

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Doç. Dr. NESRİN CESUR

YENİ 6-METİLİMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5- KARBOHİDRAZİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. FÜSUN UR

111390

İSTANBUL-2001

Çalışmalarında bana Anabilim Dalının tüm olanaklarından yararlanma fırsatı sağlayan İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Hocam Prof. Dr. Aysel Gürsoy'a, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Esin Gürsu'ya, çalışmalarımın her aşamasında değerli fikirlerinden yararlandığım, benimle özveri ve içtenlikle ilgilenen Sevgili Hocam Doç. Dr. Nesrin Cesur'a ve başta Prof. Dr. Zafer Cesur olmak üzere tüm anabilim dalı hocalarıma, kaynak temini ve spektral analizlerin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Filiz Meriçli ve Prof. Dr. Ali Hikmet Meriçli'ye, mikrobiyolojik incelemelerdeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Gülten Ötük'e, tüm çalışma arkadaşlarıma ve her zaman bana destek olan aileme teşekkürlerimi sunarım.



Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir

Proje No: T-744/251099

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
1. KULLANILAN İLKEL MADDELER	2
1.1. Etil 2-kloroasetoasetat	2
1.2. Aminotiyazol	2
1.3. Hidrazin hidrat	2
1.4. Asiklik ve siklik ketonlar	3
1.4.1. 2-Propanon.....	3
1.4.2. 2-Butanon	3
1.4.3. 3-Pentanon	3
1.4.4. 3-Oktanon	3
1.4.5. Siklopentanon	4
1.4.6. Sikloheksanon	4
1.4.7. 4-Metilsikloheksanon	4
1.4.8. 4-Etilsikloheksanon	4
1.5. Merkaptasetik asid	5
2. İMİDAZO[2,1-<i>b</i>]TİYAZOL HALKASI HAKKINDA GENEL BİLGİLER	5
3. HİDRAZİD HİDRAZONLAR (KETON HİDRAZONLAR)	31
4. 4-TİYAZOLİDİNONLAR VE 1-TİYA-4-AZASPIRO[4.4]NONAN/ [4.5]DEKAN-3-ON LAR	38

DENEYSEL BÖLÜM

1. ARAÇ ve GEREÇLER.....	75
1.1. Kullanılan Kimyasal maddeler.....	75
1.2. Kullanılan Elektronik Aygıtlar.....	75
2. KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR.....	75
3. SENTEZ YÖNTEMLERİ.....	76
3.1. Etil 6-metilimidazo[2,1-<i>b</i>]tiyazol-5-karboksilat (I)	76
3.2. 6-Metilimidazo[2,1-<i>b</i>]tiyazol-5-karbohidrazid (II)	76
3.3. 6-Metil-N²-(alkiliden/sikloalkiliden)imidazo[2,1-<i>b</i>]tiyazol-5-karbo- hidrazidler (III-IX)	77

3.4. 3-[[[(6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-4-tiyazolidinon ve 4-[[[(6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.4] nonan/[4.5]dekan-3-onlar (X-XVII)	77
3.4.1. Yöntem 1.....	77
3.4.2. Yöntem 2.....	78
4. MADDELERİN ELDE EDİLiŞ ve ÖZELLİKLERİ	78
4.1. 6-Metil-N ² -(1-metiletiliden)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-karbohidrazid (III)	78
4.2. 6-Metil-N ² -(1-metilpropiliden)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-karbohidrazid (IV) ..	81
4.3. 6-Metil-N ² -(1-etilpropiliden)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-karbohidrazid (V)	84
4.4. 6-Metil-N ² -(siklopentiliden)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-karbohidrazid (VI)	88
4.5. 6-Metil-N ² -(sikloheksiliden)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-karbohidrazid (VII)	92
4.6. 6-Metil-N ² -(4-metilsikloheksiliden)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-karbohidrazid (VIII).....	95
4.7. 6-Metil-N ² -(4-etilsikloheksiliden)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-karbohidrazid (IX)	98
4.8. 2,2-Dimetil-3-[[[(6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-il)karbonil]amino]- 4-tiyazolidinon (X)	101
4.9. 2-Etil-2-metil-3-[[[(6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-il)karbonil]amino]- 4-tiyazolidinon (XI)	104
4.10. 2,2-Dietil-3-[[[(6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-il)karbonil]amino]- 4-tiyazolidinon (XII)	107
4.11. 2-Etil-3-[[[(6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-2-pentil- 4-tiyazolidinon (XIII)	111
4.12. 4-[[[(6-Metilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-1-tiya- 4-azaspiro[4.4]nonan-3-on (XIV)	114
4.13. 4-[[[(6-Metilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-1-tiya- 4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (XV)	118
4.14. 8-Metil- 4-[[[(6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-1-tiya- 4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (XVI)	121
4.15. 8-Etil- 4-[[[(6-metilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-1-tiya- 4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (XVII)	124

KURAMSAL BÖLÜM

1. ETİL 6-METİLİMİDAZO[2,1- <i>b</i>]TİYAZOL-5-KARBOKSİLİT (I)	128
2. 6-METİLİMİDAZO[2,1- <i>b</i>]TİYAZOL-5-KARBOHİDRAZİD (II).....	131

3. 6-METİL-N²-(ALKİLİDEN/SİKLOALKİLİDEN)İMİDAZO[2,1-<i>b</i>]TİYAZOL-5-KARBOHİDRAZİDLER (III-IX)	132
UV Bulguları	133
IR Bulguları	134
¹ H-NMR Bulguları	137
¹³ C-NMR ve HETCOR (¹³ C- ¹ H) Bulguları	141
Kütle Bulguları	149
4. 3-[[6-METİLİMİDAZO[2,1-<i>b</i>]TİYAZOL-5-İL)KARBONİL]AMİNO]-4-TİYAZOLİDİNON ve 4-[[6-METİLİMİDAZO[2,1-<i>b</i>]TİYAZOL-5-İL)-KARBONİL]AMİNO]-1-TİYA-4-AZASPIRO[4.4]NONAN/[4.5]DEKAN-3-ON LAR (X-XVII)	158
UV Bulguları	162
IR Bulguları	164
¹ H-NMR Bulguları	166
¹³ C-NMR ve HETCOR (¹³ C- ¹ H) Bulguları	169
Kütle Bulguları	174
ANTİMİKROBİYEL AKTİVİTE ARAŞTIRMASI	185
SONUÇ.....	187
ÖZET.....	188
SUMMARY.....	190
KAYNAKLAR	192

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda farmasötik kimya alanında imidazo[2,1-*b*]tiyazol sistemi üzerindeki çalışmalar sistemin antihelmintik etkili tetramisol ve bunun levojir izomeri antihelmintik ve immüno-regülatör etkili bir ilaç olan levamisol'ün [L-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol] ana halka sistemini oluşturması nedeniyle yoğun bir şekilde artmış ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemini taşıyan antibakteriyel, antifungal, analjezik, antienflamatuar, antitümoral ve kardiyotonik etki gibi etkiler gösterdiği bildirilen pek çok bileşik sentezlenmiştir.

Hidrazid-hidrazonlar ve 4-tiyazolidinon çekirdeği içeren yapılarda da antibakteriyel, antifungal, antikonvulsan, monoaminoksidaz inhibitörü antiparkinson gibi etkiler saptanmıştır. Literatürde yer alan çalışmalar imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 4-tiyazolidinon çekirdeği içeren bileşiklerin çok geniş bir etki spektrumuna sahip olduklarını göstermektedir.

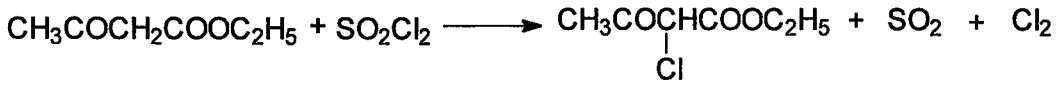
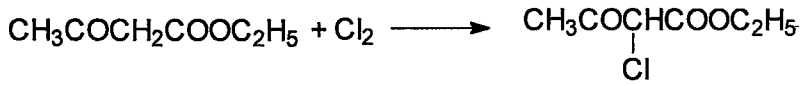
Kondanse halka sistemlerinde 4-tiyazolidinon çekirdeği içeren bileşikler üzerindeki bir seri araştırmanın devamı niteliğindeki bu çalışmada 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidinin alifatik/alisiklik ketonlarla kondensasyonundan 6-metil-N²-(alkiliden/sikloalkiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidlerinin oluşturulması ve bu bileşiklerin merkaptasetik asit ile siklizasyonu ile 4-tiyazolidinon halkası içeren bileşiklerin sentezleri, yapılarının aydınlatılması ve antimikrobiyel etkilerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

1.KULLANILAN İLKEK MADDELER

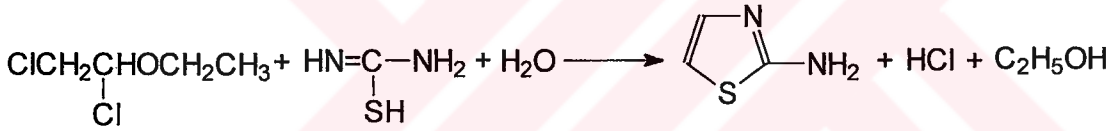
1.1. Etil 2-kloroasetoasetat

Asetoasetik asid etil esterine klor veya sülfiril klorür etkisiyle elde edilir. Hoş kokulu gözleri tahriş edici bir sıvıdır. Etanol ve eterde çözünür. Kaynama noktası 193°C'dir (1).

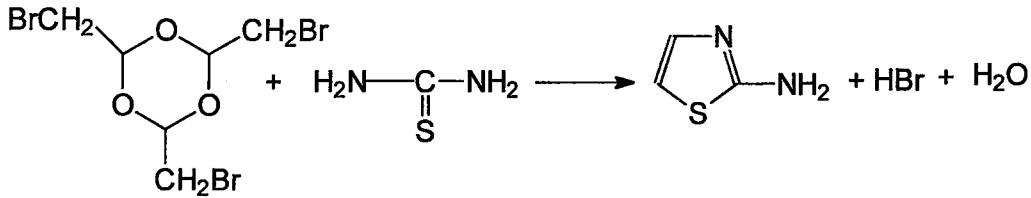


1.2. 2-Aminotiyazol

Tiyöüre, α,β -diklordietileter ve suyun ısıtılmasıyla elde edilir (2).



Diğer bir yöntem olarak tribromoparaldehid ile tiyöürenin kondensasyonundan da kazanılabilir (3).

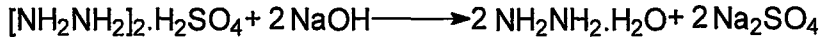
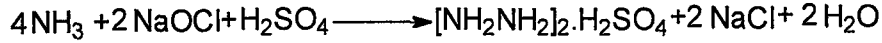
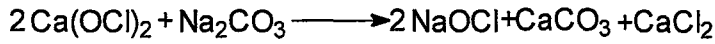


Sarı plakalar halinde katı bir maddedir. Soğuk su, alkol ve eterde güç çözünür. Sıcak su, dilüe HCl ve %20'lik H_2SO_4 'de kolay çözünür. Erime derecesi 90°C'dir.

1.3. Hidrazin hidrat

Kalsiyum hipoklorid, sodyum karbonat ile etkileştirilerek sodyum hipoklorid oluşturulur. Bunun amonyak ve sülfürik asitle muamelesinden kazanılan hidrazin

sülfat, sodyum hidroksitle serbest baz haline geçirilip distillenir. Karakteristik kokuda bir sıvıdır. Su ve alkolle karışabilir. Kloroform ve eterde çözünmez. 118.9°C'de kaynar (4).



1.4. Asiklik ve siklik ketonlar

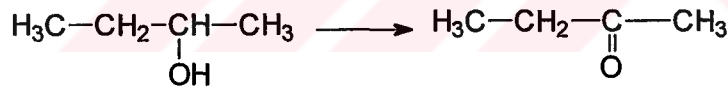
1.4.1. 2-Propanon (*dimetil keton ,aseton*)

İsopropil alkolün sodyum bikromat ve sülfürik asit ile oksidasyonundan elde edilir. Su, alkol, kloroform ve eterde çözünür. Kaynama derecesi 56°C olan bir sıvıdır (5).



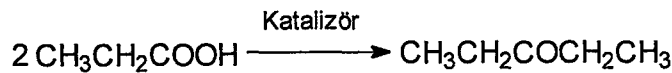
1.4.2. 2- Butanon (*etil metil keton*)

Sekonder butil alkolden 250-330°C'de bakır katalize dehidrojenasyon ile elde edilir. Eterimsi kokulu, parlayıcı bir sıvı olup 79.6°C'de kaynar (6).



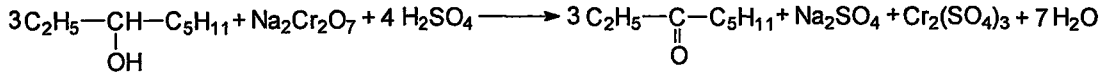
1.4.3. 3-Pentanon (*dietil keton*)

Propiyonik asidden manganez (II) karbonat katalizörünün etkisiyle elde edilir. Etanol ve eterde çözünür. Kaynama derecesi 101.5°C olan bir sıvıdır (7).



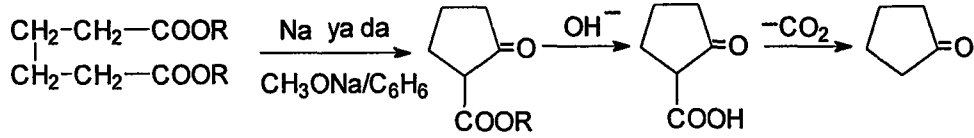
1.4.4. 3-Oktanon (*etil pentil keton , etil n-amil keton*)

Etil-n-amilkarbinolün sodyum bikromat ve sülfürik asit ile oksidasyonundan elde edilir (8).



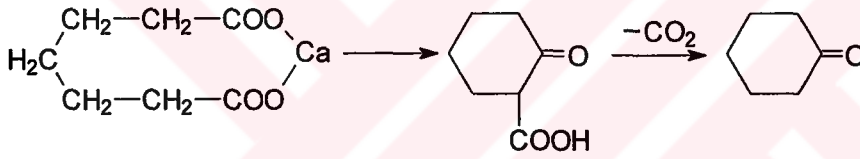
1.4.5. Siklopentanon

Adipik asid diesterinden sodyum metoksid ya da metalik sodyum varlığında benzenli ortamda elde edilir. Karakteristik kokulu, kaynama derecesi 130°C olan bir sıvıdır. Suda az çözünür (9).



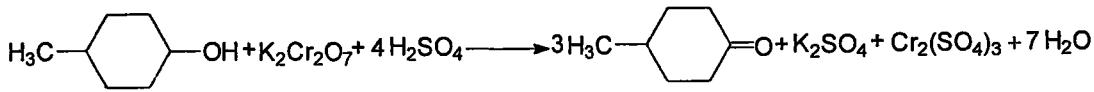
1.4.6. Sikloheksanon

Pimelik asidin kalsiyum tuzunun ısıtılmasıyla elde edilir. Karakteristik kokulu, renksiz, yağimsı bir sıvıdır. 156° C'de kaynar (10).



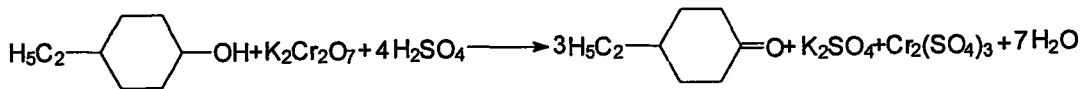
1.4.7. 4-Metilsikloheksanon

4-Metilsikloheksanol'ün 60°-80°C'de potasyum bikromat ve sulu sülfürik asit veya magnezyum hipobromit ile muamelesiyle elde edilir. Kaynama derecesi 169°-171° C olan bir sıvıdır (11).



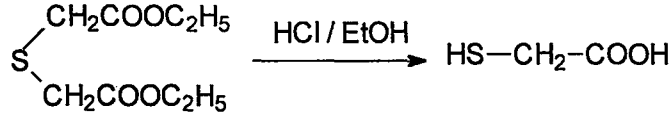
1.4.8. 4-Etilsikloheksanon

4-Etilsikloheksanol'ün potasyum bikromat ve sulu sülfürik asit ile muamelesiyle elde edilir. Kaynama derecesi 192°-4° C olan bir sıvıdır (12).



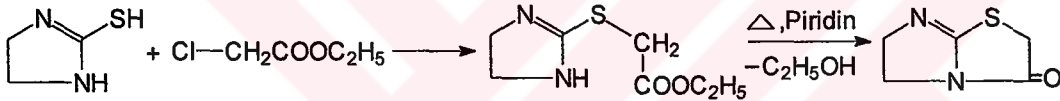
1.5. Merkaptasetik asid (tiyoglikolik asid)

Tiyonildiglikolik asid etil esterinin alkollü HCl ile ısıtılmasıyla elde edilir. Karakteristik kokulu, havada okside olan bir sıvıdır. 123-9°C'de kaynar (13).

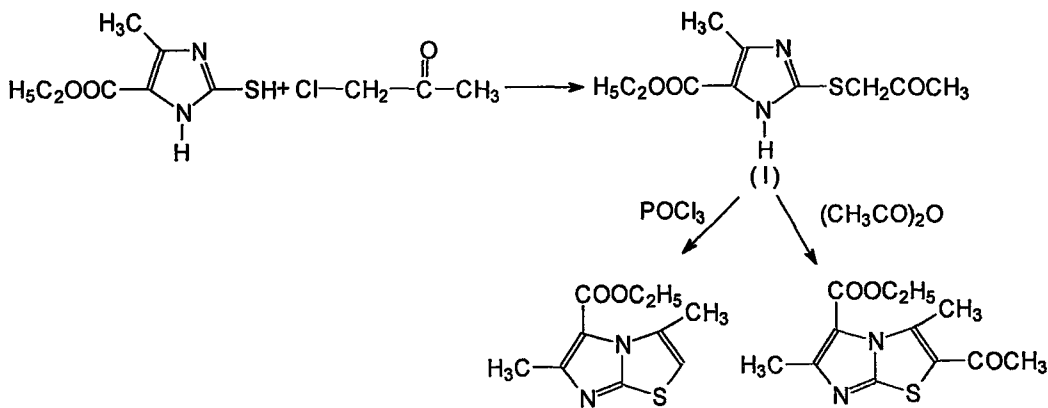


2. İMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL HALKASI HAKKINDA GENEL BİLGİLER

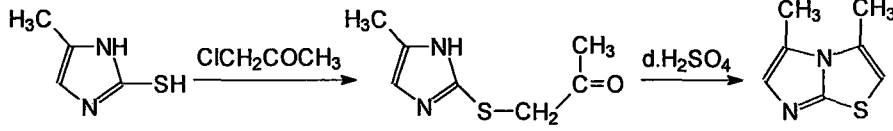
İmidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemini oluşturmak amacıyla ilk çalışmalar 1926 yılında Stephen ve Wilson tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar 2-merkapt-1H-4,5-dihidroimidazol'ü kloroasetik asid etil esteri ile reaksiyona sokarak kolaylıkla etoksikarbonilmetil türevini elde etmişler ancak siklizasyonda başarılı olamamışlar ,piridinli ortamda ısıttıkları zaman düşük bir verimle bisiklik yapıyı oluşturabilmişlerdir (14,15).



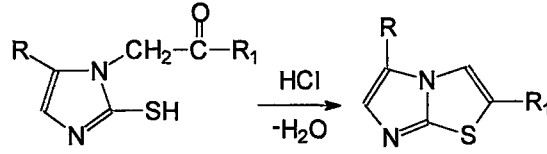
On yıl sonra Ochiai, etil 2-merkapt-5-metilimidazo-4-karboksilat'ı kloroasetonla reaksiyona sokarak ilk aşamada 2-asetoniltiyoimidazol türevini (I) kazanmış, bu bileşiğin POCl₃ ile reaksiyonu sonrasında imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini elde edebilmiştir; (I) nolu bileşiğin asetik anhidrit ile ısıtılmasıyla NH grubundan asetilasyonu takiben, siklodehidratasyonla keton içeren kondanse halkayı elde etmiştir (16).



1937 Yılında Andersag ve Westphal (I) yapısına benzer bir bileşiği 2-merkaptotiazol ile kloroasetonun reaksiyonundan kazanmışlar ve sonraki aşamada derişik sülfürik asid ile siklizasyonu sağlayarak 3,5-dimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü elde etmişlerdir (17).

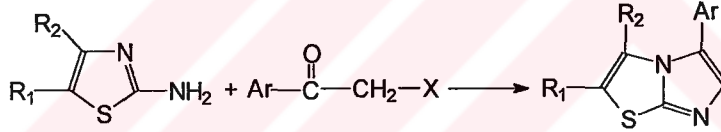


1955 Yılında Lawson ve Morley (I) yapısına benzer bileşikler hidroklorik asid ile reaksiyona sokarak imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemini taşıyan bileşikler elde etmişlerdir (18).

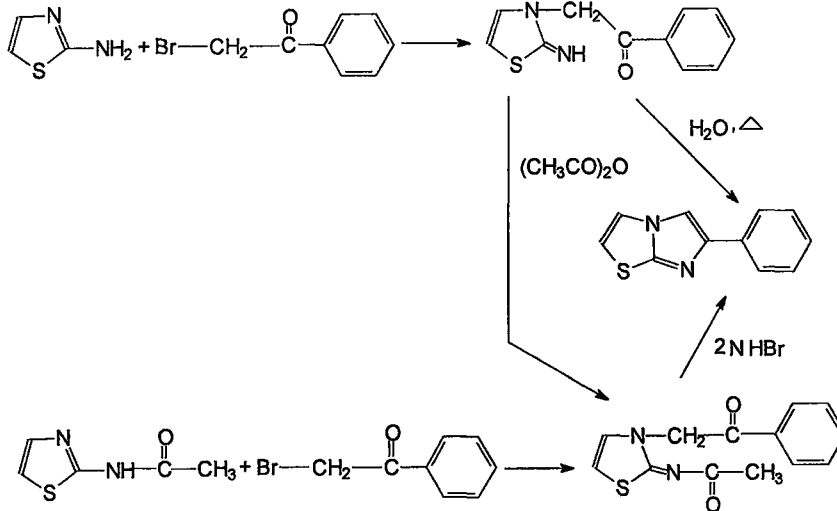


İmidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemini oluşturmak için diğer bir yol tiyazol halkası taşıyan başlangıç maddelerinden hareketle imidazol halkasını meydana getirecek şekilde çalışmaktır.

Bu yöntemde süstitüe 2-aminotiyazol ve fenaçilhalojenürler reaksiyona sokulurlar(19-21).

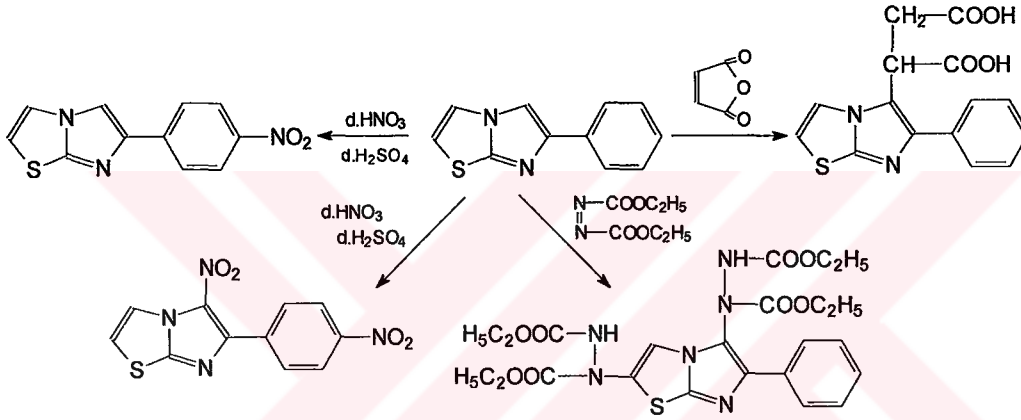


1955 Yılında Kickhöfen ve Kröhnke ω-bromoasetofenon ile 2-aminotiyazol ve 2-asetilaminotiyazol'ü ayrı ayrı reaksiyona sokmuşlar ve sonuçta aynı bileşiği elde ederek, aril grubunun halkada C6 konumunda bulunduğunu kanıtlamışlardır (22).

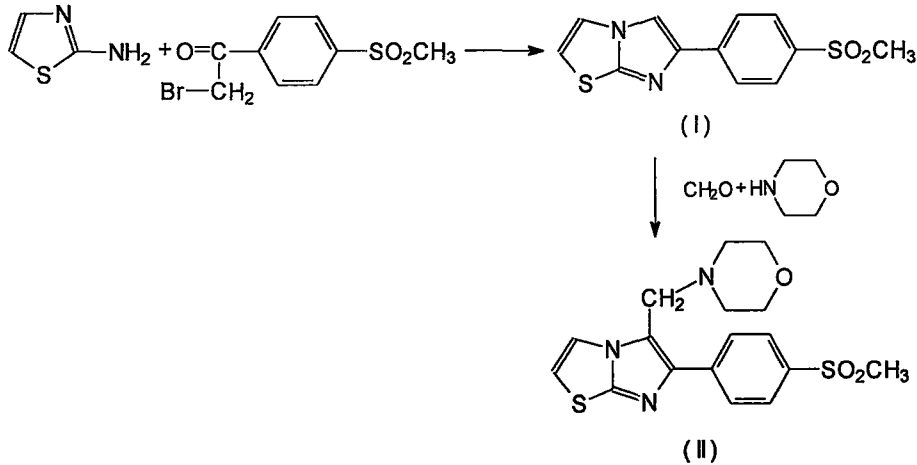


1965 Yılında Fenaçil bromür ile α -aminohetero halkaların reaksiyonunu araştıran Verbel ve Zamora 2-amimotiyazol üzerindeki sübstitüentün elektronik yapısının reaksiyonun oluşumu üzerinde etkili olduğunu, 2-aminotiyazol ile kolaylıkla yürüyen siklizasyon reaksiyonunun, 2-amino-5-nitrotiyazol ile gerçekleşmediğini bildirmişlerdir (23).

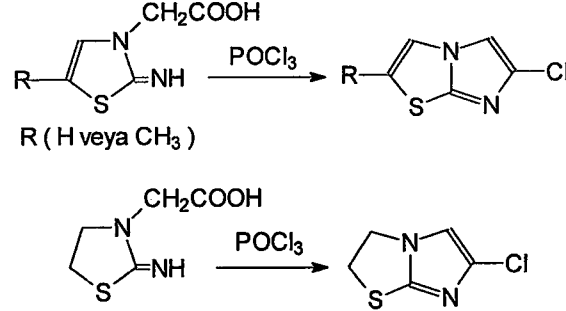
1967 Yılında 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ün katım ve elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarını inceleyen Pentimalli ve ark. dietilazokarboksilat ile halkanın 2 ve 5 konumlarına katım olurken, maleik anhidrit ile 5-monosüksinil türevinin oluştuğunu ; maddeyi nitroladıklarında da 6-p-nitrofenil ile 5-nitro-6-p-nitrofenil türevlerinin kazanıldığını gözlemlemişler ve halkanın 2 ve 5 konumlarının nükleofilik karakter gösterdiğini, 5 konumunun 2 konumundan daha reaktif olduğunu bildirmişlerdir (24).



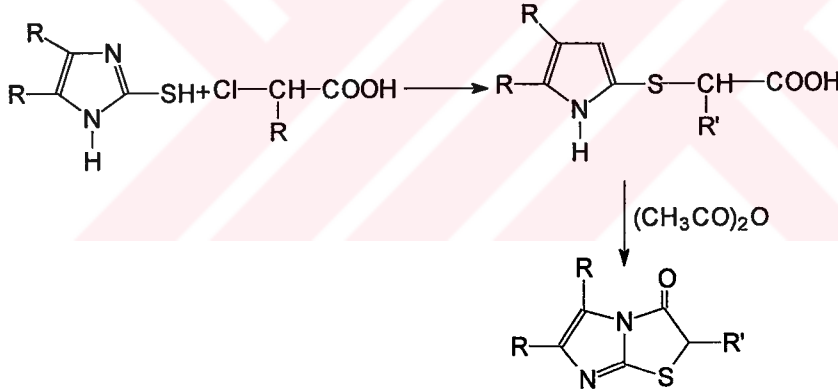
1966 Yılında Almirante ve ark. ω -bromo-p-metilsülfonilasetofenon ile 2-aminotiyazolden 6-[p-(metilsülfonil)fenil]imidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü (I) hazırlamışlar ve bu maddeyi morfolin ve formaldehid ile reaksiyona sokarak 5-konumundan Mannich bazını (II) elde etmişler, bu maddelerin analjezik, antiinflammatuar, antipiretik ve antikonvulsan aktivitelerini araştırmışlar ancak kontrol maddelerine göre daha az etki gösterdiklerini saptamışlardır (25).



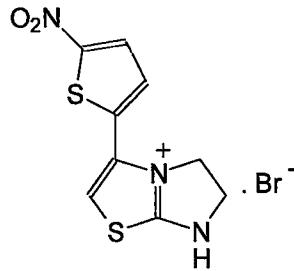
1969 Yılında Paolini ve Lendvay 3-karboksimetil-2-iminotiyazolini POCl_3 ile reaksiyona sokarak 6-kloroimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü ve benzer olarak 6-kloro-3-metil ve 6-kloro-2,3-dihidro türevlerine tekabül eden karboksimetil-imino bileşiklerinden kazanmışlardır (26).



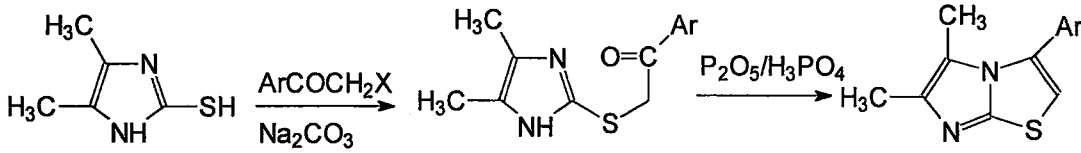
2-Merkaptoimidazollerin halojeno karbonil bileşiği olarak çeşitli α -halojenokarboksilli asitlerle imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemini oluşturduğu yöntemler de literatürde kayıtlıdır. Bu çalışmalarda 4,5-disüstitüe-2-merkaptimidazol'ün α -haloasidlerle reaksiyonu sonrası 5-karboksialkil türevleri oluşturulmuş, bu maddelerin asetik anhidrit ile muamelesi sonrasında da 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-on yapıları kazanılmıştır (27,28)



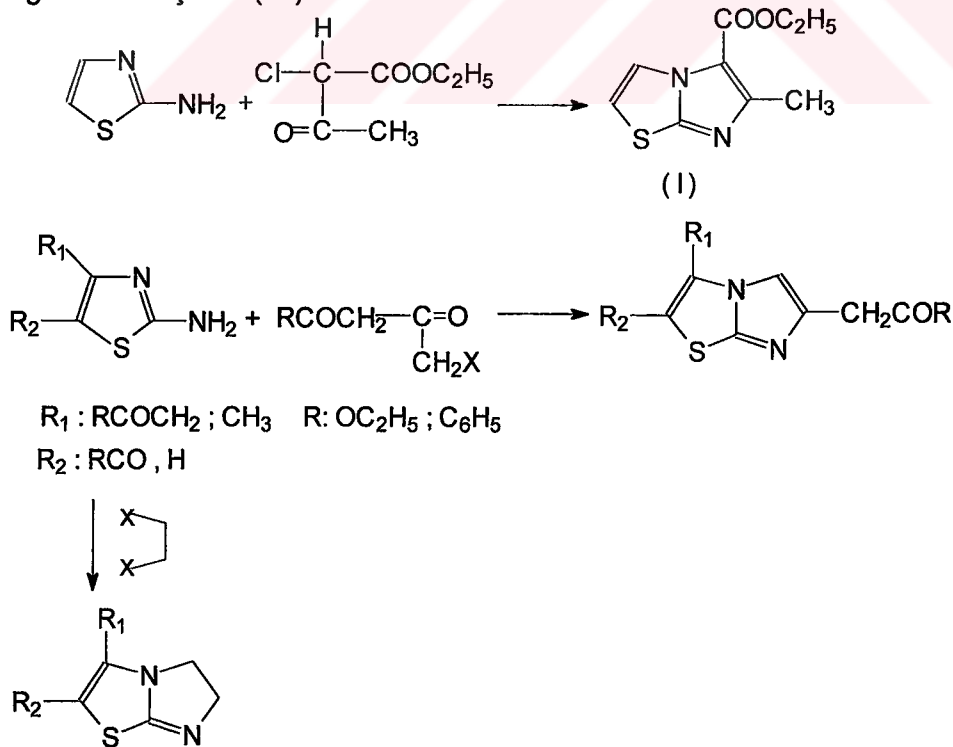
1972 Yılında Arya ve ark. imidazolidin-2-tiyon ve 2-bromoasetil-5-nitrotiyofen'in reaksiyonu sonucunda 6,7-dihidro-3-[5-nitro-2-tiyenil]-5H-imidazo[2,1-*b*]tiyazolium bromür'ü elde etmişler ve *in vitro* denemelerde geniş bir antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (29).



1975 Yılında Mohan ve Pujari 2-merkapt-4,5-dimetilimidazol ile α -haloketonların kondensasyonu ile 2-aroilmetilmerkapt-4,5-dimetilimidazoller elde etmişlerdir. Sonraki aşamada bu ketonları fosforpentaoksit ve fosforik asit ile siklize ederek 3-aril-5,6-dimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini kazanmışlar, antihelmintik, antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmışlar ve etki göstermediklerini bildirmişlerdir (30).

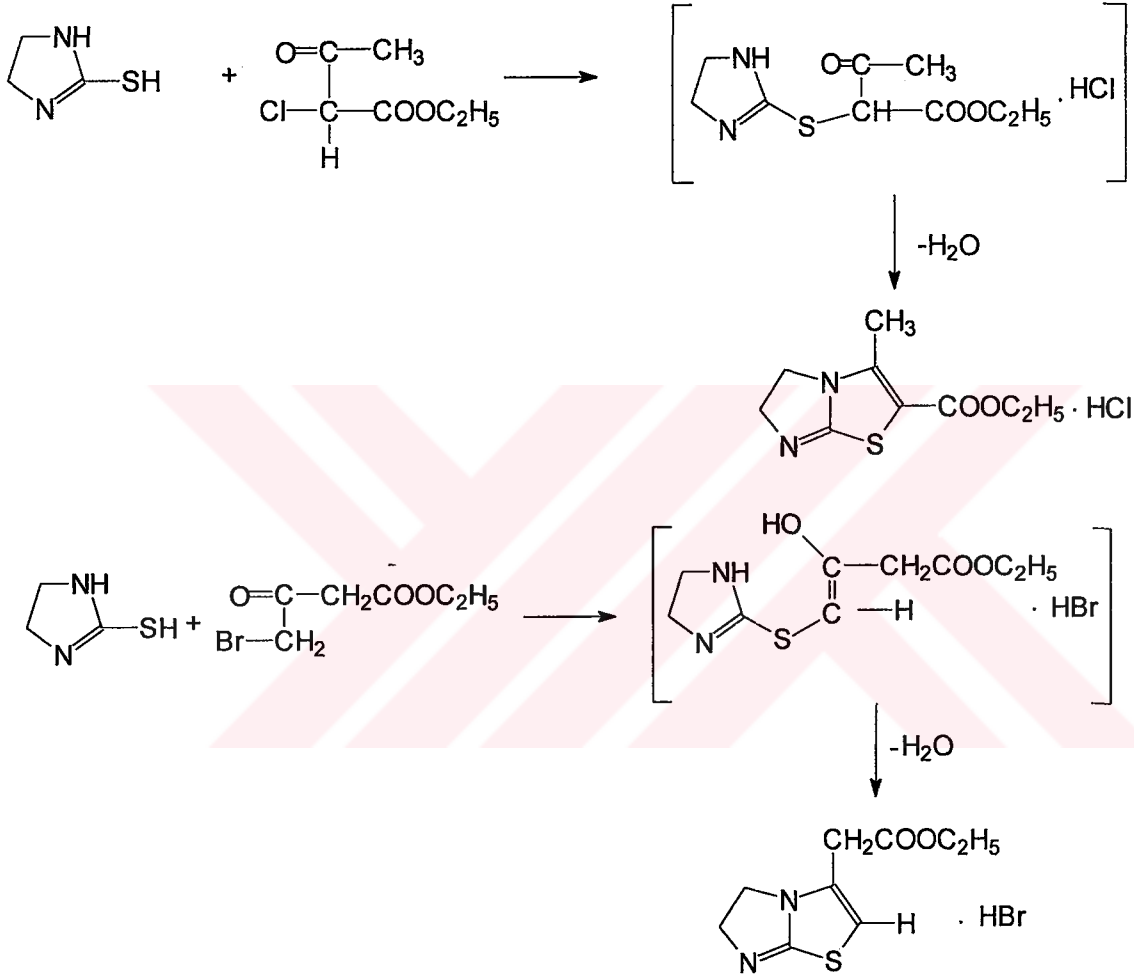


Aynı yıl Robert ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asit etil esteri (I), 2-aminotiyazol ile etil α -kloroasetoasetat'ın etanollü ortamda ısıtılması sonucunda elde edilmiştir. Aynı çalışmada halojeno β -diketonlar ve β -ketoesterlerin tiyöüre ile reaksiyonundan süstitüe 2-aminotiyazoller de elde edilmiş ve α -haloketonlar, α/ω -halojenoasetoasetik asit esterleri ve visinal dihalojenli bileşiklerle reaksiyonu sonrasında kullanılan 2-aminotiyazol türevlerine bağlı olarak karbonil fonksiyonunun halka sisteminin imidazol veya tiyazol kısmında yer aldığı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini hazırlamışlar, bazılarının antihelmintik etki gösterdiğini bildirmişlerdir(31).

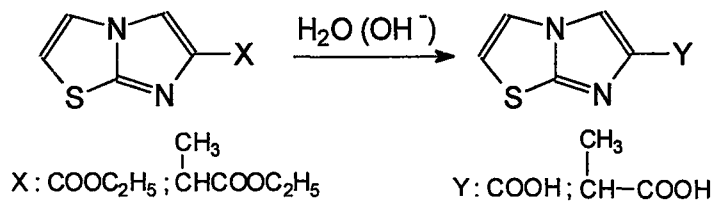


Etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat (I) daha sonraki yıllarda ısı, reaksiyon süresi, pH gibi reaksiyon koşullarında değişiklikler yapılarak tekrar incelenmiştir (32,33).

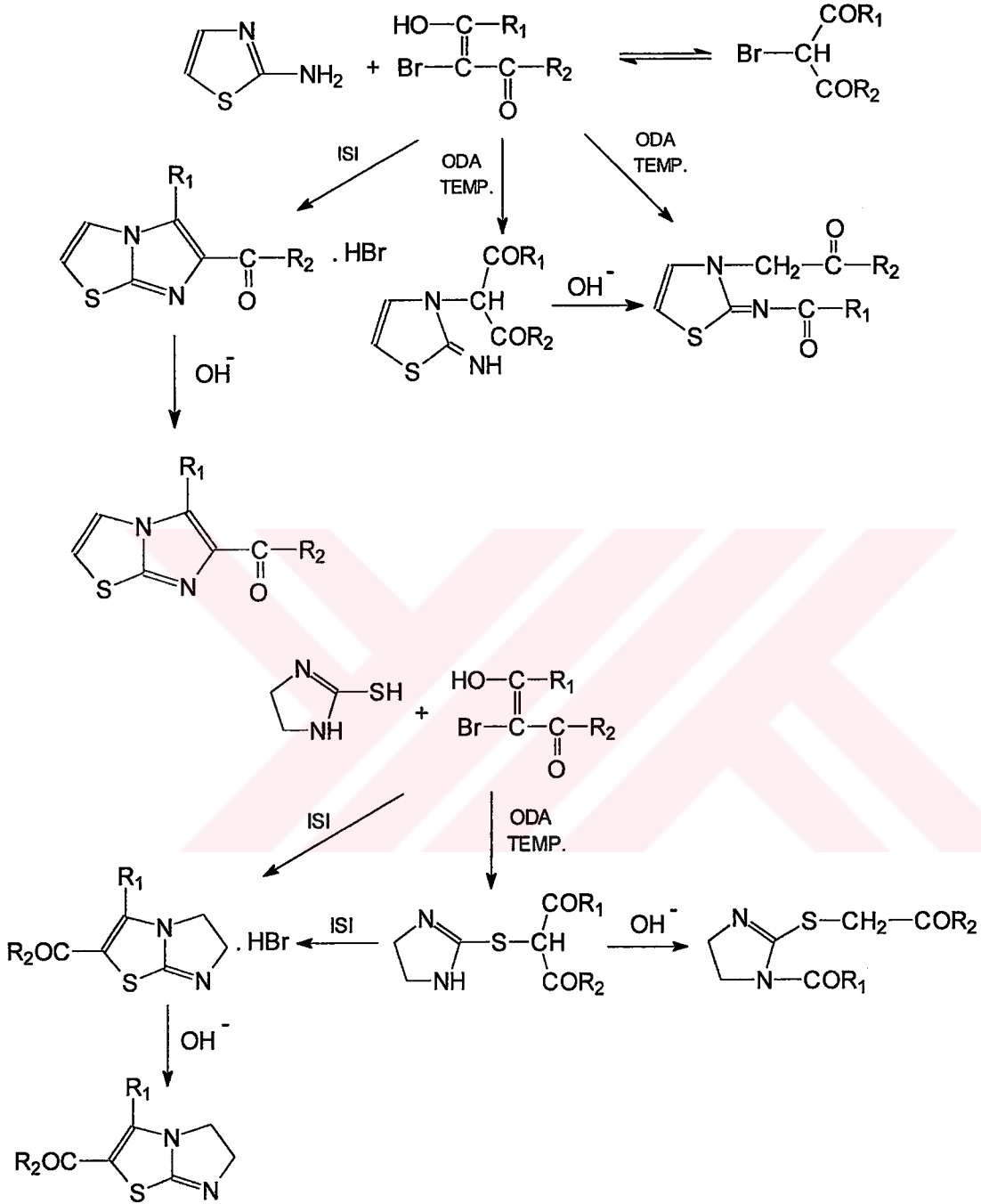
1975 Yılında Robert ve ark. α ve ω -halojenoasetoasetik asid esterleri ile 2-merkaptimidazolinin reaksiyonundan ester grubunu C-2 veya C-3 konumunda içeren 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolleride elde etmiş ve reaksiyon mekanizmalarını açıklamışlardır (34).



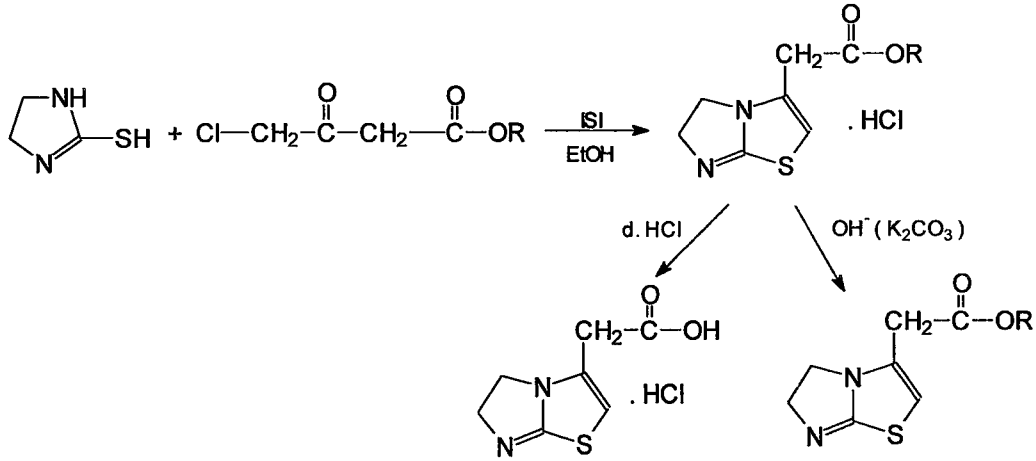
1977 Yılında Abignente ve ark. imidazo[2,1-*b*]tiyazol sisteminin imidazol halkasında doğrudan veya bir alkil grubuna bağlı olarak karboksilli asit grubu taşıyan türevlerini sentezlemişler ve antiinflamatuvar etkilerini araştırmışlardır (35),



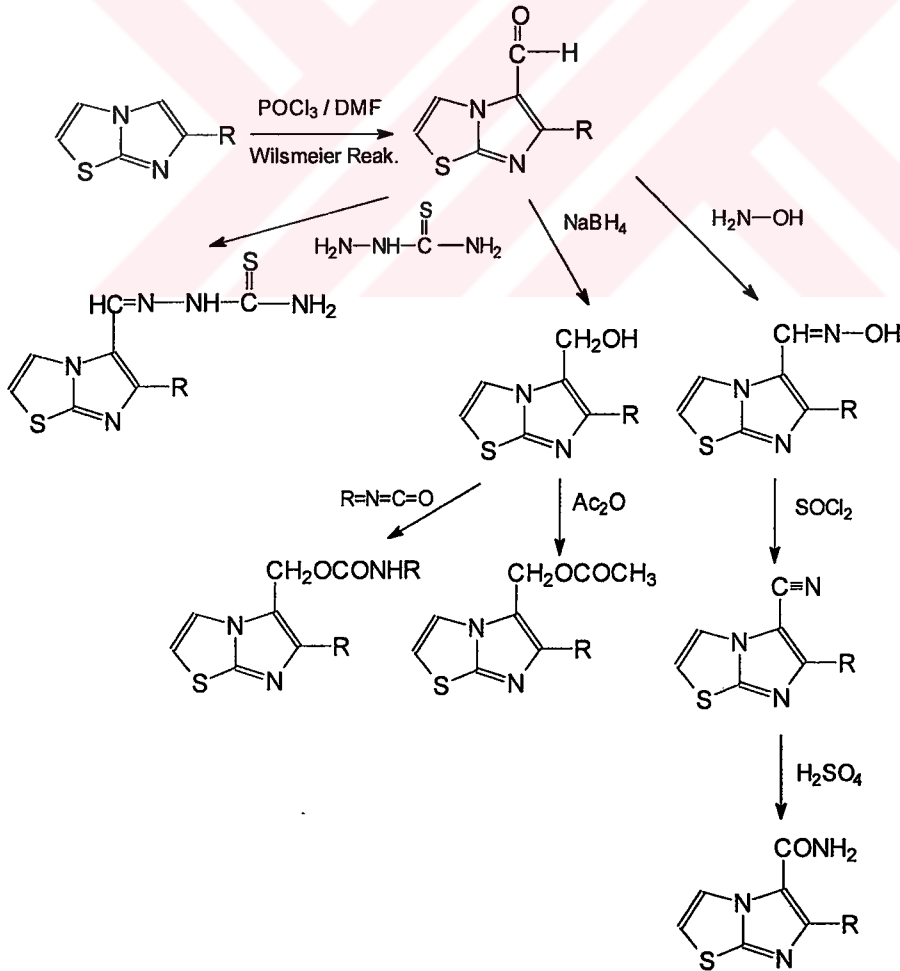
1979 Yılında Robert ve Panouse başka bir çalışmalarında α -bromo- β -diketonların 2-aminotiyazol ve 2-merkaptimidazolin ile kondensasyonlarını oda temperaturu ve ısı karşısında incelemişlerdir (36).



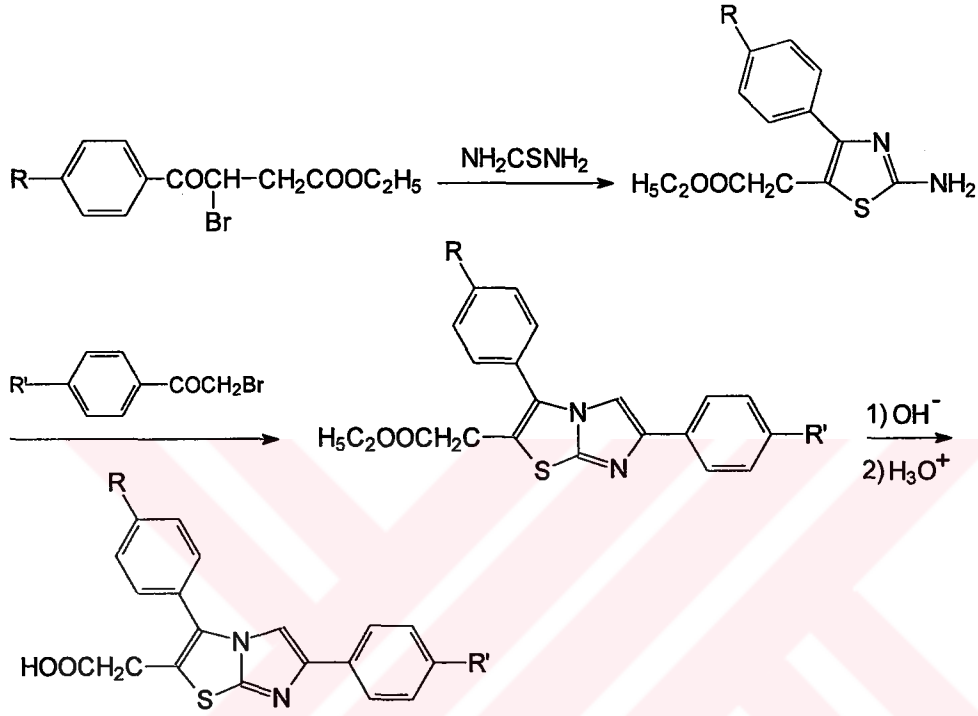
1980 Yılında Campaigne ve Selby 4-kloroasetoasetik asit esterlerini 2-merkaptimidazolin (etilentiyaoüre) ile ısıtarak 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asit esterlerinin hidroklorür tuzlarını elde etmişler. Bu tuzların zayıf alkalilerle muamelesiyle bazları; derişik asid ile reaksiyonuyla da 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidroklorürü kazanmışlardır (37).



Andreani ve ark. 1980 ve 1982 yılında yaptıkları çalışmalarda imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sisteminin aktif reaksiyon bölgesi olan C-5 konumunu Vilsmeier reaksiyonu koşullarında formilemişler ve bu gruptan hareketle semikarbazon, oksim, alkol türevlerini kazanmışlar, oksim türevleri üzerinden de nitril ve amid türevlerine geçmişlerdir. Elde ettikleri bu ürünlerin antitümoral ve antiinflammatuar etkilerini araştırmışlardır (38-40).

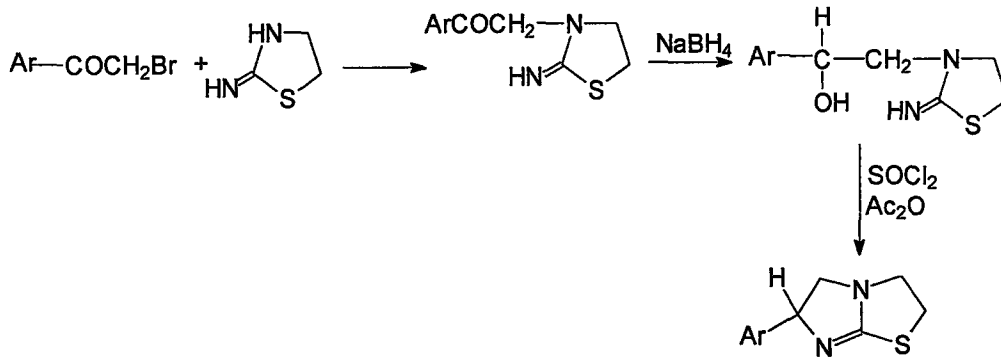


1982 Yılında Sawhney ve ark. etil β -aril- β -bromopropionatları etanolü ortamda tiyöüre ile kondanse ederek etil (2-amino-4-aril-5-tiyazolil)asetat türevlerini hazırlamışlar ve bu türevleri çeşitli fenaçil bromürlerle reaksiyona sokarak elde ettikleri 3,6-diaril-2-karbetoksimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazollerden alkali hidroliz ve sonrasında asitlendirme ile 3,6-diarilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-2-asetik asid türevlerini kazanmışlar ve bazı bileşiklerin iyi derecede antiinflammatuar etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (41).



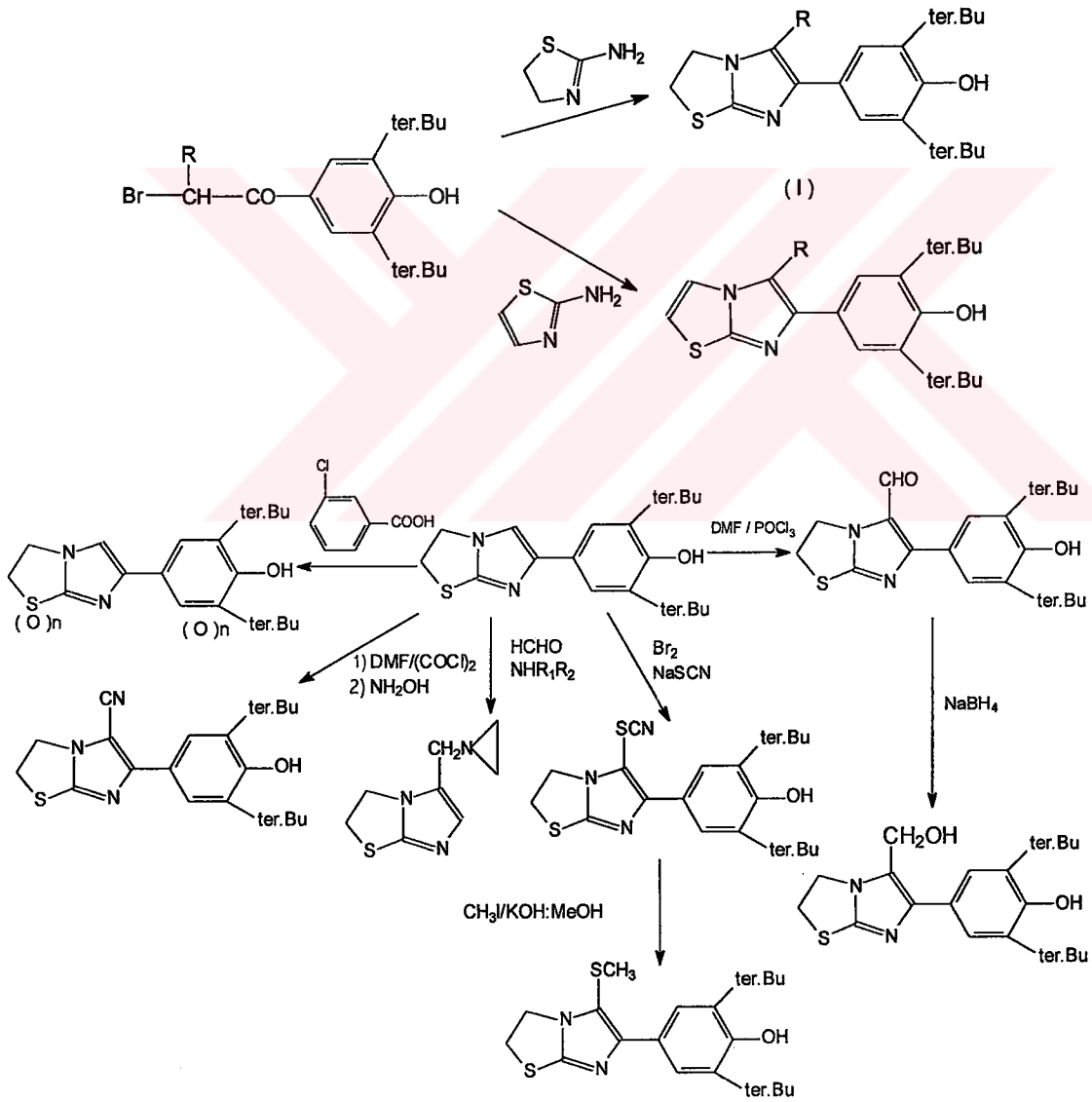
2,3,5,6-Tetrahidro türevlerinin kazanılmasında da 2-iminotiyazolidin (2-aminotiyazolin) başlangıç maddesi olup imidazol kısmı gene bir halo keton aracılığı ile yapıya kondanse edilmektedir.

1982 Yılında Nielek ve Lesiak ω -haloketon'un 2-aminotiyazolin ile kondensasyonundan oluşan türevin redüksiyonu sonrasında oluşan, alkol yapısı içeren maddeyi tiyonil klorür ve asetik asid anhidriti ile reaksiyona sokarak 6-sübstitüe-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini elde etmişlerdir (42).

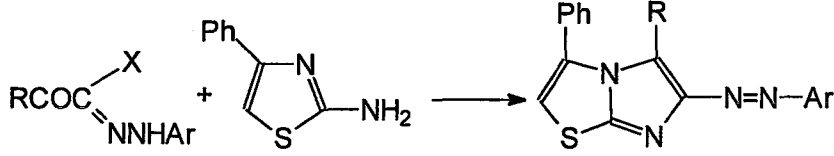


1983 Yılında Isomura ve ark. , 4-konumunda 2,6-di-ter-butil fenol grubu içeren imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazollerin sentezleri ve antiinflammatuar etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 4-(2-bromoasıl)3,5-di-ter.butilfenoller 2-aminotiyazolin ve 2-aminotiyazol ile reaksiyona sokarak sırasıyla aşağıda formülleri görülen I ve II bileşiklerini elde etmişlerdir.

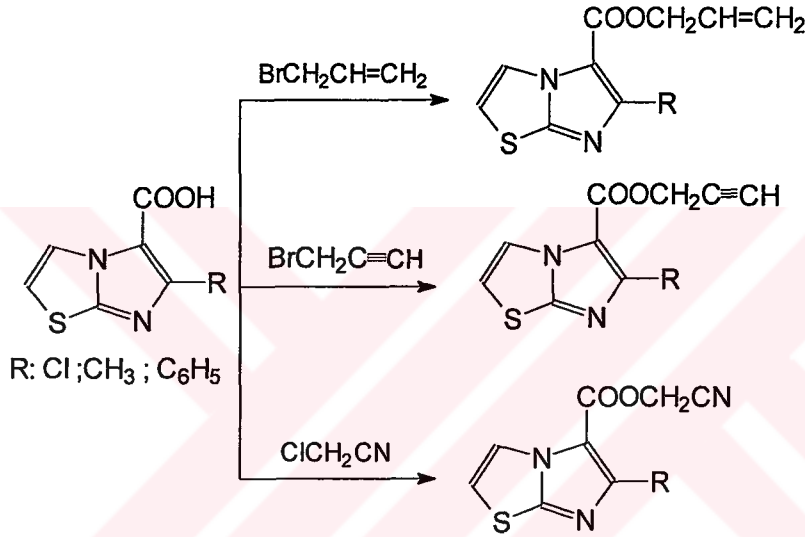
5 konumunda süstitüent içermeyen I bileşiğinin güçlü antienflammatuar etki gösterdiğini saptayarak bu maddenin C-5 konumunda formil, nitril, hidroksimetil, tiyosiyanat gruplarını taşıyan türevlerini sentezlemişler,1-oksit ve 1,1-dioksit türevlerine oksitlemişler ve Mannich reaksiyonunu uygulayarak oluşan yapıların antiinflammatuar etki araştırmalarını yapmışlar, bazı bileşiklerin özellikle 1-oksit türevinin güçlü analjezik ve antienflammatuar etki gösterdiğini bildirmişlerdir (43).



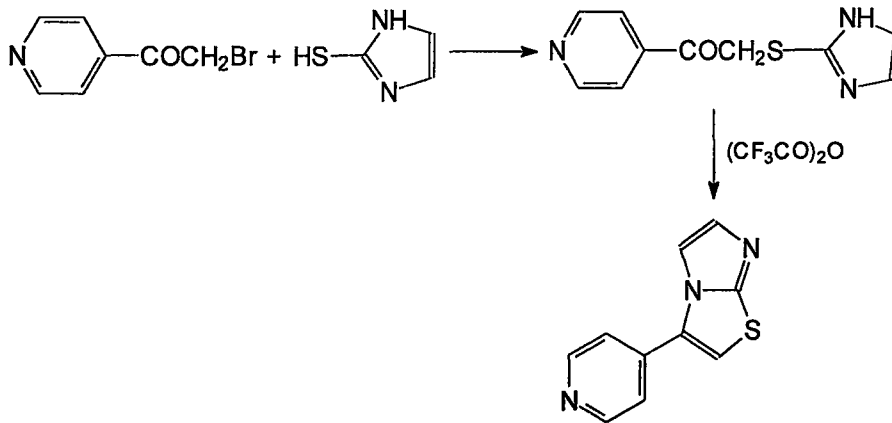
Aynı yıl Abdelhamid ve ark. , imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin arilazo türevlerini , α -haloketonların diazonyum tuzları ile kenetlenme ürünleri olan α -ketohidrazidoil halojenürler ile 2-aminotiyazol'ün reaksiyonundan elde etmişlerdir (44).



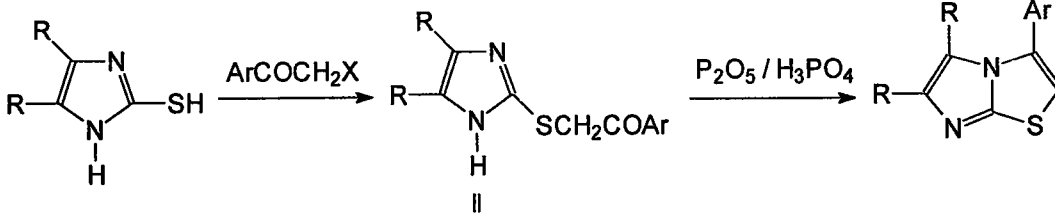
İmidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asitlerin alilil, propargil ve siyanoetil esterleri de yine aynı yıl Andreani ve ark. tarafından sentezlenmiş, antitümör aktiviteleri açısından incelenmiş, ancak kayda değer bir etki gözlenmediği bildirilmiştir (45).



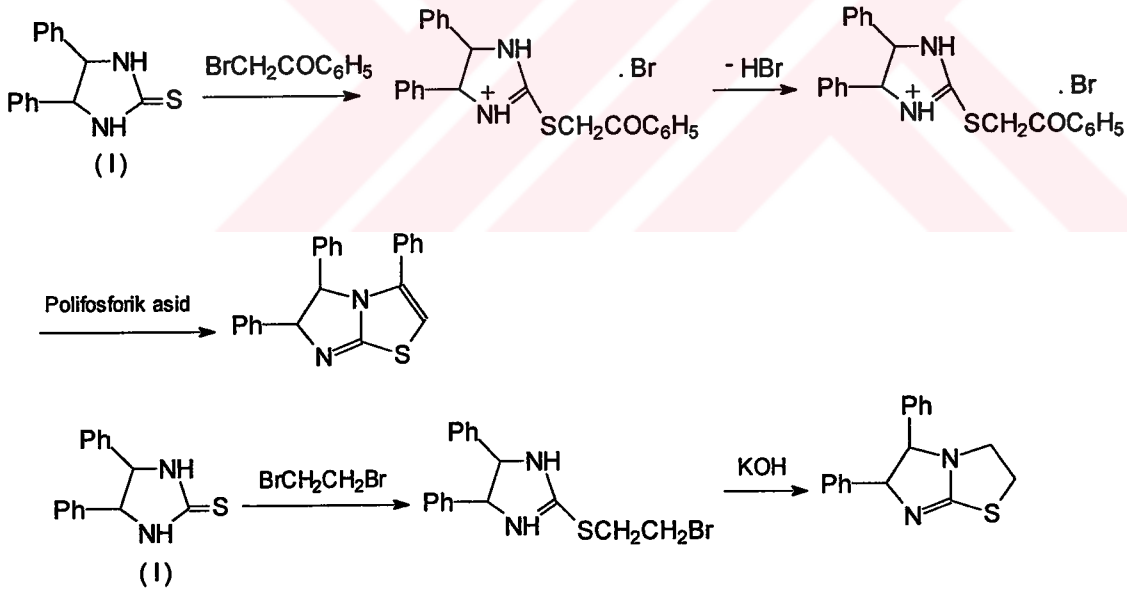
Yine 1983 yılında Eichler ve ark. piridilimidazotiyazol türevlerinin oluşumunu araştırdıkları çalışmalarında 4-(bromoasetil)piridin ile 2-merkaptimidazol'ün reaksiyonundan 4-(2-imidazoliltiyooasetil)piridin'i kazanmışlar ve bu ürünün güçlü bir su çekici olan trifluoroasetik anhidrit ile muamelesi sonrasında 3-(4-piridil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol elde etmişlerdir (46).



Yine aynı yıl Gupta ve ark. Mohan ve Pujari'nin çalışmaları (30) benzer şekilde ilk aşamada 4,5-disübstitüe-2-merkaptimidazoller α -haloketonlar ile reaksiyona sokarak (II) yapısındaki bileşikler elde etmişler daha sonra bu bileşiklerin fosforpentaoksit ve fosforik asit ile reaksiyonlarıyla 3,5,6-trisübstitüeimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini kazanmışlar ve bazılarının fungusidal etki gösterdiğini kaydetmişlerdir (47).

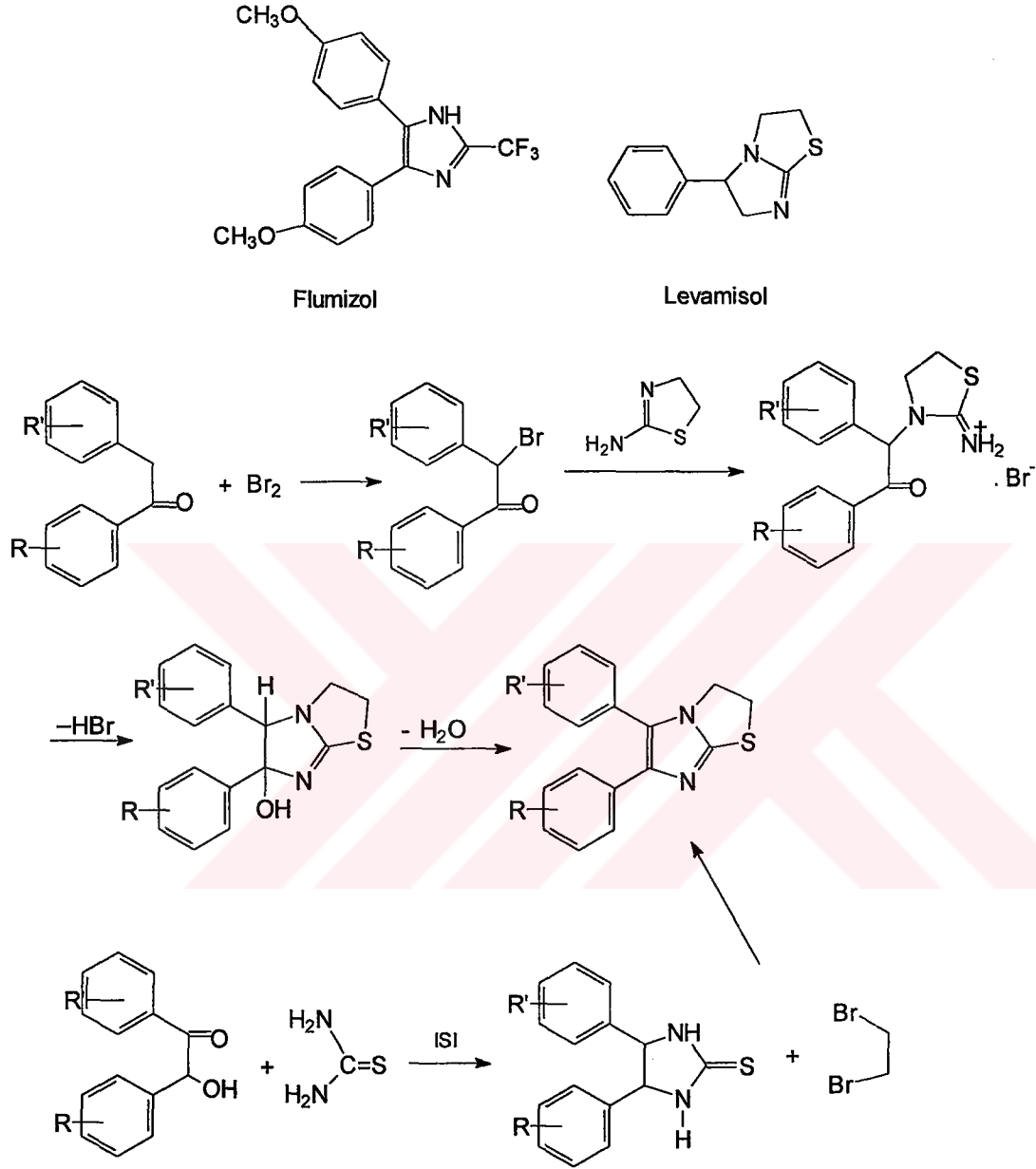


4,5-Difenilimidazolidin-2-tiyon'un (I) reaksiyonları üzerinde çalışan Hommouda ve arkadaşları 1984 yılında ω -bromoasetofenon ile reaksiyonu sonrasında S-fenaçil türevini oluşturmuşlar, bu maddenin polifosforik asit ile muamelesi ile 5,6-dihidro-3,5,6-trifenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü 1,2-dibrometan ve sonrasında KOH ile muamelesi ile de 5,6-difenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü kazanmışlardır (48).

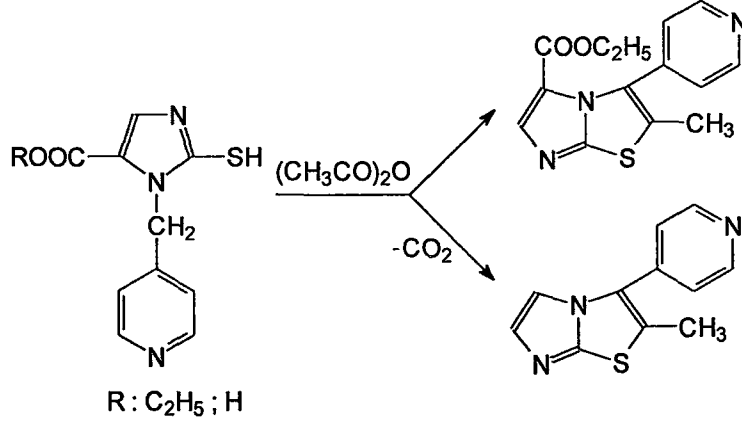


Pensilvanya Smith Kline ve French laboratuvarlarında 1984 ve 1985 yıllarında yürütülen iki araştırmada yeni immunoregültör-antiinflammatuar bileşikler oluşturmak amacıyla antiinflammatuar flumizol ve immunoregültör levamisol yapılarına benzer yapıda 5,6-diaril-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazoller sentezlenmiştir. Bu amaçla uygun desoksibenzoinlerin bromlanmasıyla α -bromodesoksibenzoinler kazanılarak 2-aminotiyazolin ile reaksiyona sokulmuş, ara ürün olarak kazanılan alkolün kendiliğinden

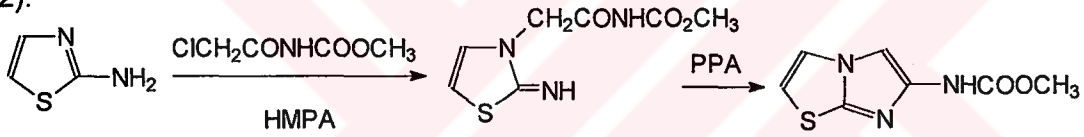
veya asit etkisiyle su katbetmesiyle 5,6-diaril-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazoller elde edilmiştir. Diğer bir yöntem olarak uygun benzoinlerin tiyoüre ile reaksiyonundan oluşan 4,5-di(süstitüefenil)imidazol-2-tiyonlar 1,2-dibromometan ile siklize edilmiştir (49,50).



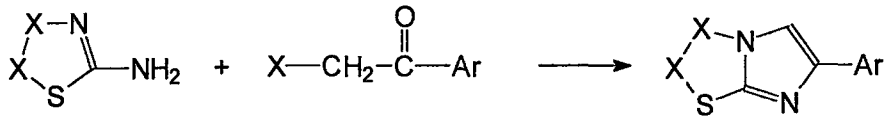
İmidazolkarboksilik asit türevleri üzerinde bir seri çalışma yürüten Belgodere ve ark. 1985'de etil 2-merkaptio-1-(4-piridilmetil)-1H-imidazol-5-karboksilatı asetik anhidrit ile ısıtılarak etil 2-metil-3-(4-piridil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilatı; başlangıç maddesi ester yerine serbest asid alındığında ise dekarboksilasyonla 2-metil-3-(4-piridil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü elde etmişlerdir (51).



1985 Yılında Valls ve arkadaşlarının çalışmalarında imidazo[2,1-*b*]tiyazol karbamat türevleri elde edilirken metil N-kloroasetilkarbamat ve 2-aminotiyazol arasındaki metanol, etanol ve isopropanol içinde yürütülen reaksiyonlarda öncelikle solvoliz sonucu alkil (2-iminotiyazolin)-3-asetat hidroklorürleri meydana gelirken, heksametilfosforamid (HMPA) içinde yürütülen reaksiyonda, polifosforik asitle (PPA) bisiklik karbamatı oluşturacak metil N-(2-iminotiyazolin-3-asetil)karbamat oluşmuştur (52).

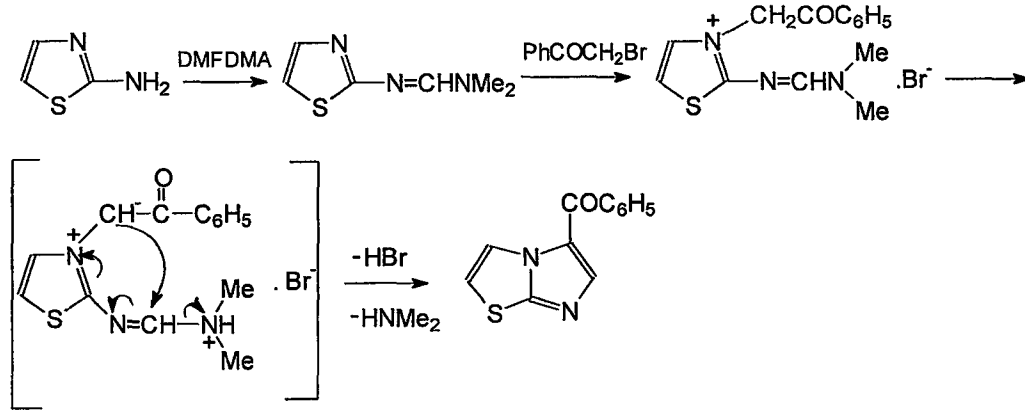


Andreani ve ark. 6-(sübstüefenil)veya 6-piridinilimidazo[2,1-*b*]tiyazol /tiyazolidin türevlerini uygun haloketonlar ile 2-aminotiyazol veya 2-aminotiyazolinin reaksiyonları ile elde etmişler ve bazı türevlerin güçlü kardiyotonik etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir (53-56).

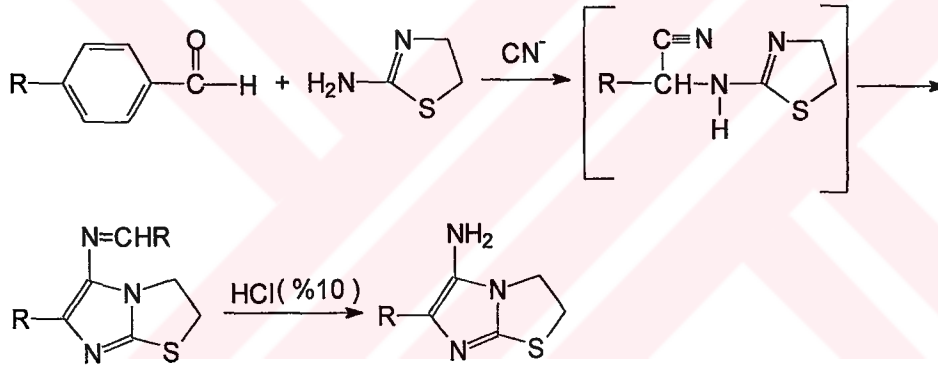


X: CH veya CH_2

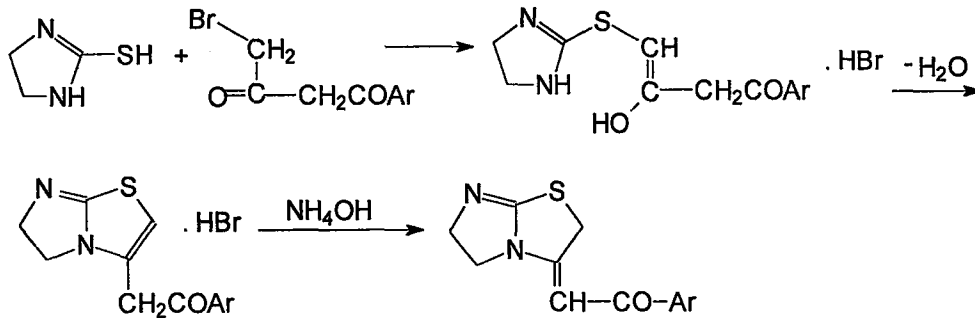
1986 Yılında Fajgelj ve ark. sübstü imidazo[2,1-*b*]tiyazol sistemi için yeni bir yöntem bildirmişlerdir. Bu yöntemle göre 2-aminotiyazol ve N,N-dimetilformamid dimetilasetal (DMFDMA)'in reaksiyonundan oluşturdukları tiyazolidilformamidin türevini fenaçilbromür ile reaksiyona sokarak sübstü imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini elde etmişlerdir (57).



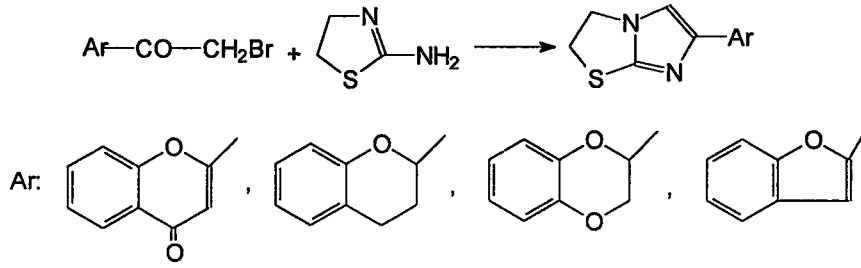
1986 Yılında Lantos ve Mc Guire arilkarboksaldehidleri, aminotiyazolin ve siyanür ile oda ısısında bekleterek oluşturdukları Schiff bazlarının hidrolizi ile aminosübstitüe dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişler, ana heterosiklik sistemi önceden hazırlamak ve bu sentezi izleyecek nitrolama-redüksiyon gibi işlemlerinden kurtaran bu reaksiyonun siyanoamin araürünü üzerinden yürüdüğünü bildirmişlerdir (58).



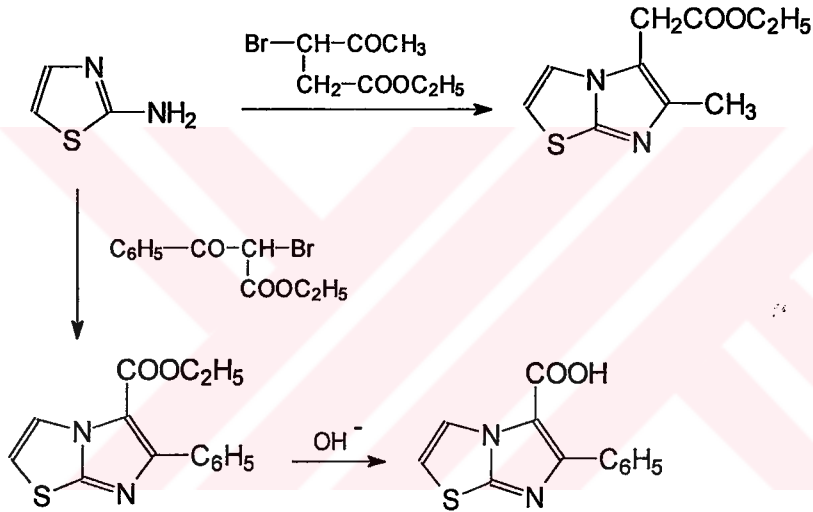
Son yıllarda levamisol analogları olarak çeşitli sübstitüentler taşıyan 2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazoller antifungal ve antihelmintik bileşikler elde amacıyla sentez edilmiştir. Bu amaçla 2-merkaptimidazolin γ -bromoaroilpropanon (59), 2-amino-



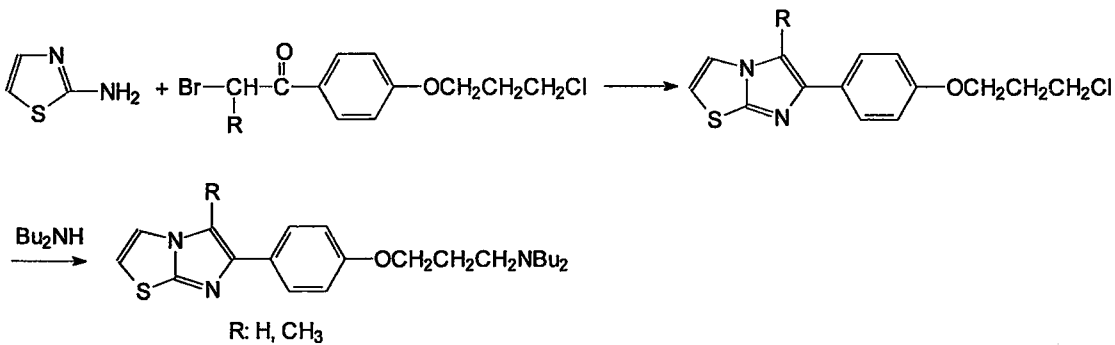
tiyazolin, 2-bromoasetilkromon ve benzerleri ile reaksiyona sokulmuştur (60,61).



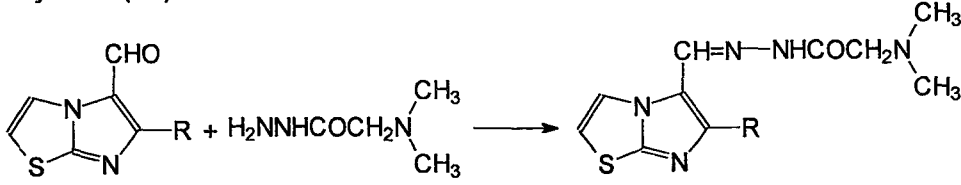
Çeşitli araştırmacılar 2-aminotiyazol'ü etil (3-bromo-4-okso)pentanoat veya etil 2-benzoil-2-bromoasetat ile reaksiyona sokarak imidazo[2,1-*b*]tiyazol esterlerini elde etmişler, bazılarını antienflamatuar etki gösterecekleri düşünülerek hidrolizle karboksilik asit türevlerine dönüştürmüşlerdir (62,63)



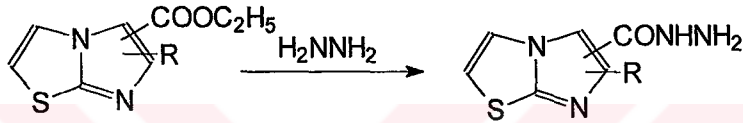
1988 Yılında imidazol halkası ve (ariloksi)alkilamin içeren kalsiyum kanal blokeri ve lokal anestetik etkili olabilecek yeni heterosiklik bileşiklerin sentezlerini yaptıkları çalışmaları kapsamında Sanfilippo ve ark. 2-aminotiyazol ve 4-kloropropoksieter- α -bromoasetofenon'un reaksiyonundan sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasını kapatmışlar; dibutilamin ile amin türevini kazanmışlar ve oldukça iyi kalsiyum kanal blokeri etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (64).



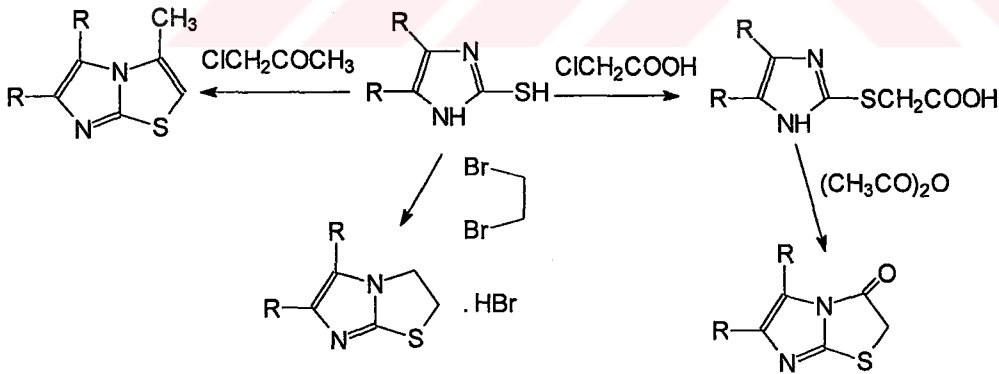
İmidazo[2,1-*b*]tiyazol sistemleri üzerinde çalışan Andreani ve ark. imidazo[2,1-*b*]tiyazollerı Vilsmeier reaksiyonu koşullarında formilleyerek elde ettikleri maddeleri dimetilaminoasetil hidrazonlarına dönüştürmüşler ve diüretik etkilerini araştırmışlardır (65).



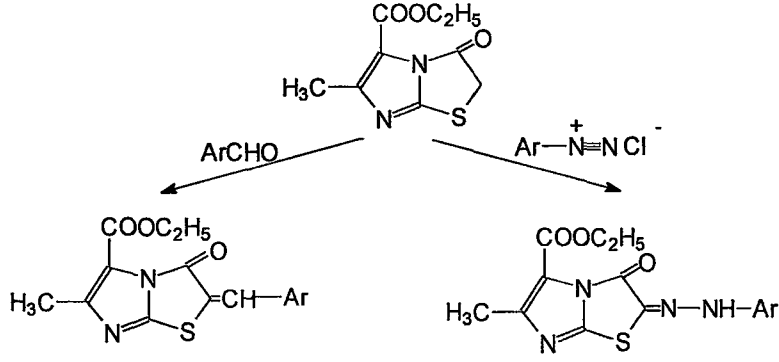
Daha önce bildirilmiş olan etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat (32) ile etil imidazo[2,1-*b*]tiyazol-6-karboksilatın, hidrazin hidrat ile hidrazid türevleri hazırlanmış, bu hidrazidlerden antitümör aktiviteli ve pıhtılaşma inhibitörü etkili bileşikler elde etmek amacıyla yeni türevlere geçilmiştir (66,67).



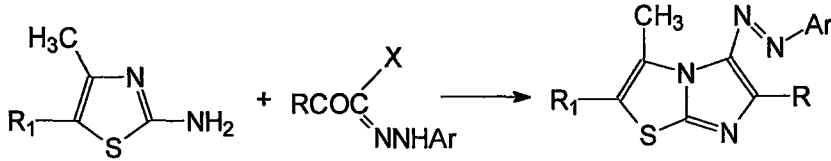
1988 Yılında Mohan ve ark. antibakteriyel ve antifungal bileşikler elde etmek amacıyla imidazol-2-tiyollerı kloroasetik asid ile reaksiyona sokarak elde ettikleri asidik türevlerin asetik anhidrit ile reaksiyonundan sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-(2H)-on'ları; α -haloketonlarla reaksiyona sokarak sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerı; 1,2-dibrometan ile de 2,3-dihidro türevleri kazanmışlardır (68).



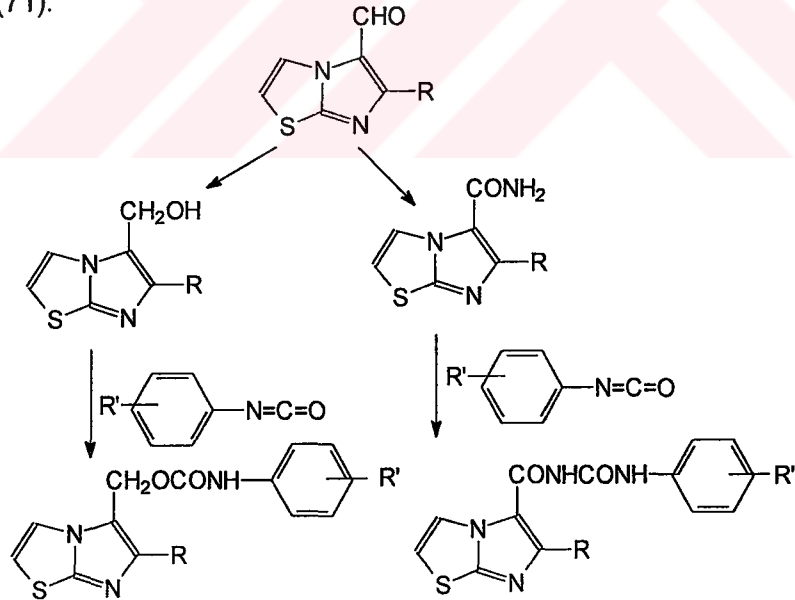
Aynı yıl El-Reedy ve Hussain aynı yöntemle elde ettikleri 5-karbetoksi-6-metil-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-on'u aldehyitlerle kondanse ederek 2-arilmetilen analoglarını ve diazonyum tuzlarıyla reaksiyonunda da arilhidrazon türevlerini elde etmişlerdir (69).



Yine 1988'de Adelhamid ve Afifi imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin arilazo türevlerini hidrazidoil halojenürler ve 2-aminotiyazol'ün reaksiyonundan kazanmışlardır (70).

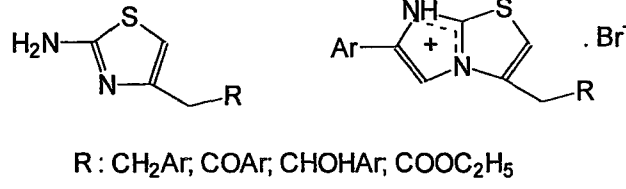


Andreani ve ark. 1989 yılındaki çalışmalarında imidazo[2,1-*b*]tiyazol formil türevlerinden hareketle daha önce belirtilen yöntemlerle elde ettikleri alkol (39) ve karboksamid (39) fonksiyonel gruplarını taşıyan türevleri arilisosiyanatlarla etkileştirerek karbamat ve üre türevlerini elde etmişler ve insektisid olarak etkilerini araştırmışlardır (71).

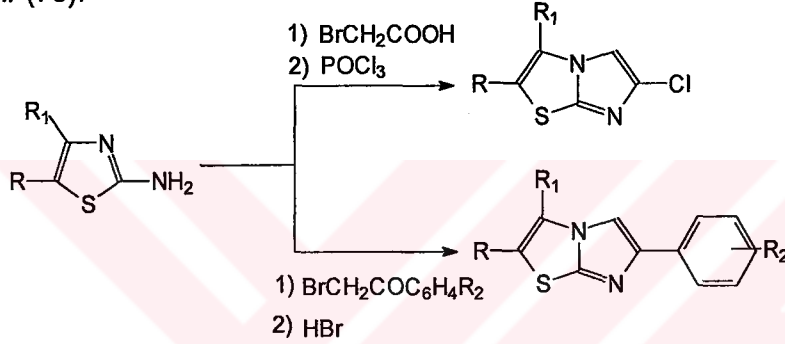


1990 Yılında Robert ve ark. 4 konumunda ariletil, aroilmetil, β-hidroksi β-aril-etil ve etoksikarbonilmetil grupları içeren 2-aminotiyazollerini hazırlamışlar ve bu maddeleri 3-sübstitüe-6-arilimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini elde etmek amacıyla ω-bromo-asetofenon ile reaksiyona sokarak; sübstitüentlerin reaksiyonların oluşumuna etkisini

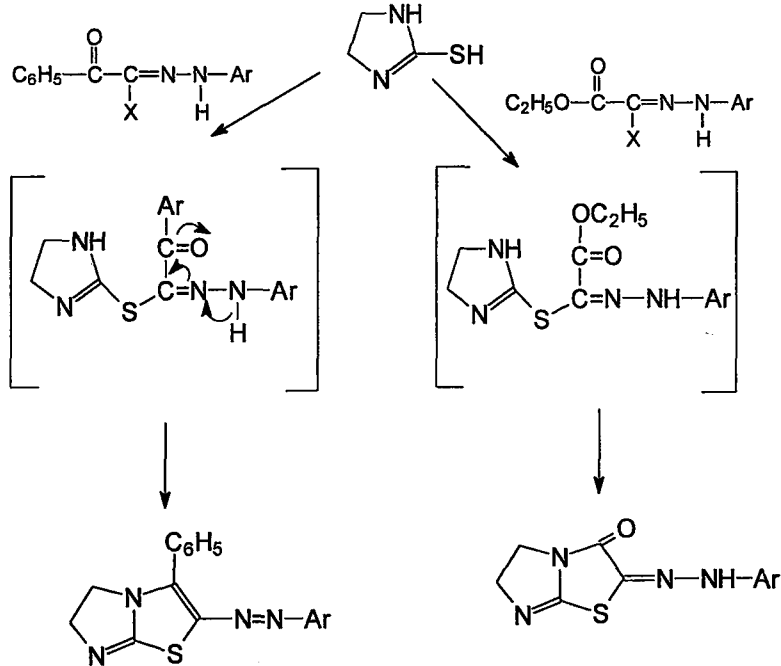
incelemişlerdir. Çalışmanın diğer kısmında ise süstitüe aminotiyazoller ile süstitüe imidazo[2,1-b] tiyazol hidrobrömürlerin fungostatik özelliklerini araştırmışlardır (72).



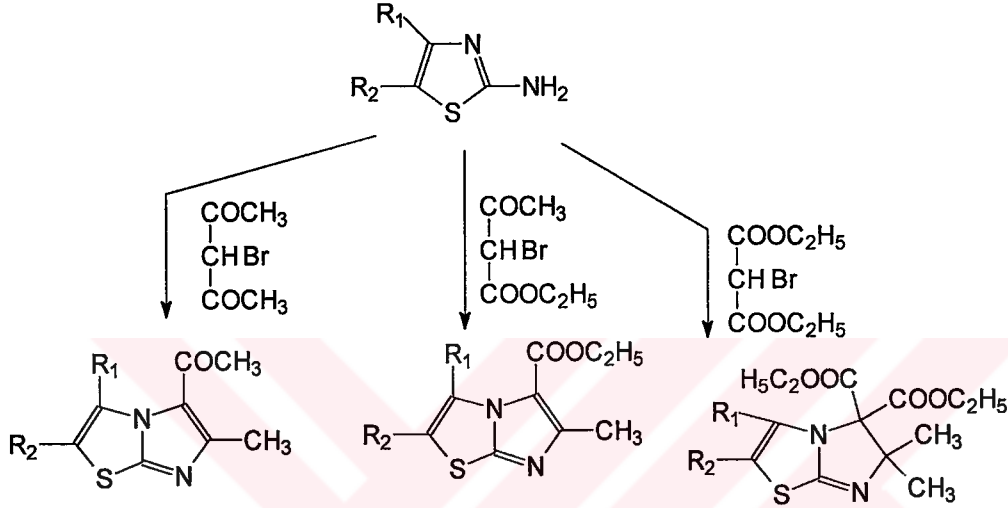
1991 Yılında Andreani ve ark. süstitüe 2-amintiyazollerini bromoasetik asid ve sonra fosforoksiklorür ile reaksiyona sokarak veya ω -bromoasetofenon ile reaksiyona sokarak yeni imidazo[2,1-b]tiyazollerini elde etmişler ve mutajenik aktivitelerini incelemişler, bazı maddelerin levamisolden daha aktif olduğunu belirtmişlerdir (73).



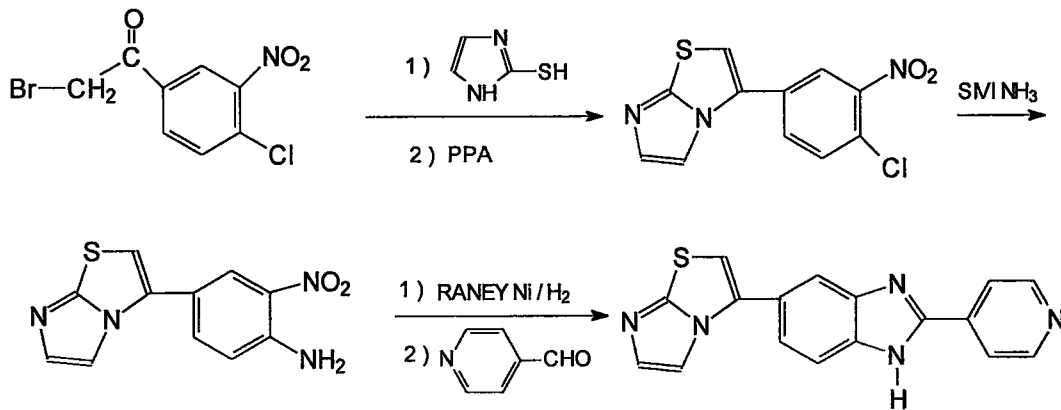
Abdelhamid ve Attaby 1991 yılındaki bir çalışmalarında hidrazidoil halojenürleri bir baz beraberliğinde 2-merkaptimidazol ile kolaylıkla kondanse etmişler ve kullanılan hidrazidoil halojenüre bağlı olarak hidrazono ya da azo türevlerin oluştuğunu bildirmişlerdir (74).



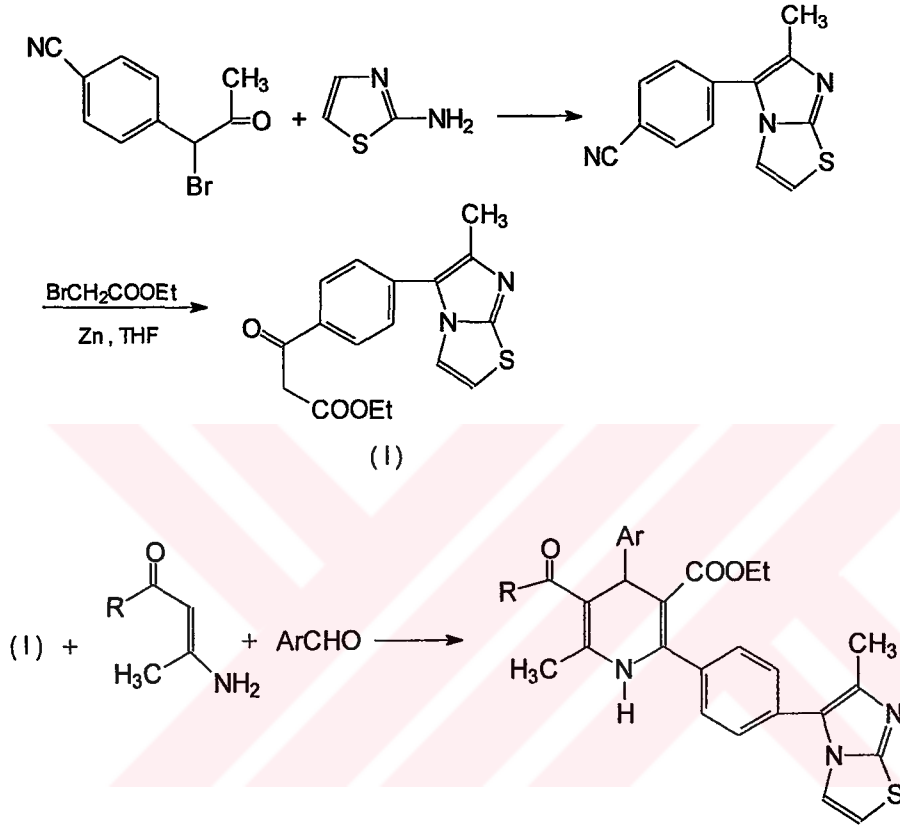
1992 Yılında 2-aminotiyazollerin C-halojen ve C=O içeren değişik elektrofilik bileşiklerle reaksiyonlarını inceleyen çalışmalarında Compton ve arkadaşları sübstitüe 2-aminotiyazollerin 3-bromopentan-2,4-dion ve etil 2-bromo-3-oksobutanoat ile reaksiyonlarından sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller; dietil bromomalonat ile reaksiyonlarından ise ortamda çözücü olarak bulunan asetonunda reaksiyona katılımı ile sübstitüe 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazoller elde ettiklerini bildirmişler, reaksiyonların oluşum mekanizmalarını, ısı'nın ve çözücünün etkisini irdilemişlerdir (75).



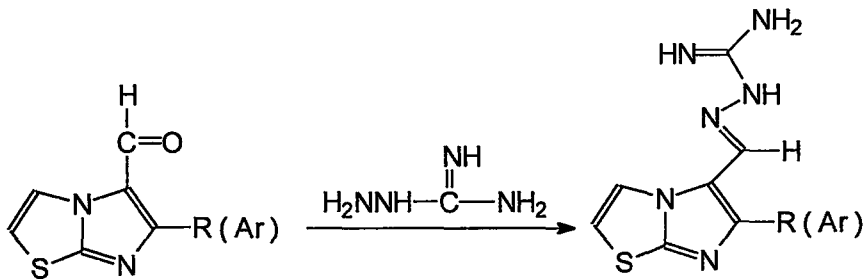
Aynı yıl benzimidazol halkası içeren yeni kardiotonik ajanların araştırıldığı bir çalışma içinde sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası iki aşamalı bir reaksiyonla sübstitüe ω -bromoasetofenon'un ilk aşamada 2-merkaptimidazol ile reaksiyonu ve sonrasında oluşan ürünün polifosforik asit (PPA) ile muamelesiyle ile hazırlanmış bu ürünün de sırasıyla sıvı amonyak, Raney nikeli karşısında hidrojenlenme ve 4-formil-piridin ile reaksiyonları sonrasında amaçlanan imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası taşıyan sübstitüe benzimidazol kazanılmıştır (76).



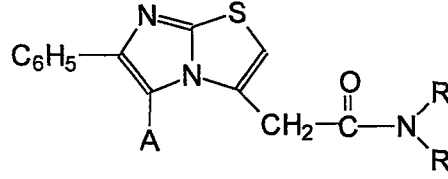
Aynı yıl Cooper ve ark. platelet aktivite eden faktör antagonisti olarak 1,4-dihidropiridinlerin 2-konumunda süstitüe heterosiklik halkaları taşıyan fenil içeren türevlerinin sentezleri ve yapı-aktivite ilişkilerini inceleyen çalışmalarında aşağıda gösterilen yöntemle imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası içeren türevi de sentezlemişler ve etkili bir bileşik olduğunu bildirmişlerdir (77)



1992 Yılındaki bir başka çalışmada Andreani ve ark. hazırladıkları 5-formil-6-aril/alkilimidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısındaki aldehytlerin (38) aminoguanidin ile reaksiyonundan imidazo[2,1-*b*]tiyazol guanilhidazonları kazanmışlar ve bu bileşiklerin antitümör etkilerini araştırmışlardır (78).

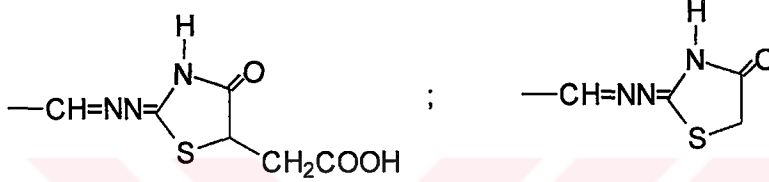


1993 Yılında bir seri 3,5-disübstitüe 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini hazırlayan Abdelal ve ark. bazı maddelerin indometazin ile kıyaslanabilir derecede antiinflammatuar etki gösterdiklerini kaydetmişlerdir (79).

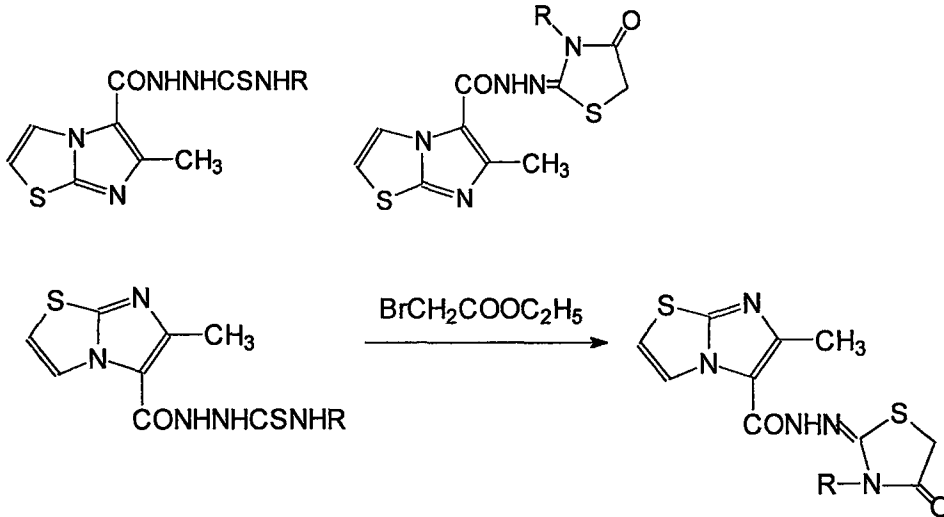


A : CHO ; CH=N—OH; CN ; —CH=CH—COOH ; —CH=CH—C(=O)—NH ; COOH ;

CONHOH ; CH=NNH—C(=S)—NH₂

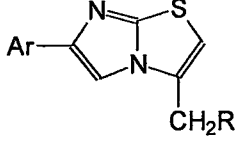


1994 Yılında Cesur ve ark. 2-aminotiyazol ve etil 2-kloroasetoasetat'dan hareketle elde ettikleri etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilattan hidrazid türevine geçmişler ve bu maddeden ilk aşamada isotiyosiyanatlarla tiyosemikarbazid türevlerini kazanmışlar, tiyosemikarbazidlerin bromoasetik asid etil esteri ile reaksiyonlarından 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişler ve bu maddelerin antimikobakteriyel etkilerini araştırmışlardır (80).

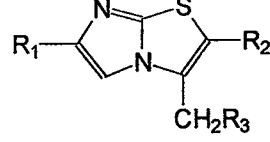


Aynı yıl Horraga ve ark. aşağıda genel formülleri verilen sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemişler ve bu maddelerin insan T tripsine

lemfositlerinin CD₂ reseptörünün modülasyonu üzerine *in vitro* immunolojik etkilerini araştırmışlar ancak levamisole göre daha az etkili olduklarını bildirmişlerdir. C₆'daki aril grubunun metoksi veya nitro süstitüe olması C₃'de etil ester olması 2, 3 arasında çift olmasının etkiyi arttırdığını, asit veya hidrazid yapılarının ve C₆'daki fenil grubunun kalkmasının etkiyi azalttığını saptamışlardır (81).



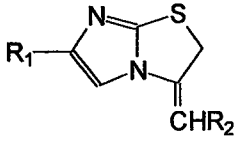
R: COOEt, CONHNH₂, COOH, CH(OH)Ar, Ar—CH₂Ar



R₁: Ar veya H

R₂: H veya COAr

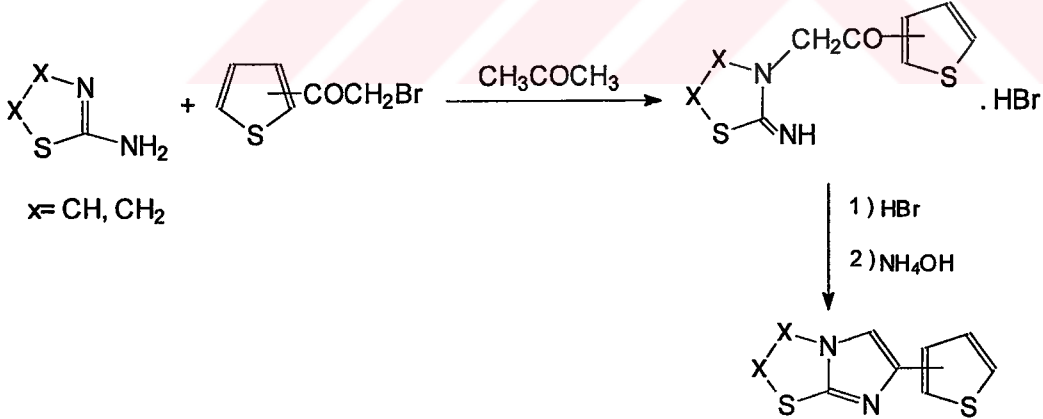
R₃: COOEt, CH₃OH)Ar, COOH, H



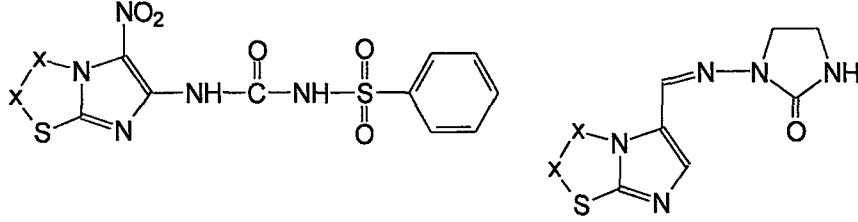
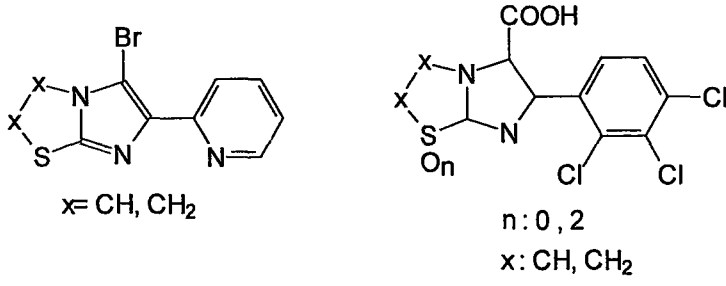
R₁: Ar, H

R₂: COOEt, COAr

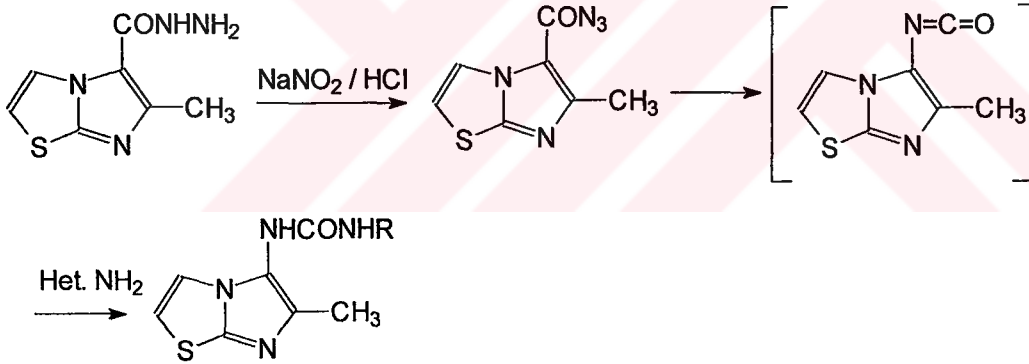
1995 Yılındaki çalışmalarında Andreani ve ark. tiyenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemişler ve mitokondrial NADH dehidrojenaz inhibitörü etkilerini araştırmışlardır (82).



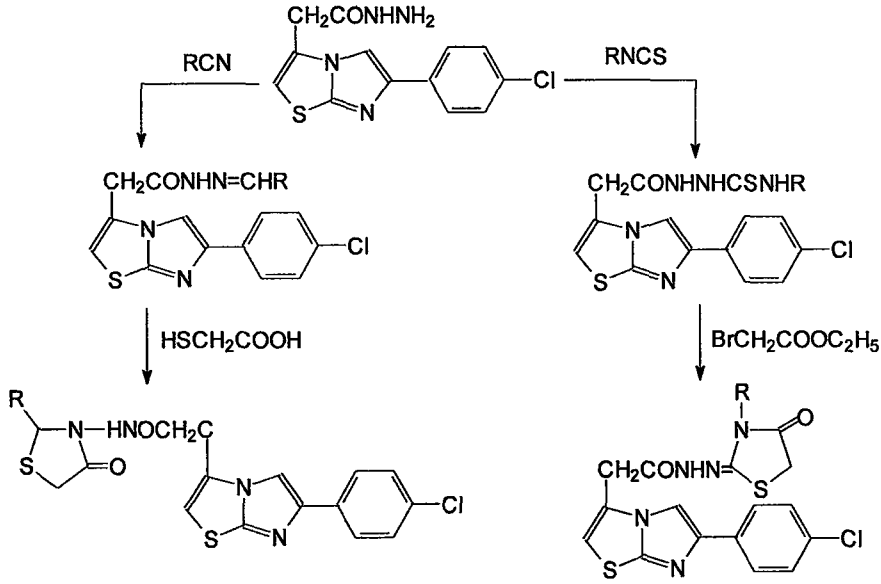
1996 Yılında halojen, sülfonilüre veya imidazolidinon grupları içeren süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller de sentezleyen Andreani ve ark. elde ettikleri maddelerin herbisid etkilerini araştırmışlar ve bir kısmının güçlü aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (83).



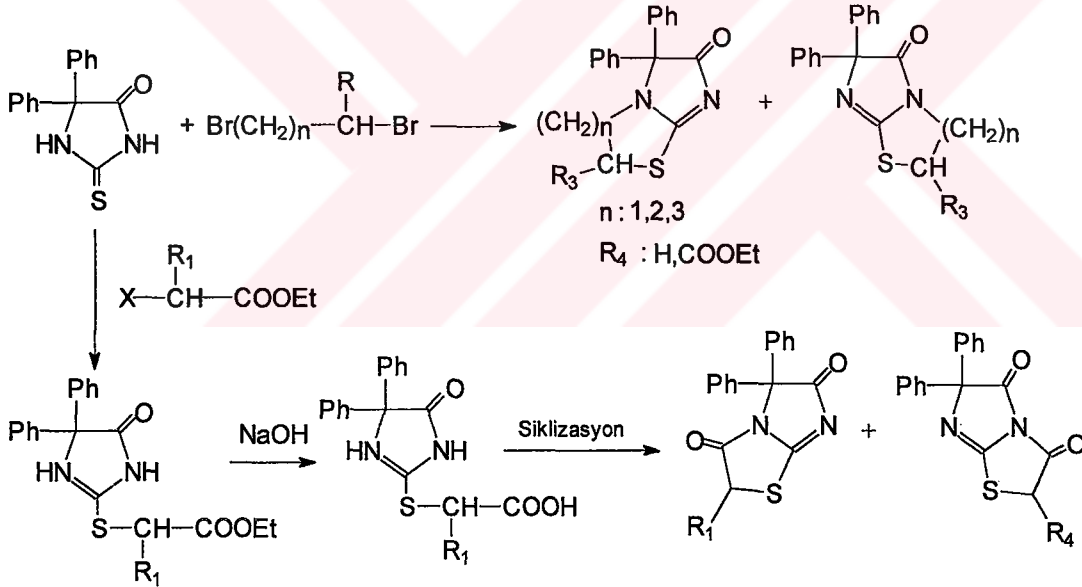
1997 Yılında Malesic ve ark. hazırladıkları 6-metil imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid'in NaNO_2/HCl ile reaksiyonundan 5-azidokarbonil türevini elde etmişler ve bu yapının değişik heterosiklik aminler ile reaksiyonundan da sübstitüe üre türevlerini kazanmışlardır (84).



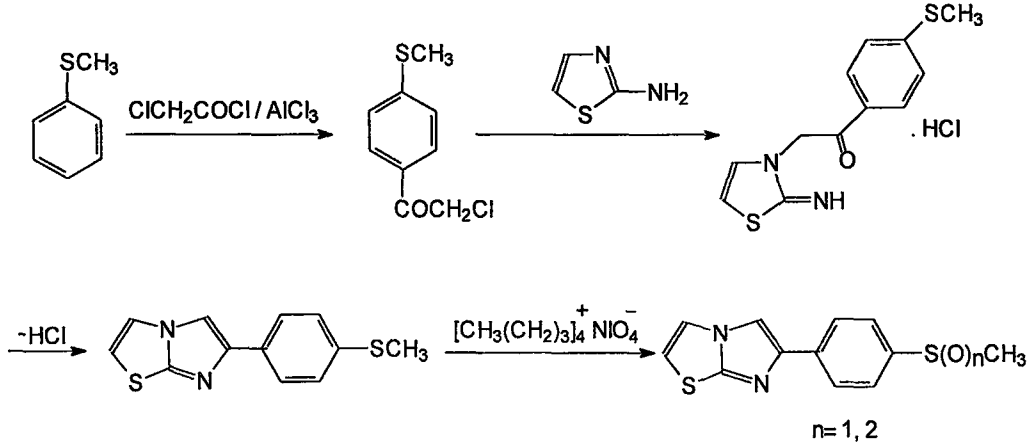
Aynı yıl Ulusoy ve ark. elde ettikleri N-ariliden-[6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazidleri ve 4-alkil/aril-1[[6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]-3-tiyosemikarbazidlerden siklizasyonla tiyazolidinon yapısında ürünler sentezlemişler ve *in vitro* antibakteriyel ve antifungal etkilerini araştırmışlardır (85).



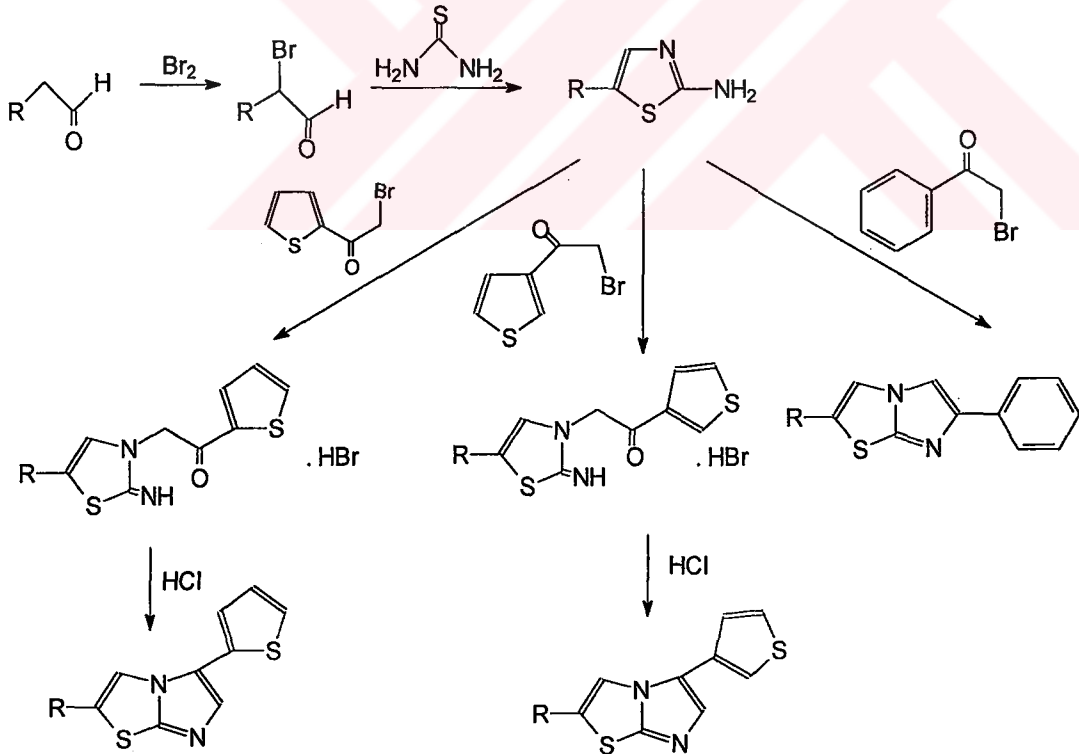
Yine 1997 yılında Kiec-Kononowicz ve ark. antioksidan etki göstereceğini düşündükleri bir seri 2-tiyohidantoin türevi hazırladıkları çalışmalarında imidazotiyazolon türevlerini aşağıdaki yöntemlere göre sentezlemişlerdir (86).



1998 Yılında imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemi üzerinde çalışmalarını sürdüren Andreani ve ark. sulmazol yapısına benzer bileşikler elde etmek amacıyla aşağıda ayrıntıları şemada görülen maddeleri sentezlemişler ve kardiotonik etkilerini araştırmışlardır (87).



1999 Yılında Andreani ve ark. 6-tienil ve 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini mitokondrial NADH dehidrojenaz inhibitörü etkisi gösterbilecekleri düşünülerek sentezlemişlerdir. Bu amaçla 5-alkil-2-aminotiyazollerini uygun aldehyitleri bromlayıp tiyöüre ile muamele ederek hazırlamışlar ve bu bileşikler 6-tienil türevlerini elde etmek için 2-/3-bromoasetiltiyofenler ile reaksiyona sokarak önce tuzları kazanmışlar, sonra HCl ile halka kapanışını sağlamışlardır; 6-fenil türevleri için de 2-bromoasetofenon ile reaksiyonu yürütmüşlerdir (88).



3. HİDRAZİD-HİDRAZONLAR (KETON HİDRAZONLAR)

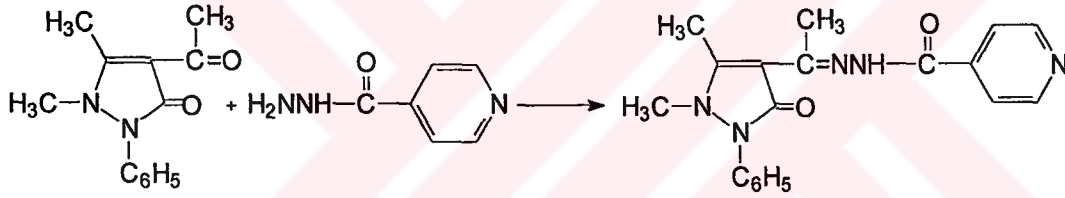
Literatürde aldehidlerden türetilen çok sayıda hidrazid hidrazon yer almasına rağmen ketonlarla yapılan çalışmalar sınırlıdır.

1953 Yılında Yale ve ark. hazırladıkları çok sayıdaki aromatik ve heterosiklik karboksilik asit hidrazidini aldehit ve ketonlarla reaksiyona sokarak antitüberküloz etkili olacağını düşündükleri bir seri hidrazid-hidrazon elde etmişlerdir (89).

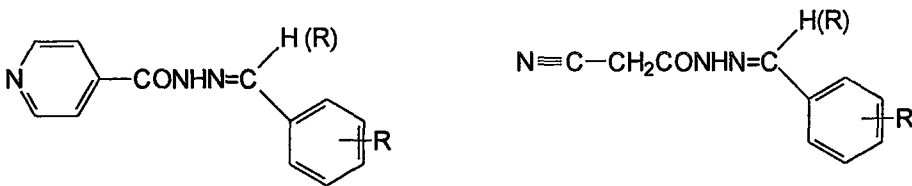
Aynı yıl McMillan ve ark. isonikotinic asit hidrazidinin aldehid ve ketonlarla kondensasyonundan kazandıkları hidrazid-hidrazonların antitüberküloz etkilerini araştırmışlardır (90).

1954 Yılında Sah ve Peoples yine isonikotinic asit hidrazidinden hazırladıkları hidrazid hidrazonların antitüberküloz etkilerini araştırmışlar ve çok sayıda bileşiğin *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv suşuna isoniazid kadar etkili olduklarını bildirmişlerdir (91).

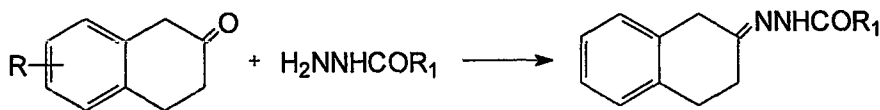
1957 Yılında Amal ve Ergenç metil antipiril keton isonikotinil hidrazonu metil antipiril keton ve izoniayazidin reaksiyonundan kazanmışlardır (92).



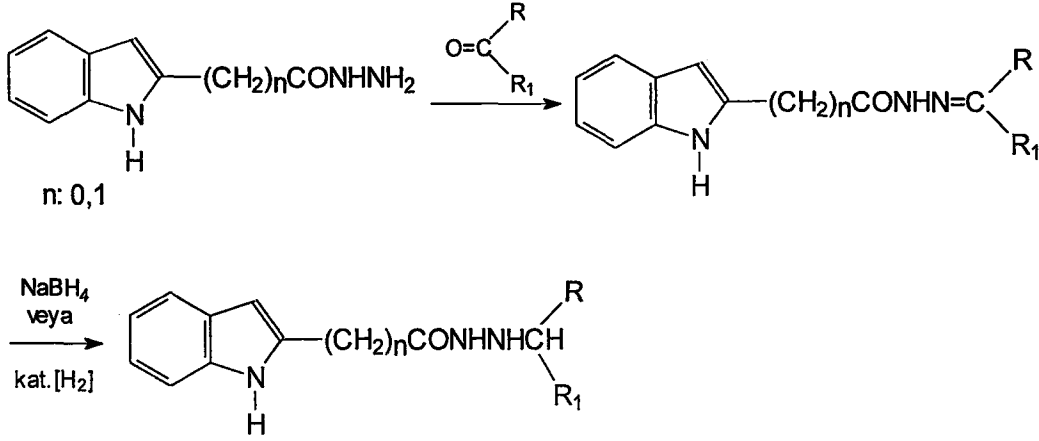
Chakraverty ve ark. 1964 yılında yaptıkları çalışmada isonikotinic asit ve siyanoasetik asit hidrazidlerini çeşitli aldehid ve ketonlarla reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazid-hidrazonların bazılarının antitüberküloz etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (93).



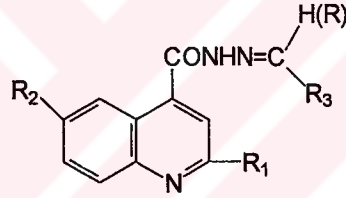
1965 Yılında Evans ve Grey çeşitli aromatik ve heterosiklik karboksilik asit hidrazidleri ile süstitüe 2-tetralonları etkileştirerek yeni bileşikler kazanmışlardır (94).



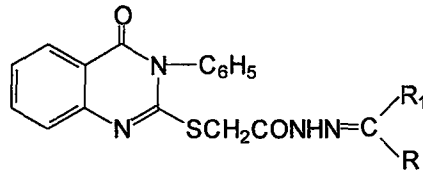
1966 Yılında Alemany ve ark. indol-2-karboksilik asid hidrazidi, indol-3-karboksilik asid hidrazidi ve indol-3-asetik asid hidrazidini aldehid ve ketonlarla reaksiyona sokarak kazandıkları hidrazonları redükleyerek hidrazin türevlerini elde etmişler ve monoaminoksidaz inhibitör (MAOI) etkilerini araştırmışlardır (95).



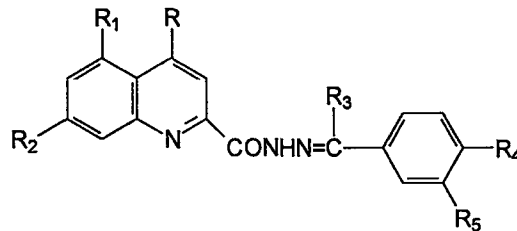
1973 Yılında Roushdi ve ark. 2,6-disübstitüe kinolin-4-karbohidrazidleri aromatik aldehid ve ketonlarla reaksiyona sokarak yeni hidrazid-hidrazonları elde etmişlerdir (96).



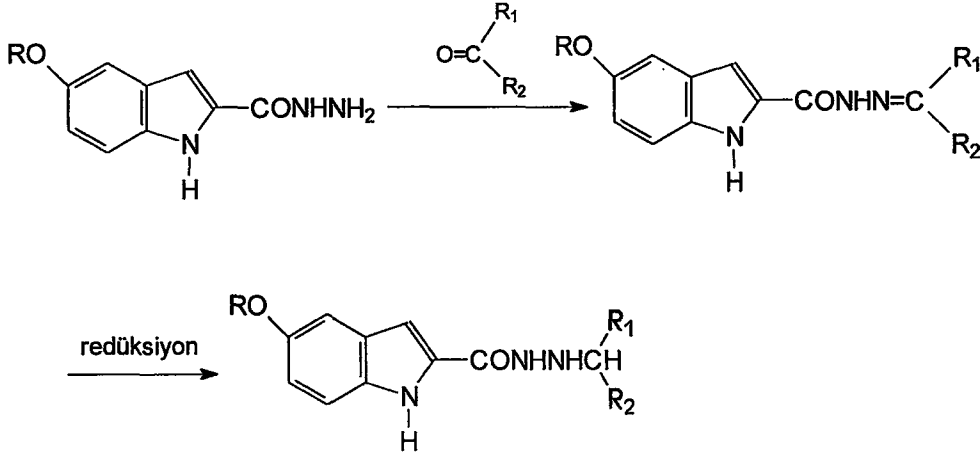
1974 Yılında Husain ve Agarwal antihelmintik etki gösterebilecek bileşiklerin sentezini amaçladıkları çalışmalarında 3-aril-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptosetik asid hidrazidlerini değişik aldehid ve ketonlarla kondanse ederek bir seri hidrazid-hidrazon kazanmışlardır (97).



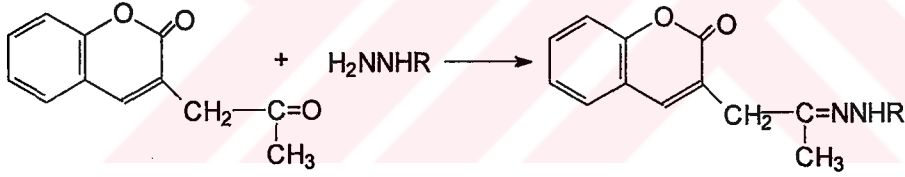
1975 Yılında Koruncev ve ark. sübstitüe kinolin karboksilik asid hidrazidlerini değişik aldehid ve ketonlar ile reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazid-hidrazonların bakteriostatik, tüberkülostatik ve antiviral etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (98).



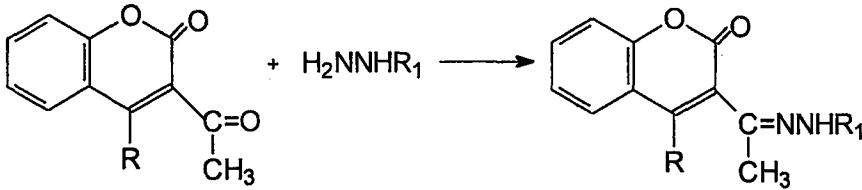
Aynı yıl Fernandez ve Monge 5-alkoksiindol-2-karbohidrazidler ile aldehid ve ketonların reaksiyonlarından elde ettikleri hidrazid-hidrazonları redükleyerek hidrazin türevlerini kazanmışlar ve tüm bileşiklerin *in vitro* MAOI etki ve *in vivo* antidepresan, analjezik ve antiinflamatuvar etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (99).



1978 Yılında Gürsoy keton bileşiği olarak 3-asetonilkumarini kullanmış ve bu maddenin tiyosemikarbazid, benzoilhidrazin, p-aminobenzoilhidrazin, isoniazid ve p-toluensülfonilhidrazin ile reaksiyonlarından tiyosemikarbazon ve hidrazon türevlerini elde etmiştir (100).

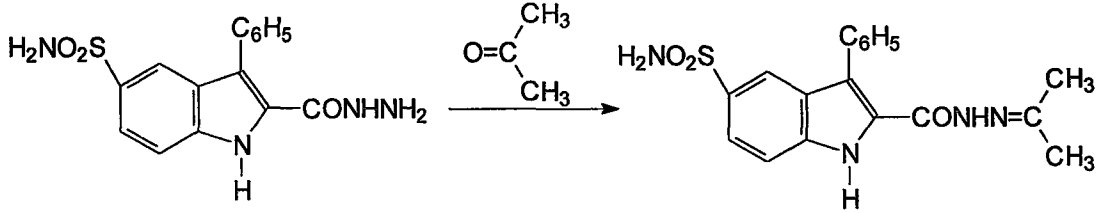


Aynı yıl Gürsoy 3-asetilkumarin ve 3-asetil-4-hidroksikumarinin tiyosemikarbazid, p-aminobenzoilhidrazin ve isoniazid ile reaksiyonlarından yeni tiyosemikarbazon ve hidrazonlar kazanmıştır (101).

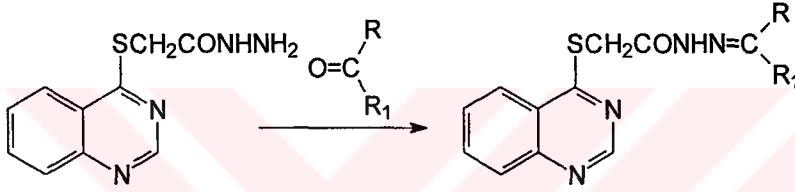


1980 Yılında Monge ve ark. indol-2-karbohidrazid ve indol-3-karbohidrazid türevlerinin aldehid ve ketonlarla kondensasyonundan kazandıkları hidrazonları bir açıl halojenür ile bazik ortamda siklize ederek piridazino[4,5-*b*]indol halka sistemini taşıyan bileşikler elde etmişlerdir (102).

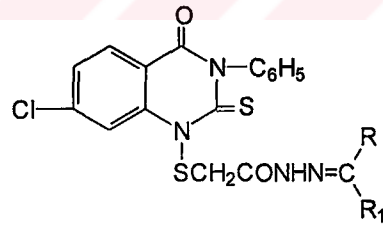
1990 Yılında indol türevleri üzerinde çalışan Ergenç ve ark. çeşitli indol türevleri yanında elde ettikleri 3-fenil-5-sülfonamidoindol-2-karbohidrazidini asetonla kondanse ederek hidrazon türevini de kazanmışlar, antifungal etkilerini araştırdıkları sentezledikleri bileşiklerden sadece etil 3-fenil-5-sülfonamidoindol-2-karboksilat'ın kayda değer aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (106).



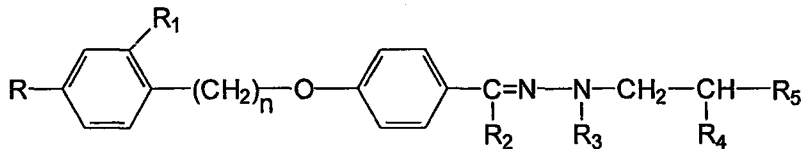
1991 Yılında Parakash ve ark. kinazolin 4-tiyoglikolik asid hidrazidleri ile çeşitli aldehid ve ketonların reaksiyonlarından karşı gelen hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir (107).

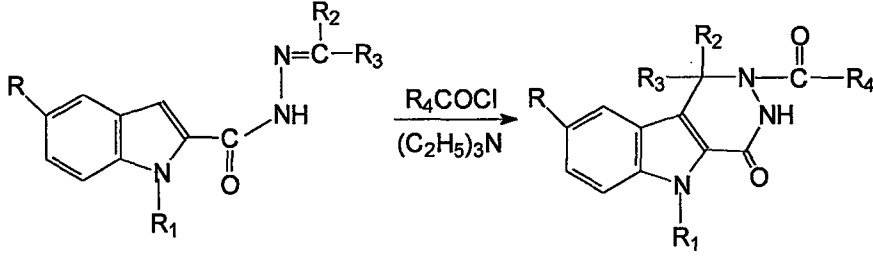


1993 Yılında Al-Ashmawi ve ark. sentezledikleri 7-kloro-3-fenil-4-(3H,4H)-kinazolinon-2-tiyon'u etil kloroasetat ile reaksiyona sokarak esterler oluşturmuşlar, bu yapıların hidrazin hidrat ile reaksiyonundan kazandıkları hidrazidleri çeşitli aldehid ve ketonlarla kondanse ederek karşı gelen hidrazonları elde etmişlerdir (108).

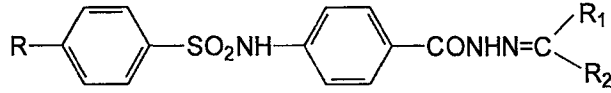


Bernard ve ark. 1995 yılında yaptıkları çalışmalarında değişik aromatik aldehidler ve 4-benziloksiasetofenon'un açıl hidrazonlarını, benzaldehid ve 4-benziloksibenzaldehidin semikarbazonlarını hazırlamışlar ve bu bileşiklerin MAO B'ye inhibitör etkilerini incelemişlerdir. 4-(Benziloksi)fenil artığı taşıyan bileşiklerin bu grubun lipofilik katkısı nedeniyle en yüksek aktiviteyi gösterdiğini bildirmişlerdir (109).

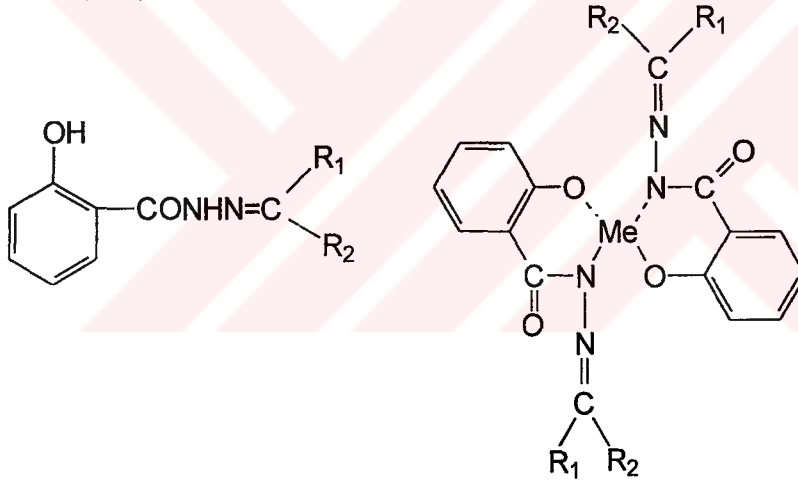




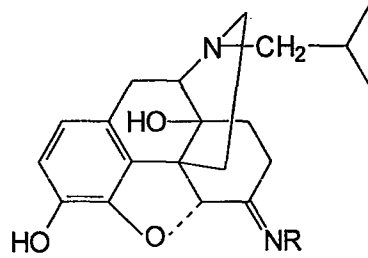
1983 Yılında Husain ve ark. çeşitli aldehid ve ketonların N-[4-(hidrazinokarbonil)fenil]-4-süstitüe benzensülfonamidlerle reaksiyonundan oluşturdukları hidrazonların hipoglisemik etkilerini araştırmışlardır (103).



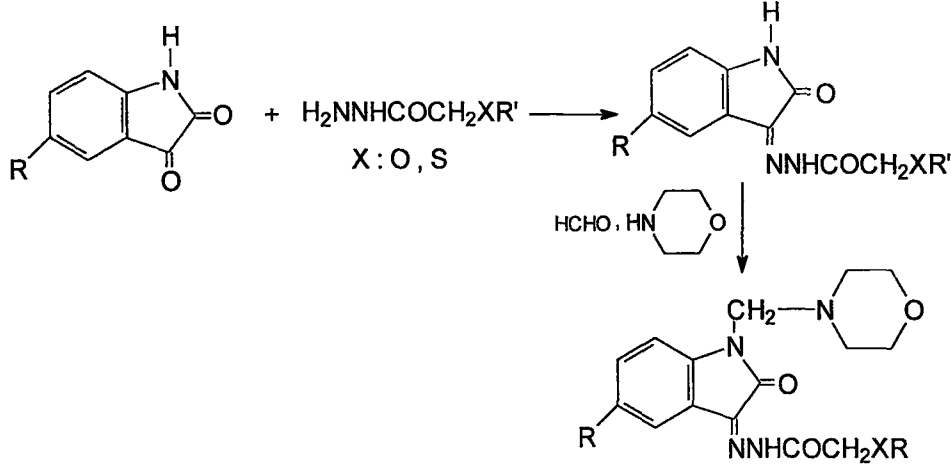
1987 Yılında Johari ve ark. aseton ve etil metil keton salisilol hidrazonlarını ve bunların Cu(II), Ni(II), Co(II) ve Zn(II) komplekslerini elde etmişler; hidrazonların ve metal klatlarının *Aspergillus niger* ve *Aspergillus flavus*'a karşı antifungal etkilerini araştırmışlardır (104).



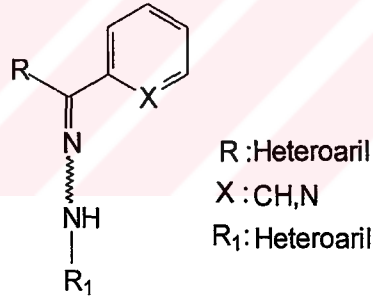
1988 Yılında Luke ve ark. hidrazin türevlerinin naltrekson ile kondensasyonundan kazandıkları hidrazon ve açilhidrazon yapısındaki bileşiklerin irreversibl opiat agonist ve antagonist etkilerini incelemişlerdir (105).



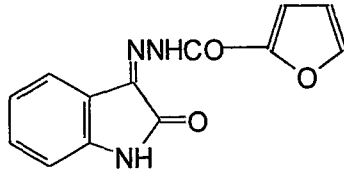
1996 Yılında Karalı ve ark. isatin ve ariloksi/ariltiyoksiasetilhidrazinlerin kondensasyonu ile 3-ariloksi/ariltiyoksiasetilhidrazono-2-indolinonları kazanmışlar, bu bileşiklerin morfolin ve formaldehit ile reaksiyonundan bir seri N-Mannich bazı hazırlamışlar ve antikonvulsan etkilerini incelemişlerdir (110).



1997 Yılında Easman ve ark. aril N-heteroaril veya bis-N-heteroaril metanonların heteroarilhidrazinler ile kondensasyonundan kazandıkları bir seri hidrazonun NMR yardımı ile stereokimyasını açıklamış ve bazı insan tümör hücrelerinde antiproliferatif (yayılmayı önleyici) etkisini araştırmışlardır (111).

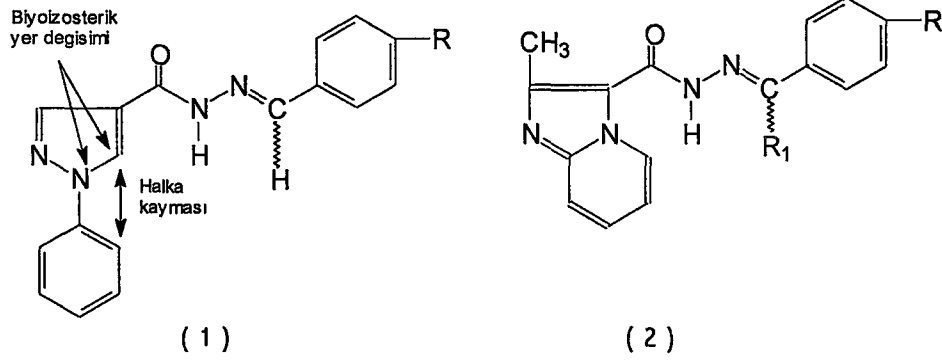


Aynı yıl Karalı ve ark. sübstitüe indolin-2,3-dionlar ile yaptıkları çalışmanın bir bölümünde 2-furoik asid hidrazidi ile sübstitüe indolin-2,3-dion'un reaksiyonundan umut verici antikonvulsan etki gösterdiğini bildirdikleri hidrazon türevlerini elde etmişlerdir (112).



1998 Yılında Riberio ve ark. daha önce sentezleyip güçlü analjezik aktivite gösterdiğini saptadıkları 4-açıl-(N-fenilpirazolil)arilhidrazon (1) bileşiğine açıl arilhidrazon artığının farmakofor katkısını teşhis etmek amacıyla biyoisostere stratejilerini dikkate

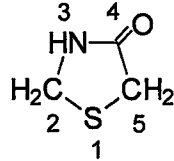
olarak planladıkları 3-açil-(2-metilimidazo[1,2-a]piridinil)-arilhidrazon türevlerini (2) sentezlemişler, etki araştırması sonrasında aktivitenin N-heterosiklik açıl-halka yapısından çok farmakofor açılarilhidrazon kısmındaki p-süstitüentin yapısına bağlı olduğunu saptamışlardır (113).



4. 4-TİYAZOLİDİNONLAR VE 1-TİYA-4-AZASPIRO[4.4]NONAN/[4.5]DEKAN-3-ONLAR

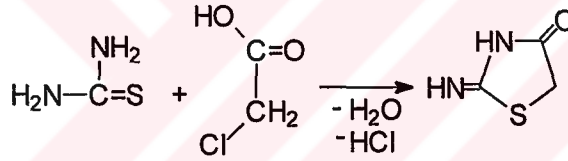
4-Tiyazolidinonlar

Aşağıda genel formülü verilen 4-tiyazolidinon yapısının elde edilişi konusunda pek çok çalışma kayıtlıdır. Halkanın 2-,3- ve 5- konumlarında çeşitli süstitüentler içeren türevlerinin elde edilişleri için farklı yöntemler verilmektedir.

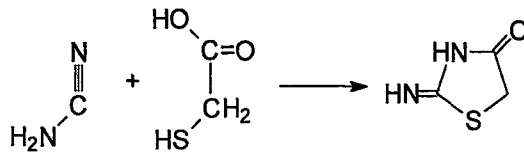


Kaynakların sıralanmasında 4-tiyazolidinon yapısının kazanılması için kullanılan değişik yöntemlerden birkaç örnek verildikten sonra tez çalışmasının temelini oluşturan yöntemle ait literatürün ayrıntılı olarak incelenmesi hedeflenmiştir.

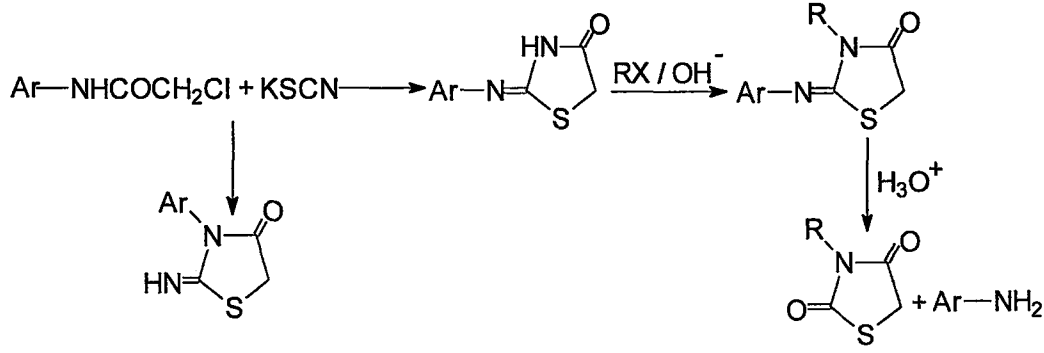
Literatürde 4-tiyazolidinon yapısındaki ilk bileşik 1873 yılında tiyoüre ve kloroasetik asidin reaksiyonundan kazanılan 2-imino-4-tiyazolidinondur. Bu bileşik pseudotiyohidantoin olarak adlandırılmıştır (114)



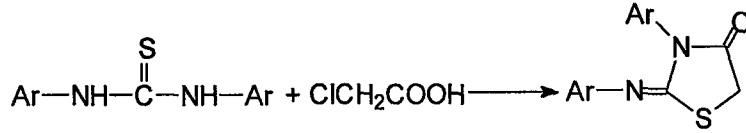
Aynı bileşik 1881'de Liebermann tarafından siyanamid ve merkaptoasetik asid kullanılarak sentez edilmiştir (115).



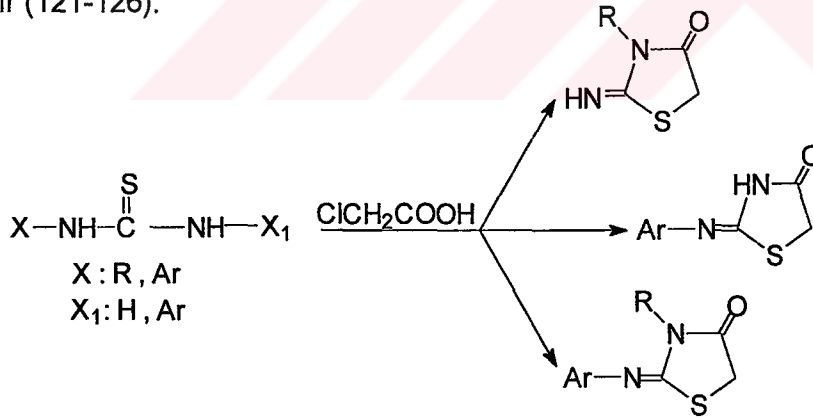
1916'da Beckurts ve Frerich N-arilchloroasetamidleri potasyum tiyosiyanatla etkileştirerek hazırladıkları N-tiyosiyanatoasetamidleri sulu ve asetik asidli ortamda ısıtarak 2-imino-3-aril-4-tiyazolidinon türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (116).Ancak 1935 yılında Davis ve Dains aynı yöntemi izleyerek elde ettikleri tiyazolidinonları alkilemiş ve daha sonra hidrolize uğrattıklarında arilaminleri kazanmışlardır. Bu şekilde reaksiyonun 2-ariliminotiyazolidinon verecek şekilde ilerlediğini kanıtlamışlardır (117).



Daha sonraki yıllarda çeşitli araştırmacılar N,N'-diariltiyoürelerin kloroasetik asid ile reaksiyonundan 2-arilimino-3-aril-4-tiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmışlardır (118-120).



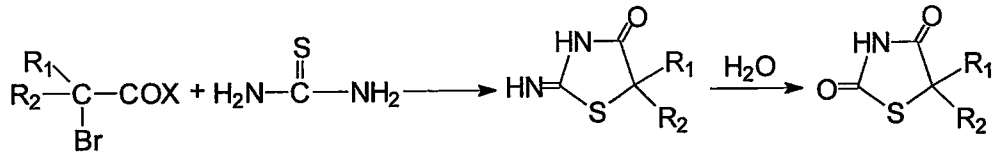
N-Alkil/ariltiyoüreler ve N-alkil-N'-ariltiyoüreler kloroasetik asid ile 4-tiyazolidinon halkasını oluştururken sübstitüentlerin halka üzerindeki konumlarını tiyoüre üzerindeki sübstitüentlerin belirlediği saptanmıştır. Sentezlerde N-alkiltiyoüreler kullanıldığında sübstitüent 3-konumunda yer alırken ; N-ariltiyoüreler kullanıldığında aril grupları 2-arilimino olarak yer almıştır. Tiyoürelerin simetrik olmama durumunda ise aril grubu yine 2-arilimino olarak sübstitüe olurken alkil grupları halkanın 3-konumunda yer almıştır (121-126).



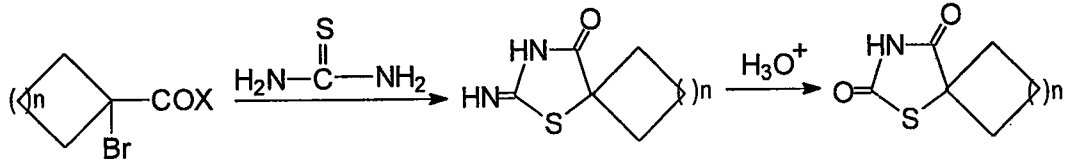
Halka kapanması için kloroasetik asid yerine α -halojenoasid esterleri ve asid anhidritleri; tiyoüre veya sübstitüe tiyoüre türevi olarak da sübstitüe tiyosemikarbazid ve sübstitüe tiyosemikarbazonların kullanıldığı kaynaklar da çok sayıdadır.

1938 Yılında Doran ve Shonle 2-alkil/aril-2-bromoalkanoik asidlerin veya asid klorürlerin tiyoüre reaksiyonlarından 5-alkil/aril-2-imino-4-tiyazolidinonları kazanmışlar; bu bileşiklerinin hidrolizi sonrasında da 5-alkil/aril-2,4-dioksotiyazolidinleri elde etmişlerdir. Sübstitüe barbitürik aside yapısal benzerlikleri nedeniyle bileşiklerin

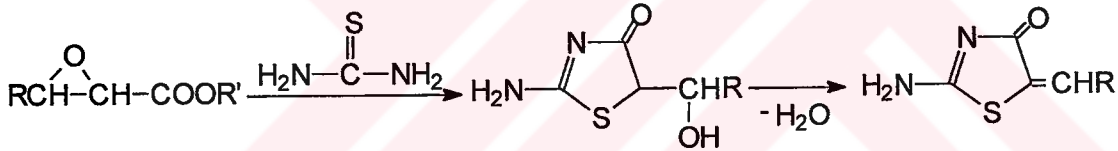
hipnotik-sedatif aktivitelerini araştırmışlar, ancak kayda değer bir etki olmadığını bildirmişlerdir (127).



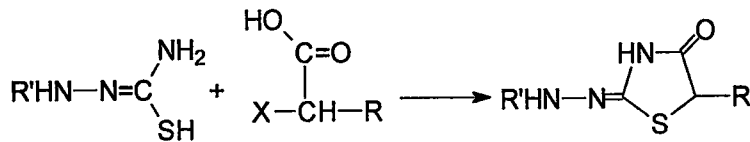
1946 Yılında Jones ve ark. hipnotik-sedatif etkili olabileceğini düşündükleri bir seri 2,4-dioksotiyazolidinon türevini tiyoüre ile 1-bromo-1-karboksisikloalkanların ya da esterlerinin reaksiyonundan elde ettikleri 5-spirosikloalkil-2-imino-4-tiyazolidinonları hidroliz ederek kazanmışlar, ancak bileşiklerin yeterli aktiviteye sahip olmadığını bildirmişlerdir (128).



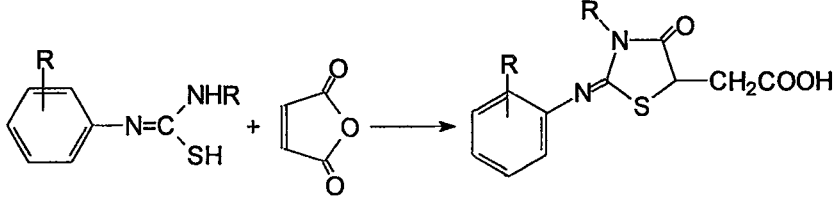
1959 Yılında Durden ve ark. 2,3-epoksialkanoik asid esterlerinin tiyoüre ile reaksiyonlarından 2-amino-5-(1-hidroksialkil)-2-tiyazolin-4-on olarak bildirdikleri bileşikleri hazırlamışlar ve bu bileşikleri asetik asid ile dehidrate ederek 5-alkiliden türevlerini kazanmışlardır (129).



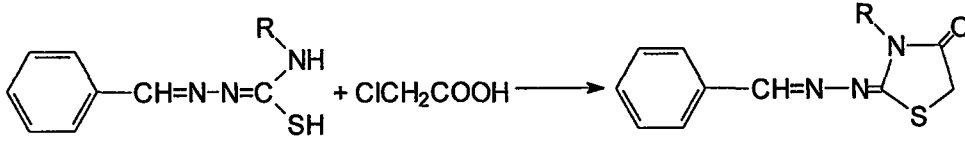
1963 Yılında Bulka ve ark. tiyoüre türevi olarak aril/alkiltiyosemikarbazidler kullanmışlar, bu maddelerin α -halojenokarboksilik asidler ile reaksiyonundan tiyazolidin-2,4-dion-2-hidrazon yapısındaki bileşikleri elde etmişlerdir (130).



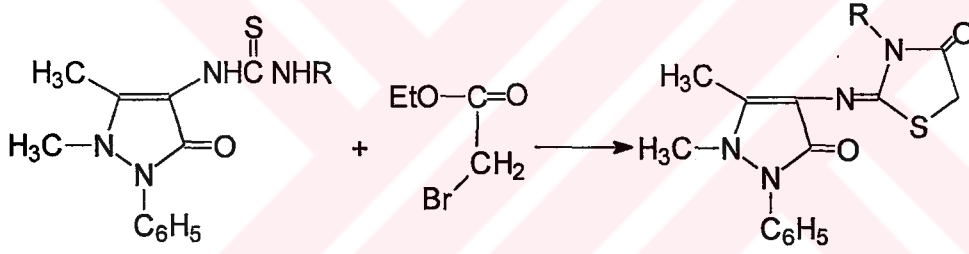
1973 Yılında Nagar ve ark. siklopentil ya da sikloheksilaminlerin sübstitüe fenilisotiyosiyonatlarla reaksiyonundan elde ettikleri 1,3-disübstitüe tiyoüreleri maleik asid anhidriti ile ısıtarak 5-karboksimetil-4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar; antikonvülsan etkilerini incelemişler ve sikloheksil türevlerin siklopentil türevlere göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (131).



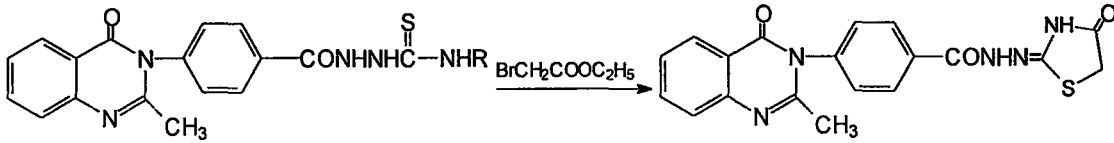
1974 Yılında Singh ve ark. antikonvülsan etkide 4-tiyazolidinonlar elde etmek amacıyla tiyoüre türevi olarak 4-alkil/ariltiyosemikarbazonları kloroasetik asid ile reaksiyona sokmuşlar ve etki araştırması sonrasında deney hayvanlarında oluşturulan pentetrazol krizlerinde %20-80 koruma sağladıklarını bildirmişlerdir (132).



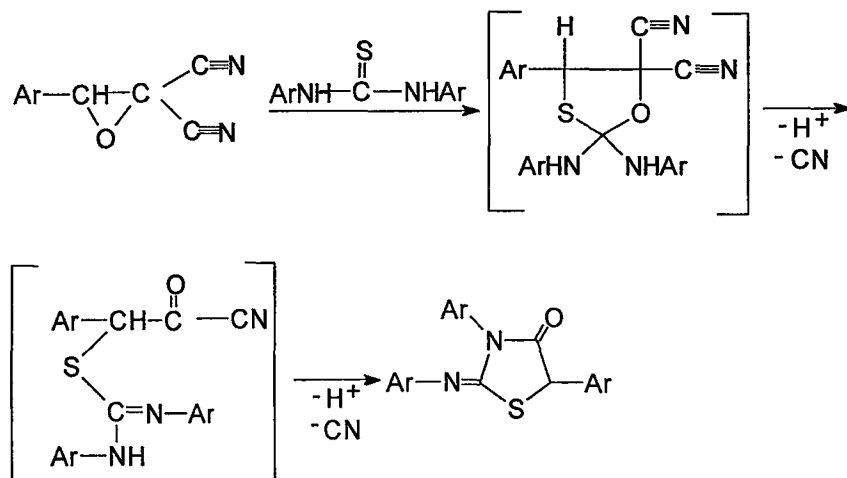
1981 Yılında Soliman asid komponenti olarak etil bromoasetatı kullanmış ve bu maddenin N-antipiril-N'-alkiltiyöürelere ile reaksiyonlarından pirazol artığı taşıyan 4-tiyazolidinonları kazanmış ve hipoglisemik aktivitelerini incelemiştir (133).



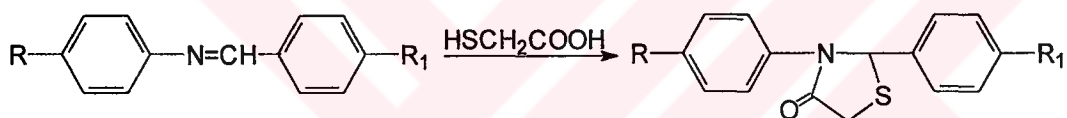
1984 Yılında Büyüktimkin ve ark. tiyoüre türevi olarak kinazolon artığı taşıyan açiltiyosemikarbazidler; asit türevi olarak da etil bromoasetat kullanmışlar ve kinazolon artığı taşıyan 4-tiyazolidinonlar kazanmışlardır (134).



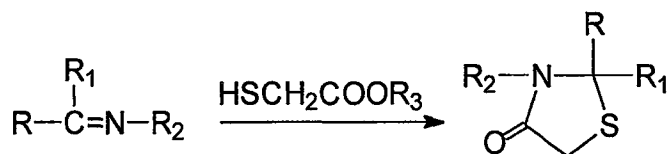
1990 Yılında Le Maréchal ve ark. 4-tiyazolidinon sisteminin elde edilmesinde farklı bir yöntem izlemişler, geminal disiyanoepoksitlerle N-sübstiüe aril veya N,N'-disübstiüeariltiyöürelere siyanoformil ara ürünü üzerinden yürüdüğünü düşündükleri reaksiyonları ile 4-tiyazolidinonları elde etmişlerdir (135).



Tez kapsamındaki 4-tiyazolidinon türevlerinin hazırlanması ile ilgili ilk kaynak 1947 yılında Erlenmeyer ve Oberlin'in çalışmasıdır. Bu çalışmada araştırmacılar tüberkülostatik bileşikler elde etmek amacıyla, aromatik aminlerin aromatik aldehydlerle kondensasyonundan oluşturdukları Schiff bazlarına merkaptoasetik asid katımı ile 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmışlardır (136).



Aynı yıl Surrey aynı yöntemle aromatik halkada farklı süstitüentler içeren 2,3-diaril-4-tiyazolidinon türevlerini, 1948 yılında ise 3-alkil-2-aril-4-tiyazolidinon türevlerini hazırlamışlardır. Aynı yıl Troutman ve Long merkaptoasetik asid esterlerini kullandıkları çalışmalarında ön denemelerde antikonvülsan etki gösteren 2-aril/heteroaril-3-alkil-4-tiyazolidinon türevlerini, takip eden yıllarda Surrey lokal anastezik etki gösteren 2-aril-3-alkilaminoalkil-4-tiyazolidinon türevlerini yine Surrey 2,2-dialkil/-aril-3-üreido-4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir (137-141)

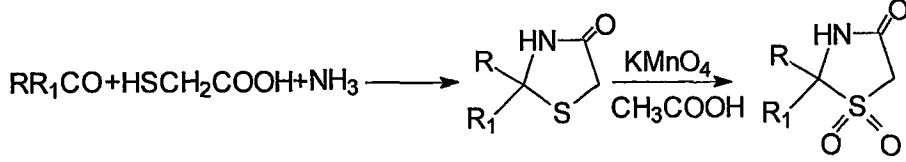


R, R₁ = H, Alkil, Aril, Heteroaril

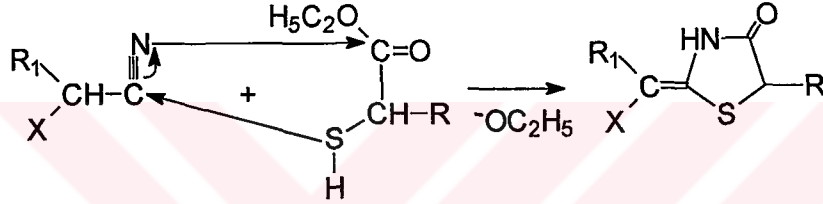
R₂ = Alkil, (CH₂)_nNHR₃, NHCONH₂

R₃ = H, CH₃, C₂H₅

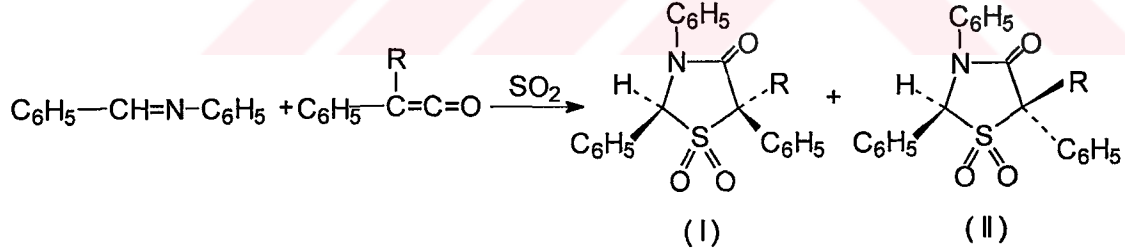
1954 Yılında yine Surrey halkanın 3-konumunda sübstitüent içermeyen 4-tiyazolidinonları elde ettiği çalışmasında, amin bileşiği olarak amonyak veya amonyum asetat ya da amonyum karbonat kullanmış ve 2-halojenofenil-4-tiyazolidinon türevlerini kazanmış, bu bileşiklerin oksidasyonu ile oluşturduğu 1,1-dioksit türevlerinde önemli amebisid etki saptadığını bildirmiştir (142).



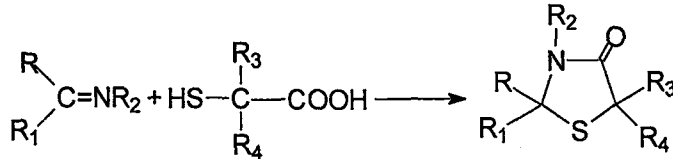
1963 Yılında Satzinger sübstitüe merkptoasetik asid etil esterinin aktive edilmiş nitril grubu taşıyan bileşiklerle reaksiyonundan yine 3-nonsübstitüe-4-tiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmiştir (143).



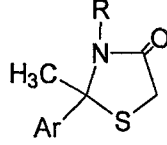
1972 Yılında Decazes ve ark. sübstitüe ketenlerle benzanilin ve kükürt dioksit'in reaksiyonundan 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar, diasterioizomer karışımı bekledikleri bu reaksiyondan tek ürün (II yapısı) elde ettiklerini bildirmişlerdir (144).



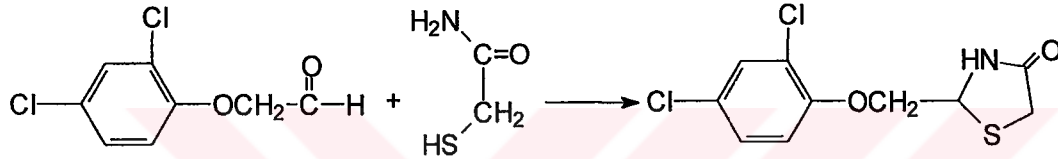
1974 Yılında Raasch polifluoroalkiliden iminleri α-merkptoalkanoik asidlerle reaksiyon sokarak 2,2-dipolifluoroalkil sübstitüe, 3- ve 5- konumları nonsübsitüe ya da sübstitüe 4-tiyazolidinon türevlerini oluşturmuştur (145).



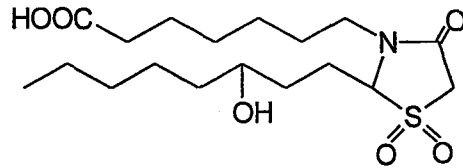
1975 Yılında Astik ve ark. sübstitüe asetofenonlar ve sübstitüe sübstitüe anilinlerden oluşturdıkları Schiff bazlarını merkaptasetik asid ile reaksiyona sokarak ; 1976 yılında yine Astik ve ark. 2-hidroksi-5-metilasetofenon, çeşitli aminler ve merkaptasetik asidi benzenli ortamda ısıtarak 2,3-disübstitüe 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir (146,147).



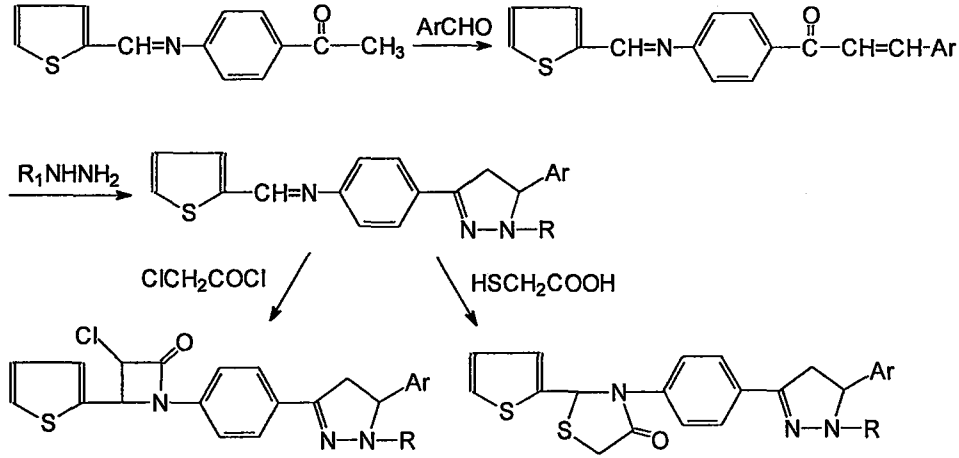
1977 Yılında Pilgram ve Pollard α -merkaptasetamidin 2,4-diklorofenoksiasetaldehid ile p-toluensulfonik asid ya da bortrifluorür katalizörlüğündeki reaksiyonundan 2-sübstitüe-3-nonsübstitüe-4-tiyazolidinon yapısını kazanmışlardır (148).



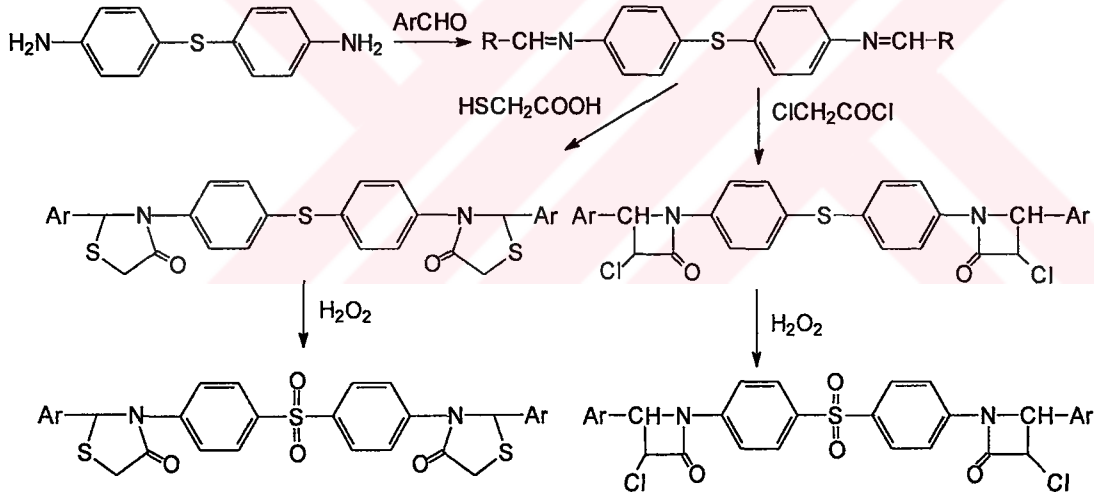
Aynı yıl Smith ve ark. prostaglandin isosterlerinin sentezini amaçladıkları çalışmalarında 4-tiyazolidinon sistemi taşıyan 8-aza-11-tiya-9-oksoprostanoik asit türevlerini hazırlamışlar, bu bileşiklerin hidrojen peroksit ile oksidasyonundan kazandıkları bileşiklerden aşağıda formülü verilenin PGE₁'den daha az aktif olduğunu ancak tetrahidroprostaglandin A₁ ve Id ile kıyaslanabilir, la'dan ise daha fazla aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (149).



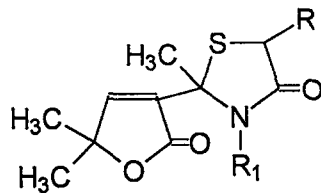
1980 Yılında Youssef tiyofen-2-karboksaldehid ve 4-aminoasetofenon'un reaksiyonundan elde ettiği p-(2'-tiyenilidenamino)asetofenonu aromatik aldehydlerle kondanse ederek p-(2'-tiyenilidenamino)-p-sübstitüe arilidenasetofenonları elde etmiş sonraki aşamada hidrazin ile reaksiyona sokarak karşı gelen pirazolin türevlerini hazırlamıştır. Bu bileşiklerin kloroasetil klorür ya da merkaptasetik asid ile siklokondensasyonundan sırası ile azetidion ve tiyazolidinon türevi bileşikler elde etmiştir (150).



1981 Yılında Osman ve ark. 4,4'-diaminodifenilsülfürlerin aromatik aldehydler ile kondensasyonundan oluşturdıkları Schiff bazlarını merkaptoasetik asid ve kloroasetil klorür ile reaksiyona sokarak sırasıyla bistiyazolidinon ve bisazetidinon türevlerini elde etmişler, sonraki aşamada tiyoeter fonksiyonunu hidrojen peroksitle oksitleyerek karşı gelen sülfonları da hazırlamışlar ve bileşiklerin çoğunun 10^{-4} molar konsantrasyonda değişen düzeylerde antimikrobiyal etki gösterdiğini saptamışlardır (151).

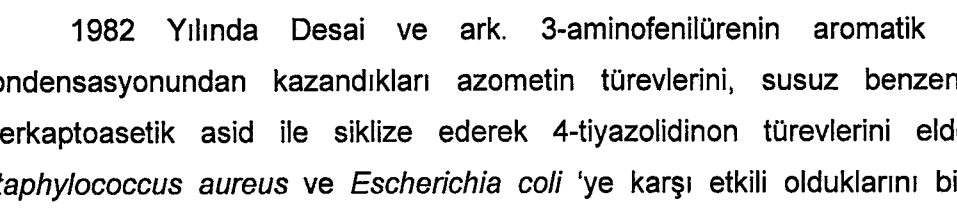
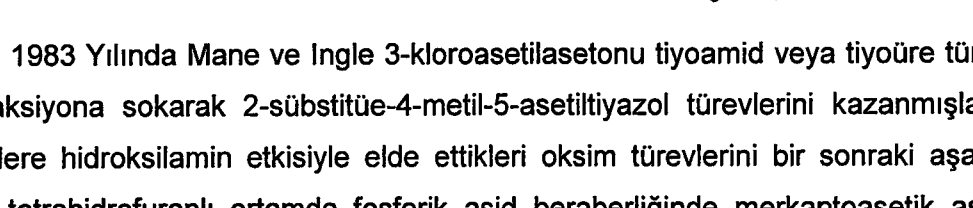
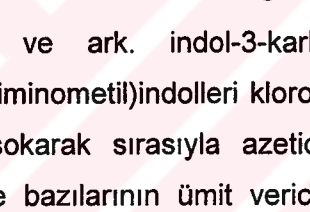


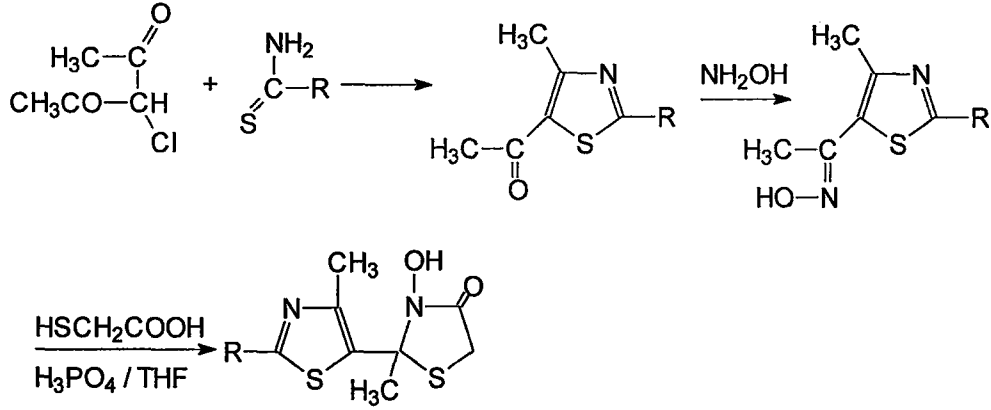
Aynı yıl Dzhandzhapanyan ve ark. 2-okso-3-asetil-4,5,5-trimetilfuranı merkaptoasetik veya merkaptosüksinik asidle amonyum karbonat beraberliğinde reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmışlar, sonraki aşamada bu bileşiklerin benzoil klorür ile reaksiyonundan N-benzoil türevlerini elde etmişlerdir (152).



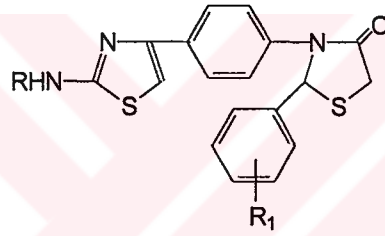
R : H , -CH₂COOH

R₁ : H , C₆H₅CO—

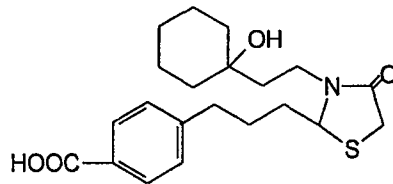
$$\text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CN})\text{NHA}r \xrightarrow{\text{KOH}} \text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{Ar} \xrightarrow{\text{HSCH}_2\text{COOH}} \text{Product}$$
O=C1SC(R)N1c2ccc(NC=O)cc2



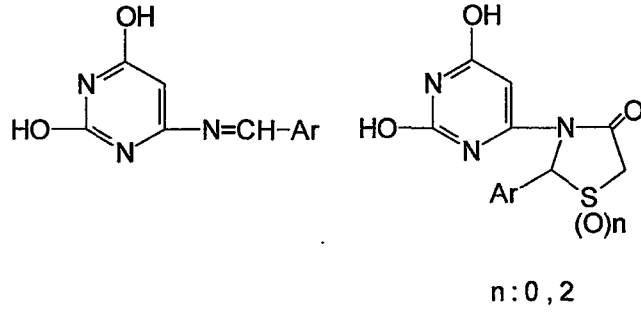
Aynı yıl aynı araştırmacılar diğer bir çalışmalarında 2-(süstitüe amino)-4-(4-aminofenil)tiyazol'ün aromatik aldehydlerle oluşturduğu Schiff bazlarını merkaptasetik asid ile siklize ederek 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar, prototip seçilen bir grup bileşiğin antifungal etkisini araştırmışlardır (157).



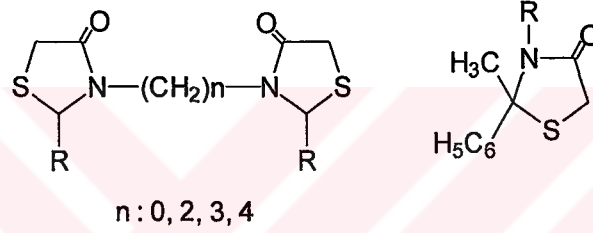
Yine 1983 yılında prostaglandin isosterleri konusunda çalışan Bicking ve ark. böbrekte vazodilatasyon yapan prostaglandin analogları hazırlamışlar ve 4-[3-[3-[2-(1-hidroksisikloheksil)etil]-4-okso-2-tiyazolidinil]propil]benzoik asid'in en etkili bileşik olduğunu kaydetmişlerdir (158).



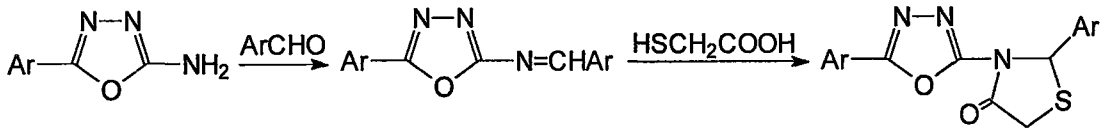
Aynı yıl Shingare 4-aminourasil ve aromatik aldehydlerin kondensasyonundan elde ettiği pirimidin Schiff bazlarını merkaptasetik asit ile susuz çinko klorür beraberliğinde reaksiyona sokarak 2-aril/heteroaril-3-(2,4-dihidroksipirimidin-6-il)-4-tiyazolidinonları kazanmış, daha sonra bu bileşikleri asetik asidli ortamda hidrojen peroksitle oksitleyerek 1,1-dioksit türevlerini oluşturmuştur. Çalışmanın sonraki aşamasında oksitlenmiş türevlerin antifungal etkilerini araştırmış ancak kayda değer bir aktivite olmadığını saptamıştır (159).



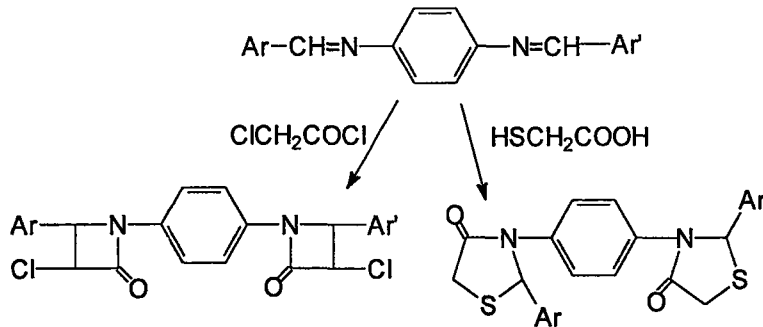
1983 Yılındaki bir başka çalışmada Sahu ve ark. alifatikdiamin ve heterosiklik monoamin türevlerinin aldehidlerle reaksiyonundan elde ettikleri azometin türevlerinin merkaptasetik asid ile siklizasyonundan 3,3'-bistiyazolidinon ve sübstitüe 4-tiyazolidinon yapısında maddeler elde etmişler, bistiyazolidinon türevlerinin fungusidal ve bakterisidal etkilerini araştırmışlardır (160).



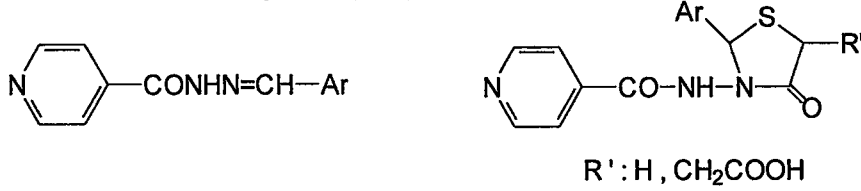
1984 Yılında Bhat ve ark. 2-amino-5-arilsübstitüe-1,3,4-oksadiazollerin Schiff bazlarını hazırlamışlar ve bileşikleri merkaptasetik asid ile etkileştirerek karşı gelen 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar, önemli derecede antikonvülsan etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (161).



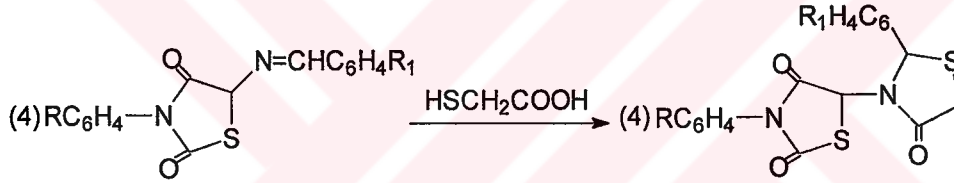
Aynı yıl El-Shafei ve Abdel-Ghany simetrik ve asimetrik 1,4-diariliden fenilendiaminleri kloroasetil klorür veya merkaptasetik asid ile reaksiyona sokarak sırasıyla di- β -laktam ve ditiyazolidin-4-on sistemlerini kazanmışlardır (162).



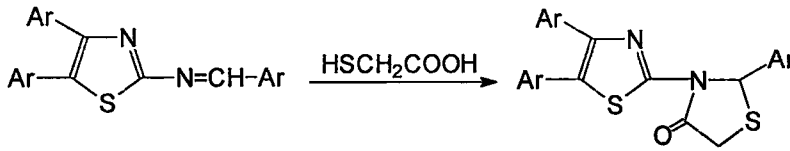
Desai ve ark. 1984 yılındaki çalışmalarında isoniazidin farklı aromatik aldehidlerle kondensasyonundan elde ettikleri hidrazonları merkaptasetik asid veya 2-merkaptosüksinik asid ile siklize ederek 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar, hem hidrazon hem de 4-tiyazolidinonların *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel, *Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv* suşuna karşı antituberkular aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (163).



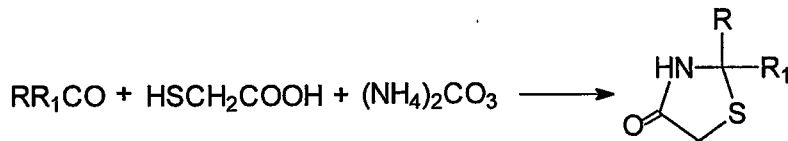
Aynı yıl yine Desai ve ark. bir başka çalışmalarında 5-(non)süstitüe benzilidenaminotiyazolidin-2,4-dionlardan aynı yöntemle 4-tiyazolidinon türevlerini hazırlamışlar, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel etkileri olduğunu, ayrıca bileşiklerde *Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv* suşuna karşı da etki araştırması yaptıklarını bildirmişlerdir (164).



1985 Yılında Dash ve ark. 4,5-diaril-2-aminotiyazollerden hazırladıkları Schiff bazlarını merkaptasetik asid ile siklize ederek karşı gelen 4-tiyazolidinonları elde etmişlerdir (165).

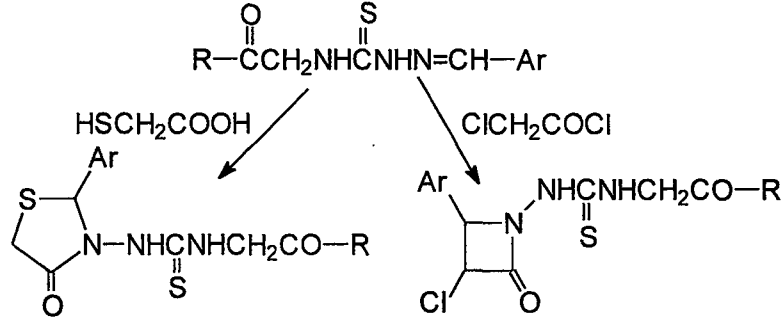


1986 Yılında Younes ve ark. çeşitli aril,aralkil ve heterosiklik ketonları susuz benzenli ortamda merkaptasetik asid ve amonyum karbonatla reaksiyona sokarak 3-konumunda süstitüent içermeyen 4-tiyazolidinonları hazırlamışlardır (166).



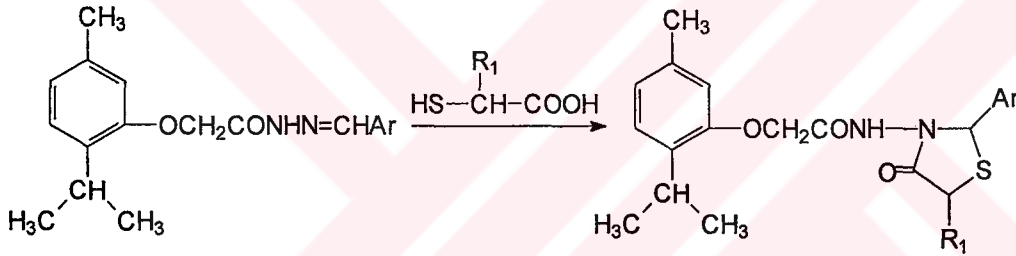
Aynı yıl Srivastava ve ark. süstitüe benzaldehid 4-(4-fenil-1-piperazinil/anilinokarbonilmetil)tiyosemikarbazonlarından merkaptasetik asid ve

kloroasetil klorür ile siklizasyonla 4-tiyazolidinon ve azetidinon türevlerini kazanmışlardır (167).

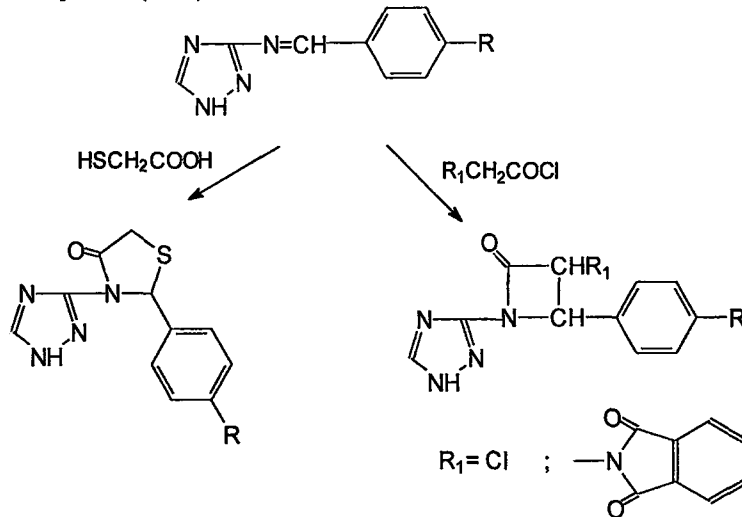


R : anilino; piperazino

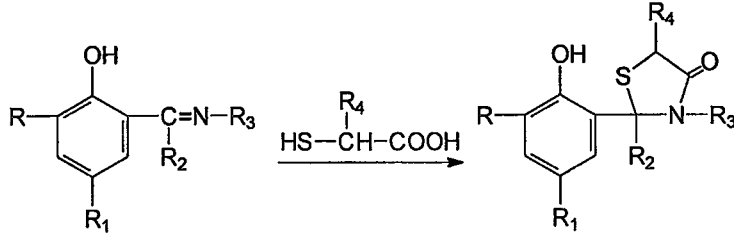
Aynı yıl Roda ve ark. 2-isopropil-5-metilfenoksiasetik asid hidrazidinin çeşitli aromatik aldehytlerle kondensasyonundan kazandıkları hidrazon türevlerinin merkaptoasetik asid veya 2-merkaptopropionik asid ile siklizasyonundan 4-tiyazolidinon yapısı taşıyan yeni bileşikler elde etmişlerdir (168).



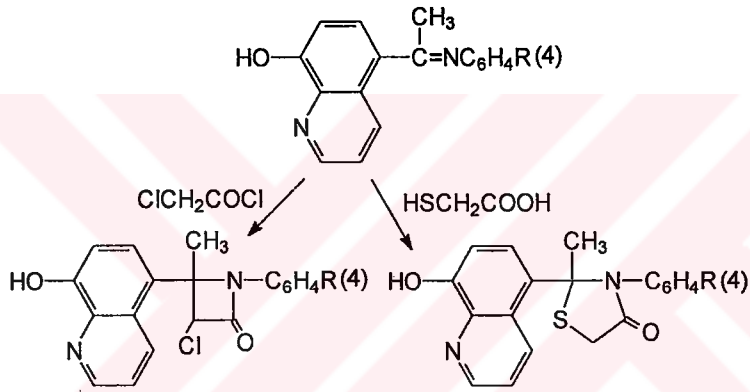
1986 Yılında Deeb ve ark. 3-amino-1,2,4-triazol ve aromatik aldehydlerin kondensasyonu ile kazandıkları ariliden-3-amino-1,2,4-triazoller kloroasetil klorür, ftalinidoasetil klorür ve merkaptoasetik asid ile reaksiyona sokarak tekabül eden azetidinon ve 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmışlar ve antimikrobiyel etkilerini araştırmışlardır (169).



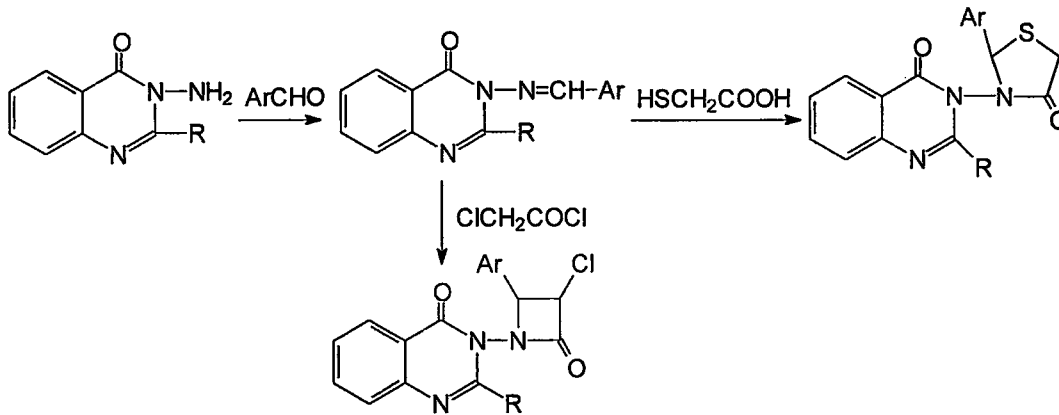
1987 Yılında Kalaiya ve Parikh sübstitüe anilinler ve sübstitüe asetofenon ile benzofenondan oluşturdıkları hidrazonları merkaptasetik ya da merkaptosüksinik asid ile reaksiyona sokarak bakterisid etkili 4-tiyazolidinonlar elde etmişlerdir (170).



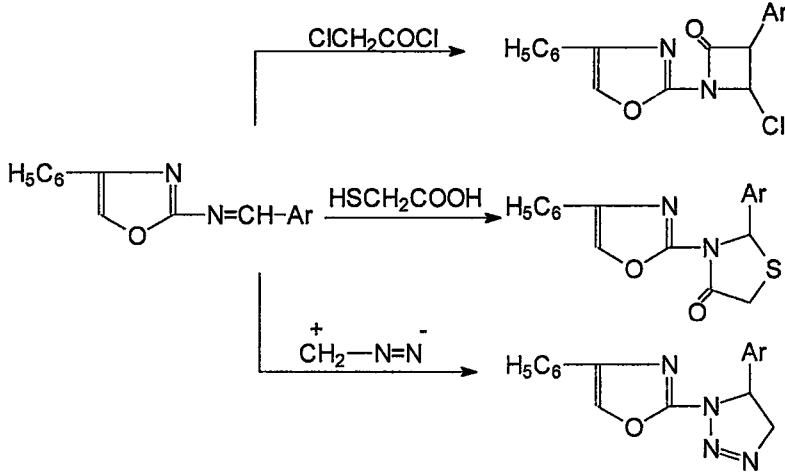
Aynı yıl Khalil ve ark. 5-asetil-8-hidroksikinolinin sübstitüe aromatik aminlerle reaksiyonundan oluşan kondensasyon ürünlerini kloroasetil klorür ya da merkaptasetik asid ile etkileştirerek oksoazetidinil ya da oksotiyazolidinilhidroksikinolin türevleri kazanmışlar, bakterisid ve fungusid etkilerini araştırmışlardır (171).



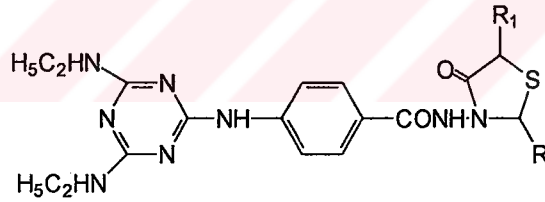
Srivasta ve ark. 1987 yılında 2-alkil-3-arilidenamino-4-kinazolinonların merkaptasetik asid ve kloroasetil klorür ile reaksiyonundan sırasıyla 4-tiyazolidinon ve azetidinon türevlerini kazanmışlar, bazı bileşiklerin *in vivo* deneylerde sıçan ve farelerde belirgin antiparkinson aktivite gösterdiğini saptamışlardır (172).



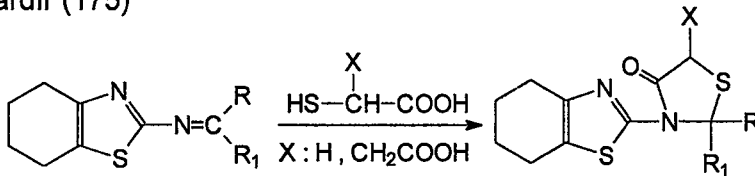
1988 Yılında Abbady ve ark. 2-amino-4-feniloksazol'ün değişik aromatik aldehidler ve isatinle kondensasyonundan kazandıkları iliden türevlerini kloroasetil klorür, merkaptoasetik asid ve diazometan ile etkileştirerek karşı gelen azetidinon, tiyazolidinon ve triazolin türevlerini kazanmışlar ve antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (173).



Aynı yıl Patel ve ark. [4-(2,4-dietilamino-s-triazin-6-il)amino]benzoilhidrazinin aromatik aldehidlerle oluşturduğu Schiff bazlarının merkaptoasetik ya da merkaptopropionik asid ile siklokondensasyonundan s-tirazin artığı taşıyan 4-tiyazolidinonları oluşturmuşlar ve antimikrobiyal etkilerinin araştırılması sonrasında pek çok bileşiğin etki gösterdiğini bildirmişlerdir (174).

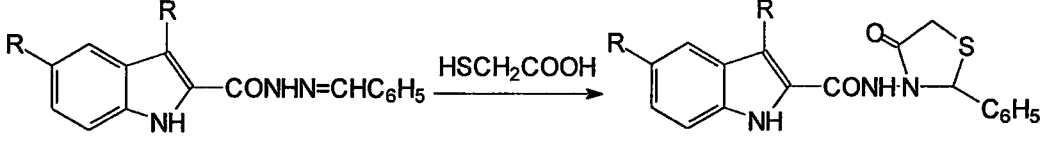


Kulkarni ve Save aynı yıl 2-aminotetrahydrobenzotiyazol'ün alifatik/aromatik aldehid ve ketonlarla kondensasyonu sonucu oluşturdukları bileşikleri merkaptoasetik ya da merkaptosüksinik asid ile susuz benzenli ortamda Dean-Stark düzeneği kullanarak siklize etmişler ve karşı gelen süstitüe tiyazolidinon türevlerini kazanmışlardır (175)

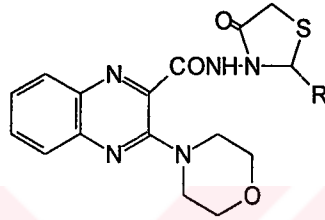


Yine 1988 yılında Hiremath ve ark. süstitüe 3-fenilindol-2-karbohidrazidlerle yürüttükleri araştırmanın bir bölümünde bu bileşiklerin benzaldehid ile reaksiyonundan

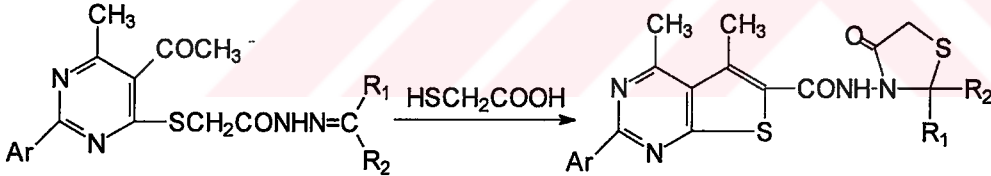
elde ettikleri hidrazid-hidrazon türevlerinin merkaptasetik asid ile siklokondensasyonlarından karşı gelen 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişler ve *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* ve *Bacillus subtilis* 'e karşı antimikrobal etkilerini araştırmışlardır (176).



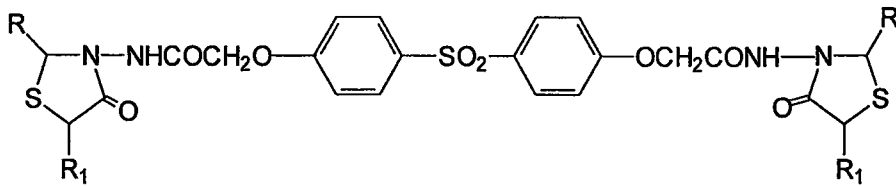
Fernandes ve Sonar aynı yıl N₂-ariliden-2-morfolinokinoksalin-3-karbohidrazidleri merkaptasetik asid ile siklize ederek oluşturdukları 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiklerin bazılarının antitüberküloz etki gösterdiğini bildirmişlerdir (177).



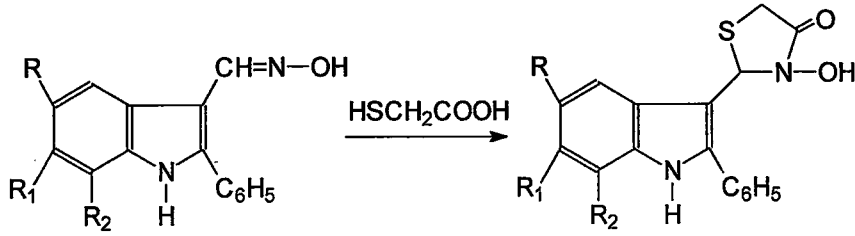
Aynı yıl El-Bahaie ve ark. (2-aril-5-asetil-6-metilpirimidin-2-il)tiyoasetik asid hidrazidinin çeşitli aromatik aldehyd ve ketonlarla reaksiyonundan kazandıkları hidrazon türevlerini merkaptasetik asid ile siklize ederek tiyazolidinotiyenopirimidin türevlerini kazanmışlardır (178)



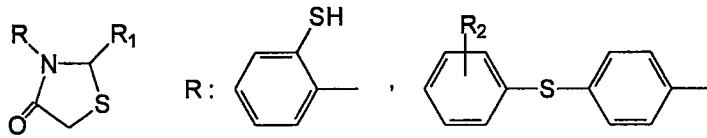
1989 Yılında Vansdadia ve ark. 4,4'-bis(hidrazinokarbonilmetoksi)difenilsül-fonun aromatik aldehydlerle kondensasyonundan oluşan bileşikleri merkaptasetik asid ya da 2-merkaptopropionik asidle siklize ederek bis 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir (179).



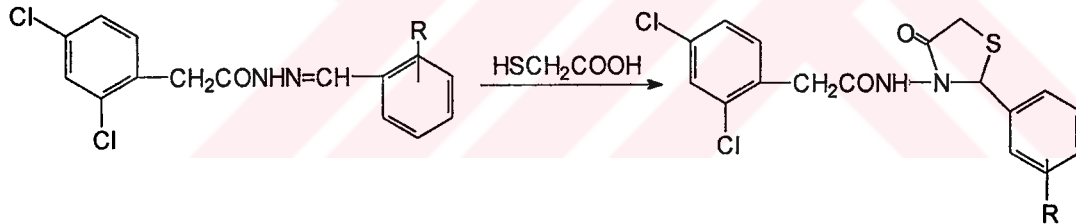
Aynı yıl Hiremath ve ark. sübstitüe indol-3-karboksaldehidin hidroksilaminle kondensasyonundan elde ettikleri oksim türevlerini merkaptasetik asidle etkileştirerek 3-hidroksi-2-indoliltiyazolidinon türevlerini kazanmışlardır (180).



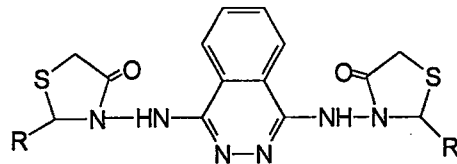
1990 Yılında Abdel-Rahman ve ark. amin komponenti olarak 2-aminotiyofenol, El Ezbawy ve Alshaikh 4-aminodifenilsülfür kullanarak aromatik ve heterosiklik aldehydlerle Schiff bazlarını oluşturmuşlar, sonraki aşamada merkaptasetik asid ile siklize ederek karşı gelen 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar ve elde ettikleri bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (181,182).



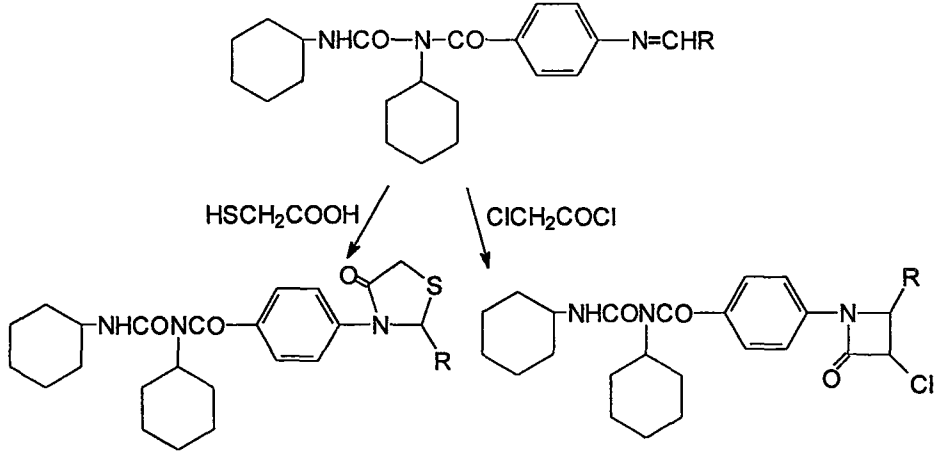
Aynı yıl Dutta ve ark. 2,4-diklorofenilasetik asid hidrazidinin çeşitli aldehydlerle oluşturduğu hidrazid-hidrazonları aynı yöntemle merkaptasetik asidle etkileştirerek 4-tiyazolidinon türevlerini sentez etmişler ve antimikrobial özelliklerini araştırmışlardır (183).



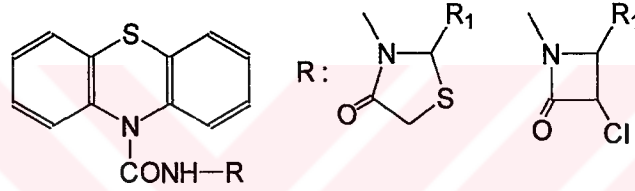
Joshi ve ark. yine 1990 yılında 1,4-dihidrazinoftalazin ve aromatik aldehytlerden elde ettikleri hidrazonların merkaptasetik asidle reaksiyonlarından kazandıkları tiyazolidinon türevlerinin, orta derecede fungisid ve bakterisid etki gösterdiğini bildirmişlerdir (184).



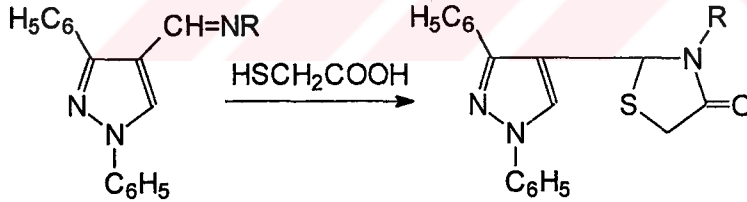
1991 Yılında El-Ezbawy ve Abdel-Wahab N-[4-(arilidenamino)benzoil]-N,N'-disikloheksilürelerin merkaptasetik asid ya da kloroasetil klorür ile reaksiyonundan 4-tiyazolidinon ve azetidinon türevlerini kazanmışlar ve antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir (185).



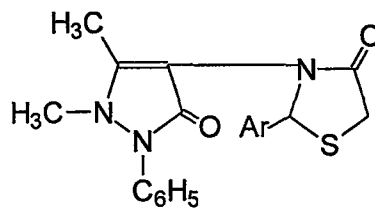
Aynı yıl Hogale ve ark. fenotiyazin-10-karbohidrazidi ve çeşitli aldehidlerden oluşturdukları kondensasyon ürünlerini merkaptasetik asid yada kloroasetil klorür ile siklize ederek antibakteriyel ve antifungal etki gösterdiğini bildirdikleri bileşikler elde etmişlerdir (186).



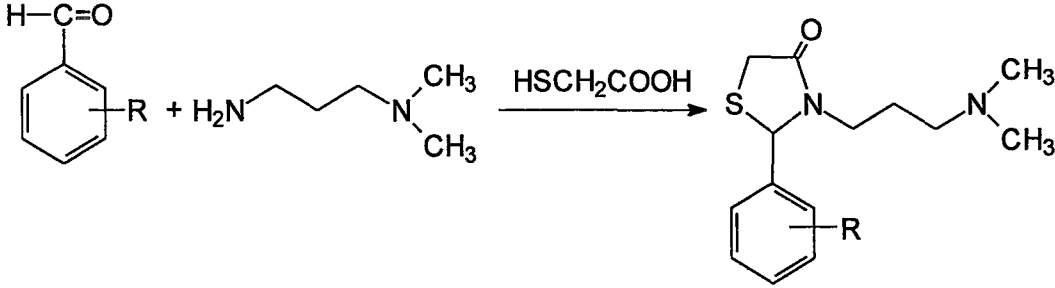
1992 Yılında Chary ve ark. benzer yöntemle çalışarak 1,3-difenilpirazol-4-karboksaldehid ve anilin, sübstitüe anilinden hareketle 2-pirazoliltiyazolidinonları sentezlemişlerdir (187).



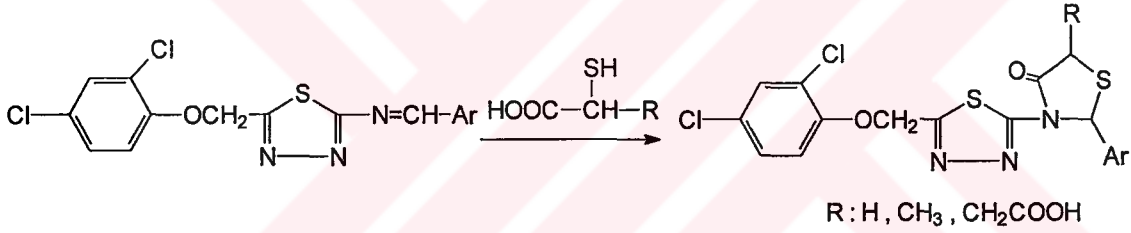
Aynı yıl Trivedi ve Desai amin komponenti olarak 4-aminoantipirini kullanmışlar, bu bileşiğin çeşitli aldehidlerle reaksiyonundan elde ettikleri 4-sübstitüe benzalaminoantipirinlerin merkaptasetik asid ile siklokondensasyonundan kazandıkları 4-tiyazolidinon türevlerinde antibakteriyel ve tüberkülostatik aktivite saptadıklarını bildirmişlerdir (188).



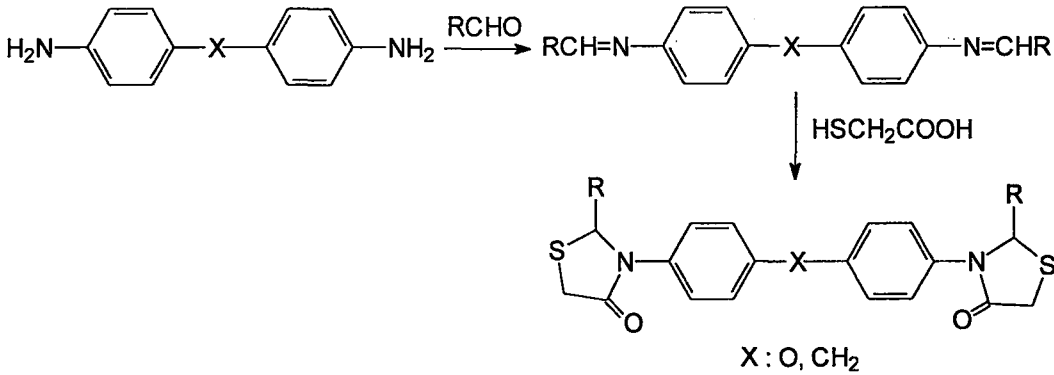
Diurno ve ark. aynı yıl antihistaminik etkili bileşikler elde etmeyi amaçladıkları çalışmalarında 3-arilidenamino-N,N-dimetilpropilaminin merkaptoasetik asid ile reaksiyonundan 2-aril-3-[3-(N,N-dimetilaminopropil)]-1,3-tiyazolidin-4-on' ları kazanmışlar ve bazılarında mepiraminle kıyaslanabilir antihistaminik aktivite saptamışlardır (189).



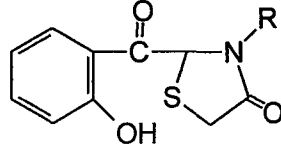
1992 Yılında Desai ve Baxi 2-amino-5-(2',4'-diklorofenoksimetil)-1,3,4-tiyadiazol ile çeşitli aromatik aldehydlerin reaksiyonundan kazandıkları Schiff bazlarını merkaptoasetik, 2-merkaptopropionik ve merkaptosüksinik asidlerle reaksiyona sokarak karşı gelen 4-tiyazolidinonları sentez etmişlerdir (190).



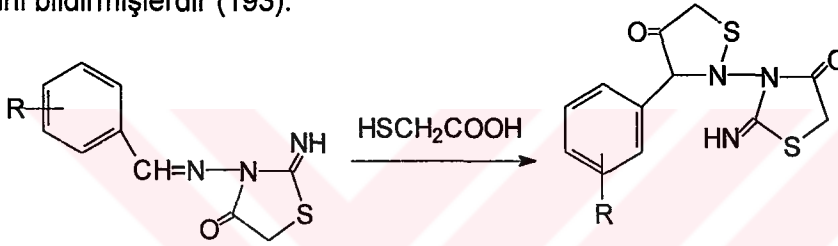
1993 Yılında Pandya ve Nair 4,4'-diaminobifenileter ve 4,4'-diaminobifenilmetan ile çeşitli aldehydlerin kondensasyonundan elde ettikleri diarilidenbifenil eterler ve diarilidenbifenilmetanları merkaptoasetik asidle etkileştirerek bistiyazolidinon türevlerini kazanmışlar, bazılarında antibakteriyel etki saptadıklarını bildirmişlerdir (191).



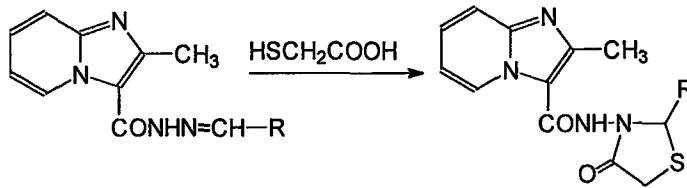
Aynı yıl Upadhyay ve ark. o-hidroksifenilglioksal ve çeşitli primer aminlerin reaksiyonundan oluşturdukları Schiff bazlarının merkaptasetik asitle siklizasyonundan kazandıkları bileşiklerin bazılarının *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı güçlü antibakteriyel etki gösterdiğini saptamışlar ve toksisite deneylerini yapmışlardır (192).



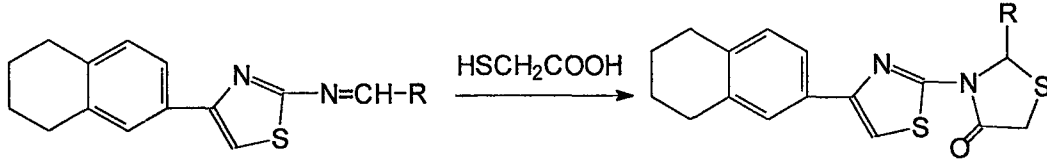
Tripathi ve ark. aynı yıl 3-(benzilidenamino)-2-imino-4-tiyazolidinon türevleri ile yaptıkları çalışmanın bir bölümünde bu bileşikleri merkaptasetik asid ile siklize ederek 4-tiyazolidinon sistemini oluşturmuşlar, MAO inhibitör ve antidepresan etkilerini araştırdıkları bu bileşiklerden p-klorofenil sübstitüenti taşıyan yapıların en yüksek etkiyi gösterdiğini bildirmişlerdir (193).



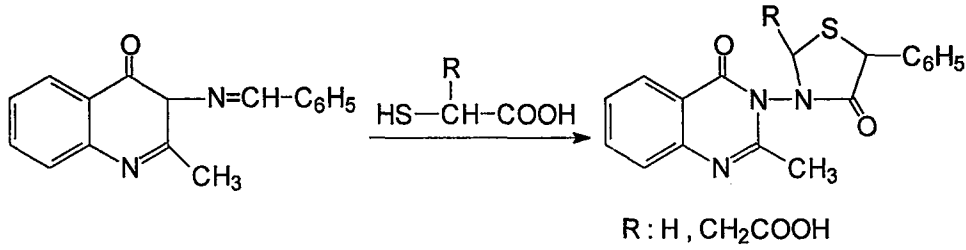
1994 Yılında Cesur ve ark. 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-karbohidrazidlerin aromatik aldehydlerle kondensasyonundan oluşturdukları hidrazon türevlerini merkaptasetik asid ile etkileştirerek siklokondensasyon sonucu 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar, antifungal etkilerini araştırdıkları bu bileşiklerden bazılarının *Candida albicans*'a karşı klotrimazol ve mikonazol ile kıyaslanabilir düzeyde etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (194).



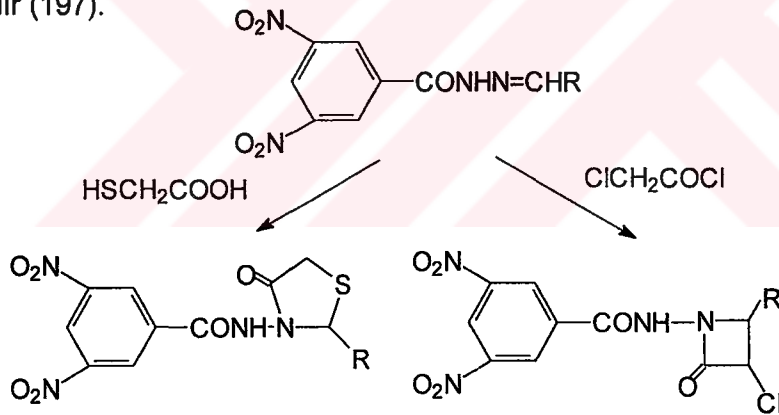
Aynı yıl El-Zahar ve ark. tetrahidronaftil türevleri üzerinde yürüttükleri bir çalışmalarında 2-amino-4-(1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)tiyazol'ü aromatik aldehydlerle etkileştirerek kazandıkları Schiff bazlarını merkaptasetik asitle siklize etmişler, bu bileşiklerin bazılarının *Biomphalaria alexandrina* ve *Shistosoma mansoni*'ye karşı etkili olduklarını belirtmişlerdir (195).



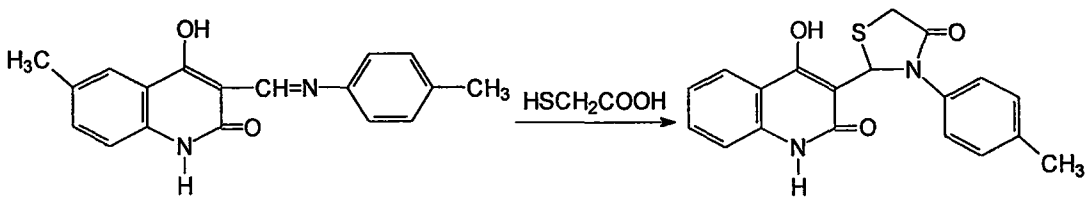
1994 Yılında yapılan bir başka çalışmada da Yassin ve ark. amin komponenti olarak 3-amino-2-metil-4(3*H*)-kinazolinonu kullanmışlar bu bileşiğin çeşitli aromatik aldehidler ile reaksiyonundan kazandıkları Schiff bazlarını merkaptasetik ya da merkaptosüksinik asid ile siklokondensasyona sokarak 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir (196).



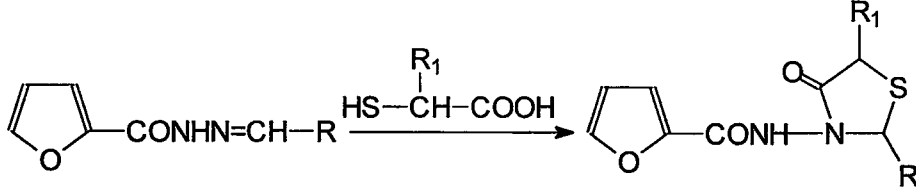
1995 Yılında Kawai ve ark. 3,5-dinitrobenzoik asid hidrazid hidrazonlarını merkaptasetik asid ve kloroasetil klorür ile reaksiyona sokarak tiyazolidinon ve azetidinon yapısında bileşikler sentezlemişler, antifungal ve antibakteriyel etkilerini araştırmışlardır (197).



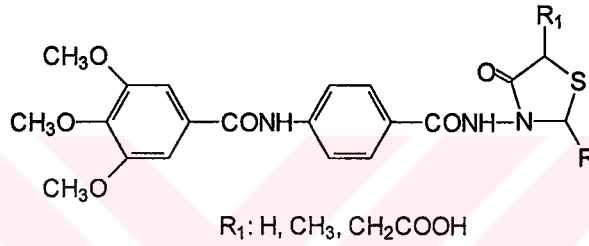
Aynı yıl Mohamed ve ark. 4-hidroksi-6-metil-2(1*H*)-kinolon-3-karboksaldehidin çeşitli aromatik aminlerle kondensasyonundan kazandıkları Schiff bazları ile yaptıkları çalışma kapsamında 4-metilanilinden türettikleri bileşiği merkaptasetik asid ile siklokondensasyona sokarak 4-tiyazolidinon sistemini oluşturmuşlar, kayda değer bir antibakteriyel etki göstermediğini bildirmişlerdir (198).



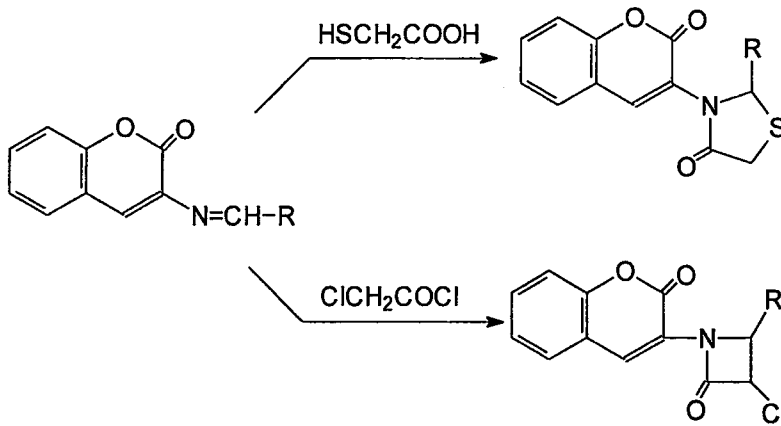
1996 Yılında Çapan ve ark. 2-furoik asid hidrazidinin aromatik aldehydlerle reaksiyonundan oluşturdıkları hidrazon türevlerini merkaptasetik ya da merkaptopropionik asit ile siklize ederek bir seri tiyazolidinon elde etmişler ve antikonvülsan etkilerini incelemişlerdir (199).



Aynı yıl Joshi ve ark. bir seri 2-aril-5H/metil/karboksimetil-3-[4-(3,4,5-trimetoksibenzamido)benzoilamino]tiyazolidin-4-on sentez etmişler ve antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (200).

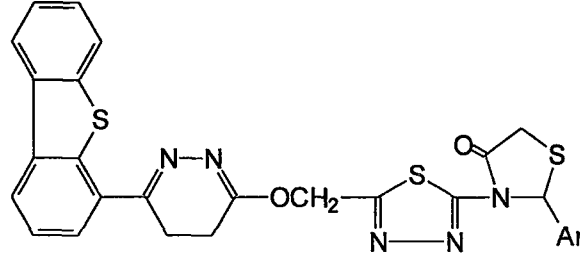


Kulkarni ve ark. aynı yıl 3-(süstitüe benziliden/furfurilidenamino)-2H-1-benzopiran-2-on'ları merkaptasetik asid ve kloroasetil klorür ile etkileştirerek sırasıyla tiyazolidinon ve azetidinon türevlerini kazanmışlar, spontan motor, anoreksik, nöroleptik, antikonvülsan etkilerini incelemişler ve iki bileşikte merkezi sinir sistemini deprese edici etki saptamışlardır (201).

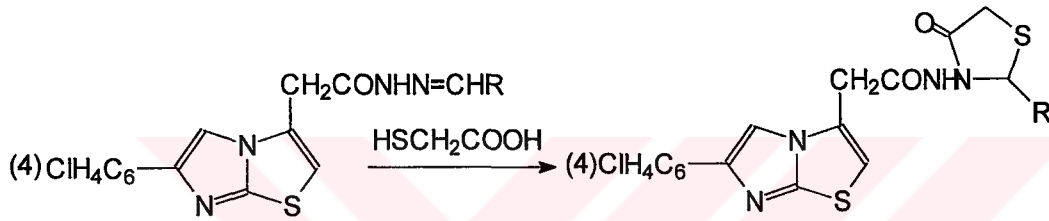


1996 Yılında yapılan bir başka çalışmada Wasfy ve ark. 2-amino-5-[6-(dibenzotiyen-4-il)-4,5-dihidropiridazin-3-iloksimetil]-1,3,4-tiyadiazol'ü amin komponenti olarak kullanmışlar, bu bileşiğin p-kloro ve p-metoksibenzaldehidler ile reaksiyonundan

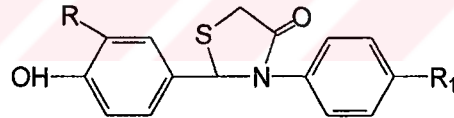
kazandıkları Schiff bazlarını merkaptasetik asid ile siklize ederek karşı gelen 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlardır (202).



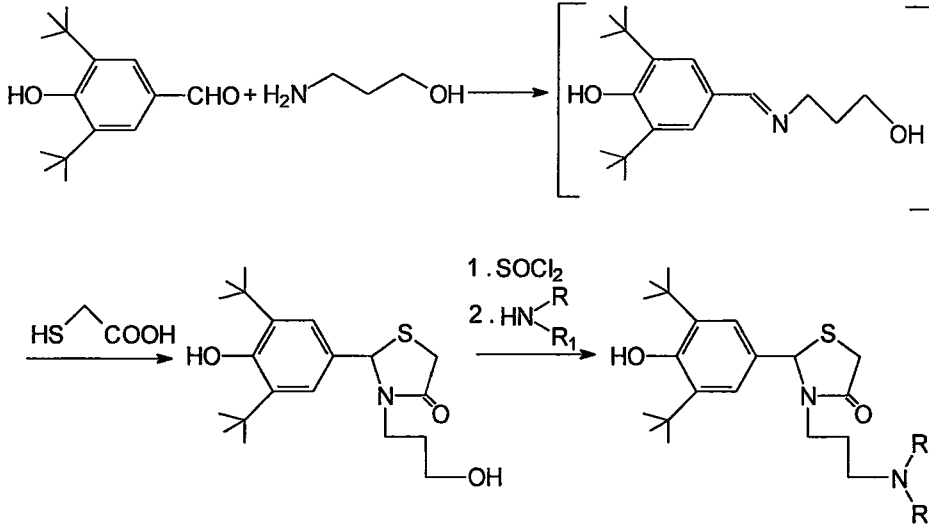
1997 Yılında Ulusoy ve ark. imidazo[2,1-*b*]tiyazol sistemi taşıyan bileşikleri sentezledikleri çalışmalarında N-(non)sübstitüe benziliden 6-[(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazidlerinin merkaptasetik asitle reaksiyonundan tiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmışlardır (203).



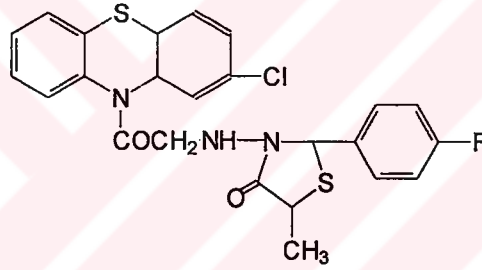
Aynı yıl Manrao ve ark. 3-(non)sübstitüe-4-hidroksibenzaldehidlerin aminlerle verdiği Schiff bazlarının merkaptasetik asid ile reaksiyonu sonrasında kazandıkları 4-tiyazolidinonların antifungal etkilerini araştırmışlardır (204).



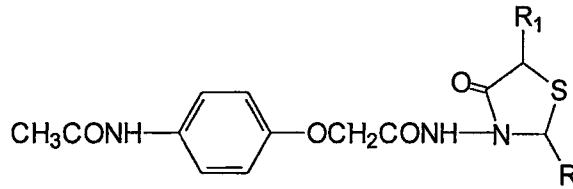
1998 Yılında Kato ve ark. ilk aşamada 3,5-ditersiyebutil-4-hidroksibezaldehid ile 3-aminopropanol'ü ısıttıkları reaksiyon ortamında oluşan imin türevini izole etmeden merkaptasetik asid ilave ederek reaksiyona devam etmişler ve 4-tiyazolidon türevlerini kazanmışlar bu bileşiğin sırasıyla tiyonil klorür/fosfor tribromür ve aminlerle reaksiyonundan kalsiyum antagonist ve antioksidan etki gösteren bileşikler elde etmişlerdir (205).



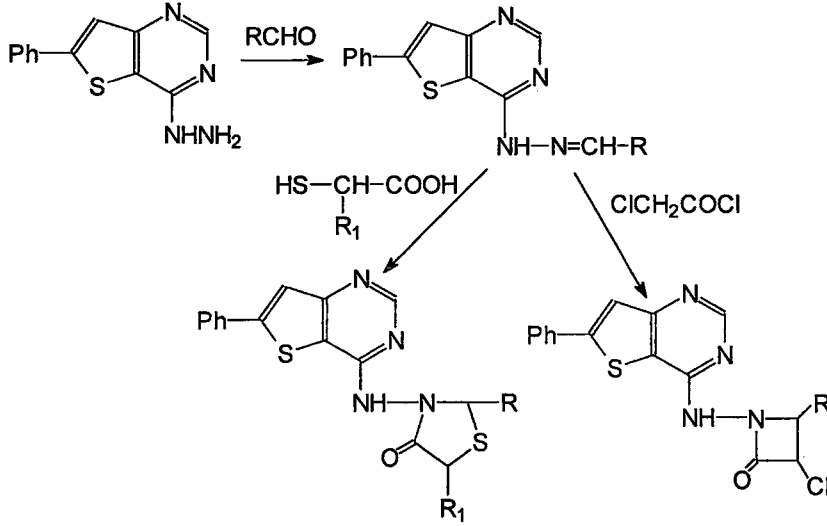
Aynı yıl Ram ve ark. 2-klorofenotiyazin türevleri ile yürüttükleri bir çalışma kapsamında 4-tiyazolidinon türevlerinin de sentezi yapmışlar, antiinflamatuvar etki araştırması sonuçlarına göre en etkili bileşiğin 2-(4-fluorofenil)-3-[[[(2-klorofenotiyazin-10-il)karbonil]metil]amino]-5-metiltiyazolidin-4-on olduğunu bildirmişlerdir (206).



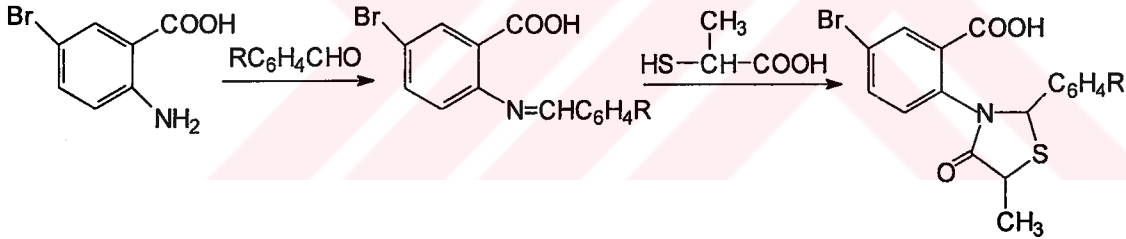
Oza ve ark. aynı yıl (4-asetilaminofenoksi)asetik asid hidrazidi ile aromatik aldehidlerin kondensasyonundan kazandıkları hidrazon türevlerini merkaptasetik ya da merkaptopropionik asid ile siklize ederek 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişler ve *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı aktivitelerini araştırmışlardır (207).



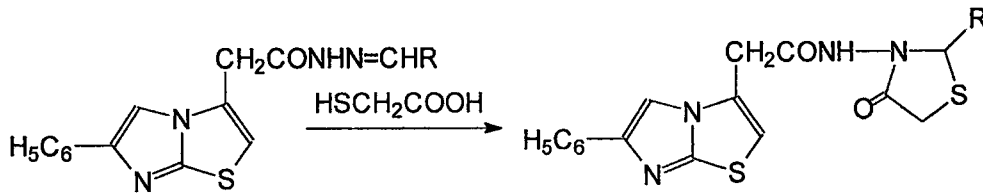
1998 Yılında Shah ve ark. 4-hidrazino-6-feniltiyeno[3,2-d]pirimidin ile yürüttükleri çalışmalarında ilk aşamada hidrazin fonksiyonunun aromatik aldehitlerle kondensasyonundan hidrazon yapısında bileşikler oluşturmuşlar bu bileşikleri merkaptasetik asid, 2-merkaptopropionik asid ya da kloroasetil klorür ile siklize ederek antimikrobiyel etki gösterdiğini bildirdikleri tiyazolidinon ve azetidinon türevlerini elde etmişlerdir (208).



1999 Yılında Goel ve ark. N-benziliden-5-bromoantranilik asitler ile 2-merkaptopropionik asidin reaksiyonundan kazandıkları 4-tiyazolidon yapısındaki bileşiklerin antiinflammatuar etkilerini araştırmışlar ve 2-(4-fluorofenil)-3-[2-karboksi-4-bromofenil]-5-metiltiyazolidin-4-on bileşiğinin standart olarak kullanılan fenilbutazona eşit aktivite gösterdiğini, ülserojenik aktivitesinin ise daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (209).

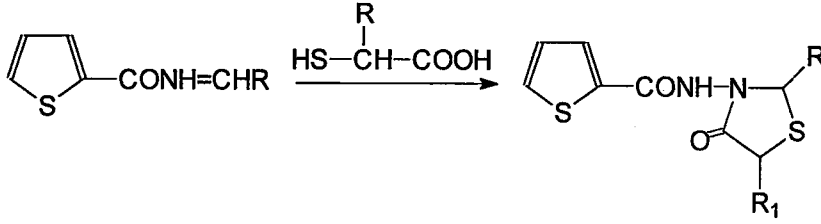


Aynı yıl Çapan ve ark. 6-fenilimidazo[2,1-b]tiyazol-3-asetik asid hidrazidini aromatik aldehydlerle kondanse ederek hidrazon türevlerini hazırlamışlar, çalışmanın ikinci aşamasında bu bileşiklerin merkaptasetik asid ile reaksiyonundan 4-tiyazolidinon halkasını kazanmışlardır. Tüm bileşiklerin antifungal etkisini araştırmışlar ve asiklik türevlerin siklik türevlerden daha aktif olduğunu bildirmişlerdir (210).

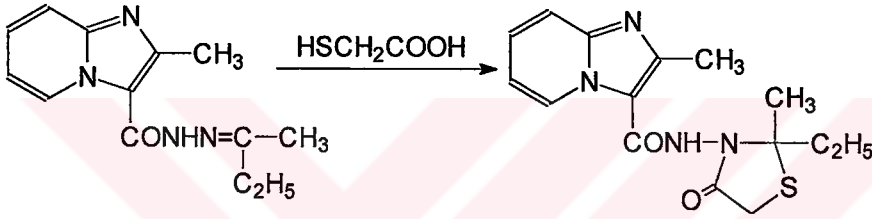


Ulusoy ve ark. aynı yıl tiyofen-2-karbohidrazidinin aromatik aldehydlerle reaksiyonundan elde ettikleri hidrazonların merkaptasetik ya da 2-merkaptopropionik

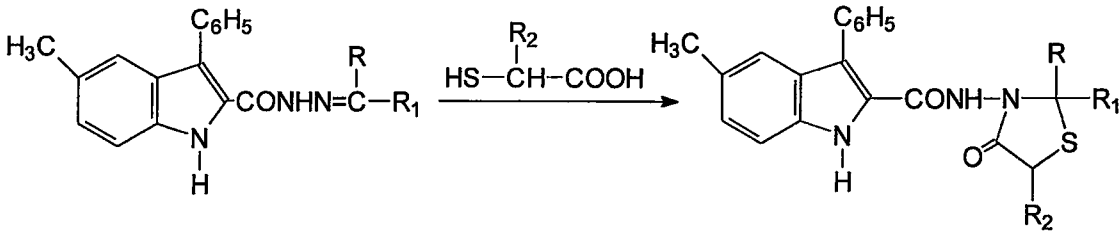
asid ile siklokondensasyonundan kazandıkları 4-tiyazolidinonların bazılarının *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Mycrosporium canis*' e etkili olduğunu belirtmişlerdir (211).



Aynı yıl yürütülen bir başka çalışmada Kasımoğulları 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-karboksilik asid hidrazidini 2-butanon ile kondanse ederek hazırladığı hidrazon türevini merkaptasetik asid ile siklize ederek 3-[(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)karbonil]amino]-2-etil-2-metil-4-tiyazolidinon yapısını kazanmış, tüberkülostastik etki araştırması sonucunda kayda değer bir etki bulunmadığını bildirmiştir (212).

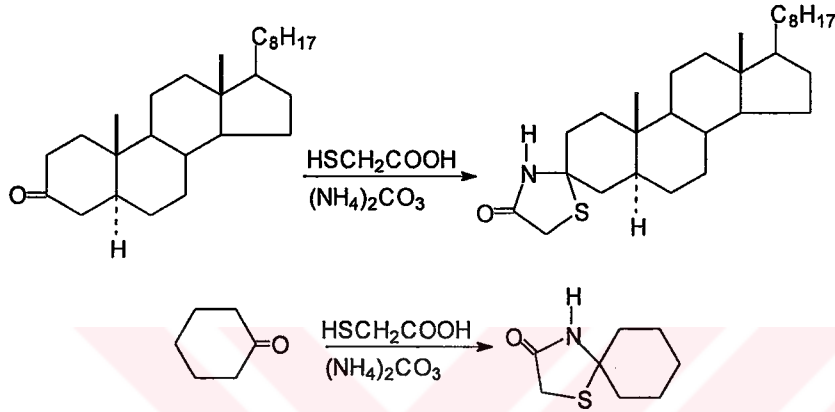


2000 Yılında Öztürk 3-fenil-5-metil-1(H)-indol-2-karbohidrazidinin alifatik ketonlarla reaksiyonundan hidrazon türevlerini kazanmış, bu bileşiklerin merkaptasetik ya da 2-merkaptopropionik asitle siklokondensasyonundan 3-[(3-fenil-5-metil-1H-indol-2-il)karbonil]amino]-4-tiyazolidinonları elde etmiş, antibakteriyel ve antifungal etkilerini araştırmıştır (213).

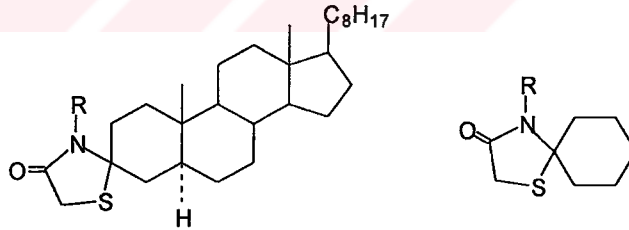


1-Tiya-4-azaspiro[4.4]nonan/[4.5]dekan-3-on'lar (Spirotiyazolidinonlar)

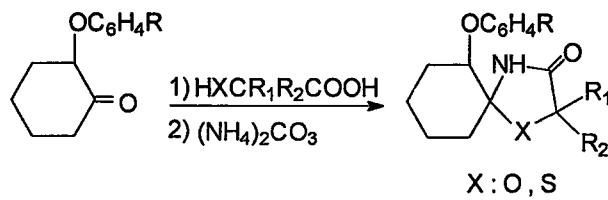
1965 Yılında Crossley ve ark. çeşitli tiyazolidin, tiyazolidinon ve tetrahidro-1,3-tiyazinlerin Raney nikeli ile desülfirizasyon koşullarını inceledikleri çalışmalarında 5 α -kolestan-3 α -on ve sikloheksanon'u keton komponentleri olarak kullanmışlar, bu bileşiklerin merkaptasetik asid ve amonyum karbonat ile benzenli ortamda siklizasyonlarından karşı gelen spirotiyazolidinonları kazanmışlardır (214).



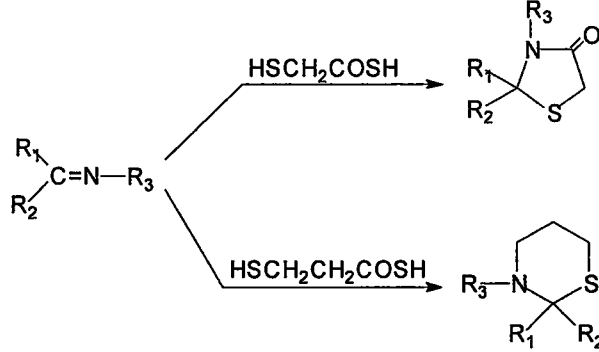
Paryzek ve Kielczewski 1975 yılında yaptıkları iki çalışmada sikloheksanon ve 5 α -kolestan-3-on'u merkaptasetik asid ve sübstitüe aminler ile reaksiyona sokarak spirotiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmışlar, IR ve NMR verilerini değerlendirmişlerdir (215,216).



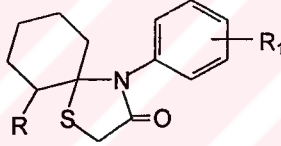
1976 Yılında Mauvernay ve ark. 2-fenoksisikloheksanonları 2,2-disübstitüe-2-hidroksi/2-merkaptasetik asidler ve amonyum karbonat ile siklize ederek spirooksazolidinon /spirotiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmışlardır (217).



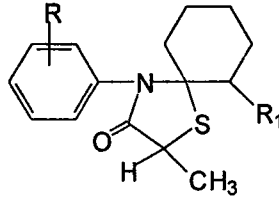
1977 Yılında Satsumabayashi ve ark. çeşitli imin ve oksimlerin merkaptotiyokarboksilik asitler ile siklizasyonundan 4-tiyazolidinon ve 1,3-tetrahidrotiyazin türevlerini kazanmışlar, iminin siklik bir keton olan sikloheksanondan oluştuğu bileşiklerden spirotiyazolidinon ve spirotetrahidrotiyazin sistemlerini oluşturmuşlardır (218).



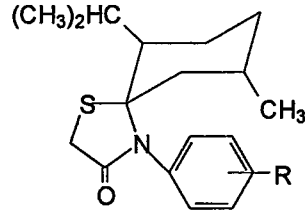
1978 Yılında Mehta ve ark. sikloheksanon ve 2-metilsikloheksanon'un 4-tiyazolidinonlar ile reaksiyonundan oluşturdukları spirotiyazolidinon türevlerinin bazılarının *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Aspergillus niger* 'e karşı aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (219).



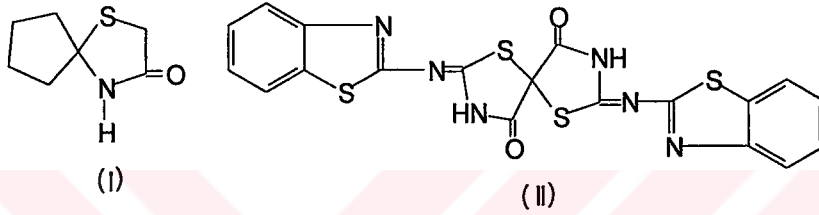
Aynı yıl Mehta ve Parikh sikloheksanon veya 2-metilsikloheksanonu aromatik aminlerle susuz benzenli ortamda reaksiyona sokmuşlar oluşan Schiff bazlarını izole etmeden tiyolaktik asid ilavesi ile reaksiyonu sürdürerek kazandıkları 4-tiyazolidinon türevlerinin bazılarının *Escherichia coli* 'ye karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir (220).



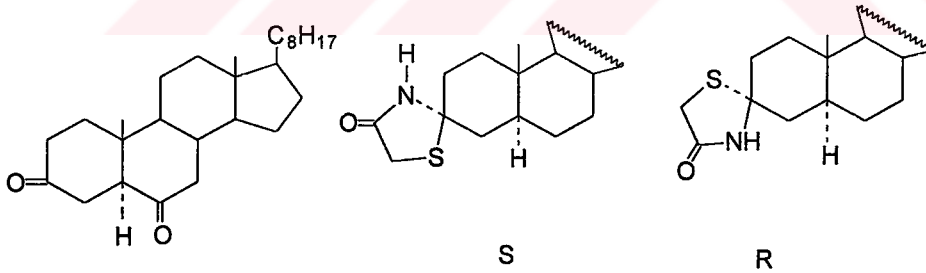
1979 Yılında Khunt ve ark. aynı yöntemi kullanarak 1-menton'u almışlar, değişik aromatik aminler ve merkaptasetik asid ile reaksiyonundan spirotiyazolidinon türevlerini kazanmışlardır. Aromatik halkadaki sübstitüente bağlı olarak bazı bileşiklerin *Staphylococcus aureus* 'a bazılarının *Escherichia coli* 'ye bazılarının da *Aspergillus niger* 'e karşı yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (221).



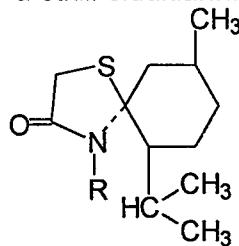
Aynı yıl Behera ve Nayak spiromerkezi tiyazolidinon halka sisteminin 2- ya da 5- konumunda taşıyan 2 grup spirotiyazolidinon sistemi elde etmişlerdir. Birinci grubu siklik ketonlar, merkaptasetik asid ve çeşitli aminler/diaminlerden ; ikinci grubu ise çeşitli heterosiklik tiyoüreler ile dibromomalonik asidin reaksiyonundan kazanmışlar, fungusid ve bakterisid etkilerini araştırmışlardır (222).



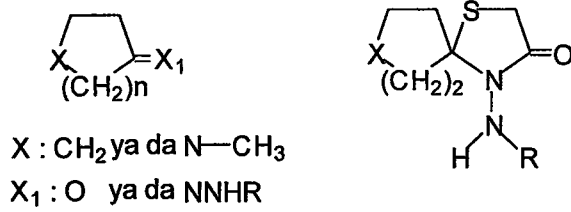
1981 Yılında Shafiullah ve ark. 5- α -kolestan-3,6-dion'u BF_3 -eterat katalizörlüğünde merkaptasetik asid ve amonyum karbonatla susuz benzenli ortamda 32 saat ısıtarak S/R-spiro(5 α -kolestan-6-on-3,2)tiyazolidinon-4' olarak isimlendirdikleri iki izomerik bileşik kazanmışlar; bileşiklerdeki spirokarbonun konfigürasyonunu $^1\text{H-NMR}$ verilerine dayanarak açıklamışlardır (223).



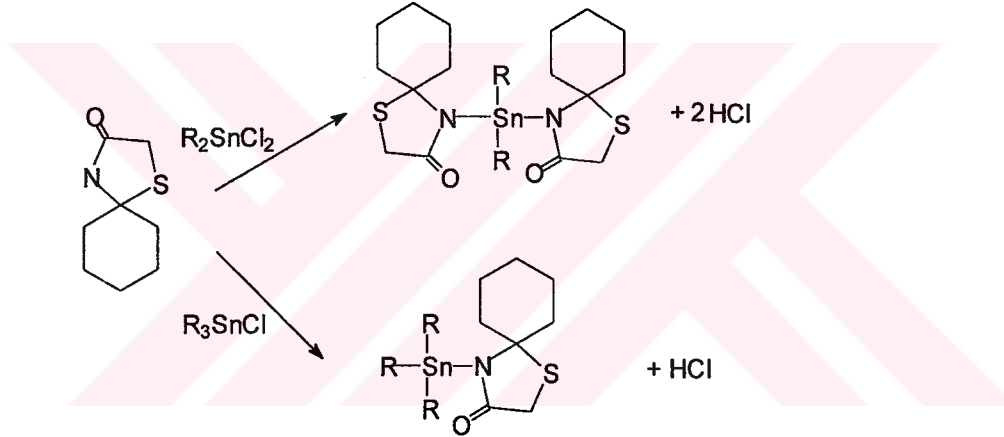
1984 Yılında Jotani ve ark. (+)-isomentonu önce sübstitüe aromatik amin ile benzenli ortamda 6 saat ısıtmışlar daha sonra ortama merkaptasetik asid ilave ederek 6 saat daha ısıtarak spirotiyazolidinonları sentezlemişler ve bazılarının gram +, gram - bakterilere ve *Candida albicans* 'a etkili olduklarını bildirmişlerdir (224).



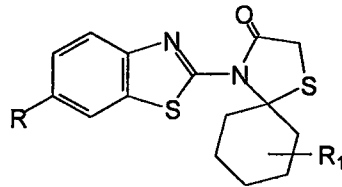
1985 Yılında Reddy ve ark. sikloalkanon hidrazonları benzenli ortamda merkaptasetik asid ile reaksiyona sokarak elde ettikleri spirotiyazolidinonları sikloalkanon, hidrazin türevi ve merkaptasetik asidi bir arada reaksiyona sokarak da kazanmışlar, sentezledikleri bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etki gösterdiğini bildirmişlerdir (225).



Aynı yıl Siddiqi ve ark. sikloheksanon, merkaptasetik asid ve amonyum karbonattan kazandıkları sikloheksanonspirotiyazolidinonun organo kalay (IV) halojenürlerle reaksiyonundan kazandıkları komplekslerin yapılarını spektroskopik yöntemlerle aydınlatmışlar ve toksisitelerini incelemişlerdir (226).

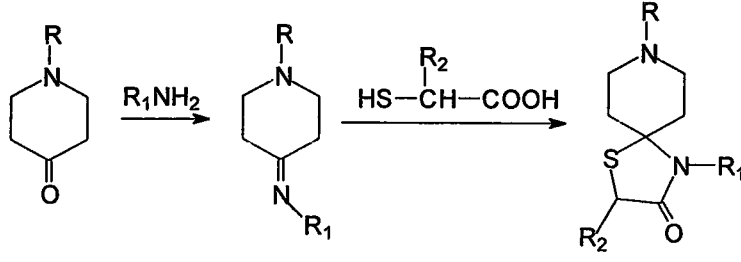


El-Telbany ve ark. 1987 yılında amin komponenti olarak kullandıkları 2-aminobenzotiyazoller merkaptasetik asid ve sikloheksanonlarla reaksiyona sokarak karşı gelen spirotiyazolidinonları kazanmışlar, bileşiklerin çoğunun bakterisid ve fungusid etki gösterdiğini bildirmişlerdir (227).

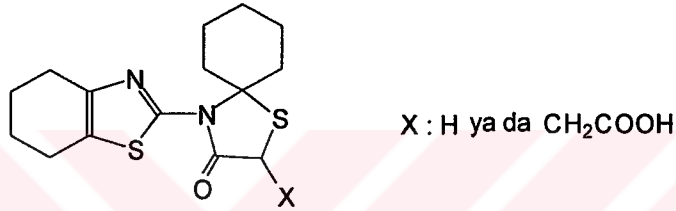


Aynı yıl Menendez ve ark. keton türevi olarak 4-piperidinon türevlerini kullandıkları çalışmalarında 1-metil ve 1-benzil-4-piperidinon'un aromatik aminlerle reaksiyonundan elde ettikleri imin türevlerini merkaptalkanoik asidler ile siklize ederek

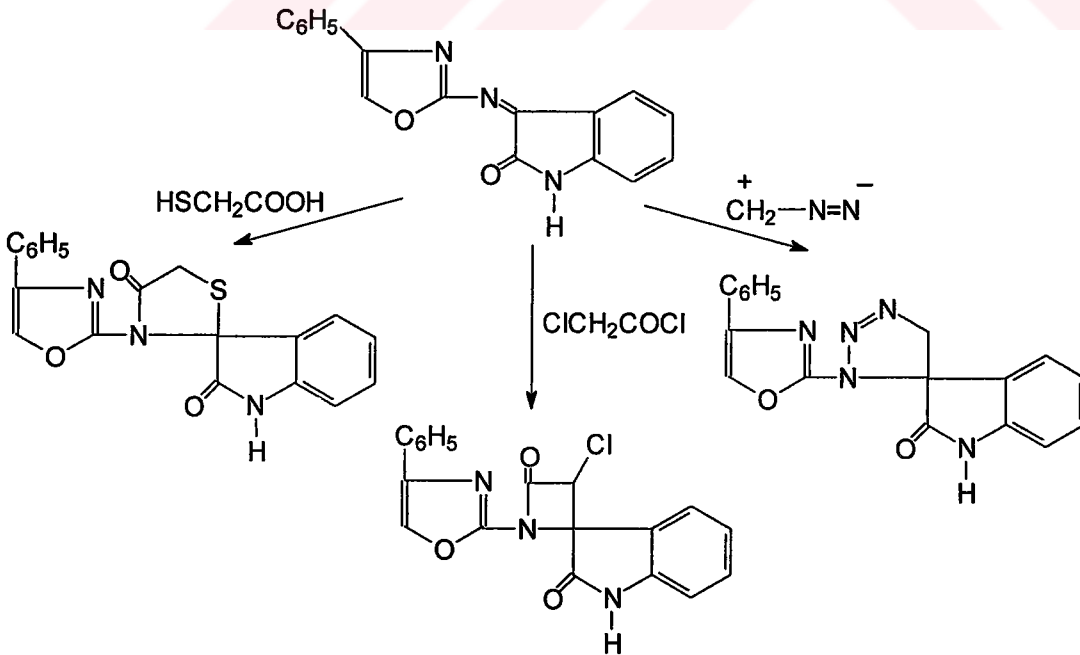
1-tiya-4,8-diazaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerini kazanmışlar ve 19 bakteri türüne karşı antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir (228).



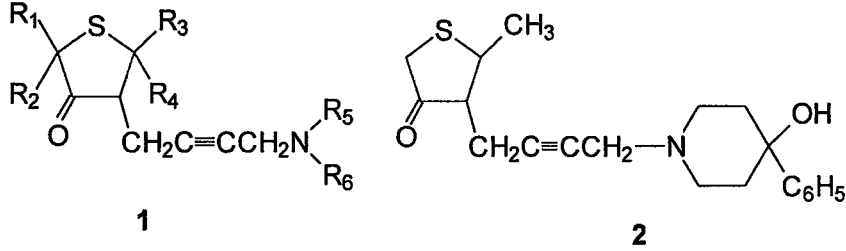
1988 Yılında Kulkarni ve Save 2-aminotetrahidrobentotiyazol'ün sikloheksanonla kondensasyonundan kazandıkları bileşiğin merkaptasetik veya merkaptosüksinik asid ile siklokondensasyonu sonucunda spirotiyazolidinon türevlerini kazanmışlardır (175).



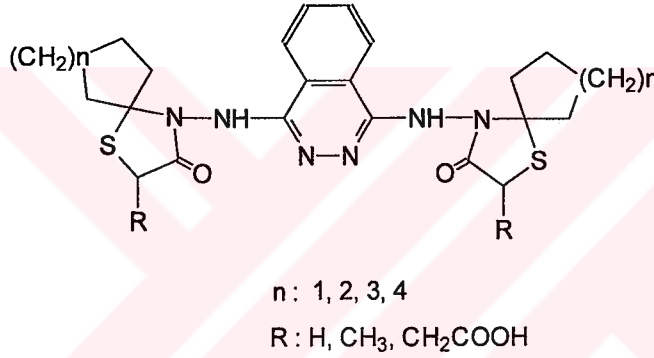
Aynı yıl Abbady ve ark. 2-amino-4-feniloksazol'ün isatin ile reaksiyonundan elde ettikleri bileşiği merkaptasetik asid kloroasetil klorür ve diazometan ile reaksiyona sokarak sırasıyla spirotiyazolidinon, spiroazetididinon ve spirotriazolin türevlerini elde etmişlerdir (173).



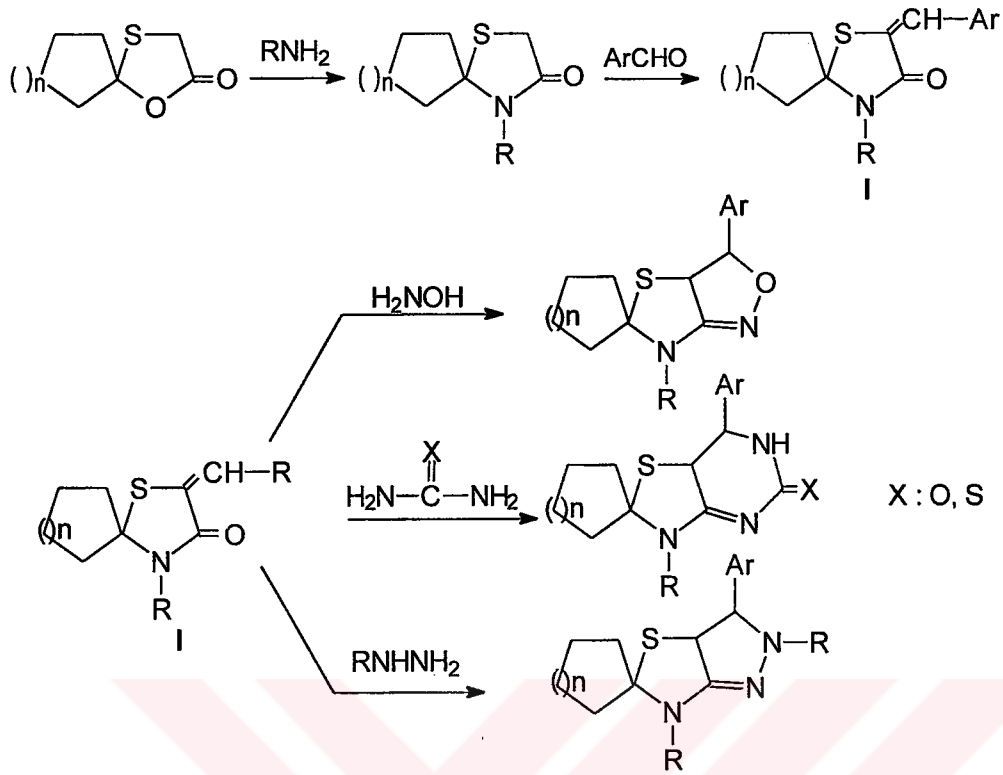
1991 Yılında Hrib bir patent çalışması kapsamında hazırladığı **1** ($R_1-R_4 = H$, alkil; $R_1R_2R_3R_4 = (CH_2)_{5-8}$; $NR_5R_6 =$ süstitüe piperidinon ve piperazino) ve **2** yapısındaki bileşiklerin analjezik ve antihipertansif aktivite gösterdiğini bildirmiştir (229).



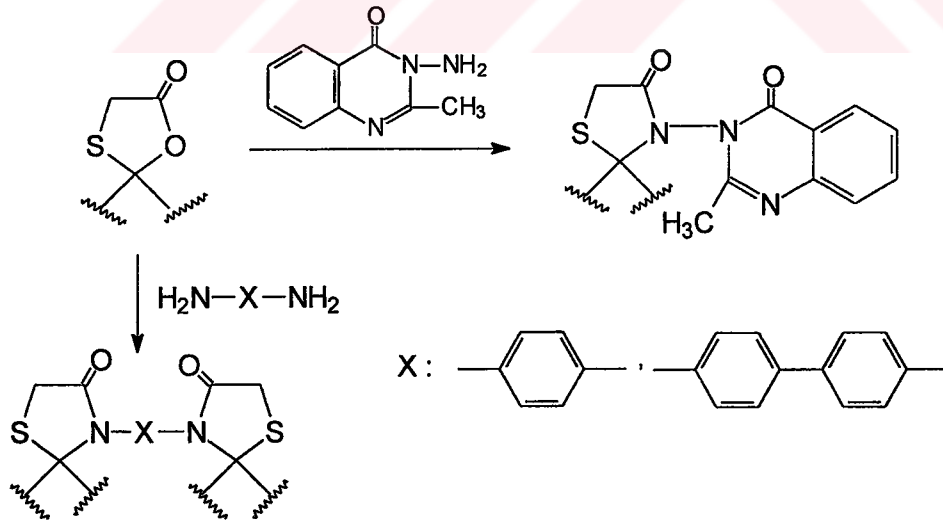
1992 Yılında Upadhyay ve ark. siklik ketonlar ve ftalazinden oluşturdıkları hidrazonları merkaptasetik, 2-merkaptopropionik ve merkaptosüksinik asidler ile siklize ederek spirotiyazolidinon türevlerini elde etmişler, antibakteriyel, antifungal ve antihipertansif etkilerini araştırmışlardır (230).



1993 Yılında El-Zohry ve ark. siklopentanon ve sikloheksanon'un p-toluensülfonik asid katalizörlüğünde merkaptasetik asid ile siklizasyonundan elde ettikleri oksatiaspiroalkanonları süstitüe aminlerle reaksiyona sokarak tiyaazaspiroalkanonlar elde etmişlerdir. Bu yapıları aromatik aldehydler ile etkileştirerek 5-ariliden türevlerini kazanmışlar; ariliden türevlerinin hidrazin, fenilhidrazin hidroksilamin, üre, tiyoüre ile reaksiyonlarından spiroheterosiklik halka sistemi içeren çeşitli bileşikler kazanmışlardır (231).

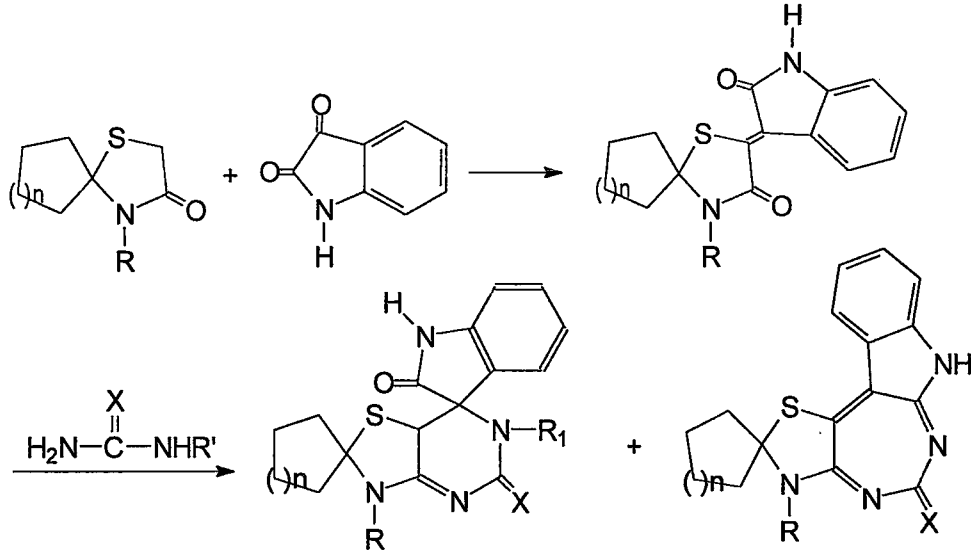


Aynı yıl Hozien ve ark. siklik ketonların merkaptasetik asid ile siklizasyonundan kazandıkları spirooksatiyolanonları p-diaminobenzen, benzidin, 3-amino-2-metilkinazolin-4-on ile etkileştirerek karşı gelen spirotiyazolidinonları elde etmişlerdir (232).

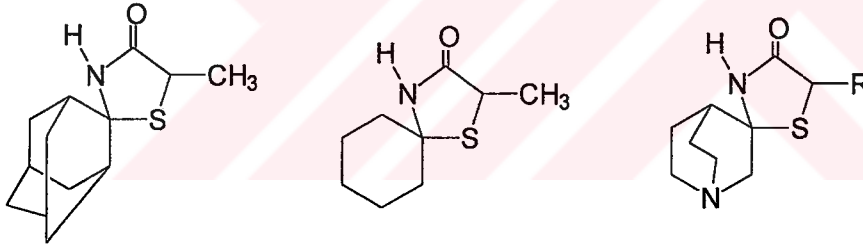


Yine 1993 yılında El-Zohry ve ark. 1-tiya-4-süstitüe-4-azaspiro[4.4]nonan/[4.5]dekan-3-on yapısındaki bileşiklerin isatinle reaksiyonundan kazandıkları bileşikler

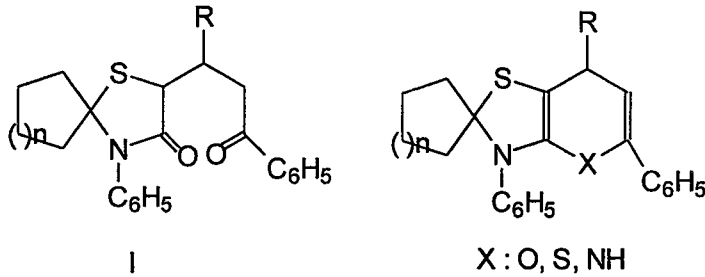
üre ve tiyoüre türevleri ile siklize ederek yeni bileşikler oluşturmuşlar ve yapılarını spektroskopik yöntemlerle aydınlatmışlardır (233).



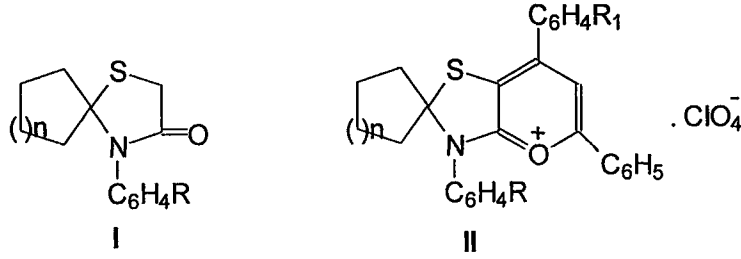
1994 Yılında Lavrova ve ark. siklik ketonlar, merkaptasetik veya 2-merkaptopropionik asid ve amonyum tuzlarının reaksiyonundan spirotiyazolidinonlar kazanmışlardır (234).



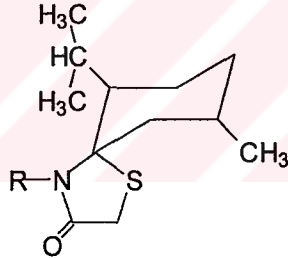
Aynı yıl Al-Ahmedi ve El-Zohry 4-fenil-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-3-on ve 4-fenil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on'u şalkonlarla ($C_6H_5COCH=CHR$) reaksiyona sokarak I maddesini, bu maddenin asetik anhidrid ile reaksiyonundan spirotiyazolopiranları; fosforpentasülfür ile reaksiyonundan spirotiyazolotiyopiranları ve amonyum asetat ile reaksiyonundan spirodihidropiridinleri elde etmişlerdir (235).



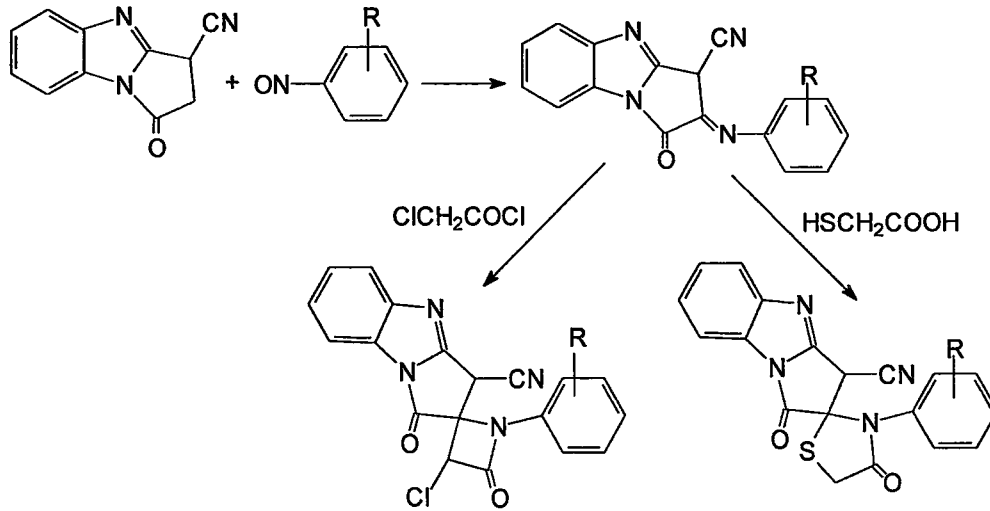
1995 Yılında aynı araştırmacılar 1-oksa-4-tiyaspiro[4.4]nonan-2-on veya 1-okso-4-tiyaspiro[4.5]dekan-2-on'ların sübstitüe anilinlerle reaksiyonlarından spirotiyazolidinon türevlerini (I) kazanmışlar ve bu bileşiklerin şalkonlarla reaksiyonundan kazandıkları bileşikleri asetik anhidrit ve perklorik asid ile etkileştirerek spiroheterosiklik pirilyum tuzlarını (II) elde etmişler; tüm sentezledikleri bileşiklerin antimikrobial etkilerini araştırmışlardır (236).



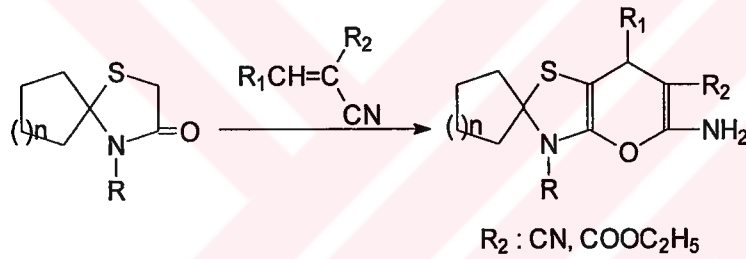
Aynı yıl Altenbach ve ark. 1-mentonu merkaptasetik asid ve benzilamin türevleri ile etkileştirerek spirotiyazolidinonları tek diastereomerler olarak elde etmişlerdir. Nonsübstitüe tiyazolidinonların epimerik karışımlarını asetik anhidrid ya da allil iyodür ile reaksiyona sokarak oluşturdukları homokiral yapıların yeni oluşan stereogenik merkezlerindeki konfigürasyonu X-ışınları kristallografisi ile kanıtlamışlardır (237).



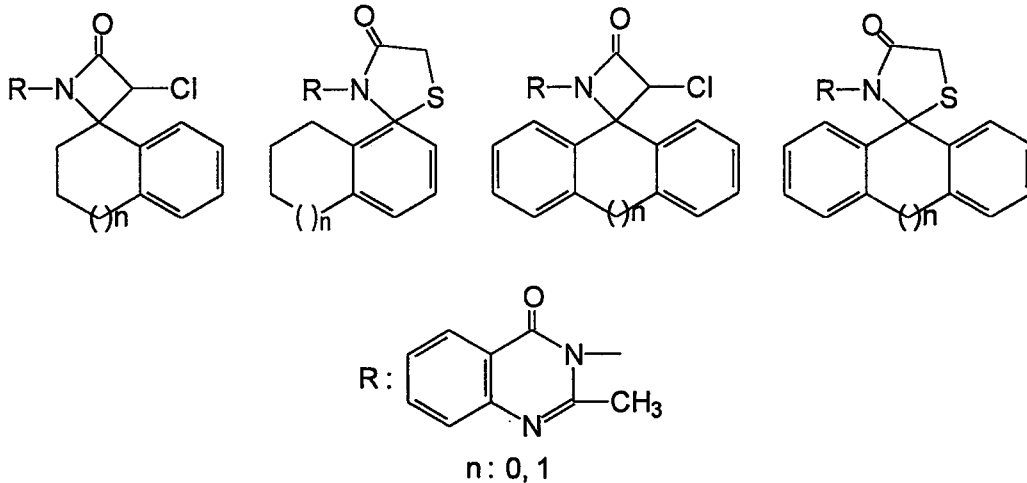
Aynı yıl Khalafallah ve ark. 2-siyanometilbenzimidazolden hareketle spiroheterosiklik bileşiklerin sentezlerini yaptıkları çalışmalarında 2-siyanometilbenzimidazol ve kloroasetil klorürün reaksiyonundan kazandıkları 3-siyano-2,3-dihidropirol[1,2-a]benzimidazol-1(H)-on olarak adlandırdıkları yapıyı aromatik nitrozo bileşikleriyle kondanse ederek elde ettikleri imin türevlerini kloroasetil klorür ve merkaptasetik asid ile siklize ederek spiroazetidinon ve spirotiyazolidinon yapısındaki ürünleri kazanmışlar ve antibakteriyel, antifungal, etkilerini araştırmışlardır (238).



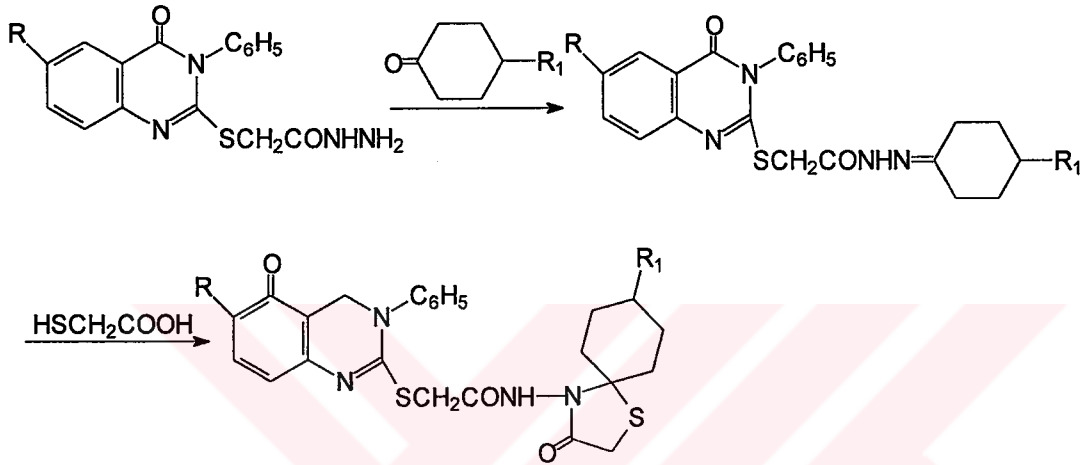
1995 Yılında Hozien 1-tiya-4-fenil/benzilazaspiro[4.4]nonan-3-on ve/veya 1-tiya-4-fenil/benzilazaspiro[4.5]dekan-3-on'u ariliden malononitril ve etil arilidensiyanoasetat ile morfolinli ortamda reaksiyona sokarak piranotiyazollerini kazanmış ve antibakteriyel etkilerini araştırmıştır (239).



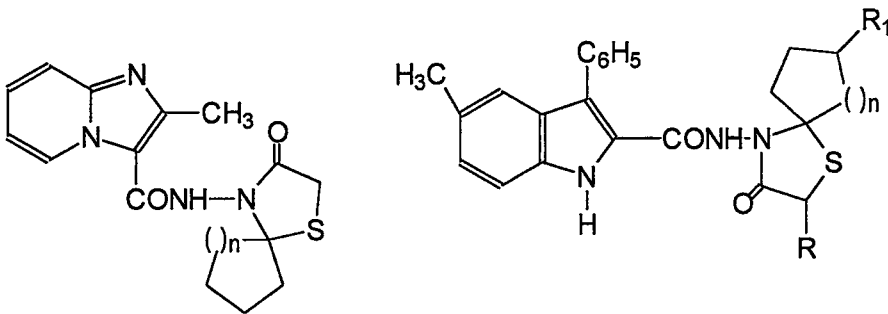
1998 Yılında Al-Thebeiti ve El-Zohry 3-amino-2-metil-4(3H)-kinazolinon'u amin komponenti olarak kullanmışlar ve 1-indanon, 1-tetralon, fluorenon ve antron ile kondanse ederek kazandıkları yapıları merkaptosetik asit ya da kloroasetil klorür ile siklize ederek karşı gelen spirotiyazolidinon ve spiroazetidinon türevlerini elde etmişlerdir (240).



Aynı yıl kinazolin çekirdeği ile ilgili bir başka çalışmada Karalı ve ark. (3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il)merkaptasetik asid hidrazidi ve sikloheksanon/4-metilsikloheksanon'un reaksiyonundan kazandıkları hidrazonları merkaptasetik asid ile siklize ederek 8-(non)süstitüe 4-[3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il)merkaptasetilamino]-4-aza-1-tiyaspiro[4.5]dekan-3-on yapısında bileşikler elde etmişler; çoğunun *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*, *Tricophyton mentagrophyles* ve *Trichophyton rubrum* 'a karşı antifungal aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir (241).



1999 Yılında Kasımoğulları ve 2000 yılında Öztürk aynı yöntemi kullanarak sırasıyla imidazo[1,2-a]piridin ve 3-fenil-5-metil-1H-indol çekirdeği taşıyan spirotiyazolidinonları elde etmişlerdir (212,213).



DENEYSEL BÖLÜM

1. ARAÇ VE GEREÇLER

1.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

2-Aminotiyazol (Merck- Schuchardt)
 Etil 2-kloroasetoasetat (Fluka AG)
 Hidrazin hidrat (Merck- Schuchardt)
 2-Propanon (Merck-Schuchardt)
 2-Butanon (Merck-Schuchardt)
 3-Pentanon (Aldrich)
 3-Oktanon (Fluka AG)
 Siklopentanon (Fluka AG)
 Sikloheksanon (Merck-Schuchardt)
 4-Metilsikloheksanon (Fluka AG)
 4-Etilsikloheksanon (Merck-Schuchardt)
 Merkptoasetik asit (Merck-Schuchardt)

1.2. KULLANILAN ELEKTRONİK AYGITLAR

Ultraviyole Spektrofotometre*	Shimadzu UV-1601
İnfrared Spektrofotometre	Perkin Elmer Model 1600 FTIR
Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometre	Bruker AC-L 200, 300
Kütle Spektrometre	VG Zab Spec (70 eV)
Elementel Analiz Aygıtı	Carlo Erba 1106
Erime Derecesi Aleti**	Büchi 530

2. KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR

Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi ile (İTK), adsorban olarak 0.25 mm kalınlığında Silikajel HF₂₅₄₊₃₆₆ kaplanmış plaklarda kloroform-metanol (95:5) çözücü sistemi kullanılarak kontrol edilmiştir. Kromatogramlar UV ışık altında incelendiğinde maddelere ait lekeler mor renkli olarak gözlenmiştir.

* Spektrumlar 1 mg madde 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

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

3. SENTEZ YÖNTEMLERİ

3.1. ETİL 6-METİLİMİDAZO[2,1-b]TİYAZOL-5-KARBOKSİLAT (I)

0.1 Mol 2-aminotiyazol 30 ml absolü etanolde kalsiyum klorür borusu takılmış geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda ısıtılarak çözündürülür ve 0.05 mol etil 2-kloroasetoasetat ilave edilir. Reaksiyon karışımı kaynar su banyosunda 24 saat ısıtılır. Alçak basınç altında yoğunlaştırılır, kalan artık su ile yıkanır, süzülür ve ham olarak kullanılır.

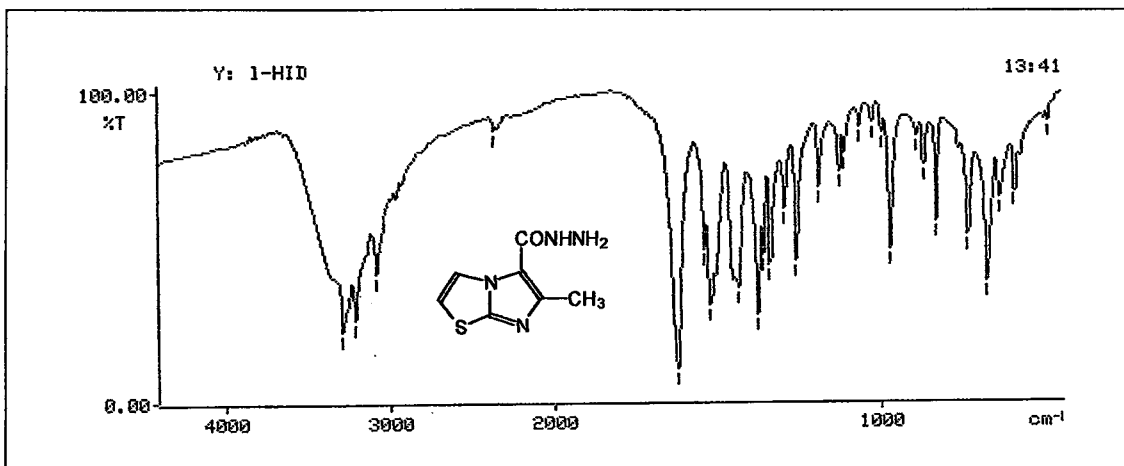
3.2. 6-METİLİMİDAZO[2,1-b]TİYAZOL-5-KARBOHİDRAZİD (II)

0.026 Mol madde I, 12 ml alkolde (%96) geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda ısıtılarak çözülür ve 0.26 mol hidrazin hidrat (%98) ilave edilir. Reaksiyon karışımı 16 saat geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda ısıtılır. 1 gece bekletilir. Çöken madde süzülür, buzlu suyla yıkanır, kurutulur, etanolden (%96) billurlandırılarak saflaştırılır.

Beyaz renkli, iğne şeklinde billurlar, 183-5 °C'de erir.

IR (KBr) ν maks. (cm^{-1}) *

3291,3216 (hidrazid N-H gerilme bandı), 3085 (aromatik C-H gerilme bandı), 1627(hidrazid C=O gerilme bandı), 1543,1523 (aromatik C=C ve C=N gerilme bandı), 1438,1378(CH_3 grubu C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1259 (amid NH eğilme C-N gerilme kombinasyon bandı), 736 (aromatik C-H eğilme bandı).

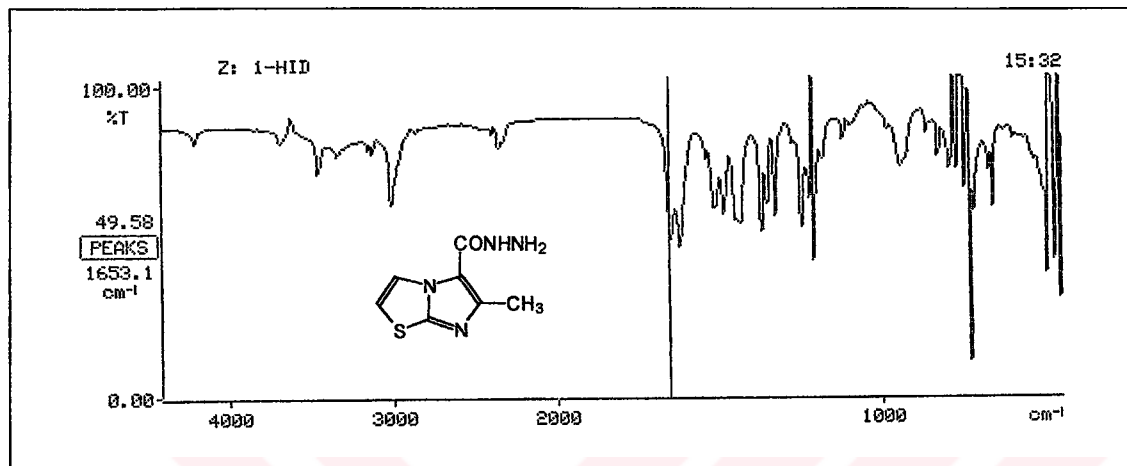


Şekil 1. Madde II'nin IR Spektrumu (KBr)

* CH_3 grubu C-H gerilme bandları cihaz tarafından değerlendirilmemiştir.

IR (CHCl₃) ν maks. (cm⁻¹)*

3457,3331 (hidrazid N-H gerilme bandı), 3018 (aromatik C-H gerilme bandı), 1653 (hidrazid C=O gerilme bandı), 1624,1516,1489 (aromatik C=C ve C=N gerilme bandı), 1438,1374 (CH₃ grubu C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik-), 1251 (amid NH eğilme C-N gerilme kombinasyon bandı), 745 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 2. Madde II'nin IR Spektrumu (CHCl₃)

3.3. 6-METİL-N²-(ALKİLİDEN/SİKLOALKİLİDEN)İMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-KARBOHİDRAZİDLER, (III-IX)

0.005 Mol madde II, 10 ml etanolde (%96) kaynar su banyosunda ısıtılarak çözülür. Bu çözelti üzerine 0.01 mol asiklik/siklik keton bileşiği ve 1-2 damla etanolde (%96) seyreltilmiş derişik H₂SO₄ (%98) çözeltisi ilave edilir. Bu çözelti kaynar su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Etanol'ün alçak basınçta uzaklaştırılması sonunda elde edilen ham ürün, eter ile yıkanır ve kurutulur, uygun bir çözücüden veya çözücü karışımından billurlandırılarak ya da yıkanarak saflaştırılır.

3.4. 3-[[[6-METİLİMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-İL)KARBONİL]AMİNO]-4-TİYAZOLİDİNON ve 4-[[[6-METİLİMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-İL)KARBONİL]AMİNO]-1-TİYA-4-AZASPIRO[4.4]NONAN/[4.5]DEKAN-3-ONLAR, (X-XVII)

3.4.1 Yöntem 1

0.005 Mol III-IX'un 30 ml susuz benzendeki çözeltisine 6 ml merkaptasetik asid

* CH₃ grubu C-H gerilme bandları cihaz tarafından değerlendirilmemiştir.

ilave edilir. Reaksiyon karışımı Dean-Stark tuzağı kullanılarak geri çeviren soğutucu altında 6-10 saat ısıtılır. Benzen alçak basınçta uzaklaştırılır ve kalan yağimsı artık doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile muamele edilerek asid fazlası nötralize edilir. Oluşan ürün katılaşıncaya kadar bekletilir. Ham ürün süzülür, su ile yıkanır, kurutulur ve uygun çözücünden billurlandırılarak saflaştırılır.

3.4.2 Yöntem 2

0.005 Mol II, 0.01 mol asiklik/siklik keton bileşiği ve 30 ml susuz benzene 6 ml merkaptasetik asid ilave edilir. Reaksiyon karışımı Dean-Stark tuzağı kullanılarak geri çeviren soğutucu altında 6-10 saat ısıtılır. Benzen alçak basınçta uzaklaştırılır ve kalan yağimsı artık doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile muamele edilerek asid fazlası nötralize edilir. Oluşan ürün katılaşıncaya kadar bekletilir. Ham ürün süzülür, su ile yıkanır, kurutulur ve uygun çözücünden billurlandırılarak saflaştırılır.

4. MADDELERİN ELDE EDİLİŞLERİ VE ÖZELLİKLERİ

4.1. 6-METİL-N²-(1-METİLETİLİDEN)İMİDAZO[2,1-b]TİYAZOL-5-KARBOHİDRAZİD, (III)

0.98 g (0.005mol) Madde II ve 0.73 ml (0.01 mol) 2-propanondan 3.3'de verilen genel yönetime göre elde edilir. Ham ürün eter ile yıkanarak temizlenir. Verim 1,07 g (% 90.6).

Krem renkli iğne şeklinde billurlar, 127-31°C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol,aseton ve kloroformda çözünür.

Kromatografi: III, Rf: 0.56; II, Rf: 0.40

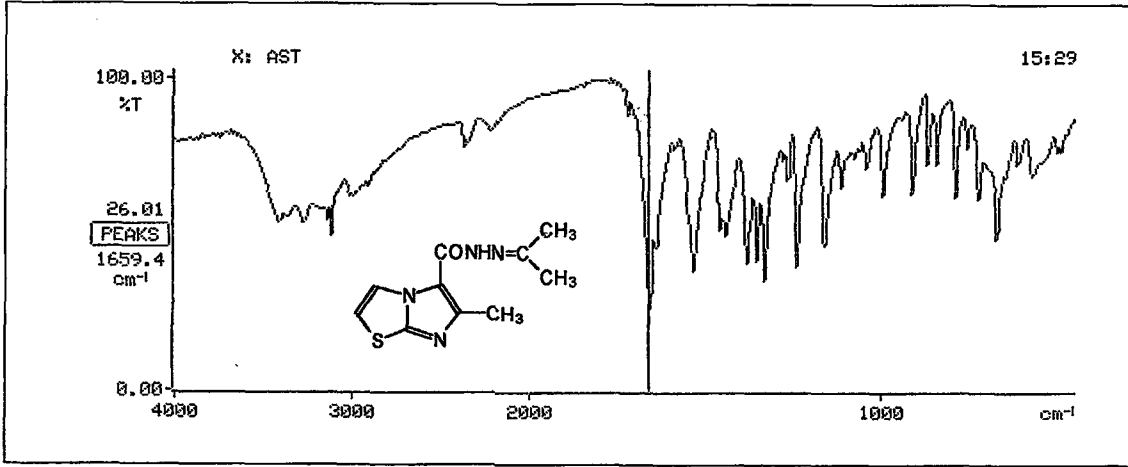
Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$: 286.5 nm (ϵ 19966); 244.5 nm (ϵ 9120); 208.5 nm (ϵ 17154).

IR (KBr) ν maks. (cm^{-1})

3411,3273,3143 (O-H ve hidrazid N-H gerilme bandı), 3120 (aromatik C-H gerilme bandı); 2990 (CH_3 grupları C-H gerilme bandı); 1659 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1640,1534 (hidrazon C=N gerilme, aromatik C=C, C=N gerilme ve hidrazid NH eğilme bandları); 1441,1384(CH_3 grupları C-H eğilme bandları -asimetrik,simetrik-); 1238

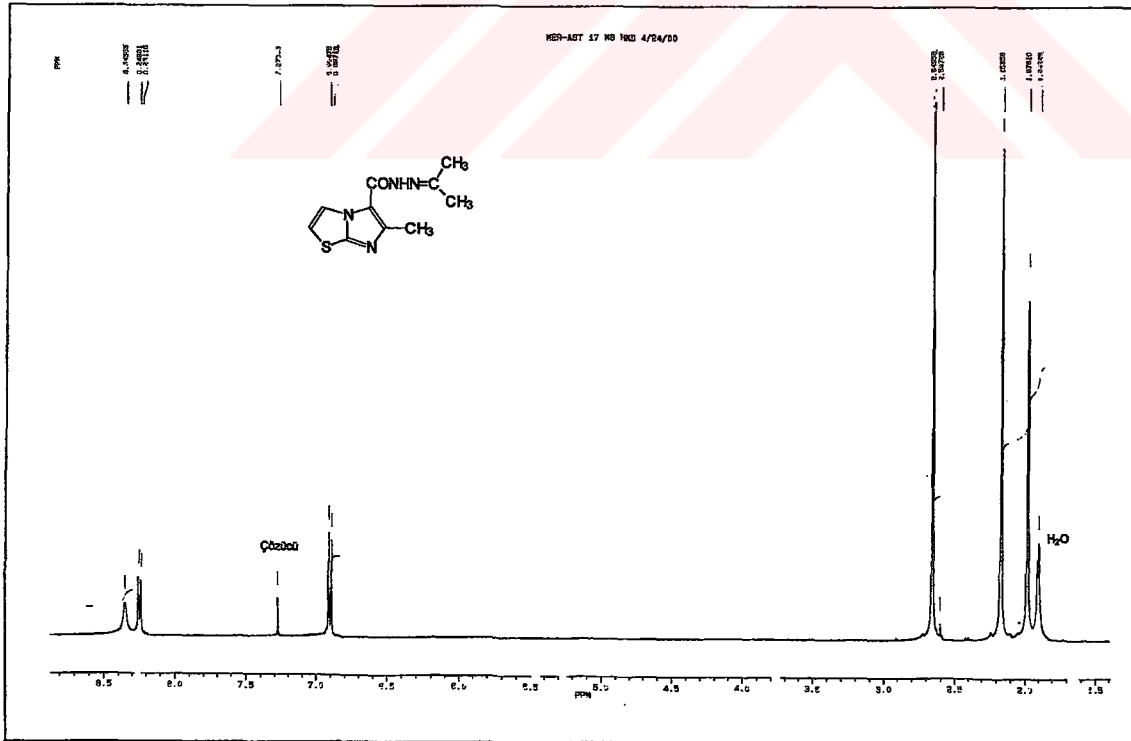
(amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 789 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 3. Madde III'ün IR Spektrumu

¹H-NMR (300MHz)(CDCl₃/TMS)δ (ppm)

1.97 (3H, s, CH₃); 2.15 (3H, s, CH₃); 2.64 (3H, s, 6-CH₃); 6.89 (1H, d, J=4.4Hz, C₂-H); 8.24 (1H, d, J=4.4Hz, C₃-H); 8.34 (1H, s, CONH).



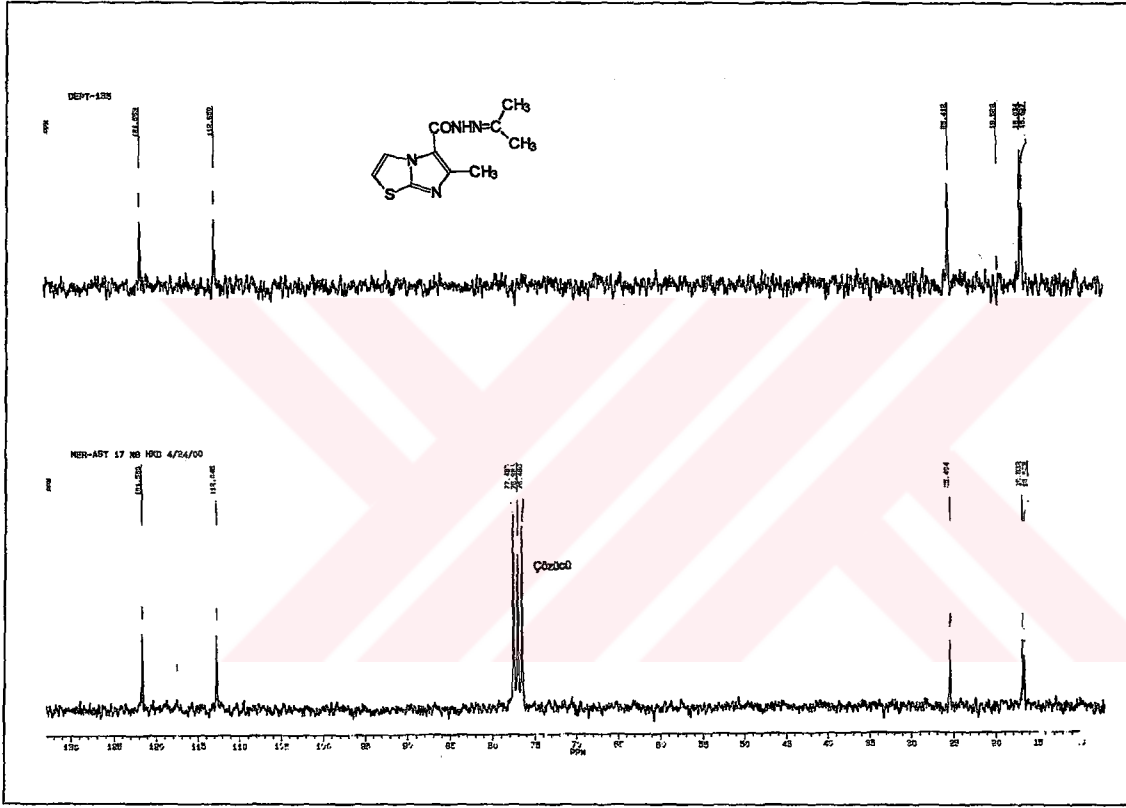
Şekil 4. Madde III'ün ¹H-NMR Spektrumu

¹³C-NMR (75 MHz)(CDCl₃/Proton decoupled)δ (ppm)*

16.62 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6-CH₃); 16.83, 25.40 (=C-CH₃); 112.64 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₂); 117.50 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₅); 121.58 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₃).

¹³C-NMR (75 MHz)(CDCl₃/DEPT-135)δ (ppm)*

16.62 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6-CH₃); 16.83, 25.41 (=C-CH₃); 112.65 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₂); 121.56 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₃).



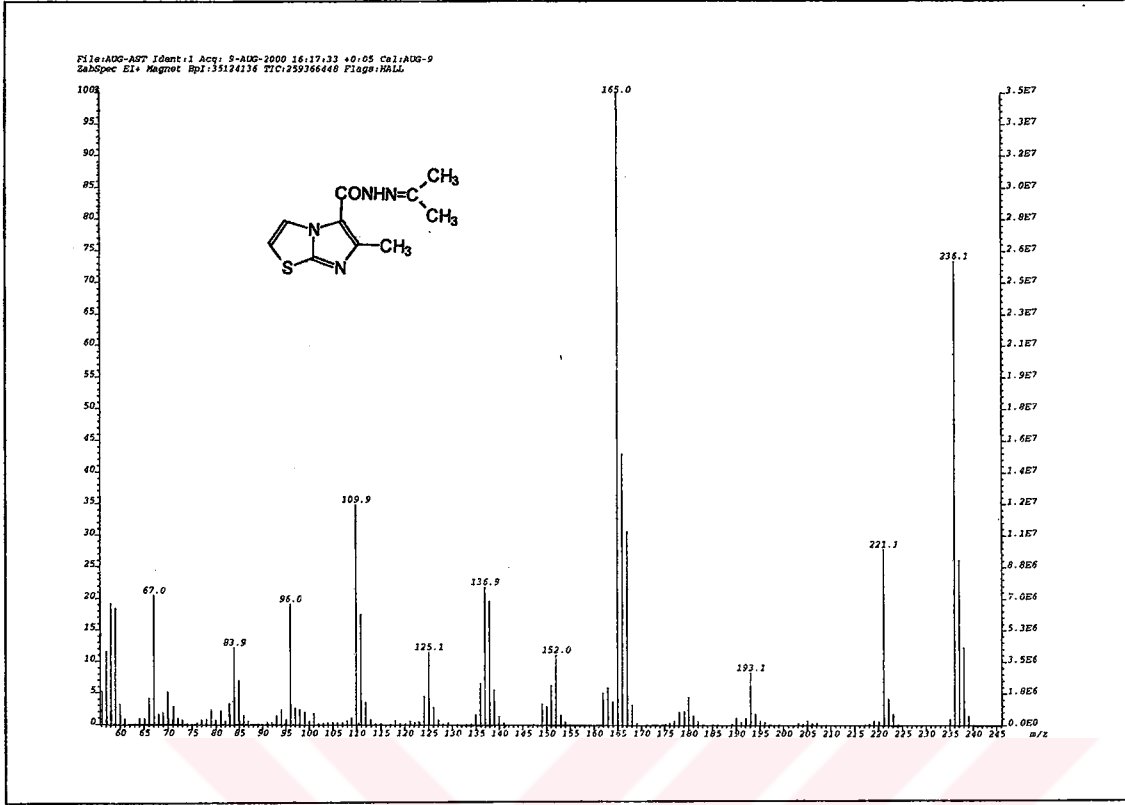
Şekil 5. Madde III'ün ¹³C-Proton decoupled ve DEPT-135 NMR Spektrumları

Kütle Spektrumu (EI) m/z

236 (M⁺, 74); 221 (28); 193 (8); 181 (2); 180 (4); 179 (3); 167 (31); 166 (43); 165 (Temel pik); 152(11.5); 139 (5); 138 (19); 137 (22); 125 (10.5); 111 (18); 110 (35.5); 85 (7); 84 (12); 83 (3); 71 (3); 67 (20); 59 (18.5); 58 (19.5); 57 (11.5); 56 (5).

Analiz: C₁₀H₁₂N₄OS. H₂O için hesaplanan C: 47.22; H: 5.54; N: 22.03. Bulunan C: 47.57; H: 5.97; N: 21.22.

*Spektrum alınırken 130 ppm'den daha yüksek alan tarandığı için bu değer üstündeki pikler gözlenememiştir.



Şekil 6. Madde III'ün Kütle Spektrumu

4.2. 6-METİL-N²-(1-METİLPROPİLİDEN)İMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-KARBOHİDRAZİD, (IV)

0.98 g (0.005mol) Madde II ve 0.9 ml (0.01 mol) 2-butanon 15 ml susuz benzen içinde kaynar su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Çözelti soğumaya bırakıldığında kristallenen madde süzülerek ayrılır. Eter ile yıkanarak temizlenir. Verim 1.09 g (% 87.20).

Krem renkli, amorf, toz, 128-30°C'de erir. Etanol , aseton ve kloroformda çözünür. Eter ve suda çözünmez.

Kromatografi: IV, Rf: 0.66 ; II, Rf: 0.34

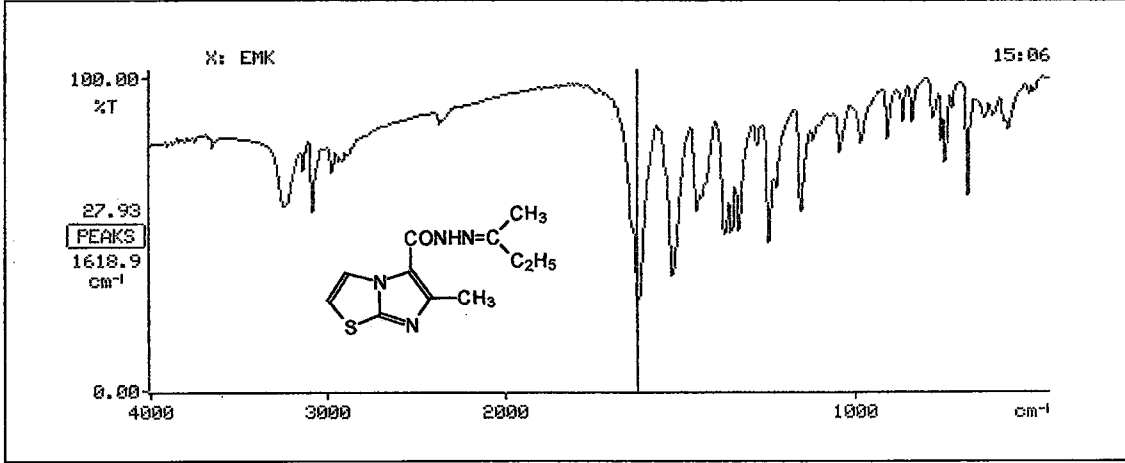
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 286.5 nm (ϵ 33317); 243.5 nm (ϵ 14994); 207.5 nm (ϵ 29813).

IR (KBr) ν maks. (cm⁻¹)

3243,3140 (hidrazid N-H gerilme bandı); 3089 (aromatik C-H gerilme bandı); 2971,2936 (CH₃ , CH₂ grupları C-H gerilme bandı); 1618 (hidrazid C=O gerilme bandı);

1521 (hidrazon C=N, aromatik C=C, C=N gerilme ve hidrazid N-H eğilme bandları ; 1452,1372 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları –asimetrik,simetrik-); 1245 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 742 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 7. Madde IV'ün IR Spektrumu

¹H-NMR (200MHz)(CDCl₃/TMS)δ (ppm)

1.13-1.24 (3H, m, CH₂CH₃); 1.95, 2.12 (3H, 2s, C-CH₃); 2.32, 2.44 (2H, 2q, J= 7.5 Hz, CH₂-CH₃); 2.64 (3H, s, 6-CH₃); 6.86 (1H, d, J= 4.4 Hz, C₂-H); 8.24 (1H, d, J= 4.4 Hz, C₃-H); 8.32 (1H, s CONH).

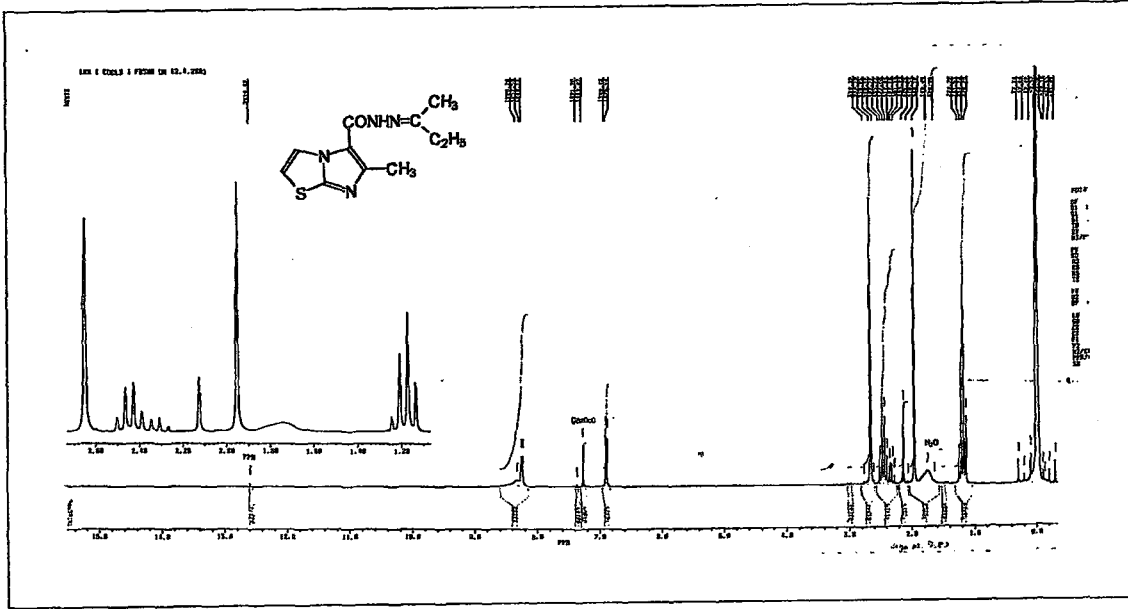
¹³C-NMR (75 MHz)(CDCl₃/Proton decoupled)δ (ppm)*

9.44, 10.85 (-CH₂CH₃); 14.99 (=C-CH₃); 16.78 (imidazo[2,1-b]tiyazol 6-CH₃); 22.70 (=C-CH₃); 23.50, 32.20 (-CH₂-CH₃); 112.58 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₂); 117.58 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₅); 121.49 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₃), 146.00 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₆); 152.00 (imidazo[2,1-b]tiyazol C_{7a}); 157.98 (C=N).

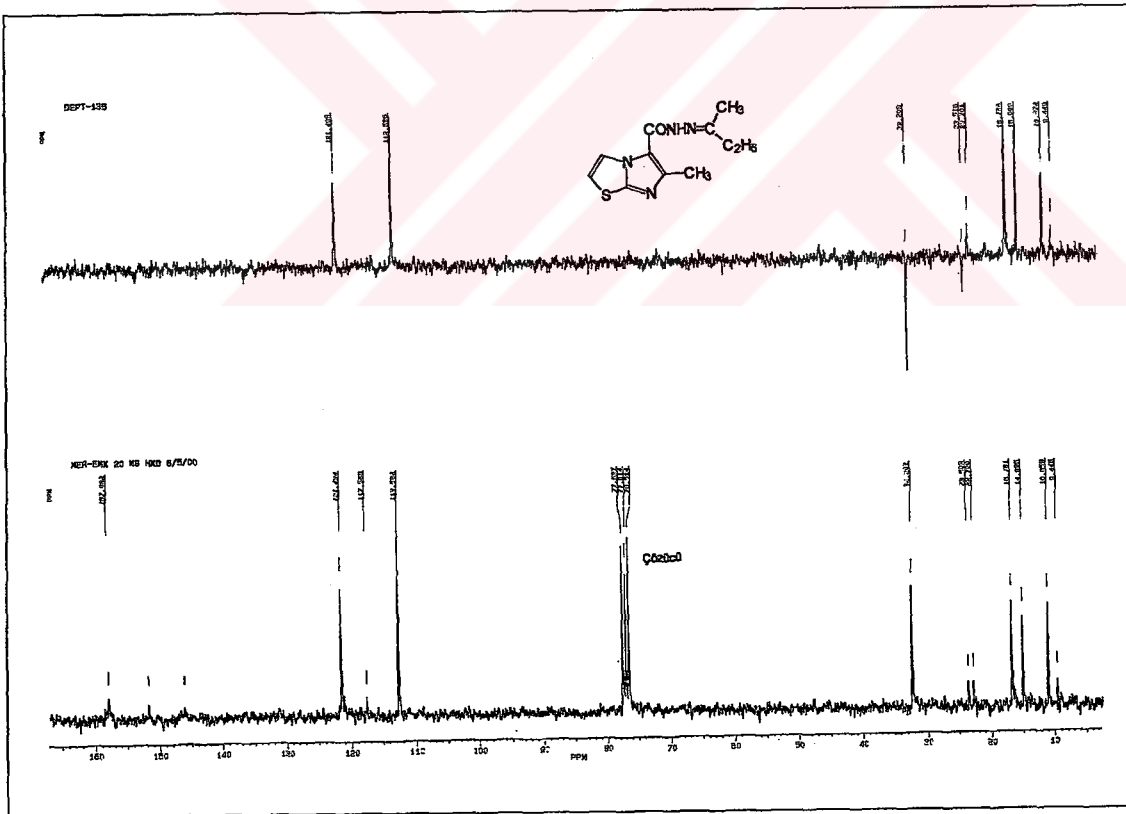
¹³C-NMR (75 MHz)(CDCl₃/DEPT-135)δ (ppm)*

9.44, 10.87 (-CH₂CH₃); 15.00 (=C-CH₃); 16.78 (imidazo[2,1-b]tiyazol, 6-CH₃); 22.70 (=C-CH₃); 23.51, 32.20 (-CH₂-CH₃); 112.58 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₂); 121.49 (imidazo[2,1-b]tiyazol, C₃).

*Spektrum alınırken 160 ppm'den daha yüksek alan tarandığı için bu değerin üstündeki pikler gözlenememiştir.



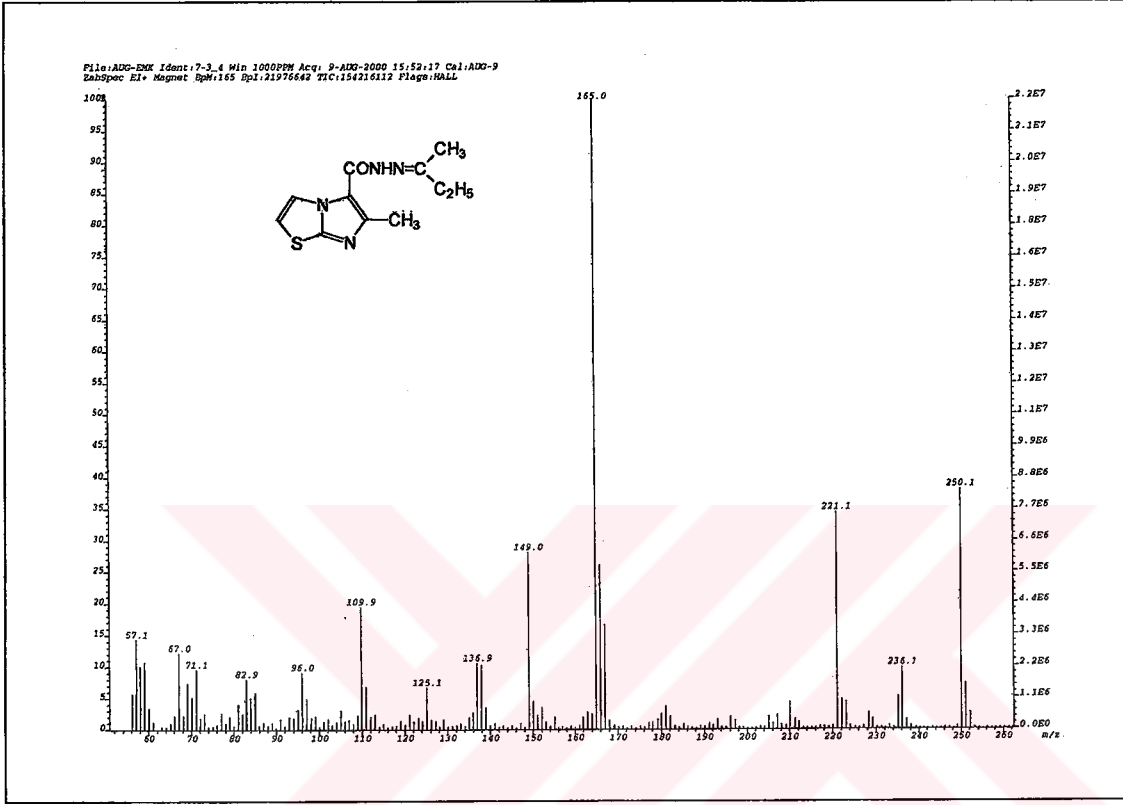
Şekil 8. Madde IV'ün ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 9. Madde IV'ün ¹³C-Proton decoupled ve DEPT-135 NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI) m/z

250 (M^+ , 38); 235 (5); 221 (35); 181 (4); 180 (3); 179 (2); 167 (17); 166 (26.5); 165 (Temel pik); 149 (28); 139 (3); 138 (10.5); 137 (11); 125 (6); 111 (7); 110 (20); 85 (6); 84 (5); 83 (8); 71 (9.5); 70 (5); 67 (8); 59 (11); 58 (10); 57 (14.5).



Şekil 10. Madde IV'ün Kütle Spektrumu

Analiz: $C_{11}H_{14}N_4OS$ için hesaplanan C: 52.77; H: 5.63; N: 22.38. Bulunan C: 52.37; H: 5.97; N: 22.03.

4.3. 6-METİL-N²-(1-ETİLPROPİLİDEN)İMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-KARBOHİDRAZİD, (V)

0.98 g (0.005 mol) Madde II ve 1.05 ml (0.01 mol) 3-pentanondan 3.3'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün eter ile yıkanarak temizlenir. Verim 1.11 g (% 84.09).

Açık kahverengi toz madde, 154-6°C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

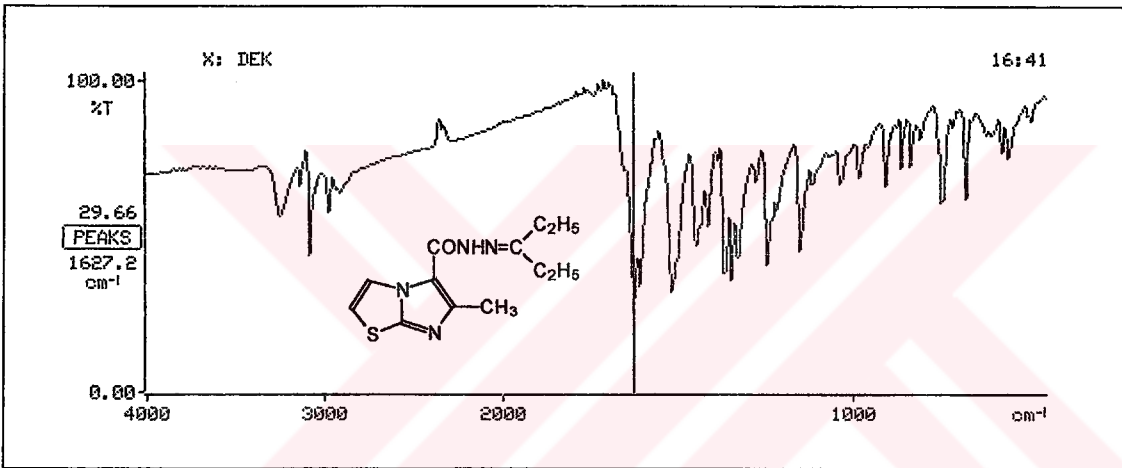
Kromatografi: V, Rf: 0.61; II, Rf: 0.36

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$: 287.5 nm (ϵ 19588); 244.0 nm (ϵ 8591); 207.0 nm (ϵ 17975).

IR (KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1})

3251,3138 (hidrazid N-H gerilme bandı); 3086 (aromatik C-H gerilme bandı); 2975,2908 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandı); 1627 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1610,1518,1415 (hidrazon C=N, aromatik C=C, C=N gerilme ve hidrazid N-H eğilme bandları); 1449,1368 (CH_3 , CH_2 grupları C-H eğilme bandı -asimetrik,simetrik-); 1245 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı) 749 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 11. Madde V'in IR Spektrumu

 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz)(CDCl_3/TMS) δ (ppm)

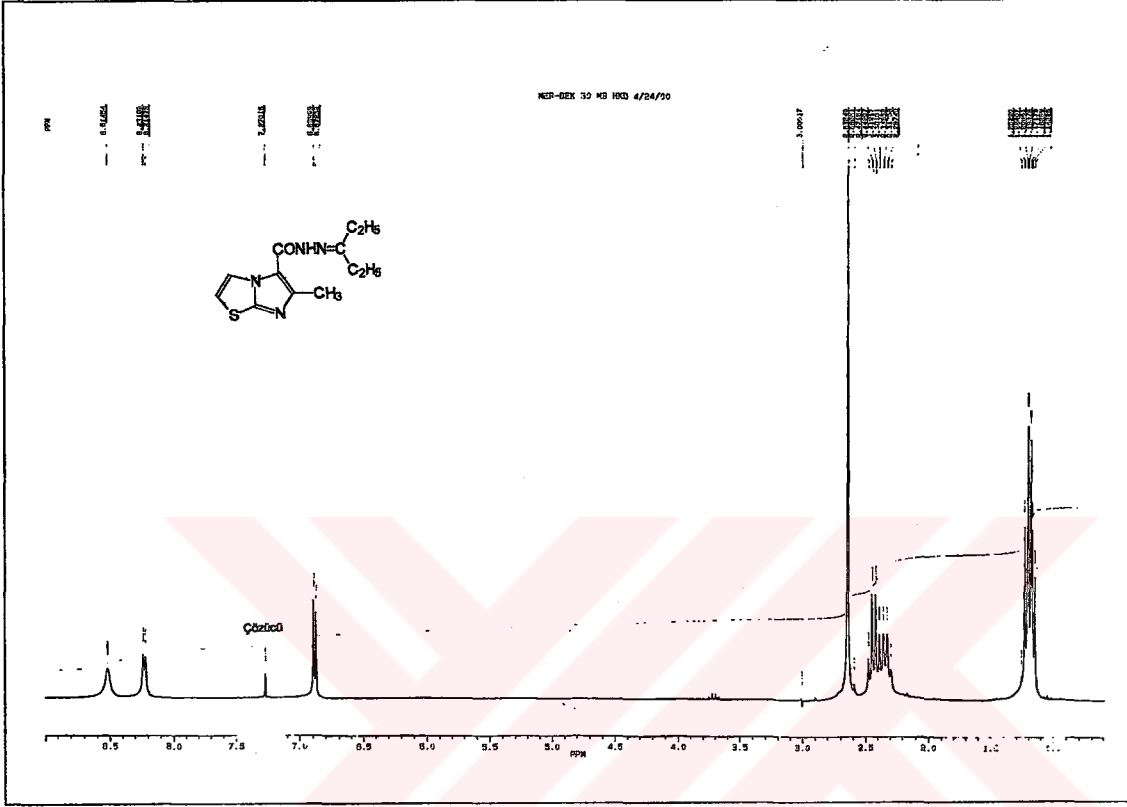
1.14-1.25 (6H, m, CH_2CH_3); 2.32 (2H, q, $J=7.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.43 (2H, q, $J=7.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.63 (3H, s, 6- CH_3); 6.88 (1H, d, $J=4.4$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$); 8.22 (1H, d, $J=4.4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 8.51 (1H, s, CONH).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz)($\text{CDCl}_3/\text{Proton decoupled}$) δ (ppm)

9.55, 10.91 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 16.68 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6- CH_3); 22.19, 29.99 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 112.56 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_2); 118.00 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_5); 121.58 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_3); 146.00 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_6); 152.00 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_{7a}); 158.00 (C=N); 162.15 (CONH).

¹³C-NMR (75 MHz)(CDCl₃/DEPT-135)δ (ppm)

9.53, 10.90 (-CH₂CH₃); 16.67(imidazo[2,1-*b*]tiyazol, 6-CH₃); 22.17, 29.99 (-CH₂-CH₃);112.59 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₂); 121.59 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₃).

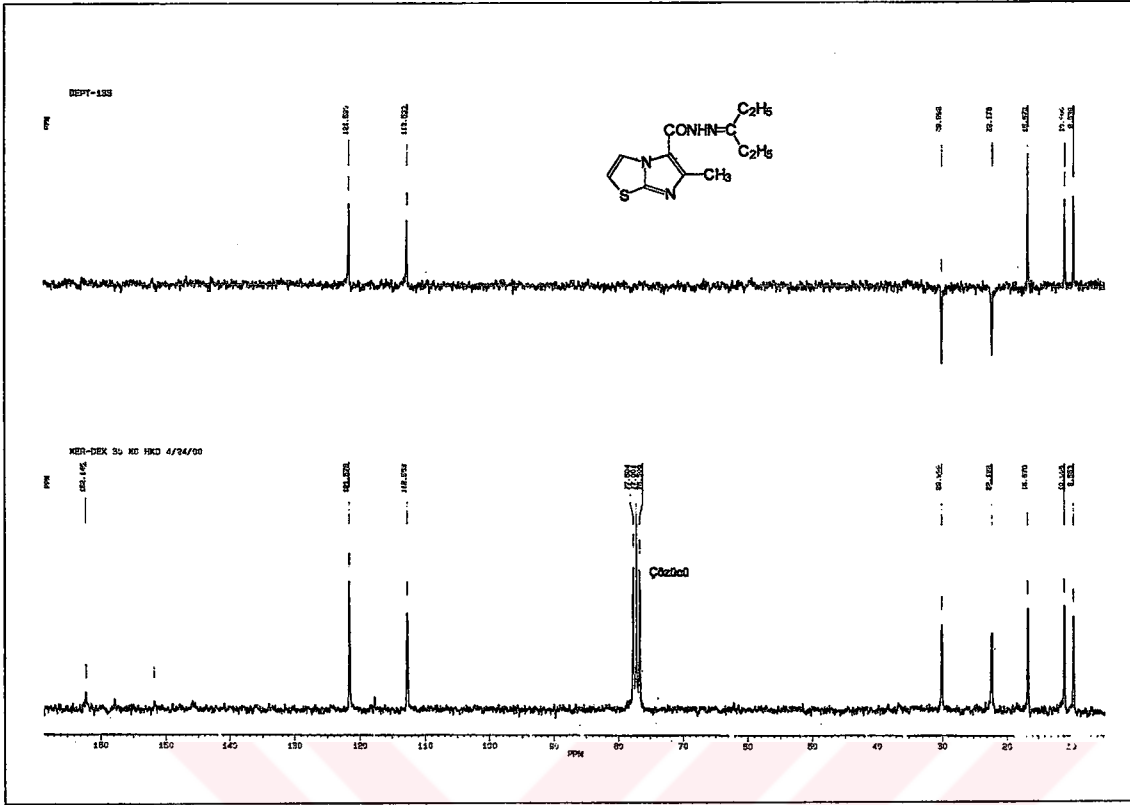


Şekil 12. Madde V'in ¹H-NMR Spektrumu

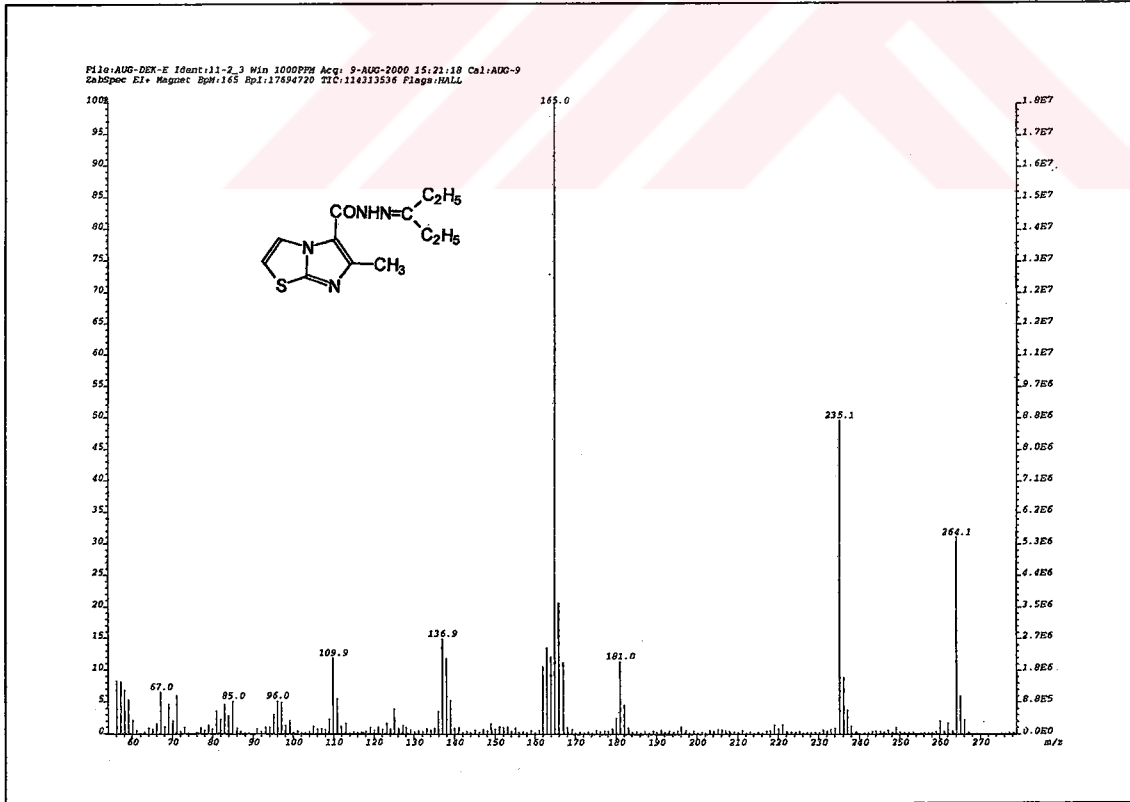
Kütle Spektrumu (EI) m/z

264 (M⁺,32); 235 (50); 181 (13); 180 (3); 179 (1); 167 (12); 166 (21); 165 (Temel pik);139 (5);138 (12.5); 137 (15); 111 (6); 110 (12.5); 99 (3); 96 (5.5); 85 (5), 84 (3); 83 (3); 67 (7); 59 (2); 58 (8).

Analiz: C₁₂H₁₆N₄OS için hesaplanan C: 54.52; H: 6.10; N: 21.19. Bulunan C: 54.11; H: 6.54; N:21.75.



Şekil 13. Madde V'in ^{13}C -Proton decoupled ve DEPT-135 NMR Spektrumları



Şekil 14. Madde V'in Kütle Spektrumu

4.4. 6-METİL-N²-(SİKLOPENTİLİDEN)İMİDAZO[2,1-b]TİYAZOL-5-KARBOHİDRAZİD, (VI)

0.98 g (0.005 mol) Madde II ve 0.89 ml (0.01 mol) siklopentanondan 3.3'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanol/su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Verim 1.26 g (% 96.18).

Pembe renkli billuri toz, 192-4 °C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol ve kloroformda çözünür, asetonda az çözünür.

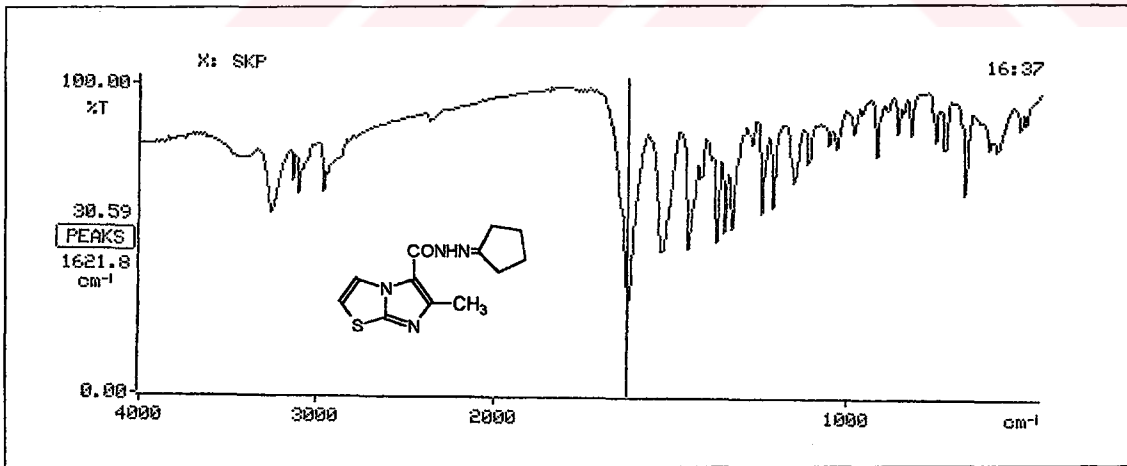
Kromatografi: VI, Rf: 0.69; II, Rf: 0.33

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 287.5 nm (ϵ 25708); 245.0 nm (ϵ 11411); 209.0 nm (ϵ 21537).

IR(KBr) ν maks. (cm⁻¹)

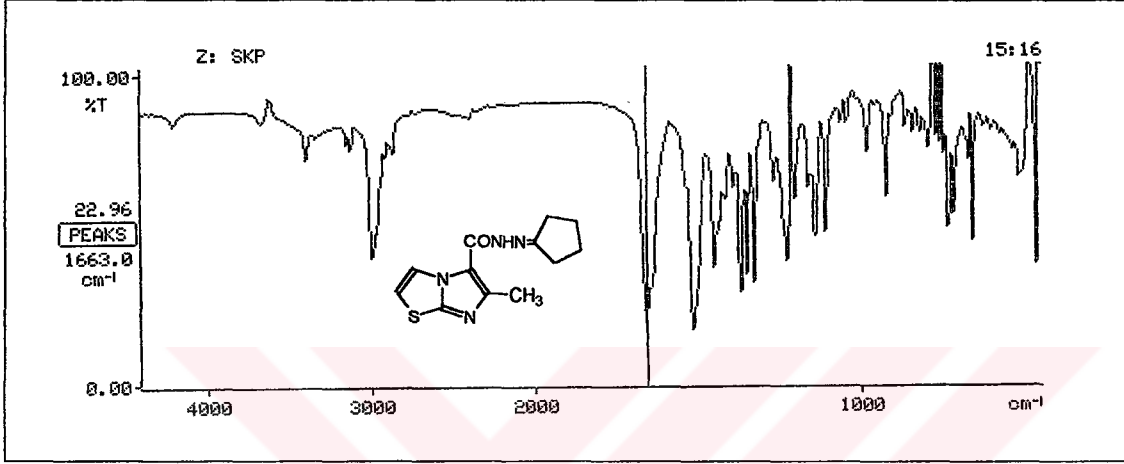
3258,3138 (hidrazid N-H gerilme bandı); 3105 (aromatik C-H gerilme bandı); 2963,2850 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandı); 1621 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1529,1417 (hidrazon C=N, aromatik C=C, C=N gerilme, hidrazid N-H eğilme bandları); 1451,1372 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları -asimetrik,simetrik-); 1245 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 726 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 15. Madde VI'nın IR Spektrumu (KBr)

IR(CHCl₃) v maks. (cm⁻¹)

3403,3333 (hidrazid N-H gerilme bandı); 3125 (aromatik C-H gerilme bandı); 2998, 2876 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandı); 1663 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1521, 1455 (hidrazon C=N , aromatik C=C, C=N gerilme, hidrazid N-H eğilme bandları) ; 1395,1374 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları -asimetrik,simetrik-); 1273 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 731 (aromatik C-H eğilme bandı).



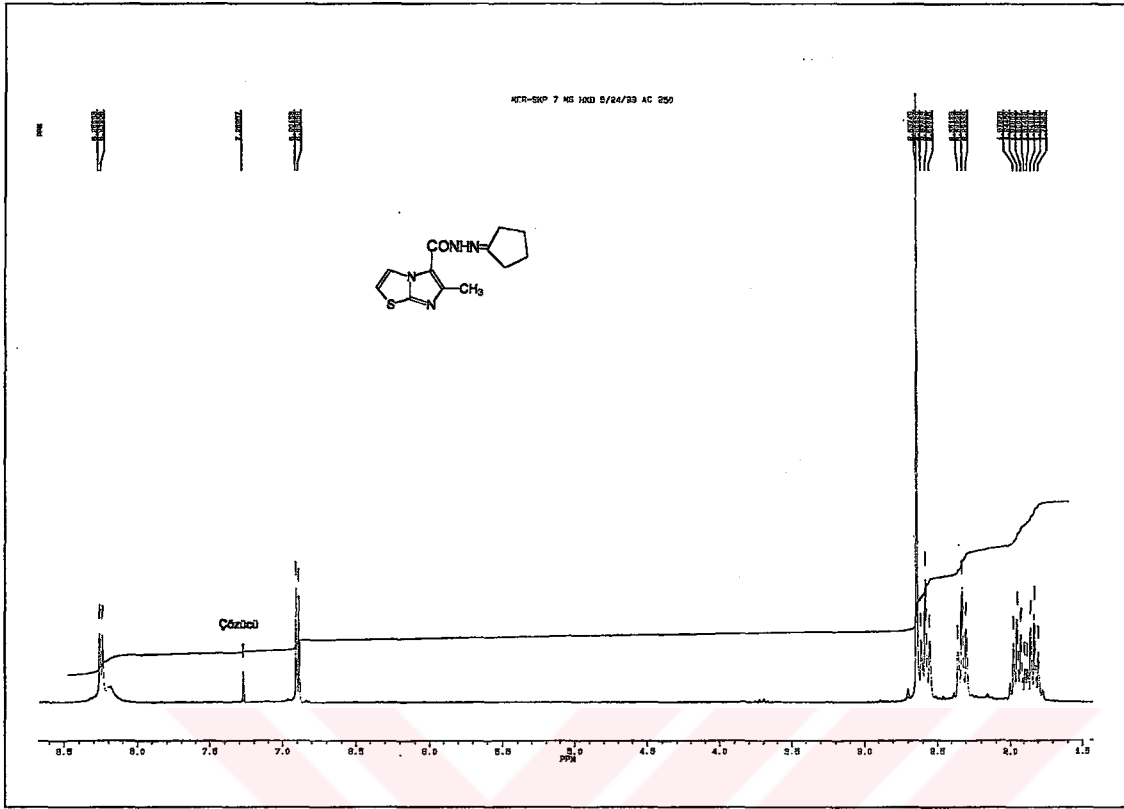
Şekil 16. Madde VI'nın IR Spektrumu (CHCl₃)

¹H-NMR (300MHz)(CDCl₃/TMS)δ (ppm)

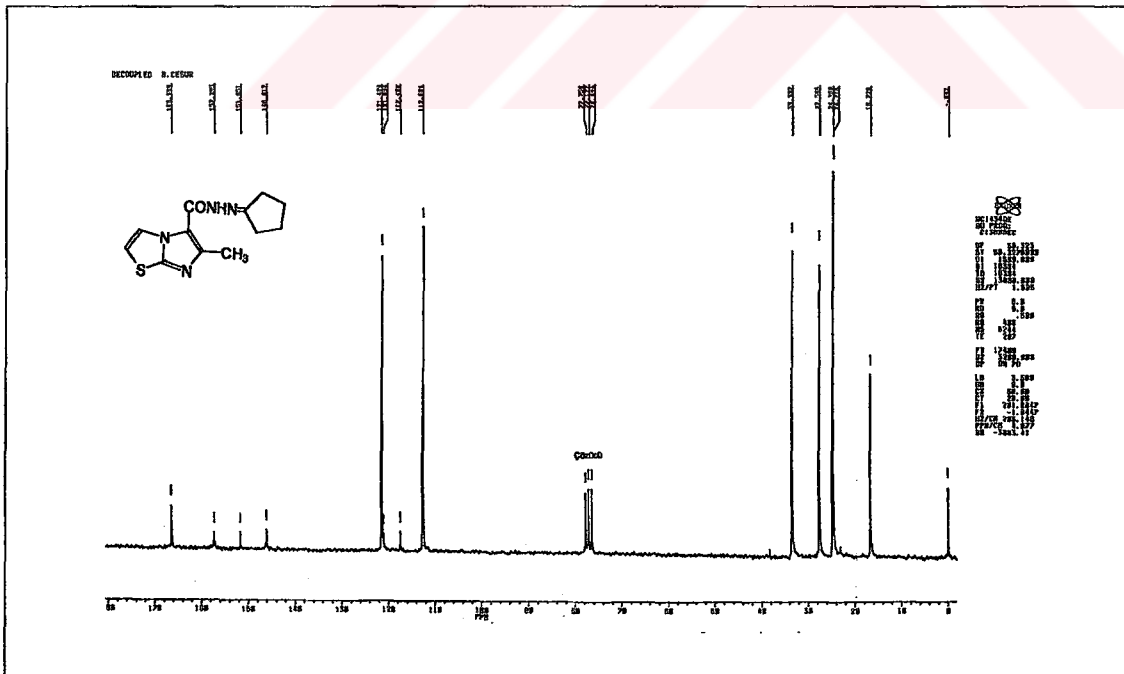
1.82 (2H, qu, J=7.5 Hz, siklopentiliden C₃-H/C₄-H); 1.94 (2H, qu, J=7.5 Hz, siklopentiliden C₃-H/C₄-H); 2.32 (2H, t, J=7.5 Hz, siklopentiliden C₂-H/C₅-H); 2.57 (2H, t, J=7.5 Hz, siklopentiliden C₂-H/C₅-H); 2.62 (3H, s, 6-CH₃); 6.89 (1H, d, J=4.4 Hz, C₂-H); 8.18 (1H, s, CONH); 8.24 (1H, d, J=4.4 Hz, C₃-H).

¹³C-NMR (50 MHz)(CDCl₃/Proton decoupled)δ (ppm)

16.72 (imidazo[2,1-b]tiyazol 6-CH₃); 24.71, 24.75 (siklopentiliden C₃ / C₄); 27.58, 33.38 (siklopentiliden C₂/C₅); 112.60 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₂); 117.49 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₅); 121.46 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₃); 146.01 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₆); 151.85 (imidazo[2,1-b]tiyazol C_{7a}); 157.28 (C=N); 166.36 (CONH).



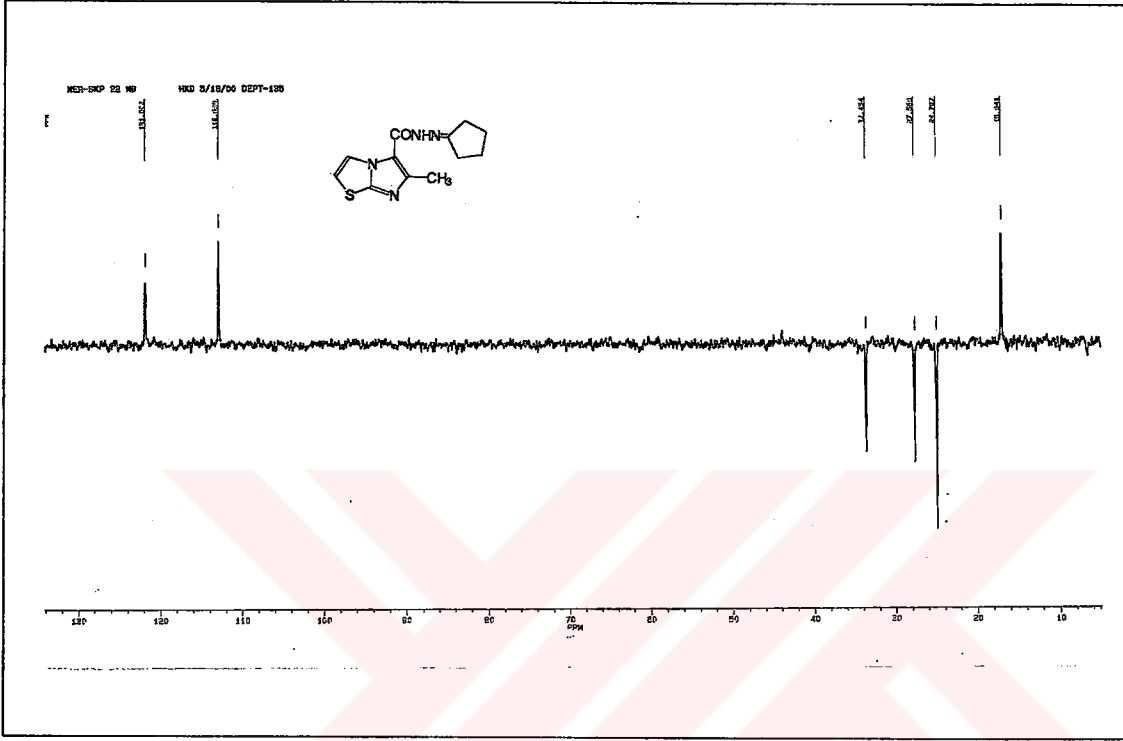
Şekil 17. Madde VI 'nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 18. Madde VI'nin ¹³C-Proton decoupled NMR spektrumu

^{13}C -NMR (50 MHz)(CDCl_3 /DEPT-135) δ (ppm)

16.84 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6- CH_3); 24.79 (siklopentiliden C_3 ve C_4); 27.56 (siklopentiliden C_2/C_5); 33.45 (siklopentiliden C_2/C_5); 112.68 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_2); 121.60 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_3).

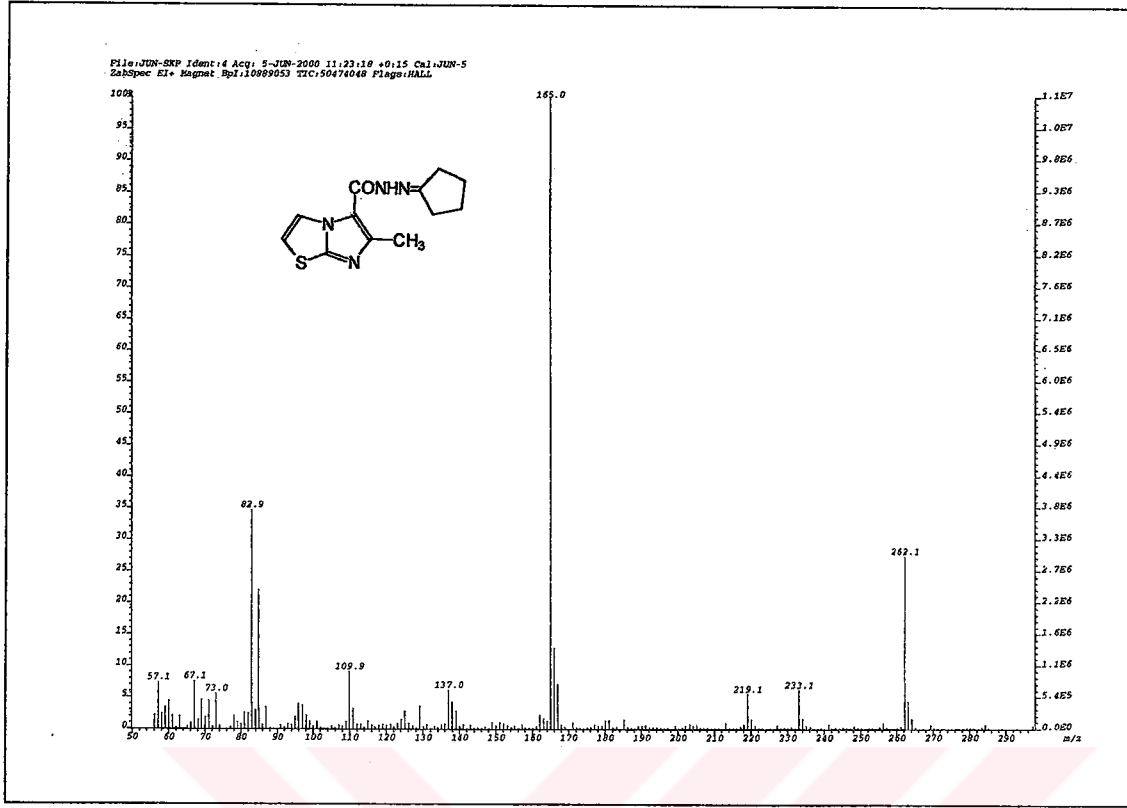


Şekil 19. Madde VI'nın DEPT-135 NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI) m/z

262 (M^+ , 27); 233 (5); 219 (3.5); 181 (1.5); 180 (1.5); 179 (0.5); 167 (8); 166 (13); 165 (Temel pik); 139 (3); 138 (4.5); 137 (6); 111 (3.5); 110 (9); 98 (3); 97 (4); 85 (23); 84 (3); 83 (34.5); 82 (3); 59 (3); 58 (2).

Analiz: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ için hesaplanan C: 54.94; H: 5.38; N: 21.36. Bulunan C: 54.75; H: 5.07; N: 21.10.



Şekil 20. Madde VI'nın Kütle Spektrumu

4.5. 6-METİL-N²-(SİKLOHEKZİLİDEN)İMİDAZO[2,1-b]TİYAZOL-5-KARBOHİDRAZİD, (VII)

0.98 g (0.005 mol) Madde II ve 1.03 ml (0.01 mol) sikloheksanondan 3.3'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanol/su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Verim 1.28 g (% 92.75).

Krem renkli billuri toz madde, 103-5°C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol ve kloroformda çözünür, asetonda az çözünür. Işıktaki bekletildiğinde rengi koyulaşır.

Kromatografi: VII, Rf: 0.63 ; II, Rf: 0.35

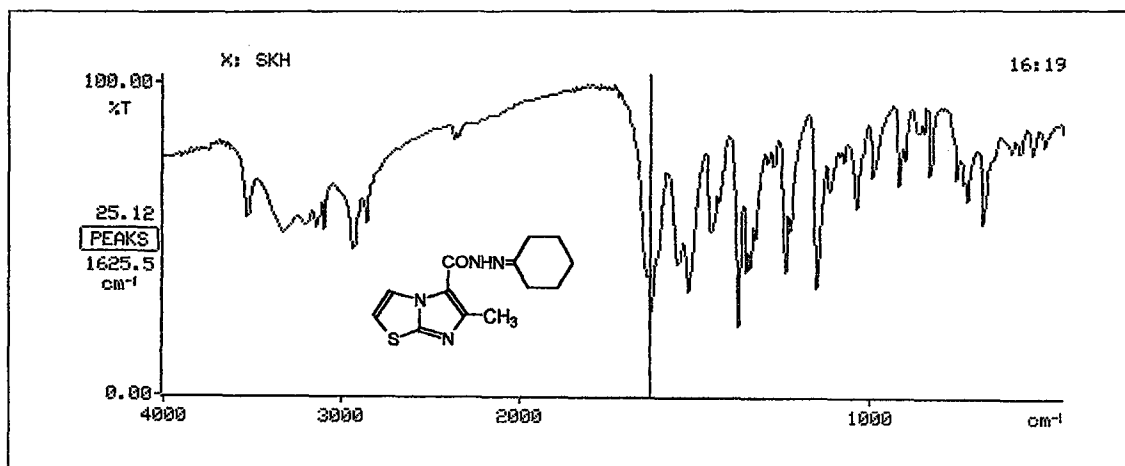
Spektral Bulgular:

UV λ(EtOH)_{maks}: 286.5 nm (ε 20920); 245.5 nm (ε 10031); 208.5 nm (ε 21252).

IR(KBr) ν maks. (cm⁻¹)

3527,3323,3143 (O-H ve hidrazid N-H gerilme bandı); 3098 (aromatik C-H gerilme bandı); 2927,2859 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandları); 1625 (hidrazid C=O

gerilme bandı); 1551,1518 (hidrazon C=N, aromatik C=C, C=N gerilme, hidrazid N-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik-); 1452,1376 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları); 1241 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 755 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 21. Madde VII'nin IR Spektrumu

¹H-NMR (300MHz)(CDCl₃/TMS)δ (ppm)

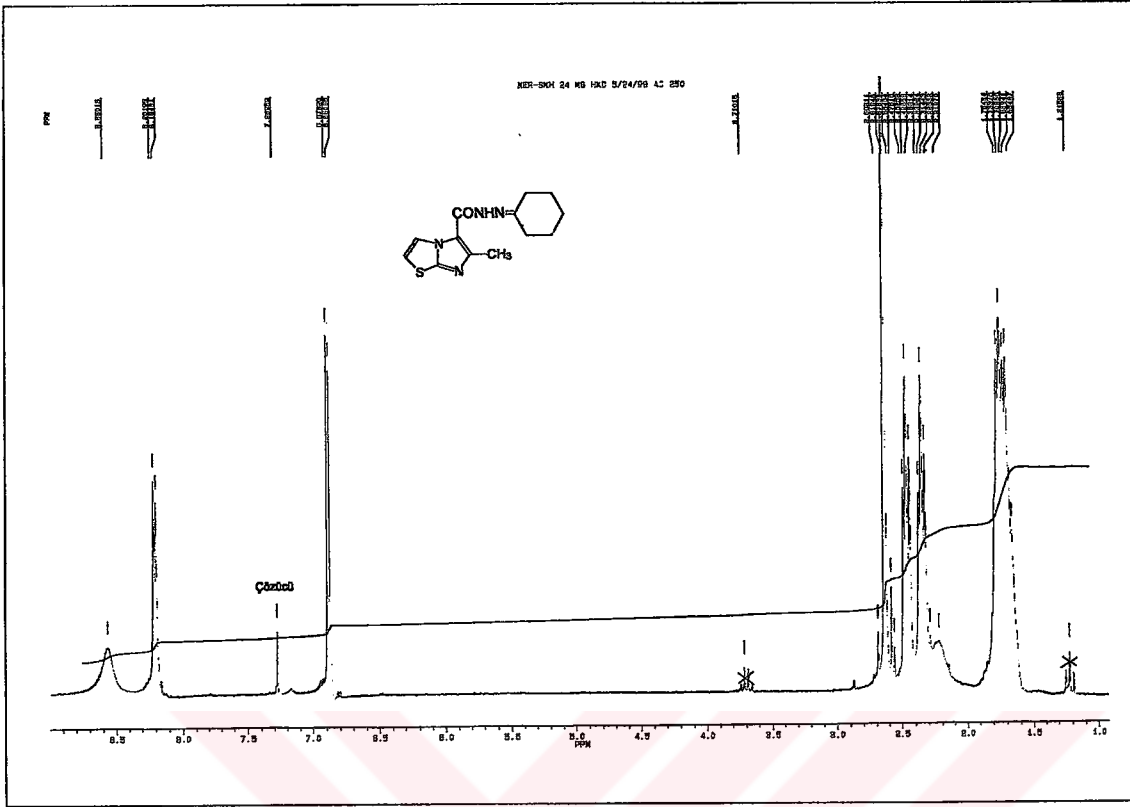
1.65-1.75 (6H, m, siklohekziliden); 2.33 (2H, t, J=7.5 Hz, siklohekziliden C₂-H/C₆-H); 2.45 (2H, t, J=7.5 Hz, siklohekziliden C₂-H/C₆-H); 2.61 (3H, s, 6-CH₃); 6.86 (1H, d, J=4.4 Hz, C₂-H); 8.19 (1H, d, J=4.4 Hz, C₃-H); 8.56 (1H, s, CONH).

¹³C-NMR (75 MHz)(CDCl₃/Proton decoupled)δ (ppm)

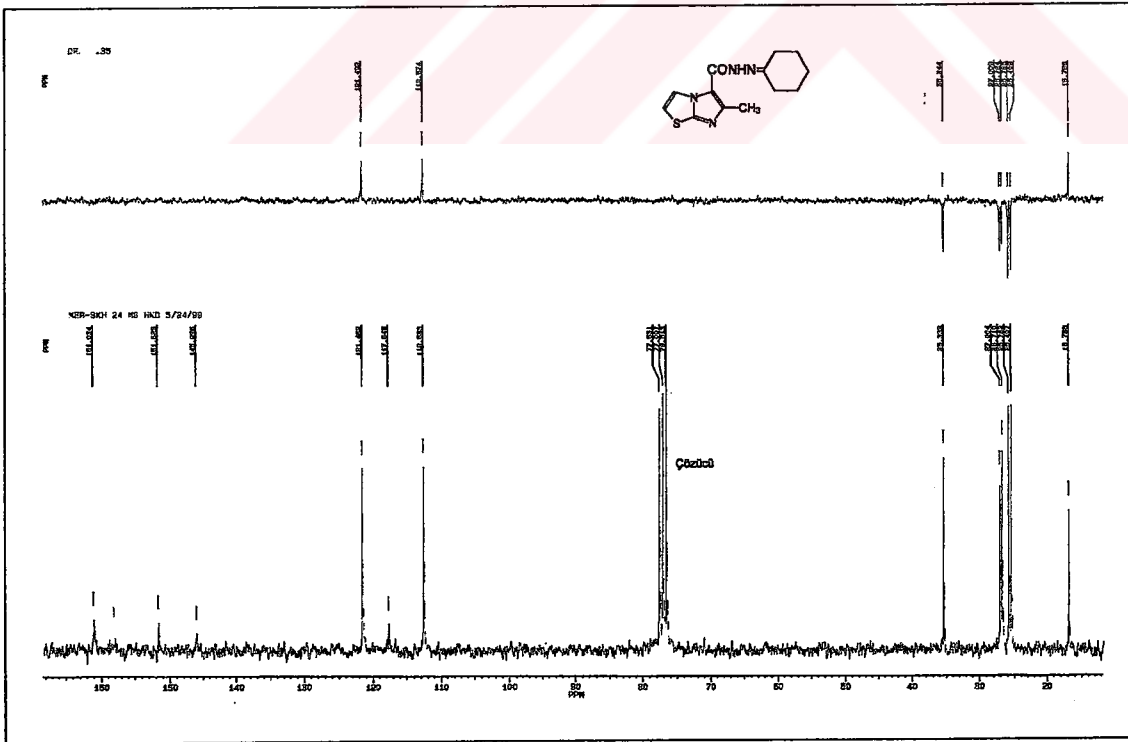
16.79 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6-CH₃); 25.40 (siklohekziliden C₄); 25.78, 27.00 (siklohekziliden C₃ / C₅); 26.71, 35.33 (siklohekziliden C₂/C₆); 112.53 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₂); 117.65 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₅); 121.48 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₃); 145.99 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₆); 151.62 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_{7a}); 158.00 (C=N); 161.03 (CONH).

¹³C-NMR (50MHz)(CDCl₃/DEPT-135)δ (ppm)

16.79 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6-CH₃); 25.40 (sikloheksiliden C₄); 25.78, 27.00 (siklohekziliden C₃ / C₅); 26.71, 35.34 (siklohekziliden C₂/C₆); 112.57 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₂); 121.49 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₃);



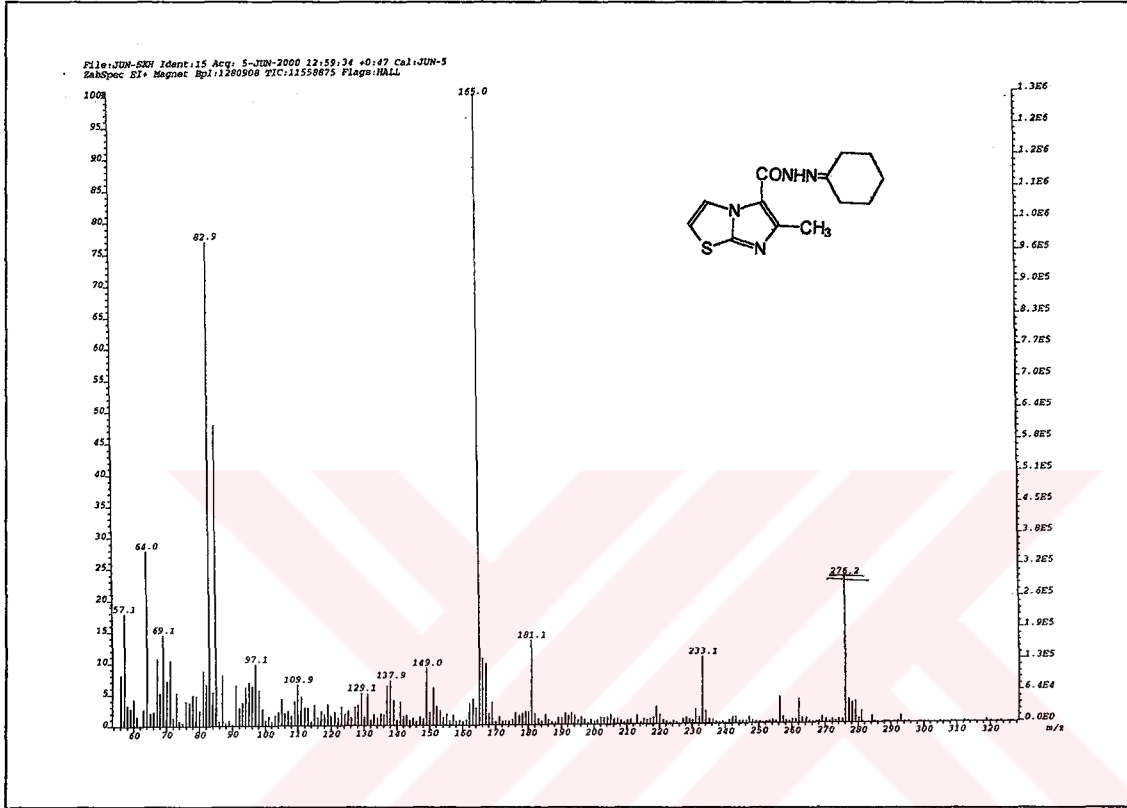
Şekil 22. Madde VII'nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 23. Madde VII'nin ¹³C-proton decoupled ve DEPT-135 NMR Spektrumları

Kütle Spektrumu (EI) m/z

276 (M⁺, 23.5); 247 (1); 233 (12); 220 (2); 181 (14); 180 (2.5); 179 (3); 167 (10); 166 (10.5); 165 (Temel pik); 149 (9.5); 139 (4); 138 (7.5); 137 (7); 129 (5.5); 112 (3); 111 (4.5); 110 (6.5); 97 (10); 96 (6.5); 85 (48); 84 (5.5); 83 (77); 67 (11); 59 (2.5); 58 (3).



Şekil 24. Madde VII'nin Kütle Spektrumu

Analiz: C₁₃H₁₆N₄OS .H₂O için hesaplanan C: 53.03; H: 6.16; N: 19.03. Bulunan C: 53.38; H: 5.79; N: 19.57.

4.6. 6-METİL-N²-(4-METİLSİKLOHEKZİLİDEN)İMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-KARBOHİDRAZİD, (VIII)

0.98 g (0.005 mol) Madde II ve 1.22 ml (0.01 mol) 4-metilsikloheksanondan 3.3'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün eter ile yıkanarak temizlenir. Verim 1.36 g (% 93.79).

Krem renkli billuri toz, 165-8 °C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol, kloroform ve asetonda çözünür.

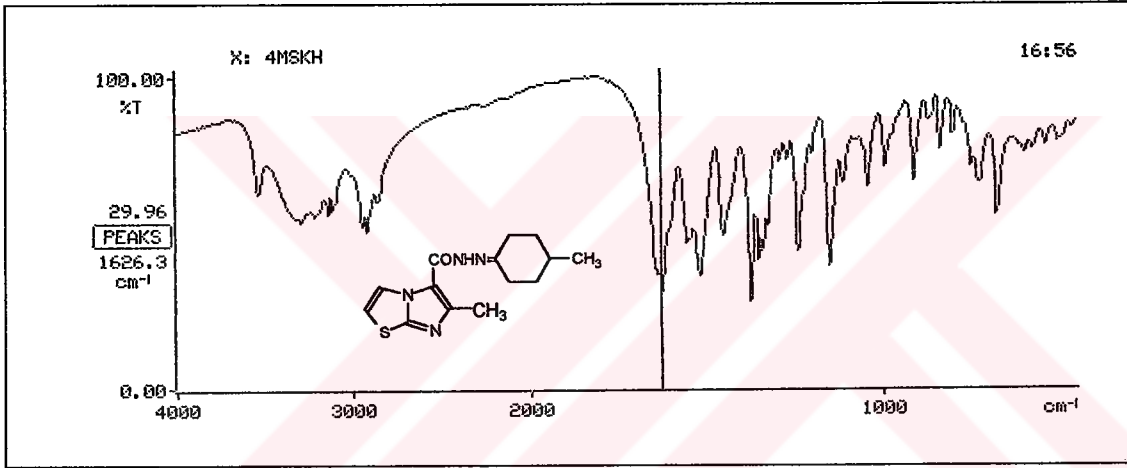
Kromatografi: VIII ,Rf: 0.66 ; II, Rf: 0.32

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 287.0 nm (ϵ 22794); 244.5 nm (ϵ 10018); 208.0 nm (ϵ 20646).

IR(KBr) ν maks. (cm^{-1})

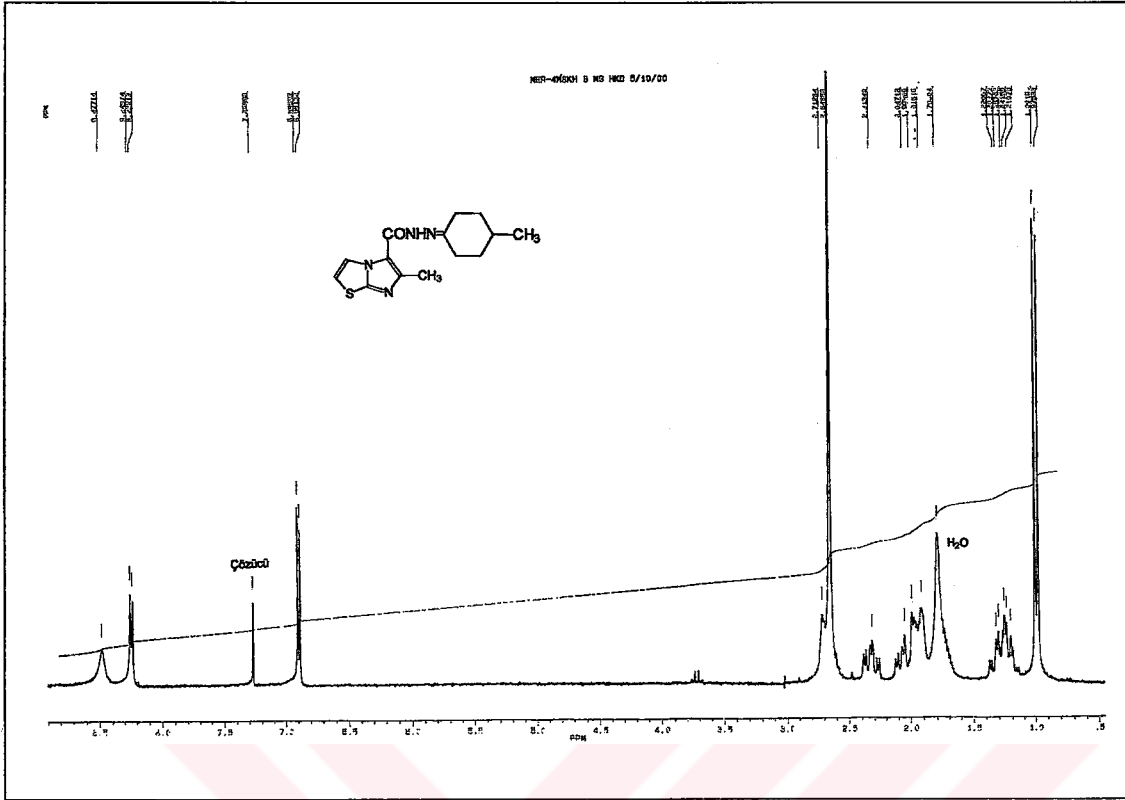
3534,3289,3142 (O-H ve hidrazid N-H gerilme bandı); 3101 (aromatik C-H gerilme bandı); 2943,2923 (CH_3, CH_2 grupları C-H gerilme bandları); 1626 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1555,1519 (hidrazon C=N, aromatik C=C, C=N gerilme ve hidrazid N-H eğilme bandları); 1455,1376 (CH_3, CH_2 grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik-); 1242 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 724 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 25. Madde VIII'nin IR Spektrumu

 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz)(CDCl_3/TMS) δ (ppm)

0.99 (3H, d, $J=6.55$ Hz, CH_3); 1.21-1.32 (3H, m, siklohekziliden); 1.91-2.15 (4H, m, siklohekziliden); 2.25-2.40 (2H, m, siklohekziliden, $\text{C}_2\text{-H}/\text{C}_6\text{-H}$); 2.64 (3H, s, 6- CH_3); 6.89 (1H, d, $J=4.4$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$); 8.24 (1H, d, $J=4.4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 8.47 (1H, s, CONH).

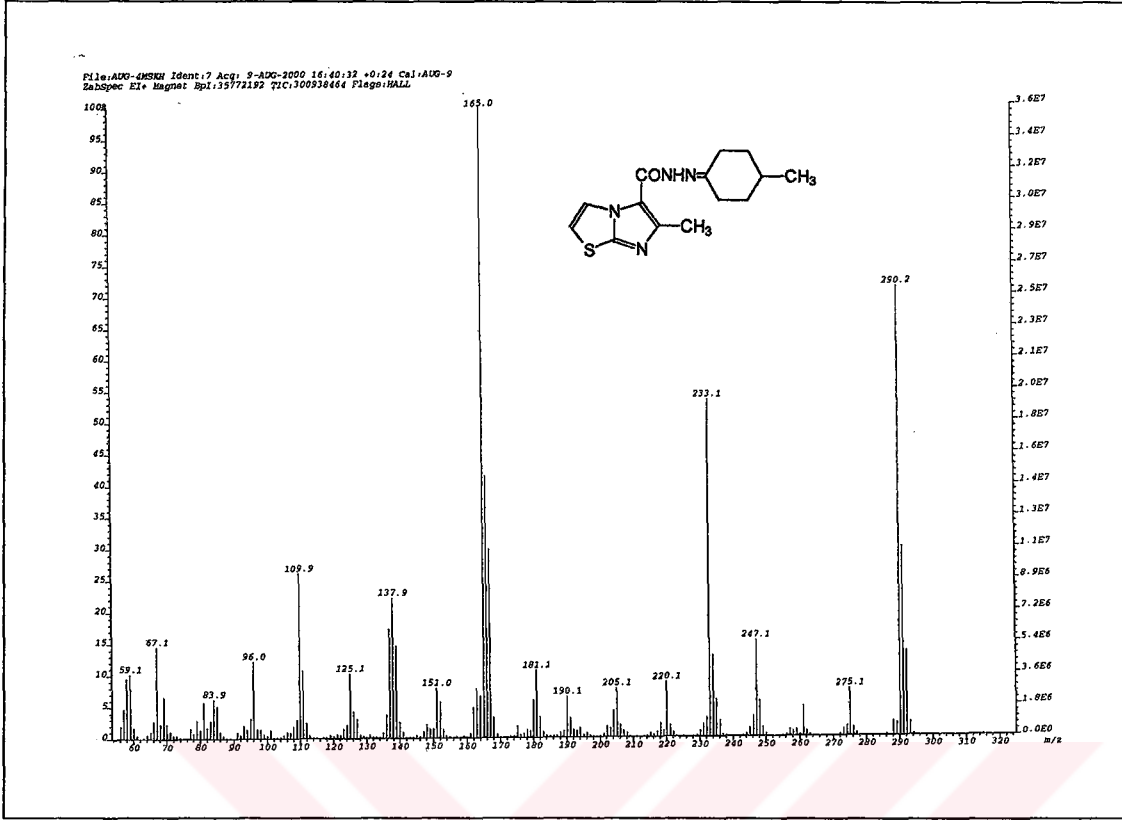


Şekil 26. Madde VIII'in ¹H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI) m/z

290 (M⁺, 70); 275 (7.5); 247 (15); 233 (55); 190 (6.5); 181 (11); 180 (6.5); 179 (2); 167 (30); 166 (42); 165 (Temel pik); 151 (8); 139 (14); 138 (21.5); 137 (16.5); 126 (4); 125 (10.5); 111 (10.5); 110 (26); 96 (12); 85 (5); 84 (6.5); 83 (5); 67 (14.5); 59 (10); 58 (9.5).

Analiz: C₁₄H₁₈N₄OS. H₂O için hesaplanan C: 54.52; H: 6.53; N: 18.16. Bulunan C: 54.61; H: 5.83; N: 18.06.



Şekil 27. Madde VIII'in Kütle Spektrumu

4.7. 6-METİL-N²-(4-ETİLSİKLOHEKZİLİDEN)İMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-KARBOHİDRAZİD, (IX)

0.98 g (0.005 mol) Madde II ve 1.38 ml (0.01 mol) 4-etilsikloheksanondan 3.3'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Ham ürün alkol/su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Verim 1.39 g (% 91.44).

Sarımsı renkli billuri toz, 190-2 °C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol, kloroform ve asetonda çözünür.

Kromatografi: IX, R_f: 0.63 ; II, R_f: 0.37

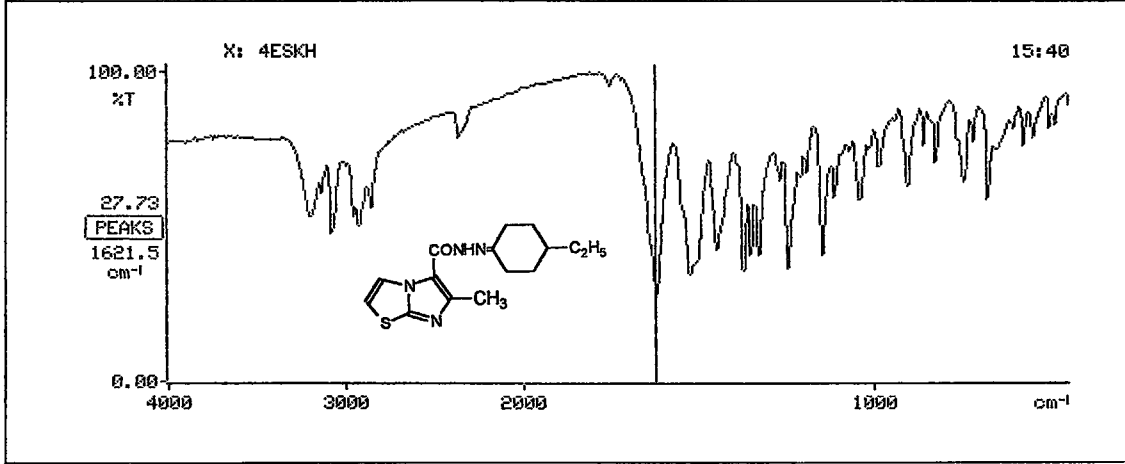
Spektral Bulgular:

UV λ(EtOH)_{maks}: 287.0 nm (ε 34702); 244.0 nm (ε 15342); 208.0 nm (ε 30745).

IR(KBr) ν maks. (cm⁻¹)

3197,3141 (hidrazid N-H gerilme bandı); 3080 (aromatik C-H gerilme bandı); 2926,2857 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandı); 1621(hidrazid C=O gerilme bandı);

1525,1510 (hidrazon C=N, aromatik C=C, C=N gerilme ve hidrazid N-H eğilme bandları); 1449,1373 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları -asimetrik,simetrik-); 1245 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 742 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 28. Madde IX'un IR Spektrumu

¹H-NMR (300MHz)(CDCl₃/TMS)δ (ppm)

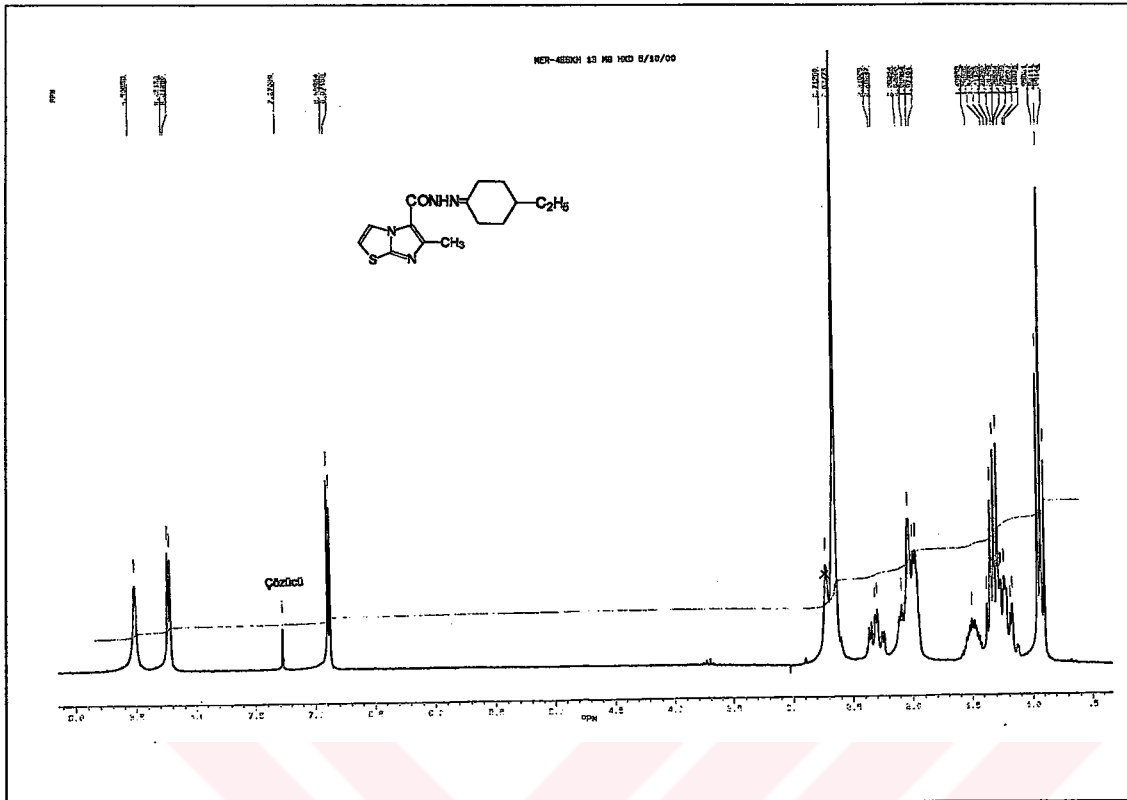
0.92 (3H, t, J=7.27 Hz, CH₂CH₃); 1.16-1.60 (5H, m, CH₂CH₃ ve sikloheksiliden); 1.97-2.08 (4H, m, sikloheksiliden); 2.20-2.40 (2H, m, sikloheksiliden C₂-H/C₆-H); 2.63 (3H, s, 6-CH₃); 6.88 (1H, d, J=4.5 Hz, C₂-H); 8.22 (1H, d, J=4.5 Hz, C₃-H); 8.50 (1H, s, CONH).

¹³C-NMR (75 MHz)(CDCl₃/Proton decoupled)δ (ppm)

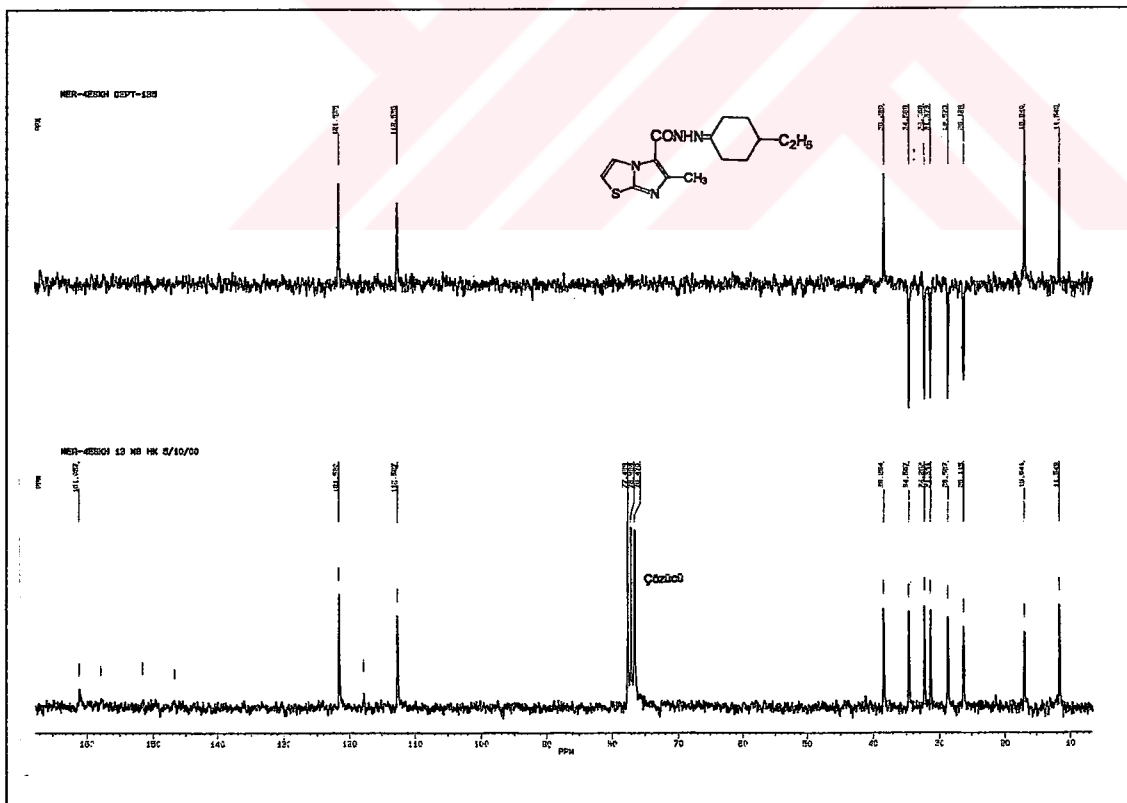
11.54 (-CH₂CH₃); 16.84 (imidazo[2,1-b]tiyazol 6-CH₃); 26.11, 28.56, 31.35, 32.26, 34.56 (sikloheksiliden ve CH₂CH₃); 38.28 (sikloheksiliden C₄); 112.53 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₂); 118.00 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₅); 121.53 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₃); 146.00 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₆); 152.00 (imidazo[2,1-b]tiyazol C_{7a}); 158.00 (C=N); 161.06 (CONH).

¹³C-NMR (75 MHz)(CDCl₃/DEPT-135)δ (ppm)

11.54 (-CH₂CH₃); 16.84 (imidazo[2,1-b]tiyazol 6-CH₃); 26.11, 28.57, 31.37, 32.26, 34.56 (sikloheksiliden ve CH₂CH₃); 38.28 (sikloheksiliden C₄); 112.53 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₂); 121.53 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₃).



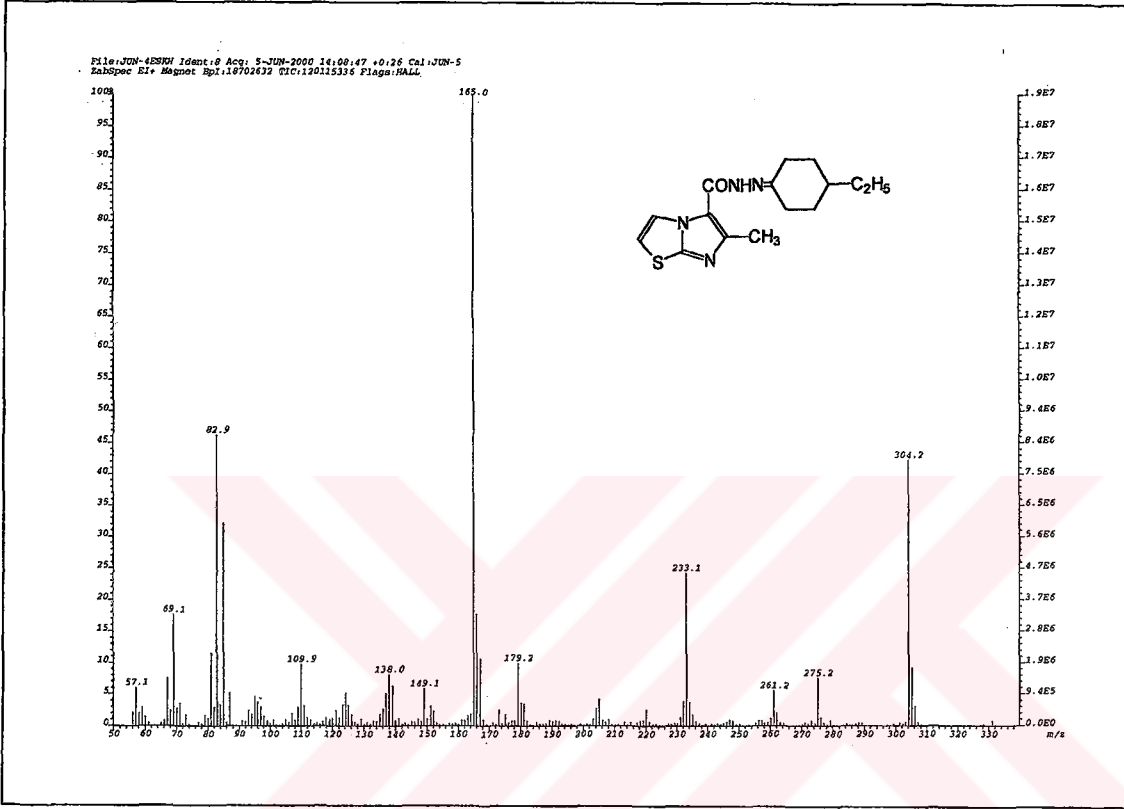
Şekil 29. Madde IX'un ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 30. Madde IX'un ^{13}C -Proton decoupled ve DEPT-135 NMR Spektrumları

Kütle Spektrumu (EI) m/z

304 (M⁺,43); 275 (12.5); 261 (5); 233 (24.5); 181 (4); 180 (4); 179 (10.5); 167 (11); 166 (17.5); 165 (Temel pik); 149 (5.5); 140 (1); 139 (6); 138 (8); 137 (5); 125 (5); 124 (3); 111 (4); 110 (10.5); 96 (4); 95 (5); 85 (32); 84 (3); 83 (46); 69 (17.5); 59 (3); 58 (2).



Şekil 31. Madde IX'un Kütle Spektrumu

Analiz: C₁₅H₂₀N₄OS için hesaplanan C: 59.18, H: 6.62; N:18.41. Bulunan C: 59.20; H: 6.93; N: 17.91.

**4.8. 2,2-DİMETİL-3-[[[(6-METİLİMİDAZO[2,1-b]TİYAZOL-5-İL)KARBONİL]AMİ-
NO]- 4-TİYAZOLİDİNON, (X)**

1.18 g (0.005 mol) Madde III, 30 ml susuz benzen ve 6 ml merkaptasetik asitten 3.4.1'de verilen yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanol/su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Verim 0.64 g (% 41.29).

Beyaz renkli kristal madde, 130-132 °C'de erir. Etanol, kloroform ve asetonda çözünür. Su ve eterde çözünmez.

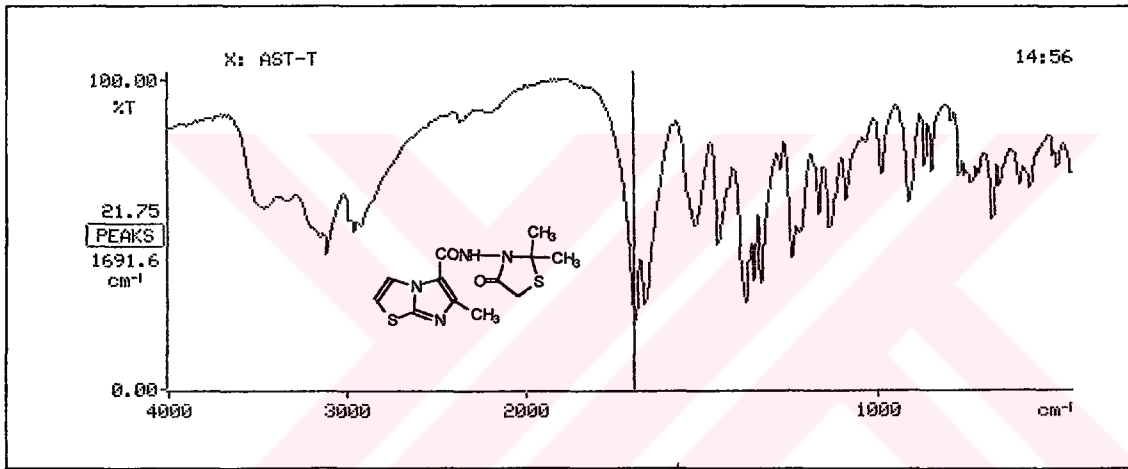
Kromatografi: X, Rf: 0,62; III, Rf: 0.48

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$: 279.0 nm (ϵ 8721); 248.0 nm (ϵ 3786); 204.5 nm (ϵ 11204).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1})

3467,3312,3125 (O-H ve hidrazid N-H gerilme bandı); 3116 (aromatik C-H gerilme bandı); 2965 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandı); 1691 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1663 (amid C=O gerilme bandı); 1521 (aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H eğilme bandları); 1456,1378 (CH_3 C-H eğilme bandları -asimetrik,simetrik-); 1246 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 769 (aromatik C-H eğilme bandı).



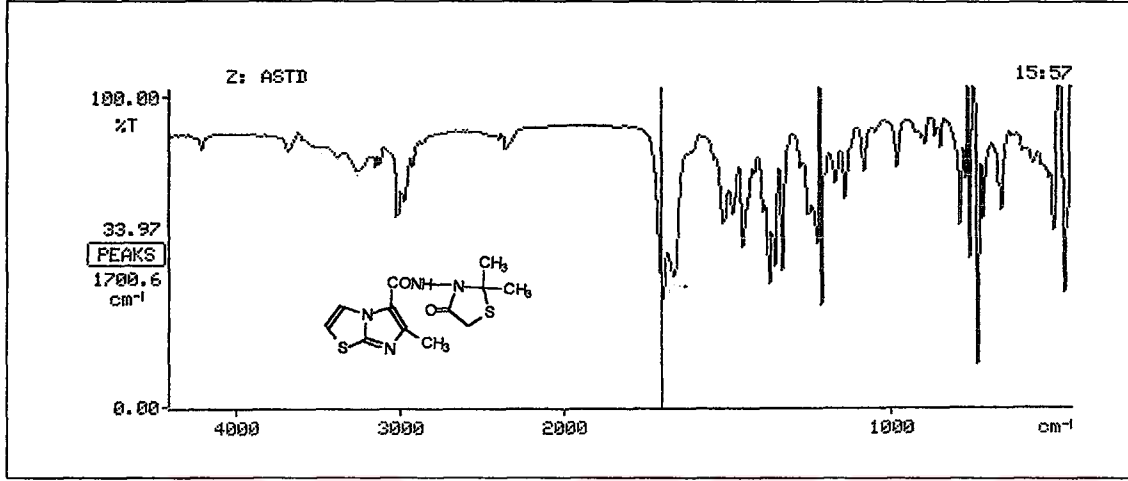
Şekil 32. Madde X'un IR Spektrumu (KBr)

IR(CHCl_3) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1})

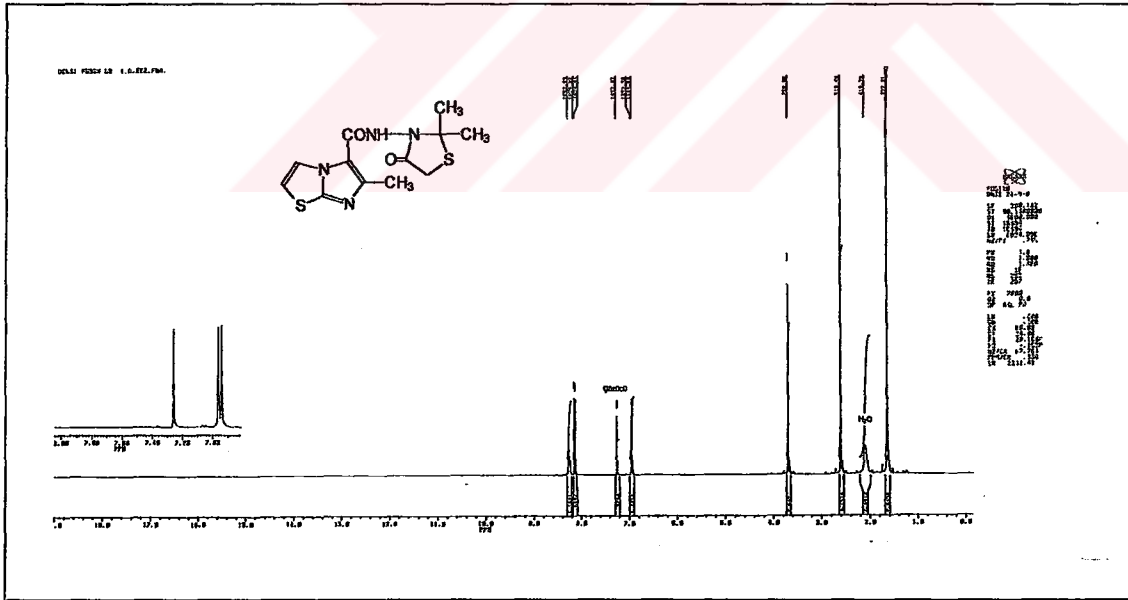
3685, 3261, 3126 (O-H ve hidrazid N-H gerilme bandı); 3018 (aromatik C-H gerilme bandı); 2974 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandı); 1700 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1664 (amid C=O gerilme bandı); 1511 (aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H eğilme bandları); 1484,1454 (CH_3 C-H eğilme bandları -asimetrik,simetrik-); 1373 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 770 (aromatik C-H eğilme bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz)(CDCl_3/TMS) δ (ppm)

1.63 (6H, s, 2CH_3); 2.59 (3H, s, 6- CH_3); 3.68 (2H, s, tiyazolidinon CH_2); 6.94 (1H, d, $J=4.4$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$); 8.13 (1H, d, $J=4.4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 8.25 (1H, s, CONH).



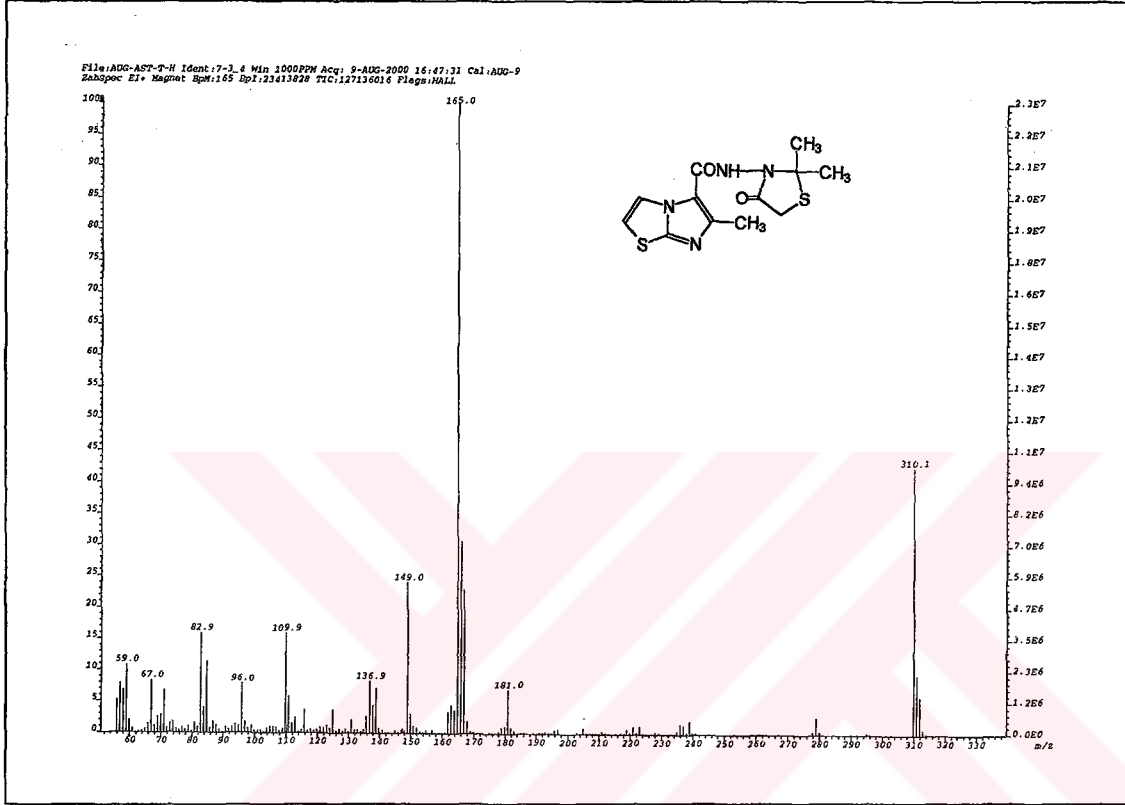
Şekil 33. Madde X'un IR Spektrumu (CHCl_3)



Şekil 34. Madde X'un $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI) m/z

310 (M^+ , 43); 295 (0.5); 239 (2); 238 (1); 237 (1); 236 (1); 221 (1.5); 197 (0.5); 196 (0.5); 181 (6); 180 (1.5); 179 (1); 167 (22); 166 (30); 165 (temel pik); 139 (7); 138 (5); 137 (8); 131 (3); 130 (0.5); 125 (4); 116 (3); 111 (6); 110 (16); 85 (11); 84 (4); 83 (16); 74 (2); 73 (1); 71 (7); 59 (11); 58 (7); 57 (8); 56 (5).



Şekil 35. Madde X'un Kütle Spektrumu

Analiz: $C_{12}H_{14}N_4O_2S_2$. H_2O için hesaplanan C: 43.88; H: 4.91; N: 17.06. Bulunan C: 44.15; H: 5.20; N: 17.00.

4.9. 2-ETİL-2-METİL-3-[[[6-METİLİMİDAZO[2,1-b]TİYAZOL-5-İL)KARBONİL]-AMİNO]-4-TİYAZOLİDİNON, (XI)

1.25 g (0.005 mol) Madde IV, 30 ml susuz benzen ve 6 ml merkptoasetik asidten 3.4.1'de verilen yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanol/su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Verim 1.12 g (% 69.13).

Krem renkli billuri toz, 115-8 °C'de erir. Etanol, kloroform ve asetonda çözünür. Su ve eterde çözünmez.

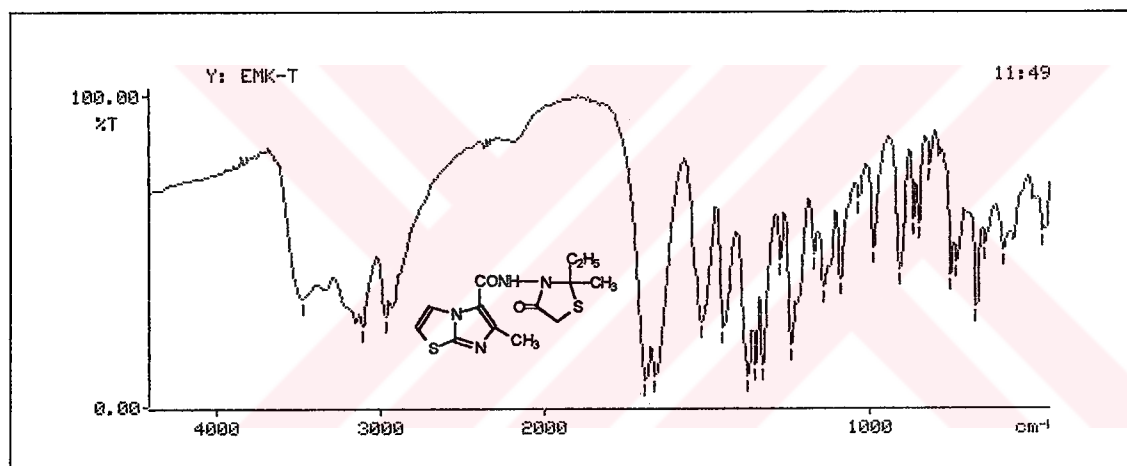
Kromatografi: **XI**, Rf: 0.66 ; **IV**, Rf: 0.52

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 279.0 nm (ϵ 32442); 248.0 nm (ϵ 13366); 207.5 nm (ϵ 32409).

IR(KBr) ν maks. (cm^{-1})

3474,3333,3166 (O-H ve hidrazid N-H gerilme bandı); 3110 (aromatik C-H gerilme bandı); 2969 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandı); 1693 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1665 (amid C=O gerilme bandı); 1521 (aromatik C=C ve C=N gerilme bandları, amid N-H eğilme); 1453,1377 (CH_3 , CH_2 grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik-); 1244 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 755 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 36. Madde XI'in IR Spektrumu

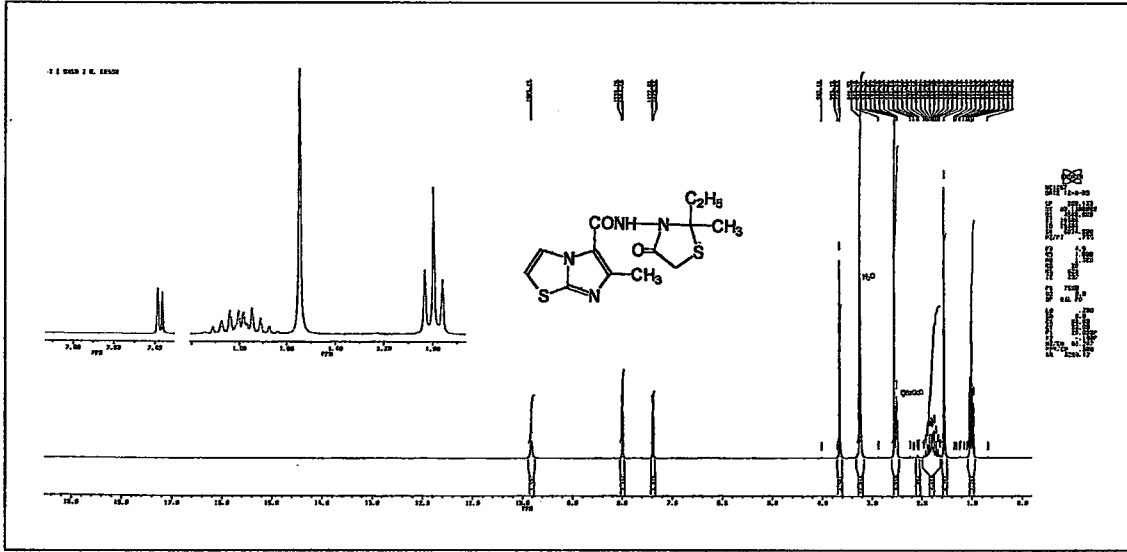
$^1\text{H-NMR}$ (200MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm)

0.99 (3H, t, $J=7.31$ Hz, CH_2CH_3); 1.54 (3H, s, C- CH_3); 1.63-1.94 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.54 (3H, s, 6- CH_3); 3.64 (2H, s, tiyazolidinon CH_2); 7.37 (1H, d, $J=4.42$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$); 7.98 (1H, d, $J=4.45$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 9.81(1H, s, CONH).

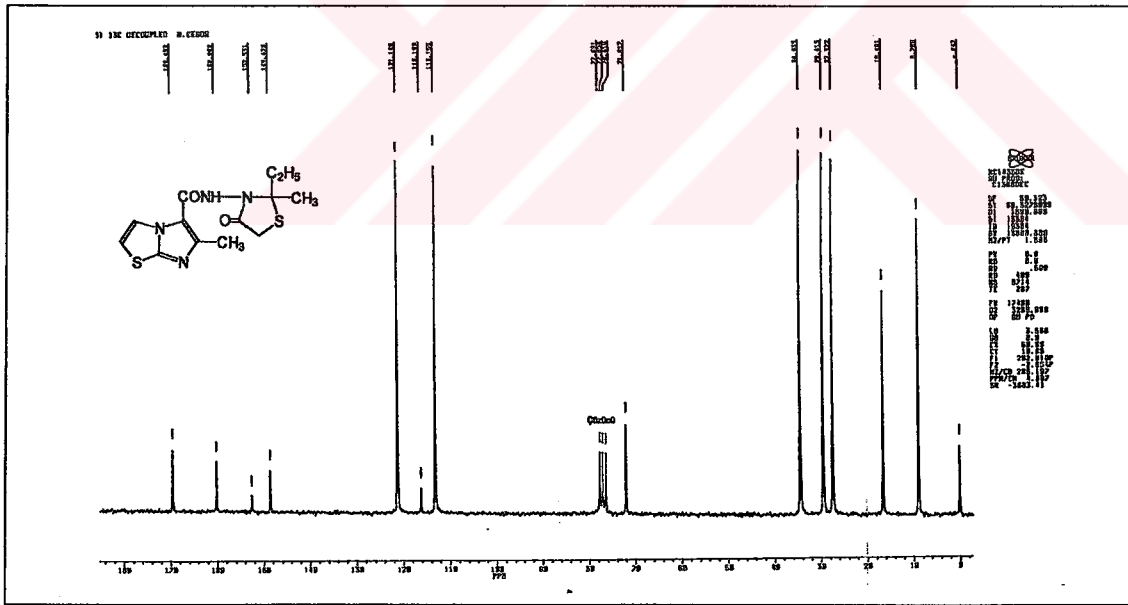
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz)(CDCl_3 /Proton decoupled) δ (ppm)

8.76 (CH_2CH_3); 16.49 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6- CH_3); 27.32 (C- CH_3); 29.41 (tiyazolidinon C_5); 34.33 (CH_2CH_3); 71.91 (tiyazolidinon C_2); 113.15 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_2); 116.16 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_5); 121.19 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_3); 148.47

(imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₆); 152.53 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_{7a}); 160.86 (CONH / tiyazolidinon C=O); 169.45 (tiyazolidinon C=O / CONH).



Şekil 37. Madde XI'in ¹H-NMR Spektrumu

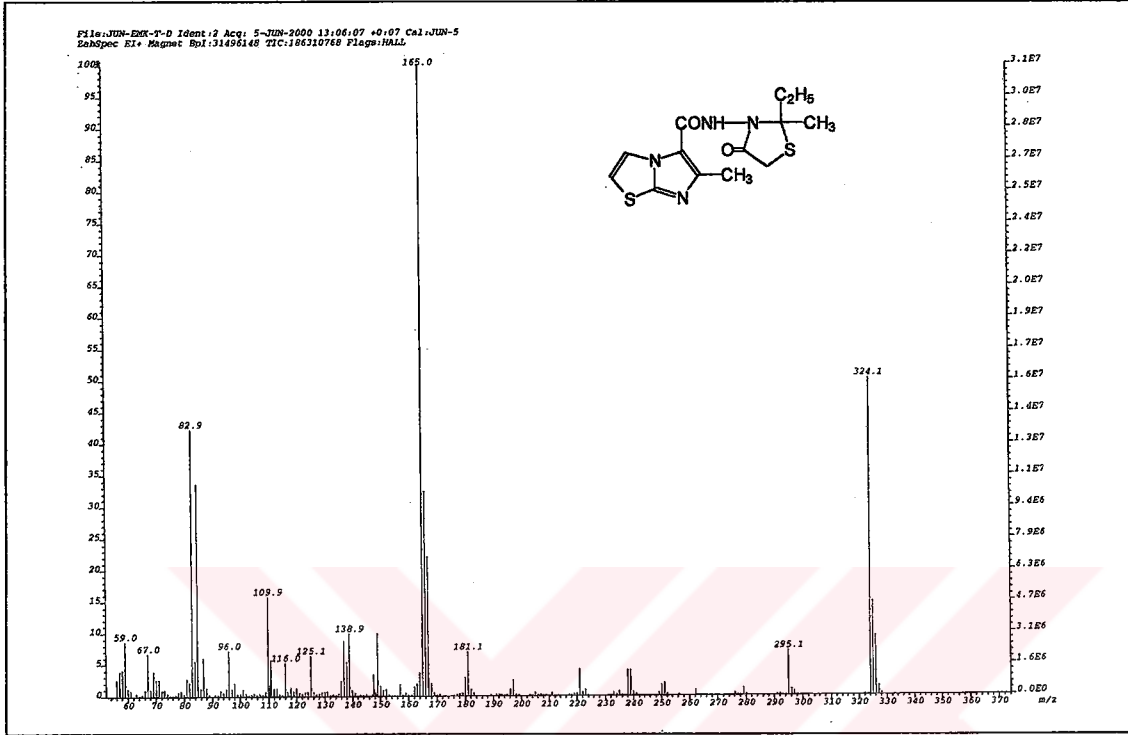


Şekil 38. Madde XI'in ¹³C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)

Kütle Spektrumu (EI) m/z

324 (M⁺, 50); 309 (0.5); 295 (6.5); 250 (3); 239 (4); 238 (4); 237 (0.5); 235 (1); 221 (5); 197 (4); 196 (1); 181 (8); 180 (4); 179 (1); 167 (22); 166 (32); 165 (temel pik); 145 (1);

144 (1); 139 (10); 138 (6); 137 (9); 130 (1); 116 (7); 111 (6); 110 (16); 87 (5); 85 (34); 84 (5); 83 (44); 74 (1); 71 (3.5); 70 (3.5); 59 (8.5); 58 (4).



Şekil 39. Madde XI'in Kütlespektrumu

Analiz: C₁₃H₁₆N₄O₂S₂ · H₂O için hesaplanan C: 45.59; H: 5.29; N: 16.36. Bulunan C: 45.60; H: 5.49; N: 16.86.

4.10. 2,2-DİETİL-3-[[[6-METİLİMİDAZO[2,1-b]TİYAZOL-5-İL)KARBONİL] AMİNO]-4-TİYAZOLİDİNON, (XII)

1.32 g (0.005 mol) Madde V, 30 ml susuz benzen ve 6 ml merkaptasetik asitten 3.4.1'de verilen yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanol/su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Verim 0.9 g (% 53.25)

Beyaz renkli billuri toz, 116-9°C'de erir. Etanol, kloroform ve asetonda çözünür. Su ve eterde çözünmez.

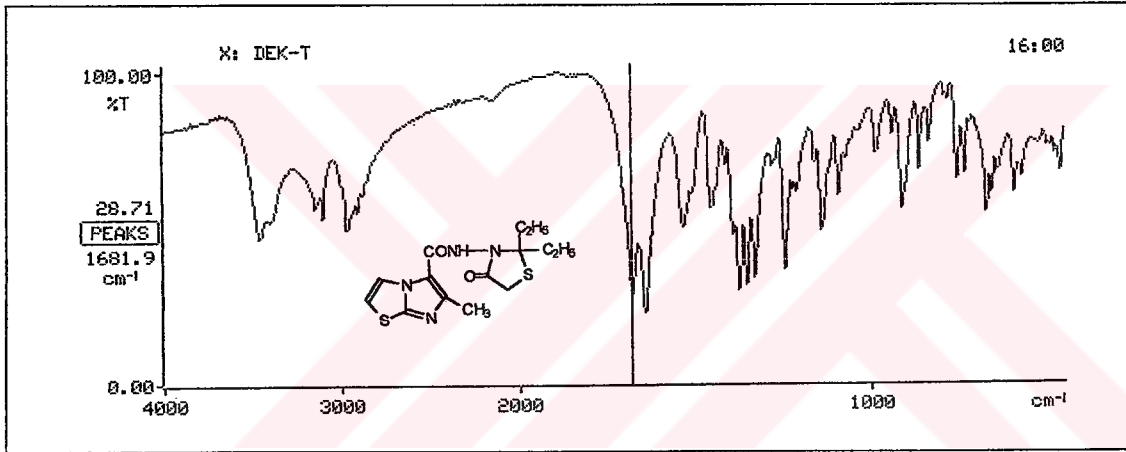
Kromatografi: XII, R_f: 0.64 ; V, R_f: 0.47

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 279.0 nm (ϵ 20983); 248.0 nm (ϵ 8494); 208.0 nm (ϵ 19494).

IR(KBr) ν _{maks}. (cm^{-1})

3463,3375,3149 (O-H ve hidrazid N-H gerilme bandı); 3108 (aromatik C-H gerilme bandı); 2972 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandı); 1681 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1645 (amid C=O gerilme bandı); 1534,1416 (aromatik C=C, C=N gerilme, amid N-H eğilme bandları); 1455,1376 (CH_3 , CH_2 grupları C-H eğilme bandları -asimetrik,simetrik-); 1246 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 754 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 40. Madde XII'nin IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz)(CDCl_3 /TMS) δ (ppm)

1.03 (6H, t, $J=7.18$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.76-1.96 (4H, m, $2\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.64 (3H, s, 6- CH_3); 3.57 (2H, s, tiyazolidinon CH_2); 6.89 (1H, d, $J=4.40$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$); 7.70 (1H, s, CONH); 8.10 (1H, d, $J=4.42$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$).

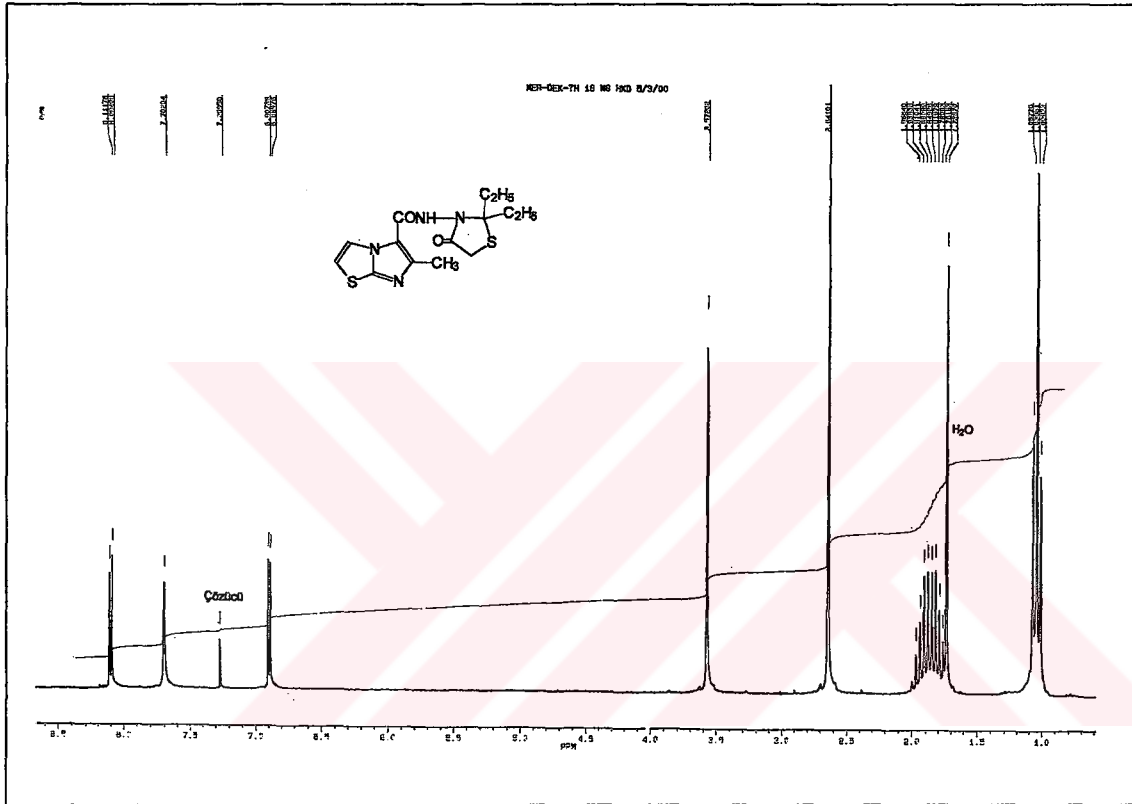
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz)(CDCl_3 /Proton decoupled) δ (ppm)

8.57 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 16.79 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6- CH_3); 29.45 (tiyazolidinon C_5); 32.48 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 76.03 (tiyazolidinon C_2); 113.06 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_2); 117.00 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_5); 121.31(imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_3); 149.00 (imidazo[2,1-*b*]

tiyazol C₆); 157.00 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_{7a}); 160.36 (CONH / tiyazolidinon C=O); 169.78 (tiyazolidinon C=O / CONH).

¹³C-NMR (75 MHz)(CDCl₃/DEPT-135)δ (ppm)

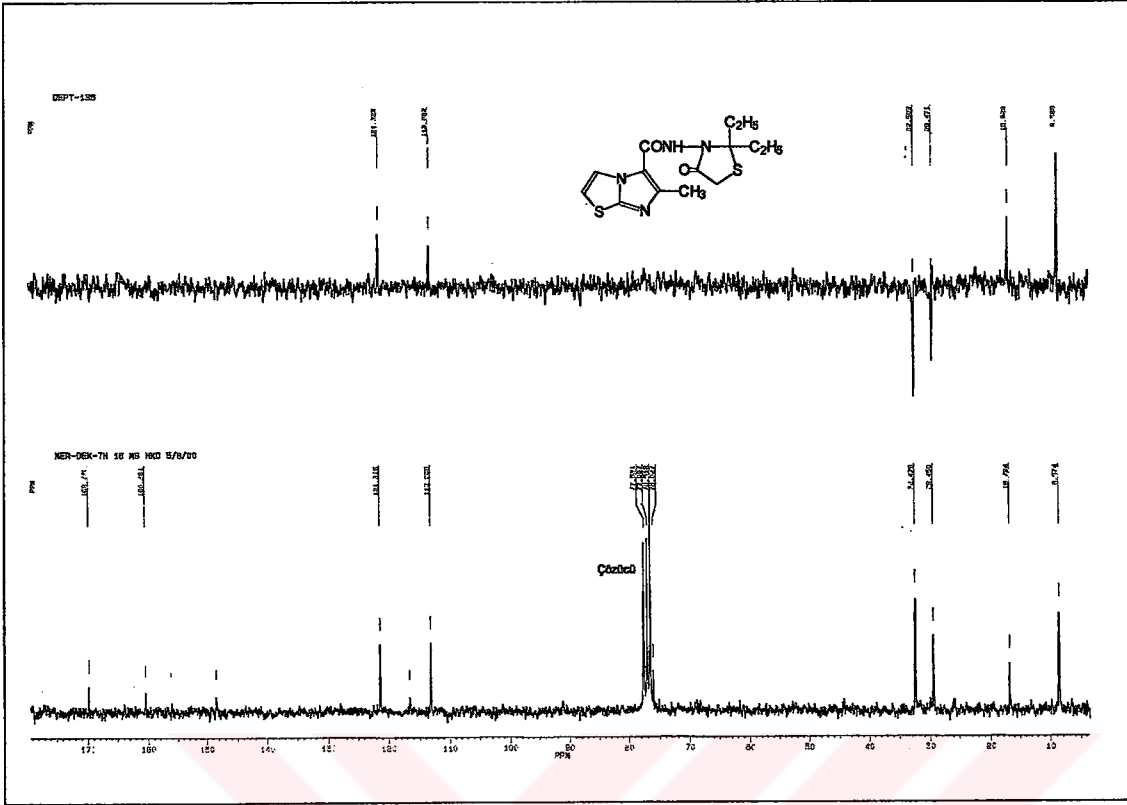
8.58 (CH₂CH₃); 16.82 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6-CH₃); 29.71 (tiyazolidinon C₅); 32.50 (-CH₂CH₃); 113.08 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₂); 121.32 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₃).



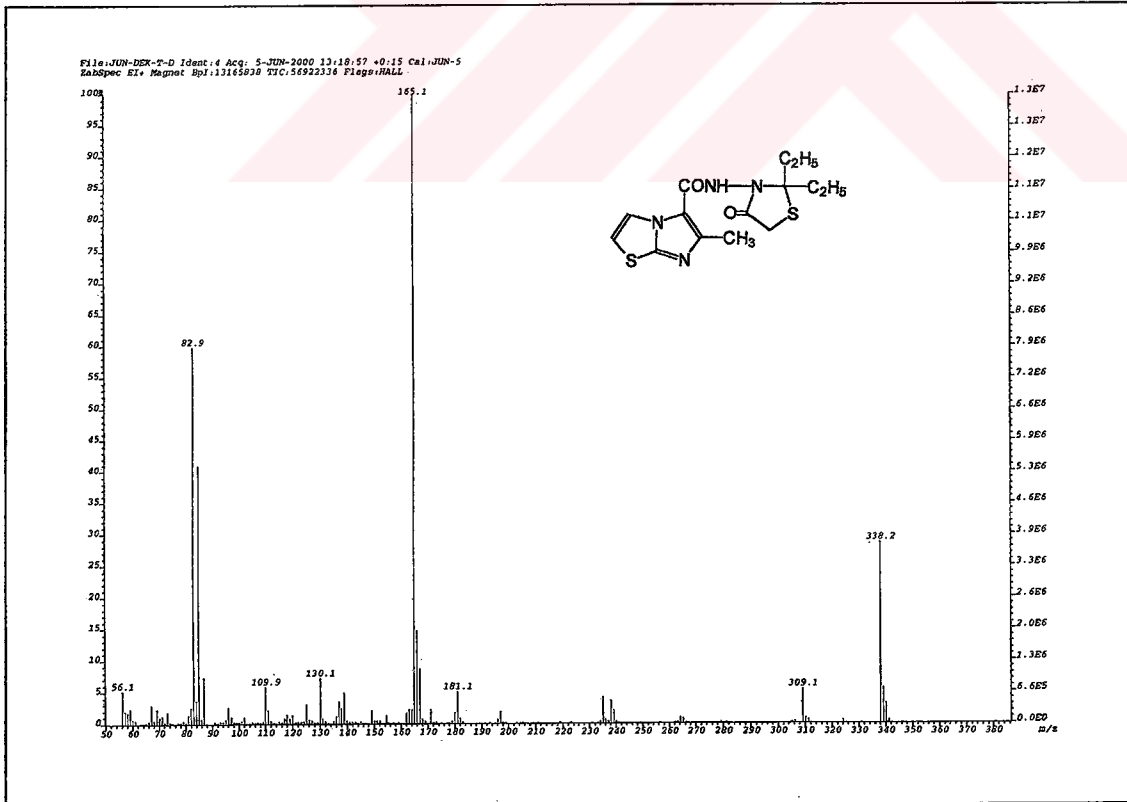
Şekil 41. Madde XII'nin ¹H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI) m/z

338 (M⁺, 27.5); 310 (1); 309 (5); 264 (1); 239 (4); 238 (5); 237 (4); 235 (5); 197 (3); 196 (1); 181 (5.5); 180 (2); 179 (1); 167 (9); 166 (15); 165 (temel pik); 159 (1); 158 (1); 139 (5.5); 138 (3); 137 (4); 130 (6.5); 111 (2); 110 (6.5); 101 (1); 99 (0.5); 85 (41); 84 (3); 83 (60); 74 (2); 59 (2); 58 (2).



Şekil 42. Madde XII'nün ^{13}C -Proton decoupled ve DEPT-135 NMR Spektrumu



Şekil 43. Madde XII'nin Kütle Spektrumu

Analiz: $C_{14}H_{18}N_4O_2S_2 \cdot H_2O$ için hesaplanan C: 47.17; H: 5.65; N: 15.71. Bulunan C: 47.41; H: 5.95; N: 15.42.

4.11. 2-ETİL-3-[[[(6-METİLİMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-İL)KARBONİL]AMİNO]-2-PENTİL-4-TİYAZOLİDİNON, (XIII)

0.98 g (0.005 mol) II, 1.6 ml (0.01 mol) 3-Oktanon, 30 ml susuz benzen ve 6 ml merkptoasetik asitten 3.4.2'de verilen yöntemle göre elde edilir. Ham ürün etanol/su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Verim 1.08 g (% 56.84).

Beyaz renkli billuri toz, 145-9 °C'de erir. Etanol, kloroform ve asetonda çözünür. Su ve eterde çözünmez.

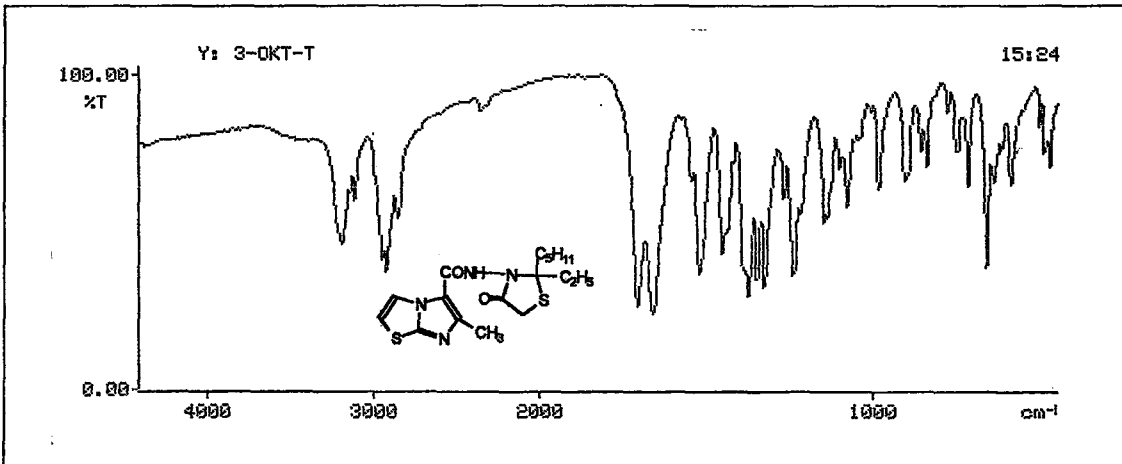
Kromatografi: XIII, Rf: 0.67; II, Rf: 0.34

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 279.0 nm (ϵ 17617); 248.0 nm (ϵ 7791); 207.0 nm (ϵ 18479).

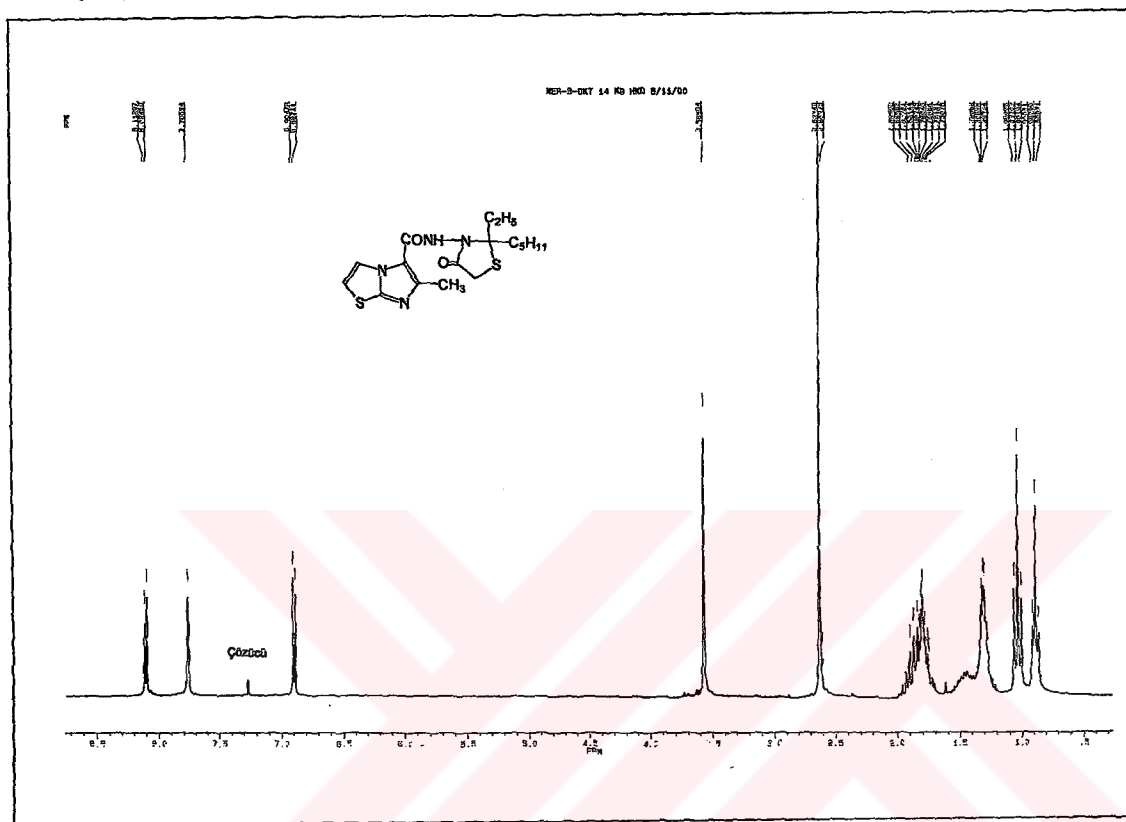
IR(KBr) ν maks. (cm^{-1})

3300,3192 (hidrazid N-H gerilme bandı); 3115 (aromatik C-H gerilme bandı); 2950,2929,2865 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandı); 1708 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1661 (amid C=O gerilme bandı); 1545,1521 (aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H eğilme bandları); 1455,1378 (CH_3 , CH_2 grupları C-H eğilme bandları -asimetrik,simetrik-); 1240 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 757 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 44. Madde XIII'ün IR Spektrumu

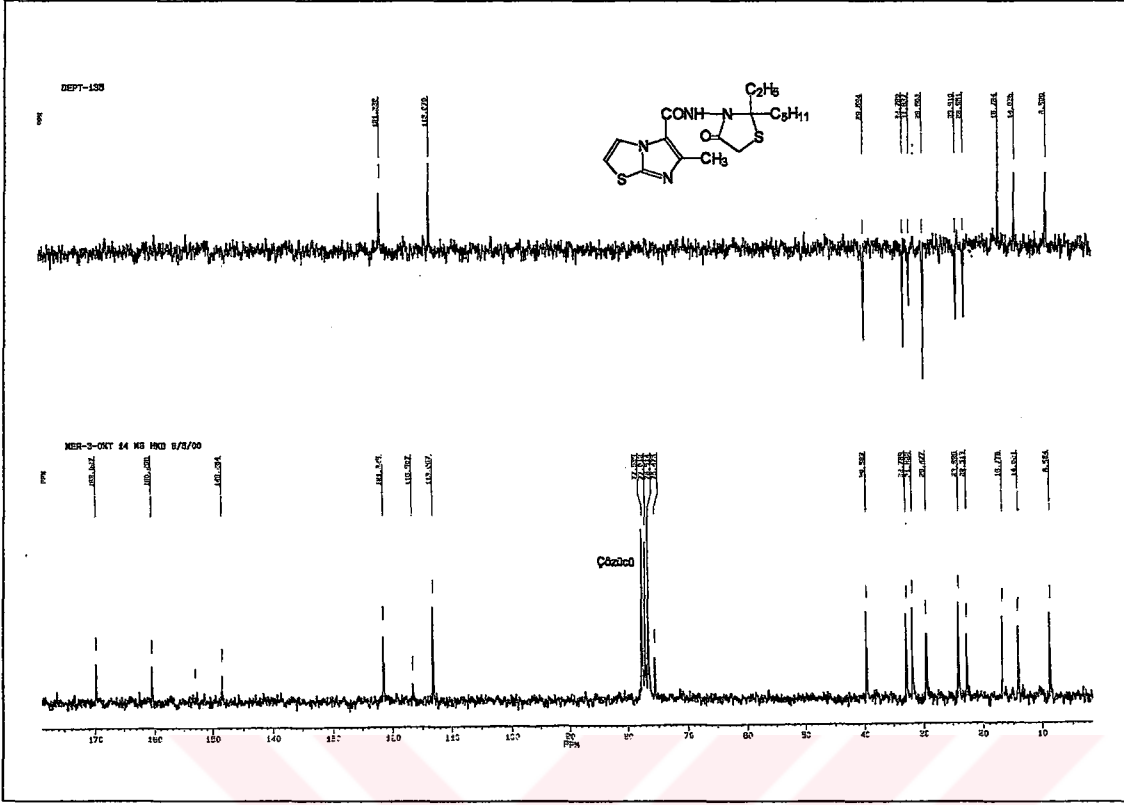
0.88 (3H, t, J=6.67 Hz, CH₂CH₃); 1.03 (3H, t, J=7.27 Hz, (CH₂)₄CH₃); 1.20-1.50 (4H, m, 2CH₂); 1.75-1.89 (6H, m, 3CH₂); 2.62 (3H, s, 6-CH₃); 3.56 (2H, s, tiyazolidinon CH₂); 6.89 (1H, d, J=4.40 Hz, C₂-H); 7.76 (1H, s, CONH); 8.10 (1H, d, J=4.59 Hz, C₃-H).



Şekil 45. Madde XIII'ün ^1H -NMR Spektrumu

8.58 (-CH₂CH₃); 14.02 (pentil CH₃); 16.77 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6-CH₃); 22.51, 23.90 (-CH₂); 29.48 (tiyazolidinon C₅); 31.82, 32.79, 39.58 (-CH₂); 113.07 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₂); 116.51 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₅); 121.34 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₃); 148.28 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₆); 152.00 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_{7a}); 160.30 (CONH / tiyazolidinon C=O); 169.62 (tiyazolidinon C=O / CONH).

8.59 (-CH₂CH₃); 14.03 (pentil CH₃); 16.78 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6-CH₃); 22.55, 23.91 (CH₂); 29.50 (tiyazolidinon C₅); 31.83, 32.79, 39.59 (-CH₂); 113.07 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol, C₂); 121.33 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol, C₃).

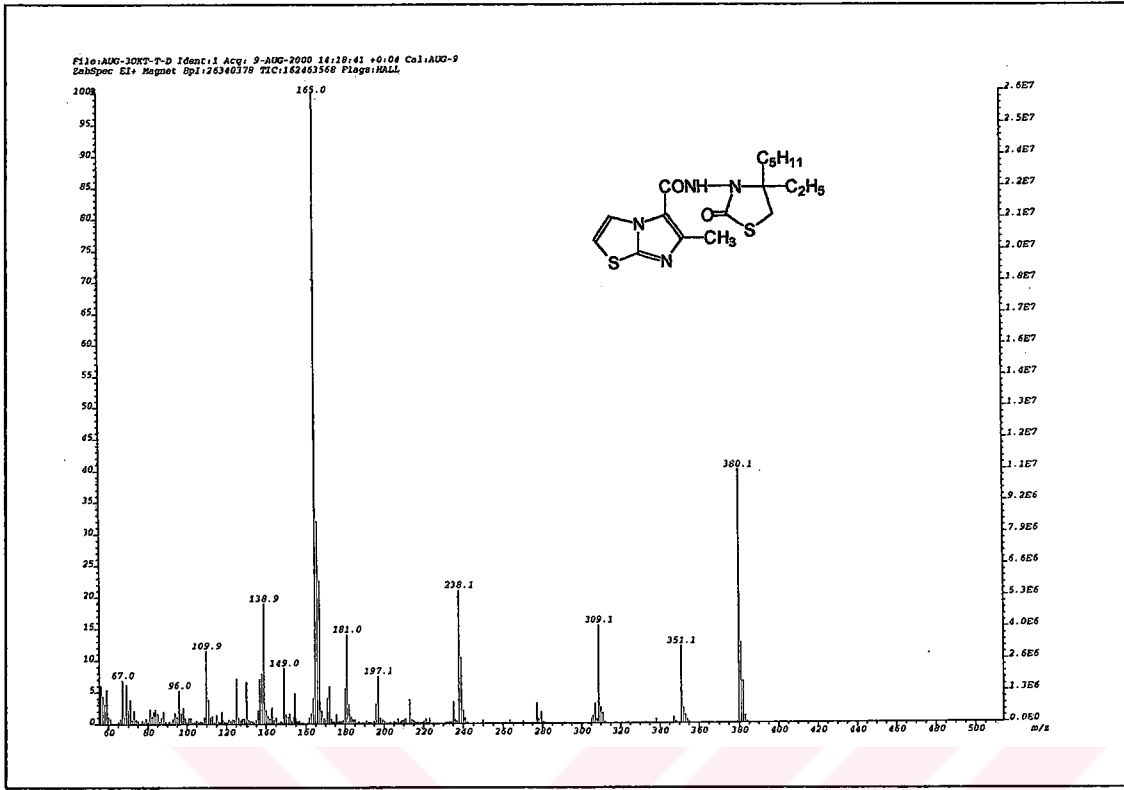


Şekil 46. Madde XIII'ün ^{13}C -Proton decoupled ve DEPT-135 NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI) m/z

380(M^+ , 39); 352 (3); 351 (13); 310 (2); 309(15); 306 (1); 277 (3.5); 239 (11); 238 (21); 237 (1); 235 (3.5); 215 (1); 200 (1); 197 (7); 196 (2); 181 (14); 180 (5); 179 (1); 167 (22); 166 (31); 165 (temel pik); 143 (3); 141 (3); 139 (20); 138 (18); 137 (6); 127 (1); 126 (2); 111 (4); 110(12); 85 (3); 84 (2); 83 (2); 74 (3); 59 (5.5); 58 (3).

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ için hesaplanan C: 53.66; H: 6.36; N: 14.72. Bulunan C: 53.73; H: 6.83; N: 15.02.



Şekil 47. Madde XIII'ün Kütle Spektrumu

4.12. 4-[[[(6-METİLİMİDAZO[2,1-b]TİYAZOL-5-İL)KARBONİL]AMİNO]-1-TİYA-4-AZASPİRO[4.4]NONAN-3-ON, (XIV)

1.31 (0.005 mol) Madde VI, 30 ml susuz benzen ve 6 ml merkaptasetik asitten 3.4.1'de verilen yönteme göre elde edilir. Ham ürün etanol/su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Verim 0.70 g (% 41.66).

Sarımsı billuri toz, 126-8 °C'de erir. Etanol, kloroform ve asetonunda çözünür. Su ve eterde çözünmez.

Kromatografi: XIV, Rf: 0.51; VI, Rf: 0.46

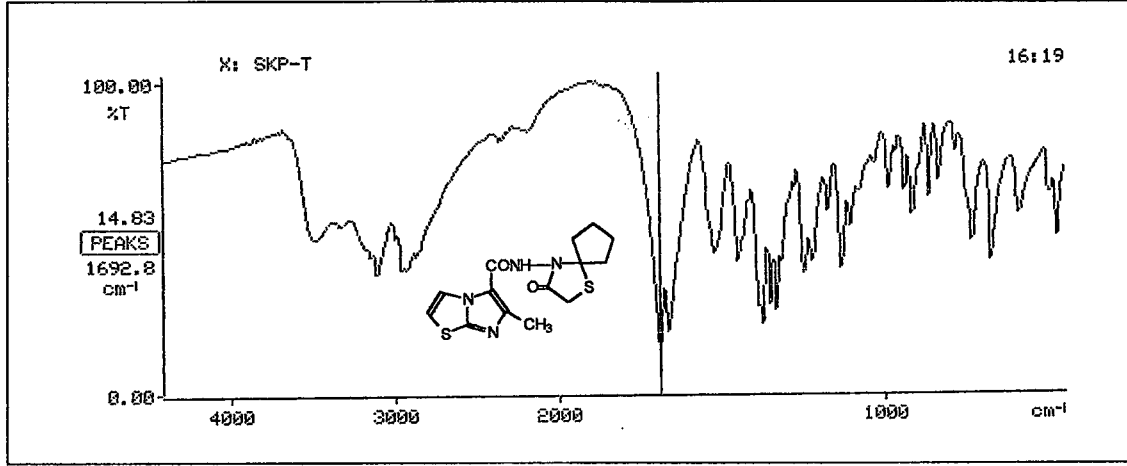
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 279.5 nm (ϵ 14870); 248.0 nm (ϵ 5988); 210.0 nm (ϵ 11640).

IR(KBr) ν maks. (cm^{-1})

3485, 3366, 3125 (O-H hidrazid N-H gerilme bandı); 3114 (aromatik C-H gerilme bandı); 2926 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandı); 1692 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı);

1665 (amid C=O gerilme bandı); 1522 (aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H eğilme bandları); 1453,1379 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik-); 1250 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 735 (aromatik C-H eğilme bandı).



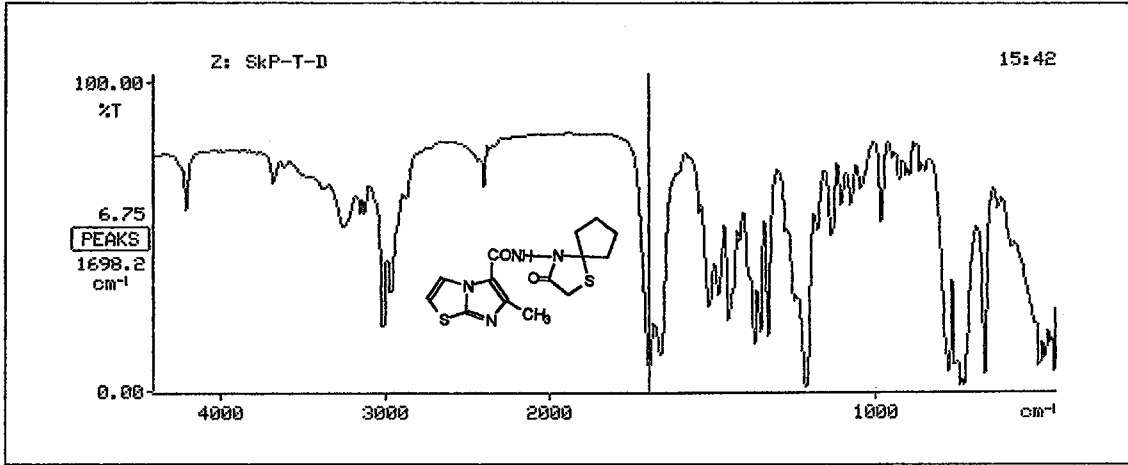
Şekil 48. Madde XIV'ün IR Spektrumu (KBr)

IR(CHCl₃) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹)

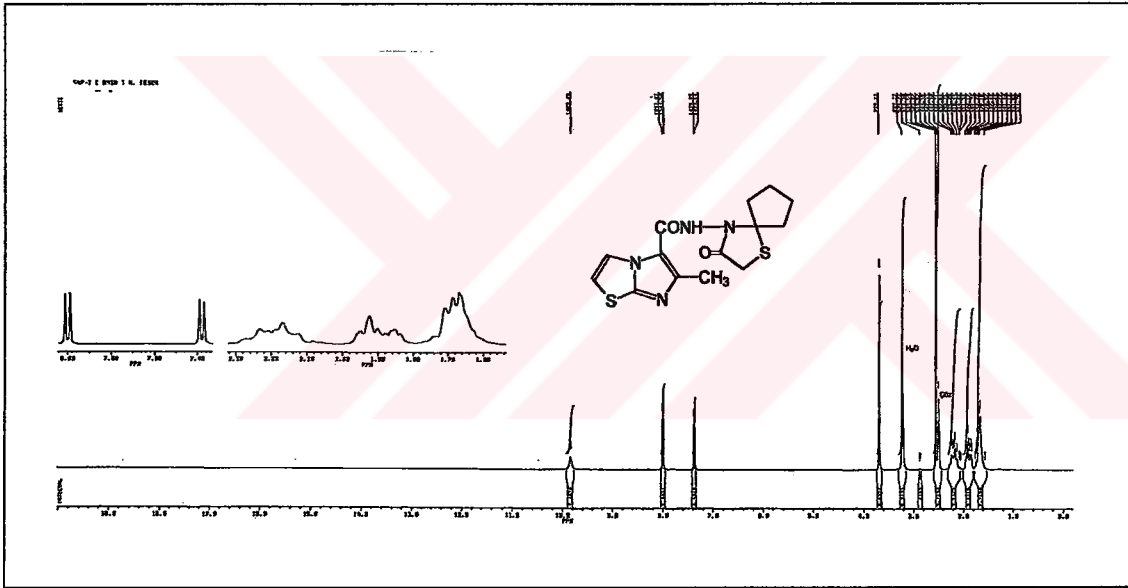
3681, 3254, 3152 (O-H hidrazid N-H gerilme bandı); 3126 (aromatik C-H gerilme bandı); 3019 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandı); 1698 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1662 (amid C=O gerilme bandı); 1511 (aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H eğilme bandları); 1484,1453 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik-); 1332 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 738 (aromatik C-H eğilme bandı).

¹H-NMR (200MHz)(DMSO-d₆) δ (ppm)

1.57-1.76 (4H, m, siklopentiliden); 1.83-1.94 (2H, m, siklopentiliden); 2.05-2.23 (2H, m, siklopentiliden); 2.55 (6-CH₃, DMSO-d₆ ile beraber); 3.68 (2H, s, tiyazolidinon CH₂); 7.37 (1H, d, J=4.11 Hz, C₂-H); 7.99 (1H, d, J=4.42 Hz, C₃-H); 9.83 (1H, s, CONH).



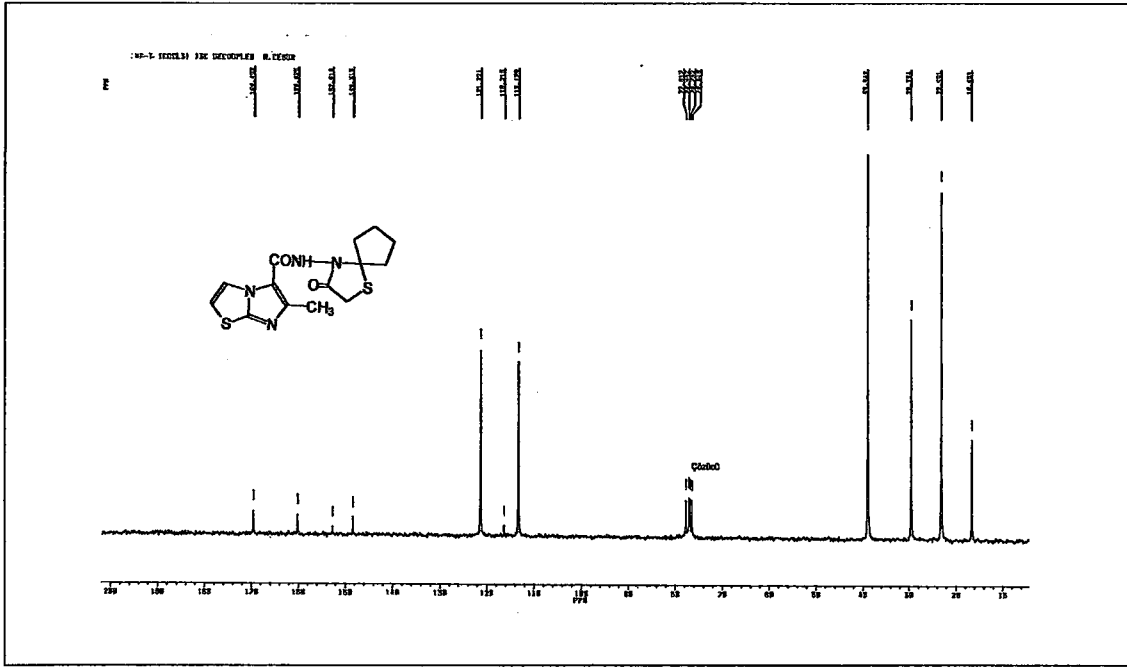
Şekil 49. Madde XIV'ün IR Spektrumu (CHCl₃)



Şekil 50. Madde XIV'ün ¹H-NMR Spektrumu

¹³C-NMR (50 MHz)(CDCl₃/Proton decoupled)δ (ppm)

16.45 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6-CH₃); 22.99 (siklopentiliden C₃ ve C₄); 29.38 (tiyazolidinon C₅); 38.84 (siklopentiliden C₂ ve C₅); 77.61 (tiyazolidinon C₂); 113.17 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₂); 116.21 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₅); 121.22 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₃); 148.31 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₆); 152.61 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_{7a}); 160.82 (CONH / tiyazolidinon C=O); 169.45 (tiyazolidinon C=O / CONH).

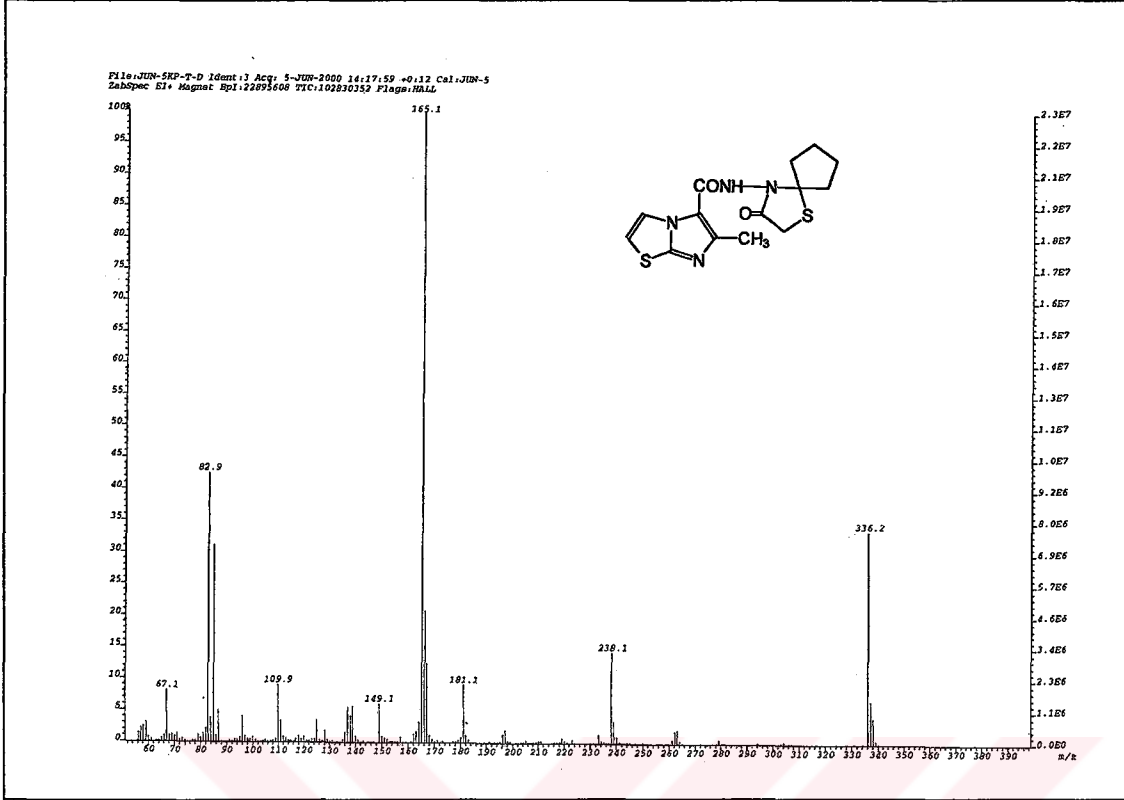


Şekil 51. Madde XIV'ün ^{13}C -NMR spektrumu (Proton decoupled)

Kütle Spektrumu (EI) m/z

336 (M^+ , 34); 262 (2); 239 (4); 238 (15); 237 (0.5); 233 (2); 197 (3); 196 (2); 181 (9); 180 (2); 179 (1); 167 (12.5); 166 (21); 165 (temel pik); 157 (3); 156 (1); 139 (6.5); 138 (5); 137 (7); 111 (4); 110 (10); 99 (1); 97 (5); 85 (31); 84 (4); 83 (44); 82 (2); 74 (1); 59 (4); 58 (3).

Analiz: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ için hesaplanan C: 47.43; H: 5.11; N: 15.80. Bulunan C: 47.80; H: 5.28; N: 15.46.



Şekil 52. Madde XIV'ün Kütle Spektromu

4.13. 4-[[6-METİLİMİDAZO[2,1-b]TİYAZOL-5-İL)KARBONİL]AMİNO]-1-TİYA-4-AZASPIRO[4.5]DEKAN-3-ON, (XV)

1.38 g (0.005 mol) Madde VII, 30 ml susuz benzen ve 6 ml merkaptasetik asidten 3.4.1'de verilen yönteme göre elde edilir. Ham ürün etanol/su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Verim 1.10 g (% 62.85).

Sarımsı kübik billurlar, 245-8 °C'de erir. Etanol, kloroform ve asetonda çözünür. Su ve eterde çözünmez.

Kromatografi: XV, Rf: 0.60 ; VII, Rf: 0.49

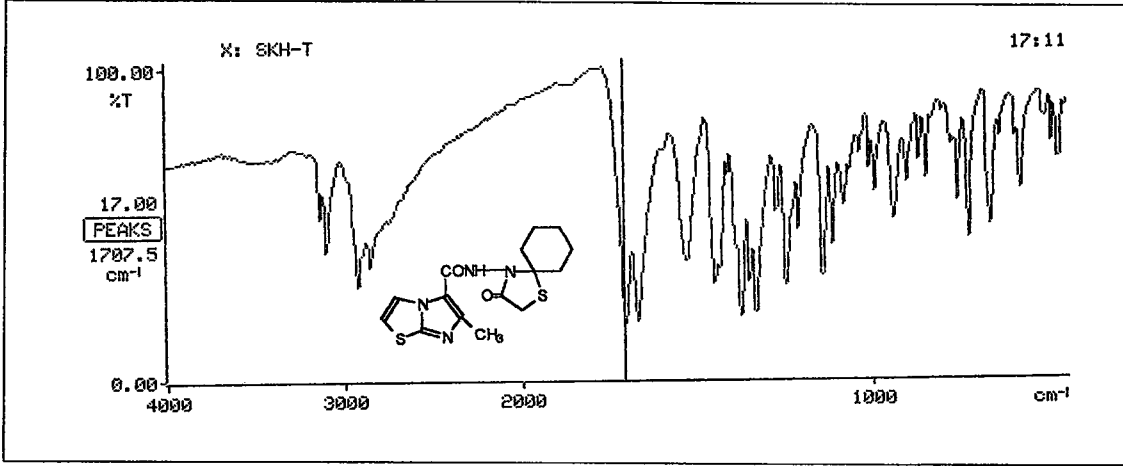
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 278.0 nm (ϵ 15770); 245.5 nm (ϵ 6938); 201.5 nm (ϵ 22078).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1})

3143 (hidrazid N-H gerilme bandı); 3102 (aromatik C-H gerilme bandı); 2923,2853 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandı -asimetrik,simetrik-); 1707 (tiyazolidinon C=O

gerilme bandı); 1671 (amid C=O gerilme bandı); 1531 (aromatik C=C ve C=N gerilme bandları); 1450,1379 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları -asimetrik,simetrik-); 1246 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 729 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 53. Madde XV'in IR Spektrumu

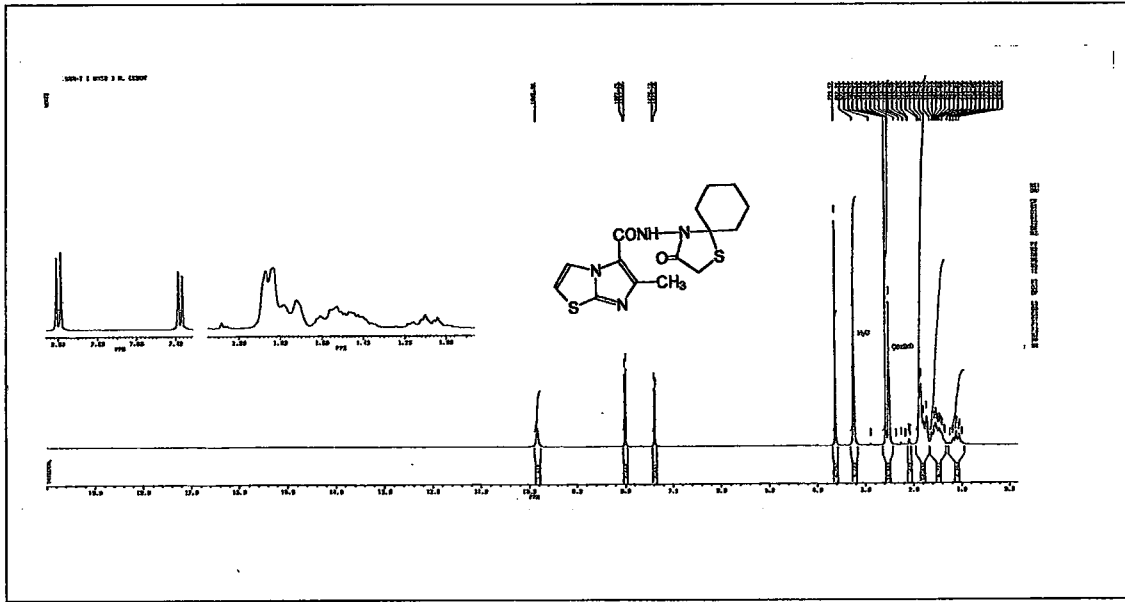
¹H-NMR (250MHz)(DMSO-d₆)δ (ppm)

0.99-1.24 (1H, m, sikloheksiliden); 1.35-1.60 (3H, m, sikloheksiliden); 1.72-1.86 (6H, m, sikloheksiliden); 2.56 (3H, s, 6-CH₃); 3.61 (2H, s, tiyazolidinon CH₂); 7.37 (1H, d, J=4.42 Hz, C₂-H); 7.99 (1H, d, J=4.41 Hz, C₃-H); 9.82 (1H, s, CONH).

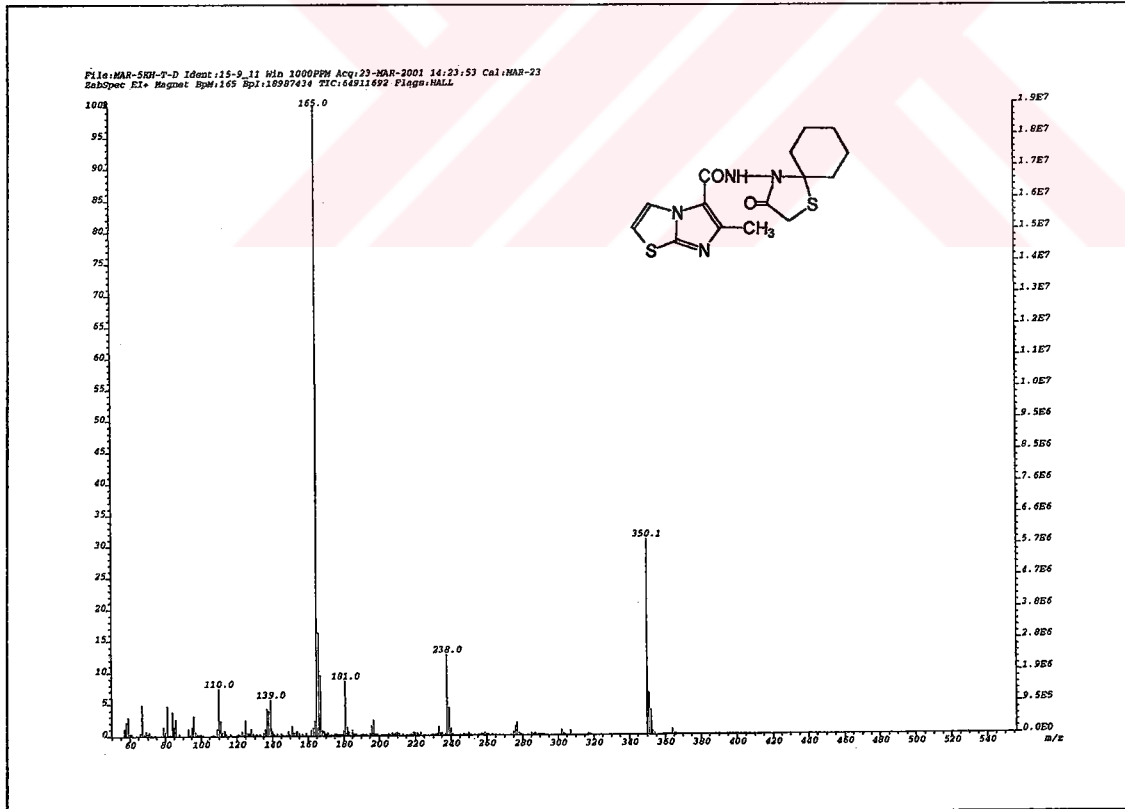
Kütle Spektrumu (EI) m/z

350 (M⁺,31); 276 (2); 247 (1); 239 (1); 238 (12); 237 (1); 233 (2); 197 (3); 196 (2); 185 (1); 181 (9); 180 (1); 179 (0.5); 170 (1); 167 (10); 166 (16); 165 (temel pik); 139 (6); 138 (4); 137 (4); 113 (2); 111 (2); 110 (7.5); 97 (1); 96 (3); 85 (3); 84 (4); 83 (3); 74 (1); 67 (5); 59 (3); 58 (2).

Analiz: C₁₅H₁₈N₄O₂S₂ için hesaplanan C: 51.41; H: 5.18; N: 15.99. Bulunan C: 52.18; H: 5.23; N: 15.91.



Şekil 54. Madde XV'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 55. Madde XV 'in Kütile Spektrumu

4.14. 8-METİL- 4-[[[(6-METİLİMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-İL)KARBONİL]AMİNO]-1-TİYA-4-AZASPİRO[4.5]DEKAN-3-ON, (XVI)

1.45 g (0.005 mol) Madde VIII, 30 ml susuz benzen ve 6 ml merkaptoasetik asidinden 3.4.1'de verilen yöntemle elde edilir. Ham ürün etanol/su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Verim 1.46 g (%80.21).

Beyaz billuri madde, 202-6 °C'de erir. Etanol, kloroform ve asetonda çözünür. Su ve eterde çözünmez.

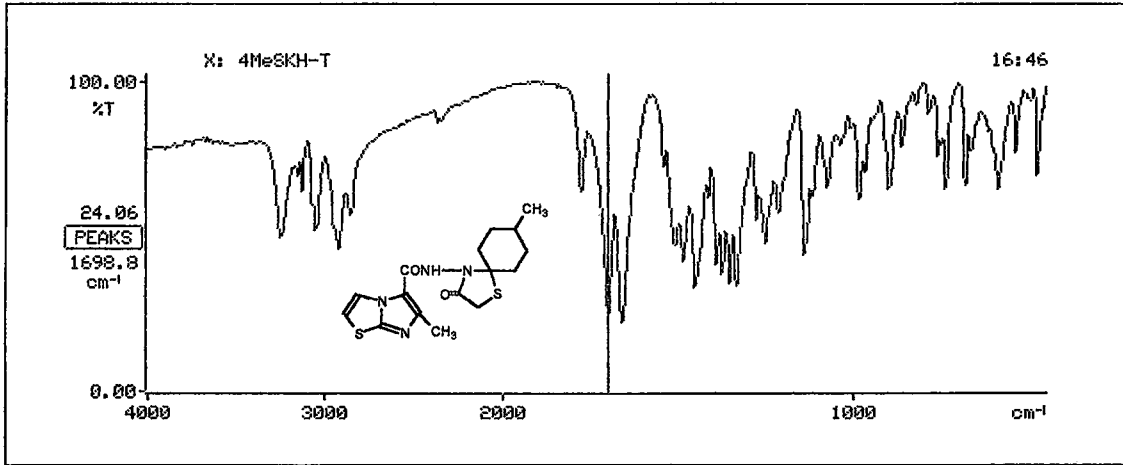
Kromatografi: XVI, R_f: 0.48 ; VIII, R_f: 0.29

Spektral Bulgular:

UV λ(EtOH) maks: 278.0 nm (ε 20374); 244.0 nm (ε 8455); 201.0 nm (ε 26351).

IR(KBr) ν maks. (cm⁻¹)

3246,3153,3128 (hidrazid N-H gerilme bandı); 3048 (aromatik C-H gerilme bandı); 2919,2850 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandı -asimetrik,simetrik-); 1698 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1661 (amid C=O gerilme bandı), 1541,1508,1486 (aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H eğilme bandları); 1451,1374 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları -asimetrik,simetrik-); 1251 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 736 (aromatik C-H eğilme bandı).



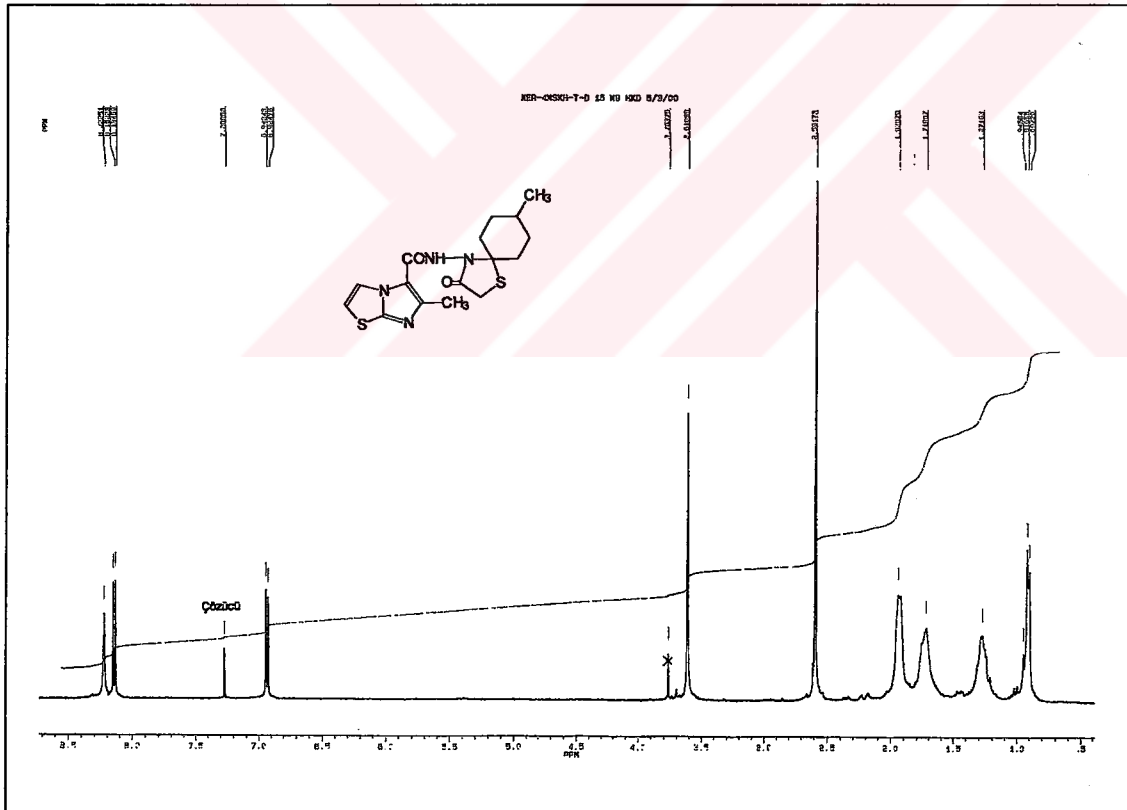
Şekil 56. Madde XVI'nın IR Spektrumu

¹H-NMR (300MHz)(DMSO-d₆)δ (ppm)

0.90 (3H, d, CH₃); 1.15-1.35 (3H, m, sikloheksiliden); 1.60-1.82 (3H, m, sikloheksiliden); 1.85-2.00 (3H, m, sikloheksiliden); 2.59 (3H, s, 6-CH₃); 3.61 (2H, s, tiyazolidinon CH₂); 6.93 (1H, d, J=4.41 Hz, C₂-H); 8.14 (1H, d, J=4.41 Hz, C₃-H); 8.22 (1H, s, CONH).

¹³C-NMR (75 MHz)(CDCl₃/Proton decoupled)δ (ppm)

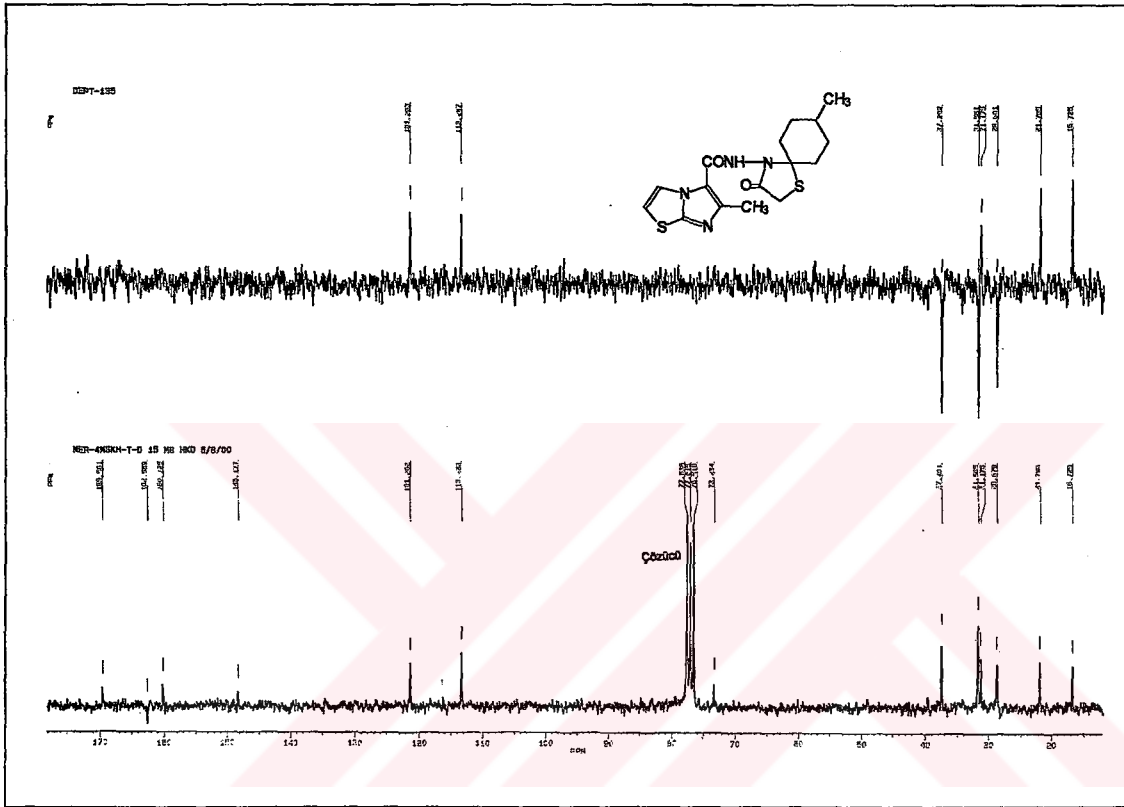
16.73 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6-CH₃); 21.80 (sikloheksiliden 4-CH₃); 28.68 (tiyazolidinon C₅); 31.18 (sikloheksiliden C₄); 31.57 (sikloheksiliden C₃ ve C₅); 37.40 (sikloheksiliden C₂ ve C₆); 73.23 (tiyazolidinon C₂); 113.28 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₂); 117.00 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₅); 121.26 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₃); 148.18 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₆); 160.13 (CONH / tiyazolidinon C=O); 169.56 (tiyazolidinon C=O / CONH).



Şekil 57. Madde XVI'nın ¹H-NMR Spektrumu

^{13}C -NMR (75 MHz)(CDCl_3 /DEPT-135) δ (ppm)

16.73 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol, 6- CH_3); 21.80 (sikloheksiliden 4- CH_3); 28.68 (tiyazolidinon C_5); 31.18 (sikloheksiliden C_4); 31.57 (sikloheksiliden C_3 ve C_5); 37.39 (sikloheksiliden C_2 ve C_6); 113.28 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_2); 121.26 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C_3).

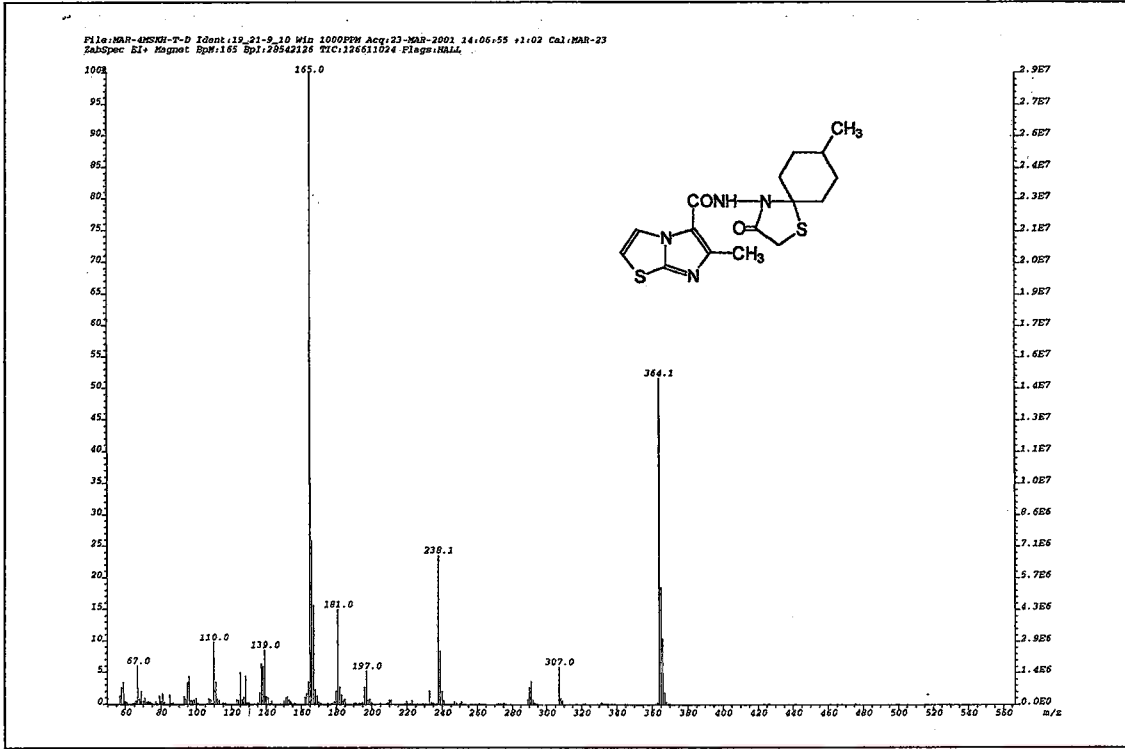


Şekil 58. Madde XVI'nin ^{13}C -Proton decoupled ve DEPT 135 NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI) m/z

364 (M^+ , 52); 307 (5); 290 (4); 239 (8); 238 (23); 237 (0.5); 233 (3); 197 (6); 196 (2.5); 185 (1.5); 184 (1); 181 (16); 180 (2); 179 (1); 167 (15.5); 166 (26); 165 (temel pik); 139 (8.5); 138 (6); 137 (6.5); 127 (4); 126 (1); 125 (5); 111 (3.5); 110 (10); 85 (2); 84 (1); 74 (1); 59 (3.5); 58 (3).

Analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ için hesaplanan C:52.72; H: 5.53; N:15.37. Bulunan C: 53.91; H: 4.54; N: 13.82.



Şekil 59. Madde XVI'nın Kütle Spektrumu

4.15. 8-ETİL-4-[[[(6-METİLİMİDAZO[2,1-b]TİYAZOL-5-İL)KARBONİL]AMİNO]-1-TİYA-4-AZASPIRO[4.5]DEKAN-3-ON, (XVII)

1.52 g (0.005 mol) Madde IX, 30 ml susuz benzen ve 6 ml merkaptasetik asidten 3.4.1'de verilen yönteme göre elde edilir. Ham ürün etanol/su karışımından billurlandırılarak temizlenir. Verim 1.52 g (% 80.42).

Beyaz billuri madde, 145-8 °C'de erir. Etanol, kloroform ve asetonunda çözünür. Su ve eterde çözünmez.

Kromatografi: XVII, Rf: 0.63; IX, Rf: 0.49

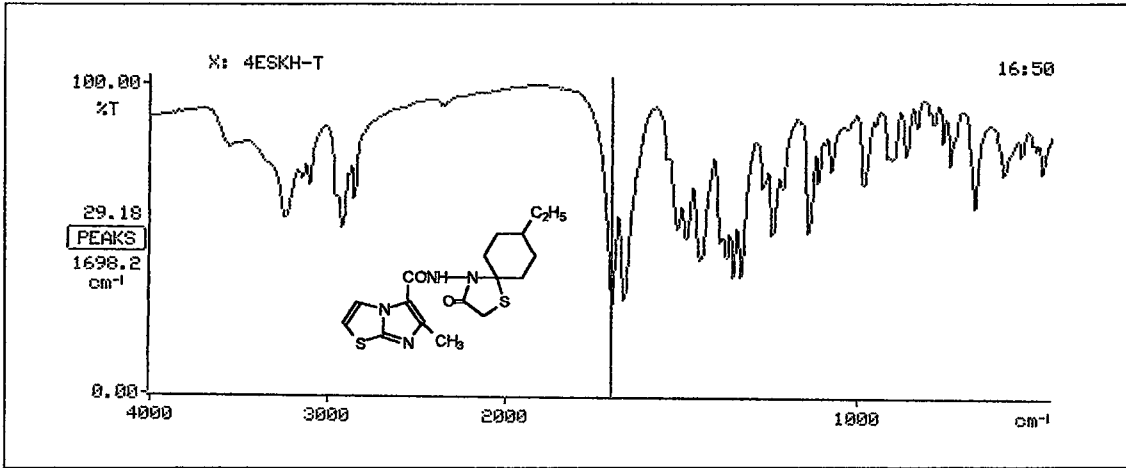
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 278.0 nm (ϵ 13891); 243.0 nm (ϵ 5866); 202.0 nm (ϵ 17752).

IR(KBr) ν maks. (cm⁻¹)

3500, 3312, 3242 (hidrazid N-H gerilme bandı); 3105 (aromatik C-H gerilme bandı); 2959, 2917, 2851 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandı -asimetrik, simetrik-); 1698 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1663 (amid C=O gerilme bandı), 1513, 1487

(aromatik C=C ve C=N gerilme, amid N-H eğilme bandları); 1445, 1372 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları -asimetrik,simetrik-); 1243 (amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı); 738 (aromatik C-H eğilme bandı).



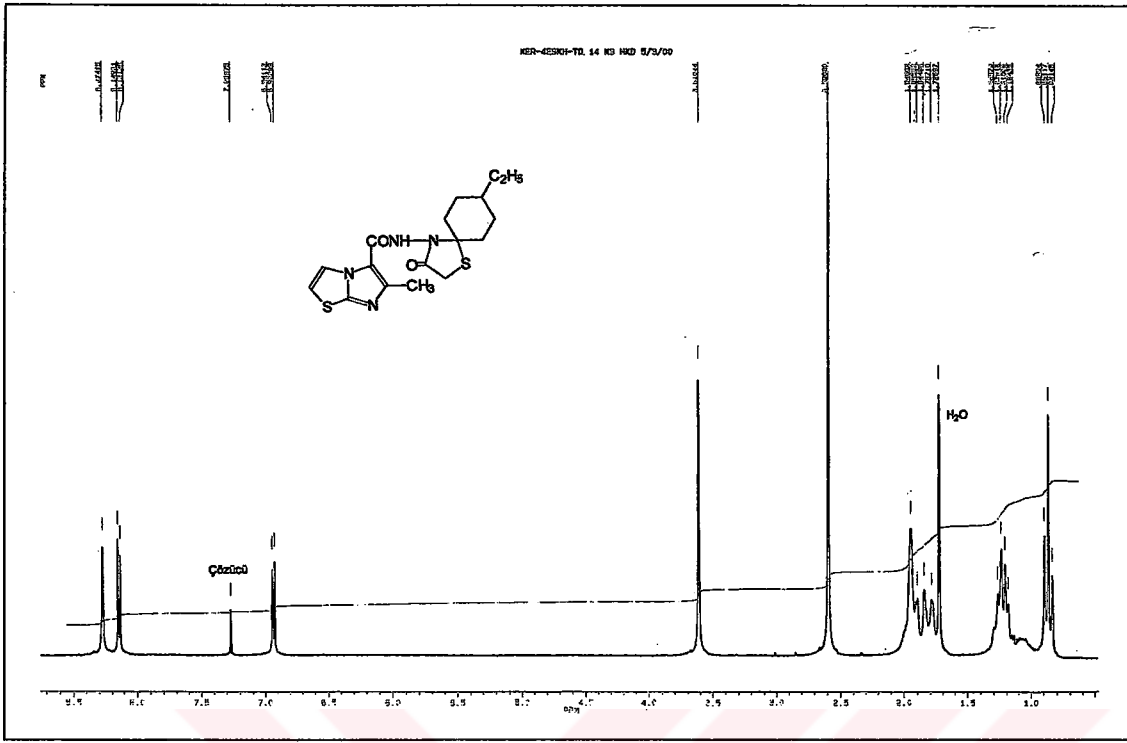
Şekil 60. Madde XVII'nin IR Spektrumu

¹H-NMR (75 MHz)(DMSO-d₆)δ ppm

0.86 (3H, t, J=7.19 Hz, CH₂CH₃); 1.00-1.30 (5H, m, sikloheksiliden ve CH₂CH₃); 1.78-1.94 (6H, m, sikloheksiliden); 2.59 (3H, s, 6-CH₃); 3.61 (2H, s, tiyazolidinon CH₂); 6.93 (1H, d, J=4.56 Hz, C₂-H); 8.14 (1H, d, J=4.46 Hz, C₃-H); 8.27 (1H, s, CONH).

¹³C-NMR (75 MHz)(CDCl₃/Proton decoupled)δ (ppm)

11.49 (CH₂CH₃); 16.72 (imidazo[2,1-b]tiyazol 6-CH₃); 28.66 (tiyazolidinon C₅); 29.08 (CH₂CH₃); 29.18 (sikloheksiliden C₃ ve C₅); 37.38 (sikloheksiliden C₂ ve C₆); 37.79 (sikloheksiliden C₄); 73.56 (tiyazolidinon C₂); 113.28 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₂); 116.19 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₅); 121.26 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₃); 148.20 (imidazo[2,1-b]tiyazol C₆); 152.00 (imidazo[2,1-b]tiyazol C_{7a}); 160.11 (CONH / tiyazolidinon C=O); 169.56 (tiyazolidinon C=O / CONH).



Şekil 61. Madde XVII'nin ¹H-NMR Spektrumu

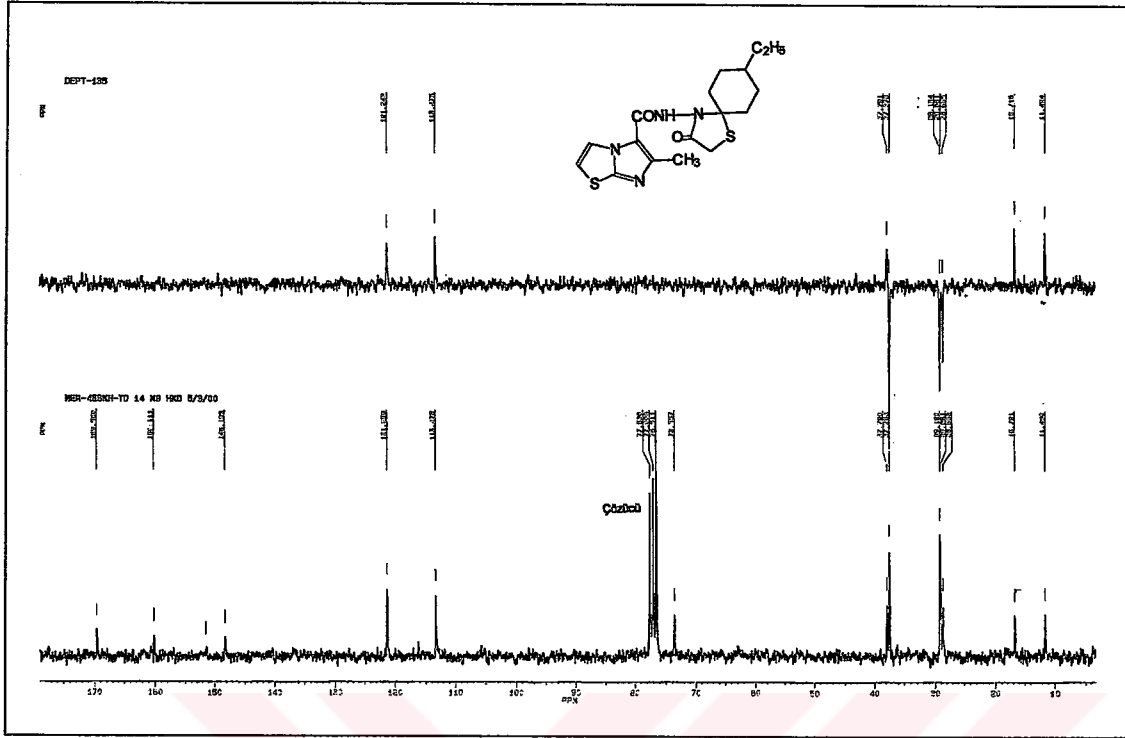
¹³C-NMR (75 MHz)(CDCl₃/DEPT-135)δ (ppm)

11.49 (CH₂CH₃); 16.72 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6-CH₃); 28.68 (tiyazolidinon C₅); 29.08 (CH₂CH₃); 29.18 (sikloheksiliden C₃ ve C₅); 37.37 (sikloheksiliden C₂ ve C₆); 113.28 (imidazo[2,1-*b*] tiyazol C₂); 121.24 (imidazo[2,1-*b*]tiyazol C₃).

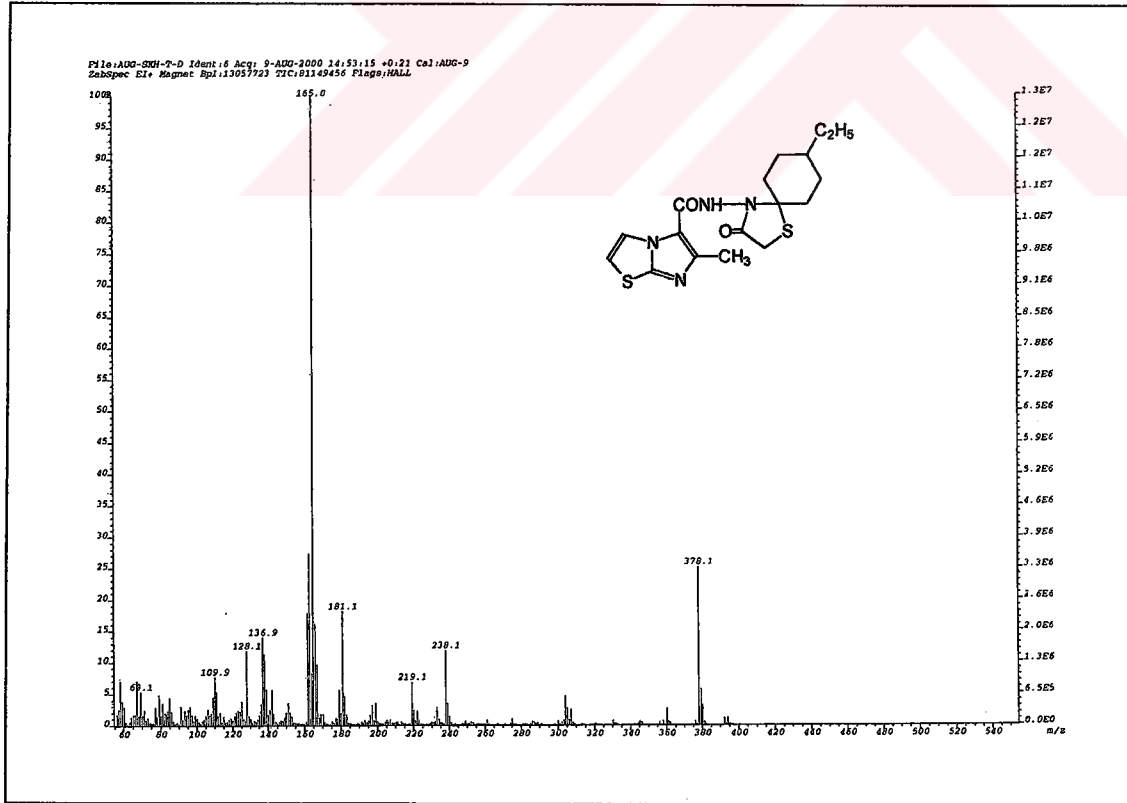
Kütle Spektrumu (EI) m/z

378 (M⁺, 24.5); 304 (6); 275 (1); 239 (4); 238 (12); 237 (0.5); 233 (2); 198 (4); 197 (4); 196 (2); 181 (17); 180 (6); 179 (6); 167 (10); 166 (16); 165 (temel pik); 141 (3); 139 (6); 138 (11.5); 137 (14); 125 (3); 124 (2); 111 (5); 110 (8); 96 (3); 85 (2); 84 (5); 83 (2); 74 (1); 59 (4); 58 (7).

Analiz: C₁₇H₂₂N₄O₂S₂ için hesaplanan C: 53.95; H: 5.86; N: 14.80. Bulunan C: 53.16; H: 5.74; N:14.31.



Şekil 62. Madde XVII'nin ^{13}C -Proton decoupled ve DEPT 135 NMR Spektrumu

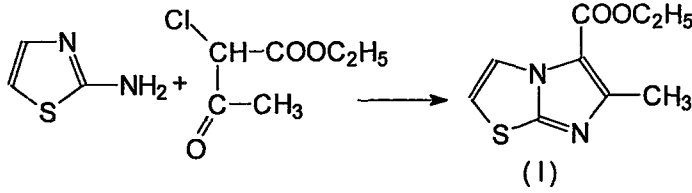


Şekil 63. Madde XVII'nin Kütle Spektrumu

KURAMSAL BÖLÜM

1. ETİL 6-METİLİMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-KARBOKSİLAT (I)

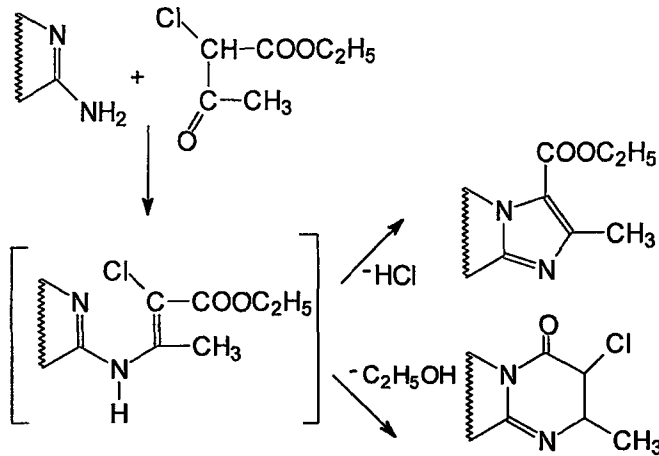
Etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat 2-aminotiyazol ile etil α -kloroasetoasetat'ın reaksiyonundan elde edilir (31–33).



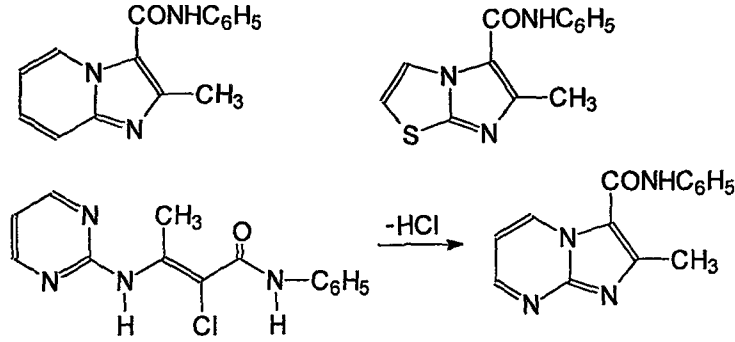
Literatürde bulunan ilk çalışmalarda reaksiyonun oluşumunda α -kloroasetoasetik asid etil esterinin primer aromatik aminlerle reaksiyonundan su çıkışı ile ilk aşamada β -kloroenamin yapısının olduğu, daha sonra siklizasyonun gerçekleştiği düşünülmüştür.

Bisiklik heteroaromatik maddeler elde etmek amacıyla çeşitli 2-aminoheteroaromatik bileşikler etil α -kloroasetoasetat ile reaksiyona sokularak reaksiyonun oluşumu incelenmiş ve değişik aminlerle çalışıldığında bazen tek bazen de iki siklizasyon ürününün olduğu gözlenmiştir (32).

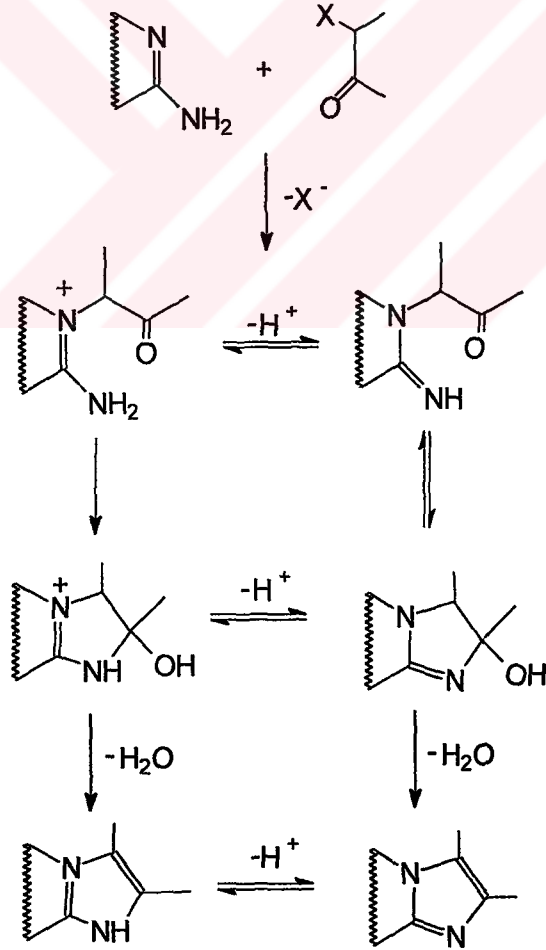
Etil α -kloroasetoasetat'ın 2-aminopiridin ile reaksiyonundan imidazo[1,2-*a*]piridin ve pirido[1,2-*a*]pirimidon halka sistemleri elde edilirken, 2-aminotiyazol ve 2-aminopirimidin ile reaksiyonunda, sırasıyla imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve imidazo[1,2-*b*]pirimidin olmak üzere tek ürün elde edilmiş, ancak β -kloroenamin yapıları izole edilememiştir (32).



Aynı çalışmada bir başka haloketon, α -kloroasetoasetik asid anilidi ile de 2-aminotiyazol, 2-aminopiridin ve 2-aminopirimidin reaksiyonları sonrasında bisiklik heterosiklik ürünler elde edilmiş, 2-aminopirimidin ile reaksiyonda β -kloroenamin yapısı izole edilerek bu bileşikten bisiklik sisteme geçilmiştir (32).

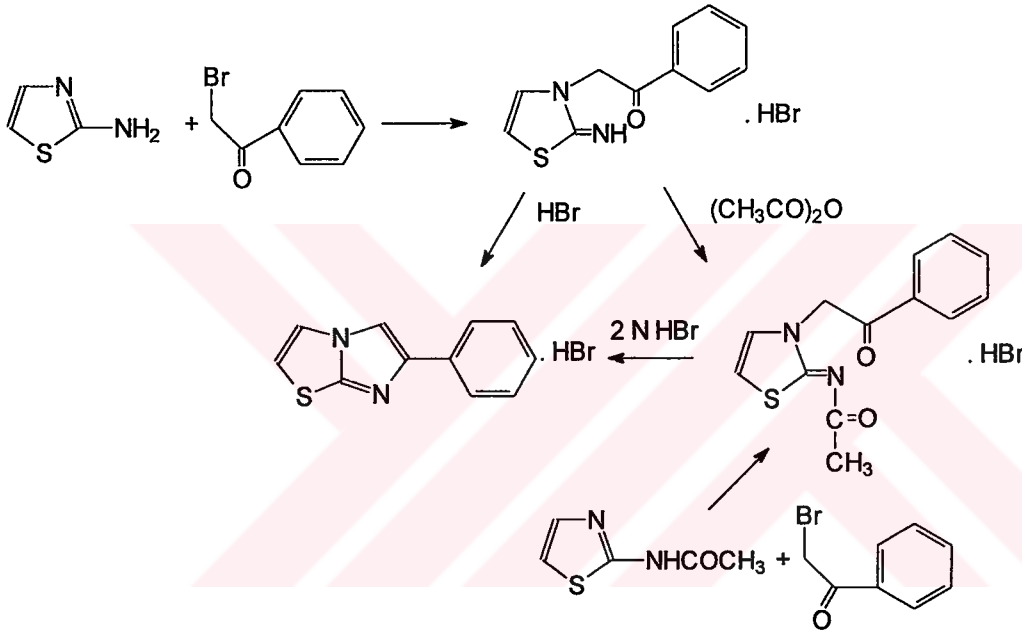


Reaksiyonun farklı bir mekanizmayla yürüyebileceğini, etil α -kloroasetoasetat'ın klor içeren karbonunun halka azotuna yönelmesi ile başlayarak, bunu su kaybı ile siklizasyonun izleyeceğini bildiren çalışmalar da vardır (242)

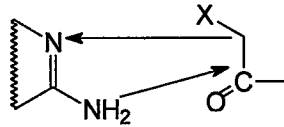


2-Aminotiyazol reaksiyonları incelendiğinde alkilasyon ve protonlanma halka azotu üzerinden gerçekleşirken açıl halojenürler, anhidridler ve sülfonil klorürler ile reaksiyonun 2-konumundaki amin üzerinden yürüdüğü, reaksiyonun 3-konumundan oluşması durumunda bile bileşiklerin reaktantlara ayrıldığı veya 2-konumundaki amine yerleşmek üzere yeniden düzenlendiği bilinmektedir (243).

Kickhofen ve Kröhnke bir başka haloketon, ω -bromoasetofenonun 2-aminotiyazol ile reaksiyonunu inceledikleri çalışmalarında, 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısını elde etmişler; aynı reaksiyonu primer amin grubu asetillenerek kapatılan 2-asetilaminotiyazol ile tekrarladıklarında da aynı maddeyi elde ederek haloketonun α -karbonunun halka azotuna bağlandığını kanıtlamışlardır (22).



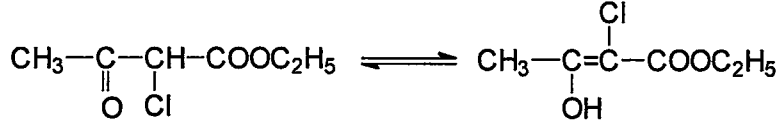
Bu bulgular α -haloketonlarla heterosiklik aromatik aminler arasındaki reaksiyonlarda halka içi azotu ile halojenin bağlı olduğu karbon atomunun; primer amin azotunu ile de karbonil karbonunun bağlanacağını göstermekte, reaksiyonda önceliğin hangi işlemde olduğu belirlenememekle birlikte literatürdeki genel eğilim, reaksiyonun haloketonun α -karbonunun halka içi azotuna hücumu ile başladığı yönündedir (26,31,36,52,53,242).



Etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat değişik reaksiyon koşullarında oldukça düşük verimlerle elde edilebilmektedir. Reaktantlar ekimolar kullanılarak

etanollü ortamda 6-8 saat ısıtılarak yürütülen sentezlerde en çok %20 verime ulaşabilmektedir(31–33).

Bu düşük verim, etil α -kloroasetoasetat'ın sp^2 hibritlenmiş karbon atomu üzerindeki klor atomunun reaktivitesinin azalması ve halkanın ya da halka üzerindeki sübstitüentlerin etkisiyle açıklanabilir (23,31).

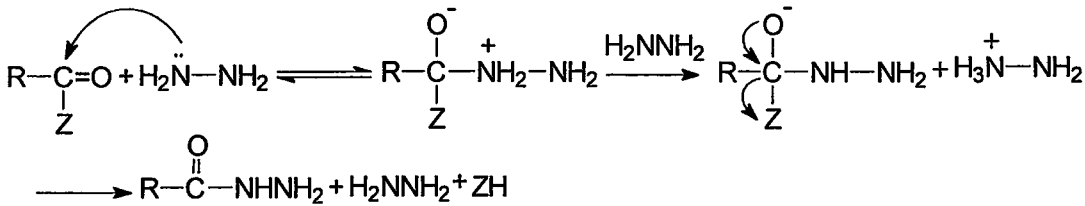


Amin bileşiğini esterin iki katı alarak etanollü ortamda reaksiyon yürütüldüğünde, ortamda nükleofilik merkezin aşırısı olmasının etkisiyle oldukça iyi bir verimle (%34–43) madde I elde edilebilmekte, aynı zamanda etil α -kloroasetoasetat'ın aşırısından kaynaklanan toksik ve lakrimatör etkiden de korunulmaktadır (244).

2. 6-METİLİMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-KARBOHİDRAZİD (II)

Hidrazidler elde etmek için en fazla kullanılan metod karboksilik asit esterlerinin hidrazin hidrat ile reaksiyona sokulmasıdır. Reaksiyon oda ısısında kendiliğinden gerçekleşebildiği gibi esterin reaktivitesine bağlı olarak, değişen sürelerde iyi bir verime ulaşmaya kadar ısıtılarak yürütülür.

Esterlerin hidrazin ile reaksiyonunun, karbonil bileşiklerinin amonyak ile amid oluşturmak üzere verdiği reaksiyon için önerilen mekanizmaya dayanarak hidrazinin karbonil grubuna nükleofilik hücumu ile başladığı düşünülmektedir (245).

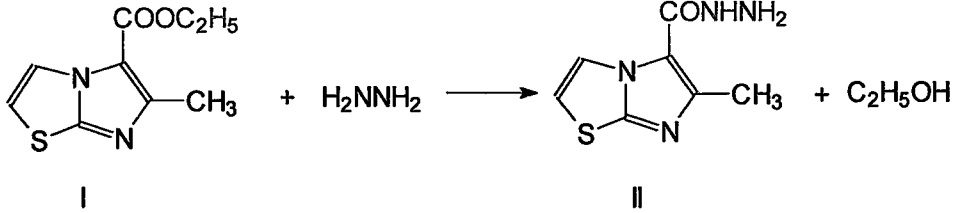


Açılma açıl grubunu taşıyan azot yanında diğer azotun da nükleofilliğini azaltır ve diaçilhidrazin oluşumu ancak uzun süreli ısı v.b gibi daha şiddetli koşullar uygulandığında gerçekleşir. Yan ürün olarak diaçilhidrazin (sekonder hidrazid) oluşumu ortamda hidrazin fazlası bulundurulmasıyla tamamen engellenebilir.

Amidlerin sentezinde kullanılan, diğer açılma ajanları da (asit anhidridleri ve asit klorürleri gibi) esterin reaktivitesi çok düşük olduğunda kullanılabilir. Ancak asit anhidridleri ve asit klorürleri ile hidrazinin reaksiyonu güvenli değildir, monoaçilasyon aşamasında kalmaz ve diaçilhidrazin oluşumu ile sonuçlanır. Sekonder hidrazid

oluşumu açılma ajanını eter, benzen veya hekzan ile seyrelterek ya da soğukta hidrazin üzerine damla damla ilave edilerek yavaşlatılabilir.

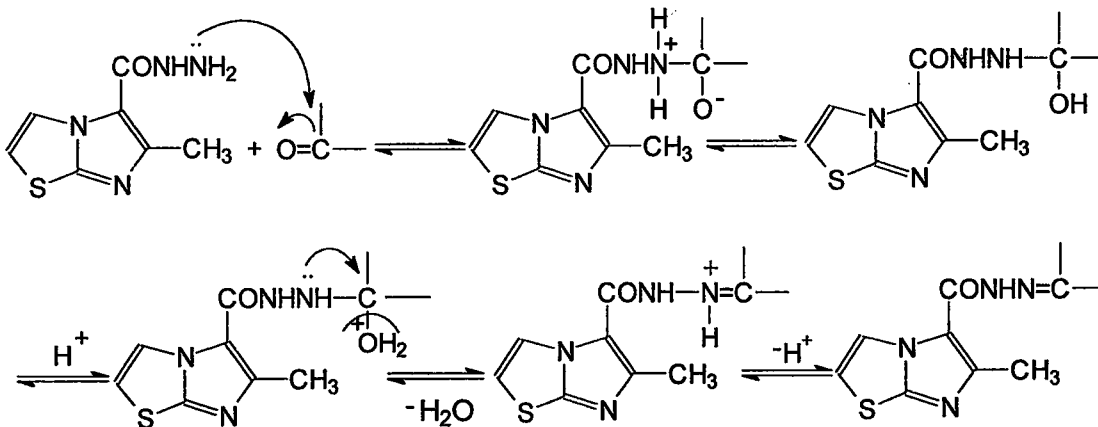
Bu araştırmada ilkel madde olarak kullanılan 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid (II) etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilatın etanollü ortamda hidrazin hidratla reaksiyonundan elde edilmiştir (66,67).



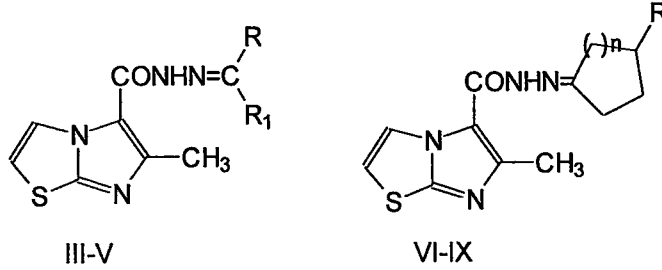
3. 6-METİL-N²-(ALKİLİDEN/SİKLOALKİLİDEN)İMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-KARBOHİDRAZİDLER (III-IX)

Hidrazid ve keton grupları arasındaki kondensasyon reaksiyonu terminal hidrazid azotunun ortaklanmamış elektron çiftinin keton karboniline nükleofilik hücumu ile başlar. Aromatik aldehidlerle kolay ilerleyerek yüksek verimle sonuçlanan bu reaksiyonlar, ketonlar ile daha yüksek reaksiyon sıcaklığı ve daha uzun reaksiyon süresi gerektirir. Hatta bazı reaksiyonlarda oluşan suyun azeotrop oluşturarak distilasyon ile veya kurutucu maddelerle uzaklaştırılması gerekebilir. Reaksiyon ortamına asid ilavesi keton karbonili üzerindeki pozitif yükü fazlalaştıracığından nükleofilik katımı ve ayrıca suyun ayrılmasını kolaylaştırır (246,247).

Hidrazid-hidrazon yapısındaki 6-metil-N²-(alkiliden/sikloalkiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidler (III,V-IX), 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidin (II) etanollü ortamda geri çeviren soğutucu altında uygun ketonlarla, katalizör olarak seyreltik sülfürik asid ilavesiyle 6 saat ısıtılması sonucunda % 84.09–96.18 verimle elde edilmişlerdir. Katalizör ilave edilmeden yürütülen reaksiyonlarda ise, ürün ya oluşmamış ya da çok düşük verimlerle kazanılmıştır.



Keton olarak 2-butanon ve 3-oktanon ile çalışıldığında çok düşük verimle ürünler oluşmakta ve saflaştırma çalışmaları sırasında (kromatografi, billurlandırma) kendisini oluşturan ürünlere hidroliz olmaktadır. Bu nedenle reaksiyonlar hidrolizi önlemek amacıyla aprotik bir solvent olan benzen içinde tekrarlanmış etil metil keton ile çalışıldığında hedeflenen hidrazid-hidrazon türevi (IV) saf olarak elde edilebilirken, 3-oktanon ile çalışıldığında ürünü kazanmak mümkün olmamıştır.



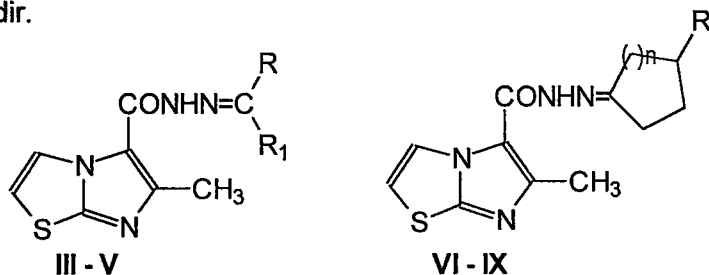
Madde	R	R ₁	n
III	CH ₃	CH ₃	-
IV	CH ₃	C ₂ H ₅	-
V	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-
VI	H	-	1
VII	H	-	2
VIII	CH ₃	-	2
IX	C ₂ H ₅	-	2

Alkol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılan III, VII ve VIII numaralı bileşiklerin elementel analiz sonuçları 1 mol su ile kristallendiklerini göstermektedir (Bkz. DeneySEL Bölüm).

UV Bulguları :

Hidrazid-hidrazon yapısındaki III-IX numaralı bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidinin (II) etanol içinde alınan UV spektrumunda 240.1 nm'de bir omuz, 207 ve 277 nm'lerde birer maksimum gözlenmektedir. Madde III-IX'da hidrazid-hidrazon yapısından dolayı molekülde C=N kromofor grubunun oluşması ile artan konjugasyon beklendiği gibi 240.1 ve 277 nm'de izlenen K bandını uzun dalga boyuna kaydırmakta (243.0-246.5 nm ve 286.0-287.5 nm) ve bulgu hidrazid-hidrazon yapısının oluşumunu doğrulamaktadır.

203.5-209.0 nm'de izlenen maksimumların aromatik yapının E bandından kaynaklandığı düşünülmektedir. III-IX numaralı bileşiklerin UV bulguları Tablo 1'de verilmektedir.



Tablo1. Hidrazid-hidrazon Türevlerinin (III-IX) UV Karakteristikleri

Madde	R	R ₁	n	λ_{maks} EtOH nm (ϵ)		
III	CH ₃	CH ₃	-	208.5 (17154)	244.5 (9120)	286.5 (19966)
IV	CH ₃	C ₂ H ₅	-	207.5 (29813)	243.5 (14994)	286.5 (33317)
V	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	207.0 (17975)	244.0 (8591)	287.5 (19588)
VI	H	-	1	209.0 (21537)	245.0 (11411)	287.5 (25708)
VII	H	-	2	208.5 (21252)	245.5 (10031)	286.5 (20920)
VIII	CH ₃	-	2	208.0 (20646)	244.5 (10018)	287.0 (22794)
IX	C ₂ H ₅	-	2	208.0 (30745)	244.0 (15342)	287.0 (34702)

IR Bulguları :

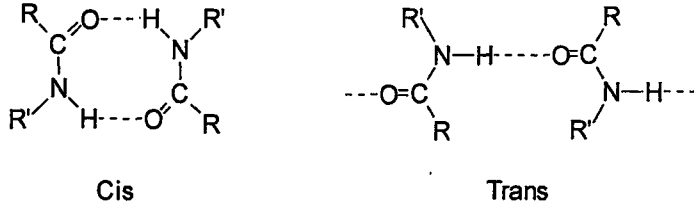
Tez kapsamındaki III-IX numaralı bileşiklerin elde edilmesinde ilkel madde olarak kullanılan 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidinin (II) KBr içinde alınan IR spektrumunda N-H gerilme bandları 3291 ve 3217 cm⁻¹ de C=O gerilme bandı ise 1627 cm⁻¹ izlenmektedir.

III-IX numaralı bileşiklerde N-H gerilme bandları 3323-3197 cm⁻¹ ve 3143-3138 cm⁻¹'de iki ayrı band olarak ve C=O gerilme bandları ise 1659-1618 cm⁻¹'de gözlenmektedir.

Literatürde sekonder amidlerle amid I bandının (C=O gerilme bandı) katı fazda 1680-1630 cm⁻¹ de; N-H gerilme titreşim bandlarının ise hidrojen bağı oluşturmamış trans ve cis konformasyonlarda sırasıyla 3460-3440 cm⁻¹ ve 3440-3420 cm⁻¹ değerleri verilmekte, bu değerlerin daha derişik çözeltilerde ve katı fazda artan moleküller arası

hidrojen bağı nedeniyle $3330-3270\text{ cm}^{-1}$ (trans) ve $3180-3140\text{ cm}^{-1}$ (cis) değerlerine kayabildiği bildirilmektedir (248).

İlkel madde II ve III-IX numaralı bileşiklerin N-H fonksiyonları için saptanan IR değerleri literatürde bağı N-H için verilen değerlere uymaktadır. Bu bulgular gerek hidrazid türevi gerekse III-IX numaralı bileşiklerde bulunan sekonder amid grubunun trans ve cis konformasyonlarda moleküller arası hidrojen bağı yaptığını düşündürmektedir.

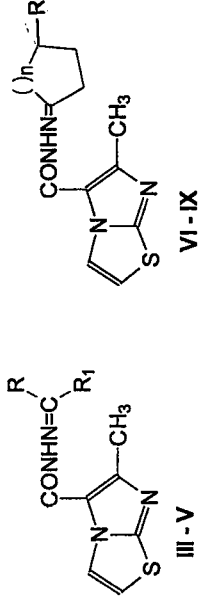


Bu yapılarıdaki hidrojen bağının cinsini saptamak için ilkel madde II ve madde VI'nın kloroform içindeki IR spektrumları alınmış ve her iki maddede de hem N-H hem de C=O gerilme bandlarında yüksek frekansa kayma gözlenmiştir.

Madde	NH g.b (KBr) / (CHCl ₃)	C=O g.b (KBr) / (CHCl ₃)
II	3291 / 3457 3216 / 3331	1627 / 1653
VI	3258 / 3403 3138 / 3333	1621 / 1663

III-IX maddelerinde $1659-1618\text{ cm}^{-1}$ alanda gözlenen yüksek intansitedeki geniş bandın hidrazid grubu C=O gerilme titreşiminden (amid I) kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hidrazid-hidrazon yapısının oluşmasıyla yapıya katılan C=N grubuna ait bandlar spektrumlarda ayrı bir pik olarak saptanamamaktadır. Bu bandların genel olarak Schiff bazları, tiyazoller, iminokarbamatlar ve guanidinler gibi C=N taşıyan bileşiklerde $1689-1471\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde izlendiği, şiddetlerinin değişebilir olmakla birlikte genellikle C=C gerilme titreşimlerinden daha kuvvetli olduğu bildirilmektedir (249). Bu bandlar ve sekonder amidlerde $1570-1515\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde görülen N-H eğilme ve C-N gerilme titreşimleri arasındaki etkileşimden kaynaklanan amid II bandları, hidrazid-hidrazon türevlerinde imidazo[2,1-b]tiyazol C=C ve C=N gerilme titreşim bandları ile birlikte $1640-1415\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde izlenmiştir.



Tablo 2. III-IX Numaralı maddelerin IR bulguları

MADDE	R	R ₁	n	OH* / N-H g.b.**	Aromatik C-H g.b.	Alifatik C-H g.b. (asim-sim)	Amid I C=O g.b.	Hidrazon C=N, imidazotiyazol C=C, C=N g.b. ve amid II	Alifatik C-H e.b*** (asim-sim)	Amid III N-H e.b ve C-N g.b.	Aromatik C-H e.b.
III	CH ₃	CH ₃	-	3411 / 3273 3143	3120	2990	1659	1640 1534	1441 1384	1238	789
IV	CH ₃	C ₂ H ₅	-	3243 3140	3089	2971 2936	1618	1521	1452 1372	1245	742
V	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	3251 3138	3086	2975 2908	1627	1610 1518 1415	1449 1368	1245	749
VI	H	-	1	3258 3138	3105	2963 2850	1621	1529 1417	1451 1372	1245	726
VII	H	-	2	3527/3323 3143	3098	2927 2859	1625	1551 1518	1452 1376	1241	755
VIII	CH ₃	-	2	3534/3289 3142	3101	2943 2923	1626	1555 1519	1455 1376	1242	724
IX	C ₂ H ₅	-	2	3197 3141	3080	2926 2857	1621	1525 1510	1449 1373	1245	742

*Madde III, VII ve VIII'in kristal suyu O-H gerilme bandı

**g.b: Gerilme bandı

***e.b: Eğilme bandı

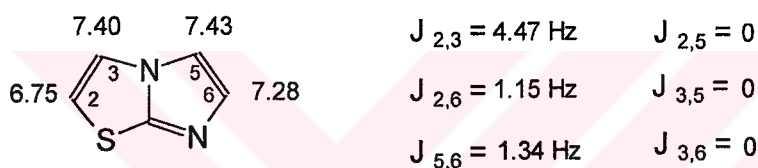
3120-3080 cm^{-1} 'de imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası C-H gerilme bandları gözlenmiş 2990-2850 cm^{-1} ve 1455-1368 cm^{-1} 'de alifatik ve alisiklik artıklardaki CH_3 ve CH_2 gruplarının sırasıyla C-H gerilme ve C-H eğilme bandları olarak (asimetrik ve simetrik) 1245-1238 cm^{-1} gözlenen bandlar ise C-N-H grubunun N-H eğilme ve C-N gerilme titreşimlerinden kaynaklanan amid III bandı olarak yorumlanmışlardır.

Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ise 789-724 cm^{-1} bölgesinde izlenmektedir (250).

III-IX Numaralı bileşiklerin IR bulguları toplu olarak Tablo 2'de verilmektedir.

¹H-NMR Bulguları:

Nonsüstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısının CDCl_3 içinde alınan spektrumunda gözlenen kimyasal kayma ve etkileşme değişmezi değerleri Marchetti ve ark. tarafından aşağıdaki gibi bildirilmiştir (251).

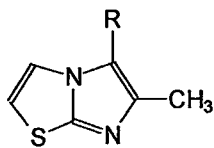


Hidrazid-hidrazon yapısındaki III-IX numaralı maddelerin ¹H-NMR bulgularını değerlendirilmede yardımcı olabilecek, literatürde yer alan, bazı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin CONH, C₂-H, C₃-H C₅-H ve C₆-CH₃ protonlarının kimyasal kayma değerleri Tablo 3'de verilmektedir.

Tablo 3 incelendiğinde çözücü ve süstitüentlerin imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası hidrojenlerinin ve CONH hidrojeninin kimyasal kaymalarını etkilediği gözlenmektedir.

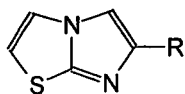
C₂-H hidrojeninin ilkel maddeler I (ester); II (hidrazid) ve III-IX numaralı maddelere yapıcı çok benzeyen 1, 2, 3 ve 6 numaralı maddelerde CDCl_3 içindeki spektrumlarında δ 6.64-6.85 ppm aralığında ; DMSO-*d*₆ içinde alınan spektrumlarında δ 7.32 ve 7.35 ppm'de rezonans yaptığı gözlenmektedir. Diğer örnekler incelendiğinde de imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sisteminde 6 konumunda hidrazid ve üretan yapıları içeren 7 ve 8 maddelerinde C₂-H hidrojenleri DMSO-*d*₆ içinde alınan spektrumlarında δ 7.37 ve 7.30 ppm'de; 5 konumunda yine elektron çeken süstitüentlerin bağlı olduğu 9-13 numaralı bileşiklerde de CDCl_3 içinde alınan spektrumlarında δ 7.06 ve 6.72 ppm; DMSO-*d*₆ içinde alınan spektrumlarında ise δ 7.60-7.85 ppm'de rezonans yaptığı gözlenmektedir.

Tablo 3. Bazı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin CONH, C₆-CH₃, C₂-H, C₃-H, C₅-H hidrojenlerinin kimyasal kaymaları (δ ppm)



1 R: H

2 R: CH₂COOC₂H₅



7 R: CONHNH₂



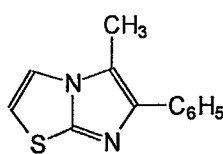
9

3 R: COOH

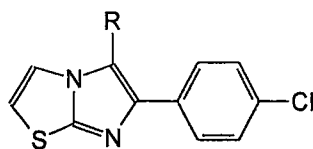
4 R: COOC₂H₅

8 R: NHCOOCH₃

5 R: CONHNH₂ 6 R: CONHNHCSNHCH₃



10



11 R: C≡N

12 R: CH=NHNC₆H₄SO₂NH₂

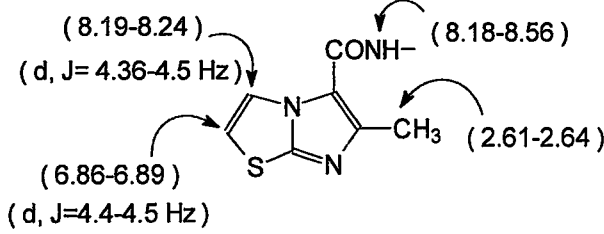
MADDE	CONH	C ₆ -CH ₃	C ₂ -H	C ₃ -H	C ₅ -H	Çözücü	Kaynak
1	-	2.31	6.64	7.22	7.12	CDCl ₃	251
2	-	2.29	6.73	7.38	-	CDCl ₃	62
3	-	2.93	7.67	8.55	-	CF ₃ COOD	33
4	-	2.61	6.85	8.00	-	CDCl ₃	33
5	9.01	2.44	7.32	8.02	-	DMSO-d ₆	252
6	9.46	2.54	7.35	8.07	-	DMSO-d ₆	252
7	9.36	-	7.37	7.98	8.24	DMSO-d ₆	66
8	10.80	-	7.30	7.90	7.60	DMSO-d ₆	52
9	10.25	-	7.06	8.50	-	CDCl ₃	65
10	-	2.25	6.72	7.21	-	CDCl ₃	251
11	-	-	7.60	8.28	-	DMSO-d ₆	253
12	-	-	7.85	8.35	-	DMSO-d ₆	253

C₃-H hidrojenleri de incelendiğinde kimyasal kaymaların C₂-H hidrojeninden daha büyük değerlerde olduğu ve CDCl₃ içinde alınan spektrumlarda δ 7.21-8.50 ppm; DMSO-d₆ içinde alınan spektrumlarda da δ 7.90-8.35 ppm'de gözlenmektedir.

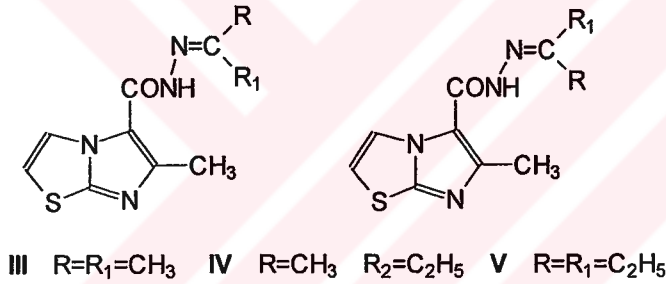
Madde III-IX'in ¹H-NMR spektrumlarında ilkel madde II'nin hidrazid grubuna ait NH₂ (δ 4.49 ppm) (252) absorpsiyonunun izlenmemesi, CONH protonunun (CDCl₃'da alınan spektrumlarda δ 9.01 (DMSO-d₆) ppm'den δ 8.18-8.56 ppm'e kayarak) ve

yapıya katılan alifatik/alisiklik gruplara ilişkin yeni rezonansların izlenmesi beklenen yapıların oluştuğunu kanıtlamaktadır.

III-IX Maddeleri 6-metil-5-sübstitüekarboksamidoimidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısını ortak olarak taşımakta halka ile sübstitüentlerin hidrojenleri benzer değerlerde rezonans yapmakta ve literatür bulguları ile uyum göstermektedir (Bkz. Tablo 4).

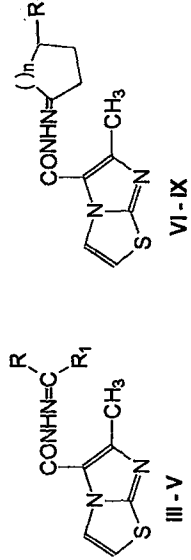


Madde II'nin 2-propanon, 2-butanon ve 3-pentanon ile kondensasyonundan kazanılan III-V bileşiklerindeki keton artığına ait alifatik protonlar (R , R_1) $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında çift rezonanslar şeklinde izlenmektedir. $\text{C}=\text{N}$ bağının oluşturduğu anisotropi nedeniyle bu grup çevresinde yer alan alkil grupları manyetik olarak ekivalan değildirler ve bu nedenle farkı kimyasal kaymalarda izlenmektedirler.



Alkil grupları birbirinin aynı olan bileşik III'de CH_3 grupları iki ayrı singlet (δ 1.97, 2.15 ppm) olarak gözlenmekte, bileşik V'de ise etil gruplarının CH_3 hidrojenleri kimyasal kaymaları birbirine çok yakın olduğu için multiyet (iç içe girmiş iki triplet), (δ 1.14-1.25 ppm) olarak gözlenirken, CH_2 hidrojenleri iki ayrı quaterd (δ 2.32, 2.43 ppm) olarak gözlenmektedir. $R=\text{CH}_3$, $R_1=\text{CH}_2\text{CH}_3$ olan madde IV'de ise etil grubunun CH_3 hidrojenleri multiyet (iç içe girmiş iki triplet), (δ 1.13-1.24 ppm), CH_2 hidrojenleri kimyasal kaymaları birbirine çok yakın iki quaterd (2.32, 2.44 ppm) ve metil grubu CH_3 hidrojenleri de iki singlet (δ 1.95, 2.12 ppm) olarak izlenmektedir.

Asimetrik bir keton olan 2-butanondan türetilen bileşik IV'ün E, Z geometrik izomerlerinin karışımı olduğu düşünülebilir. İzomer oranlarını saptamak amacıyla piklerin integralleri kullanılarak yapılan hesaplamalar ile izomer oranının 1:4 (%20, %80) olduğu; etil grubunun CH_2 hidrojenine ait düşük alanda izlenen quaterd sinyalinin toplam integral değerinin %80'ini oluştururken, metil grubuna ait yüksek alanda izlenen

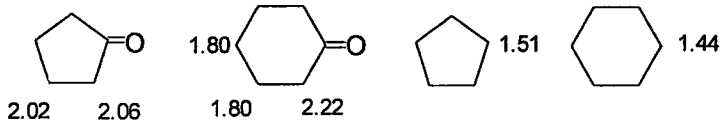
Tablo 4. III-IX Numaralı maddelerin ¹H-NMR bulguları

Madde	R	R ₁	n	Alifatik protonlar	6-CH ₃	C ₂ -H	C ₃ -H	CONH
III	CH ₃	CH ₃	-	1.97 (3H,s,CH ₃), 2.15 (3H,s,CH ₃)	2.64 (3H,s)	6.89 (1H,d,J=4.4Hz)	8.24 (1H,d,J=4.4Hz)	8.34 (1H,s)
IV	CH ₃	C ₂ H ₅	-	1.13-1.24 (3H,m,CH ₂ CH ₃); 1.95, 2.12 (3H,2s,C-CH ₃); 2.32, 2.44 (2H,2q,J=7.5Hz,CH ₂ CH ₃)	2.64 (3H,s)	6.86 (1H,d,J=4.4Hz)	8.24 (1H,d,J=4.4Hz)	8.32 (1H,s)
V	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	1.14-1.25 (6H,m,CH ₂ CH ₃); 2.32 (2H,q,J=7.5Hz,CH ₂ CH ₃); 2.43 (2H,q,J=7.5Hz,CH ₂ CH ₃)	2.63 (3H,s)	6.88 (1H,d,J=4.4Hz)	8.22 (1H,d,J=4.4Hz)	8.51 (1H,s)
VI	H	-	1	1.82 (2H,qu,J=7.5Hz,siklop. C ₃ -H/C ₆ -H); 1.94 (2H,qu,J=7.5Hz,siklop. C ₃ -H/C ₆ -H); 2.32 (2H,t,J=7.5Hz,siklop. C ₂ -H/C ₅ -H); 2.57 (2H,t,J=7.5Hz,siklop. C ₂ -H/C ₅ -H)	2.62 (3H,s)	6.89 (1H,d,J=4.4Hz)	8.24 (1H,d,J=4.4Hz)	8.18 (1H,s)
VII	H	-	2	1.65-1.75 (6H,m,sikloheks.); 2.33 (2H,t,J=7.5Hz,sikloheks. C ₂ -H/C ₆ -H); 2.45 (2H,t,J=7.5Hz,sikloheks. C ₂ -H/C ₆ -H)	2.61 (3H,s)	6.86 (1H,d,J=4.4Hz)	8.19 (1H,d,J=4.4Hz)	8.56 (1H,s)
VIII	CH ₃	-	2	0.99 (3H,d,J=6.55Hz,CH ₃); 1.21-1.32 (3H,m,sikloheks.); 1.91-2.15 (4H,m,sikloheks.); 2.25-2.40 (2H,m,sikloheks. C ₂ -H/C ₆ -H)	2.64 (3H,s)	6.89 (1H,d,J=4.4Hz)	8.24 (1H,d,J=4.4Hz)	8.47 (1H,s)
IX	C ₂ H ₅	-	2	0.92(3H,t,J=7.27Hz,CH ₂ CH ₃); 1.16-1.60 (5H,m,CH ₂ CH ₃ ve sikloheks.); 1.97-2.08 (4H,m,sikloheks.); 2.20-2.40 (2H,m,sikloheks. C ₂ -H/C ₆ -H)	2.63 (3H,s)	6.88 (1H,d,J=4.5Hz)	8.22 (1H,d,J=4.5Hz)	8.50 (1H,s)

singletin integralinin de toplam değerin %80'ini oluşturması bulgularıyla saptanmış, etil grubunun CH_3 hidrojenlerine ait pikler içiçe girdiği için hesaplamalarda yararlanılamamıştır (Bkz. DeneySEL bölüm).

Alisiklik ketonlarla hazırlanan hidrazid-hidrazon türevleri (VI-IX)'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında da keton artığına ait hidrojenler spektrumun beklenen bölgelerinde izlenmektedir (Tablo 4). Madde VI'da siklopentiliden grubuna ait hidrojenler $\text{C}=\text{N}$ ve bağ etrafında dönmenin sınırlandırılması ve anizotropi nedeniyle ayrı ayrı pikler olarak gözlenmiş herbiri 2H integralde olan δ 1.82 ve 1.94 ppm'de gözlenen quintetlerin $\text{C}_3\text{-H}$ / $\text{C}_4\text{-H}$ hidrojenlerinden ve 2.32 ppm ile 2.57 ppm'de gözlenen tripletlerin de $\text{C}_2\text{-H}$ / $\text{C}_5\text{-H}$ hidrojenlerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Madde VII'de sikloheksiliden artığındaki protonlar da benzer şekilde iki ayrı bölgede rezonans yapmakta yine $\text{C}_2\text{-H}$ / $\text{C}_6\text{-H}$ δ 2.33 ppm ve 2.45 ppm'de herbiri 2H integralde iki triplet şeklinde ve diğer protonlar δ 1.65-1.75 ppm'de multiplet şeklinde (6H) izlenmektedir. Madde VIII'de sikloheksiliden artığına ait $\text{C}_2\text{-H}$ / $\text{C}_6\text{-H}$ δ 2.25-2.40 ppm bölgesinde multiplet (2H) olarak, diğer protonlar δ 1.91-2.15 ppm'de (4H), δ 1.21-1.32 ppm'de (3H) multipletler ve halkada süstitüe olan metil grubu da δ 0.99 ppm'de dublet (3H) olarak gözlenmektedir. IX numaralı bileşiğin spektrumunda da benzer şekilde sikloheksiliden artığına ait $\text{C}_2\text{-H}$ / $\text{C}_6\text{-H}$ δ 2.20-2.40 ppm bölgesinde multiplet (2H), diğer protonları ise δ 1.97-2.08 ppm bölgesinde multiplet (4H) ve δ 1.16-1.60 ppm'de etil grubu CH_2 protonları ile birlikte multiplet (5H), etil grubu CH_3 protonları da δ 0.92 ppm'de (3H) triplet olarak gözlenmektedir.

Bu bulgular literatürde siklopentanon, sikloheksanon siklopentan ve sikloheksan için verilen kimyasal kayma değerleri ile uyum göstermektedir (254).



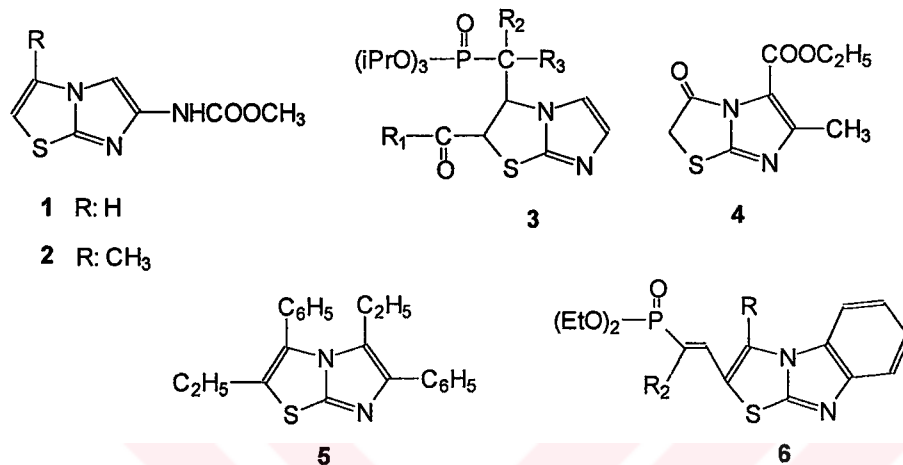
Maddelere ait $^1\text{H-NMR}$ verileri toplu halde Tablo 4'de verilmiştir.

$^{13}\text{C-NMR}$ ve HETCOR ($^{13}\text{C-}^1\text{H}$) Bulguları:

III-IX Numaralı bileşiklerin yapılarını aydınlatmak ve $^1\text{H-NMR}$ verilerini desteklemek amacıyla III, IV, V, VI, VII ve IX numaralı bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ (proton decoupled) spektrumları alınmış, bu spektrumlar DEPT (Distortionless Enhancement Polarisation Transfer) yöntemi ile alınan spektrumlarla ve literatür verileri ile karşılaştırılarak bileşiklerdeki karbonların kimyasal kaymaları saptanmaya çalışılmıştır.

Literatürde imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısının ^{13}C -NMR bulgularına ait çok fazla bilgi bulunamamıştır. İmidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası karbonlarının kimyasal kaymalarını saptamada yararlandığımız bazı yapılar ve ^{13}C -NMR değerleri Tablo 5'de verilmektedir.

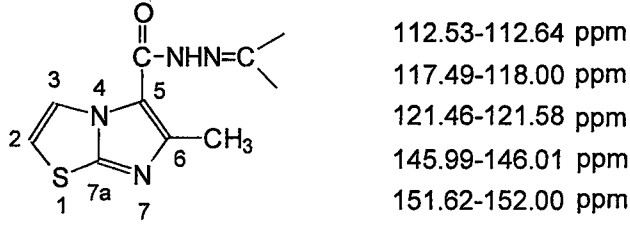
Tablo 5. Bazı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin C₂-C_{7a} ve CON karbonlarının kimyasal kaymaları (δ ppm)



Madde	C-2	C-3	C-5	C-6	C-7a	-CON-	Çözücü	Kaynak
1	111.00	120.00	99.70	142.60	144.8	153.5	DMSO-d ₆	52
2	105.30	128.50	97.90	142.60	144.8	153.6	DMSO-d ₆	255
3	55-62	52-59	115-118	133-134	145-147	-	CDCl ₃	256
4	35.00	165.00	133.30	139.50	162.00	-	DMSO-d ₆	69
5	129.23	127.71	125.57	142.22	146.33	-	CDCl ₃	257
6	119.50	132.10	130.20	148.37	154.20	-	CDCl ₃	256
*	117.70	118.80	-	151.40	-	154.97		

Hidrazid-hidrazon türevlerinin (III-IX) spektrumlarında imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemi karbonlarına ait kimyasal kaymalar aşağıda verilen alanlarda gözlenmektedir.

* Sadtler ^{13}C -NMR veri tabanını kullanarak hidrazidhidrazon türevlerinin (III-IX) karbonlarının tahmini kimyasal kayma hesaplaması



^{13}C -NMR (Proton decoupled) ve DEPT-135 spektrumları değerlendirildiğinde δ 112.53-112.64 ve 121.46-121.58 ppm aralıklarında gözlenen piklerinin her iki spektrumda da gözlenmesi nedeniyle CH karbonlarına ait oldukları anlaşılmaktadır. Tablo 5 incelendiğinde imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısının 2 ve 3 konumlarında sübstitüent içermeyen 1 nolu örnekte δ 111 ve 120 ppm'lerde gözlenen pikler sırasıyla C_2 ve C_3 karbonlarının absorpsiyonu olarak nitelendirilmekte ayrıca Sadtler ^{13}C -NMR veri tabanını kullanarak tahmini kimyasal kayma hesaplaması yapan Sadtler Suite V.I yazılımı ile yapılan simulasyonda da C_2 ve C_3 karbonları için sırasıyla 117.70 ve 118.80 değerleri verilmektedir. C_2 karbonunun C_3 'den daha fazla gölgeleneceği de dikkate alınarak δ 112.53-112.64 ppm aralığındaki pikin maddelerimizdeki C_2 karbonuna; δ 121.46-121.58 ppm aralığındaki pikin de C_3 karbonuna ait olduğu kanısına varılmıştır.

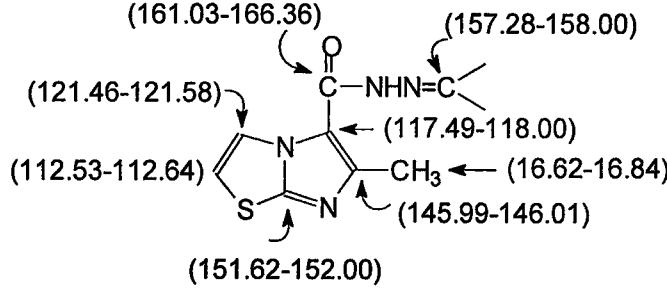
Diğer üç pikin ^{13}C -NMR spektrumunda gözlenirken DEPT-135 spektrumlarında gözlenmemesi katerner karbonlara ait oldukları bulgusunu doğrulamaktadır.

5 numaralı karbonun nonsübstitüe olduğu 1, 2 ve 3 örneklerinde bu karbonun kimyasal kayması δ 97.9-118.00 ppm arasındadır. Aromatik bir yapıda ipso karbona COOR, CON, COOH gruplarının sübstitüsyonunun kimyasal kaymayı +2 ppm; o-metil grubunun etkilemeyeceği dikkate alınırsa (258) maddelerimizde bu karbona bağlı CONHN grubunun kimyasal kaymada çok büyük bir değişiklik yapmayacağı düşünüülerek spektrumlarda δ 117.49-118.00 ppm aralığında gözlenen bandın C_5 karbonuna ait olduğu değerlendirilmesi yapılmıştır. Literatürde C_6 için kimyasal kayma değeri olarak δ 133.00-148.37 ppm aralığı verilmektedir. Maddelerimizdeki gibi C_6 - CH_3 içeren 4'ün spektrumunda bu değer δ 139.5 ppm olarak verilirken 1 ve 2 örneklerinde ise C_6 -karbonunda sübstitüent olarak NHCOOCH_3 grubu bulunmakta ve kimyasal kayma δ 142.6 ppm'de gözlenmektedir. Ipso karbondaki $-\text{NHCOR}$, $-\text{NRCOR}$ gruplarının ve CH_3 grubunun bulunmasının ipso karbonundaki kimyasal kaymayı sırasıyla +10 ve +9 ppm olarak etkileyeceği bilgisi (258) ile maddelerimizde de benzer bir kimyasal kayma olacağı düşünüülerek spektrumlarda δ 145.99-146.01 ppm aralığında gözlenen bandın C_6 karbonunun kayması olduğu kanısına varılmıştır.

C_{7a} tüm literatür verilerine göre imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının en az gölgelenen karbonudur. Bu nedenle δ 151.62–152.00 ppm aralığında gözlenen pikin 7a karbonuna ait olduğu değerlendirilmesi yapılmıştır.

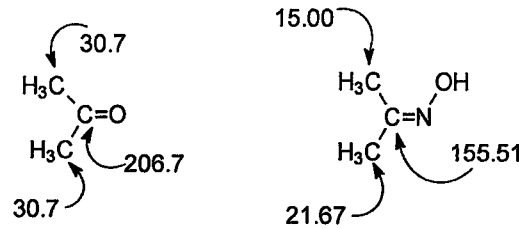
Spektrumlarda δ 157.28-158.00 ppm ve 161.03-166.36 ppm'de gözlenen piklerin literatür bilgileri göz önüne alınarak sırasıyla hidrazid-hidrazon yapısı C=N ve C=O karbonlarına ait olduğu saptanmıştır(212,213,259)

Tüm maddelerde bulunan bir diğer grup C_6-CH_3 karbonu ise δ 16.62-16.84 ppm aralığında gözlenmiştir.

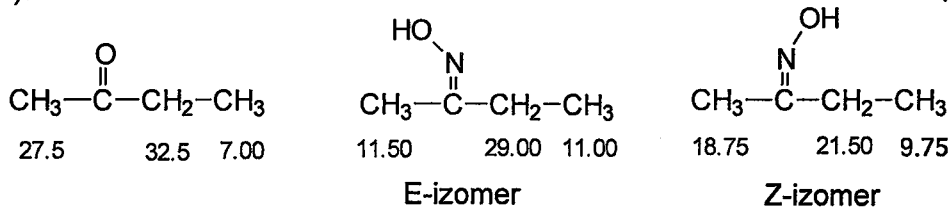


^{13}C -NMR Spektrumlarında keton artıklarından ileri gelen alifatik karbonlar, simetrik ketonlardan (IV hariç) türetilmelerine karşın , C=N çift bağı etrafında dönmenin sınırlanması nedeniyle farklılık göstermekte ve ^1H -NMR spektrumlarında olduğu gibi ayrı rezonanslar şeklinde izlenmektedirler.

Madde III'ün spektrumu incelendiğinde δ 16.83 ve 25.40 ppm'lerde izlenen piklerin 2-propanon'un CH₃ karbonlarından ileri geldiği düşünülmüş, 2-propanon ^{13}C -NMR spektrumunda CH₃ grupları δ 30.7 ppm'de tek pik gözlenirken (260); 2-propanon oksim'in spektrumunda ketoksimlerde sterik olarak daha fazla engellenmiş karbon atomlarının daha yüksek alanlarda rezonansa geleceği bilgisi ile uyumlu olarak (259) δ 15.00 ve 21.67 ppm'de iki ayrı pik gözlenmesi (261) kanıyı güçlendirmiştir.



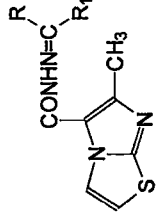
Madde IV'ün spektrumunda alifatik karbonları yorumlamada yardımcı olacağı düşüncesiyle 2-butanon ve 2-butanon oksim'in ^{13}C -NMR spektrumları incelenmiştir (259,260).



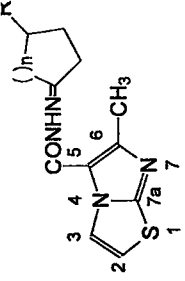
Tablo 6. III-VII ve IX Numaralı maddelerin ¹³C-NMR bulguları

Madde	R	R ₁	n	İmidazo[2,1-b]tiyazol							C=N	CONH	Keton yapılarından ileri gelen alifatik karbonlar
				6-CH ₃	C ₂	C ₃	C ₅	C ₆	C _{7a}				
III	CH ₃	CH ₃	-	16.62	112.64	121.58	117.50	*	*	*	*	16.83 / 25.40 (CH ₃)	
IV	CH ₃	C ₂ H ₅	-	16.78	112.58	121.49	117.58	146.00	152.00	157.98	*	9.44 / 10.85(CH ₂ CH ₃), 14.99 / 22.70 (=C-CH ₃), 23.50 / 32.20 (CH ₂ CH ₃)	
V	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	16.68	112.56	121.58	118.00	146.00	152.00	158.00	162.15	9.55 / 10.91 (CH ₂ CH ₃), 22.19 / 29.99 (CH ₂ CH ₃)	
VI	-	-	1	16.72	112.60	121.46	117.49	146.01	151.85	157.28	166.36	24.71, 24.75 (Siklopentiliden C ₃ /C ₄), 27.58, 33.38 (Siklopentiliden C ₂ /C ₅)	
VII	-	-	2	16.79	112.53	121.48	117.65	145.99	151.62	158.00	161.03	25.40 (Sikloheksiliden C ₄), 25.78, 27.00 (Sikloheksiliden C ₃ /C ₆), 26.71, 35.33 (Sikloheksiliden C ₂ /C ₆)	
IX	C ₂ H ₅	-	2	16.84	112.53	121.53	118.00	146.00	152.00	158.00	161.06	11.54 (CH ₂ CH ₃), 26.11, 28.56, 31.35, 32.26, 34.56 (Sikloheksiliden ve CH ₂ CH ₃), 38.28 (Sikloheksiliden C ₄)	

* Spektrum daha düşük alanda taranmadığı için gözlenmemiştir.

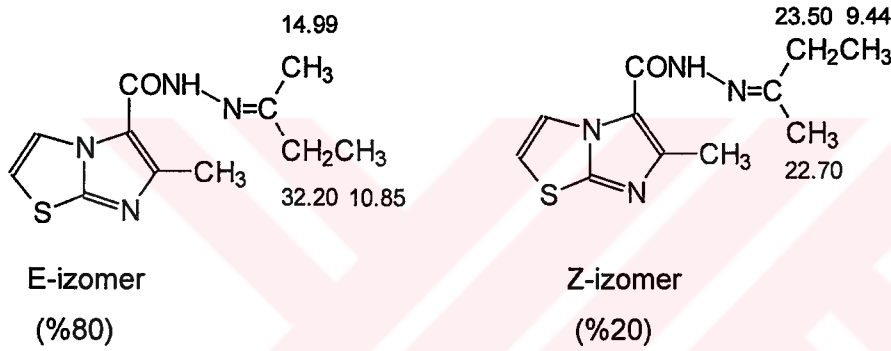


VI-IX



Madde IV'ün, oksim türevinde gözlenen spektrumun benzeri bir spektrum gösterdiği ve CH_2CH_3 karbonlarının δ 10.85 ve 9.44 ppm'de iki, CH_3 karbonunun δ 22.70 ve 14.99 ppm'de iki ve CH_2CH_3 karbonunun da δ 32.20 ve 23.50 ppm'de iki ayrı pik olarak gözlemlendiği saptanmıştır.

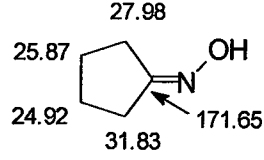
Pik şiddetleri karşılaştırıldığında üç pikin şiddetinin diğer üç pikin şiddetine göre daha az olduğu gözlenmekte (Bkz. Şekil 9) ve bu bulgu IV'ün ^1H -NMR spektrumunda izlediğimiz geometrik izomeri varlığı düşüncesini güçlendirmektedir. 2-Butanon oksimin değerleri dikkate alınarak yorum yapıldığında Z-izomerde sterik olarak daha az engellenmiş metil karbonunun δ 22.70 ppm'de E-izomerdeki metil karbonunun ise δ 14.99 ppm'de rezonansa geldiği; etil grubu CH_3 ve CH_2 karbon rezonanslarının ise Z izomerde δ 9.44 ve 23.50 ppm'de izlenirken E-izomerde sırasıyla δ 10.85 ve 32.20 ppm'de gözlemlendiği düşünülebilir.



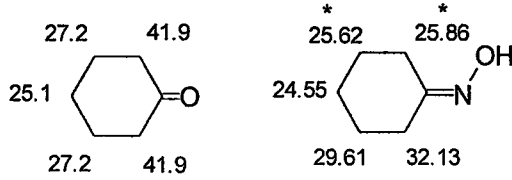
IV'ün ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde E-izomerden ileri gelen piklerin şiddetlerinin diğerlerine göre daha fazla olduğu görülmektedir. Bu bulgu %80 ve %20 oranlarda iki izomer varlığını gösteren ^1H -NMR bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde % 80 oranında bulunan izomerin E-izomer olduğu düşünülebilir.

Diğer bir simetrik keton olan 3-pentanondan türeyen V'in spektrumu da benzer bir spektrum oluşturmuş ve $\text{N}=\text{C}$ çevresindeki yerleşimlerden dolayı sterik olarak daha az kalabalık tarafa yönelen karbonları daha düşük alanlarda izlenmiş ve spektrumda gözlenen δ 10.91 ve 9.55 ppm'deki rezonansların CH_2CH_3 karbonlarına, δ 22.19 ve 29.99 ppm'deki rezonansların CH_2CH_3 karbonlarına ait olduğu kanısına varılmıştır.

Madde VI'nın spektrumunda siklopentiliden artığına ait DEPT 135 spektrumları ile CH_2 oldukları saptanmış 4 ayrı pik gözlenmiştir. Değerlendirmede yardımcı olabilecek benzer bileşik olan siklopentanon oksim'in ^{13}C -NMR spektrumu (262) dikkate alınarak yapılan değerlendirmede δ 24.71 ve 24.75 ppm'de gözlenen piklerin siklopentanon halkası C_3 ve C_4 karbonlarının, δ 27.58 ve 33.38 ppm'lerindeki piklerin de C_2 ve C_5 karbonlarının kimyasal kayması olduğu sonucuna varılmıştır.



Madde VII'nin sikloheksiliden artığındaki karbonların kimyasal kaymalarını yorumlayabilmek için; sikloheksanon ve sikloheksanon oksimin spektrumları incelenmiş



(263,264) δ 35.33 ppm ve 26.71 ppm'de gözlenen sinyallerin C_2 ve C_6 karbonlarına; δ 27.00 ppm ve 25.78 ppm sinyallerin C_3 ve C_5 karbonlarına ; δ 25.40 ppm'deki pikin ise C_4 'e ait olduğu düşünülmüştür.

4-Etilsikloheksiliden artığı içeren madde IX'un spektrumu da benzer şekilde değerlendirmiş DEPT 135 spektrumu ile değerlendirildiğinde CH_3 ve CH karbonlarına ait oldukları belirlenen δ 11.54 ve 38.28 ppm'de gözlenen piklerin sırasıyla etil grubu CH_3 karbonu ve sikloheksiliden grubu C_4 -karbonuna ait olduğu değerlendirilmesi yapılmıştır. CH_2 Karbonlarına ait oldukları DEPT 135 spektrumları ile saptanan δ 26.11, 28.56, 31.35, 32.26 ve 34.56 ppm'de gözlenen piklerin ayırımı yapılamamıştır.

Maddelere ait ^{13}C -NMR verileri toplu halde Tablo 6'da verilmiştir.

^1H -NMR ve DEPT-135 ile birlikte değerlendirilen ^{13}C -NMR verilerine dayanarak yapıların aydınlatılması yanında prototip olarak seçilen madde VI'ya molekülde bulunan karbonların (^{13}C) taşıdıkları hidrojenlerle (^1H) ilişkisini gösteren HETCOR (Heteronuclear Correlation) deneyi uygulanmıştır.

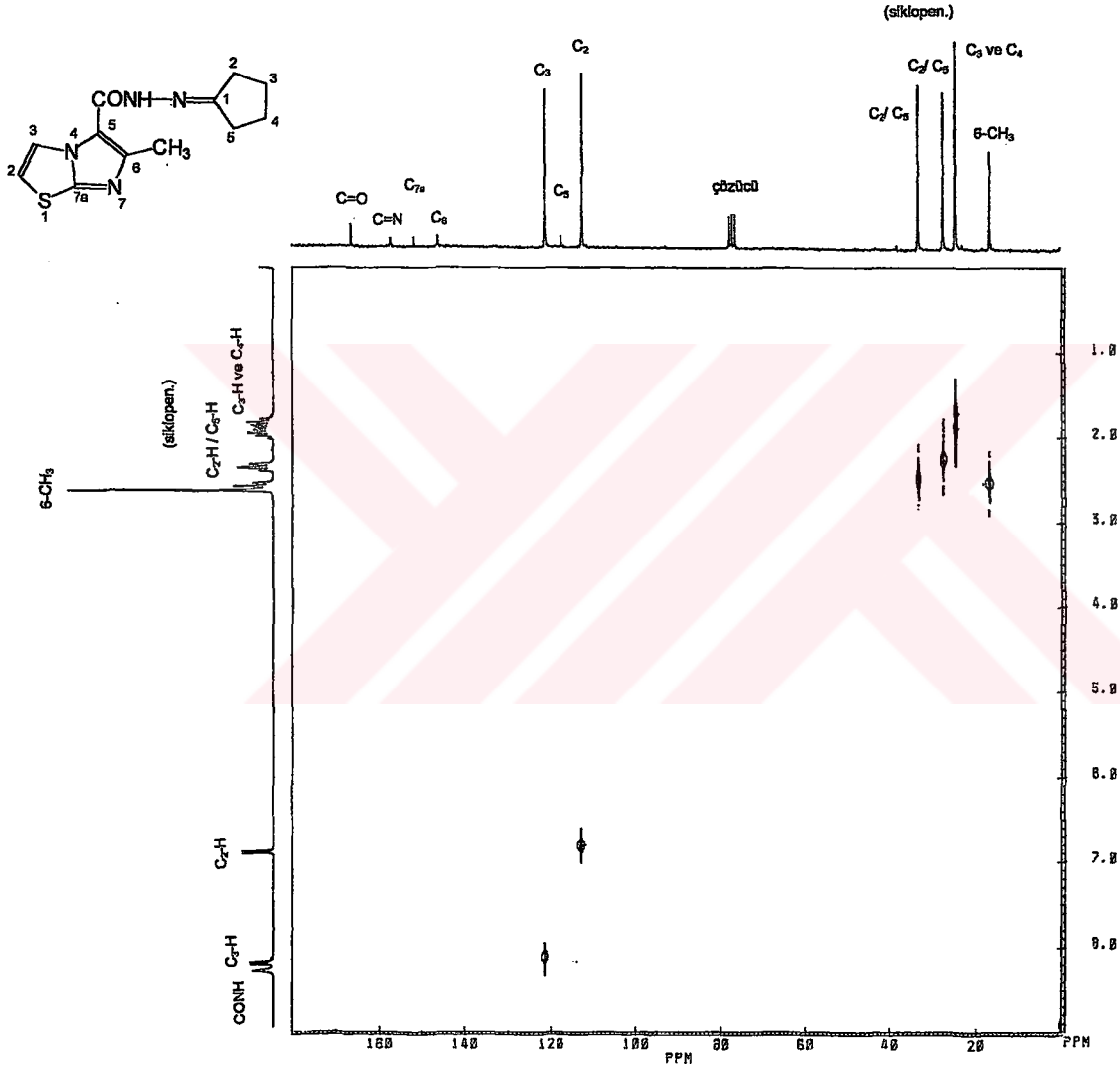
Madde VI'nın HETCOR (^{13}C -proton decoupled/ ^1H) spektrumu Şekil 64'de verilmektedir.

Spektrumun değerlendirilmesinde alifatik bölgede ^1H -ekseninde C_3 -H ve C_4 -H protonlarına ait δ 1.82 ve 1.94 ppm'de gözlenen quintedlere ^{13}C -ekseninde karşı gelen rezonanslar δ 24.71 ppm ve δ 24.75 ppm'de gözlenmekte; C_2 -H/ C_5 -H hidrojenleri ile ilişkilendirilen δ 2.32 ppm ve δ 2.57 ppm'lerde gözlenen tripletler ^{13}C ekseninde δ 27.58 ppm ve 33.38 ppm rezonanslarına karşı gelmektedirler. İmidazo[2,1-*b*]tiyazol sisteminin 6-konumunda bulunan metil hidrojenlerinin ^1H - eksenindeki δ 2.62 ppm'deki

*İlgili kaynakta iki pikin ayırımı kesin olarak yapılamamış, değişebilecekleri bildirilmiştir.

absorpsiyonuna karşı gelen ^{13}C eksenindeki rezonans δ 16.72 ppm olarak saptanmıştır.

Aromatik bölgede ise ^1H -ekseninde δ 6.89 ppm'de gözlenen $\text{C}_2\text{-H}$ protonuna ^{13}C -ekseninde karşı gelen rezonans δ 112.60 ppm olarak ve ^1H -ekseninde δ 8.24 ppm'de gözlenen $\text{C}_3\text{-H}$ protonuna ^{13}C -ekseninde karşı gelen rezonansda δ 121.46 ppm olarak saptanmış ve tüm bu bulgular $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve DEPT-135 değerlendirmelerini desteklemiştir.

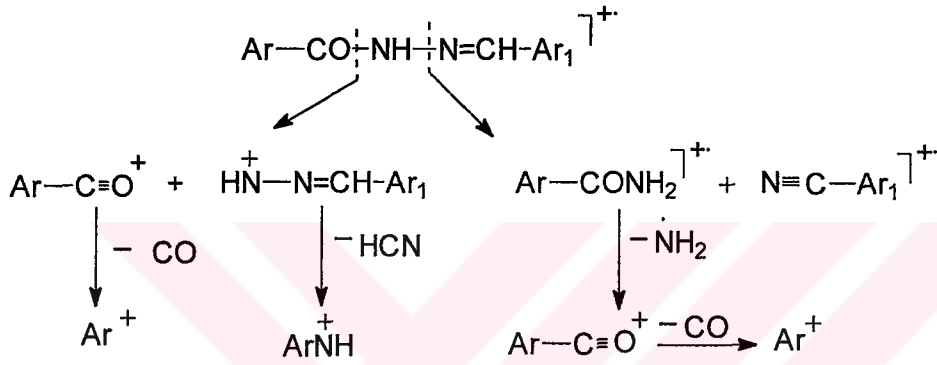


Şekil 64. Madde VI'nın HETCOR (^{13}C -proton decoupled / ^1H) spektrumu

Kütle Bulguları:

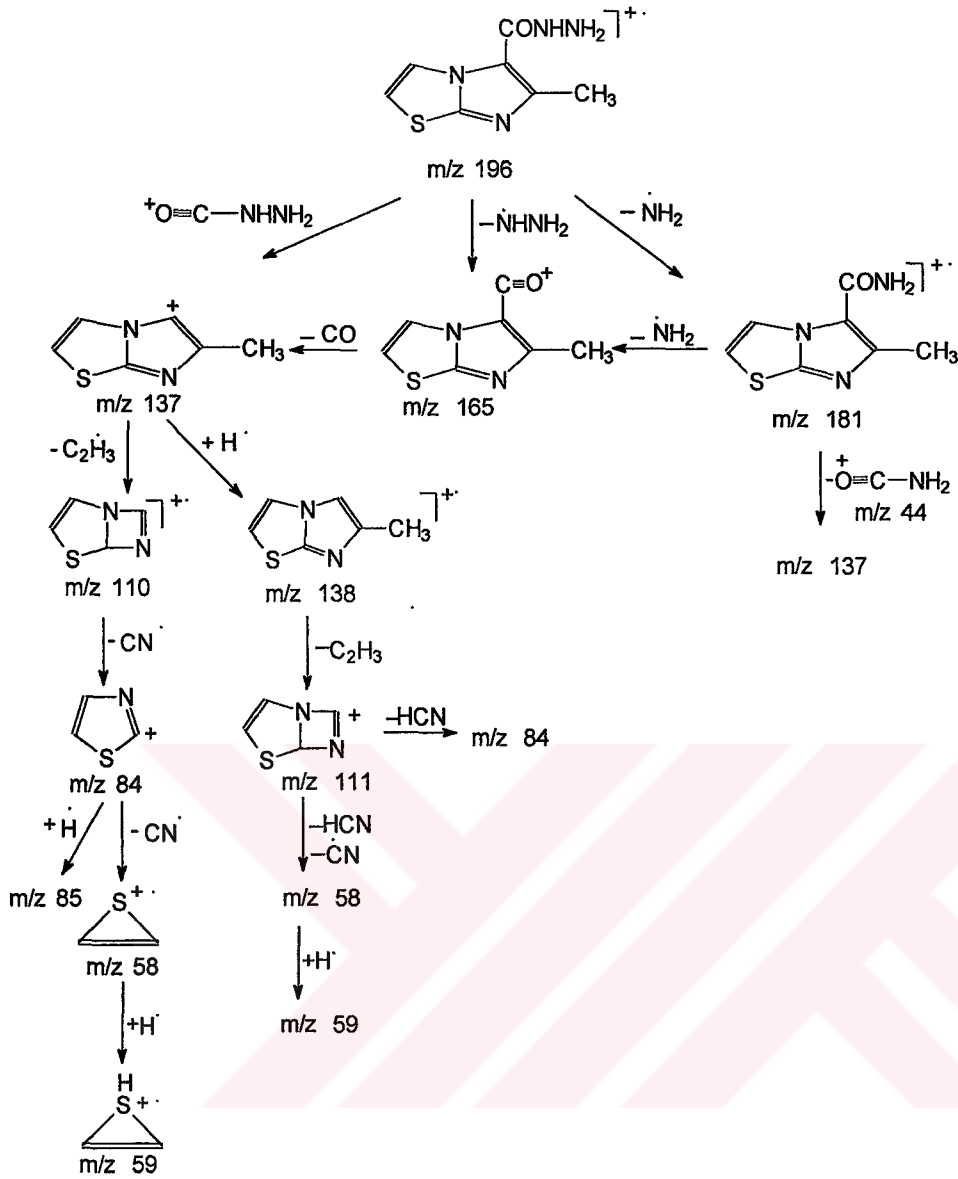
Hidrazid-hidrazon türevi III-IX numaralı bileşiklerin molekül ağırlıklarının belirlenmesi için elektron çarptırma (EI) yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında moleküler iyon piklerinin (M^+) izlenmesi bileşiklerin yapısını doğrulamaktadır (Tablo 7).

Hidrazid-hidrazon yapısı taşıyan bileşiklerin kütle parçalanma yollarını inceleyen Kingston ve ark. başlıca bölünmelerin hidrazon CO-NH ve NH-N bağlarını kırılması ile gerçekleştiğini ve aşağıdaki parçaların oluştuğunu bildirmektedirler (265).

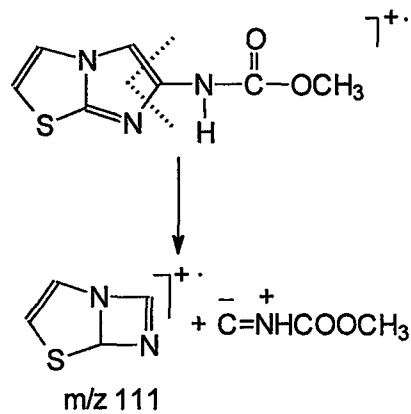


Hidrazid-hidrazon yapılarına ait pek çok çalışmada parçalanmanın yukarıdaki şemaya göre yürüdüğü ve oluşan (R) $\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{O}^+$ iyonunun temel pik olarak ya da yüksek bağıl bollukta gözlemlendiği bildirilmiştir (199,203,207,210,212,213,266).

III-IX Numaralı bileşiklerin sentezlerinde ilkel madde olarak kullanılan madde II'nin kütle parçalanma yolunu elektron çarptırma (EI) ve kimyasal iyonlaştırma (CI) yöntemiyle inceleyen Güner, CI yöntemine özgü katım reaksiyonları sonucu oluşan iyonlar bir kenara bırakılırsa, bölünmelerde oluşan iyonların her iki yöntemle elde edilen spektrumlarda hemen hemen aynı olduğunu, EI spektrumunda m/z 165, CI spektrumunda ise m/z 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$ iyonunun temel pik olarak gözlemlendiğini saptamış ve EI spektrumunda aşağıdaki parçaların oluştuğunu bildirilmiştir (252).



İmidazo[2,1-*b*]tiyazol taşıyan karbamatlarla ilgili çalışmalarında Valls ve ark.'da halkadaki C_5 ve C_6 karbonları arasındaki bağın kırıldığını ve m/z 111 iyonunun oluştuğunu bildirmişlerdir (52).

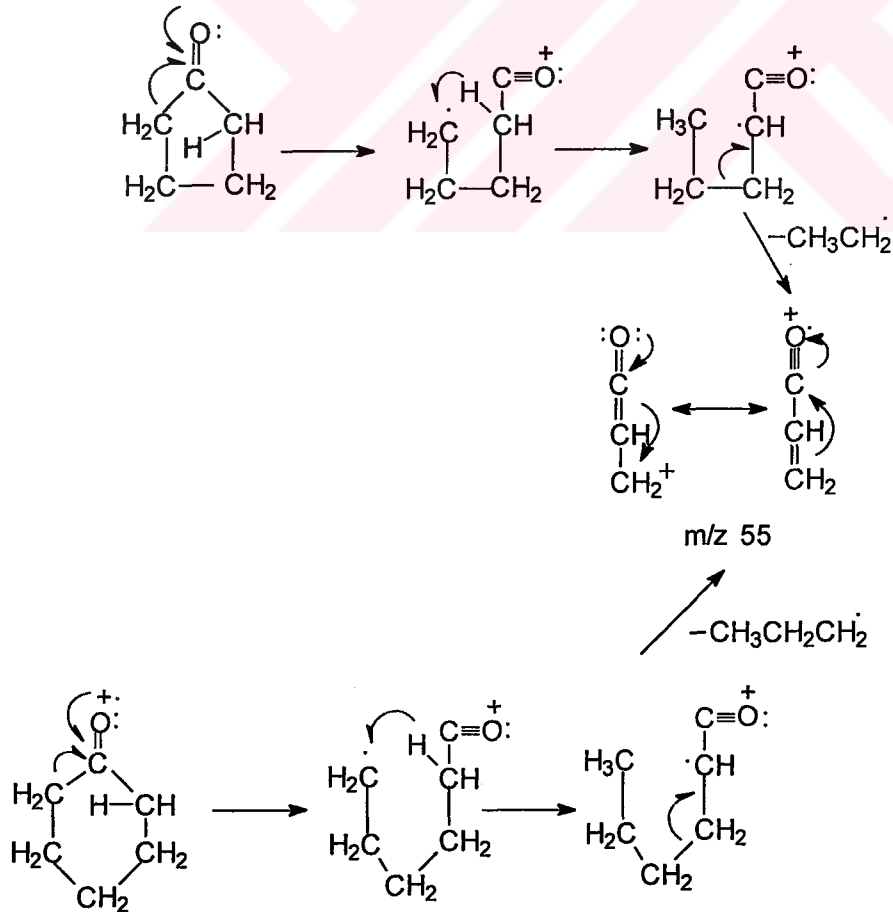


III-IX Numaralı bileşiklerde parçalanma literatürde verilen yolları izlemekte ve ArCO-NHN bağının kopması ile tüm bileşiklerde temel pik olarak gözlenen m/z 165 parçasını oluşturmaktadır. Bu iyonun hidrojen alarak oluşturduğu m/z 166, 167 ve CO kaybederek oluşturduğu, 6-metilimidazo[2,1-b]tiyazol-5-karbohidrazidinin spektrumunda da gözlenen (252), m/z 137 iyonu ve ondan oluşan tüm parçalar (m/z 139, m/z 138, m/z 111, m/z 110, m/z 85, m/z 84 m/z 59 ve m/z 58) da spektrumlarda gözlenmektedir (Şema 1, Tablo 7).

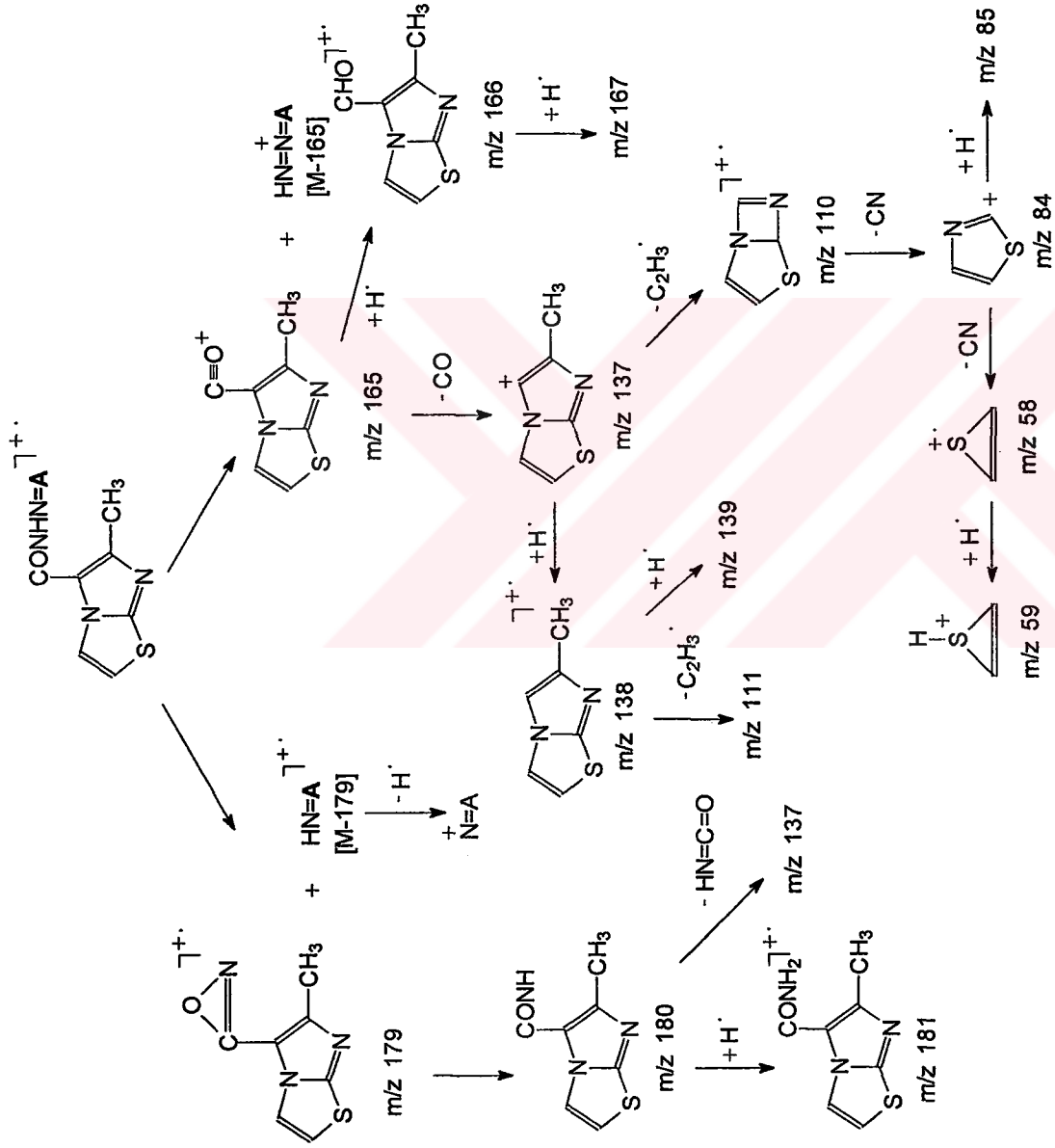
Hidrazid-hidrazon türevlerinde izlenen ikinci parçalanma yolu RCONH-N bağının kopması ve sonuçta m/z 179 parçasının oluşmasıdır. Bu iyonun H⁺ katımı ile oluşan m/z 180 ve m/z 181 parçaları da tüm spektrumlarda gözlenmektedir.

Alifatik ketonlarda esas parçalanma karbonil grubuna komşu C-C bağının bölünmesi ve yükün oksijen taşıyan parçada kalması şeklinde gerçekleşir.

Siklik ketonlarda da parçalanma benzer şekilde olur ve α -bölünmesi ile başlar. Siklopentanon ve sikloheksanonun kütle spektrumunda temel pik olarak izlenen rezonans stabilize iyon m/z 55, C=O grubuna komşu C-C bağındaki bölünme sonrasında hidrojen kayması ile primer radikalın sekonder radikale dönüşmesi ve sonuçta $\text{CH}_3\text{CH}_2^{\cdot}$ / $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2^{\cdot}$ kaybetmesi ile oluşur (267).



Madde	A
III	$C(CH_3)_2$
IV	$C(CH_3)(C_2H_5)$
V	$C(C_2H_5)_2$
VI	
VII	
VIII	
IX	

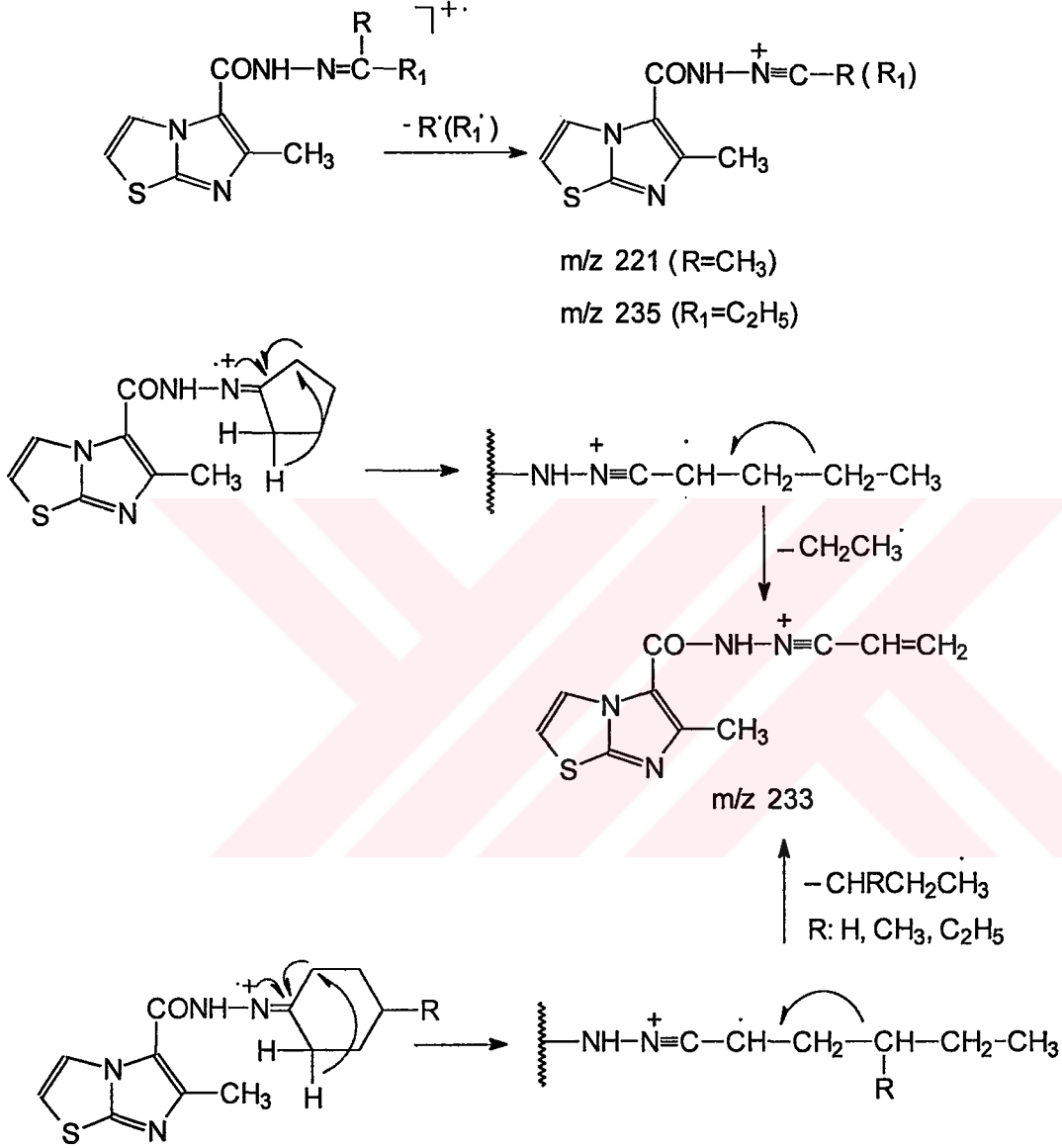


Şema 1. III-IX Numaralı maddelerin ortak kütle parçalanma yolları

Tablo 7. III-IX Maddelerinin moleküler iyon ve ortak parçalarının bağlı bollukları

Madde	M ⁺ m/z (%)	m/z 181	m/z 180	m/z 179	m/z 167	m/z 166	m/z 165	m/z 139	m/z 138	m/z 137	m/z 111	m/z 110	m/z 85	m/z 84	M/z 83	m/z 59	m/z 58
III	236 (74)	2	4	3	31	43	100	5	19	22	18	35.5	7	12	3	18.5	19.5
IV	250 (38)	4	3	2	17	26.5	100	3	10.5	11	7	20	6	5	8	11	10
V	264 (32)	13	3	1	12	21	100	5	12.5	15	6	12.5	5	3	3	2	8
VI	262 (27)	1.5	1.5	0.5	8	13	100	3	4.5	6	3.5	9	23	3	34.5	3	2
VII	276 (23.5)	14	2.5	3	10	10.5	100	4	7.5	7	4.5	6.5	48	5.5	77	2.5	3
VIII	290 (70)	11	6.5	2	30	42	100	14	21.5	16.5	10.5	26	5	6.5	2	10	9.5
IX	304 (43)	4	4	10.5	11	17.5	100	6	8	5	4	10.5	32	3	46	3	2

Literatürde verilen bu parçalanma yollarına uygun olarak alkil radikali kaybı ile asiklik ketonlardan türeyen III-V numaralı bileşiklerin kütle spektrumlarında m/z 235 ve/veya m/z 221 parçaları ve siklik ketonlardan türeyen VI-IX numaralı bileşiklerin spektrumlarında da m/z 233 parçası saptanmıştır (Bkz. Şema 2).



Şema 2

Kasımoğulları ve Öztürk sırasıyla 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-karbohidrazid keton hidrazonları ve 3-fenil-5-metil-1H-indol-2-karbohidrazid keton hidrazonlarının kütle spektrumlarında da benzer şekilde formüllendirdikleri parçalar için aynı parçalanma yolunu önermişlerdir (212,213).

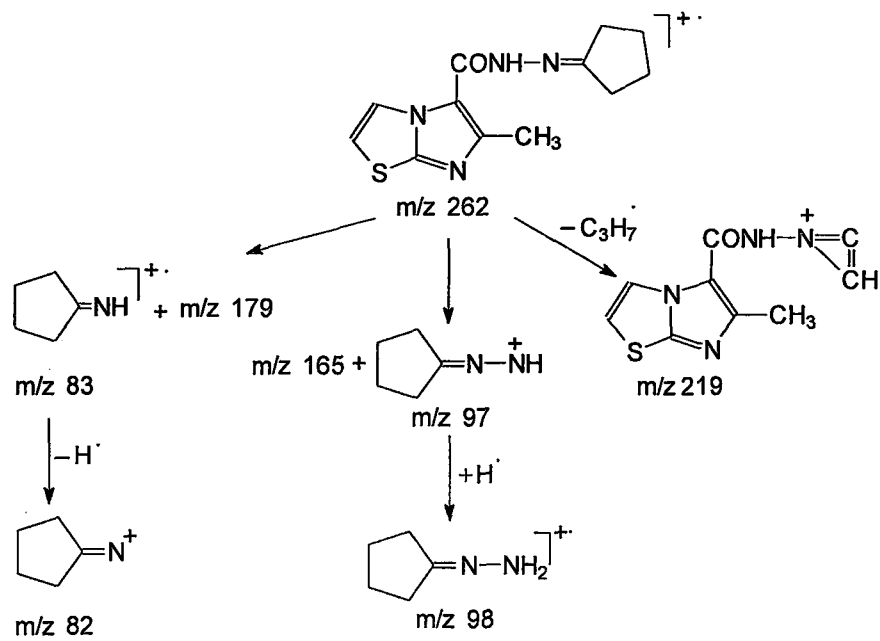
III-IX Bileşiklerinde gözlenen diğer bir ortak parça m/z 83 iyonudur. Bu iyonun yapısı için bileşik VI'da olası bir yapı önerilmekte, ancak diğer maddelerde m/z 83 değerini verecek bir yapı saptanamamaktadır.

Bir molekülden birden fazla elektron kaybolursa +2, +3 ve hatta +4 yüklere sahip iyonların oluştuğu bilinmektedir. Kütle spektrometrisi gerçekte bir iyonun asıl kütleliğini değil de onun kütle yük oranını (m/z) ölçtüğü için +1'den daha büyük yüklü bir iyon beklenen kütlede (m) bulunmaz, yüke bağlı olarak $m/2z$, $m/3z$ ya da $m/4z$ değerlerinde gözlenir. Böyle iyonlar yaygın olarak çok sayıda aromatik yapı içeren veya çok sayıda heteroatom içeren bileşiklerde izlenmektedirler. III-IX bileşikleri yukarıda verilen bilgilere uygun olarak çift yüklü iyonlar içerebilir. Spektrumlarda ortak izlenen m/z 166 ve/veya m/z 165 (temel pik)'in çift yüklü iyonlar olmaları durumunda $m/2z$ kütleli parçanın m/z 83 pikini verebileceği düşünülebilir (268-270).

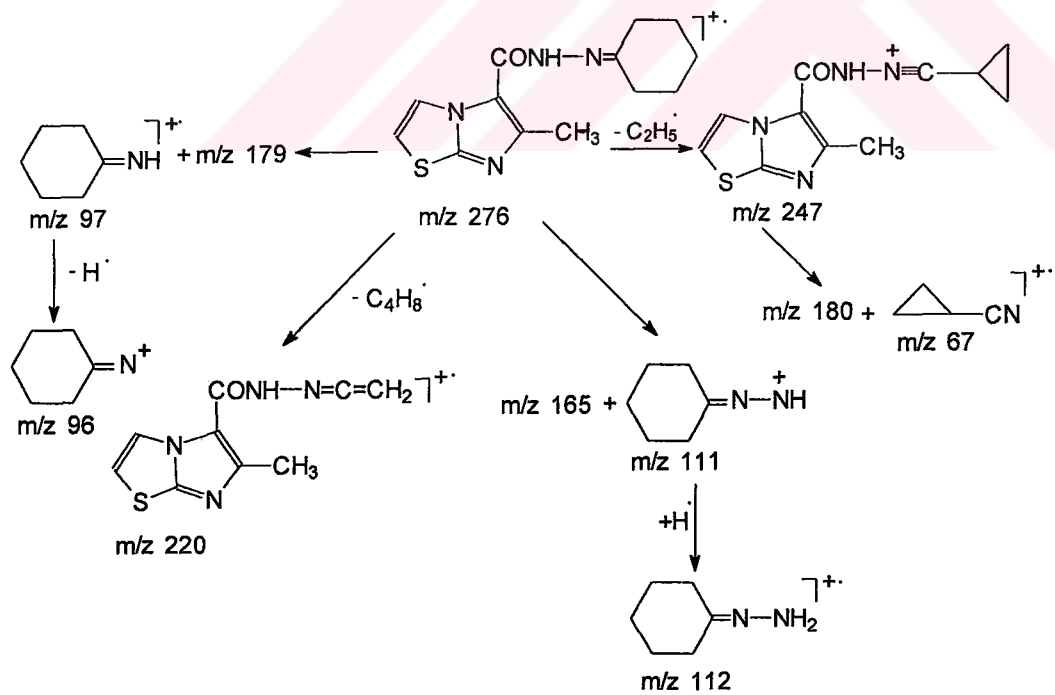
III-IX Bileşiklerinin ortak parçalanma yolları, m/z 179 ve m/z 165 iyonlarının ileri parçalanma ürünleri ve bağıl bollukları Şema 1 ve Tablo 7'de, $[M-165]^+$, $[M-179]^+$ ve $[M-179-H]^+$ iyonlarının m/z değerleri ve bağıl bollukları Tablo 8'da VII-IX numaralı bileşiklerin spektrumlarında izlenen, bileşiklere özel parçalar Şema 3-6'da verilmektedir.

Tablo 8. $[M-165]$, $[M-179]$ ve $[M-179-H]$ Parçalarının m/z değerleri ve bağıl bollukları (%) (Bkz. Şema 1).

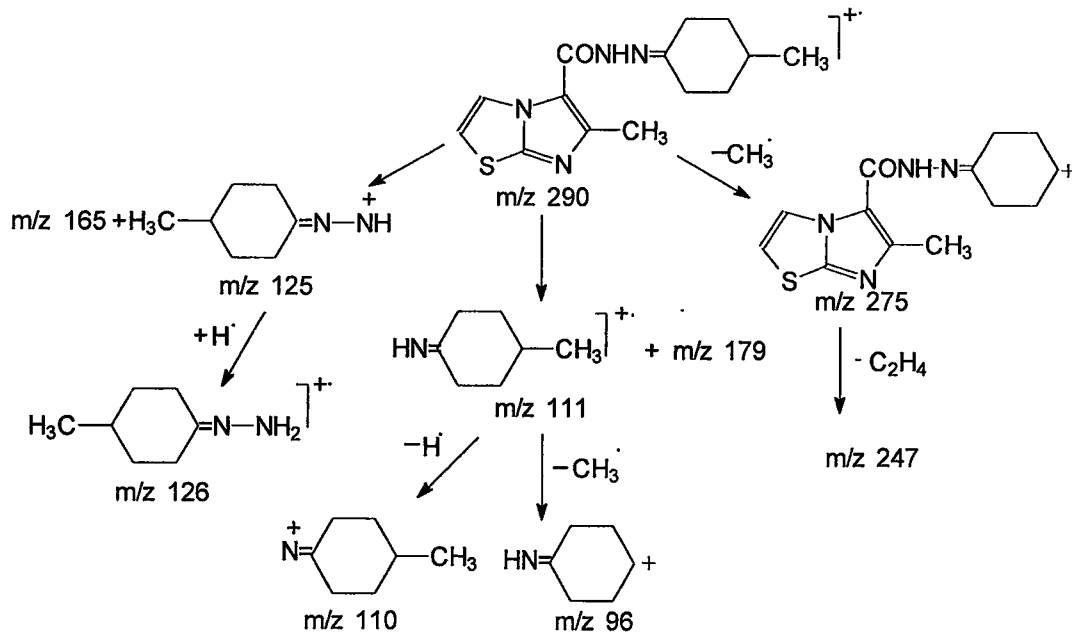
Bileşik	$HN=N^+=A$ $[M-165]^+$	$HN=A]^+$ $[M-179]^+$	$N^+=A$ $[M-179-H]^+$
III	71 (3)	57 (11.5)	56 (5)
IV	85 (6)	71 (9.5)	70 (5)
V	99 (3)	85 (5)	84 (3)
VI	97 (4)	83 (34.5)	82 (3)
VII	111 (4.5)	97 (10)	96 (6.5)
VIII	125 (10.5)	111 (10.5)	110 (26)
IX	139 (6)	125 (5)	124 (3)



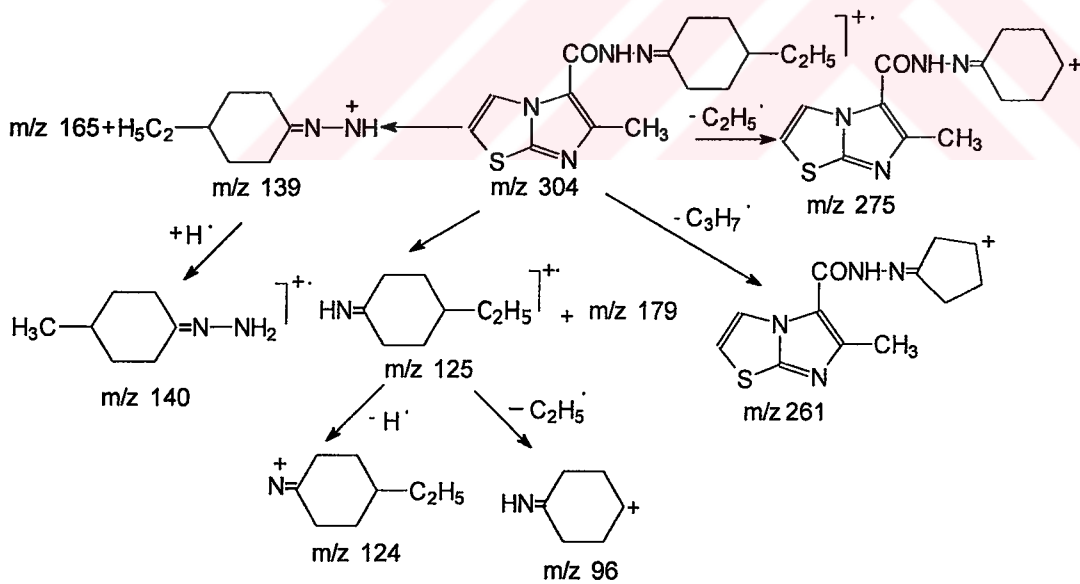
Şema 3. Madde VI



Şema 4. Madde VII



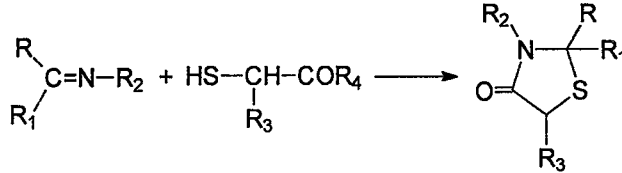
Şema 5. Madde VIII



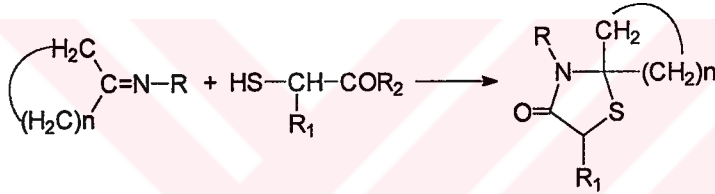
Şema 6. Madde IX

4.3-[[[6-METİLİMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-İL)KARBONİL]AMİNO]-4-TİYAZOLİDİN-ON ve 4-[[[6-METİLİMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL-5-İL)KARBONİL]AMİNO]-1-TİYA-4-AZASPIRO-[4.4]NONAN/[4.5]DEKAN-3-ON LAR (X-XVII)

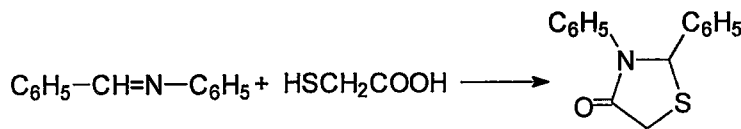
Sübstitüe 4-tiyazolidinonların elde edilmesinde en fazla kullanılan yöntem aldehid veya ketonlar ile oluşturulan imin yapısındaki bileşiklere merkaptalkanoik asidler veya türevlerinin katımıdır.



Keton bileşiği olarak alisiklik ketonların seçilmesi ile tiyazolidinon halkasının 2-konumundaki karbon atomunun ortak kullandığı spiro-alisiklik tiyazolidinonlar kazanılabilir. Literatürde spirotiyazolidinon olarak da isimlendirilen bu bileşikler sistematik isimlendirmede UIPAC kurallarına göre spiroalkan olarak isimlendirilir.



1947'de Erlenmeyer ve Oberlin tüberkülostatik bileşikler elde etmek amacıyla bazı aromatik aminlerin aromatik aldehidlerle oluşturduğu Schiff bazlarının merkaptasetik asid ile vereceği reaksiyonu incelemişler; reaksiyon ortamı olarak etanol ve Schiff bazı olarak benzilidenanilin ile başlayan araştırmacılar, katım reaksiyonunun % 0.1'den daha az verimle sonuçlandığını saptamışlar, çözücü olarak susuz eter kullanarak reaksiyonu yinelediklerinde ise %60 verime ulaşmışlardır. Aromatik primer amin, aldehid ve merkaptasetik asidi birlikte etkileştirdiklerinde ise 2,3-difenil-4-tiyazolidinonu daha düşük bir verimle, %38, elde etmişlerdir (136).

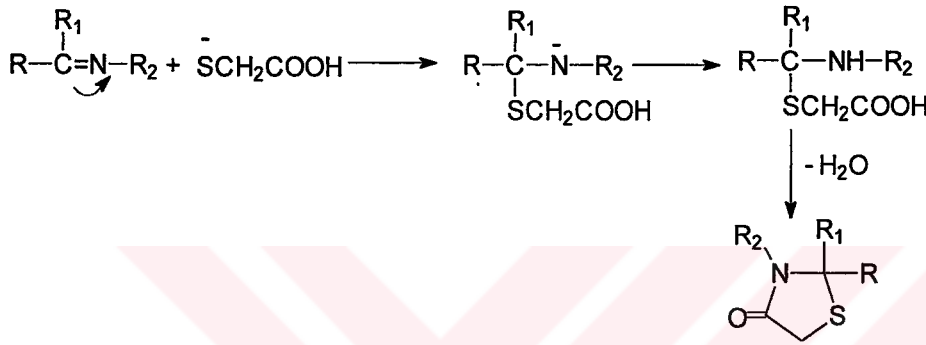


Aynı yıl Surrey Schiff bazları ve merkaptasetik asidin çeşitli çözücüler içindeki reaksiyonlarını incelediği çalışmasında çözücü olarak susuz benzen kullanılmasını ve ortamda oluşan suyun devamlı şekilde reaksiyon ortamından uzaklaştırılmasının en iyi sonucu veren yöntem olduğunu saptamış, ayrıca bazı reaksiyonları Schiff bazını da susuz benzenli ortamda hazırlayarak ve reaksiyon ortamından hesaplanan miktarda su

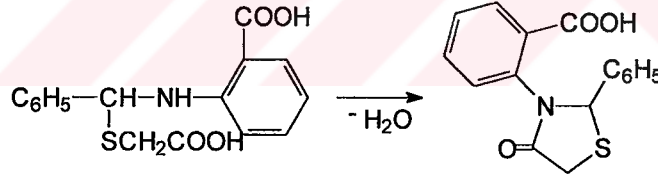
ayrılmasından sonra ortama merkaptasetik asid ilavesi ile reaksiyonu sürdürerek gerçekleştirmiştir.

2,3-Difenil-4-tiyazolidinonun elde edilmesi için değişik reaksiyon koşullarını incelemiş oda ısısında ve çözücüsüz %35, etanol ve glasiyel asetik asidle %12 verimle maddeyi kazanırken; Schiff bazını merkaptasetik asid etil esteri ile Skellysolve E içinde onaltı saat ısıttığında ise ancak %8 verimle 4-tiyazolidinon kazandığını bildirmiştir (137).

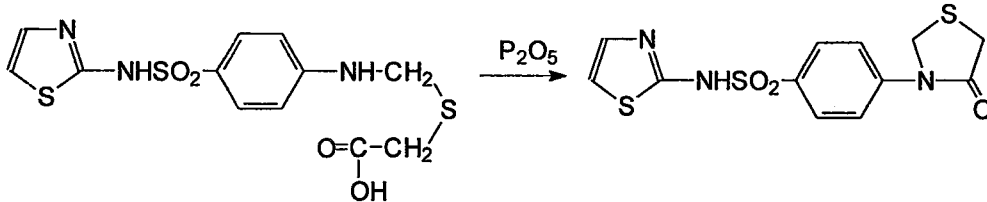
İmin yapısındaki bileşiklerle merkaptalkanoik asidler veya türevleri arasındaki reaksiyon tiyol grubunun azometin karbonuna katımıyla başlar, azotun protonlanmasını takiben su çıkışı ile siklizasyon gerçekleşir.



Benziliden-2-karboksianilinin benzen içindeki süspansiyonunu merkaptasetik asidle etkileştiren Surrey aşağıda formülü verilen araürünün oluştuğu ve ortamın uzun süre ısıtılmasıyla su ayrılmasının gözlenerek 4-tiyazolidinon yapısının oluştuğunu bildirmiştir (137).

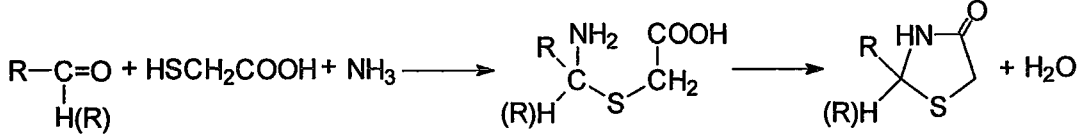


Erlenmeyer ve Oberlin ise daha önce Drvey tarafından elde edilen ara ürünü dioksan içinde fosfor pentaoksit ile ısıtarak siklize etmişlerdir (136).



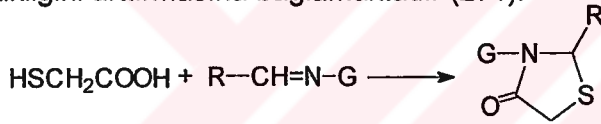
Reaksiyona giren bileşiklerdeki elektrofilik ve nükleofilik sübstitüentler imin bağındaki karbonun pozitif karakterinde ve azotun negatif karakterinde değişikliğe neden olurlar ve pozitif yüklü karbonun merkaptasetik asid ile reaksiyon kabiliyetini değiştirerek reaksiyon hızını ve verimi etkilerler (141).

Aldehid veya ketonların, amonyak kaynağının ve merkaptalkanoik asidin birlikte kullanıldığı reaksiyonlarda da mekanizma reaksiyonun yine önce aldimin (ketimin) oluşumuyla başladığı ve bunu tiyoglikolik asitle olan reaksiyonun izlediği yönündedir (141).



Bu reaksiyonda başlangıç araürününün tiyoglikolamid olması olasılığı, tiyoglikolamid ile benzaldehidin 2-fenil-4-tiyazolidinon oluşturmak üzere etkileştirildiğinde çok uzun ısıtma sürelerinde bile çok düşük miktarda 4-tiyazolidinon vermesi nedeniyle çok zayıftır.

Tierney merkaptasetik asidin N-benzilidenanilinler yanında farklı iminlerle reaksiyonunu incelediği çalışmasında R'nin metil, n-pentil, n-heptil; G'nin fenil olduğu bileşiklerde reaksiyonun yürümediğini, G'nin alkil ya da sikloheksil grubu olması durumunda ise reaksiyon ürününün çok kısa sürede oluştuğunu bildirmekte ve bunu alkil artığının azottaki ortaklanmamış elektron çiftinin kullanılabilirliğini ve buna bağlı olarak iminin bazikliğini arttırmasına bağlamaktadır (271).



Literatürde yer alan 2-alkil/sikloalkil/aryl-4-tiyazolidinonlarla ilgili çalışmalar incelendiğinde çok az sayıdaki örnek dışında (144,145,148,149) 4-tiyazolidinon sisteminin halka azotunu sağlayan amonyak, amonyum karbonat ya da asetat, hidroksilamin, sübstitüe amin, sübstitüe hidrazin ve hidrazid, semikarbazid, tiyasemikarbazid; 2-konumundaki karbon ve sübstitüentlerinin kaynağı aldehid veya keton ve 1 konumundaki kükürt atomunu taşıyan merkaptalkanoik asitler veya esterlerinin oluşturduğu üç grup ilkel madde arasında farklı sıraya göre yürütülen reaksiyonlar sonucunda kazanıldığı görülmektedir.

Çalışmaların büyük çoğunluğunda reaksiyonlar imin fonksiyonunu taşıyan bileşik ayrı bir yöntemle elde edilip izole edildikten sonra merkaptalkanoik asid ile etkileştirilmesiyle iki aşamada ya da reaksiyon ortamına primer amin ve karbonil gruplarını taşıyan bileşiklerin ilavesinden sonra aynı ortama merkaptalkanoik asid türevlerinin katılması ile aynı reaksiyon ortamında gerçekleştirilmektedir (158,180,186-189,191,205,220,221,226).

İki araştırmada, karbonil bileşiğinin merkaptalkanoik asitle etkileştirilmesi ile kazanılan oksatiyolan yapısına amin grubunu içeren bileşiğin katılması sonucunda 4-tiyazolidinon sisteminin kazanıldığı bildirilmektedir (231,232).

Reaksiyon çözücüsü olarak benzen, toluen, tetrahidrofuran, eter kullanılmakta, ortamda oluşan su, su çekici ajanlar çinko klorür, fosforik asid, sodyum sülfat ile ya da azeotrop oluşturularak Dean-Stark su tuzağı yardımı ile ortamdan uzaklaştırılmaktadır (158,172,173,180-182,210,218). Bazı reaksiyonlarda p-toluensülfonik asid ve bortriflorür-eter katalizör olarak kullanılmaktadır (223,231).

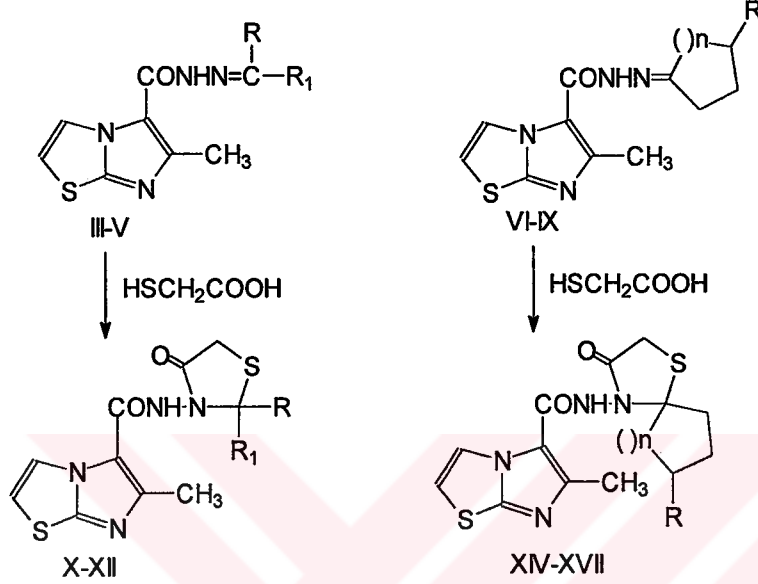
Tez kapsamındaki X-XII, XIV-XVII numaralı bileşikler III-IX'un merkaptasetik asidle siklokondensasyonundan %41.29-80.42 verimle kazanılmıştır. Tüm bileşikler 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid, keton komponenti ve merkaptasetik asidin susuz benzenli ortamda Dean Stark tuzağı kullanılarak 6-10 saat ısıtılması ile ikinci bir yöntemle de elde edilmiştir. Bu yöntemle kazanılan bileşiklerin fiziksel bulgularının (e.d.,Rf) ve IR verilerinin ilk yöntemle elde edilen bileşiklerle aynı olduğu saptanmış, verimler açısından karşılaştırma yapıldığında hidrazon türevinden hareketle siklizasyon yapıldığında verimin çoğunlukla yüksek olduğu, ikinci yöntemle göre çalışıldığında ise yalnızca iki bileşikte (XIV ve XV) verimin yükseldiği, diğerlerinde düşük olduğu gözlenmiştir (Bkz. Tablo 9).

Tablo 9. 1 ve 2 Yöntemlerine göre sentez edilen X-XVI bileşiklerinin verimleri

Madde	Yöntem 1 % Verim	Yöntem 2 % Verim
X	41.29	29.58
XI	69.13	66.14
XII	53.25	34.78
XIII	-	56.84
XIV	41.66	87.24
XV	62.85	83.24
XVI	80.21	40.76
XVII	80.42	30.58

Hidrazid-hidrazon türevini saf olarak elde edemediğimiz 3-oktanondan türetilen tiyazolidinon yapısının (XIII) sentezi ikinci yöntemle göre yapılmıştır.

Madde XVI'nın tüm fiziksel ve spektral verileri yapıyı desteklemesine rağmen üç kez tekrarlanan kristallendirme sonucunda elementel analiz sonuçları istenen sınıra girmemiştir. Elementel analiz sonuçları X, XI, XII ve XIV numaralı bileşiklerin 1 mol su ile billurlandığını göstermektedir. (Bkz. Deneysel Bölüm).

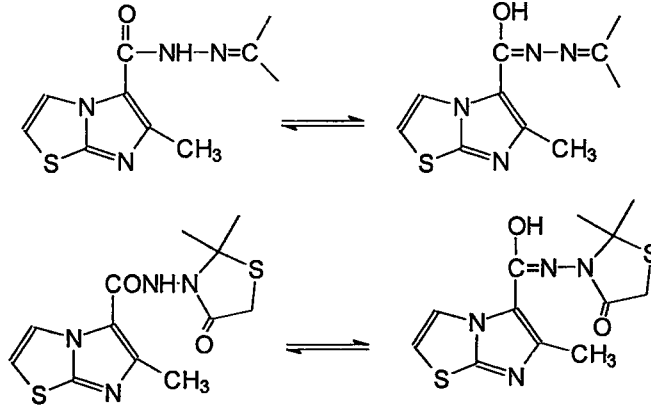


Madde	R	R ₁	Madde	R	n
X	CH ₃	CH ₃	XIV	H	1
XI	CH ₃	C ₂ H ₅	XV	H	2
XII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	XVI	CH ₃	2
XIII	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	XVII	C ₂ H ₅	2

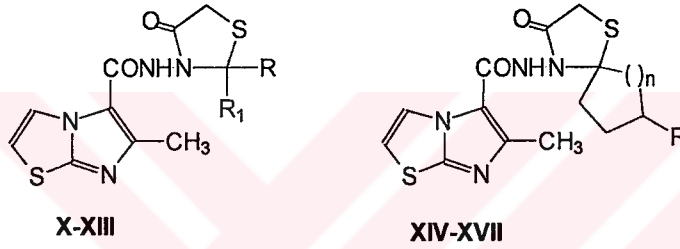
UV Bulguları:

X-XVII numaralı maddelerin UV spektrumları incelendiğinde 201.0-210.0 nm ve 278.0-279.5 nm'de iki maksimum ve 243-248 nm'de bir omuz gözlenmektedir (Bkz. Tablo10). Bu bulgular X-XVII maddelerinin sentezinde hareket maddesi olan III-IX bileşiklerinin spektrumlarında 203.5-209.0 nm, 243.0-246.5 nm ve 286.0-287.5 nm'de gözlenen maksimumlar ile karşılaştırıldığında ilk iki absorpsiyonda fark olmadığı son maksimumda ise 6.5-9 nm'lik hipsokromik kaymalar olduğu görülmüştür. Bu

maksimumun kısa dalga boyuna kayması merkaptoasetik asidin C=N bağına katımı ile konjugasyonun bozulduğunu kanıtlamakta ve beklenen yapıların oluşumunu desteklemektedir.



X-XVII bileşiklerinin UV karakteristikleri toplu halde Tablo 10'da verilmiştir.



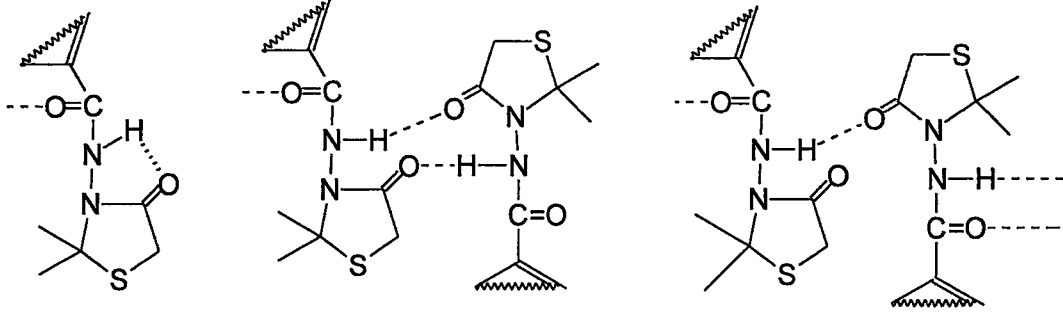
Tablo 10. X-XVII numaralı maddelerin UV karakteristikleri

Madde	R	R ₁	n	λ_{maks} EtOH nm (ϵ)		
X	CH ₃	CH ₃	-	204.5 (11204)	248.0 (3786)*	279.0 (8721)
XI	CH ₃	C ₂ H ₅	-	207.5 (32409)	248.0 (13366)*	279.0 (32442)
XII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	208.0 (19494)	248.0 (8494)*	279.0 (20983)
XIII	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	-	207.0 (18479)	248.0 (7791)*	279.0 (17617)
XIV	H	-	1	210.0 (11640)	248.0 (5988)*	279.5 (14870)
XV	H	-	2	201.5 (22078)	245.5 (6938)*	278.0 (15770)
XVI	CH ₃	-	2	201.0 (26351)	244.0 (8455)*	278.0 (20374)
XVII	C ₂ H ₅	-	2	202.0 (17752)	243.0 (5866)*	278.0 (13891)

* Omuz

IR Bulguları:

X-XVII Numaralı bileşiklerin KBr içinde alınan IR spektrumlarında N-H gerilme bandı $3375-3125\text{ cm}^{-1}$ de bir ya da iki band olarak gözlenmektedir. Bu değerler III-IX maddelerinde olduğu gibi bu yapılarda da N-H grubunun hidrojen bağı yaptığını düşündürmektedir. Hidrazid-hidrazon türevlerinde gözlenen hidrojen bağlarına ilaveten tiyazolidinon halkası oluşturulması nedeniyle yapıya katılan karbonil grubu ile de moleküller arası ve molekül içi hidrojen bağları oluşması mümkündür.



Hidrojen bağının cinsini saptamak amacıyla X ve XIV maddelerinin kloroform içinde spektrumu alındığında katı fazda her iki maddede de 3312 ve 3125 cm^{-1} de gözlenen N-H gerilme bandlarının madde X'da 3389 ve 3261 cm^{-1} ; madde XIV'de ise 3377 ve 3254 cm^{-1} e kaydığı; hidrojen bağı oluşumunda rol oynayan diğer grup olan karbonil grubuna ait C=O gerilme bandlarının katı fazda madde X'da 1691 ve 1663 cm^{-1} ve madde XIV'da 1692 ve 1664 cm^{-1} de gözlenirken seyreltik çözeltide sırasıyla 1700 ve 1664 cm^{-1} ile 1698 ve 1662 cm^{-1} e kaydığı izlenmektedir.

Bu değerler incelendiğinde N-H bağlarında bir miktar ($60-140\text{ cm}^{-1}$) yüksek alana kayma olduğu, ancak bu kaymanın bağ yapmamış N-H gerilme titreşimi bölgesine kadar ($3640-3320\text{ cm}^{-1}$) gelmediği görülmektedir.

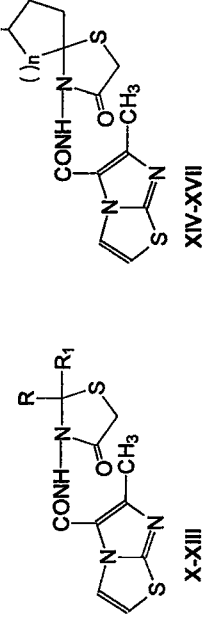
Karbonil bandlarındaki kaymalar ise $1-9\text{ cm}^{-1}$ arasında küçük değerlerdir. Kayma değerlerinin bu kadar az olmasının faz değişimi ya da konsantrasyon farkı gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Literatürdeki C=O grubunun hidrojen bağı yapması halinde absorpsiyonda $40-60\text{ cm}^{-1}$ kadar bir kaymanın olabileceği bilgileri göz önüne alınarak (272) karbonil bandlarında yüksek alana kayma olmadığı değerlendirilebilir.

Bu veriler ile hidrojen bağlarının cinsini saptamak çok kolay olamamakta, NH bandlarında bir miktar kaymanın gözlenmesi, bazı hidrojen bağları açılırken muhtemelen molekül içi yeni hidrojen bağlarının oluşması olasılığının olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 11. X-XVII Numaralı maddelerin IR bulguları

Madde	R	R ₁	n	OH / NH g.b	Arom. C-H g.b.	Alif. C-H g.b (asim-sim)	Tiyazolidinon C=O g.b.	Amid I C=O g.b	Amid II imidazotiyazol C=C ve C=N g.b	Alif. C-H e.b	Amid III N-H e.b ve C-N g.b	Arom. C-H e.b.
X	CH ₃	CH ₃		3467 * 3312 3125	3116	2965	1691	1663	1521	1456 1378	1246	769
XI	CH ₃	C ₂ H ₅	-	3474 * 3333 3166	3110	2969	1693	1665	1521	1453 1377	1244	755
XII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	3463 * 3375 3149	3108	2972	1681	1645	1534 1416	1455 1376	1246	754
XIII	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	-	3300 3192	3115	2950 2929 2865	1708	1661	1545 1521	1455 1378	1240	757
XIV	H	-	1	3485 * 3366 3125	3114	2926	1692	1665	1522	1453 1379	1250	735
XV	H	-	2	3143	3102	2923 2853	1707	1671	1531	1450 1379	1246	729
XVI	CH ₃	-	2	3246 3153 3128	3048	2919 2850	1698	1661	1541 1508 1486	1451 1374	1251	736
XVII	C ₂ H ₅	-	2	3500 3312 3242	3105	2959 2917 2851	1698	1663	1513 1487	1445 1372	1243	738

* Madde X-XII ve XIV'ün kristal su bandı



X-XVII yapılarının oluştuğunu kanıtlamada önemli bir bulgu olan tiyazolidinon halkası C=O gerilme titreşimleri literatür verileriyle uyumlu olarak 1708-1681 cm^{-1} bölgesinde kuvvetli bandlar olarak izlenmektedir. Bu bandlar için Karalı ve ark. 1725-1738 cm^{-1} , Kasımoğulları 1709-1691 cm^{-1} ve Öztürk ise 1713-1693 cm^{-1} değerlerini vermektedirler. (212,213,241).

CONH grubu C=O gerilimi de literatürdeki verilere uygun olarak 1611-1645 cm^{-1} de izlenmektedir (186,212,213). Alifatik CH_3 ve CH_2 grupları asimetric ve simetric C-H gerilme bandları 2972-2850 cm^{-1} ; amid II, aromatik C=C gerilme ve imidazo[2,1-b] tiyazol C=N gerilme titreşimleri 1598-1416 cm^{-1} ; alifatik CH_3 ve CH_2 grupları C-H eğilme bandları 1456-1372 cm^{-1} ; amid III bandları (N-H eğilme ve C-N gerilme titreşimlerinden kaynaklanan) 1251-1240 cm^{-1} ve aromatik düzlem dışı C-H eğilme bandları 769-729 cm^{-1} de gözlenmektedir.

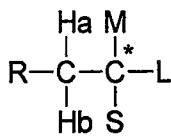
X-XVII numaralı bileşiklerin IR karakteristikleri toplu olarak Tablo 11'de verilmiştir

$^1\text{H-NMR}$ Bulguları:

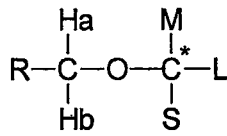
Hidrazid-hidrazon yapılarının C=N bağına merkaptasetik asidin katımıyla kazanılan X-XVII numaralı bileşiklerin oluşumunu kanıtlayan en önemli bulgu $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında tiyazolidinon halkasının 5 konumundaki hidrojenlerin izlenmesidir. Bu hidrojenler X-XVII numaralı bileşiklerin spektrumlarında δ 3.56-3.68 ppm'de integral değeri iki protona karşı gelen singletler olarak görülmektedirler (Tablo 12).

Literatürde tiyazolidinon sisteminin CH_2 protonları için benzer kimyasal kayma değerleri verilmekte, halkada kiral bir merkez bulunması durumunda CH_2 protonlarının olarak ekivalan olmadıkları ve AB bölünmesi gösterebilecekleri bildirilmektedir (183,186,187,189,191,199,212,213).

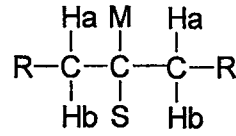
Kiral merkezlere komşu (a) veya yakın (b) metilen hidrojenlerinin kimyasal kaymaları ilgili C-C bağı etrafında hızlı bir dönme olsa bile oluşan konformerlerin miktarlarının farklılığından dolayı eşdeğer olmayabilir. Kiral merkez içermeyen (c) bazı yapılarda dönmeyi sınırlayan büyük sübstitüentler ve düşük sıcaklık da metilen protonlarının eşdeğer kimyasal kayma göstermesini engelleyebilir.



(a)



(b)



(c)

Bununla beraber kiral ve akiral ortamlarda farklı kimyasal kayma göstermesi beklenen diastereotopik geminal hidrojenler, spektrumun alındığı cihazda belli bir çözünürlükte tesadüfen aynı değerde absorpsiyon yapabilirler (273).

2-Konumunda kiral merkez taşıyan XI ve XIII numaralı bileşiklerin tiyazolidinon halkasının 5-konumundaki metilen protonlarının singlet olarak izlenmesi yukarıda verilen bilgiye dayanarak açıklanabilir. Literatürde 2- numaralı karbon atomu kiral olan 4-tiyazolidinon sistemlerinde 5-konumundaki metilen protonlarını singlet olarak gözlemlendiğini belirten pek çok çalışma kayıtlıdır (158,176,186,213).

XIV ve XV numaralı bileşiklerde 4-tiyazolidinon ve siklopentan veya sikloheksan sistemlerinin ortak kullandıkları 5-numaralı karbon atomu siklopentan ve sikloheksandan kaynaklanan simetri nedeniyle akiral olabilir ve metilen hidrojenleri singlet olarak izlenebilir ancak C-5 karbonunun kiral olması beklenen XVI ve XVII numaralı bileşiklerde metilen hidrojenlerinin yine singlet olarak izlenmesi bu hidrojenlerin tesadüfen aynı kimyasal kaymayı gösterdiklerini düşündürmektedir.

Benzer yapılardaki aynı protonları Satsumabayashi ve ark. δ 3.57 ppm, El-Zohry ve ark. 3.90 ppm, Karalı ve ark. δ 3.99 ppm, Kasımoğulları δ 3.64-3.74 ppm ve Öztürk 3.54-3.90 ppm'de singlet olarak izlendiklerini bildirmişlerdir (212,213,218,231,241)

Hidrazid-hidrazon türevlerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda keton artığından ileri gelen alifatik hidrojenler $\text{C}=\text{N}$ bağı nedeniyle serbest dönmelerin kısıtlanması ile çift rezonanslar şeklinde izlenmişlerdir, bu yapılardan siklizasyonla tiyazolidinon halkasının oluşturulması ile karbonun hibridizasyonunun değişmesi sonucunda aynı hidrojenler tiyazolidinon yapılarının spektrumlarında tek sinyaller olarak izlenmektedirler.

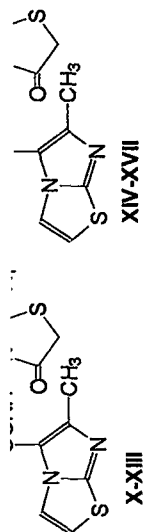
X numaralı bileşikte tiyazolidinon halkası 2 konumundaki alifatik keton artığından kaynaklanan C-CH_3 grupları δ 1.63 ppm'de (6H) singlet olarak; XI numaralı bileşikte etil grubu CH_3 protonları δ 0.99 ppm'de triplet (3H), C-CH_3 protonları δ 1.54 ppm'de singlet (3H) ve etil grubu CH_2 protonları da δ 1.63-1.94 ppm'de multipler (2H) olarak; XII numaralı bileşikte ise CH_3 protonları yine 6H entegral değeriyle δ 1.03 ppm'de (6H) triplet, CH_2 protonları da δ 1.76-1.96 ppm'de multipler olarak gözlemlenmişlerdir.

XIII numaralı bileşiğin 2- konumunda bulunan etil ve pentil artıklarının CH_3 protonları sırasıyla δ 0.88 ve 1.03 ppm'de, CH_2 protonları da δ 1.20-1.50 ppm ve δ 1.75-1.89 ppm alanında 10H içeren multiplerler olarak saptanmıştır.

XIV numaralı bileşikte siklopentan artığındaki metilen protonları δ 1.57-1.76 ppm'de (4H), δ 1.83-1.94 ppm'de (2H) ve δ 2.05-2.23 ppm'de (2H) multiplerler şeklinde izlenmektedir. Sikloalkanlarda ekvatoryal protonların daha az gölgelendiği bilgisine

Tablo 12. X-XVII Numaralı maddelerin ¹H-NMR bulguları

Madde	R	R ₁	n	Alifatik protonlar	6-CH ₃	Tiyazolidinon CH ₂	C ₂ -H	C ₃ -H	CONH
X	CH ₃	CH ₃	-	1.63 (6H,s,2CH ₃)	2.59 (3H,s)	3.68 (2H,s)	6.94 (1H,d,J=4.4 Hz)	8.13 (1H,d,J=4.4 Hz)	8.25 (1H,s)
XI	CH ₃	C ₂ H ₅	-	0.99 (3H,t,J=7.31 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.54 (3H,s,C-CH ₃), 1.63-1.94 (2H,m, CH ₂ CH ₃)	2.54 (3H,s)	3.64 (2H,s)	7.37 (1H,d,J=4.42 Hz)	7.98 (1H,d,J=4.45 Hz)	9.81 (1H,s)
XII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	1.03 (6H,t, J=7.18 Hz, 2CH ₂ CH ₃), 1.76-1.96 (4H,m, 2CH ₂ CH ₃)	2.64 (3H,s)	3.57 (2H,s)	6.89 (1H,d,J=4.40 Hz)	8.10 (1H,d,J=4.42 Hz)	7.70 (1H,s)
XIII	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	-	0.86 (3H,t,J=6.67 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.03 (3H,t,J=7.27 Hz, (CH ₂) ₄ CH ₃), 1.20-1.50 (4H,m,2CH ₂), 1.75-1.89 (6H,m,3CH ₂)	2.62 (3H,s)	3.56 (2H,s)	6.89 (1H,d,J=4.40 Hz)	8.10 (1H,d,J=4.59 Hz)	7.76 (1H,s)
XIV	H	-	1	1.57-1.76(4H,m,siklo pent.), 1.83-1.94 (2H,m,siklo pent), 2.05-2.23 (2H,m,siklo pent.)	2.55	3.68 (2H,s)	7.37 (1H,d,J=4.11 Hz)	7.99 (1H,d,J=4.42 Hz)	9.83 (1H,s)
XV	H	-	2	0.99-1.24 (1H,m,sikloheks.), 1.35-1.60 (3H,m,sikloheks.), 1.72-1.86 (6H,m,sikloheks.)	2.56 (3H,s)	3.61 (2H,s)	7.37 (1H,d,J=4.42 Hz)	7.99 (1H,d,J=4.41 Hz)	9.82 (1H,s)
XVI	CH ₃	-	2	0.90(3H,d,CH ₃), 1.15-1.35(3H,m,sikloheks.), 1.60-1.82(3H,m,sikloheks.), 1.85-2.00(3H,m,sikloheks.)	2.59 (3H,s)	3.61 (2H,s)	6.93 (1H,d,J=4.41 Hz)	8.14 (1H,d,J=4.41 Hz)	8.22 (1H,s)
XVII	C ₂ H ₅	-	2	0.86 (3H,t,J=7.19 Hz ve CH ₂ CH ₃), 1.00-1.30 (5H,m,sikloheks. ve CH ₂ CH ₃), 1.78-1.94 (6H,m,sikloheks.)	2.59 (3H,s)	3.61 (2H,s)	6.93 (1H,d,J=4.56 Hz)	8.14 (1H,d,J=4.46 Hz)	8.27 (1H,s)



dayanarak son absorpsiyonun siklopentan halkası 2 ve 5 konumlarındaki ekvatoryel hidrojenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

XV numaralı bileşikteki sikloheksan artığının metilen protonları ise δ 0.99-1.24 ppm'de (1H), δ 1.35-1.60 ppm'de (3H), δ 1.72-1.86 ppm'de (6H) üç multipler olarak izlenmektedir.

XVI numaralı bileşiğin spektrumunda CH_3 hidrojenleri 0.90 ppm'de dublet olarak izlenirken, sikloheksan halkası hidrojenleri δ 1.15-1.35 ppm, δ 1.60-1.82 ppm ve δ 1.85-2.00 ppm'de herbiri 3 hidrojen içeren multipler şeklinde gözlenmektedir.

XVII numaralı bileşikteki etil grubu CH_3 hidrojenleri δ 0.86 ppm'de triplet olarak saptanırken; CH_2 grubu hidrojenleri sikloheksan halkası hidrojenleri ile beraber δ 1.00-1.30 ppm'de (5H) multipler olarak, diğer metilen hidrojenleri de δ 1.78-1.94 ppm'de (6H) multipler olarak izlenmektedir.

Tartışılan bölümler dışında X-XVII'nin ^1H -NMR spektrumları ortak olup, sentezlerine başlangıç oluşturan bileşiklerin (III-IX) imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka hidrojenleri, $\text{C}_6\text{-CH}_3$ ve CONH hidrojenleri benzer kimyasal kayma ve bölünme sistemleri ile izlenmektedirler (Bkz. Tablo 13).

Maddelerin spektrumlarının farklı çözücüler içinde alınması nedeniyle CONH protonu nonpolar bir solvent olan CDCl_3 içinde δ 7.70-8.27 ppm'de gözlenirken daha polar bir çözücü olan DMSO-d_6 içine alınan spektrumlarında daha düşük alana (δ 9.81-9.83) kaymaktadır. Literatürde de hidrazid-hidrazonlardan merkaptasetik asitle türetilen tiyazolidinon bileşiklerinde DMSO-d_6 içinde alınan spektrumlarında CONH protonları için δ 10.29 ppm (241), δ 10.62 ppm (199); δ 9.83 ppm (203), 10.14 ppm (194); δ 9.93-9.98 ppm (212) ve δ 9.51-9.97 ppm (213) değerleri; CDCl_3 içinde alınan spektrumlarında ise δ 7.93 ppm (212) değeri gözlemlendiği bildirilmektedir.

X-XVII numaralı bileşiklerin ^1H -NMR karakteristikleri Tablo 12 'de verilmektedir.

^{13}C -NMR ve HETCOR (^{13}C - ^1H) Bulguları:

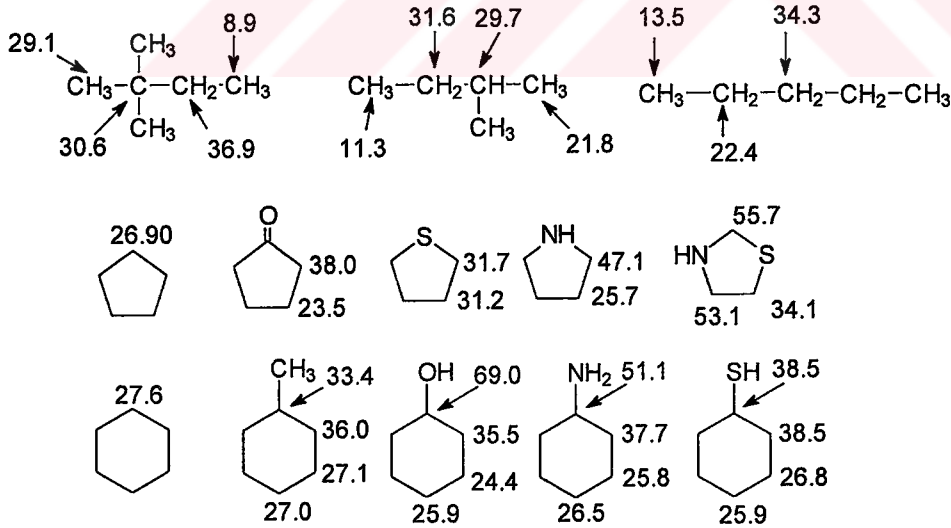
4-Tiyazolidinon türevi bileşiklerden örnek olarak seçilen XI, XII, XIII, XIV, XVI ve XVII'nin ^{13}C -NMR (proton decoupled) spektrumları alınmış ve spektrumlar DEPT-135 yöntemine göre alınan spektrumlarla karşılaştırılarak (XI ve XIV hariç) değerlendirme yapılmıştır. Hidrazid-hidrazon türevlerinden 4-tiyazolidinon oluşmasının en önemli kanıtlarından biri yapıya yeni bir karbonil grubunun girmesidir. X-XVII maddelerinde en az gölgelenen karbonlar olan C=O karbonları ^{13}C -NMR (proton decoupled) spektrumlarında δ 160.11-162.56 ppm ve δ 169.56-169.78 ppm'de gözlenmektedirler. İlgili maddeler olan hidrazid-hidrazon türevlerinde CONH rezonansının δ 161.06-

165.17 ppm'de izlenmesi nedeniyle eksosiklik ve endosiklik karbonil rezonanslarının ayrımı yapılamamaktadır.

4-Tiyazolidinon türevlerinin ^{13}C -NMR spektrumlarını inceleyen çalışmalarında Doğan ve İçli C=O karbonlarının kimyasal kayması için δ 172.13-171.83 (274), Vögeli ve Philipsborn δ 164 (275), Kralı ve ark. δ 182.17-180.34 ppm (241) değerlerini bildirmişler ve değişik heterosiklik halka taşıyan hidrazid-hidrazonlardan hareketle 4-tiyazolidinon yapıları elde eden Kasımoğulları ve Öztürk hidrazid ve tiyazolidinon karbonillerini ayıramadıklarını belirterek sırasıyla δ 161.73-161.91/ 168.54-168.67 ppm ve δ 160.92-161.97/167.93-169.01 ppm değerlerini vermişlerdir (212,213).

Tiyazolidinon yapısının oluştuğunun diğer bir kanıtı olan tiyazolidinon halkası 2 konumundaki katerner karbon , ^{13}C -NMR (proton decoupled) spektrumlarında δ 73.23-76.03 ppm'de izlenmektedir. Aynı karbon hidrazid-hidrazon türevlerinde δ 157.00-158.00 ppm'de gözlenmekte, halka kapanması sonrasında karbon atomunun hibritleşmesinin değişmesi, yüksek alana kaymaya neden olmaktadır. Tiyazolidinon C-2 karbonunun kimyasal kayması için Karalı ve ark. δ 70.69-72.01 ppm (241); Kasımoğulları δ 71.44-76.59 ppm (212), Öztürk δ 70.59-75.82 ppm (213) değerlerini vermektedir.

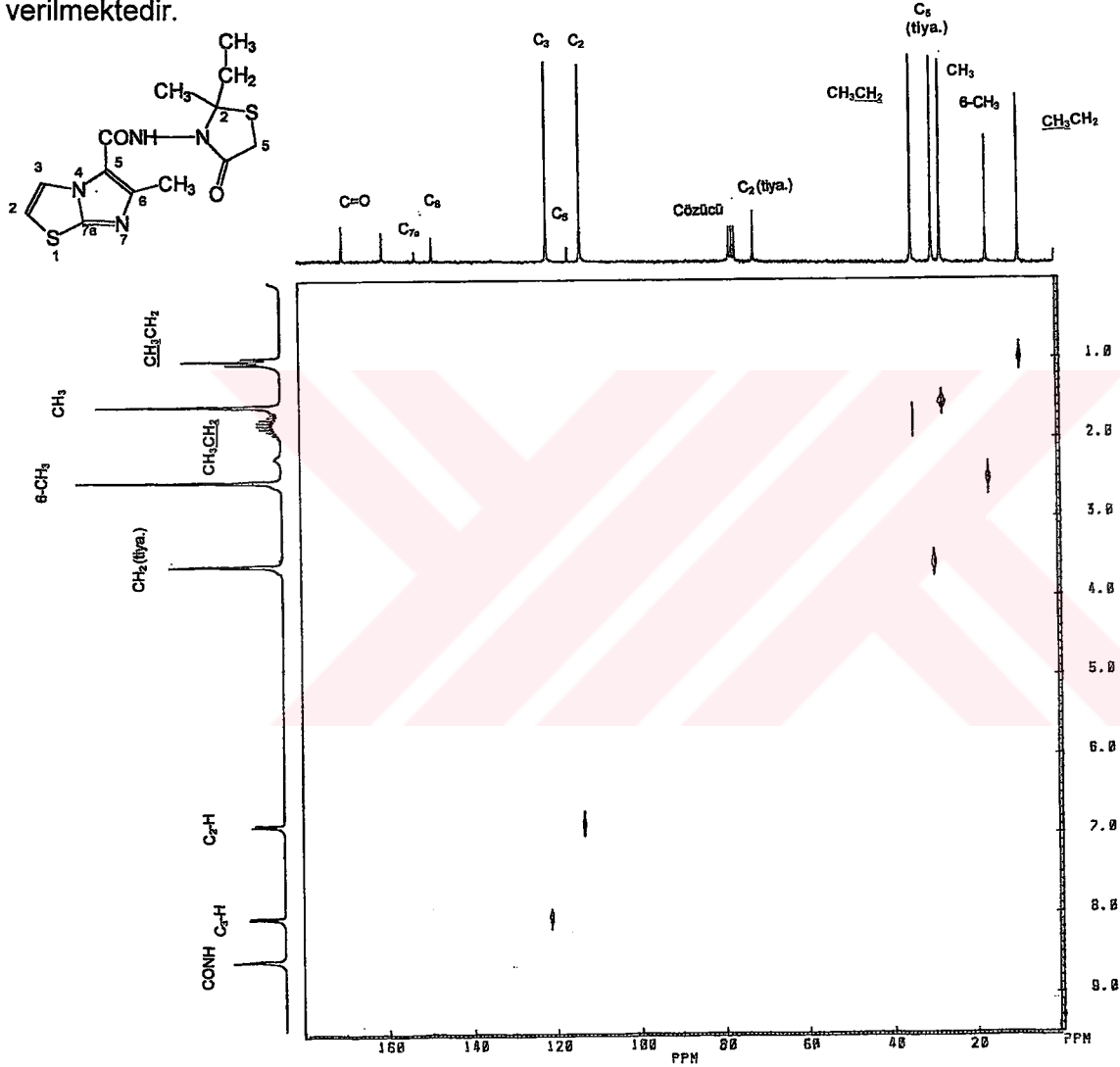
X-XVII maddelerinin ^{13}C -NMR spektrumlarında CH_2 rezonanslarının değerlendirmesini yapabilmek için literatürde yer alan bazı yapıların CH_2 rezonansları incelenmiştir (276,277).



Literatürde tiyazolidinon 5- CH_2 karbonu için değişik kimyasal kayma değerleri yer almış , Karalı ve ark. δ 36.63-36.52 ppm (241), Terzioğlu δ 30.36 ppm (278); Kasımoğulları δ 39.72-34.71 ppm (212); Doğan ve İçli δ 33.42-33.32 ppm (274) Öztürk δ 28.86-29.80 ppm (213) değerlerini vermişlerdir. 4-Tiyazolidinon halkasının 5-numaralı

CH₂ karbonu ve süstitüe alkan yada sikloalkanların CH₂ karbonları için verilen kimyasal kayma değerlerinin yakın olduğu görülmektedir. Sözü edilen karbonların üzerindeki hidrojenlerin ¹H-NMR spektrumlarında izlenen kimyasal kaymaları ise farklıdır. Bu farklılığa dayanarak örnek olarak seçilen XI ve XIV numaralı bileşiklere moleküldeki karbonların (¹³C) taşıdıkları hidrojenlerle (¹H) ilişkisini gösteren HETCOR (CDCl₃) deneyi uygulanmıştır.

Bileşik XI'in HETCOR (¹³C-proton decoupled/¹H) (CDCl₃) spektrumu Şekil 65 de verilmektedir.



Şekil 65. Madde XI'in HETCOR (¹³C-proton decoupled/¹H) spektrumu.

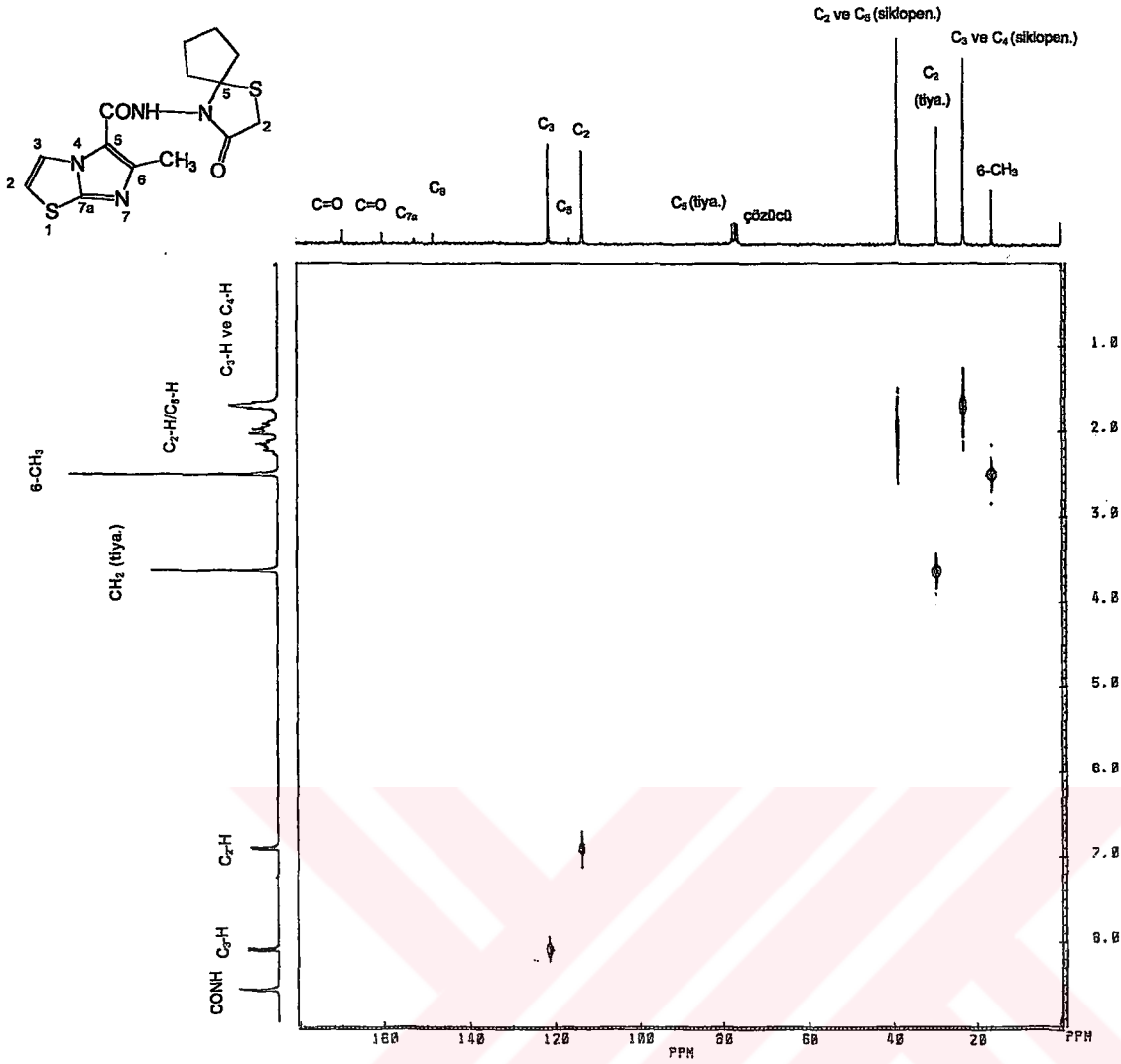
Spektrum incelendiğinde ¹H-ekseninde δ 3.57 ppm'de gözlenen tiyazolidinon halkasının CH₂ rezonansına karşılık gelen ¹³C-rezonansının δ 29.41 ppm, etil grubu CH₃ proton rezonansı olarak değerlendirilen δ 0.99 ppm'deki rezonansa karşı gelen ¹³C rezonansının δ 8.76 ppm, etil grubu CH₂ proton rezonansı olarak değerlendirilen

δ 1.63-1.94 ppm'deki multiplete karşı gelen ^{13}C -rezonansının da δ 34.33 ppm olduğu saptanmıştır. ^1H -ekseninde δ 1.54 ppm'de gözlenen metil grubu CH_3 protonlarının rezonansına karşı gelen ^{13}C -rezonansı δ 27.32 ppm ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası 6-konumunda yer alan CH_3 proton rezonansı olarak değerlendirilen δ 2.54 ppm'deki rezonansa karşı gelen ^{13}C rezonansı da δ 16.49 ppm'dir. Spektrum CDCl_3 içinde alındığı için $\text{DMSO}-d_6$ içinde alınan spektruma göre bir miktar kayma gösteren imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası, $\text{C}_2\text{-H}$ ve $\text{C}_3\text{-H}$ protonları ^1H -ekseninde δ 6.7 ppm ve δ 8.1 ppm'de gözlenirken karşı gelen ^{13}C rezonanslarının sırasıyla δ 113.15 ppm ve 121.19 ppm olduğu belirlenmiştir.

Madde XIV'ün HETCOR (^{13}C -proton decoupled/ ^1H) (CDCl_3) spektrumu Şekil 66'da verilmektedir. Spektrum incelendiğinde tiyazolidinon halkasının CH_2 proton rezonansı olarak değerlendirilen δ 3.68 ppm'deki rezonansa karşı gelen karbon rezonansı δ 29.38 ppm, ^1H -NMR spektrumunda δ 2.01-2.23 ppm'de izlenen ve siklopentiliden $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$ olarak değerlendirilen rezonansa karşı gelen karbon rezonansı δ 38.84 ppm'dir. Bu karbon aynı zamanda ^1H -eksenindeki siklopentiliden $\text{C}_2\text{-H}$ ve $\text{C}_5\text{-H}$ olarak yorumlanan δ 1.83-1.94 ppm multipletine de karşı gelmektedir. Siklopentiliden $\text{C}_3\text{-H}$ ve $\text{C}_4\text{-H}$ proton rezonansı olarak değerlendirilen δ 1.57-1.76 ppm'deki rezonansa karşı gelen karbon rezonansa δ 22.99, imidazo[2,1-*b*]tiyazol 6- CH_3 grubu proton rezonansı olarak değerlendirilen δ 2.55 ppm'deki rezonansa karşı gelen karbon rezonansı δ 16.45 ppm'dir.

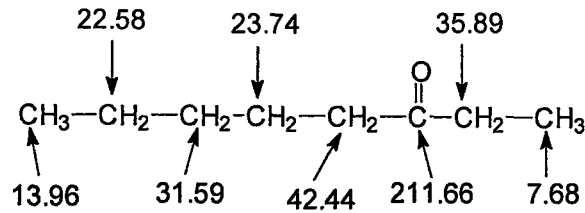
Spektrumun aromatik bölgesi incelendiğinde madde VI ve madde XI'de alınan sonuçlarla benzerlik göstermekte ve spektrum CDCl_3 içinde alındığı için $\text{DMSO}-d_6$ içinde alınan spektruma göre bir miktar kayma gösteren imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası, $\text{C}_2\text{-H}$ ve $\text{C}_3\text{-H}$ proton rezonansları δ 6.9 ppm ve δ 8.1 ppm'de izlenirken karşı gelen karbon rezonansları sırasıyla δ 113.17 ppm ve δ 121.22 ppm olarak izlenmektedir.

XI ve XIV'ün CH_2 karbonlarına ilişkin bulgulara dayanarak XII, XIII, XVI ve XVII'nin ^{13}C -NMR spektrumlarında sırasıyla δ 29.45, 29.48, 28.68 ve 28.66 ppm'de izlenen rezonansların 4-tiyazolidinon halkasının C-5 karbonuna ait olduğu değerlendirmesi yapılmıştır.

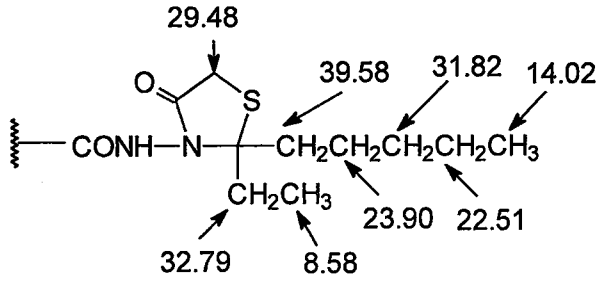


Şekil 66. Madde XIV'ün HETCOR (^{13}C -proton decoupled/ ^1H -NMR) spektrumu

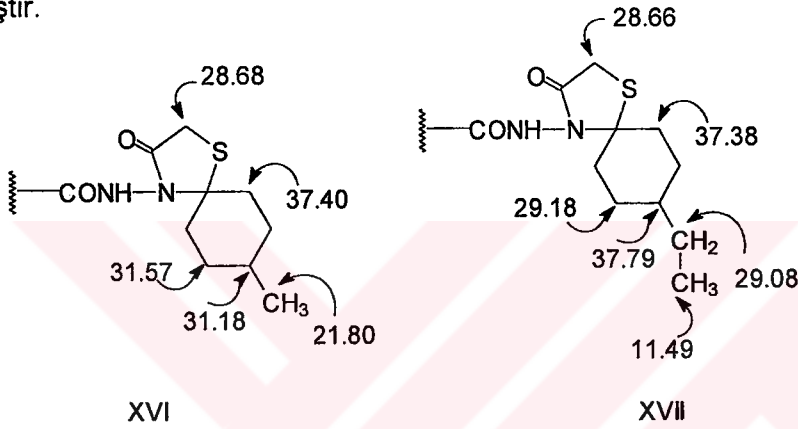
Maddelerin diğer alifatik karbonlarının rezonansları incelendiğinde madde XII'in spektrumunda etil grubu CH_3 karbonunun rezonansı δ 8.57 ppm'de, CH_2 karbonunun rezonansı da δ 32.48 ppm'de gözlenmiş, madde XIII'in spektrumunda ise 3-oktanon için aşağıda verilen literatür yorumu dikkate alınarak δ 8.53 ppm'de gözlenen pikin etil grubu CH_3 karbonuna; δ 14.02 ppm'de gözlenen pikin de pentil grubu CH_3 karbonuna ait olduğu değerlendirme yapılmıştır (279).



Etil ve pentil grupları ile tiyazolidinon halkası CH_2 karbonlarını gösteren piklerin değerlendirilmesi 3-oktanonun spektrumu dikkate alınarak, aşağıdaki gibi yapılabilir.



Madde XVI ve madde XVII'nin ^{13}C -NMR ve DEPT 135 spektrumlarının incelenmesi ile alifatik karbonlarının kimyasal kaymaları aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir.

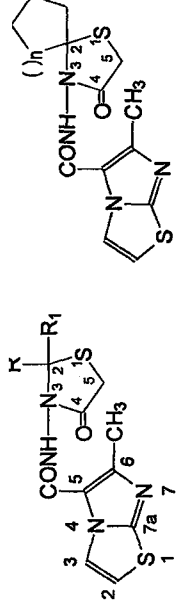


^{13}C -NMR spektrumlarında 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol artığının karbonları için izlenen rezonanslar hidrazid-hidrazon bölümünde incelenen maddelerin verileri ile benzerlik göstermektedir.

XI, XII, XIII, XIV, XVI ve XVII maddelerinin ^{13}C -NMR bulguları toplu olarak Tablo 13'de verilmektedir

Kütle Bulguları:

X-XVII maddelerinin elektron çarpıtma (EI) yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında izlenen moleküler iyon pikleri bileşiklerin molekül ağırlıklarını doğrulamaktadır. Hidrazid-hidrazon türevi III-IX maddelerinde olduğu gibi tüm tiyazolidinon türevlerinde de $-\text{CO}-\text{NH}-$ bağının kopması ile oluşan m/z 165 iyonu temel pik olarak izlenmektedir.

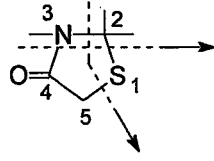
Tablo 13. XI, XII, XIII, XIV, XVI ve XVII Numaralı maddelerin ¹³C-NMR bulguları

Madde	R	R ₁	n	İmidazo[2,1-b]tiyazol							CONH	4-Tiyazolidinon*			Alifatik karbonlar
				6-CH ₃	C ₂	C ₃	C ₅	C ₆	C _{7a}	C ₅		C ₂	C=O		
XI	CH ₃	C ₂ H ₅	-	16.49	113.15	121.19	116.16	148.47	152.53	160.86 / 169.45	29.41	71.91	169.45 / 160.86	8.76 (CH ₂ CH ₃); 27.32 (C-CH ₃); 34.33 (CH ₂ CH ₃)	
XII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	16.79	113.06	121.31	117.00	149.00	157.00	160.36 / 169.78	29.45	76.03	169.78 / 160.36	8.57(CH ₂ CH ₃); 32.48(CH ₂ CH ₃)	
XIII	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	-	16.77	113.07	121.34	116.51	148.28	152.00	160.30 / 169.62	29.48	75.48	169.63 / 160.30	8.58 (CH ₂ CH ₃); 14.02(pentil CH ₃), 22.51,23.90,29.48,31.82,32.79,39.58(CH ₂)	
XIV	H	-	1	16.45	113.17	121.22	116.21	148.31	152.61	160.82 / 169.45	29.38	77.61	169.45 / 160.82	22.99(siklopentiliden C ₃ ve C ₄), 38.84(siklopentiliden C ₂ ve C ₅)	
XVI	CH ₃	-	2	16.73	113.28	121.26	117.00	148.18	**	160.13 / 169.56	28.68	73.23	169.56 / 160.13	21.80(sikloheksiliden 4-CH ₃), 31.18(sikloheksiliden C ₄), 31.57(sikloheksiliden C ₃ ve C ₅), 37.40(sikloheksiliden C ₂ ve C ₆)	
XVII	C ₂ H ₅	-	2	16.72	113.28	121.26	116.19	148.20	152.00	160.11 / 169.56	28.66	73.56	169.56 / 160.11	11.49(CH ₂ CH ₃), 29.08(CH ₂ CH ₃), 29.18(sikloheksiliden C ₃ ve C ₅), 37.38(sikloheksiliden C ₂ ve C ₆), 37.79(sikloheksiliden C ₄)	

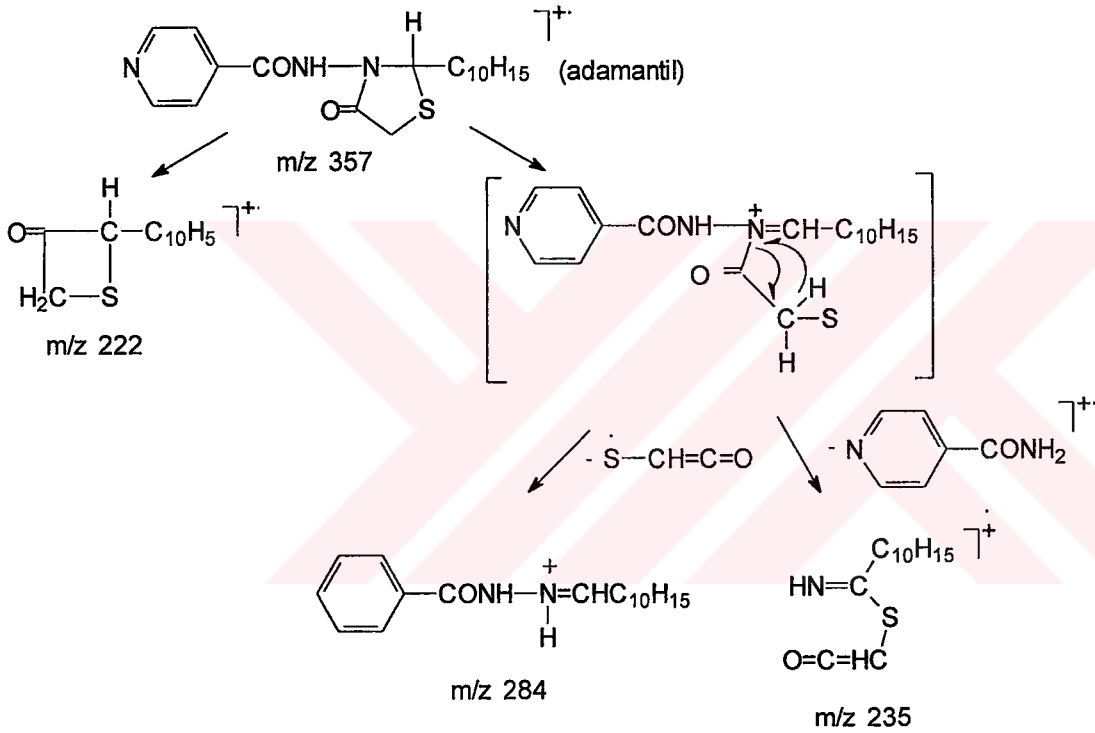
* Numaralandırma tiyazolidinon halkasına göre yapılmıştır.

** Baseline içinde gözlenmemektedir.

2-sübstitüe 4-tiyazolidinon sisteminin başlıca parçalanma ürünleri 1, 2 ve 3, 4 bağlarının kırılması ya da 2, 3 ve 5, 1 bağlarının kırılması sonucunda oluşur.

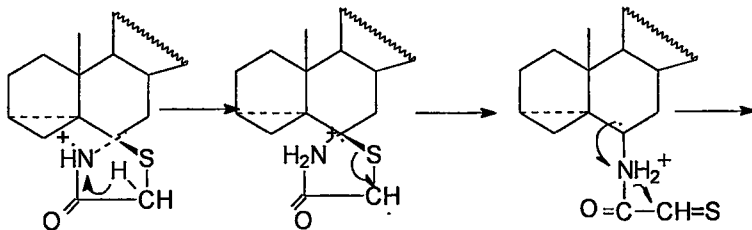


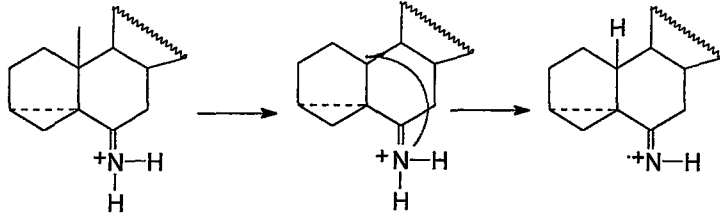
Fenech ark. 2-adamantil-3-isonikotinilamino-4-tiyazolidinonun kütle parçalanmasını inceledikleri çalışmalarında, moleküler iyon piki izlemediklerini N-N bağının kırılması sonucu oluşan parçanın temel pik olduğunu ve tiyazolidinon halkasının aşağıdaki şekilde parçalandığını bildirmişlerdir (280).



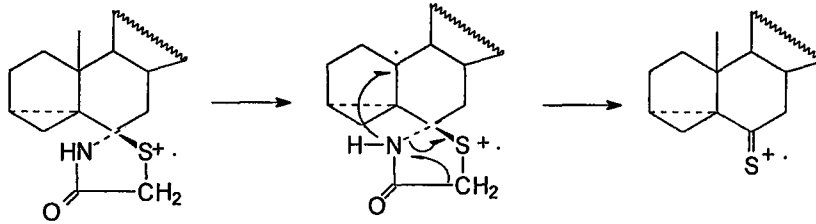
Shafiullah ve Hasrat Ali de spirotiyazolidinonların kütle parçalanmasını inceledikleri çalışmalarında parçalanmanın 1, 2 ve 3, 4 veya 2, 3 ve 5, 1 bağlarının kırılması ile olduğunu bildirmişlerdir (281).

1, 2 ve 3, 4 bağlarının kırılması:

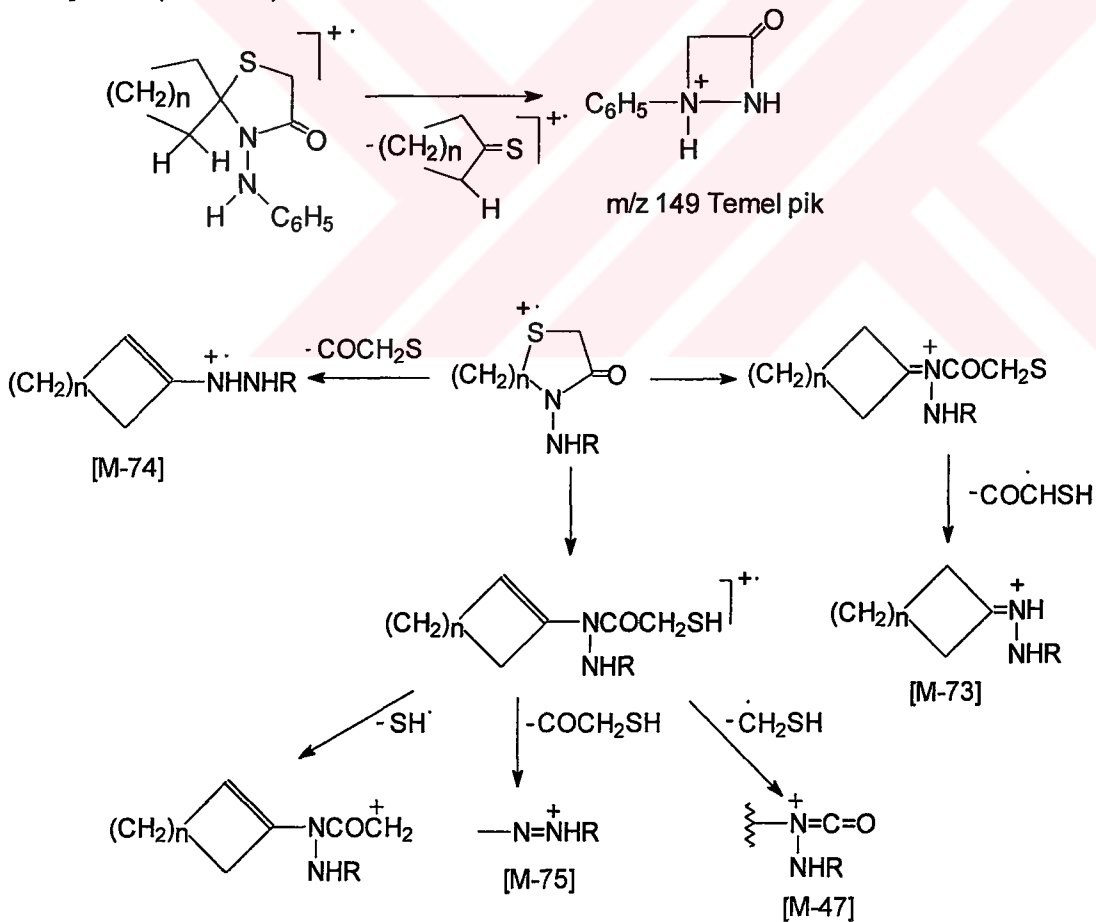




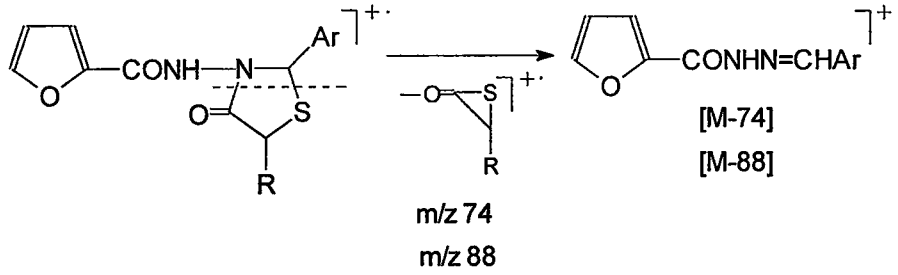
2, 3 ve 5, 1 bağlarının kırılması:



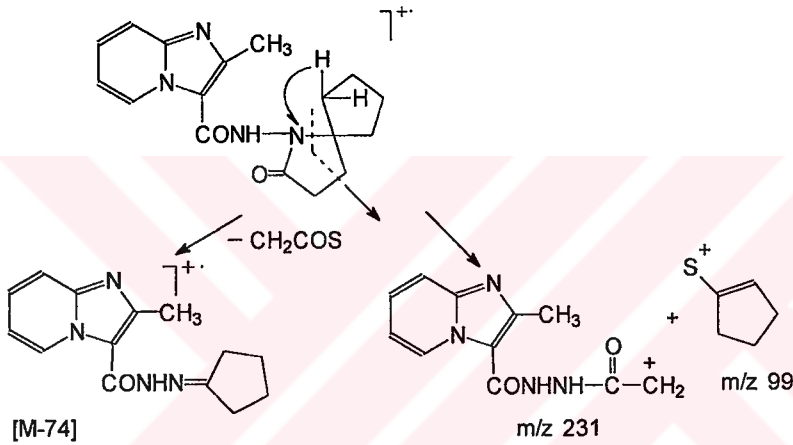
Reddy ve ark. süstitüe spirotiyazolidinonların parçalanma yolunun 4-konumunda bulunan süstitüente bağı olduğunu bildirmişler ve aşağıdaki yolları önermişlerdir (225,282).



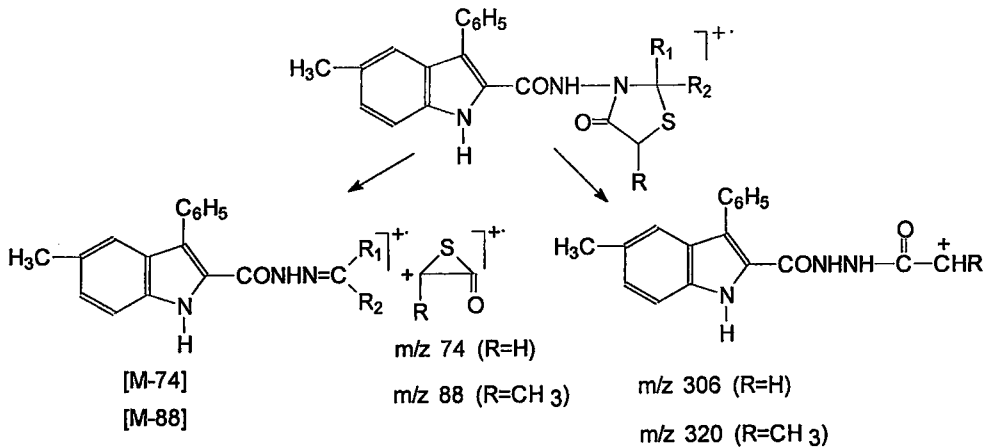
Çapan ve ark. da 3-[(2-fürl)karbonil]amino]-4-tiyazolidinon türevlerinin kütle spektrumunda aşğıdaki parçalanma yolu sonrasında [M-74]/[M-88] parçalarının oluştuğunu bildirmişlerdir (199).



Kasımoğulları 4-tiyazolidinon yapısı içeren bileşiklerin kütle spektrumlarında 1, 2 ve 3, 4 kırılması ile [M-74] pikini ve 2, 3 ve 5, 1 bağlarının kırılması ve hidrojen göçü ile ise $m/z\ 231$ ve $m/z\ 99$ parçalarının oluştuğunu bildirmişlerdir (212).



Öztürk de 4-tiyazolidinon yapısı içeren bileşiklerinin benzer parçalanma yolu izlediklerini 1, 2 ve 3, 4 bağlarının kırılması sonucunda $m/z\ 74$ veya $m/z\ 88$ nötral parçalarının atıldığını, 2, 3 ve 5, 1 bağlarının kopması ve hidrojen göçüyle Kasımoğullarının önerdiğine benzer parçaları oluştuğunu, ancak S taşıyan sikloalkan artığını tek bir türevinin kütle spektrumunda saptayabildiğini bildirmiştir (213).



Literatür verilerinden yararlanılarak X-XVII numaralı bileşiklerin kütle spektrumu değerlendirmelerinde olası 3 parçalanma yolu izlediği gözlenmektedir. I. Parçalanma yolunda tiyazolidinon halkasının 1, 2 ve 3, 4 bağlarının kırılması sonucunda m/z 74 parçasının atılması ile molekül ağırlıkları bileşiklerin türedikleri hidrazid-hidrazon türevlerine uyan parçalar oluşmaktadır. (Bkz. Şema 7). [M-74] iyonlarındaki ileri parçalanmalar I-IX maddeleri için önerilen parçalanma yollarını izlemektedir (Bkz. Şema 1, Tablo 14 ve 15). Madde X-XIII spektrumlarında izlenen m/z 221, m/z 235 ve m/z 277 parçaları ile madde XIV-XVII'nin spektrumlarında izlenen m/z 233 parçaları hidrazid-hidrazon bölümünde Şema 2'de gösterilen parçalanma yolu ile oluşmaktadır.

X-XVII Bileşiklerinin kütle spektrumlarında izlenen diğer parçalanma yolu (II) tiyazolidinon yapısının 2, 3 ve 5, 1 bağlarının kopmasıdır. Reddy ve ark., Kasımoğulları ve Öztürk'ün önerdiği gibi bağın kırılması sonrasında sikloalkan artığından hidrojen göçü ile oluşan m/z 237 ve bu parçanın hidrojenlenmesi ile oluşan m/z 238 ve m/z 239 parçaları yine m/z 237 iyonundan ileri parçalanmalarla oluşan m/z 197, m/z 196, m/z 181, m/z 180, m/z 167, m/z 166, m/z 165 parçaları ve 2, 3 ve 5, 1 bağının kırılması sonucunda m/z 237 yanı sıra oluşan kükürt taşıyan sikloalkan artığı da, [M-237], tüm spektrumlarda izlemektedir.

Tüm tiyazolidinon türevlerinde izlenen üçüncü parçalanma yolunda da CONH-N- yapısı N-N bağı kırılmasıyla m/z 180 ve [M-180] iyonları izlenmektedir, [M-180] iyonuna bir proton katımıyla [M-180+H] radikal iyonu ve tiyazolidinon yapısında olan bu iyonun da m/z 74 parçasının atılmasıyla HN=A radikal iyonu oluşmaktadır (Bkz.. Şema 7).

Madde XVI dışındaki tüm tiyazolidinon türevlerinde %2-60 bağıl bollukta izlenen m/z 83 parçasının hidrazid-hidrazon türevlerinde olduğu gibi m/z 166 ve/veya m/z 167 çift yüklü iyonlarından kaynaklanabileceği düşünülebilir.

X-XVII numaralı bileşiklerde ortak parçalanma yolları Şema 7'de; [M-74] radikal iyonunun ileri parçalanma ürünleri Şema 1'de ve ortak parçaların bağıl bollukları Tablo 14 ile 15'de ve tüm maddelerde görülen [M-74], [M-180] ve [M-237] parçalarının m/z değerleri ve bağıl bollukları Tablo 16'da verilmektedir. X-XIII bileşiklerinde ortak parçalanma ürünleri dışında oluşan parçalar Şema 8, 9, 10 ve 11'de verilmektedir.



Tablo 14. X-XVII Numaralı maddelerin moleküler iyon ve ortak parçalarının bağlı bollukları

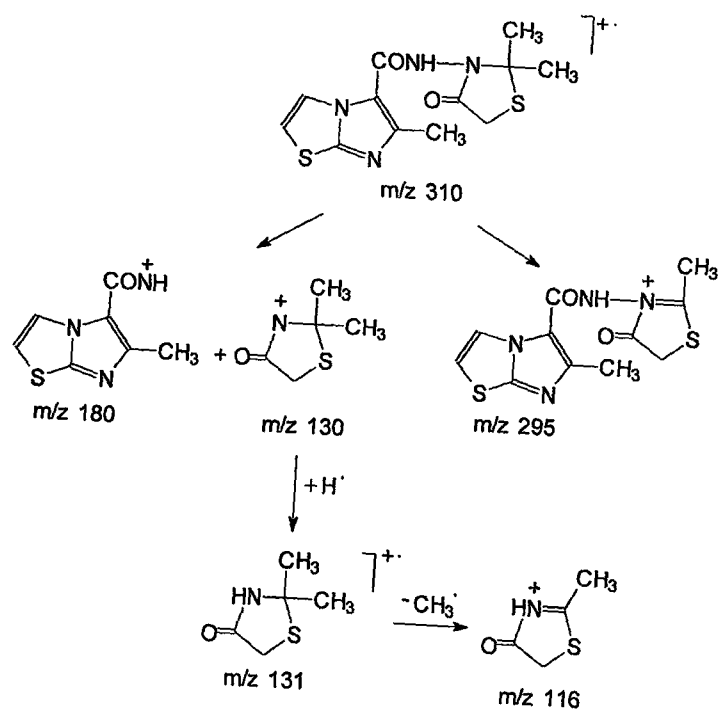
Madde	M ⁺ m/z (%)	m/z 239	m/z 238	m/z 237	m/z 197	m/z 196	m/z 181	m/z 180	m/z 179	m/z 167	m/z 166	m/z 165	m/z 139	m/z 138	m/z 137	m/z 111	m/z 110	m/z 85	m/z 84	m/z 83	m/z 74	m/z 59	m/z 58
X	310 (43)	2	1	1	0.5	0.5	6	1.5	1	22	30	100	7	5	8	6	16	11	4	16	2	11	7
XI	324 (50)	4	4	0.5	4	1	8	4	1	22	32	100	10	6	9	6	16	34	5	44	1	8.5	4
XII	338 (27.5)	4	5	4	3	1	5.5	2	1	9	15	100	5.5	3	4	2	6.5	41	3	60	2	2	2
XIII	380 (39)	11	21	1	7	2	14	5	1	22	31	100	20	18	6	4	12	3	2	2	3	5.5	3
XIV	336 (34)	4	15	0.5	3	2	9	2	1	12.5	21	100	6.5	5	7	4	10	31	4	43	1	4	3
XV	350 (31)	1	12	1	3	2	9	1	0.5	10	16	100	6	4	4	2	7.5	3	4	3	1	3	2
XVI	364 (52)	8	23	0.5	6	2.5	16	2	1	15.5	26	100	8.5	6	6.5	3.5	10	2	1	-	1	3.5	3
XVII	378 (24.5)	4	12	0.5	4	2	17	6	6	10	16	100	6	11.5	14	5	8	2	5	2	1	4	7

Tablo 15. X-XVII Numaralı bileşiklerden m/z 74 radikal iyonunun ayrılmasıyla oluşan radikal iyonların ileri parçalanmalarıyla meydana gelen [M-165], [M-179] ve [M-179-H] parçalarının m/z değerleri ve bağlı bollukları (%) (Bkz. Şema 1).

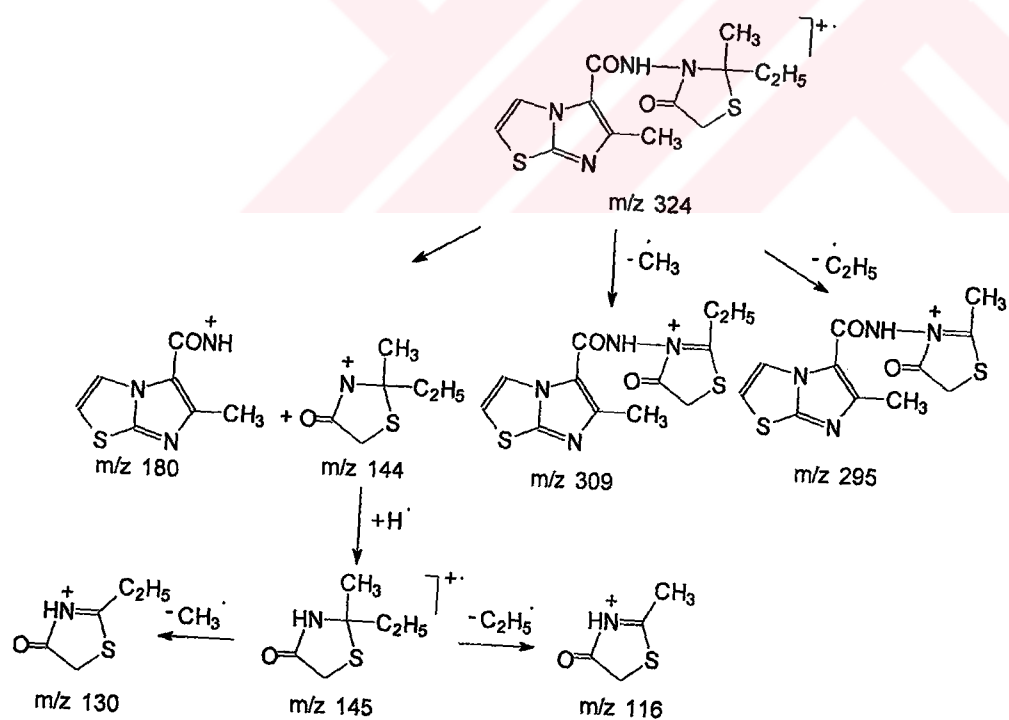
Madde	$\text{HN}=\text{N}=\text{A}$ [M-165] ⁺	$\text{HN}=\text{A}$ [M-179] ⁺	$\text{N}=\text{A}$ [M-179-H]
X	71 (7)	57 (8)	56 (5)
XI	85 (34)	71 (3.5)	70 (3.5)
XII	99 (0.5)	85 (41)	84 (3)
XIII	141 (3)	127 (1)	126 (2)
XIV	97 (5)	83 (44)	82 (2)
XV	111 (2)	97 (1)	96 (3)
XVI	125 (5)	111 (3.5)	110 (10)
XVII	139 (6)	125 (3)	124 (2)

Tablo 16. [M-74], [M-180] ve [M-237] Parçalarının m/z değerleri ve bağlı bollukları (%) (Bkz. Şema 7)

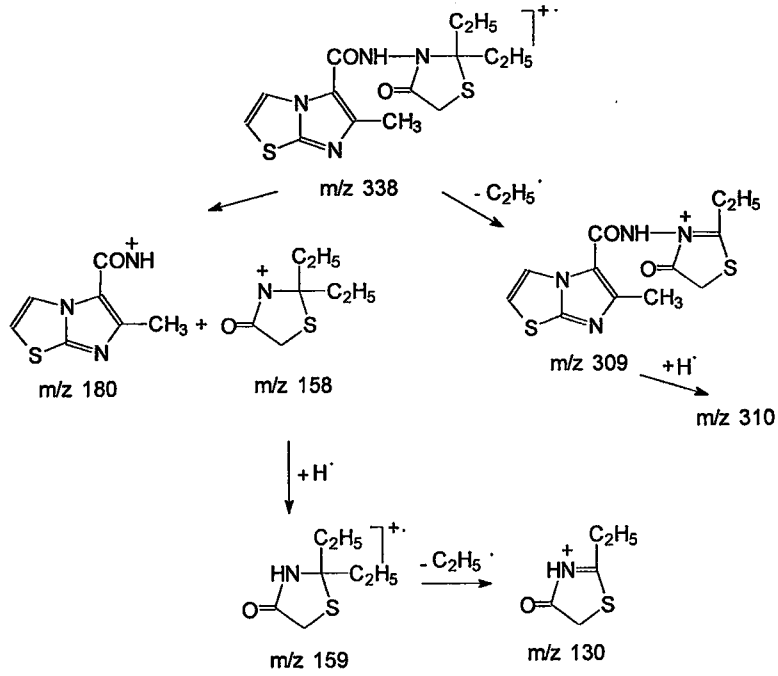
Madde	[M-74]	[M-180]	[M-237]
X	236 (1)	130 (0.5)	73 (1)
XI	250 (3)	144 (1)	87 (5)
XII	264 (1)	158 (1)	101 (1)
XIII	306 (1)	200 (1)	143 (3)
XIV	262 (2)	156 (1)	99 (1)
XV	276 (2)	170 (1)	113 (2)
XVI	290 (4)	184 (1)	127 (4)
XVII	304 (6)	198 (4)	141 (3)



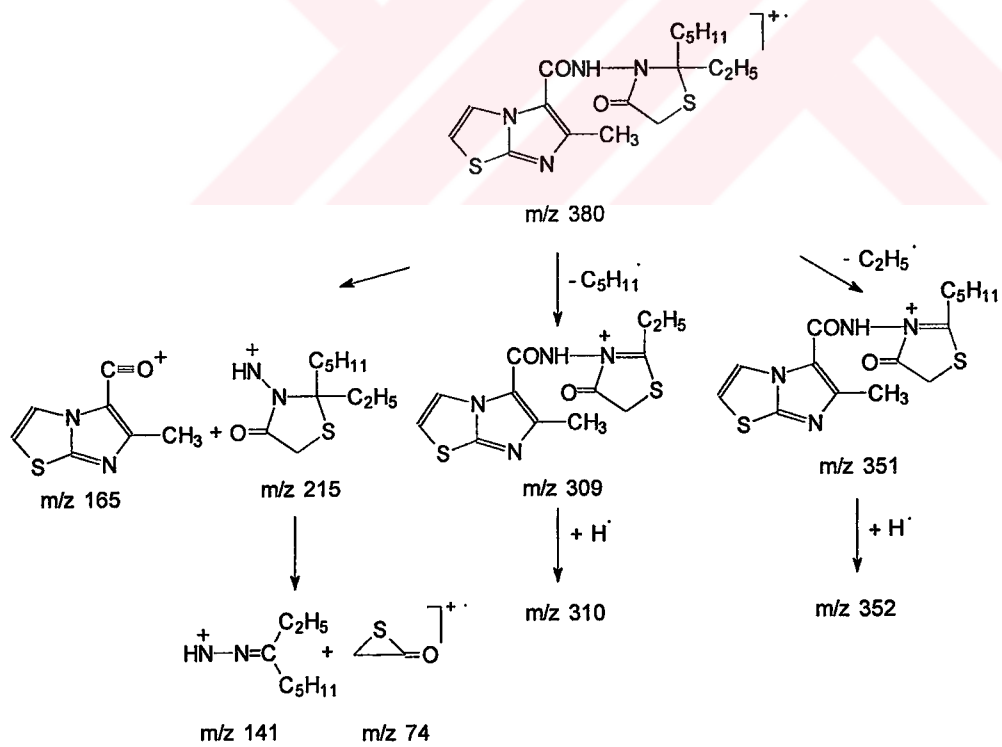
Şema 8. Madde X



Şema 9. Madde XI



Şema 10. Madde XII



Şema 11. Madde XIII

ANTİMİKROBİYEL AKTİVİTE ARAŞTIRMASI

Sentezlenen tüm bileşiklerin antimikrobiyel etkilerinin saptanması için disk-difüzyon tekniği kullanılmış ve örneklerde *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Proteus mirabilis* ATCC 14153 ve *Candida albicans* ATCC 10231'a karşı etki araştırılmıştır (283).

Disk-difüzyon tekniğinde Mueller Hinton Agar (Difco) besiyeri, 100 °C'de eritilip 56°C'ye soğutulduktan sonra, 9 cm çapındaki petri kutularına 20'şer ml miktarda dökülmüş ve düz bir zemin üzerinde katılaşmaya bırakılmıştır. Besiyerleri katılaştıktan ve 37 °C'lik etüvde 18-24 saat bekletildikten sonra elde edilen bakteri kültürleri seyreltilip (10^5 cfu/ml) bu süspansiyonlar pastör pipetleri ile besiyerlerine yayılmış ve petri kutularının kapakları hafifçe aralanarak besiyeri yüzeyinin kuruması sağlanmıştır. Antimikrobiyel etkileri araştırılacak maddelerin dimetilsülfoksit (DMSO) içinde hazırlanan 800 µg/ml'lik çözeltileri süzgeç kagidından yapılmış steril disklerle emdirilmiş ve bir süre bekletildikten sonra diskler bakteri süspansiyonu yayılmış petri kutusundaki besiyerinin yüzeyine yerleştirilmiştir. Petri kutuları 37°C'lik etüvde bir gece bekletildikten sonra incelemeye alındığında sadece tiyazolidinon türevi üç maddenin (XIII, XV, XVI) *S. epidermidis* ATCC 12228'e karşı aktivite gösterdiği saptanmış ve bu bileşiklerin MİK (Minimal inhibitör konsantrasyonu) değerleri mikrodilusyon yöntemi ile saptanmıştır.

Mikrodilusyon tekniğinde 'U' tabanlı 96 kuyu içeren steril mikro plaklar kullanılmıştır. Yatay olarak 12 kuyuya 50 µl Mueller-Hinton buyyonu konmuş, MİK değerleri saptanacak maddelerin DMSO içinde 10 µg/ml'lik çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltiden ilk kuyuya 50 µl, buradan sırasıyla diğer kuyulara mikropipet yardımı ile gittikçe azalan miktarlarda titre edilmiş, onbirinci kuyudan 50 µl dışarı atılmış, son kuyuya madde konmamıştır. Mikroorganizmanın sıvı besiyerlerindeki bir gecelik kültürü, 10^5 cfu/ml olacak şekilde Mueller Hinton buyyonunda seyreltilmiş, bu süspansiyondan madde bulunmayan onikinci kuyudan başlamak üzere sırasıyla kuyuların hepsine 50 µl'lik ilaveler yapılmış ve mikropipler 37°C'de 24 saat bekletilmiştir. Bulanıklığın görülmeyeceği en düşük konsantrasyondaki madde miktarı, üremeyi durduran en düşük konsantrasyon, yani minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak alınmıştır (284). Bulunan değerler Tablo 17 'de verilmiştir.

Tablo17. Madde XIII, XV ve XVI'nın MİK değerleri (µg/ml)

Madde	<i>S.epidermidis</i> ATCC 12228
XIII	19.5
XV	39
XVI	78

SONUÇ

Bu araştırmada imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemini taşıyan ve literatürde yer mayan onbeş bileşik sentez edilmiş ve antimikrobiyel etkileri araştırılmıştır.

Dört aşamalı olan sentez çalışmalarının birinci aşamasında 2-aminotiyazol ve etil -kloroasetoasetat'ın reaksiyonuyla etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat (I) sentez dilmiştir. İkinci aşamada I'in hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucunda 6-metilimidazo[2,1-*b*] /azol-5-karbohidrazid (II); üçüncü aşamada II alifatik ve alisiklik ketonlarla kondensasyona okularak 6-metil-N²-(alkiliden/sikloalkiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid yapısında edi yeni bileşik (III-IX) kazanılmış, moleküler yapılar elementel analiz, UV, IR, ¹H-NMR, C-NMR, HETCOR (¹³C-¹H) ve kütle spektrumu verileri ile doğrulanmıştır.

Son aşamada III-IX merkaptasetik asid ile siklokondensasyona sokularak yedi ileşik ve 3-oktanon, II ve merkaptasetik asid'in bir arada reaksiyona sokulmalarıyla da bir ileşik olmak üzere 4-tiyazolidinon ve 1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan/[4.5]dekan-3-on halkası ışıyan sekiz yeni bileşik elde edilmiş (X-XVII) ve yapıları elementel analiz, UV, IR, ¹H-NMR, C-NMR, HETCOR (¹³C-¹H) ve kütle spektrumu verileri ile kanıtlanmıştır.

Elde edilen tüm bileşiklerin *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus oidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Proteus mirabilis* ATCC 14153 ve *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı antimikrobiyel etkileri araştırılmış, XIII, XV, XVI numaralı bileşiklerde *S.epidermidis*'e karşı değişen derecelerde iki saptanmıştır (MIK 19.5-78 µg/ml).

ÖZET

Bu çalışmada imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemi taşıyan aşağıdaki bileşikler elde edilmiştir:

- 6-Metil-N²-(1-metiletiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid (III)
- 6-Metil-N²-(1-metilpropiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid (IV)
- 6-Metil-N²-(1-etilpropiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid (V)
- 6-Metil-N²-(siklopentiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid (VI)
- 6-Metil-N²-(sikloheksiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid (VII)
- 6-Metil-N²-(4-metilsikloheksiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid (VIII)
- 6-Metil-N²-(4-etilsikloheksiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid (IX)
- 2,2-Dimetil-3-[[[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-4-tiyazolidinon (X)
- 2-Etil-2-metil-3-[[[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-4-tiyazolidinon (XI)
- 2, 2-Dietil-3-[[[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-4-tiyazolidinon (XII)
- 2-Etil-3-[[[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-2-pentil-4-tiyazolidinon (XIII)
- 4-[[[(6-Metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-3-on (XIV)
- 4-[[[(6-Metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (XV)
- 8-Metil-4-[[[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (XVI)
- 8-Etil-4-[[[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (XVII)

Bu amaçla 2-aminotiyazol ve etil 2-kloroasetoasetatın reaksiyonu ile elde edilen etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat (I), hidrazin hidrat ile etkileştirilerek 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid (II) kazanılmış; II'nin etanollü ortamda 2-propanon, 2-butanon, 3-pentanon, siklopentanon, sikloheksanon, 4-metilsikloheksanon ve 4-etilsikloheksanon ile kondensasyonundan literatürde yer almayan yedi yeni bileşik (III-IX) kazanılmıştır.

III-IX susuz benzenli ortamda Dean-Stark tuzağı kullanılarak merkaptasetik asid ile siklocondensasyona sokulmuş ve X-XII ile XIV-XVII bileşikler; II, 3-oktanon ve merkaptasetik asidin susuz benzenli ortamda Dean-Stark tuzağı kullanılarak birarada reaksiyona sokulmasıyla da XIII bileşiği kazanılmıştır.

Bileşiklerin oluşum mekanizmaları tartışılmış ve sentez edilen bileşiklerin yapıları elementel analiz, UV, IR, ¹H-NMR, HETCOR (¹³C-¹H) ve kütle spektrumu verileri ile kanıtlanmıştır.

Elde edilen tüm bileşiklerin *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Proteus mirabilis* ATCC 14153 ve *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı antimikrobiyel etkileri araştırılmış, XIII, XV ve XVI numaralı bileşiklerde *S.epidermidis*'e karşı değişen derecelerde etki saptanmıştır (MİK 19.5-78 µg/ml).



SUMMARY

In this study the synthesis of the following compounds bearing the imidazo-[2,1-*b*]thiazole ring system has been described:

- 6-Methyl-N²-(1-methylethylidene)imidazo[2,1-*b*]thiazol-5-carbohydrazide (III)
- 6-Methyl-N²-(1-methylpropylidene)imidazo[2,1-*b*]thiazol-5-carbohydrazide (IV)
- 6-Methyl-N²-(1-ethylpropylidene)imidazo[2,1-*b*]thiazol-5-carbohydrazide (V)
- 6-Methyl-N²-(cyclopentylidene)imidazo[2,1-*b*]thiazol-5-carbohydrazide (VI)
- 6-Methyl-N²-(cyclohexylidene)imidazo[2,1-*b*]thiazol-5-carbohydrazide (VII)
- 6-Methyl-N²-(4-methylcyclohexylidene)imidazo[2,1-*b*]thiazol-5-carbohydrazide (VIII)
- 6-Methyl-N²-(4-ethylcyclohexylidene)imidazo[2,1-*b*]thiazol-5-carbohydrazide (IX)
- 2,2-Dimethyl-3-[[[(6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazol-5-yl)carbonyl]amino]-4-thiazolidinone (X)
- 2-Ethyl-2-methyl-3-[[[(6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazol-5-yl)carbonyl]amino]-4-thiazolidinone (XI)
- 2,2-Diethyl-3-[[[(6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazol-5-yl)carbonyl]amino]-4-thiazolidinone (XII)
- 2-Ethyl-3-[[[(6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazol-5-yl)carbonyl]amino]-2-pentyl-4-thiazolidinone (XIII)
- 4-[[[(6-Methylimidazo[2,1-*b*]thiazol-5-yl)carbonyl]amino]-1-thia-4-azaspiro[4.4]nonan-3-one (XIV)
- 4-[[[(6-Methylimidazo[2,1-*b*]thiazol-5-yl)carbonyl]amino]-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-3-one (XV)
- 8-Methyl-4-[[[(6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazol-5-yl)carbonyl]amino]-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-3-one (XVI)
- 8-Ethyl-4-[[[(6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazol-5-yl)carbonyl]amino]-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-3-one (XVII)

Thus ethyl 6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazol-5-carboxylate (I), obtained from the reaction of 2-aminothiazole with ethyl 2-chloroacetoacetate, was reacted with hydrazine hydrate to yield 6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazol-5-carbohydrazide (II). II was converted to hitherto unknown hydrazide-hydrazones on treatment with 2-propanone, 2-butanone, 3-pentanone, cyclopentanone, cyclohexanone, 4-methylcyclohexanone and 4-ethylcyclohexanone, respectively. Cyclocondensation of hydrazide-hydrazones with mercaptoacetic acid in dry benzene using a Dean-Stark water trap yielded compounds X-XVII. The synthesis of XIII could be achieved reacting II, 3-octanone and mercaptoacetic acid under the above reaction conditions.

The mechanisms of the reaction involved in the formation starting materials and the end products have been discussed in the appropriate sections and the structures of the new compounds (III-XVII) have been confirmed on the basis of elemental analysis and data obtained from UV, IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HETCOR (^{13}C - ^1H) and mass spectra.

All the compounds were tested for antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Proteus mirabilis* ATCC 14153 and *Candida albicans* ATCC 10231. Compound XIII, XV and XVI demonstrated varying degrees of antimicrobial activity against *S. epidermidis* (MIC 19.5-78 $\mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$).



KAYNAKLAR

- 1- α -Chlor-acetessigsäure-äthylester. BI. 3 EII 3, 426
- 2- 2-Aminothiazol. BI 27: 155.
- 3- Budavari S, (Ed). 2-Aminothiazole The Merck Index, 12th ed, , Merck + Co. Inc Whitehouse Station, N J monograf 501(1996).
- 4- Adams R, Brown B K. Hydrazine hydrat. Org Syn Coll 1: 309-310 (1941).
- 5- Budavari S, (Ed). The Merck Index, 12th ed, Merck + Co. Inc Whitehouse Station, N J monograf 64 (1996).
- 6- Walter W. Beyer-Walter. Lehrbuch der Organischen Chemie. 22. Auflage. S. Hirzel Verlag Stuttgart. s. 221-222 (1991).
- 7- Vogel A. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 4th ed, Longman, London s. 430 (1986).
- 8- Octanon-(3), BI 1: 706.
- 9- Walter W. Beyer-Walter. Lehrbuch der Organischen Chemie. 22. Auflage. S. Hirzel Verlag Stuttgart. s. 397-398 (1991).
- 10- Ibid s. 404
- 11- 4-Oxo-1-methyl-cyclohexan. BI E III 7: 63.
- 12- 4-Oxo-1-äthyl-cyclohexan. Ibid E III 7: 83.
- 13- Foerst W. Ullmanns Enzyklopädie der Technischen Chemie. 3. Auflage. Band 12: 291 (1960).
- 14- Stephen H W M, Wilson F J M. Some thiazole derivatives. I., J.Chem.Soc. 2531 (1926). –Ref CA 21: 245-246 (1927).
- 15- Wilson F J, Bairo W, Burns R, Munro A M, Stephen H W. Some acyl derivatives of hydrazine. J Roy Tech Coll (Glasgow). 2: 56 (1926). Ref. CA 23: 5164 (1929).
- 16- Ochiai E. Synthese von Thiazolo-imidazol-imidazol-und Thiazolo-purin-Derivaten. Ber 69: 1650-51 (1936).
- 17- Andersag H. Westphal K. Über die Synthese des antineuritischen Vitamins. Ibid 70: 2035-2054 (1937).
- 18- Lawson A, Morley H V. 2-Mercaptoglyoxalines Part IX. The Preparation of 1:5-Disubstituted 2-Mercaptoglyoxalines from α -Amino-acids. J Chem Soc 1695-98 (1955).
- 19- Kondo H, Nagasawa F. Synthesis of thiazolepyrrole and thiazoleimidazole rings. J Pharm Soc Japan 57: 1050-3 (1937). Ref CA 32: 3398 (1938).
- 20- Matsukawa T, Ban S. Chemotherapeutics XXII. Syntheses of imidazo compounds. 1. Ibid 71: 756-9 (1951). Ref CA 46: 8094-95 (1952).
- 21- Idem. Chemotherapeutics XXVII Reaction of α -bromoacetophenone with 2-amino-1,3,4-thiadiazoles. Ibid 72: 610 (1952). Ref CA 47: 6410-11 (1953).

- 22- Kickhöfen B , Kröhnke F. Zur Kenntnis des Imidazothiazol-Ringsystems. Ber 88: 1109-1114 (1955).
- 23- Werbel L M, Zamora M L. Synthesis of fused imidazo-heterocyclic systems, J.Heterocycl. Chem. 2: 287-290 (1965).
- 24- Pentimalli L , Cogo G, Guerra A M. Reazioni di 6-fenil-imidazo[2,1-*b*]tiazolo con alcuni dienofili. Gazz Chim Ital 97: 488-97 (1967).
- 25- Almirante L , Polo L , Mugnaini A , Provinciali E, Rugarli P, Gamba A , Olivi A , Murmann W. Derivatives of Imidazole. II. Synthesis and Reactions of imidazo[1,2-*a*]pyrimidines and Other Bi- and Tricyclic Imidazo Derivatives with Analgesic, Antiinflammatory, Antipyretic and Anticonvulsant Activity J Med Chem. 9: 29-33 (1966).
- 26- Paolini J P, Lendvay L J. Heterocyclic Systems with a Bridgehead Nitrogen. II. 6-Chloroimidazo[2,1-*b*]thiazole and Some of Its 5-Substituted Derivatives. Ibid 12: 1031-34 (1969).
- 27- Mustafa A, Ali M I, Abou-State M A, Hammam A E G. Reactions with 4,5-Disubstituted 2-Mercaptoimidazoles and their Derivatives. J Prakt Chem 314: 785-92 (1972).
- 28- Mohan J, Chadha V K, Pujari H K. Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atom: Part XVII-Reaction of 2-Mercapto-4,5-diphenylimidazole with Haloacids, α -Haloketones, Alkyl Halides and 2,3-Dichloroquinoxaline. Indian J Chem 11: 747-749 (1973).
- 29- Arya V P, Fernandes F, Sudarsanam V. Synthesis of Nitroheterocycles: Part I-Synthesis of 2-Substituted 5-Nitrothiophene Derivatives and Their Antimicrobial Activity. Ibid 10: 598-601 (1972).
- 30- Mohan J, Pujari H K. Synthesis of 3-Aryl-5,6-dimethylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. Indian J Chem 13: 528-29 (1975).
- 31- Robert J F, Xicluna A, Panouse J J. Dérivés de 1'imidazo[2,1-*b*] thiazole. II. Synthèses d'imidazo[2,1-*b*]thiazoles à chaînes latérales carbonylées à partir d'amino-2 thiazoles. Eur J Med Chem -Chim Ther 10: 59-64 (1975).
- 32- Böhme H, Weisel K H. β -Substituierte Enamine, 8. Mitt. Anellierte Systeme aus 2-Amino-heterocyclen und Derivaten der α -Chlor-acetessigsäure Arch Pharm (Weinheim) 309: 959-65 (1976).
- 33- Abignente E, De Caprariis P, Sacchi A, Marmo E, Berrino L, Matera M G. Research on Heterocyclic Compounds. XIV. Imidazothiazole and imidazobenzothiazole derivatives: synthesis and antiinflammatory activity. Farmaco Ed Sci 38: 533-45 (1983).
- 34- Robert J F, Panouse J J, Combrisson S. Derives de 1'imidazo[2,1-*b*]thiazole-III. Transpositions au Cours de la Condensation d'Acetylacetates d'Ethyle α et ω Halogenes Avec 1'Ethylenethiouree. Tetrahedron 31: 725-31 (1975).
- 35- Abignente E , Arena F, De Caprariis P. Ricerche su composti eterociclici VII.-Acidi eteroarilcarbossilici e 2-(eteroaril) propionici. Farmaco Ed Sci 32: 735-46 (1977).
- 36- Robert J F , Panouse J J. Dérivés de 1'imidazo[2,1-*b*]thiazole. IV. Réarrangements au cours de la condensation de β -dicétones α -bromées avec 1'amino-2-thiazole et la mercapto-2-imidazoline. J Heterocycl Chem 16: 1201 (1976).

- 37- Campaigne E, Selby T P. Reactions of 4-Chloroacetoacetic Esters with Thioureas (1) *Ibid.* 17: 1255-57 (1980).
- 38- Andreani A, Bonazzi D, Rambaldi M. Composti a Presunta Attività Antitumorale. Nota VI-Esteri di 5-idrossimetilimidazo[2,1-*b*]tiazoli 6-Sostituiti. *Farmaco Ed Sci* 35: 896-901 (1980).
- 39- Andreani A, Bonazzi D, Rambaldi M, Fabbri G, Rainsford K D. 5,6-Disubstituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles as potential antiinflammatory agents II *Eur J Med Chem.-Chim Ther* 17: 271-74 (1982).
- 40- Andreani A, Bonazzi D, Rambaldi M. Potential Antitumor Agents. VII. 5-Substituted 6-Phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Arch Pharm (Weinheim)* 315: 451-56 (1982).
- 41- Sahwney S N, Kodali D R, Dhindsa G S, Singh S P. Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some Arylimidazo[2,1-*b*]thiazolyl-and Arylimidazo[2,1-*b*]benzothiazolyl-acetic Acids. *Indian J Chem* 21 B: 134-38 (1982).
- 42- Nielek S, Lesiak T. Synthesis and Properties of 2,3,5,6-Tetrahydro-6-(3-methylbenzofuran-2-yl)imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Ber* 115: 1247-51 (1982).
- 43- Isomura Y, Ito N, Sakamoto S, Homma H, Abe T, Kubo K. Studies on the Synthesis and Antiinflammatory Activity of 2,6-Di-*tert*-butylphenols with a Heterocyclic Group at the 4-Position. II. *Chem Pharm Bull* 31: 3179-85 (1983).
- 44- Abdelhamid A O, Hassaneen H M, Shawali A S, Párkányi C. Reactions of α -Ketohydrazidoyl Halides with Some Heterocyclic Amines. Facile Synthesis of Arylazo Derivatives of Fused Heterocycles with a Bridgehead Nitrogen Atom. *J Heterocycl Chem* 20: 639-43 (1983).
- 45- Andreani A, Rambaldi M, Bonazzi D, Fabbri G, Greci L, Galatulas I, Bossa R. Potential Antitumor Agents, VIII Allyl, Propargyl and Cyanomethyl Esters of Imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carboxylic Acids. *Arch Pharm (Weinheim)* 316: 141-47 (1983).
- 46- Eichler E, Rooney C S, Williams H W R. Concerning the preparations of some pyridylimidazothiazole derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* 20: 419-421 (1983).
- 47- Gupta G D, Jain K K, Gupta R P, Pujari H K. Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atom: Part XLVI-Reaction of 4,5-Disubstituted 2-Mercaptoimidazoles with α -Halogenoketones and 1,2-Dibromoethane. *Ibid* 22 B: 268-70 (1983).
- 48- Hammouda H A, Abd- Allah S O, Hussain SM, Yousef N M. Reactions with 4, 5-dipenylimidazolidine-2-thione. I. Synthesis of some imidazo[2,1-*b*]thiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazinone derivatives. *Gazz Chim Italy* 114: 201-204 (1984).
- 49- Lontos I, Bender P E, Razgaitis K A, Sutton B M, DiMartino M J, Griswold D E, Walz D T. Antiinflammatory Activity of 5,6-Diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles. Isomeric 4-Pyridyl and 4-substituted Phenyl Derivatives. *J Med Chem* 27: 72-75 (1974).
- 50- Bender P E, Hill D T, Offen P H, Razgaitis K, Lavanchy P, Stringer O D, Sutton, B M, Griswold D E, DiMartino M, Walz D T, Lantos I, Ladd C B. 5,6-Diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles: A New Class of Immunoregulatory Antiinflammatory Agents. *Ibid* 28: 1169-77 (1985).

- 51- Belgodere E, Bossio R, Marcaccini S, Parti S, Pepino R. Imidazolecarboxylic Acids and Their Derivatives. Synthesis of 1OH-Imidazo[1,5-a]Pyrido[1,2-d]Pyrazin-10-one, a Novel Ring System. *Heterocycles* 23: 349-55 (1985).
- 52- Valls N, Marin A, Alcalde E, Elguero J. Aromatic Systems With 10 π Electrons Derived from 3a-Azapentalene. XLI-Synthesis of carbamate derivatives of imidazo[2,1-b]thiazole, imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole and imidazo[2,1-b] benzothiazole. *Farmaco Ed Sci* 40: 34-48 (1985).
- 53- Andreani A, Rambaldi M, Bonazzi D, Lelli G, Bossa R, Galatulas I. Substituted 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazoles and thiazolines as potential cardiotonic agents. *Eur J Med Chem Chim Ther* 19: 219-222 (1984).
- 54- Andreani A, Rambaldi M, Bonazzi D, Bossa R, Galatulas I. Cardiotonic Activity of 2,5-Dimethoxyphenylimidazo[2,1-b]thiazoles. *Arch Pharm (Weinheim)* 318: 1003-8 (1985).
- 55- Andreani A, Rambaldi M, Andreani F, Bossa R, Galatulas I. 6-Pyridinyl-imidazo[2,1-b]thiazoles and thiazolines as potential cardiotonic agents. *Eur J Med Chem Chim Ther* 20: 93-94 (1985).
- 56- Idem. Synthesis and cardiotonic activity of methylthio-phenylimidazo[2,1-b]thiazoles and thiazolines. *Ibid* 21: 55-58 (1986).
- 57- Fajgelj S, Stanovnik B, Tisler M. Transformations of n-heteroarylformamidines. A novel synthesis of imidazo[2,1-b]thiazole and imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Heterocycles* 24: 379-386 (1986).
- 58- Lantos I, McGuire M. Novel Syntheses of Fused-Imidazoles III. Simplified Construction of the Imidazo[2,1-b]Thiazoline System. *Ibid* 24: 991-96 (1986).
- 59- Habloul M, Robert J F, Panouse J J, Simeray J, Chaumont J P, Marechal G. Dérivés de 1'imidazo[2,1-b]thiazole VII. Activités fongistatiques d'arolyméthyl-3 et de (β aryl β hydroxyéthyl-3 dihydro-5,6 imidazo[2,1-b]thiazoles. *Eur J Med Chem Chim Ther* 21: 499-504 (1986).
- 60- Amarouch H, Loiseau P R, Bacha C, Caujolle R, Payard M, Loiseau P M, Bories C, Gayral P. Imidazo[2,1-b]thiazoles: analogues du lévamisole. *Ibid* 22: 463-66 (1987).
- 61- Amarouch H, Loiseau P R, Bonnafous M, Caujolle R, Payard M, Loiseau P M, Bories C, Gayral P. Dihydro-5,6 Imidazo[2,1-b]Thiazoles, Dihydro-2,3 Imidazo[2,1-b] Benzothiazoles, Analogues Du Levamisole. *Farmaco Ed Sci* 43: 421-37 (1988).
- 62- Abignente E, De Caprariis P, De Martino G, Patscot R. Research on Heterocyclic Compounds XXI. Synthesis of Imidazo[2,1-b]benzothiazole and Imidazo[2,1-b]thiazole Derivatives. *J Heterocycl Chem* 24: 155-58 (1987).
- 63- Abignente E, De Caprariis P, Fattorusso E, Mayol L. Research on Heterocyclic Compounds. XXIII. Phenyl Derivatives of Fused Imidazole Systems. *Ibid* 26: 1875 (1989).
- 64- Sanfilippo P J, Urbanski M, Press J B, Dubinsky B, Moore J, B, Jr. Synthesis of (aryloxy) alkylamines. 2. Novel imidazo-fused heterocycles with calcium channel bloking and local anesthetic activity. *J Med Chem* 31: 2221-2227 (1988).
- 65- Andreani A, Rambaldi M, Mascellani G, Rugarli P. Synthesis and diuretic activity of imidazo[2,1-b]thiazole acetohydrazones. *Eur J Med Chem Chim Ther* 22: 19-22 (1987).

- 66- Andreani A, Rambaldi M, Andreani F, Bossa R, Galatulas I. Potential anti-tumor agents XVI. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Ibid* 23: 385-89 (1988).
- 67- Oa H, Obata M, Yamanaka T, Mikshima H. Oxadiazinylimidazopyridines, -pyrimidines, and thiazoles. *PCT Int. Appl, WO 86 07, 059, 04 Dec 1986, JP Appl. 85/112, 715, 25 May 1985; 31 pp. Ref C A 106: 176381w (1987).*
- 68- Mohan J, Anjaneyulu G S R, Kiran M S. Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atom: Synthesis of Imidazo[2,1-*b*]thiazoles, Imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-4-(3H)-one and Imidazo[2',1':2,3]thiazolo[4,5-*b*]quinoxaline *Indian J Chem* 27B: 570-72 (1988).
- 69- El-Reedy A M, Hussain S M. Synthesis of Polysubstituted Imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 4(5)-Carbethoxy-5(4)-methyl-2-mercaptoimidazole *Ibid* 27B: 617-21 (1988).
- 70- Abdelhamid AO, Affi M AM. Reactions of hydrazidoyl halides: Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole, thiazolo[2,3-*c*]-as-triazole and heterocyclic enamionitriles. *Phosphorus and Sulfur* 36: 129-133 (1988)
- 71- Andreani A, Rambaldi M, Carloni P, Greci L, Stipa P. Imidazo[2,1-*b*]thiazole, Carbamates and Acylureas as Potential Insect Control Agents. *J Heterocycl Chem* 26: 525-29 (1989).
- 72- Robert J F, Boukraa S, Panouse J J, Lappinet V, Chaumont J P. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole X. Propriétés fongistatiques de 2-aminothiazoles et de 6-arylimidazo[2,1-*b*]thiazoles substitués respectivement en 4 et en 3 par un reste aryléthyle, aroylméthyle, β -hydroxy β -aryléthyle et éthoxycarbonylméthyle *Eur J Med Chem* 25: 731-736 (1990).
- 73- Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A, Isetta A M. Synthesis and mitogenic activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Ibid* 26: 335-337 (1991).
- 74- Abdelhamid A O, Attaby F A. Reactions with Hydrazidoyl Halides. IV. [1]. Synthesis of Thiazole[3,2-*a*]benzimidazoles, Imidazo[2,1-*b*]thiazoles and Pyrazolo[4,3-*b*]thiazones. *J Heterocycl Chem* 28: 41-44 (1991).
- 75- Compton V J, Meakins G D, Raybould A J. Reaction of 2-aminothiazoles with reagents containing a C-halogen and a C=O electrophilic centre. *J Chem Soc Perkin Trans. 1: 2029-2032 (1992).*
- 76- Güngör T, Fouget A, Teulon J M, Provast D, Cazes M, Cloarec A. Cardiotonic agents. Synthesis and cardiovascular properties of novel 2-arylbenzimidazoles and azobenzimidazoles. *J Med Chem* 35: 4455-4463 (1992).
- 77- Cooper K, Fray M J, Parry M J, Richardson K, Steele J. 1, 4-Dihidropyridines as antagonists of platelet activating factor. 1. Synthesis and structure-activity relationships of 2-(4-heterocyclyl)phenyl derivatives. *Ibid* 35: 3115-3129 (1992).
- 78- Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A, Bossa R, Fraccori A, Galatulas I. Potential antitumor activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanyhdrazones. *Ibid* 35: 4634-4637 (1992).
- 79- Abdelal A M, Gineinah M M, Tayel M M, Tantawy A. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles. Synthesis and antiinflammatory activity of some new 3, 5-disubstituted 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Sci Pharm* 61: 21-32 (1993).
- 80- Cesur Z, Güner H, Ötük G. Synthesis and antimycobacterial activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Eur J Med Chem* 29: 981-983 (1994).

- 81- Harraga S, Nicod L, Drouhin J P, Xicluna A, Panouse J J, Seilles E, Robert J F. Imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. XI. Modulation of the CD₂-receptor of human T trypsinized lymphocytes by several imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Ibid* 29: 309-315 (1994).
- 82- Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Ghelli A, Ratta M, Benelli B, Esposti M D. Thienylimidazo[2,1-*b*]thiazoles as inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase. *J Med Chem* 38: 1090-1097 (1995).
- 83- Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Andreani F, Gehret J C. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles as herbicides. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 71: 247-252 (1996).
- 84- Malesic M, Krbavcic A, Stanovnik B. Transformations of methyl *L* -(-)-thiazolidine-4-carboxylate, 2-amino-2-thiazoline and 2-aminothiazole into thiazoloazines and azolothiazoles. *J Heterocyclic Chem* 34: 49-55 (1997).
- 85- Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Ötük Saniş G, Kiraz M, Kaya D. Synthesis and antimicrobial activity of novel imidazo[2,1-*b*]thiazolylacetyl amino/hydrazono-4-thiazolidinones. *Acta Pharmaceutica Turcica* 39: 181-186 (1997).
- 86- Kiec-Kanonowicz K, Karolak. Wojciechowska J, Robak J. Fused 2-thiohydantoin derivatives: Evaluation as potential antioxidants. *Arch Pharm Pharm Med Chem* 330: 85-90 (1997).
- 87- Andreani A, Leoni A, Morigi R, Bossa R, Chlericozzi M, Galatulas I. In vivo cardiotonic activity of aryl- and pyridyl- substituted fused imidazoles. *Arzneim Forsch./ Drug Res* 48 (I): 232-235 (1998).
- 88- Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Morigi R, Locatelli A, Giorgi G, Lenaz G, Ghelli A, Esposti M D. 6-Thienyl and 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles as inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase. *Eur J Med Chem* 34: 883-889 (1999).
- 89- Yale H L, Losee K, Martins J, Holsing M, Perry F M, Bernstein J. Chemotherapy of experimental tuberculosis. VIII. The synthesis of acid hydrazides, their derivatives and related compounds. *J Am Chem Soc* 75: 1933-1942 (1953).
- 90- McMillan F H, Leonard F, Meltzer R I, King J A. Antitubercular substances. II. Substitution products of isonicotinic hydrazide. *J Am Pharm Assoc Sci ed* 42: 457-64 (1953).
- 91- Sah P P T, Peoples R. Isonicotinyl hydrazones as antitubercular agents and derivatives for identification of aldehydes and ketones. *Ibid* 43: 513-524 (1954).
- 92- Amal H, Ergenç N. Bazı izonikotinil hidrazonlar. *Fen Fak Mec Seri C XXII*: 390-392 (1957).
- 93- Chakravarty D, Bose A, Bose A. Synthesis and antitubercular activity of isonicotinoyl and cyanoacetyl hydrazones. *J Pharm Sci* 53: 1036-1039 (1964).
- 94- Evans D, Grey T F. The synthesis of alkoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene Derivatives. Part II. 2-Carboxy hydrazides. *J Chem Soc* 3006-3007 (1965).
- 95- Alemany A, Bernabe M, Elorriaga C, Fernandez-Alvarez E, Loratamaya M, Nieto M O. Synthese d'(indolyl-2-carbonyl)-1-alkyl-2 hydrazines, (indolyl-3-carbonyl)-1-alkyl-2 hydrazines et (indolyl-3-acetyl)-1-alkyl-2 hydrazides et mesure, "in vitro", de leur activité inhibitrice de la monoamineoxydase. *Bull Soc Chim France* 2486- 2497 (1966).

- 96- Roushdi I M, Ibrahim El Sebai A, Farghaly A M. Synthesis of N-cinchonyl-N¹-aralkylidene hydrazines as possible tuberculostatics. Egypt J Chem 16: 449 (1973). Ref C A 82: 31227b (1975).
- 97- Husain M I, Agarwal S K. Search for potent antihelmintics. IV. 2-(Benzimidazolymethythio)-3-aryl- or cyclohexyl-4-quinazolones and N-(4-quinazolone-2-ylmercaptoacetyl)hydrazones. J Indian Chem Soc 51: 1015-1017 (1974).
- 98- Koruncev D, Babic I, Cvetnic S, Deljac A. Antibacterial and antiviral effects in a series of hydrazides and hyrazones derived from quinoline-2-carboxylic acid. Acta Pharm Jugosl 25 : 241-246 (1975). Ref CA 85: 21050m (1976).
- 99- Fernandez A E, Monge V A. 5-alkoxyindole-2-carbohydrazide. Span 400, 43(1975). Ref CA 83: 114205q (1975).
- 100- Gürsoy A. Asetonilkumarinin Bazı Hidrazonları ve Tiyosemikarbazonları. İstanbul Ecz Fak Mec 14: 105-110 (1978).
- 101- İdem. Asetilkumarinlerin Bazı Hidrazon ve Tiyosemikarbazonları. İbid 14: 111-115 (1978).
- 102- Monge V A, Palop J A, Martinez M T, Fernandez A E. A New procedure for the cyclization of 2-indole and 3-indolecarbohydrazones to 5H-pyridazino[4,5-b]indole derivatives. J Heterocycl Chem 17: 249-56 (1980).
- 103- Husain M I, Srivastava V P, Srivastava G C, Srivastava R C. Synthesis and hypoglycemic activity of some new N-p-(hydrazonocarbonyl)phenyl 4-substituted-benzensulfonamides. J Indian Chem Soc 60: 578-579 (1983). Ref CA 100: 120632n (1984).
- 104- Johari R B, Nagar R, Sharma R C. Studies on copper (II), nickel (II), cobalt (II) and zinc (II) complexes of acetone salicyloylhydrazone and ethyl methyl ketone salicyloyl hydrazone. Indian J Chem 26A: 962-963 (1987). Ref CA 108: 179013e (1988).
- 105- Luke M C, Hahn E F, Price M, Pasternak G W. Irreversible opiate agonists and antagonists: V. Hydrazone and acylhydrazono derivatives of naltrexone. Life Sci 43: 1249-1256 (1988). Ref CA 109: 204402m (1988).
- 106- Ergenç N, Salman A, Gürsoy A, Bankaoğlu G. Synthesis and antifungal evaluation of some 3-phenyl-2,5-disubstituted indoles derived from new ethyl 2-benzyl-2-[N-(aryl)hydrazono]ethanoates. Pharmazie 45: 346-347 (1990).
- 107- Parakash D, Prasad S M, Kumar S, Gupta A. Synthesis and biological activities of quinazoline-4-thioglycolic acid hydrazones. J. Indian Chem. Soc. 68: 301-302 (1991).
- 108- Al-Ashmawi M I, Shabaan M A, Omar R H. Synthesis of certain substituted 7-chloro-4-quinazolones of pharmaceutical interest. Zagazig J Pharm Sci 2: 158-168 (1993).
- 109- Bernard S, Paillat C, Oddos T, Seman M, Milcent R. Selective and potent monoamine oxidase type B inhibitors: substituted semicarbazones and acylhydrazones of aromatic aldehydes and ketones. Eur J Med Chem 30: 471-482 (1995).
- 110- Gürsoy A, Karalı N, Büyüktimkin S, Demirayak Ş, Ekinçi A C, Özer H. Some 3-hydrazono-2-indolinones and N-Mannich bases as potential anticonvulsants. Farmaco 51: 437-442 (1996).

- 111- Easmann J, Heinisch G, Pürstinger G, Langer T, Österreicher J K. Azinyl and diazinyl hydrazones derived from aryl N-heteroaryl ketones: Synthesis and antiproliferative activity. *J Med Chem* 40: 4420-4425 (1997).
- 112- Karalı N, Çapan G, Ergenç N, Gürsoy A. Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of new indoline-2,3-dione derivatives. *Sci. Pharm.* 65: 277-287 (1997).
- 113- Riberio I G, Silva K C M, Parrini S C, Miranda A L P, Fraga C A M, Barreiro E J *Eur J Med Chem* 33: 225-235 (1998).
- 114- Pseudothiohydantoine. *BI* 27; 233.
- 115- Liebermann C, Lange A. Zur Constitution der Sulfhydantoine und Sulfurethane. *Ann* 207: 121-67 (1881).
- 116- Beckurts H, Frerichs G. Arylamides of thiocynoacetic acid and arylthiohydantoins. *Arch Pharm* 253: 233-65 (1915).
- 117- Davis J A, Dains F B. Some Alkyl Derivatives of Certain Aryl Substituted Thiazolidones. *J Am Chem Soc* 57: 2627-30 (1935).
- 118- Dains F B, Stephenson A E. On the Reactions of the Formamidines. VI. Some Thiazole Derivatives. *Ibid.* 38: 1841-44 (1916).
- 119- Dains F B, Irvin R, Harrel C G. The Reactions of the Formamidines. VIII. Some Thiazolidone Derivatives. *Ibid* 38: 1841 (1921).
- 120- Markley K S, Reid E E. The Reaction Between Thiocarbanilide and Monochloroacetic Acid in Alcohol and in Acetic Acid Solution. *Ibid* 52: 2137-41 (1930).
- 121- Eberly A F, Floyd A E, Dains F B. On the Formation and Reactions of the Substituted Thiazolidines. IV. *Ibid.* 58: 2544-47 (1936).
- 122- Das B, Rout M K. Studies on Thiazolidones: Part I- α -Naphthylimino-4-thiazolidone and Its Condensation Products. *J Sci Industr Res* 14B: 16-8 (1955).
- 123- Rout M K, Mahapatra G N. 2- β -Naphthylimino-4-thiazolidone and its Derivatives. *J Am Chem Soc* 77: 2427-28 (1955).
- 124- Parmar S S, Dwivedi C, Chaudhari A, Gupta T K. Substituted Thiazolidones and Their Selective Inhibition of Nicotinamide-Adenine Dinucleotide Dependent Oxidations. *J Med Chem* 15: 99-101 (1972).
- 125- Dwivedi C, Gupta T K, Parmar S S. Substituted Thiazolidones as Anticonvulsants. *Ibid* 15(5): 553-54 (1972).
- 126- Chaudhari S K, Verma M, Chaturverdi A K, Parmar S S. Substituted Thiazolidones: Selective Inhibition of Nicotinamide Adenine Dinucleotide-Dependent Oxidations and Evaluation of Their CNS Activity. *J Pharm Sci* 64: 614-17 (1975).
- 127- Doran W J, Shonle H A. Dialkyl Thiazolidones. *J Org Chem* 3: 193-97 (1938).
- 128- Jones E R H, Robinson F A, Strachan M N. Some 5-Spirothiazolidones. *J Chem Soc* 1: 91-92 (1946).
- 129- Durden J A (Jr), Stansbury H A, Catlette W H. The Reaction of Glycidic Esters with Thiourea in Aqueous Sulfuric Acid Solution. *Ibid* 8: 1943-46 (1959).

- 130- Bulka E, Beyer H, Zöllner H. Synthese und Reaktivität von Thiazolidin-dion-(2,4)-hydrazonen-(2). Chem Ber 96: 1986-95 (1963).
- 131- Nagar S, Singh H H, Sinha J N, Parmar S S. Some Anticonvulsant and Cardiovascular Effects of Substituted Thiazolidones. Ibid 16(2): 178 (1973).
- 132- Singh S P, Auyong T K, Parmar S S. Anticonvulsant Activity of Substituted 4-Thiazolidones. J Pharm Sci 63(6): 963-4 (1974).
- 133- Soliman R. Synthesis of 4-Substituted Phenazone Derivatives with Possible Hypoglycemic Activity. Pharmazie 36(2): 91-3 (1981).
- 134- Büyüktimkin S, Dräger N, Shunach W. Darstellung Kristallstruktur und Wirkung von 2-Methyl-3-(4-oxo-thiazolidin-2-ylidenamino)-4(3H)-chinazolinon. Arc Pharm 317: 797-802 (1984).
- 135- Le Maréchal A M, Robert A, Leban J. Gem dicyano époxydes équivalents synthétiques des dications cétones: Synthèse de thiazolidinone-4 par réaction avec des thiourées substituées et évolution particulière on (aryl-cyanoformyl)méthylénée-2-benzoxazole par reaction avec le thioxo-2-benzoxazole. Tetrahedron 46(2): 453-64 (1990).
- 136- Erlenmayer H, Oberlin V. Zur kenntniss der Thiazolidone-(4). Helv Chim Acta 30: 1329-1335 (1947).
- 137- Surrey A R. The Preparation of 4-thiazolidinones by the reaction of thioglycolic acid with Schiff bases. J Am Chem Soc 69: 2911-2912 (1947).
- 138- Surrey A R. The Preparation of 2,3-disubstituted-4-thiazolidones. II.3-Alkyl (and aralkyl)2-aryl derivatives. J. Am. Chem. Soc. 70: 4262-4263 (1948).
- 139- Troutman H D, Long L M. The Synthesis of 2, 3-disubstituted-4-thiazolidones. Ibid 70: 3436-3439 (1948).
- 140- Surrey A R 4-thiazolidones. IV. The preparation of some 3-alkylaminoalkyl-2-aryl derivatives. Ibid 71: 3354-3355 (1949).
- 141- Idem. 4-Thiazolidones. V. The reaction of some semicarbazones with thioglycolic acid. Ibid 74: 3450-3451 (1952)
- 142- Surrey A R and Cutler R A. 4-thiazolidones. VI¹. The preparation of some 2-substituted derivatives. Ibid 76: 578-580 (1954).
- 143- Satzinger V G. Substituierte 2-methylen-thiazolidone-(4). Liebigs Ann Chem 665: 150-165 (1963).
- 144- Decazes J M, Luche J L and Kagan HB Cycloaddition of ketenes with schiff bases V (1). Structure and stereochemistry of adducts formed in liquid SO₂ Tetrahedron Lett 35: 3633-3636 (1972).
- 145- Raasch M S. 2, 2-bis(polyfluoromethyl)-4-thiazolidinones-4-oxazolidinones, and tetrahydro-4H-1, 3-thiazin-4-ones. J Heterocycl Chem 11: 590-593 (1974).
- 146- Astik R R, Joshi G B, Thaker K A. Studies on thiazolidinones. Part 1. J Indian Chem Soc 52: 1071-1072 (1975).

- 147- Astik R R, Acharya J M, Joshi G B, Thaker K A. Studies on thiazolidinones, Part II. *Ibid* 53: 272-273 (1976).
- 148- Pilgrim K, Pollard G E. 1, 3-Oxazolidin-4-ones. Synthesis and configuration of cis and trans isomers. *J Heterocycl Chem* 14:1029-1033 (1977).
- 149- Smith R L, Lee T, Gould N P, Cragoe E J. Prostagandin isosteres. 1. (8-aza-, 8,10-diaza-, and 8-aza-11-thia)-9-oxoprostanoic acids and their derivatives. *J Med Chem* 20: 1292-1299 (1977).
- 150- Youssef M S K. Synthesis of some new thienylazetidinones and thiazolidinones containing pyrazoline moiety. *Indian J Chem* 19B: 796-798 (1980). Ref CA 95: 24991q (1981).
- 151- Osman A M, Abbady M A, Atta FM. Synthesis and biological activity of some new symmetrical diaryl sulfides and diaryl sulfones containing bis(β -lactamyl) and bis(thiazolidinonyl) moieties. *Ibid* 20B: 524-526 (1981). Ref CA 95:114964j (1981).
- 152- Dzhandzhapanyan A N, Avetisyan A A, Oganessian A A, Dangyan M T. Studies on unsaturated lactones. Synthesis of thiazolidines containing an α,β -unsaturated γ -ring. *Khim Geterotsikl Soedin* (4) : 475-476 (1981). Ref CA 95: 80798r (1981).
- 153- Shukla H K, Astik R R, Thaker K A. 2-Phenyl-2-methyl-3-aryl-thiazolidin-4-ones as potential antitubercular compounds. *J Indian Chem Soc* 58: 1182 (1981).
- 154- Desai N C, Astik R R, Thaker K A. Thiazolidinones as potential antibacterial compound. *J Indian Chem Soc* 59: 771-772 (1982). Ref CA 97: 216067c (1982).
- 155- Kumar P, Nath C, Bhargava K P, Shanker K. Substituted azetidinonylindoles and thiazolidinonylindoles as antiparkinsonian agents. *Indian J Chem* 21B: 1128-1129 (1982). Ref CA 99: 53534c (1983).
- 156- Mane R A, Ingle D B. Synthesis of 3-Hydroxy-2-(substituted thiazolyl)-4-thiazolidinones. *Ibid* 22B: 690-692 (1983).
- 157- Idem. Synthesis of 2-aryl-3-[p-(2'-substitutedaminothiazol-4'-yl)]thiazolidinones. *Ibid* 22B: 81-82 (1983).
- 158- Bicking J B, Bock M G, Cragoe E J, Dipardo R M, Gould N P, Holtz W J, Lee T J, Robb C M, Smith R L, Springer J P and Blaine E H. Prostaglandin isosteres. 2. Chain-modified thiazolidinone prostaglandin analogues as renal vasodilators. *J Med Chem* 26: 342-348 (1983).
- 159- Shingare M S. Synthesis of new thiazolidinones from pyrimidine Schiff bases and their biological activity. *Indian J Chem* 22B: 714-715 (1983).
- 160- Sahu J, Sahu T K, Naik S K, Nayak A. Studies on thiazolidinones. Part-XIV: Synthesis of 3,3-bisthiazolidinones and 2,2-disubstituted thiazolidinones from azomethines. *J Indian Chem Soc* 60: 861-863 (1983). Ref CA 101: 110776u (1984).
- 161- Bhat A R, Subramanian S S, Kukkillaya U B, Gurus wami M N. Synthesis and biological activity of some 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-aryl-4-thiazolidones. *Indian Drugs* 21: 129 (1984).
- 162- El-Shafei A K, Abdel-Ghany H A. Synthesis of some di- β -lactam and di-thiazolidinone ring systems. *J Indian Chem Soc* 61: 62-64 (1984).

- 163- Desai N C, Shukla M K, , Thaker K A. Some new 2-aryl-3-isonicotamido-4-thiazolidinones and their 5- carboxymethyl homologues as potential antitubercular and antibacterial agent. J Indian Chem Soc 61: 239-240 (1984).
- 164- Desai N C, Shukla M K, Astik R R, Thaker K A. 4-Thiazolidinones as potential antibacterial and antitubercular agents. J Indian Chem Soc 61: 607-608 (1984). Ref CA 102: 220792z (1985).
- 165- Dash B, Patra M , Mohapatra P K . Synthesis of some thiazole Schiff bases and their derivatives. J Indian Chem Soc 62: 460-464 (1985).
- 166- Younes M I, El-Zohry M F, Metwally S A. Synthesis of some new 2-substituted thiazolid-4-ones. Z Naturforsch B: Anorg Chem Org Chem 41B: 134-135 (1986). Ref CA 106: 18417h (1987).
- 167- Srivastava V K, Singh S, Kumar P, Shanker K. Newer piperazinothiazolidinones and azetidinones. Indian J Chem 25B: 769-771 (1986). Ref CA 106: 119751t (1987)
- 168- Roda K P, Vansdadia R N, Parekh H. Studies on 4-thiazolidinones. I. Preparation of 2-aryl-3-[2-isopropyl-5-methylphenoxyacetyl-amino]-5H-methyl-4-thiazolidinones. J Indian Chem Soc 63: 594-595 (1986). Ref CA 107: 217531m (1987).
- 169- Deeb A, Bayoumy B E, El-Mobayed M. Studies on β -lactams and thiazolidinones. Part I. Synthesis and biological activity of some new triazolyl-azetidin-2-ones-and-thiazolidin-4-ones. Egypt J Pharm Sci 27 : 37-41 (1986).
- 170- Kalaiya S B, Parikh A R. Studies on 4-thiazolidinones. Preparation and antimicrobial activity of α -phenyl-2-(2',5'-dihydroxy-3'-bromophenyl)-3-aryl-5-carboxymethyl-4-thiazolidinones, α -methyl-2-(2'-hydroxy-3'-nitro-5-benzyl)-3-aryl-5-H/carboxymethyl-4-thiazolidinones and α -methyl-2-(2'-hydroxy-3'-nitro-5'-chloro-phenyl)-3-aryl-5-H/carboxymethyl-4-thiazolidinones. Ibid 64: 172-175 (1987). Ref CA 108: 94453y (1988).
- 171- Khalil Z H, Yanni A S, Abdel-Hafez A A, Khalof A A. Synthesis of some oxazolyl-, imidazolyl-, selenadiazolyl-, thiadiazolyl-, oxoazetidinyl- and oxothiazolidinyl-8-hydroxyquinolines. Ibid 64: 42-45 (1987). Ref C A 108: 55911b (1998).
- 172- Srivastava V K, Singh S, Gulati A, Shanker K. Antiparkinsonian agents from quinazolinythiazolidinones and azetidinones. Indian J Chem 26B: 652-656 (1987).
- 173- Abbady M A , Awad I M A, Kandeel M M . Synthesis and antimicrobial activity of 2-arylideneamino-4-phenyloxazoles, azetidinones, thiazolidinones, thiazolines and some spiroheterocycles. Indian Journal of Chemistry 27B : 90-92 (1988).
- 174- Patel C L, Parekh H. Studies on 4-thiazolidinones. Part-XII. Preparation and antimicrobial activity of 2-aryl-3-p-(2',4'-diethylamino-s-triazin-6'-yl)aminobenzoyl amino-5H/methyl-4-thiazolidinones. J Indian Chem Soc 65 574-576 (1988). Ref CA 110: 154269w (1989).
- 175- Kulkarni R A ,Save V V . Syntheses of tetrahydrobenzothiazole derivatives as potential antibacterial compounds . J Indian Chem Soc 65 : 429-431 (1988).
- 176- Hiremath S P, Ullagaddi A, Purohit M G. Synthesis of substituted pyrimidinediones, thiazolidinones and triazinoindoles. Ibid 27B: 1102-1105 (1988).
- 177- Fernandes P S, Sonar T M. Studies on potential antitubercular agents. Synthesis of 1-(2'-morpholino-3'-quinoxalinoyl)-2-benzalhydrazine and 2-aryl-3-(2'-morpholino-3'-quinoxalimido)-4-thiazolidinones. Ibid 65: 46-48 (1988). Ref CA 109: 54717b (1988).

- 178- El-Bahaie S, Bayoumy E E, Yousif S. Synthesis of some new thienopyrimidines containing 4-thiazolidinone moiety. *J Indian Chem Soc* 65: 695-698 (1988). Ref CA 111: 7335g (1989).
- 179- Vansdadia R N, Roda K P, Parekh H. Studies on 4-thiazolidinones. Part IX. Preparation and antimicrobial activity of p,p-bis(2-aryl-5H/methyl-4-thiazolidinon-3-ylmethoxy)diphenyl sulfones. *Ibid* 66: 113-115 (1989). Ref CA 112: 77018a (1990).
- 180- Hiremath S P, Bajji A C, Biradar J S. Synthesis of indolothiazoles and indolothiazolidinones. *Indian J Chem* 28B: 824-828 (1989).
- 181- Abdel-Rahman A R M, El-Gendy Z, Rahmaud B. Biologically Active Thiazolidinone Part-I. Synthesis and Fungitoxicities of Thiazolidiones and Their Derivatives from o-Aminothiophenol. *J Indian Chem Soc* 67: 61-64 (1990).
- 182- El-Ezbawy S R, Alshaikh M A. Synthesis and antibacterial activity of new diaryl sulfides containing quinolyl, pyrrol 4-thiazolidinone and/or azetidin-2-one moieties. *Ibid* 67: 398-400 (1990).
- 183- Dutta M M, Goswami B N, Katakij C S. Studies on biologically active heterocycles. Part III. Synthesis and antibacterial activity of some 2-aryl/aralkyl-3-substituted-4-thiazolidinones. *Ibid* 67: 332-334 (1990).
- 184- Joshi H, Upadhyay P, Baxi A J. Studies on 4-thiazolidinones. Synthesis and antimicrobial activity of 1,4-bis(2'-aryl-5'(H)-4'-thiazolidinone-3'-ylamino) phthalazine. *J Indian Chem Soc* 1990; 67: 779-780. Ref CA 114: 228812z (1991).
- 185- El-Ezbawy S R, Abdel-Wahab A A. Synthesis of some new N[4-(arylideneamino)benzoyl],N,N'-dicyclohexylureas and 4-thiazolidinones and β -lactams therefrom. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem* 57: 127-133 (1991). Ref CA 114: 228814b (1991).
- 186- Hogale M B, Uthale A C, Nikam B P. Synthesis and antimicrobial activity of N¹⁰-arylidenehydrazidophenothiazine and their 4-thiazolidinones and 2-azetidinones. *Indian J Chem* 30B: 717-720 (1991).
- 187- Chary T J M, Reddy C V N, Murthy A K. Synthesis of 1,3-diphenylpyrazoles with substituted thiazolidinone, Δ^2 -1,2,4-oxadiazoline, Δ^2 -pyrazoline of Δ^2 -isoxazoline moiety at position-4. *Ibid* 31B: 495-498 (1992).
- 188- Trivedi G S, Desai N C. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-thiazolidinones. *Ibid* 31B: 366-369 (1992).
- 189- Diurno M V, Mazzoni O, Piscopo E, Calignano A, Giordano F and Bolognese A. Synthesis and antihistaminic activity of some thiazolidin-4-ones. *J Med Chem* 35: 2910-2912 (1992).
- 190- Desai K, Baxi A J. Studies on 4-thiazolidinone. Part- VI. Synthesis and antimicrobial activity of 5-(2',4'-dichlorophenoxyethyl)-2-(2'-aryl-5'(H)-4'-thiazolidinone)-1,3,4-thiadiazole. *J Indian Chem Soc* 69: 212-214 (1992).
- 191- Pandya A, Nair K B. Bridged bis(4-thiazolidinones) and related compounds with antibacterial activity. *Pharmazie* 48: 414-416 (1993).
- 192- Upadhyay R K, Agarwal N, Gupta N. Synthesis of antibacterial non-toxic 1,4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc* 70: 537-538 (1993).

- 193- Tripathi M, Verma M, Gujrati V R, Shanker K. Thiazolidinone congeners as central nervous system active agents. *Arzneim Forsch/Drug Res* 43: 632-635 (1993).
- 194- Cesur N, Cesur Z, Ergenç N, Uzun M K, Kasımoğlu Ö, Kaya D. Synthesis and antifungal activity of some 2-aryl-3-substituted 4-thiazolidones. *Arch Pharm (Weinheim)*. 327: 271-272 (1994).
- 195- El-Zahar M I, Kamel M M, Anwar M M. New tetrahydronaphthyl thiazole derivatives. *Pharmazie* 49: 616-617 (1994).
- 196- Yassin F A, Eissa A M F, Wasfy A A F. Synthesis and reactions of 3-amino-2-methyl-4(3H)-quinazolinone derivatives. *Indian J Chem* 33B: 1193-1196 (1994).
- 197- Kidwai M, Bala R, Kumar K. Synthesis of new 4-thiazolidinones and 2-azitidinones with their in vitro biological activities. *Ind J Pharm Sci* 57: 252-259 (1995).
- 198- Mohamed E A, Ismail M M, Gabr Y, Abass M, Farrag H A. Synthesis and biological activity of some 3-heterocyclyl-4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-quinolones. *Indian J Chem*. 34B: 21-26 (1995).
- 199- Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Ekinci A C, Vidin A. Synthesis and anticonvulsant activity of new 3-[(2-furyl)carbonyl]amino-4-thiazolidinone and 2-[(2-furyl)carbonyl]hydrazono-4-thiazoline derivatives. *Il Farmaco* 51: 729-732 (1996).
- 200- Joshi N, Patel P, Parekh H. Studies on thiazolidin-4-ones Part XX. Synthesis and antimicrobial activity of 2-aryl 5H/methyl/carboxymethyl-3-[4-(3,4,5-trimethoxybenzamido)benzoylamino]thiazolidin-4-ones. *Indian J Chem Sect B: Org Chem Incl Med Chem* 35B: 867-870 (1996).
- 201- Kulkarni Y D, Srivastava D, Bishnoi A, Dua P R. Synthesis of 3-[α -(3-chloro-2-oxo-4-substituted-phenyl)furfuryl-1-azetidinyll]-2H-1-benzopyran-2-ones and 3-[α -(2-substituted-phenyl)furfurylthiazolidinyll]-2H-1-benzopyran-2-ones as central nervous system-active agents. *J Indian Chem Soc* 73: 173-175 (1996). Ref CA 125: 86440r (1996).
- 202- Wasfy A A F, Nassar S A, Eissa A M F. Heterocycles derived from 2-amino-5-[6-(dibenzothien-4-yl)-4,5-dihydropyridazin-3-yloxymethyl]-1,3,4-thiadiazole. *Indian J Chem*. 35 B: 1218-1220 (1996).
- 203- Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Sanış G Ö, Kiraz M, Kaya D. Synthesis and antimicrobial activity of novel imidazo[2,1-*b*]thiazolylacetylamino/hydrazono-4-thiazolidinones. *Acta Pharm Turcica* 39: 181-186 (1997).
- 204- Manrao M R, Sharma R C, Kalsi P S. Fungitoxicity of synthesized 4-thiazolidinones. *J Res (Punjab Agric Univ)* 34: 299-303 (1997). Ref CA 130: 107447 (1999).
- 205- Kato T, Ozaki T, Tamura K, Suzuki Y, Akima M, Ohi N. Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. *J Med Chem* 4: 4309-4316 (1998).
- 206- Ram T, Tyagi R, Goel B, Saxena K K, Srivastava V K, Kumar A. Synthesis and antiinflammatory activity of some cyclic phenothiazines. *Indian Drugs* 35: 216-221 (1998). Ref CA 129: 109052 (1999).
- 207- Oza H, Joshi D, Parekh H. Synthesis and antitubercular activity of novel thiazolidinone derivatives. *Indian J Chem* 37B: 322-324 (1998). Ref CA 130: 110191 (1991).

- 208- Shah M, Parikh K, Parekh H. Synthesis of thiazolidinones and azetidinones from hydrazino thieno[3,2-*b*]pyrimidines as potential antimicrobial agents. *Ibid.* 37 B: 73-77 (1998).
- 209- Goel B, Ram T, Tyagi R, Bansal E, Kumar A, Mukherjee D, Sinha J N. 2-substituted-3-(4-bromo-2-carboxyphenyl)-5-methyl-4-thiazolidinones as potential antiinflammatory agents. *Eur J Med Chem* 34: 265-269 (1999).
- 210- Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Kiraz M. New 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: Synthesis and antifungal activity. *Monatsh Chem* 130: 1399-1407 (1999).
- 211- Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Özbey S, Kendi E, Kiraz M. Synthesis characterization and antimicrobial evaluation of new 2-(2-thienylcarbonyl)hydrazono-3-alkyl/aryl-4-thiazolidinone and 2-aryl-3-(2-thienylcarbonyl)amino-4-thiazolidinone derivatives. Second International Symposium on Pharmaceutical Chemistry. Eylül 22-24: 1999-Ankara.
- 212- Kasımoğulları B Ö. Bazı yeni imidazo[1,2-*a*]piridin türevlerinin sentezleri ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul (1999).
- 213- Öztürk D. Yeni 3-fenil-5-metil-1H-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2000.
- 214- Crossley N S, Djerassi C, Kielczewski M A. Studies in Organic sulphur compounds. Part XVII. The synthesis of previously inaccessible acylated enamines by desulphurisation of thiazolidines. *J Chem Soc.* 6253-6264 (1965).
- 215- Paryzek Z, Kielczewski M. Spiro-thiazolidinones. II. 3¹-substituted spiro-2¹-thiazolidin-4¹-ones. Derivatives of cyclohexanone and 5 α -cholestan-3-one. *Bull Acad Pol Sci, Ser Sci Chim.* 23: 91-100 (1975). Ref CA 83: 114737q (1975).
- 216- Idem. Spirothiazolidinones. III. Their and PMR spectra of spirothiazolidin-4-ones. *Bull Acad Pol Sci, Ser Sci Chim* 23: 191-198 (1975). Ref CA 83: 114736p (1975).
- 217- Mauvernay R Y, Busch N, Moleyre J, Simond J, Monteil A. 6-Aryloxy-2-oxo-1-aza-oxo(or-thia)spiro[4.5]decanes. *Japan* 75, 26547 Ref: CA 85: 46643v (1975). Ref CA 85: 46639y (1976).
- 218- Satsumabayashi S, Chiyoda-Ku F, Motoki S, Murata K, Takahashi A. Reaction of mercaptothiocarboxylic acid with compounds containing C=N-bonds; A convenient synthesis of some 4-oxotetrahydrothiazole derivatives. *Synthesis* (12): 881-883 (1977).
- 219- Mehta K J, Parekh K S, Parikh A R. Studies on spiro compounds. Part II: Preparation and antimicrobial activity of 1-arylaza-4-thia-6-H-/methyl spiro-(4.5)decan-2-ones. *J Inst Chem* 50: 81-82 (1978). Ref CA 89: 191678x (1978).
- 220- Mehta K J, Parikh A R. Preparation and Antimicrobial Activity of 1-Aryl-2-methyl-10(H or methyl)-1-aza-4-thia-spiro-[4.5]decan-2-ones. *Indian J Chem* 16B: 836-837 (1978).
- 221- Khunt V N, Parekh K S and Parikh A R. Studies on spiro compounds. Part I preparation and antimicrobial activity of optically active L (+)-1-arylaza-4-thia-6-isopropyl-9-methylspiro[4.5]decane-2-ones. *J Indian Chem Soc* 56: 436-437 (1979).

- 222-** Behera R K, Nayak A. Studies on thiazolidinones. Part VI. Synthesis of C₂- and C₅-spirothiazolidinones. *Indian J Chem* 18B: 141-143 (1979). Ref CA 92: 94287y (1980).
- 223-** Shafiullah, Ali H and Ansari M R. Synthesis of steroidal spirothiazolidinones: Reaction of 5 α -cholestane-3, 6-dione with β -mercaptoacetic acid. *J Indian Chem Soc* 58: 1211-1212 (1981).
- 224-** Jotani K P, Khunt V N, Patrikh A R. Studies on spiro compounds: preparation and antimicrobial activity of optically active D-(-)-1-arylaza-4-thia-10-isopropyl-7-mrthylspiro[4,5]decan-2-ones. *Acta Cienc Indica [Ser] Chem* 10: 255-257 (1984). Ref CA 104: 69018y (1986).
- 225-** Reddy R R, Iyengar D S and Bhalerao U T. The reaction of cycloalkanonhydrazones with mercaptoacetic acid. Synthesis of novel N-aminospirothiazolidinones. *J Heterocycl Chem* 22: 321-323 (1985).
- 226-** Siddiqi K S, Kureshy R I, Khan N H, Khan L A, Tabassum S, Zaidi S A A. Characterization and toxicity of organon (IV) halide complexes of cyclohexanone spirothiazolidinone and 3-aminorhodanine. *Indian J Chem* 24A: 954-956 (1985).
- 227-** El-Telbany F A, Essawy M, Ismail M, El-Kersh T. A simple one-step synthesis of some new 4-(6-substituted benzothiazol-2-yl)-1-thia-4-azospiro[5.4]decan-3-one derivatives as potential antimicrobial agents. *Egypt J Pharm Sci* 28: 33-40 (1987). Ref CA 108: 150360e (1988).
- 228-** Menendez J C, Delgado-Iribarren A, Sallhuber M M. Sintesis y actividad antibacteriana de algunas 1-tia-4,8-diazaespiro[4.5]decan-3-onas, tiazolo[2,3-a]isoquinolin-3-onas y 1,3-tiazino[2,3-a]isoquinolin-4-onas. *An Real Acad Farm* 53: 238-248 (1987).
- 229-** Hrib N J. Preparation of 4-[3-(4-oxothiazolidinyl)]butynylamines as analgesics and antihypertensives. US, 5034392 Ref: CA 115: 183281 c (1991).
- 230-** Upadhyay P S, Joshi H D, Baxi A J. Studies on spiroheterocycles: Synthesis of new spiro-4-thiazolidinones as possible biodynamics. *J Sci Islamic Repub Iran* 3: 30-33 (1992). Ref CA 121: 83144r (1994).
- 231-** El-Zohry M F, Awad I M A and Abdel-Hafez A A. Spiroheterocyclic systems I: Spiroheterocycles related to 1-oxa-4-thiaspiro[4.4]nonan-2-one and 1-oxa-4-thiaspiro[4.5]decan-2-one. *Arch Pharm* 326: 115-118 (1993).
- 232-** Hozien Z A, Ahmed Abd El Hamed N, El-Zohry M F. Synthesis of some new spirothiazolidinones incorporated with quinazoline moiety. *Collect Czech Chem Commun* 58: 1944-1952 (1993). Ref CA 120: 217520a (1994).
- 233-** El-Zohry M F, Awad I M A, Hozien Z A and Abdel Hafez A A. Spiroheterocyclic systems: Part III-Reaction of 4-alkly/aryl-2-(2'-oxo-3'-indolylidene)-1-thia-4-azaspiro[4.4]nonan-3-one and/or[4.5]decan-3-one with thiourea derivatives. *Indian J Chem* 32B: 1109-1112 (1993).
- 234-** Lavrova L N, Kurkovskaya L N, Yashunsky G G. Thiazolidin-4-ones containing cyclic substituents in position 2. *Khim Geterotsikl Soedin* (7): 991-994 (1994). Ref CA 123: 9368s (1995).
- 235-** Al-Ahmadi A A, El-Zohry M F. Synthesis of some new fused spiroheterocyclic systems related to thiazolopyrans, thiazolothiopyrans and thiazolopyridines. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem* 97: 35-46 (1994). Ref CA 123: 55752k (1995).

- 236-** Al-Ahmadi A A, El-Zohry M F. Synthesis of some new spiroheterocyclic pyrylium salts related to 1-oxa-4-thiaspiro[4.4]nonan-2-one and/or-[4.5]decan-2-one as antimicrobial agents. *J Chem Technol Biotechnol* 62: 366-72 (1995).
- 237-** Altenbach H J, Roth P R, Braver D J. Synthesis of epimeric pure spiro N,S-acetals of L- menthone. *Liebigs Ann* 1427-1431 (1995). Ref CA123: 169913u (1995).
- 238-** Khalafallah A K, Selim M A, El-hamd R M A, Elmaghraby M A, Soleiman H A and Raslan M A. Novel synthesis of some new fused/spiro heterocyclic compounds and their biological activity. *Indian J Chem* 34B: 1066-1070 (1995).
- 239-** Hozien Z A. Synthesis and application of some new spiroheterocyclic derivatives. *Bull Fac Sci Assiut Univ B* 24: 197-214 (1995). Ref CA 124: 289323u (1996).
- 240-** Al-Thebeiti M S, El-Zohry M F. Synthesis of some new spirothiazolidinone and spiroazetidinone derivatives incorporated with quinazoline. *Indian J Chem Sec B: Org Chem Incl Med Chem* 37B: 804-809 (1998). Ref CA 130: 110231 (1999).
- 241-** Karalı N, İlhan E, Gürsoy A, Kiraz M. New cyclohexylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of 3-phenyl-4(3H)-quinazolinones. *Farmaco* 52: 1-5 (1998)
- 242-** Abignente E, De Capriis P, Patscot R, Sacchi A. Research on heterocyclic compounds XX.Synthesis of trifluoromethyl derivatives of fused imidazole systems. *J Heterocycl Chem* 23: 1031-34 (1986).
- 243-** Katritzky A R. Handbook of heterocyclic Chemistry, Pergamon Press,Exeter. S. 349 (1986).
- 244-** Lombardino J G. Preparation and new reactions of imidazo[1,2-a]pyridines.*J. Org. Chem.* 30: 2403- (1965).
- 245-** Finar I L. Organic Chemistry, 1, 6th ed., Longman Singapore Publishhers (Pte) Ltd . Singapore s. 262 (1986).
- 246-** Fessenden R, Fessenden J. Organik Kimya. Brooks/Cole Publishers Company Grove, California 4.ed. Güneş Kitabevi Ltd Şti. s. 610 (1992).
- 247-** March J. Advanced Organic Chemistry. 3rd ed. John Wiley and Sons. New York (1985). 781
- 248-** Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini. V. Baskı İstanbul Eczacılık Fakültesi yayınları no: 71 İstanbul s. 253 (1999).
- 249-** Silverstein R M, Bassler G C, Morrill T C. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 4th ed. John Wiley + Sons New York s. 130 (1981).
- 250-** Ibidem. s. 107 (1981).
- 251-** Marchetti L, Pentimalli L, Lazzeretti P, Schenetti L, Taddei F. ¹H nuclear magnetic resonance spectra of the imidazo[2,1-b]thiazole system. *J Chem Soc Perkin Trans II*: 1926-29 (1973).
- 252-** Güner H. 6-Metilimidazo[2,1-b]tiyazol-5-karbohidrazidinin bazı tiyosemikal-bazidler ve bunlardan türeyen 4-tiyazolidinonlar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul (1992).

- 253- Andreai A, Rambaldi M, Locatelli A, Pifferi G, Malandrino S. Synthesis and pharmacological activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole nitriles, amides and p-sulfamidophenylhydrazones. *Pharm Acta Helv* 67: 195-197 (1992).
- 254- Balcı M. Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometrisi. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş. METU PRESS. Ankara s. 65 (2000).
- 255- Marin A, Valls N, Berenguer F J, Alonso M T, Martinez A R, Martinez M M, Elguero J. Synthesis and anthelmintic activity of carbamates derived from imidazo[2,1-*b*] [1,3,4]thiadiazole and imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Farmaco* 47: 63-75 (1992).
- 256- Öhler E, Kang H S, Zbiral E. Regioselektive cyclisierungsreaktionen acylsubstituierter epoxyphosphonate mit 2-mercaptoazolen: Synthesen von thiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-, imidazo[2,1-*b*]thiazol- und thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-derivaten. *Chem Ber* 121: 977-990 (1988).
- 257- Barluenga J, Carlon R P, Joglar J, Ortiz F L, Fustero S. Synthesis and NMR configurational study of imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 1H-1,4-diazepine-7(6H)-thiones. *Tetrahedron* 49: 6619-25 (1993).
- 258- Kemp W. Organic Spectroscopy. 2nd ed. Macmillan Publishers Ltd. London s.162 (1987).
- 259- Silverstein R M, Bassler G C, Morrill T C. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 4th ed. John Wiley + Sons New York s. 269 (1981).
- 260- Balcı M. Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometrisi. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş. METU PRESS. Ankara s. 1338 (2000).
- 261- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIDB/SDBS>, spektrum no: 468
- 262- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIDB/SDBS>, spektrum no: 15261
- 263- Silverstein R M, Bassler G C, Morrill T C. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 4th ed. John Wiley + Sons New York s. 270 (1981).
- 264- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIDB/SDBS>, spektrum no 2034
- 265- Kingston D G, Tannenbaum H P, Buker G B, Dimmock J R, Taylor W G. Spectrometry of organic compounds. Part V¹. Mass spectra of substituted aroylhydrazones. *J Chem Soc C*: 2574-2577 (1970).
- 266- Gürsoy A, İlhan N. Synthesis and antimicrobial evaluation of new quinazolinone derivatives. *Farmaco* 50: 559-563 (1995).
- 267- Silverstein R M, Bassler G C, Morrill T C. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 4th ed. John Wiley + Sons New York s. 25 (1981).
- 268- Smith R M, Busch K L. Understanding mass spectra-A basic approach. John Wiley and Sons, Inc. New York s.6 (1999)
- 269- Kemp W Organic Spectroscopy. 2nd ed. Macmillan Publishers Ltd. London s. 232, 244(1987).
- 270- Budzikiewicz H. Massenspektrometrie. Eine Einführung. Dritte, erweiterte Auflage. VCH Weinheim. s.7, 49 (1992).

- 271- Tierney J. The Formation 2, 3-disubstituted thiazolidin-4-ones from S- α -aminomercaptoacetic acid derivatives. *J Heterocycl Chem* 26: 997-1001 (1989).
- 272- Crews P, Rodriguez J, Jaspars M. *Organic Structure Analysis* Oxford University Press New York s.341 (1998).
- 273- Silverstein R M, Bassler G C, Morrill T C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. John Wiley + Sons New York s. 201, 207-208 (1981).
- 274- Doğan I, İçli S. Conformational and spectral investigation of thiazolidone derivatives by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. *Spectrosc Lett* 16: 499-511 (1983).
- 275- Vögeli U, Philipsborn W. Structures of addition products of acetylenedicarboxylic acid esters with various dinucleophiles. An application of C, H-spin-coupling constants. *Helv Chim Acta* 61: 607-617 (1978).
- 276- Balcı M. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş. METU PRESS. Ankara s. 318, 319, 342 (2000)
- 277- Williams D H, Fleming I. *Spectroscopic methods in Organic Chemistry*. 4th ed. rev. McGraw-Hill Book Company. London. s.126 (1989).
- 278- Terzioğlu N. Kinazolinon halkası taşıyan 4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul s. 281 (1999).
- 279- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIDB/SDBS>, spektrum no: 10370
- 280- Fenech G, Monforte P, Chimirri A and Grosso S. Reaction of 1-formyladamantane with heterocyclic compounds. Mass spectra antibacterial and antifungal activity. *J Heterocycl Chem* 16: 347-351 (1979).
- 281- Shafiullah and Hasrat A. Mass spectral studies on diastereomeric spirothiazolidinones. *Org Mass Spectrom* 16: 556-557 (1981).
- 282- Reddy R R, Iyengar D S, Bhalerao U T and Vairamani M. Substituent effects on the mass spectral behaviour of some N-aminospirothiazolidinones. *Ibid* 21: 759-761 (1986).
- 283- Barry A L , Thornsberry C. Susceptibility tests: Diffusion test procedures: Lenette EH, Balows A, Hausler W J, Shadomy H J (Eds). *Manual of Clinical Microbiology* ASM Washington DC s 978 (1985).
- 284- Jones R N, Barry A L, Gavan T T, Washington II J.A. Susceptibility tests: Microdilution and macrodilution broth procedures: Lenette E H, Balows A, Hausler W J, Shadomy H J (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. ASM Washington DC. s.972-977 (1985).

ÖZGEÇMİŞ

30.12.1977 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlkokulu Faik Reşit Unat İlkokulu, ortaokulu Göztepe Ortaokulunda, liseyi Fenerbahçe Lisesinde bitirdim. 1994 senesinde girdiğim İ.Ü. Eczacılık Fakültesinden 1998 senesinde mezun oldum. Aynı yıl İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen, İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalında görev yapmaktayım.