



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZOTİYAZOL HALKASI İÇEREN OLASI ANTİVİRAL VE
ANTİKANSER ETKİLİ 4-TİYAZOLİDİNON TÜREVLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

CANSU TAMNİKU GÜVEN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. İLKAY KÜÇÜKGÜZEL

2019-İSTANBUL



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZOTİYAZOL HALKASI İÇEREN OLASI ANTİVİRAL VE
ANTİKANSER ETKİLİ 4-TİYAZOLİDİNON TÜREVLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

CANSU TAMNİKU GÜVEN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. İLKAY KÜÇÜKGÜZEL

2019-İSTANBUL

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI: Cansu TAMNİKÜ GÜVEN

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya
Tez Sahibi : Cansu TAMNİKÜ GÜVEN
Tez Başlığı : Benzotiyazol halkası içeren olası antiviral ve antikanser etkili 4-tiyazolidinon türevleri üzerinde çalışmak.
Sınav Yeri : Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 17/06/2019

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. İlker KÜÇÜKGÖZÜL

Kurumu

Marmara Üniv. Tıbbi Fakültesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Nurgül ULUSOY GÜZELDEMİR

İstanbul Üniv. Tıbbi Fakültesi

Dr.Öğr.Üyesi Sengül KARAKUŞ

Marmara Üniv. Tıbbi Fakültesi

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 26/06/2019 tarih ve 44 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

F. Arıcıoğlu

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

- 1. Sınav evrakları 3 iş günü içinde elak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.
- 2. Bu form bilgisayara ortamında doldurulmalıdır.

BEYAN

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

Cansu Tamniku Güven

İmza

Bu çalışma süresince deneyim ve bilgisini benden esirgemeyen, bilimsel titizliğiyle tezimin yanı sıra eczacılık mesleğine yaklaşımımı da etkileyen tez danışmanım ve hocam M.Ü. Ecz. Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. İlkey Küçükgülzel'e, ihtiyaç duyduğum her an yanımda olarak bana hocalık ve ablalık yapan Dr. Öğr. Üyesi Necla Kulabaş'a ve tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak, desteklerini benden bir an olsun esirgemeyen canım aileme ve her zaman yanımda olan eşim Osman Güven'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. 6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-amin (Riluzol) Hakkında Genel Bilgiler	5
4.1.1. 6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-amin (Riluzol) sentez yöntemleri	5
4.2. 2-Kloroasetamitlerin Sentez Yöntemleri	6
4.3. 2-İmino-1,3-tiyazolidin-4-on Yapısı Hakkında Genel Bilgiler.....	10
4.3.1. 2-İmino-1,3-tiyazolidin-4-on yapılarının sentez yöntemleri.....	10
4.3.2. 2-İmino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin biyolojik etkileri	27
4.4. 5-Ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on Yapıları Hakkında Genel Bilgiler	33
4.4.1. 5-Ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on yapılarının sentezi	33
4.5. 5-Ariliden-2-imino-tiyazolidin-4-on Yapısı Taşıyan Bileşiklerin Biyolojik Etkileri.....	39
4.5.1. 5-Ariliden-2-imino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal özellikleri	40

4.5.2. 5-Ariliden-2-imino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin antienflamatuar etkileri	49
4.5.3. 5-Ariliden-2-imino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin antikanser etkileri	54
4.5.4. 5-Ariliden-2-imino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin diğer etkileri	59
5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ ve YÖNTEM)	60
5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	60
5.1.1 Kimyasal maddeler	60
5.1.2. Elektronik cihazlar	60
5.2. Genel Sentez Yöntemleri	61
5.2.1. 2-Kloro-N-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamid sentezi [1].....	61
5.2.2. 2-{{6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on sentezi [2].....	61
5.2.3. 5-(Süstitüe aril metilen)-2-{{6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-onların sentezi [3-13]	62
5.3. Kromatografik Çalışmalar.....	62
5.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi Çalışmaları	62
5.4. Bileşiklerin ADME Özelliklerinin Ve Lipinski Parametrelerinin Hesaplanması	63
6. BULGULAR.....	63
6.1. Fiziksel, Kimyasal, Spektral ve Kromatografik Bulgular.....	63

6.1.1. 2-Kloro-N-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamit [1]..	63
6.1.3.5-(3-Florofenil)-2-{{6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [3]	71
6.1.4. 5-[(4-Klorofenil)metiliden]-2-{{6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [4]	75
6.1.5. 5-[(4-Metoksifenil)metiliden]-2-{{6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [5]	80
6.1.6. 5-[(4-Florofenil)metiliden]-2-{{6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [6]	84
6.1.7. 5-[(2-Klorofenil)metiliden]-2-{{6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [7]	89
6.1.8. 5-[(2-Florofenil)metiliden]-2-{{6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [8]	93
6.1.9. 5-[(2-Metoksifenil)metiliden]-2-{{6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [9]	97
6.1.10. 5-[(3-Metoksifenil)metiliden]-2-{{6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [10]	101
6.1.11. 5-[(3-Klorofenil)metiliden]-2-{{6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [11]	105
6.1.12. 5-[(5-Etilfuran-2-il)metiliden]-2-{{6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [12]	109
7. TARTIŞMA	113
7.1. IR Bulguları	123
7.2. ¹ H-NMR Bulguları	132

7.3. HMBC Bulguları (Heteronükleer Çoklubağ Korelasyon Spektroskopisi)	140
7.4. Kütle Bulguları.....	144
7.5. Bileşiklerin ADME özelliklerinin ve Lipinski parametrelerinin hesaplanması	149
8. SONUÇ.....	151
9. KAYNAKLAR	154
10. ÖZGEÇMİŞ.....	165

Kısaltmalar ve Simgeler Listesi

Ar	: Aromatik
CC ₅₀	: %50 Sitotoksik Konsantrasyon
¹³ C-NMR	: ¹³ C-Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
COSY	: Korelasyon Spektroskopisi (Correlation spectroscopy)
COX	: Siklooksijenaz
d	: dublet
DART	: Direct Analysis in Real Time (Gerçek zamanlı direkt analiz)
DCM	: Diklorometan
dd	: Dubletin dubleti
dk.	: Dakika
DMF	: <i>N,N</i> -Dimetilformamit
DMSO-d ₆	: Döterodimetilsülfoksit
EA	: Etilasetat
e.b.	: Eğilme bandı
EC ₅₀	: %50 Etkili Konsantrasyon
ED ₅₀	: %50 Etkili Doz
EI	: Elektron Impact
E.n.	: Erime noktası
g.b.	: Gerilme bandı
GI ₅₀	: %50 Büyüme inhibisyonu
HCV	: Hepatit C Virüsü
¹ H-NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans

IR	: Infrared
IC ₅₀	: %50 İnhibitör Konsantrasyon
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
<i>J</i>	: Etkileşme Değişmezi
LMW	: Low-molecular-weight (Düşük molekül ağırlıklı)
LOX	: Lipooksijenaz
m	: multiplet
MHz	: Megahertz
M.A.	: Molekül ağırlığı
MİK	: Minimum İnhibitör Derişim
MFK	: Minimum fungusit derişimi
MS	: Kütle Spektrumu
NOE	: Nuclear Overhauser Effect
m/z	: Kütle/Yük
ppm	: Parts per million (milyonda kısım)
PTP	: Protein Tirozin Fosfataz
q	: Quartet
R _f	: Alıkonma faktörü
s	: Singlet
SHP-2	: Protein tirozin fosfataz nonreseptörü
t	: Triplet
TEA	: Trietilamin
$\bar{\nu}_{\text{maks}}$	: Maksimum absorbsiyon gösteren dalga sayısı
δ	: Kimyasal kayma

Şekillerin Listesi:

Şekil 1: Bileşik [1]'e ait IR spektrumu

Şekil 2: Bileşik [1]'e ait ^1H -NMR spektrumu

Şekil 3: Bileşik [1]'e ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan

Şekil 4: Bileşik [1]'e ait kütle spektrumu.

Şekil 5: Bileşik [2]'ye ait IR spektrumu

Şekil 6: Bileşik [2]'ye ait ^1H -NMR spektrumu

Şekil 7: Bileşik [2]'ye ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan

Şekil 8: Bileşik [2]'ye ait kütle spektrum

Şekil 9: Bileşik [3]'e ait IR spektrumu

Şekil 10: Bileşik [3]'e ait ^1H -NMR spektrumu

Şekil 11: Bileşik [3]'e ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan

Şekil 12: Bileşik [3]'e ait kütle spektrumu

Şekil 13: Bileşik [4]'e ait IR spektrumu

Şekil 14: Bileşik [4]'e ait ^1H -NMR spektrumu. (HMBC spektrumundan alıntıdır)

Şekil 15: Bileşik [4]'e ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan

Şekil 16: Bileşik [4]'e ait ^{13}C -NMR spektrumu (HMBC spektrumundan alıntıdır)

Şekil 17: Bileşik [4]'e ait kütle spektrumu

Şekil 18: Bileşik [5]'e ait IR spektrumu

Şekil 19: Bileşik [5]'e ait ^1H -NMR spektrumu

Şekil 20: Bileşik [5]'e ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan

Şekil 21: Bileşik [5]'e ait kütle spektrumu

Şekil 22: Bileşik [6]'ya ait IR spektrumu

Şekil 23: Bileşik [6]'ya ait ^1H -NMR spektrumu

Şekil 24: Bileşik [6]'ya ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan

Şekil 25: Bileşik [6]'ya ait kütle spektrumu

Şekil 26: Bileşik [7]'ye ait IR spektrumu

Şekil 27: Bileşik [7]'ye ait ^1H -NMR spektrumu

Şekil 28: Bileşik [7]'ye ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan

Şekil 29: Bileşik [7]'ye ait kütle spektrumu

Şekil 30: Bileşik [8]'e ait IR spektrumu

Şekil 31: Bileşik [8]'e ait ^1H -NMR spektrumu

Şekil 32: Bileşik [8]'e ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan

Şekil 33: Bileşik [8]'e ait kütle spektrumu

Şekil 34: Bileşik [9]'a ait IR spektrumu

Şekil 35: Bileşik [9]'a ait ¹H-NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan

Şekil 36: Bileşik [9]'a ait kütle spektrumu

Şekil 37: Bileşik [10]'a ait IR spektrumu

Şekil 38: Bileşik [10]'a ait ¹H-NMR spektrumu

Şekil 39: Bileşik [10]'a ait ¹H-NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan

Şekil 40: Bileşik [10]'a ait kütle spektrumu

Şekil 41: Bileşik [11]'e ait IR spektrumu

Şekil 42: Bileşik [11]'e ait ¹H-NMR spektrumu

Şekil 43: Bileşik [11]'e ait ¹H-NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan.

Şekil 44: Bileşik [11]'e ait kütle spektrumu

Şekil 45: Bileşik [12]'ye ait IR spektrumu

Şekil 46: Bileşik [12]'ye ait ¹H-NMR spektrumu

Şekil 47: Bileşik [12]'ye ait ¹H-NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan

Şekil 48: Bileşik [12]'ye ait kütle spektrumu

Şekil 49: Tez kapsamında hedeflenen bileşiklerin sentez yöntemleri

Şekil 50: Aminlerden hareketle 2-kloro-*N*-sübstitüe asetamidler için önerilen sentez mekanizması

Şekil 51: Kloroasetamidlerden hareketle 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on oluşum mekanizması olası tautomerik formları

Şekil 52: 1,3-tiyazolidin-4-on halka sistemine ait tautomerik formlar

Şekil 53: 5-Ariliden-2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentez mekanizması

Şekil 54: Bileşik 4'e ait HMBC spektrumu

Şekil 55: Bileşik 4'e ait HMBC spektrumu (107-128 ppm)

Şekil 56: Bileşik 4'e ait HMBC spektrumu (129-154 ppm).

Şekil 57: Bileşik 4'e ait HMBC spektrumu (155-173 ppm).

Şekil 58: Bileşik 1'e ait olası kütle parçalanmaları.

Şekil 59: Bileşik 2'ye ait olası kütle parçalanmaları.

Şekil 60: Ariliden türevlerine ait olası ortak kütle parçalanmaları

Şekil 61: Ariliden türevlerine ait olası ortak kütle parçalanmaları

Şekil 62: Bileşik 8'e ait olası kütle parçalanmaları.

Şekil 63: *Data Warrior* yazılımı kullanılarak bileşik 3-12 için tahmini toksik etki oranlarının hesaplanması.

Tabloların Listesi:

Tablo:1 Sentezlenen bileşiklerin formülleri ve laboratuvar kodları

Tablo 2: Bileşik 1-12'ye ait fizikokimyasal bulgular

Tablo 3: Bileşik 1-12'ye ait IR spektrumunda gözlenen gerilme bantları

Tablo 4: Bileşik 1-12'nin IR spektrumunda gözlemlenen C-H eğilme bantları

Tablo 5: Bileşik 1-12'ye ait ¹H-NMR bulguları

Tablo 6: Bileşik 4'ün HMBC bulguları

Tablo 7: EI yöntemiyle elde edilen kütle spektrumu bulguları

Tablo 8: DART yöntemiyle elde edilen kütle spektrumu bulguları

Tablo 9: Sentezlenen bileşikler için hesaplanan ADME parametreleri



Benzotiyazol Halkası İçeren Olası Antiviral ve Antikanser Etkili 4-Tiyazolidinon Türevleri Üzerinde Çalışmalar

Öğrencinin Adı: Cansu Tamniku Güven

Danışmanı: Prof.Dr. İlkey Küçükgül

Anabilim Dalı: Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

1. ÖZET

Amaç: Literatürde 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin antiviral, antienflamatuvar ve antikanser etkilerine sıkça rastlanmakta olup, son yıllarda anabilim dalımızda yapılan çalışmalarda antiviral ve antikanser aktivite gösteren yeni 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezlenmesi bizi bu yönde çalışmaya teşvik etmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezinde başlangıç maddesi olarak 6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-amin (riluzol) kullanılmıştır. Bu bileşiğin DCM içerisinde TEA varlığında kloroasetil klorür ile tepkimesinden 2-kloro-*N*-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamit **[1]** sentezlenmiştir. Elde edilen bileşik **[1]**'in etanol içerisinde amonyum tiyosiyanat ile tepkimesiyle 4-tiyazolidinon halkası kapatılarak 2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on **[2]** bileşiği elde edilmiştir. Son aşamada sodyum metoksit varlığında bileşik **[2]**'nin çeşitli aromatik aldehitler ile *Knoevenagel kondensasyonu* sonucunda 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on **[3-12]** türevi bileşikler kazanılmıştır.

Bulgular: Tez çalışmamızda riluzolden hareketle %44 verimle bileşik **1** elde edilmiştir. Bileşik **1**'in etanol içerisinde amonyum tiyosiyanatla tepkimesinden %27 verimle 2-imino-tiyazolidin-4-on halkası **[2]** kapatılmıştır. Halkanın çeşitli aldehitlerle sodyum metoksit içerisinde *Knoevenagel kondensasyonu* sonucunda bileşik **3-12** %6-62 verimle başarıyla elde edilmiştir.

Sonuç: Sentezlenen bileşiklerin saflık kontrolleri İTK yöntemi ile yapılmıştır. Bileşiklerin yapısı erime derecesi tayini ve elementel analiz bulgularının yanı sıra, ¹H-NMR, FTIR, Kütle ve HMBC spektral verileri kullanılarak kanıtlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: 5-Ariliden-4-tiyazolidinon, antikanser, antiviral, antienflamatuvar, benzotiyazol.

Studies on 4-Thiazolidinone Derivatives Containing Benzothiazole Ring with Potential Antiviral and Anticancer Activity

Name: Cansu Tamniku Güven

Thesis Advisor: Prof. Dr. İlkey Küçükgül

Department: Pharmaceutical Chemistry

2. SUMMARY

Aim: Anti-viral, anti-inflammatory and anti-cancer effects of 5-arylidene-2-imino-1,3-thiazolidine-4-one derivatives have been frequently reported in the literature. Synthesis of 5-arylidene-2-imino-1,3-thiazolidine-4-one derivatives with anti-viral and anti-cancer activity at our department in recent years has encouraged us to work in this field.

Material and Method: 6-(Trifluoromethoxy)-1,3-benzothiazol-2-amine (riluzole) was used as the starting compound in the synthesis of 5-arylidene-2-imino-1,3-thiazolidine-4-one derivatives, which comprise the subject of our thesis. By reacting this compound with chloroacetyl chloride in DCM and in the presence of TEA, 2-chloro-N-[6-(trifluoromethoxy)-1,3-benzothiazol-2-yl]acetamide **[1]** was synthesized. By reacting **[1]** with ammonium thiocyanate in ethanol, 4-thiazolidinone ring was closed and thus 2-{{6-(trifluoromethoxy)-1,3-benzothiazol-2-yl}imino}-1,3-thiazolidine-4-one **[2]** was obtained. In the last step, compounds **3-12** were obtained as a result of *Knoevenagel condensation* of **[2]** in sodium methoxide with various aromatic aldehydes.

Findings: In our thesis study, compound **1** was synthesized starting with riluzole by 44% yield. By reacting **[1]** with ammonium thiocyanate in ethanol, 2-imino-thiazolidine-4-one ring was closed with 27% yield. *Knoevenagel condensation* of the ring in sodium methoxide with various aromatic aldehydes successfully gave 5-arylidene-2-imino-1,3-thiazolidine-4-one derivatives with 6-62% yield.

Result: Purity of the synthesized compounds was evaluated by TLC method. Structures of the compounds were shown by using ¹H-NMR, FTIR, Mass and HMBC spectral data, in addition to melting point and elemental analysis.

Key words: 5-arylidene-4-thiazolidine, anti-cancer, anti-viral, anti-inflammatory, benzothiazol.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, giderek daha yüksek oranlarda görülmesi ve mortalitesinin yüksek olması sebebiyle 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün güncel verilerine göre 2018 yılında yaklaşık 18,1 milyon kişi kanser tanısı alırken 9,6 milyon kişi de kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Dünya nüfusu ve beklenen yaşam ömrü ile birlikte değerlendirildiğinde her 5 erkekten 1'i ve her 6 kadından 1'i kansere yakalanmaktadır. Erkeklerin 1/8'i ve kadınların 1/11'i de kansere bağlı nedenlerle yaşamını yitirmektedir. (https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf, Erişim tarihi: 07.05.2019)

5-Ariliden-4-tiyazolidinon ve benzotiyazol halkası içeren bileşikler, antikanser etkiler dâhil geniş spektrumlu biyolojik aktivitesi ile birçok sentetik bileşiğin çekirdek yapısını oluşturmaktadır.

5-Ariliden-4-Tiyazolidionon türevleri literatürde, antienflamatuvar (Ottanà ve ark., 2005; Ottanà ve ark., 2007; Eleftheriou ve ark., 2012), antimikrobiyal (Vicini ve ark., 2006; Vicini ve ark., 2008; Tatar ve ark., 2010) ve antikanser (Ottanà ve ark., 2005; Zhou ve ark., 2008; Havrylyuk ve ark., 2010) etkileri ile öne çıkmıştır. Son yıllarda literatürde antikanser etkileri açısından umut vaat eden sonuçlar elde edilmiştir.

Diğer taraftan, benzotiyazol halkası elektron yönünden zengin kükürt ve azot atomlarını taşıyan heterosiklik bir yapı olup, benzotiyazol halkası taşıyan bileşiklerin birçok biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Benzotiyazol türevlerinin antimikrobiyal (Saeed ve ark., 2010; Catalano ve ark., 2013), antikonvülsan (Liu ve ark., 2016), antienflamatuvar (Shafi ve ark., 2012), antikanser (Akhtar ve ark., 2008) aktiviteleri üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle yeni antikanser ajanlarının keşfedilmesinde benzotiyazol halkası taşıyan bileşiklerin yağ asiti amid hidrolaz (FAAH) (Wang ve ark., 2009), raf kinaz (Raf-1) (Song ve ark., 2008) ve BCL-2 (Zheng ve ark., 2007) üzerinde etkili olduğu literatürde bildirilmiştir.

Anabilim dalımızda 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Son yıllarda gerek 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri gerekse benzotiyazol halkası taşıyan bileşikler ile yapılan çalışmalarda önemli bir artış izlenmektedir. Bu bileşilerin Hepatit-C virüsüne ait NS5B polimeraz enziminin inhibitörü olabileceği yönündeki bulgular (Çakir ve ark., 2015; Küçükgül ve ark., 2013), HCV ile benzer etki mekanizmasına sahip olduğu bilinen Dengue virüsüne karşı bileşiklerin iyi aktivite göstermesi (Manvar ve ark., 2016) ve literatürde antikanser etkinliklerine rastlanması (Abdellatif ve ark., 2015; Geronikaki ve ark., 2008; Havrylyuk ve ark., 2010; Zhou ve ark., 2008) bizi bu yönde çalışmaya teşvik etmiştir.

Bu bilgiler doğrultusunda olası antiviral ve antikanser etkili 6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-amin'den hareketle 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on halkası kapatılmıştır. Ardından bu halkanın aromatik aldehitlerle tepkimesinden *Knoevenagel kondensasyonu* sonucunda 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on yapıları elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İTK ile belirlenmiş, yapıları erime derecesi tayini, elementel analiz bulguları, FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC ve kütle spektrumu gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. 6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-amin (Riluzol) Hakkında Genel Bilgiler

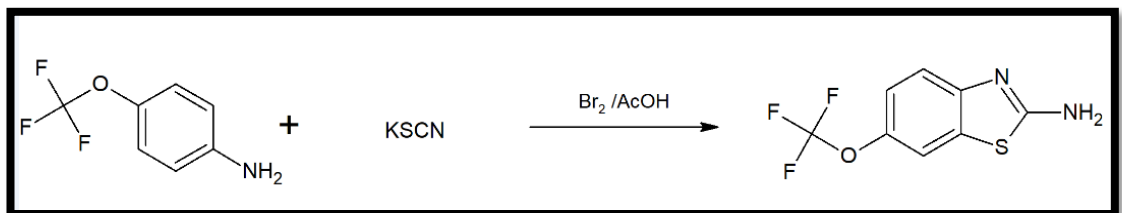
Riluzol, 6-(triflorometoksi)benzotiyazol-2-amin, antiglutamaterjik ajan olarak davranan, nörodejeneratif bir hastalık olan amyotrofik lateral skleroz (ALS) tedavisi için onaylanmış tek ilaçtır.(Meininger ve ark., 2000) Klinik çalışmalarda Riluzol'un ALS'li hastalarda trakeostomiye ihtiyaç duyulma zamanını geciktirdiği veya sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. (Miller ve ark., 2012) Riluzol, 50 mg'lık tabletler olarak piyasada mevcuttur ve % 60'lık ortalama oral biyoyararlanım ile iyi emilir. (Kumari ve ark., 2009)



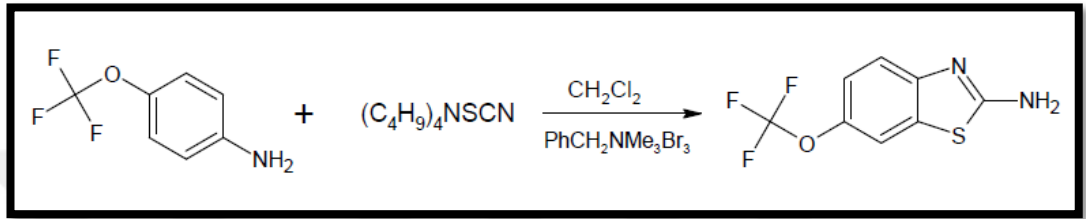
4.1.1. 6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-amin (Riluzol) sentez yöntemleri

Riluzol sentezlemek için kullanılan teknikler ilk olarak 1960'larda Yagupol'skii ve Gandel'sman tarafından tanımlanmıştır ve daha sonra Mizoule tarafından Rhône-Poulenc Rorer'da patentlenmiştir (şimdi Sanofi Aventis; Paris; Fransa). (Yagupol'skii ve Gandel'sman, 1964; Mizoule, 1983)

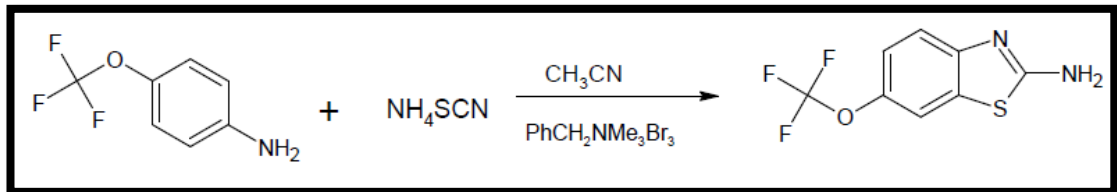
Yagupol'skii ve Gandel'sman, 4-(triflorometoksi)anilin'in brom varlığında asetik asit ortamında potasyum tiyosiyanat ile tepkimesi sonucunda 6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-amin (Riluzol) elde ettiklerini bildirmişlerdir (Yagupol'skii ve Gandel'sman, 1964)



Jordan ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada reaksiyonu gerçekleştirmek amacıyla moleküler brom yerine kristal organik amonyum tribromür olan benziltrimetilamonyum tribromid ($\text{PhCH}_2\text{NMe}_3\text{Br}_3$) kullanarak iki farklı yöntemle riluzol sentezlemeyi başardıklarını bildirmişlerdir. Birinci tepkimede eşit mol sayıda 4-(triflorometoksi)anilin ile tetrabutilamonyum tiyosiyanatın diklorometan içerisinde benziltrimetilamonyum tribromid varlığında oda sıcaklığında tepkimeye sokarak %61 verim ile riluzol elde ettiklerini bildirmişlerdir. (Jordan ve ark., 2003)



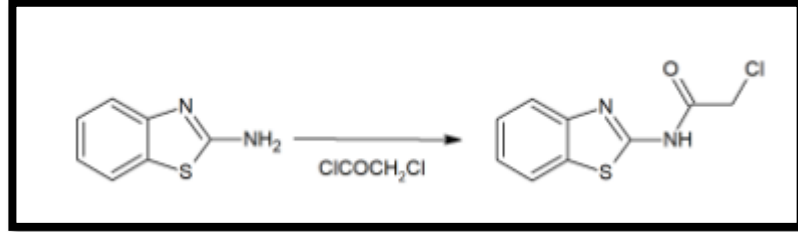
Alternatif bir yöntem olarak, ekimolar 4-(triflorometoksi)anilin ile amonyum tiyosiyanatın asetonitril ortamında benziltrimetilamonyum tribromid varlığında tepkimeye sokulmasıyla verimin %71 oranına çıkarılabileceğini bildirmişlerdir. (Jordan ve ark., 2003)



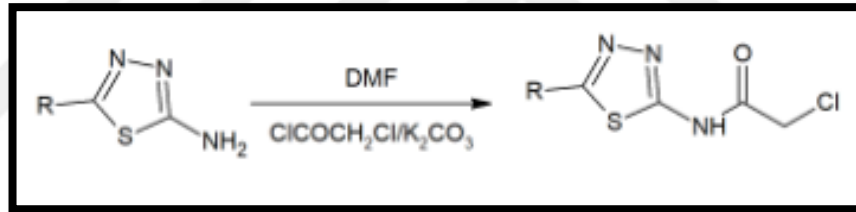
4.2. 2-Kloroasetamitlerin Sentez Yöntemleri

Araştırmacılar, 1,3-benzotiyazol-2-amin'in oda sıcaklığında kloroasetil klorür ile DMF, dioksan, toluen ve anh.potasyum karbonat/benzen gibi çözücüler içerisinde tepkimesinden *N*-aril-2-kloro asetamit türevleri elde ettikleri bilgisini literatüre kazandırmışlardır.(Panico ve ark., 2011; Abdellatif ve ark., 2015; Geronikaki ve ark., 2008; Eleftheriou ve ark., 2012; Kitagawa ve ark., 2007; Saleh ve ark., 2016; Havrylyuk ve ark., 2010)

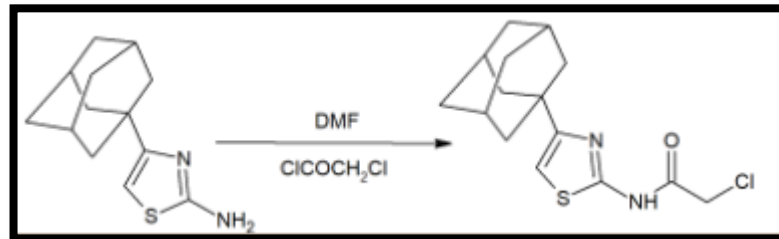
Vicini ve arkadaşları, 2-aminotiyazol, benzo[d]tiyazol-2-amino ve benzo[d]izotiyazol-3-amino'dan hareketle, DMF varlığında kloroasetiklorür ile tepkimesi sonucu kloroasetamit türevlerini elde ettiklerini belirtmişlerdir.(Vicini ve ark., 2006; Vicini ve ark., 2008)



Wang ve arkadaşları tarafından, 2-amino-5-ariloksimetilen/aril-1,3,4-tiyadiazollerden hareketle susuz potasyum karbonatın varlığında bu bileşiğin kloroasetamit ile tepkimesi sonucunda 2-kloro-N-(5-ariloksimetilen/aril-1,3,4-tiyadiazolo-2-il)asetamitler elde edilmiştir.(Wang ve ark., 2008)

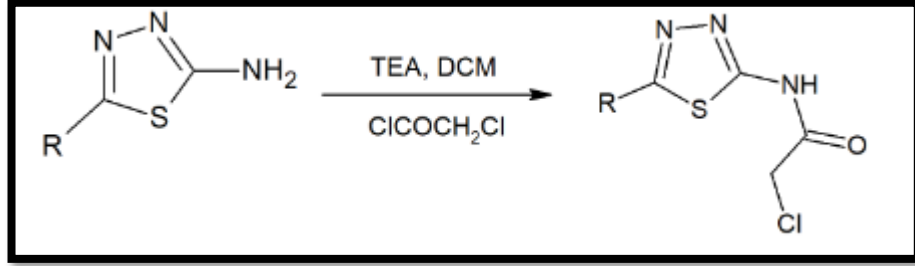


4-Adamantil-2-aminotiyazol'ün DMF içersinde kloroasetil klorür ile tepkimesi sonucunda 2-kloro-N-(4-adamantil-1,3-tiyazol-2-il)asetamit elde edilmiştir.(Omar ve ark., 2010)

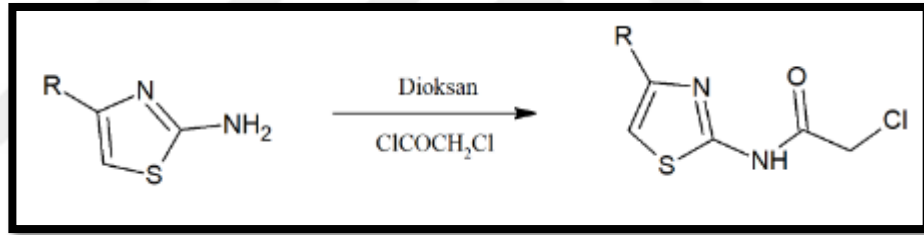


Ana bilim dalımızda, Küçüküzü ve arkadaşları 2-amino-5-aril-1,3,4 tiyazdiazol türevlerinin TEA ve DCM varlığında kloroastiklorür ile tepkimesi sonucunda 2-

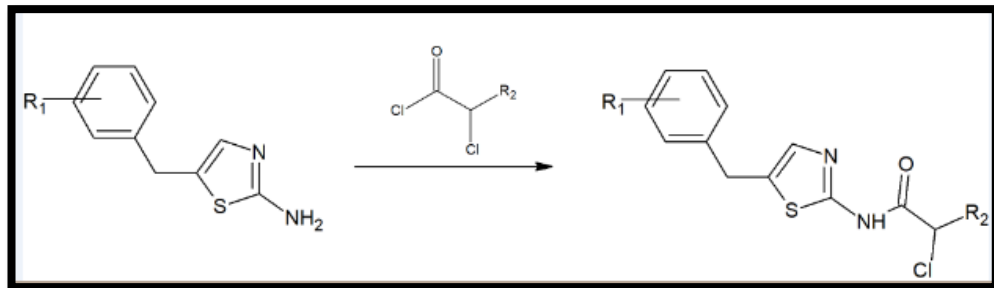
kloro-*N*-[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit elde ettiklerini bildirmişlerdir.(Küçükgüzel ve ark., 2013a) 2015 yılında ise Çakır ve arkadaşları da aynı yöntemle 2-kloro-*N*-[5-(aril)-1,3,4- tiyadiazol-2-il]asetamitleri elde ettiklerini kaydetmişlerdir.(Çakır ve ark., 2015)



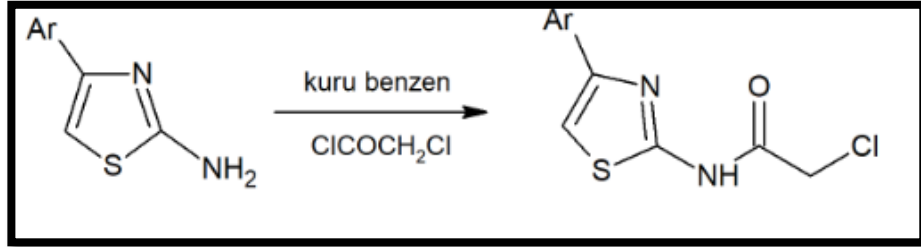
Abdellatif ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 2-amino-4-süstitüe tiyazol'ün dioksan varlığında kloroasetilklorür ile tepkimesi sonucu kloroasetamit türevleri elde edilmiştir. (Abdellatif ve ark., 2016)



Ostapiuk ve arkadaşları, 2-amino-5-benziltiyazol türevlerinin kloroasetil klorürler ile tepkimesinden *N*-(5-benzil-1,3-tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit türevlerini kazandıklarını bildirmişlerdir.(Ostapiuk ve ark., 2012)

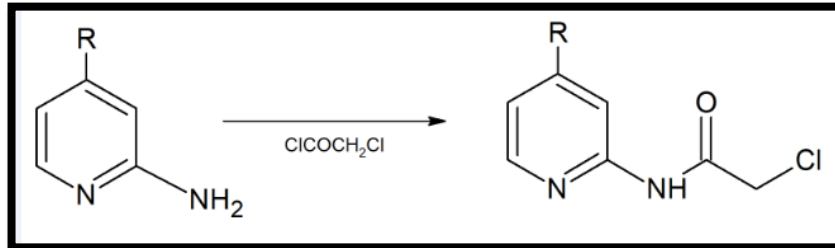


Liu ve arkadaşları, 2-amino-4-(4-klorofenil)tiyazol'ü kuru benzen içerisinde 0-5 °C'ye soğutarak çözeltiye yavaşça kloroasetil klorür eklemişlerdir. Karışım 3 saat boyunca geri çeviren soğurtucu altında tepkimeye sokularak 2-kloro-N-[4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]asetamid elde edilmiştir.(Liu ve ark., 2000)

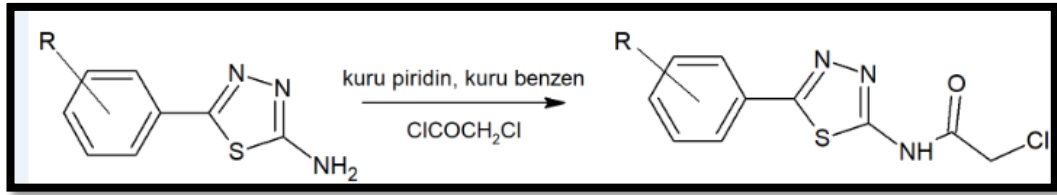


Mobinikhaledi ve arkadaşları da aynı yöntemi kullanarak, 2-aminopiridin'in kuru benzen içerisindeki çözeltisinin kloroasetil klorür ile tepkimesinden kloroasetamid türevlerini kazandıklarını belirtmişlerdir. (Mobinikhaledi ve ark., 2009)

Kulabaş ve arkadaşları ise 2017 yılında yaptıkları çalışmada, 2-amino-4-metilpiridin'in TEA ve DCM varlığında kloroasetil klorür ile tepkimesinden 2-kloro-N-[4-metilpiridin-2-il]asetamid elde etmişlerdir. (Kulabaş ve ark., 2017)

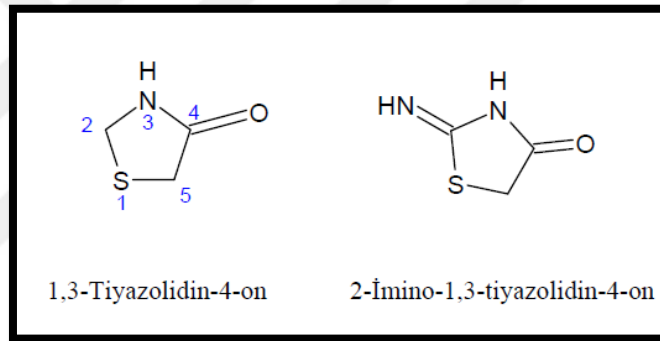


Mullick ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada, 2-amino-5-(substitüe fenil)-(1,3,4)-tiyadiazol'ün kuru benzen ve kuru piridin varlığında kloroasetil klorür ile tepkimesinden 2-kloro-N-[5-(sübstitüe fenil)-[1,3,4]-tiyadiazol-2-il]asetamid türevlerini kazandıklarını literatüre kaydetmişlerdir.(Mullick ve ark., 2010)



4.3. 2-İmino-1,3-tiyazolidin-4-on Yapısı Hakkında Genel Bilgiler

4-Tiyazolidinon'lar tiyazolidin halkasının 4. konumunda karbonil grubu içeren türevidir. 1,3-Tiyazolidin-4-on'lar, 1. konumunda kükürt, 3. konumda azot ve 4. konumda karbonil içeren heterosiklik çekirdek bir yapıdır. Çok geniş biyolojik etkileri sebebiyle farmasötik kimyada önemli bir bileşiktir.



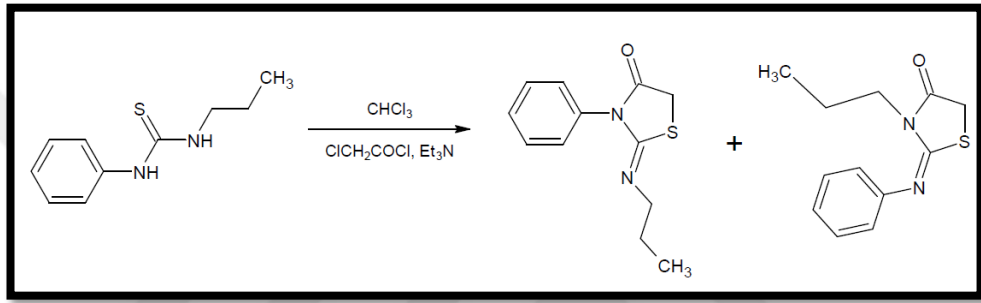
Tezimizde sentezlediğimiz 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiği ise halkanın 2. karbonu üzerinde imin grubu bulundurur. Bu bileşik Volhard tarafından ilk olarak 1873 yılında sentezlenmiştir.(Volhard, 1873)

4.3.1. 2-İmino-1,3-tiyazolidin-4-on yapılarının sentez yöntemleri

2-İmino-1,3-tiyazolidin-4-on'ların sentezine dair birçok yöntem tanımlanmıştır. Tanımlanan sentez yöntemleri değerlendirildiğinde araştırmacıların tiyoürelerden, kloroasetamidlerden, tiyosemikarbazitlerden ve tiyosemikarbazonlardan hareketle 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezledikleri gözlenmiştir.

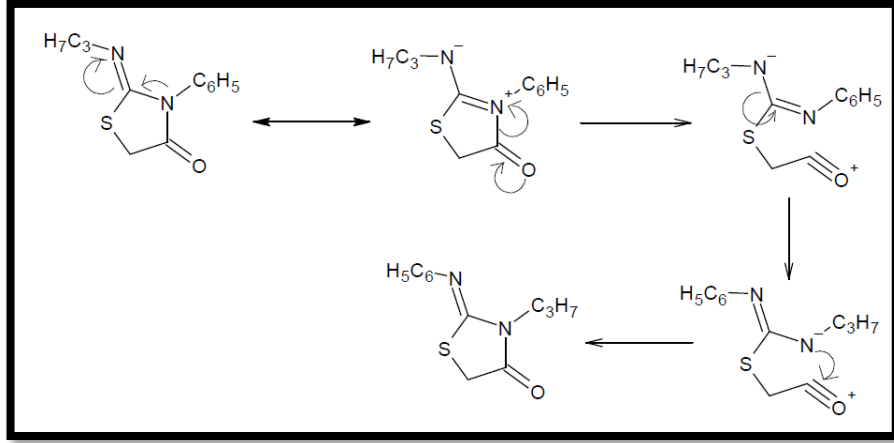
4.3.1.1. Tiyo relerden hareketle 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on eldesi

Ottana ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *N*-propil-*N*'-fenil tiyoürenin kloroform içerisinde trietilamin varlığında kloroasetilklorür ile tepkimesinden 2-imino-4-tiyazolidinonları elde ettiklerini bildirmişlerdir. Tepkime sonucunda 2-(fenilimino)-3-propil-1,3-tiyazolidin-4-on ve 3-fenil-2-(propilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on izomerleri 1:2 oranında elde edilmiştir. Çalışmada metanol kullandıklarında ise 24 saatin sonunda yalnızca 2-(fenilimino)-3-propil-1,3-tiyazolidin-4-on izomerini kazandıklarını kaydetmişlerdir. (Ottana ve ark., 2005b)

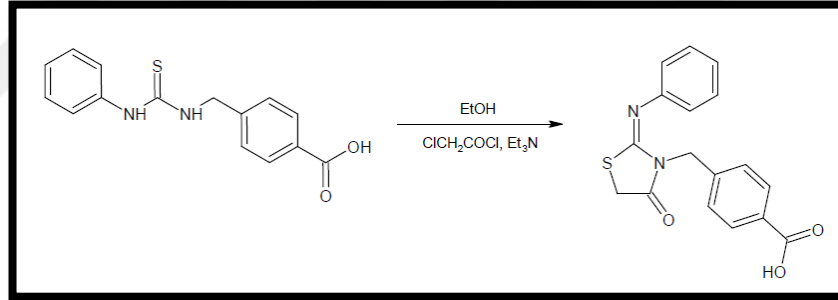


Çalışmada, 3-fenil-2-(propilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on izomerinin kararlı şekli olan 2-(fenilimino)-3-propil-1,3-tiyazolidin-4-on izomerine tahmini dönüşümü açıklanmıştır. Amidin sisteminin genişletilmiş elektron delokalizasyonu ile siklik amit bağının kırılmasına yol açmıştır ve C-S bağı etrafında olası düşük bariyer sebebiyle halka içi tekrar düzenlenmesi sonucunda 2-(fenilimino)-3-propil-1,3-tiyazolidin-4-on izomeri oluştuğu kaydedilmiştir.

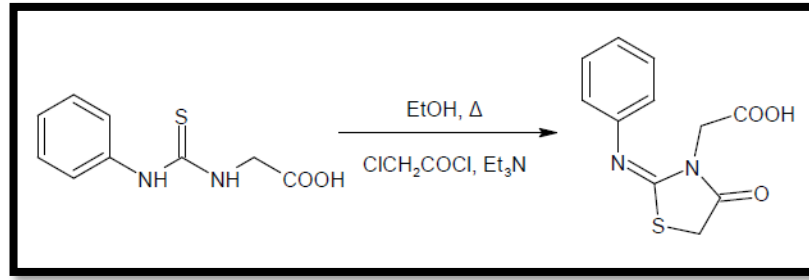
 zomerlerin yapısını aydınlatmak amacıyla bileşiklerin elementel analizlerinin yanısıra ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları da alınmıştır. Propil protonlarının rezonansları her iki izomeri birbirinden ayırmayı sağlamıştır. 2-(Fenilimino)-3-propil-1,3-tiyazolidin-4-on izomerinin propil protonları 3,82 ppm'de triplet verirken 3-fenil-2-(propilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on izomerinin tripletinin 3,72 ppm'de gözlendiğini literatüre kaydetmişlerdir. (Ottana ve ark., 2005b)



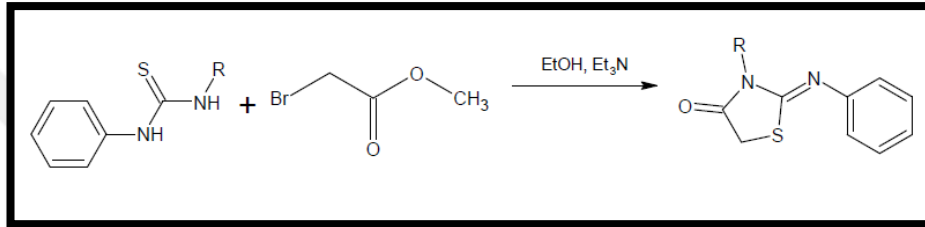
Aynı grup 2009 yılında bildirdikleri bir çalışmada da 4-(feniltiyüredimetil)benzoik asit'in etanol içerisinde trietilamin varlığında kloroasetiklorür ile kondensasyonu sonucunda 4-[(4-okso-2-feniliminotiyazolidin-3-il)metil] benzoik asit elde etmişlerdir. Tepkime sonucunda tek bir izomer elde edilmiştir. (Ottanà ve ark., 2009)



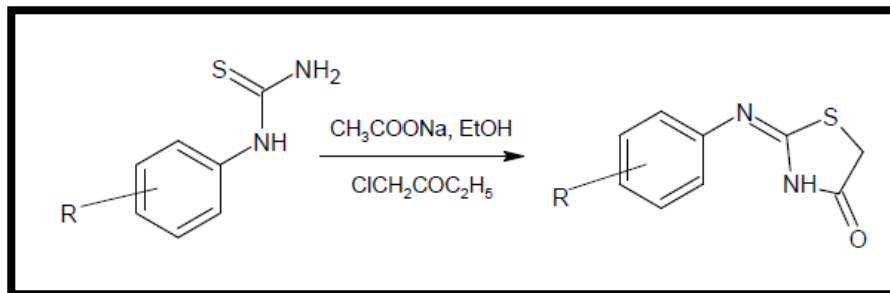
2011 yılında ise yine aynı yöntemle 2-[(fenilkarbomotiyoil)amino]asetik asit'in etanol içerisinde trietilamin varlığında kloroasetiklorür ile reaksiyonundan 2-(4-okso-2-feniliminotiyazolidin-3-il)asetik asit bileşiğini kazandıklarını bildirilmişlerdir. (Ottanà ve ark., 2011)



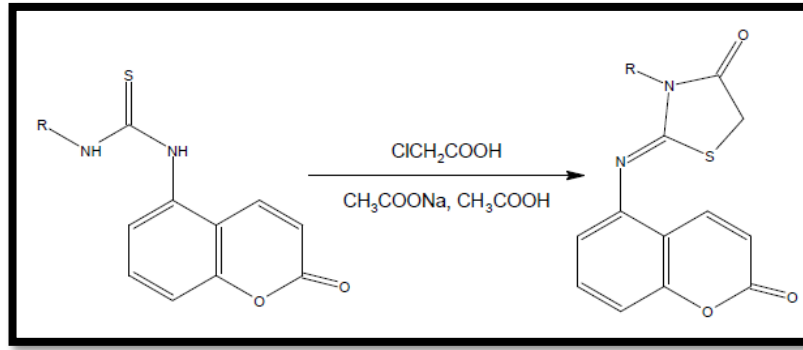
Aynı ekibin 2007 tarihli yayınında, *N*-hidroksietil veya *N*-hidroksipropil-*N*'-feniltiyoüre'nin etanolde trietilaminli ortamda metil bromoasetat ile tepkimesinden 2-fenilimino-4-tiyazolidinonları sentezledikleri bildirilmiştir.(Ottanà ve ark., 2007)



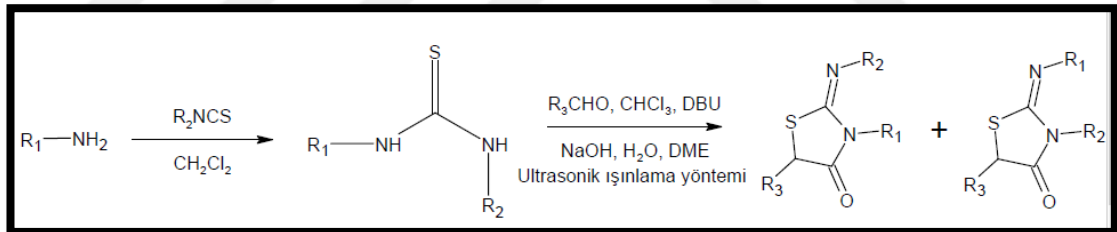
Zhou ve arkadaşları tarafından, monosübstitüe tiyoüre türevleri etanol içerisinde susuz sodyum asetatlı ortamda etil kloroasetat ile tepkimeye sokularak 2-arilimino-titazolidin-4-on'lar elde edilmiştir.(Zhou ve ark., 2008)



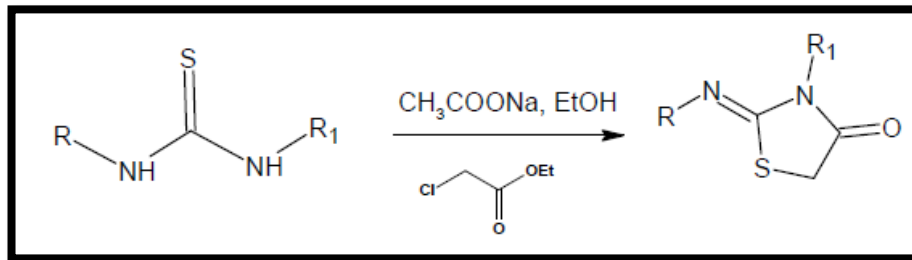
Amin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 3-sübstitüe-2-(2-okso-2*H*-kromen-6-ilimino)tiyazolidin-4-on'ları elde etmek amacıyla tiyoüre türevlerinin 2-kloroasetik asit ile siklizasyonu yöntemi kullanılmıştır. (Amin ve ark., 2008)



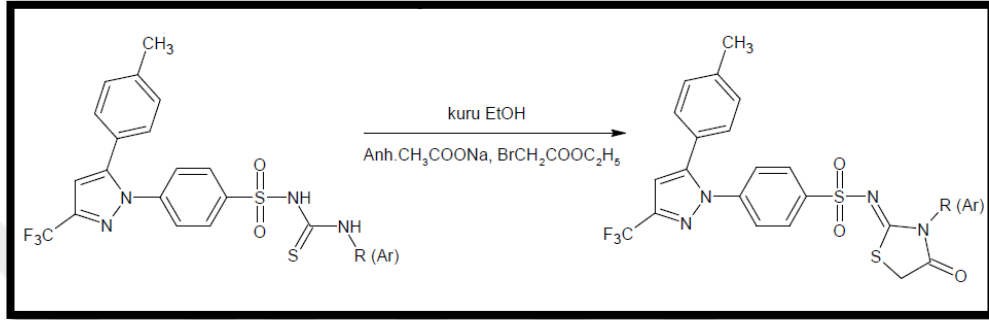
Mamaghani ve arkadaşları, 2-imino-tiyazolidin-4-on'ları ultrason koşulları altında tek kademeli tepkime ile sentezlediklerini bildirmişlerdir. Uygun aminlerin alkil/aril izotiyosiyanatlarla diklorometan varlığında tepkimesi sonucunda tiyoüre türevleri elde edilmiştir. Elde edilen tiyoüre türevleri NaOH, dimetoksietan (DME) ortamında uygun aldehitlerle ve 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) ile ultrasonik koşullar altında tepkimeye sokulmuştur. Simetrik olmayan tiyoürelerden hareketle sentezlenen bileşiklerde iki izomerin de oluşabileceği bildirilmiştir.(Mamaghani ve ark., 2011)



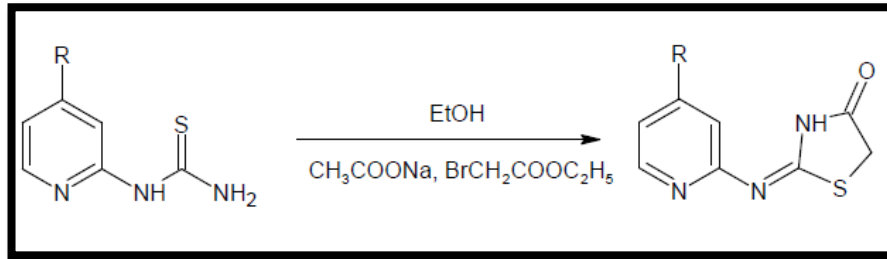
Urbano ve arkadaşları 2-imino-tiyazolidin-4-on halkasını kapatırken, çeşitli tiyoüre türevlerini etanol içerisinde sodyum asetatlı ortamda etil kloroasetat ile tepkimeye soktuklarını bildirmişlerdir. (Urbano ve ark., 2011)



Anabilim dalımızda Küçükgül ve arkadaşları, *N*-(süstitüe karbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(triflorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensulfonamit'lerin etil α -bromoasetat ve susuz sodyum asetat ile kuru etanol içerisinde tepkimesinden *N*-(3-süstitüe-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(triflorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensulfonamit türevlerini sentezlemeyi başardıklarını bildirmişlerdir. (Küçükgül ve ark., 2013b)

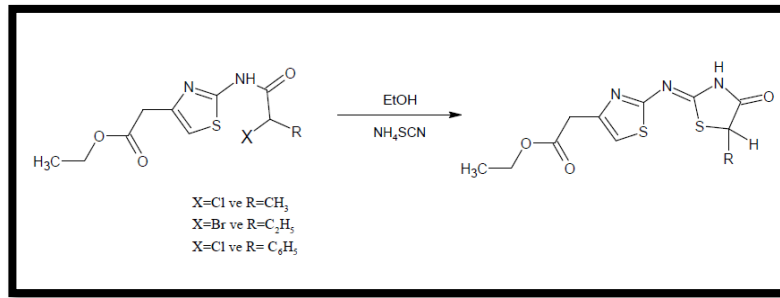


Kulabaş ve arkadaşları 2017 yılında, 2-imino-tiyazolidin-4-on halkasını kapatmak için, *N*-(4-süstitüe piridin-2-il)tiyoürelerin etanol içerisinde, sodyum asetatlı ortamda etil-2-bromoasetat ile ısıtılması sonucunda 2-imino-tiyazolidin-4-on türevlerini elde etmeyi başardıklarını kaydetmişlerdir. (Kulabaş ve ark., 2017)

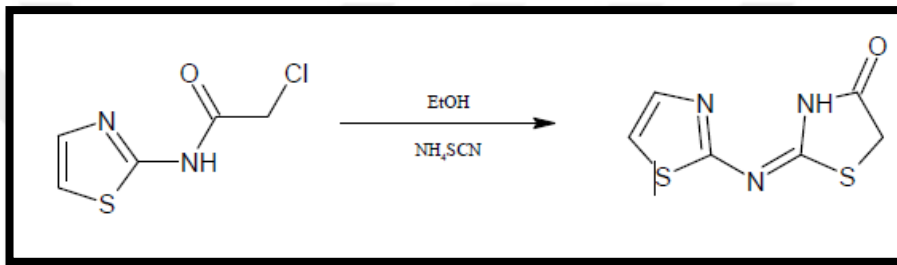


4.3.1.2. Kloroasetamit yapılarından hareketle 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on eldesi

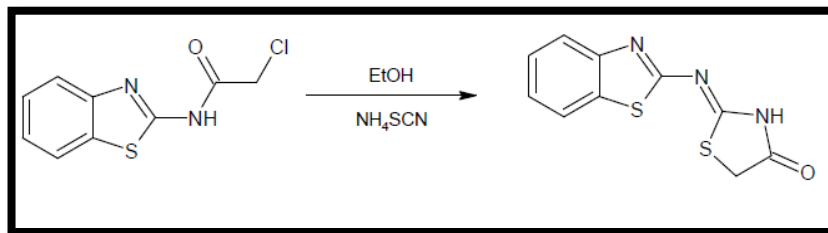
Altıntaş ve arkadaşları, 2-imino-tiyazolidin-4-on halkasını kapatmak amacıyla, 4-karbetoksimetil-2-[(α -haloasil)amino]tiyazol türevlerini etanol içerisinde amonyum tiyosiyanat ile tepkimeye sokarak 5-süstitüe-2-[(4-karbetoksimetiltiyazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinonları elde ettiklerini kaydetmişlerdir. (Altıntaş ve ark., 2005)



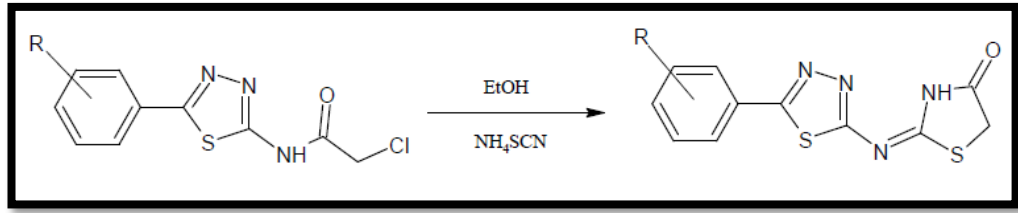
Vicini ve arkadaşları 2006 yılında 2-kloro-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit'in etanol içerisinde NH_4SCN ile tepkimesi sonucunda 2-(tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on elde edilmişlerdir. (Vicini ve ark., 2006)



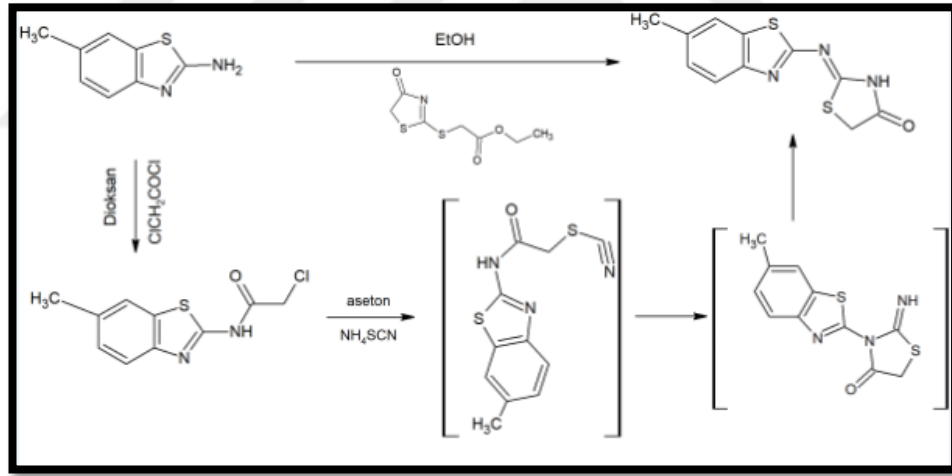
Literatürde 2008 yılında yayınlanan iki farklı çalışmada, tiyadiazol-2-kloroasetamit, benzo[*d*]tiyazol-2-kloroasetamit ve benzo[*d*]isotiyazol kloroasetamidi amonyum tiyosiyanat ile mutlak etanol varlığında tepkimeye sokarak 2-(tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on ve 2-(heteroarilimino)tiyazolidin-4-on türevlerini kazandıkları bilgisi paylaşılmıştır. (Vicini ve ark., 2008; Geronikaki ve ark., 2008)



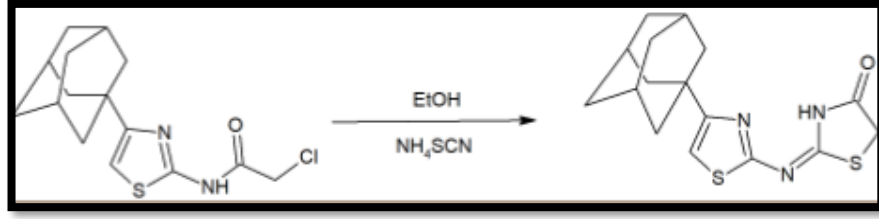
Mullick ve arkadaşları ise, 2-kloro-*N*-[5-(süstitüe fenil)-[1,3,4]-tiyadiazol-2-il]-asetamit'in EtOH varlığında NH_4SCN ile tepkimesinden 2-imino-tiyazolidin-4-on halkasını kapattıklarını paylaşmışlardır.(Mullick ve ark., 2010)



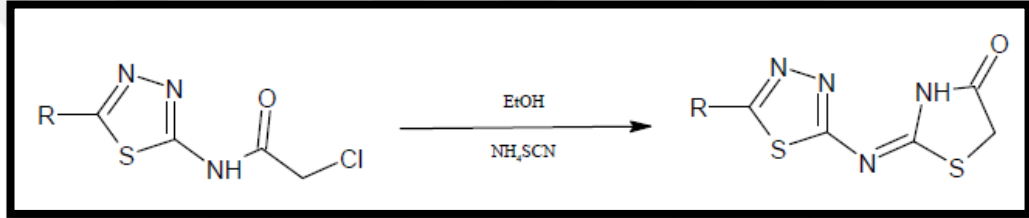
Havrylyuk ve arkadaşları, 2-iminotiyazolidin-4-on halkasını iki farklı yöntemle kapatmayı başarmışlardır. Araştırmacılar, 6-metil-2-aminobenzotiyazolden yola çıkarak önce 2-kloro-*N*-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamid yapısını sentezlemişler ve ardından bu bileşiğin amonyum tiyosiyanatlı ortamda aseton içerisinde tepkimeye tabii tutulması sonucunda 2-(6-metilbenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon yapısını kazandıklarını ifade etmişlerdir. Ayrıca, 6-metil-2-aminobenzotiyazolun, 2-karbetoksimetiltiyo-2-tiyazolin-4-on ile etanolde tepkimesi sonucu 2-(6-metilbenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon bileşiğini kazandıklarını kaydetmişlerdir. (Havrylyuk ve ark., 2010)



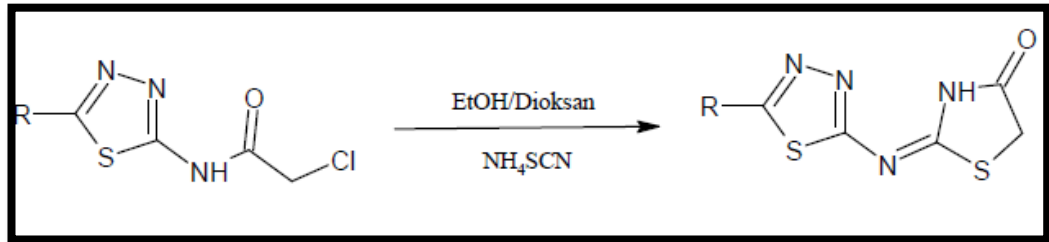
Omar ve arkadaşları, 2-kloro-*N*-(4-(adamantan-1-il)-1,3-tiyazol-2-il)asetamid'in mutlak etanol varlığında NH_4SCN ile halka kapatma tepkimesi gerçekleştirilerek 4-[(adamantan-1-il)-1,3-(tiyazol-2-ilimino)]tiyazolidin-4-on'u elde etmişlerdir. (Omar ve ark., 2010)



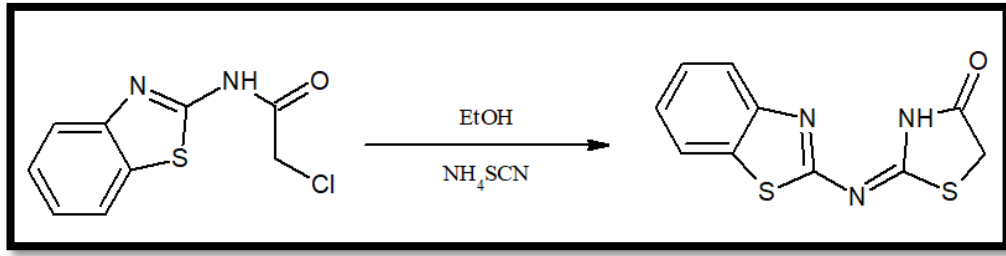
Küçükgüzel ve arkadaşları 4-tiyazolidinon halkası taşıyan bileşiklerin anti HCV etkilerini inceledikleri araştırmalarında, 2-kloro-*N*-[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamit'leri mutlak etanol varlığında NH_4SCN ile tepkimeye sokarak 2-[[5-aril-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on'ları elde etmişlerdir.(Küçükgüzel ve ark., 2013a)



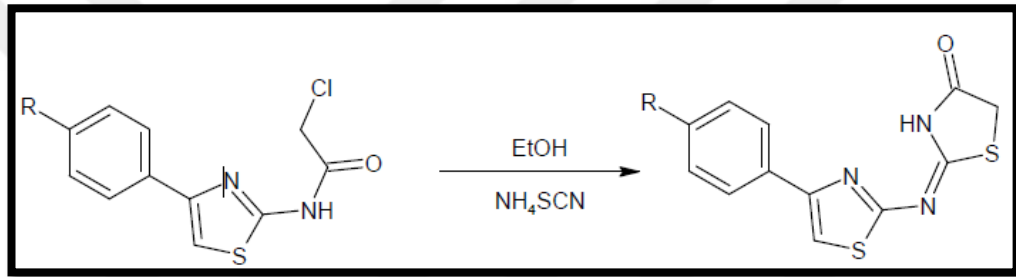
Çakır ve arkadaşları ise etanol - dioksan karışımı varlığında amonyum tiyosiyanat ve kloroasetamit türevlerinin tepkimesi sonucunda 2-imino-tiyazolidin-4-on halkasını kapatmayı başarmışlardır. (Çakır ve ark., 2015)



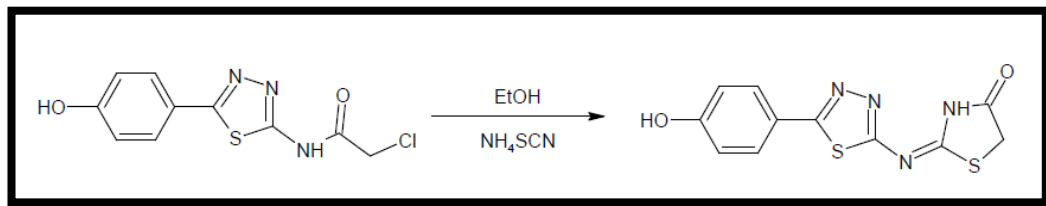
Literatürde bildirilen diğer benzer çalışmalarda ise *N*-1,3 benzotiyazol-2-kloroasetamit türevlerinin etanol içerisinde NH_4SCN ile tepkimesinden 2-(1,3-benzotiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on halkasının sentezlendiği belirtilmiştir. (Panico ve ark., 2011; Eleftheriou ve ark., 2012; Abdellatif ve ark., 2015)



Abdellatif ve arkadaşlarının çalışmasında, 2-kloroasetamit-4-(4-süstitüe fenil)tiyazol etanol varlığında amonyum tiyosiyanat ile tepkimeye sokulmuştur. Tepkime sonucunda 2-(4-(4-süstitüe fenil)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğini sentezlediklerini belirtmişlerdir.(Abdellatif ve ark., 2016)

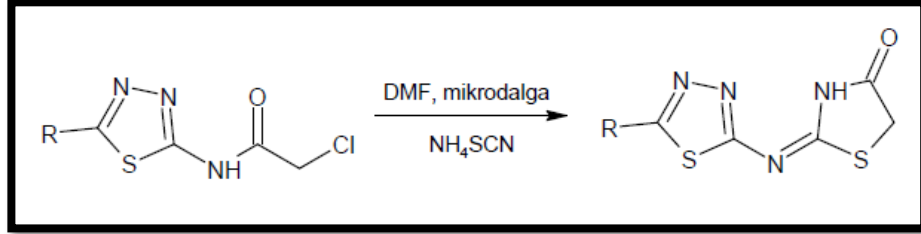


Literatürde, 2-imino-tiyazolidin-4-on halkasını kapatmak amacıyla, kloroasetamit yapısı taşıyan bileşiklerin etanol içerisinde amonyum tiyosiyanat ile tepkimesi sonucunda 2-[(5-(4-hidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin elde edildiği bildirilmiştir. (Omar ve ark., 2018)

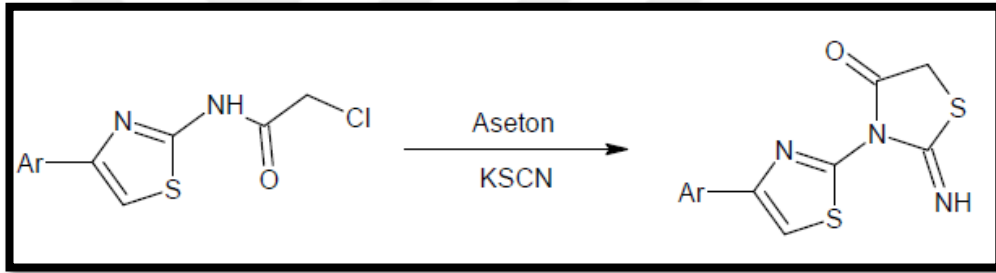


Wang ve arkadaşları, 2-kloro-*N*-süstitüe-asetamitlerin çözücü olarak DMF kullanarak mikrodalga ışınları varlığında amonyum tiyosiyanatla tepkimesinden 2-imino-tiyazolidin-4-on halkasını kapattıklarını bildirmişlerdir. Mikrodalga yöntemi ile DMF dışında etanol, asetonitril, DMSO ve tetrahidrofuran da çözücü olarak denenmiştir. DMF ve DMSO ile gerçekleştirilen tepkimelerin, hızlı ve yüksek verimli

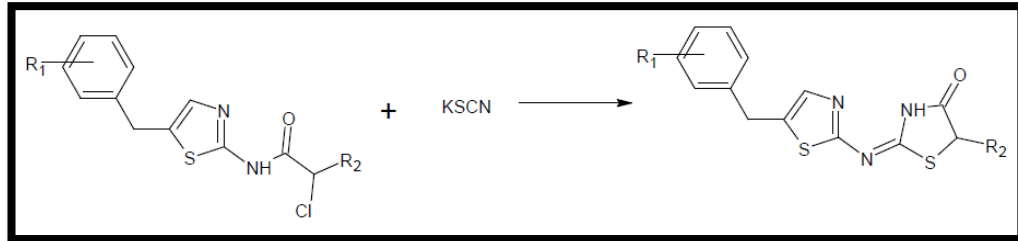
olduğu kaydedilmiştir. Tepkime verimleri sırasıyla %92 ve %82 oranlarında olduğu bulunmuştur. (Wang ve ark., 2008)



Liu ve arkadaşları 2-imino-tiyazolidin-4-on türevlerinin antifungal aktivitelerini inceledikleri bir araştırmada, kloroasetamit yapısı taşıyan bileşikleraseton varlığında potasyum tiyosiyanat ile tepkimeye sokarak 2-imino-3-(4-ariltiyazol-2-il)-tiyazolidin-4-on türevlerini elde etmişlerdir.(Liu ve ark., 2000)

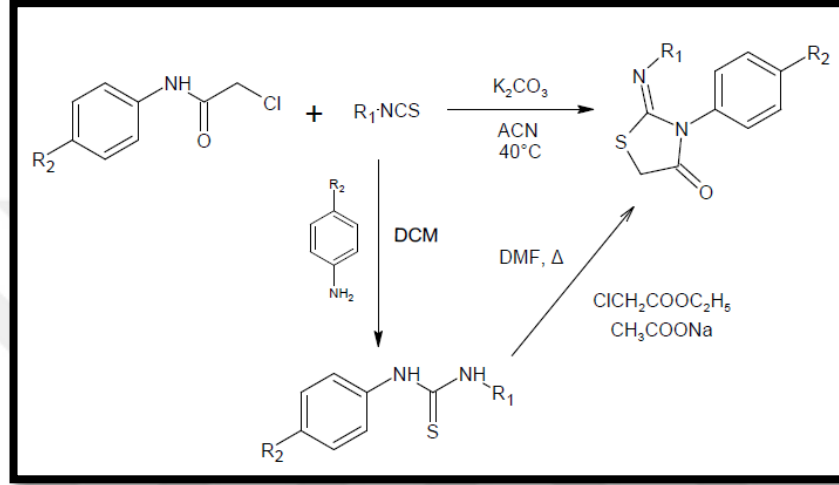


Yapılan başka bir çalışmada *N*-aril-2-kloroasetamit potasyum tiyosiyanat ile tepkimeye sokularak 2-imino-tiyazolidin-4-on halkası kapatılmıştır. Çözücü olarak asetonitril, metanol, etanol, aseton, DMF ve DMSO çözücüler ayrı ayrı denenmiştir ve tüm çözücülerde tepkimenin gerçekleştiği bildirilmiştir. (Ostapiuk ve ark., 2012)



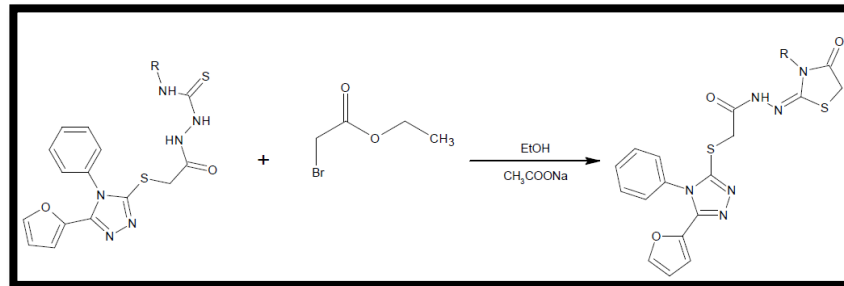
Revelant ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada, kloroasetamit türevinin 40 derece sıcaklıkta asetonitril içerisinde potasyum karbonat ve uygun

izotiyosiyanatlar ile tepkimesinden 2-iminotiyazolidin-4-on halkasını kapattıklarını bildirmişlerdir. Farklı bir yöntem olarak, izotiyosiyanatların p-süstitüeanilin ile diklorometanda tepkimesi ile önce *N,N'*-disüstitüe tiyoüre türevlerini elde ettiklerini ve daha sonra bu bileşiğin sodyum asetatlı ortamda etil kloroasetat ile dimetilformamid içerisinde 2-iminotiyazolidin-4-on halkasını elde etmeyi başardıklarını kaydetmişlerdir. (Revelant ve ark., 2015)

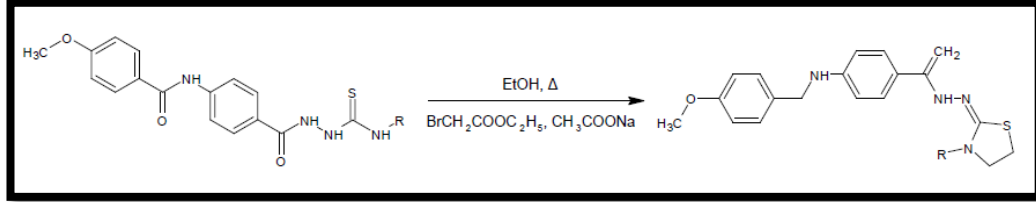


4.3.1.3. Tiyosemikarbazit yapılarından hareketle 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on eldesi

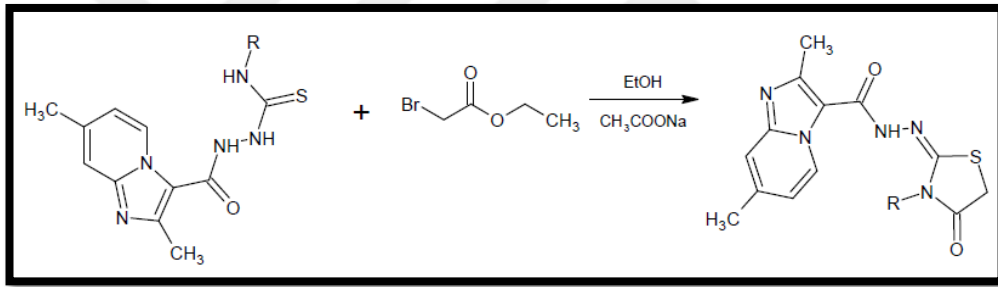
Ulusoy ve arkadaşları 2[(4-fenil-5-(2-fürl)-1,2,4-triazol-3-il]tiyo}asetil)hidrazono]-3-alkil/aril-4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemek amacıyla tiyosemikarbazit türevlerinin etanollü ortamda susuz sodyum asetat ve etilbromoasetat ile tepkimesi yöntemini kullanmışlardır. (Ulusoy ve ark., 1998)



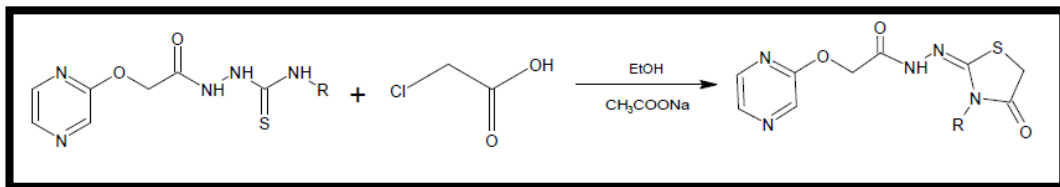
Anabilim dalımızda Küçükgül ve arkadaşları, uygun tiyosemikarbazit türevlerinin susuz etanol içerisinde ve sodyum asetatlı ortamda etil bromoasetat ile tepkimesinden 2-[4-(4-metoksibenzoilamino)-benzoilhidrazono]-3-alkil-4-tiyazolidinon türevlerini elde ettiklerini bildirilmiştir. (Küçükgül ve ark., 2002)



Aynı yöntemi 2002 yılında kullanan Cesur ve ark., tiyosemikarbazit türevlerinden hareketle 2-[(2,7-dimetilimidazo[1,2- α]piridin-3-il)karbonilhidrazono]-3-alkiltiyazolidin-4-on yapılarını kazandıklarını bildirmişlerdir. (Cesur ve ark., 2002)

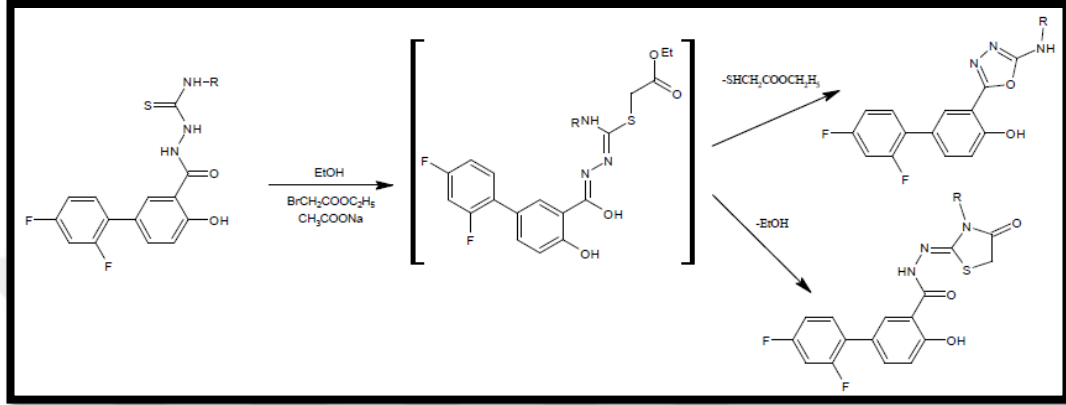


Literatürde, *N*-alkil-2-[(pirazin-2-iloksi)asetil]hidrazinkarbotiyoamit'in etanollü ortamda sodyum asetat varlığında kloroasetik asit ile tepkimeye sokulmasıyla 2-imino tiyazolidin-4-on halkasının %64-84 verim ile elde edildiği bildirilmiştir. (Bonde ve Gaikwad, 2004)

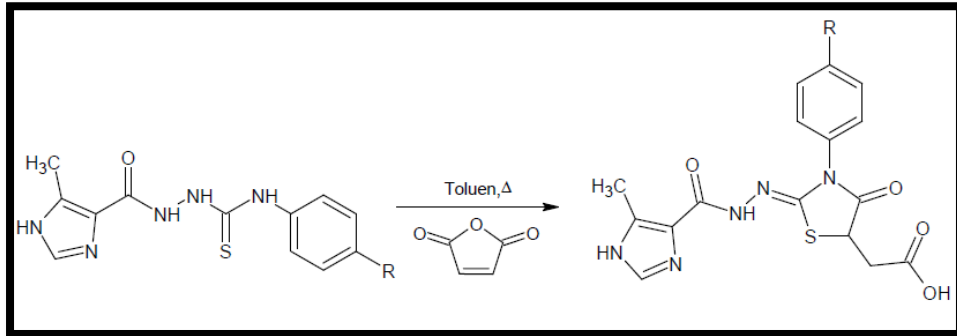


Küçükgül ve arkadaşları, 1-aroil-4-alkil/aril tiyosemikarbazitlerin α -halojeno asitler (veya esterler) ile sodyum asetat varlığında tepkimesi sonucu literatür bilgisinden yola çıkarak 4-tiyazolidinon sentezlemeyi amaçlamışlardır.

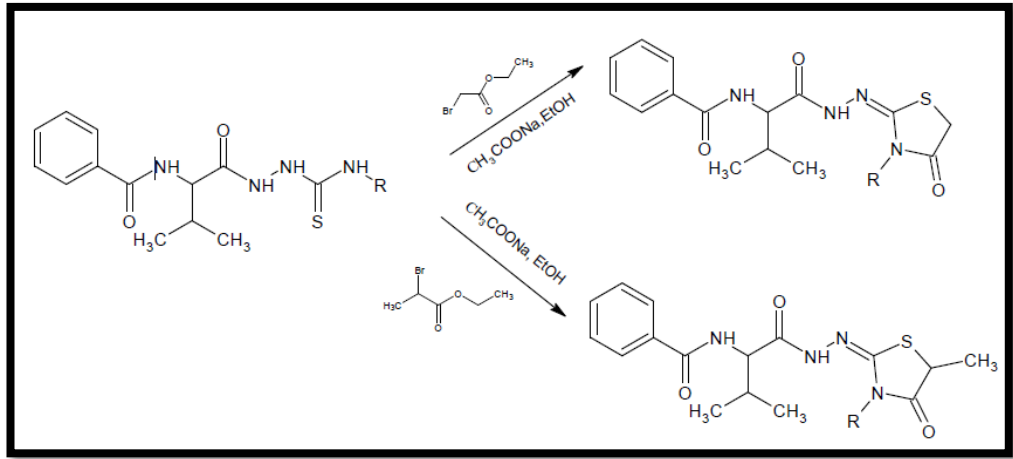
Tiyosemikarbazitin 4. konumunda küçük alkil grupları içeren bileşiklerden etanol ayrılmasıyla 4-tiyazolidinon halkası elde ettiklerini ve tiyosemikarbazitin 4. konumunda sikloheksil gibi hacimli grupların varlığında etil merkaptasetatın ayrılmasıyla 1,3,4-oksadiazol halkasının elde edildiğini bildirmişlerdir.(Küçükgüzel ve ark., 2006)



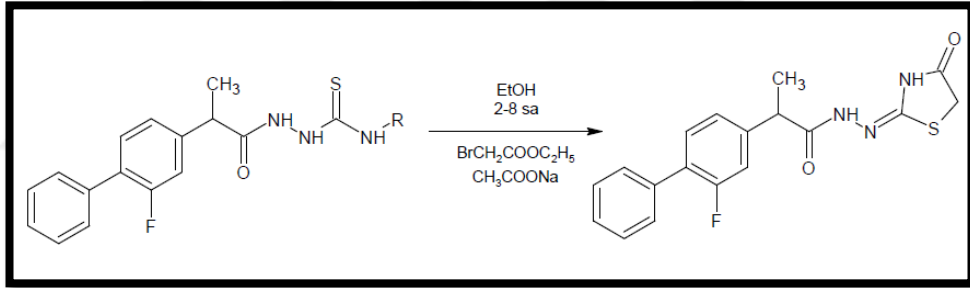
Liesen ve arkadaşları, açiltiyosemikarbazit analoglarını susuz toluen içerisinde maleik anhidrit ile 8 saat ısıtma sonucunda 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on halkasını kapatmayı başardıklarını kaydetmişlerdir.(Liesen ve ark., 2010)



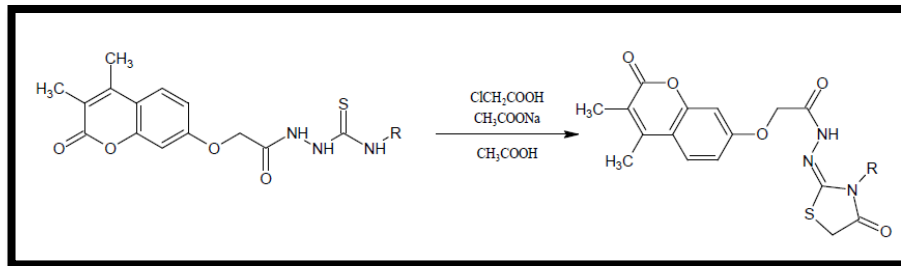
Tatar ve arkadaşları, tiyosemikarbazit türevlerinin susuz sodyum asetat ve etil 2-bromopropiyonat varlığında etanol içerisinde gerçekleştirdikleri tepkime sonucunda 5-metil-1,3- tiyazolidin-4-on'ları elde etmişlerdir. Etil 2-bromopropiyonat yerine etil bromoasetat ile etanollü ortamda yürütülen tepkimede ise 3-sübstitüe-1,3-tiyazolidin-4-on halkasını kapatmışlardır.(Tatar ve ark., 2012)



Anabilim dalımızda Çıkla ve arkadaşları, 2-[2-(2-florobifenil-4-il)propanoil]-*N*-süstitüe hidrazinkarbotiyoamit yapılarını etanol içerisinde, susuz sodyum asetatlı ortamda etil 2-bromoasetat ile tepkimeye sokarak 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on halkasını kapatmayı başardıklarını bildirmişlerdir. (Çıkla ve ark., 2013)

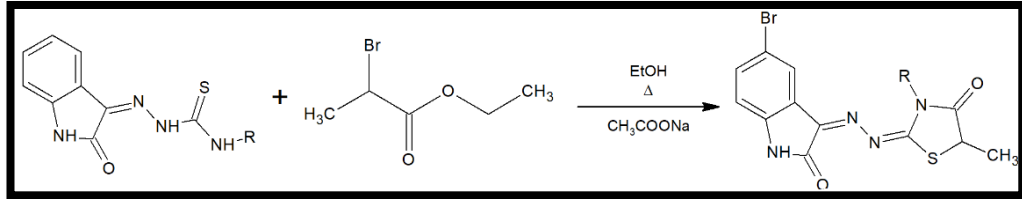


Glasiyel asetik asit içerisinde süstitüe tiyosemikarbazit türevleri çözülerek susuz sodyum asetat ve kloroasetik asit eklenen başka bir çalışmada da tepkime sonucunda *N'*-(4-okso-3-süstitüe tiyazolidin-2-il)-2-(3,4-dimetil-2-okso-2*H*-1-benzopiran-7-iloksi) asetohidrazid yapılarının elde edildiği bilgisi verilmiştir. (El-Ansary ve ark., 2014)

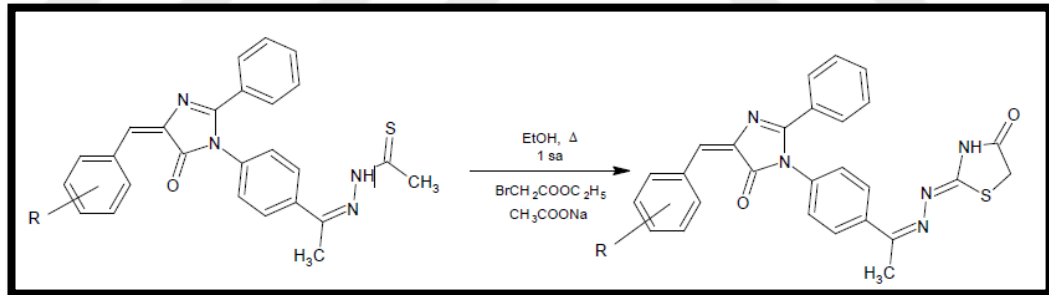


4.3.1.4. Tiyosemikarbazonlardan harekete 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on eldesi

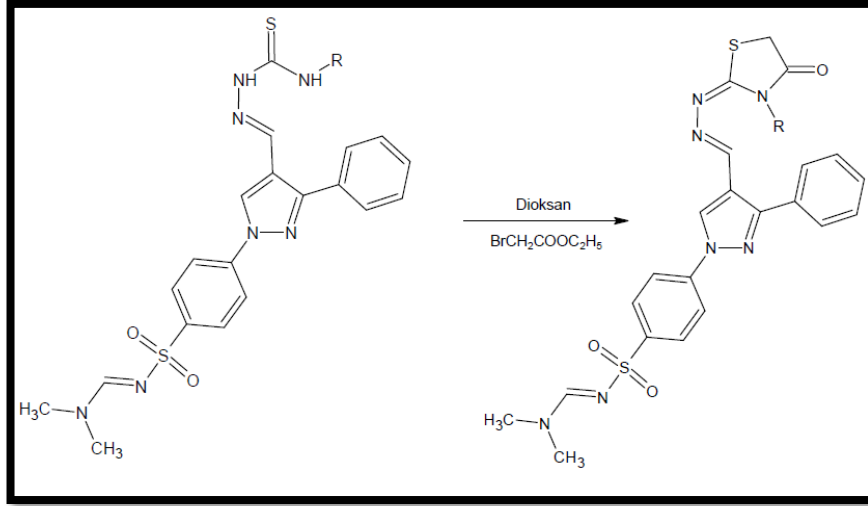
Literatürde, susuz etanollü ortamda çeşitli tiyosemikarbazon türevlerini etil-2-bromopropionat ile tepkimeye sokarak 5-bromo-3-[(3-süstitüe-5-metil-4-tiyazolidinon-2-iliden)hidrazono]-1*H*-2-indolinon yapısının kazanıldığı bildirilmiştir. (Karali ve ark., 2002)



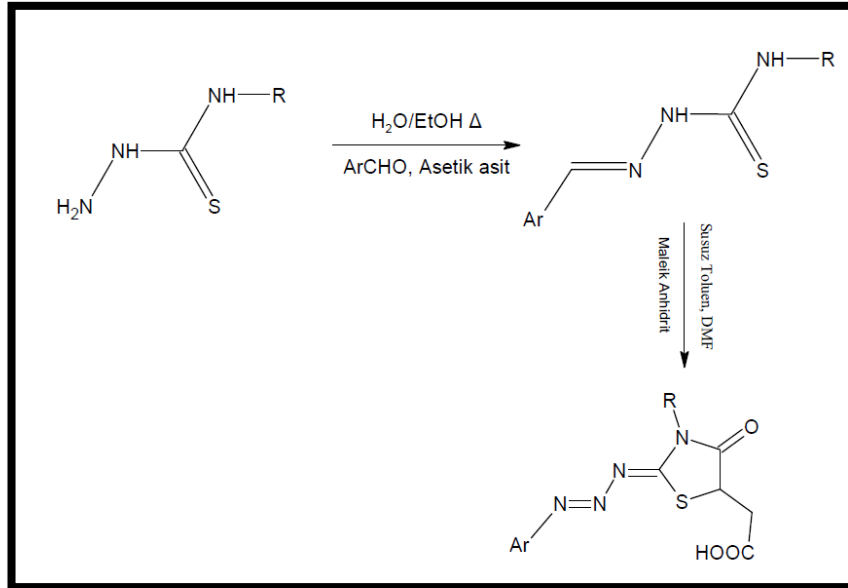
Desai ve arkadaşları, çeşitli tiyosemikarbazon türevlerini etanollü ortamda etil bromoasetat ve sodium asetat varlığında 1 saat boyunca geri çeviren soğutucuda ısıtmaları sonucu 2-((1-(4-(4-(ariliden)-5-okso-2-fenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-1-il)fenil)etiliden)hidrazono)tiyazolidin-4-on yapılarını kazanmışlardır. (Desai ve ark., 2012)



Berkhid ve arkadaşları, *N,N*-dimetilaminometilen-4-[3-fenil-4-(süstitüe tiyosemikarbamoilhidrazonometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit'lerin dioksan ortamında etil bromoasetat ile tepkimesinden *N,N*-dimetilaminometilen-4-[3-fenil-4-(3-süstitüe-4-okso-4-tiyazolidin-2-ilidenhidrazonometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit yapılarını elde etmişlerdir. (Bekhit ve ark., 2008)



Yapılan çalışmalarda sulu etanollü ortamda asetik asidin katalizörlüğünde tiyosemikarbazit türevlerinin aromatik aldehyitlerle tepkimesinden tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir. Beşinci konumunda asetik asit grubu içeren bir 4-tiyazolidinon halkası kapatmak amacıyla, elde edilen tiyosemikarbazon türevleri kuru DMF ve toluen içerisinde maleik anhidrit varlığında ısıtılarak tepkimeye sokulmuştur.(Tenório ve ark., 2005; De Aquino ve ark., 2008)



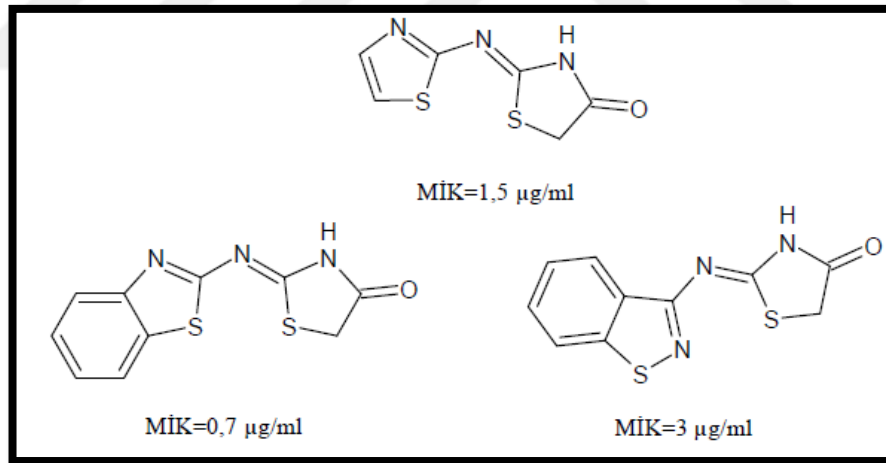
4.3.2. 2-İmino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin biyolojik etkileri

Literatürde 2-imino-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin bakterilere, virüslere ve mantarlara karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu yapıların antienflamatuvar etkisinin yanı sıra antikanser etkisine de rastlanmaktadır.

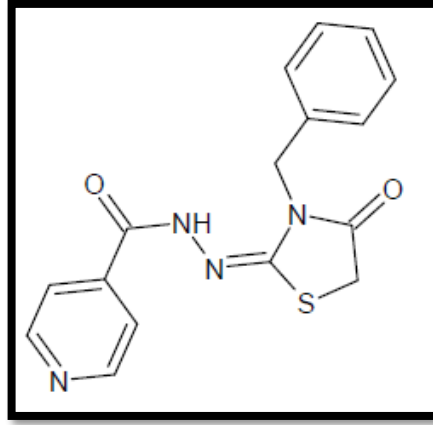
4.3.2.1. 2-İmino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal etkileri

Literatürde, 2-tiyazolidilimino-4-tiyazolidinon bileşiğinin 1,5 µg/ml MİK değeri ile *Haemophilus influenzae* 'ya karşı etki gösterdiği bildirilmiştir. (Vicini ve ark., 2008)

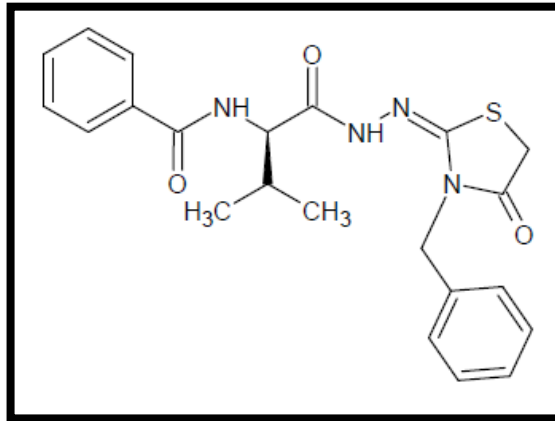
Aynı grup, 2008 yılında yaptıkları çalışmada ise, 2-(benzotiyazol/benzoizotiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on yapılarını sentezlemiş ve *Haemophilus influenzae* 'ya karşı benzotiyazol halkası taşıyan türevin 0,7 µg/ml ve benzoizotiyazol halkası taşıyan türevin 3 µg/ml MİK değeri ile antimikrobiyal etki gösterdiğini kaydetmişlerdir. (Vicini ve ark., 2008)



Tatar ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, *N*'-[3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]izonikotinohidrazit, MT-4 hücrelerini HIV-1 (IIIB) tarafından oluşturulan hücre patojenezine karşı 8,4 µg/ml ile %50 oranında koruduğunu saptamışlardır. Söz konusu çalışmada 125 µg/ml (CC₅₀>125 µg/ml) derişimde herhangi bir sitotoksik etki gözlenmediği bildirilmiştir. (Tatar ve ark., 2010)

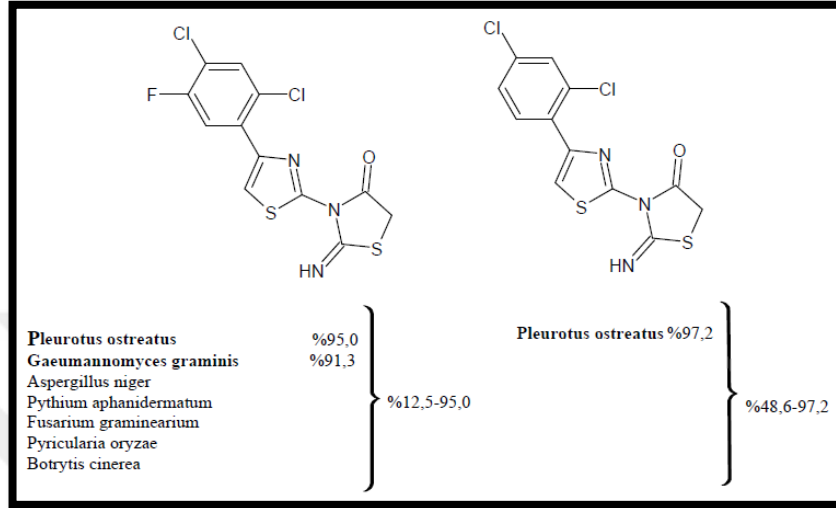


Tatar ve arkadaşlarının 2012 yılında da sentezledikleri 1-[2-(benzilamino)-3-metilbütiril]-4-alkil/arilalkil tiyosemikarbazitler, 2-[2-(benzoilamino)-3-metilbutirilhidrazono]-3-alkil/arilalkil-5-nonsübstitüe/metil-1,3-tiyazolidinonlar'ın antiviral aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin CEFK, HEL, HeLa ve Vero hücre kültürlerinde antiviral etkinlikleri değerlendirilmiştir. HIV-1 (IIIB) ve HIV-2 (ROD) MT-4/MTT tayin yöntemiyle Anti-HIV ve sitotoksikite verileri elde edilmiştir. Test edilen bileşiklerin toksik olmayan derişimde virüslere karşı etkili olmadığı saptanmıştır. Çalışmada 2-[2-(benzoilamino)-3-metilbutirilhidrazono]-3-benzil-1,3-tiyazolidinon bileşiği en yüksek derişim olan 100 μ M'da, HCV NS5B RdRp enzimi karşısında %6,4 değeri ile inhibitör etki göstermiştir.(Tatar ve ark., 2012)

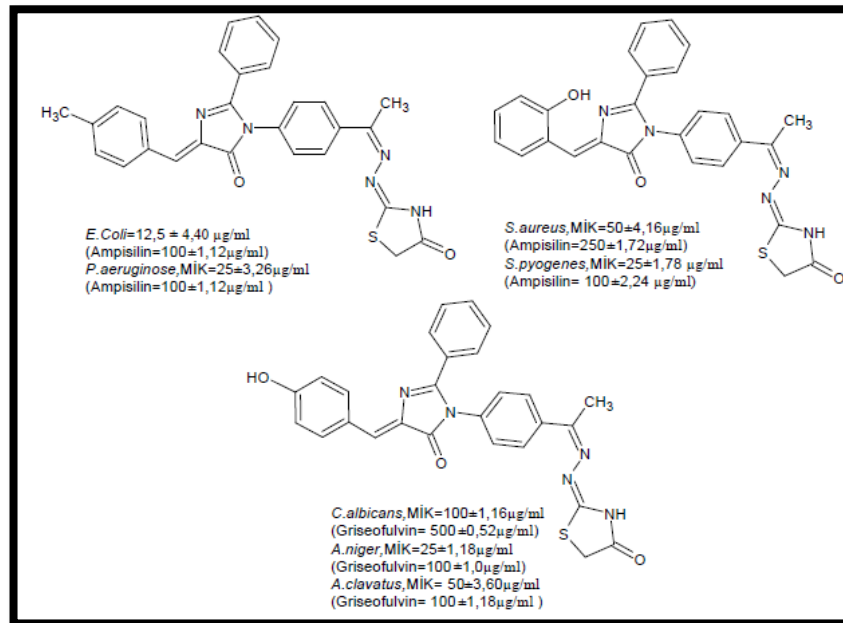


Liu ve arkadaşları, sentezledikleri 2-imino-3-(4-ariltiyazol-2-il)-tiyazolidin-4-on türevlerinin antifungal etkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada, 2,4-dikloro-5-florofenil halkası taşıyan ve 2,4-diklorofenil halkası taşıyan türevlerin test edilen

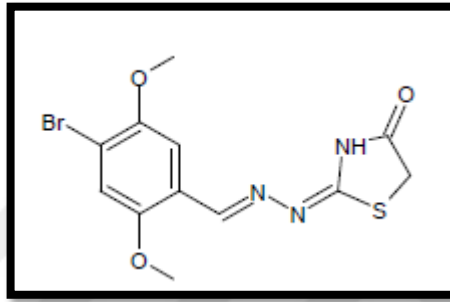
mantarlara karşı sırasıyla %12,5-95,0 ve %48,6-97,2 arasında inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir. *Pleurotus ostreatus* 'a karşı her ikisi de %90'ın üzerinde etki ederken 2,4-dikloro-5-florofenil halkası taşıyan türevin *Gaeumannomyces graminis*'e karşı da %90'ın üzerinde inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir. (Liu ve ark., 2000)



Desai ve arkadaşları, sentezledikleri 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkilerini değerlendirmişlerdir. Bileşiklerin bakteri ve mantar suşlarına etkileri test edilerek, güçlü antimikrobiyal etki gösterdikleri bildirilmiştir.(Desai ve ark., 2012)

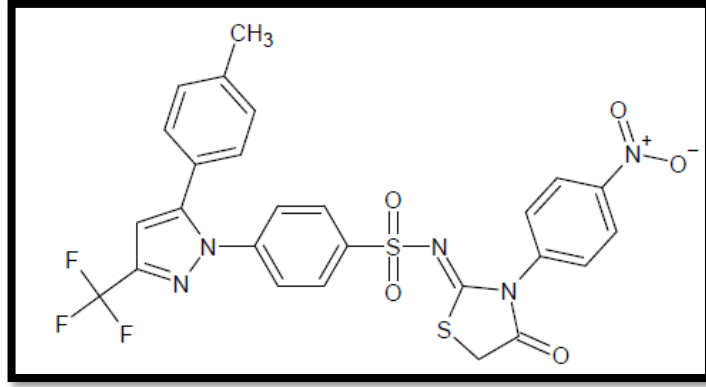


Rahim ve arkadaşları sentezledikleri yirmi adet 4-tiyazolidinon analogunun üreaz inhibisyonu aktivitesini incelemişlerdir. Tüm bileşikler, IC_{50} değeri $21,25 \pm 0,15 \mu M$ olan standart inhibitör tiyoüre ile karşılaştırıldığında, $1,73 \pm 0,001$ ila $69,65 \pm 0,12 \mu M$ arasında değişen çeşitli derecelerde üreaz inhibisyonu göstermiştir. Sentezlenen 4-tiyazolidinon analogları arasında IC_{50} değeri $1,73 \mu M$ olan 2-[(4-bromo-2,5-dimetoksibenziliden)hidraziniliden]-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin standart tiyoüreden ($IC_{50} = 21,25 \pm 0,15 \mu M$) daha güçlü üreaz inhibisyon aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir. (Rahim ve ark., 2015)

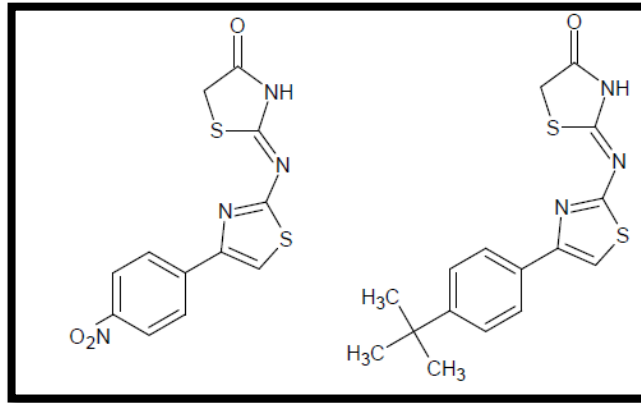


4.3.2.2. 2-İmino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin antienflamatuvar etkileri

Küçükgül ve arkadaşları selekoksibden hareketle sentezledikleri 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on halkası taşıyan bileşiklerin antienflamatuvar özelliklerini farelerde karagen ile indüklenen arka pençe ödemi testi ile değerlendirmişlerdir. Test edilen bileşiklerden 50 mg/kg dozda %48,9 oranında inhibisyon değeriyle 5-(4-metilfenil)-N-[3-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-3-(triflorometil)-1H-pirazol-1-sülfonamid bileşiği en aktif bileşik olarak bildirilmiştir. Antienflamatuvar etkinin değerlendirilmesinde referans olarak kullanılan selekoksib ile neredeyse eşdeğer inhibisyon etki gösterdiği kaydedilmiştir. (Küçükgül ve ark., 2013b)

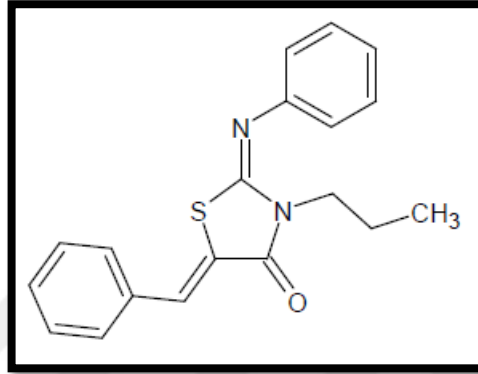


Yine antienflamatuvar etkiye odaklanan bir başka çalışmada da Abdellatif ve arkadaşları sentezledikleri 2-imino-tiyazolidin-4-on türevlerinin in vitro COX-2 seçiciliklerini ve in vivo antienflamatuvar aktivitelerini test ettiler. Test edilen bileşiklerin, selekoksib referans alınarak in vitro ortamda COX-1/COX-2 seçicilik indeksleri ve in vivo ortamda farelerde karagenin ile indüklenen pençe ödemi testi ile antienflamatuvar özellikleri test edilmiştir. 4-Nitrofenil ve 4-izobutilfenil yapısı taşıyan bileşiklerinin in-vitro ortamda zayıf COX-1 ve orta derecede COX-2 inhibisyonu gösterdikleri (S.İ. sırasıyla 2,91 ve 2,88) ve in vivo ortamda ED₅₀ %52,7 ve 56,7 ile selekoksibe yakın antienflamatuvar etki gösterdikleri bildirilmiştir.(Abdellatif ve ark., 2016)

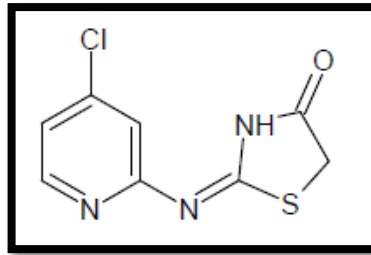


4.3.2.3. 2-İmino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin antikanser etkileri

2-İmino-tiyazolidin-4-on yapısı içeren moleküllerin antikanser etkisi üzerine Ottana ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerin kolorektal kanser hücre hatlarında antikanser etkileri incelenmiştir. DLD-1, HCT-116 ve HT-29 insan kolon karsinoma hücre hatlarında sırasıyla IC₅₀ değerleri 13,1 34,2 ve 23,4 µM olarak bildirilmiştir.(Ottana ve ark., 2005a)



Kulabaş ve arkadaşları, 2017 yılında yaptıkları çalışmada 4-sübstitüe-piridin yapısı taşıyan 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşikler sentezlemişlerdir. 4-Kloro-piridin yapısı taşıyan türevin 10 µM derişimde HeLa (İnsan Servikal Karsinoma) hücre kültüründe % 35.82 inhibisyon gösterdiği ve NIH3T3 fare fibroblastlarında yapılan sitotoksisite değerlendirmelerinde güvenli kabul edildiği bilgisi verilmiştir.(Kulabaş ve ark., 2017)

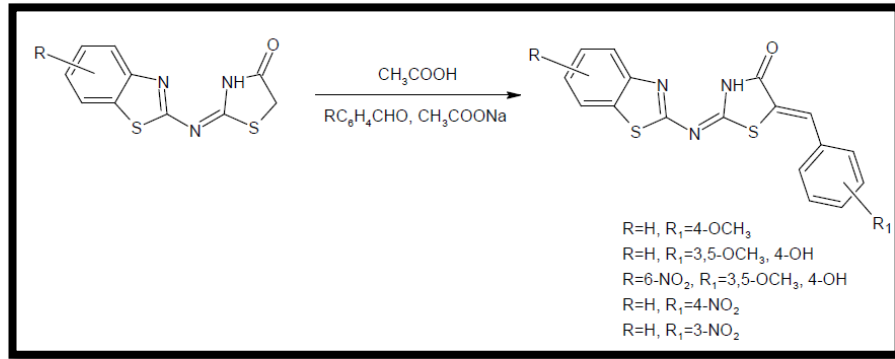


4.4. 5-Ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on Yapıları Hakkında Genel Bilgiler

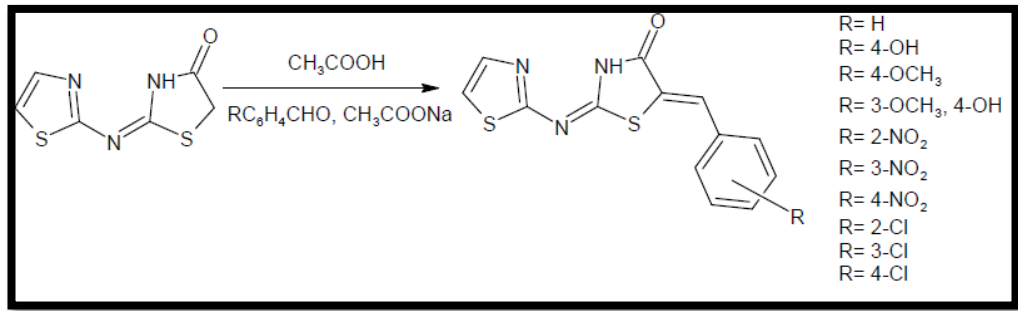
4.4.1. 5-Ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on yapılarının sentezi

Literatürde çeşitli yöntemlerle 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezlendiğini görmekteyiz. Araştırmacılar, 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini susuz asetik asitte sodyum asetatlı ortamda, metanolde sodyum metoksitli ortamda ve etanolde piperidinli ortamda uygun aromatik aldehitlerle tepkimesinden 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlediklerini belirtmişlerdir.

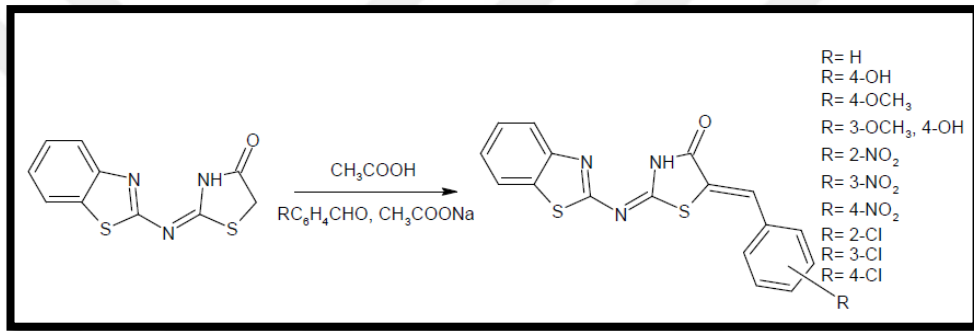
Geronikaki ve arkadaşları, 2-(benzotiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on ve 2-(6-nitro-benzotiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-onlardan hareketle glasiyel asetik asit ve sodyum asetat varlığında uygun aromatik aldehitlerle tepkimeye sokarak 5-ariliden-2-(benzotiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on ve 5-ariliden-2-(6-nitro-benzotiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on yapılarını kazandıklarını belirtmişlerdir. Aynı yöntemle benzotiyazol halkası yerine, benzoizotiyazol ve tiyazol halkası içeren türevler kullandıklarında da 5-ariliden türevlerini sentezlemeyi başardıklarını kaydetmişlerdir.(Geronikaki ve ark., 2008)



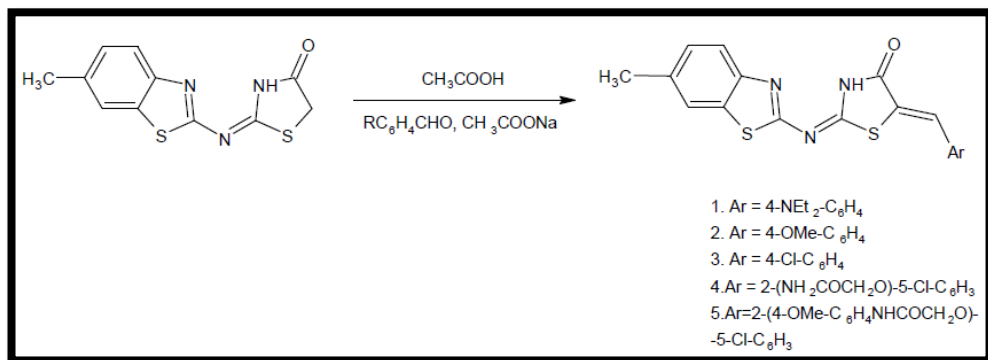
Vicini ve arkadaşları ise sentezledikleri 2-(tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on'ları glasiyel asetik asit ve sodyum metoksit varlığında aromatik aldehitlerle geri çeviren soğutucu altında 4 saat tepkimesi sonucu 2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon'ları elde ettiklerini literatüre kaydetmişlerdir. (Vicini ve ark., 2006)



Daha sonraki bir çalışmalarında ise, aynı yöntemle 2-(benzotiyazolilimino/benzoizotiyazolilimino)tiyazolidin-5-benziliden-4-on türevlerini sentezlediklerini kaydetmişlerdir. (Vicini ve ark., 2008)

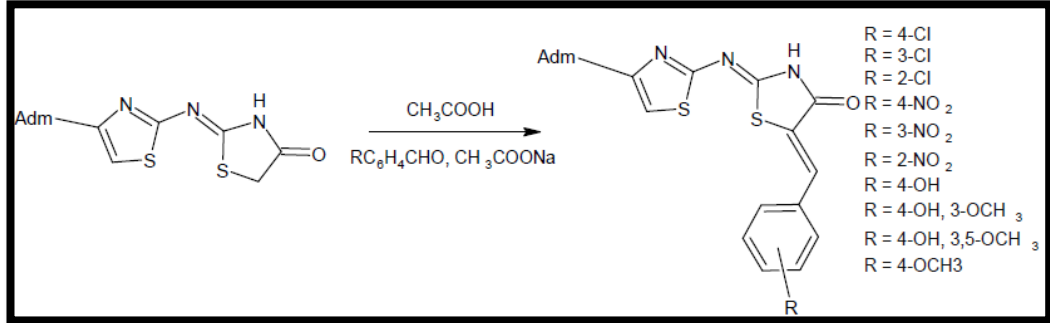


Havrylyuk ve arkadaşları da aynı yöntemi kullanarak 5-ariliden-2-(6-metil-benzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon'ları sentezlemişlerdir. (Havrylyuk ve ark., 2010)

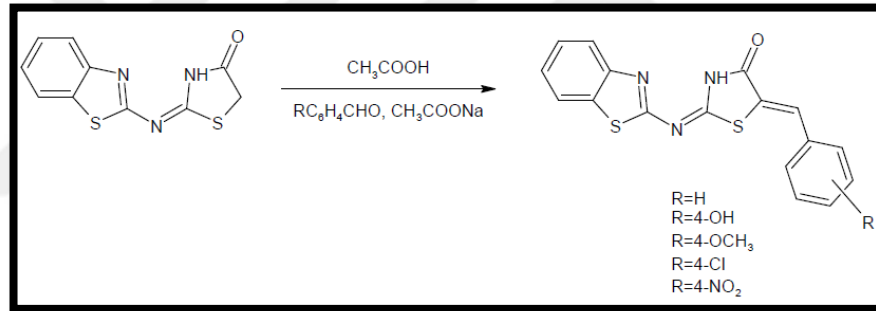


Omar ve arkadaşları, 2-(4-adamantiltiyazol-2-il-imino)tiyazolidin-4-on'u glasiyel asetik asit ve sodyum asetat ortamında çeşitli aldehitlerle tepkimeye sokarak

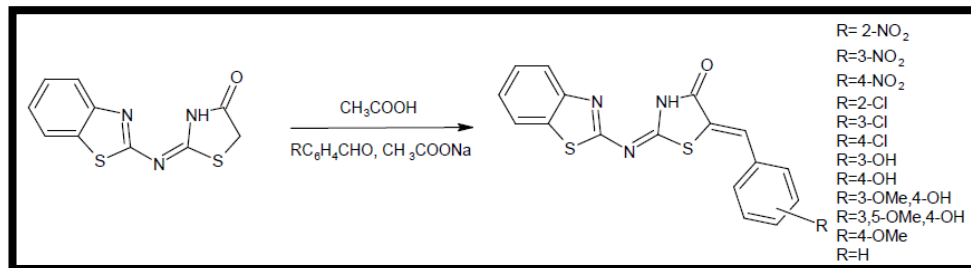
4-adamantil-2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon'ları sentezlemişlerdir. (Omar ve ark., 2010)



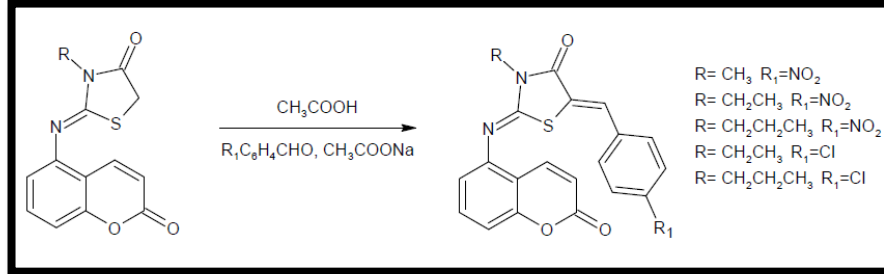
Panico ve arkadaşları, 1,3-benzotiyazol-2-ilimino-1,3-tiyazolidin-4-on ve 1,3-benzoizotiyazol-2-ilimino-1,3-tiyazolidin-4-on'dan hareketle ariliden türevlerini elde ettikleri bilgisini 2011 yılında literatüre kaydetmişlerdir. (Panico ve ark., 2011)



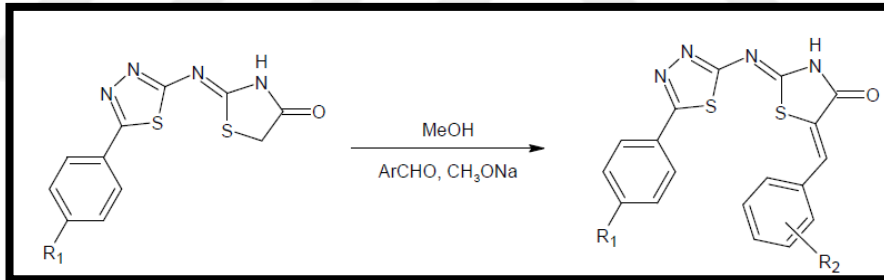
Eleftheriou ve arkadaşları aynı yöntemle LOX ve COX inhibisyon aktivitelerini incelemek üzere 5-ariliden-2-(1,3-benzotiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on'ları elde ettiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca benzotiyazol halkası yerine tiyazol ve benzoizotiyazol halkası taşıyan türevlerle de tepkimesini gerçekleştirdiklerini kaydetmişlerdir. (Eleftheriou ve ark., 2012)



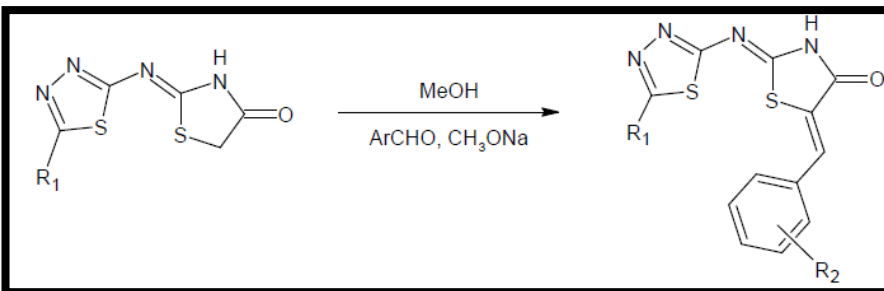
Amin ve arkadaşları aynı yöntemi kullanarak sodyum asetat ve asetik asit tamponu ortamında 2-imino-tiyazolidin-4-on'ların uygun aldehyitlerle kondensasyonunu sağlamışlardır. (Amin ve ark., 2008)



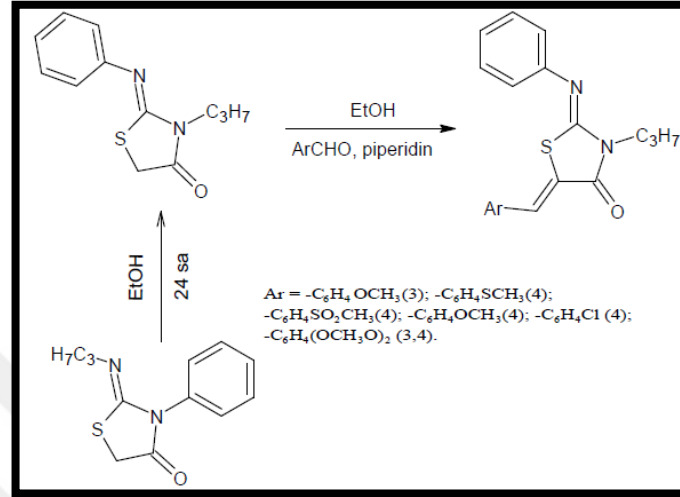
Küçükgüzel ve arkadaşları 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini metanol içerisinde sodyum metoksit varlığında 4 saat ısıtarak, uygun aldehyitlerle tepkimeye sokmuş ve 2-[[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-5-(süstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on yapılarını elde etmişlerdir.(Küçükgüzel ve ark., 2013a)



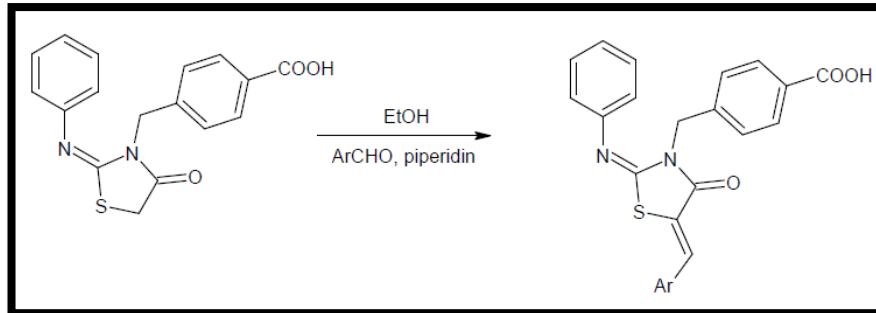
Çakır ve arkadaşları da aynı yöntemi kullanarak 5-(süstitüebenziliden)-2-{[5-(aril)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-onları sentezlemeyi başardıklarını kaydetmişlerdir.(Çakır ve ark., 2015)



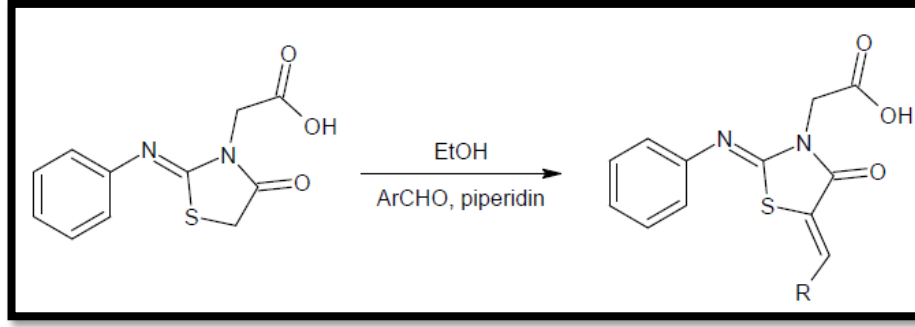
Literatürde, 2-fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinon ve/veya 3-fenil-2-propilimino-4-tiyazolidinon yapılarının, etanol içerisinde piperidin varlığında, uygun benzaldehitlerle tepkimesinden 5-ariliden-2-fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinonların sentezlendiği bildirilmiştir. (Ottanà ve ark., 2005)



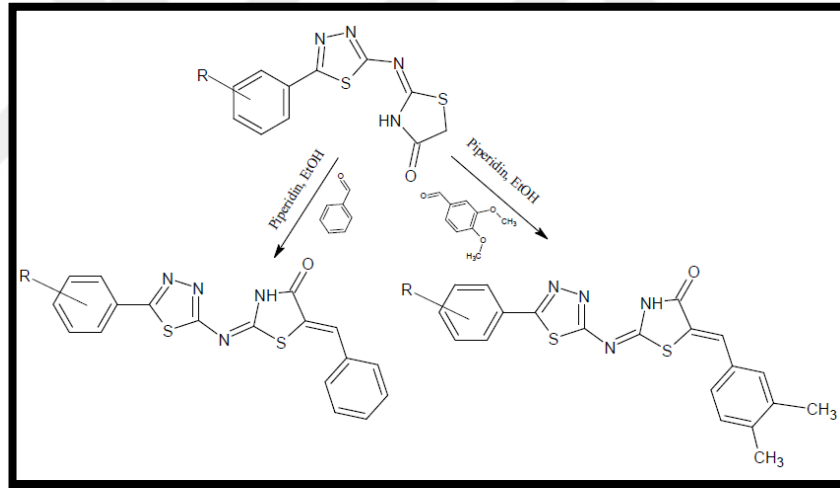
Aynı grup yukarda tanımlanan yöntemle, 4-[(4-okso-2-feniliminotiyazolidin-3-il)metil]benzoik asit'lerin, uygun aldehitlerle tepkimesinden 4-[(5-ariliden-4-okso-2-feniliminotiyazolidin-3-il)metil]benzoik asitleri elde etmişlerdir.(Ottanà ve ark., 2009)



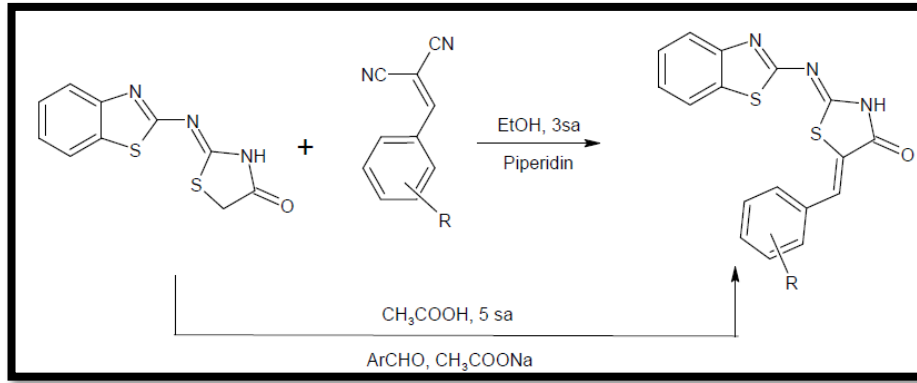
Ottana ve arkadaşları 2011 yılında ise, aldoz redüktaz inhibitörü aktivite potansiyellerini araştırmak amacıyla, 2-(4-okso-2-feniliminotiyazolidin-3-il)asetik asit bileşiğini etanol içerisinde piperidin varlığında uygun aldehitlerle 6 saat boyunca miktodalga ışınları ile muamele ederek 2-(5-ariliden-4-okso-2-feniliminotiyazolidin-3-il)asetik asit türevlerini sentezlemişlerdir.(Ottanà ve ark., 2011)



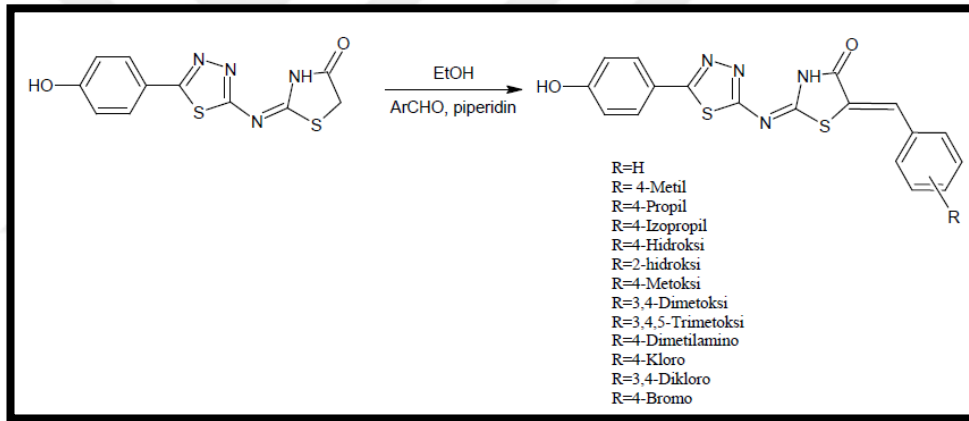
Mullick ve arkadaşları, 2-[(5-(süstitüe fenil)-[1,3,4]-tiyadiazol-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on'un etanol içerisinde piperidin varlığında 3,4-dimetoksibenzaldehit ve benzaldehit ile yürüttükleri tepkimelerde, sırasıyla 2-[(5-(süstitüe fenil)-[1,3,4]-tiyadiazol-2-il)imino]-5-(3,4-dimetoksibenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on ve 5-benziliden-2-[(5-(süstitüe fenil)-[1,3,4]-tiyadiazol-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezledikleri bilgisini vermişlerdir.(Mullick ve ark., 2010)



Behbehani ve İbrahim, 2-[(1,3-benzotiyazol/süstitüe fenil-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on'un etanollü ortamda piperidin varlığında ariliden malonitriller ile tepkimesinden 5-ariliden-2-[(1,3-benzotiyazol/süstitüe fenil-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlediklerini kaydetmişlerdir. Ayrıca, 2-[(1,3-benzotiyazol/süstitüe fenil-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on'un asetik asit içerisinde sodyum asetat varlığında uygun aldehitlerle tepkimesi sonucu 5-ariliden türevlerini kazanmayı başardıklarını bildirmişlerdir. (Behbehani ve İbrahim, 2012)



Omar ve arkadaşları, 2-[(5-(4-hidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on'dan hareketle etanolü ortamda piperidin varlığında uygun aldehitlerle tepkimeye sokarak 5-ariliden türevlerini sentezlediklerini bildirmişlerdir. (Omar ve ark., 2018)

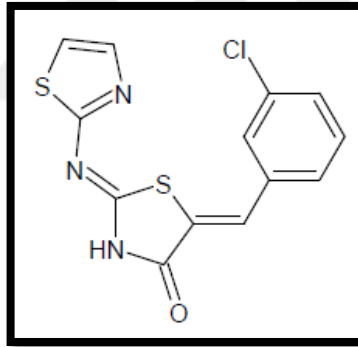


4.5. 5-Ariliden-2-imino-tiyazolidin-4-on Yapısı Taşıyan Bileşiklerin Biyolojik Etkileri

Literatürde, 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin antibakteriyel, antiviral, antifungal, antienfamatuar ve antikanser etkilerine rastlanmaktadır.

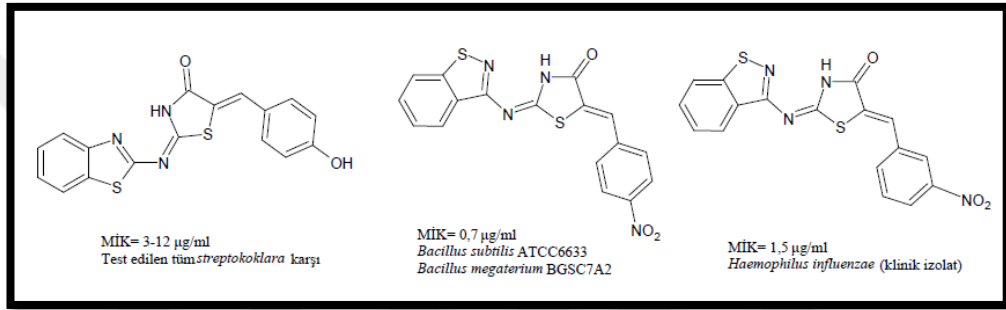
4.5.1. 5-Ariliden-2-imino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal özellikleri

Literatürde, 2-imino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan moleküllerin antimikrobiyal etkileri ile ilgili çeşitli çalışmalar yer almaktadır. Vicini ve arkadaşları, 2-(tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on ile onun 5-ariliden türevlerini sentezleyerek antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Test edilen bileşiklerden 5-ariliden türevlerinin 2-(tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on'dan daha iyi aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Test edilen arilidenler arasında *Bacillus subtilis* (MİK = 0,3 µg/ml), *Haemophilus influenzae* (MİK = 0,15-µg/ml) ve *Staphylococcus aureus* karşısında (MİK = 1,5 µg/ml) en iyi aktivite, 3-klorobenziliden yapısı taşıyan bileşikte tespit edilmiştir. Test edilen bileşiklerin gram pozitifler, gram negatiflerden *Haemophilus influenzae* ve penisiline dirençli stafilokoklara karşı geniş etki spektrumu, 5-ariliden türevlerinin yeni antibakteriyel adayları olarak araştırılmasında teşvik edici sebepler olarak gösterilmiştir.(Vicini ve ark., 2006)

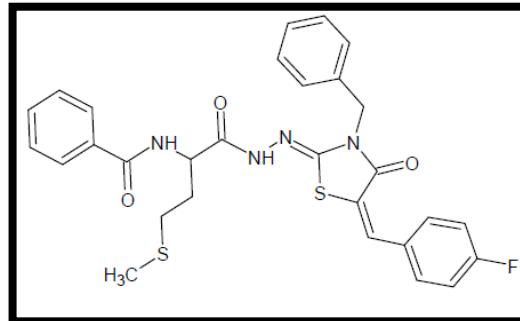


2008 yılında ise Vicini ve arkadaşları 2-(benzotiyazolilimino/benzoizotiyazolilimino)tiyazolidin-4-on yapılarını sentezlemişlerdir. Bileşiklerin, Gram negatiflere, Gram pozitif bakterilere, maya ve küflere karşı in vitro antimikrobiyal aktivitelerini incelenmişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında, benzotiyazol halkası taşıyan türevlerin, test edilen bakteri suşlarına karşı 3-25 µg/ml MİK ile etki gösterdiğini ve 4-OH türevinin test edilen tüm Streptokoklara karşı 3-12 µg/ml MİK ile en iyi antibakteriyel etkinlik gösteren bileşik olduğunu bildirmişlerdir. Benzoizotiyazol halkası taşıyan yapıların seçici olarak bakterilere karşı etki gösterdiği ve en etkili bileşiğinin *Bacillus subtilis* ve *Bacillus*

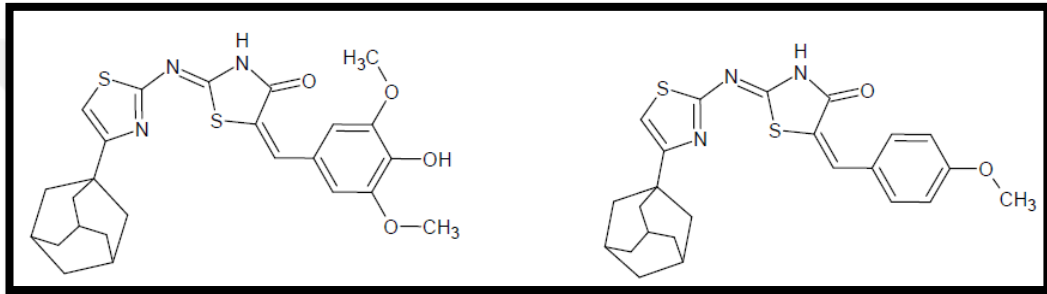
megaterium 'a karşı 0,7 µg/ml ile 4-nitro türevi olduğu bildirilmiştir. *Haemophilus influenzae* 'ya karşı ise en etkili bileşiğin 1,5 µg/ml MİK değeri ile benzoizotiyazol halkası taşıyan 3-nitro türevi olduğu fakat 2-(benzotiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğinin daha güçlü inhibisyon (0,7 µg/ml MİK değeri) gösterdiği bildirilmiştir. Benzotiyazol ve benzoizotiyazol türevlerinde yapıya 5-benziliden halkasının girmesiyle antimikrobiyal etkide artış gözlemlendiği fakat tiyazol türevlerine göre daha düşük antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir. Yapılan değerlendirme sonucunda, polar bileşiklerin daha iyi aktivite gösterdiklerini kaydetmişlerdir. (Vicini ve ark., 2008)



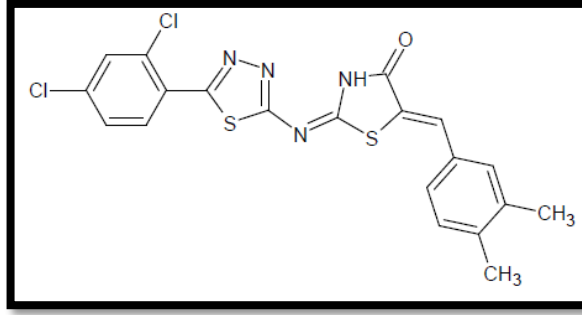
Literatürde, *N*-süstitüe-5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on yapılarının değişik oranlarda tüberküloz karşıtı aktivite gösterdiği bildirilmiştir. *M.tuberculosis* H37Rv suşuna karşı mikobakteriyel büyümeyi % 90 inhibe eden *N*-{1-[[2-[5-(4-florobenziliden)-3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]hidrazino]-karbonil]-3-(metiltiyo)propil}benzamid bileşiği en etkili bileşik olarak kaydedilmiştir. (Tatar ve ark., 2008)



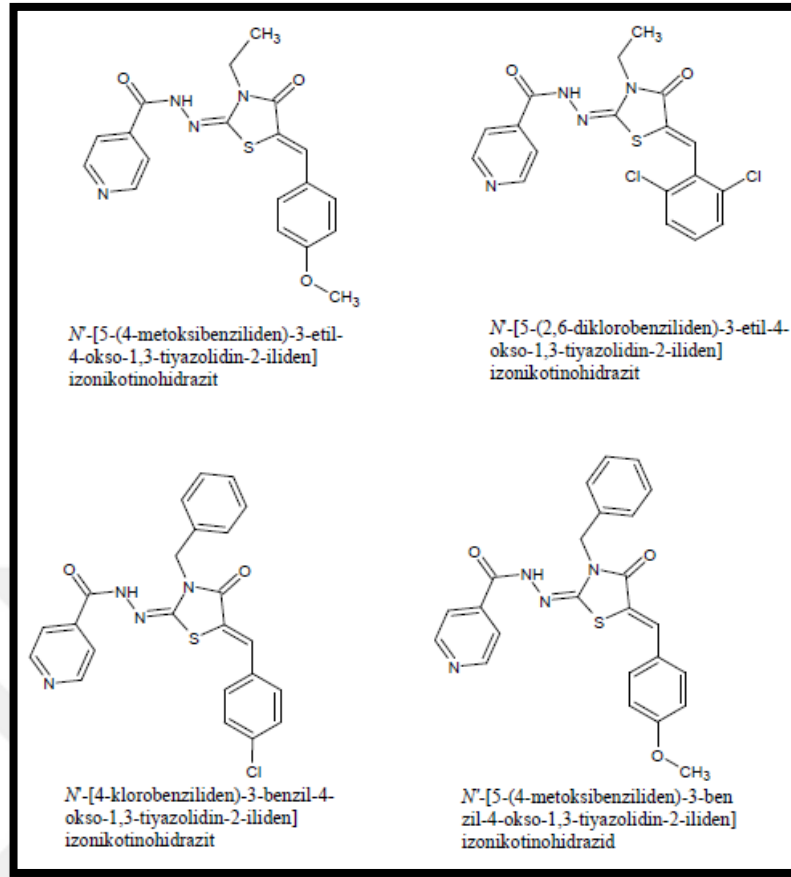
Omar ve arkadaşları, sentezledikleri 4-adamantil-2-tiyazolilimino-5-arilidene-4-tiyazolidinonların antibakteriyel ve antifungal etkinliklerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada, test edilen bileşiklerin çoğunun referans ilaçlardan daha iyi aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Bileşikler arasında en iyi antifungal aktivite MIK değeri $0,52-1,57 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ ve MFK değeri $1,05-2,09 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ ile tiyazolidinon halkasının 5. konumunda 4-hidroksi-3,5-dimetoksi-benziliden yapısı taşıyan bileşikte tespit edilmiştir. En iyi antibakteriyel etki gösteren bileşik ise MIK $1,05-4,18 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ ve MBK $1,57-6,93 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ ile tiyazolidinon halkasının 5. konumunda 4-metoksi-benziliden yapısı taşıyan bileşik olarak bildirilmiştir. (Omar ve ark., 2010)



Mullick ve arkadaşları, sentezledikleri 2-imino-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmişlerdir. Bileşiklerin in vitro antibakteriyel aktiviteleri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Salmonella typhi* ve antifungal aktiviteleri *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Monascus purpureous*, *Penicillium citrinum* ve *Candida albicans*'a karşı petri kabı yöntemiyle değerlendirilmiştir. Değerlendirilen bileşikler arasında, 100 $\mu\text{g/ml}$ derişimde tüm suşlara karşı en etkili bileşik 2-[{5-(2,4-diklorofenil)-[1,3,4]-tiyadiazol-2-il}imino]-5-(3,4-dimetoksibenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on olarak bildirilmiştir. Bileşiğin inhibe ettiği alanın çapı 12,43-15,43 mm aralığında bildirilmiştir.(Mullick ve ark., 2010)



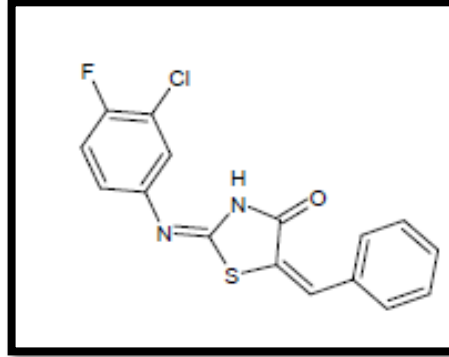
Tatar ve arkadaşları sentezledikleri 2-imino-tiyazolidin-4-on türevlerinin, in-vitro *HIV1 (IIIB)* ve *HIV2(ROD)* suşlarına karşı, *M.Tuberculosis* H37Rv ye karşı, *parainfluenza-3* ve *Varicella zoster*'a karşı aktivitelerini değerlendirilmişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında *N'*-[5-(4-metoksibenziliden)-3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]izonikotinohidrazitin IC_{90} 2,089 $\mu\text{g/ml}$ ve IC_{50} 1,267 $\mu\text{g/ml}$ değeriyle *M. Tuberculosis*'in H37Rv suşuna karşı en etkili bileşik olduğu bildirilmiştir. *N'*-[5-(2,6-diklorobenziliden)-3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]izonikotinohidrazit ve *N'*-[5-(4-klorobenziliden)-3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]izonikotinohidrazit bileşikleri *Parainfluenza 3*'e karşı 4,8 $\mu\text{g/ml}$ MİK değeri ile antiviral etki göstermişlerdir. Ayrıca *N'*-[5-(4-metoksibenziliden)-3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]izonikotinohidrazit bileşiğinin timidin kinaz pozitif varisella-zoster virüsüne (TK⁺-VZV) karşı ve timidin kinaz negatif varisella-zoster virüsüne (TK⁻-VZV) karşı EC_{50} değeri sırasıyla 2,0 $\mu\text{g/ml}$ ve 1,8 $\mu\text{g/ml}$ olduğu tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 5-ariliden türevlerinin hiçbiri HIV-1 veya HIV-2'ye karşı seçici aktivite göstermemiştir.(Tatar ve ark., 2010)



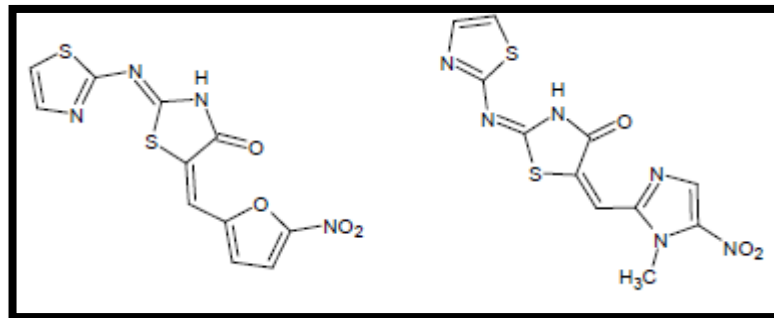
Chawla ve arkadaşları 5-ariliden-2-(2-nitrofenil/4-nitrofenil)imino-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezleyerek antimikrobiyal özelliklerini incelemişlerdir. Aktiviteler, Gram pozitif *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus*, Gram negatif *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* ve mantarlardan *Candida albicans* suşuna karşı standart petri kabı yöntemi ile değerlendirilmiştir. Antibakteriyel ve antifungal etkinlik için referans olarak sırasıyla siprofloksasin ve flukonazol (100 µg/ml) kullanılmıştır. Test edilen bileşikler Gram pozitif bakterilere, Gram negatif bakterilere göre daha yüksek aktivite göstermiştir. 2-(2-Nitrofenil)imino türevleri *Candida albicans*'a karşı da antifungal etki gösterirken, 2-(4-nitrofenil)imino türevlerinde antifungal etkinlik gözlenmemiştir.(Chawla ve ark., 2012b)

Aynı ekip yine 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada, halojen süstitüsüyonu taşıyan 2-fenilimino türevlerinin antimikrobiyal etkinliklerini incelemişlerdir. Yapılan araştırma sonucunda 2-fenilimino halkasında halojen süstitüsüyonu ile antibakteriyel etkinlikte artış gözlenirken, antifungal etki açısından inaktif oldukları bilgisi

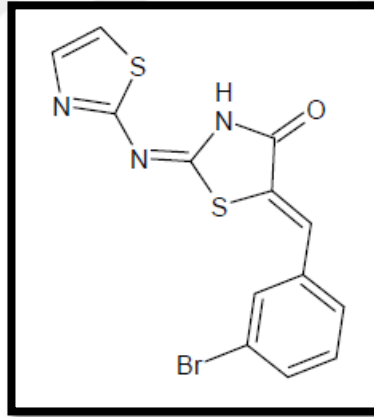
verilmiştir. 2-(3-Kloro-4-florofenilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon) en etkili bileşik olarak bildirilmiştir.(Chawla ve ark., 2012a)



Hosseinzadeh ve arkadaşları tarafından 2-imino-tiyazolidin-4-on türevleri sentezlenerek bileşiklerin Gram pozitif, Gram negatif ve *Helicobacter pylori* suşlarına karşı antibakteriyel etkinlikleri incelenmiştir. *S. aureus*, *S. epidermidis*, *B. 74 subtilis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* suşlarına karşı, referans ilaç olarak siprofloksasin kullanılarak minimum inhibisyon derişimleri belirlenmiştir. Tüm suşlara karşı en yüksek etki gösteren bileşik, MİK değeri 0,006-1,56 µg/ml aralığında olan 5-((5-nitrofuran-2-il)metilen)-2-(tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on olduğu bildirilmiştir. Anti *H.pylori* aktiviteleri ise referans olarak metronidazolün kullanıldığı kâğıt disk agar düffüzyon yöntemi kullanılarak 8, 16, 32, 64 µg/disk dozlarında test edilmiştir. En yüksek anti *H.Pylori* etkinliği test edilen tüm dozlarda >50mm inhibisyon çapı ile bileşik 5-((5-nitrofuran-2-il)metilen)-2-(tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on ve 5-((1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)metilen)-2-(tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on olduğu bildirilmiştir. (Standart ilaç metronidazole 16µg/disk derişimde 14-27 mm inhibisyon çapı değerine sahiptir).(Hosseinzadeh ve ark., 2013)

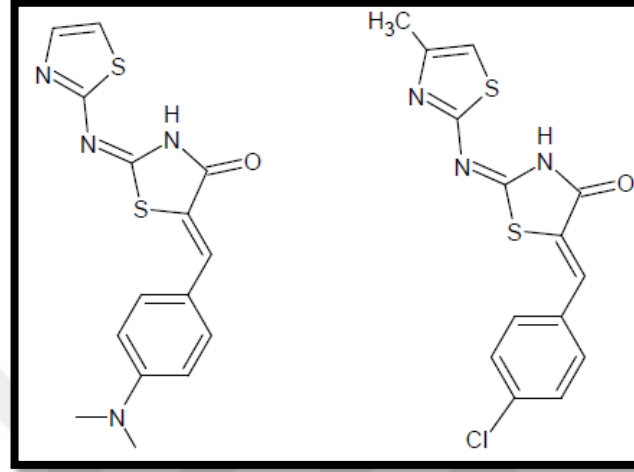


Apostolidis ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada 5-ariliden-2-imino-(1,3-tiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on'ların antimikrobiyal özelliklerini incelemişlerdir. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri yedi bakteri ve altı mantar suşuna karşı değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda bileşikleri minimum inhibisyon derişimleri (MİK) ve minimum bakterisidal/fungisidal derişimleri (MBK/MFK) belirlenmiştir. Sentezledikleri tüm bileşiklerin $0,68-40,6 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ MİK değerleri ve $1,44-46,4 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ MBK değerleri ile güçlü antimikrobiyal etki gösterdikleri ve serinin en aktif bileşiği $0,73-2,56 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ inhibitör aktivite ve $1,44-2,92 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ bakterisidal etki ile tiyazolidinon halkasının 5. konumunda 3-bromobenziliden yapısı taşıyan bileşik olduğu kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre antibakteriyel özellikleri açısından test edilen tüm bileşikler referans olarak seçilen streptomisin (MİK = $4,3-25,8 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ ve MBK $37,2-124,0 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$) ve ampisiline göre (MİK = $24,8-74,4 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ ve MBK = $37,2-124,0 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$) daha yüksek antibakteriyel etkinlik göstermişlerdir. Test edilen bakteri türleri arasında Gram (+) *Bacillus cereus* en duyarlı ve *Staphylococcus aureus* en dirençli suşlar olarak bildirilmiştir.(Apostalidis ve ark., 2013)

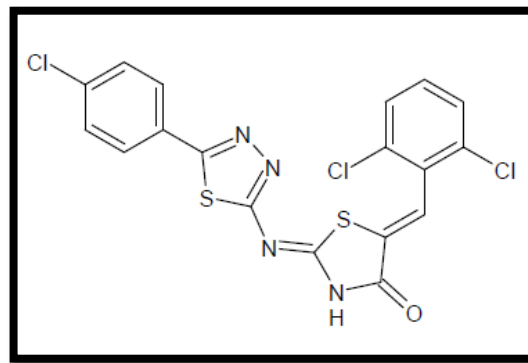


Antifungal etkileri de değerlendirilen bileşiklerin, pozitif standart olarak kullanılan bifonazol (15 ila 28 kat) ve ketokonazol (15 ila 250 kat)'den çok daha güçlü antifungal etki gösterdikleri gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin MİK değerlerinin $0,73-23,2 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ ve MFK değerlerinin $1,52-38,5 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ aralığında olduğu bildirilmiştir. En yüksek antifungal aktivite MİK aralığı $0,76-1,52 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ ve MFK değerleri $1,52 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol/ml}$ ile tiyazolidinon halkasının 5.

konumunda 4-klorobenziliden ve 4-(dimetilamino)benziliden yapısı taşıyan bileşiklerde tespit edilmiştir. En dirençli mantar türü *Aspergillus flavus* iken en hassas türler ise *Trichoderma viride* ve *Penicillium ochrochloron* olarak bildirilmiştir.(Apostalidis ve ark., 2013)

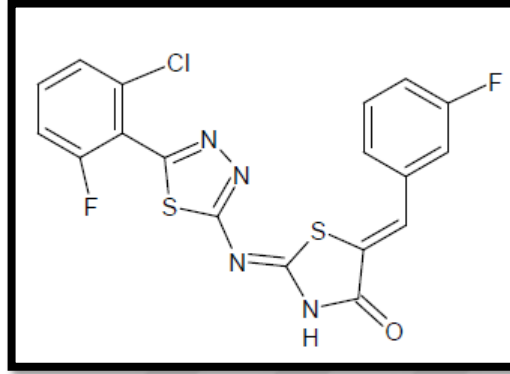


Anabilim dalımızda Küçükgül ve arkadaşları tarafından sentezlenen 2-imino-4-tiyazolidinon halkası taşıyan 25 bileşiğin hepatit C virüsü (HCV) NS5B polimeraz inhibisyonu değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında IC₅₀ değerleri 19,8-64,9 μ M arasında 11 aktif bileşik tanımlanmıştır. 2-[[5-(4-Klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-5-(2,6-diklorobenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on 5,6 μ M'lık IC₅₀ değeri ile serinin en aktif bileşiği olarak bildirilmiştir.(Küçükgül ve ark. 2013a)

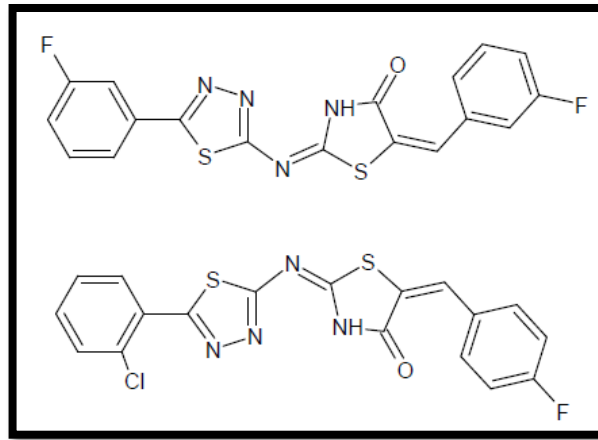


Çakır ve arkadaşları bu çalışmada elde edilen umut vaad eden sonuçlara dayanarak 2015 yılında farklı sübstitüsyonlara sahip bazı yeni 2-imino-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin HCV NS5B inhibisyonu

değerlendirilmiş ve denenen bileşikler arasında IC_{50} 25,3 μ M ile 5-(3-florobenziliden)-2-[[5-(2-kloro-6-florofenil)-1,3,4-tiyazdiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on türevinin, serinin en etkili bileşiği olduğu bilgisi verilmiştir. (Çakır ve ark., 2015)

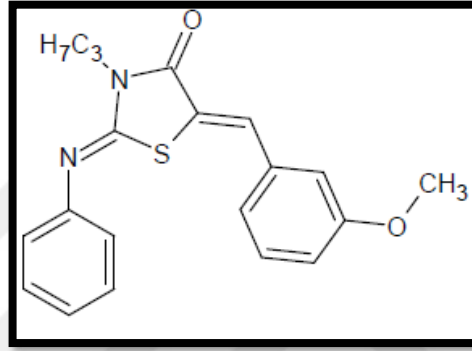


Anabilim dalımızdaki çalışmaların devamında, Manvar ve arkadaşları, 2-imino-tiyazolidin-4-on'lardan hareketle 5-ariliden türevlerini sentezleyerek, her ikisinin de DENV-2 NS5 RdRp inhibitör aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda, 5. konumunda ariliden süstitüsyonu taşıyan bileşiklerin (50 μ M'da %11,1-88,7 inhibisyon), 2-imino-tiyazolidin-4-on'lara (50 μ M'da %17,2-49,0 inhibisyon) kıyasla daha yüksek inhibitör aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Test edilen bileşiklerden 5-(3-florobenziliden)-2-[[5-(3-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on IC_{50} 2,3 μ M ve 2-[[5-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-5-(4-florobenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on IC_{50} 2,1 μ M ile en aktif bileşikler olduğu kaydedilmiştir. (Manvar ve ark., 2016)



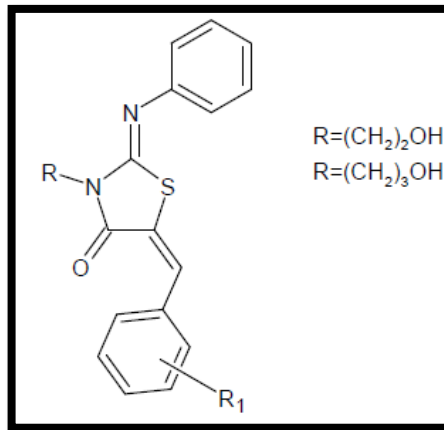
4.5.2. 5-Ariliden-2-imino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin antienflamatuvar etkileri

Ottana ve arkadaşları çalışmalarında, 5-ariliden-2-imino-4-tiyazolidinon türevlerini sentezleyerek karagenin pençe ödemi ve akciğer iltihabı üzerinde antienflamatuvar etkilerini değerlendirmişlerdir. Karagenin pençe ödemi testinde 5-(3-metoksibenziliden)-2-fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinon yapısının indometazine benzer ve selekoksibden daha güçlü antienflamatuvar etkiye sahip olduğunu kaydetmişlerdir. (Ottana ve ark., 2005b)

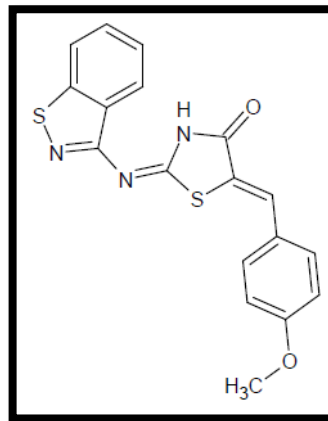


Osteoartritin, serbest radikallerin (ROS ve NO), enflamatuvar sitokinler (örn., IL-1 ve TNF- α) ve metalloproteinazlar (MMP) gibi bazı maddelerin aşırı üretimi ve böylece eklem kıkırdağında yıkıcı ve onarıcı/sentetik süreçlerin dengesizliği sonucunda ortaya çıktığı bilgisi literatürde bildirilmektedir.

Ottana ve arkadaşları 2007 yılında sentezledikleri 5-ariliden-3-hidroksialkil-2-fenilimino-4-tiyazolidinonların IL-1 β ile stimüle edilen insan kondrosit kültürlerinde antidejeneratif aktivitelerini test etmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda, 5-ariliden-2-fenilimino-4-tiyazolidinon'ların IL-1 β tarafından indüklenen dejeneratif faktörlerin üretimini veya etkisini engelleme yeteneklerinin antienflamatuvar özelliklerine bağlanabileceği ve bu sayede artrit hastalıklarının tedavisinde yararlı olabileceği öne sürülmüştür. (Ottana ve ark., 2007)

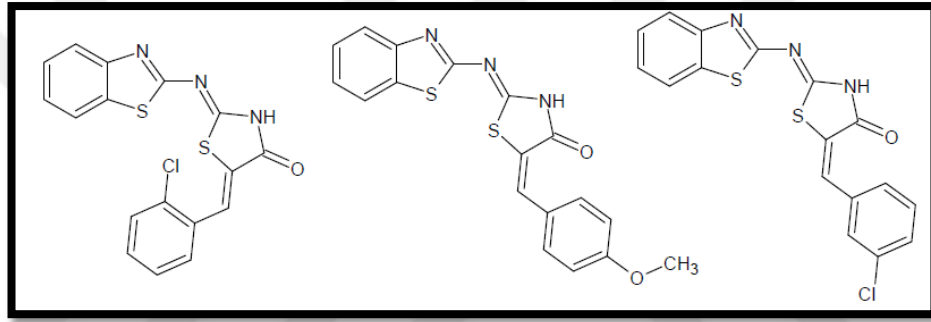


Panico ve arkadaşları da 2-benzo[d]tiyazolil ve 2-benzo[d]izotiyazol-imino-5-benziliden-4-tiyazolidinon türevlerini potansiyel metalloproteinaz (MMP) inhibitörleri olarak incelemiş ve IL-1 β ile stimüle edilen insan kondrosit kültürlerinde antidejeneratif aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Test edilen bileşikler arasında en etkili bileşik olan 5-(4-metoksi-benziliden)-2-(benzo[d]izotiyazol-3-ilamino)-tiyazolidin-4-on, MMP-13'ü nanomolar derişimde (IC₅₀ = 0.036 μ M) inhibe etmiştir. Bu bileşiğin osteoartrit tedavisinde kırıkta bozulmasını inhibe etmek suretiyle etki gösterebileceği bildirilmiştir.(Panico ve ark., 2011)



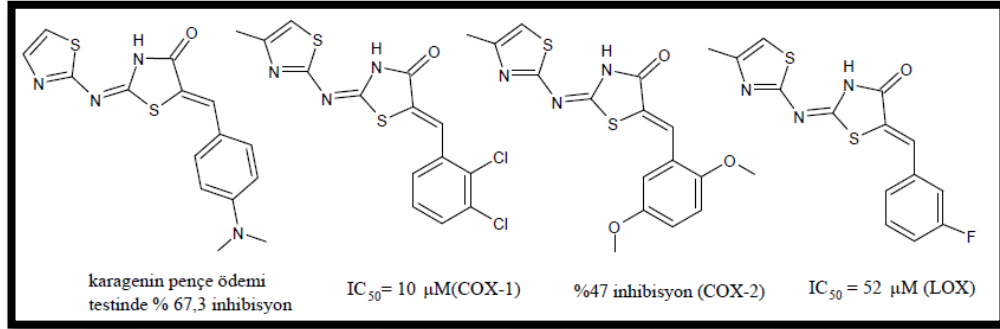
Eleftheriou ve arkadaşları 2-benzo/benzoizotiyazolimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevlerini sentezleyerek COX/LOX inhibisyonlarını değerlendirmişlerdir. Test edilen bileşiklerden benzotiyazol halkası içeren bileşiklerin daha aktif oldukları bildirilmiştir. İn vitro testlerde COX-1 (IC₅₀ 0,018 µM) ve COX-2 (%58,8) inhibisyonu yapan en aktif bileşik 2-(1,3-benzotiyazol-2-ilimino)-5-(2-

klorofenil)-1,3-tiyazolidin-4-on ve en iyi LOX inhibisyonu (IC_{50} 28,2 μ M) yapan bileşik ise 2-(1,3-benzotiyazol-2-ilimino)-5-(4-metoksifenil)-1,3-tiyazolidin-4-on olarak bildirilmiştir. İn vivo testlerde çalışılan bileşiklerin farelerde karagenin ile indüklenen pençe ödemi testine tabi tutularak antienflamatuvar özellikleri test edilmiştir. İn vivo testlerde en aktif bileşikler arasında benzotiyazol yapısı taşıyan kloro türevi bileşikler olduğu bildirilmiştir. Karragenan ile indüklenen sağ arka pençe ödemi inflamasyon modelinde ödem indüksiyonunun % olarak inhibisyonu değerlendirilmiştir ve %78,0 karragenan ödem inhibisyonu ile en aktif bileşiğin 2-(1,3-benzotiyazol-2-ilimino)-5-(3-klorofenil)-1,3-tiyazolidin-4-on olduğu bilgisi verilmiştir.(Eleftheriou ve ark., 2012)



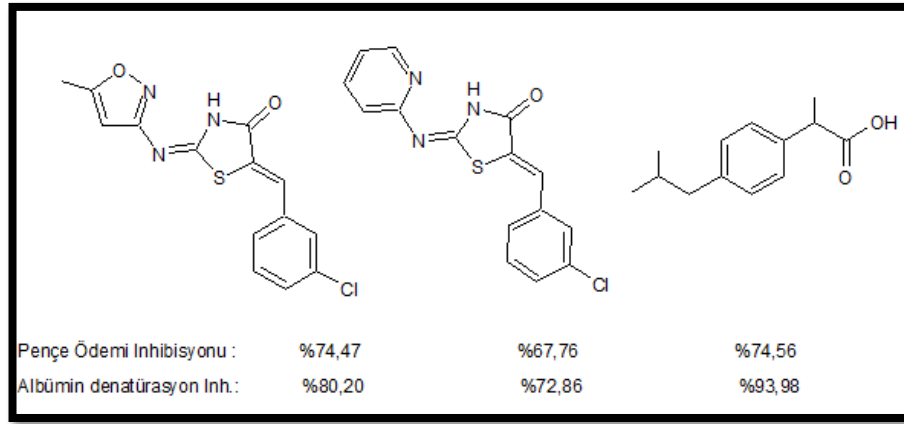
Apostolidis ve arkadaşları 5-ariliden-2-imino-(1,3-tiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on'ların antienflamatuvar aktivitelerini test etmek amacıyla sıçanlarda karagenin ile indüklenen pençe ödemi testi yapmışlardır. Test edilen bileşiklerin çoğunun karagenin ile indüklenen pençe ödemi testinde koruma sağladığı gözlenmiştir. Referans ilaç olan indometazin %47 oranında koruma sağlarken, en etkili bileşik olan 5-(4-(dimetilamino)benziliden)-2-(1,3-tiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on'un %67,3 oranında antienflamatuvar özellik göstermiştir. COX-1 ve COX-2 izoenzimlerine karşı aktiviteleri de değerlendirilerek 5-(2,3-diklorobenziliden)-2-(1,3-tiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on'un COX-1 enzimi üzerine 10 μ M'lık IC_{50} değeri ile referans olarak kullanılan naproksenden (IC_{50} =49 μ M) daha güçlü etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Bileşikler % 0-47 arasında COX-2 inhibisyon etkisi göstermişlerdir. Bileşikler COX-2 inhibisyonu açısından inaktif veya düşük aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir. 5-(2-Metoksibenziliden)-2-(4-fenil-1,3-tiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on %47 COX-2 inhibisyonu yaparak

naproksenden sadece 1,4 kat daha az aktivite gösterdiği bilgisi literatüre kazandırılmıştır. Test edilen bileşiklerden 5-(3-florobenziliden)-2-(1,3-tiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on türevinin LOX enzimi üzerinde 52 μM 'lık IC_{50} değeri ile inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir.(Apostalidis ve ark., 2013)

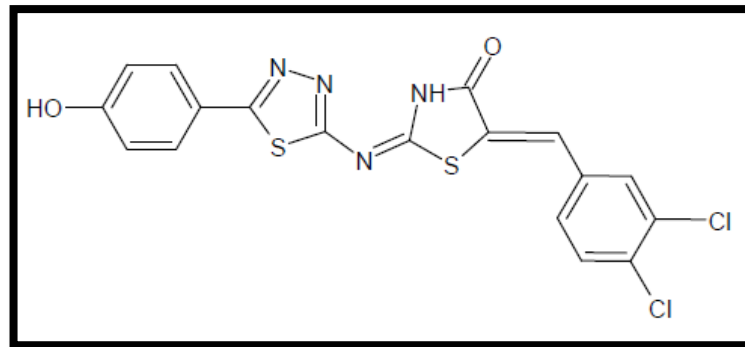


Singh ve arkadaşları, 5-ariliden-2-imino-4-tiyazolidinonların in-vivo karagenin ile indüklenen pençe ödemi testi ve in vitro albumin denatürasyonu taraması ile anti-enflamatuvar etkilerini incelemiştir. Pençe ödemi testinde serinin en aktif bileşikleri, 5-(3-klorobenziliden)-2-(5-metilizoksazol-3-il-imino)-4- tiyazolidinon (% 74,47 ödem inhibisyonu) ve 5-(3-klorobenziliden)-2-(piridin-2-il-imino)-4-tiyazolidinon (% 67,76 ödem inhibisyonu) olarak bildirilmiştir. Değerlendirmede referans olarak kullanılan ibuprofen en aktif türevin iki katı dozunda uygulandığında (100 mg/kg) %74,56 ödem inhibisyonu ile aynı oranda etki gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca bu iki bileşiğin in vitro albumin denatürasyonu inhibisyonu testinde de yüksek oranda aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin hiçbirisi 500 mg/kg'a kadar akut toksisite ve standart ilaç olarak kullanılan ibuprofenden farklı olarak ülserojenik yatkınlık göstermemiştir. (Singh ve ark., 2015)

Moleküler modelleme çalışmalarında, antienflamatuvar etki mekanizmalarının prostaglandin biosentezini inhibe etme üzerinden olabileceği ifade edilmiştir. Bileşiklerin COX-2 enzimi ile olan etkileşimleri antienflamatuvar etkileri ile ilişkilendirilmiştir.(Singh ve ark., 2015)

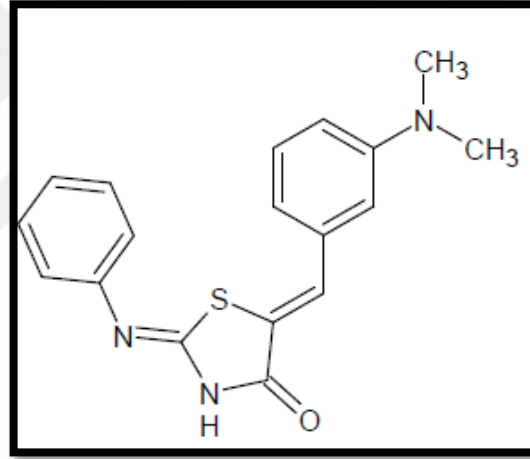


Omar ve arkadaşları da 2018 yılında antienflamatuvar özelliklerini değerlendirmek üzere 5-ariliden-2-{[5-(4-hidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemişlerdir. Test edilen bileşikler arasında, COX-2 enzimini nanomolar derişimde inhibe eden ($IC_{50} = 70$ nM, $SI=220$) ve aynı zamanda 15-LOX ($IC_{50}=11$ μ M) inhibisyonu yapan 5-[(3,4-diklorofenil)metiliden]-2-{[5-(4-hidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğı en aktif bileşik olarak bildirilmiştir. Enzim inhibisyonu için standart ilaç olarak kullanılan selekoksib (COX-2 $IC_{50}=49$ nM, $SI=308$) ve zileuton (15-LOX $IC_{50}=15$ μ M) ile karşılaştırılabilir etki ve seçicilikte sonuçlar elde edilirken, iki farklı ilacın etkisinin tek bir yapıda birleştirildiğı bilgisi literatüre kazandırılmıştır. İn vivo gastrointestinal güvenlik profili değerlendirilen bileşiğın deney hayvanları tarafından iyi tolere edildiğı de kaydedilmiştir. (Omar ve ark., 2018)



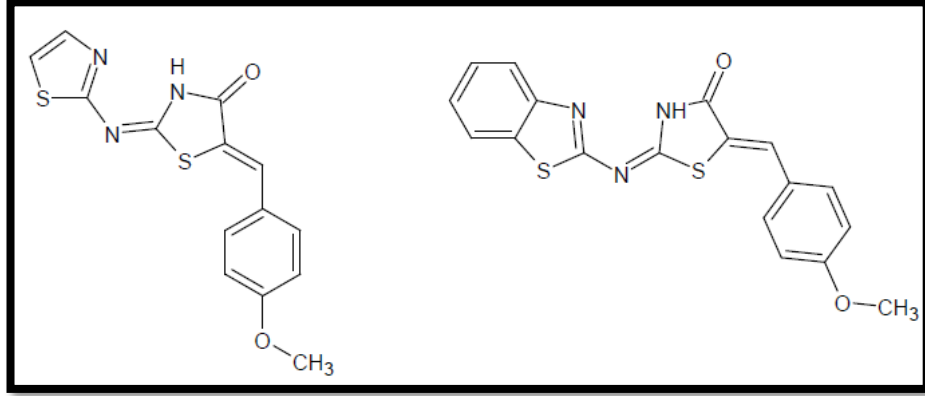
4.5.3. 5-Ariliden-2-imino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin antikanser etkileri

Zhou ve arkadaşları *kombinatoryal bileşik kütüphanesi* yaklaşımı kullanarak 372 tiyazolidinon analogu arasından 10 sitoselektif bileşik tespit ettiklerini bildirmiştir. Bu bileşikler küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre hatlarına karşı seçici bir şekilde etki göstermiştir. H460 ve onun paklitaksele dirençli şekli olan H460_{taxR} hücre hatlarına karşı IC₅₀ değerleri 0,21 ve 2,93 µM arasında öldürücü etki izlenirken bu değerler arasında normal insan fibroblastlarında sitotoksik etki gözlenmemiştir. En düşük IC₅₀ değeri H460'a karşı 0,50 µM ve H460_{taxR}'ye karşı 0,21 µM ile, tiyazolidinon halkasının 5. konumunda 3-(dimetilamino)benziliden yapısı taşıyan türevinde gözlemlendiği bildirilmiştir. (Zhou ve ark., 2008)

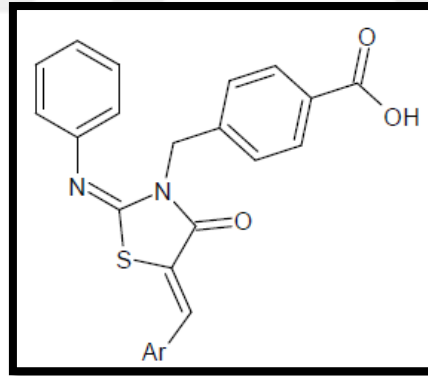


Geronikaki ve arkadaşları ise, tiyazol- benzo[d]tiyazol ve benzo[d]izotiyazol halkaları taşıyan 2-tiyazolilimino/heteroarilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevlerini SHP-2 inhibitörü olarak test etmişlerdir. En fazla inhibitör etkiyi benzo-d-tiyazol türevleri göstermekle birlikte test edilen bileşiklerin çoğu iyi inhibisyon göstermiştir. Yapı-etki ilişkisi çalışmaları hidrofobik etkileşimler ve hidrojen bağlarının varlığının, enzim inhibitör kompleks kararlılığını sağladığını göstermiştir. Sentezlenen tüm tiyazolidin-4-on türevleri insan rekombinant (glutatiyon-S-transferaz) GST-füzyon SHP-2 üzerinde test edilmiştir. Test edilen bileşiklerin çoğu iyi aktivite göstermiştir. Aralarında 5-(4-metoksibenziliden)-2-(1,3-tiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on ve 2-(1,3-benzotiyazol-2-ilimino)-5-(4-metoksibenziliden)-1,3-

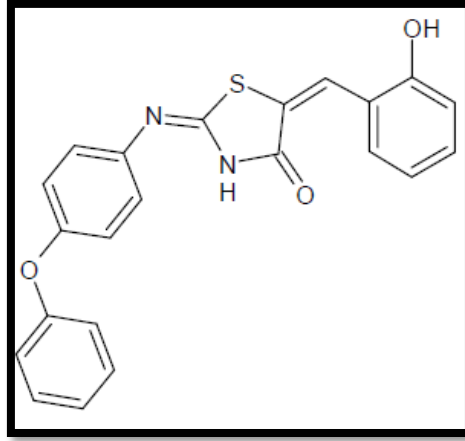
tiyazolidin-4-on en iyi etki gösteren bileşikler olmuştur. İkisi de aynı K_i değerine sahip olup K_i değerleri 11,7 olarak bildirilmiştir.(Geronikaki ve ark., 2008)



Ottana ve arkadaşlarının çalışmasında, 4-[(5-ariliden-4-okso-2-fenilimino-1,3,4-thiazolidin-3-il) metil] benzoik asit türevlerinin insan PTP 1B ve LMW-PTP enzimlerine karşı inhibitör etkisi değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin her iki enzime karşı mikromolar seviyede etki gösterdiği kaydedilmiştir. (Ottana ve ark. 2009)

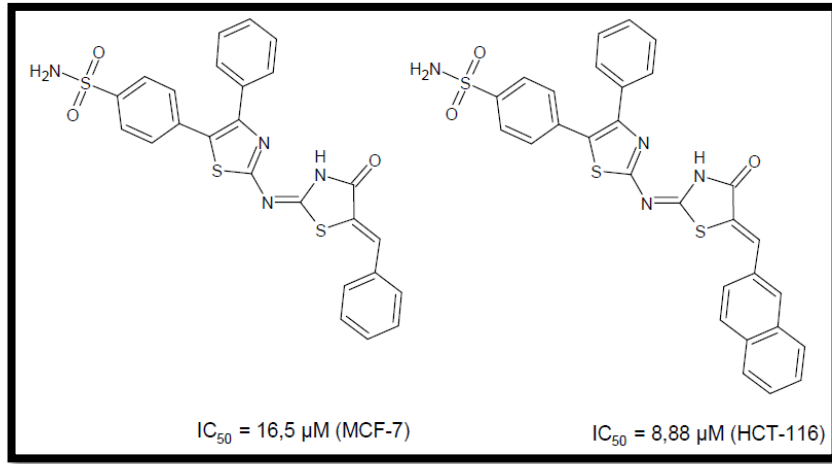


Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 372 tiyazolidinon kombinasyon bileşiği içeren bir kütüphaneden bileşiklerin glioblastoma kanser hücrelerine karşı etkinliği taranmıştır. Test edilen bileşikler arasında 5-(2-hidroksibenziliden)-2-((4-fenoksifenil)imino) tiyazolidin- 4-on bileşiğinin $IC_{50} = 20$ μM ile U87MG insan glioblastoma hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve bu inhibisyonun temozolamit aktivitesinden 5 kat daha iyi olduğu bilgisi verilmiştir.(Zhang ve ark., 2013)



Abdelazem ve arkadaşları yeni antikanser ajanları keşf etmek amacıyla, 2-imino 1,3-tiyazolidin-4-on halkası içeren türevler sentezlemişlerdir ve bileşiklerin beş farklı insan kanser hücre hattına (HCT-116, Caco-2, MCF-7, DU-145, PC-3) karşı anti kanser etkinlikleri araştırılmıştır. Literatürde nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların COX bağımlı veya bağımsız yollarla antitümör aktivite gösterdikleri ve çeşitli kanser hücrelerinde risk oranlarını azalttığına dair bilgiler vardır. Bu bilgilere dayanarak antikanser etkisi incelenen bileşiklerin, COX enzimerine karşı inhibitör aktivitesi antikanser etkinlik için potansiyel bir mekanizma olarak araştırılmıştır.

Test edilen insan kanser hücre hatlarına karşı (IC_{50} 8,88 -19,25 μ M aralığında) en yüksek antikanser aktivite tiyazolidinon halkasının 5. konumunda benziliden artığı taşıyan bileşikte ve naftalen-1-ilmetilen artığı taşıyan bileşikte elde edilmiştir. Yüksek antikanser aktivite gösteren bu iki bileşiğin COX-1 (10 μ M derişimde test ve referans kullanılarak) ve COX-2 (0,5 μ M derişimde test ve referans kullanılarak) enzimleri üzerine % inhibisyon testlerinde, referans olarak kullanılan selekoksibe (%60 COX-2 inhibisyonu) benzer inhibitör etki gösterdikleri bildirilmiştir. (Abdelazeem ve ark., 2014)



Heteroarilimino-1,3-tiyazolidinon'ların sentezlendiği bir çalışmada, bileşiklerin antiproliferatif özellikleri test edilmiştir. Beş kanser hücre hattında (insan kolon kanser hücre hatları HT29, HCT116 ve SW620 ve meme kanser hücre hatları MCF7 ve MDA-MB-231) in vitro MTT testi yöntemiyle değerlendirme yapılmıştır. Sentezlenen türevler arasında tiyazolidinon halkasının N3 konumunda aril sübstitüsyonu antikanser etkinlikte önemli derecede azalmaya sebep olurken, 5. konumda benziliden sübstitüsyonu ile ümit verici sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. 5-Benziliden-2-{[4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin test edilen hücre hatlarında IC_{50} değerlerinin 0,05-0,89 μM aralığında olduğu gözlenmiştir. Etki mekanizmalarını açıklamak amacıyla, antikanser aktivitesi yüksek olan bileşiklerle HT29 hücre hattında detaylı biyolojik çalışmalar yapılmıştır. Hücre siklusu çalışmasında, bileşiklerin G2/M ve subG0/G1 fazında hücre birikimine yol açtığı görülmüştür.(Revelant ve ark., 2015)

IC₅₀

HT29

0,5 µM

0,5 µM

0,4 µM

HCT116

0,2 µM

0,5 µM

0,4 µM

SW620

0,2 µM

0,89 µM

0,05 µM

MCF7

0,1 µM

0,4 µM

0,1 µM

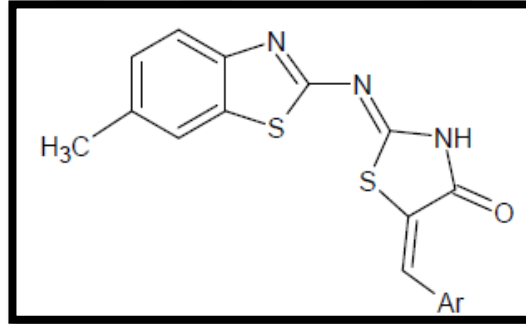
MDA-MB-231

0,3 µM

0,8 µM

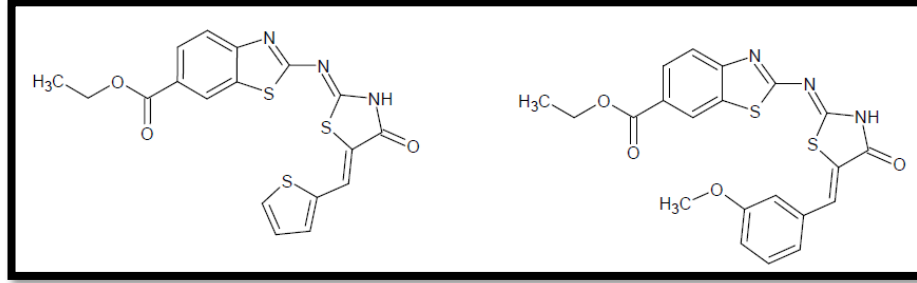
0,3 µM

Havrylyuk ve arkadaşlarının 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerinin antikanser etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada da santral sinir sistemi SNB-75 hücre hattında % 86,51 büyüme inhibisyonu gösterdikleri bilgisi verilmiştir. (Havrylyuk ve ark., 2010)



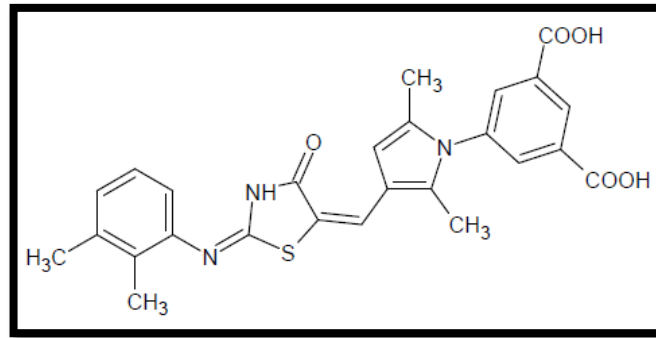
Başka bir çalışmada 5-sübsititüe-4-tiyazolidinon türevi bileşikler sentezlenerek insan meme kanseri (MCF-7) ve küçük hücreli olmayan akciğer (A549) kanseri hücre hatlarında antitümör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Test edilen bileşikler arasında özellikle 5-(tiyofen-2-ilmtilen)-4-tiyazolidinon türevi, insan meme kanseri (MCF-7) hücre hattına ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (A549) hücre hattına karşı sırasıyla 13,25 µM ve 12,08 µM'lik IC₅₀ değerleriyle en aktif bileşik olarak bildirilmiştir. Aynı şekilde 5-(3-metoksibenziliden)-4-tiyazolidinon türevinin aynı hücre hatlarında

sırasıyla 14,51 ve 13,25 μM 'lik IC_{50} değerlerinde etki gösterdiği bildirilmiştir. (Khaled Abdellatif ve ark., 2015)



4.5.4. 5-Ariliden-2-imino-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşiklerin diğer etkileri

Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) romatoid artrit ve astım gibi çeşitli otoimmün bozukluklar için onaylanmış bir tedavi hedefidir ve direkt TNF- α antagonistleri ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Shen ve arkadaşları, bu bilgiler doğrultusunda TNF- α aktivitesini inhibe edebilecek küçük moleküllü bileşikler geliştirmeyi amaçlamışlardır. Bileşiklerin SPR (yüzey plazmon rezonansı) ile yarışmalı olarak TNF- α reseptör bağlanma sinyalini inhibe etme gücü $100\mu\text{M}$ derişimde incelenmiştir ve 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on yapısı taşıyan bileşğin %32 inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir. (Shen ve ark., 2014)



5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ ve YÖNTEM)

5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

5.1.1 Kimyasal maddeler

6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-amin, kloroasetil klorür, metanol (Merck-LiChrosolv), aseton (Riedel-de Haën), kloroasetil klorür (Merck), trietil amin (Sigma Aldrich), DMF (Sigma Aldrich), DCM (Merck), sodyum hidroksit (Merck), amonyum tiyosiyanat (%99,9, Sigma Aldrich), derişik hidroklorik asit (Merck), kloroform (Merck), 3-florobenzaldehit (Aldrich), 4-klorobenzaldehit (Aldrich), 4-metoksibenzaldehit (Aldrich), 4-florobenzaldehit (Aldrich), 2-klorobenzaldehit (Aldrich), 2-florobenzaldehit (Aldrich), 2-metoksibenzaldehit (Aldrich), 3-metoksibenzaldehit (Aldrich), 3-klorobenzaldehit (Aldrich), 5-etil-2-furaldehit (Aldrich), asetik asit, etanol (Merck), sodyum bikarbonat (Merck), sodyum metoksit.

5.1.2. Elektronik cihazlar

Terazi	Sartorius A200S, Shimadzu
	Libror EB-330H, CHYO JK-200
Su Banyosu	GFL-1042
Manyetik Karıştırıcı	Heidolph Hei-Tech Set
Paralel Sentez Sistemi	RADLEYS
Isıtmalı Soğutmalı Sirkülatörlü su banyosu	Lauda RA8
Vakum Etüv	MMM Medcenter Vacucell 22
Erime Derecesi Tayin Cihazı	Schmelzpunktbestimmer SMP II
Infrared Spektrofotometre Schimadzu	FTIR-8400S

Nükleer Manyetik Rezonans Spektrofotometresi	Bruker 300 Mhz Ultrashield TM Avance III HD AscendTM 600 ULH
Kütle Spektrometresi	ABSciex API 2000 LC/MS/MS
Elementel Analiz Cihazı	Leco CHNS-932
İş İstasyonu	DELL T7810 Workstation

5.2. Genel Sentez Yöntemleri

5.2.1. 2-Kloro-N-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamit sentezi [1]

6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-amin (0,01 mol) DCM'da çözülür. Üzerine trietil amin (0,012 mol) eklenir ve yarım saat geri çeviren soğutucu altında tepkimeye sokulur. Ardından yavaş yavaş kloroasetil klorür (0,012 mol) ilave edilir. Ortam geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 7 saat kaynatılır. Tepkime sonunda tepkime buza dökülerek sonlandırılır, çöken madde süzülür, kurutulur ve uygun bir çözücünden billurlandırılarak saflaştırılır.

5.2.2. 2-{[6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on sentezi [2]

2-Kloro-N-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamit **[1]** (0,004 mol) etanol'de çözülür. Üzerine amonyum tiyosiyanat (0,006 mol) eklenir ve geri çeviren soğutucu altında 7 saat kaynatılır. Tepkime sonunda tepkime buza dökülerek sonlandırılır, çöken madde süzülür, kurutulur ve uygun bir çözücünden billurlandırılarak saflaştırılır.

5.2.3. 5-(Süstitüe aril metilen)-2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-onların sentezi [3-13]

2-[[6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [2] (0,0011 mol), eşit mol sayıda sodyum metoksite metanoldeki çözeltisi içerisinde çözündürülür. Üzerine uygun süstitüe aldehit (0,0011 mol) ilave edilir. Ortam su banyosunda 90°C sıcaklıkta geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ardından soğukta %10'luk asetik asit ile nötrale edilir. Elde edilen ürün önce su ile yıkanır, kurutulur ve ardından metanol ile yıkanarak saflaştırılır.

5.3. Kromatografik Çalışmalar

5.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi Çalışmaları

İTK çalışmalarında, adsorban olarak 0.2 mm kalınlığındaki hazır silika jel F-254 (Merck) plakları (20x20 cm) kullanılmıştır.

Bileşiklerimizin kromatografik kontrollerinde dört farklı çözücü sistemi kullanılmıştır. Kullanılan çözücü sistemleri kromatografik çalışmalar için kullanılabilecek saflıkta olup oranları aşağıda belirtilmiştir:

S1 = Petrol Eteri: Etil Asetat (50:50 h/h)

S2 = Kloroform: Aseton (65:35 h/h)

Kromatografi tanklarına belirtilen çözücü sistemleri ilave edildikten sonra ortamın doygunluğu sağlanmıştır. Bileşiklerimiz metanolde çözündürülerek İTK plaklarına tatbik edilmiştir. Bileşiklerin 25°C'de sürüklenmesi sağlanıp, 254 nm ve 366 nm UV lamba altında R_f değerleri saptanmıştır.

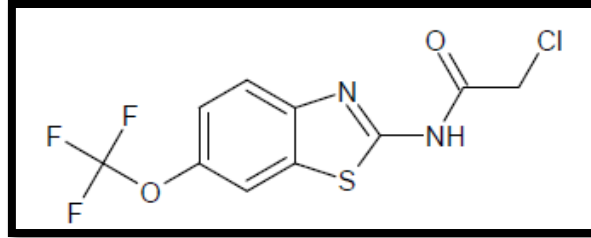
5.4. Bileşiklerin ADME Özelliklerinin Ve Lipinski Parametrelerinin Hesaplanması

Bileşiklerin lipofillik değerlerinin, topolojik polar yüzey alanının (TPSA), emiliminin (%ABS), basit moleküler tanımlayıcılarının “Lipinski’5 Kuralı” kullanılarak belirlenmesi ile ADME özelliklerinin tahmini için DataWarrior çevrimdışı özellikli hesaplama aracı kullanılmıştır (www.openmolecules.org/datawarrior/). Yüzde absorpsiyon $\%ABS = 109 - 0,34 \times TPSA$ eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte bileşiklerin toksik profilleri; mutajenik, tümörojenik özelliklerinin yanında irritasyon ve reproduktif etkileri belirlenerek değerlendirilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Fiziksel, Kimyasal, Spektrel ve Kromatografik Bulgular

6.1.1. 2-Kloro-N-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamit [1]



6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-amin (0,01 mol) DCM’da çözülür. Üzerine trietilamin (0,012 mol) eklenir ve yarım saat geri çeviren soğutucu altında tepkimeye sokulur. Ardından yavaş yavaş kloroasetil klorür (0,012 mol) eklenir ve geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 7 saat ısıtılır. Tepkime sonunda tepkime buza dökülerek sonlandırılır, çöken madde süzülür, kurutulur ve uygun bir çözücüden billurlandırılarak saflaştırılır.

- ❖ Verim: %44
- ❖ Kirli beyaz toz madde.
- ❖ E.n.: 182 °C

- ❖ Suda çözünmez, metanol ve etanolde az, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.
- ❖ Elementel analiz: $C_{10}H_6ClF_3N_2O_2S$ (M.A. 310,68 g/mol) için

	C	H	N	S
Hesaplanan (%)	38,66	1,95	9,02	10,32
Bulunan (%)	38,64	1,964	9,06	9,52

KROMATOĞRAFİK BULGULAR:

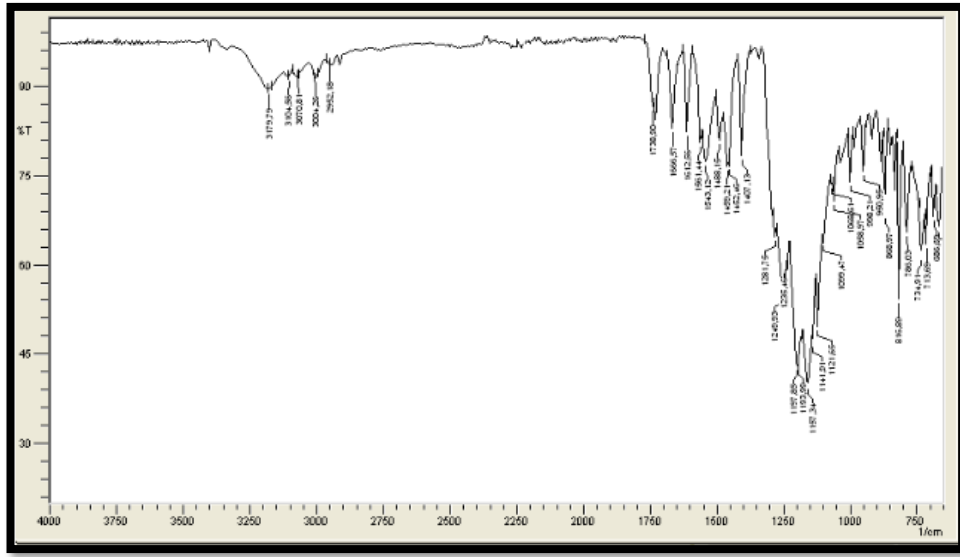
R_f = 0,68 Petrol eteri: Etil asetat 50:50 (h/h), t: 20°C

Renk: Pembe (254 nm UV lamba altında)

SPEKTRAL BULGULAR

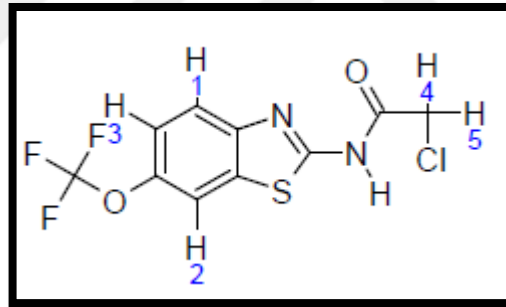
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}_{maks}$ (cm⁻¹): 3179 (NH g.b.); 3105, 3071, (aromatik =C-H g.b.); 2952 (alifatik C-H g.b.) 1739 (amit grubuna ait C=O g.b.); 1667, 1613 (-NH- e.b., C=N g.b., C=C g.b.); 1488-1453 (C-H yapısına ait e.b.); 1407 (C-N g.b.); 1245 (C-O-C g.b.); 1157 (C-F g.b.); 817 (aromatik C-H e.b.); 786 (C-Cl g.b.); 735 (C-S-C g.b.).

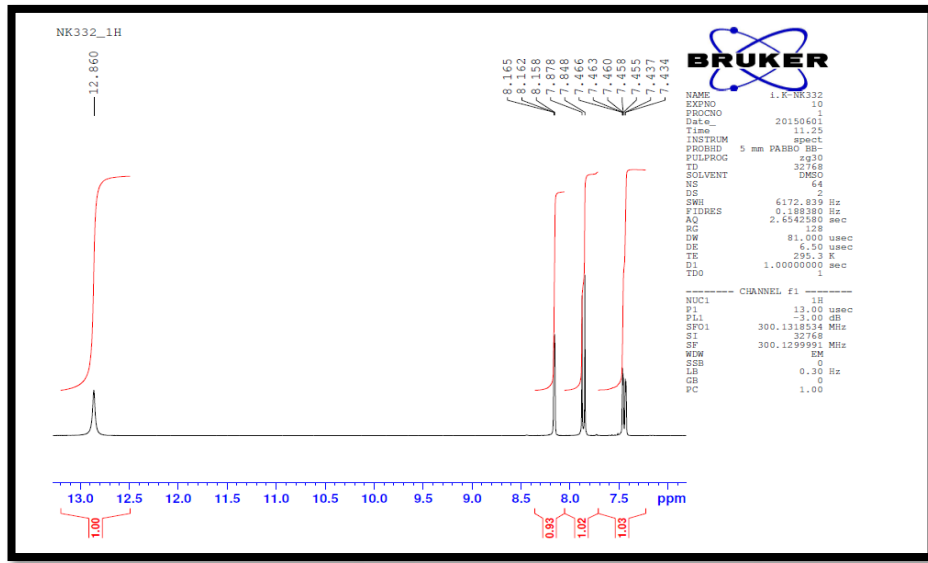


Şekil 1: Bileşik [1]'e ait IR spektrumu.

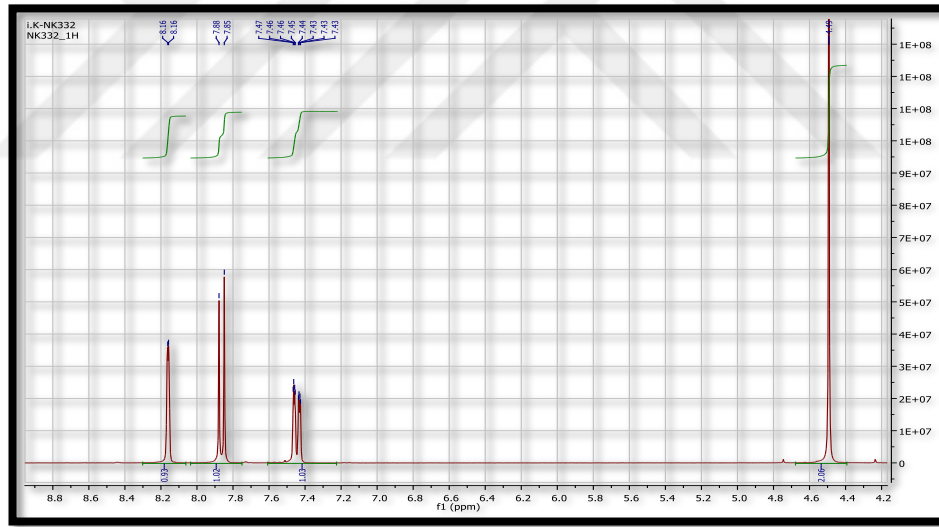
¹H-NMR Spektrumu:



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 4,49 (2H, s, **H₄ ve H₅**); 7,43-7,47 (1H, m, **H₃**); 7,87 (1H, d, $J_{1,3}=9$ Hz **H₁**); 8,16 (1H, d, $J_{2,3}=2,1$ Hz **H₂**); 12,86 (1H, s, **NH**)



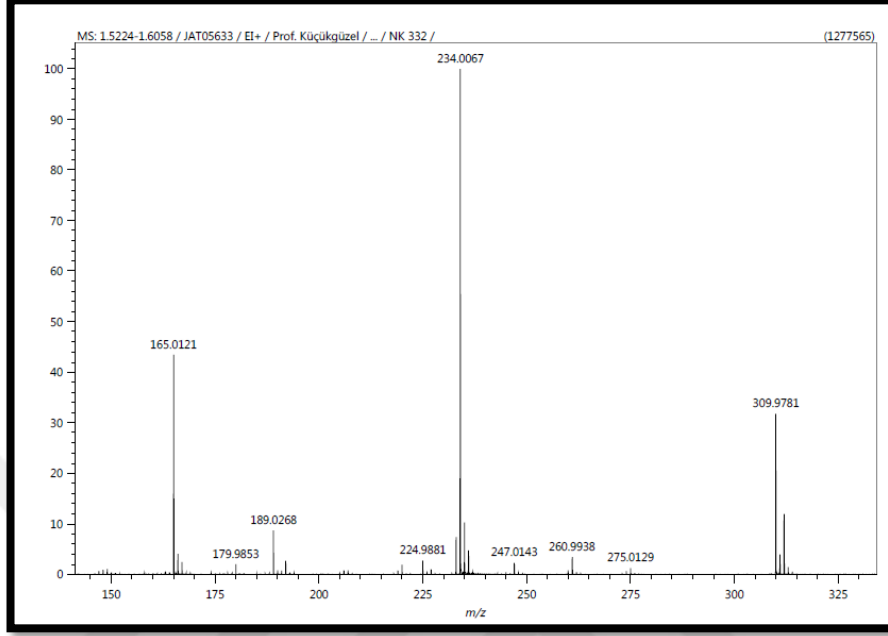
Şekil 2: Bileşik [1]'e ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3: Bileşik [1]'e ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan.

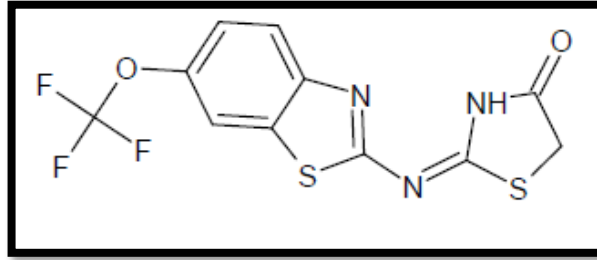
Kütle Spektrumu:

MS (EI⁺); (m/z, hesaplanan/bulunan): 309,9785/309,9781 [M]⁺.



Şekil 4: Bileşik [1]'e ait kütle spektrumu.

6.1.2. 2-{{6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [2]



2-Kloro-*N*-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamit **[1]** (0,004 mol) etanol'de çözülür. Üzerine amonyum tiyosiyanat (0,006 mol) eklenir ve geri çeviren soğutucu altında 7 saat kaynatılır. Tepkime sonunda tepkime buza dökülerek sonlandırılır, çöken madde süzülür, kurutulur ve uygun bir çözücünden billurlandırılarak saflaştırılır.

- ❖ Verim: %27
- ❖ Gri parlak toz madde.
- ❖ E.n.: 228 °C
- ❖ Suda çözünmez, metanol ve etanolde az, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.
- ❖ Elementel analiz: $C_{11}H_6F_3N_3O_2S_2$ (M.A. 333,31 g/mol) için

	C	H	N	S
Hesaplanan (%)	39,64	1,81	12,61	19,24
+1 mol H ₂ O ile hesaplanan (%)	37,61	2,30	11,96	18,25
Bulunan %	37,52	2,18	13,13	17,81

KROMATOĞRAFİK BULGULAR:

R_f = 0,60 Petrol eteri: Etil asetat 50:50 t: 20 °C

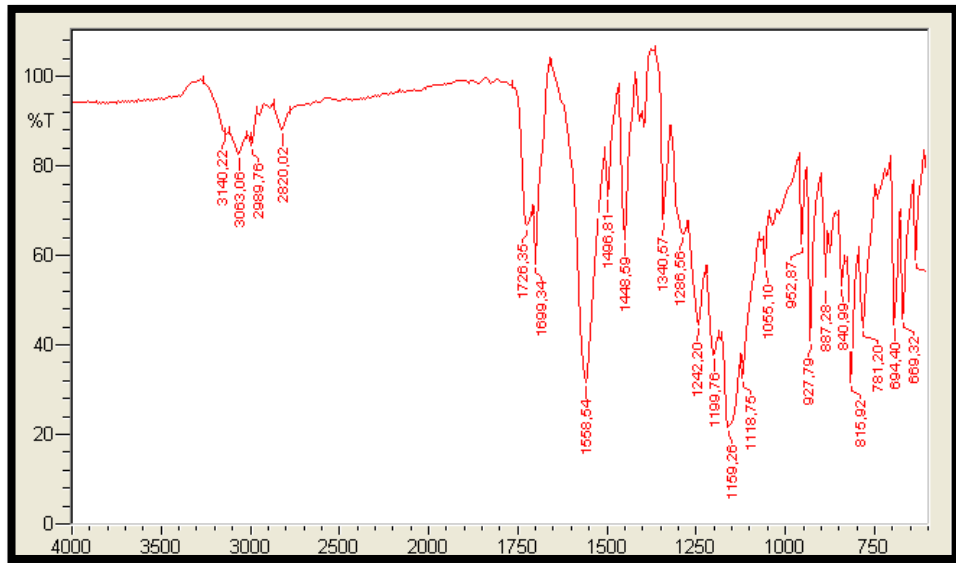
R_f = 0,72 Kloroform: Aseton 65:35 t: 20 °C

Renk: Pembe (366 nm UV lamba altında)

SPEKTRAL BULGULAR

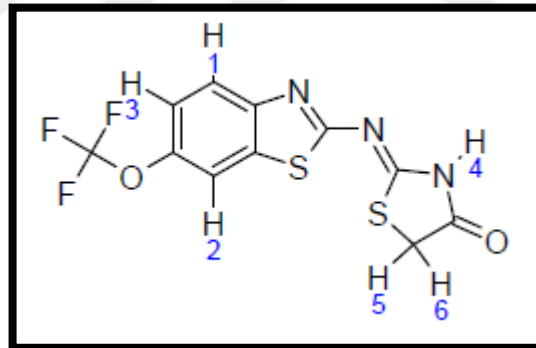
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}_{maks}$ (cm⁻¹): 3140 (NH-CO tiyazolidinon halkasına ait g.b.); 3063 (aromatik =C-H g.b.); 2989, 2820 (alifatik C-H asimetric ve simetric g.b.); 1726, 1699 (C=O g.b.); 1559, 1497, 1449 (C=N g.b., -NH- e.b., aromatik C=C g.b.); 1341 (C-H e.b.); 1242 (C-N g.b.); 1200 (C-O-C g.b.); 1159 (C-F g.b.); 928, 816 (benzotiyazol halkasına ait ar. C-H e.b.); 694, 669 (C-S-C g.b.).

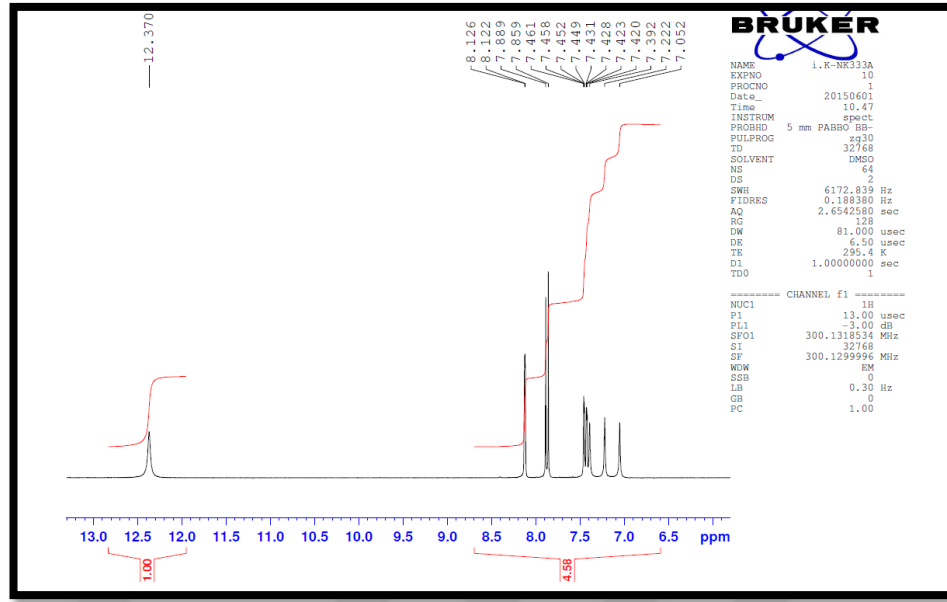


Şekil 5: Bileşik [2]'ye ait IR spektrumu.

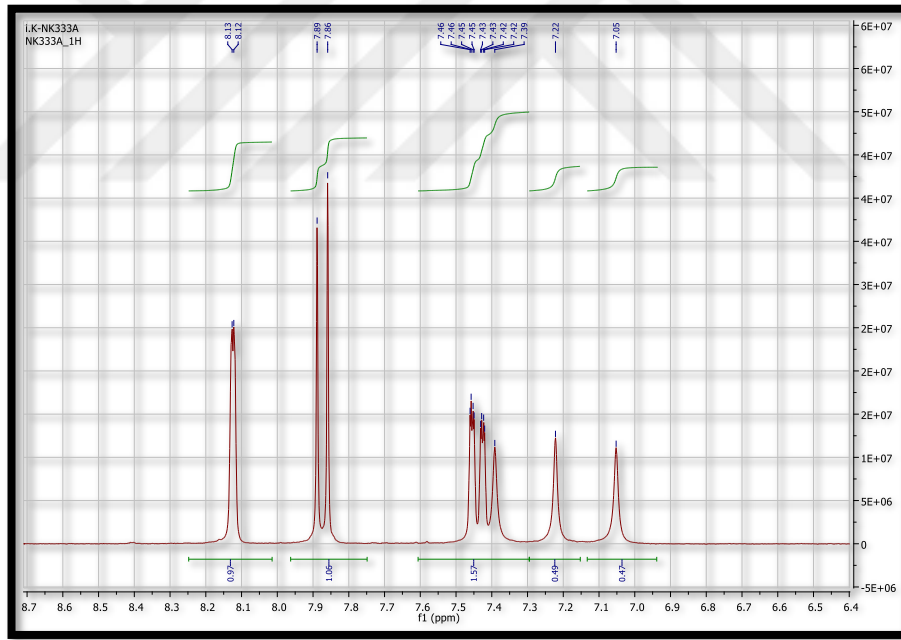
¹H-NMR Spektrumu:



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 4,09 (2H, s, **H₅ ve H₆**); 7,39-7,46 (1H, m, **H₃**); 7,88 (1H, d, $J_{13}=9$ Hz **H₁**); 8,13 (1H, d, $J_{23}=1,2$ Hz **H₂**); 12,37 (1H, s, **NH**)



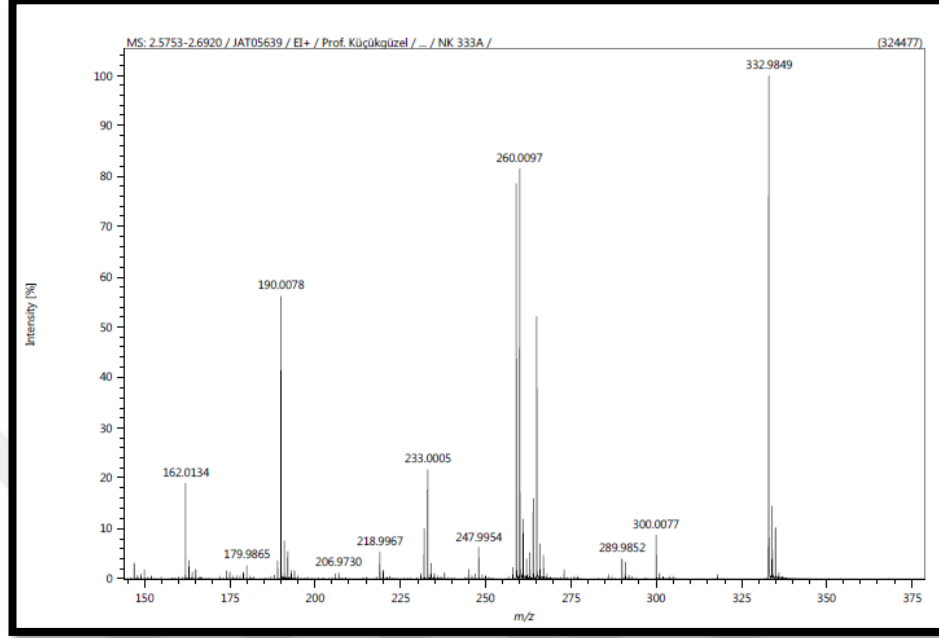
Şekil 6: Bileşik [2]'ye ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 7: Bileşik [2]'ye ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan.

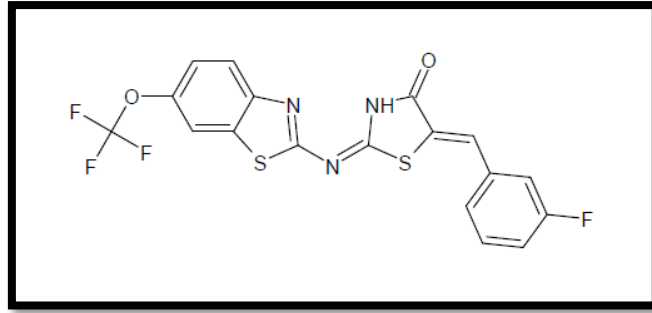
Kütle Spektrumu:

MS (EI⁺); (m/z, hesaplanan/bulunan): 332,9848/332,9849 [M]⁺.



Şekil 8: Bileşik [2]'ye ait kütle spektrumu.

6.1.3.5-(3-Florofenil)-2-{{6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [3]



2-{{6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [2] (0,0011 mol) sodyum metoksitin metanoldeki çözeltisi (0,0011 mol) içerisinde çözündürülür. Üzerine 3-florobenzaldehit (0,0011 mol) ilave edilir. Ortam su banyosunda 90°C sıcaklıkta geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ardından

soğukta %10'luk asetik asit ile nötrale edilir. Elde edilen ürün önce su ile yıkanır, kurutulur ardından metanol ile yıkanarak saflaştırılır.

- ❖ Verim: %33
- ❖ Sarı toz madde.
- ❖ E.n.: 368-370 °C
- ❖ Suda çözünmez, metanol ve etanolde az, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.
- ❖ Elementel Analiz: $C_{18}H_9F_4N_3O_2S_2$ (M.A. 439,407 g/mol) için

	C	H	N	S
Hesaplanan (%)	49,20	2,06	9,56	14,59
+3 mol H ₂ O su ile hesaplanan (%)	43,81	3,06	8,52	13,00
Bulunan (%)	43,69	2,5	8,52	12,17

KROMATOĞRAFİK BULGULAR:

R_f = 0,80 Kloroform: Aseton 65:35 (h/h), t: 20°C

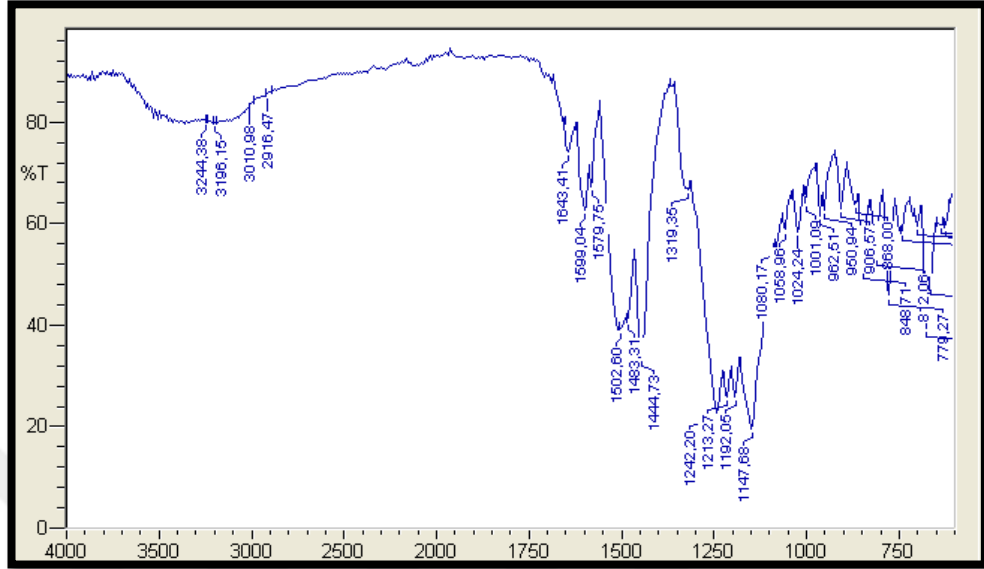
Renk: Sarı (366 nm UV lamba altında)

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu:

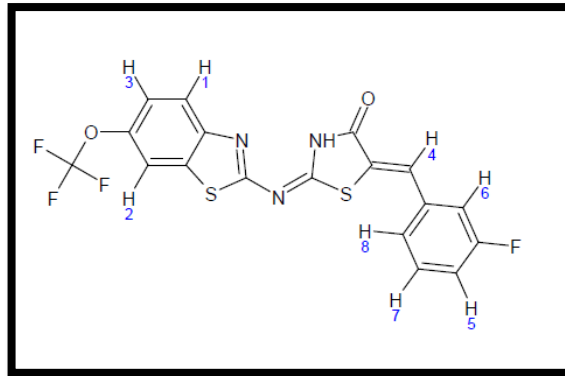
$\bar{\nu}_{maks}$ (cm⁻¹): 3244 (NH-CO tiyazolidinon halkasına ait g.b.); 3196, 3011 (aromatik =C-H g.b.); 1643 (C=O g.b.) 1599, 1579, 1503 (C=N g.b., N-H e.b., aromatik C=C g.b.); 1242 (C-N g.b.); 1213, 1192 (C-O-C g.b.); 1148 (C-F g.b.); 907, 849, 812 (disüstitüe

benzene ait C-H e.b. ve =C-H e.b.); 779 (benzotiyazol halkasına ait aromatik C-H e.b.); 700, 675 (C-S-C g.b.).

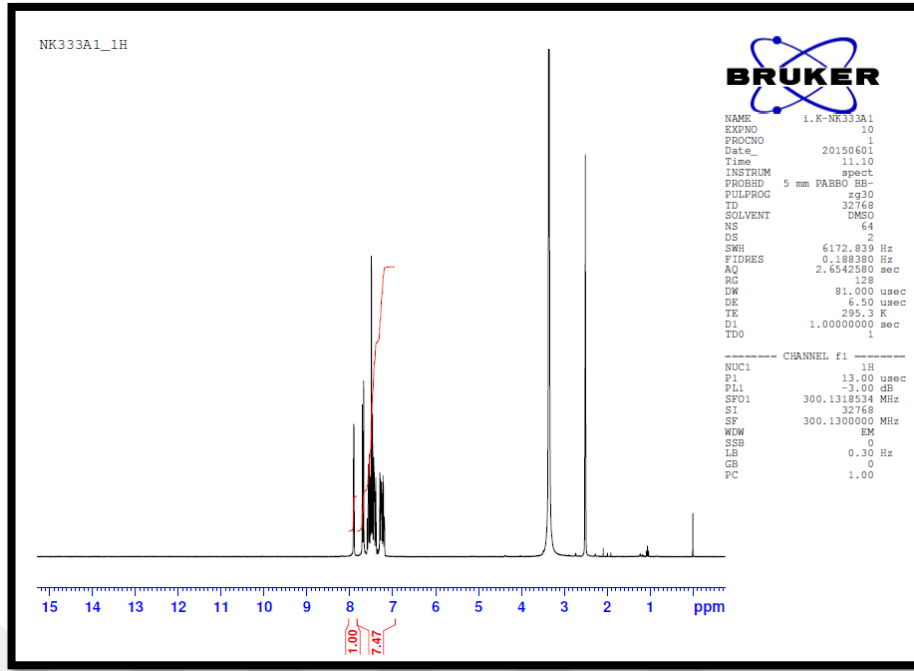


Şekil 9: Bileşik [3]'e ait IR spektrumu.

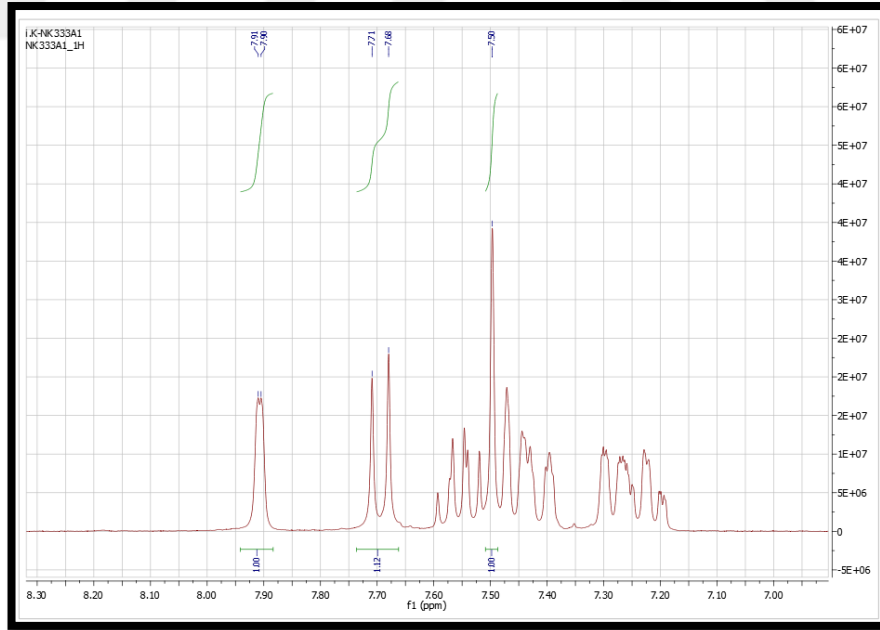
¹H-NMR Spektrumu:



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 7,19-7,59 (5H, m, **Ar-H**); 7,50 (1H, s, **H₄**); 7,38 (1H, d, $J_{1,3}=8,7$ Hz, **H₁**); 7,91 (1H, d, $J_{2,3}=1,5$ Hz, **H₂**).



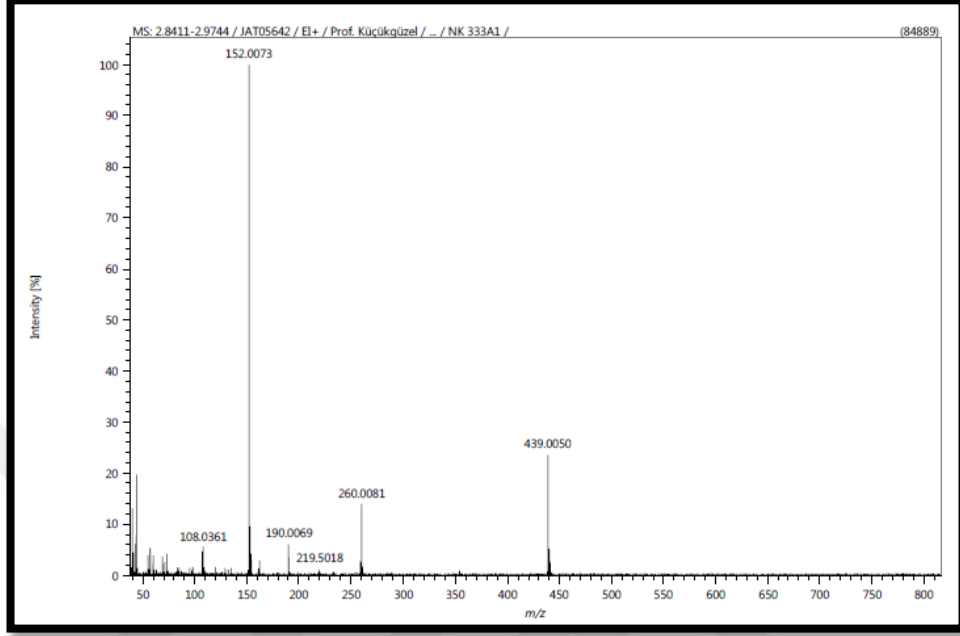
Şekil 10: Bileşik [3]'e ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 11: Bileşik [3]'e ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan.

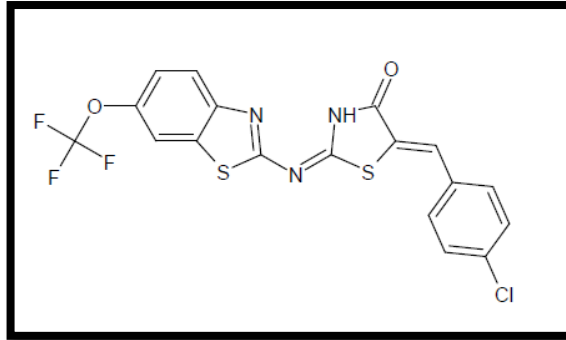
Kütle Spektrumu:

MS (EI⁺); (m/z, hesaplanan/bulunan): 439,0067/439,0050 [M]⁺.



Şekil 12: Bileşik [3]'e ait kütle spektrumu.

6.1.4. 5-[(4-Klorofenil)metiliden]-2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [4]



2-[[6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [2] (0,0011 mol) sodyum metoksitin metanoldeki çözeltisi (0,0011 mol) içerisinde çözündürülür. Üzerine 4-klorobenzaldehit (0,0011 mol) ilave edilir. Ortam su banyosunda 90°C sıcaklıkta geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ardından

soğukta %10'luk asetik asit ile nötrale edilir. Elde edilen ürün önce su ile yıkanır, kurutulur ardından metanol ile yıkanarak saflaştırılır.

- ❖ Verim: %36
- ❖ Sarı toz madde
- ❖ E.n.: 287-289 °C
- ❖ Suda çözünmez, metanol ve etanolde az, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.
- ❖ Elementel analiz: $C_{18}H_9ClF_3N_3O_2S_2$ (M.A. 455,86 g/mol) için

	C	H	N	S
Hesaplanan (%)	47,43	1,99	9,22	14,07
+1/2 mol H ₂ O ile hesaplanan (%)	46,51	2,17	9,04	13,80
Bulunan (%)	46,42	2,054	8,961	12,60

KROMATOĞRAFİK BULGULAR:

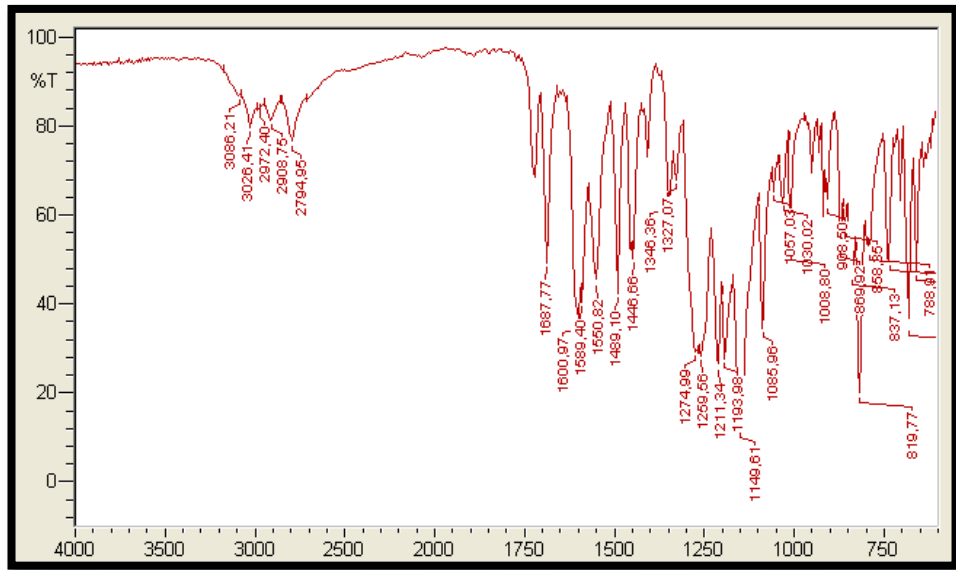
R_f = 0,75 Kloroform: Aseton 65:35 (h/h), t: 20°C

Renk: Sarı (366 nm UV lamba altında)

SPEKTRAL BULGULAR

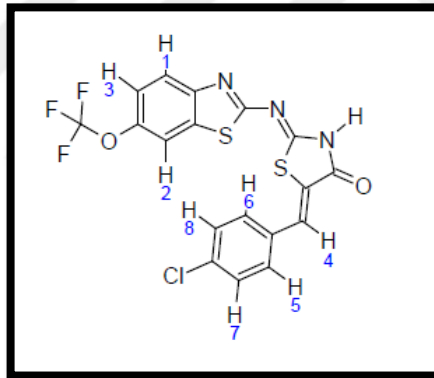
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}_{maks}$ (cm⁻¹): 3086 (NH-CO tiyazolidinon halkasına ait g.b.); 3026, 2972, 2908 (aromatik =C-H g.b.); 1699, 1688 (C=O g.b.); 1601, 1589, 1551, 1489 (C=N g.b., -NH-e.b., aromatik C=C g.b.); 1275, 1260 (C-N g.b.); 1211 (C-O-C g.b.); 1150 (C-F g.b.) 870, 837, 820 (disüstitüe benzene ait C-H e.b. ve =C-H e.b.); 788 (benzotiyazol halkasına ait aromatik C-H e.b.); 734, 681 (C-S-C g.b.); 660 (C-Cl g.b.).

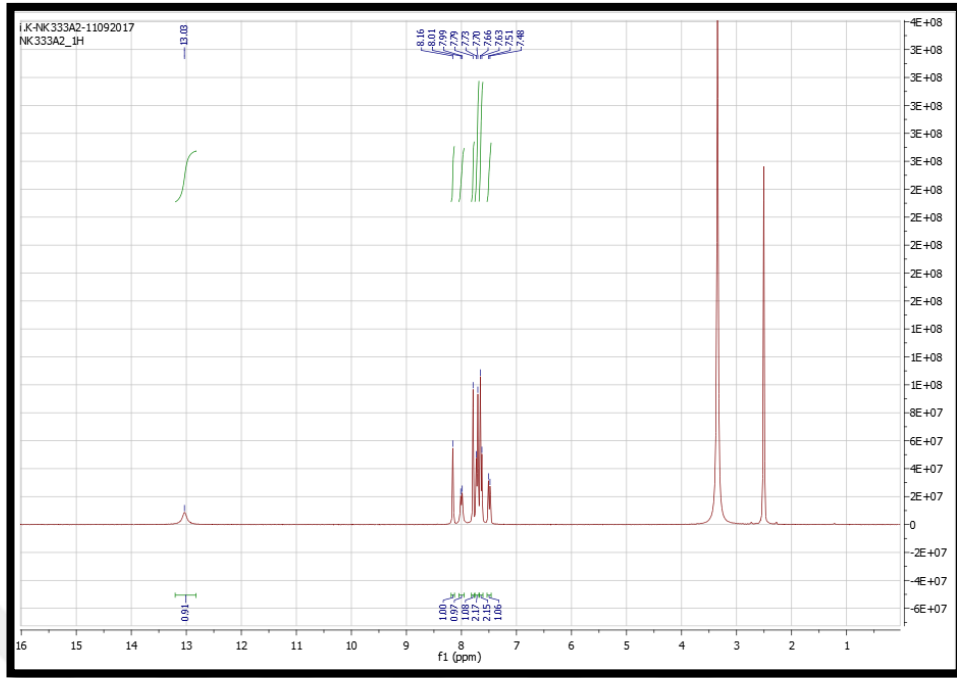


Şekil 13: Bileşik [4]'e ait IR spektrumu.

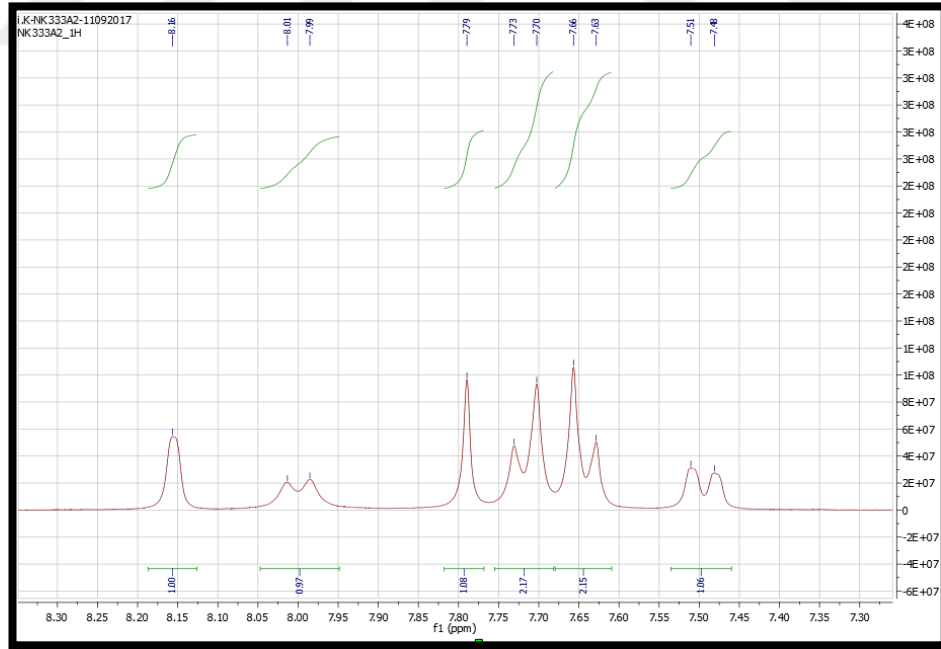
¹H-NMR Spektrumu:



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 13,03 (1H, s, yayvan NH piki); 7,50 (1H, d, $J_{3,1}=8,7$ Hz, **H₃**); 7,65 (2H, d, $J=8,7$ Hz, **H₈** ve **H₇**); 7,72 (2H, d, $J=8,7$ Hz, **H₅** ve **H₆**); 7,79 (1H, s, **H₄**); 8,00 (1H, d, $J_{1,3}=8,4$ Hz, **H₁**); 8,16 (1H, s, **H₂**).

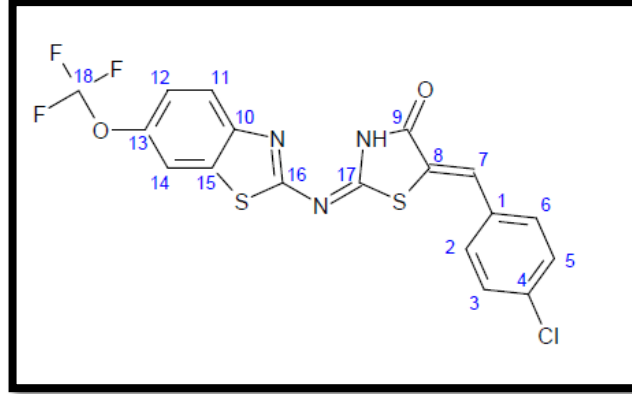


Şekil 14: Bileşik [4]'e ait ^1H -NMR spektrumu. (HMBC spektrumundan alıntıdır).

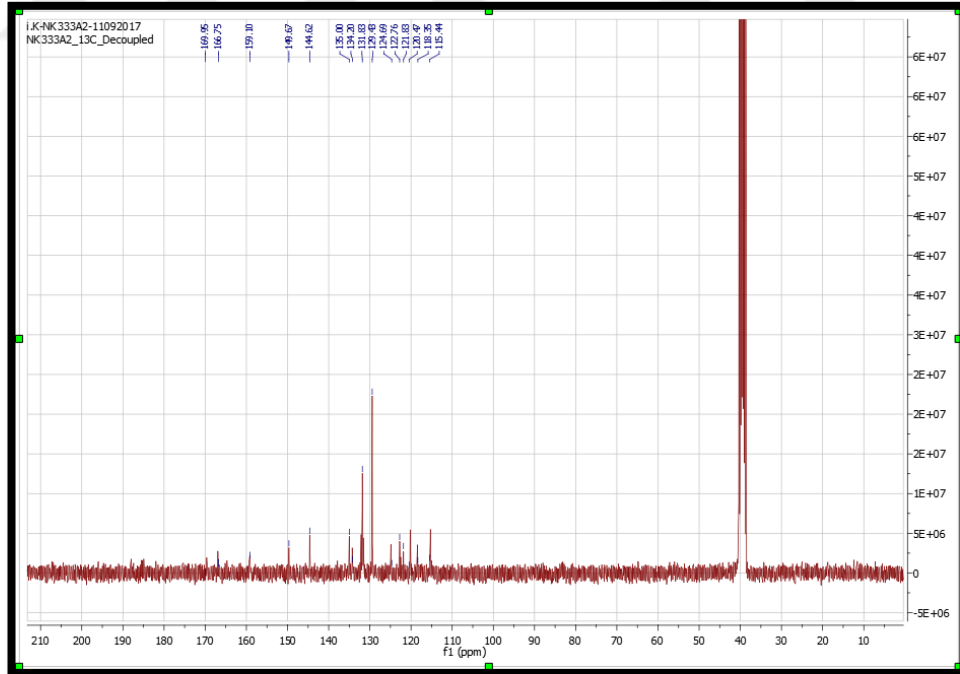


Şekil 15: Bileşik [4]'e ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan.

¹³C-NMR Spektrumu:



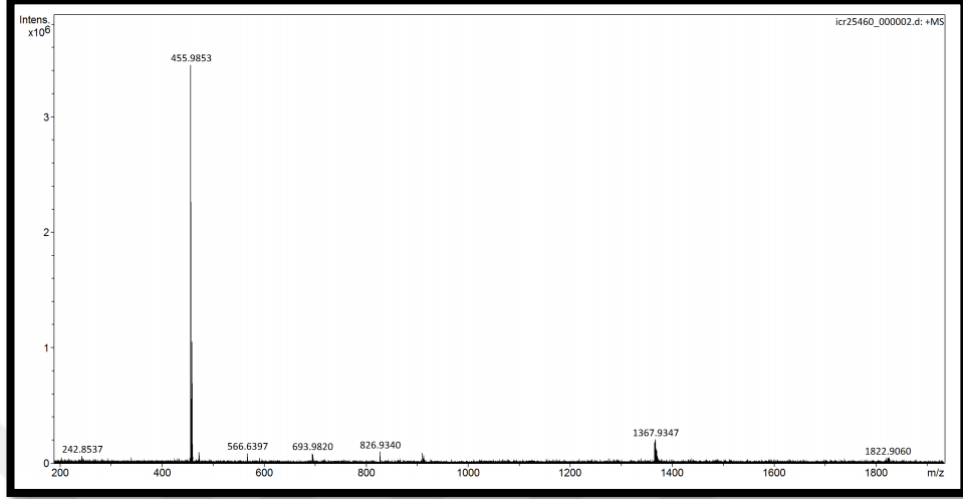
(600 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 115,44 (C14), 118,35 (C8), 120,47 (C11), 121,83 (C7), 122,76 (C1), 124,69 (C15), 129,43 (C2, C3, C5, C6, Ar-C), 131,83 (C18), 134,20 (C12), 135,00 (C4), 144,62 (C10), 149,67 (C13), 159,10 (C16), 166,75 (C17), 169,95 (C9).



Şekil 16: Bileşik [4]’e ait ¹³C-NMR spektrumu (HMBC spektrumundan alıntıdır)

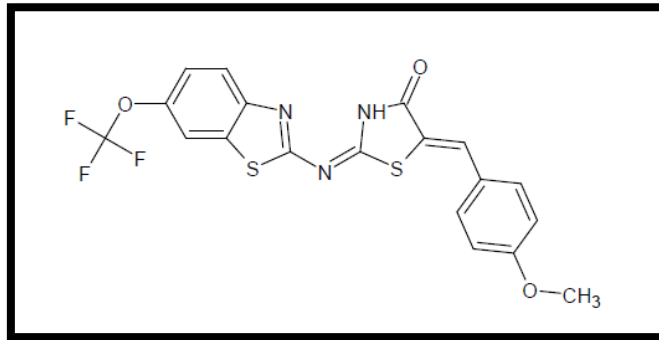
Kütle Spektrumu:

MS (DART⁺); (m/z, hesaplanan/bulunan): 455,9777/455,9853 [M+H]⁺.



Şekil 17: Bileşik [4]'e ait kütle spektrumu.

6.1.5. 5-[(4-Metoksifenil)metiliden]-2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [5]



2-[[6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [2] (0,0011 mol) sodyum metoksitin metanoldeki çözeltisi (0,0011 mol) içerisinde çözündürülür ve 4-metoksi benzaldehit (0,0011 mol) ilave edilir. Ortam su banyosunda 90°C sıcaklıkta geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ardından

soğukta %10'luk asetik asit ile nötrale edilir. Elde edilen ürün önce su ile yıkanır, kurutulur ardından metanol ile yıkanarak saflaştırılır.

- ❖ Verim: %6
- ❖ Sarı toz madde.
- ❖ E.n.: 238-239 °C
- ❖ Suda çözünmez, metanol ve etanolde az, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.
- ❖ Elementel analiz: $C_{19}H_{12}F_3N_3O_3S_2$ (M.A. 451,442 g/mol) için

	C	H	N	S
Hesaplanan (%)	50,55	2,68	9,31	14,21
+1,5 mol H ₂ O su ile hesaplanan (%)	47,80	2,96	8,80	13,43
Bulunan (%)	48,12	2,97	8,85	12,52

KROMATOĞRAFİK BULGULAR:

R_f = 0,73 Kloroform: Aseton 60:30, t: 20°C

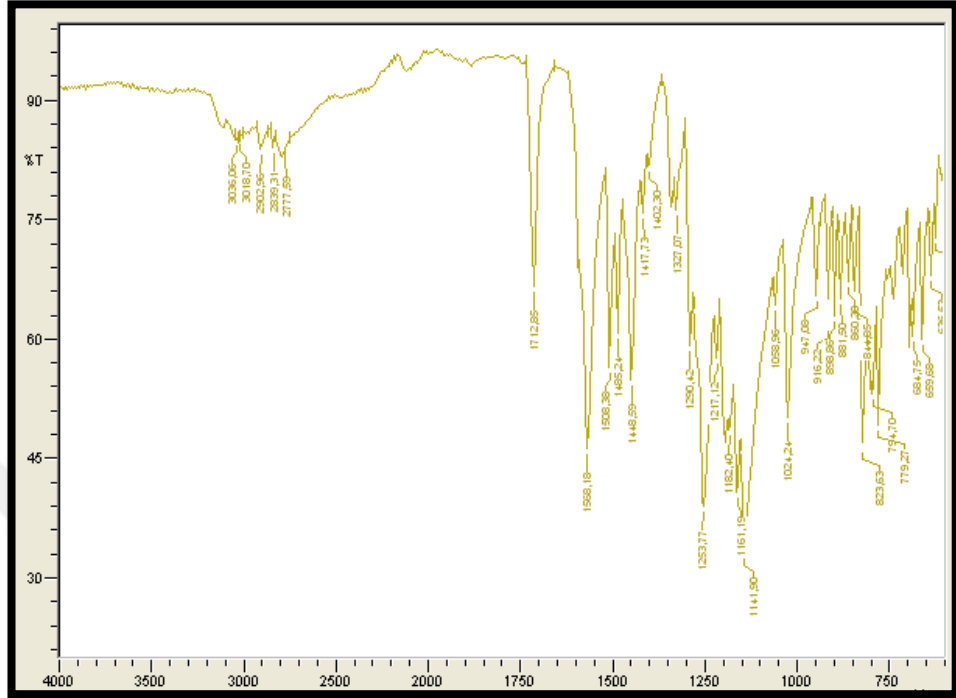
Renk: Sarı (366 nm UV lamba altında)

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu :

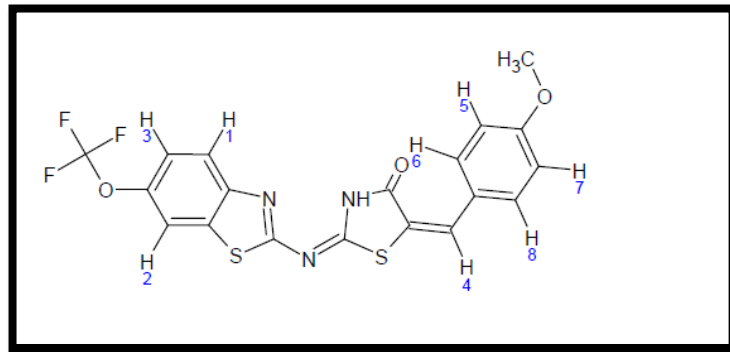
$\bar{\nu}_{maks}$ (cm⁻¹): 3036 (NH-CO tiyazolidinon halkasına ait g.b.); 3019 (aromatik =C-H g.b.); 2903, 2839, 2778 (alifatik C-H asimetric ve simetric g.b.); 1713 (C=O g.b.); 1568, 1508, 1485 (C=N g.b., -NH- e.b., aromatik C=C g.b.); 1449 (alifatik C-H e.b.); 1254 (C-N g.b.); 1217 (C-O-C g.b.); 1161 (C-F g.b.); 916, 824 (disubstitue benzene

ait C-H e.b. ve =C-H e.b.); 795, 779 (benzotiyazol halkasına ait aromatik C-H e.b.); 685, 660 (C-S-C g.b.).

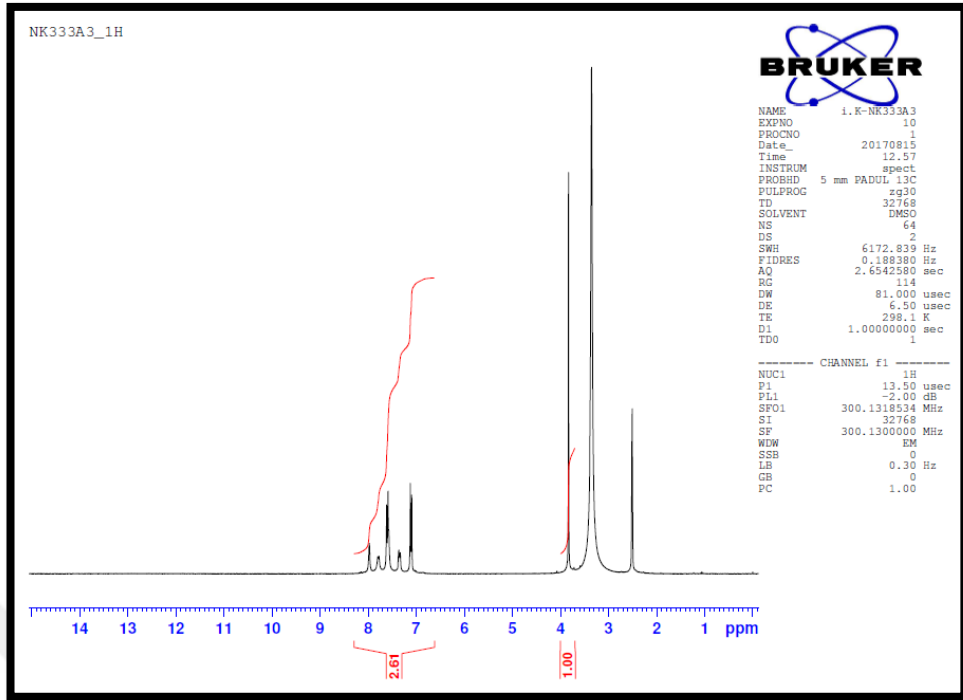


Şekil 18: Bileşik [5]'e ait IR spektrumu.

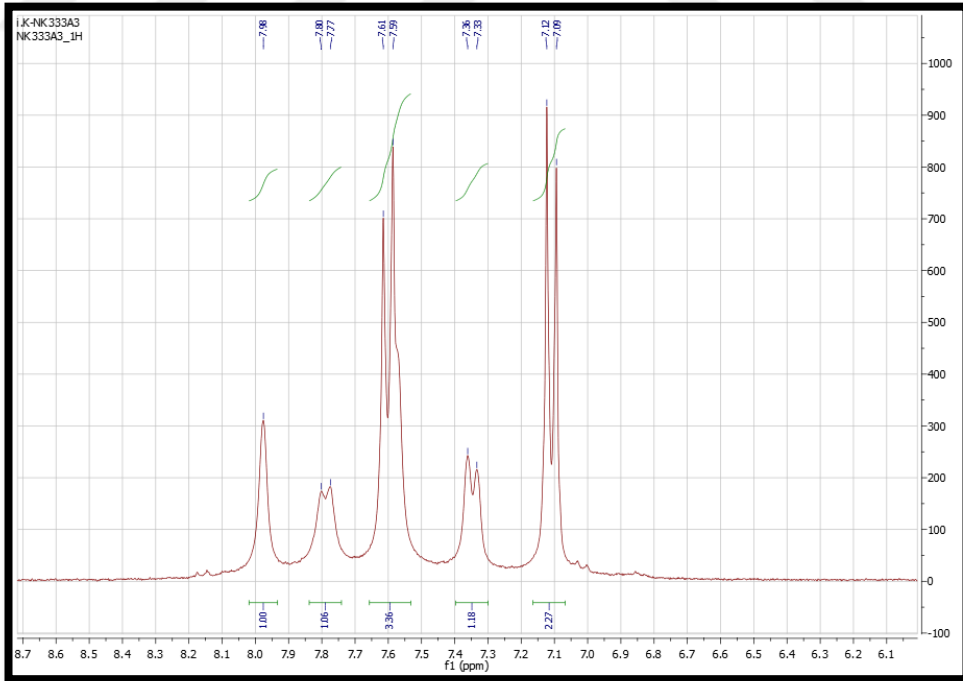
¹H-NMR Spektrumu:



(300 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 3,83 (3H, s, -OCH₃); 7,11 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, **H**₅ ve **H**₇); 7,35 (1H, d, $J_{3,1} = 8,4$ Hz, **H**₃); 7,59-7,62 (3H, m, **H**₄, **H**₆ ve **H**₈); 7,79 (1H, d, $J_{1,3} = 8,4$ Hz, **H**₁); 7,98 (1H, s, **H**₂).



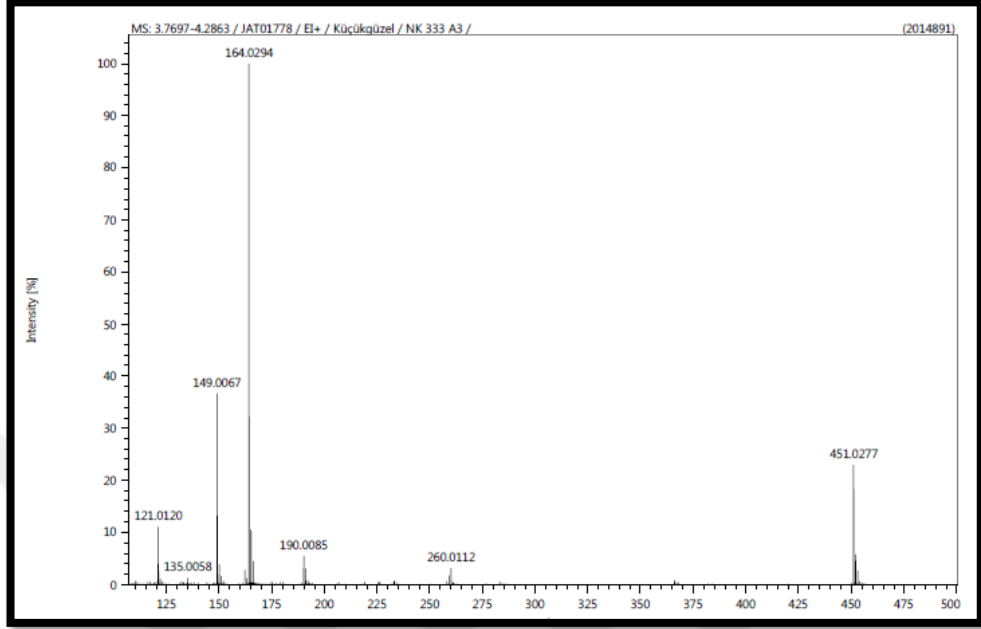
Şekil 19: Bileşik [5]'e ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 20: Bileşik [5]'e ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan.

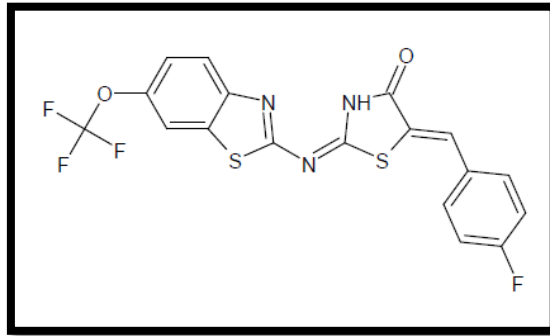
Kütle Spektrumu:

MS (EI⁺); (m/z, hesaplanan/bulunan): 451,0267/451,0277 [M]⁺.



Şekil 21: Bileşik [5]'e ait kütle spektrumu.

6.1.6. 5-[(4-Florofenil)metiliden]-2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [6]



2-[[6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [2] (0,0011 mol) sodyum metoksitin metanoldeki çözeltisi (0,0011 mol) içerisinde çözündürülür ve 4-florobenzaldehit (0,0011 mol) ilave edilir. Ortam su banyosunda 90°C sıcaklıkta geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ardından soğukta %10'luk

asetik asit ile nötrale edilir. Elde edilen ürün önce su ile yıkanır, kurutulur ardından metanol ile yıkanarak saflaştırılır.

- ❖ Verim: %24
- ❖ Sarı toz madde
- ❖ E.n.: 245-247 °C
- ❖ Suda çözünmez, metanol ve etanolde az, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.
- ❖ Elementel analiz: $C_{18}H_9F_4N_3O_2S_2$ (M.A. 439,41 g/mol) için

	C	H	N	S
Hesaplanan (%)	46,42	2,06	9,56	14,59
+1 mol H ₂ O ile hesaplanan (%)	47,26	2,42	9,19	14,02
Bulunan (%)	47,57	2,42	9,09	12,65

KROMATOĞRAFİK BULGULAR:

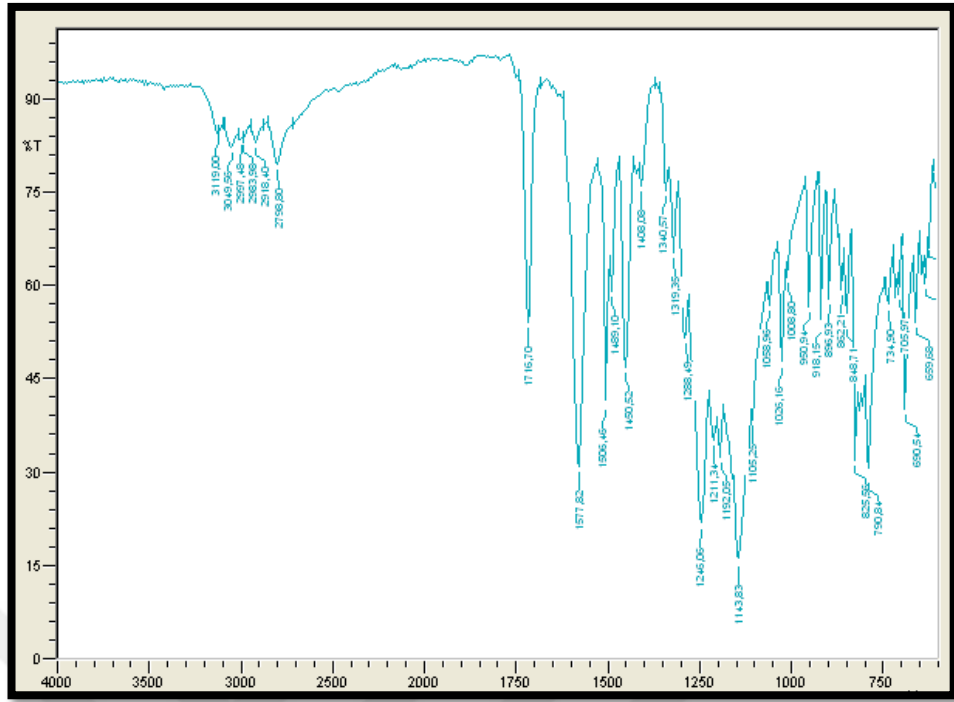
R_f = 0,70 Kloroform: Aseton 65:35, t: 20°C

Renk: Sarı (366 nm UV lamba altında)

SPEKTRAL BULGULAR

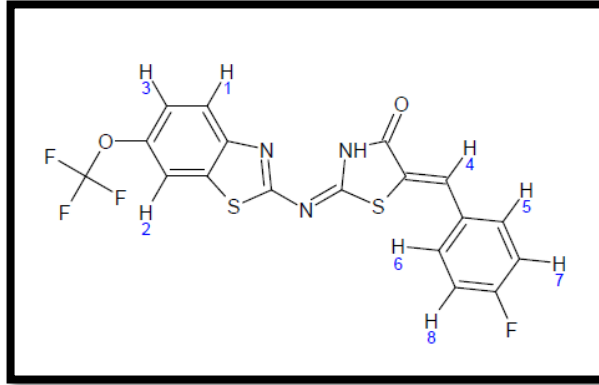
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}_{maks}$ (cm⁻¹): 3119 (NH-CO tiyazolidinon halkasına ait g.b.); 3050, 2997 (aromatik =C-H g.b.); 1717 (C=O g.b.); 1578, 1506, 1489 (C=N g.b., -NH- e.b., aromatik C=C g.b.); 1246 (C-N g.b.); 1211, 1192 (C-O-C g.b.); 1144 (C-F g.b.); 947, 916, 826 (disüstitüe benzene ait C-H e.b. ve =C-H e.b.) 794, 779 (benzotiyazol halkasına ait aromatik C-H e.b.); 690, 660 (C-S-C g.b.).

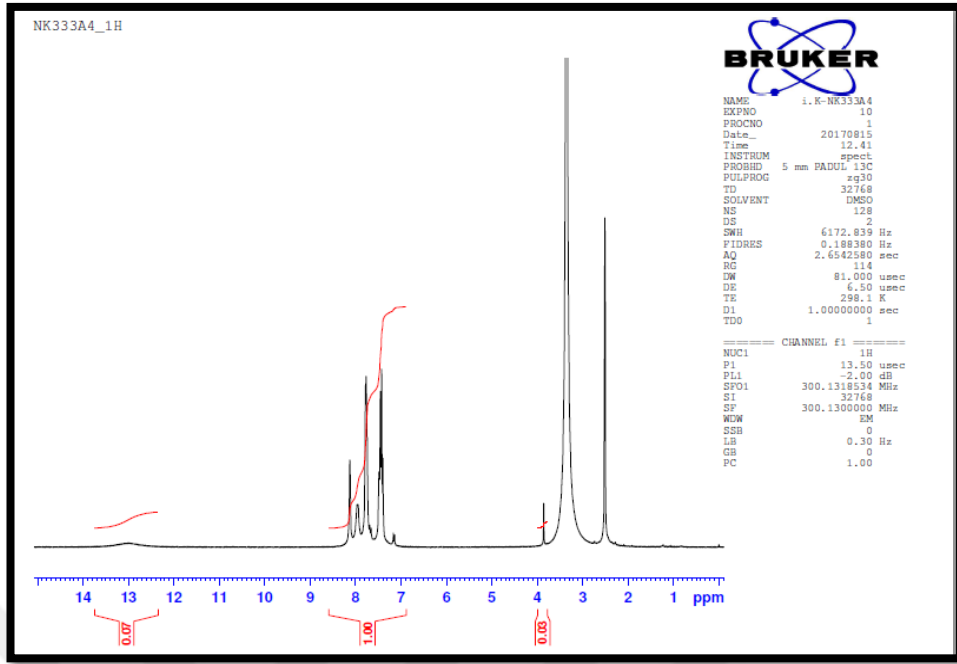


Şekil 22: Bileşik [6]'ya ait IR spektrumu

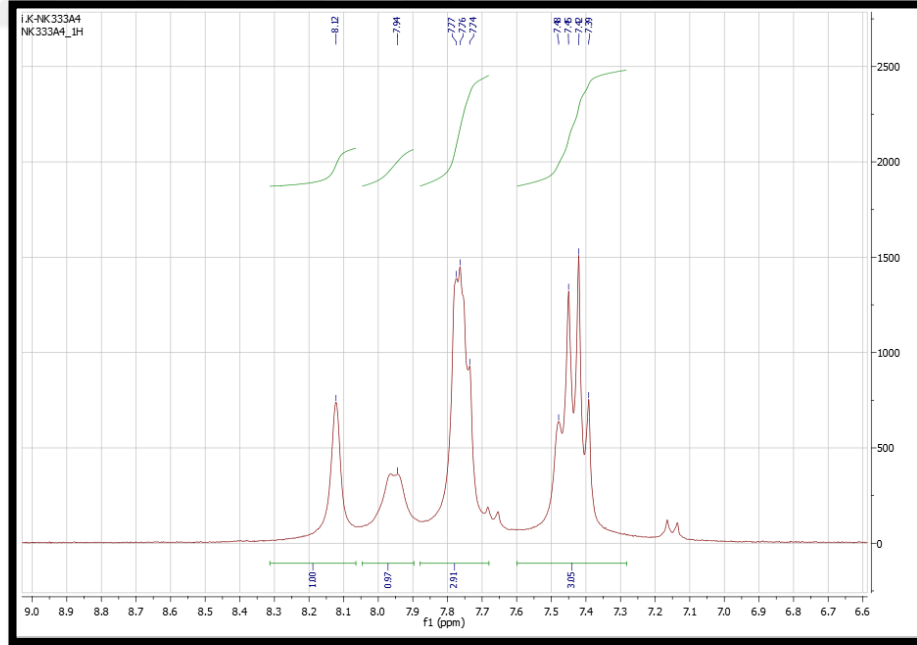
¹H-NMR Spektrumu :



(300 MHz), (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 7,48-7,39 (3H, m, **H₃**, **H₇** ve **H₈**); 7,77-7,65 (3H, m, **H₄**, **H₅** ve **H₆**); 7,96 (1H, d, $J_{1,3} = 9$ Hz, **H₁**); 8,12 (1H, s, **H₂**); 12,98 (yaygın s, tiyazolidinon yapısına ait -NH-).



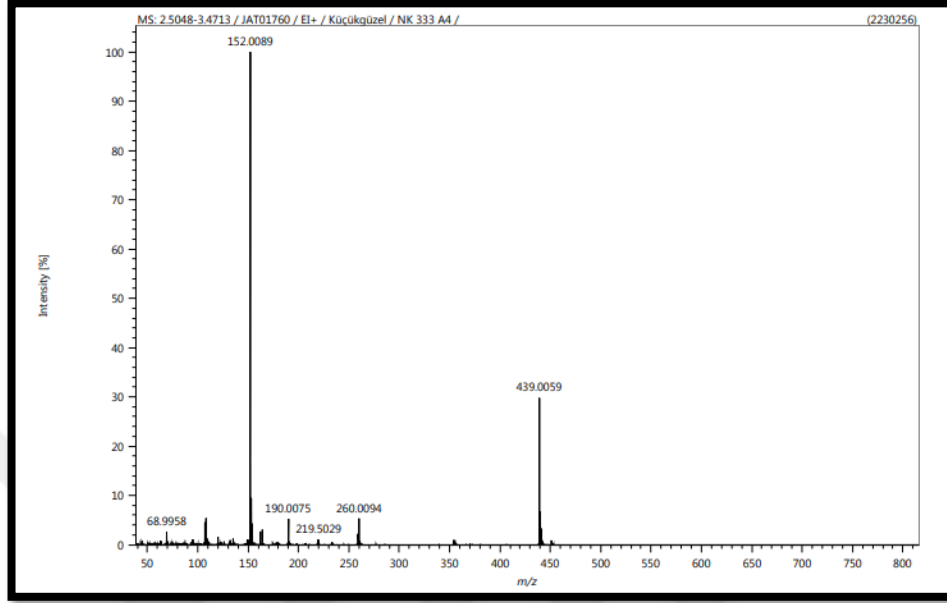
Şekil 23: Bileşik [6]'ya ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 24: Bileşik [6]'ya ait ¹H-NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan.

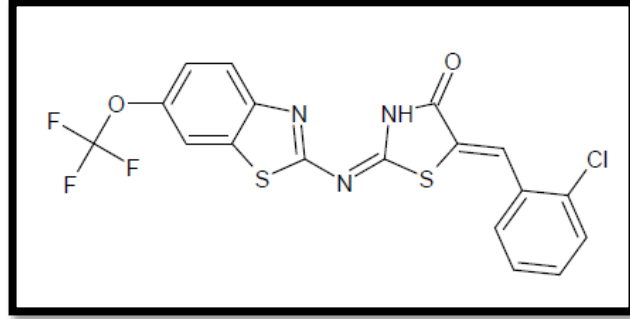
Kütle Spektrumu:

MS (EI⁺); (m/z, hesaplanan/bulunan): 439,0067/439,0059 [M]⁺.



Şekil 25: Bileşik [6]'ya ait kütle spektrumu.

6.1.7. 5-[(2-Klorofenil)metiliden]-2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [7]



2-[[6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [2] (0,0011 mol) sodyum metoksitin metanoldeki çözeltisi (0,0011 mol) içerisinde çözündürülür ve ortama 2-kloro benzaldehit (0,0011 mol) ilave edilir. Ortam su banyosunda 90°C sıcaklıkta geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ardından soğukta %10'luk asetik asit ile nötralize edilir. Elde edilen ürün su ile yıkanır, kurutulur ardından metanol ile yıkanarak saflaştırılır.

- ❖ Verim: %59
- ❖ Sarı toz madde.
- ❖ E.n.: 367 °C
- ❖ Suda çözünmez, metanol ve etanolde az, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.
- ❖ Elementel analiz: C₁₈H₉ClF₃N₃O₂S₂ (M.A. 455,861 g/mol) için

	C	H	N	S
Hesaplanan (%)	47,43	1,99	9,22	14,07
+1 mol H ₂ O ile hesaplanan (%)	45,62	2,34	8,87	13,53
Bulunan (%)	45,03	1,81	8,69	11,55

KROMATOĞRAFİK BULGULAR:

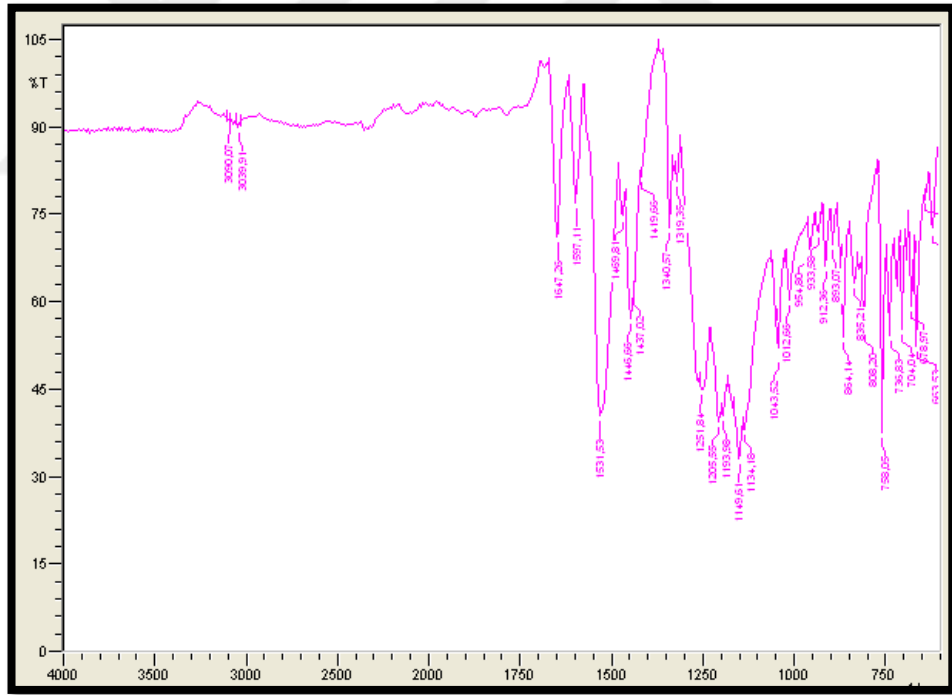
R_f = 0,55 Kloroform: Aseton 65:35 (h/h), t: 20°C

Renk: Sarı (366 nm UV lamba altında)

SPEKTRAL BULGULAR

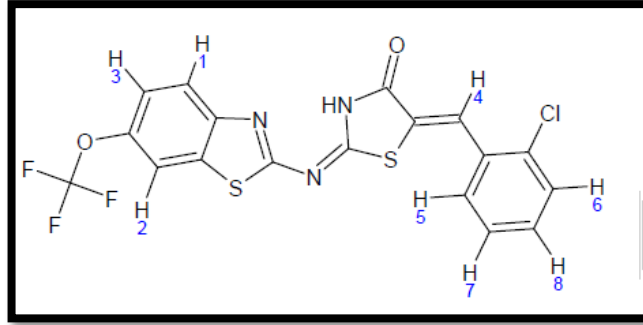
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm⁻¹): 3090 (NH-CO tiyazolidinon halkasına ait g.b.); 3040 (aromatik =C-H g.b.); 1647 (C=O g.b.); 1597, 1532, 1470 (C=N g.b., -NH- e.b., aromatik C=C g.b.); 1252 (C-N g.b.); 1206 (C-O-C g.b.); 1150 (C-F g.b.); 912, 864, 808 (disübstitüe benzene ait C-H e.b. ve =C-H e.b.); 758 (benzotiyazol halkasına ait aromatik C-H e.b.); 704, 679 (C-S-C g.b.); 663 (C-Cl g.b.).

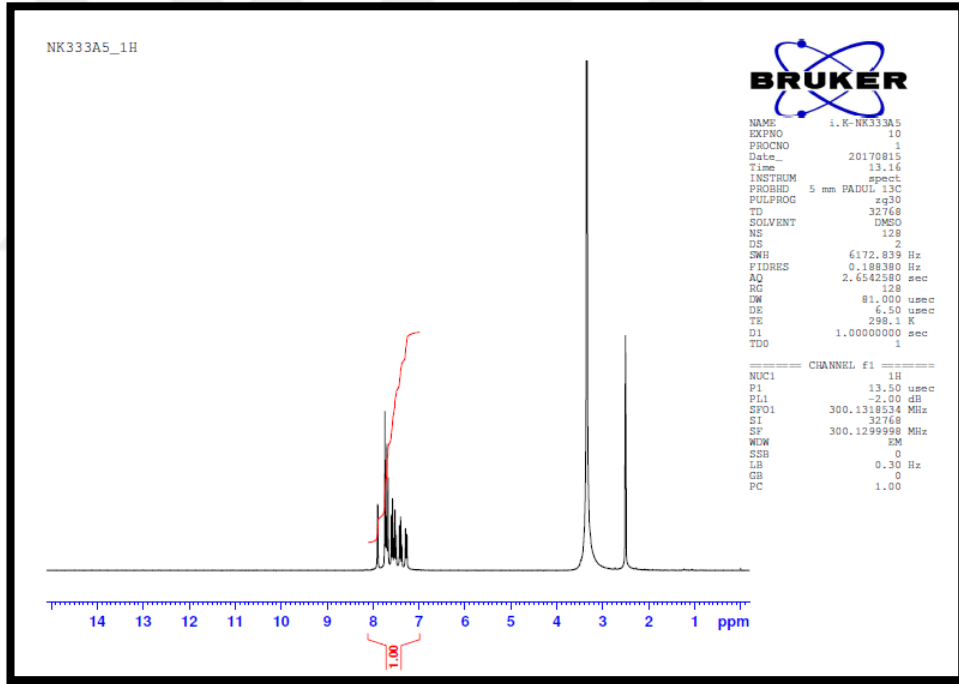


Şekil 26: Bileşik [7]'ye ait IR spektrumu.

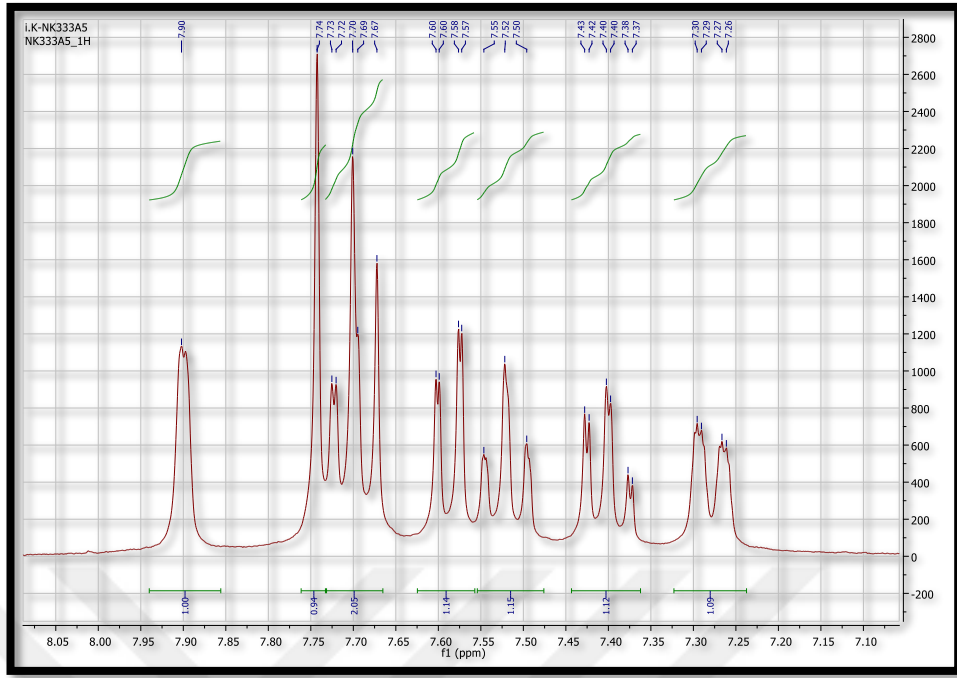
¹H-NMR Spektrumu :



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 7,28 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, **H₆**); 7,40 (1H, t, $J = 7.5$ Hz ve $J = 7.8$ Hz, **H₇**); 7,52 (1H, t, $J = 7.8$ Hz ve 7.2 Hz, **H₈**); 7,59 (1H, d, $J_{3,1} = 8,1$ Hz, **H₃**); 7,67-7.73 (2H, m, **H₁** ve **H₅**); 7,74 (1H, s, **H₄**); 7,90 (1H, d, $J_{2,3} = 1,5$ Hz, **H₂**).



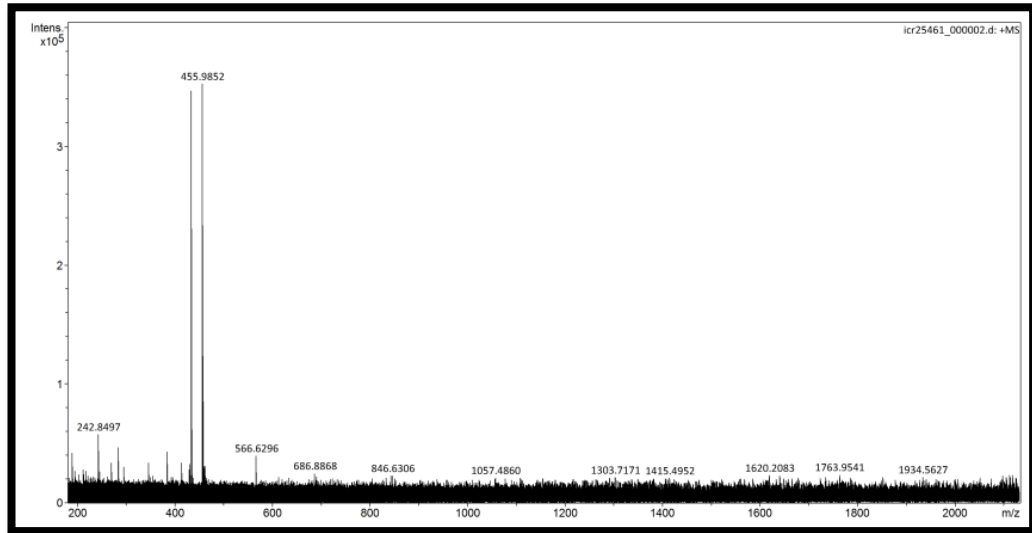
Şekil 27: Bileşik [7]'ye ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 28: Bileşik [7]'ye ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan.

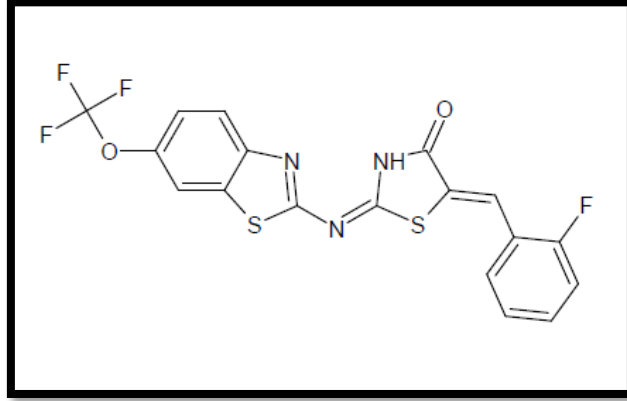
Kütle Spektrumu:

MS (DART⁺); (m/z, hesaplanan/bulunan): 455,9844/455,9852 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Şekil 29: Bileşik [7]'ye ait kütle spektrumu.

6.1.8. 5-[(2-Florofenil)metiliden]-2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [8]



2-[[6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [2]
(0,0011 mol) sodyum metoksitin metanoldeki çözeltisi (0,0011 mol) içerisinde
çözündürülür ve ortama 2-floro benzaldehit (0,0011 mol) ilave edilir. Ortam su
banyosunda 90°C sıcaklıkta geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ardından
soğukta %10'luk asetik asit ile nötralize edilir. Elde edilen ürün önce su ile yıkanır,
kurutulur ardından metanol ile yıkanarak saflaştırılır.

- ❖ Verim: %62
- ❖ Sarı toz madde.
- ❖ E.n.: 322-323 °C
- ❖ Suda çözünmez, metanol ve etanolde az, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.
- ❖ Elementel analiz: C₁₈H₉F₄N₃O₂S₂ (M.A. 439,41 g/mol) için

	C	H	N	S
Hesaplanan (%)	49,2	2,06	9,56	14,59
+3 mol H ₂ O ile hesaplanan (%)	43,81	3,06	8,52	13,00
Bulunan (%)	43,86	2,512	8,49	11,67

KROMATOĞRAFİK BULGULAR:

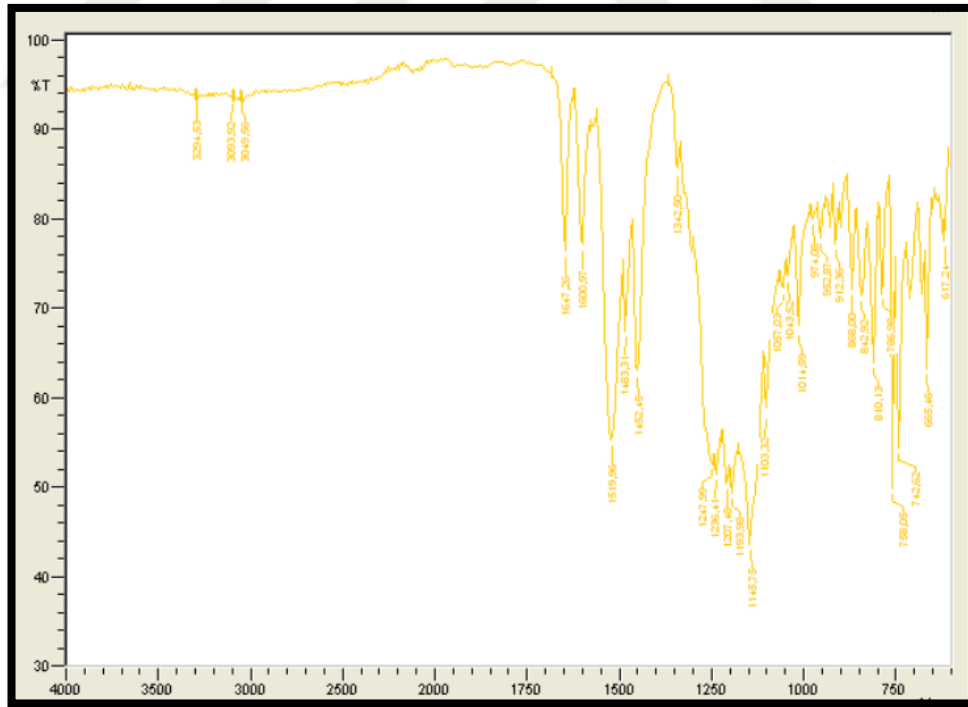
R_f = 0,48 Kloroform: Aseton 65:35 (h/h), t: 20°C

Renk: Sarı (366 nm UV lamba altında)

SPEKTRAL BULGULAR

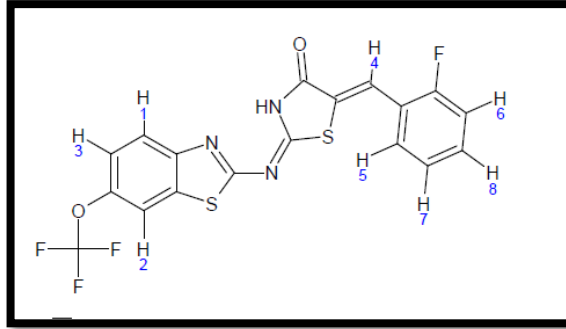
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm^{-1}): 3295 (NH-CO tiyazolidinon halkasına ait g.b.); 3094, 3050 (aromatik =C-H g.b.); 1647 (C=O g.b.); 1601, 1520, 1483 (C=N g.b., -NH- e.b., aromatik C=C g.b.); 1248, 1236 (C-N g.b.); 1208 (C-O-C g.b.); 1146 (C-F g.b.); 868, 842, 810 (disübstitüe benzene ait C-H e.b. ve =C-H e.b.); 758, 742 (benzotiyazol halkasına ait aromatik C-H e.b.); 665, 617 (C-S-C g.b.).

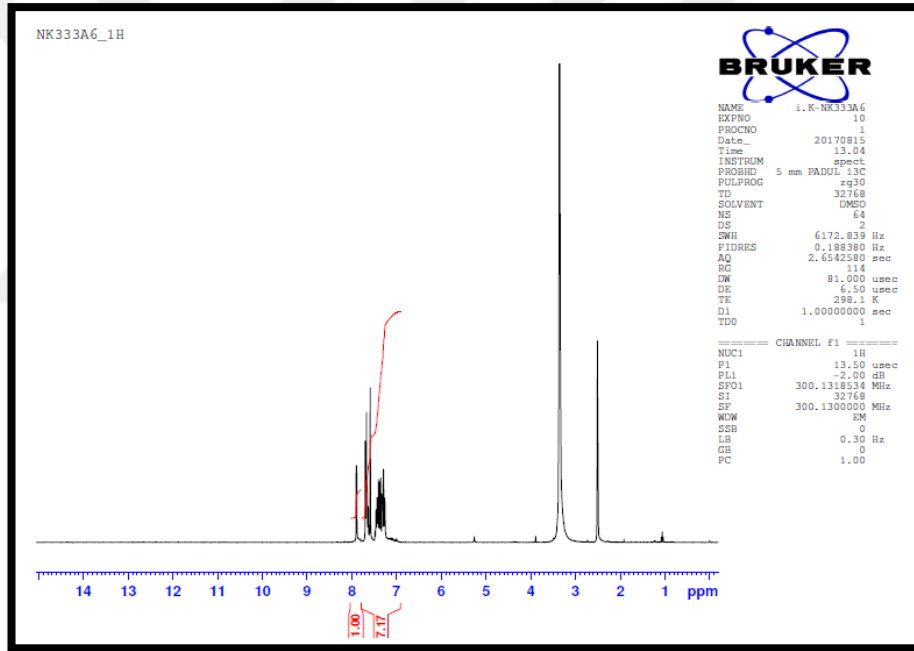


Şekil 30: Bileşik [8]'e ait IR spektrumu.

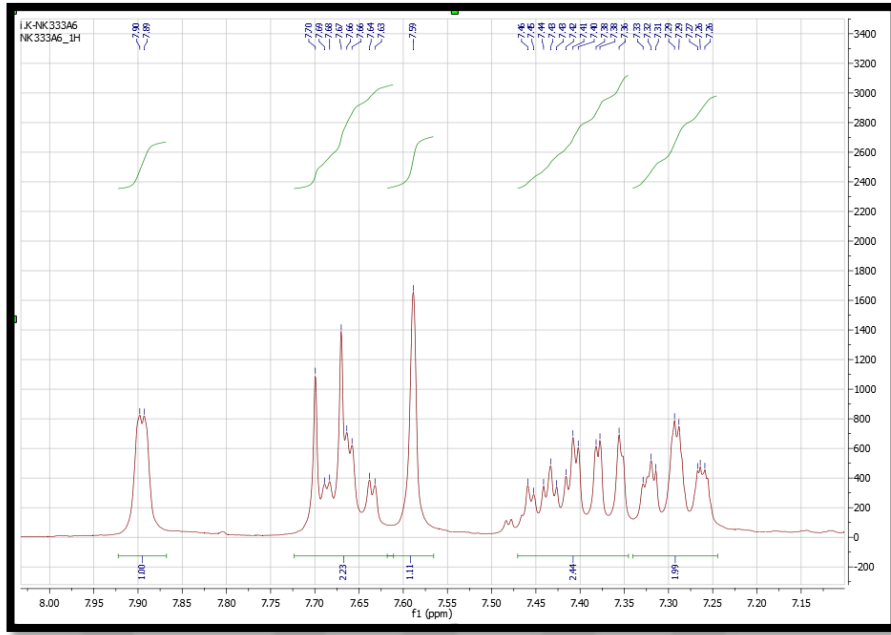
¹H-NMR Spektrumu:



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 7,26-7,33 (2H, m, **H₆** ve **H₇**); 7,35-7,47 (2H, m, **H₃** ve **H₈**); 7,59 (1H, s, **H₄**) 7,63-7,70 (2H, m, **H₁** ve **H₅**); 7,90 (1H, d, $J_{2,3}=1,5$ Hz **H₂**).



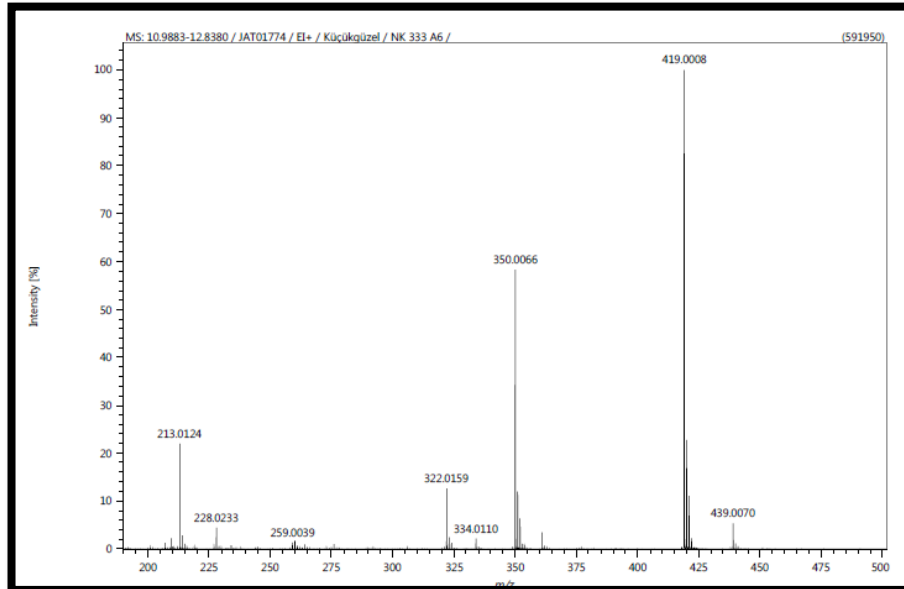
Şekil 31: Bileşik [8]'e ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 32: Bileşik [8]'e ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan.

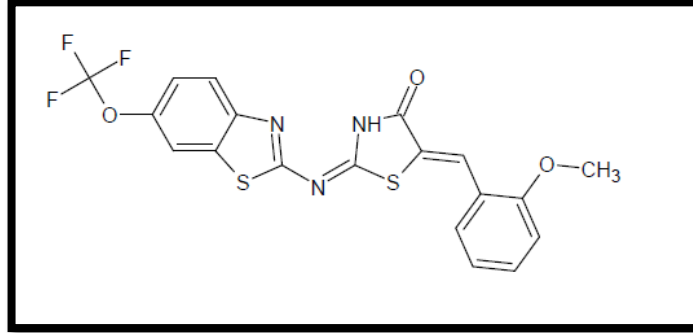
Kütle Spektrumu:

MS (EI^+); (m/z , hesaplanan/bulunan): 439,0067/439,0071 $[\text{M}]^+$.



Şekil 33: Bileşik [8]'e ait kütle spektrumu.

6.1.9. 5-[(2-Metoksifenil)metiliden]-2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [9]



2-[[6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [2]
(0,0011 mol) sodyum metoksitin metanoldeki çözeltisi (0,0011 mol) içerisinde
çözündürülür ve ortama 2-metoksi benzaldehit (0,0011 mol) ilave edilir. Ortam su
banyosunda 90°C sıcaklıkta geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ardından
soğukta %10'luk asetik asit ile nötralize edilir. Elde edilen ürün önce su ile yıkanır ve
kurutulur ardından metanol ile yıkanarak saflaştırılır.

- ❖ Verim: %8
- ❖ Sarı toz madde.
- ❖ E.n.: 240-243 °C
- ❖ Suda çözünme, metanol ve etanolde az, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.
- ❖ Elementel analiz: C₁₉H₁₂F₃N₃O₃S₂ (M.A. 451,44 g/mol) için

	C	H	N	S
Hesaplanan (%)	50,55	2,68	9,31	14,21
+1 mol H ₂ O ile hesaplanan (%)	48,61	3,01	8,95	13,66
Bulunan (%)	48,06	2,56	8,77	13,52

KROMATOĞRAFİK BULGULAR:

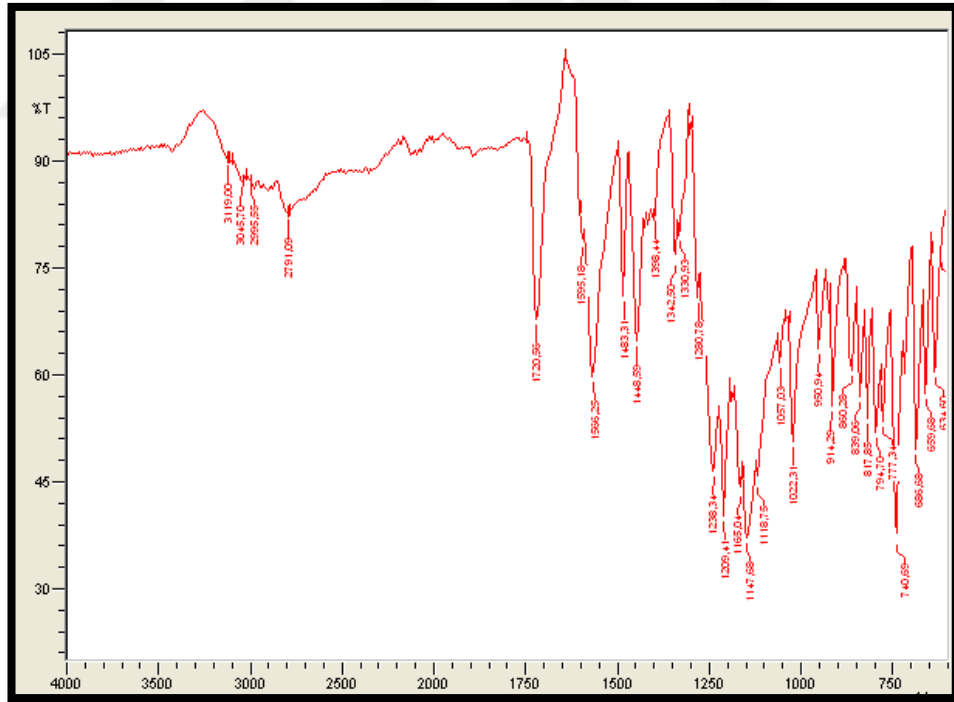
R_f = 55 Kloroform: Aseton 65:35 (h/h), t: 20°C

Renk: Sarı (366 nm UV lamba altında)

SPEKTRAL BULGULAR

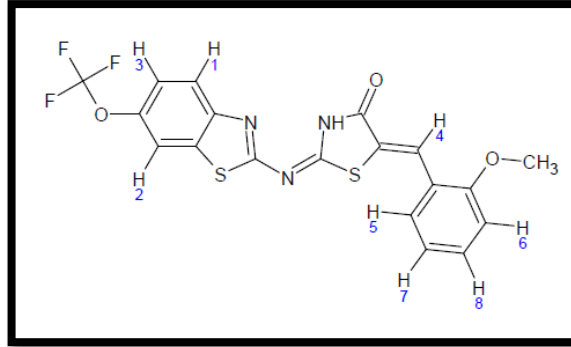
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm⁻¹): 3119 (NH-CO tiyazolidinon halkasına ait g.b.); 3046 (aromatik =C-H g.b.); 2995, 2791 (alifatik C-H asimetrik ve simetrik g.b.); 1721 (C=O g.b.); 1595, 1566, 1483 (C=N g.b., -NH- e.b., aromatik C=C g.b.); 1449, 1398 (alifatik C-H e.b.); 1238 (C-N g.b.); 1209 (C-O-C g.b.); 1147 (C-F g.b.); 914, 860, 839, 817 (disübstitüe benzene ait C-H e.b. ve =C-H e.b.); 794, 741 (benzotiyazol halkasına ait aromatik C-H e.b.); 687, 659 (C-S-C g.b.).

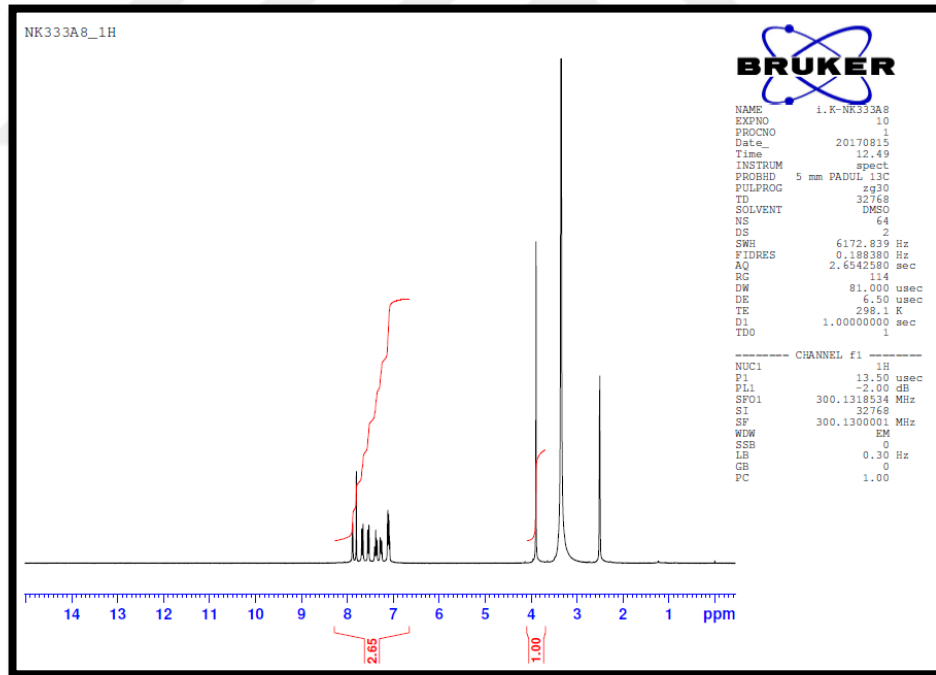


Şekil 34: Bileşik [9]'a ait IR spektrumu.

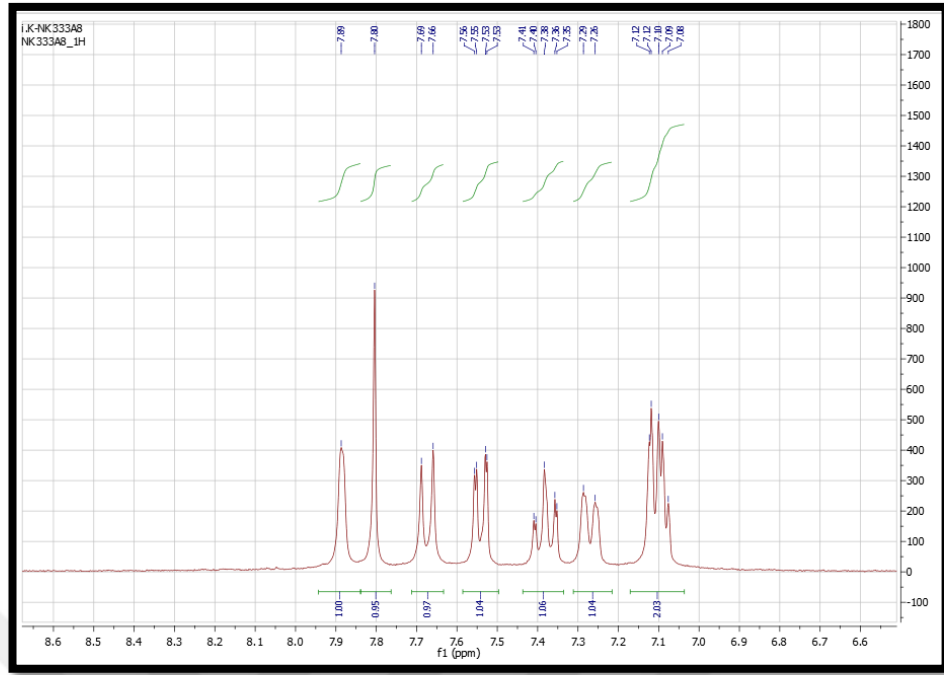
¹H-NMR Spektrumu:



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 3,89 (3H, s, -OCH₃); 7,08-7,12 (2H, m, **H₆** ve **H₇**); 7,28 (1H, d, $J_{3,1}= 8,7$ Hz, **H₃**); 7,35-7,41 (1H, t, $J= 7,5$ Hz, **H₈**); 7,55 (1H, d, $J= 7,5$ Hz, **H₅**); 7,68 (1H, d, $J_{1,3}= 8,7$ Hz, **H₁**); 7,80 (1H, s, **H₄**); 7,89 (1H, s, **H₂**).



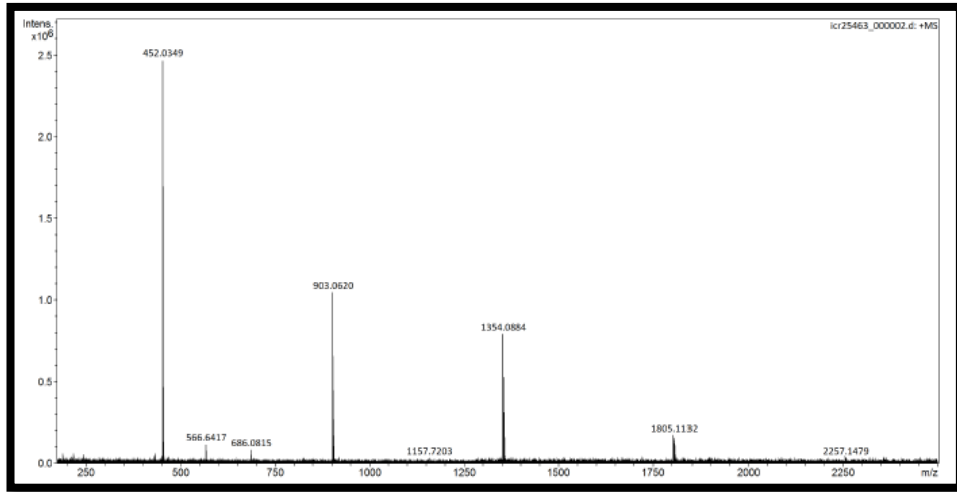
Şekil 34: Bileşik [9]'a ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 35: Bileşik [9]'a ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan.

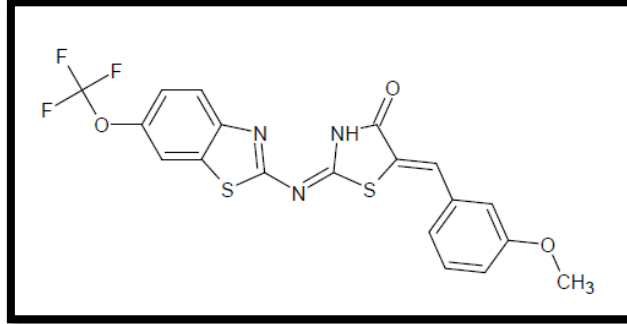
Kütle Spektrumu:

MS (DART⁺); (m/z, hesaplanan/bulunan): 452,0345/452,0349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Şekil 36: Bileşik [9]'a ait kütle spektrumu.

6.1.10. 5-[(3-Metoksifenil)metiliden]-2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [10]



2-[[6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [2]
(0,0011 mol) sodyum metoksitin metanoldeki çözeltisi (0,0011 mol) içerisinde çözündürülür ve ortama 3-metoksi benzaldehit (0,0011 mol) eklenir. Ortam su banyosunda 90°C sıcaklıkta geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ardından soğukta %10'luk asetik asit ile nötrale edilir. Elde edilen ürün önce su ile yıkanır, kurutulur ardından metanol ile yıkanarak saflaştırılır.

- ❖ Verim: %14
- ❖ Sarı toz madde.
- ❖ E.n.: 225 °C
- ❖ Suda çözünmez, metanol ve etanolde az, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.
- ❖ Elementel analiz: C₁₉H₁₂F₃N₃O₃S₂ (M.A. 451,44 g/mol) için

	C	H	N	S
Hesaplanan (%)	50,55	2,68	9,31	14,21
Bulunan (%)	50,26	2,94	9,22	14,44

KROMATOĞRAFİK BULGULAR:

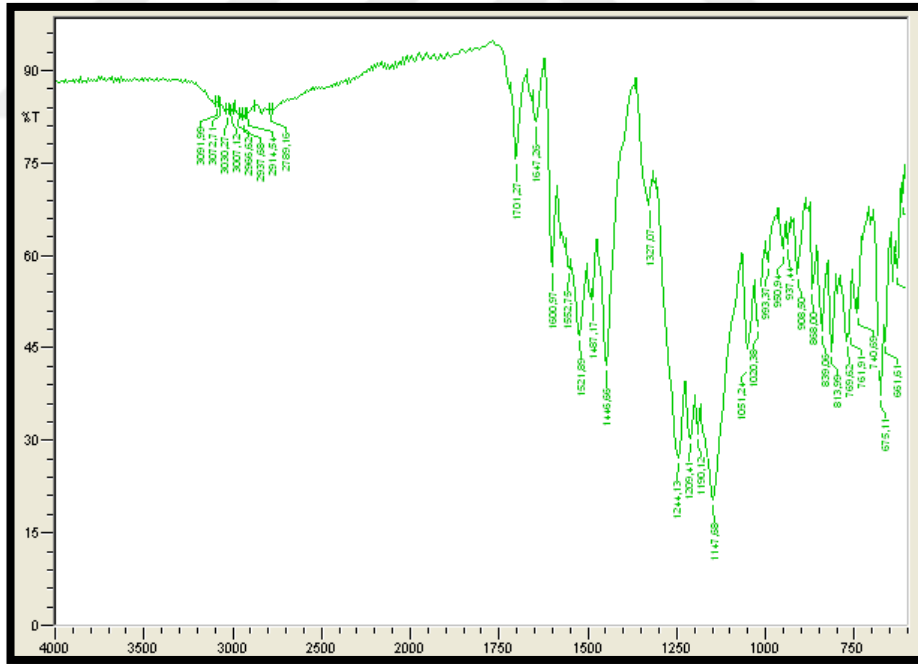
R_f = 0,54 Kloroform: Aseton 65:35 (h/h), t: 20°C

Renk: Sarı (366 nm UV lamba altında)

SPEKTRAL BULGULAR

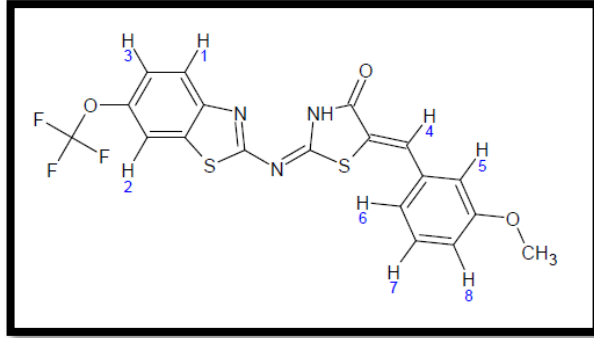
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm^{-1}): 3092 (NH-CO tiyazolidinon halkasına ait g.b.); 3073, 3030, 3007, 3000 (aromatik =C-H g.b.); 2938, 2915, 2789 (alifatik C-H asimetrik ve simetrik g.b.); 1701 (C=O g.b.); 1647, 1601, 1552, 1522 (C=N g.b., -NH- e.b., aromatik C=C g.b.); 1487, 1447 (alifatik C-H e.b.); 1244 (C-N g.b.); 1209, 1190 (C-O-C g.b.); 1148 (C-F g.b.); 868, 839, 813 (disüstitüe benzene ait C-H e.b. ve =C-H e.b.); 769, 762 (benzotiyazol halkasına ait aromatik C-H e.b.); 675, 662 (C-S-C g.b.).

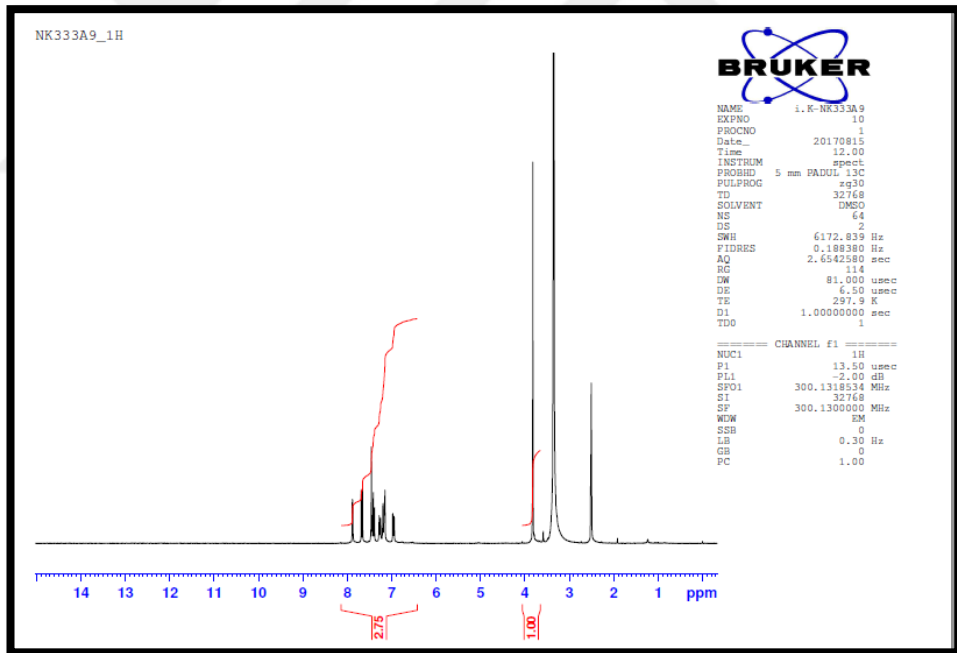


Şekil 37: Bileşik [10]'a ait IR spektrumu.

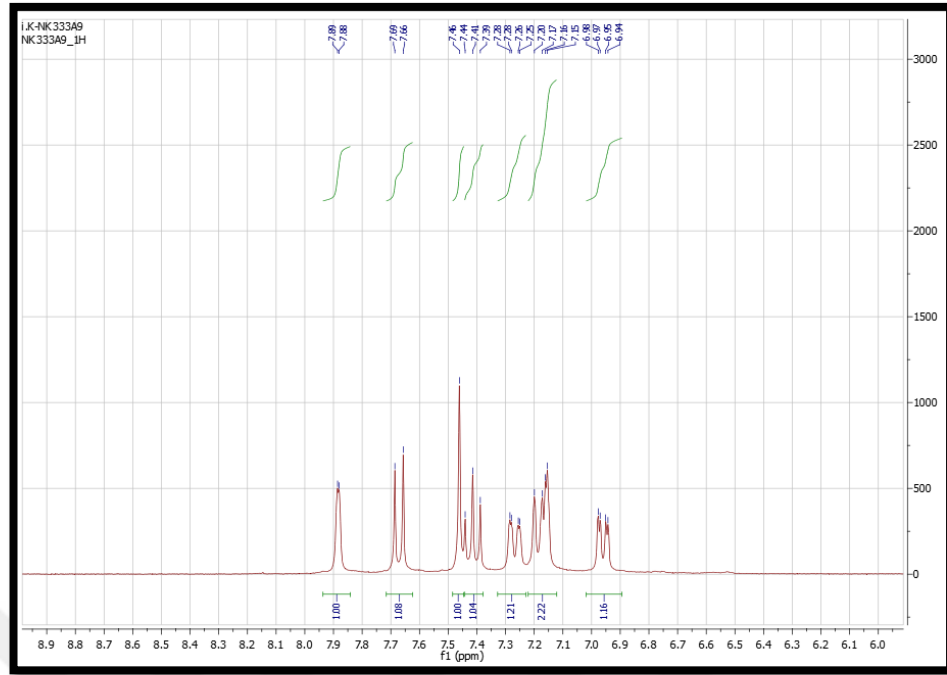
¹H-NMR Spektrumu:



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 3,82 (3H, s, -OCH₃); 6,96 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, **H₈**); 7,15-7,20 (2H, m, **H₅**, **H₆**); 7,27 (1H, d, $J_{3,1} = 9.0$ Hz, **H₃**); 7,36-7,46 (1H, t, $J = 7,8$ Hz ve $J = 8,1$ Hz, **H₇**); 7,46 (1H, s, **H₄**); 7,68 (1H, d, $J_{1,3} = 8,7$ Hz, **H₁**); 7,89 (1H, s, **H₂**).



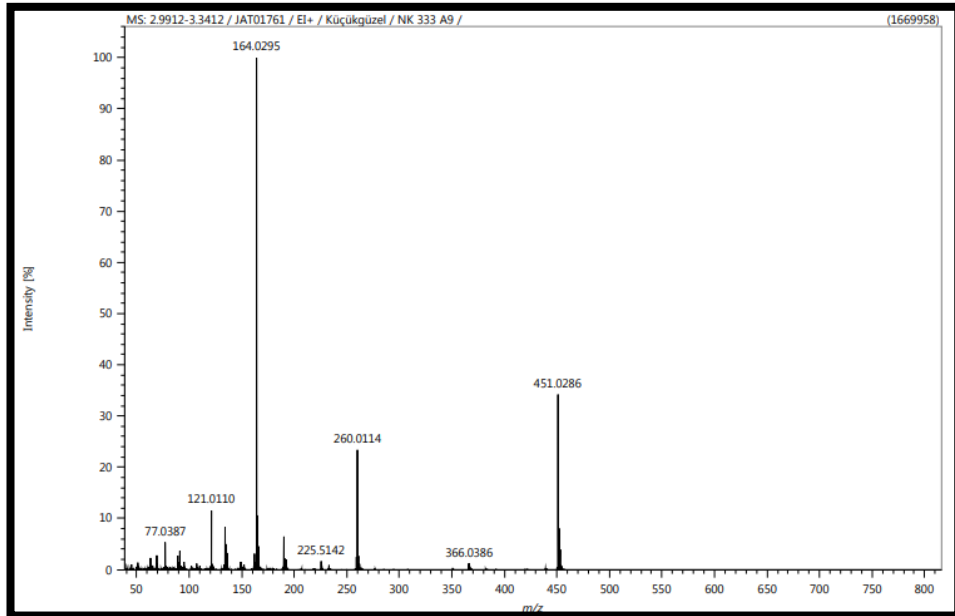
Şekil 38: Bileşik [10]'a ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 39: Bileşik [10]'a ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan.

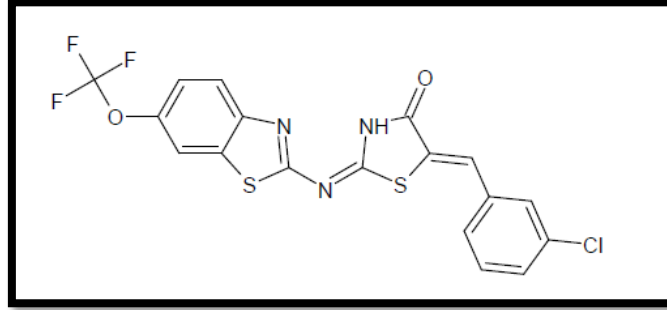
Kütle Spektrumu:

MS (EI⁺); (m/z, hesaplanan/bulunan): 451,0267/451,0286 [M]⁺.



Şekil 40: Bileşik [10]'a ait kütle spektrumu.

6.1.11. 5-[(3-Klorofenil)metiliden]-2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [11]



2-[[6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on [2]
(0,0011 mol) sodyum metoksitin metanoldeki çözeltisi (0,0011 mol) içerisinde
çözündürülür ve ortama 3-klorobenzaldehit (0,0011 mol) eklenir. Ortam su
banyosunda 90°C sıcaklıkta geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ardından
soğukta %10'luk asetik asit ile nötrale edilir. Elde edilen ürün önce su ile yıkanır,
kurutulur ardından metanol ile yıkanarak saflaştırılır.

- ❖ Verim: %6
- ❖ Sarı toz madde.
- ❖ E.n.: 231-233 °C
- ❖ Suda çözünmez, metanol ve etanolde az, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.
- ❖ Elementel analiz: C₁₈H₉ClF₃N₃O₂S₂ (M.A. 455,86 g/mol) için

	C	H	N	S
Hesaplanan (%)	47,43	1,99	9,22	14,07
Bulunan (%)	47,05	2,39	9,08	14,07

KROMATOĞRAFİK BULGULAR:

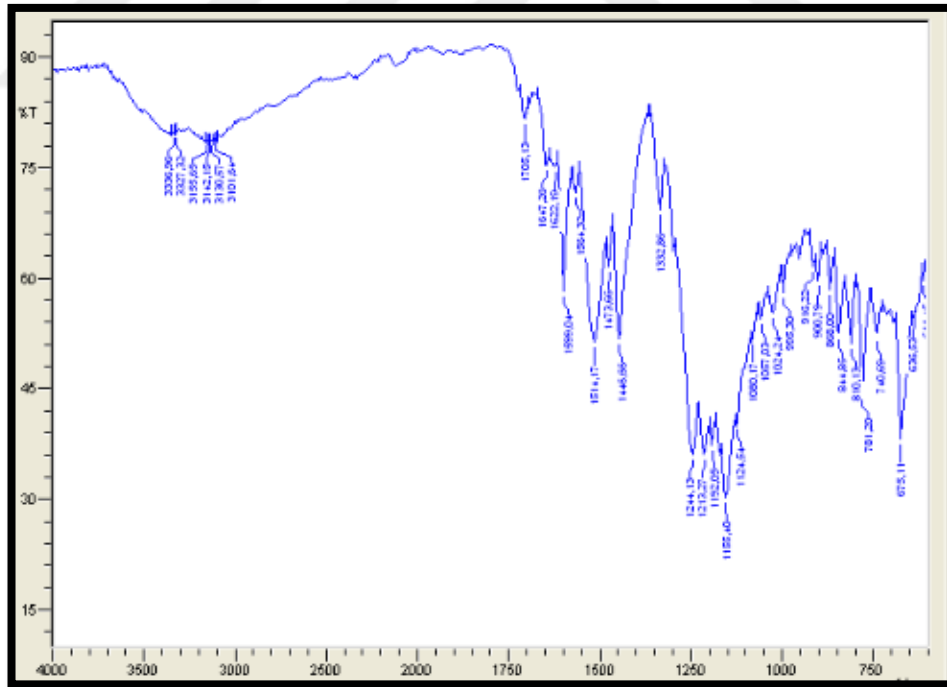
R_f = 0,68 Kloroform: Aseton 65:35 (h/h), t: 20°C

Renk: Sarı (366 nm UV lamba altında)

SPEKTRAL BULGULAR

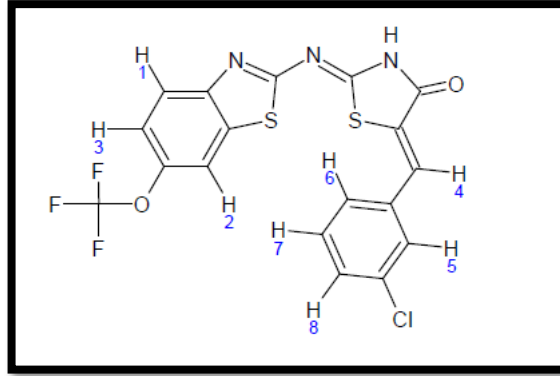
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}_{\text{maks}} (\text{cm}^{-1})$: 3337 (NH-CO tiyazolidinon halkasına ait g.b.); 3156, 3142, 3130, 3101 (aromatik =C-H g.b.); 1705 (C=O g.b.); 1647, 1622, 1599, 1564, 1474, (C=N g.b., -NH-e.b., aromatik C=C g.b.); 1244 (C-N g.b.); 1213, 1192 (C-O-C g.b.); 1155 (C-F g.b.); 868, 845, 810 (disübstitüe benzene ait C-H e.b. ve =C-H e.b.); 781 (benzotiyazol halkasına ait aromatik C-H e.b.); 675, 637 (C-S-C g.b.); 611 (C-Cl g.b.).

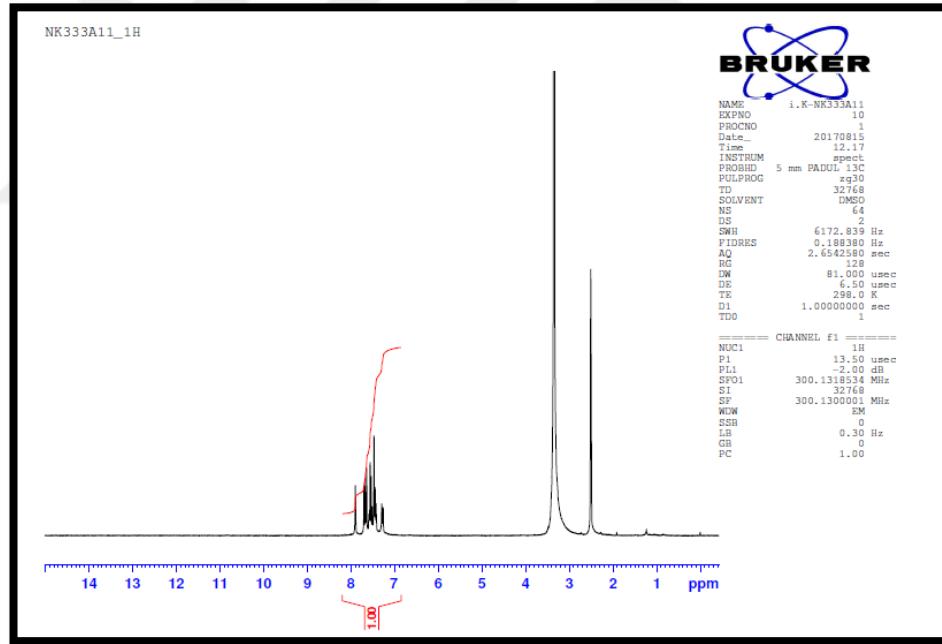


Şekil 41: Bileşik [11]'e ait IR spektrumu.

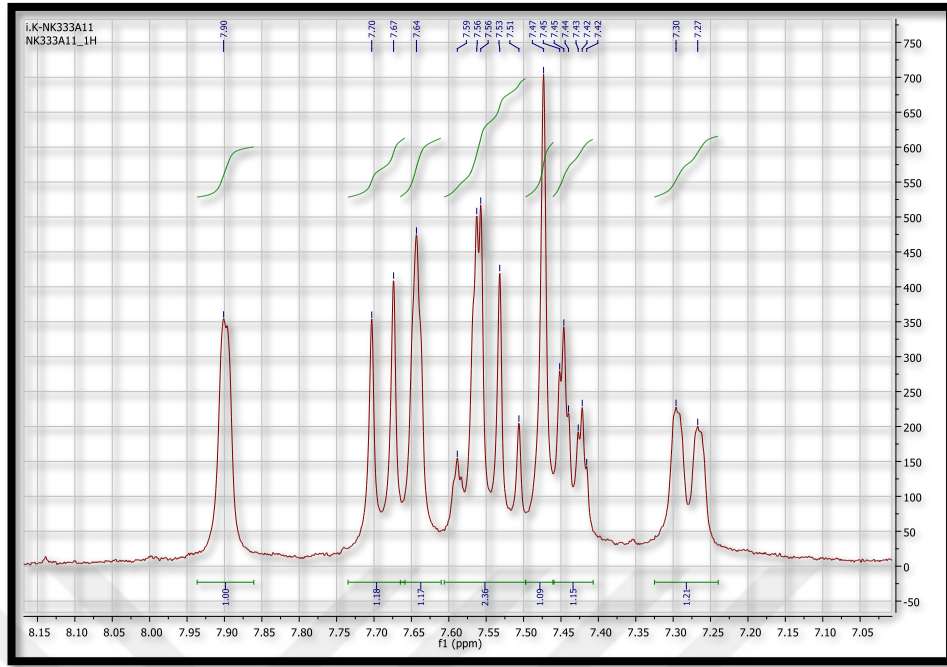
¹H-NMR Spektrumu:



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 7,29 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, **H₈**); 7,44 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, **H₆**); 7,47 (1H, s, **H₅**); 7,51-7,59 (2H, m, **H₃** ve **H₇**); 7,64 (1H, s, **H₄**); 7,69 (1H, d, $J_{1,3} = 8.7$ Hz, **H₁**); 7,90 (1H, s, **H₂**).



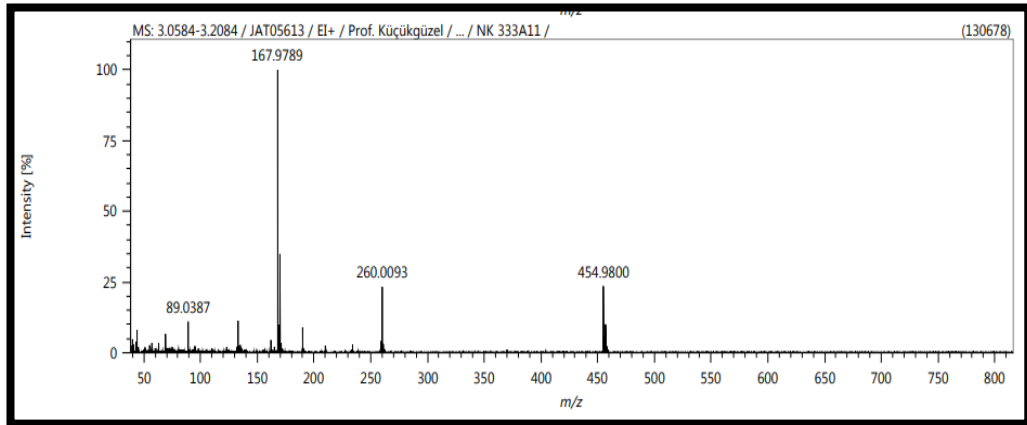
Şekil 42: Bileşik [11]'e ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 43: Bileşik [11]'e ait ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan.

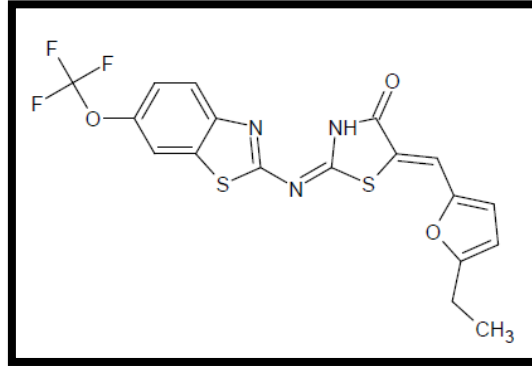
Kütle Spektrumu:

MS (EI^+); (m/z, hesaplanan/bulunan): 454,9771/454,9800 $[\text{M}]^+$.



Şekil 44: Bileşik [11]'e ait kütle spektrumu.

6.1.12. 5-[(5-Etilfuran-2-il)metiliden]-2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [12]



2-[[6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [2]
(0,0011 mol) sodyum metoksitin metanoldeki çözeltisi (0,0011 mol) içerisinde çözündürülür ve ortama 5-etil-2-furaldehit (0,0011 mol) eklenir. Ortam su banyosunda 90°C sıcaklıkta geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Ardından soğukta %10'luk asetik asit ile nötralize edilir. Elde edilen ürün önce su ile yıkanır, kurutulur ardından metanol ile yıkanarak saflaştırılır.

- ❖ Verim: %6
- ❖ Sarı toz madde.
- ❖ E.n.: 255 °C
- ❖ Suda çözünmez, metanol ve etanolde az, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.
- ❖ Elementel analiz: C₁₈H₁₂F₃N₃O₃S₂ (M.A. 439,43 g/mol) için

	C	H	N	S
Hesaplanan (%)	49,20	2,75	9,56	14,59
+1 mol H ₂ O ile hesaplanan (%)	48,21	2,92	9,37	14,30
Bulunan (%)	48,68	2,52	9,35	13,70

KROMATOĞRAFİK BULGULAR:

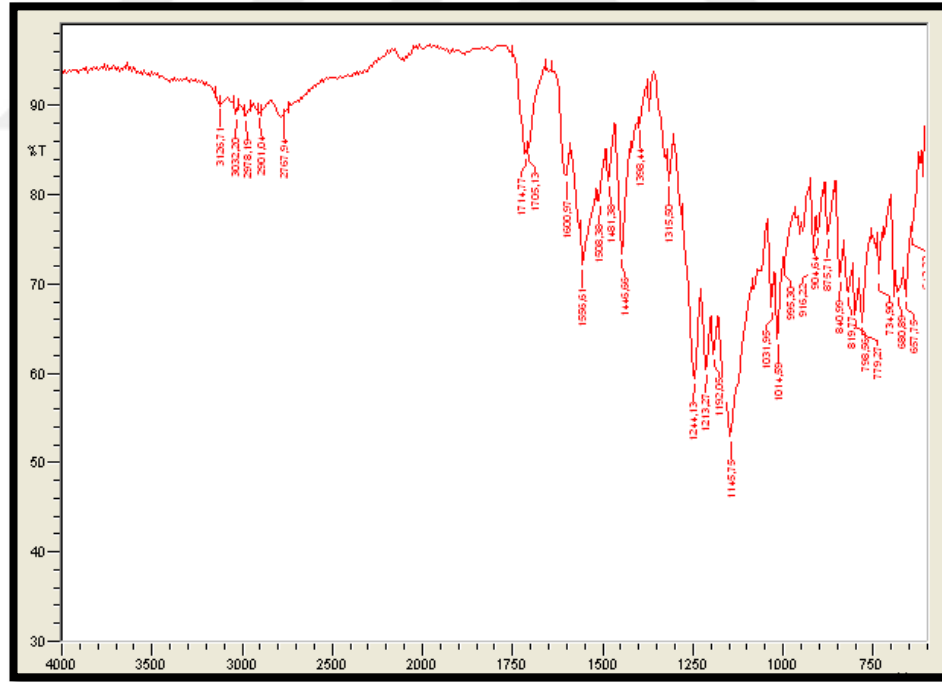
R_f = 0,63 Kloroform: Aseton 65:35 (h/h), t: 20°C

Renk: Sarı (366 nm UV lamba altında)

SPEKTRAL BULGULAR

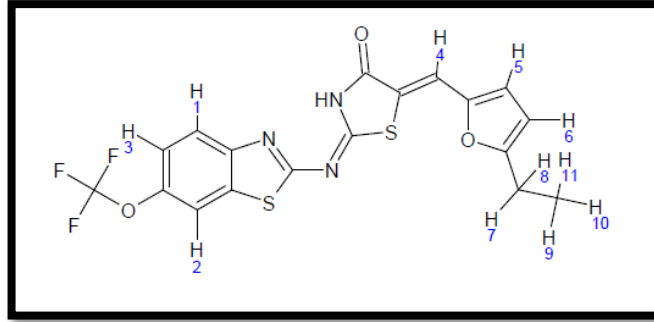
IR Spektrumu:

$\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (cm^{-1}): 3127 (*NH*-CO tiyazolidinon halkasına ait g.b.); 3032, 2978 (aromatik =C-H g.b.); 2901, 2768 (alifatik C-H asimetrik ve simetrik g.b.); 1715 (C=O g.b.); 1601, 1557, 1508, 1481 (C=N g.b., -NH- e.b., aromatik C=C g.b.); 1447, 1398 (alifatik C-H e.b.); 1244 (C-N g.b.); 1213 ve 1192 (C-O-C g.b.); 1146 (C-F g.b.); 799 (=C-H e.b.); 779 (benzotiyazol halkasına ait aromatik C-H e.b.); 735 (disübstitüe furan halkasına ait C-H e.b.); 680, 657 (C-S-C g.b.).

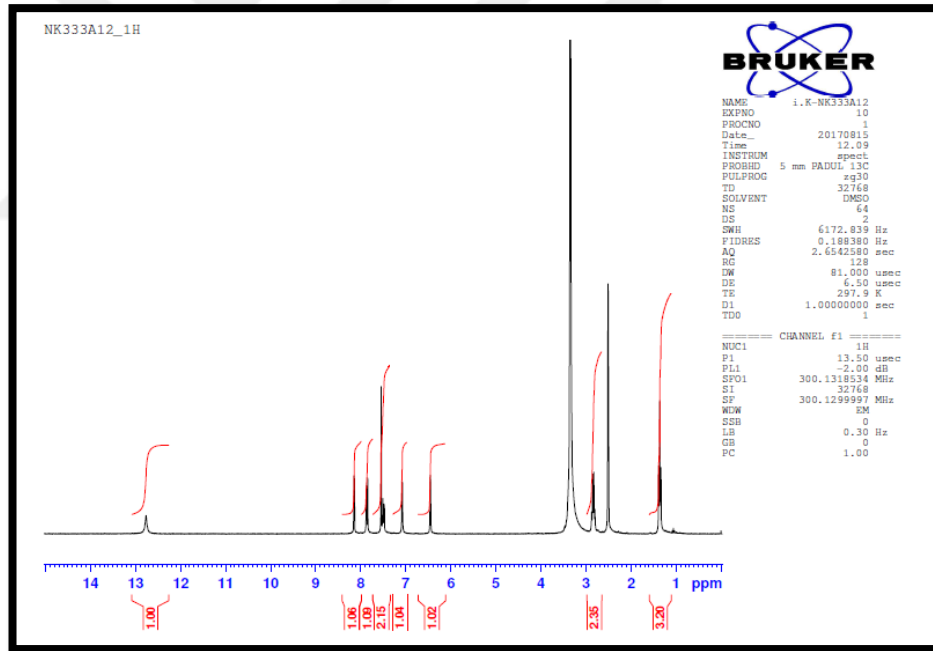


Şekil 45: Bileşik [12]'ye ait IR spektrumu.

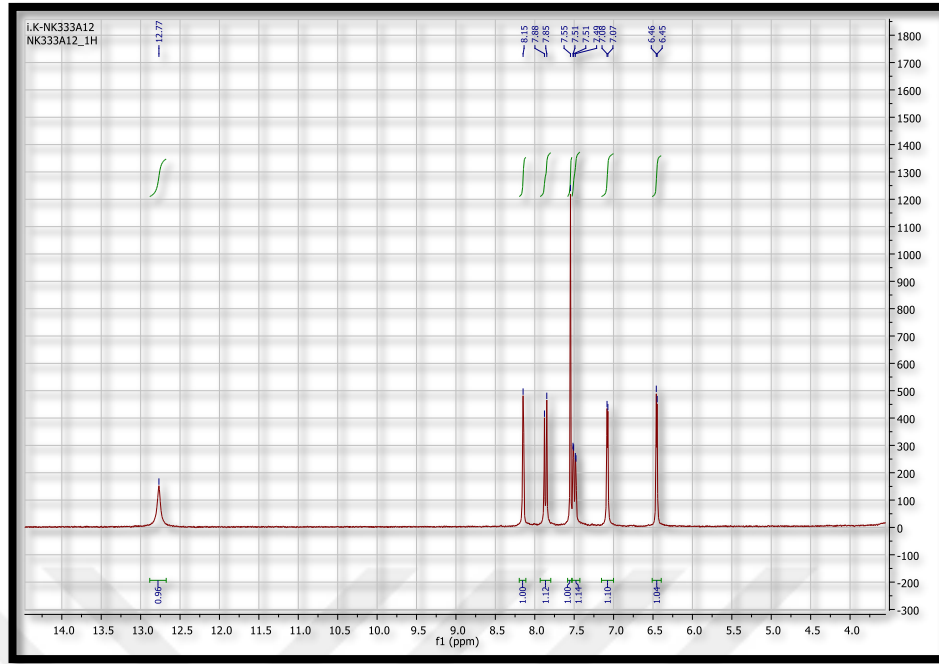
¹H-NMR Spektrumu:



(300 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1,36 (3H, t, $J=7.5$ Hz, **H₉**, **H₁₀** ve **H₁₁**); 2,80-2,87 (2H, q, **H₇** ve **H₈**); 6,46 (1H, d, $J=3.3$ Hz, **H₅**); 7,08 (1H, d, $J=3.3$ Hz, **H₆**); 7,50 (1H, d, $J_{3,1}=9.0$ Hz, **H₃**); 7,55 (1H, s, **H₄**); 7,87 (1H, d, $J_{1,3}=8,7$ Hz, **H₁**); 8,15 (1H, s, **H₂**); 12,77 (yaygın s, tiyazolidinon yapısına ait -NH).



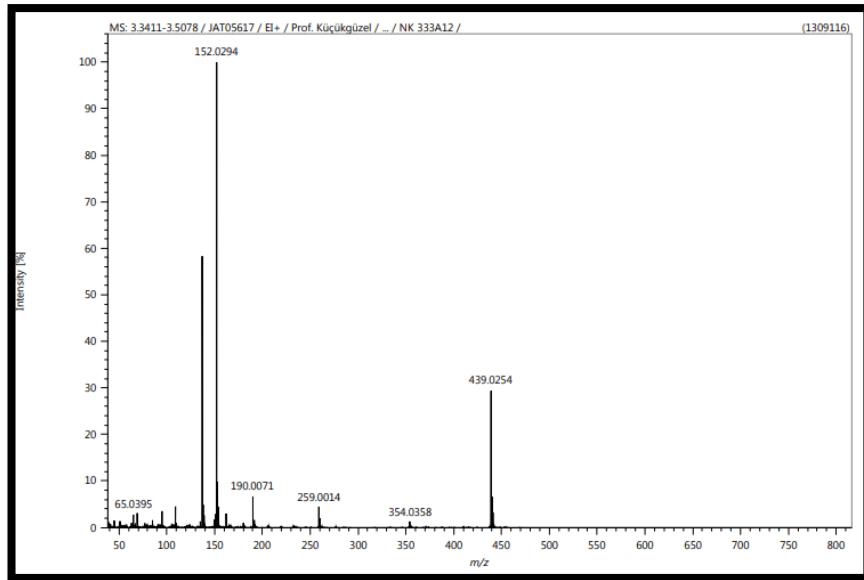
Şekil 46: Bileşik [12]'ye ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 47: Bileşik [12]'ye ait ¹H-NMR spektrumunda aromatik protonların görüldüğü alan.

Kütle Spektrumu:

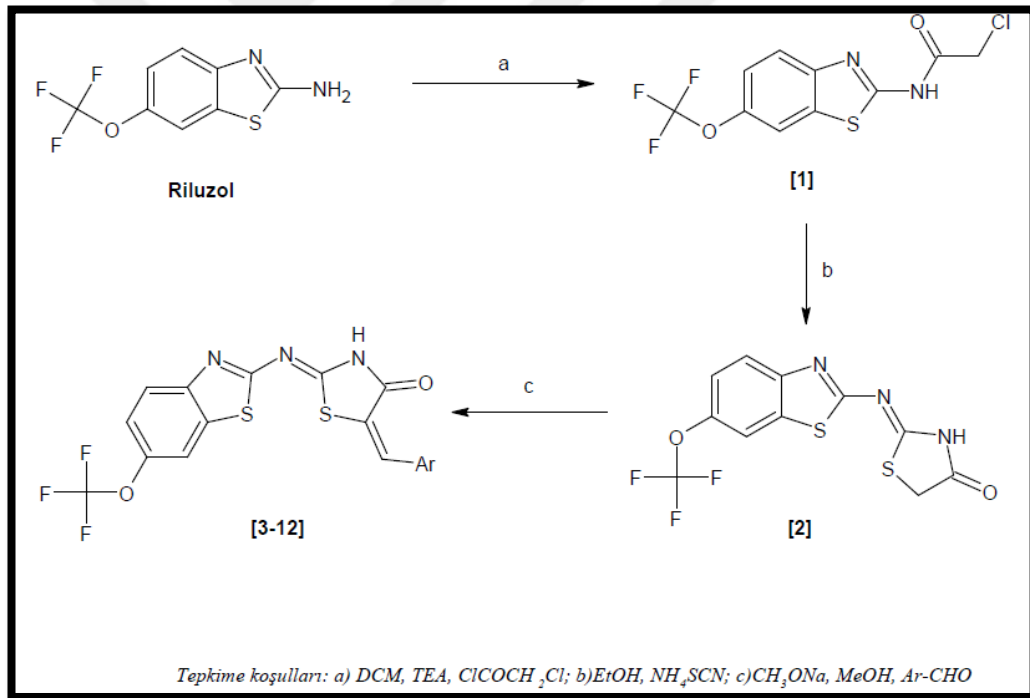
MS (EI⁺); (m/z, hesaplanan/bulunan): 439,0267/439,0254 [M]⁺.



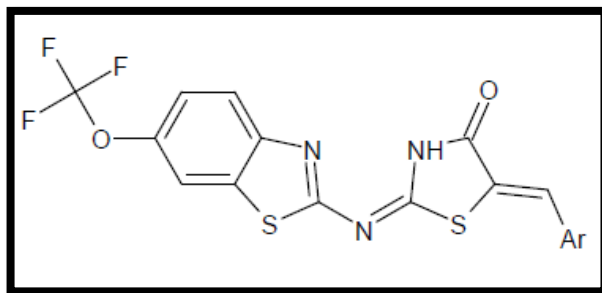
Şekil 48: Bileşik [12]'ye ait kütle spektrumu.

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda, 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezinde başlangıç maddesi olarak 6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-amin (riluzol) kullanılmıştır. Bu bileşiğin DCM içerisinde TEA varlığında kloroasetil klorür ile tepkimeye tabii tutulmasıyla 2-kloro-*N*-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamit **[1]** sentezlenmiştir. Elde edilen bileşik **[1]**'in etanol içerisinde amonyum tiyosiyanat ile tepkimesiyle 4-tiyazolidinon halkası kapatılarak 2-{{6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on **[2]** bileşiği elde edilmiştir. Son aşamada sodyum metoksitin metanoldeki çözeltisi varlığında bileşik **[2]**'nin çeşitli aromatik aldehytler ile *Knoevenagel* kondensasyonu sonucunda 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on **[3-12]** türevi bileşikler kazanılmıştır. (Şekil 49)



Şekil 49: Tez kapsamında hedeflenen bileşiklerin sentez yöntemleri.

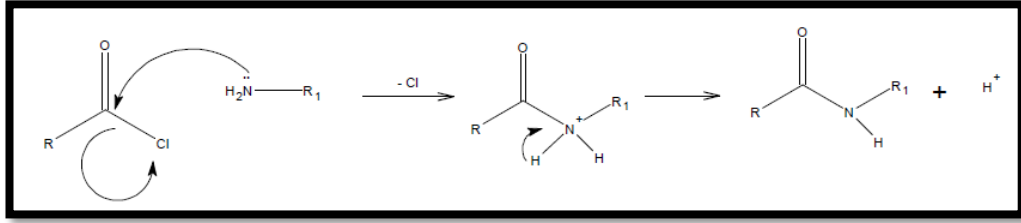


Tablo:1 Sentezlenen bileşiklerin genel yapısı ve laboratuvar kodları.

Bileşik	Ar	Bileşik	Ar
1	-	7	
2	-	8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

Riluzol'den hareketle TEA varlığında kloroasetil klorür ile gerçekleşen tepkime sonucunda %44 verimle elde edilen 2-kloro-*N*-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamit [**1**]'in tahmini tepkime mekanizması incelendiğinde, süstitüe amindeki nükleofilik merkez olan azot atomunun açıl klorürdeki karbonil grubunun elektronegatifliğinden dolayı kısmi pozitif olarak yüklenen karbon atomuna hücum

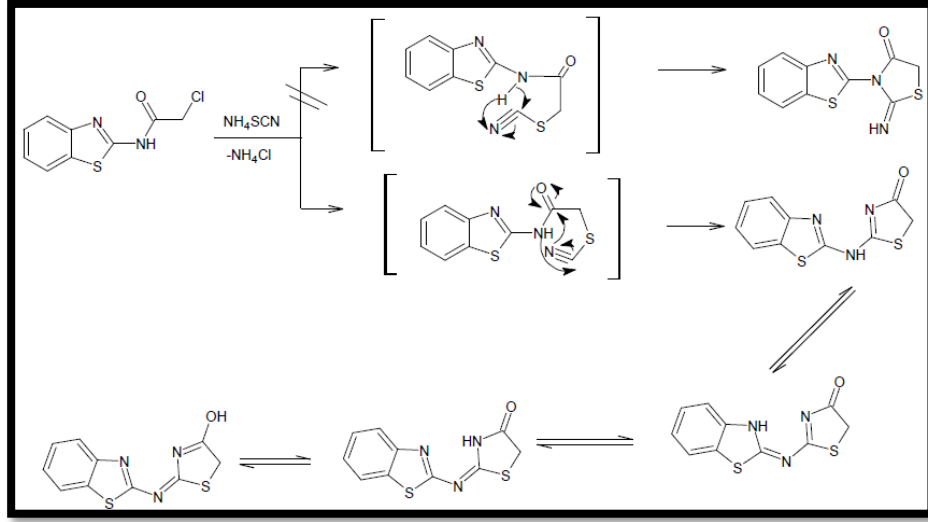
etmesi sonucu HCl açığa çıkmasıyla tepkimenin gerçekleştiği tahmin edilmektedir (Şekil 50).



Şekil 50: Aminlerden hareketle 2-kloro-*N*-süstitüe asetamitler için önerilen sentez mekanizması.

Çalışmamızda, 2-kloro-*N*-süstitüe asetamitlerden hareketle etanol içerisinde amonyum tiyosiyanat varlığında 2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on [2] %27 verimle sentezlenmiştir.

Vicini ve arkadaşları 2008 yılında, 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on oluşum mekanizmasını açıklamışlardır. Araştırmada, kloroasetamitin alfa konumundaki klor atomunun tiyosiyanat ile yer değiştirmesinin ardından azot atomunun karbonil grubuna saldırmasıyla oksijenin çifte bağının açıldığı ve oluşan ara üründe, benzotiyazol yapısının amino grubunun karbokatyona saldırmasının ardından bir çevrilme ile 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin sentezlendiği bilgisini paylaşmışlardır. Halka kapanma sırasında yapının amino-imino tautomerisi gösterebileceği gibi, birbirinin yapı izomeri olan iki farklı ürünün de oluşabileceğini bildirmişlerdir (Şekil 51).(Vicini ve ark., 2008)

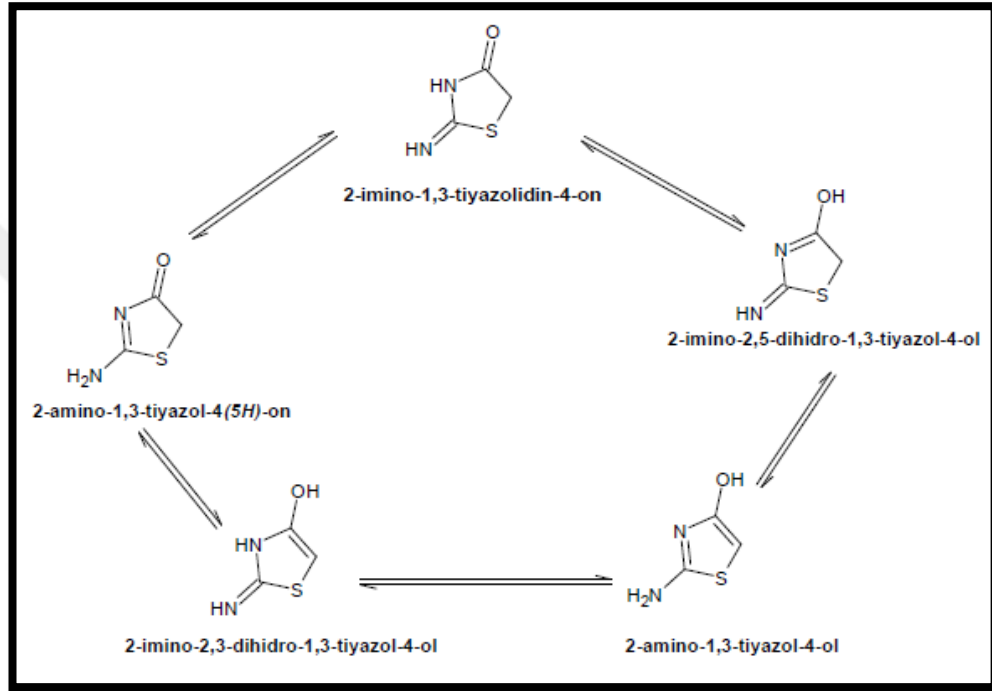


Şekil 51: Kloroasetamitlerden hareketle 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on oluşum mekanizması ve olası tautomerik formları.

Araştırmacılar aynı çalışmada, 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on halkasının karakterizasyonu hakkında bilgi vermişlerdir. Yapının aydınlatılmasında, IR ve ^1H -NMR bulgularında OH grubuna ait tipik sinyallerin tespit edilmemesi, IR spektrumunda laktam yapısına ait NH grubunun yaklaşık 3100 cm^{-1} aralığında $\text{C}=\text{O}$ grubunun $1725\text{--}1687\text{ cm}^{-1}$ aralığında keskin bir bant ile birlikte tespiti ve bileşiklere ait ^1H -NMR spektrumunda, laktam yapısına ait NH protonu sinyalinin $12,18\text{--}13,06\text{ ppm}$ aralığında tespiti halkanın 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on tautomerik formda kapandığının kanıtı olarak sunulmuştur. Araştırmacılar, ^1H -NMR spektrumunda imin N-H protonlarının yaklaşık $9,7\text{ ppm}$ civarında gözlenebileceği öngörüsünde bulunmuşlardır.(Vicini ve ark., 2008)

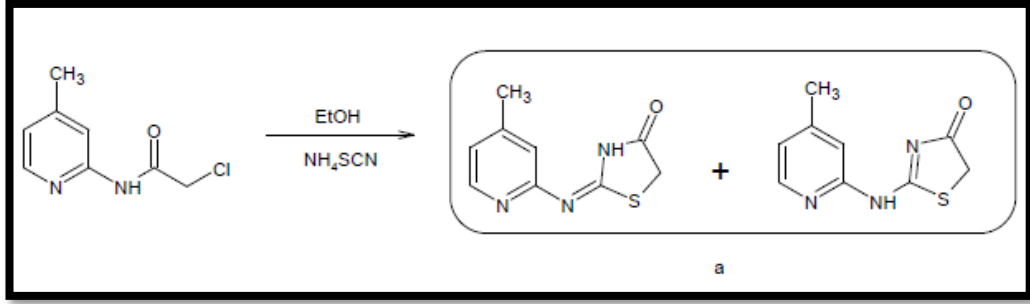
Heteroaromatik sistemlerde tautomerizasyon durumunun tanımlanması biyolojik etki açısından önemlidir. Amino-imino tautomerizasyonu durumunda, H- bağı etkileşimi yapabilecek grupların bulunması biyolojik etkiyi değiştirebileceği yapı-etki ilişkilerinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. (Jain ve ark., 2012; Katritzky ve ark., 2010)

2014 yılında Nowaczky ve arkadaşları, sentezledikleri 2-[(2,4-dimetoksifenil)amino]-1,3-tiyazolidin-4-on yapısına ait X-ışınları ve katı FTIR spektrumlarını değerlendirerek yapıya ait olası tautomerik formları açıklamışlardır. Araştırmacılar 2-imino-tiyazolidin-4-on halkasına ait olası beş farklı tautomerik formun söz konusu olduğunu bildirmişlerdir.(Şekil 52)(Nowaczky ve ark., 2014; Kulabaş ve ark., 2017).

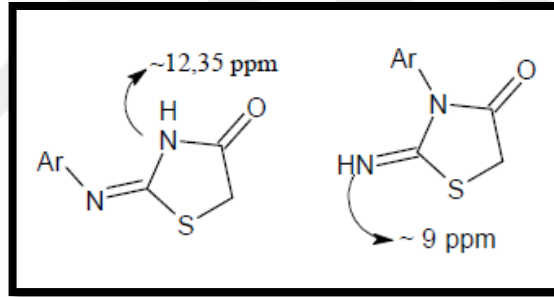


Şekil 52: 1,3-tiyazolidin-4-on halka sistemine ait tautomerik formlar.

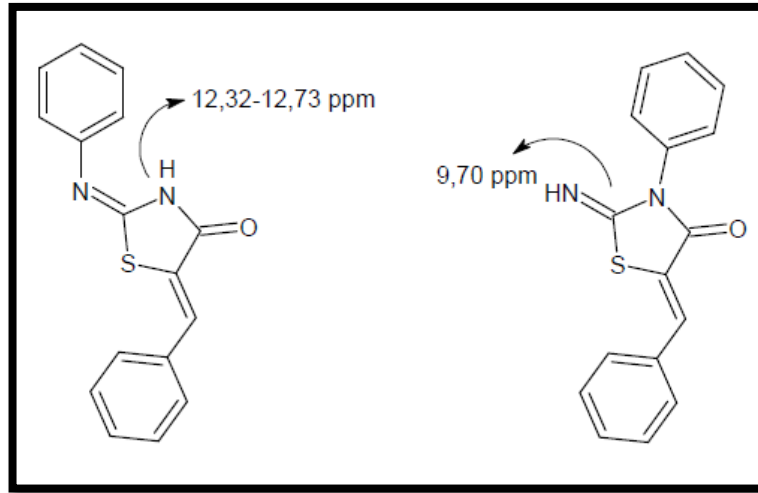
Kulabaş ve arkadaşları, 2-kloro-*N*-[4-metilpiridin-2-il]asetamit yapısının etanol içerisinde amonyum tiyosiyanat ile tepkimesinden 2-[(4-metilpiridin-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on ve 2-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1,3-tiyazol-4(5H)-on tautomerik formlarını 1:2 oranında sentez ürünü olarak elde ettiklerini yapıya ait ¹H-NMR spektrumunda 1H ve 1/2H integrasyona sahip sırasıyla 11,95 ppm ve 9,62 ppm'de N-H pikinin tespiti ile ispatlamışlardır.(Kulabaş ve ark., 2017)



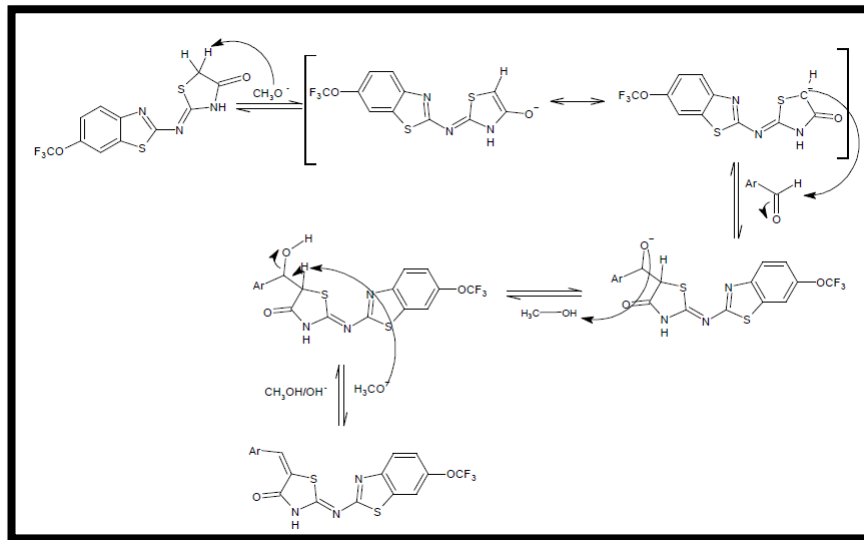
Behbehani ve İbrahim, 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin amino ve imino tautomerisi gösterebileceği bilgisinden hareketle, halkaya ait N-H protonu sinyallerini yaklaşık 12,35 ppm değerinde tespit ettiklerini ve halkanın 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on yapısında kapandığını bildirmişlerdir. Çalışmada, halkanın 3.konumundan süstitüe olması halinde imin yapısına ait protonunun yaklaşık 9 ppm civarında tespit edilmesi beklendiği bilgisini paylaşmışlardır.(Behbehani ve İbrahim, 2012)



Singh ve arkadaşları, ^1H -NMR spektrumunda 12,32-12,73 ppm aralığında gözlemlenen piklerin 2-arilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon yapısındaki, halka içi N-H'a ait olduğunu, 3-aril-5-ariliden-2-imino-4-tiyazolidinon bileşiğindeki imin protonunun daha yüksek alanda gözlemleneceği bilgisini literatüre kaydetmişlerdir.(Singh ve ark., 2015)



2-[[6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiminin çeşitli aldehitlerle sodyum metoksit varlığında *Knoevenagel kondensasyonu* sonucunda 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on **[3-12]** türevlerinin sentezlenmesine ait mekanizma **Şekil 53**'te gösterilmiştir. Sentez sırasında, ortamdaki sodyum metoksitin 1,3-tiyazolidin-4-on halkasının 5. konumundaki aktif hidrojenlerinden birini koparmasıyla meydana gelen tautomerizasyonu takiben oluşan karboanyonun, aldehit karboniline nükleofilik katılımı ile bir mol su açığa çıkar ve 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri kazanılır.



Şekil 53: 5-Ariliden-2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin oluşum mekanizması.

5-Ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşikler, yapısında C=N ve C=C halka dışı çifte bağlarını içerirler.

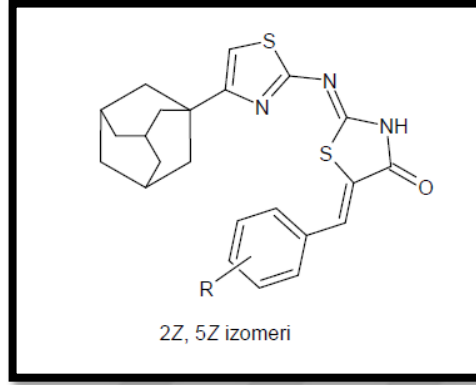
Ottana ve arkadaşları 2005 yılında sentezledikleri 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin, ¹H-NMR ve X-ray kristalografi sonuçlarına göre yapının 5. konumundaki C=C halka dışı çifte bağının Z konfigürasyonunda olduğunu bildirmişlerdir. Bileşiklere ait ¹H-NMR spektrumunda, C=O grubunun kuvvetli gölgelememe etkisinden dolayı metin protonunu 7,70-7,75 ppm aralığında tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Yapının E izomer olması durumunda halkanın 1. konumundaki kükürt atomunun daha düşük gölgelememe etkisinden dolayı söz konusu protonların daha düşük kimyasal kayma değerinde gözlemleneceği bilgisini paylaşmışlardır.(Ottana ve ark., 2005b)

Vicini ve arkadaşları da iki farklı çalışmada sentezledikleri ariliden türevlerinin 5. konumunda bulunan C=C halka dışı çifte bağının E ve Z geometrik izomeri potansiyellerini değerlendirmişler ve ¹H-NMR spektrumunda metin protonunun 7.63–7.97 ppm aralığında tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bileşiklerin gösterdiği kimyasal kayma değerine göre Z izomer olduğu sonucuna varmışlardır.(Vicini ve ark., 2006; Vicini ve ark., 2008)

Havrylyuk ve arkadaşları sentezledikleri 5-ariliden-2-(6-metilbenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon türevlerine ait 5. konumdaki metin protonunu, karbonil grubunun kuvvetli gölgelememe etkisinden dolayı 7,61-7,72 ppm aralığında gözlemlediklerini ve bileşiklerin Z izomer olduğunu kaydetmişlerdir. (Havrylyuk ve ark., 2010)

Omar ve arkadaşları, sentezledikleri 4-adamantil-2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevlerinin moleküler geometrilerini aydınlatmak amacıyla 2D NOESY NMR spektroskopisi yöntemini kullanmışlardır. Çalışmada, C=N imino halka dışı çifte bağının stereokimyası ile ilgili olarak adamantan ve aromatik halka protonları arasında NOE sinyalleri temel alınmış ve bulgular bu iki grubun uzayda birbirine yakın konumda olduğunu göstermiştir. Bu bulguya dayanarak gözlemlenen NOE etkisini karşılayacak molekül geometrilerini açıklayabilmek amacıyla moleküler modelleme

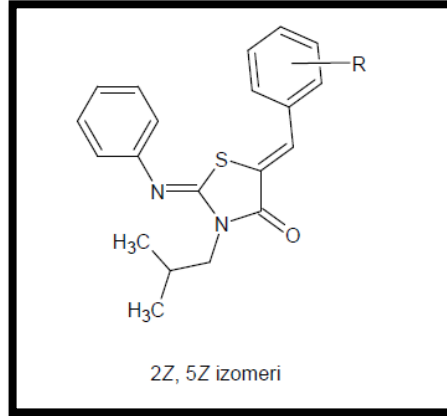
ve konformasyonel analiz çalışmaları yapmışlar ve sadece 2Z, 5Z izomerinin adamantan ve aromatik halka arasındaki mesafeyi karşıladığı sonucuna ulaşmışlardır.(Omar ve ark., 2010)



Mushtaque ve arkadaşları yapısında iki adet halka dışı çifte bağ içeren 5-ariliden-3-izobütil-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on türevlerinin stereokimyasını aydınlatmak amacıyla ^1H - ^1H COSY ve ^1H -NMR-NOESY spektroskopisi yöntemlerini kullanmışlardır. Halkanın 2.konumuna bağlı fenilimino yapısındaki halka dışı $\text{C}=\text{N}$ bağına ait izomeri durumunu değerlendirdiklerinde, ^1H - ^1H COSY spektrumunda tiyazolidinon halkasının 2. konumundaki *N*-süstitüe fenil yapısına ait protonlar ve 3. konumundaki izobütile ait protonlar arasında hiçbir etkileşim gözlenmemesi tiyazolidinon halkasının 2. konumundaki $\text{C}=\text{N}$ bağının *Z* konfigürasyonda olduğunun kanıtı olarak sunmuşlardır. Bunun yanında, ikinci karbon atomuna bağlı *N*-süstitüe aromatik protonların ve ariliden kısmındaki aromatik protonların 6,91-7,36 ve 7,21-7,40 ppm aralığında güçlü etkileşim göstermesi halka dışı $\text{C}=\text{C}$ bağının da *Z* konfigürasyona sahip olduğunu gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca $\text{C}=\text{C}$ bağının *Z* konfigürasyona sahip olmasının bir diğer kanıtı olarak da yapıya ait metin protonun spektrumunda yüksek kimyasal kayma alanında gözlenmesinin (7,69 ppm) bir diğer kanıtı olarak savunmuşlardır. Yapının *E* konfigürasyona sahip olması durumunda metin protonlarının daha düşük kimyasal kayma alanında (6,64 ppm) rezonansa gelmesini beklediklerini bildirmişlerdir.

2D NOESY ^1H NMR spektrumunda ise, 6,91-7,41 ppm aralığında $\text{C}=\text{N}$ halka dışı çifte bağ ve aromatik protonlar NOE sinyali ile etkileşim gösterirken *N*-süstitüe

alifatik protonların herhangi bir etkileşim göstermemesi yapının Z konfigürasyona sahip olduğunun kanıtı olarak literatüre kaydetmişlerdir.(Mushtaque ve ark., 2012)



Sentezlenen bileşiklerin, sentez ilkel maddelerinden farklı erime derecesine sahip olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin saflık kontrolleri İTK yöntemi ile 20°C’de S1 ve S2 hareketli faz sistemi ile çalışılmıştır ve bileşiklerin sentez ilkel maddesi içermediği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bileşikler elementel analize tabi tutulmuş ve analiz sonuçlarının hesaplanan değerler ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Bileşik 1-12’ye ait fizikokimyasal bulgular **tablo 2**’de verilmiştir.

Tablo 2: Bileşik 1-12’ye ait fizikokimyasal bulgular.

Bileşik Kodu	Molekül Formülü	Verim (%)	E.n. (°C)	Rf (Hareketli faz)	Elementel analiz (%) Hesaplanan/Bulunan			
					C	H	N	S
1	C ₁₀ H ₆ ClF ₃ N ₂ O ₂ S	44	175-178	0,68 (S1)	38,66	1,95	9,02	10,32
					38,64	1,964	9,06	9,52
2	C ₁₁ H ₆ F ₃ N ₃ O ₂ S ₂ . 1 H ₂ O	27	228	0,60 (S1) 0,72 (S2)	37,61	2,30	11,96	18,25
					37,52	2,18	13,13	17,81
3	C ₁₈ H ₉ F ₄ N ₃ O ₂ S ₂ . 3 H ₂ O	33	368-370	0,80 (S2)	43,81	3,06	8,52	13,00
					43,69	2,50	8,52	12,17
4	C ₁₈ H ₉ ClF ₃ N ₃ O ₂ S ₂ . ½ H ₂ O	36	287-289	0,75 (S2)	46,51	2,17	9,04	13,80
					46,42	2,05	8,96	12,60
5	C ₁₉ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₃ S ₂ . 3/2 H ₂ O	6	238-239	0,73 (S2)	47,80	2,96	8,80	13,43
					48,12	2,97	8,85	12,52

Tablo 2: Bileşik 1-12'ye ait fizikokimyasal bulgular (devam).

Bileşik Kodu	Molekül Formülü	Verim (%)	E.n. (°C)	Rf (Hareketli faz)	Elementel analiz (%) Hesaplanan/Bulunan			
					C	H	N	S
6	C ₁₈ H ₉ F ₄ N ₃ O ₂ S ₂ . 1 H ₂ O	24	245- 247	0,70 (S2)	47,26	2,42	9,19	14,02
					47,57	2,42	9,09	12,65
7	C ₁₈ H ₉ ClF ₃ N ₃ O ₂ S ₂ . 1 H ₂ O	59	367	0,55 (S2)	45,62	2,34	8,87	13,53
					45,03	1,81	8,69	11,55
8	C ₁₈ H ₉ F ₄ N ₃ O ₂ S ₂ . 3 H ₂ O	62	322- 323	0,48 (S2)	43,81	3,06	8,52	13,00
					43,86	2,512	8,49	11,67
9	C ₁₉ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₃ S ₂ . 1 H ₂ O	8	240- 243	0,55 (S2)	48,61	3,01	8,95	13,66
					48,06	2,56	8,77	13,52
10	C ₁₉ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₃ S ₂	14	225	0,54 (S2)	50,55	2,68	9,31	14,21
					50,26	2,94	9,22	14,44
11	C ₁₈ H ₉ ClF ₃ N ₃ O ₂ S ₂	6	231- 233	0,68 (S2)	47,43	1,99	9,22	14,07
					47,05	2,39	9,08	14,07
12	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₃ S ₂ . 1 H ₂ O	6	255	0,63 (S2)	48,21	2,92	9,37	14,30
					48,68	2,52	9,35	13,70

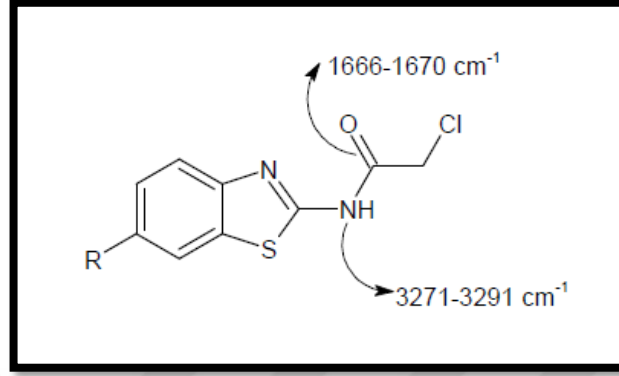
7.1. IR Bulguları

6-(Triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-amin (riluzol) bileşiğinin DCM ve TEA varlığında kloroasetil klorür ile tepkimesinden elde edilen 2-kloro-*N*-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamit [**1**] bileşiğinin IR spektrumu incelendiğinde, tespit edilmesi beklenen N-H g.b., C=O g.b., N-H e.b. ve C=N g.b. sırasıyla 3179 cm⁻¹, 1739 cm⁻¹, 1667 ve 1613 cm⁻¹ değerlerinde literatürle uyumlu olarak tespit edilmiştir.

Tablo 3: Bileşik 1-12'ye ait IR spektrumunda gözlenen gerilme bantları.

Bileşik	N-H g.b. cm ⁻¹	Alifatik C-H g.b. cm ⁻¹	C=O g.b. cm ⁻¹	N-H e.b. C=N g.b. C=C g.b. cm ⁻¹	C-S-C g.b. cm ⁻¹	C-Cl g.b.
1	3179	2952	1739	1667, 1613	735	786
2	3140	2989, 2820	1726, 1699	1559, 1497, 1449	694, 669	-
3	3244	-	1643	1599,1579, 1503	700, 675	-
4	3086	2972, 2908	1699, 1688	1601, 1589, 1551, 1489	734, 681	600
5	3036	2903, 2839, 2778	1713	1568, 1508, 1485	685, 660	-
6	3119	2997	1717	1578, 1506, 1489	690, 660	-
7	3090	-	1647	1597, 1532, 1470	704, 679	663
8	3295	-	1647	1601, 1520, 1483	665, 617	-
9	3119	2995, 2791	1721	1595, 1566, 1483	687, 659	-
10	3092	2938, 2915, 2789	1701	1647, 1601, 1552, 1522	675, 662	-
11	3337	-	1705	1647, 1622, 1599, 1564, 1474	675, 637	611
12	3127	2901, 2768	1715	1601, 1557, 1508, 1481	680, 657	-

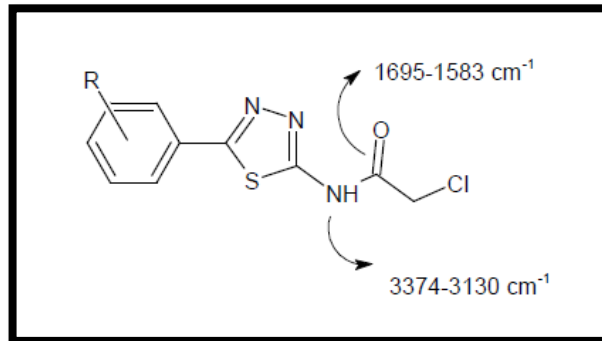
Saleh ve arkadaşları 2016 yılında sentezledikleri 2-kloro-*N*-(6-sübstitüe benzo[d]tiyazol-2-il) asetamidlerin IR spektrumunu değerlendirdiklerinde, 3271-3291 cm^{-1} aralığında NH gerilme titreşimlerini ve 1666-1670 cm^{-1} aralığında C=O gerilme titreşimlerini tespit etmişlerdir. (Saleh ve ark., 2016)



Behbehani ve İbrahim sentezledikleri *N*-benzotiyazol-2-il-2-kloroasetamid bileşiğinin N-H gerilme titreşimine ait bantı 3348 cm^{-1} 'de, C=O gerilme titreşimine ait bantı ise 1665 cm^{-1} 'de tespit ettiklerini bildirmişlerdir. (Behbehani ve İbrahim, 2012)

Küçükgül ve arkadaşları, 2-kloro-*N*-[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamid bileşiğine ait IR spektrumunda, 3185 cm^{-1} 'de N-H g.b. ve 1705 cm^{-1} 'de C=O gerilme bandını tespit etmişlerdir. (Küçükgül ve ark., 2013a)

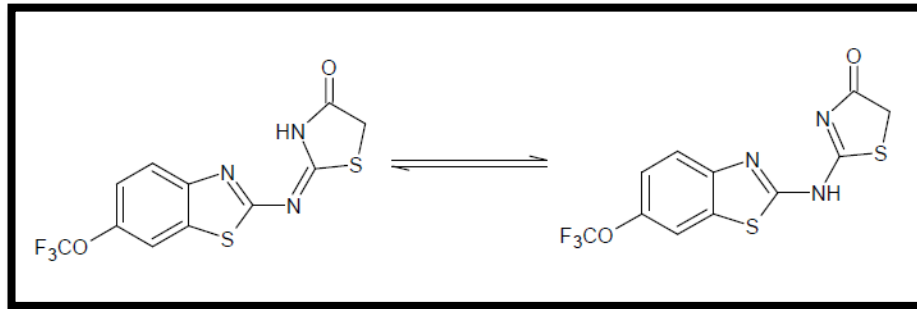
Mullick ve arkadaşları, sentezledikleri kloroasetamid türevlerinin IR spektrumunda N-H gerilme bandını 3374-3130 cm^{-1} ve C=O gerilme bandını 1695-1583 cm^{-1} değerinde gözlemlediklerini kaydetmişlerdir. (Mullick ve ark., 2010)



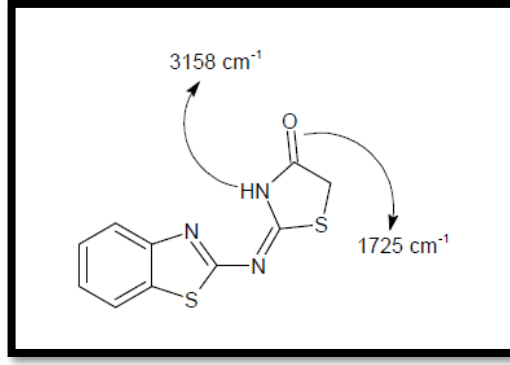
Singh ve arkadaşları sentezledikleri 2-kloro-*N*-(piridin-2-il) asetamid ve 2-kloro-*N*-(5-metiloksazol-3-il)asetamid bileşiklerine ait IR spektrumunu değerlendirdiklerinde, N-H gerilme titreşimlerini 3064,75 ve 3222,83 cm⁻¹'de, C=O gerilme titreşimlerini 1770,53 ve 1712,67 cm⁻¹'de, C=N gerilme titreşimlerini 1649,02 ve 1639,38 cm⁻¹'de ve C-Cl gerilme titreşimlerini 773,40 ve 756,04 cm⁻¹'de tespit ettiklerini bildirmişlerdir. (Singh ve ark., 2015)

Bileşik **[1]**'in amonyum tiyosiyanat ile reaksiyonundan elde edilen 2-{[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on **[2]** bileşiğinin IR spektrumu incelendiğinde, tiyazolidinon halkasının laktam grubuna ait N-H g.b. 3140 cm⁻¹'de, C=O gerilme bandı 1726 ve 1699 cm⁻¹ değerinde iki band olarak tespit edilirken, benzotiyazol halkasına ve 1,3-tiyazolidin-4-on halkasına ait C-S-C gerilme bandı 694 ve 669 cm⁻¹'de ve tiyazolidinon halkasının 5. konumunda yer alan CH₂ 'ye ait alifatik C-H gerilme bandı 2989 ve 2820 cm⁻¹ değerinde literatürle uyumlu olarak tespit edilmiştir.

Halkaya ait iki adet karbonil gerilme bandının tespit edilmesi yapıda 2-imino-4-tiyazolidinon yapısının tautomerik formu olan 2-amino-4-tiyazolinon türevlerinin varlığını da düşündürmüştür.

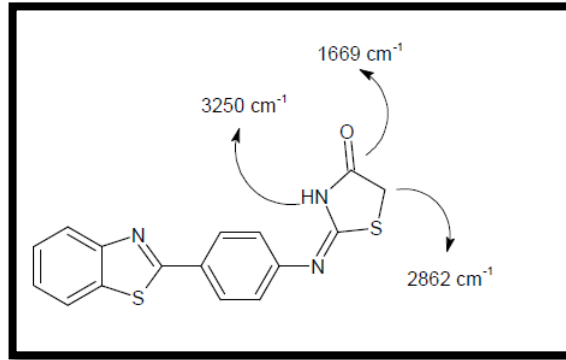


Vicini ve arkadaşları sentezledikleri 2-(benzo[d]tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğinin IR spektrumunda, 3158 cm⁻¹'de N-H g.b. ve 1725 cm⁻¹ değerinde C=O g.b.'ı gözlemlemişlerdir.(Vicini ve ark., 2008)



Havrylyuk ve arkadaşları çalışmalarında, 2-(6-metilbenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon bileşiğine ait IR spektrumunu incelediklerinde, laktam yapısına ait N-H gerilme bandını 3050 cm^{-1} 'de ve karbonil grubuna ait C=O gerilme bandını 1720 cm^{-1} değerinde gözlemlediklerini kaydetmişlerdir. (Havrylyuk ve ark., 2010)

Abdelgawad ve arkadaşları 2013 yılında sentezledikleri 2-(4-benzotiyazol-4-il-fenil-imino)-tiyazolidin-4-on bileşiğinin IR spektrumunda, laktam yapısına ait N-H gerilme bandını 3250 cm^{-1} , aromatik yapıya ait C-H g.b. 3040 cm^{-1} , alifatik C-H g.b. 2862 cm^{-1} ve C=O g.b. 1669 cm^{-1} değerinde gözlemlediklerini kaydetmişlerdir. (Abdelgawad ve ark., 2013)



Küçükgülzel ve arkadaşları, 2-[[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerine ait IR spektrumunda, laktam yapısına ait N-H gerilme bandını 3105 cm^{-1} ve 3128 cm^{-1} , C=O gerilme bandını 1720 cm^{-1} 'de , C=N gerilme bandını 1591 cm^{-1} 'de tespit ettiklerini kaydetmişlerdir. (Küçükgülzel ve ark., 2013a)

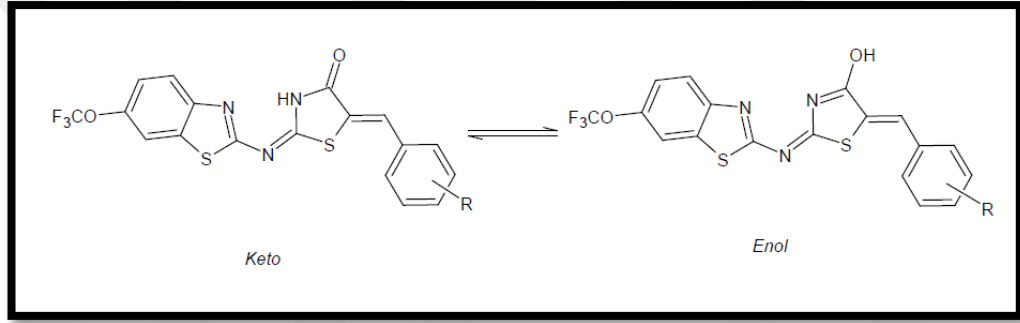
Chawla ve arkadaşları sentezledikleri 2-(süstitüe fenilimino) tiyazolidin-4-on türevlerinin IR spektrumunu değerlendirdiklerinde, 3400-3413 cm^{-1} 'de N-H gerilme bandını, 1701-1733 cm^{-1} ' de C=O gerilme bandını tespit etmişlerdir.(Chawla ve ark., 2012a)

Tez çalışmamızda sentezlediğimiz ariliden türevlerinin bileşik 2'den farklı olarak IR spektrumlarında, bileşik 3-11'de benzene ait C-H e.b., bileşik 12'de ise furan halkasına ait C-H e.b. ve bileşik 3-12'de tiyazolidinon halkasının 5. konumundaki halka dışı çifte bağa ait C-H e.b.'nın tespiti bileşiklerin karakterizasyonu için önemli bulgulardır. Bileşik 3-11'de benzen halkasına ait eğilme bantları ve 5. konumdaki C-H e.b. 947-808 cm^{-1} aralığında birlikte tespit edilirken, bileşik 12 'de disüstitüe furan halkasına ait C-H e.b. 735 cm^{-1} 'de ve halka dışı çifte bağa ait C-H e.b. 799 cm^{-1} 'de ayrı bantlar olarak tespit edilmiştir. Tüm ariliden türevlerinde benzotiyazol halkasına ait eğilme bantları 795-741 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir (**Tablo 4**).

Tablo 4: Bileşik 1-12'nin IR spektrumunda gözlemlenen C-H eğilme bantları.

Bileşik	Alifatik C-H e.b.	Benzen ve C=C-H e.b.	Benzotiyazol C-H e.b.	Disüstitüe Furan C-H e.b.
1	1488-1453	-	817	-
2	1341	-	928, 816	-
3		907, 849, 812 (1,3-disüstitüe)	779	-
4		870, 837, 820 (1,4-disüstitüe)	788	-
5	1449	916, 824 (1,4-disüstitüe)	795, 779	-
6		947, 916, 826 (1,4-disüstitüe)	794, 779	-
7		912, 864, 808 (1,2-disüstitüe)	758	-
8		868, 842, 810 (1,2-disüstitüe)	758, 743	-
9	1449, 1398	914, 860, 839, 817 (1,2-disüstitüe)	794, 741	-
10	1487, 1447	868, 839, 813 (1,3-disüstitüe)	769, 762	-
11		868, 845, 810 (1,3-disüstitüe)	781	
12	1398	799	779	735

Ariliden türevlerimizin genel yapısına ait N-H e.b., C=N g.b. ve C=C g.b. 1470-1647 cm^{-1} aralığında tespit edilirken, tiyazolidinon halkasının 1. konumunda yer alan kükürt atomuna ait C-S-C g.b. 617-734 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. Tiyazolidinon halkasına ait N-H g.b. genel olarak zayıf bantlar halinde 3036-3337 cm^{-1} aralığında ve C=O g.b. 1643-1721 cm^{-1} aralığında genel olarak güçlü bantlar olarak tespit edilmiştir. Bileşik **3** ve **11**'e ait IR spektrumu incelendiğinde N-H gerilme bandının yüksek frekans değerinde gözlenmesi ve C=O gerilme bandının çok zayıf olması yapıda keto-enol tautomerisi durumunun olabileceğini ve tiyazolidinon halkasının 4. konumunda OH grubunun varlığının mümkün olabileceğini düşündürmüştür.



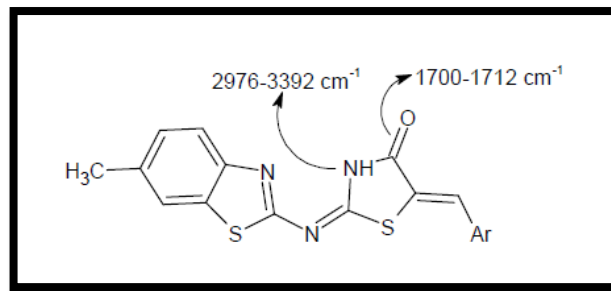
Bileşik **4**'ün IR spektrumunda iki adet güçlü karbonil bandının varlığı, yapının amino-imino tautomerisi gösterebileceğini düşündürmüştür. Klor süstitüsüyonu taşıyan bileşik **4**, **7** ve **11** için 600-663 cm^{-1} aralığında C-Cl gerilme bandları gözlenmiştir. Metoksi süstitüsüyonu taşıyan bileşik **5**, **9** ve **10** için 2768-2995 cm^{-1} aralığında alifatik C-H gerilme bandı ve 1398-1487 cm^{-1} aralığında alifatik C-H eğilme bandı tespit edilmiştir. Tiyazolidinon halkasının 5. konumunda 5-etil-furan-2-il yapısı taşıyan bileşik **12** için tespit edilmesi beklenen disüstitüe furan halkasına ait C-H e.b. 735 cm^{-1} 'de, alifatik C-H e.b. 1398 cm^{-1} 'de ve alifatik C-H g.b. 2901 ve 2768 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir. Floro türevi olan bileşik **3**, **6** ve **8** incelendiğinde, tespit edilmesi beklenen C-F gerilme bandı benzotiyazol halkasının 6. konumunda yer alan triflorometoksi yapısına ait C-F gerilme bandı ile birlikte 1144-1148 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir.

Vicini ve arkadaşları 2006 yılında antimikrobiyal aktivitelerini incelemek amacıyla sentezledikleri 2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinonların IR spektrumunda, 3077-3149 cm^{-1} aralığında N-H gerilme bandını, 1697-1718 cm^{-1} aralığında C=O gerilme bandını ve 1589-1614 cm^{-1} aralığında C=N gerilme bandını tespit etmişlerdir. (Vicini ve ark., 2006)

Vicini ve arkadaşları tarafından 2008 yılında sentezlenen 5-ariliden-2-(benzo[d]tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-onların IR spektrumu incelendiğinde, halkaya ait N-H gerilme bandı 3120-3193 cm^{-1} 'de, C=O gerilme bandı 1690-1720 cm^{-1} 'de ve C=N gerilme bandı 1564-1592 cm^{-1} 'de tespit ettiklerini kaydetmişlerdir. (Vicini ve ark., 2008)

Geronikaki ve arkadaşları, sentezledikleri 5-ariliden-2-(benzo[d]tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-onlara ait N-H gerilme bandını 3089-3120 cm^{-1} , C=O gerilme bandını 1581-1720 cm^{-1} ve C=N gerilme bandını 1592-1610 cm^{-1} aralığında gözlemlemişlerdir. (Geronikaki ve ark. 2008)

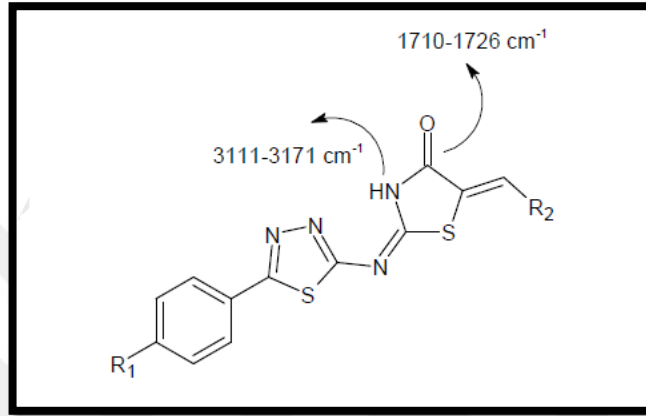
Havylyuk ve arkadaşları 2010 yılında sentezledikleri 5-ariliden-2-(6-metilbenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon türevlerinin IR spektrumunda, 2976-3392 cm^{-1} aralığındaki bandı laktam yapısına ait N-H gerilme bandına, 1700-1712 cm^{-1} aralığında tespit edilen bandın C=O gerilme bandına atfettiklerini kaydetmişlerdir. (Havrylyuk ve ark., 2010)



2012 yılında Eleftheriou ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sentezledikleri 5-ariliden-2-(benzo[d]tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on türevlerinin IR spektrumunda, N-H gerilme bandını 3129 ve 3193 cm^{-1} 'de, C=O gerilme bandını 1696

ve 1698 cm^{-1} değerinde ve C=N gerilme bandını 1564 ve 1581 cm^{-1} değerinde tespit ettiklerini bildirmişlerdir. (Eleftheriou ve ark., 2012)

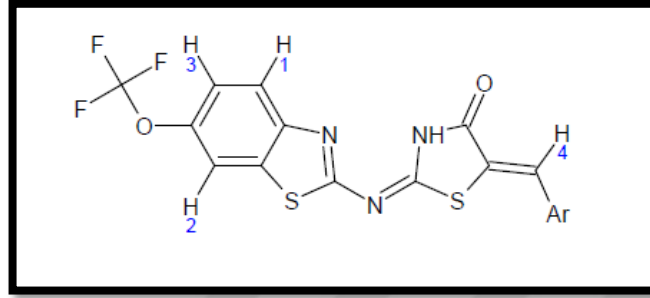
Küçükğüzel ve arkadaşları sentezledikleri 2-[[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-5-(süstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-onlara ait IR spektrumunda, $3111\text{-}3171\text{ cm}^{-1}$ 'de N-H gerilme bandını ve $1710\text{-}1726\text{ cm}^{-1}$ 'de C=O gerilme bandını tespit ettiklerini bildirmişlerdir. (Küçükğüzel ve ark., 2013a)



Chawla ve arkadaşları 2,5-disüstitüe-4-tiyazolidinonların IR spektrumunu incelediklerinde, Ar-Cl gerilme bandını $1050\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$ 'de, Ar-F gerilme bandını $1164\text{-}1257\text{ cm}^{-1}$ 'de tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca orto süstitüe benzene ait C-H eğilme bandını $750\text{-}765\text{ cm}^{-1}$ 'de, meta süstitüe benzene ait C-H eğilme bandını $648\text{-}871\text{ cm}^{-1}$ 'de ve para süstitüe benzene ait C-H eğilme bandını $817\text{-}883\text{ cm}^{-1}$ 'de tespit ederek yapıyı karakterize etmişlerdir. (Chawla ve ark., 2012a)

7.2. ¹H-NMR Bulguları

Tezimizde sentezlediğimiz, 2-kloro-*N*-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamit [**1**] yapısının karakterizasyonu için ¹H-NMR spektrumunda yapıdaki -NH ve CH₂-Cl protonlarının tespiti yapının aydınlatılması için önemlidir.



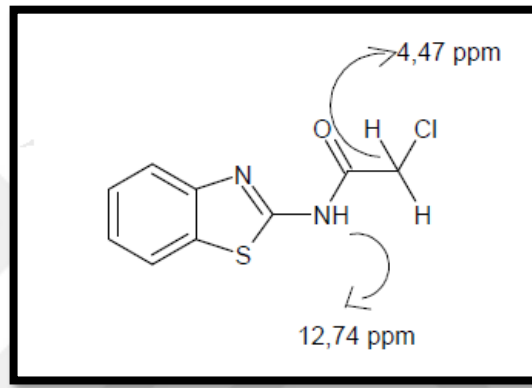
Tablo 5: Bileşik 1-12'ye ait ¹H-NMR bulguları.

Bileşik	NH (ppm)	H ₂ (ppm)	H ₁ (ppm)	H ₃ (ppm)	H ₄ (izole) (ppm)
1	12,86	8,16	7,87	7,43-7,47	-
2	12,37	8,13	7,88	7,39-7,46	-
3	-	7,91	7,38	7,19-7,59	7,50
4	13,03	8,16	8,00	7,50	7,79
5	-	7,98	7,79	7,35	İzole pik değil
6	12,98	8,12	7,96	7,48-7,39	İzole pik değil
7	-	7,90	7,67-7,73	7,59	7,74
8	-	7,90	7,63-7,70	7,35-7,47	7,59
9	-	7,89	7,68	7,28	7,80
10	-	7,89	7,68	7,27	7,46
11	-	7,90	7,69	7,51-7,59	7,64
12	12,77	8,15	7,87	7,50	7,55

Çalışmamızda sentezlenen 2-kloro-*N*-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamit [**1**] yapısının ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, NH protonunun 12,86 ppm'de olduğu gözlenmiştir. Spektrumda gözlenmesi beklenen -CH₂-Cl protonları da 4,49 ppm'de 2H'lık singlet olarak tespit edilmiştir. Benzotiyazol halkasına ait H₂ protonu 8,16 ppm'de H₃ protonu ile meta etkileşim göstererek *J* değeri 2,1 Hz

değerinde dublet pikler olarak gözlemlenirken, benzotiyazol halkasına ait **H₁** protonu komşu karbon atomu üzerindeki **H₃** protonu ile etkileşerek *J* değeri 9 Hz olan dublet olarak tespit edilmiştir. Benzotiyazol halkası üzerindeki **H₃** protonu ise spektrumda 1H'lık multipler olarak gözlemlenmiştir.

2012 yılında Behbehani ve İbrahim'in yaptıkları bir çalışmada, 2-kloro-*N*-(benzotiyazol-2-il)asetamid yapısının ¹H-NMR spektrumunda, -NH- protonunu 12,74 ppm'de ve CH₂-Cl protonunu 4,47 ppm'de tespit ettiklerini kaydetmişlerdir. (Behbehani ve İbrahim, 2012)



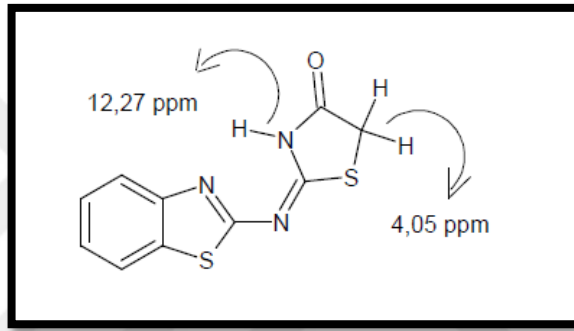
Küçükgüzel ve arkadaşları 2-kloro-*N*-[5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]asetamid bileşiğinde, kloroasetamid yapısına ait CH₂-Cl protonlarını 4,49 ppm'de 2H'lık singlet olarak ve NH protonunu 13,08 ppm'de 1H'lık singlet olarak gözlemlediklerini bildirmişlerdir. (Küçükgüzel ve ark., 2013)

2-Kloro-*N*-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamid'ten hareketle sentezlediğimiz 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on yapısının aydınlatılması için halka içindeki laktam protonunun ve 5. konumdaki CH₂ protonunun spektrumda gözlenmesi önemlidir.

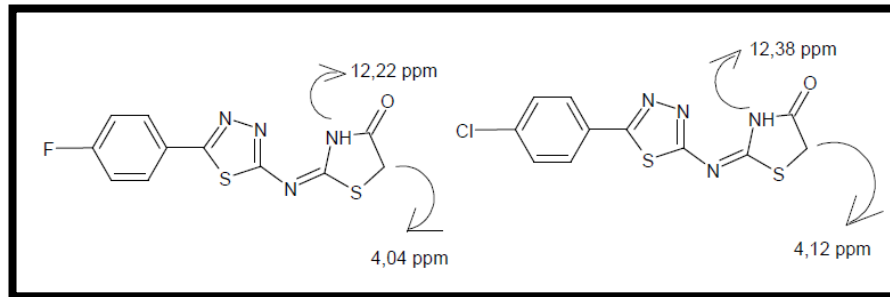
Bileşik 2'nin spektrumunda, 4,49 ppm'de 2H'lık singlet pik 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on halkasının 5. konumundaki CH₂ protonlarına atfedilmiştir. Ayrıca spektrumda 12,37 ppm'de laktam yapısına ait yaygın bir NH piki tespit edilmiştir. Benzotiyazol halkasına ait **H₂** protonunu, meta konumundaki **H₃** protonu ile etkileşmesinden 8,13 ppm'de 1,2 Hz'lik *J* değerine sahip 1H'lık dublet pik olarak

tespit edilmiştir. Benzotiyazol halkasının 4. konumundaki H_1 protonu orto konumundaki H_3 protonu ile etkileşerek 7,88 ppm’de 9 Hz’lik J değerine sahip 1H’lık dublet olarak gözlemlenirken, halkanın 5. konumundaki H_3 protonu ise 1H’lık multiplet olarak tespit edilmiştir.

Vicini ve arkadaşları antimikrobiyal etkisini incelemek üzere sentezledikleri 2-(benzo[d]tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on’un karakterizasyonu amacıyla inceledikleri ^1H -NMR spektrumunda, 12,27 ppm’de laktam yapısına ait NH protonunu ve 4,05 ppm’de 4-tiyazolidinon halkasına ait CH_2 protonlarını 2H’lık singlet gözlemlediklerini kaydetmişlerdir. (Vicini ve ark., 2008)



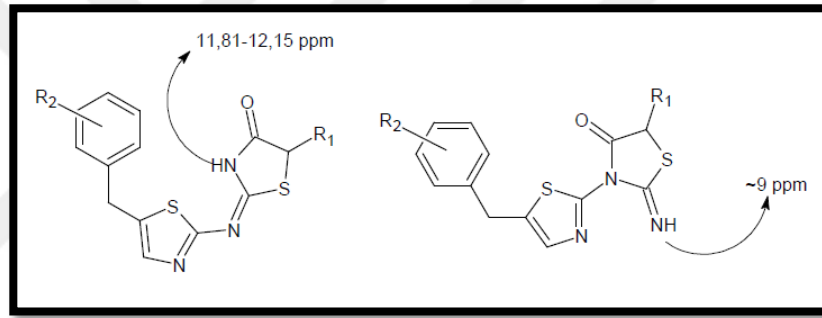
Küçükgül ve arkadaşları çalışmalarında, 2-[[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on’ların ^1H NMR spektrumunu incelediklerinde, 4-tiyazolidinon halkasına ait CH_2 protonlarını 4,04 ppm ve 4,12 ppm’de tespit ettiklerini ve 12,22 ppm ve 12,38 ppm’deki pikin laktam grubunun NH protonuna ait olduğunu kaydetmişlerdir. (Küçükgül ve ark., 2013a)



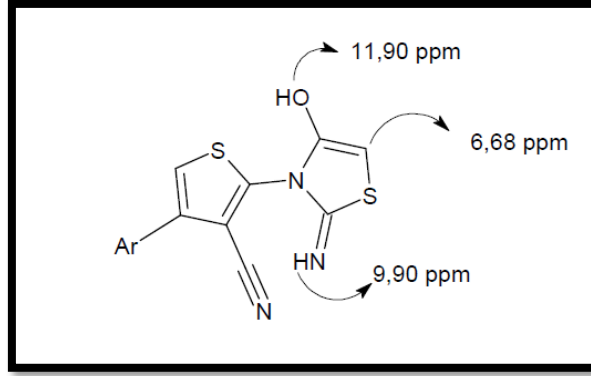
Abdellatif ve arkadaşları 2-[(6-sübstitüe-1,3-benzotiyazol-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on yapılarını sentezleyerek, 3,99 ppm’de CH_2 protonlarını ve 12,18-

13,06 ppm aralığında NH protonunu tespit ettikleri bilgisini vermişlerdir. (Abdellatif ve ark., 2015)

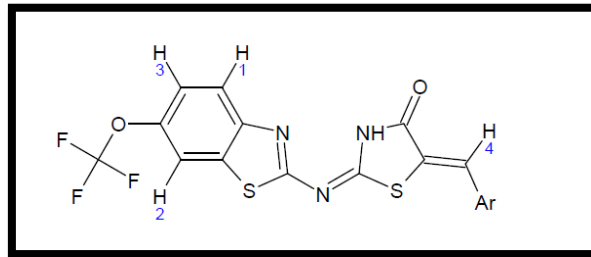
Ostapiuk ve arkadaşları, kloroasetamitlerden hareketle 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezledikleri çalışmada, bileşiklere ait ^1H -NMR spektrumunu değerlendirdiklerinde halkanın 5. konumunda bulunan CH_2 protonlarını 3,96-4,20 ppm aralığında, laktam yapısına ait N-H protonunu 11,81-12,15 ppm aralığında yaygın singlet olarak gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Spektrumda 9 ppm’ de, 2-imino-3-(5-benzil-1,3-tiyazol-2-il)-1,3-tiyazolidin-4-on tautomerik formun 2. konumundaki imin grubuna ait N-H pikini tespit etmemeleri, sadece 2-[(5-benzil-1,3-tiyazol-2-il)imino]-3-süstitüe-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin kazanıldığına dair önemli bir bulgu olarak kaydedilmiştir. (Ostapiuk ve ark., 2012)



Helal ve arkadaşları, kloroasetamit türevlerinden hareketle 2-(4-hidroksi-2-imino-1,3-tiyazol-3(2*H*)-il)-4-ariltiyofen-3-karbonitril yapılarını kazandıklarını ve spektrumda 6,68 ppm’de gözlemledikleri piki tiyazol halkasının 5. konumundaki C-H protonuna, 9,90 ppm’deki piki halkanın 2. konumundaki N-H protonuna ve 11,90 ppm’de gözlemledikleri 1 protonluk integrasyona sahip piki halkanın 4. konumundaki OH grubuna atfederek yapıyı aydınlatmışlardır. (Helal ve ark., 2015)



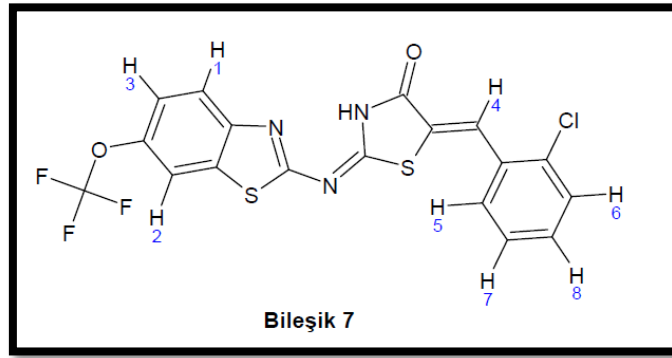
Tezimizde hedef bileşikler olan 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri incelendiğinde, bileşiklerimizin genel yapısında bulunan benzotiyazol halkasına ait 7. konumundaki proton (H_2) 7,89-8,16 ppm aralığında singlet ve dublet olarak tespit edilmiştir. Bileşik **3** ve **8**'de H_2 protonu, H_3 protonu ile meta etkileşim göstererek J değeri 1,5 Hz olan dublet pik şeklinde tespit edilmiştir. Benzotiyazol halkası üzerindeki H_1 protonu 7,38-7,96 ppm aralığında genel olarak bir protonluk integrasyona sahip 8,4-9,0 Hz'lik bir dublet pik olarak tespit edilirken, bileşik **7** ve **8**'de aromatik protonlar ile birlikte iki protonluk multipleret olarak gözlemlenmiştir. Yine tüm arilidenlerimizin yapısında bulunan H_3 protonu ise 7,19-7,59 ppm aralığında dublet ve multipleret olarak gözlenmiştir. H_1 protonu ile etkileşiminden bileşik **4**, **5**, **7**, **9**, **10** ve **12**'de J değeri 8,1-9,0 Hz olan dubletler şeklinde tespit edilirken diğer bileşiklerde izole bir dublet şeklinde gözlemlenememek mümkün olmamıştır. Tiyazolidinon halkasına ait NH protonu 12,37-13,03 ppm aralığında yaygın singlet olarak tespit edilirken, tespit edilmesi mümkün olmayan bileşiklerde döteryum ile yer değiştirdiği ve bu sebeple gözlemlenemediği düşünülmüştür.



5-Ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin, aromatik sahada ariliden yapılarına ait protonlarının tespiti, tiyazolidinon halkasının 5. konumundaki CH_2

protonlarının spektrumunda gözlenmemesi ve metin protonlarının tespiti hedef bileşiklerin kazanıldığına dair önemli bulgulardır. Bileşiklere ait ^1H -NMR verileri değerlendirildiğinde, bileşik **3-12**'nin spektrumunda 6,46-7,77 ppm aralığında ariliden yapılarına ait aromatik protonlar ve metin protonu H_4 ise 7,50-7,80 ppm aralığında tespit edildiği gözlenmektedir. Bileşik **5** ve **6**'nın spektrumunda metin protonu izole bir pik olarak tespit edilememiştir fakat aromatik sahadaki piklerin integrasyonu H_4 pikinin varlığını doğrulamaktadır.

Bileşik **7**'ye ait ^1H -NMR spektrumunun ariliden yapısına ait aromatik protonlar değerlendirildiğinde; spektrumda 7,40 ppm'de triplet pik olarak gözlemlendiğimiz H_7 protonunun tepelerinin tekrar bölünerek dublet pikler oluşturduğu gözlemlenmiştir. Tepelerdeki dublet piklerin J değeri 1,5 Hz olarak hesaplanmıştır ve küçük J değerine sahip olması H_7 protonunun meta konumunda yer alan H_6 protonu ile etkileşimi sonucunda oluştuğu kanısına varılmıştır. Aynı şekilde spektrumda H_6 protonunun 7,28 ppm'de gözlemlendiğimiz dublet piklerinin tepeleri tekrar 1,5 Hz'lik dublet pikleri olarak bölünmesi H_7 protonu ile oluşturduğu meta etkileşimden kaynaklandığını düşündürmüştür.



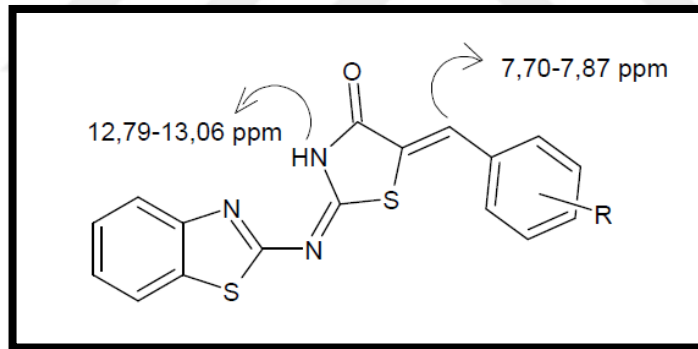
Bileşik **5**, **9** ve **10**'un ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, bileşiklerin benzen halkasının sırasıyla 4., 2. ve 3. konumundaki metoksi grubu nedeniyle 3,82-3,89 aralığında üç proton integrasyonunda singlet pik vermesi, yapıların aydınlatılmasına yardımcı olmuştur.

Bileşik **12**'ye ait spektrum incelendiğinde; 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on halkasının 5. konumuna bağlı olan 5-etilfuran-2-il yapısından dolayı, 1,36 ppm

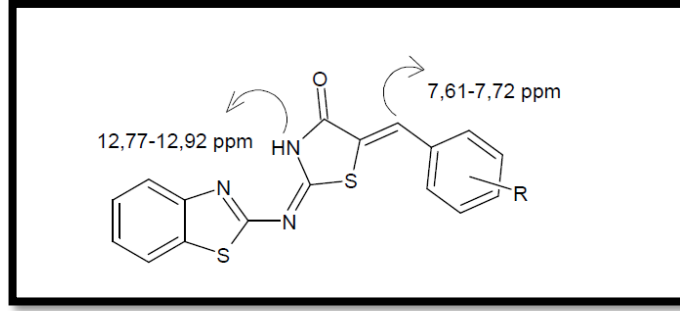
değerinde triplet pik ve 2,80-2,87 ppm aralığında kuartet pik tespit etmek mümkün olmuştur. Bununla birlikte furan halkasının 3. ve 4. konumundaki protonlar sırasıyla 6,46 ve 7,08 ppm değerlerinde *J* değeri 3,3 Hz olan dublet pikler olarak tespit edilmiştir.

Vicini ve arkadaşları, 2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon yapılarının ¹H-NMR spektrumunda 12,53-12,87 ppm aralığında tiyazolidinon halkasındaki NH pikini ve 7,65-7,97 ppm aralığında metin protonuna ait piki gözlemlemeyi başarmışlardır. (Vicini ve ark., 2006)

Vicini ve arkadaşları bundan iki yıl sonra yaptıkları çalışmada 2-(benzotiyazolilimino)-5-benziliden-4-tiyazolidinon türevlerini sentezleyerek yapılarını aydınlatmışlardır. Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumunda 12,79-13,06 ppm aralığında 1H'lık singlet pik tiyazolidinon halkasına ait laktam yapısına ait NH pikine ve 7,70-7,87 ppm aralığındaki 1H'lık singlet pik de halkanın 5. konumuna bağlı metin protonuna atfedilmiştir. (Vicini ve ark., 2008)



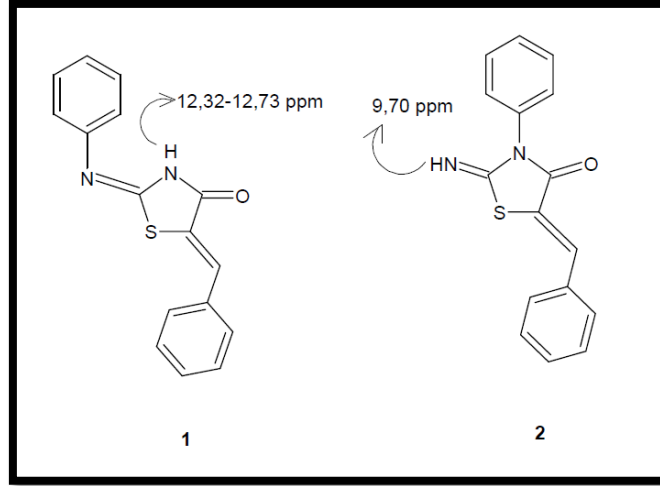
Havrylyuk ve arkadaşları sentezledikleri 5-ariliden-2-(6-metilbenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon türevlerinin ¹H-NMR spektrumunda, 7,61-7,72 ppm aralığında tiyazolidinon halkasının 5. konumuna bağlı metin protonunu ve 12,77-12,92 ppm aralığında da halkaya ait NH pikini tespit ettiklerini kaydetmişlerdir. (Havrylyuk ve ark., 2010)



Eleftheriou ve arkadaşları siklooksijenaz/lipooksijenaz inhibisyonlarını değerlendirmek üzere 2-benzo/benzoizotiyazolimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevlerini sentezledikleri çalışmalarında, 5-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)-2-(benzo[d]tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda laktam yapısına ait NH protonunu 12,79 ppm'de ve tiyazolidinon halkasının 5. konumuna bağlı metin protonunu da 7,71 ppm'de bir protonluk integrasyona sahip singlet olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir.(Eleftheriou ve ark., 2012)

Küçükgül ve arkadaşları, 2-[[5-(4-kloro/lorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-5-(süstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-4-onları sentezledikleri çalışmada, tiyazolidinon halkasının 5. konumuna bağlı metin protonunu 7,69-7,98 ppm aralığında ve laktam yapısına ait NH protonunu 12,73-13,66 ppm aralığında tespit ettiklerini bildirmişlerdir.(Küçükgül ve ark., 2013)

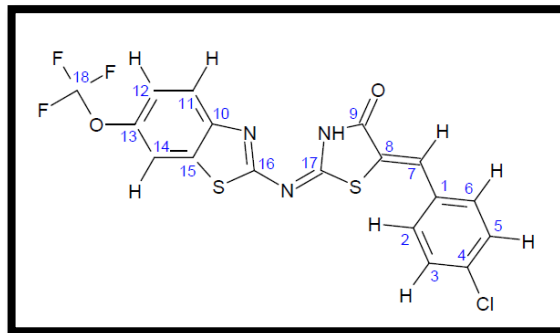
Singh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 2-arilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevleri **(1)** ile 3-aril-5-ariliden-2-imino-4-tiyazolidinonlara **(2)** ait ^1H -NMR spektrumlarını karşılaştırmalı olarak değerlendirdiklerinde, bileşik **1**'in halkaya ait NH pikinin 12,32-12,73 ppm aralığında ve bileşik **2**'ye ait imin pikinin yaklaşık 9,70 ppm 'de gözlemlediklerini kaydetmişlerdir.(Singh ve ark., 2015)

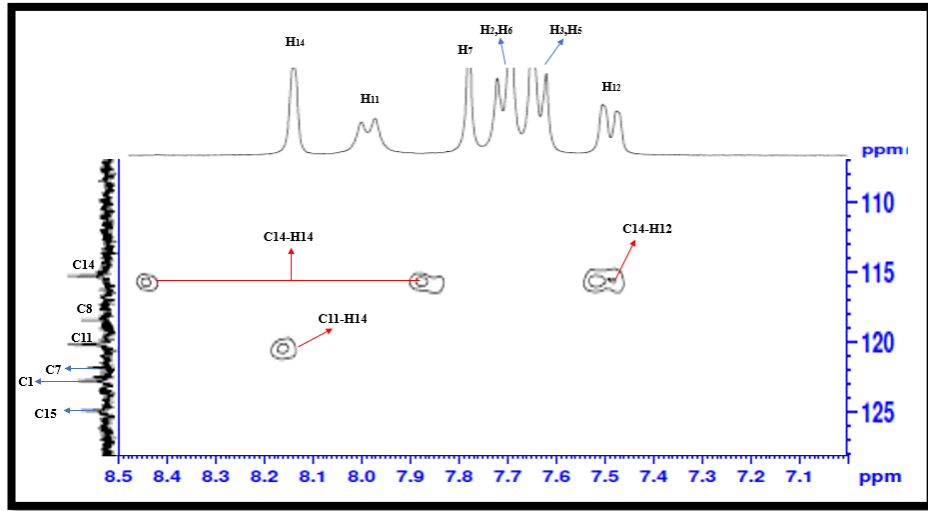


Bu literatür bilgileri ışığında sentezlediğimiz 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerine ait metin protonunun ^1H -NMR spektrumunda 7,50-7,80 ppm aralığında tespiti, bileşiklerin 5Z formunda olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca bileşik 1, 2, 4, 6 ve 12'nin spektrumlarında laktam yapısına ait N-H pikinin 12,37-13,03 ppm aralığında tespit edilmesi ve bileşiklerin (1-12) spektrumlarında 9 ppm civarında N-H pikine rastlanmaması yapının 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on formunda kapandığına dair önemli bulgulardır.

7.3. HMBC Bulguları (Heteronükleer Çoklu Bağ Korelasyon Spektroskopisi)

Bileşik 4'ün yapısını aydınlatmak amacıyla HMBC analizi uygulanmış ve böylece yapı, iki, üç veya daha fazla bağ uzaklığındaki ^{13}C - ^1H etkileşimleri değerlendirilerek aydınlatılmıştır.



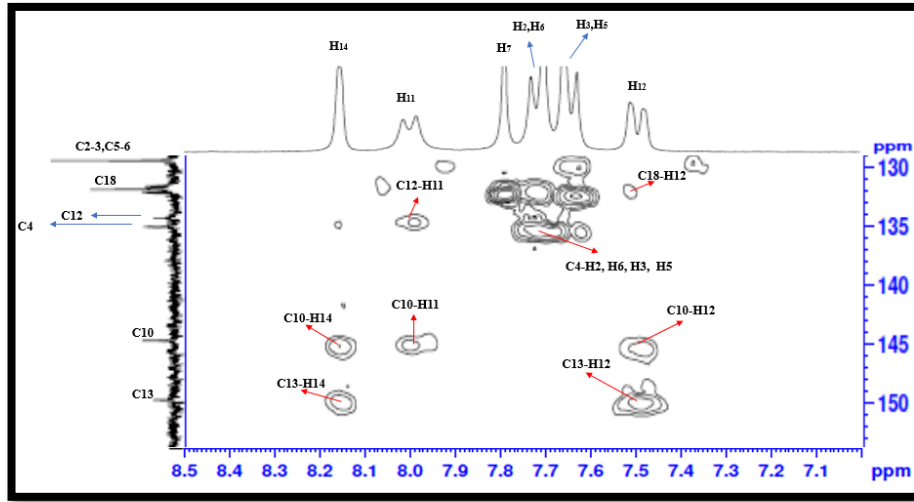


Şekil 55: Bileşik 4'e ait HMBC spektrumu (107-128 ppm).

Spektrumun 129-154 ppm aralığı değerlendirildiğinde, 1,4 disüstitüe benzen halkasına ait (C2-6) karbon atomları ve benzotiyazol halkasına ait (C10, C12, C13 ve C18) karbon atomları kimyasal kayma değerleri gözlenmiştir.

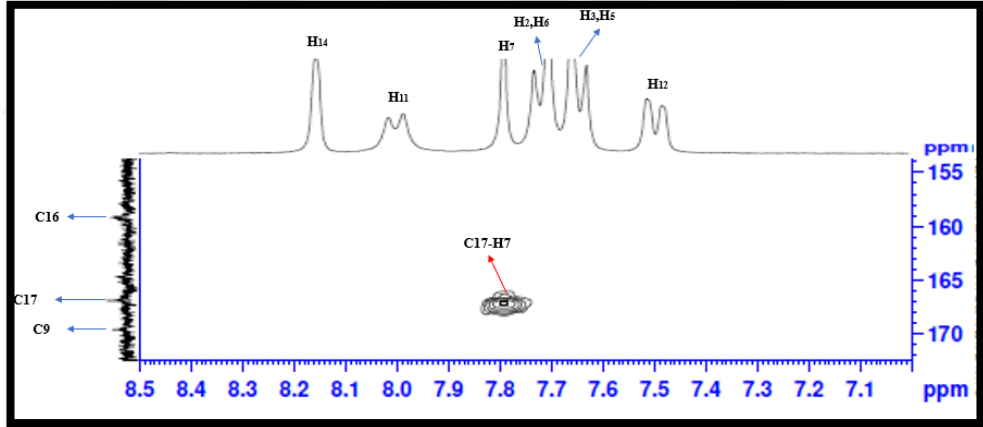
Bileşik 4'ün benzotiyazol halkasındaki C18 karbonu, yaklaşık 7,5 ppm değerinde H12 ile verdiği kontür sebebiyle 131,83 ppm de gözlenen pike ve C10 karbonu H14, H11 ve H12 karbonuyla olan etkileşimi sonucu verdiği kontürler nedeniyle 144,62 ppm'deki pike atfedilmiştir.

C4 karbonu da 1,4 disüstitüe benzen halkası üzerindeki H2, H3, H5, H6 protonları ile etkileşimi dikkate alınarak 135,00 ppm'deki pike atfedilmiştir.

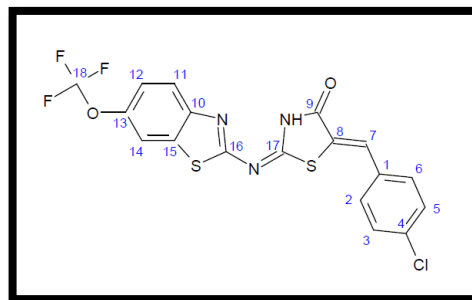


Şekil 56: Bileşik 4'e ait HMBC spektrumu (129-154 ppm).

Bileşik 4'ün tiyazolidin-4-on halkasına ait C17 karbon atomu, metin protonu ile olan etkileşimi nedeniyle 166,75 ppm'de tespit edilmiştir. Bulguların tamamı **tablo 6'**da verilmiştir.



Şekil 57: Bileşik 4'e ait HMBC spektrumu (155-173 ppm).



Tablo 6: Bileşik 4'ün HMBC bulguları.

No	¹ H-NMR (ppm)	¹³ C-NMR (ppm)	¹ H- ¹³ C ilişkileri	¹³ C- ¹ H ilişkileri
1	-	122,76	-	-
2,3,5,6	7,63-7,73	129,43	2*,3*, 4, 5*,6*	2*, 3*, 5*, 6*
4	-	135,00	-	2, 3, 5, 6
7	7,79	121,83	17	-
8	-	118,35	-	-
9	-	169,95	-	-
10	-	144,62	-	11, 12, 14
11	7,99-8,01	120,47	12, 10	14
12	7,48-7,51	134,20	10, 13, 14, 18	11
13	-	149,67	-	12, 14
14	8,16	115,44	12, 14*	10, 11, 13, 14*
15	-	124,69	-	-
16	-	159,10	-	-
17	-	166,75	-	7
18	-	131,83	-	12

7.4. Kütle Bulguları

Hedef bileşiklere ait kapalı formülleri teyit etmek amacıyla EI (elektron impact) ve DART (gerçek zamanlı direkt analiz) yöntemleri kullanılarak kütle spektrumları incelenmiştir. Bileşik 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 11 ve 12 EI yöntemi ve bileşik 4, 7, 9 için DART yöntemi kullanılarak kütle spektrumları alınmıştır. EI yönteminde bileşiklere ait bulunan moleküler iyon piki $[M]^+$ ve DART yönteminde bileşiklere ait bulunan moleküler iyon piki $[M+H]^+$ tüm bileşikler için hesaplanan m/z değerleri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

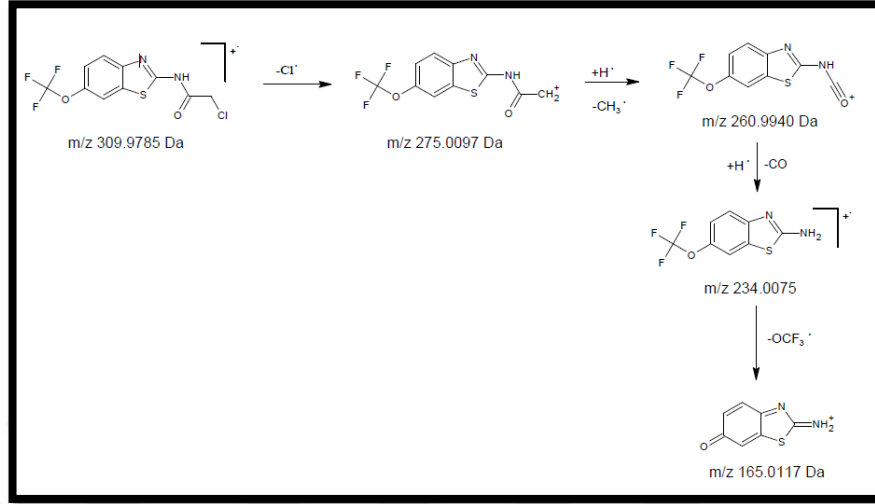
Tablo 7: EI yöntemiyle elde edilen kütle spektrumu bulguları.

Bileşik	[M] ⁺	EI ⁺ (m/z) (Da)		
		Hesaplanan	Bulunan	Fark
1	C ₁₀ H ₆ ClF ₃ N ₂ O ₂ S	309,9785	309,9781	0,0004
2	C ₁₁ H ₆ F ₃ N ₃ O ₂ S	332,9848	332,9849	0,0001
3	C ₁₈ H ₉ F ₄ N ₃ O ₂ S ₂	439,0067	439,0050	0,0017
5	C ₁₉ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₃ S ₂	451,0267	451,0277	-0,001
6	C ₁₈ H ₉ F ₄ N ₃ O ₂ S ₂	439,0067	439,0059	0,0008
8	C ₁₈ H ₉ F ₄ N ₃ O ₂ S ₂	439,0067	439,0070	-0,0003
10	C ₁₉ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₃ S ₂	451,0267	451,0286	-0,0019
11	C ₁₈ H ₉ ClF ₃ N ₃ O ₂ S ₂	454,9771	454,9800	-0,0029
12	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₃ S ₂	439,0267	439,0254	0,0013

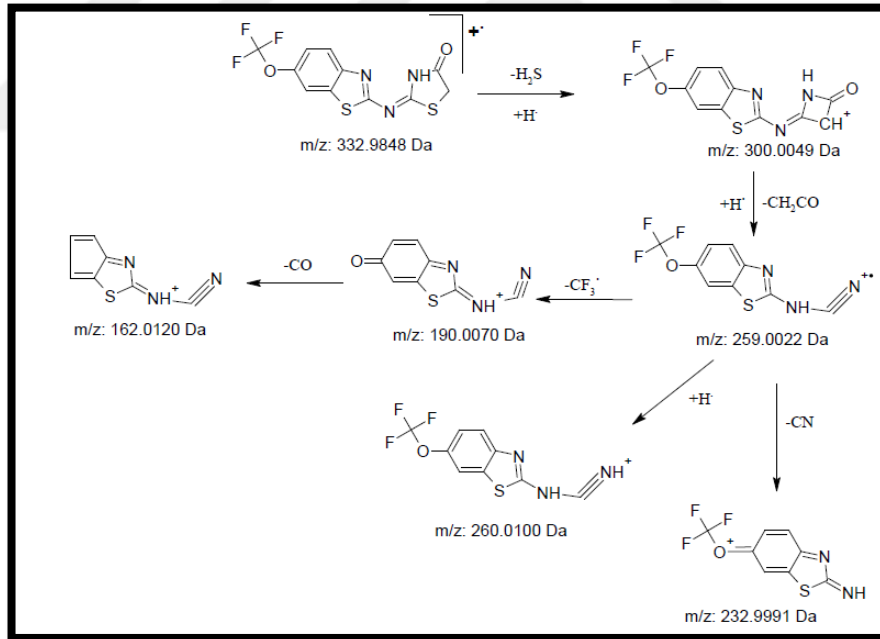
Tablo 8: DART yöntemiyle elde edilen kütle spektrumu bulguları.

Bileşik	[M+H] ⁺	DART ⁺ (m/z) (Da)		
		Hesaplanan	Bulunan	Fark
4	C ₁₈ H ₁₀ ClF ₃ N ₃ O ₂ S ₂	455,9850	455,9853	-0,0003
7	C ₁₈ H ₁₀ ClF ₃ N ₃ O ₂ S ₂	455,9850	455,9844	0,0006
9	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₃ O ₃ S ₂	452,0345	452,0349	-0,0004

Bileşik 1 ve 2'nin kütle spektrumu değerlendirilip, $[M]^+$ üzerinden olası kütle parçalanmaları sırasıyla Şekil 58 ve Şekil 59'da verilmiştir.



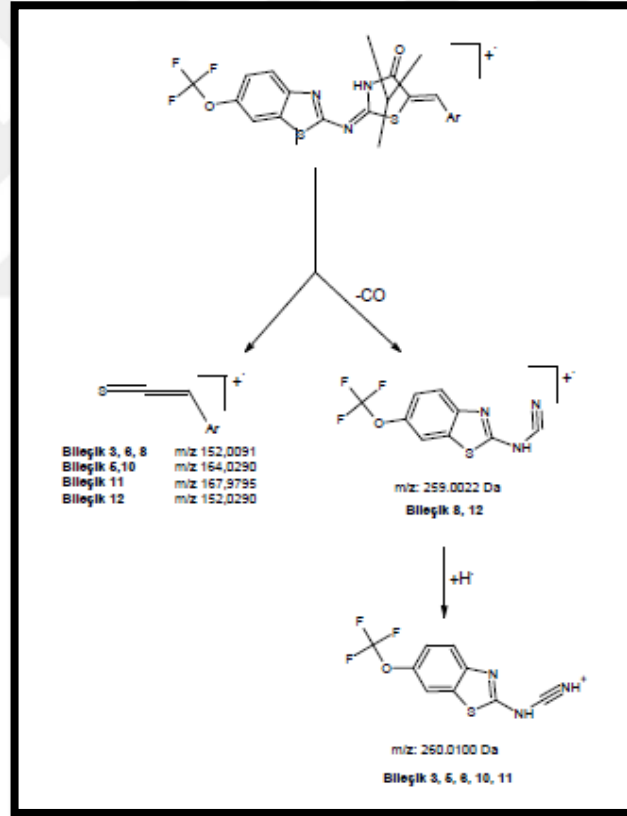
Şekil 58: Bileşik 1'e ait olası kütle parçalanmaları.



Şekil 59: Bileşik 2'ye ait olası kütle parçalanmaları.

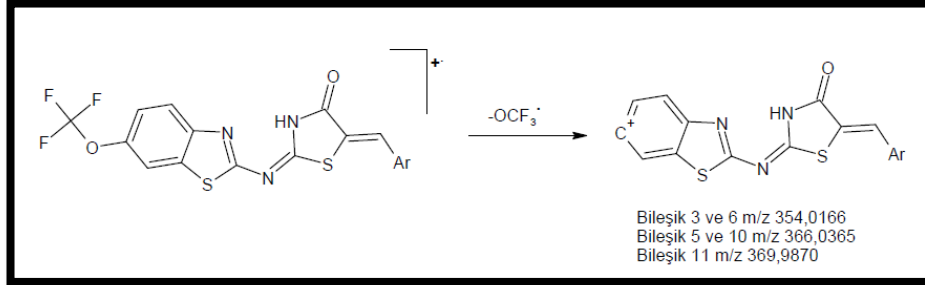
EI yöntemiyle kütle spektrumu alınan ariliden türevleri (bileşik 3, 5, 6, 8, 10, 11 ve 12) değerlendirilerek, bileşiklerin kütle spektrumlarında olası ortak parçalanma

ürünleri **Şekil 60 ve 61'**de verilmiştir. Bileşik **3, 5, 6, 10** ve **11'**den [(M)-COC(ArCH)S] atılmasıyla m/z 260,0100 parçacığının, bileşik **8** ve **12'**de ise m/z 259,0022 parçacığının oluşabileceği öngörülmüştür ve kütle spektrumlarında m/z 260 ve 259 pikinin varlığıyla kanıtlanmıştır. Ayrıca söz konusu ariliden türevlerinde olası bir diğer ortak parçalanma ürünü 2-(sübstitüefenil)eten-1-tiyon, floro türevi bileşik **3, 6** ve **8** için kütle spektrumunda sırasıyla m/z 152,0073, 152,0089, 152,0091 pikinin, metoksi türevi bileşik **5** ve **10** için sırasıyla m/z 164,0294 ve 164,0295 pikinin, kloro türevi bileşik **11'**in kütle spektrumunda m/z 167,9789 pikinin ve bileşik **12'**nin kütle spektrumunda m/z 152,0294 pikinin varlığı ile kanıtlanmıştır. Literatürde benzer parçalanma şekli 2017 yılında Muhammad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karşımıza çıkmaktadır.(Muhammad ve ark., 2017)



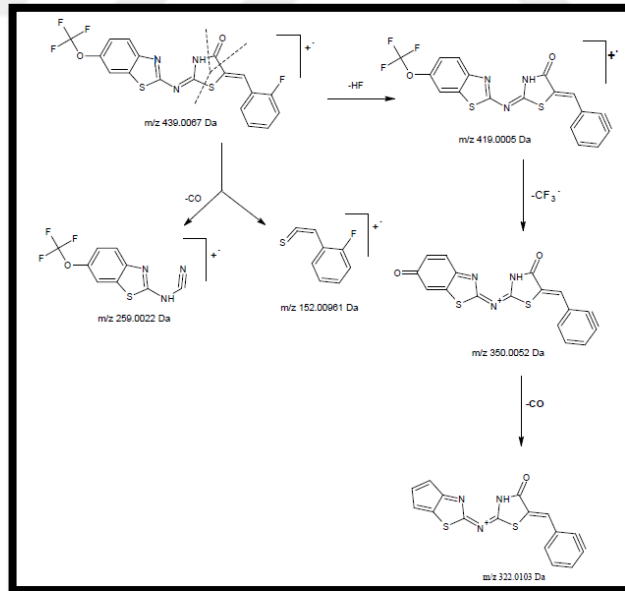
Şekil 60: Ariliden türevlerine ait olası ortak kütle parçalanmaları.

Bileşik 3, 5, 6, 10 ve 11'e ait kütle spektrumu incelendiğinde $[M-OCF_3]^+$ parçacığının varlığını kanıtlayan sırasıyla m/z 354,0185, 366,0378, 354,0163, 366,0386, 369,9884 piklerini tespit etmek mümkün olmuştur.



Şekil 61: Ariliden türevlerine ait olası ortak kütle parçalanmaları.

Bileşik 8'e ait kütle spektrumunda, moleküler iyon pikinin spektrumdaki m/z 439,0070 değerine karşılık gelen pik olduğu tespit edilmiştir. Bileşiğe ait olası parçalanma ürünleri sırasıyla m/z 419,0005, m/z 350,0052 ve m/z 322,0103 olarak tahmin edilmiş olup hesaplanan m/z değerleri ile bileşiğin kütle spektrumundaki değerlerin uyumlu olduğu gözlenmiştir.



Şekil 62: Bileşik 8'e ait olası kütle parçalanmaları.

7.5. Bileşiklerin ADME özelliklerinin ve Lipinski parametrelerinin hesaplanması

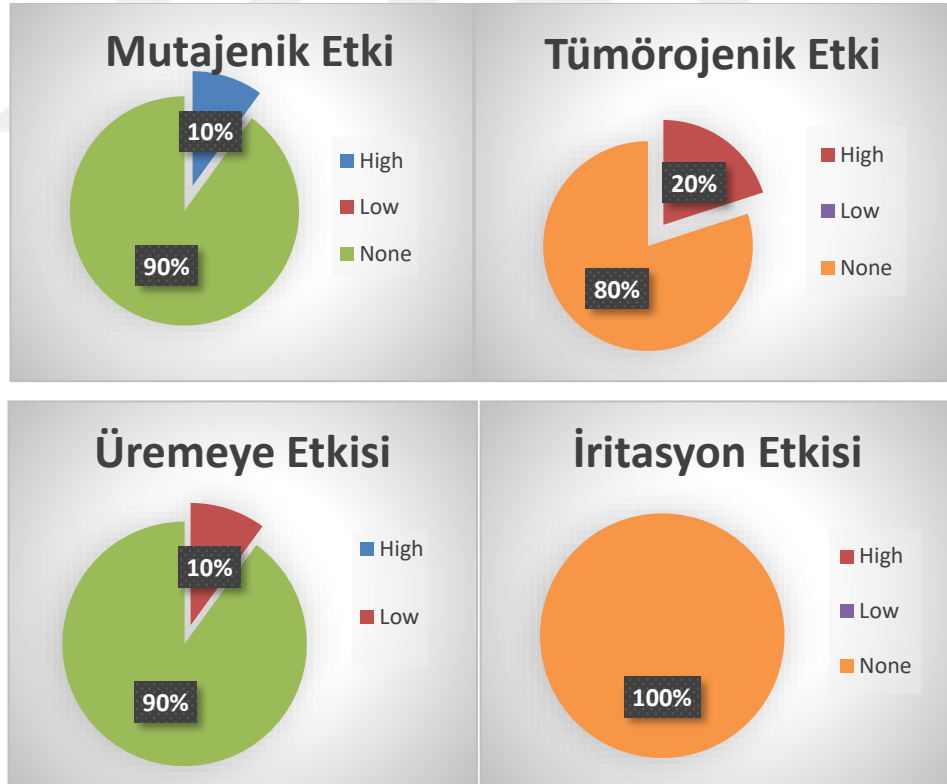
Terapötik ajanlar gibi biyoaktif moleküllerin geliştirilmesinde oral biyoyararlanım önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle moleküllerin lipofilitesinin, topolojik polar yüzey alanının (TPSA), emiliminin (%ABS), basit moleküler tanımlayıcılarının “Lipinski’5 Kuralı” kullanılarak belirlenmesi ile ADME özelliklerinin tahmini için bir hesaplama çalışması gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler %64,06-81,59 aralığında absorpsiyon gösterebilecek bu yeni bileşiklerin “Lipinski’5 Kuralı” nı ihlal etmediklerini ortaya koymuştur (**Tablo 9**).

Tablo 9: Sentezlenen bileşikler için hesaplanan ADME parametreleri.

Bileşik	Molekül Ağırlığı	LogP	LogS	H-Akseptör	H-Donör	TPSA	%ABS
Riluzol	234,201	2,8837	-3,682	3	1	76,38	82,6489
1	310,683	3,494	-4,349	4	1	79,46	81,5863
2	333,314	2,7179	-4,527	5	1	117,12	68,5936
3	439,412	4,71	-5,987	5	1	117,12	68,5936
4	455,867	5,4373	-7,093	5	1	117,12	68,5936
5	451,448	4,7613	-6,375	6	1	126,35	65,4093
6	439,412	4,9321	-6,671	5	1	117,12	68,5936
7	455,867	5,4373	-7,093	5	1	117,12	68,5936
8	439,412	4,9321	-6,671	5	1	117,12	68,5936

Tablo 9: Sentezlenen bileşikler için hesaplanan ADME parametreleri (devam).

Bileşik	Molekül Ağırlığı	LogP	LogS	H-Akseptör	H-Donör	TPSA	%ABS
9	451,448	4,7613	-6,375	6	1	126,35	65,4093
10	451,448	4,7613	-6,375	6	1	126,35	65,4093
11	455,867	5,4373	-7,093	5	1	117,12	68,5936
12	439,437	4,8335	-6,566	6	1	130,26	64,0603



Şekil 63: *Data Warrior* yazılımı kullanılarak bileşik 3-12 için tahmini toksik etki oranlarının hesaplanması.

8. SONUÇ

Çalışmamızda, hedef bileşiklerimizin sentezinde başlangıç maddesi olarak 6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-amin (riluzol) kullanılmıştır. Bu bileşiğin DCM içerisinde TEA varlığında kloroasetil klorür ile tepkimeye tabii tutulmasıyla 2-kloro-N-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamit **[1]** sentezlenmiştir. Bileşik **[1]**'in etanol içerisinde amonyum tiyosiyanat ile tepkimesiyle 4-tiyazolidinon halkası kapatılarak 2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on **[2]** bileşiği elde edilmiştir. Son aşamada sodyum metoksit varlığında bileşik **[2]**'nin uygun aromatik aldehytler ile *Knoevenagel kondensasyonu* ile ariliden türevi **[3-12]** bileşikler kazanılmıştır.

Çalışmamızda riluzolden hareketle sentezlenen 2-kloro-N-[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]asetamit **[1]** %44 verimle, 2-[[6-(triflorometoksi)-1,3-benzotiyazol-2-il]imino]-1,3-tiyazolidin-4-on **[2]** %27 verimle ve 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri **[3-12]** %6-62 verimle başarıyla elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin saflık kontrollerin İTK yöntemi ile yapılmıştır. Yapı aydınlatmada erime derecesi tayini ve elementel analiz bulgularının yanı sıra, ¹H-NMR, FTIR, Kütle ve HMBC spektral verileri kullanılmıştır.

Bileşik **1**'in IR bulgularında gözlenmesi beklenen N-H g.b. 3179 cm⁻¹, C=O g.b. 1739 cm⁻¹, C=C g.b., C=N g.b. ve N-H e.b. 1667 ve 1613 cm⁻¹' de tespit edilmiştir. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda, NH protonunun 12,86 ppm'de ve -CH₂-Cl protonlarının 4,49 ppm'de 2H değerinde singlet olarak tespiti yapıyı aydınlatmıştır.

2-İmino-tiyazolidin-4-on halkasının **[2]** IR spektrumunda, N-H g.b. 3140 cm⁻¹'de, C=O gerilme bandı 1726 ve 1699 cm⁻¹ değerinde iki band olarak tespit edilirken, C-S-C gerilme bandı 694 ve 669 cm⁻¹'de ve tiyazolidinon halkasının 5. konumunda yer alan CH₂ 'ye ait alifatik C-H gerilme bandı 2989 ve 2820 cm⁻¹ değerinde literatürle uyumlu olarak tespit edilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda, halkanın 5. konumundaki CH₂ protonları 4,49 ppm'de ve laktam yapısına ait NH piki 12,37 ppm'de tespit edilmiştir. Bileşiğe ait IR spektrumunda iki adet karbonil bandının gözlenmesi ve ¹H-NMR spektrumunda 12,37 ppm'de N-H pikinin tespit edilmesi, yapının kristal halde

2-amino-4-tiyazolidinon ve dötero halde halkanın 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on formunu tercih ettiğini düşündümüştür.

Hedef bileşiklerimiz olan 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin [3-12] IR spektrumunda, N-H e.b., C=N g.b. ve C=C g.b. 1470-1647 cm^{-1} aralığında , tiyazolidinon halkasının 1. konumunda yer alan kükürt atomuna ait C-S-C g.b. 617-734 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. Tiyazolidinon halkasına ait N-H g.b. genel olarak zayıf bantlar halinde 3036-3337 cm^{-1} aralığında ve C=O g.b. 1643-1721 cm^{-1} aralığında genel olarak güçlü bantlar olarak tespit edilmiştir. Bileşiklere ait ^1H -NMR verileri değerlendirildiğinde, metin protonu 7,50-7,80 ppm aralığında izole singlet pik olarak gözlenirken, halkanın NH protonu 12,37-13,03 ppm aralığında yaygın singlet olarak tespit edilmiştir. Bazı bileşiklerin spektrumunda halkaya ait NH protonu tespit edilememiştir, NH protonunun D_2O ile yer değiştirdiği ve bu nedenle gözlemlenemediği düşünülmüştür. Bileşik 4 için ayrıca HMBC spektrumu incelenmiş ve iki, üç ya da daha fazla bağ uzaklığındaki ^{13}C - ^1H etkileşimleri değerlendirilerek yapısı aydınlatılmıştır. Bileşik 4'ün IR spektrumunda iki adet güçlü karbonil bandının gözlenmesi ve H-NMR spektrumunda 13,03 ppm'de yayvan bir singlet olarak N-H pikinin tespiti yapının kristal halde 2-amino-4-tiyazolinon ve döterolanmış halde 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on formunu tercih ettiğini düşündürmüştür. Bileşik 3 ve 11'e ait IR spektrumu incelendiğinde N-H gerilme bandının yüksek frekans değerinde gözlenmesi ve C=O gerilme bandının çok zayıf olması yapıda keto-enol tautomerisi durumunun olabileceği ve tiyazolidinon halkasının 4. konumunda OH grubunun da varlığının söz konusu olduğunu düşündürmüştür.

Bileşik 1-12'nin EI ve DART yöntemi kullanılarak alınan kütle spektrumlarında, tüm bileşikler için moleküler iyon piki tespit edilmiştir. Hesaplanan ve bulunan değerler arasında farkın 0,05'ten küçük olması yapıları doğrulamıştır.

Ariliden türevlerinin yapısındaki C=N ve C=C halka dışı çift bağlarının yapıya geometrik izomeri özelliği kazandırdığı bilinmektedir. Bundan hareketle ilgili literatür değerlendirilmiş ve sentezlediğimiz 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerine ait metin protonunun ^1H -NMR spektrumunda 7,50-7,80 ppm aralığında tespiti, bileşiklerin 5Z formunda olduğunu düşündürmüştür.

Bileşiklerin **[1-12]** lipofillik değerlerinin, topolojik polar yüzey alanının (TPSA), emiliminin (%ABS), basit moleküler tanımlayıcılarının “*Lipinski’nin 5 Kuralı*” prensiplerine göre belirlenmesi ile ADME özelliklerinin tahmini için DataWarrior çevrimdışı özellikli hesaplama aracı kullanılmıştır. Yüzde emilim değerlerinin %64,06-81,59 aralığında olduğu hesaplanmış ve bileşiklerin “*Lipinski’nin 5 Kuralı*” nı ihlal etmedikleri ortaya koyulmuştur. Bununla birlikte hedef bileşiklerin **[3-12]** tahmini toksik etki oranları hesaplanmıştır ve bileşiklerin %10 mutajenik, %20 tümörojenik, %0 irritasyon ve %10 üremeye etkisinin olabileceği sonucuna varılmıştır.

Sentezlenen bileşikler üzerinde antikanser ve antienflamatuvar etki tarama çalışmaları yapılmaktadır.

9. KAYNAKLAR

Abdelazeem AH, Gouda AM, Omar HA, Tolba MF. Design, synthesis and biological evaluation of novel diphenylthiazole-based cyclooxygenase inhibitors as potential anticancer agents. *Bioorg Chem.* 2014;57: 132-141.

Abdelgawad MA, Belal A, Ahmed OM. Synthesis, molecular docking studies and cytotoxic screening of certain novel thiazolidinone derivatives substituted with benzothiazole or benzoxazole. *J Chem Pharm Res.* 2013;5(2): 318–327.

Abdellatif KRA, Abdelall EKA, Abdelgawad MA, Abdelhakeem MM, Omar HA. Design and synthesis of certain novel arylidene thiazolidinone derivatives as anticancer agents. *Der Pharma Chem.* 2015;7: 149–161.

Abdellatif KRA, Abdelgawad MA, Elshemy HAH, Alsayed SSR. Design, synthesis and biological screening of new 4-thiazolidinone derivatives with promising COX-2 selectivity, anti-inflammatory activity and gastric safety profile. *Bioorg Chem.* 2016;64: 1-12.

Akhtar T, Hameed S, Al-Masoudi NA, Loddo R, Colla PL. In vitro antitumor and antiviral activities of new benzothiazole and 1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives. *Acta Pharm.* 2008;58: 135–149.

Altıntaş H, Ateş Ö, Birteksöz S, Ötük G, Uzun M, Şatana D. Synthesis of mannich bases of some 2,5-disubstituted 4-thiazolidinones and evaluation of their antimicrobial activities. *Turk J Chem.* 2005;29: 425-435.

Amin KM, Abdel Rahman DE, Al-Eryani YA. Synthesis and preliminary evaluation of some substituted coumarins as anticonvulsant agents. *Bioorg Med Chem.* 2008;16: 5377-5388.

Apostolidis I, Liaras K, Geronikaki A, Hadjipavlou-Litina D, Gavalas A, Sokovic M, Glamoclija J, Ciric A. Synthesis and biological evaluation of some 5-arylidene-2-(1,3-

thiazol-2-ylimino)-1,3-thiazolidin-4-ones as dual anti-inflammatory/antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem*. 2013;21: 532-539.

Behbehani H, İbrahim HM. 4-Thiazolidinones in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Novel Enaminones, Azolopyrimidines and 2-arylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Molecules*. 2012;17: 6362-6385.

Bekhit AA, Ashour HMA, Abdel Ghany YS, Bekhit AEA, Baraka A. Synthesis and biological evaluation of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of 1H-pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents. *Eur J Med Chem*. 2008;43: 456-463.

Bonde CG, Gaikwad NJ. Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem*. 2004;12: 2151-2161.

Catalano A, Carocci Ai Defrenza I, Muraglia M, Carrieri A, Bambeke FV, Rosato A, Corbo F, Franchini C. 2-Aminobenzothiazole derivatives: Search for new antifungal agents. *Eur J Med Chem*. 2013;64: 357–364.

Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis and biological evaluation of some new thiosemicarbazide, 4-thiazolidinone, 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives bearing imidazo[1,2-a]pyridine moiety. *Acta Pharmaceutica Turcica*. 2002;44: 23-41.

Chawla P, Singh R, Saraf SK. Effect of chloro and fluoro groups on the antimicrobial activity of 2,5-disubstituted 4-thiazolidinones: a comparative study. *Med Chem Res*. 2012b;21: 3263-3271.

Chawla P, Singh R, Saraf SK. Syntheses and evaluation of 2,5-disubstituted 4-thiazolidinone analogues as antimicrobial agents. *Med Chem Res*. 2012a;21: 2064-2071.

Çakır G, Küçükgülzel İ, Guhamazumder R, Tatar E, Manvar D, Basu A, Patel BA, Zia J, Talele TT, Kaushik-Basu N. Novel 4-Thiazolidinones as Non-Nucleoside Inhibitors of Hepatitis C Virus NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase. *Arch Pharm*

(Weinheim). 2015;348: 10-22.

Çıkla P, Tatar E, Küçükgülzel İ, Şahin F, Yurdakul D, Basu A, Krishnan R, Nichols DB, Kaushik-Basu N, Küçükgülzel ŞG. Synthesis and characterization of flurbiprofen hydrazide derivatives as potential anti-HCV, anticancer and antimicrobial agents. *Med Chem Res.* 2013;22: 5685-5699.

De Aquino TM, Liesen AP, Da Silva REA, Lima VT, Carvalho CS, De Faria AR, De Araujo JM, De Lima JG, Alves AJ, De Melob EJT, Goes AJS. Synthesis, anti-Toxoplasma gondii and antimicrobial activities of benzaldehyde 4-phenyl-3-thiosemicarbazones and 2-[(phenylmethylene)hydrazono]-4-oxo-3-phenyl-5-thiazolidineacetic acids. *Bioorg Med Chem.* 2008;16: 446-459.

Desai NC, Joshi VV, Rajpara KM, Makwana AH. A new synthetic approach and in vitro antimicrobial evaluation of novel imidazole incorporated 4-thiazolidinone motifs. *Arabian J Chem.* 2012;xxx: xxx-xxx.

El-Ansary SL, Hussein MM, Abdel Rahman DE, Abdel Ghany LMA. Synthesis, docking and in vitro anticancer evaluation of some new benzopyrone derivatives. *Bioorg Chem.* 2014;53: 50-66.

Eleftheriou P, Geronikaki A, Hadjipavlou-Litina D, Vicini P, Filz O, Filimonov D, Poroikov V, Chaudhaery SS, Roy KK, Saxena AK. Fragment-based design, docking, synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships of 2-benzo/benzisothiazolimino-5-aryliden-4-thiazolidinones as cyclooxygenase/lipoxygenase inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2012;47: 111-124.

Geronikaki A, Eleftheriou P, Vicini P, Alam I, Dixit A, Saxena AK. 2-Thiazolylimino heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as new agents with SHP-2 inhibitory action. *J Med Chem.* 2008;51: 5221-5228.

Haroon M, Akhtar T, Tahir MN, Ali I, Hameed S. Synthesis, crystal structure and biological evaluation of 3-phenyl-2-(phenylimino)thiazolidin-4-one. *J Chem Soc Pak.* 2017;39: 614-618.

Havrylyuk D, Mosula L, Zimenkovsky B, Vasylenko O, Gzella A, Lesyk R. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety. *Eur J Med Chem.* 2010;45: 5012-5021.

Helal MH, Salem MA, Gouda MA, Ahmed NS, El-Sherif AA. Design, synthesis, characterization, quantum-chemical calculations and anti-inflammatory activity of novel series of thiophene derivatives. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2015;147: 73-83.

Hosseinzadeh N, Hasani M, Foroumadi A, Nadri H, Emami S, Samadi N, Faramarzi MA, Saniee P, Siavoshi F, Abadian N, Mahmoudjanlou Y, Sakhteman A, Moradi A, Shafiee A. 5-Nitro-heteroarylidene analogs of 2-thiazolylimino-4-thiazolidinones as a novel series of antibacterial agents. *Med Chem Res.* 2013;22: 2293-2302.

Jain AK, Vaidya A, Ravichandran V, Kashaw SK, Agrawal RK. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: a review. *Bioorg Med Chem.* 2012;20: 3378-3395.

Jordan AD, Luo C, Reitz BA. Efficient Conversion of Substituted Aryl Thioureas to 2-Aminobenzothiazoles Using Benzyltrimethylammonium Tribromide. *J Org Chem.* 2003;68: 8693–8696.

Karalı N, Terzioğlu N, Gürsoy A. Synthesis and Primary Cytotoxicity Evaluation of New 5-Bromo-3-substituted-hydrazono-1H-2-indolinones. *Arch Pharm Pharm Med Chem.* 2002;8: 374-380.

Karolewicz B, Maciag D, O'Dwyer G, Stockmeier CA, Feyissa AM, Rajkowska G. Reduced level of glutamic acid decarboxylase-67 kDa in the prefrontal cortex in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13:411-420.

Katritzky AR, Hall CD, El-Gendy BEM, Draghici B. Tautomerism in drug discovery. *J Comput Aided Mol Des.* 2010;24: 475-484.

Kitagawa H, Ozawa T, Takahata S, Iida M. Phenylimidazole derivatives as specific inhibitors of bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase FabK. *Bioorganic Med*

Chem Lett. 2007; 17: 4982–4986.

Kulabaş N, Özakpınar ÖB, Özşavcı D, Leyssen P, Neyts J, Küçükgülzel İ. Synthesis, characterization and biological evaluation of thioureas, acylthioureas and 4-thiazolidinones as anticancer and antiviral agents. Marmara Pharm J. 2017;21: 371–384.

Kumari SK, Satyanarayana B, Nageswari A, Raj S. Development and Validation of a Novel Stability-Indicating LC Method for the Determination of Riluzole in Bulk Drug and Tablets. Chromatographia. 2009;69: 513–517.

Küçükgülzel İ, Satılmış G, Gurukumar KR, Basu A, Tatar E, Nichols DB, Talele TT, Kaushik-Basu N. 2-Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as a new class of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase. Eur J Med Chem. 2013a;69: 931-41.

Küçükgülzel ŞG, Coşkun İ, Aydın S, Aktay G, Gürsoy S, Çevik O. Synthesis and characterization of celecoxib derivatives as possible anti-inflammatory, analgesic, antioxidant, anticancer and anti-HCV agents. Molecules. 2013b;18: 3595-614.

Küçükgülzel ŞG, Kocatepe A, De Clercq E, Şahin F, Güllüce M. Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. Eur J Med Chem. 2006;41: 353-359.

Küçükgülzel ŞG, Oruç EE, Rollas S, Şahin F, Özbek A. Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. Eur J Med Chem. 2002;37: 197-206.

Liesen AP, De Aquino TM, Carvalho CS, Lima VT, De Araújo JM, De Lima JG, De Faria AR, De Melo EJT, Alves AJ, Alves EW, Alves AQ, Góes AJS. Synthesis and evaluation of anti-Toxoplasma gondii and antimicrobial activities of thiosemicarbazides, 4-thiazolidinones and 1,3,4-thiadiazoles. Eur J Med Chem. 2010;45: 3685-3691.

Liu DC, Zhang HJ, Jin CM, Quan ZS. Synthesis and Biological Evaluation of Novel

Benzothiazole Derivatives as Potential Anticonvulsant Agents. *Molecules*. 2016; 21: 164.

Liu HL, Li Z, Anthonsen T. Synthesis and fungicidal activity of 2-imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and their 5-arylidene derivatives. *Molecules*. 2000;5: 1055-1061.

Mamaghani Loghmanifar A, Taati MR. An efficient one-pot synthesis of new 2-imino-1,3-thiazolidin-4-ones under ultrasonic conditions. *Ultrason Sonochem*. 2011;18: 45-48.

Manvar D, Küçükgülzel İ, Erensoy G, Tatar E, Deryabaşoğulları G, Reddy H, Talele TT, Çevik Ö, Kaushik-Basu N. Discovery of conjugated thiazolidinone-thiadiazole scaffold as anti-dengue virus polymerase inhibitors. *Biochem Biophys Res Comm*. 2016;69: 743-747.

Meininger V, Lacomblez L, Salachas F. What has changed with riluzole? *J Neurol*. 2000;247: VI/19-VI/22.

Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3: CD001447.

Mizoule J. Medicament based on 2-amino-6-trifluoromethoxy-benzothiazole. Patent No. US4370338 (A),1983.

Mobinikhaledi A, Foroughifar N, Faghihi S. Synthesis of some novel 5-(Arylidene)-2-imino-3(pyridin-2-yl)thiazolidin-4- one derivatives. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 2009;184: 1837–1842.

Mullick P, Khan SA, Verma S, Alam O. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new thiadiazole derivatives. *Bull Korean Chem Soc*. 2010;31: 2345-2350.

Mushtaque M, Avecilla F, Azam A. Synthesis, characterization and structure optimization of a series of thiazolidinone derivatives as *Entamoeba histolytica*

inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2012;55: 439-448.

Nowaczyk A, Kowiel M, Gzella A, Fijałkowski Ł, Horishny V, Lesyk R. Conformational space and vibrational spectra of 2-[(2,4-dimethoxyphenyl)amino]-1,3-thiazolidin-4-one. *J Mol Model.* 2014;20: 2366-2374.

Omar K, Geronikaki A, Zoumpoulakis P, Camoutsis C, Soković M, Ćirić A, Glamočlija J. Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs. *Bioorg Med Chem.* 2010;18: 426-432.

Omar YM, Abdu-Allah HHM, Abdel-Moty SG. Synthesis, biological evaluation and docking study of 1,3,4-thiadiazole-thiazolidinone hybrids as anti-inflammatory agents with dual inhibition of COX-2 and 15-LOX. *Bioorg Chem.* 2018;80: 461–471.

Ostapiuk YV, Obushak MD, Matychuk VS, Naskrent M, Gzella AK. A convenient method for the synthesis of 2-[(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2012;53: 543-545.

Ottana R, Carotti S, Maccari R, Landini I, Chiricosta G, Caciagli B, Vigorita MG, Mini E. In vitro antiproliferative activity against human colon cancer cell lines of representative 4-thiazolidinones. Part I. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005a;15: 3930-3933.

Ottanà R, Maccari R, Barreca ML, Bruno G, Rotondo A, Rossi A, Chiricosta G, Paola DR, Sautebin L, Cuzzocrea S, Vigorita MG. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. *Bioorg Med Chem.* 2005b;13:4243–4252.

Ottana R, Maccari R, Ciurleo R, Paoli P, Jacomelli M, Manao G, Camici G, Laggner C, Langer T. 5-Arylidene-2-phenylimino-4-thiazolidinones as PTP1B and LMW-PTP inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2009;17: 1928-1937.

Ottana R, Maccari R, Ciurleo R, Vigorita MG, Panico AM, Cardile V, Garufi F, Ronsisvalle S. Synthesis and in vitro evaluation of 5-arylidene-3-hydroxyalkyl-2-phenylimino-4-thiazolidinones with antidegenerative activity on human chondrocyte cultures. *Bioorg Med Chem.* 2007;15: 7618-7625.

Ottana R, Maccari R, Giglio M, Del Corso A, Cappiello M, Mura U, Cosconati S, Marinelli L, Novellino E, Sartini S, La Motta C, Da Settimo F. Identification of 5-arylidene-4-thiazolidinone derivatives endowed with dual activity as aldose reductase inhibitors and antioxidant agents for the treatment of diabetic complications. *Eur J Med Chem.* 2011;46: 2797-2806.

Panico AM, Vicini P, Geronikaki A, Incerti M, Cardile V, Crasci L, Messina R, Ronsisvalle S. Heteroarylimino-4-thiazolidinones as inhibitors of cartilage degradation. *Bioorg Chem.* 2011;39: 48-52.

Rahim F, Zaman K, Ullah H, Taha M, Wadood A, Javed MT, Rehman W, Ashraf M, Uddin R, Uddin I, Asghar H, Khan AA, Khan KM. Synthesis of 4-thiazolidinone analogs as potent in vitro anti-urease agents. *Bioorg Chem.* 2015;63: 123-131.

Revelant G, Huber-Villaume S, Dunand S, Kirsch G, Schohn H, Hesse S. Synthesis and biological evaluation of novel 2-heteroarylimino-1,3-thiazolidin-4-ones as potential anti-tumor agents. *Eur J Med Chem.* 2015;94: 102-112.

Saeed S, Rashid N, Jones PG, Ali M, Hussain R. Synthesis, characterization and biological evaluation of some thiourea derivatives bearing benzothiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2010;45: 1323–1331.

Saleh OA, El-Behery MF, Aboul-Enein MN, El-Azzouny AAES, Maklad YA. Anticonvulsant potential of certain N-(6-substituted benzo[d] thiazol-2-yl)-2-(4-substituted piperazin-1-yl)acetamides. *Egypt Pharm J.* 2016;15: 62.

Shafi S, Alam MM, Mulakayala N, Mulakayala C, Vanaja G, Kalle AM, Pallu R, Alam MS. Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1,2,3-triazole based bis-heterocycles: Their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. *Eur J Med. Chem.* 2012;49: 324–333.

Shen Q, Chen J, Wang Q, Deng X, Liu Y, Lai L. Discovery of highly potent TNF α inhibitors using virtual screen. *Eur J Med Chem.* 2014;85: 119-126.

Singh N, Tripathi AC, Tewari A, Kumar R, Saraf SK. Ulcerogenicity devoid novel non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDS): syntheses, computational studies, and activity of 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones. *Med Chem Res*. 2015;24: 1927-1941.

Song EY, Kaur N, Park MY, Jin Y, Lee K, Kim G, Lee KY, Yang JS, Shin JH, Nam KY, No KT, Han G. Synthesis of amide and urea derivatives of benzothiazole as Raf-1 inhibitor. *Eur J Med Chem*. 2008;43: 1519–1524.

Tatar E, Küçükgülzel İ, De Clercq E, Krishnan R, Kaushik-Basu N. Synthesis and characterization and antiviral evaluation of 1,3-Thiazolidine-4-one derivatives bearing L-Valine side chain. *Marmara Pharm J*. 2012;16: 181-193.

Tatar E, Küçükgülzel İ, De Clercq E, Şahin F, Güllüce M. Synthesis, characterization and screening of antimicrobial, antituberculosis, antiviral and anticancer activity of novel 1,3-thiazolidine-4-ones derived from 1-[2-(benzoylamino)-4-(methylthio)butyryl]-4-alkyl/arylalkylthiosemicarbazides. *Arkivoc*. 2008;14: 191-210.

Tatar E, Küçükgülzel İ, Küçükgülzel ŞG, Yılmaz-Demircan F, De Clercq E, Andrei G, Snoeck R, Pannecouque C, Şahin F, Bayrak ÖF. Synthesis, anti-tuberculosis and antiviral activity of novel 2-isonicotinoylhydrazono-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Int J Drug Des Disc*. 2010;1: 19-32.

Tenório RP, Carvalho CS, Pessanha CS, De Lima JG, De Faria AR, Alves AJ, De Melo EJ, Goes AJ. Synthesis of thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives and their in vitro anti-Toxoplasma gondii activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005;15: 2575-2578.

Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Ekinci AC, Vidin A. Synthesis, characterization and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidinone and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Acta Pharm Turcica*. 1998;40: 5-8.

Urbano M, Guerrero M, Velaparthi S, Crisp M, Chase P, Hodder P, Schaeffer MT, Brown S, Rosen H, Roberts E. Discovery, synthesis and SAR analysis of novel

selective small molecule S1P4-R agonists based on a (2Z,5Z)-5-((pyrrol-3-yl)methylene)-3-alkyl-2-(alkylimino)thiazolidin-4-one chemotype. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21: 6739-6745.

Vicini P, Geronikaki A, Anastasia K, Incerti M, Zani F. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Bioorg Med Chem*. 2006;14: 3859-3864.

Vicini P, Geronikaki A, Incerti M, Zani F, Dearden J, Hewitt M. 2-Heteroarylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: synthesis and structure-activity relationship. *Bioorg Med Chem*. 2008;16: 3714-3724.

Volhard J. Über glycolylsulfoharnstoff. *Justus Liebigs Ann Chem*. 1873;166: 383-384.

Wang X, Sarris K, Kage K, Zhang D, Brown SP, Kolasa T, Surowy C, Kouhen OFE, Muchmore SW, Brioni JD, Stewart AO. Synthesis and evaluation of benzothiazole-Based analogues as novel, potent, and selective fatty acid amide hydrolase inhibitors. *J Med Chem*. 2009;52: 170–180.

Wang XC, Huang GL, Quan ZJ, Lv CW, Yang WL. Synthesis of 2-(5-substituted-1,3,4-thiadiazolo-2-ylimino)-4- thiazolidinones under microwave irradiation. *Synth Commun*. 2008;38: 973–982.

Yagupol'skii LM, Gandel'sman LZ. Diazastyryls with substituents containing fluorine. *Chem. Abs*. 1964; 60: 692.

Zhang Q, Liu X, Li X, Li C, Zhou H, Yan B. Antitumor activity of (2E,5Z)-5-(2-hydroxybenzylidene)-2-((4-phenoxy-phenyl)imino)thiazolidin-4-one, a novel microtubule-depolymerizing agent, in U87MG human glioblastoma cells and corresponding mouse xenograft model. *J Pharmacol Sci*. 2013;122: 223–231.

Zheng CH, Zhou YJ, Zhu J, Ji HT, Chen J, Li YW, Sheng CQ, Lu JG, Jiang JH, Tang H, Song YL. Construction of a three-dimensional pharmacophore for Bcl-2 inhibitors by flexible docking and the multiple copy simultaneous search method. *Bioorganic*

Med Chem. 2007;15: 6407–6417.

Zhou H, Wu S, Zhai S, Liu A, Sun Y, Li R, Zhang Y, Ekins S, Swaan PW, Fang B, Zhang B, Yan B. Design, Synthesis, Cytoselective Toxicity, Structure–Activity Relationships, and Pharmacophore of Thiazolidinone Derivatives Targeting Drug-Resistant Lung Cancer Cells. J Med Chem. 2008;51: 1242-1251.



10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Cansu	Soyadı	Tamniku Güven
Doğum Yeri	Kosova/Prizren	Doğum Tarihi	10.05.1991
Uyruğu	T.C.	Tel	0507 308 37 30
E-mail	cansutamnik@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Marmara Üni. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı	-
Lisans	Marmara Üni. Eczacılık Fakültesi	2014
Lise	Gjon Buzuku Fen Lisesi	2009

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl- Yıl)
Ruhsatlandırma Sorumlusu	SIFI Group	2019
Formulasyon Uzman Yard.	Dermoskin Ar-Ge Lab	2017-2018
Formulasyon Uzman Yard.	Centurion Pharma	2016-2017

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi
Arnavutça	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.