nın IR Spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) (DMSO- $d_6$  / TMS)  $\delta$  ppm: 5.87 (s,1H,CO-CH), 7.43-7.51 (m,3H,oksadiazole bağlı fenil $C_{3,4,5}$ -H), 7.58-7.70 (m,5H,fenil protonları), 7.90-7.94 (m,2H,oksadiazole bağlı fenil  $C_{2,6}$  -H), 12.39 (s,1H,NH).



Şekil 2-Madde la nın  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI 70 eV)  $m/z$  (% bağlı bolluk): 315 ( $M+2$ ) $^+$  (44), 313 ( $M$ ) $^+$  (75), 279 (20),250 (33), 239 (2), 237 (39), 188 (99), 174 (33), 161 (88), 154 (26), 152 (67), 145 (84), 127 (71), 125 (100) (temel pik), 118 (98), 117 (9), 105 (96), 103 (68), 91 (98), 90 (79), 89 (82), 78 (58), 77 (55), 70 (70), 61 (96), 57 (9).



Şekil 3-Madde Ia'nın Kütle Spektrumu

Analiz:  $C_{16}H_{12}ClN_3O_2$  için hesaplanan: C,61.25; H,3.85; N,13.39.

Bulunan: C,61.41; H,3.82; N,13.56.

#### 4.2. 5-FENİL-2-[( $\alpha$ -BROMOPROPİYONİL)AMİNO]-1,3,4-OKSADİAZOL (MADDE IIa)

1.61 g (0.01 mol) 5-fenil-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 2.16 g (1.06 ml) (0.01 mol)  $\alpha$ -bromopropiyonil bromürden genel yöntemle elde edilir (Verim % 58.10).

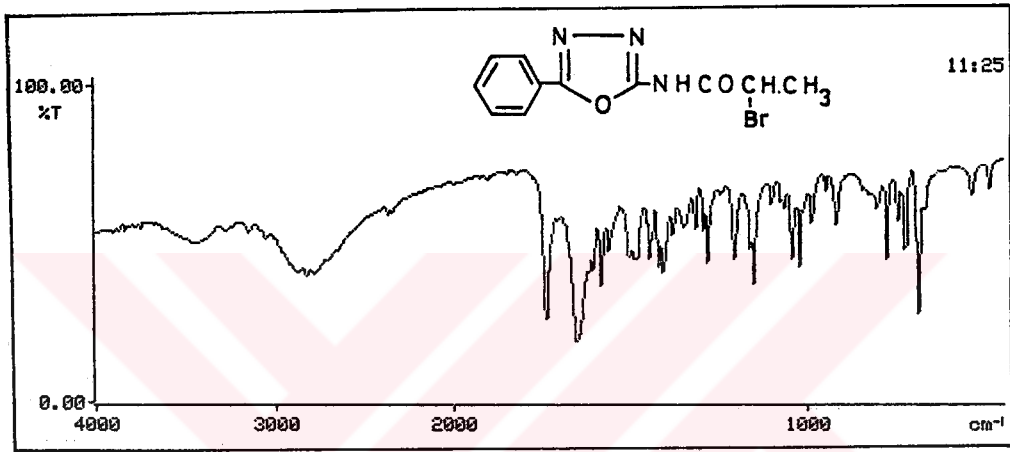
Beyaz renkli, ince billurlar halinde madde. e.d.189-90°C. Etanolde, metanolde, kloroformda sıcakta çözünür; eter ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.52 (5-fenil-2-amino-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.42).

#### Spektral Bulgular:

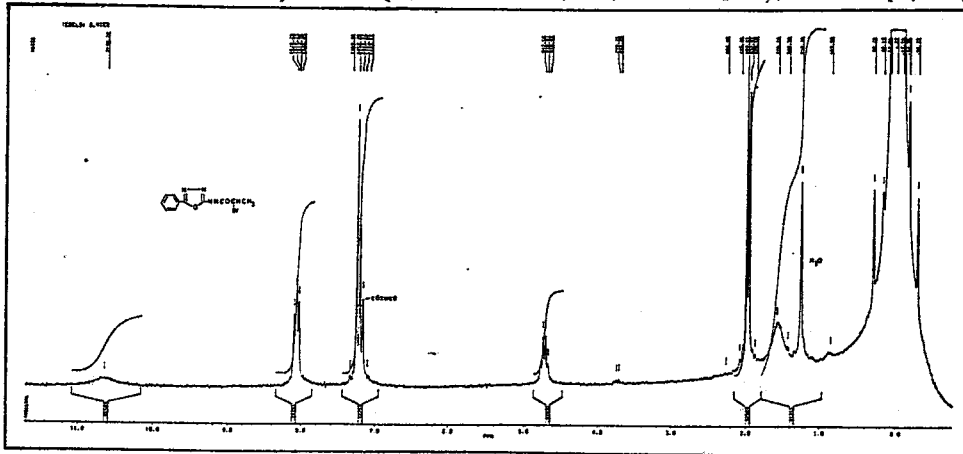
UV(EtOH) $\lambda_{maks}$  (nm): 276 ( $\epsilon$ :16233), 202( $\epsilon$ :14375)(100 ml de 1.10 g madde içeren etanolü çözelti).

IR(KBr) $v_{maks}$  (cm<sup>-1</sup>): 3454 (amid N-H g.t.), 3147 (arom. =CH g.t.), 2825 (C-CH<sub>3</sub> alif.C-H g.t.), 1738(C=O) (amid I bandı), 1652 (C=N), 1604, 1584, 1506, 1448 (arom.C=C ), 1560(N-H e.t., C-N g.t.) (amid II bandı); 1421 (COCH), 1284 (N-H e.t.,C-N g.t.) (amid III bandı), 1023, 988 (oksadiazol C-O-C), 725 (monosübs.), 689 (alif.C-X g.t.).



Şekil 4-Madde IIa nın IR Spektrumu

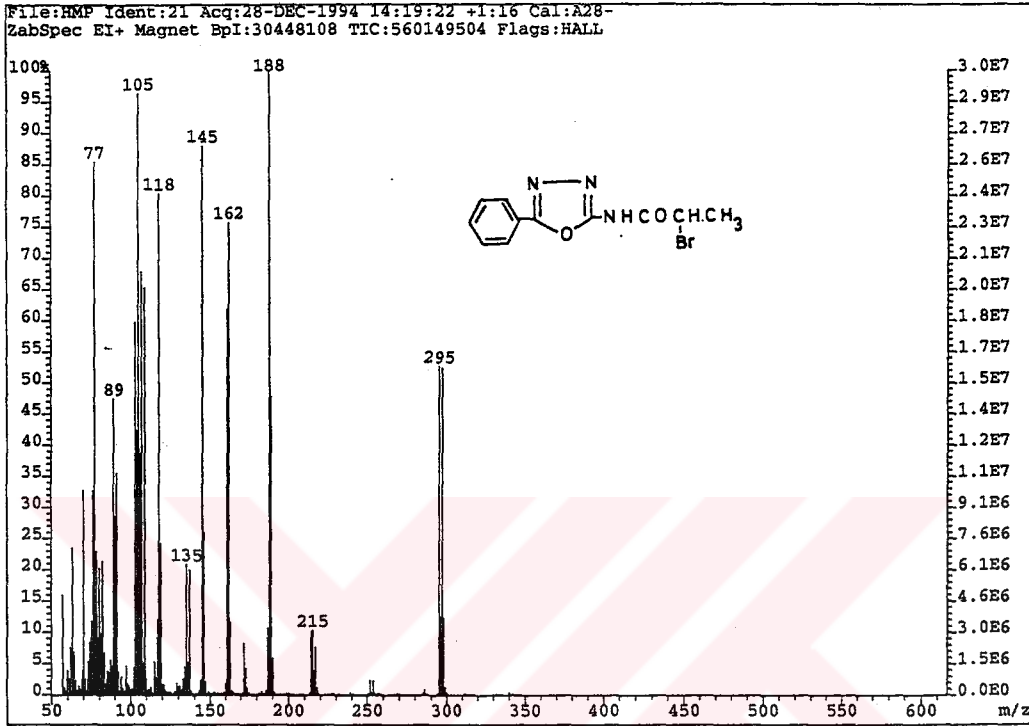
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (CDCl<sub>3</sub> / TMS)  $\delta$  ppm:1.98 (d, J=6.80 Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 4.72 (q, J=6.77Hz, 1H, CO-CH), 7.11-7.34 (m, 3H, fenil C<sub>3,4,5</sub>-H), 8.05 (d, J=7.44 Hz,1H, fenil C<sub>2</sub>-H), 8.08 (d, J=7.89Hz,1H, fenil C<sub>6</sub>-H), 10.64 (s,1H, NH).



Şekil 5-Madde IIa nın <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI 70 eV) m/z (% bağıl bolluk): 297 (M+2)<sup>+</sup> (52.5), 295 (M<sup>+</sup>) (53), 215 (10), 214 (10), 188 (100) (temel pik), 162 (76), 161 (62), 145 (88),

137 (20), 135 (21), 118 (80), 109 (65), 107 (67), 105 (96), 103 (60), 91 (36), 90 (28), 89 (47), 77 (86), 57 (16).



Şekil 6-Madde IIa'nın Kütle Spektrumu

Analiz: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 44.62; H, 3.40; N, 14.19. Bulunan: C, 44.82; H, 3.41; N, 14.33.

#### 4.3. 5-(p-METOKSİFENİL)-2-(α-KLORO-α-FENİLASETİL)AMİNO-1,3,4-OKSADİAZOL (MADDE IIIa)

1.91 g (0.01 mol) 5-(p-metoksifenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 1.89 g (1.70 ml) (0.01 mol) α-kloro-α-fenilasetil klorürden genel yöntemle elde edilir (Verim % 66.37).

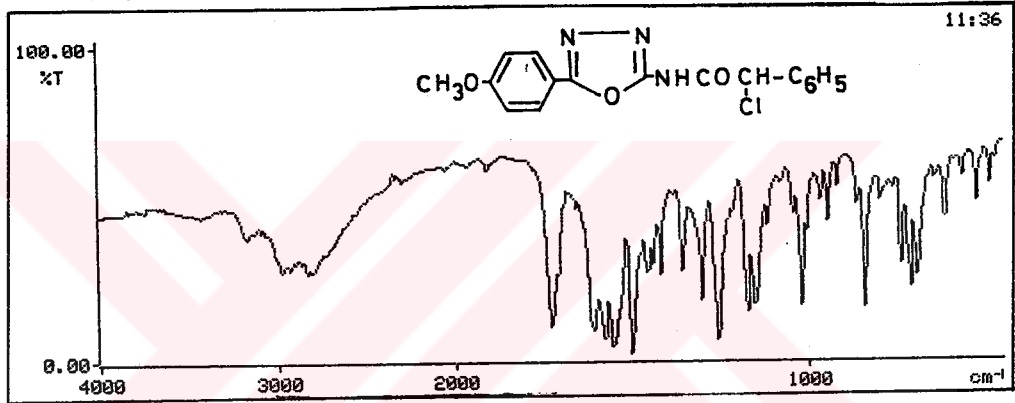
Beyaz renkli, parlak, plaklar halinde madde. e.d.150-1° C. Etanolde, metanolde, kloroformda sıcakta çözünür, eterde, suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.84 (5-(p-metoksifenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.77).

### Spektral Bulgular:

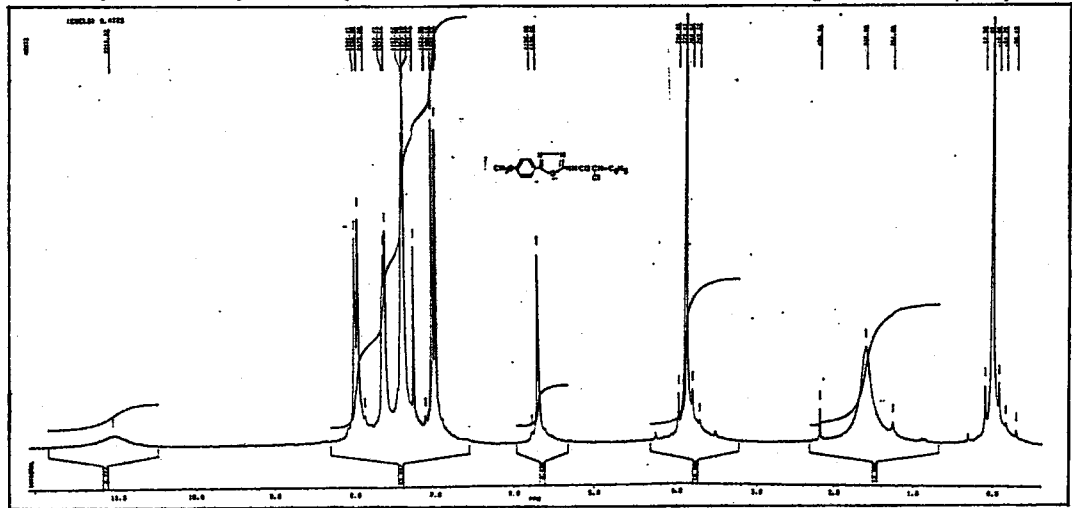
UV(EtOH) $\lambda_{maks.}(nm)$ :292 ( $\epsilon$ :23935), 203 ( $\epsilon$ :25349) (100 ml de 1.07 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR(KBr)  $\nu_{maks.}(cm^{-1})$ : 3436 (amid N-H g.t.), 3172 (arom.=CH g.t.), 2839 (O-CH<sub>3</sub>, C-H g.t.), 1725 (C=O) (amid I bandı), 1654 (C=N), 1606, 1575, 1503, 1456 (arom.C=C), 1554 (N-H e.t.,C-N g.t.) (amid II bandı), 1421 (CO-CH), 1260 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid III bandı),1021, 968 (oksadiazol C-O-C), 842 (disübs.), 797 (alif.C-X g.t.).



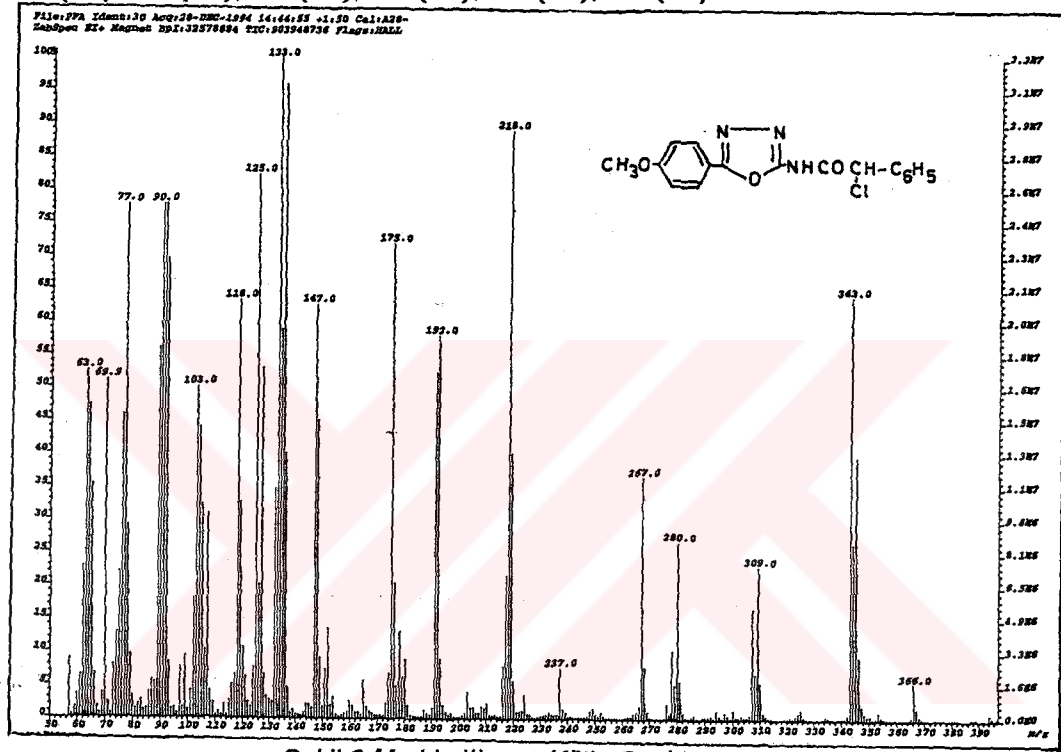
Şekil 7-Madde IIIa'nın IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (CDCl<sub>3</sub> / TMS)  $\delta$  ppm:3.89 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5.67(s, 1H, -CO-CH); 7.00 (d, J=8.77 Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.38-7.86 (m, 5H, fenil protonları), 7.97 (d, J=8.51Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil C<sub>2,6</sub>-H).



Şekil 8-Madde IIIa'nın <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI 70 eV) m/z: (% bağıl bolluk) : 345 (M+2)<sup>+</sup> (40), 343 (M<sup>+</sup>) (64), 309 (23), 280 (27), 269 (8), 267 (36), 237 (8), 218 (90), 192 (58), 191 (52), 175 (72), 154 (4), 152 (14), 148 (45), 147 (53), 145 (2), 135 (95), 133 (100) (temel pik), 127 (53), 125 (82), 118 (63), 107 (31), 105 (33), 103 (50), 91 (78), 90 (78), 89 (56), 78 (29), 77 (78), 70 (51), 63 (53), 57 (90).



Şekil 9-Madde IIIa'nın Kütle Spektrumu

Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan: C, 59.40; H, 4.10; N, 12.22.

Bulunan: C, 59.26; H, 4.02; N, 12.22.

#### 4.4. 5-(p-METOKSİFENİL)-2-[(α-BROMOPROPİYONİL)AMİNO]-1,3,4-OKSADİAZOL (MADDE IVa)

1.91 g (0.01 mol) 5-(p-metoksifenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 2.16 g (1.06 ml)(0.01 mol) α-bromopropiyonil bromürden genel yöntemle elde edilir.(Verim %58.89).

Beyaz, ince billurlar halinde madde. e.d.150-4° C. Etanolde, kloroformda, sıcakta, metanolde soğukta çözünür, eter ve suda çözünmez

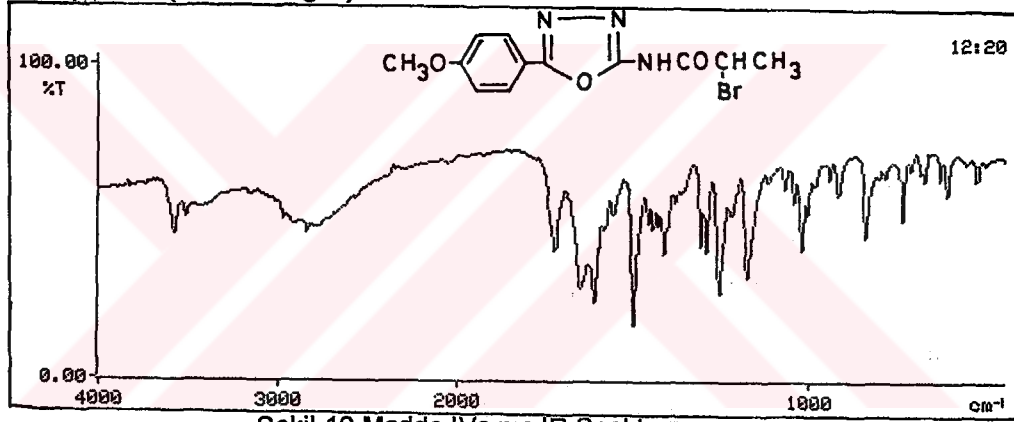


.Kromatografisi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.50 (5-(p-metoksifenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.32).

### Spektral Bulgular:

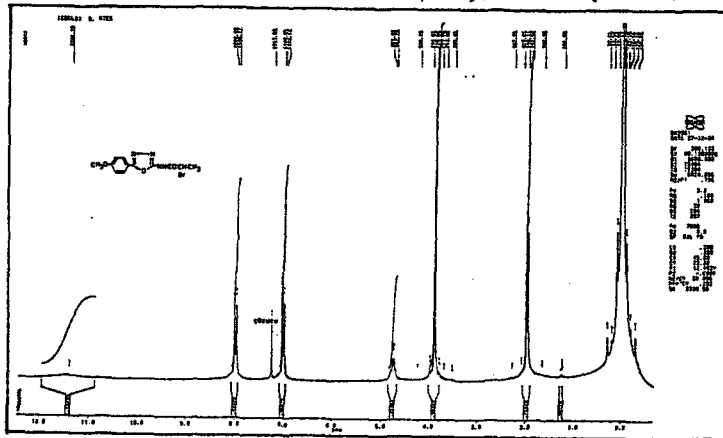
UV (EtOH) $\lambda_{maks.}$ (nm):291 ( $\epsilon$ :22248), 204 ( $\epsilon$ :15394) (100 ml de 1.04 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR(KBr) $\nu_{maks.}$ (cm<sup>-1</sup>): 3524 (amid N-H g.t.), 3100-3000 (arom. = CH g.t.), 2843 (O-CH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub> alif. C-H g.t.), 1723 (C=O) (amid I bandı), 1648 (C=N), 1611, 1582, 1502, 1459 (arom. =CH g.t.), 1559 (N-H e.t.,C-N g.t.) (amid II bandı), 1415 (COCH), 1258 (N-H e.t.,C-N g.t.) (amid III bandı), 1023, 986 (oksadiazol C-O-C), 844 (disübs.), 692 (alif. C-X g.t.).



Şekil 10-Madde IVa nın IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (CDCl<sub>3</sub> / TMS)  $\delta$  ppm: 1.98 (d, J=6.77 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.89 (s, 3H,-OCH<sub>3</sub>); 4.76 (q, J=6.69 Hz, 1H, CO-CH); 7.02 (d,J=8.9 Hz, 2H, fenil C<sub>3,5</sub>-H); 8.00 (d, J=8.8 Hz ,2H, fenil C<sub>2,6</sub>-H); 11.40 (s, 1H, NH).



Şekil 11-Madde IVa nın <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Analiz: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan: C,44.19; H,3.71; N,12.88.  
Bulunan: C,43.54; H,3.61; N,12.46.

#### 4.5. 5-(p-KLOROFENİL)-2-[( $\alpha$ -KLORO- $\alpha$ -FENİLASETİL)AMİNO]-1,3,4-OKSADİAZOL (MADDE Va)

1.955 g (0.01 mol) 5-(p-klorofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 1.89 g (1.70 ml) (0.01 mol)  $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil klorürden genel yöntemle göre elde edilir.(Verim %56.6).

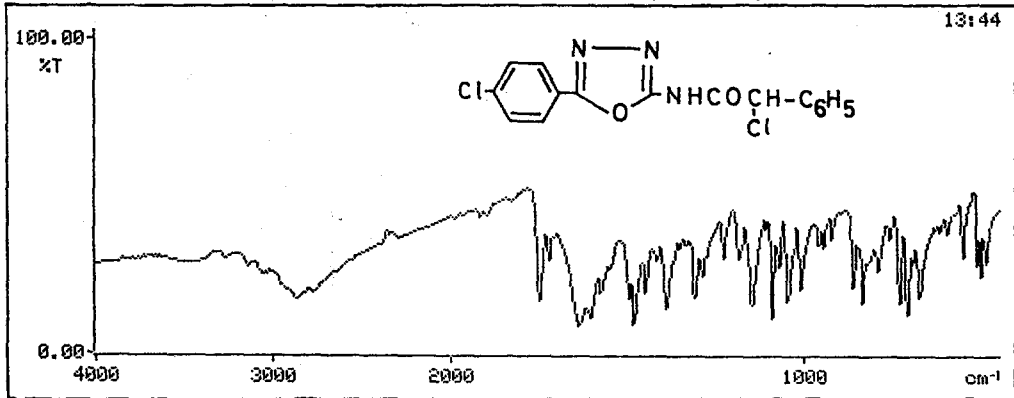
Turuncu renkli, parlak plaklar halinde madde. e.d. 243-5°C. Etanolde sıcakta çözünür, metanolde, kloroformda, eterde, suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.81 (5-(p-klorofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.71).

##### Spektral Bulgular:

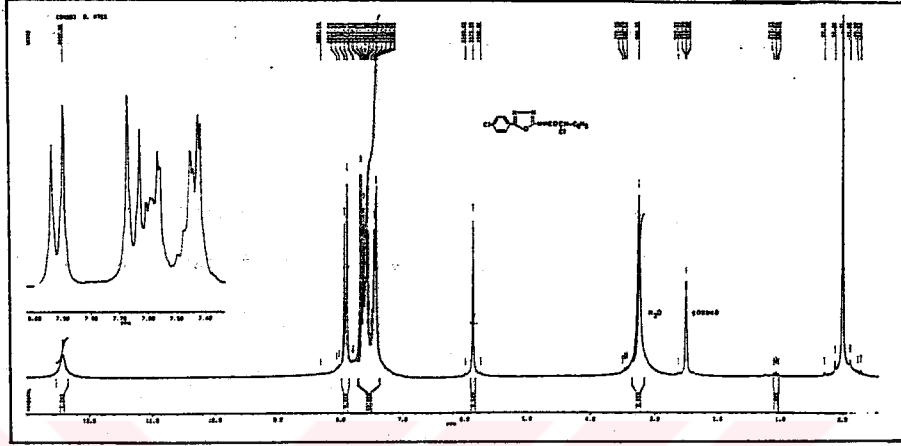
UV (EtOH)  $\lambda_{maks.}$ (nm): 298 (  $\epsilon$ :20474), 220 (  $\epsilon$ :21344), 202 (  $\epsilon$ :35272)  
(100 ml de 1.00 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$ (cm<sup>-1</sup>): 3480(amid N-H g.t.), 3058(arom. =CH g.t.), 1749 (C=O) (amid I bandı), 1636 (C=N), 1607,1576,1497,1454 (arom. C=C), 1576 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid II bandı),1420 (CO-CH), 1290 (N-H e.t.,C-N g.t.) (amid III bandı), 1093 (Ar-Cl), 1014, 960 (oksadiazol C-O-C), 838 (disübs.), 794 (alif. C-X g.t.).



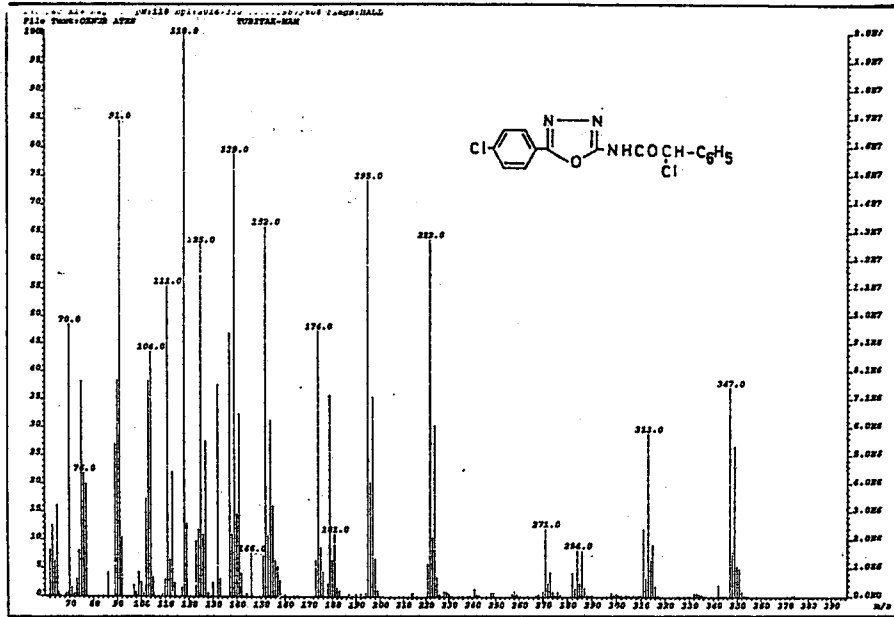
Şekil 12-Madde Va'nın IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6$  / TMS)  $\delta$  ppm: 5.86 (s, 1H,  $-\text{COCH}-$ ), 7.42-7.61 (m, 5H, fenil protonları), 7.65 (d,  $J=8.62$  Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ), 7.92 (d,  $J=8.41$  Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ), 12.43 (s, 1H, NH).



Şekil 13-Madde Va nın  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI 70 eV)  $m/z$  (% bağlı bolluk): 351 ( $\text{M}+2$ )<sup>+</sup> (7), 349 ( $\text{M}^+$ ) (27), 347 (37), 315 (9), 313 (29), 273 (4), 271 (12), 224 (31), 222 (64), 197 (35), 195 (74), 185 (11), 179 (36), 174 (47), 173 (6), 154 (31), 152 (66), 146 (7), 141 (33), 139 (79), 137 (47), 127 (27), 126 (11), 125 (63), 124 (12), 118 (100) (temel pik), 114 (3), 113 (23), 112 (6), 111 (55), 104 (43), 91 (85), 76 (22), 75 (38), 70 (48), 57 (9).



Şekil 14-Madde Va nın Kütle Spektrumu

Analiz: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 55.19; H, 3.19; N, 12.07.  
Bulunan: C, 54.47; H, 3.08; N, 11.79.

#### 4.6- 5-(p-KLOROFENİL)-2-[( $\alpha$ -BROMOPROPİYONİL)AMİNO]-1,3,4-OKSADİAZOL(MADDE VIa)

1.955 g (0.01 mol) 5-(p-klorofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 2.16 g (1.06 ml) (0.01 mol)  $\alpha$ -bromopropiyonil bromürden genel yöntemle göre elde edilir. (Verim % 59.97).

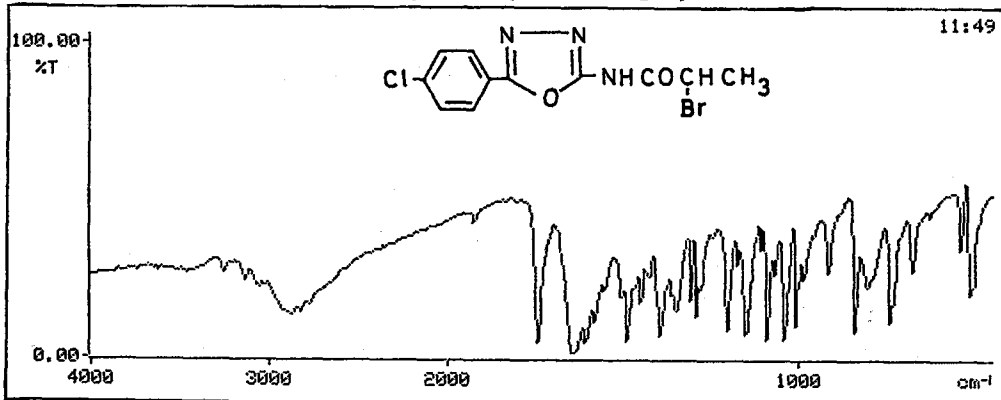
Beyaz, ince billurlar halinde madde, e.d. 201-5°C. Etanolde, metanolde sıcakta çözünür, kloroform, eter, suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem : S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.50 (5-(p-klorofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.40).

##### Spektral Bulgular:

UV (EtOH)  $\lambda_{maks.}$  (nm): 289 ( $\epsilon$ :18845); 202 ( $\epsilon$ : 17875) (100 ml de 1.06 mg madde içeren etanolü çözelti)

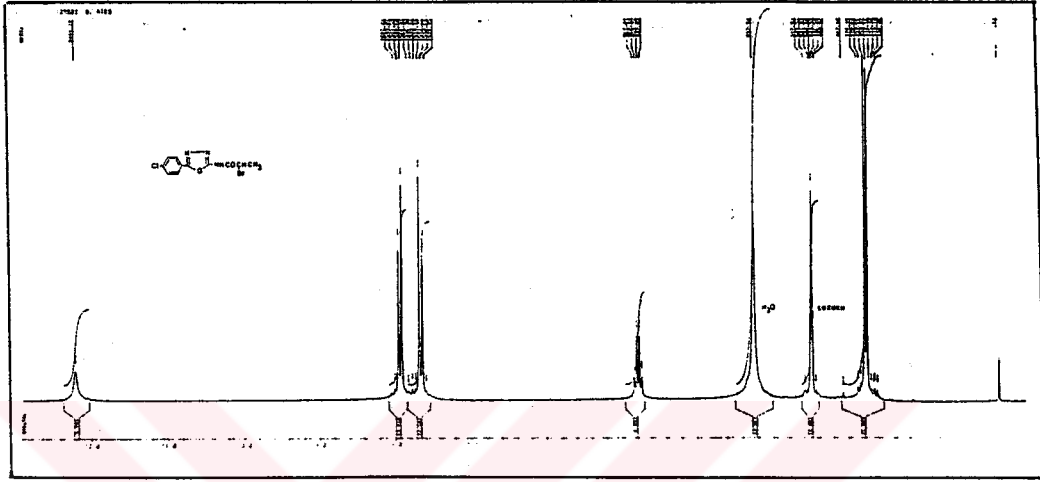
IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3464, 3261 (amid N-H g.t.), 3100-3000 (arom. =CH g.t.), 2878 (C-CH<sub>3</sub> alif. C-H g.t.), 1741 (C=O)(amid I bandı), 1641 (C=N), 1604, 1577, 1499, 1445 (arom. C=C), 1550 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid II bandı), 1428 (CO-CH), 1288 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid III bandı), 1092 (Ar-Cl), 1010, 988 (oksadiazol C-O-C), 842 (disübs.), 686 (alif. C-X g.t.).



Şekil 15-Madde VIa'nın IR Spektrumu

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  ppm: 1.78 (d,  $J=6.65$  Hz, 3H, CH- $\text{CH}_3$ ), 4.78 (q,  $J=6.65$  Hz, 1H, CO-CH), 7.67 (d,  $J=8.56$  Hz, 2H, fenil  $\text{C}_{3,5}$ -H), 7.94 (d,  $J=8.42$  Hz, 2H,  $\text{C}_{2,6}$ -H), 12.21 (s, 1H, NH).



Şekil 16-Madde VIIa'nın  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

Analiz:  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrClN}_3\text{O}_2$  için hesaplanan: C, 39.97; H, 2.74; N, 12.71.  
Bulunan: C, 39.67; H, 2.61; N, 12.48.

#### 4.7- 5-(p-BROMOFENİL)-2-[( $\alpha$ -KLOORO- $\alpha$ -FENİLASETİL)AMİNO]-1,3,4-OKSADİAZOL (MADDE VIIa)

2.40 g (0.01 mol) 5-(p-bromofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 1.89 g (1.70 ml) (0.01 mol)  $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil klorürden genel yöntemle elde edilir (Verim % 43.31).

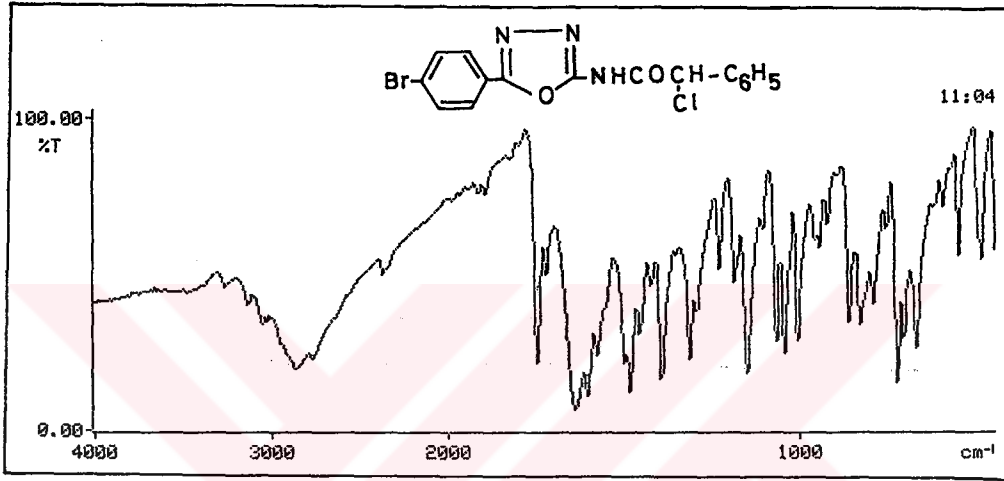
Beyaz, parlak, ince billurlar halinde madde. e.d. 208-10°C. Etanolde sıcakta çözünür, metanolde, kloroformda, eterde ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem  $S_1$ ,  $R_f$  0.86 (5-(p-bromofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol,  $R_f$  0.57).

#### Spektral Bulgular:

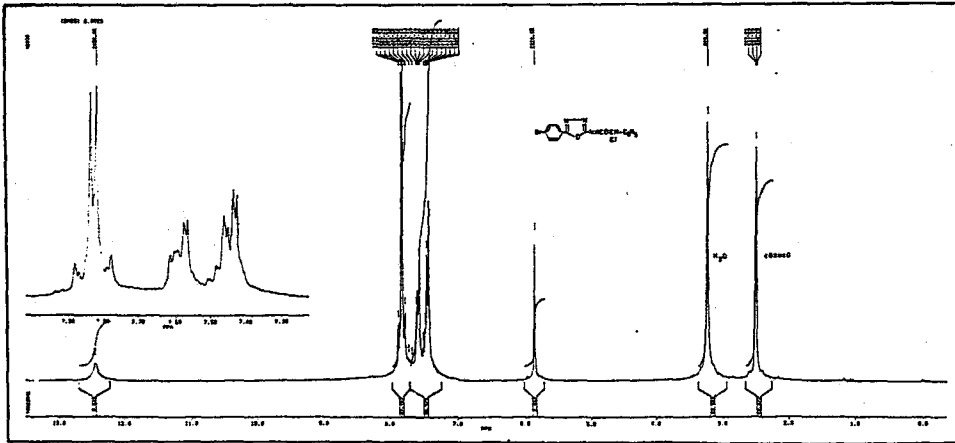
UV (EtOH)  $\lambda_{\text{maks}}$  (nm): 300 ( $\epsilon$ :13,592); 201 ( $\epsilon$ :15595) (100 ml de 1.3 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3265(amid N-H g.t.), 3056 (arom. =CH g.t.), 1748 (C=O) (amid I bandı), 1636 (C=N), 1602, 1573, 1495, 1452 (arom. C=C), 1573 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid II bandı), 1419 (CO-CH), 1291 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid III bandı), 1046 (Ar-Br), 1046, 959 (oksadiazol C-O-C), 833 (disübs.), 794 (alif. C-X g.t.).



Şekil 17-Madde VIIa'nın IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) (DMSO- $d_6$  / TMS)  $\delta$  ppm: 5.87 (s, 1H, -CO-CH); 7.43-7.59 (m, 5H, fenil protonları); 7.80 (d,  $J=8.74$  Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ); 7.86 (d,  $J=8.76$  Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ); 12.44 (s, 1H, NH).



Şekil 18-Madde VIIa'nın  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

Analiz: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 48.94; H, 2.82; N, 10.70. Bulunan: C, 49.32; H, 2.75; N, 10.78.

#### 4.8- 5-(p-BROMOFENİL)-2-[( $\alpha$ -BROMOPROPİYONİL)AMİNO]-1,3,4-OKSADİAZOL (MADDE VIIIa)

2.40 g (0.01 mol) 5-(p-bromofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 2.16 g (1.06 ml) (0.01 mol)  $\alpha$ -bromopropiyonil bromürden genel yöntemle göre elde edilir (Verim % 57.02).

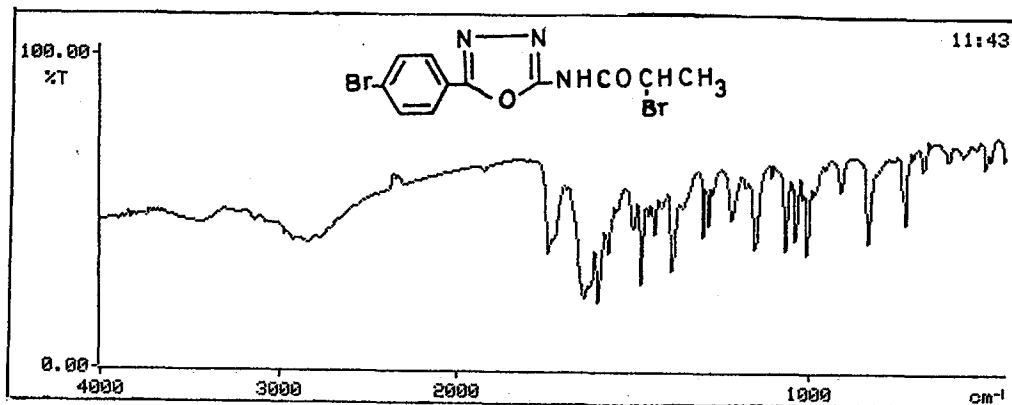
Beyaz, ince billurlar halinde madde. e.d. 196°-200°C. Etanolde, metanolde, kloroformda sıcakta çözünür, eterde ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.58 (5-(p-bromofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.46).

##### Spektral Bulgular:

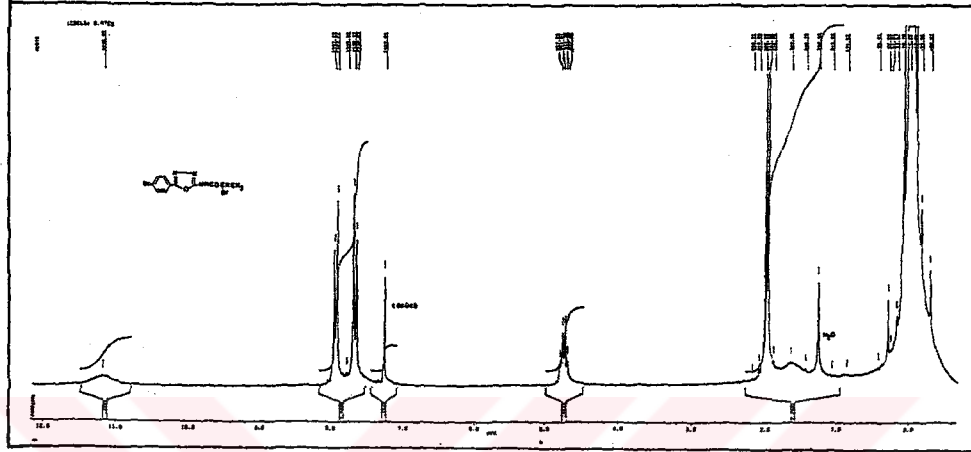
UV (EtOH)  $\lambda_{maks.}$  (nm): 289 ( $\epsilon$ :19508); 201 ( $\epsilon$ : 17995). (100 ml de 0.99 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3446(amid N-H g.t.), 3100-3000 (arom. =CH g.t.), 2838 (C-CH<sub>3</sub> alif. C-H g.t.), 1740 (C=O) (amid I bandı), 1639 (C=N), 1599, 1574, 1506, 1458 (arom. C=C), 1574 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid II bandı), 1421 (CO-CH), 1291 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid III bandı), 1043 (Ar-Br), 1020, 912 (oksadiazol C-O-C), 839 (disübs.), 686 (alif. C-X g.t.).



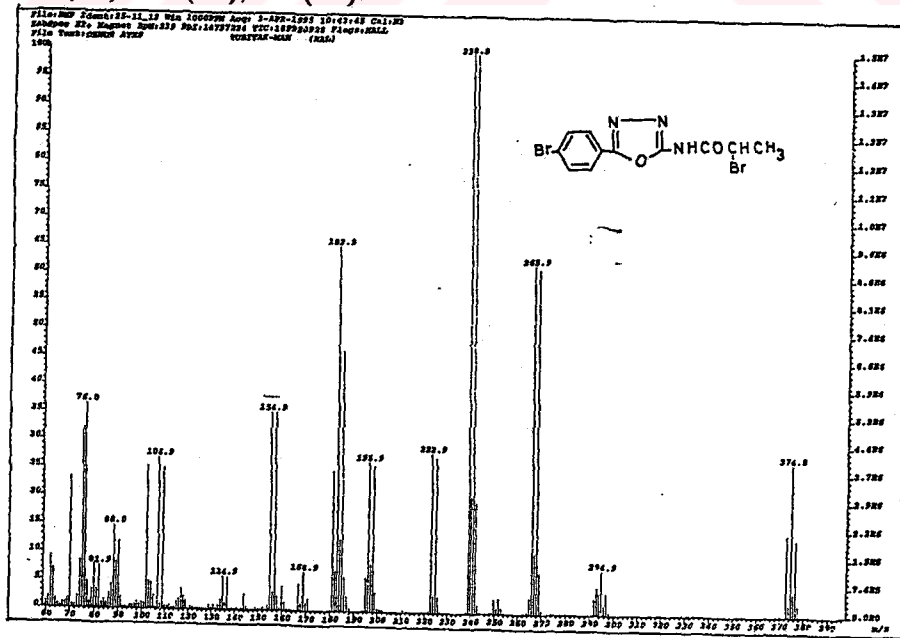
Şekil 19-MaddeVIIIa'nın IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{CDCl}_3$  / TMS)  $\delta$  ppm: 1.99 (d,  $J=6.89$  Hz, 3H,  $\text{CH-CH}_3$ ); 4.74 (q,  $J=6.75$  Hz, 1H,  $\text{CO-CH}$ ); 7.67 (d,  $J=8.35$  Hz, 2H, fenil  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ); 7.94 (d,  $J=8.39$  Hz, 2H, fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ); 11.18 (s, 1H, NH).



Şekil 20-Madde VIIIa'nın  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI 70 eV)  $m/z$  (% bağıl bolluk): 377 ( $\text{M}+4$ )<sup>+</sup> (13), 375 ( $\text{M}+2$ )<sup>+</sup> (27), 373 ( $\text{M}^+$ ) (14), 297 (4), 295 (8), 293 (5), 268 (61), 266 (62), 241 (99), 239 (100) (temel pik), 225 (28), 223 (29), 198 (27), 196 (27), 185 (47), 183 (66), 181 (55), 170 (2), 169 (7), 168 (2), 157 (35), 155 (35), 137 (6), 135 (6), 109 (25), 107 (27), 90 (12), 76 (36), 70 (23).



Şekil 21-Madde VIIIa'nın Kütle Spektrumu



Analiz: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 35.23; H, 2.42; N, 11.20.  
Bulunan: C, 35.17; H, 2.36; N, 11.12

#### 4.9- 5-(p-FLUOROFENİL)-2-[( $\alpha$ -KLOORO- $\alpha$ -FENİLASETİL)AMİNO] -1,3,4-OKSADIAZOL (MADDE IXa)

1.79 g (0.01 mol) 5-(p-fluorofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 1.89 g (1.70 ml) (0.01 mol)  $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil klorürden genel yöntemle göre elde edilir (Verim % 96.39).

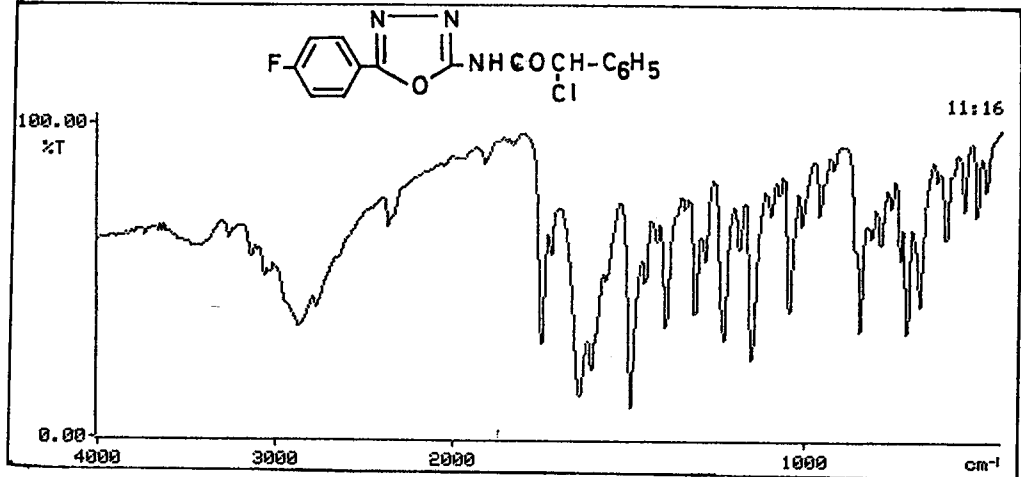
Beyaz, ince billurlar halinde madde. e.d. 207-10°C. Etanolde, metanolde sıcakta çözünür, kloroform, eter ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.94 (5-(p-fluorofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.88).

##### Spektral Bulgular:

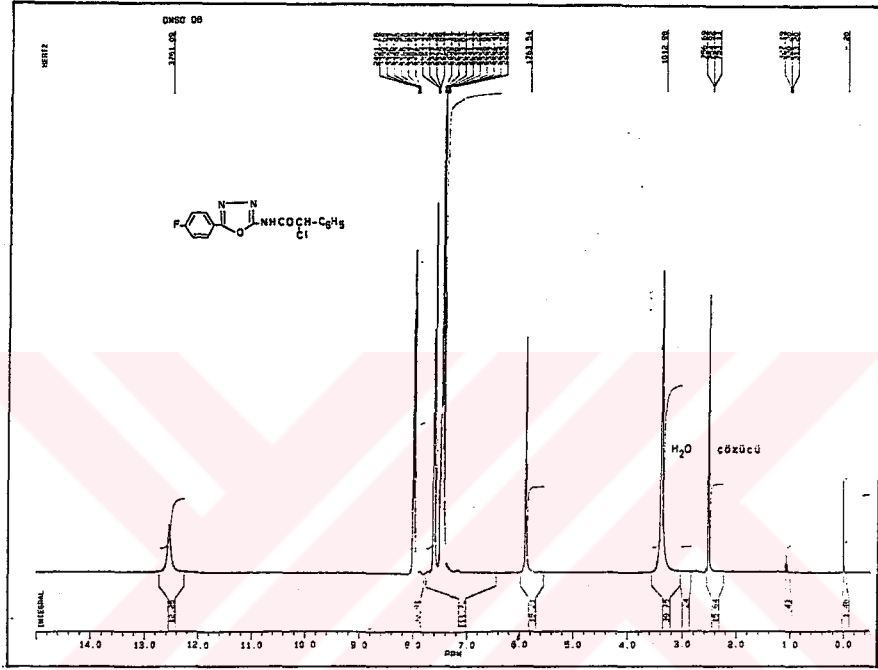
UV (EtOH)  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 285 ( $\epsilon$ :16438); 203 ( $\epsilon$ : 21829). (100 ml de 1.12 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3479, 3268 (amid N-H g.t.), 3063 (arom. =CH g.t.), 1749 (C=O) (amid I bandı), 1640 (C=N), 1607, 1497, 1456 (arom. C=C), 1566 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid II bandı), 1422 (CO-CH), 1284 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid III bandı), 1152 (Ar-F), 1046, 961 (oksadiazol C-O-C), 847 (disübs.), 790 (alif. C-X g.t.).



Şekil 22-Madde IXa'nın IR Spektrumu

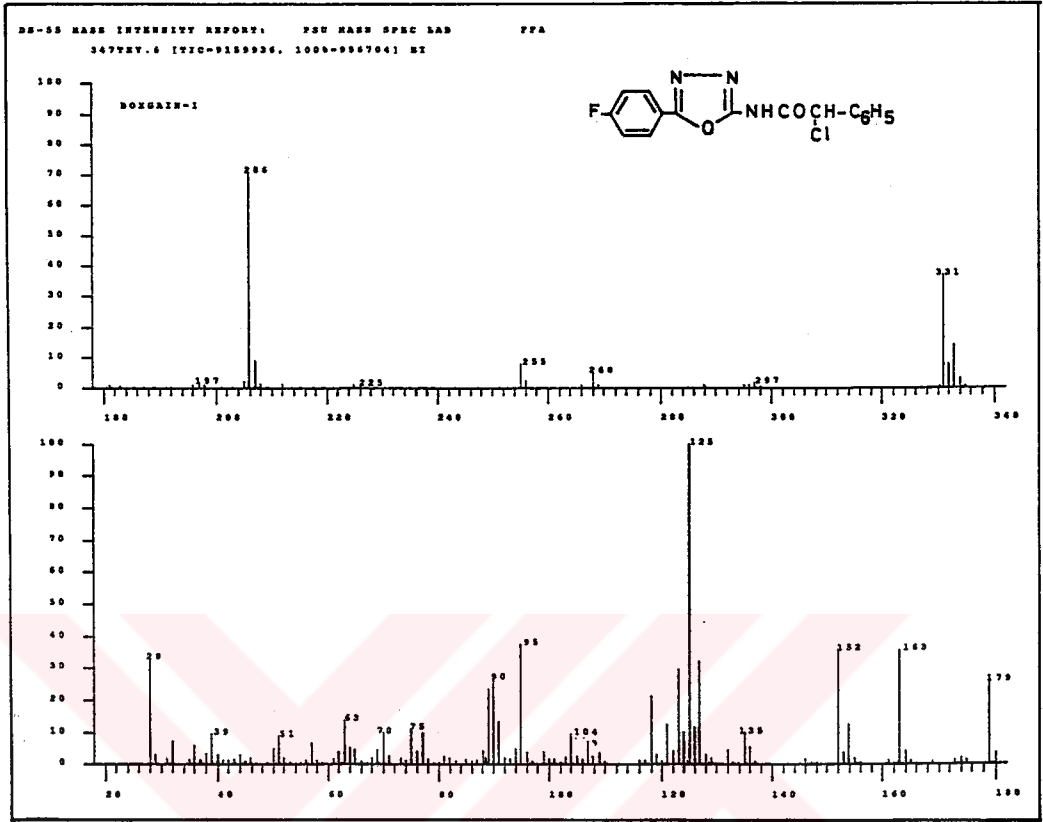
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) (DMSO- $d_6$  / TMS)  $\delta$  ppm: 5.88 (s, 1H, -CO-CH); 7.42-7.50 (m, 5H, fenil protonları); 7.60 (t,  $J=8$  Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil  $\text{C}_{3,5}$ -H); 7.99 (dd,  $J=5$  Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil  $\text{C}_{2,6}$ -H); 12.53 (s, 1H, NH) ( $\text{D}_2\text{O}$  ile spektrumdan kalkmıştır).



şekil 23-Madde IXa nın  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI 70 eV)  $m/z$  (% bağlı bolluk): 333 ( $\text{M}+2$ ) $^+$  (14), 331 ( $\text{M}^+$ ) (37), 297 (2), 255 (8), 206 (71), 179 (26), 163 (36), 154 (12), 152 (36), 136 (6), 127 (32), 125 (100) (temel pik), 123 (30), 121 (13), 118 (21), 117 (1), 109 (4), 108 (3), 95 (37), 91 (13), 75 (11), 57 (7), 56 (1), 41 (2), 40 (3), 29 (3), 28 (33).

Analiz:  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClFN}_3\text{O}_2$  için hesaplanan: C, 57.93; H, 3.34; N, 12.67.  
Bulunan: C, 58.10; H, 3.40; N, 12.60.



#### 4.10- 5-(p-FLUOROFENİL)-2-[( $\alpha$ -BROMOPROPİYONİL)AMİNO]-1,3,4-OKSA-DİAZOL (MADDE Xa)

1.79 g (0.01 mol) 5-(p-fluorofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 2.16 g (1.06 ml) (0.01 mol)  $\alpha$ -bromopropiyonil bromürden genel yöntemle elde edilir (Verim % 75.50).

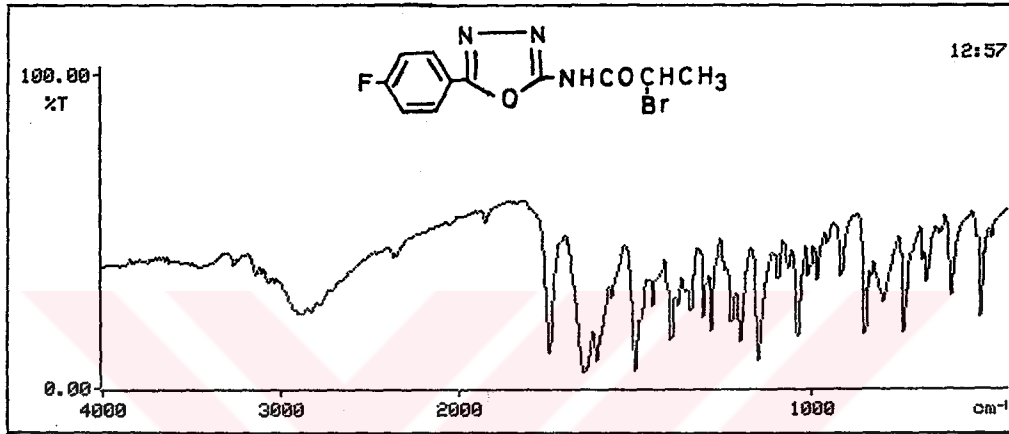
Beyaz, ince billurlar halinde madde. e.d. 187-9°C. Etanolde, metanolde, kloroformda sıcakta çözünür, eter ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.60 (5-(p-fluorofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.40).

#### Spektral Bulgular:

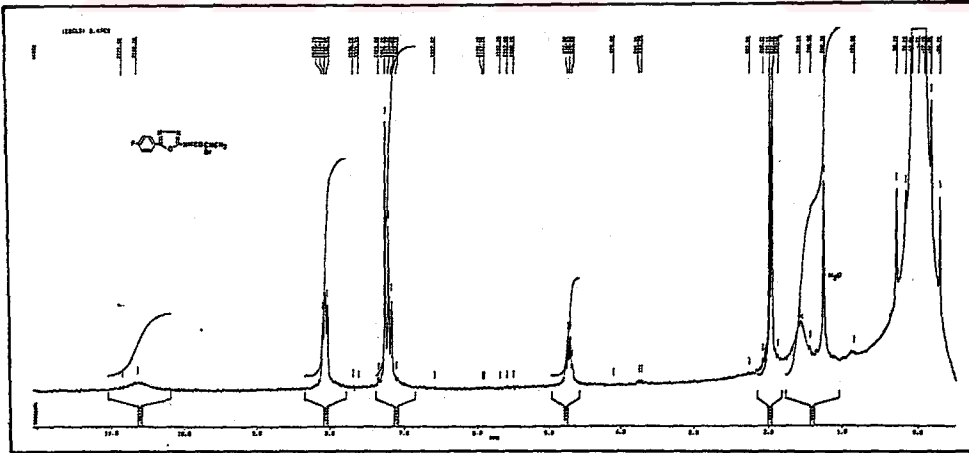
UV (EtOH)  $\lambda_{maks.}$  (nm): 281 ( $\epsilon$ :15478); 203 ( $\epsilon$ :13393) (100 ml de 0.96 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3462, 3265 (amid N-H g.t.), 3141 (arom. =CH g.t.), 2881 (C-CH<sub>3</sub> alif. C-H g.t.), 1740 (C=O) (amid I bandı), 1642 (C=N), 1607, 1498, 1447 (arom. C=C), 1560 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid II bandı), 1434 (CO-CH), 1284 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid III bandı), 1154 (Ar-F), 1041, 984 (oksadiazol C-O-C), 851 (disübs.), 688 (alif. C-X g.t.).



Şekil 25-Madde Xa'nın IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (CDCl<sub>3</sub> / TMS)  $\delta$  ppm: 1.98 (d, J=6.8, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 4.72 (q, J=6.77 Hz, 1H, CO-CH), 7.21 (t, J= 8.6 Hz, 2H, fenil C<sub>3,5</sub>-H), 8.06 (dd, J= 5.7 Hz, 2H, fenil C<sub>2,6</sub>-H), 10.64 (s, 1H, NH).



Şekil 26-Madde Xa'nın <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Analiz: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 42.06; H, 2.89; N, 13.38.  
Bulunan: C, 42.05; H, 2.81; N, 13.24.

#### 4.11- 5-(p-TOLİL)-2-[( $\alpha$ -KLOORO- $\alpha$ -FENİLASETİL)AMİNO]-1,3,4-OKSADİAZOL (MADDE XIa)

1.75 g (0.01 mol) 5-(p-tolil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 1.86 g (1.70 ml) (0.01 mol)  $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil klorürden genel yöntemle göre elde edilir (Verim % 68.90).

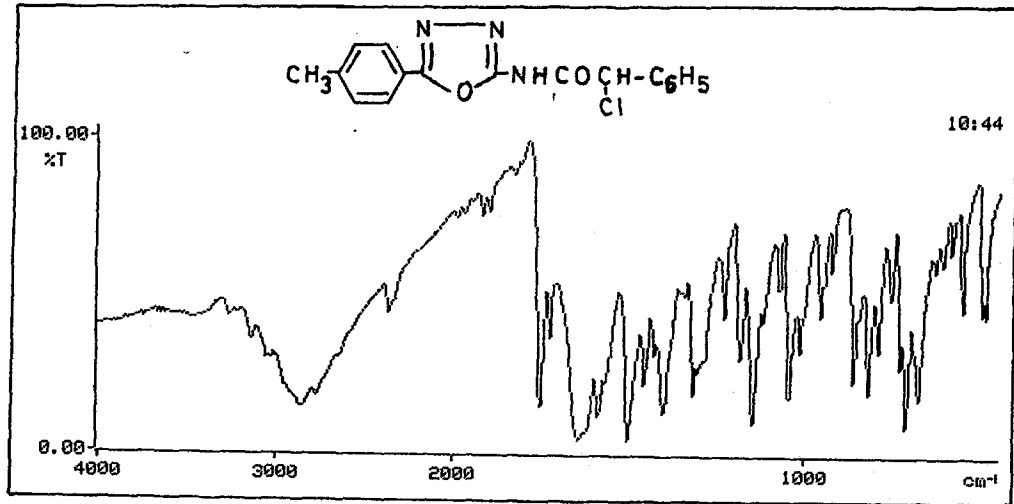
Beyaz, ince billurlar halinde madde. e.d. 198-200°C. Etanolde, metanolde sıcakta çözünür, kloroform, eter ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.69 (5-(p-tolil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.45).

##### Spektral Bulgular:

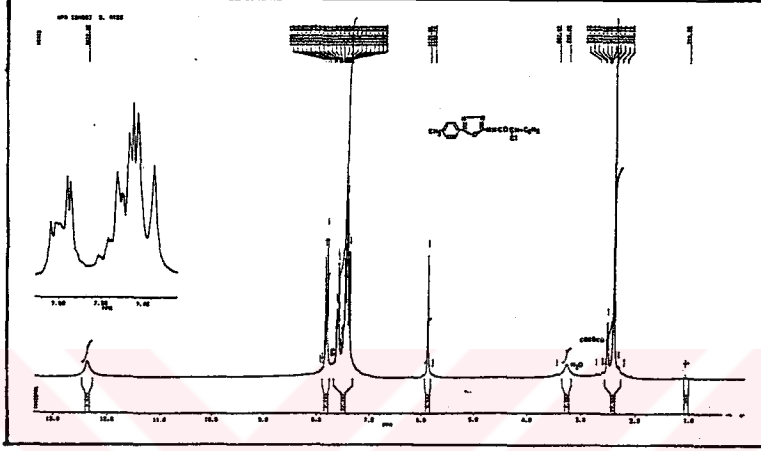
UV (EtOH)  $\lambda_{maks.}$  (nm): 283 ( $\epsilon$ :23632); 201 ( $\epsilon$ :38611). (100 ml de 1.2 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3480, 3143(amid N-H g.t.), 3035 (arom. =CH g.t.), 2858 (Ar-CH<sub>3</sub>), 1749 (C=O) (amid I bandı), 1637 (C=N), 1583, 1497, 1453 (arom. C=C), 1583 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid II bandı), 1425 (CO-CH), 1230 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid III bandı), 1047, 958 (oksadiazol C-O-C), 822 (disübs.), 794 (alif. C-X g.t.).



Şekil 27-Madde XI in IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ ppm: 2.39 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 5.87 (s, 1H, CO-CH); 7.39 (d, J= 8.13 Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil C<sub>3,5</sub>-H); 7.43-7.61 (m, 5H, fenil protonları); 7.81 (d, J=8.19 Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil C<sub>2,6</sub>-H); 12.35(s,1H,NH).



Şekil 28-Madde XIa'nın <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 62.30; H, 4.30; N, 12.82.  
Bulunan: C, 62.60; H, 4.29; N, 12.94.

#### 4.12- 5-(p-TOLİL)-2-[(α-BROMOPROPİYONİL)AMİNO]-1,3,4-OKSADİAZOL (MADDE XIIa)

1.75 g (0.01 mol) 5-(p-tolil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 2.16 g (1.06 ml) (0.01 mol) α -bromopropiyonil bromürden genel yöntemle elde edilir (Verim % 66.44).

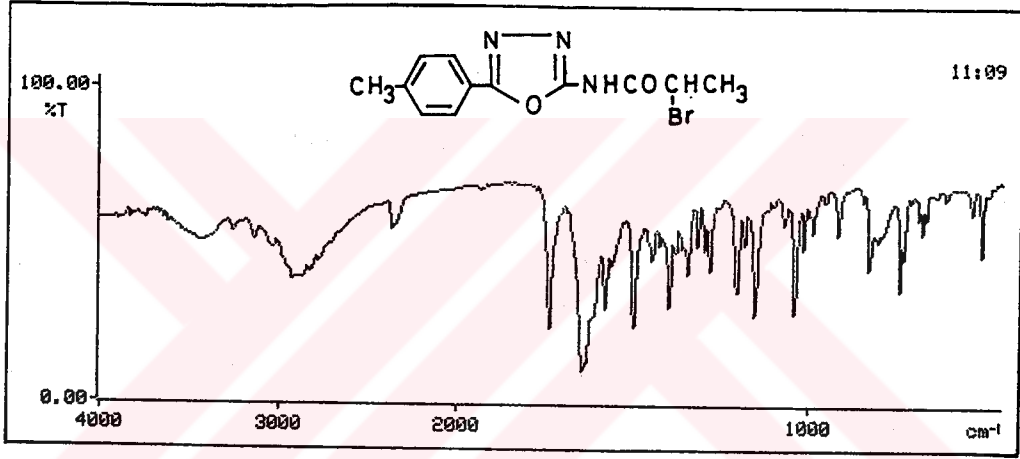
Beyaz, ince billurlar halinde madde. e.d. 183-5°C. Etanolde, kloroformda sıcakta çözünür, metanolde soğukta az, sıcakta çok çözünür, eter ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.56 (5-(p-tolil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.4).

### Spektral Bulgular:

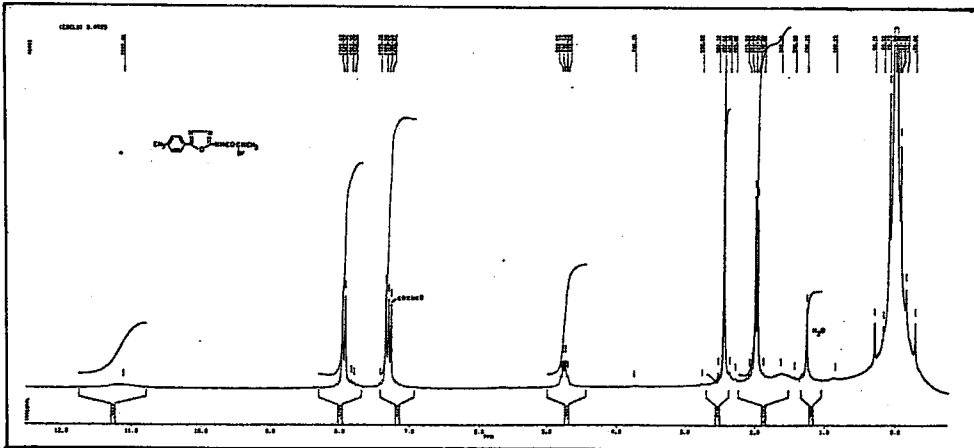
UV (EtOH)  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 280 ( $\epsilon$ :18622); 202 ( $\epsilon$ :15000). (100 ml de 0.98 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3448, 3142 (amid N-H g.t.), 3036 (arom. =CH g.t.), 2928 (Ar-CH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub> alifatik C-H g.t.), 1737 (C=O) (amid I bandı), 1644 (C=N), 1579, 1499, 1445, (arom. C=C), 1560 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid II bandı), 1425 (CO-CH), 1280 (N-H e.t., C-N g.t.) (amid III bandı), 1042, 954 (oksadiazol C-O-C), 831 (disübs. ), 690 (alif. C-X g.t.).



Şekil 29-Madde XIIa'nın IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (CDCl<sub>3</sub> / TMS)  $\delta$  ppm: 1.98 (d, J= 6.90 Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>); 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.75 (q, J=6.76 Hz, 1H, CO-CH); 7.32 (d, J=8.04 Hz, 2H, fenil C<sub>3,5</sub>-H); 7.94 (d, J= 8.06, 2H, fenil C<sub>2,6</sub>-H); 11.12 (s, 1H, NH).



Şekil 30-Madde XIIa'nın <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Analiz: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 46.47; H, 3.90; N, 13.55.  
Bulunan: C, 46.89; H, 4.03; N, 13.77.

## 5. 5-FENİL / METİL-2-[(5-FENİL / SÜBSTİTÜEFENİL-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İL)]İMİNO-4-TİYAZOLİDONLAR VE ÖZELLİKLERİ

### 5.1- 5-FENİL-2-(5-FENİL-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İLİMİNO)-4-TİYAZOLİDON (MADDE It)

15.675 g (0.05 mol) 5-fenil-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve 7.6 g (0.1 mol) amonyum tiyosiyanattan genel yöntemle göre elde edilir (Verim % 33.3).

Beyaz renkli, toz halinde madde. e.d. 277-80°C. Etanolde az çözünür, metanol, kloroform, eter ve suda çözünmez.

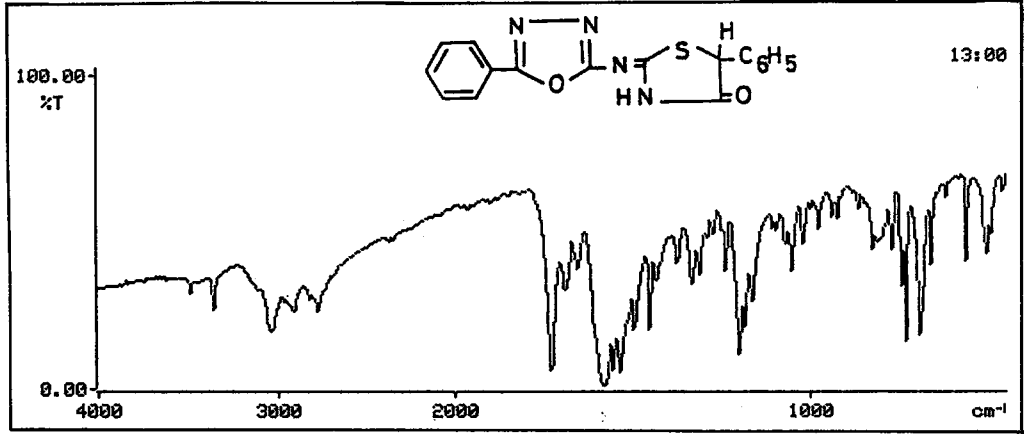
Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.86 (5-fenil-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino]-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.74).

#### Spektral Bulgular:

UV (EtOH)  $\lambda_{maks.}$  (nm): 312 ( $\epsilon$ :27877); 203 ( $\epsilon$ : 25157) (100 ml de 0.94 mg madde içeren etanollü çözelti).

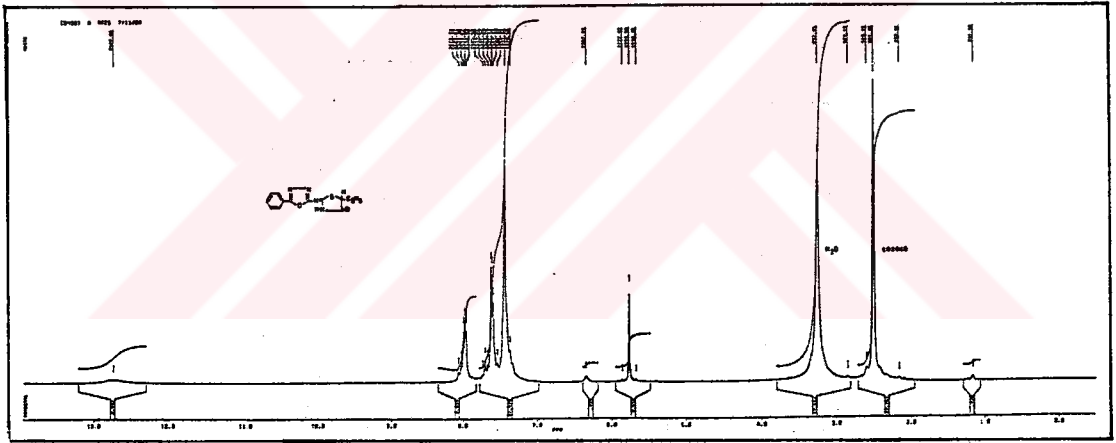
IR (KBr)<sub>v maks.</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3372 (Laktam N-H g.t.), 3043 (arom. =CH g.t.), 2914, 2780 (alif. -CH), 1728 (Laktam C=O), 1654 (oksadiazol C=N), 1580, 1494, 1452 (arom. C=C g.t.), 1534 (halka dışı -C=N), 1024, 972 (oksadiazol C-O-C), 734 (monosübs.), 696 (C-S g.t.).





Şekil 31-Madde 1t nin IR Spektrumu

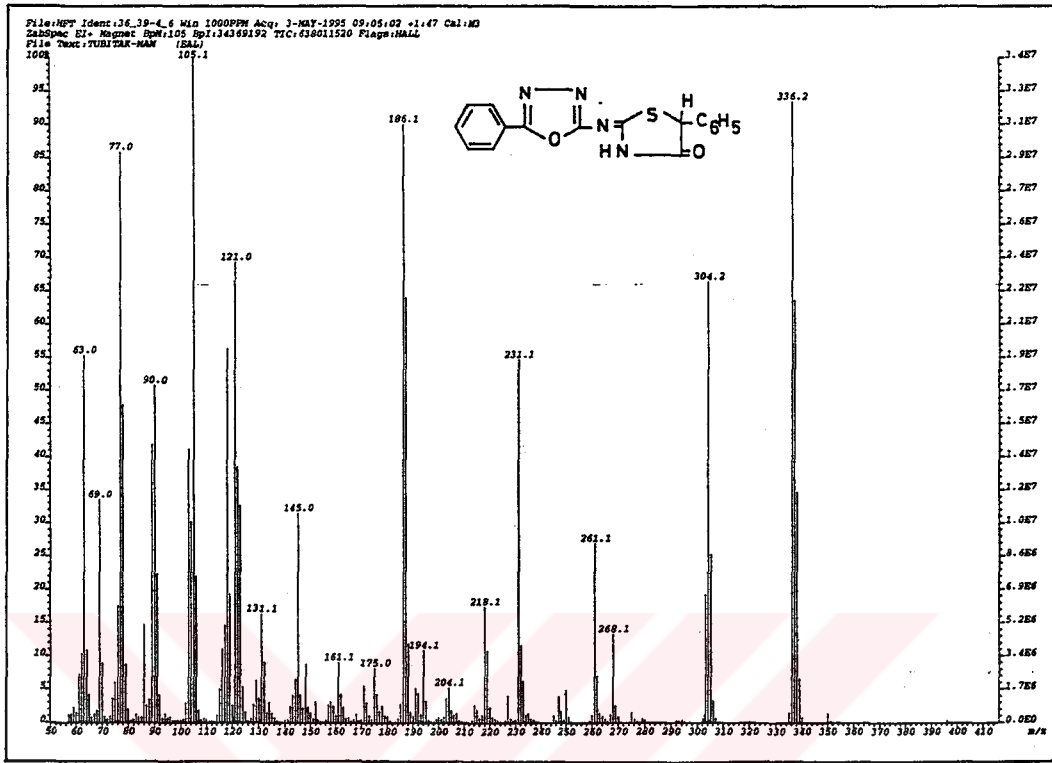
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( DMSO- $d_6$  / TMS)  $\delta$  ppm: 5.77 (s, 1H, tiyazolidon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 7.36-7.53 (m, 5H, fenil protonları); 7.59-7.69 (m, 3H, oksadiazole bağlı fenil  $\text{C}_{3,4,5}\text{-H}$  ); 7.95-8.06 (m, 2H, oksadiazole bağlı fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ), 12.73 (s, 1H, NH).



Şekil 32-Madde 1t nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI 70 eV)  $m/z$  (% bağıl bolluk) : 338 ( $\text{M}+2$ )<sup>+</sup> (34), 336 ( $\text{M}^+$ ) (93), 304 (65), 303 (19), 261 (26; 233 (7), 231 (54), 218 (18), 204 (5), 203 (4), 186 (90), 176 (4), 161 (9), 160 (1), 145 (31), 133 (2), 131 (16), 121 (70), 119 (19), 118 (56), 117 (15), 105 (100) (temel pik), 103 (41), 91 (22), 90 (51), 78 (48), 77 (86), 69 (34), 63 (56), 57 (2).

Analiz:  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  için hesaplanan: C, 60.70; H, 3.60; N, 16.66.  
Bulunan: C, 60.37; H, 3.47; N, 16.59.



Şekil 33-Madde II nin Kütle Spektrumu

## 5.2- 5-METİL-2-(5-FENİL-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İLİMİNO)-4-TİYAZOLİDON (MADDE II t)

14.8 g (0.05 mol) 5-fenil-2-[( $\alpha$ -bromopropiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve 7.6 g (0.1 mol) amonyum tiyosiyanattan genel yöntemle elde edilir (Verim % 62.81).

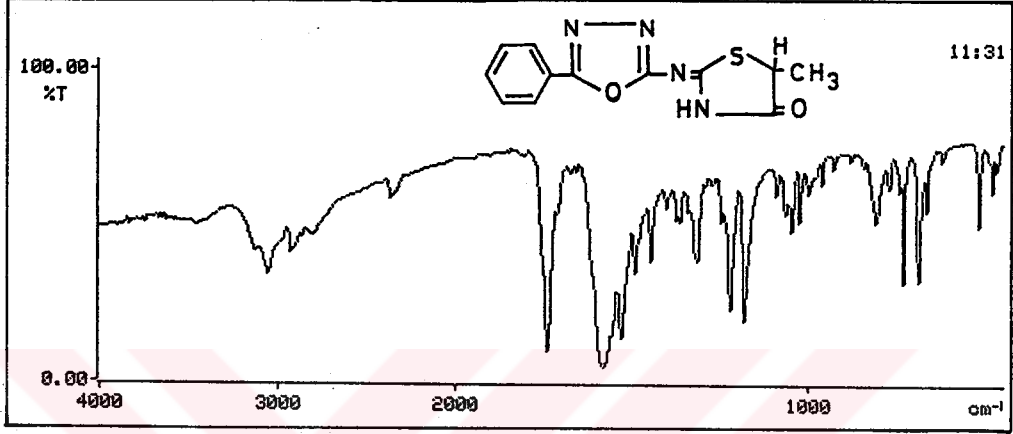
Beyaz, ince billurlar halinde madde. e.d. 260-1°C. Etanolde, metanolde, kloroformda sıcakta çözünür, eter ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.17 (5-fenil-2[( $\alpha$ -bromopropiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.52).

### Spektral Bulgular:

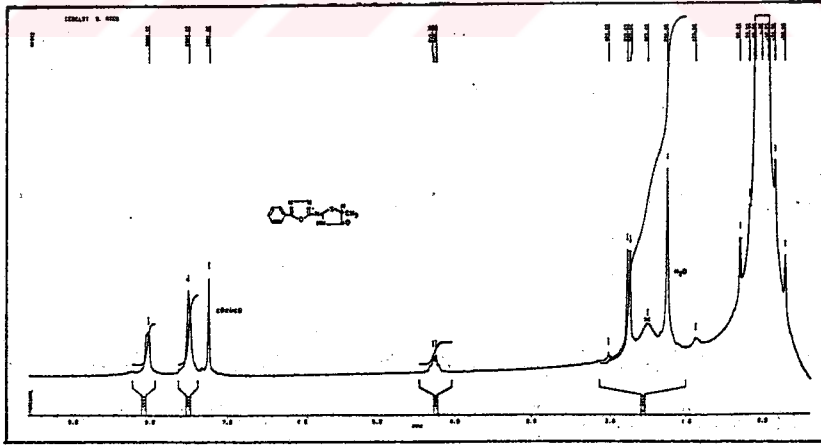
UV (EtOH)  $\lambda_{maks.}$  (nm): 308 ( $\epsilon$ :14875); 205 ( $\epsilon$ :6656). (100 ml de 1.09 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR (KBr)  $\nu$  maks. ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3460(Laktam N-H g.t.), 3058 (arom. =CH g.t.), 2931, 2807 (alif.-CH), 1737 (Laktam C=O), 1654 (oksadiazol C=N), 1579, 1493, 1449 (arom. C=C g.t.), 1531 (halka dışı -C=N), 1449, 1365 (alif. C-H e.t.), 1027, 962 (oksadiazol C-O-C), 734 (monosübs.), 690 (C-S g.t.).



Şekil 34-Madde 11t nin IR Spektrumu

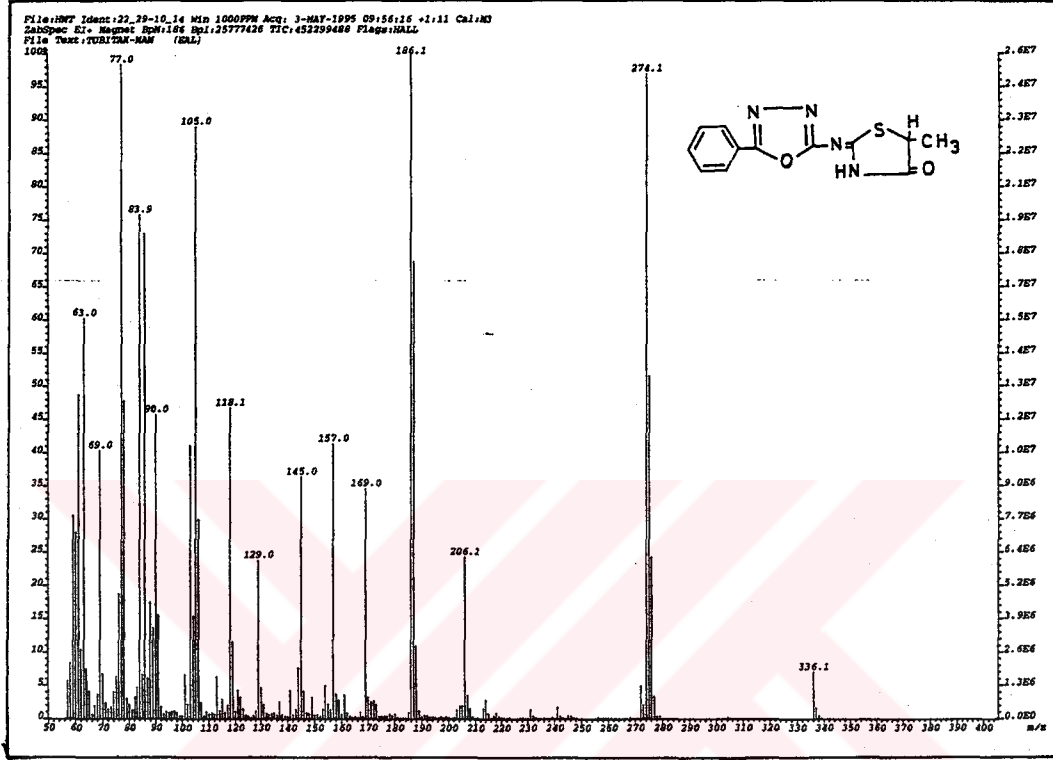
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{CDCl}_3$  / TMS)  $\delta$  ppm: 1.76 (d,  $J=7.23$  Hz, 3H, tiyazolidon  $\text{C}_5\text{-CH}_3$ ); 4.26 (q,  $J=7.56$  Hz, 1H, tiyazolidon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 7.51 (yaygın s, 3H, fenil  $\text{C}_{3,4,5}\text{-H}$ ); 8.03 (yaygın s, 2H, fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ); 12.57 (s, 1H, NH).



Şekil 35-Madde 11t nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI 70 eV)  $m/z$  (% bağıl bolluk): 276 ( $\text{M}+2$ )<sup>+</sup> (24), 274 ( $\text{M}^+$ ) (97), 206 (21), 205 (2), 186 (100) (temel pik), 171 (2), 169 (35), 161 (4), 157 (42), 156 (2), 145 (36), 141 (5), 130 (5), 129 (24), 118 (47), 114 (2), 105 (89), 103

(41), 91 (15), 90 (46), 88 (18), 86 (73), 84 (76), 78 (48), 77 (99), 70 (7), 69 (41), 63 (61), 60 (28), 57 (6).



Şekil 36-Madde III nin Kütle Spektrogramı

Analiz:  $C_{12}H_{10}N_4O_2S$  için hesaplanan: C, 52.54; H, 3.67; N, 20.43.

Bulunan: C, 52.45; H, 3.57; N, 20.51.

### 5.3- 5-FENİL-2-[5(p-METOKSİFENİL)-1,3,4-OKSADIAZOL-2-İLİMİNO]-4-TİAZOLİDON (MADDE III)

17.18 g (0.05 mol) 5-(p-metoksifenil)-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve 7.6g (0.1 mol) amonyum tiyosiyattan genel yöntemle elde edilir (Verim % 79.78).

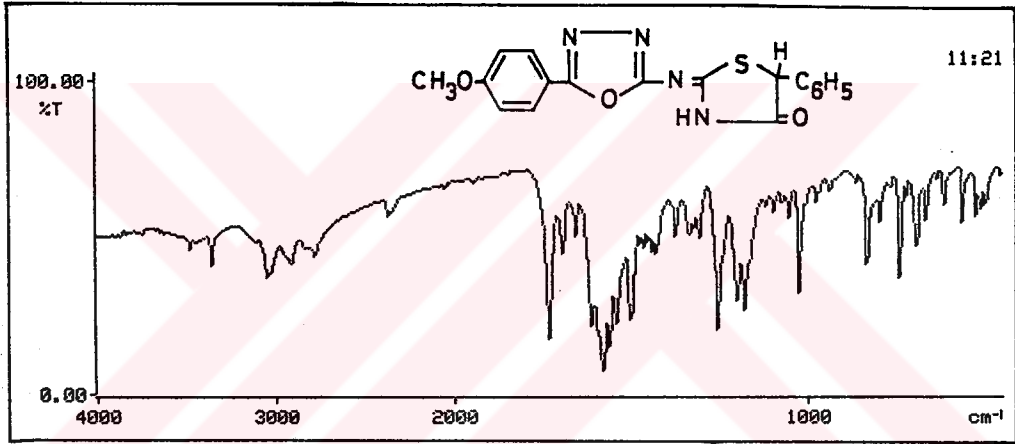
Beyaz renkli toz halinde madde. e.d. 280-3°C. Etanolde az çözünür, metanolde, kloroformda, eterde ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.77 (5-(p-metoksifenil)-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino] -1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.84).

### Spektral Bulgular

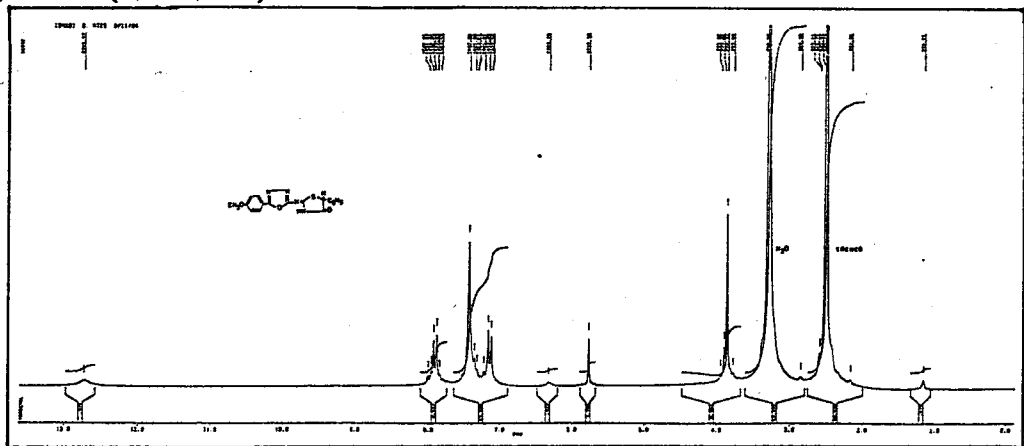
UV (EtOH)  $\lambda_{maks.}$  (nm): 308 ( $\epsilon$ : 19205); 201 ( $\epsilon$ : 22381). (100 ml de 1.2 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3370 (Laktam N-H g.t.), 3053 (arom. =CH g.t.), 2914, 2840 (alif.-CH), 1730 (Laktam C=O), 1654 (oksadiazol C=N), 1612, 1578, 1504, 1464 (arom. C=C g.t.), 1541 (halka dışı -C=N), 1256 (C-O asim. g.t.), 1027 (C-O sim. g.t.), 1027, 970 (oksadiazol C-O-C), 834 (disübs.), 692 (C-S g.t.).



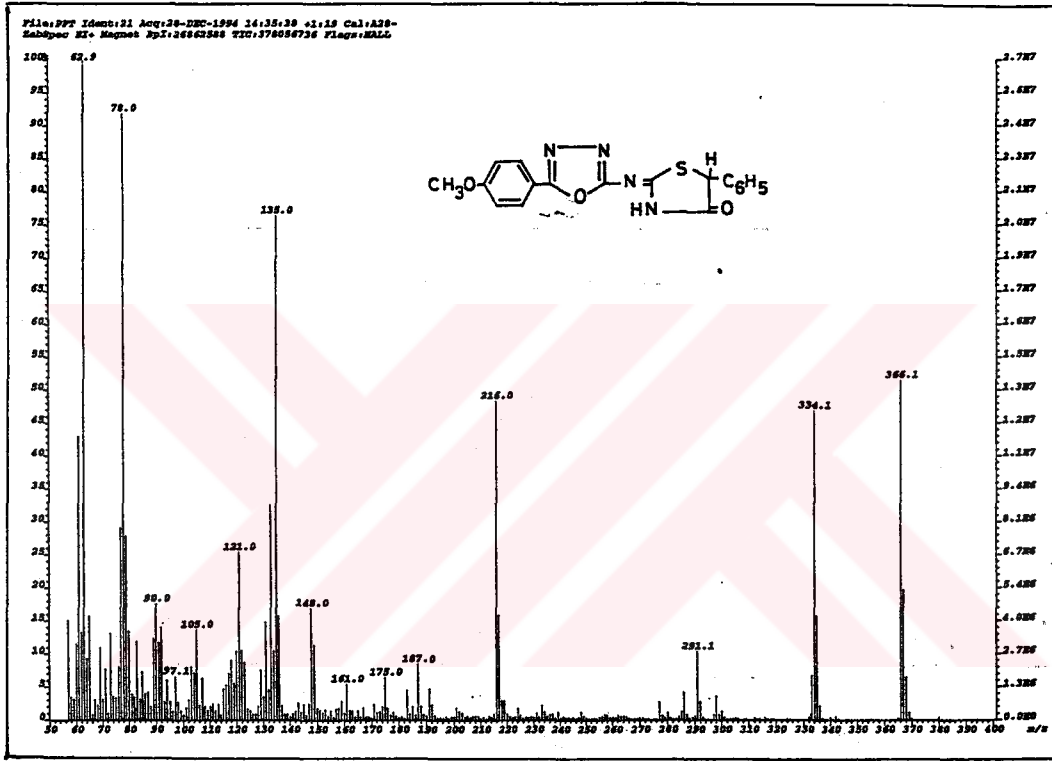
Şekil 37-Madde III't nin IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS)  $\delta$  ppm: 3.85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 5.76 (s, 1H, tiyazolidon C<sub>5</sub>-H); 7.14 (d, J= 8.73 Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.22-7.43 (m, 5H, fenil protonları), 7.90 (d, J=8.72 Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil C<sub>2,6</sub>-H) 12.72 (s, 1H, NH).



Şekil 38-Madde III't nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI 70 eV) m/z (% bağıl bolluk): 368 (M+2)<sup>+</sup> (7), 366 (M<sup>+</sup>) (51), 334 (47), 291 (10), 231 (2), 218 (3), 216 (48), 191 (5), 187 (8), 186 (1), 176 (2), 175 (7), 161 (6), 148 (17), 135 (76), 133 (33), 122 (11), 121 (25), 120 (11), 118 (9), 107 (6), 105 (14), 92 (14), 91 (12), 90 (18), 78 (92), 77 (29), 69 (11), 63 (100) (temel pik), 57 (15).



Şekil 39-Madde III't nin Kütle Spektrumu

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S için hesaplanan: C, 59.01; H, 3.85; N, 15.29.

Bulunan: C, 59.15; H, 3.83; N, 15.09.

#### 5.4- 5-METİL-2-[5-(p-METOKSİFENİL)-1,3,4-OKSADIAZOL-2-İLİMİNO]-4-TİYAZOLİDON (MADDE IVt)

16.3 g (0.05 mol) 5-(p-metoksifenil)-2-[(α-bromopropiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve 7.6 g (0.1 mol) amonyum tiyosiyattan genel yöntemle elde edilir (Verim % 65.79).

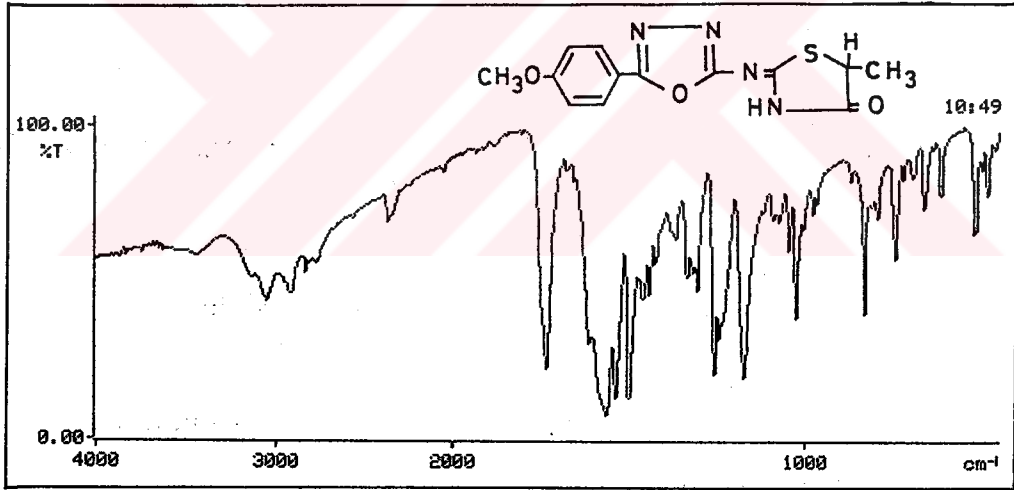
Krem renkli toz halinde madde. e.d. 252-5°C. Etanolde az çözünür, metanol, kloroform, eter ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.12 (5-(p-metoksifenil)-2-[( $\alpha$ -bromopropionil)amino] -1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.50).

### Spektral Bulgular

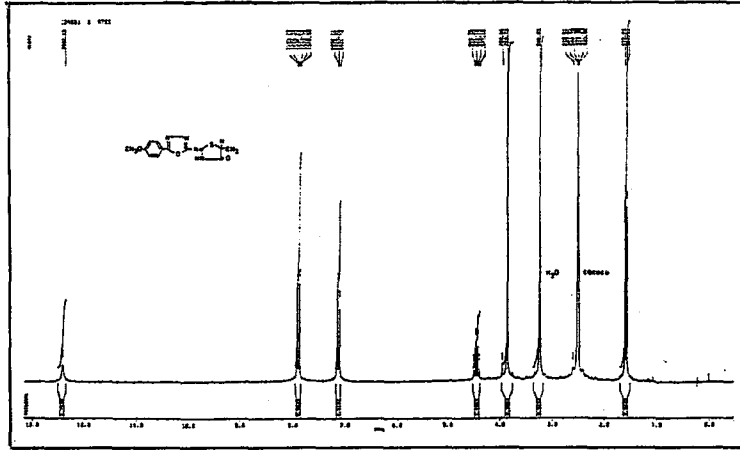
UV (EtOH)  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 311 ( $\epsilon$ : 30989); 214 ( $\epsilon$ : 12963); 202 ( $\epsilon$ : 15597). (100 ml de 1.04 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3446(Laktam N-H g.t.), 3051 (arom. =CH g.t.), 2916, 2833 (alif.-CH), 1732 (Laktam C=O), 1654 (oksadiazol C=N), 1611, 1499, 1459 (arom. C=C g.t.), 1535 (halka dışı -C=N), 1440, 1368 (alif. C-H e.t.), 1258 (C-O asim. g.t.), 1030 (C-O sim. g.t.), 1030, 969 (oksadiazol C-O-C), 832 (disübs.), 692 (C-S g.t.).



Şekil 40-Madde IVt nin IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS)  $\delta$  ppm: 1.58 (d, J=7.33 Hz, 3H, tiyazolidon C<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4.44 (q, 1H, tiyazolidon C<sub>5</sub>-H); 7.13 (d, J= 8.98 Hz, 2H, fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.89 (d, J=8.78 Hz, 2H, fenil C<sub>2,6</sub>-H); 12.40 (s, 1H, NH).



Şekil 41-Madde IVt nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Analiz: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S için hesaplanan: C, 51.31; H, 3.98; N, 18.41.

Bulunan: C, 50.96; H, 3.76; N, 18.25.

### 5.5- 5-FENİL-2-[5-(p-KLOROFENİL)-1,3,4-OKSADIAZOL-2-İLİMİNO]-4-TİYAZOLİDON (MADDE Vt)

17.4 g (0.05 mol) 5-(p-klorofenil)-2-[(α-kloro-α-fenilasetil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve 7.6 g (0.1 mol) amonyum tiyosiyattan genel yöntemle elde edilir (Verim % 67.56).

Sarı renkli, toz halinde madde. e.d. 295-7°C. Etanolde az çözünür, metanolde, kloroformda, eterde, suda çözünmez.

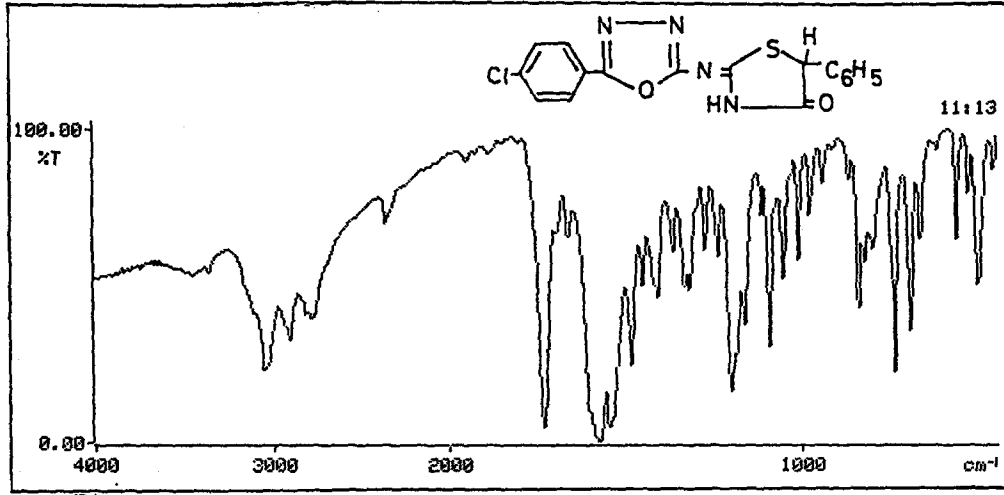
Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.71 (5-(p-klorofenil)-2-[(α-kloro-α-fenilasetil)amino]-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.81).

#### Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ<sub>maks.</sub> (nm): 315 (ε:27897); 202 (ε:24503). (100 ml de 1.3 mg madde içeren etanollü çözelti).

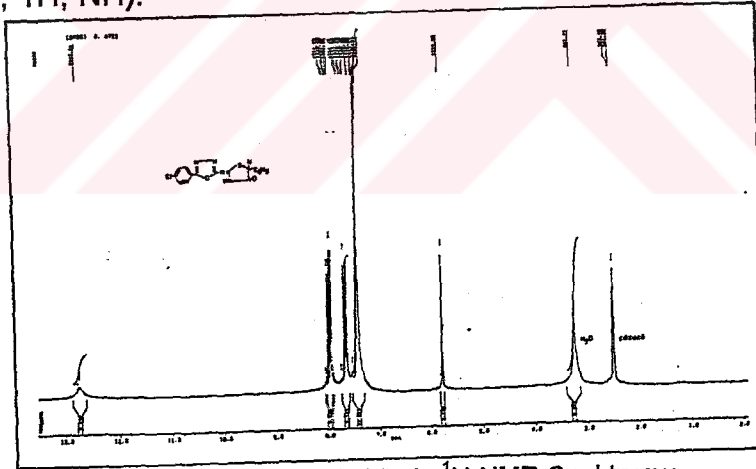
IR (KBr) ν<sub>maks.</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3455(Laktam N-H g.t.), 3057 (arom. =CH g.t.), 2914, 2784 (alif.-CH), 1731 (Laktam C=O), 1662 (oksadiazol C=N), 1576, 1485, 1453 (arom. C=C g.t.), 1548 (halka dışı -C=N), 1093 (C-X), 1010, 978 (oksadiazol C-O-C), 840 (disübs.), 694 (C-S g.t.).





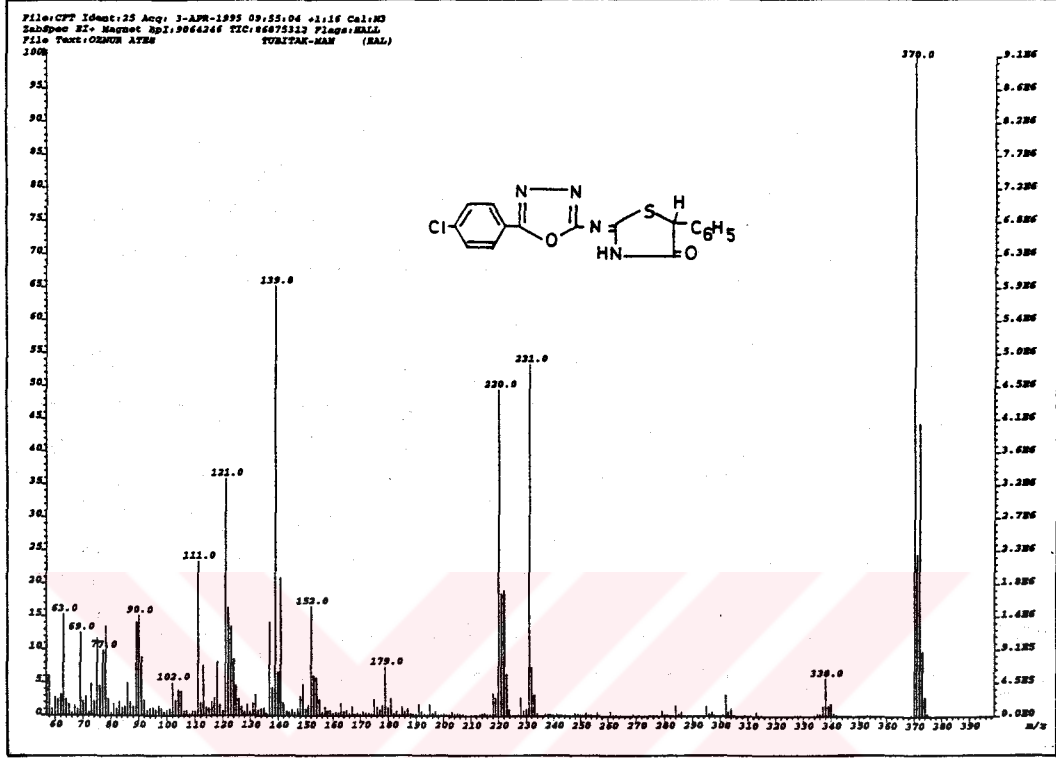
Şekil 42-Madde Vt nin IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) (DMSO- $d_6$  / TMS)  $\delta$  ppm: 5.77 (s, 1H, tiyazolidon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 7.40-7.46 (yaygın s, 5H, fenil protonları); 7.67 (d,  $J=8.53$  Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ), 7.98 (d,  $J=8.60$  Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ); 12.75 (s, 1H, NH).



Şekil 43-Madde Vt nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI 70 eV)  $m/z$  (% bağıl bolluk): 372 ( $\text{M}+2$ )<sup>+</sup> (44), 370 ( $\text{M}^+$ ) (100) (temel pik), 340 (2), 338 (6), 233 (3), 231 (53), 222 (19), 220 (46), 218 (3), 197 (1), 195 (2), 181 (3), 179 (7), 176 (1), 154 (6), 152 (17), 141 (21), 139 (65), 137 (14), 127 (1), 126 (3), 125 (3), 124 (8), 122 (16), 121 (36), 113 (8), 111 (24), 90 (15), 78 (16), 77 (10), 69 (13), 63 (16), 57 (7).



Şekil 44-Madde Vt nin Kütle Spektrumu

Analiz:  $C_{17}H_{11}ClN_4O_2S$  için hesaplanan: C, 55.06; H, 2.99; N, 15.11.

Bulunan: C, 55.52; H, 2.89; N, 15.28.

### 5.6- 5-METİL-2-[5-(p-KLOROFENİL)-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İLİMİNO] - 4 -TİYAZOLİDON (MADDE VİT)

16.5 g (0.05 mol) 5-(p-klorofenil)-2-[( $\alpha$ -bromopropionil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve 7.6 g (0.1 mol) amonyum tiyosiyattan genel yöntemle göre elde edilir (Verim % 94.8).

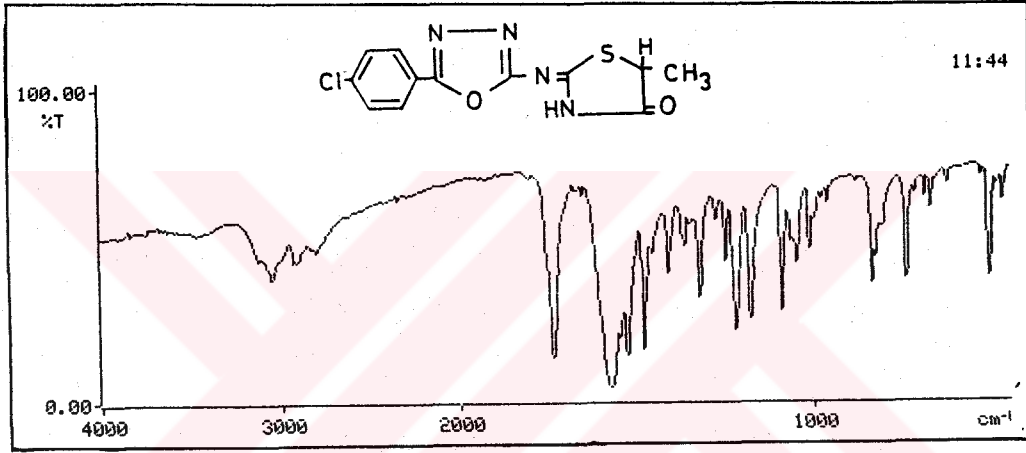
Beyaz renkli, ince billurlar halinde madde. e.d. 274-5°C. Etanol ve metanolde az çözünür, kloroform, eter ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem  $S_2$ ,  $R_f$  0.17 (5-(p-klorofenil)-2[( $\alpha$ -bromopropionil)amino] -1,3,4-oksadiazol,  $R_f$  0.50).

## Spektral Bulgular

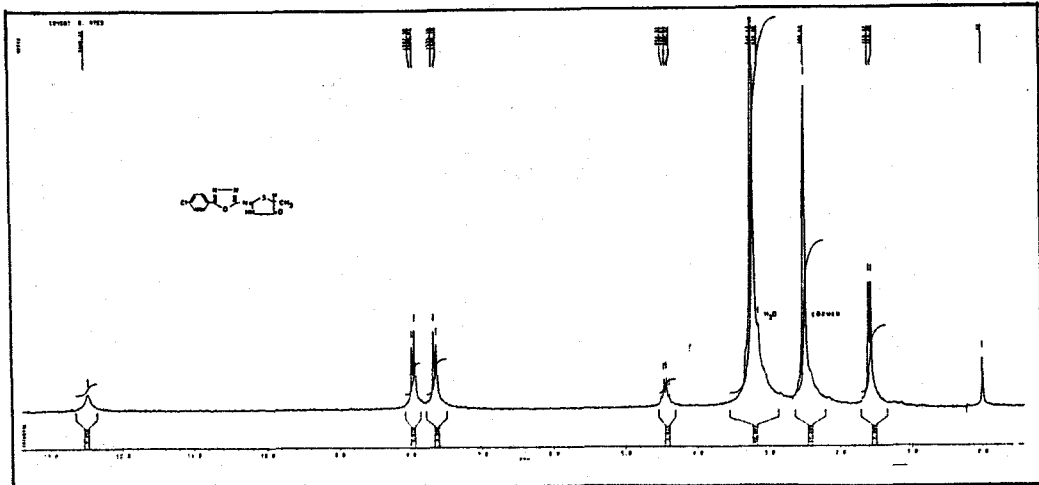
UV (EtOH)  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 312 ( $\epsilon$ :32640); 201 ( $\epsilon$ :18119). (100 ml de 0.94 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3466(Laktam N-H g.t.), 3057 (arom. =CH g.t.), 2932, 2802 (alif.-CH), 1739 (Laktam C=O), 1654 (oksadiazol C=N), 1575, 1486, 1458 (arom. C=C g.t.), 1531 (halka dışı -C=N), 1458, 1367 (alif. C-H e.b.), 1094(C-X), 1014, 964 (oksadiazol C-O-C), 837 (disübs.), 689 (C-S g.t.).



Şekil 45-Madde VIt nin IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) (DMSO- $d_6$  / TMS)  $\delta$  ppm: 1.58 (d,  $J=7.18\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.45 (q,  $J=7.27\text{Hz}$ , 1H, tiyazolidon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 7.65 (d,  $J=8.42\text{Hz}$ , 2H, fenil  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ), 7.96 (d,  $J=8.27\text{Hz}$ , 2H, fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ); 12.47 (s, 1H, NH).



Şekil 46-Madde VIt nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

Analiz: C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S için hesaplanan: C, 46.68; H, 2.94; N, 18.15.  
Bulunan: C, 46.19; H, 2.84; N, 18.13.

### 5.7- 5-FENİL-2-[5-(p-BROMOFENİL)-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İLİMİNO]- 4 -TİYA-ZOLİDON (MADDE VIIt)

19.63 g (0.05 mol) 5-(p-bromofenil)-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve 7.6 g (0.1 mol) amonyum tiyosiyanattan genel yonteme göre elde edilir (Verim % 49.10).

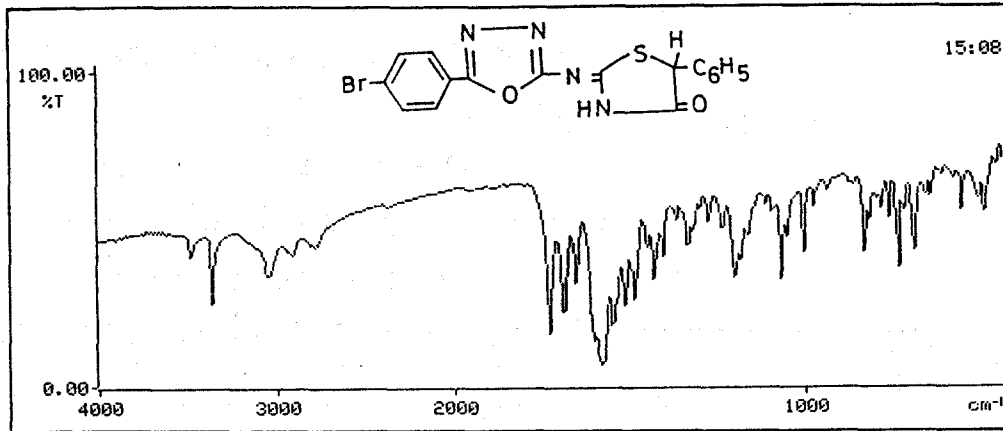
Sarı renkli toz halinde madde. e.d. 293-5°C. Etanolde az çözüner, metanol, kloroform, eter ve suda çözüner.

Kromatografisi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.70 (5-(p-klorofenil)-2[( $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -asetil)-amino]-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.86).

#### Spektral Bulgular

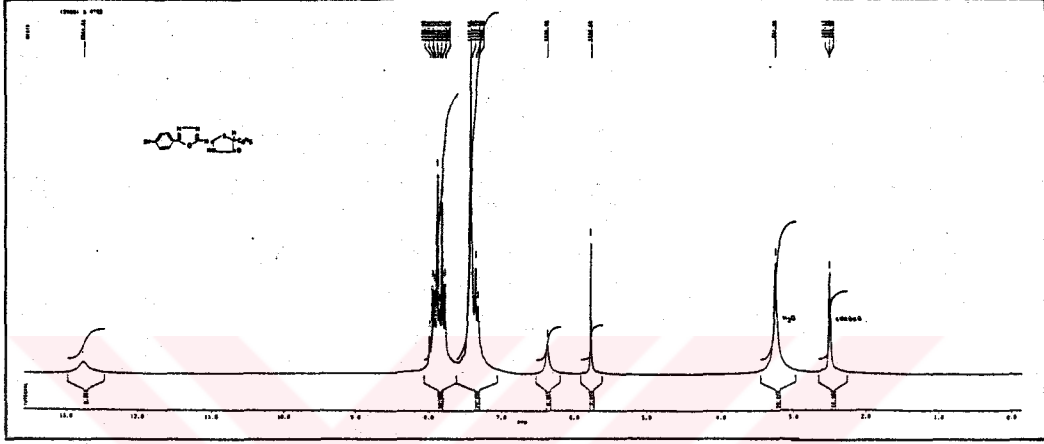
UV (EtOH)  $\lambda_{maks.}$  (nm): 307 ( $\epsilon$ : 15172); 202 ( $\epsilon$ :16473). (100 ml de 1.5 mg madde içeren etanolü çözeltili).

IR(KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3484(Laktam N-H g.t.), 3053 (arom. =CH g.t.), 2913, 2782 (alif.-CH), 1731 (Laktam C=O), 1653 (oksadiazol C=N),1601, 1575, 1512, 1447 (arom. C=C g.t.), 1548 (halka dışı -C=N), 1072 (C-X), 1008, 978 (oksadiazol C-O-C), 836 (disübs.), 696 (C-S g.t.).



Şekil 46-Madde VIIt nin IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) ( DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ ppm: (isomer) 5.78 ve 6.37 (2s, 1H, tiyazolidon C<sub>5</sub>-H), 7.32-7.43 (m, 5H, fenil protonları), 7.79 (d, J=8.61 Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.90 (d, J=8.39 Hz, 2H, oksadiazole bağlı fenil C<sub>2,6</sub>-H), 12.76 (s, 1H, NH).



Şekil 47-Madde VIII'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S için hesaplanan: C, 49.17; H, 2.67; N, 13.49.

Bulunan: C, 50.01; H, 2.61; N, 13.60.

#### 5.8- 5-METİL-2-[5-(p-BROMOFENİL)-1,3,4-OKSADIAZOL-2-İLİMİNO]-4-TİYAZOLİDON (MADDE VIII t)

18.75 g (0.05 mol) 5-(p-bromofenil)-2-[(α-bromopropiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve 7.6 g (0.1 mol) amonyum tiyosiyattan genel yönteme göre elde edilir (Verim % 83.85).

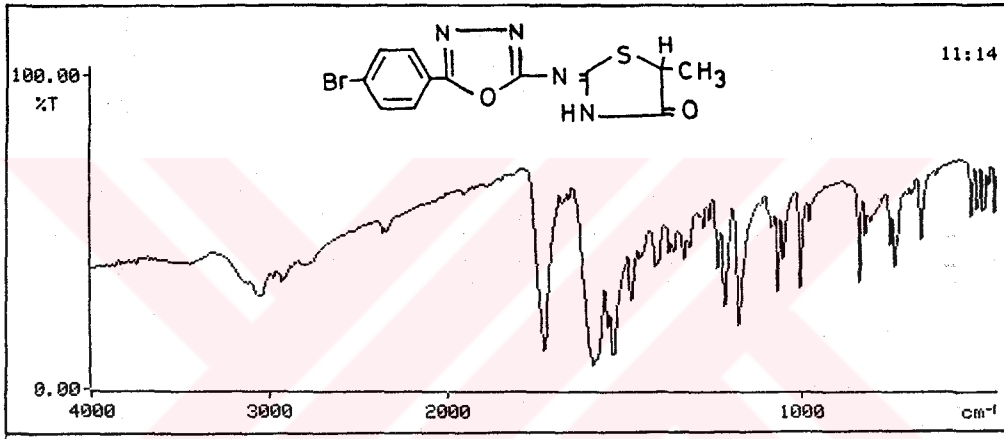
Beyaz renkli, ince billurlar halinde madde. e.d. 272-4°C. Etanolde az çözünür, metanol, kloroform, eter ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.21 (5-(p-bromofenil)-2-[(α-bromopropiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.58).

### Spektral Bulgular

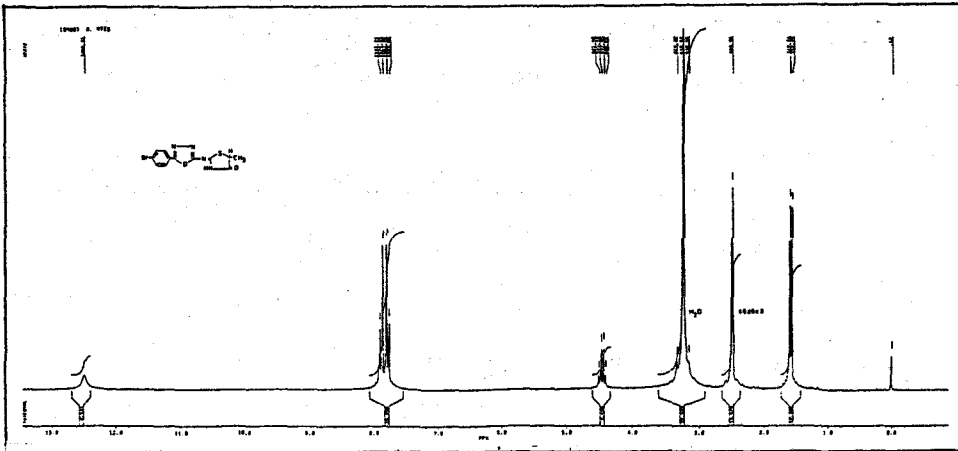
UV (EtOH)  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 312 ( $\epsilon$ :35881); 202 ( $\epsilon$ :20253). (100 ml de 1.01 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3446(Laktam N-H g.t.), 3053 (arom. =CH g.t.), 2930 (alif.-CH), 1724 (Laktam C=O), 1670 (oksadiazol C=N), 1587, 1532, 1483, 1457 (arom. C=C g.t.), 1547 (halka dışı -C=N), 1457, 1362 (alif. C-H e.t.), 1070 (C-X), 1006, 978 (oksadiazol C-O-C), 838 (disübs.), 688 (C-S g.t.).



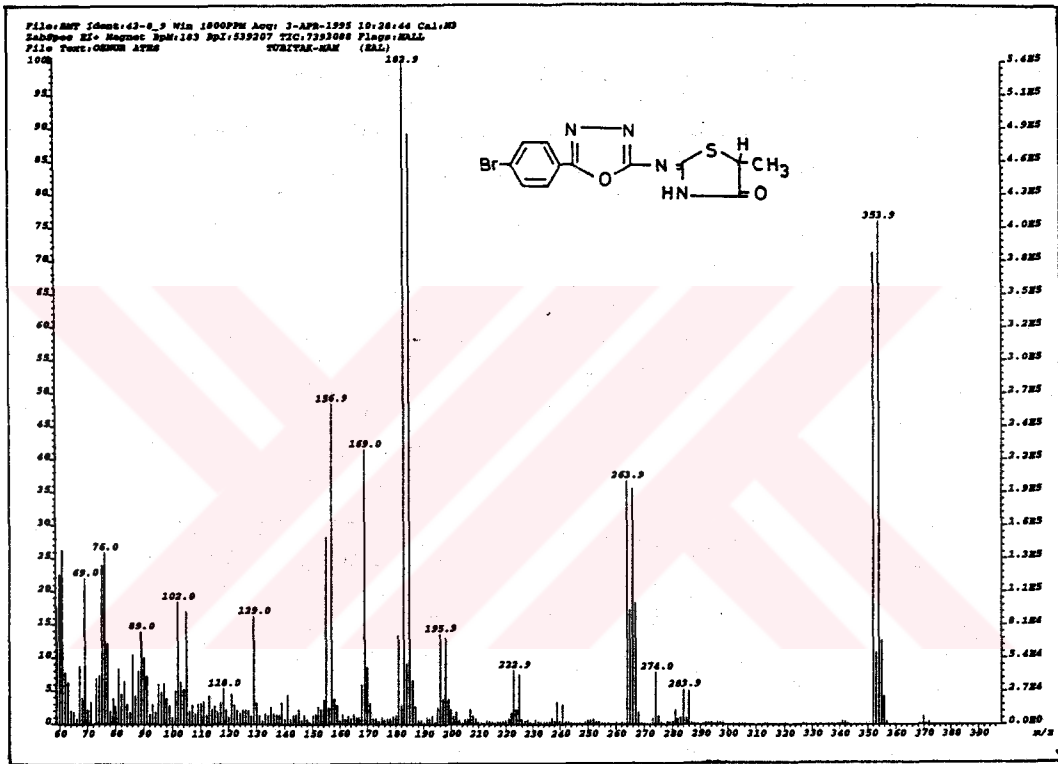
Şekil 48-Madde VIII'nin IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) (DMSO- $d_6$  / TMS)  $\delta$  ppm: 1.58 (d,  $J=7.30$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.45 (q,  $J=7.26$  Hz, 1H, tiyazolidon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 7.79 (d,  $J=8.60$  Hz, 2H, fenil  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ), 7.89 (d,  $J=8.56$  Hz, 2H, fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ), 12.47 (s, 1H, NH).



Şekil 49-Madde VIII'nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

Kütle Spektromu (EI 70 eV) m/z (% bağıl bolluk): 354 (M+2)<sup>+</sup> (76), 352 (M<sup>+</sup>) (71), 274 (8), 266 (35), 264 (36), 241 (3), 225 (7), 223 (8), 198 (13), 196 (14), 185 (89), 183 (100) (temel pik), 181 (14), 170 (9), 169 (42), 168 (6), 161 (1), 157 (49), 156 (3), 155 (28), 129 (16), 118 (5), 114 (3), 105 (17), 102 (18), 91 (7), 90 (10), 89 (14), 88 (8), 77 (12), 76 (26), 75 (24), 69 (23), 60 (23).



Şekil 50-Madde VIII'nin Kütle Spektromu

Analiz: C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S için hesaplanan: C, 40.81; H, 2.57; N, 15.86.

Bulunan: C, 40.77; H, 2.49; N, 15.87.

### 5.9- 5-FENİL-2-[5-(p-FLUOROFENİL)-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İLİMİNO]-4-TİYAZOLİDON (MADDE IXt)

16.58 g (0.05 mol) 5-(p-fluorofenil)-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve 7.6 g (0.1 mol) amonyum tiyosiyattan genel yöntemle elde edilir (Verim % 50.99).

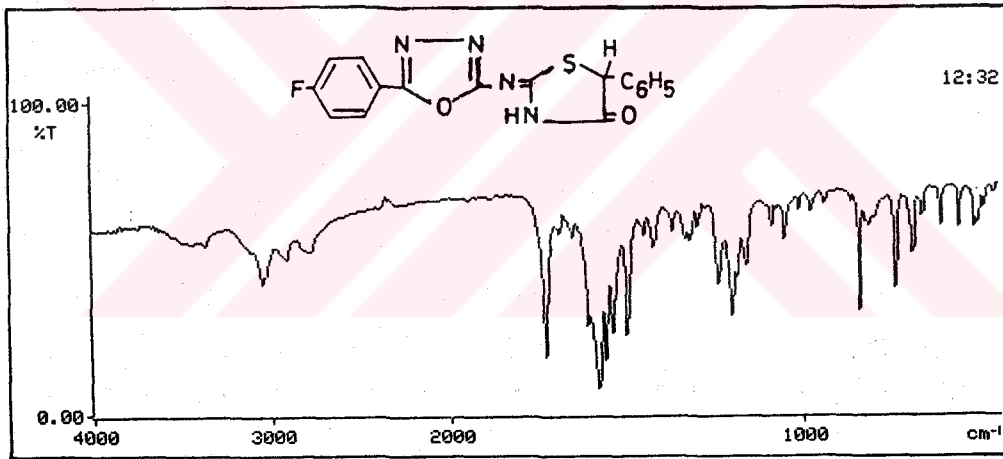
Beyaz renkli, parlak plaklar halinde madde. e.d. 293-6°C. Etanolde az çözünür, metanol, kloroform, eter ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.88 (5-(p-fluorofenil)-2[(α-kloro-α-fenil-asetil)amino]-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.94).

### Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ<sub>maks.</sub> (nm): 308 (ε :14658); 201 (ε :21649). (100 ml de 1.10 mg madde içeren etanollü çözelti).

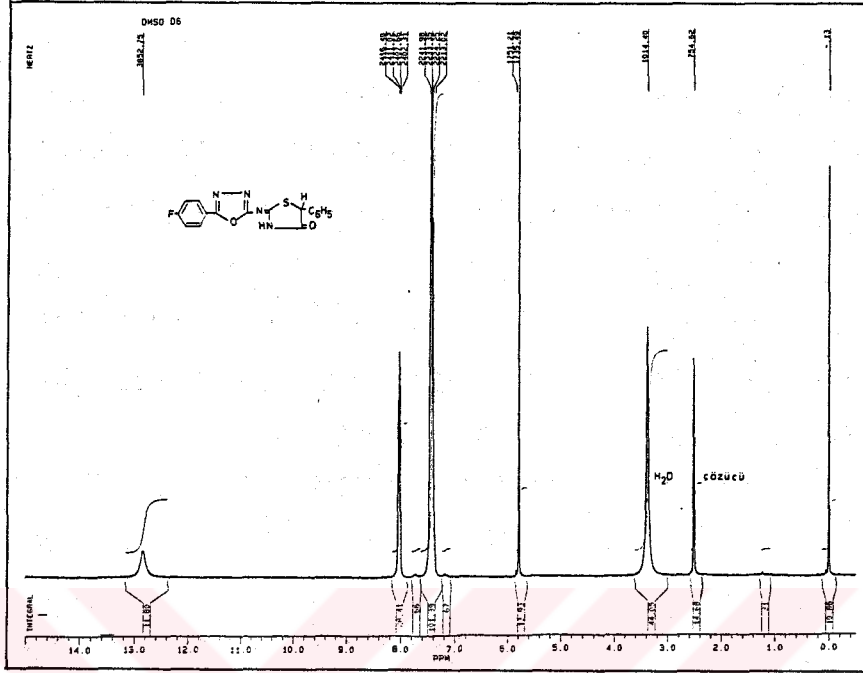
IR (KBr) ν<sub>maks.</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3373(Laktam N-H g.t.), 3053 (arom. =CH g.t.), 2914, 2775 (alif.-CH), 1731 (Laktam C=O), 1654 (oksadiazol C=N), 1611, 1582, 1501, 1454 (arom. C=C g.t.), 1541 (halka dışı -C=N), 1201(C-X), 1011, 979 (oksadiazol C-O-C), 843 (disübs.), 692 (C-S g.t.).



Şekil 51-Madde IXt nin IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) ( DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ ppm: 5.78 (s, 1H, tiyazolidon C<sub>5</sub>-H); 7.37-7.47 (m, 7H, fenil protonları, oksadiazole bağlı fenil C<sub>3,5</sub>-H), 8.03 (q, 2H, oksadiazole bağlı fenil C<sub>2,6</sub>-H), 12.84 (s, 1H, NH) (D<sub>2</sub>O ile çöktüğü için, D<sub>2</sub>O değişmesi yapılamamıştır).





Şekil 52-Madde IXt nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Analiz: C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S için hesaplanan: C, 57.62; H, 3.13; N, 15.81.

Bulunan: C, 57.00; H, 3.00; N, 15.44.

#### 5.10- 5-METİL-2-[5-(p-FLUOROFENİL)-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İLİMİNO]-4-TİYAZOLİDON (MADDE Xt)

15.7 g (0.05 mol) 5-(p-fluorofenil)-2-[(α-bromopropionil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve 7.6 g (0.1 mol) amonyum tiyosiyattan genel yöntemle göre elde edilir (Verim % 85.62).

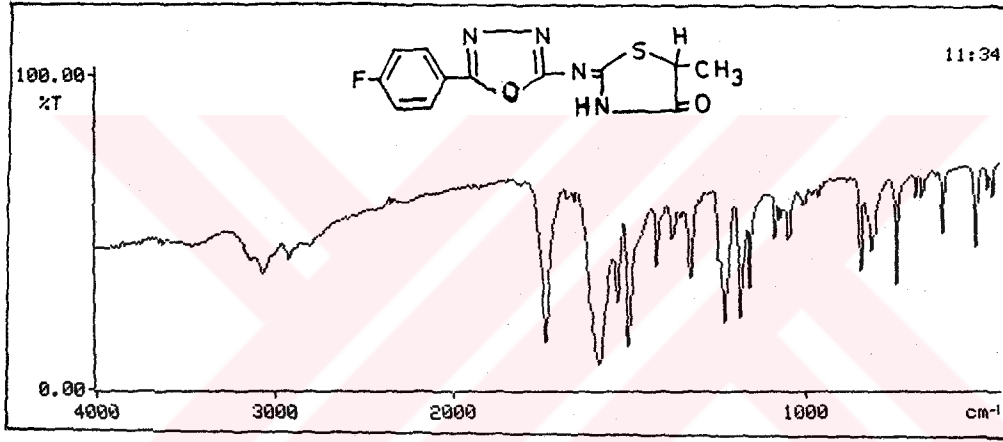
Beyaz renkli, ince billurlar halinde madde. e.d. 272-4°C. Etanolde, metanolde çözünür, kloroform, eter ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.13 (5-p-fluorofenil)-2[(α-bromopropionil)amino] -1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.60).

### Spektral Bulgular

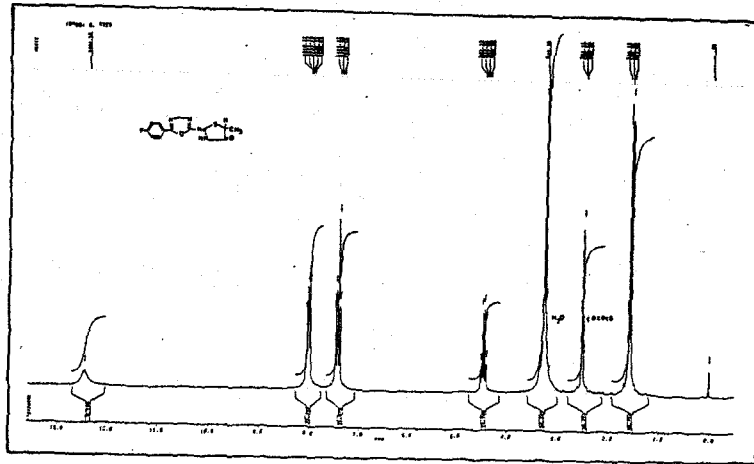
UV (EtOH)  $\lambda_{maks.}$  (nm): 307 ( $\epsilon$ :30295); 202 ( $\epsilon$ :14249). (100 ml de 0.96 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  ( $cm^{-1}$ ): 3462 (Laktam N-H g.t.), 3067 (arom. =CH g.t.), 2918 (alif.-CH), 1736 (Laktam C=O), 1654 (oksadiazol C=N), 1582, 1500 (arom. C=C g.t.), 1531 (halka dışı -C=N), 1420, 1377 (C-H e.t.), 1229 (C-X), 1014, 964 (oksadiazol C-O-C), 845 (disübs.), 690 (C-S g.t.).



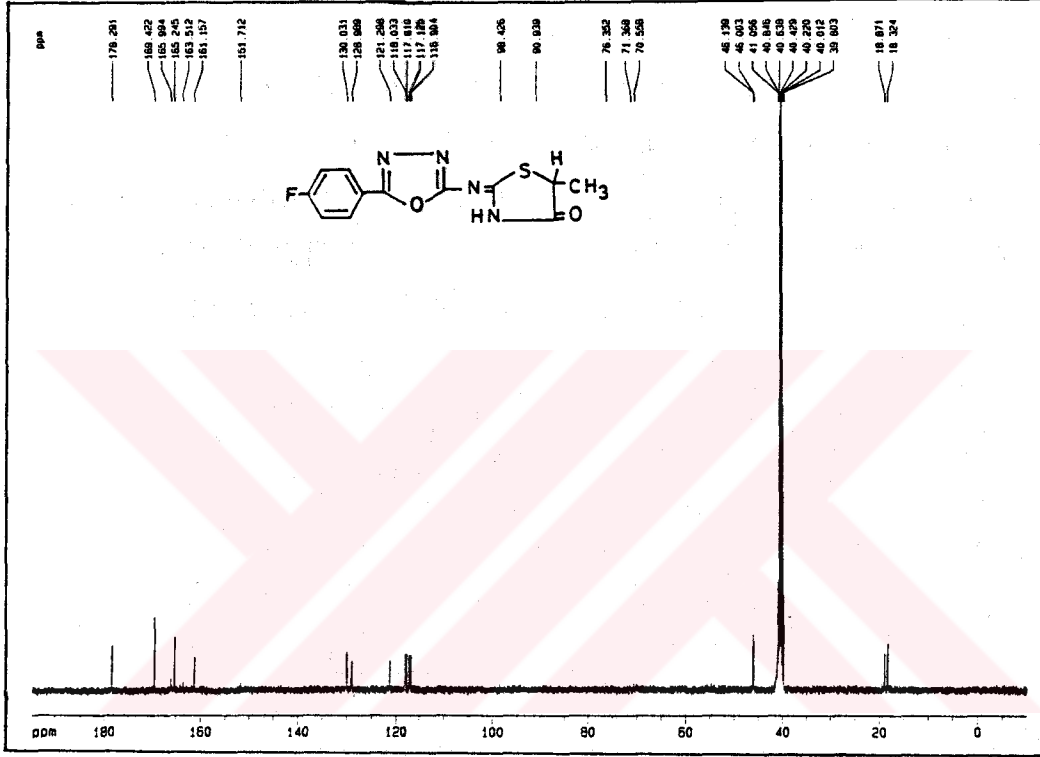
Şekil 53-Madde Xt nin IR Spektrumu

$^1H$ -NMR (200 MHz) (DMSO- $d_6$  / TMS)  $\delta$  ppm: 1.58 (d,  $J=7.27$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 4.45 (q,  $J=7.29$  Hz, 1H, tiyazolidon  $C_5$ -H), 7.42 (t, 2H, fenil  $C_{3,5}$ -H), 7.97-8.05 (m, 2H, fenil  $C_{2,6}$ -H), 12.45 (s, 1H, NH).



Şekil 54-Madde Xt nin  $^1H$ -NMR Spektrumu

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> / proton coupled / TMS) δ (ppm) :  
18.598 (q,CH<sub>3</sub>), 46.071 (s,tiyazolidon C<sub>5</sub>), 117.468 (d,fenil C<sub>3,5</sub>), 121.298 (s, fenil C<sub>1</sub>), 129.510 (d,fenil C<sub>2,6</sub>), 151.712 (s, tiyazolidon C<sub>2</sub>), 161.157 (s, fenil C<sub>4</sub>), 165.245 (s, oksadiazol C<sub>5</sub>), 169.422 (s,oksadiazol C<sub>2</sub>), 178.291 (s, tiyazolidon C<sub>4</sub>).



Şekil 55-Madde Xİt nin <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu

Analiz: C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S için hesaplanan: C, 49.31; H, 3.10; N, 19.17.

Bulunan: C, 49.45; H, 2.91; N, 19.01.

### 5.11. 5-FENİL-2-[5-(p-TOLİL)-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İLİMİNO]-4-TİYAZOLİDON (MADDE Xİt)

16.4 g (0.05 mol) 5-(p-tolil)-2-[(α-kloro-α-fenilasetil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve 7.6 g (0.1 mol) amonyum tiyosiyattan genel yonteme göre elde edilir (Verim % 83.42).

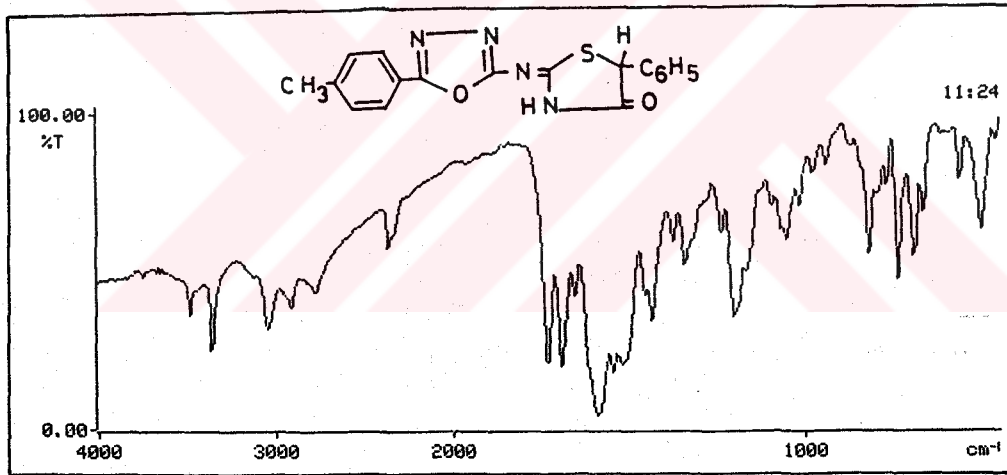
Beyaz renkli, toz halinde madde. e.d. 268-70°C. Etanolde az çözünür, metanol, kloroform, eter ve suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.65 (5-(p-tolil)-2-[(α-kloro-α-fenilasetil)-amino]-1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.69).

### Spektral Bulgular

UV (EtOH) λ<sub>maks.</sub> (nm): 300 (ε:22967); 290 (ε:23063), 202 (ε:34913). (100 ml de 1.1 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR (KBr) ν<sub>maks.</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3363(Laktam N-H g.t.), 3041 (arom. =CH g.t.), 2914, 2773 (alif.-CH), 1728 (Laktam C=O),1649 (oksadiazol C=N), 1581, 1514, 1430 (arom. C=C g.t.), 1540 (halka dışı -C=N), 1016, 978 (oksadiazol C-O-C), 821 (disübs.), 694 (C-S g.t.).



Şekil 56-Madde Xlt nin IR Spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS) δ ppm: 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.75 (s, 1H, tiyazolidon C<sub>5</sub>-H); 7.31-7.94 (m, 9H, aromatik protonlar); 12.71 (s, 1H, NH).



Şekil 57-Madde Xlt nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S için hesaplanan: C, 61.70; H, 4.03; N, 15.99.  
Bulunan: C, 61.95; H, 3.90; N, 16.07.

### 5.12- 5-METİL-2-[5-(p-TOLİL)-1,3,4-OKSADIAZOL-2-İLİMİNO]-4-TİYAZOLİ- DON (MADDE XIIIt)

15.5 g (0.05 mol) 5-(p-tolil)-2-[( $\alpha$ -bromopropiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve 7.6 g (0.1 mol) amonyum tiyosiyanattan genel yönteme göre elde edilir (Verim % 71.08).

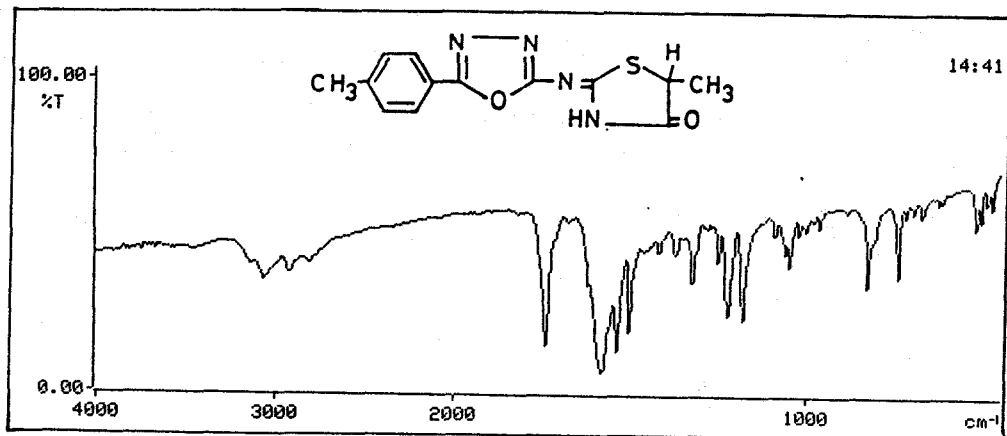
Beyaz renkli, ince billurlar halinde madde. e.d. 254-7°C. Etanolde, metanolde sıcakta  z n r, kloroform, eter ve suda  z nmez.

Kromatografisi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.13 (5-(p-tolil)-2-[( $\alpha$ -bromopropiyonil)-amino] -1,3,4-oksadiazol, R<sub>f</sub> 0.56).

#### Spektral Bulgular

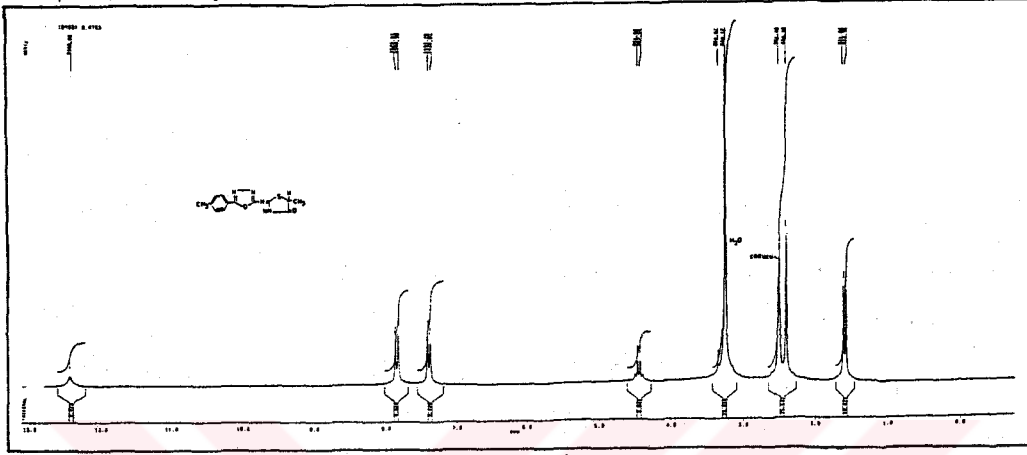
UV (EtOH)  $\lambda$  maks. (nm): 303 ( $\epsilon$  :27367); 202 ( $\epsilon$  :18540). (100 ml de 0.94 mg madde içeren etanollü  zelti).

IR (KBr)  $\nu$  maks. (cm<sup>-1</sup>): 3489(Laktam N-H g.t.), 3058 (arom. =CH g.t.), 2919 (alif.-CH), 1738 (Laktam C=O), 1669 (oksadiazol C=N), 1576, 1500 (arom. C=C g.t.), 1535 (halka dışı -C=N), 1418, 1368 (alif. C-H e.t.), 1020, 963 (oksadiazol C-O-C), 826 (disübs.), 694 (C-S g.t.).



Şekil 58-Madde XIIIt nin IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( DMSO- $d_6$  / TMS)  $\delta$  ppm: 1.59 (d, J= 7.30 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.40 (s, 3H, fenil  $-\text{CH}_3$ ), 4.45 (q, 1H, tiyazolidon  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.40 (d, J= 7.96, 2H, fenil  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ), 7.85 (d, J= 8.02, 2H, fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ); 12.44 (s, 1H, NH).



Şekil 59-Madde XIII nin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

Analiz:  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  için hesaplanan: C, 54.15; H, 4.20; N, 19.43.

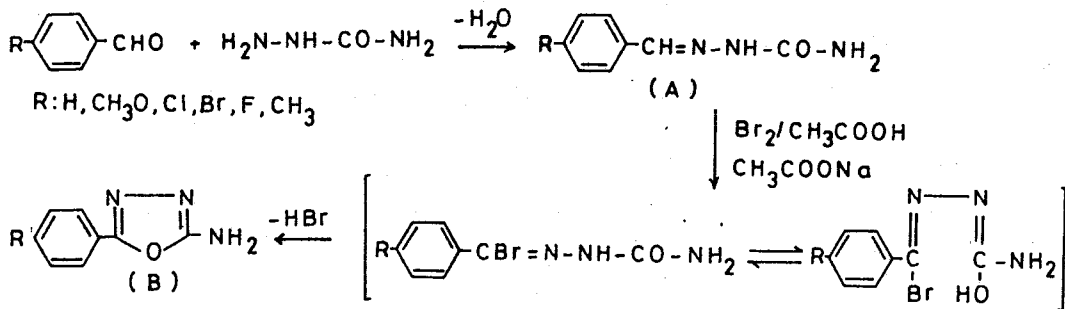
Bulunan: C, 53.97; H, 4.08; N, 19.16.

## KURAMSAL BÖLÜM

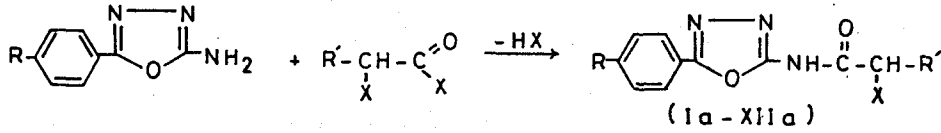
### 1- 5-ARİL-2-[( $\alpha$ -KLOORO- $\alpha$ -FENİLASETİL)- / ( $\alpha$ -BROMOPROPIYONİL)AMİNO -1,3,4-OKSADİAZOLLER

Çalışmamızın birinci bölümünü oluşturan bu maddeleri hazırlamayı planlarken iki hedefimiz vardı. Birinci hedefimiz literatürdeki benzerleri gibi antikonvülsan (40,79,99) ve antibakteriyel (60,67,84,101,103,105) etkili olabilecek yeni maddeler elde etmek, ikinci hedefimiz ise bu maddelerin kimyasal reaktivitelerinden yararlanarak tiyazolidon halkası kapatmak suretiyle yeni ve daha etkili türevlere geçmek.

Sentez ilkel maddesi olarak kullandığımız benzaldehid ve p-sübs-titüebenzaldehid semikarbazonlarını (A) elde etmek için aldehydleri, semikarbazid hidroklorürle billuri sodyum asetat karşısında sulu etanollü ortamda oda temperaturünde etkileştirdik. Genel Bilgiler bölümünde belirttiğimiz gibi literatürde çeşitli siklizasyon yöntemleriyle hazırlanan 2-amino-5-fenil/p-sübs-titüefenil-1,3,4-oksadiazoller (B), verimi daha yüksek olan Scott ve arkadaşlarının yöntemiyle (65) elde ettik. Bunun için semikarbazonlarımızı glasiyel asetik asidli ortamda, susuz sodyum asetat karşısında bromun glasiyel asetik asid içindeki çözeltisi ile, oda temperaturünde bir saat karıştırdık.

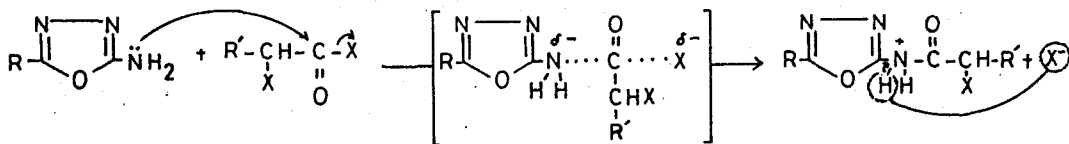


Daha sonra bu maddeleri benzen ve piridinli ortamda  $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil klorür ya da  $\alpha$ -bromopropiyonil bromür ile bir saat, 20-30° C de karıştırarak aşağıda formüllerini verdiğimiz 5-aril-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)- ya da ( $\alpha$ -bromopropiyonil)- amino -1,3,4-oksadiazol yapısında oniki yeni madde hazırladık:

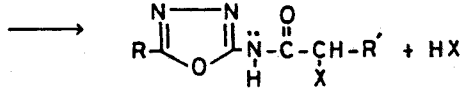


Madde	R	R'	X	Madde	R	R'	X
Ia	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	VIIa	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl
IIa	H	CH <sub>3</sub>	Br	VIIIa	Br	CH <sub>3</sub>	Br
IIIa	CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	IXa	F	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl
IVa	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	Br	Xa	F	CH <sub>3</sub>	Br
Va	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	XIa	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl
VIa	Cl	CH <sub>3</sub>	Br	XIIa	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br

Maddelerimizin oluşumunun esasını , açıl halojenürlerin aminlerle aminolize uğrayarak bir amid meydana getirme reaksiyonu olup reaksiyonun hızı, bu iki maddenin konsantrasyonuna bağlıdır, yani ikinci derece kinetiğin söz konusu olduğu bimoleküler mekanizmayı ifade eden bir nükleofilik sübstitüsyondur. Bu S<sub>N</sub>2 reaksiyonunun mekanizması aşağıdaki şekilde özetlenebilir:





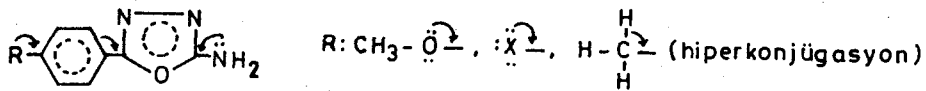


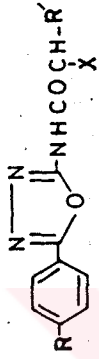
Bu reaksiyon, oluşan HX i tutmak için dimetilanilin, piridin, trietilamin gibi bir baz beraberliğinde yürütülür, biz piridini kullandık.

Bilindiği gibi yer değiştirme reaksiyonlarının hızında çözücünün seçimi önemlidir. Metil alkol, etil alkol gibi polar protik çözücüler hidrojen bağı oluşturacak hidrojene sahip olduklarından reaksiyonun hızını yavaşlatırlar. Bu nedenle bizim reaksiyonlarımızda çözücü olarak küçük dielektrik sabiteli (20°C de  $\epsilon = 2.284$ ) benzenin seçimi, polar olmayan, aprotik bir çözücü olarak uygun bir seçimdir. Açıl halojenürlerdeki çifte bağlı oksijenin karbona kazandırdığı elektronegatiflik karakteri, halojeni oksijensiz karbonda taşıyan alkil halojenürlere göre çok daha fazla olduğu için R-COX bileşiklerindeki halojenin yer değiştirmesi R-X bileşiklerindeki çok daha kolay olur. Bu özellik açıl halojenürlerin, oda temperaturünde aminlerle aminoliz reaksiyonlarına girerek amid vermesini sağlar. Nitekim maddelerimizin sentezini 20-30°C de yaptık.

Tablo 1 de Ia-XIIa maddelerinin fiziksel özellikleri ve verimleri görülmektedir.

**UV Bulguları:** Ia-XIIa maddelerinin ana yapısını oluşturan 2-amino-5-fenil / p-süstitüe (metoksi, kloro, bromo, fluoro, metil) fenil-1,3,4-oksadiazollerin 233-238 ve 276-285 nm'lerdeki absorpsiyonları (34, 50 ve bizim saptadığımız) aromatik veya heteroaromatik moleküllerin spektrumlarında gözlenen B bandları (benzenoid bandlar) ile yapıdaki oksokromik grupların ortaklanmamış elektronlarını (n elektronlarını) halkanın  $\pi$  elektron sistemi ile ortaklaştırıp,  $\pi-\pi^*$  transisyonunu kolaylaştırdığı E bandlarıdır. Bu bandların molar absorptivite (ε) 13109-17264 arasında değişmektedir.





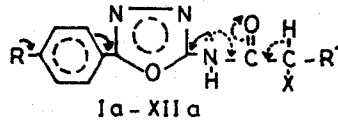
Tablo 1 - Madde Ia- XIIa'nın Fiziksel Özellikleri ve Verimleri

Madde	R	R'	X	Kapalı Formül / M.A.	Verim (%)	e.d. (°C)	Analiz Hes. / Bul.
Ia	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> / 313.75	51.22	200-204	C, 61.25; H, 3.85; N, 13.39/ C, 61.41; H, 3.82; N, 13.56
IIa	H	CH <sub>3</sub>	Br	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> / 296.13	58.10	189-190	C, 44.62; H, 3.40; N, 14.19/ C, 44.82; H, 3.41; N, 14.33
IIIa	CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> / 343.77	66.37	150-151	C, 59.40; H, 4.10; N, 12.22/ C, 59.26; H, 4.02; N, 12.22
IVa	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	Br	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> / 326.16	58.89	150-154	C, 44.19; H, 3.71; N, 12.88/ C, 43.54; H, 3.61; N, 12.46
Va	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> / 348.189	56.60	243-245	C, 55.19; H, 3.19; N, 12.07/ C, 54.47; H, 3.08; N, 11.79
VIa	Cl	CH <sub>3</sub>	Br	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> / 330.572	59.97	201-205	C, 39.97; H, 2.74; N, 12.71/ C, 39.67; H, 2.61; N, 12.48
VIIa	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> / 392.65	43.31	208-210	C, 48.94; H, 2.82; N, 10.70/ C, 49.32; H, 2.75; N, 10.78
VIIIa	Br	CH <sub>3</sub>	Br	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> / 375.032	57.02	196-200	C, 35.23; H, 2.42; N, 11.20/ C, 35.17; H, 2.36; N, 11.12
IXa	F	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> / 331.723	96.39	207-210	C, 57.93; H, 3.34; N, 12.67/ C, 58.10; H, 3.40; N, 12.60
Xa	F	CH <sub>3</sub>	Br	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> / 314.122	75.50	187-189	C, 42.06; H, 2.89; N, 13.38/ C, 42.05; H, 2.81; N, 13.24
XIa	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> / 327.77	68.90	198-200	C, 62.30; H, 4.30; N, 12.82/ C, 62.60; H, 4.29; N, 12.94
XIIa	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> / 310.16	66.44	183-185	C, 46.47; H, 3.90; N, 13.55/ C, 46.89; H, 4.03; N, 13.77

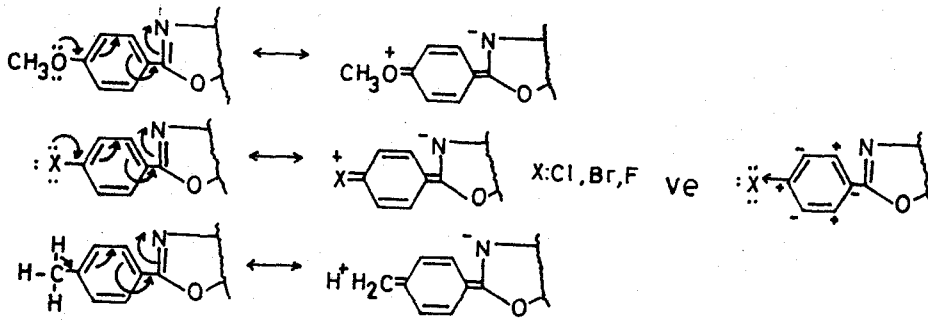
indolatif etkiler yük-dipol etkileşmesi. Örn:  $\overset{\text{dipol}}{\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}^-} \leftarrow \overset{\text{eksi yük}}{\text{O}^-}$   
 dipolün pozitif ucu eksi yüke daha yakın, bu yüzden elektrostatik çekim, itme gücünden daha fazla.

Hiperkonjügasyon: doymamış bir karbona bağlı alkil grubundaki C-H bağını oluşturan  $\sigma$  elektronların delokalize olmaları nedeniyle bağlı olduğu

2-( $\alpha$ -Haloaçilamino)-5-fenil / p-süstitüefenil-1,3,4-oksadiazol yapısındaki Ia-XIIa maddelerinin spektrumlarında yukarıda belirtilen ana yapıdan kaynaklanan B / E bandları 276.3-299.9 nm arasında gözlenmektedir. Bütün maddelerde 201.1-204.0 nm arasında izlenen absorpsiyon bandları, çözücü olarak kullanılan etanolden ileri gelebilir.



R=H olan madde Ia ve IIa'nın 281.4 ve 276.3 nm deki B / E bandları, madde IIIa-Xa da fenile, R=CH<sub>3</sub>O, Cl, Br, F oksokromik gruplarının bağlanmasıyla, metoksi grubu için 10.6 ve 14.3 nm, klor için 16.8 ve 12.2 nm, brom için 18.5 ve 13.1 nm, fluor için 3.4 ve 5.1 nm lik batokromik kaymalar göstermektedir. Halojenlerin birbirine zıt indaktif ve rezonans etkilerinin bir bileşkesi olarak UV spektrumlarına yansıyan batokromik kaymaların, halojenlerin elektronegatiflik sırasıyla (F>Cl >Br), ters orantılı olduğu gözlenmektedir. R=CH<sub>3</sub> olan madde XIa ve XIIa da, bu grubun hiperkonjügasyon etkisiyle Ia ve IIa'nın B / E bandlarında 1.4 ve 3.9 nm lik batokromik kaymalar izlenmektedir.

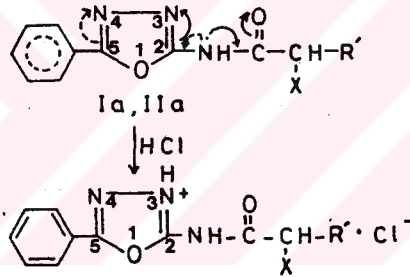


Maddelerin aromatik ya da alifatik asid amidleri olmaları B / E bandlarını etkilemekte ve fenilasetamid türevleri propiyonamid türevlerinden daha yüksek dalga boylarında maksimum absorpsiyonlar göstermektedir. Bu, fenille

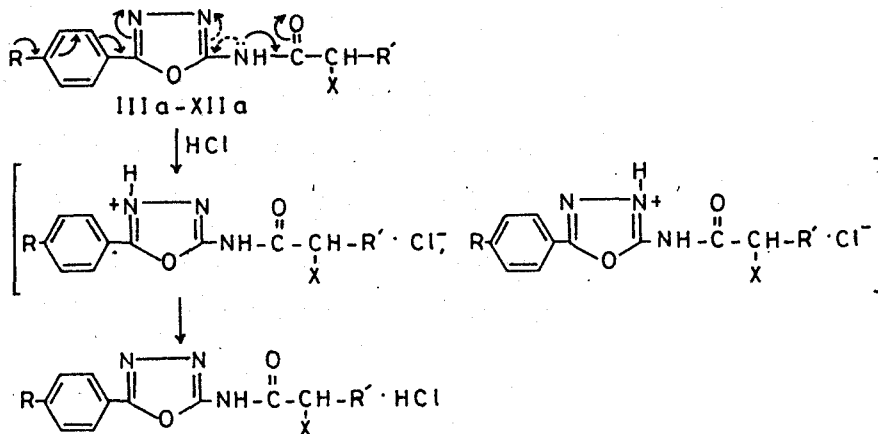
doymamış sisteme elektronlarını verebilmesi, yani çifte bağa bağlı alkile ait C-H bağının  $\pi$  sistemi ile overlap yapabilmesi

molekülün kazandığı artan  $\pi$  elektron mezomerisinin bir işaretidir:  $\lambda_{Ia} > \lambda_{IIa}$  (281.4 > 276.3),  $\lambda_{IIIa} > \lambda_{IVa}$  (292.0 > 290.6),  $\lambda_{Va} > \lambda_{VIa}$  (298.2 > 288.5),  $\lambda_{VIIa} > \lambda_{VIIIa}$  (299.9 > 289.4),  $\lambda_{IXa} > \lambda_{Xa}$  (284.8 > 281.4),  $\lambda_{XIa} > \lambda_{XIIa}$  (282.8 > 280.2).

Madde Ia-XIIa'nın asid ve alkali ortamda alınan spektrumlarına amfoter karakterlerinin yansıdığı görülmektedir. Halka azotları maddelere baziklik kazandırmaktadır. Ancak N<sub>3</sub> ün bazikliği üzerinde etkisi olan C<sub>2</sub> ye bağlı -NHCO- grubunun, N<sub>4</sub> azotunun bazikliği üzerinde etkisi olan C<sub>5</sub> e bağlı fenil grubundan biraz daha fazla elektron yoğunluğunu artırıcı özelliği düşünülürse madde Ia ve IIa da N<sub>3</sub> ün daha bazik olduğu ve bunun ortaklanmamış elektronlarıyla asidin protonunu bağlayıp tuz oluşturduğu söylenebilir:

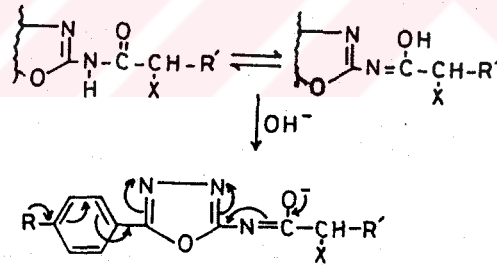


IIIa-XIIa maddelerinde fenil halkasına p-konumundan bağlı olan CH<sub>3</sub>O, Br, Cl, F, CH<sub>3</sub> grupları aromatik halkanın elektron yoğunluğunu (giderek azalan derecelerde) arttırdığı için C<sub>5</sub> deki p-sübstitüefenilin, C<sub>2</sub> deki -NHCO- grubundan daha az elektron verici olduğu söylenemez, dolayısıyla bu maddeler N<sub>3</sub> den veya N<sub>4</sub> den asidle tuz oluşturabilir:



Ia-XIIa maddelerinin hidroklorik asitle tuz oluşturmaları yani n elektronlarının tutulması nedeniyle UV spektrumlarında B / E bandlarında hipsokromik kaymalar (sırasıyla 12.3; 5.6; 6.6; 5.8; 22.8; 13; 23.7; 12.2; 17.4; 11.4; 9.5; 6.4 nm kayma) görülmektedir. R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> olan maddelerdeki (Ia, IIIa, Va, VIIa, IXa, XIa) hipsokromik kaymanın R'=CH<sub>3</sub> olanlardakinden (IIa, IVa, VIa, VIIIa, Xa, XIIa dan) daha fazla olduğu izlenmektedir. R=X olan madde Va-Xa da hipsokromik kayma R=Br (VIIa, VIIIa) >R=Cl (Va, VIa) >R=F (IXa, Xa) şeklinde azalan değerlerle, elektronegatiflik sırasının (F >Cl >Br) tersini sergilemektedir.

Maddeler amid grubundan dolayı asidik özellik de göstermekte ve sodyum hidroksid ile tuz oluşturabilmektedir. Bu ise molekülün elektron mezomerisine hareketlilik kazandırdığı için spektrumlarında batokromik kaymalar gözlenmektedir.



R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ve X=Cl olanlardaki batokromik kaymalar R'=CH<sub>3</sub> ve X=Br olanlardakinden daha azdır (bkz. Tablo 2).

**IR Bulguları:** Ia-XIIa maddelerinin KBr içinde alınan IR spektrumlarında, ana yapıyla ilgili ortak bandlar, beklenen bölgelerde çıkmıştır. şöyle ki: Amid grubu N-H gerilme bandı 3524-3264 cm<sup>-1</sup> de, aromatik C-H gerilme bandı 3172-3000 cm<sup>-1</sup> de, amid C=O gerilme bandı, amid I bandı 1753-1723 cm<sup>-1</sup> de, aromatik C=C gerilme bandları 1611-1445 cm<sup>-1</sup> de, N-H eğilme ve C-N gerilme

Tablo 2- Madde Ia-XIIa ve Karşı gelen 2.- amino- 5-aril- 1,3,4- oksadiazollere ait UV Absorpsiyon Maksimumları ( $\lambda_{maks}$ nm) ve  $\epsilon$  değerleri

Ar	2.- amino-5-aril- 1,3,4,- oksadiazol		Madde	Et OH	0.1 N HCl - Et OH (% 10)	0.1 N NaOH - Et OH (% 10)
		EtOH				
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	279 ( $\epsilon$ :16300) (35)		Ia	281.4 ( $\epsilon$ :17256)	269.1 ( $\epsilon$ :20315)	295.2 ( $\epsilon$ :22904)
	233 (3.24) (51)			203.2 ( $\epsilon$ :23503)	203.8 ( $\epsilon$ :20041)	222.9 ( $\epsilon$ :12829)
p-CH <sub>3</sub> O C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			IIa	276.3 ( $\epsilon$ :16233)	270.7 ( $\epsilon$ :22996)	296.4 ( $\epsilon$ :16242)
				202.4 ( $\epsilon$ :14375)	205.0 ( $\epsilon$ :12230)	
p-CH <sub>3</sub> O C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	285 (4.29) (51)		IIIa	292.0 ( $\epsilon$ :23935)	285.4 ( $\epsilon$ :22192)	297.9 ( $\epsilon$ :26871)
	237 (3.34) (51)			202.9 ( $\epsilon$ :25349)	201.8 ( $\epsilon$ :14286)	
p-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			IVa	290.6 ( $\epsilon$ :22248)	284.8 ( $\epsilon$ :26122)	299.5 : 18287)
				204.0 ( $\epsilon$ :15394)	213.0 ( $\epsilon$ :13254)	212.1 ( $\epsilon$ :9089)
p-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	283 ( $\epsilon$ :17264)		Va	298.2 ( $\epsilon$ :20474)	275.4 ( $\epsilon$ :21626)	302.4 ( $\epsilon$ :15425)
				220.3 ( $\epsilon$ :21344)		223.2 ( $\epsilon$ : 9784)
p-Br C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			VIa	288.5 ( $\epsilon$ :18845)	275.5 ( $\epsilon$ :19834)	303.9 ( $\epsilon$ :19457)
				202.4 ( $\epsilon$ :17875)	211.8 ( $\epsilon$ : 8666)	212.3 ( $\epsilon$ : 8123)
p-Br C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	285 B( $\epsilon$ :16124)		VIIa	299.9( $\epsilon$ :13592)	276.2 ( $\epsilon$ :25732)	303.1 ( $\epsilon$ :24519)
				201.4 ( $\epsilon$ :15595)	201.7 ( $\epsilon$ :18559)	223.1 ( $\epsilon$ :15226)
p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			VIIIa	289.4 ( $\epsilon$ :19508)	277.2 ( $\epsilon$ :22577)	305.3 ( $\epsilon$ :17707)
				201.1 ( $\epsilon$ :17995)	212.1 ( $\epsilon$ : 7426)	210.2 ( $\epsilon$ :7393)
p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	276 ( $\epsilon$ :15860)		IXa	284.8 ( $\epsilon$ :16438)	267.4 ( $\epsilon$ :17202)	294.8 ( $\epsilon$ :22246)
				203.0 ( $\epsilon$ :21829)	202.4 ( $\epsilon$ :15141)	218.3 ( $\epsilon$ :15363)
p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			Xa	281.4 ( $\epsilon$ :15478)	270.0 ( $\epsilon$ :14261)	295.3 ( $\epsilon$ :17207)
				203.3 : 13393)	205.4 ( $\epsilon$ :8083)	
p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	277 ( $\epsilon$ :13109)		XIa	282.8 ( $\epsilon$ :23632)	273.3 ( $\epsilon$ :24003)	296.3 ( $\epsilon$ :21282)
				201.3 ( $\epsilon$ : 38611)	202.8 ( $\epsilon$ :20070)	218.3 ( $\epsilon$ :14094)
p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			XIIa	280.2 ( $\epsilon$ :18622)	273.8 ( $\epsilon$ :21265)	297.3 ( $\epsilon$ :21616)
				202.3 ( $\epsilon$ :15000)	208.9 ( $\epsilon$ :12135)	215.1 ( $\epsilon$ : 9925)

kombine bandı, amid II ve III bandları 1583-1550 ve 1291-1230  $\text{cm}^{-1}$  de, oksadiazol halkasını karakterize eden (68, 71, 79, 88, 95, 96,102) C-O-C gerilme bandı 988-912 ve 1047-1010  $\text{cm}^{-1}$  de ve C=N gerilme bandı 1654-1636  $\text{cm}^{-1}$  de, monosübstitüe benzeni karakterize eden bandlar 719, 696  $\text{cm}^{-1}$  de (madde Ia), 725, 689  $\text{cm}^{-1}$  de (madde IIa), 1,4-disübstitüe benzeni karakterize eden bandlar 851-822  $\text{cm}^{-1}$  de (madde IIIa-XIIa), -C-X gerilme bandı 797-686  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenmektedir (bkz. Tablo 3).

Maddelerimizin ortak bandları dışında fenil artığındaki sübstitüentlere ait bandlar da spektrumlarda saptanmaktadır. Madde IIIa ve IVa da  $\text{OCH}_3$  grubunun C-H gerilme bandları sırası ile 2839, 2843  $\text{cm}^{-1}$  de, ve asimetric ve simetric C-O gerilme bandları sırası ile 1260 ve 1258, 1043 ve 1046  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenmektedir. Madde Va-Xa da aromatik halkaya bağı C-Cl, C-Br ve C-F gerilme bandları sırası ile 1093, 1092, 1046, 1043, 1152 ve 1154  $\text{cm}^{-1}$  de izlenirken , madde IIa, IVa, VIa, VIIIa, Xa, XIIa da propiyonil artığının  $\text{CH}_3$  üne ait C-H gerilme bandları 2881-2825  $\text{cm}^{-1}$  de görülmektedir (bkz. Tablo 3).

Amid grubunun N-H gerilme bandının 3380  $\text{cm}^{-1}$  den daha küçük frekanslara kaydığı bileşiklerde hidrojen bağıının varlığını söyleyebiliriz.

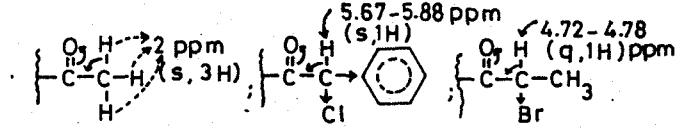
**$^1\text{H-NMR}$  Bulguları:** Ia-XIIa maddelerinin spektrumlarında (Bkz. Tablo 4) gözlenen ortak piklerden CO-CH protonu Ia, IIIa, Va, VIIa, IXa, XIa maddelerinde 5.67-5.88 ppm de 1H integral değerinde bir singlet olarak çıkarken, IIa, IVa, VIa, VIIIa, Xa, XIIa maddelerinde 4.72-4.78 ppm de 1H integral değerinde,  $J=6.65-6.77$  Hz olan kuartet şeklinde gözlenmektedir. Bu protonun, 2 ppm de pik veren  $\text{CH}_3\text{CO}$  protonlarına kıyasla, düşük alana doğru, 5-6 ve 4-5 ppm arasına, kaymasının nedeni bağı olduğu karbonun elektron yoğunluğunun, klor ya da bromun ve fenilin indaktif etkileri ile azalması ve bunun sonucu olarak daha az

Tablo 3- Madde Ia- XIIa'ya ait IR Karakteristikleri (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ )

Madde	Amid N-H g.t.	Arom =CH g.t.	Alif. C-H	C=O Amid I bandı	oksalidiazol C=N	Arom. C=C	N-H e.b., C-N g.b. Amid II bandı	H-C-X	N-H e.b., C-N g.b. Amid III bandı	Ar-X	CH <sub>3</sub> -Og.t.	oksalidiazol C-O-C	monostlbs.	1,4-di-stlbs.	Alif C-X g.t.
Ia	3264	3040		1753	1640	1585,1490,1456	1560	1420	1281			1021,960	719,696		789
IIa	3454	3147	2825	1738	1652	1604,1584,1506,1448	1560	1421	1284			1023,988	725,689		689
IIIa	3436	3172	2839	1725	1654	1606,1575,1503,1456	1554	1421	1260		1260 asim. 1043 sim.	1021,968		842	797
IVa	3524	3100-3000	2843	1723	1648	1611,1582,1502,1459	1559	1415	1258		1258 asim. 1046 sim.	1023,986		844	692
Va	3480	3058		1749	1636	1607,1576,1497,1454	1576	1420	1290	1093		1014,960		838	794
VIa	3464, 3461	3100-3000	2878	1741	1641	1604,1577,1499,1445	1550	1428	1288	1092		1010,988		842	686
VIIa	3265	3056		1748	1636	1602,1573,1495,1452	1573	1419	1291	1046		1046,959		833	794
VIIIa	3446	3100-3000	2838	1740	1639	1599,1574,1506,1458	1574	1421	1291	1043		1020,912		839	686
IXa	3479, 3268	3063		1749	1640	1607,1497,1456	1566	1422	1284	1152		1046,961		847	790
Xa	3462 3265	3141	2881	1740	1642	1607,1498,1447	1560	1434	1284	1154		1041,984		851	688
XIa	3480	3035	2858	1749	1637	1583,1497,1453	1583	1425	1230			1047,958		822	794
XIIa	3448	3036	2928	1737	1644	1579,1499,1445	1560	1425	1280			1042,954		831	690

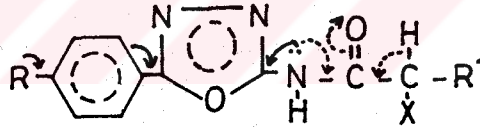


gölgelenmesidir. Metil yerinde fenil bulunan maddelerde kaymanın daha fazla olması da fenilin elektron yoğunluğu farkından kaynaklanır.

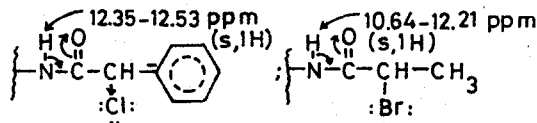


Diğer ortak pik NH-CO protonuna ait olup 10.64-12.53 ppm arasında, 1H integral değerinde bir singlet şeklinde çıkmaktadır. D<sub>2</sub>O ile alınan spektrumda, N-H döteryum ile değiştiği için bu pik görülmektedir (örneğin, madde Xa).

Bu protonun bir amid protonundan (4-8 ppm) daha aşağı alanda pik vermesinin nedeni aşağıdaki mezomerik ilişkinin kazandırdığı oynaklığa dayandırılabilir:



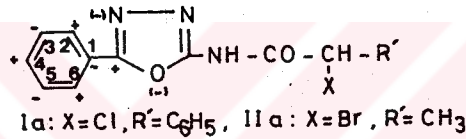
R' nin metil yerine fenil olmasının, bu hidrojenin oynaklığını arttırdığı ve NMR spektrumlarında aşağı alana kaydırıldığı gözlenmektedir.



R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> olan maddelerde fenil protonları genelde 7.39-7.70 ppm arasında 5H integral değerinde bir multiplet şeklinde izlenmektedir.

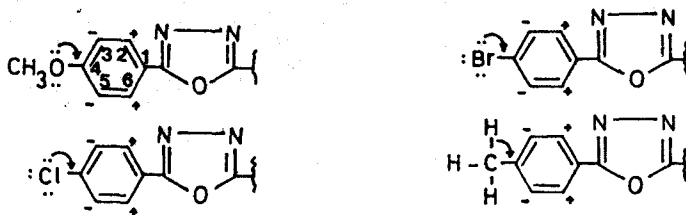
R'=CH<sub>3</sub> olan maddelerde metil protonları, 3H integral değerinde, J=6.65-6.90 Hz olan bir dublet halinde 1.78-1.99 ppm arasında gözlenmektedir.

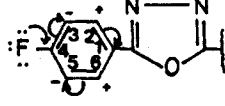
Oksadiazol halkasının 5-konumuna bağlı fenil protonları, fenilin süstitüent taşımadığı Ia maddesinde 7.43-7.51 ppm arasında, 3H integral değerinde bir multipler ile 7.90-7.94 ppm arasında 2H integral değerinde bir multipler şeklinde pik vermektedir. Bunlardan birinci multipler C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H protonlarına diğeri de C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H protonlarına ait olmalıdır, çünkü bu protonlardan en az gölgelenen iki proton C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H protonlarıdır. Madde IIa da C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H



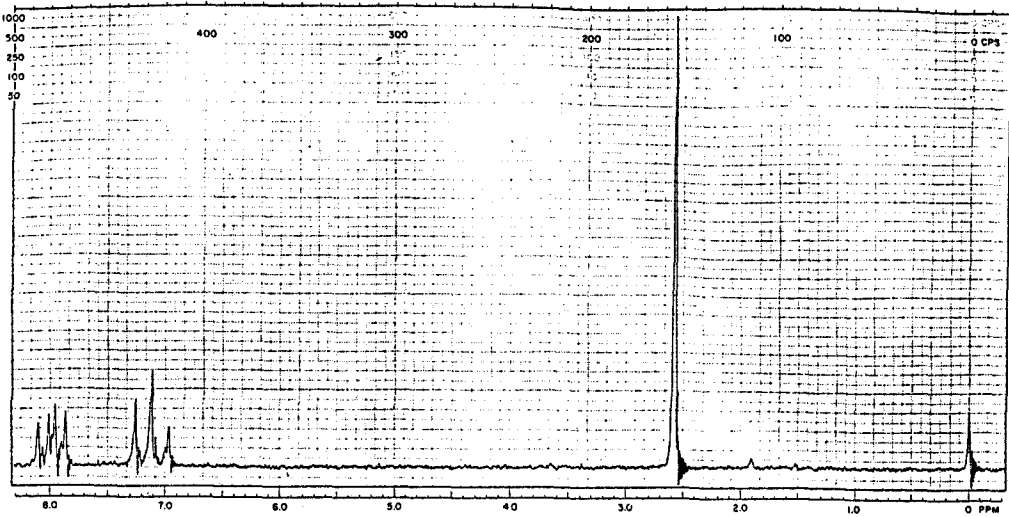
protonları 7.11-7.34 ppm arasında 3H integral değerinde bir multipler, C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H protonları sırasıyla 8.05 ppm de J=7.44 Hz ve 8.08 ppm de J=7.89 Hz olan birer hidrojen integral değerinde iki dublet vermektedir. Bu son iki protonun ayrı çıkması oksadiazol halkasının azot ve oksijeninin farklı elektronegatifliklerinden kaynaklanmaktadır; oksijen tarafındaki fenil protonunun azot tarafındakinden biraz daha az gölgelenmesi 0.03 ppm lik bir kaymaya neden olmaktadır.

Oksadiazol halkasının 5- konumunda p-CH<sub>3</sub>O, Cl, Br, ve CH<sub>3</sub> taşıyan maddelerin spektrumlarında, fenilin C<sub>3</sub>-H ve C<sub>5</sub>-H protonları, C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H dan daha fazla gölgelendikleri için verdikleri dubletler diğelerinininkinden daha yukarı alanda yer almaktadır. 2H integral değerindeki bu dubletlerden C<sub>3</sub>-H ve C<sub>5</sub>-H a ait





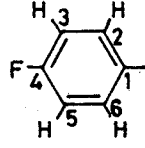
olanlar 7.00-7.80 ppm arasında yer alıp  $J=8.04-8.9$  Hz dir,  $C_2-H$  ve  $C_6-H$  inkiler ise 7.81-8.00 ppm de çıkıp  $J=8.06-8.80$  Hz dir. p-Fluorofenilli maddelerde (IXa ve Xa),  $F^{19}$  un spin sayısı,  $H^1$  inki gibi 1 / 2 olduğundan hidrojenlerle spin-spin etkileşmesine uğramakta ve bu hidrojenlere ait piklerin bölünmesine neden olmaktadır. Klasik kitapların (243) hidrojen-fluor orto ve meta etkileşimleri için verdiği J değerleri sınırlarıyla ( $J_{orto}=6-10$  Hz,  $J_{meta}=5-6$  Hz) uyum göstermektedir. Madde IXa da  $C_3-H$  ve  $C_5-H$  protonları 7.60 ppm de 2H integral değerinde,  $J=8$  Hz olan bir triplet,  $C_2-H$  ve  $C_6-H$  protonları 7.99 ppm de 2H integral değerinde,  $J_{HF}=5$  Hz olan çift dublet verirken, madde Xa da  $C_3-H$  ve  $C_5-H$  protonları 7.21 ppm de 2H integral değerinde  $J=8.6$  Hz olan bir triplet,  $C_2-H$  ve  $C_6-H$  protonları 8.06 ppm de 2H integral değerinde  $J_{HF}=5.7$  Hz olan çift dublet oluşturmaktadır. Bu spektrumlar, p-fluoroasetofenonun spektrumu (244) ile karşılaştırıldığında triplet ve çift dublet yerlerinin uyumlu olduğu gözlenmektedir.



Şekil 60- p-fluoroasetofenonun  $^1H-NMR$  Spektrumu

Tablo 4- Ia- XIIIa Maddelerinin NMR Karakteristikleri (TMS,  $\delta$  ppm, J Hz)

Madde	CH-CH <sub>3</sub>	Ar-CH <sub>3</sub>	Ar-OCH <sub>3</sub>	CO-CH	Fenil H	Fenil C <sub>3,5</sub> -H (C <sub>3,4,5</sub> -H)	Fenil C <sub>2,6</sub> -H	NH
Ia				5.87 (s,1H)	7.58-7.70 (m,5H)	7.43-7.51 (m,3H)	7.90-7.94 (m,2H)	12.39 (s, 1H)
IIa	1.98 (d,J=6.80 Hz,3H)			4.72 (q, J = 6.77 Hz, 1H)		7.11-7.34 (m,3H) (C <sub>3,4,5</sub> -H)	8.05 (d,J=7.44 Hz, 1H) (C <sub>2</sub> -H) 8.08 (d,J=7.89 Hz, 1H) (C <sub>6</sub> -H)	10.64 (s, 1H)
IIIa			3.89 (s,3H)	5.67 (s,1H)	7.38-7.86 (m,5H)	7.00 (d,J=8.77 Hz, 2H)	7.97 (d, J =8.51 Hz, 2H)	11.06 (s, 1H)
IVa	1.98 (d,J=6.77 Hz,3H)		3.89 (s,3H)	4.76 (q, J=6.69 Hz, 1H)		7.02 (d, J=8.9 Hz, 2H)	8.00 (d, J=8.8 Hz, 2H)	11.40 (s, 1H)
Va				5.86 (s, 1H)	7.42-7.61 (m, 5H)	7.65 (d, J=8.62 Hz, 2H)	7.92 (d, J=8.41 Hz, 2H)	12.43 (s, 1H)
VIa	1.78 (d, J=6.65 Hz, 3H)			4.78 (q, J=6.65 Hz, 1H)		7.67 (d, J=8.56 Hz, 2H)	7.94 (d, J= 8.42 Hz, 2H)	12.21 (s, 1H)
VIIa				5.87 (s, 1H)	7.43-7.59 (m, 5H)	7.80 (d, J=8.74 Hz, 2H)	7.86 (d, J=8.76 Hz, 2H)	12.44 (s, 1H)
VIIIa	1.99 (d, J=6.89 Hz, 3H)			4.74 (q, J=6.75 Hz, 1H)		7.67 (d, J=8.35 Hz, 2H)	7.94 (d, J= 8.39 Hz, 2H)	11.18 (s, 1H)
IXa				5.88 (s, 1H)	7.42-7.50 (m, 5H)	7.60 (d, J=8 Hz, 2H)	7.99 (dd, J=5 Hz, 2H)	12.53 (s, 1H) D <sub>2</sub> O ile kalkmıştır
Xa	1.98 (d, J=6.8 Hz, 3H)			4.72 (q, J=6.77 Hz, 1H)		7.21 (t, J=8.6 Hz, 2H)	8.06 (dd, J=5.7 Hz, 2H)	10.64 (s, 1H)
XIa		2.39 (s, 3H)		5.87 (s, 1H)	7.43.7.61 (m, 5H)	7.39 (d, J=8.13 Hz, 2H)	7.81 (d, J=8.19 Hz, 2H)	12.35 (s, 1H)
XIIa	1.98 (d, J=6.90 Hz, 3H)	2.44 (s, 3H)		4.75 (q, J=6.76 Hz, 1H)		7.32 (d, J=8.04 Hz, 2H)	7.94 (d, J=8.06 Hz, 2H)	11.12 (s, 1H)

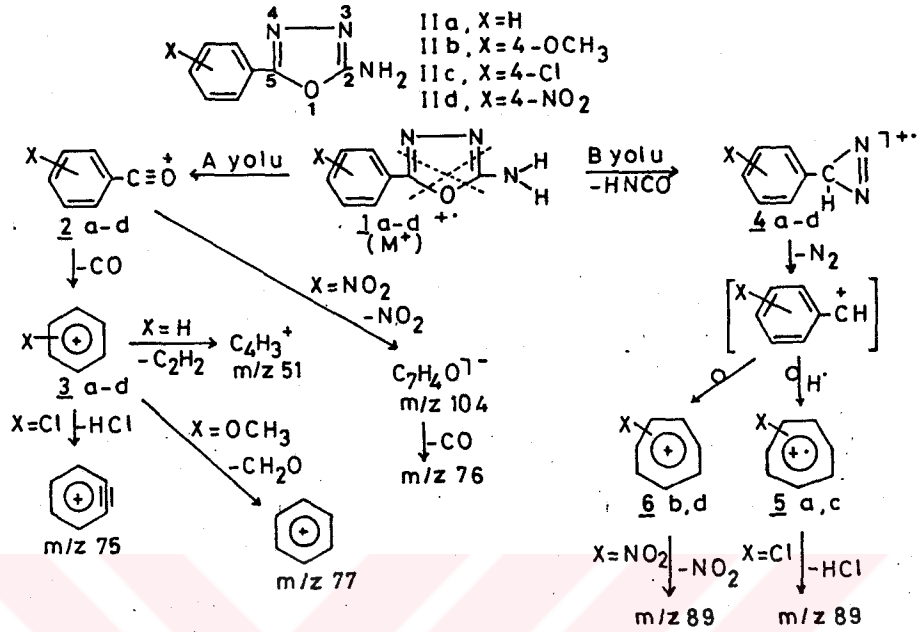


$$C_{2,6}-H: J_{HF}=5 \text{ Hz}, J_{6,5}=8 \text{ Hz}$$

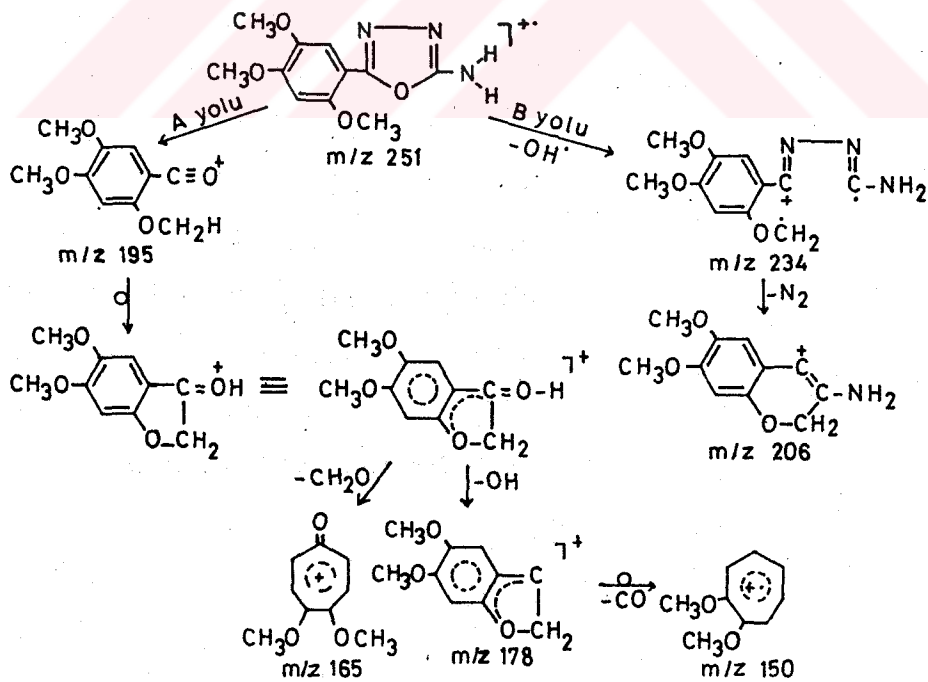
Aslında literatürde p-fluorofenil taşıyan maddelerde fluora göre orto konumundaki hidrojenleri simgeleyen pik şekilleri triplet (244-249) ve meta konumundaki hidrojenlere ait pik şekilleri çift dublet (244, 245, 247-249) ve multipler olarak (246) verilmektedir.

**Mass Bulguları:** Sentezini yaptığımız madde Ia-XIIa'nın EI mass spektrumları kesin olarak yapılarını doğrulamaktadır (Bkz. Tablo 5). Literatürde 1,3,4-oksadiazollerin kütle spektral çalışmaları bildirilmiştir.(250-252). Bansal ve Bhagchandani (52) 2-amino-5-aryl-1,3,4-oksadiazol türevlerinin şema 1 de görüldüğü gibi başlıca A ve B olarak gösterdikleri iki parçalanma yolunu izlediğini bildirmektedirler. IIa-d kodlu maddelerin birbirine benzer fragmentler vermesine karşın II e kodlu maddenin biraz farklı fragmentler gösterdiğine dikkat çekmektedir (Şema 2). O-C<sub>2</sub> ve C<sub>5</sub>-N<sub>4</sub> bağlarının kopmasını kapsayan A yolunda benzoil iyonu 2 oluşmakta, B yolunda ise O-C<sub>5</sub> ve C<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> bağları kopup 4 iyonu meydana gelmektedir. Araştırmacılar, IIa ve IIe diye kodladıkları iki madde dışında genellikle moleküler iyon pikinin temel piki oluşturduğunu, bu iki maddede sırasıyla m/z 77 ve m/z 178 deki iyonların ise temel pik olduğunu rapor etmektedirler.

Fenil halkasındaki sübstitüentin elektronik yapısının bu parçalanma yollarından A'nın B'ye ya da B'nin A'ya üstünlüğünde etkisi olduğunu belirten araştırmacılar elektron çeken bir sübstitüentin O-C<sub>5</sub> bağı kopmasını kolaylaştırarak bölünmede B yolunu tercih edilen yol yaptığını belirtmektedirler.

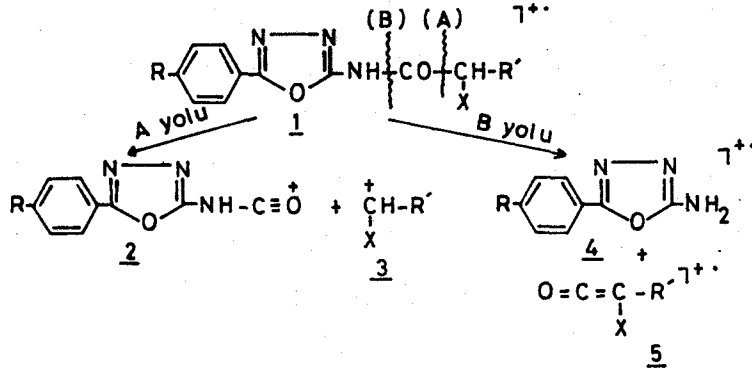


Şema 1- IIa-IId nin kütle parçalanması

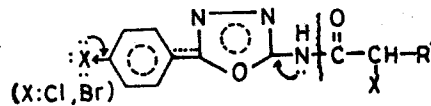


Şema 2- IIe nin kütle parçalanması

Bizim sentezini yaptığımız Ia-XIIa kodlu maddeler öncelikle bir amid türevi olduğu için EI yöntemi ile alınan spektrumlarında amidlerin genel parçalanma yollarına uygun bölünmeler göstermektedir:



R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X=Cl ve R=H (Ia), R=OCH<sub>3</sub> (IIIa), R=F (IXa) olan maddelerde 2 iyonunun bağıl bolluğu sırasıyla % 99, 90, 71 olan değerlerinin, B yolu bölünme ürünü olan 4 iyonunun bağıl bolluğu değerlerinden (% 88, 52, 26) daha büyük olması bu maddelerde A yolunun B yoluna tercih edilen bir bölünme şekli olduğunu göstermektedir. R=Cl, X=Cl, R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> olan Va maddesinde ise 4 iyonunun bağıl bolluğu 2 iyonununkinden daha büyüktür, yani tercih edilen yol B yoludur. R'=CH<sub>3</sub>, X=Br ve R=H (IIa), R=Br (VIIIa) olan maddelerde de benzer bir durum gözlenmektedir. IIa'nın 2 iyonunun bağıl bolluğu % 100, 4 iyonunun bağıl bolluğu % 62 iken, VIIIa'nın 4 iyonunun bağıl bolluğu % 100, 2 iyonunun bağıl bolluğu % 62 olarak izlenmektedir. Sonuç olarak R=Cl, Br olması halinde, B yolu ile parçalanma dominanttır. Bu da göstermektedir ki hem rezonans, hem de indaktif etkiye sahip olan bu sübstitüentler amid grubunun NH-CO bağının kopmasını nispeten kolaylaştırarak bölünmede B yolunu tercihli yol yapmaktadır:



A parçalanma yolunun 3 iyonu, X=Cl, R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> olan maddelerde (Ia, IIIa, Va, IXa) m/z değerleri 125, 127 olan  $\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{C}_6\text{H}_5 \rightarrow$  klorotropilyum fragmentle-



ridir ki bunlar da HCl kaybederek m/z değeri 89 ve 2H alarak m/z değerleri 90 ve 91 olan iyonları oluşturmaktadır. X=Br, R'=CH<sub>3</sub> taşıyan maddelerde (IIa ve VIIIa) ise 3 iyonu m/z değerleri 107, 109 olan Br  $\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$  iyonlarıdır.

B parçalanma yolunun 5 iyonu Ia, IIIa, Va, IXa maddelerinde,  $\text{O}=\text{C}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$  formüllü ve 152, 154 m/z değerlerindeki iyondur, klor radikali atıp



m/z 117 ve hidrojen radikali alıp m/z 118 iyonlarını oluşturmaktadır. Madde IIa ve VIIIa da 5 iyonu  $\text{HO}=\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$  olup, m/z değerleri sırasıyla 135, 137 dir ve

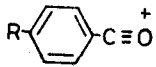


brom radikali atarak m/z 56 parçasını,  $\text{O}=\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$  ü vermektedir.

2 iyonu genellikle önce HNCO, daha sonra diazometin iyonu,  $\text{N}=\text{N}$ , m/z 40



atarak nonsüstitüe ya da 4-süstitüebenzoil iyonuna dönüşmektedir.

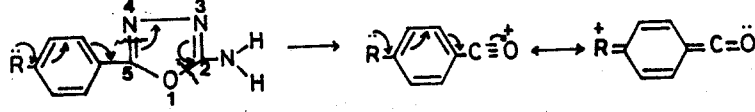


iyonu ayrıca B yolunu izleyen B<sub>1</sub> yolu ile de oluştuğu için bağıl bolluğu genelde yüksektir, CO kaybı ile daha ileri parçalanmaya uğrayarak spektrumda bunlara karşı gelen pikleri oluşturmaktadır.

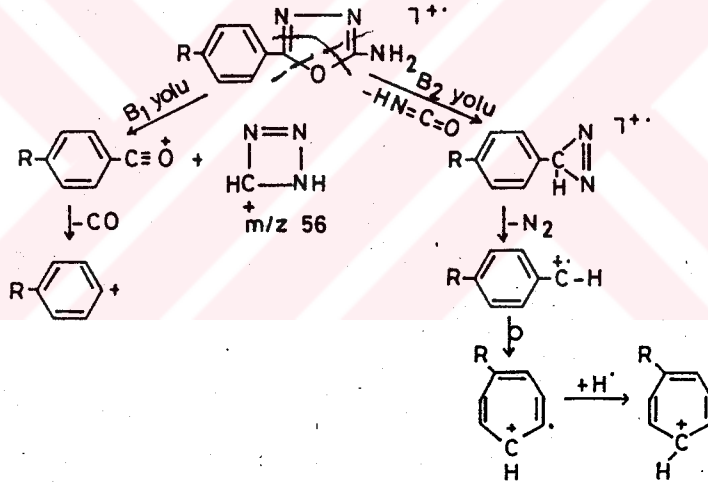
B yolu ile oluşan 4 iyonu, 2-amino-5-fenil ya da p-süstitüefenil-1,3,4-oksadiazolün moleküler iyonu olup Bansal ve Bhagchandani'nin çalışmalarında verilen parçalanma yollarına uygun iyonlar oluşturmaktadır. B<sub>1</sub> ve B<sub>2</sub> yolları olarak tanımladığımız ve bizim maddelerimiz için yan parçalanmalar olan bu yollardan B<sub>1</sub> yolu, fenilin elektron veren süstitüent taşıdığı maddelerde, fenilin süstitüentsiz olduğu maddelerdekini aksine tercih edilen yoldur, yani elektron veren CH<sub>3</sub>O, F, Cl, Br süstitüentleri, oksadiazol halkasında C<sub>5</sub>-N<sub>4</sub> ve O-C<sub>2</sub> bağlarının kopmasını



nispeten kolaylaştırmaktadır. Ayrıca burada meydana gelen iyon, rezonansla stabilize olan bir iyondur:

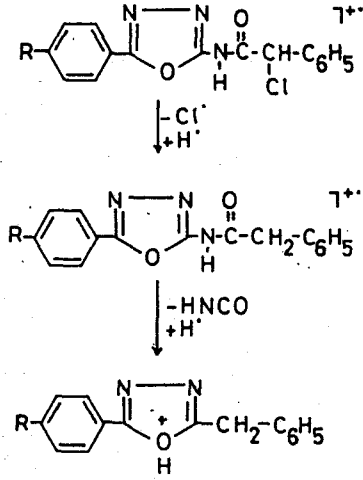


B<sub>2</sub> yolunda HNCO kaybı ile meydana gelen iyon azot molekülü atarak daha ileri parçalanmaya uğramaktadır. Oluşan iyondan hidrojen atomu ayrılarak ya da ayrılmadan çevrilmeye uğrayarak tropilyum iyonu ya da türevi meydana gelmektedir:

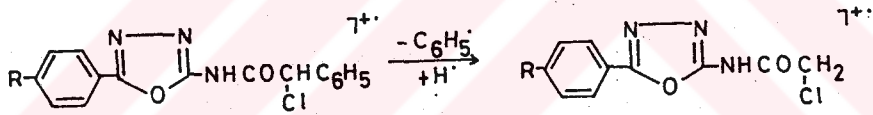


Bu parçalanmalardan başka, maddelerimizin spektrumlarında  $\text{R-C}_6\text{H}_4\text{-CN}^{\dagger}$  iyonları da saptanmaktadır.

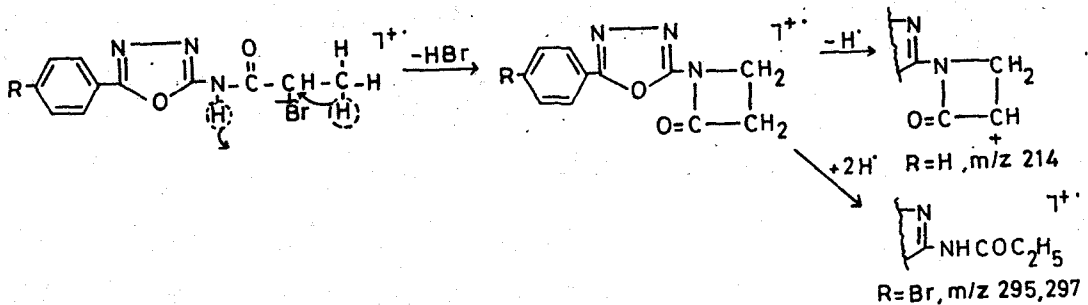
Ia, IIIa, Va, IXa maddelerimizde gözlediğimiz ve bağıl bolluklarının küçüklüğünü dikkate alarak önemsiz diye nitelendirdiğimiz başka bir parçalanma yolunda, moleküler iyondan bir klor radikali çıkarken, bir hidrojen radikalinin girmesiyle bir iyon oluşmakta, ondan HNCO kaybı ve bir hidrojen radikalinin bağlanmasıyla bir başka iyon meydana gelmektedir;



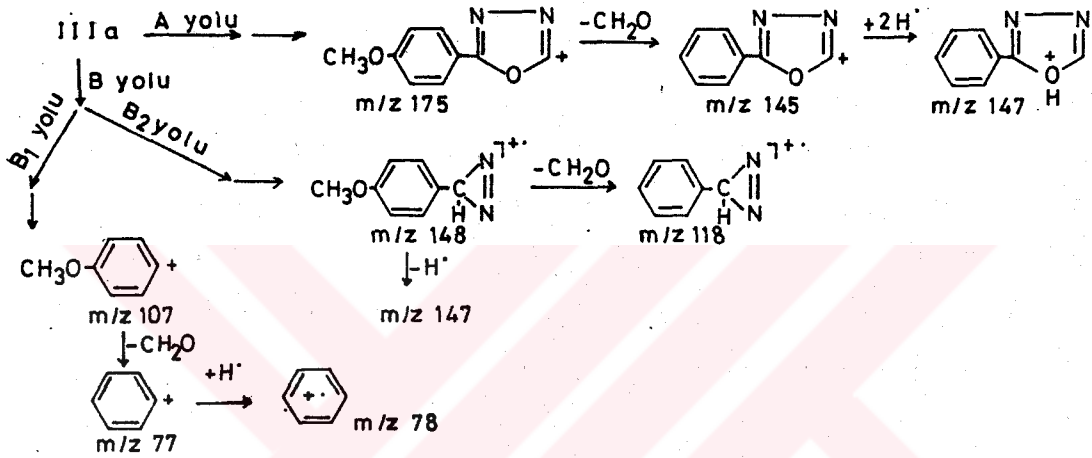
Bu maddelerde ortak bir parçalanma ürünü de, moleküler iyonda asetile bağlı fenilin kopması ve bir hidrojen radikalinin bağlanmasıyla oluşan iyonlardır, bunların da bağıl bollukları küçüktür:



IIa ve VIIIa maddelerinin spektrumlarında bunlara özel bir iyon, moleküler iyondan HBr kaybı ile oluşan bağıl bolluğu küçük ve  $\beta$ -laktam yapı-sındaki iyondu; Bu iyon, IIa da bir hidrojen radikali atıp m/z 214 pikini verirken VIIIa da iki hidrojen radikali alıp m/z 295, 297 piklerini oluşturmaktadır:



R=CH<sub>3</sub>O olan madde IIIa, bu gruba özel parçalanmayı, A ve B yolları ile bölünmelerin en son kademelerinde göstermekte ve formaldehid atarak bunlara karşı gelen iyonları vermektedir:



Molekülünde bir klor atomu (Cl<sup>35</sup>) taşıyan Ia, IIIa ve IXa maddelerinde Cl<sup>37</sup> isotopundan dolayı, moleküler iyon (M<sup>+</sup>) piklerinin yanısıra M+2 pikleri de gözlenmektedir: 313 (%75), 315(%44); 343(%64), 345(%40); 331(%37), 333(%14). Moleküler iyon pikinin 1/3 ü büyüklükte gözlenmesi beklenen M+2 pikinin daha büyük olması (M+2H)<sup>+</sup> iyonlarından ileri gelebilir.

Molekülünde bir brom atomu (Br<sup>79</sup>) taşıyan IIa maddesi de Br<sup>81</sup> isotopundan oluşan M+2 pikini moleküler iyon piki yanısıra vermektedir. İkisi de beklendiği gibi hemen hemen aynı bağıl bolluğa sahiptir: m/z 295 (% 53), 297 (% 52.5)

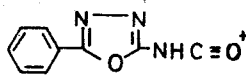
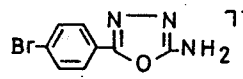
2 Klorlu Va maddesinin moleküler iyon pikinin (M<sup>+</sup>) m/z değeri 347 olup bağıl bolluğu % 34 dür: (M+2)<sup>+</sup> ve (M+4)<sup>+</sup> iyonlarının m/z değerleri ve bağıl bollukları da sırasıyla 349, % 27; 351, % 7 dir. Moleküler iyon pikine göre M+2 ve M+4 piklerinin bağıl bollukları ise M+2 % 72, M+4 %13 dür ve klasik kitaplarda

(243) M+2 %65.3, M+4 % 10.6 olarak verilen değerlere yakındır (aradaki farklar yine, hidrojenlenmiş moleküler iyonlardan ileri gelebilir

2 Bromlu VIIIa maddesi için M<sup>+</sup>, 373, % 14; M+2, 375, % 27; M+4, 377, % 13 olup moleküler iyon pikine göre M+2 ve M+4 piklerinin bağlı bollukları ise M+2, %193, M+4 %93 dür ve klasik kitap verilerine (M+2 için %195, M+4 için %95.5) çok yakındır.

Halojenli maddelerin mass parçalanmasıyla oluşan halojenli fragmentlerin kütlelerinin, isotoplardan kaynaklanan m<sup>+</sup> ve (m+2)<sup>+</sup> iyonlarının bağlı bolluklarının oranı klorluda 3/1, bromluda 1/1 olması beklenirken, halojen taşımayan ama aynı kütleli fragmentler de oluşabildiği ve bunlarla aynı yerde pik verebildiği için bu beklenti önemini yitirmektedir.

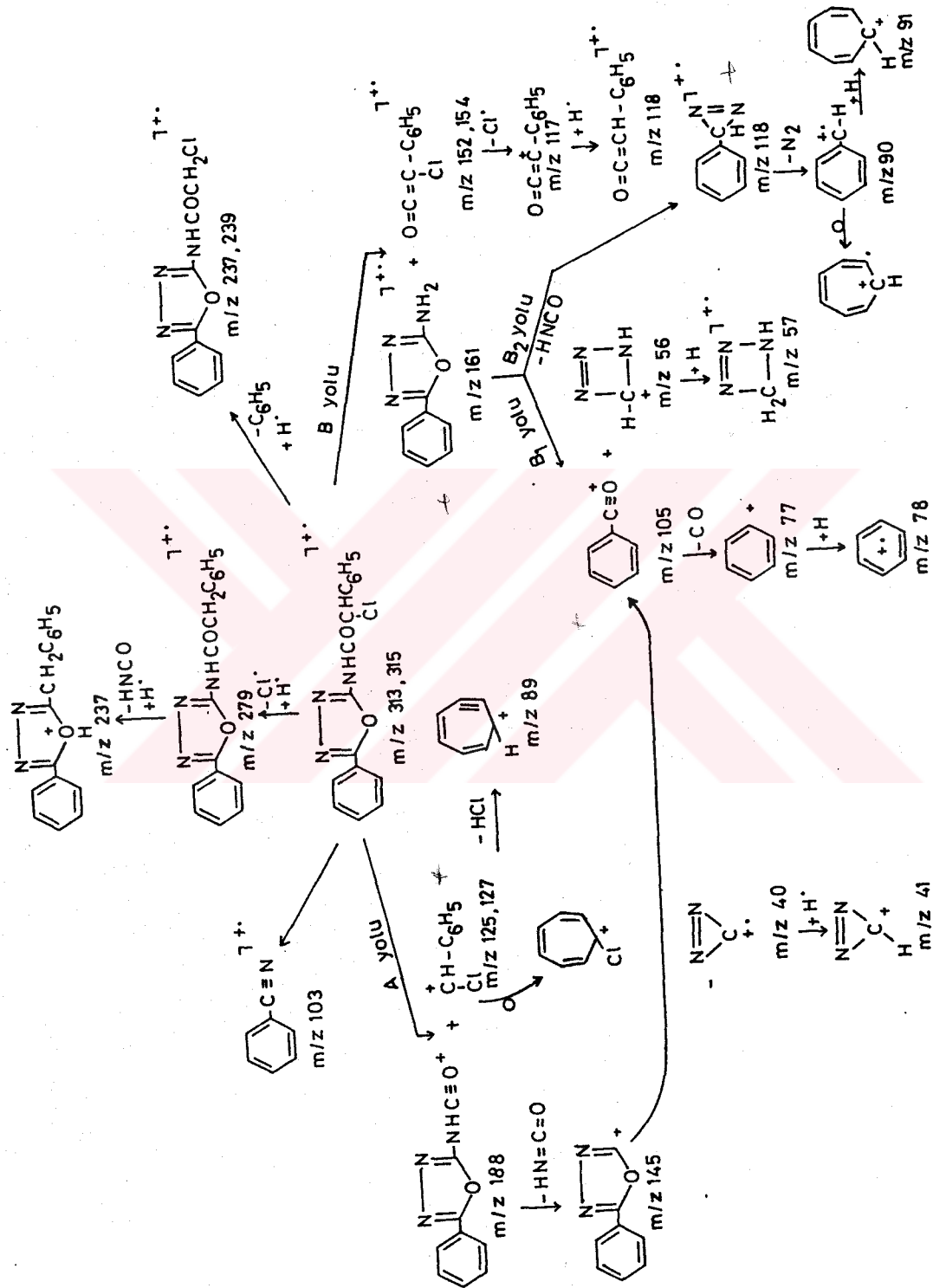
Maddelerimizin temel pikleri şunlardır:

I a , m/z 125 (% 100)	$\begin{array}{c} + \\ \text{C} \text{H} - \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{Cl} \end{array}$
II a , m/z 188 (% 100)	
III a , m/z 133 (% 100)	$\text{CH}_3\text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C} \equiv \text{N} \quad 7^+$
V a , m/z 118 (% 100)	$\text{O} = \text{C} = \underset{\text{H}}{\text{C}} - \text{C}_6\text{H}_5 \quad 7^+$
VIII a, m/z 239 (% 100) m/z 241 (% 99.5)	
IX a , m/z 125 (% 100) m/z 127 (% 32)	$\begin{array}{c} + \\ \text{C} \text{H} - \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{Cl} \end{array}$

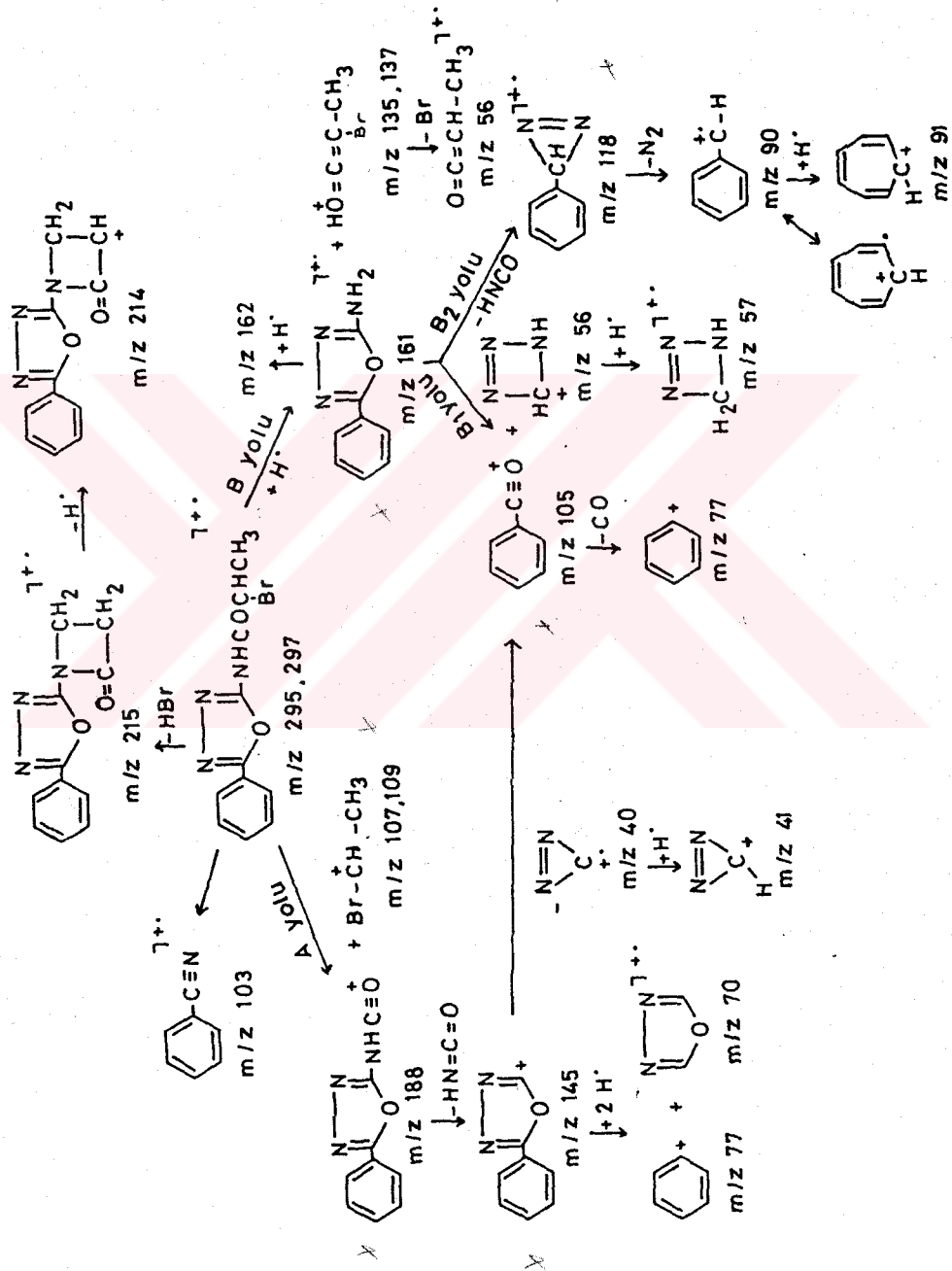
Tablo 5- Madde Ia-IIIa, Va, VIIIa, IXa'nın spektrumlarında gözlenen önemli iyonların kütle m/z ve % bağıl bollukları

Madde	1(M <sup>+</sup> )	2	3	4	5	6	7	8	9,9,9"
Ia	313 (75) 315 (44)	188 (99)	125 (100) 127 (71)	161 (88)	152 (67) 154 (26)	145 (84)	105 (96)	77 (55)	57 (9)
IIa	295 (53) 297 (52.5)	188(100)	107 (67) 109 (65)	161 (62)	135 (21) 137 (20)	145 (88)	105 (96)	77 (86)	56 (3) 57 (16)
IIIa	343 (64) 345 (40)	218 (90)	125 (82) 127 (53)	191 (52)	152 (14) 154 (4)	175 (72)	135 (95)	107 (31)	-
Va	347 (37) 349 (27) 351 (7)	222 (64) 224 (31)	125 (63) 127 (27)	195 (74) 197 (35)	152 (66) 154 (31)	179 (36) 181 (11)	139 (79) 141 (33)	111 (55) 113 (23)	57 (9)
VIIIa	373 (14) 375 (27) 377 (13)	266 (62) 268 (61)	107 (27) 109 (25)	239 (100) 241 (99)	135 (6) 137 (6)	223 (29) 225 (28)	183 (66) 185 (47)	155 (35) 157 (35)	-
IXa	331 (37) 333 (14)	206 (71)	125 (100) 127 (32)	179 (26)	152 (36) 154 (12)	163 (36)	123 (30)	95 (37)	56 (1) 57 (7) 58 (33)

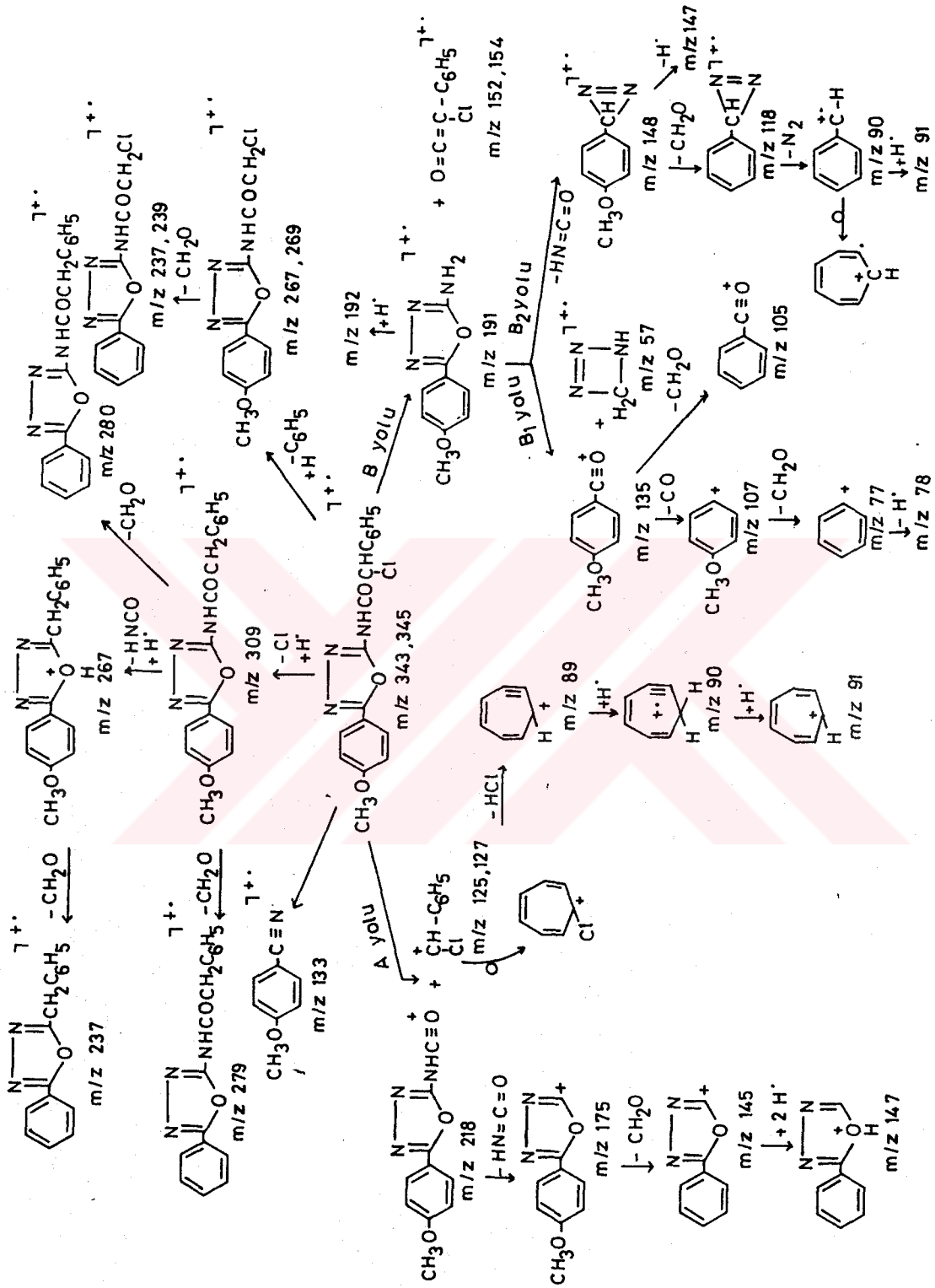
Madde	10	11	12	13	14	15	16	17
Ia	91 (98)	118 (98)	90 (79)	118 (98)	237 (39) 239 (2)	103 (68)	279 (20)	237 (39)
IIa	-	118 (80)	90 (29)	56 (3)	-	103 (60)	215 (10)	-
IIIa	91 (78)	148 (45)	-	118 (63)	267 (36) 269 (8)	133(100)	309(23)	267(36)
Va	91 (85)	152 (66) 154 (31)	124 (12) 126 (11)	118 (100)	271 (12) 273 (4)	137 (47) 139 (79)	313 (29) 315 (9)	271 (12)
VIIIa	-	196 (27) 198 (27)	168 (2) 170 (2)	-	-	181 (25) 183 (66)	293 (5) 295 (8)	-
IXa	91 (13)	136 (6)	108 (3)	118 (21)	255 (8) 257 (2)	121 (13)	297 (2)	255 (8)



Şema 3- Madde la nin Parçalanma Yolları

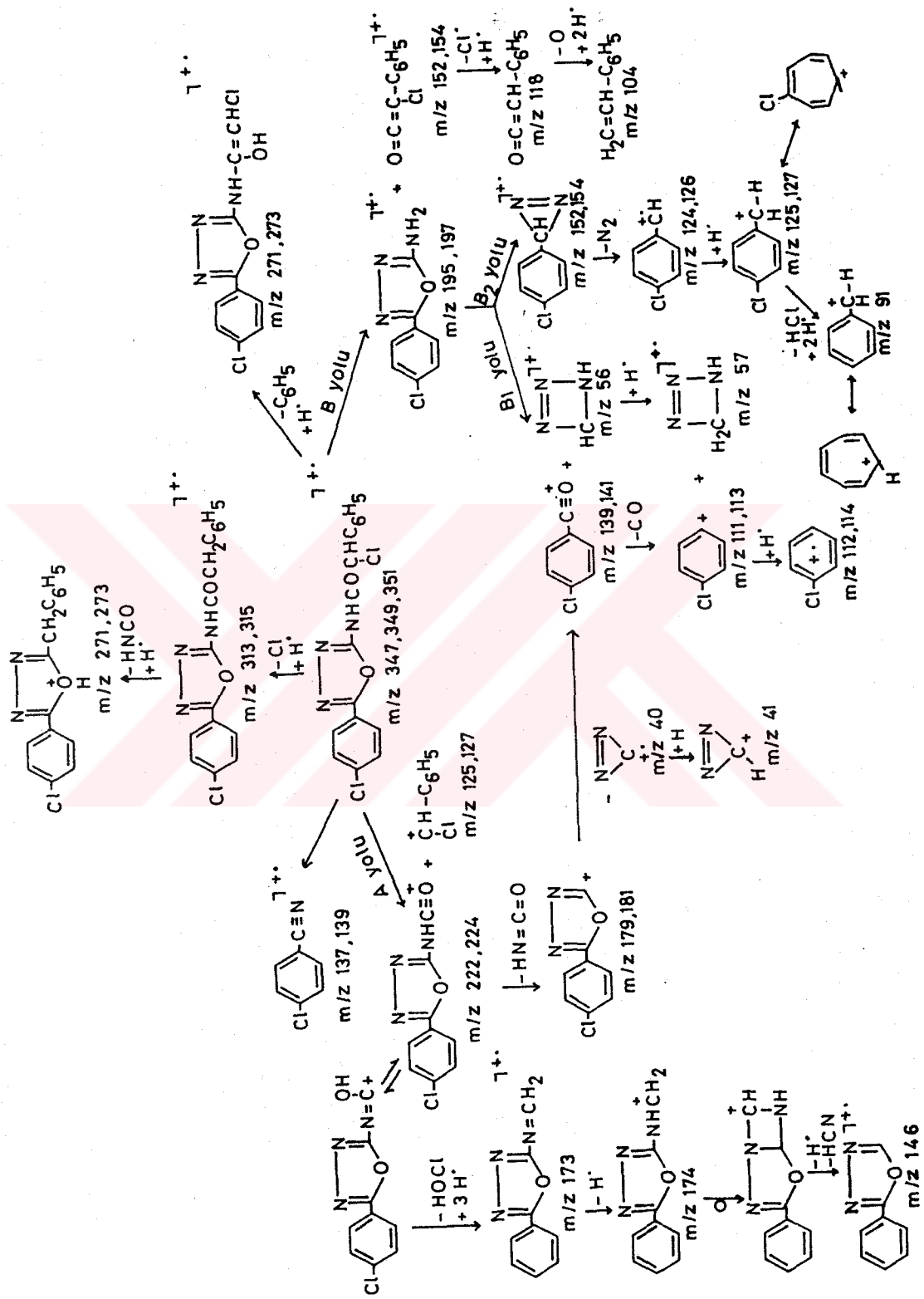


Şema 4- Madde Ila'nın Parçalanma Yolları

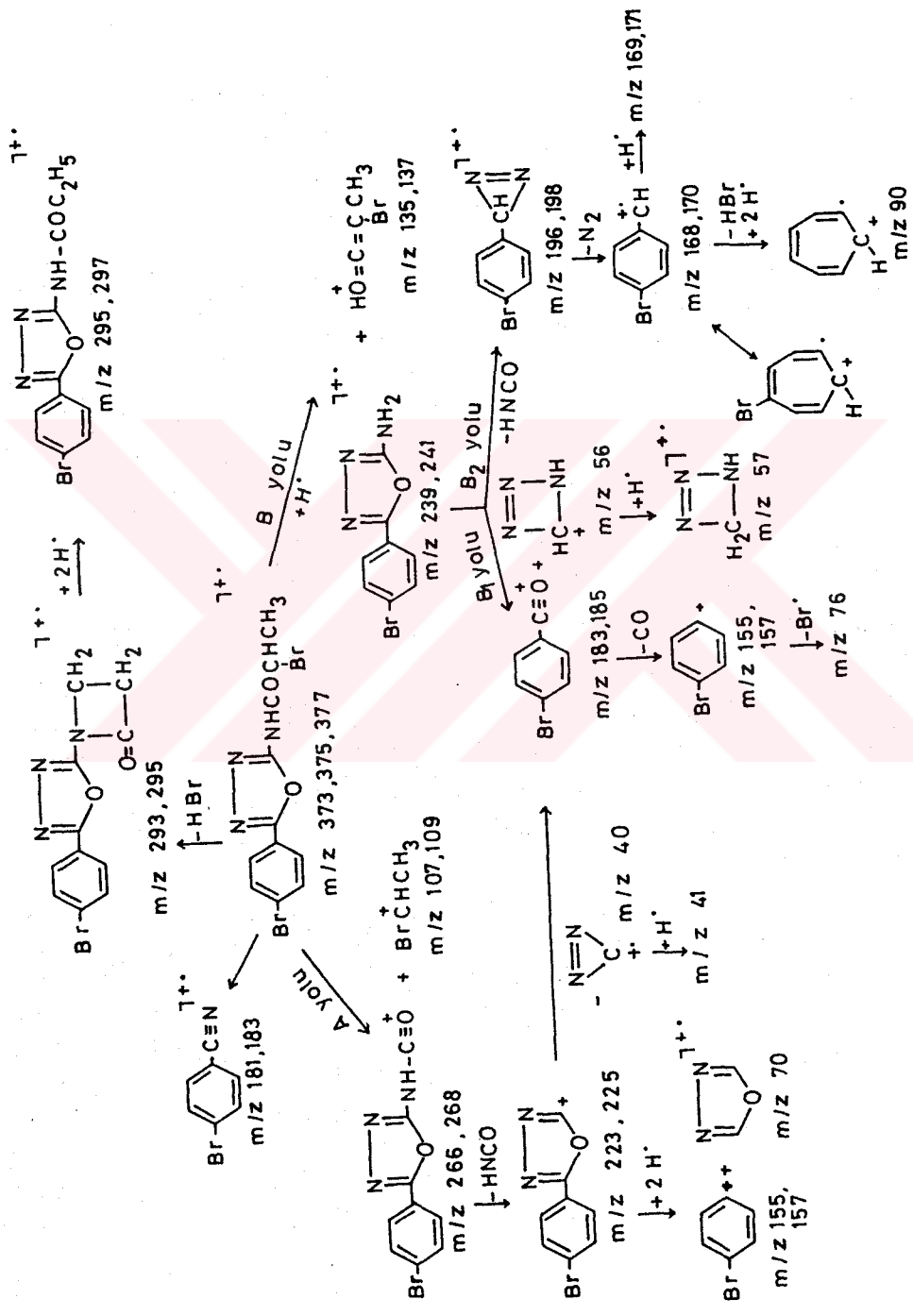


Şema 5- Madde IIIa'nın Parçalanma Yolları



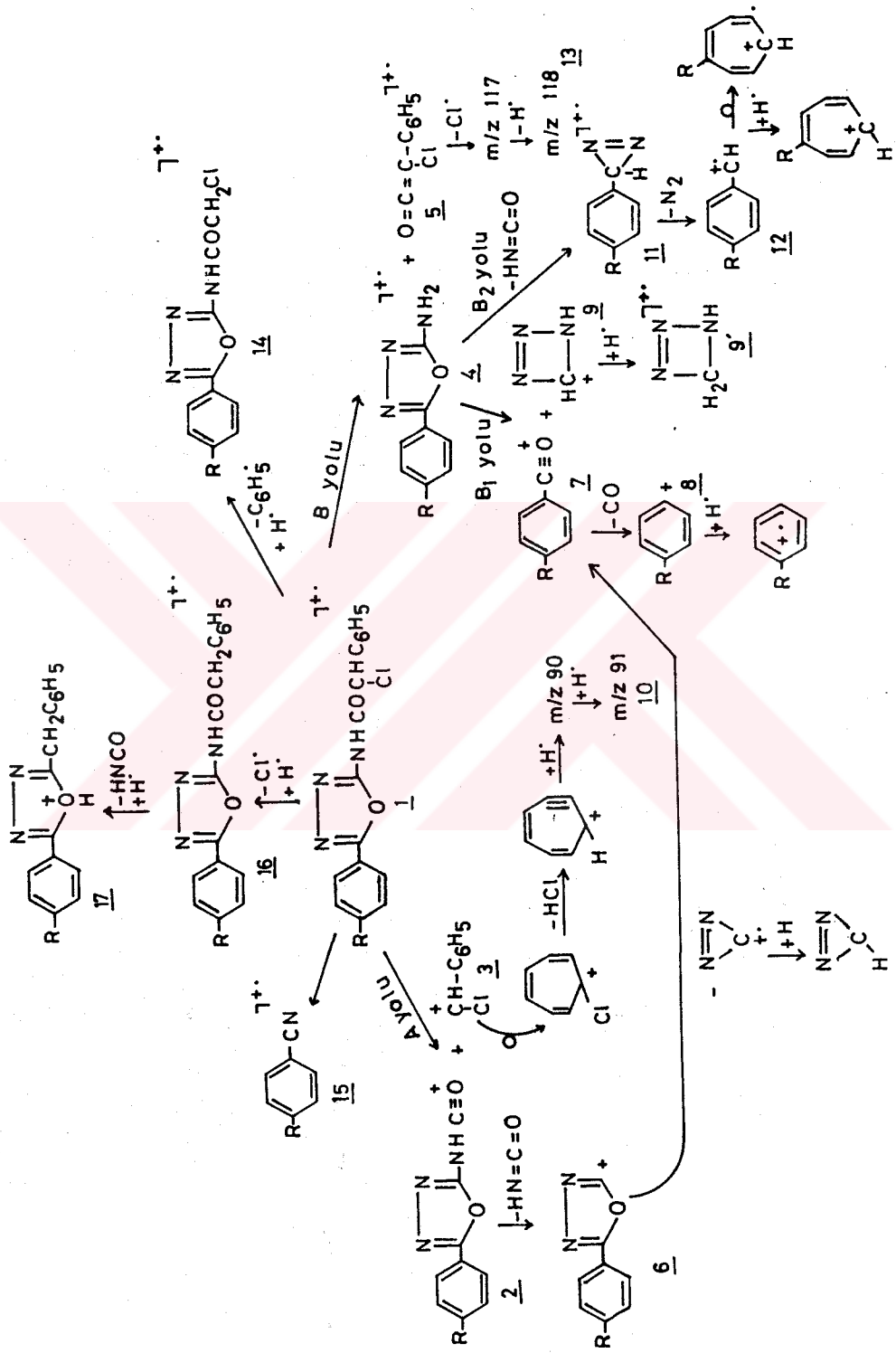


Şema 6- Madde Va'nın Parçalanma Yolları

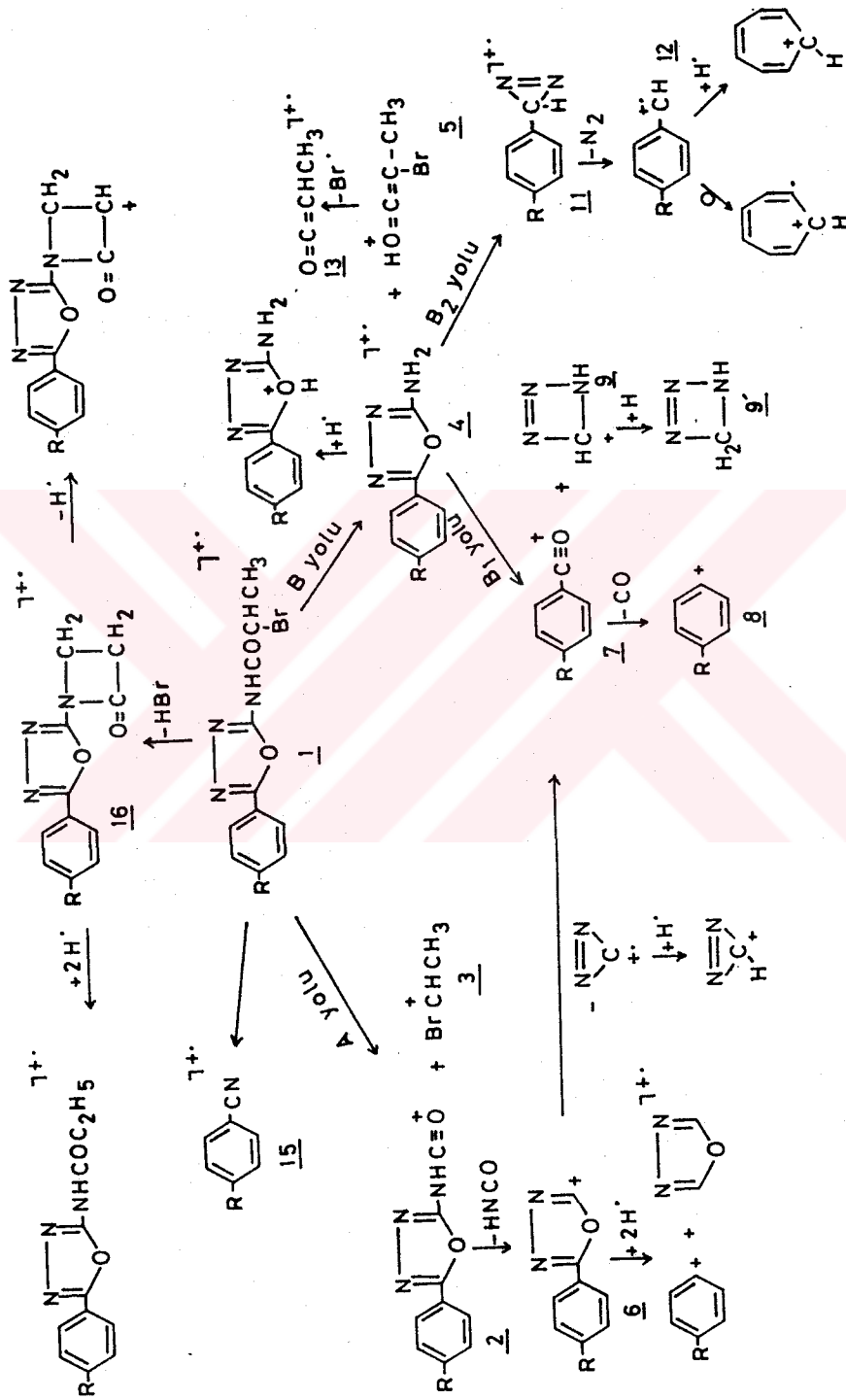


Şema 7- Madde Villa nin Parçalanma Yolları





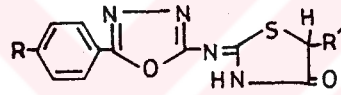
Şema 9- Madde Ia, IIIa, Va, IXa'nın Genel Parçalanma Yolları



Şema 10- Madde Ila, VIIIa nın Genel Parçalanma Yolları

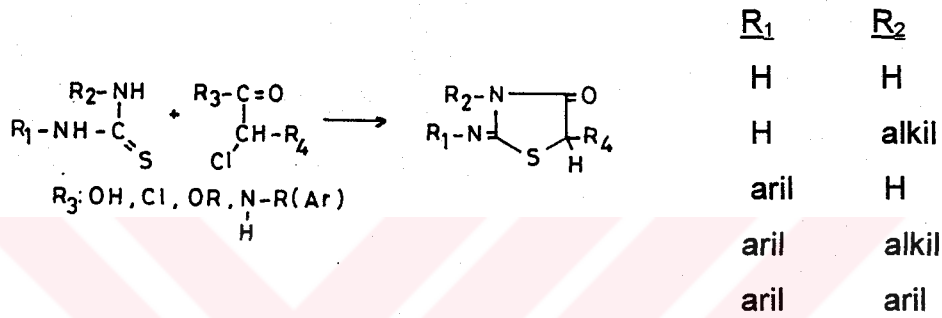
## 2- 5-FENİL / METİL-2-[(5-FENİL/SÜBSTİTÜEFENİL-1,3,4-OKSA-DİAZOL-2-İL)İMİNO]-4-TİYAZOLİDONLAR

Çalışmamızın bu bölümünde birinci bölümde elde ettiğimiz 5-aril-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil) /  $\alpha$ -bromopropiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazollerin,  $\alpha$ -haloaçilamino grubunun reaktivitesinden yararlanılarak tiyazolidon halkası kapatılmak suretiyle, bu yapının kazandırabileceği antikonvülsan, antibakteriyel, antifungal etki beklentisi içinde, oniki yeni madde hazırlanmıştır (bkz. Tablo 6).

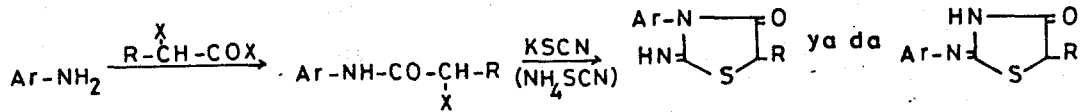


Madde	R	R'	Madde	R	R'
IIt	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	VIIIt	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
IIIt	H	CH <sub>3</sub>	VIIIIt	Br	CH <sub>3</sub>
IIIIt	CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	XIt	F	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
IVIt	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	XIt	F	CH <sub>3</sub>
VIt	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	XIIt	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
VIIt	Cl	CH <sub>3</sub>	XIIIt	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

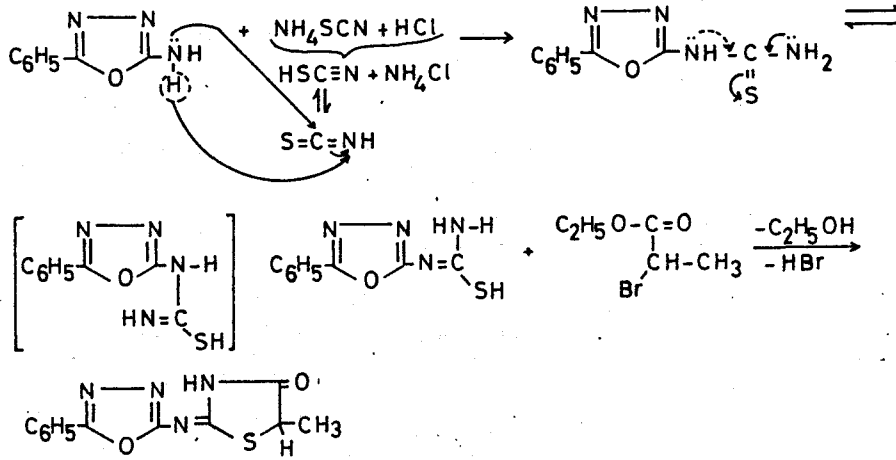
Literatürde 2-imino-5-sübstitüe-4-tiyazolidon türevlerinin çeşitli yöntemlerle elde edildiği genel bilgiler bölümünde verilmişti. Genelde bu yapıya iki yolla ulaşıldığı gözlenmektedir: 1)Tiyöüre ya da türevlerinin  $\alpha$ -halokarboksilik asid (106, 127, 130, 138, 180, 239),  $\alpha$ -haloaçil klorür (118, 127, 222),  $\alpha$ -haloester (120, 121, 188),  $\alpha$ -halokarboksamidlerle (177, 187, 191) etkileştirilmesiyle 2-imino-4-tiyazolidon türevleri elde edilmektedir.



2) Aromatik primer aminlerin  $\alpha$ -haloaçil halojenürlerle reaksiyonundan kazanılan  $\alpha$ -haloanilidler potasyum ya da amonyum tiyosiyanatla etkileştirilerek tiyazolidon siklizasyonu gerçekleştirilmektedir (118, 131, 141, 187, 220, 225).



Biz önce birinci yöntemi uyguladık. Bunun için tiyöüre türevimizi, yani N<sup>1</sup>-(5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyöüreyi literatür yöntemine göre (241) 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazol ve amonyum tiyosiyanattan hazırladık. Sonra bunu susuz sodyum asetat karşısında susuz etanollü ortamda etil  $\alpha$ -bromopropiyonat ile 2 saat geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda ısıttık. Reaksiyon ortamının İTK ile kontrolünde hareket maddelerinden ayrı birden fazla maddenin oluştuğunu saptadık. Siklizasyon ürününü bunlar arasından alabilmek için çözücüü uçurduktan sonra reaksiyon ürününü etanolden billurlandırmaya çalıştıysak da ayırmayı başaramadık



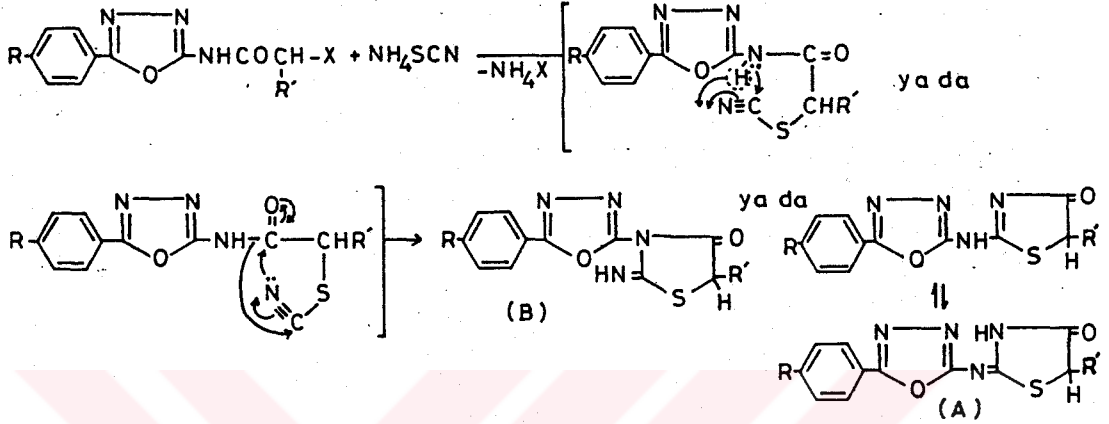
(Tiyöüre türevimizin totomerisinin süstitüent taşıyan azot tarafında olması, bu azotun n elektronlarının aromatik yapı mezomerisine katılması sonucu hidrojenin daha oynak hale gelmesinden kaynaklanmaktadır.)

Bu nedenle ikinci yöntem başvurduk: Birinci bölümde hazırladığımız 5-fenil / süstitüefenil-2-[N-( $\alpha$ -haloaçil)amino]oksadiazolleri amonyum tiyosiyanat ile etanollü ortamda geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda bir saat ısıttık, bir gece kendi haline bıraktık. Oluşan çökeltiliyi süzüp ayırdıktan sonra etanolden billurlandırdık. Böylece elde ettiğimiz tiyazolidon türevlerinden 5-fenil-4-tiyazolidon yapısındakilerin verimi % 33.3-83.42 iken, 5-metil-4-tiyazolidon türevlerinin % 62.81-94.8 idi (bkz. Tablo 6).

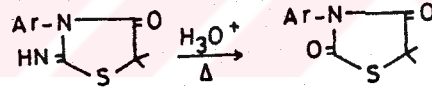
Bu reaksiyonun ilk aşaması, halojen taşıyan karbona tiyosiyanat nükleofilinin hücumu ile gerçekleşen bir  $\text{S}_{\text{N}}2$  reaksiyonudur ve amonyum halojenür ayrılması ile alkil tiyosiyanat oluşmaktadır. Ancak bizde bu ara madde



saptanamadan reaksiyon siklizasyon lehinde yürüyüp tiyazolidon türevi meydana gelmektedir. Siklizasyon mekanizmasına iki farklı yaklaşım vardır. Bazı araştırmacılar anilid azotunun tiyosiyanat karbonu üzerine nükleofilik atak yapması sonucu

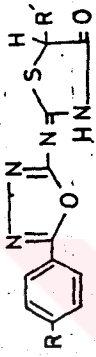


halkanın kapandığını (139, 141, 187), bu durumda 2-imino-3-sübstitüe-4-tiyazolidon türevlerinin oluştuğunu ileri sürmekte ve asid hidrolizle 3-sübstitüe-2,4-tiyazolidindion türevlerini elde ederek yapıyı kanıtladıklarını bildirmektedirler (139,141):



Bazı araştırmacılar da tiyosiyanat azotunun ortaklanmamış elektronları ile karbonil grubuna nükleofilik atak yaparak halkanın kapandığını, ancak 4 nolu karbon atomuna bir taraftan amin grubunun, diğer taraftan oksijen ve azotun bağlı bulunmasının yarattığı gergin yapı nedeniyle derhal bir çevrilmenin olduğunu ve böylece 2-arilimino-4-tiyazolidon türevlerinin meydana geldiğini ileri sürmekte (118, 131, 220, 225, 253) ve gerek asid hidroliz ile 2,4-tiyazolidion elde ederek gerekse spektral verilerine dayanarak maddelerin yapısını saptamaktadırlar (220, 225, 235, 253).

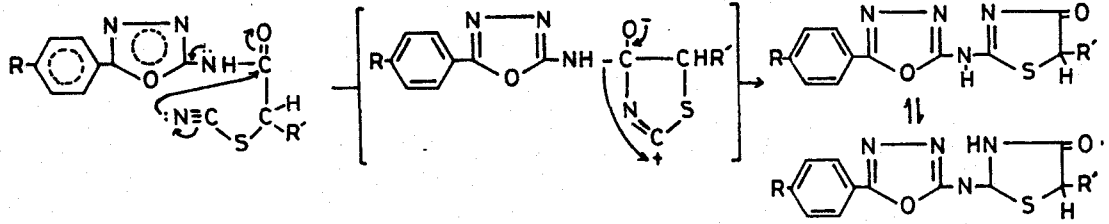
Biz It-XIII maddelerimizin oluşum mekanizmasında, anilid azotunun halka mezomerisine katılan n elektronlarının tiyosiyanat karbonuna nükleofilik atak yapacak kuvvette olmadığını, oysa tiyosiyanat azotunun n elektronlarının, bu



Tablo 6- Madde It-XII t'nin Fiziksel Özellikleri ve Verimleri

Madde	R	R'	Kapalı Formül / M.A.	Verim (%)	e.d (°C)	Analiz Hes./Bul.
It	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S/336.38	33.3	277-280	C,60.70;H,3.60;N,16.66/C,60.37;H,3.47;N,16.59
Ilt	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S/274.30	62.81	260-261	C,52.54;H,3.67;N,20.43/C,52.45;H,3.57;N,20.51
IIIlt	CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S/366.40	79.78	280-283	C,59.01;H,3.85;N,15.29/C,59.15;H,3.83;N,15.09
IVlt	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S/304.33	65.79	252-255	C,51.31;H,3.98;N,18.41/C,50.96;H,3.76;N,18.25
Vlt	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S/370.82	67.56	295-297	C,55.06;H,2.99;N,15.11/C,55.52;H,2.89;N,15.28
VIlt	Cl	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S/308.742	94.8	274-275	C,46.68;H,2.94;N,18.15/C,46.19;H,2.84;N,18.13
VIIlt	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S/415.28	49.10	293-295	C,49.17;H,2.67;N,13.49/C,50.01;H,2.61;N,13.60
VIIIlt	Br	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S/353.202	83.85	272-274	C,40.81;H,2.57;N,15.86/C,40.77;H,2.49;N,15.87
IXlt	F	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S/354.37	50.99	293-296	C,57.62;H,3.13;N,15.81/C,57.00;H,3.00;N,15.44
Xlt	F	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S/292.292	85.62	272-274	C,49.31;H,3.10;N,19.17/C,49.45;H,2.91;N,19.01
XIlt	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S/350.40	83.42	268-270	C,61.70;H,4.03;N,15.99/C,61.95;H,3.90;N,16.07
XIIlt	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S/288.33	71.08	254-257	C,54.15;H,4.20;N,19.43/C,53.97;H,4.08;N,19.16

atağı, üçlü bağın kazandığı serbestlik nedeniyle karbonil karbonuna yapabileceğini düşünüyor ve ikinci görüşü destekliyoruz

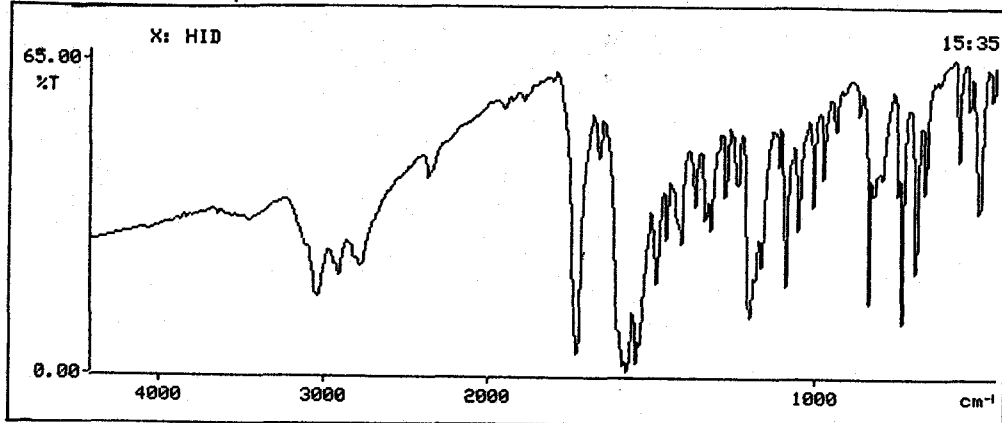


Yapıyı aydınlatmak için literatürde derişik, %10 luk hidroklorik asid ve %50 lik sülfürük asidle hidroliz yapıldığı bildirilmektedir. Biz de maddelerimizin yapısını aydınlatmak amacıyla prototip olarak seçtiğimiz Vt maddesinin asid hidrolizini yapmak için, % 25 lik hidroklorik asidle 3 saat ısıttık. Buradan kazanılan ürünü, etanolden billurlandırdıktan sonra, erime derecesinin (e.d. 295-7°C), Vt nin erime derecesiyle (e.d. 295-7 C) ve karışım erime derecesi ile aynı olması ve İTK da Vt ile aynı R<sub>f</sub> i vermesi, elementel analiz, UV, IR ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarının Vt ninkiler ile çakışması, maddenin bu koşullarda hidrolize dayanıklı olduğunu göstermektedir.

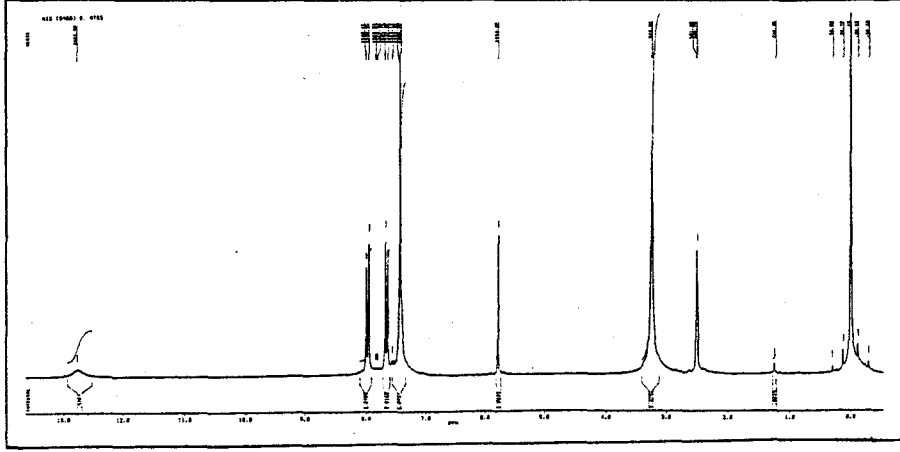
Elementel analiz: Hesaplanan, C, 54.92 ; H, 2.71 ; N, 11.30

Bulunan, C, 54.75 ; H, 2.85 ; N, 14.45

(Madde Vt nin hesaplanan, C, 55.06 ; H, 2.99 ; N, 15.11)

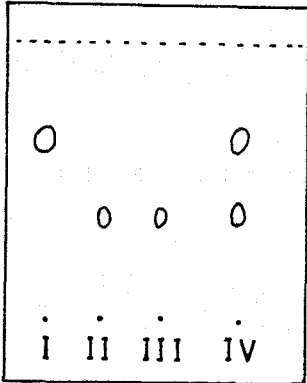


Şekil 61- %25 HCl ile 3 Saat Isıtma Sonucu Elde Edilen Ürünün IR Spektrumu

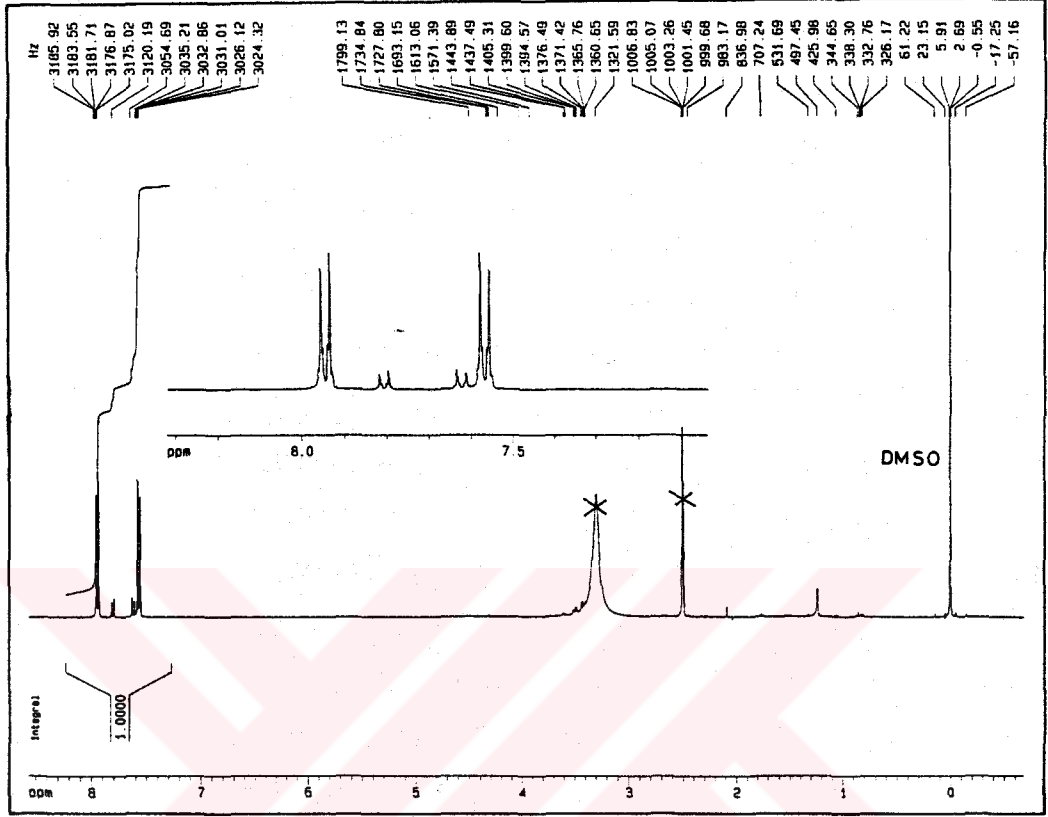


Şekil 62- %25 HCl ile 3 Saat Isıtma Sonucu Elde Edilen Ürünün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Hidrolizi bir kez de, VI t maddesinde %12.5 luk etanollü hidroklorik asitle, on saat ısıtarak yaptığımızda İTK kontrolü maddenin çok az bir miktarının parçalandığını gösterdi. Parçalanma ürünlerinden ayrabildiğimiz ve kükürt taşımadığını kalitatif analiz ile (KNO<sub>3</sub> ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile ergitim yöntemi ile) saptadığımız bir ürünün kromatografide 5-(4-klorofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol ile aynı R<sub>f</sub> te leke vermesi, DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan spektrumunda, p-süstitüefenilin iki dubletinin gözlenmesi, bu hidroliz ürününün 5-(p-klorofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol olduğunun kanıtıdır. (Spektrumda, amin protonları DMSO-d<sub>6</sub> ile döteryum değişmesine uğradığı için gözlenmemektedir).

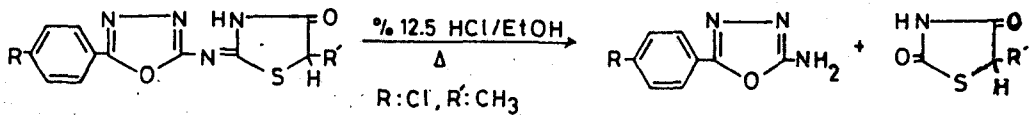


- I: Madde VI t  
 II: 5-(p-klorofenil) - 2-amino -  
 1,3,4-oksadiazol  
 IV : süzüntü ve yıkama suları  
 III: hidroliz ürünü



Şekil 63-Hidroliz Ürününün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

Bu saptamalar, maddelerimizin hidrolize büyük ölçüde dayanıklı olsa da aşağıda gösterilen şekilde hidroliz olabilen bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir:



Maddelerimizin yapısı için iki totomer şekil de söz konusudur:

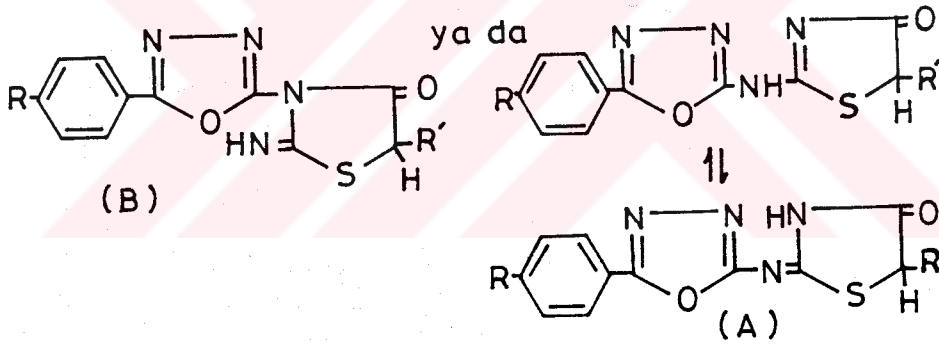


Literatürde benzer yapılar üzerinde çalışan Najer ve arkadaşları, hidroliz ve UV spektral çalışmalarının bir değerlendirmesini yapmış, sonuçta aril süstitüenti

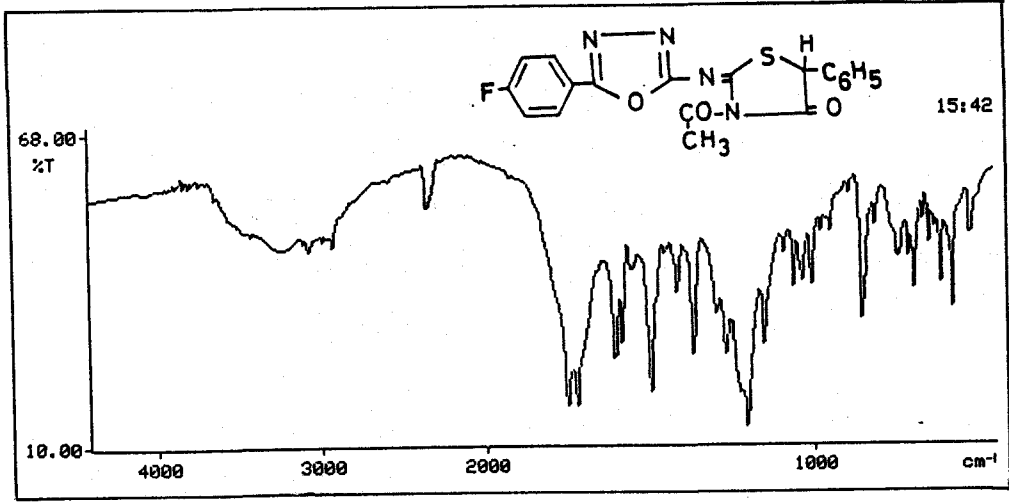
taşıyan bileşiklerin imino, alkil süstitüenti taşıyanların ise amino formunda olduğunu bildirmiştir (188).

It-XIlt Maddelerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında N-H protonunun 12.40-12.84 ppm de gözlenmesi, amin değil imin yapısında olduğunu kanıttır. Bilindiği gibi amin protonları daha yukarı alanda çıkmaktadır.

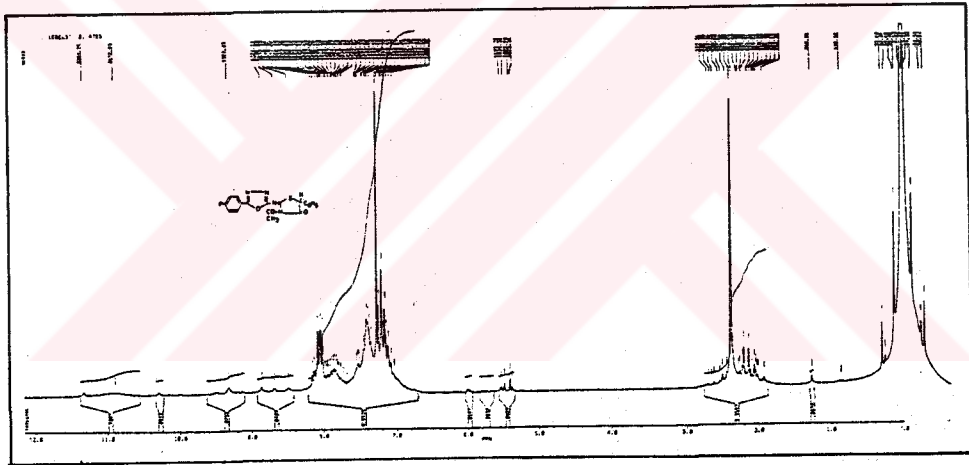
Maddelerimizin oluşum mekanizmasını açıklamada da  $^1\text{H-NMR}$  spektral verileri ışık tutmaktadır. Siklizasyonun, 2-[5-(4-fenil / süstitüefenil)-1,3,4-oksa-diazol-2-il)imino]-5-süstitüe-4-tiyazolidon vermek üzere yürüdüğünü NH protonunun 12.40-12.84 ppm de pik vermesine dayandırabiliyoruz. Aksi bir siklizasyon gerçekleşseydi imin grubunun  $\text{HN}=\text{C}$  protonu daha yukarı alanda pik verecekti (235, 254).



Maddelerimizin yapısını aydınlatmada kimyasal reaksiyonlarından da yararlandık. Bir iç amid yapısından dolayı NaOH de tuz oluşturarak çözünürken, gümüş nitrat ile beyaz, bakır sülfatla mavi renk, merkürü nitrat çözeltisi ile çökelti oluşturmakta ve ayrıca sodyum nitroprusiyat çözeltisi ile yeşil fluoresans meydana getirmektedir (255). Diğer taraftan prototip olarak seçtiğimiz IXt maddesinin asetik asid anhidridi ile N-asetil türevini oluşturduk, IR spektrumunda ikinci bir karbonil bandının ortaya çıkması,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda N-H pikinin kalkması ve  $\text{CH}_3\text{CO}$  protonlarının 2.38 ppm de gözlenmesi beklediğimiz türevin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 64-Asetil Türevinin IR Spektrumu

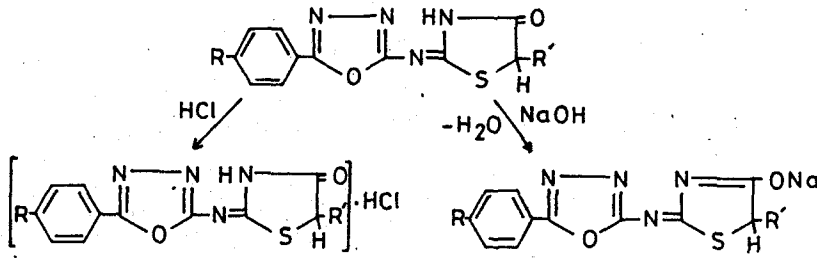


Şekil 65-Asetil Türevinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

**UV Bulguları:** It-Xilt maddelerimizin etanol içinde alınan spektrumlarında (bkz. Tablo 7) genel olarak 300-315.3 nm de molar absorptivite-leri 14658-32640 olan bir absorpsiyon bandı gözlenmektedir.

2-Amino-5-fenil / p-sübstitüe (metoksi, kloro, bromo, fluoro, metil)fenil-1,3,4-oksadiazollerin 233-238 ve 276-285 nm lerde çıkan absorpsiyon bandları, moleküle tiyazolidinon yapısının eklenmesiyle  $\pi$  elektron mezomerisinin artması sonucu batokromik bir kaymaya neden olmakta ve maddelerimizde yukarıda söylediğimiz alanda absorpsiyon bandları saptanmaktadır.

It-XIIt maddelerimiz amfoter karakterlerinden dolayı asid ortamda alınan spektrumlarında absorpsiyon bandlarında hipsokromik bir kayma, alkali ortamda alınan spektrumlarında ise batokromik bir kayma gözlenmektedir (bkz. Tablo 8).



**IR Bulguları:** It-XIIt maddelerinin KBr içinde alınan IR spektrumlarında ilk dikkat çeken band laktam grubu C=O gerilme ve N-H gerilme bandlarıdır ve bunlar sırasıyla 1724-1739 cm<sup>-1</sup> de ve 3363-3489 cm<sup>-1</sup> de çıkmaktadır. Tiyazolidon halkasının laktam grubundan sonra, C-S-C bağı gerilme titreşimleri 688-696 cm<sup>-1</sup> de band vermektedir. Anabilim dalımız araştırmacılarından Gürsoy ve Cesur N<sup>4</sup>-(5-sübstitüe-4-okso-4-thiazolidin-2-ilidenamino)-4(3H)-kinazolinon türevlerini sentezini yapmış ve bunlar için C=O gerilme bandını 1628-1725 cm<sup>-1</sup> de, bağı yapmış N-H gerilme bandını 3160-3270 cm<sup>-1</sup> de vermiştir (214); Büyüktimkin elde ettiği 2-metil-3-(4-okso-4-thiazolidin-2-ilidenamino)-4(3H)-kinazolinon türevlerinde C=O için 1700-1745 cm<sup>-1</sup>, N-H için 3000-3225 cm<sup>-1</sup> frekanslarını vermiştir (220); Cesur 2-(2-tiyazolidin-5-sübstitüe-4-tiyazolidon türevlerini hazırlamış ve C=O nun 1700-1720 cm<sup>-1</sup>, N-H in 3070-3110 cm<sup>-1</sup> deki bandlarıyla maddelerini karakterize etmiştir (225); Naik ve arkadaşları 2 konumunda -tiyadiazolil, -oksadiazolilimino grubunu taşıyan 4-tiyazolidinon türevlerinde C=O gerilme bandı için her ikisinde 1750 cm<sup>-1</sup>, N-H gerilme bandı için sırasıyla 3345, 3340 cm<sup>-1</sup> frekanslarını vermiştir (217).



Tablo 7- Madde It- XII t'ye ait UV Absorpsiyon Maksimumları ( $\lambda_{\text{maks}}$  nm) ve  $\epsilon$  değerleri

Madde	EtOH	0.1 N HCl-EtOH (%10)	0.1 N NaOH-EtOH (% 10)
It	311.6 ( $\epsilon$ :27877)	297.4 ( $\epsilon$ :25565)	314.9 ( $\epsilon$ :18470)
	203.0 ( $\epsilon$ :25157)	203.5 ( $\epsilon$ :23231)	220.0 ( $\epsilon$ :10122)
IIIt	307.5 ( $\epsilon$ :14875)	298.8 ( $\epsilon$ :23415)	311.2 ( $\epsilon$ :31697)
	204.7 ( $\epsilon$ :6656)	205.3 ( $\epsilon$ :10573)	
IIIIt	307.9 ( $\epsilon$ :19205)	305.8 ( $\epsilon$ :25624)	317.0 ( $\epsilon$ :22778)
	201.4 ( $\epsilon$ :22381)	214.9 ( $\epsilon$ :15560)	213.3 ( $\epsilon$ :13251)
IVIt	310.7 ( $\epsilon$ :30989)	201.5 ( $\epsilon$ :16488)	
	214.3 ( $\epsilon$ :12963)	305.9 ( $\epsilon$ :27775)	315.4 ( $\epsilon$ :25107)
VIt	202.0 ( $\epsilon$ :15597)	216.1 ( $\epsilon$ :14161)	211.6 ( $\epsilon$ :9992)
	315.3 ( $\epsilon$ :27897)	201.6 ( $\epsilon$ :13188)	203.6 ( $\epsilon$ :6847)
VIIt	202.0 ( $\epsilon$ :24503)	304.5 ( $\epsilon$ :23955)	320.3 ( $\epsilon$ :22064)
	311.5 ( $\epsilon$ :32640)		214.1 ( $\epsilon$ :15797)
VIIIt	200.5 ( $\epsilon$ :18119)	302.7 ( $\epsilon$ :27869)	315.8 ( $\epsilon$ :36574)
	307.1 ( $\epsilon$ :15172)	210.4 ( $\epsilon$ :10847)	211.7 ( $\epsilon$ :10378)
VIIIIt	201.5 ( $\epsilon$ :16473)	292.8 ( $\epsilon$ :28285)	320.2 ( $\epsilon$ :16963)
	311.9 ( $\epsilon$ :35881)	202.3 ( $\epsilon$ :17719)	214.5 ( $\epsilon$ :18592)
IXIt	202.1 ( $\epsilon$ :20253)	303.0 ( $\epsilon$ :30925)	315.7 ( $\epsilon$ :54111)
	307.6 ( $\epsilon$ :14658)	212.0 ( $\epsilon$ :9968)	212.5 ( $\epsilon$ :14446)
XIt	201.3 ( $\epsilon$ :21649)	300.3 ( $\epsilon$ :22396)	314.9 ( $\epsilon$ :11694)
	307.3 ( $\epsilon$ :30295)		214.1 ( $\epsilon$ :9072)
XIIt	201.8 ( $\epsilon$ :14249)	298.5 ( $\epsilon$ :21390)	311.0 ( $\epsilon$ :37048)
	300.0 ( $\epsilon$ :22967)	207.6 ( $\epsilon$ :6723)	
XIIIt	290.1 ( $\epsilon$ :23063)	291.8 ( $\epsilon$ :25229)	313.8 ( $\epsilon$ :19237)
	202.3 ( $\epsilon$ :34913)	210.5 ( $\epsilon$ :19728)	214.4 ( $\epsilon$ :14401)
XIIIIt	302.8 ( $\epsilon$ :27367)	301.7 ( $\epsilon$ :17617)	311.8 ( $\epsilon$ :24476)
	201.7 ( $\epsilon$ :18540)	210.4 ( $\epsilon$ :6545)	212.0 ( $\epsilon$ :9323)

İkinci gözlemimiz oksadiazol halkasının özelliği olan C-O-C ve C=N gerilme bandlarıdır. Ia-XIIa maddelerimizde de bildirdiğimiz bu bandlar C-O-C için 962-979 ve 1006-1027  $\text{cm}^{-1}$  de, C=N için 1649-1670  $\text{cm}^{-1}$  de izlenmektedir. Bunlar literatür verileriyle uyum içindedir (68, 71 , 79, 88, 95, 96, 102).

Halka dışı C=N gerilme bandları 1531-1548  $\text{cm}^{-1}$  de çıkmakta ve maddelerimizin imin yapısının IR kanıtı olmaktadır. Literatürde de bu grubun 1615-1515  $\text{cm}^{-1}$  de (214), 1585-1595  $\text{cm}^{-1}$  de (220), 1610  $\text{cm}^{-1}$  de (223), 1540-1595  $\text{cm}^{-1}$  de (225) çıktığı bildirilmiştir.

Bütün bunlardan sonra dikkat çeken ortak bandlar aromatik =C-H ve C=C gerilme bandlarıdır, sırasıyla 3041-3067 ve 1430-1612  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenmektedir. Aromatik sübstitüsyon ile ilgili bandlardan monosübstitüe benzene ait olanlar 690-734  $\text{cm}^{-1}$  de, 1,4-disübstitüsyonun göstergesi olan bandlar ise 821-845  $\text{cm}^{-1}$  de görülmektedir.

Maddelerin tiyazolidon halkası C<sub>5</sub>-H ve metil taşıyanlarda CH<sub>3</sub> grubu C-H bandları 2773-2932  $\text{cm}^{-1}$  de izlenmektedir.

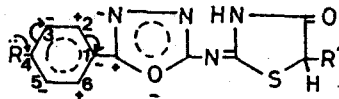
Halojen taşıyan maddelerimizde aromatik C-Cl 1093(Vt), 1094  $\text{cm}^{-1}$  de (Vlt) aromatik C-Br 1072 (VIlt), 1070 (VIllt)  $\text{cm}^{-1}$  de ve aromatik C-F 1201 (IXt), 1229 (Xt)  $\text{cm}^{-1}$  de band vermiştir.

**<sup>1</sup>H-NMR Bulguları:** It-XIIa maddelerinin spektrumlarında (bkz. Tablo 9) tiyazolidon halkasının N-H protonu 12.40-12.84 ppm de yaygın bir singlet şeklinde gözlenmektedir. Bu görünüm literatürde verilen değerlerle uyum içinde bulunmaktadır (214, 220, 225). Prototip olarak seçilen IXt maddesi asetillendiğinde spektrumdan bu pik kalkmaktadır.

Tablo 8- Madde It - XII 'ye ait IR Karakteristikleri (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ )

Madde	Laktam N-H g.t.	Arom. =CH g.t.	Alif. C-H g.t.	Laktam C=O	Oksadiazol C=N	Arom. C=C g.t.	Halka dışı C=N	Alif. C-H e.t.	C-O g.t.	Ar-X	Oksadiazol C-O-C	monosubs.	disubs.	C-S g.t.
It	3372	3043	2914,2780	1728	1654	1580,1494, 1452	1534				1024,972	734,696		696
IIIt	3460	3058	2931,2807	1737	1654	1579,1493, 1449	1531	1449,1365			1027,962	734,690		690
IIIIt	3370	3053	2914,2840	1730	1654	1612,1578, 1504,1464	1541		1256 asim. 1027 sim.		1027,970		834	692
IVIt	3446	3051	2916,2833	1732	1654	1611,1499, 1459	1535	1440,1368	1258 asim. 1030 sim.		1030,969		832	692
VIt	3455	3057	2914,2784	1731	1662	1576,1485, 1453	1548			1093	1010,978		840	694
VIIt	3466	3057	2932,2802	1739	1654	1575,1486, 1458	1531	1458,1367		1094	1014,964		837	689
VIIIt	3484	3053	2913,2782	1731	1653	1601,1575, 1512,1447	1548			1072	1008,978		836	696
VIIIIt	3446	3053	2930	1724	1670	1587,1532, 1483,1457	1547	1457,1362		1070	1006,978		838	688
IXIt	3373	3053	2914,2775	1731	1654	1611,1582, 1501,1454	1541			1201	1011,979		843	692
XIt	3462	3067	2918	1736	1654	1582,1500	1531	1420,1377		1229	1014,964		845	690
XIIt	3363	3041	2914,2773	1728	1649	1581,1514, 1430	1540				1016,978		821	694
XIIIt	3489	3058	2919	1738	1669	1576,1500	1535	1418,1368			1020,963		826	694

Tiyazolidon halkasının 5-konumundaki hidrojen, bu konumda fenil taşıyan It, IIIIt, VIt, VIIIt, IXt ve XIIt maddelerimizde 5.75-5.78 ppm de singlet halinde gözlenirken, bu konumda CH<sub>3</sub> içeren IIIt, IVIt, VIIt, VIIIIt, Xt ve XIIIt maddelerimizde 4.26-4.45 ppm de çıkmakta ve komşu metil protonları ile etkileştiği için, bir hidrojen integral değerine sahip bir kuartet halinde görülmektedir. Diğer taraftan bu CH<sub>3</sub> protonları da C<sub>5</sub>-H protonunun etkisiyle 1.58-1.76 ppm de üç hidrojen integral değerinde, J=7.18-7.33 Hz olan dubletler halinde gözlenmektedir. C<sub>5</sub>-e bağlı fenil protonları 7.22-7.94 ppm de multipler halinde beş hidrojen integral değerinde pik vermektedir. Oksadiazol halkasının 5-konumunda bulunan fenilin sübstitüentsiz olduğu It ve IIIt maddelerinde C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H ve C<sub>5</sub>-H protonları 7.51-7.69 ppm de üç hidrojen integral değerinde multipler ya da yaygın singlet, C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H protonları 7.95-8.06 ppm de iki hidrojen integral değerinde multipler ya da yaygın singlet halinde gözlenirken, fenilin 4-konumunda CH<sub>3</sub>O, Cl, Br ve CH<sub>3</sub> sübstitüentlerinin bulunduğu IIIIt-VIIIIt, XIIt, XIIIt maddelerinde C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H protonları 7.13-7.79 ppm de iki hidrojen integral değerinde, J=7.96-8.98 Hz olan, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H protonları 7.85-7.98 ppm de iki hidrojen integral değerinde, J= 8.02-8.78 Hz olan dubletler şeklinde izlenmektedir. p-Sübstitüefenilin 3,5-protonları, CH<sub>3</sub>O, Cl ve Br un elektron verici, CH<sub>3</sub> in hiperkonjügasyon ve oksadiazol halkasının etkileriyle daha fazla gölgelenmiş olduğundan 2,6-protonlarına göre daha yukarı alanda pik vermektedir.



Fluor taşıyan maddelerde fluor-hidrojen spin-spin etkileşmesi olmakta ve aşağıdaki şekilde pikler görülmektedir:

4-Konumunda fluor taşıyan IXt maddesinde C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H protonları 7.37-7.47 ppmde multipler halinde ve tiyazolidon halkasına bağlı fenil protonları ile

Tablo 9- It-XII t Maddelerinin NMR Karakteristikleri (TMS,  $\delta$  ppm, J Hz)

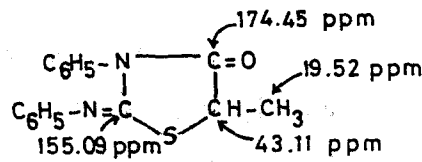
Madde	CH <sub>3</sub>	Ar-CH <sub>3</sub>	Ar-OCH <sub>3</sub>	üy. <sub>s</sub> -H	femil H	femil C <sub>3,5</sub> -H	femil C <sub>2,6</sub> -H	NH
I				5.77 (s,1H)	7.36-7.53 (m,5H)	7.59-7.69 (m,3H) (C <sub>3,4,5</sub> -H)	7.95-8.06 (m,2H)	12.73 (s,1H)
II	1.76 (d,j=7.23 Hz,3H)			4.26 (q,j=7.56 Hz,1H)		7.51 (yaygın s, 3H) (C <sub>3,4,5</sub> -H)	8.03 (yaygın s, 2H)	12.57 (s,1H)
III			3.85 (s,3H)	5.76 (s,1H)	7.22-7.43 (m,5H)	7.14 (d,j=8.73 Hz,2H)	7.90 (d,j=8.72 Hz,2H)	12.72 (s,1H)
IV	1.58 (d,j=7.33 Hz,3H)		3.85 (s,3H)	4.44 (q,1H)		7.13 (d,j=8.98 Hz,2H)	7.89 (d,j=8.78 Hz,2H)	12.40 (s,1H)
V				5.77 (s,1H)	7.40-7.46 (yaygın s,5H)	7.67 (d,j=8.53 Hz, 2H)	7.98 (d, J=8.60 Hz, 2H)	12.75 (s,1H)
VI	1.58 (d,j=7.18 Hz,3H)			4.45 (q,j=7.27 Hz,1H)		7.65 (d,j=8.42 Hz, 2H)	7.96 (d,j=8.27 Hz,2H)	12.47 (s,1H)
VII				5.78 ve 6.37 (2s, 1H)	7.32-7.43 (m, 5H)	7.79 (d,j=8.61 Hz, 2H)	7.90 (d,j=8.39 Hz, 2H)	12.76 (s,1H)
VIII	1.58 (d,j=7.30 Hz, 3H)			4.45 (q,j=7.26 Hz, 1H)		7.79 (d,j=8.60 Hz, 2H)	7.89 (d,j=8.56 Hz, 2H)	12.47 (s,1H)
IX				5.78 (s,1H)	7.37-7.47 (m,7H)		8.03 (q,2H)	12.84 (s,1H)
X	1.58 (d,j=7.27 Hz,3H)			4.45 (q,j=7.29 Hz, 1H)		7.42 (t,2H)	7.97-8.05 (m,2H)	12.45 (s,1H)
XI		2.39 (s,3H)		5.75 (s,1H)	7.31 - 7.94 ( m, 9 H )			12.71 (s,1H)
XII	1.59 (d,j=7.30 Hz,3H)	2.40 (s,3H)		4.45 (q,1H)	7.40 (d,j=7.96 Hz, 2H)		7.85 (d,j=8.02 Hz,2H)	12.44 (s,1H)

birlikte yedi hidrojen integral değerinde; C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H protonları 8.03 ppm de, iki hidrojen integral değerinde kuartet halinde gözlenmektedir. Xt maddesinde C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H protonları 7.42 ppm de, iki hidrojen integral değerinde triplet halinde, C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H protonları ise 7.97-8.05 ppm de iki hidrojen integral değerinde multipler halinde çıkmaktadır.

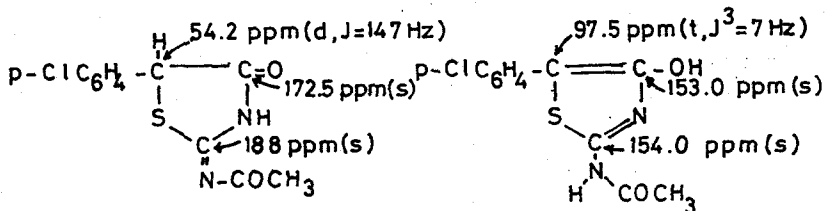
Metoksi grubu taşıyan III<sub>t</sub> ve IV<sub>t</sub> maddelerinde bu gruba ait protonlar 3.85 ppm de üç hidrojen integral değerinde birer singlet vermektedir.

Metil grubu taşıyan XI<sub>t</sub> ve XII<sub>t</sub> maddelerinde CH<sub>3</sub> protonları 2.39 ve 2.40 ppm de üç hidrojen integral değerinde singlet olarak görülmektedir.

**<sup>13</sup>C-NMR Bulguları:** 2-Arylimino-4-tiyazolidinon türevlerinin <sup>13</sup>C-NMR spektroskopisi ile ilgili literatür bilgisi çok kısıtlı olmakla birlikte bizim spektral verilerimizi doğrulamaktadır. Tiyazolidinon türevlerinin <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopisiyle konformasyonel ve spektral araştırmasını yapan Doğan ve İçli 3-fenil-2-fenilimino-5-metil-4-tiyazolidinon yapısındaki madde için aşağıdaki <sup>13</sup>C-NMR spektral verileri saptamıştır (256).



Maréchal ve arkadaşları da 2-asetilimino-5-(p-klorofenil)-4-tiyazolidinon ve 2-asetilamino-4-hidroksi-5-(p-klorofenil)tiyazol maddelerinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında aşağıda belirtilen pikleri izlemişlerdir (233):



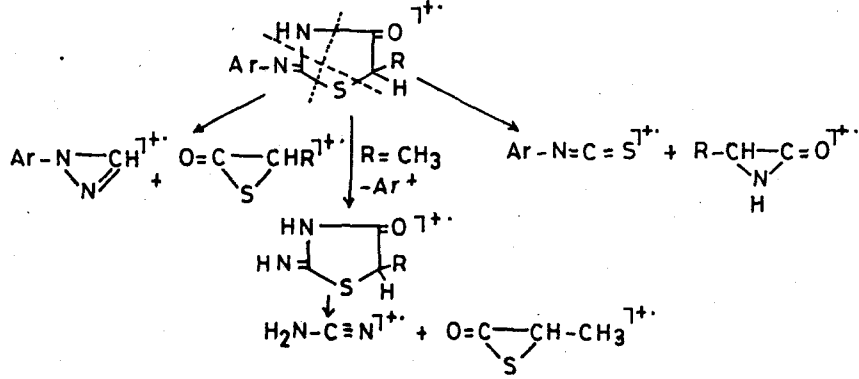
Gürsoy ve Karalı tiyazolidon yapısındaki bir maddenin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda karbonil karbonu için 171.27 ppm değerini vermişlerdir (257).

2-Metil-5-metoksi-1,3,4-oksadiazolün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda  $\text{C}_2$  için 159.5 ve  $\text{C}_5$  için 166.3 ppm değerleri verilmiştir (258).

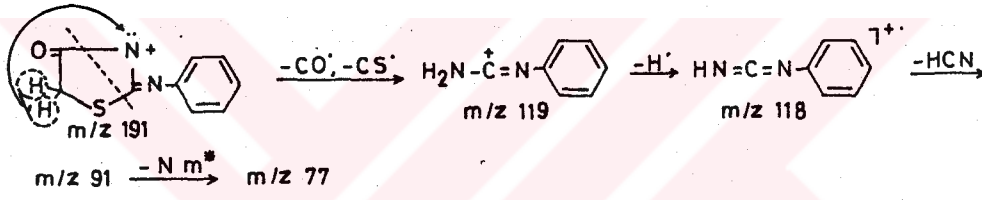
Bu verileri de dikkate alarak Xt kodlu maddemizin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunun yorumunu aşağıdaki şekilde yaptık:

18.598 ppm de izlenen kuartet metil karbonuna, 46.071 ppm deki singlet tiyazolidon halkasının 5-konumundaki karbona, 117.468 ppm deki dublet fenilin 3 ve 5 nolu karbonlarına, 121.298 ppm deki singlet fenilin 1 nolu karbonuna, 129.510 ppm deki dublet fenilin 2 ve 6 nolu karbonlarına, 151.112 ppm deki singlet tiyazolidon halkasının 2-konumundaki karbonuna, 161.157 ppm deki singlet fenilin 4 nolu karbonuna, 165.245 ppm deki singlet oksadiazol halkasının 5-karbonuna, 169.422 ppm deki singlet oksadiazol halkasının 2 konumundaki karbona ve 178.291 ppm deki singlet tiyazolidon halkasının 4 nolu karbonuna ait bulunmaktadır.

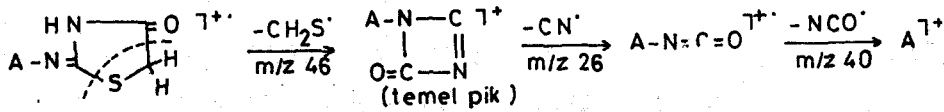
**Mass Bulguları:** 2-İmino-4-tiyazolidonlar üzerinde birçok çalışma olduğu halde bunların mass parçalanmaları ile çok az sayıda araştırma bulunmaktadır. Anabilim dalımızda, 1982 yılında Gürsoy ve Cesur elde ettikleri 2-ariliminotiyazolidon türevlerinin mass parçalanmalarını aşağıdaki şekilde vermişlerdir (214):



1985 yılında Singh ve arkadaşları (259) 2-arilimino-4-tiyazolidon iyonunun parçalanmasına başka bir yorum getirmektedir:

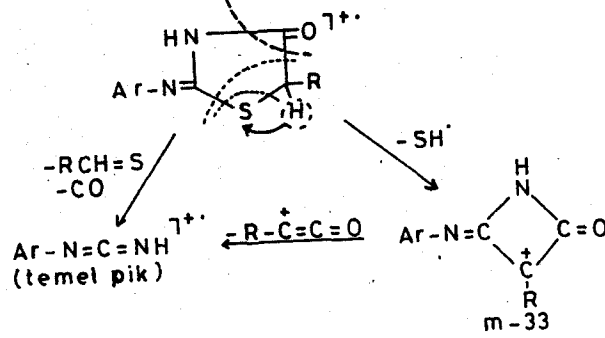


Aynı yıl Büyüktimkin, 2-[(2-metil-4(3H)-kinazolinon-3-il)imino]-4-tiyazolidon türevlerini elde etmiş ve yapılarını aydınlatmada kullandığı mass spektral verilerini aşağıdaki şekilde değerlendirmiştir (220):

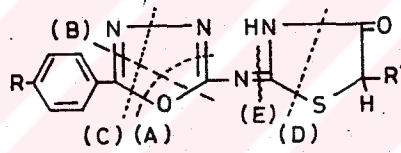


1987 yılında Cesur, 2-(2-tiyazolilimino)-4-tiyazolidon türevlerinin mass parçalanmasında çoğunlukla moleküler iyondan RCH=S ve CO ayrılması ile oluşan iyonun temel pik olduğunu, bu iyonun moleküler iyondan SH kaybı ile kazanılan M-33 iyonundan R-C=C=O iyonunun atılması ile de meydana geldiğini bildirmektedir:

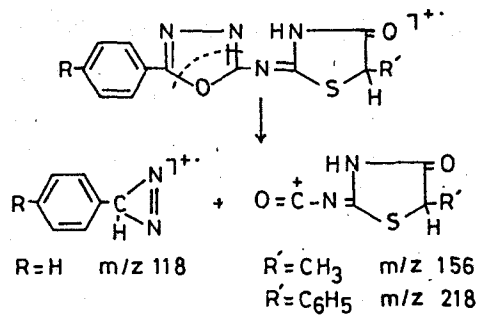




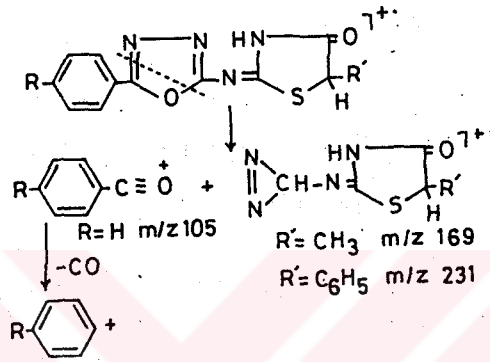
It-XIlt kodlu maddelerimizin EI yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında (bkz. Tablo 10) tüm maddelerimiz için moleküler iyon ( $M^+$ ) piki gözlenmektedir. Fragmentler dikkate alındığında maddelerimizin beş ortak parçalanma yolu izledikleri belirlenmektedir (bkz. Şema 16,17):



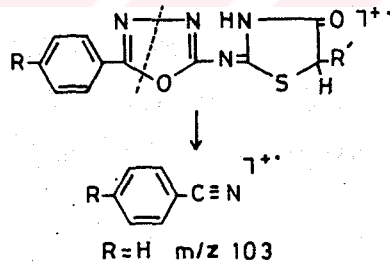
A bölünmesi: It-XIlt maddeleri, A bölünmesinde oksadiazol halkasının  $C_5-O$  ve  $C_2-N_3$  bağlarından homolitik bölünmeye uğrayarak  $m/z$  118 veya R grubuna göre  $m/z$  değerleri değişen ortak parçalar yanısıra,  $R'=C_6H_5$  olan maddelerde  $m/z$  218,  $R'=CH_3$  olan maddelerde  $m/z$  156 parçaları meydana gelmektedir:



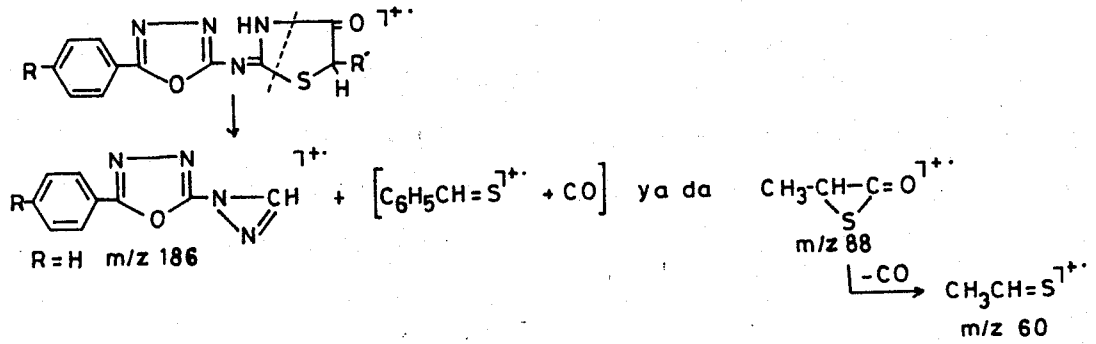
B bölünmesi: Oksadiazol halkasının C<sub>5</sub>-N<sub>4</sub> ve O-C<sub>2</sub> bağlarının kopmasının gözlemlendiği B bölünmesinde m/z 105 veya R grubuna göre değişen m/z değerlerinde ortak parçalardan başka R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> olan maddelerde m/z 231, R'=CH<sub>3</sub> olan maddelerde m/z 169 iyonları oluşmaktadır. Benzoil ya da p-süstitübenzoil iyonları da CO kaybı ile fenil ya da p-süstitüfenil parçalarını vermektedir:



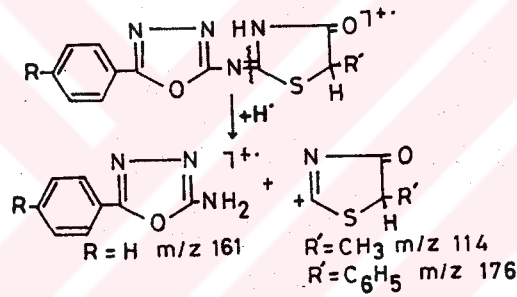
C bölünmesi: Oksadiazol halkasının C<sub>5</sub>-O ve N<sub>4</sub>-N<sub>3</sub> bağlarının homolitik bölünmesiyle m/z 103 veya R grubuna göre farklı m/z değerlerinde ortak iyonlar gözlenmektedir:



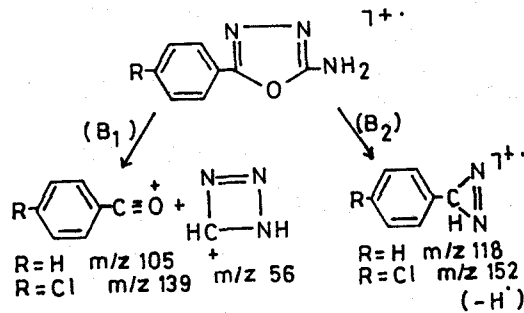
D bölünmesi: Tiyazolidon halkasında C<sub>2</sub>-S ve N<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> bağlarının homolitik yarılmalarıyla oluşan m/z 186 veya R grubuna göre değişen m/z değerli ortak parçalardan başka R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> olan maddelerde m/z 122 olan iyon ve CO kaybı, R'=CH<sub>3</sub> olan maddelerde m/z 88 iyonu ve bundan CO kaybından sonra m/z 60 iyonu gözlenmektedir:



E bölünmesi: Bir hidrojen radikalinin alınmasıyla yürüyen bu parçalanma yolunda bir 2-amino-5-fenil / 4-sübstitüefenil-1,3,4-oksadiazol iyonu oluşurken, diğer yanda 2-metiltiyazolin-4-on iyonu meydana gelmektedir:



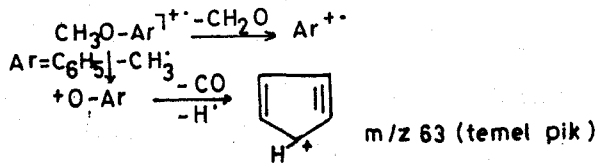
Bundan sonra 2-amino-1,3,4-oksadiazol türevlerinin iki ana parçalanma yolu izlenmektedir. B<sub>1</sub> yolunda C<sub>5</sub>-N<sub>4</sub> ve O-C<sub>2</sub>, B<sub>2</sub> yolunda ise C<sub>5</sub>-O ve C<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> bağları homolitik olarak bölünmektedir:



It, Ilt, IIIlt, Vt ve VIIIlt maddelerinin temel pikleri sırasıyla m/z 105, 186, 63, 370 ve 183 tür. It, IIIlt ve Vt maddelerinde (B) yolunun, VIIIlt maddesinde (C) yolunun ve Ilt maddesinde ise (D) yolunun diğer parçalanma yollarına tercih edildiği bu parçaların bağıl bolluklarının karşılaştırılmasıyla anlaşılmaktadır.

It, Ilt, IIIlt, Vt ve VIIIlt maddeleri kükürt taşıdığından, spektrumlarında, moleküler iyon ( $M^+$ ) piklerinin yanısıra  $(M+2)^+$  pikleri de gözlenmektedir.  $(M+2)^+$  piklerinin bağıl bolluğunun,  $M^+$  pikinin bağıl bolluğunun % 5 i kadar olmasını beklediğimiz It, Ilt ve IIIlt maddelerinde, % 5 den daha fazla olmasını  $[M+2H]^+$  iyonlarının oluşmasına atfediyoruz.  $Cl^{35}$  atomu taşıyan Vt maddesinde  $Cl^{37}$  isotopunun 1/3,  $Br^{79}$  atomu taşıyan VIIIlt maddesinde  $Br^{81}$  isotopunun 1/1 oranında bulunuşu bu maddelerin M+2 piklerinin bağıl bolluklarını Vt de % 35 e (klordan dolayı % 30+ kükürtten dolayı % 5), VIIIlt de ise % 105 e (bromdan dolayı % 100+kükürtten dolayı % 5) ulaştırmaktadır.

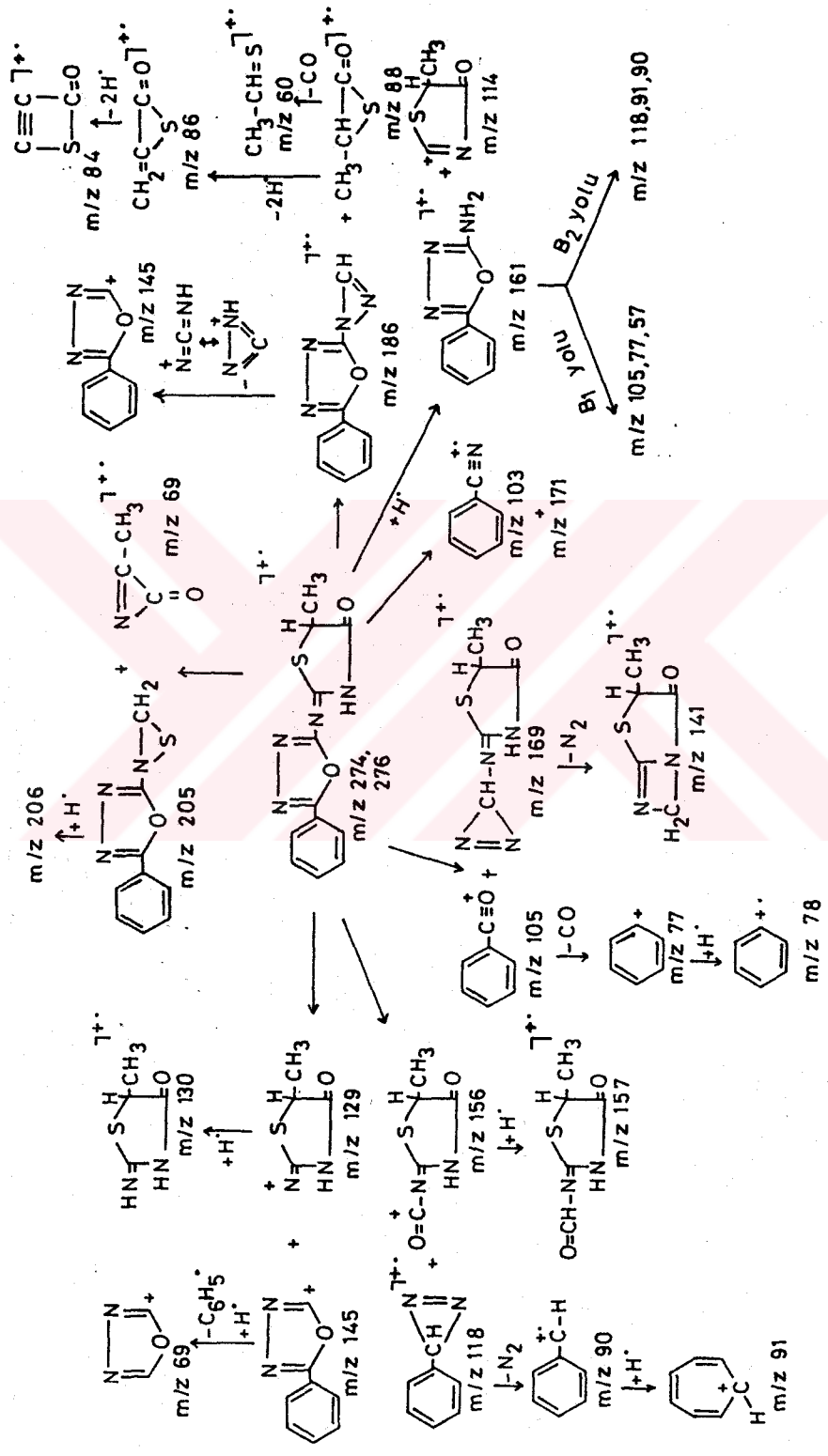
$CH_3O$  grubu taşıyan IIIlt maddesi, parçalanmaların farklı aşamalarında fenol eterlerinin genel parçalanma yollarını izlemiştir (bkz. Şema 13) :



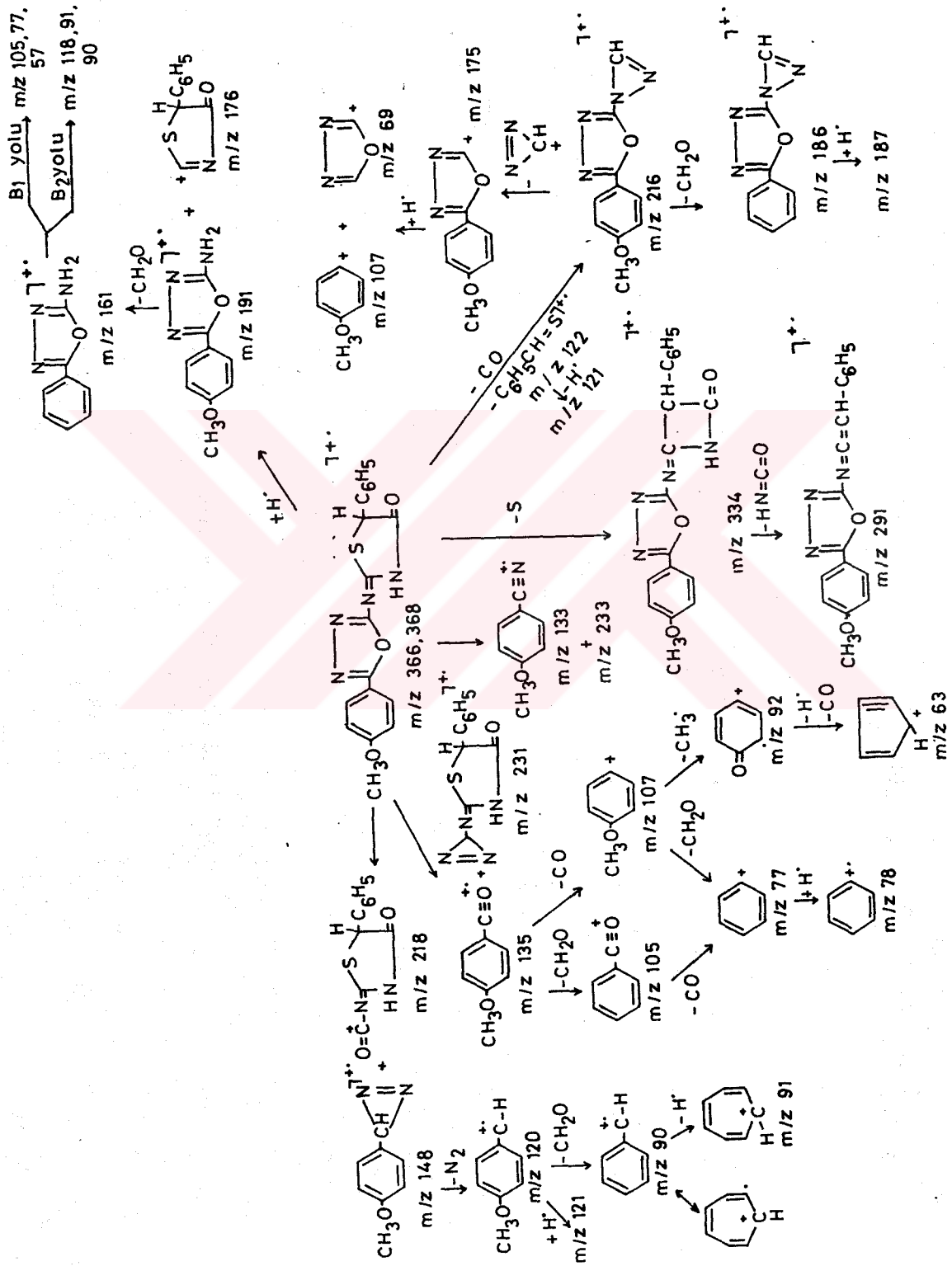
Tablo 10- Madde It- III t, Vt, VIII t'nin spektrumlarında gözlenen önemli iyonların kütle m/z ve % bağıll bollukları

Madde	1 (M <sup>+</sup> )	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
It	336 (93)	118 (56)	218 (18)	105(100)	231 (54)	77 (86)	103 (41)	186 (90)	122 (38)	145 (31)	69 (34)	69 (34)	161 (9)	176 (4)	57 (2)	90 (51)	304 (65)		
	338 (34)																		
III t	274 (97)	118 (47)	156 (2)	105 (89)	169 (35)	77 (99)	103 (41)	186(100)	88 (18)	145 (36)			161 (4)	114 (2)	57 (6)	90 (46)		129 (24)	145 (36)
	276 (24)																		
III t	366 (51)	148 (17)	218 (3)	135 (76)	231(2)	107 (6)	133 (33)	216 (48)	122 ( 11)	175 (7)	107 (6)	69 (11)	191 (5)	176 (2)	57 (15)	120 (11)	334 (47)		
	368 (7)																		
Vt	370(100)	152 (17)	218 (3)	139 (65)	231 (53)	111 (24)	137 (14)	220 (46)	122 (16)	179 (7)	111 (24)	69 (13)	195 (2)	176 (1)	57 (7)	124 (8)	338 (6)		
	372 (44)	154 (6)		141 (21)		113 (8)	139 (65)	222 (19)		181 (3)	113 (8)		197 (1)			126 (3)	340 (2)		
VIII t	352 (71)	196 (14)	156 (3)	183(100)	169 (42)	155 (28)	181 (14)	264 (36)	88 (8)	223 (8)			239 (3)	114 (3)		168 (6)		129 (16)	223 (8)
	354 (76)	198 (13)		185 (89)		157 (49)	183(100)	266 (35)		225 (7)		241 (3)				170 (9)			225 (7)



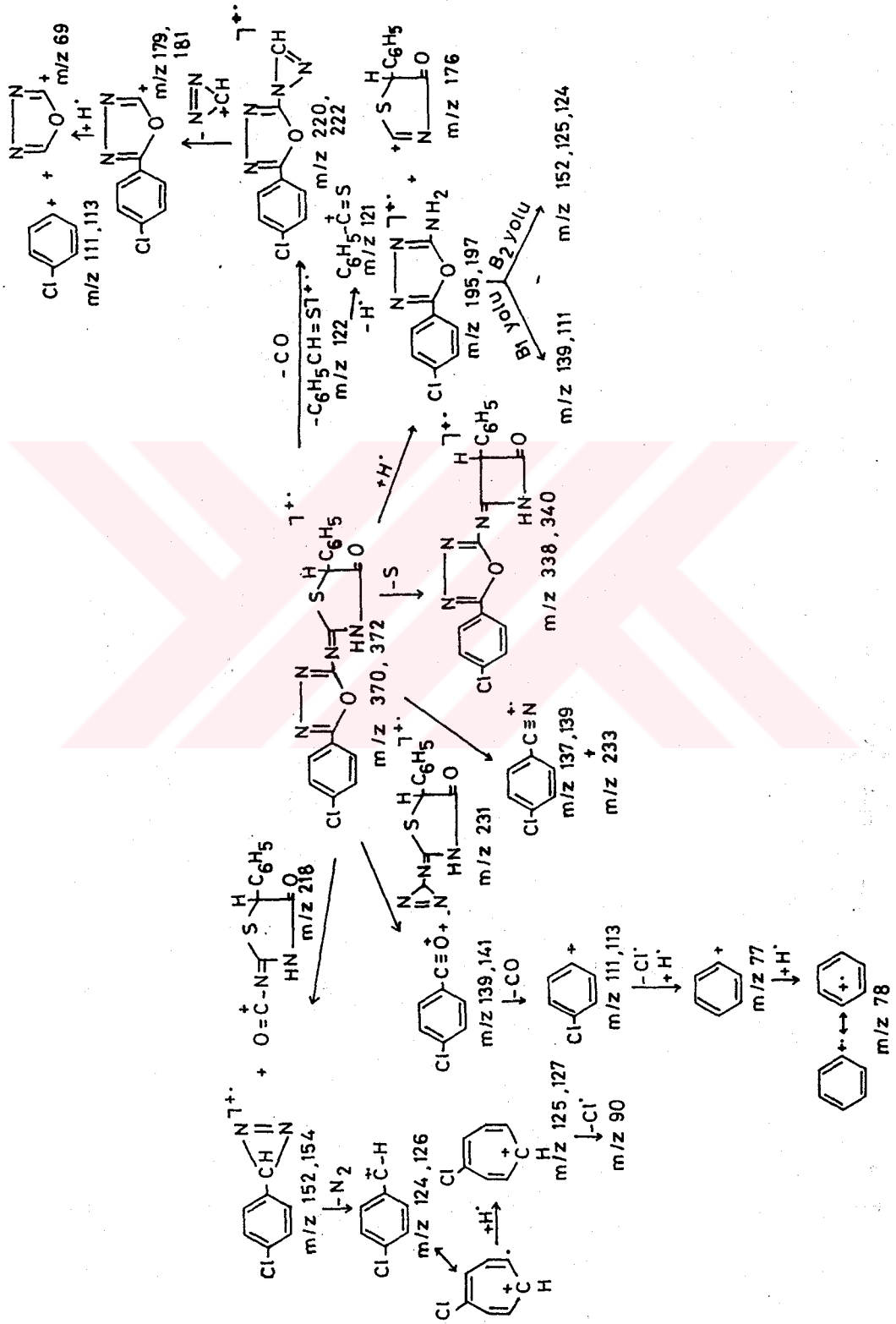


Şema 12- Madde Ilt nin Parçalanma Yolları

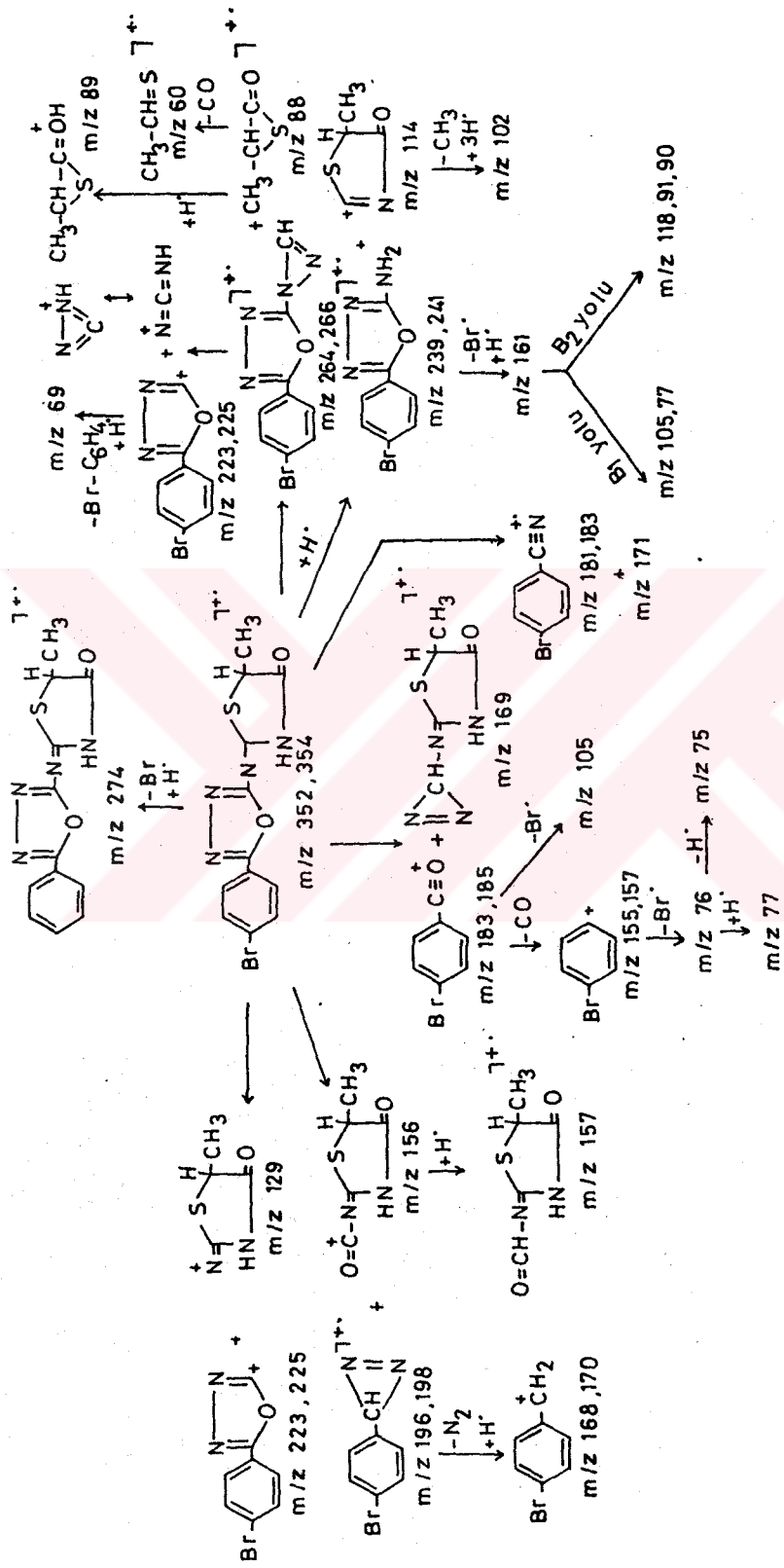


Şema 13- Madde III't nin Parçalanma Yolları

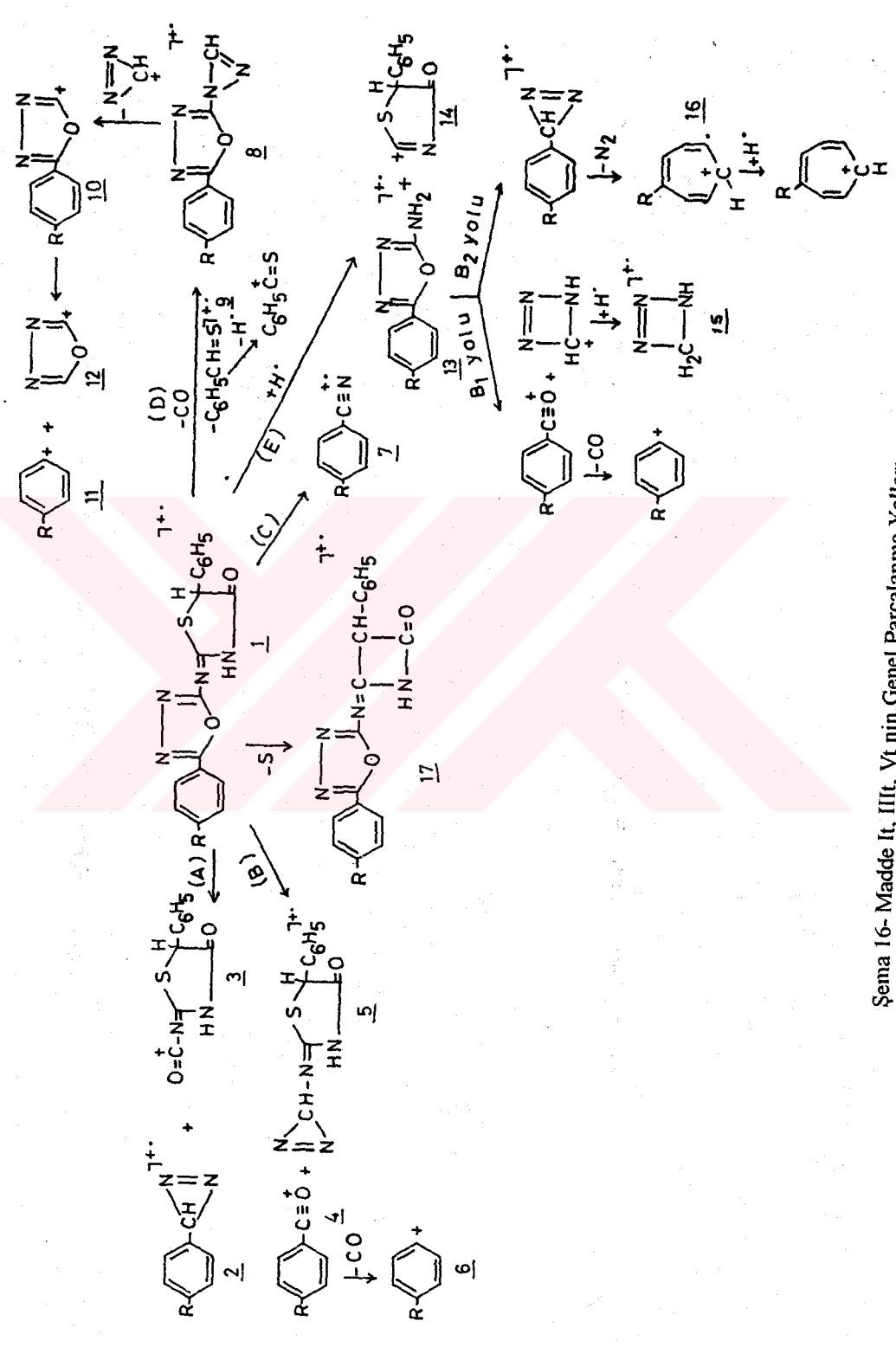




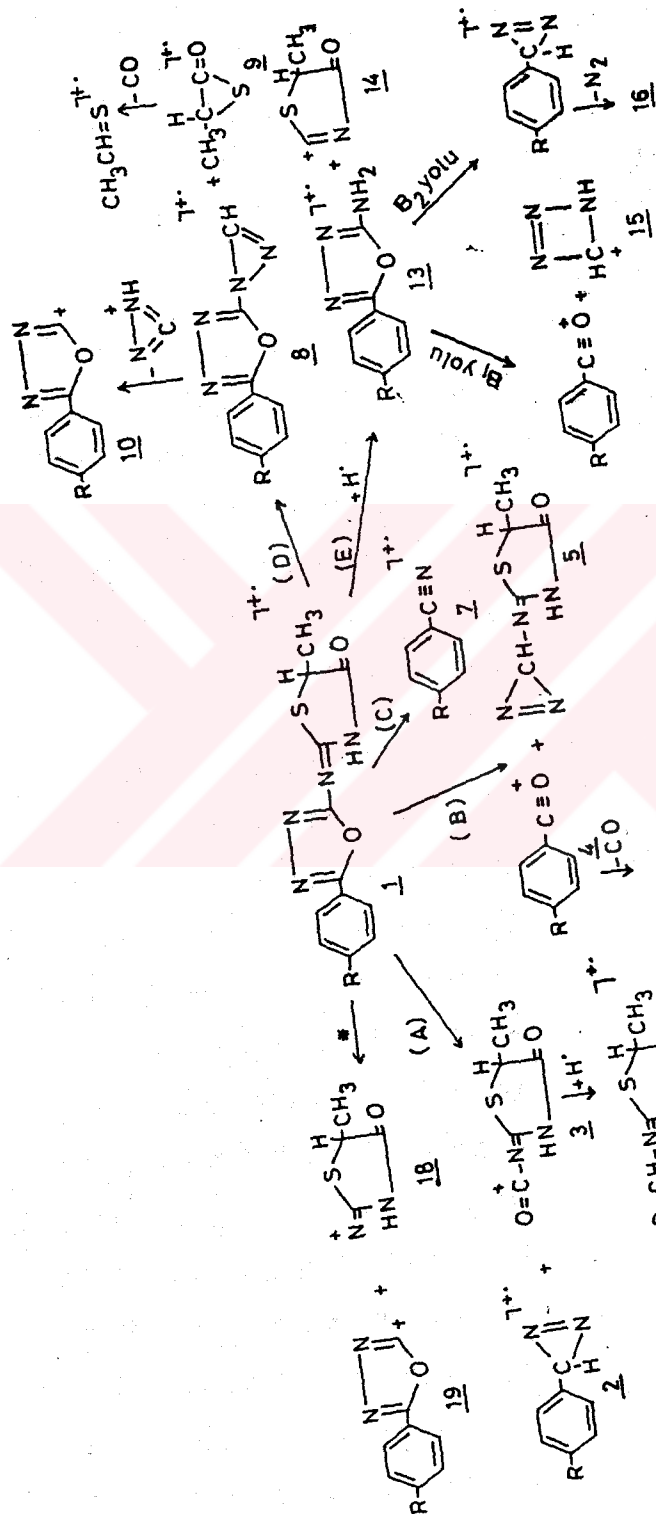
Şema 14- Madde VI nin Parçalanma Yolları



Şema 15- Madde VIII nin Parçalanma Yolları



Şema 16- Madde I, IIIt, Vt nin Genel Parçalanma Yolları



Şema 17- Madde Ilt, VIIIlt nin Genel Parçalanma Yolları

# BİYOLOJİK AKTİVİTE ARAŞTIRMALARI

## ANTİMİKROBİYAL ETKİ ARAŞTIRMASI

Sentez edilen Ia-XIIa ve It-XIIb maddelerinde antimikrobiyal etkinin saptanması için önce disk difüzyon yöntemi uygulanmıştır. Bu amaçla Mueller-Hinton Agar (Difco) ve Mueller Hinton Buyyon (Difco) besiyerleri kullanılmış, maddelerimizin *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539'a karşı antibakteriyel, *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı antifungal etkileri araştırılmıştır.

Difüzyon tekniğinde Mueller Hinton Agar besiyeri, 100°C de eritilip 56°C ye soğutulduktan sonra, 9 cm çapındaki petri kutularına 20 şer ml lik miktarlarda dökülmüş ve düz bir zemin üzerinde katılaşmaya bırakılmıştır. Besiyerleri katılaştıktan sonra yüzeyleri 37°C lik etüvde kurutulmuş ve denenecek mikroorganizmaların Mueller Hinton buyyonunda 37°C de 18-24 saat tutulan kültürleri, Mueller Hinton buyyonuyla ( $10^5$  cfu / ml) seyreltilip, bu süspansiyonlar pastör pipetleriyle besiyerlerine yayılmış ve petri kutularının kapakları hafifçe aralanarak besiyeri yüzeyinin kurumaması sağlanmıştır. Bunun ardından, antimikrobiyal etkileri araştırılacak maddelerin dimetilsülfoksit (DMSO) içinde hazırlanmış 800 mcg / ml lik çözeltileri, süzgeç kağıdından yapılmış steril disklere emdirilmiş ve çözücünün uçması için bekletildikten sonra diskler, mikroorganizma süspansiyonu yayılmış petri kutusundaki besiyerinin yüzeyine yerleştirilmiştir. Petri kutuları 37°C lik etüvde bir gece bekletildikten sonra incelendiğinde tüm maddelerin sadece *Staphylococcus aureus* ATCC 6538'e karşı aktivite gösterdiği görülmüştür. Bunların inhibisyon zon çapları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11 Madde Ia-XIIa ve It-XIIIt nin İnhibisyon Zon çapları ( mm )

Ia	13	Ila	13	It	10	IIt	21
IIla	12	IVa	13	IIIt	11	IVt	16
Va	16	Vla	13	Vt	9	VIt	20
VIIa	17	VIIla	13	VIIIt	9	VIIIt	14
IXa	14	Xa	13	IXt	10	Xt	18
XIa	13	XIIa	12	XIIt	12	XIIIt	21

DMSO Kontrol -

Diğer mikroorganizmalara karşı maddelerimizin hiçbirinde kayda değer bir etkinin bulunmadığı saptanmıştır.

*S. aureus*'a karşı etkisi gözlenen maddelerde, minimal inhibitör konsantrasyonlarını belirlemek üzere makro dilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla, herbiri 0.5 ml Mueller Hinton buyyonu içeren bir seri tüp alınmış ve bu tüplere MİK değeri saptanacak maddelerin DMSO içinde hazırlanan 1000 mcg /ml lik çözeltilerinden gittikçe azalan miktarlarda ilave edilmiştir. Mikroorganizmanın sıvı besiyerindeki bir gecelik kültürü,  $10^5$  cfu / ml olacak şekilde Mueller Hinton buyyonu ile seyreltildikten sonra, madde bulunmayan kontrol tüpünden başlamak üzere sırasıyla tüplerin hepsine bu kültürden 0,5 er ml lik ilaveler yapılmış ve tüpler karıştırıldıktan sonra 37° C lik etüvde bir gece inkübasyona bırakılmıştır. Bulanıklığın görülmediği en düşük konsantrasyondaki madde miktarı, üremeyi durduran en düşük konsantrasyon, yani minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak alınmıştır. Bulunan değerler Tablo 12 de verilmiştir.

maddenin difüzyonu, görünürlüğü kadar iyi olmayabilir, bu yüzden MİK ile inh. zon çapları uyumu değil.

Tablo 12 Madde Ia-XIIa ve It-XIIt nin MİK Değerleri

Madde	MİK( $\mu$ g/ml)	Madde	MİK	Madde	MİK	Madde	MİK
Ia	7.81	IIa	15.62	It	3.9	IIIt	1.95
IIIa	3.9	IVa	125	IIIt	1.95	IVt	31.25
Va	3.9	VIa	7.8	Vt	62.5	VIIt	0.24
VIIa	1.95	VIIIa	7.8	VIIIt	3.9	VIIIIt	0.49
IXa	15.62	Xa	15.62	IXt	1.95	Xt	1.95
XIa	3.9	XIIa	125	XIt	1.95	XIIIt	31.25

## ANTİTÜBERKÜLER ETKİ ARAŞTIRMASI

Bu araştırmada prototip olarak seçilen IVa, Va, VIIIa, IXa, IVt, Vt, VIIIIt, IXt maddeleri, antitüberküler etkinin araştırılması amacıyla Mycobacterium tuberculosis H37Rv suşuna karşı denenmiş, besiyeri olarak Löwenstein Jensen (Difco) besiyeri kullanılmıştır. Bu yöntemde, sözü edilen besiyerinden 5 er ml lik miktarlar tüplere alınıp, sterilize edildikten sonra 1:1 oranında dimetilsülfoksit-su (DMSO-H<sub>2</sub>O) karışımında hazırlanan 200, 100, 50, 25, 12.5 mcg / ml lik madde çözeltilerinin herbirinden üçer tüpe 0,25 er ml konulmuş, tüpler bir gece 37° C lik etüvde yatırılarak madde çözeltilerinin besiyerine difüze olması sağlanmıştır.

M. tuberculosis'in katı besiyerindeki kültüründen süspansiyonu hazırlanmış, bunun için kapaklı bir şişeye birkaç cam boncuk ve 0,5 ml su konup otoklavda sterilize edilmiştir. Besiyerinin yüzeyinin değişik yerlerinden öze ile alınan koloniler şişenin içine konulmuş, şişe kuvvetle çalkalanarak homojen bir süspansiyon elde edilmiştir. Madde difüze edilmiş besiyerlerine ve kontrol için madde

içermeyen DMSO'lu ve DMSO- H<sub>2</sub>O lu (1:1 ) besiyerlerine öze ile ml de 10<sup>9</sup> kadar bakteri hücreleri içeren, yukarıda sözü edilen süspansiyondan ekim yapılmış, ayrıca H37Rv suşu kontrol olarak kullanılmıştır. Tüpler 37° C de 6 hafta bekletilmiş ve her hafta incelenmiştir. Bu süre sonunda sonuçlar incelenmiş ve maddelerin tümünde denenen konsantrasyonlarda üremenin olduğu saptanmıştır.

## ANTİKONVÜLSAN ETKİ ARAŞTIRMASI

Antiepileptik ilaçların klinik yararlılığı, nöbet oluşumunu önleme ve/veya minimal nöbet eşiğini yükseltme yetenekleriyle gösterilir.

Antiepileptik ilaç taramasında ilk adım olarak a) nöbet oluşumunu engelleyecek maddeleri bulmak amacıyla maksimal elektroşok testi (MES testi), b) minimal nöbet eşiğini yükseltecek maddeleri bulmak amacıyla, subkütan pentilentetrazolle nöbet eşik testi (ScMet testi) uygulanır. Bileşik önemli antikonvülsan aktivite ve rotorod ataksiya testinde minimal nörotoksisite gösterirse daha ileri tarama yapılır.

Araştırılacak bileşikler, ya % 0,9 luk sodyum klorür çözeltisinde çözündürülür, ya da % 30 polietilen glikol 400 ve % 70 su karışımında süspande edilir. Bu çözelti ya da süspansiyonlar Carworth Farms tipi farelere (0,01 ml / g) ya da Sprague-Dawley tipi sıçanlara (0,004 ml / g) intraperitoneal (i.p.), veya oral yoldan (p.o.) verilir.

MES Testi: Bu testte bir damla elektrolit çözeltisi (% 0,9 NaCl) ile hazırlanmış korneal elektrodlar göze yerleştirilir ve test bileşiğinin en etkin olduğu zamanda 0,2 saniye belli şiddette (farelerde 50 mA, sıçanlarda 150 mA, 60 Hz)



elektrik uyarısı yapılır. Bu uyarı, arka bacaklarda tonik-klonik kasılmalara neden olur. Maddelerin bu kasılmaları önlemesi MES ile oluşturulan nöbetleri önleyebileceğini gösterir.

ScMet Testi: Test bileşiğinin en etkin olduğu zamanda, pentilentetrazol (Metrazol), konvülsan dozda (farelerde 85 mg / kg, sıçanlarda 70 mg / kg) enjekte edilir. Deney hayvanları ayrılarak 30 dakika nöbet oluşup oluşmadığı gözlenir. En az beş saniye süren klonik spazmların görülmemesi, bileşiğin pentilentetrazol ile oluşturulmuş nöbet eşliğini yükselttiğini gösterir.

*kesik kesik*  
*akut devreler*

Antikonvülsan ilaç maddelerinin deney hayvanlarında neden olduğu akut toksisite genellikle bazı nörolojik anormalliklerle karakterize olur. Farelerde bu anormallikler kolaylıkla rotorod ataksiya testi ile anlaşılırken, sıçanlarda bunun faydası olmaz. Normal bir fare pürüklü bir çubuk üzerine yerleştirilip, 6 rpm hızla döndürüldüğünde, uzun süre dengesini koruyabilir. Nörolojik bozukluk, her üç denemede de dengenin bir dakika korunamaması ile gösterilir. Sıçanlarda nörolojik anormallik duyu testi (positional sense test) ve yürüme ve duruş testi (gait and stance test) ile incelenir. Duyu testinde, arka ayaklardan biri yavaşça, masa kenarından aşağıya indirilir, hayvan hemen ayağını normal pozisyonuna getirmelidir. Bunu hızlı yapamaması nörolojik bozukluğu gösterir. Yürüme ve duruş testinde nörolojik bozukluk, dairesel veya zigzag yürüyüş, ataksiya, bacakların anormal yayılışı, anormal vücut duruşu, titreme, hiperaktivite, deneysel hareket eksikliği, uyuşukluk, katalepsi ile gösterilir. Bir bileşik bu testlerde önemli antikonvülsan aktivite ve nörotoksisite gösterirse daha ileri tarama yapılır.

Antikonvülsan Etki Tarama Projesinde ilk uygulanan Test (Faz 1) : (Fare lerde i.p. yolla antikonvülsan tanıma) Bu fazda MES, ScMet, rotorod ataksiya ve nörotoksisite testleri ile bileşiklerin gücü ve koruyucu indeksi hesaplanır, inaktif veya toksik bileşikler elimine edilir. Test, 16 farede, 4 farelik

gruplara 30, 100, 300 ve 600 mg / kg dozlarda denenecek maddenin i.p. olarak verilip, bundan 30 dakika ve 4 saat sonra kontrol edilerek yürütülür. Bu test sonuçlarına göre bileşikler dört gruba ayrılır: a) 300 mg / kg'a kadar dozlarda antikonvülsan etki göstermeyen ve daha ileri deney yapılmayan bileşikler , b) 100 mg / kg'da aktivite gösterenler ki bunlarda daha ileri deney yapılır, c) 300 mg / kg da aktivite gösterenler, yapının yeniliğine bakılarak daha ileri deney yapılabilir ya da yapılmaz , d) 30 mg / kg da aktivite ve / veya toksisite gösterenler, genellikle yeniden test edilip, daha ileri değerlendirmeye gidilebilir ya da gidilmez .

**Tonik Kasılma Eşiği Testi (TTE test =the threshold tonic extension test):**

Nöbet eşiğini yükselten ve nöbetleri engelleyen maddeleri saptamada, klinikte fazla seçici olmayan, elektrokonvülsif nöbet modelidir. Buna ilaveten, bu test MES ve ScMet testlerinde etkisiz bulunan belli bazı maddeleri de tayin eder. Test, MES taramasına benzer, ancak daha düşük düzeyde bir elektrik akımı kullanılır. Düşük akım, TTE testinin, MES taramasından daha hassas ama daha az ayırıcı olmasına neden olur. Standard tayin taramalarımızda gözden kaçabilecek maddelerin saptanması, bu modeli çekici kılar. Önceden test maddesinin 100 mg / kg'ı 20 fareye i.p. olarak verilir. Test için, ilaç maddesi verildikten sonra, birkaç zaman aralığında (1/4, 1/2, 1, 2 ve 4 saat ) 4 farelik ayrı gruplara 12.5 mA lik bir elektrik akımı korneal elektrodlar aracılığıyla 0.2 saniye uygulanır. Bu, hayvanlarda TTE nöbetine neden olur. Herbir zaman aralığı için sonuçlar, korunan hayvan sayısı / test edilen hayvan sayısı oranı olarak ifade edilir. Bir madde TTE testinde önemli aktiviteye sahip olmakla beraber, tekrarlanan MES taramasında inaktif bulunması durumunda, daha ileri incelemeye aday olur.

5-Süstitüe-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -süstitüeeasetil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve 2-aril-imino-5-süstitüe-4-tiyazolidon yapısındaki maddelerimizden Ia, IIa, IVa, Va, VIIIa, IXa, It, IIt, IVt, Vt, VIIt ve IXt maddelerinde antikonvülsan etkinin araştırılması, antikonvülsan tarama programları (260) çerçevesinde

Antikonvülsan Araştırma Merkezi'nde (National Institute of Neurological Disorders and Stroke MD, USA ) yapılmıştır. Test edilen bileşikler, daha ileri çalışma için seçilmeye değer bulunmamıştır. Bununla beraber, maddelerden biri (Vt), ilk taramada aktif bulunmadığı halde, tonik kasılma eşiği testinde (TTE test = the threshold tonic extension test ) 2 / 4 hayvanda korunma görülmüş, bunun üzerine tekrar 2 saat süreli MES testine alınmıştır. Ancak bu denemede de hiçbir aktivite bulunamamıştır.



## SONUÇ

Bu çalışmada, önce değişik aromatik aldehydlerin, semikarbazid hidroklorürle muamelesinden semikarbazonları (Madde A<sub>I-VI</sub>), bunların da brom ile reaksiyonundan 5-aril-2-amino-1,3,4-oksadiazoller (Madde B<sub>I-VI</sub>) hazırlanmış, sonra Madde B<sub>I-VI</sub> nın  $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil klorürle etkileştirilmesinden 5-aril-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino]-1,3,4-oksadiazol ve  $\alpha$ -bromopropiyonil bromürle etkileştirilmesinden de 5-aril-2-[( $\alpha$ -bromopropiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazol (Madde Ia-XIIa) yapısında oniki yeni madde elde edilmiş ve saflıkları İTK ile saptanıp, yapıları elementel analiz, UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR ve EI kütle spektral verileriyle aydınlatılmıştır.

Çalışmanın bunu izleyen bölümünde tiyazolidon halkası kapatmak üzere önce, 5-aril-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve amonyum tiyosiyanattan asid ortamda elde edilen tiyoüre türevi etil  $\alpha$ -bromopropiyonat ile reaksiyona sokulmuş, ancak oluşan siklizasyon ürünü kromatografik olarak saptandığı halde temiz olarak elde edilememiş, bunun üzerine ikinci bir yol olarak Madde Ia-XIIa, amonyum tiyosiyanatla etanolü ortamda ısıtılarak 5-fenil / metil-2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-4-tiyazolidon yapısında on iki yeni madde sentez edilmiş, bunların da saflıkları İTK ile saptanıp, yapıları elementel analiz, UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve EI kütle spektral verileriyle aydınlatılmıştır. Siklizasyonun, anilid azotunun tiyosiyanat karbonu üzerine nükleofilik atağı sonucu mu, yoksa tiyosiyanat azotunun, anilidin karbonil grubuna nükleofilik atağını izleyen bir çevrilmenin sonucu mu olduğu tartışmasında biz, anilid azotunun halka mezomerisine katılan n elektronlarının tiyosiyanat karbonuna nükleofilik atak yapacak güçte olmadığı düşüncesiyle, ikinci görüşü savunduk. Bunu kanıtlamak amacıyla örnek seçtiğimiz Vt maddesini % 25 lik HCl ile 3 saat ısıtarak hidroliz

etmeye çalıştık, ancak bu şartlarda hidrolizin gerçekleşmemesi üzerine, bu kez de Vlt maddesini % 12.5 luk HCl ile 10 saat ısıtmak suretiyle hidroliz ederek, yapıyı aydınlattık. Hidroliz ürünlerinden ayırabildiğimiz ve kükürt taşımadığını saptadığımız bir ürünün kromatografide 5-(4-klorofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol ile aynı  $R_f$  te leke vermesi, aynı erime derecesinde olması, 400 MHz de alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 7.57 ve 7.95 ppm de p-substitüefenili karakterize eden iki dubletin gözlenmesi, bu hidroliz ürününün 5-(4-klorofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol olduğunu ve sonuçta da hidroliz edilen yapının 2-imino-3-(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)-5-sübstitüe-4-tiyazolidon değil, 2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-5-sübstitüe-4-tiyazolidon olduğunu kanıtlamıştır.

Diğer taraftan madde It-XIlt nin 200 MHz de alınmış,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında, NH protonunun 12.40-12.84 ppm de gözlenmesi de sübsitüsyonun 3-konumundan değil 2-konumundan olduğunu göstermektedir, çünkü bilindiği gibi imin protonu 9.70 ppm civarında, laktam grubu protonu ise çok daha aşağı alanda çıkmaktadır.

Maddelerimizden IX t kodlu olanın 100.6 MHz de alınan  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda yapının karakteristiği olarak tiyazolidon halkasının 4 nolu karbonuna ait pik, 178.291 ppm de, 2 nolu karbonuna ait pik ise 151.712 ppm de izlenmektedir.

Ayrıca 2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-5-sübstitüe-4-tiyazolidon yapısındaki maddelerimizin laktam azotunun asetillenebildiğini saptamak için madde IXt yi 10 ml asetik asid anhidridiyle 15 dakika açık alevde ısıtarak N-asetil türevini elde ettik; IR spektrumunda ikinci bir karbonil bandının ortaya çıkması, NMR spektrumunda N-H pikinin kalkması ve  $\text{CH}_3\text{CO-}$  protonlarının 2.38 ppm de gözlenmesi, beklediğimiz türevin oluştuğunu göstermektedir.

Maddelerimizin El kütle spektrumlarında gözlenen moleküler iyon pikleri, molekül ağırlıklarıyla uyum içindedir. Bir klor atomu taşıyan Vt maddesinde  $M^+$  piki yanısıra, yaklaşık 1/3 ü kadar bağıl bollukta  $(M+2)^+$  piki, bir brom atomu taşıyan VIII t maddesindeyse  $M^+$  piki ile yaklaşık aynı bağıl bollukta  $(M+2)^+$  piki bulunmaktadır. İki klor atomu taşıyan Va maddesinde  $M^+$  piki yanında,  $M^+$  pikinin % 72 si kadar bağıl bollukta  $(M+2)^+$  ve % 13 ü kadar bağıl bollukta  $(M+4)^+$  pikleri, iki brom atomu taşıyan VIII a maddesindeyse  $M^+$  piki yanında  $M^+$  pikinin % 193 ü kadar bağıl bollukta  $(M+2)^+$  ve % 93 ü kadar bağıl bollukta  $(M+4)^+$  pikleri gözlenmektedir.

Maddelerimiz, literatürdeki benzerleri gibi antimikrobiyal ve antikonvülsan etkiler taşıyabileceği düşüncesiyle, Fakültemiz Mikrobiyoloji biriminde antibakteriyel, antifungal ve A.B.D.'de ise antikonvülsan aktivite kontrolüne tabi tutulmuştur. Tüm maddelerin, S. aureus ATCC 6538, E.coli ATCC 8739, K.pneumoniae ATCC 4352, P.aeruginosa ATCC 1539'a karşı antibakteriyel ve C. Albicans ATCC 10231'e karşı antifungal aktiviteleri incelenmiş ve sadece S.aureus'a karşı önemli bir etkide buldukları saptanmıştır.

Antikonvülsan etkileri ise kayda değer bulunmamıştır.

## ÖZET

Değişik aromatik aldehidlerin, semikarbazid hidroklorürle muamelesinden elde edilen aromatik aldehid semikarbazonları (Madde A<sub>I-VI</sub>), anhidr sodyum asetat ve glasiyel asetik asidli ortamda, bromla oda temperaturünde 1 saat karıştırılarak, 5-aril-2-amino-1,3,4-oksadiazoller (Madde B<sub>I-VI</sub>) hazırlanmıştır. Bunların  $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil klorürle reaksiyonu, 5-aril-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil)amino]-1,3,4-oksadiazoller (Ia, IIIa, Va, VIIa, IXa, XIa),  $\alpha$ -bromopropionil bromürle reaksiyonu ise 5-aril-2-[( $\alpha$ -bromopropionil)amino]-1,3,4-oksadiazoller (IIa, IVa, VIa, VIIIa, Xa, XIIa) vermiştir. Bu şekilde kazanılan 12 yeni maddenin saflıkları İTK ile saptanmış ve elementel analiz, UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR ve EI kütle spektral verileriyle aydınlatılmıştır.

Çalışmamızın bunu izleyen bölümünde tiyazolidon halkası kapatılmak üzere, önce 5-fenil-2-amino-1,3,4-oksadiazol ve amonyum tiyosiyattan asid ortamda elde edilen tiyoüre türevi, etil  $\alpha$ -bromopropionat ile siklizasyona sokulmuş, ancak oluşan 4-tiyazolidon türevi kromatografik olarak saptandığı halde temiz olarak elde edilememiştir. Bunun üzerine ikinci bir yol olarak Madde Ia-XIIa, amonyum tiyosiyanatla etanollü ortamda ısıtılarak 5-fenil / metil-2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-4-tiyazolidon yapısında 12 yeni madde sentez edilmiş, saflıkları İTK ile saptanmış ve yapıları elementel analiz, UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve EI kütle spektral verileriyle aydınlatılmıştır. Siklizasyon mekanizması üzerinde mevcut olan iki görüşten birinde, anilid azotunun tiyosiyanat karbonu üzerine nükleofilik atağı sonucu siklizasyonun gerçekleştiği ileri sürülürken, diğerinde tiyosiyanat azotunun karbonil grubuna yaptığı nükleofilik atağı izleyen bir çevrilmeye siklizasyonun yürüdüğü fikri savunulmaktadır. Biz, anilid azotunun halka mezomerisine katılan n elektronlarının tiyosiyanat karbonuna nükleofilik

atak yapacak güçte olmadığını düşünerek, ikinci tezi savunduk ve bunu ispatlamak için değişik koşullarda hidrolize tabi tuttuk. Bunun için önce madde VI't yi % 25 lik HCl ile 3 saat ısıttık, ancak bu koşullarda hidrolizin gerçekleşmediğini saptadık. Bunun üzerine madde VI't yi % 12.5 lik HCl ile 10 saat ısıtarak, hidroliz ettik ve hidroliz ürünlerinden ayırabildiğimiz birini inceledik; Bunun kalitatif analizinde kükürt bulunmaması, kromatografide 5-(4-klorofenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol ile aynı  $R_f$  te leke vermesi, aynı erime derecesinde olması ve 400 MHz de alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda p-süstitüefenili karakterize eden iki dubletinin 7.57 ve 7.95 ppm de gözlenmesi, bu ürünün 2-amino-5-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol olduğunu ve sonuçta hidroliz edilen yapının 2-imino-3-(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)-5-süstitüe-4-tiyazolidon değil, 2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-5-süstitüe-4-tiyazolidon olduğunu kanıtlamıştır.

Ayrıca Madde IX't nin 200 MHz de alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında, NH protonunun 12.40-12.84 ppm de gözlenmesi de süstitüsyonun 3-konumundan değil, 2-konumundan olduğunu göstermektedir, çünkü bilindiği gibi imin protonu 9.70 ppm civarında, laktam protonu ise çok daha aşağı alanda çıkmaktadır.

IX't kodlu maddemizin 100.6 MHz de alınan  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda yapının karakteristiği olarak tiyazolidon halkasının 4 nolu karbonuna ait pik 178.291 ppm de, 2 nolu karbonuna ait pik ise 151.712 ppm de gözlenmektedir.

Laktam N-H ının kolaylıkla asetillenebildiğini maddelerimizden IX't kodlu olanı 10 ml asetik asid anhidridiyle 15 dakika açık alevde ısıtmak suretiyle, N-asetil türevini elde ederek saptadık. Bu türevin IR spektrumunda ikinci bir karbonil bandının ortaya çıkması,  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda N-H pikinin kalkması ve  $\text{CH}_3\text{CO}$  protonlarının 2.38 ppm de gözlenmesi, beklediğimiz türevin oluştuğunu göstermiştir.



Maddelerimizin UV spektrumlarında ana yapılarından kaynaklanan B / E bandları gözlenmektedir. Amid türevi maddelerimizin spektrumlarında fenile bağlı halojenlerin elektronegatifliği ile ters orantılı olarak hipsokromik kayma gözlenirken, tiyazolidon türevi olanlarınkinde böyle bir durum görülmemiştir. Maddelerimizin amfoter özelliği, asid ve alkali ortamda alınan spektrumlarına da yansımış ve asid ortamda hipsokromik kayma, bazik ortamda batokromik kayma gözlenmiştir.

Maddelerimizin KBr içinde alınan IR spektrumlarında ana yapıyla ilgili ortak bandlar, çıkması beklenen yerlerde gözlenmektedir. Ia-XIIa maddelerinde amid grubu N-H gerilme bandı  $3524-3261\text{ cm}^{-1}$  de, amid C=O gerilme bandı, amid I bandı  $1753-1723\text{ cm}^{-1}$  de, It-XIIc maddelerinde ise N-H gerilme bandları  $3489-3363\text{ cm}^{-1}$  de, laktam grubu C= O gerilme bandı, amid I bandı,  $1739-1724\text{ cm}^{-1}$  de çıkmaktadır.

Maddelerimizin EI kütle spektrumlarında gözlenen moleküler iyon pikleri, molekül ağırlıklarıyla uyum içindedir. Madde Ia-XIIa, A ve B parçalanma yollarına göre, B yolu ile oluşan 2-amino-5-aril-1,3,4-oksadiazol de  $B_1$  ve  $B_2$  yollarına göre parçalanmıştır. It-XIIc maddeleri, A, B, C, D, E parçalanma yollarına ve E yolunda oluşan 2-amino-5-aril-1,3,4-oksadiazol türevlerine ait  $B_1$  ve  $B_2$  parçalanma yollarına uygun parçalar vermiştir.

Maddelerimizin antimikrobiyal ve antikonvülsan etkilerde olabileceği düşünülerek, bu etkiler araştırılmıştır. Fakültemiz Mikrobiyoloji Biriminde tüm maddelerin *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 8739, *K. pneumoniae* ATCC 4352, *P. aeruginosa* ATCC 1539'a karşı antibakteriyel ve *C. albicans* ATCC 10231'e karşı antifungal aktiviteleri incelenmiş ve sadece *S. aureus*'a karşı önemli etkide olduklarının görülmesi üzerine, bu bakteriye karşı MİK değerleri saptanmıştır.

**Antikonvülsan etki, Antikonvülsan Araştırma Merkezi'nde (National Institute of Neurological Disorders and Stroke MD, USA) araştırılmış, ancak kayda değer bir etki bulunamamıştır.**



## SUMMARY

Aromatic aldehyde semicarbazones (Compound A<sub>i</sub> - v<sub>i</sub>) which were obtained by the treatment of various aromatic aldehydes with semicarbazide hydrochloride, were stirred with bromine and anhydrous sodium acetate in glacial acetic acid for an hour at room temperature to give 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxadiazoles (Compound B<sub>i</sub> - v<sub>i</sub>). Reaction of these with  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -phenylacetyl chloride yielded 5-aryl-2-[( $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -phenylacetyl)amino]-1,3,4-oxadiazoles (Ia, IIIa, Va, VIIa, IXa, XIa) and with  $\alpha$ -bromopropionyl bromides yielded 5-aryl-2-[( $\alpha$ -bromopropionyl)amino]-1,3,4-oxadiazoles (IIa, IVa, VIa, VIIIa, Xa, XIIa). The purity of these twelve new substances were controlled by thin layer chromatography, their formulas were confirmed by the elemental analyses and their structures were determined by UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR and EI mass spectral data.

Furthermore, 5-phenyl-2-amino-1,3,4-oxadiazole and ammonium thiocyanate were reacted in acidic medium to give the thiourea derivative which then was attempted to be cyclized with ethyl  $\alpha$ -bromopropionate in order to obtain the thiazolidone ring. However, the formation of the 4-thiazolidone derivative was confirmed by TLC, the purification of the compound could not be achieved. Therefore, a second route was chosen and compounds Ia-XIIa were heated with ammonium thiocyanate in ethanol to give twelve new substances with the structure 5-phenyl / methyl-2-[(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imino]-4-thiazolidone (It-XII<sub>t</sub>). Their formulas were confirmed by the elemental analyses and their structures were determined by UV, IR, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR and EI mass spectral data.

Two hypotheses were proposed on the cyclization mechanism; one of them assumed that the cyclization was brought about by the nucleophilic attack of

the anilide nitrogen on the thiocyanate carbon while the other asserted that the cyclization was run by the nucleophilic attack of the thiocyanate nitrogen on the carbonyl group followed by a rearrangement. Considering that the  $n$  electrons of the anilide nitrogen contributing to the ring mesomerism would not be strong enough to attack the thiocyanate carbon, we acknowledged the second thesis to be more valid.

To provide evidence for this idea, we performed hydrolyses under various conditions and found that heating the compound Vt in 25% HCl for 3 hours did not lead to the hydrolysis of the compound whereas heating in 12.5% HCl solution for 10 hours yielded the desired hydrolysis products. The investigation of one of the hydrolysis products which did not contain sulfur and had the same melting point and  $R_f$  value as 5-(4-chlorophenyl)-2-amino-1,3,4-oxadiazole and which had two doublets at 7.57 and 7.95 ppm that are characteristic for *p*-substituted phenyl in the  $^1\text{H-NMR}$  spectrum, proved the product to be 5-(4-chlorophenyl)-2-amino-1,3,4-oxadiazole and as a result the structure of the hydrolyzed substance to be 2-[(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imino]-5-substituted-4-thiazolidone rather than 2-imino-3-(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-sustituted-4-thiazolidone.

Besides, in  $^1\text{H-NMR}$  spectra of compounds It-XIIt N-H proton observed at 12.40-12.84 ppm also showed that the substitution was on 2-position rather than on 3-position, because the imine proton appears at about 9.70 ppm, while the lactam proton resonates in a much lower field.

In  $^{13}\text{C-NMR}$  spectrum of compound IXt the  $\text{C}_4$  and  $\text{C}_2$  of the thiazolidone ring appear at 178.291 ppm and 151.712 ppm, respectively.

We determined that the lactam N-H could be acetylated readily by refluxing the compound IXt with 10ml of acetic acid anhydride. A second carbonyl band on IR spectrum and the disappearance of the N-H peak with the appearance of CH<sub>3</sub>CO protons at 2.38 ppm in the <sup>1</sup>H-NMR spectrum showed us that the expected acetyl derivative was formed.

On the UV spectra of the substances B / E bands are characteristic for the common structure. On the spectra of the amide derivatives, hypsochromic shifts increase as the electronegativity of the halogens on the phenyl ring decreases, while for thiazolidone derivatives no such relationship could be established. The amphoteric character of the compounds affected the UV spectra taken in acidic and alkaline media showing hypsochromic and bathochromic shifts in acidic and alkaline media, respectively.

On the IR spectra of the compounds, taken in KBr, the common bands related to the common structure were encountered at expected frequencies. In compounds Ia-XIIa, the N-H stretching bands of the amide group were observed at 3524-3261 cm<sup>-1</sup>, C=O stretching bands, amide I band, at 1753-1723 cm<sup>-1</sup>; and in compounds It-XII t, the stretching bands of lactam group N-H, amide II band, N-H at 3363-3489 cm<sup>-1</sup> and the lactam C=O stretching bands at 1724-1739 cm<sup>-1</sup>.

On the EI mass spectra of the compounds, the observed molecular ion peaks were in accordance with the molecular weights. Compounds Ia-XIIa were fragmented by the A and B routes; 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxadiazoles which resulted from the B route fragmented by B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> routes. Compounds It-XII t gave

fragments in accordance with A, B, C, D, E fragmentation patterns and 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxadiazole from E route gave fragments of B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> routes.

All the compounds were tested for antibacterial activity against *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 8739, *K. pneumoniae* ATCC 4352, *P. aeruginosa* ATCC 1539 and for antifungal activity against *C. albicans* ATCC 10231 at the Microbiology Department of our faculty. They were found to possess significant activity only against *S. aureus* and therefore their MIC values were determined against this species.

The anticonvulsant activity was evaluated at National Institute of Neurological Disorders and Stroke MD, USA, but they were found to possess no significant activity.

## KAYNAKLAR

- 1- Gattermann, Koch, "1'-Oxo-1,4-dimethyl-benzal, p-methyl-benzaldehyd, p-Toluylaldehyd", B. 30 , 1623.
- 2- Vogel, AI, "Semicarbazones", Practical Org.Chem., Third Ed., 344 (1970).
- 3-Thiele, "Kohlensäure-amid-benzalhydrazid, Benzalsemicarbazid, Benzaldehyd-semicarbazon", A. 270, 34.
- 4- Borsche, Gerhardt, "1-Anisal-semicarbazid, Anisaldehyd-semicarbazon", B. 47 , 2910.
- 5- Law, "4-Chlor-benzaldehyd-semicarbazon, [4-Chlor-benzal]semicarbazid", F.Perkin Soc. 93, 1636. -Ref. B. 7, 236.
- 6- Van der Lee, "4-Brom-benzaldehyd-semicarbazon", R. 45, 279, -Ref. B. 7(II), 182.
- 7- Fabr. De Laire. D.R.P. 268786, "p-Toluylaldehyd-semicarbazon", C. 1914 I, 589. -Ref. B. 7(I) , 159.
- 8- Bischoff, Walden, " Chlorid der Phenylchloroessigsäure", A. 279, 122.
- 9- Kaschirsky, "Bromid der  $\alpha$ -Brom-propionsäure", 13 , 81. -Ref. B. 2, 256.

- 10- Stollé, R., "Ueber die Ueberführung der secundären säurehydrazide in Derivate des Furodiazols Pyrrodiazols und Thiodiazols", Ber. **32**, 797, (1899).
- 11- Pelizzari, G., "Advances in 1,3,4-oxadiazole chemistry", Atti. Reale Accad. Lincei [5] **8**, Part I, 327 (1899). -Ref. Karritzky, A.R., Boulton, A.J., "Advances in Heterocyclic Chemistry" Vol. **7**, Academic Press, New York (1966).
- 12- Mueller, W., Siegrist, A.E., "New oxadiazoles", (Ciba) U.S. Patent **2**, 838, 520 (1958). -Ref. C.A. **52**, 17290 (1958).
- 13- Siegrist, A.E., Ackermann, F., "Oxadiazole derivatives", (Ciba), U.S. Patent **2**, 845, 419 (1958). -Ref. C.A. **53**, 1750 (1959).
- 14- Neugebauer, W., Tomanek, M., Behmenburg, H., "Materials for electrophotographic reproduction", German Patent **1**, 058, 836 (1959). -Ref. C.A. **55**, 9129 (1961).
- 15- Siegrist, A.E., Mueller, W., "Optically brightening of fibrous materials", (Ciba), U.S. Patent **2**, 856, 311 (1958). -Ref. C.A. **53**, 6635 (1959).
- 16- Ciba, "Oxadiazole and thiadiazole compounds", British Patent **816**, 740 (1959). -Ref. C.A. **54**, 3457 (1960).
- 17- Moergeli, E., Siegrist, A.E., Hoelzle, K., "Anthraquinone vat dye", (Ciba), German Patent **1**, 134, 782 (1962). -Ref. C.A. **58**, 4675 (1963).
- 18- Baltazzi, E., Wysocki, A.J., "Advances in 1,3,4-oxadiazole Chemistry", Chem. Ind. (London) **1080** (1963). -Ref. Karritzky, A.R., Boulton, A.J., "Advances in Heterocyclic Chemistry" Vol. **7**, Academic Press, New York (1966).



- 19- Siegrist, A.E., "1,3,4-Oxadiazoles", (Ciba), German patents 1, 094, 753 (1960), 1, 094, 754 (1959) and 1, 094, 755 (1960); Swiss Patent 364, 790 (1962). -Ref. C.A. 56, 486 and 10161 (1962).
- 20- Siegrist, A.E., Mueller, W., Ackermann, F. "Oxadiazole and thiadiazole compounds as protective agents against ultraviolet radiation ", (Ciba), Swiss Patent 347, 977 (1960). -Ref. C.A. 55, 22343 (1961).
- 21- Mueller, W., Siegrist, A.E., "Azo pigments containing oxadiazole rings", (Ciba), U.S. Patent 2, 838, 468 (1958). -Ref. C.A. 53, 1731 (1959).
- 22- Klingsberg, E., "Synthesis of carboxylic acid hydrazides and S-triazoles of the anthraquinone series", J. Am. Chem. 80, 5786 (1958).
- 23- Kerr, V.N., Ott, D.G., Hayes, F.N., "Quaternary salt formation of substituted oxazoles and thiazoles", *ibid.* 82, 186 (1960).
- 24- Barnett, M.D., Daub, G.H., Hayes, F.N., Ott, D.G., "Liquid scintillators. XI. 2-(2-fluorenyl)-5-arylsubstituted Oxazoles and 2-(2-fluorenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole", *ibid.* 82, 2282 (1960).
- 25- Popp, F.D., "Polyphosphoric acid-catalyzed reactions. Part III. The synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles ", J.Chem. Soc. 3503 (1964).
- 26- Ciba, "2,5-disubstituted oxdiazoles", British Patent 896, 219 (1962). -Ref. C.A. 58, 12574 (1963).

- 27- Chambers, W.J., Coffman, D.D., "2,5-bis (fluoroalkyl)-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles", J. Org. Chem. **26**, 4410 (1961). U.S. Patent 2, 992, 226 (1961). - Ref. C.A. **55**, 24795b (1961).
- 28- Brown, H.C., Cheng, M.T., Parcell, L.J., Pilipovich, D., "Synthesis of 2,5-bis(perfluoroalkyl)-1,3,4-oxadiazoles", *ibid.* **26**, 4407 (1961). -Ref. C.A. **56**, 15503b (1962).
- 29- Gehlen, H., Möckel, K., "Darstellung von 2-amino-1,3,4-oxdiazolen aus acylierten semicarbaziden", Ann. **660**, 144 (1962).
- 30- Grekov, A.P., "2-Phenyl-5-phenylamino-1,3,4-oxadiazole", Metody Polucheniya Khim. Reaktivov i Preparatov Gos. Kom. Soc. Min. SSSR po Khim. **7**, 92 (1963). -Ref. C.A. **61**, 3096 (1964).
- 31- Gehlen, H., Moeckel, K., "Darstellung von 2,5-diamino-1,3,4-oxdiazolen aus hydrazodicarbonamiden", Ann. **685**, 176 (1965).
- 32- Grigat, E., Pütter, R., "Umsetzung von Cyansäureestern mit Hydrazin und Hydrazin-Derivaten", Chem. Ber. **97**, 3560 (1964).
- 33- Zinner, G., Neitzel, M., Holdt, I., "Reaktion von cyansäureestern mit carbonsäurehydraziden", Arch. Pharm. (Weinheim), **311**, 1050 (1978).
- 34- Glatt, H., Bacaloglu, R., Saleh, S.A., Szeibert, D., Szenasi, V., "Heterocyclensynthesen mit Kohlensäurederivaten. IV. Kinetik und mechanismus der Bildungsreaktion von 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazolen aus benzoessäurehydraziden und arylcyanaten", Rev. Roum. Chim. **28(6)**, 631 (1983).

- 35- Stollé, R., Fehrenbach, K., "Amino derivatives of 1-thio and furo-3,4-diazoles", *J. Prakt. Chem.* **122**, 289 (1929). -Ref. C.A. **24**, 115<sup>3</sup> (1930).
- 36- Blankenstein, G., Möckel, K., "2-amino-1,3,4-oxadiazoles", *Z. Chem.* **2**, 69 (1962). -Ref. Karritzky, A.R., Boulton, A.J., "Advances in Heterocyclic Chemistry" Vol. 7, Academic Press, New York (1966).
- 37- Piale, J.J., Yale, H.L., "2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles", U.S. Patent 3,141, 022 (Cl. 260-307) (1964). -Ref. C.A. **61**, 8317c (1964).
- 38- Hoggarth, E., "Compounds related to thiosemicarbazide. Part III. 1-Benzoyl-S-methylisothiosemicarbazides", *J. Chem. Soc.* 1918 (1949).
- 39- Idem., "Compounds related to thiosemicarbazide. Part IV. Further routes to 4:5-diamino-3-phenyl-4:1:2-triazole and related compounds", *ibid.* 1579 (1950).
- 40- Bernstein, J., Yale, H.L., "Derivatives of 2-amino-5-benzyl-1,3,4-oxadiazole", U.S. Patent 2, 832, 787 (1958). -Ref. C.A. **52**, 14703 (1958).
- 41- Silberg, A., Cosma, N., "On some additions to senevols. II. The addition of some arylhydrazide to phenylsenevol and the behaviour of the products thus obtained", *Studii cercetari chim.* **10**, 151 (1959). -Ref. C.A. **54**, 8794 (1960).
- 42- Lora-Tamayo, M., Alonso, G., Madronero, R., "Antituberculeux potentiels. VI. - Aroyl-1-méthyl-S-isothiosemicarbazides et amino-2-aryl-5-oxadiazoles-1,3,4", *Bull. Soc. Chim.* 259 (1964).

- 43- Barthwal, J.P., Tandon, S.K., Agarwal, V.K., Dixit, K.S., Parmar, S.S., "Relationship between CNS depressant and enzyme inhibitory properties of substituted quinazolone 1,3,4-oxadiazoles", *J. Pharm. Sci.* **62**(4), 613 (1973).
- 44- Stollé, R., *J. Prakt. Chem.* **70**, 393 (1904). -Ref. Karritzky, A.R., Boulton, A.J., "Advances in Heterocyclic Chemistry" Vol. 7, Academic Press, New York (1966).
- 45- Bougault, J., "Semicarbazones of  $\alpha$ -keto acids", *Compt. Rend.* **163**, 237 (1916); *Bull. Soc. Chim. France* [4]**21**, 180 (1917). -Ref. C.A. **12**, 40 (1918).
- 46- Werber, G., Buccheri, F., "Cyclization of glyoxylic acid semicarbazones to oxadiazoles", *Atti Accad. Sci. Lettere Arti Palermo, Part I*, **25**, 5 (1964-65). - Ref. C.A. **66**, 28716z (1967).
- 47- Maggio, F., Werber, G., Lombardo, G., "Reactivity of semicarbazones and their cyclization products. I. Structure of products obtained by reaction of iodine and sodium carbonate with semicarbazones of  $\alpha$ -oxo acids", *Ann. Chim. (Rome)* **50**, 491 (1960). -Ref. C.A. **54**, 24680e (1960).
- 48- Valenti, G., Maggio, F., "Action of sodium hypobromite on benzaldehyde semicarbazone", *ibid* **42**, 18 (1952). -Ref. C.A. **46**, 11186f (1952).
- 49- de la Saulinière, C.P., *Ann. Chim. (Paris)* [11]**17**, 353 (1952). - Ref. Karritzky, A.R., Boulton, A.J., "Advances in Heterocyclic Chemistry" Vol. 7, Academic Press, New York (1966).
- 50- Gibson, M.S., "Hydrazones - III. Intramolecular 1,3-dipolar additions involving nitro- and carbonyl groups", *Tetrahedron* **18**, 1377 (1962).

- 51- Laboratoires Dausse S.A., "2-Amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles", Fr. M 3573 (Cl. A 61k, C 07d) (1965). -Ref. C.A. **64**, 5106 (1966).
- 52- Bansal, R.K., Bhagchandani, G., "Synthesis and mass spectral studies of some new 1,3,4-oxadiazoles", J. Indian Chem. Soc. **59(2)**, 277 (1982).
- 53- Gehlen, H., Möckel, K., "Oxydation von aldehydsemicarbazonen zu 2-amino-1.3.4-oxdiazolen und deren übergang in 1-Acyl-semicarbazide", Ann. **651**, 133 (1962).
- 54- Lambe, T.M., Butler, R.N., Scott, F.L., "Reactions of aldehydic semicarbazones with lead tetraacetate : a new route to oxadiazoles", Chem. Ind. 996 (1971).
- 55- Young, G., Witham, E., "Derivatives of hydroxytriazole", J. Chem. Soc. **77**, 224 (1900).
- 56- Bougault, J., Popovici, L., "Reduction of semicarbazones of  $\alpha$ -ketonic acids. Semicarbazides substituted in the 1-position by acids", Compt. Rend., **189**, 188 (1929). -Ref. C.A. **23**, 4685 (1929).
- 57- Girard, M., "Semicarbazones and thiosemicarbazones of  $\alpha$ -keto acids, oxotriazolines and tautomeric hydroxytriazoles", Ann. Chim. (Paris) **16**, 383 (1941). - Ref. C.A. **37**, 3091 (1943).
- 58- Gehlen, H., "Über N <sup>$\beta$</sup> -Cyan-säurehydrazide und ihre Umwandlung in 1,2,4-Triazolone-3", Ann. **563**, 185 (1949).

- 59- Mautner, H.G., Kumber, W.D., "The identity of some 5-substituted 1,2,4-triazolones", J. Am. Chem. Soc. **77**, 4076 (1955).
- 60- Swain, A.P., "2-Amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles", U.S. Patent 2, 883, 391 (1959). -Ref. C.A. **53**, 16157 (1959).
- 61- Gehlen, H., Blankenstein, G., "Über die Identität von N<sup>β</sup>-Cyan-carbonsäurehydraziden mit Substituierten 2-amino-oxdiazolen", Ann. **638**, 136 (1960).
- 62- Kurzer, F., Doyle, K.M., "The oxydation of 1-thioaroylsemicarbazides", J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1873 (1986).
- 63- Gehlen, H., Blankenstein, G., "Bildung von 2-amino-5-aminoalkyl-1,3,4-oxdiazolen und deren umwandlung in 1,2,4-triazole und triazolone", Ann. **651**, 128 (1962).
- 64- Howard, J.C., Burch, H.A., "Transformation of 2-amino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole to 3-phenyl-1,2,4-triazolin-5-one", J. Org. Chem. **26**, 1651 (1961).
- 65- Scott, F.L., Lambe, T.M., Butler, R.N., "Ambident oxidative ring closure of semicarbazones", J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1(13)**, 1718 (1972).
- 66- Mano, M., Seo, T., Matsuno, T., Imai, K., "Anticoccidials. I. Syntheses and anticoccidial activity of 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles, 5-alkoxy-3-aryl-1H, 1,2,4-triazoles and 3-aryl- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolin-5-ones", Chem. Pharm. Bull. **24(11)**, 2871 (1976).
- 67- Sherman, W.R., "5-Nitro-2-furyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,5-triazines', J. Org. Chem. **26**, 88 (1961).

- 68- Gehlen, H., Demin, P., Uteg, K.-H., "Zur Kenntnis der 2-amino-1,3,4-oxadiazole", Arch. Pharm. **303**, 311 (1970).
- 69- Kramer, C.R., Dost, J., "Kinetics of reaction of formation of 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles from m- and p-substituted benzhydrazides and cyanogen bromide", Z. Chem. **17(12)**, 451 (1977). -Ref. C.A. **88**, 88739y (1978).
- 70- Futaki, K., Tosa, S., "Synthesis of 3-alkyl-5,6,7,8-tetrahydro-s-triazolo [4,3-b] - [1,2,4] triazine-6,7-diones", Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **8**, 908 (1960). -Ref. C.A. **55**, 22335 (1961).
- 71- Ghiran, D., Simiti, S.I., "Heterocyclic compounds. XXIX. Antimitotic 2,5-disubstituted derivatives of 1,3,4-oxadiazoles", Farmacia, **22(3)**, 141 (1974).
- 72- Gehlen, H., Just, M., "Modified synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles", German (east) Patent 36, 084 (1965). -Ref. C.A. **63**, 13275 (1965).
- 73- Gehlen, H., Schade, W., "2-Amino-5-arylamino-1,3,4-oxdiazole aus semicarbaziden und bromcyan", Ann. **675**, 176 (1964).
- 74- Buscemi, S., Cicero, M.G., Vivona, N., "Photochemical behaviour of some 1,2,4-oxadiazole derivatives", J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1313 (1988).
- 75- Goerdeler, J., Roth, W., Angew. Chem. **70**, 400 (1958). - Ref. Kartritzky, A.R., Boulton, A.J., "Advances in Heterocyclic Chemistry" Vol. 7, Academic Press, New York (1966).

- 76- Werber, G., Maggio, F., "Reactivity of semicarbazones and their cyclization products. II. The N:CNH<sub>2</sub> group of 2-amino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole", Ann. Chim. (Rome) **52**, 747 (1962). -Ref. C.A. **58**, 3417g (1963).
- 77- Najer, H., Menin, J., Guidicelli, J.F., "Tautomerism between 5-phenyl-2-amino- or 5-phenyl-2-(methylamino)-1,3,4-oxadiazoles and 5-phenyl-2-imino- or 5-phenyl-2-(methylimino)- $\Delta^4$ -1,3,4-oxadiazolines", Compt. Rend. **258(18)**, 4579 (1964). -Ref. C.A. **61**, 4340b (1964).
- 78- Beyer, H., Hetzheim, A., "Rearrangement of 2-amino-3-phenacyl-1,3,4-oxadiazolium halides into 1-acylamino-4-arylimidazol-2-ones", Z. Chem. **2**, 152 (1962). -Ref. C.A. **58**, 4532d (1963).
- 79- Ergenç, N., Büyüktimkin, S., Çapan, G., Baktır, G., Rollas, S., "Quinazolinones", Pharmazie **46(4)**, 290 (1991).
- 80- Werber, G., Maggio, F., "Reactivity of semicarbazones and their cyclization products. II. The N:CNH<sub>2</sub> group of 2-amino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole", Ann. Chim. (Rome) **52**, 747 (1962). -Ref. C.A. **58**, 3417 (1963).
- 81- Yale, H.L., Losee, K., "2-amino-5-substituted 1,3,4-oxadiazoles and 5-imino-2-substituted  $\Delta^2$ -1,3,4-oxadiazolines. A group of novel muscle relaxants", J. Med. Chem. **9(4)**, 478 (1966).
- 82- Singh, H., Yadav, L.D.S., "Studies on oxadiazoles. Part III. Synthesis of some basic N- (5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)acetamides", J. Indian Chem. Soc. **53(3)**, 323 (1976). -Ref. C.A. **85**, 78058z (1976).



- 83- Turner, K.L., Turner, S., "2-Substituted-amino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazoles", *Heterocycles* **7(1)**, 73 (1977). -Ref. C.A. **88**, 121055x (1978).
- 84- Ghiran, D., Serban, M., Bertleff, C., Ariesan, V., "1,3,4-Oxadiazole trichomonacidal derivatives", *Clujul Med.* **50(4)**, 352 (1977). -Ref. C.A. **89**, 43265v (1978).
- 85- Krovchenya, N.A., "2-Acylamino-1,3,4-oxadiazoles", USSR Patent, SU 1, 074, 872 (1984). -Ref. C.A. **101**, 90942q (1984).
- 86- Saxena, V.K., Singh, A.R., Agarwai, R.K., Mehra, S.C., "Synthesis and biological properties of some basic N-(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propanamides and -butanamides", *J. Indian Chem. Soc.* **60(6)**, 575 (1983). -Ref. C.A. **100**, 174725p (1984).
- 87- Kravchenya, N.A., "A new method for preparing 2-acylamino-1,3,4-oxadiazoles", *Khim.-Pharm. Zh.* **20(2)**, 217 (1986). -Ref. C.A. **106**, 18447t (1987).
- 88- Mazzone, G., Puglisi, G., Panico, A.M., Pignatello, R., Corsaro, A., Caruso, A., Leone, M.G., Roxas, M.A., "Synthesis and biological activity of acetamides, arylureas and 2-alkoxyphenyl-6-phenyl-1,3,4-oxa(thia)diazole-[3,2-a]-s-triazin-5,7-diones derived from 2-amino-5-alkoxyphenyl-1,3,4-oxa(thia)diazole", *Il Farmaco, Ed. Sci* **42(12)**, 963 (1987).
- 89- Alekseeva, V.Ya., Viktorovskii, I.V., Yakovlev, S.I., V'yunov, K.A., "Reaction of 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles with compounds bearing an activated double bond", *Khim. Geterosikl. Soedin.* **(6)**, 825 (1990). -Ref. C.A. **114**, 62019u (1991).

- 90- Bhat, A.R., Subramanian, S.S., Kukkillaya, U.B., Guruswami, M.N., "Synthesis and biological activity of some 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-aryl-4-thiazolidinones", *Indian Drugs* **21(4)**, 129 (1984).
- 91- Gehlen, H., Just, M., "Über die Einwirkung von Isocyanaten auf substituierte 2-amino-1,3,4-oxdiazole", *Ann.* **692**, 151 (1966).
- 92- Glatt, H.H., Bacaloglu, R., Csunderlik, C., Brekner, M., "Acylation of heterocycles with carbonic acid derivatives. VI. Reaction of N-heterocycles with phenylisocyanate and spectroscopic characterization of products", *Ser. Chim.* **27(2)**, 99 (1982). -Ref. C.A. **100**, 139042s (1984).
- 93- Pandey, H.N., Ram, V.J., Mishra, L., "Synthesis of potential pesticidal agents: thioureas derived from heterocyclic amines", *J. Indian Chem. Soc.* **53(5)**, 520 (1976). -Ref. C.A. **85**, 192630e (1976).
- 94- Frach, R., Westphal, G., "Reactions of N-metalized 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles", *Z. Chem.* **21(7)**, 261 (1981). -Ref. C.A. **95**, 187162f (1981).
- 95- Loiseau, P.R., Bonnafous, M., Caujolle, R., Payard, M., Loiseau, P.M., Bories, C., Gayral, P., "Synthesis and anthelmintic evaluation of 2-amidino-1,3,4-oxa- and 1,3,4-thiadiazoles, structurally related to tetramisole", *Farmaco* **45(9)**, 953 (1990).
- 96- Neidlein, R., Haussmann, W., "Synthese von 2-N-Sulfonylamino-1,3,4-oxdiazolen", *Arch. Pharm.* **300(2)**, 180 (1967).
- 97- El-Deek, M., El-Sawi, E., El-Badry, K., "Studies on heterocyclic primary amines. Part II. Synthesis of 5-aryl-2-(diarylphosphoramido) and (p-tolyl

- sulfanylamido)-1,3,4-oxadiazoles", J. Chem. Soc. Pak. **3(2)**, 75 (1981). -Ref. C.A. **96**, 68903j (1982).
- 98- Butler, R.N., Lambe, T.M., Tobin, J.C., Scott, F.L. "Stable heterocyclic primary nitroso amines", J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (**13**), 1357 (1973).
- 99- Maffii, G., Testa, E., Fusco, R., "Pharmacology of some oxadiazoles and triazoles", Farmaco (Pavia) Ed. Sci. **13**, 629 (1958). -Ref. C.A. **53**, 20552i (1959).
- 100- Dodd, M.C., Cramer, D.L., Ward, W.C., "The relationship of structure and antibacterial activity in the nitrofurans", J. Am. Pharm. Assoc. **39**, 313 (1950).
- 101- Saikawa, I., Kodama, Y., Takai, A., Matsubara, Y., "2-Amino-1,3,4-oxadiazoles having nitrofurane ring", Japan 11, 384 (1965), June 7, Appl. Oct. 15, 1962. -Ref. C.A. **63**, 13275b (1965).
- 102- Najer, H., Giudicelli, R., Morel, C., Menin, J., "Synthèse de quelques aryl-5 diméthylamino-2 oxadiazoles-1,3,4 doués de propriétés anti-inflammatoires", Bull. Soc. Chim. **153** (1966).
- 103- Sen Gupta, A.K., Singh, B., "Studies on potential pesticides. Part X. Synthesis of some 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles", Indian J. Pharm. Sci. **41(1)**, 48 (1979). -Ref. C.A. **91**, 5164v (1979).
- 104- Chudgar, N.K., Shah, S.N., Bapat, S., "Synthesis of semicarbazones, oxadiazoles and evaluation of their different properties", J. Inst. Chem. (India) **62(5)**, 185 (1990). -Ref. C.A. **115**, 49520b (1991).

- 105- Kahroo, P.L., Gupta, R., Gupta, S.C., Gupta, A.K., "Synthesis of some substituted-1,3,4-oxadiazoles, their antibacterial and antiamebic activity", *Natl. Acad. Sci. Lett. (India)* **13(4)**, 125 (1991). -Ref. C.A. **115**, 49539q (1991).
- 106- Volhard, J., *Ann.* **166**, 383 (1873).
- 107- Liebermann, C., "Zur Constitution der Sulfhydatoine und Sulfurethane", *ibid.* **207**, 121 (1881).
- 108- Frerichs, G., Förster, P., "Ueber die Einwirkung von Hydrazinen auf Rhodanessigsäure und Rhodanessigester", *ibid.* **371**, 227 (1910).
- 109- Johnson, T.B., Ambler, J.A., "Desmotropism in the pseudothiohydantoins", *Am. Chem. J.* **48**, 197 (1913). -Ref. C.A. **7**, 1164<sup>2</sup> (1913).
- 110- Beckurts, H., Frerichs, G., "Arylamides of thiocynoacetic acid and arylthiohydantoins", *Arch. Pharm.* **253**, 233 (1915). -Ref. C.A. **10**, 888 (1916).
- 111- Dains, F.B., Stephenson, A.E., "On the reactions of the formamidines. VI. Some thiazole derivatives", *J. Am. Chem. Soc.* **38**, 1841 (1916).
- 112- Lenander, K.J., "The constitution of the isothiohydantoins", *Svenk Chem. Tidskrift.* **29**, 61 (1917). -Ref. C.A. **11**, 2467<sup>4</sup> (1917).
- 113- Dains, F.B., Irvin, R., Harrel, C.G. "The reactions of the formamidines. VIII. Some thiazolidone derivatives", *J. Am. Chem. Soc.* **43**, 612 (1921).

- 114- Hann, R.M., Markley, K.S., "Condensation of aldehydes with diphenylisothiohydantoin", *J. Wash. Acad. Sci.* **16**, 169 (1926). -Ref. C.A. **20**, 1980 (1926).
- 115- Kingsbury, S.S., Markley, K.S., "Aldehyde condensation with diphenylisothiohydantoin", *Ibid.* **18**, 558 (1928). -Ref. C.A. **23**, 820 (1929).
- 116- Nicolet, B.H., Bate, L.F., "Some pseudo-thiohydantoins and alpha-mercapto acids from higher fatty acids", *J. Am. Chem. Soc.* **49**, 2064 (1927).
- 117- Markley, K.S., Reid, E.E., "The reaction between thiocarbanilide and monochloro-acetic acid in alcohol and in acetic acid solution", *ibid.* **52**, 2137 (1930).
- 118- Dains, F.B., Eberly, F., "The alkyl derivatives of the mono substituted thiazolidones. I.", *ibid.* **55**, 3859 (1933).
- 119- Long, W.S., Dains, F.B., "The constitution of certain disubstituted thiazolidinones", *Trans Kansas Acad.Sci.* **36**, 119 (1933).
- 120- Davis, J.A., Dains, F.B., "Some alkyl derivatives of certain aryl substituted thiazolidinones", *J. Am. Chem. Soc.* **57**, 2627 (1935).
- 121- Ahmad, B., Desai, R.D., Hunter, R.F. "Formation and stability of polybromide derivatives of heterocyclic compounds. V. The bromination of some 2-arylimino-3-aryl-4-keto-5-methyltetrahydrothiazoles and their 5,5-dimethyl homologs and some remarks on the theory of singlet linkages", *J. Indian Chem. Soc.* **12**, 237 (1935). -Ref. C.A. **29**, 6597<sup>1</sup> (1935).

- 122- Desai, R.D., Hunter, R.F., Koppar, L.G., "The condensation of thiocarbamides with chloroacetic acid and the conversion of arylformamidine thiolacetic acids into pseudothiohydantoin derivatives", *Rec. Trav. Chim.* **54**, 118 (1935). -Ref. C.A. **29**, 2953 (1935).
- 123- Dains, F.B., Kinsett, L.M., Holmberg, C.O., Robinson, C.C., "Constitution of certain thiazolidones. V. Phenyl, o- and p-tolyl derivatives", *Univ. Kansas Sci. Bull.* **24**, 15 (1936). -Ref. C.A. **32**, 3396<sup>4</sup> (1938).
- 124- Dains, F.B., Coghill, R.D., Tihen, S.S., "Reactions of the thiazolidones. VI. Some derivatives of m-toluidin", *Ibid.* **24**, 25 (1936). -Ref. C.A. **32**, 3397<sup>1</sup> (1938).
- 125- Dains, F.B., Garber, P., "Some derivatives of 1-amino-2-methyl-5-nitrobenzene", *ibid.* **24**, 33 (1936). -Ref. C.A. **32**, 3397<sup>4</sup> (1938).
- 126- Dains, F.B. Grothaus, C.E., "Some derivatives of 2-amino-5-nitrotoluen and 2-amino-3-bromo-5-nitrotoluen", *ibid.* **24**, 37(1936). -Ref. C.A. **32**, 3397<sup>6</sup> (1938).
- 127- Eberly, F.A., Dains, F.B., "On the formation and reactions of the substituted thiazolidones. IV. ", *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 2544 (1936).
- 128- Knoll, A., "Pseudothiohydantoin derivative", *Ger. Patent* 652, 042 (1937). -Ref. C.A. **32**, 1868<sup>8</sup> (1938).
- 129- Roberts, M.E., Dains, F.B., "The alkyl derivatives of the isomeric o- and p-phenoxyphenylthiazolidones", *Univ. Kansas Sci. Bull.* **25**, 213 (1938). -Ref. C.A. **33**, 8198<sup>4</sup> (1939).

130- Doran, W.J., Shonle, H.A., "Dialkyl thiazolidiones", J. Org. Chem. **3**, 193 (1938).

131- Adams, R., Long, P.H., Jeanes, A., "Sulfanilamide derivatives. II." J. Am. Chem. Soc. **61**, 2346 (1939).

132- Doran, W.J., Shonle, H.A., "Dialkyl thiazolidiones", J. Org. Chem. **4**, 193 (1939).

133- Erlenmeyer, H., Heitz, F., "Structural chemical investigations. VII. Reactive behaviour of thiourea to unsaturated acids", Helv. Chim. Acta **25**, 832 (1942). -Ref. C.A. **37**, 1701<sup>7</sup> (1943).

134- Bougault, J., Chabrier, P., "Several reactions of  $\beta$ -benzoylacrylic acid", Compt. Rend. **224**, 656 (1947). -Ref. C.A. **41**, 4792e (1947).

135- Allan, C.F.H., van Allan, J.A., "Pseudothiohydantoin", Org. Synthesis **27**, 71 (1947). -Ref. C.A. **42**, 1567e (1948).

136- Ahuja, D.P., Dutt, S., "Condensation of diphenylisothiohydantoin with aromatic aldehydes and nitroso compounds", J. Indian Chem. Soc. **28**, 12 (1951). -Ref. C.A. **46**, 495i(1952).

137- Bhargava, B.N., "The synthesis of some 3-aryl-2-arylimino-4-thiazolidones", J. Am. Chem. Soc. **73**, 2353 (1951).

138- Suzuki, T., Oda, R., "The thiourea derivatives of fatty acids", J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect. **55**, 178 (1952). -Ref. C.A. **47**, 10247 (1953).

- 139- Taniyama, H., Takemura, S., "Thiazole derivatives. I. Synthesis of 4-thiazolidinone", *J. Pharm. Soc. Japan* **73**, 164 (1953). -Ref. C.A. **47**, 12360h (1953).
- 140- Finzi, C., Angelini, C., "Reactions of thioglycolic acid with substituted thioureas", *Ann. Chim. (Rome)* **43**, 832 (1953). -Ref. C.A. **49**, 6230g (1955).
- 141- Taylor, E.C., Wolinsky, J.Jr., Lee, H.-H., "The reaction of  $\alpha$ -cyanobenzyl benzenesulfonate with thioureas", *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 1866 (1954).
- 142- Phillips, D.D., "The reaction between diazoacetic ester and allylic halides", *Ibid.* **76**, 5385 (1954).
- 143- Mameli, E., Zorzi, L., "Amidine derivatives of thiazolidine", *Il Farmaco (Pavia), Ed. Sci.* **9**, 691 (1954). -Ref. C.A. **49**, 6229c (1955).
- 144- Pujari, H.K., Rout, M.K., "Bromination of thiazolidinones and rhodanines", *J. Sci. Ind. Research (India)* **14B**, 398 (1955). -Ref. C.A. **50**, 12982h (1956).
- 145- Bhargava, P.N., Kaul, C.L., "3-o-tolyl-2-o-tolylimino-4-thiazolidinone and its derivatives", *J. Sci. Research Banaras Hindu Univ.* **6(1)**, 38 (1955-56). -Ref. C.A. **50**, 12027f (1956).
- 146- Pujari, H.K., Rout, M.K., "2-(p-Chlorophenylimino)-4-thiazolidinone and its condensation products", *J. Indian Chem. Soc.* **31**, 701 (1955). -Ref. C.A. **50**, 965e (1956).
- 147- Rout, M.K., Mahapatra, G.N., "2- $\beta$ -Naphthylimino-4-thiazolidone and its derivatives", *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2427 (1955).



- 148- Pujari, H.K., Rout, M.K., "Preparation of quinolyl- and naphthylthiopyruvic acids and their corresponding nitriles", J. Indian Chem. Soc. **32**, 431 (1955). -Ref. C.A. **50**, 13018g (1956).
- 149- Idem. "Arsenic derivatives. I. 5-arsonophenyl-2-arylimino-4-thiazolidones", J. Sci. Ind. Research (India) **14B**, 563 (1955). -Ref. C.A. **50**, 14713b (1956).
- 150- Patnaik, K., Rout, M.K., "Preparation of 5-amino-2-arylimino-4-thiazolidones", J. Indian Chem. Soc. **32**, 563 (1955). -Ref. C.A. **50**, 8604d (1956).
- 151- Pujari, H.K., Rout, M.K., "5-Arylidene-2-(p-chlorophenylimino)-4-thiazolidone and some of its derivatives", J. Sci. Ind. Research (India) **14B**, 448 (1955). -Ref. C.A. **50**, 11317f (1956).
- 152- Mahapatra, G.N., Rout, M.K., "Mercurated derivatives of 2-arylimino-4-thiazolidones", J. Indian Chem. Soc. **32**, 715 (1955). -Ref. C.A. **50**, 11321f (1956).
- 153- Bhargava, P.N., Chitteyya, B., "2-p-Tolyylimino-3-p-tolyl-4-thiazolidone", Ibid. **32**, 797 (1955). -Ref. C.A. **50**, 11318f (1956).
- 154- Bhargava, P.N., Goswami, G.Ch., "2-(m-Tolyylimino)-3-(m-tolyl)-4-thiazolidone", Ibid. **32**, 763 (1955). -Ref. C.A. **50**, 11318i (1956).
- 155- Das, B., Rout, M.K., "Studies on thiazolidones: Part I-  $\alpha$ -Naphthylimino-4-thiazolidone and its condensation products", J. Sci. Indust. Res. **14B**, 16 (1955).

- 156- Taniyama, H., Yusa, T., "Thiazole derivatives.-VI. Condensation of N-(chloroacetyl)aniline with thioureas and thiosemicarbazides", J. Pharm. Soc. Japan **75**, 5 (1955). -Ref. C.A. **50**, 959i (1956).
- 157- Lucius, M., Brüning, "5-Cycloalkylidene-2-imino-4-thiazolidones", Ger. Patent 923, 191, 192 (1955). -Ref. C.A. **52**, 2084 (1958).
- 158- Idem. "Pseudothiohydantoins", Ger. Patent 929, 549 (1955). -Ref. C.A. **52**, 11955c (1958).
- 159- Idem. "N<sup>2</sup>-(Alkoxyphenyl)pseudothiohydantoins", Ger. Patent 932, 674 (1955). -Ref. C.A. **52**, 18470g (1958).
- 160- van Allan, J.A., "2-Carboxymethylmercaptobenzimidazole and related compounds", J. Org. Chem. **21**, 24 (1956).
- 161- Rout, M.K., "Thiazolidonylbiguanides", J. Sci. Ind. Research (India) **15B**, 422 (1956).
- 162- Sawdey, Geo.W., "Ultraviolet filtering agents", U.S. Patent 2, 739, 888 (1956). -Ref. C.A. **51**, 7207f (1957).
- 163- Rout, M.K., "2-p-aminophenylimino-4-thiazolidone and its derivatives", J. Indian Chem. Soc. **33**, 690 (1956). -Ref. C.A. **51**, 14685e (1957).
- 164- Taniyama, H., Hagiwara, K., Okada, H., Uchida, H., "Chemotherapeutics for Mycobacterium tuberculosis. XVI. Synthesis and antibacterial activity of 4-thiazolidinone derivatives containing the  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl group", Yakugaku Zasshi **77**, 1236 (1957). -Ref. C.A. **52**, 6322d (1958).

- 165- D'Angeli, F., Santinello, I., "Guanidinothiazolidone derivatives", *Farmaco (Pavia) Ed. Sci.* **12**, 960 (1957). -Ref. C.A. **52**, 12846 (1958).
- 166- Bhargava, P.N., Bhatnagar, U., Satyanarayana, G., "2-( $\alpha$ -Naphthylimino)-3- $\alpha$ -naphthyl- and 2-( $\beta$ -naphthylimino)-3- $\beta$ -naphthyl-4-thiazolidones", *J. Sci. Research Banaras Hindu Univ.* **7**, 163 (1956-57). -Ref. C.A. **52**, 11007f (1958).
- 167- Winthrop, S.O., "Substituted thiazolidones", U.S. Patent 2, 837, 529 (1958). - Ref. C.A. **52**, 17290d (1958).
- 168- Mizzoni, R.H., "Monoheterocyclic compounds", U.S. Patent 2, 857, 393 (1958). -Ref. C.A. **53**, 5286 (1959).
- 169- Rao, R.P., "Preparation of some 3-aryl-2-aryliminothiazolid-4-ones and their derivatives", *J. Indian Chem. Soc.* **35**, 576 (1958). -Ref. C.A. **53**, 12281a (1959).
- 170- Winthrop, S.O., Gavin, G., "2-Benzhydrylimino-4-thiazolidones and related compounds", *Can. J. Chem.* **36**, 879 (1958).
- 171- Mizzoni, R.H., Eisman, P.C., "Some thiazolines and thiazolidinones with antituberculous activity", *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3471 (1958).
- 172- Mitra, A.S., Rout, M.K., "Reaction of aromatic aldehydes with 5-methyl-4-thiazolidones", *J. Indian Chem. Soc.* **36**, 723 (1959). -Ref. C.A. **54**, 10998c (1960).

- 173- Shah, K.J., Kshatriya, K.C., Trivedi, J.J., "Thiazolidones. II.", *Ibid.* **36**, 731 (1959). -Ref. C.A. **54**, 10996d (1960).
- 174- Raval, B.K., Trivedi, J.J., "Synthesis of 2-arylimino-5-aryl-4-thiazolidones", *Ibid.* **36**, 733 (1959). -Ref. C.A. **54**, 10996f (1960).
- 175- Mizzoni, R.H., "2-phenylimino-3-phenylthiazolidin-4-ones", U.S. Patent 2,949, 457 (1960). -Ref. C.A. **55**, 2688f (1961).
- 176-Idem. "2-phenylimino-3-phenylthiazolidin-4-ones", U.S. Patent 2,949, 460 (1960). -Ref. C.A. **55**, 569h (1961).
- 177- Silaev, A.B., Fedoseev, V.M., Vasilevskii, V.L., "Reaction of thiourea with N-( $\alpha$ -bromoacyl)amino acids. I. Reaction of thiourea with N-( $\alpha$ -bromobuteryl)glycine in ethyl alcohol", *Zhur. Obshechi Khim.* **30**, 3464 (1960). -Ref. C.A. **55**, 20978i (1961).
- 178- Raval, B.K., Trivedi, J.J., "Thiazolidinones.V. 5-Alkyl (or Benzyl) -2-arylimino-4-thiazolidones", *J.Indian Chem. Soc.* **37**, 435 (1960). -Ref. C.A. **55**, 6470e (1961).
- 179- Mandlik, J.V., Patwardhan, V.A.J., "Synthesis of 2-substituted-4-thiazolidones. I. Dichlorophenylimino-4-thiazolidones and their derivatives", *Univ. Poona. Sci. Technol.* **20(1)**, 41 (1961). -Ref. C.A. **55**, 27274b (1961).
- 180- Bhargava, P.N., Ram,P., "Some new 2-arylimino-3-aryl-5-methyl-4-thiazolidones and 3-aryl-5-methyl-2,4-thiazolidones", *J. Indian Chem. Soc.* **38**, 127 (1961). -Ref. C.A. **55**, 17622 (1961).

- 181- Taylor, E.C., Berchtold, G.A., Goeckner, N.A., Stroehmann, F.G., "Some further reactions of  $\alpha$ -cyanobenzyl benzene sulfonate ", J. Org. Chem. **26**, 2715 (1961).
- 182- Turkevich, N.M., Vvedenskii, V.M., Petlichnaya, L.M., "Substitutions in the azolidine ring. XIII. Method of obtaining pseudothiohydantoins and 2,4-thiazolidinediones", Ukr.Khim. Zh. **27**, 680 (1961). -Ref. C.A. **56**, 14254 (1962).
- 183- Rahman, A., Gatica, H.S.E., Khan, A.A., "A novel degradation of pseudothiohydantoins", Chem. Ind. **1422** (1962).
- 184- Joshi, K.C., Bahel, S.C., "Organic pesticides. X. Preparation of some 2-amino-4-aryl-5-alkylthiazoles and related compounds, N-substituted aminothiazoles and their mercurials, and 2-(p-fluorophenylimino)-4-thiazolidone and its condensation products", J. Indian Chem. Soc. **39**, 121 (1962). -Ref. C.A. **57**, 2206f (1962).
- 185- Kharidia, S.P., Raval, B.K., Trivedi, J.J., "Thiazolidones. VI. ", Ibid. **39**, 43 (1962). -Ref. C.A. **57**, 7244a (1962).
- 186- Raval, B.K., Trivedi, J.J., "Synthesis of 5-alkyl (aryl) -2-arylbenzylimino-4-thiazolidones", Ibid. **39**, 47 (1962). -Ref. C.A. **57**, 7244e (1962).
- 187- Morita, M., "Thiazolidinones", Yakugaku Zasshi **82**, 69 (1962). -Ref. C.A. **57**, 16589 (1962).
- 188- Najer, H., Giudicelli, R., Morel, C., Menin, J., "Amino-2 thiazolinones-4 et imino-2 thiazolidinones-4. 2<sup>e</sup> mémoire: Sur la tautomérie phényl-5 amino-2

thiazolinones-4 phényl-5 imino-2 thiazolidinones-4 ", Bull. Soc. Chim. 1022 (1963).

- 189- Vladzimirskaya, E.V., "Synthesis of thiazolidone derivatives of biological interest. XXI. Pseudothiohydantoins containing pyridyl groups", Zh. Obshch. Khim. **34(8)**, 2774 (1964). -Ref. C.A. **61**, 14658 (1964).
- 190- Sharma, S.C., "Synthesis of new fungicides. 2-(4'-arylthiazolyl-2'-imino)-3-aryl-4-thiazolidones", Bull. Chem. Soc. Japan **40(10)**, 2422 (1967).
- 191- Knotz, Fl., "Darstellung und N-Alkylierung von 2-Arylamino-4-thiazolinonen", Sci. Pharm. **35(3)**, 214 (1967).
- 192- Khovratovich, N.N., Chizhevskaya, I.I., "Tautomerism of 2-imino-4-thiazolidinone and its derivatives", Khim. Geterotsikl. Soedin. (**4**), 637 (1967). -Ref. C.A. **68**, 78188r (1968).
- 193- Reeve, W., Nees, M., "Reaction of aryl (trichloromethyl) carbinols with sulfur nucleophiles. Formation and proof of zwitterionic structure of iminothiazolidinones", J. Am. Chem. Soc. **89**, 647 (1967).
- 194- Bhargava, P.N., Singh, G.C., "Studies on 2-arylimino-5-methyl-4-thiazolidones and 3-alkyl-2-(2-benzothiazolylimino)-4-thiazolidinones", J. Indian Chem. Soc. **45(1)**, 32 (1968). -Ref. C.A. **69**, 43839x (1968).
- 195- Wheeler, H.L., Johnson, T.B., J. Am. Chem. Soc. **24**, 680 (1902).

- 196- Girard, M.L., Dreux, C., "Possibilités réactionnelles et structurales de dérivés de la thiazolidine. 1, -Addition, substitution, hydrolyse", Bull. Soc. Chim. France 3461 (1968).
- 197- Pohloudek-Fabini, R., Schröpl, E., "Zur Kenntnis von Säureisothiocyanaten", Pharmazie 23, 561 (1968).
- 198- Ram, P., Srivastava, K.S.L., Lakhan, R., Chaurasia, M.R., "Synthesis of some 3-aryl-2-[(substituted)-benzothiazol-2-ylimino]-4-thiazolidones", Indian J. Appl. Chem. 32(5), 279 (1969). -Ref. C.A.75, 20271r (1971).
- 199- Choubey, V.N., Singh, H., "Synthesis of some new fungicides", Bull. Chem. Soc. Japan 43(7), 2233 (1970).
- 200- Misra, N.C., Patnaik, K.K., "1,3,4-Oxadiazoles", Indian J. Appl. Chem. 34(3-4), 148 (1971). -Ref. C.A. 77, 61902g (1972).
- 201- Zubenko, V.G., "Synthesis of azolidine derivatives with possible hypoglycemic effects. VIII. Aminomethylation of azolidine with possible hypoglycemic effects [2-iminothiazolidin-4-one and its sulfonyl derivatives", Farm. Zh. (Kiev) 26(5), 11 (1971).
- 202- Dwivedi, C., Gupta, T.K., Parmar, S.S., "Substituted thiazolidones as anti-convulsants", J. Med. Chem. 15(5), 553 (1972).
- 203- Parmar, S.S., Dwivedi, C., Chaudhari, A., Gupta, T.K., "Substituted thiazolidones and their selective inhibition of nicotinamide-adenine dinucleotide dependant oxidations", Ibid. 15(1), 99 (1972).

- 204- Nagar, S., Singh, H.H., Sinha, J.N., Parmar, S.S., "Some anticonvulsant and cardiovascular effects of substituted thiazolidones", *Ibid.* **16(2)**, 178 (1973).
- 205- Åkerblom, E.B., "Synthesis and structure-activity relationships of a series of antibacterially active 5-(5-nitro-2-furfurylidene) thiazolones, 5-(5-nitro-2-furylpropenylidene) thiazolones, and 6-(5-nitro-2-furyl)-4H-1,3-thiazinones", *Ibid.* **17(6)**, 609 (1974).
- 206- Singh, S.R., "4-Thiazolidinones", *J. Indian Chem. Soc.* **52(8)**, 734 (1975). - *Ref. C.A.* **84**, 17211b (1976).
- 207- Shyam, R., Tiwari, I.C., "Studies on some new thiazolidones as potential fungicides", *Agr. Biol. Chem.* **39(3)**, 715 (1975).
- 208- Idem., "Synthesis and spectra of 3-benzyl (or p-tolyl)-5-methyl-2-(substituted benzothiazol-2'-ylimino)-4-thiazolidones", *Bull. Chem. Soc. Japan* **50(2)**, 514 (1977).
- 209- Khalil, A.M., Fadda, A.A., Yousif, M.M., "The action of arylamines on 3-aryl-5-arylmethylenetherhodanines", *Rev. Roum. Chim.* **23(6)**, 935 (1978). -*Ref. C.A.* **89**, 146825g (1978).
- 210- Ramsh, S.M., Smorygo, N.A., Ginak, A.I., Sochilin, E.G., "Study of the reactivity and tautomerism of azolidine. XXVII. Study of 2-(arylimino)thiazolidin-4-one tautomerism by UV and IR spectroscopy", *Zh. Org. Khim.* **15(7)**, 1506 (1979). -*Ref. C.A.* **91**, 192610x (1979).



211- Pathak, R.B., Bahel, S.C., "Synthesis of fluorinated thiazolyl thioureas and thiazolidones as potential fungicides", *Bokin Bobai* **9(3)**, 125 (1981). -Ref. C.A. **95**, 24899n (1981).

212- Soliman, R., "Synthesis of 4-substituted phenazone derivatives with possible hypoglycemic activity", *Pharm.* **36(2)**, 91 (1981).

213- Ramsh, S.M., Basova, Yu.G., Ginak, A.I., Smorygo, N.A., Rodin, A.A., "2-Amino- $\Delta^2$ -thiazolin-4-ones in acylation reactions", *Khim. Geterosikl. Soedin* (1), 30 (1982). -Ref. C.A. **96**, 142747e (1982).

214- Gürsoy, A., Cesur, Z., "Studies on some N<sup>4</sup>-( $\alpha$ -halogenoacyl) sulfaguanidines. III. *J. Fac. Pharm. Istanbul* **18**, 79 (1982).

215- Turkevich, N.M., Agaev, K.A., Steblyuk, P.N., Sementsiv, G.N., "Thiazolidine derivatives with adamantyl substituents", *Khim.-Farm. Zh.* **16(9)**, 1068 (1982). -Ref. C.A. **98**, 53753c (1983).

216- Russo, F., Santagati, M., Santagati, A., Blandino, G., "Thiourea derivatives of naphtho[1,2-d]thiazole and their cyclization products", *Farmaco, Ed. Sci.* **38(4)**, 232 (1983).

217- Naik, H., Naik, S.K., Meher, S.S., Nayak, A., "Studies on thiazolidinones. Part XIII: Synthesis and antimicrobial activities of thiazolidinones and their derivatives possessing thiadiazole, oxadiazole and isothiazole moieties", *J. Indian Chem. Soc.* **60**, 674 (1983).

218- Büyüktimkin, S., Elz, S., Dräger, M., Schunack, W., "Darstellung, Kristallstruktur und Wirkung von 2-Methyl-3-(4-oxo-3-phenyl-thiazolidin-2-

ylidenamino)-4(3H)-chinazolinon", Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 797 (1984).

219- Tanaka, K., Matsuo, K., Nakanishi, A., Jo, M., Shiota, H., Yamaguchi, M., Yoshino, S., Kawaguchi, K., "Syntheses and antimicrobial activities of five-membered heterocycles having a phenylazo substituent", Chem. Pharm. Bull. **32(8)**, 3291 (1984).

220- Büyüktimkin, S., "Chinazolinone. 4.Mitteilung: Synthese von Derivaten des 2-Methyl-3-(4-oxo-thiazolidin-2-ylidenamino)-4(3H)-chinazolinons", Pharmazie **40(6)**, 393 (1985).

221- Sahu, J., Meher, S.S., Naik, S., Nayak, A., "Studies on thiazolidinones. Part XV. Synthesis of thiazolidinones from mono- and disubstituted thioureas possessing alicyclic and heterocyclic substituents ", J. Indian Chem. Soc. **62(1)**, 71 (1985).

222- Rindhe, S.S., Mane, R.A., Ingle, D.B., "Synthesis of some thiazole substituted phenylimino-4-thiazolidinones ibid. **62**, 334 (1985).

223- Ramsh, S.M., Smorygo, N.A., Khrabrova, E.S., Ginak, A.I., "Investigation of the structure of 2-amino-4-thiazolinones by NMR spectroscopy", Khim. Geterosikl. Soedin. **(4)**, 544 (1986). -Ref. C.A. **105**, 96753h (1986).

224- Sahu, M., Garnaik, B.K., Behera, R.K., "Influence of substituents on the synthesis of thiazolidinones", Indian J. Chem. **26B**, 779 (1987).

225- Cesur, Z., "Synthesis of 4-thiazolidinones", Pharmazie **42(11)**, 716 (1987).

- 226- Kulkarni, Y.D., Sharma, R., Sharma, V.L., Dua, P.R., "2-Substituted-5-chloro / nitrobenzophenones as possible anticonvulsants", J. Indian Chem. Soc. **64(1)**, 46 (1987). -Ref. C.A. **107**, 190798q (1987).
- 227- Lebyak, M.M., Vladzimirskaya, E.V., "Synthesis of thiazolidine derivatives with 1,3,5-triazine substituents", Farm. Zh. (Kiev) **(1)**, 35 (1987). -Ref. C.A. **107**, 7110x (1987).
- 228- Hiremath, S.P., Sekhar, K.R., Purohit, M.G., "Synthesis of indoly-pyrimidinediones and indolythiazolidinones", Indian J. Chem. Sect. B **27B(7)**, 678 (1988).
- 229- Garnaik, B.K., Behera, R.K., "Synthesis, antimicrobial and antifungal activities of some 2-arylimino-4-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl-4-thiazolidinones", Ibid. **27B(12)**, 1157 (1988).
- 230- Moustafa, M.A., Bayomi, S. M., El-Emam, A.A., El-Kerdawy, M.M., "Synthesis of certain antipyryl derivatives as potential analgesics", Sci. Pharm. **57**, 157 (1989).
- 231- Gaikwad, N.J., Shah, K., "Substituted 4-thiazolidinones as anticonvulsants-IV. ", Indian Drugs **26(7)**, 341 (1989).
- 232- Mishra, N., Sen, M., Nayak, A., "Studies on thiazolidinone. Part XVIII. "Synthesis of thiazolidinone derivatives from benzosuberone and cyclohexanone", J. Indian Chem. Soc. **67**, 353 (1990).
- 233- Le Maréchal, A.M. Robert, A., Leban, I., "Gem dicyano époxydes équivalents synthétiques des dications cétènes : Synthèse de thiazolidinone-4 par

réaction avec des thiourées substituées et évolution particulière en (arylcyanofornyl)méthylène-2 benzoxazole par réaction avec le thioxo-2 benzoxazole", *Tetrahedron* **46(2)**, 453 (1990).

234- Al-Rashood, K.A., Bayomi, S.M., "Synthesis of substituted 4-(thiazolinyl and 4-oxothiazolidinyl)-2,3-dimethyl-1-phenyl-5-pyrazolones as potential analgesic agents", *Sulfur Lett.* **13(4)**, 151 (1991). -Ref. C.A. 115, 256056v (1991).

235- Lakhan, R., Singh, R.L., "Synthesis and evaluation of 2-imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-4-thiazolidinones and their 5-arylidene derivatives as potential fungicides", *J. Agric. Food Chem.* **39(3)**, 580 (1991).

236- Vladzimirskaya, E.V., Novikevich, O.T., Demchuk, O.G., "Synthesis of biologically active 4-aminoantipyrine derivatives with thiazolidine and oxathiazolane rings", *Farm.Zh. (Kiev)* **(6)**, 67 (1991).

237- Amir, M., Singh, E. "1-p-(2-Arylimino-thiazolidon-3-yl)phenyl-2-methyl-4-arylidene-5-imidazolones as anticonvulsants", *Acta Pharm. (Zagreb)* **42(2)**, 133 (1992). -Ref. C.A. 118, 6904z (1993).

238- Girges, M.M., Hanna, M.A. "New substituted 4-thiazolidinone derivatives for possible use as antitumor agents", *Rev.Roum.Chim.* **37(4)**, 477 (1992). -Ref. C.A. 118, 12441u (1993).

239- Ragab, F.A., Hussein, M.M., Hanna, M.M., Hassan, G.S., Kenawy, S.A. "Synthesis, anticonvulsant and antimicrobial activities of certain new furochromones", *Pharmazie* **48(11)**, 808 (1993).

- 240- Kauer, K.C., "Thiazolyl chloroaliphatic amides", U.S. Patent 2, 780, 631 (1957). -Ref. C.A. 51, 10587e (1957).
- 241- The Merck Index, II.Baskı, Merck and Co, Inc. (1989).
- 242- Habib, N.S., Khalil, M.A., "Synthesis and antimicrobial activity of novel quinazolone derivatives", J. Pharm. Sci. 73(7), 982 (1984).
- 243- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 4. Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane Toronto, Singapore (1981).
- 244- High Resolution NMR Spectra Catalog Varian Associates Spectrum No: 189, National Press (1962).
- 245- Ateş, Ö., Kocabalkanlı, A., Ötük, G. "Synthesis and Characterization of new 4-(substitutedcinnamoyl)antipyrine derivatives and their antimicrobial evaluation", Acta Pharm. Turcica 34(1), 1 (1992).
- 246- Günay, N.S. "3-Fenil-5-sülfonamidoindol-2-karboksilik asid hidrazidinden türeyen hidrazonlar üzerinde çalışmalar", (Yüksek Lisans tezi)- İstanbul 1995.
- 247- Gülerman, N.N. "Bazı aroiltiyosemikarbazidlerden türeyen 1,2,4-triazolin-3-tiyonların ve bazı hidrazid hidrazonlardan türeyen 3-asetil-1,3,4-oksadiazolinlerin sentezleri" (Doktora tezi)- İstanbul 1995.

- 248- Mills, T., Roberson, J.C. "Fluorobenzoylpropionic acid, "Instrumental Data for Drug Analysis, 2nd ed., p.976-7, Elsevier Sci. Publ. Co., New York (1987).
- 249- Sevingil M., "Aminoglutetimidin 1,2-Naftokinon-4-sulfonik asit sodyum tuzu ile spektrofotometrik ve yüksek basınçlı sıvı kromatografik miktar tayini" (Yüksek Lisans tezi)- İstanbul (1988).
- 250- C.Ainsworth,"Synthesis of heterocyclic compounds. XII.Halogen substituted-3-arylsydnonnes", J.Am.Chem.Soc. 87, 5800 (1965).
- 251- J.L.Cotter,"Electron-impact fragmentation patterns of 3,5-diphenyl-1,2,4-oxadiazole and 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazole", J.Chem.Soc. 5491 (1964).
- 252- J.L.Cotter,"The mass spectra of some fluorine-containing 1,3,4-oxadiazoles" J.Chem.Soc. 6842 (1965).
- 253- Cesur,Z., "Bazı N<sup>4</sup>-Alfa-halojenoaçılsülfaguanidinler üzerinde çalışmalar", (Doktora tezi)-İstanbul (1980).
- 254- High Resolution NMR Spectra Catalog Varian Associates Spectrum No: 590, National Press (1962).
- 255- Turkevich,N.M., Makukha,M.P., "Characteristic reactions of thiazolidines" Biochim. et Biophys. Acta 12, 648-61 (1953).
- 256- Doğan,İ., İçli,S., "Conformational and spectral investigation of thiazolidone derivatives by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>NMR spectroscopy", Spectrosc. Lett. 16(7), 499 (1983)

- 257-Gürsoy,A., Karalı,N.,”Synthesis and anticonvulsant activity of new acylthiosemicarbazides and thiazolidones”, *Il Farmaco* (Baskıda).
- 258- Katritzky,A.R., “Handbook of Heterocyclic Chemistry” 2. Ed, Pergamon Press Ltd., Oxford (1986).
- 259- Singh,S., Gupta,G.P., Shanker,K., “Synthesis of novel pyrimidinediones and thiazolidinones as cardiovascular agents” *Indian J.Chem.Sect B*, **24B(10)**, 1094 (1985).
- 260- Porter,R.J., Cereghino,J.J., Gladding,G.D., Hessie,B.J., Kupferberg,H.J. Scoville,B., White,B.G. “Antiepileptic Drug Developmend Program”, *Cleve. Clin. Q.* -51(2), 293 (1984).