

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**Bazı N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazin-
karboksamidlerin Sentezleri ve Biyolojik
Özelliklerinin İncelenmesi**

Doktora Tezi
Uzm. Ecz. Birgül Özden Kasımoğulları

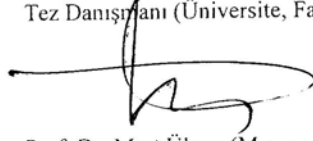
Danışman
Prof. Dr. Zafer Cesur
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı/Doktora Programı
İstanbul-2006

TEZ ONAYI

Bu çalışma 27 / 03 / 2006 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Farmasötik Kimya Anabilim Dalı programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

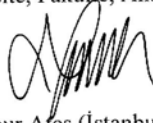
Prof. Dr. Zafer Cesur (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AD)
Tez Danışmanı (Üniversite, Fakülte, Anabilim Dalı)



Prof. Dr. Mert Ülgen (Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AD)
Tez İzleme Komite Üyesi (Üniversite, Fakülte, Anabilim Dalı)



Prof. Dr. Aysel Gürsoy (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AD)
Üye (Üniversite, Fakülte, Anabilim Dalı)



Prof. Dr. Öznur Afeş (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AD)
Üye (Üniversite, Fakülte, Anabilim Dalı)



Prof. Dr. Gültaze Çapan (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AD)
Üye (Üniversite, Fakülte, Anabilim Dalı)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, bu tezdeki bütün bilgilerin 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.

Birgöl Özden Kasımoğulları



Yapmasaydım her zaman pişman olacağım bir deneyim yaşamama olanak veren şu anda emekli olan hocalarım Prof. Dr. Nedime Ergenç' e, Prof. Dr. Esin Gürsu'ya aynı zamanda fakültemiz dekanı olan Prof. Dr. Aysel Gürsoy' a, anabilim dalımız başkanı Prof. Dr. Öznur Ateş başta olmak üzere bütün hocalarıma öncelikle teşekkür etmek istiyorum. Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım danışmanım Prof. Dr. Zafer Cesur' a, Prof. Dr. Gültaze Çapan' a ve Prof. Dr. Nesrin Cesur' a değerli katkılarından dolayı, mikrobiyolojik incelemelerdeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Meltem Uzun ve Araş. Grv. Dr. Dilek Şatana' ya, yoğun çalıştığım ya da tezimin hiç bitmeyeceğini düşündüğüm zamanlarda her türlü desteklerini esirgemeyen, işimi kolaylaştırmaya, beni eğlendirmeye çalışan Mehmet ve Sinem Sessiz, Füsun Göktaş, Füsun Kazan, Özlen Güzel, Cem Ergüven, Levent Özdemir, Graham Tilburey, Aslı Barla, Sevdâ Süzgeç, Çağlayan Ünsal ve Olcay Sağırli başta olmak üzere bütün arkadaşlarıma hoşgörülerini ve yardımlarından dolayı içtenlikle teşekkür ederim.

Sadece sevdiğim bir işi yapmam için önce manevi sonra maddi olarak desteklerini esirgemeyen anneme, babama, başta Özkan ve Olga Kasımoğulları olmak üzere bütün kardeşlerime, ki muhtemelen olmasaydılar sonuna kadar devam edemezdim, bütün kalbimle teşekkür ediyorum.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerince desteklenmiştir.

Proje No: T-132 / 11112002

İÇİNDEKİLER

Tez Onayı.....	II
Beyan.....	III
Teşekkür.....	IV
İçindekiler.....	V
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler	
1. İmidazo[1,2- <i>a</i>]piridin Türevleri Hakkında Genel Bilgiler.....	4
2. 4-Tiyazolidinon Türevleri Hakkında Genel Bilgiler	29
Deneyisel Bölüm.....	71
1. Araç ve Gereçler	
1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	71
1.2. Kullanılan Elektronik Aygıtlar.....	71
2. Kromatografik Çalışmalar.....	71
3. Sentez Yöntemleri.....	72
3.1. Etil 2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-karboksilat (I).....	72
3.2. 2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-karbohidrazid (II).....	72
3.3. 2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-karbonil azid (III).....	72
3.4. 2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-ilkarbamat (IV).....	73
3.5. N-(2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (V).....	73
3.6. Aromatik aldehit N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon (VIa-f).....	73
3.7. 2-[(Alkil/arilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il) hidrazinkarboksamid (VIIa-j).....	73
3.8. N-(2-Aril-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-N'-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin -3-il)üre (VIIIa-d).....	73
3.9. 3-(Alkil/aril)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin -3-il) semikarbazon (IXa-j).....	74
3.10. Genel Sentez Şeması.....	75

4. Özel Kimyasal ve Spektral Veriler

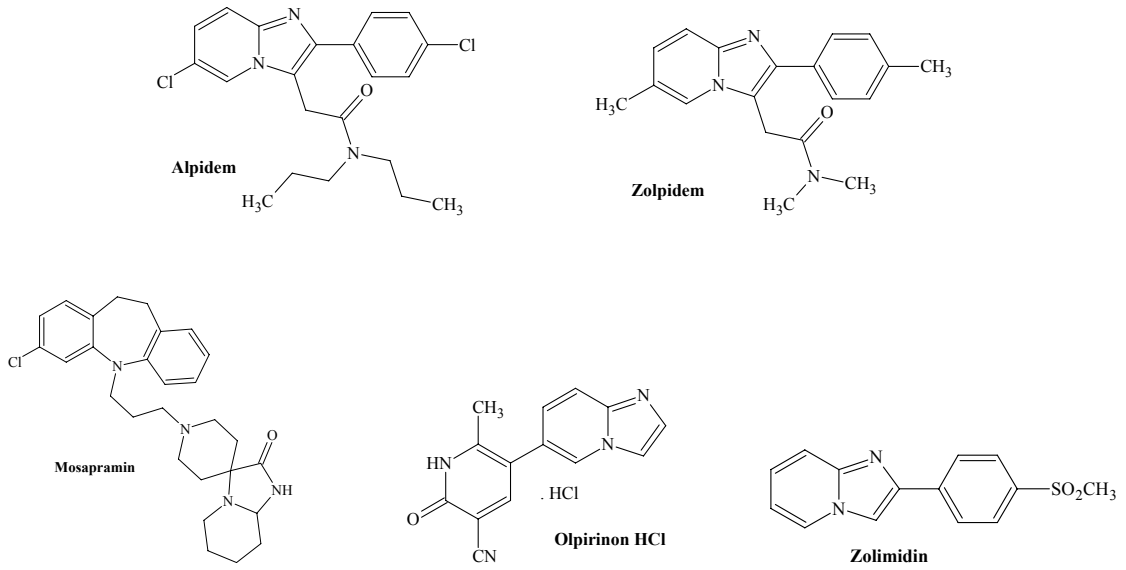
4.1. Etil 2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-karboksilat (I).....	76
4.2. 2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-karbohidrazid (II).....	76
4.3. 2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-karbonil azid (III).....	76
4.4. Etil 2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-ilkarbamat (IV).....	76
4.5. N-(2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (V).....	80
4.6.1. Benzaldehid N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon (VIa).....	83
4.6.2. 4-Klorobenzaldehid N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon (VIb).....	86
4.6.3. 4-Nitrobenzaldehyd N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon (VIc).....	89
4.6.4. 4-Metilbenzaldehyd N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon (VId).....	91
4.6.5. 4-Metoksibenzaldehid N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon (VIe).....	94
4.6.6. 5-Nitrofurfuraldehyd N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon (VI f).....	96
4.7.1. 2-[(Metilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)-il)hidrazinkarboksamid (VIIa).....	99
4.7.2. 2-[(Etilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (VIIb).....	101
4.7.3. 2-[(Alilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)hidrazinkarboksami (VIIc).....	104
4.7.4. 2-[(Siklohekzilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (VIId).....	107
4.7.5. 2-(Anilinokarbonotiyoil)-N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)hidrazin karboksamid (VIIe).....	109
4.7.6. 2-[[4-Florofenil)amino]karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (VIIf).....	112
4.7.7. 2-[[4-Klorofenil)amino]karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (VIIg).....	114

4.7.8. 2- {[(4-Bromofenil) amino] karbonotiyoil } -N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il) hidrazinkarboksamid (VIIh).....	117
4.7.9. 2- {[(4-Metilfenil) amino] karbonotiyoil } -N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (VIIi).....	119
4.7.10. 2- {[(4-Nitrofenil) amino] karbonotiyoil } -N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (VIIj).....	122
4.8.1. N-(2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)-N'-(4-okso-2-fenil-1,3-tiyazolidin-3-il)üre (VIIIa).....	125
4.8.2. N-(2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)-N'-[4-okso-2-(4-klorofenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]üre (VIIIb).....	128
4.8.3. N-(2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)-N'-[4-okso-2-(4-metilfenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]üre (VIIIc).....	131
4.8.4. N-(2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)-N'-[4-okso-2-(4-metoksifenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]üre (VIIId).....	135
4.9.1. 3-Metil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il) semikarbazon] (IXa).....	138
4.9.2. 3-Etil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il) semikarbazon] (IXb).....	140
4.9.3. 3-Allil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il) semikarbazon] (IXc).....	143
4.9.4. 3-Sikloheksil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon] (IXd).....	147
4.9.5. 3-Fenil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il) semikarbazon] (IXe).....	149
4.9.6. 3-(4-Florofenil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon] (IXf).....	152
4.9.7. 3-(4-Klorofenil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon] (IXg).....	155
4.9.8. 3-(4-Bromofenil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon] (IXh).....	158
4.9.9. 3-(4-Metilfenil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon] (IXi).....	161

4.9.10. 3-(4-Nitrofenil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon](IXj).....	163
5. IXc' nin Hidrolizi.....	166
Kuramsal Bölüm	
1. 2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-karbonil azid (III).....	168
2. 2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-ilkarbamat (IV).....	171
3. N-(2-Metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (V).....	174
4. Aromatik aldehit N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon(VIa-f).....	177
5. 2-[(Alkil/arilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)hidrazin karboksamid (VIIa-j).....	188
6. N-(2-Aril-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-N'-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)üre (VIIIa-d).....	211
7. 3-(Alkil/aril)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)semikarbazon (IXa-j).....	224
Biyolojik Aktivite Araştırması	
1-Antifungal Aktivite.....	248
2- Antitüberküloz Aktivite.....	250
Sonuç	252
Özet	253
Abstract	255
Kaynaklar	257

Giriş ve Amaç

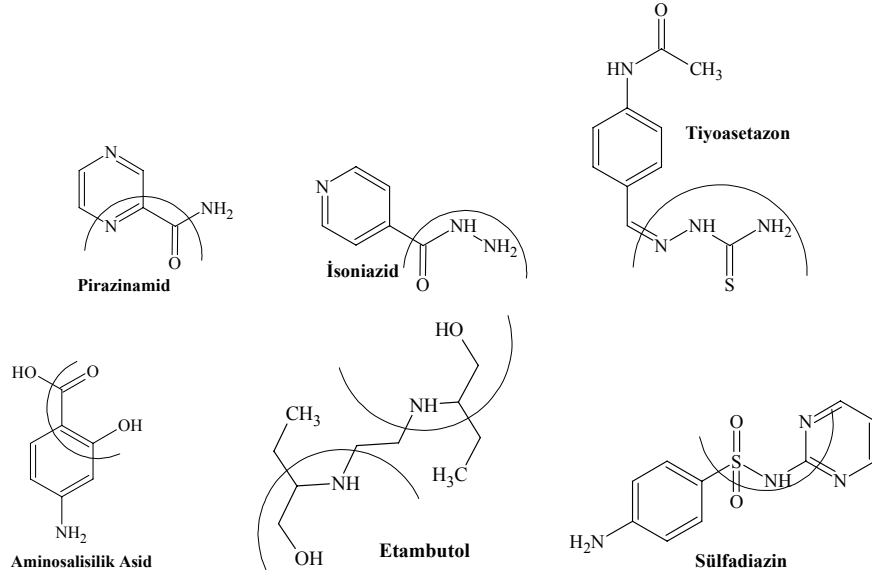
Çalışmamızın halka sistemlerinden birini oluşturan imidazo[1,2-*a*]piridin halka sistemi üzerinde ilk defa sentez edildiği 1925 yılından günümüze pek çok sentez ve biyolojik aktivite çalışmaları yapılmıştır. Bu araştırmaların sonucunda bugün ilaç olarak kullanılan türevler zolpidem (hipnotik), alpidem (anksiyolitik), zolimidin (antiülseratif), mosapramin (nöroleptik) ve olpirinon (kardiyotonik) elde edilmiştir.



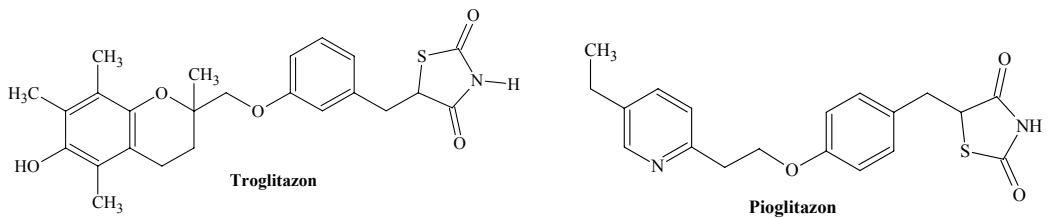
Son yıllardaki çalışmalarda halka süstitüentinin cinsine ve konumuna (özellikle 2- ve 3- konumları) göre bileşiklerde antimikrobiyal (1,2), analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar (3,4), antiretroviral (5) ve antiviral (6-8) aktivitelerinin gözlemlendiği bildirilmektedir.

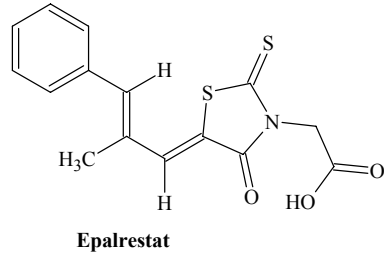
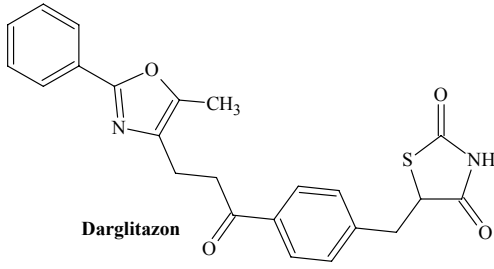
Tüberküloz hastalığının etkeni olan *Mycobacterium tuberculosis*; yavaş gelişen, çoğalmaksızın uzun süre canlı kalabilen, hücre içinde yerleşme eğilimi gösteren ve tedavisinde sorun yaşanan bir bakteridir. Kronik bir hastalık olması nedeniyle tedavi uzun sürer. Tedavideki en önemli sorun ilaca karşı hızla direnç gelişmesi ve etkili ilaç sayısının azlığı tedavide tek ilaç değil bakterinin duyarlılığına göre ikili, üçlü veya dördü ilaç kombinasyonları kullanılır. Bugün tedavide yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında isoniazid, pirazinamid, etambutol, tiyoasetazon, aminosalisilik asid, levofloksazin, sülfadiazin, klindamisin, streptomisin ve rifampisin yer almaktadır (9). Bu bileşiklerin hepsinde en az bir X-(C)*n*-Y grubu yer almaktadır ve bu grubun

aktiviteden sorumlu grup olduğu düşünülmektedir. X ve Y azot, kükürt veya oksijen ve n iki, üç veya dört olabilir (10,11).



Bu durum sentez ettiğimiz bileşiklerin de benzer bir şekilde antitüberküloz aktiviteye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yine son yıllarda tiyazolidinon türevlerine ilgi de belirgin derecede artmış bulunmaktadır. Bu sistemin yer aldığı ve insuline hassasiyeti artırıcı antidiabetik yeni bir ilaç grubu (troglitazon, pioglitazon ve darglitazon) günümüzde 2. tip diabetes mellitusta kullanılmaktadır. 2-Tiyokso-4-tiyazolidinon türevleri epalrestat; katarakt, noropati ve nefropati gibi diabetesin neden olduğu komplikasyonlarda aldoz redüktaz etkisi ile etkindir. Bazı 4-tiyazolidinonlar etkili tiromimetik, antiviral, antimikrobial, antiiskemik, kardiovaskular, antikanser ve trombolitik bileşikler olarak farklı derecelerde klinik denemelere sokulmuş haldedir (12).





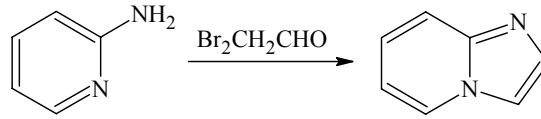
Tüberküloz basillerine olduğu gibi günümüzde kullanılan antibiyotik-antibakteriyel-antifungal ilaç gruplarında da dirençli suşların ortaya çıkması bu patojenleri farklı mekanizmalar ile inhibe edecek yeni önder ilaçların bulunmasına olan ilgiyi canlı tutmaktadır.

Çalışmamız da biyolojik aktif iki sistemi aynı molekülde taşımak üzere imidazo[1,2-*a*]piridin ve 4-tiyazolidinon içeren bir seri yeni molekül sentez edilmesi, yapılarının aydınlatılması ve bu bileşiklerin antitüberküloz ve antifungal aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

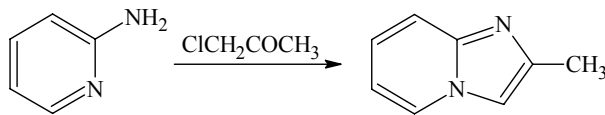
Genel Bilgiler

1. İmidazo[1,2-*a*]piridin Türevleri Hakkında Genel Bilgiler

Sentez ettiğimiz maddelerin halka sistemlerinden birini oluşturan imidazo[1,2-*a*]piridin ile ilgili çalışmalardan bazı örnekler, bunların sentez yöntemleri ve biyolojik özellikleri kronolojik bir sıra ile bu bölümde gözden geçirilecektir. İmidazo[1,2-*a*]piridin pek çok heterosiklik halka sistemi ile kıyaslandığında oldukça yeni bir halka sistemi olup ilk olarak 1925 de Tschischibabin tarafından sentez edilmiştir (13). Tschischibabin' in 2-aminopiridin ve bromoasetaldehitten hareketle kapalı bir tüp içinde ve 150-200 °C de yürüttüğü reaksiyonun gerçekleşebilmesi için böylesine zorlayıcı koşulların gerekli olmadığı, 2- aminopiridin ve kloroasetaldehid veya bromoasetaldehid ile sulu alkollü ortamda ve yüksek verimle elde edilebileceği daha sonra gösterilmiştir (14).

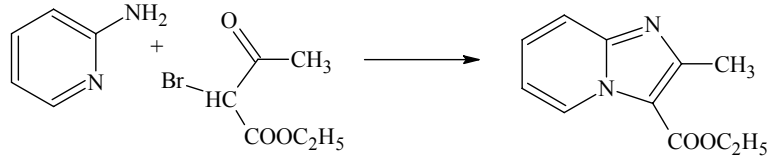


Tschischibabin 2-aminopiridinin kloroaseton ile reaksiyonundan ise 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin oluştuğunu bildirmiştir (15).

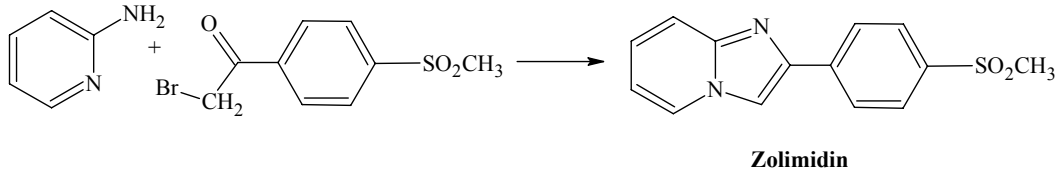


Alkil, benzil ve fenaçil halojenürlerin 2-aminopiridine hücum merkezinin halka azotu olduğu, buna karşılık açıl halojenürlerin yalnız amino grubu ile reaksiyon verdiği yönünde kuvvetli kanıtlar elde edildikten sonra (15) 2-aminopiridin α -halojenokarbonil bileşikleri ile reaksiyonlarından genel olarak 2-sübstitüe yapısına uyan pek çok sayıda imidazo[1,2-*a*]piridin elde edilmiş ve bileşikler çeşitli biyolojik özellikleri yönüyle incelenmiş ve değerlendirilmiştir.

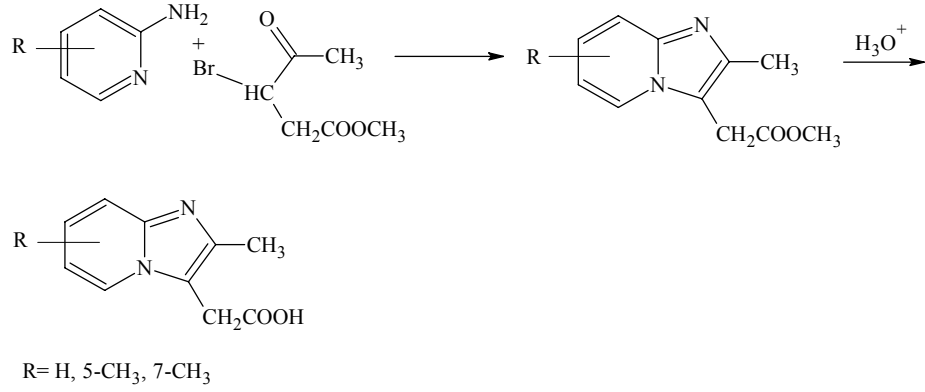
Çalışmamızın ilkel maddelerinden biri olan 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksilik asid etil esteri ilk olarak 1947 yılında 2-aminopiridin ve etil bromoasetoasetatın reaksiyonu ile Takahashi ve Yajima tarafından elde edilmiştir (16).



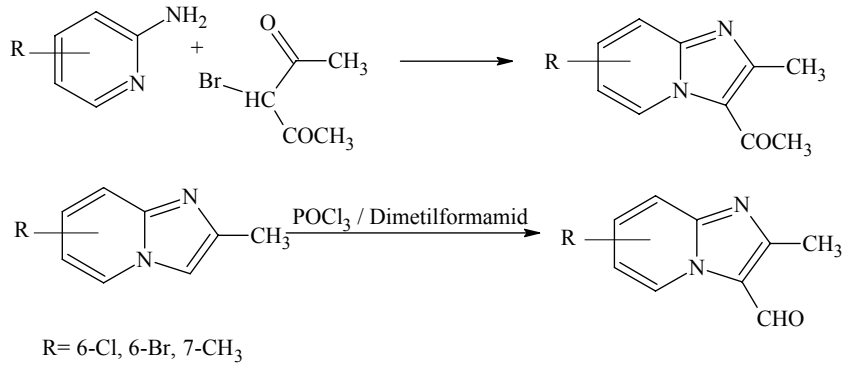
Bileşiğin sentezi imidazo[1,2-*a*]piridinlerin reaksiyonlarını inceleyen Lombardino tarafından 1965 de tekrar bildirilmiştir (17). Bu çalışmayı izleyen yıllarda 2-(*p*-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin (18) analjezik-antiinflatuar aktivitesi bildirilince Almirante ve ark. benzer bileşiklerin sentezleri için sistematik bir çalışma başlatarak 2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin NO₂ grubunu SO₂CH₃, SO₂NH₂, NHCOCH₃, CH₃, OCH₃ ve 2,5-OCH₃ gibi gruplar ile değiştirmiş ve en yüksek aktiviteye sahip bileşik olarak 2-(4-metilsülfonilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridini bildirmişlerdir (19). İlerleyen yıllarda bu bileşik zolimidin adı ile antiülseratif olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır (20).



İndolasetik asit ve indometazin analogları olarak nitelendirilebilecek imidazo[1,2-*a*]piridin türevleri de sentez edilmiş, ancak bileşiklerin beklenen düzeyde bir analjezik aktiviteye ulaşmadıkları görülmüştür (21).



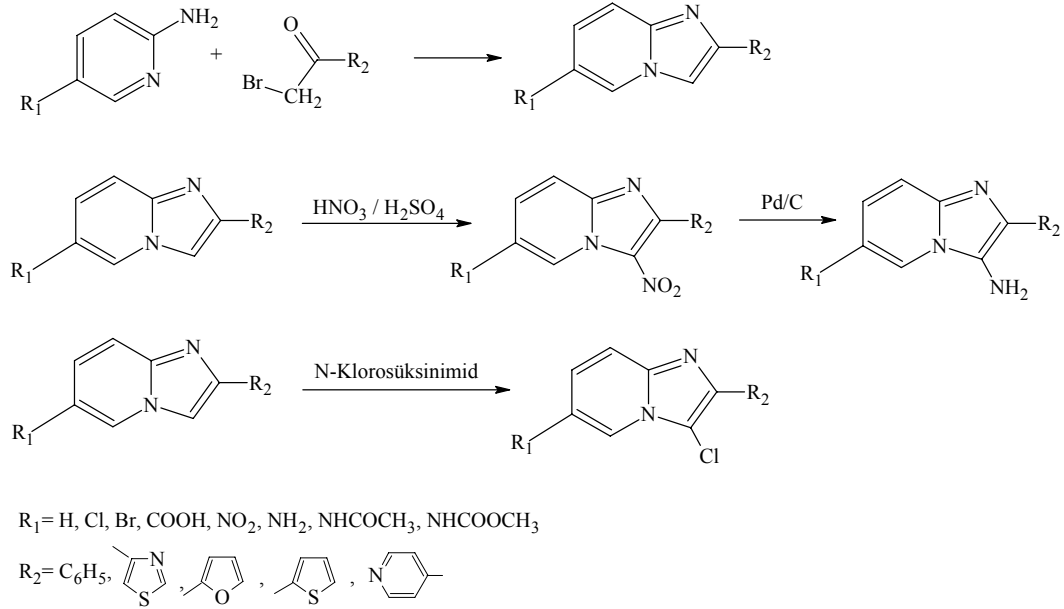
2-Aminopiridinin 3-bromo-2,4-pentadion ile reaksiyona sokulmasıyla 3-konumunda keton ve imidazo[1,2-*a*]piridin Vilsmyer reaktifi ile formillenmesiyle 3-konumunda formil taşıyan türevler sentez edilmiş ve elde edilen bu aldehid ve ketonların semikarbazon, tiyosemikarbazon, guanilhidrazon, fenilhidrazon ve oksim türevleri; karbonil gruplarının redüklenmesiyle de alkol türevleri oluşturulmuştur. Yapılan biyolojik aktivite araştırmalarında bazı semikarbazon ve tiyosemikarbazonların hipotansif aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (22).



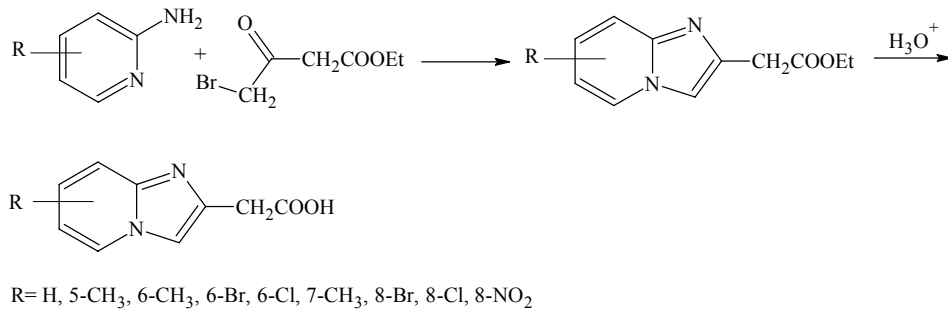
Tiyabendazolün [2-(tiyazolil)benzimidazol] antihelmintik bir bileşik olarak bildirilmesinden sonra imidazo[1,2-*a*]piridin analogları üzerinde antihelmintik aktivite çalışmaları başlamış, antihelmintik ve antifungal ajanlar elde etmek amacıyla bir seri imidazo[1,2-*a*]piridin türevi bileşik hazırlanmıştır.

2-Aril veya 2-heteroarilsübstütüe imidazo[1,2-*a*]piridinlerde halkanın 3- ve 6-konumlarının enzimatik hidroksilasyona yatkın olması nedeniyle hazırlanan bileşiklerde *in vitro* yüksek olan aktiviteler *in vivo* denemelerde önemli düşüş göstermiştir. Metabolizasyona engel olacak gruplar ile 3- veya 6- konumları kapatılan bileşiklerde 3-

konumuna getirilen nitro, amino veya kloro gibi süstitüentler ile aktivite ortadan kalkarken, 6-açilamino-2-(4-tiyazolil)imidazo[1,2-*a*]piridin türevlerinde hem *in vitro* ve hem de *in vivo* yüksek antihelmintik aktivite olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerde ayrıca geniş bir antifungal aktivite spektrumu da belirlenmiştir (23).

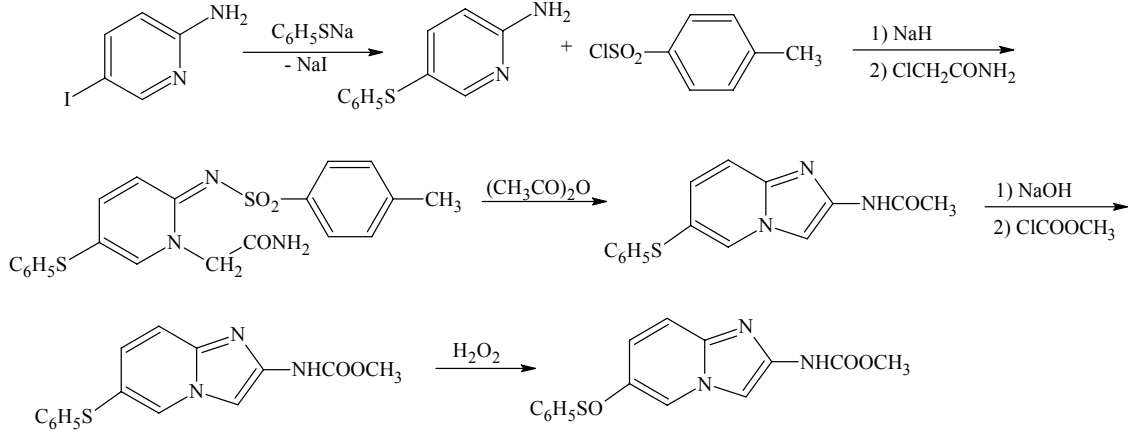


Süstitüe 2-aminopiridin (metil, kloro, bromo ve nitro) etil 4-bromoasetoasetat ile reaksiyonundan süstitüe imidazo[1,2-*a*]piridin-2-asetik asid etil esteri ve bu esterlerin hidrolizleri ile karşı gelen asitler sentez edilmiş ve antiinflamatuvar etkileri incelenmiştir (24).

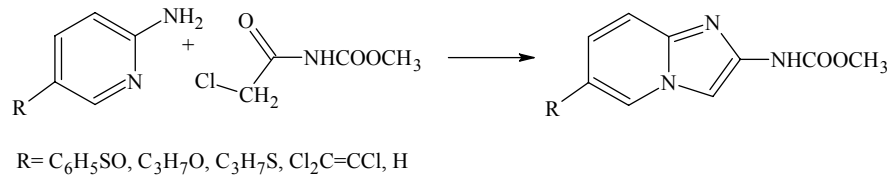


Metil benzimidazol-2-karbamatların 5-ariltiyo türevlerinde antihelmintik aktivitenin yükseldiğinin belirlenmesi ve imidazo[1,2-*a*]piridinlerde metabolik inaktivasyon neticesinde *in vivo* antihelmintik etkinliğin düşmesi gözönüne alınarak

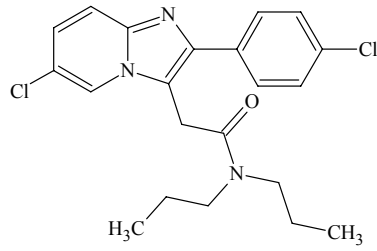
metil 6-feniltiyoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-karbamat sentez edilmiş ve sülfoksida oksidasyonun etkiyi yükselttiği saptanmıştır (25).



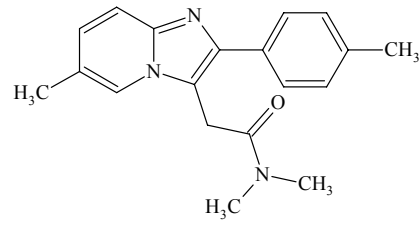
Antihelmintik metil 6-(fenilsülfinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-karbamatın (25) keşfi ile benzer yapıdaki sübstitüe imidazo[1,2-*a*]piridin-2-karbamatların sentezleri sübstitüe 2-aminopiridin ve N-kloroasetilkarbamatla gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sübstitüe imidazo[1,2-*a*]piridin-2-karbamatların aktiviteleri aynı sübstitüenti 5-konumunda taşıyan benzimidazol türevlerinin aktiviteleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir (26).



Kaplan ve ark.larının N,N-disübstitüe-2,6-sübstitüe imidazo[1,2-*a*]piridin-3-asetamid türevi bileşiklerin sentezlerini yaptıkları çalışmaları bugün tedavide anksiyolitik olarak kullanılan alpidem ve hipnotik olarak kullanılan zolpidemin de yer aldığı bir seri bileşiğin sentezini kapsamıştır (27-30).

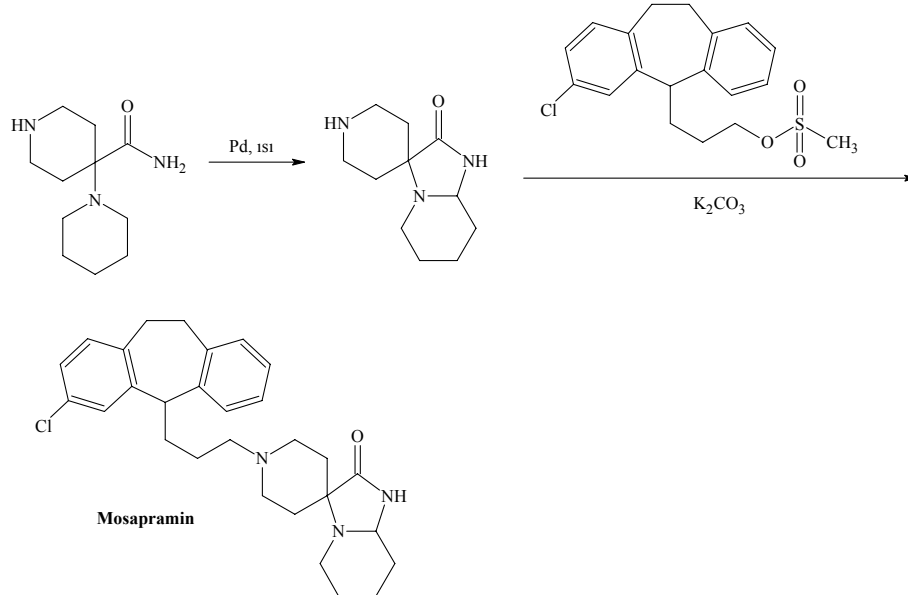


Alpidem



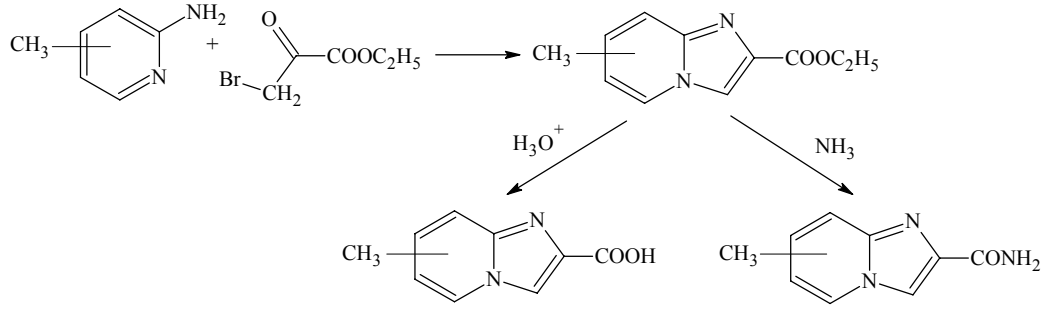
Zolpidem

Tashiro ve ark.larının imidazo[1,2-*a*]piridin-spiro-piperidin türevi bileşiklerin sentezi üzerindeki çalışmaları sonucu kazandıkları bileşiklerden (+,-)-1'-[3-(3-kloro-10,11-dihidro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepin-5-il)propil]hekzahidrospiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-3(2*H*)-4'-piperidin]-2-on, mosapramin adı ile nöroleptik olarak tedaviye girmiştir (30-32).

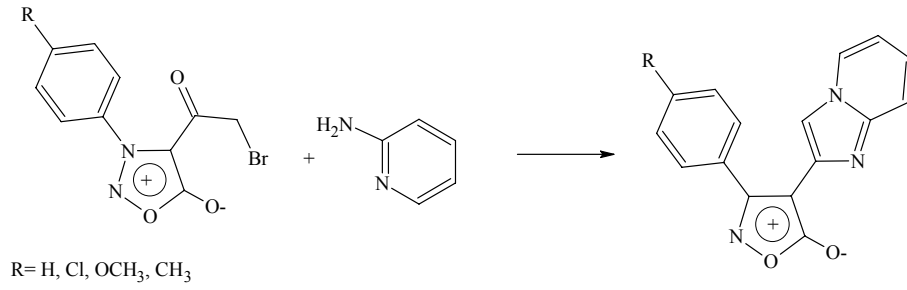


Mosapramin

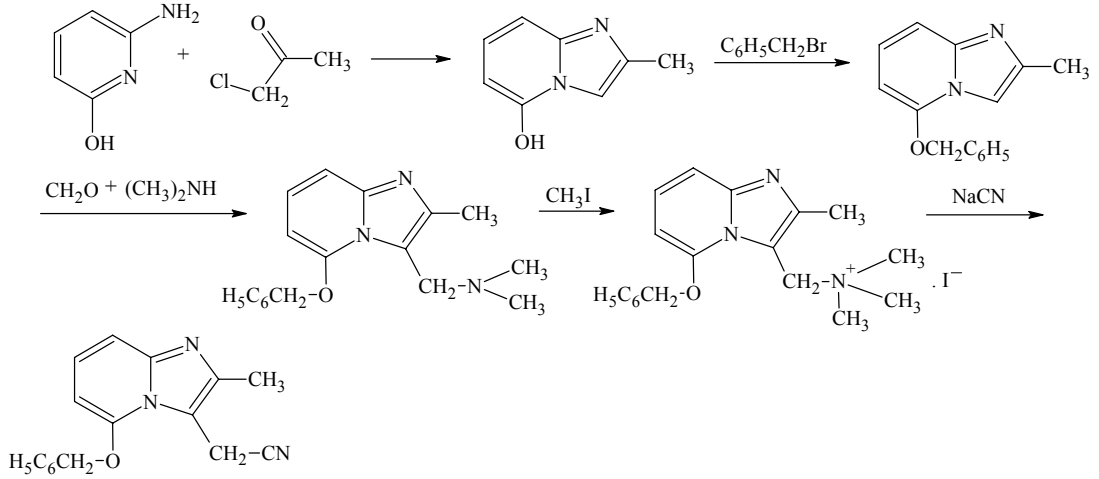
3-Metil-2-aminopiridin ve 6-metil-2-aminopiridin etil bromopiruvat ile reaksiyonundan sırasıyla etil 5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-karboksilat ve etil 8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-karboksilat; esterlerin hidrolizleri ile asitler; amonyak ile reaksiyonu ile karşı gelen amidler sentez edilmiştir. Bileşikler antiinflamatuvar etkileri yönüyle incelenmiş, daha önce sentez edilen benzer türevler ile birlikte yapı-etki araştırmaları açısından ele alındığında heterosiklik sistem üzerindeki metil grubu ile asit fonksiyonel grubunun antiinflamatuvar aktivite üzerinde etkin olduğu sonucuna varılmıştır (33).



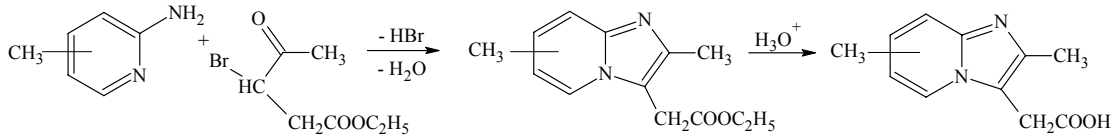
2-Aminopiridin ve haloketon olarak kullanılan 4-bromoasetilsidnonun etkileştirilmesinden 3-aril-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)sidnon yapısındaki bileşikler elde edilmiş, antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırılmıştır (34).



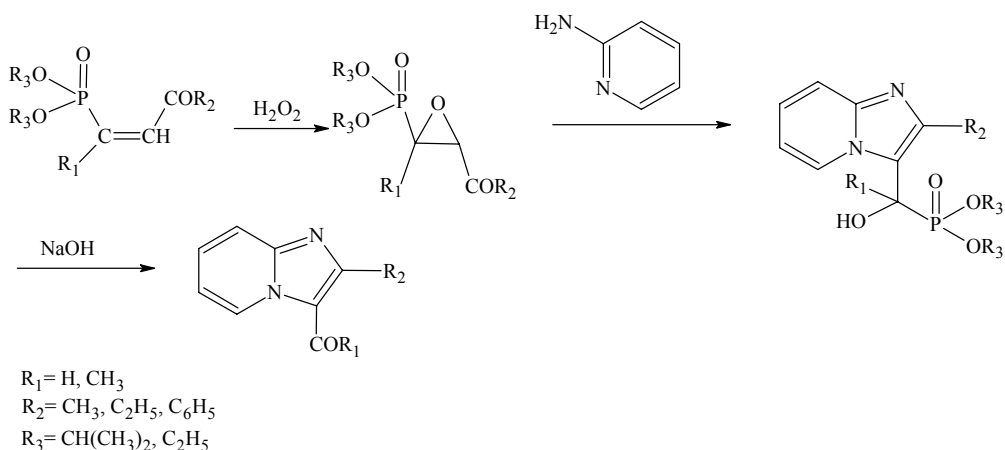
Süstitüe imidazo[1,2-*a*]piridinler mide salgısını azaltıcı ve hücre koruyucu bileşikler olarak da ele alınmıştır. Bu amaçla yürütülen bir çalışmada elde edilen yüz onbir bileşik üzerinde yapılan çalışmada H/K-ATPaz enziminin inhibisyonuyla antiülseratif etkinin ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır. Yapı-etki ilişkisi çalışmalarına dayanarak hazırlanan 3-(siyanometil)-2-metil-8-(fenilmetoksi)imidazo[1,2-*a*]piridin klinik çalışmalara alınacak en aktif bileşik olarak belirlenmiştir. Bileşiğin sentezi aşağıda özetlenmiştir (35).



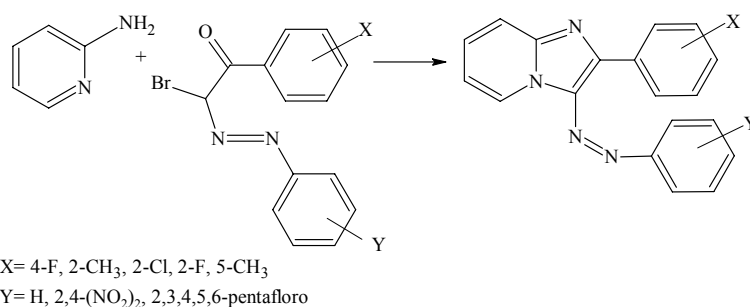
Metil taşıyan 2-aminopiridinlerin etil 3-bromolevülinat ile reaksiyonu ve bunu izleyen hidroliz ile bir seri metil sübtitüe imidazo[1,2-*a*]piridin-3-asetik asit sentez edilmiş; bileşikler antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkileri yönüyle incelenmiştir. Bu bileşiklerin etkinlikleri daha önce sentez edilen benzer türevlerin aktiviteleri ile karşılaştırılmış, ancak bileşiklerin istenen düzeyde bir aktiviteye ulaşamadığı saptanmıştır (36).



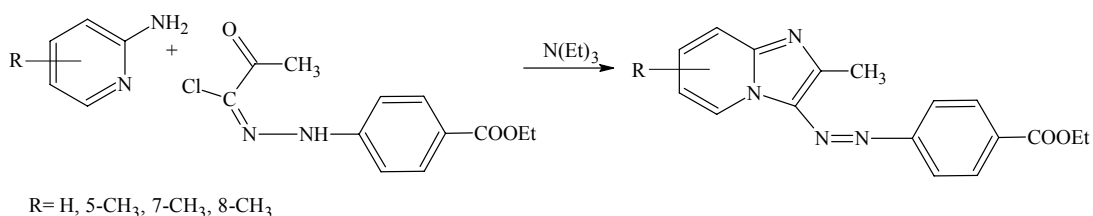
2-Metil, 2-etil ve 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksaldehid yapısındaki bileşikleri elde etmek için fosfonik asit esterleri kullanılmıştır. Açılvinilfosfatların oksidasyonu ile elde edilen epoksifosfonatların 2-aminopiridin ile etkileştirilmesiyle [hidroksi(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil]fosfonik asit esterleri elde edilmiş ve esterlerin hidrolizi ile imidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksaldehid yapısına geçilmiştir. Kullanılan fosfonik aside bağlı olarak 3-açıl türevleri de elde edilmiştir (37).



2-Aminopiridinin α -okso-N-ariletanhidrazoil bromürler ile reaksiyonuyla 3-konumunda azo grubu taşıyan imidazo[1,2-*a*]piridin türevleri hazırlanmıştır (38).

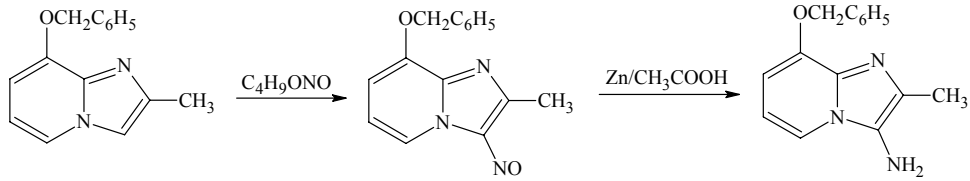


Benzer bir çalışma anabilim dalımızda yürütülmüş, Cesur ve Ergenç süstitüe 2-aminopiridinler ile α -okso- α -metil-N-(p-karbetoksifenil)etanhidrazoil klorürü trietilamin karşısında etkileştirerek 2-metil-3-(p-karbetoksifenil)azoimidazo[1,2-*a*]piridin yapısında bileşikleri elde etmiş ve spektral verilerini bildirmişlerdir (39).

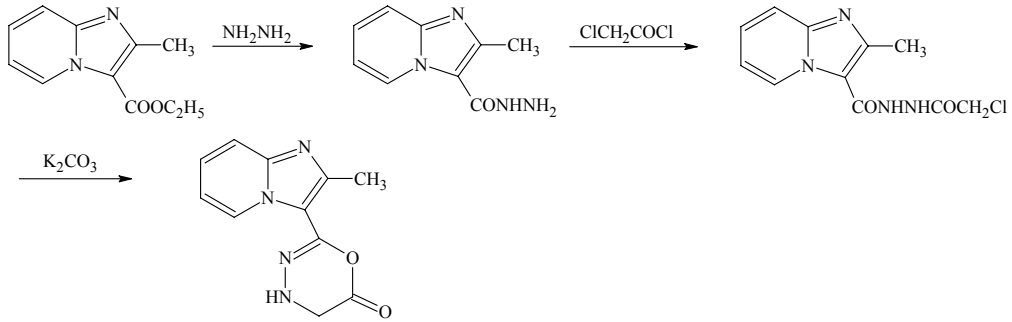


3-(Siyanometil)-2-metil-8-(fenilmetoksi)imidazo[1,2-*a*]piridin (35) antiülser bir bileşik olarak klinik incelemelerde hepatotoksik olarak bulununca siyanometil grubunun

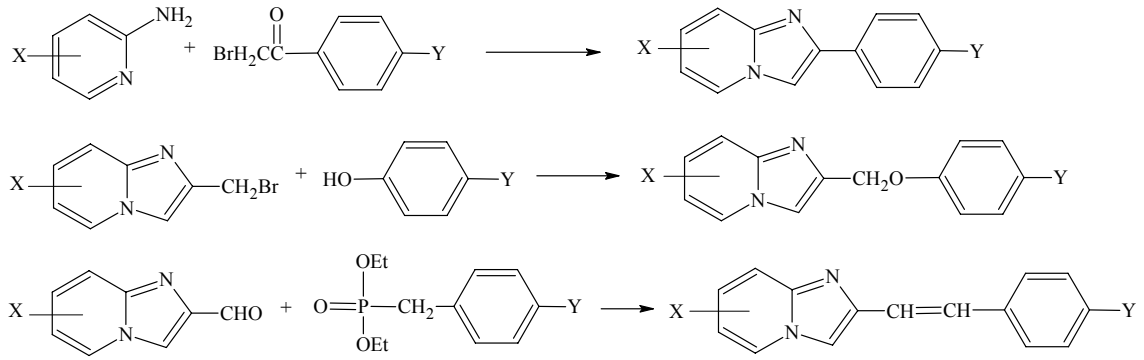
amino grubu ile değiştirilmesiyle 3-amino-2-metil-8-(fenilmetoksi)imidazo[1,2-*a*]piridin hazırlanmıştır. Bu amaçla 2-metil-8-(fenilmetoksi)imidazo[1,2-*a*]piridin *n*-butil nitrit ile nitrozo türevine dönüştürülmüş ve çinko-asetik asit ile redüklenerek amino türevine geçilmiştir. Her iki bileşiğin farmakolojik profillerinin aynı olduğu, ancak 3-amino-2-metil-8-(fenilmetoksi)imidazo[1,2-*a*]piridin farklı bir yolla biyotransformasyona uğradığı bildirilmiştir (40).



Oksadiazinilimidazo[1,2-*a*]piridinlerin kan plateletleri agregasyon inhibitörü etkisinin görülmesi üzerine çalışmanın başlangıç maddelerinden olan 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazid kloroasetil klorür ile N'-kloroasetil-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazide ve sonra potasyum karbonat yardımı ile oksadiazinil[1,2-*a*]imidazopiridinlere dönüştürülmüştür (41).



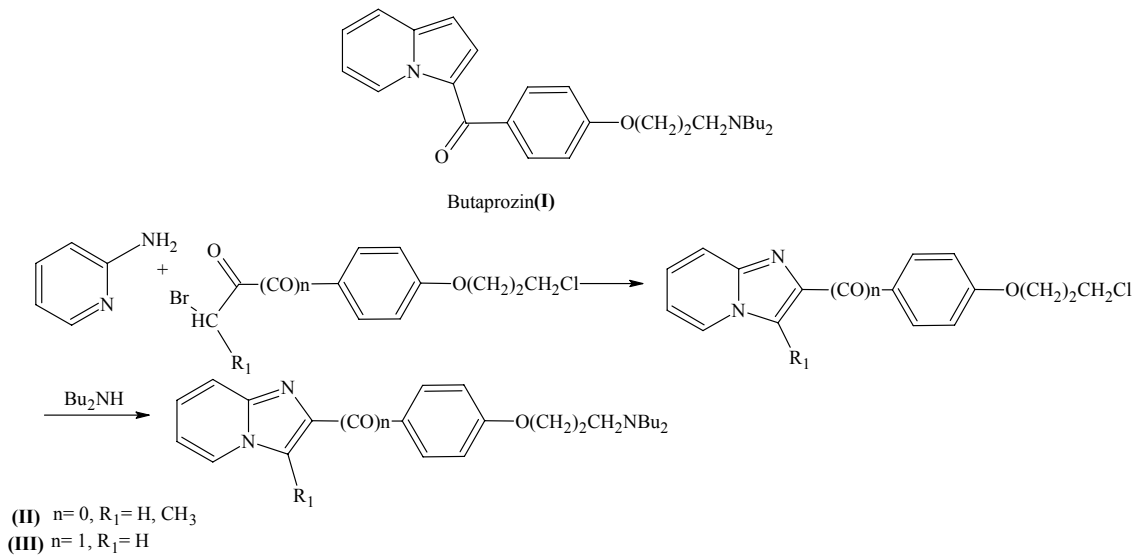
Sundberg ve ark. bir seri 2-arilimidazo[1,2-*a*]piridin sentezi bildirmişlerdir. Bileşiklerin bir taraftan 3-,5-,6- ve 7- konumlarında ve aromatik halkada süstitüsyon (4- konumunda) yapılmış diğer taraftan –CH₂O- ile –CH=CH- grupları ile aromatik halka ve imidazo[1,2-*a*]piridin halkası arasında köprü oluşturulmuştur (42).



X= H, 6-CH₃, 6-NO₂, 6-CH₃O, 6-CN, 7-CH₃

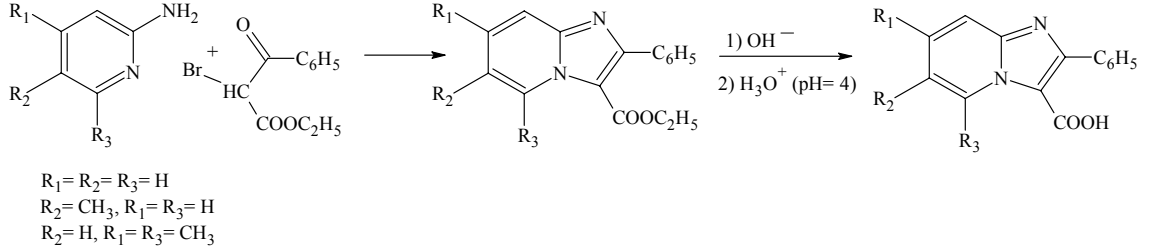
Y= Br, NO₂, I, CH₃O, CONH₂

Antiadrenerjik ve kalsiyum antagonist özelliklere sahip antianjinal bileşik butaprozinden (**I**) hareketle, farmakofor grup olarak 4-[(3-dibutilaminopropoksi)fenil] grubu korunarak antianjinal etkili bileşikler elde etmek amacıyla imidazo[1,2-*a*]piridin (**II** ve **III**) yapısını da içeren bileşikler sentez edilmiş, bileşiklerin antianjinal etkileri ve ayrıca lokal anestetik aktiviteleri araştırılmıştır. Orta derecede antianjinal etkili bileşiklere ulaşılırken, **III** tipindeki bileşiklerin lokal anestetik aktivitelerinin lidokain düzeyinde olduğu saptanmıştır (43).

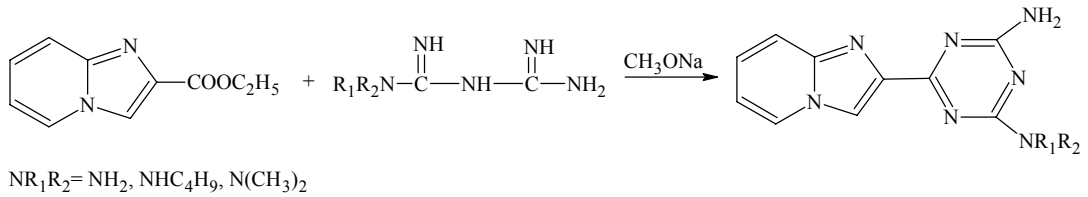


Karboksilik asit taşıyan çok sayıda bileşik sentez eden Abignente ve ark. bileşiklerin çoğunun belirli bir düzeyde antiinflamatuvar etki göstermiş olmasından

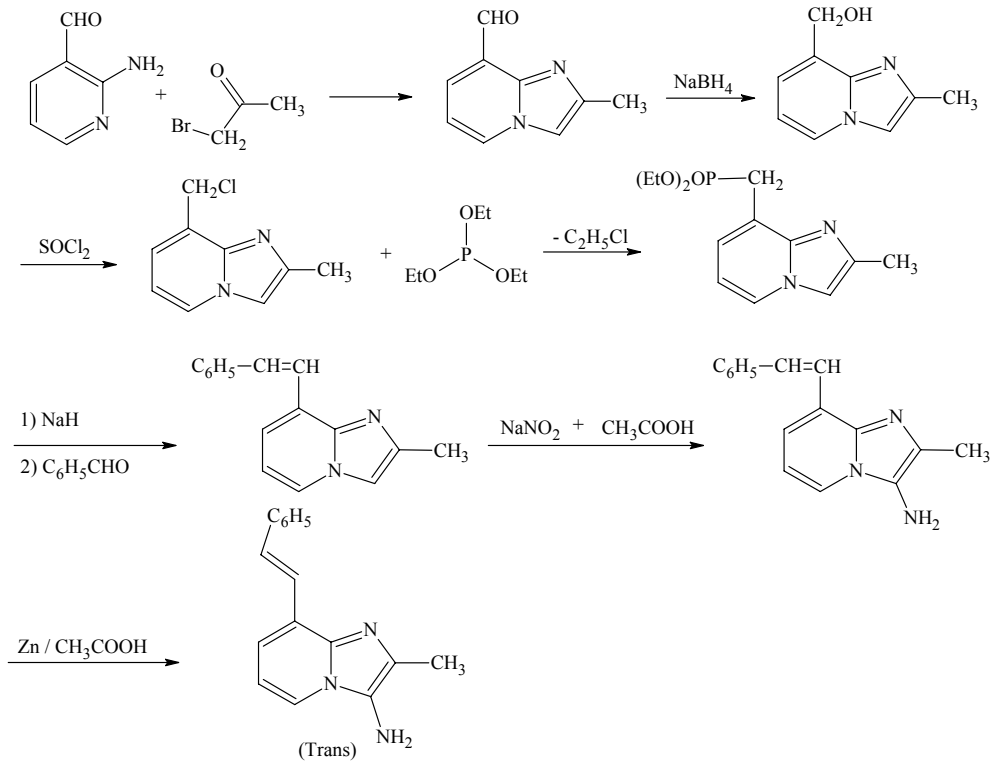
hareketle (12,21,24) bu bileşiklerin arasına fenil sübstitüe imidazo[1,2-*a*]piridin yapısındaki bileşikleri de katmıştır (44).



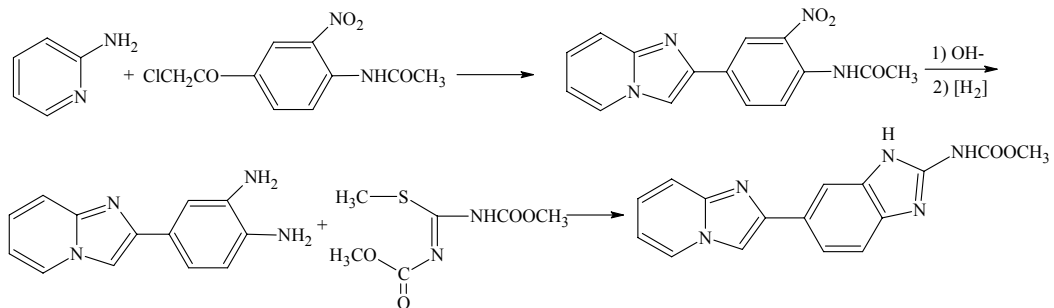
2,4-Diamino-1,3,5-triazinlerin kardiyotoni aktivitelerinin araştırılması sırasında 6- konumunda imidazo[1,2-*a*]piridin sistemi içeren bileşikler sentez etmek amacıyla, etil imidazo[1,2-*a*]piridin-2-karboksilat, biguanid veya sübstitüe biguanidlerle sodyum metoksit karşısında siklokondensasyona uğratılmıştır (45).



Antiülseratif ve hücre koruyucu özelliği olan prototip bileşik 3-(siyanometil)-2-metil-8-(fenilmetoksi)imidazo[1,2-*a*]piridin üzerindeki araştırmaların bir devamı olarak bileşiğin aktivitesi ve konformasyonel yapısı arasında ilişki kurulmaya çalışılmış ve sentez edilen 3-amino-2-metil-8-(fenetenil)imidazo[1,2-*a*]piridininde mide salgısını azaltıcı özelliğin *trans* konformerde olduğu tespit edilmiştir (46).

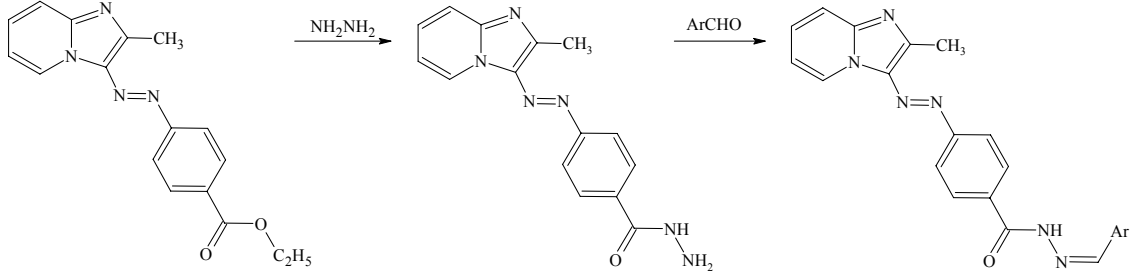


Antihelmintik bileşikler elde etmek amacıyla 2-aminopiridin-4-(kloroasetil)-2-nitroasetanilid ile reaksiyona sokulmasıyla 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-nitroasetanilid hazırlanmıştır. Amidin hidrolizi ve redüksiyon ile elde edilen 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1,2-diaminobenzenin 1,3-bis(metoksikarbonil)-*S*-metil-isotiyoure ile reaksiyonu sonucu karbamat türevlerine geçilmiş ancak bu bileşikler antihelmintik aktivite göstermemişlerdir (47).



Cesur ve ark. 2-metil-3-(*p*-karbetoksifenil)azoimidazo[1,2-*a*]piridin (39) hidrazinoliziyle hidrazid türevini hazırlamış, oluşan hidrazidi aromatik aldehydlerle

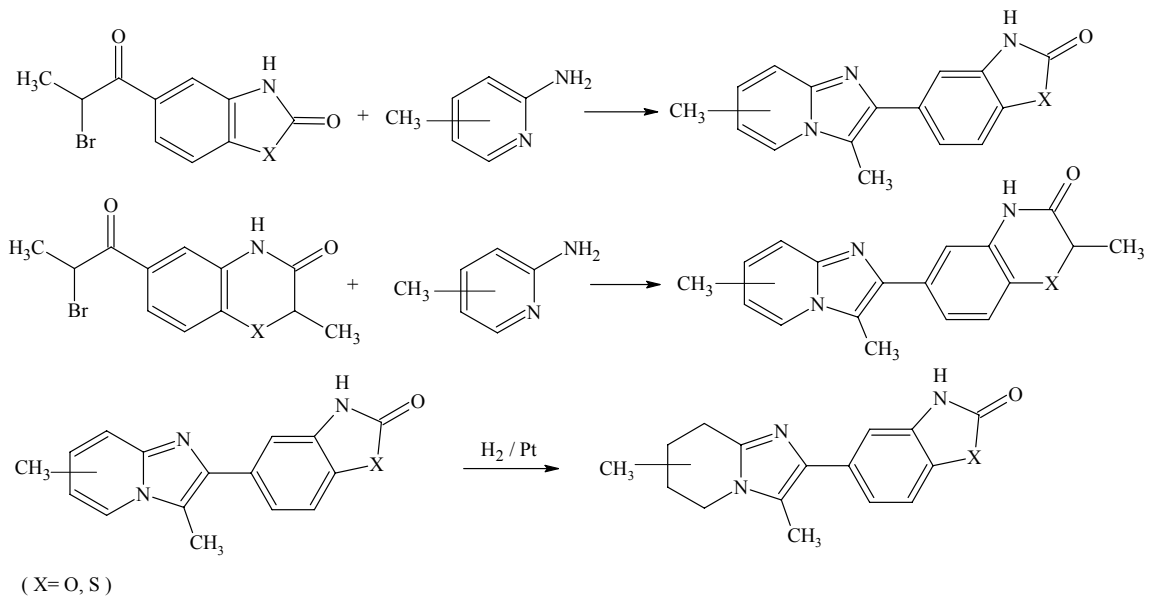
reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazonların antibakteriyel aktivitelerini inceleyerek antibakteriyel aktivite ile molekülün geometrisi arasında ilişkiyi kurmuşlardır (48).



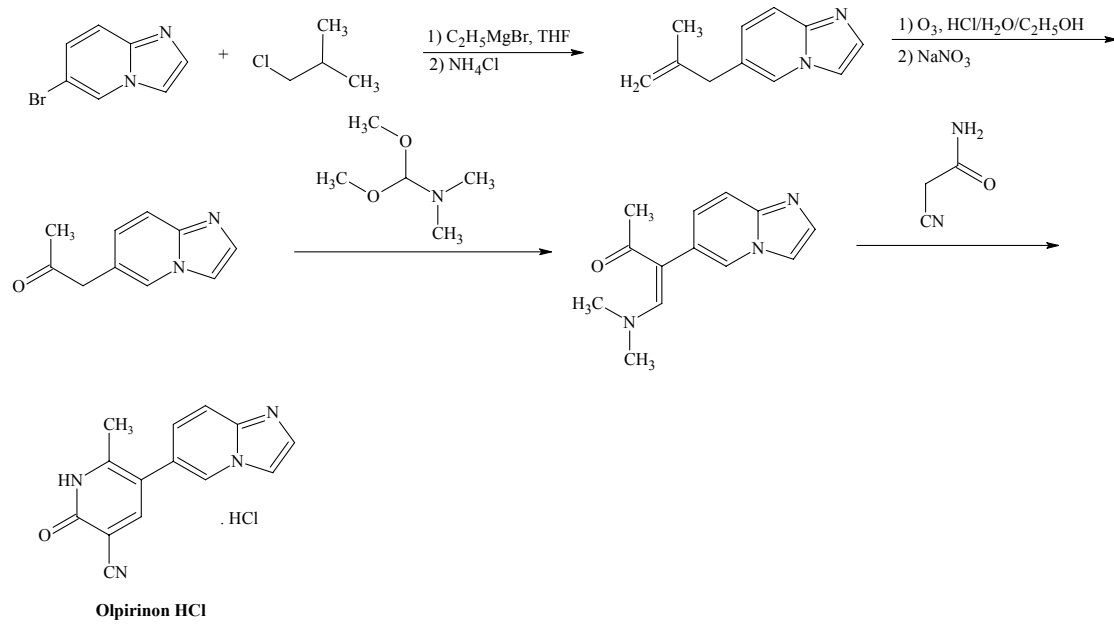
Ar= C₆H₅, o-ClC₆H₄, m-ClC₆H₄, p-ClC₆H₄, o-NO₂C₆H₄, m-NO₂C₆H₄, p-NO₂C₆H₄, p-CH₃C₆H₄

2-(4-Metilsülfonilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridinin çeşitli hayvanların gastrik mukozalarında oluşturulmuş lezyonlarda koruyucu olduğunun anlaşılması ve peptik ülserde belirgin yan etkiler oluşturmada tedavi edici yararlar sağlaması imidazo[1,2-*a*]piridin taşıyan diğer türevlerin sentezine yol açmıştır (49).

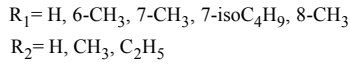
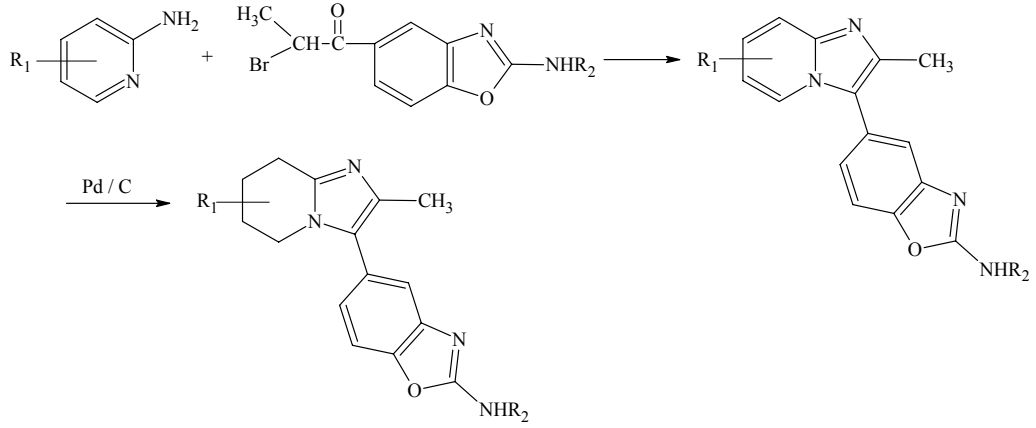
Bu çerçevede 5-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-oksobenzoksazolidin, 3-okso-2*H*-1,4-benzoksazin ve bunların kükürtlü analogları ile 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin türevlerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. İmidazo[1,2-*a*]piridin çekirdeği ile oksobenzoksazolidin veya azin sistemlerini aynı molekülde bir araya getiren araştırmada elde edilen bileşiklerin bir çoğu fareler üzerinde antiülseratif etkiyi referans bileşiklerden (zolimidin, simetidin) daha yüksek göstermişlerdir (50).



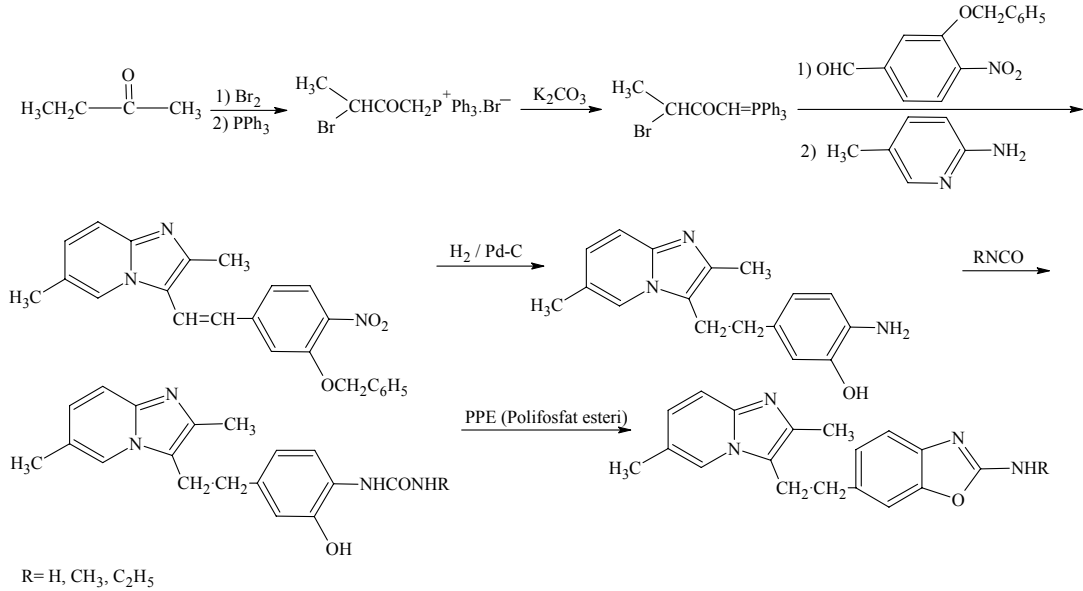
Yamanaka ve ark.ları 2- konumunda alkoksi, tiyo ve amino grupları taşıyan piridin türevlerinin kardiyotonik aktivitelerinin etkisinin gözlenmesinden hareketle piridin halkasını imidazo[1,2-*a*]piridin halkası ile değiştirerek bir seri bileşik elde etmiş ve aktivitelerini incelemişlerdir. Sentez edilen bileşiklerden 1,2-dihidro-5-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-6-metil-2-okso-3-piridinkarbonitril hidroklorür tuzu halinde kardiyotonik olarak tedavide kullanılmaktadır (50,51).



5-(İmidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-alkilaminobenzoksazol türevlerinin sentezleri için halojenoaçıl benzoksazoller ve 2-aminopiridinler kullanılmış ve bu bileşiklerin redüksiyonu ile 5,6,7,8-tetrahidro türevler kazanılmıştır. Bir çok bileşiğin gastrik lezyonlu farelerde referans bileşiklerden daha iyi koruma yaptığı görülmüştür (52).

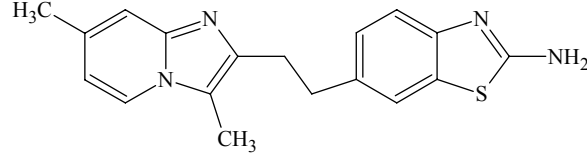


Başka bir çalışmada ise klasik H_2 reseptör blokleri antihistaminik bileşiklerdeki bazik heteroaromatik kısmın biyoizosteri olarak imidazo[1,2-*a*]piridin ve amid grubunun biyoizosteri olarak da 2-aminobenzoksazol kullanılmış ve iki grup arasına bir etilen köprüsü yerleştirilerek hücre koruyucu özelliğe sahip ve kimyasal bakımdan yeni bir grup H_2 reseptör blokleri bileşik elde edilmiştir. Bu bileşiklerin aktivitelerinin karşılaştırılması sonucu en yüksek aktivitenin benzoksazolün 6- konumunda etilen köprüsü taşıyan bileşiklerde olduğu görülmüştür (53).

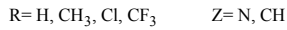
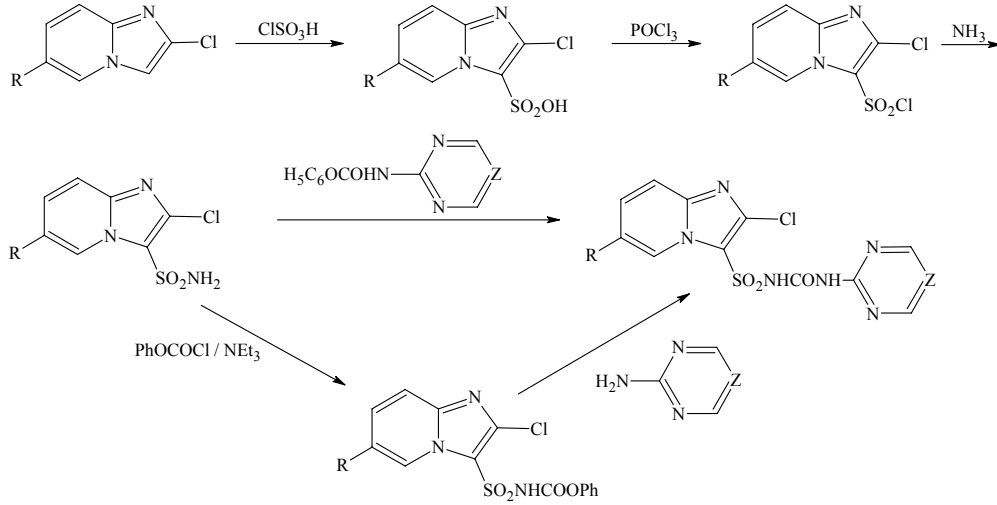


Benzoksazol sistemi yerine benzotiyazol veya benzimidazol yerleştirerek genişletilen çalışmalarda benzotiyazol türevlerinden 2-amino-5-[2-(3,7-

dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)etil]-1*H*-benzotiyazolün mide salgısını önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir (54).

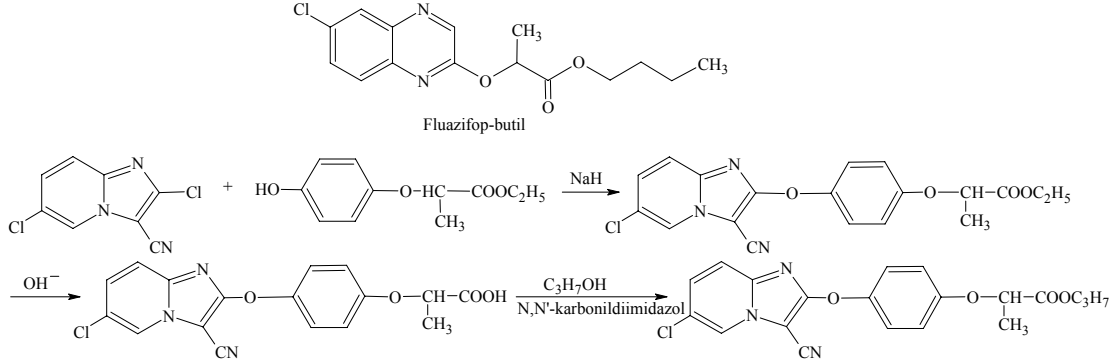


İmidazo[1,2-*a*]piridin artığı taşıyan sülfonilüreler herbisidal özellikleri bakımından araştırılmıştır. Bu amaçla (imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)sülfonilüreler karşı gelen sülfonamidlerin N-pirimidinil veya N-triazinilkarbamatlar ile veya karşı gelen N-sülfonilkarbamatların aminopirimidinler veya aminotriazinler ile reaksiyonundan hazırlanmıştır. Bileşikler arasında 1-(2-kloroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilsülfonil)-3-(4,6-dimetoksipiridin-2-il)üre güçlü herbisidal aktivite göstermiştir (55).

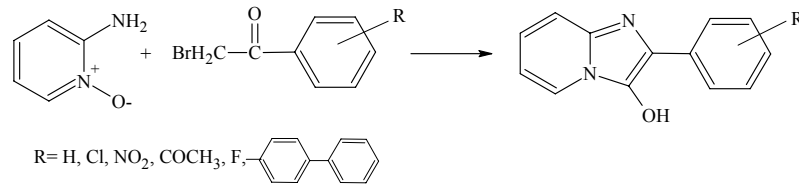


Herbisidal aktivite için imidazo[1,2-*a*]piridin artığı taşıyan fenoksipropionik asit türevleri de hazırlanmıştır. Herbisidal aktivitenin belirgin derecede imidazo[1,2-*a*]piridin üzerindeki süstitüentlere bağlı olduğu, etkinin 3- konumunda siyano grubu ve 6- konumunda klor atomu ile arttığı saptanmıştır. Bileşikler arasında propil 2-[4-(6-kloro-3-siyanoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-iloksi)fenoksi]propionatın en aktif bileşik

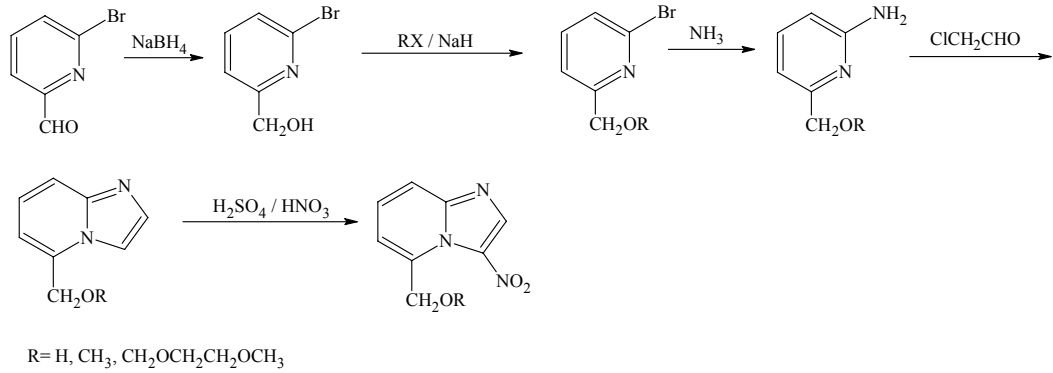
olduğu, aktivitesinin ticari bileşik fluazifop-butil ile karşılaştırılabilecek düzeyde olduğu bulunmuştur (56).



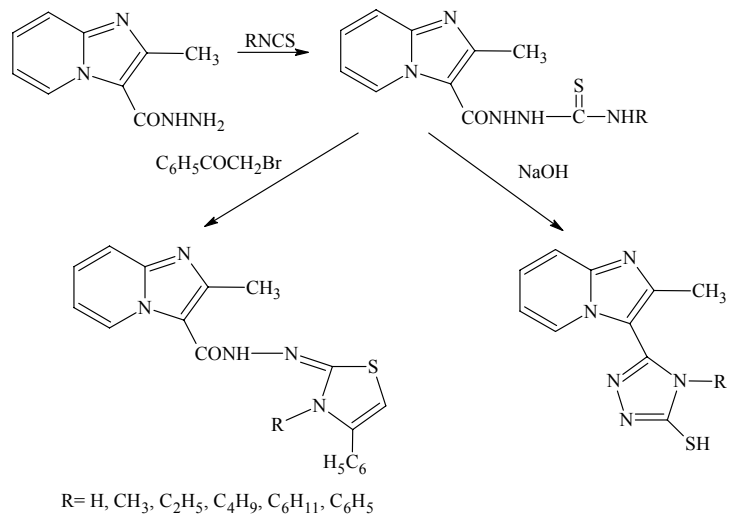
Fenolik yapının getirdiği antimikrobiyal özellikler gözönüne alınarak imidazo[1,2-*a*]piridinlerin 3-hidroksi türevlerinin sentezleri yapılmış ve antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmada 2-aminopiridin'in oksidasyonu ile elde edilen 2-aminopiridin-1-oksit ω-bromoasetofenonlar ile reaksiyona sokulmuş, reaksiyon mekanizması incelenmiştir, ancak elde edilen bileşiklerin minimal inhibitör konsantrasyonları standart bileşiklerin (örneğin ekonazol, amfoterisin B, flusitosin, griseofulvin) değerlerinden düşük bulunmuştur (57).



İmidazo[1,2-*a*]piridin sistemini antibakteriyel bir ajan olan metronidazolün bir analogu olarak ele alan Shawcross ve Stanforth bu amaca yönelik çalışmalarında 6-bromopiridin-2-karboksaldehitin sodyum borohidrür ile redüksiyonundan hazırladıkları 2-bromo-6-hidroksimetilpiridini metil iyodür ile veya 2-metoksietoksimetil klorür ile reaksiyona sokarak eterleştirmiştir. Amonyak ile karşı gelen 2-aminopiridin türevlerini kazanan araştırmacılar, kloroasetaldehid ile bileşikleri siklizasyona sokmak suretiyle imidazo[1,2-*a*]piridin halkasını kapatmış ve sülfonitrik karışımla nitrolayarak 3-nitroimidazo[1,2-*a*]piridin türevlerini kazanmış ancak çalışmalarında bileşiklerin antibakteriyel özelliklerini bildirmişlerdir (58).

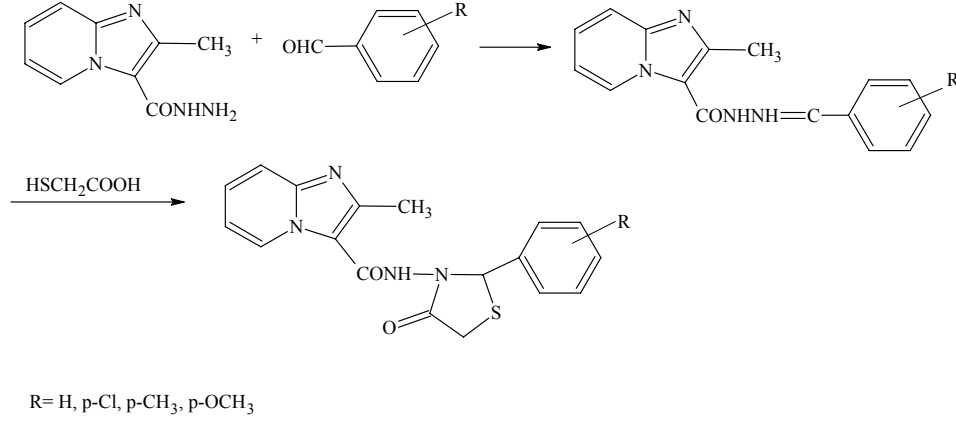


Anabilim dalımızda yapılan bir çalışmada 2-[(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)karbonil]hidrazono-3-sübstitüe/nonsübstitüe-4-fenil-4-tiyazolin ve 3-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-4-sübstitüe/nonsübstitüe-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol yapılarında bileşikler oluşturulmuştur. 2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazidin isotiyosiyanatlarla reaksiyonu ile oluşturulan tiyosemikarbazidlerin fenaçıl bromürler veya sodyum hidroksit ile etkileştirilmesiyle hazırlanmış olan bileşiklerin antikonvülsan özellikleri değerlendirilmiştir. Sentez edilen bileşiklerden 2-[(metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)karbonil]hidrazono-3-sikloheksil-4-fenil-4-tiyazolinin farelerde oluşturulan maksimal elektroşok krizlerini önlediği bildirilmiştir (59).

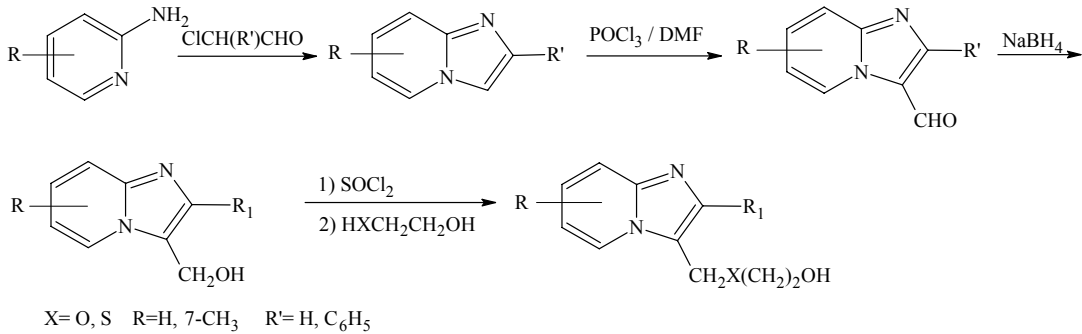


Araştırma grubu bir başka çalışmasında 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazidin aromatik aldehydler ile reaksiyonundan oluşturduğu Schiff bazlarını merkaptasetik asit ile siklokondensasyona uğratarak 2-aril-3-[(2-metilimidazo[1,2-

α]piridin-3-il)karbonil]amino-4-tiyazolidinon yapısında bileşiklerin sentezini gerçekleştirmiş ve bu kez antifungal aktivitelerini araştırmıştır (60).

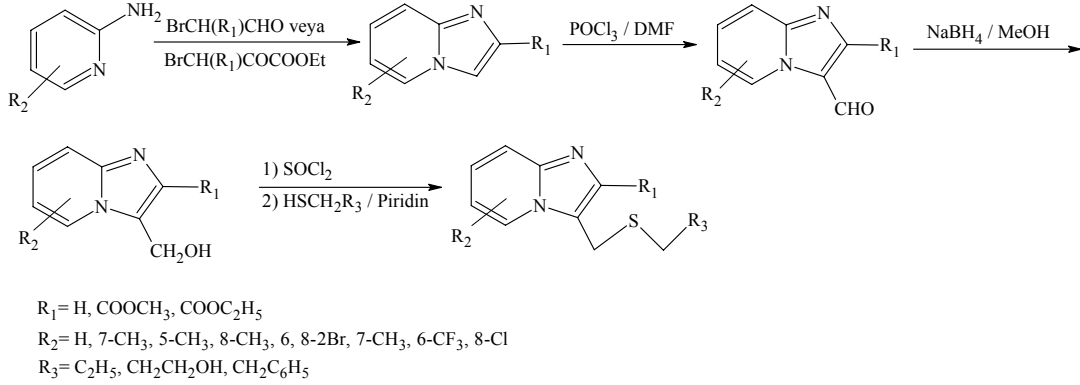


İmidazopiridinler antiviral ajanlar olarak da değerlendirilmiştir. Antiviral ajan asiklovirin yan zincirini ve kükürt biyoizosterini 3-konumunda taşıyacak şekilde imidazo[1,2-*a*]piridin türevleri tasarlanmış ve bu amaca uygun 2-aminopiridinler ile α -halojenokarbonil bileşikleri reaksiyona sokularak imidazo[1,2-*a*]piridin türevleri hazırlanmıştır. Vilsmeier-Haack reaksiyonu ile oluşturulan formil türevleri sodyum borohidür ile alkollere redüklendikten sonra sırasıyla tiyonil klorür, daha sonra da nükleofilik bir süstitüsyon reaksiyonu ile etilen glikol veya 2-merkaptetanol ile etkileştirilerek 3-süstitüe imidazo[1,2-*a*]piridin türevlerine geçilmiştir. Bileşiklerden tiyoeter türevlerinin antiviral özellik gösterdiği saptanmıştır (61).

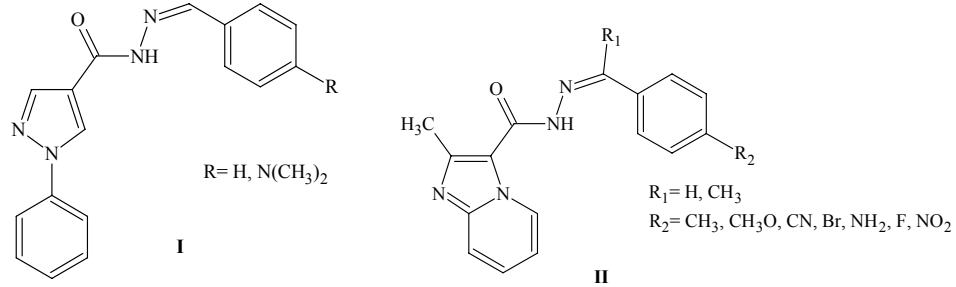


Bir başka çalışmada imidazo[1,2-*a*]piridin sistemi üzerindeki süstitüentlerin yapısına ve yerine bağlı olarak antiviral aktivitenin değişebilirliği üzerinde durulmuş ve seçilen süstitüe 2-aminopiridinlere bağlı olarak hazırlanan bileşikler içinde 2- ve 7-

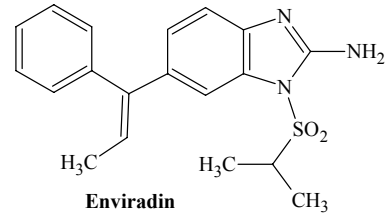
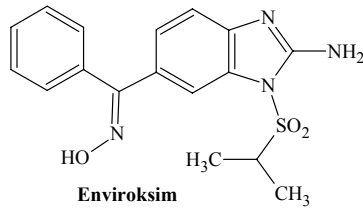
konumlarındaki metil gruplarının antiviral aktivite için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (62).



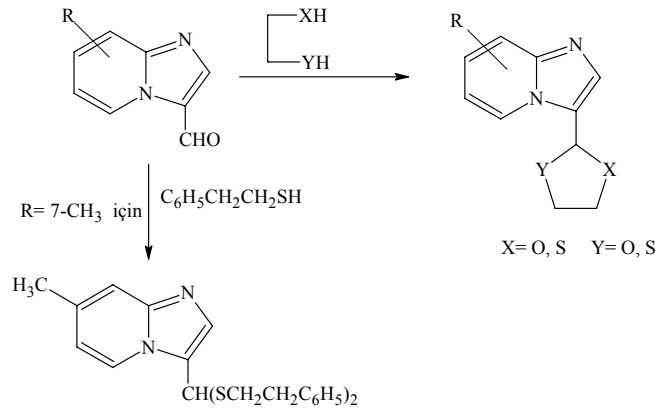
Belirgin antiinflamatuvar aktivitesi olan 4-açıl-(N-fenilpirazolil)arilhidrazon (**I**) türevi bileşiklerin biyoizosteri olarak 3-açıl-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridinil)-arilhidrazon (**II**) türevi bileşikler sentez edilmiş ve aktivitenin aril grubunun para konumundaki süstitüente bağlı olduğu gözlenmiştir (63).



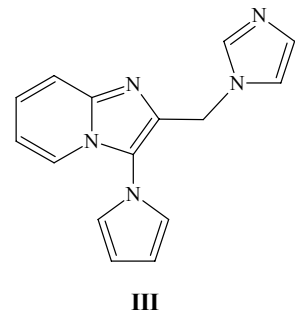
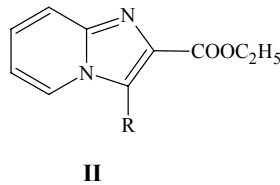
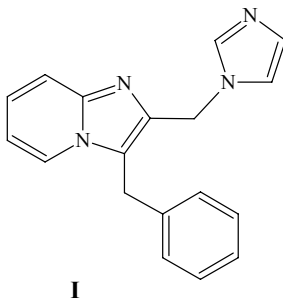
Enviroksim ve enviradin geniş spektrumlu antiviral ajanlar olarak soğuk algınlığı tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmekle birlikte biyoyararlanım sorunları ve emetik yan etkileri nedeniyle klinik başarı sağlayamamışlardır. Yeni jenerasyon bileşiklerin imidazo[1,2-*a*]piridinler tarafından oluşturulabileceği düşüncesi ile 2-amino-3-alkilsülfenilimidazo[1,2-*a*]piridin türevi bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilmiştir (64).



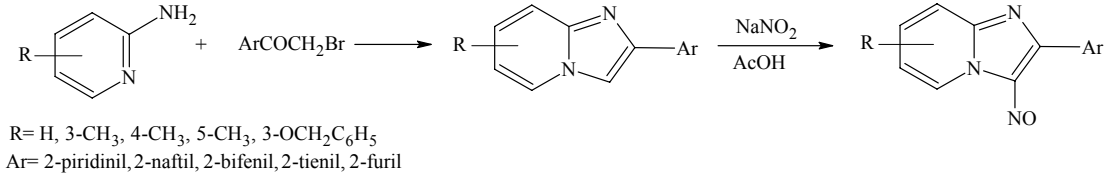
İnsan sitomegalovirüsüne karşı kullanılmak üzere 7/8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksialdehidin 1,2-bifonksiyonel bileşiklerle reaksiyonu sonucu 7/8-metil-3-(ditiyolan-2-il/dioksalan-2-il/oksatiyolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin türevleri elde edilmiş ve 7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksialdehid difenetilmerkaptalin en yüksek aktiviteyi göstermiştir (65).



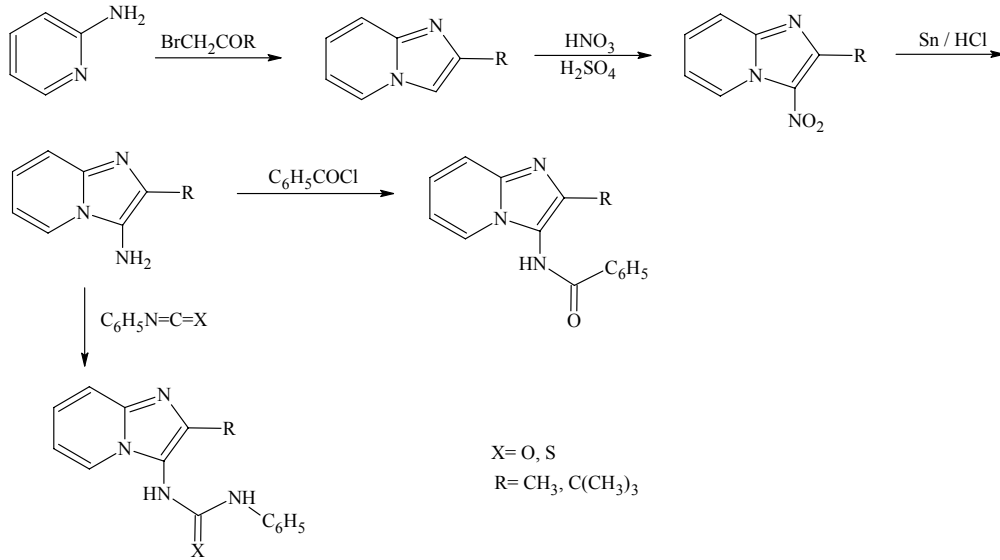
Östrojen sentezinde rol oynayan nonsteroidal aromataz enzim inhibitörü olarak 3 farklı model imidazo[1,2-*a*]piridin türevi bileşik sentez edilmiştir. Ancak yapılan incelemelerde belirgin bir aktivite gözlenmemiştir (66).



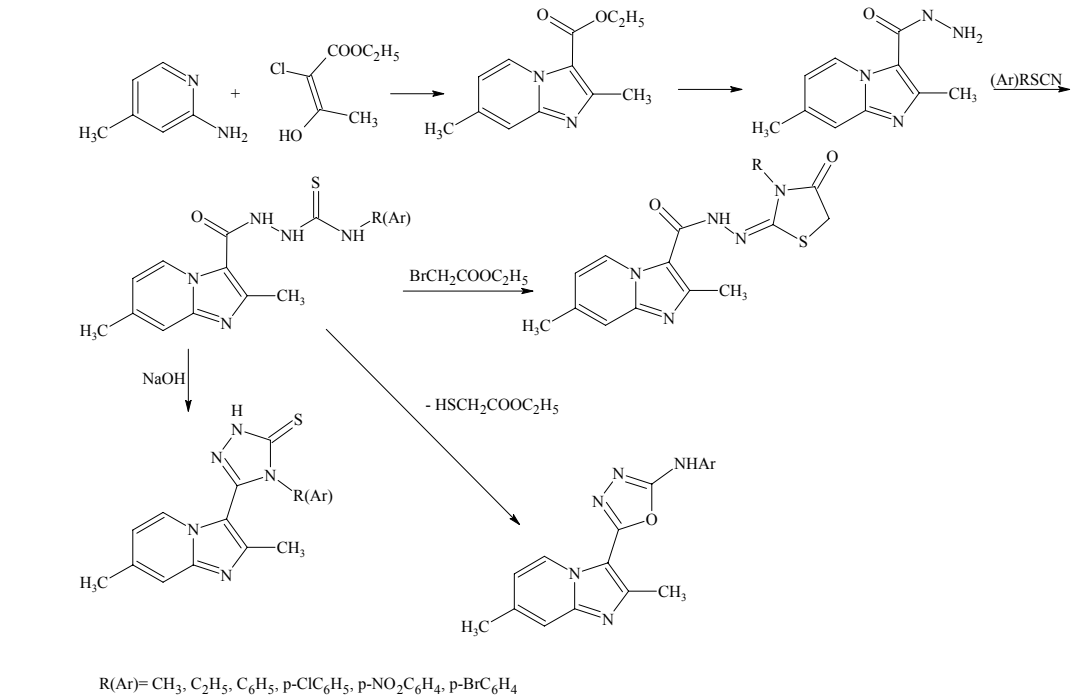
Antiretroviral bileşik eldesi için sübstitüe 2-aminopiridinden hareketle 2-aril/heteroaril-3-nitrosoimidazo[1,2-*a*]piridin türevi bileşikler sentez edilmiş ancak HIV-1 ve HIV-2 ye karşı etkinlik gözlenmemiştir (4).



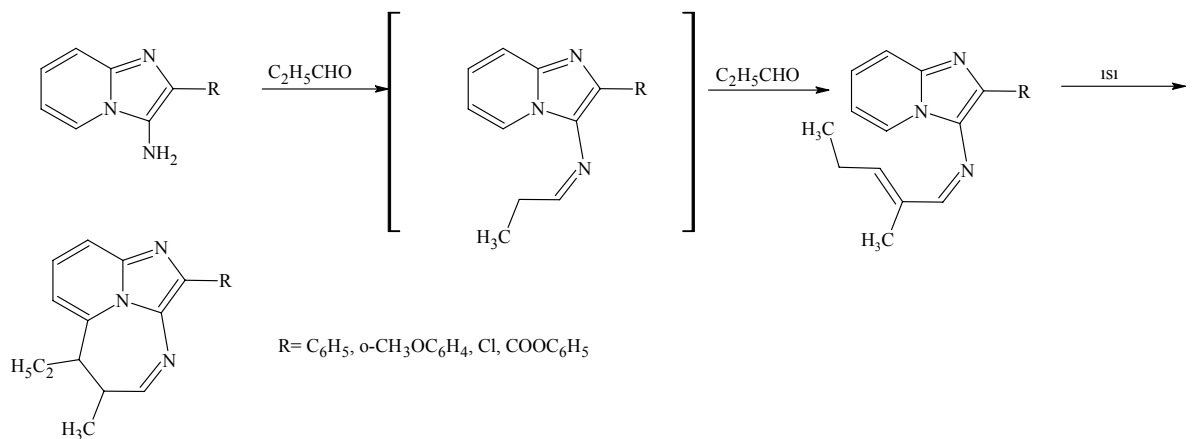
3-Benzamido, 3-fenilüreido, 3-feniltiyoüreido artığı taşıyan bir seri imidazo[1,2-*a*]piridin türevi bileşik sentez edilmiş ve antiviral aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen bileşiklerden 3-feniltiyoüreido türevinin *in vitro* koşullarda insan sitomegalovirüsüne karşı aktif olduğu saptanmıştır (67).



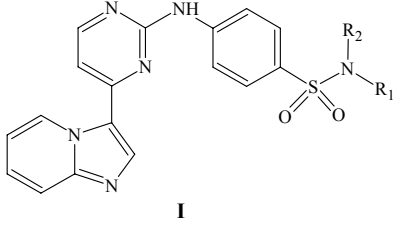
Cesur ve ark. 2-[(2,7-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)karbonil]-4-alkil/aril tiyosemikarbazid, 2-[(2,7-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)karbonilhidrazono]-3-alkil tiyazolidin-4-on, 2-(2,7-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-5-arilimino-1,3,4-oksadiazol ve 4-alkil/aril-2,4-dihidro-5-(2,7-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısında bileşiklerin sentezlerini yapmış ve yapılarını aydınlatmışlardır. Maddelerin antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel etki araştırmalarında S.



HIV-1 virüsünün neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde diazepin artığı taşıyan non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörü bileşiklerin aktif olarak kullanımı nedeniyle bir seri imidazo[1,2-*a*]piridin türevi bileşiğin sentezi amaçlanmış ve 2-sübstitüe-3-aminoimidazo[1,2-*a*]piridin aldehytler ile 1,2-diklorobenzen içinde ısıtılmasıyla imidazopirido[1,3]diazepin yapısında bileşikler kazanılmıştır (69).

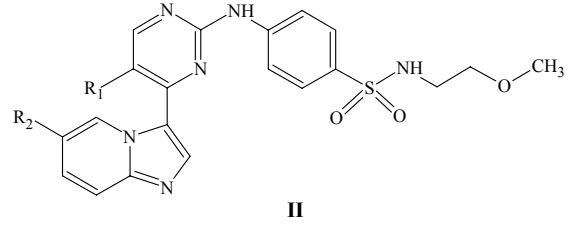


Hücre bölünmesinde rolü olan sikline bağlı kinaz enziminin inhibisyonunun hücre bölünmesiyle seyreden kanser gibi hastalıkların tedavisinde önemli rol oynadığının belirlenmiş olması nedeniyle, 2-anilino-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)pirimidin çekirdeği taşıyan **I** ve **II** yapısında bileşikler hazırlanmıştır (70).



R₁ = H, CH₃

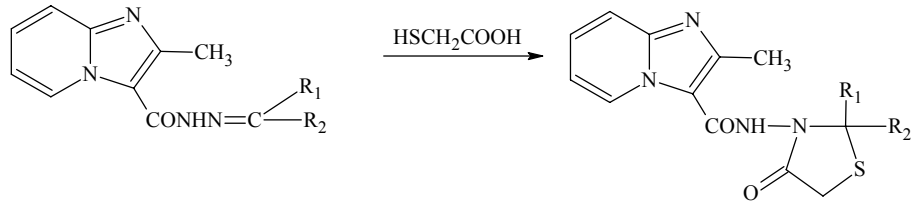
R₂ = H, CH₃, (CH₂)₂OCH₃, (CH₂)₃OCH₃, (CH₂)₂N(CH₃)₂, (CH₂)₃N(CH₃)₂



R₁ = H, Cl, Br, SPh

R₂ = H, BR, CN, SC₂H₅, SC₆H₅

2004 yılında yaptığımız bir çalışmada 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksilik asid hidrazidinin farklı ketonlarla kondanase edilmesi ile hazırlanan hidrazon türevlerinin merkaptasetik asid ile siklize edilmesiyle 4-tiyazolidinon türevi bileşikler kazanılmış, yapılan tüberkülostatik etki araştırmasında kayda değer bir aktivite bulunamamıştır (71).



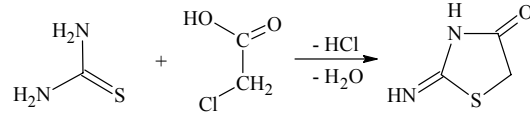
R₁ = R₂ = CH₃

R₁ = CH₃ R₂ = C₂H₅

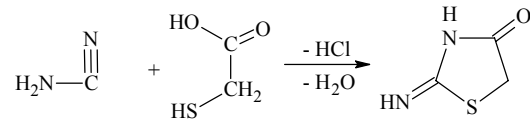
R₁, R₂ = (CH₂)₃, (CH₂)₄

2. 4-Tiyazolidinon Türevleri Hakkında Genel Bilgiler

Tiyöürenin kloroasetik asit ile kondensasyonundan 2-imino-4-tiyazolidinon yapısının oluştuğu bilgisi çok eskilere dayanmaktadır. Volhard tarafından psödotiyohidantoin adı da verilen bileşik ilk olarak 1873 yılında sentez edilmiştir (72).

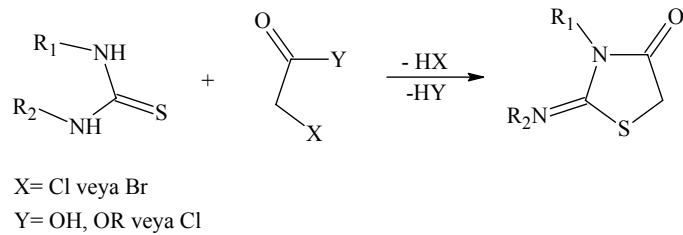


Aynı bileşik 1881 de Liebermann tarafından siyanamid ve tiyoglikolik asit kullanılarak da sentez edilmiştir (73).

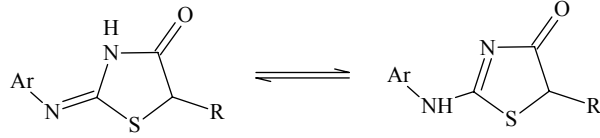
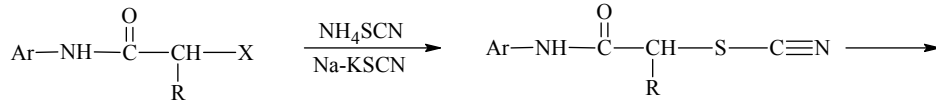


Maddelerimizin halka sistemlerinden birini oluşturan 4-tiyazolidinon ile ilgili çalışmaların bazı örnekleri sentez yöntemleri ve biyolojik özellikleri kronolojik bir sıra ile bu bölümde gözden geçirilecektir. 4-Tiyazolidinon türevleri genel olarak beş farklı yaklaşımla elde edilmektedir:

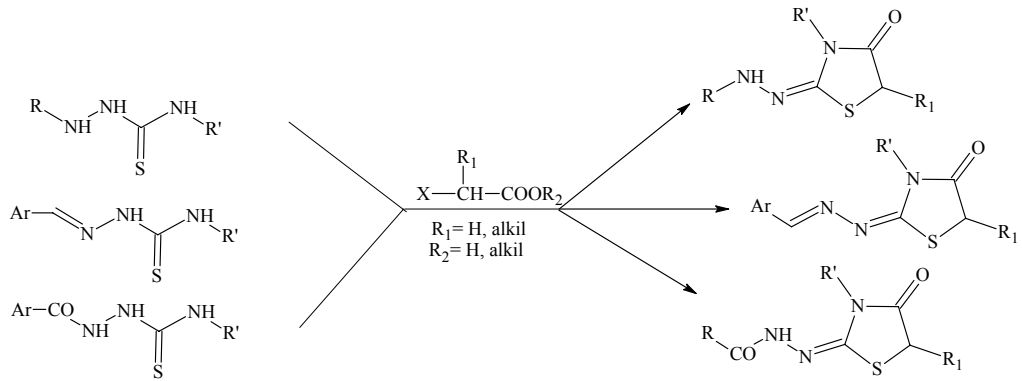
1. Yaklaşım: Simetrik ya da asimetrik tiyöürelerin α -halojenoalkanoik asidlerin kendileri, esterleri veya klorürleri ile reaksiyonu



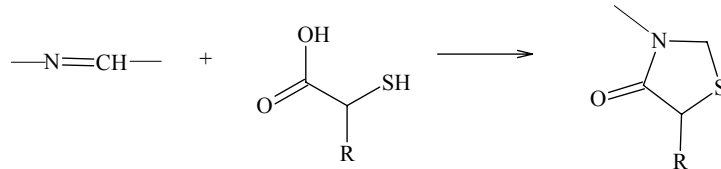
2. Yaklaşım: Anilidlerin amonyum, potasyum veya sodyum tiyosiyanatla reaksiyonu.



3. Yaklaşım: Sübstitüe tiyosemikarbazidlerin α -halojenoalkanoik asitler veya esterleri ile reaksiyonu.



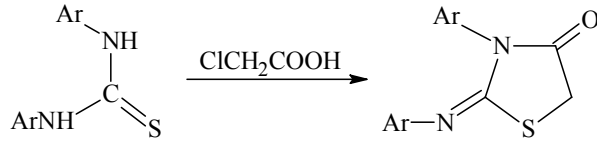
4. Yaklaşım: $-\text{N}=\text{CH}-$ Grubu taşıyan bileşiklere merkaptalkanoik asit katımı.



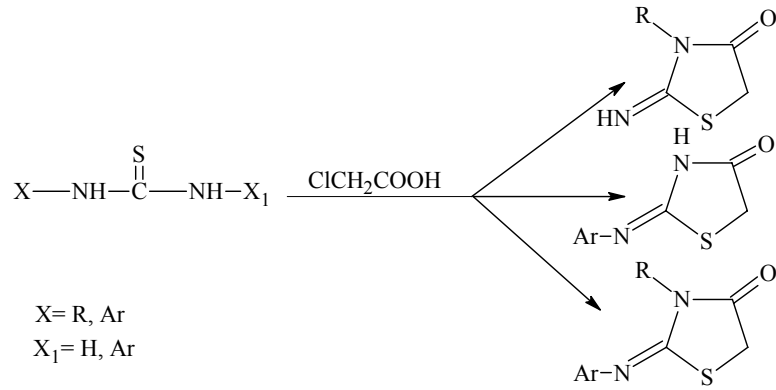
5. Yaklaşım: Değişik sentez yöntemleri

1. Yaklaşım: Simetrik-asimetrik tiyoürelerin α -halojenoalkanoik asitler, esterleri veya klorürleri ile reaksiyonları

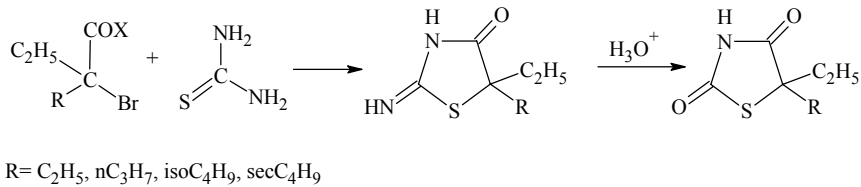
Volhard'ın tiyoüre ile gerçekleştirdiği reaksiyon, N,N'-diariltiyoürelerin kloroasetik asit ile reaksiyonuyla genişletilmiş ve 2-arilimino-3-aril-4-tiyazolidinon yapısında bileşikler elde edilmiştir (74-76).



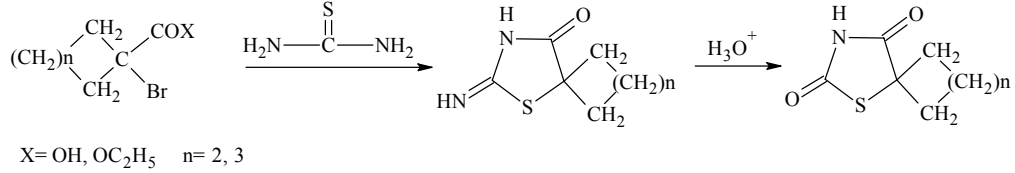
N-Alkil/ariltiyoüreler ve N-alkil-N'-ariltiyoüreler ile kloroasetik asitten 4-tiyazolidinon sistemi kapanırken, 4-tiyazolidinon halkasının üzerindeki sübstitüentlerin konumlarını tiyoüre üzerindeki sübstitüentler belirlemektedir. Sentezlerde N-alkiltiyoüreler kullanıldığında sübstitüent 3- konumunda yer alırken, N-ariltiyoüreler kullanıldığında aril grupları 2-arilimino olarak bulunmaktadır. Tiyoürelerin simetrik olmama durumunda ise aril grubu yine 2-arilimino olarak yer alırken alkil grupları halkanın 3-konumuna yerleşmektedir (77-82).



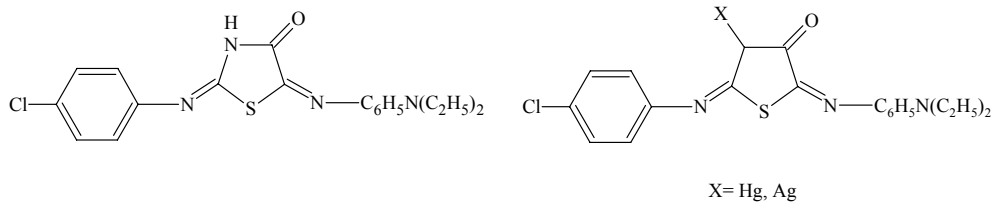
2-Alkil/aril-2-bromoalkanoik asitlerin veya asit klorürlerinin tiyoüreler ile reaksiyonundan 5-alkil/aril-2-imino-4-tiyazolidinonlar ve bunların hidrolizleri ile 5-alkil/aril-2,4-diokso-4-tiyazolidinler elde edilmiştir. Sübstitüe barbitürik asitlerle yapısal benzerliği nedeniyle hipnotik-sedatif olarak ilgi çeken bu bileşikler barbitürik asitler kadar aktivite göstermemişlerdir (83).



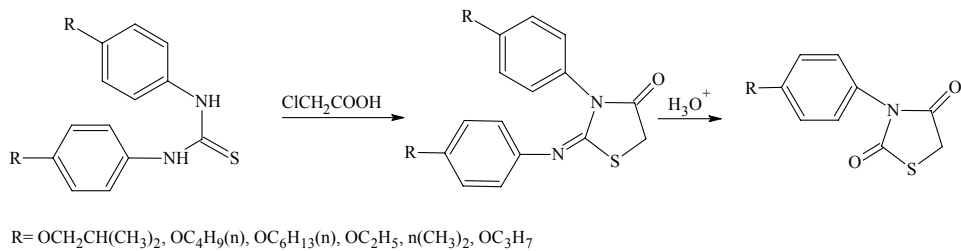
1-Bromo-1-karboksisikloalkanların veya esterlerinin tiyöüre ile reaksiyonundan kazanılan 5-spirosikloalkil-2-imino-4-tiyazolidinonlar, hidroliz edilerek süstitüe barbitürik asid benzeri bileşiklerin sentezi açısından tekrar ele alınmış ancak bileşiklerin hipnotik-sedatif etkilerinin yeterli düzeyde olmadığı gözlenmiştir (84).



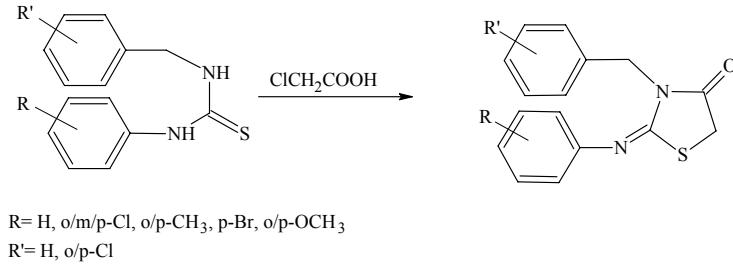
p-Klorofeniltiyöürenin kloroasetik asid ile susuz sodyum asetat karşısındaki reaksiyonundan 2-(p-klorofenil)imino-4-tiyazolidinon elde edilmiş ve oluşan bileşiğin aromatik aldehydler ve p-nitrosodimetilanilin ile kondensasyonundan oluşan bileşiklerin civa ve gümüş kompleksleri hazırlanmıştır (85).



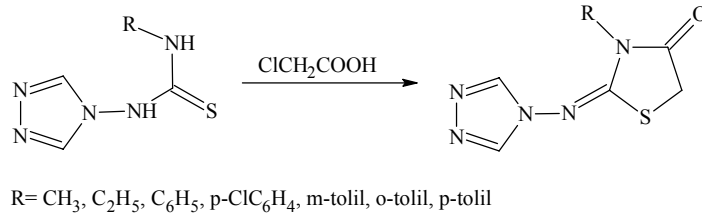
Bazı süstitüe difeniltiyöürelerin *in vitro* ve deney hayvanlarında gösterdikleri antitüberküloz özelliklerinden (86) yola çıkan Mizzoni ve Eisman difeniltiyöürelerin halkalı modifikasyonu olan 4-tiyazolidinonları sentez etmişler ve kazandıkları bileşiklerin hidrolizleri ile elde ettikleri 2,4-dioksotiyazolidinler ile birlikte, bileşiklerin antitüberküloz özelliklerini araştırmışlar ve birçok bileşiğin aktif olduğunu bildirmişlerdir (87).



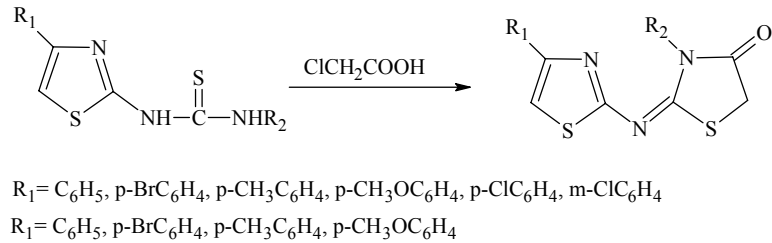
N-Süstitüe benzil-N'-ariltiyoürelerin kloroasetik asid ile susuz sodyum asetatlı ortamda reaksiyona sokulması ile 3-süstitüe benzil-2-arilimino-4-tiyazolidinonlar elde edilmiştir (88).



4-Amino-1,2,4-triazol, değişik isotiyosiyanatlarla etkileştirilerek tiyoüre türevleri hazırlanmış ve bu türevlerin susuz sodyum asetatlı ortamda kloroasetik asid ile kondanse edilmesi ile 4-tiyazolidinon türevleri oluşturulmuştur (89).

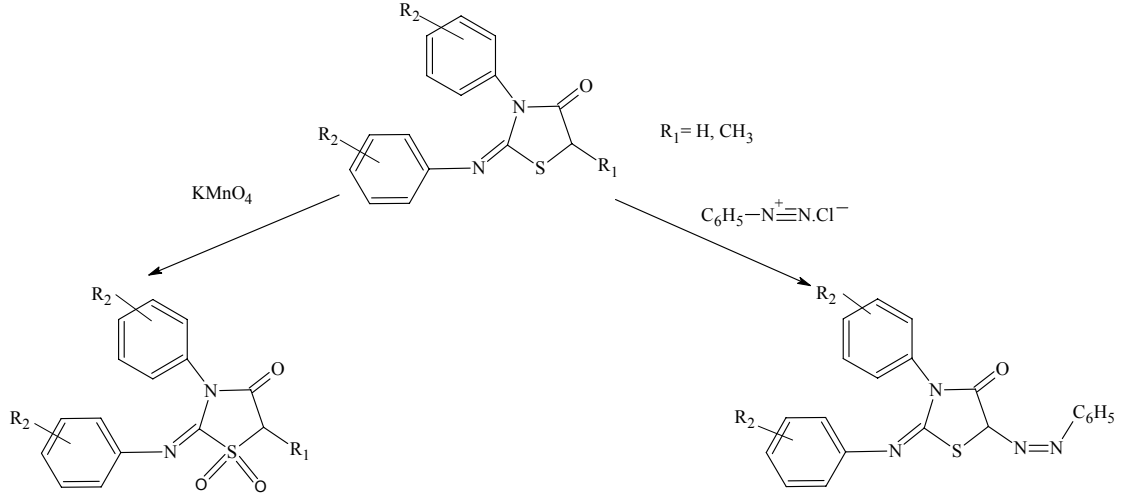


4-Aril-2-aminotiyazoller ve çeşitli aril isotiyosiyanatlarla hazırlanan 1-aril-3-(4-aril-2-tiyazolil)tiyoürelere kloroasetik asit etkisi ile 3-aril-2-(4-aril-2-tiyazolil)imino-4-tiyazolidinon yapısında fungustatik bileşikler elde edildiği bildirilmiştir (90).

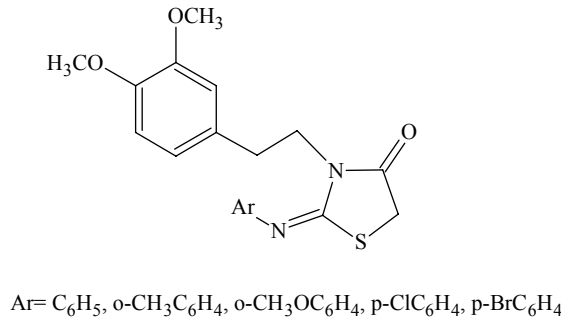


1,3-Disüstitüe ariltiyoürelerin kloroasetik asit veya 2-kloropropiyonik asitle siklokondensasyona uğratılmasıyla 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidinon yapısında bileşikler kazanılmıştır. Bileşiklerin asidik ortamda potasyum permanganat ile

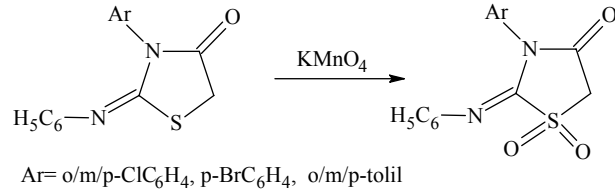
oksidlenmesi ile 1,1-dioksit veya fenildiazonyum klorür ile kenetlenmesi ile 5-fenilazo türevlerine geçilmiş ve bileşiklerin fungustatik özellik gösterdiği saptanmıştır (91).



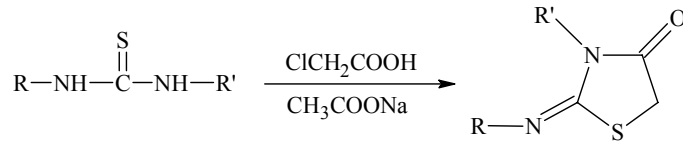
N-Aril-(3,4-dimetoksifenetil)tiyörelerin kloroasetik asit ile siklizasyona sokulmasıyla elde edilen 2-arilimino-3-(3,4-dimetoksifenetil)-4-tiyazolidinonların antikonvulsan özellikleri incelenmiş ve bazı bileşiklerin farelerde pentetrazol nöbetlerini dikkate değer ölçüde önlediği ve toksisitelerinin de düşük olduğu bildirilmiştir (92).



Asimetrik tiyörelerin susuz sodyum asetatlı ortamda kloroasetik asitle reaksiyona sokulmasıyla 3-aril-2-fenilimino-4-tiyazolidinonlar elde edilmiş bunların asidik ortamda potasyum permanganat ile muamele edilmesinden 1,1-dioksit türevleri kazanılmıştır (93).

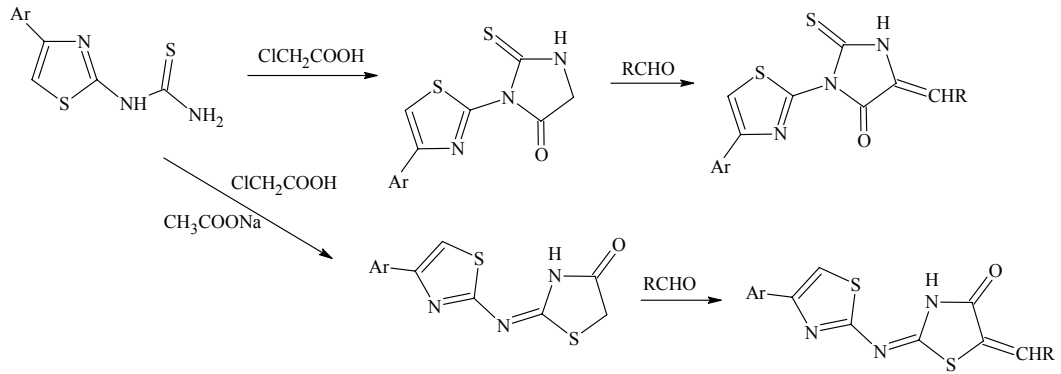


Simetrik olmayan tiyoüelerin kloroasetik asitle susuz sodyum asetat karşısında ısıtılmasıyla 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidinonlar sentezlenmiştir (94,95).



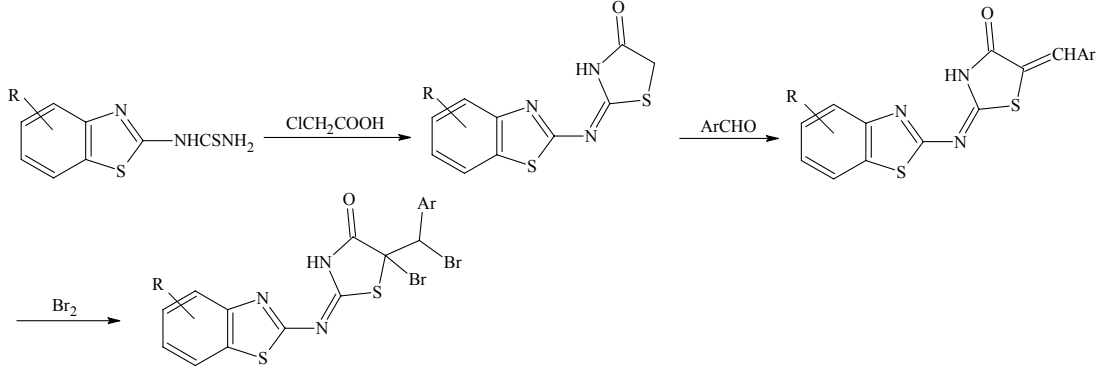
R= o/m/p-tolil, p-BrC₆H₄, p-IC₆H₄, p-C₂H₅C₆H₄
R'= p-HOC₆H₄, p-ClC₆H₄, p-CH₃C₆H₄, p-BrC₆H₄

N-(4-Ariltiyazol-2-il)tiyoüre ile kloroasetik asidin reaksiyonundan sübstitüe tiyohidantoinlerin, sodyum asetatlı ortamda ise tiyazolidinonların elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin ariliden ve bromlu türevleri de elde edilmiş ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır (96).

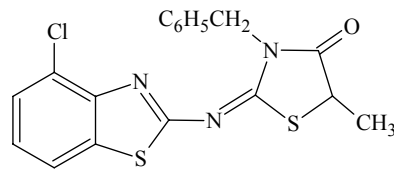


Sübstitüe benzotiyazol-2-iltiyoüre ve kloroasetik asidden hareketle 2-(sübstitüe benzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinonların sentezi yapılmış, aldehytlerle ariliden türevleri ve ariliden türevlere brom katımı yapılarak dibromo türevlerine geçilmiştir. Bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmış, sadece 5-(p-

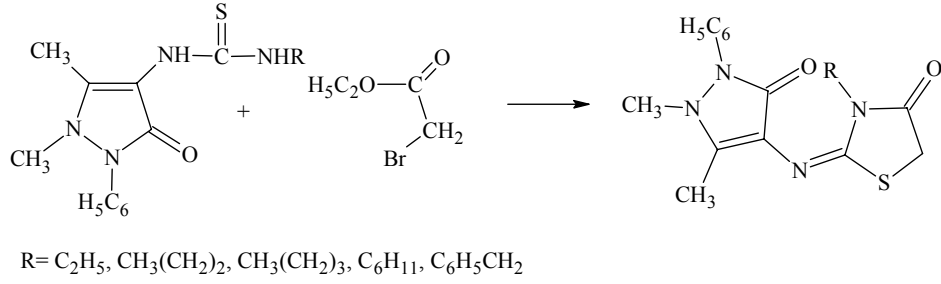
klorobenzal) türevi ile bileşiğin dibromo katım türevi *T. mentagrophytes* ve *M. canis* ' e karşı 25 µg/ml konsantrasyonda aktif bulunmuştur (97).



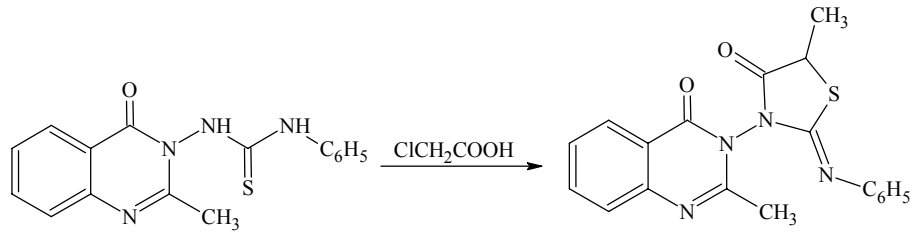
3-Benzil/p-tolil-5-metil-2-(sübsitüe benzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinonlar, bu bileşiklere karşı gelen tiyoürelerin 2-kloropropiyonik asit ile reaksiyonuyla elde edilmiş ve antifungal etkileri incelenmiştir. Bileşiklerden 3-benzil-5-metil-2-(4-klorobenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon yüksek fungustatik etkili bir bileşik olarak bildirilmiştir (98). Bir başka çalışmada bu bileşikler ile benzer 4-tiyazolidinonlar santral sinir sistemi depresanı, kas gevşetici ve antikonvulsan etkileri yönüyle araştırılmış ve 3-benzil-5-metil-2-(4-klorobenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinonun kuvvetli santral sinir sistemi depresanı, kas gevşetici ve antikonvulsan özellikleri olduğu da saptanmıştır (99).



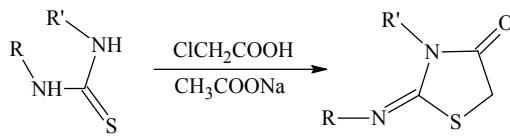
Sübsitüe tiyoüre türevi olarak N-antipiril-N'-alkiltiyoürelerin etil bromoasetat ile reaksiyonuyla pirazol taşıyan 4-tiyazolidinon yapıları sentez edilmiş ve pirazol halkasından kaynaklanan hipoglisemik aktiviteleri Soliman tarafından bildirilmiştir. Araştırmacı ayrıca çalışmasında etil 3-bromopropionat kullanıldığında 1,2-tiyazin-4-on yapısında bileşiklerin oluştuğunu da göstermiştir (100).



1-(2-Metil-4-oksokinazolin-3-il)-3-feniltiyöürenin kloroasetik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan 4-tiyazolidinonun iyi bir hipnotik-antikonvulsan bileşik olduğu bildirilmiştir (101).



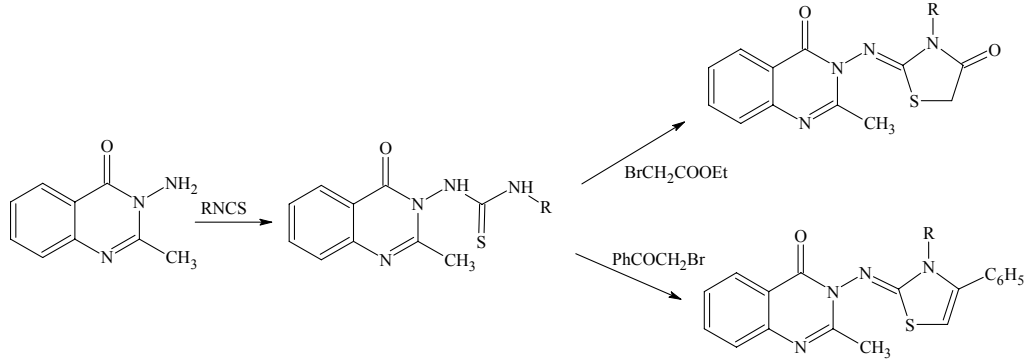
Pestisid aktivitelerini incelemek amacıyla sübstitüe bazı tiyöüre türevlerinden kloroasetik asit ile susuz sodyum asetatlı ortamda 2-sübstitüe imino-4-tiyazolidinonlar kazanılmış ve tiyazolidinon halkasındaki aktif hidrojenler benzaldehid veya sülfanilamidin diazonyum tuzu ile etkileştirilerek benziliden veya diazo türevleri sentez edilmiştir (102).



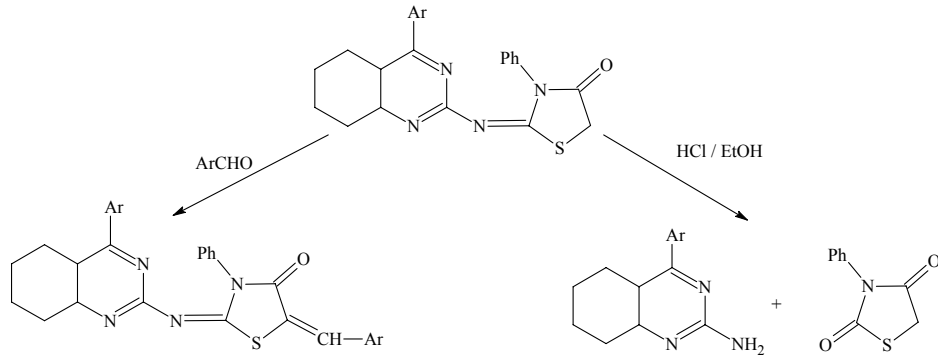
R= siklopentil, sikloheksil, sikloheptinil, pirimidinil, akrilil, fenil
R'= H, fenil, siklopentil, sikloheksil, sikloheptil

3-Amino-2-metil-4(3*H*)-kinazolinonun isotiyosiyanatlarla reaksiyona sokulması ile 1-(2-metil-4-oksokinazolin-3-il)-3-sübstiüte tiyöürelere sentez edilmiştir. Bu bileşiklerin susuz sodyum asetatlı ortamda fenaçil bromürle veya etil bromoasetat ile ısıtılmasıyla sırasıyla tiyazolin ve tiyazolidinon türevi bileşikler elde edilmiştir. Tiyöüre bileşiklerinin Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı antimikrobiyal etkileri araştırılmış,

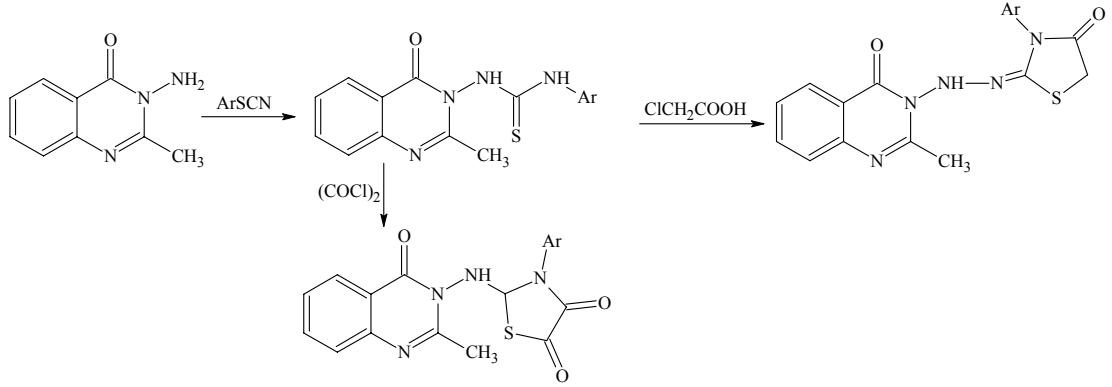
Gram (+) bakterilere karşı benzil, m-tolil, p-kloro ve p-bromofenil taşıyan bileşiklerin aktivitelerinin yüksek olduğu saptanmıştır (103).



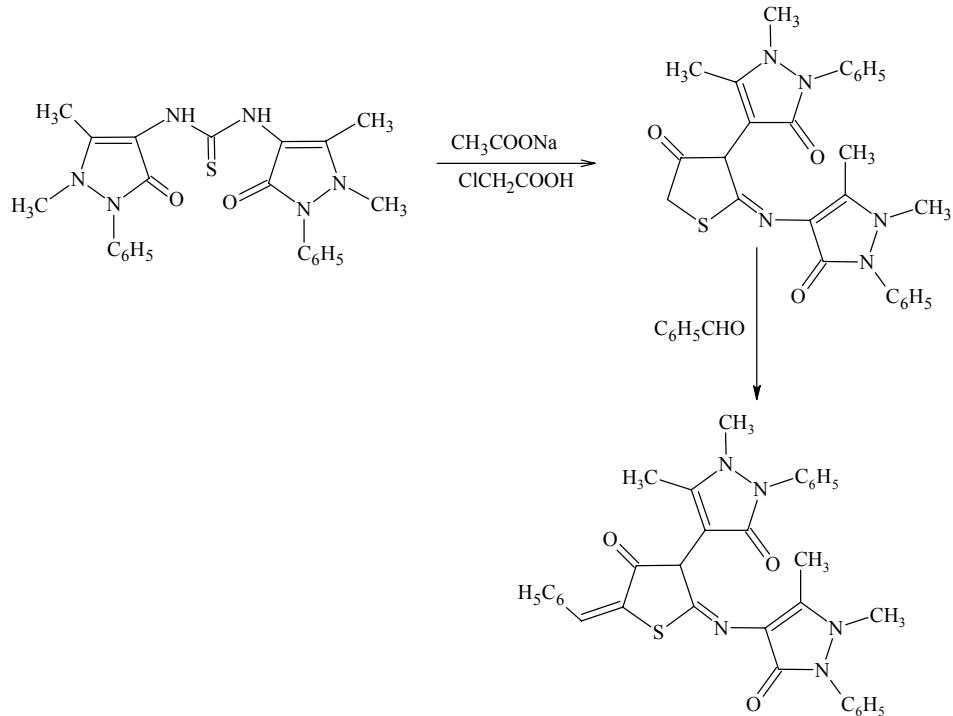
2-Amino-4-arilsiklohekza[*d*]pirimidinlerin fenil isotiyosiyanat ile reaksiyona sokulması ile elde edilen tiyoüre türevlerinin kloroasetik asit ile siklize edilmesiyle 4-tiyazolidinonlar ve elde edilen bileşiklerin aldehidlerle reaksiyonuyla da ariliden türevler hazırlanmıştır. Yapı belirleme çalışmalarında asid hidroliz kullanılmıştır (104).



2-Metil-3-amino-4(3*H*)-kinazolinon ve aril isotiyosiyanatlardan kazanılan tiyoürelerin kloroasetik asit ile etkileştirilmesiyle karşı gelen 4-tiyazolidinonlar elde edilirken siklizasyonda oksalil klorür kullanıldığında 4,5-dioksotiyazolidin türevleri elde edilmiştir. Ayrıca bileşiklerden N'-(2-metil-4(3*H*)-kinazolinon-3-il)-N-feniltiyoüreyi dimetil asetilendikarboksilat ile reaksiyona sokmak suretiyle 5-metoksikarbonilmetiliden-4-tiyazolidinon ve maleik asit ile 5-karboksimetil-4-tiyazolidinon elde edilmiş, tüm bileşiklerin yüksek antikonvulsif özellik gösterdiği saptanmıştır (105).

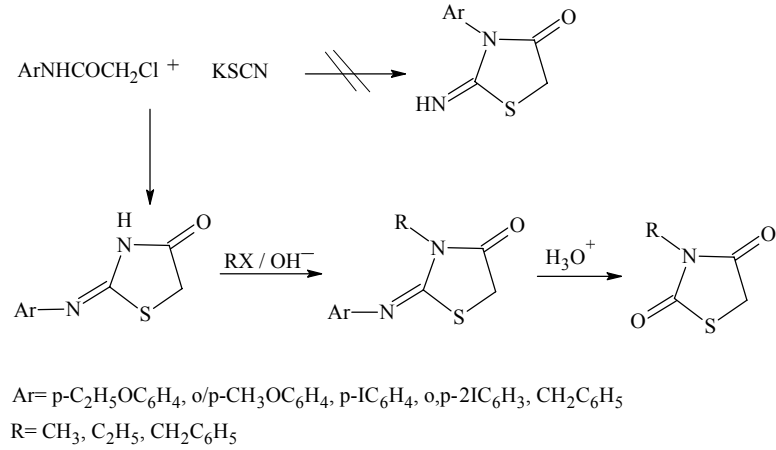


N-(2,3-Dimetil-1-fenil-4-pirazolon-5-il)tiyoürenin susuz sodyum asetat ve kloroasetik asitle asetik asidli ortamdaki reaksiyonundan 2-(2,3-dimetil-1-fenil-5-pirazolon-4-il)-imino-3-(2,3-dimetil-1-fenil-5-pirazolon-4-il)-4-tiyazolidinon, aynı ortama benzaldehit ilave edilmesiyle 5-benziliden-2-(2,3-dimetil-1-fenil-5-pirazolon-4-il)-imino-3-(2,3-dimetil-1-fenil-5-pirazolon-4-il)-4-tiyazolidinon elde edilmiş ve antiinflamatuvar aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sentez edilen bileşiklerden nonsüstitüe türevin ve benziliden türevinin antiinflamatuvar aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (106).

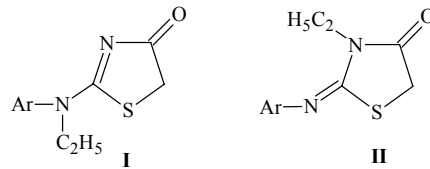


2. Yaklaşım: Anilidlerin amonyum, potasyum veya sodyum tiyosiyanatla reaksiyonu

1916 da Beckurts ve Frerichs N-arilkloroasetamidleri potasyum tiyosiyanat ile etkileştirerek hazırladıkları N-ariltiyosiyoasetamidleri ısıtmak suretiyle 2-imino-3-aril-4-tiyazolidinon türevlerini elde ettiklerini bildirmişler (107). Aynı yöntemi kullanan Davis ve Dains elde ettikleri 4-tiyazolidinonları alkillemiş ve daha sonra hidrolize uğratmışlardır. Hidroliz sonucu arilaminlerin oluşumu reaksiyonun 2-ariliminotiyazolidinon verecek şekilde ilerlediğini ortaya koymuştur (108).

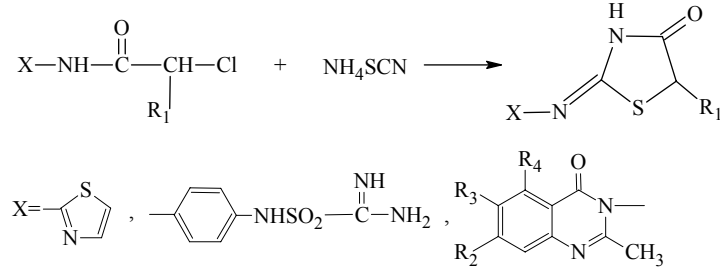


Benzer şekilde 2-kloro-N-süstitüe fenilasetamidlerin potasyum tiyosiyanat ile ısıtılmasıyla 2-arilimino-4-tiyazolidinonlar sentez edilmiş ve bu kez sodyum hidroksid ile etkileştirerek elde edilen sodyum tuzları etil iyodür ile reaksiyona sokularak etil türevleri kazanılmıştır. Sentez edilen bu bileşiklerin **I** ve **II** yapılarını gösterdikleri hidroliz sonucu arilaminlerin elde edilmesine dayandırılarak kanıtlanmıştır (109).

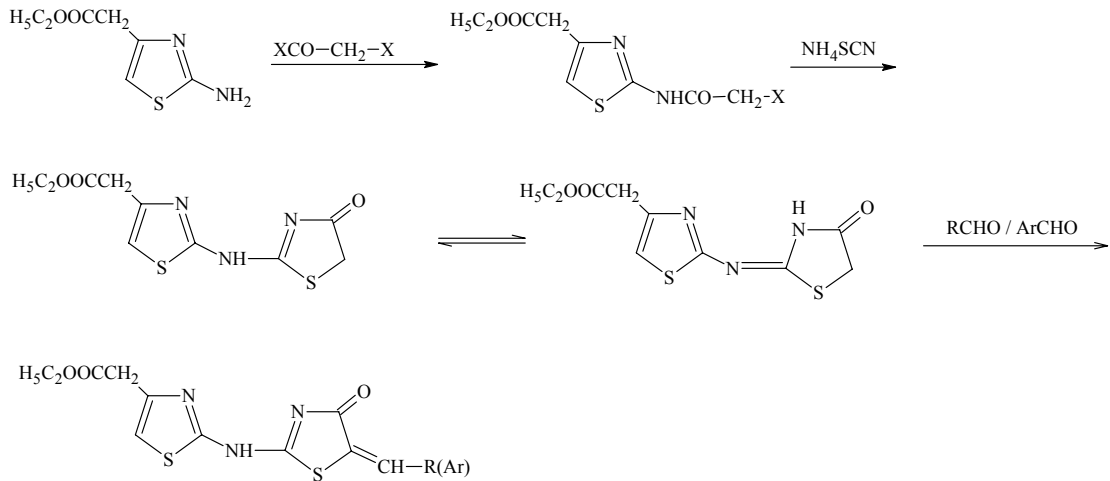


Süstitüe 3-amino-2-metil-4-oksokinazolinlerin kloroasetil klorür ile verdiği amidler amonyum tiyosiyanat ile karşı gelen 4-tiyazolidinonlara dönüştürülmüş olup

(110), aynı reaksiyon N-[4-(aminoiminometilaminosülfonil)fenil]-2-kloro-2-alkilasetamidler (111) ve N-(2-tiyazolil)-2-kloro-2-alkilasetamidlerle de yürütülmüştür (112).

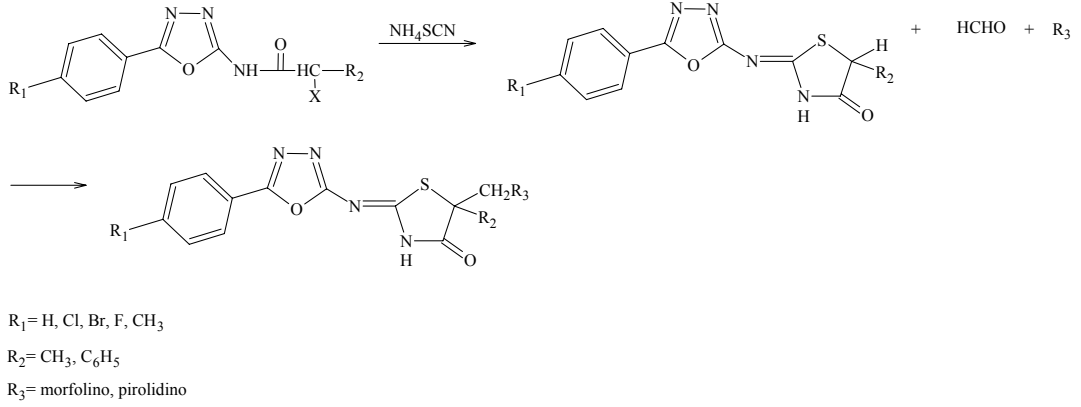


Aynı yaklaşımla 5-nonsüstitüe/5-süstitüe 2-[(4-karbetoksimetiltiyazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinonlar ve 5-ariliden türevleri sentez edilmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Bazı ürünlerin *S. aureus*, *Shigella flexneri*' ye karşı aktivite gösterdiği, aromatik halkada 5-nitrofuril olan türevin *M. tuberculosis H₃₇R_v* ye karşı % 67 inhibisyon sağladığı bulunmuştur (113).



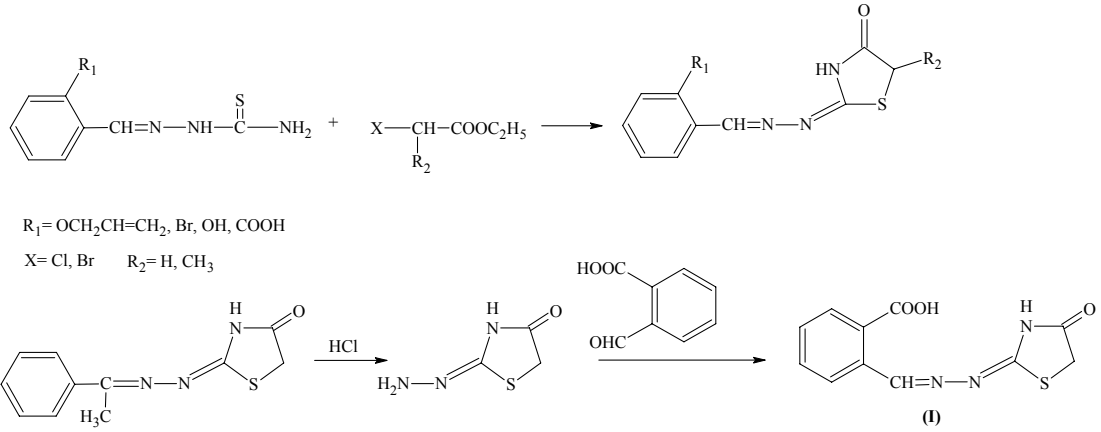
5-(p-Süstitüe fenil)-2-[(α -kloro- α -fenilasetil/ α -bromopropiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazolün amonyum tiyosiyanat ile reaksiyonundan elde edilen 5-fenil/metil-2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinonlara formaldehit-morfolin veya formaldehit-pirolidin etkisiyle 5-fenil/metil-5-morfolinometil/pirolidinometil-2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il) imino]-4-tiyazolidinonlar sentezlenmiş, *S. aureus* ATCC 6538 ve

S. Flexneri' ye karşı aktif olan bileşiklerden en yüksek aktiviteye oksadiazol halkasından p-klorofenil ve tiyazolidinon halkasının 5- konumundan metil ve pirolidinometil taşıyan türevin sahip olduğu tespit edilmiştir (114).

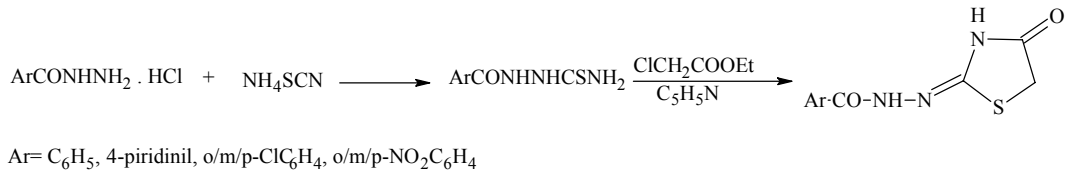


3. Yaklaşım: Sübstitüe tiyosemikarbazidlerin α -halojenoalkanoik asidler ve esterleri ile reaksiyonu

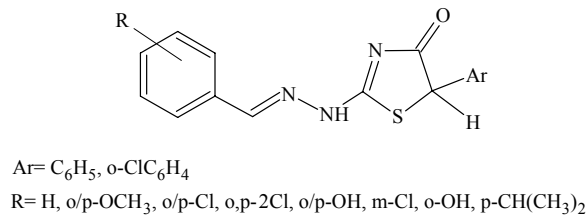
o-Sübstitüe aldehyd/asetofenon tiyosemikarbazonların etil kloroasetat veya etil α -bromopropiyonat ile reaksiyonundan 2-(o-sübstitüe benziliden hidrazono)-4-tiyazolidinonlar elde edilmiştir. Kimyasal olarak yapının kanıtlanması amacıyla o-konumunda karboksilik asit grubu içeren bileşik (**I**), ayrıca 2- α -metilbenzilidenhidrazono-4-tiyazolidinonun hidroklorik asit ile hidrolizinden kazanılan 2-hidrazono-4-tiyazolidinonun ftalaldehidik asitle etkileşmesinden de kazanılmıştır. Bileşiklerin antimikobakteriyel etkileri araştırılmış, o- konumunda hidroksi grubu içeren bileşiğin kuvvetli antimikobakteriyel etki gösterdiği, ancak hidroksi grubu yerine o-konumunda alkoksi, bromo veya karboksil grubu taşıyan bileşiklerin zayıf antimikobakteriyel etkilerinin olduğunu saptanmıştır (115).



o/p- Sübstitüe benzoik asid hidrazidlerinin amonyum tiyosiyanat ile ısıtılmasından kazanılan o/p- sübstitüe benzoik asid tiyosemikarbazidlerinin kloroasetik asid etil esteriyile ısıtılması ile 2-(o/p- sübstitüe benzoil)hidrazono-4-tiyazolidinonlar elde edilmiştir. Bu bileşiklerin *M. tuberculosis H₃₇Rv* suşuna karşı aktiviteleri araştırılmış ve o-hidroksifenil, 4-piridinil ve p-klorofenil taşıyan bileşiklerin 200, 20 ve 10 µg/ml konsantrasyonlarda etkin olduğu saptanmıştır (116).

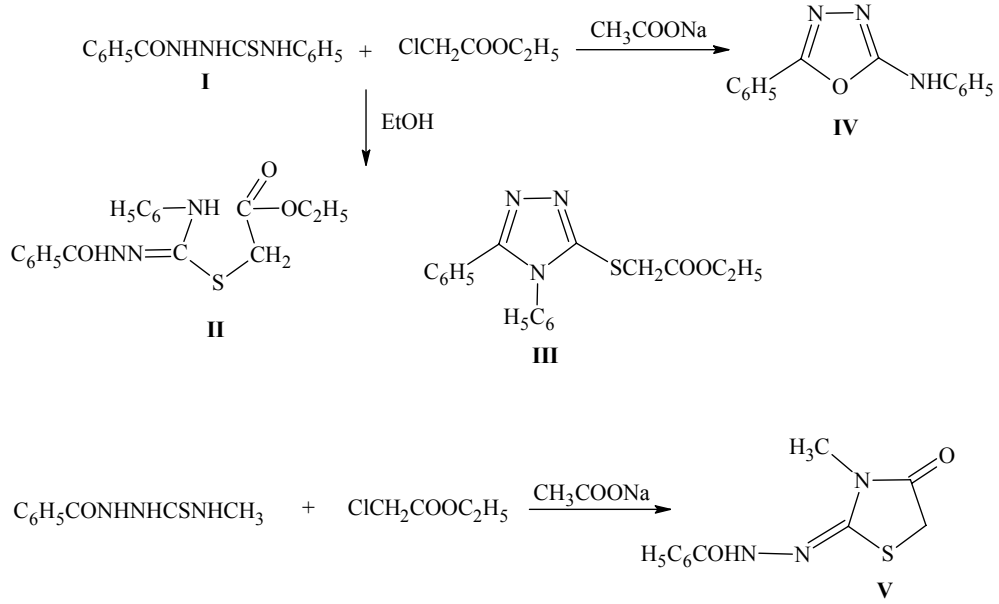


Ariltiyosemikarbazonların α-halojeno-α-arilasetik asidle kondanse edilmesiyle 4-okso-5-aril-Δ²-tiyazolin-2-ilhidrazonlar sentezlenmiş ancak çalışmada çifte bağın konumu ile ilgili bir açıklama getirilmemiştir (117).

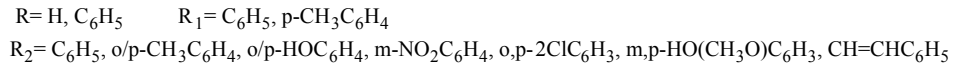
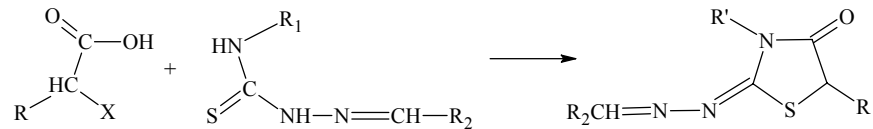


1-Benzoil-4-feniltiyosemikarbazidin (I) etil kloroasetat ile ısıtıldığında, etil {[anilino(2-benzoilhidrazono)metil]tiyo}asetat (II) ile 3,4-difenil-5-

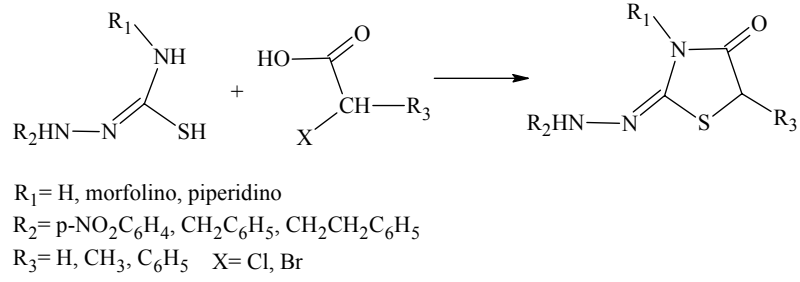
etoksikarbonilmetiltiyo-1,2,4-triazol (III) elde edildiği; I' in etil kloroasetat ile reaksiyonunun sodyum asetatlı ortamda yürütüldüğünde 2-anilino-5-fenil-1,3,4-oksadiazol (IV)' ün oluştuğu, benzer şekilde 1-benzoil-4-metiltiyo-semikarbaziden hareketle de 1-benzoilhidrazono-3-metil-4-okso-2-tiazolidin (V) in kazanıldığı belirtilmiştir (118).



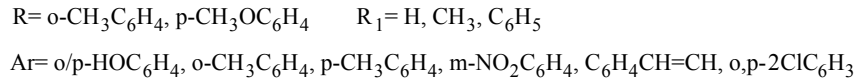
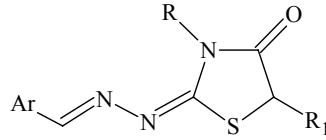
Aromatik aldehyd 4-ariltiyo-semikarbazonların kloroasetik asid ya da α -bromo- α -fenilasetik asid ile reaksiyonuyla 2-(arilidenhidrazono)-3-aril-4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi yapılmıştır (119).



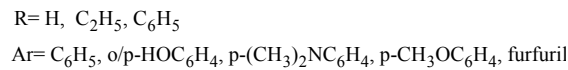
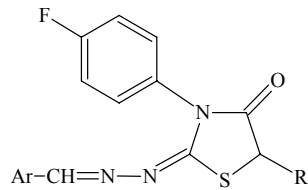
1-Aril/alkiltiyo-semikarbazidler ve 2-halojenoalkanoik ile yürütülen bir başka çalışmada reaksiyonun tiyazolidin-2,4-dion 2-hidrazon yapısındaki bileşikler oluşturacak şekilde sonuçlandığı bildirilmektedir (120).



Aromatik aldehit 4-(o-metilfenil/p-metoksifenil)tiyosemikarbazonların 2-halojenoalkanoik asitlerle kondensasyonundan 2,4-diokso-3-aril-5-(alkil/aril)tiyazolin)-2-hidrazonlar elde edilmiş ve bu bileşiklerden prototip olarak seçilen $\text{R}=\text{H}, \text{C}_6\text{H}_5$ ve $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{C}_6\text{H}_5$ olan maddelerin asetik asit/hidroklorik asit karışımıyla hidroliz edilmesi ile yapılar kanıtlanmıştır (121).

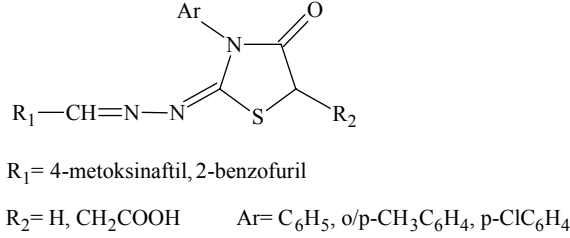


Aromatik aldehit 4-(p-florofenil)tiyosemikarbazonların kloroasetik asid, α -bromobutirik asid veya α -bromo- α -fenilasetik asid ile kondensasyonundan 2-(arilidenhidrazono)-3-(p-florofenil)-5-alkil/aril-4-tiyazolidinon türevleri kazanılmış ve antibakteriyel etkileri incelenmiştir (122).

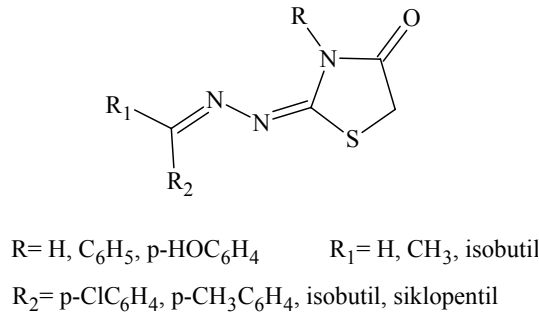


4-Ariltiyosemikarbazid ve 2-formilbenzofuran veya 4-metoksinaftaldehiden elde edilen tiyosemikarbazonların kloroasetik asid veya maleik asid ile

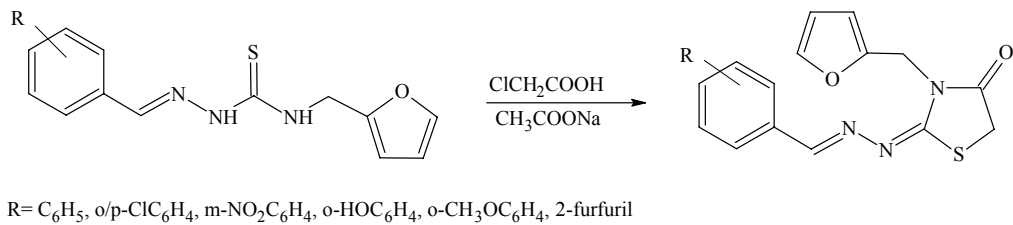
etkileştirilmesiyle antiviral ve antitüberküler etkili olabilecek 3-ariltiyazolidin-2,4-dion 2-hidrazon türevleri hazırlanmıştır (123).



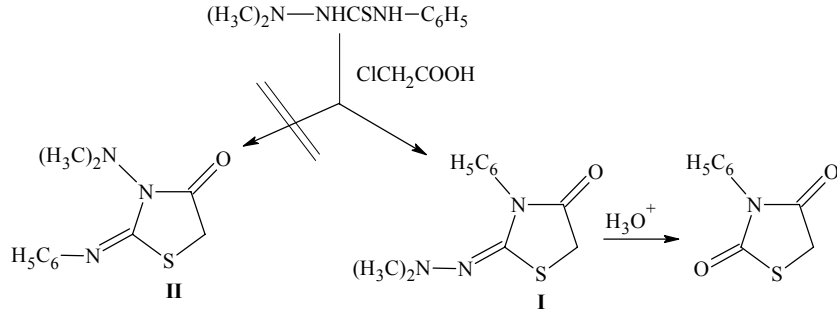
4-Alkil/aril tiyosemikarbazidlerin aldehid veya ketonlarla kondensasyonundan elde edilen tiyosemikarbazonların kloroasetik asitle reaksiyona sokulmasıyla 4-tiyazolidinon türevleri kazanılmıştır (124).



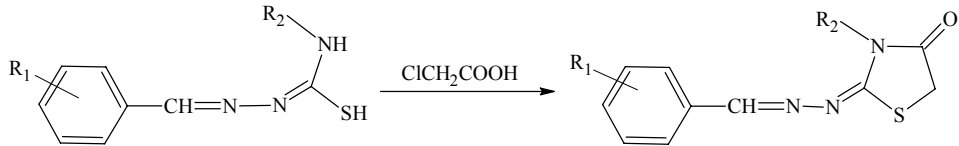
4-Furfuriltiyosemikarbazidlerin aromatik aldehidlerle reaksiyona sokulmasıyla 4-furfuriltiyosemikarbazonlar elde edilmiş ve bu bileşiklerin kloroasetik asitle susuz sodyum asetatlı ortamda reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion 2-hidrazonlar oluşturulmuştur. Yapılan antikonvülsan aktivite incelemelerinde fenil halkasında 2-Cl, 4-Cl ve 3-NO₂ süstitüe bileşiklerin etkin olduğu saptanmıştır (125).



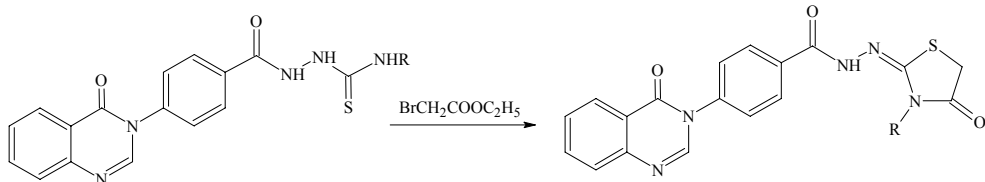
1,1-Dimetil-4-feniltiyosemikarbazidin kloroasetik asitle kondensasyonundan oluşan bileşiğin meydana gelebilecek izomerik yapılardan (**I** ve **II**) hangisini gösterdiğini belirlemek amacıyla madde sülfürik asitle hidroliz edilerek 3-fenil-2,4-tiyazolidindion kazanılmış ve böylelikle sentezin **I** yapısı yönünde ilerlediği kanıtlanmıştır (126).



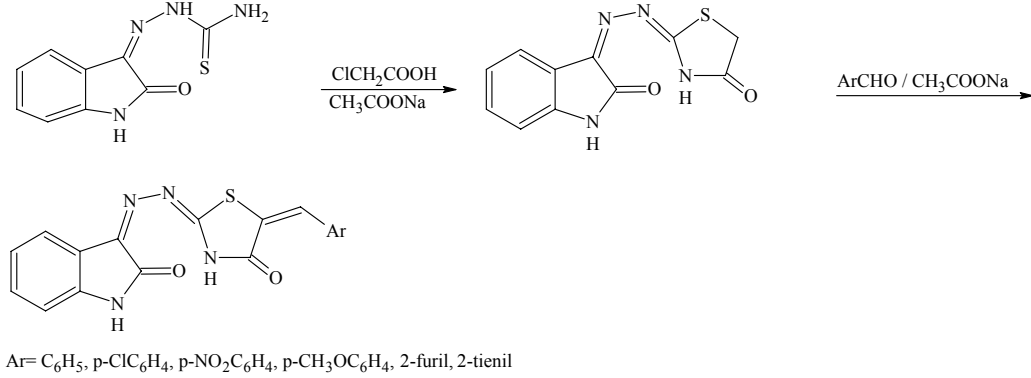
Antikonvülsan etkide 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmek amacıyla 4-alkil/ariltiyosemikarbazonlar kloroasetik asit ile 4-tiyazolidinon sistemine siklize edilmiş ve deney hayvanlarında oluşturulan pentetrazol krizlerinde % 20-80 koruma sağlamışlardır (127,128).



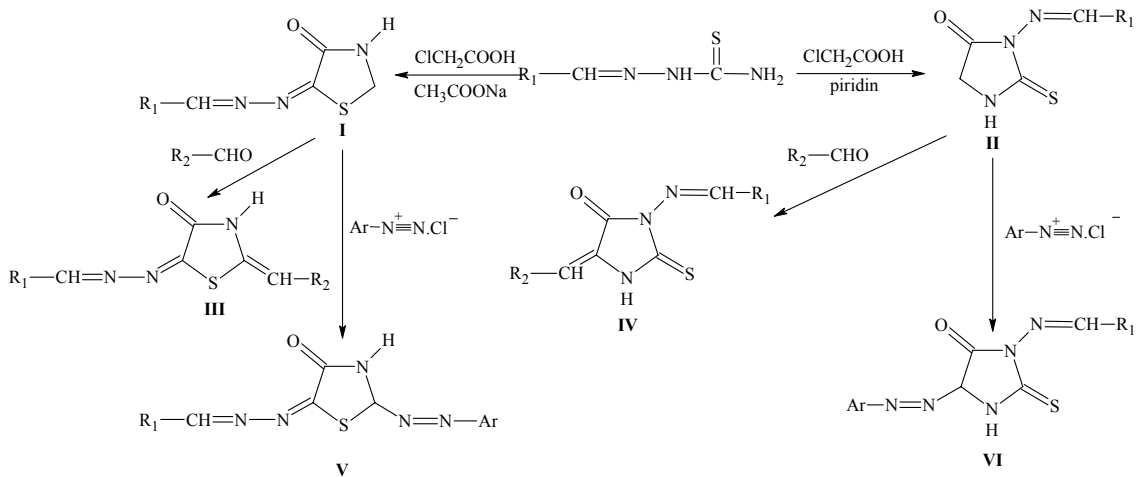
Kinazolon artığı taşıyan açiltiyosemikarbazidlerin etil bromoasetat ile kondensasyonu kinazolon artığı taşıyan 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikler elde edilmiştir (129).



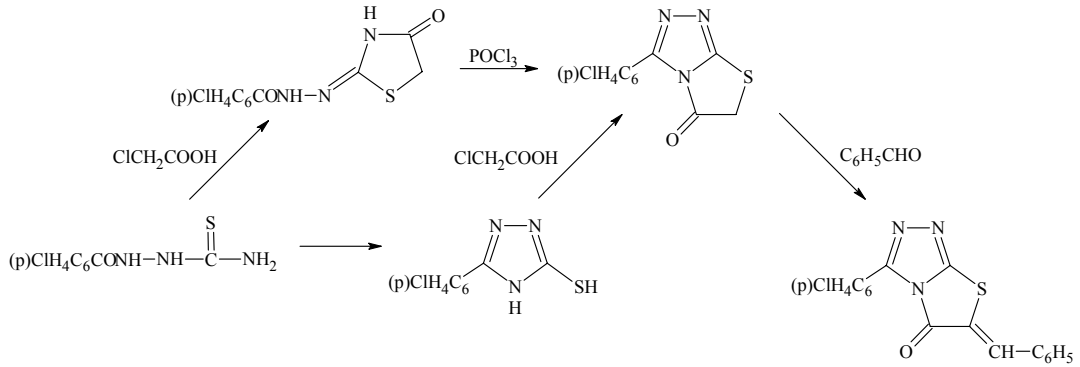
Antimikrobiyal bileşikler elde etmek amacıyla izatin artığı taşıyan 4-tiyazolidinonlar izatin tiyosemikarbazon ve kloroasetik asitten sentez edilmiş ayrıca bileşiklerin 5-ariliden türevleri hazırlanmış ve maddeler *B. subtilis*, *S. aureus* ve *E. coli* gibi bakterilere karşı 10^{-4} M konsantrasyonunda etkin bulunmuştur (130).



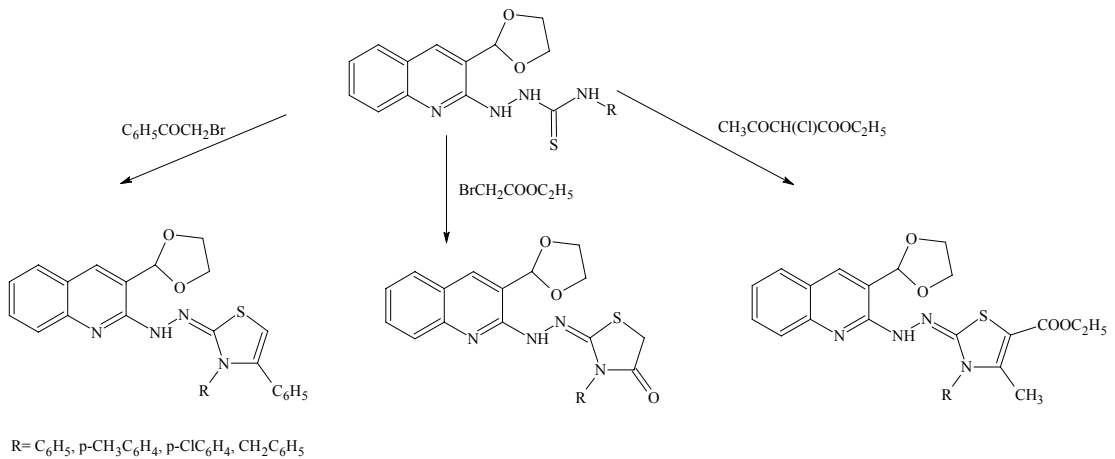
2-Metoksi/3-klorobenzaldehid tiyosemikarbazonlarının kloroasetik asid ile susuz sodyum asetat karşısında reaksiyona sokulmasıyla süstitüe (2-metoksi/3-klorobenzilidenamino)imino-4-tiyazolidinon (**I**), piridinli ortamda ise aynı bileşiklerden 2-metoksi/3-klorobenzilidenamino-2-tiyokso-4-imidazolidinon (**II**) bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir ve aldehydlerle iliden (**III**, **IV**), diazonyum tuzları ile azo türevlerine (**V**, **VI**) geçilmiştir. Bileşiklerin antiinflamatuvar aktiviteleri incelenmiş; hemen hemen tüm iliden türevlerinin aktif olduğu saptanmıştır (131).



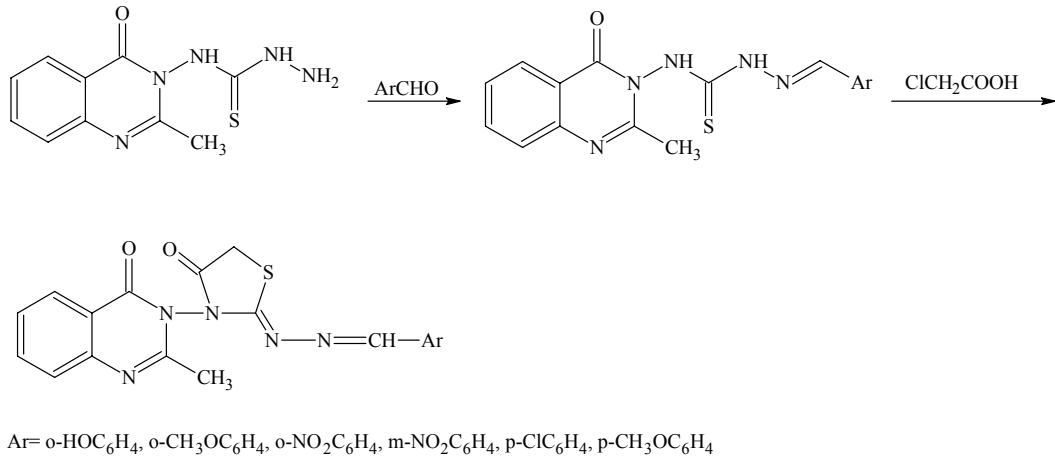
4-Tiyazolidinon yapısına yoğunlaşan bir başka araştırma da 1-açiltiyosemikarbazidler ve kloroasetik asitten kazanılan 4-tiyazolidinonların fosforoksi klorür ile reaksiyonudur. 2-(4-Klorobenzoil)hidrazono-4-tiyazolidinon fosforoksi klorür ile bisiklik bir sisteme, 3-(4-klorofenil)tiyazolo[2,3-*c*]-s-triazol-5(6*H*)-ona dönüştürülmektedir. Aynı halka 1-açiltiyosemikarbazidin s-triazole siklizasyonundan sonra kloroasetik asitle yürütülen reaksiyon ile de elde edilmiştir. Bileşiğin benzaldehidle oluşturduğu benziliden türevi antifungal özellik göstermiştir (132).



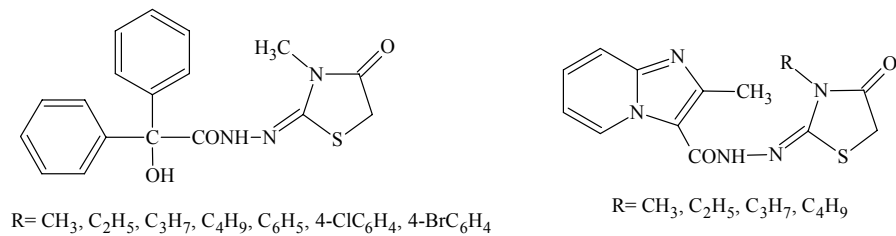
3-(1,3-Dioksolan-2-il)-2-(süstitüe tiyokarbamoilhidrazino)kinolinler değişik α -halokarbonil bileşikleri ile muamele edilmiştir. Fenaçil bromürden tiyazolinler, etil bromoasetattan tiyazolidinonlar, 2-kloroasetoasetik asit etil esterinden 5-etoksikarboniltiyazolinler kazanılmıştır. Hazırlanan tüm bileşiklerde antimikrobiyal aktivite incelemesi yapılmış, p-klorofeniltiyosemikarbazid türevinin *S. aureus*' a karşı, benziltiyosemikarbazid türevinin ise *C. albicans*' a karşı aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (133).



Antikonvülsan etkide 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmek amacıyla 4-(2-metil-4(3*H*)-kinazolinon-3-il)tiyosemikarbazidin değişik aldehytler ile kondanse edilmesiyle tiyosemikarbazonları hazırlanmış ve bileşiklerin kloroasetik asit ile siklizasyonuyla 2-arilidenhidrazono-3-(2-metil-4(3*H*)-kinazolinon-3-il)-4-tiyazolidinonlar kazanılmıştır. Yapılan antikonvülsan aktivite araştırmasında tiyazolidinon türevlerinde % 20-75 oranında koruma saptanmış ve 4-klorofenil artığı taşıyan bileşiklerin deney hayvanlarında oluşturulan pentetrazol krizlerinde en fazla korunmayı sağladığı bildirilmiştir (134).

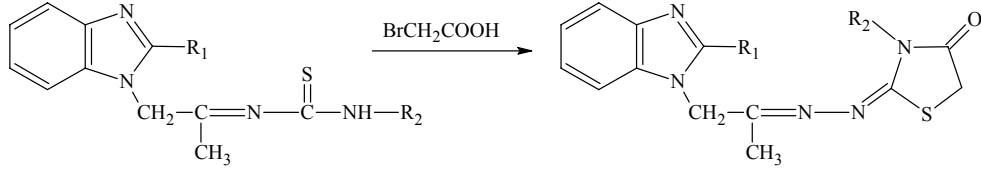


İlhan ve Ergenç benzilic asit hidrazidini (135), Cesur ve ark. 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazidini (136) isotiyosiyanatlarla etkileştirerek elde ettikleri tiyosemikarbazidlerden etil bromoasetat ile bir seri 4-tiyazolidinon elde ettiklerini bildirmişlerdir.

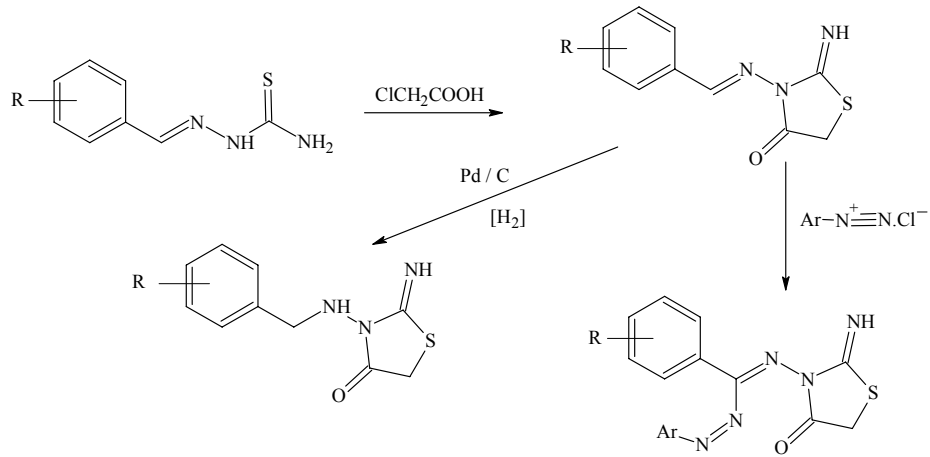


4-Süstitüe alkil/aril tiyosemikarbazidlerden 1-(2-oksopropil)-2-alkil-1*H*-benzimidazol kullanılarak hazırlanan keton tiyosemikarbazonlarından oluşan hidrazono

4-tiyazolidinonlar antibakteriyel yönden incelenmiş, etil ve metil grubu taşıyan türevlerde yüksek aktivite belirtilmiştir (137).



Bir başka çalışmada tiyosemikarbazonların kloroasetik asit ile reaksiyonundan oluşan 4-tiyazolidinon yapısı için değişik bir formül önerilmiştir: Genel yapıları 3-(benzilidenamino)-2-imino-4-tiyazolidinon olarak bildirilen bileşikler diazonyum tuzları ile etkileştirilerek formazan veya redüksiyona uğratarak benzilaminotiyazolidinon türevlerine dönüştürülmüştür. Bütün bileşiklerin MAO inhibitörü ve antidepresan aktiviteleri araştırılmış; 4-klorofenil süstitüenti taşımakta olan tiyazolidinon türevi en etkin bileşik olarak bildirilmiştir (138).

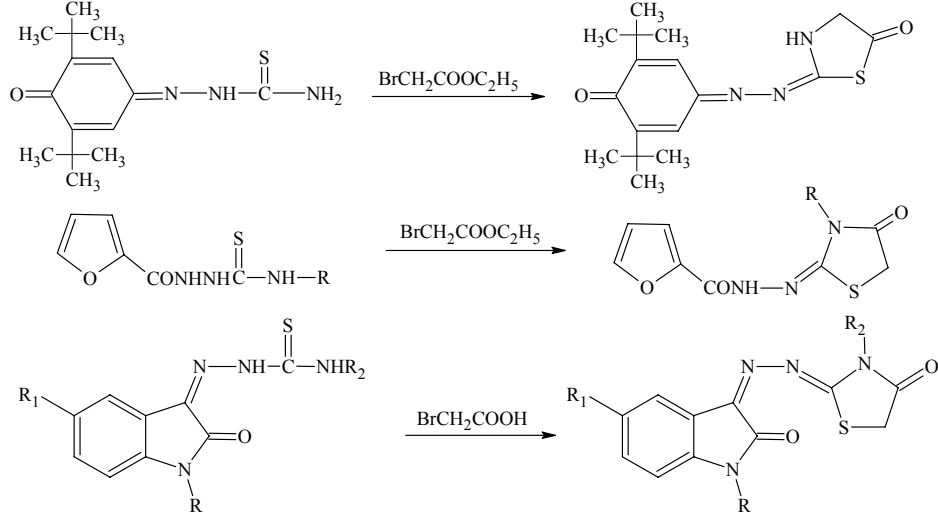


R= H, p-Cl, p-OCH₃

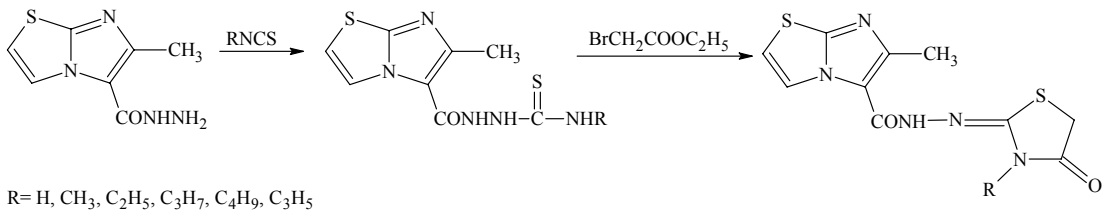
Ar= C₆H₅, p-ClC₆H₄, p-CH₃OC₆H₄

Antibakteriyel 4-tiyazolidinonlar elde etmek amacıyla 2,6-di-*ter*-butil-1,4-benzokinon tiyosemikarbazonlar (139) ve furoik asit hidrazidinden hazırlanan tiyosemikarbazidler kullanılırken (140), antikonvülsif bileşikler için süstitüe izatin türevi tiyosemikarbazonlardan yararlanılmıştır (141). Kinon ve furoik asit köklü bileşiklerde belirgin bir antibakteriyel aktivite gözlenmezken, izatin kökü taşıyan

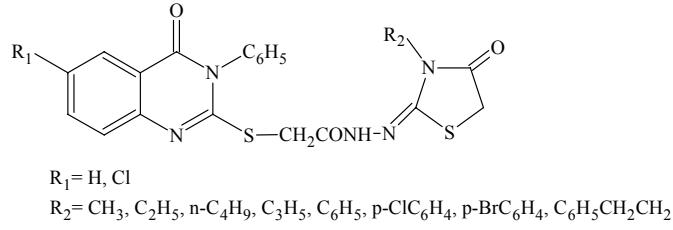
bileşiklerden 3-(3-p-bromofenil-4-tiyazolidinon-2-hidrazono)-2-indolinon sıçanlarda maksimal elektro şok testinde (MES) 300 mg/kg dozda % 100 koruma sağlamıştır.



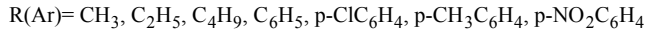
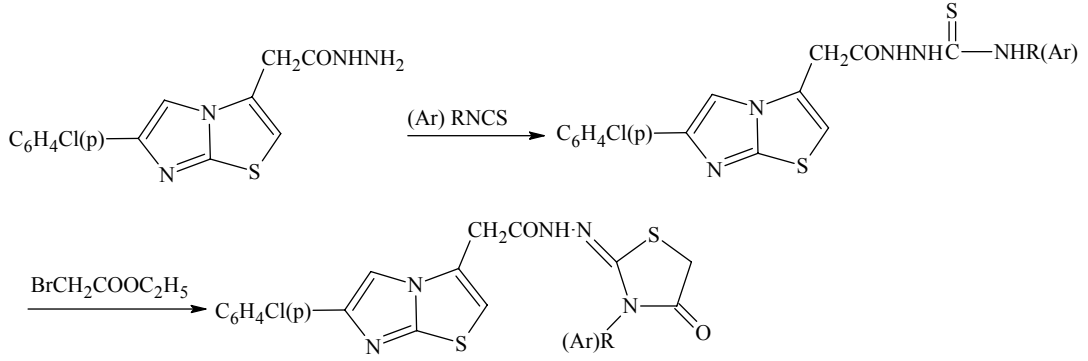
6-Metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidin potasyum tiyosiyanat ve alkilisiyosiyanatlar ile oluşturduğu tiyosemikarbazid türevleri etil bromoasetat ile siklizasyona sokularak oluşturulan tiyazolidinon türevlerinin antimikobakteriyel etkileri araştırılmış ve bileşiklerden 2-[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil] hidrazono-4-tiyazolidinonun *M. tuberculosis* üremesini 200 mcg/ml konsantrasyonda durdurduğu saptanmıştır (142).



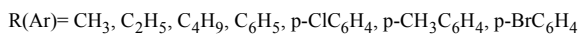
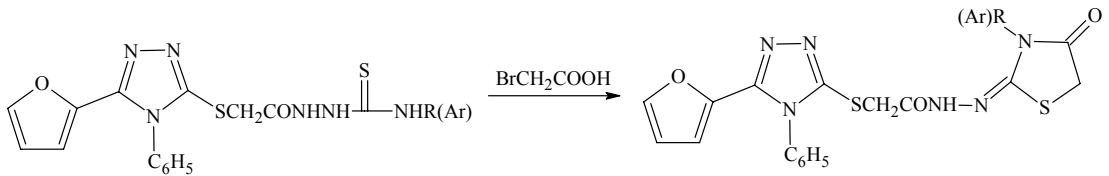
1-[(3-Fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkaptasetil]-4-süstitüe tiyosemikarbazidlerden hareketle tiyazolidinon türevleri kazanılmış ve antikonvülsan etkileri araştırılmıştır. Tiyosemikarbazid türevlerinde R₁= H, R₂= CH₃ ve R₁= Cl, R₂= C₂H₅ olan bileşiklerde, tiyazolidinon türevlerinde ise R₁= Cl, R₂= C₂H₅ olan bileşiklerde belirgin bir antikonvülsan aktivite gözlenmiştir (143).



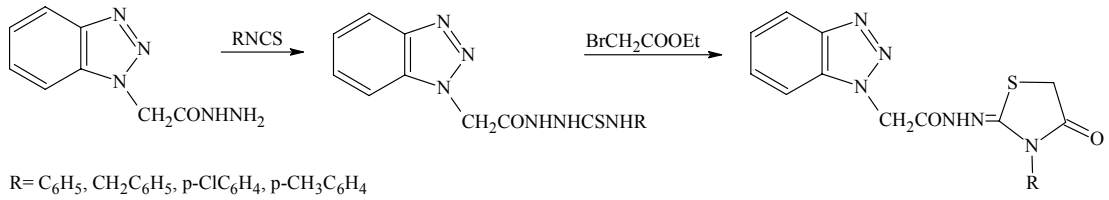
6-[(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asit hidrazidinin bir taraftan aromatik aldehytler ile kondensasyona uğratılmasıyla hidrazid hidrazon türevleri diğer taraftan alkil/aril isosiyanatlar ile etkileştirilmesiyle tiyosemikarbazid türevleri hazırlanmıştır. Tiyosemikarbazid türevlerinin etil bromoasetat ile reaksiyona sokulmasıyla 3-alkil/aril-2-[[6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetilhidrazono]-4-tiyazolidinonlar hazırlanmıştır (144).



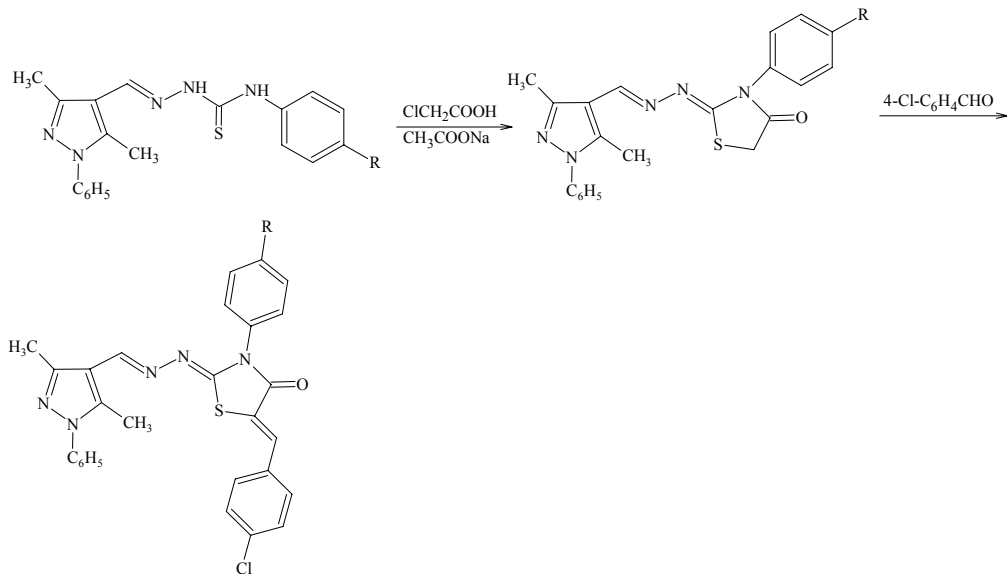
Tiyosemikarbazid komponenti olarak 1-{[4-fenil-5-(2-furil)-1,2,4-triazol-3-il]merkaptasetil}-4-alkil/aril-tiyosemikarbazid kullanıldığında 2-hidrazono-4-tiyazolidinon bileşikler sentez edilmiştir (145).



1*H*-Benzotriazol-1-asetik asit hidrazidinden hareketle sentezlenen 1-[(süstitüe tiyokarbamoilhidrazinokarbonil)metil-1*H*-benzotriazollerin etil bromasetat ile siklizasyonundan 1-[(3-süstitüe-4-okсотiyazolidin-2-iliden)hidrazinokarbonil]metil-1*H*-benzotriazoller elde edilmiş ve indometazinin referans olarak kullanıldığı antiinflamatuvar etki çalışmasında bileşiklerin *in vivo* olarak aktiviteleri değerlendirilmiştir. Tiyazolidinon halkasının 3-konumunda benzil ve p-klorofenil taşıyan türevlerin indometazinle kıyaslanabilir antiinflamatuvar aktiviteye sahip oldukları ve indometazinin neden olduğu ülserleşme oranının sentezlenen bileşikler için % 80 ve % 70 oranında azaldığı bildirilmiştir (146).

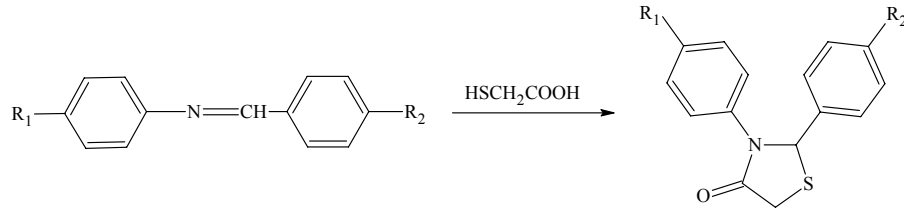


3,5-Dimetil-1-fenil-4-(feniltiyokarbamoilhidrazonometil)-1*H*-pirazolün susuz sodyum asetatlı ortamda kloroasetik asitle reaksiyonundan 2-(3,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-metilidenhidrazono)-3-fenil-4-okсотiyazolidin elde edilmiş ve bu bileşikten 4-klorobenzaldehit ile 2-(3,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-metilidenhidrazono)-5-(4-klorobenziliden)-3-fenil-4-okсотiyazolidin sentez edilmiş, antikanser aktiviteleri incelenmiştir (147).

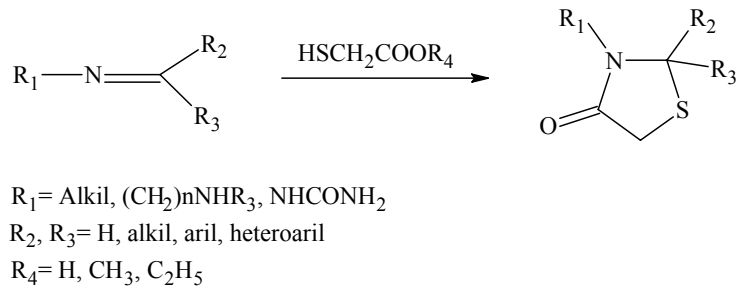


4. Yaklaşım: $-N=CH-$ Grubu taşıyan bileşiklere 2-merkaptalkanoik asilerin katımı

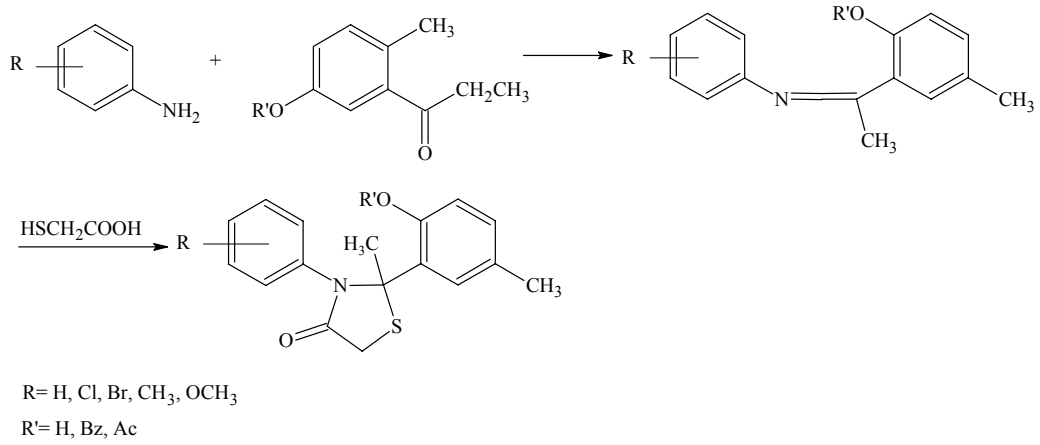
Aromatik aminler ile aldehit veya ketonlardan hazırlanan Schiff bazları 2-merkaptalkanoik asitler veya türevleri ile süstitüe 4-tiyazolidinon sistemini vermek üzere siklokondensasyona uğramaktadırlar. Bu yöntemle elde edilen en eski bileşikler 1947 yılında tüberküloza karşı bileşikler elde etmek amacıyla Erlenmeyer ve Oberlin'nin aromatik aminlerin aromatik aldehitlerle reaksiyonu ile oluşturdıkları Schiff bazlarına merkaptasetik asid katarak ile elde ettikleri bileşiklerdir (148).



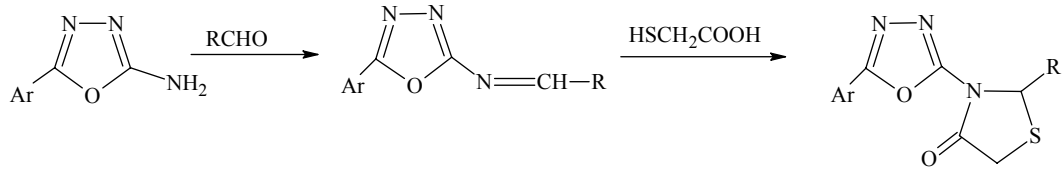
Aynı yöntem Surrey tarafından aromatik halkada farklı süstitüentler içeren 2,3-diaril-4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi için kullanılmıştır. İzleyen yıllarda Troutman ve Long merkaptasetik asid yerine esterlerini kullandıkları çalışmalarında antikonvülsan etki gösteren 2-aril/heteroaril-3-alkil-4-tiyazolidinonları ve yine Surrey lokal anestetik etki gösteren 2-aril-3-alkilaminoalkil-4-tiyazolidinon türevi bileşiklerini sentez etmişlerdir (149-151).



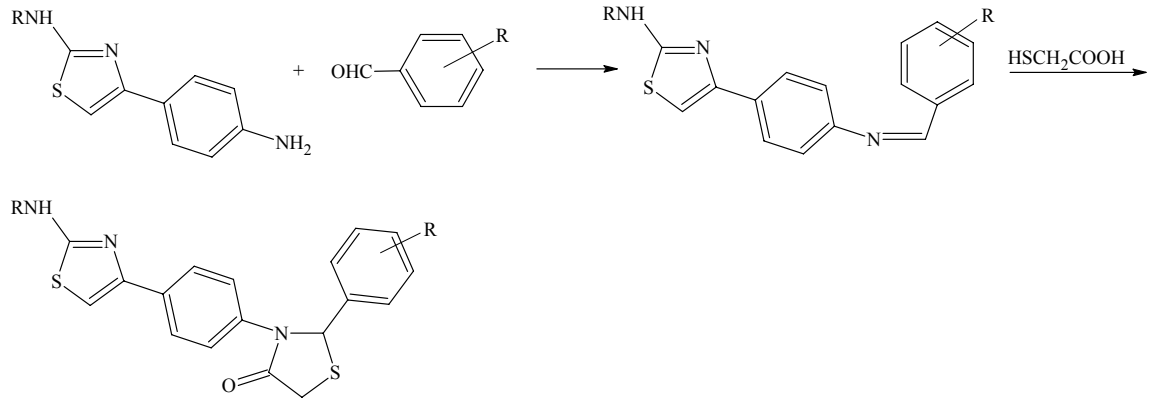
Süstitüe asetofenonlar ve süstitüe anilinlerden oluşturulan Schiff bazlarının merkaptasetik asitle reaksiyona sokulmasıyla 2,3-disüstitüe 4-tiyazolidinon türevleri elde edilmiştir (152).



Benzer şekilde 2-amino-5-arilsüstitüe 1,3,4-oksadiazollerin Schiff bazları hazırlanmış ve bileşikler merkaptasetik asitle etkileştirerek karşı gelen 4-tiyazolidinon sistemleri elde edilmiş, bileşiklerin antikonvülsan ve antitüberküloz etkilerinin olduğu saptanmıştır (153).

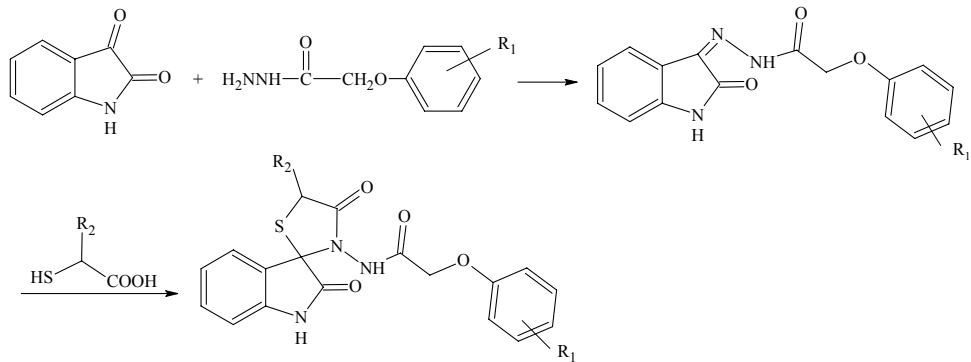


4-[(4-Aminofenil)-2-süstitüe amino]tiyazoller ve aromatik aldehydlerden oluşturulan bileşiklerin merkaptasetik asitle reaksiyonuyla karşı gelen 4-tiyazolidinon sistemine geçilmiştir (154).



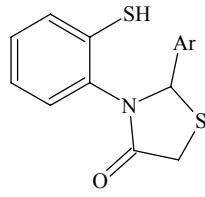
R= C₆H₅, p-CH₃C₆H₄, p-ClC₆H₄, p-OC₂H₅C₆H₄, 2'-piridil
R'= H, o-Cl, p-Cl, p-OCH₃, p-CH₃

Keton olarak izatin ve hidrazid olarak fenoksiasetik asit hidrazidi kullanılarak oluşturulan hidrazonlara merkaptotriazolin asit katımı ile 1-[substitue fenoksiasetamido]spiro[3*H*-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,2'(1*H*)-dion yapısında bileşikler elde edilmiş ve bileşiklerden bazılarının antifungal etkili olduğu bildirilmiştir (155).

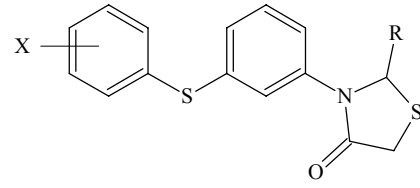


R₁= o-Cl, p-Cl, p-CH₃, o-CH₃, o,p-(CH₃)₂, o,m-(CH₃)₂

Abdel-Rahman ve ark. amin komponenti olarak 2-aminotiyofenol (156) seçerken El-Ezdawy ve Alshaikh 4-aminodifenilsülfürü (157) seçmiş ve aldehitler ile oluşturulan bileşikleri merkaptotriazolin asitle reaksiyona sokmak suretiyle meydana getirilen 4-tiyazolidinonları antimikrobiyal etkileri yönünden incelenmiştir.



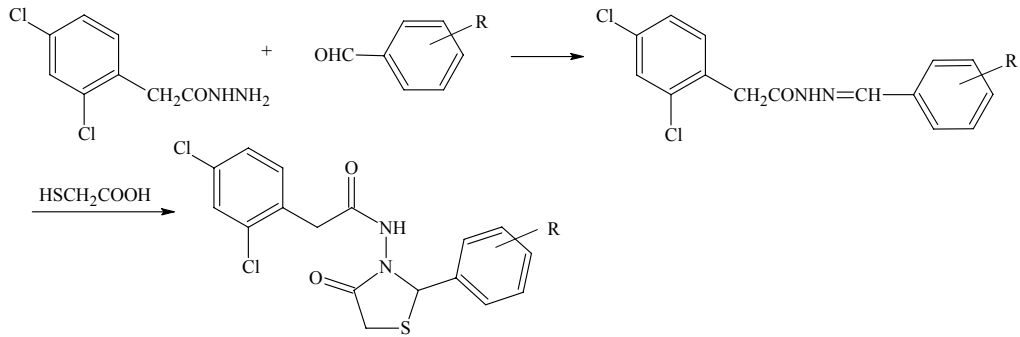
R= m-ClC₆H₄, p-ClC₆H₄, p-CH₃C₆H₄, p-NO₂C₆H₄



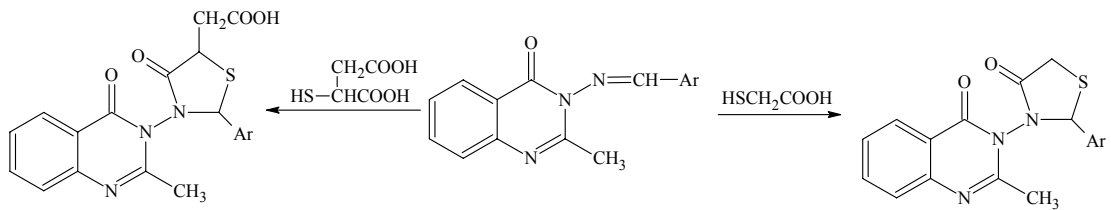
R= 4-kinolil, 2-pirril

X= 4-NO₂, 4-Br, 4-Cl, 4-NH₂, 4-CF₃

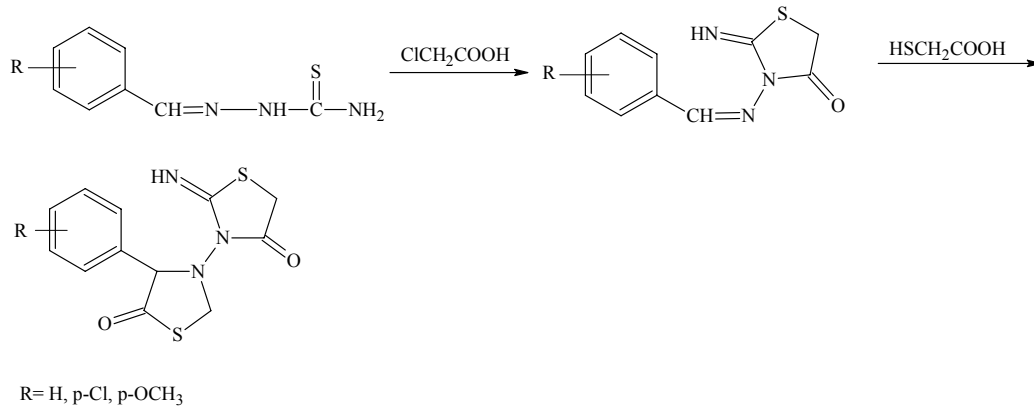
2,4-Diklorofenilasetik asit hidrazidlerinin çeşitli aldehidler ile oluşturduğu hidrazid-hidrazonlar aynı reaksiyon için kullanılmış ve bileşiklerin antimikrobiyal özellikleri araştırılmıştır (158).



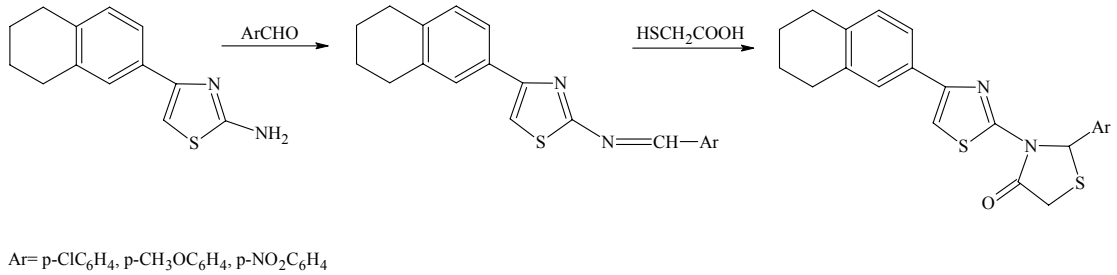
2-Metil-3-amino-4(3*H*)-kinazolinonun aromatik aldehidlerle reaksiyona sokulmasıyla ariliden türevleri oluşturulmuş, benzaldehitten oluşturulan benziliden türevlerinin dimetilformamid içinde ZnCl₂ varlığında merkaptosüksinik asit ve merkaptoasetik asit ile reaksiyonu ile tiyazolidinon türevleri kazanılmıştır (159).



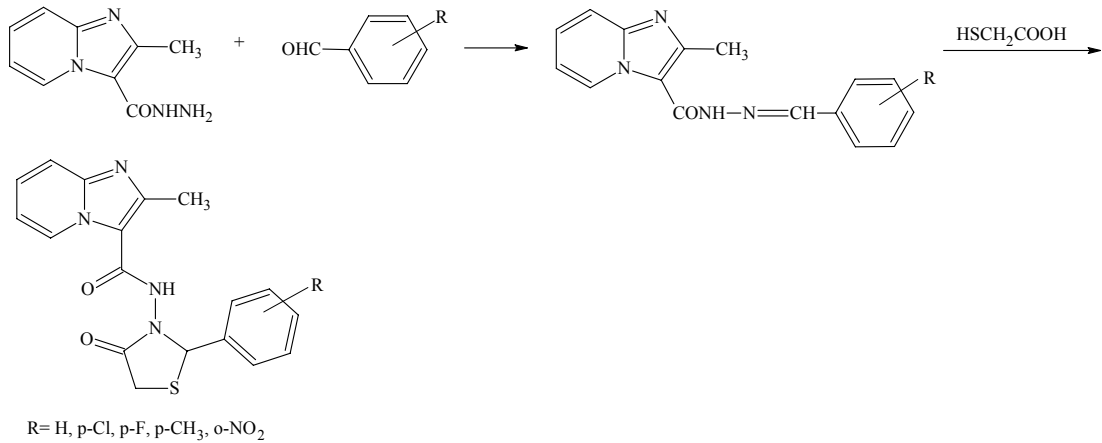
3. Yaklaşım altında gözden geçirilen tiyosemikarbazonların kloroasetik asit ile reaksiyonundan oluşan 4-tiyazolidinonlar için önerilen ve genel yapıları 3-(benzilidenamino)-2-imino-4-tiyazolidinon olarak bildirilen bileşiklere merkaptoasetik asit katımı ile benzilaminotiyazolidinon türevleri de kazanılmıştır (138).



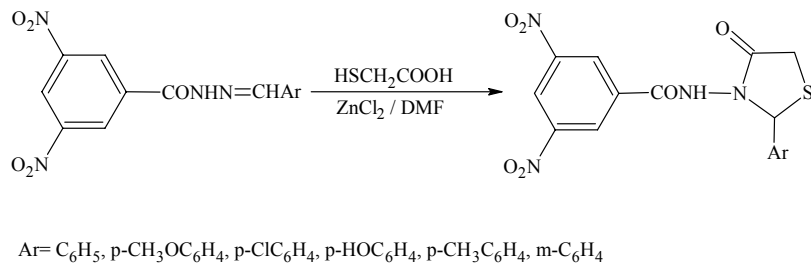
Amin komponenti olarak 2-amino-4-(1,2,3,4-tetrahidro-6-naftil)tiyazolün aromatik aldehitlerle etkileştirilmesiyle hazırlanan Schiff bazları merkaptasetik asit ile reaksiyona sokulmuş ve oluşturulan 4-tiyazolidinonlar antischistosomiasidal etkileri yönünden araştırılmış; *Biomphalaria alexandria* ve *Schistosoma mansoni* ye karşı etkin oldukları bildirilmiştir (160).



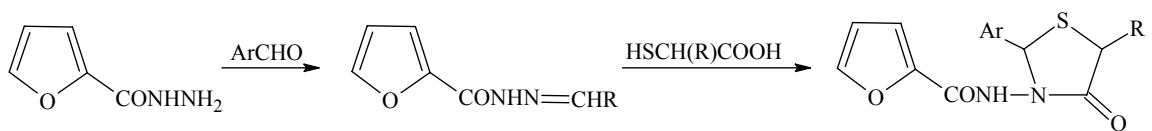
2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazid ve aromatik aldehitler ile oluşturulan aldehid-hidrazonlar merkaptasetik asitle karşı gelen 4-tiyazolidinonlara dönüştürülmüş ve antifungal etkileri araştırılmış ve bazı maddelerin *C. albicans*' a karşı mikonazol ile kıyaslanabilir düzeyde etkin olduğu saptanmıştır (60).



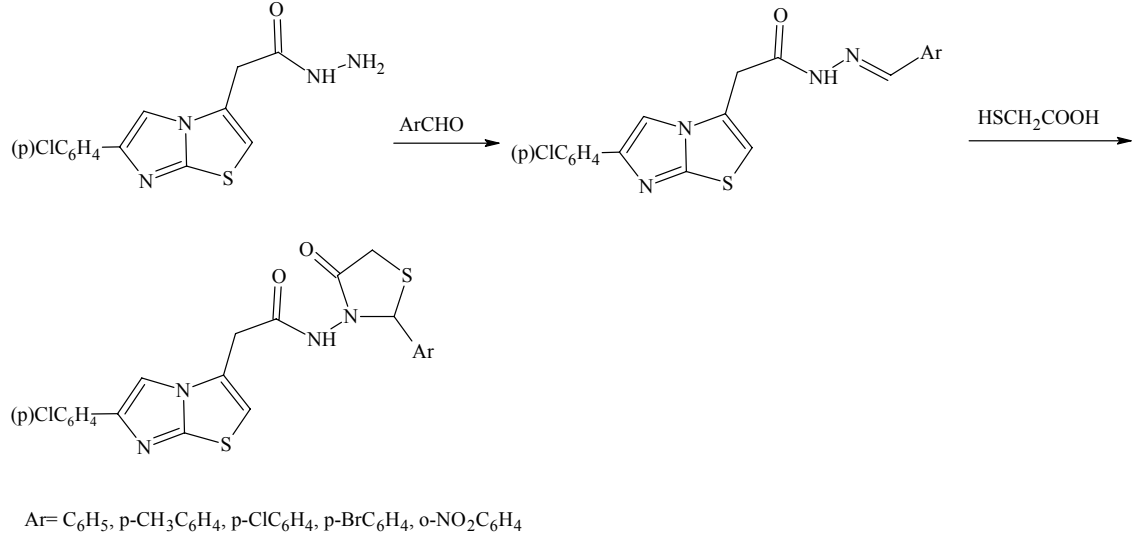
3,5-Dinitrobenzoik asidden kazanılan hidrazidin çeşitli aromatik aldehidlerle kondanse edilmesi ile bir seri hidrazon oluşturulmuş, bu hidrazonların merkptoasetik asitle ısıtılması ile tiyazolidinonlar elde edilmiş ve tiyazolidinon türevlerinde antifungal (*Aspergillus niger*, *A. flavus* ' a) etki saptanmıştır (161).



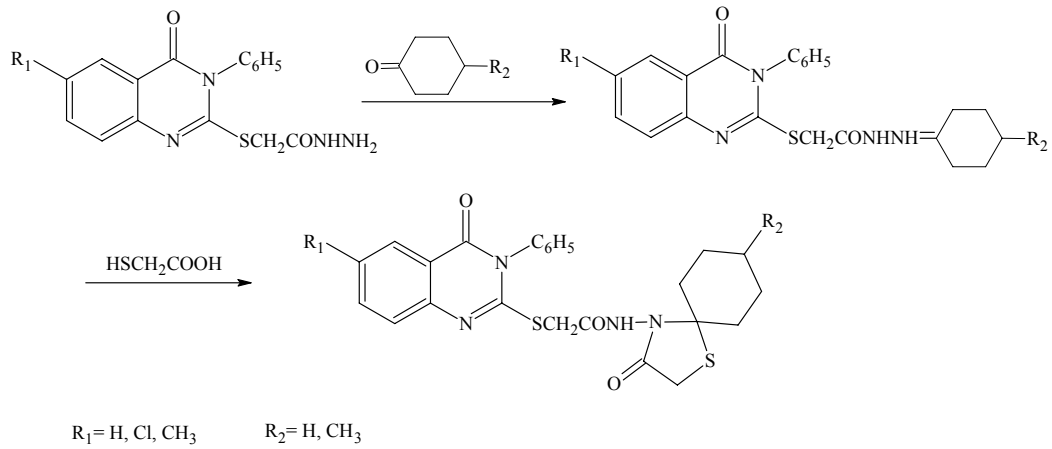
Bir seri yeni 2-aril-3-[[2-(2-furil)karbonil]amino]-5-nonsüstitüe/metil-4-tiyazolidinon ve 2-[(2-furil)karbonil]hidrazono-3-alkil-4-aril-4-tiyazolin türevi bileşikler sentez edilmiş ve bu bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin aktivitesinde tiyazolidinon halkasının 2 ve 5- konumlarındaki süstitüentlerin önemli rol oynadığı, en yüksek aktivitenin 2-fenil ve 4-florofenil-3-[(2-furil)karbonil]amino-5-metil-4-tiyazolidinonlarda tespit edildiği bildirilmiştir (162).



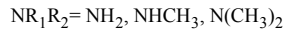
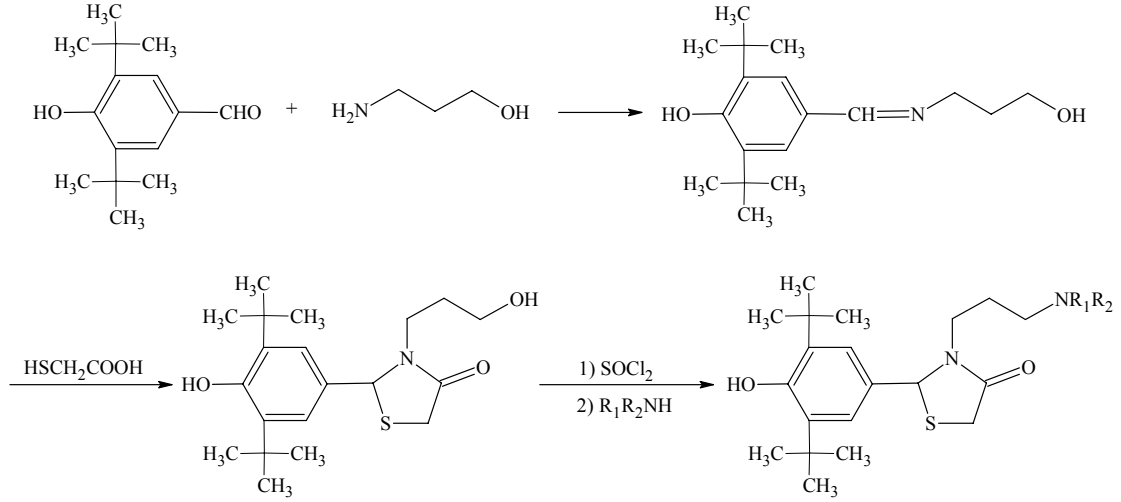
6-[(4-Klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asit hidrazidinin aromatik aldehitler ile kondensasyona uğratılmasıyla hidrazid hidrazon türevleri hazırlanmıştır. Merkптоasetik asit ile hidrazid-hidrazonların siklize edilmesiyle 2-aril-3-[[6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetilamino]-4-tiyazolidinonlar kazanılmıştır (144).



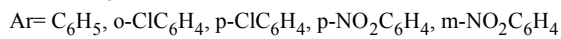
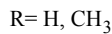
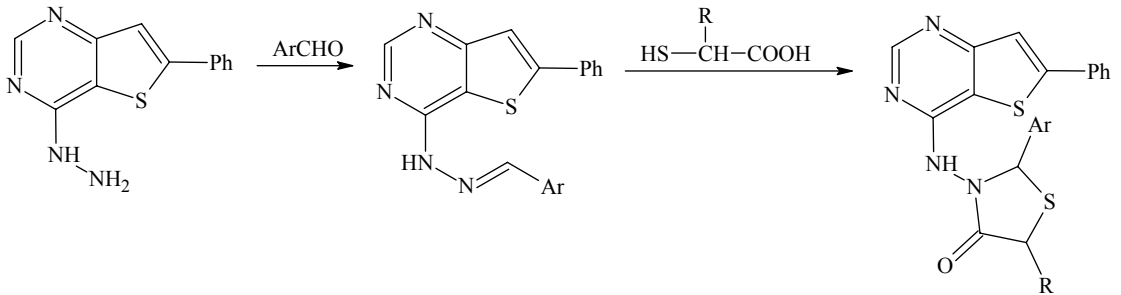
[(3-Fenil-6-süstitüe-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)tiyo]asetik asit sikloheksiliden hidrazidin merkптоasetik asit ile reaksiyona sokulmasıyla ve 4-[(3-fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkптоasetilamino]-4-aza-1-tiyaspiro[4.5]dekan-3-on türevi bileşikler elde edilmiş, çok sayıdaki türevin *Microsprum gypseum*, *M. canis*, *Tricophyton metagrophytes* ve *T. rubrum*' a karşı antifungal aktivitelerinin olduğu saptanmıştır (163).



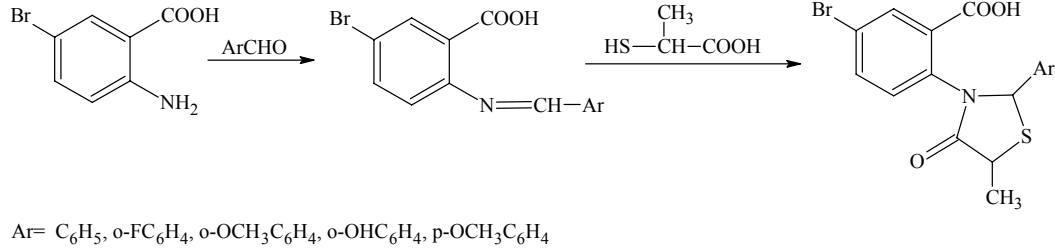
3,5-Di-*ter*-butil-4-hidroksibenzaldehid ile 3-aminopropanolün ısıtılmasıyla reaksiyon ortamında oluşan imin türevinin izolasyonunu yapmaksızın merkaptoasetik asid ilavesiyle 4-tiyazolidinon türevleri kazanılmış ve bu bileşiğin önce tiyonil klorür, sonra aminlerle reaksiyonundan kalsiyum antagonist ve antioksidan etki gösteren bileşiklere geçilmiştir (164).



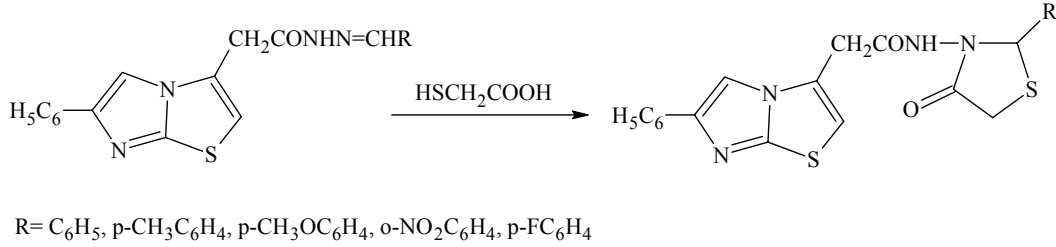
4-Hidrazino-6-feniltieno[3,2-*d*]pirimidinin aromatik aldehidlerle kondensasyonundan hidrazon yapısında bileşikler oluşturulmuş, bileşiklerin merkaptoasetik asid veya 2-merkaptopropiyonik asid ile siklize edilmesiyle antimikrobiyal etkili tiyazolidinon türevleri elde edilmiştir (165).



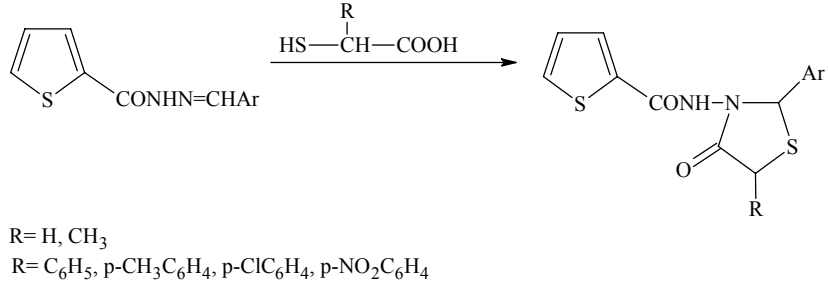
N-süstitüe benziliden-5-bromoantranilik asit türevleri ile 2-merkaptopropiyonik asidin reaksiyonundan kazanılan 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri araştırılmış ve 2-(4-fluorofenil)-3-(2-karboksi-4-bromofenil)-5-metiltiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiğinin referans olarak kullanılan fenilbutazona eşit etkinlik gösterdiği, ülserojenik aktivitesinin ise daha düşük olduğu bildirilmiştir (166).



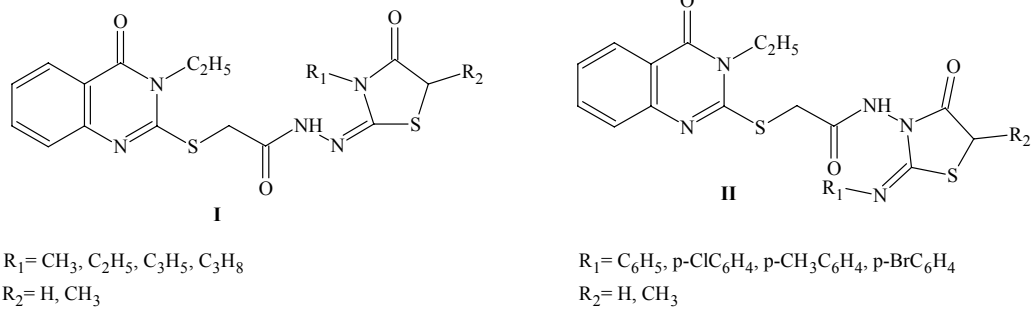
6-Fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazidi aromatik aldehydlerle kondanse edilerek hidrazon türevleri hazırlanmış oluşan bileşiklerin merkaptasetik asid ile reaksiyonundan 4-tiyazolidinon türevleri kazanılmıştır. Bileşiklerin antifungal etkileri araştırılmış ve asiklik türevlerin daha aktif olduğu saptanmıştır (167).



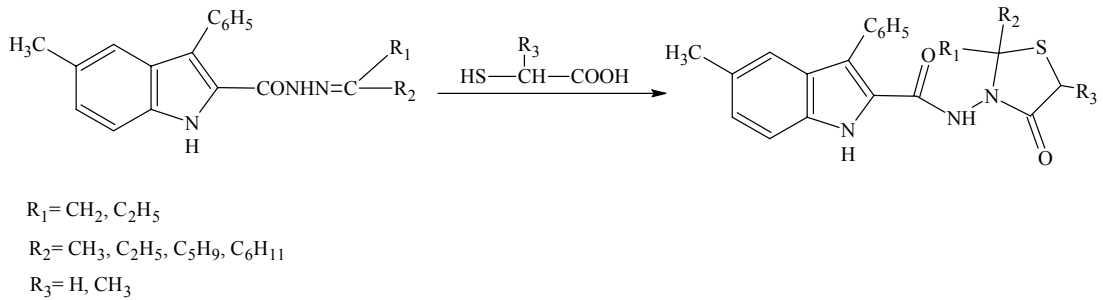
Tiyofen-2-karbohidrazidin aromatik aldehydlerle reaksiyonundan elde edilen hidrazonların merkaptasetik asid veya 2-merkaptopropiyonik asid ile siklokondensasyonundan kazanılan 4-tiyazolidinonların *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* ve *M. Canis* 'e etkili olduğu bildirilmiştir (168).



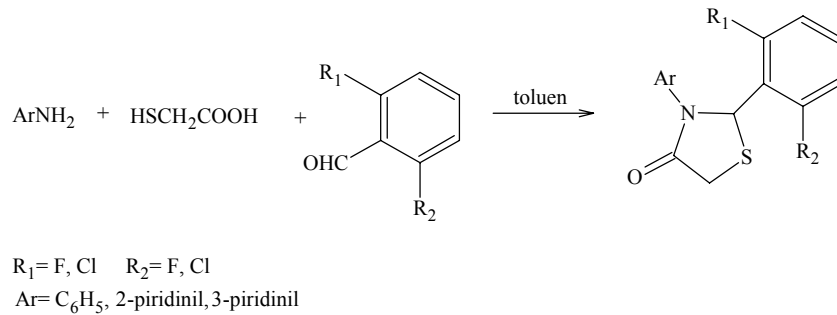
Kinazolinon ve 4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin değişik farmakolojik etkilerinin olması dikkate alınarak her iki yapıyı birarada içeren, 2-(3-etil-4(3*H*)-kinazolinon-2-ilmerkптоasetilhidrazono)-3-alkil/3-aril-5-nonsüstitüe/5-metil-4-tiyazolidinon (**I**) ve 2-arilimino-3-(3-etil-4(3*H*)-kinazolinon-2-ilmerkптоasetilamino)-5-nonsüstitüe/5-metil-4-tiyazolidinonların (**II**) sentezi yapılmış ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (169).



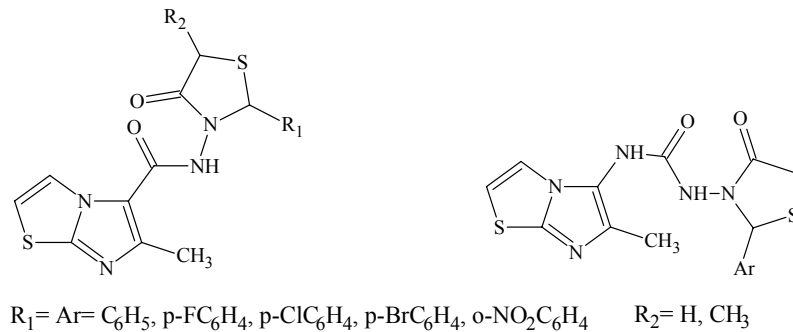
3-Fenil-5-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazidin alifatik ketonlarla reaksiyonundan hidrazon türevleri kazanılmış, bu bileşiklerin merkптоasetik asid ya da 2-merkptopropiyonik asidle siklokondensasyonundan 3-{[(3-fenil-5-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil]amino}-4-tiyazolidinonlar elde edilmiş ve sentez edilen bileşiklerde farklı düzeylerde antifungal aktivite gözlenmiştir (170).



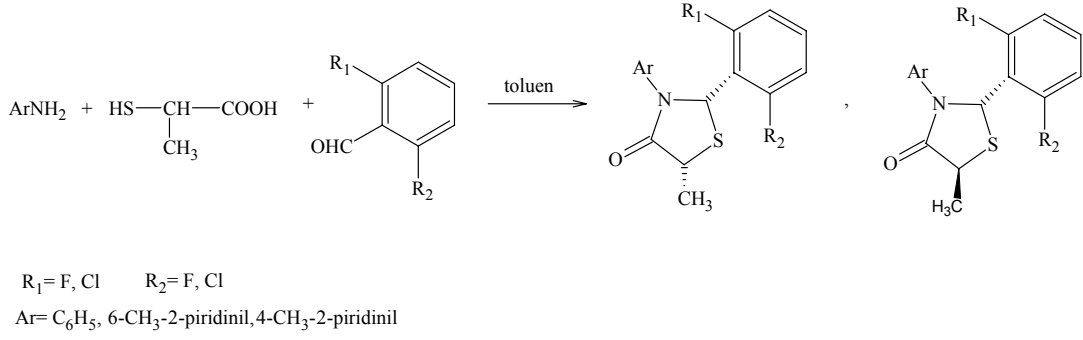
2,6-Dihalojenobenzaldehitlerin heteroaromatik aminler ve merkaptoasetik asidin ile reaksiyonundan 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-onlar elde edilmiş ve *in vitro* anti-HIV aktiviteleri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-onların sitotoksisiteyi düşük antiviral yeni bir sınıf bileşik olacağını göstermektedir (171).



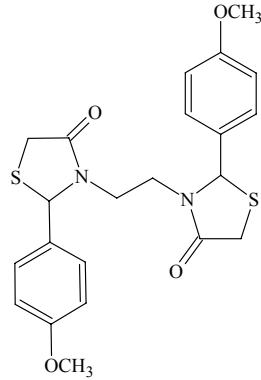
Cesur ve ark. imidazo[2,1-*b*]tiyazol artığı taşıyan aldehit-hidrazon ve semikarbazonlara merkaptoalkanoik asit katımını inceledikleri çalışmalarında bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentez etmişler ve antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir (172).



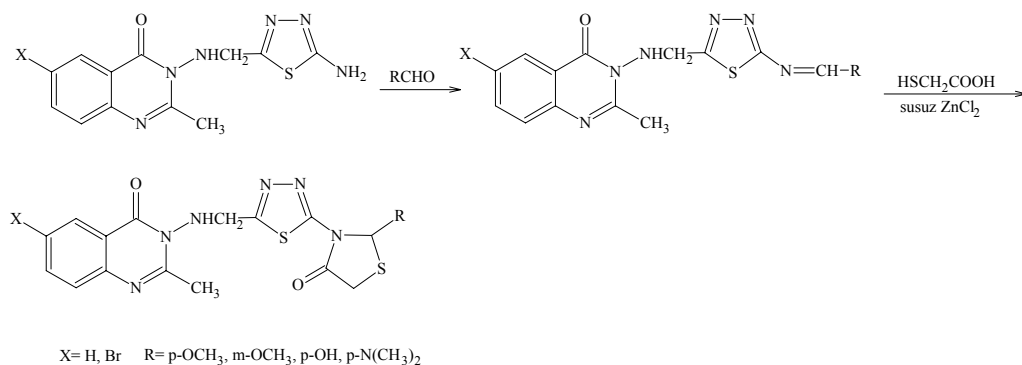
Yine anti-HIV aktivitelerinin incelenmesi amacıyla süstitüe 2-aminopiridin veya 2-aminopirimidinlerin rasemik 2-merkaptopropiyonik asit ve uygun aromatik aldehidlerle reaksiyonundan 5-metil-2,3-disüstitüe aril/heteroaril-1,3-tiyazolidin-4-onlar sentez edilmiştir. Diastereomerik karışımlar halinde oluşan bileşiklerden *cis* türevlerin *trans* türevlerden daha aktif oldukları bildirilmiştir (173).



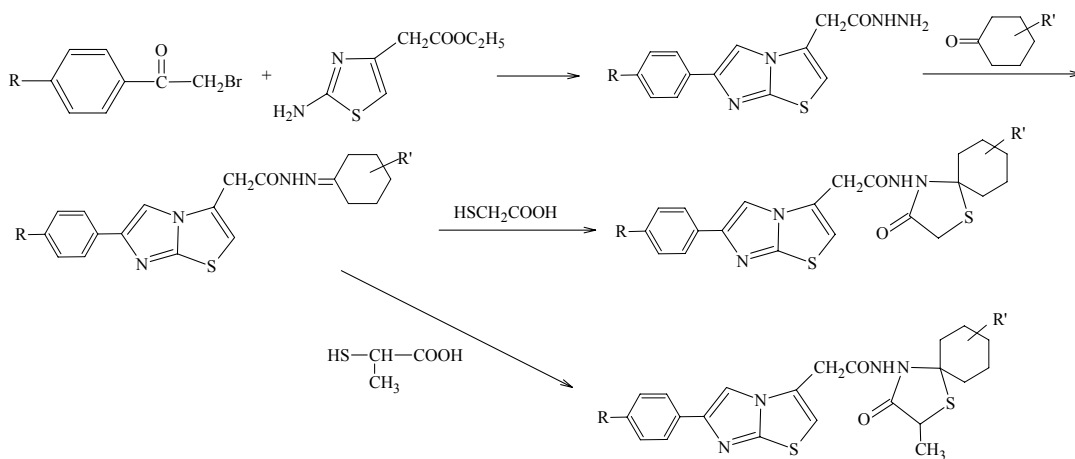
N,N'-di(4-metoksibenziliden)etilendiaminin merkaptoasetik asitle reaksiyonundan 3,3'-(1,2-etandiil)-bis[2-(4-metoksifenil)tiyazolidin-4-on] sentez edilmiş ve antiinflamatuvar aktivitesi değerlendirilmiştir. Bileşiğin karageninle muamele edilen deney hayvanlarına *in vivo* uygulanmasının eksuda oluşumunu geri çevirdiği, akciğer inflamasyonunu azalttığı ve prostaglandin E₂ yapımını arttırdığı bildirilmiştir (174).



3-[[5-Alkilbenzilidenamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metilamino]-2-metil-6-sübstitüe kinazolin-4(3*H*)-onlar elde edilmiş ve antikonvülsan aktiviteleri incelenmiştir. Tiyazolidinon halkasının 2- konumunda m-metoksifenil-p-hidroksifenil ve kinazolinon halkasının 6- konumunda brom taşıyan türevin en aktif bileşik olduğunu tespit edilmiştir (175).



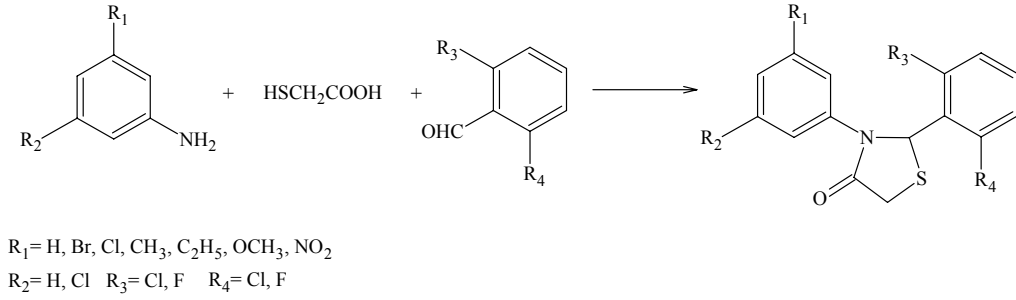
6-[(Fenil/4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazidlerin sikloheksanonlarla kondensasyonundan elde edilen N²-sikloheksiliden-(6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidlerin merkaptasetik asit veya 2-merkaptopropiyonik asitle reaksiyonundan 4-[[[(6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil]amino]-4-aza-2-nonsüstitüe/metil-1-tiyaspiro[4.5]dekan-3-onlar sentez edilmiş ve bileşiklerin *M. tuberculosis* H₃₇R_v suşuna karşı *in vitro* antitüberküler aktiviteleri incelenmiştir. Bu bileşiklerden 6.25 mcg/ml konsantrasyonda % 90 dan fazla inhibisyon gösteren birçok bileşikten R konumunda H ve R' olarak 4-C₂H₅ veya 4-CH₃ taşıyan türevlerin en yüksek aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (176).



R= H, Cl

R'= H, 3-CH₃, 4-CH₃, 4-C₂H₅

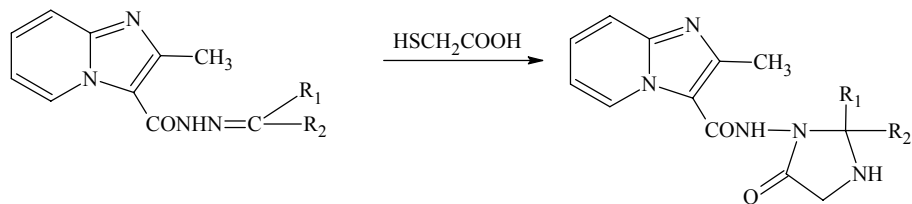
Aniline 2-merkptoasetik asid ve uygun aromatik aldehid ilave edilerek 2-konumunda 2,6-dihalojenofenil grubu ve 3-konumunda sübstitüe fenil taşıyan 1,3-tiyazolidin-4-onlar sentezlenmiş ve anti-HIV aktiviteleri değerdendirilmiştir. 2-(2,6-Diklorofenil) türevlerinden bazı bileşiklerin HIV-1 replikasyonunda etkili inhibitörler oldukları bildirilmiştir (177).



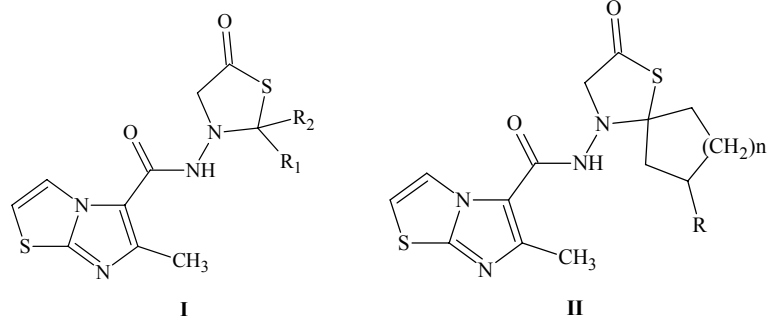
Heteroaromatik aminle uygun 2,6-dihalojenobenzaldehidin merkptoasetik asid varlığında ısıtılmasıyla 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-onlar sentez edilerek oluşan bileşikler anti-HIV aktiviteleri açısından incelenmiştir. HIV-1 üzerine etkin bir inhibisyon yapan ve düşük toksisite gösteren bileşiklerin 6-metil veya 6-bromopiridin-2-il türevleri arasında yer aldığı tespit edilmiştir (178).



2004 yılında yaptığımız bir çalışmada 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-karboksilik asid hidrazidinin ketonlarla ile kondanse ederek hazırladığımız hidrazon türevleri merkptoasetik asid ile siklize edilerek 4-tiyazolidinon türevi bileşikler hazırlanmış, ancak yapılan tüberkülostatik etki araştırmasında kayda değerd bir aktivite bulunamamıştır (71).



Ur ve ark.ları 3-[[[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-4-tiyazolidinon (**I**) ve 4-[[[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4,4]nonan/[4.5]dekan-3-on (**II**) türevi bir seri bileşik sentez etmiş ve yapılan biyolojik aktivite tayinlerinde bileşiklerin bazılarının antimikrobiyal aktivitelerinin olduğu tespit edilmiştir (179).



$R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

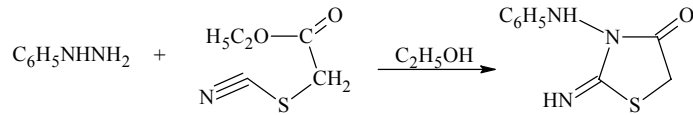
$R_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

$n = 1, 2$

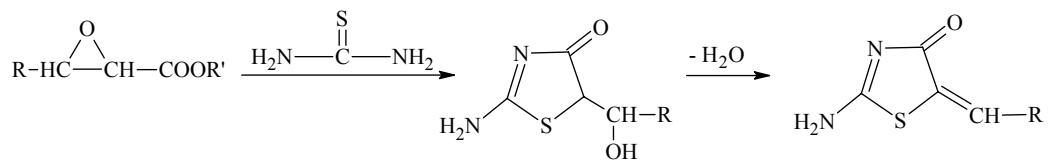
$R = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

5. Diğer bazı yaklaşımlar

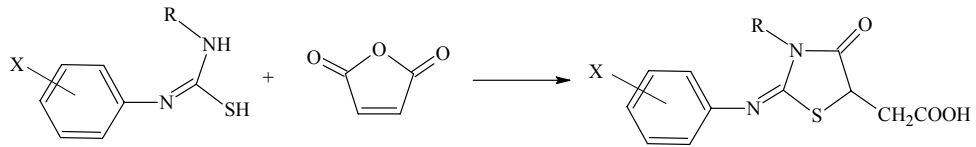
1910 yılında Frerichs ve Förster 4-tiyazolidinon sistemine fenilhidrazin ve tiyosiyanoasetik asit etil esterini kullanarak geçmiştir (180).



2,3-Epoksialkanoik asit esterlerinin (örneğin etil 2,3-epoksibutirat) tiyoüreye etkisi ile 2-amino-5-(1-hidroksialkil)-2-tiyazolin-4-on olarak bildirilen bileşikler hazırlanmıştır. Bileşiklerin asetik asit ile dehidrate edilmesiyle 5-alkiliden türevlerine geçilmiştir (181).



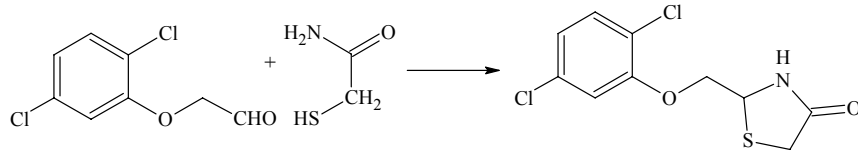
Siklopentil ya da sikloheksilaminlerin süstitüe fenil isotiyosiyanatlarla reaksiyonuyla hazırlanan 1,3-disüstitüe tiyoüelerin maleik asit anhidriti ile ısıtılması ile 5-karboksimetil-4-tiyazolidinon türevleri sentez edilmiştir. Bileşiklerin antikonvülsan özellikleri deney hayvanlarında pentetrazol ile oluşturulan konvülsiyonlara karşı incelenmiş ve sikloheksil türevlerin siklopentil türevlere göre daha yüksek koruma sağladığı gözlenmiştir (182).



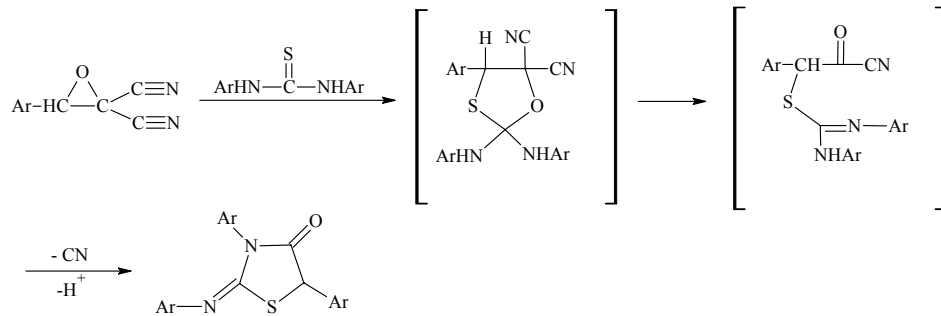
R= siklopentil, sikloheksil

X= p-Cl, p-Br, p-I, o-CH₃, p-CH₃

α -Merkaptoasetamidin 2,4-diklorofenoksiasetaldehid ile p-toluensülfonik asid veya bortriflorür katalizörlüğündeki reaksiyonu ile 2-(2,4-diklorofenoksi)metil-4-tiyazolidinon elde edildiği bildirilmiştir (183).



4-Tiyazolidinon sisteminin elde edilmesinde diğer bir yaklaşım da geminal disiyanopoksitlere N-süstitüe aril veya N,N'-disüstitüe ariltiyoüelerin etkileşimidir. Reaksiyonun siyanoformil ara ürünü üzerinden ilerlediği düşünülmektedir (184).



DENEYSEL BÖLÜM

1. Araç ve Gereçler

1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2-Aminopiridin (Merck), etil kloroasetoasetat (Merck), hidrazin hidrat (% 98 Merck), sodyum nitrit (Merck),benzaldehit (Merck), 4-klorobenzaldehit (Merck), 4-nitrobenzaldehit (Merck), 4-metilbenzaldehit (Merck), 4-metoksibenzaldehit (Merck), 5-nitrofurfuriliden diasetat (Merck), metil isotiyosiyanat (Merck), etil isotiyosiyanat (Merck), allil isotiyosiyanat (Merck), siklohekzil isotiyosiyanat (Merck), fenil isotiyosiyanat (Merck), 4-florofenil isotiyosiyanat (Merck), 4-klorofenil isotiyosiyanat (Merck), 4-bromofenil isotiyosiyanat (Merck), 4-metilfenil isotiyosiyanat (Merck), 4-nitrofenil isotiyosiyanat (Merck).

1.2. Kullanılan Elektronik Aygıtlar

Ultraviyole Spektrofotometre*	Shimadzu UV-1601S
İnfrared Spektrofotometre	Perkin Elmer Model 1600 FTIR
Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometre	Varian ^{UNITY} 400, Inova (500Mz), Bruker AC-L 200, Eclipse 270
Elementel Analiz Aygıtı	Leco 932, CHNS-O EA, Thermo Finnigan Flash EA 1112
Kütle Spektrometresi	VG Zab Spec, LC/MSD Diod-Array
Erime Derecesi Aleti**	Büchi 530, Electrothermal 9200

2. Kromatografik Çalışmalar

Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi ile adsorban olarak 0.25 mm kalınlığında silikajel HF₂₅₄₊₃₆₆ kaplanmış plaklarda kloroform-metanol (90:10) çözücü sistemi kullanılarak

* Spektrumlar 1 mg madde 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

** Maddelerin erime dereceleri düzeltilmemiştir.

kontrol edilmiştir. Kromatogramlar UV ışık altında incelendiğinde lekeler mor renk olarak gözlenmiştir.

3. Sentez Yöntemleri

3.1. Etil 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksilat (I)

0.1 Mol 2-aminopiridin 30 ml absolu etanolde kalsiyum klorür borusu takılmış geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda ısıtılarak çözündürülür ve 0.05 mol etil kloroasetoasetat ilave edilir. Reaksiyon karışımı 6 saat geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda ısıtılır. Etanol alçak basınç altında uçurulur. Artık su ilavesiyle çözülür ve eterle ekstre edilir (3x30 ml). Eter uçurulduktan sonra kalan billuri bileşik daha ileri bir saflaştırma yapılmadan kullanılır (16).

3.2. 2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazid (II)

0.05 Mol **I** 20 ml etanolde (% 96) geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda ısıtılarak çözündürülür ve 0.5 mol hidrazin hidrat ilave edilir. Reaksiyon karışımı 5 saat geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda ısıtılır. Bir gece bekletilir, çöken madde süzülür, buzlu suyla yıkanır, kurutulur ve etanolden (%96) billurlandırılarak temizlenir (41).

3.3. 2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbonil azid (III)

0.02 Mol **II** 80 ml distile suda çözülür ve üzerine 0.02 mol NaNO₂ eklenir. Magnetik karıştırıcı ile karıştırılmakta ve soğutulmakta olan çözeltiye 20 ml HCl (%25) yavaş yavaş eklenir. Asit ilavesi sona erdikten sonra 15 dakika daha karıştırmaya devam edilir. Süre sonunda doymuş NaHCO₃ çözeltisiyle çöktürülen madde süzülür, kurutulur ve daha ileri bir saflaştırma yapılmadan kullanılır. Analitik saflığa getirmek amacıyla kloroformdan billurlandırılır.

3.4. Etil 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilkarbamat (IV)

0.01 Mol **III** üzerine 25 ml absolu etanol ilave edilerek 2.5 saat ısıtılır. Süre sonunda etanol alçak basınç altında uzaklaştırılır. Kalan yağimsı artık üzerine su ilave edilerek katılaştırılır. Süzülür, kurutulur ve etanolden (%96) billurlandırılır.

3.5. N-(2-Metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (V)

0.01 Mol **IV** üzerine 20 ml hidrazin hidrat ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında elektrikli ısıtıcıda 2 saat ısıtılır. Çöken madde süzülür, suyla yıkanarak temizlenir, kurutulur ve etanolden (%96) billurlandırılır.

3.6. Aromatik aldehit N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)semikarbazon (VIa-f)

0.01 Mol **V** 25 ml etanolde (%96) çözülür, üzerine 0.011 mol aromatik aldehit ilave edilir ve geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda kaynatılır. Oluşan madde süzülerek ortamından alınır, yıkanır ve uygun şekilde temizlenir.

3.7. 2-[(Alkil/arilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (VIIa-j)

0.01 Mol **V** 25 ml absolu etanolde çözülür, üzerine 0.01 mol alkil/aril isotiyosiyanat ilave edilir ve geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda ısıtılır. Oluşan madde süzülerek reaksiyon ortamından alınır, yıkanır ve uygun şekilde temizlenir.

3.8. N-(2-Aril-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-N'-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)üre (VIIIa-d)

3.8.1. Yöntem 1

0.005 Mol **VIa,b,d,e** 30 ml susuz benzende çözülür. Çözelti üzerine 2 ml merkptoasetik asid ilave edilir. Dean-Stark apareyinde, kalsiyum klorür borusu takılı geri çeviren soğutucu altında 4 saat süreyle kaynatılır ve daha sonra benzen alçak basınç altında uçurulur. Artıktaki merkptoasetik asit aşırısı doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile nötrale edilir. Yağimsı halde ayrılan ürün soğukta katılaşmaya bırakılır. Süzülür, distile suyla yıkanır, kurutulur ve kloroform ile yıkanarak temizlenir.

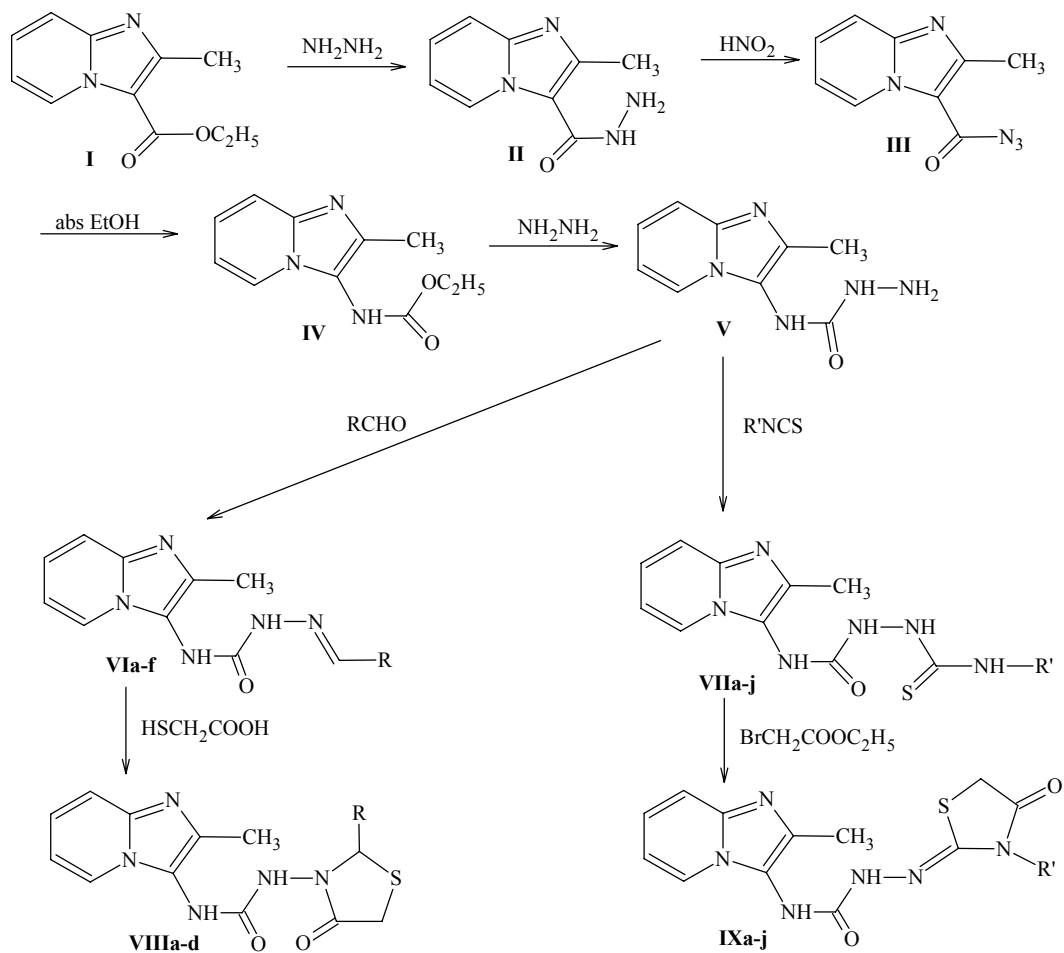
3.8.2 Yöntem 2

0.005 Mol madde V, aromatik aldehit ve 30 ml susuz benzen karışımı üzerine 2 ml merkaptasetik asit ilave edilir. Reaksiyon karışımı Dean-Stark apareyi kullanılarak geri çeviren soğutucu altında 6-8 saat kaynatılır ve daha sonra benzen alçak basınç altında uçurulur. Artıktaki merkaptasetik asit aşırısı doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile nötralize edilir. Yağimsı halde ayrılan ürün soğukta katılaşmaya bırakılır. Süzülür, distile suyla yıkanır, kurutulur ve kloroform ile yıkanarak temizlenir.

3.9. 3-(Alkil/aril)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il) semikarbazon (IXa-j)

0.005 Mol VIIa-j 25 ml absolu etanolde çözülür. Çözelti üzerine 0.02 mol susuz sodyum asetat ve 0.005 mol etil bromoasetat ilave edilerek karışım geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda 2-4 saat ısıtılır. Süre sonunda oluşan ürün uygun yöntemle reaksiyon ortamından alınarak suyla yıkanır ve uygun çözücünden billurlandırılarak veya yıkanarak temizlenir.

3.10. Genel Sentez Şeması



R = C₆H₅, C₆H₄Cl(4), C₆H₄NO₂(4), C₆H₄CH₃(4), C₆H₄OCH₃(4), 5-nitrofuril

R' = CH₃, C₂H₅, CH₂CH=CH₂, C₆H₁₁, C₆H₅, C₆H₄F(4), C₆H₄Cl(4), C₆H₄Br(4), C₆H₄CH₃(4), C₆H₄NO₂(4)

4. Özel Kimyasal ve Spektral Veriler

4.1. Etil 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksilat (I)

9.4 g 2-Aminopiridin ile 7 ml etil kloroasetoasetattan **3.1** de verilen yönteme göre elde edilir. Verim 9.20 g (% 45.05).

Krem renkli i ne şeklinde billuri madde. 69  C de erir (69.5-70.5  C (16)).

Etanol, eter ve kloformda     n r.

4.2. 2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazid (II)

1.02 g **I** ile 2.5 ml hidrazin hidrattan **3.2** de verilen yönteme göre elde edilir. Verim 0.526 g (% 27.16).

Beyaz, i ne şeklinde billuri madde, 185  C de erir (183  C (41)).

4.3. 2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbonil azid (**III**)

4.16 g **II** ve 1.38 g sodyum nitritten **3.3** de verilen yönteme göre elde edilir. Verim 3.4 g (%85.67).

Beyaz renkli toz madde, 102-5  C de erir. Suda     nmez, eterde sıcakta kısmen     n r; etanol, kloroform ve asetonda     n r.

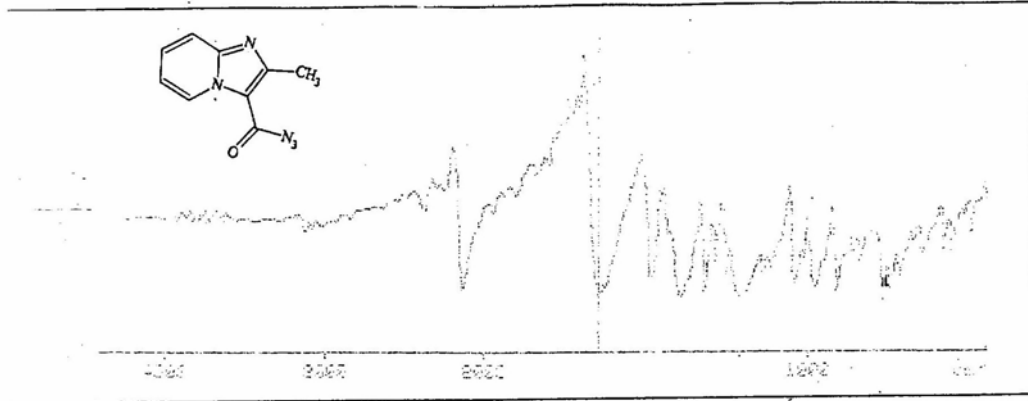
Kromatografi: $R_f = 0.78$ (**II**), $R_f = 0.62$)

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 328 (1121), 260 (14734), 234 (10283).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}):

3090 (Aromatik C-H gerilme bandı); 2984, 2889 (CH₃ C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 2149 (N N gerilme bandı); 1646 (C=O gerilme bandı); 1631, 1597, 1510, 1490 (aromatik C=C ve imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları); 1432, 1397 (CH₃ C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 774 (aromatik C-H eğilme bandı).



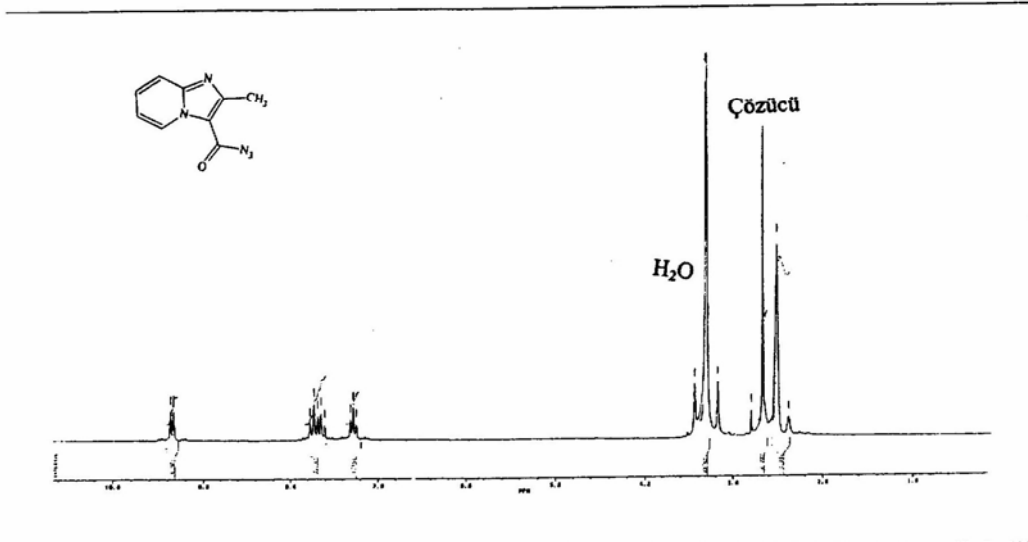
Şekil 1. Madde III' ün IR Spektrumu

¹H-NMR (200 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

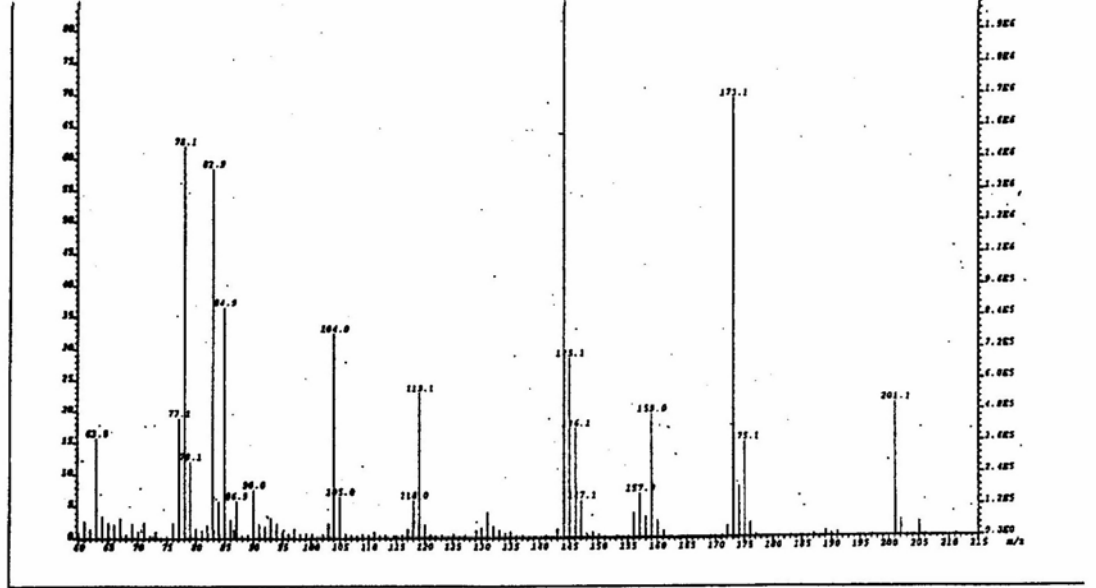
2.59 (3H, s, CH₃); 7.27 (1H, dd, J_{5,6}=J_{6,7}= 7 Hz, C₆-H); 7.68 (1H, dd, J_{6,7}= 7 Hz, J_{7,8}= 9 Hz, C₇-H); 7.74 (1H, d, J_{7,8}= 9 Hz, C₈-H); 9.34 (1H, d, J_{5,6}= 7 Hz, C₅-H).

Elementel Analiz: C₉H₇N₃O için hesaplanan C: 53.73; H: 3.51; N: 34.81. Bulunan C: 53.48; H: 3.98; N: 34.37.

Kütle Spektrumu (EI) m/z (%bağıl bolluk): 201 (M⁺, 21.01); 174 (8.25); 173 (9.21); 147 (5.71); 146 (14.29); 148 (0.63); 144 (temel pik); 132 (1.90); 131 (4.13); 119 (22.86); 105 (6.67); 104 (32.38); 90 (7.62); 78 (62.22).



Şekil 2. Madde III' ün ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3. Madde III' ün Kütle Spektrumu

4.4. Etil 2-Metilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilkarbamat (IV)

2.01 g III den 3.4 de verilen yöntemle elde edilir. Verim 1.85 g (% 84.61).

Krem renkli billuri madde, 72-8 °C de erir. Su ve eterde çözünmez; etanol, kloroform ve asetonda çözünür.

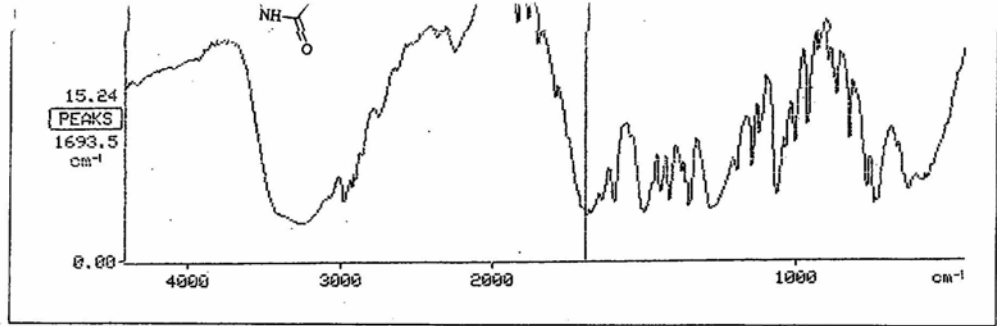
Kromatografi: $R_f=0.56$ (III, $R_f=0.78$).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(EtOH)_{maks}$ nm (ϵ) : 308 (2950), 283 (3353), 233 (20538).

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

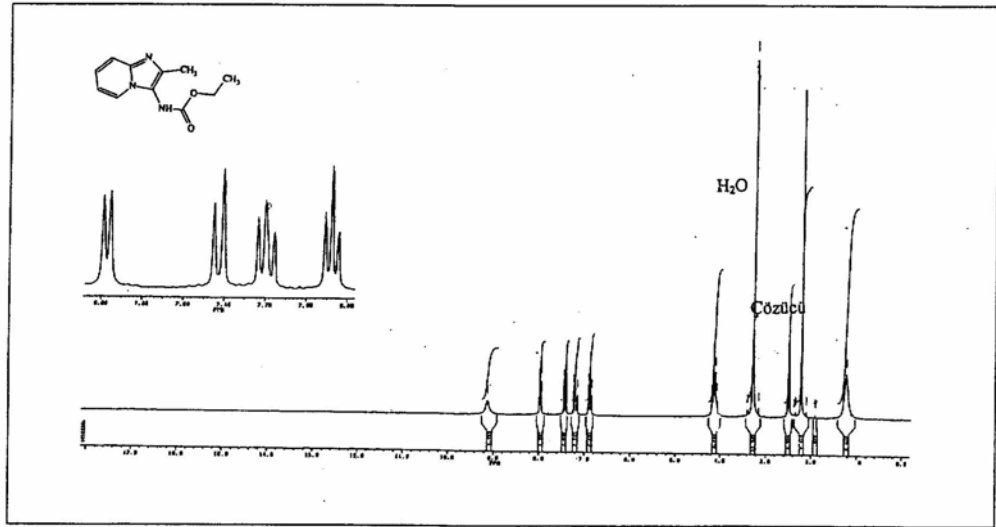
3424 (H_2O); 3273 (N-H gerilme bandı); 3083 (aromatik C-H gerilme bandı); 2973, 2907 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1694 (C=O gerilme bandı); 1642, 1603, 1503 (aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N



Şekil 4. Madde IV' ün IR spektrumu

¹H-NMR (200 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

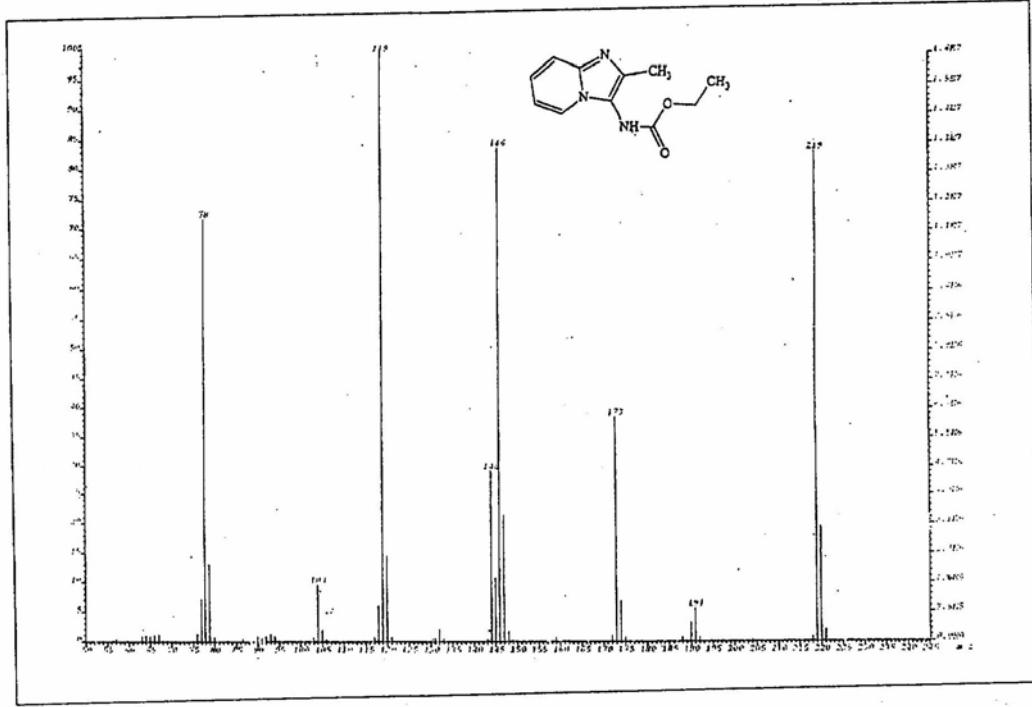
1.23 (3H, t, OCH₂CH₃); 2.37 (3H, s, CH₃); 4.12 (2H, q, OCH₂CH₃); 6.87 (1H, dd, J_{5,6}=J_{6,7}= 6.80 Hz, C₆-H); 7.20 (1H, dd, J_{6,7}= 7 Hz, J_{7,8}= 9 Hz, C₇-H); 7.43 (1H, d, J_{7,8}= 9 Hz, C₈-H); 7.96 (1H, d, J_{5,6}= 7 Hz, C₅-H); 9.12 (1H, s, NH).



Şekil 5. Madde IV' ün ¹H-NMR Spektrumu

Elementel Analiz: $C_{11}H_{13}N_3O_2 \cdot H_2O$ için hesaplanan C: 55.69; H: 6.37; N: 17.71.
Bulunan C: 55.00; H: 5.86; N: 17.96.

Kütle Spektromu (EI) m/z (%bağıl bolluk): 219 (M^+ , 83.17); 119 (temel pik); 174 (6.98); 173 (38.10); 147 (21.59); 146 (83.49); 148 (1.90); 132 (1.90); 131 (0.64); 105 (1.90); 104 (9.52); 90 (0.64); 78 (71.75).



Şekil 6. Madde IV' ün Kütle Spektromu

4.5. N-(2-Metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (V)

2.19 g IV den 3.5 de verilen yöntemle elde edilir. Verim 0.9 g (% 43.7).

Beyaz renkli toz madde, 222-5 °C de erir. Eter, aseton ve kloroformda çözünmez; su ve etanolde çözünür.

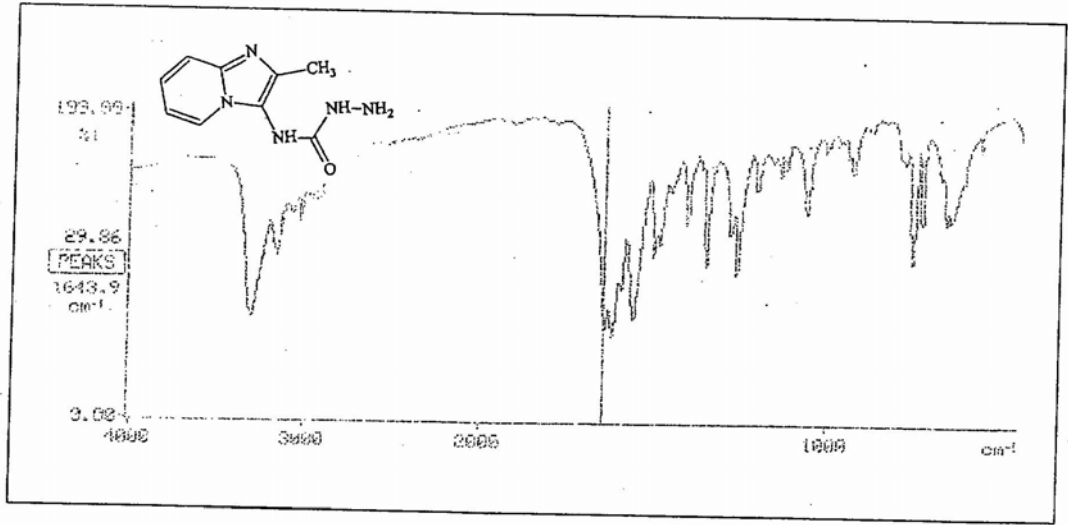
Kromatografi: $R_f = 0.11$ (IV, $R_f = 0.56$).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$ nm (ϵ) : 309 (2952), 283 (3465), 234 (25580).

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

3304, 3161 (N-H gerilme bandları); 3077 (aromatik C-H gerilme bandı); 2916, 2835 (CH₃ C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1643 (C=O gerilme bandı); 1621, 1558, 1500, 1485 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1455, 1350 (CH₃ C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1282 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 734 (aromatik C-H eğilme bandı).



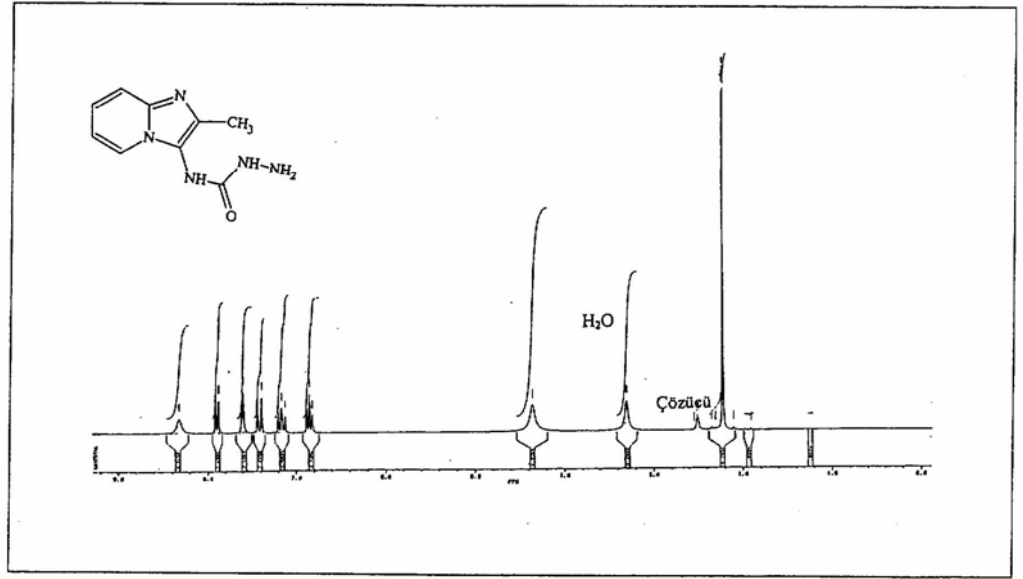
Şekil 7. Madde V' in IR Spektrumu

¹H-NMR (200 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

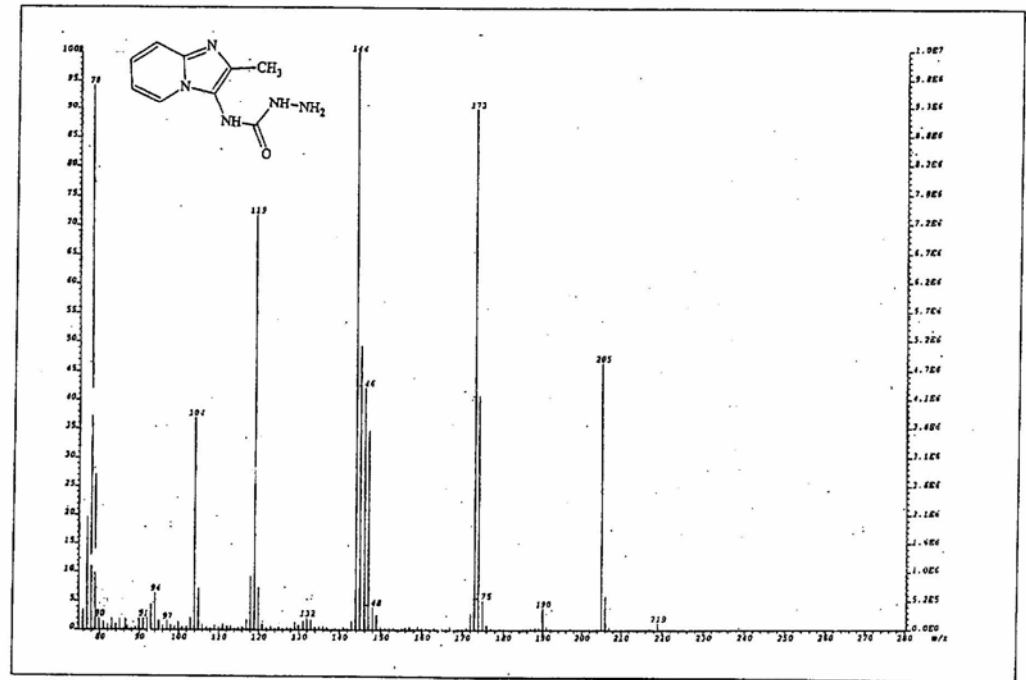
2.22 (3H, s, CH₃); 4.35 (2H, s, NHCONHNH₂); 6.84 (1H, dd, J_{5,6}=J_{6,7}= 7 Hz, C₆-H); 7.16 (1H, dd, J_{6,7}= 7 Hz, J_{7,8}= 9 Hz, C₇-H); 7.74 (1H, d, J_{7,8}= 9 Hz, C₈-H); 7.59 (1H, s, NHCONHNH₂); 7.89 (1H, d, J_{5,6}= 7 Hz, C₅-H); 8.31 (1H, s, NHCONHNH₂).

Elementel Analiz: C₉H₁₁N₃O için hesaplanan C: 52.67; H: 5.40; N: 34.13. Bulunan C: 52.81; H: 5.39; N: 34.39.

Kütle Spektrumu (EI) m/z (%bağıl bolluk): 205 (M⁺, 46.18); 191 (0.63); 190 (3.81); 174 (40.63); 173 (90.16); 147 (34.92); 146 (41.90); 148 (5.71); 144 (temel pik); 132 (1.90); 131 (1.27); 119 (71.75); 105 (6.98); 104 (36.82); 90 (1.90); 78 (93.97).



Şekil 8. Madde V' in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 9. Madde V' in Kütle Spektrumu

4.6.1. Benzaldehid N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon (VIa)

2.05 g **V** ve 1.17 g benzaldehitden **3.6** da verilen yönteme göre elde edilir. Etanolden billurlandırılır. Verim 1.76 g (% 60.0).

Beyaz renkli toz madde, 223-5 °C de erir. Su ve eterde çözünmez; aseton ve sıcakta kısmen çözünür, etanol ve kloroformda çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.54$ (V, $R_f = 0.11$).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$ nm (ϵ): 304 (omuz, 20649), 283 (23415), 226 (28523).

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

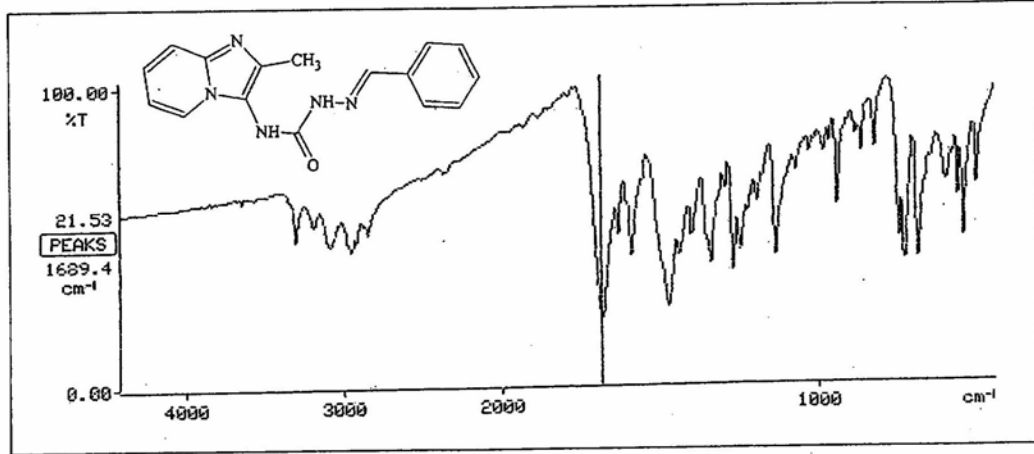
3304, 3161 (N-H gerilme bandları); 3077 (aromatik C-H gerilme bandı); 2916, 2835 (CH₃ C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1689 (C=O gerilme bandı); 1643 (semikarbazon N=CH gerilme bandı); 1558, 1500, 1495 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları); 1485, 1350 (CH₃ C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1273 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 751, 735 (aromatik C-H eğilme bandı).

¹H-NMR (200 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

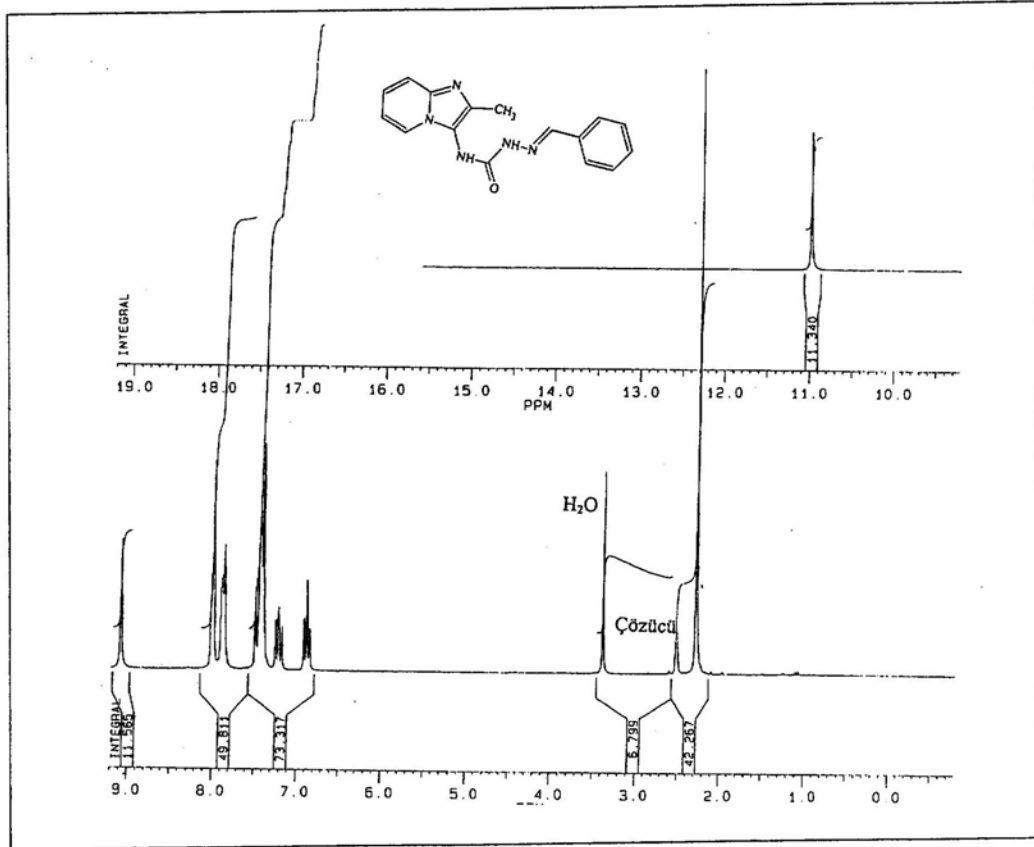
2.27 (3H, s, CH₃); 6.88 (1H, dd, J_{5,6}= 6 Hz, J_{6,7}= 7 Hz, C₆-H); 7.21 (1H, dd, J_{6,7}= 7 Hz, J_{7,8}= 9 Hz, C₇-H); 7.39-7.45 (4H, m, C₈-H ve fenil 3,4,5-H); 7.86-7.89 (2H, m, fenil 2,6-H); 7.99-8.01 (2H, m, C₅-H ve N=CH); 9.07 (1H, s, **NHCONHN**); 10.99 (1H, s, **NHCONHN**).

Elementel Analiz: C₁₆H₁₅N₅O için hesaplanan C: 65.51; H: 5.15; N: 23.88. Bulunan C: 65.52; H: 4.92; N: 23.51.

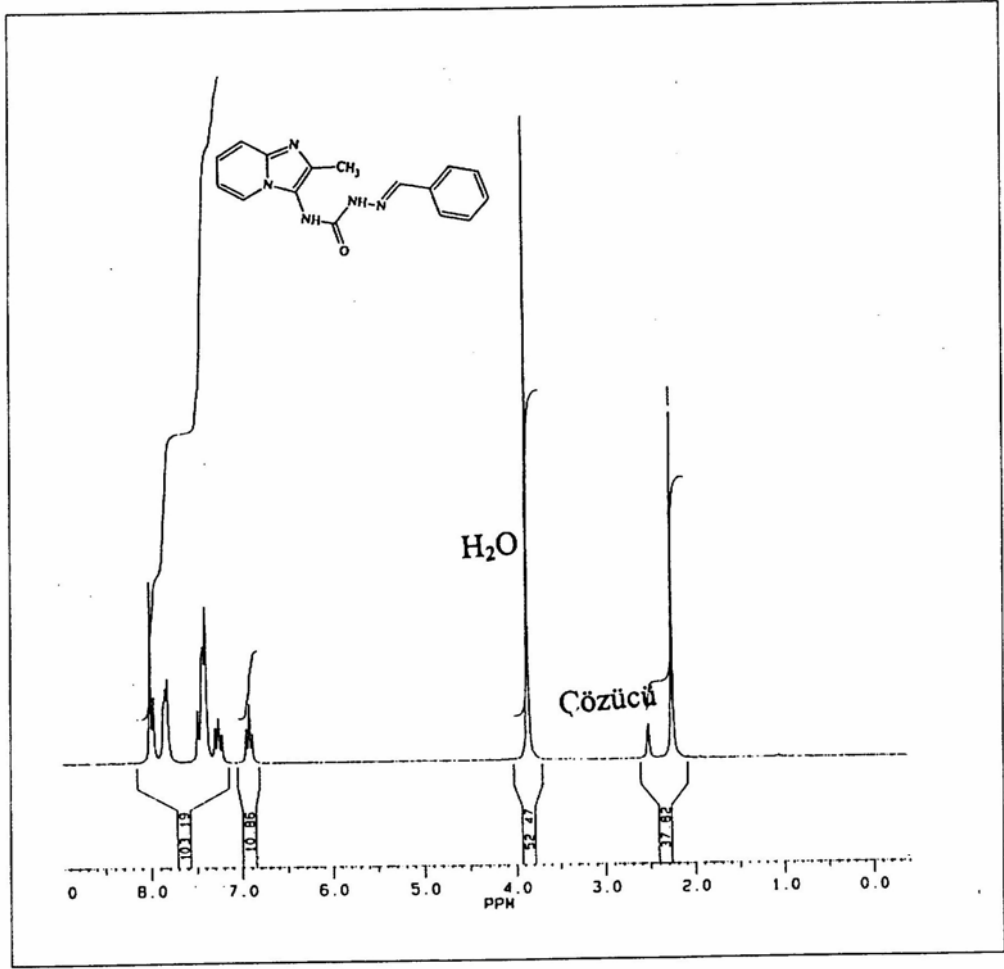
Kütle Spektrumu (EI) m/z (%bağıl bolluk): 293 (M^+ , 66.45); 174 (91.05); 173 (8317); 148 (3.81); 146 (21.09); 132 (0.6); 131 (1.92); 120 (77.78); 119 (85.30); 104 (39.36); 90 (11.82); 78 (temel pik).



Şekil 10. Madde VIa' nın IR Spektrumu

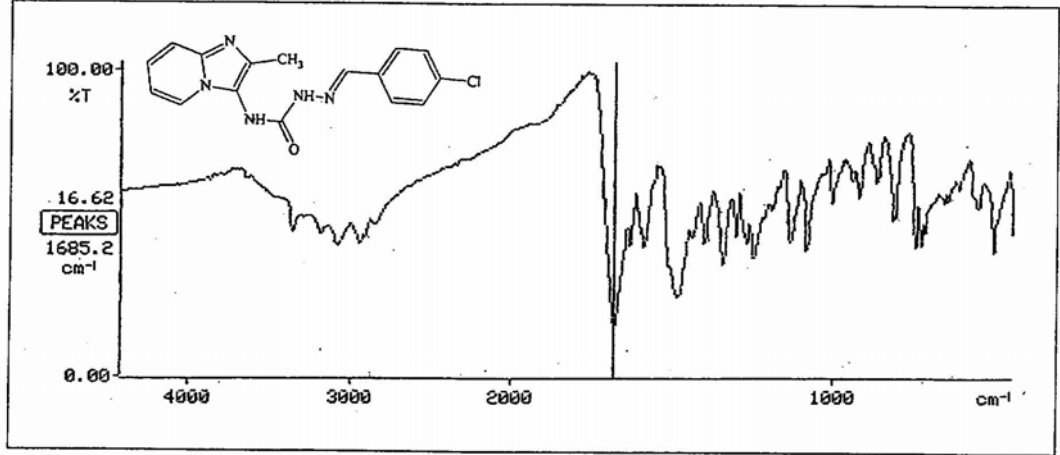


Şekil 11. Madde VIa' nın ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 12. Madde VIa' nın ^1H -NMR Spektrumu (D_2O değişmesi)

imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1489, 1347 (CH₃ C-H eğilme bandları - asimetrik ve simetrik); 1274 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1089 (C-Cl gerilme bandı); 752, 733 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 14. Madde VIIb' nin IR Spektrumu

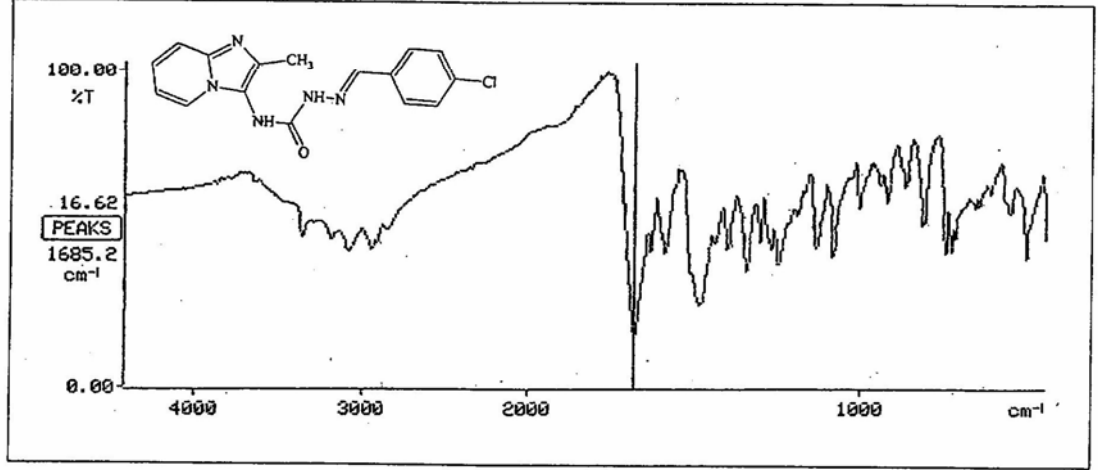
¹H-NMR (200 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

2.26 (3H, s, CH₃); 6.87 (1H, dd, J_{5,6}= J_{6,7}= 7 Hz, C₆-H); 7.33 (1H, dd, J_{6,7}= 7 Hz, J_{7,8}= 9 Hz, C₇-H); 7.44 (1H, d, J_{7,8}= 9 Hz, C₈-H); 7.46 (1H, d, J= 8 Hz, fenil 3,5-H); 7.90 (2H, d, J= 8 Hz, fenil 2,6-H); 7.96-7.99 (2H, m, C₅-H ve N=CH); 9.07 (1H, s, NHCONHN); 10.97 (1H, s, NHCONHN).

Elementel Analiz: C₁₆H₁₄ClN₅O için hesaplanan C: 58.63; H: 4.31; N: 21.37. Bulunan C: 58.70; H: 3.89; N: 21.51.

Kütle Spektrumu (EI) m/z (%bağıl bolluk): 329 (M⁺, 14.69); 327 (M⁺, 39.62); 174 (74.66); 173 (temel pik); 156 (30.48); 154 (82.54); 155 (19.68); 153 (36.19); 148 (3.17); 146 (14.70); 132 (0.64); 131 (0.64); 123 (3.83); 119 (39.52); 105 (5.08); 104 (31.74); 90 (6.38); 78 (58.78).

imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları); 1489, 1347 (CH₃ C-H eğilme bandları - asimetrik ve simetrik); 1274 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1089 (C-Cl gerilme bandı); 752, 733 (aromatik C-H eğilme bandı).



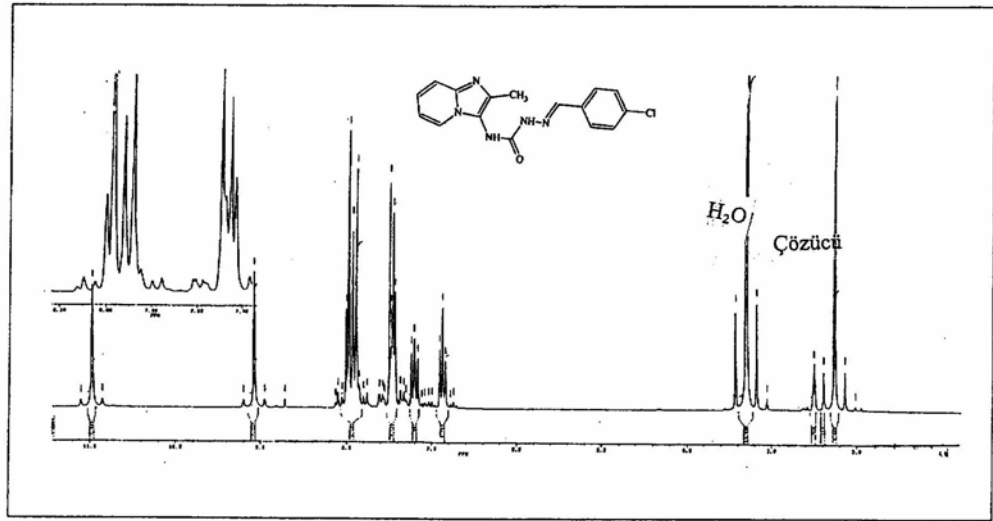
Şekil 14. Madde VIb' nin IR Spektrumu

¹H-NMR (200 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

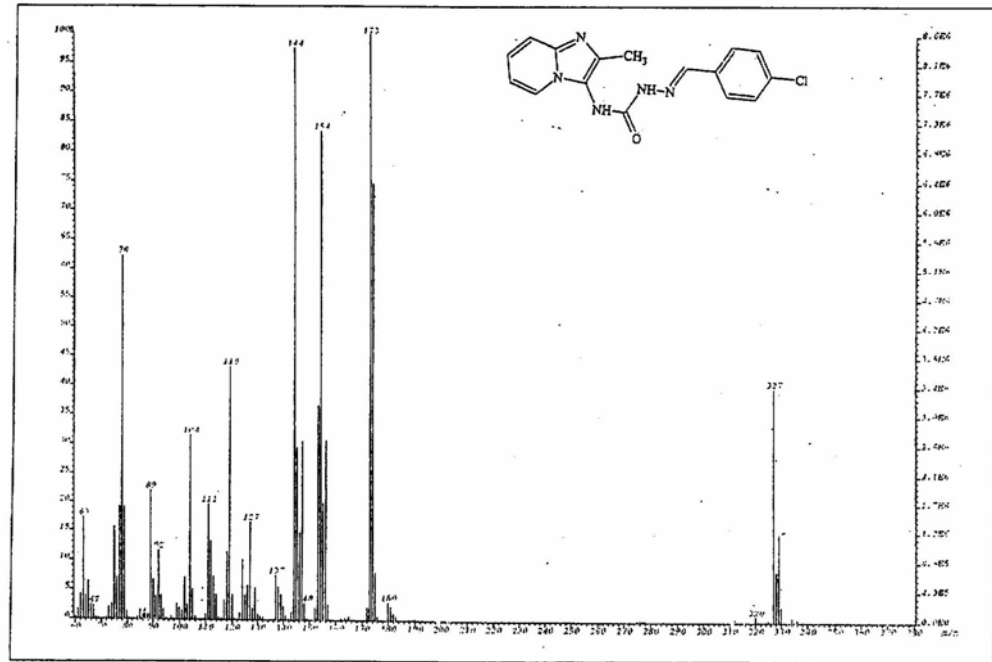
2.26 (3H, s, CH₃); 6.87 (1H, dd, J_{5,6}= J_{6,7}= 7 Hz, C₆-H); 7.33 (1H, dd, J_{6,7}= 7 Hz, J_{7,8}= 9 Hz, C₇-H); 7.44 (1H, d, J_{7,8}= 9 Hz, C₈-H); 7.46 (1H, d, J= 8 Hz, fenil 3,5-H); 7.90 (2H, d, J= 8 Hz, fenil 2,6-H); 7.96-7.99 (2H, m, C₅-H ve N=CH); 9.07 (1H, s, NHCONHN); 10.97 (1H, s, NHCONHN).

Elementel Analiz: C₁₆H₁₄ClN₅O için hesaplanan C: 58.63; H: 4.31; N: 21.37. Bulunan C: 58.70; H: 3.89; N: 21.51.

Kütle Spektrumu (EI) m/z (%bağıl bolluk): 329 (M⁺, 14.69); 327 (M⁺, 39.62); 174 (74.66); 173 (temel pik); 156 (30.48); 154 (82.54); 155 (19.68); 153 (36.19); 148 (3.17); 146 (14.70); 132 (0.64); 131 (0.64); 123 (3.83); 119 (39.52); 105 (5.08); 104 (31.74); 90 (6.38); 78 (58.78).

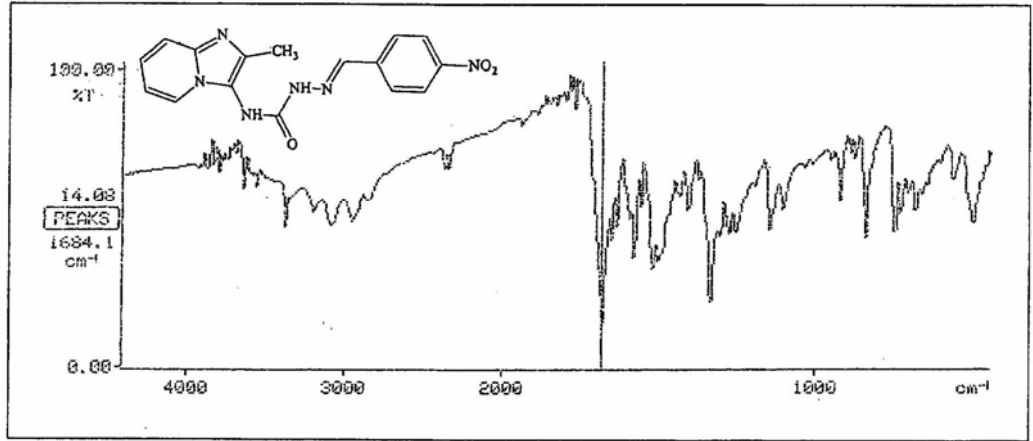


Şekil 15. Madde VIb' nin ¹H-NMR Spektrumu

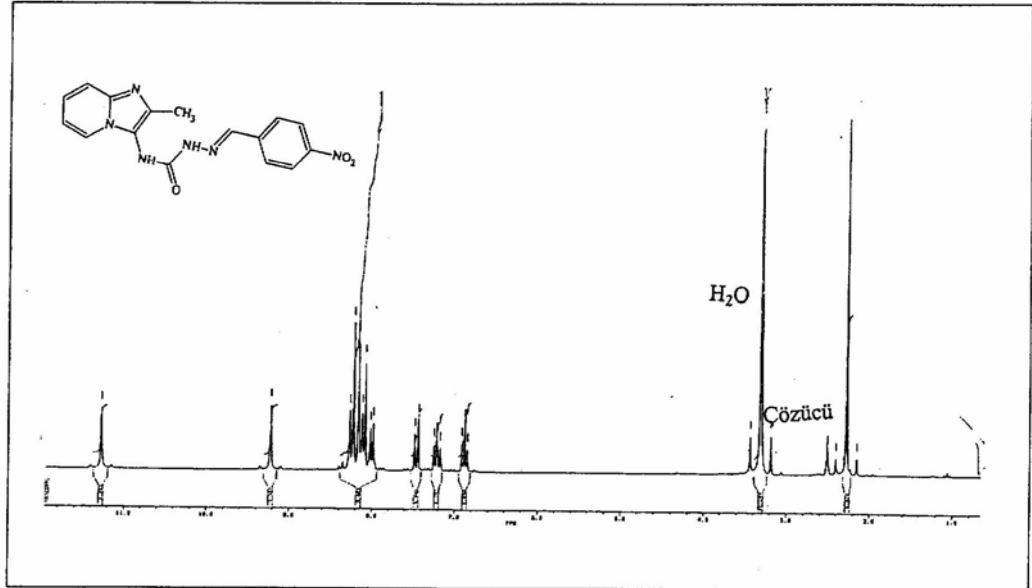


Şekil 16. Madde VIb' nin Kütle Spektrumu

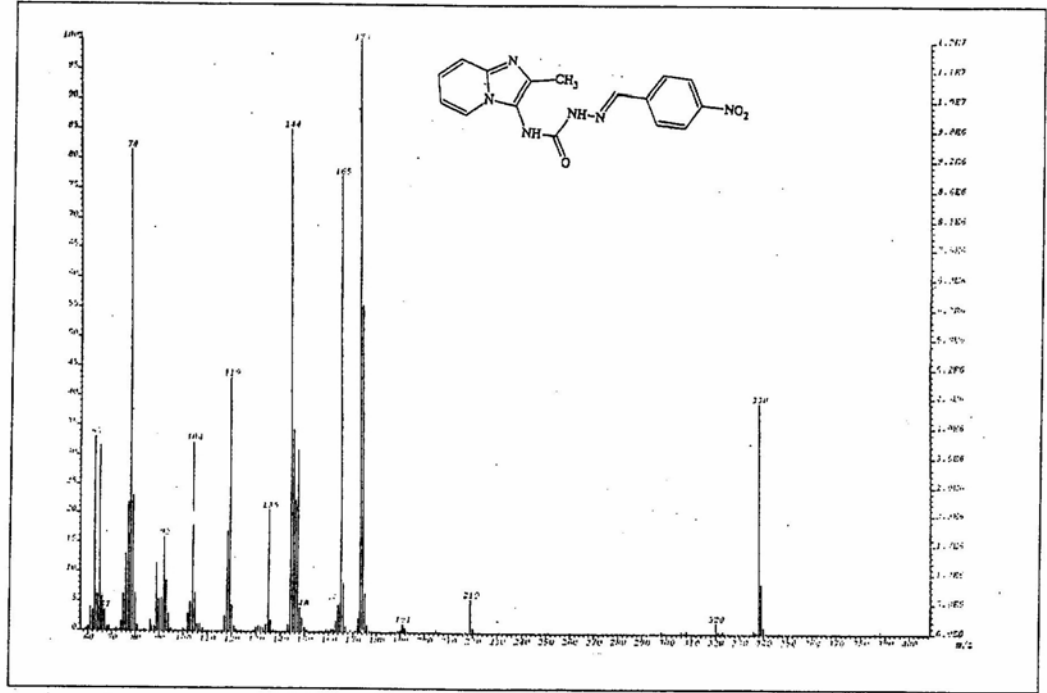
Kütle Spektrumu (EI) m/z: (%bağıl bolluk): 338 (M^+ , 39.30); 174 (53.40); 173 (temel pik); 165 (76.19); 164 (3.80); 148 (1.90); 146 (22.36); 134 (0.64); 132 (0.64); 131 (0.96); 119 (42.54); 105 (6.39); 104 (31.74); 90 (5.11); 78 (81.47).



Şekil 17. Madde VIc' nin IR Spektrumu



Şekil 18. Madde VIc' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 19. Madde VIc' nin Kütle Spektrumu

4.6.4. 4-Metilbenzaldehyd N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)semikarbazon (VIId)

2.05 g V ve 1.32 g p-metilbenzaldehydten 3.6 da verilen yönteme göre elde edilir. Etanolden billurlandırılır. Verim 2.60 g (% 84.25).

Beyaz renkli billuri toz madde, 202-7  C de erir. Su ve eterde     nmez; etanol, kloroform ve asetonda     n r.

Kromatografi: $R_f = 0.38$ (V, $R_f = 0.11$).

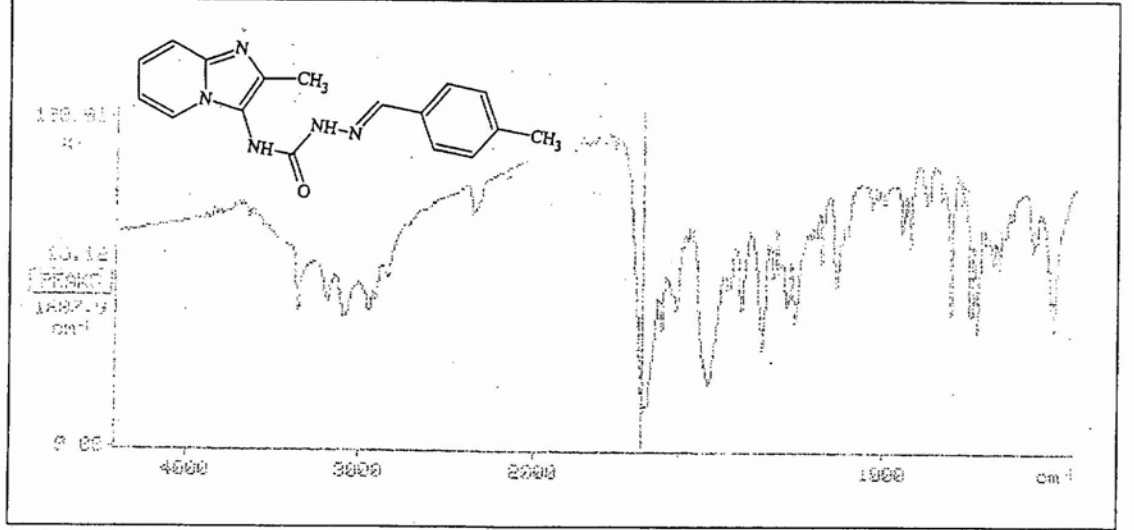
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH) $_{maks}$ nm (ϵ): 306 (omuz, 19177), 286 (23980), 228 (29294).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}):

3369, 3201 (N-H gerilme bandları); 3106 (aromatik C-H gerilme bandı); 2961, 2853 (CH₃ grupları C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1687 (C=O gerilme bandı); 1639 (semikarbazon N=CH gerilme bandı); 1597, 1535, 1511 (amid II, aromatik C=C

ve imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları); 1485, 1351 (CH₃ C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1279 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 753, 733 (aromatik C-H eğilme bandı).



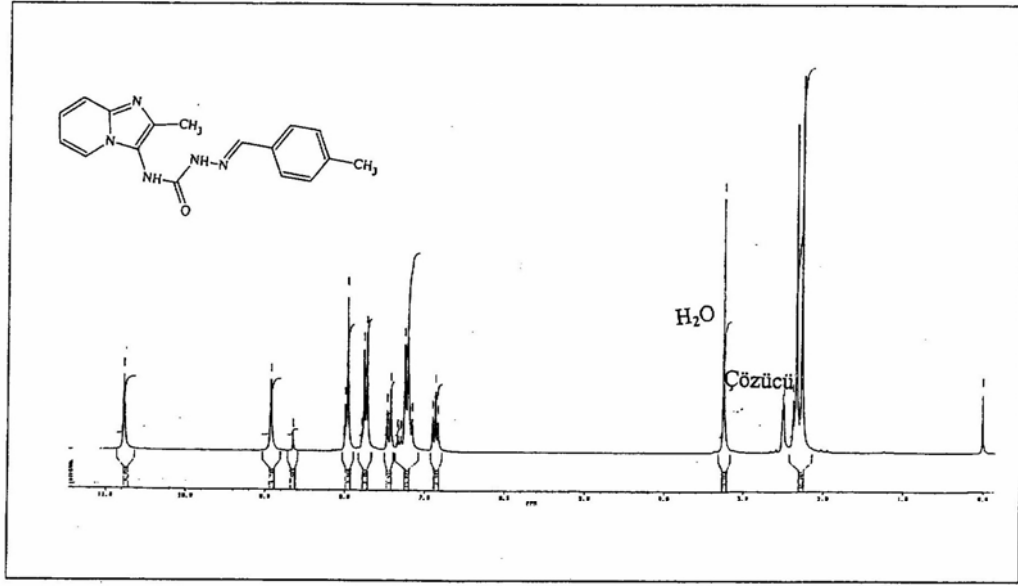
Şekil 20. Madde VIId' nin IR Spektrumu

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

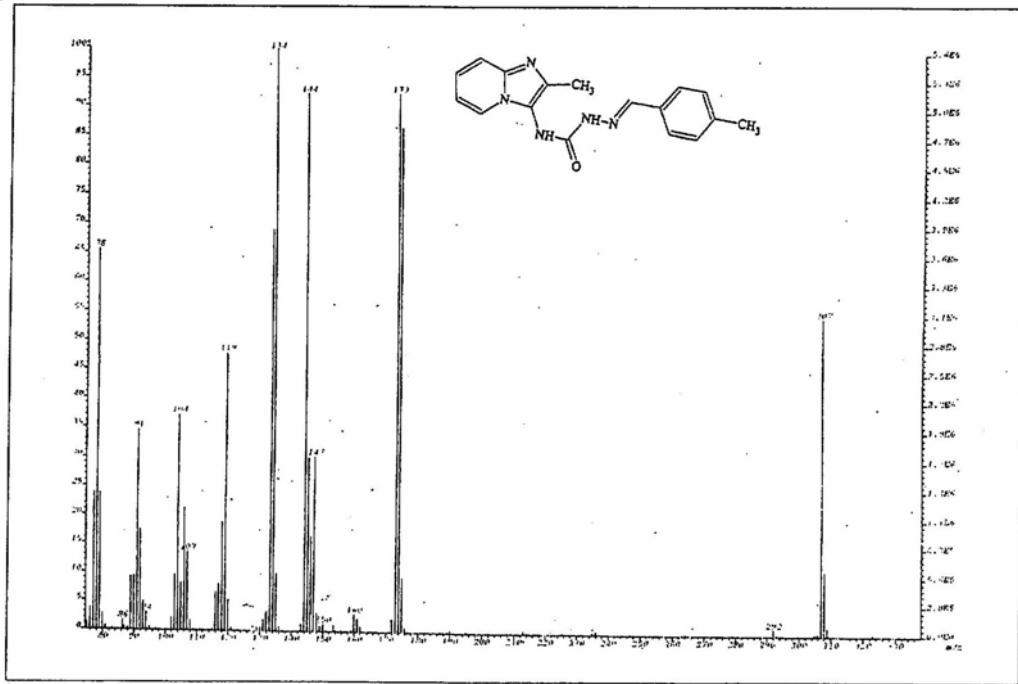
2.26 (3H, s, CH₃); 2.33 (3H, s, fenil 4-CH₃); 6.86 (1H, dd, J_{5,6}= 6 Hz J_{6,7}= 7 Hz, C₆-H); 7.15-7.24 (3H, m, C₇-H ve fenil 3,5-H); 7.33 (2H, d, J= 8 Hz, fenil 2,6-H); 7.44 (1H, d, J_{7,8}= 9 Hz, C₈-H); 7.96-7.98 (2H, m, C₅-H ve N=CH); 8.92 (1H, s, NHCONHN); 10.76 (1H, s, NHCONHN).

Elementel Analiz: C₁₇H₁₇N₃O için hesaplanan C: 66.43; H: 5.58; N: 22.79. Bulunan C: 66.07; H: 5.51; N: 22.39.

Kütle Spektrumu (EI) m/z: 307 (M⁺, 54.31); 174 (86.58); 173 (92.06); 148 (3.17); 146 (15.97); 134 (temel pik); 133 (64.00); 132 (3.19); 131 (1.59); 119 (47.62); 105 (8.31); 104 (36.83); 90 (12.14); 78 (65.18).

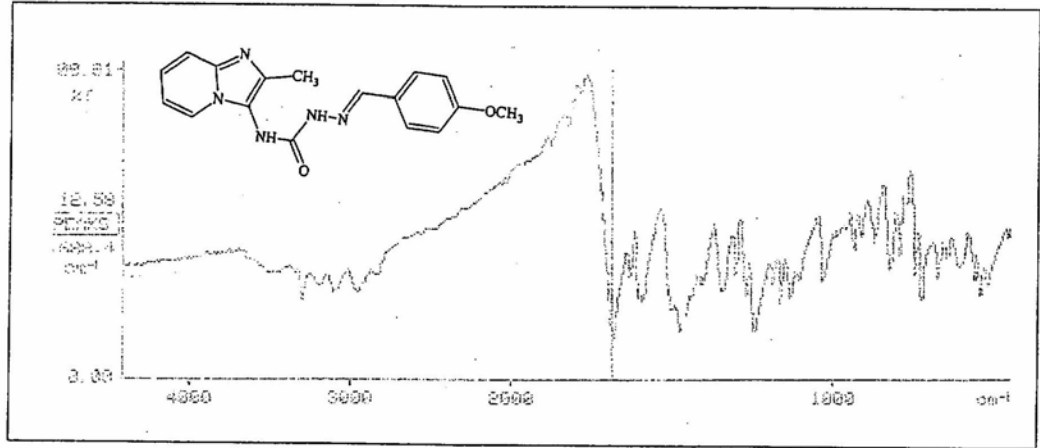


Şekil 21. Madde VIId' nin ¹H-NMR Spektrumu

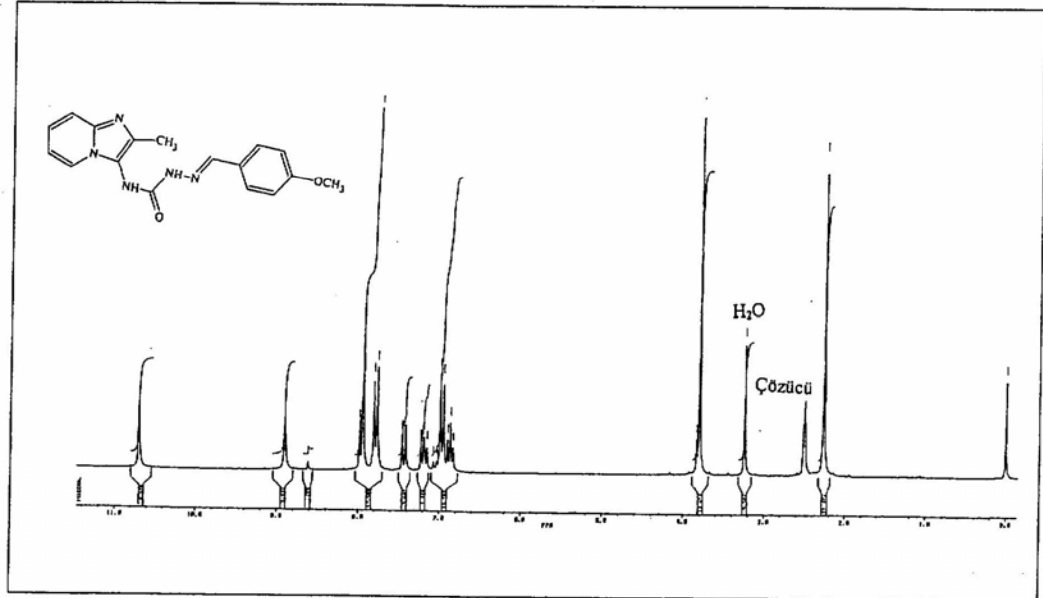


Şekil 22. Madde VIId' nin Kütle Spektrumu

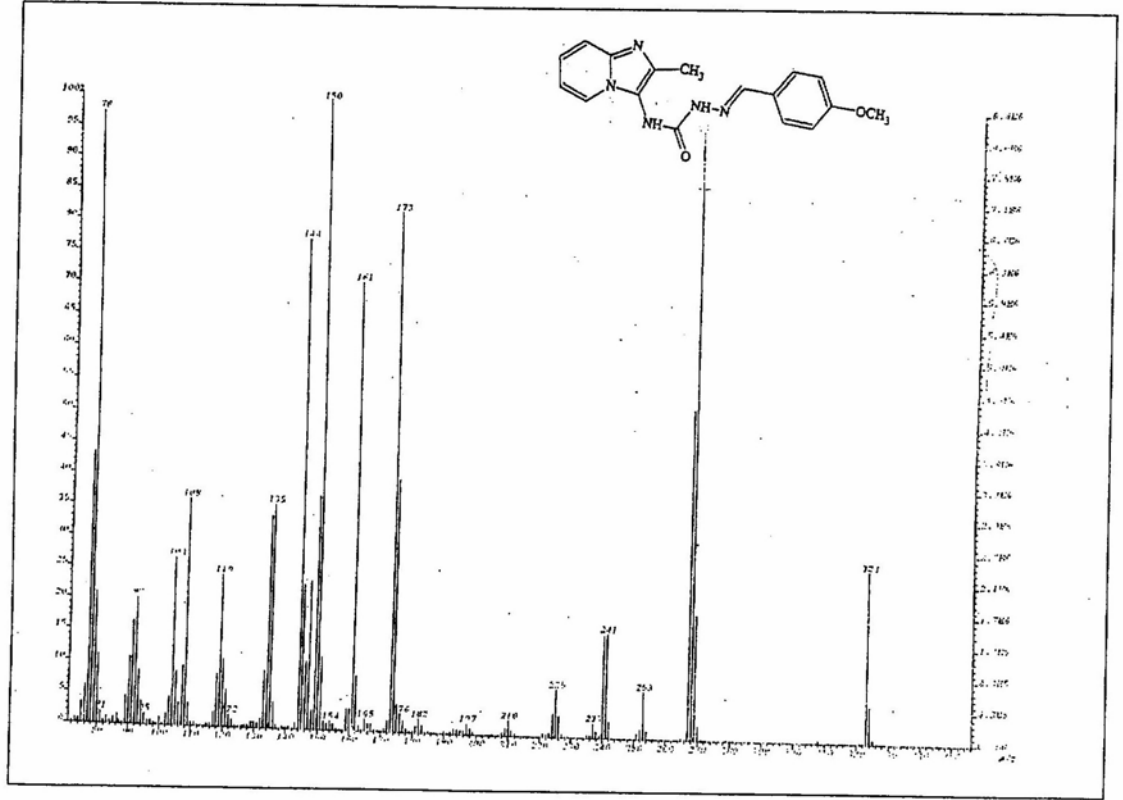
Kütle Spektrumu (EI) m/z: 323 (M^+ , 27.48); 174 (39.94); 173 (81.26); 150 (temel pik); 149 (36.82); 148 (15.75); 146 (10.22); 132 (1.28); 131 (0.64); 119 (23.64); 105 (8.31); 104 (26.67); 90 (10.22); 78 (97.12).



Şekil 23. Madde VIe' nin IR Spektrumu



Şekil 24. Madde VIe' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 25. Madde VIe' nin Kütle Spektrumu

4.6.6. 5-Nitrofurfural N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)semikarbazon (VIe)

2.05 g V ve 2.67 g 5-nitrofurfuriliden diasetattan 3.6 da verilen yönteme göre elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 1.98 g (% 56.50).

Kahverengi billuri toz madde, 206 °C de erir. Su, eter ve kloroformda çözünmez; etanol ve asetonda sıcakta güç çözünür.

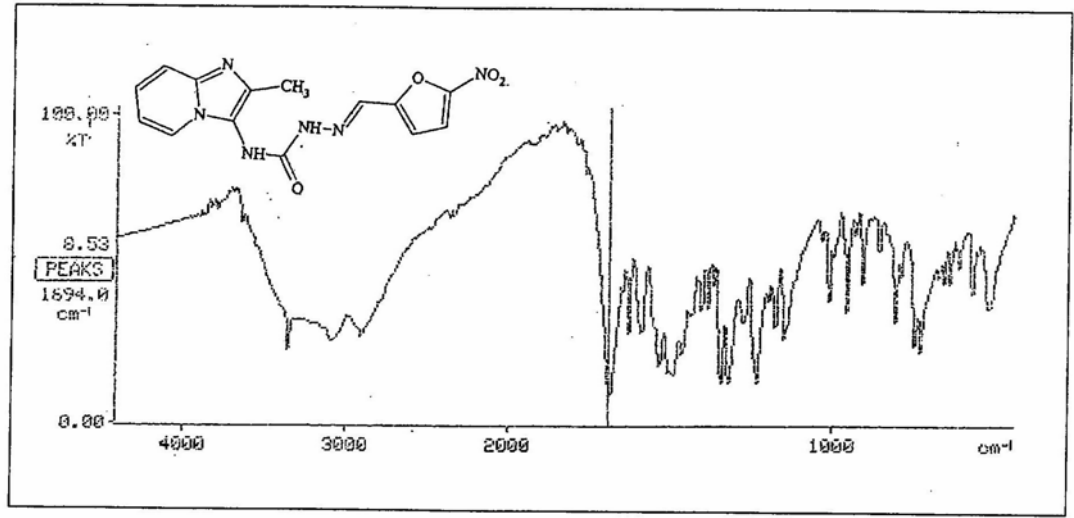
Kromatografi: $R_f = 0.48$ (V, $R_f = 0.11$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 365 (18526), 268 (13074), 232 (24558).

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

3566 (H_2O); 3364, 3213 (N-H gerilme bandları); 3084 (aromatik C-H gerilme bandı); 2966, 2872 (CH_3 C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1694 (C=O gerilme bandı); 1636 (semikarbazon N=CH gerilme bandı); 1599, 1560, 1512 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1540, 1328 (NO_2 grubu gerilme bandları -asimetrik, simetrik); 1472, 1350 (CH_3 C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1282 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 756, 736 (aromatik C-H eğilme bandı).



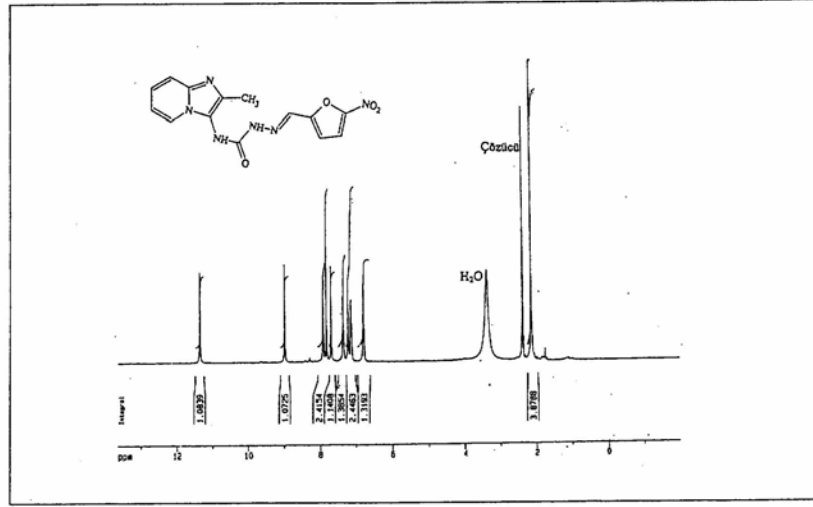
Şekil 26. Madde VIc' nin IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) δ (ppm):

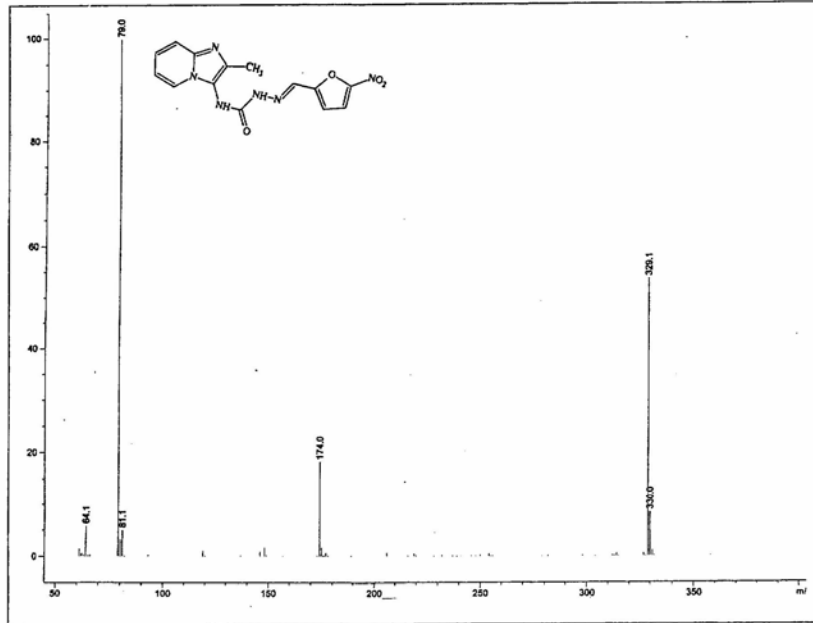
2.24 (3H, s, CH_3); 6.79 (1H, dd, $J_{5,6}=J_{6,7}=7$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 7.14 (1H, dd, $J_{6,7}=7$ Hz, $J_{7,8}=9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7.22 (1H, d, $J=4$ Hz, furan 3-H); 7.36 (1H, d, $J_{7,8}=9$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 7.70 (1H, d, $J=4$ Hz, furan 4-H); 7.83 (1H, s, N=CH), 7.92 (1H, d, $J_{5,6}=7$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$); 8.99 (1H, s, 1H, s, NHCONHN); 11.25 (1H, s, 1H, s, NHCONHN).

Elementel Analiz: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ için hesaplanan C: 47.98; H: 4.31; N: 23.98. Bulunan C: 47.48; H: 4.17; N: 24.26.

Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z : 329 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 53.6); 174 (18.2); 79 (temel pik).



Şekil 27. Madde VIa' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 28. Madde VIa' nin Kütle Spektrumu

4.7.1. 2-[(Metilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazin karboksamid (VIIa)

2.05 g **V** ve 0.73 g metil isotiyosiyanattan **3.7** de verilen yönteme göre elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 2.40 g (% 86.33).

Beyaz billuri toz madde, 218  C de erir. Su, eter ve kloroformda         ; etanol ve asetonda sıcakta g        .

Kromatografi: $R_f = 0.15$ (**V**, $R_f = 0.11$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 306 (3350), 283 (4072), 234 (32602).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}):

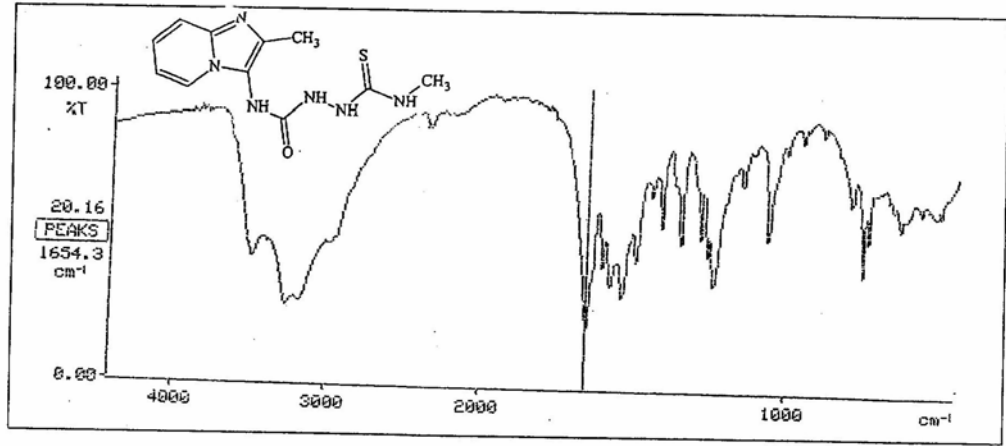
3272, 3177 (N-H gerilme bandları); 3072 (aromatik C-H gerilme bandı); 2989, 2831 (CH₃ C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1654 (C=O gerilme bandı); 1607, 1578, 1540 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları); 1496, 1351 (CH₃ C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1286 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III), 1152 (C=S gerilme bandı); 754 (aromatik C-H eğilme bandı).

¹H-NMR (270 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm):

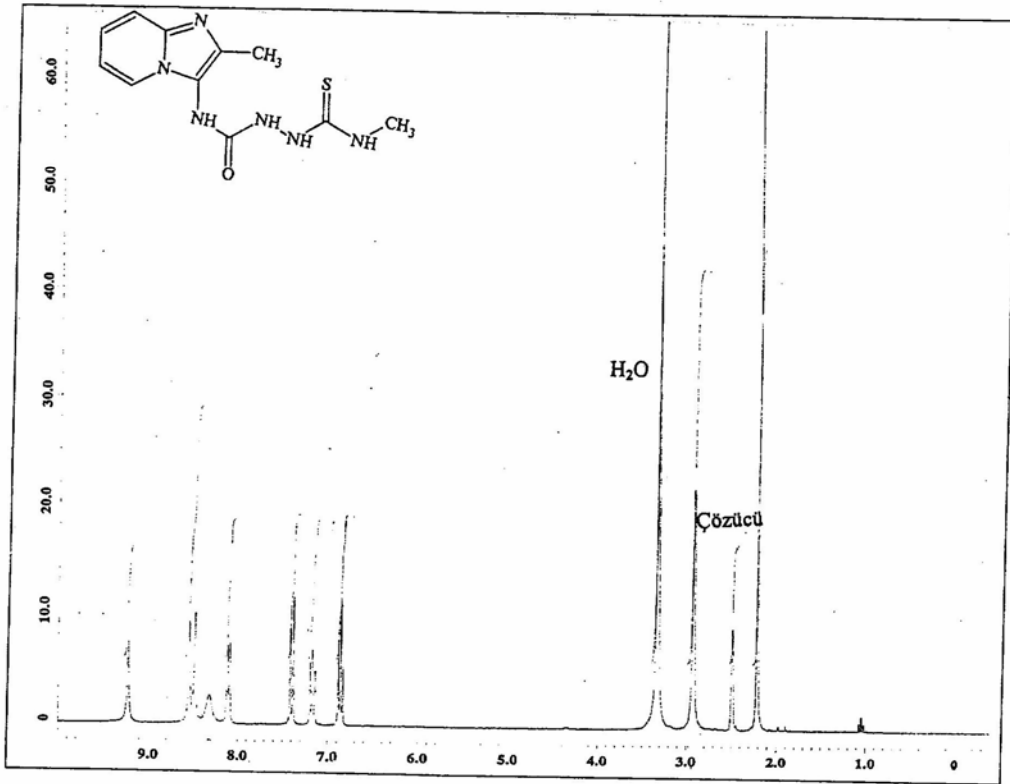
2.21 (3H, s, CH₃); 2.93 (3H, d, $J = 4$ Hz, NHCH₃); 6.87 (1H, dd, $J_{5,6} = 7$ Hz, C₆-H); 7.17 (1H, dd, $J_{5,7} = 1$ Hz, C₇-H); 7.41 (1H, dd, $J_{7,8} = 8$ Hz, $J_{6,8} = 1$ Hz, C₈-H); 8.10 (1H, dd, $J_{5,6} = 7$ Hz, C₅-H); 8.43 (1H, s (yaygın), CSNHCH₃); 8.48 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 8.54 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 9.22 (1H, s, NHCONHNHCSNH).

Elementel Analiz: C₁₁H₁₄N₆OS için hesaplanan C: 47.47; H: 5.07; N: 30.19. Bulunan C: 47.64; H: 4.75; N: 31.41.

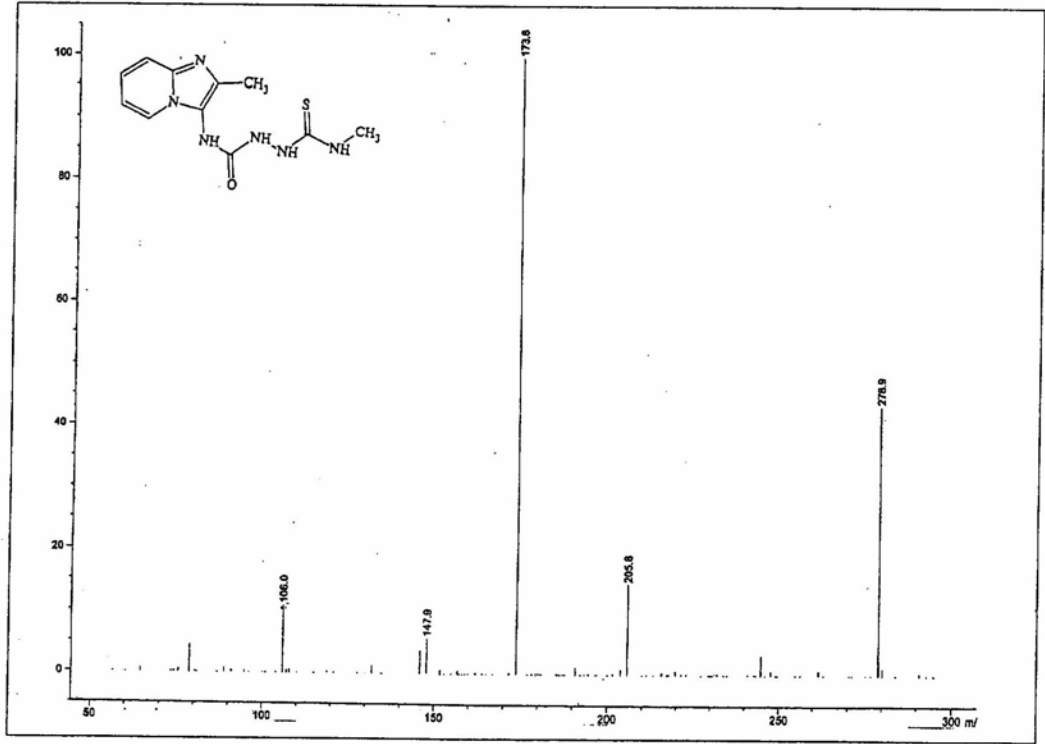
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z : 279 ($[M+H]^+$, 43.17); 245 (3.17); 206 (14.60); 174 (temel pik); 148 (5.71); 146 (3.81); 106 (10.79); 79 (4.44).



Şekil 29. Madde VIIa' nın IR Spektrumu



Şekil 30. Madde VIIa' nın ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 31. Madde VIIa' nın Kütle Spektrumu

4.7.2. 2-[(Etilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazin karboksamid (VIIb)

2.05 g V ve 0.87 g etil isotiyosiyanattan 3.7 de verilen yöntemle elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 2.68 g (% 86.24).

Beyaz billuri toz madde, 201-4 °C de erir. Su, eter ve kloroformda çözünmez; aseton ve etanolde sıcakta güç çözünür .

Kromatografi: $R_f = 0.23$ (V, $R_f = 0.11$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 306 (3228), 283 (3989), 234 (29114).

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

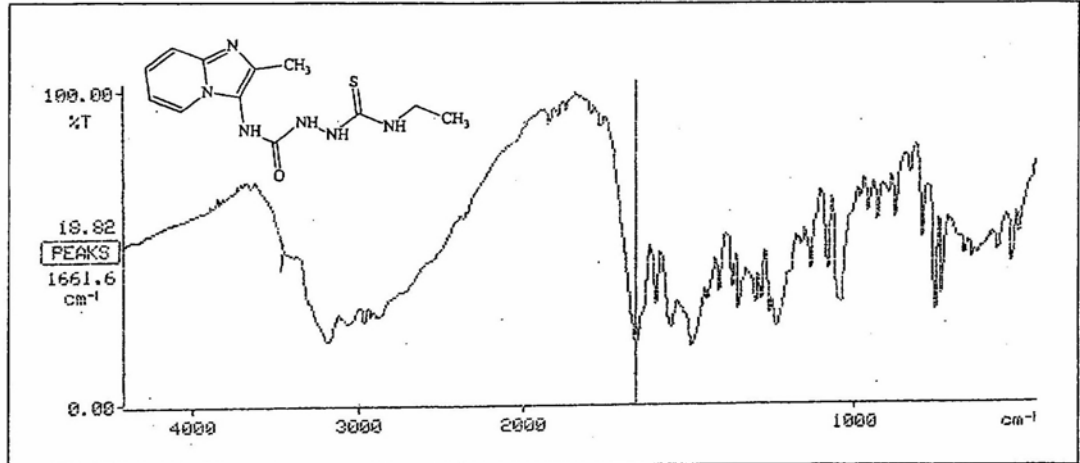
3307, 3182 (N-H gerilme bandları); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2969, 2883 (CH₃ ve CH₂ gruplarına ait C-H gerilme bandları); 1661 (C=O gerilme bandı); 1602, 1557, 1520 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları); 1494, 1353 (CH₃ ve CH₂ grupları C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1287 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1138 (C=S gerilme bandı), 758 (aromatik C-H eğilme bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

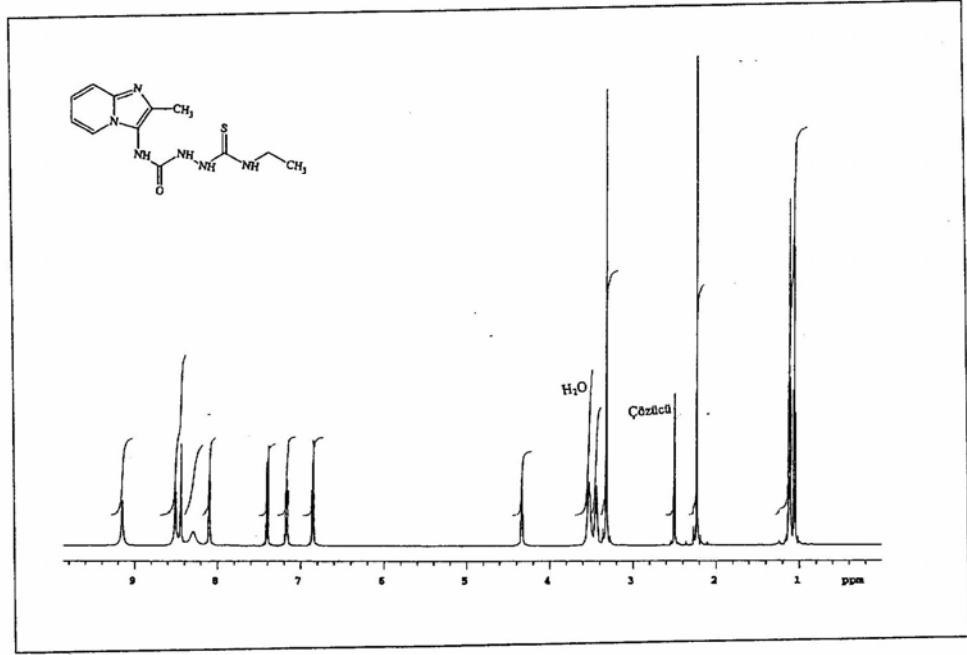
1.13 (3H, t, N-CH₂CH₃); 2.24 (3H, s, CH₃); 3.54 (2H, q, N-CH₂CH₃); 6.87 (1H, dd, $J_{5,6}=J_{6,7}=7$ Hz, C₆-H); 7.19 (1H, dd, $J_{6,7}=7$ Hz $J_{7,8}=9$ Hz, C₇-H); 7.42 (1H, d, $J_{7,8}=9$ Hz, C₈-H); 8.12 (1H, d, $J_{5,6}=7$ Hz, C₅-H); 8.31 (1H, s (yaygın), CSNHCH₂); 8.46 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 8.52 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 9.16 (1H, s, NHCONHNHCSNH);.

Elementel Analiz: C₁₂H₁₆N₆OS için hesaplanan C: 49.30; H: 5.52; N: 28.75;. Bulunan C: 49.28; H: 5.47; N: 28.44.

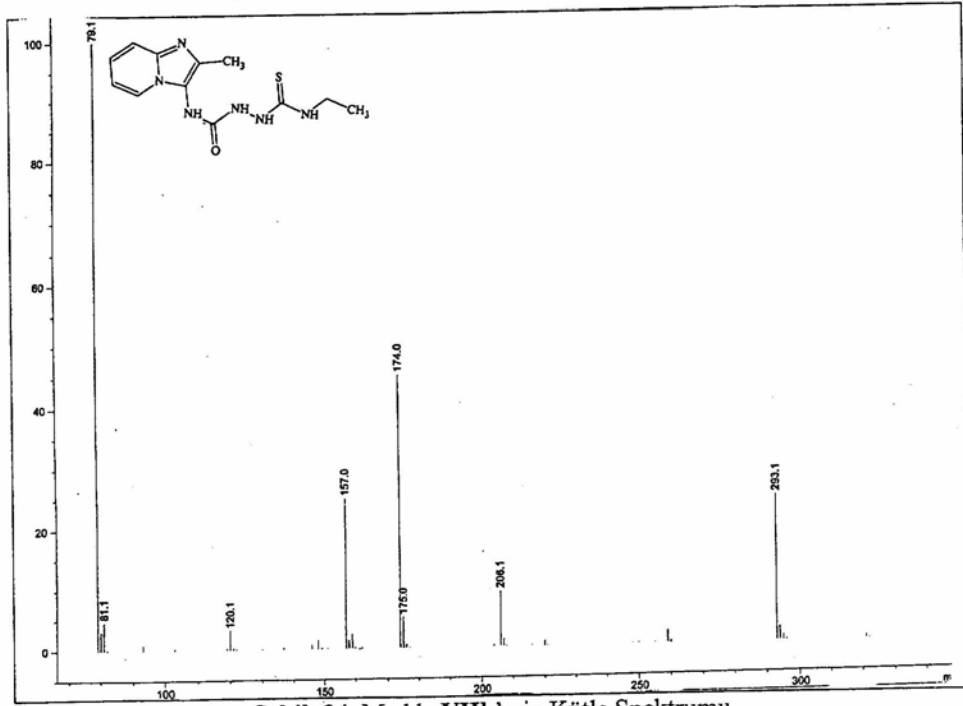
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z : 293 ([M+H]⁺, 24.2); 259 (1.90); 206 (9.2); 174 (45.1); 120 (3.17); 118 (0.63); 79 (temel pik).



Şekil 32. Madde VIIb' nin IR Spektrumu



Şekil 33. Madde VIIb' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 34. Madde VIIb' nin Kütle Spektrumu

4.7.3. 2-[(Allilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazin karboksamid (VIIc)

2.05 g V ve 0.99 g allil isotiyosiyanattan **3.7** de verilen yönteme göre elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 2.31g (% 75.92).

Sarımsı beyaz toz madde, 237  C de erir. Su, eter ve kloroformda         ; etanol ve asetonda sıcakta g        .

Kromatografi: $R_f=0.25$ (V, $R_f=0.11$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 306 (2987), 282 (3805), 233 (28943).

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

3217, 3154 (N-H gerilme bandları); 3070 (aromatik C-H gerilme bandı); 2981, 2835 (CH₃ ve CH₂ grupları C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1682 (C=O gerilme bandı); 1640, 1556, 1552 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları); 1489, 1350 (CH₃ ve CH₂ grupları C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1286 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1147 (C=S gerilme bandı); 758 (aromatik C-H eğilme bandı).

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

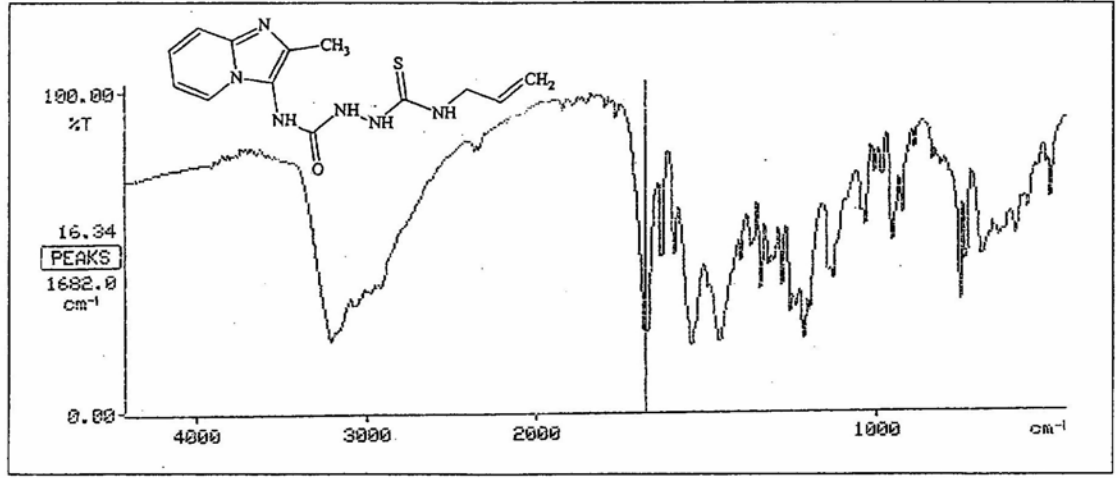
2.23 (3H, s, CH₃); 4.17 (2H, s, CH₂-CH=CH₂); 5.17 (1H, d, $J=10$ Hz, cis CH₂-CH=CH₂); 5.21 (1H, d, $J=16$ Hz, trans CH₂-CH=CH₂); 5.84-5.92 (1H, m, CH₂-CH=CH₂); 6.86 (1H, ddd, $J_{5,6}=J_{6,7}=7$ Hz $J_{6,8}=1$ Hz, C₆-H); 7.19 (1H, ddd, $J_{5,7}=1$ Hz, $J_{6,7}=7$ Hz, $J_{7,8}=9$ Hz, C₇-H); 7.41 (1H, dd, $J_{6,8}=1$ Hz, $J_{7,8}=9$ Hz, C₈-H); 8.12 (1H, d, $J_{5,6}=7$ Hz, C₅-H); 8.49 (2H, s, CSNHCH₂- ve NHCONHNHCSNH); 8.59 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 9.26 (1H, s, NHCONHNHCSNH).

¹³C-NMR (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm) (HETCOR ve HMBC):

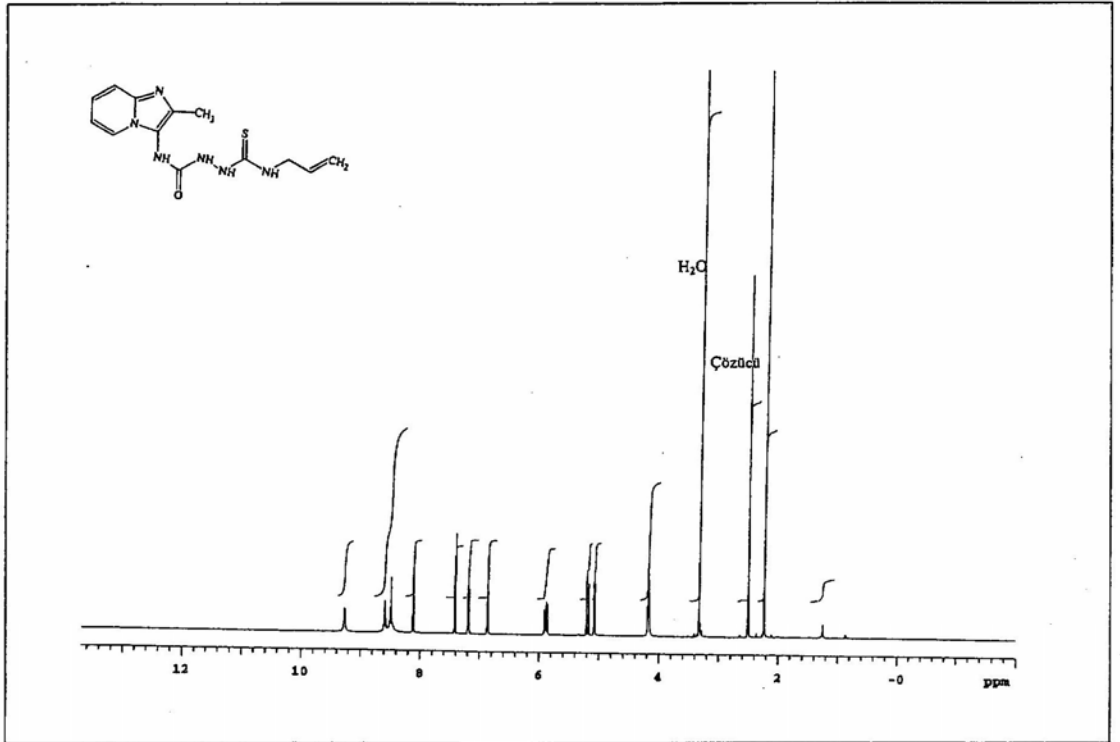
18 (C₂-CH₃); 48 (CH₂-CH=CH₂); 116 (CH₂-CH=CH₂); 135 (CH₂-CH=CH₂); 112 (C₆); 124 (C₇); 118 (C₈); 125 (C₅); 138 (C₂); 119 (C₃); 143 (C₉); 154 (C=O); 182 (C=S).

Elementel Analiz: C₁₃H₁₆N₆OS için hesaplanan C: 51.30; H: 5.30; N: 27.61. Bulunan C: 51.34; H: 5.30; N: 28.21.

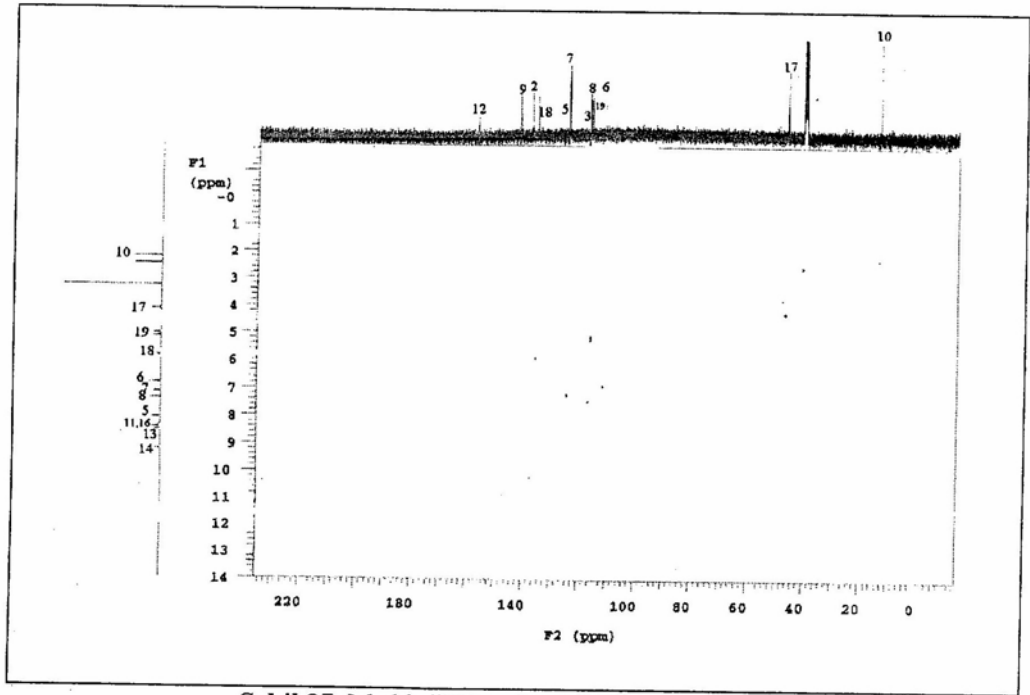
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z : 305 ([M+H]⁺, 46.6); 271 (1.90); 174 (temel pik); 148 (2.54); 132 (0.6); 79 (86.3).



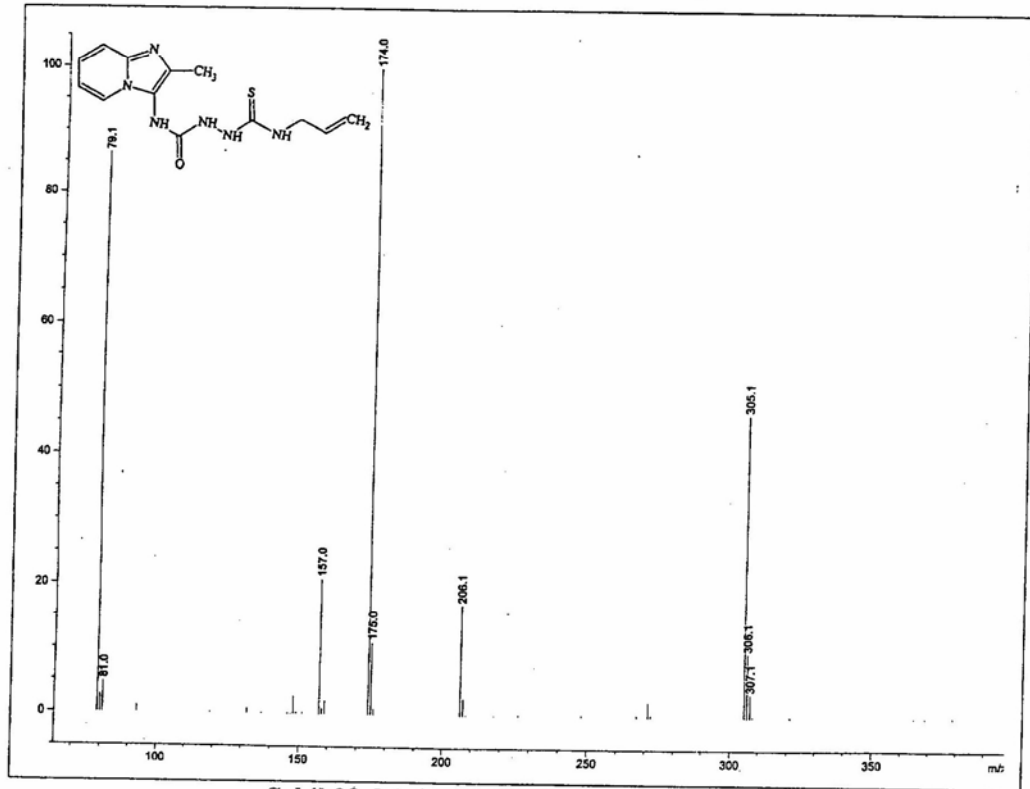
Şekil 35. Madde VIIc' nin IR Spektrumu



Şekil 36. Madde VIIc' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 37. Madde VIIc' nin HETCOR Spektrumu



Şekil 38. Madde VIIc' nin Kütle Spektrumu

4.7.4. 2-[(Sikloheksilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (VIIId)

2.05 g V ve 1.41 g sikloheksil isotiyosiyanattan 3.7 de verilen yöntemle göre elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 2.98 g (% 85.91).

Beyaz billuri toz madde, 205-7 °C de erir. Su, eter, kloroform ve asetonda çözünmez; etanolde sıcakta güç çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.39$ (V, $R_f = 0.11$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 305 (3217), 282 (4207), 234 (30964).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}):

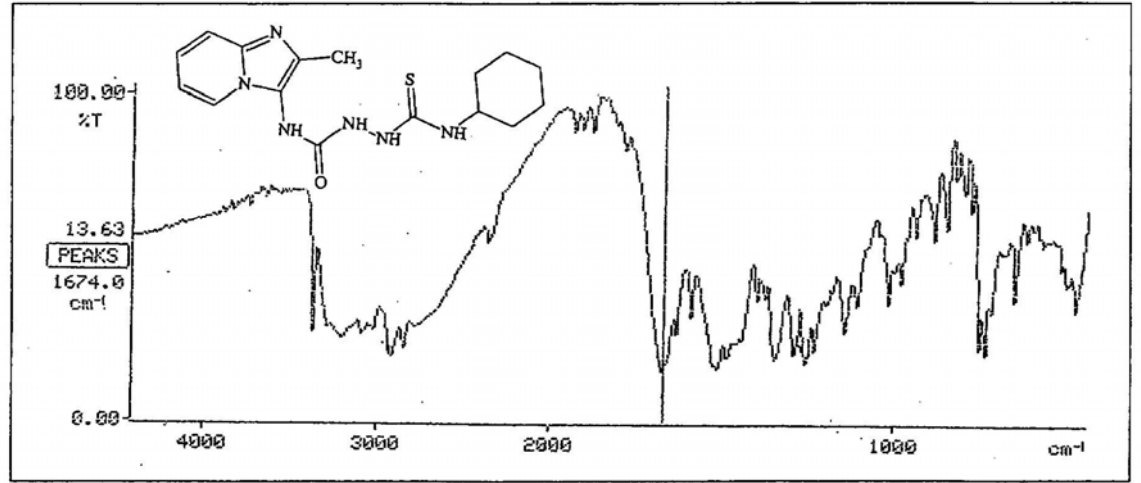
3375, 3211 (N-H gerilme bandları); 3099 (aromatik C-H gerilme bandı); 2954, 2846 (CH₃ ve CH₂ grupları C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1674 (C=O gerilme bandı); 1652, 1557, 1537 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1494, 1349 (CH₃ ve CH₂ grupları C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1296 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1150 (C=S gerilme bandı); 745 (aromatik C-H eğilme bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

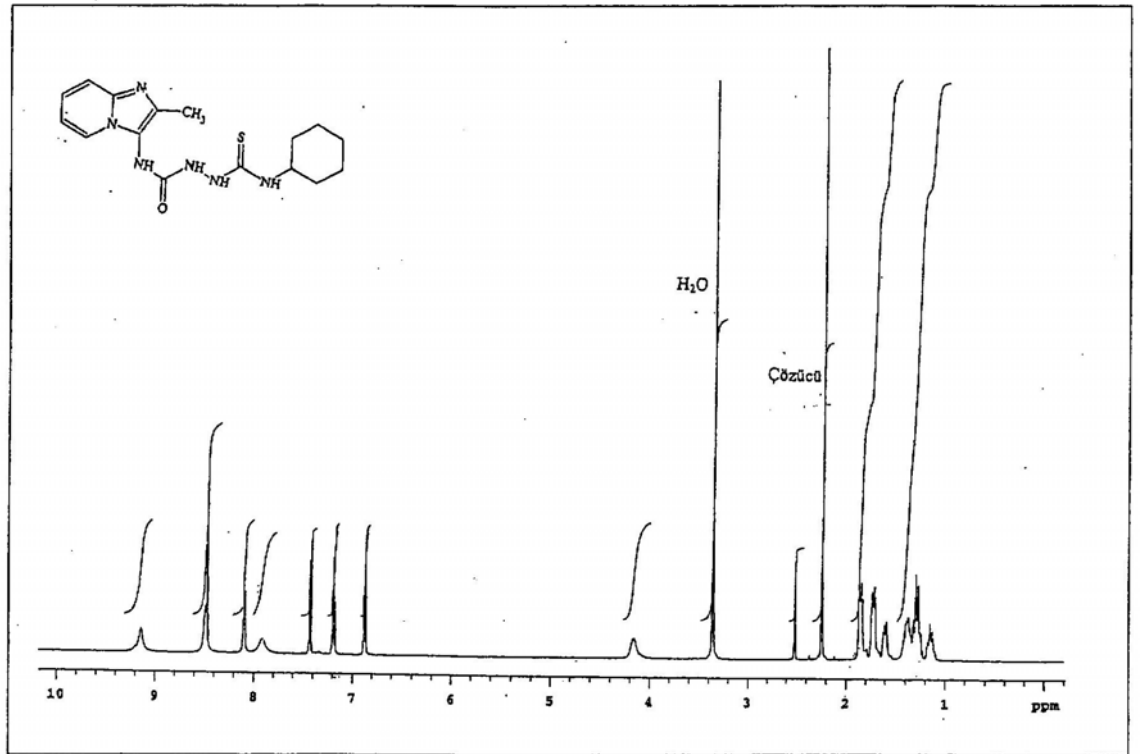
1.18-1.81 (10H, m, sikloheksil 2,3,4,5,6-H); 2.27 (3H, s, CH₃); 4.12 (1H, s, sikloheksil 1-H); 6.86 (1H, dd, $J_{5,6} = J_{6,7} = 7$ Hz, C₆-H); 7.18 (1H, ddd, $J_{5,7} = 1$ Hz, $J_{6,7} = 7$ Hz, $J_{7,8} = 9$ Hz, C₇-H); 7.44 (1H, d, $J_{7,8} = 9$ Hz, C₈-H); 8.11 (1H, d, $J_{5,6} = 7$ Hz, C₅-H); 7.94 (1H, d, $J = 4$ Hz CSNHC₆H₁₁); 8.47 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 8.49 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 9.15 (1H, s, NHCONHNHCSNH).

Elementel Analiz: C₁₆H₂₂N₆OS için hesaplanan C: 55.46; H: 6.40; N: 24.26. Bulunan C: 55.46; H: 6.23; N: 24.91.

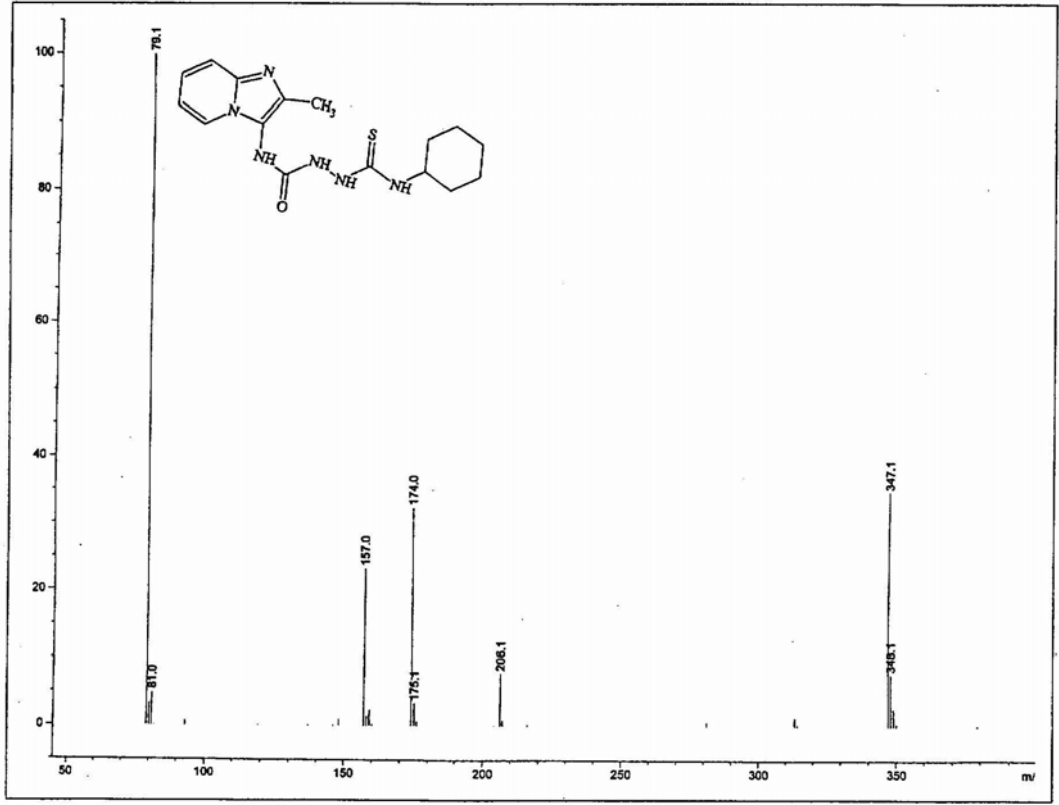
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z: 347 ([M+H]⁺, 34.8); 206 (7.9); 174 (32.4); 79 (temel pik).



Şekil 39. Madde VIIId' nin IR Spektrumu



Şekil 40. Madde VIIId' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 41. Madde VIIId' nin Kütle Spektrumu

4.7.5. 2-(Anilinokarbonotiyoil)-N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (VIIe)

2.05 g V ve 1.35 g fenil isotiyosiyanattan 3.7 de verilen yöntemle göre elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 2.26 g (% 64.70).

Beyaz billuri toz madde, 186-90 °C de erir. Su, eter, kloroform ve asetonda çözünmez; etanolde sıcakta güç çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.28$ (V, $R_f = 0.11$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 311 (omuz, 3190), 270 (12343), 233 (33080).

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

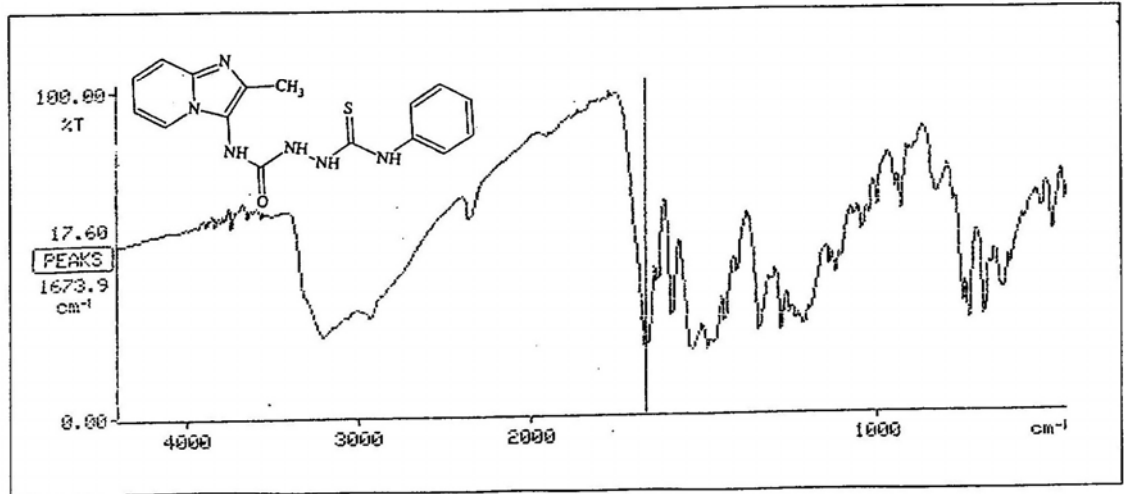
3565 (H_2O); 3330, 3208 (N-H gerilme bandları); 3072 (aromatik C-H gerilme bandı); 2978, 2872 (CH_3 C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1673 (C=O gerilme bandı); 1640, 1598, 1547 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1496, 1346 (CH_3 C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1284 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1125 (C=S gerilme bandı); 751, 734 (aromatik C-H eğilme bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) δ (ppm):

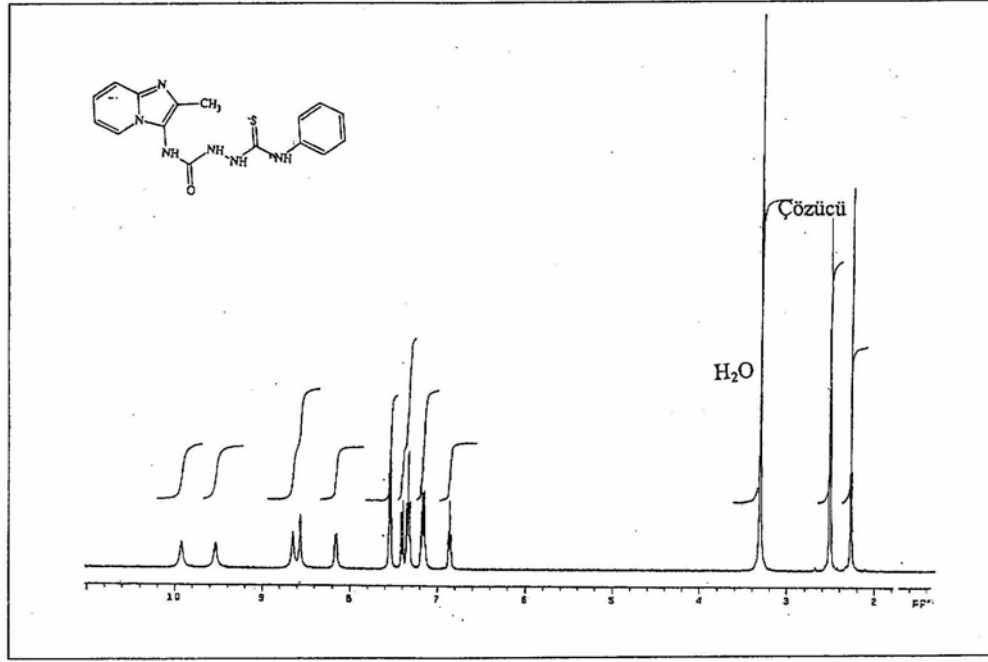
2.26 (3H, s, CH_3); 6.86 (1H, dd, $J_{5,6}=J_{6,7}=7$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 7.12- 7.21 (2H, m, $\text{C}_7\text{-H}$ ve fenil 4-H); 7.32 (2H, t, $J=8$ Hz, fenil 3,5-H); 7.40 (1H, d, $J_{7,8}=9$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 7.54 (2H, d, $J=8$ Hz, fenil 2,6-H); 8.17 (1H, d, $J_{5,6}=7$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$); 8.58 (1H, 1H, s, NHCONHNHCSNH); 8.70 (1H, s, CSNHC_6H_5); 9.15 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 9.98 (1H, s, NHCONHNHCSNH).

Elementel Analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ için hesaplanan C: 54.99; H: ~~4.98~~^{4.90}; N: 24.05. Bulunan C: 55.46; H: 4.90; N: 23.89.

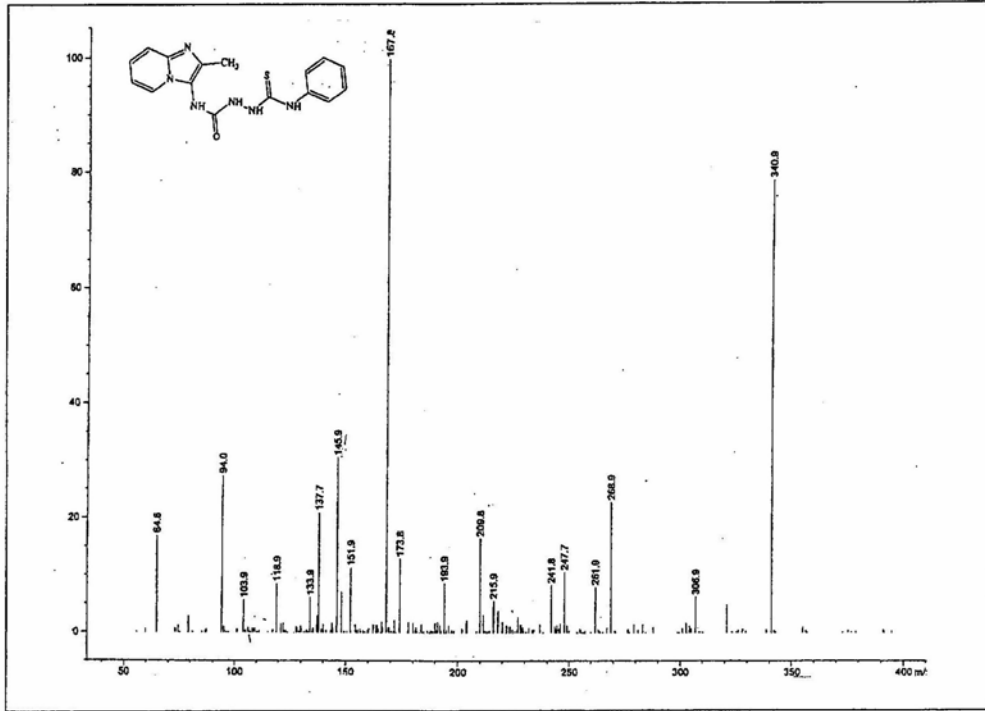
Kütle Spektromu (APCI pozitif) m/z : 341 ($[\text{M}+\text{H}]$, 79.37); 307 (6.35); 248 (10.79); 210 (16.51); 174 (12.70); 168 (temel pik); 148 (6.98); 146 (27.30); 136 (2.54); 131 (1.27); 119 (8.25); 105 (1.27); 104 (5.21); 78 (3.17); 59 (0.6).



Şekil 42. Madde VIIe' nin IR Spektromu



Şekil 43. Madde VIIe' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 44. Madde VIIe' nin Kütle Spektrumu

4.7.6. 2-[[4-Florofenil)amino]karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il) hidrazinkarboksamid (VIIf)

2.05 g **V** ve 1.53 g 4-florofenil isotiyosiyanatdan **3.7** de verilen yöntemle göre elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 1.44 g (% 40.22).

Beyaz billuri toz madde, 192 °C de erir. Su, eter, kloroform ve asetonda çözünmez; etanolde sıcakta güç çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.26$ (**V**, $R_f = 0.11$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 308 (omuz, 3795), 274 (12193), 233 (31399).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}):

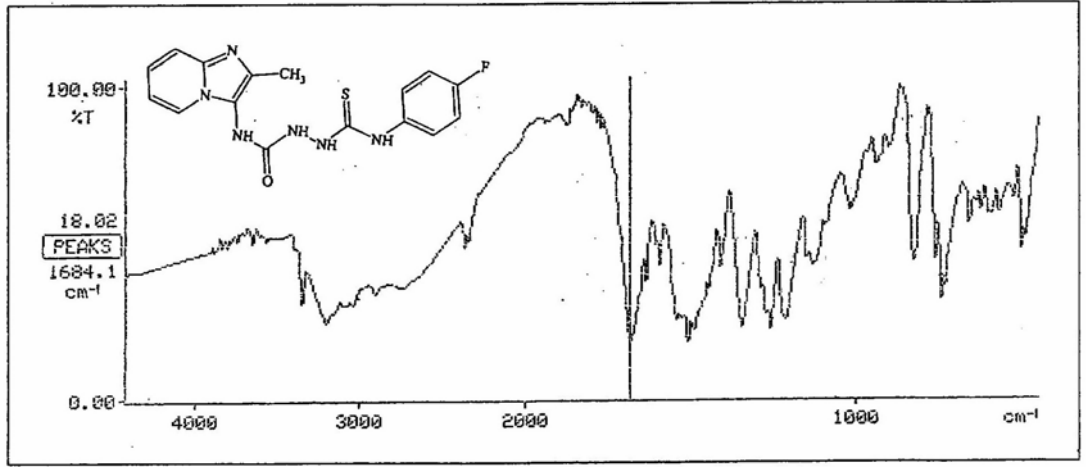
3354, 3204 (N-H gerilme bandları); 3081 (aromatik C-H gerilme bandı); 2989, 2879 (CH₃ C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1684 (C=O gerilme bandı); 1636, 1540, 1511 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları); 1491, 1349 (CH₃ C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1284 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1133 (C=S gerilme bandı); 1093 (C-F gerilme bandı); 760, 743 (aromatik C-H eğilme bandı).

¹H-NMR (200 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm):

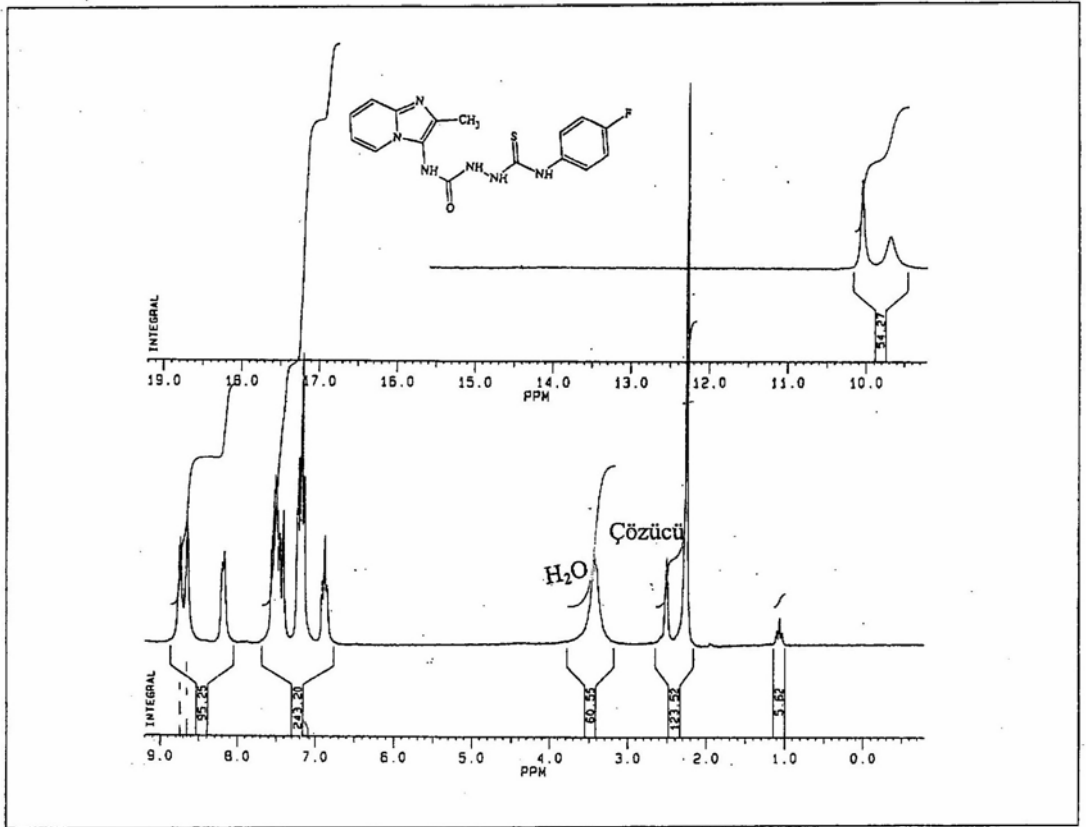
2.26 (3H, s, CH₃); 6.88 (1H, dd, $J_{5,6} = 6$ Hz, $J_{6,7} = 7$ Hz, C₆-H); 7.19-7.23 (3H, m, C₇-H ve fenil 3,5-H); 7.41-7.56 (3H, m, C₈-H ve fenil 2,6-H); 8.18 (1H, d, $J_{5,6} = 6$ Hz, C₅-H); 8.65 (1H, s, **NHCONHNHCSNH**); 8.75 (1H, s, **NHCONHNHCSNH**); 9.68 (1H, s, **NHCONHNHCSNH**); 10.08 (1H, s, **NHCONHNHCSNH**).

Elementel Analiz: C₁₆H₁₅FN₆OS için hesaplanan C: 53.62; H: 4.22; N: 23.45. Bulunan C: 53.48; H: 4.18; N: 24.18.

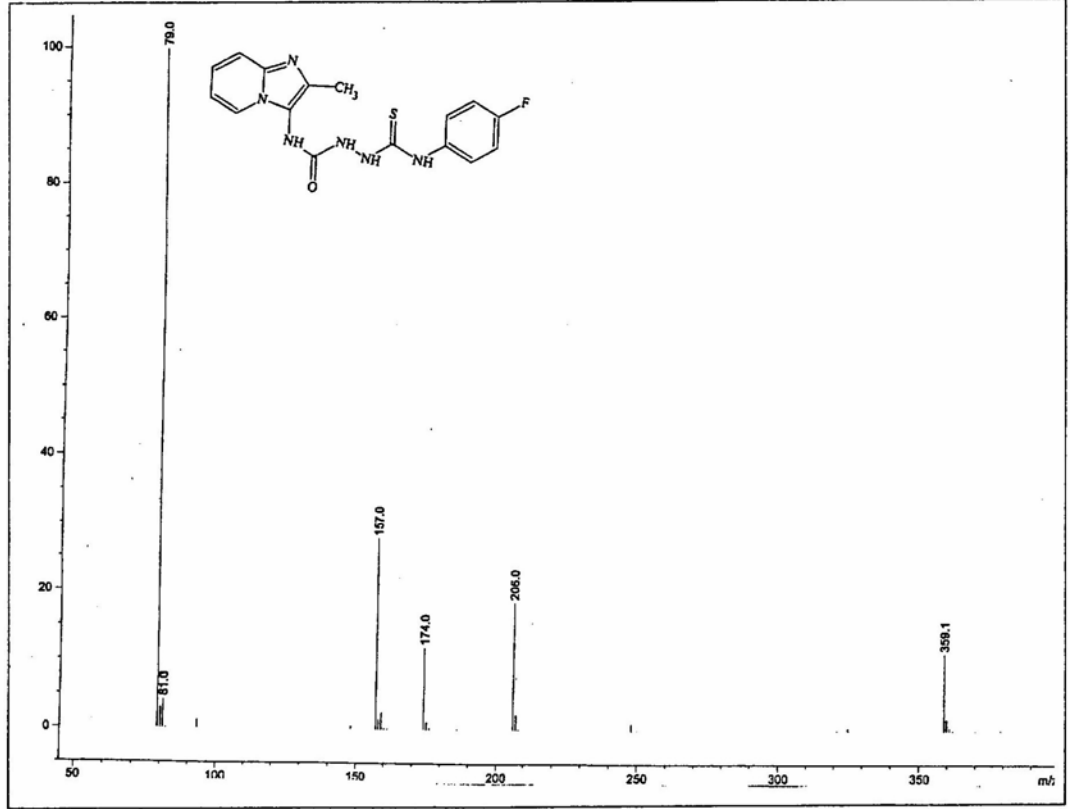
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z : 359 ($[M+H]^+$, 11.3); 325 (0.6); 206 (18.5); 184 (0.6); 174 (11.9); 157 (27.94); 148 (0.6); 79 (temel pik).



Şekil 45. Madde VIIIf' nin IR Spektrumu



Şekil 46. Madde VIIIf' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 47. Madde VIIf' nin Kütle Spektrumu

4.7.7. 2-[[[(4-Klorofenil)amino]karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (VIIg)

2.05 g V ve 1.70 g p-klorofenil isotiyosiyanatdan 3.7 de verilen yönteme göre elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 1.74 g (% 45.40).

Beyaz billuri toz madde, 204-8 °C de erir. Su, eter ve asetonda çözünmez; etanol ve kloroformda sıcakta az çözünür.

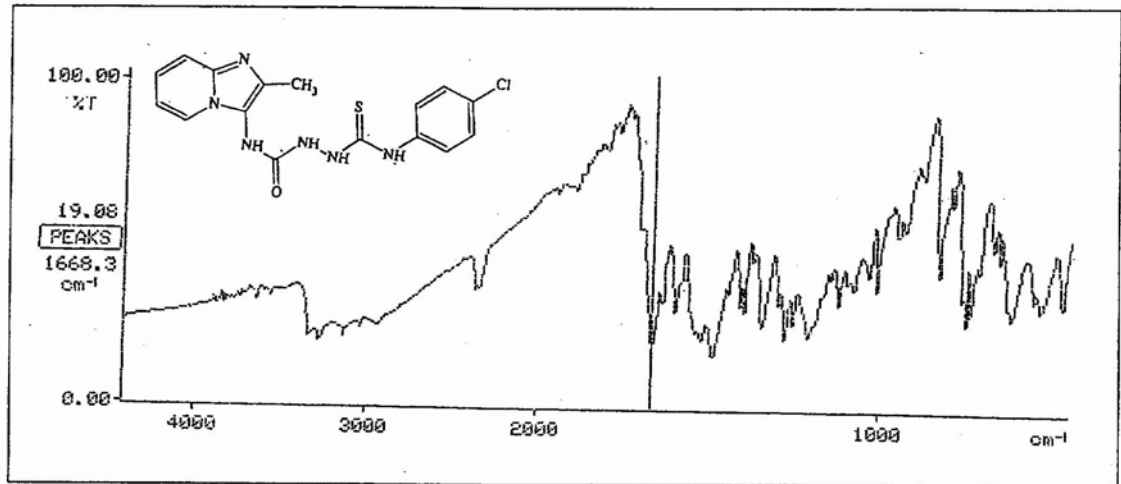
Kromatografi: $R_f = 0.20$ (V, $R_f = 0.11$).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$ nm (ϵ) : 308 (omuz), 272, 234 (Tam bir çözünme olmadığı için ϵ değerleri hesaplanmamıştır).

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

3565 (H_2O); 3337, 3279 (N-H gerilme bandları); 3107 (aromatik C-H gerilme bandı), 2939, 2872 (CH_3 C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1668 (C=O gerilme bandı); 1638, 1525, 1505 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1492, 1352 (CH_3 C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1285 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1126 (C=S gerilme bandı); 1082 (C-Cl gerilme bandı); 755, 742 (aromatik C-H eğilme bandı).



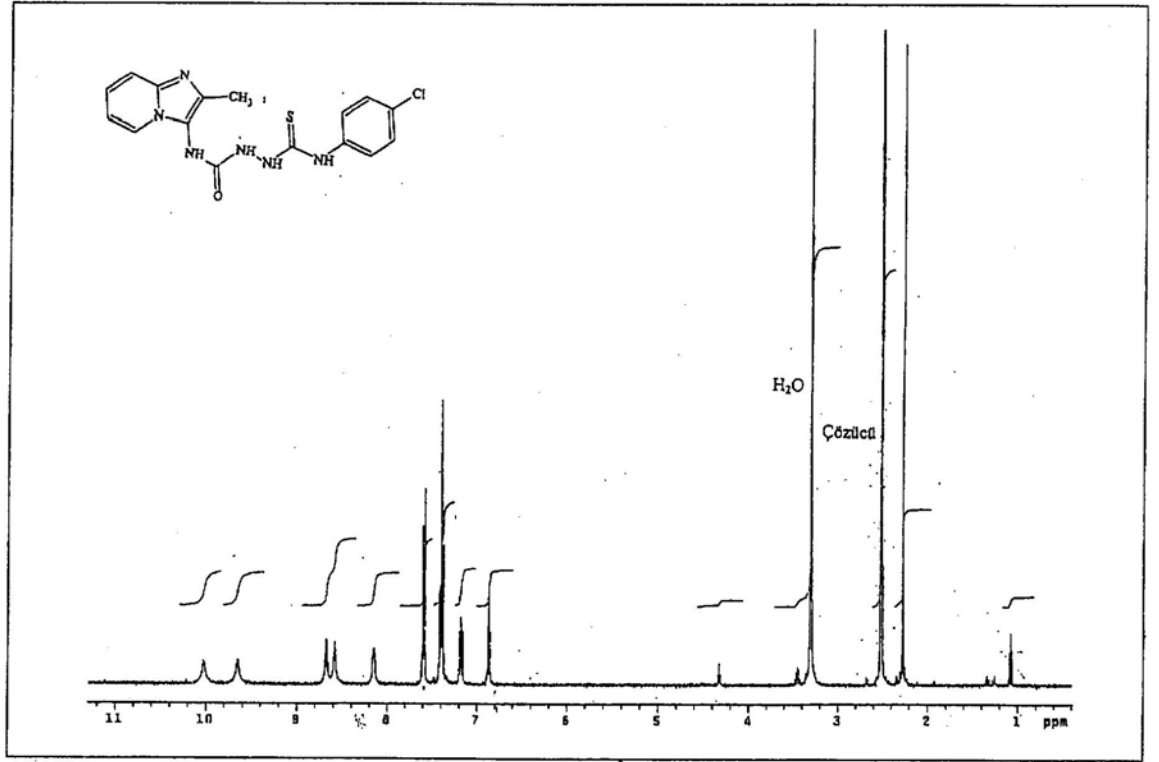
Şekil 48. Madde VIIg' nin IR Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) δ (ppm):

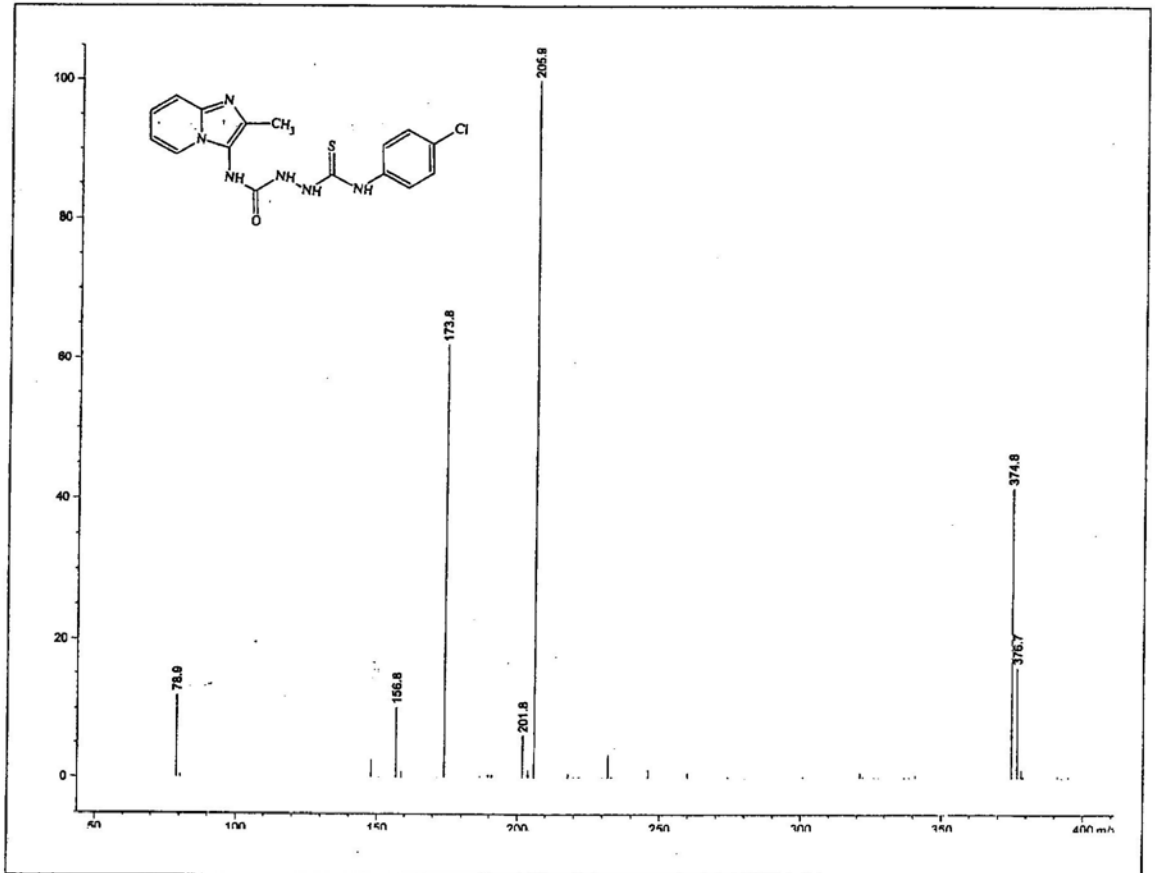
2.26 (3H, s, CH_3); 6.86 (1H, ddd, $J_{5,6} = 6$ Hz, $J_{6,7} = 7$ Hz, $J_{6,8} = 1$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 7.17 (1H, ddd, $J_{5,7} = 1$ Hz, $J_{6,7} = 7$ Hz, $J_{6,8} = 9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7.36-7.43 (3H, m, $\text{C}_8\text{-H}$ ve fenil 3,5-H); 7.58 (2H, d, $J = 8$ Hz, fenil 2,6-H); 8.17 (1H, s, $\text{C}_5\text{-H}$); 8.60 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 8.70 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 9.64 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 10.05 (1H, s, NHCONHNHCSNH).

Elementel Analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{OS} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ için hesaplanan C: 50.06; H: 4.20; N: 21.89. Bulunan C: 50.48; H: 3.95; N: 21.22.

Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z : 377 ($[\text{M}^{+2}+\text{H}]$, 15.87); 343 (0.6); 341 (0.6); 375 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 42.54); 206 (temel pik); 202 (6.359); 174 (59.37); 148 (2.54); 79 (11.75).



Şekil 49. Madde VIIg' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 50. Madde VIIg' nin Kütle Spektrumu

4.7.8. 2-[[[4-Bromofenil)amino]karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (VIIh)

2.05 g V ve 2.14 g p-bromofenil isotiyosiyanattan 3.7 de verilen yönteme göre elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 3.11 g (% 72.54).

Beyaz toz madde, 213  C de erir. Su, eter, kloroform ve asetonda         ; etanolde sıcakta az         .

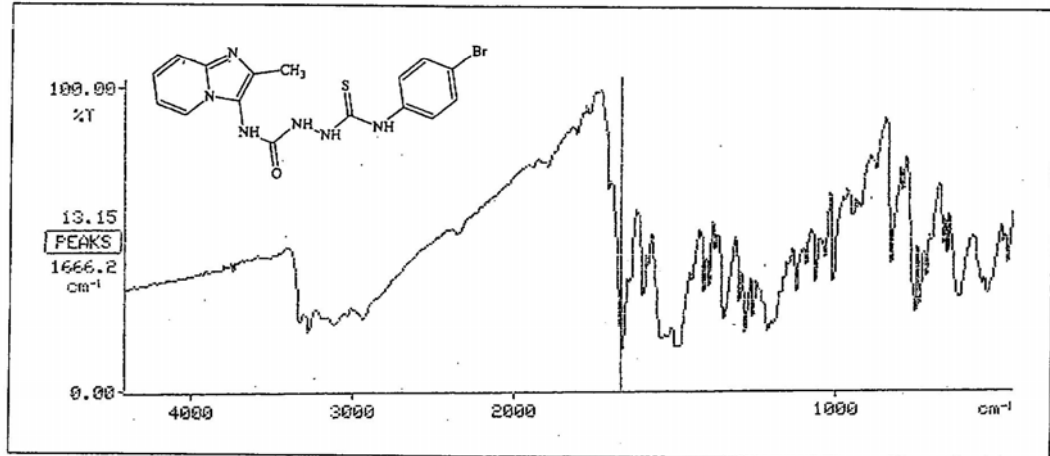
Kromatografi: $R_f = 0.30$ (V, $R_f = 0.11$).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$ nm (ϵ) : 309 (omuz), 273, 234 (Tam bir          olmadığı için ϵ değerleri hesaplanmamıştır).

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

3525 (H_2O); 3279, 3117 (N-H gerilme bandları); 3093 (aromatik C-H gerilme bandı), 2936, 2872 (CH_3 C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1666 (C=O gerilme bandı); 1640, 1599, 1547 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1494, 1351 (CH_3 C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1286 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1126 (C=S gerilme bandı); 1067 (C-Br gerilme bandı); 754, 742 (aromatik C-H eğilme bandı).



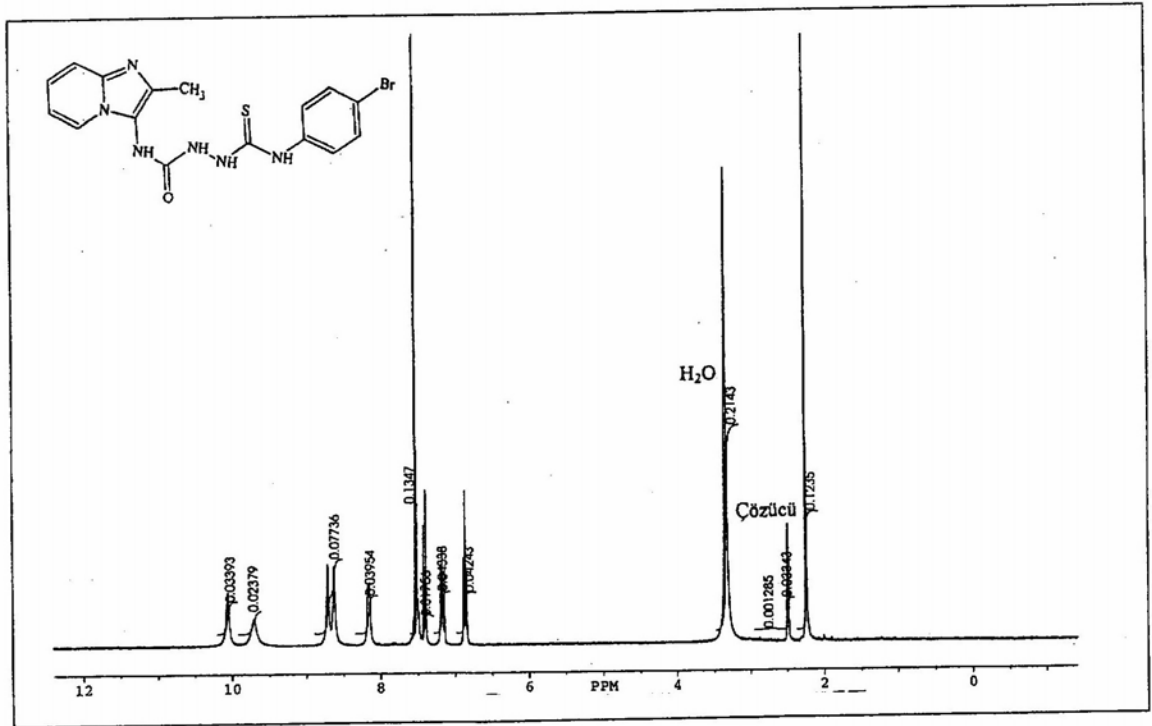
şekil 51. Madde VIIh' nin IR Spektrumu

¹H-NMR (270 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

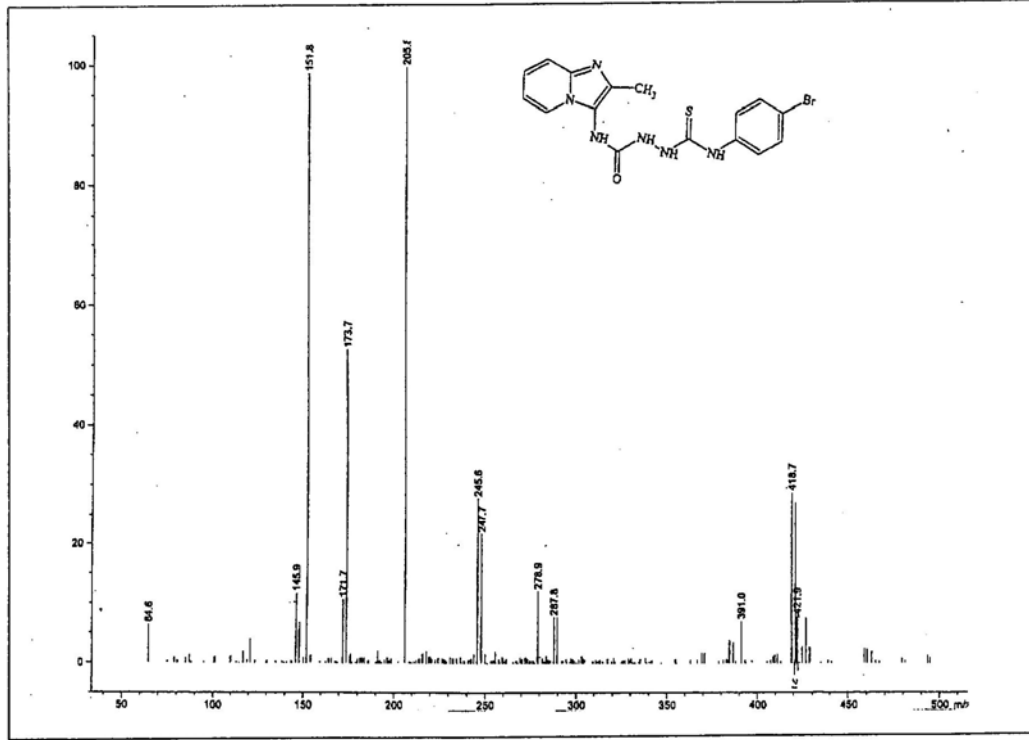
2.24 (3H, s, CH₃), 6.87 (1H, dd, J_{5,6}=J_{6,7}= 7 Hz, C₆-H), 7.18 (1H, dd, J_{5,7}= 1 Hz, J_{6,7}= 7 Hz, C₇-H), 7.42 (1H, d, J_{7,8}= 9 Hz, C₈-H), 7.56 (4H, s, fenil 2,3,5,6-H), 8.16 (1H, d, J_{5,6}= 7 Hz, C₅-H), 8.63 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 8.72 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 9.72 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 10.07 (1H, s, NHCONHNHCSNH).

Elementel Analiz: C₁₆H₁₅BrN₆OS.0.5H₂O için hesaplanan C: 44.86; H: 4.00; N: 19.62. Bulunan C: 44.97; H: 3.41; N: 19.38.

Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z: 421 ([M⁺+H], 7.61); 419 ([M+H], 28.57); 385 (3.81); 287 (7.62); 248 (22.22); 246 (27.30); 206 (temel pik); 214 (0.6); 174 (52.38); 148 (6.67); 79 (1.2).



Şekil 52. Madde VIIIh' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 53. Madde VIIh' nin Kütle Spektrumu

4.7.9. 2-[[4-(4-Metilfenil)amino]karbonotiyoil]-N-(2-metimidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (VIIi)

2.05 g V ve 1.49 g p-metilfenil isotiyosiyanatdan 3.7 de verilen yöntemle göre elde edilir. Etanolla yıkanarak saflaştırılır. Verim 2.76 g (% 77.97).

Beyaz toz madde, 204-8 °C de erir. Su, eter, kloroform ve asetonda çözünmez; etanolde sıcakta güç çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.16$ (V, $R_f = 0.11$).

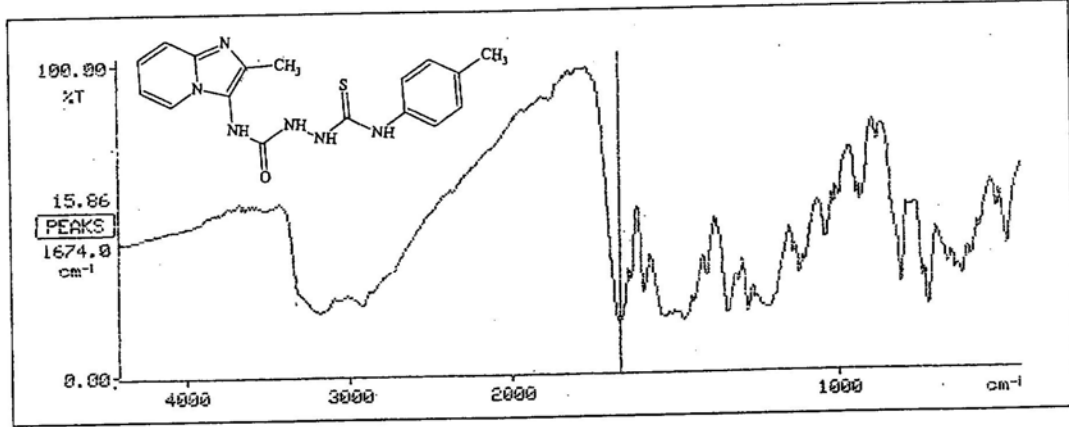
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 308 (omuz, 3770), 271 (13253), 233 (34094).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}):

3337, 3186 (N-H gerilme bandları); 3084 (aromatik C-H gerilme bandı); 2924, 2836 (CH_3 C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1674 (C=O gerilme bandı), 1550,

1531, 1501 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1495, 1353 (CH₃ C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1282 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1135 (C=S gerilme bandı); 756, 748 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 54. Madde VIII' nin IR Spektrumu

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

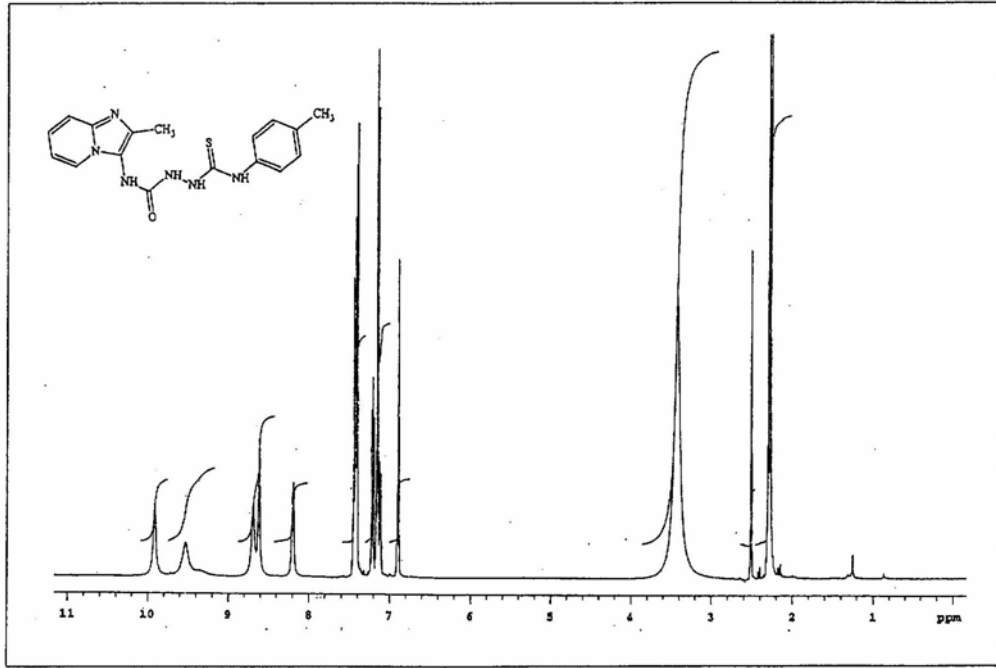
2.24 (3H, s, CH₃); 2.28 (3H, s, CH₃); 6.88 (1H, ddd, J_{5,6} = 6 Hz, J_{6,7} = 7 Hz, J_{6,8} = 1 Hz, C₆-H); 7.15 (2H, d, J = 8 Hz, fenil 3,5-H); 7.21 (1H, ddd, J_{5,7} = 1 Hz, J_{6,7} = 7 Hz, J_{7,8} = 9 Hz, C₇-H); 7.41 (2H, d, J = 8 Hz, fenil 2,6-H); 7.44 (1H, d, J_{7,8} = 9 Hz, C₈-H); 8.25 (1H, d, J_{5,6} = 6 Hz, C₅-H); 8.62 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 8.69 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 9.53 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 9.91 (1H, s, NHCONHNHCSNH).

¹³C-NMR (125 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): (HETCOR ve HMBC):

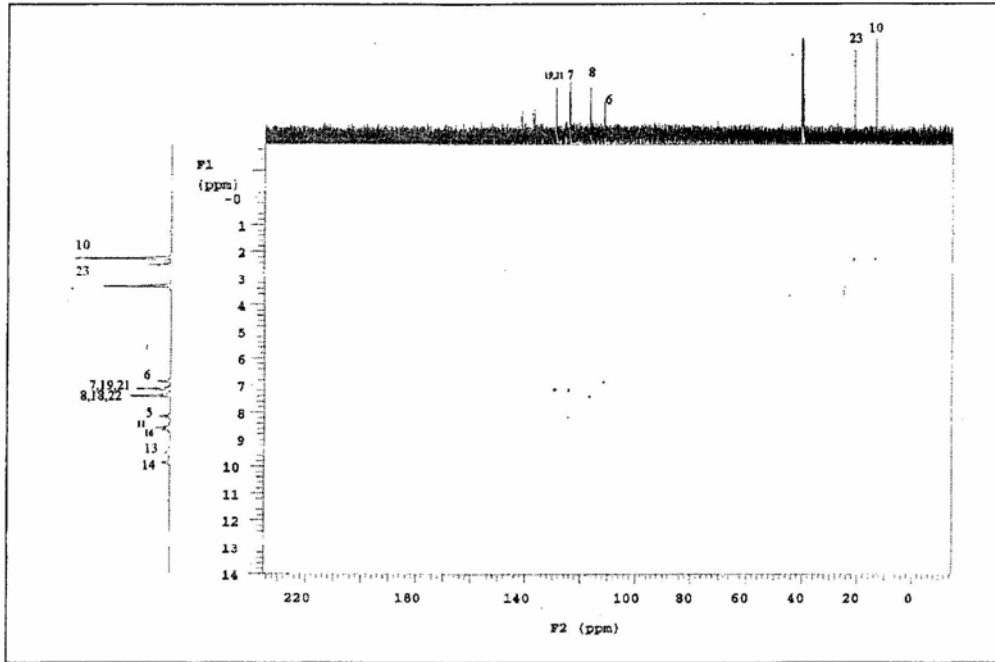
14 (C₂-CH₃); 112 (C₆); 117 (C₈); 117.1 (C₃); 124 (C₇); 124.1 (C₅); 129 (fenil 3,5); 135 (fenil 4); 137 (C₂); 138 (fenil 2,6); 142 (C₉); 21 (fenil 4-CH₃); 143 (fenil 1); 158 (C=O).

Elementel Analiz: C₁₇H₁₈N₆OS için hesaplanan C: 57.61; H: 5.12; N: 23.71. Bulunan C: 57.63; H: 4.69; N: 24.42.

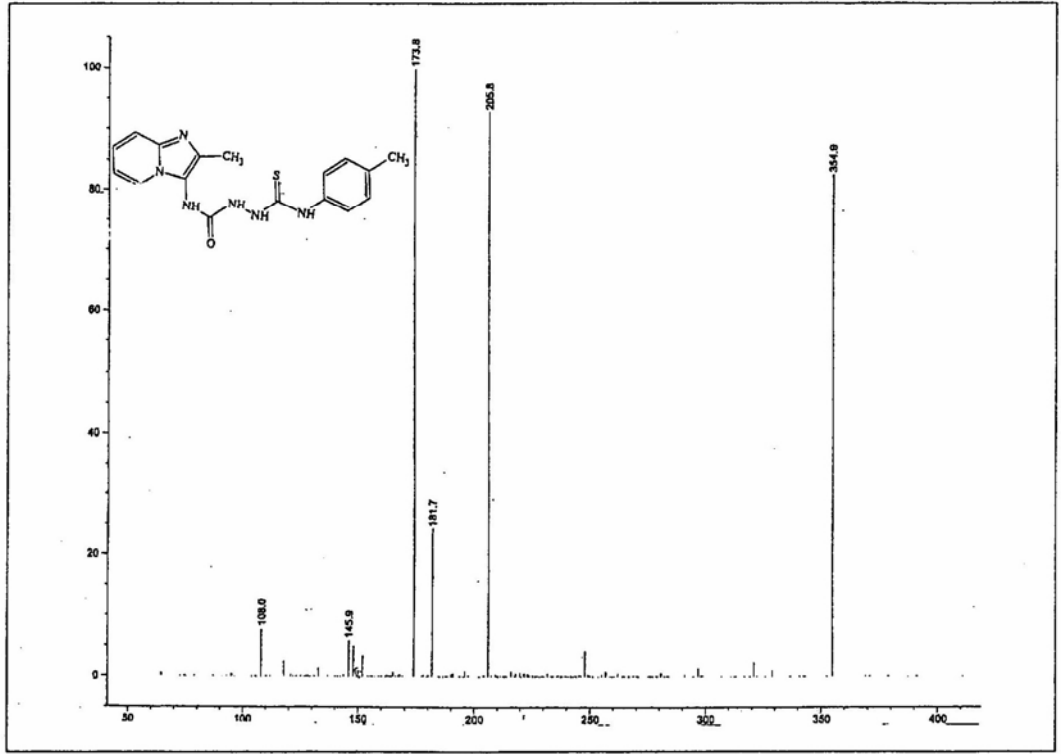
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z: 355 ([M+H], 82.54); 321 (2.54); 206 (92.70); 182 (24.13); 174 (temel pik); 148 (5.08); 79 (0.6).



Şekil 55. Madde VIII' nin ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 56. Madde VIII' nin HETCOR Spektrumu



Şekil 57. Madde VIIIi' nin Kütle Spektrumu

4.7.10. 2-[[[(4-Nitrofenil)amino]karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (VIIj)

2.05 g V ve 1.80 g p-nitrofenil isotiyosiyanatdan 3.7 de verilen yöntemle göre elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 2.30 g (% 59.57).

Sarı-turuncu billuri toz madde, 177 °C de erir. Su, eter ve asetonunda çözünmez; etanol ve kloroformda sıcakta güç çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.18$ (V, $R_f = 0.11$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 332 (13700), 270 (35318), 233 (12875).

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

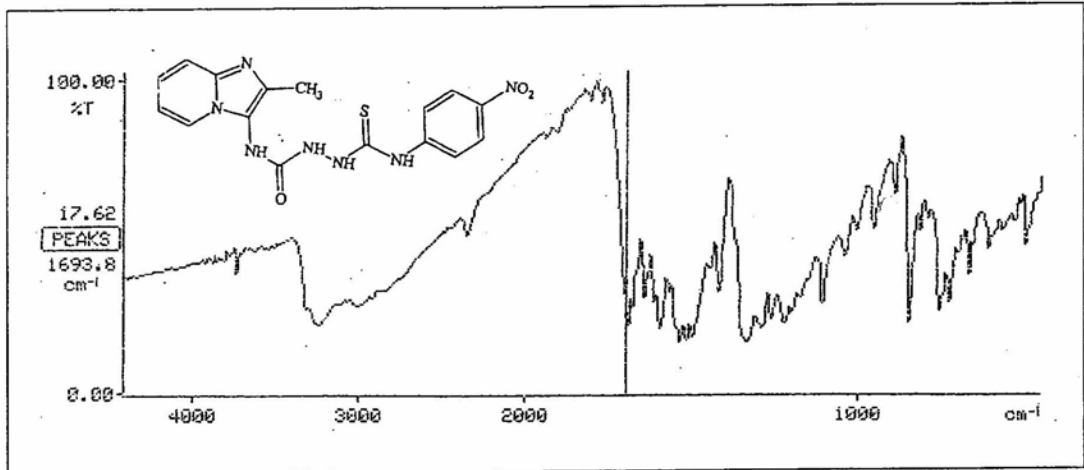
3330, 3242 (N-H gerilme bandları); 3107 (aromatik C-H gerilme bandı); 2966, 2895 (CH_3 ' e ait C-H gerilme bandı); 1697 (C=O gerilme bandı); 1644, 1597, 1557 (aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1514, 1354 (NO_2 grubu gerilme bandları -asimetrik, simetrik); 1494, 1333 (CH_3 ' e ait C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik-); 1288 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1111 (C=S gerilme bandı); 758, 742 (aromatik C-H eğilme bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) δ (ppm):

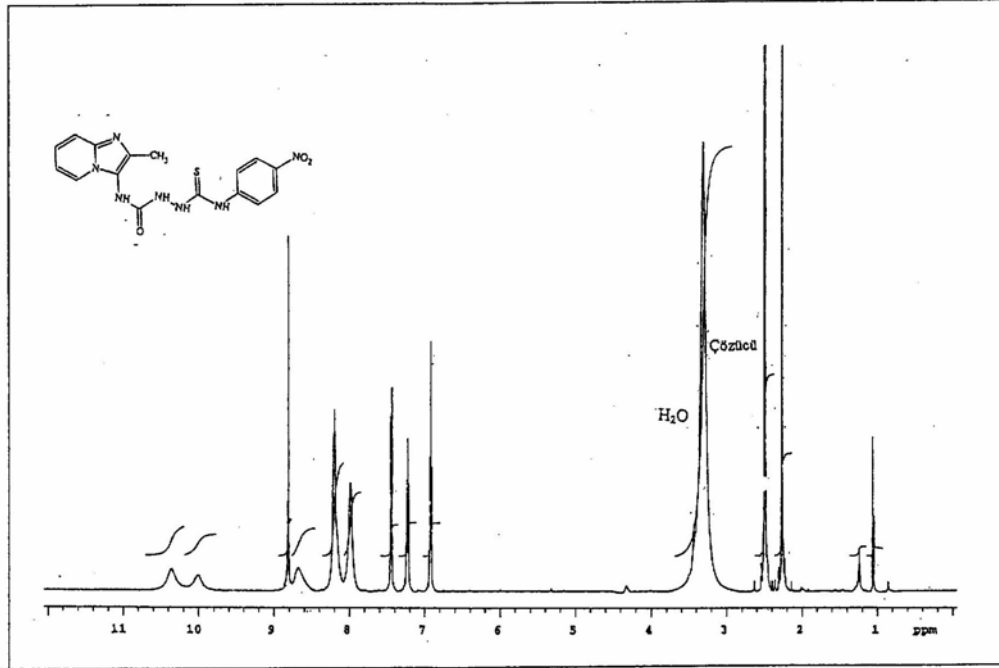
2.28 (3H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 6.90 (1H, ddd, $J_{5,6}=J_{6,7}=7$ Hz $J_{6,8}=1$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 7.22 (1H, ddd, $J_{6,7}=7$ Hz $J_{7,8}=9$ Hz $J_{5,7}=1$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7.45 (1H, d, $J_{7,8}=9$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 8.00 (2H, s, fenil 2,6-H); 8.21-8.26 (3H, m, $\text{C}_5\text{-H}$ ve fenil 3,5-H); 8.69 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 8.86 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 10.02 (1H, s, NHCONHNHCSNH); 10.37 (1H, s, NHCONHNHCSNH).

Elementel Analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ için hesaplanan C: 49.86; H: 3.92; N: 25.44. Bulunan C: 49.21; H: 3.59; N: 25.38.

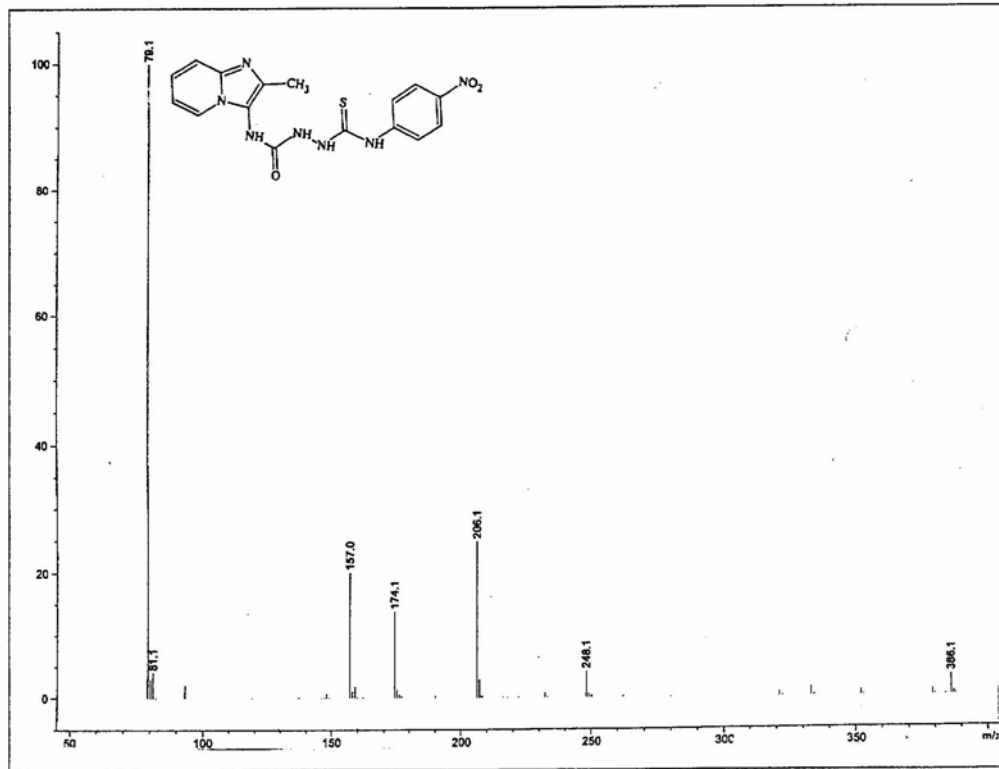
Kütle Spektromu (APCI pozitif) m/z : 386 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 3.2); 353 (1.2); 206 (24.9); 174 (13.8); 148 (0.6); 79 (temel pik).



Şekil 58. Madde VIIj' nin IR Spektromu



Şekil 59. Madde VIIj' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 60. Madde VIIj' nin Kütle Spektrumu

4.8.1. N-(2-Metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N'-(4-okso-2-fenil-1,3-tiyazolidin-3-il)-üre (VIIIa)

1.47 g **VIa** dan **3.8** de verilen yönteme göre elde edilir. Verim 0.24 g (% 13.08).

Sarı-turuncu renkli toz madde, 233-6 °C de erir. Su, eter, kloroform ve asetonda çözünmez; etanolde sıcakta az çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.50$ (**VIa**, $R_f = 0.54$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 306, 283, 229 (Tam olarak bir çözünme olmadığı için ϵ değerleri hesaplanmamıştır).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}):

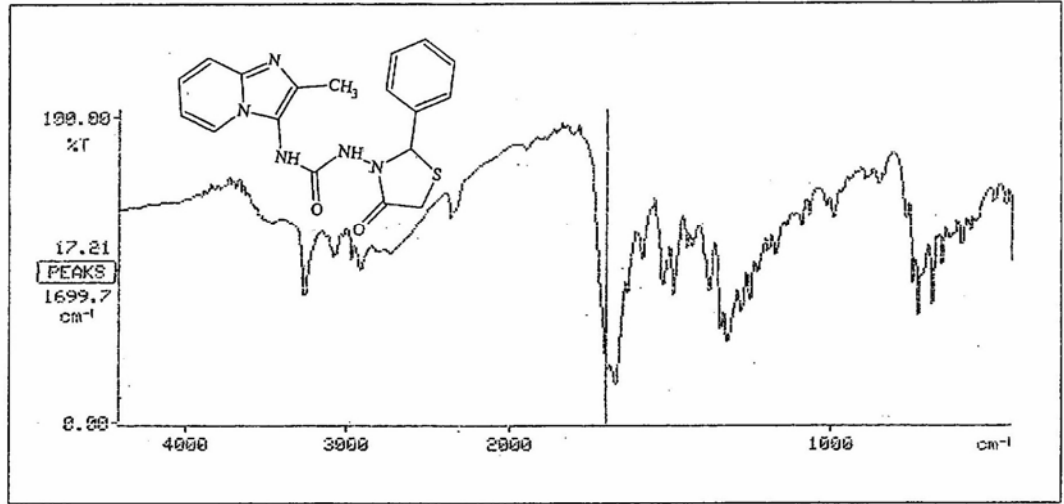
3566 (H_2O); 3295, 3154 (N-H gerilme bandları); 3080 (aromatik C-H gerilme bandı); 2976, 2884 (CH_3 C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1700 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1674 (NHCONH C=O gerilme bandı); 1654, 1526, 1522 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1496, 1384 (CH_3 C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1287 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 758, 738 (aromatik C-H eğilme bandı).

^1H -NMR (500 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm):

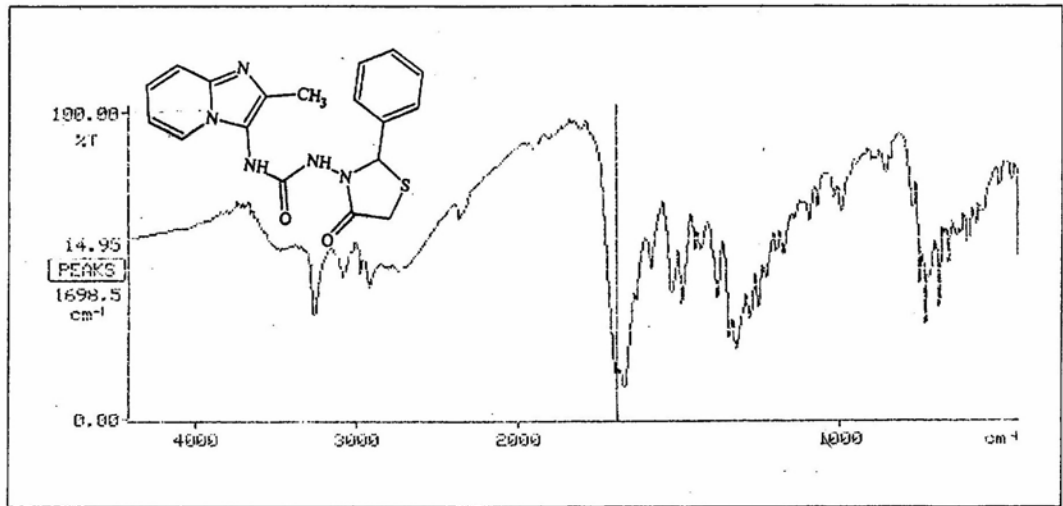
2.13 (3H, s, CH_3); 3.76, 3.85 (2H, dd, $J = 16$ Hz, tiyazolidinon CH_2); 5.83 (1H, s, tiyazolidinon CH); 6.86 (1H, d, $J_{5,6} = 6$ Hz, C_6 -H); 7.18 (1H, dd, $J_{6,7} = 7$ Hz, $J_{7,8} = 8$ Hz, C_7 -H); 7.38-7.48 (6H, m, C_8 -H ve fenil 2,3,4,5,6-H), 7.76 (1H, s, C_5 -H); 8.41 (1H, s, NHCONH); 8.94 (1H, s, NHCONH).

Elementel Analiz: $C_{18}H_{17}N_5O_2S \cdot 0.5H_2O$ için hesaplanan C: 57.42; H: 4.81; N: 18.60. Bulunan C: 57.27; H: 4.38; N: 18.49.

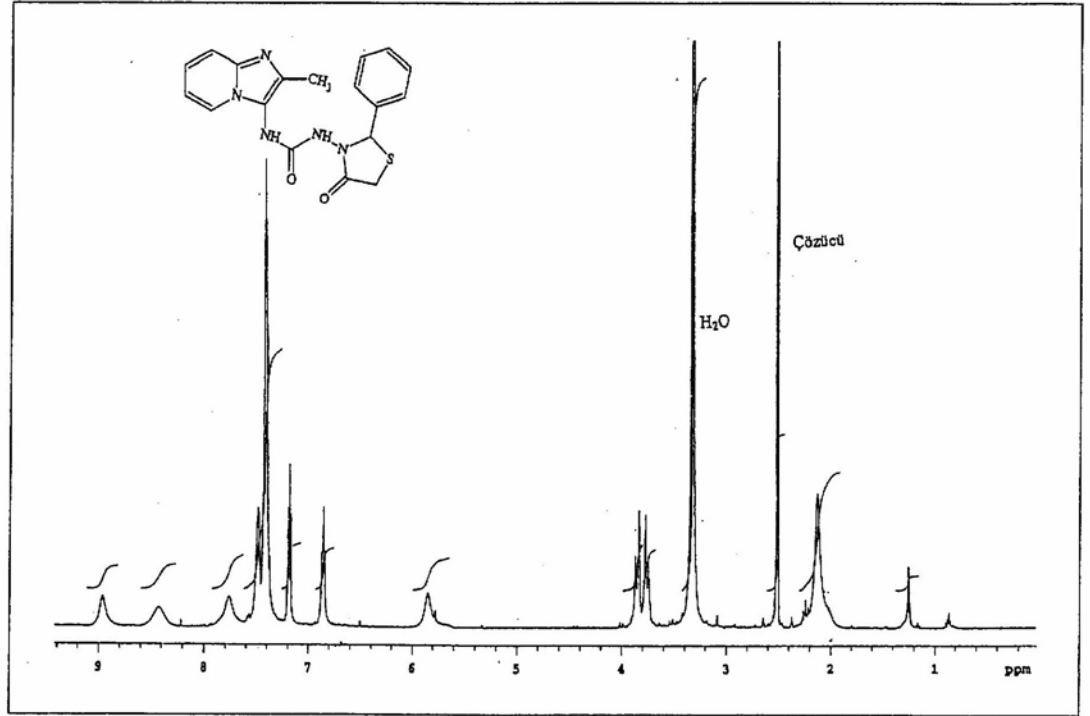
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z: 368 ($[M+H]^+$, temel pik); 293 (1.2); 193 (0.6); 174 (87.3).



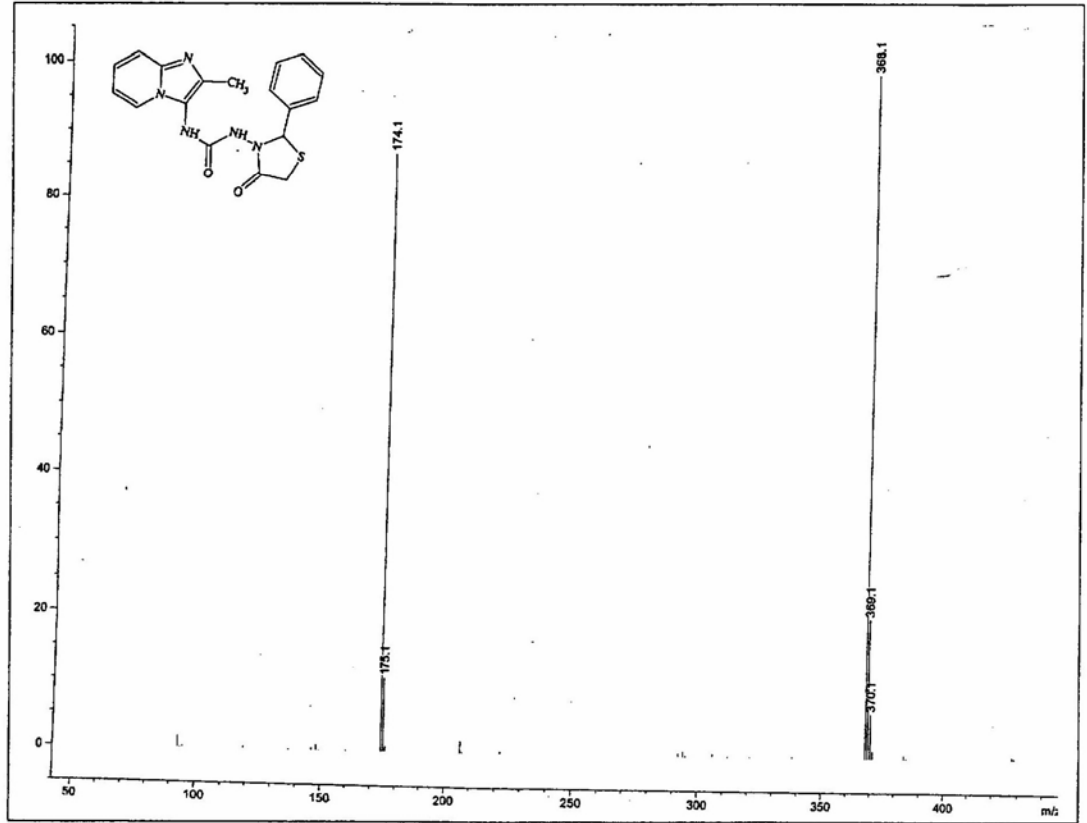
Şekil 61. Madde VIIIa' nın IR Spektrumu (1.yöntem)



Şekil 62. Madde VIIIa' nın IR Spektrumu (2. yöntem)



Şekil 63. Madde VIIIa' nın ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 64. Madde VIIIa' nın Kütle Spektrumu

4.8.2. N-(2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-N'-[4-okso-2-(4-klorofenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]üre (VIIIb)

1.64 g **VIb** den **3.8**de verilen yönteme göre elde edilir. Verim 1.11 g (% 55.00).

Sarı-turuncu renkli toz madde, 244 °C de erir. Su, eter, kloroform ve asetonda çözünmez; etanolde sıcakta az çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.30$ (**VIb**, $R_f = 0.57$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 308, 283, 228 (Tam bir çözünme olmadığı için ϵ değerleri hesaplanmamıştır).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}):

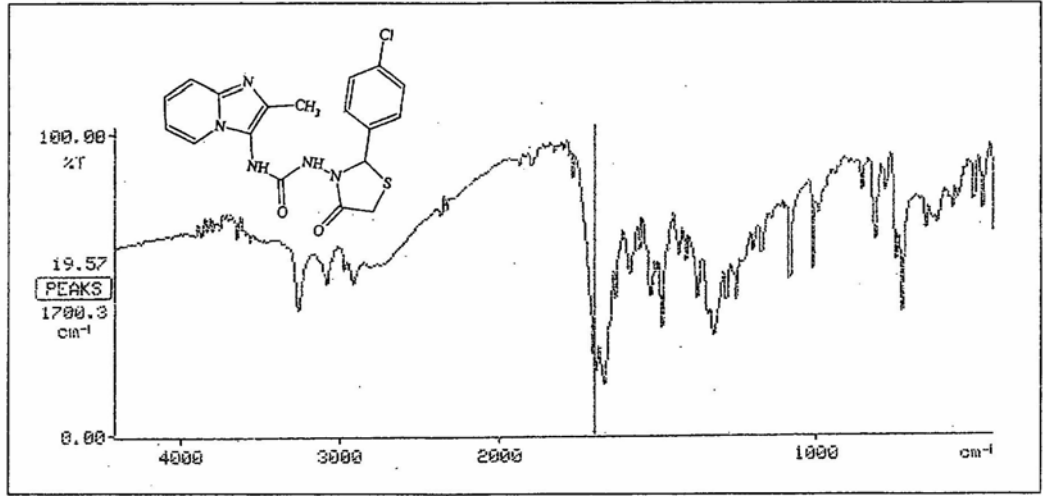
3395, 3263 (N-H gerilme bandları); 3085 (aromatik C-H gerilme bandı); 2974, 2837 (CH₃ C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1700 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1674 (NHCONH C=O gerilme bandı); 1654, 1636, 1526 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları); 1491, 1377 (CH₃ C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1286 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1088 (C-Cl gerilme bandı); 758, 736 (aromatik C-H eğilme bandı).

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

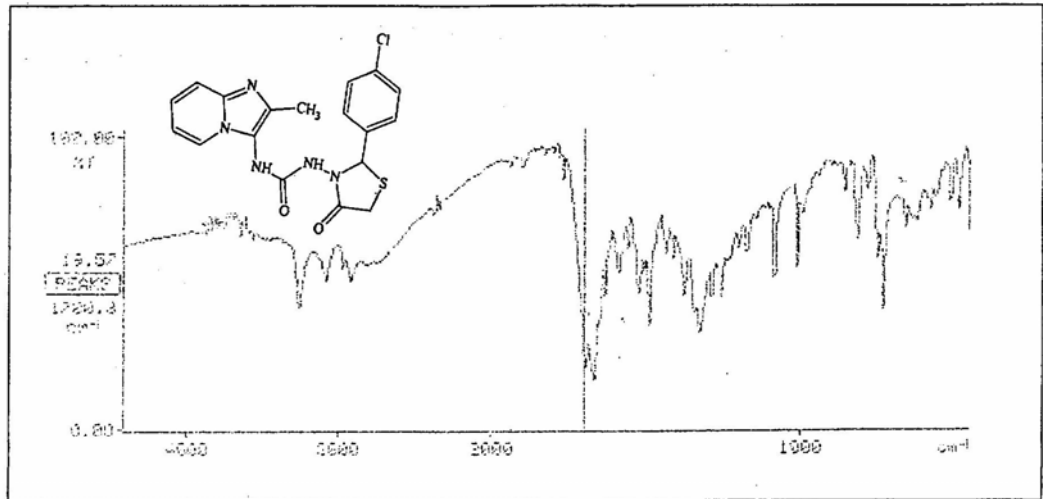
2.25 (3H, s, CH₃); 3.86, 3.88 (2H, dd, $J = 16$ Hz, tiyazolidinon CH₂); 5.86 (1H, s, tiyazolidinon CH); 6.86 (1H, dd, $J_{5,6} = 6$ Hz, $J_{6,7} = 7$ Hz, C₆-H); 7.19 (1H, dd, $J_{6,7} = 7$ Hz, $J_{7,8} = 8$ Hz, C₇-H); 7.41 (1H, d, $J_{7,8} = 8$ Hz, C₈-H); 7.48-7.53 (4H, m, fenil 2,3,5,6-H); 7.76 (1H, s, C₅-H); 8.64 (1H, s, NHCONH); 9.09 (1H, s, NHCONH).

Elementel Analiz: C₁₈H₁₆ClN₅O₂S için hesaplanan C: 53.80; H: 4.01; N: 17.43. Bulunan C: 53.22; H: 4.11; N: 17.32.

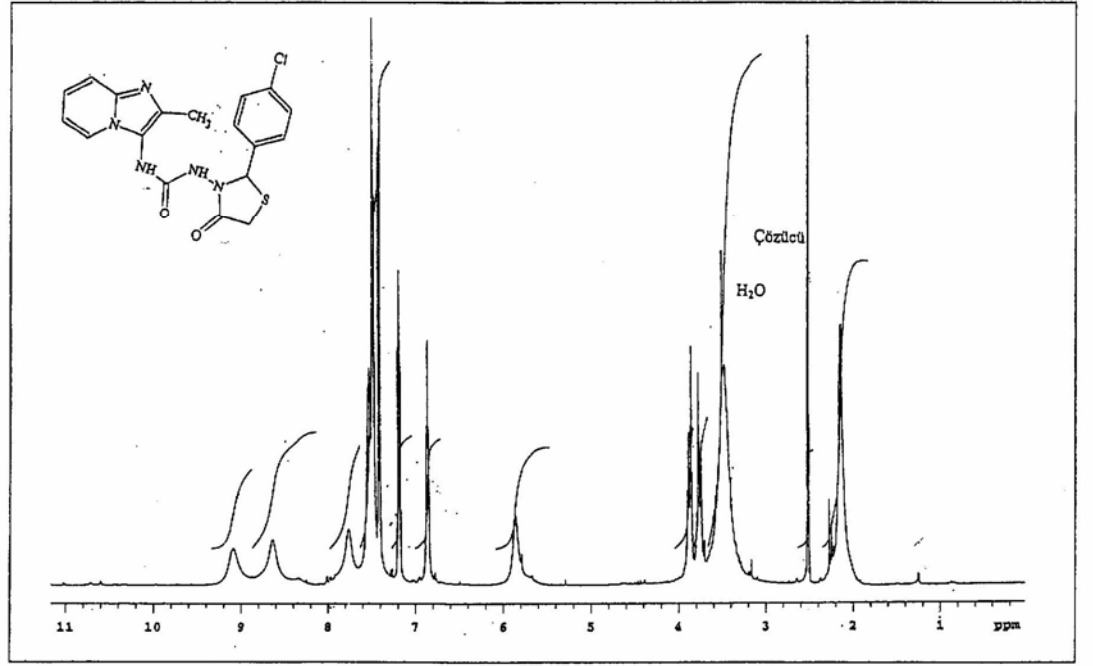
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z : 404 ($[M^{+2}+H]$, 16.85); 401 ($[M+H]$, 49.44); 328 (1.2); 227 (1.2); 206 (4.44); 174 (temel pik); 79 (0.6).



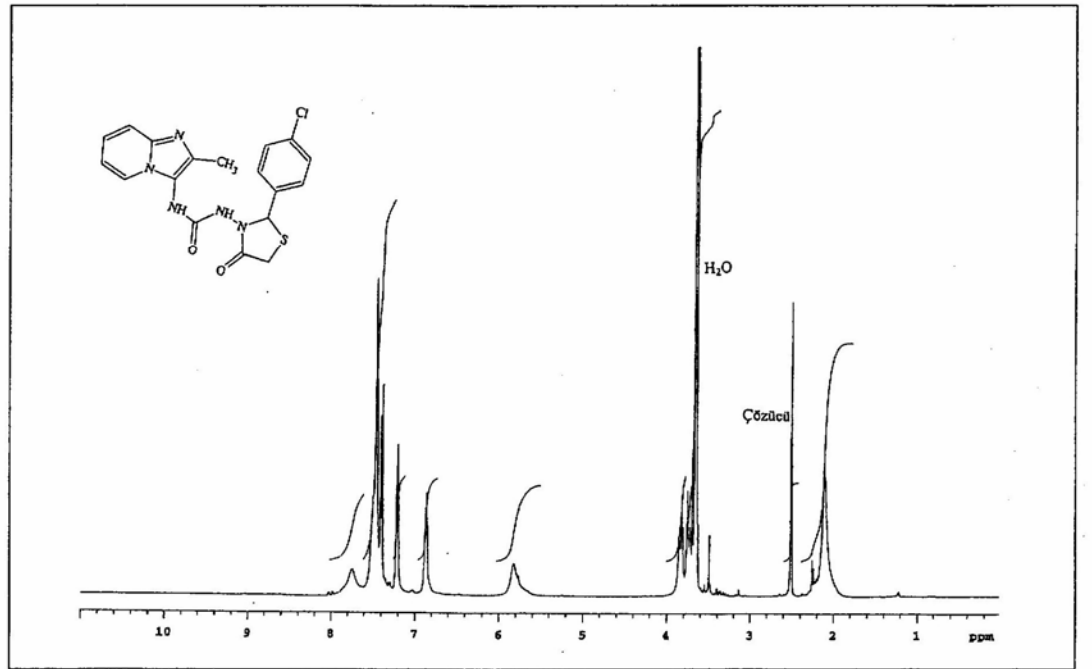
Şekil 65. Madde VIIIb' nin IR Spektrumu (1. yöntem)



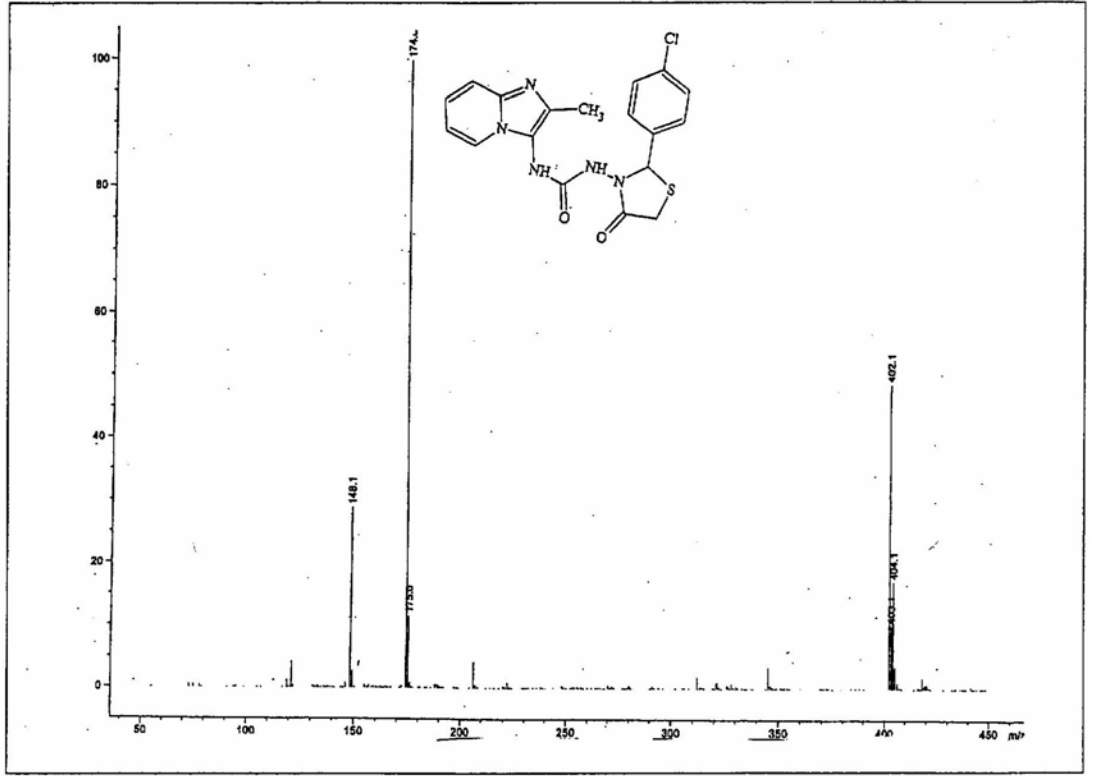
Şekil 66. Madde VIIIb' nin IR Spektrumu (2. yöntem)



Şekil 67. Madde **VIIIb**' nin ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 68. Madde **VIIIb**' nin ^1H -NMR Spektrumu (D_2O ilavesi ile)



Şekil 69. Madde VIIIb' nin Kütlev Spektromu

4.8.3. N-(2-Metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N'-[4-okso-2-(4-metilfenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]üre (VIIIc)

1.54 g VId den 3.8 de verilen yöntemle göre elde edilir. Verim 0.34 g (% 17.04).

Sarımsı beyaz renkli toz madde, 272 °C de erir. Su, eter, kloroform ve asetonda çözünmez; etanolde sıcakta güç çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.55$ (VId, $R_f = 0.38$).

Spektral Bulgular:

UV λ_{maks} nm (ϵ) : 296, 284, 228 (Tam bir çözünme olmadığı için ϵ değerleri hesaplanmamıştır).

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

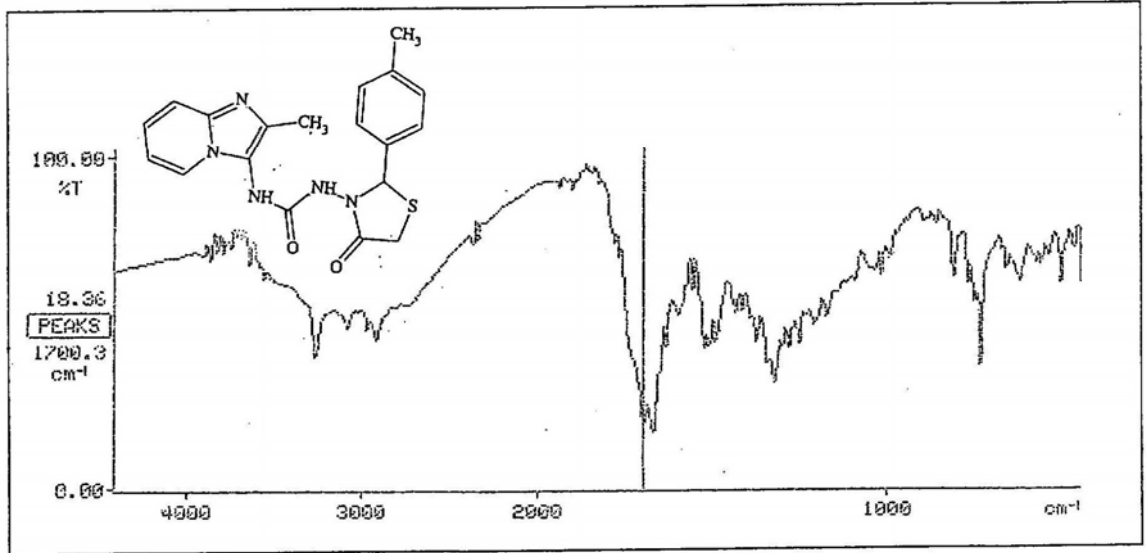
3545 (H_2O); 3307, 3268 (N-H gerilme bandları); 3084 (aromatik C-H gerilme bandı); 2976, 2848 (CH_3 C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1700 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1675 (NHCONH C=O gerilme bandı); 1654, 1636, 1522 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1497, 1346 (CH_3 C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1287 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 758, 737 (aromatik C-H eğilme bandı).

^1H -NMR (500 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) δ (ppm):

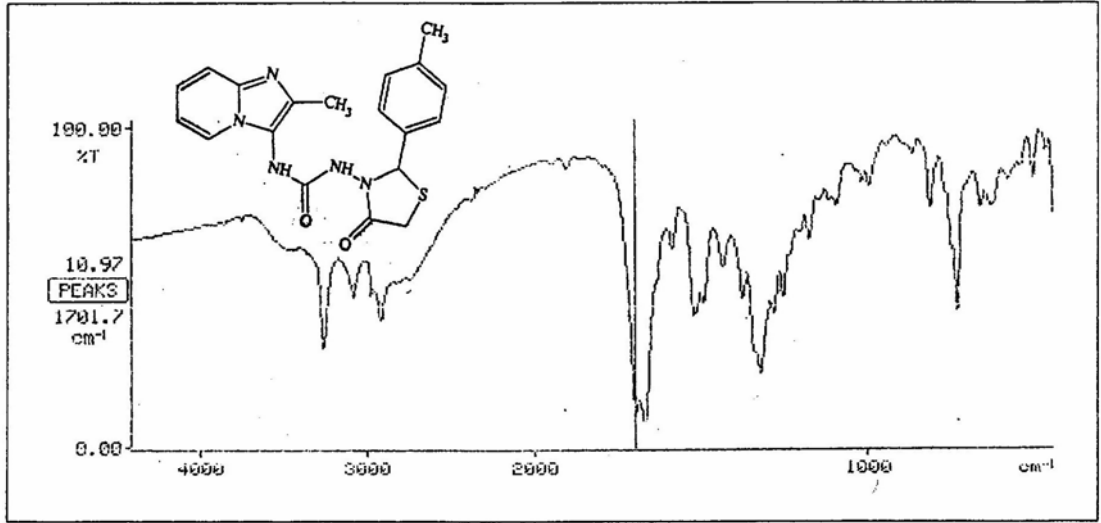
2.13 (3H, s, CH_3); 2.34 (3H, s, fenil 4- CH_3); 3.75, 3.84 (2H, dd, $J=15$ Hz, tiyazolidinon CH_2), 5.81 (1H, s, tiyazolidinon CH); 6.86 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$); 7.19 (1H, dd, $J_{6,7}=7$ Hz, $J_{7,8}=9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7.23 (2H, d, $J=8$ Hz, fenil 3,5-H); 7.37 (2H, s, fenil 2,6-H); 7.41 (1H, d, $J=9$ Hz $\text{C}_8\text{-H}$); 7.76 (1H, s, $\text{C}_5\text{-H}$); 8.37 (1H, s, NHCONH); 8.90 (1H, s, NHCONH).

Elementel Analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ için hesaplanan C: 58.59; H: 5.18; N: 17.98. Bulunan C: 58.61; H: 4.66; N: 18.09.

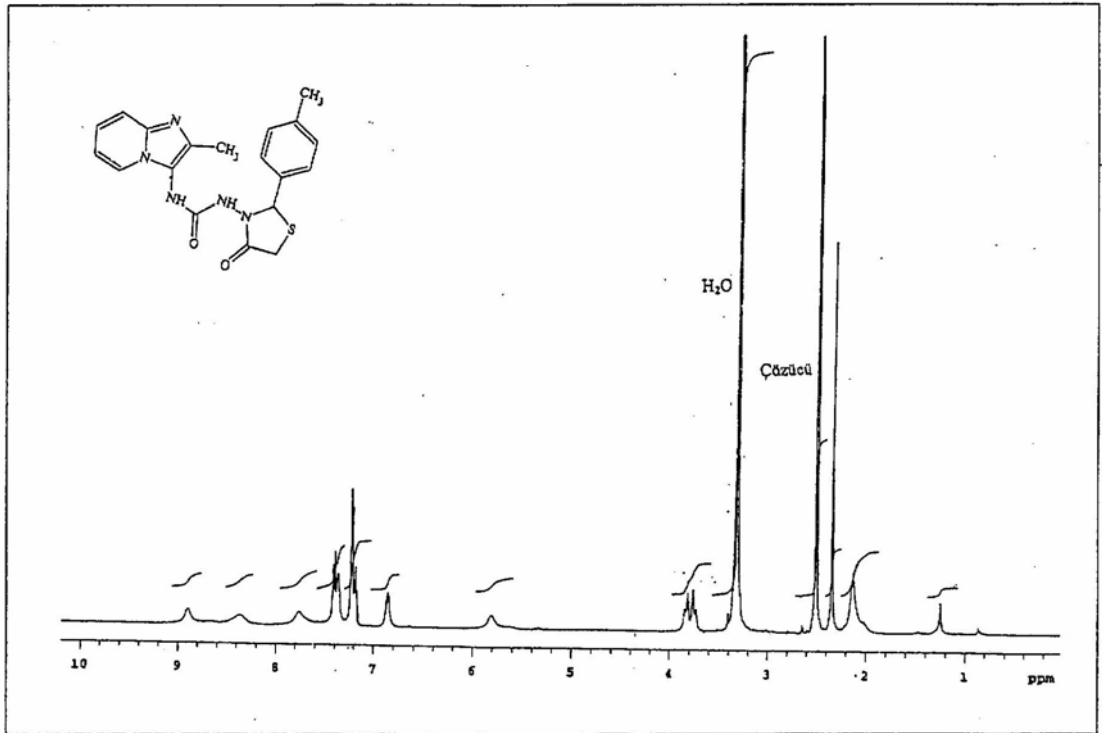
Kütle Spektromu (APCI pozitif) m/z : 382 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 3.6); 307 (0.6); 207 (0.6); 174 (0.6); 79 (temel pik).



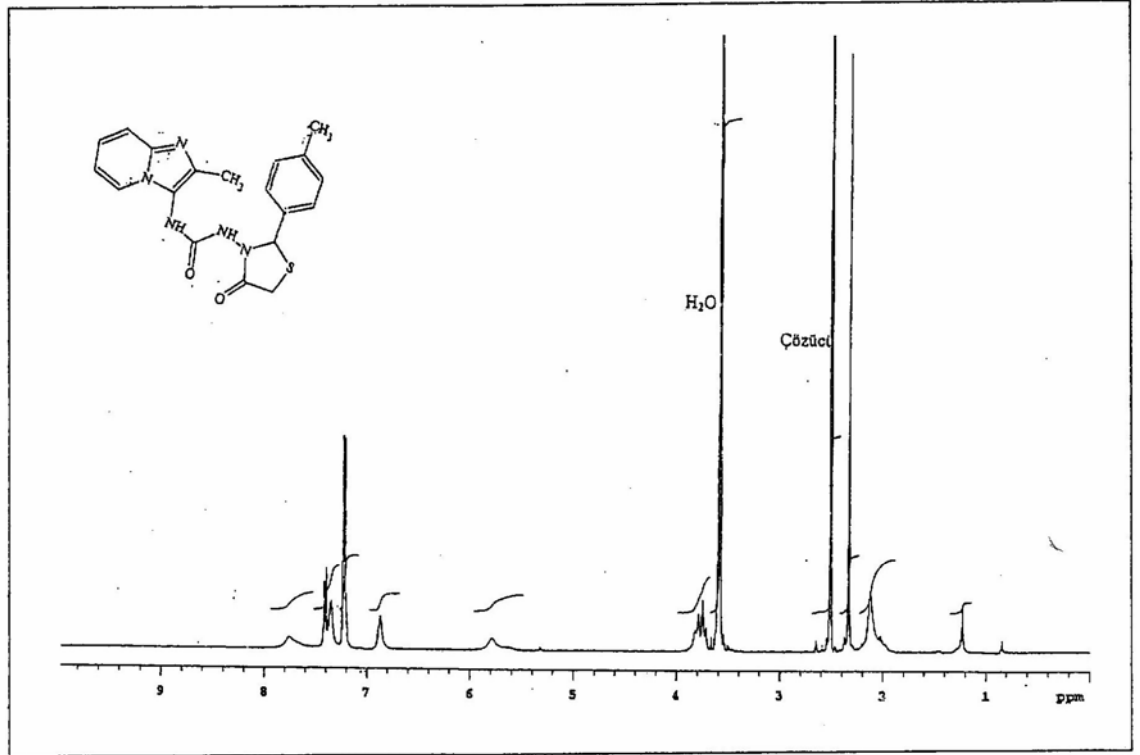
Şekil 70. Madde VIIIc' nin IR Spektrumu (1. yöntem)



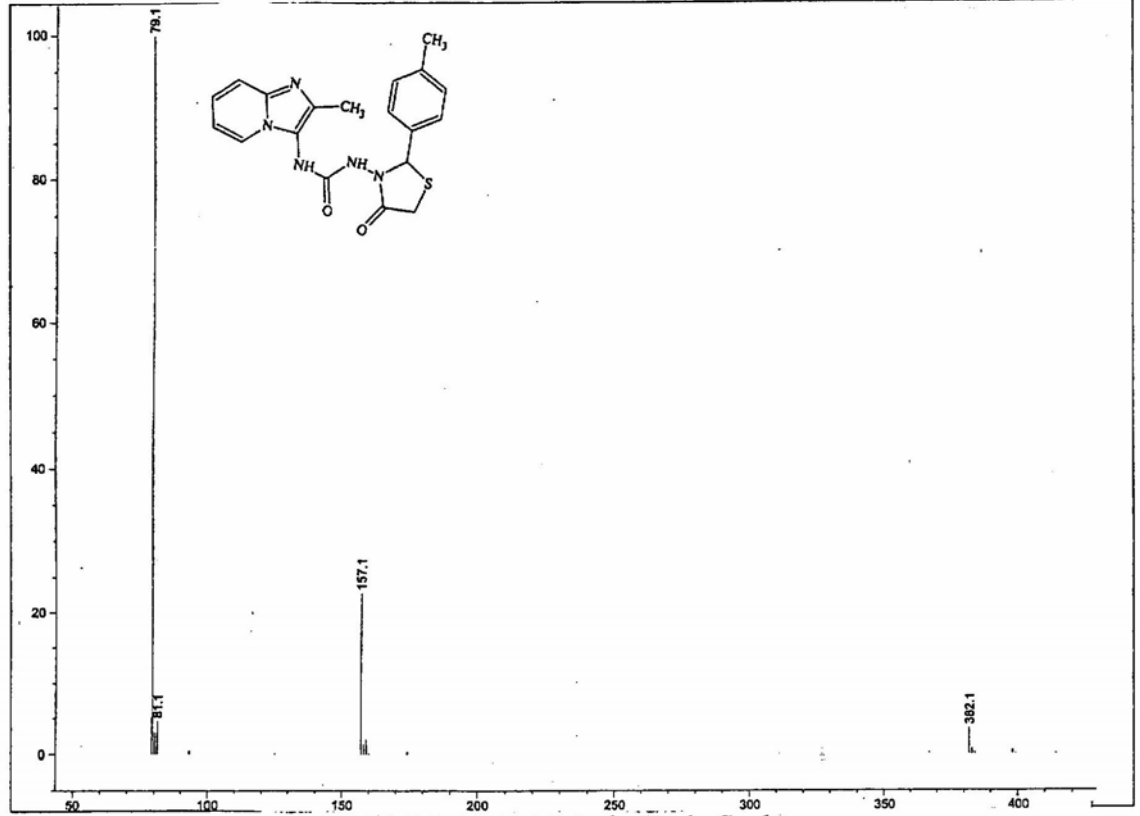
Şekil 71. Madde VIIIc' nin IR Spektrumu (2. yöntem)



Şekil 72. Madde VIIIc' nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 73. Madde VIIIc' nin ¹H-NMR Spektrumu (D₂O ilavesi ile)



Şekil 74. Madde VIIIc' nin Kütle Spektrumu

4.8.4. N-(2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-N'-[4-okso-2-(4-metoksifenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]üre (VIIIId)

1.62 g VIe den 3.8 de verilen yönteme göre elde edilir. Verim 0.44 g (% 22.22).

Sarımsı beyaz renkli toz madde, 242 °C'de erir. Su, eter, kloroform ve asetonda çözünmez; etanolde sıcakta az çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.53$ (VIe, $R_f = 0.48$)

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 309, 276, 228(Tam bir çözünme olmadığı için ϵ değerleri hesaplanmamıştır).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}):

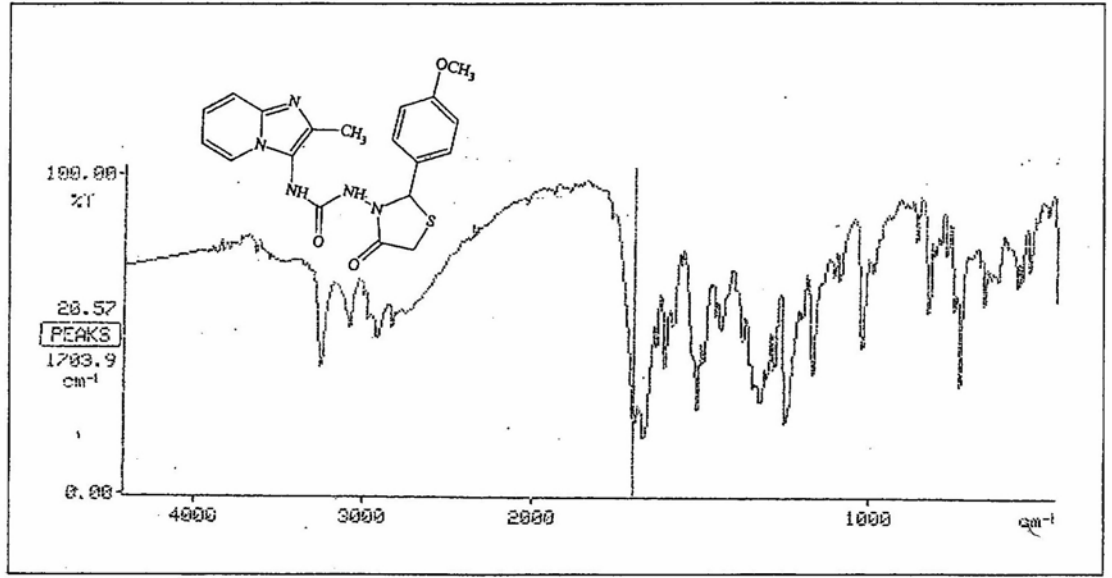
3256, 3213 (N-H gerilme bandları); 3084 (aromatik C-H gerilme bandı); 2975, 2837 (CH₃ C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1704 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1674 (NHCONH C=O gerilme bandı); 1613, 1558, 1515, (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları); 1496, 1347 (CH₃ C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1287 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 758, 736 (aromatik C-H eğilme bandı).

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

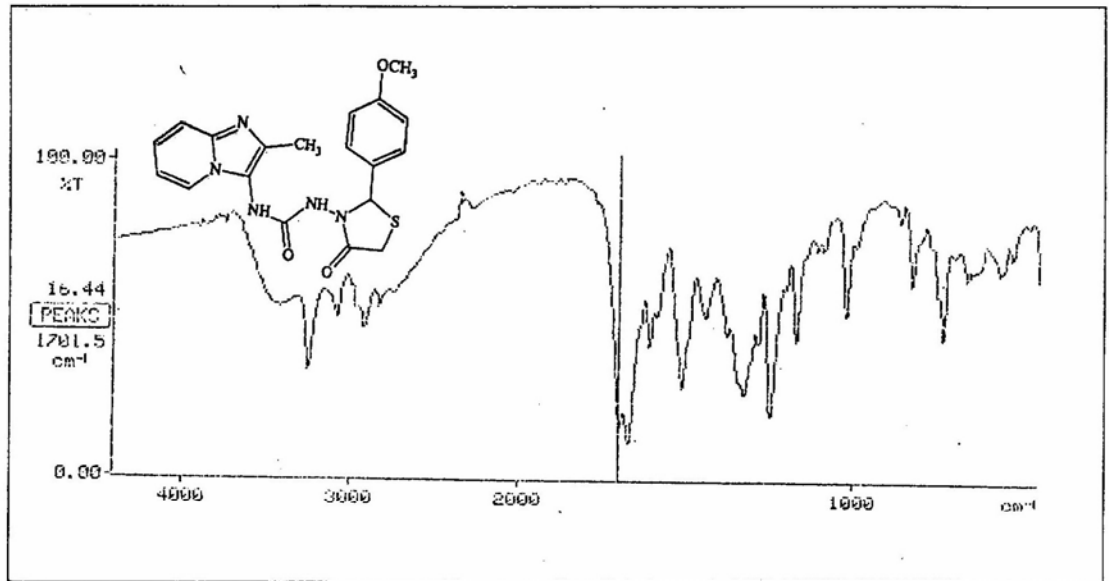
2.14 (3H, s, CH₃); 3.73-3.83 (5H, m, OCH₃ ve tiyazolidinon CH₂); 5.81(1H, s, tiyazolidinon CH); 6.85 (1H, s, C₆-H); 6.97 (2H, d, $J = 8$ Hz, fenil 3,5-H); 7.19 (1H, dd, $J_{6,7} = 7$ Hz, $J_{7,8} = 8$ Hz, C₇-H); 7.36-7.42 (3H, m, C₈-H ve fenil 2,6-H); 7.75 (1H, s, C₅-H); 8.43 (1H, s, NHCONH); 8.94 (1H, s, NHCONH).

Elementel Analiz: C₁₉H₁₉N₅O₃S için hesaplanan C: 57.42; H: 4.82; N: 17.62. Bulunan C: 56.95; H: 4.73; N: 17.76.

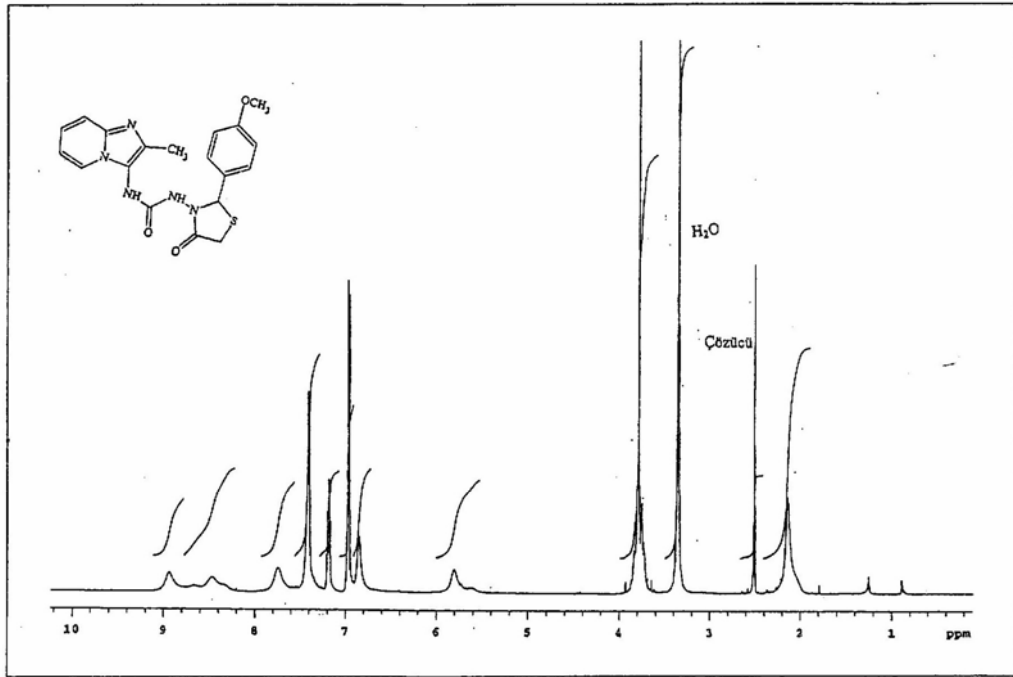
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z : 398 ($[M+H]^+$, temel pik); 323 (0.6); 223 (0.6); 174 (52.0); 79 (55.6).



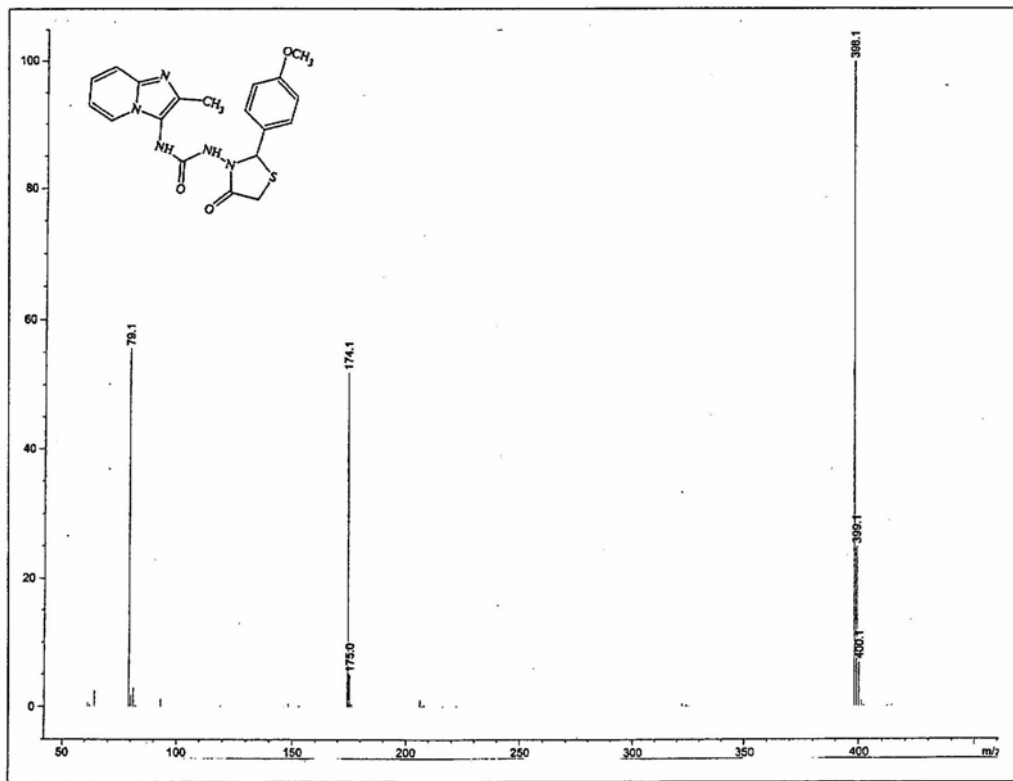
Şekil 75. Madde VIIIId' nin IR Spektrumu (1. yöntem)



Şekil 76. Madde VIIIId' nin IR Spektrumu (2. yöntem)



Şekil 77. Madde VIIIId' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 78. Madde VIIIId' nin Kütle Spektrumu

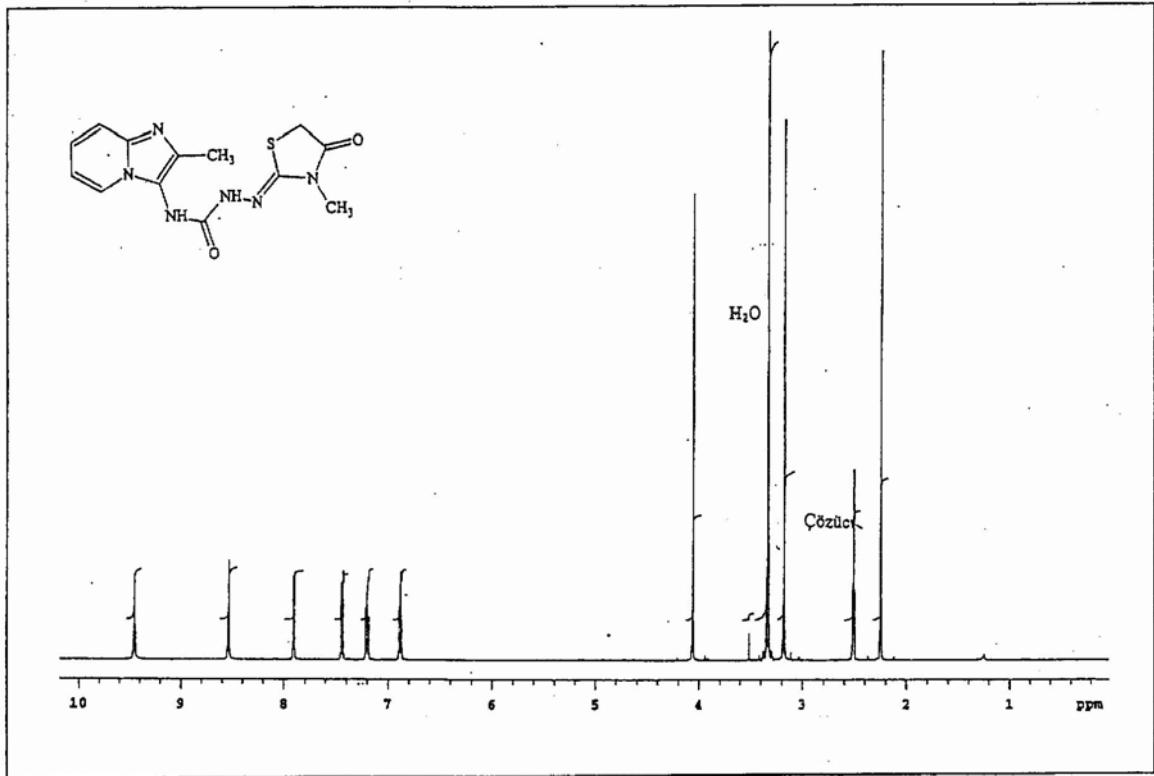
Şekil 79. Madde IXa' nın IR Spektrumu

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

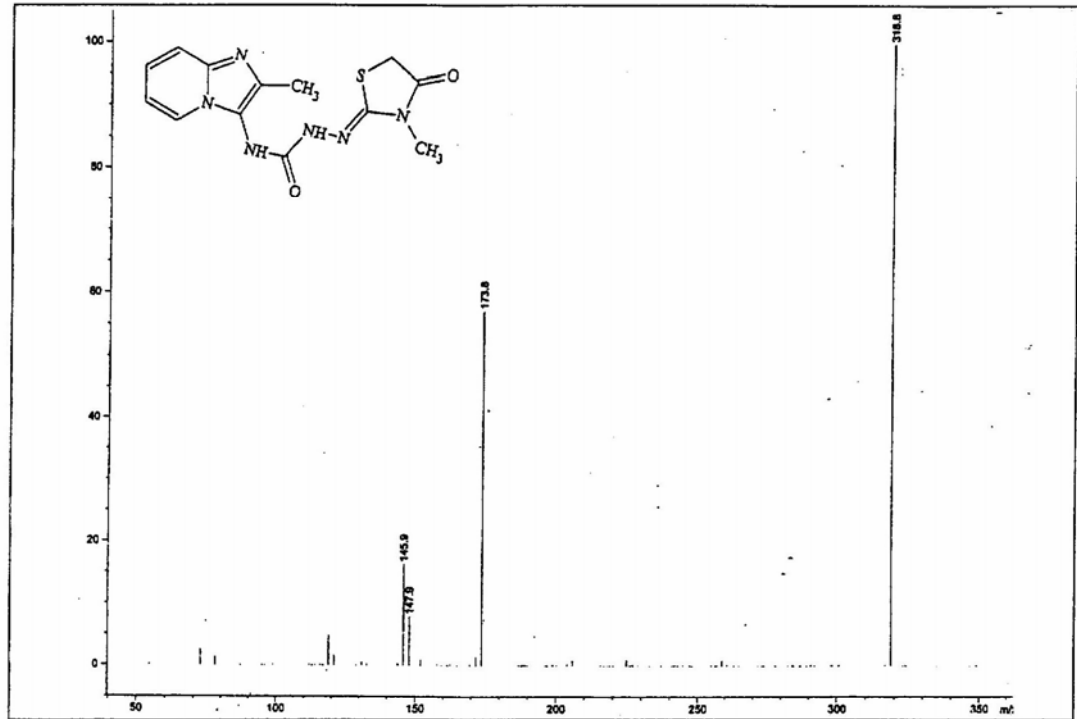
2.24 (3H, s, CH₃); 3.33 (3H, s, N-CH₃); 4.06 (2H, s, tiyazolidinon CH₂); 6.88 (1H, dd, J_{5,6}=J_{6,7}= 7 Hz, C₆-H); 7.18 (1H, ddd, J_{5,7}= 1 Hz, J_{6,7}= 7 Hz, J_{7,8}= 9 Hz, C₇-H); 7.44 (1H, d, J_{7,8}= 9 Hz, C₈-H); 7.90 (1H, d, J_{5,6}= 7 Hz, C₅-H); 8.53 (1H, s, NHCONH); 9.45 (1H, s, NHCONH).

Elementel Analiz: C₁₃H₁₄N₆O₂S.1.5H₂O için hesaplanan C: 45.20; H: 4.96; N: 24.33. Bulunan C: 44.80; H: 4.47; N: 24.35.

Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z: 319 ([M+H]⁺, temel pik); 244 (0.6); 174 (57.14); 148 (15.87); 79 (1.2).



Şekil 80. Madde IXa' nın ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 81. Madde IXa' nın Kütle Spektrumu

4.9.2. 3-Etil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)semi-karbazon] (IXb)

1.46 g VIIb dan 3.9 da verilen yönteme göre elde edilir. Verim 0.43 g (% 30.12)

Krem renkli billuri madde, 219 °C de erir. Su, eter ve asetonda çözünmez; etanolde güç, kloroformda sıcakta çözünür. Verim % 30.12

Kromatografi: $R_f = 0.47$ (VIIb, $R_f = 0.21$).

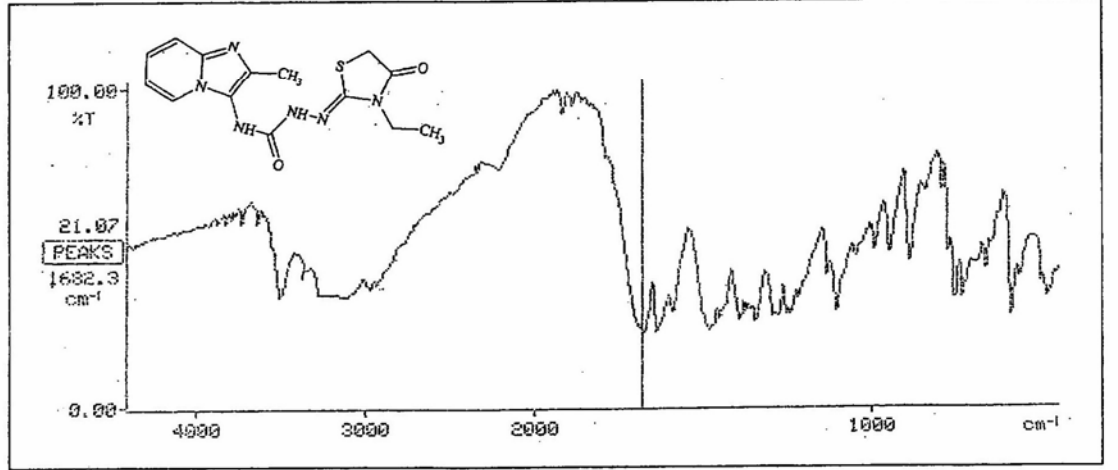
Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$ nm (ϵ) : 309 (4693), 256 (29859), 234 (47179).

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

3516 (H_2O); 3354, 3256 (N-H gerilme bandı); 3107 (aromatik C-H gerilme bandı); 2977, 2884 (CH_3 C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1699 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1682 (NHCONH C=O gerilme bandı); 1645 (NHN=C gerilme bandı); 1616, 1597, 1502 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N

gerilme bandları); 1487, 1347 (CH₃ C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1281 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 739 (aromatik C-H eğilme bandı).



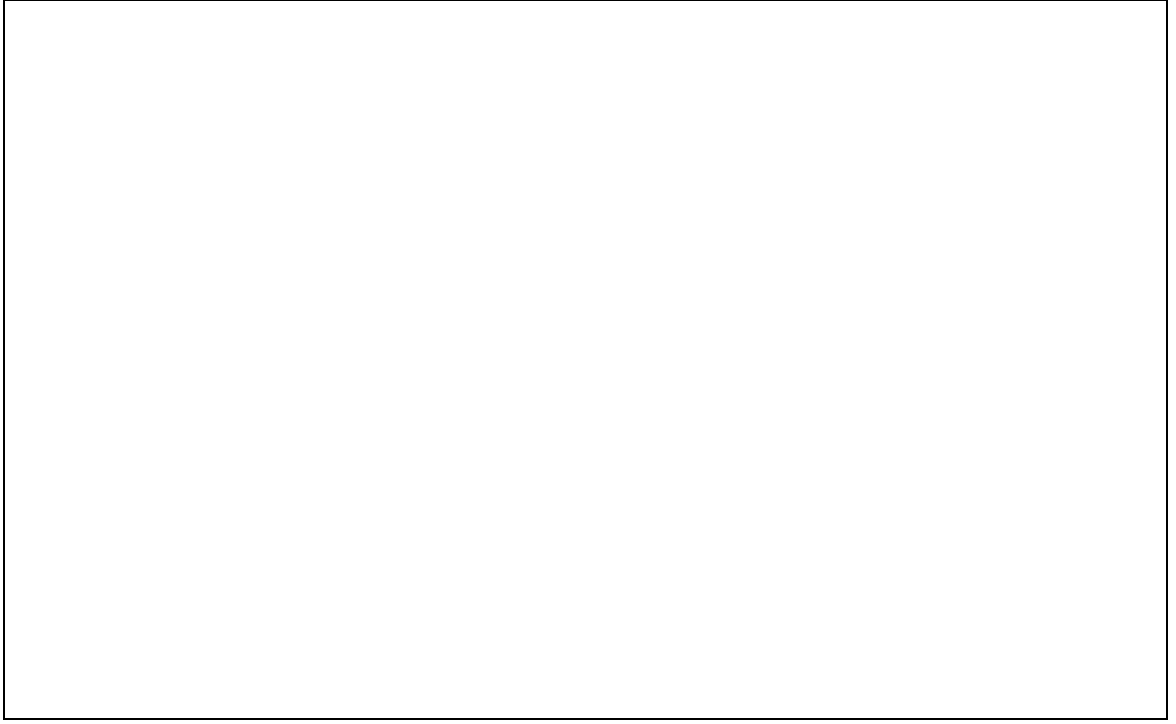
Şekil 82. Madde IXb' nin IR Spektrumu

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

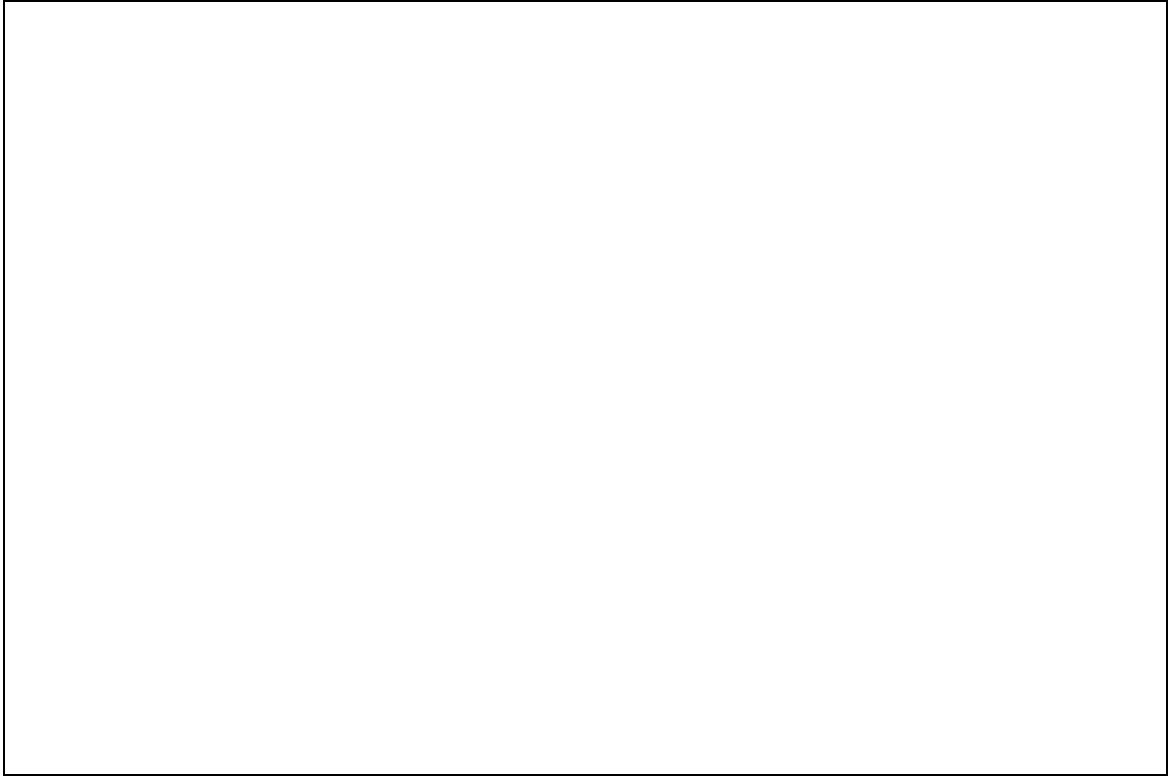
1.16 (3H, t, N-CH₂CH₃), 2.24 (3H, s, CH₃); 3.80 (2H, q, N-CH₂CH₃); 4.04 (2H, s, tiyazolidinon CH₂); 6.89 (1H, ddd, J_{5,6}= J_{6,7}= 7 Hz, J_{6,8}= 1 Hz, C₆-H); 7.21 (1H, ddd, J_{5,7}= 1 Hz, J_{6,7}= 7 Hz, J_{7,8}= 9 Hz, C₇-H); 7.45 (1H, dd, J_{6,8}= 1 Hz, J_{7,8}= 9 Hz, C₈-H); 7.92 (1H, dd, J_{5,7}= 1 Hz, J_{5,6}= 7 Hz, C₅-H); 8.50 (1H, s, NHCONH); 9.42 (1H, s, NHCONH).

Elementel Analiz: C₁₄H₁₆N₆O₂S.H₂O için hesaplanan C: 47.99; H: 5.18; N: 23.98; S: . Bulunan C: 47.24; H: 4.19; N: 23.65.

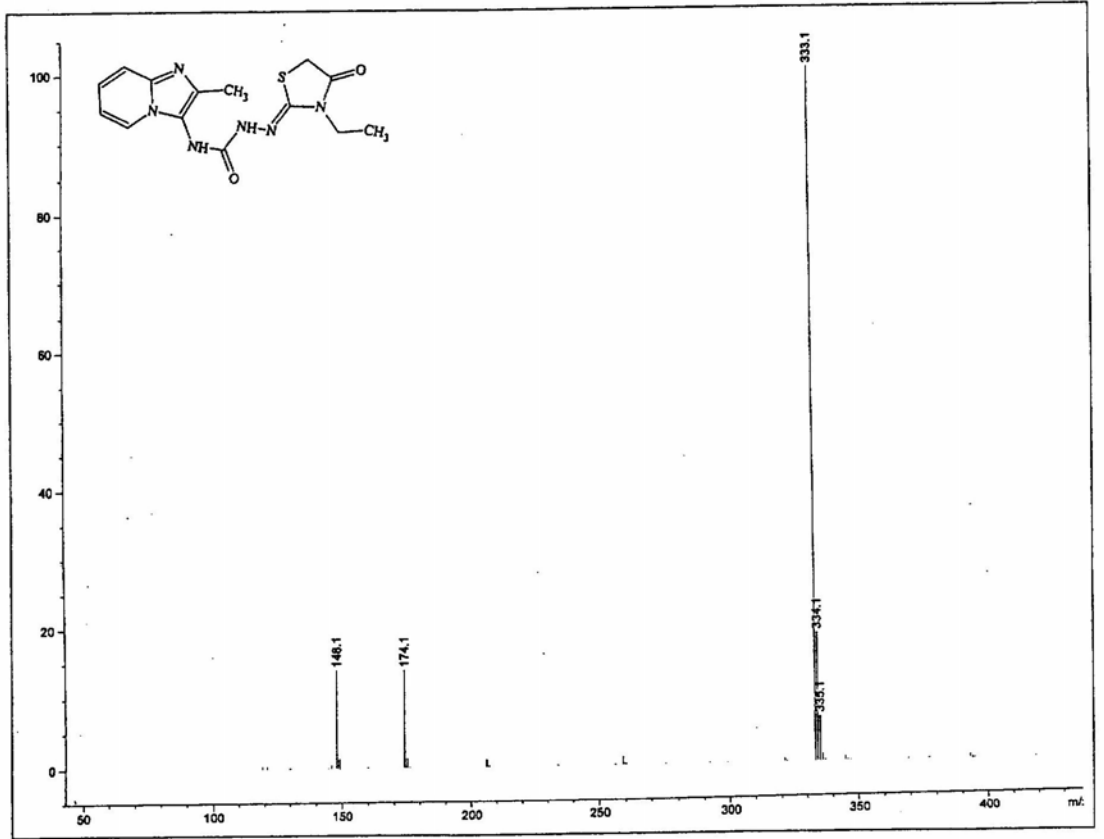
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z: 333 ([M+H]⁺, temel pik); 258 (1.8); 158 (0.6); 174 (13.9); 148 (14.0); 79 (0.6).



Şekil 83. Madde **IXb**' nin ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 84. Madde **IXb**' nin ^1H -NMR Spektrumu (D_2O ilavesi ile)



Şekil 85. Madde IXb' nin Kütle Spektrumu

4.9.3. 3-Alil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)semi-karbazon] (IXc)

1.52 g VIIc den 3.9 da verilen yönteme göre elde edilir. Kloroformdan billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0.86 g (% 46.36).

Sarımsı beyaz renkli toz madde, 137-40 °C de erir. Su, eter ve asetonunda çözünmez; sıcakta etanolde güç ve kloroformda çok çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.58$ (VIIc, $R_f = 0.25$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 310 (3243), 256 (20496), 234 (30216).

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

3516 (H_2O); 3301, 3166 (N-H gerilme bandları); 3095 (aromatik C-H gerilme bandı); 2949, 2837 (CH_3 C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1698 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1682 (NHCONH C=O gerilme bandı); 1640 (NHN=C gerilme bandı); 1600, 1505, 1484 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları); 1495, 1383 (CH_3 C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1282 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 737 (aromatik C-H eğilme bandı).

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

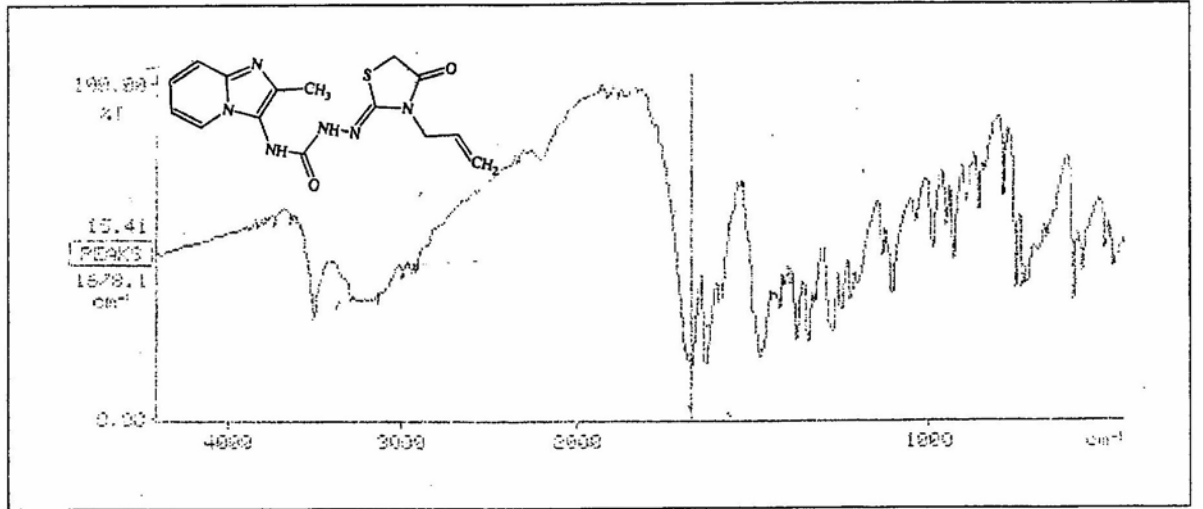
2.25 (3H, s, CH_3); 4.11 (2H, s, tiyazolidinon CH_2); 4.40 (2H, d, $J=5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 5.17 (1H, d, $J=10$ Hz, cis $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 5.23 (1H, d, $J=17$ Hz, trans $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 5.82-5.89 (1H, m, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 6.91 (1H, ddd, $J_{5,6}=J_{6,7}=7$ Hz, $J_{6,8}=1$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 7.19 (1H, ddd, $J_{5,7}=1$ Hz, $J_{6,7}=7$ Hz, $J_{7,8}=9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7.47 (1H, dd, $J_{6,8}=1$ Hz, $J_{7,8}=9$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 7.92 (1H, dd, $J_{5,7}=1$ Hz, $J_{5,6}=7$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$); 8.51 (1H, s, NHCONH); 9.50 (1H, s, NHCONH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm) (HETCOR ve HMBC):

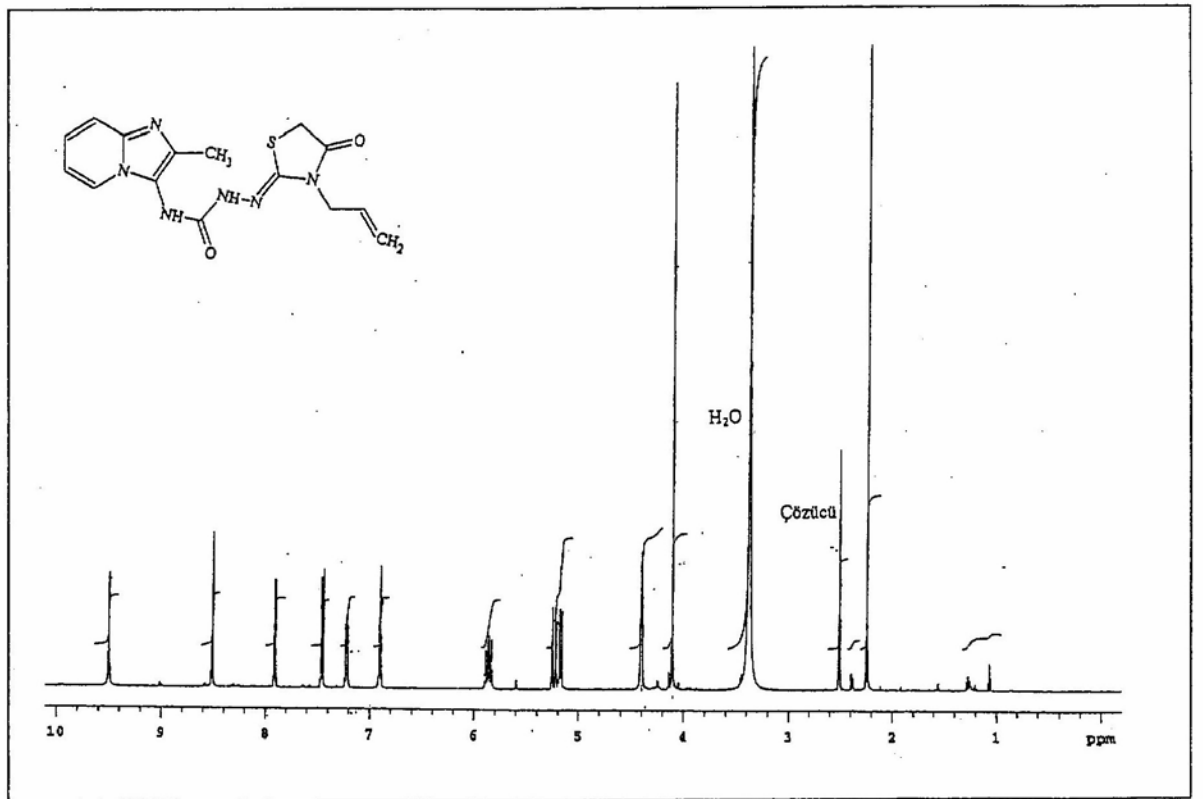
14 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$); 34 (tiyazolidinon CH_2); 45 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 112 (C_6); 117 (C_8); 117.1 (C_3); 118 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 124 (C_5); 125 (C_7); 133 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 136 (C_2); 140 (C_9); 154 (C=O); 174 (tiyazolidinon C=O).

Elementel Analiz: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ için hesaplanan C: 48.50; H: 5.15; N: 22.62. Bulunan C: 48.25; H: 4.90; N: 22.81.

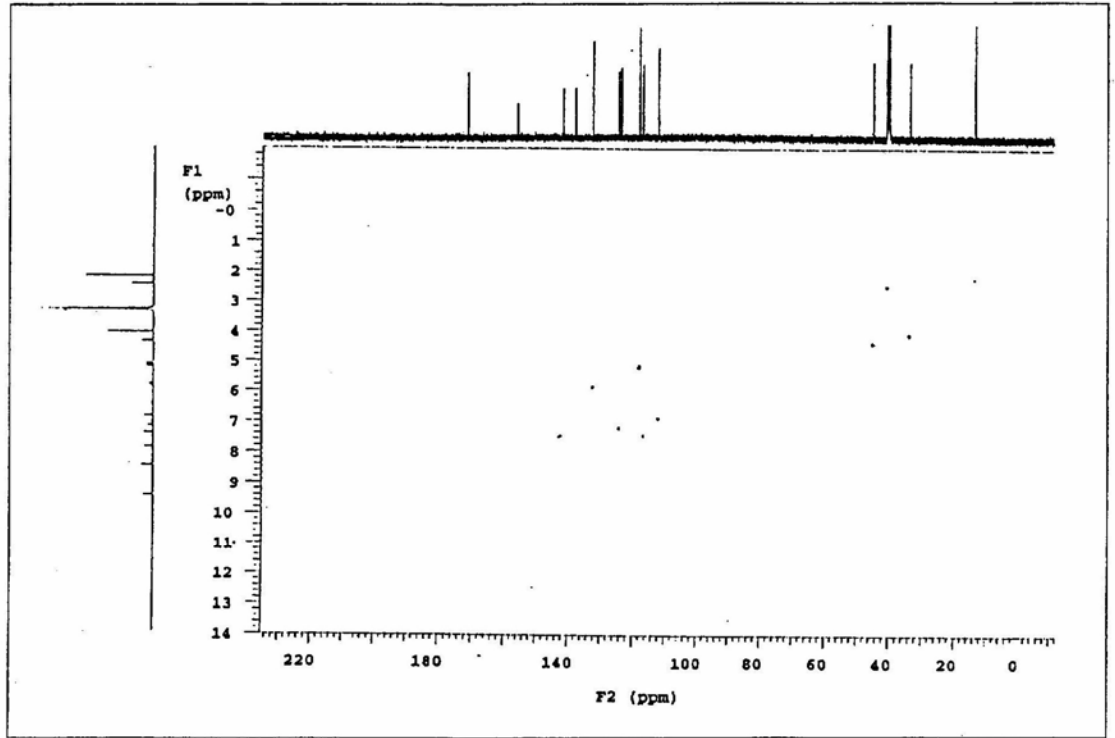
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z : 346 ($[\text{M}+2\text{H}]$, temel pik); 345 ($[\text{M}+\text{H}]$, 17.78); 270 (0.6); 174 (12.06); 156 (0.6); 148 (13.97); 79 (0.6).



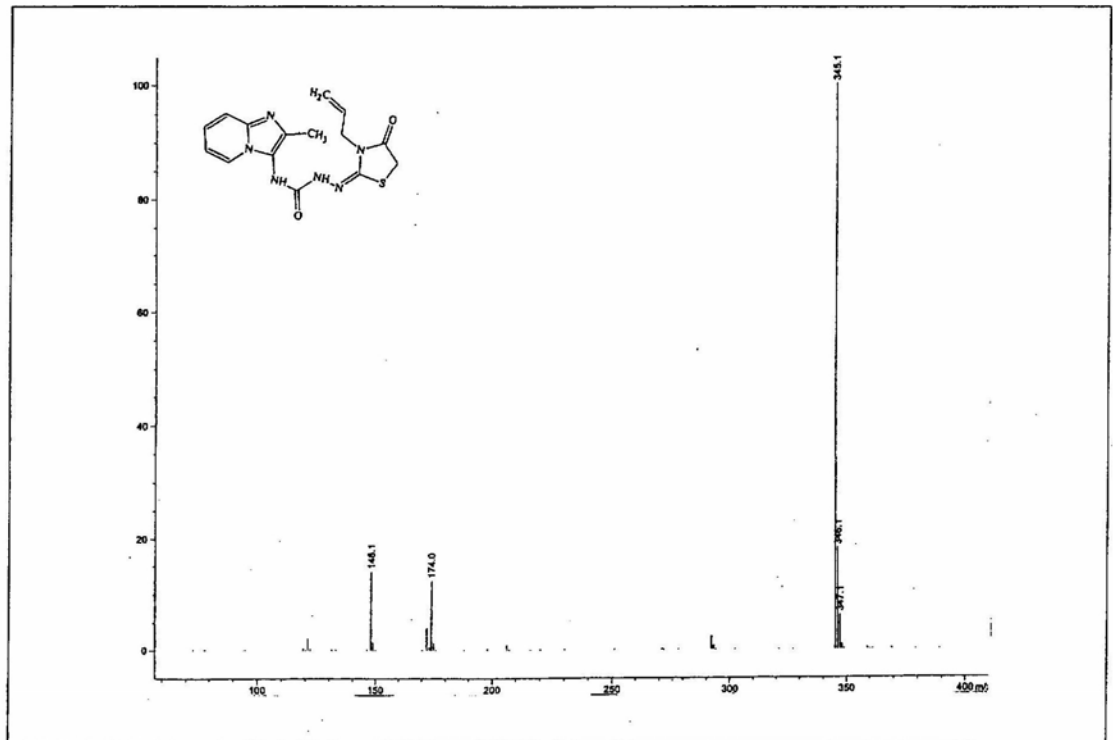
Şekil 86. Madde IXc' nin IR Spektrumu



Şekil 87. Madde IXc' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 88. Madde IXc' nin HETCOR Spektrumu



Şekil 89. Madde IXc' nin Kütle Spektrumu

4.9.4. 3-Sikloheksil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il) semikarbazon] (IXd)

1.73 g **VIId** den **3.9** de verilen yönteme göre elde edilir. Sıcak etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 0.69 g (% 35.48).

Beyaz renkli toz madde, 241 °C de erir. Su, eter ve asetonda çözünmez; etanol ve kloroformda az çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.46$ (**VIId**, $R_f = 0.39$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ): 306 (3277), 282 (3949), 228 (36751).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}):

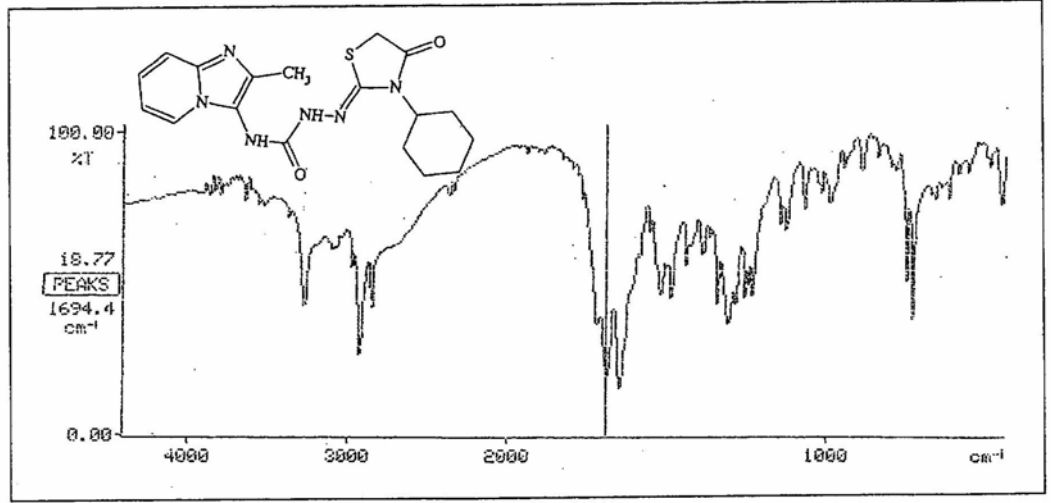
3375, 3278 (N-H gerilme bandları); 3076 (aromatik C-H gerilme bandı); 2975, 2852 (CH₃ ve CH₂ grupları C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1718 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1694 (NHCONH C=O gerilme bandı); 1654 (NHN=C gerilme bandı); 1636, 1540, 1522 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları); 1496, 1348 (CH₃ ve CH₂ grupları C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1288 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 737 (aromatik C-H eğilme bandı).

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

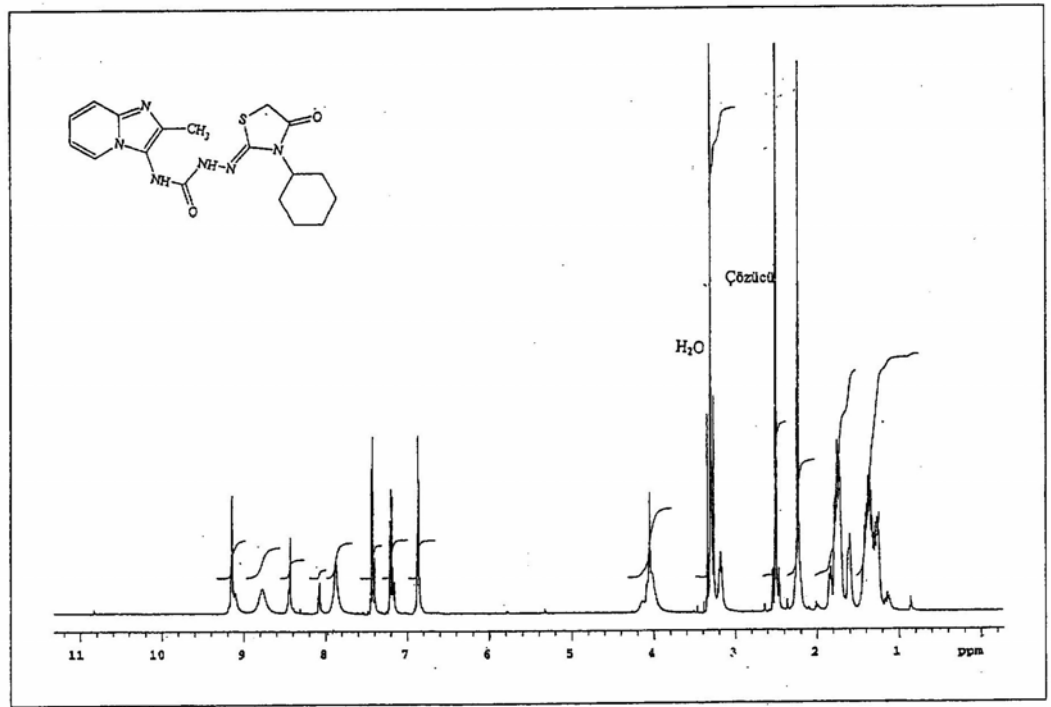
1.25-1.78 (10H, m, sikloheksil 2,3,4,5,6-H); 2.27 (3H, s, C₂-CH₃); 3.19 (1H, yaygın singlet, sikloheksil 1-H); 4.05-4.08 (2H, m, tiyazolidinon CH₂); 6.88 (1H, dd, $J_{5,6}=J_{6,7}=7$ Hz, C₆-H); 7.21 (1H, ddd, $J_{5,7}=1$ Hz, $J_{6,7}=7$ Hz $J_{7,8}=9$ Hz, C₇-H); 7.47 (1H, dd, $J_{6,8}=1$ Hz, $J_{7,8}=9$ Hz, C₈-H); 7.88 (1H, s, C₅-H); 8.79 (1H, s, NHCONH); 9.17 (1H, s, NHCONH).

Elementel Analiz: C₁₈H₂₂N₆O₂S için hesaplanan C: 55.94; H: 5.74; N: 21.75. Bulunan C: 55.21 ; H: 5.65; N:22.43 .

Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z : 387 ($[M+H]^+$, 5.4); 313 (11.42); 214 (25.0); 174 (15.1); 148 (0.6); 79 (temel pik).



Şekil 90. Madde IXd' nin IR Spektrumu



Şekil 91. Madde IXd'nin ¹H-NMR Spektrumu

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

3334, 3305 (N-H gerilme bandları); 3106 (aromatik C-H gerilme bandı); 2975, 2853 (CH_3 C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1733 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1694 (NHCONH C=O gerilme bandı); 1652 (NHN=C gerilme bandı); 1593, 1520, 1504 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1488, 1398 (CH_3 C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1290 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 754, 746 (aromatik C-H eğilme bandı).

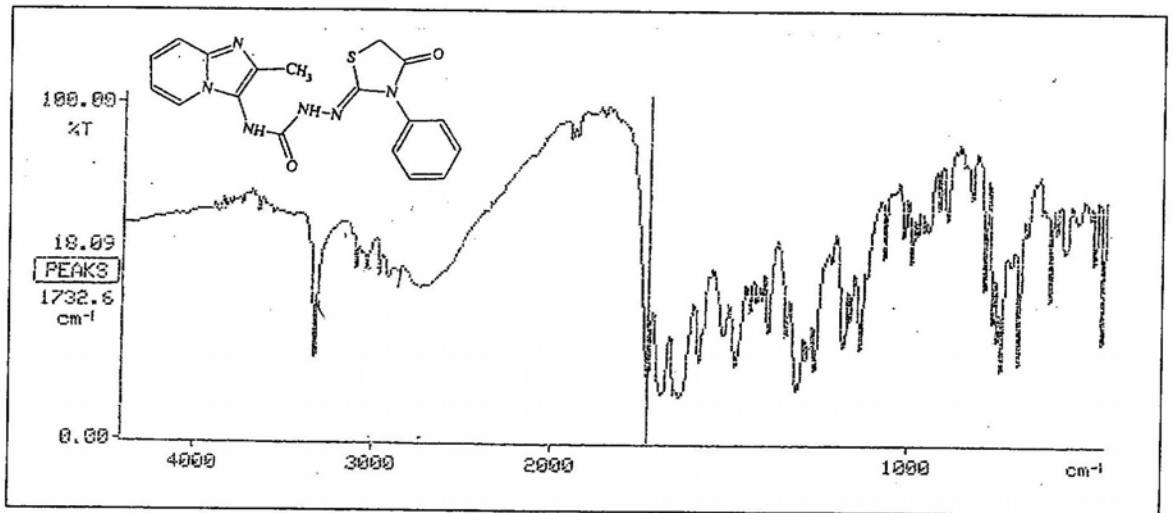
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm):

2.27 (3H, s, CH_3); 4.12-4.18 (2H, m, tiyazolidinon CH_2); 6.85 (1H, dd, $J_{5,6}=J_{6,7}=7$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 6.96 (2H, d, $J=7$ Hz, fenil 2,6-H); 7.17 (1H, t, $J=7$ Hz, fenil 4-H); 7.23 (H, ddd, $J_{5,7}=1$ Hz, $J_{6,7}=7$ Hz, $J_{7,8}=9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7.41 (2H, t, $J=8$ Hz, fenil 3,5-H); 7.45 (1H, d, $J_{7,8}=9$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 7.92 (1H, s, $\text{C}_5\text{-H}$); 8.93 (1H, s, NHCONH); 9.43 (1H, s, NHCONH).

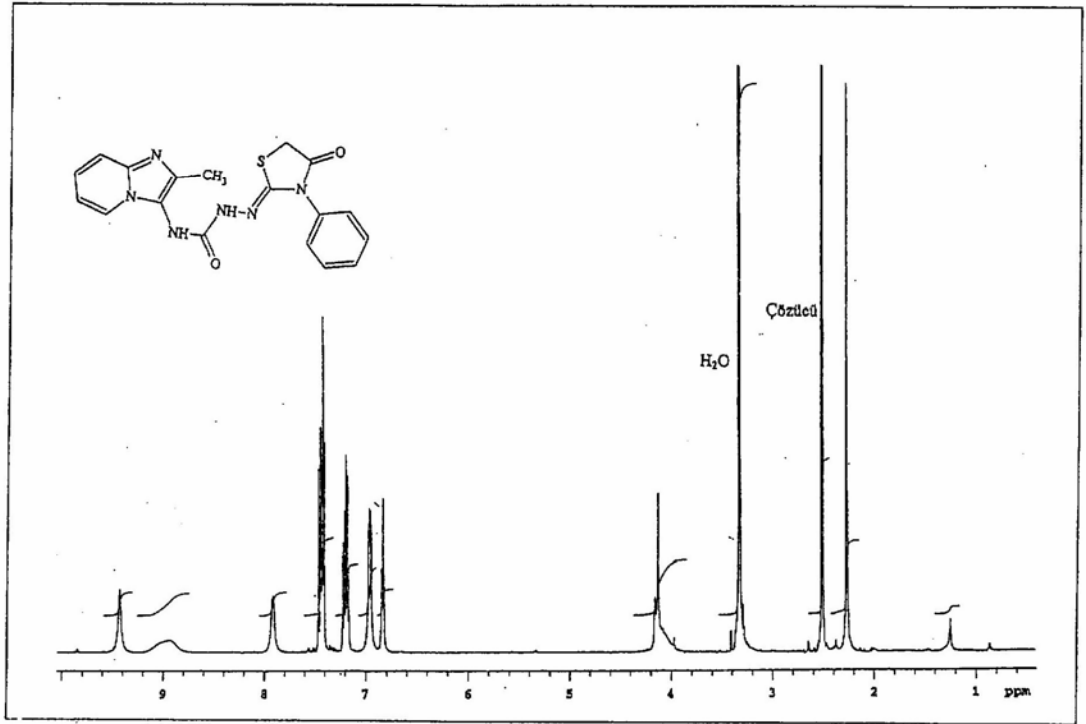
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm) (HETCOR ve HSQC): 14 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$); 31 (tiyazolidinon CH_2); 112 (C_6); 116 (C_3); 117 (C_8); 120 (fenil C_1); 122 (fenil C_2 ve C_6); 124 (C_5); 125 (C_7); 126 (fenil C_4); 131 (fenil C_3 ve C_5); 138 (C_2); 149 (tiyazolidinon C_2); 154 (C_9); 170 (tiyazolidinon C=O).

Elementel Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan C: 56.83; H: 4.24; N: 22.09. Bulunan C: 57.40; H: 4.29; N: 22.91

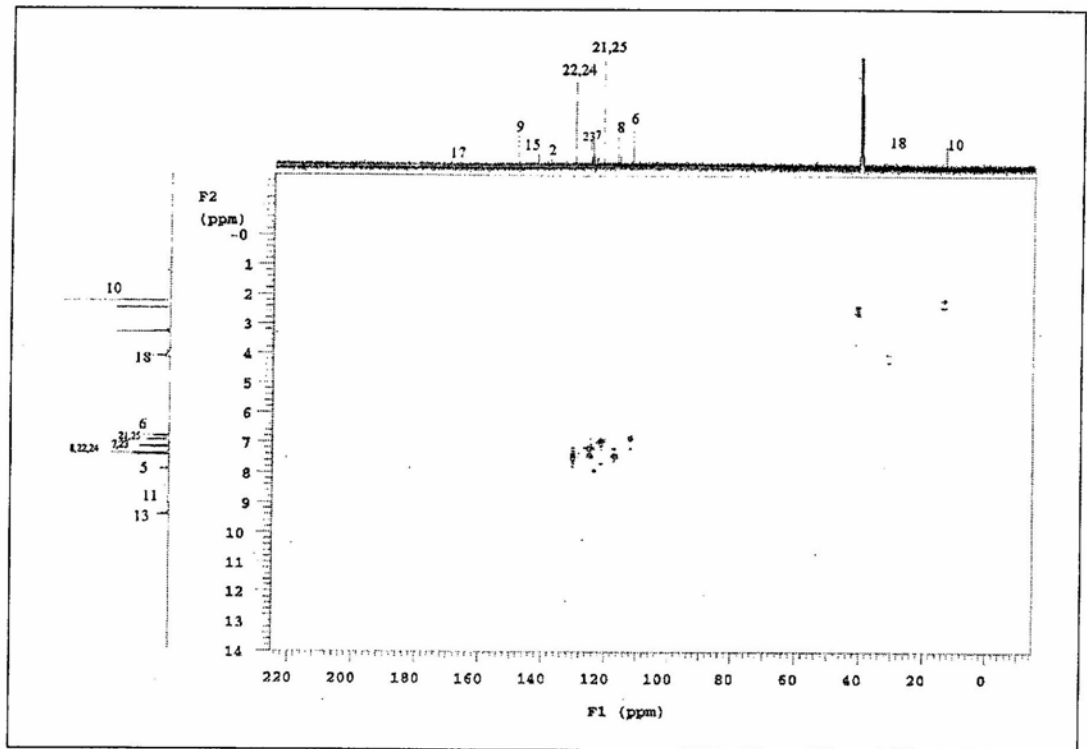
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z : 382 ($[\text{M}+2\text{H}]$, 12.06); 381 ($[\text{M}+\text{H}]$, 74.29); 306 (1.2); 208 (24.13); 148(44.44); 79 (0.6).



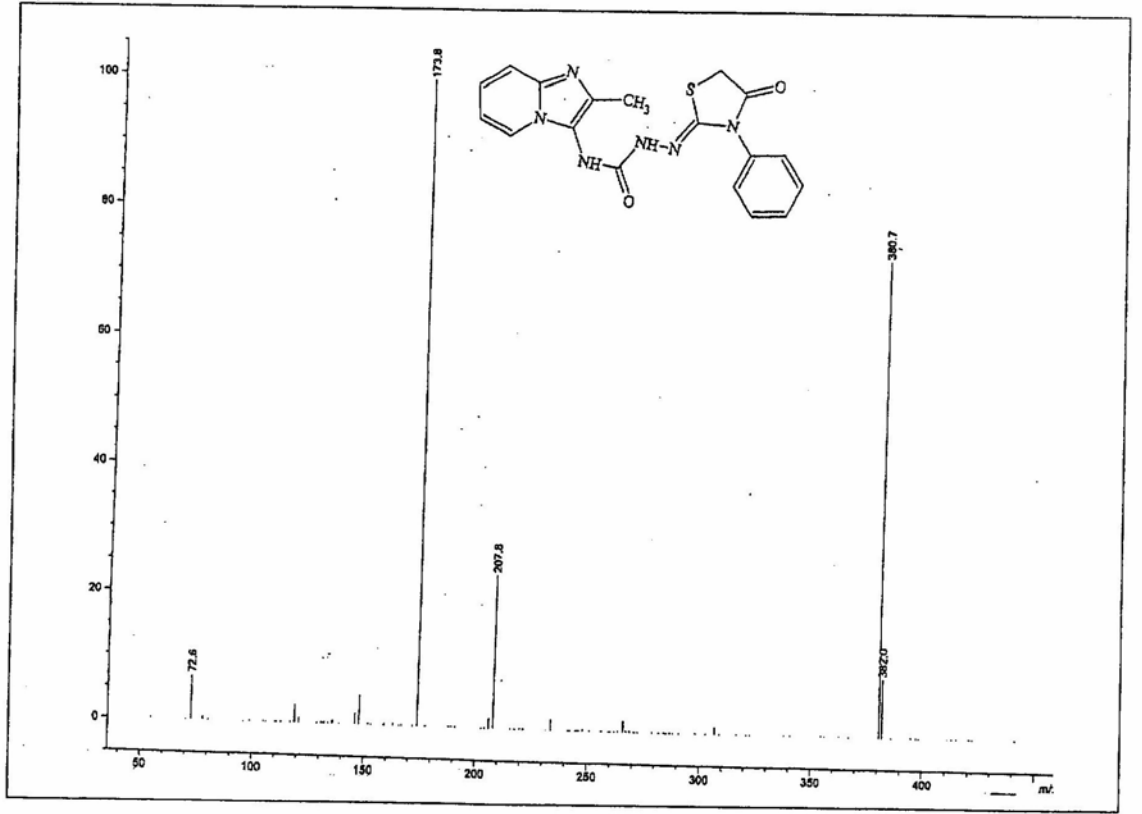
Şekil 93. Madde IXe' nin IR Spektrumu



Şekil 94. Madde IXe' nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 95. Madde IXe' nin HETCOR Spektrumu



Şekil 96. Madde IXe' nin Kütle Spektrumu

4.9.6. 3-(4-Florofenil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)semikarbazon] (IXf)

1.79 g VIIf den 3.9 da verilen yöntemle göre elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 0.62 g (% 30.48).

Beyaz renkli toz madde, 234-6 °C de erir. Su, eter ve asetonda çözünmez; etanol ve kloroformda sıcakta güç çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.47$ (VIIf, $R_f = 0.26$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 308 (omuz, 5093), 273 (10804), 228 (37978).

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹):

3424 (H₂O); 3303, 3248 (N-H gerilme bandları); 3080 (aromatik C-H gerilme bandı); 2965, 2872 (CH₃ C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik); 1734 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1684 (NHCONH C=O gerilme bandı); 1652 (NHN=C gerilme bandı); 1560, 1540, 1506 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1486, 1394 (CH₃ C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik-); 1287 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1091 (C-F gerilme bandı); 757, 735 (aromatik C-H eğilme bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

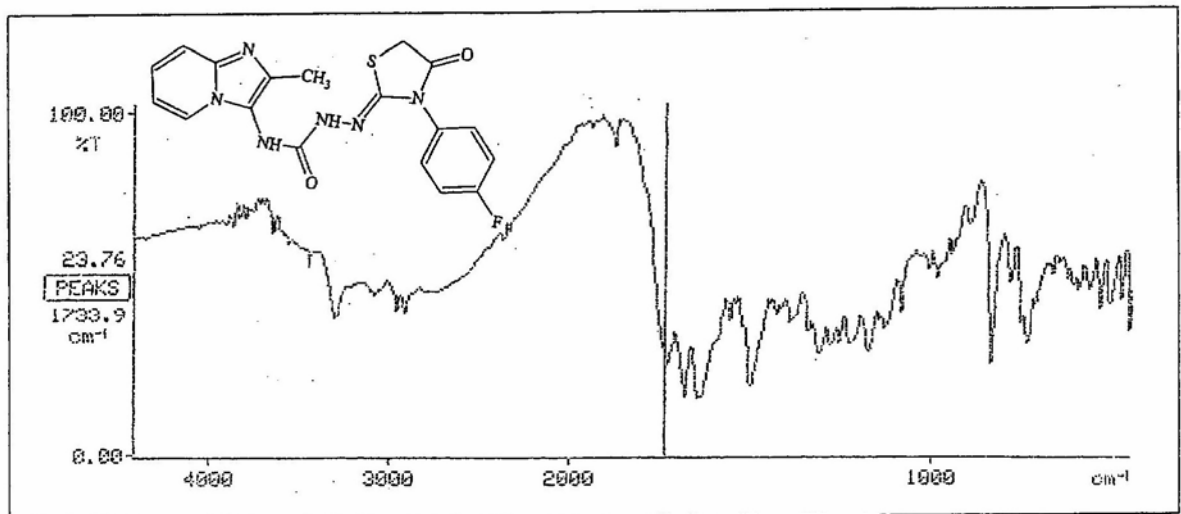
2.22 (3H, s, C₂-CH₃); 4.09-4.16 (2H, m, tiyazolidinon CH₂); 6.85 (1H, dd, J_{5,6}= 6 Hz C_{6,7}= 7 Hz, C₆-H); 6.93-6.97 (2H, s, fenil 3,5-H); 7.19-7.27 (3H, m, C₇-H ve fenil 2,6-H); 7.45 (1H, d, J_{7,8}= 9 Hz, C₈-H); 7.90 (1H, s, C₅-H); 8.95 (1H, s, NHCONH); 9.43 (1H, s, NHCONH).

¹³C-NMR (125 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm) (HETCOR ve HMBC):

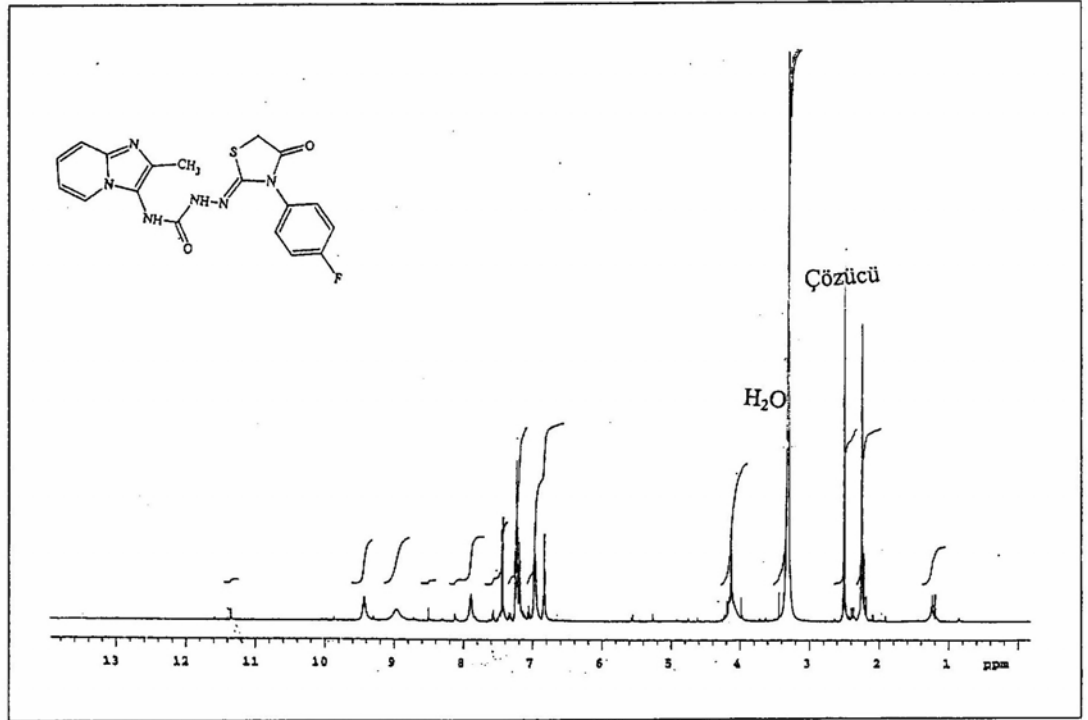
14 (C₂-CH₃); 32 (tiyazolidinon CH₂); 112 (C₆); 116.2 (C₃); 116.8 (C₈); 117 (fenil C₂ ve C₆); 122.9, 123.1 (fenil C₃ ve C₅); 123.4 (C₅); 124.5 (C₇); 138 (C₂); 143 (C₉); 145 (tiyazolidinon C₂); 159, 161 (fenil C₄); 170 (tiyazolidinon C=O).

Elementel Analiz: C₁₈H₁₅FN₆O₂S.0.5H₂O için hesaplanan C: 53.05; H: 3.95; N: 20.63; S: 7.87. Bulunan C: 53.07; H: 3.69; N: 20.52; S: 7.38.

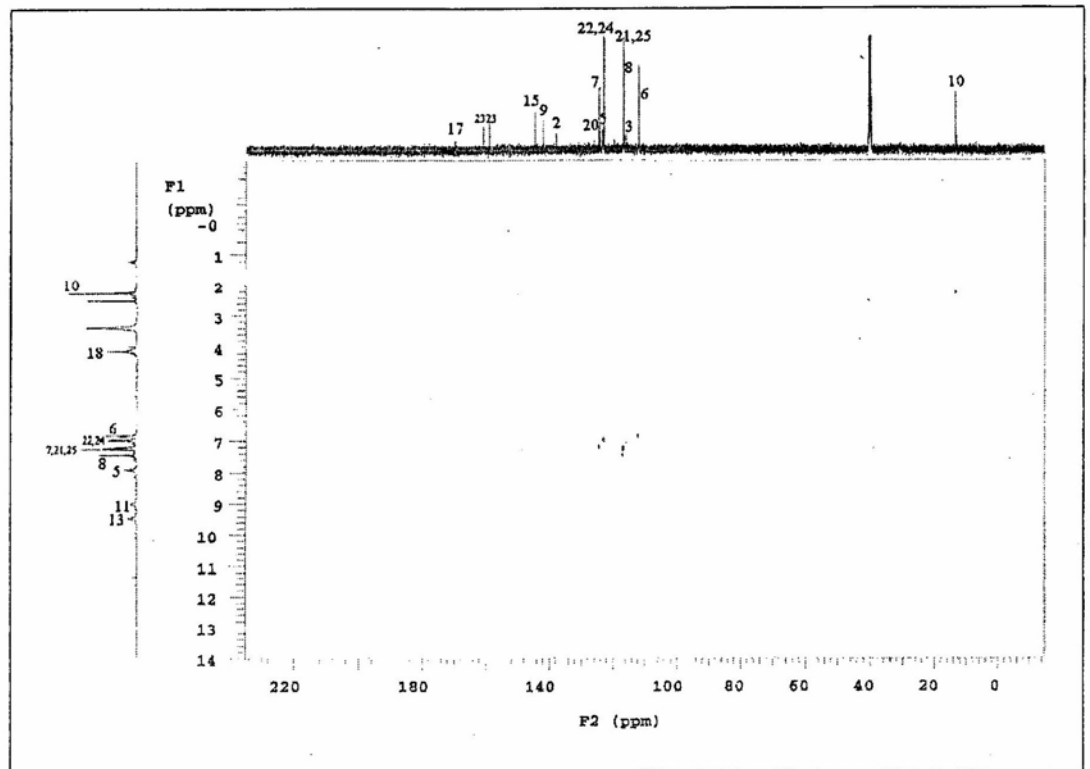
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z: 399 ([M+H]⁺, 24.7); 325 (11.43); 226 (5.08); 174 (temel pik); 79 (6.0).



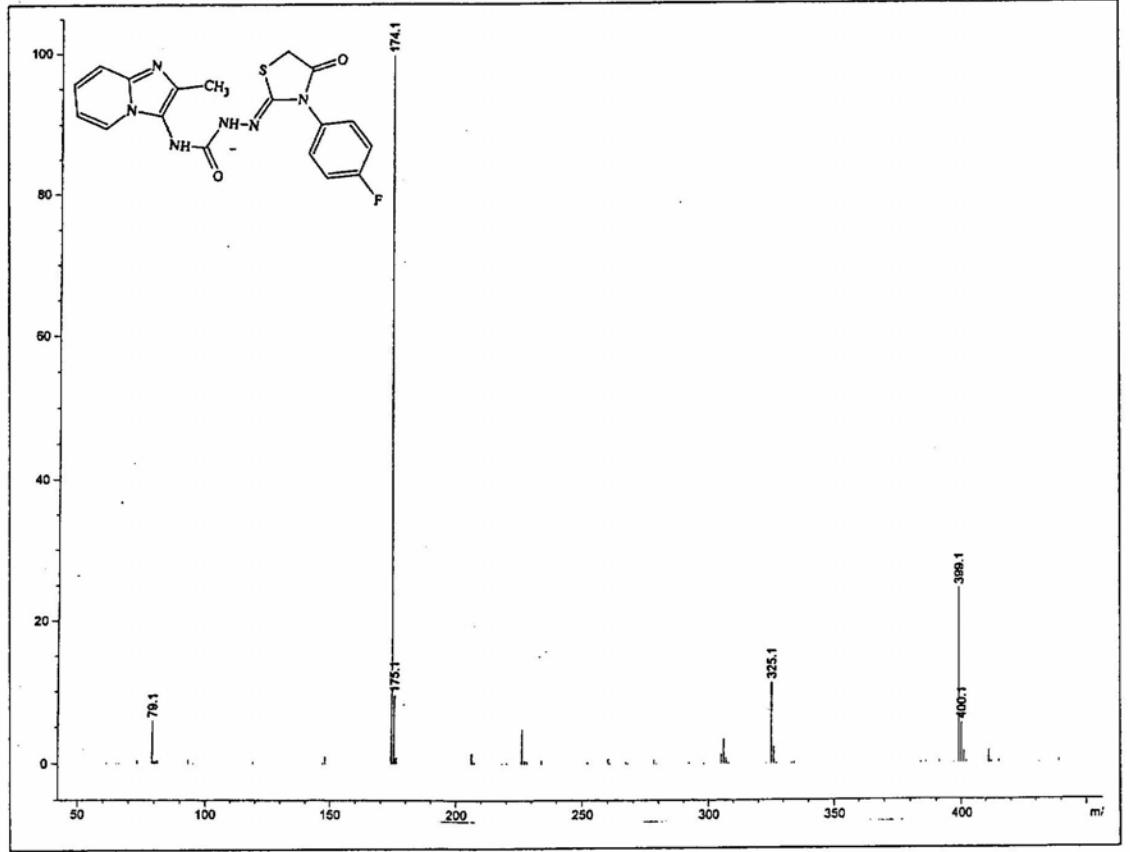
Şekil 97. Madde IXf' in IR Spektrumu



Şekil 98. Madde IXf' in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 99. Madde IXf' in HETCOR Spektrumu



Şekil 100. Madde IXf' nin Kütle Spektrumu

4.9.7. 3-(4-Klorofenil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il) semikarbazon] (IXg)

1.92 g VIIg den 3.9 da verilen yöntemle göre elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 0.26 g (% 12.81).

Beyaz renkli toz madde, 232-3 °C de erir. Su, eter, kloroform ve asetonda çözünmez; etanolde sıcakta az çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.55$ (VIIg, $R_f = 0.20$).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$ nm (ϵ) : 310, 274, 229 (Tam bir çözünme olmadığı için ϵ değerleri hesaplanmamıştır).

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

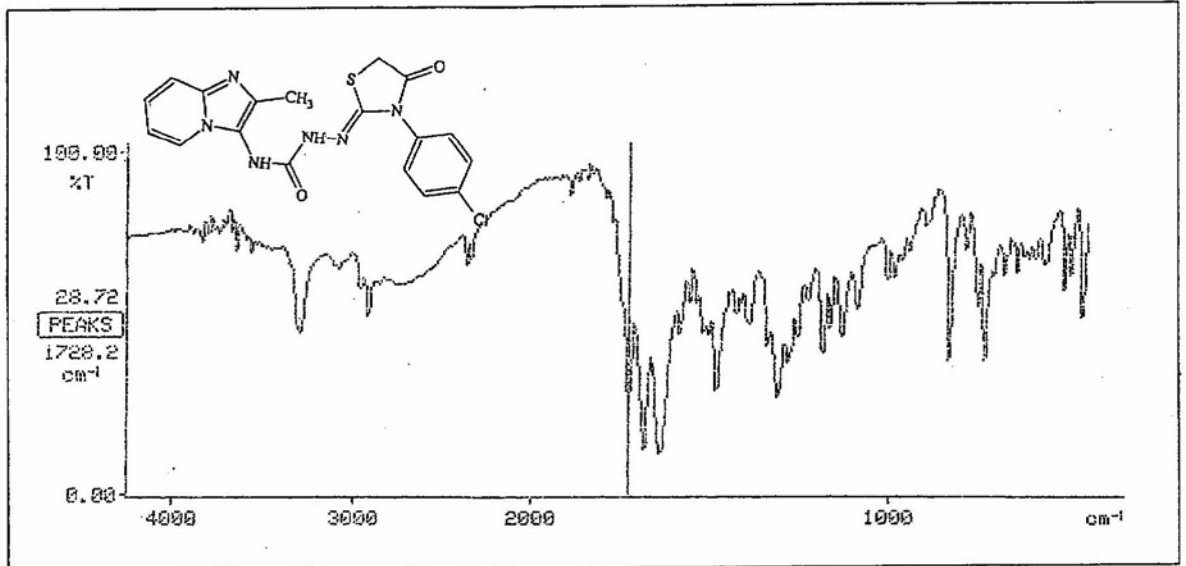
3395, 3296 (N-H gerilme bandları); 3081 (aromatik C-H gerilme bandı); 2967, 2865 (CH_3 C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1728 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1686 (NHCONH C=O gerilme bandı); 1646 (NHN=C gerilme bandı); 1589, 1522, 1508 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1486, 1346 (CH_3 C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1287 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 1092 (C-Cl gerilme bandı); 760, 735 (aromatik C-H eğilme bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) δ (ppm):

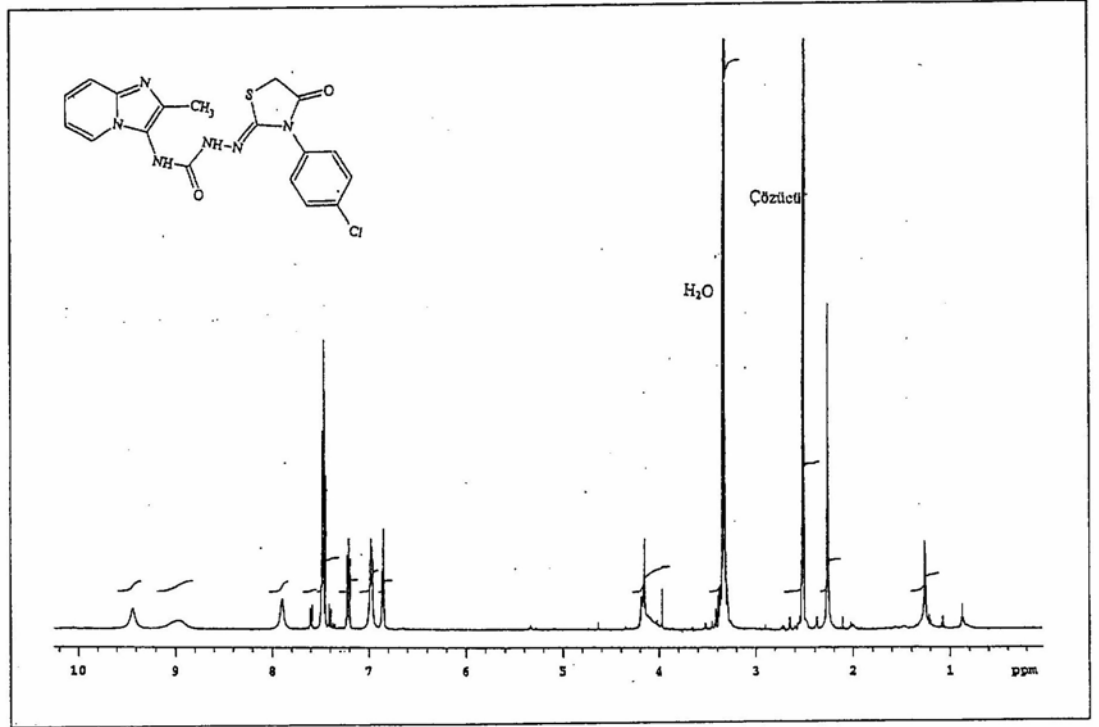
2.26 (3H, s, CH_3); 4.12-4.19 (2H, m, tiyazolidinon CH_2); 6.86 (1H, dd, $J_{5,6} = 6$ Hz $J_{6,7} = 7$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 6.98 (2H, d, $J = 7$ Hz, fenil 2,6-H); 7.22 (1H, ddd, $J_{5,7} = 1$ Hz, $J_{6,7} = 7$ Hz, $J_{7,8} = 8$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7.45-7.60 (3H, m, $\text{C}_8\text{-H}$ ve fenil 3,5-H); 7.90 (1H, s, $\text{C}_5\text{-H}$); 8.97 (1H, s, NHCONH); 9.43 (1H, s, NHCONH).

Elementel Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan C: 52.11; H: 3.64; N: 20.26. Bulunan C: 51.99; H: 3.65; N: 20.13.

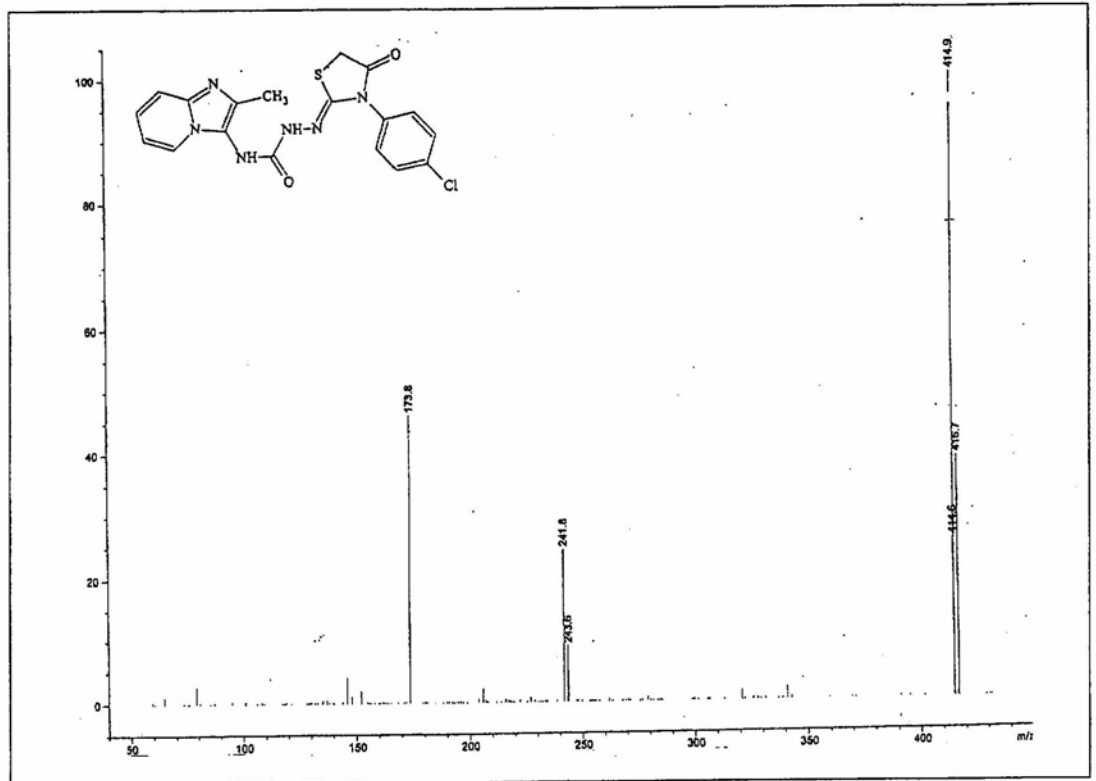
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z : 417 ($[\text{M}^{+2}+2\text{H}]$, 38.73); 415 ($[\text{M}+\text{H}]$, temel pik); 340 (0.6); 242 (24.13); 174 (46.35); 148 (1.27); 79 (2.54).



Şekil 101. Madde IXg' in IR Spektrumu

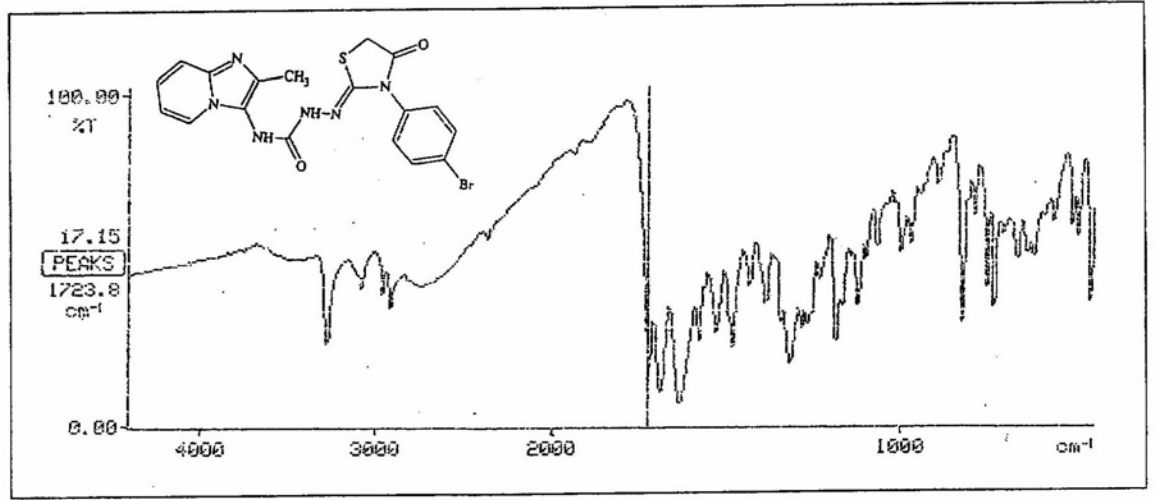


Şekil 102. Madde IXg' nin ¹H-NMR Spektrumu

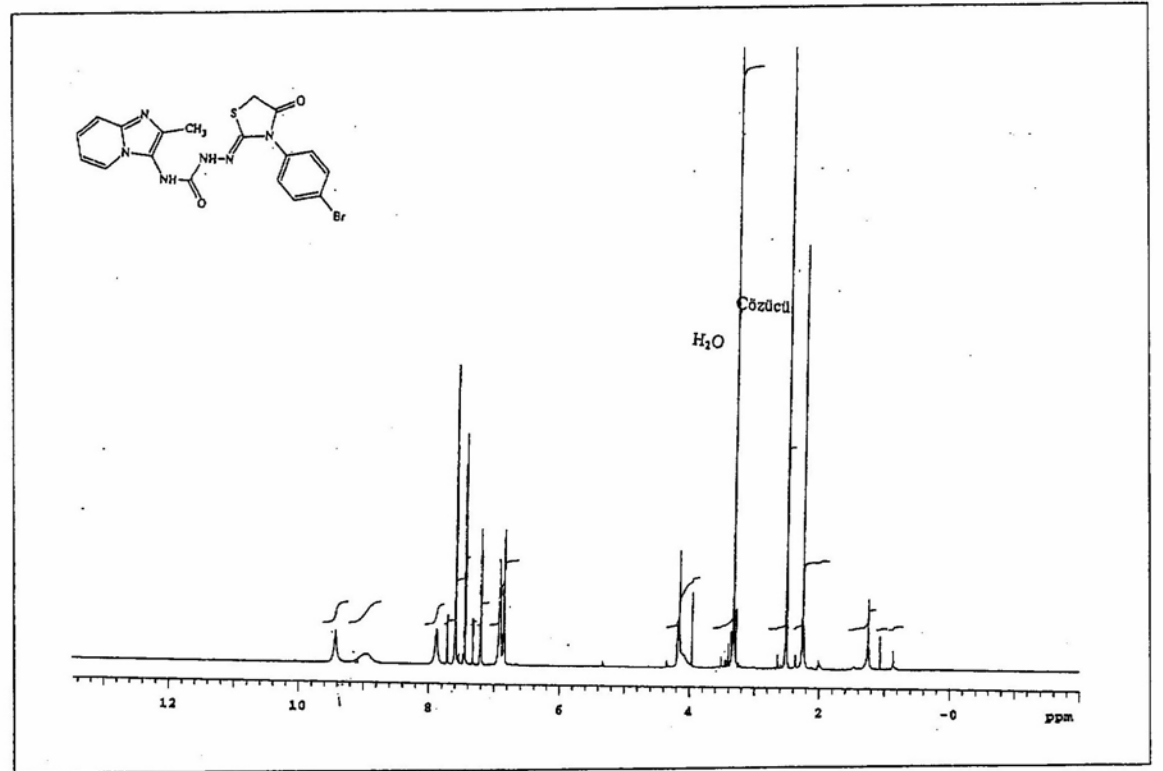


Şekil 103. Madde IXg' nin Kütle Spektrumu

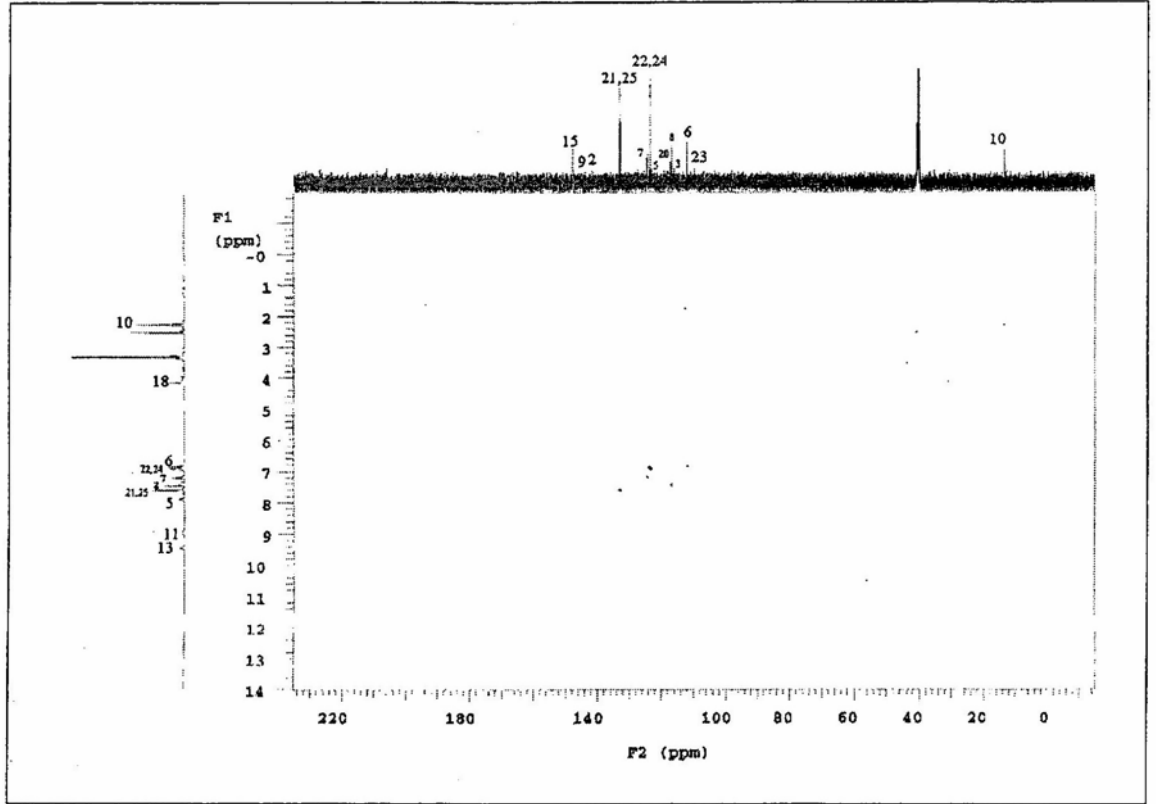
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z: 461 ($[M^{+2}+H]$, 15.87); 459 ($[M+H]$, 15.24) temel pik); 387 (0.6); 288 (36.19); 286 (28.57); 174 (temel pik); 148 (1.27); 79 (0.6).



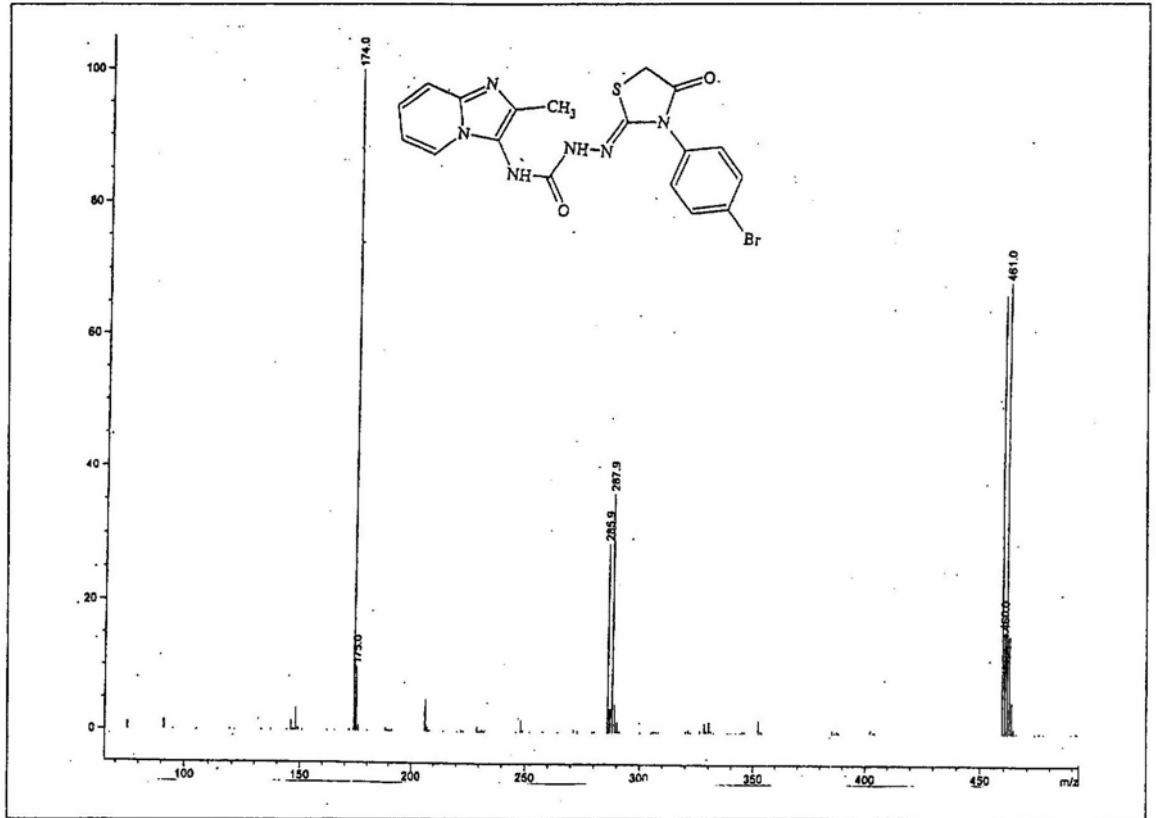
Şekil 104. Madde IXh' nin IR Spektrumu



Şekil 105. Madde IXh' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 106. Madde IXh' nin HETCOR Spektrumu



Şekil 107. Madde IXh' nin Kütle Spektrumu

4.9.9. 3-(4-Metilfenil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon] (IXi)

1.77 g **VIII** den **3.9** da verilen yönteme göre elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 1.06 g (% 53.96).

Beyaz renkli toz madde, 244 °C de erir. Su, eter, kloroform ve aseton
 çözümez; etanolde sıcakta güç çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.69$ (VIIi, $R_f = 0.16$).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$ nm (ϵ): 308 (omuz, 8217), 277 (8998), 228 (34145).

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

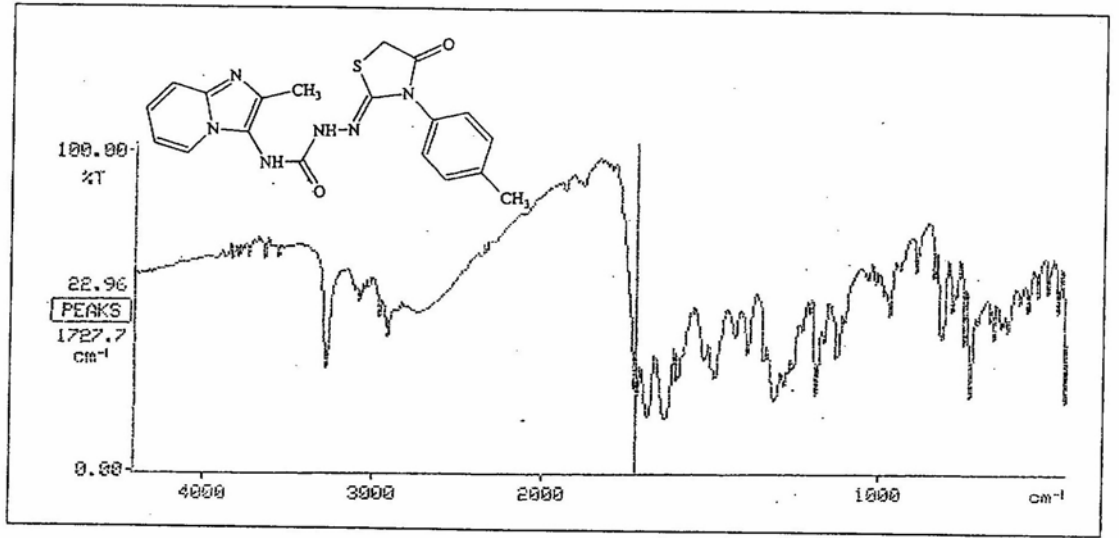
3307, 3284 (N-H gerilme bandları); 3080 (aromatik C-H gerilme bandı); 2968, 2884 (CH₃ C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1728 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1694 (NHCONH C=O gerilme bandı); C=O gerilme bandı); 1646 (NHN=C gerilme bandı); 1605, 1526, 1506 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları); 1495, 1347 (CH₃ C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1287 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 758, 736 (aromatik C-H eğilme bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

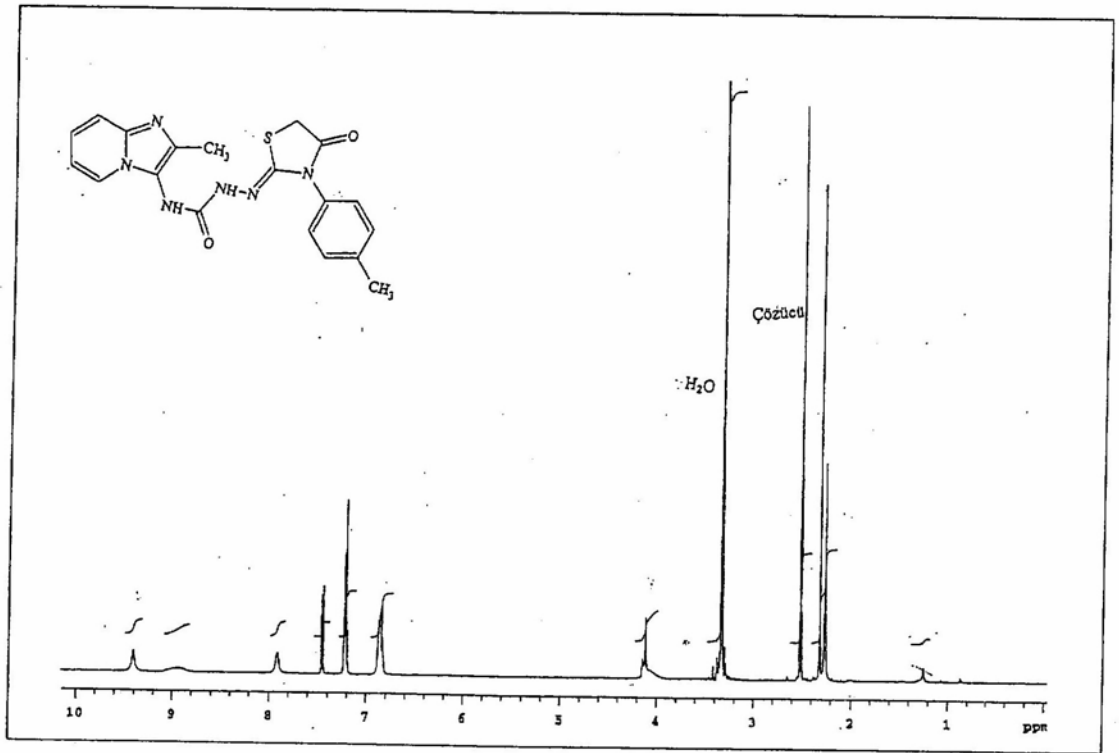
2.26 (3H, s, CH₃); 2.31 (3H, s, fenil 4-CH₃); 4.11-4.15 (2H, m, tiyazolidinon CH₂); 6.83 (1H, dd, J_{5,6} = J_{6,7} = 7 Hz, C₆-H); 6.87 (2H, d, J = 8 Hz, fenil 3,5-H); 7.19-7.23 (3H, m, C₇-H ve fenil 2,6-H); 7.46 (1H, d, J_{7,8} = 9 Hz, C₈-H); 7.91 (1H, s, C₅-H); 8.94 (1H, s, **NHCONH**); 9.41 (1H, s, **NHCONH**).

Elementel Analiz: C₁₉H₁₈N₆O₂S için hesaplanan C: 57.85; H: 4.60; N: 21.31. Bulunan C: 58.32; H: 4.96; N: 22.20.

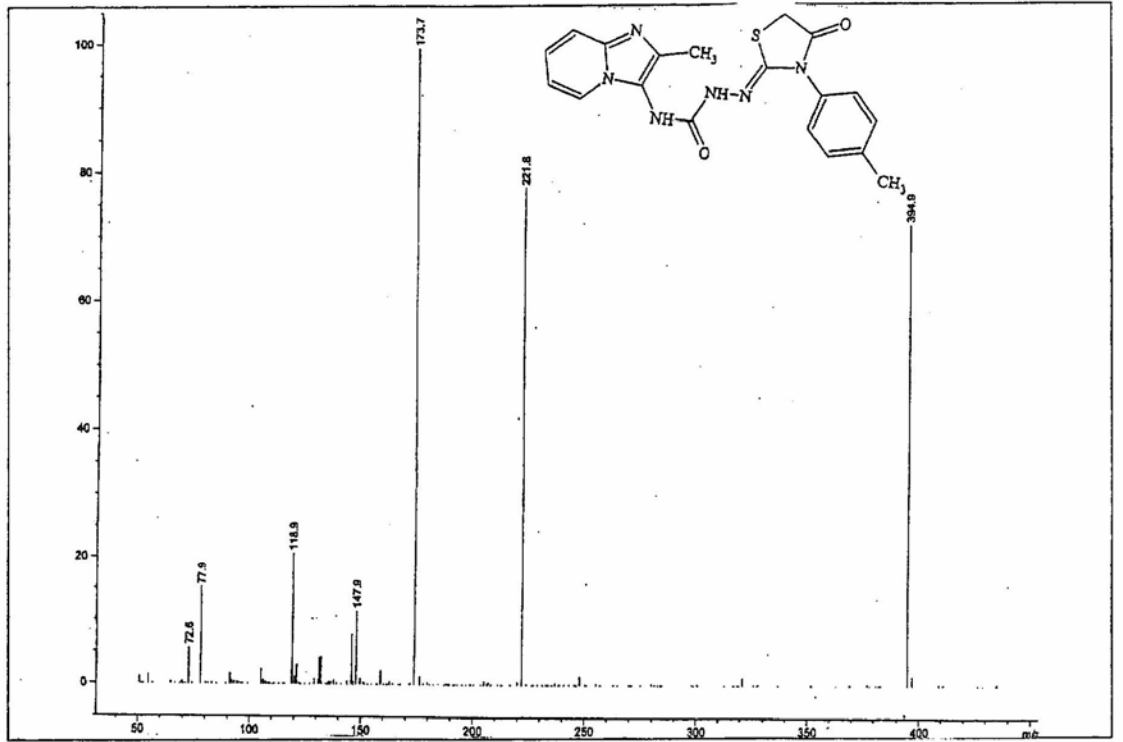
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z: 395 ([M+H], 73.87); 320 (1.2); 222 (78.09); 174 (temel pik); 148 (14.60); 79 (14.60).



Şekil 108. Madde IXi' nin IR Spektrumu



Şekil 109. Madde IXi' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 110. Madde IXi' nin Kütle Spektrumu

4.9.10. 3-(4-Nitrofenil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il) semikarbazon] (IXj)

1.93 g VIIj den 3.9 da verilen yönteme göre elde edilir. Etanolle yıkanarak saflaştırılır. Verim 0.88 g (% 46.57).

Sarı-turuncu renkli toz madde, 248 °C de erir. Su, eter ve asetonda çözünmez; etanol ve kloroformda sıcakta güç çözünür.

Kromatografi: $R_f = 0.64$ (VIIj, $R_f = 0.18$).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks} nm (ϵ) : 311 (1409), 228 (30754).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}):

3307, 3265 (N-H gerilme bandları); 3075 (aromatik C-H gerilme bandı); 2981, 2872 (CH_3 C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1756 (tiyazolidinon C=O gerilme

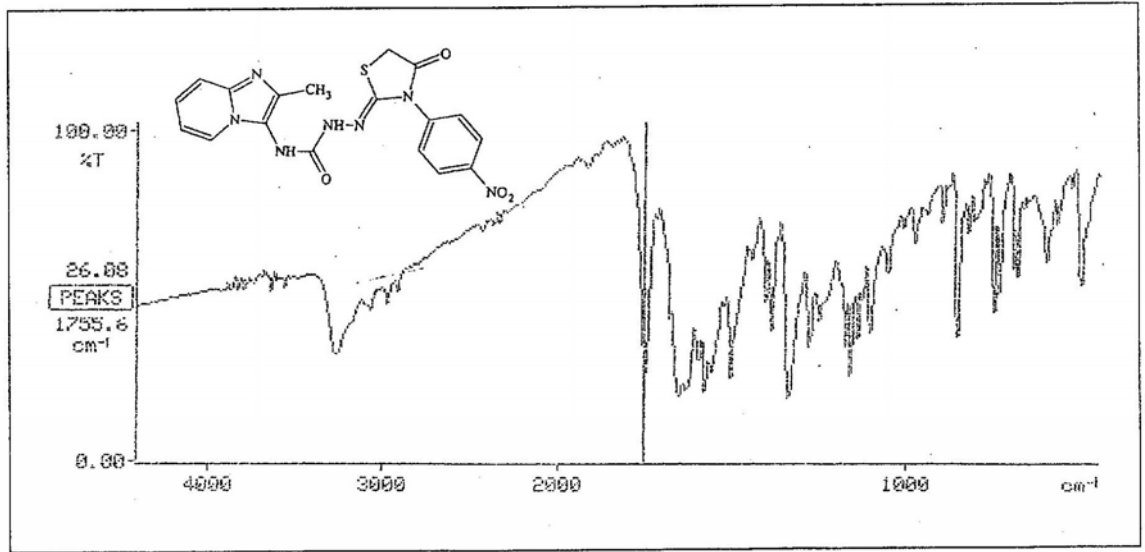
bandı); 1654 (NHCONH C=O gerilme bandı); 1636 (NHN=C gerilme bandı); 1583, 1570, 1508 (amid II, aromatik C=C ve imidazo[1,2-a]piridin C=N gerilme bandları); 1508, 1390 (NO₂ grubu gerilme bandları -asimetrik, simetrik); 1486, 1341 (CH₃ C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1284 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 752, 736 (aromatik C-H eğilme bandı).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

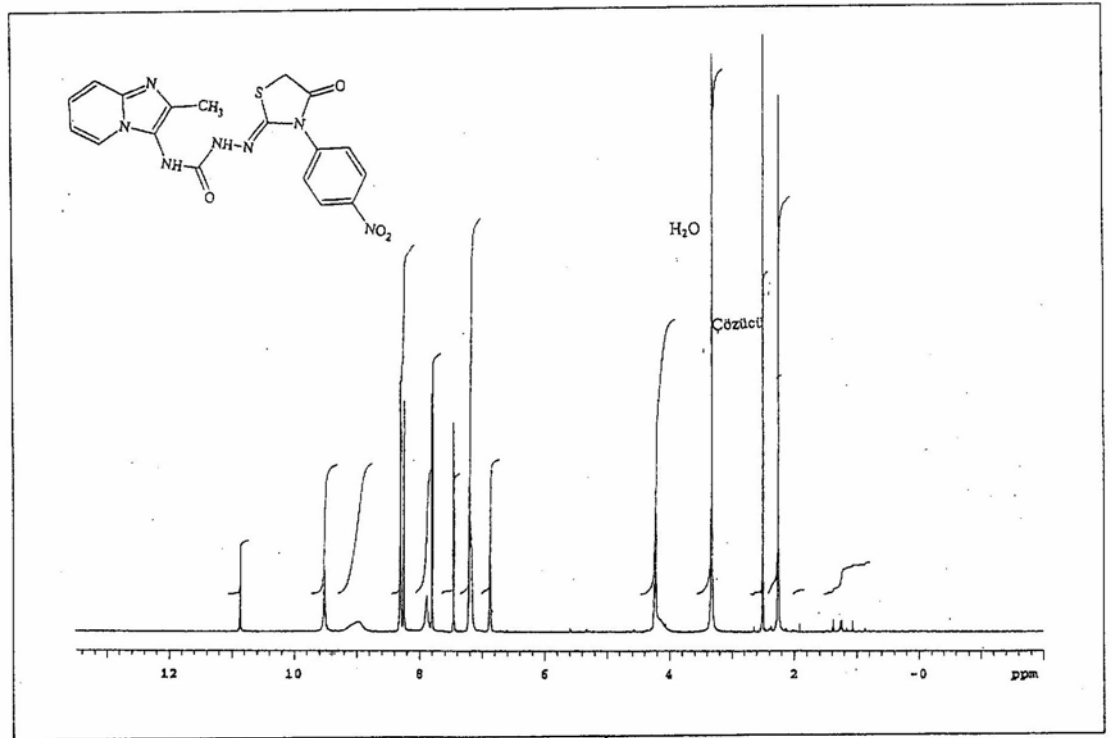
2.26 (3H, s, CH₃); 4.22-4.25 (2H, m, tiyazolidinon CH₂); 6.86 (1H, dd, J_{5,6}= J_{6,7}= 7 Hz, C₆-H); 7.19-7.23 (1H, m, C₇-H); 7.46 (1H, dd, J_{6,8}= 1 Hz, J_{7,8}= 9 Hz, C₈-H); 7.79-7.89 (2H, m, fenil 2,6-H) 8.31 (2H, d, J= 7 Hz, fenil 3,5-H); 8.25 (1H, dd, J_{5,6}= 7 Hz, J_{5,7}= 1 Hz, C₅-H); 8.97 (1H, s, NHCONH); 9.52 (1H, s, NHCONH).

Elementel Analiz: C₁₈H₁₅N₇O₄S için hesaplanan C: 50.82; H: 3.55; N: 23.05. Bulunan C: 51.41; H: 3.54; N: 24.35.

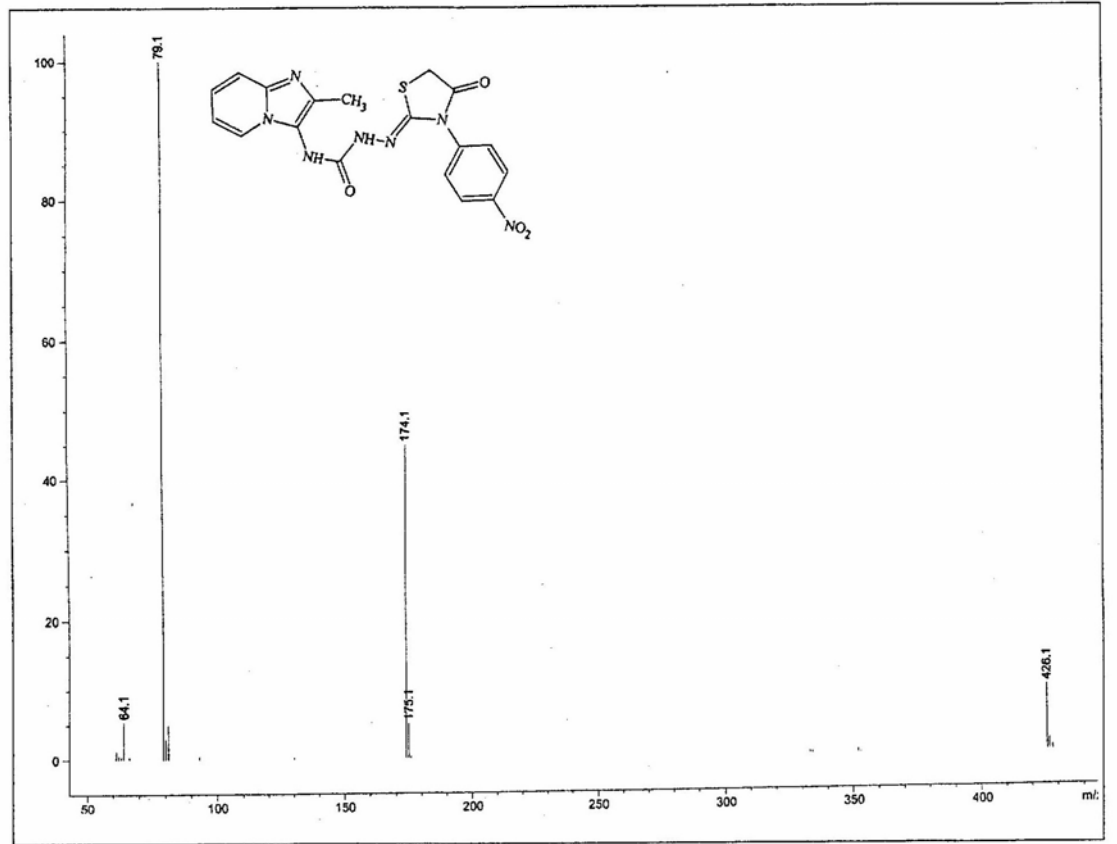
Kütle Spektrumu (APCI pozitif) m/z: 426 ([M+H]⁺, 9.4); 352 (1.2); 251 (0.6); 174 (44.8); 79 (temel pik).



Şekil 111. Madde IXj' nin IR Spektrumu



Şekil 112. Madde IXj' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 113. Madde IXj' nin Kütle Spektrumu

5. IXc' nin Hidrolizi (169,275)

0.5 g IXc maddesi 15 ml % 25 lik hidroklorik asid ile 6 saat su banyosunda ısıtılır. Soğuyan çözelti % 10 luk sodyum hidroksid ile nötralize edildikten sonra eterle ekstre edilir. Eterli kısım önce su ile yıkanıp sonra susuz sodyum sülfat ile kurutulur. Eter uçurulur.

Krem renkli toz madde, 196 °C de erir.

Spektral Bulgular:

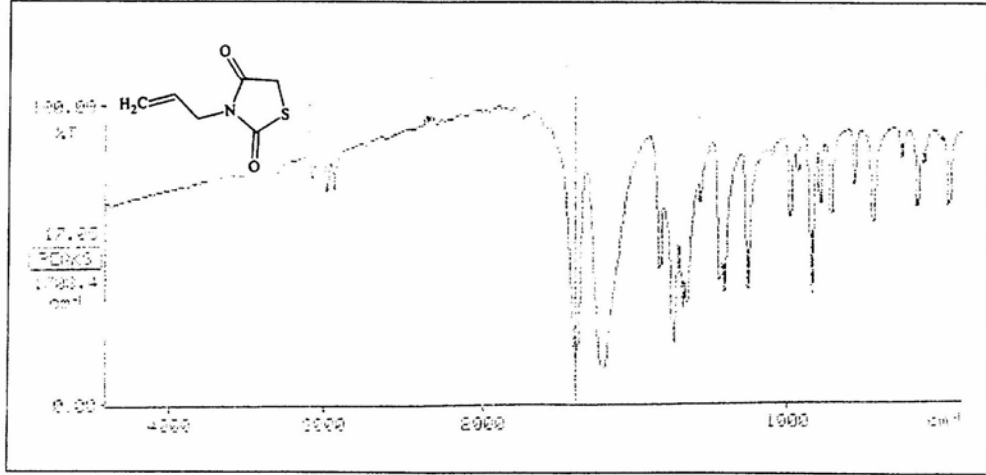
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$:

3080 (allilik C-H gerilme bandı); 2985, 2867 (CH_3 C-H gerilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1703 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1608 (allilik C-C gerilme bandı); 1495, 1349 (CH_3 C-H eğilme bandları -asimetrik ve simetrik); 1222 (N-H eğilme bandı ve C-N gerilme bandı -amid III); 638 (C-S gerilme bandı)

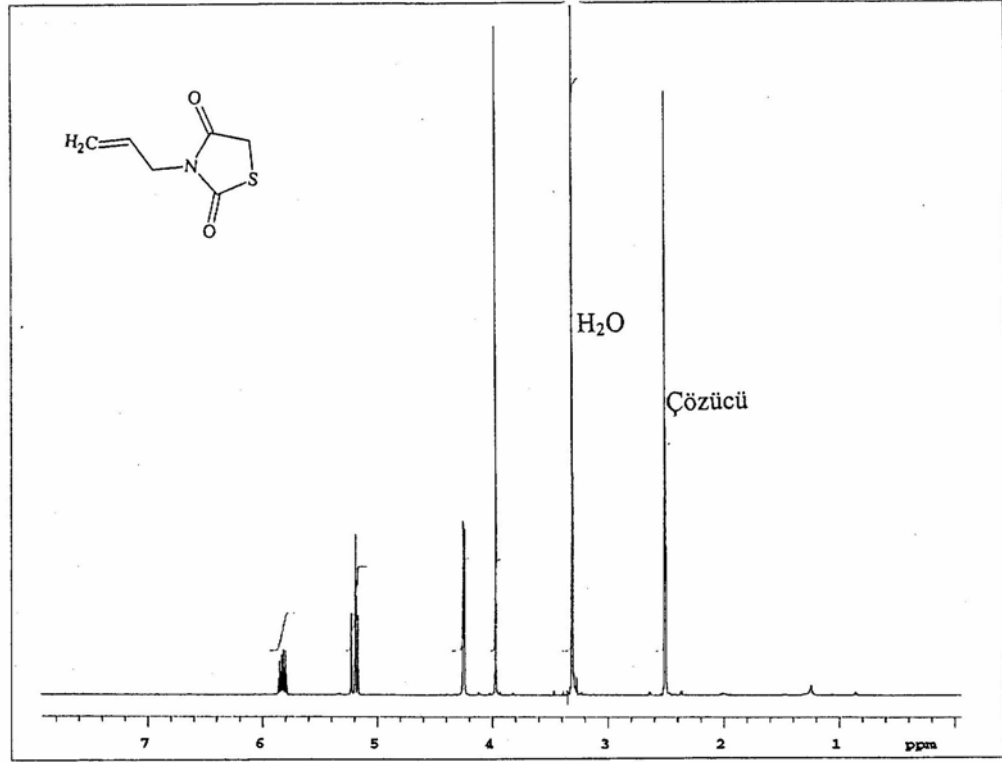
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) δ (ppm):

3.98 (2H, s, tiyazolidinon CH_2); 4.26 (2H, d, $J=5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 5.18 (1H, d, $J=10$ Hz, cis $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 5.23 (1H, d, $J=17$ Hz, trans $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$); 5.79-5.87 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$).

Elementel Analiz: $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$ için hesaplanan C: 45.84; H: 4.99; N: 8.91. Bulunan C: 45.56; H: 4.35; N: 8.28 .



Şekil 114. 3-Alлил-2,4-tiyazolidinonun IR Spektrumu

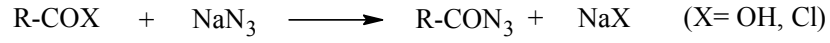


Şekil 115. 3-Alil-2,4-tiyazolidinonun ¹H-NMR Spektrumu

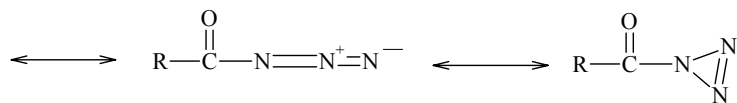
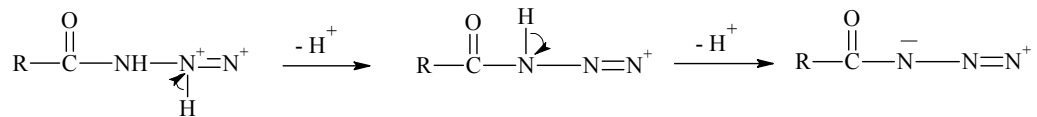
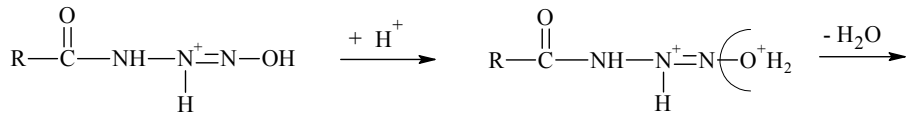
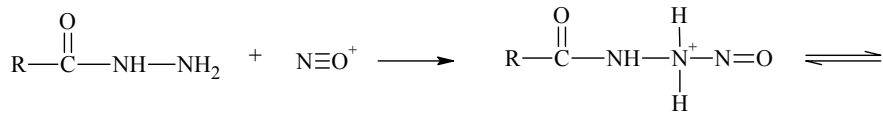
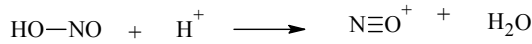
KURAMSAL BÖLÜM

1. 2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbonil azid (III)

Çalışmamızdaki başlangıç maddelerinden 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbonil azid, 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazidin asit ortamda sodyum nitrit ile reaksiyonuyla elde edilmektedir. Karbonil azidler karboksilli asitlerin (185-187), asid halojenürlerin (188-191) NaN_3 veya hidrazidlerin (172, 192-195) HNO_2 ile muamele edilmesi sonucu elde edilebilir.



Hidrazidler asitli ve soğukta ortamda sodyum nitrit ile etkileştirildiklerinde diazonyum tuzu oluşmasına benzer bir mekanizmayla karbonil azid türevlerine dönüşürler. Bu reaksiyonda nitroz asid, asit etkisiyle nitrozil katyonuna dönüşür. Nitrozil katyonu hidrazidin ikinci azotunun elektron çiftine hücum eder ve kararsız bir ara ürün olan N-nitrozohidrazonyum iyonunu meydana gelir. Reaksiyonda azot katyonu ile ilişkili anyon NO^+ iyonunu oluşturmakta kullanılan asidin konjuge bazıdır (Çoğunlukla Cl^-). Ara ürün su ve proton kaybederek karbonil azidi oluşturur (196-199).

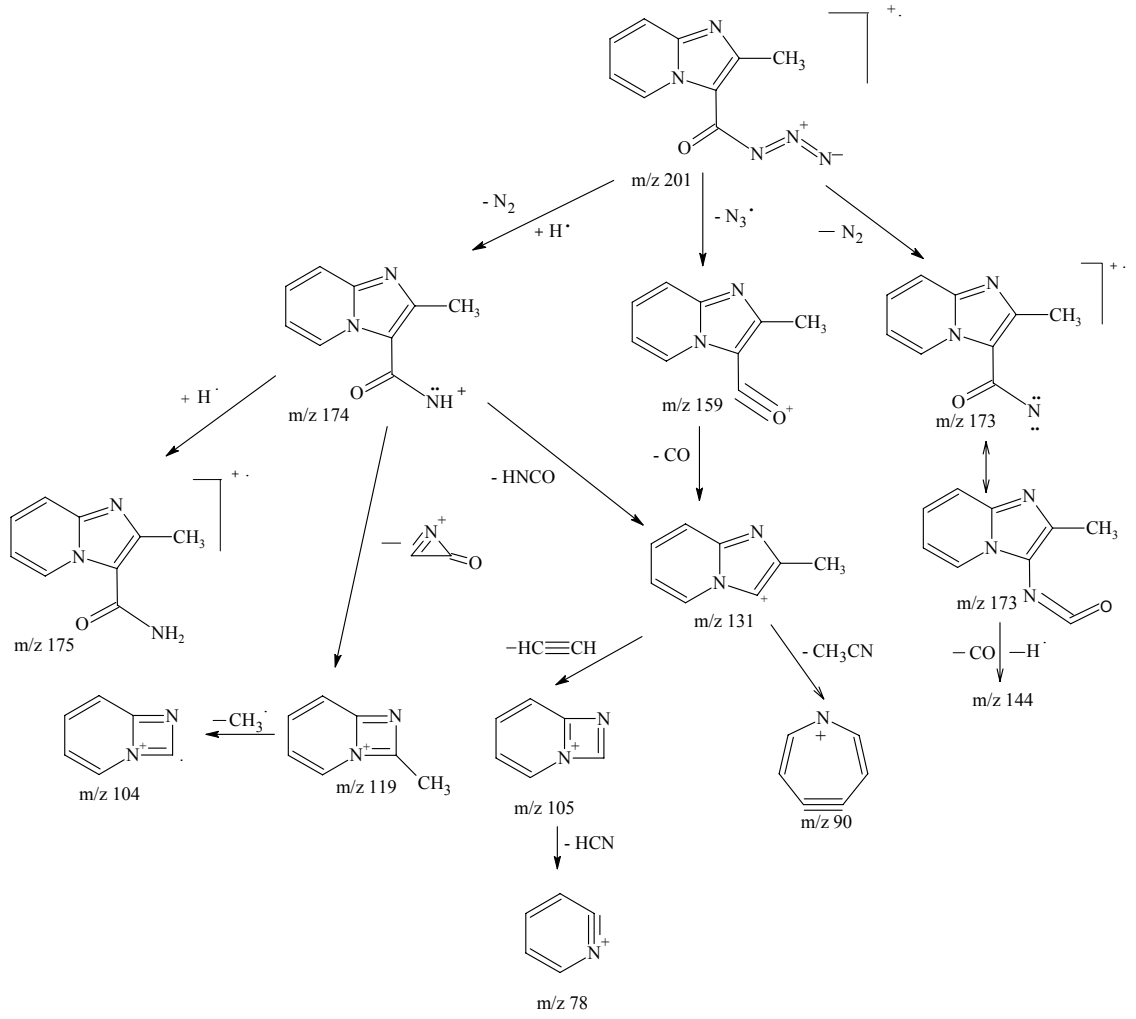


2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazidin (**II**) UV spektrumunda 300 nm, 255 nm ve 236 nm de gözlenen maksimumlar madde **III** için de 5 ile 30 nm lik batokromik kayma ile 328 nm, 260 nm ve 234 nm de gözlenmektedir.

Madde **III**'ün IR spektrumunda azidler için karakteristik olan $N\equiv N$ gerilme titreşimi 2149 cm^{-1} de ve $C=O$ gerilme titreşim bandı 1646 cm^{-1} de izlenmektedir. Bu değerler literatürde yer alan çalışmalara uyumludur. Karbonilazid yapıları için Chien ve ark.ları (192) $N\equiv N$ için 2139 cm^{-1} , $C=O$ için 1664 cm^{-1} ; Horspool ve ark.ları. (186) $N\equiv N$ için 2175 cm^{-1} , $C=O$ için 1720 cm^{-1} ; Chezal ve ark.ları (195) $N\equiv N$ için 2155 cm^{-1} , $C=O$ için 1687 cm^{-1} bildirmişlerdir. Hidrazid grubuna ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda yer alan 9.09 ppm'deki NH ve 4.46 ppm'deki NH_2 protonlarına ait sinyallerin madde **III**'e ait ait spektrumda gözlenmemesi de karbonil azid oluştuğunun bir diğer kanıtıdır (Sayfa 77, Şekil 2).

Bileşiğin EI (70 eV) yöntemine göre alınan kütle spektrumunda moleküler iyon piki (m/z 201) gözlenmiş (Sayfa 78, Şekil 3) ve olası fragmentasyon yolu **Şema 1**' de verilmiştir. Moleküler iyondan azot ayrılması ile oluşan fragmentin bir çevrilme reaksiyonunu izleyerek m/z 173 iyonunu meydana getirdiğini düşünüyoruz. m/z 173 radikal iyonunun CO ve hidrojen kaybetmesi sonucu ancak bir yapı öneremediğimiz madde **III**' de de temel pik olan m/z 144 iyonunu oluşturduğunu söyleyebiliriz. Bu iyonun EI ile fragmentasyona uğramış ve m/z 173 iyonunun oluştuğu tüm spektrumlarda izlenmiş olması da dikkat çekicidir.

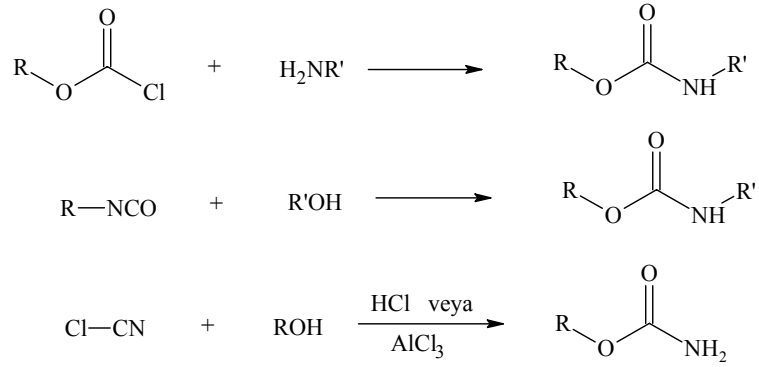
Fragmentasyonda imidazo[1,2-*a*]piridinlerin oluşturduğu fragmentler de izlenmektedir. Bütün spektrumlarda m/z 131 iyonundan CH_3CN ayrılması ile oluşan m/z 90 iyonu ve yine aynı iyondan $\text{HC}\equiv\text{CH}$ atılması ile m/z 105 iyonları meydana gelmektedir. m/z 105 iyonu ise HCN kaybederek m/z 78 iyonunu oluşturmaktadır. İmidazo[1,2-*a*] piridin kaynaklı bu iyonların oluşumu ile ilgili literatürde de aynı yöndeki fragmentasyon bildirilmektedir (38,39,71).



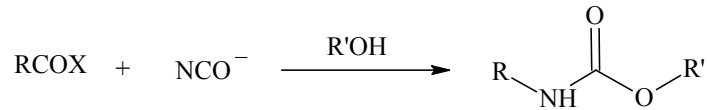
Şema 1. Madde III' ün olası fragmentasyon yolu

2. Etil 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilkarbamat (IV)

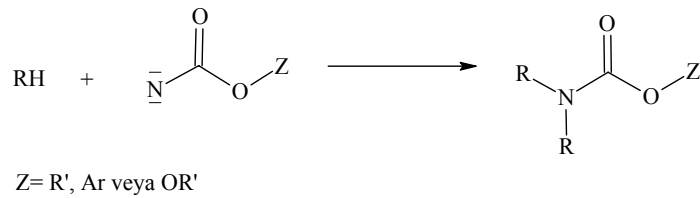
Karbamat ya da üretan olarak isimlendirilen fonksiyonel grubun hazırlanmasında kullanılan yöntemler arasında en çok kullanılan reaksiyonlar içinde kloroformatların primer aminlerle reaksiyonu (200) ve isosiyanatların alkollerle reaksiyonu yer alır (201). Siyanojen klorürün hidroklorik asit ya da alüminyum klorür katalizörlüğünde alkollerle reaksiyonu kullanılan diğer bir yöntemdir (202).



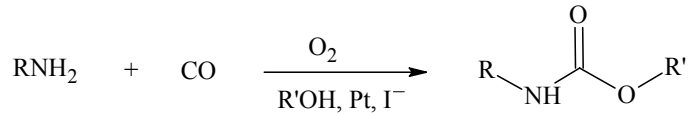
Açıl halojenürlerin siyanat iyonu ile muamele edilmesi sırasında ortamda alkol varsa doğrudan karbamatlar oluşur (203).



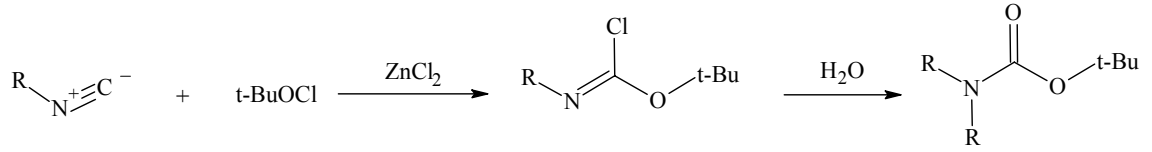
Karbonil nitrenlerin NCOZ (Z= R', Ar, OR') alkanlarla reaksiyonuyla kullanılan karbonil nitrene bağlı olarak amidler ya da karbamatlar elde edilebilir (204).



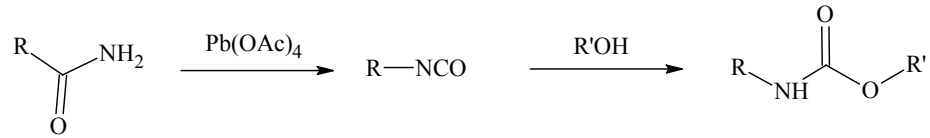
Primer veya sekonder aminlerin CO reaksiyonu alkollü ortamda, oksijen, platin ve iyodür karşısında yapılırsa karbamatlar elde edilir (205).



Alkil hipokloritlerin isonitrillere katım reaksiyonu ve bunu takip eden hidrolizle yine karbamatlar elde edilebilir (206).

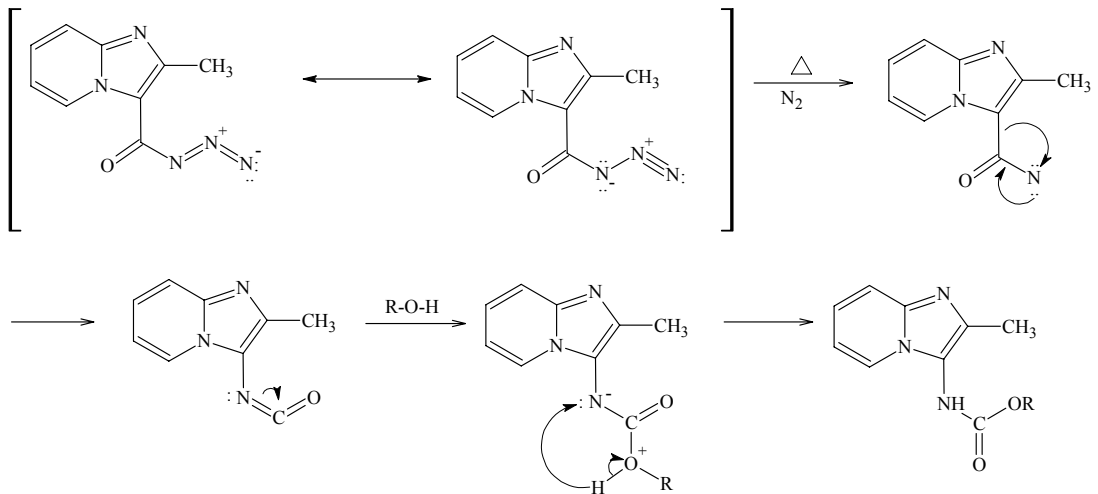


Amidler kurşun tetraasetatlı ortamda Hofmann Çevrilmesine benzer bir reaksiyonla isosiyanatları oluşturur; reaksiyon ortamında alkollerin bulunması durumunda karbamatlar meydana gelir (207).



Karbamatların sentezinde çok kullanılan ve bizim çalışmamızda da yer alan yöntem Curtius Çevrilmesi' sidir (208). İlk defa 1890 yılında bildirilen bu yöntemin esası azidlerin alkollü ortamda ısıtılması sonucu ilgili karbamat türevlerine dönüşmesidir. Aynı yöntem kullanılarak uygun koşullarda aminler ve üre türevleri de elde edilebilir (187,209,210).

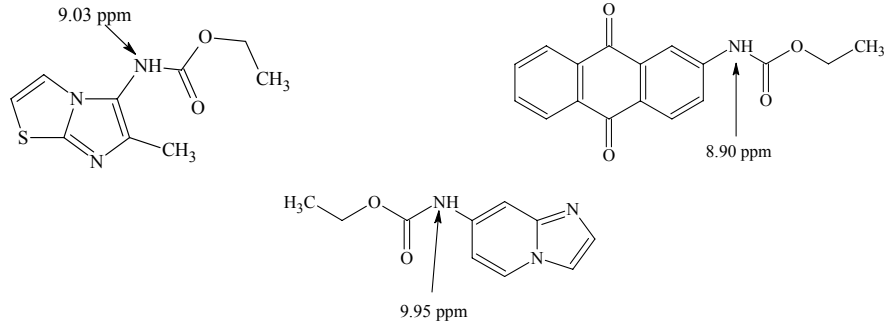
Reaksiyon sırasında aromatik grubun açıl karbonundan azota göçmesi ile kararlı ve gaz halinde kendiliğinden uzaklaşması nedeniyle bütün ayrılan grupların en iyisi olan azotun ayrılması eş zamanlı gerçekleşir (211,212).



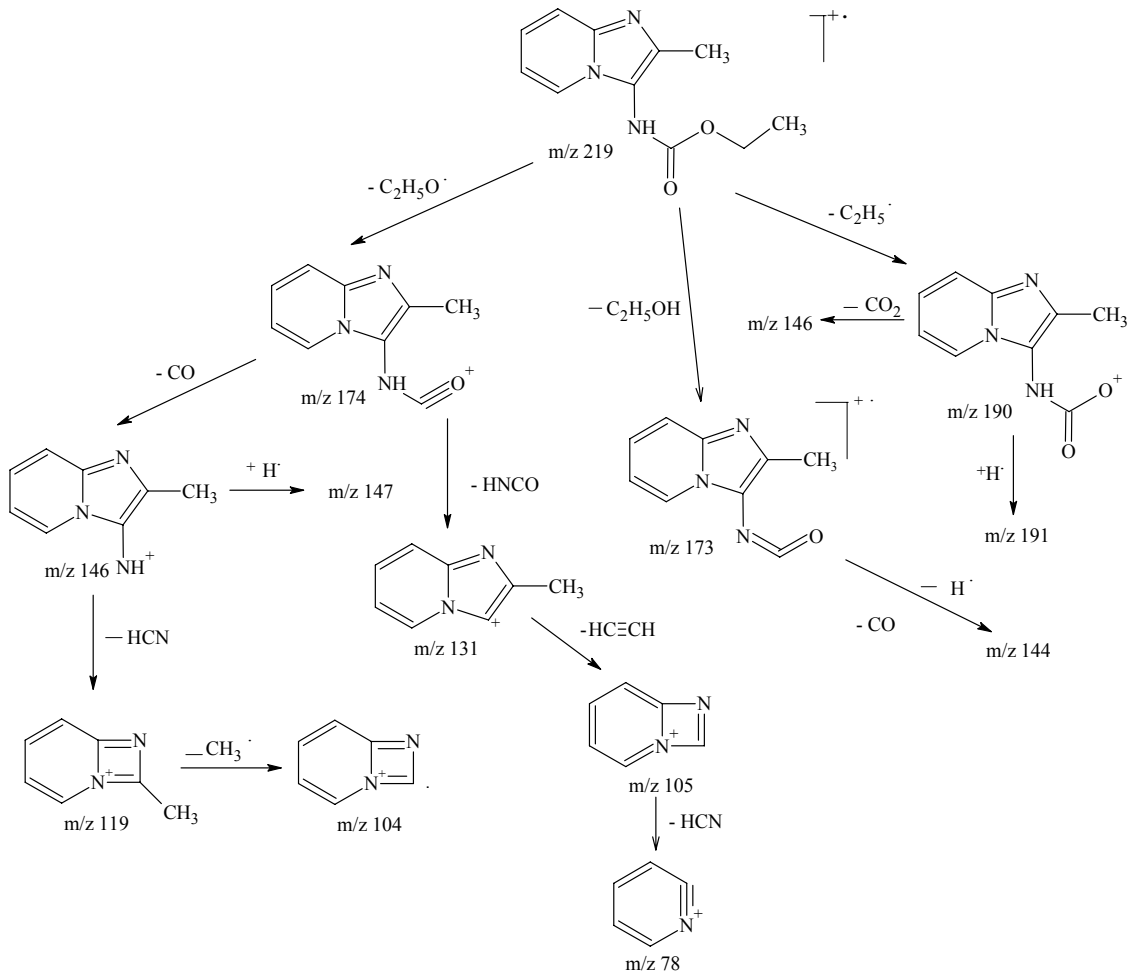
2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbonil azidi absolu etanollü ortamda ısıtılarak elde ettiğimiz etil 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbamat (**IV**) etanolden billurlandırılarak % 84.61 verimle elde edilmiştir.

Madde **IV**' in UV spektrumunda 308 nm, 283 nm ve 233 nm' de üç maksimum gözlenmiştir. IR spektrumunda karbamatlar için karakteristik N-H gerilme titreşim bandı 3273 cm⁻¹ de C=O gerilme titreşim bandı ise 1694 cm⁻¹ de gözlenmiştir ve literatür bilgileriyle uyushmaktadır. Sasse ve ark.ları (213) C=O için 1722 cm⁻¹; Hay ve ark.ları (214) NH için 3169 cm⁻¹, C=O için 1728 cm⁻¹ i bildirmişlerdir . Aynı zamanda 2149 cm⁻¹ de gözlenen N≡N gerilme bandının kaybolması da karbamat oluşumunu destekleyici diğer bir gözlemdir (Sayfa 79, Şekil 4).

Maddenin DMSO-d₆ da alınan ¹H-NMR spektrumunda karbamata ait NH 9.12 ppm de singlet olarak gözlenmiştir. Cesur ve ark.ları (172) etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-ilkarbamatı elde ettikleri çalışmalarında NH protonu için 9.03 ppm de singlet, Berghot ve ark.ları etil antrakınon-2-ilkarbamatın NH protonu için 8.90 ppm de singlet (215) ve Cheazal ve ark.ları (195) ise etil imidazo[1,2-*a*]piridin-7-ilkarbamatın NH protonu için 9.95 ppm de yaygın singlet bildirmişlerdir.



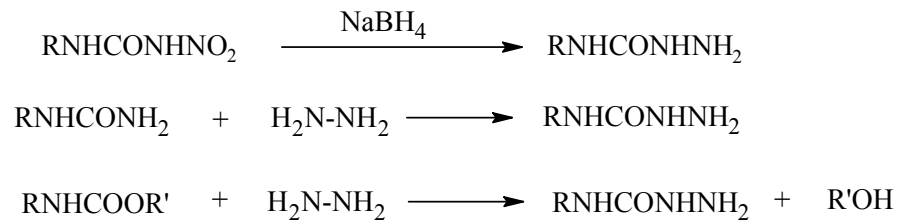
Maddenin EI (70 eV) tekniğine göre alınan kütle spektrumunda moleküler iyon piki (m/z 219) gözlenmiş ve etil karbamat grubuna ve imidazo[1,2-*a*]piridin halkasına uyan fragmentasyon iyonları oluşmuştur (216) (Sayfa 80, Şekil 6).



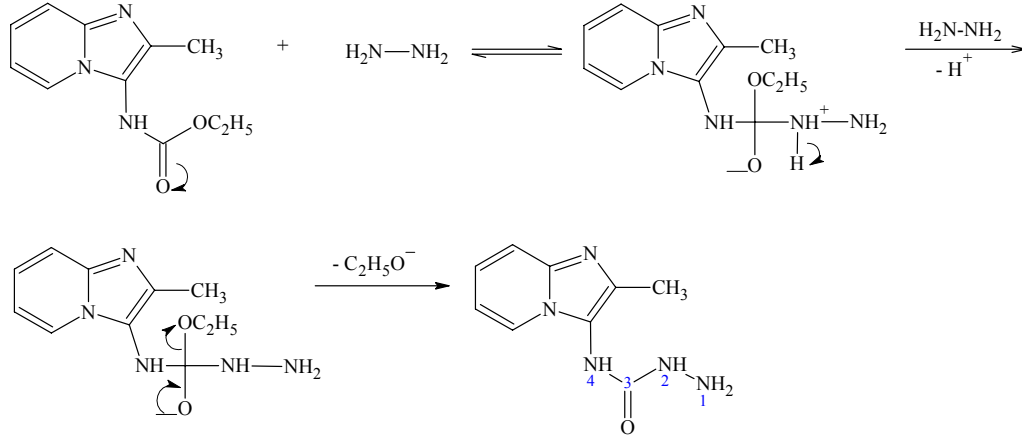
Şema 2. Madde IV' ün olası fragmentasyon yolu

3. N-(2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (V)

N⁴-Süstitüe semikarbazidler süstitüe nitro ürelerin redüksiyonu (217), süstitüe ürelerin ya da karbamatların hidrazin hidrat (218,219) ile reaksiyona sokulması ile elde edilirler.



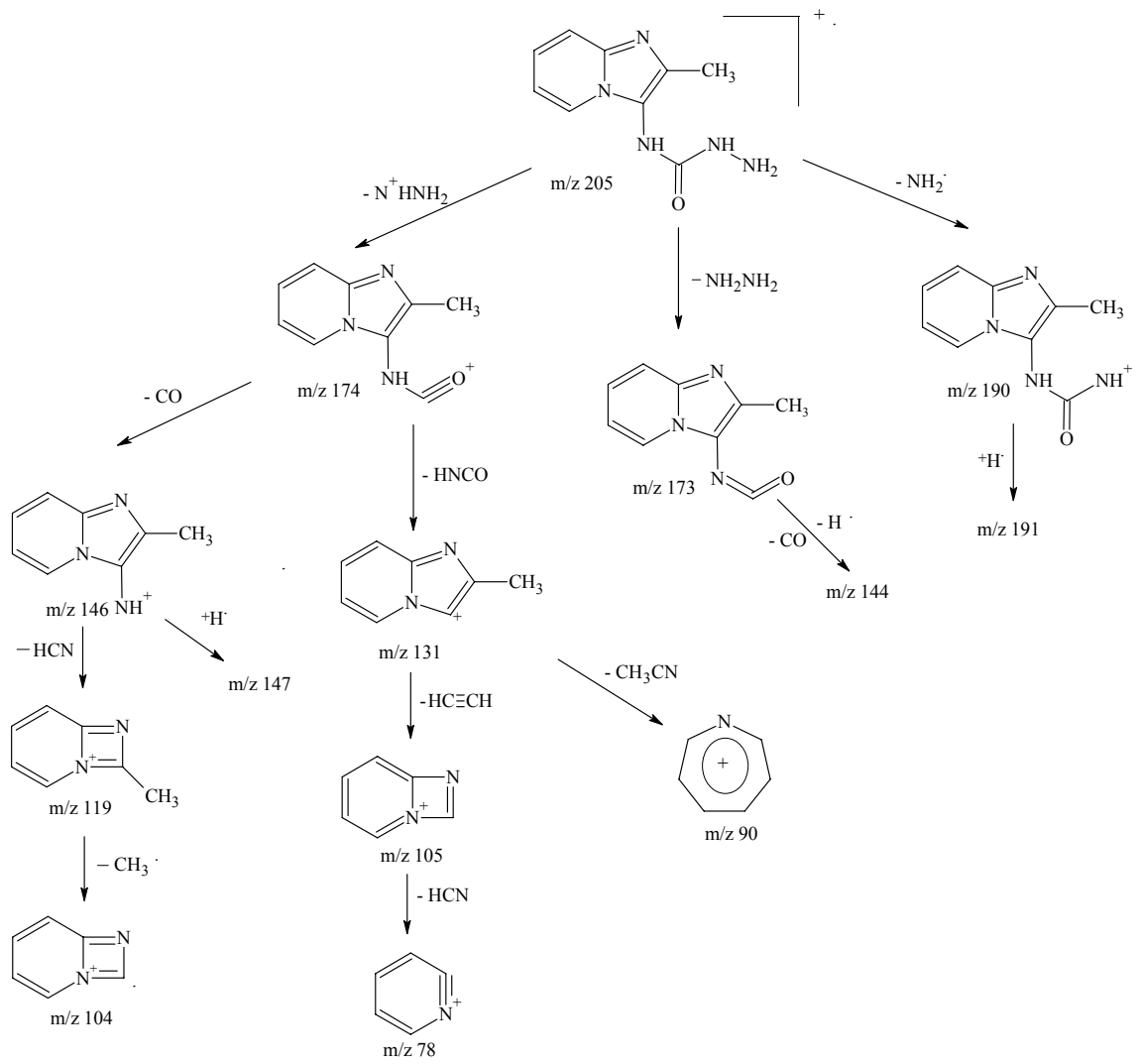
Çalışmamızda N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (V), etil 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbamatın hidrazin hidrat ile ısıtılmasıyla kazanılmaktadır. Karbamat grubundaki karbonile hidrazinin nükleofilik atağıyla başlayan reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir.



Maddenin etanol içinde alınan spektrumunda beklenildiği gibi karbamat türevi madde **IV** ile aynı 309 nm, 283 nm ve 234 nm llerde maksimumlar vermiş ve absorbsiyon şiddetinde artmalar gözlenmiştir. IR spektrumunda semikarbazidin N-H gerilme bandları 3304, 3161 cm⁻¹'de, C=O gerilme bandı ise 1643 cm⁻¹' de gözlenmektedir (Sayfa 81, Şekil 7).

¹H-NMR spektrumunda semikarbazide ait protonlar 4.35 ppm' de (2H, N¹H), 7.59 ppm' de (1H, N⁴H) ve 8.31 ppm' de (1H, N²H) singlet olarak izlenmektedir (Sayfa 82, Şekil 8). Aynı protonlar için Yogeewari ve ark.ları (220) 5.56 ppm' de (N¹H), 8.34 ppm' de (N⁴H) ve 9.60 ppm' de (N²H) ; Pandeya ve ark.ları (221) 5.60 ppm' de (N¹H), 6.15 ppm' de (N⁴H) ve 9.60 ppm' de (N²H) değerlerini bildirmektedir.

Maddenin EI (70 eV) tekniğine göre alınan kütle spektrumunda moleküler iyon piki (m/z 205) gözlenmiştir (Sayfa 82, Şekil 9). Olası parçalanma yolunda madde **III** ve **IV**' ün spektrumlarında izlenen fragment iyonlar bu spektrumda da ortak fragment iyonlar olarak belirlenmiştir (Şema 3). Bu spektrumda temel piki m/z 144 iyonu oluşturmaktadır.

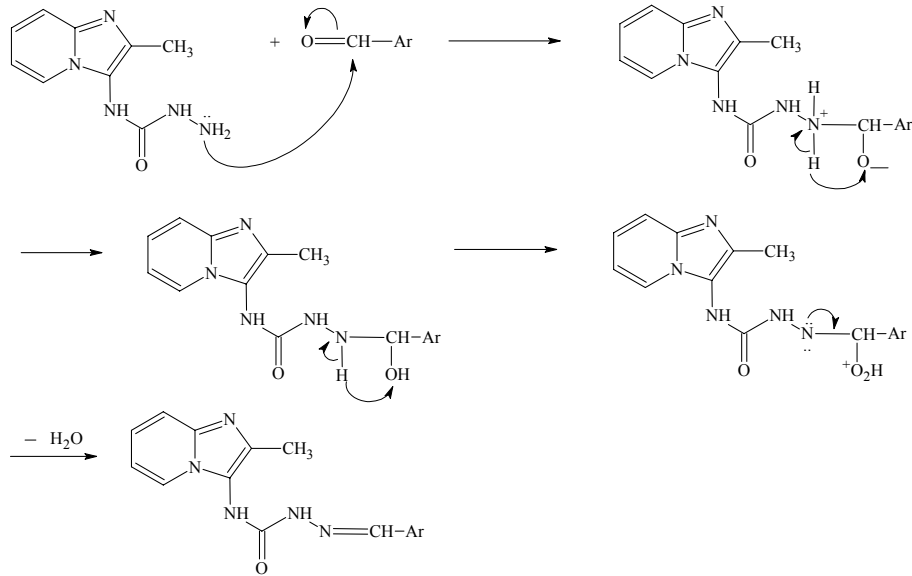


Şema 3. Madde V' in olası fragmentasyon yolu

4- Aromatik aldehit N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon (VIa-f)

Araştırmamızda 6 adet semikarbazon türevi bileşik (VIa-f) hazırlamıştır. Bileşikler N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid, V ile uygun aldehitlerin etanolik ortamda ısıtılmasıyla kazanılmışlardır.

Semikarbazon oluşumunun ilk aşaması aldehit karbonilinin semikarbazid azotunun (N¹) ortaklanmamış elektron çiftine hücumu olup (222-225) birbirini izleyen proton transferi ve su çıkışı ile reaksiyon tamamlanmaktadır. Nükleofilik bir grubun doymamış karbona katımı ve tümüyle bir kondensasyon reaksiyonudur. Karbonil bileşiklerinde oksijenin elektron çekici özelliği nedeniyle karbonil karbonunun elektron yoğunluğu azalmakta, nükleofil bu karbona yönelerek, karbon ile nükleofil arasında bir bağ meydana getirmekte ve su çıkışıyla –N=CH- bağı oluşmaktadır.



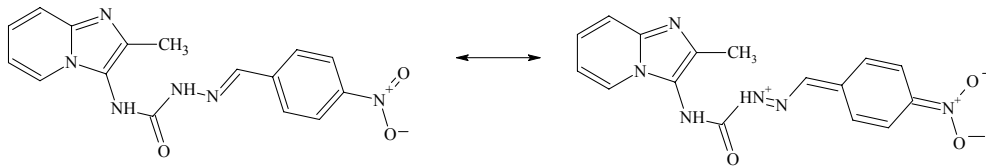
Ar= VIa C₆H₅, VIb 4-ClC₆H₄, VIc 4-NO₂C₆H₄, VId 4-CH₃C₆H₄, VIe 4-CH₃OC₆H₄, VI f 5-nitrofuril

Sentez edilen maddelerden VIa,b,d,e etanolden billurlandırılarak ve VIc,f ise etanol ve kloroformla yıkanarak saflaştırılmış ve % 56-87 verimle kazanılmıştır.

UV Spektrumları

Bu aşamada sentez ettiğimiz maddelerin (**Vla-f**) etanol içinde alınan spektrumlarında hareket maddesi N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazin karboksamid, **V'** in spektrumunda görülen 309 nm, 283 nm ve 234 nm dalga boylarındaki maksimum absorbsiyonlara aldehit ile kondensasyon ile oluşan yeni kromoforun ($-N=CH-$) etkisi daha çok (**Vlc**, **Vlf** dışında) bütün maksimumların absorbsiyon şiddetinde belirgin artmalar meydana getirmek şeklinde izlenmektedir.

p-Nitrofenil taşıyan **Vlc** ile 5-nitrofuril taşıyan **Vlf** maddelerinde nitro grubunun halkadan elektronları çekmesi sonucu ortaya çıkan konjugasyon nedeniyle 304-308 nm arasında gözlenen maksimumun (12 ile 61 nm lik batokromik kayma ile) 316-365 nm'e kaydığı gözlenmektedir.



Tablo 1' de semikarbazon türevi bileşiklerin (**Vla-f**) UV spektrumları ile ilgili bulgular yer almaktadır.

Madde	EtOH		
	$\lambda_{\max}$ nm (ϵ)		
Vla	304* (20649)	283 (23415)	226 (28523)
Vlb	308* (18265)	287 (24070)	228 (28679)
Vlc	316 (12704)	284 (9410)	234 (35007)
Vld	306* (19177)	286 (23980)	228 (29294)
Vle	308* (17279)	291 (31676)	229 (36976)
Vlf	365 (18526)	268 (13074)	232 (24558)

*Omuz

Tablo 1. Semikarbazon türevlerinin (**Vla-f**) UV Bulguları

IR Spektrumları

Infrared spektrumlarında yapı tayinlerinde önemli rol oynayan bandlar, NH ve C=O gerilme bandları olup semikarbazon türevi bileşiklerde (**VIa-f**) N-H 3161-3379 cm^{-1} ve C=O 1684-1694 cm^{-1} arasında güçlü bandlar olarak gözlenmiştir. Bu absorpsiyonlar literatürde verilen değerlerle uygunluk göstermektedir. Pandeya ve ark. 3450 cm^{-1} , 3240-3300 cm^{-1} (NH), 1640-1700 cm^{-1} (C=O) (226); Möhrle ve ark. 3375 cm^{-1} (NH), 1690 cm^{-1} (C=O) (227); Sriram ve ark. 3450, 3240-3300 cm^{-1} (NH), 1670-1700 cm^{-1} (C=O) (228); Cerecetto ve ark. ise 3411 cm^{-1} (NH), 1707 cm^{-1} (C=O) (229) değerlerini bildirmektedir.

VI Grubu bileşiklerde imidazo[1,2-*a*]piridin halka sisteminin ve aromatik aldehit artıklarının C-H gerilme titreşimleri 3077-3106 cm^{-1} arasında gözlenirken, 2830-2966 cm^{-1} arasında imidazo[1,2-*a*]piridine 2- konumundan bağlı CH_3 grubunun C-H gerilme titreşimleri izlenmektedir.

Bileşiklerin alkil gruplarını oluşturan metil gruplarına ait asimetric ve simetric C-H eğilme bandları 1472-1490 cm^{-1} ve 1347-1358 cm^{-1} de saptanırken; semikarbazon grubu N=C gerilme bandı 1635-1654 cm^{-1} bölgesinde güçlü bandlar olarak gözlenmiştir. Bu bandların genel olarak Schiff bazları, tiyazoller, iminokarbamatlar ve guanidinler gibi C=N taşıyan bileşiklerde 1471-1689 cm^{-1} bölgesinde izlendiği şiddetlerinin değişebilir olmakla beraber genellikle C=C gerilme titreşimlerinden daha kuvvetli olduğu bilinmektedir (230).

VIa-f' nin C=C ve C=N gerilme titreşimleri 1485-1609 cm^{-1} alanında gözlenmiştir. N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları (amid III) ise 1273-1282 cm^{-1} bölgesinde saptanmışlardır. Bileşiklerin aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandlarından kaynaklanan bandlar da 730-756 cm^{-1} aralığında izlenmektedir.

Tablo 2' de semikarbazon türevi bileşiklerin (**VIa-f**) IR spektrumları ile ilgili bulgular yer almaktadır.

Tablo 2. Madde **VIa-f'** e ait IR Bulguları

Madde	N-H g.b.*	Aromatik C-H g.b.	Alifatik C-H g.b.	Amid C=O g.b.	N=CH g.b.	Alifatik C-H e.b.**	Amid II C-H ve İmidazopiridin C=N g.b.	Amid III N-H et ve C-N g.b.	Aromatik C-H e.b.	Diğer Bandlar
VIa	3304 3161	3077	2916 2835	1689	1643	1485 1350	1558 1500 1495	1273	751 735	
VIb	3369 3170	3085	2963 2875	1685	1636	1489 1347	1594 1585 1505	1274	752 733	1089 (C-Cl g.b.)
VIc	3379 3197	3086	2950 2837	1684	1654	1490 1358	1582 1526 1500	1280	752 735	3566 (H ₂ O) 1540 (NO ₂ asim.g.b.) 1340 (NO ₂ sim. g.b.)
VI d	3369 3201	3106	2961 2853	1687	1639	1485 1351	1597 1535 1511	1279	753 733	
VIe	3307 3194	3106	2962 2830	1690	1635	1478 1347	1609 1544 1511	1273	748 730	
VI f	3364 3213	3084	2966 2872	1694	1636	1472 1350	1599 1560 1512	1282	756 736	3566 (H ₂ O) 1540 (NO ₂ asim.g.b.) 1328 (NO ₂ sim. g.b.)

* Gerilme bandı ** Eğilme bandı

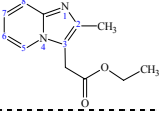
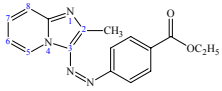
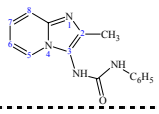
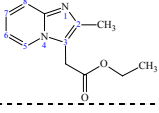
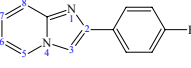
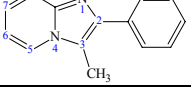
¹H-NMR Spektrumları

VIa-f bileşiklerinde yapıları karakterize etmek üzere ¹H-NMR spektrumları ile sağlanan veriler bileşiklerin imidazo[1,2-*a*]piridin halka sistemini ortak yapı olarak taşımaları nedeniyle benzerlik göstermektedir.

İmidazo[1,2-*a*]piridin halka sisteminin 2 ve 3 konumundaki protonların 7.6 ppm civarında oluşturdıkları pikler dışında H-5> H-8> H-7> H-6 olacak şekilde bir kimyasal kayma düzeni içinde spektrumlarda yer aldıkları Lombardino tarafından bildirilmiştir (17). Lombardino bu halka sistemi protonlarının kimyasal kaymaları ile ilgili çalışmasında (60 MHz' lik spektrofotometre kullanılmıştır) H-5'i 8.15 ppm' de bir dublet (J= 7 Hz); H-8'in rezonansını H-5'in hemen yakınlarında ve daha yüksek alanda J= 9 Hz'lik bir dublet; H-7'i 7.12 ppm'de bir triplet (J= 7 Hz) ve H-6' ı ise 6.72 ppm' de yine bir triplet olarak gözlemlendiğini bildirmiştir.

Aynı halka sistemi ile daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda NMR cihazlarının ayırım gücünün artması ile söz konusu protonların düzgün bir triplet ya da dublet oluşturmadığı ve kimyasal çevreleri farklı olan bu protonların birbiriyle ayrı ayrı etkileştikleri ve farklı etkileşme sabitlerine sahip oldukları görülmüştür. Literatürde halka sistem ile ilgili protonların kimyasal kaymaları, bölünme şekilleri, etkileşim sabitleri ile ilgili bazı veriler **Tablo 3**'de topluca verilmiştir.

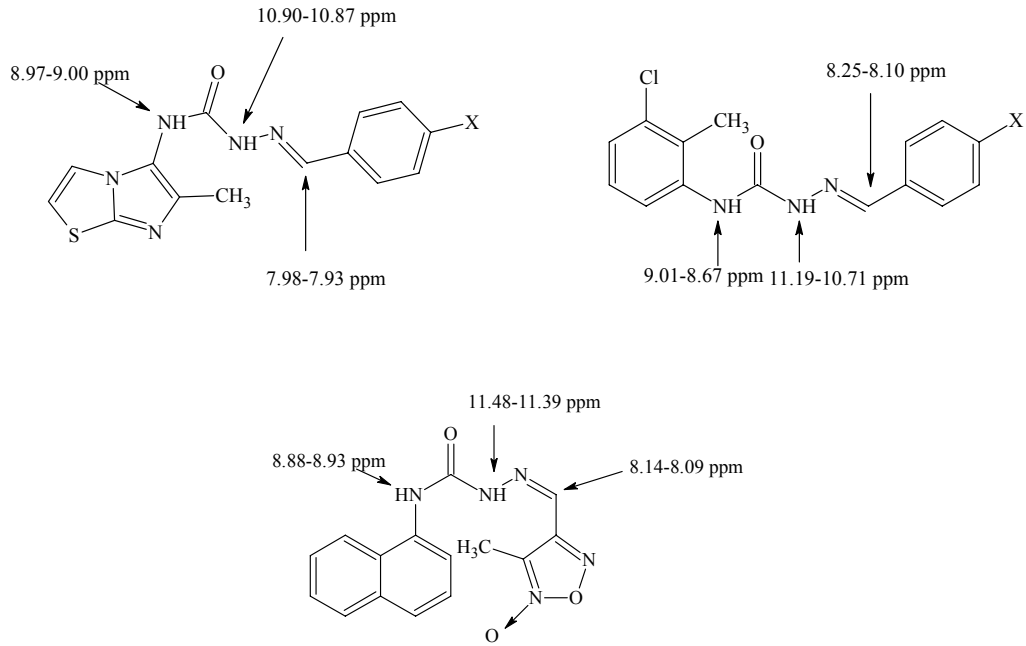
TÜBİTAK Ankara Test ve Analiz Merkezi'nde 200 MHz'lik aletle yapılan ölçümlerde **VIa-f** e ait spektrumların farklı zamanlarda analiz edilmeleri sonucu spektrumların kaydında bir standardizasyon sağlayamadığımız için imidazo[1,2-*a*]piridin sistemi hidrojenlerine ait (5,6,7 ve 8) tüm eşleşme sabitlerini ve pik şekillerini her spektrumda gözlemleme fırsatını elde edemedik. İmidazo[1,2-*a*]piridin halkasının protonlarından 6-H 6.79-6.88 ppm, 7-H 7.14-7.33 ppm, 8-H 7.36-7.45 ppm, 5-H ise 7.92-8.01 ppm arasında beklendiği üzere gözlenmiştir. Oluşan pik şekilleri ve eşleşme sabitleri **Tablo 5** de yer almaktadır. 2- Konumunda yer alan CH₃ protonları 2.24-2.27 ppm arasında singlet izlenmiştir. Chekotilo ve ark.ları (235) aynı protonlar için 2.16 ppm ve Kiselyov (236) ise 2.25 ppm değerlerini bildirmişlerdir.

İmidazo[1,2- <i>a</i>]piridinler	6-H	7-H	8-H	5-H
(36) 	7.30 ddd $J_{5,6}=6.6$ Hz $J_{6,7}=7$ Hz $J_{6,8}=1.7$ Hz	7.70 ddd $J_{6,7}=7$ Hz $J_{5,7}=1$ Hz $J_{7,8}=9$ Hz	8.10 dd $J_{6,8}=1.7$ Hz $J_{7,8}=9$ Hz	8.40 dd $J_{5,6}=6.6$ Hz $J_{5,7}=1$ Hz
(39) 	7.00 ddd $J_{5,6}=J_{6,7}=6$ Hz $J_{6,8}=2$ Hz	7.50 ddd $J_{5,7}=J_{7,8}=9$ Hz	7.86 dd	9.73 dd $J_{5,6}=6$ Hz $J_{5,7}=2$ Hz
(67) 	7.23 ddd $J_{5,6}=J_{6,7}=6.9$ Hz $J_{6,8}=1.4$ Hz	7.50 ddd $J_{5,7}=1.4$ Hz $J_{7,8}=9$ Hz	7.86 ddd $J_{7,8}=9$ Hz	9.40 dt
(231) 	6.98 ddd $J_{5,6}=J_{6,7}=7$ Hz $J_{6,8}=2$ Hz	7.36 ddd $J_{7,8}=9$ Hz $J_{6,7}=7$ Hz $J_{5,7}=1.2$ Hz	7.61 ddd $J_{7,8}=9$ Hz $J_{6,8}=2$ Hz	9.52 ddd $J_{5,6}=7$ Hz $J_{5,7}=1$ Hz
(232) 	6.81 ddd $J_{5,6}=J_{6,7}=6.8$ Hz $J_{6,8}=1.2$ Hz	7.21 ddd $J_{7,8}=9.1$ Hz $J_{6,7}=6.8$ Hz $J_{5,7}=1.3$ Hz	7.65 ddd $J_{7,8}=9.1$ Hz $J_{6,8}=1.2$ Hz	8.14 ddd $J_{5,6}=6.8$ Hz $J_{5,7}=1.3$ Hz
(233) 	6.89 t $J=6.8$ Hz	7.21 ddd $J_{7,8}=9.0$ Hz $J_{6,7}=6.8$ Hz	7.68 ddd $J_{7,8}=9.1$ Hz $J_{6,8}=1.2$ Hz	7.94 ddd $J_{5,6}=6.8$ Hz $J_{5,7}=1.2$ Hz

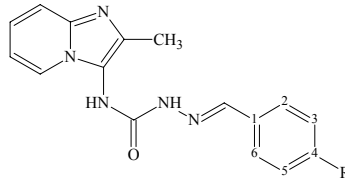
Tablo 3. Bazı bileşiklerdeki imidazo[1,2-*a*]piridin halkası protonlarının kimyasal kayma değerleri ve etkileşim sabitleri

Bu grup bileşiklerde N^2H , 10.69-11.25 ppm arasında singlet; N^4H , 8.90-9.22 ppm arasında singlet ve $N^1=CH$ ise 7.83-8.08 ppm arasında singlet (**VIc** ve **VI f**) olarak gözlenirken bazen de imidazo[1,2-*a*]piridin halkasının 5- konumundaki hidrojen ile aynı kimyasal kayma alanında multipleret olarak rezonansa gelmiştir. Literatürde verilen semikarbazon türevleri ile (172,220,234) uyumludur. Cesur ve ark.ları imidazo[2,1-*b*]tiyazolsemikarbazonlarla ilgili çalışmasında N^2H için 10.87-10.90 ppm, N^4H için 8.97-9.00 ppm ve $N^1=CH$ için 7.93-7.98 ppm; Yogeewari ve ark.ları 3-kloro-3-metilfenil semikarbazonlarla ilgili çalışmasında N^2H için 10.71-11.19 ppm, N^4H için 8.67-9.01 ppm ve $N^1=CH$ için 8.10-8.25 ppm; Cerecetto ve ark.ları 1-[(3-metil-N2-oksit-1,2,5-oksadiazol-4-il)metiliden]-4-(1-naftil)-semikarbazidler ile ilgili çalışmasında N^2H için 11.39-11.48 ppm, N^4H için 8.88-8.93 ppm ve $N^1=CH$ için 8.09-8.14 ppm de üç farklı singlet bildirmişlerdir. **VIa** için yapılan D_2O değişmesi deneyi ile de azota

bağlı protonların spektrumlarda gözlenmemesi değerlendirmemizi destekler niteliktedir (Sayfa 85, Şekil 12).



Fenil artığı taşıyan **Vla** için aromatik halkaya ait protonlardan 3,4,5-H imidazo[1,2-*a*]piridinin halkasının C₈-H protonu ile birlikte 7.39-7.45 ppm de multiyet ve 2,6-H ise 7.86-7.89 ppm de yine multiyet olarak gözlenmiştir. Sübstitüe benzenlerde o-, m- ve p- konumlarında yer alan protonların olası rezonans değerleri hesaplanabilir. Bunun için $\delta = 7.27 + \Sigma S$ denklemi kullanılır (237). Bu denklemde 7.27 benzene ait kimyasal kayma değeri, S ise sübstitüentlere ait parametredir. Buradan hareketle maddelerimizdeki ariliden grubuna ait protonların olası kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır ve **Tablo 4** de yer almaktadır. Hesaplamalarda N=CH grubunun S değeri kayıtlı bulunmadığı için izosteri O=CH sübstitüentine ait değer kullanılmıştır. Tabloda benzaldehit (238), p-klorobenzaldehit (239), p-nitrobenzaldehit (240), p-metilbenzaldehit (241) ve p-metoksibenzaldehite (242) ait ¹H-NMR bulgularına da yer verilmektedir.



R	Protonlar	O=C- (δ ppm)	S (R) (δ ppm)	Hesaplanan	Aldehidler SDBS	Gözlenen
H	2,6-H	+ 0.55	-	7.82	7.82	7.86-7.89
	3,5-H	+ 0.19		7.46	7.51	7.39-45
	4-H	+ 0.28		7.55	7.60	
Cl	2,6-H	+ 0.55	- 0.06	7.76	7.82	7.90
	3,5-H	+ 0.19	- 0.01	7.45	7.52	7.46
NO ₂	2,6-H	+ 0.55	+ 0.26	8.08	8.10	8.10
	3,5-H	+ 0.19	+ 0.93	8.39	8.39	8.25
CH ₃	2,6-H	+ 0.58	- 0.09	7.76	7.76	7.33
	3,5-H	+ 0.20	- 0.16	7.31	7.32	7.15-7.24
OCH ₃	2,6-H	+ 0.55	- 0.12	7.70	7.81	7.78
	3,5-H	+ 0.19	- 0.49	6.97	6.98	6.96

Tablo 4. Aromatik halkada yer alan protonların olası ¹H-NMR bulguları

VIb-e bileşiklerinin fenil artıklarının protonlarının belirlenmesinde söz konusu yaklaşım kullanılarak değerlendirmeler yapılmıştır. p-Klorofenil artığı taşıyan **VIb**'de fenil halkasına ait protonlardan 3,5-H 7.46 ppm'de (J= 8 Hz) dublet, 2,6-H ise 7.90 ppm'de (J= 8 Hz) dublet olarak izlenmektedir. p- Nitro türev **VIc**' de 2,6-H 8.10 ppm' de (J= 9 Hz) ve 3,5-H protonları 8.25 ppm'de (J= 9 Hz) dubletler olarak rezonansa gelmiştir. p-Metilfenil grubu taşıyan **VI d**' de fenilin 4- konumundaki CH₃ grubu 2.33 ppm' de singlet, aromatik protonlardan 3,5-H protonları 7.15-7.24 ppm'de imidazo[1,2-*a*]piridin halkasının C₇-H ile birlikte multipler ve 2,6-H protonları 7.33 ppm' de (J= 8 Hz) dublet olarak gözlenmiştir. p-Metoksifenil artığı taşıyan **VIe**'de fenilin 4- konumundaki OCH₃ grubu 3.80 ppm' de singlet, fenil protonlarından, 3,5-H protonları 6.96 ppm'de (J= 9 Hz) dublet olarak, 2,6-H protonları ise 7.78 ppm' de (J= 9 Hz) yine dublet olarak gözlenmiştir. 5-nitrofuril artığı taşıyan **VI f**' de ise furil protonlarından 3-H 7.22 ppm' de (J= 4 Hz) dublet ve 4-H ise 7.70 ppm' de (J= 4 Hz) dublet olarak izlenmektedir.

Tablo 5 de semikarbazon türevlerine ait ¹H-NMR bulguları yer almıştır.

Tablo 5. Madde **VIa-f'** e ait ¹H-NMR bulguları

Madde	R	Alifatik/Aromatik Protonlar	İmidazo[1,2- <i>a</i>]piridin Protonları	N=CH	N ⁴ -HCO	N ² -H
VIa	C ₆ H ₅	2.27 (3H, s, CH ₃) 7.39-7.45 (4H, m, C ₈ -H ve fenil 3,4,5-H) 7.86-7.89 (2H, m, fenil 2,6-H)	6.88 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H); 7.21 (1H, dd, J _{6,7} = 7 Hz, J _{7,8} = 9 Hz; C ₇ -H) 7.39-7.45 (4H, m, fenil 3,4,5-H ve C ₈ -H) 7.99-8.01 (2H, m, C ₅ -H ve N=CH)	7.99-8.01 (2H, m, C ₅ -H ve N=CH)	9.07 (1H, s)	10.99 (1H, s)
VIb	4-Cl-C ₆ H ₄	2.26 (3H, s, CH ₃) 7.46 (2H, d, J= 8 Hz, fenil 3,5-H) 7.90 (2H, d, J= 8 Hz, fenil 2,6-H)	6.87 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H) 7.33 (1H, dd, J _{6,7} = 7 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₇ -H) 7.44 (1H, d, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H) 7.96-7.99 (2H, m, C ₅ -H ve N=CH)	7.96-7.99 (2H, m, C ₅ -H ve N=CH)	9.07 (1H, s)	10.97 (1H, s)
VIc	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	2.27 (3H, s, CH ₃) 8.10 (2H, d, J= 9 Hz, fenil 2,6-H) 8.25 (2H, d, J= 9 Hz, fenil 3,5-H)	6.87 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H) 7.21 (1H, dd, J _{6,7} = 7 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₇ -H) 7.45 (1H, d, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H) 7.99 (1H, d, J _{5,6} = 7 Hz, C ₅ -H)	8.08 (1H, s)	9.22 (1H, s)	11.26 (1H, s)
VI d	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	2.26 (3H, s, CH ₃) 2.33 (3H, s, fenil 4-CH ₃) 7.15-7.24 (3H, m, C ₇ -H ve fenil 3,5-H) 7.33 (2H, d, J= 8 Hz, fenil 2,6-H)	6.86 (1H, dd, J _{5,6} = 6 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H) 7.15-7.24 (3H, m, fenil 3,5-H ve C ₇ -H) 7.44 (1H, d, J _{7,8} = 9Hz, C ₈ -H) 7.96-7.98 (2H, m, C ₅ -H ve N=CH)	7.96-7.98 (2H, m, C ₅ -H ve N=CH)	8.92 (1H, s)	10.76 (1H, s)
VIe	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	2.26 (3H, s, CH ₃) 3.80 (3H, s, fenil 4-OCH ₃) 6.96 (2H, t, J= 9 Hz, fenil 3,5-H) 7.78 (2H, d, J= 9 Hz, fenil 2,6-H)	6.85 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H) 7.18 (1H, dd, J _{6,7} = 7 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₇ -H) 7.44 (1H, d, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H) 7.93-7.98 (2H, m, C ₅ -H ve N=CH)	7.93-7.98 (2H, m, C ₅ -H ve N=CH)	8.90 (1H, s)	10.69 (1H, s)
VI f	5-nitrofurfuril	2.24 (3H, s, CH ₃) 7.22 (1H, d, J= 4 Hz, furan 3-H) 7.70 (1H, d, J= 4 Hz, furan 4-H)	6.79 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H) 7.14 (1H, dd, J _{6,7} = 7 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₇ -H) 7.36 (1H, d, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H) 7.92 (1H, d, J _{5,6} =7 Hz, C ₅ -H)	7.83 (1H, s)	8.99 (1H, s)	11.25 (1H, s)

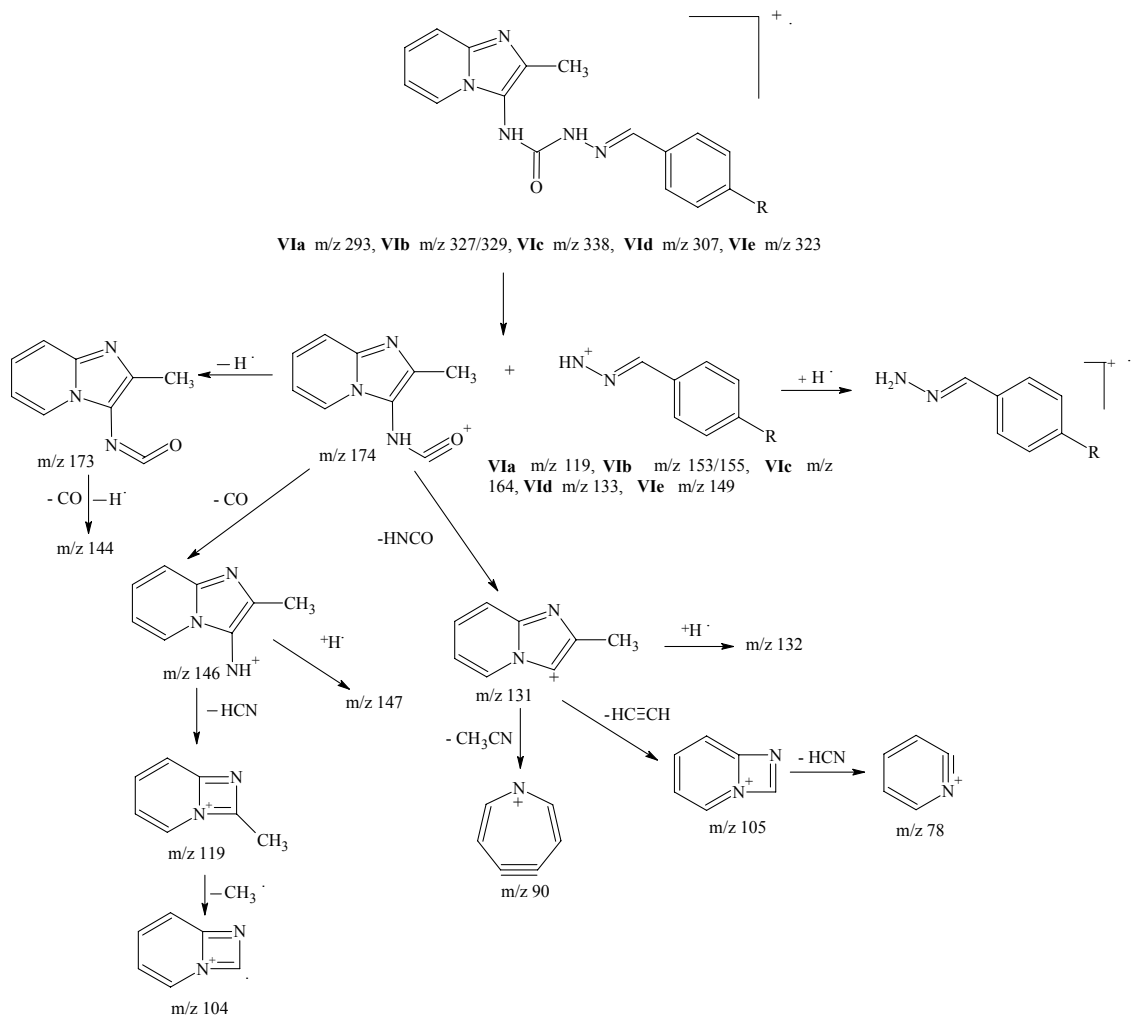
Kütle Spektrumları

Sentez ettiğimiz bileşiklerden **Vla-e**'nin molekül ağırlıklarının belirlenmesi ve olası fragmentasyon yollarının araştırılması amacıyla elektron çarptırma (EI) yöntemi, **VIf**'nin analizinde ise APCI tekniği kullanılarak kütle spektrumu analizleri gerçekleştirilmiştir.

Vla-e'nin kütle spektrumlarında molekül ağırlığını saptamamıza olanak veren moleküler iyon pikleri m/z 293 (**Vla**), m/z 327/329 (**Vlb**), m/z 338 (**Vlc**), m/z 307 (**Vld**), m/z 323 (**Vle**) olarak gözlenmiştir.

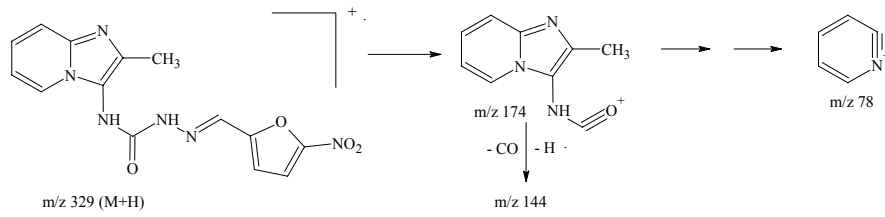
Literatürde -CO-NH-N=CH- grubunu taşıyan maddelerin genel fragmentasyon yolunun bileşiklerde amid bağının kopması olduğu (243-245) bildirilmektedir. Çalışmamızda da analizi yapılan maddelerde parçalanmanın bu yol üzerinden m/z 174 iyonu oluşumuyla ilerlediği görülmektedir. Bütün bileşiklerde CO ayrılmasıyla oluşan m/z 146 iyonu ve HNCO ayrılmasıyla oluşan m/z 131 iyonları izlenmektedir. m/z 144 iyonu bu grup bileşiklerde değişik bağıl bolluklar ile yer almaktadır. **Vla-e** maddelerinin olası fragmentasyon yolu **Şema 4** de verilmiştir.

İmidazo[1,2-*a*]piridin halkasına ait fragmentasyon için bütün spektrumlarda m/z 131 iyonundan CH_3CN ayrılması ile oluşan m/z 90 iyonu ve yine aynı iyondan $\text{HC}\equiv\text{CH}$ atılması ile m/z 105 iyonları izlenmektedir. m/z 105 iyonu ise HCN kaybederek m/z 78 iyonunu oluşturmaktadır (38,39,71).



Şema 4. Madde **VIa-e'** nin olası fragmentasyon yolu

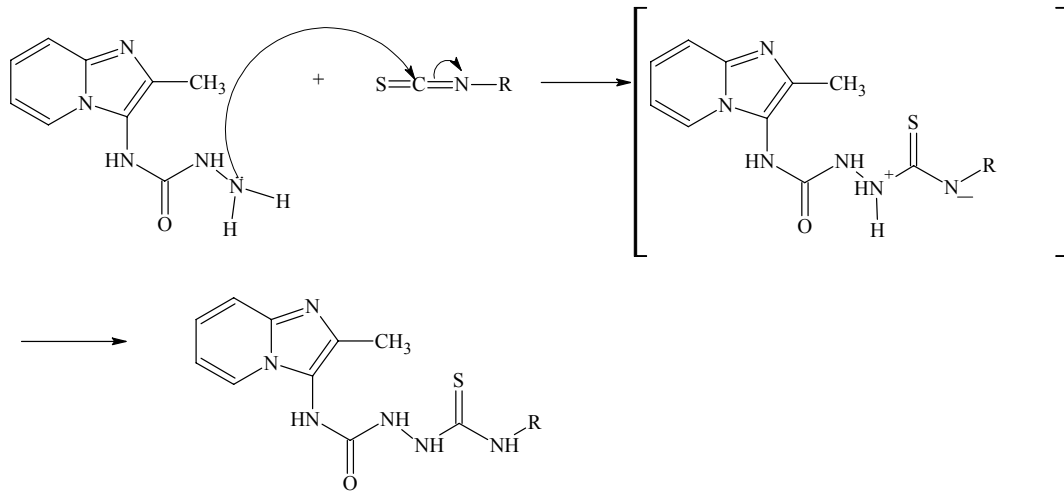
APCI (Atmospheric pressure chemical ionisation- atmosferik basınçta kimyasal iyonizasyon) kimyasal iyonizasyon kütle spektrometrisinin bir homologu olup pozitif ve negatif yüklü olarak oluşan iyonların tanımlanmasına olanak verir. Bu teknikte fragmentasyona yol açmayan veya az sayıda fragment oluşturan yumuşak bir iyonlaşma meydana gelir. APCI spektrumunda yalnızca protonlanmış ($M+H/z$) veya proton kaybetmiş moleküler iyonlar ($M-H/z$) görülür (246-248). **Vif**' nin spektrumunda ($M+H$) iyonu m/z 329 da izlenmektedir



Şema 5. Madde **VIf**’ nin olası fragmentasyon yolu

5- 2-[(Alkil/arilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (**VIIa-j**)

N-(2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (**V**) ile isotiyosiyanatlar arasında yürüttüğümüz reaksiyon bir nükleofilik katım reaksiyonu olup aşağıdaki şekilde gösterilebilir (169).



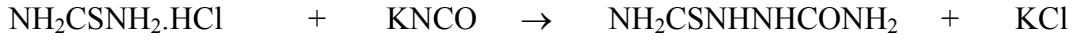
R= CH₃(**VIIa**), C₂H₅(**VIIb**), C₃H₅(**VIIc**), C₆H₁₁(**VIIId**), C₆H₅(**VIIe**), 4-FC₆H₄(**VIIIf**), 4-ClC₆H₄ (**VIIg**), 4-BrC₆H₄(**VIIh**), 4-CH₃C₆H₄(**VIIi**), 4-NO₂C₆H₄(**VIIj**)

İsotiyosiyanatlarda hem kükürt hem de azot, π elektronlarını kendi üzerine çekerek karbon üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltmakta, elektrofilik bir merkez meydana gelmektedir. **V**’ in Nükleofilik NH₂ grubundaki ortaklanmamış elektronlar karbokatyona hücum ederek azot ile karbon arasında bağ oluşturmaktadır. Meydana gelen ara üründe pozitif yüklü azot üzerindeki proton negatif yüklü azot üzerine göç ederek reaksiyon tamamlanmakta ve bir anlamda N¹-süstitüe N⁴-alkil/aril

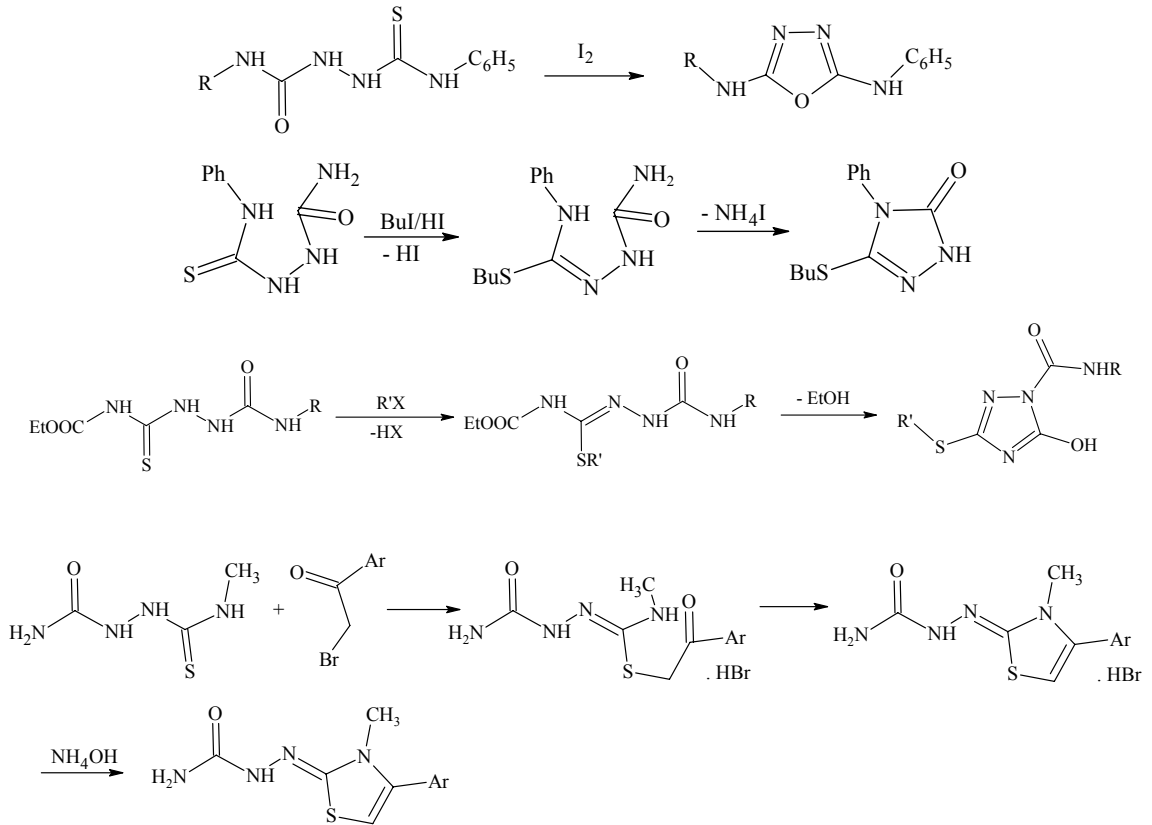
tiyosemikarbazidler meydana gelmektedir (Tiyosemikarbazid -hidrazin karbotiyoamid- $N^1H_2-N^2H-CS-N^4H_2$ şeklinde numaralandırılır).

1,4-Disübstitüe türevler farklı biyolojik aktiviteler göstermeleri ve heterosiklik halkaların sentezinde ara kademe olarak kullanılmaları yüzünden önem taşır. Bizim çalışmamızda kullandığımız yöntemde olduğu gibi susuz sodyum asetatlı ortamda α -haloasid veya esterler ile muamele edilmeleri sonucu 4-tiyazolidinon türevleri elde edilmektedir (124,125,236)

Yapısal olarak biüreye benzeyen $-NHCONHNHCSNH-$ ödevli grup ilk olarak 1896 yılında Freund ve Schander tarafından tiyosemikarbazid hidroklorürün potasyum siyanat ile etkileştirilmesinden elde edilmiştir (249).



Tiyobiüre (250-252), sübstitüe hidrazotiyodikarbonamid (253,254), sübstitüe monotiyodikarbonamid (255), sübstitüe aminoformil tiyosemikarbazid (256) adlarıyla literatürde yer alan ödevli grup ve daha çok Δ^2 -1,2,4-triazolin, Δ^4 -1,3-tiyazolin, 1,2,4-triazol ve 1,3,4-oksadiazol (250-259) sentezinde kullanılır.



Uygun çözücülerden billurlandırılarak ya da yıkanarak saflaştırılarak kazanılan maddeler **VIIa-j** % 40.22-86.33 verimle elde edilmiştir.

UV spektrumları

Sentez ettiğimiz maddelerin (**VIIa-j**) etanol içinde alınan UV spektrumlarında N⁴- konumunda alkil grubu içeren bileşiklerde (**VIIa-d**) belirgin 305-306 nm, 282-283 nm ve 233-234 nm'lerde gözlenen 3 maksimum yer alırken; N⁴- konumunda aril grubu taşıyan bileşiklerde (**VIIe-j**) 270-273 nm ve 233-234 nm de 2 maksimumla beraber 306-311 nm'lerde de bir omuz izlenmiştir. 305-306 nm de izlediğimiz maksimumun **VIIj** maddesinde absorpsiyon şiddetindeki artış ile 332 nm e kaymasının nitro grubunun elektron çekici rezonans etkisi nedeniyle oluştuğunu düşünmekteyiz.

Madde	EtOH $\lambda_{\max}$ nm (ϵ)		
VIIa	306 (3350)	283 (4072)	234 (32602)
VIIb	306 (3228)	283 (3989)	234 (29114)
VIIc	306 (2987)	282 (3805)	233 (28943)
VII d	305 (3217)	282 (4207)	234 (30964)
VIIe	311*(3190)	270 (12343)	233 (33080)
VII f	308* (3795)	274 (12193)	233 (31399)
VII g**	308*	272	234
VII h**	309*	273	234
VII i	308* (3770)	271 (13253)	233 (34094)
VII j	332 (13700)	270 (35318)	233 (12875)

* Omuz. ** Tam olarak çözünme gözlenmediği için ϵ değerleri hesaplanmamıştır.

Tablo 6. Tiyosemikarbazid türevlerinin (**VIIa-j**) UV bulguları

IR spektrumları

Bu grup tiyosemikarbazid türevi bileşiklerde (**VIIa-f**) bileşiklerde infrared spektrumlarında yapı tayinlerinde önemli rol oynayan N-H gerilme titreşimi 3154-3375 cm^{-1} , C=O gerilme titreşimi 1654-1697 cm^{-1} ve C=S gerilme titreşimi 1111-1152 cm^{-1} arasında güçlü bandlar olarak gözlenmiştir. Karalı 5-nitroindol-2,3-dionlarla ilgili çalışmasında (260) N-H için 3312-3345 cm^{-1} ve 3161-3180 cm^{-1} , C=O için 1693-1700 cm^{-1} ve C=S için 1149-1157 cm^{-1} ; Rida ve ark.ları benzimidazol türevleri ile ilgili çalışmalarında (261) N-H için 3280-3420 cm^{-1} ve 3160-3270 cm^{-1} , C=O için 1650-1685 cm^{-1} ve C=S için 1145-1175 cm^{-1} ve Gürsoy ve ark.ları kinazolinon türevleri ile ilgili çalışmalarında (262) N-H için 3300-3470 cm^{-1} ve 3180-3195 cm^{-1} , C=O için 1685-1690 cm^{-1} ve C=S için 1187-1189 cm^{-1} değerlerini bildirmişlerdir.

VII Grubu bileşiklerde imidazo[1,2-*a*]piridin halka sisteminin ve fenil artığının C-H gerilme titreşimleri 3060-3107 cm^{-1} arasında gözlenirken, 2831-2989 cm^{-1} arasında imidazo[1,2-*a*]piridine 2 konumundan bağlı CH_3 grubunun C-H gerilme titreşimleri izlenmektedir.

Bileşiklerin alkil gruplarını oluşturan metil gruplarına ait asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları beklendiği gibi 1489-1496 ve 1333-1353 cm^{-1} de gözlenmiştir. **VIIa-f** nin C=C ve C=N gerilme titreşimleri 1505-1644 cm^{-1} alanında izlenmektedir. N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları (amid III) ise 1282-1296 cm^{-1} bölgesinde saptanmışlardır. Bileşiklerin aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandlarından kaynaklanan bandlar da 734-760 cm^{-1} aralığında yer almıştır.

Tablo 7' de tiyosemikarbazid türevi bileşiklerin (**VIIa-j**) IR spektrumları ile ilgili bulgular yer almaktadır.

Tablo 7. Madde VIIa-j' e ait IR Bulguları

Madde	N-H g.b.*	Aromatik C-H g.b.	Alifatik C-H g.b.	Amid C=O g.b.	Alifatik C-H e.b.**	Amid II C-H ve İmidazopiridin C=N g.b.	Amid III N-H et ve C-N g.b.	C=S g.b.	Aromatik C-H e.b.	Diğer Bandlar
VIIa	3272 3177	3072	2989 2831	1654	1496 1351	1607 1578 1540	1286	1152	754	
VIIb	3307 3182	3060	2969 2883	1661	1494 1353	1602 1557 1520	1287	1138	758	
VIIc	3217 3154	3070	2981 2835	1682	1489 1350	1640 1556 1552	1286	1147	758	
VIIId	3375 3211	3099	2954 2846	1674	1494 1349	1652 1557 1537	1296	1150	745	
VIIE	3330 3208	3072	2978 2872	1673	1496 1346	1640 1598 1547	1284	1125	751 734	3565 (H ₂ O)
VIIIf	3354 3204	3081	2989 2879	1684	1491 1349	1636 1540 1511	1284	1133	760 743	1093 (C-F g.b.)

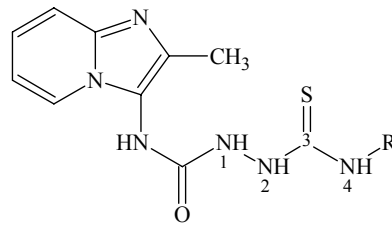
Tablo 7. Madde **VIIa-j'** e ait IR Bulguları (devam)

VIIg	3337	3107	2939	1668	1492	1638	1285	1126	755	3565 (H ₂ O)
	3279		2872		1352	1525			742	1082 (C-Cl g.b.)
						1505				
VIIh	3279	3093	2936	1666	1494	1640	1286	1126	754	3525 (H ₂ O)
	3177		2872		1351	1599			742	1067 (C-Br g.b.)
						1547				
VIIi	3337	3084	2924	1674	1495	1550	1282	1135	756	
	3186		2836		1353	1531			748	
						1501				
VIIj	3330	3107	2966	1697	1494	1644	1288	1111	758	1514 (NO ₂ asim.g.b.)
	3242		2895		1333	1597			742	1354 (NO ₂ sim. g.b.)
						1557				

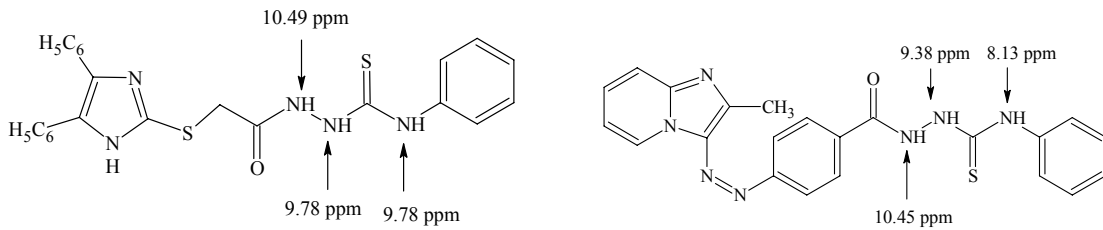
* Gerilme bandı ** Eğilme bandı

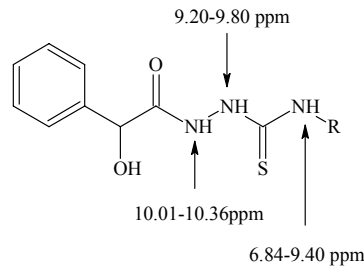
NMR Spektrumları

VIIa-j Bileşiklerinde yapıları karakterize etmek üzere ^1H -NMR spektrumları ile sağlanan veriler bileşiklerin imidazo[1,2-*a*]piridin halka sistemini ortak yapı olarak taşımaları nedeniyle benzerlik göstermektedir. Daha önce belirttiğimiz gibi halkaya ait protonlar beklendiği üzere 6-H 6.86-6.90 ppm, 7-H 7.12-7.23 ppm, 8-H 7.36-7.56 ppm ve 5-H 8.10-8.26 ppm sırasıyla rezonansa gelmişlerdir. C_2 - konumunda yer alan CH_3 protonları ise 2.21-2.28 arasında singlet olarak gözlenmiştir.



Azotlar üzerindeki protonların kimyasal kayma değerlerini belirleyebilmek için yaptığımız literatür araştırmasında en yakın benzer bileşikler olarak belirlediğimiz N^1 -açıl- N^4 -alkil/ariltiyosemikarbazidlerin NH kimyasal kayma değerleri için Gürsoy ve ark.ları (263) 1-(4,5-difenilimidazol-2-ilmerkaptasetil)-4-feniltiyosemikarbazidde N^1H için 10.49 ppm, N^2 ve N^4H için 9.78 ppm; Cesur ve ark.ları (264) 1-[4-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)azo]benzoil-4-metiltiyosemikarbazidlerde N^1H için 10.45 ppm, N^2H için 9.38 ppm ve N^4H için 8.13 ppm; 1-(α -hidroksifenilasetil)-4-alkil/arilsüstitüe tiyosemikarbazidler içeren çalışmalarında (265) ise N^1H için 10.01-10.36 ppm, N^2H için 9.20-9.80 ppm ve N^4H için ise süstitüente bağlı olarak 6.84-9.40 ppm değerlerini bildirmektedirler.





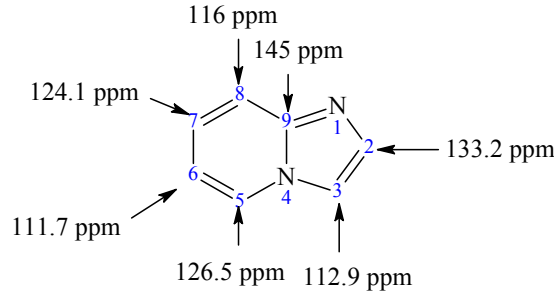
Maddelerimizin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında en düşük alanda yer alan 4 sinyal (**VIIc** maddesinde biri iki hidrojen şiddetinde olmak üzere 3 sinyal gözlenmiştir) azot üzerindeki protonlara ait olmalıdır.

Karbonil ve tiyokarbonil arasındaki N¹ ve N² de yer alan protonlar en az gölgelenen protonlar olup dolayısıyla spektrumlarda en yüksek kimyasal kayma değerleri olan sinyalleri vermektedir. **VIIc**' nin HMBC spektrumuna göre N²-H en az gölgelenen proton olarak belirlenmiştir ve **VIIa-j** bileşiklerinde 9.16-10.37 ppm arasında singlet olarak N¹H ise 8.49-10.02 ppm arasında bir singlet oluşturmaktadır. N⁴, e bağlı alifatik gruplar olması durumunda bu grupların elektron verici indüktif etkileri nedeniyle N⁴H en çok gölgelenen proton olarak **VIIa-d** için 7.94-8.49 ppm arasında rezonansa gelmiştir. Ayrıca N⁴ üzerinde metil grubu taşıyan **VIIa** maddesinin 2.93 ppm de rezonansa gelen metil grubu, N⁴H-CH₃ etkileşmesi nedeniyle bir dublet (J= 4 Hz) olarak rezonansa gelmesi N⁴ hidrojenlerinin izlenme konumları hakkında destek sağlayan diğer bir kanıt oluşturmaktadır. Sikloheksil taşıyan **VIIId**' de yine N⁴H-C₁H etkileşimi nedeniyle N⁴H 7.94 ppm de (J= 4 Hz) dublet halinde izlenmektedir. N⁴- de fenil ve süstitüe fenil grupları taşıyan bileşiklerde (**VIIe-j**) N⁴H, üzerindeki elektron yoğunluğunun aromatik halkaya doğru yönleneceği nedeniyle daha az gölgelenmiş ve bu proton 8.69-8.86 ppm de singlet olarak izlenmiştir. İmidazo[1,2-*a*]piridine 3-konumundan bağlı NH protonunun gözlemlendiği alan ise 8.46-8.69 ppm aralığıdır.

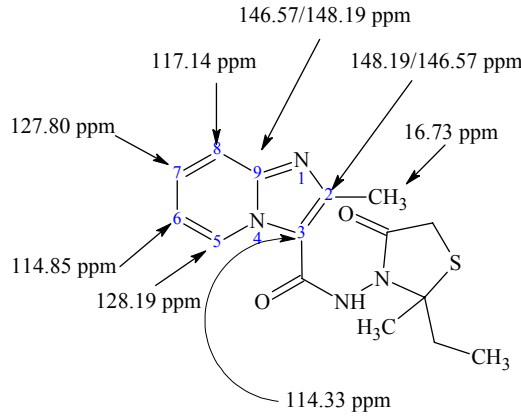
N¹-açıl-N⁴-alkil/ariltiyosemikarbazid türevi olarak sentez ettiğimiz **VIIa-j** maddelerinden prototip olarak seçtiğimiz **VIIc** ve **VIIi** maddelerine karbon-hidrojen ilişkilerini görmek için iki boyutlu NMR tekniklerinden Heteronuclear Correlated Spectroscopy- HETCOR (¹H-¹³C) (Sayfa 106,121 Şekil 37,56) ve Heteronuclear Multiple Bond Correlation-HMBC (Sayfa 205-208, Şekil 116-119) uygulamayı amaçladık (266,267). Bu analizlerle HETCOR' da (¹H-¹³C) için bir bağ üzerinden, HMBC' de bir ya da daha fazla sayıdaki bağ üzerinden karbon ve hidrojen ilişkilerini

belirleme olanağı vardır. Değerlendirme için moleküllerin hem ^1H -NMR hem de ^{13}C -NMR bilgilerinin ilişkilendirilmesi gereklidir.

Ana halka sistemimiz imidazo[1,2-*a*]piridinin karbonlarının kimyasal kayma değerleri Stavnovik ve ark.ları tarafından 111.7 (C₆), 112.9 (C₃), 116 (C₈), 124.1 (C₇), 126.5 (C₅), 133.2 (C₂) ve 145 (C₉) olarak bildirilmiştir (268).

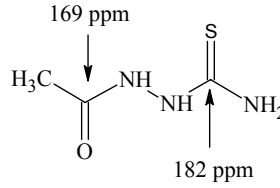


Bu halka sistemini taşıyan 3-[[[(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)karbonil]amino]-2-etil-2-metil-4-tiyazolidinonu elde ettiğimiz çalışmamızda imidazo[1,2-*a*]piridin sistemi karbon atomları kimyasal kayma değerleri olarak 114.33 (C₃), 114.85 (C₆), 117.14 (C₈), 127.80 (C₇), 128.19 (C₅), 148.19/146.57 (C₂) ve 146.57/148.19 (C₉) saptanmıştır (71).

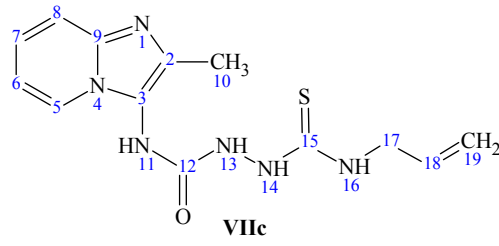


VIIIc' nin HETCOR (^1H - ^{13}C) spektrumunda spektrumunun (Sayfa 106, Şekil 37) incelenmesi ile proton taşıyan karbon atomlarının ^{13}C spektrumundaki kimyasal kayma değerleri ([5] numaralı karbon atomu dışında) belirlenmiştir. İmidazo[1,2-*a*]piridin halkasının [6] numaralı karbon atomu 112 ppm de, [8] numaralı karbon atomu 118 ppm de, [7] numaralı karbon atomu 124 ppm de ve [2] numaralı karbon atomuna bağlı CH₃ grubu karbonu 18 ppm de rezonansa gelmiştir. N⁴H' a bağlı allil grubuna ait CH₂ [17] 48 ppm de, CH [18] 135 ppm de ve CH₂ [19] 116 ppm de gözlenmiştir. **VIIIc'**

nin HMBC spektrumu (Sayfa 205-206, Şekil 116-117) incelendiğinde spektrumun ^1H -NMR bilgilerini içeren F_2 skalasındaki 9.26 ppm kimyasal kaymasına sahip NH [14] protonu ^{13}C bilgilerini içeren F_1 skalasındaki 182 ppm [15] ile en büyük kimyasal kayma değerine sahip karbon ile ilişkili görülmektedir. 182 ppm [15] de rezonansa gelen bu karbonun aynı zamanda 4.17 ppm de yer alan CH_2 [17] ile ilişkili olduğu izlenmektedir. N^1 -açıl- N^4 -alkiltiyosemikarbazidlerde en fazla gölgelenen NH protonunun N^4H olduğu bilindiğinden, 9.26 ppm deki sinyalin tiyosemikarbaziddeki N^2H protonundan [14] kaynaklandığı ve 182 ppm deki rezonansın ise tiyokarbonil grubuna [15] ait olduğunu söyleyebiliriz. 8.59 [13] ve 8.49 ppm de [11] rezonansa gelen NH protonları ise 154 ppm deki sinyal ile ilişkilidir. Aynı zamanda imidazo[1,2-*a*]piridin halkasının metil grubunun hidrojenleri [10] ile de ilişkili olması 154 ppm deki bu sinyalin karbonil grubuna [12] ait olduğunu düşündürmektedir. Bu ilişkiler tiyokarbonil ve karbonil gruplarının kimyasal kaymalarını kesinleştirmektedir ve benzer yapıda bir bileşik olan 1-asetiltiyosemikarbazidin SDBS veri tabanından alınan ^{13}C -NMR verileri ile uyumludur (269).



8.59 [13] ve 8.49 ppm [11] lerde yer alan NH protonlarının çevrelerinde yer alan diğer karbonlar ile olan ilişkileri gözlenemediğinden, karbonil [12] ve $\text{N}^2\text{-H}$ [14] arasında yer alan $\text{N}^1\text{-H}$ [13] ın daha fazla bir kimyasal kayma ile 8.59 ppm de rezonansa gelebileceğini ve yapımızdaki diğer NH [11] protonunun ise N^4H [16] ile birlikte iki protona karşı gelen entegral değeri ile 8.49 ppm de izlendiğini söyleyebiliriz. **Tablo 8'** de Madde **VIIc'** nin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR bulguları ve karbon-hidrojen ilişkileri [HETCOR (^1H - ^{13}C) ve HMBC] yer almaktadır.

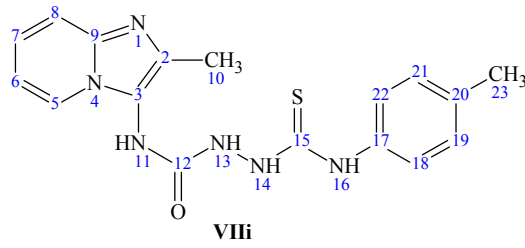


¹ H-NMR		¹³ C-NMR*		HMBC	
		<i>HETCO</i>		¹³ C- ¹ H ilişkileri	¹ H- ¹³ C ilişkileri
		<i>R</i>			
2		138		2.23	
3		119		2.23	
5	8.12	125	**	6.86, 7.19, 8.12	112, 118, 124, 125, 143
6	6.86	112	112	6.86, 7.19, 7.41, 8.12	112, 118, 124, 125
7	7.19	124	124	6.86, 7.19, 8.12	112,124, 125, 143
8	7.41	118	118	6.86, 7.41, 8.12	112, 118, 143
9		143	-	7.19, 7.41, 8.12	
10	2.23	18	18	2.23	18, 119,138, 154
11	8.49				154
12		154		2.23, 8.49, 8.59	
13	8.59			154	
14	9.26				182
15		182	182	4.27, 9.26	
16	8.49				
17	4.17	48	48	5.17, 5.21, 5.84-5.92	116, 135, 182
18	5.84-5.92	135	135	4.17, 5.17, 5.21	48
19	5.17, 5.21	116	116	4.17	48, 135

*HETCOR ve HMBC spektrumlarından elde edilmiştir. ** Gözlenmemiştir.

Tablo 8. Madde **VIIIc'** nin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR bulguları (δ ppm) ve karbon-hidrojen ilişkileri [HETCOR (^1H - ^{13}C) ve HMBC]

VIIIi bileşiğinin HETCOR (^1H - ^{13}C) spektrumunun (Sayfa 121, Şekil 56) incelenmesi ile proton taşıyan karbon atomlarının ^{13}C spektrumundaki kimyasal kayma değerleri ([**18,22**] numaralı karbon atomları dışında) belirlenmiştir. İmidazo[1,2-*a*]piridin halkasının [**6**] numaralı karbon atomu 112 ppm de, [**8**] numaralı karbon atomu 117 ppm de, [**7**] numaralı karbon atomu 124 ppm de, [**5**] numaralı karbonu 124.1 ppm de ve [**2**] numaralı karbon atomuna bağlı CH_3 grubu karbon atomu 14 ppm de rezonansa gelmiştir. N^4 - e bağlı 4-tolilde yer alan metil grubu 21 ppm de ve [**19,21**] karbonları 129 ppm de gözlenmektedir. HETCOR (^1H - ^{13}C) spektrumunda belirleyemediğimiz ilişkiler HMBC spektrumu (Sayfa 207,208, Şekil 118,119) yardımıyla belirlenmeye çalışılmıştır. 7.15 ppm deki aromatik protonların fenilin 4- konumundaki CH_3 [**23**] ile ilişkili olması bu sinyalin 19,21 numaralı protonlara ait olduğunu düşündürmektedir. Tiyokarbonile ait sinyal spektrumda izlenmemektedir. 158 ppm deki sinyal 8.62 ppm deki sinyal ve 2.24 ppm deki metil grubu [**10**] sinyali ile ilişkilidir. **VII'** nin HMBC spektrumunun da sağladığı bilgileri gözününe alarak (NH [**13**] 9.53 ppm ve NH [**14**] 9.91 ppm) 8.62 deki singeltin NH [**11**] rezonansından kaynaklandığını söyleyebiliriz. 8.69 ppm deki rezonans ise NH [**16**] a ait olmalıdır. **Tablo 9'** da Madde **VIIIi'** nin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR bulguları ve karbon-hidrojen ilişkileri [HETCOR (^1H - ^{13}C) ve HMBC] yer almaktadır.



	¹ H-NMR	¹³ C-NMR*	HETCOR	HMBC	
				¹³ C- ¹ H ilişkileri	¹ H- ¹³ C ilişkileri
2		137		2.24	
3		117.1		2.24	
5	8.25	124.1	124.1	6.90, 7.21, 8.25	124.1, 142
6	6.90	112	112	6.90, 7.21, 7.44	112, 117, 124, 142
7	7.21	124	124	6.90, 7.21, 8.25	112, 124, 124.1, 142
8	7.44	117	117	6.90, 7.44	112, 117, 142
9		142		6.90, 7.21, 7.44, 8.25	
10	2.24	14	14	2.24	14, 117.1, 137, 158
11	8.62				158
12		158		8.62	14
13	9.53				
14	9.91				
15		**			
16	8.69				
17		143			
18,22	7.41	138	**	7.15, 7.41	135, 138
19,21	7.15	129	129	2.28, 7.15	21, 129, 138
20		135		2.28, 7.41	
23	2.28	21	21		21, 129

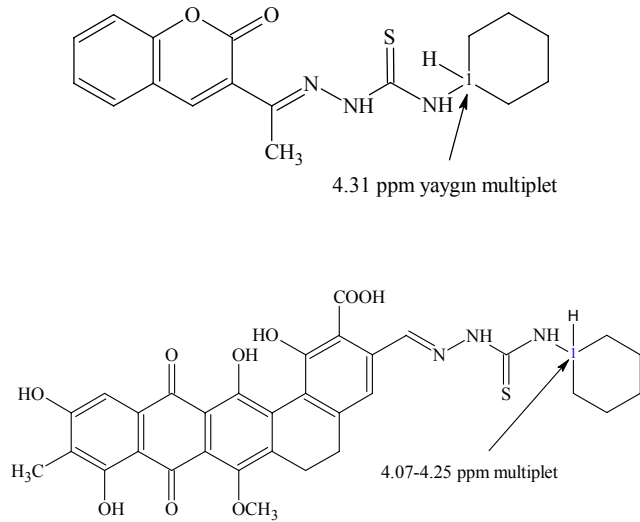
*HETCOR ve HMBC spektrumlarından elde edilmiştir.

** Gözlenmemiştir.

Tablo 9. Madde **VIII**'nin ¹H-NMR, ¹³C-NMR bulguları (δ ppm) ve karbon-hidrojen ilişkileri [HETCOR (¹H-¹³C) ve HMBC]

N⁴-H Grubuna komşu olan alkil grupları protonları için ¹H-NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerleri ve pik şekilleri **VIIa**'da metil için 2.93 ppm de dublet, etil taşıyan **VIIb**'de CH₃ 1.13 ppm' de triplet CH₂, 3.54 ppm' de kuartet, allil taşıyan **VIIc**'de -CH=CH₂ grubunun CH₂ protonları

5.17 (cis J= 10 Hz) ve 5.21 (trans J= 16 Hz) ppm de iki dublet ve CH protonu ise 5.84-5.92 ppm arasında multiplet, siklohekzil taşıyan **VIII d'** de 2,3,4,5,6-H protonları 1.18-1.81 ppm arasında multiplet ve 1-H protonu ise 4.12 ppm de singlet olarak değerlendirilmiştir. Siklohekzilin bu protonu için Karalı 3-asetilkumarin 4-siklohekziltiyosemikarbazonu elde ettiği çalışmasında 4.31 ppm, Jütten ve ark.ları madurahidroksilakton siklohekzil tiyosemikarbazon elde ettikleri çalışmalarında ise 4.07-4.25 ppm arasında multiplet değerlendirmelerini bildirmişlerdir (270,271).



N^4 -' de aril grubu içeren bileşiklerde N^4H protonları hem tiyokarbonil grubunu hem de aril grubunun elektron çekici etkisiyle alkil grubu içeren bileşiklere nazaran daha yüksek ppm de rezonansa gelmektedir. N^4 - konumunda fenil taşıyan **VII e** maddesinde 7.12-7.21 ppm'de fenilin 4 numaralı protonu imidazo[1,2-*a*]piridin halkasının 7 numaralı protonu ile birlikte multiplet, 3,5 protonları 7.32 ppm de (J= 8 Hz) triplet, 2,6 protonları 7.54 ppm de (J= 8 Hz) dublet olarak gözlenmektedir.

VII e' nin spektrumunda 1- konumunda yer alan (-NHCSNH-) süstitüentin halkadaki elektron yoğunluğunu indüktif olarak azaltması 2,6 protonlarının daha az gölgelenmesine yol açmakta olup sinyalin 7.54 ppm de dublet olarak izlenmesi bu süstitüentin halkadaki elektron yoğunluğuna etkinliği açısından önemli bir noktayı oluşturmaktadır.

4- Konumunda metil taşıyan **VIII i** maddesinde metil grubun elektron verici etkisi nedeniyle fenil protonları, 3,5 protonlarının daha fazla gölgelenmesiyle 7.15 ppm de (J= 8 Hz), 2,6 protonlarının ise 7.41 ppm de (J= 8 Hz) iki ayrı dublet oluşturması ile bir

AA'BB' bölünme sistemi meydana getirmektedir. Aynı zamanda bileşiğin HMBC spektrumunda 3,5 protonlarının 4- konumundaki metilin hidrojenleriyle ilişkili olduğunu gösteren ilişki piklerinin varlığı da bu durumu desteklemektedir (Sayfa 199).

Aromatik halkaya bağlı halojenler indüktif etkileri nedeniyle elektron çekici, rezonans etkileri nedeniyle elektron verici olarak hareket ederek halka içi elektron akımlarını etkilerler. Rezonans etkilerinin öne çıktığı bu durum en etkin atom flor olmak üzere $F > Cl > Br > I$ sırası ile azalmaktadır (272). Böylelikle halojene göre orto konumunda bulunan protonlar daha fazla gölgelenirler.

4- Konumunda klorun yer aldığı **VIIg**'de, 3,5 protonları klor atomunun rezonans etkisi bir miktar daha düşük alana kaymakta ve imidazo[1,2-*a*]piridinin 8 numaralı protonu ile birlikte 7.36-7.43 ppm de multiplet ve 2,6 protonları 7.58 ppm de ($J = 8$ Hz) dublet oluşturmaktadır. Brom taşıyan **VIIh**' de ise aynı nedenle daha fazla kayarak 2,3,5 ve 6 protonları 7.56 ppm de topluca rezonansa gelmektedir.

4-Konumunda fluor taşıyan **VIIi** maddesinde fenilin 3,5 protonları imidazo[1,2-*a*]piridinin 7 numaralı protonu ile birlikte 7.19-7.23 ppm de multiplet; 2,6 numaralı protonlar ise imidazo[1,2-*a*]piridinin 8 numaralı protonu ile birlikte 7.41-7.56 ppm de yine multiplet olarak gözlenmiştir.

4-Konumunda nitro taşıyan **VIIj** maddesinde ise nitro grubunun elektron çeken bir grup olması nedeniyle 3,5 protonları daha az gölgelenen protonlar olarak yüksek ppm değerinde imidazo[1,2-*a*]piridinin 5 numaralı protonu ile birlikte 8.21-8.26 ppm arasında multiplet ve 2,6 numaralı protonlar 8.00 ppm de düzgün olmayan singlet olarak izlenmektedir.

Tablo 10' da madde **VIIa-j** ait ^1H -NMR bulguları yer almaktadır.

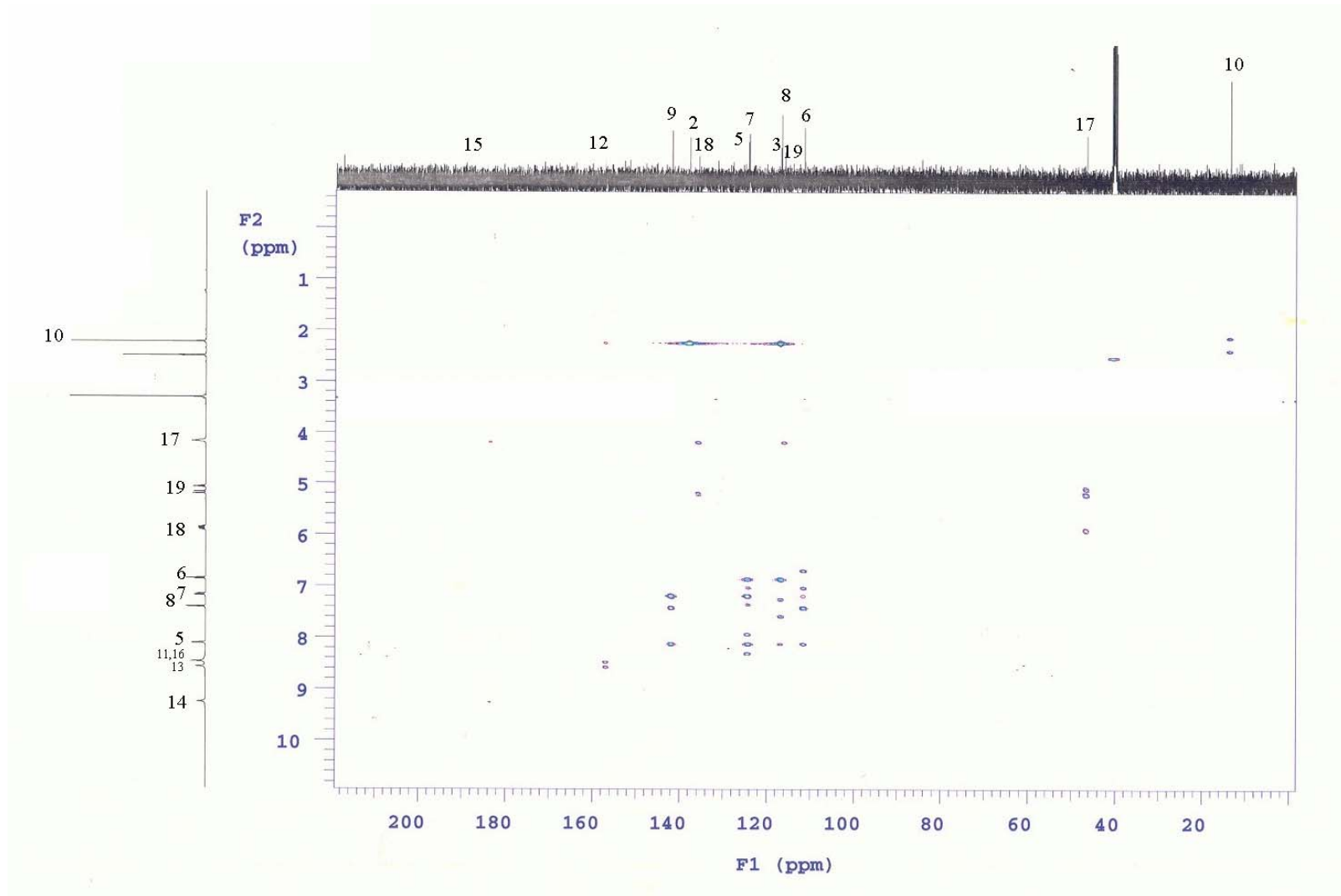
Tablo 10. Madde **VIIa-j**’ e ait ¹H-NMR bulguları

Madde	R	Alifatik/Aromatik Protonlar	İmidazo[1,2- <i>a</i>]piridin Protonları	N ⁴ -H	NHCO	N ¹ -H	N ² -H
VIIa	CH ₃	2.21 (3H, s, CH ₃) 2.93 (3H, d, J= 4 Hz, N-CH ₃)	6.87 (1H, dd, J _{5,6} = 7 Hz, C ₆ -H) 7.17 (1H, dd, J _{5,7} = 1 Hz, C ₇ -H) 7.41 (1H, dd, J _{6,8} = 1 Hz, J _{7,8} = 8 Hz, C ₈ -H) 8.10 (1H, d, J _{5,6} = 7 Hz, C ₅ -H)	8.43 (1H, s*)	8.48 (1H, s)	8.54 (1H, s)	9.22 (1H, s)
VIIb	C ₂ H ₅	1.13 (3H, t, N-CH ₂ CH ₃) 2.24 (3H, s, CH ₃) 3.54 (2H, qt, N-CH ₂ CH ₃)	6.87 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H) 7.19 (1H, dd, J _{6,7} = 7 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₇ -H) 7.42 (1H, d, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H) 8.12 (1H, d, J _{5,6} = 7 Hz, C ₅ -H)	8.31 (1H, s*)	8.46 (1H, s)	8.52 (1H, s)	9.16 (1H, s)
VIIc	C ₃ H ₅	2.23 (3H, s, CH ₃) 4.17 (2H, s, CH ₂ CH=CH ₂) 5.17 (1H, d, J= 10 Hz, cis CH=CH ₂) 5.21 (1H, d, J= 16 Hz, trans CH=CH ₂) 5.84-5.92 (1H, m, CH)	6.86 (1H, ddd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, J _{6,8} = 1 Hz, C ₆ -H) 7.19 (1H, ddd, J _{5,7} = 1 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₇ -H) 7.41 (1H, dd, J _{6,8} = 1 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H) 8.12 (1H, d, J _{5,6} = 7 Hz, C ₅ -H)	8.49 (2H, s)	8.49 (2H, s)	8.59 (1H, s)	9.26 (1H, s)
VIIId	C ₆ H ₁₁	1.18-1.81 (10H, m, sikloheksil 2,3,4,5,6-H) 2.27 (3H, s, CH ₃) 4.12 (1H, s, sikloheksil 1-H)	6.86 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H) 7.18 (1H, ddd, J _{5,7} = 1 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₇ -H) 7.44 (1H, d, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H) 8.11 (1H, d, J _{5,6} = 7 Hz, C ₅ -H)	7.94 (1H, d, J= 4 Hz)	8.47 (1H, s)	8.49 (1H, s)	9.15 (1H, s)

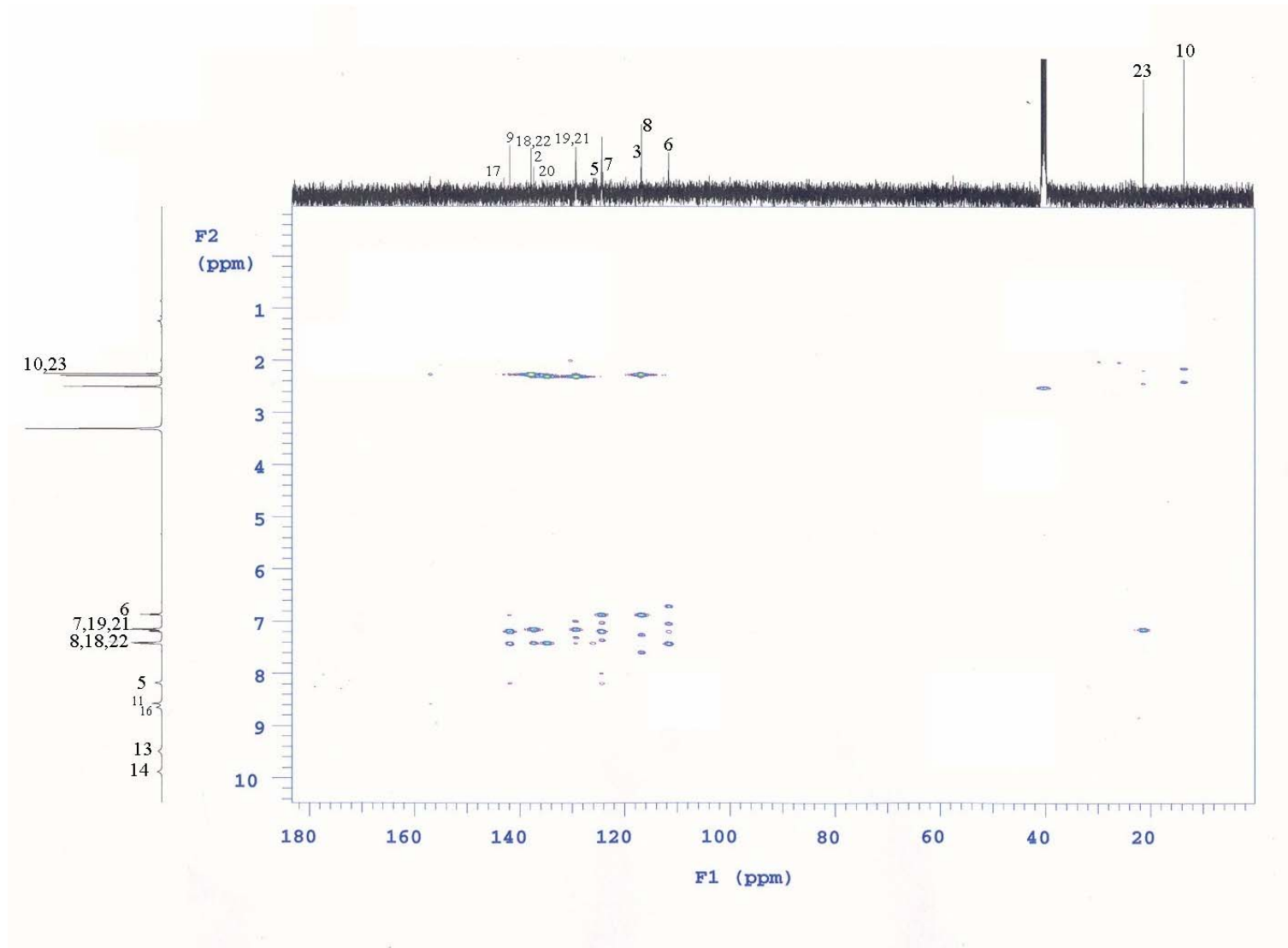
* yaygın

Tablo 10. Madde **VIIa-j**’ e ait ¹H-NMR bulguları (devam)

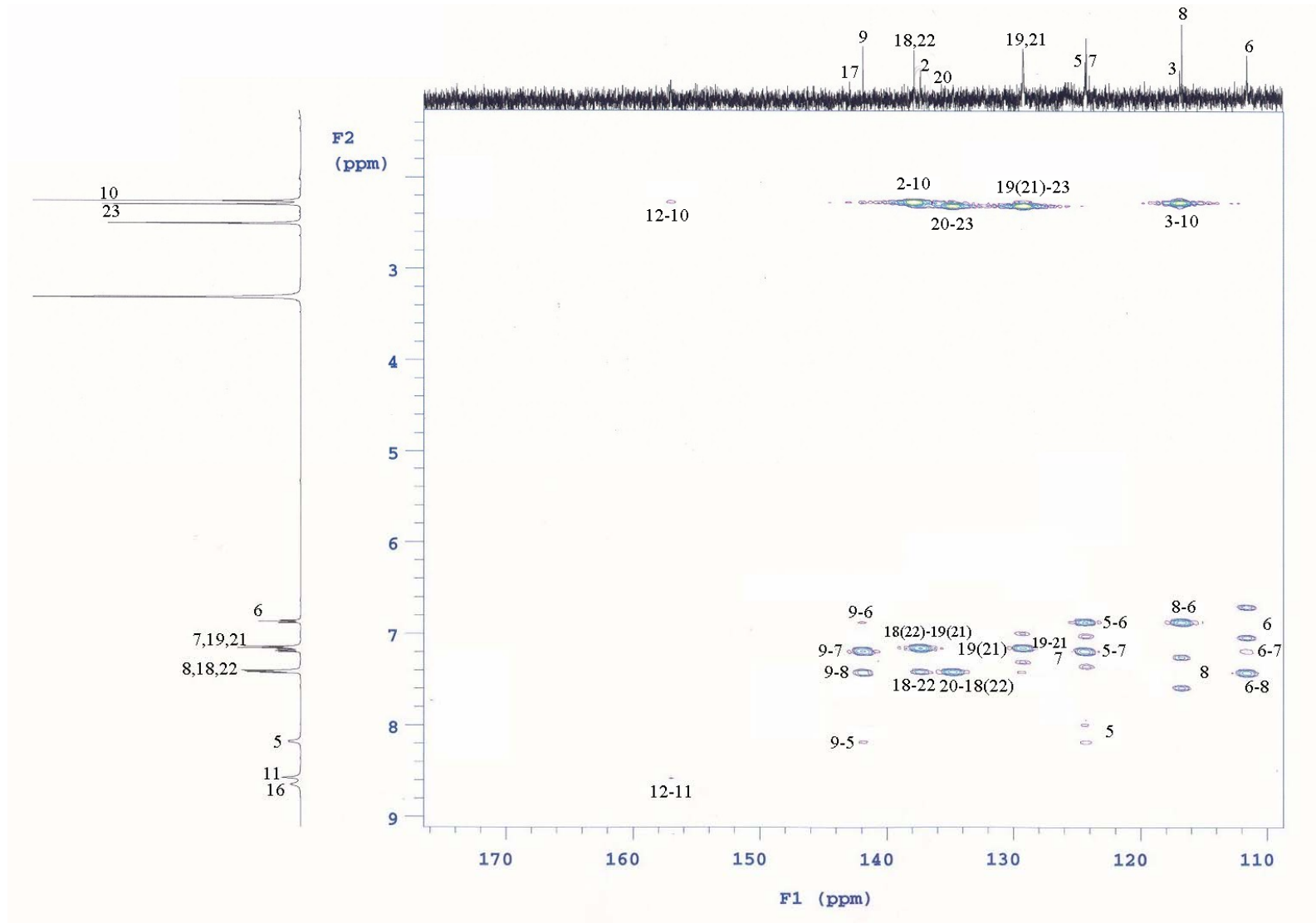
VIIe	C ₆ H ₅	2.26 (3H, s, CH ₃)	6.86 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H)	8.70	8.58	9.56	9.98
		7.12-7.21 (2H, m, C ₇ -H ve fenil 4-H)	7.12-7.21 (2H, m, fenil 4-H, C ₇ -H)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)
		7.32 (2H, t, J= 8 Hz, fenil 3,5-H)	7.40 (1H, d, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H)				
		7.54 (2H, d, J= 8 Hz, fenil 2,6-H)	8.17 (1H, d, J _{5,6} = 7 Hz, C ₅ -H)				
VIIIf	4-F-C ₆ H ₄	2.26 (3H, s, CH ₃)	6.88 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H)	8.75	8.65	9.68	10.08
		7.19-7.23 (3H, m, C ₇ -H ve fenil 3,5-H)	7.19-7.23 (3H, m, fenil 3,5-H ve C ₇ -H)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)
		7.41-7.56 (3H, m, C ₈ -H ve fenil 2,6-H)	7.41-7.56 (3H, m, fenil 2,6-H ve C ₈ -H)				
			8.18 (1H, d, J _{5,6} = 7 Hz, C ₅ -H)				
VIIg	4-Cl-C ₆ H ₄	2.26 (3H, s, CH ₃)	6.86 (1H, ddd, J _{5,6} = 6 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, J _{6,8} = 1 Hz, C ₆ -H)	8.70	8.60	9.64	10.05
		7.36-7.43 (3H, m, C ₈ -H ve fenil 3,5-H)	7.17 (1H, ddd, J _{5,7} = 1 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, J _{6,8} = 9 Hz, C ₇ -H)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)
		7.58 (2H, d, J= 8 Hz, fenil 2,6-H)	7.36-7.43 (3H, m, fenil 2,6-H ve C ₈ -H)				
			8.17 (1H, s, C ₅ -H)				
VIIh	4-Br-C ₆ H ₄	2.24 (3H, s, CH ₃)	6.87 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H)	8.72	8.63	9.72	10.07
		7.56 (4H, s, fenil 2,3,5,6-H)	7.19 (1H, dd, J _{5,7} = 1Hz, J _{6,7} = 7 Hz, C ₇ -H)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)
			7.42 (1H, d, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H)				
			8.16 (1H, d, J _{5,6} = 7 Hz, C ₅ -H)				
VIIi	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	2.24 (3H, s, CH ₃)	6.88 (1H, ddd, J _{5,6} = 6 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, J _{6,8} = 1 Hz, C ₆ -H)	8.69	8.62	9.53	9.91
		2.28 (3H, s, fenil 4-CH ₃)	7.21(1H, ddd, J _{5,7} = 1 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, J _{6,8} = 9 Hz, C ₇ -H)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)
		7.15 (2H, d, J= 8 Hz, fenil 3,5-H)	7.44 (1H, d, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H)				
		7.41 (2H, d, J= 8 Hz, fenil 2,6-H)	8.25 (1H, d, J=6 Hz, C ₅ -H)				
VIIj	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	2.28 (3H, s, CH ₃)	6.90 (1H, ddd, J _{5,6} = 6 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, J _{6,8} = 1 Hz, C ₆ -H)	8.86	8.69	10.02	10.37
		8.00 (2H, s, fenil 2,6-H)	7.22 (1H, ddd, J _{5,7} = 1 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, J _{6,8} = 9 Hz, C ₇ -H)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)	(1H, s)
		8.21-8.26 (3H, m, C ₅ -H ve fenil 3,5-H)	7.45 (1H, d, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H)				
			8.21-8.26 (3H, m, fenil 3,5-H ve C ₅ -H)				



Şekil 116. Madde VIIc' nin HMBC spektrumu (0-220 ppm)



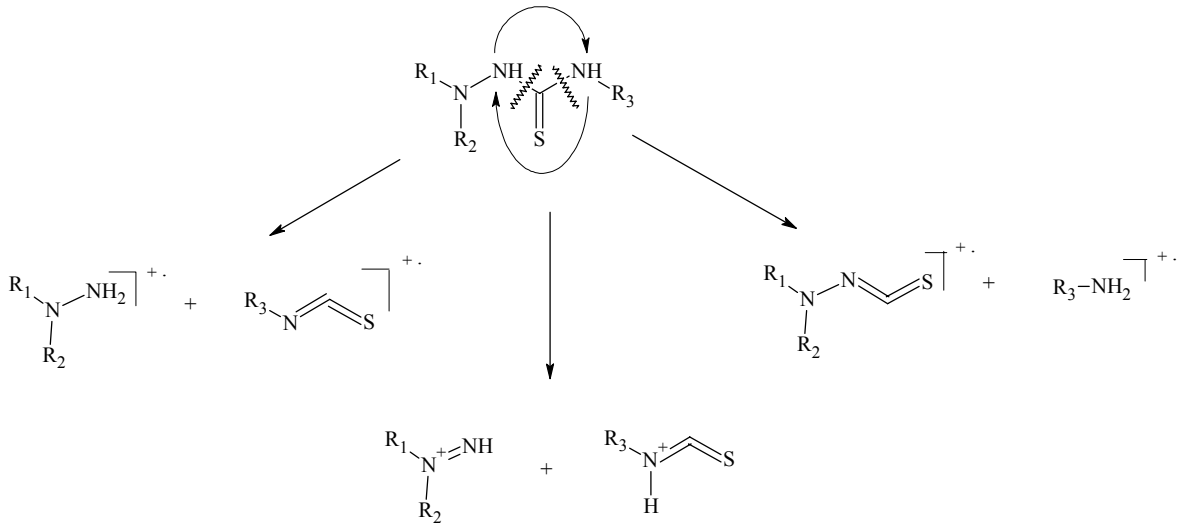
Şekil 118. Madde VIII' nin HMBC spektrumu (0-180)



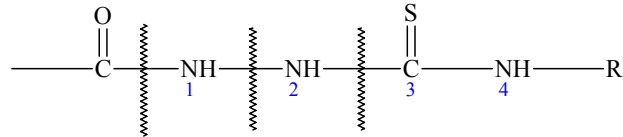
Şekil 119. Madde VIIIi' nin HMBC Spektrumu (110-180 ppm)

Kütle Spektrumları

Czuba ve ark.ları 1,4-disüstitüe alkil/aril tiyosemikarbazidlerin kütle spektrumları (EI) üzerinde yaptıkları çalışmada fragmentasyonun tiyokarbonil grubunun azot atomları ile yaptığı bağlardan birinin kopması ve azot üzerindeki hidrojenin diğer azot üzerine göç etmesi şeklinde yürüdüğünü ve aminler ile isotiyosiyanatların meydana geldiğini bildirmektedir (273).



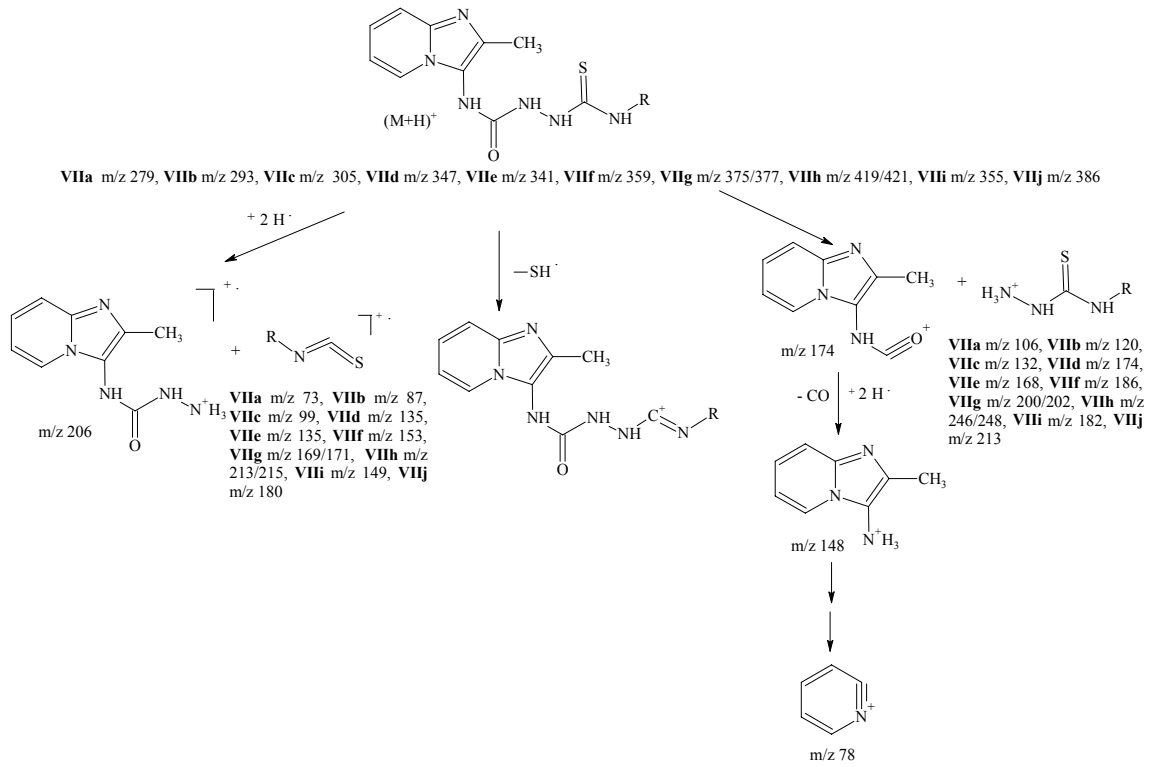
Yaptığımız literatür çalışmasında -CONHNHCSNHR grubu taşıyan bileşiklerde genel parçalanma yolunun aşağıdaki gibi olduğunu gördük (169,274,275).



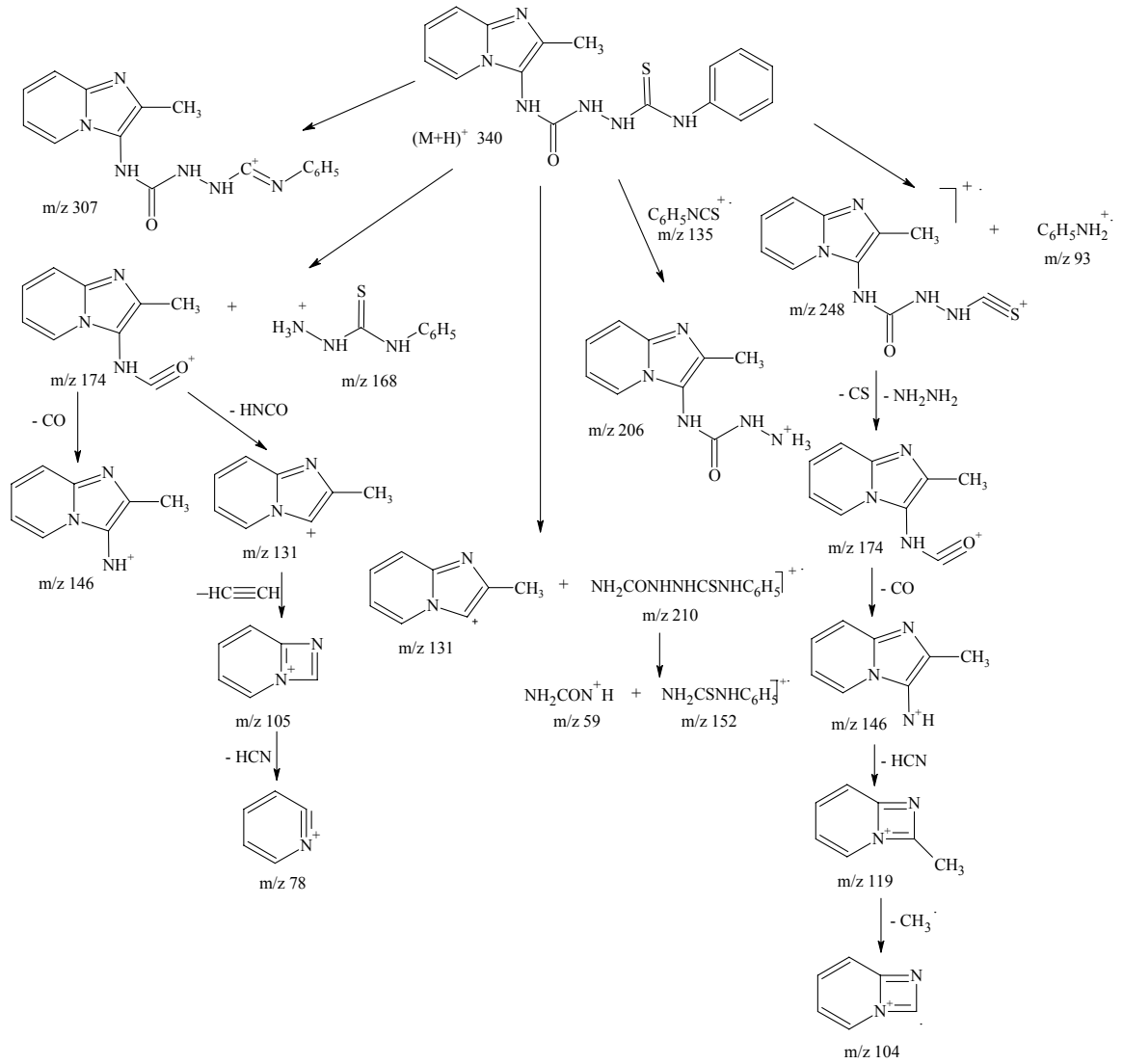
Fragmentasyonlar tiyosemikarbazid artığındaki amid bağının kopması (-CO-N¹H-); tiyosemikarbazid artığındaki -N²-C³- bağının koparak N⁴-deki hidrojenin N²-üzerine kayması ile semikarbazid ve isotiyosiyanat radikal iyonlarının meydana gelmesi; -C³-N⁴-bağı koparken N²-deki hidrojenin N⁴-üzerine kayması ile oluşmaktadır.

Bu grupta sentez edilen bileşiklerin kütle spektrumları APCI tekniğine göre alınmıştır. APCI tekniğinde genellikle çok fazla fragment oluşmaması fragmentasyon yolu hakkında az bilgi vermekle beraber bütün maddelerimizde tiyosemikarbazid artığındaki CO-N¹ bağının kopmasının major fragmentasyon yolu olduğunu kabul

edilebiliriz. Bütün maddelerimizde bu bağı kırılmasıyla meydana gelen m/z 174 iyonu görülmektedir. Moleküler iyonndan –SH atılması ile oluşan M-SH iyonları ile N²-C³ bağının kırılması ile oluşan M-[R-NCS]+2H ve R-N=C=S iyonları bu grup bileşiklerin ortak iyonlarını meydana getirmektedir. İmidazo[1,2-a]piridin sistemi kaynaklı m/z 78 iyonu da diğer bir ortak fragment iyon olarak izlenmektedir. Madde **VIIe**' ye ait spektrum en fazla fragmentin görüldüğü spektrum olup detayları **Şema 7** de ayrıca verilmiştir. Madde **VIIa-j**' nin olası fragmentasyon yolu **Şema 6**' da yer almaktadır.



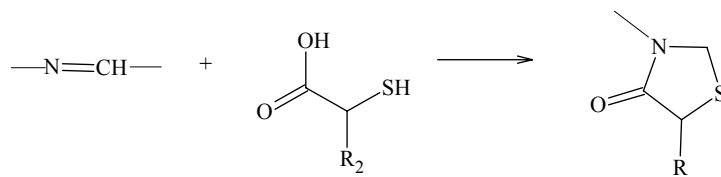
Şema 6. Madde **VIIa-j**' nin olası fragmentasyon yolu



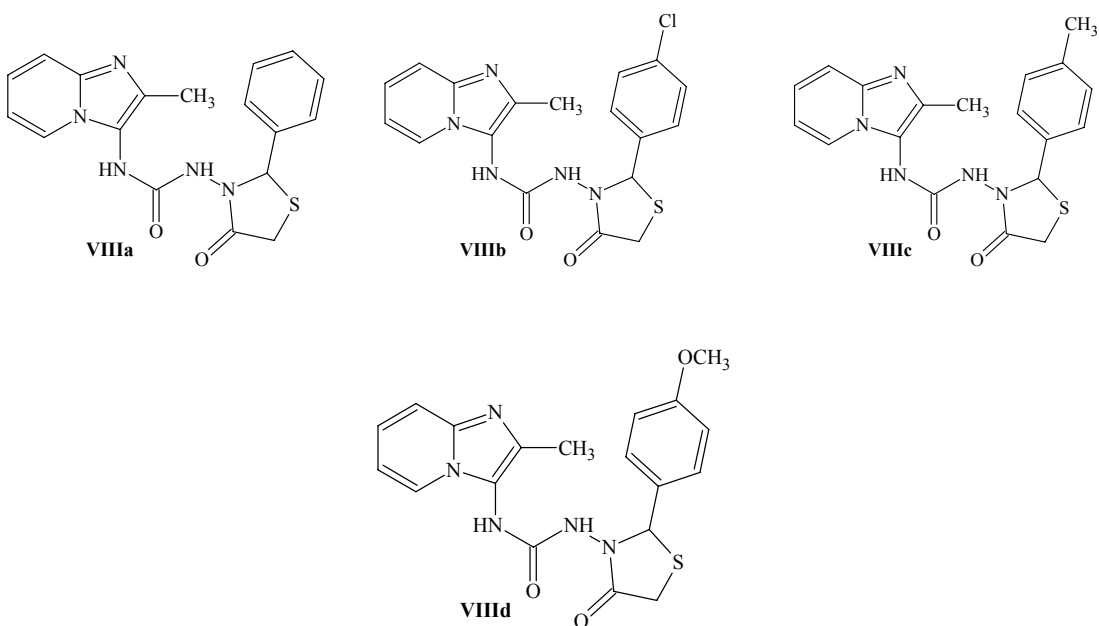
Şema 7. Madde VIIe ‘nın olası fragmentasyon yolu

6. N-(2-Aril-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-N'-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il) üre (VIIIa-d)

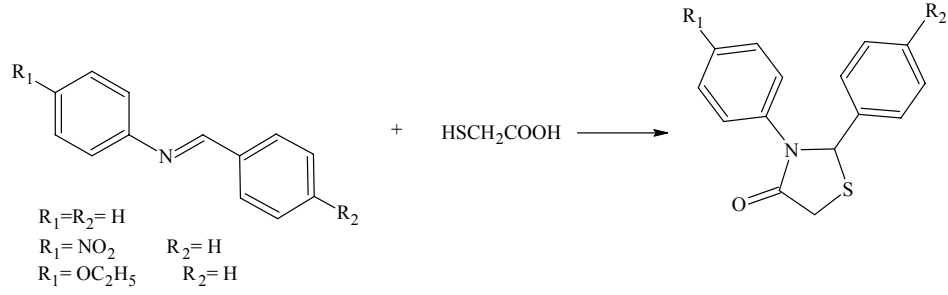
Daha önceki bölümlerde aldehit ya da ketonlarla oluşturulan imin yapısındaki bileşiklerin 2-merkaptokarboksik asitler veya bu asitlerin türevleriyle reaksiyona sokulmasıyla 4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin elde edildiğinden bahsedilmişti (Sayfa 55-69).



Çalışmamızda imin yapısını oluşturmak üzere NH₂ grubu sağlayıcı olarak N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (**V**) ve aldehit olarak benzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 4-nitrobenzaldehyt, 4-metilbenzaldehyt, 4-metoksibenzaldehit ve 5-nitrofurfuraldehyt diasetat kullanılmış ve bu maddelerden hareketle aromatik aldehit N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon (**VIa-f**) türevi bileşikler kazanılmıştır. **VIa-f** nin merkaptasetik asitle muamele edilmesi sonucu dört tane türev (tiyazolidinonun 2- konumunda fenil, 4-klorofenil, 4-metilfenil ve 4-metoksifenil taşıyan türevler) analitik saflığa getirebilmiştir.



1947' de Erlenmayer ve Oberlin tüberkülostatik aktif bileşikler elde etmek amacıyla bazı aromatik aminlerin aromatik aldehidlerle verdiği Schiff bazlarının merkaptasetik asit ile verdiği reaksiyonu incelemişler ve reaksiyon sonucu oluşan ürünlerin 4-tiyazolidinon yapısında olduğunu bildirmişlerdir (148).



Çalışmalara reaksiyon ortamı olarak etanol ve Schiff bazı olarak benzilidenanilin ile başlayan araştırmacılar başlayan katım reaksiyonunun % 0.1 den daha az verimle sonuçlandığını saptamışlar ve çözücü olarak susuz eter kullanarak reaksiyonu yinelediklerinde ise % 60 verime ulaşmışlardır. Anilin, benzaldehid ve merkaptasetik asidi birlikte reaksiyona soktuklarında ise 2,3-difenil-4-tiyazolidinonu daha düşük bir verimle (% 38) elde etmişlerdir. Erlenmayer'in bu çalışması Surrey'i benzer bir çalışmayı susuz benzen içinde yürütme düşüncesi içine yöneltmiş ve böylece 2,3-difenil-4-tiyazolidinonuda kapsayan bir seri 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşik elde edilmiştir. Benzenle yapılan çalışmalarda meydana gelen suyun devamlı bir şekilde reaksiyon ortamından uzaklaştırılması aynı zamanda reaksiyonun tamamlanma süresinin belirlenmesine olanak verir. Bu konuyla ilgili çalışmasında Surrey, Schiff bazlarını aynı çözücü içinde hazırlamış ve hesaplanan miktarda su ayrıldıktan sonra merkaptasetik asidi reaksiyon ortamına ilave etmiş ve bu şekilde de aynı 4-tiyazolidinon türevi bileşikleri kazanmıştır (276).

4-Tiyazolidinon sistemlerinin hazırlanmasında uygulanan yöntemlerin çoğu

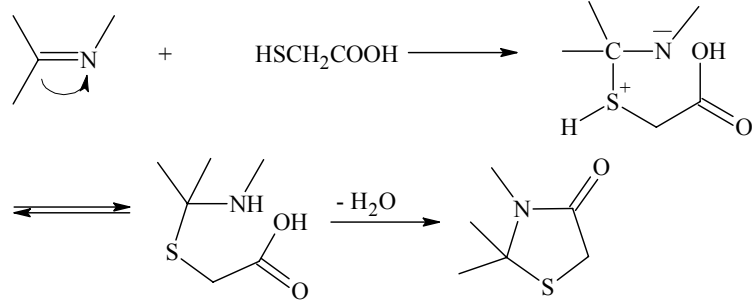
öncelikle 3,4- bağının oluşturulması esasına dayanır. Bu reaksiyonlarda sübstitüe

edilmiş tiyöüreler veya tiyoglikolik asit türevlerinin uygun bileşiklerle

siklizasyonundan yararlanılır.

Genel olarak 2-alkil/sikloalkil/aril-4-tiyazolidinonların; halka azotunu sağlayan amonyak, amonyum karbonat veya amonyum asetat, hidroksilamin, sübstitüe amin, sübstitüe hidrazin veya hidrazid, semikarbazid, tiyosemikarbazid; 2- konumundaki karbon ve sübstitüentlerin kaynağı aldehit veya ketonlar ve 1- konumundaki kükürdün kaynağı olarak da merkaptalkanoik asitler veya esterleri oluşturduğu üç grup madde arasında yürütülen reaksiyonlar sonucu kazanıldığı görülmektedir (71,148-179).

Azometin grubu ile tiyoglikolik asidin 4-tiyazolidinon sistemi oluşturmak üzere reaksiyonu muhtemelen C=N bağına SH grubunun nükleofilik hücumu ile başlamakta, azotun protonlanmasının ardından su çıkışı ile siklizasyon gerçekleşmektedir.

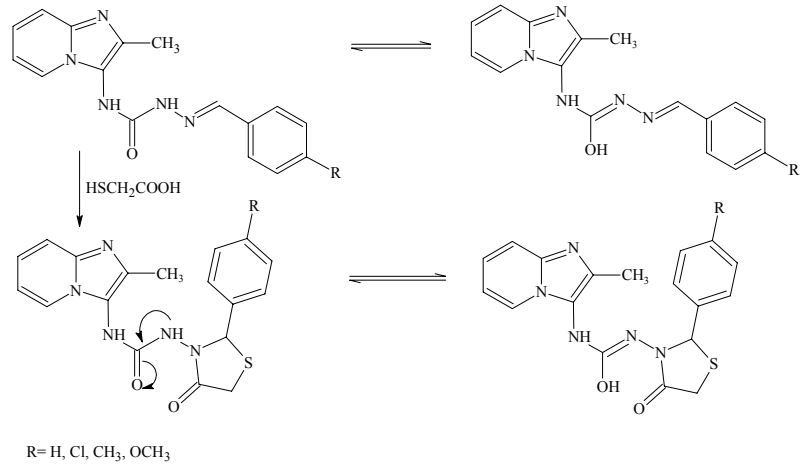


Çalışmaların büyük çoğunluğunda 4-tiyazolidinon türevleri reaksiyonlar imin fonksiyonunu taşıyan bileşik elde edilip izole edildikten sonra merkaptalkanoik asid ile etkileştirilmesiyle iki aşamada veya reaksiyon ortamına primer amin ve karbonil gruplarını taşıyan bileşiklerin ilavesinden sonra aynı ortama merkaptalkanoik asid veya türevlerinin katılması ile tek aşamada gerçekleştirilmektedir.

Biz çalışmamızda her iki yöntemi de kullanarak aynı maddeleri elde ettik. İki aşamalı yöntemde **VIIIa**, **VIIIb**, **VIIIc** ve **VIId** maddeleri sırasıyla % 13.08, % 55.00, % 17.04 ve % 22.22 verimle kazanılırken aynı maddeler tek aşamalı çalışıldığında sırasıyla % 34.5, % 51.68, % 40.00 ve % 38.75 verimle elde edilmiştir.

UV spektrumları

Bir önceki aşamada elde ettiğimiz semikarbazon türevi bileşiklerin (**VIa,b,d,e**) merkaptasetik asidle reaksiyonunda –C=N- bağına katımın gerçekleşmiş olması sonucu bileşiklerin spektrumlarında aromatik halka ile olan konjugasyondaki kesilme nedeniyle maksimumlarda kısa dalga boylarına kaymalar beklenilmelidir (277). Semikarbazon türevlerinde 226-229 nm, 283-291 nm ve 304-308 nm arasında izlenen maksimumlar **VIIIa-d**’ nin spektrumunda 228-229 nm, 276-284 nm ve 296-308 nm aralıklarına kaymıştır. Sentez edilen maddelere ait UV bulguları **Tablo 11**’ de gösterilmiştir.



Madde	EtOH $\lambda_{\max}$ nm (ϵ)	Madde	EtOH $\lambda_{\max}$ nm (ϵ)
VIIIa*	306	VIa	304** (20649)
	283		283 (23415)
	229		226 (28523)
VIIIb*	308	VIb	308** (18265)
	283		287 (24070)
	228		228 (28679)
VIIIc*	296	VIc	306** (19177)
	284		286 (23980)
	228		228 (29294)
VIIIc*	306	VIe	308** (17279)
	276		291 (31676)
	228		229 (36976)

* Tam olarak çözünme gözlenmediği için ϵ değerleri hesaplanmamıştır. ** Omuz

Tablo 11. 4-Tiyazolidinon türevlerinin (**VIIIa-d**) UV bulguları

Aromatik yapılarıdaki 228 nm civarındaki λ maksimumlarda bir kayma olmazken diğer absorpsiyon maksimumlarında da 2-15 nm' lik hipsokromik kaymalar 4-tiyazolidinon sisteminin kapanışı hakkında UV spektrumları açısından destek bilgi sağlamaktadır.

IR spektrumları

-N=CH- Grubuna tiyoglikolik asid katımıyla elde ettiğimiz 4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin yapılarının belirlenmesinde N-H ve C=O gerilme bandları önemli rol oynamaktadır. Sentez ettiğimiz bileşiklerin (**VIIIa-d**) IR spektrumlarında 1700-1704 cm^{-1} de gözlenen ikinci bir karbonil grubunun varlığı bununla ilgili en önemli kanıttır. Semikarbazon artığına ait C=O gerilme bandı (amid I) 1674-1675 cm^{-1} de izlenirken -NHCONH- grubundaki N-H gerilme titreşimleri spektrumlarda 3154-3395 cm^{-1} arasında gözlenmiştir. Sentez ettiğimiz moleküllerden **VIIIa** ve **VIIIc** saflaştırma işlemleri sırasında su tuttuğu için 3566, 3545 cm^{-1} de O-H gerilme titreşimleri yer almaktadır. Benzer yöntemle elde edilen tiyazolidinon türevlerinde Ulusoy ve ark.ları (144) NH için 3109-3124 cm^{-1} ve tiyazolidinon karbonili için 1719-1720 cm^{-1} ve başka bir çalışmalarında ise (176) 3171-3178 cm^{-1} ve 1694-1719 cm^{-1} ; Öztürk (170) NH için 3234-3333 cm^{-1} ve tiyazolidinon karbonili için 1693-1713 cm^{-1} değerlerini bildirmişlerdir.

İmidazo[1,2-*a*]piridin halkası aromatik C-H gerilme bandları 3080-3085 cm^{-1} bölgesinde gözlenirken yapının alifatik CH_3 grupları C-H gerilme titreşimlerini karakterize eden bandlar ise 2837-2976 cm^{-1} frekansları arasında yer almaktadır. Alifatik grupların asimetrik, simetrik eğilme titreşimlerinden kaynaklanan bandları 1346-1496 cm^{-1} de gözlenirken spektrumların diğer bandları olan amid III bandları 1286-1287 cm^{-1} de izlenmektedir. Aromatik süstitüsyon bandları 736-758 cm^{-1} de gözlenmiştir.

Tablo 12' de maddelerin (**VIIIa-d**) IR spektrumlarına ait bulgular yer almaktadır.

Tablo 12 . Madde VIIIa-f' e ait IR Bulguları

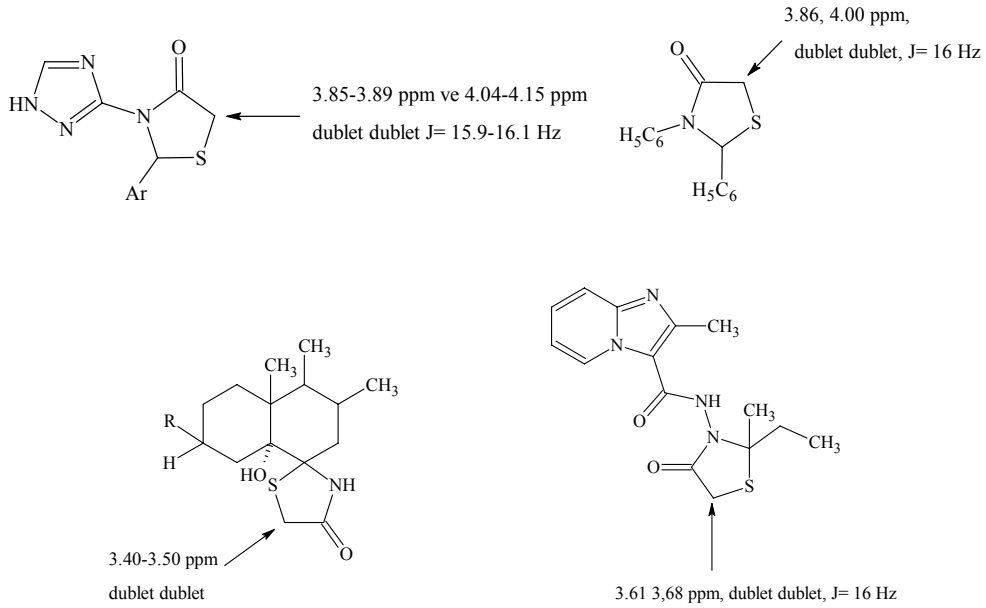
Madde	N-H g.b.*	Aromatik C-H g.b.	Alifatik C-H g.b.	Tiyazolidinon C=O g.b.	Amid C=O g.b.	Alifatik C-H e.b.**	Amid II C-H ve İmidazopiridin C=N g.b.	Amid III N-H et ve C-N g.b.	Aromatik C-H e.b.	Diğer Bandlar
VIIIa	3295 3154	3080	2976 2884	1700	1674	1496 1384	1654 1526 1522	1287	758 738	3566 (H ₂ O)
VIIIb	3395 3263	3085	2974 2837	1700	1674	1491 1377	1654 1636 1526	1286	758 736	1088 (C-Cl g.b.)
VIIIc	3307 3268	3084	2976 2848	1700	1675	1497 1346	1654 1636 1522	1287	758 737	3545 (H ₂ O)
VIII d	3395 3213	3084	2975 2837	1704	1674	1496 1347	1613 1558 1515	1287	758 736	

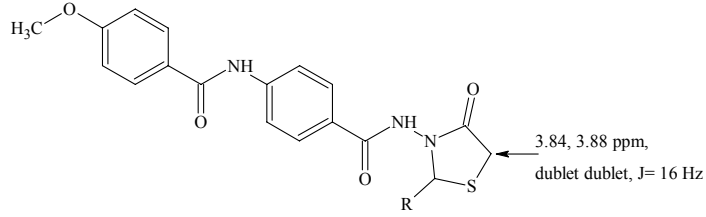
* Gerilme bandı ** Eğilme bandı

¹H-NMR Bulguları

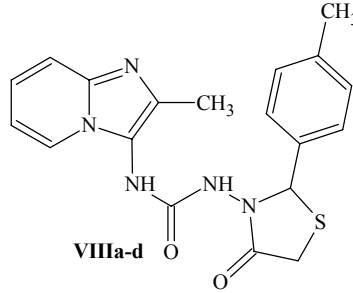
Bu bölümde sentez ettiğimiz bileşiklerde 4-tiyazolidinon halkasının oluştuğunu gösteren en önemli bulgu halkanın 5- konumundaki hidrojenlerin spektrumlarda izlenmesidir. Kiral bir merkeze komşu veya kiral merkezlerin yakınında yer alan geminal protonlar ekivalan olmayıp bir diğeri ile etkileşip bölünebilirler. Bununla birlikte kiral ve akiral ortamlarda (çözücü veya reaktif) farklı kimyasal kayma göstermesi beklenen diastereotopik geminal hidrojenler olarak nitelendirilen bu hidrojenler aynı kimyasal kayma değeri ile de absorbsiyon yapabilir (278,279).

Çalışmamızda tiyazolidinonun CH₂ protonları (**VIIIa-c**) için 16 Hz'lik eşleşme sabitiyle dublet dublet olarak 3.76-3.86 ve 3.84-3.88 ppm arasında gözlenmiştir. Madde **VIII d** için aynı protonlar 3.73 ile 3.83 ppm arasında fenilin 4- konumunda yer alan OCH₃ protonları ile bir arada multiplet oluşturmaktadır. Tiyazolidinonlar ile ilgili başka bir çalışmamızda (71) CH₂ protonları 3.61 ve 3.68 ppm de dublet dublet olarak izlenirken; Kazan aynı konuyla ilgili çalışmasında (280) 3.85, 3.89 ppm ve 4.04, 4.15 ppm lerde dublet dublet; Shafiullah ve ark.ları spirotiyazolidinonlarla ilgili çalışmalarında (281) 3.40 ve 3.50 ppm dublet dublet; Srivastava ve ark.ları (282) 3.86 ve 4.00 ppm de dublet dublet ve Küçükgülzel ve ark.ları (283) ise benzer çalışmalarında aynı proton için 3.84 ve 3.88 ppm de dublet dublet bulgularını bildirmişlerdir.





Maddelerin DMSO- d_6 da alınan ^1H -NMR spektrumlarında çözünürlüğün az olması nedeniyle imidazo[1,2-*a*]piridine ait protonlardan 5- konumundaki proton 7.75-7.76 ppm de; 8- konumundaki proton **VIIIb** ve **c'** de 7.41 ppm de, **VIIIa** ve **d'** de ise 7.36-7.48ppm de fenil protonları ile birlikte; 7- konumundaki proton 7.18-7.19 ppm de; 6- konumundaki proton **VIIIc** ve **d'** de 6.85-6.86 ppm de singlet, **VIIIa-b'** de ise 6.86 ppm de dublet olarak gözlenmiştir.



Madde **VIIIa'** da yer alan fenile ait protonlar 7.38-7.48 ppm arasında imidazo[1,2-*a*]piridinin 8 numaralı protonu ile beraber multipler olarak izlenmiştir. p-Klorofenil taşıyan **VIIIb'** de fenile ait 2,3,5 ve 6 numaralı protonlar 7.48-7.53 ppm arasında multipler olarak gözlenmiştir. p-Tolil taşıyan madde **VIIIc'** de fenile ait 3,5-H 7.23 ppm de dublet, 2,6-H ise 7.37 ppm de singlet olarak gözlenirken 4 konumunda yer alan CH_3 2.34 ppm' de singlet olarak izlenmiştir. p-Metoksifenil taşıyan madde **VIII d'** de fenile ait 3,5-H 6.97 ppm de dublet, 2,6-H ise imidazo[1,2-*a*]piridinin 8 numaralı protonu ile beraber 7.36-7.42 ppm de multipler olarak gözlenirken 4 konumunda yer alan OCH_3 3.73-3.83 ppm arasında tiyazolidinonun CH_2 protonları ile birlikte multipler olarak izlenmiştir.

4-Tiyazolidinon yapısını sentez ettiğimizi gösteren bir diğer kanıt tiyazolidinonun 2- konumunda yer alan ve kiral karbon atomuna bağlı protonun imindeki sp^2 karakterini kaybederek daha yüksek alana kaymış singlet olarak 5.81-5.86 ppm arasında izlenmesidir. Raslan ve Khalil (284) süstitüe 4-tiyazolidinonlarla ilgili

alışmalarında 5.84-5.91 ppm ve Fraga-Dubreuil ve Bazureau (285) ise 5.34-5.35 ppm arasında yine singlet olarak izlemişlerdir. Yapıda yer alan protonlardan –NHCONHN- 8.37-8.64 ppm arasında singlet ve –NHCONHN- ise 8.90-9.09 ppm arasında yine singlet olarak kaydedilmiştir. İmidazo[1,2-*a*]piridinin 2- konumunda yer alan CH₃ ise sentez edilen diğer moleküller ve literatür bulgularına uygun olarak bu seri bileşiklerde 2.13-2.25 ppm arasında singlet olarak gözlenmiştir.

Tablo 13' de Madde **VIIIa-d'** e ait ¹H-NMR bulguları yer almaktadır.

Tablo 13. Madde **VIIIa-d'** e ait ^1H -NMR bulguları

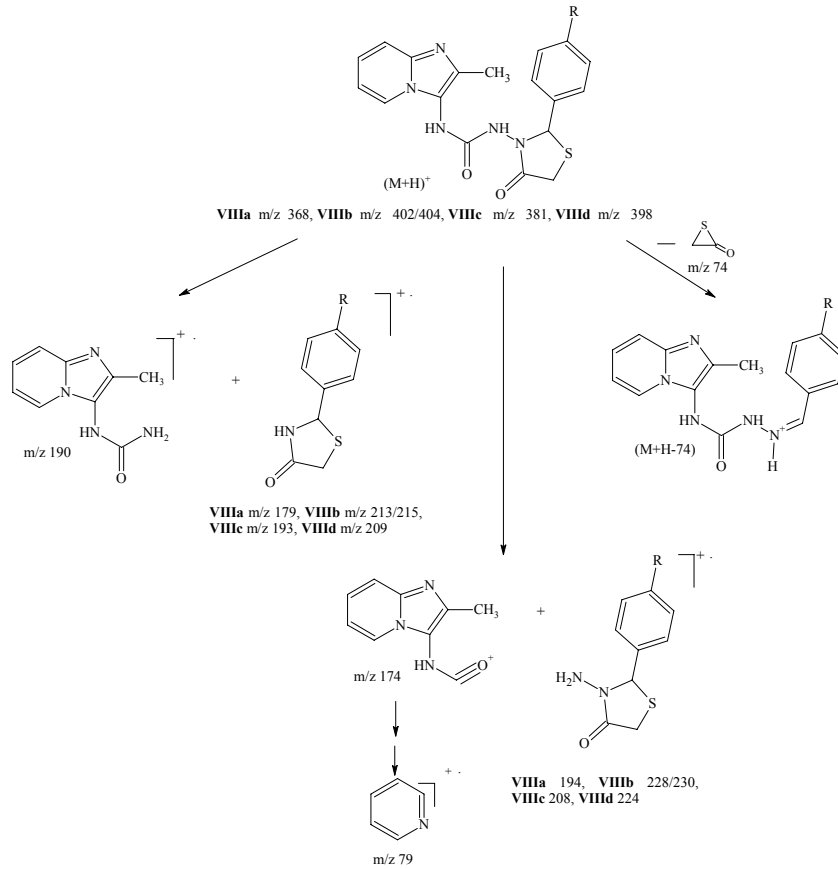
<i>Madde</i>	R	Alifatik/Aromatik	Protonlar	İmidazo[1,2-<i>a</i>]piridin Protonları	<u>NH</u>CONH	NH<u>CONH</u>
VIIIa	C_6H_5		2.13 (3H, s, CH_3) 3.76, 3.85 (2H, dd, $J = 16$ Hz, tiyazolidinon 5-H) 5.83 (1H, s, tiyazolidinon C-H) 7.38-7.48 (6H, m, C_8 -H ve fenil 2,3,4,5,6-H)	6.86 (1H, dd, $J_{5,6} = 6$ Hz, C_6 -H) 7.20 (1H, dd, $J_{6,7} = 7$ Hz, $J_{7,8} = 8$ Hz, C_7 -H) 7.38-7.48 (6H, m, C_8 -H ve fenil 2,3,4,5,6- H) 7.76 (1H, s, C_5 -H)	8.41 (1H, s)	8.94 (1H, s)
VIIIb	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$		2.25 (3H, s, CH_3) 3.86, 3.88 (2H, dd, $J = 16$ Hz, tiyazolidinon 5-H) 5.86 (1H, s, tiyazolidinon C-H) 7.48-7.53 (4H, m, fenil 2,3,5,6-H)	6.86 (1H, dd, $J_{5,6} = 6$ Hz, $J_{6,7} = 7$ Hz, C_6 -H) 7.19 (1H, dd, $J_{6,7} = 7$ Hz, $J_{7,8} = 8$ Hz, C_7 -H) 7.41 (1H, d, $J_{7,8} = 8$ Hz, C_8 -H) 7.76 (1H, s, C_5 -H)	8.64 (1H, s)	9.09 (1H, s)
VIIIc	$4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$		2.13 (3H, s, CH_3) 2.34 (3H, s, fenil 4- CH_3) 3.75, 3.84 (2H, dd, $J = 16$ Hz, tiyazolidinon 5-H) 5.81 (1H, s, tiyazolidinon C-H) 7.23 (2H, d, $J = 8$ Hz, fenil 3,5-H) 7.37 (2H, s fenil 2,6-H)	6.86 (1H, s, C_6 -H) 7.19 (1H, dd, $J_{6,7} = 7$ Hz, $J_{7,8} = 9$ Hz, C_7 -H) 7.41 (1H, d, $J_{7,8} = 9$ Hz, C_8 -H) 7.76 (1H, s, C_5 -H)	8.37 (1H, s)	8.90 (1H, s)
VIIId	$4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$		2.14 (3H, s, CH_3) 3.73-3.83 (5H, m, fenil 4- OCH_3 ve tiyazolidinon 5-H) 5.81(1H, s, tiyazolidinon C-H) 6.97 (2H, d, $J = 8$ Hz, fenil 3,5-H) 7.36-7.42 (3H, m, C_8 -H ve fenil 2,6-H)	6.85 (1H, s, C_6 -H) 7.19 (1H, dd, $J_{6,7} = 7$ Hz, $J_{7,8} = 8$ Hz, C_7 -H) 7.36-7.42 (3H, m, C_8 -H ve fenil 3,5-H) 7.75 (1H, s, C_5 -H)	8.43 (1H, s)	8.94 (1H, s)

Kütle Spektrumları

Bu grupta sentez ettiğimiz bileşiklerin **VIIIa-d'** nin APCI tekniğine alınan kütle spektrumlarında maddelere ait moleküler iyon pikleri gözlenmiştir. -N=C- Bağına merkaptasetik asid katımı ile oluşturulan 4-tiyazolidinonların EI yöntemine göre alınan kütle spektrumlarında fragmentler 1,2 ve 3,4 bağlarının veya 2,3 ve 5,1 bağlarının kopması ile M-CH₂SH ve M-SCH₂CO fragmentleri oluşmaktadır (71,162,179,286-289).



4-Tiyazolidinon halkasının 1,2 ve 3,4 bağının kırılması ile meydana gelen m/z 74 iyonu 4-tiyazolidinon sisteminin oluşmasında ayırtedici bir iyon olup spektrumlarımızda görülmekle birlikte (M+H-74) iyonlarının varlığı fragmentasyonun bu yönde gerçekleştiğine işaret etmektedir. Diğer ortak fragmentler olarak N-N bağının kırılmasıyla m/z 190, (M+H-190) ile m/z 174 ve m/z 79 iyonları izlenmektedir.



Şema 8. Madde **VIIIa-d**' nin olası fragmentasyon yolu

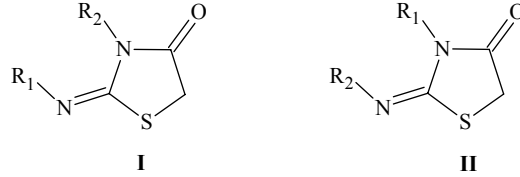
7. 3-(Alkil/aril)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)semikarbazon (IXa-j)

Önceki bölümde 4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin üzerinde durulmuş (Sayfa 26-27), bu bölümde ise 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazid türevi **VIIa-j**'nin sodyum asetatlı ortamda etil bromoasetat ile reaksiyonu ile elde edilen (4-alkil/aril)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)semikarbazon] (**IXa-j**) türevi bileşikler ele alınacaktır.

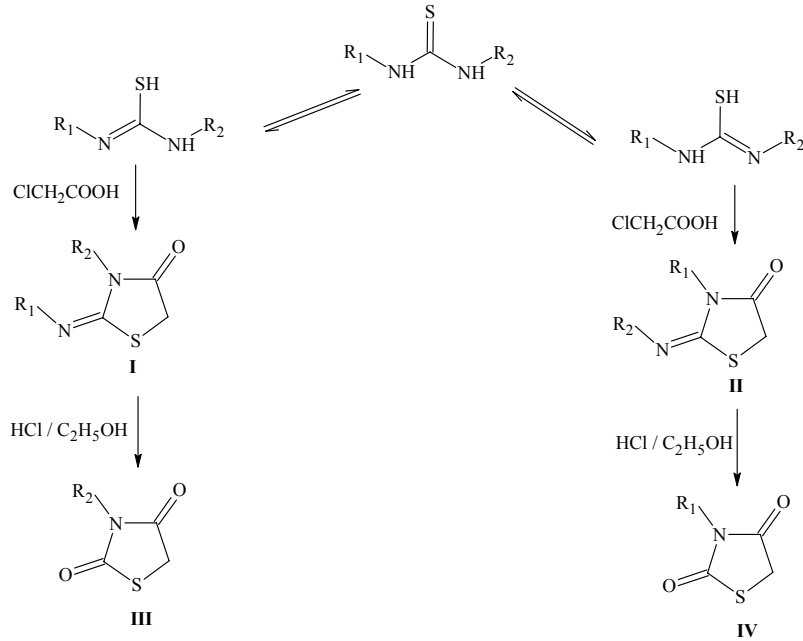
Süstitüe tiyoüre veya tiyosemikarbazidlerden hareketle 4-tiyazolidinon sentezinde α -halojenokarbonil bileşiği olarak α -halojenoasidler ya da bu asidlerin esterleri, çözücü olarak etanol veya glasiyal asetik asit kullanılmakta olup, reaksiyon ortamında oluşan HX'i tutmak için sodyum asetatın yararlanılmaktadır. Sodyum asetat

kullanılmadığı durumda meydana gelen imino veya hidrazono-4-tiyazolidinon türevleri ortamdaki HX ile hidroliz olarak (76,87) 2,4-tiyazolidinon türevlerini meydana getirmektedir.

Oluşan 2-hidrazono-4-tiyazolidinon türevleri için iki izomer yapı öngörülmektedir (102).

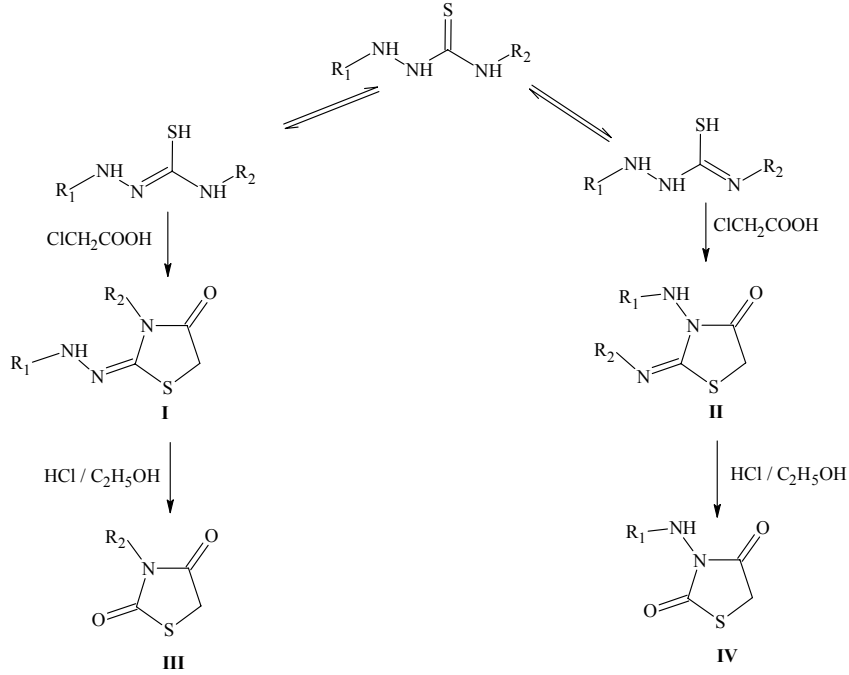


Bu yapılardaki R₁ ve R₂ başlangıç maddelerindeki tiyoamid gruplarının tautomer şekline bağlı olarak tiyazolidinon halkasının 2 veya 3 konumunda yer almaktadır. Sahu ve ark.ları (102) asimetrik tiyoürelerden hareketle yaptıkları çalışmalarında oluşan tiyazolidinonlara süstitüentlerin etkisini elde edilen tiyazolidinonları hidroliz ederek incelemiş; reaksiyonda tiyoürenin tautomer şekli olan entiyol formunun anahtar rol oynadığını ve tautomerin daima elektron çeken artığa bağlı NH yönünde olduğunu, bu nedenle **I** ve **II** yapısında tiyazolidinon türevlerinden yalnızca birinin meydana geldiğini bileşiklerin hidroliz ürünlerini saptayarak belirlemişlerdir.

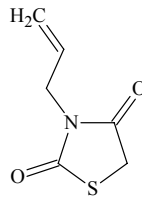


Yapı olarak 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazid türevleri de asimetrik tiyoüre türevlerine benzerler ve aynı koşullar altında tiyoüreler gibi izomer meydana getirebilirler. Hangi izomer yapının meydana geleceği tautomer şekline bağlıdır.

Tautomerinin N²-H veya N⁴-H' dan yürümesine bağlı olarak 2 izomer yapı (**I** ve **II**) meydana gelebilir.



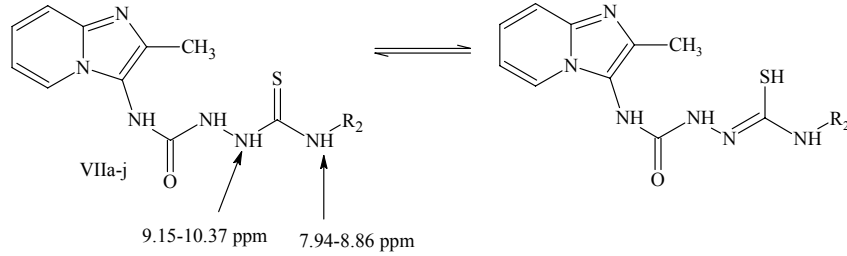
Birbirinin izomeri olan **I** ve **II** yapılarında fonksiyonel gruplar aynı olduğundan IR ve ¹H-NMR gibi spektral yöntemlerle hangi izomerin oluştuğunun belirlenmesindeki güçlük tiyoüre türevlerinde olduğu gibi hidroliz reaksiyonu yardımı ile anlaşılabilir. Çalışmamızda prototip olarak seçtiğimiz **IXc** maddesini % 25 lik HCl asit ile hidroliz edilmesi ile kazanılan 3-allyl-2,4-tiyazolidindion sentez ettiğimiz türevin **I** yapısında olduğunu doğrulamaktadır. **IXc**' nin HMBC spektrumu da elde edilen veriler bu reaksiyonda **I** yapısındaki izomerin oluştuğunu destekleyici bilgiler vermektedir (Sayfa 231).



3-Allyl-2,4-tiyazolidindion

Başlangıç maddelerinden 1-açıl-4-alkil/aril tiyosemikarbazidler bir asimetrik üre olarak düşünülürse (**VIIa-j**) [(2-metylimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)aminokarbonil]amino grubunun elektrona ilgisi alkil veya aril grupların elektron ilgileri ile kıyaslandığında yüksek olması nedeniyle tautomerinin N²-H' dan yürümesi gerektiğini

düşündürmektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\text{N}^2\text{-H}$ protonlarının $\text{N}^4\text{-H}$ protonlarına göre daha yüksek ppm’de rezonansa gelmesi reaksiyonun **I** yapısındaki izomeri oluşturma yönünde ilerlediğini destekleyici diğer bir kanıtı oluşturmaktadır.



UV spektrumları

4-Tiyazolidinon türevlerinin etanollü çözeltilerinin UV spektrumlarında yapının bütününden kaynaklanan tiyazolidinon halkasının 3-konumunda alkil grubu içeren bileşiklerde (**IXa-d**) 306-311 nm, 255-282 nm ve 228-234 nm arasında 3 maksimum olarak gözlenmiştir. 3- Konumunda aril grubu taşıyan bileşiklerde (**IXe-f**) ise 306-311 nm arasında omuz, 272-274 nm ve 228-229 nm arasında 3 maksimum gözlenmektedir.

Madde	EtOH λ_{max} nm (ϵ)			Madde	EtOH λ_{max} nm (ϵ)		
IXa	311 (2734)	255* (16442)	234 (28783)	IXf	308* (5093)	273 (10804)	228 (37978)
IXb	309 (4693)	256 (29659)	234 (47179)	IXg**	310*	274	229
IXc	310 (3243)	256 (20428)	234 (30216)	IXh	306* (2392)	274 (9521)	229 (32774)
IXd	306 (3277)	282 (3949)	228 (33942)	IXi	308* (8217)	277 (89988)	228 (34145)
IXe	311* (3091)	272 (9273)	228 (37978)	IXj	311 (1409)		228 (3075)

* Omuz. ** Tam olarak çözünmediği için ϵ hesabı yapılamamıştır.

Tablo 14. 4-Tiyazolidinon türevlerinin (**IXa-j**) UV spektrumu bulguları

IR spektrumları

2-[[4-Alkil/aril)amino]karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (**VIIa-j**)’ den hareketle kazanılan 3-(4-alkil/aril)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon] (**IXa-j**) türevi bileşiklerin IR spektrumlarında ikinci bir karbonil pikinin gözlenmesi (tiyazolidinona ait) yapıyı kanıtlar özelliklerden biridir. Çalışmamızda N-H gerilme bandları 3166-3395 cm⁻¹ arasında gözlenmiştir. Sentez edilen maddelerdeki C=O için gerilme bandları tiyazolidinonlar için 1698-1756 cm⁻¹ ve semikarbazon artığı için 1654-1694 cm⁻¹ (amid I bandı) arasında izlenmiştir. Tiyosemikarbazid türevlerinden kazanılan 4-tiyazolidinon türevleri ile ilgili Ulusoy ve ark.ları (290) NH için 3160-3200 cm⁻¹, tiyazolidinon karbonili için 1720-1730 cm⁻¹ ve El-Khawass ve ark.ları (291) ise NH için 3180-3228 cm⁻¹, tiyazolidinon karbonili için 1709-1733 cm⁻¹ bildirmişlerdir.

Amid II bandı, C-H eğilme bandı ve imidazo[1,2-*a*]piridin C=N gerilme bandları 1484-1636 cm⁻¹ ve N-H eğilme ve C-N gerilme bandları (amid III) 1281-1293 cm⁻¹ arasında gözlenmiştir.

2-İmino(hidrazono)-4-tiyazolidinon türevlerinde imidazo[1,2-*a*]piridin halkasının C=N ve C=C gerilme titreşimi ve tiyazolidinon halkasında 3 konumundaki alkil grupları C-H gerilme, fenil sübtitüe bileşiklerdeki sübtitüsyon bandları gözlenmesi gereken bölgelerde pik vermektedir.

Tablo 15’de tiyosemikarbazid türevlerinin (**IXa-j**) IR bulguları yer almaktadır.

Tablo 15. Madde IXa-j'e ait IR Bulguları

Madde	N-H g.b.*	Aromatik C-H g.b.	Alifatik C-H g.b.	Tiyazolidinon C=O g.b.	Amid C=O g.b.	Alifatik C-H e.b.**	NHN=C g.b.	Amid II C-H ve İmidazopiridin C=N g.b.	Amid III N-H et ve C-N g.b.	Aromatik C-H e.b.	Diğer Bandlar
IXa	3304 3184	3084	2978 2872	1700	1682	1494 1350	1640	1600 1557 1500	1293	760	3553 (H ₂ O)
IXb	3354 3256	3107	2977 2884	1699	1682	1487 1347	1645	1616 1597 1502	1281	739	3516 (H ₂ O)
IXc	3301 3166	3095	2949 2837	1698	1682	1495 1383	1640	1600 1505 1484	1282	737	3516 (H ₂ O)
IXd	3375 3278	3076	2975 2852	1718	1694	1496 1348	1654	1636 1540 1522	1288	737	
IXe	3334 3305	3106	2975 2853	1733	1694	1488 1398	1652	1593 1520 1504	1290	754 746	
IXf	3303 3248	3080	2965 2872	1734	1684	1486 1394	1652	1560 1540 1506	1287	757 735	3424 (H ₂ O) 1091 (C-F g.b.)

* Gerilme bandı ** Eğilme bandı

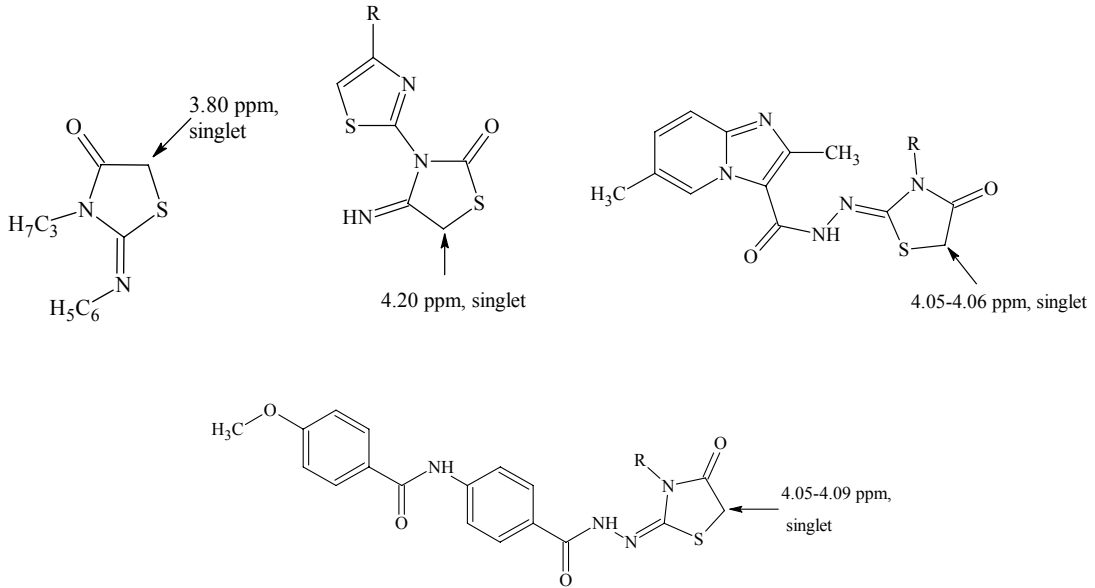
Tablo 15. Madde **IXa-j**'e ait IR Bulguları (devam)

IXg	3395	3081	2967	1728	1686	1486	1646	1589	1287	760	1092 (C-Cl g.b.)
	3296		2865			1346		1522		735	
								1508			
IXh	3307	3082	2965	1724	1694	1485	1635	1558	1286	756	1071 (C-Br g.b.)
	3278		2848			1347		1532		736	
								1516			
IXi	3307	3080	2968	1728	1694	1495	1646	1605	1287	758	
	3284		2884			1347		1526		736	
								1506			
IXj	3307	3075	2981	1756	1654	1486	1636	1583	1284	752	1508(NO ₂ asim.g.b.)
	3265		2872			1341		1570		736	1390 (NO ₂ sim. g.b.)
								1508			

NMR Spektrumları

IXa-j Bileşiklerinde yapıları kesinleştirmek üzere alınan ^1H -NMR spektrumlarında imidazo[1,2-*a*]piridin halkasındaki 6-H protonu 6.83-6.91 ppm arasında; 7-H protonu 7.18-7.27 ppm arasında; 8-H protonu 7.44-7.50 ppm arasında ve 5-H protonu 7.88-8.25 ppm arasında rezonansa gelmiştir. İmidazo[1,2-*a*]piridin halkasının 3- konumunda yer alan NH protonları tiyosemikarbazid türevlerinde olduğu gibi 8.50-8.97 ppm arasında singlet oluşturmuştur. –CONHN= grubunda yer alan NH protonları ise 9.17-9.52 ppm arasında gözlenmiştir. NH Grupları ile ilgili yukarıdaki değerlendirmeler **IXc'** nin HMBC spektrumundan elde edilen verilere dayandırılarak genelleştirilmiştir.

2- Konumunda kiral karbon taşıyan 4-tiyazolidinon halkalarının 5 konumundaki metilen protonlarının 3.0-4.5 ppm civarında singlet ya da dublet dublet olarak rezonansa geleceği daha önce (Sayfa 218) tartışılmıştı. 2- Konumunda (R-N=) taşıyan 4-tiyazolidinon türevi bileşiklerde 5 konumundaki metilen protonları piklerinin singlet (68,283,292,293) olarak bildirildiği çalışmalar literatürde yer almaktadır.

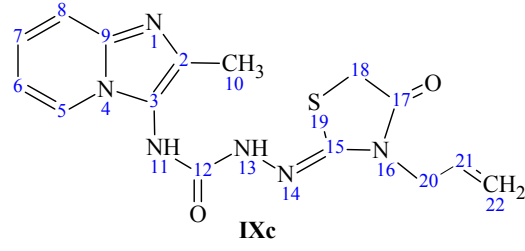


Bu grupta sentez ettiğimiz bileşiklerde CH₂ protonları, alkil taşıyan türevlerden metil, etil, allil grupları içerenler olan **IXa-c** de 4.04-4.11 ppm arasında singlet, sikloheksil ve aromatik artıkları içerenlerde **IXd-j** de iki hidrojene karşı gelen integral değerleri ile 4.05-4.25 ppm arasında multipletler oluşturmaktadır. 3- Konumunda yerleşen büyük hacimli grupların moleküllerin simetrisinde bozulmaya yol açtığı

böylece tiyazolidinon halkasının 2- konumundaki protonları diastereotopik hale getirdiği ve bileşiklerimizde izlediğimiz multipletleri oluşturduğunu düşünmekteyiz.

Prototip olarak seçtiğimiz bileşikler **IXc,e,f,h'** nin HETCOR (^1H - ^{13}C), HMBC (**IXe** dışında) ve **IXe'** nin HSQC spektrumları alınmış, ^1H -NMR spektrumlarında izlediğimiz protonların kimyasal kayma değerleri kesinleştirilmiş ayrıca yapılar da yer alan karbon atomlarının ^{13}C spektrum verileri elde edilmiştir.

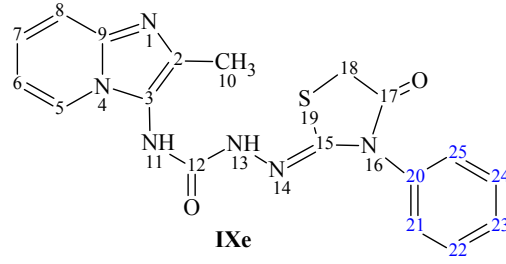
Tablo 16' da **IXc'** nin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR bulguları ve karbon-hidrojen ilişkileri [HETCOR (^1H - ^{13}C) ve HMBC] birarada verilmiştir. **IXc'** nin HETCOR spektrumu (Sayfa 146, Şekil 88) ile proton taşıyan atomlarının oluşturduğu çapraz pikler aracılığıyla karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri ([5] numaralı karbon atomu dışında) belirlenmiştir. Bu ilişkilerden [6] numaralı karbonun 112 ppm, [7] numaralı karbonun 125 ppm, [8] numaralı karbonun 117, [10] numaralı karbonun 14 ppm, [18] numaralı karbonun 34 ppm, [20] numaralı karbonun 45 ppm, [21] numaralı karbonun 133 ppm ve [22] numaralı karbonun 118 ppm de rezonansa geldiği belirlenmiştir. Katerner karbon atomlarının kimyasal kaymalarına ilişkin veriler ise bileşiğin HMBC spektrumundan sağlanmıştır (Sayfa 239,240, Şekil 120,121). Karbonil grupları karbon atomları ^{13}C -NMR spektrumlarında en az gölgelenen karbonlar olduğundan ve 174 ppm deki sinyalin tiyazolidinondaki CH_2 protonları [18] ve allilin metilen protonları [20] ile ilişkili olması bu sinyalin tiyazolidinon karboniline ait olduğunu düşündürmektedir. 154 ppm deki sinyalin imidazo[1,2-*a*]piridinin 2-konumundaki metil [10] ve yapıdaki NH protonları [11 ve 13] ile ilişkili olması –NHCONH- grubundaki karbonil [12] karbonuna ait olduğunu desteklemektedir. NH protonu [13], allilin metilen protonları [20] ve tiyazolidinonun metilen protonları [18] ile ilişkili olduğu görülen 150 ppm deki sinyal tiyazolidinondaki 2 numaralı karbonun [15] rezonansını belirlememize yardım ederken aynı zamanda ^1H -NMR spektrumlarında en yüksek kaymayı NH [13] protonunun göstermekte olduğuna kanıt oluşturmaktadır.



	¹ H-NMR	¹³ C-NMR*	HETCOR	HMBC	
				¹³ C- ¹ H ilişkileri	¹³ C- ¹ H ilişkileri
2		136		2.22, 8.51	
3		117.1		2.22, 7.92, 8.51	
5	7.92	124	**	6.91, 7.19, 7.92	112,117, 117.1, 140
6	6.91	112	112	6.91, 7.19, 7.47, 7.92	112, 117, 124, 140
7	7.19	125	125	7.19, 7.92	112, 124, 140
8	7.47	117	117	6.91, 7.47	112,117, 124, 140
9		140		6.91, 7.22, 7.47, 7.92	
10	2.25	14	14	2.25	14, 117.1, 136, 154
11	8.51				117.1, 136, 154,
12		154		2.25, 8.51, 9.50	
13	9.50				150, 154
15		150		4.11, 4.40, 9.50	
17		174		4.11, 4.40	
18	4.11	34	34		34, 150, 174
20	4.40	45	45	4.40, 5.17,5.23, 5.82-5.89	45, 118, 133, 150, 174
21	5.17, 5.23	133	133	4.40, 5.82-5.89	45
22	5.82-5.89	118	118	4.40, 5.82-5.89	45, 118, 133

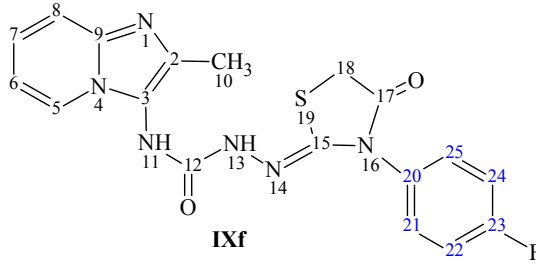
*HETCOR ve HMBC spektrumlarından elde edilmiştir. ** Gözlenmemiştir.

Tablo 16. Madde **IXc'** nin ¹H-NMR, ¹³C-NMR bulguları (δ ppm) ve karbon-hidrojen ilişkileri [HETCOR (¹H-¹³C) ve HMBC]



IXe'nin HETCOR (^1H - ^{13}C) ve HSQC (^1H - ^{13}C) spektrumlarından molekülde yer alan ve hidrojen taşıyan bütün karbon atomlarının kimyasal kayma değerlerini belirlememizi sağlamıştır. HETCOR spektrumunda çapraz pikler [6] numaralı karbon atomunun 112 ppm, [7] numaralı karbon atomunun 125 ppm, [8] numaralı karbon atomunun 117 ppm, fenilin [23] numaralı karbon atomunun 126 ppm, fenilin [21,25] numaralı karbon atomlarının 121 ppm ve fenilin [22,24] numaralı karbon atomlarının 131 ppm de rezonansa geldiklerini göstermektedir (Sayfa 151, Şekil 95). Bileşiğin HSQC spektrumu (Sayfa 241, Şekil 122) ile HETCOR spektrumunda ilişki pikleri izlenemeyen 5 numaralı karbon atomunun 124 ppm de ve tiyazolidinonun metilen karbonun (18) 31 ppm de absorpsiyon yaptıkları belirlenmiştir.

IXf'nin HETCOR spektrumu (Sayfa 154, Şekil 99) ile [6] numaralı karbonun 112 ppm, [7] numaralı karbonun 125 ppm, [8] numaralı karbonun 117, [10] numaralı karbonun 14 ppm, [18] numaralı karbonun 34 ppm, [21,25] numaralı karbonların 118 ppm ve [22,24] numaralı karbonların 123 ppm de rezonansa geldikleri izlenmektedir. Bileşiğin HMBC spektrumunda (Sayfa 242,243, Şekil 123,124) 170 ppm deki sinyalin 31 ppm deki tiyazolidinonun metileni [18] ile ilişkili olması bu pikin tiyazolidinonun karboniline [17] ait olduğunu düşündürmektedir. Fluorun bağlı bulunduğu karbon atomu [23] ipso etkileşmesi sonucu 250 Hz lik eşleşme sabitiyle 160 ppm merkezli dublet aromatik halkadaki 6.93-6.97 ppm [22,24] ve 7.19-7.27 [21,25] ppm arasındaki protonlar [21,25 ve 22,24] ile ilişkilidir. 7.19-7.27 ppm deki aromatik protonlar ile ilişkili 145 ppm deki sinyalin imin karbonuna ait [15] olduğu belirlenirken aynı zamanda bu görünümü destekleyen diğer bir bilgi de ^{13}C ekseninde 20 Hz lik 123 ppm merkezli orto ve 8 Hz lik 118 ppm merkezli meta $\text{F}-^{13}\text{C}$ etkileşim sabitli dubletler ile desteklenmektedir. **Tablo 17'** de **IXf**'nin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR bulguları ve karbon-hidrojen ilişkileri [HETCOR (^1H - ^{13}C) ve HMBC] birarada verilmektedir.



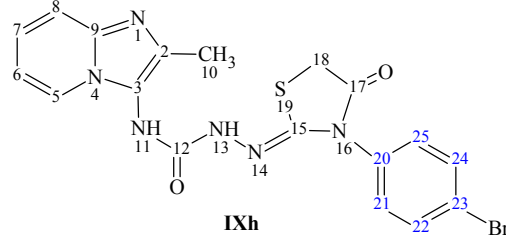
¹ H-NMR	¹³ C-NMR*	HETCOR	HMBC	
			¹³ C- ¹ H ilişkileri	¹³ C- ¹ H ilişkileri
2		138	2.22	
3		116	2.22	
5	7.90	124	**	6.85, 7.19-7.27, 7.45
6	6.85	112	112	6.85, 7.19-7.27, 7.45
7	7.19-7.27	125	125	6.85, 7.19-7.27
8	7.45	117	117	6.85, 7.19-7.27, 7.45
9		143		2.22, 6.85, 7.19-7.27, 7.45
10	2.22	14	14	2.22
11	8.95			14, 116, 138, 143
12		**	**	
13	9.43			
15		145		7.19-7.27
17		170		4.09-4.16
18	4.09-4.16	31	31	170
20		124.5		123
21,25	7.19-7.27	118 (d)	118	6.93-6.97, 7.19-7.27
22,24	6.93-6.97	123 (d)	123	6.93-6.97
23		160 (d)		118, 123, 124.5
				6.93-6.97, 7.19-7.27

*HETCOR ve HMBC spektrumlarından elde edilmiştir. ** Gözlenmemiştir.

Tablo 17. Madde **IXf** nin ¹H-NMR, ¹³C-NMR bulguları (δ ppm) ve karbon-hidrojen ilişkileri [HETCOR (¹H-¹³C) ve HMBC]

IXh' nin HETCOR spektrumunda (Sayfa 160, Şekil 106) ile [6] numaralı karbon 112 ppm, [7] numaralı karbon 124 ppm, [8] numaralı karbon 116, [10] numaralı karbon 14 ppm, [18] numaralı karbon 31 ppm, [21,25] numaralı karbonlar 133 ppm ve [22,24] numaralı karbonlar 123 ppm de izlenmektedir. Bileşiğin HMBC spektrumunda (Sayfa 244,245, Şekil 125,126) 170 ppm deki sinyalin 31 ppm deki tiyazolidinonun metilen protonları [18] ile ilişkili olması bu pikin tiyazolidinonun karboniline [17] ait olduğunu

düşündürmektedir. 7.60 ppm deki aromatik protonlar ile ilişkili görülen 148 ppm deki sinyalin imin karbonu [15] rezonansının belirlenmesini sağlarken aynı zamanda ilişkili olduğu söz konusu aromatik protonların [21,25] numaralı protonlar olarak belirlenmesini mümkün kılmaktadır. **Tablo 18** de **IXh**' nin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR bulguları ve karbon-hidrojen ilişkileri [HETCOR (^1H - ^{13}C) ve HMBC] birarada verilmektedir.



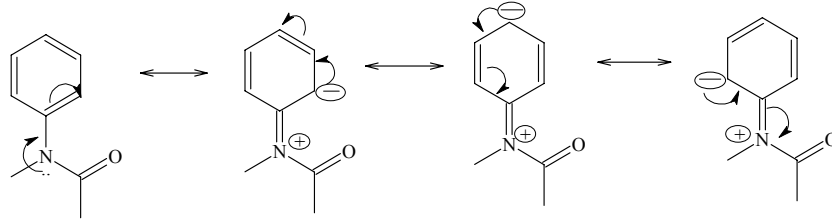
	^1H -NMR	^{13}C -NMR*	HETCOR	HMBC	
				^{13}C - ^1H ilişkileri	^{13}C - ^1H ilişkileri
2		136		2.26	
3		115		2.26	
5	7.89	123	**	6.85, 7.45	112, 116
6	6.85	112	112	6.85, 7.21, 7.45	112, 116
7	7.21	124	124	112, 116, 124, 142	
8	7.45	116	116	6.85, 7.21	123, 142
9		142		7.21, 7.45	
10	2.26	12	12		12, 115, 136
11	8.95				
12		**	**		
13	9.43				
15		148		7.60	
17		170		4.07-4.19	
18	4.07-4.19	31	31		170
20		117		6.92, 7.60	
21,25	7.60	133	133	6.92, 7.60	117, 123, 133, 148
22,24	6.92	123	123	6.92, 7.60	117, 123
23		**			

*HETCOR ve HMBC spektrumlarından elde edilmiştir. ** Gözlenememiştir.

Tablo 18. Madde **IXh**' nin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR bulguları (δ ppm) ve karbon-hidrojen ilişkileri [HETCOR (^1H - ^{13}C) ve HMBC]

Tiyazolidinon halkasının 3- konumunda yer alan alkil ve aril gruplar beklendiği alanlarda sinyal vermiştir. Metil taşıyan **IXa'** da 3.33 ppm de; etil taşıyan **IXb'** de CH₃ 1.16 ppm de triplet olarak CH₂ ise 3.80 ppm arasında quartet; allil taşıyan **IXc'** de -CH₂CH=CH₂ protonları 4.40 ppm de (J= 5 Hz) dublet, CH=CH₂ grubu protonu 5.17 ppm (cis, J= 10 Hz) ve 5.23 ppm de (trans, J= 17 Hz) iki dublet, CH protonu ise 5.82-5.89 ppm arasında multiplet; sikloheksil taşıyan **IXd'** de 2,3,4,5,6-H 1.25-1.78 ppm arasında multiplet ve 1-H protonu 3.19 ppm de yaygın singlet olarak izlenmektedir.

Tiyazolidinon halkasının 3- konumunda fenil taşıyan **IXe'** de pozitif rezonans etki nedeniyle fenilin 2,6 protonları daha fazla gölgelerek 6.96 ppm de (J= 7 Hz) dublet, fenilin 4 numaralı protonu 7.17 ppm de (J= 7 Hz) triplet, 3,5 protonları 7.41 ppm de (J= 7 Hz) yine triplet olarak gözlenmiştir.



4-Fluorfenil taşıyan **IXf** de fenil grubu 3,5-protonları fluor etkileşimleri nedeniyle 6.98 ppm de multiplet oluştururken, 2,6-protonları imidazo[1,2-*a*]piridin halkasının 7 numaralı protonu ile aynı alanda rezonansa gelerek 7.19-7.27 ppm de multiplet halinde izlenmektedir. 4-Klorofenil artığı taşıyan **IXg** de 3,5-protonları 6.98 ppm de dublet (J= 7Hz), 2,6-protonları ise imidazo[1,2-*a*]piridin halkasının 8 numaralı protonu ile birlikte 7.45-7.60 ppm de multiplet oluşturmuş ve benzer bileşik bromlu türev **IXh** de ise aynı protonlar sırasıyla 6.92 ppm (J= 8 Hz) ve 7.60 ppm lerde (J= 8 Hz) dubletler meydana getirmiştir.

4-Metilfenil türev **IXi'** de fenilin 3,5 protonları 6.87 ppm de dublet (J= 8 Hz) ve 2,6 protonları imidazo[1,2-*a*]piridinin 7 numaralı protonu ile 7.19-7.23 ppm arasında dublet olarak gözlenmektedir.

4-Nitrofenil taşıyan **IXj'** de ise nitro grubunun elektron çeken bir grup olması nedeniyle 3,5 protonları daha az gölgelenerek 8.31 ppm de (J= 7 Hz) dublet, 2,6 protonları ise 7.79-7.89 ppm arasında multiplet olarak izlenmektedir.

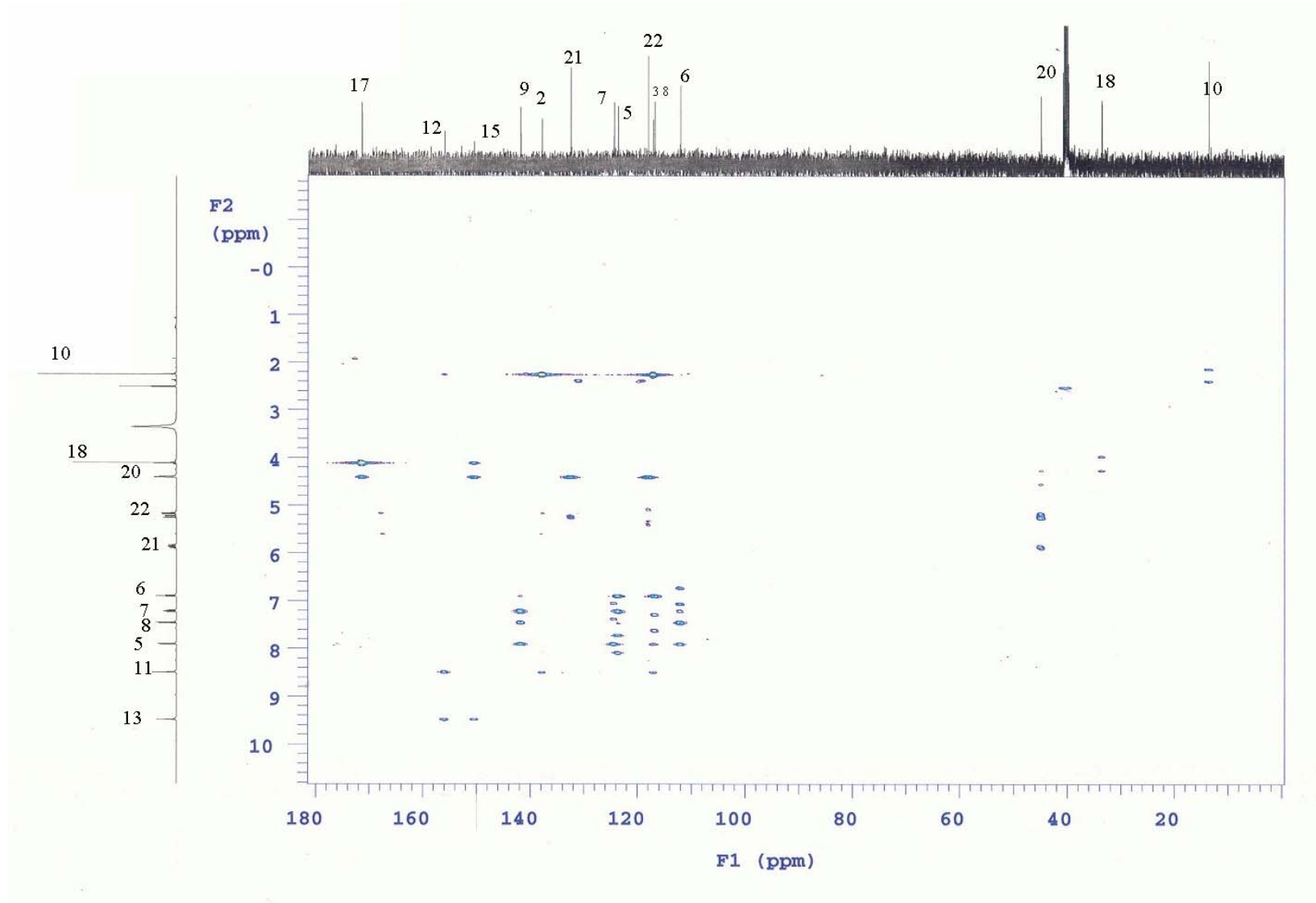
Tablo 19' da Madde **IXa-j'** ait ¹H-NMR bulguları yer almaktadır.

Tablo 19. Madde **IXa-j**’ e ait ¹H-NMR bulguları

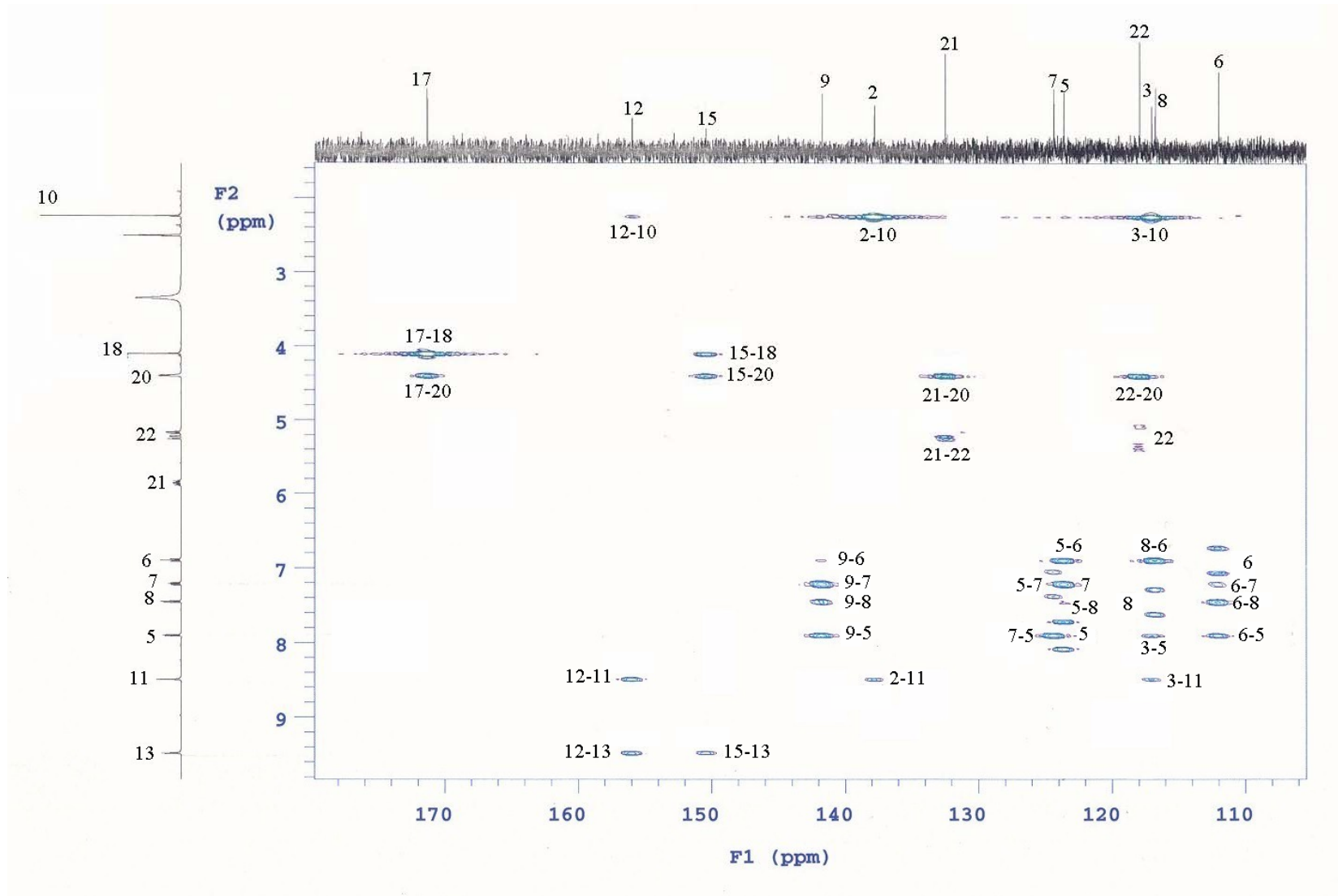
<i>Madde</i>	R	Alifatik/Aromatik Protonlar	İmidazo[1,2-<i>a</i>]piridin Protonları	NHCO	CONHN
IXa	CH ₃	2.24 (3H, s, CH ₃) 3.33 (3H, s, N-CH ₃) 4.06 (2H, s, tiyazolidinon 5-H)	6.88 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H) 7.21 (1H, ddd, J _{5,7} = 1 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₇ -H) 7.44 (1H, d, J _{7,8} = 8 Hz, C ₈ -H) 7.90 (1H, d, J _{5,6} = 7 Hz, C ₅ -H)	8.53 (1H, s)	9.45 (1H, s)
IXb	C ₂ H ₅	1.16 (3H, t N-CH ₂ CH ₃) 2.24 (3H, s, CH ₃) 3.80 (2H, q, N-CH ₂ CH ₃) 4.04 (2H, s, tiyazolidinon 5-H)	6.89 (1H, ddd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz J _{6,8} = 9 Hz, C ₆ -H) 7.21 (1H, ddd, J _{5,7} = 1 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₇ -H) 7.45 (1H, dd, J _{6,8} = 1 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H) 7.92 (1H, dd, J _{5,7} = 1 Hz J=6.69 Hz, C ₅ -H)	8.50 (1H, s)	9.42 (1H, s)
IXc	C ₃ H ₅	2.25 (3H, s, CH ₃) 4.11 (2H, s, tiyazolidinon 5-H) 4.40 (2H, d, J= 5 Hz, CH ₂ CH=CH ₂) 5.17 (1H, d, J= 10 Hz, cis CH=CH ₂) 5.23 (1H, d, J= 17 Hz, trans CH=CH ₂) 5.82-5.89 (1H, m, CH ₂ CH=CH ₂)	6.91 (1H, ddd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, J _{6,8} = 1 Hz, C ₆ -H) 7.22 (1H, ddd, J _{5,7} = 1 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₇ -H) 7.47 (1H, dd, J _{6,8} = 1 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H) 7.92 (1H, s, C ₅ -H)	8.51 (2H, s)	9.50 (1H, s)
IXd	C ₆ H ₁₁	1.25-1.78 (10H, m, sikloheksil 2,3,4,5,6-H) 2.27 (3H, s, CH ₃) 3.19 (1H, yaygın singlet, sikloheksil 1-H) 4.05-4.08 (2H, m, tiyazolidinon 5-H)	6.88 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H) 7.21 (1H, ddd, J _{5,7} = 1 Hz, J _{6,7} = 7 Hz J _{7,8} = 9 Hz, C ₇ -H) 7.47 (1H, d, J _{7,8} = 9Hz, C ₈ -H) 7.88 (1H, s, C ₅ -H)	8.79 (1H, s)	9.17 (1H, s)

Tablo 19. Madde **IXa-j**’ e ait ¹H-NMR bulguları (devam)

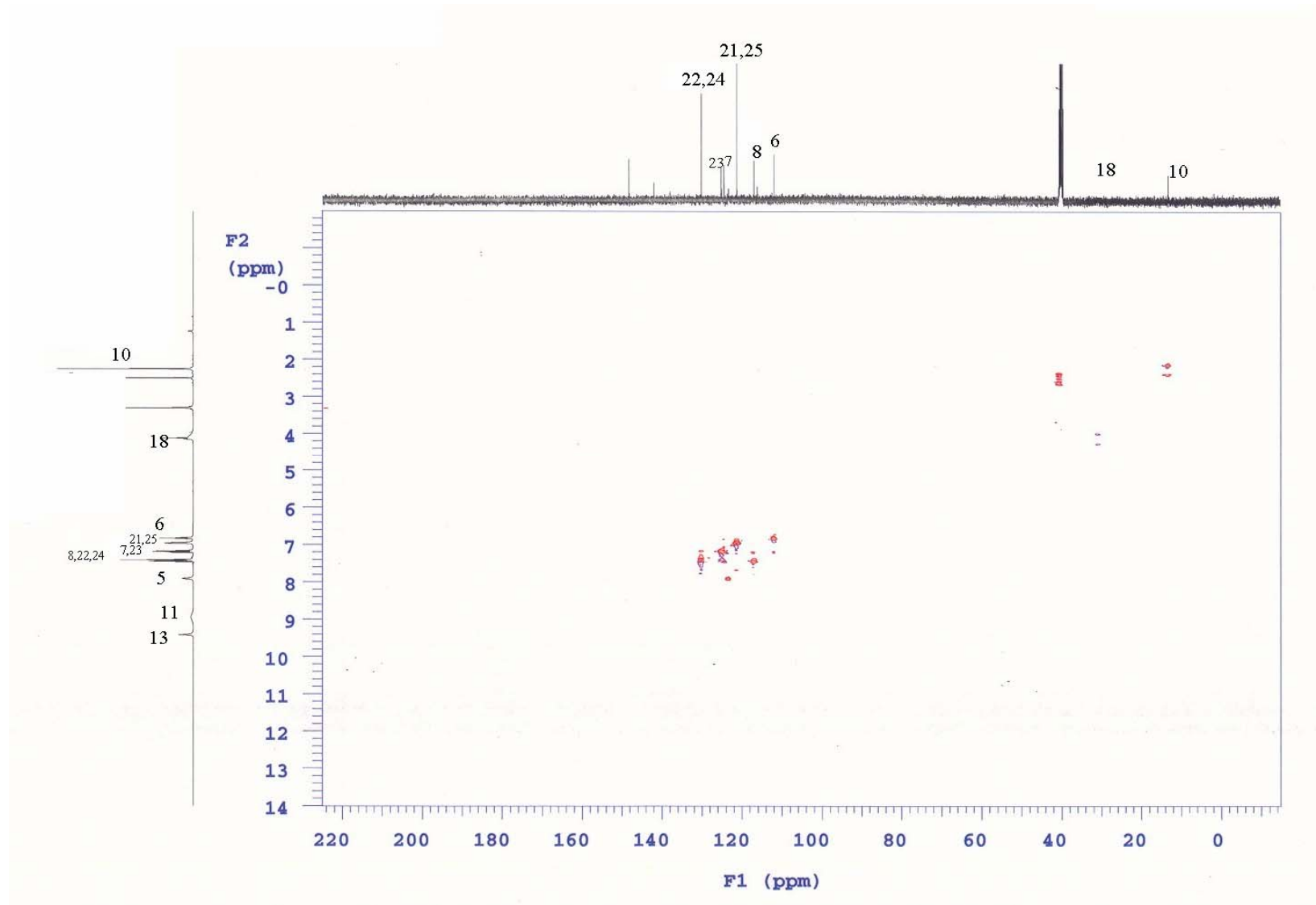
IXe	C ₆ H ₅	2.27 (3H, s, CH ₃)	6.85 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H)	8.93	9.43
		4.12-4.18 (2H, m, tiyazolidinon 5-H)	7.23 (1H, ddd, J _{5,7} = 1 Hz, J _{6,7} = 7 Hz J _{7,8} = 9 Hz, C ₇ -H)	(1H, s)	(1H, s)
		6.96 (2H, d, J= 7 Hz, fenil 2,6-H)	7.45 (1H, d, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H)		
		7.17 (1H, t, J= 7 Hz, fenil 4-H)	7.92 (1H, s, C ₅ -H)		
		7.41 (2H, t, J= 7 Hz, fenil 3,5-H)			
IXf	4-F-C ₆ H ₄	2.22 (3H, s, CH ₃)	6.85 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H)	8.95	9.43
		4.09-4.16 (2H, m, tiyazolidinon 5-H)	7.19-7.27 (3H, m, C ₈ -H ve fenil 3,5-H, C ₇ -H)	(1H, s)	(1H, s)
		6.93-6.97 (2H, m, fenil 3,5-H)	7.45 (1H, d, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H)		
		7.19-7.27 (3H, m, C ₇ -H ve fenil 2,6-H)	7.90 (1H, s, C ₅ -H)		
IXg	4-Cl-C ₆ H ₄	2.26 (3H, s, CH ₃)	6.86 (1H, ddd, J _{5,6} = 6 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, J _{6,8} = 1 Hz, C ₆ -H)	8.97	9.43
		4.12-4.19 (2H, d, J= 16 Hz, tiyazolidinon 5-H)	7.22 (1H, ddd, J _{5,7} = 1 Hz, J _{6,7} = 7 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₇ -H)	(1H, s)	(1H, s)
		6.98 (2H, d, J= 7 Hz, fenil 3,5-H)	7.45-7.60 (3H, m, C ₈ -H ve fenil 3,5-H)		
		7.45-7.60 (3H, m, C ₈ -H ve fenil 2,6-H)	7.90 (1H, s, C ₅ -H)		
IXh	4-Br-C ₆ H ₄	2.26 (3H, s, CH ₃)	6.85 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H)	8.95	9.43
		4.07-4.19 (2H, m, tiyazolidinon 5-H)	7.21 (1H, dd, J _{5,7} = 1Hz, J _{6,7} = 7 Hz, C ₇ -H)	(1H, s)	(1H, s)
		6.92 (2H, d, J= 8 Hz, fenil 3,5-H)	7.45 (1H, dd, J _{6,8} = 1 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H)		
		7.60 (2H, d= 8 Hz, fenil 2,6-H)	7.89 (1H, s, C ₅ -H)		
IXi	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	2.26 (3H, s, CH ₃)	6.83 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H)	8.94	9.41
		2.31 (3H, s, fenil 4-CH ₃)	7.19-7.23 (3H, m, C ₇ -H ve fenil 3,5-H)	(1H, s)	(1H, s)
		4.11-4.15 (2H, m, tiyazolidinon 5-H)	7.46 (1H, d, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H)		
		6.87 (2H, d, J= 8 Hz, fenil 3,5-H)	7.91 (1H, s, C ₅ -H)		
		7.19-7.23 (3H, m, C ₇ -H ve fenil 2,6-H)			
IXj	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	2.26 (3H, s, CH ₃)	6.86 (1H, dd, J _{5,6} =J _{6,7} = 7 Hz, C ₆ -H)	8.97	9.52
		4.22-4.25 (2H, m, tiyazolidinon 5-H)	7.19-7.23 (1H, m, C ₇ -H)	(1H, s)	(1H, s)
		7.79-7.89 (2H, m, fenil 2,6-H)	7.46 (1H, dd, J _{6,8} = 1 Hz, J _{7,8} = 9 Hz, C ₈ -H)		
		8.31 (2H, d, J= 7 Hz, fenil 3,5-H)	8.25 (1H, dd, J _{5,7} = 1 Hz J=6.69 Hz, C ₅ -H)		



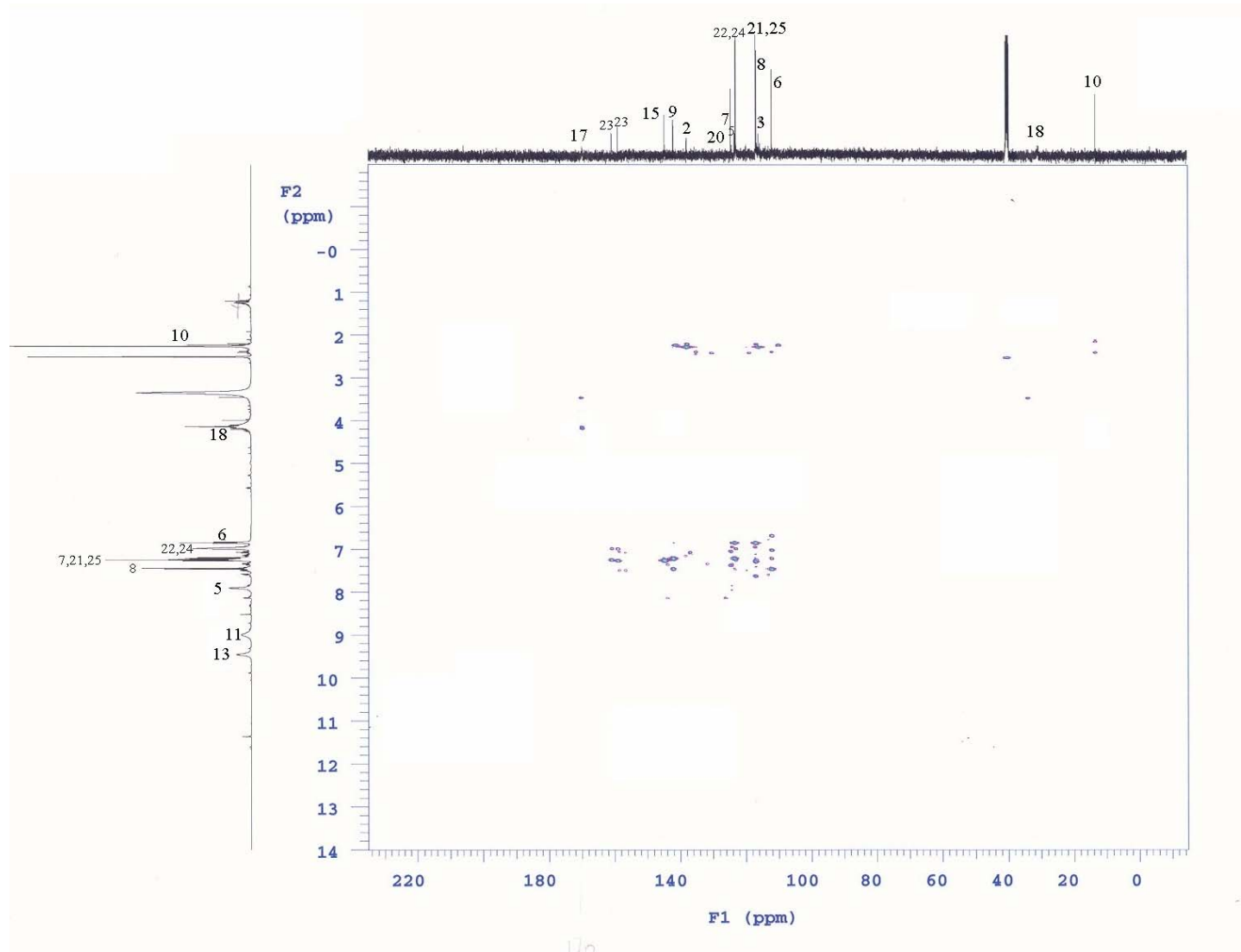
Şekil 120. Madde IXc' nin HMBC Spektrumu (0-180 ppm)



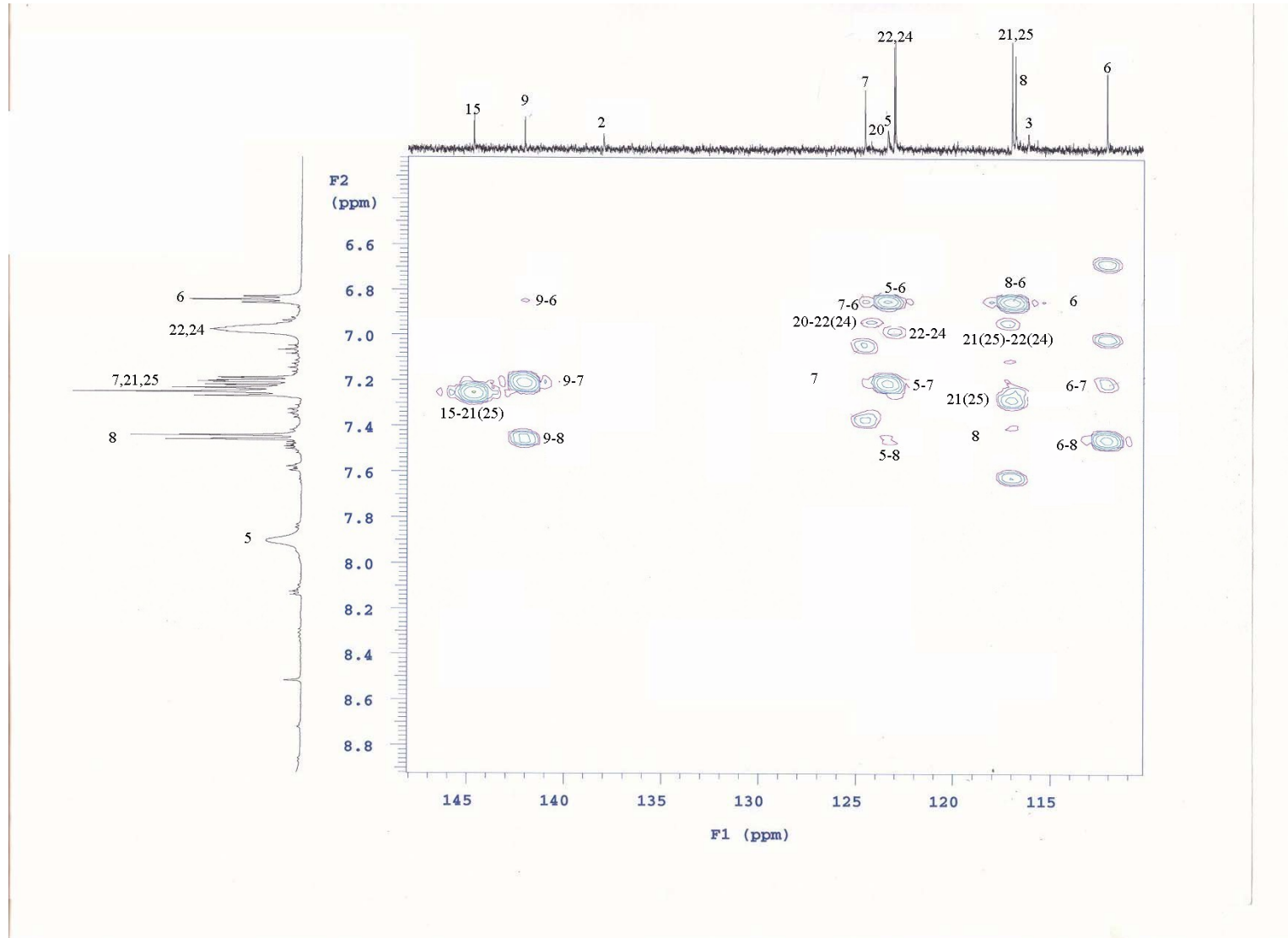
Şekil 121. Madde IXc' nin HMBC Spektrumu (100-180 ppm)



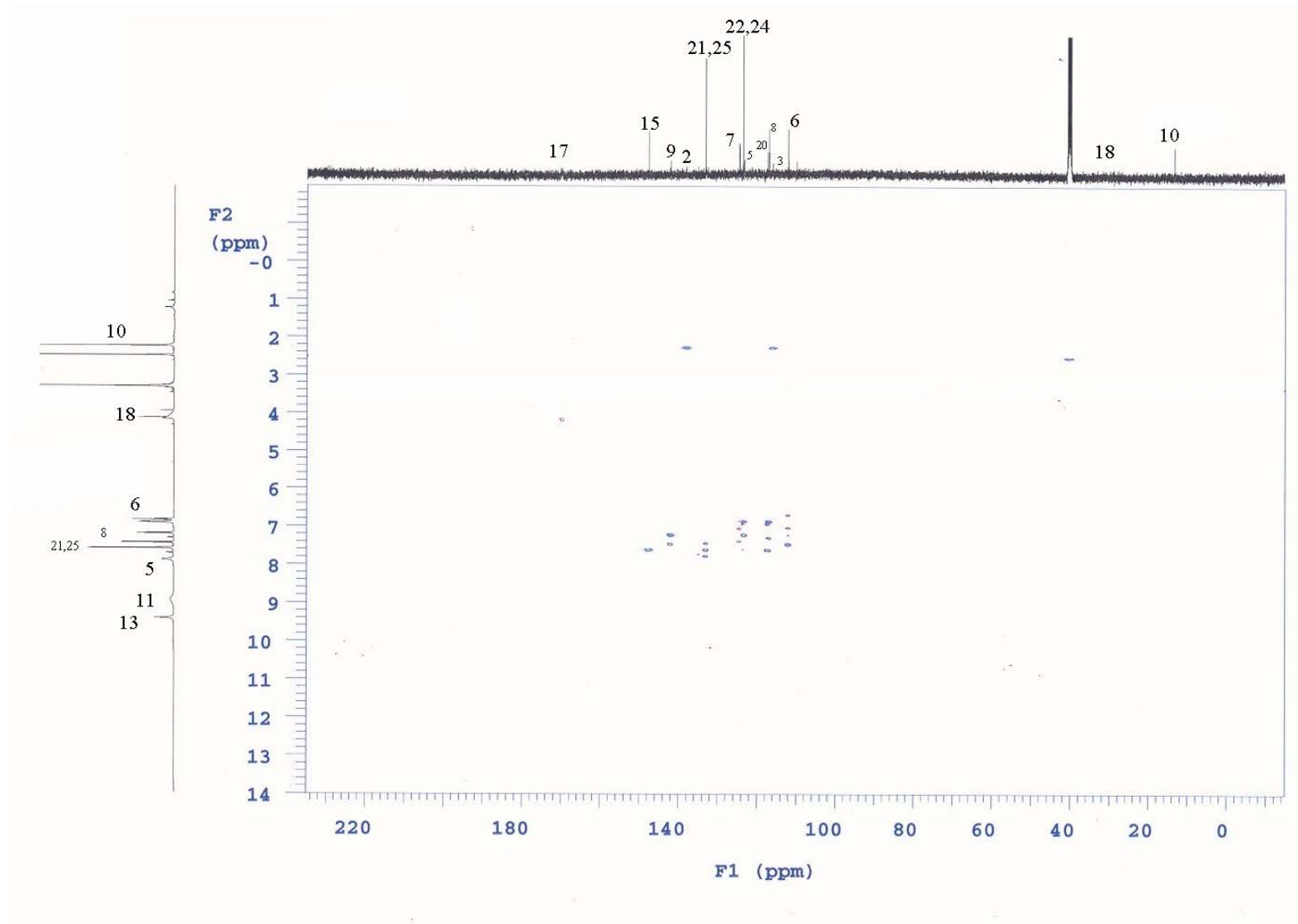
Şekil 122. Madde IXe' nin HSQC Spektrumu



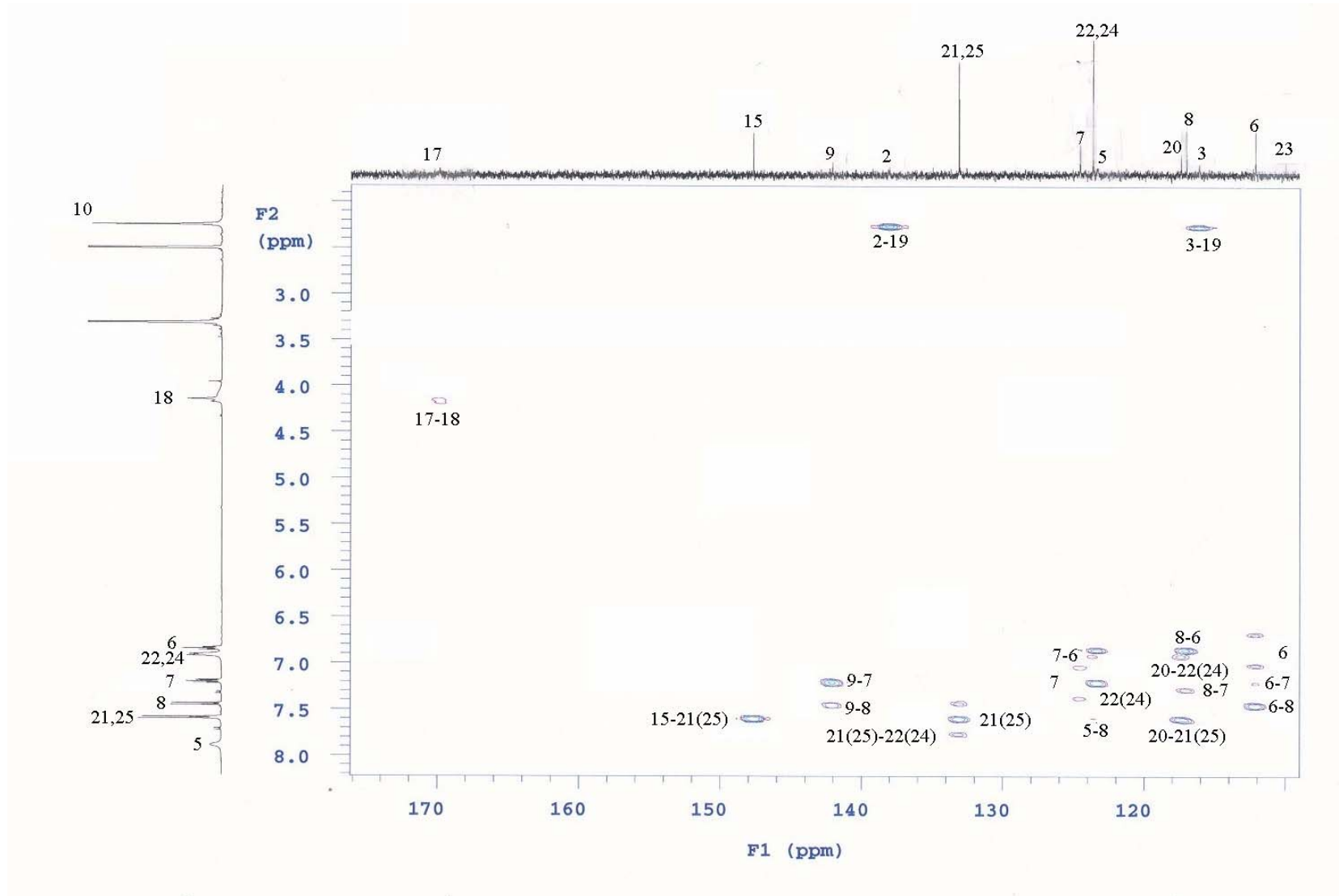
Şekil 123. Madde IXf' nin HMBC Spektrumu (0-240 ppm)



Şekil 124. Madde IXf' nin HMBC Spektrumu (110-150 ppm)



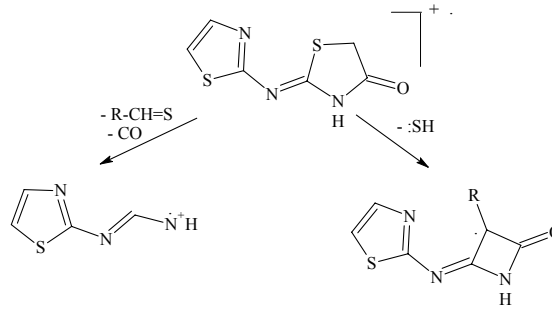
Şekil 125. Madde IXh' nin HMBC Spektrumu (0-230 ppm)



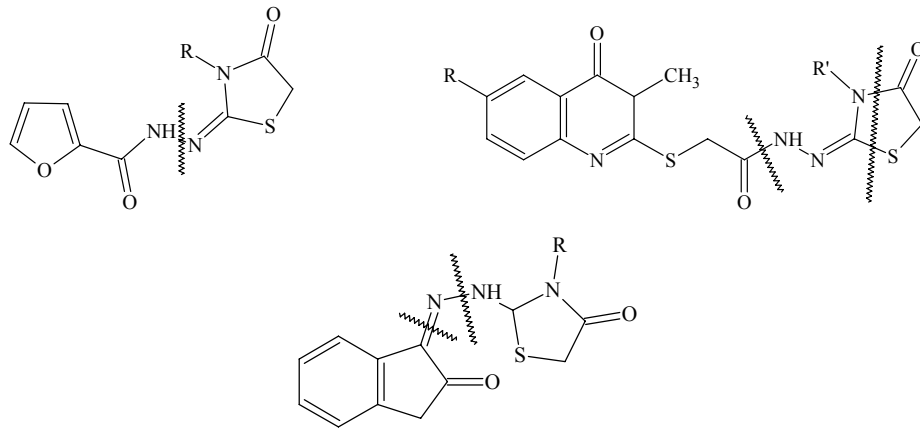
Şekil 126. Madde IXh' nin HMBC Spektrumu (110-180 ppm)

Kütle spektrumları

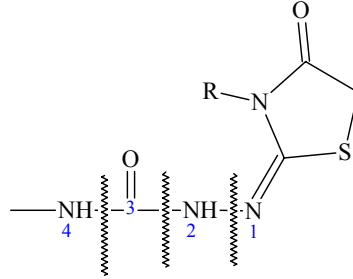
Literatür çalışmaları genel olarak 2-semikarbazono-4-tiyazolidinon yapısında izlenen fragmentasyon yollarının $-CO-N^2H-$ bölünmesi, $-N^1-N^2-$ ve $-N^4-CO-$ bağlarının parçalanması üzerinden ilerlediğini göstermektedir. 4-Tiyazolidinon türevi bileşiklerin parçalanması ile ilgili oluşan fragmetlerin içinde daha önce de belirtildiği gibi ayırtedici olan M-74 fragmentidir (sayfa 223). Bundan başka Cesur 2-(2-tiyazolilimino)-4-tiyazolidinon türevleri ile ilgili çalışmasında maddelerin EI tekniğini göre alınan kütle spektrumlarında moleküllerden M- $RCH=S$, M-CO ve M-SH fragmetlerini tespit etmiştir (112).



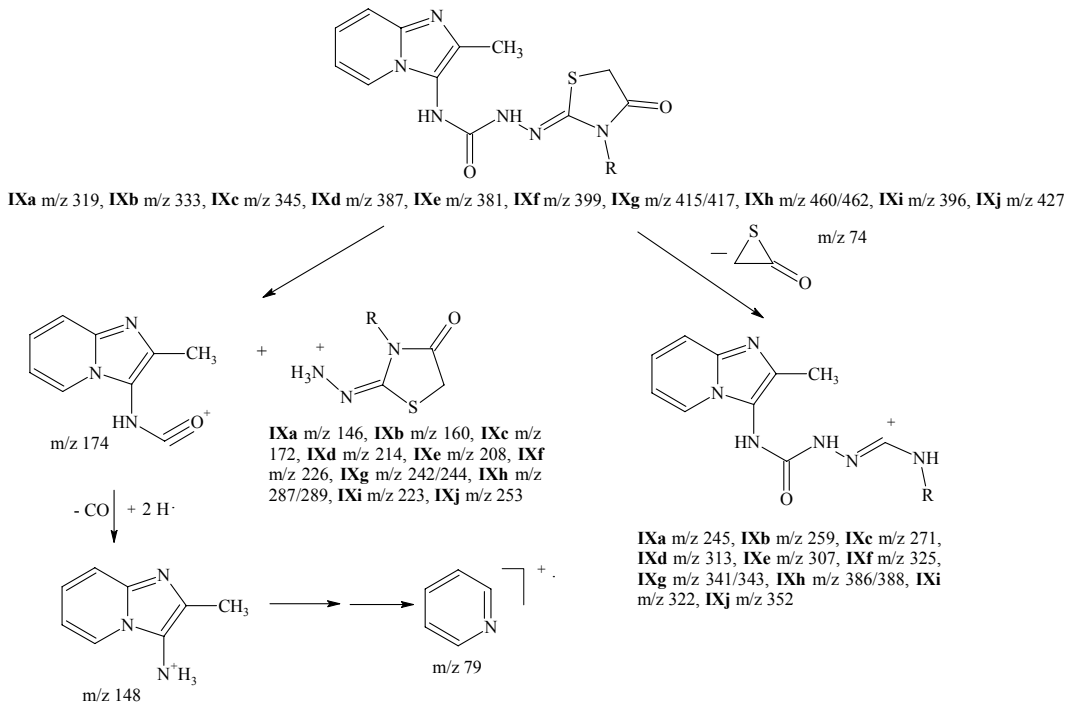
Ergenç ve İlhan 2-(2-furoilhidrazono)-3-sübstitüe-4-tiyazolidinonlarla (294) ilgili çalışmalarında $-N^1-N^2-$ bağının kırılması ile ilgili ürünler gözleendiğini, Gürsoy ve Karalı 2-(6-nonsübstitüe/sübstitüe-3-fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-sübstitüe-4-tiyazolidinonlarla (143) ve 3-(4-tiyazolidinon-2-hidrazono)-2-indolinonlarla (141) ilgili çalışmalarında $-CO-N^2H-$ ve $-N^1-N^2-$ kırılmalarını, Ulusoy ve ark.ları 2-[[[[4-fenil-5-(2-furil)-1,2,4-triazol-3-il]tiyo]asetil]hidrazono]-3-alkil/aril-4-tiyazolidinonlarla (144) ile ilgili çalışmasında $-CO-N^2H-$ kırılmasını bildirmişlerdir.



Terzioğlu (169) kinazolinon halkası taşıyan 4-tiyazolidinon türevleri ilgili çalışmasında ve Karalı (275) süstitüe kinazolinonilmerkptoasetik asid hidrazidlerinden kazanılan tiyosemikarbazid ve tiyazolidinonlarla ilgili çalışmalarında $-\text{CO}-\text{N}^2\text{H}-$, $-\text{N}^1-\text{N}^2-$ ve $-\text{N}^4-\text{CO}-$ kırılmalarını izlemişlerdir.



Fragmentler oluşturma açısından yumuşak bir teknik olması sonucu APCI yöntemi ile tüm bileşiklerin (**IXa-j**) moleküler ağırlıklarının belirlenmesi yanında oldukça basit spektrumlar elde edilmiştir. Literatüre uygun olarak $-\text{CO}-\text{N}^2\text{H}-$ bağının kırılması ile oluşan m/z 174 iyonunun ve bu iyonun karbonmonoksit kaybı ve iki proton alımı ile oluşan m/z 148 iyonu tüm spektrumlarda izlenmektedir. 4-Tiyazolidinon yapılarının kütle spektrumlarında izlenen ve ayırıcı bir fragmentasyon yolu $[\text{M}-74]$ fragmentleri yine tüm spektrumlarda izlenmekte olup bu grup maddelerin oluşumunu destekleyen önemli bir spektral veriyi sağlamaktadır.



Şema 9. Madde **IXa-j**' nin olası fragmentasyon yolu

Biyolojik Aktivite Araştırmaları

1-Antifungal Aktivite Araştırması

2- Antitüberküloz Aktivite Araştırması

1-Antifungal Aktivite Araştırması (295-298)

NCCLS standart protokolüne uygun mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır.

Belirtilen türlere ait 5 suş test edilmiştir. *Microsporum gypseum* (NCPF-580), *M. canis*, *Trichophyton tonsurans* (NCPF 245), *T. rubrum*, *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *C. parapsilosis* ATCC 22019.

Besiyeri: 0.165 M MOPS ile tamponlanmış L-glutamin’li sodyum bikarbonat içermeyen RPMI 1640 besiyeri kullanılmıştır. Ortam 25 °C de pH 7.0’ ye ayarlanmıştır. Her bir besiyerinin kullanılmadan önce sterilite kontrolü yapılmıştır.

Amfoterin B (Sigma) standart tozlar halinde hazır alınmıştır. Bütün maddeler, NCCLS standardına göre DMSO (% 100) de çözündürülmüştür. Bütün maddeler için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) aralığı 0.01-64 µg/ml’ dir.

Kültürün Hazırlanması: Kültür süspansiyonları başlıca NCCLS referansına dayanılarak hazırlanmıştır. Suşlar patates dekstroza agar (PDA) içeren petri kutularına ekilerek 28 °C’de 7-14 gün süre ile inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda petri kutularının yüzeyi 1 ml distile su ile örtülmüş ve Pasteur pipetini ucuyla yüzeyi hafifçe karıştırılarak süspansiyon haline getirilmiştir. Konidi ve hifleri içeren bu süspansiyon Pasteur pipeti ile çekilmiş ve steril bir tüpe aktarılmıştır. Tüp ağır partiküllerin çökmesi için oda sıcaklığında 15-20 dakika bekletilmiştir. Süpernatant alınarak 15 sn vorteksle karıştırılmıştır. Bu karışım spektrofotometrik olarak 530 nm dalga boyunda ölçülmüş ve transmisyon % 75-77’ e ayarlanmıştır. Bu stok süspansiyonlar RPMI ortamında 1:50 oranında seyreltilerek 6x10⁴ CFU/ml olacak şekilde ayarlanmıştır.

C. albicans’ ın kültür süspansiyonları NCCLS önerilerine göre hazırlanmıştır. Sabouraud dekstroza agarda üretilen 24-48 saatlik *C. albicans* kolonileri, 5 ml steril % 0.85 tuzlu suda süspand edilerek 35⁰ C’de 24 saat bekletilmiştir.

Bu süspansiyon 530 nm’ de ölçülmüş, transmisyon % 75-77’ e ayarlanmış ve 5x10⁶ CFU/ml elde edilmiştir. Bu süspansiyon RPMI ile önce 1:50 daha sonra 1:20 oranında dilüe edilmiştir. Bu seyreltmelerden sonra 5x10³ CFY/ml’ ye ulaşılmıştır.

Yöntem: Plaklarda mikrodilüsyon yapılmış ve bu plaklar 70⁰C de dondurulmuştur. 2’ den 12’ e kadar olan bölümlere 100 µl’ e ayarlanmış inokulumlardan ilave edilmiş ve dermatofit içeren plaklar 28 ⁰C’de 7 gün süreyle inkübe edilmiştir. *C. albicans* içeren plaklar ise 35 ⁰C’ de 24-48 saat bekletilmiştir. Bu süreler sonunda sonuçlar gözle okunmuştur. Tüm maddeler için üremeyi % 100 durduran en düşük konsantrasyon minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) olarak belirlenmiştir.

Madde	<i>T. tonsurans</i> NCPF 245	<i>T. rubrum</i>	<i>M. canis</i>	<i>M. gypseum</i> NCPF-580	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
III	64	32	32	32	64	64
IV	32	32	32	32	64	64
V	64	32	32	32	64	64
VIa	32	32	32	32	64	64
VIb	64	32	32	32	64	64
VIc	64	32	32	32	64	64
VId	32	32	32	32	64	64
VIe	32	32	32	32	64	64
VI f	32	32	32	32	64	64
VIIa	32	32	32	32	64	64
VIIb	64	32	32	32	64	64
VIIc	32	32	32	32	64	64
VII d	64	32	32	32	64	64
VIIe	32	32	32	32	64	64
VII f	64	32	32	32	64	64
VII g	32	32	16	32	64	64
VII h	32	32	32	32	32	64
VII i	32	32	16	32	64	64
VII j	32	32	16	32	64	64
VIII b	32	32	32	32	64	64
VIII d	32	32	32	32	64	64
IXa	32	32	32	32	64	64
IXc	32	32	32	32	64	64
IXe	32	32	32	32	64	64
IXh	32	32	32	32	64	64
IXi	16	32	16	32	32	64
IXj	64	32	32	32	64	64
Amfoterisin B	0.25	2	0.5	0.5	0.5	0.5

Tablo 20. Antifungal aktivite sonuçları (MİK µg/ml)

Tablo 20 de sentez edilen bileşiklerin *Microsporum gypseum* (NCPF-580), *M. canis*, *Trichophyton tonsurans* (NCPF 245), *T. rubrum*, *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *C. parapsilosis* ATCC 22019 suşlarına karşı etkinlikleri yer almaktadır. Bütün maddeler için değişik konsantrasyonlarda aktivite gözlenirken; en yüksek aktivite

VIII,g,h ve IXi maddelerinde *M. canis* ve IXi' nin *Trichophyton tonsurans* (NCPF 245) suşlarına karşı tespit edilmiştir.

2- Antitüberküloz Aktivite Araştırması

BACTEC 460 Radyometrik Hassasiyet Testi Yöntemi (299,300)

Steril vücut sıvılarındaki mikroorganizmaları saptamak amacıyla kullanılan bu yöntemin esası besiyerinde ^{14}C izotopu içeren bazı maddelerin örneğin 1 no'lu karbonu ^{14}C izotopu ile işaretlenmiş palmitik asidin mikroorganizmalar ile metabolizması sonucu oluşturduğu $^{14}\text{CO}_2$ ' nin miktarının saptanması esasına dayanır. 37°C ' de inkübasyona bırakılan tüplerde oluşan $^{14}\text{CO}_2$ miktarı ölçülerek büyüme indeksi (BI) birimine çevrilir (100 BI ünitesi= $0.025\ \mu\text{Ci CO}_2$) ve belirli aralıklarla BI farkları (ΔBI) ölçülür. Kontrolün BI farkı, test bileşiğinininki ile kıyaslanarak aşağıdaki şekilde yorumlanır.

$$\Delta\text{BI kontrol} > \Delta\text{BI} = \text{hassas}$$

$$\Delta\text{BI kontrol} < \Delta\text{BI} = \text{dirençli}$$

Ön deneyler BACTEC 12B ortamında mikrodilüsyon yöntemiyle MABA (Microplate Alamar Blue Assay) kullanılarak *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı $6.25\ \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda yapılır. Floresans gösteren bileşikler BACTEC 460 radyometrik sistemde test edilirler ve % 90' dan küçük inhibisyon gösteren bileşikler ileri değerlendirmeye alınmazlar. En az % 90 inhibisyon gösteren bileşikler daha düşük konsantrasyonlarda gerçek MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) değerlerini belirlemek üzere yeniden test edilirler. MİK değeri, floresansda % 90 azalma yapan en düşük konsantrasyon olarak kabul edilir.

Bu araştırmada sentezlenen bileşiklerin BACTEC 460 radyometrik sistem kullanılarak *M. tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı *in vitro* antitüberküloz aktiviteleri araştırılmıştır. $6.25\ \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda VIc, VIII, IXg ve IXh maddelerinde zayıf etkinlik görülmesi dışında diğer bileşiklerde antitüberküloz aktivite gözlenmemiştir. **Tablo 21** de test sonuçları yer almaktadır.

Madde	µg/ml	% Inh	Madde	µg/ml	% Inh
III	> 6.25	0	VIIIh	> 6.25	0
IV	> 6.25	0	VIIIi	> 6.25	3
V	> 6.25	0	VIIIj	> 6.25	0
VIa	> 6.25	0	VIIIa	> 6.25	0
VIb	> 6.25	0	VIIIb	> 6.25	0
VIc	> 6.25	8	VIIIc	> 6.25	0
VId	> 6.25	0	VIII d	> 6.25	0
VIe	> 6.25	0	IXa	> 6.25	0
VI f	> 6.25	0	IXc	> 6.25	0
VIIa	> 6.25	0	IXd	> 6.25	0
VIIc	> 6.25	0	IXe	> 6.25	0
VII d	> 6.25	0	IXf	> 6.25	0
VII d	> 6.25	0	IXg	> 6.25	3
VIIe	> 6.25	0	IXh	> 6.25	2
VII f	> 6.25	0	IXj	> 6.25	0
VIIg	> 6.25	0	IXj	> 6.25	0

Tablo 21. Antitüberküloz aktivite sonuçları

Sonuç

Bu araştırmada N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid türevi 33 yeni bileşik sentez edilmiş ve olası antitüberküloz ve antifungal etkileri araştırılmıştır.

Sentez çalışmalarının ilk aşamasında 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazid' in nitroz asitle reaksiyona sokulmasıyla 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbonil azid (**III**) elde edilmiştir. Madde **III** ' ün absolu etanol ile ısıtılmasıyla etil 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilkarbamat (**IV**) ve **IV**' ün hidrazin hidrat ile reaksiyonundan N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (**V**) kazanılmıştır. Madde **V**' in aromatik aldehytler ve alkil/aril isotiyosiyanatlarla muamele edilmesiyle sırasıyla aromatik aldehyt N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazonlar (**VIa-f**) ve 2-[(alkil /arilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamidlere (**VIIa-j**) geçilmiştir. **VIa,b,d,e**' nin merkaptasetik asitle siklocondensasyon reaksiyonundan 4-tiyazolidinon türevi N-(2-aril-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-N'-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)üreler (**VIIIa-d**) ve **VIIa-j**' nin etil bromoasetat ile reaksiyonundan yine 4-tiyazolidinon türevi 3-(alkil/aril)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazonlar (**IXa-j**) elde edilmiştir.

Bileşiklerin oluşum mekanizmaları tartışılmış ve sentez edilen bileşiklerin yapıları elementel analiz, UV, IR, ¹H-NMR, HETCOR, HMBC ve kütle spektrumları yardımıyla doğrulanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri' ndeki Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility (TAACF) Southern Research Institute de elde edilen bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı BACTEC 460 Radyometrik Hassasiyet Test Yöntemine göre antitüberküloz aktiviteleri araştırılmış, 6.25 µg/ml de **VIc**, **VIIIi**, **IXg** ve **IXh** maddelerinde zayıf etkinlik görülmesi dışında belirgin aktivite tespit edilmemiştir.

İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı' nda yapılan antifungal aktivite testlerinde sentez edilen bileşiklerin *Microsporum gypseum* (NCPF-580), *M. canis*, *Trichophyton tonsurans* NCPF 245, *T. rubrum*, *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *C. parapsilosis* (ATCC 22019) suşlarına karşı aktiviteleri araştırılmıştır. Bütün maddeler için değişik konsantrasyonlarda aktivite gözlenirken; en yüksek aktivite **VIIIi,g,h** ve **IXi** maddelerinde *M. canis* ve **IXi**' nin *Trichophyton tonsurans* (NCPF 245) suşlarına karşı tespit edilmiştir.

Özet

Bu çalışmada imidazo[1,2-*a*]piridin halka sistemini taşıyan semikarbazon (**VIa-f**), tiyosemikarbazid (**VIIa-j**), 4-tiyazolidinon (**VIIa-d**) ve 2-hidrazono-4-tiyazolidinon (**IXa-j**) yapısında aşağıdaki bileşikler elde edilmiştir.

2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbonil azid, **III**
Etil 2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilkarbammat, **IV**
N-(2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid, **V**
Benzaldehid N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon, **VIa**
4-Klorobenzaldehid N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon, **VIb**
4-Nitrobenzaldehyd N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon, **VIc**
4-Metilbenzaldehyd N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon, **VI d**
4-Metoksibenzaldehyd N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon, **VIe**
5-Nitrofurfural N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon, **VI f**
2-[(Metilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid, **VIIa**
2-[(Etilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid, **VIIb**
2-[(Allilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid, **VIIc**
2-[(Sikloheksilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid, **VII d**
2-(Anilinokarbonotiyoil)-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid , **VIIe**
2-[(4-Florofenil)amino]karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid, **VII f**
2-[(4-Klorofenil)amino]karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid, **VII g**
2-[(4-Bromofenil)amino]karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid, **VII h**
2-[(4-Tolil)amino]karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid, **VII i**
2-[(4-Nitrofenil)amino]karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid, **VII j**
N-(2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-N'-[4-okso-2-fenil-1,3-tiyazolidin-3-il]üre, **VIIIa**
N-(2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-N'-[4-okso-2-(4-klorofenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]üre, **VIIIb**
N-(2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-N'-[4-okso-2-(4-metilfenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]üre, **VIIIc**
N-(2-Metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-N'-[4-okso-2-(4-metoksifenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]üre, **VIII d**
3-Metil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon], **IXa**
3-Etil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon], **IXb**
3-Allil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon], **IXc**
3-Sikloheksil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon], **IX d**
3-Fenil-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon], **IXe**
3-(4-Florofenil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon], **IX f**
3-(4-Klorofenil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon], **IX g**
3-(4-Bromofenil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon], **IX h**
3-(4-Tolil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon], **IX i**
3-(4-Nitrofenil)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon], **IX j**

Sentez çalışmalarının ilk aşamasında 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazid' in nitroz asitle reaksiyona sokulmasıyla 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbonil azid (**III**) elde

edilmiştir. Madde **III'** ün absolu etanol ile ısıtılmasıyla etil 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilkarbammat (**IV**) ve **IV'** ün hidrazin hidrat ile reaksiyonundan N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamid (**V**) kazanılmıştır. Madde **V'** in aromatik aldehytler ve alkil/aril isotiyosiyanatlarla muamele edilmesiyle sırasıyla aromatik aldehyt N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazonlara (**VIa-f**) ve 2-[(alkil/arilamino)karbonotiyoil]-N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamidlere (**VIIa-j**) geçilmiştir. Madde **VIa,b,d,e'** nin merkaptasetik asitle siklokondensasyon reaksiyonundan 4-tiyazolidinon türevi N-(2-aril-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-N'-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)üreler (**VIIIa-d**) ve madde **VIIa-j'** nin etil bromoasetat ile reaksiyonundan yine 4-tiyazolidinon türevi 3-(alkil/aril)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazonlar (**IXa-j**) elde edilmiştir.

Bileşiklerin oluşum mekanizmaları tartışılmış ve sentez edilen bileşiklerin yapıları elementel analiz, UV, IR, ¹H-NMR, HETCOR, HMBC ve kütle spektrumları yardımıyla doğrulanmıştır.

Elde edilen tüm bileşiklerin BACTEC 460 Radyometrik Hassasiyet Yöntemine göre antitüberküloz aktiviteleri araştırılmış, ancak 6.25 µg/ml konsantrasyonda **VIc**, **VIIIi**, **IXg** ve **IXh** maddelerinde zayıf etkinlik görülmesi dışında aktif olmadıkları tespit edilmiştir.

Antifungal aktivite testlerinde sentez edilen bileşiklerin *Microsporum gypseum* (NCPF-580), *M. canis*, *Trichophyton tonsurans* NCPF 245, *T. rubrum*, *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *C. parapsilosis* (ATCC 22019) suşlarına karşı aktiviteleri araştırılmıştır. Bütün maddeler için değişik konsantrasyonlarda aktivite gözlenirken; en yüksek aktivite **VIIIi,g,h** ve **IXi** maddelerinde *M. canis* ve **IXi'** de *Trichophyton tonsurans* (NCPF 245) suşlarına karşı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İmidazo[1,2-*a*]piridin, 4-tiyazolidinon, antitüberküloz aktivite, antifungal aktivite.

Summary

Synthesis of some N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazinecarboxamide and evaluation of their biological activities

In this research, following the compounds which are semicarbazone (**VIa-f**), thiosemicarbazide (**VIIa-j**), 4-thiazolidinone (**VIIIa-d**) and 2-hydrazono-4-thiazolidinone (**IXa-j**) derivatives containing an imidazo[1,2-*a*]pyridine ring system were synthesized.

2-Methylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carbonyl azide, **III**

Ethyl (2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)carbamate, **IV**

N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazinecarboxamide, **V**

Benzaldehyde N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone, **VIa**

4-Chlorobenzaldehyde N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone, **VIb**

4-Nitrobenzaldehyde N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone, **VIc**

4-Methylbenzaldehyde N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone, **VI d**

4-Methoxybenzaldehyde N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone, **VIe**

5-Nitro-2-furaldehyde N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone, **VI f**

2-[(Methylamino)carbonothioyl]-N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazinecarboxamide, **VII-a**

2-[(Ethylamino)carbonothioyl]-N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazinecarboxamide, **VII-b**

2-[(Allylamino)carbonothioyl]-N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazinecarboxamide, **VII-c**

2-[(Cyclohexylamino)carbonothioyl]-N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazinecarboxamide, **VII-d**

2-[(Anilino)carbonothioyl]-N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazinecarboxamide, **VII-e**

2-[(4-Fluorophenyl)amino]carbonothioyl - N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazinecarboxamide, **VII-f**

2-[(4-Chlorophenyl)amino]carbonothioyl - N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazinecarboxamide, **VII-g**

2-[(4-Bromophenyl)amino]carbonothioyl - N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazinecarboxamide, **VII-h**

2-[(4-Methylphenyl)amino]carbonothioyl - N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazinecarboxamide, **VII-i**

2-[(4-Nitrophenyl)amino]carbonothioyl - N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazinecarboxamide, **VII-j**

1-(2-Methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)-3-(4-okso-2-phenyl-1,3-thiazolidin-3-yl)urea, **VIIIa**

1-(2-Methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)-3-[4-okso-2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazolidin-3-yl]urea, **VIIIb**

1-(2-Methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)-3-[4-okso-2-(4-methylphenyl)-1,3-thiazolidin-3-yl]urea, **VIIIc**

1-(2-Methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)-3-[4-okso-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazolidin-3-yl]urea, **VIIId**

3-Methyl-1,3-thiazolidinone-2,4-dione 2-[N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone], **IXa**

3-Ethyl-1,3-thiazolidinone-2,4-dione 2-[N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone], **IXb**

3-Allyl-1,3-thiazolidinone-2,4-dione 2-[N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone], **IXc**

3-Cyclohexyl-1,3-thiazolidinone-2,4-dione 2-[N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone], **IXd**

3-Phenyl-1,3-thiazolidinone-2,4-dione 2-[N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone], **IXe**

3-(4-Fluorophenyl)-1,3-thiazolidinone-2,4-dione 2-[N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone], **IXf**

3-(4-Chlorophenyl)-1,3-thiazolidinone-2,4-dione 2-[N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone], **IXg**

3-(4-Bromophenyl)-1,3-thiazolidinone-2,4-dione 2-[N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone], **IXh**

3-(4-Methylphenyl)-1,3-thiazolidinone-2,4-dione 2-[N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone], **IXi**

3-(4-Nitrophenyl)-1,3-thiazolidinone-2,4-dione 2-[N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)semicarbazone], **IXj**

In the first stage of the study 2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carbonyl azide (**III**) was obtained by reacting 2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carbohydrazide with nitrous acide. Compound **III** was refluxed in absolute ethanol to gain ethyl 2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-ylcarbamate (**IV**) which was then reacted with hydrazine hydrate to give N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazine carboxamide (**V**). Compound **V** was treated with aromatic aldehydes and alkyl/aryl isothiocyanates to give aromatic aldehyde N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl) semicarbazones (**VIa-f**) and 2-[(alkyl/aryl amino)carbonylthioyl]-N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)hydrazinecarboxamide derivatives (**VIIa-j**), respectively. By the cyclocondensation reaction of compounds **VIa,b,d,e** with mercaptoacetic acid, the 4-thiazolidinone derivatives, N-(2-aryl-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl)-N'-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)ureas (**VIIIa-d**), and by the reaction of compounds **VIIa-j** with ethyl bromoacetate, the 4-thiazolidinone derivatives, 3-(alkyl/aryl)-1,3-thiazolidin-2,4-dione 2-[N-(2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)]semicarbazones (**IXa-j**) were obtained.

The formation of the compounds were discussed and the structures of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, UV, IR, ¹H-NMR, HETCOR, HMBC and mass spectrometry.

All the compounds were evaluated for antituberculosis activity using the BACTEC method, but none of the compounds (except **VIc**, **VIIIi**, **IXg** and **IXh**, that have weak activity) showed activity at 6.25 µg/ml.

In antifungal activity screening, the activities of synthesized compounds were investigated against *Microsporum gypseum* (NCPF-580), *M. canis*, *Trichophyton tonsurans* NCPF 245, *T. rubrum*, *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *C. parapsilosis* (ATCC 22019). For all compounds, activity was found at varying concentrations while the highest activities were determined with compounds **VIIIi,g,h** and **IXi** against *M. canis* and with compound **IXi** against *Trichophyton tonsurans* NCPF 245.

Keywords= Imidazo[1,2-*a*]pyridine, 4-thiazolidinone, antituberculosis activity, antifungal activity.

Kaynaklar

- 1 Rival Y, Grassy G, Micheal G. Synthesis and Antibacterial Activity of Some Imidazo[1,2-*a*]pyrimidine Derivatives. Chem. Pharm. Bull. 1992; 40(5): 1170-1176.
- 2 Revanker G R, Matthews T R, Robins R K. Synthesis and Antimicrobial Activity of Certain Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines. J. Med. Chem. 1975; 18(12): 1253-1255.
- 3 Abignente E, Arena F, Luraschi E, Saturnino C, Berrino L, De Santis D, Marmo E. Research on heterocyclic compounds. XXII Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines. Farmaco Sci. 1987; 42(9): 657-669. Ref. CA 108: 15782d (1998).
- 4 Chauni-Benabdallah A, Galtier C, Allochi H, Kherbeche A, Debouzy J C, Tealude J C, Chavignon O, Witrouw M, Pannecouque C, Balzarini J, De Clercq E, Enguehard C, Gueiffier A. Arch. Pharm (Weinheim). 2001; 334(7): 224-228.
- 5 Mavel S, Renou J L, Galtier C, Allochi H, Snoeck R, Andrei G, De Clercq E, Balzarini J, Gueiffier A. Influence of 2-Substituent on the Activity of Imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives Against Human Cytomegalovirus. Bioorg. Med. Chem. 2002; 10(4): 941-946.
- 6 Mavel S, Renou J L, Galtier C, , Snoeck R, Andrei G, Balzarini J, De Clercq E, Gueiffier A. Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives as Antiviral Agents. Arzneimittelforschung. 2001; 51(4): 304-309.
- 7 Vidal A, Ferrandiz M L, Acero-Alarcon A, Sepuldeva-Arques J, Alcaraz M J. Effect of imidazo[1,2-*a*]pyrimidine derivatives on leukocyte function. Inflamm. Res. 2001; 50: 317-320.
- 8 Gueiffier A, Mavel S, Lhassani M, Elhakmaoui A, Snoeck R, Andrei G, Chavignon O, Teulade J C, Witvrouw M, Balzarini J, De Clercq E, Chapat J P. Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]Pyridines as Antiviral Agents. J. Med. Chem. 1998; 41: 5108-5112.
- 9 Akgün H, Balkan A, Bilgin A A, Çalış Ü, Dalkara S, Erdoğan H, Erol D D, Ertan M, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C. Farmasötik Kimya Cilt II. Irmak Matbaası- Ankara (2000). Sayfa 1031-1043.
- 10 Benchat N, El-Bali B, Abouricha S, Moueqqit M, Minouni M, Ben-Hadda T. Impact of Dimroth Rearrangement on anti-Tuberculosis Activity of 3-armed-Imidazo[1,2-*a*]Pyrimidines IMP(-Pyridines). Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 2003; 0301001: 1-18.

- 11 Anaflous A, Benchat N, Mimouni M, Abouricha S, Ben-Hadda T, El-Bali B, Hakkou A, Hacht B. Armed Imidazo [1,2-*a*]Pyrimidines(Pyridines): Evaluation of Antibacterial Activity. Letters in Drug Design & Discovery. 2004; 2(3): 224-229.
- 12 Lesky R B, Zimenkovsky B S. 4-Thiazolidinones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry. Current Organic Chemistry. 2004; 8: 1547-1577.
- 13 Tschischibabin A E. Zur Tautomerie des 2-Aminopyridines. IV. Mitteilung: Eine Darstellungsmethode des Pyrimidazols und seiner Homologen. Ber. 1925; 58: 1704.
- 14 Mosby W L. Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms. Interscience Publishers Ltd, London (1961). Sayfa 461.
- 15 Tschischibabin A E. Tautomerie des 2-Aminopyridines, V. Mitteilung: Über des 2-Phenylpyrimidazol und über die Darstellungs Bedingungen von pyrimidazolhomologen. Ber. 1926; 59: 2048.
- 16 Takahashi T, Yajima M. 2-Methylimidazo[1,2-*a*]pyridine and azothiazoles. J. Pharm. Soc. Japan. 1947; 67: 181. Ref: CA: 1951; 45: 9530h.
- 17 Lombardino G J. Preparation and New Reactions of Imidazo[1,2-*a*]pyridines. J. Org. Chem. 1965; 30(7): 2403-2407
- 18 Teotino U M, Polo L, Friz G, Bella D D. 1-[(*p*-Nitrophenyl)-2-aminoethano]derivatives. Farmaco (Pavia) Ed. Sci. 1962; 17: 252-65. Ref: CA: 1963; 58: 3355b.
- 19 Almirante L, Polo L, Mugnaini A, Provinciali E, Rugarli P, Biancotti A, Gamba A, Murmann W. Derivatives of Imidazole. I. Synthesis and Reactions of Imidazo[1,2-*a*]pyridines with Analgesic, Antiinflammatory, Antipyretic and Anticonvulsant Activity. J. Med. Chem. 1965; 8: 305-312.
- 20 Kleemann A, Engel J, Kutscher B, Reichert D. Pharmaceutical Substances. Thieme Stuttgart-New York. 4^{ed}, 2001. Sayfa 2204.
- 21 Almirante L, Mugnaini A, Rugarli P, Gamba A, Zefelippo E, de Toma N, Murmann W. Derivatives Imidazole III. Synthesis and Pharmacological Activities of Nitriles, Amides and

Carboxylic Acid Derivatives of Imidazo[1,2-*a*]pyridine. J. Med. Chem. 1969; 12(1): 122-6.

- 22 Almirante L, Mugnaini A, de Toma N, Gamba A, Murmann W. Imidazole Derivatives. IV. Synthesis and Pharmacologic Activity of Oxygenated Derivatives of Imidazo[1,2-*a*]pyridine. *İbid.* 1970; 13(6): 1048-51.
- 23 Fisher M, Lusi A. Imidazo[1,2-*a*]pyridine Antihelmentic and Antifungal Agents. *İbid.* 1972; 15(9): 982-85.
- 24 Abignente E, Arena F, de Capriis P. Riecerche su composti Eterociclici II-Acidi Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-acetici. *Il Farmaco Ed. Sci.* 1975; 31(3): 209-217.
- 25 Bochis R S, Dybas A R, Eskolo P, Kulsa P, Linn O B, Lusi A, Meitzer P E, Milkowski J, Mrozik H, Olen E L, Peterson H L, Tolman L R, Wagner A F, Waksmuski F S, Egerton J R, Ostlind D A. Methyl 6- Phenylsulfinyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carbamate, a potent, New Antihelmentic. J. Med. Chem. 1978; 21(2): 235-37.
- 26 Bochis R J, Olen L E, Waksmuski F S, Mrozik H, Eskola P, Kulsa P, Wilks G, Taylor J E, Egerton J R, Ostlind D A, Olson D A. Substituted Imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carbamate Antihelmentics. *İbid.* 1981; 24: 1518-1521.
- 27 www.patft.uspto.gov. US 4337260
- 28 Kleemann A, Engel J, Kutscher B, Reichert D. Pharmaceutical Substances. Thieme Stuttgart-New York. 4^{ed}, 2001. sayfa 1368-1369.
- 29 www.patft.uspto.gov US 4382938
- 30 Kleemann A, Engel J, Kutscher B, Reichert D. Pharmaceutical Substances. Thieme Stuttgart-New York. 4^{ed}, 2001. Sayfa 70-71.
- 31 *İdem.* Sayfa 2207.
- 32 www.freshpatents.com (20060019968)
- 33 Abignente E, Arena F, Avara P, Bimiecka M, Luraschi E, Marmo E, Cazzola M, Filippelli W. Research on Heterocyclic Compounds XV-Substitution Influence on the Pharmalogical activity in a series of Imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Il Farmaco Ed. Sci.* 1983; 38(12): 911-928.

- 34 Tikare R K, Upadhyaya K G, Badami B V, Puranik G S. Synthesis and Biological Activity of 4-Substituted-3-arylsydones-3-aryl-4-(benzofuran-2'-carbonyl)-3-aryl-4-(6'-imidazo[2,1-b]thiazolyl- and 3-Aryl-4-(2'-imidazo[1,2-*a*]pyridil)-sydones. *Ind. J. Chem.* 1984; 23B: 798-800.
- 35 Kaminski J J, Bristol J A, Puchalski C, Lovely R G, Elliot A J, Guzik H, Solomon D M, Cohn D J, Domalski M S, Wong S C, Gold E H, Long J F, Chiu P J S, Steinberg M, McPhail A T. Antiulcer Agents. 1. Gastric Antisecretory and Cycprotective Properties of substituted Imidazo[1,2-*a*]pyridines. *J. Med. Chem.* 1985; 28: 876-892.
- 36 Abignente E, Arena F, Luraschi E, Saturnino C, Marmo E, Russo S, Magliulo R. Research on heterocyclic compounds XIX. 2-Methylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-acetic acids. *Il Farmaco. Ed. Sci.* 1986; 41(2): 119-130.
- 37 Öhler E, El-Badawi M, Zbiral E. (1,2-Epoxy-3-oxoalkyl)phosphon säureester als Synthone für Heterocyclische Carbonylverbindungen: Synthese von Acylsubstituierten Thiazolen, Indolizinen, Imidazo[1,2-*a*]pyridinen und Imidazo[1,2-*a*]pyrimiden. *Chem. Ber.* 1985; 118: 4099-4130.
- 38 Joshi K C, Pathak V N, Sharma S. Facile Synthesis of Fluorine Containing Imidazo[1,2-*a*]pyridines, Pyrazolo[5,1-*a*]imidazoles and 2-iminoarylazothiazoles through α -Oxo-N-aryl- α -arylethanehydrazonoly Bromides. *Indian J. Chem.* 1985; 24B: 124-128.
- 39 Cesur Z, Ergenç N. Synthesis and Spectral Data of Some Azoimidazo[1,2-*a*]pyridines. *İstanbul Ecz. Fak. Mec.* 1987; 23: 51.
- 40 Kaminski J J, Hilbert J M, Pramanik B N, Solomon D M, Conn D J, Rizvi R K, Elliot A J, Guzik H, Lovey R G, Domalski M S, Wong S H, Puchalski C, Gold E H, Long J F, Chiu P S S, McPhail A T. Antiulcer Agents. 2. Gastric Antisecretory, Cytoprotective and Metabolic Properties of Substituted Imidazo[1,2-*a*]pyridines and Analogues. *J. Med. Chem.* 1987; 30: 2031-2046.
- 41 Oa H, Obato M, Yamanaka T, Mikashima H. Oxodiaznylimidazopyridines, -pyrimidines and thiazoles. *PCT Int. Appl. WO 8607,059 (Cl. C07D513,704)*, 04 Dec 1986; *JP Appl 85/112, 715*, 25 May 1985 31pp. Ref: CA: 1987; 106: 176381w.
- 42 Sundberg R J, Dahlhausen D J, Manikumar G, Mavunkel B, Biswas A, Srinivasan V, King F (Jr), Waid P. Preparation of 2-Aryl and 2-Aryloxymethyl Imidazo[1,2-*a*]pyridines and Related

Compounds. J. Heterocyclic Chem. 1988; 25: 129-37.

- 43 Sanfilippo P J, Urbanski M, Press J B, Dubinsky B, Moore J B(Jr). Synthesis of (Aryloxy)alkylamines. 2. Novel Imidazo-fused Heterocycles with Calcium Channel Blocking and Local Anesthetic Activity. J. Med. Chem. 1988; 31: 2221-7.
- 44 Abignente E, de Caprariis P, Fattorusso E, Mayol L. Research on Heterocyclic Compounds. XXIII. Phenyl Derivatives of Fused Imidazole Systems. J. Heterocyclic Chem. 1989; 26: 1875-80.
- 45 Kosary J, Kasztreiner E, Rabloczky G, Kürthy M. Synthesis and cardiotonic activity of 2,4-diamino -1,3,5-triazines. Eur. J. Med. Chem. 1989; 24: 97-99.
- 46 Kaminski J J, Puchalski C, Solomon D M, Razia K R, Conn D J, Elliot A J, Lovey R G, Guzik H, Chiu P S S, Long J F, Mcphail A T. Antiulcer Agents. 4. Conformational Considerations and the Antiulcer Activity of Substituted Imidazo[1,2-*a*]pyridines and Related Analogues. J. Med. Chem. 1989; 32: 1686-1700.
- 47 Rao G R, Rao K S. Synthesis and Antihelmentic Activity of Some New 5(6)-substituted – benzimidazole-2-carbamates. Indian J. Pharm. Sci. 1989; 51(59): 192-4.
- 48 Cesur Z, Büyüktimkin S, Büyüktimkin N, Derbentli Ş. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of some Arylhydrazones of 4-[(2-Methylimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-yl)]benzoic Acid Hydrazide. Arch. Pharm (Weinheim). 1990; 323: 141-4.
- 49 Katsura Y, Nishino S, Takasugi H. Studies on Antiulcer Drugs. 1. Synthesis and Antiulcer Activities of Imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-2-oxobenzoxazolidines-3-oxo-2*H*-1,4-benzoxazines and Related Compounds. Chem Pharm. Bull. 1991; 39(11): 2937-43.
- 50 Yamanaka M, Suda S, Kabasawa Y, Kawamura T, Ogawa T, Sawada K, Ohhara H. Imidazo[1,2-*a*]pyridines. III.¹⁾ Synthesis and Bradycardic Activity of New 5-Imidazo[1,2-*a*]pyridine-6-ylpyridine Derivatives. Ibid. 1992; 40(6): 1486-1493.
- 51 Kleemann A, Engel J, Kutscher B, Reichert D. Pharmaceutical Substances. Thieme Stuttgart-New York. 4^{ed}, 2001. sayfa 1482-3.
- 52 Katsura Y, Nishino S, Inoue Y, Tomoi M, Takasugi H. Studies on Antiulcer Drugs. II. 1) Synthesis and Antiulcer Activities of Imidazo[1,2-*a*]pyridinyl-2-alkylaminobenzoxazoles and

5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridinyl Derivatives. Chem Pharm. Bull. 1992; 40(2); 371-80.

- 53** Katsura Y, Inoue Y, Nishino S, Tomoi M, Itoh H, Takasugi H. Studies on Antiulcer Drugs. II. ¹) Synthesis and Antiulcer Activities of Imidazo[1,2-*a*]pyridinyletylbenzoxazoles and Related Compounds. A Novel Class of Histamine H₂ Receptor Antagonists. Ibid. 1992; 40(6): 1424-38
- 54** Katsura Y, Inoue Y, Nishino S, Tomoi M, Itoh H, Takasugi H. Studies on Antiulcer Drugs. II. ¹) Synthesis and Antiulcer Activities of Imidazo[1,2-*a*]pyridinyletylbenzothiazoles and -benzimidazoles. Ibid. 1992; 40(7): 1818-22.
- 55** Ishida Y, Ohta K, Itoh S, Nakahama T, Miki H, Yoshikawa H. Synthesis of Novel Herbicidal Sulfonylurea Compounds with Imidazo[1,2-*a*]pyridine Moiety. J. Pesticide Sci. 1993; 18: 175-82.
- 56** Ohta K, Minami K, Yoshikawa H, Ishida Y. Synthesis and Herbicidal Activity of Phenoxypropionic Acid Derivatives with Imidazo[1,2-*a*]pyridine Moiety. Biosci. Biotech. Biochem. 1993; 57(11): 1844-48.
- 57** Rival Y, Taudou A, Ecalte R. Synthesis and Antifungal Activity Evaluation of 3-Hydroxyimidazo[1,2-*a*]pyridine and 3-Hydroxyimidazo[1,2-*a*]pyrimidine Derivatives. Il Farmaco. 1993; 48(6): 857-869.
- 58** Shawcross AP, Stanforth S P. Preparation of Some Substituted Imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives. J. Heterocyc. Chem. 1993; 30: 563-65.
- 59** Cesur N, Cesur Z. Synthesis of Some 4-Thiazoline and 4*H*-1,2,4-Tirazole Derivatives of Imidazo[1,2-*a*]pyridine as Possible Anticonvulsants. Il Farmaco. 1994; 49(10): 679-681.
- 60** Cesur N, Cesur Z, Ergenç N, Uzun M, Kiraz M, Kasımoğlu Ö, Kaya D. Synthesis and Antifungal Activity of Some 2-Aryl-3-Substituted-4-Thiazolidinones. Arch. Pharm (Weinheim). 1994; 327: 271-2.
- 61** Elhakmoui A, Gueiffier A, Milhavet J C, Blache Y, Chapat J P, Chavignon O, Teulade J C, Snoeck R, Andrei G, de Clerq E. Synthesis and Antiviral Activity of 3-Substituted Imidaz[1,2-*a*]pyridines. Bioor. Med. Chem. Lett. 1994; 4(16): 1937-1940.
- 62** Gueiffier A, Lhassani M, Elkahmaoui A, Snoeck R, Andrew G, Chavignon O, Teulade J C,

Kerbal A, Essassi E M, Debouzy J C, Witvrouw M, Blache Y, Balzarini J, de Clerq E, Chapat J P. Synthesis of Acyclo-C-nucleosides in the Imidazo[1,2-*a*]pyridine and Pyrimidine Series as Antiviral Agents. *J. Med. Chem.* 1996; 39: 2856-2859.

- 63** Ribeiro I G, Christine K, da Silva M, Parrini S C, de Miranda P A L, Fraga C A M, Barreiro E L. Synthesis and antinociceptive properties of new structurally planned imidazo[1,2-*a*]pyridine 3-acylarylhydrazone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 1998; 33: 225-235.
- 64** Hamdouchi C, De Blas J, Ezquerra J A Novel Application of the Ullmann Coupling Reaction for the Alkylsulfenylation of 2-Amino-Imidazo[1,2-*a*]pyridine. *Tetrahedron.* 1999; 55: 541-548.
- 65** Lhassani M, Chavignon O, Chezal J M, Teulade J M, Chapat J P, Snoeck R, Andrei G, Balzarini J, De Clerq E, Gueiffier A. Synthesis and antiviral activity of imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Eur. J. Med. Chem.* 1999; 34: 271-274.
- 66** Enguehard C, Renou J L, Allouchi H, Leger J M, Gueiffier A Synthesis of Diaryl-Substituted Imidazo[1,2-*a*]pyridines Designed as Potential Aromatase Inhibitors. *Chem. Pharm. Bull.* 2000; 48(7): 935-940.
- 67** Chaouni-Benabdallah A, Galtier C, Allouchi H, Kherbeche A, Chavignon O, Teulade J C, Witrouw M, Pannecouque C, Snoeck R, Andrei G, Balzarini J, De Clerq E, Fauvelle F, Enguehard C, Gueiffier A. 3-Benzamido, Uredio and Thioureidoimidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives as Potential Antiviral Agents. *Chem. Pharm. Bull.* 2001; 49 (12), 1631-1635.
- 68** 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 Moeity. *Acta Pharmaceutica Turcica.* 2002; 44: 23-41.
- 69** Deachambre C, Chezal J M, Moreau E, Estour F, Combourieu B, Grassy G, Gueiffier A, Enguehard V, Gaumet V, Chavignon O, Teulade J C. Efficient synthesis of imidazo pyridodiazepines from peri annulation in imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Tetrahedron Letters.* 2001; 43, 9129-9123.
- 70** Byth K F, Culshaw J D, Gren S, Oakes S E, Thomas A P. Imidazo[1,2-*a*]pyridines. Part 2: SAR optimisation of a potent and selective class of cyclin-depent kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004; 14, 2245-2248.

- 71 Kasimogullari B O, Cesur Z. Fused Heterocycles: Synthesis of Some New Imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives. *Molecules*. 2004; 9: 894-901.
- 72 Volhard J. Pseudohydantoine. *Ann*. 1873; 166: 383.
- 73 Liebermann C. Zur Constitution der Sulfhydatoine und Sulfurethane. *Ann*. 1881; 207: 121.
- 74 Dains F B, Stefhenson A E. On the Reactions of the Formamidines. VI. Some Thiazole Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* 1916; 38: 1841-1844.
- 75 Dains F B, Irwin R, Harrel C G. The Reactions of The Formamidines. VIII. Some Thiazolidinone Derivatives. *Ibid.* 1921; 38: 1841-1849.
- 76 Markley K S, Reid E E. The Reaction Between Thiocarbanilide and monochloro-acetic acid in alcohol and in Acetic Acid Solution. *Ibid.* 1930; 52: 2137-2141.
- 77 Eberley F A, Dains F B. On the Formation and Reactions of the Substituted Thiazolidones. IV. *Ibid.* 1936; 58: 2544-2547.
- 78 Das B, Rout M K. Studies on the Thiazolidones: Part I- α -Naphtylimino-4-thiazolidone & Its Condensation Products. *J. Sci. Industr. Res.* 1955; 14B: 16-8.
- 79 Rout M K, Mahapatra G N. 2- β -Naphtylimino-4-thiazolidone and its Derivatives. *J. Am. Chem.Soc.* 1955; 77: 2427-2428.
- 80 Parmar S S, Dwivedi C, Chaudhari A, Gupta T K. Substitued Thiazolidones and Their Selective Inhibition of Nicotinamide-Adenine Dinucleotide Depented Oxidation. *J. Med. Chem.* 1972; 15: 99-101.
- 81 Dwivedi C, Gupta T K, Parmar S S. Substituted Thiazolidones as Anticonvulsants. *Ibid.* 1972; 15(5): 553-554.
- 82 Chaudhari S K, Verma M, Chaturverdi A K, Parmar S S. Substituted Thiazolidones: Selective Inhibition of Nicotinamide Adenin Dinucleotide-Dependent Oxidations and Evaluation of Their CNS Activity. *J. Pharm. Sci.* 1975; 64: 614-617.
- 83 Doran W, Shonle H A. Dialkyl Thiazolidiones. *J. Org. Chem.* 1938; 3: 193-197.

- 84** Jones E R H, Robinson F A, Strachan M N. Some SpiroThiazolidinones. J. Chem. Soc. 1946; 1: 91-92.
- 85** Pujari H K, Rout M K. 2-p-Chlorophenylimino-4-thiazolidinone and its condensation products. J. Ind. Chem. Soc. 1954; 31(9): 701-704.
- 86** Huebner C F, Marsh J L, Mizzoni R N, Mull R P, Schroeder D C, Troxell H a, Scholz C R. A new class of antituberculous compounds. J. Am. Chem. Soc. 1953; 75; 2274-5. Ref. CA 48: 9558.
- 87** Mizzoni R H, Eisman P C. Some Thiazolines and Thiazolidinones with Antituberculous Activity. J. Am. Chem. Soc. 1958; 80: 3471-3475.
- 88** Kharidia S P, Raval B K, Trivedi J J. Thiazolidones. Part VI. J. Ind. Chem. Soc. 1962; 39(1): 43-46.
- 89** Solanki M S, Trivedi J P. Synthesis of 2-Imino-1',3',4'-triazolyl-3-alkyl/aryl-4-thiazolidones. Ibid. 1965; 42(11): 817-818.
- 90** Sharma S C. Synthesis of new Fungicides. 2-(4'-Arylthiazoly)-2'-imino-3-aryl-4-thiazolidones. Bull. Chem. Soc. Japan. 1967; 40(10): 2416-2424.
- 91** Choubey V N, Singh H. Synthesis of Some New Fungicides. Ibid. 1970; 43(7): 2233-2236.
- 92** Dwivedi C, Gupta K, Parmar S S. Substituted Thiazolidinones as Anticonvulsants. J. Med. Chem. 1972; 15(5): 553-57.
- 93** Pandey H N, Ram V J. Synthesis of 3-Aryl 2-Phenylimino 4-Thiazolidones and Their 1,1-Dioxide. J. Ind. Chem. Soc. 1972; 49(2): 171-173.
- 94** Ram V J, Pandey H N, Singh S N. Synthesis of Some Unsymmetrical Tioureas and 3-Aryl-2-aryl Imino-4-Thiazolidinones: Part II. Ibid. 1972; 49(2): 181-183.
- 95** Modi K F, Trivedi J J. 4-Thiazolidinones. Part X. Syntheses of 3(β -Aryloxyethyl)-2-(4-Alkoxyphenyl)-Imino-4-Thiazolidinones and 3-Benzyl-2-(2-Pyridyl)/2-Thiazolyl/2-/3-pyridylmethyl)-Imino-4-Thiazolidinones. Ibid. 1973; 1(1): 564-567.

- 96 Dhal P N, Achary T E, Nayak A, Rout M K. Synthesis of thiohydantoins, thiazolidones and their derivatives from N¹-(4'arylthiazole-2'yl)thioureas. *Ibid.* 1973; 50: 680-684.
- 97 Dhal P N, Achary T E, Nayah A. Studies in the synthesis of thiazolidinones. Part II. 5-Benzal derivatives of 2-(substituted benzothiazole-2'-ylimino)-4-thiazolidinones and their brominated products. *Ibid.* 1974; 51: 931-933.
- 98 Shyam R, Tiwari I C. Studies on some new thiazolidinones as potenial fungicides. *Agr. Biol. Chem.* 1975; 39(3): 715-17.
- 99 Shyam R, Tiwari I C. Synthesis and spectra of 3-benzyl(or p-tolyl)-5-ethyl-2-(substituted) Benzothiazol-2'-ylimino)-4-thiazolidinones. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 1977; 50(2): 514-18.
- 100 Soliman R. Synthesis of 4-Substituted Phenazone Derivatives with Possible Hypoglycemic Activity. *Pharmazie.* 1981; 36(2): 91-93.
- 101 Habib N S, Khalil M A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Quinazolone Derivatives. *J. Pharm. Sci.* 1984; 73(7): 982-985.
- 102 Sahu J, Meher S S, Naik S, Nayak A. Studies on Thiazolidinones. Part XV. Synthesis of Thiazolidinones from Mono- and Di- Substituted Thioureas Possesing Alicyclic and Heterocyclic Substituents. *J. Indian Chem. Soc.* 1985; 62(1): 71-3.
- 103 Farghally A M, Omar AM M E, Khalil M A, Gaber M A, Abou –Shleib H. Synthesis and anti-microbial evaluation of 2-methyl-3-substituted-4(3*H*)-quinazolinones. *Eur. J. Med. Chem.* 1987; 22: 369-71.
- 104 Mishra N, Sen M, Nayak A. Studies on Thiazolidinone. Part XVIII. Synthesis of Thiazolidinone Derivatives from Benzosuberone and Cyclohexanone. *J. Ind. Chem. Soc.* 1990; 67: 353-5.
- 105 El-Feky S A. Synthesis and anticonvulsant properties of some novel quinazolinone thiazolidine and 4-thiazolidone derivatives. *Pharmazie.* 1993; 48(12): 894-896.
- 106 Lesky R, Vladzimirska O, Zimekavsky B, Golota S, Nektgayev I, Cherpak O, Lebyak M, Kazk O. Synthesis and antiinflammatory activity of 3-(2,3-dimetyl-1-phenyl-4-pyrazolon-5-yl)-4-thiazolidones. *Boll. Chim. Farmac.* 2002; 141(3): 197-201.

- 107 Beckurts H, Frerichs G. Arylamides of thiocynoacetic acid and arylthiohydantoins. *Arch. Pharm.* 1915; 253: 233-65.
- 108 Davis J A, Dains F B. Some alkyl derivatives of certain aryl substituted thiazolidones. *J. Am. Chem. Soc.* 1935; 57: 2627-2630.
- 109 Long W S, Dains F B. The constitution of certain disubstituted thiazolidones. *Trans. Kansas Acad. Sci.* 1933; 36: 119-24. Ref. CA 28: 23556; (1934).
- 110 Büyüktimkin S. Chinazolinone. *Pharmazie.* 1985; 40(6): 393-396.
- 111 Gürsoy A, Cesur Z. Studies on some N⁴-(α -halogenacyl)sulfaguanidines III. *Ist. Ecz. Fak. Mec.* 1982; 18: 79-95.
- 112 Cesur Z. Synthesis of 4-Thiazolidinones. *Pharmazie.* 1987; 42(11): 716-718.
- 113 Ateş Ö, Altıntaş H, Ötük G. Synthesis of mannich bases of some 2,5-disubstituted 4-thiazolidinones and evaluation of their antimicrobial activities. *Arzneim.-Forschung./Drug Res.* 2000; 50(1), Nr.6; 569-575.
- 114 Kocabalkanlı A, Ateş Ö, Ötük G. Synthesis of mannich bases of some 2,5-disubstituted 4-thiazolidinones and evaluation of their antimicrobial activities. *Arch.Pharm. Pharm. Med. Chem.* 2001; 334: 35-39.
- 115 Taniyama H, Tanaka Y, Uchida H. Studies on Chemotherapeutics for Mycobacterium tuberculosis. IX. Synthesis and Antibacterial Activity of 2-o-Hydroxybenzylidenehydrazono-4-thiazolidone and Its Related Compounds. *J. Pharm. Soc. Japan.* 1956; 76(2): 147-149.
- 116 Taniyama H, Yusa T, Inaba K, Uchida H. Chemotherapeutics for Mycobacterium tuberculosis X. Syntheses and Antibacterial Activity of 2-o-Hydroxybenzylidenehydrazono-4-thiazolidone and Its Related Compounds. *Ibid.* 1956; 76(2): 150-153. Ref. CA 50: 13877f (1956).
- 117 Pathan P R, Raval B K, Trivedi J J. Thiazolinylhydrazones. Part I. Synthesis of 4-Oxo-5-(aryl)- Δ^2 -thiazolin-2-ylhydrazones. *J. Indian Chem. Soc.* 1960; 37(6): 355-356.
- 118 Ohta M, Ueda H. The reaction of 1-benzoyl-4-substituted thiosemicarbazides with ethyl chloroacetate. *Nippon Kagaku Zasshi.* 1961; 82: 1530-1533. Ref. CA 59: 3926e(1963).
- 119 Shah I D, Trivedi J P. Synthesis of thiazolidones. I. Synthesis of 4-oxo-3-aryl-5-substituted thiazolin-2-ylhydrazones. *J. Indian Chem. Soc.* 1963; 40(10): 889-893. Ref. CA 60,

4125c(1964).

- 120** Bulka E, Beyer H, Zöllner H. Synthese und Reaktivität von Thiazolidin-dion-(2,4)-hydrazonen-(2). Chem. Ber. 1963; 96: 1986-95.
- 121** Shah I D, Trivedi J P. Synthesis of thiazolidones.II. Synthesis of 4-oxo-3-aryl-5-substituted thiazolin-2-ylhydrazones. J. Indian Chem. Soc. 1963; 40(10): 706-4. Ref. CA 60, 5263(1964).
- 122** Joshi K C, Gupta J S. Synthesis of some fluorinated N-(arylsulfonyl)hydrazones, N-benzoylhydrazones and N-[3-aryl-4-oxo-5-alkyl(or aryl)thiazolin-2-yl]hydrazones of potential biological interest. Indian J. Chem. 1967; 5(4): 139-141.
- 123** Misra V S, Saxena A. Potential antiviral and antitubercular compounds. III. N¹-(4-Methoxynaphthylidene or 2-benzofurfurylidene)-N⁴-arylthiosemicarbazides; 5-carboxymethyl-3-arylthiazolidine-2,4-dione hydrazones; 3-arylthiazolidine hydrazones, and N¹-(4-methoxynaphthylidene or 2-benzofurfurylidene)-N⁴-(aryl)-aminoguanidines. J. Prak. Chem. 1967; 306(5-6): 260-264. Ref. CA 68: 68925q (1968).
- 124** Pavlenko A F, Moshchitskii S D. Synthesis of physiologically active compounds in the series of thiosemicarbazones and their derivatives. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1967; 2: 259-260. Ref. 68: 114479x (1968).
- 125** Kumar R, Gupta T K, Parmar S S. Synthesis and anticonvulsant properties of some 4-thiazolidones. J. Prak. Chem. 1970; 312: 201-204.
- 126** Condon F E, Trivedi J P. Studies in Thiazolidinones. Condensation of Chloroacetic Acid with 1,1-Dimethyl-4-phenylthiosemicarbazide. J. Indian Chem. Soc. 1971; 48(6): 597-598.
- 127** Singh S P, Auyong T K, Parmar S S. Anticonvulsant Activity of Substituted 4-Thiazolidones. J. Pharm. Sci. 1974; 63(6): 963-4.
- 128** Dimri A K, Parmar S S. Synthesis of 3-Aryl-4-oxothiazolin-2-yl(4-ethoxy-3-methoxy)phenyl hydrazones as Possible Anticonvulsants. J. Heterocyc. Chem. 1978, 15: 335-336.
- 129** Büyüktimkin S, Dräger N, Shunach W. Darstellung Kristallstruktur und Wirkung von 2-Methyl-3-(4-oxothiazolidin-2ylidenamino)-4(3H)-chinazolinon. Arch. Pharm. (Weinheim). 1984; 317: 797-802.

- 130 Mahmoud A M, Abdel-Rahman A E, El-Naggar G M, El-Sherief H A. Synthesis of Some New Thiazolidinone & 2-Thiohydantoin Derivatives Bearing an Isatin Moiety. *Ind. J. Chem.* 1984; 23B: 379-381.
- 131 Singh I P, Saxena A K, Sinha S N, Shanker K. Synthesis and anti-inflammatory activity of thiazolidinones and imidazolidinones derived from thiosemicarbazones. *Eur. J. Med. Chim. Ther.* 1985; 20(3): 283-6.
- 132 Sahu M, Nayak A. Studies on Thiazolidinones. Part-XX. Synthesis of Thiazolo[2,3-*c*]-s-triazol-5(6*H*)-ones and their Arylidene Derivatives. *J. Ind. Chem. Soc.* 1990; 67: 226-228.
- 133 Farghaly A M, Habib N S, Khalil M A, El-Sayed O A, Bistawros A E. Synthesis of Novel 2-Substituted Quinoline Derivatives: Antimicrobial, Inotropic, and Chronotropic Activities. *Arch. Pharm (Weinheim)*. 1990; 323: 247-251.
- 134 El-Feky S A H, Abd El-Sami Z K. Synthesis and Anticonvulsant Properties of Some Novel Quinazolinone-thiosemicarbazone and 4-Thiazolidone Derivatives. *İbid.* 1991; 324: 381-383.
- 135 İlhan E, Ergenç N. Synthese und Reaktivität von 3-substituierten Thiazolidin-2,4-dion-2-(α,α -diphenyl- α -hydroxyacetyl)hydrazonen. *İbid.* 1992; 325: 453-454.
- 136 Cesur N, Cesur Z, Gürsoy A. New Acylthiosemicarbazides, Thiazolidinones, and 1,3,4-Oxadiazoles as Possible Anticonvulsants. *İbid.* 1992; 325: 623-.
- 137 Ashour F A, Habib N S, Soliman R, El-Taibbi M. Synthesis of thiazoline, thiazolidinone and thiadiazoline derivatives surmounted on benzimidazoles as potential antimicrobial agents. *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.* 1993; 48: 894-6.
- 138 Tripathi M, Verma M, Gujrati V R, Palit G, Shanker K. Thiazolidinone Congeners as Central Nervous System Active Agents. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 1993; 43(1): 632-635.
- 139 Habib N S, Rieker A, Tawil G G. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Thiazoline and Thiazolidinone Derivatives of 2,6-Ditertbutyl-1,4-benzoquinone. *Il Farmaco.* 1994; 49(7,8): 519-526.
- 140 Ergenç N, Çapan G. Synthesis and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidinone and 4-thiazoline derivatives. *İbid.* 1994; 49(6): 449-451.

- 141 Karalı N, Gürsoy A. Synthesis and anticonvulsant activity of some new thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives bearing an isatin moiety. *İbid.* 1994; 49(12): 819-822.
- 142 Cesur Z, Güner H, Ötük G. Synthesis and antimycobacterial activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 1994; 29: 981-983.
- 143 Gürsoy A, Karalı N. Synthesis and anticonvulsant activity of new acylthiosemicarbazides and thiazolidones. *Il Farmaco.* 1995; 50(12) 857-866.
- 144 Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Ötük-Sarı G, Kiraz M, Kaya D. Synthesis and antimicrobial activity of novel imidazo[2,1-*b*]thiazolyl acetyl amino/hydrazono 4-thiazolidinones. *Acta Pharm. Turcica.* 1997; XXXIX(4): 181-186.
- 145 Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Ekinçi A C, Vidin A. Synthesis characterization and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidinone and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *İbid.* 1998; 40 (1): 5-8.
- 146 Habib N S, Fahmy S, El-Khawass S M, Abdel Aziem T. Novel thiazolinyl, thiazolidinoyl, thiadiazolyl and oxadiazolylbenzotriazole derivatives with potential antiinflammatory activity and minimum ulcerogenic effect. *Pharmazie.* 2000; 55(12): 900-906.
- 147 Fahmy H T Y, Rostom S A F, Bekhit A A. Synthesis and antitumor evaluation of new polysubstituted thiazole and derived thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine systems. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 2002; 335: 213-222.
- 148 Erlenmayer H, Oberlin V. Zur kenntniss der Thiazolidone-(4). *Helv. Chim. Acta.* 1947; 30: 1329-1335.
- 149 Surrey A. J. The Preparation of 4-thiazolidinones by the reaction of thioglycolic acid with Schiff bases. *J. Am. Chem. Soc.* 1947; 69: 2911-12.
- 150 Troutman H D, Long L M. The synthesis of 2,3-disubstituted-4-thiazolidones. *İbid.* 1948; 70: 3436-3439.
- 151 Surrey A R. 4-Thiazolidinones IV. The preparation of some 3-alkylaminoalkyl/-2-aryl derivatives. *İbid.* 1949; 71: 3354-3356.
- 152 Astik R R, Joshi G B, Thaker K A. Studies on thiazolidinones. Part 1. *J. Indian Chem. Soc.*

1975; 52: 1071-72.

- 153** Bhat A R, Subramanian S S, Kukkillaya U B, Guruswami M N. Synthesis and biological activity of some 3-(1,3,4-oxadiazole-2-yl)-2-aryl-4-thiazolidones. *Indian Drugs* 1984; 21(4): 129-.
- 154** Mane R A, Ingle D B. Synthesis of 2-Aryl-3-[p-(2'-substituedaminothiazol-4'-yl)phenyl]-4-thiazolidinones. *Ind. J. Chem.* 1983; 22B: 81-82.
- 155** Ali R, Bharati M, Bharati N. Synthesis and fungicidal activity of some 1'-(substituted aryloxyaceto)spiro-[3*H*-indole-3,2'-thiazolidine]-2,2'-(1*H*),diones and 2-aryl-[1,3,4]oxadiazino [5,6-*b*]indoles. *Ind. J. Chem.* 1989; 28B: 526-528.
- 156** Abdel-Rahman R M, El-Gendy Z, Mahmoud M B. Biologically Active Thiazolidinone. Part-I. Synthesis and fFungitoxicities of thiazolidinones and their derivatives derived from aminothiophenol. *J. Indian. Chem. Soc.* 1990; 67: 61-64.
- 157** El-Ezbawy S R, Alshaikh M A. Synthesis and Antibacterial Activity Activity of New diarylsulphides containing Quinolyl, Pyrrol, 4-Thiazolidinone and/or Azetidin-2-one Moeities. *Ibid.* 1990; 67: 398-409.
- 158** Dutta M M, Goswani B N, Katary C S. Studies on Biologically Active Heterocycles. Part-III. Synthesis and Antibacterial Activity of some 2-Aryl/Aralkyl-3-substituted-4-thiazolidinones. *Ibid.* 1990; 67: 332-334.
- 159** Yasin F A, Eissa A M F, Wasfy A A F. Synthesis and reactions of 3-amino-2-methyl-4(3*H*)-quinazolinone derivatives. *Indian J. Chem.* 1994; 33B: 1193-1196.
- 160** El-Zahar M I, Kamel M M, Anwar M M. New tetrahydronaphtyl thiazole derivatives. *Pharmazie.* 1994; 49(8): 616-617.
- 161** Kidwai M, Bala R, Kumar K. Synthesis of new 4-thiazolidinones and 2-azitidiones with their *in vitro* biological activities. *Ind. J. Pharm. Sci.* 1995; 57(6): 252-259.
- 162** Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Ekinci A C, Vidin A. Synthesis and Anticonvulsant Activity of New 3-[(2-furyl)carbonyl]amino-4-thiazolidinone and 2-[(2-Furyl)carbonyl]hydrazono-4-thiazoline Derivatives. *Il Farmaco.* 1996; 51(11): 729-732.

- 163 Karalı N, İlhan E, Gürsoy A, Kiraz M. New cyclohexylidenhydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4,5]decan-3-one derivatives of 3-phenyl-4(3*H*)-quinazolinones. *İbid.* 1998; 52: 1-5.
- 164 Kato T, Ozaki T, Tamura K, Suzuki Y, Akima M, Ohi N. Novel Calcium Antagonists with Both Calcium Overload Inhibition and Antioxidant Activity. 1. 2-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-aminopropylthiazolidinones. *J. Med. Chem.* 1998; 41: 4309-4316.
- 165 Shah M, Parikh K, Parekh H. Synthesis of thiazolidinones and azetidinones from hydrazino thieno[3,2-*d*]pyrimidines as potential antimicrobial agents. *Indian J. Chem.* 1998; 37B: 73-77.
- 166 Goel B, Ram T, Tyagi R, Bansal E, Kumar A, Mukherjee D, Sinha J N. 2-Substituted-3-(4-bromo-2-carboxyphenyl)-5-methyl-4-thiazolidinones as potential anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* 1999; 34: 265-269.
- 167 Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Kiraz M. New 6-Phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole Derivatives: Synthesis and Antifungal Activity. *Monat. Chemie.* 1999; 130: 1399-1407.
- 168 Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Özbey S, Kendi E, Kiraz M. Synthesis and characterization and antimicrobial evaluation of ne 2-(2-thienylcarbonyl)hydrazono-3-alkyl/aryl-4-thiazolidinone and 2-aryl-3-(2-thienylcarbonyl)amino-4-thiazolidinone derivatives. Second International Symoisum on Pharmaceutical Chemistry. Eylül 22-24, 1999 (Ankara).
- 169 Terzioğlu N. Kinazolinon Halkası Taşıyan 4-Tiyazolidinon Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Yapı Aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, İstanbul, 1999.
- 170 Öztürk D. Yeni 3-fenil-5-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2000.
- 171 Barreca M L , Chimirri A, Luca L D, Monforte A-M, Monforte P, Rao A, Zappala M, Balzarini J, De Clercq E, Pannecouque C, Witvrouw M. Discovery of 2,3-Diary-1,3-thiazolidin-4-ones as Potent Anti-HIV-1 Agents. *Bio. Med. Chem. Lett.* 2001; 11: 1793-1796.

- 172** Cesur N, Cesur Z, Güner H, Kasımoğulları B O. Fused Heterocycles: Synthesis of Some Imidazothiazoles. *Heterocyclic Communications*. 2002; 8(5): 433-438.
- 173** Rao A, Carbone A, Chimirri A, Clercq E D, Monforte A M, Monforte P, Pannecouque C, Zappala M. Synthesis and Anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-(thi)one derivatives. *Il Farmaco*. 2002; 57: 747-751.
- 174** Ottana R, Mazzon E, Dugo L, Monforte F, Maccari R, Sautebin L, Luca G D, Vigorita M G, Alcaro S, Ortuso F, Caputi A P, Cuzzocrea S. Modeling and biological evaluation of 3,3'-(1,2-ethanediyl)bis[2-(4-methoxyphenyl)-thiazolidin-4-one], a new synthetic cyclooxygenase-2 inhibitor. *Eur. J. Pharm.* 2002; 448: 71-80.
- 175** Archana, Srivastava V K, Kumar A. Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazolin-4(3*H*)-ones as potential anticonvulsant agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2002; 37: 873-882.
- 176** Ulusoy N. Sythesis and Antituberculosis Activity of Cycloalkylidenehydrazide and 4-Aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one Derivatives of Imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 2002; 52(7): 565-571.
- 177** Rao A, Carbone A, Chimirri A, Clercq E D, Monforte A M, Monforte P, Pannecouque C, Zappala M. Synthesis and Anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones. *Il Farmaco*. 2003; 58: 115-120.
- 178** Barreca M L, Chimirri A, De Clercq E, De Luca L, Monforte A M, Monforte P, Rao A, Zappala M. Anti-HIV agents: design and discovery of new potent RT inhibitors. *İbid.* 2003; 58: 259-263.
- 179** Ur F, Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis of Some New 6-Methylimidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carbohydrazide Derivatives and Their Antimicrobial Activities. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 2004; 54(2): 125-129.
- 180** Frerichs G, Förster P. Ueber die Einwirkung von Hydrazinen auf Rhodanessigsäure und Rhodanessigester. *Ann.* 1910; 371: 227-257.
- 181** Durden J A (Jr), Stansbury H A, Catlette W H. The reaction of Glycidic Esters with Thiourea in Aqueous Sulfuric Acid Solution. *J. Am. Chem. Soc.* 1959; 81: 1943-46.

- 182** Nagar S, Singh H H, Sinha J N, Parmar S S. Some Anticonvulsant and Cardiovascular Effects of Substituted Thiazolidinones. *J. Med. Chem.* 1973; 16(2): 178.
- 183** Pilgrim K, Pollard G E. 1,3-Oxazolidin-4-ones. Synthesis and configuration of *cis* and *trans* isomers. *J. Heterocyc. Chem.* 1977; 14: 1029-1033.
- 184** Le Marechal A M, Robert A, Leban J. Gem Dicyano epoxydes equivalents synthetiques des dications cetenes: Synthese de thiazolidinone-4-par reaction avec des thiourees substituees et evolution particuliere on (aryl-cynaformyl)methylene-2-benzoxazole par reaction avec le thioxo-2-benzoxazole. *Tetrahedron.* 1990; 46(2): 453-64.
- 185** Berry J M, Watson C Y, Whish W J D, Threadgill M D. 5-Nitrofuran-2-yl methyl group as a potential bioreductively activated pro-drug system. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1997; 1: 1147-1156.
- 186** Horspool K R, Stevens M F G, Newton C G, Lunt E, Walsh R J A, Pedgrift B L, Baig G U, Lavelle F, Fizames C. Antitumor Imidazotetrazines, 20¹. Preparation of the Acid Derivative of Mitozolimide and Its Utility in the Preparation of Active Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* 1990; 33: 1393-1399.
- 187** Ryng S, Glowiak T. Nucleophilic substitution of an Acyl Azide: General Method for the Preparation of 5-Amino-3-methyl-4-isoxazolecarboxylic Acid, Amides and Hydrazides. *Synthetic Communications.* 1997; 27(8): 1359-1368.
- 188** El-Faham A, Abdul-Ghani M. TFFH as a useful reagent for the conversion of carboxylic acids to anilides, hydrazides and azides. *Org. Pre. Pro. Int.* 2003; 35(4): 369-374.
- 189** Danielli F, Zanirato P. A convenient and efficient conversion of 2-carboxyheteroarens into N-(2-thienyl- and 2-selenophenyl)-1-methylpyrrole-2-carboxamides. *Arkivoc.* 2000; 1: 58-62.
- 190** Dussalt P H, Xu C. Curtius Rearrangement and Wolff homologation of functionalized peroxides. *Tetrahedron Letters.* 2004; 45: 7455-7457.
- 191** Larsen S D, Stachew C F, Clare P M, Cubbage J W, Leach K L. A Catch-and-Release Strategy for the Combinatorial Synthesis of 4-Acylamino-1,3-thiazoles as Potential CDK5 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2003; 13: 3491-3495.
- 192** Chien T C, Smaldone R A, Townsend L B. Synthesis of 1-Substituted 4,5-diaminopyrazoles

and its application toward the synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyrazines. Tetrahedron Letters. 2004; 45: 4105-4108.

- 193** Katoh A, Inokawa M, Ohkanda J, Mitsuhashi K. Synthesis of 2(1*H*)-Pyrimidinone-Containing α -Amino Acid Derivatives by Chemical Modification of L-Glutamic Acid Derivatives by Chemical Modification of L-Glutamic Acid. Chem. Pharm. Bull. 1994; 42(7): 1514-1517.
- 194** Dolensky B, Takeuchi Y, Cohen L A, Kirk K L. Synthesis of 4,5-difluoroimidazole. Journal of Fluorine Chemistry. 2001; 107: 147-148.
- 195** Chezal J M, Moreau E, Chavignon O, Gaumet V, Metin J, Blache Y, Diez A, Fradera X, Luge J, Teulade J C. Aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines: regioselective synthesis of substituted imidazonaphtyridines, azacarbolines and cyclazines. Tetrahedron. 2002; 58: 295-307.
- 196** Solomons G, Fryhle C. Organik Kimya. 7.basımdan çeviri. Literatür Yayımcılık. İstanbul (2002). Sayfa 966-967.
- 197** March J. Advanced Organic Chemistry. 3rd Ed. John Wiley & Sons. New York (1985). Sayfa 380.
- 198** Bernheim P, Dobos A, Doherty A M, Haine N, Stedman G. Kinetics and mechanism of the reaction of nitrous acid with 2,4-dinitrophenylhydrazine. J. Chem. Soc. Perkin Trans 2. 1996; 275-280.
- 199** Moustafa O S, Badr M A Z, El-Emary T I. New Fused Quinoxalines: Synthesis and reactions of pyrimidothienoquinoxaline and Oxadizolythienoquinoxalines. Bull. Korean Chem. Soc. 2002; 23(4): 567-570.
- 200** İdem. Sayfa 370
- 201** İdem. Sayfa 791
- 202** İdem. Sayfa 793
- 203** İdem. Sayfa 380
- 204** İdem. Sayfa 535

- 205 İdem. Sayfa 574
- 206 İdem. Sayfa 872
- 207 İdem. Sayfa 983-984
- 208 Curtius T. Ueber Stickstoffwasserstoffsäure (Azoimid) NH_3 . Ber.1890; 23: 3023-3033.
- 209 Ryng S, Dus D. The 5-amino-3-methyl-4-ureidoisoxazoles, synthesis and antileucemic activity. Pharmazie. 1994; 49(10): 727-729.
- 210 www.organic-chemistry.org/namedreactions/curtius-rearrangement.shtm
- 211 Fessenden R, Fessenden J. Organik Kimya. Brooks/Cole Publishers Company Grove, California 4th ed. Güneş Kitabevi Ltd Şti (1990). Sayfa 669-670.
- 212 www.cem.msu.edu/~reusch/VirtTextJml/rearrang.htm
- 213 Sasse A, Stark H, Ligneau X, Elz S, Redidemeister S, Ganellin C R, Schwartz J C, Schunack W. (Partial) Agonist/Antagonist Properties of Novel Diarylalkyl Carbamates on Histamine H_3 Receptors. Bioorg. Med. Chem. 2000; 8: 1139-1149.
- 214 Hay M, Wilson W R, Denny W A. Design, Synthesis nad Evaluation of Imidazolylmethyl Carbamate Prodrugs of Alkylating Agents. Tetrahedron. 2000; 56: 645-657.
- 215 Berghot M A, Hanna M A, Girges M M. Synthesis and biological activity of some heterocyclic systems containing antraquinone. Pharmazie. 1992; 47: 340-343.
- 216 Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. İlaçların Tanınması ve Kantitatif Analizi. İstanbul Üniveritesi Yayınları No: 3185. İstanbul (1984). Sayfa 318-319.
- 217 March J. Advanced Organic Chemistry. 3rd ed. John Wiley & Sons. New York (1985). Sayfa 1103.
- 218 İdem. Sayfa 805.
- 219 Ergenç N, Ateş Ö, Gürsoy A. Eczacılar için Organik Kimya. İstanbul Üniversitesi Yayınları

No: 3596. İstanbul (1990). Sayfa 332.

- 220** Yogeeswari P, Thirumurugan R, Kavya R, Samuel J S, Stables J, Sriram D. 3-Chloro-2-methylphenyl-substituted semicarbazones: synthesis and anticonvulsant activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2004; 39: 729-734.
- 221** Pandeya S N, Yogeeswari P, Stables J. Synthesis and anticonvulsant activity of 4-bromophenyl substituted aryl semicarbazones. *Eur. J. Med. Chem.* 2000; 35: 879-886.
- 222** March J. *Advanced Organic Chemistry*. 3rd ed. John Wiley & Sons. New York (1985). Sayfa 805,1103.
- 223** Solomons G, Fryhle C. *Organik Kimya*. 7.basımdan çeviri. Literatür Yayımcılık. İstanbul (2002). Sayfa 739.
- 224** Fessenden R, Fessenden J. *Organik Kimya*. Brooks/ Cole Publishers Company Grove, California 4th ed. Güneş Kitabevi Ltd Şti (1990). Sayfa 565.
- 225** Krämer I, Schunack W. Synthese und H₂-antagonische Wirkung von [3-(3-Piperidino-methylphenoxy)propyl]-1.3.4-oxadiazol-2-aminen. *Arch. Pharm.(Weinheim)* 1986; 319: 1091-1098.
- 226** Pandeya S N, Yogeeswari P, Sausville E A, Mauger A B, Narayan V L. Synthesis and Antitumour Evaluation of 4-Bromophenyl Semicarbazones. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 2002; 52(2): 103-108.
- 227** Möhrle H, Grimm B. Reaktionen von Cotarnin und Hydrastinin mit NH-aciden Verbindungen. *Arch. Pharm (Weinheim)*. 1986; 319: 910-916.
- 228** Sriram D, Yogeeswari P, Thirumurugan R. Antituberculous activity of some aryl semicarbazone derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004; 14: 3923-3924.
- 229** Cerecetto H, Di Maio R, Ibarruri G, Seoane G, Denicola A, Peluffo G, Quijano C, Paulino M. Synthesis and anti-trypanosomal activity of novel 5-nitro-2-furaldehyde and 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde semicarbazone derivatives. *Il Farmaco*. 1998; 53: 89-94.
- 230** Silverstein R M, Bassler G C, Morrill T C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. John Wiley & Sons. New York (1981). Sayfa 130.

- 231 Lima P C, Avery M A, Tekwani B L, ALves H M, Barreiro E J, Fraga C A M. Synthesis and biological evaluation of new imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives designed as mefloquine analogues. *Il Farmaco*. 2002; 57: 825-32.
- 232 Enguehard-Gueiffier C, Fauvelle F, Debouzy J C, Peinnequin A, Thery I, Dabouis V, Gueiffier A. 2,3-Diarylimidazo[1,2-*a*]pyridines as potential inhibitors of UV-induced keratinocytes apoptosis : synthesis, pharmacological properties and interactions with model membranes and oligonucleotides by NMR. *Eur. J. Pharm. Sci.*. 2005; 24: 219-227.
- 233 Enguehard C, Renou J L, Collot V, Hervet M, Rault S, Gueiffier A. Reactivity of 3-Iodoimidazo[1,2-*a*]pyridines Using a Suzuki-Type Cross-Coupling Reaction. *J. Org. Chem.* 2000; 65: 6572-6575.
- 234 Cerrecetto H, Gonzalez M, Risso M, Seoane G, De Cerain A L, Ezpeleta O, Monge A, Suescun L, Mombru A, Bruno A M. Synthesis and biological Evaluation of 1,2,5-Oxadiazole *N*-Oxide Derivatives as Potential Hypoxic Cytotoxins and DNA-Binders. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 2000; 333: 387-393.
- 235 Chekotilo A A, Yurchenko A A, Tolmachev A A. Novel Approach to Synthesis of 1,2-Dihydrobenz[*c*]-[1,2]azaphosphol-3-ones. *Chem. Het. Comp.* 2001; 37(4): 526-527.
- 236 Kiselyov A S. A novel three-component reaction of N-Fluoropyridinium salts: a facile approach to imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Tetrahedron Letters*. 2005; 46: 4487-4490.
- 237 Balcı M. Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş. METU PRESS. Ankara (2000), sayfa 57.
- 238 www.aist.go.jp/RIODB/SDBS Spektrum No: 672.
- 239 www.aist.go.jp/RIODB/SDBS Spektrum No: 1285.
- 240 www.aist.go.jp/RIODB/SDBS Spektrum No: 2868.
- 241 www.aist.go.jp/RIODB/SDBS Spektrum No: 3376.
- 242 www.aist.go.jp/RIODB/SDBS Spektrum No: 1293.
- 243 Kingston D G I, Tannenbaum H P, Baker G B, Dimmock J R, Taylor W G. Mass

Spectrometry of Organic Compounds. Part V. Mass Spectra of Substituted Aroylhydrazones. J. Chem. Soc. (C). 1970; 2574-2577.

- 244** Günay N S. 3- Fenil-5-sülfanamidoindol-2-karboksilik asid hidrazidinden türeyen hidrazonlar üzerinde çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. İstanbul (1995).
- 245** Gürsoy E. Yeni 6-(4-Bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid Hidrazid Hidrazonlarının Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. İstanbul (2005).
- 246** Thomson B A. Atmospheric Pressure Ionization and Liquid Chromatography/Mass Spectrometry- Together at Last. J. Am. Soc. Mass Spectrom. 1998; 9: 187-193.
- 247** Horning E C, Horning M G, Carroll D I, Dzidic I, Stillwell R N. New Picogram Detection System Based on a Mass Spectrometer with an External Ionization Source at Atmospheric Pressure. Analytical Chemistry. 1973; 45(6); 936-943.
- 248** Husain M I, Amir M, Singh E. Synthesis of some new substituted mercaptotriazoles and thiazoidones and their monoamine oxidase inhibitory and anticonvulsant properties. Indian J. Chem. Sec. B. 1987; 26B: 251-
- 249** Freund M, Schander A. Zur Kenntnisse des Thiourazols. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1896; 29: 2506-2511.
- 250** Kurzer F, Secker J L. Chemistry of Biureas-I Cyclisation of ethoxycarbonyl derivatives of thiobiureas and bithiureas. Tetrahedron. 1977; 33: 1999-2006.
- 251** Esmail R, Kurzer F. Chemistry of Biureas-II. Synthesis and cyclisation of thiobiureas derived from (thio)carbonohydrazides and ethoxycarbonyl isothiocyanate. Ibid. 1977; 33: 2007-2012.
- 252** Suni M M, Vipin A N, Joshua C P. Heterocyclization of 1-alkyl-2-thiobiureas with α -haloketones. Tetrahedron Letters. 2001; 42: 97-99.
- 253** Arndt F, Milde E, Tschenscher F. Ringschlüsse an schwefel-haltigen Dicarbohydraziden, II: Thio-urazol. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1922; 55: 341-347.
- 254** Arndt F, Bielich F. Ringschlüsse an schwefel-haltigen Dicarbohydraziden, IV.: Über den

Mechanismus intramolekularer Verdrängungen. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1921; 54: 2276-2283.

- 255** Guha P C. Ring closure of hydrazodithio- and -monothiodicarbonamides with acetic anhydride. J. Am. Chem. Soc. 1923; 45: 1036-1042.
- 256** Buu-Hoi P, Xuong D, Nam H. Potential Antiviral Thiourea Derivatives. Ibid. 1955; 2160-2165.
- 257** Suni M M, Nair V A, Joshua C P. Synthesis of substituted- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones and S-substituted isothiobiureas from 1-aryl/alkyl-6-phenyl-2-thiobiureas. Synt. Comm. 2001; 31(10): 1599-1605.
- 258** Suni M M, Nair V A, Joshua C P. Heterocyclization of 1-aryl/alkyl-2-thiobiureas to 4-aryl/alkyl-3-substituted- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones. Tetrahedron. 2001; 57: 2003-2009.
- 259** Krämer I, Schunack W. Synthese und H_2 -antagonistische Wirkung N,N'-substituierter 1,3,4-Oxadiazol-2,5-diamine. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1986; 36(11): 1564-1567.
- 260** Karalı N. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-nitroindole-2,3-dione derivatives. Eur. J. Med. Chem. 2002; 37: 909-918.
- 261** Rida S M, Labuota I, Salama H, Ghany Y S A, El-Ghazzaui E, Kader O. Syntheses and In Vitro Antimicrobial Evaluation of Some Benzimidazol-2-ylmethylthioureas, Benzimidazol-2-ylacetylthiosemicarbazides and Products of Their Condensation with Monochloroacetic acid. Pharmazie. 1986; 41(7): 475-478.
- 262** Gürsoy A, Karalı N. Synthesis and anticonvulsant activity of new acylthiosemicarbazides and thiazolidones. Il Farmaco. 1995; 50(12): 857-866.
- 263** Gürsoy A, Demirayak Ş, Cesur Z, Reisch J, Ötük G. Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials. Pharmazie. 1990; 45(4): 246-249.
- 264** Cesur Z, Cesur N, Ötük G. Synthesis and characterization of some 1-[4-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-yl)azo]benzoyl-4-aryl/alkyl thiosemicarbazides. Acta Pharmaceutica Turcica. 1989; 31: 135-137.
- 265** Cesur Z, Ergenç N, İlhan E. Synthesis of some new substituted thiosemicarbazides and 1,2,4-

triazoline-5-thiones. İbid. 1989; 31: 103-106.

- 266 Duddeck H, Dietrich W, Toth G. Structure Elucidation by Modern NMR. Die Deutsche Bibliothek-CIP-Einheitsaufnahme. Sayfa 23-32.
- 267 Balcı M. Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş. METU PRESS. Ankara (2000), sayfa 419-420.
- 268 Pugmire R J, Smith J C, Grant D M, Stavnikov B, Tisle M, Vercek B. Correlation of Ring Nitrogen Substituents with Carbon 13 Nuclear Magnetic Resonance Data in Azolazines. J. Heterocyclic. Chem. 1987; 24: 805-809.
- 269 www.aist.go.jp/RIODB/SDBS Spektrum No: 12039.
- 270 Olgun N. Kumarinil Keton Tiyosemikarbazonlar ve Kumarinil Tiyazolon Hidrazonlar Üzerinde Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. İstanbul (1987).
- 271 Jütten P, Schumann W, Härtl A, Heinisch L, Gräfe U, Werner W, Ulbricht H. A Novel Type of Nonsteroidal Estrone Sulfatase Inhibitors. Bioorg. Med.Chem. Lett. 2002; 12: 1339-1342.
- 272 Solomons G, Fryhle C. Organik Kimya. 7.basımdan çeviri. Literatür Yayıncılık. İstanbul (2002). Sayfa 679-684.
- 273 Czuba W, Prelicz D, Hibner Ds, Utke K, Wyzgowska L. Primary fragmentation of some phenyl thiosemicarbazides. Zesz.Nauk.Univ.Jagiellon. Pr. Chem. 1982; 27-7.
- 274 İlhan E. 3-Etil-4(3*H*)-kinazolinon-2-ilmarkaptoasetik asid hidrazidinden oluşan hidrazon, tiyosemikarbazid ve 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentez ve spektral verileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi. İstanbul (1988)
- 275 Karalı N. Sübstitüe Kinazolinonilmerkaptopasetik asid hidrazidlerinden kazanılan tiyosemikarbazidler ve tiyazolidinonlar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi. İstanbul (1993).
- 276 Surrey A. The preparation of 4-thiazolidinones by the reaction of thioglycolic

acid with schiff bases. J. Am. Chem. Soc. 1947; 60: 2511-2512.

- 277 Erdik E. Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler. Gazi Büro Kitabevi. Ankara 1993. sayfa 15-25.
- 278 Cihan G. İndol Türevi Spiroheterosiklik Bileşikler Üzerinde Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. İstanbul (2005).
- 279 Silverstein R M, Bassler G C, Morrill T C. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 4th ed. John Wiley & Sons. New York (1981). Sayfa 201, 207-208.
- 280 Kazan F. Yeni 3-(1,2,4-Triazol-3-il)-4-Tiyazolidinon Türevlerinin Sentezi ve Yapı Aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi (2002).
- 281 Shafiullah , Siddiqui I H, Ansari S A, Khan E H, Shafi S. Synthesis of steroidal spirothiazolidinones. J. Indian Chem. Soc. 2000; 77: 215-6.
- 282 Srivastava T, Haq W, Katti S B. Carbodiimid mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. Tetrahedron. 2002; 58: 7619-7624.
- 283 Küçükgülşel Ş G, Oruç E E, Rollas S, Şahin F, Özbek A. Synthesis, Characterization and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. Eur. J. Med. Chem. 2002; 37: 197-206.
- 284 Raslan M A, Khalil M A. Heterocyclic Synthesis Containing Bridgehead Nitrogen Atom: Synthesis of 3-[(2*H*)-2-Oxobenzo[*b*]pyran-3-yl]-*s*-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazine and Thiazole. Heteroatom Chemistry. 2003; 14(2): 114-120.
- 285 Fraga-Dubreuil J, Bazureau J P. Efficient combination of task-specific ionic liquid and microwave dielectric heating applied to one-pot three component synthesis of a small library of 4-thiazolidinones. Tetrahedron. 2003; 59: 6121-6130.
- 286 Fenech G, Monforte P, Chimiri A, Grosso S. Reaction of 1-formyladamantane with heterocyclic compounds. Mass spectra antibacterial and antifungal activity. J. Heterocyc. Chem. 1979; 16: 347-351.

- 287 Shafiullah S, Hasrat A. Mass spectral studies on diastereomeric spirothiazolidinones. *Org. Mass Spectrum*. 1981; 16: 556-557.
- 288 Pandeya A, Nair K B. Bridged bis(4-thiazolidinones) and related compounds with antibacterial activity. *Pharmazie*. 1993; 48: 414-416.
- 289 Karalı N, Gürsoy A. Synthesis and anticonvulsant activity of some new thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives bearing an isatin moiety. *Il Farmaco*. 1994; 49: 819-822.
- 290 Ulusoy N, Kiraz M, Küçükbasmacı Ö. New 6-(4-Bromophenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazole Derivatives: Synthesis and Antimicrobial Activity. *Monatshefte für Chemie*. 2002; 133: 1305-1315.
- 291 El-Khawass S M, Khalil M A, Chaaban I. Synthesis of some thiazoline and thiazolidinone derivatives of 1,4-benzoquinone as potential antimicrobial agents. *Il Farmaco*. 1989; 44(4): 415-421.
- 292 Liu H L, 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.
- 293 Ottana R, Maccari R, Barreca M L, Bruno G, Rotondo A, Rossi A, Chiricosta G, Di Paola R, Sautebin L, Cuzzocrea S, Vigorita M G. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem*. 2005; 13: 4243-4252.
- 294 Ergenç N, İlhan E. Synthesis and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidone and 4-thiazoline derivatives. *Il Farmaco*. 1994; 49(6): 449-451.
- 295 National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2002 Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved Standard-Second Edition M27-A2.
- 296 National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2002 Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved Standard-Second Edition M38A.
- 297 Fernandez-Torres B, Cabanes F J, Carillo-Munoz A, Esteban A, Inza I, Abarca L, Guarro J. Collaborative evaluation of optimal antifungal susceptibility testing conditions for dermatophytes. *Journal of Clinical Microbiol*. 2002; 40: 3999-4003.

- 298** Rodriguez-Tudela J L, Berenguer J, Martinez –Suarez J V, Sanchez R. Comparision of a spectrophotometric microdilution method with RPMI-2 % glucose with the national committee for clinical laboratory standarts reference macrodilution method M27-P for *in vitro* susceptibility testing of amphotericin B, flucytosine and fluconazole against *Candida albicans*. Antimicrob. Agents Chemother, 1996; 40: 1998-2003.
- 299** Collins L, Franzblau S G. Microplate Alamar Blue Assay versus BACTEC 460 System for High-throughput Screening of Compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41: 1004-1009.
- 300** Inderleid C B. Antibiotics in Laboratory Medicine, 3rd ed., V. Lorian (ed.) Williams & Wilkins, Baltimore 1991. Sayfa 134-197.

Yürütücünün Özgeçmişı

1974 yılında Dicle/Diyarbakır’ da doğdum. 1980 yılında İstanbul’ da ilköğrenimime başladım. 1985-1991 yılları arasında İstanbul Çamlıca Kız Lisesi’ nde ortaöğrenimimi tamamladım. 1992 yılında İ.Ü. Eczacılık Fakültesi’ nde yüksek öğrenimime başladım. 1996 yılında birincilikle mezun oldum ve aynı fakültede Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’ nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. 1996-1999 yılları arasında İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünde “Bazı yeni imidazo[1,2-*a*] piridin türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması konulu yüksek lisans tezimi tamamladım ve 2000 yılında da yine aynı enstitüye bağlı olarak “Bazı N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)hidrazinkarboksamidlerin Sentezleri ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” konulu doktora tezime başladım. 2003 yılında Tinçel Vakfı’ nın sağladığı burs ile 5 ay Nottingham Trent Üniversitesi (İngiltere) Biyomedikal ve Doğal Bilimler Okulu Organik Kimya Laboratuvarında Prof. Dr. John Wallis’ in danışmalığında çalıştım