

SELİN CİMOK

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2013

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

YENİ İMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL TÜREVİ HETEROSİKLİK
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE YAPILARININ
AYDINLATILMASI

SELİN CİMOK

DANIŞMAN
PROF. DR. NURAY ULUSOY GÜZELDEMİRCİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

İSTANBUL-2013

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında Selin Cimok tarafından hazırlanan Yeni İmidazo[2,1-b]tiyazol Türevi Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

16 / 08 / 2013

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)

İmzası

- 1.Prof.Dr.Zafer Cesur (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı)
- 2.Prof.Dr.Gültaze Çapan (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı)
- 3.Prof.Dr.Nuray Ulusoy Güzeldemirci (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Tez Danışmanı)
- 4.Prof.Dr.İlkay Küçükgüzel (Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı)
- 5.Doç.Dr.Ayşe Kocabalkanlı (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez 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 haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Selin Cimok


TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca anabilim dalının tüm olanaklarından yararlanma fırsatını sağlayan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Zafer Cesur'a; tez çalışmalarım süresince deneylerimin her aşaması ile ilgilenen, bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren, birlikte çalıştığımız süre boyunca verdiği emek ve manevi desteği için sevgili hocam Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci'ye teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Prof. Dr. Gültaze Çapan ve Doç. Dr. Özlen Güzel olmak üzere anabilim dalındaki tüm hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Yüksek lisansım boyunca her odalarına girdiğimde beni güleryüzle karşılayan, çalışmalarına yardımcı olan, her derdimi paylaştığım ve birlikte geçirdiğimiz laboratuvar günlerini hiçbir zaman unutmayacağım sevgili hocam Arş. Gör. Gökçe Cihan başta olmak üzere Arş. Gör. Görkem Ermut ve Arş. Gör. Pınar Eraslan'a, yüksek lisansa beraber başladığım ve iki sene boyunca peşinden koştuğum her hayalimde beni yalnız bırakmayan, desteğini esirgemeyen sevgili dostum Muhammet Zopun'a teşekkürlerimi sunarım.

Bütün öğrenim hayatım boyunca akademisyenlik yolunda ilerlememi isteyen, maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen başta babam Faruk Cimok olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İmidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazoller	3
2.2. 4-Tiyazolidinonlar.....	63
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	116
3.1. Araç ve Gereçler	116
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	116
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	116
3.2. Kromatografik Çalışmalar	116
3.3. Sentez Yöntemleri.....	117
3.3.1. Genel Sentez Şeması.....	117
3.3.2. 2-Amino-3-[(4-bromobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (1).....	117
3.3.3. Etil [6-(4-Bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (2).....	117
3.3.4. 2-[6-(4-Bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetohidrazid (3)	118
3.3.5.4-Alkil/aryl-1-[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3- il]asetil]tiyosemikarbazidler (4a-i)	118
3.3.6.3-Alkil/aryl-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5- metil-4-tiyazolidinonlar (5-13)	118
4. BULGULAR.....	119
4.1. Bileşiklere Ait Bulgular	119
4.1.1. 2-[6-(4-Bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetohidrazid (3)	119

4.1.2.3-Etil-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5- metil-4-tiyazolidinon (5)	120
4.1.3.3-Propil-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5- metil-4-tiyazolidinon (6)	122
4.1.4.3-Allil-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5- metil-4-tiyazolidinon (7)	123
4.1.5.3-Butil-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5- metil-4-tiyazolidinon (8)	125
4.1.6.3-Fenil-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5- metil-4-tiyazolidinon (9)	127
4.1.7.3-(4-Metilfenil)-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3- il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (10)	132
4.1.8.3-(4-Klorofenil)-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3- il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (11)	133
4.1.9.3-(4-Bromofenil)-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3- il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (12)	135
4.1.10.3-(4-Nitrofenil)-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3- il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (13)	137
4.2. Biyolojik Aktivite Araştırma Bulguları	139
4.2.1. Antiviral Aktivite Araştırma Bulguları	139
4.2.2. Antikanser Aktivite Araştırma Bulguları	144
5. TARTIŞMA	146
5.1.2-Amino-3-[(4-bromobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (1)	146
5.2. Etil [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (2)	147
5.3. 2-[6-(4-Bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetohidrazid (3)	148
5.4.4-Alkil/aril-1-[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3- il]asetil]tiyosemikarbazidler (4a-i)	149
5.5.3-Alkil/aril-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5- metil-4-tiyazolidinonlar (5-13)	150
5.5.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	156
5.5.1.1. UV Bulguları	156
5.5.1.2. IR Verileri	161
5.5.1.3. ¹ H-NMR Verileri	166

5.5.1.4. ^{13}C -NMR (APT), ^{13}C -NMR (DEPT) ve HSQC (^{13}C - ^1H) Verileri	176
5.5.1.5. Kütle Verileri	186
5.6. Biyolojik Aktivite Verilerinin Değerlendirilmesi	193
5.6.1. Antiviral Aktivite Verileri.....	193
5.6.2. Antikanser Aktivite Verileri.....	194
KAYNAKLAR	195
ÖZGEÇMİŞ	231

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4-1: Bileşiklerin Hela Hücrelerinde Araştırılan Antiviral Aktiviteleri ve Sitotoksisiteleri	140
Tablo 4-2: Bileşiklerin CRFK Hücre Kültürlerinde Araştırılan Anti-Feline Corona Virüs (FIPV) ve Anti-Feline Herpes Virüs Aktiviteleri ve Sitotoksisiteleri.....	140
Tablo 4-3: Bileşiklerin HEL Hücrelerinde Araştırılan Antiviral Aktiviteleri ve Sitotoksisiteleri	141
Tablo 4-4: Bileşiklerin Vero Hücrelerinde Araştırılan Antiviral Aktiviteleri ve Sitotoksisiteleri	141
Tablo 4-5: Bileşiklerin MT-4 Hücrelerinde Araştırılan Anti-HIV Aktiviteleri Ve Sitotoksisiteleri	142
Tablo 4-6: Bileşiklerin MDCK Hücrelerinde Araştırılan Anti-İnfluenza Virus Aktiviteleri ve Sitotoksisiteleri	142
Tablo 4-7: Bileşik 11 'nin Tek Doz Ortalama Grafiği.....	145
Tablo 5-1: Sentezlenen Bileşiklerin (5-13) Bazı Fiziksel Özellikleri ve Verimleri	155
Tablo 5-2: Tiyazolidinon Türevlerinin (5-13) UV Karakteristikleri	160
Tablo 5-3: Bileşiklerin (5-13) IR Verileri.....	165
Tablo 5-4: Bileşiklerin (5-13) Ortak Protonlarının ¹ H-NMR Verileri (δ ppm).....	173
Tablo 5-5: Tiyazolidinon Halkası Protonlarının ¹ H-NMR Verileri (δ ppm) (5-13)	174
Tablo 5-6: Bileşiğin (9) ¹³ C-NMR (APT), ¹³ C-NMR (DEPT) ve ¹³ C-NMR (HSQC) Verileri	185

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Bileşik 3'ün IR Spektrumu.....	119
Şekil 4-2: Bileşik 3'ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	120
Şekil 4-3: Bileşik 5'in IR Spektrumu	121
Şekil 4-4: Bileşik 5'in ¹ H-NMR Spektrumu.....	121
Şekil 4-5: Bileşik 6'nın IR Spektrumu	123
Şekil 4-6: Bileşik 6'nın ¹ H-NMR Spektrumu.....	123
Şekil 4-7: Bileşik 7'nin IR Spektrumu	124
Şekil 4-8: Bileşik 7'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	125
Şekil 4-9: Bileşik 8'in IR Spektrumu	126
Şekil 4-10: Bileşik 8'in ¹ H-NMR Spektrumu.....	126
Şekil 4-11: Bileşik 9'un IR Spektrumu.....	128
Şekil 4-12: Bileşik 9'un ¹ H-NMR Spektrumu.....	129
Şekil 4-13: Bileşik 9'un ¹ H-NMR Spektrumu (D ₂ O).....	129
Şekil 4-14: Bileşik 9'un ¹³ C-NMR Spektrumu (APT).....	130
Şekil 4-15: Bileşik 9'un ¹³ C-NMR (DEPT) Spektrumu	130
Şekil 4-16: Bileşik 9'un HSQC Spektrumu.....	131
Şekil 4-17: Bileşik 9'un Kütle Spektrumu (ESI (+)).....	131
Şekil 4-18: Bileşik 10'un IR Spektrumu.....	133
Şekil 4-19: Bileşik 10'un ¹ H-NMR Spektrumu.....	133
Şekil 4-20: Bileşik 11'in IR Spektrumu	134
Şekil 4-21: Bileşik 11'in ¹ H-NMR Spektrumu.....	135
Şekil 4-22: Bileşik 12'nin IR Spektrumu	136
Şekil 4-23: Bileşik 12'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	136
Şekil 4-24: Bileşik 13'ün IR Spektrum.....	138
Şekil 4-25: Bileşik 13'ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	138
Şekil 5-1: Bileşik 9'un HSQC Spektrumu (107-136 ppm).....	184
Şekil 5-2: Bileşik 9'un HSQC Spektrumu (15-45 ppm).....	184

SEMBOLLER / KISALTMALAR LISTESİ

Semboller

λ	Dalga Boyu
ϵ	Molar Absorbtivite
δ	Kimyasal Kayma
Rf.....	Maddenin yürüdüğü uzaklık/Çözücünün yürüdüğü uzaklık

Kısaltmalar

İTK.....	İnce Tabaka Kromatografisi
UV.....	Ultraviyole
IR.....	Infrared
NMR.....	Nuclear Magnetic Resonance
HSQC.....	Heteronuclear Single Quantum Correlation
DEPT.....	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
ESI-MS.....	Electrospray Ionisation-Mass Spectrometry
NCI.....	National Cancer Institute
COX.....	Siklooksijenaz
E.d.....	Erime derecesi
M.A.....	Molekül Ağırlığı
g.b.....	Gerilme Bandı
e.b.....	Eğilme Bandı
asim./sim.....	Asimetrik/Simetrik
imid.tiy.....	İmidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol
ar.....	Aromatik
al.....	Alifatik
ark.....	Arkadaşları

ÖZET

Cimok S. Yeni İmidazo[2,1-*b*]tiyazol Türevi Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2013.

Bu çalışmada, imidazo[2,1-*b*]tiyazol artığı taşıyan 3-alkil/aryl-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (**5-13**) yapısında yeni bileşikler sentezlenmiş ve bileşiklerin antiviral ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Bu amaçla, 4-bromofenaçil bromür ve etil 2-aminotiyazol-4-asetat'ın reaksiyonu ile elde edilen 2-amino-3-[(4-bromobenzoil)metil]-4-(etoksi karbonilmetil)-tiyazolyum bromür (**1**)'den absölu etanollü ortamda etil [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (**2**) kazanılmış, daha sonra (**2**), hidrazin hidrat ile etkileştirilerek 2-[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetohidrazid (**3**) elde edilmiş, (**3**)'ün de çeşitli alkil/aryl isotiyosiyanatlarla reaksiyonundan 4-alkil/aryl-1-[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]tiyosemikarbazidler (**4a-i**) kazanılmıştır. 4-Tiyazolidinon türevi (3-alkil/aryl-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il] azeil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (**5-13**)'lar **4a-i**'nin etil 2-bromopropiyonat ile siklizasyonu sonucu elde edilmiştir. Bileşiklerin oluşum mekanizmaları tartışılmış ve yapıları elementel analiz, UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT), ¹³C-NMR (DEPT), HSQC, ESI-MS kütle spektrumu verileri ile doğrulanmıştır. Tüm bileşiklerin MDCK, CRFK, Vero, HEL, HeLa ve MT-4 hücre kültürlerinde, seçilmiş DNA ve RNA virüslerine karşı antiviral aktiviteleri incelenmiştir. Bileşik **11** antikanser aktivite taraması için seçilmiş ve araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler : İmidazo[2,1-*b*]tiyazol, 4-tiyazolidinon, sentez, biyolojik aktivite

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 24304.

ABSTRACT

Cimok S. Synthesis and Characterization of New Imidazo[2,1-*b*]thiazole Derived Heterocyclic Compounds. İstanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmaceutical Chemistry. M.S. Thesis. İstanbul. 2013.

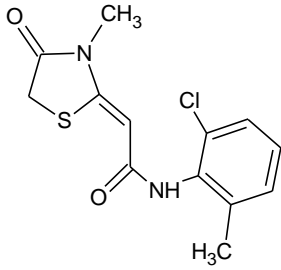
In this study the synthesis of new compounds bearing an imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety, 3-alkyl/aryl-2-[[[6-(4-bromophenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazol-3-yl]acetyl]hydrazono]-5-methyl-4-thiazolidinones (**5-13**) and evaluation of their antiviral and anticancer activities. Have been describe in the course of the syntheses 2-amino-3-[(4-bromobenzoyl)methyl]-4-(ethoxy carbonyl methyl)thiazolium bromide (**1**), obtained from the reaction of ethyl 2-aminothiazol-4-acetate with 4-bromophenacyl bromide was reacted with absolute ethanol to yield ethyl [6-(4-bromophenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazol-3-yl]acetate hydrobromide (**2**). **2** was reacted with hydrazine hydrate to afford 2-[6-(4-bromophenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazol-3-yl]acetohydrazide (**3**). Condensation of **3** with various alkyl/aryl isothiocyanates gave 4-alkyl/aryl-1-[[[6-(4-bromophenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazol-3-yl] acetyl] thiosemi carbazides(**4a-i**).3-Alkyl/aryl-2-[[[6-(4-bromophenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazol-3-yl]acetyl] hydrazono]-5-methyl-4-thiazolidinones (**5-13**) were obtained by cyclization of **4a-i** with ethyl 2-bromopropionate. The reaction mechanisms involved in the formation of the end products have been discussed and the structures of the new compounds were confirmed by the data obtained from elemental analysis, UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT), ¹³C-NMR (DEPT), HSQC and ESI-MS spectra. All compounds were tested for antiviral activity against selected DNA and RNA viruses in MDCK, CRFK, Vero, HEL, HeLa and MT-4 cells. Compound **11** was selected for anticancer activity screening and investigated.

Key Words: Imidazo[2,1-*b*]thiazole, 4-thiazolidinone, synthesis, biological activity

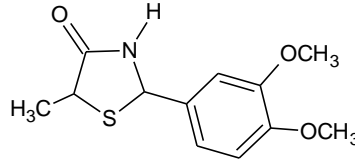
The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 24304.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

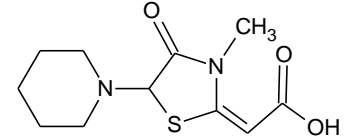
4-Tiyazolidinon halka sistemi, çok geniş biyolojik aktivite spektrumu nedeniyle yıllar boyunca çok sayıda medisinal kimya araştırmasına konu olmuş bir sistemdir. Bu geniş aktivite spektrumu içinde Ralitolin, antikonvülsan; Mezolidon, antiülser; Ozolinon, diüretik; Etozolin, diüretik ve antihipertansif; Deksetozolin, antihipertansif; Tiyazolidomisin, *Streptomyces* türlerine karşı antibiyotik etkili; Spiclomazin, psikotrop; Piprozolin, koleretik; Aktitiazik asid *Streptomyces* suşlarından izole edilmiş *in vitro* yüksek antimikobakteryel etkili bileşiklerdir. Ayrıca oral antidiyabetik glitazonlar, tedavide kullanılan diğer 4-tiyazolidinon türevi ilaçlardır.



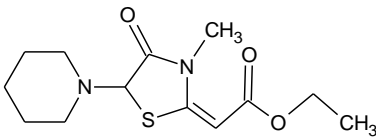
Ralitolin



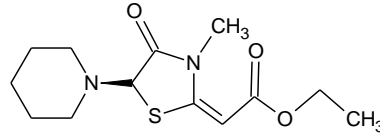
Mezolidon



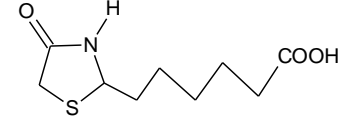
Ozolinon



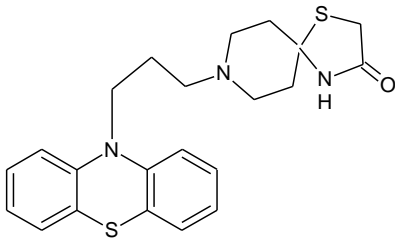
Etozolin



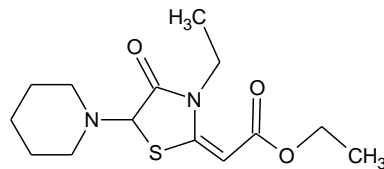
Deksetozolin



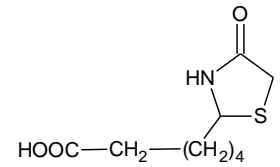
Tiyazolidomisin



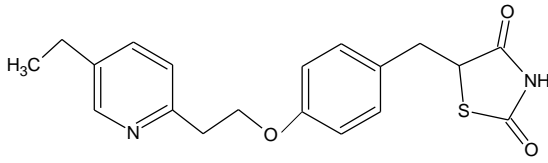
Spiclomazin



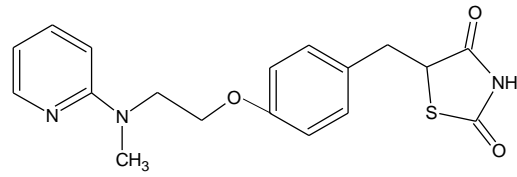
Piprozolin



Aktitiazik asid



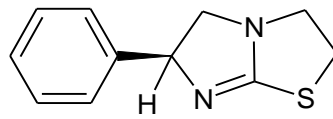
Pioglitazon



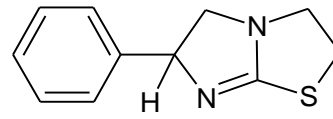
Rosiglitazon

Literatürde imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası taşıyan antibakteriyel, antifungal, antitüberküler, antitümöral, antiviral, analjezik, antienflamatuar, antihipertansif, kardiyotonik, diüretik, herbisid ve insektisid gibi çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukça fazla sayıda bileşik de yer almaktadır.

İmidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası içeren Levamisol [(6*S*)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol], antihelmintik etkili Tetramisol'un levojis izomeri olarak yine antihelmintik amaçla tedavide kullanılan aynı zamanda önemli immünomodülatör özellikler taşıyan bir ilaçtır.



Levamisol



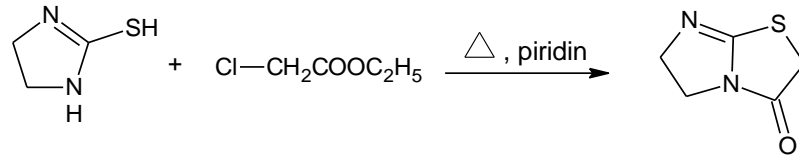
Tetramisol

Yukarıda söz edilen verilere dayanılarak tasarlanan bu çalışmada; daha önceki çalışmaların devamı niteliğinde, imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası taşıyan 4-tiyazolidinon türevi yeni bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve kazanılan yapıların antikanser ve antiviral aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

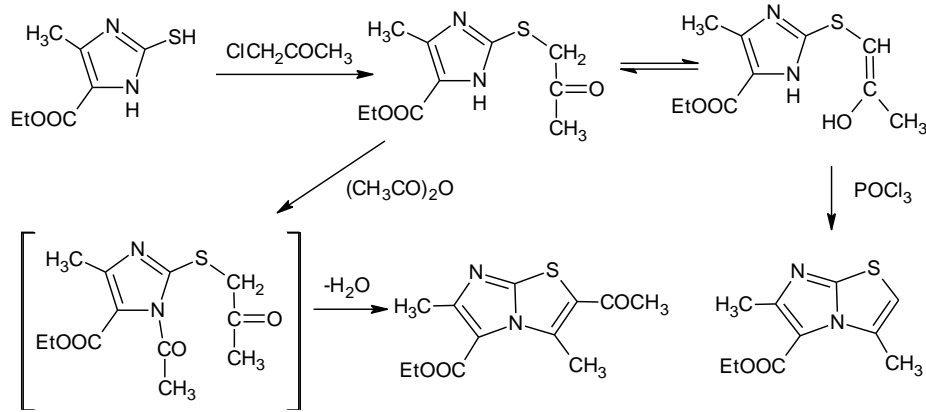
2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmidazo[2,1-*b*]tiyazoller

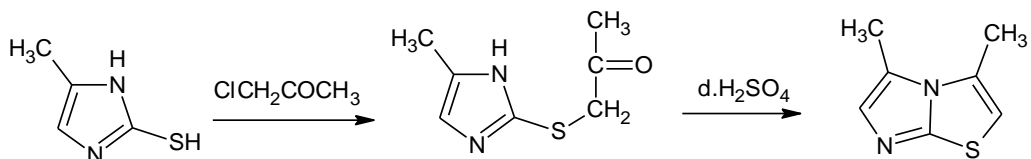
İmidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısı taşıyan literatürde yer alan ilk bileşik, iki ayrı çalışma ile Stephen ve Wilson ve Wilson ve ark. tarafından 1926 yılında yapılan iki ayrı çalışmada etilentiyoarbamid (2-merkpto-1*H*-4,5-dihidroimidazol) ve kloroasetik asid etil esteri'nin piridin içerisinde ısıtılması sonucu düşük bir verimle kazanılmıştır (1, 2).



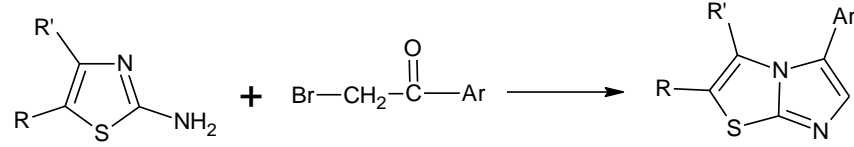
Daha sonra Ochiai, 1936 yılında etil 2-merkpto-5-metilimidazol-4-karboksilat ve kloroasetonun reaksiyonundan önce 2-asetoniltiyoimidazol türevini elde etmiş, bunun POCl₃ ile reaksiyonu sonucunda imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısına geçmiş ve aynı bileşiğin asetik anhidrid ile ısıtılmasıyla NH grubundan asetilasyonu takiben siklodehidratasyon ile kondanse halkayı kazanmıştır (3).



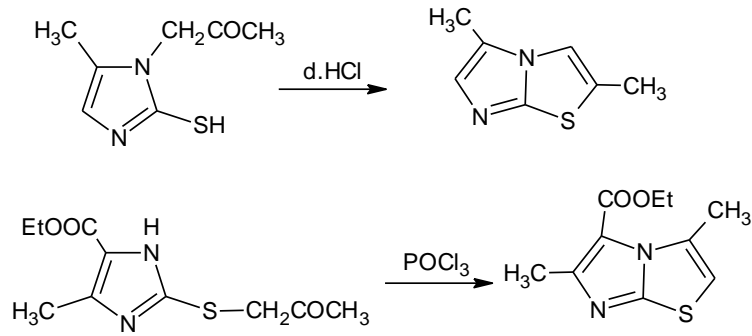
1937 Yılında Andersag ve Westphal, 2-merkpto-4-metilimidazol ve kloroaseton'dan hareketle 3,5-dimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü elde etmişlerdir (4).



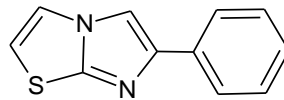
1937 ve 1951 yıllarında gerçekleştirilen iki ayrı çalışmada ise, nonsüstitüe ve süstitüe 2-aminotiyazollerin çeşitli fenaçil bromürlerle reaksiyonundan imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasına sahip bileşikler kazanılmıştır (5, 6).



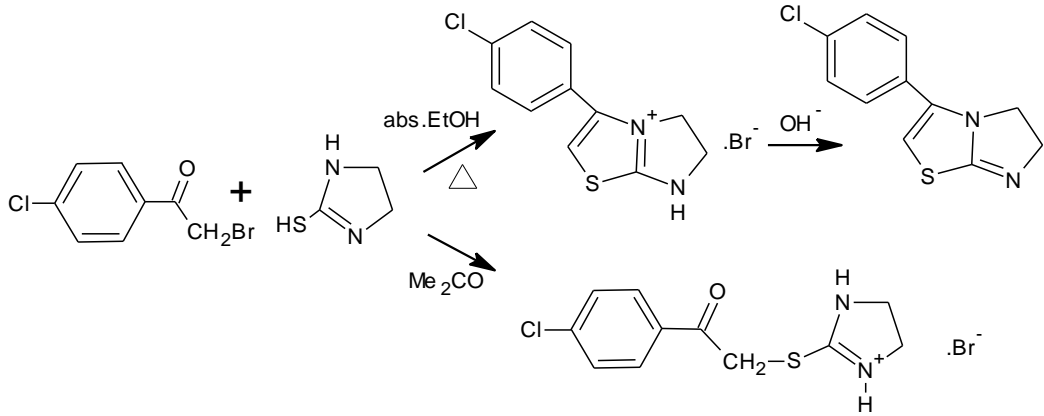
1955 Yılında Lawson ve Morley, 1-asetonil-2-merkaptio-5-metilimidazol'den derişik hidroklorik asid ile; etil 2-asetoniltiyo-4-metilimidazol-5-karboksilat'tan da fosfor oksiklorür ile imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşikleri elde etmişlerdir (7).



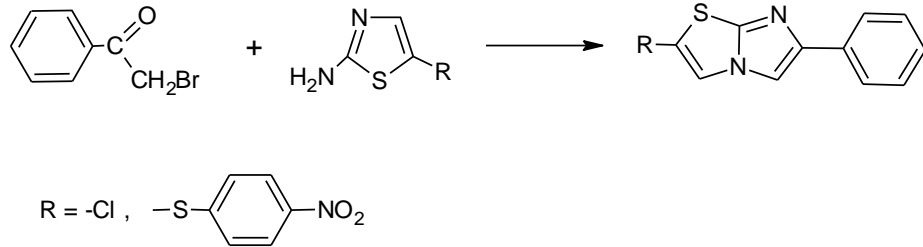
Aynı yıl Kickhöfen ve Kröhnke, 2-aminotiyazol ve 2-asetilaminotiyazol'ün ayrı ayrı ω-bromoasetofenon ile reaksiyonundan imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasını kapatmışlardır (8).



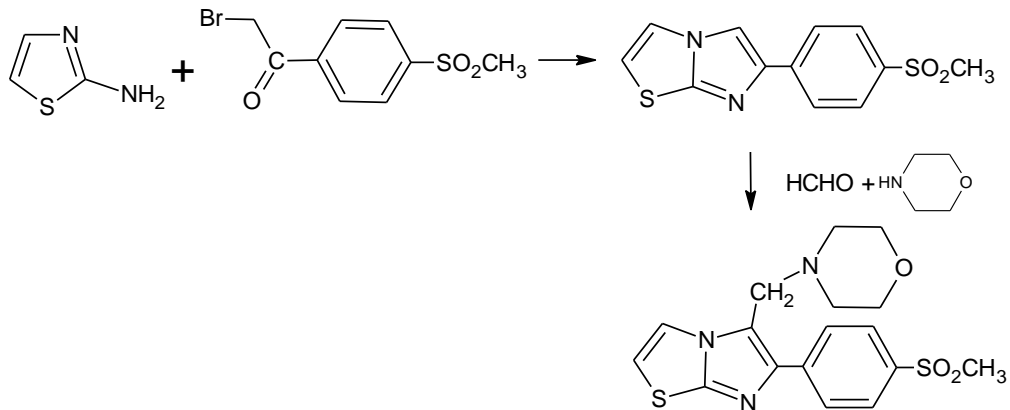
1961 Yılında Fefer ve King tarafından p-klorofenaçil bromür ve etilentiyoüre (2-merkaptioimidazolin)'nin susuz alkollü ortamda geri çeviren soğutucu altında reaksiyona sokulması sonucu 3-(p-klorofenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolium bromür elde edilmiş, ardından sodyum hidroksid ile serbest bazı; 3-(p-klorofenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol kazanılmıştır, ayrıca p-klorofenaçil bromür ve 2-merkaptioimidazolin'in asetonlu ortamda reaksiyonu sonucu p-klorofenaçiltiyo-2-imidazolinyum bromür'ler elde edilmiştir (9).



Werbel ve Zamora 1965 yılında, 2-amino-5-(p-nitrofenil)merkaptotiyazol ve 2-amino-5-klorotiyazol'ün fenaçil bromürle reaksiyonundan imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişlerdir (10).

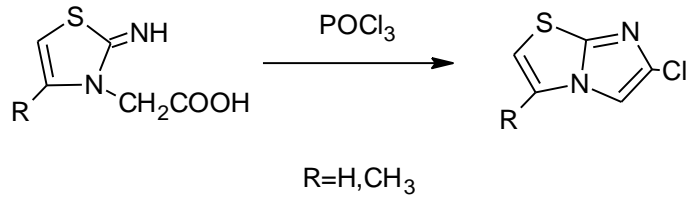


1966 Yılında Almirante ve ark., p-metilsülfonilfenil- ω -bromoasetofenon ile 2-aminotiyazol'ün reaksiyonundan 6-(p-metilsülfonilfenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol'e, bu yapıdan da morfolin ve formaldehid ile 5-morfolinometil türevine geçmişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerin analjezik, antienflamatuar, antipiretik ve antikonvülsan aktivitelerini araştırmışlardır (11).



1967'de Pentimalli ve ark., 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'un katım ve elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarını araştırmışlar ve halkanın 2- ve 5- konumlarının nükleofilik karakter gösterdiğini, 5- konumunun 2- konumundan daha reaktif olduğunu bildirmişlerdir (12).

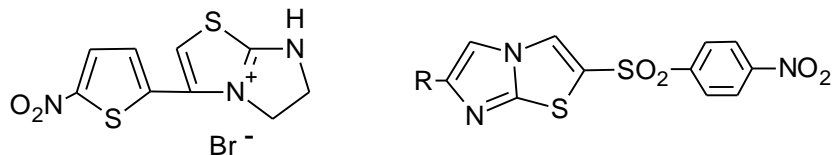
Paolini ve Lendvay 1969 yılında, 4-sübstitüe 3-karboksimetil-2-iminotiyazolin ile fosforoksiklorür'ün reaksiyonundan 3-sübstitüe 6-kloroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişler ve bileşiklerin analjezik, antienflamatuar, antihipertansif ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir (13).



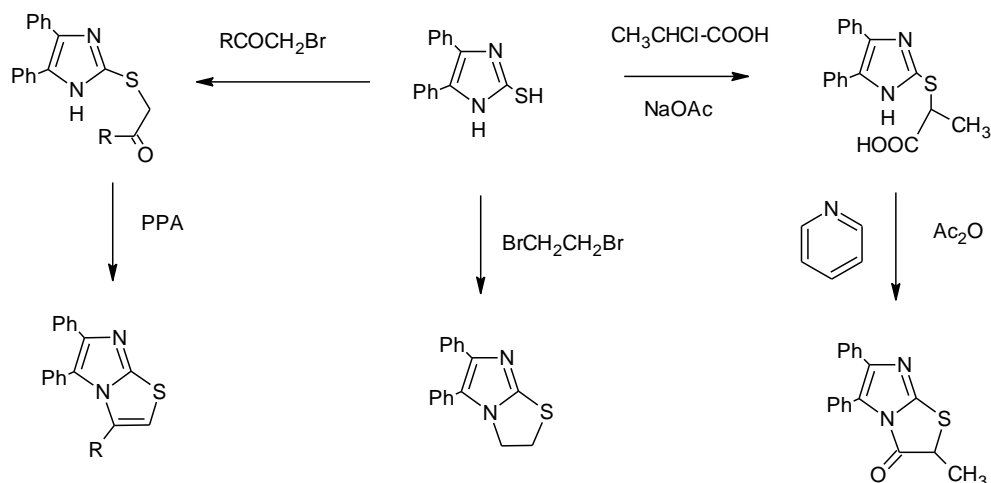
1972 Yılında Mustafa ve ark., 4,5-disübstitüe 2-merkaptimidazollerin kloroasetik asid ile reaksiyonu sonucu 5-karboksimetil türevlerini ve daha sonra asetik anhidrid varlığında siklizasyon sonrası 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-on türevlerini elde etmişlerdir (14).



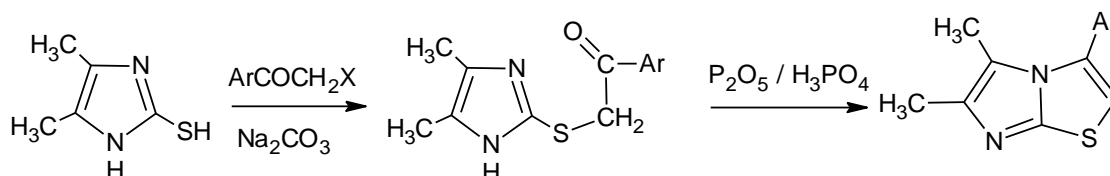
Yine aynı yıl Arya ve ark., aralarında 6,7-dihidro-3-[5-nitro-2-tiyenil]-5*H*-imidazo[2,1-*b*]tiyazolyum bromür ve 2-[*p*-nitrofenilsülfonil]-6-[5-nitro-2-tiyenil]imidazo[2,1-*b*]tiyazol'un de yer aldığı bir seri 2-sübstitüe 5-nitrotiyofenlerin sentezini bildirmişler ve bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır (15).



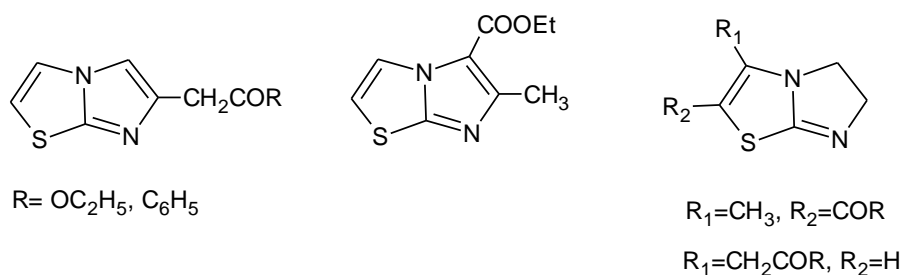
Mohan ve ark. 1973 yılında, 2-merkpto-4,5-difenilimidazol'ün α -kloropropiyonik asid, α -bromoketon ve 1,2-dibromoetan ile kondensasyonu sonucu çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişlerdir (16).



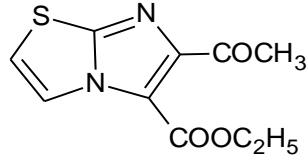
1975 Yılında Mohan ve Pujari bir önceki çalışmanın devamı olarak, 2-merkpto-4,5-dimetilimidazol ile α -haloketonların reaksiyonundan 2-aroilmetilmerkpto-4,5-dimetil imidazol'ü, buradan da fosforpentaoksid ve fosforik asid varlığında 3-aril-5,6-dimetil imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişlerdir (17).



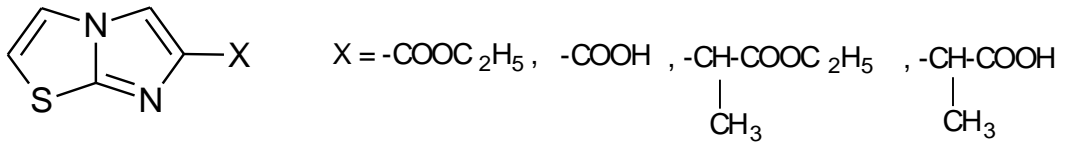
Robert ve ark. aynı yıl, çeşitli 2-aminotiyazoller'in α -halojenli ketonlarla veya visinal dihalojenli bileşiklerle reaksiyonu sonucunda imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişler ve türevlerin bazılarında antihelmintik aktivite tespit etmişlerdir (18).



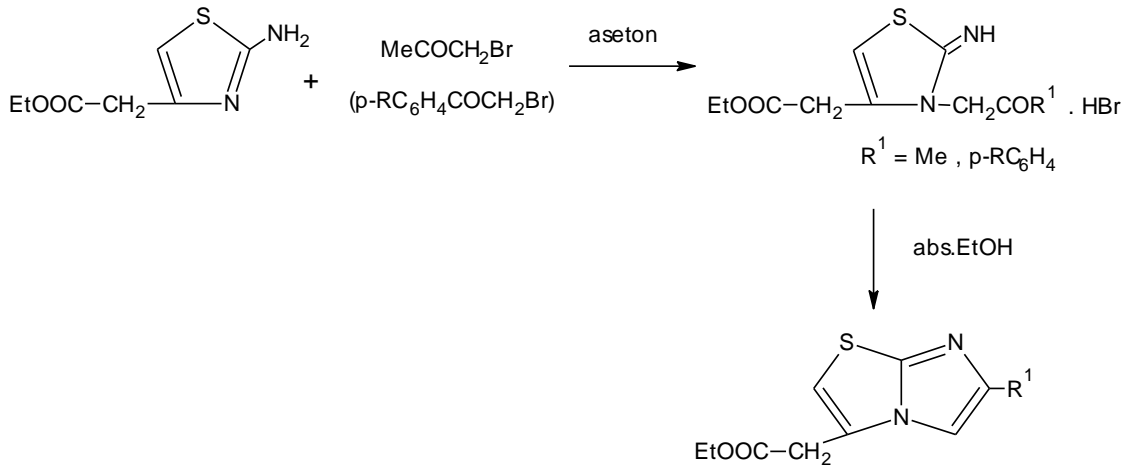
1976'da Böhme ve Weisel, halka içi azota α -konumunda amino grubu taşıyan heterosiklik yapılardan hareketle elde edilen aşağıda görülen imidazotiyazol türevini ısı, reaksiyon süresi, pH gibi reaksiyon koşullarında değişiklikler yaparak incelemişlerdir (19).



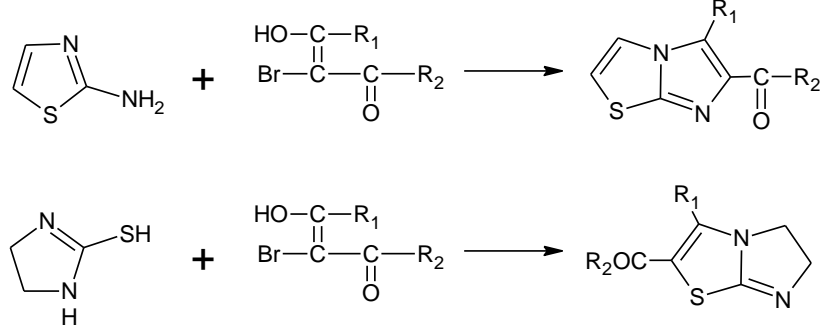
1977 Yılında Abignente ve ark., bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini hazırlamış ve bileşiklerin antienflamatuar aktivitelerini değerlendirmişlerdir (20).



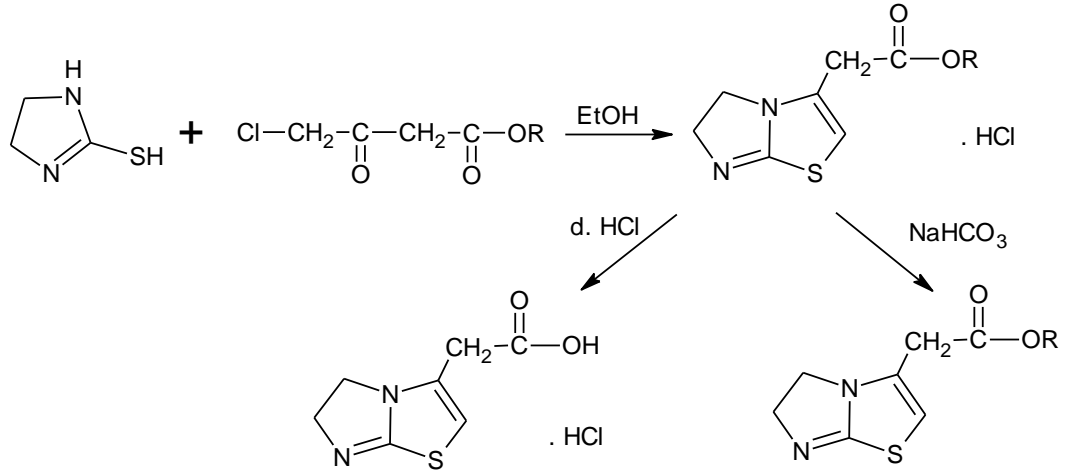
1978'de Sawhney ve ark., etil 2-aminotiyazol-4-asetat'ın bromoketonlarla aseton içerisinde muamele edilmesi sonucunda, 2-iminotiyazolin hidrobromür tuzlarını elde etmişler, ardından bu yapıların susuz etanol ile geri çeviren soğutucu altında muamelesi sonucu imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezlemişlerdir. Bileşikler arasından özellikle *p*-anisil türevinin antienflamatuar etkili olduğu bildirilmiştir (21).



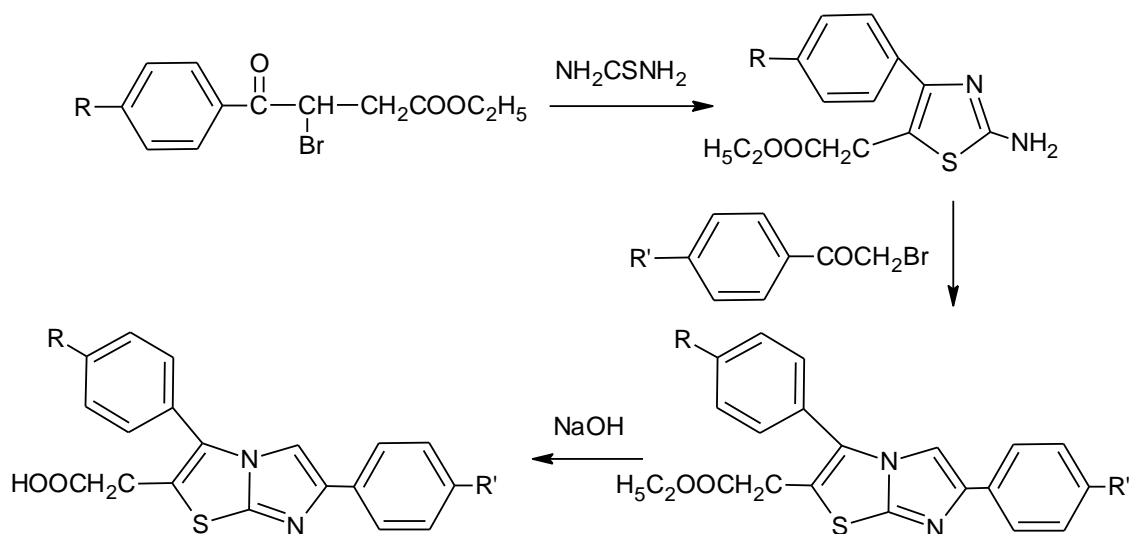
1979 Yılında Robert ve Panouse, α -bromo- β -diketonların 2-aminotiyazol ve 2-merkaptimidazolin ile reaksiyonu sonucu aşağıdaki imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişlerdir (22).



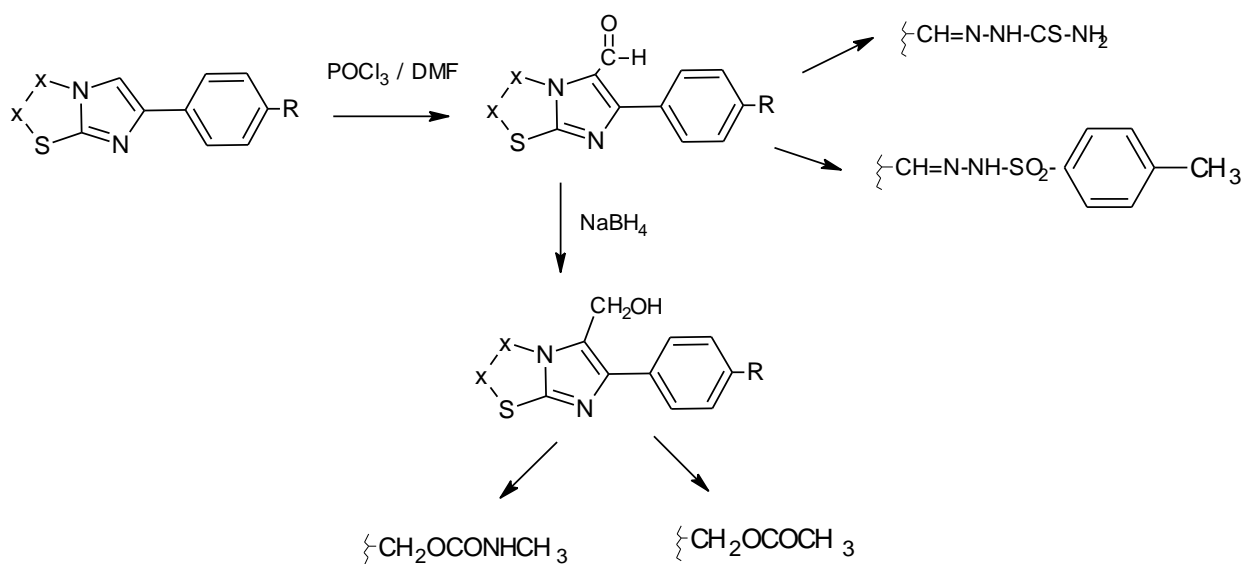
Campaigne ve Selby 1980 yılında, 2-merkaptimidazolin ile çeşitli 4-kloroasetoasetik asid esterlerinin reaksiyonundan 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetat hidroklorür tuzlarını, sonra bu tuzların sodyum bikarbonat ile nötralizasyonu ile serbest bazlarını, daha sonra da derişik hidroklorik asid ile muameleleri sonucu, 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidroklorürü'nü elde etmişlerdir (23).



1982'de yine Sawhney ve ark., etil β -aroil- β -bromopropiyonatların tiyöüre ile kondensasyonu sonucu etil (2-amino-4-aril-5-tiyazolil)asetatları Hantzsch Sentezi'ne göre elde etmişler ve bu yapıların çeşitli fenaçil bromürler ile muamelesi sonucu imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin etil esterlerini kazanmışlardır. Bir sonraki basamakta ise ester türevlerinden alkali hidroliz ile asid türevlerine geçmiş, antienflamatuar aktivite araştırması da yaptıkları bileşikler arasında 2-asetik asid ve aromatik halkalarda nonsüstitüe olan türevin en iyi derecede aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (24).



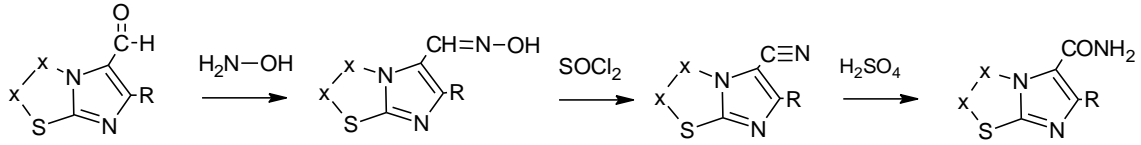
Andreani ve ark. da aynı yıl yaptıkları çalışmada, 2-aminotiyazol veya 2-aminotiyazolin ile çeşitli bromoasetofenonların reaksiyonu sonucu imidazo[2,1-*b*]-tiyazoller ve 2,3-dihidro türevlerini elde etmişlerdir. Daha ileri aşamada, önce Vilsmeier Reaksiyonu ile 5-formil türevlerini, daha sonra da bu yapı üzerinden çeşitli 5-hidroksimetil, tiyosemikarbazon, tosilyhidrazon ve ester türevlerine geçmişlerdir. Bileşiklerin antitümöral aktiviteleri de değerlendirilmiştir (25).



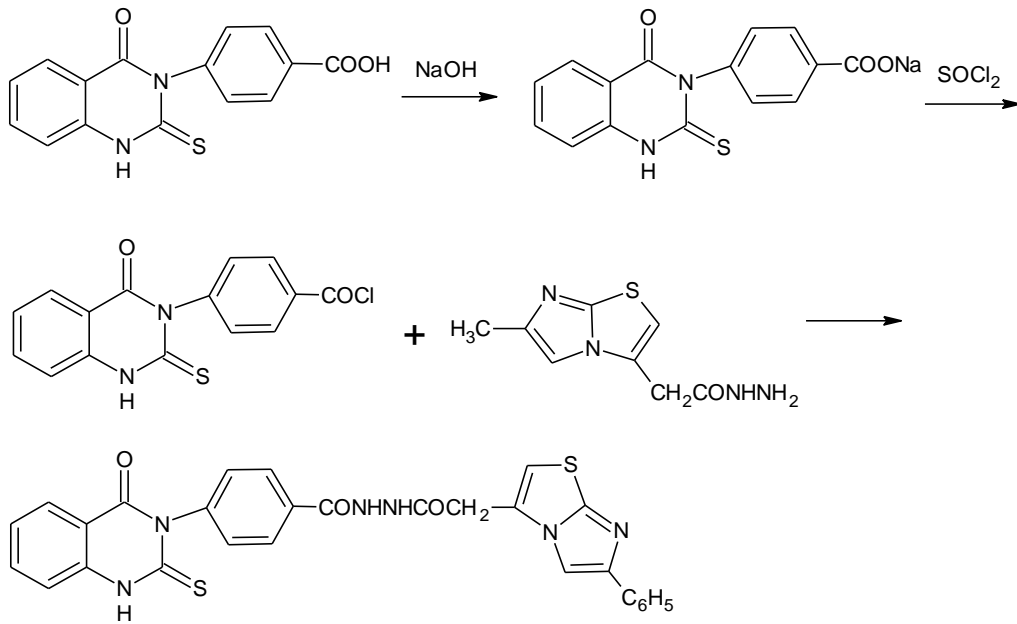
x = CH, CH₂

R = Cl, CH₃, C₆H₅

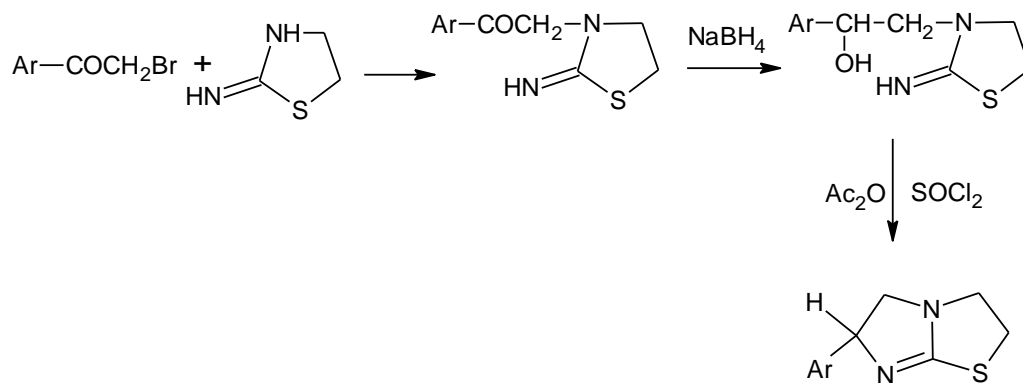
Yine aynı yıl gerçekleştirdikleri bir başka çalışmada Andreani ve ark., bir önceki çalışmanın devamı olarak 6-sübstitüe 5-formilimidazo[2,1-*b*]tiyazoller üzerinden hareketle oksim, nitril ve amid türevlerine geçmişlerdir (26).



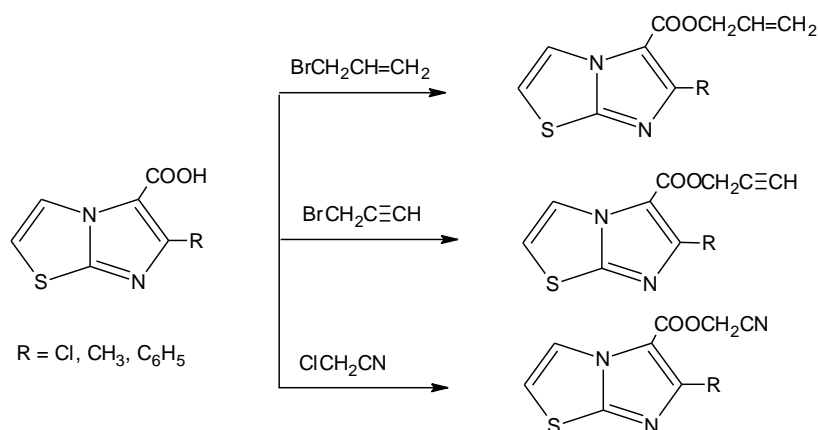
1982 Yılına ait bir başka çalışmada Kühmstedt ve ark., 4-(4-okso-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidro-3-kinazolinil)benzoik asid'den hareketle elde ettikleri asid klorürlerini (6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazid ile etkileştirerek, *N*-4-(4-okso-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-3-il)benzoil-*N'*-[(6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil]hidrazin yapısındaki bileşiği elde etmişlerdir (27).



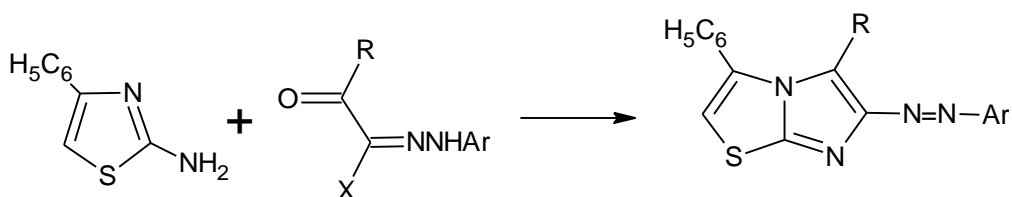
Nielek ve Lesiak da 1982 yılında, 2-aminotiyazolin ile ω -halo ketonun kondensasyonu ile keton türevini, bunu sodyum borohidürle redükleyerek alkol türevini, daha sonra da tiyonil klorür ve asetik anhidridli ortamda 6-sübstitüe 2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişlerdir (28).



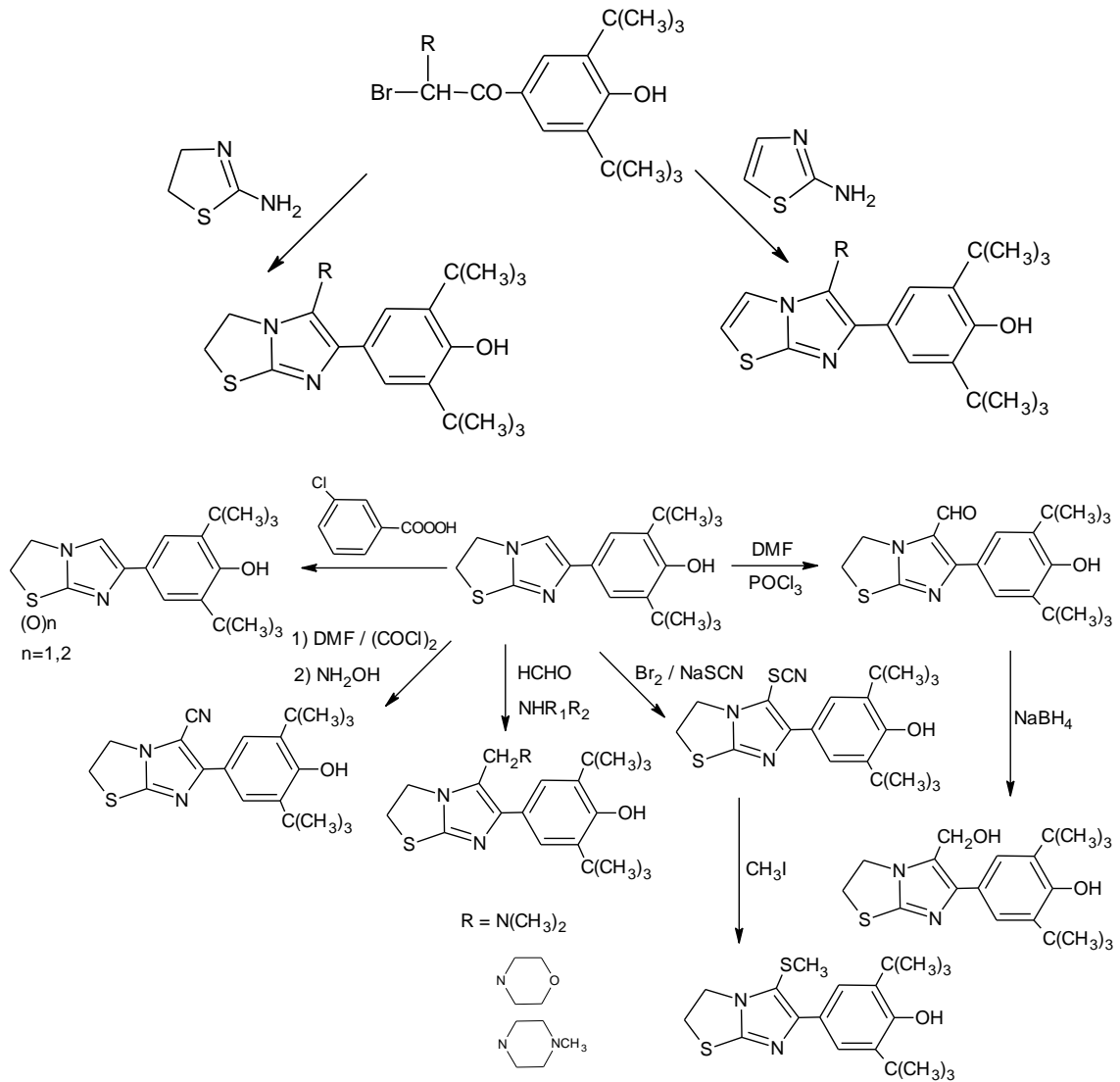
1983 Yılında Andreani ve ark., 6-sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asidlerden hareketle sentezledikleri allil, propargil ve siyanometil esterlerinin, araştırmaları sonucunda önemli düzeyde bir antitümöral aktivite göstermediklerini bildirmişlerdir (29).



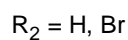
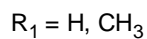
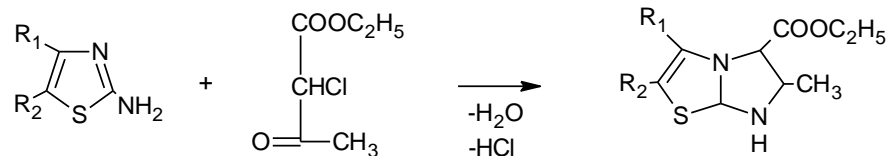
Aynı yıl Abdelhamid ve ark., imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin arilazo türevlerini, α -haloketonların diazonyum tuzları ile kenetlenme ürünleri olan α -ketohidrazidoil halojenürler ve 2-aminotiyazol'ün reaksiyonundan elde etmişlerdir (30).



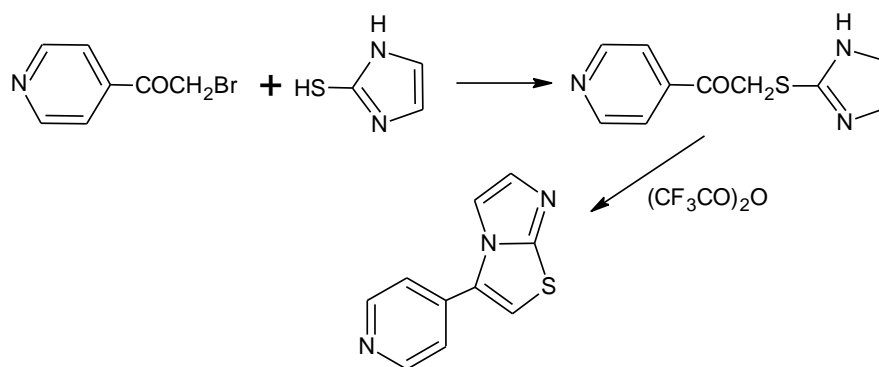
Aynı yıl Isomura ve ark. da öncelikle imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının 6-konumunda 3,5-di-ter-butil-4-hidroksifenil artığı taşıyan ve ayrıca 2,3-dihidro türevlerini, daha sonra 5-konumundan formil, hidroksimetil, siyano, tiyosiyanato, metiltiyo ve Mannich türevlerini; 1-konumundan sülfoksid ve sülfon türevlerini elde ederek analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini incelemişlerdir (31).



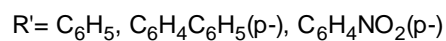
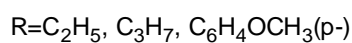
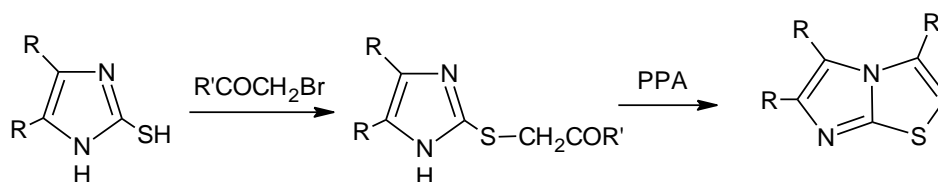
Abignente ve ark.na ait aynı yıl yürütülen bir diğer çalışmada ise, etil 2-kloroasetoasetat ile 2-amino-4-metiltiyazol, 2-aminotiyazol ve 2-amino-5-bromotiyazol reaksiyona sokularak bir grup etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat hazırlanmıştır. Bundan sonraki aşamada alkali hidroliz ile bileşiklerin karboksilik asit türevleri elde edilmiş ve bileşikler antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik aktiviteleri yönünden incelenmiş, gastrik iritan özellikleri araştırılmıştır (32).



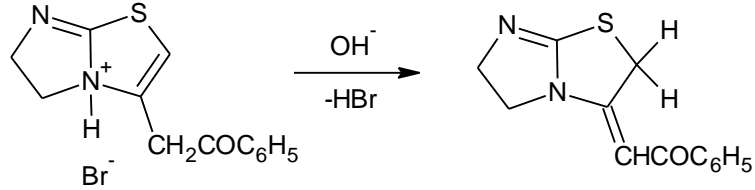
Yine 1983 yılında Eichler ve ark., 4-(bromoasetil)piridin ile 2-merkaptimidazol'ün reaksiyonundan 4-(2-imidazoliltiyoasetil)piridin'i elde etmiş ve bundan hareketle trifluoroasetik anhidridin güçlü su çekici etkisinden yararlanarak 3-(4-piridil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü elde etmişlerdir (33).



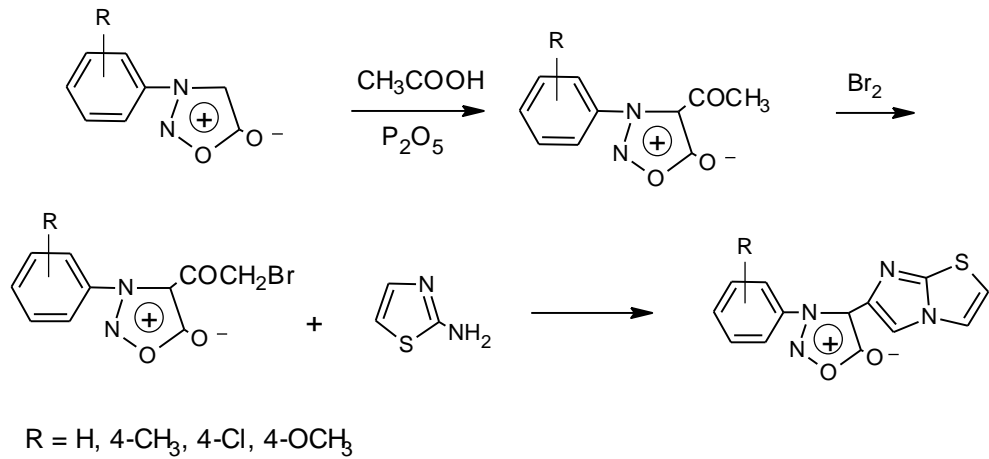
Gupta ve ark.'na ait aynı yıl yapılan diğer bir çalışmada da, 4,5-disüstitüe 2-merkaptimidazoller ile α -halojenoketonların kondensasyonu ile elde edilen türevler polifosforik asid ile reaksiyona sokularak 3,5,6-trisüstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller elde edilmiş ve bileşiklerin antifungal aktiviteleri incelenmiştir (34).



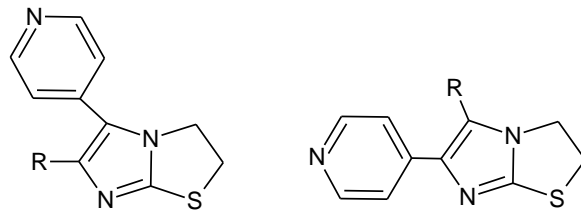
1984 Yılında Robert ve ark., 3-fenaçil 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol hidrobromür'den bazik ortamda allilik yer değiştirme ile 3-fenaçiliden-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü elde etmişler ve elde ettikleri bazı bileşiklerde antifungal etki saptadıklarını bildirmişlerdir (35).



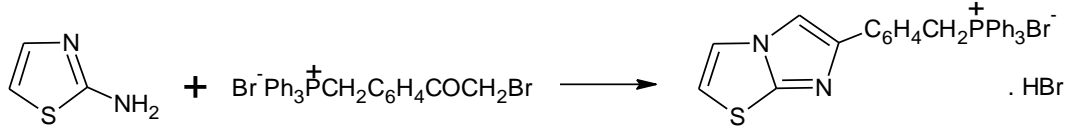
Aynı yıl gerçekleştirilen Tikare ve ark.'na ait çalışmada, önce literatürde yer alan metodlara göre 3-arilsidnonlar hazırlanmış daha sonra açilasyon ve bunu takiben yapılan bromlama sonucu elde edilen 4-bromoasetilsidnonlar, 2-aminotiyazol ile reaksiyona sokularak 3-aril-4-(6'-imidazo[2,1-*b*]tiyazolil)sidnonlar elde edilmiştir. Bileşikler antibakteriyel ve antifungal aktivite yönünden incelenmiştir (36).



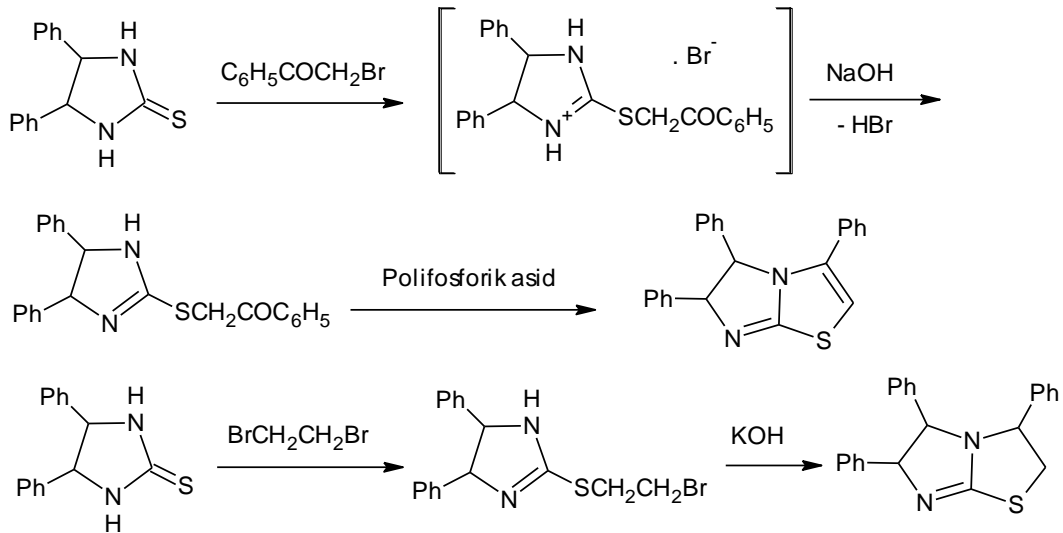
Yine 1984 yılında Lantos ve ark., 5/6-(4-piridil) ve 6/5-(4-süstitüe fenil)-2,3-dihidro imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini hazırlamışlar ve antiinflamatuvar aktivitelerini incelemişlerdir (37).



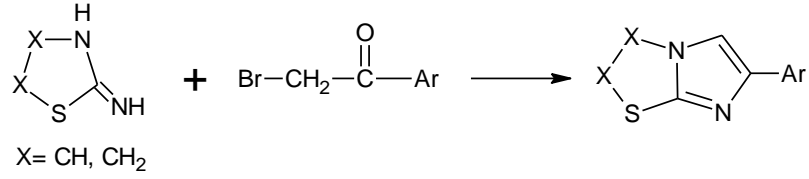
Yagodinecs ve ark. da 1984 yılında, [p-(bromoasetil)benzil]trifenilfosfonyum bromür ve 2-aminotiyazol'un reaksiyonundan, p-[[imidazo[2,1-*b*]tiyazol-6-il)benzil]trifenil]fosfonyum bromür hidrobromür'ü elde etmişlerdir (38).



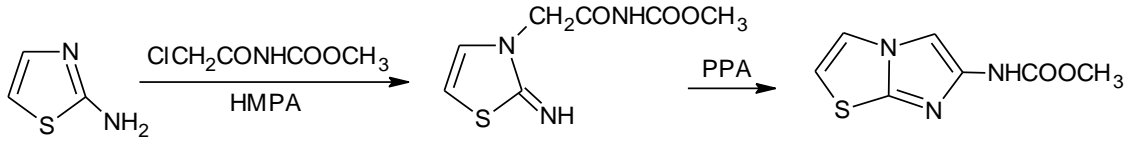
Aynı yıla ait bir diğer çalışmada Hammouda ve ark. 4,5-difenilimidazolidin-2-tiyon'un önce ω -bromoasetofenon, sonra alkali ile muamelesi sonucu S-fenaçıl türevini kazanmış, bunun da polifosforik asid ile reaksiyonu sonucunda 5,6-dihidro-3,5,6-trifenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü elde etmişlerdir. Ayrıca 4,5-difenilimidazolidin-2-tiyon'un 1,2-dibromoetan ile reaksiyonundan 2- β -bromoetiltiyon türevini, bundan da alkali ortamda aşağıdaki imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini elde etmişlerdir (39).



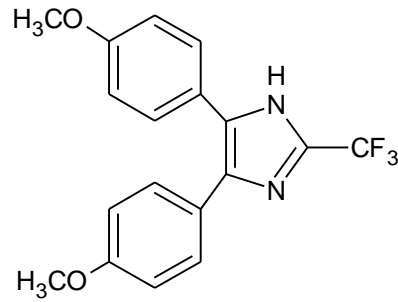
Andreani ve ark.'nın 1984 ve 1985 yıllarında gerçekleştirdikleri üç ayrı çalışmada, 2-aminotiyazol veya 2-aminotiyazolin'in çeşitli haloketonlarla reaksiyonundan elde edilen 6-süstitüe fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol ve tiyazolinler, 6-piridinilimidazo[2,1-*b*]tiyazol veya tiyazolinlerin kardiyotonik etkileri de kaydedilmiştir (40-42).



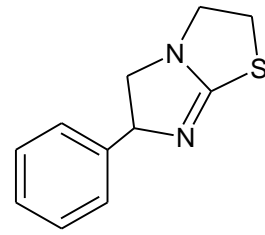
1985 Yılında Valls ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 2-aminotiyazol ve metil *N*-kloro asetilkarbammat'ın heksametilfosforamid içinde yürüyen reaksiyonuyla metil *N*-(2-imino tiyazolin-3-asetil)karbammat elde edilmiş, daha sonra polifosforik asid ile metil *N*-(imidazo[2,1-*b*]tiyazol-6-il)karbammat sentezlenmiştir (43).



Aynı yıl Bender ve ark. Flumisol (antienflamatuar ajan) ve Levamisol (immünoregülatör ajan)'ü model ilaç olarak almış ve iki farklı metod ile bir seri sübstitüe 5,6-diaril-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezleyerek aktivitelerini incelemişlerdir. Özellikle 5,6-bis(4-metoksifenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol'de iyi derecede antienflamatuar ve immünoregülatör etki gözlemlemişlerdir (44).

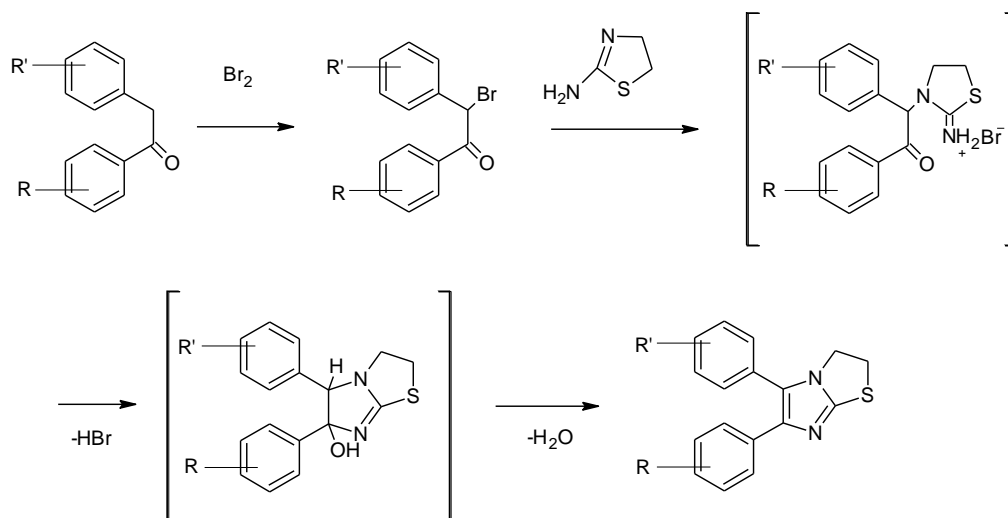


Flumisol

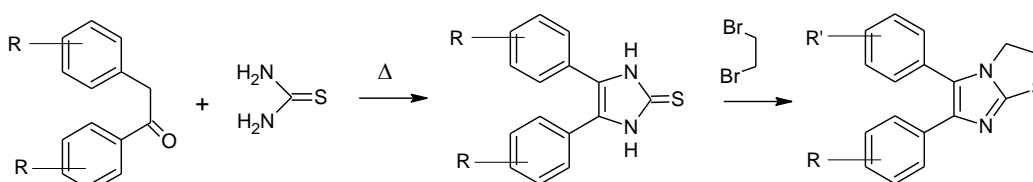


Levamisol

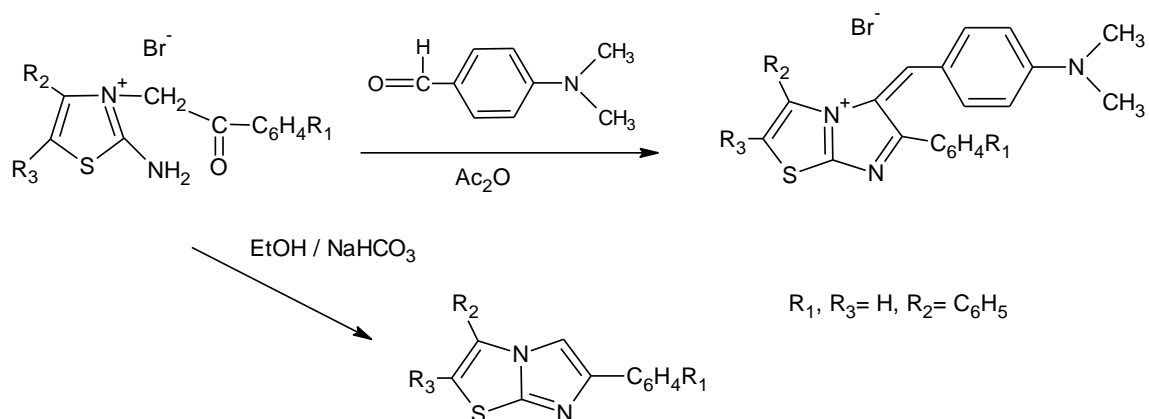
Metod 1)



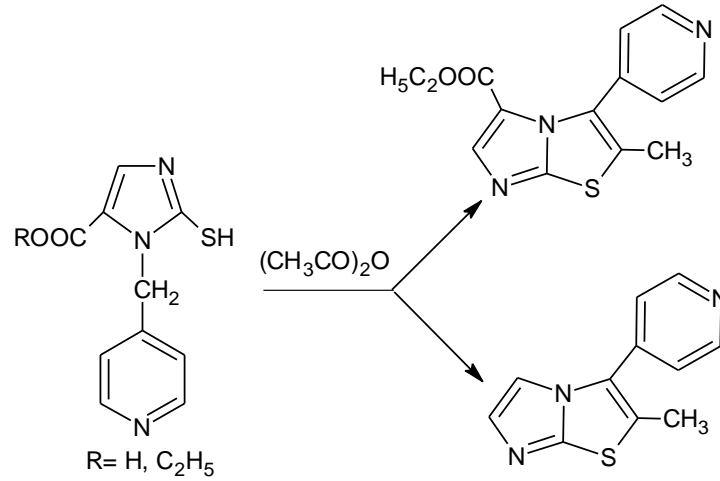
Metod 2)



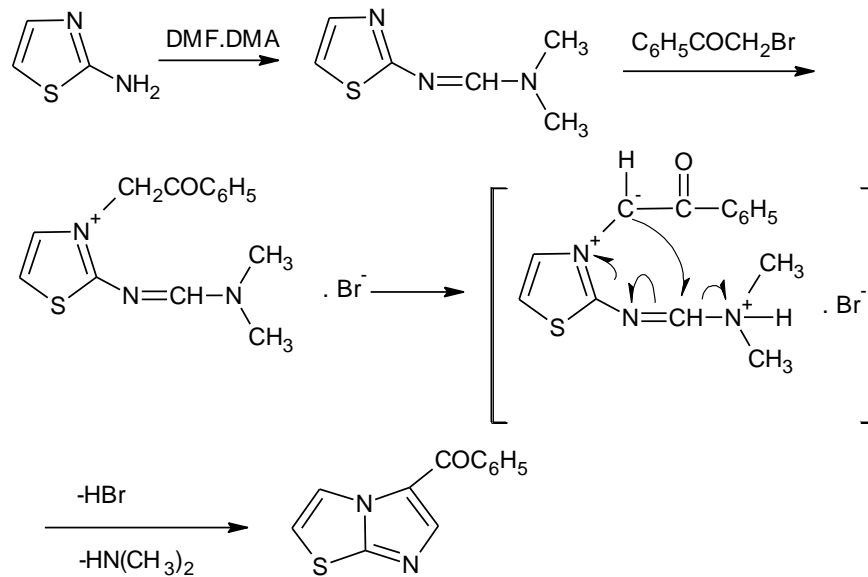
Yine 1985 yılında Sharma ve ark., süstitüe 2-amino-3-fenaçiltiyazolyum bromür ve *p-N,N*-dimetilaminobenzaldehid'in reaksiyonundan süstitüe *p-N,N*-dimetilamino benziliden)-5*H*-imidazo[2,1-*b*]tiyazolyum bromür'ü ve 2-amino-4-fenil-3-fenaçil tiyazolyum bromür'den etanollü ortamda 3,6-difenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü elde etmişlerdir (45).



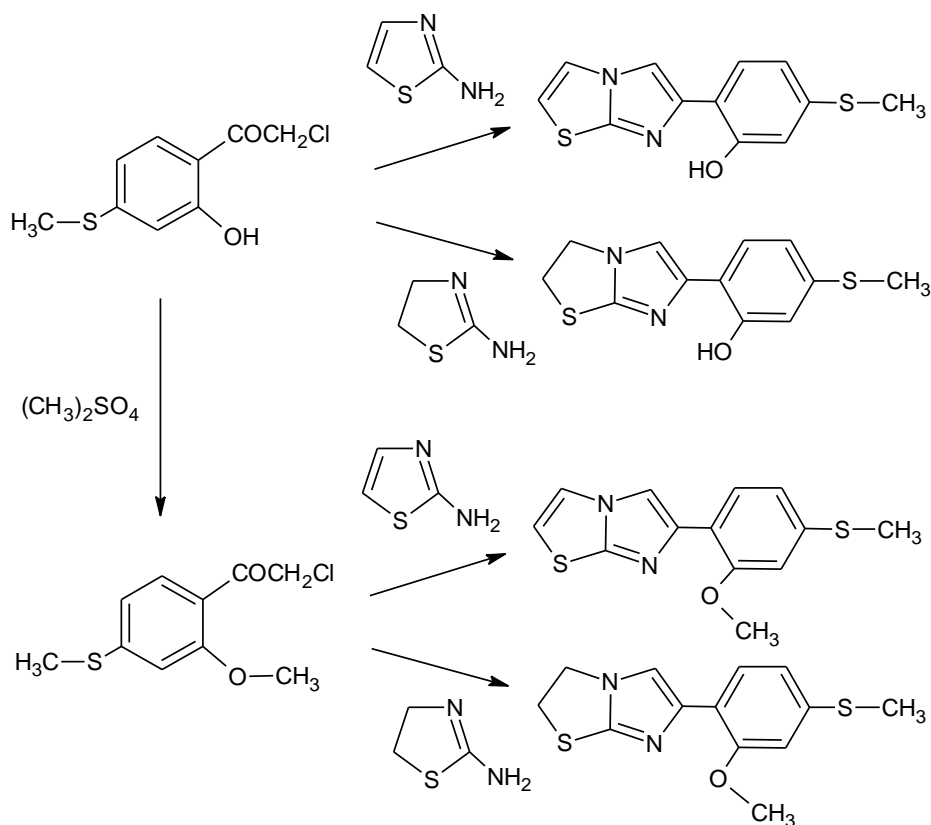
Aynı yıl Belgodere ve ark.' na ait diğer bir çalışmada, etil 2-merkpto-1-(4-piridilmetil)-1*H*-imidazol-5-karboksilat ile asetik anhidrid'in reaksiyonundan etil 2-metil-3-(4-piridil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat, ester yerine karboksil grubu taşıyan bileşik kullanıldığında ise, dekarboksilasyon sonucu 2-metil-3-(4-piridil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol sentezlenmiştir (46).



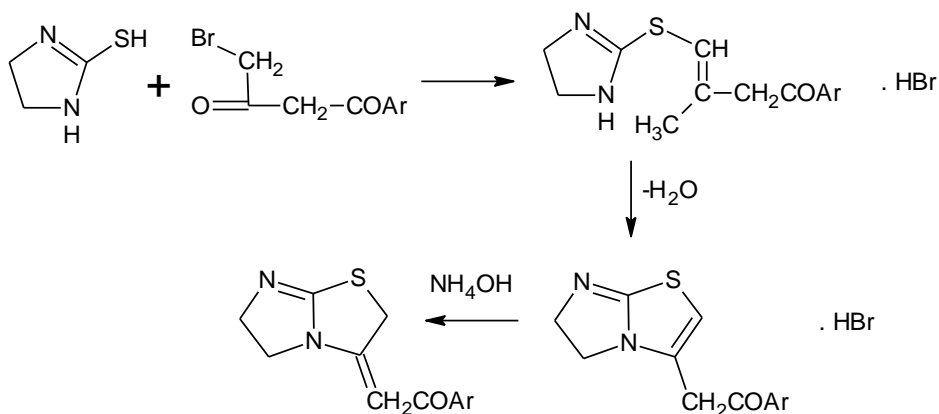
1986'da Fajgelj ve ark., 2-aminotiyazol'ün *N,N*-dimetilformamid dimetil asetal (DMF.DMA) ile reaksiyonu sonucu 2-(*N,N*-dimetilaminometilenamino)tiyazol ve bu yapının da fenaçil bromür ile muamelesi sonucu 3-benzoilimidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısını elde etmişlerdir (47).



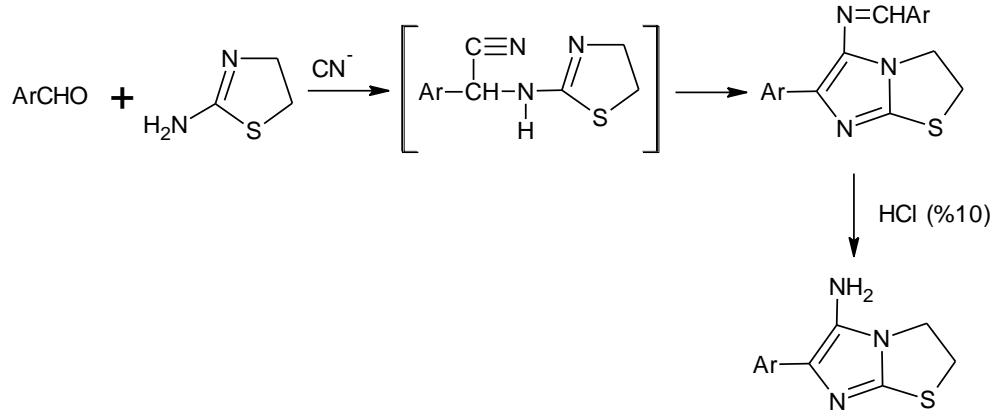
Aynı yıl Andreani ve ark., α -kloro-2-metoksi/hidroksi-4-metiltiyoaasetonlar'ın 2-aminotiyazol veya 2-aminotiyazolin ile reaksiyonundan elde ettikleri çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin ve tiyazolinlerin pozitif inotropik aktivitelerini araştırmışlardır (48).



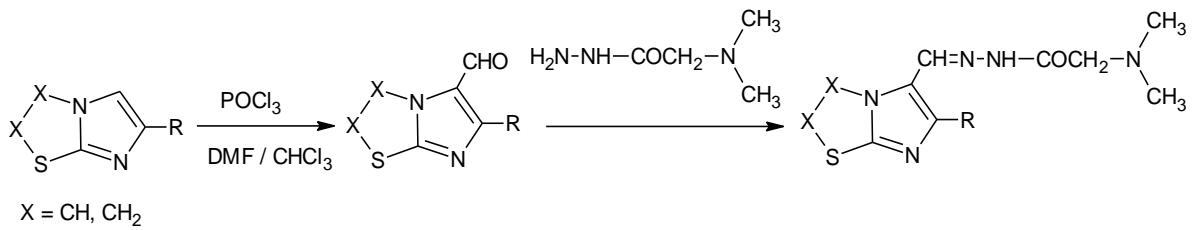
Hablouj ve ark. da yine 1986 yılında, γ -bromoaroilpropanonlar'ın 2-merkaptimidazolin ile reaksiyonundan önce 3-aroilmetil-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol hidrobromürleri, daha sonra bu yapıardan alkali etkisi ile 3-aroilmetiliden-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini elde etmiş ve bileşiklerin antifungal aktivitelerini araştırmışlardır (49).



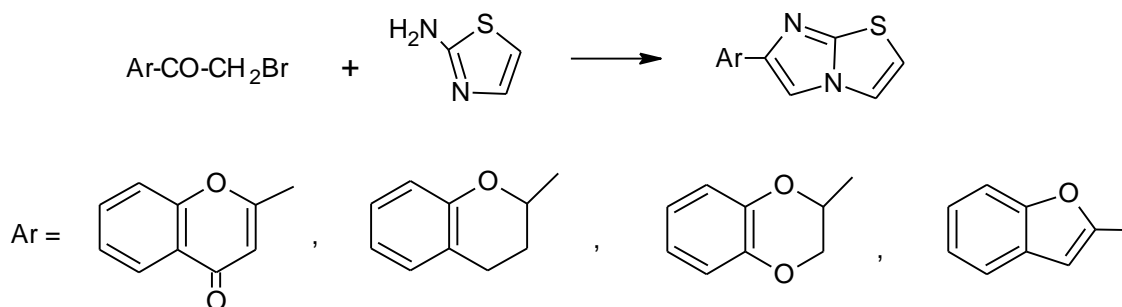
1986 Yılında yapılan bir diğer çalışmada Lantos ve McGuire, arilkarboksaldhidleri aminotiyazolin ve sodyum siyanür ile oda temperaturünde bekleterek elde ettikleri Schiff bazlarının hidrolizi ile 5-konumundan amino süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişlerdir (50).



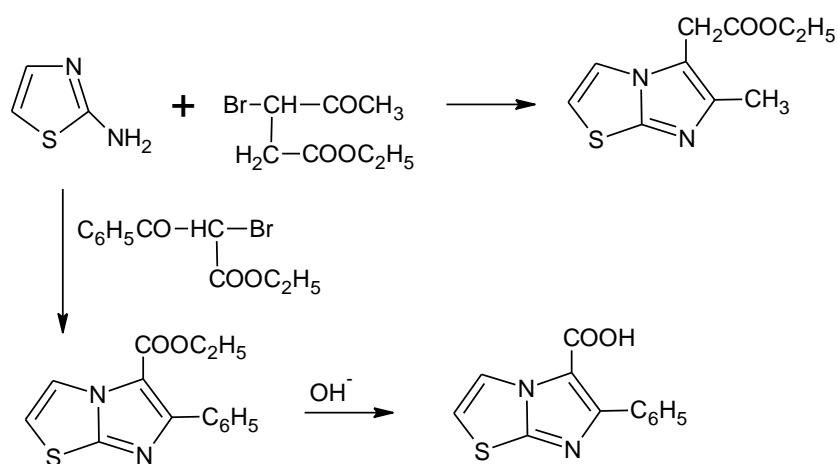
1987 Yılında Andreani ve ark., imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşikleri Vilsmeier reaksiyonu ile formilleyerek elde ettikleri türevlerin *N,N*-dimetilaminoasetohidrazid ile hidrazonlarını kazanarak bileşiklerin diüretik aktivitelerini incelemişlerdir. 2-Metil ve 6-fenil türevinin güçlü diüretik etki gösterdiği bildirilmiştir (51).



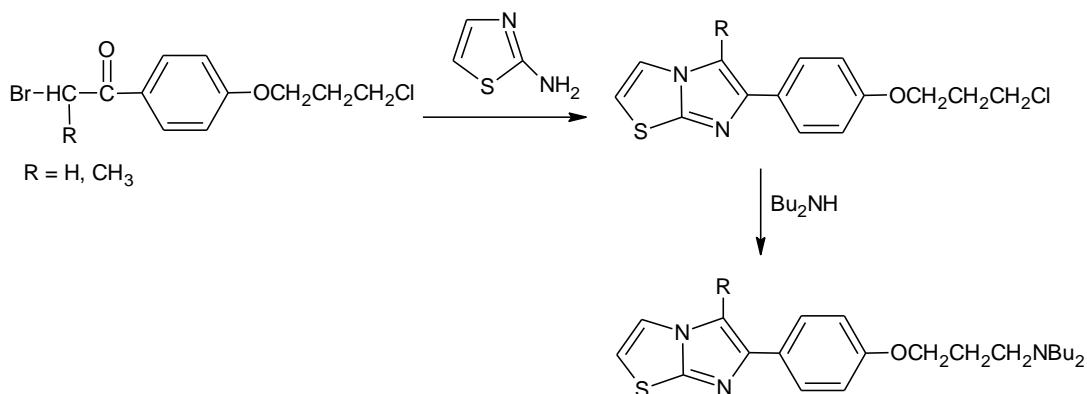
1987 ve 1988 yıllarına ait Amarouch ve ark.'nın gerçekleştirdikleri iki ayrı çalışmada, 6-(2-kromonil), 6-(2-kromanil), 6-(2-benzodioksanil) ve 6-(2-benzofuranil) gruplarını taşıyan imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin *in vitro* olarak nematodlara karşı antihelmintik aktiviteleri Levamisol ile kıyaslamalı olarak incelenmiştir (52, 53).



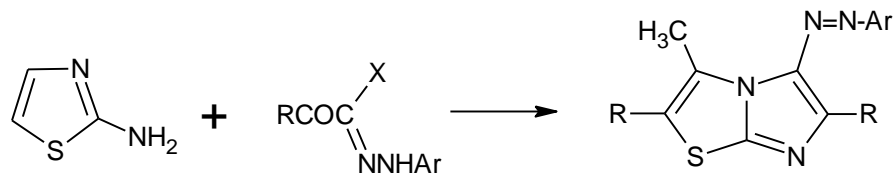
1987 ve 1989 Yıllarında Abignente ve ark. 2-aminotiyazol ve etil 3-bromo-4-oksopentanoat veya etil 2-benzoil-2-bromoasetat'ın reaksiyonundan önce imidazo[2,1-*b*]tiyazol esterlerini ve bunların da hidrolizi ile karboksilik asid türevlerini elde etmişlerdir (54, 55).



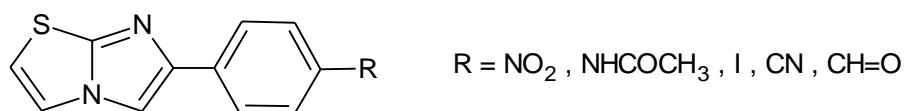
1988 yılında Sanfilippo ve ark. 2-aminotiyazol ve 4-(3-kloropropoksi)- ω -bromoasetofenon'un reaksiyonundan çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezlemiş ve bileşiklerde iyi derecede kalsiyum kanal blokeri aktivite gözlemlediklerini bildirmişlerdir (56).



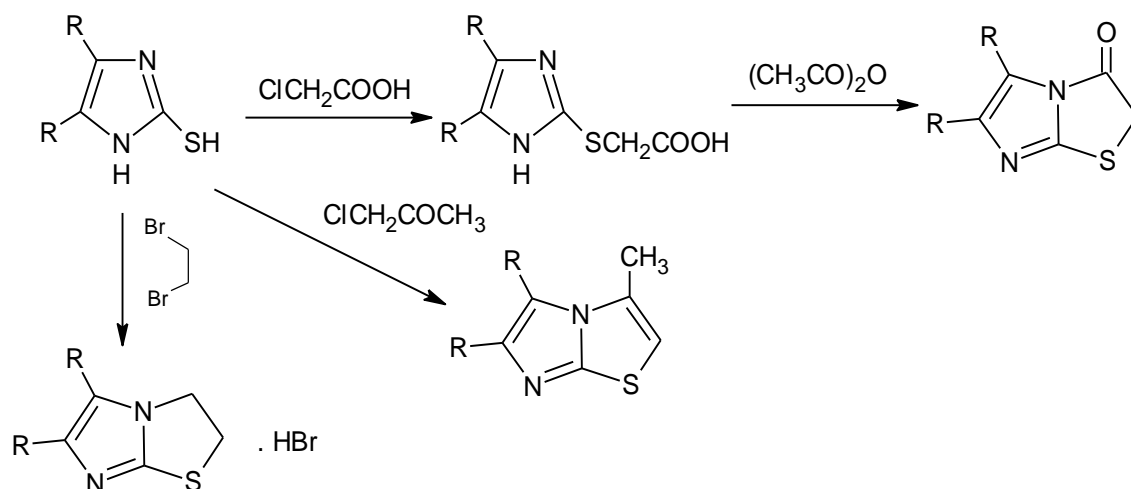
Aynı yıl Abdelhamid ve Afifi, arilazo sübtitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerü çeşitli hidrazidoil halojenürler ve sübtitüe 2-aminotiyazol'den hareketle kazanmışlardır (57).



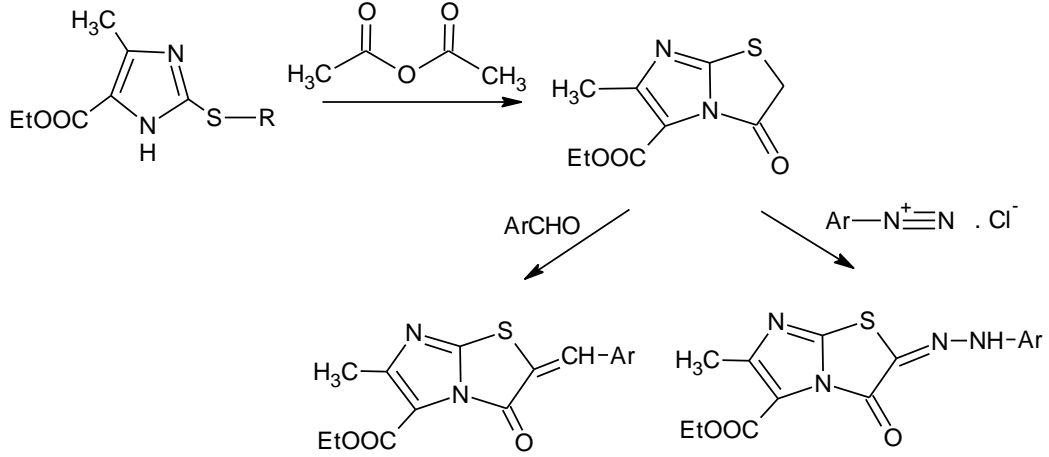
Yine 1988 yılında Sundberg ve ark. 6-(4-sübtitüe fenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazoller üzerinde çalışmışlardır (58).



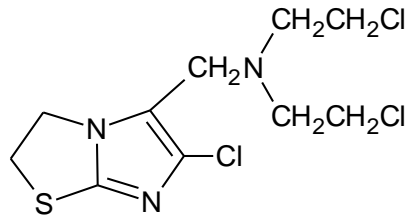
Yine aynı yıl Mohan ve ark. imidazol-2-tiyollerin kloroasetik asid ve sonrasında asetik anhidrid ile reaksiyonuyla sübtitüe 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-onları, α -haloketon veya 1,2-dibromoetan ile reaksiyonuyla ise yeni türevler kazanmışlar ve bu türevlerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmışlardır (59).



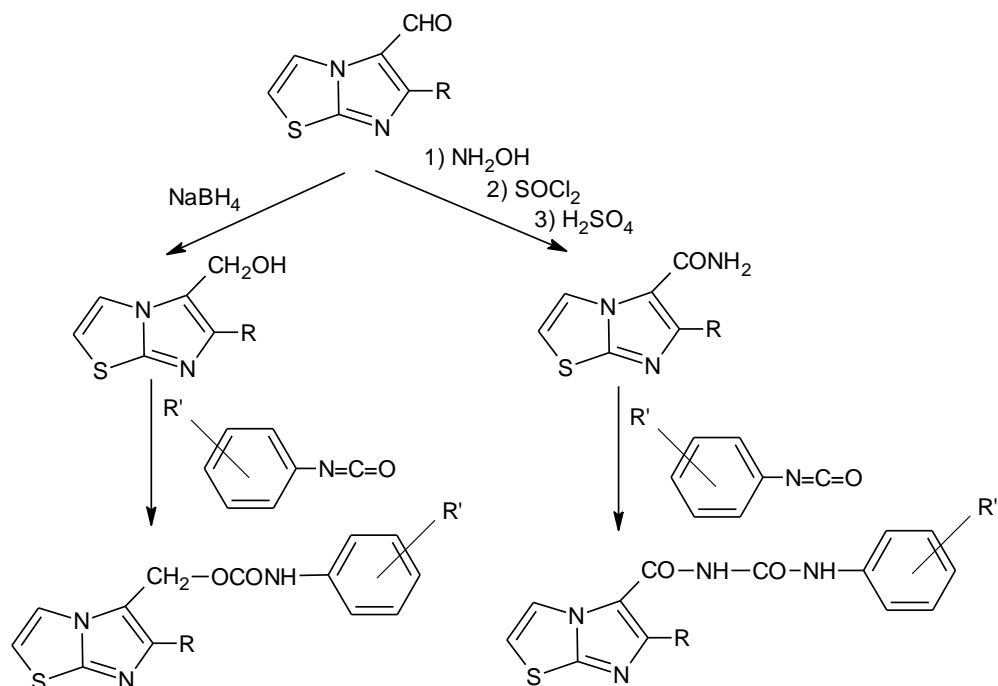
El-Reedy ve Hussain da aynı yıl, 5-karbetoksi-2-karboksimetiltiyolo-4-metilimidazol ve asetik anhidridin reaksiyonundan 5-karbetoksi-6-metil-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-on'u ve bu bileşiğin aromatik aldehydlerle kondensasyonundan 2-arilmetilen analoglarını, diazonyum tuzları ile birleştirilmesi ile de arilhidrazonlarını elde etmişlerdir (60).



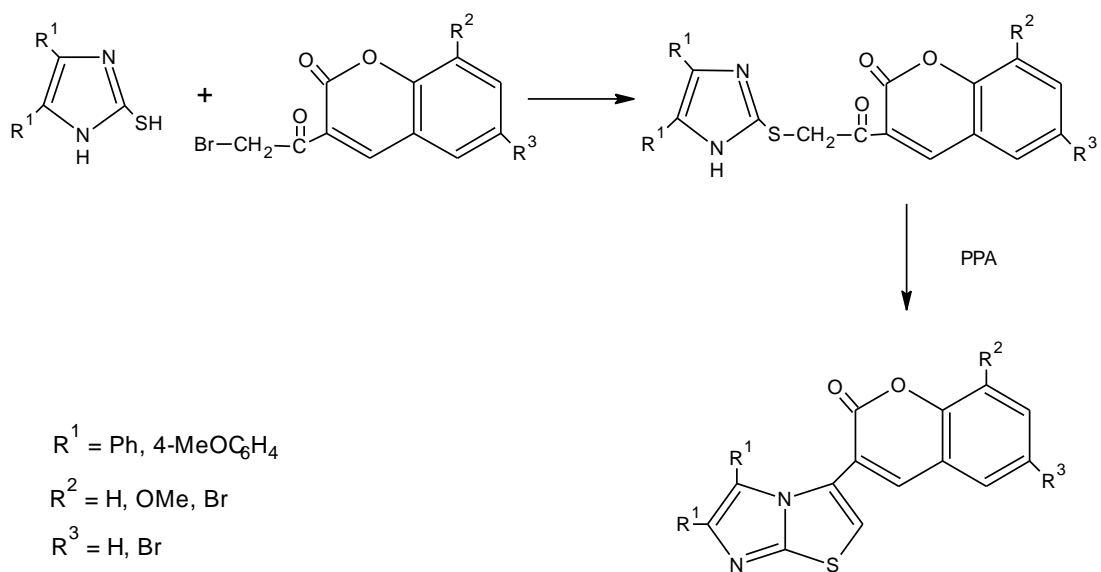
Yine aynı yıl Andreani ve ark., elde ettikleri bir seri bileşiklerde antitümöral aktivite araştırması yapmış, 2,3-Dihidro-5-bis(2-kloroetil)aminometil-6-kloroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin önemli derecede antitümöral aktivite gösterdiğini kaydetmişlerdir (61).



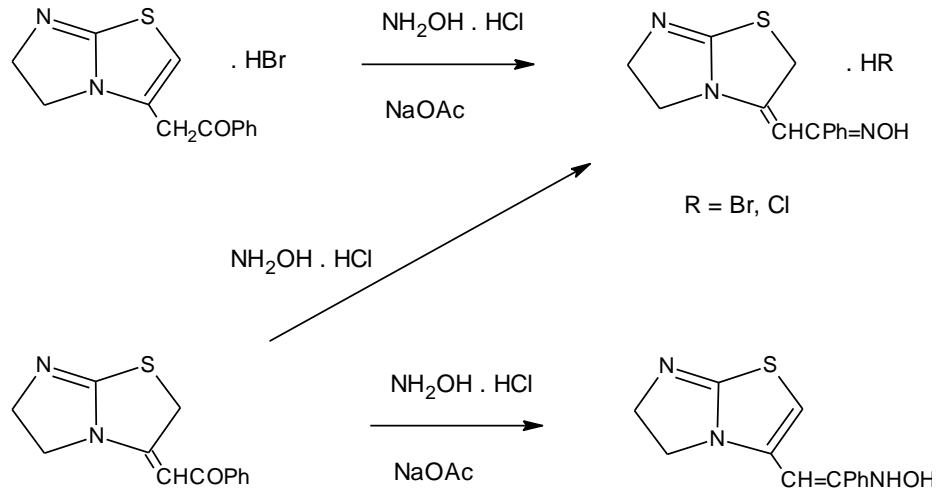
1989 Yılında da bu konudaki çalışmalarına devam eden Andreani ve ark., 5-hidroksimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksamidlerin aril-isosiyanatlar ile reaksiyonu sonucu karbamat ve açılıre türevlerini elde etmişler ve yaptıkları incelemeler sonucunda bileşiklerde insektisidal aktivitenin görülmediğini bildirmişlerdir (62).



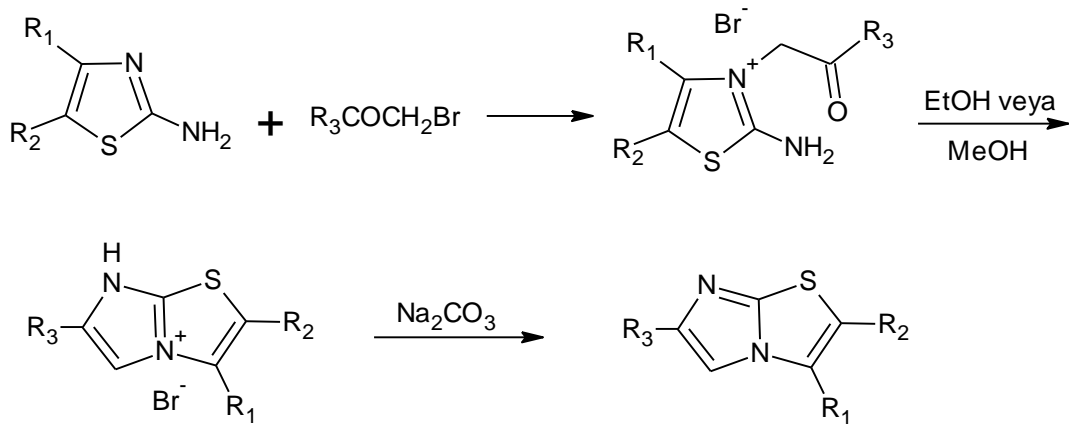
1989 Yılında gerçekleştirilen bir başka çalışmada, Veerabhadraiah ve ark., 4,5-disüstitüe 2-merkaptimidazoller'in 3-(ω -bromoasetil)kumarinler ile reaksiyonu sonucu ketonları, bunların da polifosforik asitle reaksiyonundan 3-kumarinil süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini elde etmişlerdir (63).



Yine 1989'da Hablouj ve ark., 3-fenaçil-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol hidrobromür ve 3-fenaçiliden-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol üzerinden oksim ve hidroksilamin türevlerini elde etmiş, yaptıkları araştırmalar sonucunda bileşiklerin fungusid aktivite yönünden aktif olmadıklarını saptamışlardır (64).

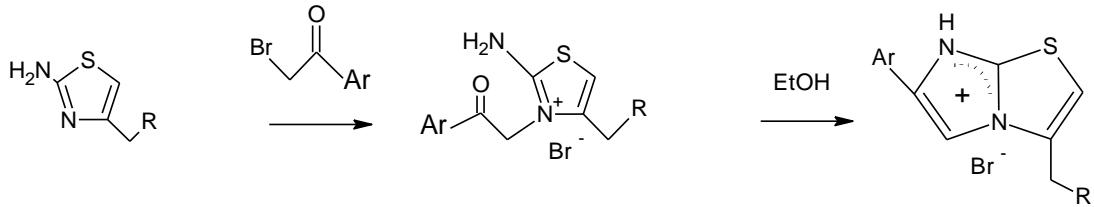


Meakins ve ark. da aynı yıl, sübtitüe 2-aminotiyazollerden hareketle α -bromoketonlar ile tiyazolyum tuzları üzerinden çeşitli sübtitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini kazanmışlardır (65).



1989 Yılına ait bir başka çalışmada da Mukherjee ve ark., çeşitli 5,6-disübtitüe veya 5,6-dihidro-6-sübtitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini kazanmışlar ve antiparazitik aktivite araştırmaları sonucunda dikkate değer bir aktivite bulamamışlardır (66).

1990 Yılında Robert ve ark., 4-konumunda ariletil, aroilmetil, β -hidroksi- β -ariletil ve etoksikarbonilmetil gruplarını taşıyan 2-aminotiyazoller ile ω -bromoasetofenonların reaksiyonundan 3-sübstitüe 6-arilimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini elde etmişlerdir. Ayrıca bileşiklerin fungostatik özelliklerini de incelemişlerdir (67).

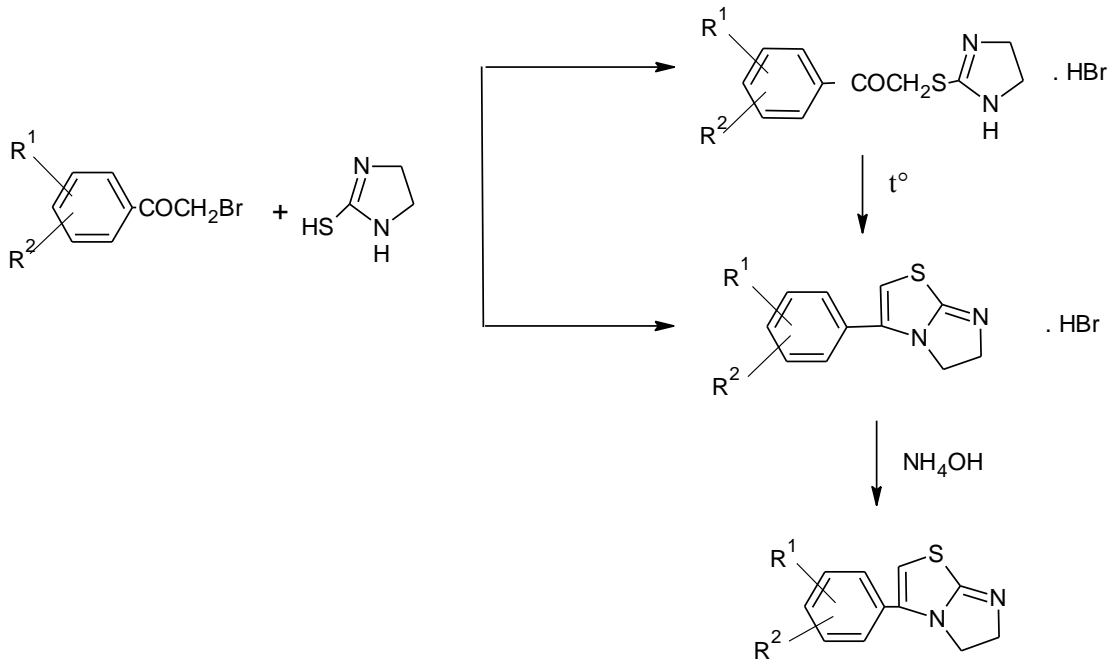


R = CH₂Ar, COAr, CHOAr, CO₂Et

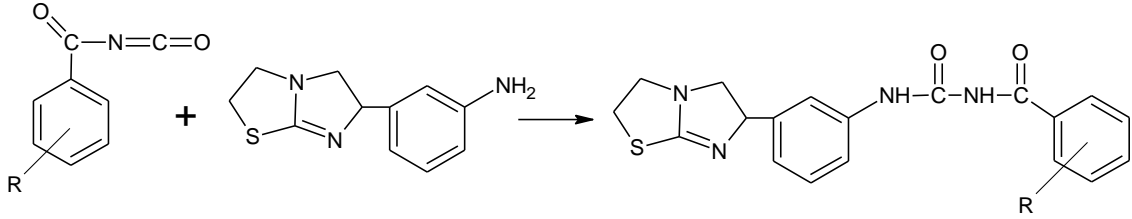
Ar = Ph, 3-MePh, 4-MePh, 3-MeOPh, 4-MeOPh, 3-BrPh, 4-BrPh, 4-FPh, 3,4-diMePh

Yine aynı yıl Mahfouz ve Elhabashy sentezledikleri yeni 2-sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin bakteri, mantar ve mayalara karşı aktivitelerini araştırmışlardır (68).

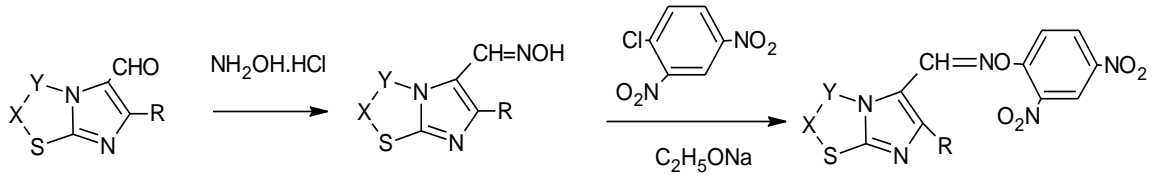
1990 Yılına ait bir başka çalışmada Iradyan ve ark. 2-merkaptimidazolin ile fenaçil bromürlerin reaksiyonundan fenaçiltiyoimidazolinleri ve dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini kazanarak bileşiklerin antitümöral ve sempatotik aktivitelerini incelemişlerdir (69).



1991'de Weikert ve ark., 3'-aminotetramisol veya 3'-aminolevamisol'ü dikloretan içinde oksalil klorür varlığında çeşitli açıl isosiyanatlarla reaksiyona sokarak benzoilüreleri elde etmişlerdir. 2,6-Difluoro ve 4-trifluorometil süstituentlerini taşıyan bileşiklerin güçlü nematosidal aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (70).



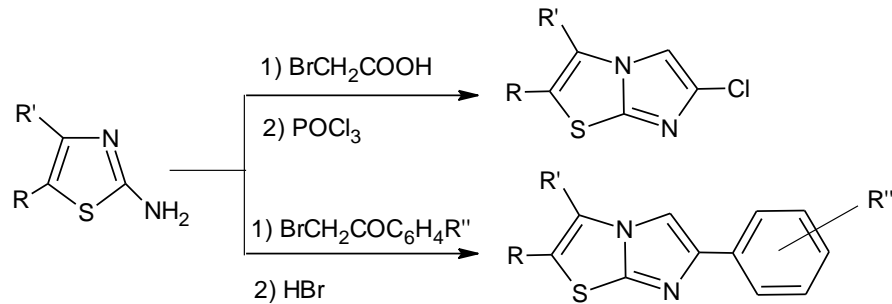
Aynı yıl Andreani ve ark. elde ettikleri çeşitli aldehid, oksim ve 2,4-dinitrofenil oksim fonksiyonel gruplarını taşıyan 53 adet imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşiğin herbisid aktivitelerini araştırmışlardır (71).



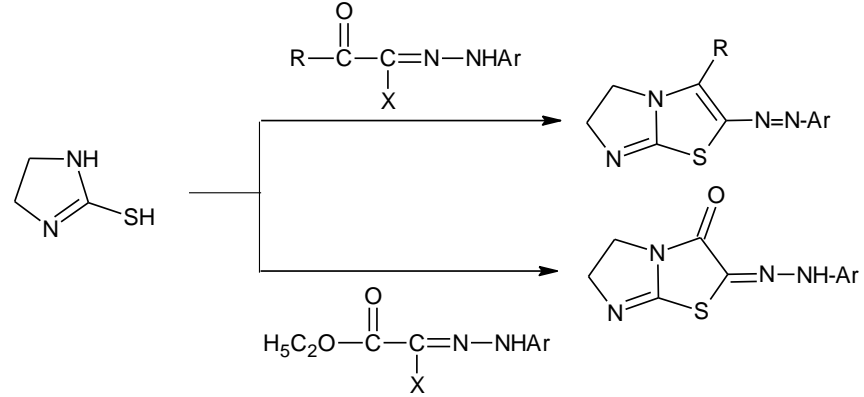
X = CH, CH₂, CCH₃, CCl

Y = CH, CH₂, CCH₃

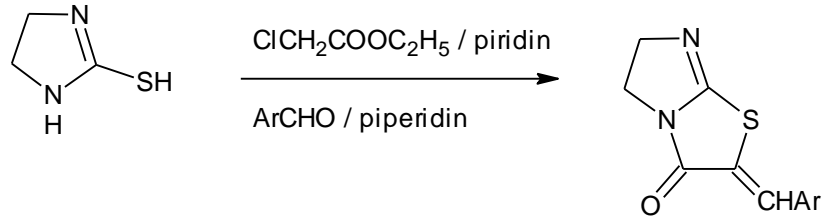
Andreani ve ark. aynı yıla ait diğer bir çalışmalarında da süstitüe 2-aminotiyazollerden önce bromoasetik asid ve sonra fosforoksiklorür veya süstitüe ω-bromoasetofenonlar ile reaksiyonundan yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmiş ve timus lenfositleri üzerine mitojenik aktivitelerini incelemişlerdir (72).



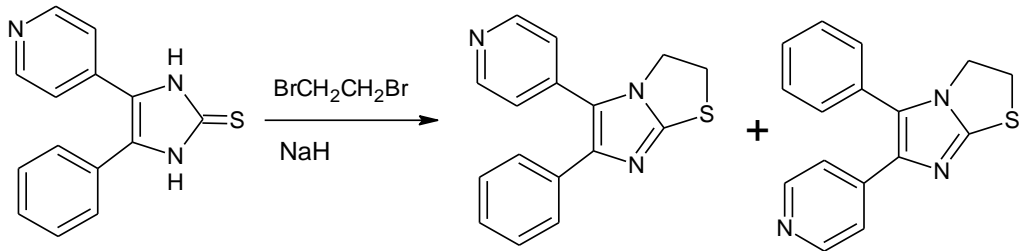
1991 Yılına ait bir diğer çalışmada Abdelhamid ve Attaby hidrazidoil halojenürleri 2-merkaptimidazolin ile bir baz varlığında kondanse ederek hidrazono veya azo türevlerini elde etmişlerdir (73).



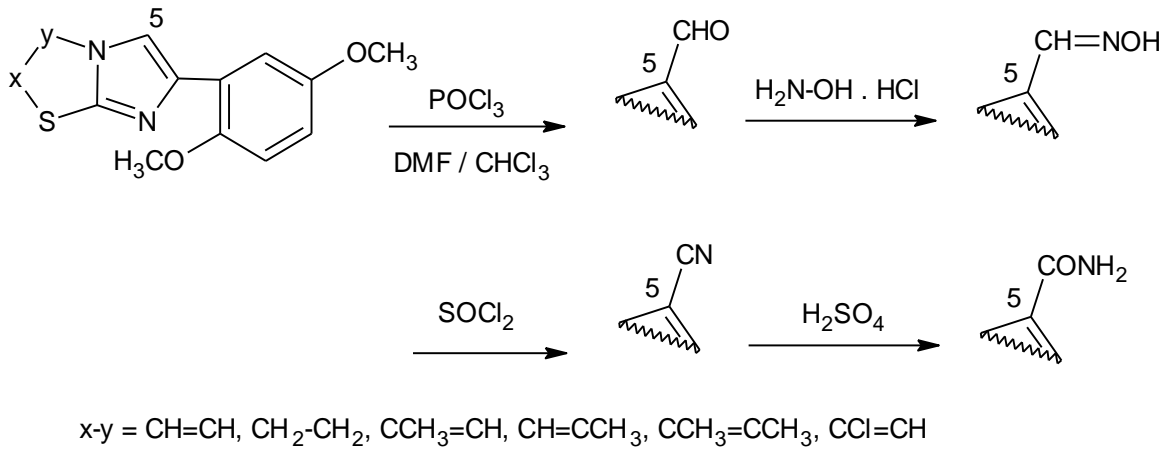
Mohan ve Kiran da aynı yıl 2-merkaptimidazolin ile etil kloroasetat ve çeşitli aromatik aldehydlerin piridin ve piperidin varlığında kondensasyonu sonucu 2-ariliden-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolidin-3-onları elde etmiş, bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini de incelemişlerdir (74).



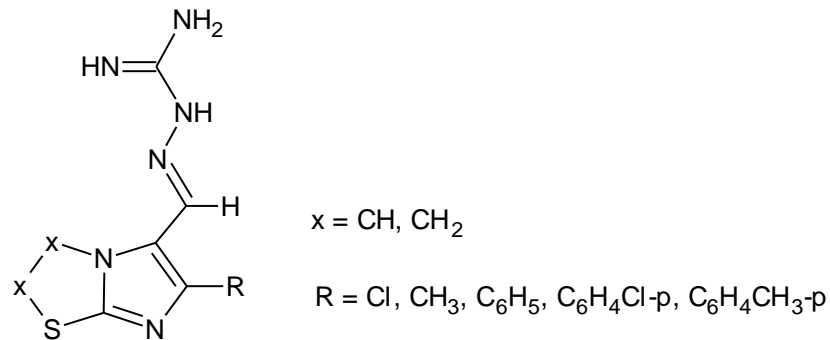
Yine 1991 yılında Shilcrat ve ark., 4-fenil-5-(4-piridil)imidazol-2-tiyon ve 1,2-dibromoetan'dan hareketle 6-fenil-5-(4-piridil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 5-fenil-6-(4-piridil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol izomerlerini aynı anda elde etmişler, bileşiklerin yapılarını X-ışınları kristalografisi ile kanıtlamışlar ve antienflamatuar aktivitelerini incelemişlerdir (75).



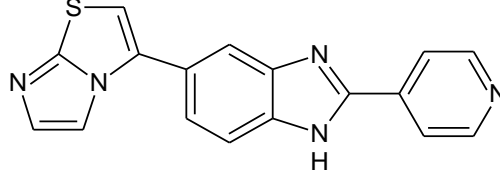
1992 Yılında Andreani ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 2-amino-4,5-dimetiltiyazol veya 2-amino-5-klorotiyazol'ün 2-bromo-2',5'-dimetoksiasetofenon ile reaksiyonu sonucu 2,3-dimetil-6-(2,5-dimetoksifenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 2-kloro-6-(2,5-dimetoksifenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapıları sentezlenmiştir. Daha ileri sentez aşamalarında da 5-konumunda formil, oksim, nitril ve karboksamid gruplarını taşıyan bileşikler sentezlenerek kardiyotonik aktiviteleri incelenmiştir (76).



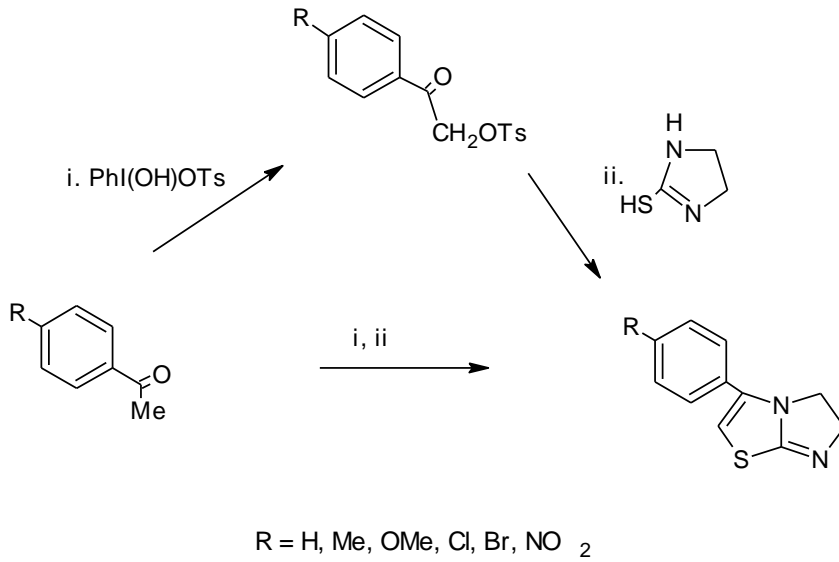
Aynı yıl aynı konudaki çalışmalarında yine Andreani ve ark., 6-konumundan sübtitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller ve tiyazolinler üzerinden çeşitli guanilhidrazonları sentezlemiş, 6-konumunda bulunan sübtitüentın ve 2,3-konumundaki çifte bağın antitümöral aktiviteye etkisini incelemişlerdir (77).



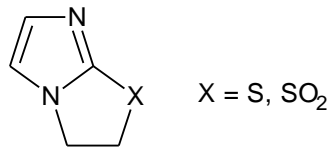
1992 Yılına ait bir başka çalışmada Güngör ve ark., sübtitüe ω -bromoasetofenon ve 2-merkaptimidazol'den hareketle elde ettikleri imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası taşıyan sübtitüe benzimidazol türevlerinin kardiyotonik aktivitelerini incelemişlerdir (78).



Aynı yıl Prakash ve ark., asetofenonlar üzerinden [hidroksi(tosiloksi)iyodo]benzen ile α -tosiloksiasetofenonları, bu yapıların da etilentiyoüre (2-merkaptimidazolin) ile muamelesi sonucu 3-sübtitüe 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini elde etmişlerdir (79).



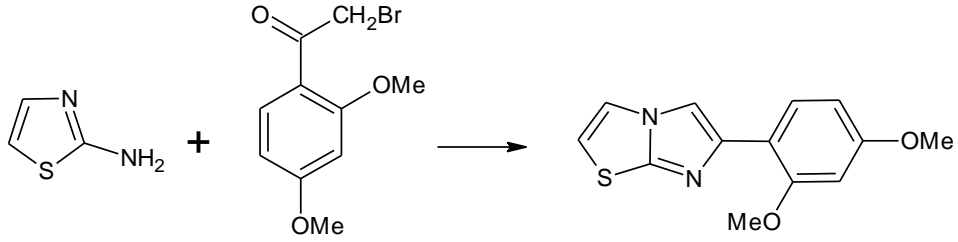
Aynı yıl Nagarajan ve ark., metronidazol, ornidazol ve tinidazol ile kıyaslamalı olarak üç anaerob bakteriye karşı, sentezledikleri imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin aktivitelerini araştırmışlardır (80).



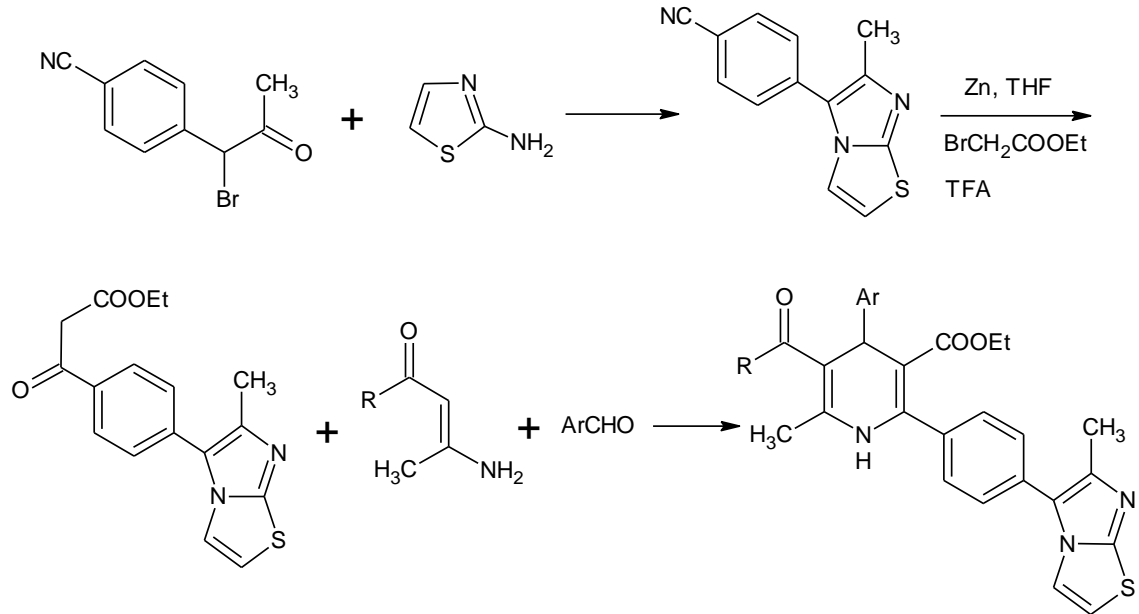
Simon ve ark. da aynı yıl çok etkili bir antihelmintik ajan olarak bilinen 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol (tetramisol/levamisol) bazlarının ve hidroklorür

tuzlarının enantiyomerik ve rasemik formlarının kristal yapılarını karşılaştırmışlardır (81).

Yine 1992 yılında Barraclough ve ark. 2-aminotiyazol ve 2-bromo-2',4'-dimetoksiasetofenon'dan hareketle elde ettikleri 6-(2,4-dimetoksifenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve diğer bileşiklerin *in vitro* kardiyotonik aktivitelerini incelemişlerdir (82).

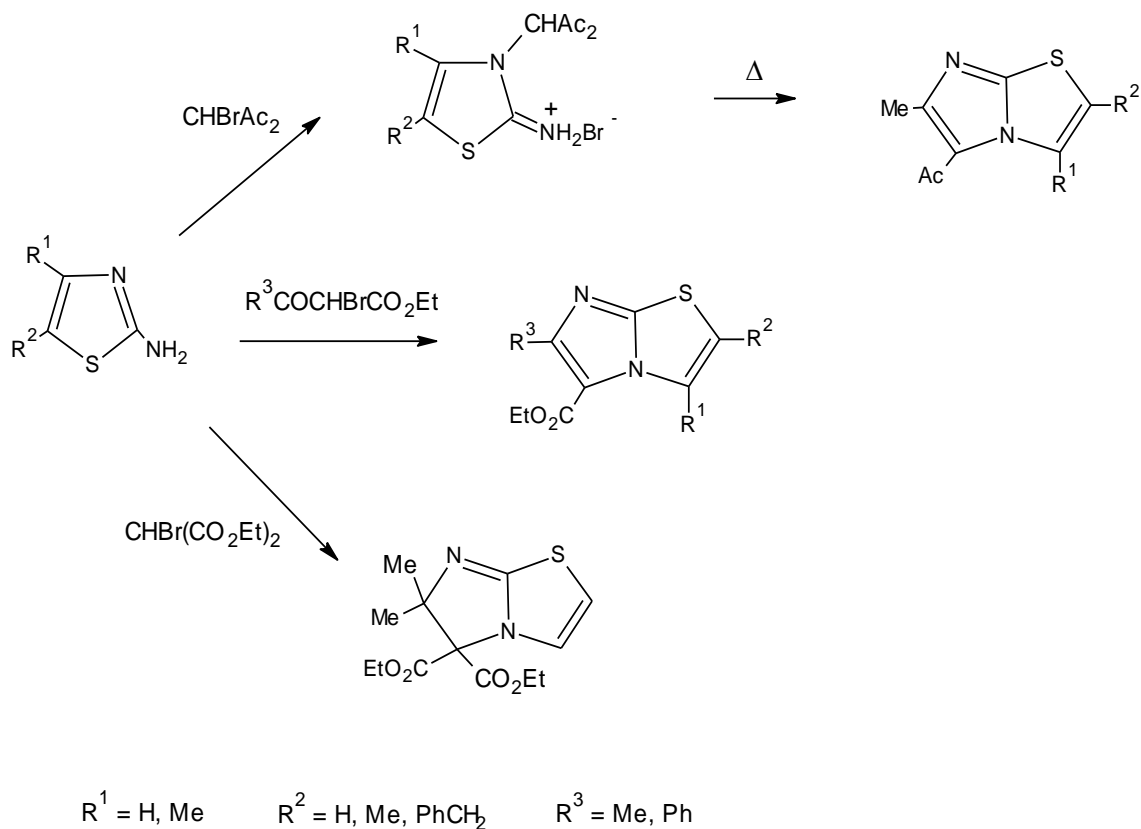


Aynı yıl Cooper ve ark. da 2-konumunda süstitüe heterosiklik halkalar taşıyan fenil süstitüe 1,4-dihidropiridin türevi imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini elde etmişlerdir (83).

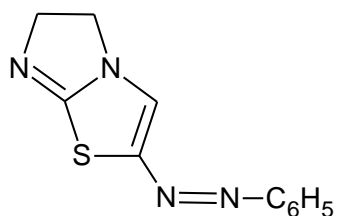


1992 yılında yine Compton ve ark. C-halojen ve C=O elektrofilik merkezleri içeren çeşitli ajanlarla 2-aminotiyazollerin reaksiyonlarını incelemişler, bu amaçla süstitüe 2-aminotiyazoller üzerinden 3-bromopentan-2,4-dion ve etil 2-bromo-3-

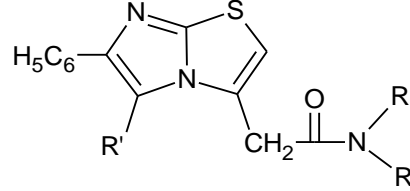
oksobutanoat ile 5-asetil ve 5-etoksikarbonil türevlerini, dietil bromomalonat ile de ortamda çözücü olarak bulunan asetonun da reaksiyona katılımıyla %81 verimle 5,5-dietoksikarbonil-6,6-dimetil-5,6-dihidroimidazo [2,1-*b*]tiyazol'ü elde etmişlerdir (84).



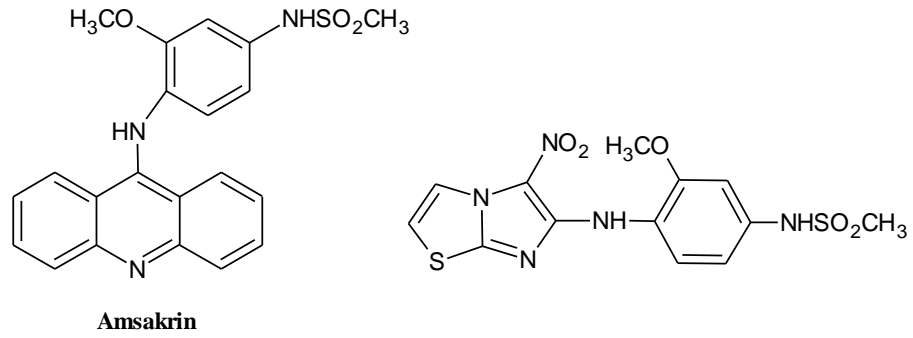
Aynı yıl Abdel-Mohdy ve ark. üçlü kondanse halkalı yapılar yanında ayrıca aşağıdaki imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini de sentezlemişlerdir (85).



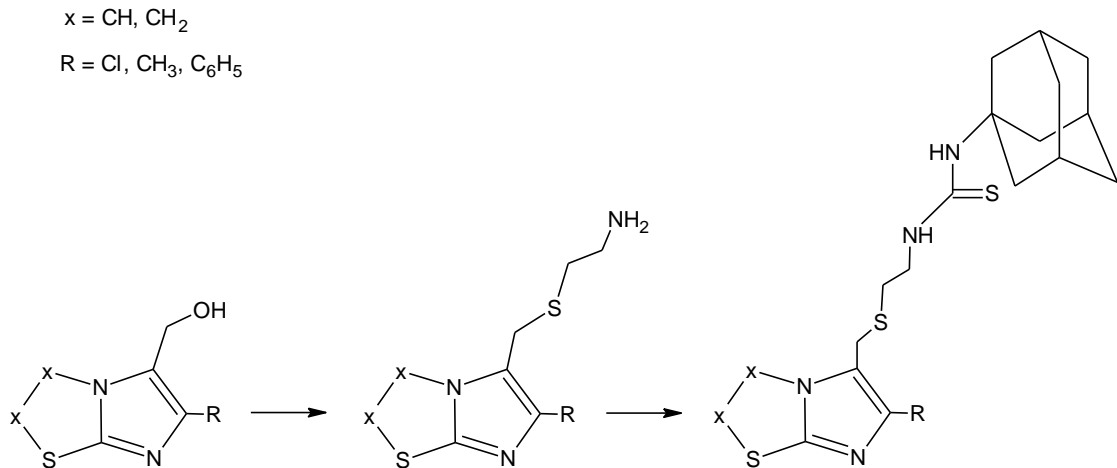
1993 Yılında Abdelal ve ark. hazırladıkları bir seri 3,5-disübstitüe 6-fenil imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşiğin indometazin ile kıyaslanabilir derecede antienflamatuar etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir (86).



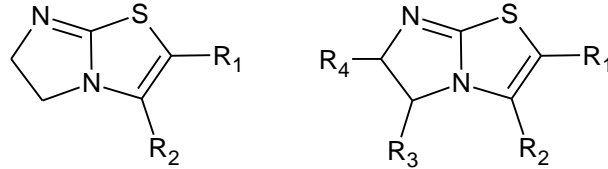
Andreani ve ark. da 1993 yılında antitümör ajan olan amsakrin'e benzer yapılar oluşturmak amacıyla 6-anilinoimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezlemiş ve aşağıdaki bileşiğin amsakrin'e yakın derecede aktif olduğunu bildirmişlerdir (87).



Yine Andreani ve ark. konu ile ilgili bir diğer çalışmalarında, sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller ile 1-adamantilisotiyosiyanatın reaksiyonu ile bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol adamantiltiyooüre elde etmiş ve sitotoksik aktivitelerini lomustin ve klorambusil ile karşılaştırmışlardır. 6-Cl sübstitüe ve 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşiğin önemli derecede aktif olduğunu bildirmişlerdir (88).



Yine 1993'te Robert, etil (2-aminotiyazol-4-il)asetat, 2-(2-aminotiyazol-4-il)-1-aril etanonlar, süstitüe 2-aminotiyazoller veya imidazolidin-2-tiyon ve çeşitli α -haloketonlar, halo- β -diketonlar veya halo- β -ketoesterleri başlangıç maddesi olarak kullanarak bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemiştir (89).



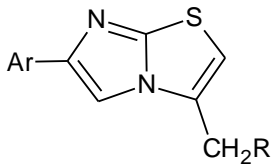
$R_1 = \text{H, Me, Ph, COMe, COOEt, COPh}$

$R_2 = \text{H, Me, Ph, COMe, OH}$

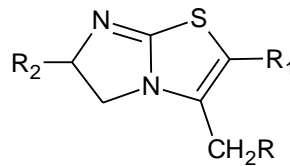
$R_3 = \text{H, Me, Ph, COOEt}$

$R_4 = \text{H, Ph, COMe, COOMe, COOEt, COOH, 4-CIPh, 4-NQPh}$

1994 Yılında Harraga ve ark. elde ettikleri bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin immünomodülör aktivitelerini incelemiştir. C-6 konumunda aril grubunun metoksi veya nitro olmasının, C-3 konumunda etil ester olmasının, 2,3 arasında çifte bağ bulunmasının etkiyi arttırdığını, asid ve hidrazid gruplarının yapıda bulunması durumunda veya C-6 konumunda fenil grubunun yokluğunun ise aktiviteyi azalttığını bildirmişlerdir (90).



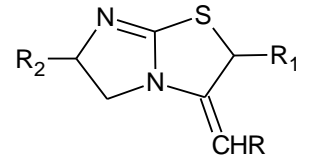
$R = \text{COOEt, CONHNH}_2, \text{COOH, CH(OH)Ar, CH}_2\text{Ar}$



$R = \text{H, COOEt, COOH, COAr, CH(OH)Ar}$

$R_1 = \text{H, COAr}$

$R_2 = \text{H, Ar}$

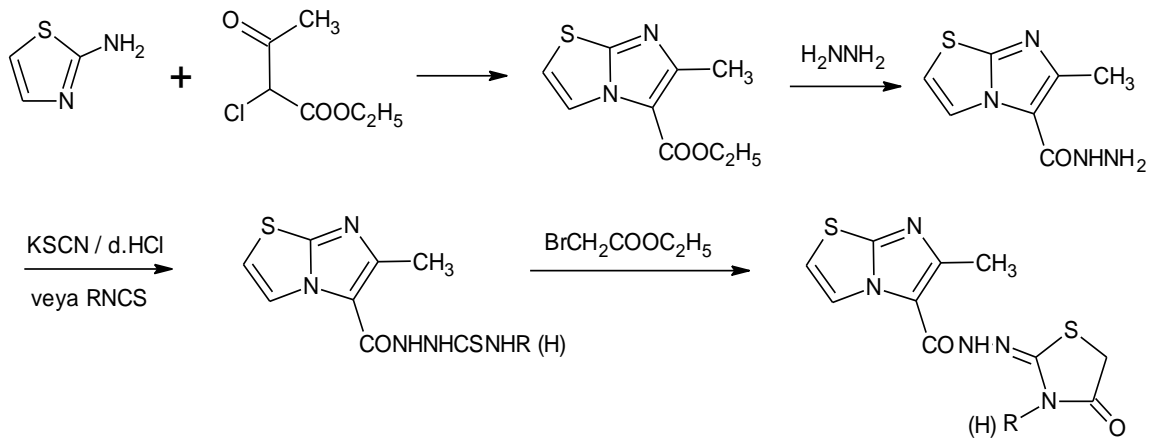


$R = \text{COOEt, COAr}$

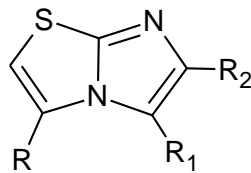
$R_1 = \text{H, Ar}$

$R_2 = \text{H}$

Aynı yıl Cesur ve ark. 2-aminotiyazol ve etil 2-kloroasetoasetat'ın reaksiyonu ile etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat'ı elde etmiş ve bunun hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu hidrazid türevini, potasyum tiyosiyanat ile 1-[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il]tiyosemikarbazid'i, alkil isotiyosiyanatlar ile de 1-açıl-4-alkil tiyosemikarbazidleri elde etmişlerdir. Daha sonraki aşamada ise, bu türevlerin etil bromoasetat ile reaksiyonundan 4-tiyazolidinonlar sentezlenerek antimikobakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır (91).



1995 Yılında Palagiano ve ark. sentezledikleri çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin antienflamatuar, analjezik ve ülserojenik etkilerini incelemiştir. 6-Fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asidin en yüksek analjezik etkiye sahip olduğunu, 3-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-6-karboksilik asidin önemli derecede iritatif ve ülserojenik etki gösterdiğini, 3-(*p*-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-6-asetik asidin ise en iyi düzeyde antienflamatuar etki taşıdığını bildirmişlerdir (92).

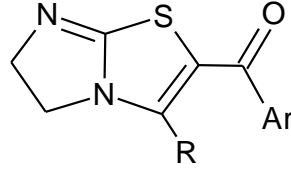


R= H, C₆H₅, C₆H₄Cl(4-), CH₂COOH

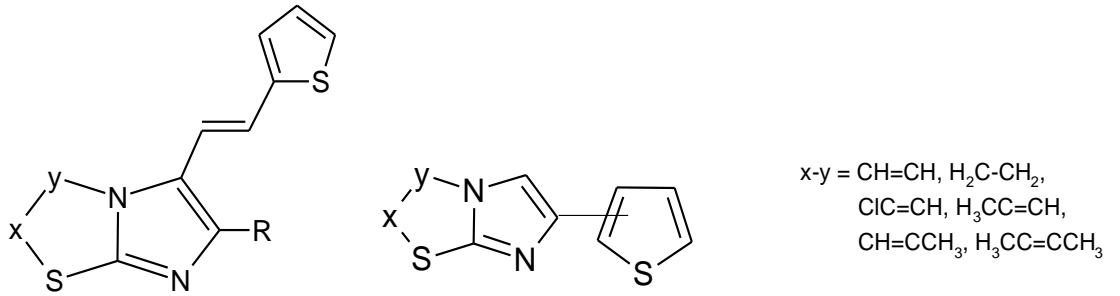
R₁= H, COOH, CH₂COOH

R₂= H, C₆H₅, C₆H₄Cl(4-), COOH, CH₂COOH

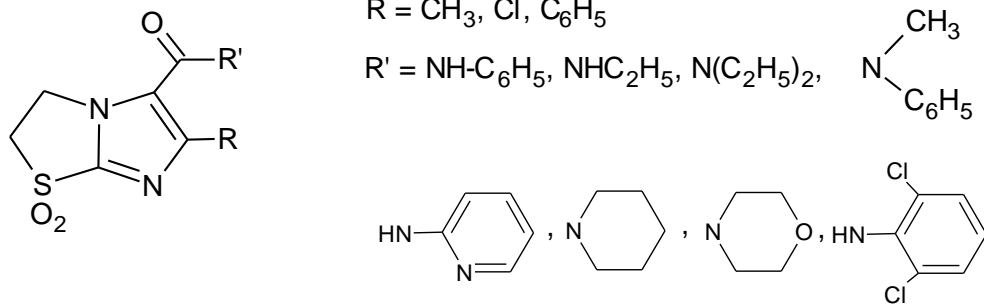
Aynı yıl Robert ve ark. sentezledikleri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin tetramisol ile kıyaslamalı immünostimulan etkilerini araştırmışlardır (93).



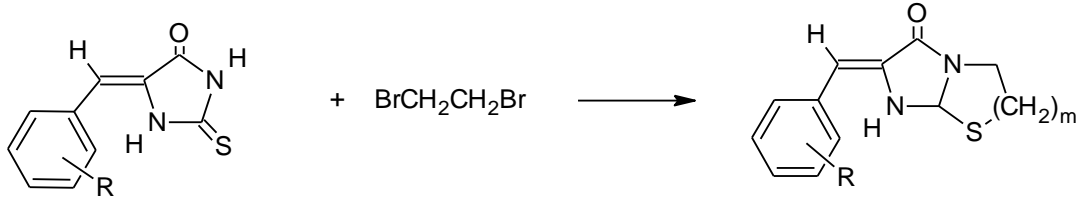
Yine 1995 yılında Andreani ve ark. 6-süstitüe 5-(tiyenilvinil)imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini ve 6-tiyenilimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezleyerek mitokondrial NADH dehidrojenaz inhibitörü etkilerini araştırmışlardır (94).



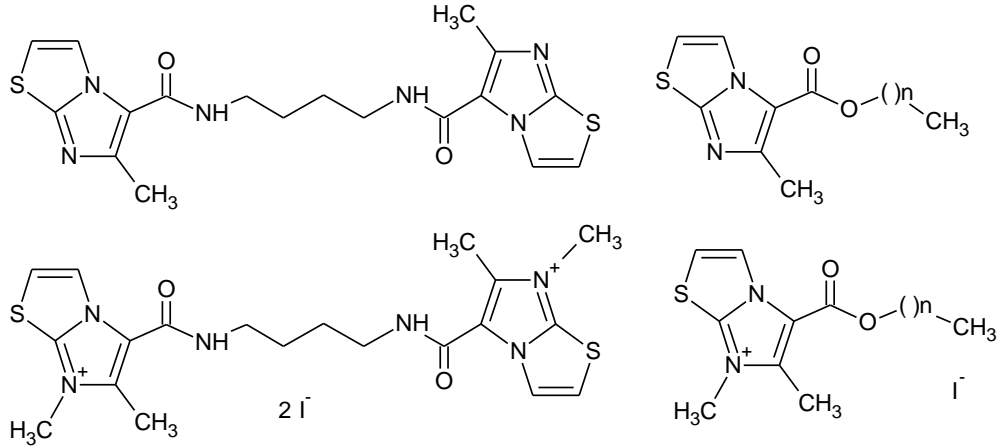
Andreani ve ark. aynı yıla ait benzer konulu diğer bir çalışmalarında, 6-süstitüe 1,1-dioksa-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asitlerden hareketle tiyonil klorür ve çeşitli aminlerle karboksamid türevlerini sentezlemiş ve bileşiklerin fungusidal aktivitelerini incelemişlerdir. 2-Aminopiridin yapısı taşıyan iki bileşiğin en yüksek etkiye sahip olduğunu bildirmişler ve ayrıca 2,6-diklorofenil türevlerini antihipertansif ajanlar olarak test etmişlerdir (95).



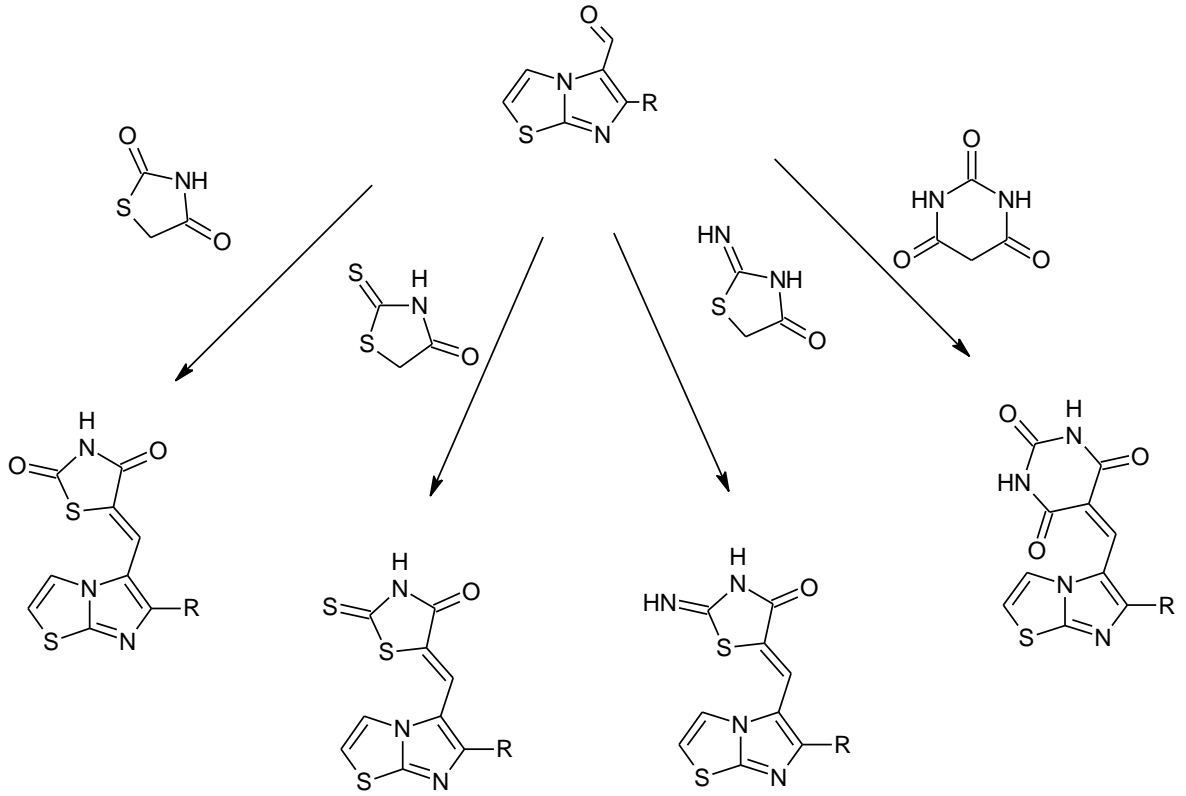
1996 Yılında Geis ve ark., 5-benziliden 2-tiyohidantoinlerin dibromoalkanlar ile reaksiyonu sonucu bir seri benziliden sübtitüe imidazo[2,1-*b*] -tiyazol, -tiyazin ve -tiyazepin türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin GABA_A (γ -aminobutirik asid) reseptörlerinin benzodiazepin bağlanma bölgesine olan afinitelerini araştırmışlardır. Yapı-aktivite analizlerinin tiyazepin ve tiyazin türevlerinin tiyazol analoguna göre daha etkili olduğunu gösterdiğini bildirmişlerdir (96).



Andreani ve ark. 1996 yılında da bu konudaki çalışmalarına devam etmiş, 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asid üzerinden hareketle çeşitli bisamonyum ve monokaterner türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin nöromusküler blokaj üzerine etkilerini incelemişlerdir (97).

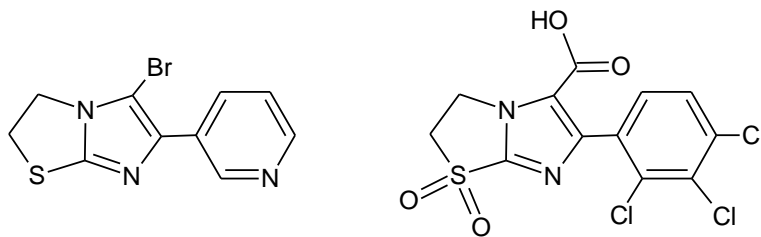


Yine aynı yıl Andreani ve ark. 5-konumundan metin grubu vasıtası ile laktam halkası bağlı bir seri 6-sübtitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol sentezlemiş, laktam halkası yerine psödotiyohidantoin veya barbitürik asid getirildiğinde oluşan türevlerin kardiyotonik aktivite yönünden ilginç olduğunu ve 6-konumundaki sübtitüentlerin aktivite sıralamasının fenil>metil>klor sübtitüe türevler şeklinde olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca tiyazolidin-2,4-dion ve 2-tiyoksotiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiklerin inaktif, 2-iminotiyazolidin-4-on ve pirimidin-2,4,6-trionların ise pozitif inotropik etkili olduğunu bildirmişlerdir (98).

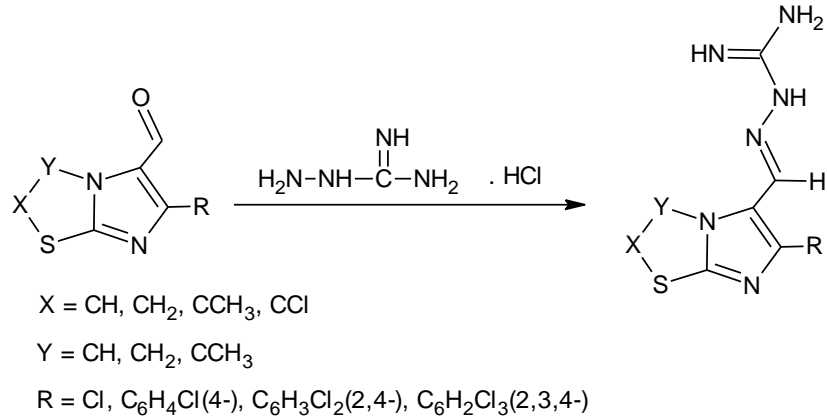


R = Cl, CH₃, C₆H₅, C₆H₃(OCH₃)₂(2,5-)

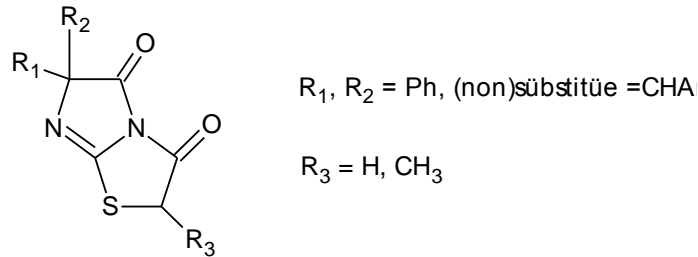
Andreani ve ark.'nın aynı yıl gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada çeşitli halojenler, bir sülfonil grubu veya imidazolidon grubu taşıyan bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemişler ve herbisid aktivitelerini incelemişlerdir. 5-Bromo-6-(3-piridil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 1,1-diokso-6-(2,3,4-triklorofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asid türevlerinin orta derecede aktif olduğunu bildirmişlerdir (99).



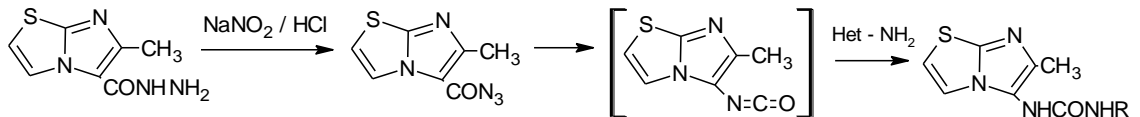
Yine aynı yıl Andreani ve ark.'nın diğer bir çalışmasında imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin 5-formil türevlerinin aminoguanidin ile muamelesi sonucu guanilhidrazonlar elde edilmiş, 6-konumunda fenil halkası taşıyan bileşiklerin antitümöral aktiviteye sahip olduğu, fenil halkasından yoksun olanların ise en aktif kardiyotonik etkili bileşikler olduğu kaydedilmiştir (100).



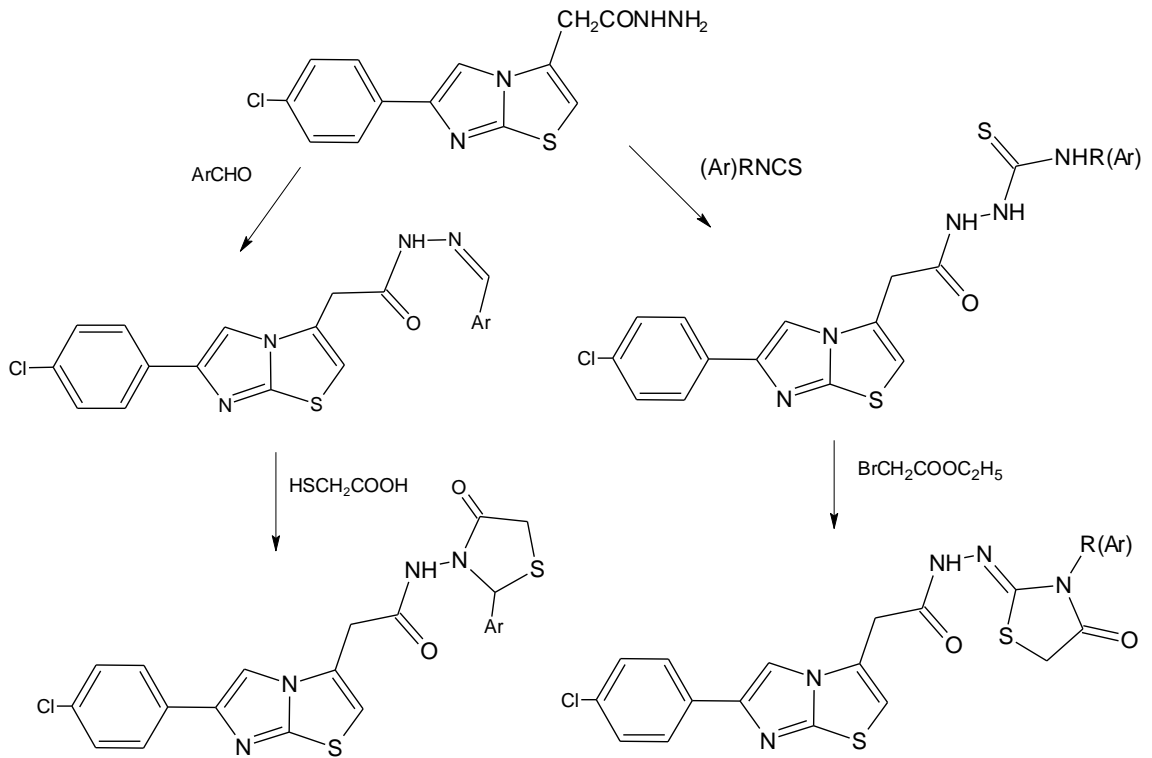
1997 Yılında Kiec-Kononowicz ve ark., 5,5-difenil- ve 5-ariliden-2-tiyohidantoinlerden hareketle çeşitli imidazotiyazolun türevlerini elde etmişler ve bileşiklerin antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir (101).



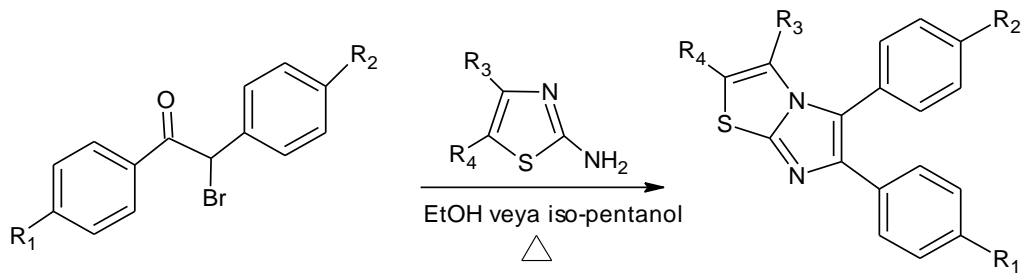
Aynı yıl Malešič ve ark., 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidden sodyum nitrit/hidroklorik asid ile 5-azidokarbonil-6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü bunun da heterosiklik aminlerle reaksiyonundan *N,N'*-disübstitüe üre türevi bileşikleri sentezlemişlerdir (102).



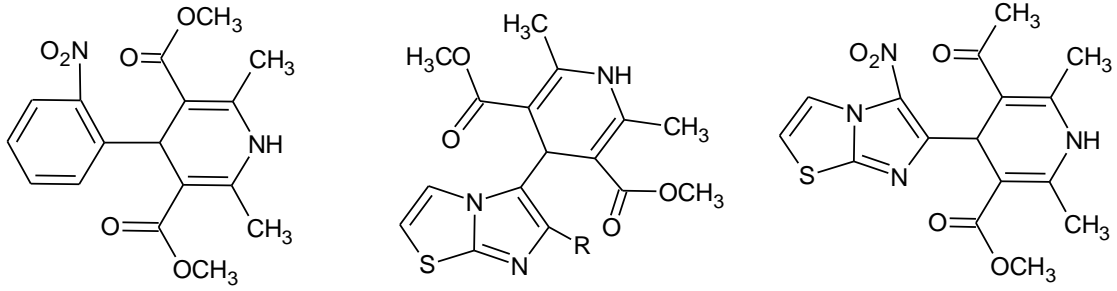
Ulusoy ve ark. da 1997 yılında, [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazidinin aromatik aldehydlerle reaksiyonundan *N*-ariliden türevlerini, bu yapıların da merkaptoasetik asid ile etkileştirilmesinden 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir. Yine, hidrazidin çeşitli alkil/aril isotiyosiyanatlarla reaksiyonu ile 1-açıl-4-alkil/ariltiyosemikarbazidleri ve bunların da etil bromoasetat ile muamelesi sonucu 4-tiyazolidinon yapılarını kazanmışlardır. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri araştırılmış, bazılarında *Trichophyton* suşlarına karşı antifungal etki saptanmıştır (103).



Thérien ve ark. aynı yıl α -bromodiariletanonlar ve 2-aminotiyazollerden hareketle 5,6-diarilimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezleyerek COX-1 ve COX-2 (siklooksijenaz) enzim inhibitörü etkilerini incelemişlerdir (104).

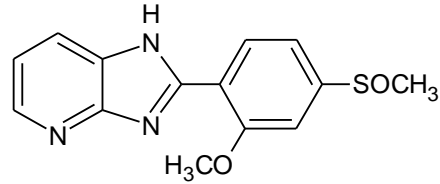


1997 Yılında Andreani ve ark. da, 5- veya 6-konumunda dihidropiridin halkası taşıyan çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezlemişler ve kalsiyum kanal blokörü antihipertansif ilaç olan Nifedipin'e benzer yapıları nedeniyle antiaritmik, inotropik ve kronotropik etkilerini incelemişlerdir (105).

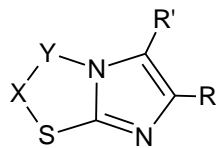


Nifedipin

1998 Yılında da Andreani ve ark. yine bu konudaki çalışmalarına devam etmişler, kardiyotonik ilaç Sulmazol'e benzer yapıda imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri sentezlemek amacıyla elde ettikleri bileşiklerde kardiyotonik aktivite araştırması sonucu 3-piridil, 4-piridil ve 2,5-dimetoksifenil gruplarının yararlı farmakoforik gruplar olduğunu bildirmişlerdir (106).

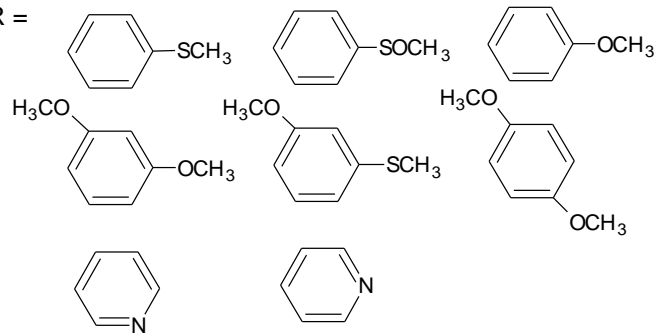


Sulmazol

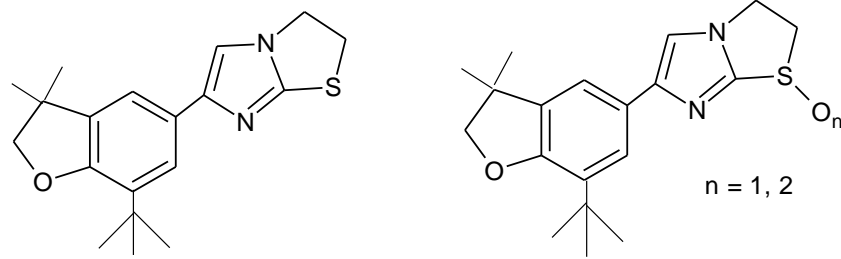


X , Y = CH, CH₂, CCH₃

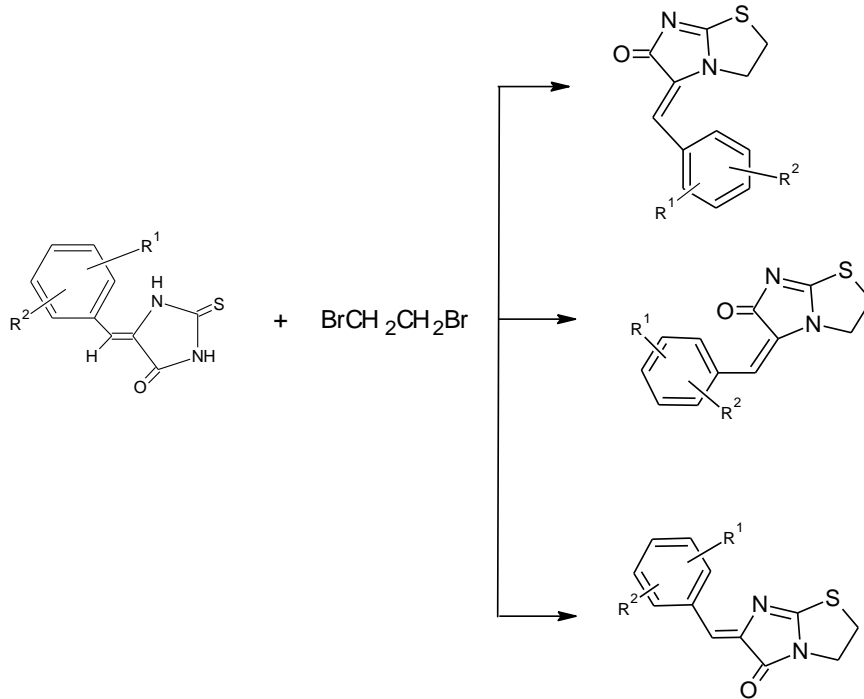
R =



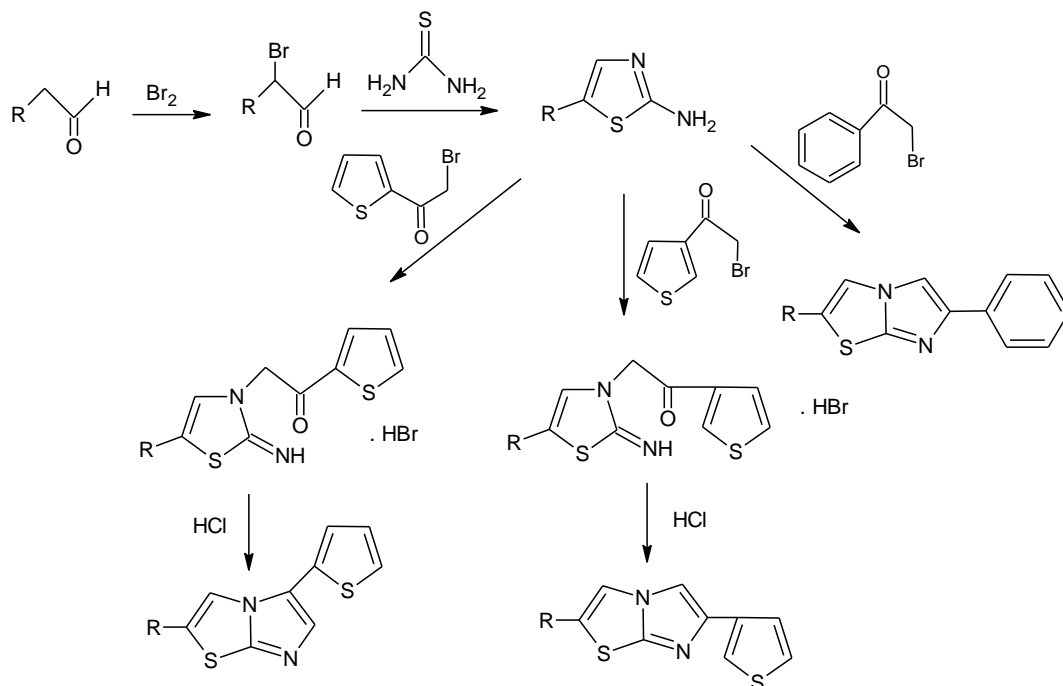
1998 Yılında Janusz ve ark., 6-(7-ter-butil-2,3-dihidro-3,3-dimetil-5-benzofuranil)imidazo[2,1-*b*]tiyazolin'in 1-oksit ve 1,1-dioksit türevlerini sentezleyerek antienflamatuar etkilerini incelemişlerdir (107).



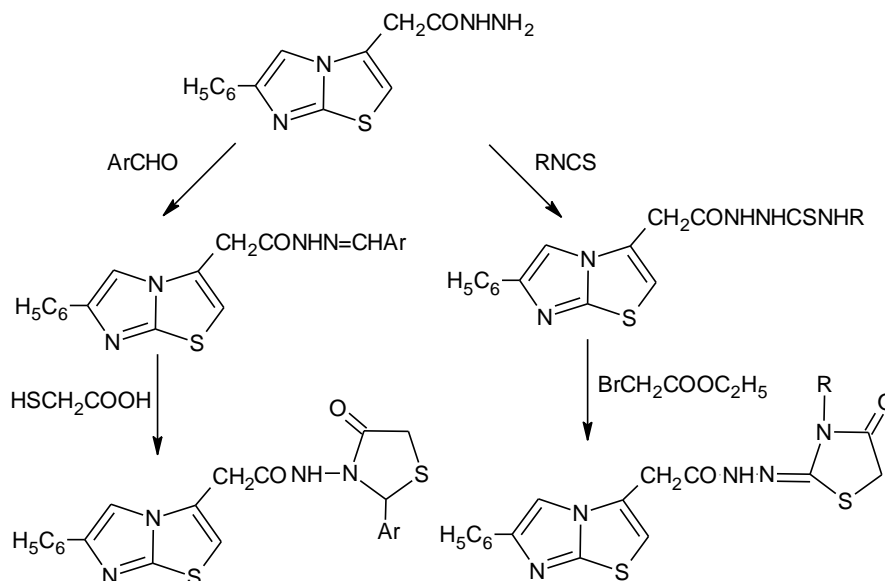
1999 Yılında Kiec-Kononowicz ve ark., ariliden süstituentinin farklı uzaysal düzenlemelerinin imidazo[2,1-*b*]tiyazol'ün bisiklik yapısı üzerinden benzodiazepin reseptör afinitesini araştırmak üzere bir seri ariliden imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemişlerdir (108).



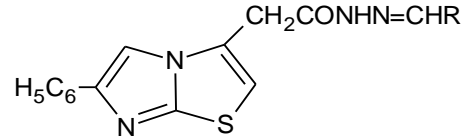
Andreani ve ark. da aynı yıl çeşitli aldehydleri α -konumundan bromlayıp bunların tiyöre ile muamelesi ile 5-alkil-2-aminotiyazollerini, bunlardan da 2- veya 3-bromoasetiltiyofenler ile reaksiyon sonrasında seyreltik hidroklorik asit ile karşılık gelen imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini, 2-bromoasetofenon ile 6-fenil türevlerini kazanmışlar ve mitokondrial NADH dehidrojenaz inhibitörü etkilerini araştırmışlardır (109).



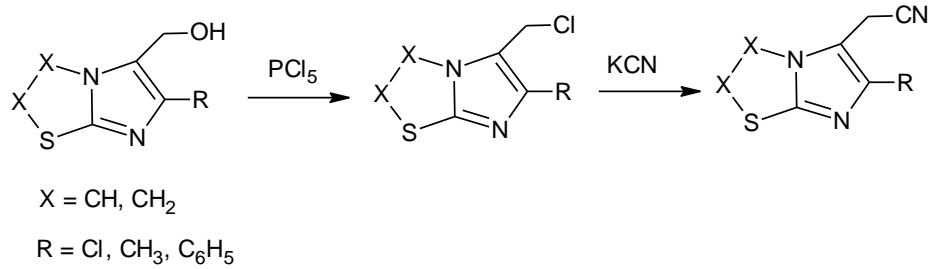
Çapan ve ark. da aynı yıl, 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazid'in aromatik aldehydlerle reaksiyonu sonucu *N*-benziliden-(6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidleri ve sonrasında merkптоasetik asid ile siklodehidrasyon sonucu 2-aril-3-(((6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetamido)-4-tiyazolidinonları, yine hidrazidlerin alkil isotiyosiyanatlarla reaksiyonu sonucu 4-alkil-1-(((6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)-3-tiyosemikarbazidleri ve bunun etil bromoasetat ile muamelesi sonucunda da 3-alkil-2-(((6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)hidrazono)-4-tiyazolidinonları sentezleyerek antifungal aktivitelerini incelemişlerdir (110).



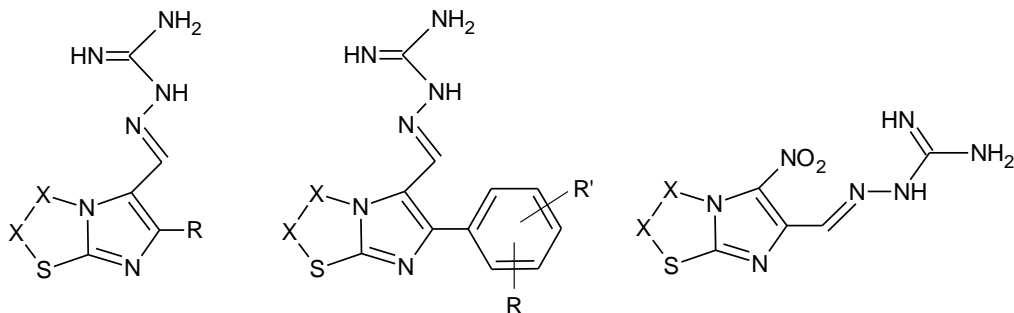
2000 Yılında Ulusoy ve ark. N^2 -süstitüe 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazidlerini sentezleyerek antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktivitelerini araştırmışlardır. 5-Nitro-2-furanil grubu taşıyan bileşiğin en yüksek antibakteriyel aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir (111).



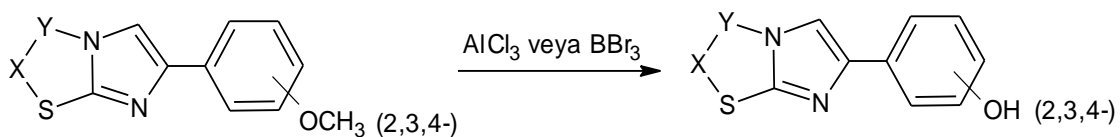
Andreani ve ark.'na ait aynı yıl yapılan bir çalışmada, 5-hidroksimetil türevlerinin fosfor pentaklorür ile raksiyonu sonucu 5-klorometil türevleri, ardından potasyum siyanür ile 5-siyanometil türevleri sentezlenerek antisekretör aktiviteleri incelenmiştir. 5-Siyanometil-6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin tavşan mide bezleri üzerinde yapılan deneysel araştırmada önemli derecede antisekretör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (112).



Andreani ve ark., aynı yıl benzer konudaki çalışmalarıyla bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol guanil hidrazon sentezleyerek antitümöral aktivitelerini incelemiş, 3- veya 4-nitrofenil grubu taşıyan türevlerin en güçlü etkiyi gösterdiğini bildirmişlerdir (113).

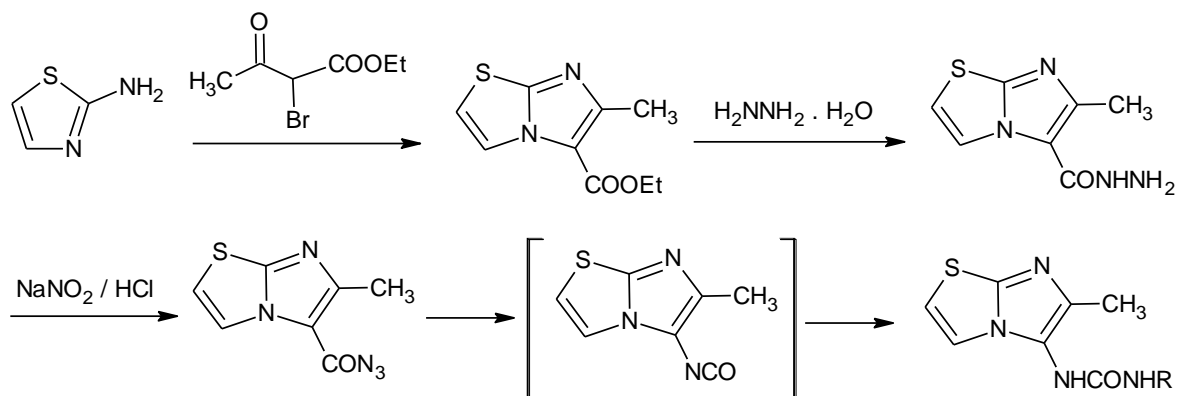


Yine Andreani ve ark. 6-(hidroksifenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezleyip antienflamatuar etkilerini araştırmışlardır (114).

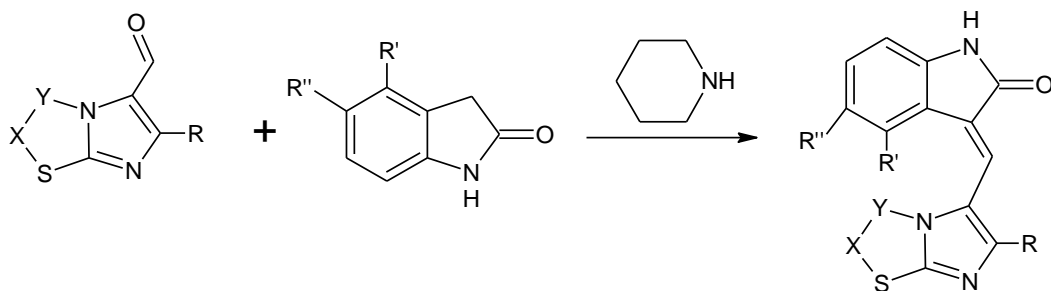


X-Y = CH₂-CH₂, CH=CH, CCl=CH

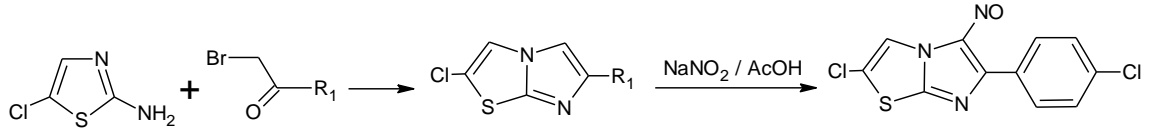
Yine aynı yıl Peterlin-Mašič ve ark., Curtius çevrilmesiyle aşağıdaki 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezlemişlerdir (115).



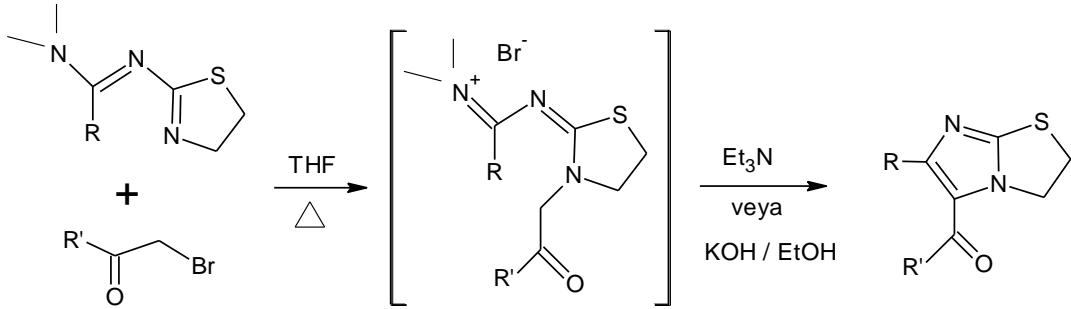
2001 Yılında Andreani ve ark., çeşitli aldehid ve 2-indolinonlardan Knoevenagel reaksiyonu sonucu 3-(5-imidazo[2,1-*b*]tiyazolimetilen)-2-indolinonları elde etmişler, antitümöral aktivite araştırmalarında en aktif bileşiğin 3-[(2,6-dimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)metilen]-5-metoksi-2-indolinon olduğunu bildirmişlerdir (116).



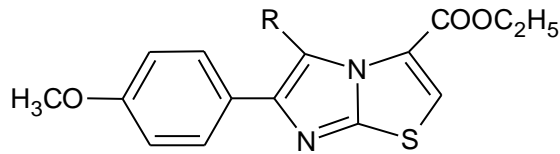
Andreani ve ark. yine 2001 yılında 2-amino-5-klorotiyazol ve çeşitli bromoasetofenonlar ile 2-kloroimidazotiyazolleri hazırlamışlar ve antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır. 2-Kloro-5-nitrozo-6-p-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ün en güçlü etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (117).



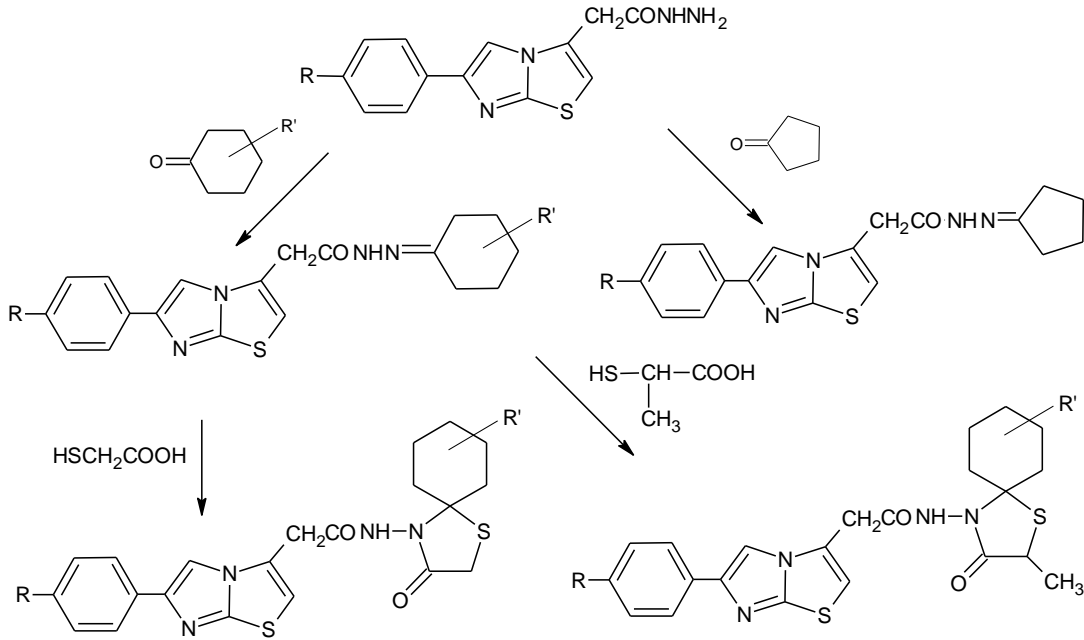
Aynı yıl Landreau ve ark., *N'*-(4,5-dihidrotiyazol-2-il)-*N,N*-dimetilamidinlerin α -halojenoketonlar ile reaksiyonu sonucu bir seri 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini elde etmişlerdir (118).



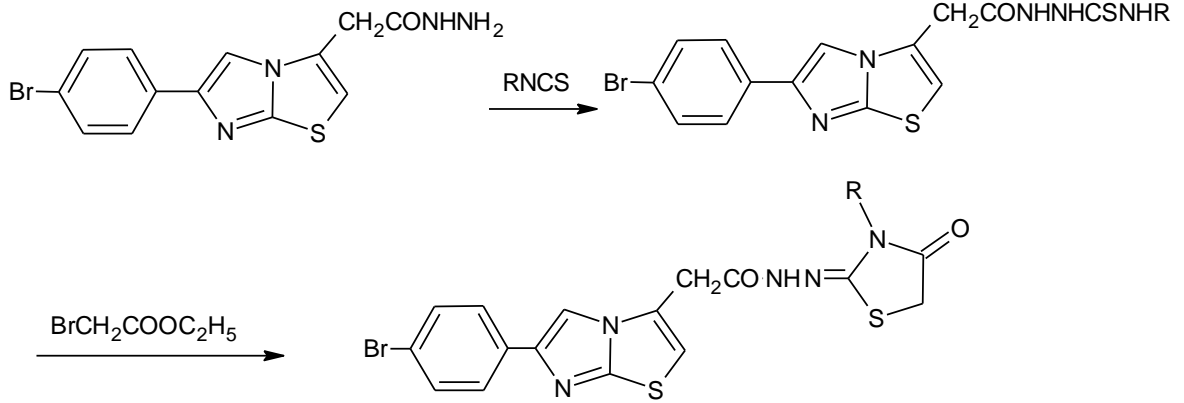
El-Subbagh ve ark. sentezledikleri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin *in vitro* antitümöral aktivite çalışmaları sonucunda bileşiklerin dikkate değer düzeyde aktif olduklarını bildirmişlerdir (119).



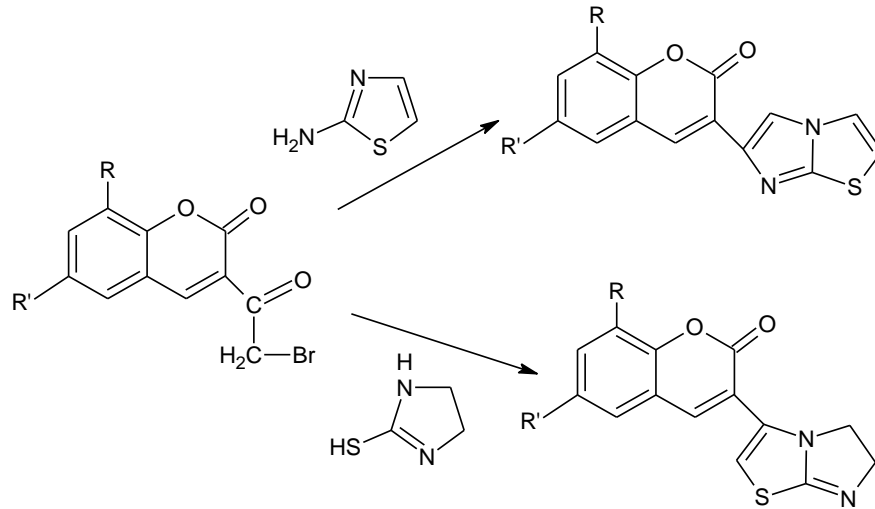
2002 Yılında Ulusoy, (6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidlerini sikloheksanonlar veya siklopentanon ile reaksiyona sokarak *N*²-sikloalkiliden-(6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidlerini sentezlemiş ve bunların da tiyoglikolik veya tiyolaktik asid ile reaksiyonu sonucu 4-[[[(6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil]amino]-4-aza-1-tiyaspiro[4.5]dekan-3-on'ları elde ederek bu bileşiklerin *M. tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı *in vitro* antitüberküler aktivitelerini incelemiştir. Bileşikler arasında, 6,25 µg/ml konsantrasyonda %90' dan fazla inhibisyon gösteren türevlerin R konumunda H ve R' konumunda 4-C₂H₅ veya 4-CH₃ gruplarını taşıdığını bildirmiştir (120).



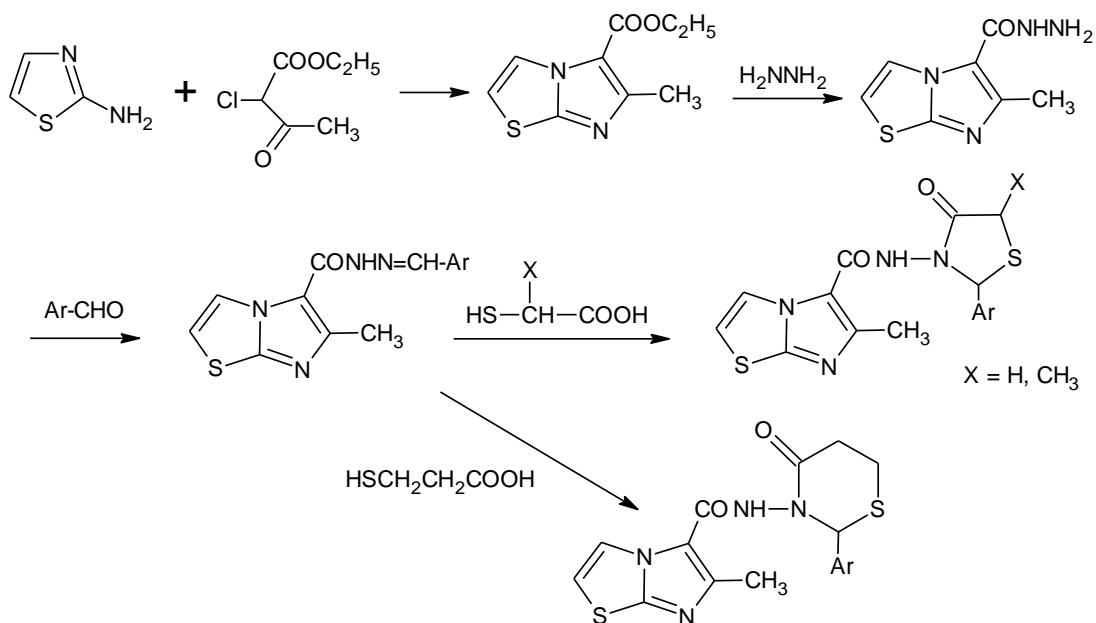
Yine aynı yıl Ulusoy ve ark., 6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazidden bir seri yeni 4-alkil/aril-1-(((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)-3-tiyosemikarbazid ve 3-alkil/aril-2-(((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)hidrazino)-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri sentezlemişler, bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. *M. tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı 3-(4-nitrofenil)-2-(((6-(4-bromo-fenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)hidrazino)-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiğin en etkin olduğunu bildirmişlerdir (121).



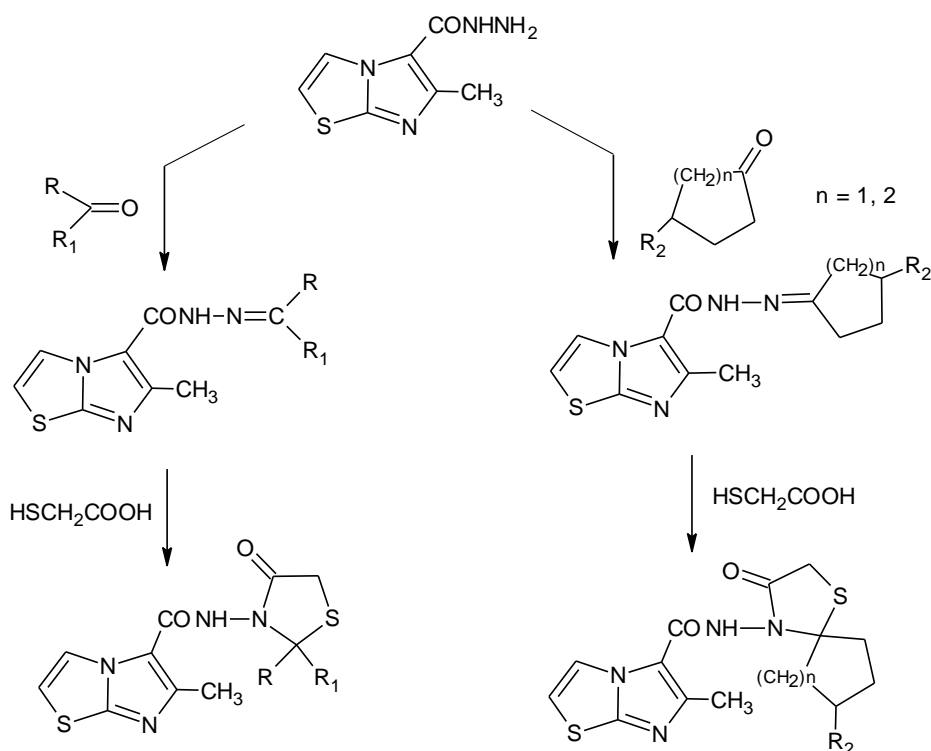
Aynı yıl Srimanth ve ark., 3-(2-bromoasetil)kumarinlerin 2-aminotiyazol ve 2-merkaptimidazolin ile reaksiyonu sonucu sırası ile bir seri yeni 6-(2*H*-1-benzopiran-2-on-3-il)imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 3-(2*H*-1-benzopiran-2-on-3-il)-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol bileşiklerinin sentezini ve antikanser aktivitelerini bildirmişlerdir (122).



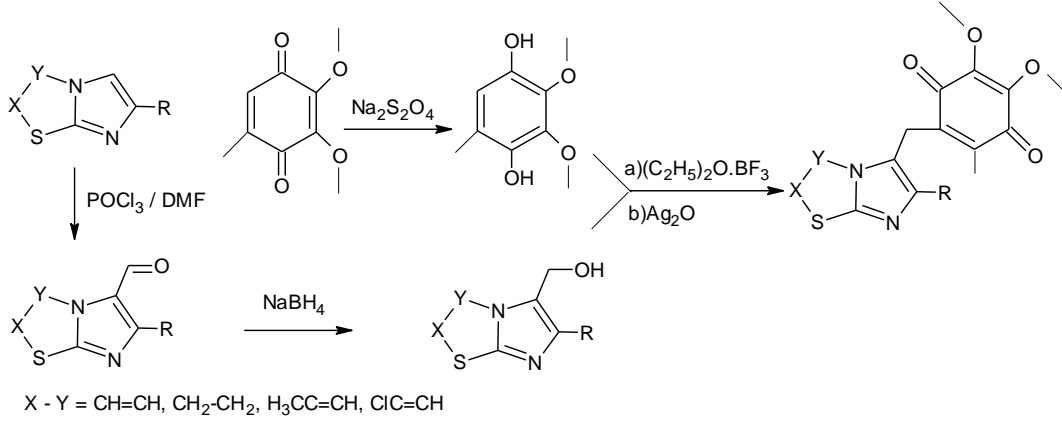
Cesur ve ark. 2002 yılında, etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat'ı hidrazin hidrat ile muamele ederek hidrazid türevini bunun da aromatik aldehydlerle reaksiyonuyla hidrazonlarını, daha ileri aşamalarda 4-okso-1,3-tiyazolidinleri ve 4-okso-1,3-tiyazinanları elde etmişlerdir. Bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitelerini de araştırmışlardır (123).



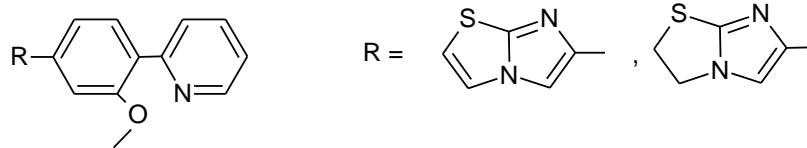
2004 Yılında Ur ve ark., 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidin çeşitli ketonlar ile reaksiyonu sonrası elde ettikleri 6-metil-*N*²-(alkiliden/sikloalkiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidlerin merkaptoasetik asid ile reaksiyonundan 3-[[[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]4-tiyazolidinonları veya 4-[[[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan/[4.5]dekan-3-onları elde ederek bileşiklerin antimikrobiyal ve antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır (124).



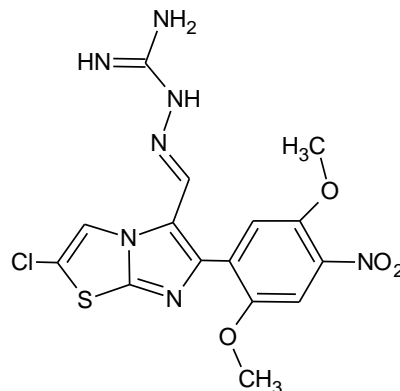
Andreani ve ark., yine 2004'te sentezledikleri 6-süstitüe (imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)metil-2,3-dimetoksi-5-metil-benzokininonları mitokondrial membranlardaki NADH-ubikinon redüktaz enziminin spesifik inhibitörü olarak test etmişlerdir (125).



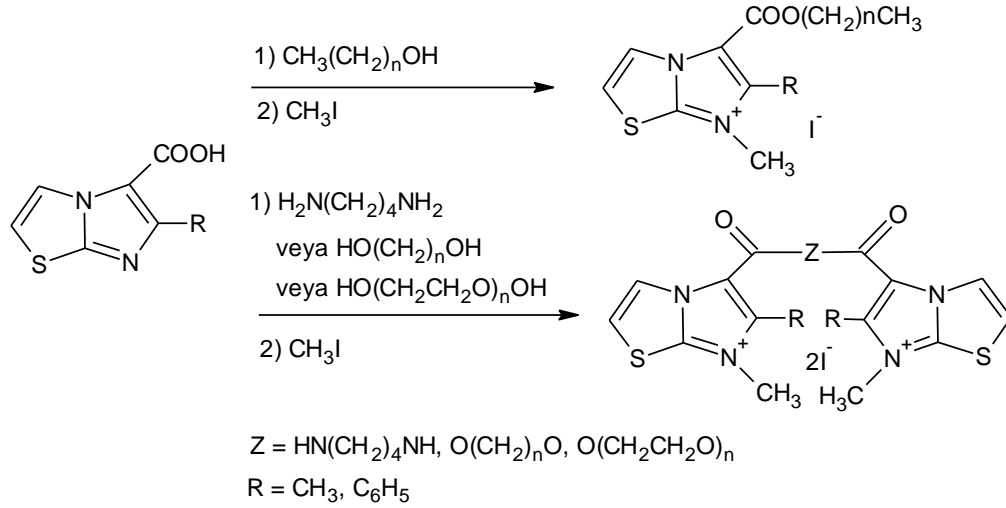
Aynı yıl Wang ve ark. 6-(3-metoksi-4-(piridin-2-il)fenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol ve 6-(3-metoksi-4-(piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol'un de aralarında yer aldığı bir seri güçlü ve seçici glutamat reseptör antagonistlerini sentezlemiş ve aktivitelerini araştırmışlardır (126).



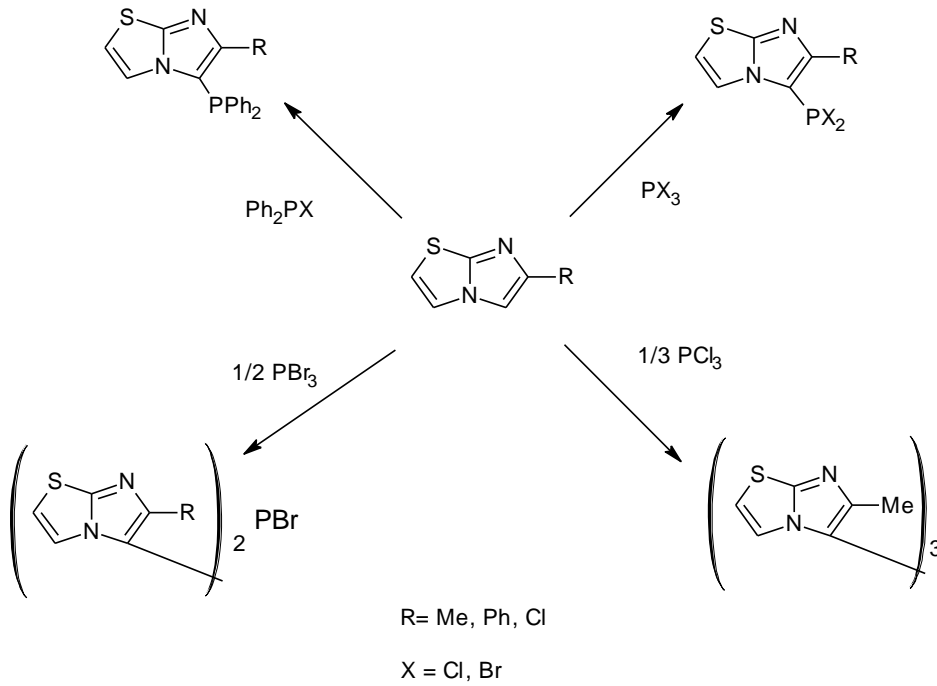
2005 Yılında Andreani ve ark., imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası taşıyan bir seri yeni guanilhidrazonu sentezleyerek antitümöral aktivitelerini incelemişlerdir. 2-Kloro-6-(2,5-dimetoksi-4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbaldehid guanilhidrazon'un en iyi düzeyde aktivite gösterdiği bildirilmiştir (127).



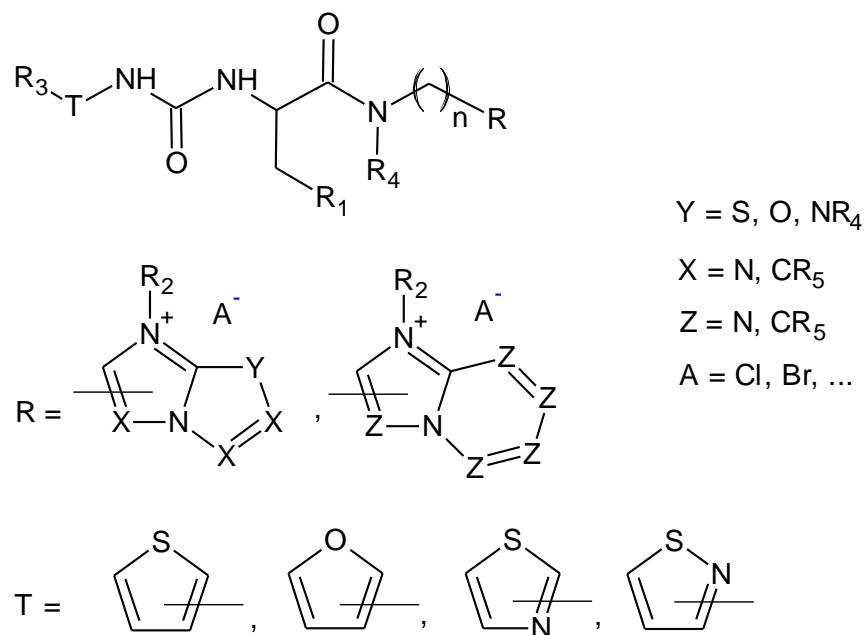
Yine Andreani ve ark. aynı yıl yaptıkları bir çalışmada imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşikleri asetilkolinesteraz inhibitörleri olarak değerlendirmişler ve katernize yapıda olan bileşiklerin çoğunun asetilkolinesteraz inhibitörü olarak önemli düzeyde aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (128).



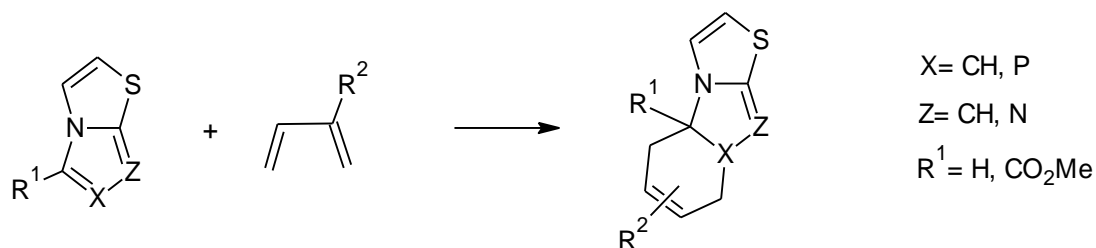
Yine aynı yıl Zarudnitskii ve ark. 6-sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin bazik ortamda fosfor(III) tuzları ile reaksiyonunun bölge seçici olarak ilerlediğini ve 5-fosfino imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini verdiğini bildirmişlerdir. Bu bileşiklerin alkilleyici ajana bağlı olarak fosfor veya heterosiklik azot atomu üzerinden seçici olarak alkilenmesiyle çeşitli türevler elde etmişlerdir (129).



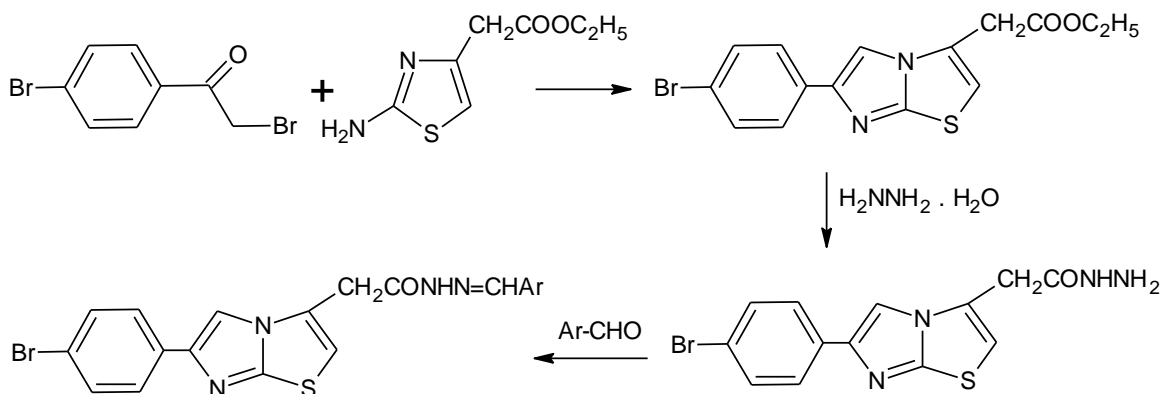
2006 yılında Busch-Petersen ve ark., çalışmalarında yeni muskarinik asetilkolin reseptör antagonistleri olarak bir seri kondanse heteroaromatik aminlerin katerner amonyum tuzlarının sentezine ve muskarinik asetilkolin reseptörlerinin eşlik ettiği hastalıklardaki kullanımına yer vermişlerdir (130).



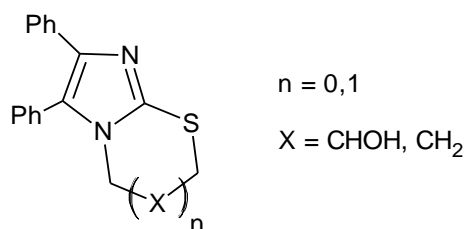
Aynı yıl Bansal ve ark., azofosfollerin Diels-Alder reaksiyonlarındaki bölge seçiciliğinin (meta/para) ve stereo seçiciliklerinin (endo/ekso) kaynağını araştırmak üzere imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının bir non-fosfor analoguna ait Diels-Alder reaksiyonu da dahil on adet model reaksiyon üzerinde çalışmışlardır (131).



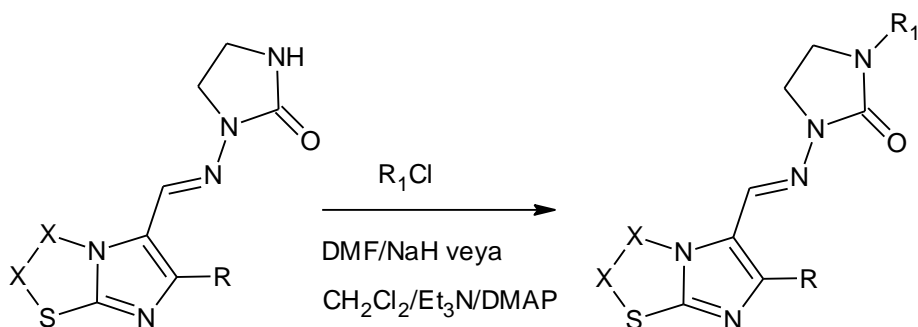
2007 Yılında Gürsoy ve Ulusoy Güzeldemirci bir seri yeni [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid arilidenhidrazidleri sentezleyerek bütün bileşiklerin antitümöral aktivitelerini incelemişlerdir (132).



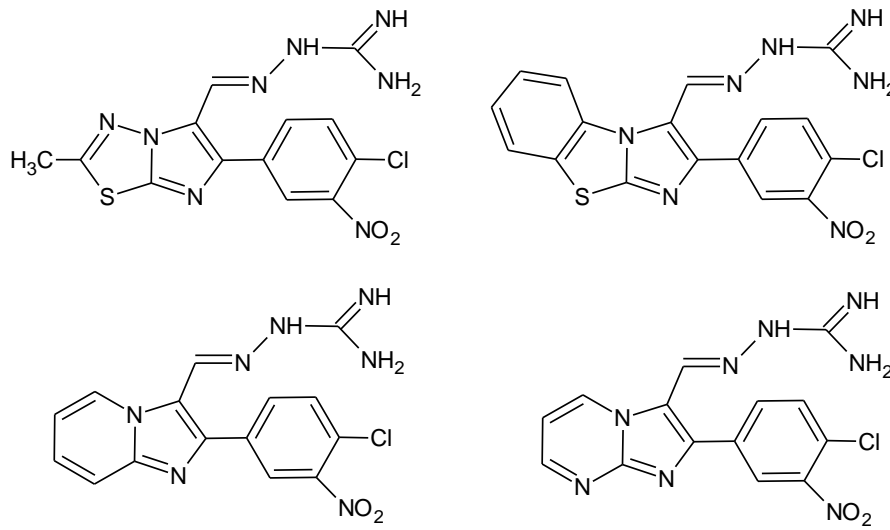
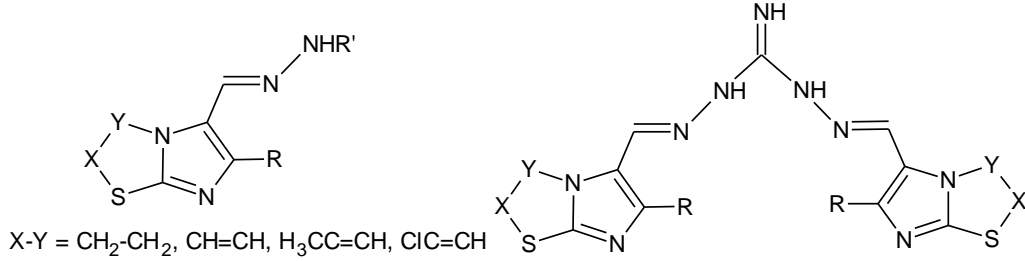
Aynı yıl El-Ashry ve ark., 4,5-difenilimidazol-2-tiyon'dan hareketle imidazo[2,1-*b*]tiyazollerini sentezlemişler ve konvansiyonel metotlara göre mikrodalga metodunun daha kısa sürede yüksek verim sağladığını göstermişlerdir (133).



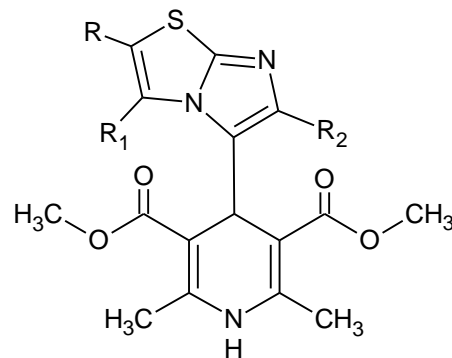
2008 Yılında Andreani ve ark., sentezledikleri bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşiklerin asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitör etkilerini incelemişlerdir. Sadece üç bileşimin mikromolar düzeyde selektif antiasetikolinesteraz etki gösterdiğini bildirmişlerdir (134).



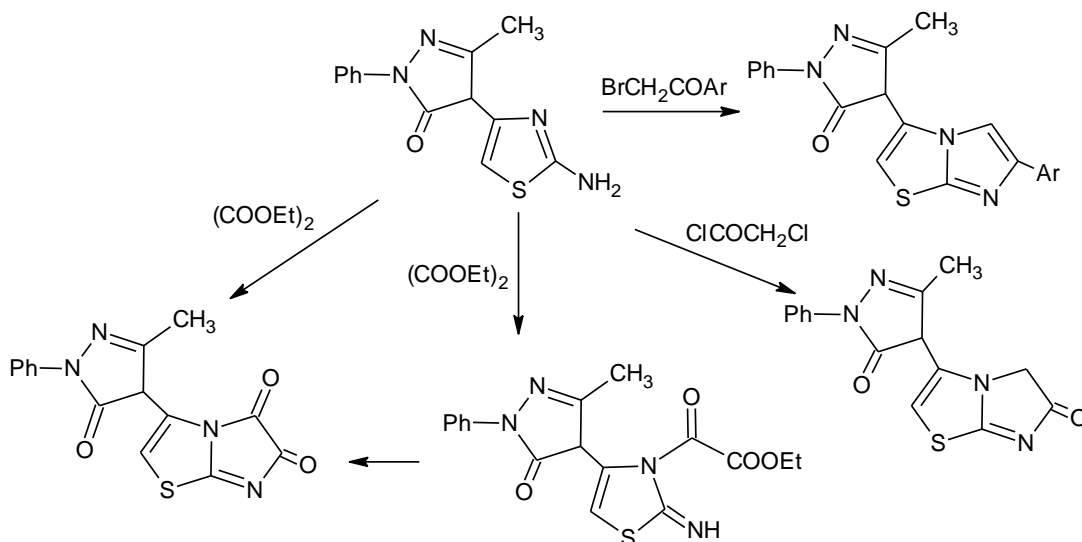
Yine Andreani ve ark. aynı yıl, 6-süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol guanilhidrazonları ve analoglarını sentezlemişler, tiyazol halkasının değıştirilmesi ile antitümöral aktivitedeki değışimleri incelemişlerdir (135).



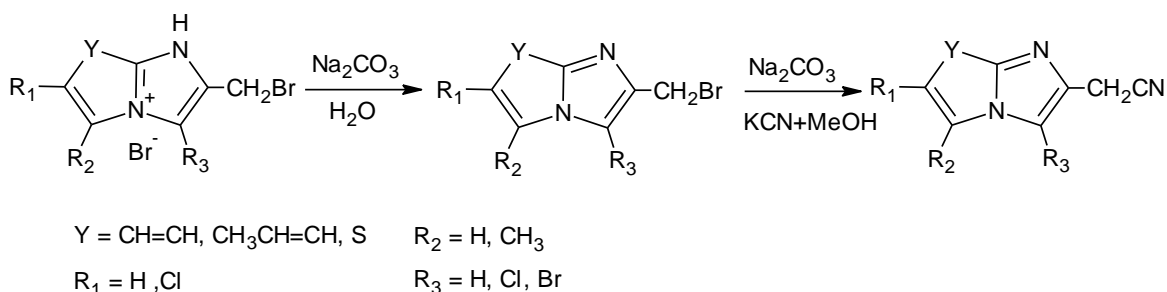
Aynı yıl Budriesi ve ark., bir seri 4-imidazo[2,1-*b*]tiyazol süstitüe 1,4-dihidro piridinleri sentezlemişler, kardiyak dokularda ve düz kaslarda *in vitro* fonksiyonel deneylerini yapmışlardır. İmidazo[2,1-*b*]tiyazol sisteminin dihidropiridin yapısına nonvasküler dokulara karşı yüksek seçicilikle birlikte inotropik veya kronotropik kardiyovasküler aktivite kazandırdığını bildirmişlerdir (136).



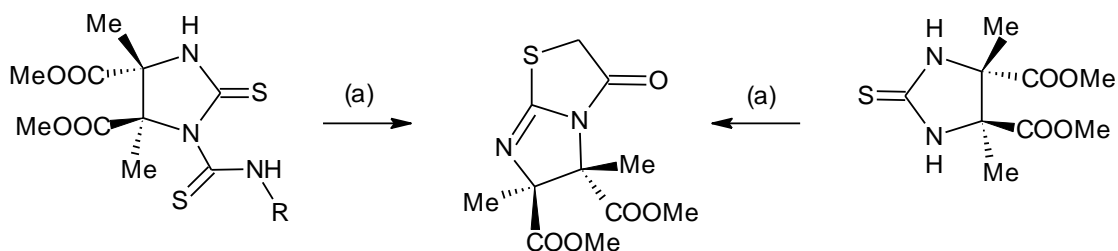
Youssef ve ark.da 2008 yılında, 4-(2-aminotiyazol-4-il)-3-metil-5-okso-1-fenil-2-pirazolin'den hareketle yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmiş, antimikrobiyal aktivitelerini de incelemiştir (137).



Yine 2008'de Kutrov ve ark., imidazo[1,2-*a*]piridin, imidazo[1,2-*a*]pirimidin ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol bileşiklerinin 2-siyanometil türevlerini sentezlemiştir (138).

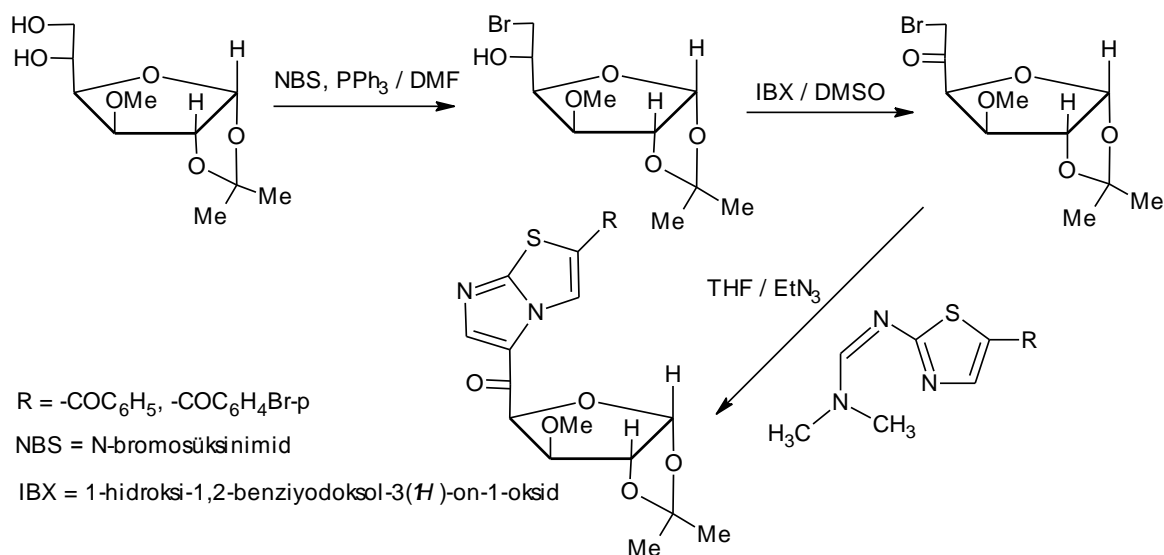


Aynı yıl Ciez ve ark., sentezledikleri 2-tiyoksoimidazolidin-4,5-dikarboksilatların, imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5,6-dikarboksilat gibi yeni kondanse sistemler için ilginç sentetik prokürsörler olabileceklerini bildirmiştir (139).

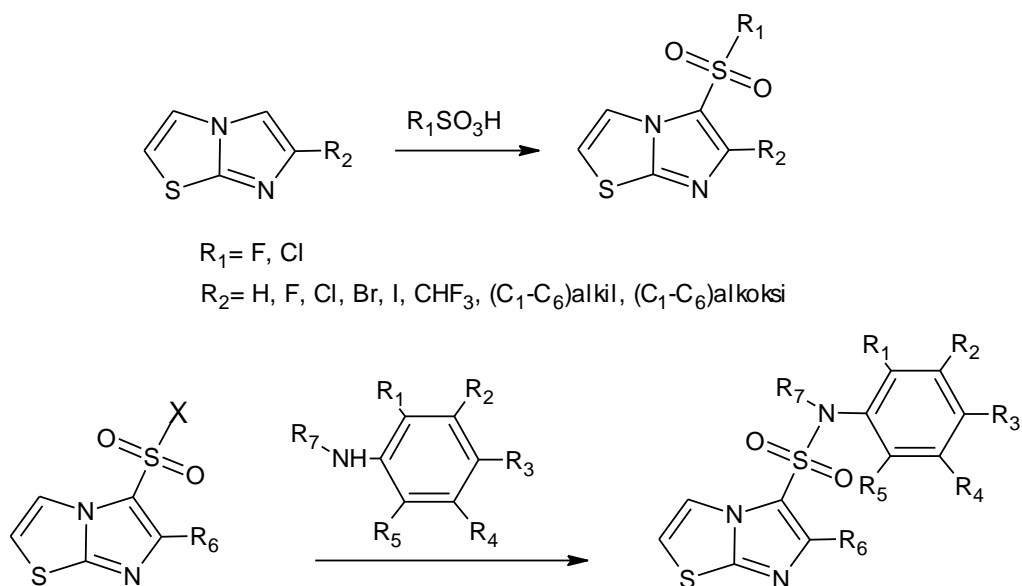


(a) 1. ClCH_2COCl , PhMe , Δ 2. Et_3N

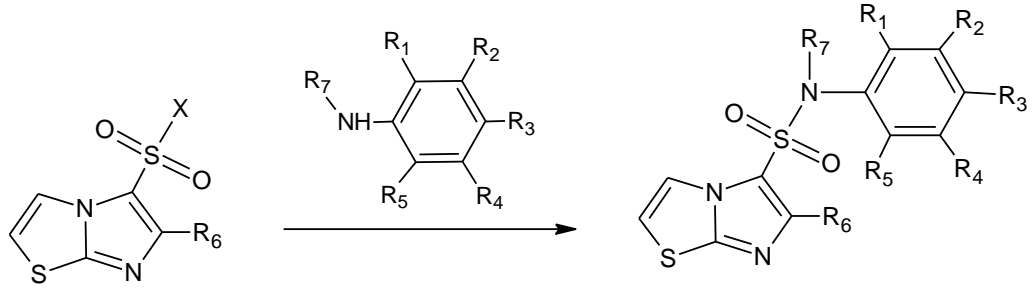
Barradas ve ark. da 2008 yılında, karbohidratlardan hareketle 1,2,4-triazol-3-tiyon, 1,3,4-oksadiazol ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezleyerek Dengue ve Junin virüslerine karşı antiviral aktivitelerini incelemiştir (140).



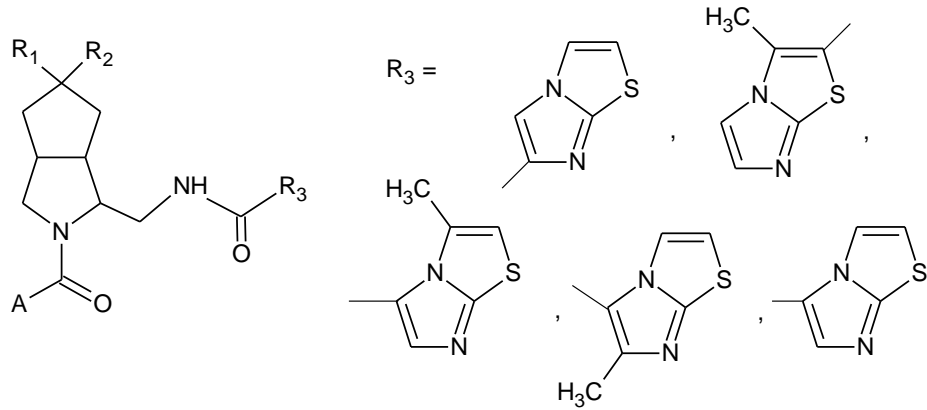
2009 Yılında Mas-Prió ve Torrens-Jover, 6-süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol bileşiklerini sıcak sülfonik asit tuzu çözeltisine ilave ederek bir seri 6-süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-sülfonil tuzlarını elde etmişlerdir (141).



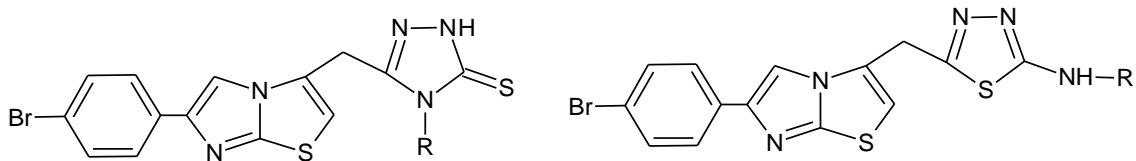
Yine Mas-Prió ve Torrens-Jover tarafından yürütülen bir patent çalışmasında çeşitli *N*-imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-sülfonamid türevleri hazırlanarak bu bileşiklerin serotonin 5-HT₆ (5-hidroksitriptamin) reseptörüne olan afiniteleri, anksiyete, depresyon, obezite ve tip-2 diyabet gibi 5-HT₆ ile ilişkili hastalıkların profilaksisi ve tedavisinde kullanımları incelenmiştir (142).



Aynı yıl Aissaoui ve ark., bir seri 3-aza-bisiklo[3.3.0]oktan türevlerini sentezlemişler *in vitro* oreksin reseptör antagonist aktivitelerini, psikiyatrik ve nörolojik bozukluklar gibi oreksin reseptörü ile ilişkili hastalıklardaki kullanımlarını incelemişlerdir. Bu bileşiklerin bir kısmının R₃ konumunda imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasını kullanmışlardır (143).

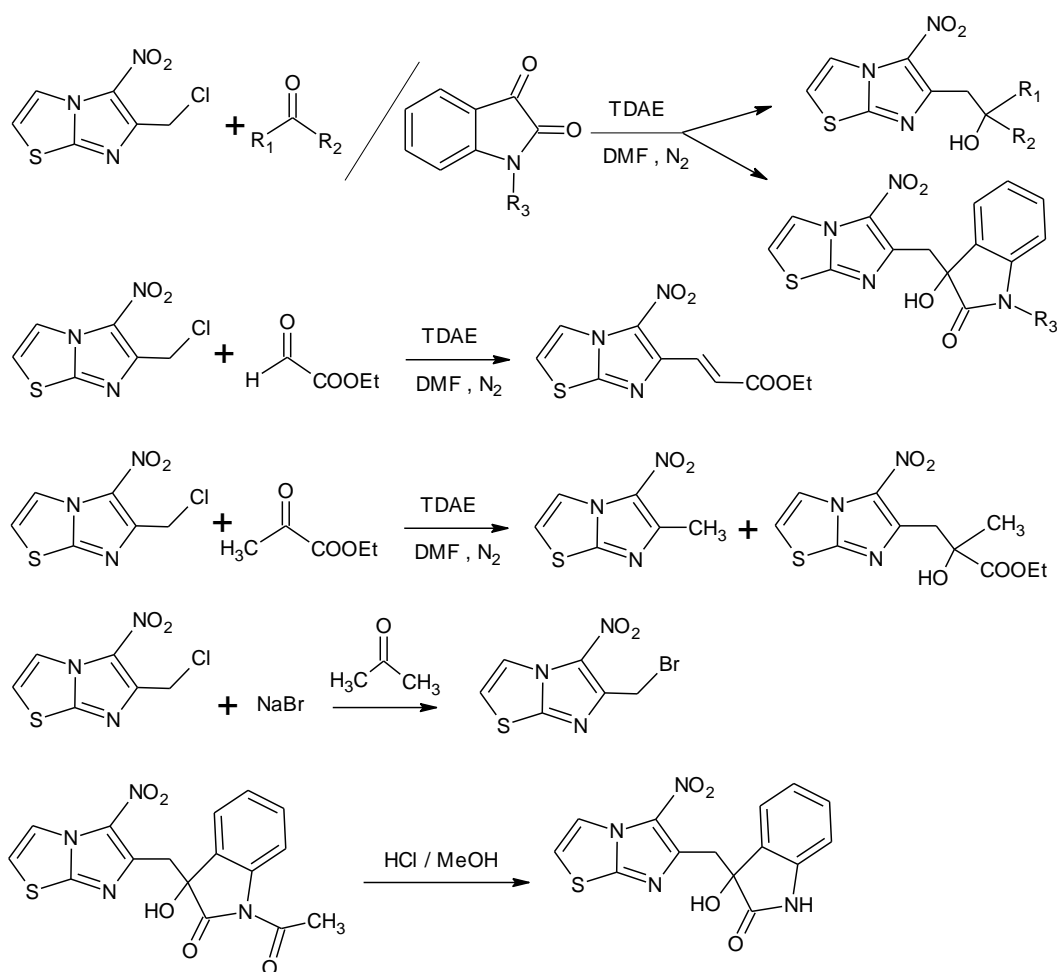


2010 Yılında Ulusoy Güzeldemirci ve Küçükbasmacı, sentezledikleri 4-alkil/aril-2,4-dihidro-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 2-alkil/arilamino-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antibakteriyel, antifungal ve antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır (144).

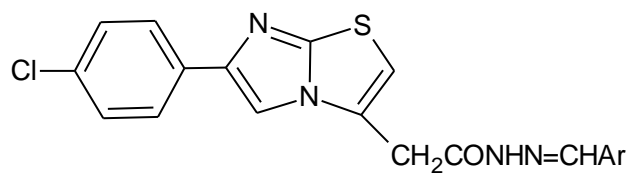


R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH₂CH=CH₂, C₆H₅, C₆H₄Br(4-), C₆H₄Cl(4-), C₆H₄CH₃(4-)

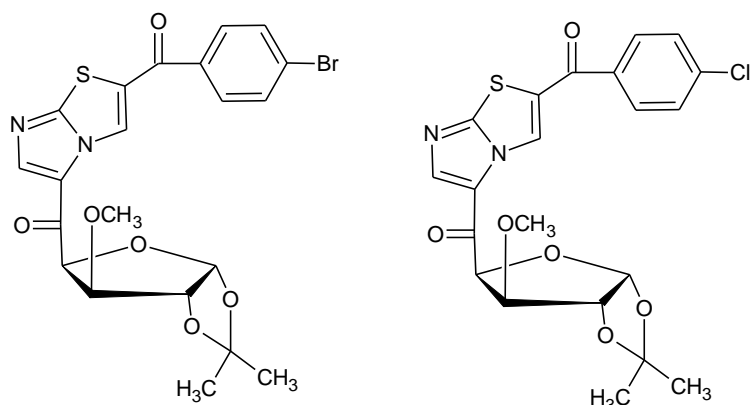
Aynı yıl Juspin ve ark., (TetrakisDimetil-Amino)Etilen (TDAE) kullanarak bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi elde ederek antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmışlardır (145).



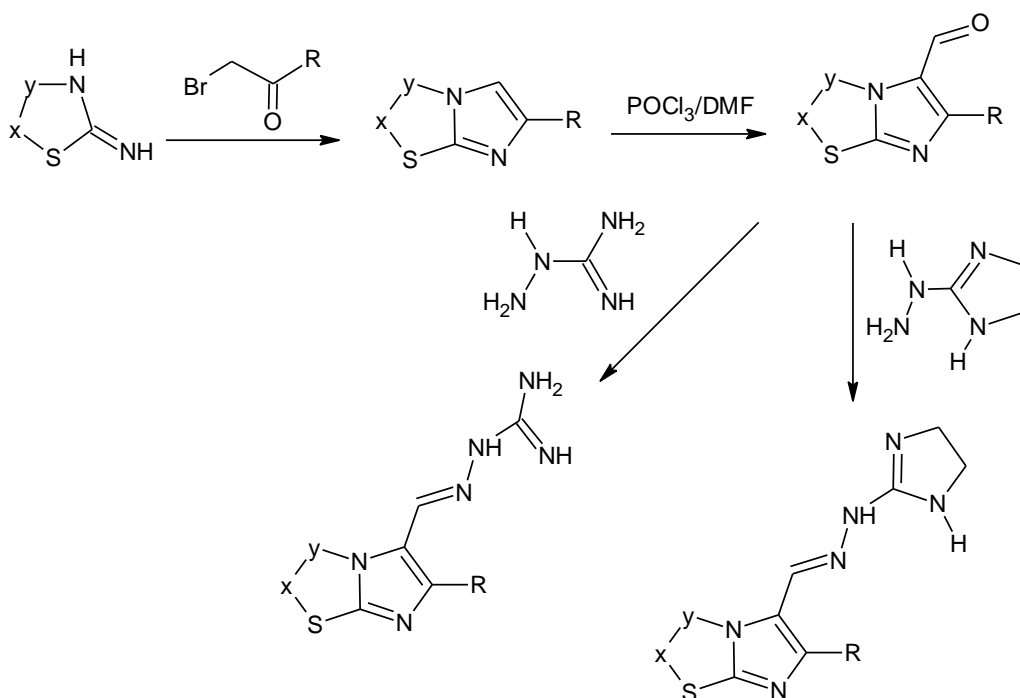
Yine aynı yıl Karaman sentezlediği bir seri [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid arilidenhidrazid yapısındaki bileşiği antibakteriyel, antitüberküler, antiviral ve antikanser aktivite açısından değerlendirmiştir (146).



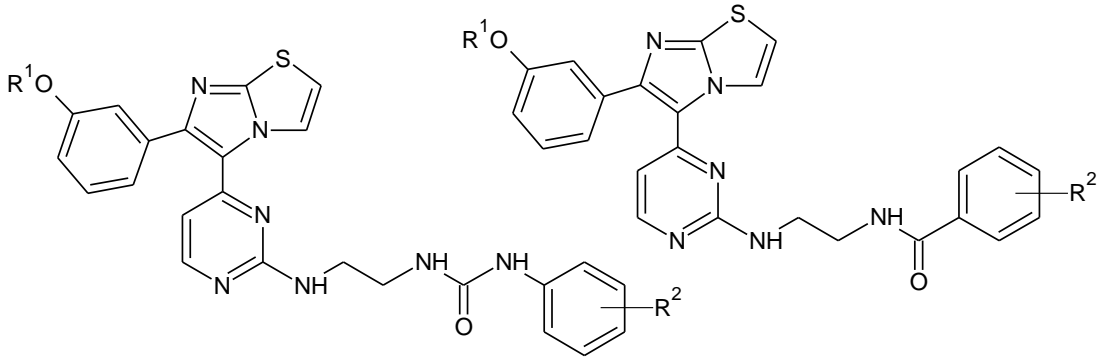
2011 Yılında Barradas ve ark., sentezledikleri disüstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin antiviral aktivitelerini araştırmışlardır. Aşağıda formülü verilen bileşiklerin referans olarak alınan Ribavirin'den daha aktif olduklarını bildirmişlerdir (147).



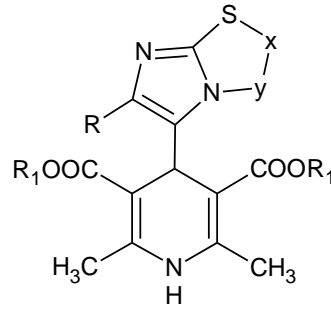
Aynı yıl Andreani ve ark., bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol guanilhidrazon türevlerinde RSK2 kinaz inhibitörü ve antitümör aktivite incelemişlerdir (148).



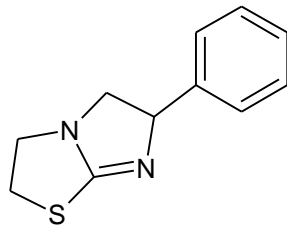
Yine aynı yıl Park ve ark. sentezledikleri bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin antikanser aktivitelerini incelemiştir (149).



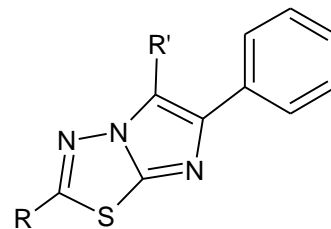
Yine 2011'de Budriesi ve ark. bir seri yeni 4-imidazo[2,1-*b*]tiyazol süstitüe 1,4-dihidropiridin türevini sentezleyerek inotropik/kronotropik kardiyak etkilerini incelemiştir (150).



Aynı yıl Karki ve ark. levamisol'den yola çıkarak benzer yapıda sentezledikleri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin antikanser aktivitelerini incelemiştir (151).

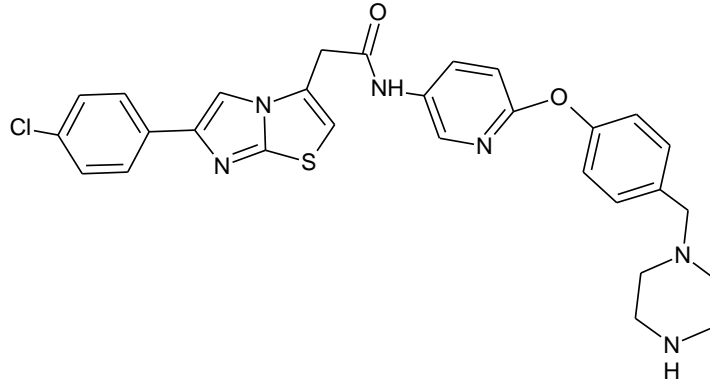


Levamisol

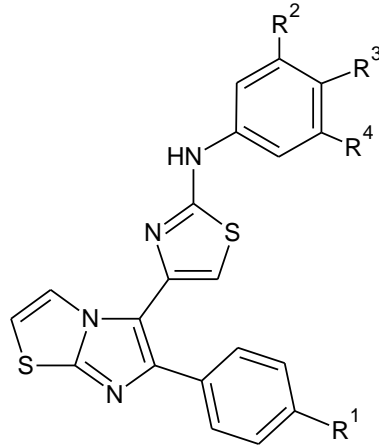


2,5-disüstitüe-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol

2012 Yılında Çin'de gerçekleştirilen bir çalışmada Ding ve ark., çeşitli *N*-piridinil-2-(6-nonsüstitüe/süstitüe fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetamid türevlerini sentezleyerek bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini incelemiş, en aktif türevin aşağıdaki bileşik olduğunu bildirmiştir (152).



2012 Yılına ait Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen bir diğer çalışmada Kamila ve ark., aşağıda kimyasal formülü görülen imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini mikro dalga yöntemi ile elde etmiş, bileşiklerle ilgili olarak herhangi bir aktivite çalışması bildirmemişlerdir (153).

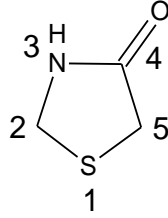


Konu hakkındaki en yeni çalışmalardan bir diğeri de 2012 yılı kaynaklarına geçmiş olan Mısır'lı araştırmacılar Mohamed ve Abdel-Wahab tarafından hazırlanmış, literatürde yer alan çeşitli imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşiğin sentez yöntemlerini içeren review niteliğindeki çalışmadır (154).

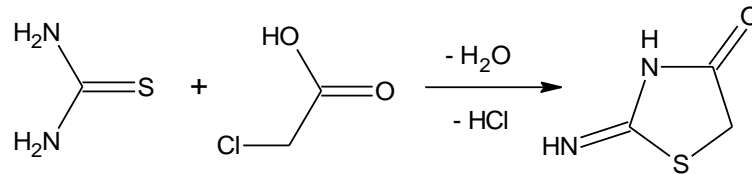
İçinde bulunduğumuz 2013 yılına ait konu ile ilgili son çalışmalardan birinde Ulusoy Güzeldemirci ve ark. imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi çeşitli heteroaromatik bileşikler sentezlemiş, yapı aydınlatması yaptıkları bileşiklerin antimikrobiale aktivitelelerini incelemişlerdir (155).

2.2. 4-Tiyazolidinonlar

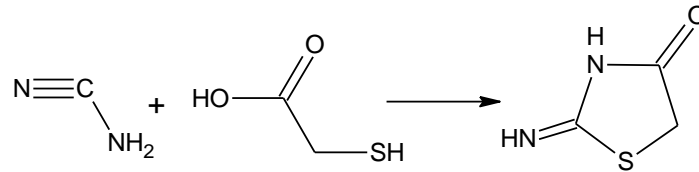
Konu ile ilgili literatür incelendiğinde, çok eski yıllardan beri araştırmalara konu olan 4-tiyazolidinon halkası sentezi için farklı yöntemler bulunduğu görülmektedir.



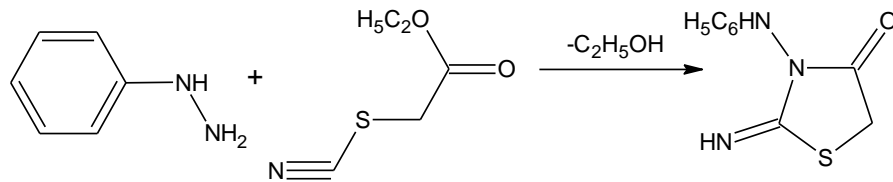
4-Tiyazolidinon yapısında literatürde kayıtlı ilk bileşik pseudotiyohidantoin olarak adlandırılan 1873 yılında tiyüre ve kloroasetik asidin reaksiyonundan kazanılan 2-imino-4-tiyazolidinon'dur (156).



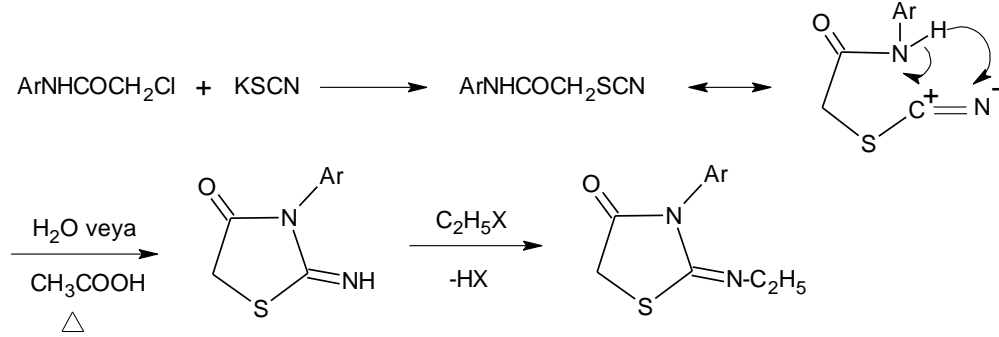
Aynı bileşik 1881'de Liebermann tarafından siyanamid ve merkaptoasetik asit kullanılarak sentezlenmiştir (157).



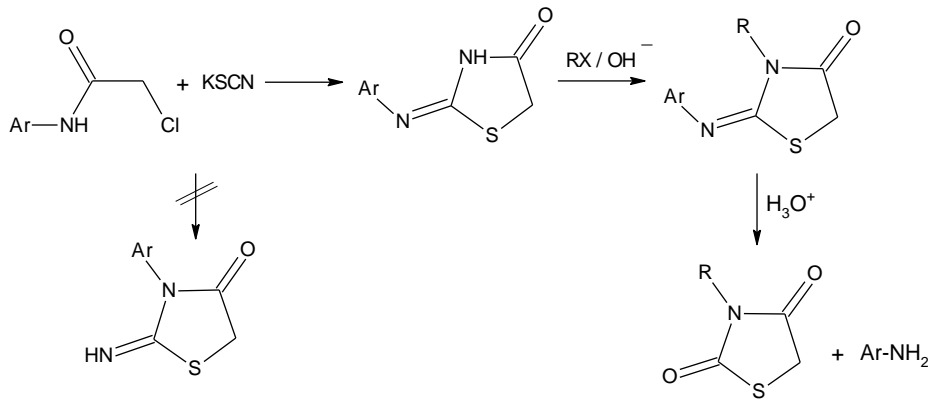
1910 Yılında Frerichs ve Förster fenilhidrazin ve tiyosiyanooasetik asit etil esterinin reaksiyonundan 4-tiyazolidinon halka sistemini kazanmışlardır (158).



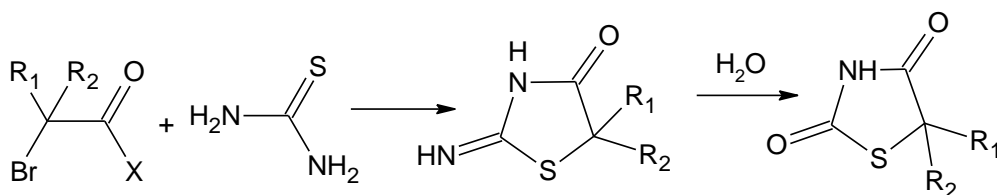
1915’de Beckurts ve Frerichs *N*-arilmonokloroasetamidleri potasyum tiyosiyanatla etkileştirerek hazırladıkları ara ürün *N*-aril- α -tiyosiyoasetamidleri su ya da asetik asitle ısıtarak 2-imino-3-aril-4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir (159).



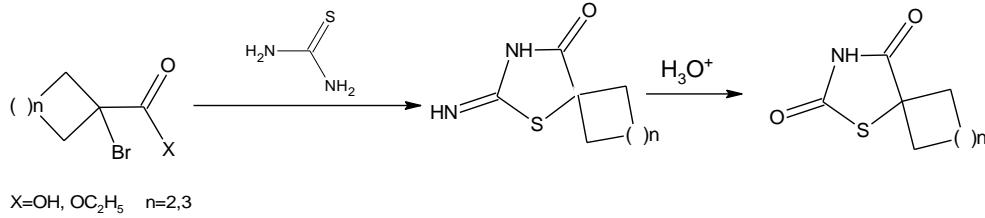
Ancak daha sonra 1935 yılında Davis ve Dains aynı yöntemi izleyerek elde ettikleri tiyazolidinonları alkillemiş ve sonra bu ürünü hidrolize uğrattıklarında arilaminleri kazanmışlardır. Bu şekilde reaksiyonun 2-ariliminotiyazolidinon üzerinden yürüdüğünü kanıtlamışlardır (160).



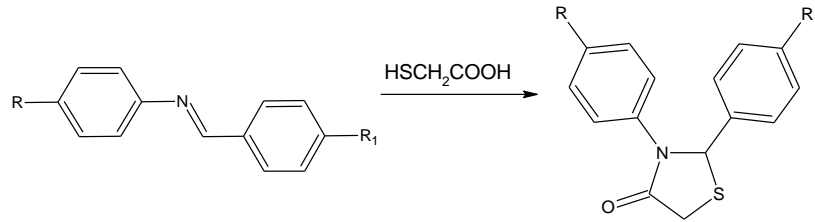
Doran ve Shonle 1938 yılında α -bromoasid veya asid klorürlerinin tiyoüre ile reaksiyonlarından 2-imino-4-tiyazolidinonları elde etmişler, bu bileşiklerin hidrolizi ile 5,5-alkil/aril-2,4-tiyazolidindionları elde etmişlerdir. Barbitürik aside benzerlikleri nedeniyle bileşiklerin hipnotik-sedatif aktivitelerini de araştırmışlar, ancak barbitüratlar kadar aktif bileşikler olmadıklarını bildirmişlerdir (161).



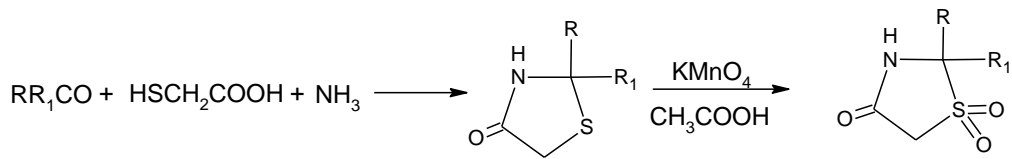
1946 Yılında Jones ve ark. yine barbitürik aside benzerlikleri nedeniyle hipnotik-sedatif etkili olabileceğini düşündükleri bir seri 2,4-dioksotiyazolidinon türevi bileşiği tiyoüre ile 1-bromo-1-karboksisikloalkanların ya da esterlerinin reaksiyonundan elde ettikleri 5-spirosikloalkil-2-imino-4-tiyazolidinonların hidrolizinden kazanmışlar, ancak bileşiklerin yeterli aktiviteye sahip olmadığını saptamışlardır (162).



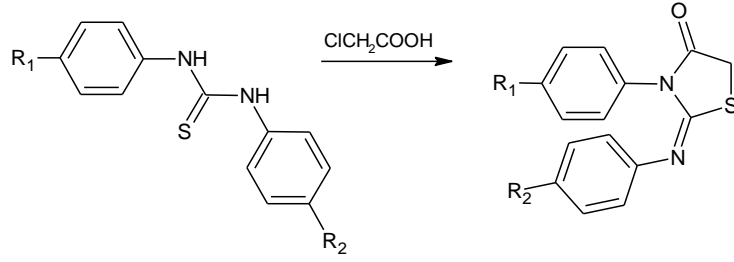
1947 Yılında Erlenmayer ve Oberlin tüberkülostatik bileşikler elde etmek için, çeşitli aromatik aminleri aromatik aldehydlerle reaksiyona sokarak oluşturdukları Schiff bazlarına merkaptoasetik asid katımı ile 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmışlardır (163).



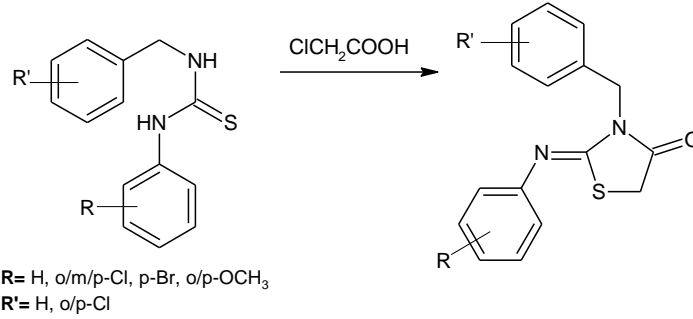
1954 Yılında Surrey ve Cutler amin bileşiği olarak amonyak, amonyum asetat ya da amonyum karbonat kullanarak 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler sentezlemişler, elde ettikleri bu bileşiklerin oksidasyonu sonucunda amibisid etkili 1,1-dioksit türevlerini kazanmışlardır (164).



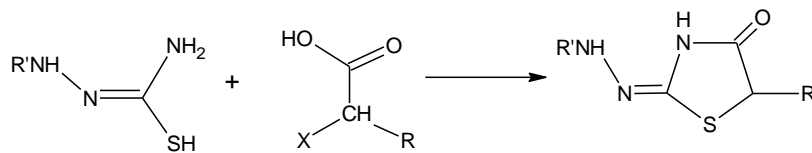
1958 Yılında Mizzoni ve Eisman, sübtitüe difeniltiyoürelere hareketle 3-sübtitüe fenil-2-sübtitüe fenilimino-4-tiyazolidinon türevi bileşikleri sentez etmişlerdir. Reaksiyonda kullanılan sodyum asetatın tiyazolidinon oluşumu için gerekli olduğunu, aksi takdirde imino grubunun asid hidrolizle koptuğunu ve 2,4-tiyazolidinon yapısına dönüştüğünü saptamışlardır. Bileşiklerin antitüberküloz etkilerini araştırmışlar ve birçok bileşiğin aktif olduğunu bildirmişlerdir (165).



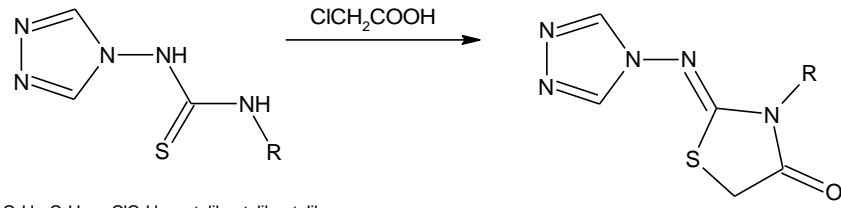
1962 Yılında Kharidia ve ark. tarafından *N*-süstitüe benzil-*N'*-ariltiyöürelere kloroasetik asid ile susuz sodyum asetatlı ortamda reaksiyonu sonucunda 3-süstitüe benzil-2-arilimino-4-tiyazolidinon yapısında bir seri bileşik kazanılmıştır (166).



1963 Yılında Bulka ve ark., tiyöüre türevi yapılar olan alkil/aril süstitüe tiyosemikarbazidlerin α -halojenokarboksilik asidlerle reaksiyonundan tiyazolidin-2,4-dion-2-hidrazon yapılarına geçmişlerdir. Araştırmacılar sentezledikleri bileşiklerin kimyasal özelliklerini de incelemişler, bazı türevleri piridinli ortamda aldehidlerle kondanse etmişler, bazı türevlere de absöü etanollü ortamda formaldehid ve piperidin veya morfolin ile mannich reaksiyonunu uygulamışlardır (167).

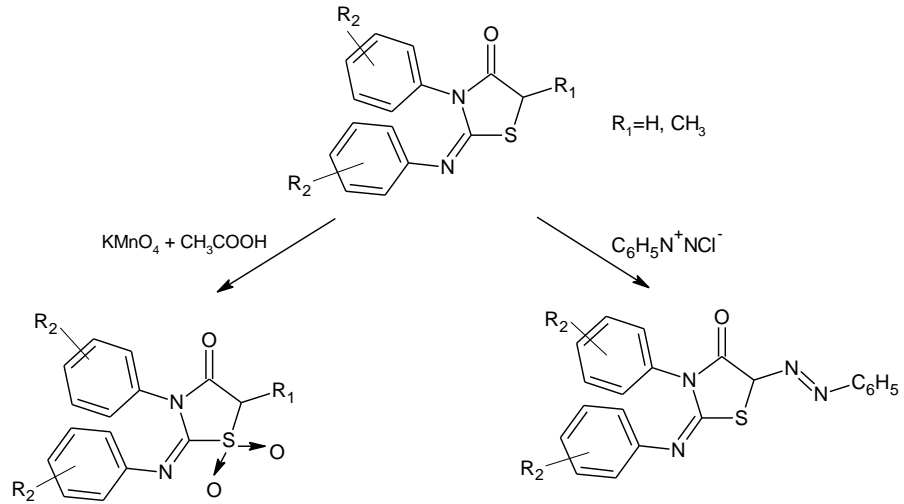


Solanki ve Trivedi de 1965 yılında, 4-amino-1,2,4-triazol yapısını çeşitli isotiyosiyanatlarla etkileştirerek tiyöüre türevlerini hazırlamışlar, bu türevleri susuz sodyum asetatlı ortamda kloroasetik asitle kondanse ederek 4-tiyazolidinon türevlerini oluşturmuşlardır (168).

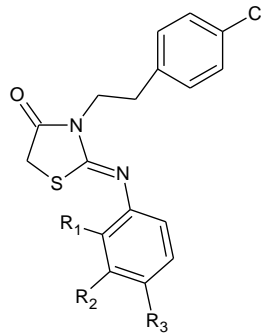


R= CH₃, C₂H₅, C₆H₅, p-ClC₆H₄, m-tolil, o-tolil, p-tolil

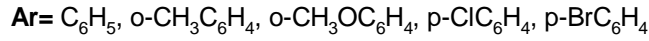
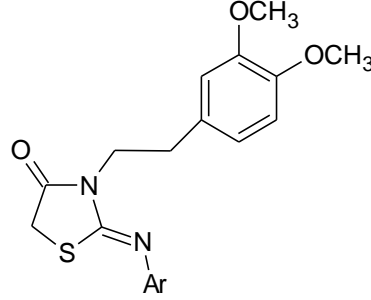
1970 Yılında Choubey ve Singh, 1,3-diarilthioüreleri kloroasetik asid veya 2-kloropropiyonik asid ile reaksiyona sokarak 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmışlardır. Araştırmacılar bileşikleri asetik asitli ortamda potasyum permanganat ile oksitleyerek 1,1-dioksit veya fenildiazonyum klorür ile kenetleyerek 5-fenilazo türevlerine geçmişler ve elde ettikleri bileşiklerin fungustatik etki gösterdiğini belirtmişlerdir (169).



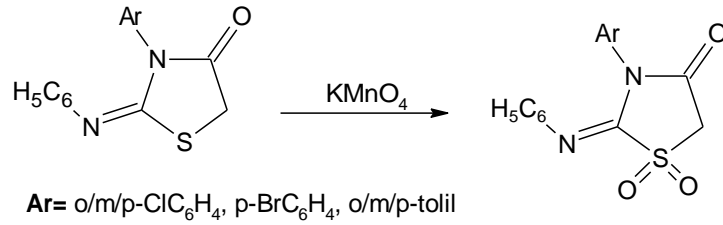
1972 Yılında Parmar ve ark. elde ettikleri 2-arilimino-3-(4-klorofenetil)-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiklerin antikonvülsan özelliklerini incelemişler ve bileşiklerin %20-40 koruma aralığında etki gösterdiklerini belirtmişlerdir. En yüksek aktivitenin tiyazolidinon yapısının 2-konumunda nonsüstitüe fenil bulunan bileşiklerde gözlemlendiğini belirtmişlerdir (170).



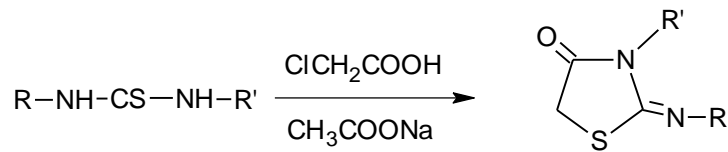
Yine aynı yıl Dwivedi ve ark. *N*-aril-*N'*-(3,4-dimetoksifenil)tiyöureleri kloroasetik asid ile siklize ederek kazandıkları 2-arilimino-3-(3,4-dimetoksifenil)-4-tiyazolidinonların antikonvülsan etkilerini incelemişler ve bazı bileşiklerin farelerde pentetrazol nöbetlerini önlediğini ve bileşiklerin toksisitelerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (171).



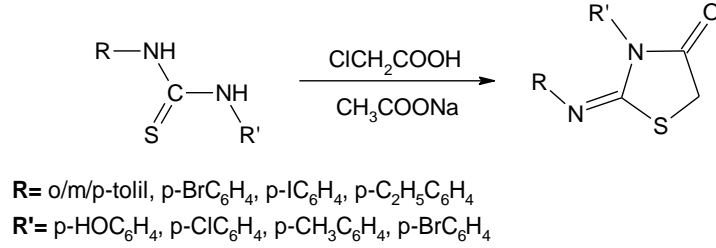
Pandey ve Ram da aynı yıl asimetrik tiyöureleri absölu etanollü ve susuz sodyum asetatlı ortamda monokloroasetik asid ile reaksiyona sokarak 3-aril-2-fenilimino-4-tiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmişler, bu bileşikleri asidik ortamda potasyum permanganat ile reaksiyona sokarak 1,1-dioksit türevlerini kazanmışlardır (172).



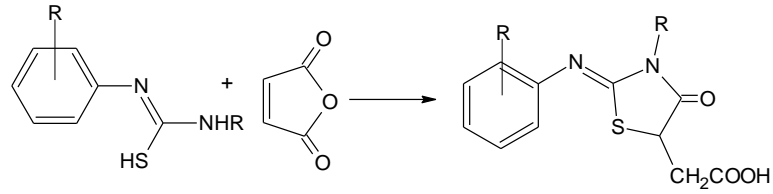
Yine 1972 yılında Ram ve ark., elde ettikleri simetrik olmayan tiyöureleri monokloroasetik asid ile susuz sodyum asetat karşısında ısıtarak 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidinonları sentezlemişlerdir (173).



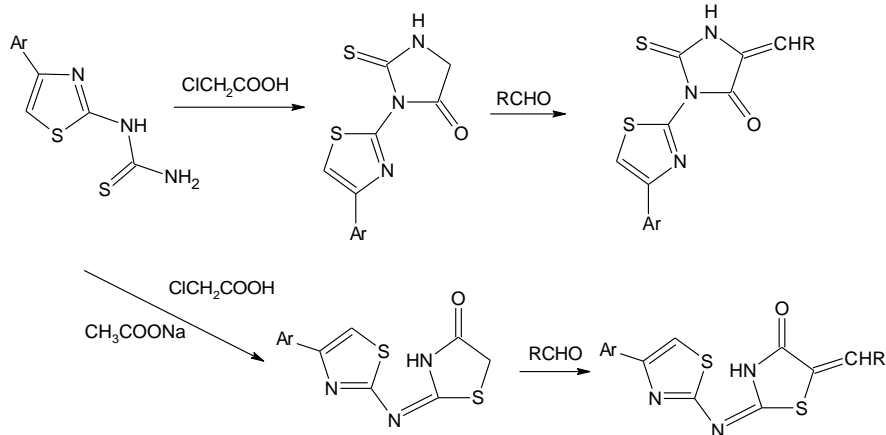
1973 Yılında Modi ve Trivedi, sentezledikleri tiyöureleri monokloroasetik asitle susuz sodyum asetatlı ortamda kondanse ederek 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri sentezlemişlerdir (174).



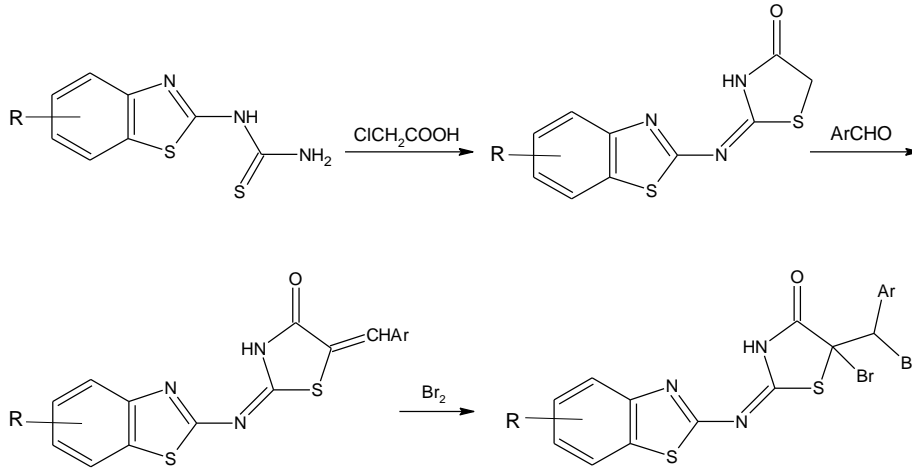
Nagar ve ark. da 1973 yılında, siklopentil ya da sikloheksilaminleri süstitüe fenilisotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak elde ettikleri 1,3-disüstitüe tiyöureleri maleik anhidrid ile ısıtarak 5-karboksimetil-4-tiyazolidinon türevi bileşikleri kazanmışlar; elde ettikleri bileşiklerin antikonvülsan etkilerini araştırmış ve sikloheksil türevlerinin siklopentil türevlerine göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (175).



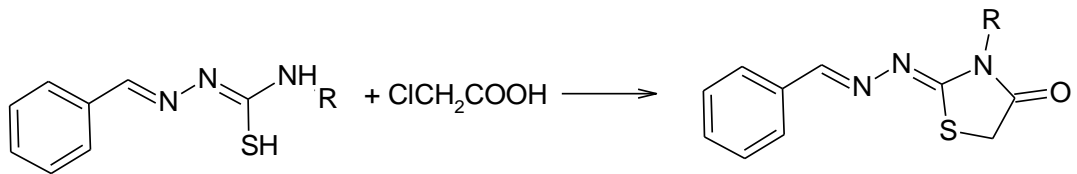
1973 Yılındaki bir diğer çalışmada Dhal ve ark. *N*-(4-ariltiyazol-2-il)tiyöüre ile monokloroasetik asidin piridinli ortamdaki reaksiyonundan süstitüe tiyohidantoinlerin, sodyum asetatlı ortamda ise tiyazolidinonların elde edildiğini bildirmişlerdir. Bu bileşiklerin ayrıca ariliden ve bromlu türevleri de elde edilmiş, ayrıca antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır (176).



Dhal ve ark. 1974 yılında da benzer konudaki çalışmalarına devam etmiş, sübstitüe benzotiyazoliltiyooüre ve monokloroasetik asidden hareketle 2-(sübstitüe benzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri sentezlemiş, bu bileşiklere aldehid ilavesiyle ariliden türevlerine ve ariliden türevlerine de brom katarak dibromo türevlerine geçmişlerdir. Bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmış sadece 5-(p-klorobenziliden) türevi ile bunun dibromo katım türevi *T. mentagraphytes* ve *M. canis*'e karşı 25 µg/ml konsantrasyonda aktif bulunmuştur (177).

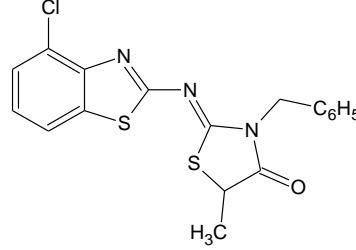


Yine 1974 yılında Singh ve ark., sübstitüe tiyosemirkarbazidlerden hareketle çeşitli aromatik aldehidlerle kondensasyon sonrası oluşturdukları 4-alkil/ariltiyosemikarbazon türevlerini monokloroasetik asid ile susuz sodyum asetat varlığında muamele ederek, 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmişler ve yaptıkları antikonvülsan etki araştırması sonrasında bileşiklerin deney hayvanlarında oluşturulan pentilentetrazol krizlerinde %20-80 koruma sağladıklarını bildirmişlerdir (178).

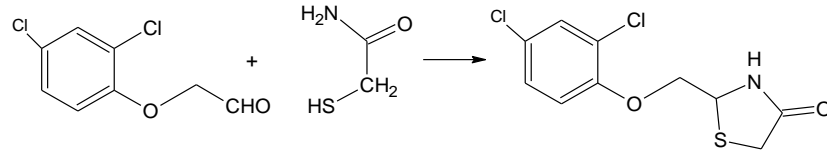


1975 Yılında Shyam ve Tiwari konu ile ilgili çalışmalarında, elde ettikleri bileşiklerden 3-benzil-5-metil-2-(4-klorobenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon'un fungustatik etkisinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir (179).

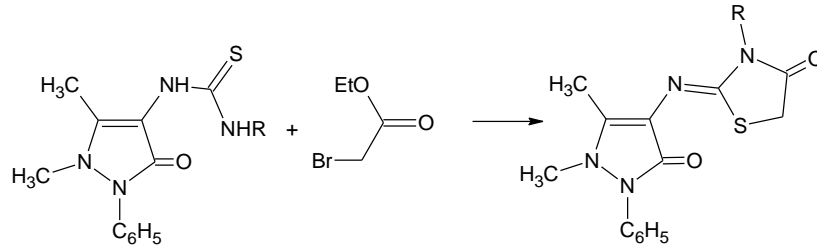
Aynı araştırmacılar, 1977 yılındaki bir başka çalışmalarında bu bileşikler ile benzer yapıdaki 4-tiyazolidinonların santral sinir sistemi depresanı, kas gevşetici ve antikonvülsan etkilerini incelemiş, yine 3-benzil-5-metil-2-(4-klorobenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon yapısının kuvvetli santral sinir sistemi depresanı, kas gevşetici ve antikonvülsan özellikte olduğunu belirtmişlerdir (180).



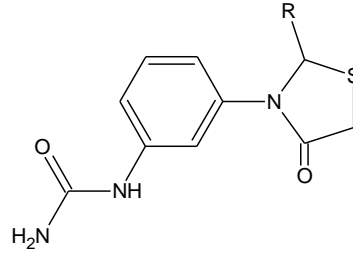
Yine 1977 yılında Pilgrim ve Pollard, α -merkptoasetamid ve 2,4-diklorofenoksiasetaldehidi p-toluensülfonik asid veya bortrifluorür katalizörlüğünde reaksiyona sokarak 2-(2,4-diklorofenoksi)metil-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiği elde etmişlerdir (181).



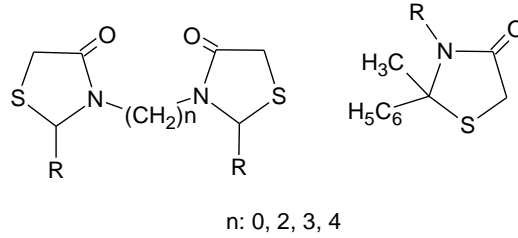
1981 Yılında Soliman, 4-aminoantipirin'in isotiyosiyanatlarla reaksiyonundan elde edilen 4-antipirilsübstitüe tiyöüre türevlerini etil bromoasetat ile muamele ederek 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmış ve bu bileşiklerin hipoglisemik aktivitelerini incelemiştir (182).



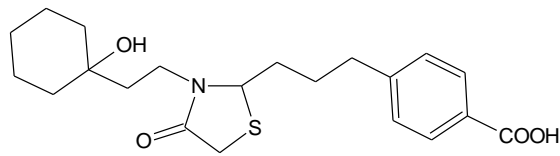
1982 Yılında Desai ve ark. 3-aminofenilüreleri aromatik aldehydlerle kondensasyona sokarak elde ettikleri Schiff bazlarını merkptoasetik asid ile susuz benzenli ortamda reaksiyona sokarak *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye etkili 4-tiyazolidinon türevi bileşikler kazanmışlardır (183).



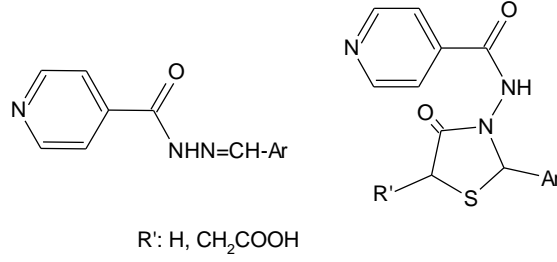
1983 Yılında Sahu ve ark. alifatik diamin ve heterosiklik monoamin türevlerinin aldehidlerle reaksiyonundan kazandıkları azometin türevlerini merkaptosüksinik asit ile reaksiyona sokarak 3,3'-bistiyazolidinon ve süstitüe 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmişler, bistiyazolidinon türevlerinin fungusidal ve bakterisidal etkilerini araştırmışlardır (184).



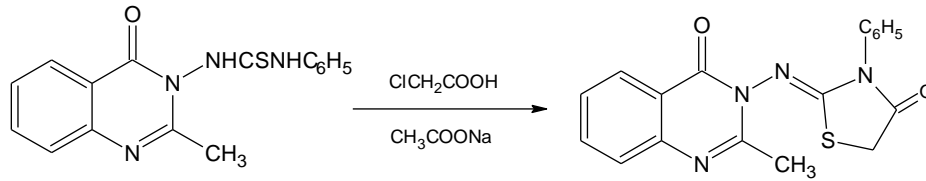
Yine 1983 yılında Bicking ve ark. benzer konudaki çalışmalarını kapsamında böbrek üzerine vazodilatör etki yapan prostaglandin analogları hazırlamış, 4-[3-[3-[2-(1-hidroksisikloheksil)etil]-4-okso-2-tiyazolidinil]propil]benzoik asid'in en etkili bileşik olduğunu bildirmişlerdir (185).



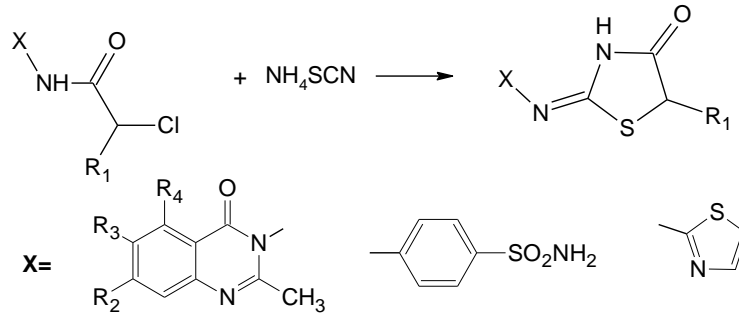
Desai ve ark. 1984 yılında da bu konudaki çalışmalarına devam etmiş, isoniazidin farklı aromatik aldehidlerle kondensasyonundan elde ettikleri hidrazonları merkaptosüksinik asit veya 2-merkaptosüksinik asit ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar, hem hidrazon hem de 4-tiyazolidinonların *E.coli* ve *S.aureus*'a karşı antibakteriyel, *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı da antitüberküler aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (186).



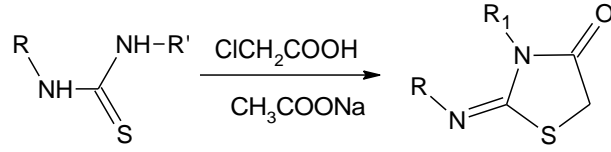
Aynı yıl Büyüktimkin ve ark. 1-(3,4-dihidro-2-metil-4-okso-3*H*-kinazolin-3-il)-3-feniltiyöüre ve kloroasetik asidden hareketle 2-metil-3-(4-okso-3-fenil-tiyazolidin-2-ilidenamino)-4(3*H*)-kinazolinon bileşiğini oluşturmuş ve yapıyı kristalografik çalışma ile kanıtlamış, ayrıca hipnotik ve antikonvülsan aktivite araştırması yapmışlardır (187).



1985 Yılında Büyüktimkin konu ile ilgili bir diğer çalışmasında, süstitüe 3-amino-2-metil-4-oksokinazolinlerin kloroasetil klorür ile verdiği amidleri amonyum tiyosiyanat ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri kazanmıştır (188).

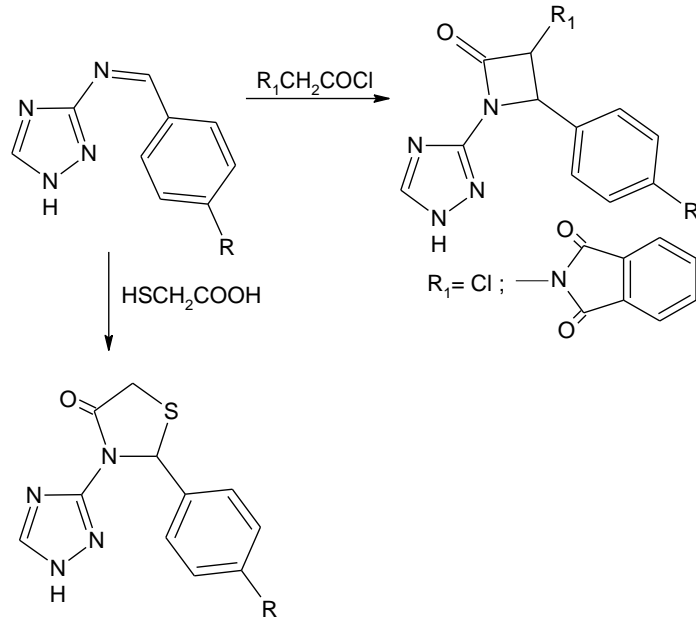


Yine, 1985 yılında Sahu ve ark. yaptıkları bir çalışmada pestisid aktivitelerini incelemek amacıyla bazı tiyöüre türevlerinden kloroasetik asid ile susuz sodyum asetatlı ortamda 2-süstitüe imino-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri elde etmiş, daha sonraki aşamada tiyazolidinon halkasındaki aktif hidrojenleri benzaldehid veya sülfanilamidin diazonyum tuzu ile etkileştirilerek benziliden veya diazo türevlerini de kazanmışlardır (189).

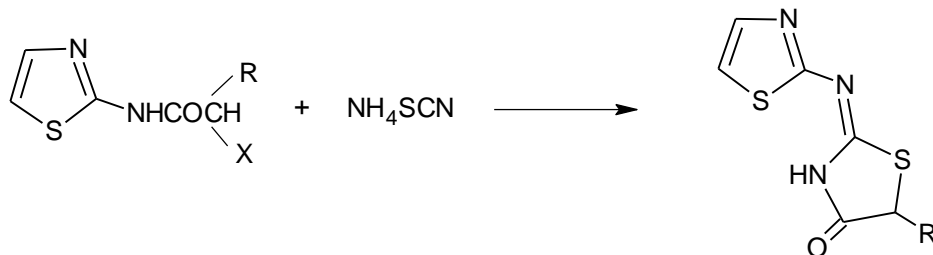


R= siklopentil, sikloheksil, sikloheptinil, pirimidinil, akrilil, fenil
R'= H, fenil, siklopentil, sikloheksil, sikloheptil

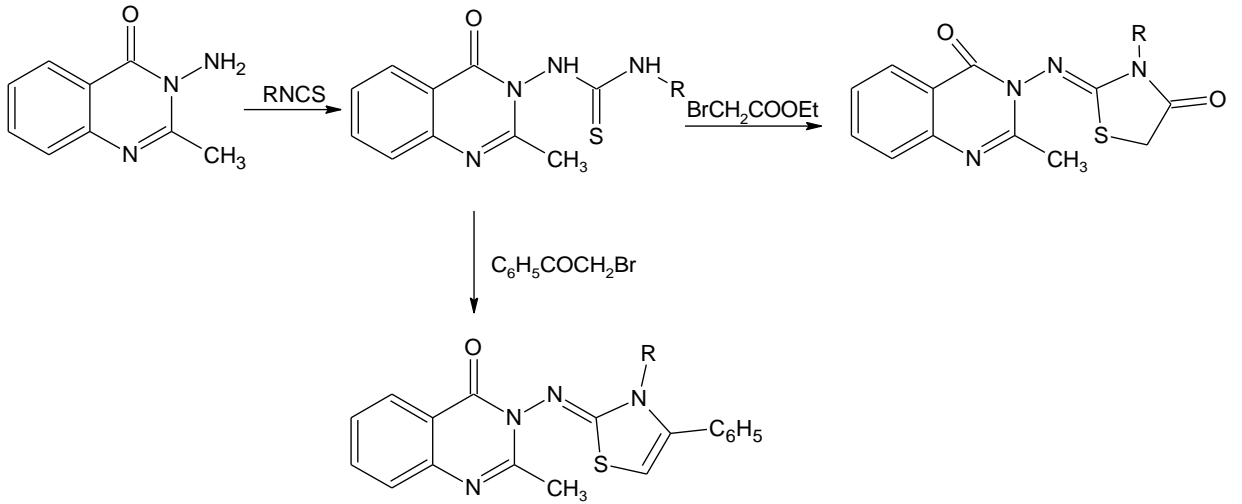
1986 Yılında Deeb ve ark. 3-amino-1,2,4-triazollerle aromatik aldehydlerle reaksiyona sokarak elde ettikleri 3-arilidenamino-1,2,4-triazol yapısındaki bileşikleri kloroasetil klorür ve ftalimidoasetil klorür ve merkaptoasetik asid ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri elde etmişler ve elde ettikleri bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir (190).



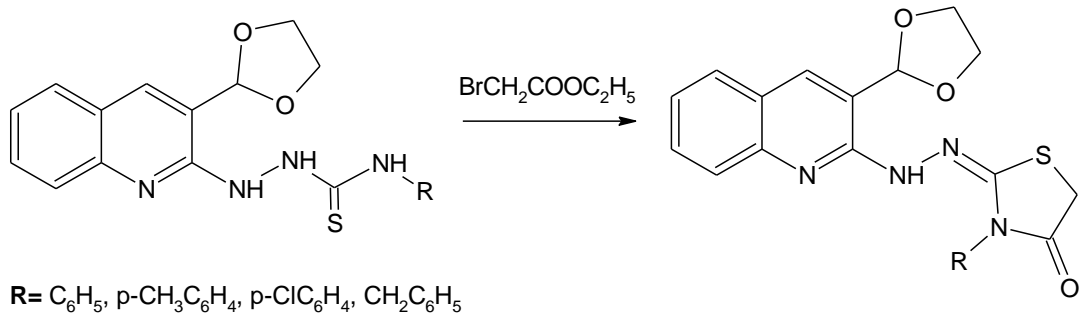
1987 Yılında Cesur, konu ile ilgili çalışmasında çeşitli 2-imino-4-tiyazolidinonları sentezlemiş, insektisid ve fungusid aktivite taraması yapılan bileşiklerden 2-(2'-tiyazolilimino)-5-metil-4-tiyazolidinon türevinin etkili olduğu bildirilmiştir (191).



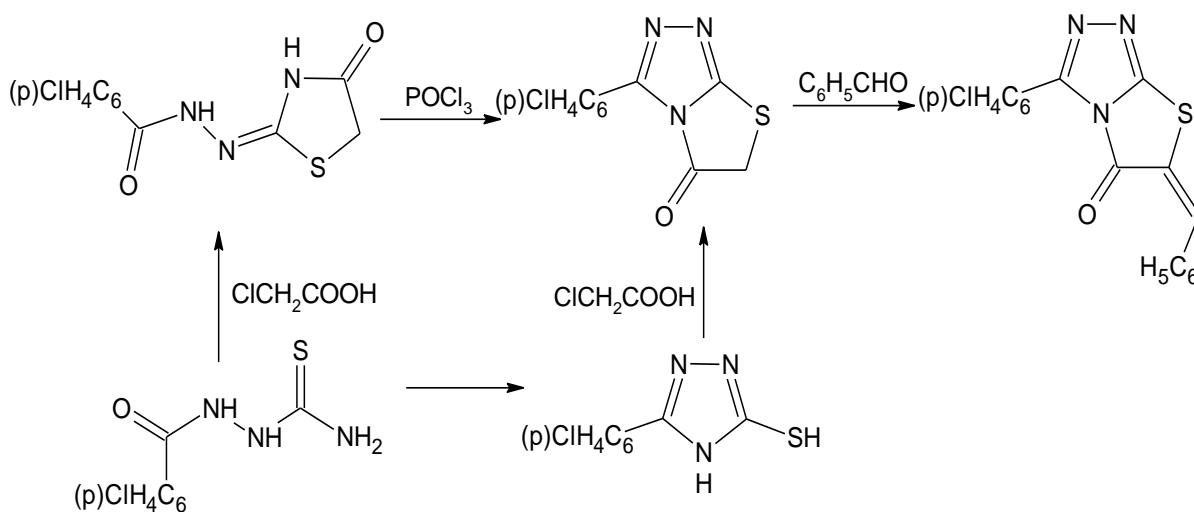
Aynı yıl Farghaly ve ark. 3-amino-2-metil-4(3*H*)-kinazolinon ve çeşitli isotiyosiyanatlardan hareketle 1-(2-metil-4-oksokinazolin-3-il)-3-sübstitüe tiyoüreleri sentezlemiş, bu bileşiklerin susuz sodyum asetatlı ortamda fenaçil bromür veya etil bromoasetat ile ısıtılması ile tiyazolin ve tiyazolidinon türevi bileşikleri elde etmişlerdir. Tiyoüre türevi bileşiklerden benzil, m-tolil, p-kloro, p-bromofenil taşıyan bileşiklerin gram (+) bakterilere karşı etkinliklerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (192).



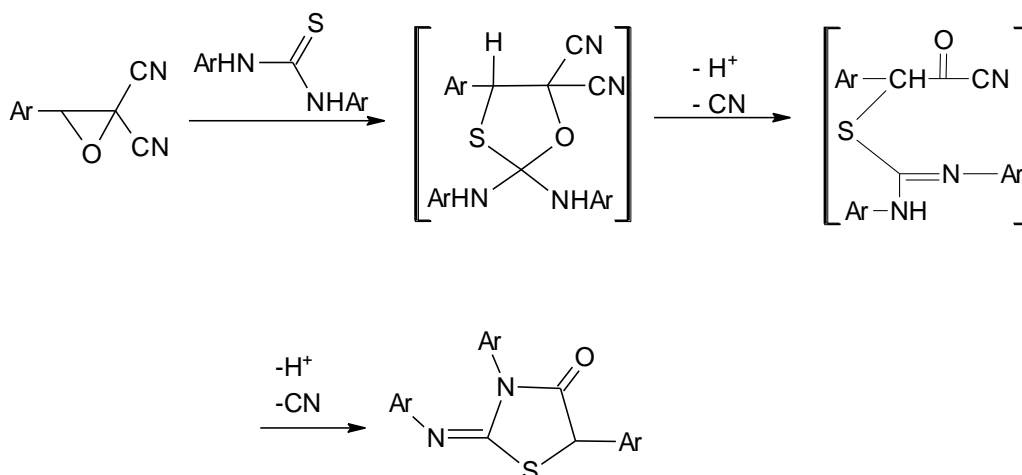
1990 Yılında yine Farghaly ve ark. benzer konulu çalışmalarında, 3-(1,3-dioksolan-2-il)-2-(sübstitüe tiyokarbamoilhidrazino)kinolinlerin etil bromoasetat ile reaksiyonlarından tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri kazanmışlardır. Elde edilen tüm bileşiklerin antimikrobiyal etkinlikleri araştırılmış, p-klorofeniltiyosemikarbazid türevinin *S. aureus*'a karşı, benziltiyosemikarbazid türevinin ise *C. albicans*'a karşı etkinliği bildirilmiştir (193).



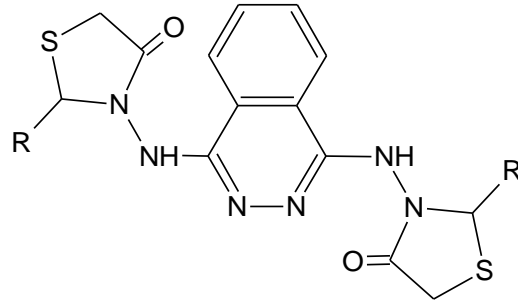
Sahu ve Nayak da 1990 yılında yaptıkları çalışmada, 1-açiltiyosemikarbazidler ve kloroasetik asitten hareketle kazandıkları 2-(4-klorobenzoil)hidrazono-4-tiyazolidinon'u fosforoksi klorür ile muamele ederek, bisiklik bir sistem olan 3-(4-klorofenil)tiyazolo[2,3-*c*]-*s*-triazol-5(6*H*)-on'a dönüştürmüşlerdir. Aynı bileşik, 1-açiltiyosemikarbazidin *s*-triazole siklizasyonundan sonra kloroasetik asitle yürütülen reaksiyonlarla da elde edilmiştir. Araştırmacılar bileşiğin benzaldehidle oluşturduğu benziliden türevi bileşiğin antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (194).



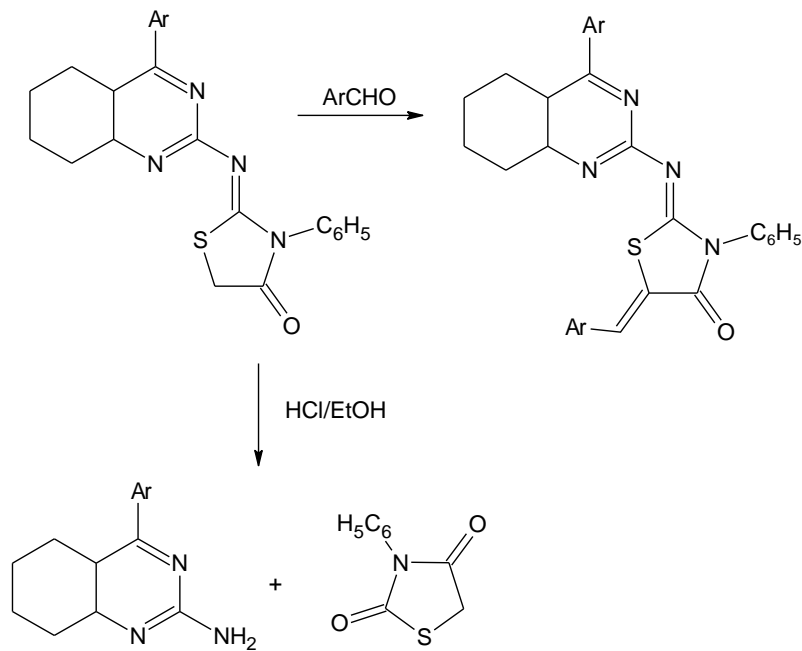
1990 Yılında yürütülen bir başka çalışmada, Le Maréchal ve ark. geminal disiyanopoksitlerle *N*-süstitüe aril veya *N,N'*-disüstitüe ariltiyörelerin siyanofornil ara ürünü üzerinden yürüdüğünü düşündükleri reaksiyonları ile 4-tiyazolidinonları elde etmişlerdir (195).



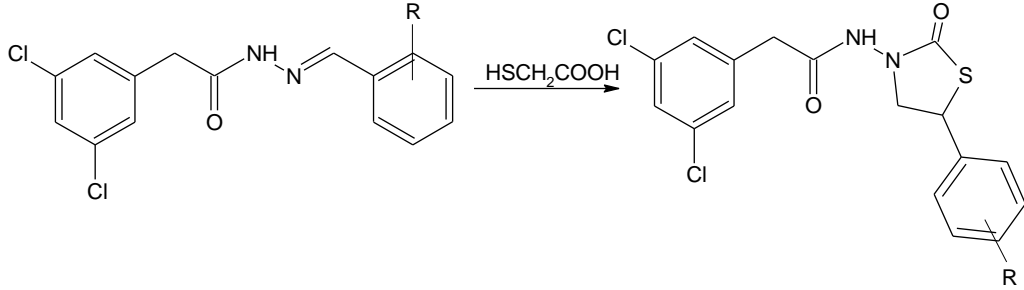
Joshi ve ark. yine 1990 yılında, 1,4-dihidrazinoftalazin ve aromatik aldehidlerden hareketle elde ettikleri hidrazonların merkaptoasetik asitle reaksiyonundan kazandıkları 4-tiyazolidinon türevlerinin orta derecede fungusid ve bakterisid etki gösterdiğini bildirmişlerdir (196).



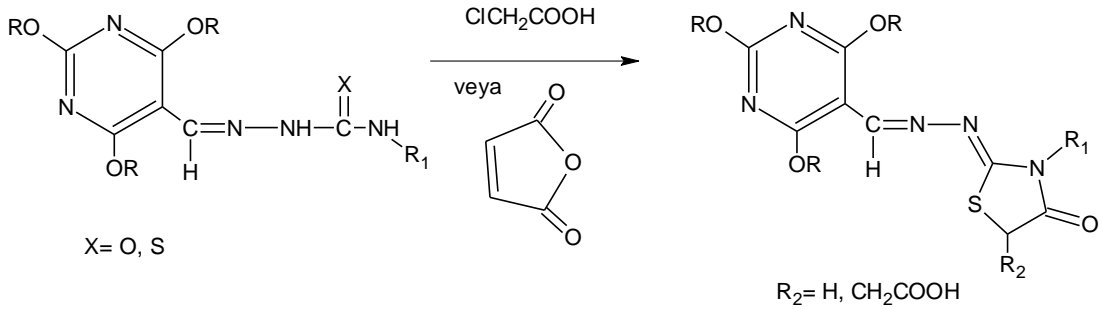
1990 Yılında Mishra ve ark. 2-amino-4-arilsikloheksa[1,2-*d*]pirimidinlerin fenil isotiyosiyanatla reaksiyonundan elde ettikleri tiyoüre türevlerini kloroasetik asid ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri elde etmişlerdir. Elde edilen bu bileşiklerin aldehidlerle reaksiyonundan ariliden türevlerini de kazanmışlardır. Araştırmacılar, çalışmalarını kapsamında yapıyı aydınlatmak amacıyla bileşiklerin etanollü hidroklorik asid ile hidrolizini gerçekleştirmişlerdir (197).



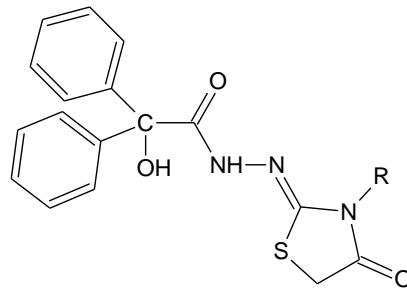
Dutta ve ark. da aynı yıl 2,4-diklorofenilasetik asid hidrazidinin çeşitli aldehidlerle oluşturduğu hidrazid-hidrazonları aynı yöntemle merkptoasetik asidle etkileştirerek 4-tiyazolidinon türevlerini sentez etmişler ve elde ettikleri bu bileşiklerin antimikrobial özelliklerini araştırmışlardır (198).



1991 Yılında Ghoneim ve ark., süstitüte pirimidin-5-karboksaldehidleri çeşitli semikarbazid veya tiyosemikarbazidlerle reaksiyona sokarak semikarbazon ve tiyosemikarbazon türevlerini, bunlardan da kloroasetik asid veya maleik anhidrid ile siklizasyon sonucu 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar, bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini de araştırmışlardır (199).

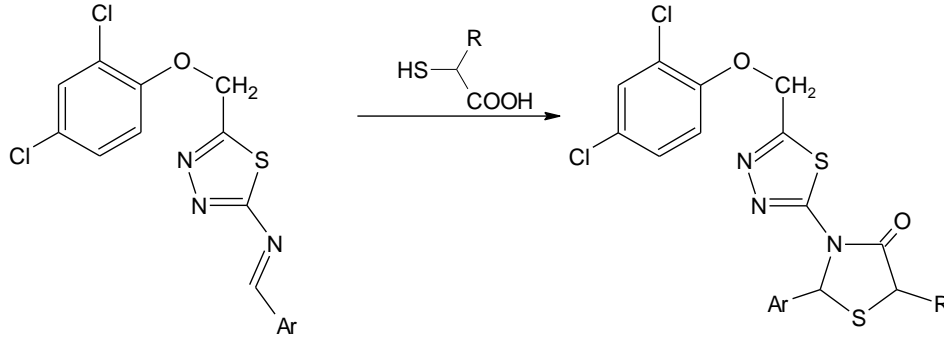


1992 yılında İlhan ve Ergenç benzilic asid hidrazidini çeşitli alkil/aril isotiyosiyanatlarla etkileştirerek elde ettikleri tiyosemikarbazidlerden etil bromoasetat ile sodyum asetatlı ortamda bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik elde etmişlerdir (200).

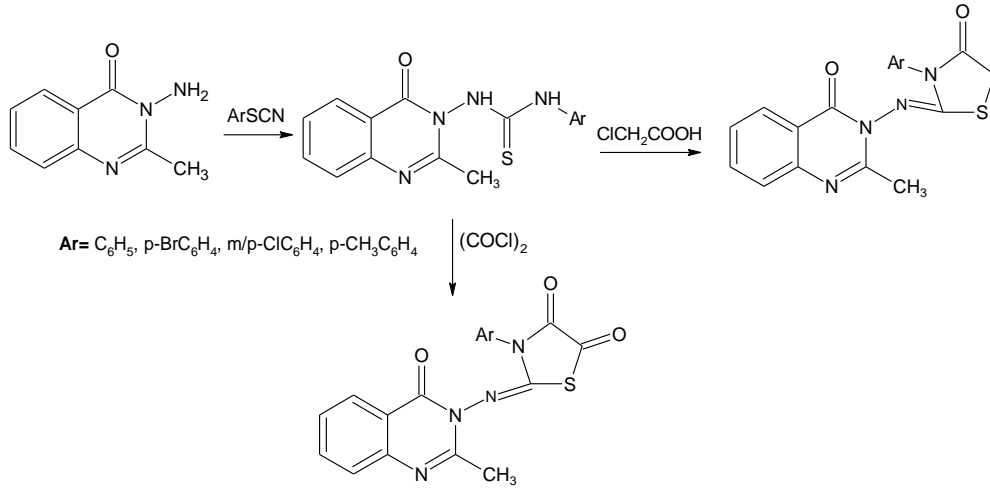


R= CH₃, C₃H₇, C₄H₉, C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄

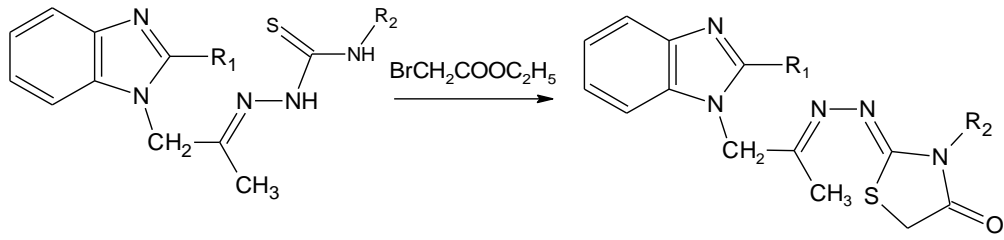
Yine aynı yıl Desai ve Baxi, 2-amino-5-(2',4'-diklorofenoksimetil)-1,3,4-tiyadiazol ile çeşitli aromatik aldehidlerin reaksiyonundan kazandıkları Schiff bazlarını merkaptoasetik asid, 2-merkaptopropionik asid veya merkaptosüksinik asidle reaksiyona sokarak karşı gelen 4-tiyazolidinonları sentez etmişler ve antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (201).



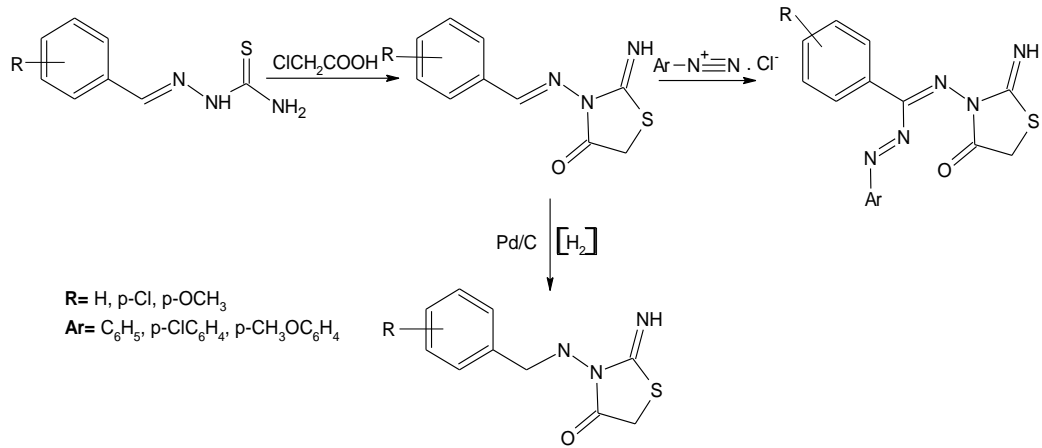
1993 Yılında El-Feky, 2-metil-3-amino-4(3*H*)-kinazolinon ve aril isotiyosiyanatlardan hareketle tiyüre türevlerini kazanmış, bunlardan hareketle kloroasetik asid ile 4-tiyazolidinon, oksalil klorür ile de 4,5-dioksotiyazolidin türevi bileşikleri elde etmişlerdir (202).



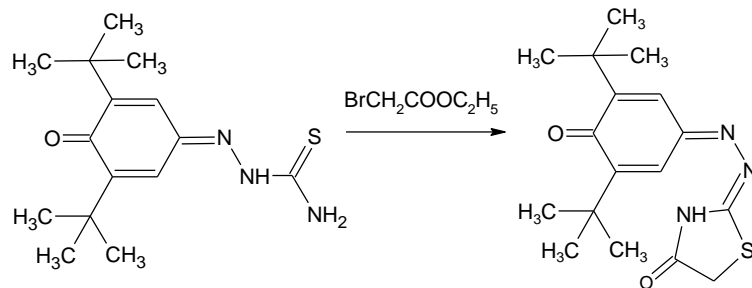
Ashour ve ark. da yine aynı yıl, 1-(2-oksopropil)-2-alkil-1*H*-benzimidazol ve 4-sübstitüe tiyosemikarbazidleri kullanarak hazırladıkları keton tiyosemikarbazonlardan hareketle elde ettikleri hidrazono 4-tiyazolidinonların antibakteriyel etkilerini incelemiş, metil ve etil grubu taşıyan türevlerde yüksek aktivite gözlemlendiğini bildirmişlerdir (203).



Aynı yıl Tripati ve ark. süstitüte tiyosemikarbazonları kloroasetik asid ile muamele ederek, 3-(benzilidenamino)-2-imino-4-tiyazolidinonları sentezlemiş, bu bileşiklerden diazonyum tuzları ile reaksiyon veya redüksiyonla farklı türevlere de geçmişler, elde ettikleri bütün bileşiklerin MAO inhibitörü ve antidepresan aktivitelerini araştırmış; 4-klorofenil süstitüenti taşıyan tiyazolidinon türevi bileşiğin en aktif bileşik olduğunu bildirmişlerdir (204).

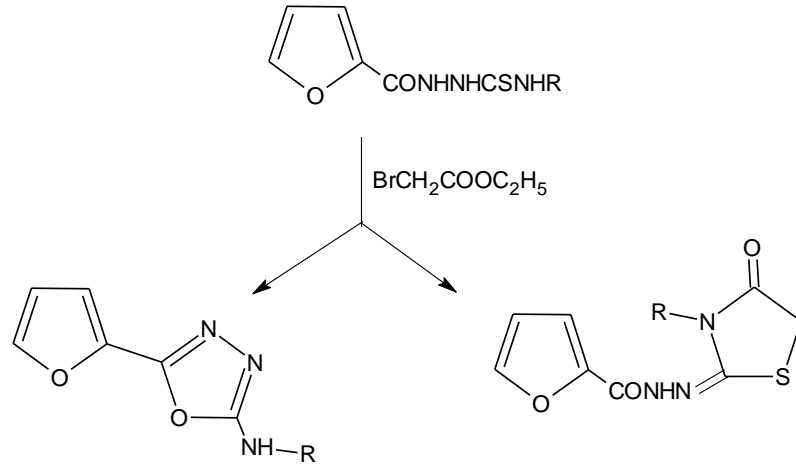


1994 Yılında Habib ve ark., 2,6-di-*ter*-butil-1,4-benzokinon ve süstitüte tiyosemikarbazidlerin reaksiyonundan elde ettikleri tiyosemikarbazonları etil bromoasetat ile kondanse ederek bir seri 4-tiyazolidinon bileşiği sentezleyip, bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini de araştırmışlardır (205).

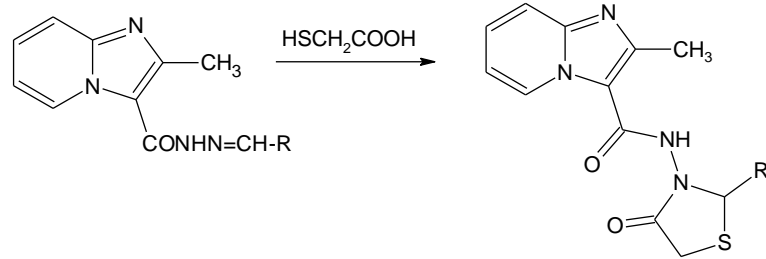


Ergenç ve Çapan da 1994 yılında, furoik asid hidrazidinden hareketle sentezledikleri tiyosemikarbazidleri etil bromoasetat ile siklizasyona uğratarak 4-

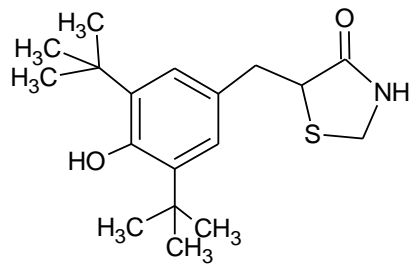
tiyazolidinonları elde etmiş, ancak bazı tiyosemikarbazid türevlerinden beklenenin aksine tiyazolidinon yerine oksadiazol halkasının oluştuğunu bildirmişlerdir (206).



Cesur ve ark. da aynı yıl 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazidlerin aromatik aldehydlerle kondensasyonundan oluşturdukları hidrazon türevlerini merkptoasetik asid ile etkileştirerek siklokondensasyon sonucu 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar, antifungal etkilerini araştırdıkları bu bileşiklerden bazılarının *C. albicans*'a karşı klotrimazol ve mikonazol ile kıyaslanabilir düzeyde etkin olduklarını bildirmişlerdir (207).

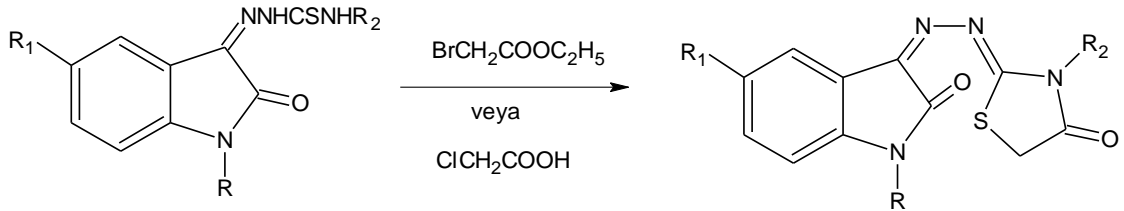


Hansen ve Harkness de aynı yıl aşağıdaki tiyazolidinon bileşimini sentezlemişlerdir (208).

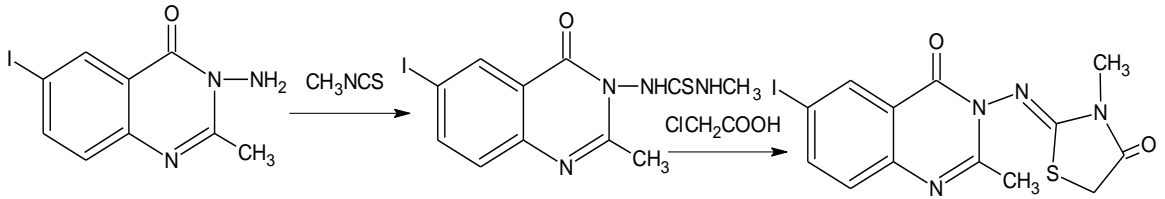


Aynı yıl Karalı ve Gürsoy, çeşitli izatin türevleriyle 4-sübstitüe 3-tiyosemikarbazidleri kondanse ederek 3-tiyosemikarbazono-2-indolinonları; bunların

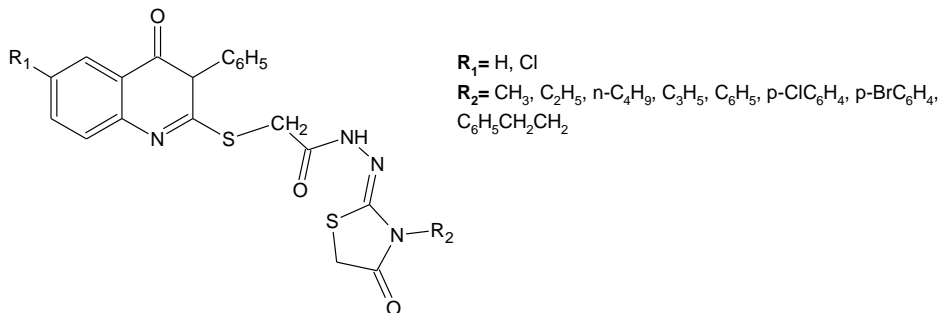
monokloroasetik asid veya etil α -bromoasetat ile siklizasyonları sonucu da 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmış, prototip olarak seçtikleri bileşiklerde antikonvülsan etki taraması yapmış, tiyazolidinon halkasının 3- konumunda 4-bromofenil artığı taşıyan bileşiğin MES testinde 100 ve 300 mg/kg'da sırasıyla %50 ve %100 koruma sağladığını saptamışlardır (209).



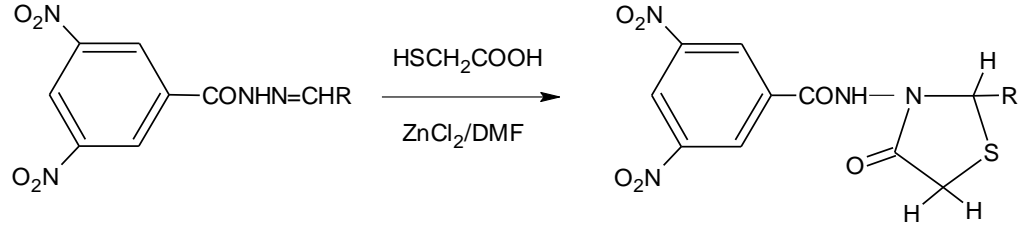
1994 Yılına ait bir diğer çalışmada da Mali, 6-iyodo-2-metil-3-amino-4(3H)-kinazolinon'u metil isotiyosiyanatla reaksiyona sokarak tiyüre türevi üzerinden kloroasetik asid ile siklizasyon sonucu 4-tiyazolidinon türevini kazanmıştır (210).



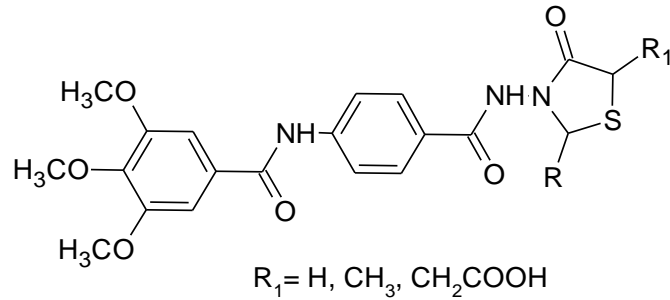
1995 Yılındaki çalışmalarında Gürsoy ve Karalı, 1-[(3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il)merkaptasetil]-4-süstitüe tiyosemikarbazidlerden hareketle tiyazolidinon türevi bileşikler elde etmişler ve antikonvülsan etkilerini incelemişlerdir. Tiyosemikarbazid türevlerinde $R_1=H$, $R_2=CH_3$ ve $R_1=Cl$, $R_2=C_2H_5$ olan bileşiklerde, tiyazolidinon türevlerinde ise, $R_1=Cl$, $R_2=C_2H_5$ olan bileşiklerde antikonvülsan aktivite saptadıklarını bildirmişlerdir (211).



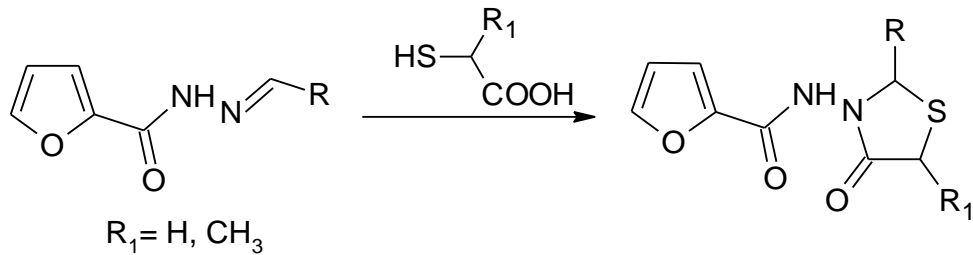
1995 Yılında Kidwai ve ark. 3,5-dinitrobenzoik asidden hareketle kazandıkları hidrazidi çeşitli aromatik aldehydlerle kondanse ederek bir seri hidrazon oluşturmuşlar, bu hidrazonlardan tiyoglikolik asid ile 4-tiyazolidinonları elde ederek bileşiklerde *Aspergillus* suşlarına karşı antifungal aktivite saptadıklarını bildirmişlerdir (212).



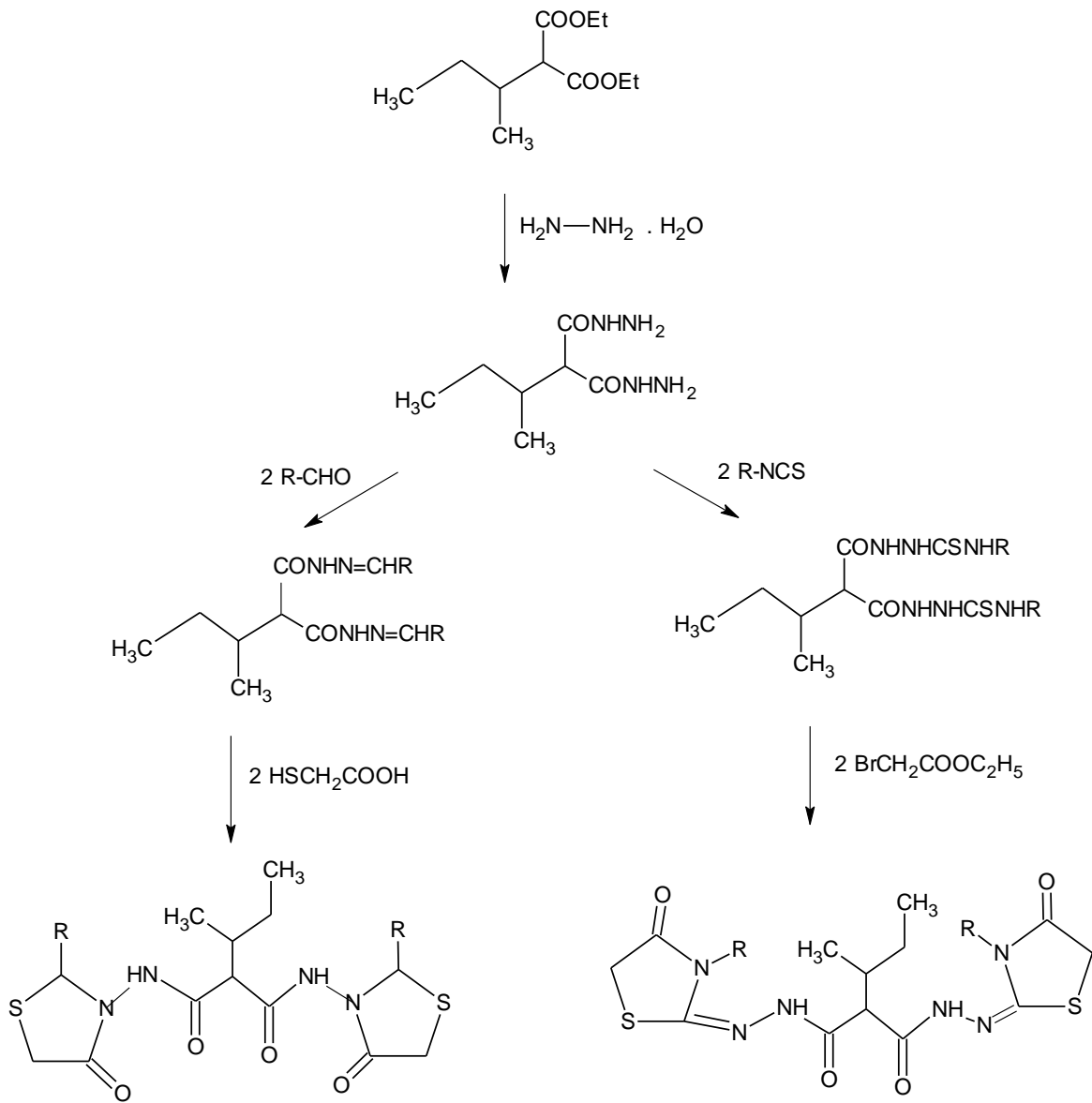
1996 Yılında Joshi ve ark. bir seri 2-aril-5-H/metil/karboksimetil-3-[4-(3,4,5-trimetoksibenzamido)benzoilamino]tiyazolidin-4-on yapısını sentez etmişler ve bu bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (213).



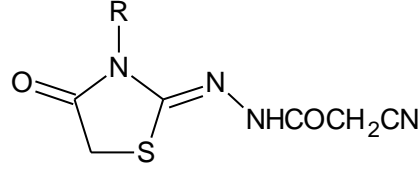
1996 Yılında Çapan ve ark. 2-furoik asid hidrazidinin aromatik aldehydlerle reaksiyonundan oluşturdukları hidrazon türevlerini merkaptoasetik ya da merkaptopropiyonik asid ile siklize ederek bir seri tiyazolidinon türevi bileşik elde etmişler ve bu bileşiklerin antikonvülsan etkilerini incelemişlerdir (214).



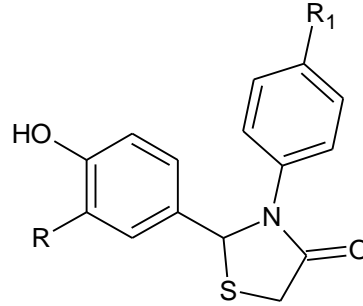
Ulusoy ve ark. 1996' da gerçekleştirdikleri bir başka çalışmalarında öncelikle, literatür yöntemine göre elde ettikleri mono(1-metilpropil)malonildihidrazidden hareketle *N,N'*-bis(ariliden)mono(1-metilpropil)malonik asid dihidrazidleri ve ayrıca, mono(1-metilpropil)malonilbis(4-süstitüe) tiyosemikarbazidleri kazanmış, daha sonra da bunlardan hareketle sırasıyla 1,1-bis[[2-aril-4-tiyazolidinon-3-il)amino]karbonil]-2-metilbutanlar ve 1,1-bis[[3-alkil/aril-4-tiyazolidinon-2-il)hidrazono]karbonil]-2-metilbutanları elde etmişlerdir. Bileşikler, antikonvülsan aktiviteleri yönünden taramaya tabi tutulmuş, %10-60 oranında koruma gözlemlendiği bildirilmiştir (215).



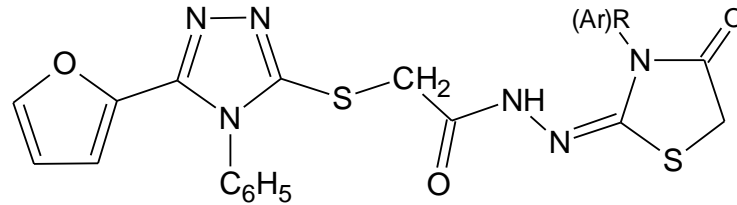
Aynı yıl Fahmy, sentezini yaptığı 3-süstitüe 2-(siyanometilkarbonilhidrazono)tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiklerin zayıf antimikrobial aktivite gösterdiğini bildirmiştir (218).



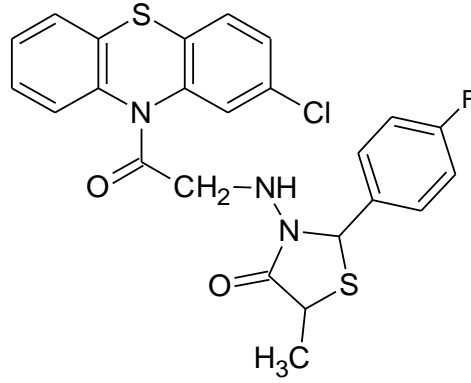
Manrao ve ark. da 1997 yılında yaptıkları çalışmada, 3-nonsüstitüe/süstitüe 4-hidroksibenzaldehidlerin aminlerle verdiği Schiff bazlarının merkptoasetik asid ile reaksiyonu sonrasında kazandıkları 4-tiyazolidinonların antifungal etkilerini araştırmışlardır (219).



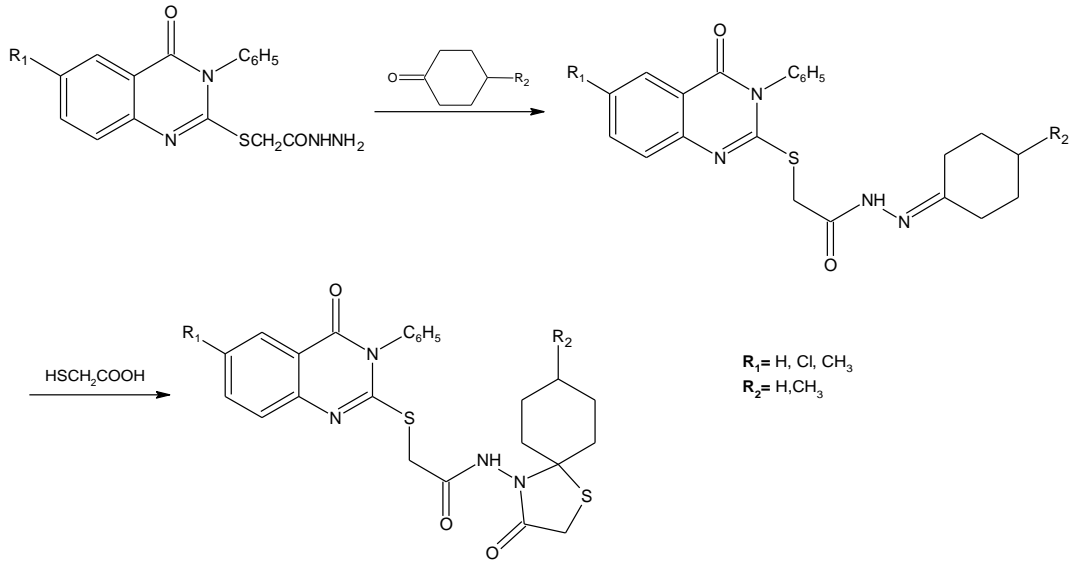
1998 Yılında Ulusoy ve ark. tiyosemikarbazid komponenti olarak 1-{[4-fenil-5-(2-furil)-1,2,4-triazol-3-il]merkptoasetil}-4-alkil/ariltiyosemikarbazid'i kullanarak 2-hidrazono-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri elde etmişlerdir (220).



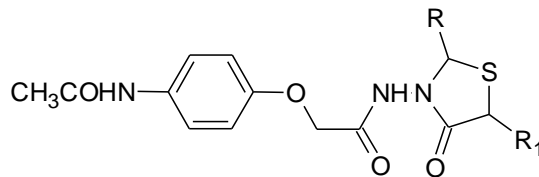
Aynı yıl Ram ve ark. 2-klorofenotiyazin türevleri ile yürüttükleri bir çalışma kapsamında 4-tiyazolidinon türevlerinin de sentezini yapmışlar, antiinflamatuvar etki araştırması sonuçlarına göre en etkili bileşiğin 2-(4-fluorofenil)-3-[[[(2-klorofenotiyazin-10-il)karbonil]metil]amino]-5-metiltiyazolidin-4-on olduğunu bildirmişlerdir (221).



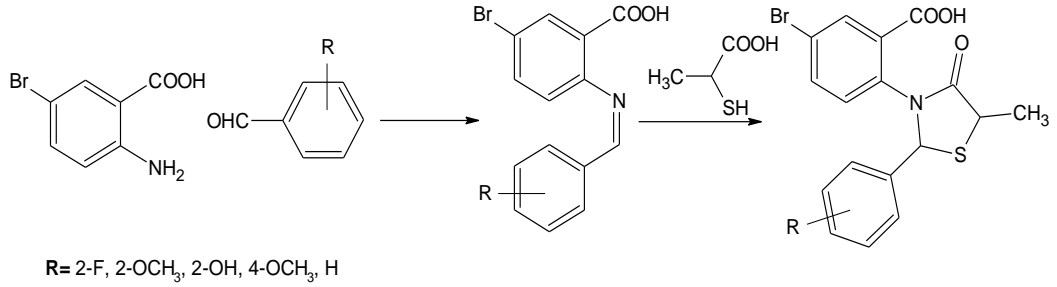
Aynı yıl Karalı ve ark. [(3-fenil-6-sübstitüe-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)tiyo]asetik asid sikloheksilidenhidrazidi merkптоasetik asid ile reaksiyona sokarak 4-[(3-fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkптоasetilamino]-4-aza-1-tiya-spiro[4.5]dekan-3-on türevi bileşikleri elde etmiş ve çok sayıda türevin *Microsporium gypseum*, *M. canis*, *Trichophyton mentagraphytes* ve *T. rubrum* 'a karşı antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (222).



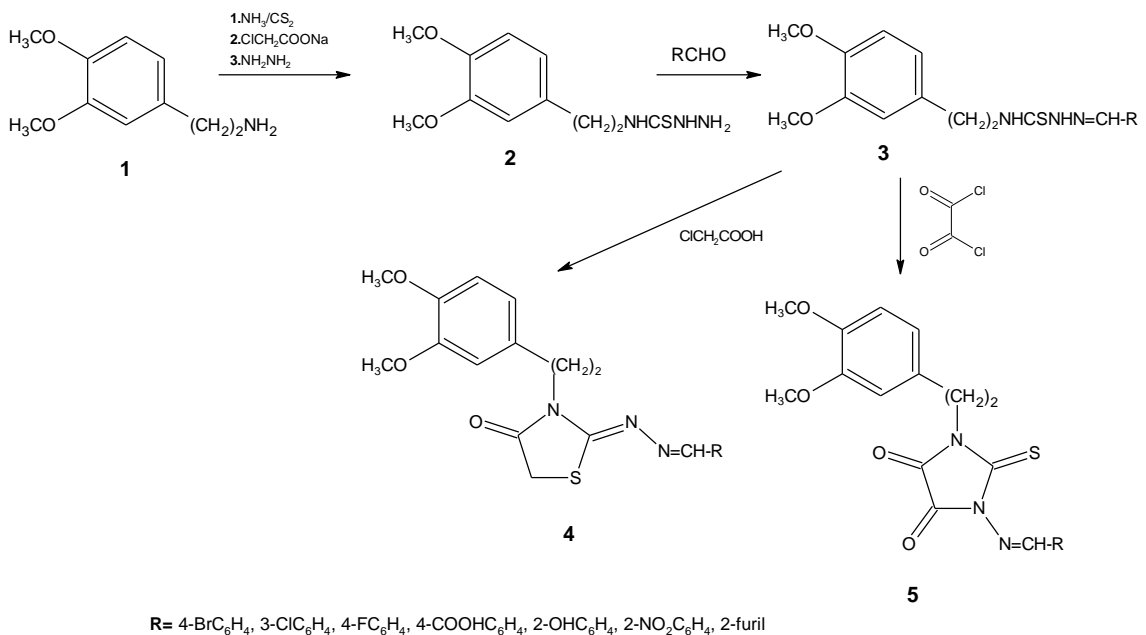
Oza ve ark. da 1998 yılında, (4-asetilaminofenoksi)asetik asid hidrazidi ile aromatik aldehydlerin kondensasyonundan kazandıkları hidrazon türevlerini merkптоasetik asid ya da merkптоpropiyonik asid ile siklize ederek 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişler ve *M. tuberculosis H₃₇Rv* suşuna karşı aktivitelerini araştırmışlardır (223).



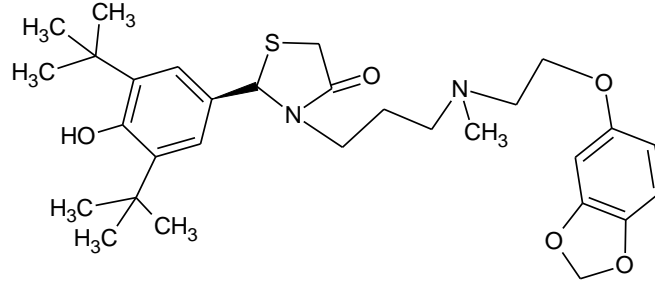
1999 Yılında Goel ve ark. *N*-benziliden-5-bromoantranilik asid ve tiyolaktik asidi muamele ederek bir seri yeni 2-sübstitüe 3-(4-bromo-2-karboksifenil)-5-metil-4-tiyazolidinon yapısında bileşik sentezlemişler, bu bileşiklerin antiinflamatuvar etkilerini de incelemiş, 3-(4-bromo-2-karboksifenil)-2-(2-fluorofenil)-5-metil-4-tiyazolidinon'un yüksek etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir (224).



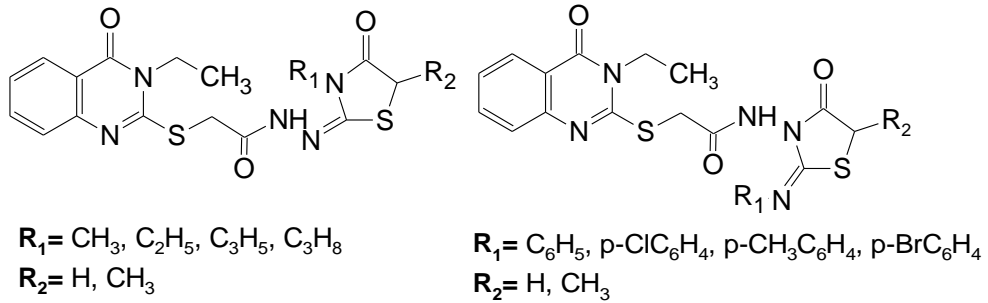
Ergenç ve ark. 1999 yılında da benzer konudaki çalışmalarına devam etmiş, bir seri 4-[(2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-3-tiyosemikarbazid (2) türevi bileşik sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerden hareketle yeni 2-(sübstitüe benziliden/furfuriliden)-4-[(2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-3-tiyosemikarbazid (3), 1-(sübstitüe benziliden/furfuriliden)hidrazino-3-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]tiyazolidin-4-on (4) ve 1-(sübstitüe benziliden/furfuriliden)amino-3-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-2-tiyokso-4,5-imidazolidindion (5) yapısında bir seri bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin hipnotik etkilerini inceleyerek, 4 ve 5 serisinden çoğu bileşiğin hipnotik etkide dikkate değer bir artışa sebep olduğunu bildirmişlerdir (225).



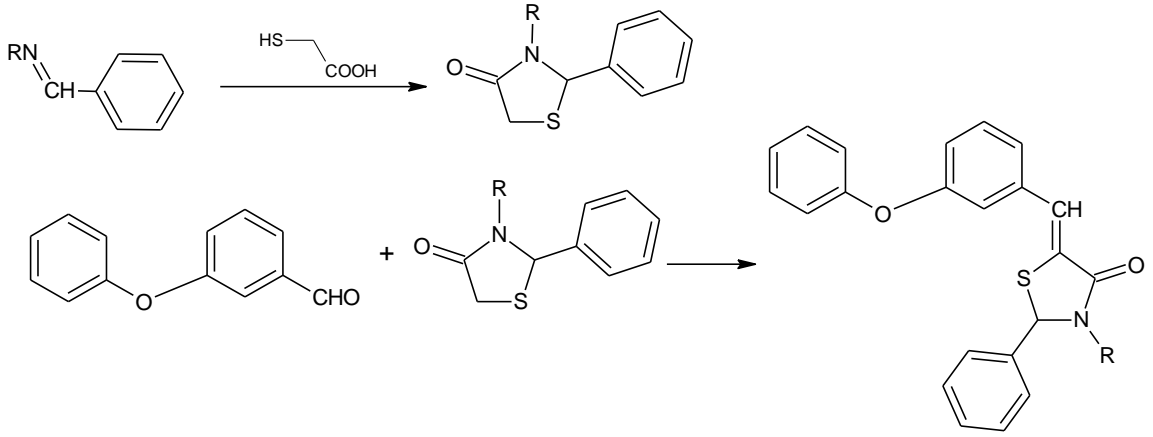
Kato ve ark. aynı yıl iki sentetik metodla (-)-2-(3,5-di-*ter*-butil-4-hidroksifenil)-3-[3-[*N*-metil-*N*-[2-[3,4-metilendioksi)fenoksi]etil]amino]propil]-1,3-tiyazolidin-4-on'ları elde ettiklerini bildirmişlerdir (226).



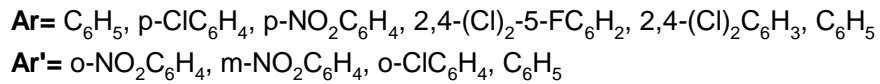
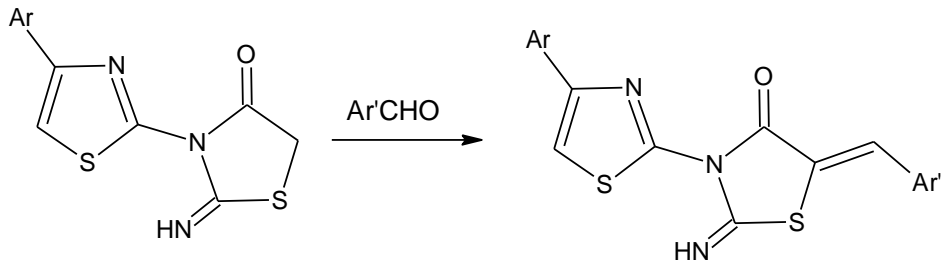
Yine 1999 yılında Terzioğlu çalışmasında, değişik farmakolojik etkilere sahip kinazolinon ve 4-tiyazolidinon yapılarını bir arada içeren 2-(3-etil-4(3*H*)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetilhidrazono)-3-alkil/aril-5-nonsübstitüe/metil-4-tiyazolidinon ve 2-arilimino-3-(3-etil-4(3*H*)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetilamino)-5-nonsübstitüe/metil-4-tiyazolidinonların sentezini yapmış ve bileşiklerin biyolojik aktivitelerini incelemiştir (227).



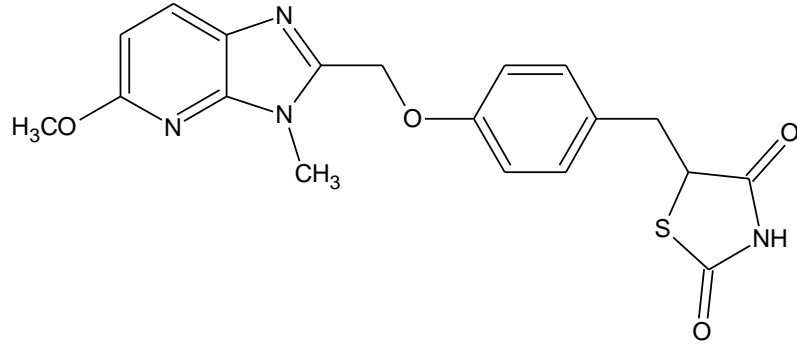
Bir başka çalışmada Solankee ve ark. aynı yıl benzaldehid ve sübstitüe anilinlerden hareketle sentezledikleri sübstitüe *N*-benziliden anilinlere merkptoasetik asid etkisiyle 2,3-diaril-4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir. Bu yapıların *m*-fenoksibenzaldehidlerle kondensasyonundan 5-benziliden-2,3-diaril-4-tiyazolidinonları kazanmışlardır. Araştırmacılar elde ettikleri maddelerin antimikrobiyal ve anti-HIV aktivitelerini de incelemiştir (228).



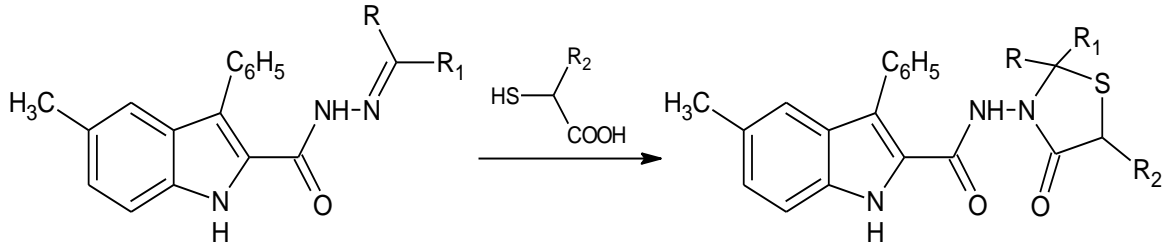
2000 Yılında Liu ve ark. bir seri fungusidal etkili 2-imino-3-(4-ariltiyazol-2-il)-tiyazolidin-4-on ve bu bileşiklerden hareketle 5-ariliden türevini sentezlemişlerdir. Yapılan incelemede bileşiklerden 2-imino-3-(2,4-dikloro-5-florofeniltiyazol-2-il)-4-tiyazolidinon ve 2-imino-3-(2,4-diklorofeniltiyazol-2-il)-4-tiyazolidinon türevlerinde yüksek düzeyde fungusidal aktivite gözlemlendiği bildirilmiştir (229).



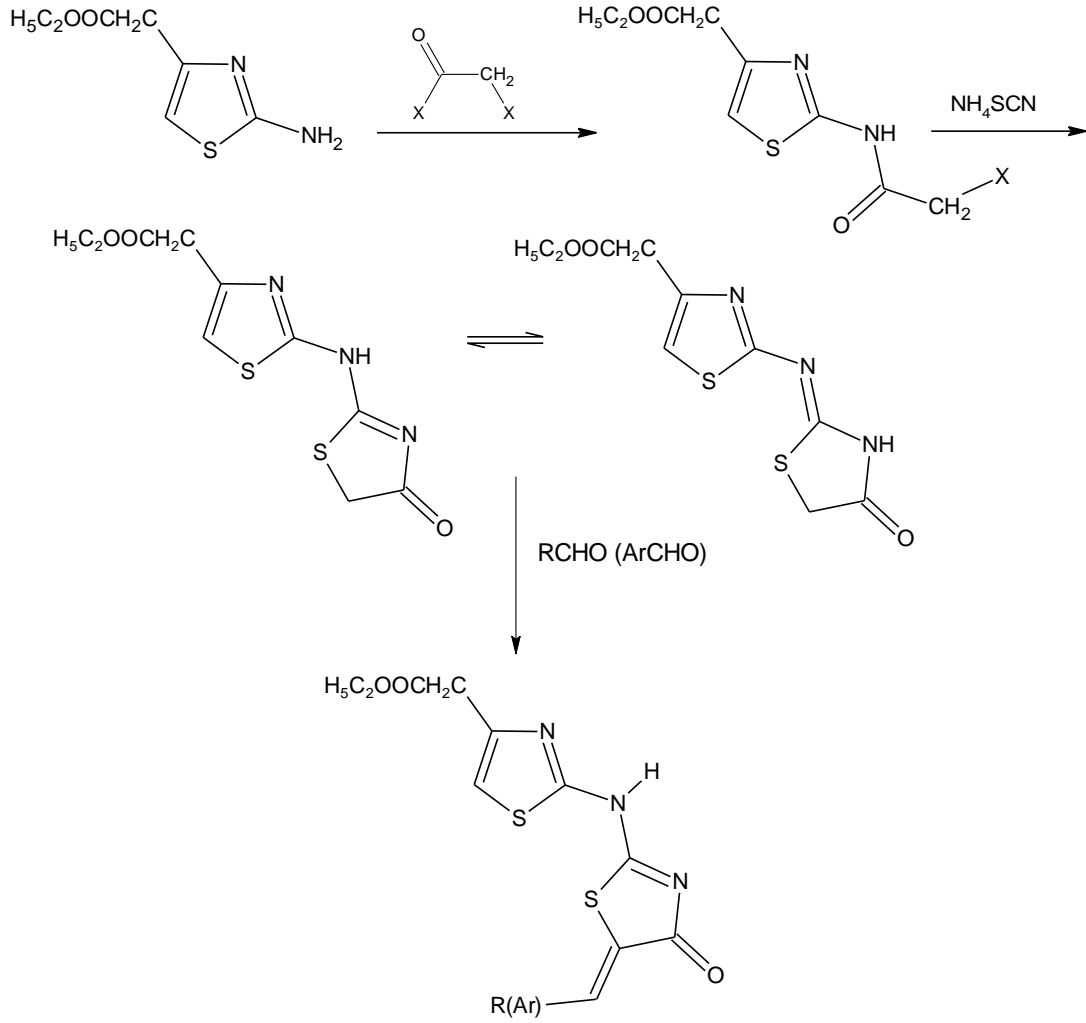
Aynı yıl Oguchi ve ark. hipoglisemik etkili rosiglitazonun modifikasyonundan yola çıkarak bir seri imidazopiridin türevi tiyazolidin-2,4-dion yapısında bileşik sentezlemişler ve hipoglisemik etkilerini araştırmışlardır. Elde ettikleri bu bileşikler arasında yer alan 5-(4-(5-metoksi-3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-iletoksi)benzil]tiyazolidin-2,4-dion yapısındaki bileşiğin *in vivo* şartlarda yüksek hipoglisemik etkinliğinin olduğunu bildirmişlerdir (230).



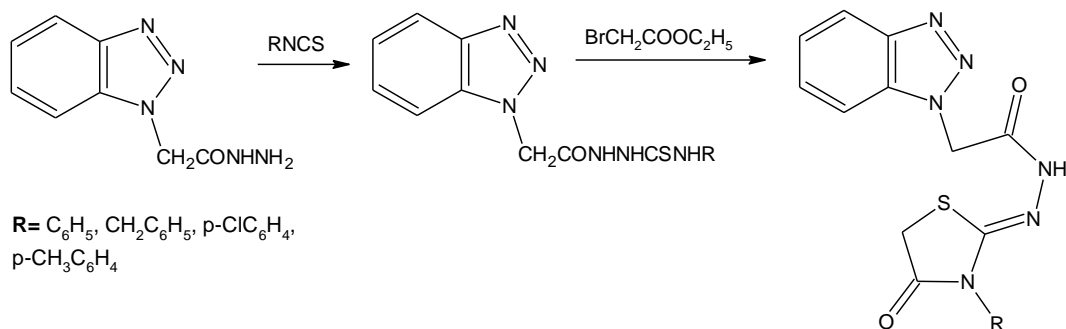
Yine 2000 yılında Öztürk, 3-fenil-5-metil-1(*H*)-indol-2-karbohidrazidin alifatik ketonlarla reaksiyonundan elde ettikleri hidrazon türevlerinin merkaptasetik asid ya da 2-merkaptopropiyonik asidle siklokondensasyonundan 3-[[3-fenil-5-metil-1(*H*)-indol-2-il]karbonil]amino]-4-tiyazolidinonları elde etmiş, bazı bileşiklerin 50 µg/ml konsantrasyonda *T. mentagraphytes*, *T. rubrum* ve *M. canis*'in üremesini inhibe ettiğini bildirmiştir (231).



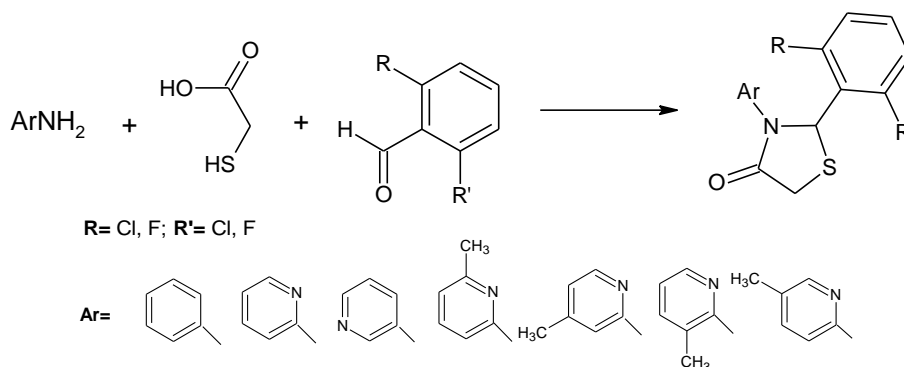
2000 Yılındaki bir başka çalışmada, Ateş ve ark. elde ettikleri amid yapısındaki bileşiklerin amonyum tiyosiyanat ile reaksiyonundan 5-nonsüstitüe/süstitüe 2-[[4-etoksikarbonilmetil]tiyazol-2-il]imino]-4-tiyazolidinonları ve bu maddelerin de 5-ariliden türevlerini hazırlamışlar ve antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır. Bazı türevlerin *Staphylococcus aureus*, *Shigella flexneri*'ye karşı aktivite gösterdiğini, ayrıca aromatik halkada 5-nitrofuril olan türevin *M. tuberculosis* H₃₇Rv 'ye karşı %67 inhibisyon sağladığını bildirmişlerdir (232).



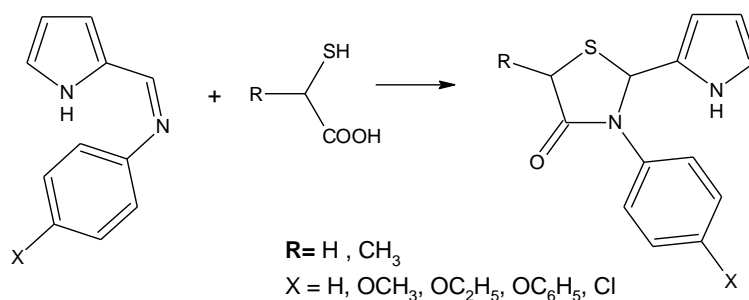
Aynı yıl Habib ve ark. da yaptıkları çalışmada 1*H*-benzotriazol-1-asetik asid hidrazidinden hareketle sentezlenen 1-(süstitüe tiyokarbamoil)hidrazinokarbonil)metil-1*H*-benzotriazollerini etil bromoasetat ile siklize ederek 1-[(3-süstitüe 4-oksothiazolidinon-2-iliden)hidrazinokarbonil]metil-1*H*-benzotriazollerini elde etmişler ve indometazinin referans olarak kullanıldığı antienflamatuar etki çalışmalarında bileşiklerin *in vivo* olarak etkinliklerini incelemişlerdir. Tiyazolidinon halkasının 3-konumunda benzil ve p-klorofenil taşıyan türevlerin indometazinle kıyaslanabilir düzeyde antienflamatuar aktiviteye sahip oldukları ve indometazinin sebep olduğu ülserasyonu sentezlenen bileşiklerin %80 ve %70 oranında azalttığını bildirmişlerdir (233).



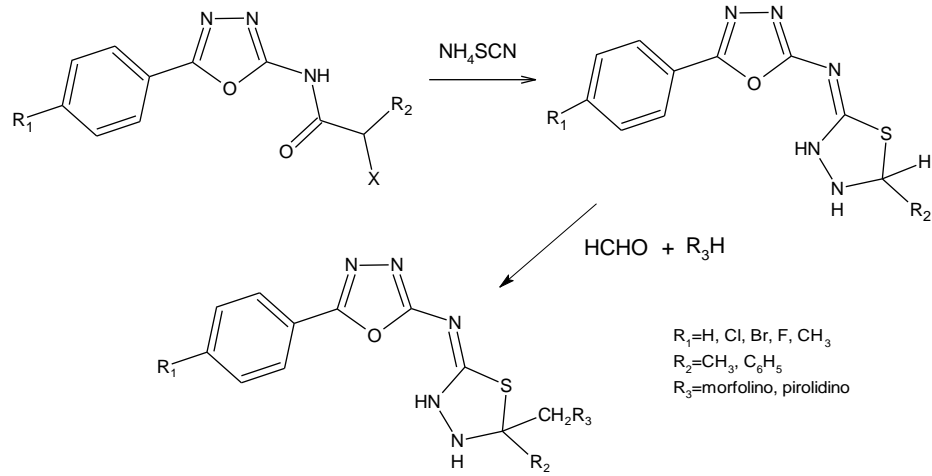
2001 Yılında Barreca ve ark. anti-HIV aktiviteli olabilecek bir seri 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on yapısında bileşik tasarlayıp sentezlemişlerdir. Tiyazolidinon halkasının 2 ve 3 pozisyonunda süstitüent içeren türevlerin *in vitro* anti-HIV aktiviteli yeni bir sınıf etkili antiviral ajan olabileceklerini bildirmişlerdir (234).



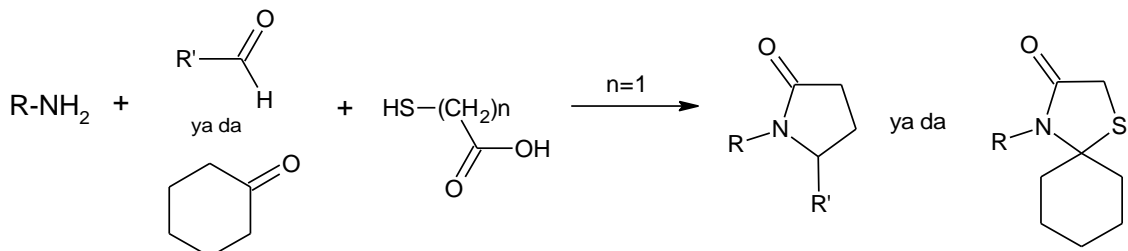
Yine 2001 yılında Aydoğan ve ark. pürol-2-karbaldehidleri farklı aromatik aminlerle kondanse ederek hazırladıkları aldimin yapısındaki bileşikleri tiyoglikolik ya da tiyolaktik asid ile muamele ederek 2-konumunda heteroarilsüstitüenti taşıyan bir seri yeni 3-aril-2-(2-pirolil)-4-tiyazolidinon ve 5-metil-3-aril-2-(2-pirolil)-4-tiyazolidinon yapısında bileşik sentezlemiş ve elde ettikleri bu bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (235).



2001 Yılında Kocabalkanlı ve ark. da 5-(p-süstitüe fenil)-2-[(α -kloro- α -fenilasetil/ α -bromopropiyonil)amino]-1,3,4-oksadiazol'ü amonyum tiyosiyanat ile reaksiyona sokarak kazandıkları 5-fenil/metil-2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinonlara formaldehid-morfolin veya formaldehid-pirolidin etkisiyle 5-fenil/metil-5-morfolinometil/pirolidinometil-2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri sentezlemiş, *S. aureus* ATCC 6538 ve *S. flexneri*'ye karşı antibakteriyel etkinin oksadiazol halkasında 4-klorofenil ve tiyazolidinon halkasının 5-konumunda metil ve pirolidinometil taşıyan türevlerde en yüksek olduğunu bildirmişlerdir (236).

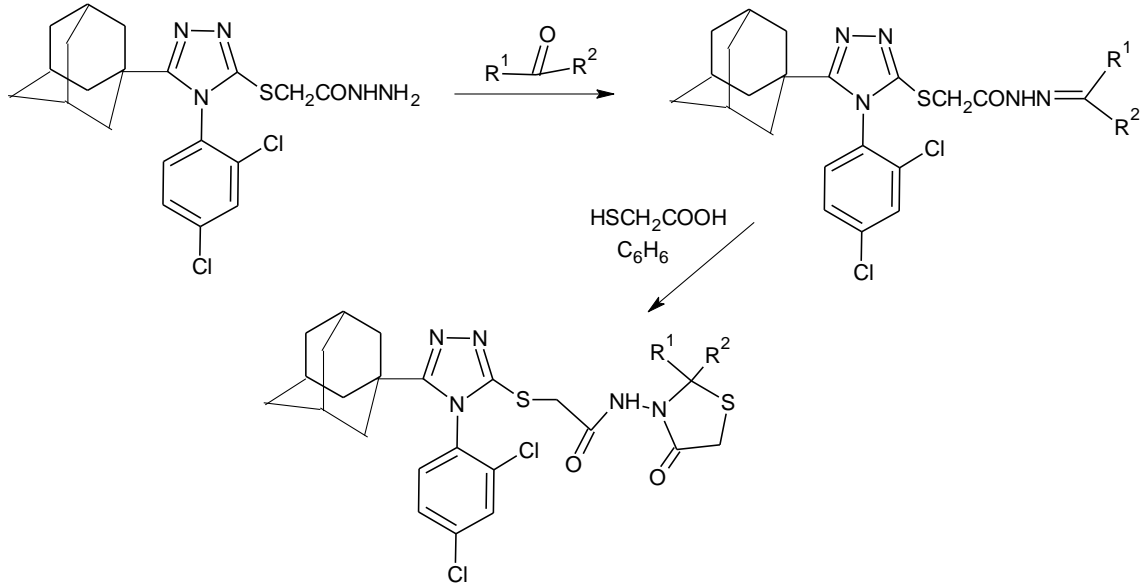


2002 Yılında Srivastava ve ark. amin, aldehyd ve merkaptosetik asidten tetrahidrofuranlı ortamda disikloheksilkarbodiimid (DCC) aracılığıyla 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri bir saatlik bir reaksiyonla tek aşamada sentezlediklerini bildirmişlerdir (237).

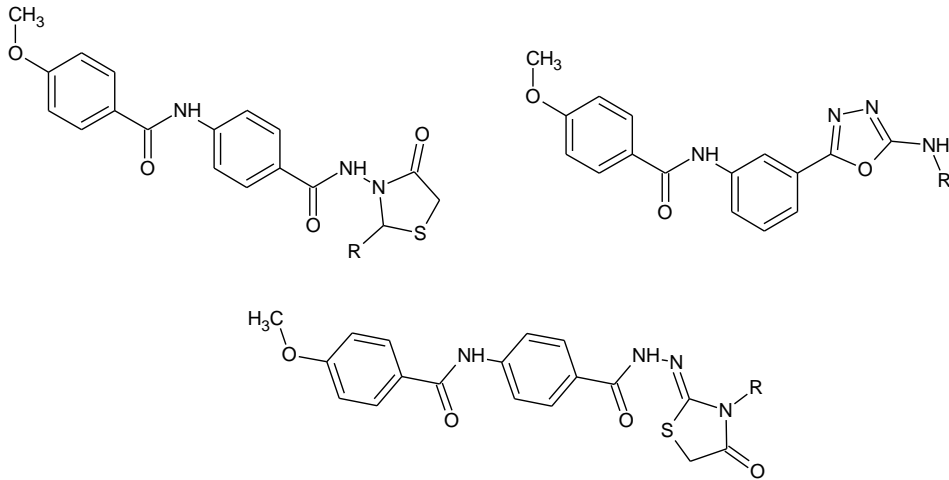


R= Benzil, fenil, sikloheksil, n-butil, n-oktil, iso-propil, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{COOMe}$
R'= Fenil, 4-klorofenil, 2-metoksifenil, 1-naftil, 4-siyanofenil
n=1, 2

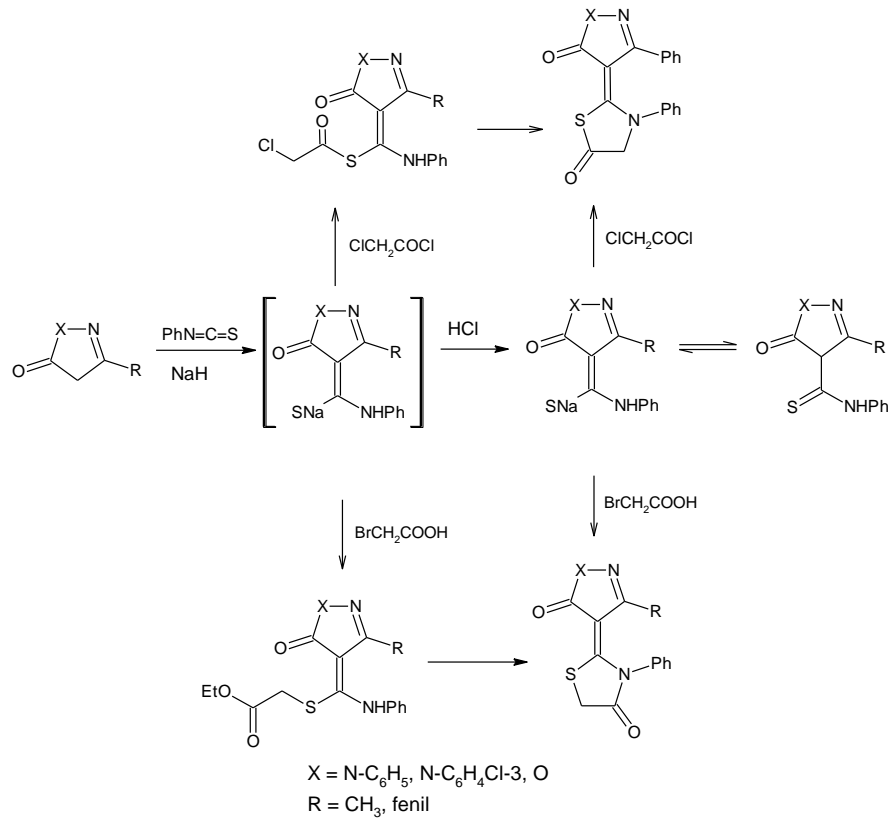
Papakonstantinou-Garoufalias ve ark. da aynı yıl, *N*-[4-(2,4-diklorofenil)-5-adamantil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmerkptoasetil]hidrazin kullanarak bir seri hidrazon üzerinden tiyazolidinonlara geçmiş, yaptıkları antimikrobial aktivite taraması sonucunda bazı türevlerde *Candida albicans* suşuna karşı orta derecede aktivite gözlemlediklerini bildirmişlerdir (238).



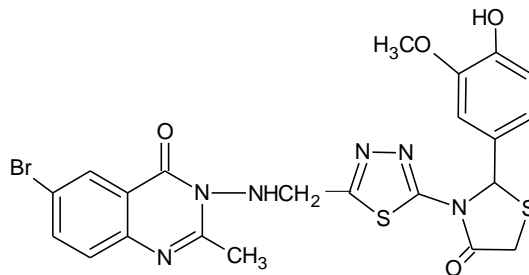
Küçüküznel ve ark. da yine 2002 yılında bir seri yeni 2-süstitüe 3-{{4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil}amino}-4-tiyazolidinon ve 2-[4-(4-metoksibenzoil amino)benzoilhidrazono]-3-alkil-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiklerle birlikte 2-[4-(4-metoksibenzoilamino)fenil]-5-(süstitüe fenil)amino-1,3,4-oksadiazol yapısındaki bileşikleri de sentezlemiş, antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (239).



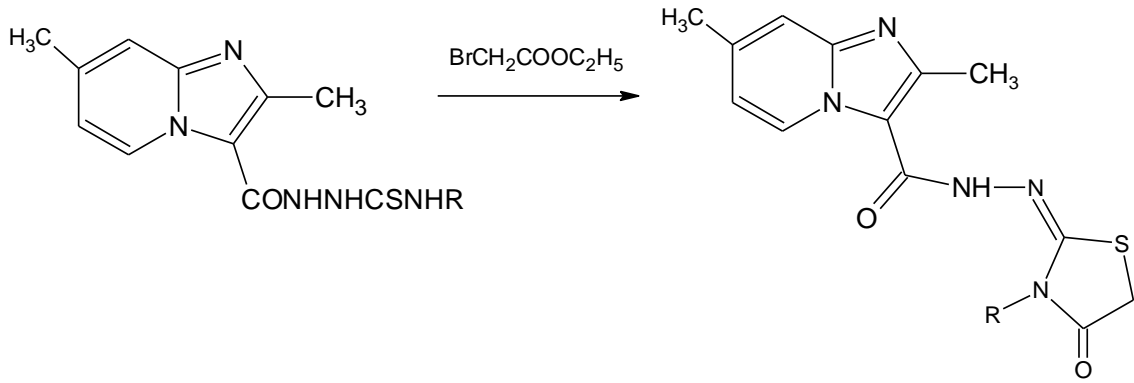
Aynı yıl El-Desoky ve ark. yaptıkları çalışmada pirazolin-5-on ve 3-fenil-5-isoksazolone ile fenil isotiyosiyanat ile reaksiyona sokarak kazandıkları bileşiklerin hidroklorik asit ile reaksiyonundan tiyokarbamoil türevleri elde etmişler ve bu bileşikleri kloroasetil klorür ya da etil bromoasetat ile siklize edilerek tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri elde etmişlerdir (240).



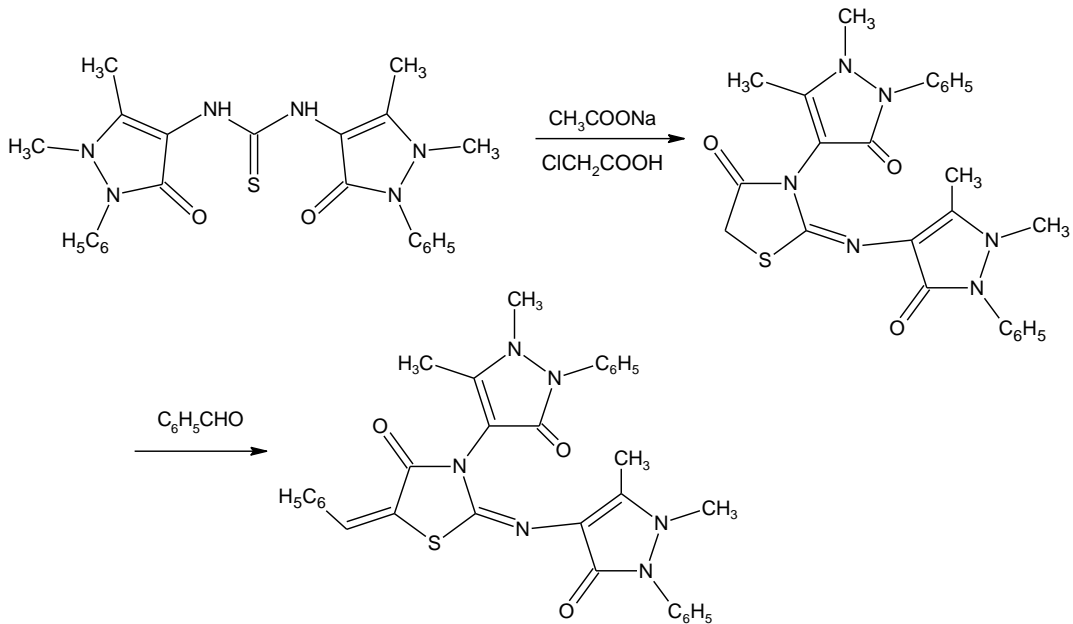
2002 Yılında Archana ve Srivastava da 3-[(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metilamino]-2-metil-6-sübstitüe kinazolin-4(3*H*)-on'dan çeşitli aromatik aldehydlerle hidrazon türevlerini elde ettikten sonra tiyoglikolik asid ile siklizasyon sonrası, 3-({5-[2-(sübstitüe fenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metilamino)-2-metil-6-sübstitüe kinazolin-4(3*H*)-on türevlerine geçmişlerdir. Antikonvülsan aktivite taraması da yapılan çalışmada en aktif olduğu belirtilen bileşiğin formülü aşağıda verilmiştir (241).



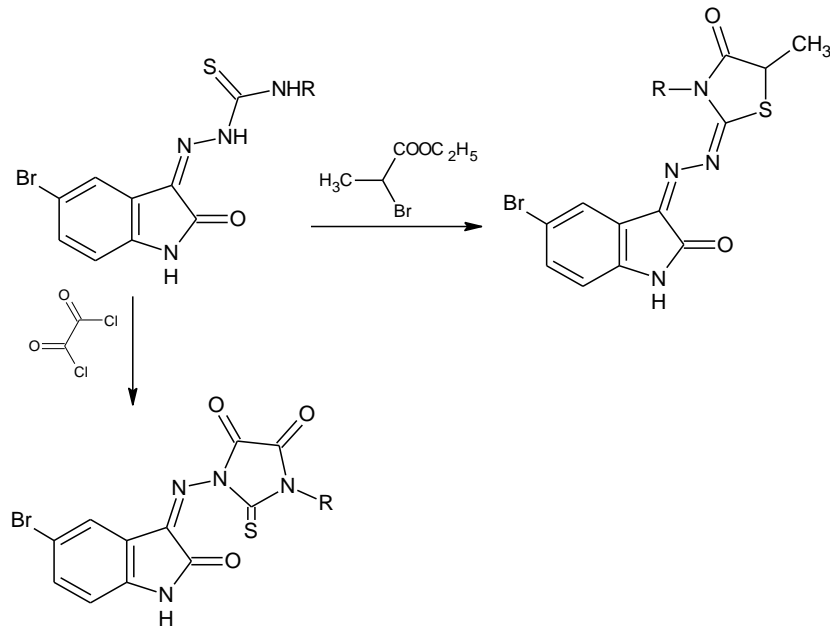
2002 Yılına ait Anabilim Dalımızda gerçekleştirilen bir çalışmada, Cesur ve ark. imidazo[1,2-*a*]piridin artığı taşıyan yeni tiyosemikarbazid, 4-tiyazolidinon, 1,3,4-oksadiazol ve 1,2,4-triazol-3-tiyonları sentezledikleri çalışmalarında, 2,7-dimetil imidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazid'den hareketle çeşitli tiyosemikarbazid türevleri üzerinden 2-[(2,7-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)karbonilhidrazono]-3-alkiltiyazolidin-4-on bileşiklerine geçmişlerdir. Bileşikler, antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktivite yönünden de incelemeye tabi tutulmuştur (242).



Yine 2002 yılında Lesyk ve ark. aşağıdaki reaksiyon basamaklarına göre pirazolon süstitüe 4-tiyazolidinonları elde etmiş ve bileşiklerin antienflamatuar aktivitelerini incelemişlerdir (243).

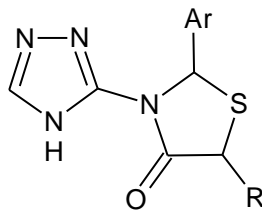


2002 Yılına ait bir başka çalışmada Karalı ve ark., 5-bromo-3-(*N*-süstitüe tiyosemikarbazono)-1*H*-2-indolinon'u etil 2-bromopropiyonat ve oksalil klorür ile siklize ederek sırasıyla 5-bromo-3-[(3-süstitüe 5-metil-4-tiyazolidinon-2-iliden)hidrazino]-1*H*-2-indolinon ve 5-bromo-3-[(2-tiyokso-3-süstitüe 4,5-imidazolidindion-1-il)imino]-1*H*-2-indolinon yapısındaki bileşikleri sentezlemişler ve sitotoksisitelerinin incelenmesinden sonra 4-florofeniltiyosemikarbazon'dan türetilen bileşiğin meme, akciğer ve over kanserli hücrelere karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir (244).

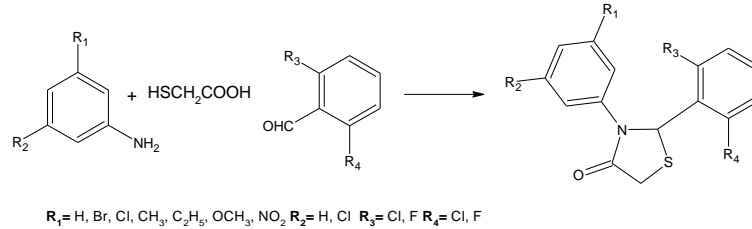


R= C₆H₄F(4-), C₆H₄NO₂(4-), CH₂-CH=CH₂, n-C₄H₉, cycl-C₆H₁₁, C₆H₅, C₆H₄CH₃(4-), C₆H₄Br(4-), C₆H₄Cl(4-), C₆H₄F(4-), C₆H₄NO₂(4-),

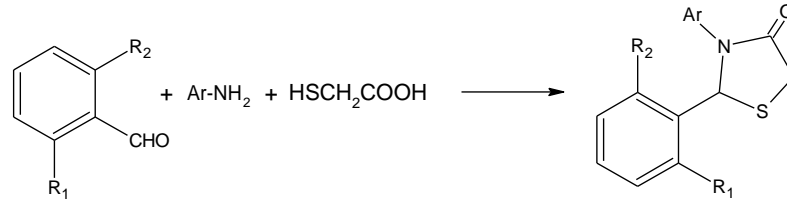
2002 Yılındaki bir diğer çalışmada Kazan, 3-amino-(1*H*)-1,2,4-triazol'den hareketle hazırladığı Schiff bazlarını merkaptasetik ve merkaptopropiyonik asid ile etkileştirerek kazandığı 4-tiyazolidinon türevlerinin bazılarının *S. epidermidis* ATCC12228 ve *S. aureus* 6538 suşlarının üremesini inhibe ettiğini bildirmiştir (245).



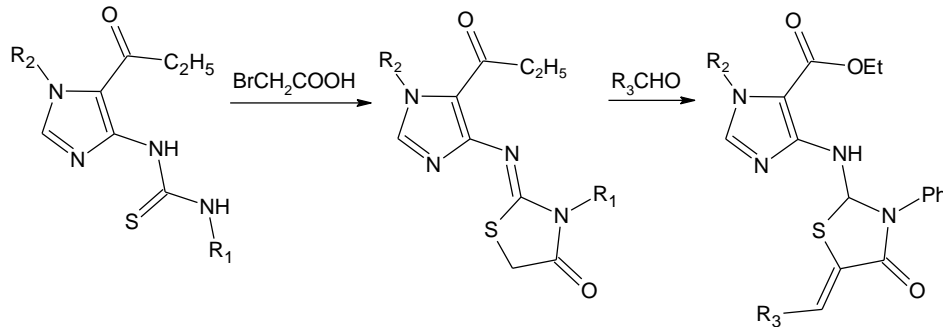
2003 Yılında Rao ve ark. anilin veya sübstitüe aniline 2-merkptoasetik asid ve aromatik aldehiddenden, 2-konumunda 2,6-dihalojenofenil grubu ve 3-konumunda sübstitüe fenil taşıyan 1,3-tiyazolidin-4-on yapısında bileşikler sentezlemişler ve anti-HIV aktivitelerini incelemişlerdir. 2-(2,6-diklorofenil) türevi bileşiklerden bazılarında HIV-1 replikasyonunda etkili inhibitör etki saptamışlardır (246).



Aynı yıl Barreca ve ark. benzer bir çalışmada heteroaromatik aminlerle uygun 2,6-dihalojenobenzaldehidin merkptoasetik asid varlığında ısıtılmasıyla 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşikleri sentez etmiş ve bu bileşiklerin anti-HIV aktivitelerini incelemişlerdir. 3-Konumunda 6-metil veya 6-bromopiridin-2-il sübstitüenti içeren türevlerin HIV-1 üzerine etkin bir inhibisyon yaptıklarını ve düşük toksisiteye sahip olduklarını bildirmişlerdir (247).

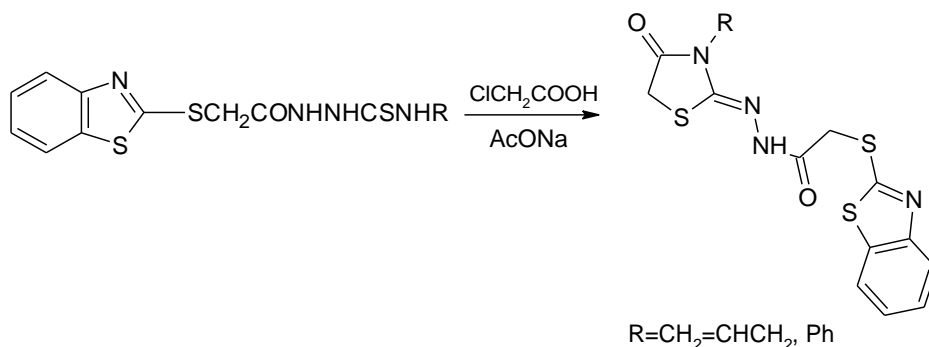


2003 Yılında El'tsov ve ark. etil 5-feniltiyüreido-3H-imidazol-4-karboksilat ile bromoasetik asidden hareketle (imidazolilimino)tiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmişlerdir. Bu bileşiklerin aldehidlerle reaksiyonu sonucunda 5-ariliden-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri de kazanmışlardır (248).

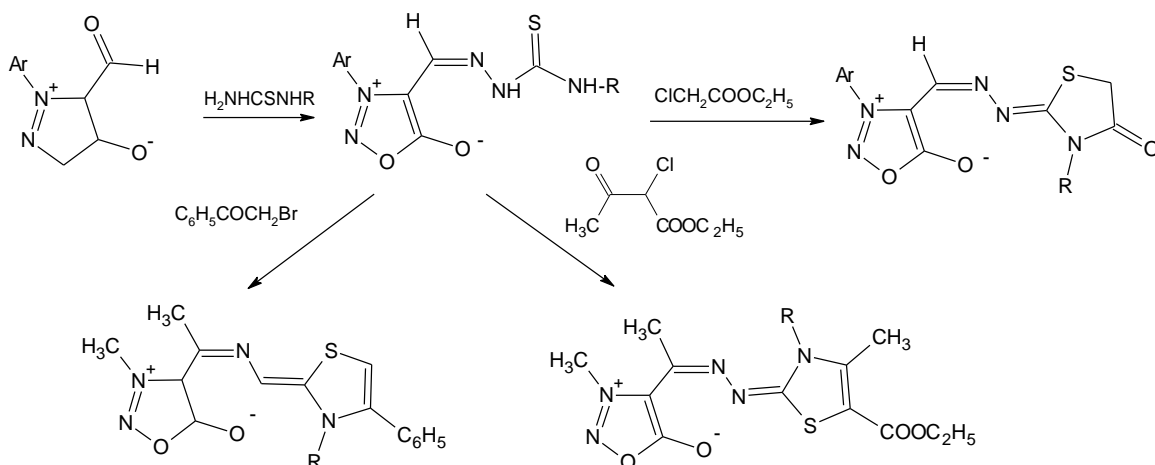


$R_1 = \text{Ph, Me, ; } R_2 = \text{H, Et, Pr, CH}_2\text{Ac; } R_3 = \text{OEt, NHMe, NHTol-p; } R_4 = \text{Ph, Ph, C}_6\text{H}_4\text{F-p, C}_6\text{H}_4\text{OMe-m, Et}$

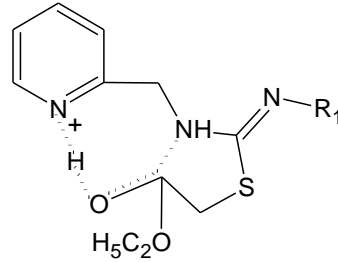
Kelarev ve ark. aynı yıl yaptıkları bir çalışmada 1-(benzotiyazolil-2-tiyoasetil)-4-alkil/aril-tiyosemikarbazidin kloroasetik asitle sodyum asetatlı ortamda reaksiyonu sonucunda 2-[N-(benzotiyazolil-2-tiyoasetil)hidrazono]-3-alkil/aril-tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşikleri elde etmişlerdir (249).



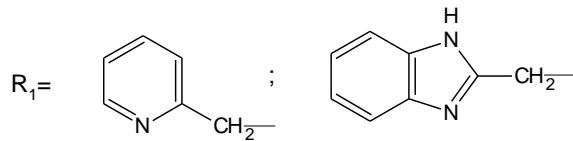
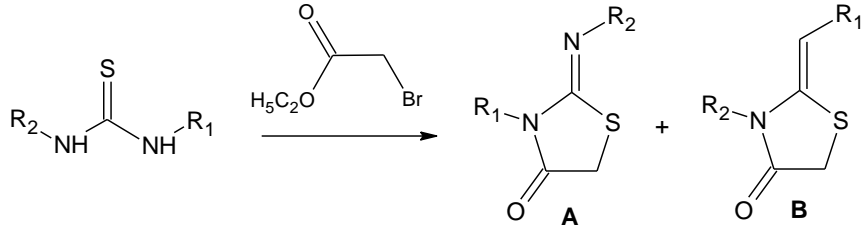
2004 Yılında Shih ve Ke, 3-aril-4-formilsydnon ile 4'-feniltiyosemikarbazid ve tiyosemikarbazidi reaksiyona sokarak sırasıyla 3-aril-4-formilsydnon 4'-feniltiyosemikarbazon ve 3-aril-4-formilsydnon tiyosemikarbazon yapısındaki maddeleri elde etmişlerdir. Tiyosemikarbazonları etil kloroasetat, etil 2-kloroasetoasetat ve 2-bromoasetofenon gibi siklizasyon ajanlarıyla reaksiyona sokarak sübtitüe 4-okstiyazolidin ve tiyazolin grubu içeren sydnon türevi bileşikler elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivitelerini incelemişler, 4-metil-2-[3-arilsydnon-4-il-metilen)hidrazono]-2,3-dihidro-tiyazol-5-karboksilik asid etil ester ve 4-fenil-2-[(3-arilsydnon-4-il-metilen)hidrazino]-2,3-dihidro-tiyazol türevlerinin DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazin) radikallerine karşı antioksidan etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (250).



Laurent ve ark. da 2004 yılında simetrik olmayan tiyoürel ile bromoasetik asit esterlerinin reaksiyonlarını inceledikleri çalışmalarında tiyoüre üzerindeki 2-(piridilmetil) ve 2-(aminometil)benzimidazolil süstitüentlerinin sodyum asetatsız ortamda ester ile kükürtten alkillenerek konjuge asit oluşturacağını ve molekül içi hidrojen bağı yapmaları nedeniyle seçici siklizasyon olacağını önermişlerdir.

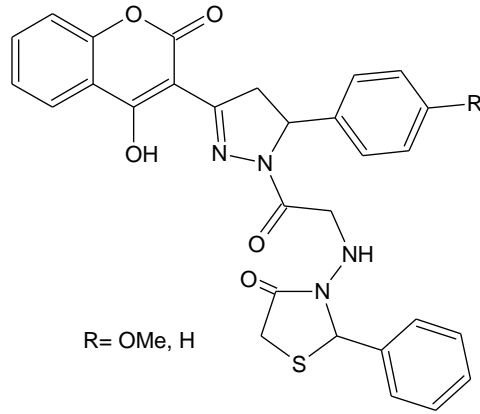


Oluşan bu konjuge asidin regioselektif olarak hangi ürünün oluşacağı ve reaksiyon hızında önemli rol oynadığı ve A yapısının daha büyük oranda oluştuğunu bildirmişlerdir (251).

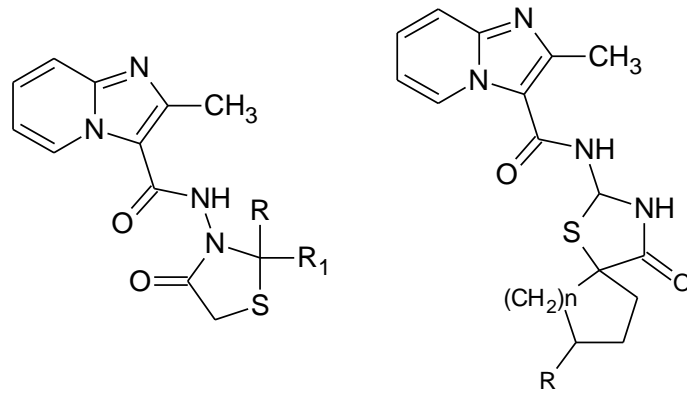


$R_2 = C_2H_5, \text{ allil, t-butil, 2-furilmetil, 3-Cl-benzil, 4-CH}_3\text{O-benzil}$

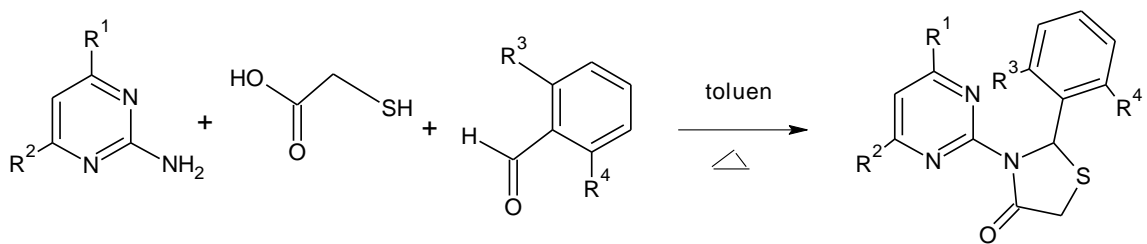
Aynı yıl Pawar ve Mulwad 4-hidroksikumarin'in şalkonlarından bir seri pirazol, tiyazolidinon ve azetidionon yapısında bileşik sentezlemişler, bu bileşiklerin yapılarını spektral verilerle aydınlatıp antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir (252).



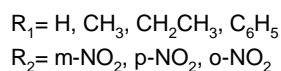
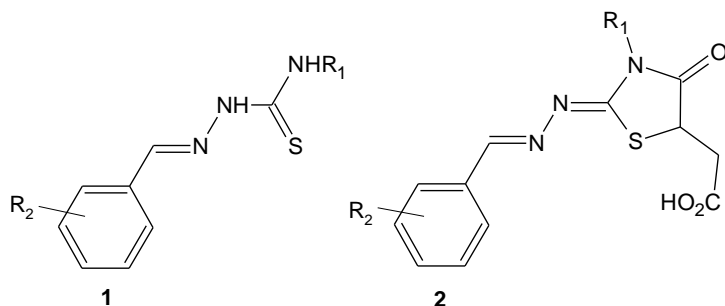
Bir başka çalışmada Kasımoğulları ve Cesur aşağıda formülü verilen 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişler ve tüberkülostatik etkilerini araştırmışlar, ancak kayda değer bir etki gözlenmediğini bildirmişlerdir (253).



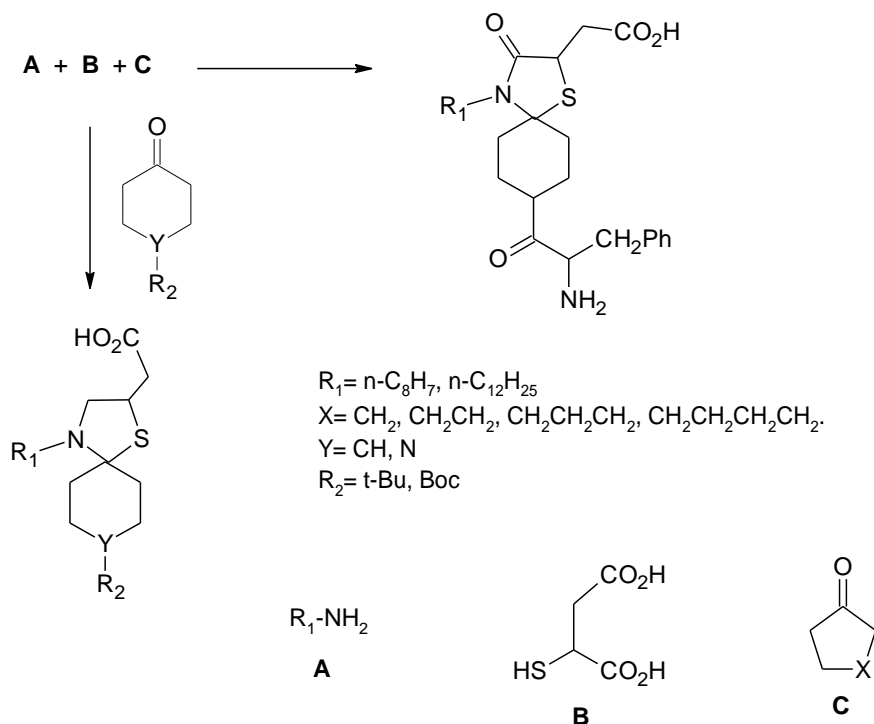
Rao ve ark. da yine 2004 yılında yaptıkları çalışmada 1,3-tiyazolidin-4-on yapısında 2- ve 3- konumlarındaki süstitüentlerin önemine dikkat çekmiş, 2 – konumunda dihalofenil grubu ve 3- konumunda da süstitüe pirimidin-2-il artığı bulunan türevlerde minimal sitotoksisite ve yüksek *in vitro* anti-HIV aktivite saptadıklarını bildirmişlerdir (254).



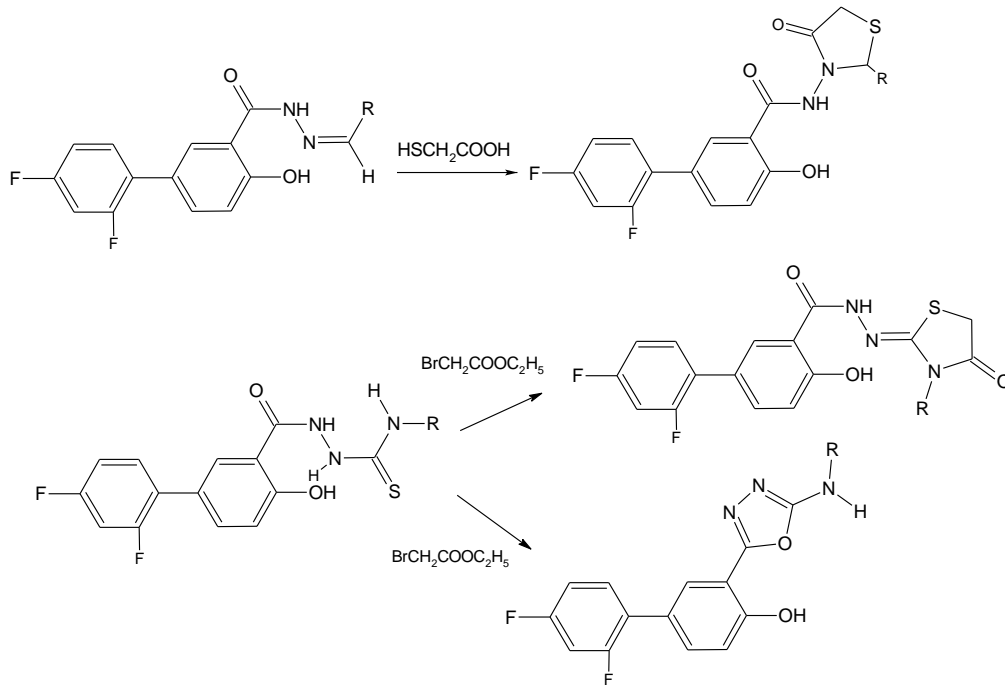
2005 Yılında Tenório ve ark. bir seri tiyosemikarbazidden hareketle tiyosemikarbazon ve 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bu bileşiklerin *Toxoplasma gondii*' ye karşı antiparaziter etkinliklerini incelemişler ve aşağıda formülleri verilen bileşiklerde etkinliğin en fazla olduğunu bildirmişlerdir (255).



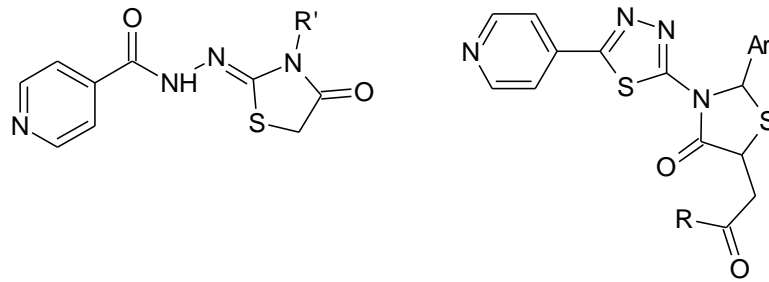
Srivastava ve ark. yine 2005 yılında tek aşamada amin, siklik keton ve merkaptosid arasındaki reaksiyondan 1-tiya-4-azaspiro[4.n]alkan-3-on ($n=4-7$) yapısındaki bileşikleri elde etmişler ve bileşiklerin çoğunda antimikobakteriyel etki gözlemlendiğini bildirmişlerdir (256).



Küçüküzü ve ark. 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada 2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karboksilik asid [2-(5-nitro-2-furil/sübstitüe fenil)-4-tiyazolidinon-3-il]amid ve 2-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbonilhidrazono)-3-alkil/aril-4-tiyazolidinon yapılarında 2 seri yeni 4-tiyazolidinon türevi ile birlikte 5-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-5-il)-2-sikloheksilamino-1,3,4-oksadiazol yapısında bileşikleri sentezlemişler ve *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv'ye karşı antimikobakteriyel etkilerini incelemişlerdir (257).

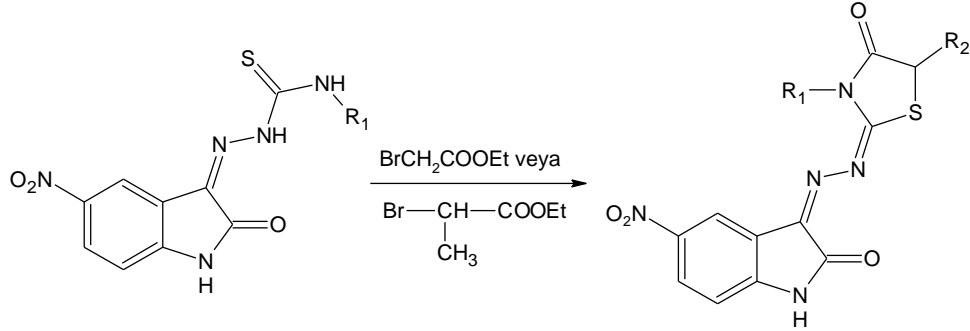


Sharma ve ark. da 2006 yılında yaptıkları çalışmada isoniyazidin tiyosemikarbazidlerini kullanarak aşağıda formülü görülen bileşikleri sentezlemişler ve bileşiklerden bazılarının iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (258).

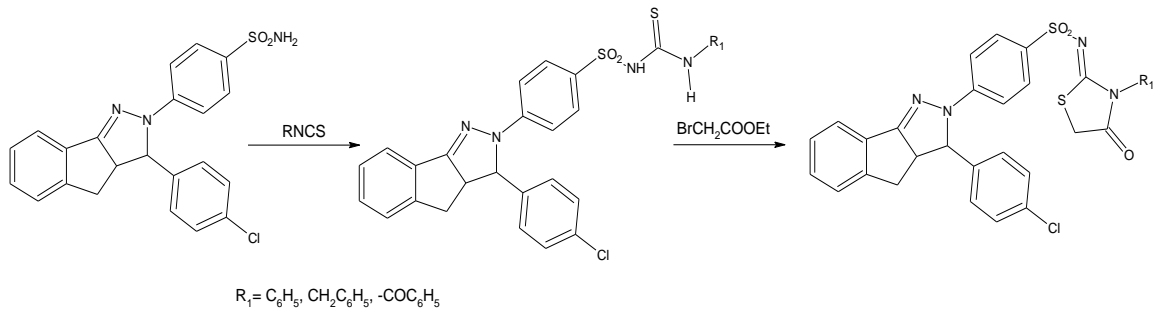


Ar= 4-OCH₃-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 3,4,5-OCH₃-C₆H₂, 3-NO₂-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-(CH₃)₂NH.C₆H₄, C₆H₅, C₄H₃O(2-furil) R=fitalimidoksi, R'=fitalimidoksi alkil.

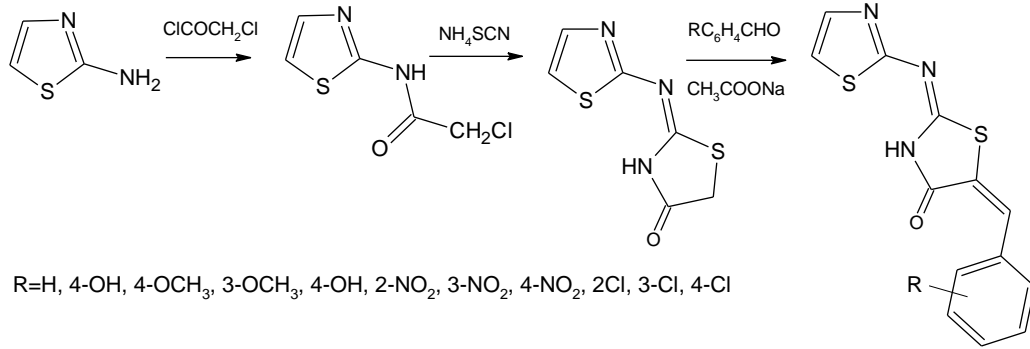
Terzioğlu ve ark. aynı yıl daha önceden aktif olarak bulunmuş 5-nitro-1*H*-indol-2,3-dion-3-tiyosemikarbazon yapısındaki bileşikleri etil bromoasetat ya da etil 2-bromopropiyonat kullanarak siklize etmiş ve kazandıkları tiyazolidinon türevlerinin antiviral aktivitelerini incelemişler, bazı bileşiklerin aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (259).



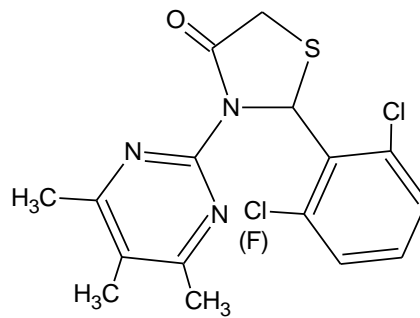
Rostom da aynı yıl süstitüe 3-(4-klorofenil)-4*H*-indeno-[1,2-*c*]pirazol türevleri ile çalışmış, yapıda tiyazolidinon halkası taşıyan aşağıdaki bileşiği de sentezlemiş ve tiyazolidinon halkasının 3- konumunda fenil grubu taşıyan bileşiğin antitümör aktivite gösterdiğini bildirmiştir (260).



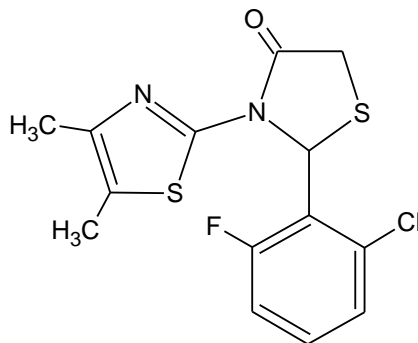
2006 Yılına ait bir diğer çalışmada Vicini ve ark. 2-aminotiyazol'den hareketle yeni 2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevi bileşikler sentezlemişler ve gram (+), gram (-) bakteriler ve mayalara karşı antimikrobiyal etkinliklerini incelemişlerdir. Bileşiklerin gram (+) mikroorganizmalara ve gram (-) bakteri, *Haemophilus influenzae*'ya karşı etkinlik gösterirken diğer bir gram (-) bakteri *Escherichia coli* 'ye karşı etki göstermediklerini saptamışlardır (261).



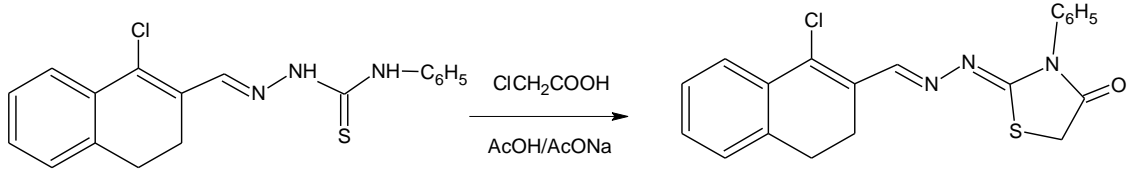
2007 Yılında, Rawal ve ark. bir seri 2-(2,6-dihalofenil)-3-(süstitüe pirimidinil)-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşik sentezleyip, anti-HIV-1 aktivite araştırması yaptıkları bileşikler arasından aşağıdaki 2 türevin oldukça yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (262).



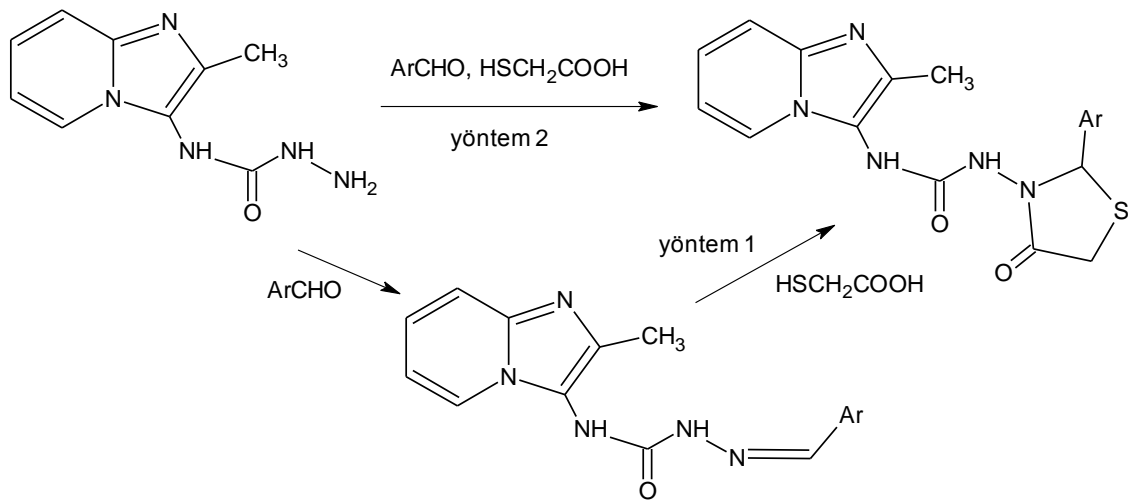
Aynı yıl aynı araştırmacılar bu konudaki bir başka çalışmalarında bir seri 2-aril-3-heteroaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevini sentezlemiş, aşağıda görülen bileşiğin minimal toksisite ile anti-HIV-1 etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir (263).



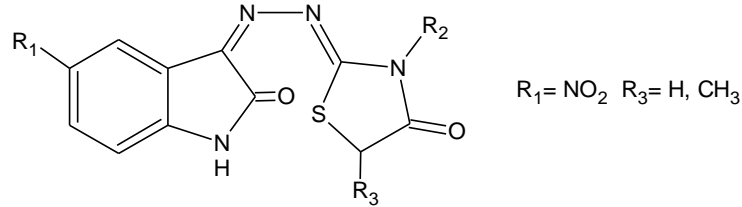
Yine aynı yıl gerçekleştirilen bir başka çalışmada Bondock ve ark., 1-((4-kloro-1,2-dihidronaftalen-3-il)metilen)-4-feniltiyosemikarbazidinden hareketle kloroasetik asid ve susuz sodyum asetatlı ortamda 2-(2-((4-kloro-1,2-dihidronaftalen-3-il)metilen)hidrazono)-3-feniltiyazolidin-4-on yapısını elde etmiş, 5-ariliden türevlerini de elde ettikleri çalışmalarında antimikrobial aktivite araştırması da yapmışlardır (264).



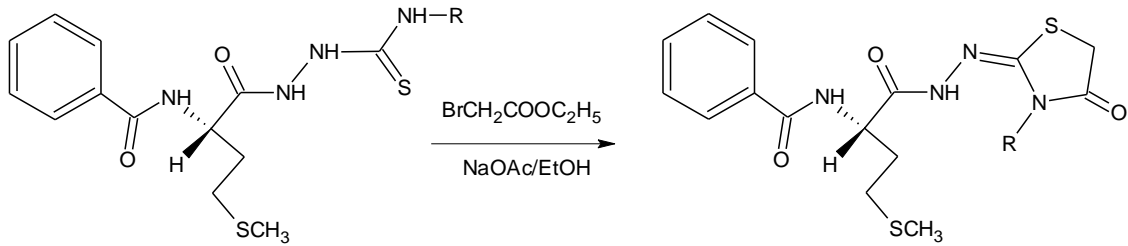
Aynı yıl Anabilim Dalımızda gerçekleştirilen bir çalışmada, Kasımoğulları ve Cesur iki ayrı yöntem kullanarak öncelikle imidazo[1,2-*a*]piridin türevi hidrazon bileşiğinden merkptoasetik asid ile 4-tiyazolidinon türevlerini elde ederken diğer yandan da; 2. yöntemle hidrazid türevi bileşik, aromatik aldehid ve merkptoasetik asidi hep birlikte reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon türevi, 1-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-3-(4-okso-2-aril-1,3-tiyazolidin-3-il)üre bileşiklerini genellikle ilk yöntemle oranla daha yüksek bir verimle elde etmişler, antimikobakteriyel aktivite araştırması da yapmışlardır (265).



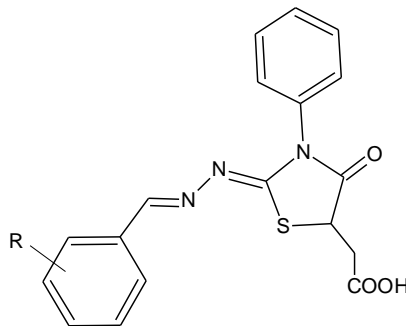
Anabilim Dalımızda yine 2007 yılında gerçekleştirilen bir diğer çalışmada da Karalı ve ark., 5-nitro-1*H*-indol-2,3-dion-3-[(4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)hidrazon]ları elde etmişler, antitüberküloz aktivite araştırması yaptıkları bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilerini de ayrıntılı olarak incelemişlerdir (266).



2008 Yılında Tatar ve ark. 1-[2-(benzoilamino)-4-(metiltiy)butiril]-4-alkil/arilalkiltiyosemikarbazidlerden hareketle susuz sodyum asetat ve etil bromoasetatlı ortamda, *N*-[1-[[2-(3-alkil/arilalkil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)hidrazino]karbonil]-3-(metiltiy)propil]benzamidleri kazanmış, tiyazolidinon halkasından 5-ariliden türevlerini de elde ettikleri çalışmalarında, bileşikleri antimikrobial, antitüberküloz, antiviral ve antikanser aktivite yönünden incelemeye tabi tutmuşlardır (267).

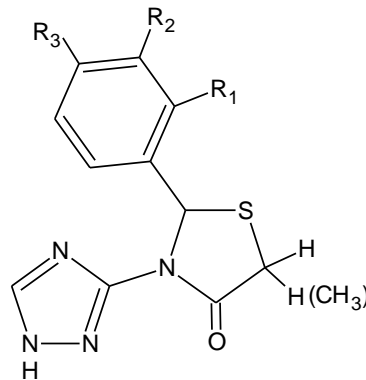


Aynı yıl De Aquino ve ark. çeşitli benzaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazonlardan hareketle 2-[(fenilmetilen)hidrazono]-4-okso-3-fenil-5-tiyazolidinasetik asitleri elde etmiş, antiparaziter amaçla *Toxoplasma gondii* ve ayrıca çeşitli bakteri ve fungusların da içinde yer aldığı bir seri mikroorganizma üzerine antimikrobial aktivite araştırması yaptıkları çalışmalarında değişik düzeylerde aktivite saptadıklarını bildirmişlerdir (268).

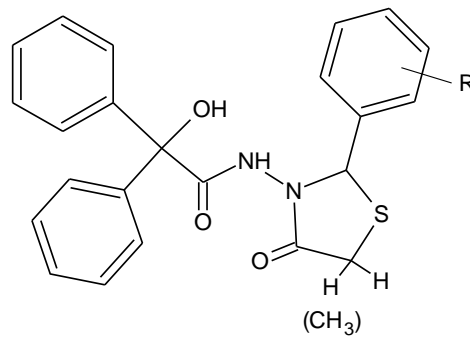


4-Tiyazolidinon türevi bileşikleri konu alan 2008 yılına ait bir başka mini-review çalışmasında Verma ve Saraf, halkaya ait genel sentez mekanizmalarının yanı sıra literatürde yer alan 4-tiyazolidinon türevlerinin biyolojik aktivitelerini de incelemiş; antikonvülsan, hipnotik, antitüberküler, antihelminetik, kardiovasküler, antibakteriyel, antikanser, antihistaminik, antifungal, antiviral, antienflamatuar, folikül stimüle edici hormon (FSH) reseptör agonistik aktiviteleri üzerine etkinliklerine yer vermişlerdir (269).

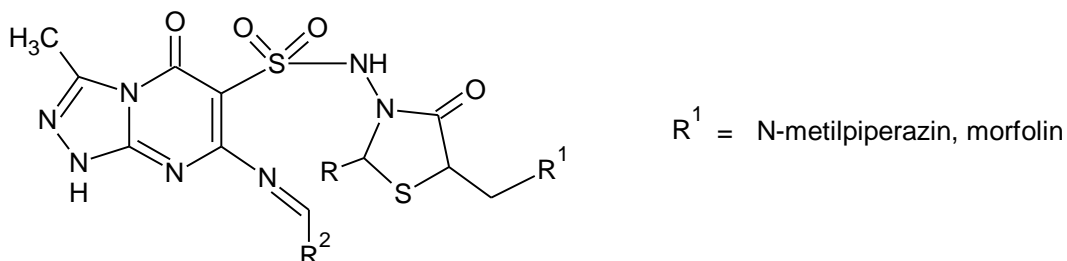
Anabilim Dalımızda aynı yıl gerçekleştirilen bir başka çalışmada Özkırmımlı ve ark., bir seri 3-(1,2,4-triazol-3-il)-4-tiyazolidinon türevi bileşiği sentezleyerek antibakteriyel ve antifungal aktivite araştırmalarını da gerçekleştirmişlerdir (270).



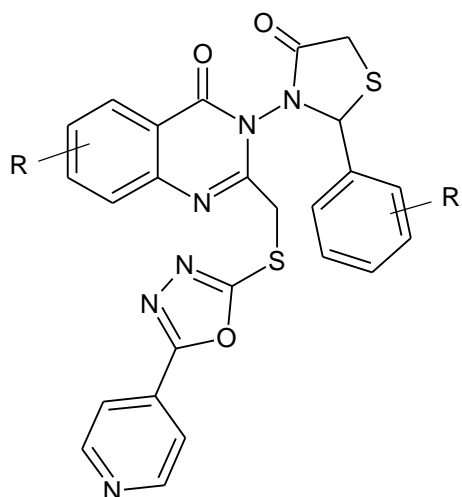
2009 Yılında da Anabilim Dalımızda konu ile ilgili olarak Güzel ve Salman bir seri yeni 2-aril-4-tiyazolidinon sentezlemiş, antimikobakteriyel ve antitümöral aktivite etkinlikleri yönünden bileşikleri incelemişlerdir (271).



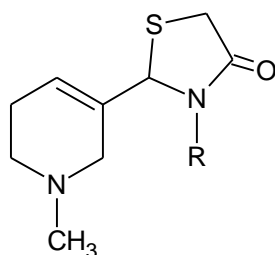
Hafez ve El-Gazzar aynı yıl, 3-metiltriazolo[4,3-*a*]pirimidin-6-sülfono[(4-metilpiperazin/morfolino-1-il-metil)-4-okso-2-(ariltiyazolidin-3-il)]amid türevlerini sentezlemiş ve antitümöral aktivite yönünden olumlu sonuçlara ulaşmışlardır (272).



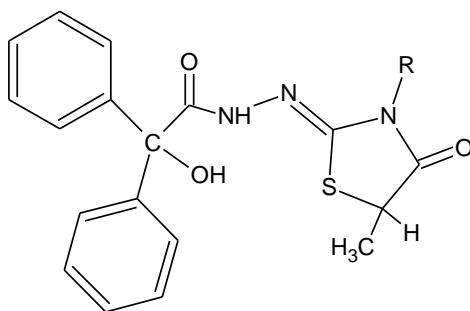
2009 Yılındaki bir başka çalışmada Kumar ve Rajput, 3-(4-okso-2-süstitüe ariltiyazolidin-3-il)-2-(5-piridin-4-il-[1,3,4]-oksadiazol-2-il-sülfanilmetil)-süstitüe 3*H*-kinazolin-4-onları sentezlemiş ve antiinflamatuvar aktivite tayini yapmışlardır (273).



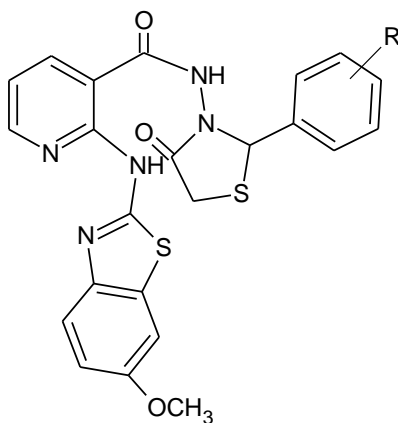
Sadashiva ve ark. aynı yıl gerçekleştirdikleri bu çalışmada, *N*-alkil/aril süstitüe tiyazolidinon arekolin türevlerini sentezleyerek bileşikleri Alzheimer türü demansta muskarinik M1 reseptör agonisti olarak incelemişlerdir (274).



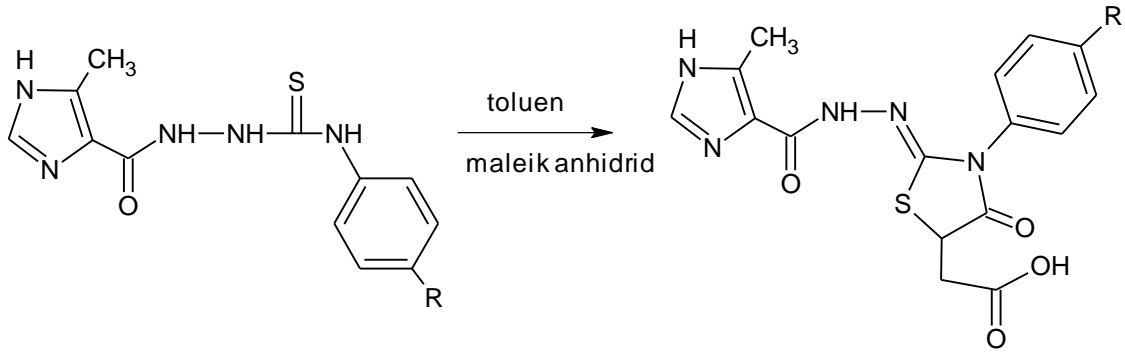
2010 Yılında Ulusoy Güzeldemirci ve ark. 1-(α,α -difenil- α -hidroksi)asetil-4-alkil/ariltiyosemikarbazidlerden hareketle, susuz sodyum asetatlı ortamda, etil 2-bromopropiyonat ile reaksiyon sonrası aşağıda formülü verilen 3-alkil/aril-2-[(α,α -difenil- α -hidroksi)asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon türevlerini elde etmiş, antibakteriyel ve antifungal aktivite araştırması yaptıkları bileşiklerin bazılarında değişik düzeylerde aktivite gözlemlediklerini bildirmişlerdir (275).



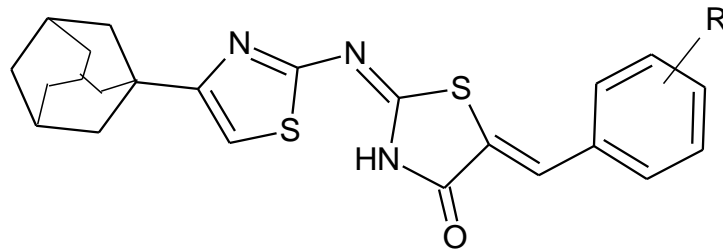
Aynı yıl Patel ve Shaikh, 2-[N-(6-metoksibenzotiyazolil)amino]piridin-3-[(2-sübstitüe fenil/furil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]karboksamid yapıları bileşiklerini sentezlemiş, antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir (276).



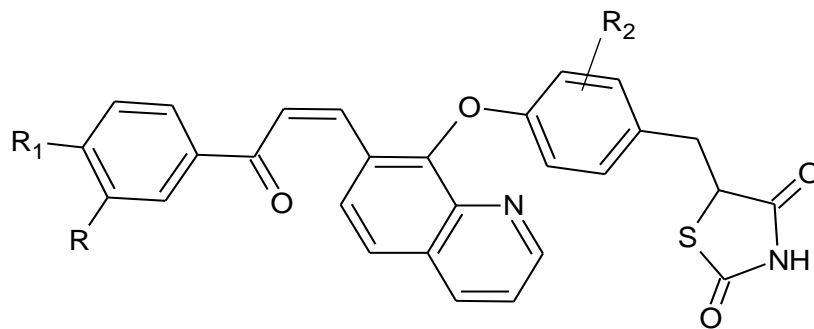
2010 Yılında Liesen ve ark. 1-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)karbonil]-4-fenil/sübstitüe fenil tiyosemikarbazidden hareketle 3-fenil/sübstitüe fenil-2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)karbonil]hidrazono-4-okso-1,3-tiyazolidin-5-il-asetik asit türevlerini elde etmiş ve türevler üzerinde anti-*Toxoplasma gondii*, antibakteriyel ve antifungal aktivite araştırması yapmışlardır (277).



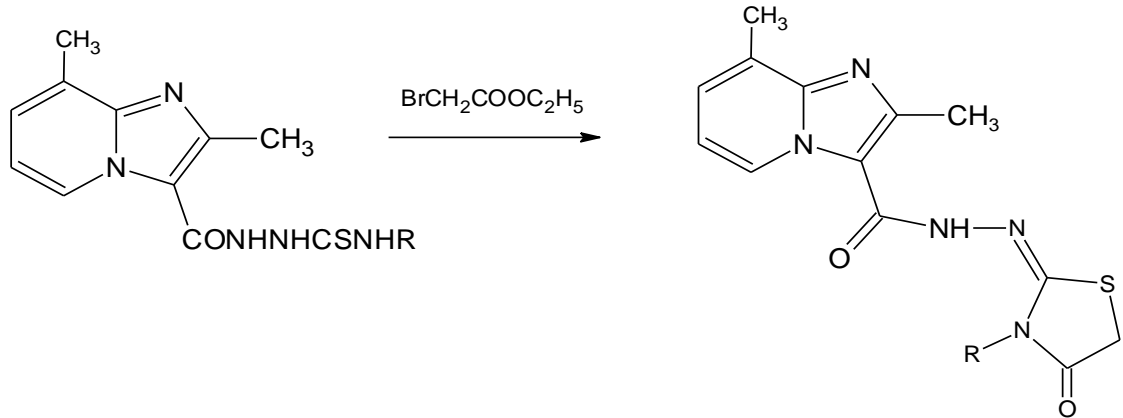
Omar ve ark. da aynı yıl 4-adamantil-2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinonları elde ettikleri çalışmalarında hemen hemen bütün bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal özellik gösterdiğini bildirmişlerdir (278).



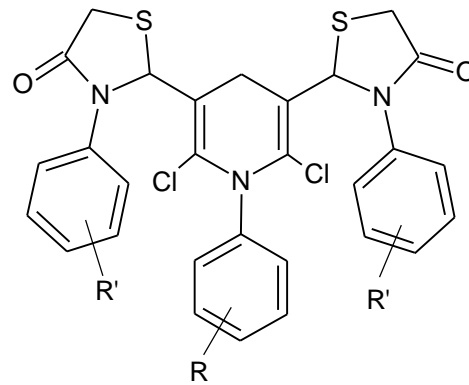
2010 Yılına ait çalışmalarında Srikanth ve ark. kinolin türevi aşağıdaki tiyazolidindionları sentezleyerek antidiyabetik aktivite araştırması yapmış, bazı türevlerde etkinlik gözlendiğini bildirmişlerdir (279).



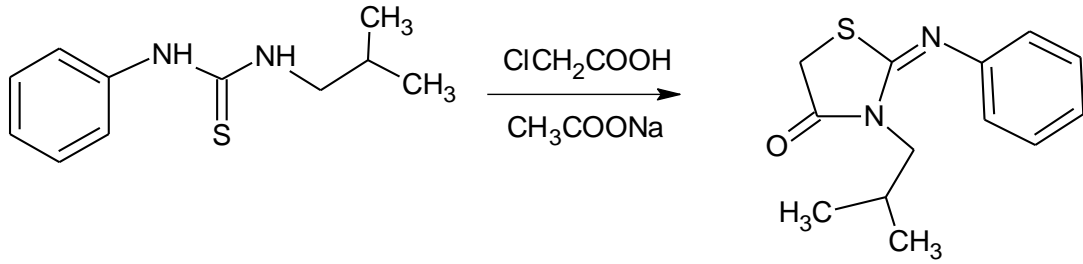
Cesur ve ark. da 2010 yılına ait çalışmalarında, elde ettikleri bir seri yeni 1-[(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)karbonil]-4-alkiltiyosemikarbaziden hareketle susuz sodyum asetatlı ortamda etil bromoasetat ile 2-[(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)karbonil]hidrazono-3-alkiltiyazolidin-4-on bileşiklerini sentezlemiş, bileşiklerde antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktivite araştırması da yapmışlardır (280).



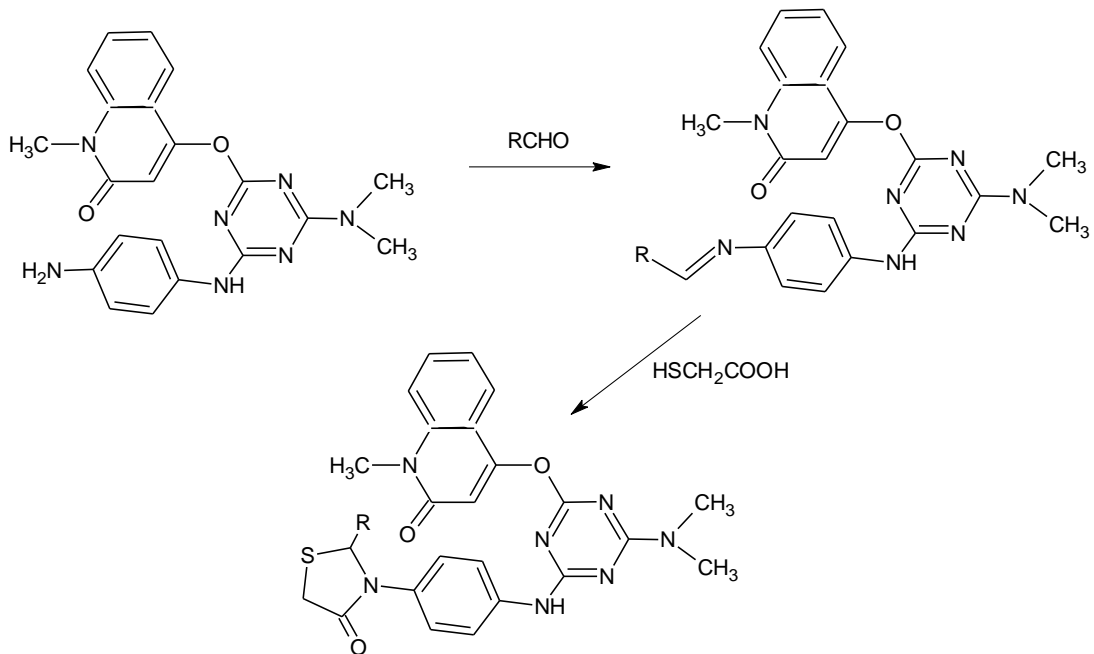
2011 Yılında Rajput ve Girase, 2,6-dikloro-3,5-bis[3-(4-metil/klorofenil)tiyazolidin-4-on]-1-(nonsüstitüe/süstitüe fenil)-1,4-dihidropiridin türevlerini sentezleyerek antimikrobal aktivite taraması yapmışlardır (281).



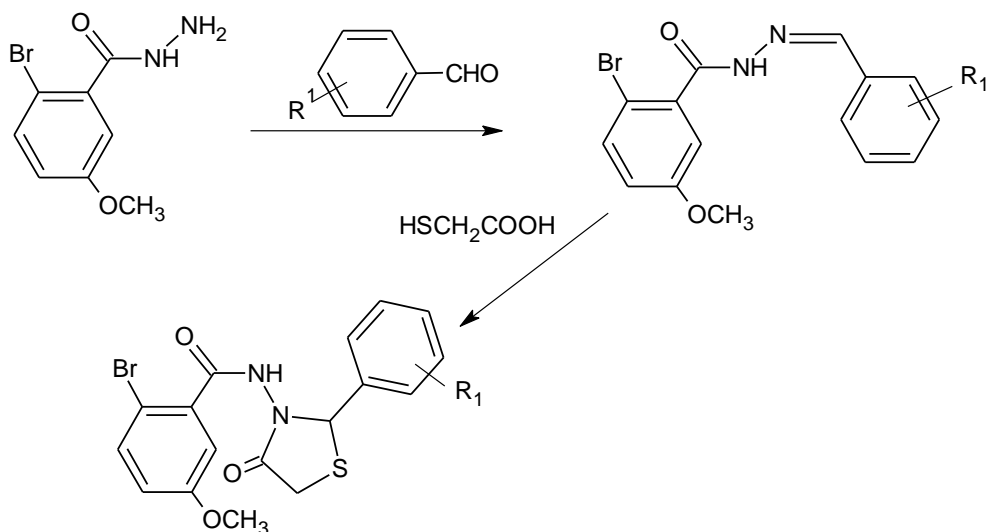
2012 Yılında Mushtaque ve ark. 1-isobutil-3-feniltiyöüre ile susuz sodyum asetat ve kloroasetik asidi muamele ederek 3-isobutil-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğini elde etmiş, bundan da 5-ariliden türevlerine geçmişlerdir. Ayrıca bileşiklerin *in vitro* anti-amibik aktiviteleri *Entamoeba histolytica*'ya karşı metronidazol standardı kullanılarak denenmiş, umut verici sonuçlara ulaşıldığı bildirilmiştir (282).



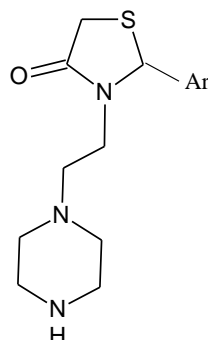
Patel ve ark. da aynı yıl, 4-[4-(4-aminofenilamino)-6-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-iloksi]-1-metil-1*H*-kinolin-2-on'dan hareketle aromatik aldehydlerle Schiff bazlarını oluşturduktan sonra siklizasyon sonucu tiyazolidinon bileşiklerini elde etmişlerdir. Araştırmacılar, 8 bakteri ve 4 mantar suşuna karşı antimikrobiyal aktivite araştırması yapmışlardır (283).



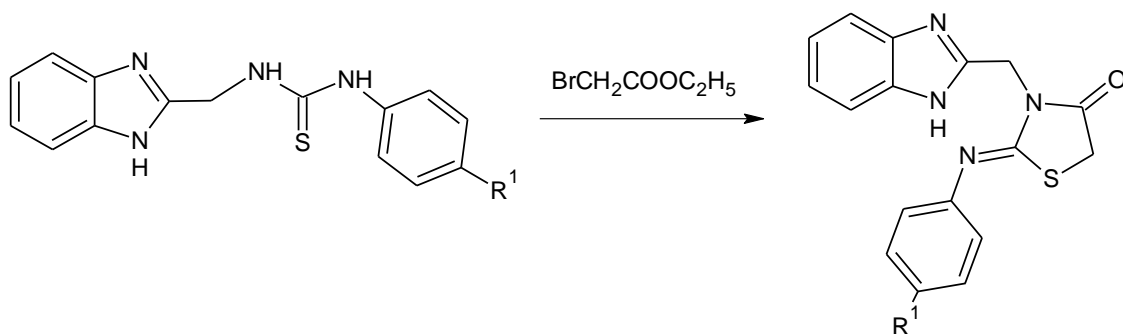
2013 Yılında Nandagokula ve ark., 2-bromo-5-metoksibenzoik asid hidrazidinden hareketle ariliden türevlerini kazandıktan sonra daha ileri aşamada merkptoasetik asid ile 2-bromo-*N*-[2-(sübstitüe fenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-5-metoksibenzamid türevlerini kazanmışlardır. Bileşikler antioksidan, antienflamatuar, analjezik ve antibakteriyel etkinlikleri yönünden incelemeye tabi tutulmuşlardır (284).



2013 Yılına ait yeni çalışmalardan bir diğ erinde Shingade ve Bari, bir seri 2-aril-3-[(2-piperazin-1-il)etil]-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşi ğ i sentezlemiş ve bileşikleri antibakteriyel ve antifungal aktivite yönünden incelemiş, her iki tür aktivitenin de belli ölçüde önem taşı r düzeyde görüldü ğ ünü bildirmişlerdir (285).



2013 Yılına ait son çalışmada, Masoud ve ark. 1-[(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil]-3-(fenil/sübstütü e fenil)tiyoüre türevlerinden hareketle etil bromoasetat ile elde ettikleri 3-[(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil]-2-(fenil/sübstütü e fenilimino)tiyazolidin-4-on'ların da içinde bulundu ğ u bileşikleri antiviral ve antiproliferatif olarak incelemişlerdir (286).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Etil 2-aminotiyazol-4-asetat (Fluka), 4-bromofenaçil bromür (Fluka), Hidrazin hidrat (Merck), etil isotiyosiyanat (Merck), propil isotiyosiyanat (Aldrich), allil isotiyosiyanat (Merck), butil isotiyosiyanat (Fluka), fenil isotiyosiyanat (Fluka), p-tolil isotiyosiyanat (Fluka), 4-klorofenil isotiyosiyanat (Fluka), 4-bromofenil isotiyosiyanat (Fluka), 4-nitrofenil isotiyosiyanat (Fluka), etil 2-bromopropiyonat (Merck), susuz sodyum asetat (Fluka).

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

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

3.2. Kromatografik Çalışmalar

Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen bileşiklerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile, adsorban olarak 0,25 mm kalınlığındaki Silikajel 60 F₂₅₄ ile kaplanmış plaklarda, Etil asetat-Sikloheksan (7:3) çözücü sistemi kullanılarak kontrol edilmiştir.

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

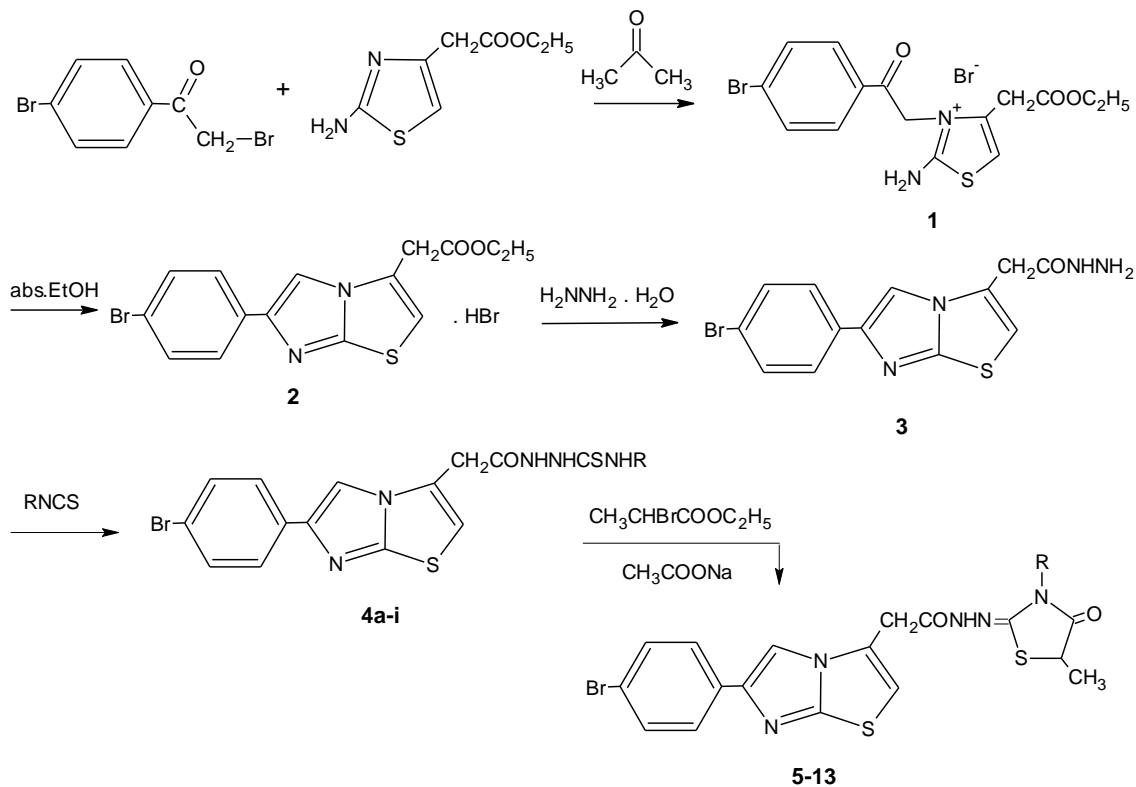
* Spektrumlar 1 mg madde 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

** Spektrumlar maddenin KBr tableti hazırlanarak alınmıştır.

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

3.3. Sentez Yöntemleri

3.3.1. Genel Sentez Şeması



3.3.2. 2-Amino-3-[(4-bromobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (1)

0,005 Mol 4-bromofenaçil bromür'ün 10 ml asetondaki çözeltisi üzerine 10 ml asetonda çözündürülmüş 0,005 mol etil 2-aminotiyazol-4-asetat ilave edilir. Oda sıcaklığında birkaç gün bekletildikten sonra oluşan 2-amino-3-[(4-bromobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür süzülür ve kurutulur.

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

2-Amino-3-[(4-bromobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür absölü etanol içinde geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 20 dk kaynatılır. Reaksiyon sonunda çöken madde süzülerek kurutulur.

3.3.4. 2-[6-(4-Bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetohidrazid (3)

0,005 Mol 2' nin 30-40 ml etonaldaki çözeltisi üzerine 0,025 mol hidrazin hidrat (%98) ilave edilerek su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğumaya bırakılır ve oluşan çökelti süzülür. Etanol ile yıkanarak saflaştırılır.

3.3.5. 4-Alkil/aril-1-[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]tiyosemikarbazidler (4a-i)

0,005 Mol 3, su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 30 ml etanol ile berrak çözelti elde edilene kadar kaynatılır. Üzerine 0,005 mol alkil/aril isotiyosiyanat ilave edilerek, 3 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımı kendi halinde oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çöken ürün süzülür ve etanolden billurlandırılarak veya sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırılır.

3.3.6. 3-Alkil/aril-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinonlar (5-13)

Yöntem 1

0,005 Mol 4d-h'nin 30 ml absolü etanoldeki süspansiyonu üzerine 0,005 mol etil 2-bromopropiyonat ve 0.02 mol susuz sodyum asetat ilave edilerek, geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 5 saat ısıtılır. Reaksiyon ortamı su ile seyreltilerek bekletilir. Çöken katı ürün süzülerek ayrılır. Sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırılır.

Yöntem 2

0,005 Mol 4a-c ve 4i'nin 30 ml absolü etanoldeki süspansiyonu üzerine 0,005 mol etil 2-bromopropiyonat ve 0.02 mol susuz sodyum asetat ilave edilerek, geri çeviren soğutucu altında elektrikli mantoda 110-130°C'de 20 saat ısıtılır. Reaksiyon ortamı su ile seyreltilerek bekletilir. Çöken katı ürün süzülerek ayrılır. Sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırılır.

4. BULGULAR

4.1. Bileşiklere Ait Bulgular

4.1.1. 2-[6-(4-Bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetohidrazid (3)

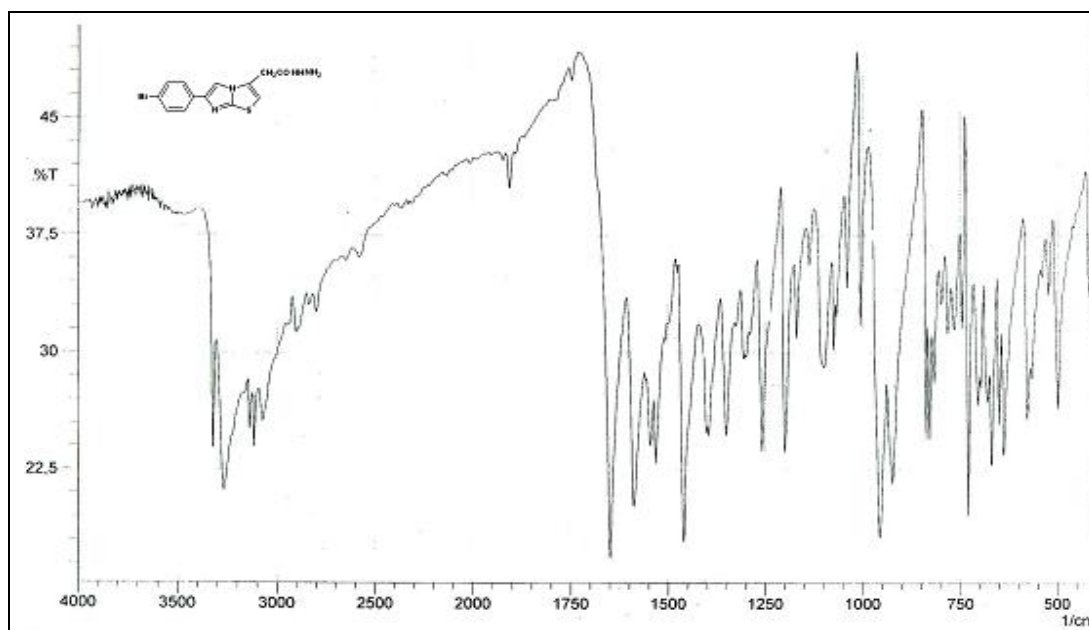
0.005 Mol **2** ve 0.025 mol hidrazin hidrat'tan 3.3.4.'te verilen yöntemle göre elde edilir. Parlak beyaz renkli ince iğne şeklinde kristal yapıda maddedir.

Spektral Bulgular:

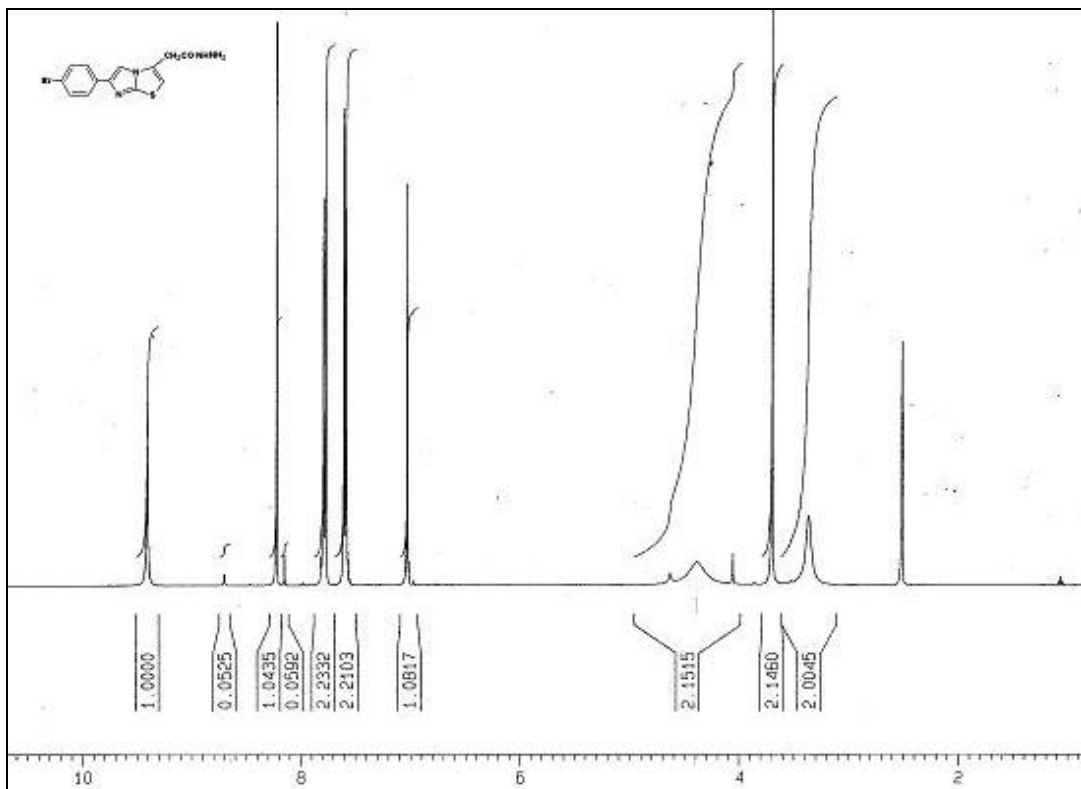
UV λ_{maks} (nm): 206,0 (ϵ 42 423); 231,0 (ϵ 30 110, omuz); 262,0 (ϵ 31 610).

IR ν (cm^{-1}): 3452, 3322, 3268, 3138 (N-H g.b.), 3115 (ar. C-H g.b.), 2905 (al. C-H g.b.), 1649 (amid I C=O g.b.), 1589, 1547, 1533, 1461 (imid.tiy. C=N, C=C, ar. C=C g.b., amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1397, 1352 (al. C-H asim. ve sim. e.b.), 1259 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1073 (ar. C-Br g.b.), 829 (ar. 1,4-disübstitüsyon).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3,36 (s, 2H, CH₂CO), 4,38 (yaygın s, 2H, NH₂), 7,03 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,59 (d, 2H, J=8,52 Hz, Br-Ph C_{3,5}-H), 7,78 (d, 2H, J=8,52 Hz, Br-Ph C_{2,6}-H), 8,22 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,40 (s, 1H, CONH).



Şekil 4-1: Bileşik 3'ün IR Spektrumu



Şekil 4-2: Bileşik 3'ün ¹H-NMR Spektrumu

4.1.2. 3-Etil-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (5)

2.19 g (0.005 Mol) **4a**, 0.90 g (0.005 mol) etil 2-bromopropiyonat ve 1.64 g (0.02 mol) susuz sodyum asetatın 3.3.6.'da verilen yöntem 2'ye göre elde edilir. **Verim** 1.00 g (%40,6). Beyaz renkli ince toz maddedir. Su, etanol, eter ve kloroformda çözünmez.

E.d.: 248-249°C. **İTK:** **5**-Rf: 0,35; **4a**-Rf: 0,19.

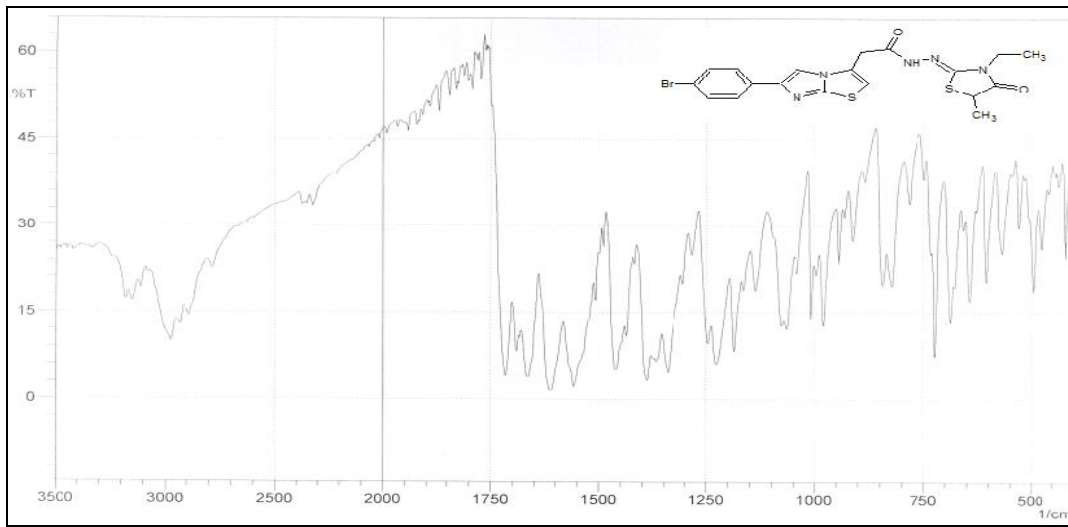
Spektral Bulgular:

UV λmaks (nm): 205,0 (ε 37620); 261,8 (ε 36635).

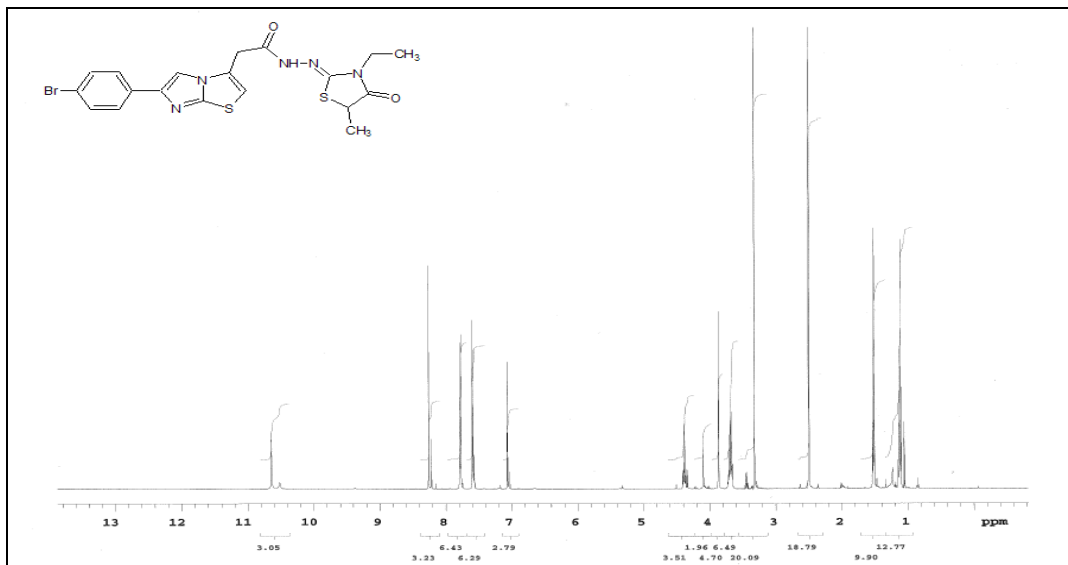
IR ν (cm⁻¹): 3178, 3149 (N-H g.b.), 3078 (ar. C-H g.b.), 2976, 2891 (al. C-H asim. ve sim. g.b.), 1716, 1691 (tiyazolidinon C=O g.b.), 1662 (amid I C=O g.b.), 1610, 1558 (imid.tiy. C=N, C=C, ar. C=C g.b. ve amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1462, 1388 (al. C-H asim. ve sim. e.b.), 1226 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1064 (ar. C-Br g.b.), 844 (ar. 1,4-disübstitüsyon).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆ /TMS) δ (ppm): 1,12 (t, 3H, J=7,32 Hz, tiy. N-CH₂-CH₃), 1,52 (d, 3H, J=7,32 Hz, tiy. 5-CHCH₃), 3,67 (q, 2H, J=7,32 Hz, tiy. N-CH₂), 3,86 ve 4,09 (2s, 2H, CH₂CO), 4,38 (q, 1H, J=6,83 Hz, tiy. 5-CHCH₃), 7,04 ve 7,06 (2s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,58 (t, 2H, J=8.79 Hz, Br-Ph C_{3,5}-H), 7,76-7,79 (m, 2H, Br-Ph C_{2,6}-H), 8,22 ve 8,26 (2s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 10,64 (s, 1H, CONH).

Analiz: C₁₉H₁₈BrN₅O₂S₂ için hesaplanan C: 46,34 H: 3,68 N: 14,22. Bulunan C: 46,30 H: 3,80 N: 14,05.



Şekil 4-3: Bileşik 5'in IR Spektrumu



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

4.1.3. 3-Propil-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (6)

2.27 g (0.005 Mol) **4b**, 0.90 g (0.005 mol) etil 2-bromopropiyonat ve 1.64 g (0.02 mol) susuz sodyum asetattan 3.3.6.'da verilen yöntem 2'ye göre elde edilir. **Verim** 1.15 g (%45). Beyaz renkli ince toz maddedir. Su, etanol, eter ve kloroformda çözünmez.

E.d.: 240,2-241°C. **İTK:** 6-Rf: 0,61; **4b**-Rf: 0,25.

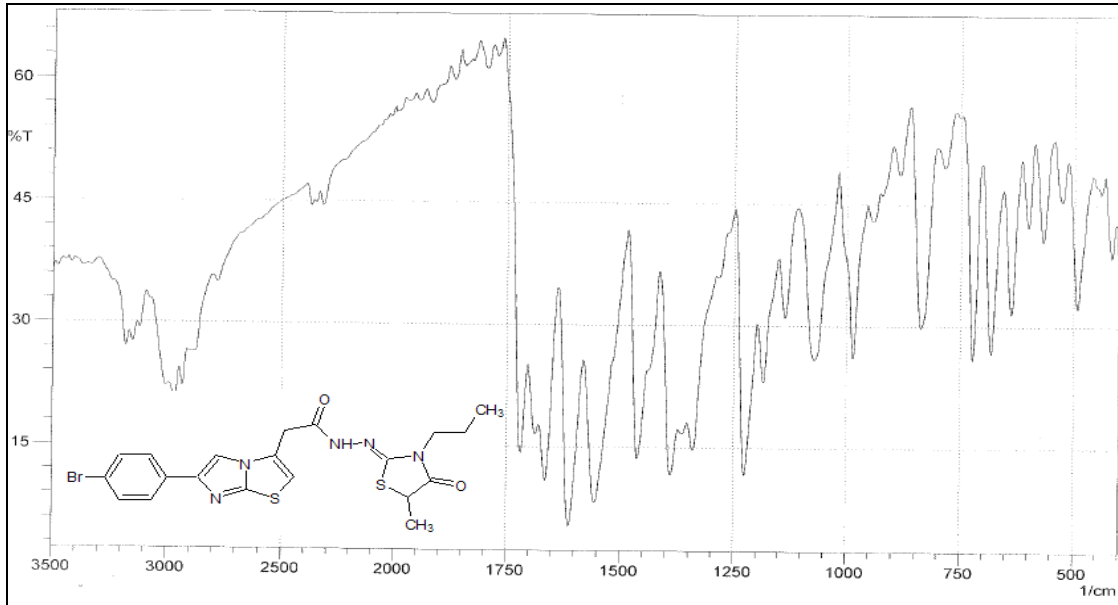
Spektral Bulgular:

UV λmaks (nm): 207,2 (ε 39349); 262,0 (ε 41375).

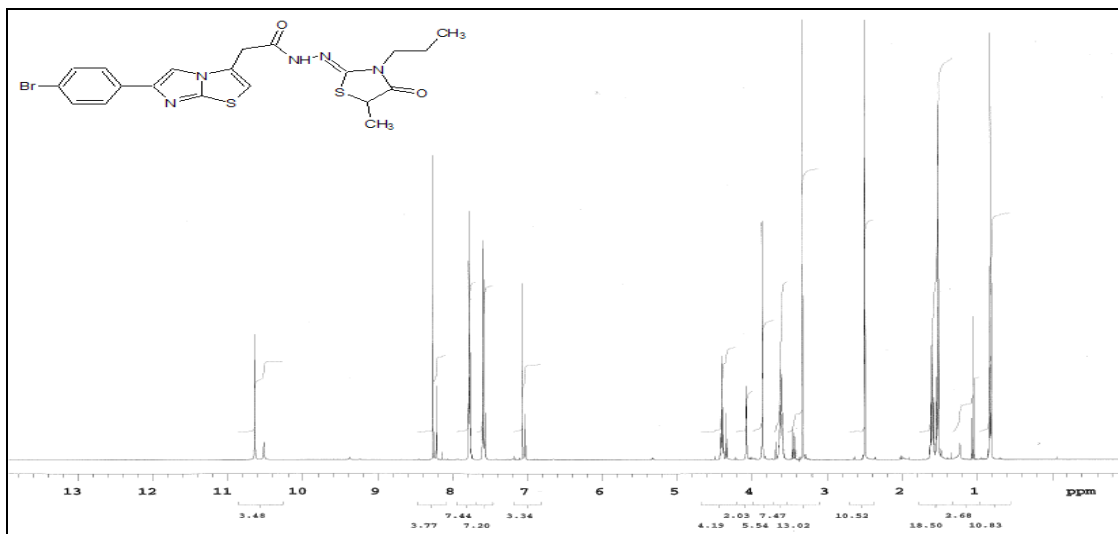
IR v (cm⁻¹): 3178, 3149 (N-H g.b.), 3078 (ar. C-H g.b.), 2966, 2889 (al. C-H asim. ve sim. g.b.), 1718, 1689 (tiyazolidinon C=O g.b.), 1666 (amid I C=O g.b.), 1614, 1558 (imid.tiy. C=N, C=C, ar. C=C g.b. ve amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1463, 1388 (al. C-H asim. ve sim. e.b.), 1228 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1064 (ar. C-Br g.b.), 840 (ar. 1,4-disübstitüsyon).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆ /TMS) δ (ppm): 0,82 (t, 3H, J=7,32 Hz, tiy. N-CH₂-CH₂-CH₃), 1,52 (d, 3H, J=7,32 Hz, tiy. 5-CHCH₃), 1,60 (sektet, 2H, J=7,32 Hz, tiy. N-CH₂-CH₂-CH₃), 3,61 (t, 2H, J=7,32 Hz, tiy. N-CH₂-CH₂-CH₃), 3,86 ve 4,07 (2s, 2H, CH₂CO), 4,39 (q, 1H, J=7,32 Hz, tiy. 5-CHCH₃), 7,03 ve 7,06 (2s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,58 (t, 2H, J=8.78 Hz, Br-Ph C_{3,5}-H), 7,76-7,79 (m, 2H, Br-Ph C_{2,6}-H), 8,22 ve 8,26 (2s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 10,64 (s, 1H, CONH).

Analiz: C₂₀H₂₀BrN₅O₂S₂ için hesaplanan C: 47,43 H: 3,98 N: 13,83. Bulunan C: 47,14 H: 3,98 N: 13,66.



Şekil 4-5: Bileşik 6'nın IR Spektrumu



Şekil 4-6: Bileşik 6'nın ¹H-NMR Spektrumu

4.1.4. 3-Allil-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (7)

2,26 g (0.005 Mol) **4c**, 0,90 g (0.005 mol) etil 2-bromopropiyonat ve 1,64 g (0,02 mol) susuz sodyum asetatın 3.3.6.'da verilen yöntem 2'ye göre elde edilir. Verim 2,50 g (%95). Beyaz renkli ince toz maddedir. Su, etanol, eter ve kloroformda çözünmez.

E.d.: 235-236°C. **İTK:** 7-Rf: 0,28; **4c**-Rf: 0,22.

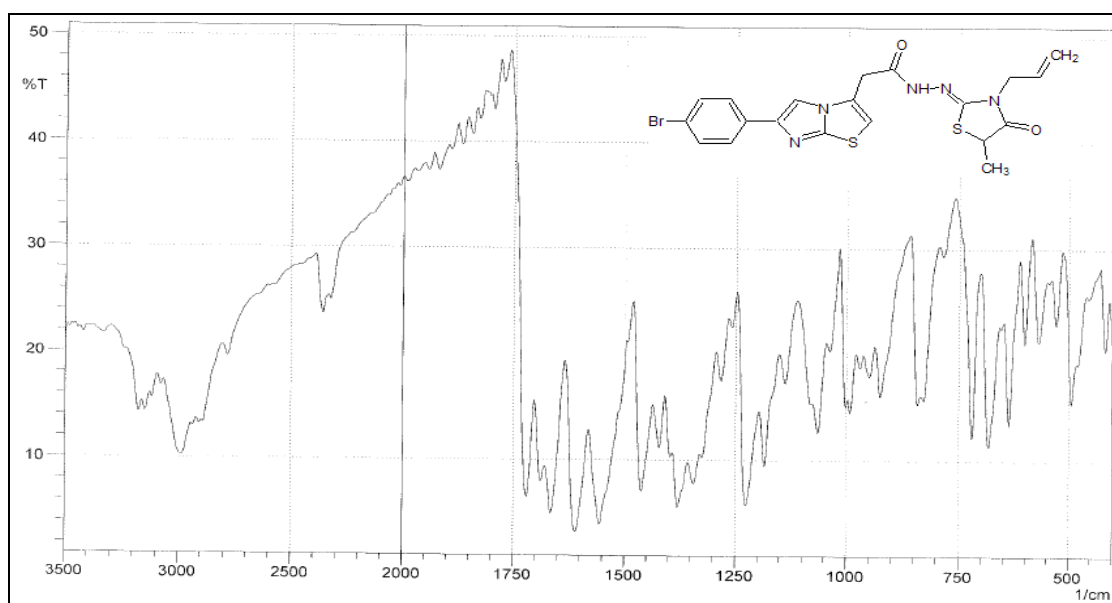
Spektral Bulgular:

UV λ_{maks} (nm): 207,0 (ϵ 35107); 261,8 (ϵ 36974).

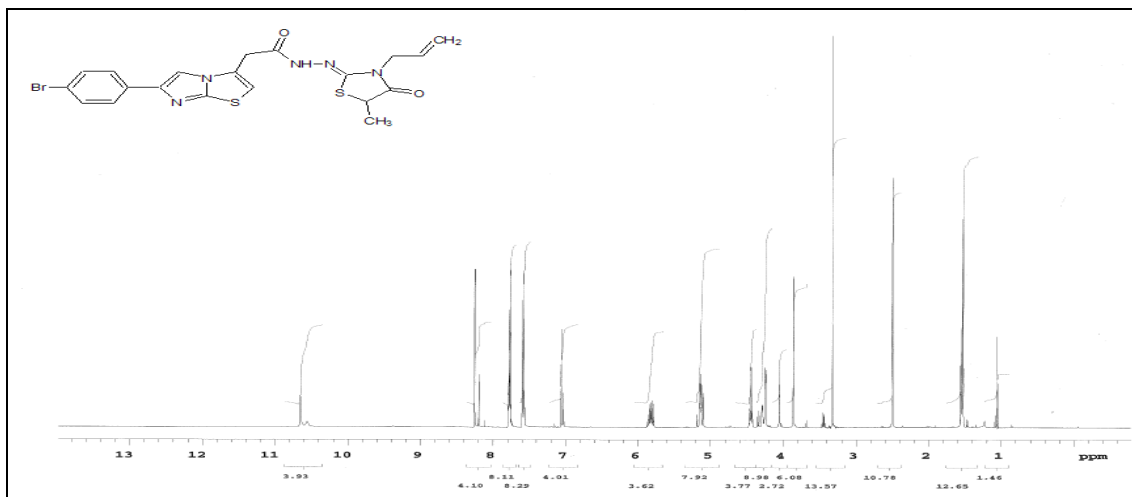
IR ν (cm^{-1}): 3176, 3149 (N-H g.b.), 3080 (ar. C-H g.b.), 2983, 2891 (al. C-H asim. ve sim. g.b.), 1718, 1689 (tiyazolidinon C=O g.b.), 1666 (amid I C=O g.b.), 1610, 1558 (imid.tiy. C=N, C=C, ar. C=C g.b. ve amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1463, 1381 (al. C-H asim. ve sim. e.b.), 1226 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1062 (ar. C-Br g.b.), 842 (ar. 1,4-disübstitüsyon).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1,54 (d, 3H, $J=7,32$ Hz, tiy. 5-CHCH₃), 3,86 ve 4,05 (2s, 2H, CH₂CO), 4,28 (d, 2H, $J=5,37$ Hz, tiy. N-CH₂-CH=CH₂), 4,44 (q, 1H, $J=7,32$ Hz, tiy. 5-CHCH₃), 5,11 (dd, 1H, $J=11,22$ Hz; 1,47 Hz, N-CH₂-CH=CH₂ cis), 5,16 (dd, 1H, $J=17,08$ Hz; 1,46 Hz, N-CH₂-CH=CH₂ trans), 5,79-5,85 (m, 1H, N-CH₂-CH=CH₂), 7,03 ve 7,06 (2s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,58 (t, 2H, $J=8,29$ Hz, Br-Ph C_{3,5}-H), 7,76-7,79 (m, 2H, Br-Ph C_{2,6}-H), 8,19 ve 8,25 (2s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 10,65 (s, 1H, CONH).

Analiz: C₂₀H₁₈BrN₅O₂S₂ için hesaplanan C: 47,62 H: 3,60 N: 13,88. Bulunan C: 47,47 H: 3,73 N: 13,69.



Şekil 4-7: Bileşik 7'nin IR Spektrumu



Şekil 4-8: Bileşik 7'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

4.1.5. 3-Butil-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (8)

2.33 g (0.005 Mol) **4d**, 0.90 g (0.005 mol) etil 2-bromopropiyonat ve 1.64 g (0.02 mol) susuz sodyum asetatın 3.3.6.'da verilen yöntem 1'e göre elde edilir. **Verim** 0,520 g (%22,4). Beyaz renkli ince toz maddedir. Su, etanol ve eterde çözünmez, kloroformda çözünür.

E.d.: 221-223°C. **İTK:** 8-Rf: 0,51; **4d**-Rf: 0,11.

Spektral Bulgular:

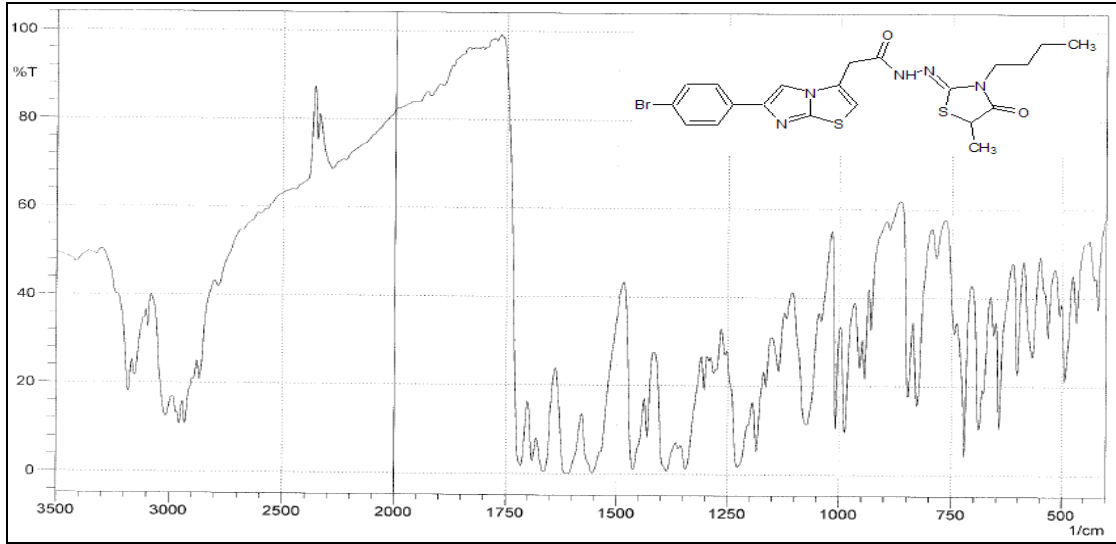
UV λ_{maks} (nm): 205,2 (ϵ 40856); 262,0 (ϵ 38774).

IR ν (cm^{-1}): 3182, 3153 (N-H g.b.), 3016 (ar. C-H g.b.), 2955, 2868 (al. C-H asim. ve sim. g.b.), 1716, 1689 (tiyazolidinon C=O g.b.), 1664 (amid I C=O g.b.), 1618, 1556 (imid.tiy. C=N, C=C, ar. C=C g.b. ve amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1464, 1386 (al. C-H asim. ve sim. e.b.), 1226 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1072 (ar. C-Br g.b.), 827 (ar. 1,4-disübstitüsyon).

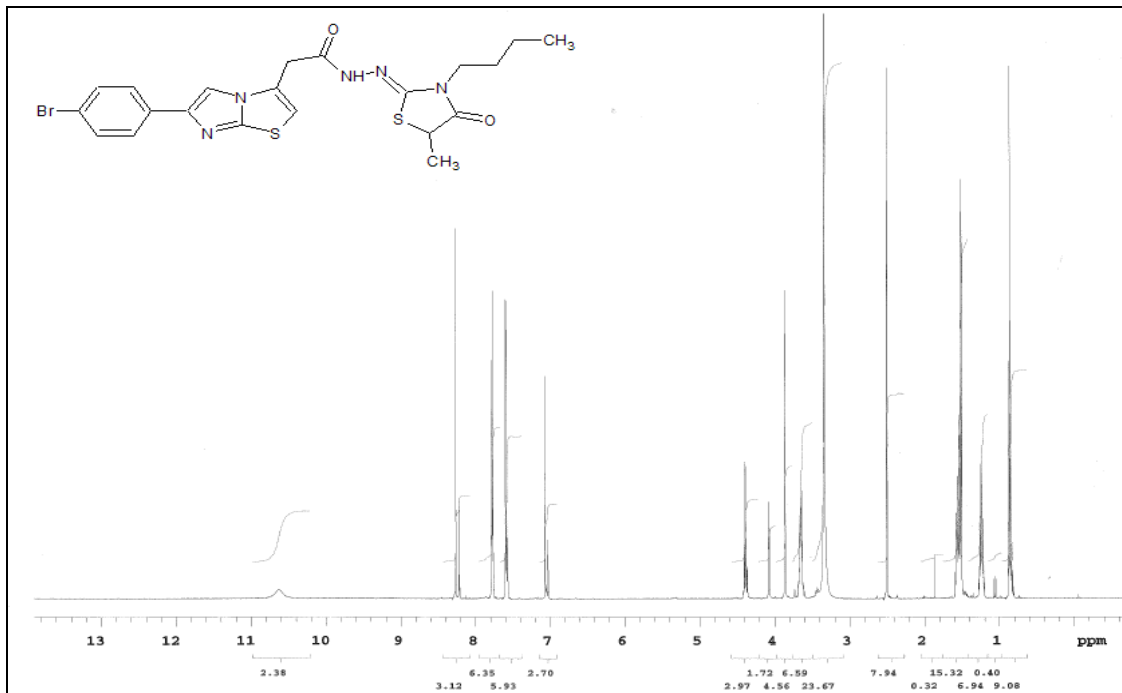
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 0,87 (t, 3H, $J=7,32$ Hz, tiy. N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1,24 (sektet, 2H, $J=7,32$ Hz, tiy. N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1,50-1,58 (m, 5H, tiy. 5-CHCH₃ ve tiy. N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 3,66 (t, 2H, $J=7,32$ Hz, tiy. N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 3,86 ve 4,07 (2s, 2H, CH₂CO), 4,39 (q, 1H, $J=7,32$ Hz, tiy. 5-CHCH₃), 7,03 ve 7,06 (2s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,58 (t, 2H, $J=8,29$ Hz, Br-Ph C_{3,5}-H),

7,76-7,79 (m, 2H, Br-Ph C_{2,6}-H), 8,22 ve 8,26 (2s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 10,62 (s, 1H, CONH).

Analiz: C₂₁H₂₂BrN₅O₂S₂ için hesaplanan C: 48,46 H: 4,26 N: 13,46. Bulunan C: 48,18 H: 4,16 N: 13,49.



Şekil 4-9: Bileşik 8'in IR Spektrumu



Şekil 4-10: Bileşik 8'in ¹H-NMR Spektrumu

4.1.6. 3-Fenil-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (9)

2.43 g (0.005 Mol) **4e**, 0.90 g (0.005 mol) etil 2-bromopropiyonat ve 1.64 g (0.02 mol) susuz sodyum asetattan 3.3.6.'da verilen yöntem 1'e göre elde edilir. **Verim** 0,973 g (%36). Beyaz renkli ince toz maddedir. Su, etanol, eter ve kloroformda çözünmez.

E.d.: 248-250°C. İTK: **9**-Rf: 0,59; **4e**-Rf: 0,27.

Spektral Bulgular:

UV λmaks (nm): 205,0 (ε 59450); 263,2 (ε 33562).

IR ν (cm⁻¹): 3115 (N-H g.b.), 3020 (ar. C-H g.b.), 2928, 2860 (al. C-H asim. ve sim. g.b.), 1751, 1705 (tiyazolidinon C=O g.b.), 1635 (amid I C=O g.b.), 1589, 1531 (imid.tiy. C=N, C=C, ar. C=C g.b. ve amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1458, 1392 (al. C-H asim. ve sim. e.b.), 1238 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1064 (ar. C-Br g.b.), 825 (ar. 1,4-disübstitüsyon).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆ /TMS) δ (ppm): 1,53 ve 1,58 (2d, 3H, J= 6,84; 6,83 Hz, tiy. 5-CH-CH₃), 4,03-4,15 (m, 2H, CH₂CO), 4,48 ve 4,53 (2q, 1H, J=7,32; 7,33 Hz, tiy. 5-CHCH₃), 6,89 ve 6,91 (dd, 2H, J_{2,3} ve 6,5= 7,32 Hz, J_{2,4} ve 6,4= 1,47 Hz, tiy. 3-Ph C_{2,6}-H), 7,16-7,18 (m, 2H, imid.tiy. C₂-H ve tiy. 3-Ph C₄-H), 7,34-7,36 (tt, 2H, J_{3,2/3,4} ve 5,6/5,4= 7,32 Hz, J_{3,5/5,3}= 1,95 Hz, tiy. 3-Ph C_{3,5}-H), 7,40-7,43 (m, 2H, Br-Ph C_{3,5}-H), 7,57-7,61 (m, 2H, Br-Ph C_{2,6}-H), 8,16 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 11,39 (s, 1H, CONH).

¹H-NMR (D₂O) (500 MHz) (DMSO-*d*₆ /TMS) δ (ppm): 1,49 ve 1,52 (2d, 3H, J= 6,84; 7,33 Hz, tiy. 5-CH-CH₃), 3,94 (HDO piki), 3,98-4,09 (m, 2H, CH₂CO), 4,37 ve 4,40 (2q, 1H, J=7,32; 7,32 Hz, tiy. 5-CHCH₃), 6,85 ve 6,86 (dd, 2H, J_{2,3} ve 6,5= 7,32 Hz, J_{2,4} ve 6,4= 1,47 Hz, tiy. 3-Ph C_{2,6}-H), 7,09-7,13 (m, 2H, imid.tiy. C₂-H ve tiy. 3-Ph C₄-H), 7,28-7,30 (tt, 2H, J_{3,2/3,4} ve 5,6/5,4= 7,81 Hz, J_{3,5/5,3}= 1,95 Hz, tiy. 3-Ph C_{3,5}-H), 7,34-7,37 (m, 2H, Br-Ph C_{3,5}-H), 7,50-7,52 (m, 2H, Br-Ph C_{2,6}-H), 8,09 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H).

¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆ /TMS) δ (ppm): 19,70; 19,88 (tiy. 5-CH₃), 33,03; 33,08 (CH₂), 40,38; 40,44 (tiy. 5-CH), 109,26 (imid.tiy. C₅), 111,83; 111,87 (imid.tiy. C₂), 120,47 (Br-Ph C₄), 121,46 (tiy. 3-Ph C_{2,6}), 125,29; 125,34 (tiy. 3-Ph C₄), 126,23; 126,26 (imid. tiy. C₃), 127,18 (Br-Ph C_{2,6}), 130,13 (tiy. 3-Ph C_{3,5}), 132,15 (Br-Ph C_{3,5}), 134,01; 134,02 (Br-Ph C₁), 145,63 (imid. tiy. C₆), 148,16; 148,20 (tiy. 3-Ph

C₁), 149,65 (imid. tiy. C_{7a}), 151,82; 152,11 (tiy. C_{2=N}), 166,37; 166,44 (CONH), 172,48; 172,62 (tiy. C=O).

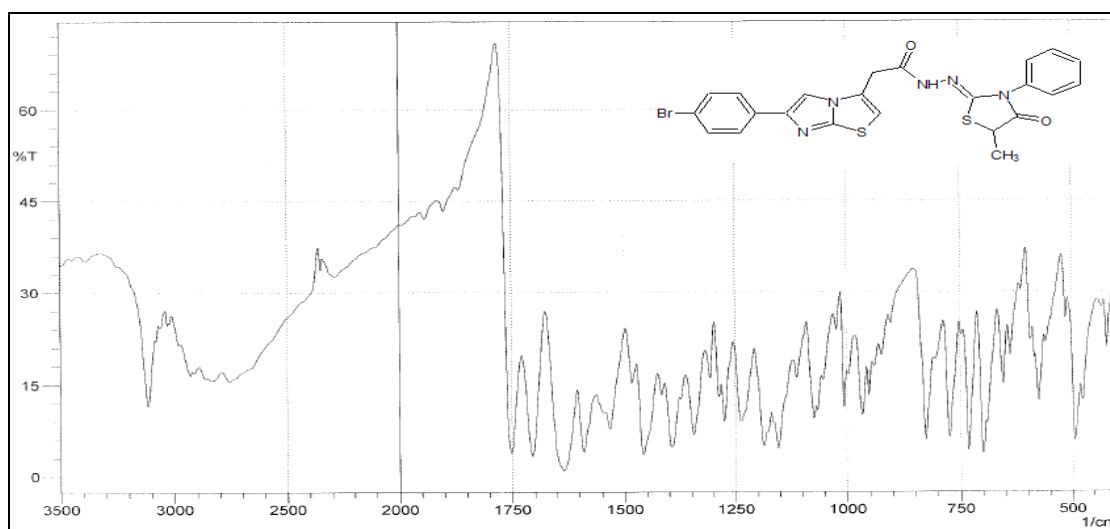
¹³C-NMR (DEPT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆ /TMS) δ (ppm): 19,70; 19,88 (tiy. 5-CH₃), 33,02; 33,08 (CH₂), 40,38; 40,44 (tiy. 5-CH), 109,23; 109,25 (imid.tiy. C₅), 111,83; 111,87 (imid.tiy. C₂), 121,46 (tiy. 3-Ph C_{2,6}), 125,29; 125,34 (tiy. 3-Ph C₄), 127,18 (Br-Ph C_{2,6}), 130,13 (tiy. 3-Ph C_{3,5}), 132,15 (Br-Ph C_{3,5}).

¹³C-NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO-*d*₆ /TMS) δ (ppm): 19,70; 19,88 (tiy. 5-CH₃), 33,03; 33,09 (CH₂), 40,32; 40,44 (tiy. 5-CH), 109,23; 109,26 (imid.tiy. C₅), 111,83; 111,87 (imid.tiy. C₂), 120,47 (Br-Ph C₄), 121,46 (tiy. 3-Ph C_{2,6}), 125,29; 125,34 (tiy. 3-Ph C₄), 126,23; 126,26 (imid. tiy. C₃), 127,18 (Br-Ph C_{2,6}), 130,13; 130,22 (tiy. 3-Ph C_{3,5}), 132,15 (Br-Ph C_{3,5}), 134,00; 134,02 (Br-Ph C₁), 145,63 (imid. tiy. C₆), 148,16; 148,20 (tiy. 3-Ph C₁), 149,65 (imid. tiy. C_{7a}), 151,82; 152,11 (tiy. C_{2=N}), 166,37; 166,44 (CONH), 172,48; 172,62 (tiy. C=O).

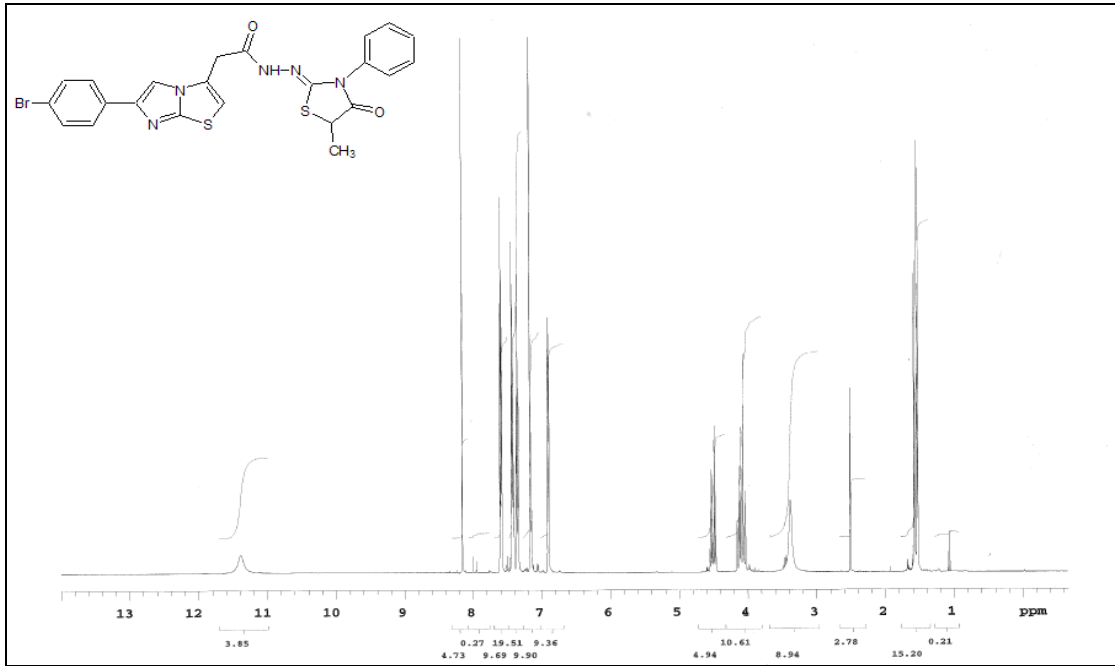
ESI (+) MS m/z (%): 542 ([M+H+2]⁺, 100), 540 ([M+H]⁺, 85), 337 (3), 336 (20), 335 (2), 334 (19), 321 (39), 319 (39), 294 (2), 292 (2), 222 (1).

ESI (+) MS2 m/z (%): 542 ([M+H+2]⁺, 17), 540 ([M+H]⁺, 36), 337 (0,3), 336 (1), 335 (0,5), 321 (100), 319 (40), 222 (11).

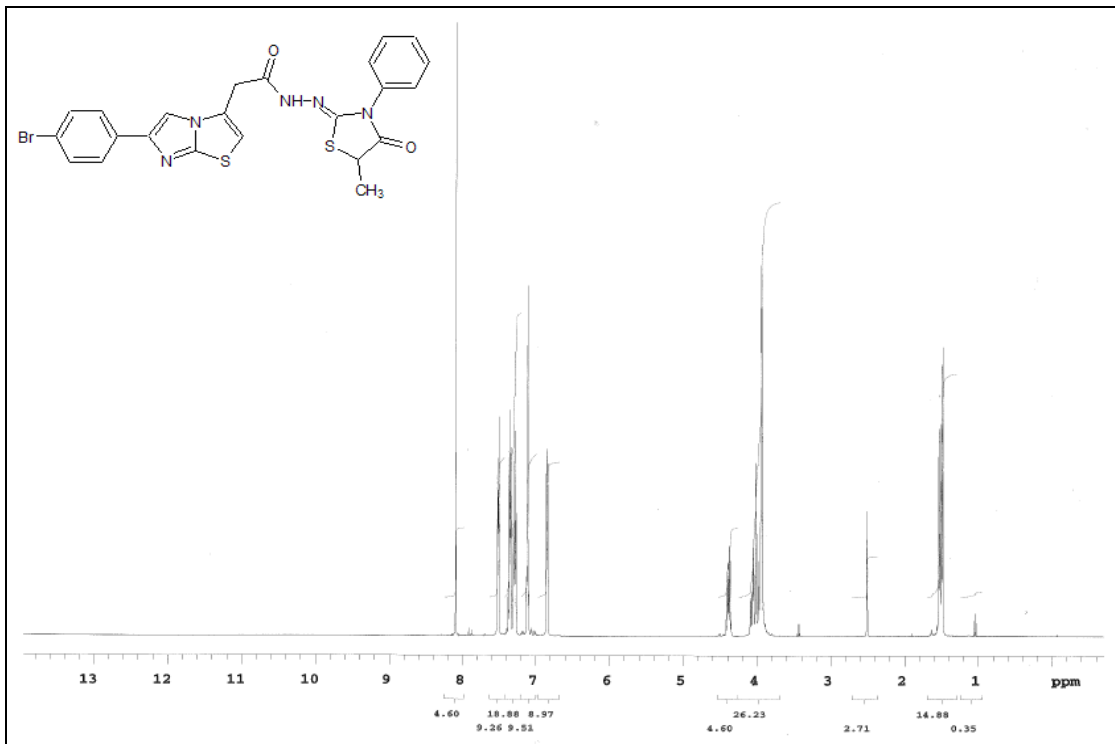
Analiz: C₂₃H₁₈BrN₅O₂S₂ için hesaplanan C: 51,12 H: 3,36 N: 12,96. Bulunan C: 51,23 H: 3,46 N: 12,86.



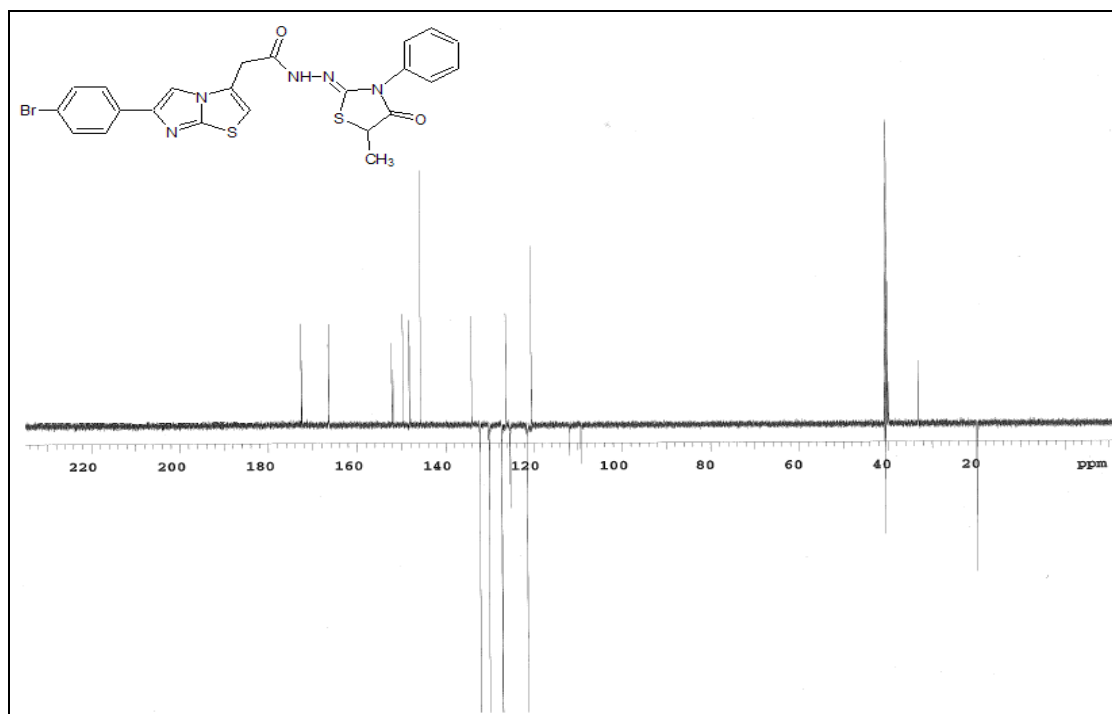
Şekil 4-11: Bileşik 9'un IR Spektrumu



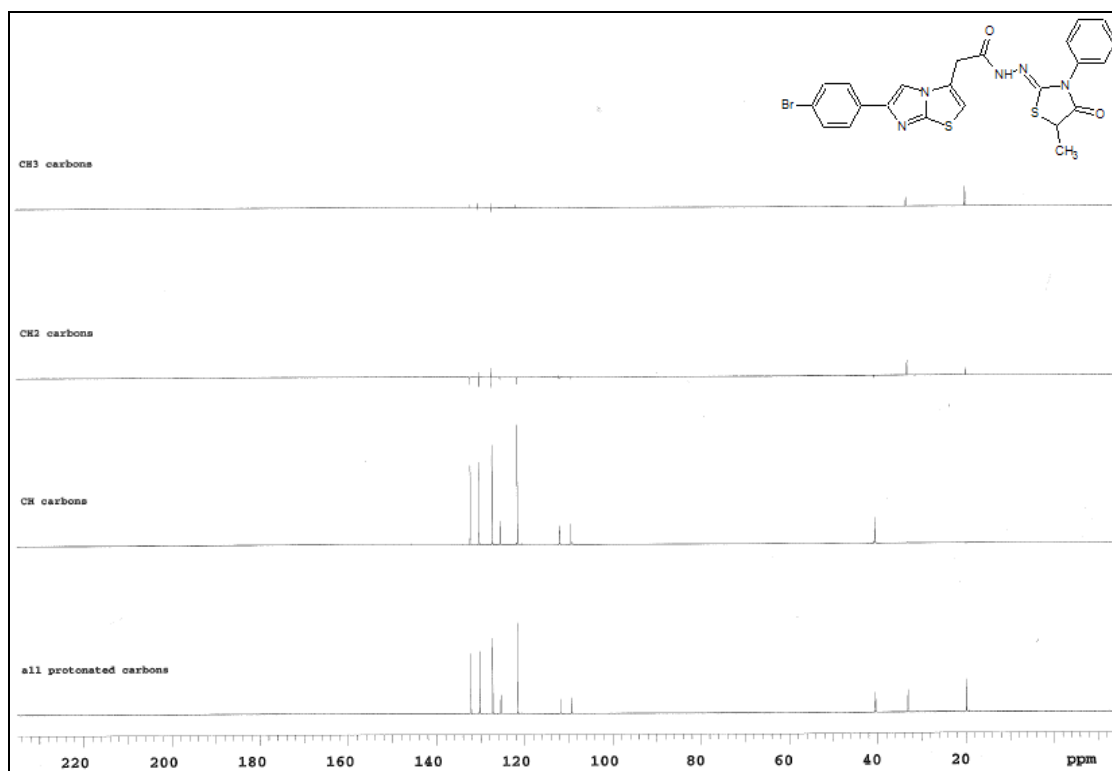
Şekil 4-12: Bileşik 9'un ¹H-NMR Spektrumu



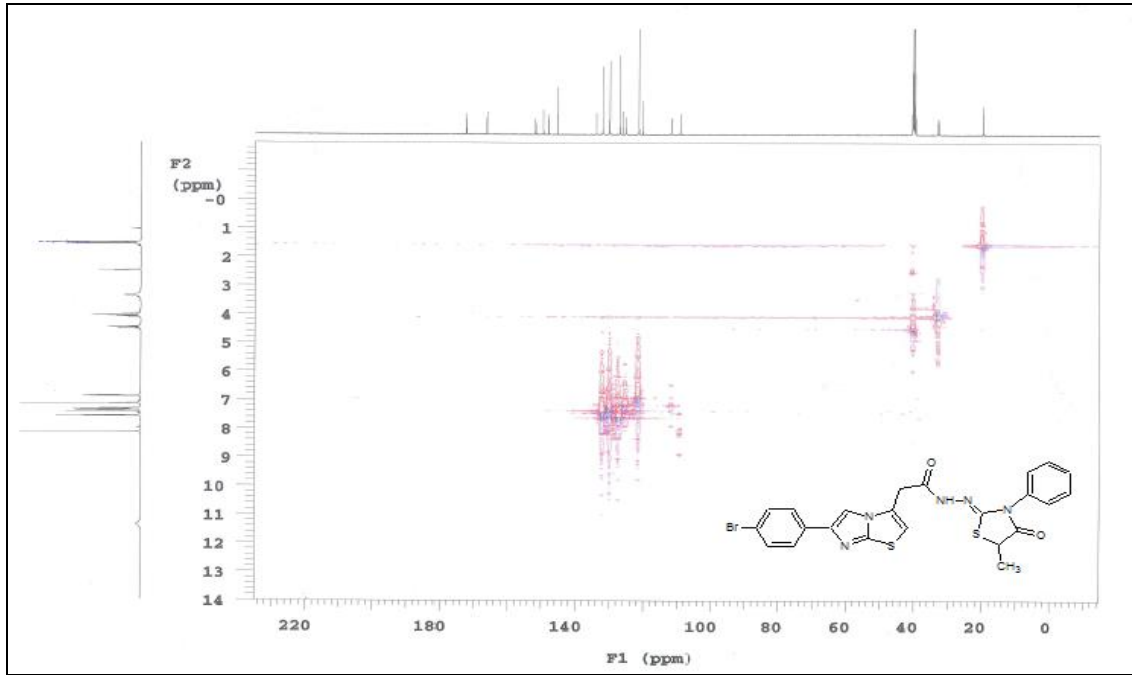
Şekil 4-13: Bileşik 9'un ¹H-NMR Spektrumu (D₂O)



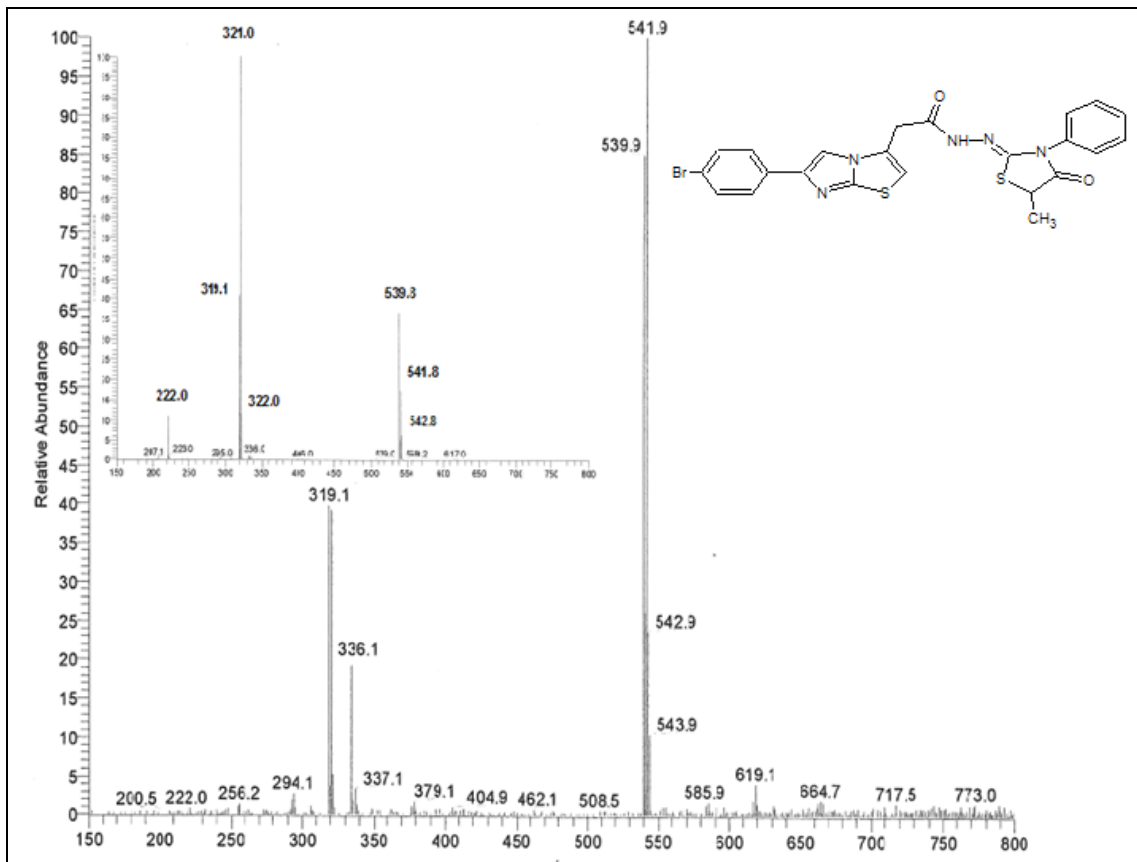
Şekil 4-14: Bileşik 9'un ^{13}C -NMR Spektrumu (APT)



Şekil 4-15: Bileşik 9'un ^{13}C -NMR (DEPT) Spektrumu



Şekil 4-16: Bileşik 9'un HSQC Spektrumu



Şekil 4-17: Bileşik 9'un Kütle Spektrumu (ESI (+))

4.1.7. 3-(4-Metilfenil)-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (10)

2.5 g (0.005 Mol) **4f**, 0.90 g (0.005 mol) etil 2-bromopropiyonat ve 1.64 g (0.02 mol) susuz sodyum asetatın 3.3.6.'da verilen yöntem 1'e göre elde edilir. **Verim** 0,83 g (%30). Beyaz renkli ince toz maddedir. Su, etanol ve eterde çözünmez, kloroformda çözünür.

E.d.: 272-273 °C. İTK: **10**-Rf: 0,44; **4f**-Rf: 0,92.

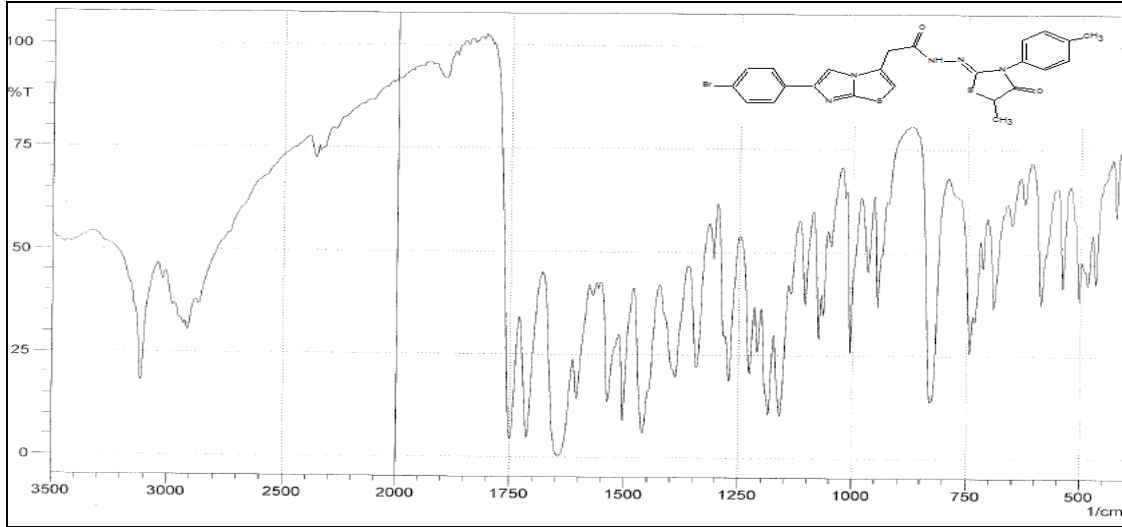
Spektral Bulgular:

UV λmaks (nm): 205,8 (ε 45467); 263,4 (ε 25450).

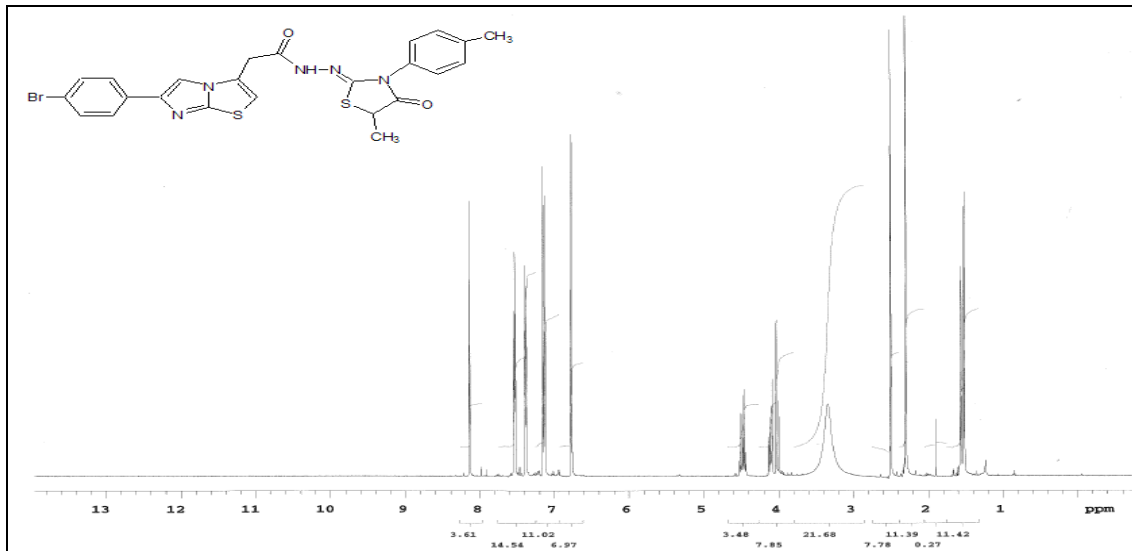
IR ν (cm⁻¹): 3115 (N-H g.b.), 3024 (ar. C-H g.b.), 2912, 2866 (al. C-H asim. ve sim. g.b.), 1749, 1714 (tiyazolidinon C=O g.b.), 1643 (amid I C=O g.b.), 1604, 1539 (imid.tiy. C=N, C=C, ar. C=C g.b. ve amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1460, 1388 (al. C-H asim. ve sim. e.b.), 1271 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1074 (ar. C-Br g.b.), 829 (ar. 1,4-disübstitüsyon).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆ /TMS) δ (ppm): 1,52 ve 1,56 (2d, 3H, J= 7,32; 7,32 Hz, tiy. 5-CH-CH₃), 2,30 (s, 3H, tiy. 3-Ph 4-CH₃), 3,99-4,13 (m, 2H, CH₂CO), 4,46 ve 4,50 (2q, 1H, J=7,32; 7,32 Hz, tiy. 5-CHCH₃), 6,77 (d, 2H, J= 8,30 Hz, tiy. 3-Ph C_{3,5}-H), 7,12-7,15 (m, 3H, imid.tiy. C₂-H ve tiy. 3-Ph C_{2,6}-H), 7,38 (t, 2H, J= 8,30 Hz, Br-Ph C_{3,5}-H), 7,52-7,54 (m, 2H, Br-Ph C_{2,6}-H), 8,13 ve 8,14 (2s, 1H, imid.tiy. C₅-H), NH piki çözücü değişimi nedeniyle gözlenmemiştir.

Analiz: C₂₄H₂₀BrN₅O₂S₂ için hesaplanan C: 51,99 H: 3,64 N: 12,63. Bulunan C: 51,59 H: 3,56 N: 12,51.



Şekil 4-18: Bileşik 10'un IR Spektrumu



Şekil 4-19: Bileşik 10'un ¹H-NMR Spektrumu

4.1.8. 3-(4-Klorofenil)-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (11)

2.60 g (0.005 Mol) **4g**, 0.90 g (0.005 mol) etil 2-bromopropiyonat ve 1.64 g (0.02 mol) susuz sodyum asetattan 3.3.6.'da verilen yöntem 1'e göre elde edilir. **Verim** 1,45 g (%50,5). Beyaz renkli ince toz maddedir. Su, etanol, eter ve kloroformda çözünmez.

E.d.: 270-271°C. **İTK:** 11-Rf: 0,63; **4g**-Rf: 0,31.

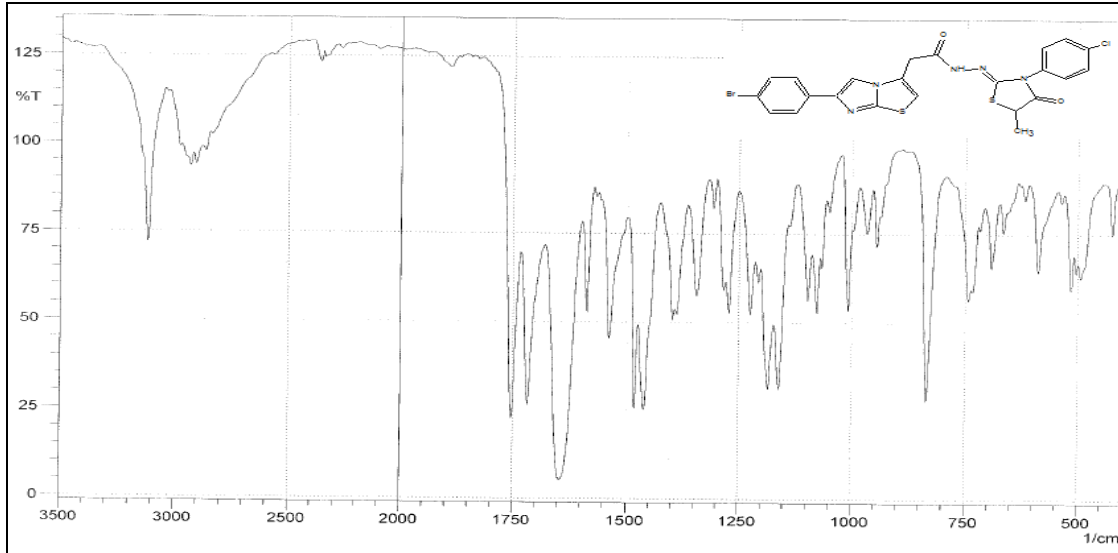
Spektral Bulgular:

UV λ_{maks} (nm): 205,4 (ϵ 91121); 263,2 (ϵ 55362).

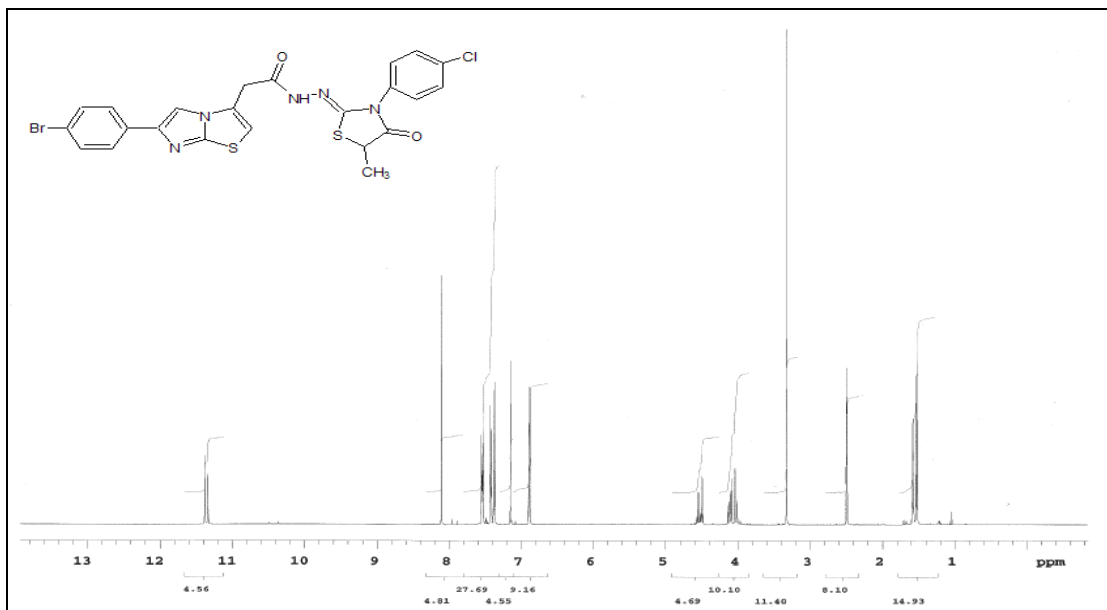
IR ν (cm^{-1}): 3118 (N-H g.b.), 3001 (ar. C-H g.b.), 2933, 2868 (al. C-H asim. ve sim. g.b.), 1753, 1716 (tiyazolidinon C=O g.b.), 1647 (amid I C=O g.b.), 1587, 1539 (imid.tiy. C=N, C=C, ar. C=C g.b. ve amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1462, 1396 (al. C-H asim. ve sim. e.b.), 1273 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1076 (ar. C-Br g.b.), 835 (ar. 1,4-disübstitüsyon).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1,52 ve 1,57 (2d, 3H, $J=7,32; 7,32$ Hz, tiy. 5-CH-CH $_3$), 4,00-4,14 (m, 2H, CH $_2$ CO), 4,50 ve 4,55 (2q, 1H, $J=7,32; 6,83$ Hz, tiy. 5-CHCH $_3$), 6,88 (d, 2H, $J=8,78$ Hz, tiy. 3-Ph C $_{3,5}$ -H), 7,15 (s, 1H, imid.tiy. C $_2$ -H), 7,37 (d, 2H, $J=8,78$ Hz, tiy. 3-Ph C $_{2,6}$ -H), 7,40-7,43 (m, 2H, Br-Ph C $_{3,5}$ -H), 7,52-7,55 (m, 2H, Br-Ph C $_{2,6}$ -H), 8,10 (s, 1H, imid.tiy. C $_5$ -H), 11,33 ve 11,38 (2s, 1H, CONH).

Analiz: C $_{23}$ H $_{17}$ BrClN $_5$ O $_2$ S $_2$ için hesaplanan C: 48,05 H: 2,98 N: 12,18. Bulunan C: 47,62 H: 3,12 N: 11,44.



Şekil 4-20: Bileşik 11'in IR Spektrumu



Şekil 4-21: Bileşik 11'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

4.1.9. 3-(4-Bromofenil)-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (12)

2.82 g (0.005 Mol) **4h**, 0.90 g (0.005 mol) etil 2-bromopropiyonat ve 1.64 g (0.02 mol) susuz sodyum asetatın 3.3.6.'da verilen yöntem 1'e göre elde edilir. **Verim** 2,28 g (%73,8). Beyaz renkli ince toz maddedir. Su, etanol, eter ve kloroformda çözünmez.

E.d.: 281-282°C. **İTK:** **12**-Rf: 0,61; **4h**-Rf: 0,23.

Spektral Bulgular:

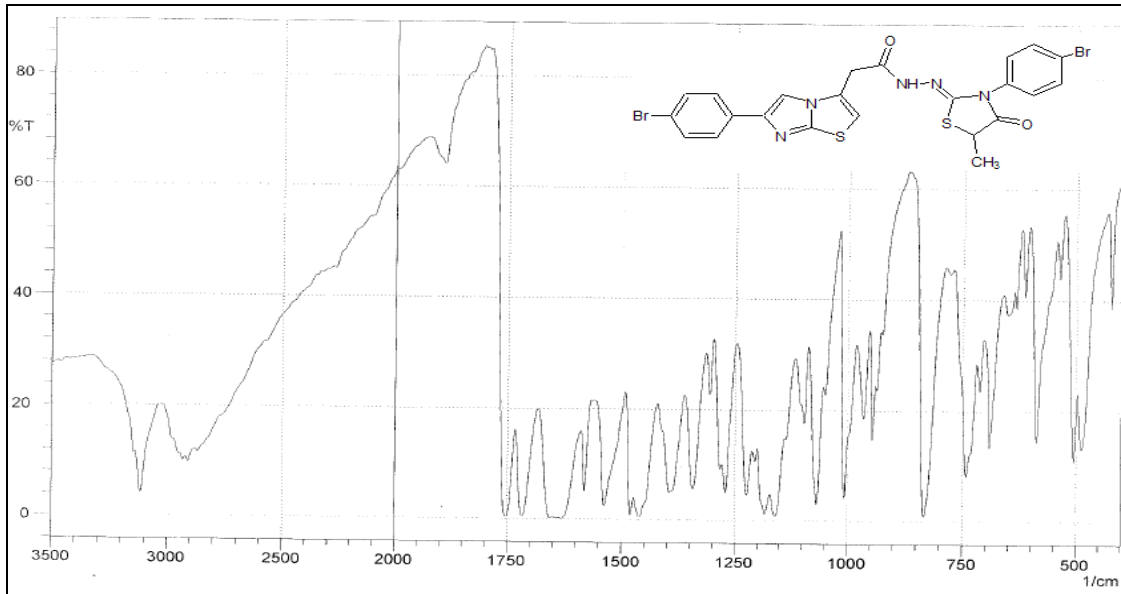
UV λ_{maks} (nm): 205,2 (ϵ 54874); 263,4 (ϵ 31958).

IR ν (cm^{-1}): 3119 (N-H g.b.), 3032 (ar. C-H g.b.), 2931, 2868 (al. C-H asim. ve sim. g.b.), 1753, 1716 (tiyazolidinon C=O g.b.), 1649 (amid I C=O g.b.), 1581, 1539 (imid.tiy. C=N, C=C, ar. C=C g.b. ve amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1460, 1388 (al. C-H asim. ve sim. e.b.), 1271 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1068 (ar. C-Br g.b.), 833 (ar. 1,4-disübstitüsyon).

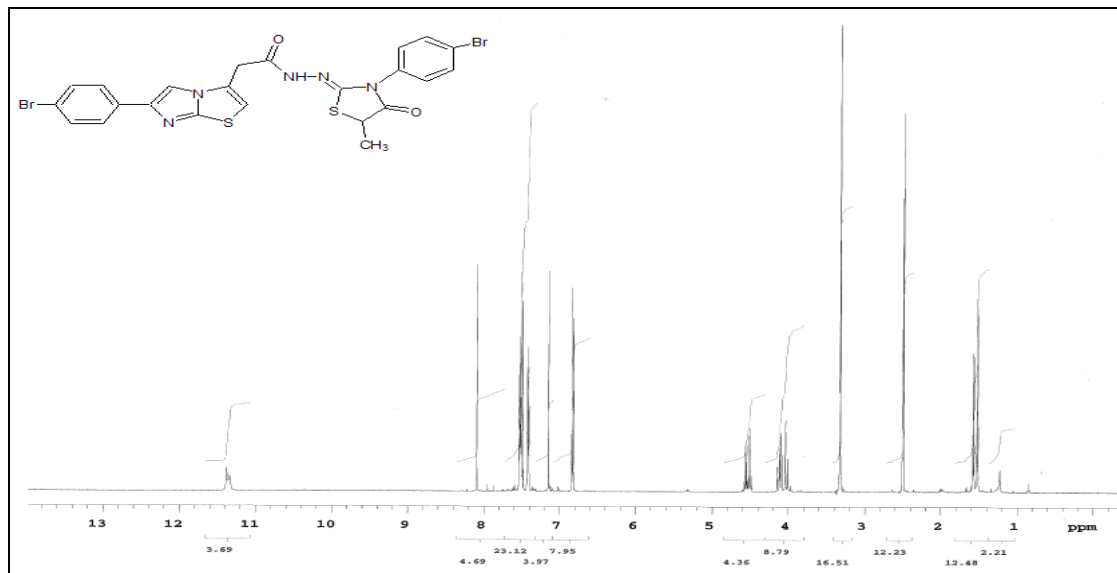
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1,52 ve 1,57 (2d, 3H, $J=7,32; 7,32$ Hz, tiy. 5-CH-CH₃), 4,00-4,14 (m, 2H, CH₂CO), 4,51 ve 4,55 (2q, 1H, $J=6,83; 7,33$ Hz, tiy. 5-CHCH₃), 6,83 (d, 2H, $J=8,30$ Hz, tiy. 3-Ph C_{3,5}-H), 7,15 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H),

7,40-7,43 (m, 2H, Br-Ph C_{3,5}-H), 7,47-7,54 (m, 4H, tiy. 3-Ph C_{2,6}-H ve Br-Ph C_{2,6}-H), 8,09 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 11,33 ve 11,37 (2s, 1H, CONH).

Analiz: C₂₃H₁₇Br₂N₅O₂S₂ için hesaplanan C: 44,60 H: 2,77 N: 11,31. Bulunan C: 44,98 H: 2,83 N: 11,40.



Şekil 4-22: Bileşik 12'nin IR Spektrumu



Şekil 4-23: Bileşik 12'nin ¹H-NMR Spektrumu

4.1.10. 3-(4-Nitrofenil)-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (13)

2,66 g (0,005 Mol) **4i**, 0,90 g (0,005 mol) etil 2-bromopropiyonat ve 1,64 g (0,02 mol) susuz sodyum asetattan 3.3.6.'da verilen yöntem 2'ye göre elde edilir. **Verim** 2,66 g (%91). Beyaz renkli ince toz maddedir. Su, etanol, eter ve kloroformda çözünmez.

E.d.: 267-268°C. **İTK:** 13-Rf: 0,41; **4i**-Rf: 0,23.

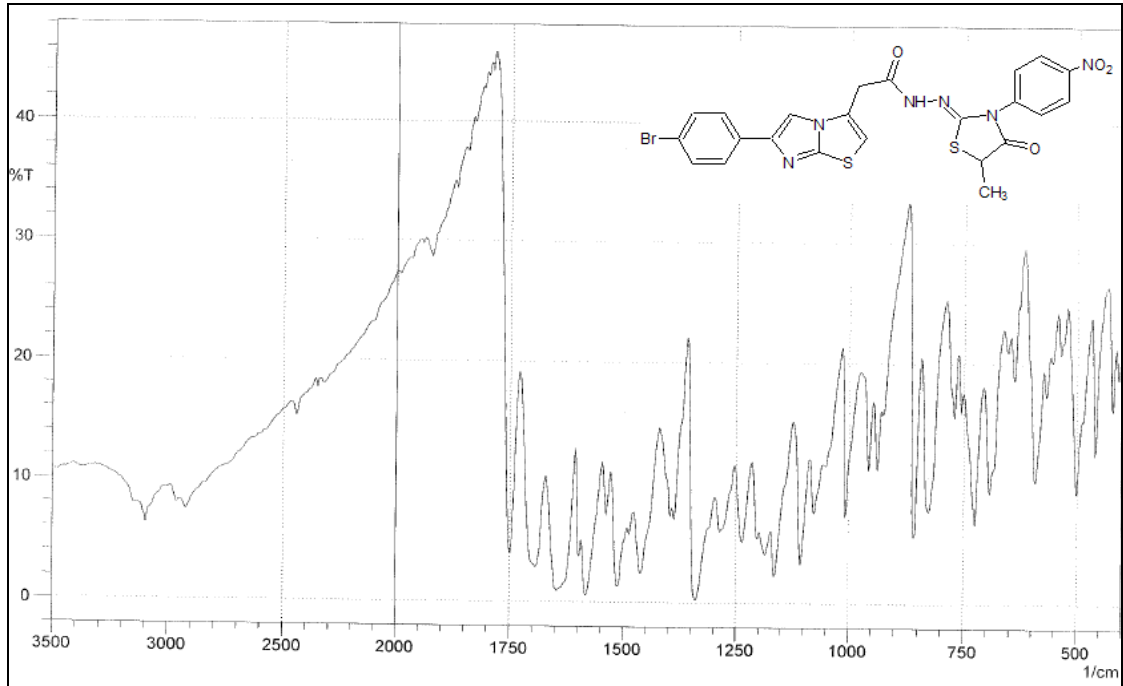
Spektral Bulgular:

UV λmaks (nm): 206,2 (ε 85651); 264,4 (ε 51285).

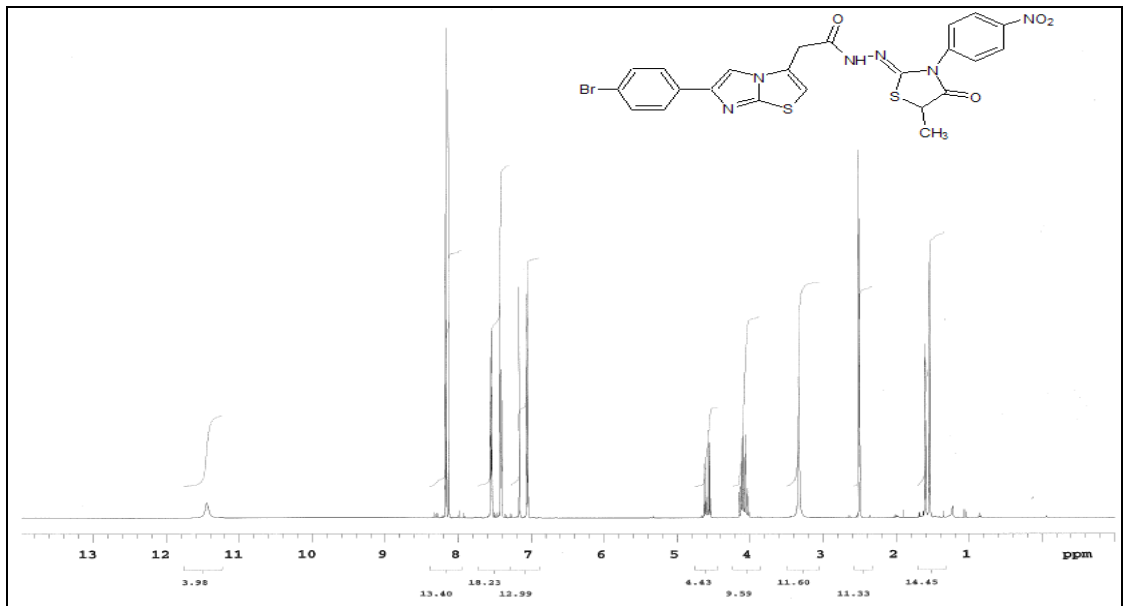
IR v (cm⁻¹): 3130 (N-H g.b.), 3095 (ar. C-H g.b.), 2981, 2931 (al. C-H asim. ve sim. g.b.), 1749, 1693 (tiyazolidinon C=O g.b.), 1645 (amid I C=O g.b.), 1581, 1539 (imid.tiy. C=N, C=C, ar. C=C g.b. ve amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1462, 1386 (al. C-H asim. ve sim. e.b.), 1286 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandı), 1076 (ar. C-Br g.b.), 858 (ar. 1,4-disübstitüsyon).

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆ /TMS) δ (ppm): 1,54 ve 1,60 (2d, 3H, J= 7,32; 6,83 Hz, tiy. 5-CH-CH₃), 4,02-4,14 (m, 2H, CH₂CO), 4,55 ve 4,61 (2q, 1H, J=7,32; 6,83 Hz, tiy. 5-CHCH₃), 7,05 (d, 2H, J= 8,78 Hz, tiy. 3-Ph C_{2,6}-H), 7,16 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,40-7,42 (m, 2H, Br-Ph C_{3,5}-H), 7,53-7,55 (m, 2H, Br-Ph C_{2,6}-H), 8,12 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 8,16 (d, 2H, J= 6,83 Hz, tiy. 3-Ph C_{3,5}-H), 11,44 (s, 1H, CONH).

Analiz: C₂₃H₁₇BrN₆O₄S₂ için hesaplanan C: 47,19 H: 2,93 N: 14,35. Bulunan C: 47,02 H: 2,97 N: 14,26.



Şekil 4-24: Bileşik 13'ün IR Spektrum



Şekil 4-25: Bileşik 13'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

4.2. Biyolojik Aktivite Araştırma Bulguları

4.2.1. Antiviral Aktivite Araştırma Bulguları

Sentezi gerçekleştirilen 9 yeni bileşiğin antiviral etki araştırmaları Belçika Rega Katolik Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü tarafından yapılmıştır (287). Enstitüsü tarafından araştırılan antiviral aktiviteleri ve sitotoksik özelliklerine dair bulgular Tablo 4-(1-6)'te verilmiştir.

Antiviral etki araştırmalarında kullanılan virüs suşları ve doku kültürü ortamları şu şekildedir:

MDCK hücreleri (Martin Darby köpek böbrek hücreleri): Influenza A/H1N1, Influenza A/H3N2, Influenza B.

CRFK hücreleri (Crandell-Rees kedi böbrek hücreleri): Feline corona virüs (FPIV), Feline herpes virüs.

Vero hücreleri (Verda Reno, Afrika yeşil maymun böbrek epitel hücreleri): Para-influenza-3 virüs, Reovirüs-1, Sindbis virüs, Coxsackie virüs B4, Punta Toro virüs.

HEL hücreleri (insan eritrolösemi hücreleri): Herpes simplex virüs-1 (KOS), Herpes simplex virüs-2 (G), Vaccinia virüs, Vesicular stomatitis virüs, Herpes simplex virüs TK⁻ KOS ACV^r.

HeLa hücreleri (Henrietta Lacks servikal kanser hücreleri): Vesicular stomatitis virüs, Coxsackie virüs B4, Respiratory syncytial virüs.

MT-4 hücreleri (insan T-lenfotropik virüsü (HTLV-1) ile dönüştürülen T-lenfoid hücreleri): HIV-1 (IIIB), HIV-1 (ROD).

Tablo 4-1: Bileşiklerin HeLa hücrelerinde araştırılan antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

Bileşik	Sitotoksosite		Antiviral EC ₅₀ (µg/ml)		
	CC ₅₀ (µg/ml)	Vesicular stomatitis virüs	Coxsackie virus B4	Respiratory syncytial virus	
5	100	>20	>20	>20	
6	≥20	>20	>20	>20	
7	≥100	>100	>100	>100	
8	100	>20	>20	>20	
9	100	>20	>20	>20	
10	1. 100	>20	9	12	
	2. 100	>20	9	12	
11	100	>20	>20	>20	
12	1. 100	>20	9	>20	
	2. 100	>20	9	12	
13	100	>20	>20	>20	
DS-5000 (µg/ml)	>100	58	100	4	
	>100	>100	45	4	
(S)-DHPA (µM)	>250	>250	>250	>250	
	>250	>250	>250	>250	
Ribavirin (µM)	>250	10	26	22	
	>250	50	112	10	

Tablo 4-2: Bileşiklerin CRFK hücre kültürlerinde araştırılan anti-Feline corona virüs (FIPV) ve anti-Feline herpes virüs aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

Bileşik	CC ₅₀ (µg/ml)	EC ₅₀ (µg/ml)	
		Feline corona virus (FIPV)	Feline herpes virus
5	>100	>100	>100
6	>100	>100	>100
7	>100	>100	>100
8	>100	>100	>100
9	>100	>100	>100
10	55	>20	>20
11	75	>20	>20
12	65	>20	>20
13	15	>4	>4
HHA (µg/ml)	>100	31	5,2
UDA (µg/ml)	26,1	1,2	1,2
Gansiklovir (µM)	>100	>100	4,1

Tablo 4-3: Bileşiklerin HEL hücrelerinde araştırılan antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

Bileşik	MCC (µg/ml)	EC ₅₀ (µg/ml)				
		Herpes simplex virus-1 (KOS)	Herpes simplex virus-2 (G)	Vaccinia virus	Vesicular stomatitis virus	Herpes simplex virus-1 TK ⁻ KOS ACV ^r
5	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6	100	>20	>20	>20	>20	>20
7	>100	>100	>100	>100	>100	>100
8	>100	>100	>100	>100	>100	>100
9	≥20	>20	>20	>20	>20	>20
10	20	>4	>4	>4	>4	>4
11	20	>4	>4	>4	>4	>4
12	20	>4	>4	>4	>4	>4
13	20	>4	>4	>4	>4	>4
Brivudin(µM)	>250	0,06	146	25	>250	50
Sidofovir (µM)	>250	2	2	50	>250	4
Asiklovir (µM)	>250	0,2	0,2	>250	>250	10
Gansiklovir (µM)	>100	0,05	0,04	>100	>100	4

Tablo 4-4: Bileşiklerin Vero hücrelerinde araştırılan antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

Bileşik	MCC (µg/ml)	Antiviral EC ₅₀ (µg/ml)				
		Para-influenza 3 virus	Reovirus-1	Sindbis virus	Coxsackie virus B4	Punta Toro virus
5	100	>20	>20	>20	>20	>20
6	≥20	>20	>20	>20	>20	>20
7	100	>20	>20	>20	>20	>20
8	≥20	>20	>20	>20	>20	>20
9	100	>20	>20	>20	>20	>20
10	>100	>100	>100	>100	>100	>100
11	>100	>100	>100	>100	>100	>100
12	>100	>100	>100	>100	>100	>100
13	20	>4	>4	>4	>4	>4
DS-5000 (µM)	>100	>100	>100	>100	100	>100
(S)-DHPA (µg/ml)	>250	>250	>250	>250	>250	>250
Ribavirin (µM)	>250	50	>250	>250	>250	146

Tablo 4-6 devam

Bileşik	Sitotoksosite			Antiviral EC ₅₀ ^c (µg/ml)					
	CC ₅₀ ^a (µg/ml)		MCC ^b (µg/ml)	Influenza A/H1N1		Influenza A/H3N2		Influenza B	
				CPE	MTS	CPE	MTS	CPE	MTS
10	1.	13	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	2.	2,0	4,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	3.	9,0	4,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ort.	7,9	9,3	>100	>100	>100	>100	>100	>100
11	1.	8,3	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	2.	2,2	4,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	3.	2,2	4,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ort.	4,2	9,3	>100	>100	>100	>100	>100	>100
12	1.	12	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	2.	2,0	4,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	3.	2,1	4,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ort.	5,4	9,3	>100	>100	>100	>100	>100	>100
13	1.	13	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	2.	2,7	4,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	3.	10	4,0	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ort.	8,7	9,3	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Zanamivir (µM)	>100	>100	1,4	1,2	4,8	3,7	23	25	
Ribavirin (µM)	>100	≥20	8,9	7,6	4,0	6,9	6,8	4,2	
Amantadin (µM)	>500	≥500	171	119	0,45	0,50	>500	>500	
Rimantadin (µM)	>500	500	4,6	5,3	0,051	0,046	>500	>500	

^a Formazan oluşumu esaslı kolorimetrik tayinle (MTS) hücre canlılığının ölçülmesi sonucunda belirlenen %50 sitotoksik konsantrasyon.

^b Normal hücre morfolojisinde mikroskopik olarak tanımlanabilen değişime yol açan minimum bileşik konsantrasyonu.

^c %50 etkili konsantrasyon ya da virüsün neden olduğu sitopatik etkiyi %50 inhibe eden konsantrasyon. EC₅₀ değerleri sitopatik etkinin (CPE) görsel olarak değerlendirilmesi ya da hücre canlılığının formazan oluşumu esaslı kolorimetrik tayinle (MTS) ölçülmesi yollarıyla belirlenmektedir.

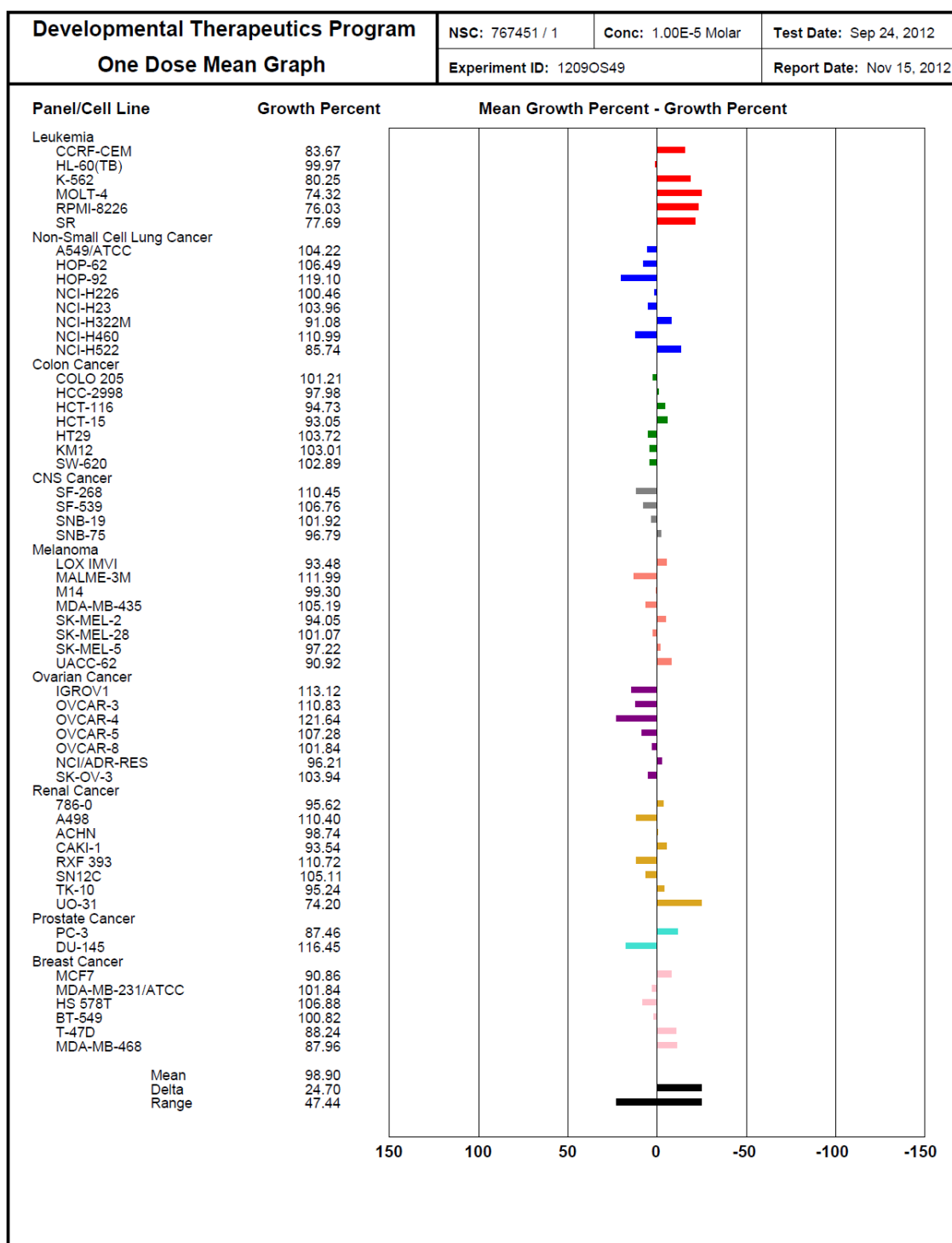
4.2.2. Antikanser Aktivite Araştırma Bulguları

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından seçilen 11 numaralı bileşikte lösemi, akciğer, kolon, santral sinir sistemi, melanoma, yumurtalık, böbrek, prostat ve meme kanserlerinden 60 hücre tipine karşı etki araştırılmıştır.

Bu amaçla, bileşik ilk olarak tek doz testine tabi tutulmuştur. Tek doz testi için maddenin DMSO:gliserol (9:1) içerisinde 10^{-5} Molar (M) veya 15 µg/ml konsantrasyonda çözeltisi hazırlanmıştır. Çözeltisi hazırlanan test bileşiğinin antikanser aktivitesi dokuz kanser tipinden elde edilmiş lösemi (*Leukemia*), melanoma (*Melanoma*) ve küçük hücreli olmayan akciğer (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC), kolon (*Colon Cancer*), santral sinir sistemi (*CNS Cancer*), yumurtalık (*Ovarian Cancer*), böbrek (*Renal Cancer*), prostat (*Prostate Cancer*) ve meme (*Breast Cancer*) kanserlerini ifade eden 60 farklı insan tümör hücre dizisine karşı taranmıştır (288, 289).

Tek doz testlerinin sonuçları test bileşiği ile muamele edilen her bir hücre tipinin yüzde büyümesini gösteren ortalama grafikleri olarak verilmiştir (Bkz. Tablo 4-7).

Tablo 4-7: Bileşik 11'nin tek doz ortalama grafiği

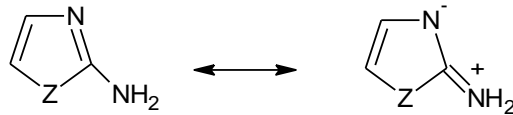


5. TARTIŞMA

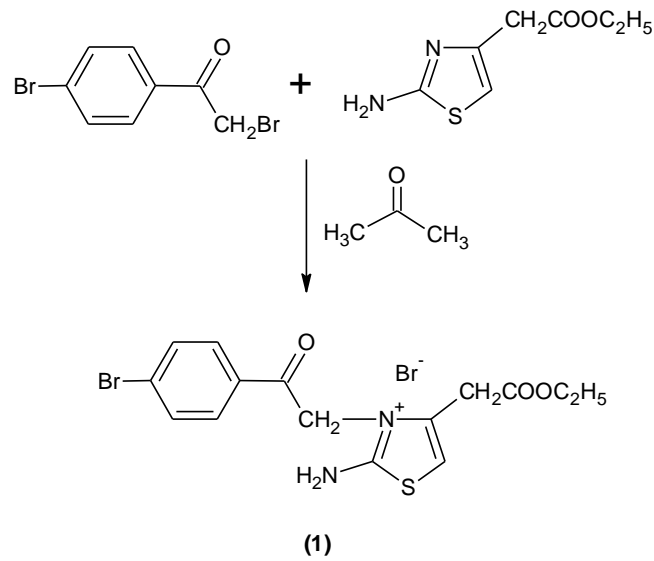
5.1. 2-Amino-3-[(4-bromobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (1)

2-Amino-3-[(4-bromobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür, literatürde ilk defa Harraga ve ark. tarafından 1994 yılında etil 2-aminotiyazol-4-asetat'ın 4-bromofenaçil bromür ile aseton içerisinde oda sıcaklığında 24 saat bekletilmesi sonucu elde edilmiştir (90).

Literatürde $C=N^+$ 'e göre α veya γ konumunda amino grubu taşıyan aminoazollerde, kanonik formların piridin tipi azot atomunun elektrofilik ajanlara karşı reaktivitesini artırırken, amino grubununki azalttığı ve bu yüzden protonların, alkilleyici ajanların ve metal iyonlarının genellikle aminoazollerle halka içi azot üzerinden reaksiyona girdiği bildirilmiştir (290).



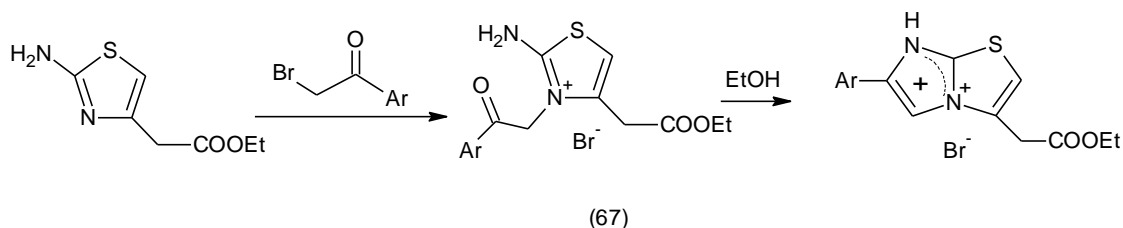
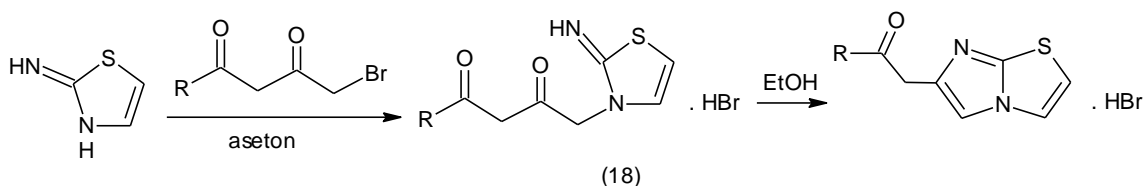
Çalışma kapsamında literatürde belirtilen yöntem kullanılarak (90), 2-amino-3-[(4-bromobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (1) elde edilmiştir.



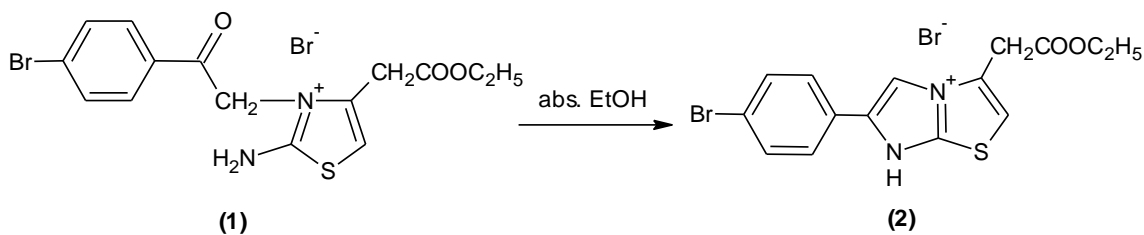
5.2. Etil [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (2)

Harraga ve ark.'nın yürüttüğü aynı çalışmada etil [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetat hidrobromürün, madde (1)'in kaynar etanol içerisinde 5-20 dakika ısıtılması sonucu % 88 verimle elde edildiği bildirilmiştir (90).

Literatürde yer alan heterosiklik aromatik aminler ile α -haloketonların reaksiyonu sonucu gerçekleşen bazı siklizasyon reaksiyonları incelendiğinde, halojenin bağlı olduğu karbon atomunun heterosiklik aromatik aminin halka içi azotu ile karbonil karbonunun ise primer amin azotu ile bağlandığı görülmektedir (18, 21, 22, 67).

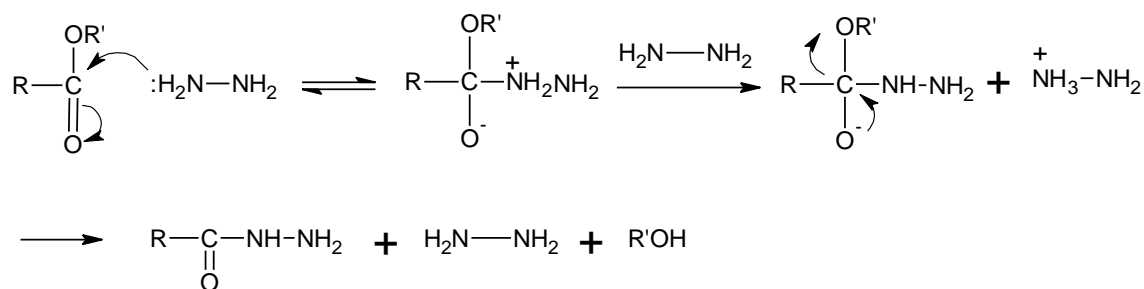


Bu çalışmada madde (1)'in su banyosunda geri çeviren soğutucu altında absölv etanol içinde 20 dakika ısıtılması ile etil [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (2) elde edilmiştir.



5.3. 2-[6-(4-Bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetohidrazid (3)

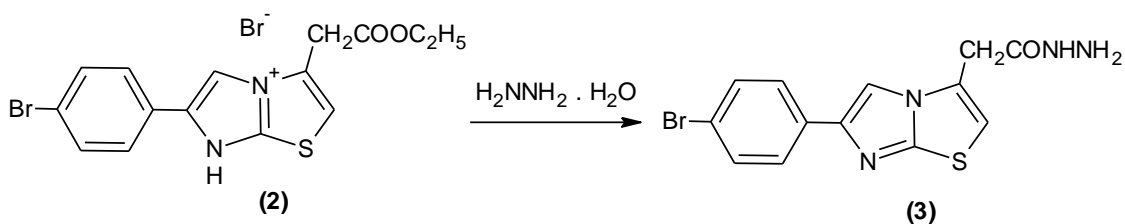
Hidrazidlerin elde edilmesinde en fazla kullanılan yöntem, karboksilik asid esterlerinin hidrazin hidrat ile reaksiyona sokulmasıdır. Ester ile hidrazinin reaksiyonunun hidrazinin karbonil grubuna nükleofilik hücumu ile başladığı düşünülmektedir (291). Reaksiyonda hidrazin en az iki ekivalan mol kullanılmakta ve bir molü nükleofil olarak atak yaparken diğer molü proton transferi sırasında baz olarak görev yapmaktadır (292, 293).



Açılma açıl grubunu taşıyan azot yanında diğer azotun da nükleofilliğini azaltmakta ve diaçilhidrazin oluşumu ancak uzun süreli ısıtımlarda ve daha şiddetli şartlar uygulandığında gerçekleşmektedir. Yan ürün olarak diaçilhidrazin (sekonder hidrazid) oluşumu ortamda hidrazin fazlası bulundurulmasıyla tamamen engellenebilmektedir.

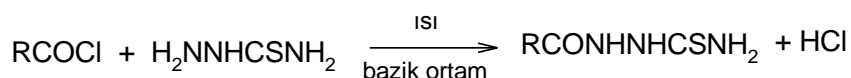
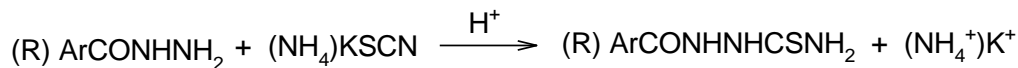
Reaksiyon çözücüsüz ya da etanol, dimetilformamid ve diğer organik çözücüler içinde yürütülebilir. Esterin aktivitesine bağlı olarak, reaksiyon oda sıcaklığında kendiliğinden veya uygun bir süre ısı uygulanarak da gerçekleştirilebilmektedir.

Bu çalışmada ilkel madde olarak kullanılan madde (3) literatürde bildirilen yöntemle göre madde (2)'nin hidrazin hidrat ile su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılması ile sentezlenmiştir.

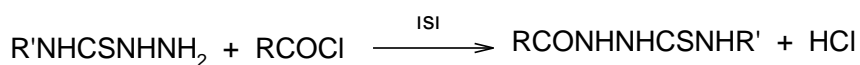
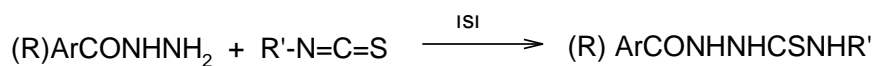


5.4. 4-Alkil/aril-1-[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]tiyosemikarbazidler (4a-i)

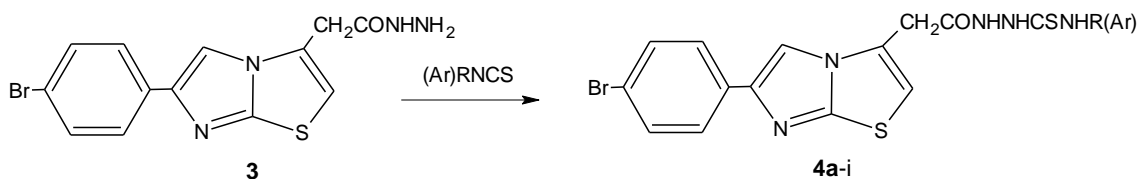
Literatürde 1-açiltiyosemikarbazidler, hidrazidlere asidli ortamda amonyum veya potasyum tiyosiyanat katımı ile (294) ya da tiyosemikarbazidin açil klorürlerle sodyum bikarbonat veya piridin gibi bazik ajanlar varlığında ısıtılmasıyla elde edilmektedir (295, 296).



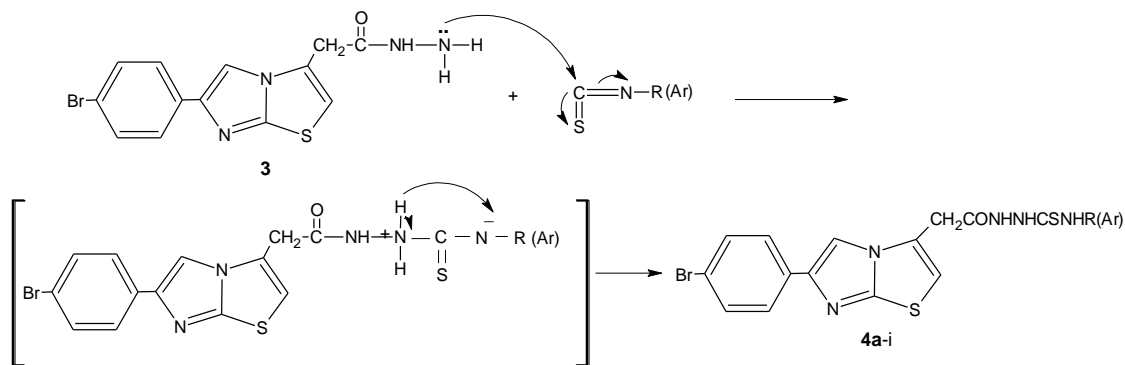
1-Açil süstitüentinin yanı sıra aynı zamanda 4-konumundan da süstitüe tiyosemikarbazidler ise alkil/aril isotiyosiyanatların hidrazidlere katımı ile (297, 298) ya da 4-süstitüe tiyosemikarbazidlerinin açil klorürlerle susuz ortamda bazik ajanlar ile ısıtılması ile kazanılmaktadır (295, 299).



Bu bilgilerin ışığında bu çalışmada kullanılan tiyosemikarbazid türevleri (4a-i) daha önce Ulusoy ve ark. tarafından literatürde yer alan yukarıdaki yöntemlerden yararlanılarak sentezlenmiştir (121).

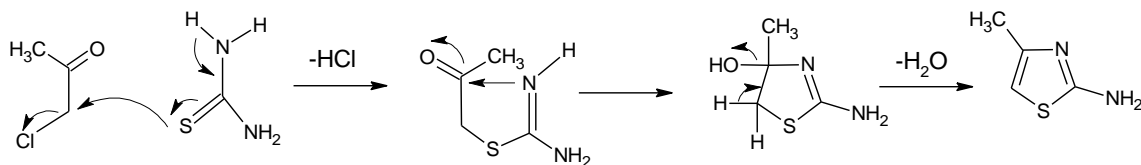


Hidrazid ve isotiyosiyanatlar arasındaki bu reaksiyon, doymamış karbona bir nükleofilin katımı reaksiyonudur. İstiyosiyanat moleküllerinin taşıdığı hem azot hem de kükürt, π elektronlarını kendi üzerine çekerek karbon üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltmakta, elektrofilik bir merkez yani karbokasyon meydana gelmektedir. Nükleofil olan hidrazidin NH_2 grubundaki ortaklanmamış elektronlar karbokasyona hücum ederek azot ile karbon arasında bağ oluşmaktadır. Meydana gelen ara üründe (+) yüklü azot üzerindeki proton (-) yüklü azot üzerine göç ederek reaksiyon tamamlanmakta ve açiltiyosemikarbazidler meydana gelmektedir.

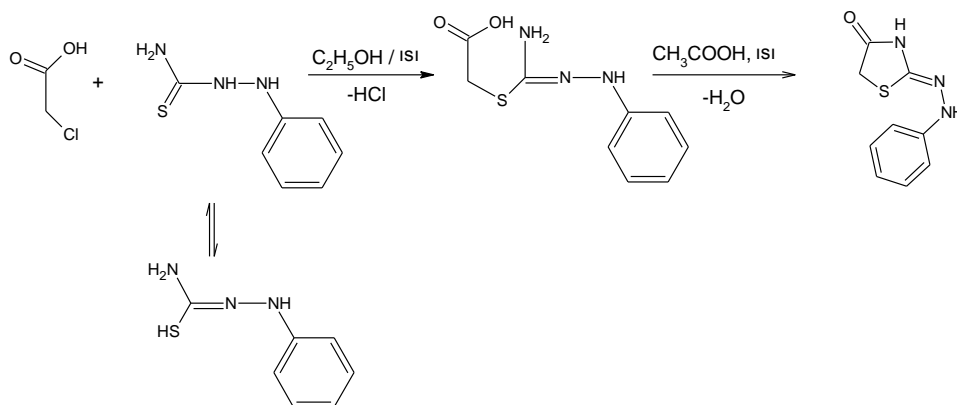


5.5. 3-Alkil/aril-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinonlar (5-13)

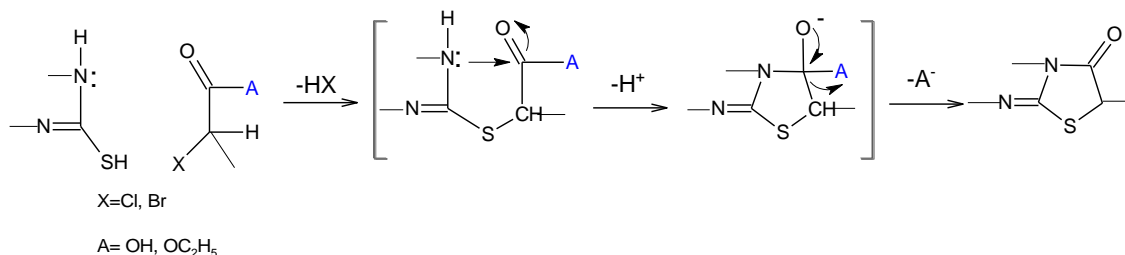
Literatürde tiyazol halka sisteminin sentezinde en çok kullanılan yöntem tiyoamid veya benzeri bileşiklerin α -halojenokarbonil bileşikleri ile reaksiyonudur. Oksijen ve kükürt taşıyan heterosiklik halkaların oluşturulmasında nükleofil olarak enol veya entiyol, elektrofil olarak da bir karbonil bileşiği kullanılmaktadır (300, 301). Reaksiyonda ilk aşamada kükürdün nükleofilik atağı ve halojenür asidinin ayrılmasıyla karbon-kükürt bağı oluşmakta, daha sonra karbonil ve amino grupları arasında kondensasyon reaksiyonu ile siklizasyon gerçekleşmektedir.



4-Tiyazolidinon halkası oluşturmak amacıyla sodyum asetatlı ortamda 1-feniltiyosemikarbazid ve kloroasetik asidin reaksiyonundan ilk aşamada S-karboksimetil-1-fenilisotiyosemikarbazid elde edilmesi ve bu ürünün glasiyel asetik asid ile ısıtılması sonrasında 4-tiyazolidinon yapısının oluşabilmesi siklizasyon reaksiyonunda ilk aşamada karbon-kükürt bağıının oluştuğunu doğrulamaktadır (167).



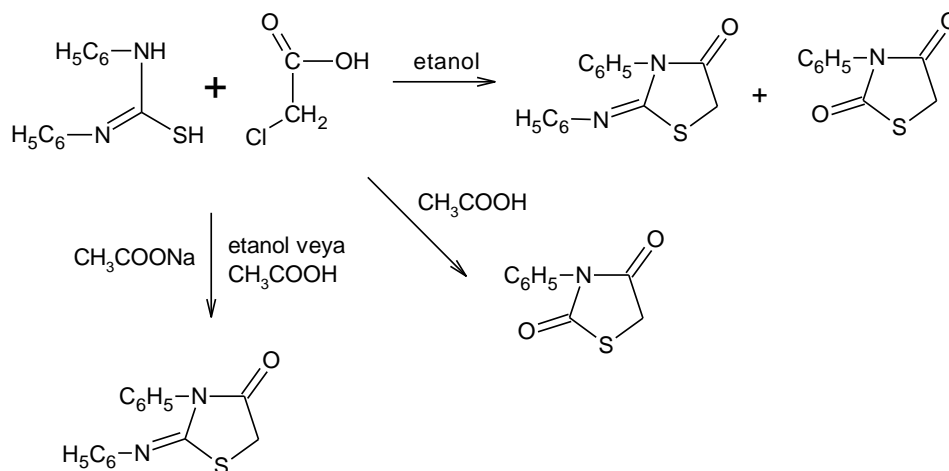
α -Halojenokarbonil bileşikleri olarak α -halojenoasidler (165, 170, 171, 178) ya da çoğunlukla bu asidlerin etil esterleri (160, 182, 200, 302) ve halojenürleri (161, 303) kullanılmaktadır. α -Halojenoenasidlerden hareket edildiğinde çözücü olarak etanol (161, 170, 304) ve glasiyal asetik asid (165, 178, 304); α -halojenoasid esterleri kullanıldığında etanol seçilmiştir (160, 182, 200, 302, 305). Asid klorürlerinin reaksiyonlarında ise çözücüsüz (161) ya da aseton içinde (306) çalışılmıştır.



Reaksiyon ortamında oluşan HX'i tutmak için piridinin kullanıldığı bir çalışmanın (302) yanı sıra hemen hemen tüm çalışmalarda bazik ajan olarak susuz sodyum asetatın yararlandığı bildirilmektedir (161, 165, 167, 200, 304, 305). Reaksiyon sodyum asetat karşısında yürütülmediği takdirde oluşan 2-imino- ya da 2-hidrazono-4-tiyazolidinon bileşiklerinin ortamdaki HX ile hidroliz olarak 2,4-tiyazolidindion türevlerine dönüştüğü literatürde (165, 307) belirtilmektedir.

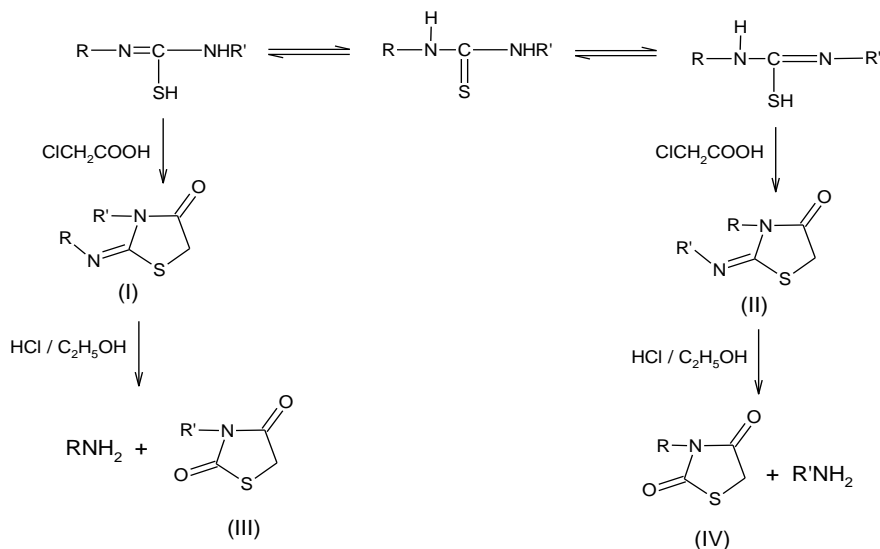
Difeniltiyöüre ile monokloroasetik asidin etanol veya glasiyal asetik asidde reaksiyonunun incelendiği çalışmada, ortama yeterli miktarda susuz sodyum asetat ilave edildiğinde, yüksek verimle 2-fenylimino-3-feniltiyazolidin-4-on'un elde edildiği, reaksiyonun ilk aşamasında oluşan hidrojen halojenürün hemen ortamdan uzaklaştırılması gerektiği, aksi takdirde etanollü çözeltide ilk bileşiğin yanı sıra bu bileşiğin hidroliz ürünü olan 3-fenil-2,4-tiyazolidindion'un da oluştuğu, glasiyal asetik

asidli ortamda yürütülen reaksiyonda ise sadece 3-fenil-2,4-tiyazolidindion'un oluştuğu bildirilmiştir (304).

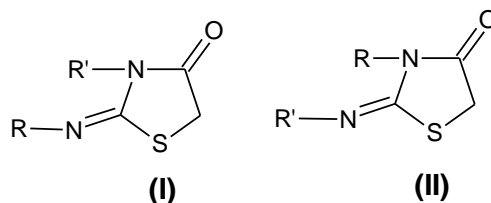


Reaksiyon, farklı çözücülerdeki süreleri açısından kıyaslandığında verimleri bakımından önemli bir fark gözlenmezken, etanol içerisinde ~2-4 saat ısıtma reaksiyonun tamamlanması için yeterli olmakta, glasiyal asetik aside ise ~5-6 saat ısı uygulanması gerekmektedir.

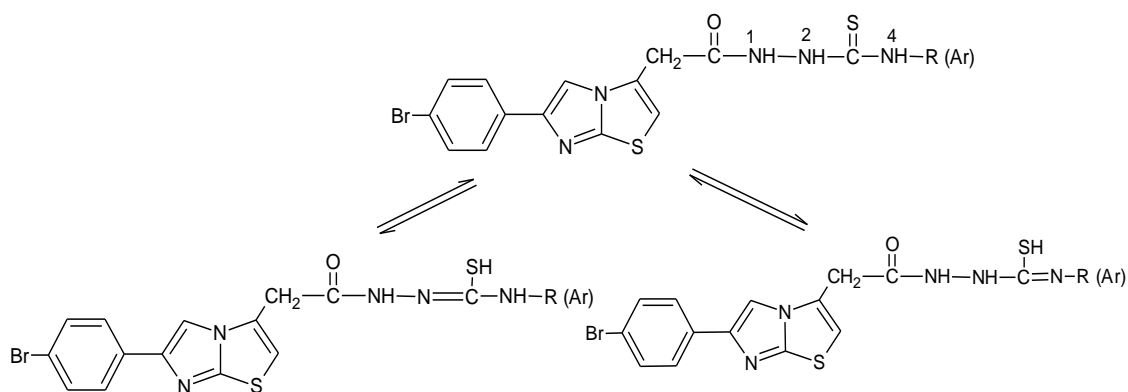
Sahu ve ark. yaptıkları çalışmada asimetric tiyoürelere hareketle elde ettikleri tiyazolidinon türevlerinin sentezinde süstituentlerin etkisini, oluşan tiyazolidinonların hidroliz ürünlerini inceleyerek saptamışlar, bu sentezde tiyoürenin totomer şekli olan en-tiyol formunun anahtar rolü oynadığını ve totomerinin daima elektron çeken artığa bağlı NH yönünde olduğunu, bu nedenle I ya da II yapısındaki tiyazolidinon türevlerinden yalnızca birinin oluştuğunu bileşiklerin hidroliz ürünlerini (III ya da IV) saptamak suretiyle belirlemişlerdir (308).



Asimetrik tiyoüelerde sübstütientlerin totomerideki rolünü belirlemek amacıyla araştırmacılar dört grup asimetrik tiyoüre türevi seçmişlerdir. Bu bileşikleri etanol ve susuz sodyum asetatlı ortamda kloroasetik asid ile siklizasyona uğratarak kazandıkları 4-tiyazolidinon türevlerini etanollü ortamda hidroklorik asid ile hidrolize uğratarıp, hidroliz ürünlerinin yapılarını elementel analiz ve IR ile aydınlatmak suretiyle sübstütientlerin totomeriye olan katkılarını saptamışlardır. Buna göre, etanolik ortamda asimetrik tiyoüelerden hareketle 4-tiyazolidinon sentezinde en-tiyol şeklinin en fazla elektron çeken artığa bağlı azot üzerindeki protonun kükürt üzerine kayması ile meydana geldiği ve bunun sonucunda (I) ya da (II) yapısındaki 4-tiyazolidinon türevlerinin oluştuğu açık olarak gösterilmektedir.

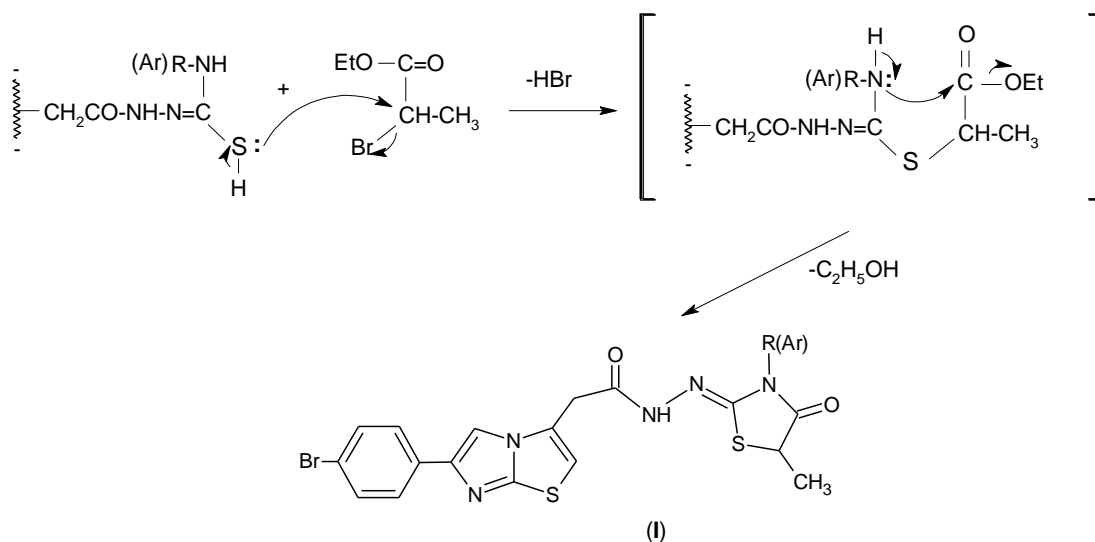


Asimetrik tiyoüre türevleri olarak ifade edebileceğimiz 1-açıl-4-sübstütüe tiyosemikarbazidlerden (**4a-i**) hareketle 4-tiyazolidinon yapısının sentezinde de yukarıda belirtilen totomer şekiller önemli rol oynamakta ve totomerinin N²-H veya N⁴-H üzerinden yürütmesine bağlı olarak iki farklı izomer oluşumu söz konusu olabilmektedir.

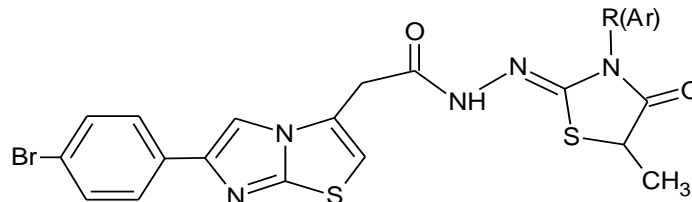


Tiyosemikarbazid türevlerinde (**4a-i**) N²'ye bağlı [[6-(4-bromo fenil) imidazo [2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]amino grubunun N⁴'e bağlı alkil ya da aril gruplarından daha elektronegatif olması nedeniyle 2- konumundaki proton üzerinden en-tiyol oluşumunun söz konusu olacağı düşünölmektedir. Tiyosemikarbazid türevlerinin ¹H-NMR spektrumlarında N²-H protonlarının (δ 9,24-9,74 ppm) N⁴-H protonlarına (δ 8,02-9,62

ppm) göre daha yüksek ppm değerlerinde gözlenmesi, N²-H'nin N⁴-H'ye göre daha asidik olduğu ve tautomerinin N²-H üzerinden yürüdüğü düşüncesini doğrulamaktadır. Buna göre, reaksiyonun birinci evresinde nükleofil olan tiyol grubunun ortaklanmamış elektronları etil 2-bromopropiyonat'ın α-karbonuna atak yaparken bromür ayrılarak S-alkil ara ürünü oluşmaktadır. Reaksiyonun ikinci evresinde ise ısıtmaya devam edildiğinde tiyosemikarbazid artığındaki nükleofilik N⁴-H azotunun ortaklanmamış elektronları karbetoksi grubunun karboniline hücum ederken etoksi grubu ayrılarak ara ürün siklize olmaktadır ve (I) bileşiği oluşmaktadır.



Bu çalışmanın konusunu oluşturan 3-alkil/aryl-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinonlar (5-13), 4-alkil/aryl-1-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]tiyosemikarbazidler (4a-i)'den hareketle absölu etanollü ortamda susuz sodyum asetat beraberliğinde etil 2-bromopropiyonat ile ısı uygulamak suretiyle elde edilmişlerdir (Bkz. Bölüm 3.3.1. Genel Sentez Şeması). Sentezlenen bileşiklerin (5-13) fizikokimyasal ve analitik verileri Tablo 5-1'de verilmiştir.

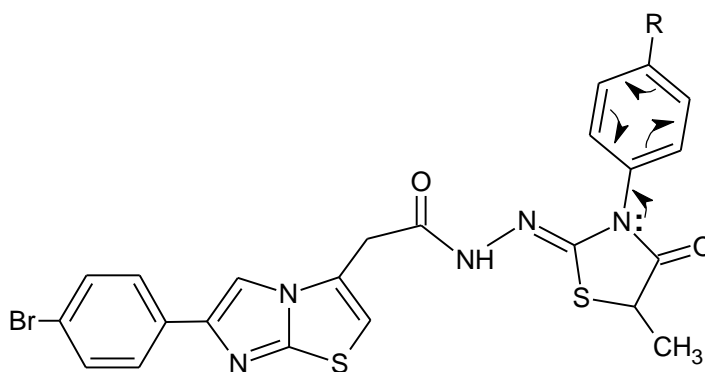
Tablo 5-1: Sentezlenen bileşiklerin (5-13) bazı fiziksel özellikleri ve verimleri

Bileşik	R (Ar)	Kapalı Formül (M.A.)	Verim %	E. d. °C	Elementel Analiz		
					Hesaplanan / Bulunan		
					% C	% H	% N
5	C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₁₈ BrN ₅ O ₂ S ₂ (492,41)	40,6	248-249	46,34 46,30	3,68 3,80	14,22 14,05
6	C ₃ H ₇	C ₂₀ H ₂₀ BrN ₅ O ₂ S ₂ (506,44)	45	240,2-241	47,43 47,14	3,98 3,98	13,83 13,66
7	CH ₂ =CH-CH ₂	C ₂₀ H ₁₈ BrN ₅ O ₂ S ₂ (504,42)	95	235-236	47,62 47,47	3,60 3,73	13,88 13,69
8	C ₄ H ₉	C ₂₁ H ₂₂ BrN ₅ O ₂ S ₂ (520,46)	22,4	221-223	48,46 48,18	4,26 4,16	13,46 13,49
9	C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₁₈ BrN ₅ O ₂ S ₂ (540,45)	36	248-250	51,11 51,23	3,36 3,46	12,96 12,86
10	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂₄ H ₂₀ BrN ₅ O ₂ S ₂ (554,48)	30	272-273	51,99 51,59	3,64 3,56	12,63 12,51
11	4-ClC ₆ H ₄	C ₂₃ H ₁₇ BrClN ₅ O ₂ S ₂ (574,90)	50,5	270-271	48,05 47,62	2,98 3,12	12,18 11,44
12	4-BrC ₆ H ₄	C ₂₃ H ₁₇ Br ₂ N ₅ O ₂ S ₂ (619,35)	73,8	281-282	44,60 44,98	2,77 2,83	11,31 11,40
13	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₂₃ H ₁₇ BrN ₆ O ₄ S ₂ (584,45)	91	267-268	47,19 47,02	2,93 2,97	14,35 14,26

5.5.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.5.1.1. UV Bulguları

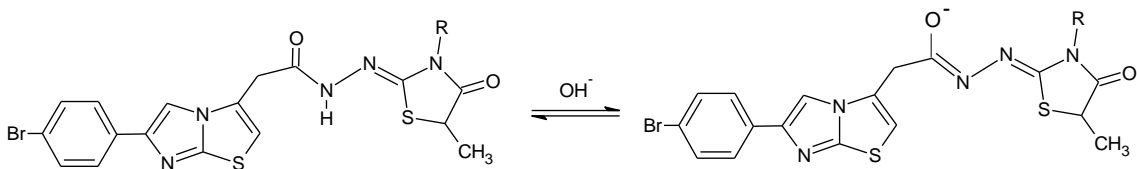
3-Alkil/aril-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (**5-13**) bileşiklerinin etanol içinde alınan UV spektrumlarında başlıca 205,0-207,2 nm ve 261,8-264,4 nm’lerde iki maksimum izlenmektedir. Alifatik veya aromatik sübstitüentler yönünden bakıldığında, tiyazolidinon halkasının 3-konumunda alkil grubu içeren bileşiklerde (**5-8**), 205,0-207,2 nm ile 261,8-262,0 nm bölgelerinde izlenen bandlar, tiyazolidinon halkası 3-konumunda aril grubu içeren bileşiklerde (**9-13**), 205,0-206,2 nm ile 263,2-264,4 nm bölgelerinde izlenmektedir (Bkz. Tablo 5-2). İlk maksimumlarda belirgin bir değişiklik olmazken, 3-aril türevlerinde (**9-13**) 2. absorpsiyon maksimumlarında 1,4-2,4 nm arasında bir batokromik kayma olduğu gözlenmektedir. Bu durum tiyazolidinon halkası azotunun ortaklanmamış elektronlarını aromatik halkanın π elektron sistemi ile ortaklaştırması ve bu nedenle $\pi \rightarrow \pi^*$ transisyonunun kolaylaşması sonucu absorpsiyon bandının yakın UV alana yani daha uzun dalga boylarına kayması sonucudur (309, 310).



Alkali ve asid etkisiyle maksimum absorpsiyonların değişimini izlemek üzere bileşiklerin etanollü çözeltilerini içeren küvetlere 1-2 damla 0.1N NaOH ilave edildikten sonra spektrumlar kaydedilmiş, ardından alkali içeren aynı küvetlere 3-4 damla 0.1N HCl ilave edilerek spektrumlar tekrar alınmış ve spektrumlardaki maksimumların hemen hemen etanollü çözeltideki değerlerine ulaşılmıştır (205,2-209,2 nm ve 261,8-265,2 nm).

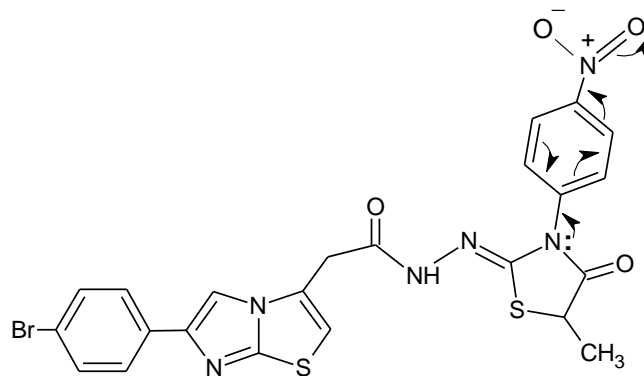
Alkali ortamda alınan spektrumlarda alifatik sübstitüent içeren bileşiklerde (**5-8**), etanollü ortamdaki spektrumlarında 261,8-262,0 nm bölgesinde izlenen bandların, 2-2,8 nm’ lik bir batokromik kayma sonucu 263,8-264,8 nm bölgesinde izlendiğini,

buna karşılık tiyazolidinon halkası 3-konumunda aromatik süstitüent taşıyan bileşiklerde (**9-13**) bu bandların, etanollü çözeltilerinde 263,2-264,4 nm' de izlenirken alkali ortamda, 4,8-9,6 nm'lik bir hipsokromik kayma sonucu 253,6-259,6 nm aralığında izlendiği saptanmıştır. Bu durum alkali etkisi ile moleküllerde bulunan amid karbonilinin enolize olması ve alifatik süstitüentlerin elektron verici etkileriyle enolizasyonun neden olduğu bu konjugasyona olumlu katkıda bulunurken, aromatik süstitüentlerin ise halka elektron mezomerisi nedeniyle enolizasyonun neden olduğu konjugasyona olumsuz katkıda bulunması ve bu nedenle alkali ortamda alifatik süstitüentlerde batokromik, aromatik süstitüentlerde ise hipsokromik kaymalar gözlemlendiği şeklinde yorumlanmıştır.

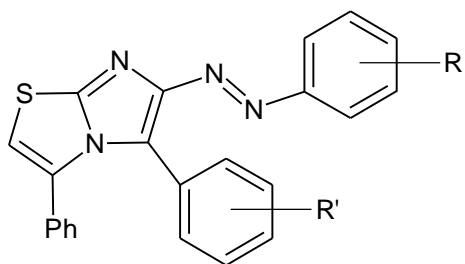


3-Konumunda 4-nitrofenil süstitüenti taşıyan **13** bileşiği NO₂ kromoforunun halka elektronlarını çekmesi nedeniyle diğer türevlerden bir miktar daha uzun dalga boyunda (264,4 nm) absorpsiyon göstermekte, sodyum hidroksidde alınan spektrumda ise, 325,6 nm'de yeni bir maksimum daha ortaya çıkmaktadır (Bkz. Tablo 5-2).

kromoforik etki:



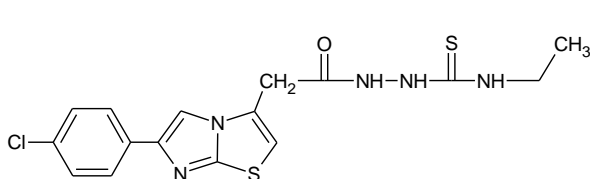
Literatürde imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve/veya 4-tiyazolidinon yapısı taşıyan bazı bileşikler için verilen λ maksimum değerleri aşağıda görülmektedir.



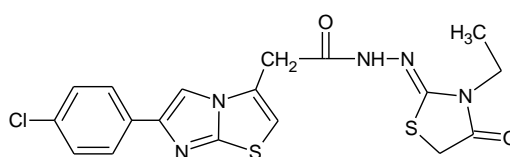
R, R' = H; $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm) 361, 256

R = H, R' = 4-Br; $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm) 365, 266

(30)

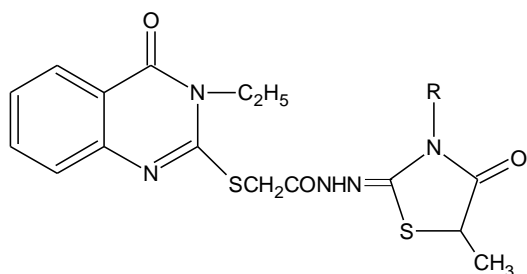


$\lambda_{\text{maks.}}$ (nm); 251.4, 203.2



$\lambda_{\text{maks.}}$ (nm); 259.3, 204.1

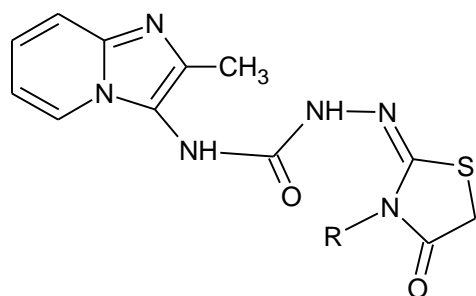
(103)



R = C₂H₅; $\lambda_{\text{maks.}}$; 326 (omuz), 314, 270, 231

R = C₆H₅; $\lambda_{\text{maks.}}$; 327 (omuz), 314 (omuz), 271, 230

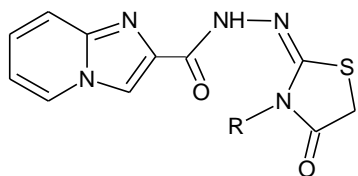
(227)



R = C₂H₅; $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm); 309, 256, 234

R = C₆H₅; $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm); 311, 272, 228

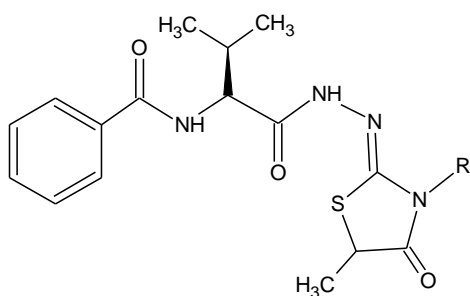
(311)



R= C₂H₅; λ maks. (nm); 298, 271, 223.5 (EtOH)
 309, 279, 223 (NaOH)
 294, 271, 224 (HCl)

R= C₆H₄CH₃ (4-); λ maks. (nm); 294.5, 272.5, 220.5 (EtOH)
 312.5, 282, 226.5 (NaOH)
 294.5, 272.5, 221 (HCl)

(312)



R= C₂H₅; λ maks. (nm) ; 262 (omuz), 223.4, 205 (omuz)

R= CH₂C₆H₅; λ maks. (nm) ; 260 (omuz), 211.4

(313)

Tablo 5-2: Tiyazolidinon Türevlerinin (5-13) UV Karakteristikleri

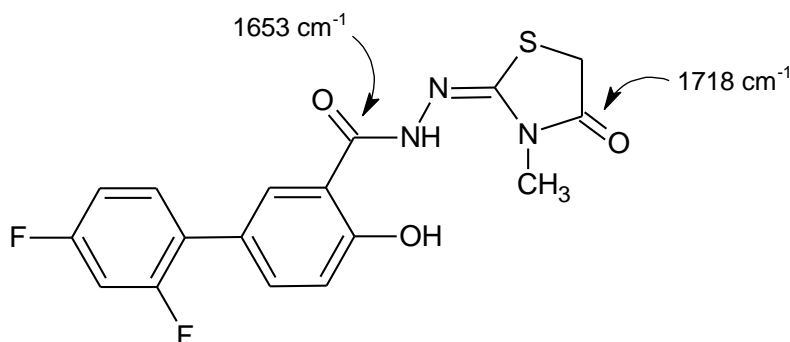
Bileşik	R (Ar)	EtOH λ_{maks} nm(ϵ)	EtOH + 0.1 N NaOH λ_{maks} nm(ϵ)	EtOH + 0.1 N HCl λ_{maks} nm(ϵ)
5	C ₂ H ₅	261,8 (36635) 205,0 (37620)	263,8 (33188) 203,2 (50816)	262,2 (34222) 208,2 (31711)
6	C ₃ H ₇	262,0 (41375) 207,2 (39349)	264,8 (37931) 203,8 (59606)	262,8 (38792) 209,0 (33626)
7	CH ₂ =CH-CH ₂	261,8 (36974) 207,0 (35107)	264,4 (33443) 204,2 (82170)	262,6 (34502) 209,2 (29306)
8	C ₄ H ₉	262,0 (38774) 205,2 (40856)	264,4 (35287) 204,0 (48610)	261,8 (35547) 208,8 (34402)
9	C ₆ H ₅	263,2 (33562) 205,0 (59450)	259,6 (35670) 233,0 (32211) 204,8 (92201)	263,8 (31562) 206,4 (51559)
10	4-CH ₃ C ₆ H ₄	263,4 (25450) 205,8 (45467)	257,6 (26892) 204,8 (94649)	264,4 (24119) 207,0 (39534)
11	4-ClC ₆ H ₄	263,2 (55362) 205,4 (91121)	257,0 (58237) 204,8 (115152)	264,2 (50648) 205,8 (83130)
12	4-BrC ₆ H ₄	263,4 (31958) 205,2 (54874)	253,6 (35179) 203,6 (67385)	263,4 (30286) 206,4 (47689)
13	4-NO ₂ C ₆ H ₄	264,4 (51285) 206,2 (85651)	325,6 (22656) 258,4 (22351) 205,2 (114923)	265,2 (47772) 205,2 (77455)

5.5.1.2. IR Verileri

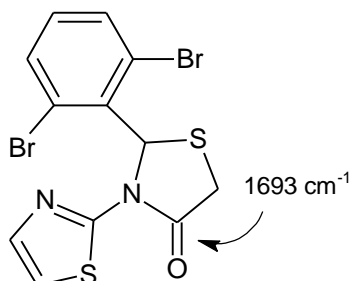
2-Hidrazono-4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin (**5-13**) IR spektrumlarında, sentez hareket maddeleri olan tiyosemikarbazid türevlerinde $3224-3096\text{ cm}^{-1}$ ve $1705-1672\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlenen ve yeni türevlerde $3182-3115\text{ cm}^{-1}$ ve $1666-1635\text{ cm}^{-1}$ aralığında saptanan N-H ve C=O (amid I) gerilme bandlarının yanı sıra spektrumlara yeni katılan ve muhtemelen izomer yapılar nedeniyle, $1753-1716\text{ cm}^{-1}$ ile $1716-1689\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde iki ayrı band şeklinde izlenen, yapının oluşumuna en önemli kanıtı oluşturan tiyazolidinon halkası C=O gerilme titreşimlerine ait bandlar beklenen bölgelerde kaydedilmişlerdir (Bkz. Tablo 5-3). Tiyazolidinon halkasına ait C=O gerilme titreşim bandları için, Gürsoy ve ark. $1740-1720\text{ cm}^{-1}$ (217), Kasımoğulları ve Cesur $1704-1700\text{ cm}^{-1}$ (265), Çapan ve ark. $1733-1717\text{ cm}^{-1}$ (314), Terzioğlu ve ark. $1734-1756\text{ cm}^{-1}$ (259), Öztürk $1706-1704\text{ cm}^{-1}$ (231), Ur $1708-1681\text{ cm}^{-1}$ (315), Kazan $1722-1686\text{ cm}^{-1}$ (245), Çıkla $1705-1722\text{ cm}^{-1}$ (316), Sugumaran ve ark. $1658-1686\text{ cm}^{-1}$ (317) Ćačić ve ark. $1730-1690\text{ cm}^{-1}$ (318) bölgesini vermişlerdir.

Bileşiklerin taşıdığı diğer karbonil grubuna ait amid C=O (CONH) gerilme titreşim bandı (amid I) da yukarıda belirtildiği aralıkta yine literatür ile uyumlu olarak beklenen bölgede izlenmektedir ($121, 217, 265, 316, 319$).

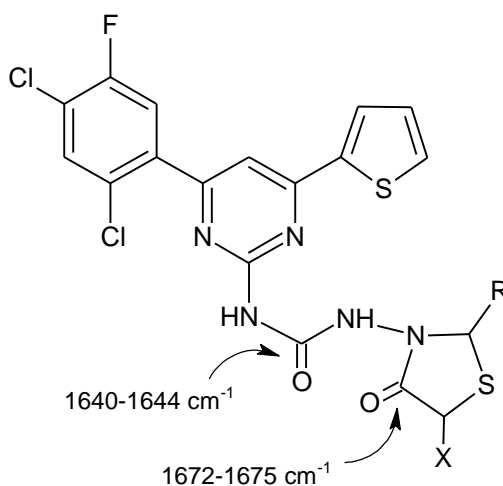
Küçüküznel ve ark. bir seri 4-tiyazolidinonları sentezledikleri çalışmalarında halka içi C=O grubu gerilme bandını $1716-1738\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde, amide ait C=O gerilme bandını ise, $1642-1655\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde izlemişlerdir (257).



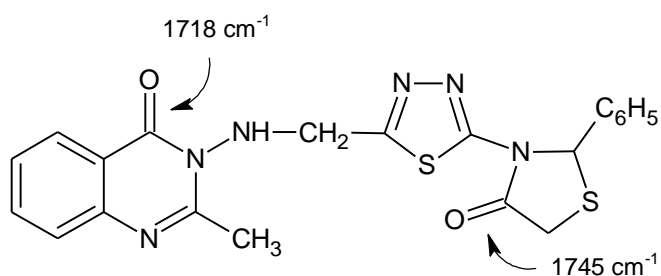
Rawal ve ark. sentezledikleri aşağıdaki bileşiğe ait C=O gerilme bandını 1693 cm^{-1} de izlediklerini bildirmişlerdir (320).



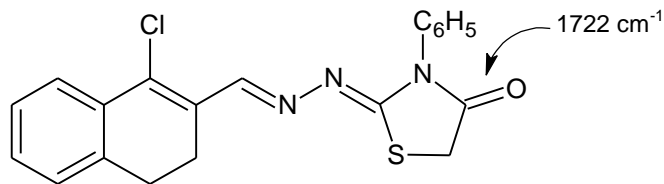
Shah ve Desai çalışmalarında, tiyazolidinon halkasına ait C=O bandı için $1672\text{-}1675\text{ cm}^{-1}$ bölgesini, amide ait C=O bandı için $1640\text{-}1644\text{ cm}^{-1}$ bölgesini vermişlerdir (321).



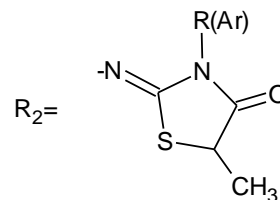
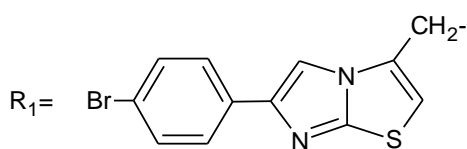
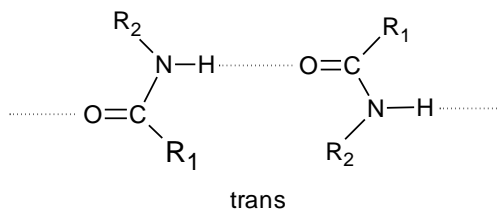
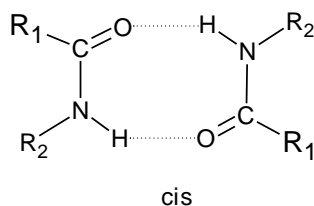
Archana ve Srivastava 4-tiyazolidinon halkasına ait C=O gerilme bandını $1735\text{-}1766\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde izlerken, kinazolinon halkasına ait C=O gerilme bandını ise $1718\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde saptamışlardır (241).



Bondock ve ark. C=O bandını 1722 cm^{-1} bölgesinde izlemişlerdir (264).

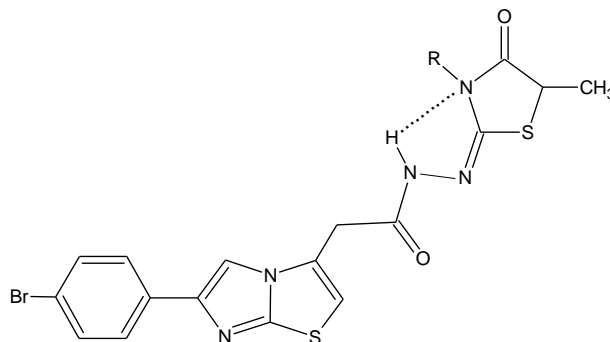


N-H gerilme bandlarının yukarıda belirtildiği gibi $3182\text{-}3115\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde izlenmesi, moleküllerde N-H hidrojenlerinin hidrojen bağı oluşturduğunu düşündürmektedir. Çünkü literatüre göre, hidrojen bağı oluşturmamış sekonder amid N-H gerilimleri $3460\text{-}3440\text{ cm}^{-1}$ (trans) ve $3440\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$ (cis) bölgesinde izlenmektedir. Ancak, bu bandlar konsantrasyona paralel olarak artan moleküller arası hidrojen bağları nedeniyle konsantre çözeltilerde ve katı fazda $3330\text{-}3270\text{ cm}^{-1}$ (trans) ve $3180\text{-}3140\text{ cm}^{-1}$ (cis) değerlerine kaymaktadır (322).



Bileşiklerdeki hidrojen bağlarının türünü saptamak için **8** ve **10** bileşiklerinin kloroform içinde spektrumları alınmış, bileşiklerin kloroform içindeki çözünürlüklerinin çok iyi olmaması nedeniyle çok iyi bir rezolüsyonun sağlanamadığı spektrumlarda yine de N-H ve C=O gruplarının absorpsiyon değerlerinin daha yüksek cm^{-1} değerlerine kaymadığı, KBr ile alınan spektrumlardakilerle yaklaşık olarak aynı değerlerde

gözleendiği tespit edilmiştir. Buna göre, seyreltik çözeltide daha yüksek alana kayma olmaması, hidrojen bağlarının seyreltmeyle açılmadığını ve bileşiklerin molekül içi hidrojen bağı da yapmış olabileceklerini düşündürmüştür.



Bileşiklerin yapısında N-H ve C=O grupları dışında da ortak gruplar yer almakta ve bunlardan aromatik =C-H gerilme bandları, moleküllerde 3095-3001 cm^{-1} aralığında literatür verilerine uygun olarak izlenmektedir (323). Genel yapıya ait imidazotiyazol C=N, C=C ve aromatik yapı C=C gerilme titreşimine ait bandlar, amid II N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları ile beraber 1618-1531 cm^{-1} bölgesinde gözlenmiştir.

2983-2860 cm^{-1} bölgesinde bulunan bandlar, tüm bileşiklerde ortak olarak bulunan CH_2 , CH_3 gruplarının yanı sıra türevlere göre farklılık gösterebilecek, tiyazolidinon artığı 3-konumu süstitüentine ait olabilecek alifatik gruplar C-H gerilme bandları olarak değerlendirilmiştir.

Alifatik C-H eğilme bandları, 1464-1381 cm^{-1} , amid III N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları 1286-1226 cm^{-1} , aromatik C-Br gerilme bandları 1076-1062 cm^{-1} ve aromatik 1,4-disüstitüsyon bandları da 858-825 cm^{-1} aralıklarında izlenmişlerdir.

Bileşiklerin IR verileri toplu olarak Tablo 5-3'de verilmektedir.

Tablo 5-3: Bileşiklerin (5-13) IR verileri

Band	5	6	7	8	9	10	11	12	13
N-H g.b.	3178 3149	3178 3149	3176 3149	3182 3153	3115	3115	3118	3119	3130
Aromatik C-H g.b.	3078	3078	3080	3016	3020	3024	3001	3032	3095
Alifatik C-H g.b. (asim. ve sim.)	2976 2891	2966 2889	2983 2891	2955 2868	2928 2860	2912 2866	2933 2868	2931 2868	2981 2931
Tiyazolidinon C=O g.b.	1716 1691	1718 1689	1718 1689	1716 1689	1751 1705	1749 1714	1753 1716	1753 1716	1749 1693
Amid I C=O g.b.	1662	1666	1666	1664	1635	1643	1647	1649	1645
İmid.tiy. C=N, C=C, ar.C=C g.b. ve Amid II N-H e.b. ve C-N g.b.	1610 1558	1614 1558	1610 1558	1618 1556	1589 1531	1604 1539	1587 1539	1581 1539	1581 1539
Alifatik C-H e.b. (asim. ve sim.)	1462 1388	1463 1388	1463 1381	1464 1386	1458 1392	1460 1388	1462 1396	1460 1388	1462 1386
Amid III N-H e.b. ve C-N g.b.	1226	1228	1226	1226	1238	1271	1273	1271	1286
Aromatik C-Br g.b.	1064	1064	1062	1072	1064	1074	1076	1068	1076
Aromatik 1,4-disübs.	844	840	842	827	825	829	835	833	858

5.5.1.3. ¹H-NMR Verileri

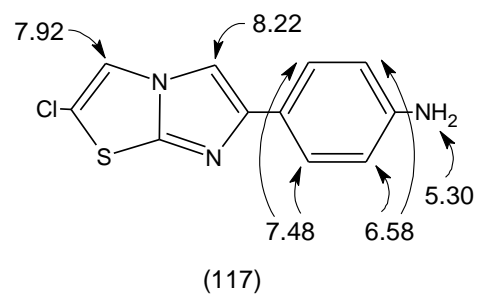
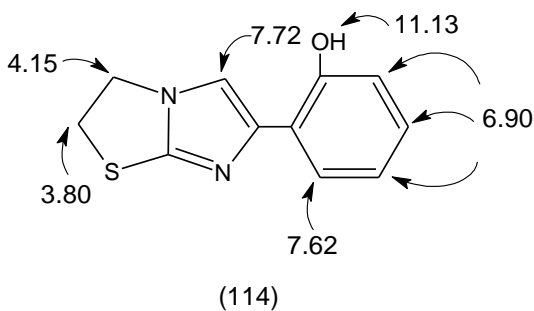
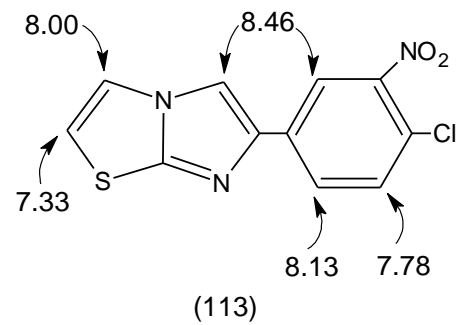
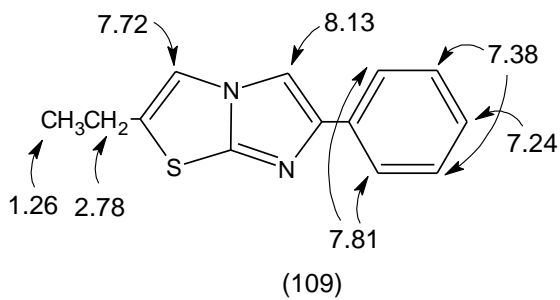
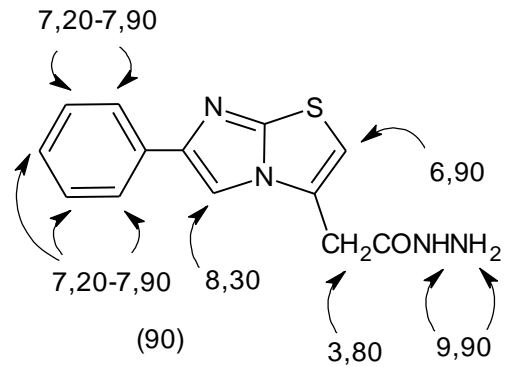
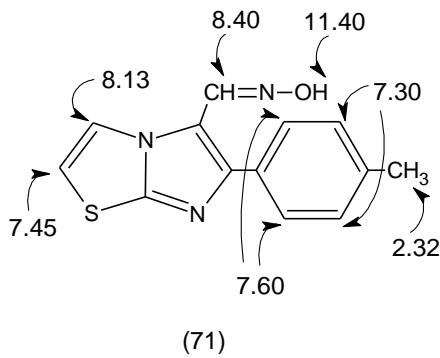
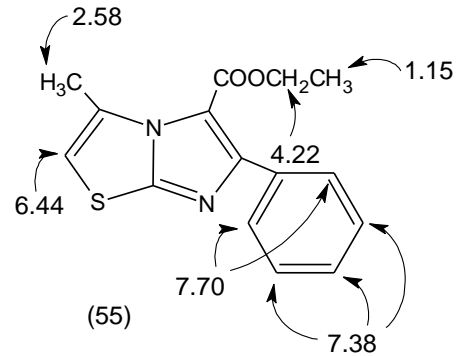
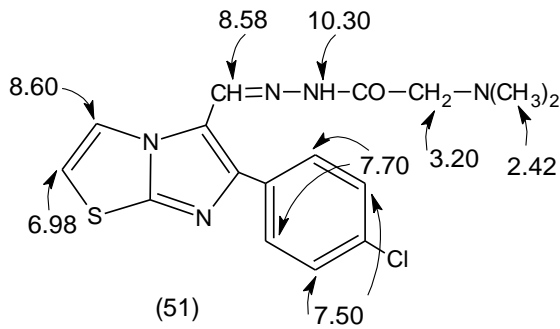
4-Alkil/aril-1-[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]tiyosemikarbazidler (**4a-i**)'in etil 2-bromopropiyonat ile siklizasyonundan kazanılan 3-alkil/aril-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (**5-13**) yapısındaki bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarından saptanabilecek siklizasyonu destekleyen en önemli bulgu sentez başlangıç maddeleri olan tiyosemikarbazidlerin spektrumlarında δ 9,74-9,24 ppm ve δ 9,62-8,02 ppm'lerde gözlenen N²-H ve N⁴-H hidrojenlerinin tiyozolidinon türevlerinin spektrumlarında gözlenmemesi ve bunun yanında tiyosemikarbazid spektrumlarında bulunmayan ilave sinyaller olarak tiyazolidinon halkası 5- konumundaki SCH protonundan kaynaklanan δ 4,38-4,61 ppm aralığındaki quartetler ve yine bu konumdaki karbona bağlı CH₃ grubuna ait δ 1,50-1,60 ppm aralığındaki dubletlerin yeni spektrumlarda gözlenmesidir. Literatürde de bununla uyumlu olarak, tiyazolidinon halkasının bu konumundaki SCH protonu için δ 4,18-4,40 ppm (270), δ 3,96-4,15 ppm (271), δ 4,47-4,58 ppm (259), δ 4,35-4,68 ppm (275) bölgelerinde quartetler; CH₃ hidrojenleri için ise, δ 1,60-1,72 ppm (259), δ 1,50-1,57 ppm (270), δ 1,38-1,53 ppm (271), δ 1,48-1,72 ppm (275) aralıklarında dubletler verilmektedir.

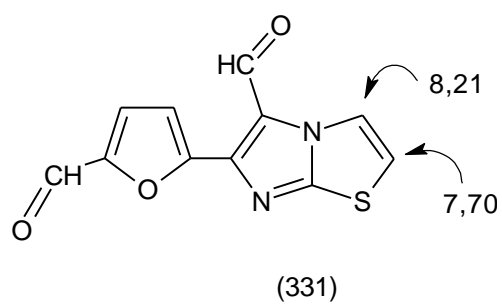
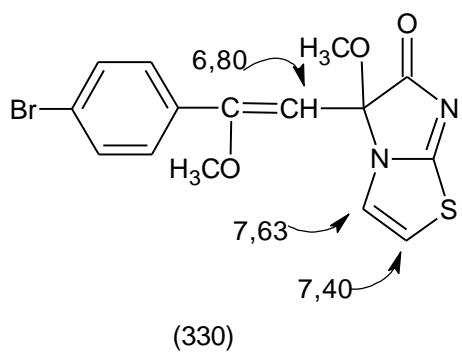
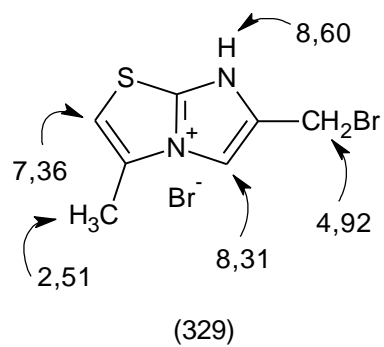
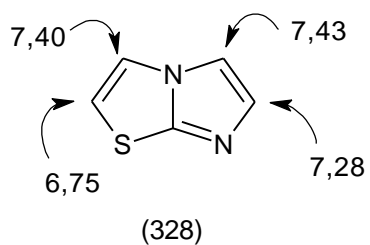
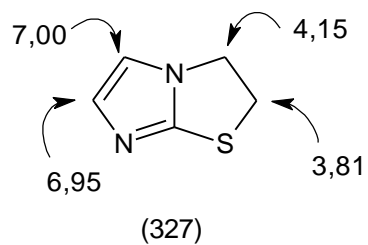
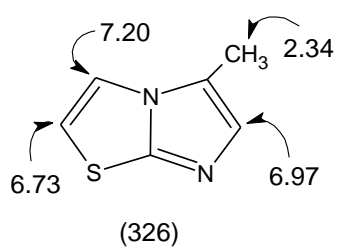
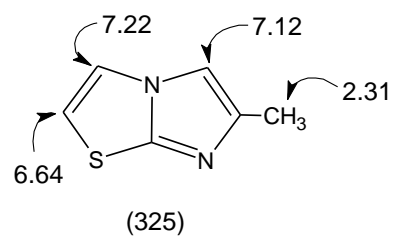
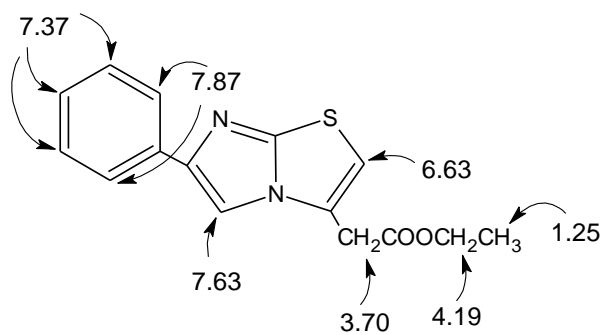
İlkel madde olarak kullanılan tiyosemikarbazid türevlerinde δ 10,09-10,34 ppm'de gözlenen N¹-H rezonansı tiyazolidinon türevlerinde de δ 10,62-11,44 ppm'de singlet ya da çift singlet olarak saptanmıştır (**10** bileşiğinde bu sinyal çözücü değişimi nedeniyle gözlenmemiştir).

Prototip olarak seçilen **9** bileşiğinin D₂O ilavesi ile ¹H-NMR spektrumu yeniden alındığında dimetilsülfoksit içerisinde δ 11,39 ppm' de saptanmış olan NH protonu döteryum ile değişerek spektrumdan kalkmış, ayrıca spektrumda δ 3,94 ppm'de HDO piki saptanmıştır (Bkz. Bulgular).

Bileşiklerdeki ana halka iskeletini oluşturan, tüm bileşiklerde ortak olarak saptanabilecek grupları taşıyan [[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono] artığına ait sinyaller de spektrumlarda literatür verilerine uygun olarak beklenen bölgelerde izlenmiştir.

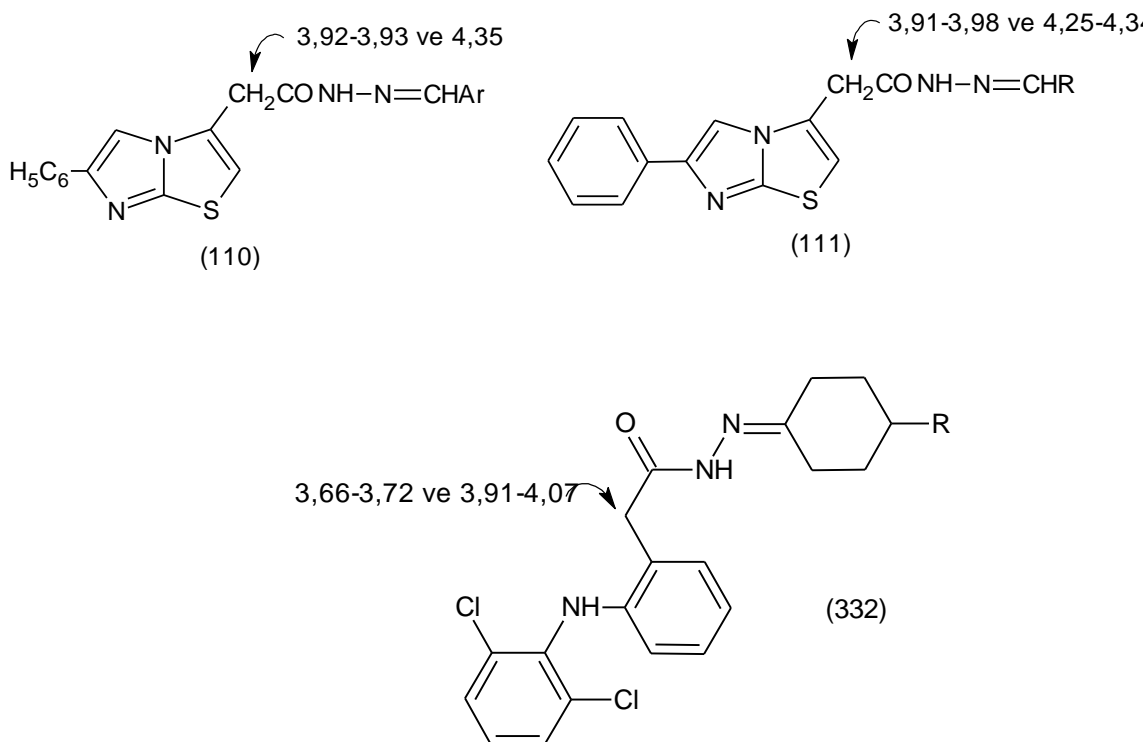
Aşağıda bazı nonsüstitüe ve süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol protonlarına ait kimyasal kayma (δ ppm) değerleri formüller üzerinde görülmekte ve çalışma kapsamındaki bileşiklerin spektrumlarındaki piklerin yorumları ile uyum sağlamaktadır (Bkz. Tablo 5-4 ve Tablo 5-5).





Çalışma kapsamındaki bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında CH_2CO grubu metilen protonları δ 3,86-4,15 ppm bölgesinde iki singlet ya da multipler olarak, integral değerleri toplamı 2H 'e denk olarak izlenmiştir.

İmidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi asetamid artığı taşıyan aşağıdaki yapılarda da metilen protonlarının çift singlet şeklinde izlendiği belirtilmiştir (110, 111). Asetamid artığı taşıyan bileşikler sentezlediği çalışmada Nassozi, CH_2CO grubunun metilen protonlarını δ 3,66-3,72 ppm bölgesinde singlet ve δ 3,91-4,07 ppm bölgesinde etkileşme değişmezi geminal etkileşme değerlerine uyan iki dublet şeklinde izlediğini bildirmiştir (332).



İmidazotiyazol $\text{C}_2\text{-H}$ protonları **11** ve **12**'de δ 7,15 ppm; **13**'te δ 7,16 ppm'de 1H integral değerine sahip singletler olarak izlenirken, bileşik **5**'te δ 7,04 ve 7,06 ppm'de; **6-8**'de δ 7,03 ve 7,06 ppm'de toplam integral değerleri 1H olan iki singlet, bileşik **9**'da tiyazolidinon halkası 3- C_6H_5 süstitüentinin $\text{C}_4\text{-H}$ protonu ile birlikte δ 7,16-7,18 ppm bölgesinde 2H integral değerine sahip multipler olarak ve **10**'da ise aynı şekilde tiyazolidinon halkası 3- C_6H_5 süstitüentinin $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ protonları ile birlikte δ 7,12-7,15 ppm bölgesinde 3H integral değerine sahip multipler olarak izlenmiştir.

İmidazotiyazol C₅-H protonu bileşik **5**, **6**, ve **8**'de δ 8,22 ve 8,26 ppm'de; **7**'de δ 8,19 ve 8,25 ppm'lerde; **10**'da δ 8,13 ve 8,14 ppm'lerde toplam integral değerleri 1H olan iki singlet halinde izlenirken **9**, **11**, **12** ve **13**'te δ 8,09-8,16 ppm aralığında 1H integral değerine sahip singletler olarak gözlenmiştir.

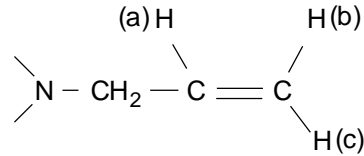
Bileşiklerdeki ortak yapıya ait diğer protonlar imidazotiyazol halkasının 6-konumundaki 4-bromofenil artığının taşıdığı C_{2,6}-H ve C_{3,5}-H protonlarıdır. Bu protonlardan C_{3,5}-H protonları **5-8** bileşiklerinde δ 7,58 ppm'de 2H integral değerinde, triplet (**5**; J=8,79 Hz, **6**; J=8,78 Hz, **7** ve **8**; J=8,29 Hz) görünümünde saptanmışlardır. **10**'da da δ 7,38 ppm'de triplet (J=8,30 Hz); **9**, **11-13** bileşiklerinde ise, δ 7,40-7,43 ppm aralığında 2H integral değerine sahip multiplerler olarak gözlenmiştir. C_{2,6}-H protonları **5-8** bileşiklerine δ 7,76-7,79 ppm; **9**'da δ 7,57-7,61 ppm; **10**'da δ 7,52-7,54 ppm; **11**'de δ 7,52-7,55 ppm; **13**'te δ 7,53-7,55 ppm aralığında 2H integral değerinde multiplerler, **12** bileşiğinde de tiyazolidinon halkası 3-C₆H₅ süstitüentinin C_{2,6}-H protonları ile birlikte δ 7,47-7,54 ppm aralığında 4H integral değerine sahip multiplerler olarak izlenmiştir (Bkz. Tablo 5-4).

Moleküllere özel diğer bir sinyal grubu da tiyazolidinon halkası 3-konumunda bulunan alifatik veya aromatik artıklara ait protonlardır. Bunlar da literatüre uygun ve beklenen bölgelerde sinyaller vererek saptanmışlardır (Bkz. Bulgular ve Tablo 5-5).

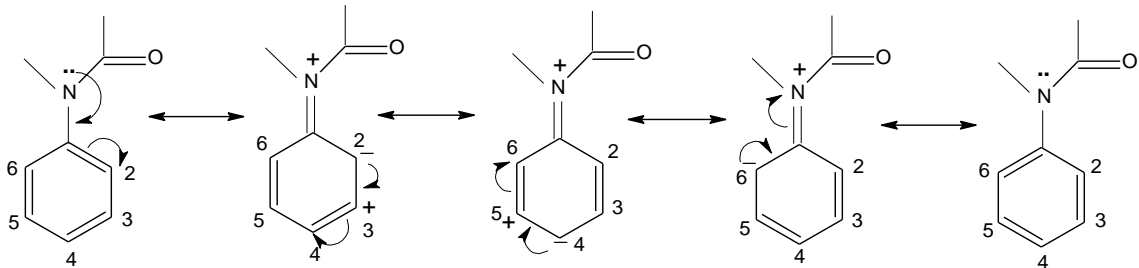
Tiyazolidinon halkasının 3-konumunda etil, propil veya butil süstitüentleri taşıyan **5**, **6** ve **8** bileşiklerinde CH₃ grubu protonları sırasıyla δ 1,12 (J=7,32 Hz), 0,82 (J=7,32 Hz) ve 0,87 (J=7,32 Hz) ppm'lerde 3 protona eşdeğer tripletler görünümünde; fenil halkasının 4-konumunda CH₃ grubu taşıyan **10** bileşiğinde de bu grup δ 2,30 ppm'de singlet olarak saptanmıştır. Bu süstitüentlere ait CH₂ grubu protonları **5**'te δ 3,67 ppm'de quartet (J=7,32 Hz), **6**'da δ 1,60 (N-CH₂-CH₂-CH₃) ve δ 3,61 ppm'lerde (N-CH₂-CH₂-CH₃) sırasıyla sekstet (J=7,32 Hz) ve triplet (J=7,32 Hz) olarak; yine **8**'da N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃ protonları δ 1,24 ppm'de sekstet (J=7,32 Hz), N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃ protonları δ 1,50-1,58 ppm'de tiyazolidinon halkası 5-CH₃ protonu ile birlikte 5H integral değerinde multiplerler şeklinde; N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃ protonları da δ 3,66 ppm'de triplet (J=7,32 Hz) olarak tespit edilmişlerdir.

Tiyazolidinon halkasının 3-konumunda allil grubu taşıyan bileşik **7**'de azota bağlı N-CH₂-CH=CH₂ protonları δ 4,28 ppm'de dublet (J=5,37 Hz) şeklinde, allil artığı en uç karbona bağlı protonlar (N-CH₂-CH=CH₂) hem komşu karbon üzerindeki hem de kendisinin bağlı olduğu karbon üzerindeki diğer protonla etkileşim sonucu, ayrı ayrı

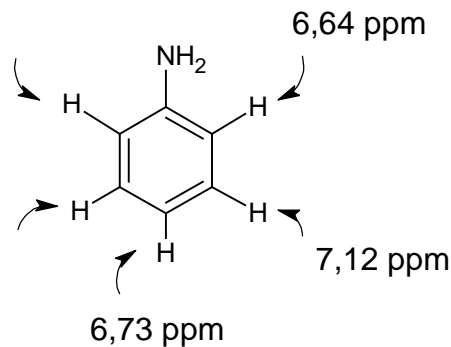
sinyaller vererek δ 5,11 ppm (dd, 1H, $J_{b,a}=11,22$ Hz, $J_{b,c}=1,47$ Hz, cis) (b protonu) ve δ 5,16 ppm (c protonu) (dd, 1H, $J_{c,a}=17,08$ ve $J_{c,b}=1,46$ Hz, trans)' lerde ikişer dublet halinde, N-CH₂-CH= protonu da (a protonu) δ 5,79-5,85 ppm aralığında 1H integral değerinde beklendiği şekilde multipler görünümünde izlenmişlerdir.



Aynı konumda fenil halkası taşıyan **9** bileşiğinde de (+) rezonans etki nedeniyle fenil halkası C_{2,6}-H protonları diğer halka protonlarından daha fazla gölgelenerek δ 6,89 ve 6,91 ppm'lerde dublet dublet, fenil halkası C₄-H protonu imidazotiyazol C₂-H protonu ile birlikte δ 7,16-7,18 ppm'de multipler şeklinde, fenil halkası C_{3,5}-H protonları da en az gölgelenen fenil halkası protonları olarak en aşağı alanda, δ 7,34-7,36 ppm'de triplet triplet görünümünde saptanmışlardır (311).



SDBS veri tabanından alınan anilin bileşiğine ait ¹H-NMR verileri de bu değerlendirmeyi doğrulamaktadır (333).

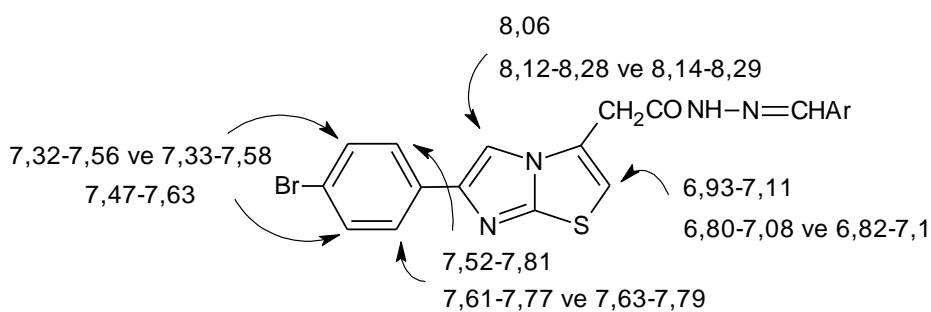


10 Bileşiğinde, fenil halkası C_{3,5}-H protonları 6,77 ppm'de dublet, C_{2,6}-H protonları da imidazotiyazol C₂-H protonu ile beraber δ 7,12-7,15 ppm'de multipler görünümünde; 4- kloro ve 4-bromofenil artıkları taşıyan **11** ve **12**'de, fenil halkası C_{3,5}-H protonları sırasıyla δ 6,88 ve 6,83 ppm'lerde dublet şeklinde; fenil halkası C_{2,6}-H protonları da yine sırasıyla δ 7,37 ppm'de dublet ve δ 7,47-7,54 ppm bölgesinde 4-bromofenil halkası C_{2,6}-H protonları ile birlikte multipler şeklinde gözlenmiştir.

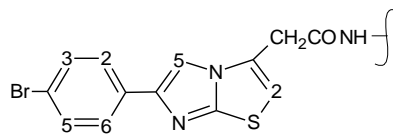
4-Nitrofenil artığı taşıyan **13** numaralı bileşikte nitro grubunun elektron çekici etkisiyle C_{3,5}-H protonları daha az gölgelenerek δ 8,16 ppm'de 2H değerinde dublet şeklinde, C_{2,6}-H protonları da δ 7,05 ppm'de yine dublet şeklinde izlenmiştir.

Bileşiklerinin ortak protonlarına ait kimyasal kayma verileri Tablo 5-4'te topluca verilmektedir.

2005 Yılında Gürsoy tez çalışması kapsamında elde ettiği bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında imidazotiyazol C₂-H protonlarını bazı bileşikler için δ 6,93-7,11 ppm'de 1H integral değerine sahip singletler olarak, bazı bileşiklerde ise δ 6,80-7,08 ve δ 6,82-7,11 ppm'lerde toplam integral değerleri 1H olan iki singlet olarak, imidazotiyazol C₅-H protonlarını bir bileşik için δ 8,06 ppm'de 1H integral değerine sahip singlet olarak, diğer bileşikler için ise δ 8,12-8,28 ppm ve δ 8,14-8,29 ppm'lerde toplam integral değerleri 1H olan iki singlet halinde, Br-Ph C_{3,5}-H protonlarını bazı bileşiklerde δ 7,32-7,56 ve δ 7,33-7,58 ppm aralığında 2H integral değerine sahip iki dublet şeklinde, bazı bileşiklerde ise yapıda bulunan ariliden protonu ile birlikte δ 7,47-7,63 ppm aralığında multipler halinde, Br-Ph C_{2,6}-H protonlarını ise δ 7,61-7,77 ve δ 7,63-7,79 ppm bölgesinde toplam integral değerleri 2H olan iki dublet olarak, bazı bileşiklerde de yine yapıda yer alan bir ariliden protonu ile birlikte δ 7,52-7,81 ppm aralığında multipler olarak izlediğini bildirmiştir (334).



(334)

Tablo 5-4: Bileşiklerin (5-13) ortak protonlarının ¹H-NMR verileri (δ ppm)

Bileşik	CH ₂ CO	İmid.tiy. C ₂ -H	Br-Ph C _{3,5} -H	Br-Ph C _{2,6} -H	İmid.tiy. C ₅ -H	CONH
5	3,86 ve 4,09 (2s, 2H)	7,04 ve 7,06 (2s, 1H)	7,58 (t, 2H, J=8,79 Hz)	7,76-7,79 (m, 2H)	8,22 ve 8,26 (2s, 1H)	10,64 (s, 1H)
6	3,86 ve 4,07 (2s, 2H)	7,03 ve 7,06 (2s, 1H)	7,58 (t, 2H, J=8,78 Hz)	7,76-7,79 (m, 2H)	8,22 ve 8,26 (2s, 1H)	10,64 (s, 1H)
7	3,86 ve 4,05 (2s, 2H)	7,03 ve 7,06 (2s, 1H)	7,58 (t, 2H, J=8,29 Hz)	7,76-7,79 (m, 2H)	8,19 ve 8,25 (2s, 1H)	10,65 (s, 1H)
8	3,86 ve 4,07 (2s, 2H)	7,03 ve 7,06 (2s, 1H)	7,58 (t, 2H, J=8,29 Hz)	7,76-7,79 (m, 2H)	8,22 ve 8,26 (2s, 1H)	10,62 (s, 1H)
9	4,03-4,15 (m, 2H)	7,16-7,18* (m, 2H)	7,40-7,43 (m, 2H)	7,57-7,61 (m, 2H)	8,16 (s, 1H)	11,39 (s, 1H)
10	3,99-4,13 (m, 2H)	7,12-7,15** (m, 3H)	7,38 (t, 2H, J=8,30 Hz)	7,52-7,54 (m, 2H)	8,13 ve 8,14 (2s, 1H)	-
11	4,00-4,14 (m, 2H)	7,15 (s, 1H)	7,40-7,43 (m, 2H)	7,52-7,55 (m, 2H)	8,10 (s, 1H)	11,33 ve 11,38 (2s, 1H)
12	4,00-4,14 (m, 2H)	7,15 (s, 1H)	7,40-7,43 (m, 2H)	7,47-7,54** (m, 4H)	8,09 (s, 1H)	11,33 ve 11,37 (2s, 1H)
13	4,02-4,14 (m, 2H)	7,16 (s, 1H)	7,40-7,42 (m, 2H)	7,53-7,55 (m, 2H)	8,12 (s, 1H)	11,44 (s, 1H)

* 3-C₆H₅ C₄-H protonu ile birlikte gözlenmiştir.

**3-C₆H₅ C_{2,6}-H protonları ile birlikte gözlenmiştir.

Tablo 5-5: Tiyazolidinon halkası protonlarının $^1\text{H-NMR}$ verileri (δ ppm) (5-13)

Bileşik	S-CH	CH ₃	R (Ar)
5	4,38 (q, 1H, J=6,83 Hz)	1,52 (d, 3H, J=7,32 Hz)	1,12 (t, 3H, J=7,32 Hz, N-CH ₂ -CH ₃)
			3,67 (q, 2H, J=7,32 Hz, N-CH ₂ -CH ₃)
6	4,39 (q, 1H, J=7,32 Hz)	1,52 (d, 3H, J=7,32 Hz,)	0,82 (t, 3H, J=7,32 Hz, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)
			1,60 (sekstet, 2H, J=7,32 Hz, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)
			3,61 (t, 2H, J=7,32 Hz, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)
7	4,44 (q, 1H, J=7,32 Hz)	1,54 (d, 3H, J=7,32 Hz)	4,28 (d, 2H, J=5,37 Hz, N-CH ₂ -CH=CH ₂)
			5,11 (dd, 1H, J=11,22 Hz; 1,47 Hz, N-CH ₂ -CH=CH ₂ cis)
			5,16 (dd, 1H, J=17,08 Hz; 1,46 Hz, N-CH ₂ -CH=CH ₂ trans)
			5,79-5,85 (m, 1H, N-CH ₂ -CH=CH ₂)
8	4,39 (q, 1H, J=7,32 Hz)	1,50-1,58* (m, 5H)	0,87 (t, 3H, J=7,32 Hz, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)
			1,24 (sekstet, 2H, J=7,32 Hz, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)
			1,50-1,58** (m, 5H, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)
			3,66 (t, 2H, J=7,32 Hz, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)

Tablo 5-5 devam

Bileşik	S-CH	CH ₃	R (Ar)
9	4,48 ve 4,53 (2q, 1H, J=7,32; 7,33 Hz)	1,53 ve 1,58 (2d, 3H, J=6,84; 6,83 Hz)	6,89 ve 6,91 (dd, 2H, J _{2,3} ve 6,5=7,32 Hz, J _{2,4} ve 6,4=1,47 Hz, 3-Ph C _{2,6} -H)
			7,16-7,18*** (m, 2H, 3-Ph C ₄ -H)
			7,34-7,36 (tt, 2H, J _{3,2/3,4} ve 5,6/5,4= 7,32 Hz, J _{3,5/5,3} = 1,95 Hz, 3-Ph C _{3,5} -H)
10	4,46 ve 4,50 (2q, 1H, J=7,32; 7,32 Hz)	1,52 ve 1,56 (2d, 3H, J=7,32; 7,32 Hz)	2,30 (s, 3H, 3-Ph 4-CH ₃)
			6,77 (d, 2H, J=8,30 Hz, 3-Ph C _{3,5} -H)
			7,12-7,15 (m, 3H, 3-Ph C _{2,6} -H)***
11	4,50 ve 4,55 (2q, 1H, J=7,32; 6,83Hz)	1,52 ve 1,57 (2d, 3H, J=7,32; 7,32 Hz)	6,88 (d, 2H, J=8,78 Hz, 3-Ph C _{3,5} -H)
			7,37 (d, 2H, J=8,78 Hz, 3-Ph C _{2,6} -H)
12	4,51 ve 4,55 (2q, 1H, J=6,83; 7,33 Hz)	1,52 ve 1,57 (2d, 3H, J=7,32; 7,32 Hz)	6,83 (d, 2H, J=8,30 Hz, 3-Ph C _{3,5} -H)
			7,47-7,54**** (m, 4H, 3-Ph C _{2,6} -H)
13	4,55 ve 4,61 (2q, 1H, J=7,32; 6,83 Hz)	1,54 ve 1,60 (2d, 3H, J=7,32; 6,83 Hz)	7,05 (d, 2H, J=8,78 Hz, 3-Ph C _{2,6} -H)
			8,16 (d, 2H, J=6,83 Hz, 3-Ph C _{3,5} -H)

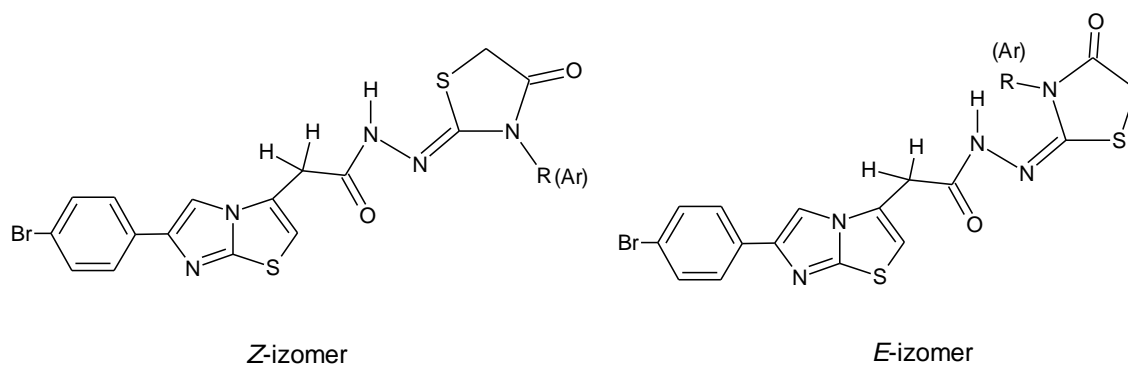
*3-C₄H₉ CH₂ protonu ile birlikte izlenmiştir.

**5-CH₃ protonu ile birlikte izlenmiştir.

***imid.tiy. C₂-H ile birlikte izlenmiştir.

****Br-Ph C_{2,6}-H ile birlikte izlenmiştir.

Moleküllerde tiyazolidinon halkası 2- konumu ile imidazotiyazol türevi hidrazidi birleştiren C=N fonksiyonu nedeniyle bu grup etrafında serbest dönmenin kısıtlanmış olması ve aynı zamanda amid grubundaki azotun (CONH) ortaklanmamış elektronlarını karbona (CO) vererek çift bağ karakteri kazanması sonucu *Z* (syn-) veya *E* (anti-) stereozomerlerinin oluştuğu düşünülmektedir (110, 217, 334, 335). Büyük grupların birbirini iterek en uzakta yer aldığı en kararlı yani düşük enerjili yapı *E* (anti-) yapısıdır. Bu çalışmada bileşiklerin bazılarının $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında CH_2CO , CONH, imidazotiyazol $\text{C}_2\text{-H/C}_5\text{-H}$ protonları bu şekilde çift olarak sinyal vermiş ancak çoğunlukla da molekülün diğer bölüm protonları ile birlikte multipletler içinde gözlenmişlerdir (Bkz Bulgular ve Tablo 5-4).



5.5.1.4. $^{13}\text{C-NMR}$ (APT), $^{13}\text{C-NMR}$ (DEPT) ve HSQC ($^{13}\text{C-}^1\text{H}$) Verileri

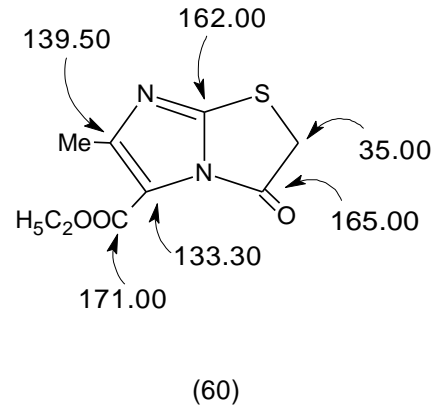
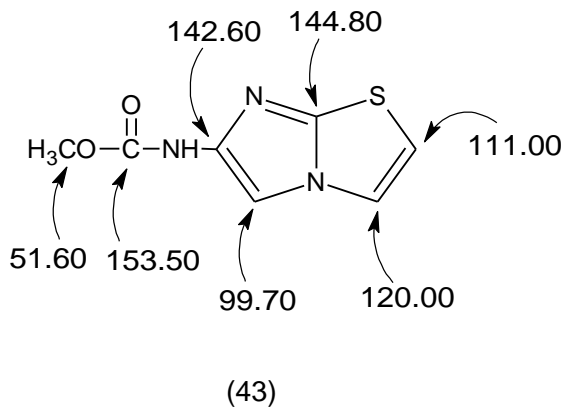
3-Alkil/aryl-2-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-5-metil-4-tiyazolidinon (**5-13**) yapısına sahip bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ verilerini destelemek ve molekülün ^{13}C rezonanslarını değerlendirerek tasarlanan yapıyı kanıtlamak amacıyla **9** numaralı bileşiğe $^{13}\text{C-NMR}$ APT (Attached Proton Test), $^{13}\text{C-NMR}$ DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) ve $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ ilişkilerini gösteren HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) deneyleri uygulanmıştır.

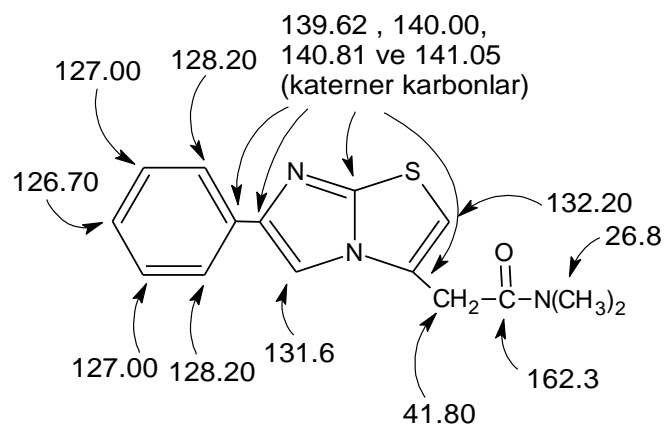
$^{13}\text{C-NMR}$ APT tekniğinde metil (CH_3), metilen (CH_2), metin (CH) ve katerner karbonlara ait tüm pikler spektrumlarda yer almaktadır. Bunlardan katerner ve CH_2 grubu karbonlarına ait pikler spektrumda yukarıya doğru gözlenirken, CH_3 ve CH grubu karbonları ise aşağıya doğru izlenmektedir.

^{13}C -NMR DEPT ölçüm tekniğinde, bir karbona ait sinyallerin hangi tür (CH, CH_2 , CH_3) karbon atomuna ait olduğu belirlenebilir ve bu nedenle bunların ayırımı yapılabilir. Ayrıca, katerner karbonlar spektrumda gözlenmediği için diğerlerinden ayrılabilir. DEPT spektrumlarında metilen (CH_2) karbonlarına ait pikler aşağıya doğru, metin (CH) ve metil (CH_3) karbonlarına ait pikler yukarıya doğru izlenmektedir.

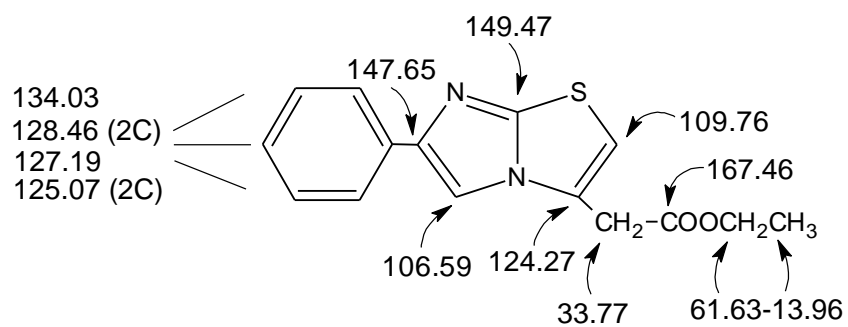
Her iki tekniğin de kullanımıyla bir moleküldeki özellikle katerner karbonların yerleri belirlenebilmektedir. Ayrıca HSQC yöntemi ile spektrumda, moleküldeki karbon atomları ile bunlara doğrudan bağlı protonlar arasında saptanan etkileşimden yararlanarak hangi karbonlara hangi protonların bağlı olduğu, dolayısıyla pik değerleri tespit edilebilmektedir. Bu spektrumlarda birbirine dik iki skalanın birinde ^{13}C -NMR spektrumu, diğerinde ise ^1H -NMR spektrumu yer almaktadır. Piklerin yer aldığı bölgelerden diğer eksene paralel olacak şekilde çizilen diklerin kesişim noktalarında saptanan ya da saptanmayan sinyaller dikkate alınarak moleküldeki hangi protonların hangi karbonlara bağlı olduğu veya hiç hidrojen taşımayan karbonlar tespit edilebilmektedir.

Literatürde, imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemi taşıyan çeşitli bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde, C_2 karbonunun kimyasal kayma değeri δ 105,3-132,20 ppm; C_3 karbonunun δ 120,3-129,18 ppm; C_5 karbonunun 97,9-131,6 ppm; C_6 karbonunun δ 142,6-150,92 ppm; C_{7a} karbonunun ise δ 144,8-152,43 ppm aralığında değiştiği görülmektedir. Bunlardan bazıları aşağıda formül üzerinde görülmektedir (43, 60, 86, 92, 120, 336-338).

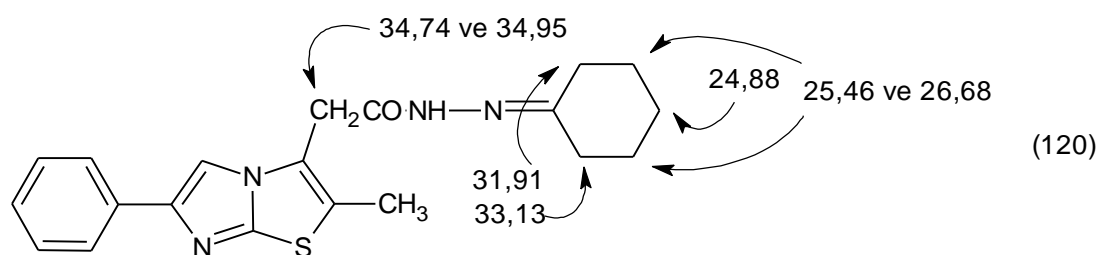




(86)

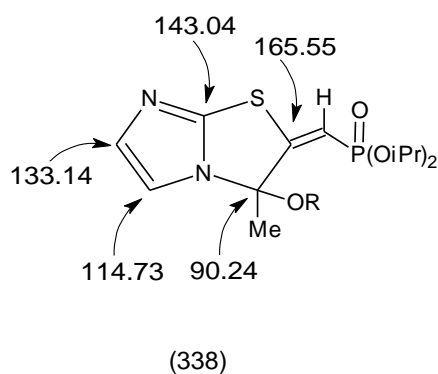
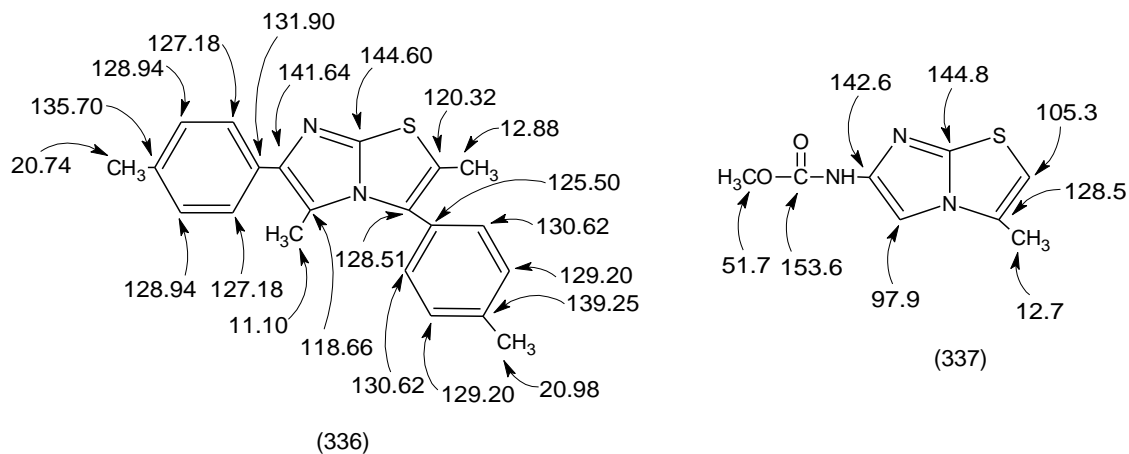


(92)

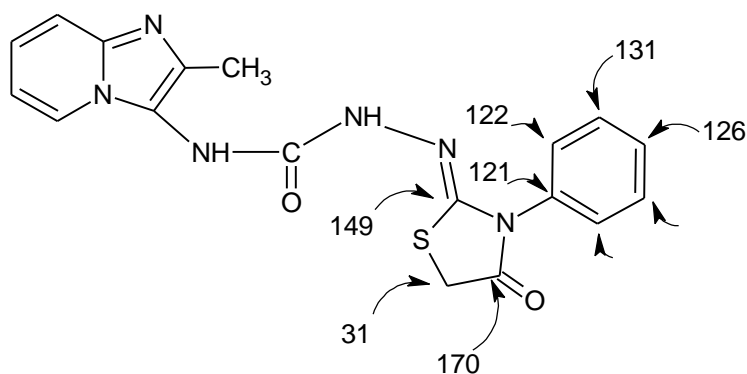


(120)

*karşılıklı değişebilir değerler

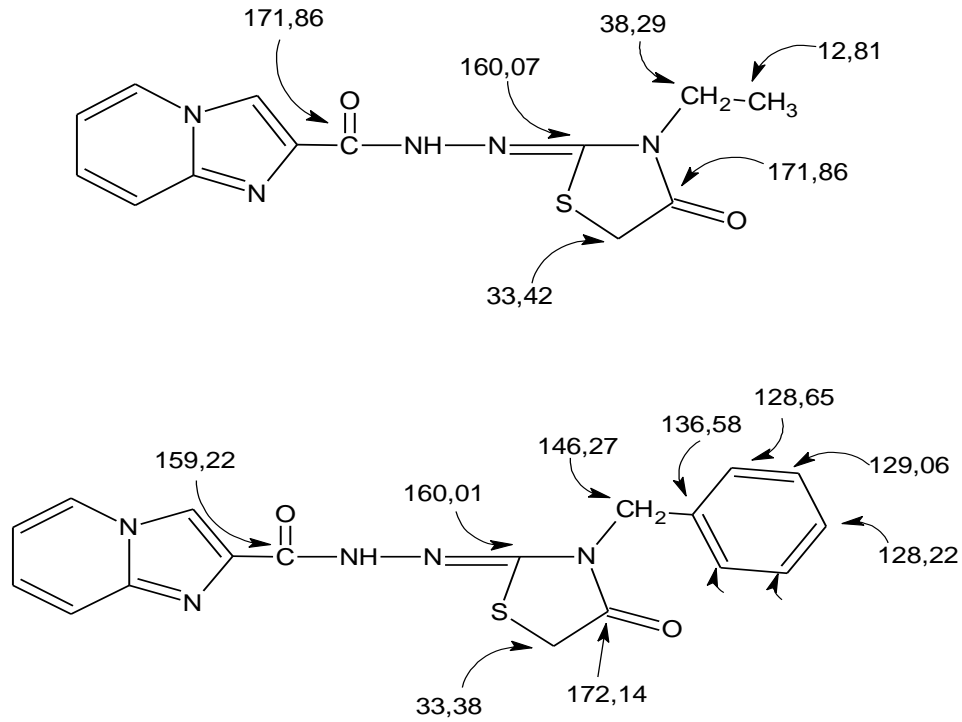


2006 Yılında Kasımoğulları, 3-(alkil/aril)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[*N*-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon yapısındaki bileşikleri ele aldığı çalışmasının bir bölümünde aşağıdaki 4-tiyazolidinon türevi bileşiği HETCOR (^1H - ^{13}C) ve HSQC (^1H - ^{13}C) spektrum verilerinden yararlanarak gösterildiği şekilde değerlendirmiştir (δ ppm) (311).



2008 Yılında Ur, konu ile ilgili olarak yaptığı çalışmada, 2-[(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)karbonil]hidrazono-3-alkil/ariltiyazolidin-4-on yapısındaki iki bileşiği

^{13}C -NMR (proton decoupled) ve HMBC spektrumlarından yararlanarak aşağıdaki şekilde değerlendirmiştir (δ ppm) (312).

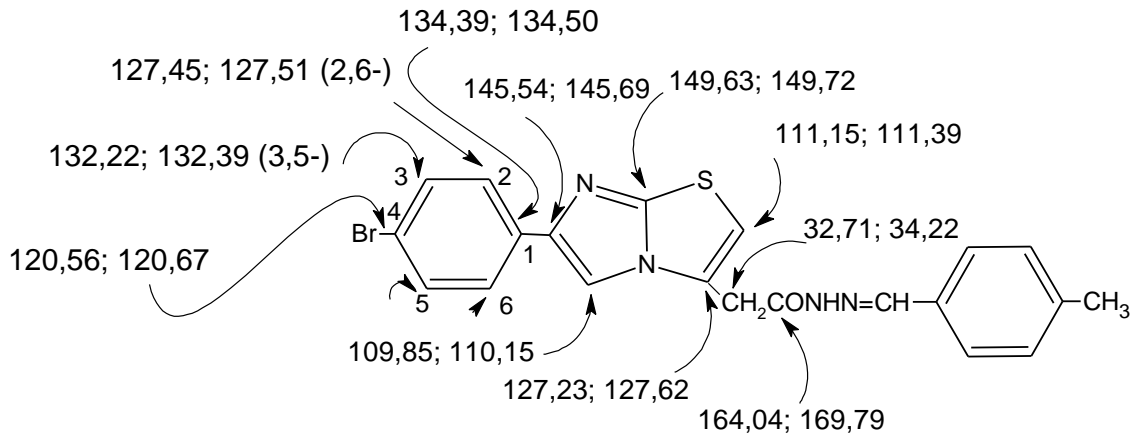


Bu bulguların ışığında daha önce ^1H -NMR spektrumu alınarak değerlendirilen **9** bileşiği, bu verileri desteklemek ve yapıyı daha iyi bir şekilde kanıtlayabilmek amacıyla ^{13}C -NMR teknikleri yönünden incelemeye tabi tutulmuş ve bu amaçla **9** bileşiğinde ^{13}C -NMR (APT) spektrumu üzerinden yapılan değerlendirmede, imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası C₂ karbonu δ 111,83 ve 111,87 ppm; C₃ karbonu δ 126,23 ve 126,26 ppm; C₅ karbonu 109,26 ppm; C₆ karbonu δ 145,63 ppm; C_{7a} karbonu ise δ 149,65 ppm değerlerinde saptanmıştır. Bu değerler bileşiğin ^{13}C -NMR (DEPT) ve HSQC spektrumları da birlikte incelenerek kesinleştirilmiştir. DEPT spektrumunda katerner karbonlar olan C₃, C₆ ve C_{7a} sinyalleri gözlenmezken, C₂ karbonu aynı yerde δ 111,83 ve 111,87 ppm'de, C₅ karbonu da δ 109,23 ve 109,25 ppm'de sinyal vermişlerdir. Aynı zamanda üzerinde proton taşıyan C₂ ve C₅ karbonları bileşiğe ait HSQC spektrumunda sırasıyla δ 7,16-7,18 ppm ve δ 8,16 ppm'deki C₂-H ve C₅-H protonlarının sinyalleri ile çakışmakta ve değerlendirmede yarar sağlamaktadır. (Bkz. Şekil 5-1).

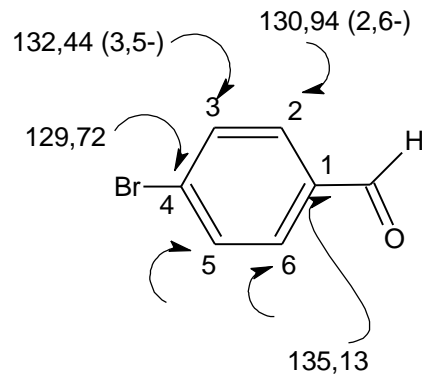
Bileşiklerin yapılarında ortak olarak bulunan imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasına 3-konumundan direkt bağlı durumda bulunan CH₂ grubu karbonu **9** bileşiğinin ¹³C-NMR APT spektrumunda, bazıları yukarıda da yer alan kaynaklarda olduğu gibi δ 33,03 ve 33,08 ppm'de yer alan sinyallere atfedilmiş, aynı zamanda bileşiğin HSQC spektrumunda δ 33,03 ve 33,09 ppm'de gözlenen sinyaller aynı karbon üzerindeki protonlara karşılık gelen δ 4,03-4,15 ppm'de gözlenen ¹H-NMR sinyalleri ile de çakışarak yerlerinin saptanmasında aydınlatıcı olmuştur. Ayrıca DEPT spektrumunda bu sinyallerin metilen (CH₂) grubunu temsil ettiği belirlenebilmiştir. (Bkz. Şekil 5-2).

Spektrumlarda görüldüğü gibi izomer yapılar nedeniyle karbon sinyalleri de zaman zaman ikişer sinyal halinde saptanmıştır.

Bileşiklerin yapılarında bulunan amid grubuna ait CONH grubu karbonu yine literatüre uygun şekilde δ 166,37 ve 166,44 ppm olarak saptanmış, katerner karbon olduğu için bileşiğin DEPT spektrumunda saptanmamış, HSQC spektrumunda da aynı ppm değerlerinde saptanmış ve beklendiği şekilde proton taşımadığı için herhangi bir protonun sinyali ile çakışma göstermemiştir. Bileşiklerin yapısında imidazotiyazol halkası 6-konumunda yer alan 4-bromofenil artığına ait protonlar da beklendiği şekilde literatürdeki benzerlerine uygun şekilde (334, 339) Br-Ph C_{2,6} karbonları, δ 127,18 ppm'de; Br-Ph C_{3,5} karbonları da δ 132,15 ppm'de gözlenmiş, HSQC spektrumunda aynı karbon sinyalleri sırasıyla δ 7,57-7,61 ppm ve δ 7,40-7,43 ppm'deki protonların sinyalleri ile çakışmışlardır. DEPT spektrumunda da tamamen aynı ppm değerlerinde CH sinyalleri gözlenmiştir. 4-Bromofenil artığı C₁ karbonu ve C₄ karbonu da katerner karbonlar olarak **9** bileşiğinin DEPT spektrumunda izlenmezken, APT spektrumunda sırasıyla δ 134,01; 134,02 ve δ 120,47 ppm değerlerinde saptanmış, HSQC spektrumunda da δ 134,00-134,02 ve δ 120,47 ppm değerlerinde gözlenmiş ve proton taşımamaları nedeni ile spektrumdaki hiçbir proton sinyali ile eşleşme göstermemişlerdir (Bkz. Şekil 5-1).



(334)

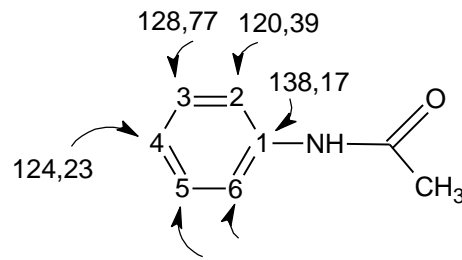


(339)

Molekülün yapısındaki amaçlanan değişimi oluşturan tiyazolidinon halka sistemi ile ilgili ^{13}C -NMR bulgularına gelince, **9** bileşiğinin gerek APT gerekse DEPT spektrumlarında, oluşan yeni yapıyı kanıtlayan 5-konumundaki CH_3 karbonu, δ 19,70 ve 19,88 ppm'de; aynı yerdeki CH karbonu da δ 40,38 ve 40,44 ppm'de gözlenmiş, HSQC spektrumunda CH_3 karbonu aynı yerde saptanırken CH karbonu küçük bir farklılıkla δ 40,32 ve 40,44 ppm'de saptanmış ve üzerlerindeki protonlar ya da proton nedeniyle sırasıyla ^1H -NMR skalasındaki δ 1,53 ve 1,58 ppm'deki dubletlerle ve δ 4,48 ve 4,53 ppm'deki quartetlerle etkileşim göstermişlerdir (Bkz Şekil 5-2). Tiyazolidinon halkası 3-fenil karbonları, her üç spektrum türünde de Ph $\text{C}_{2,6}$ karbonları δ 121,46 ppm'de; Ph $\text{C}_{3,5}$ karbonları APT ve DEPT spektrumlarında aynı olmak üzere HSQC spektrumunda δ 130,13'ün yanı sıra δ 130,22 ppm'de; Ph C_1 ve Ph C_4 karbonları da APT, HSQC ve DEPT (C_1 hariç) spektrumlarında δ 148,16; 148,20 ppm ve δ 125,29; 125,34 ppm değerlerinde saptanmış ve C_1 karbonu katerner olduğu için DEPT

spektrumunda saptanmamış, aynı zamanda HSQC spektrumunda hiçbir hidrojen sinyali ile çakışma göstermemiştir. Fenil halkası C_{2,6}, C_{3,5} ve C₄ karbonları ise, ¹H-NMR skalasındaki sırası ile δ 6,89; 6,91 ppm; δ 7,36 ppm ve δ 7,16-7,18 ppm'deki proton sinyalleri ile çakışmıştır (Bkz Şekil 5-1).

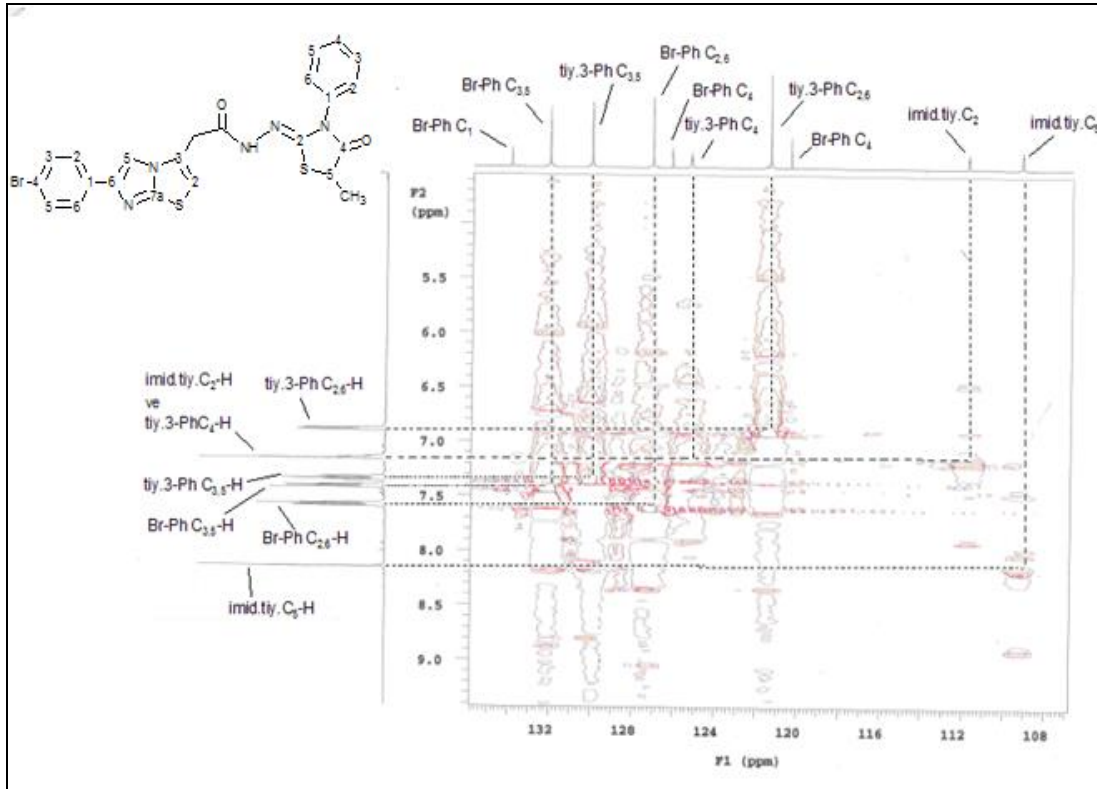
Tiyazolidinon 3-fenil artığı karbonları için yapılan değerlendirme literatürde SDBS veri tabanındaki asetanilid molekülünün ¹³C-NMR (δ ppm) verileri ile de uyum sağlamaktadır (340).



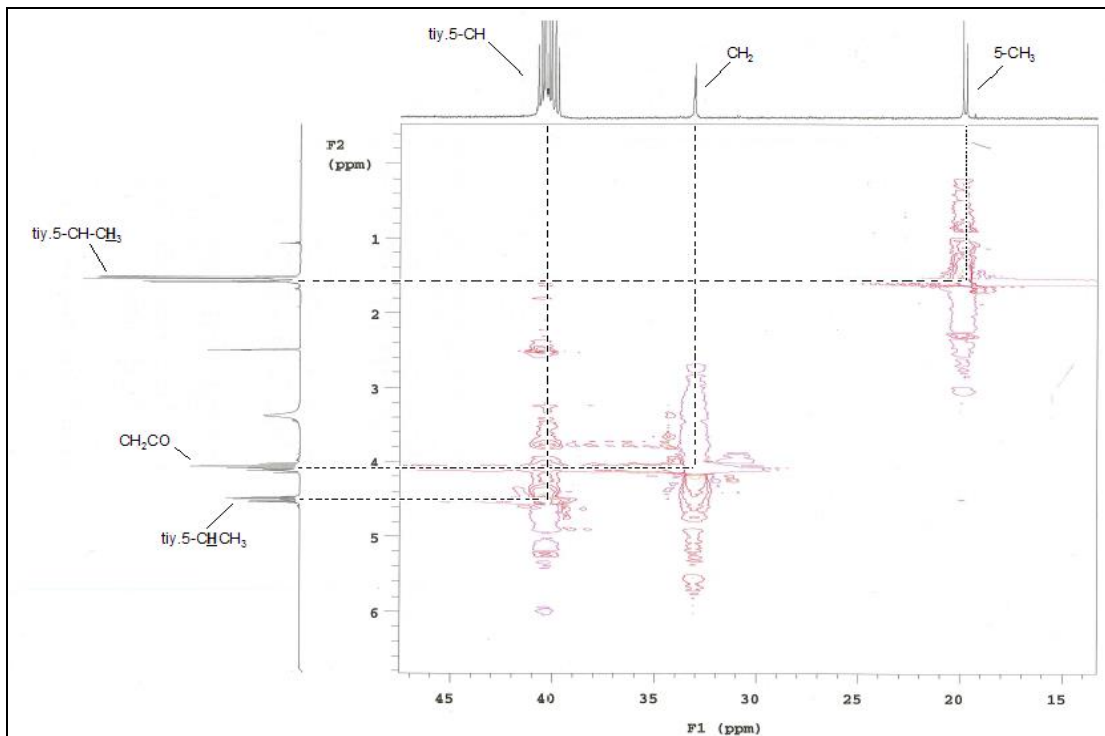
(340)

Son olarak 4-tiyazolidinon halka yapısında önemli iki sinyali oluşturan C=O ve 2-konumu C=N karbonları ¹³C-NMR APT ve HSQC spektrumlarında sırasıyla, δ 172,48; 172,62 ppm ve δ 151,82; 152,11 ppm değerlerinde saptanmış, katerner olan bu karbonlar DEPT spektrumunda gözlenmezken, HSQC spektrumunda beklendiği şekilde hiçbir sinyalle etkileşim göstermemişlerdir.

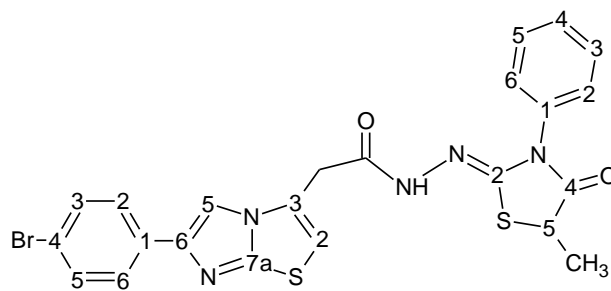
9 Bileşiğinin ¹³C-NMR-APT, DEPT ve HSQC spektrumlarına ait veriler Tablo 5-6 'da gösterilmektedir.



Şekil 5-1: Bileşik 9'un HSQC spektrumu (107-136 ppm)



Şekil 5-2: Bileşik 9'un HSQC spektrumu (15-45 ppm)



9

Tablo 5-6: Bileşiğın (9) ^{13}C -NMR (APT), ^{13}C -NMR (DEPT) ve ^{13}C -NMR (HSQC) verileri

Karbon konumu*	δ ppm (APT)	δ ppm (DEPT)	δ ppm (HSQC)
C ₂ -imid.tiy.	111,83; 111,87	111,83; 111,87	111,83; 111,87
C ₃ -imid.tiy.	126,23; 126,26	-	126,23; 126,26
C ₅ -imid.tiy.	109,26	109,23; 109,25	109,23; 109,26
C ₆ -imid.tiy.	145,63	-	145,63
C _{7a} -imid.tiy.	149,65	-	149,65
Br-Ph C1	134,01; 134,02	-	134,00; 134,02
Br-Ph C _{2,6}	127,18	127,18	127,18
Br-Ph C _{3,5}	132,15	132,15	132,15
Br-Ph C ₄	120,47	-	120,47
CH ₂	33,03; 33,08	33,02; 33,08	33,03; 33,09
tiy. 5-CH ₃	19,70; 19,88	19,70; 19,88	19,70; 19,88
tiy. 5-CH	40,38; 40,44	40,38; 40,44	40,32; 40,44
tiy. 3-Ph C1	148,16; 148,20	-	148,16; 148,20
tiy. 3-Ph C _{2,6}	121,46	121,46	121,46

Tablo 5-6 devam

Karbon konumu*	δ ppm (APT)	δ ppm (DEPT)	δ ppm (HSQC)
tiy. 3-Ph C _{3,5}	130,13	130,13	130,13; 130,22
tiy. 3-Ph C ₄	125,29; 125,34	125,29; 125,34	125,29; 125,34
tiy. C ₂ =N	151,82; 152,11	-	151,82; 152,11
CONH	166,37; 166,44	-	166,37; 166,44
tiy. C=O	172,48; 172,62	-	172,48; 172,62

*imid.tiy.: imidazotiyazol; Ph: fenil; tiy.: tiyazolidinon

5.5.1.5. Kütle Verileri

4-Tiyazolidinon türevi bileşikler (**5-13**) arasından seçilen **9** numaralı bileşik, yapının oluşumunun kütle spektroskopisi açısından en önemli kanıtı olan molekül ağırlığının doğrulanması için “elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometrisi” (ESI-MS) yöntemi ile analize tabi tutulmuştur.

ESI, atmosfer basıncında ve oda sıcaklığında gerçekleştirilen, enerjisi düşük (yumuşak) bir iyonizasyon yöntemi olarak yüksek polaritede ve uçucu olmayan bileşiklerin iyonizasyonuna olanak sağlarken; büyük ve termal olarak kolayca parçalanabilen biyomoleküllerde de çok az parçalanmaya sebep olmaktadır. Bu yöntemde ana hedef pozitif $[M+H]^+$ veya negatif $[M-H]^-$ iyonlaştırma yoluyla moleküler iyonun saptanmasıdır (341).

Yöntemin esası yüksek potansiyelde tutulan bir kapilerden geçirilen analiz çözeltisinin elektrik yüklü damlacıklar oluşturması; ilerleyen aşamada bu yüklü damlacıkların çözücünün buharlaştırılması ve Coulomb patlaması yoluyla küçülmesi ve gaz fazda iyon haline dönüşmesine dayanmaktadır. Analiz örneğine ait iyonlar elektrokimyasal oksidasyon ((+) ESI) veya redüksiyon ((-) ESI), yüklü damlacıklar

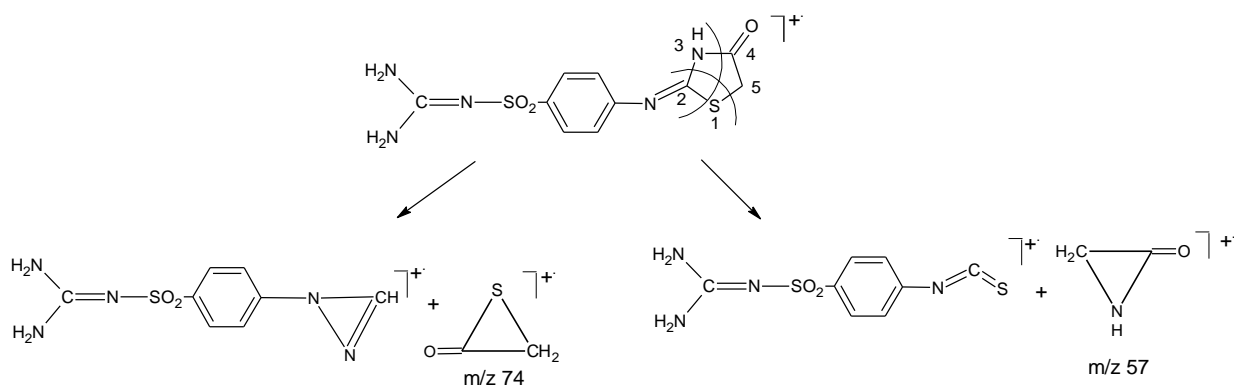
arasındaki asit/baz reaksiyonları veya gaz fazda iyonlar arası proton-transfer reaksiyonları gibi farklı mekanizmalarla oluşmaktadır (341-343).

Genel olarak, kolaylıkla protonlanabilen bazik moleküller pozitif iyonizasyona ($[M+H]^+$), kolaylıkla proton kaybedebilen asidik moleküller ise negatif iyonizasyona ($[M-H]^-$) daha duyarlı olmaktadır. Fakat asitlik/bazlık moleküllerin ESI'ya karşı hassasiyetlerini belirleyen tek parametre değildir. Henriksen ve ark. 31 farklı asidik molekülün (-) ESI'ya karşı duyarlılıklarını inceledikleri çalışmalarında, moleküllerin negatif iyonizasyona verdikleri yanıtın direkt olarak asiditeyle orantılı olmadığını; molekülün polaritesi, kullanılan çözücü cinsi gibi parametrelerin de molekülün (-) ESI da analiz edilebilirliğini etkilediğini belirtmektedirler (343).

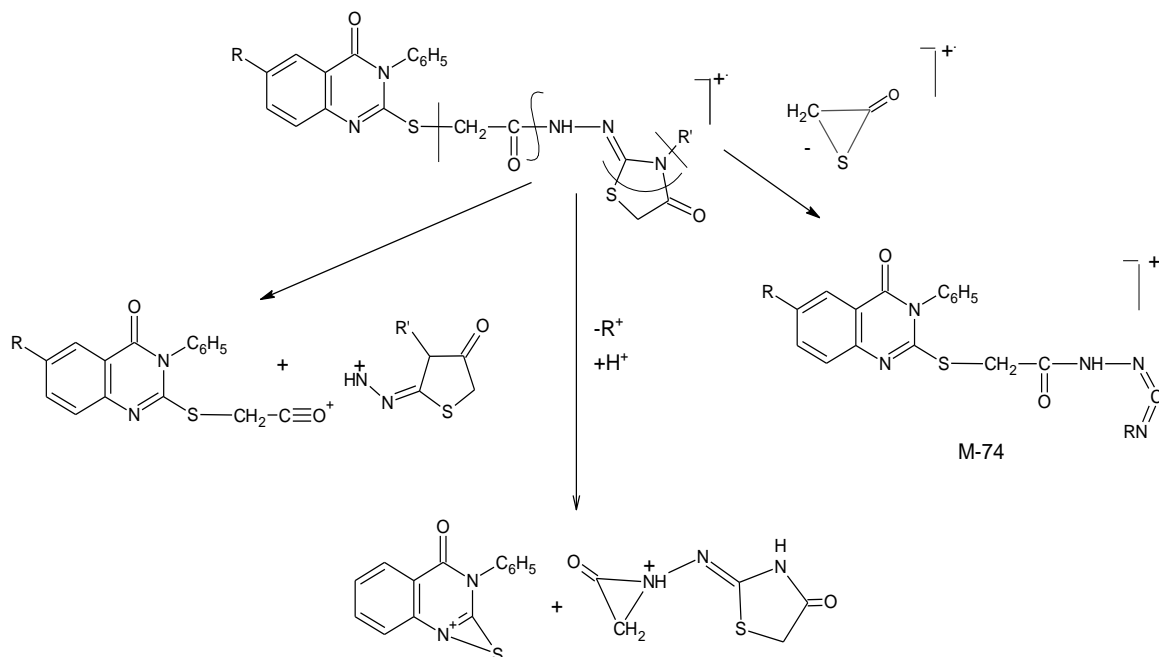
Kuvvetli asidik veya bazik grup içermeyen polar moleküller, örnek çözeltilisine çeşitli iyonların eser miktarda ilavesiyle iyonize hale getirilebilir. (+) ESI yönteminde pozitif iyon oluşumunu kolaylaştırmak için Na^+ , K^+ , Li^+ , NH_4^+ vb. tuzları; (-) ESI yönteminde negatif iyon oluşumunu kolaylaştırmak için Cl^- iyonları (kloroform gibi klor ihtiva eden çözücüler veya Cl^- tuzları) kullanılmaktadır (343). Bu nedenle bu yöntemde, pozitif modda $[M+Na]^+$, $[M+K]^+$, $[M+NH_4]^+$ ve negatif modda $[M+HCOO]^-$, $[M+CH_3COO]^-$, $[M+Cl]^-$ şeklinde katım ürünleri de oluşabilir. Yöntem düşük enerjili olduğundan proton katımı ya da kaybından sonra kalan enerji fazlası iyonların ileri parçalanmasına neden olmaz. Moleküler iyon saptanır, ancak parçalanma bilgisi eksik olduğundan Tandem-MS (MS/MS) uygulanarak seçilen iyon bir soy gaz ile parçalanır ve iyonla ilişkin parça bilgisi elde edilebilir. Burada MS/MS uygulamasında dört kutuplu (quadripole) ilk iyon analizörü (MS-1) sadece belli iyonların geçişi için ayarlanır. Bu iyonlar daha sonra çarpışma hücresinde helyum ile parçalanır ve oluşan parça iyonlar ikinci MS analizöründe ayrılıp (MS-2) saptanır.

Literatürde yer alan konu ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, 2-sübstitüe imino-4-tiyazolidinon halkası üzerinden kaydedilen parçalanma yollarının halkanın 1, 2 ve 3, 4 veya 2, 3 ve 5, 1 konumları arasındaki bağların parçalanması üzerinden yürüdüğü görülmektedir.

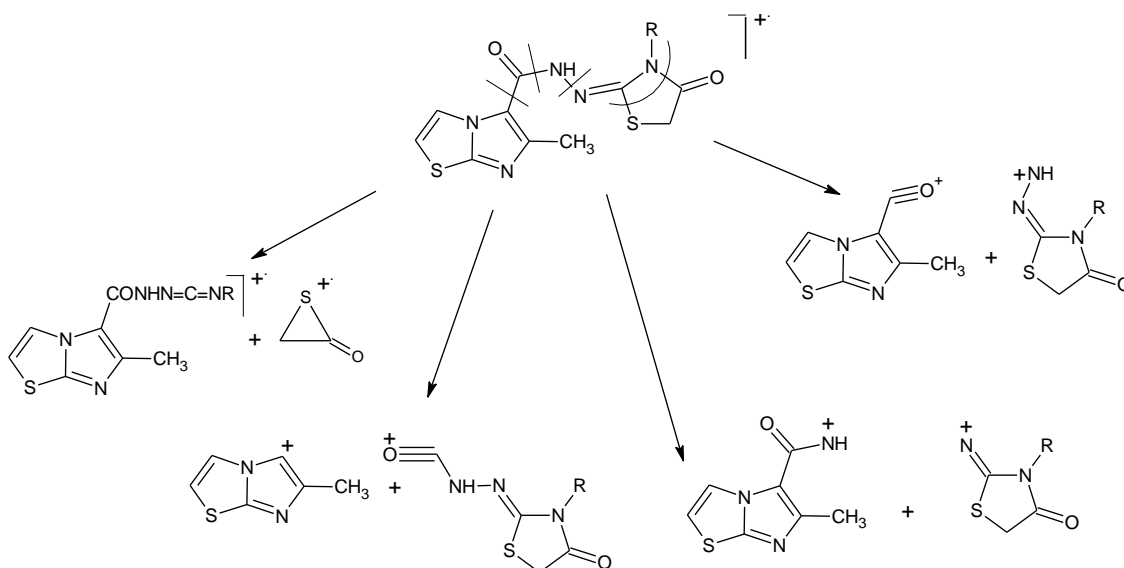
Gürsoy ve Cesur 1982 yılındaki çalışmalarında, 2-sübstitüe iminotiyazolidinon türevlerinin kütle parçalanmalarını detaylı bir şekilde incelemiş ve tiyazolidinon halkasındaki bölünmenin $C_2H_2SO^+$ (m/z 74) ve $C_2H_3NO^+$ (m/z 57) atılması ile gerçekleştiğini bildirmişlerdir (344).



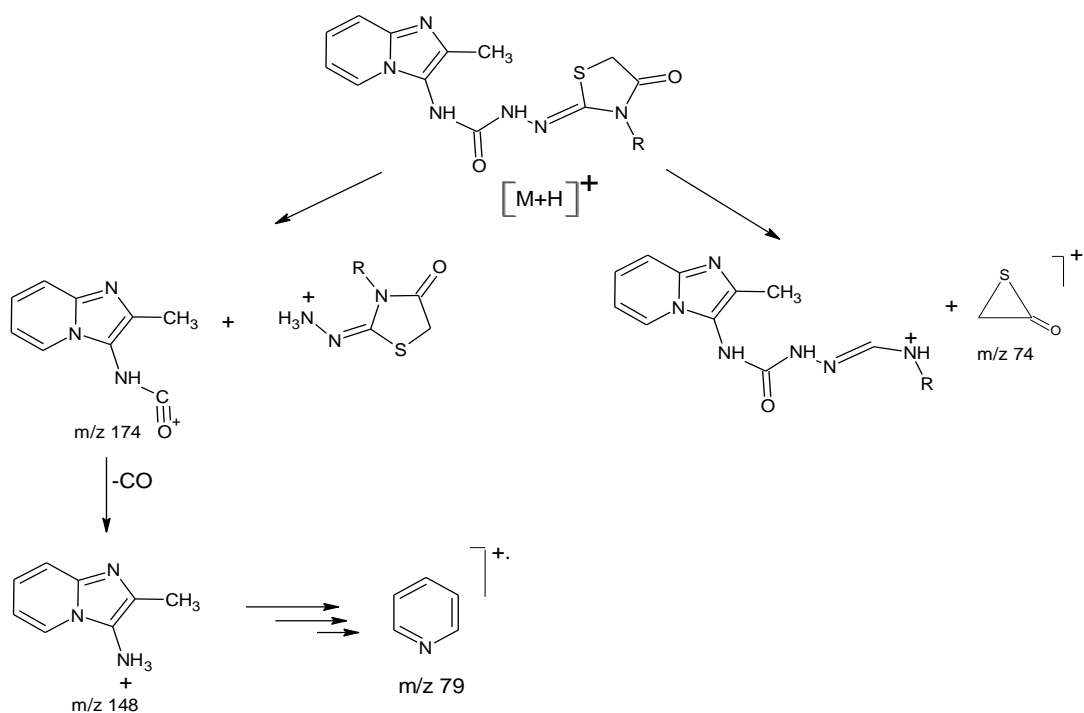
Gürsoy ve Karalı, 2-(3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-yl)merkaptoasetilhidrazono-3-sübstitüe 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiklerin electron impact (EI) yöntemi ile alınan kütle parçalanma yollarını aşağıdaki şekilde bildirmişlerdir (211).

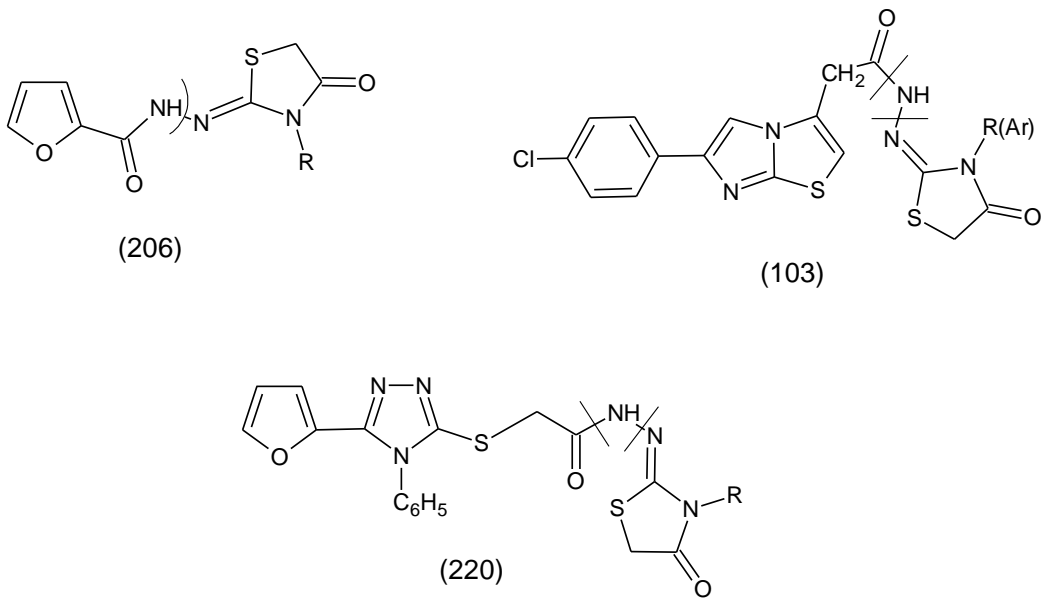


Güner 1992 yılında, 2-[(6-metilimidazo[2,1-b]tiyazol-5-il)karbonil]hidrazono-3-alkilsübstitüe/nonsübstitüe tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiklerin kimyasal iyonizasyon (CI) yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında genel parçalanmanın dört ana bölgeden olduğunu bildirmişlerdir (345).

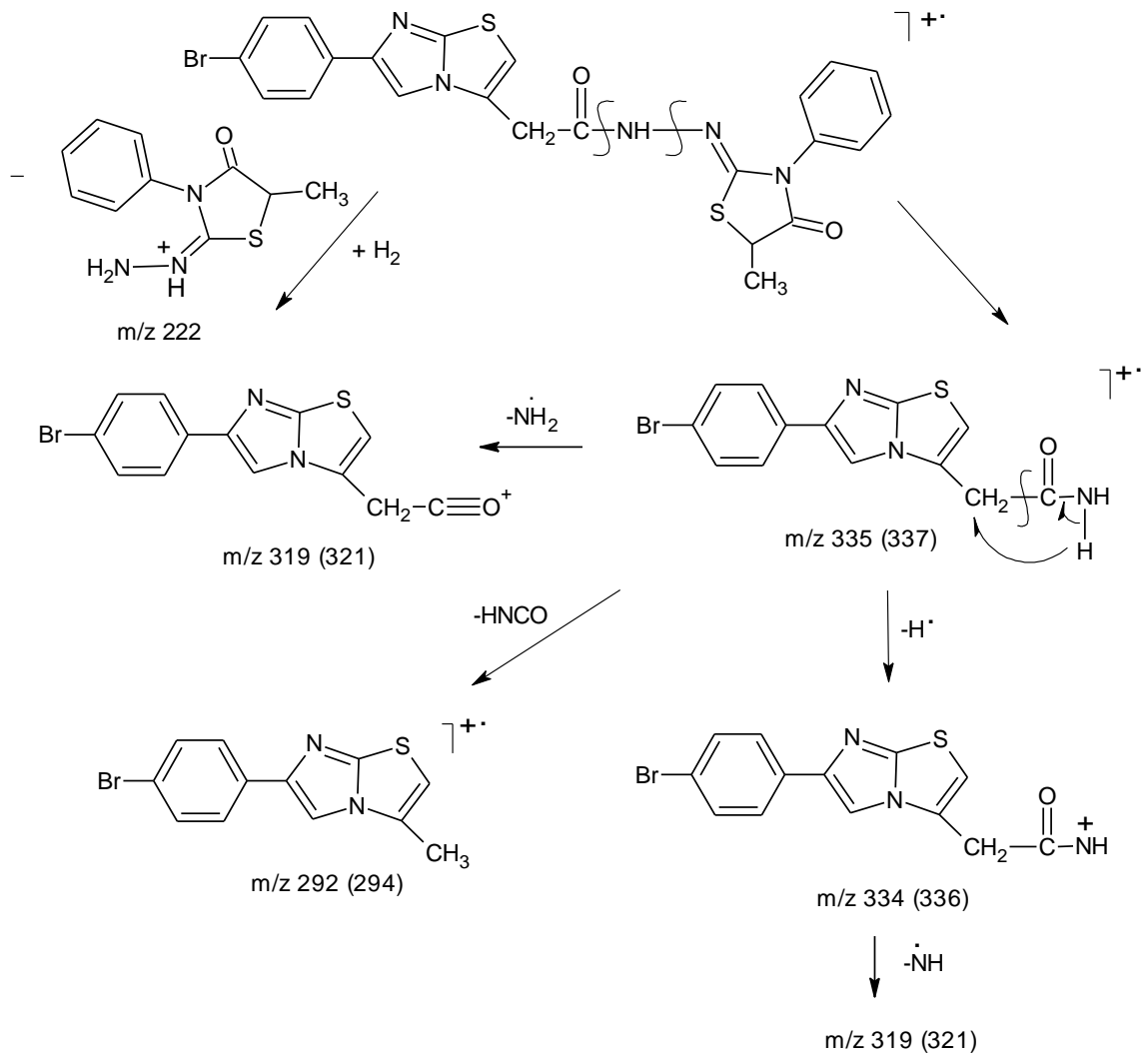


Kasımoğulları 2006 yılında, 3-(alkil/aril)-1,3-tiyazolidin-2,4-dion 2-[N-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)semikarbazon] yapısındaki bileşiklerin APCI yöntemiyle alınan kütle spektrumlarında CO-NH bağının kırılması ile oluşan m/z 174 iyonunun ve bu iyondan CO kaybı ve iki proton alımı ile oluşan m/z 148 iyonunun bu iyonun ileri parçalanmasıyla da m/z 79 iyonunun tüm spektrumlarda izlendiğini, ayrıca m/z 74 parçasının kaybı ile oluşan iyonun da yapıyı kanıtlayıcı önemli bir iyon olarak tüm spektrumlarda izlendiğini bildirmiştir (311).





ESI (+) yöntemi ile alınan **9** bileşiğinin kütle spektrumunda molekül ağırlığına karşılık gelen $[M+H]^+$ piki temel piki oluşturmuştur (Bkz. Bulgular). Bunun yanı sıra, yukarıda da bahsedildiği gibi yumuşak bir iyonizasyon yöntemi olması nedeniyle ileri parçalanmaların pek gözlenemediği ESI (+) yöntemi uygulanan bileşik, ESI (+) iyonizasyon yöntemi ile kütle ölçümü yapıldıktan sonra ilk iyon analizöründen çıkan $[M+H]^+$ moleküler iyonu çarpışma hücresinde helyum ile parçalanmış ve ikinci kütle spektrumu (MS-2) elde edilmiştir. Spektrumda brom taşıyan parçalarda ^{81}Br izotopundan kaynaklanan M+2 kütleleri de gözlenmiştir. Ana parçalanma yolunun CO-NH bağının kopması (m/z 319 (321) ve m/z 222) olduğu spektrumda bileşiğin (**9**) genel parçalanma yolları aşağıda görülmektedir.



Şekil 5-2: Bileşiğin (9) genel kütle parçalanma yolları

5.6. Biyolojik Aktivite Verilerinin Değerlendirilmesi

5.6.1. Antiviral Aktivite Verileri

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin (5-13) antiviral aktiviteleri “Bulgular” bölümünde belirtildiği gibi çeşitli virüs suşları ve doku kültürlerinde denenerek incelenmiştir. HeLa hücre kültürlerinde Vesicular stomatitis virüs, Coxsackie virüs B4 ve Respiratory syncytial virüslerine karşı yapılan çalışmalarda (referans bileşikler: DS-5000, (S)-DHPA ve Ribavirin), **10** (R=4-CH₃Ph türevi) ve **12** (R=4-BrPh türevi) bileşikleri Coxsackie virüs B4 ve Respiratory syncytial virüslerine karşı aktif bulunmuştur (Bkz. Tablo 4-1).

Bileşiklerin Feline korona virüs ve Feline herpes virüslerine karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri CRFK hücre kültürlerinde incelenmiş, referanslar (HHA, UDA ve Gansiklovir) ile kıyaslandığında aktivite göstermedikleri belirlenmiştir (Bkz. Tablo 4-2).

Bileşiklerin HEL hücre kültürlerinde Herpes simplex virüs-1 (KOS), Herpes simplex virüs-2 (G), Vaccinia virüs, Vesicular stomatitis virüs ve Herpes simplex virüs TK KOS ACV^r virüslerine karşı antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri araştırılmış ve referanslar (Brivudin, Sidofovir, Asiklovir ve Gansiklovir) ile kıyaslandığında aktivite saptanamamıştır (Bkz. Tablo 4-3).

Vero hücre kültürlerinde Para-influenza-3 virüs, Reovirüs-1, Sindbis virüs, Coxsackie virüs B4 ve Punta Toro virüslerine karşı antiviral aktivite çalışmalarında referanslar (DS-5000, (S)-DHPA ve Ribavirin) ile kıyaslandığında belirgin bir aktivite saptanamamıştır (Bkz. Tablo 4-4).

Bileşikler, HIV-1 (IIIB suşu) ve HIV-1 (ROD suşu) virüslerine karşı da antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri yönünden MT-4 hücre kültürlerinde incelenmiş ve referans olarak kullanılan Nevirapin, Lamivudin, Azidotimidin ve Didanozin ile kıyaslandığında incelenen virüslere karşı aktif olmadıkları sonucuna varılmıştır (Bkz. Tablo 4-5).

Influenza A/H1N1, Influenza A/H3N2 ve Influenza B virüslerine karşı MDCK hücre kültürlerinde antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri araştırılan bileşiklerden, **5** (R=4-C₂H₅), **6** (R=4-C₃H₇), ve **8** (R=4-C₄H₉)’un referans olarak kullanılan bileşiklerin (Zanamivir, Ribavirin, Amantadin ve Rimantadin) denenen konsantrasyonlarındaki antiviral etkileri ile kıyaslandığında zayıf düzeyde anti-influenza aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Bkz. Tablo 4-6).

5.6.2. Antikanser Aktivite Verileri

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından seçilen **11** numaralı bileşikte, lösemi, akciğer, kolon, santal sinir sistemi, melanoma, yumurtalık, böbrek, prostat ve meme kanserlerinden izole edilen 60 hücre tipine karşı 10⁻⁵ molar konsantrasyonda hücre büyümesini önleyici etki araştırılmıştır (Bkz. Tablo 4-6).

Antikanser aktivite araştırmasında aktivite, tek doz çalışmalarında büyüme inhibisyon değerleri üzerinden incelenmektedir. Bileşiklerin tek doz ortalama grafiği tablosunda yer alan değerler, ilaç uygulanmış hücrelerin ilaç uygulanmamış kontrollere oranla % büyüme değerleridir. Tablodaki ilk sütundaki değerler 100’den çıkartılarak inhibisyon değerleri saptanmaktadır. Sıfırın altındaki değerler letaliteyi göstermektedir (346).

Antikanser aktivite yönünden incelemeye alınan **11** bileşiğinin tek dozluk çalışma sonucunda en yüksek değer olarak, böbrek kanseri UO-31 hücre tipi üzerinde % 25,80 oranında inhibisyon gözlenmiştir (Bkz. Tablo 4-7). Bileşik beş dozluk incelemeye tabi tutulmamıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Stephen HW, Wilson FJ. Some thiazole derivatives. I. *J Chem Soc* 1926; 2531. Ref CA 1927; **21**: 245-246.
- 2- Wilson FJM, Bairo W, Burns R, Munro AM, Stephen HW. Some acyl derivatives of hydrazine. *J Roy Tech Coll (Glasgow)* 1926; **2**: 56. Ref CA 1929; **23**: 5164.
- 3- Ochiai E. Synthese von Thiazolo-imidazol- und Thiazolo-purin-Derivaten. *Ber* 1936; **69**: 1650-1655.
- 4- Andersag H. Westphal K. Über die Synthese des antineuritischen Vitamins. *Ber* 1937; **70**: 2035-2054.
- 5- Kondo H, Nagasawa F. Synthesis of thiazolepyrrole and thiazoleimidazole rings. *J Pharm Soc Japan* 1937; **57**: 1050-1053. Ref CA 1938; **32**: 3398.
- 6- Matsukawa T, Ban S. Chemotherapeutics XXII. Syntheses of imidazo compounds. 1. *J Pharm Soc Japan* 1951; **71**: 756-759. Ref CA 1952; **46**: 8094-8095.
- 7- Lawson A, Morley HV. 2-Merkaptoglyoxalines Part IX. The preparation of 1,5-disubstituted 2-merkaptoglyoxalines from α -amino-acids. *J Chem Soc* 1955; 1695-1698.
- 8- Kickhöfen B, Kröhnke F. Zur Kenntnis des imidazothiazol-ringsystems. *Ber* 1955; **88**: 1109-1114.
- 9- Fefer M, King LC. Reaction of ethylenethiourea with phenacyl and p-substituted phenacyl halides. *J Org Chem* 1961; **26**: 828-835. Ref CA 1961; 23501b.
- 10- Werbel LM, Zamora ML. Synthesis of fused imidazo-heterocyclic systems. *J Heterocyclic Chem* 1965; **63**: 287-290.
- 11- Almirante L, Polo L, Mugnaini A, Provinciali E, Rugarli P, Gamba A, Olivi A, Murmann W. Derivatives of imidazole. II. Synthesis and reactions of imidazo[1,2-*a*]pyrimidines and other bi- and tricyclic imidazo derivatives with analgesic, antiinflammatory, antipyretic and anticonvulsant activity. *J Med Chem* 1966; **9**: 29-33.

- 12- Pentimalli L, Cogo G, Guerra AM. Reazioni di 6-fenil-imidazo[2,1-*b*]tiazolo con alcuni dienofili. *Gazz Chim Ital* 1967; **97**: 488-497.
- 13- Paolini JP, Lendvay LJ. Heterocyclic systems with a bridgehead nitrogen. II. 6-Chloroimidazo[2,1-*b*]thiazole and some of its 5-substituted derivatives. *J Med Chem* 1969; **12**: 1031-1034.
- 14- Mustafa A, Ali MI, Abou-State MA, Hammam AEG. Reactions with 4,5-disubstituted 2-mercapto imidazoles and their derivatives. *J Prakt Chem* 1972; **314**: 785-792.
- 15- Arya VP, Fernandes F, Sudarsanam V. Synthesis of nitroheterocycles: Part I- Synthesis of 2-substituted 5-nitrothiophene derivatives & their antimicrobial activity. *Indian J Chem* 1972; **10**: 598-601.
- 16- Mohan J, Chadha VK, Pujari HK. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom. Part XVII-Reaction of 2-mercapto-4,5-diphenylimidazole with haloacids, α -haloketones, alkyl halides & 2,3-dichloroquinoxaline. *Indian J Chem* 1973; **11**: 747-749.
- 17- Mohan J, Pujari HK. Synthesis of 3-aryl-5,6-dimethyl-imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Indian J Chem* 1975; **13**: 528-529.
- 18- Robert JF, Xicluna A, Panouse JJ. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole-II Synthèses d'imidazo[2,1-*b*]thiazole à chaînes latérales carbonylées à partir d'amino-2-thiazoles. *Eur J Med Chem ChimTer* 1975; **10**: 59-64.
- 19- Böhme H, Weisel KH. B-Substituted enamines, VIII: Fused ring systems from 2-aminoheterocycles and derivatives of α -chloroacetoacetic acid. *Arch Pharm* 1976; **309**: 960-965.
- 20- Abignente E, Arena F, de Caprariis P, Parente L. Ricerche su composti eterociclici VII-Acidi eteroarilcarbossilici e 2-(eteroaril)propionici. *Il Farmaco Ed Sc* 1977; **32**: 735-746.
- 21- Sawhney SN, Arora SK, Singh SP. Synthesis and antiinflammatory activity of some 6-alkyl- or arylimidazo[2,1-*b*]thiazole-3-acetic acids. *Indian J Chem* 1978; **16B**: 523-524. Ref CA 1978; **89**: 215300w.

- 22- Robert JF, Panouse JJ. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole. IV. Réarrangements au cours de la condensation de β -dicétones α -bromées avec l'amino-2 thiazole et la mercapto-2-imidazoline. *J Heterocyclic Chem* 1979; **16**: 1201-1207.
- 23- Campaigne E, Selby TP. Reactions of 4-chloroacetoacetic esters with thioureas (1). *J Heterocyclic Chem* 1980; **17**: 1255-1257.
- 24- Sawhney SN, Kodali DR, Dhindsa GS, Singh SP. Synthesis & antiinflammatory activity of some arylimidazo[2,1-*b*]thiazolyl- & arylimidazo[2,1-*b*]benzothiazolyl-acetic acids. *Indian J Chem* 1982; **21B**: 134-138.
- 25- Andreani A, Bonazzi D, Rambaldi M. Potential antitumor agents. VII 5-substituted 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Arch Pharm (Weinheim)* 1982; **315**: 451-456.
- 26- Andreani A, Bonazzi D, Rambaldi M, Fabbri G. 5,6-Disubstituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles as potential antiinflammatory agents. II. *Eur J Med Chem Chim Ter* 1982; **17**: 271-274.
- 27- Kühmstedt H, Kottke K, Knoke D, Robert JF, Panouse JJ. Synthèse d'amines et d'acylhydrazides hétérocycliques à propriétés immunomodulatrices potentielles. *Ann Pharm Fr* 1982; **40**: 425-429.
- 28- Nielek S, Lesiak T. Synthesis and properties 2,3,5,6-tetrahydro-6-(3-methyl benzofuran-2-yl)imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Chem Ber* 1982; **115**: 1247-1251.
- 29- Andreani A, Rambaldi M, Bonazzi D, Fabbri G, Greci L, Galatulas I, Bossa R. Allyl, propargyl and cyanomethyl esters of imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carboxylic acids. *Arch Pharm (Weinheim)* 1983; **316**: 141-146.
- 30- Abdelhamid AO, Hassaneen HM, Shawali AS. Reactions of α -ketohydrazidoyl halides with some heterocyclic amines. Facile synthesis of arylazo derivatives of fused heterocycles with a bridgehead nitrogen atom. *J Heterocyclic Chem* 1983; **20**: 639-643.
- 31- Isomura Y, Ito N, Sakamoto S, Homma H, Abe T, Kubo K. Studies on the synthesis and anti-inflammatory activity of 2,6-di-*tert*-butylphenols with a heterocyclic group at the 4-position. II. *Chem Pharm Bull* 1983; **31**: 3179-3185.
- 32- Abignente E, De Caprariis P, Sacchi A, Marmo E, Berrino L, Matera MG. Research on heterocyclic compounds. XIV-Imidazothiazole and imidazobenzothiazole

- derivatives: Synthesis and antiinflammatory activity. *Il Farmaco Ed Sc* 1983; **38**: 533-545.
- 33- Eichler E, Rooney CS, Williams HWR. Concerning the preparations of some pyridylimidazothiazole derivatives. *J Heterocyclic Chem* 1983; **20**: 419-421.
- 34- Gupta GD, Jain KK, Gupta RP, Pujari HK. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Part XLVI-Reaction of 4,5-Disubstituted 2-Mercapto imidazoles with α -halogenoketones & 1,2-dibromoethane. *Indian J Chem* 1983; **22B**: 268-269
- 35- Robert JF, Xicluna A, Hablouj M. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole. VI. Etudes i.r. et PMR (ASIS, LIS et NOE) du phénacylidène-3 tétrahydro-2,3,5,6-imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Spectrochim Acta* 1984; **40A**: 715-718.
- 36- Tikare RK, Upadhyya KG, Badami BV, Puranik GS. Synthesis & biological activity of 4-substituted 3-arylsydnonones- 3-aryl-4-(benzofuran-2'-carbonyl)-, 3-aryl-4-(6'-imidazo[2,1-*b*]thiazolyl)- & 3-aryl-4-(2'-imidazo[1,2-*a*]pyridyl)-sydnonones. *Indian J Chem* 1984; **23B**: 798-800.
- 37- Lantos I, Bender PE, Razgaitis KA, Sutton BM, DiMartino MJ, Griswold DE, Walz DT. Antiinflammatory activity of 5,6-diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles. Isomeric 4-pyridyl and 4-substituted phenyl derivatives. *J Med Chem* 1984; **27**: 72-75.
- 38- Yagodinets PI, Chernyuk IN, Shevchuk. Convenient method for the synthesis of phosphorus compounds containing the heterocyclic systems imidazo[2,1-*b*]thiazole, imidazo[2,1-*a*]pyridine, and quinoxaline. *J Gen Chem USSR (Engl Transl)* 1984; **54**: 2499-2500.
- 39- Hammouda HA, Abd-Allah SO, Hussain SM, Yousef NM. Reactions with 4,5-diphenylimidazolidine-2-thione. I. Synthesis of some imidazo[2,1-*b*]thiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazinone derivatives. *Gazz Chim Ital* 1984; **114**: 201-204.
- 40- Andreani A, Rambaldi M, Bonazzi D, Lelli G. Substituted 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolines as potential cardiotoxic agents. *Eur J Med Chem Chim Ther* 1984; **19**: 219-222.

- 41- Andreani A, Rambaldi M, Bonazzi D. Cardiotoxic activity of 2,5-dimethoxyphenyl imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Arch Pharm (Weinheim)* 1985; **318**: 1003-1008.
- 42- Andreani A, Rambaldi M. 6-Pyridinylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolines as potential cardiotoxic agents. *Eur J Med Chem Chim Ther* 1985; **20**: 93-94.
- 43- Valls N, Marin A, Alcalde E, Elguero J. Aromatic systems with 10 π electrons derived from 3a-azapentalene. XLI-Synthesis of carbamate derivatives of imidazo[2,1-*b*]thiazole, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and imidazo[2,1-*b*]benzothiazole. *Il Farmaco Ed Sc* 1985; **40**: 34-48.
- 44- Bender PE, Hill DT, Offen PH, Razgaitis K, Lavanchy P, Stringer OD, Sutton BM, Griswold DE, DiMartino M, Walz DT, Lantos I, Ladd CB. 5,6-Diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles: A new class of immunoregulatory antiinflammatory agents. *J Med Chem* 1985; **28**: 1169-1177.
- 45- Sharma A, Sarangi BK, Behera RK. Synthesis of styryl dyes: Part I Condensation of 2-substituted N-phenacylthiazolium bromides with p-N,N-dimethylaminobenzaldehyde. *Indian J Chem* 1985; **24B**: 553-555.
- 46- Belgodere E, Bossio R, Marcaccini S, Parti S, Pepino R. Imidazolecarboxylic acids and their derivatives. Synthesis of 10*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-10-one, a novel ring system. *Heterocycles* 1985; **23**: 349-355.
- 47- Fajgelj S, Stanovnik B, Tišler M. Transformations of N-heteroarylformamidines. A novel synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Heterocycles* 1986; **24**: 379-386.
- 48- Andreani A, Rambaldi M, Andreani F, Bossa R, Galatulas I. Synthesis and cardiotoxic activity of methylthio-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolines. *Eur J Med Chem Chim Ther* 1986; **21**: 55-58.
- 49- Hablouj M, Robert JF, Panouse JJ, Simeray J, Chaumont JP, Marechal G. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole VII. Activités fongistatiques d'aroylméthyl-3 et de (β aryl β hydroxyéthyl)-3 hydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Eur J Med Chem Chim Ther* 1986; **21**: 499-504.

- 50- Lantos I, McGuire M. Novel Syntheses of fused-imidazoles III. Simplified construction of the imidazo[2,1-*b*]thiazoline system. *Heterocycles* 1986; **24**: 991-996.
- 51- Andreani A, Rambaldi M, Mascellani G, Rugarli P. Synthesis and diuretic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole acetohydrazones. *Eur J Med Chem* 1987; **22**: 19-22.
- 52- Amarouch H, Loiseau PR, Bacha C, Caujolle R, Payard M, Loiseau PM, Bories C, Gayral P. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: analogues de lévamisole. *Eur J Med Chem* 1987; **22**: 463-466.
- 53- Amarouch H, Loiseau PR, Bonnafous M, Caujolle R, Payard M, Loiseau PM, Bories C, Gayral P. Dihydro-5,6 Imidazo[2,1-*b*]thiazoles, dihydro-2,3 imidazo[2,1-*b*]benzothiazoles, analogues du levamisole. *Il Farmaco Ed Sc* 1988; **43**: 421-437.
- 54- Abignente E, De Caprariis P, De Martino G, Patscot R. Research on heterocyclic compounds. XXI. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]benzothiazole and imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *J Heterocyclic Chem* 1987; **24**: 155-158.
- 55- 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**: 1875-1880.
- 56- Sanfilippo PJ, Urbanski M, Press JB, Dubinsky B, Moore JB. Synthesis of (aryloxy) alkylamines. 2. Novel imidazo-fused heterocycles with calcium channel blocking and local anesthetic activity. *J Med Chem* 1988; **31**: 2221-2227.
- 57- Abdelhamid AO, Afifi MAM. Reactions of Hydrazidoyl Halides: Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles, thiazolo[2,3-*c*]-as-triazole and heterocyclic enamionitriles. *Phosphorus and Sulfur* 1988; **36**: 129-133.
- 58- Sundberg RJ, Dahlhausen DJ, Manikumar G, Mavunkel B, Biswas A, Srinivasan V, King F, Waid P. Preparation of 2-aryl and 2-aryloxymethylimidazo[2,1-*a*]pyridines and related compounds. *J Heterocyclic Chem* 1988; **25**: 129-137.
- 59- Mohan J, Anjaneyulu GSR, Kiran. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles, and imidazo[2,1-*b*][3,1]thiazin-4(3*H*)-one & imidazo[2',1':2,3]thiazolo[4,5-*b*]quinoxaline. *Indian J Chem* 1988; **27B**: 570-572.

- 60- El-Reedy AM, Hussain SM. Synthesis of polysubstituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 4(5)-carboxy-5(4)-methyl-2-mercaptoimidazole. *Indian J Chem* 1988; **27B**: 617-621.
- 61- Andreani A, Rambaldi M, Andreani F, Bossa R, Galatulas I. Potential anti-tumor agents XVI. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Eur J Med Chem* 1988; **23**: 385-389.
- 62- Andreani A, Rambaldi M, Carloni P, Greci L, Stipa P. Imidazo[2,1-*b*]thiazole carbamates and acylureas as potential insect control agents. *J Heterocyclic Chem* 1989; **26**: 525-529.
- 63- Veerabhadraiah U, Rao VR, Rao TVP. Studies on coumarin derivatives. Part VIII. Synthesis of a new type of imidazothiazole. *Sulfur Lett* 1989; 9: 167-173. Ref CA 1990; **112**: 138954b.
- 64- Hablouj M, Robert JF. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole IX. Comportement du phénacyl-3-dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazole et du phénacylidène-3 tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazole vis-à-vis du chlorhydrate d'hydroxylamine. *J Heterocyclic Chem* 1989; **26**: 1105-1108.
- 65- Meakins GD, Musk SRR, Robertson CA, Woodhouse LS. Substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 2-aminothiazoles and α -bromoketones: Efficient preparation and proof of structure. *J Chem Soc Perkin Trans 1* 1989; 643-648.
- 66- Mukherjee A, Kumar S, Seth M, Bhaduri AP. Synthesis of 1-methyl-4-nitro-5-substituted-imidazole and substituted imidazolothiazole derivatives as possible antiparasitic agents. *Indian J Chem* 1989; **28B**: 391-396.
- 67- Robert JF, Boukraa S, Panouse JJ, Loppinet V, Chaumont JP.. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole X. Propriétés fongistatiques de 2-aminothiazoles et de 6-arylimidazo[2,1-*b*]thiazoles substitués respectivement en 4 et en 3 par un reste aryléthyle, aroylméthyle, β -hydroxy β -aryléthyle et éthoxycarbonylméthyle. *Eur J Chem* 1990; **25**: 731-736.
- 68- Mahfouz AAA, Elhabashy FM. New synthesis of 2-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles and their antimicrobial activities. *Arch Pharmacol Res* 1990; 13: 9-13. Ref CA 1991; **114**: 61988x.

- 69- Iradyan MA, Aroyan RA, Engoyan AP, Pogosyan AV, Stepanyan GM, Arsenyan FG, Garibdzhanyan BT. Structure and biological activity of phenacylthioimidazolines and 3-phenyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Khim.-Farm Zh* 1990; **24**: 38-41.
- 70- Weikert RJ, Bingham S, Emanuel MA, Fraser-Smith EB, Loughhead DG, Nelson PH, Poulton AL. Synthesis and anthelmintic activity of 3'-benzoylurea derivatives of 6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-*b*]thiazole. *J Med Chem* 1991; **34**: 1630-1633.
- 71- Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A, Andreani F. 5-Formylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and derivatives with herbicidal activity. *Collect Czech Chem Commun* 1991; **56**: 2436-2447.
- 72- Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A, Isetta AM. Synthesis and mitogenic activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Eur J Med Chem* 1991; **26**: 335-337.
- 73- Abdelhamid AO, Attaby FA. Reactions with hydrazidoyl halides. IV. Synthesis of thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles, imidazo[2,1-*b*]thiazoles and pyrazolo[4,3-*b*]thiazines. *J Heterocyclic Chem* 1991; **28**: 41-44.
- 74- Mohan J, Kiran. Novel bridgehead nitrogen heterocycles: Synthesis and antimicrobial activity of 2*H*-imidazo[2,1-*a*]pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles. *Indian J Chem* 1991; **30B**: 898-900.
- 75- Shilcrat SC, Hill DT, Bender PE, Griswold DE, Baures PW, Eggleston DS, Lantos I, Pridgen LN. Synthesis, X-Ray crystal structure determination and antiinflammatory activity of the regioisomers: 5-Phenyl-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole and 6-phenyl-5-(4-pyridyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole. A structural reassignment. *J Heterocyclic Chem* 1991; **28**: 1181-1187.
- 76- Andreani A, Rambaldi M, Bossa R, Galatulas I, Ninci M. Synthesis and cardiotoxic activity of 2,5-dimethoxyphenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Eur J Med Chem* 1992; **27**: 431-433.
- 77- Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A, Bossa R, Fraccari A, Galatulas I. Potential antitumor agents. 21.¹ Structure determination and antitumor activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones. *J Med Chem* 1992; **35**: 4634-4637.

- 78- Güngör T, Fouquet A, Teulon JM, Provost D, Cazes M, Cloarec A. Cardiotoxic agents. Synthesis and cardiovascular properties of novel 2-arylbenzimidazoles and azabenzimidazoles. *J Med Chem* 1992; **35**: 4455-4463.
- 79- Prakash O, Rani N, Goyal S. Hypervalent iodine in the synthesis of bridgehead heterocycles: novel and facile synthesis of 3-substituted-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles and 3-phenylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole from acetophenones using [hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene. *J Chem Soc, Perkin Trans 1* 1992; 707-709.
- 80- Nagarajan K, Gowrishankar R, Arya VP, George T, Nair MD, Shenoy SJ, Sudarsanam V. Nitroimidazoles, Part XXIII-Activity of satranidazole series against anaerobic infections. *Indian J Exp Biol* 1992; **30**: 193-200.
- 81- Simon K, Ács M, Larsen S, Fulop V, Gacs-Baitz E. Comparison of the structures of the enantiomeric and racemic forms of an imidazo[2,1-*b*]thiazole antihelmintic agent and their hydrochlorides. *Acta Crystallogr Sect B: Struct Sci* 1992; **48B**: 88-95.
- 82- Barraclough P, Black JW, Cambridge D, Firmin D, Gerskowitch VP, Glen RC, Giles H, Gillam JM, Hull RAD, Iyer R, Randall P, Shah GP, Smith S, Whiting MV. Inotropic polyazapentalene sulmazole analogues. *Arch Pharm (Weinheim)* 1992; **325**: 225-234.
- 83- Cooper K, Fray MJ, Parry MJ, Richardson K, Steele J. 1,4-Dihydropyridines as antagonists of platelet activating factor. 1. Synthesis and structure-activity relationships of 2-(4-heterocyclyl)phenyl derivatives. *J Med Chem* 1992; **35**: 3115-3129.
- 84- Compton VJ, Meakins GD, Raybould AJ. Reaction of 2-aminothiazoles with reagents containing a C-halogen and a C=O electrophilic centre. *J Chem Soc Perkin Trans 1* 1992; 2029-2032.
- 85- Abdel-Mohdy Fikry A, Abdelhamid Abdou O. Reactions with hydrazidoyl halides VIII: Synthesis of thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles, imidazo[2,1-*b*]thiazoles, and imidazo[2,1-*b*]benzthiazoles. *Arch Pharmacol Res* 1992; **15**: 9-13. Ref CA 1993; **118**: 6935k.

- 86- Abdelal AM, Gineinah MM, Tayel MM, Tantawy A. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: synthesis and antiinflammatory activity of some new 3,5-disubstituted 6-phenyl imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Sci Pharm* 1993; **61**: 21-32.
- 87- Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A, Bossa R, Fraccari A, Galatulas I. Potential antitumor agents. XX (1) 6-Anilinoimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Pharm Acta Helv* 1993; **68**: 21-24.
- 88- Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A, Bossa R, Fraccari A, Galatulas I. Potential antitumor agents. XXII (1) Synthesis and cytotoxic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole adamantylthioureas. *J Pharm Belg* 1993; **48**: 378-382.
- 89- Robert JF. Synthesis of several imidazo[2,1-*b*]thiazoles with oxygenated side chains. *Trends in Heterocyclic Chemistry* 1993; 363-378.
- 90- Harraga S, Nicod L, Drouhin JP, Xicluna A, Panouse JJ, Seilles E, Robert JF. Imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. XI. Modulation of the CD₂-receptor of human T trypsinized lymphocytes by several imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Eur J Med Chem* 1994; **29**: 309-315.
- 91- 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.
- 92- Palagiano F, Arenare L, Luraschi E, de Caprariis P, Abignente E, D'Amico M, Filippelli W, Rossi F. Research on heterocyclic compounds. XXXIV. Synthesis and SAR study of some imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives carboxylic and acetic acids with antiinflammatory and analgesic activities. *Eur J Med Chem* 1995; **30**: 901-909
- 93- Robert JF, Hassanine A, Harraga S, Seilles E. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole XII Synthèse et recherche d'une immunoactivité *in vitro* sur le lymphocytes T humain de 3-aroilméthyl et de 2-aroil-3-méthyl(aryl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Ann Pharmaceutiques Françaises* 1995; **53**: 261-271.
- 94- Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Ghelli A, Ratta M, Benelli B, Esporti MD. Thienylimidazo[2,1-*b*]thiazoles as inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase. *J Med Chem* 1995; **38**: 1090-1097.

- 95- Andreani A, Rambaldi M, Locatelli A. Synthesis and fungicide activity of 2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carboxamides. *Pharm Acta Helv* 1995; **70**: 325-328.
- 96- Geis U, Kiec-Kononowicz K, Müller CE. Benzylidene-Substituted Imidazothiazole, -thiazine and -thiazepine derivatives: A new class of Ligands for the benzodiazepine binding site of GABA_A receptors. *Sci Pharm* 1996; **64**: 383-390.
- 97- Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Andreani F, Bossa R, Chiericozzi M, Cozzi R, Galatulas I. Synthesis of 6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives acting on neuromuscular transmission. *Eur J Med Chem* 1996; **31**: 741-744.
- 98- Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Bossa R, Chiericozzi M, Galatulas I, Salvatore G. Synthesis and cardiotoxic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazoles bearing a lactam ring. *Eur J Med Chem* 1996; **31**: 383-387.
- 99- Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Andreani F, Gehret JC. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles as herbicides. *Pharm Acta Helv* 1996; **71**: 247-252.
- 100- Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Bossa R, Fraccari A, Galatulas I, Salvatore G. Potential Antitumor Agents. 24¹. Synthesis and pharmacological behavior of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylylhydrazones bearing at least one chlorine. *J Med Chem* 1996; **39**: 2852-2855.
- 101- Kiec-Kononowicz K, Karolak-Wojciechowska J, Robak J. Fused 2-thiohydantoin derivatives: evaluation as potential antioxidants. *Arch Pharm Pharm Med Chem* 1997; **330**: 85-90
- 102- Malešič M, Krbavčič A, Stanovnik B. Transformations of methyl L-(-)-thiazolidine-4-carboxylate, 2-amino-2-thiazoline and 2-aminothiazole into thiazoloazines and azolothiazoles. *J Heterocyclic Chem* 1997; **34**: 49-55.
- 103- Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Ötük G, Kiraz M, Kaya D. Synthesis and antimicrobial activity of novel imidazo[2,1-*b*]thiazolyl acetyl amino/hydrazono 4-thiazolidinones. *Acta Pharm Turc* 1997; **39**: 181-186.
- 104- Thérien M, Brideau C, Chan CC, Cromlish WA, Gauthier JY, Gordon R, Greig G, Kargman S, Lau CK, Leblanc Y, Li C, O'Neill GP, Riendeau D, Roy P, Wang Z,

- Xu L, Prasit P. Synthesis and biological evaluation of 5,6-diarylimidazo[2,1-*b*]thiazole as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 1997; **7**: 47-52.
- 105- Andreani A, Leoni A, Rambaldi M, Locatelli A, Bossa R, Galatulas I, Chiericozzi M, Bissoli M. Dihydropyridines bearing an imidazo[2,1-*b*]thiazole system. *Eur J Med Chem* 1997; **32**: 151-157.
- 106- Andreani A, Leoni A, Morigi R, Bossa R, Chiericozzi M, Galatulas I. In vivo cardiotoxic activity of aryl- and pyridyl-substituted fused imidazoles. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1998; **48**: 232-235.
- 107- Janusz JM, Young PA, Ridgeway JM, Scherz MW, Enzweiler K, Wu LI, Gan L, Chen J, Kellstein DE, Green SA, Tulich JL, Rosario-Jansen T, Magrisso JJ, Wehmeyer KR, Kuhlenbeck DL, Eichhold TH, Dobson RLM. New cyclooxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitors. 3. 7-*tert*-butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzofuran derivatives as gastrointestinal safe antiinflammatory and analgesic agents: Variations at the 5 position. *J Med Chem* 1998; **41**: 3515-3529.
- 108- Kiec-Kononowicz K, Karolak-Wojciechowska J, Muller CE, Geis U, Ksiazek W, Szymanska E. Arylidene imidazothiazoles. Synthesis, structure and benzodiazepine receptor binding. *J Heterocyclic Chem* 1999; **36**: 257-263.
- 109- Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Morigi R, Locatelli A, Giorgi G, Lenaz G, Ghelli A, Esporti MD. 6-Thienyl and 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles as inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase. *Eur J Med Chem* 1999; **34**: 883-889.
- 110- Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Kiraz M. New 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: Synthesis and antifungal activity. *Monatsh Chem* 1999; **130**: 1399-1407.
- 111- Ulusoy N, Çapan G, Ötük G, Kiraz M. Synthesis and antimicrobial activity of new 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Boll Chim Farmaceutico* 2000; **139**: 167-172.
- 112- Andreani A, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Simon WA, Senn-Bilfinger J. Synthesis and antisecretory activity of 6-substituted 5-cyanomethyl imidazo[2,1-*b*]thiazoles and 2,6-dimethyl-5-hydroxymethylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2000; **50**: 550-553.

- 113- Andreani A, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Recanatini M, Garaliene V. Potential antitumor agents. Part 29¹: Synthesis and potential coanthracyclinic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones. *Bioorg Med Chem* 2000; **8**: 2359-2366.
- 114- Andreani A, Rambaldi M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Traniello S, Cariani A, Ruzzuti O, Spisani S. 6-(Hydroxyphenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazoles as potential antiinflammatory agents: effects on human neutrophil functions. *Collect Czech Chem Commun* 2000; **65**: 267-279.
- 115- Peterlin-Mašič L, Malešič M, Breznik M, Krbavčič A. Synthesis of new functionalized imidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolo[3,2- α]pyrimidines. *J Heterocyclic Chem* 2000; **37**: 95-101.
- 116- Andreani A, Granaiola M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Giorgi G, Salvini L, Garaliene V. Synthesis and antitumor activity of substituted 3-(5-imidazo[2,1-*b*]thiazolylmethylene)-2-indolinones. *Anti-Cancer Drug Design* 2001; **16**: 167-174.
- 117- Andreani A, Granaiola M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M. Synthesis and antitubercular activity of imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Eur J Med Chem* 2001; **36**: 743-746.
- 118- Landreau C, Deniaud, Reliquet A, Meslin JC. A facile access to imidazo[2,1-*b*]thiazole and thiazolo[3,2- α]pyrimidine derivatives. *Synthesis* 2001; **13**: 2015-2020.
- 119- El-Subbagh HI, Al-Khawad IE, El-Bendary ER, Al-Obaid AM. Substituted thiazoles. IV. Synthesis and antitumor activity of new substituted imidazo[2,1-*b*]thiazole analogs. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2001; **9**: 14-20. Ref CA 2003; **136**: 134713.
- 120- Ulusoy N. Synthesis and antituberculosis activity of cycloalkylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2002; **52**: 565-571.
- 121- Ulusoy N, Kiraz M, Küçükbasmacı Ö. New 6-(4-bromophenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: Synthesis and antimicrobial activity. *Monatsh Chem* 2002; **133**: 1305-1315.

- 122- Srimanth K, Rao VR, Krishna DR. Synthesis and evaluation of anticancer activity of some imidazothiazolyl, imidazobenzothiazolyl and dihydroimidazothiazolyl coumarins. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2002; **52**: 388-392.
- 123- Cesur N, Cesur Z, Güner H, Kasımoğulları BÖ. Fused heterocycles: Synthesis of some imidazothiazoles. *Heterocycl Comm* 2002; **8**: 433-438.
- 124- 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**: 125-129.
- 125- Andreani A, Granaiola M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Recanatini M, Lenaz G, Fato R, Bergamini C. Effects of new ubiquinone-imidazo[2,1-*b*]thiazoles on mitochondrial complex I (NADH-ubiquinone reductase) and on mitochondrial permeability transition pore. *Bioorg Med Chem* 2004; **12**: 5525-5532.
- 126- Wang B, Vernier JM, Rao S, Chung J, Andeson JJ, Brodtkin JD, Jiang X, Gardner MF, Yang X, Munoz B. Discovery of novel modulators of metabotropic glutamate receptor subtype-5. *Bioorg Med Chem* 2004; **12**: 17-21.
- 127- Andreani A, Granaiola M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Lenaz G, Fato R, Bergamini C, Farruggia G. Synthesis and antitumor activity of guanylhyazones from imidazo[2,1-*b*]thiazoles and from the new heterocyclic system thiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-*c*]quinoline. *J Med Chem* 2005; **48**: 3085-3089.
- 128- Andreani A, Granaiola M, Guardigli M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Roda A. Synthesis and chemiluminescent high throughput screening for inhibition of acetylcholinesterase activity by imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Eur J Med Chem* 2005; **40**: 1331-1334.
- 129- Zarudnitskii VE, Yurchenko AA, Merkulov AS, Semenova MG, Pinchuk AM, Tolmachev AA. Phosphorylation of imidazo[2,1-*b*]thiazoles with phosphorus (III) halides in the presence of bases. *Heteroatom Chem* 2005; **16**: 648-655.
- 130- Busch-Petersen J, Davis R, Fu W, Jin J, Laine D, Palovich M. Quaternary ammonium salts of fused heteroaromatic amines as novel muscarinic acetylcholine

- receptor antagonists. PCT World Intellectual Property Organization 2006; WO 2006/065755 A2.
- 131- Bansal RK, Gupta N, Kumawat S. Origin of the stereo- and regioselectivities in the Diels-Alder reactions of azaphospholes: a DFT investigation. *Tetrahedron* 2006; **62**: 1548-1556.
- 132- Gürsoy E, Ulusoy Güzeldemirci N. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Eur J Med Chem* 2007; **42**: 320-326.
- 133- El-Ashry ESH, Rashed N, Awad LF, Ramadan E, Abdel-Maggeed Sm, Rezki N. Novel regioselective hydroxyl-alkylation of 4,5-diphenylimidazole-2-thione and a competitive intramolecular ring closure of the *s*-hydroxyalkyl-imidazoles to imidazo[2,1-*b*]thiazines and thiazoles. Role of catalyst, microwave irradiation, and solid support. *Nucleus Nucleot Nucl* 2007; **26**: 423-435.
- 134- Andreani A, Burnelli S, Granaiola M, Guardigli M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Rizzoli M, Varoli L, Roda A. Chemiluminescent high-throughput microassay applied to imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as potential acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. *Eur J Med Chem* 2008; **43**: 657-661.
- 135- Andreani A, Burnelli S, Granaiola M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R ve ark. New antitumor imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones and analogues. *J Med Chem* 2008; **51**: 809-816.
- 136- Budriesi R, Ioan L, Coscanati S, Leoni A, Ugenti MP, Andreani A ve ark. Imidazo[2,1-*b*]thiazole system: a scaffold endowing dihydropyridines with selective cardiodepressant activity. *J Med Chem* 2008; **51**: 1592-1600.
- 137- Youssef MSK, Ahmed RA, Abbady MS, Abdel-Mohsen SA, Omar AA. Reactions of 4-(2-aminothiazole-4-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-2-pyrazoline. Synthesis of thiazolo[3,2- α]pyrimidine and imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Monatsh Chem* 2008; **139**: 553-559.
- 138- Kutrov GP, Kovalenko NV, Volovenko YM. Synthesis and properties of cyano - methyl derivatives of imidazo[1,2- α]pyridine, imidazo[1,2- α]pyrimidine and imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Russ J Org Chem* 2008; **44**: 257-262.

- 139- Ciez D, Kalinowska-Tluścik J, Peyrat S, Touko EP, Trzewik B, Zwoliński K. A simple synthesis of new 2-thioxoimidazolidine-4,5-dicarboxylates from vicinal diisothiocyanatocarboxylates. *Synthesis* 2008; **20**: 3261-3266.
- 140- Barradas JS, Errea MI, D'Accorso N, Sepúlveda CS, Talarico LB, Damonte EB. Synthesis and antiviral activity of azoles obtained from carbohydrates. *Carbohydr Res* 2008; **343**: 2468-2474.
- 141- Mas-Prió J, Torrens-Jover A. Process for the preparation of 6-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-sulfonyl halide. *Eur Patent Office* 2009; EP 2 053 052 A1.
- 142- Mas-Prió J, Torrens-Jover A. Substituted imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-sulfonamide derivatives as 5-HT₆ ligands. PCT, World Intellectual Property Organization. 2009; WO 2009/135925 A1.
- 143- Aissaoui H, Boss C, Gude M, Koberstein R, Sifferlen T. 3-Aza-bicyclo[3.3.0]octane derivatives as orexin receptors antagonists and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases. PCT, World Intellectual Property Organization. 2009; WO 2009/004584 A1.
- 144- Ulusoy Güzeldemirci N, Küçükbasmacı Ö. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety. *Eur J Med Chem* 2010; **45**: 63-68.
- 145- Juspin T, Laget M, Terme T, Azas N, Vanelle P. TDAE-assisted synthesis of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as anti-infectious agents. *Eur J Med Chem* 2010; **45**: 840-845.
- 146- Karaman B. İmidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi heterosiklik bileşikler. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. 2010; İstanbul.
- 147- Barradas JS, Errea MI, D'Accorso NB, Sepúlveda CS, Damonte EB. Imidazo[2,1-*b*]thiazole carbohydrate derivatives: Synthesis and antiviral activity against Junin virus, agent of Argentine hemorrhagic fever. *Eur J Med Chem* 2011; **46**: 259-264.
- 148- Andreani A, Granaiola M, Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M, Varoli L, Lannigan D, Smith J, Scudiero D, Kondapaka S, Shoemaker RH. Imidazo[2,1-*b*]

- thiazole guanylhyazones as RSK2 inhibitors [1]. *Eur J Med Chem* 2011; **46**: 4311-4323.
- 149- Park J, El-Gamal MI, Lee YS, Oh C. New imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: Synthesis, *in vitro* anticancer evaluation, and *in silico* studies. *Eur J Med Chem* 2011; **46**: 5769-5777.
- 150- Budriesi R, Ioan P, Leoni A, Pedemonte N, Locatelli A, Micucci M, Chiarini A, Galiotta LJV. Cystic Fibrosis: A new target for 4-imidazo[2,1-*b*]thiazole-1,4-dihydropyridines. *J Med Chem* 2011; **54**: 3885-3894.
- 151- Karki SS, Panjamurthy K, Kumar S, Nambiar M, Ramareddy SA, Chiruvella KK, Raghavan SC. Synthesis and biological evaluation of novel 2-alkyl-5-substituted-6-(4'-fluorophenyl)-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as potent anticancer agents. *Eur J Med Chem* 2011; **46**: 2109-2116.
- 152- Ding H, Chen Z, Zhang C, Xin T, Wang Y, Song H, Jiang Y, Chen Y, Xu Y, Tan C. Synthesis and cytotoxic activity of some novel *N*-pyridinyl-2-(6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazol-3-yl)acetamide derivatives. *Molecules* 2012; **17**: 4703-4716.
- 153- Kamila S, Mendoza K, Biehl ER. Microwave-assisted Hantzsch thiazole synthesis of *N*-phenyl-4-(6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazol-5-yl)ethanones and thioureas. *Tetrahedron Lett* 2012; **53**: 4921-4924.
- 154- Mohamed HA, Abdel-Wahab BF. Synthetic access to imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *J Sulfur Chem* 2012; **33**: 589-604.
- 155- Ulusoy Güzeldemirci N, Şatana D, Küçükbasmaçlı Ö. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some new hydrazinecarbothioamide, 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *J Enzym Inhib Med Chem* 2013 (baskıda).
- 156- Pseudothiohydantoine. *Beilstein* **27**: 233
- 157- Liebermann C, Lange A. Zur Constitution der Sulfhydantoine und Sulfur-ethane. *Justus Liebigs Ann Chem* 1881; **207**: 121-167.
- 158- Frerichs G, Förster P. Ueber die einwirkung von hydrazinen auf rhodaessigsäure und rhodanessigester. *Justus Liebigs Ann Chem* 1910; **371**: 227-257.

- 159- Beckurts H, Frerichs G. Arylamides of thiocyanoacetic acid and arylthiohydantoin. *Arch Pharm* 1915; **253**: 233-265.
- 160- Davis JA, Dains FB. Some alkyl derivatives of certain aryl substituted thiazolidones. *J Am Chem Soc* 1935; **57**: 2627-2630.
- 161- Doran WJ, Shonle HA. Dialkylthiazolidinones. *J Org Chem* 1938; **3**: 193-197.
- 162- Jones ERH, Robinson FA, Strachan MN. Some 5-spirothiazolidinones. *J Chem Soc* 1946; **1**: 91-92
- 163- Erlenmayer H, Oberlin V. Zur kenntniss der Thiazolidone-(4). *Helv Chim Acta* 1947; **30**: 1329-1335.
- 164-Surrey AR, Cutler RA. 4-Thiazolidinones. VI¹. The preparation of some 2-substituted derivatives. *J Am Chem Soc* 1954; **76**: 578-580.
- 165- Mizzoni RH, Eisman PC. Some thiazolines and thiazolidinones with antituberculous activity. *J Am Chem Soc* 1958; **80**: 3471-3475.
- 166- Kharidia SP, Raval BK, Trivedi JJ. Thiazolidinones. Part VI. *J Ind Chem Soc* 1962; **39**: 43-46.
- 167- Bulka E, Beyer H, Zöllner H. Synthese und Reaktivitat von Thiazolidindion-(2,4)-hydrazonen-(2). *Chem Ber* 1963; **96**: 1986-1995 .
- 168- Solanki MS, Trivedi JP. Synthesis of 2-imino-3',4',5'-triazolyl-3-alkyl/aryl-4-thiazolidinones. *J Ind Chem Soc* 1965; **42**: 817-818.
- 169- Choubey VN, Singh H. Synthesis of some new fungicides. *Bull Chem Soc Japan* 1970; **43**: 2233-2236.
- 170- Parmar SS, Dwivedi C, Chaudhari A, Gupta TK. Substituted thiazolidinones and their selective inhibition of nicotinamide-adenin dinucleotide dependant oxidations. *J Med Chem* 1972; **15**: 99-101.
- 171- Dwivedi C, Gupta K, Pannar SS. Substituted thiazolidinones as anticonvulsants. *J Med Chem* 1972; **15**: 553-557.

- 172- Pandey HN, Ram VJ. Synthesis of 3-aryl-2-phenylimino-4-thiazolidones and their 1,1-dioxide. *J Ind Chem Soc* 1972; **49**: 171-173.
- 173- Ram VJ, Pandey HN, Singh SN. Synthesis of some unsymmetrical thioureas and 3-aryl-2-aryl-imino-4-thiazolidinones: Part II. *J Ind Chem Soc* 1972; **49**: 181-183.
- 174- Modi KF, Trivedi JJ. 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. *J Ind Chem Soc* 1973; **50**: 564-567.
- 175- Nagar S, Singh HH, Sinha JN, Parmar SS. Some anticonvulsant and cardiovascular effects of substituted thiazolidones. *Chem Ber* 1973; **16**: 178.
- 176- Dhal PN, Achary TE, Nayak A, Rout MK. Synthesis of thiohydantoins, thiazolidones and their derivatives from N¹-{4'-arylthiazole-2'yI}thioureas. *J Ind Chem Soc* 1973; **50**: 680-684.
- 177- Dhal PN, Achary TE, Nayak A. Studies in the synthesis of thiazolidinones. Part II. 5-Benzal derivatives of 2-(substituted benzothiazole-2'-ylimino)-4-thiazolidinones and their brominated products. *J Ind Chem Soc* 1974; **51**: 931-933.
- 178- Singh SP, Auyong TK, Parmar SS. Anticonvulsant activity of substituted 4- thiazolidones. *J Pharm Sci* 1974; **63**: 963-964.
- 179- Shyam R, Tiwari IC. Studies on some new thiazolidinones as potential fungicides. *Agr Biol Chem* 1975; **39**: 715-717.
- 180- Shyam R, Tiwari IC. Synthesis and spectra of 3-benzyl(or p-tolyl)-5-ethyl-2-(substituted) benzothiazol-2'-ylimino)-4-thiazolidinones. *Bull Chem Soc Japan* 1977; **50**: 514-518.
- 181- Pilgrim K, Pollard GE. 1,3-Oxazolidin-4-ones. Synthesis and configuration of *cis* and *trans* isomers. *J Heterocycl Chem* 1977; **14**: 1029-1033.
- 182- Soliman R. Synthesis of 4-Substituted phenazone derivatives with possible hypoglycemic activity. *Pharmazie* 1981; **36**: 91-93.

- 183- Desai NC, Astik RR, Thaker KA. Thiazolidinones as potential antibacterial compound. *J Indian Chem Soc* 1982; **59**: 771-772 . Ref: CA 1982; **97**: 216067c .
- 184- Sahu J, Sahu TK, Naik SK, Nayak A. Studies on thiazolidinones. Part-XIV: Synthesis of 3,3-bisthiazolidinones and 2,2-disubstituted thiazolidinones from azomethines. *J Indian. Chem Soc* 1983; **60**: 861-863. Ref: CA 1984; **101**: 110776u.
- 185- Bicking JB, Bock MG, Cragoe EJ, Dipardo RM, Gould NP, Holtz WJ, Lee TJ, Robb CM, Smith RL, Springer JP, Blaine EH. Prostaglandin isosteres. 2. Chain-modified thiazolidinone prostaglandin analogues as renal vasodilators. *J Med Chem* 1983; **26**: 342-348.
- 186- Desai NC, Shukla MK, Thaker KA. Some new 2-aryl-3-isonicotamido-4-thiazolidinones and their 5-carboxymethyl homologues as potential antitubercular and antibacterial agent. *J Indian. Chem Soc* 1984; **61**: 239-240.
- 187- Büyüktimkin S, Elz S, Dräger M, Schunack W. Darstellung, Kristallstruktur und Wirkung von 2-Methyl-3-(4-oxo-3-phenyl-thiazolidin-2-ylidenamino)-4(3H)-chinazolinon. *Arch Pharm* 1984; **317**: 797-802.
- 188- Büyüktimkin S. Chinazoline. 4. Mitteilung: Synthese von derivaten des 2-methyl-3-(4-oxo-3-phenyl-thiazolidin-2-ylidenamino)-4(3H)-chinazolinons. *Pharmazie* 1985; **40**: 393-395.
- 189- Sahu J, Meher SS, Naik S, Nayak A. Studies on Thiazolidinones. Part XV. Synthesis of thiazolidinones from nono- and di- substituted thioureas possessing alicyclic and heterocyclic substituents. *J Indian Chem Soc* 1985; **62**: 71-73.
- 190- Deeb A, Bayoumy BE, EI-Mobayed M. Studies on (β -lactams and thiazolidinones. Part I. Synthesis and biological activity of some new triazolyl-azetidin-2-ones-and-thiazolidin-4-ones. *Egypt J Pharm Sci* 1986; **27**: 37-41.
- 191- Cesur Z. Synthesis of 4-thiazolidinones. *Pharmazie* 1987; **42**: 716-718.
- 192- Farghaly AM, Omar AMME, Khalil MA, Gaber MA, Abou-Shleib H. Synthesis and anti-microbial evaluation of 2-methyl-3-substituted-4(3H)-quinazolinones. *Eur J Med.Chem* 1987; **22**: 369-371.

- 193- Farghaly AM, Habib NS, Khalil MA, El-Sayed OA, Bistawros AE. Synthesis of novel 2-substituted quinoline derivatives: antimicrobial, inotropic, and chronotropic activities. *Arch Pharm (Weinheim)* 1990; **323**: 247-251.
- 194- 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.
- 195- Le Maréchal AM, Robert A, Leban J. Gem dicyano epoxydes equivalents synthétiques des dications cétones: Synthèse de thiazolidinone-4 par réaction avec des thiourées substituées et évolution particulière on (arylcyanoformyl)méthylène-2-benzoxazole par réaction avec le thioxo-2-benzoxazole. *Tetrahedron* 1990; **46**: 453-464.
- 196- Joshi H, Upadhyay P, Baxi AJ. Studies on 4-thiazolidinones. Synthesis and antimicrobial activity of 1,4-bis(2'-aryl-5'(H)-4'-thiazolidinone-3'-ylamino)phthalazine. *J. Ind. Chem Soc* 1990; **67**: 779-780.
- 197- 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**: 353-355.
- 198- Dutta MM, Goswami BN, Katakij CS. Studies on biologically active heterocycles. Part III. Synthesis and antibacterial activity of some 2-aryl/alkyl-3-substituted-4-thiazolidinones. *J Ind Chem Soc* 1990; **67**: 332-334.
- 199- Ghoneim KM, Abd El-Fattah B, El-Enany MM, Kandeel MM, Megahed SA. Synthesis and antimicrobial activity of certain azole, semi(or thiosemi)carbazone and hydrazone derivatives of pyrimidine. *Egypt J Pharm Sci* 1991; **32**: 181-190. *Ref: C.A.*, 1992; **117**: 233966u.
- 200- İlhan E, Ergenç N. Synthese und Reaktivität von 3-substituierten Thiazolidin-2,4-dion-2-(α,α -diphenyl- α -hydroxyacetyl)hydrazonen. *Arch Pharm (Weinheim)* 1992; **325**: 453-454.
- 201- Desai K, Baxi AJ. Studies on 4-thiazolidinone. Part-VI. Synthesis and antimicrobial activity of 5-(2',4'-dichlorophenoxy)methyl)-2-(2'-aryl-5'(H)-4'-thiazolidinone)-1,3,4-thiadiazole. *J Indian Chem Soc* 1992; **69**: 212-214.

- 202- El-Feky SA. Synthesis and anticonvulsant properties of some novel quinazolinone thiazolidine and 4-thiazolidone derivatives. *Pharmazie* 1993; **48**: 894-896.
- 203- Ashour FA, Habib NS, 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**: 894-896.
- 204- Tripathi M, Verma M, Gujrati VR, Palit G, Shanker K. Thiazolidinone congeners as central nervous system active agents. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1993; **43**: 632-635.
- 205- Habib NS, Rieker A, Tawil GG. Synthesis and antimicrobial activity of some novel thiazoline and thiazolidinone derivatives of 2,6-diterbutyl-1,4-benzoquinone. *Farmaco* 1994; **49**: 519-526.
- 206- Ergenç N, Çapan G. Synthesis and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidone and 4-thiazoline derivatives. *Farmaco* 1994; **49**: 449-451.
- 207- Cesur N, Cesur Z, Ergenç N, Uzun MK, Kasimoğlu O, Kaya D. Synthesis and antifungal activity of some 2-aryl-3-substituted 4-thiazolidones. *Arch Pharm (Weinheim)* 1994; **327**: 271-272.
- 208- Hansen MM, Harkness AR. Synthesis of 4-thiazolidinones from rhodanines by thiocarbonyl removal. *Tetrahedron Letters* 1994; **35**: 6971-6974.
- 209- Karalı N, Gürsoy A. Synthesis and anticonvulsant activity of some new thiosemicarbazone and 4-thiazolidone derivatives bearing an isatin moiety. *Farmaco* 1994; **49**: 819-822.
- 210- Mali M. Synthesis of some new 6-iodo-2-methyl-3-substituted-4(3*H*)quinazolinones. *Proc Indian Natl Sci Acad Part A* 1994; **60**: 497-502. *Ref: CA* 1994; **121**: 300848e.
- 211- Gürsoy A, Karalı N. Synthesis and anticonvulsant activity of new acylthiosemicarbazides and thiazolidones. *Farmaco* 1995; **50**: 857-866.
- 212- Kidwai M, Bala R, Kumar K. Synthesis of new 4-thiazolidinones and 2-azetidiones with their *in vitro* biological activities. *Ind J Pharm Sci* 1995; **57**: 252-259.
- 213- Joshi N, Patel P, Parekh H. Studies on thiazolidin-4-ones Part XX. Synthesis and antimicrobial activity of 2-aryl 5*H*/methyl/carboxymethyl-3-[4-(3,4,5-trimethoxy

- benzamido)benzoylamino]thiazolidin-4-ones. *Indian J Chem Sect B: Org Chem Incl Med Chem* 1996; **35B**: 867-870.
- 214- Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Ekinci AC, Vidin A. Synthesis and anticonvulsant activity of new 3-[(2-furyl)carbonyl]amino-4-thiazolidinone and 2-[(2-furyl)carbonyl]hydrazono-4-thiazoline derivatives. *Farmaco* 1996; **51**: 729-732 .
- 215- Ulusoy N, Ergenç N, Ekinci AC, Özer H. Synthesis and anticonvulsant activity of some new arylidenehydrazides and 4-thiazolidinones, *Monatsh Chem* 1996; **127**: 1197-1202.
- 216- Vries AHM de, Hof RP, Staal D, Kellogg RM, Feringa BL. Diastereoselective synthesis of pyridyl substituted thiazolidin-4-ones. New ligands for the Cu(I) catalyzed asymmetric conjugate addition of diethylzinc to enones. *Tetrahedron: Asymmetry* 1997; **8**: 1539-1543.
- 217- Gürsoy A, Terzioğlu N, Ötük G. Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials. *Eur J Med Chem* 1997; **32**: 753-757.
- 218- Fahmy HTY. Synthesis and antimicrobial screening of some novel thiazoles, dithiazoles and thiazolylpyridines. *Pharmazie* 1997; **52**: 750-752.
- 219- Manrao MR, Sharma RC, Kalsi PS. Fungitoxicity of synthesized 4-thiazolidinones. *J Res (Punjab Agric Univ)* 1997; **34**: 299-303. Ref: CA 1999; **130**: 107447.
- 220- Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Ekinci AC, Vidin A. Synthesis characterization and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidinone and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Acta Pharm Turcica* 1998; **40**: 5-8.
- 221- Ram T, Tyagi R, Goel B, Saxena KK, Srivastava VK, Kumar A. Synthesis and antiinflammatory activity of some cyclic phenothiazines. *Indian Drugs* 1998; **35**: 216-221 . Ref: CA 1999; **129**: 109052.
- 222- Karalı N, İlhan E, Gürsoy A, Kiraz M. New cyclohexylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4,5]decan-3-one derivatives of 3-phenyl-4(3H)-quinazolinones. *II Farmaco* 1998; **53**: 346-349.

- 223- Oza H, Joshi D, Parekh H. Synthesis and antitubercular activity of novel thiazolidinone derivatives. *Indian J Chem* 1998; 37B: 322-324. Ref: CA 1991; 130: 110191.
- 224- Goel B, Ram T, Tyagi R, Bansal E, Kumar A, Mukherjee D, Sinha JN. 2-Substituted-3-(4-bromo-2-carboxyphenyl)-5-methyl-4-thiazolidinones as potential anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem* 1999; 34: 265-269.
- 225- Ergenç N, Çapan G, Günay NS, Özkırımlı S, Güngör M, Özbey S, Kendi E. Synthesis and hypnotic activity of new thiazolidinone and 2-thioxo-4,5-imidazolidinedione derivatives. *Arch Pharm Pharm Med Chem* 1999; 332: 343-347.
- 226- Kato T, Ozaki T, Ohi N. Improved synthetic methods of CP-060 S, a novel cardioprotective drug. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999; 10: 3963-3968.
- 227- 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.
- 228- Solankee A, Kapadia K, Mistry P, Patel J. Synthesis and antimicrobial activity of some new benzylidene derivatives of 2,3-diaryl-thiazolidine-4-ones. *Oriental J Chem* 1999; 15: 319-322 .
- 229- Liu HL, Li Z, Anthonsen T. Synthesis and fungusidal activity of 2-imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and their 5-arylidene derivatives. *Molecules* 2000; 5: 1055-1061.
- 230- Oguchi M, Wada K, Honma H, Tanaka A, Kaneko T, Sakakibara S, Ohsumi J, Serizawa N, Fujiwara T, Horikoshi H, Fujita T. Molecular design, synthesis, and hypoglycemic activity of a series of thiazolidine-2,4-diones. *J Med Chem* 2000; 43: 3052-3066.
- 231- Öztürk D. Yeni 3-fenil-5-metil-1H-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2000.

- 232- Ateş Ö, Altıntaş H, Ötük G. Synthesis of mannich bases of some 2,5-disubstituted 4-thiazolidinones and evaluation of their antimicrobial activities. *Arzneim.-Forsch/Drug Res* 2000; 50: 569-575.
- 233- Habib NS, Fahmy S, El-Khawass SM, Abdel Aziem T. Novel thiazolinyl, thiazolidinoyl, thiadiazolyl and oxadiazolylbenzotriazole derivatives with potential antiinflammatory activity and minimum ulcerogenic effect. *Pharmazie* 2000; 55: 900-906.
- 234- Barreca ML, Chimirri A, De Luca L, Monforte AM, Monforte P, Rao A, Zappalà M, Balzarini J, De Clercq E, Pannecouque C, Witvrouw M. Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2001; 11: 1793-1796.
- 235- Aydoğan F, Öcal N, Turgut Z, Yolaçan Ç. Transformations of aldimines derived from pyrrole-2-carbaldehyde. Synthesis of thiazolidino-fused compounds. *Bull Korean Chem Soc* 2001; 22: 476-480.
- 236- 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.
- 237- Srivastava T, Haq W, Katti SB. Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *Tetrahedron* 2002; 58: 7619-7624.
- 238- Papakonstantinou-Garoufalias S, Pouli N, Marakos P, Chytyroglou-Ladas A. Synthesis antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-adamantyl-1H-1,2,4-triazole. *Farmaco* 2002; 57: 973-977.
- 239- Küçükgülzel ŞG, Oruç EE, Rollas S, Şahin F, Özbek A. Synthesis and characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *Eur J Med Chem* 2002; 37: 197-206.
- 240- El-Desoky SI, Etman HA, Bondock SB, Fadda AA, Metwally MA. Utility of isothiocyanates in heterocyclic synthesis. *Sulfur Letters* 2002; 25: 199-205.

- 241- Archana VK, Srivastava AK. Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazolin-4(3H)-ones as potential anticonvulsant agents. *Eur J Med Chem* 2002; 37: 873-882.
- 242- 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-thion derivatives bearing imidazo[1,2-a]pyridine moiety. *Acta Pharm Turc* 2002; 44: 23-41.
- 243- Lesyk R, Vladzimirska O, Zimenkovsky B, Golota S, Nektgayev I, Cherpak O. Leb'yak M, Kozak O. Synthesis and antiinflammatory activity of 3-(2,3-dimethyl-1-phenyl-4-pyrazolon-5-yl)thiazolidones. *Boll Chim Farm* 2002; 141: 197-201.
- 244- Karalı N, Terzioğlu N, Gürsoy A. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-bromo-3-substitued-hydrazono-1H-2-indolinones. *Arch Pharm Pharm Med Chem* 2002; 335: 374-380.
- 245- Kazan F. Yeni 3-(1,2,4-triazol-3-il)-4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasotik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. 2002; İstanbul.
- 246- Rao A, Carbone A, Chimirri A, Clercq ED, Monforte AM, Monforte P, Pamecouque C, Zappalà M. Synthesis and anti-HIV activity of 2,3-diaryI-1,3-thiazolidin-4-ones. *Farmaco* 2003; 58: 115-120.
- 247- Barreca ML, Chimirri A, De Clercq E, De Luca L, Monforte AM, Monforte P. Rao A, Zappalà M. Anti-HIV agents: Design and discovery of new potent RT inhibitors. *Farmaco* 2003; 58: 259-263.
- 248- El'tsov OS, Mokrushin VS, Bel'skaya NP, Kozlova NM. Synthesis and transformations of (imidazolylimino)thiazolidinones. *Russ Chem Bull Int Ed* 2003; 52: 461-466.
- 249- Kelarev VI, Silin MA, Kotova IG, Kobrakov KI, Rybina II, Korolev VK. Synthesis of N-substituted 3-aminothiazolidin-4-ones containig hetaryl fragments. *Chem Heterocycl Comp* 2003; **39**: 213-222.

- 250- Shih MS, Ke FY. Syntheses and evaluation of antioxidant activity of sydnonyl substituted thiazolidinone and thiazoline derivatives. *Bioorg Med Chem* 2004; **12**: 4633-4643.
- 251- Laurent DR St, Gao Q, Wu D, Serrano-Wu MH. Regioselective synthesis of 3-(heteroaryl)-iminothiazolidin-4-ones. *Tetrahedron Lett* 2004; **45**: 1907-1910.
- 252- Pawar RB, Mulwad VV. Synthesis of some biologically active pyrazole, thiazolidinone, and azetidinone derivatives. *Chem Heterocycl Comp* 2004; **40**: 219-226.
- 253- KasımoğluIarı BÖ, Cesur Z. Fused Heterocycles: Synthesis of some new imidazo[1,2-*a*] pyridine derivatives. *Molecules* 2004; **9**: 894-901.
- 254- Rao A, Balzarini J, Carbone A, Chimirri A, De Clercq E, Monforte AM, Monforte P, Pannecouque C, Zappalà M. 2-(2,6-Dihalophenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1,3-thiazolidin-4-ones as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Res* 2004; **63**: 79-84.
- 255- Tenório RP, Carvalho CS, Pessanha CS, de Lima JG, de Faria AR, Alves AJ. de Melo EJT, Góes AJS. Synthesis of thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives and their *in vitro* anti-*Toxoplasma gondii* activity. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; **15**: 2575-257.
- 256- Srivastava T, Gaikwad AK, Haq W, Sinha S, Kati SB. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents. *Arcivoc* 2005(ii); 120-130.
- 257- Küçükgülzel G, Kocatepe A, De Clercq E, Şahin F, Güllüce M. Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflusal hydrazide. *Eur J Med Chem* 2006; **41**: 353-359.
- 258- Sharma R, Nagda DP, Talesara GL. Synthesis of various isoniazidothiazolidinones and their imidoxy derivatives of potential biological interest. *Arcivoc* 2006(i); 1-12.
- 259- Terzioğlu N, Karalı N, Gürsoy A, Pannecouque C, Leysen P, Paeshuyse J, Neyts J, De Clercq E. Synthesis and primary antiviral activity evaluation of 3-hydrazono-5-nitro-2-indolinone derivatives. *Arcivoc* 2006(i); 109-118.

- 260- Rostom SAF. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]-pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea (-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorg Med Chem* 2006; **14**: 6475-6785.
- 261- Vicini P, Geronikaki A, Anastasia K, Incerti A, Zani F. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Bioorg Med Chem* 2006; **14**: 3859-3864.
- 262- Rawal RK, Tripathi R, Katti SB, Pannecouque C, De Clercq E, Synthesis and evaluation of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-pyrimidinyl-1,3-thiazolidin-4-one analogues as anti-HIV-1 agents. *Bioorg Med Chem* 2007; **15**: 3134-3142.
- 263- Rawal RK, Tripathi R, Katti SB, Pannecouque C, De Clercq E, Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. *Bioorg Med Chem* 2007; **15**: 1725-1731.
- 264- Bondock S, Khalifa W, Fadda AA. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thiazole, thiazolidinone and thiazoline derivatives starting from 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde. *Eur J Med Chem* 2007; **42**: 948-954.
- 265- Kasimoğulları BÖ, Cesur Z. Fused Heterocycles: Synthesis of some new imidazopyridines as anti-Mycobacterial agents. *Turk J Chem* 2007; **31**: 617-622.
- 266- Karalı N, Gürsoy A, Kandemirli F, Shvets N, Kaynak FB, Özbey S, Kovalishyn V, Dimoglo A. Synthesis and structure-antituberculosis activity relationship of 1*H*-indole-2,3-dione derivatives. *Bioorg Med Chem* 2007; **15**: 5888-5904.
- 267- Tatar E, Küçükgülzel İ. De Clercq E, Şahin F, Güllüce M. Synthesis, characterization and screening of antimicrobial, antituberculosis, antiviral and anticancer activity of novel 1,3-thiazolidine-4-ones derived from 1-[2-(benzoylamino)-4-(methylthio)butyryl]-4-alkyl/arylalkyl thiosemicarbazides. *Arcivoc* 2008(xiv); 191-210.
- 268- De Aquino TM, Liesen AP, Da Silva REA, Lima VT, Carvalho CS, De Faria AR, De Araújo JM, De Lima JG, Alves AJ, De Melo EJT, Góes AJS. Synthesis, anti-*Toxoplasma gondii* and antimicrobial activities of benzaldehyde 4-phenyl-3-thiosemicarbazones and 2-[(phenylmethylene)hydrazono]-4-oxo-3-phenyl-5-thiazolidineacetic acids. *Bioorg Med Chem* 2008; **16**: 446-456.

- 269- Verma A, Saraf SK. 4-Thiazolidinone - A biologically active scaffold. *Eur J Med Chem* 2008; **43**: 897-905.
- 270- Özkırımlı S, Kazan F, Tunalı Y. Synthesis, antibacterial and antifungal activities of 3-(1,2,4-triazol-3-il)-4-thiazolidinones. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2008; **23**: 1-6.
- 271- Güzel Ö, Salman A. Synthesis and biological evaluation of new 4-thiazolidinone derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2009; **24**: 1015-1023.
- 272- Hafez HN, El Gazzar A-RBA. Synthesis and antitumor activity of substituted triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-6-sulfonamide with an incorporated thiazolidinone moiety. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; **19**: 4143-4147.
- 273- Kumar A, Rajput CS. Synthesis and anti-inflammatory activity of newer quinazolin-4-one derivatives. *Eur J Med Chem* 2009; **44**: 83-90.
- 274- Sadashiva CT, Chandra JNNS, Kavitha CV, Thimmegowda A. Synthesis and pharmacological evaluation of novel N-alkyl/aryl substituted thiazolidinone arecoline analogues as muscarinic receptor 1 agonist in Alzheimer's dementia models. *Eur J Med Chem* 2009; **44**: 4848-4854.
- 275- Ulusoy Güzeldemirci N, İlhan E, Küçükbasmacı Ö, Şatana D. Synthesis and antimicrobial evaluation of new 3-alkyl/aryl-2-[[α,α -diphenyl- α -hydroxy)acetyl]hydrazono]-5-methyl-4-thiazolidinones. *Arch Pharm Res* 2010; **33**: 17-24.
- 276- Patel NB, Shaikh FM. Synthesis and antimicrobial activity of new 4-thiazolidinone derivatives containing 2-amino-6-methoxybenzothiazole. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2010; **18**: 129-136.
- 277- Liesen AP, De Aquino TM, Carvalho CS, Lima VT, De Araújo JM, De Lima JG, De Faria AR, De Melo EJT, Alves AJ, Alves EW, Alves AQ, Góes AJS. Synthesis and evaluation of anti-*Toxoplasma gondii* and antimicrobial activities of thiosemicarbazides, 4-thiazolidinones and 1,3,4-thiadiazoles. *Eur J Med Chem* 2010; **45**: 3685-3691.

- 278- Omar K, Geronikaki A, Zoumpoulakis P, Camoutsis C, Soković M, Ćirić A, Glamočlija J. Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs. *Bioorg Med Chem* 2010; **18**: 426-432.
- 279- Srikanth L, Raghunandan N, Srinivas P, Reddy GA. Synthesis and evaluation of newer quinoline derivatives of thiazolidinediones for their antidiabetic activity. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 2010; **1**: 120-131.
- 280- Cesur Z, Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis and biological evaluation of some new imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Acta Chim Slov* 2010; **57**: 355-362.
- 281- Rajput AP, Girase PD. Synthesis, characterization and microbial screening of 4-thiazolidinone derivatives of 2,6-dichloro-1-(*N*-substituted phenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbaldehyde. *International Journal of PharmTech Research* 2011; **3**: 2111-2117.
- 282- Mushtaque Md, Avecilla F, Azam A. Synthesis, characterization and optimization of a series of thiazolidinone derivatives as *Entamoeba histolytica* inhibitors. *Eur J Med Chem* 2012; **55**: 439-448.
- 283- Patel D, Kumari P, Patel N, Synthesis and biological evaluation of some thiazolidinones as antimicrobial agents. *Eur J Med Chem* 2012; **48**: 354-362.
- 284- Nandagokula C, Poojary B, Vittal S, Shenoy S, Shetty P, Tangavelu A. Synthesis, characterization, and biological evaluation of some *N*-aryl hydrazones and their 2,3-disubstituted-4-thiazolidinone derivatives. *Med Chem Res* 2013; **22**: 253-266.
- 285- Shingade SG, Bari SB. Synthesis and antimicrobial screening of 4-thiazolidinone and 2-azetidione derivatives of piperazine. *Med Chem Res* 2013; **22**: 699-706.
- 286- Masoud GN, Youssef AM, Khalek MMA, Wahab AEA, Labouta IM, Hazzaa AAB. Design, synthesis, and biological evaluation of new 4-thiazolidinone derivatives substituted with benzimidazole ring as potential chemotherapeutic agents. *Med Chem Res* 2013; **22**: 707-725.
- 287- Vanderlinden E, Göktaş F, Cesur Z, Froeyen M, Reed ML, Russel CJ, Cesur N, Naesens L. Novel inhibitors of influenza virus fusion: Structure-activity relationship and interaction with the viral hemagglutinin. *J Virol* 2010; **84**: 4277-4288

- 288- NCI. web: <http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/handlingprep.html>
- 289- NCI. Screening Services-NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screen web:
<http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>
- 290- Katritzky AR. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. Pergamon Press, Wheaton & Co. Ltd., Exeter. 1986; s. 349.
- 291- Finar IL. *Organic Chemistry*, 1, 6th ed. Longman Singapore Publishers (Pte) Ltd. Singapore 1986; s.262.
- 292- March J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*. 3rd ed. John Wiley & Sons, Inc. New York 1985; s.375.
- 293- Loudon GM. *Organic Chemistry*. 3rd ed. California, USA: The Benjamin / Cummings Publishing Company. 1995; s. 1001.
- 294- Hoggarth E. Compounds related to thiosemicarbazide. Part II. 1-Benzoyl thiosemicarbazides. *J Chem Soc* 1949; 1163.
- 295- Ohta M, Higashijima T. 1,3,4-Thiadiazole derivatives. III Synthesis of 2-aminothiadiazole derivatives. *J Pharm Soc Japan* 1952; **72**: 376. Ref: C.A. 1953; **47**: 3856e.
- 296- Ainsworth C, Jones RG. 3-Aminoalkyl-1,2,4-triazoles. *J Am Chem Soc* 1953; **75**: 4915.
- 297- Buu-Hoi NP, Xuong ND, Nom NH. A new family of tuberculostatic compounds: The 1-acyl-4-arylthiosemicarbazides. *Compt rend* 1954; **238**: 295. Ref: C.A. 1955; **49**: 3185c.
- 298- Welsch M, Buuu-Hoi NP, Danthinne P, Xuong ND. Structure moleculaire et activite tuberculostatique dans le groupe des derives de la thiouree. *Experienta* 1956; **12**: 102.
- 299- Yale HL, Losee KA, Perry FM, Bernstein J. Chemotherapy of experimental tuberculosis. X. Heterocyclic acyl derivatives of substituted semicarbazides. *J Am Chem Soc* 1954; **76**: 2208.

- 300- Mackie RK, Smith DM. *Guide book to Organic Synthesis*. Longman Group Limited, Essex 1983. s.136.
- 301- Davies DD. *Aromatic Heterocyclic Chemistry*. Oxford University Press UK,1992. s. 23.
- 302- Dains FB, Irwin R, Hanel CO. The Reactions of The Formamidines. VIII. Some Thiazolidinone Derivatives. *J Am Chem Soc* 1921; **38**:1841-1849.
- 303- Eberley FA, Dains FB. On the formation and reactions of the substituted thiazolidones. IV. *J Am Chem Soc* 1936; **58**:2544-2547.
- 304- Markley KS, Reid EE. The Reaction between thiocarbanilide and monochloro acetic acid in alcohol and in acetic Acid solution. *J Am Chem Soc* 1930; **52**:2137-2141.
- 305- Cesur N, Cesur Z, Gürsoy A. New acylthiosemicarbazides, thiazolidinones, and 1,3,4-oxadiazoles as possible anticonvulsant. *Arch Pharm (Weinheim)* 1992; **325**: 623-624.
- 306- Eberley FA, Dains FB. On the formation and reactions of the substituted thiazolidones. IV. *J Am Chem Soc* 1936; **58**:2544-2547.
- 307- Markley KS, Reid EE. The reaction between thiocarbanilide and monochloroacetic acid in alcohol and in acetic acid solution. *J Am Chem Soc* 1930; **52**: 2137
- 308- Sahu M, Garnaik BK, Behera RK. Influence of substituents on the synthesis of thiazolidinones. *Indian J Chem* 1987; **26B**: 779.
- 309- Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. 5. baskı. İstanbul, TR: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi yayınları no:71; 1999. s. 213.
- 310- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 4. Baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2007. s. 36.
- 311- Kasımoğulları BÖ. Bazı N-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazin karboksamidlerin sentezleri ve biyolojik özelliklerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul 2006.

- 312- Ur F. Bazı imidazo[1,2-*a*]piridin türevlerinin sentezleri ve antimikrobiyel özel -likleri üzerinde çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul 2008.
- 313- Tatar E, 2-(Aroilamino)-3-metilbütirik asit hidrazidi'nden türeyen 1,3-tiyazolidin-4-on'ların sentezi ve yapılarının aydınlatılması. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul 2009.
- 314- Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Kiraz M. New 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: Synthesis and antifungal activity. *Monatsh Chem* 1999; **130**: 1399-1407.
- 315- Ur F. Yeni 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 2001.
- 316- Çıkla P. Etodolak üzerinden heterosiklik bileşiklerin sentezi, Hepatit-C NS5B polimeraz inhibitörü ve antikanser aktivitelerinin araştırılması. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Doktora Tezi. İstanbul 2011.
- 317- Sugumaran M, Sethuvani S, Poornima M. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of 2-azetidinone and 4-thiazolidinone derivatives. *Res J Pharm, Biol Chem Sci* 2012; **3**: 625-631.
- 318- Čačić M, Molnar M, Šarkanj B, Has-Schön E, Rajković V. Synthesis and antioxidant activity of some new coumarinyl-1,3-thiazolidine-4-ones. *Molecules* 2010; **15**: 6795-6809.
- 319- Williams D H, Fleming I. Spectroscopic methods in organic Chemistry. 4th ed. McGraw-Hill Book Company London,UK. 1989. s.50.
- 320- Rawal RK, Tripathi R, Katti SB, Pannecouque, Clercq E. Design and synthesis of 2-(2,6-dibromophenyl)-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. *Eur J Med Chem* 2008; **43**: 2800-2806.

- 321- Shah TJ, Desai VA. Synthesis of some novel fluorinated 4-thiazolidinones containing amide linkages and their antimicrobial screening. *Arkivoc* 2007; **14**: 218-228.
- 322- Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. 5. baskı. İstanbul, TR: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi yayınları no:71; 1999. s. 253.
- 323- Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. 5. baskı. İstanbul, TR: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi yayınları no:71; 1999. s. 244.
- 324- Robert JF, Panouse JJ. Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole. V. Transposition allylique observée au cours de la synthèse d'(imino-2 alkyl-3 thiazoliny-4) acétates d'éthyle et de (dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3) acétates d'éthyle. *J Heterocyclic Chem* 1982; **19**: 343-348.
- 325- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS> Spektrum No. 5249HPM-03-685.
- 326- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS> Spektrum No. 5241HPM-03-684.
- 327- Ikeda K, Hata S, Tanaka Y, Yamamoto T. Preparation of imidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles using S-ethenylsulfonimines. *Org Prep Proced Int* 2000; **32**: 401-405.
- 328- Marchetti L, Pentimalli L, Lazzeretti P, Schenetti L, Taddei F. ¹H nuclear magnetic resonance spectra of imidazo[2,1-*b*]thiazole system. *J Chem Soc Perkin II* 1973; 1926-1929.
- 329- Kovalenko NV, Kutrov GP, Filipchuk YuV, Kornilov MYu. Reaction of 1,3-dibromo- and 1,3-dichloroacetone with 2-aminoazaheterocycles. *Chem of Heterocyclic Comp* 2002; **38**: 590-597.
- 330- Gavrilova NE, Zalesov VV, Kashin DN. Intramolecular cyclization of 2-thiazolylamides of 2-aryl-2-hydroxy-2-oxo-Z-2-butenic acids to imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Chem of Heterocyclic Comp* 2002; **38**: 757-758.
- 331- Saldabol NO, Popelis J, Slavinskaya VA. Formylation of furyl-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridine, imidazo[1,2-*a*]pyrimidine and imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Chem of Heterocyclic Comp* 2001; **37**: 1021-1024.

- 332- Nassozi M. Diklofenak'tan hareketle süstitüe 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. 2009; İstanbul.
- 333- SDBS web: [http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS Spektrum No. 905HSP-03-391](http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/Spektrum%20No.%20905HSP-03-391).
- 334- Gürsoy E. Yeni 6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazid hidrazonlarının sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. 2005; İstanbul.
- 335- Ünal B. 3-Fenil-6-metil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il-merkaptasetik asid hidrazid-hidrazonların sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. 2002; İstanbul.
- 336- Barluenga J, Carlon RP, Joglar J, Ortiz FL, Fustero S. Synthesis and NMR configurational study of imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 1*H*-1,4-diazepine-7(6*H*)-thiones. *Tetrahedron* 1993; **49**: 6619-6626.
- 337- Marin A, Valls N, Berenguer FJ, Alonso MT, Martines AR, Martines MM, Elguero J. Synthesis and antihelmintic activity of carbamates derived from imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Il Farmaco* 1992; **47**: 63-75.
- 338- Öhler E, Kang HS, Zbiral E. Regioselektive cyclisierungsreaktionen acylsubstituierter epoxyphosphonate mit 2-mercaptoazolen: Synthesen von thiazolo [3,2-*a*]benzimidazol-, imidazo[2,1-*b*]thiazol-und thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-derivaten. *Chem Ber* 1988; **121**: 977-990.
- 339- Chemical book web: http://www.chemicalbook.com/spectrumEN_1122-91-4_13CNMR.htm
- 340- SDBS web: [http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS Spektrum No. 729CDS-05-888](http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/Spektrum%20No.%20729CDS-05-888).
- 341- Gaskell SJ. Electrospray: Principles and practice. *J Mass Spectrom* 1997; **32**: 677-688.
- 342- Cech NB, Enke CG. Practical implications of some recent studies in electrospray ionization fundamentals. *Mass Spectrom Rev* 2001; **20**: 362-387.

- 343- Henriksen T, Juhler RK, Svensmark B, Cech NB. The relative influences of acidity and polarity on responsiveness of small organic molecules to analysis with negative ion electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS). *J Am Soc Mass Spectrom* 2005; **16**: 446-455.
- 344- Gürsoy A, Cesur Z. Studies on some N'-(α -halogenoacyl) sulfaguanidines III. *J. Fac. Pharm. İstanbul* 1982; **18**: 79-95.
- 345- Güner H. 6-Metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidinin bazı tiyosemi-karbazidleri ve bunlardan türeyen 4-tiyazolidinonlar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul 1992.
- 346- NCI. web: http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/onedose_interp.html

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Selin	Soyadı	Cimok
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	07.01.1988
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	43588263672
Email	selincimok@hotmail.com	Tel	0533 6630232

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Yıldız Teknik Üniversitesi	2011
Lise	Üsküdar Fen Lisesi	2006

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	orta	orta	orta	47,5	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	78.591	75.636	

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office Uygulamaları	iyi
ACD/Chemsketch	iyi

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Yan Flüt, Dans