

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak.



← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**İMİDAZOTİYAZOL TÜREVİ YENİ MOLEKÜLLERİN
SENTEZ, YAPI TAYİNİ, BİYOLOJİK AKTİVİTE VE
MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI**

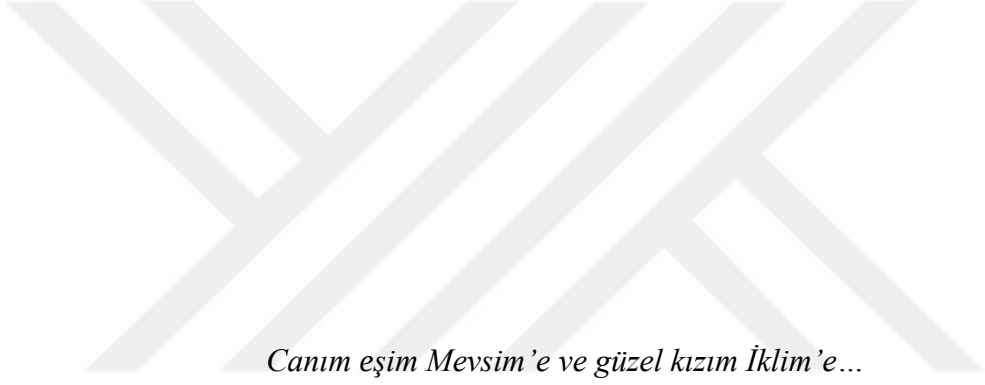
EFE DOĞUKAN DİNCEL

**DANIŞMAN
PROF. DR. NURAY ULUSOY GÜZELDEMİRCİ**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI**

İSTANBUL-2022

İTHAF



Canım eşim Mevsim'e ve güzel kızım İklim'e...



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca, donanımlı bir akademisyen olabilmem için büyük emek harcayan, akademik ve kişisel hayatıma olan katkılarını ömür boyu üzerimde taşıyacağım danışman hocam Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci'ye sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Doktora eğitimim boyunca kendilerinden ders alma şansı bulduğum Prof. Dr. Zafer Cesur, Prof. Dr. Gültaze Çapan, Prof. Dr. Nilgün Lütfiye Karalı, Prof. Dr. Özlen Güzel Akdemir, Doç. Dr. Füsun Göktaş ve Doç. Dr. Gökçe Cihan Üstündağ hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nilgün Lütfiye Karalı hocama kürsümüzün imkanlarının tümünden faydalanabilmem için sağladığı desteklerden dolayı saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Lisans ve lisansüstü eğitimimdeki bütün katkıları için Prof. Dr. Bedia Kaymakçioğlu hocama teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmamda biyolojik aktivite çalışmalarına destek veren Doç. Dr. Tuğba Yılmaz-Özden ve Arş. Gör. Dr. Gözde Hasbal'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Beni sonsuz sevgi ve emekle yetiştiren, haklarını asla ödeyemeyeceğim canım annem Ayten Dincel'e ve babam Ertan Dincel'e teşekkür ederim.

Üniversite yıllarımdan bu yana hayatımın her anında benimle olan, yaşamımı paylaştığım, canım eşim Ecz. Mevsim İlkbahar Dincel'e sonsuz teşekkür ve sevgimi sunarım.

Bu tez çalışması, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2211-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Doktora Burs Programı (2019/1) tarafından desteklenmiştir (Proje Başvuru Numarası: 1649B031901092). TÜBİTAK'a desteklerinden dolayı teşekkürlerimi saygılarımla arz ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından (Proje numarası: TDK-2019-33740) tarafından desteklenmiştir. İstanbul Üniversitesi'ne desteklerinden dolayı teşekkürlerimi saygılarımla arz ederim.



İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Xİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	XİV
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XXİ
ÖZET	XXİİİ
ABSTRACT.....	XXİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İmidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol Türevleri.....	4
2.2. 1,4-Disübstitüe Tiyosemikarbazidler	79
2.3. 1,2,4-Triazol Türevleri.....	88
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	105
3.1. Araç ve Gereçler	105
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	105
3.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar	106
3.2. Kromatografik Çalışmalar	106
3.3. Sentez Yöntemleri.....	107
3.3.1. Genel Sentez Şeması.....	107
3.3.2. 2-Amino-3-[(4-florobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (1).....	109
3.3.3. Etil 2-[6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (2).....	109
3.3.4. 2-[6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetohidrazid (3).....	109
3.3.5. 2-[(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil]- <i>N</i> -alkil/aralkil/arilhidrazinkarbotiyoamid (4a-r) türevlerinin genel sentez yöntemi	109

3.3.6. 4-Alkil/aralkil/aryl-2,4-dihidro-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin genel sentez yöntemi (5a-p).....	110
3.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	110
3.4.1. Antioksidan Aktivite Çalışmaları.....	110
3.4.2. α -Glukozidaz İnhibe Edici Aktivite Tayini.....	111
3.4.3. AChE İnhibe Edici Aktivite Tayini	112
3.5. İstatistiksel Analiz.....	113
3.6. <i>In silico</i> ADME Çalışmaları	113
3.7. Moleküler Docking Çalışmaları.....	113
3.7.1. Antioksidan Aktivite Docking Çalışmaları.....	113
3.7.2. α -Glukozidaz İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmaları.....	115
3.7.3. AChE İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmaları.....	115
4. BULGULAR.....	116
4.1. Sentezlenen Maddelere Ait Spektrel Bulgular.....	116
4.1.1. 2-Amino-3-[(4-florobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (1).....	116
4.1.2. Etil 2-[6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (2).....	118
4.1.3. 2-[6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetohidrazid (3).....	120
4.1.4. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -metilhidrazin-1-karbotiyoamid (4a).....	122
4.1.5. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -etilhidrazin-1-karbotiyoamid (4b)	128
4.1.6. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -propilhidrazin-1-karbotiyoamid (4c).....	131
4.1.7. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -allilhidrazin-1-karbotiyoamid (4d)	134
4.1.8. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -butilhidrazin-1-karbotiyoamid (4e).....	137
4.1.9. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -sikloheksilhidrazin-1-karbotiyoamid (4f)	140

4.1.10.	2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -benzilhidrazin-1-karbotiyoamid (4g).....	143
4.1.11.	2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -fenetilhidrazin-1-karbotiyoamid (4h)	146
4.1.12.	2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4i).....	149
4.1.13.	2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -(4-metilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4j).....	152
4.1.14.	2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -(4-metoksifenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4k).....	155
4.1.15.	2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -(4-nitrofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4l).....	158
4.1.16.	2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -(4-florofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4m).....	161
4.1.17.	2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4n).....	164
4.1.18.	2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -(4-bromofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4o).....	167
4.1.19.	2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -(2,4-diklorofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4p)	170
4.1.20.	2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil)- <i>N</i> -benzoilhidrazin-1-karbotiyoamid (4r).....	173
4.1.21.	4-Metil-2,4-dihidro-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5a).....	176
4.1.22.	4-Etil-5-((6-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5b).....	182
4.1.23.	4-Propil-5-((6-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5c).....	185
4.1.24.	4-Allil-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5d)	188

4.1.25. 4-Butil-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5e).....	191
4.1.26. 4-Sikloheksil-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5f)	194
4.1.27. 4-Benzil-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5g).....	197
4.1.28. 4-Fenetil-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5h)	200
4.1.29. 4-Fenil-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5i)	203
4.1.30. 4-(4-Metilfenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5j)	206
4.1.31. 4-(4-Metoksifenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5k)	209
4.1.32. 4-(4-Nitrofenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5l)	212
4.1.33. 4-(4-Florofenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon(5m)	215
4.1.34. 4-(4-Klorofenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5n)	218
4.1.35. 4-(4-Bromofenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5o)	221
4.1.36. 4-(2,4-Diklorofenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (5p)	224
4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları	227
4.2.1. Antioksidan Aktivite Bulguları	227
4.2.2. α -Glukozidaz İnhibe Edici Aktivite Bulguları	229
4.2.3. AChE İnhibe Edici Aktivite Bulguları.....	230
4.3. <i>In silico</i> ADME Çalışmaları Bulguları	232
4.4. Moleküler Docking Çalışmaları Bulguları.....	234

4.4.1. Antioksidan Aktivite Docking Çalışmaları Bulguları.....	234
4.4.2. α -Glukozidaz İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmaları Bulguları.....	243
4.4.3. AChE İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmaları Bulguları.....	255
5. TARTIŞMA	260
5.1. 2-Amino-3-[(4-florobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (1)	260
5.2. Etil 2-[6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (2).....	261
5.3. 2-[6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il]asetohidrazid (3)	261
5.4. 2-[(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)asetil]- <i>N</i> -alkil/aralkil/arilhidrazinkarbotiyoamid türevleri (4a-r)	263
5.4.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	266
5.5. 4-Alkil/aralkil/aril-2,4-dihidro-5-((6-(4-fluorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol-3-il)metil)-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri (5a-p).....	300
5.5.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	306
5.6. Biyolojik Aktivite Verilerinin Değerlendirilmesi	325
5.6.1. Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikalini süpürücü aktivitesinin değerlendirilmesi.....	325
5.6.2. Sentezlenen bileşiklerin Ferri iyonu redükleme (indirgeme) antioksidan potansiyelinin (FRAP) değerlendirilmesi	326
5.6.3. α -Glukozidaz İnhibe Edici Aktivite Verilerinin Değerlendirilmesi.....	326
5.6.4. AChE İnhibe Edici Aktivite Verilerinin Değerlendirilmesi	326
5.7. <i>In silico</i> ADME Çalışmaları	327
5.8. Moleküler Docking Çalışmaları Bulgularının Değerlendirilmesi.....	329
5.8.1. Antioksidan Aktivite Docking Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	329
5.8.2. α -Glukozidaz İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmalarının Değerlendirilmesi	331
5.8.3. AChE İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	333
KAYNAKLAR	334
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	372
ÖZGEÇMİŞ	373

TEZ KAYNAKLI YAYINLAR.....	381



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: 4a-r ve 5a-p bileşiklerine ait sübstitüentler.....	108
Tablo 4-1: Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikalini süpürücü aktivitesi	227
Tablo 4-2: Sentezlenen bileşiklerin Ferri iyonu redükleme (indirgeme) antioksidan potansiyeli (FRAP)	228
Tablo 4-3: Sentezlenen bileşiklerin α -glukozidaz inhibe edici aktiviteleri	229
Tablo 4-4: Sentezlenen bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) inhibe edici aktiviteleri	231
Tablo 4-5: Sentezlenen bileşiklerin <i>in silico</i> ADME karakterlerine ilişkin analiz edilen deskriptörler ve optimal değer aralıkları.....	232
Tablo 4-6: Sentezlenen bileşiklerin ve referans moleküllerin hesaplanan <i>in silico</i> ADME deskriptör değerleri.....	233
Tablo 4-7: Sentezlenen tiyosemikarbazid türevleri (4a-r) ve İnsan Peroksiredoksin 5 enzimi (PDB ID: 1HD2) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler.....	234
Tablo 4-8: Sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri (5a-p) ve İnsan Peroksiredoksin 5 enzimi (PDB ID: 1HD2) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler.....	236
Tablo 4-9: Sentezlenen tiyosemikarbazid türevleri (4a-r) ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi (PDB ID: 3CTT) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler	244
Tablo 4-10: Sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri (5a-p) ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi (PDB ID: 3CTT) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler...	245
Tablo 4-11: Sentezlenen tiyosemikarbazid türevleri (4a-r) ve Asetilkolinesteraz enzimi (PDB ID: 1DX6) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler.....	255
Tablo 4-12: Sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri (5a-p) ve Asetilkolinesteraz enzimi (PDB ID: 1DX6) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler.....	256
Tablo 5-1: 4a-r bileşiklerine ait bazı fizikokimyasal ve analitik veriler	265
Tablo 5-2: Bileşik 3 ve 4a-r 'nin UV verileri.....	268
Tablo 5-3: Bileşik 3 ve 4a-r 'nin IR verileri	271

Tablo 5-4: 4a-r bileşikleri ortak protonlarının ^1H -NMR verileri (δ ppm).....	287
Tablo 5-5: 4a-r bileşikleri ortak karbonlarının ^{13}C -NMR (APT) verileri (δ ppm).....	295
Tablo 5-6: Bileşik 4a 'nın 2D HSQC NMR değerlendirmesi	297
Tablo 5-7: Bileşik 4a 'nın 2D HMBC NMR değerlendirmesi	299
Tablo 5-8: 5a-p bileşiklerine ait bazı fizikokimyasal ve analitik veriler.....	305
Tablo 5-9: Bileşik 5a-p 'nin UV verileri	308
Tablo 5-10: Bileşik 5a-p 'nin IR verileri.....	311
Tablo 5-11: 5a-p bileşiklerinin ortak protonlarının ^1H -NMR verileri (δ ppm).....	317
Tablo 5-12: 5a-p bileşiklerinin ortak karbonlarının ^{13}C -NMR (APT) verileri (δ ppm).....	320
Tablo 5-13: Bileşik 5a 'nın 2D HSQC NMR değerlendirmesi	322
Tablo 5-14: Bileşik 5a 'nın 2D HMBC NMR değerlendirmesi	324

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Bileşik 1 'in IR Spektrumu	117
Şekil 4-2: Bileşik 1 'in ¹ HNMR Spektrumu	117
Şekil 4-3: Bileşik 2 'nin IR Spektrumu	119
Şekil 4-4: Bileşik 2 'nin ¹ HNMR spektrumu	119
Şekil 4-5: Bileşik 3 'ün IR Spektrumu	121
Şekil 4-6: Bileşik 3 'ün ¹ HNMR Spektrumu	121
Şekil 4-7: Bileşik 4a 'nın IR spektrumu	124
Şekil 4-8: Bileşik 4a 'nın ¹ HNMR spektrumu.....	124
Şekil 4-9: Bileşik 4a 'nın ¹³ CNMR (APT) spektrumu	125
Şekil 4-10: Bileşik 4a 'nın HSQC-2D spektrumu	126
Şekil 4-11: Bileşik 4a 'nın HMBC-2D spektrumu	127
Şekil 4-12: Bileşik 4a 'nın kütle spektrumu (ESI (-))	128
Şekil 4-13: Bileşik 4b 'nin IR spektrumu.....	130
Şekil 4-14: Bileşik 4b 'nin ¹ HNMR spektrumu.....	130
Şekil 4-15: Bileşik 4b 'nin ¹³ CNMR (APT) spektrumu	131
Şekil 4-16: Bileşik 4c 'nin IR spektrumu	133
Şekil 4-17: Bileşik 4c 'nin ¹ HNMR spektrumu	133
Şekil 4-18: Bileşik 4c 'nin ¹³ CNMR (APT) spektrumu.....	134
Şekil 4-19: Bileşik 4d 'nin IR spektrumu	135
Şekil 4-20: Bileşik 4d 'nin ¹ HNMR spektrumu.....	136

Şekil 4-21: Bileşik 4d 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	136
Şekil 4-22: Bileşik 4e 'nin IR spektrumu	138
Şekil 4-23: Bileşik 4e 'nin ^1H NMR spektrumu	139
Şekil 4-24: Bileşik 4e 'nin ^{13}C NMR spektrumu	139
Şekil 4-25: Bileşik 4f 'nin IR spektrumu	141
Şekil 4-26: Bileşik 4f 'nin ^1H NMR spektrumu	142
Şekil 4-27: Bileşik 4f 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	142
Şekil 4-28: Bileşik 4g 'nin IR spektrumu	144
Şekil 4-29: Bileşik 4g 'nin ^1H NMR spektrumu	145
Şekil 4-30: Bileşik 4g 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	145
Şekil 4-31: Bileşik 4h 'nin IR spektrumu	147
Şekil 4-32: Bileşik 4h 'nin ^1H NMR spektrumu	148
Şekil 4-33: Bileşik 4h 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	148
Şekil 4-34: Bileşik 4i 'nin IR spektrumu	150
Şekil 4-35: Bileşik 4i 'nin ^1H NMR spektrumu	151
Şekil 4-36: Bileşik 4i 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	151
Şekil 4-37: Bileşik 4j 'nin IR spektrumu	153
Şekil 4-38: Bileşik 4j 'nin ^1H NMR spektrumu	154
Şekil 4-39: Bileşik 4j 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	154
Şekil 4-40: Bileşik 4k 'nin IR spektrumu	156
Şekil 4-41: Bileşik 4k 'nin ^1H NMR spektrumu	157

Şekil 4-42: Bileşik 4k 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	157
Şekil 4-43: Bileşik 4l 'nin IR spektrumu	159
Şekil 4-44: Bileşik 4l 'nin ^1H NMR spektrumu.....	160
Şekil 4-45: Bileşik 4l 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	160
Şekil 4-46: Bileşik 4m 'nin IR spektrumu	162
Şekil 4-47: Bileşik 4m 'nin ^1H NMR spektrumu	163
Şekil 4-48: Bileşik 4m 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	163
Şekil 4-49: Bileşik 4n 'nin IR spektrumu	165
Şekil 4-50: Bileşik 4n 'nin ^1H -NMR spektrumu	166
Şekil 4-51: Bileşik 4n 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	166
Şekil 4-52: Bileşik 4o 'nun IR spektrumu	168
Şekil 4-53: Bileşik 4o 'nun ^1H -NMR spektrumu.....	169
Şekil 4-54: Bileşik 4o 'nun ^{13}C NMR (APT) spektrumu.....	169
Şekil 4-55: Bileşik 4p 'nin IR spektrumu	171
Şekil 4-56: Bileşik 4p 'nin ^1H -NMR spektrumu	172
Şekil 3-57: Bileşik 4p 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	172
Şekil 4-58: Bileşik 4r 'nin IR spektrumu	174
Şekil 4-59: Bileşik 4r 'nin ^1H -NMR spektrumu.....	175
Şekil 4-60: Bileşik 4r 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu.....	175
Şekil 4-61: Bileşik 5a 'nın IR spektrumu	178
Şekil 4-62: Bileşik 5a 'nın ^1H -NMR spektrumu	178

Şekil 4-63: Bileşik 5a 'nın ^{13}C NMR (APT) spektrumu	179
Şekil 4-64: Bileşik 5a 'nın HSQC-2D spektrumu	180
Şekil 4-65: Bileşik 5a 'nın HMBC-2D spektrumu	181
Şekil 4-66: Bileşik 5a 'nın kütle spektrumu (ESI (-))	182
Şekil 4-67: Bileşik 5b 'nin IR spektrumu	183
Şekil 4-68: Bileşik 5b 'nin ^1H -NMR spektrumu	184
Şekil 4-69: Bileşik 5b 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	184
Şekil 4-70: Bileşik 5c 'nin IR spektrumu	186
Şekil 4-71: Bileşik 5c 'nin ^1H -NMR spektrumu.....	187
Şekil 4-72: Bileşik 5c 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu.....	187
Şekil 4-73: Bileşik 5d 'nin IR spektrumu	189
Şekil 4-74: Bileşik 5d 'nin ^1H -NMR spektrumu	190
Şekil 4-75: Bileşik 5d 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	190
Şekil 4-76: Bileşik 5e 'nin IR spektrumu	192
Şekil 4-77: Bileşik 5e 'nin ^1H -NMR spektrumu.....	193
Şekil 4-78: Bileşik 5e 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu.....	193
Şekil 4-79: Bileşik 5f 'nin IR spektrumu.....	195
Şekil 4-80: Bileşik 5f 'nin ^1H -NMR spektrumu	196
Şekil 4-81: Bileşik 5f 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	196
Şekil 4-82: Bileşik 5g 'nin IR spektrumu	198
Şekil 4-83: Bileşik 5g 'nin ^1H -NMR spektrumu	199

Şekil 4-84: Bileşik 5g 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	200
Şekil 4-85: Bileşik 5h 'in IR spektrumu	202
Şekil 4-86: Bileşik 5h 'in ^1H -NMR spektrumu	202
Şekil 4-87: Bileşik 5h 'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu	203
Şekil 4-88: Bileşik 5i 'nin IR spektrumu	204
Şekil 4-89: Bileşik 5i 'nin ^1H -NMR spektrumu	205
Şekil 4-90: Bileşik 5i 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	205
Şekil 4-91: Bileşik 5j 'nin IR spektrumu	207
Şekil 4-92: Bileşik 5j 'nin ^1H -NMR spektrumu	208
Şekil 4-93: Bileşik 5j 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	208
Şekil 4-94: Bileşik 5k 'nin IR spektrumu	210
Şekil 4-95: Bileşik 5k 'nin ^1H -NMR spektrumu	211
Şekil 4-96: Bileşik 5k 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	211
Şekil 4-97: Bileşik 5l 'nin IR spektrumu	213
Şekil 4-98: Bileşik 5l 'nin ^1H -NMR spektrumu	214
Şekil 4-99: Bileşik 5l 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	214
Şekil 4-100: Bileşik 5m 'nin IR spektrumu	216
Şekil 4-101: Bileşik 5m 'nin ^1H -NMR spektrumu	217
Şekil 4-102: Bileşik 5m 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	217
Şekil 4-103: Bileşik 5n 'nin IR spektrumu	219
Şekil 4-104: Bileşik 5n 'nin ^1H -NMR spektrumu	220

Şekil 4-105: Bileşik 5n 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	220
Şekil 4-106: Bileşik 5o 'nun IR spektrumu	222
Şekil 4-107: Bileşik 5o 'nun ^1H -NMR spektrumu.....	223
Şekil 4-108: Bileşik 5o 'nun ^{13}C NMR (APT) spektrumu.....	223
Şekil 4-109: Bileşik 5p 'nin IR spektrum	225
Şekil 4-110: Bileşik 5p 'nin ^1H -NMR spektrumu	226
Şekil 4-111: Bileşik 5p 'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu	226
Şekil 4-112: Bileşik 4i ve Human peroxiredoxin 5 enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1HD2)	237
Şekil 4-113: Bileşik 4j ve Human Peroxiredoxin 5 Enzimi Aktif Bölgesi Arasındaki 2D ve 3D Etkileşimler (PDB ID: 1HD2).....	238
Şekil 4-114: Bileşik 4k ve Human peroxiredoxin 5 enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1HD2)	239
Şekil 4-115: Bileşik 4n ve Human peroxiredoxin 5 enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1HD2)	240
Şekil 4-116: Bileşik 4o ve Human peroxiredoxin 5 enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1HD2)	241
Şekil 4-117: Kuersetin ve Human peroxiredoxin 5 enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1HD2)	242
Şekil 4-118: BEZ (1HD2 ko-kristalize ligand) ve Human peroxiredoxin 5 enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1HD2)	243
Şekil 4-119: Bileşik 4l ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)	247
Şekil 4-120: Bileşik 4p ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)	248

Şekil 4-121: Bileşik 5d ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)	249
Şekil 4-122: Bileşik 5g ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)	250
Şekil 4-123: Bileşik 5h ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)	251
Şekil 4-124: Bileşik 5l ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)	252
Şekil 4-125: Akarboz ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)	253
Şekil 4-126: 3CTT ko-kristalize ligand Casuarine ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT).....	254
Şekil 4-127: Bileşik 4h ve AChE enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1DX6).....	258
Şekil 4-128: Galantamin ve AChE enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1DX6).....	259

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Semboller

λ	Dalga Boyu
ε	Molar Absorptivite
δ	Kimyasal Kayma
J	Etkileşme Değişmezi
Å	Ångström
°C	Santigrat derece
ν	Frekans
%	Yüzde

Kısaltmalar

μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre
μM	Mikromolar
AChE	Asetilkolinesteraz
Ar	Aromatik
Ark	Arkadaşları
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPPH.....	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
e.b.	Eğilme titreşimi bandı
e.d.	Erime derecesi
EC ₅₀	Maksimum etkili ilaç konsantrasyonunun yarısı
ESI	Elektrosprey iyonizasyon
FDA	Food and Drug Administration
FRAP	Demir (III) iyonu redükleyici antioksidan potansiyeli
Ph.	Fenil
g	Gram
g.b.	Gerilme titreşimi bandı
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence

Hz	Hertz
IC ₅₀	Tam inhibisyon sağlayacak ilaç konsantrasyonunun yarısı
IR	İnfrared
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
İmid.tiy.	İmidazo[2,1- <i>b</i>]tiyazol
İTK	İnce tabaka kromatografisi
kcal	Kilokalori
kg	Kilogram
l	Litre
m	Multiplet
<i>m</i> -.....	Meta
MA	Molekül ağırlığı
mg	Miligram
MHz	Megahertz
min	Minimum
mL.....	Mililitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
mmol	Milimol
MS	Kütle spektroskopisi
nm	Nanometre
nM	Nanomolar
NMR	Nükleer manyetik rezonans
<i>o</i> -	Orto
<i>p</i> -	Para
ppm	Milyonda bir birim
PRDX5	Peroksiredoksin 5
q	Kuartet
R _f	Rezolüsyon faktörü
s	Singlet
t	Triplet
TMS	Tetrametilsilan
UV	Ultraviyole

ÖZET

Dincel, E. D. (2022). İmidazotiyazol türevi yeni moleküllerin sentez, yapı tayini, biyolojik aktivite ve moleküler modelleme çalışmaları. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası içeren bir seri yeni hidrazinkarbotiyoamid (tiyosemikarbazid) (**4a-r**) ve 1,2,4-triazol-3-tiyon (**5a-p**) türevleri sentezlenmiş, bileşiklerin moleküler yapıları çeşitli analitik ve spektral yöntemlerle aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri, α -glukozidaz ve AChE enzim inhibisyon aktiviteleri *in vitro* olarak analiz edilmiştir. Bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesinde DPPH radikali süpürücü etkisi ve demir (III) iyonu redükleyici antioksidan potansiyeli (FRAP) tayini analizleri gerçekleştirilmiştir. Bileşik **4i**, **4j**, **4k**, **4n** ve **4o**'nun sentezlenen bileşikler içinde en yüksek DPPH radikali süpürücü aktiviteye sahip olduğu ve **4i**, **4j**, **4k**, **4o**, **5l** bileşiklerinin en yüksek FRAP değerlerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Bileşik **4l**, **4p**, **5d**, **5g**, **5h**, **5l**'nin α -glukozidaz enzim inhibisyonu aktiviteleri referans bileşik **Akarboz**'dan 68,85 – 1,41 kat daha iyi bulunmuştur. **4h** bileşiği sentezlenen bileşikler içerisinde en güçlü AChE inhibe edici aktiviteyi göstermiştir.

Tüm bu *in vitro* analizlerin yanında, İnsan Peroksiredoksin 5 (PDB ID: 1HD2), N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi (PDB ID: 3CTT) ve Asetilkolinesteraz enzimi (PDB ID: 1DX6) aktif bölgelerini hedefleyen docking çalışmaları yürütülmüş ve sentezlenen bileşiklerle hedef reseptörler arasındaki etkileşimler aydınlatılmıştır. *In siliko* ADME çalışmaları gerçekleştirilerek sentezlenen bileşiklerin *in siliko* farmakokinetik değerlendirmesi yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İmidazo[2,1-*b*]tiyazol, hidrazinkarbotiyoamid, 1,2,4-triazol, moleküler modelleme, antioksidan, α -glukozidaz, asetilkolinesteraz

Bu tez çalışması, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2211-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Doktora Burs Programı (2019/1) tarafından desteklenmiştir (Proje Başvuru Numarası: 1649B031901092).

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından (Proje numarası: TDK-2019-33740) tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Dincel, E. D. (2021). Synthesis, structure determination, biological activity and molecular modeling studies of novel imidazothiazole derivatives. Istanbul University, Graduate School of Health Sciences, Department of Pharmaceutical Chemistry. Doctoral Thesis. İstanbul.

In this study, a series of novel hydrazinecarbothioamide (thiosemicarbazide) (**4a-r**) and 1,2,4-triazole-3-thione (**5a-p**) derivatives bearing imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety, were synthesized. The molecular structures of the synthesized compounds were illuminated by diverse analytical and spectral methods. *In vitro* antioxidant activities, α -glucosidase and AChE enzyme inhibition activities of the compounds were performed. Ferric-Reducing antioxidant power (FRAP) and DPPH radical scavenging activity of the compounds were determined for the evaluation of their antioxidant activities. Within the synthesized compounds, **4i**, **4j**, **4k**, **4n** and **4o** displayed the highest DPPH radical scavenging activity. Besides, **4i**, **4j**, **4k**, **4o** and **5l** were determined as possessing the highest FRAP values. The α -glucosidase enzyme inhibition activities of **4l**, **4p**, **5d**, **5g**, **5h** and **5l** were found 68.85 – 1.41 times better than the reference compound **Acarbose**. **4h** displayed the best AChE inhibitory activity among the synthesized compounds.

In addition to the *in vitro* analyzes, docking studies targeting the active site of Human Peroxiredoxin 5 (PDB ID: 1HD2), N-terminal Human Maltase-Glucoamylase (PDB ID: 3CTT) and AChE (PDB ID: 1DX6) were performed and the interactions between the synthesized compounds and target receptors were elucidated. *In silico* Pharmacokinetic characteristics of the novel compounds were evaluated by conducting virtual ADME studies.

Key Words: Imidazo[2,1-*b*]thiazole, hydrazinecarbothioamide, 1,2,4-triazole, molecular modeling, antioxidant, α -glucosidase, acetylcholinesterase

The present PhD thesis work was supported by The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK) BİDEB 2211-C Domestic Priority Fields Doctorate Scholarship Program (2019/1, Project Application Number: 1649B031901092).

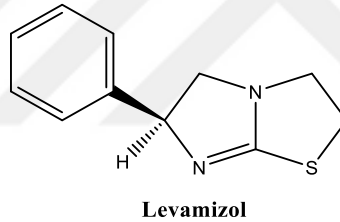
The Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University (Project number: TDK-2019-33740).



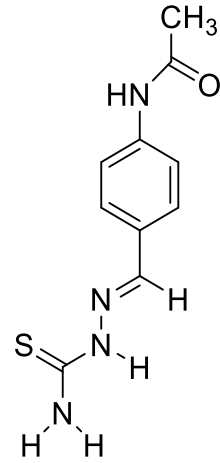
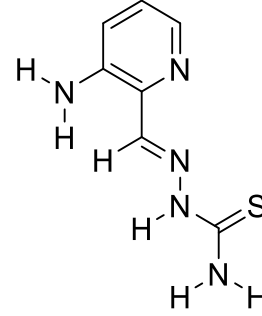
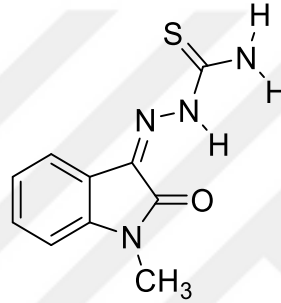
1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri literatürde antibakteriyel (Ulusoy-Güzeldemirci ve Küçükbasmacı, 2010; Cascioferro ve ark., 2019), antitüberküler (Andreani ve ark., 2001a), antifungal (Çapan ve ark., 1999), antitümör (Andreani ve ark., 2008a), antiviral (Barradas ve ark., 2011; Ulusoy-Güzeldemirci ve ark., 2018), antihelmintik (Shetty ve ark., 2010), analjezik (Shahrasbi ve ark., 2018), antiinflamatuvar (Bhongade ve ark., 2016), antihipertansif (Andreani ve ark., 1992a), kardiyotonik (Andreani ve ark., 1996a), diüretik (Andreani ve ark., 1987), herbisid (Andreani ve ark., 1996b) ve insektisid (Andreani ve ark., 1989) aktiviteleriyle raporlanan önemli bir biyoaktif kimyasal gruptur.

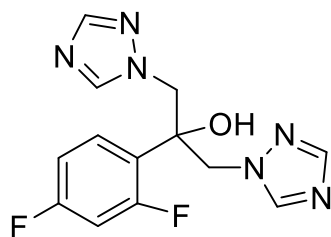
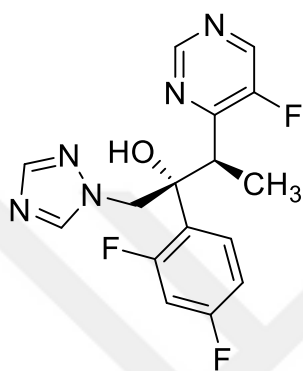
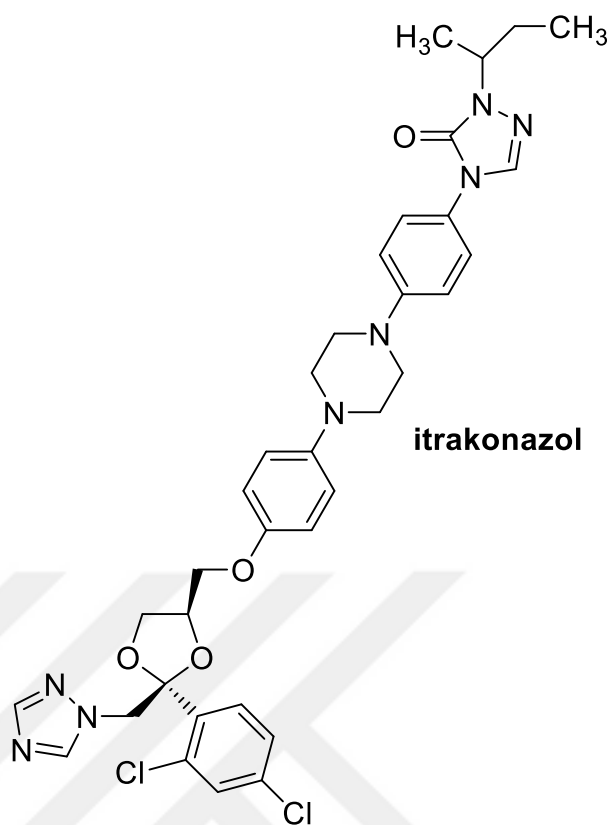
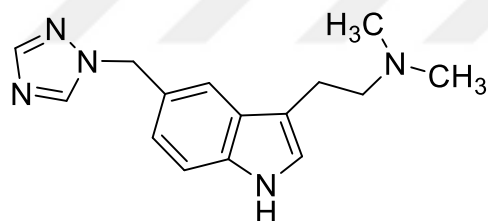
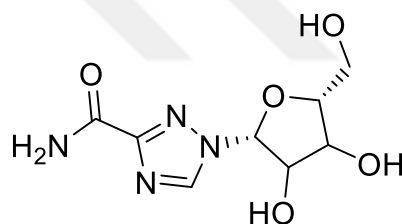
Antihelmintik Tetramizol'un levojis izomeri olan, Levamizol'un [(6*S*)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol] antihelmintik ve immün sistem modülasyonu aktivitesi bulunmaktadır ve bu ilaç, müstahzarları aktif olarak erişilebilir olan imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi ilaçlara örnek olarak verilebilir.



Tiyosemikarbazid artığı taşıyan moleküller, literatürde raporlanmış olan farklı biyolojik aktiviteleri ile, oldukça önem arz eden bir başka biyoaktif kimyasal gruptur. Tiyosemikarbazid türevleri literatürde antibakteriyel (Pitucha ve ark., 2016), antifungal (Yousef ve ark., 2016), antitüberküler (Abhale ve ark., 2017), antikonvülsan (Siddiqui ve ark., 2016), antiproliferatif (Pitucha ve ark., 2016), ve antioksidan (Bulut ve ark., 2018) aktiviteleri ile raporlanmışlardır. Tiyosemikarbazid grubu, sadece potansiyel biyolojik aktivitesinden dolayı değil, aynı zamanda 1,2,4-triazol-3-tiyon (Dincel ve ark., 2021), 4-tiyazolidinon (Dincel ve ark., 2021), 1,3,4-oksadiazol (Palaska ve ark., 2002), 1,3,4-tiyadiazol (Palaska ve ark., 2002) gibi biyolojik olarak potent çeşitli heterosiklik halkaların eldesinde başlangıç maddesi olarak kullanılabilme özelliğinden dolayı da önem arz etmektedir. Antitüberküler Tiasetazon, antikanser Triapin ve Metisazon gibi ilaç molekülleri, tedavide güncel olarak kullanılan ve tiyosemikarbazid/tiyosemikarbazon artığı taşıyan ilaçlara örnektir.

**Tiasetazon****Triapin****Metisazon**

Triazoller 2 karbon ve 3 azot atomundan oluşan beş üyeli heterosiklik bileşiklerdir. Triazol türevleri literatürde antikonvülsan (Plech ve ark., 2014), antidepresan (Kane ve ark., 1988), antioksidan (Khan ve ark., 2010), antiinflamatuvar (Palaska ve ark., 2002), analjezik (Almasirad ve ark., 2011), antinosiseptif (Joanna ve ark., 2014), antibakteriyel (Abdallah ve ark., 2005), antimikobakteriyel (Sonawane ve ark., 2017), antifungal (Frolova ve ark., 2020), antiviral (Abbas ve ark., 2006), antikanser (Ahmad ve ark., 2017), antiparazitik (Franklin ve ark., 2013) ve antiüreaz (Bekircan ve ark., 2014) aktiviteleri ile raporlanmıştır. Flukonazol (antifungal), İtrakonazol (antifungal), Vorikonazol (antifungal), Rizatriptan (5-hidroksitriptamin 1 reseptör subtip agonist/migren) ve Ribavirin (antiviral) 1,2,4-triazol artığı taşıyan ve klinik olarak kullanımda olan ilaçlara örnektir.

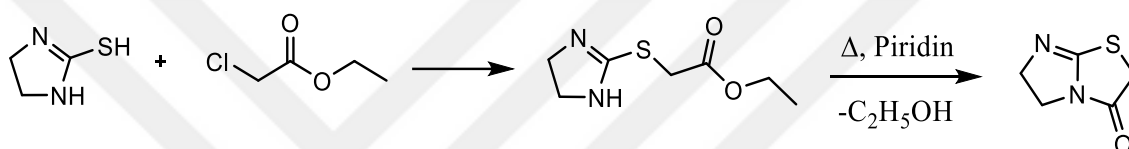
**Flukonazol****Vorikonazol****itrakonazol****Rizatriptan****Ribavirin**

Bu çalışma ile literatürde yer almayan yeni bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısı taşıyan tiyosemikarbazid ve 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezlenmesi, moleküler yapılarının aydınlatılması, *in vitro* antioksidan, α -glukozidaz enzim inhibisyonu, AChE enzim inhibisyonu aktivite çalışmalarının yapılması ve docking çalışmaları ile *in silico* ADME çalışmalarının gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır.

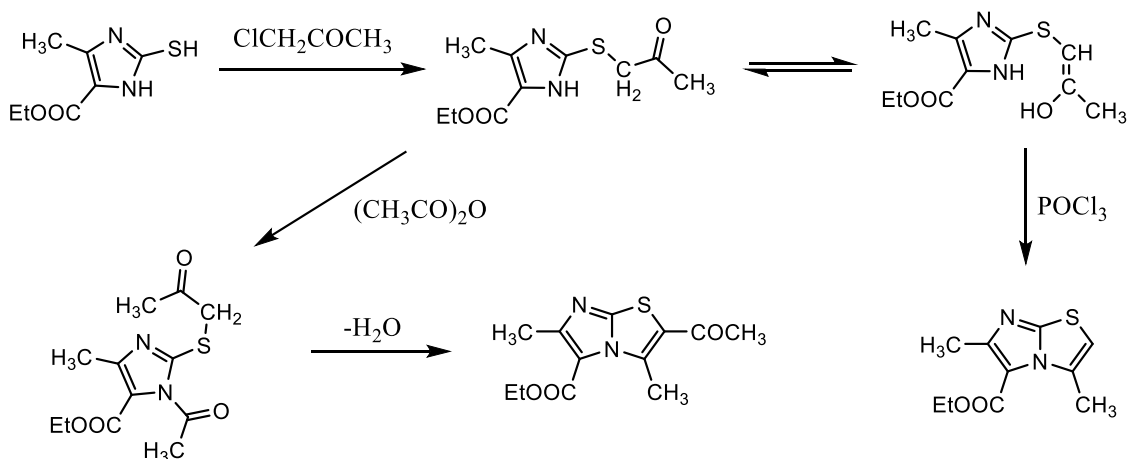
2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmidazo[2,1-*b*]tiyazol Türevleri

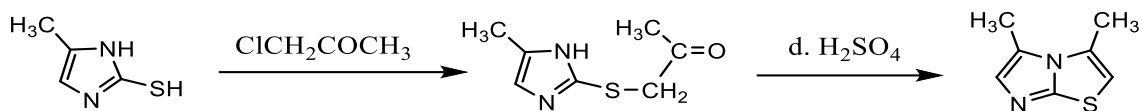
İmidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sisteminin sentezine yönelik ilk çalışmalar 1926 yılında Stephen ve Wilson tarafından yürütülmüştür. Araştırmacılar etilentiokarbamid (2-merkapt-1*H*-4,5-dihidroimidazol) ve kloroasetik asid etil esteri'ni reaksiyona sokarak etoksikarbonilmetil türevine geçmişler ancak siklizasyonda başarılı olamamışlar, piridinli ortam içerisinde ısıttıklarında ise halka kapatılmasını başaraabilmiş ve düşük verimle de olsa imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısında bir bileşiği elde edebilmişlerdir (Stephen ve Wilson, 1926).



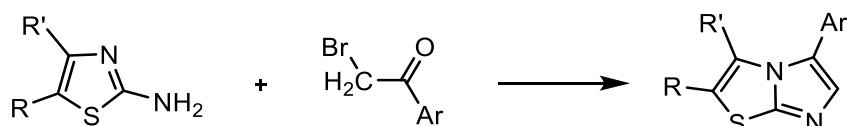
1936 yılında Ochiai, etil 2-merkapt-5-metilimidazol-4-karboksilat'ı kloroaseton ile reaksiyona sokmuş ve 2-asetoniltiyoimidazol türevine geçmeyi başarmış, oluşan ürünün POCl₃ ile muamelesiyle imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini elde etmiş ve yine bu bileşiğin asetik anhidrit ile ısıtılarak reaksiyona sokulmasıyla NH grubundan asetilasyon sonucu siklodehidratasyon ile kondanse halkayı sentezlemeyi başarmıştır (Ochiai, 1936).



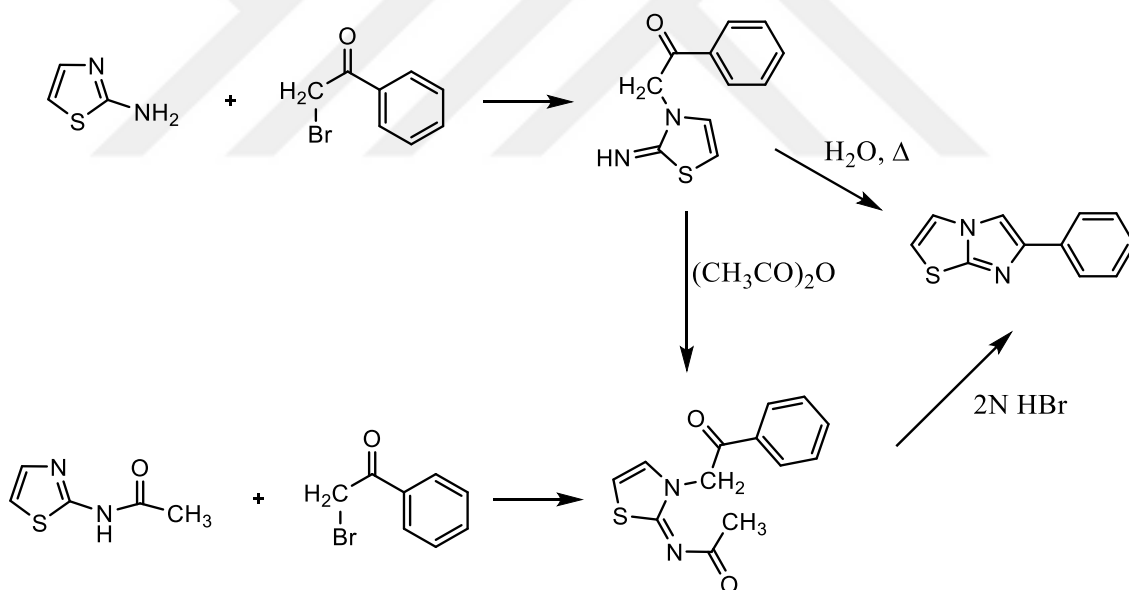
1937 yılında Andersag ve Westphal, 2-merkapt-4-metilimidazol ve kloroaseton'un reaksiyonundan 2-asetoniltiyoimidazol türevine geçmiş ve sonraki aşamada derişik sülfirik asid ile halka kapanmasını sağlayarak 3,5-dimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü sentezlemeyi başarmışlardır (Andersag ve Westphal, 1937).



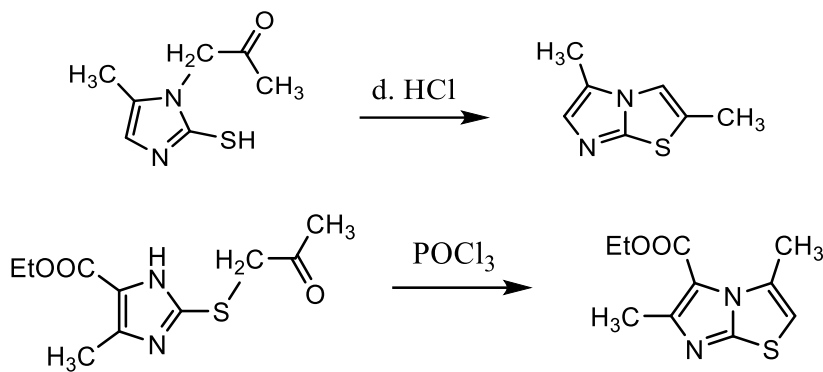
1937 yılında Kondo ve Nagasawa, 1951 yılında ise Matsukawa ve Ban tarafından yürütülen çalışmalarda 2-aminotiyazol türevleri fenaçil bromürle reaksiyona sokulmuş ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka yapısına sahip bileşikler elde edilmiştir (Kondo ve Nagasawa, 1937; Matsukawa ve Ban, 1951).



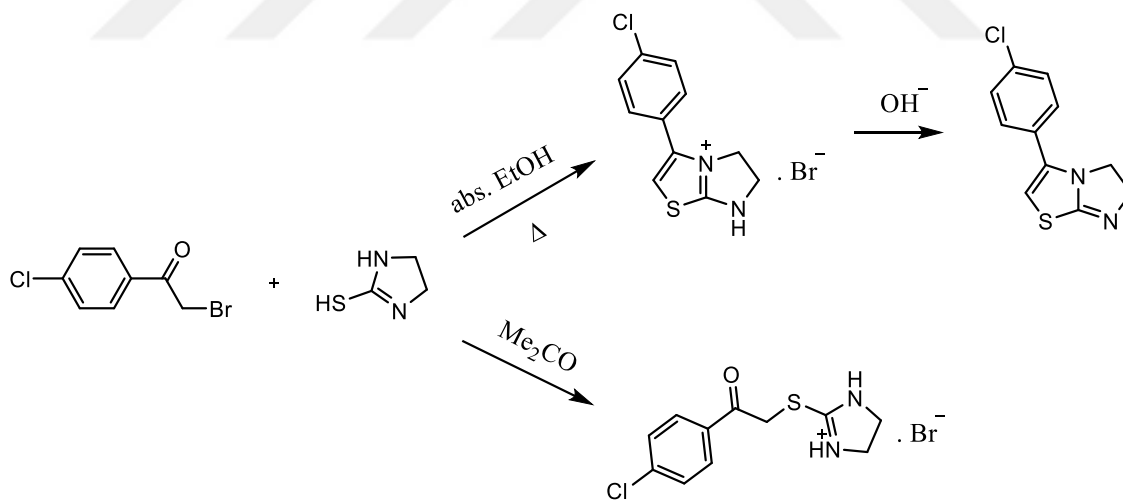
1955 yılında Kickhöfen ve Kröhnke, 2-aminotiyazol ve 2-asetilaminotiyazol'ü ω -bromoasetofenon ile ayrı ayrı reaksiyona sokmuş ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka yapısına sahip aynı bileşiği elde etmişlerdir. Çalışmalarıyla aril grubunun bisiklik halkada C₆ konumunda bulunduğunu kanıtlamışlardır (Kickhöfen ve Kröhnke, 1955).



1955 yılında Lawson ve Morley adlı araştırmacılar 1-asetonil-2-merkaptio-5-metilimidazol'den d. HCl ile, yine etil 2-asetoniltiyo-4-metilimidazol-5-karboksilat'tan POCl_3 ile imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka yapısını taşıyan bileşikler sentezlemişlerdir (Lawson ve Morley, 1955).

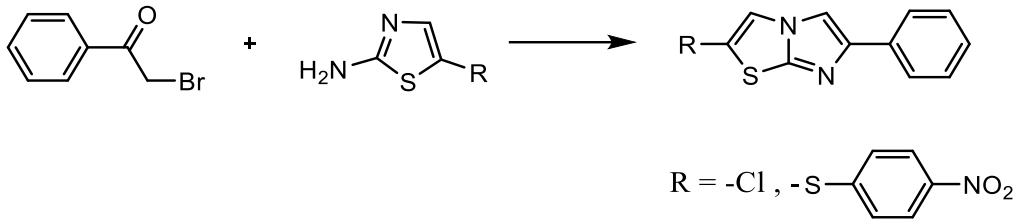


1961 yılında Fefer ve King, *p*-klorofenaçil bromür ile etilentiyoüre (2-merkaptimidazolin)'yi geri çeviren soğutucu altında, susuz alkollü ortamda reaksiyona sokmuş ve 3-(*p*-klorofenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolyum bromür yapısını elde etmişlerdir. Daha sonra, bu yapıdan hareketle sodyum hidroksitle serbest bazı olan 3-(*p*-klorofenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısına geçilmiştir. Araştırmacılar, *p*-klorofenaçil bromür ve etilentiyoüre'yi susuz etanol yerine asetonlu ortamda reaksiyona soktuklarında ise fenaçiltiyo-2-imidazolinyum bromür yapısını elde etmişlerdir (Fefer ve King, 1961).

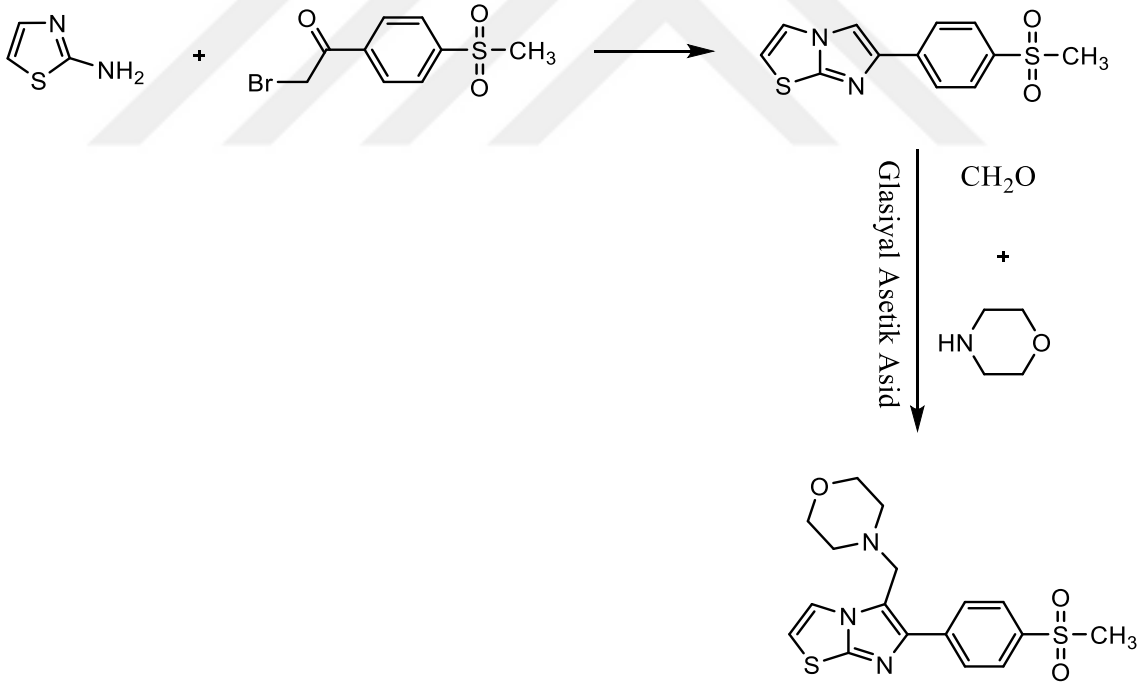


1965 yılında Werbel ve Zamora adlı araştırmacılar, 2-amino-5-(*p*-nitrofenil)merkaptotiyazol ile 2-amino-5-klorotiyazol'ü fenaçil bromürle reaksiyona sokmuş ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısını taşıyan bileşikleri elde etmişlerdir. Fenaçil bromür ile α -aminohetero halkaların reaksiyonu üzerine çalışmalar yürüten araştırmacılar, 2-amino-5-(*p*-nitrofenil)merkaptotiyazol ve 2-amino-5-klorotiyazol ile yürüten reaksiyonun, 2-amino-5-nitrotiyazol ile yürümediğini raporlamışlardır. Bu

çalışmayla 2-aminotiyazol üzerindeki süstitüentın elektronik yapısının reaksiyonun yürümesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Werbel ve Zamora, 1965).

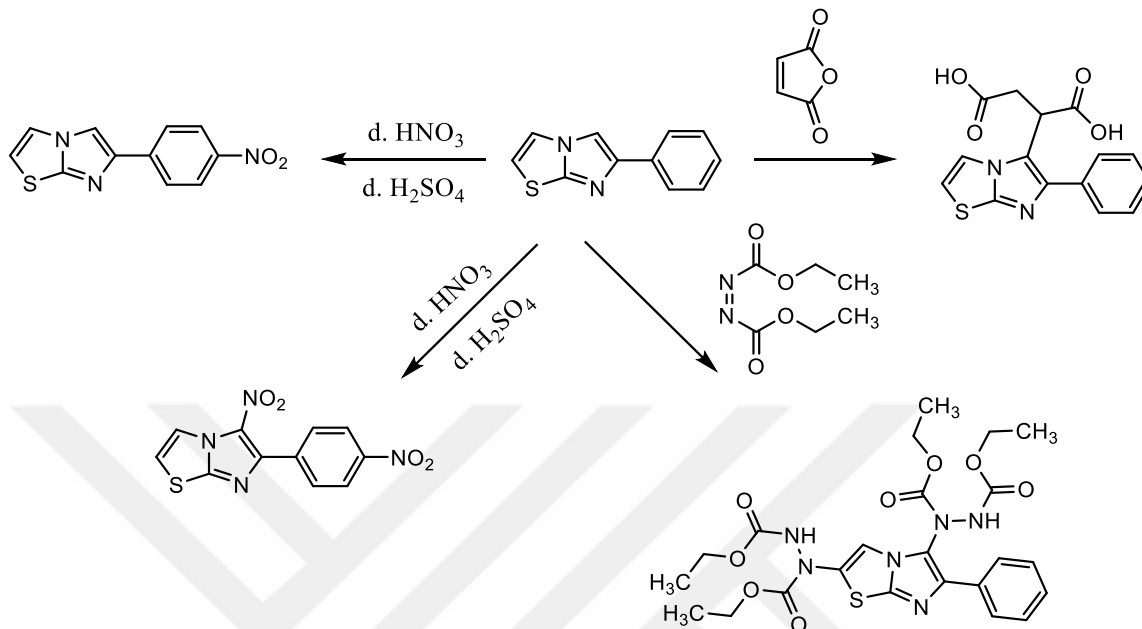


1966 yılında Almirante ve ark. *p*-metilsülfonilfenil- ω -bromoasetofenon ile 2-aminotiyazol'ü reaksiyona sokmuşlar ve 6-(*p*-metilsülfonilfenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısını elde etmişlerdir. Bunu takiben elde edilen 6-(*p*-metilsülfonilfenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü glasiyal asetik asid ortamında morfolin ve formaldehid ile reaksiyona sokup 5-morfolino-metil-6-(*p*-metilsülfonilfenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısına ulaşmışlardır. Araştırmacılar sentezledikleri bileşiklerin analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik ve antikonvülsan aktivitelerinin değerlendirilmesi üzerine biyolojik aktivite çalışmaları yürütmüşlerdir (Almirante ve ark., 1966).

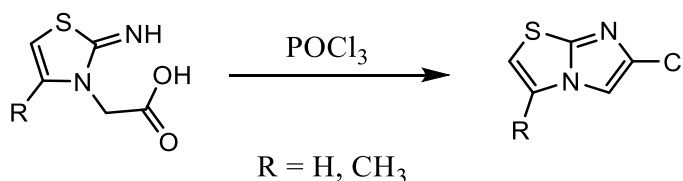


1967 yılında Pentimalli ve ark. 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ün katım ve elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarını inceleyen çalışmalar yürütmüşlerdir. Araştırmacılar, 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü dietilazokarboksilat ile reaksiyona soktuklarında, katım bisiklik halkanın iki ve beş konumlarında gerçekleşmiştir. Bisiklik yapı, maleik anhidrit ile reaksiyona sokulduğunda ise 5-monosüksinil türevi oluşmuştur. Yine aynı yapı nitrolandığında 6-*p*-nitrofenil ve 5-nitro-6-*p*-nitrofenil türevleri oluşmuştur.

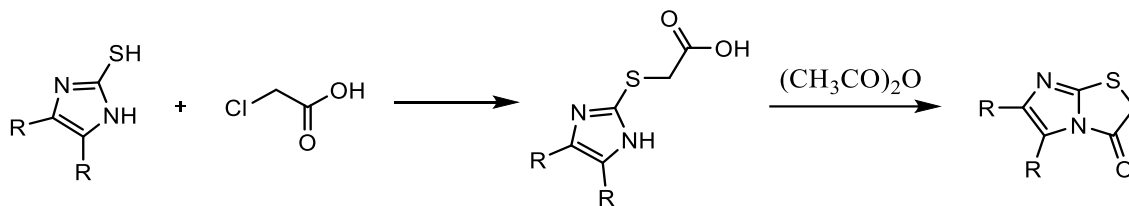
Araştırmacılar yaptıkları çalışmayla, halkanın iki ve beş konumunun nükleofilik karakter gösterdiğini ve beş konumunun iki konumundan daha reaktif olduğunu raporlamışlardır (Pentimalli ve ark., 1967).



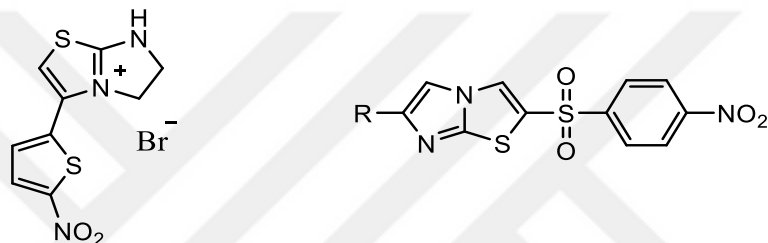
1969 yılında Paolini ve Lendvay, 3-karboksimetil-2-iminotiyazolin ile POCl_3 'ün reaksiyonu ile 3-nonsüstitüe/süstitüe 6-klorimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemişlerdir. Araştırmacılar, bu yapıdan hareketle ileri sentez basamaklarında bisiklik yapının 5-süstitüe türevlerini de sentezlemişler ve sentezlenen bileşiklerin bazılarının antiinflamatuvar ve antihipertansif aktivite gösterdiğini raporlamışlardır (Paolini ve Lendvay, 1969).



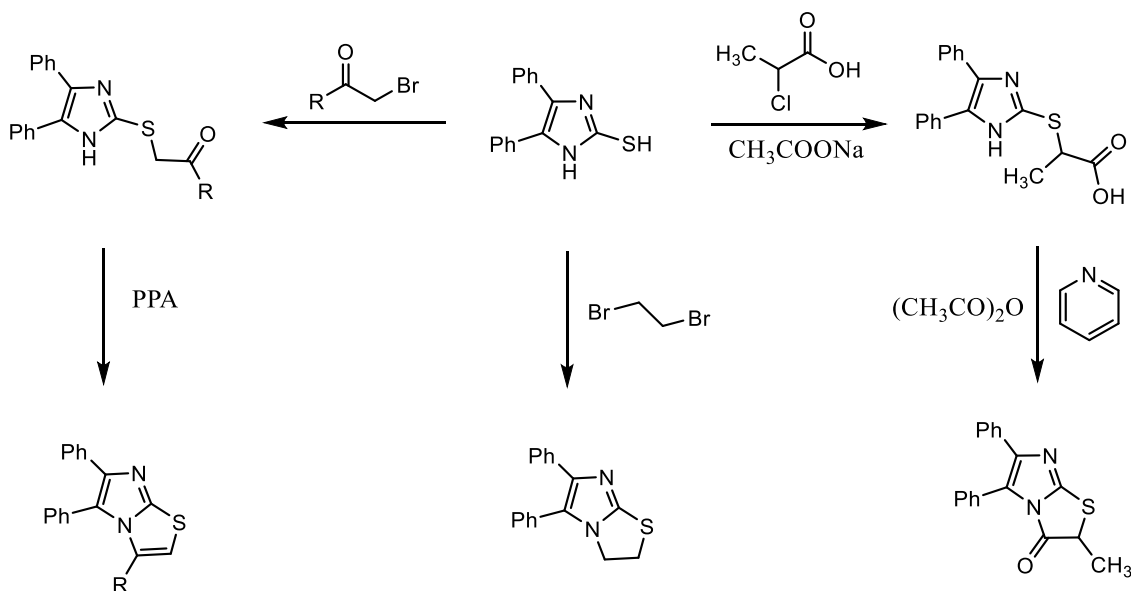
1972 yılında Mustafa ve ark., 4,5-disüstitüe 2-merkaptimidazol türevi molekülleri kloroasetik asitle reaksiyona sokarak ilgili bileşiklerin karboksimetil türevlerini elde etmiştir. Elde edilen karboksimetil türevleri asetik anhidrid ile reaksiyona sokulmuş ve böylece halka kapanmasıyla 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-on türevlerine geçilmiştir (Mustafa ve ark., 1972).



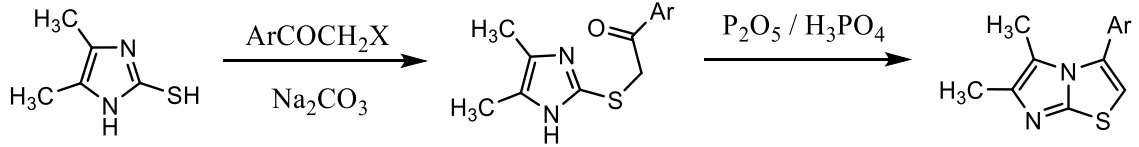
1972 yılında Arya ve ark., 6,7-dihidro-3-[5-nitro-2-tiyenil]-5*H*-imidazo[2,1-*b*]tiyazolyum bromür ve 2-[*p*-nitrobenzensülfonil]-6-[5-nitro-2-tiyenil]imidazo[2,1-*b*]tiyazol'un de aralarında bulunduğu bir grup 2-süstitüe 5-nitrotiyofen türevinin sentezini gerçekleştirmiş ve ilgili bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktivite değerlendirmelerini raporlamışlardır (Arya ve ark., 1972).



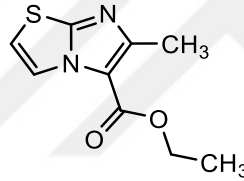
1973 yılında Mohan ve ark., 2-merkapt-4,5-difenilimidazol ile α -kloropropiyonik asid, α -bromoketon ve 1,2-dibromoetan bileşiklerini ayrı ayrı reaksiyona sokmuş ve kondensasyon sonucu bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini elde etmeyi başarmışlardır (Mohan ve ark., 1973).



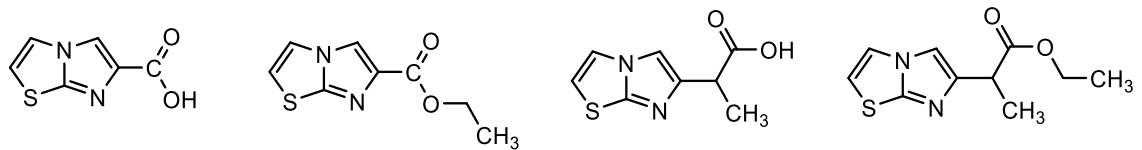
1975 yılında Mohan ve Pujari, bir önceki çalışmalarının devamı niteliğinde olarak, 2-merkpto-4,5-dimetilimidazol ile α -haloketonları reaksiyona sokmuş ve 2-aroilmetilmerkpto-4,5-dimetilimidazol türevlerini sentezlemişlerdir. Bunu takiben, sentezlenen keton fonksiyonel grubu içeren bu bileşikler, P_2O_5 ve H_3PO_4 varlığında siklize edilmiş ve 3-aril-5,6-dimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri elde edilmiştir (Mohan ve Pujari, 1975).



1976 yılında Böhme ve Weisel adlı araştırmacılar 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asid etil esterini ısı, reaksiyon süresi, pH gibi farklı reaksiyon koşulları altında incelemişlerdir (Böhme ve Weisel, 1976).

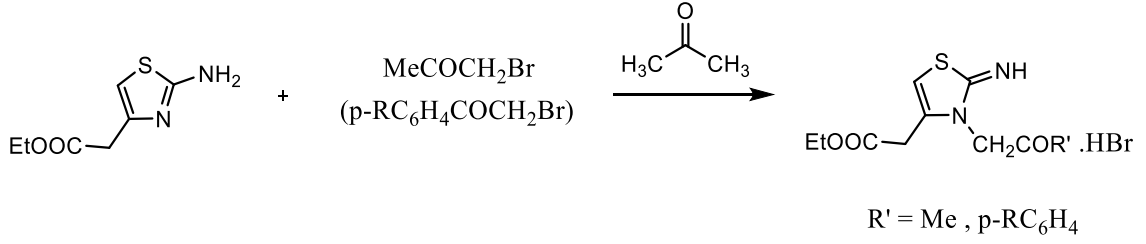


1977 yılında Abignente ve ark., bisiklik yapının C-6 konumunda farklı süstitüentler taşıyan bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemişlerdir. Araştırmacılar, ilgili bileşiklerin antiinflamatuvar etkilerinin değerlendirilmesi üzerine biyolojik aktivite çalışmaları yürütmüşlerdir (Abignente ve ark., 1977).

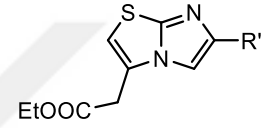


1978 yılında Sawhney ve ark., etil 2-aminotiyazol-4-asetat'ı çözücü olarak aseton kullanarak bromoketonlarla reaksiyona sokmuş ve 2-iminotiyazolin hidrobromür tuzlarını elde etmeyi başarmışlardır. Daha sonra, oluşan 2-iminotiyazolin hidrobromür yapılarının susuz etanollü ortamda geri çeviren soğutucu altında muamelesiyle, halka kapanması gerçekleşmiş ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşikler sentezlenmiştir. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin antiinflamatuvar etkilerinin değerlendirilmesi üzerine biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşlerdir. Aktivite bulguları *p*-anisil

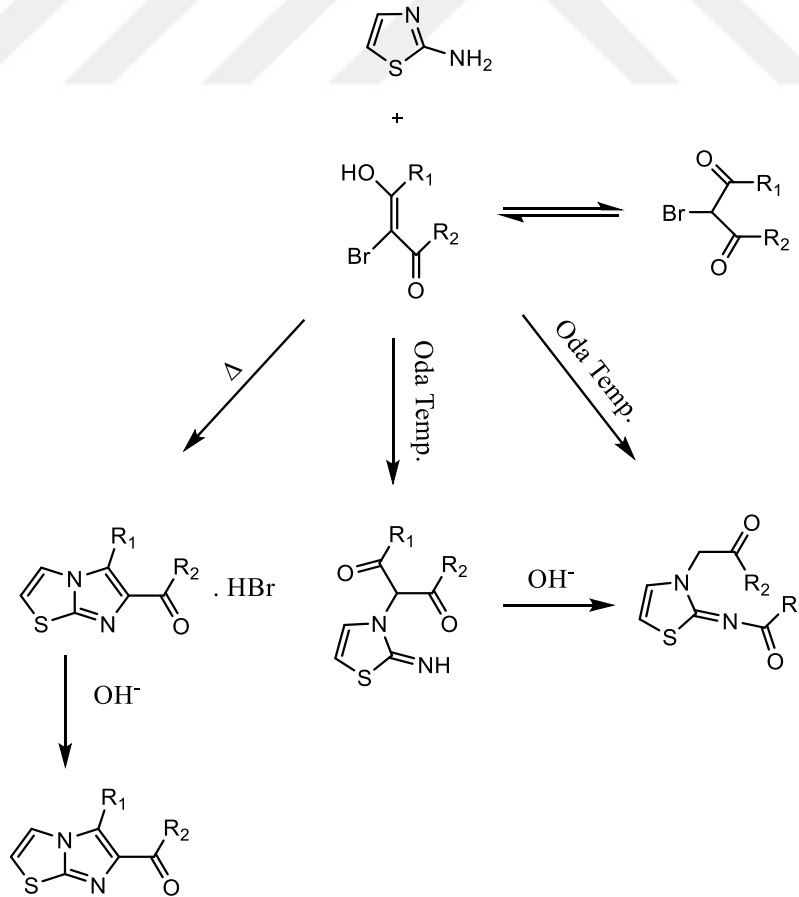
türevinin diğer bileşiklerden daha yüksek antiinflamatuar aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Sawhney ve ark., 1978).

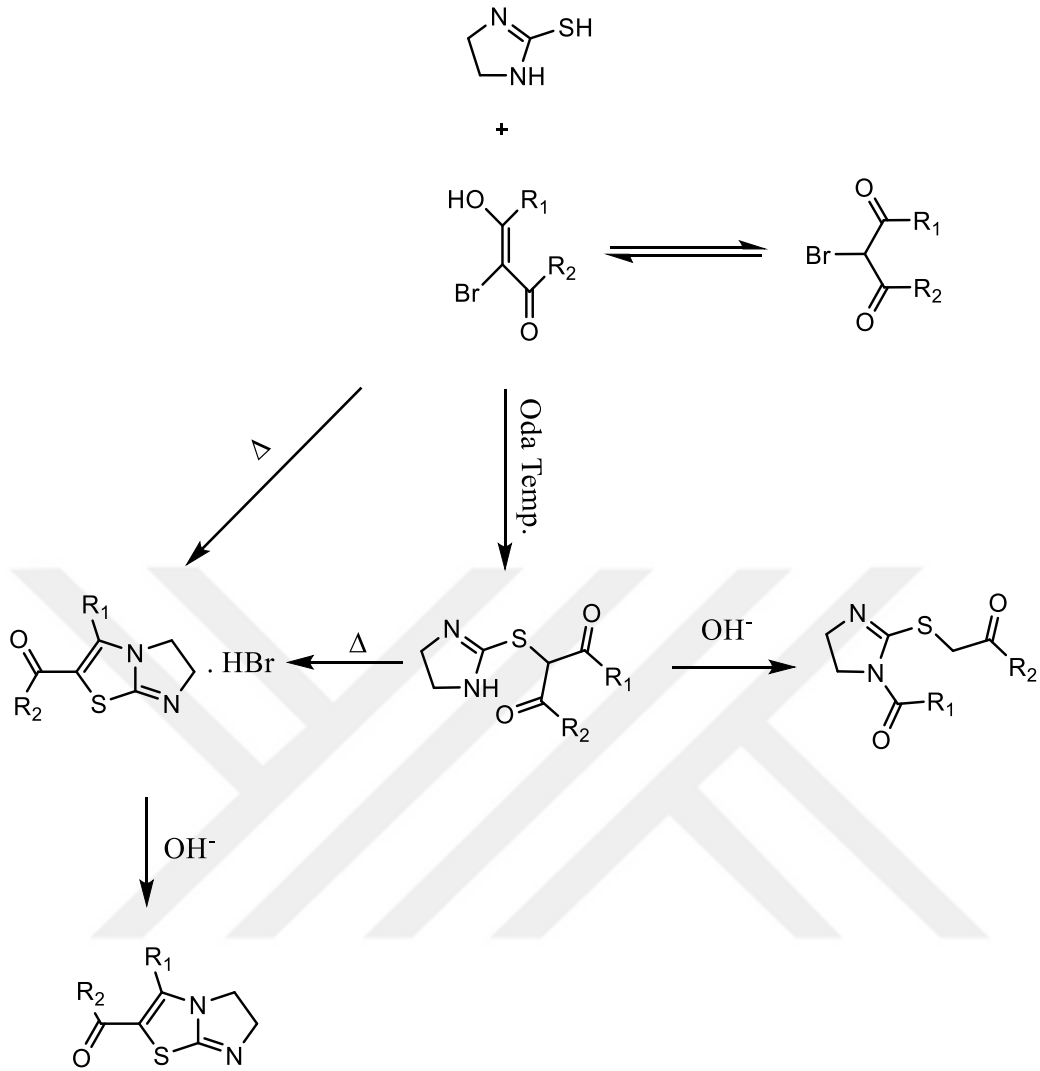


Abs. EtOH

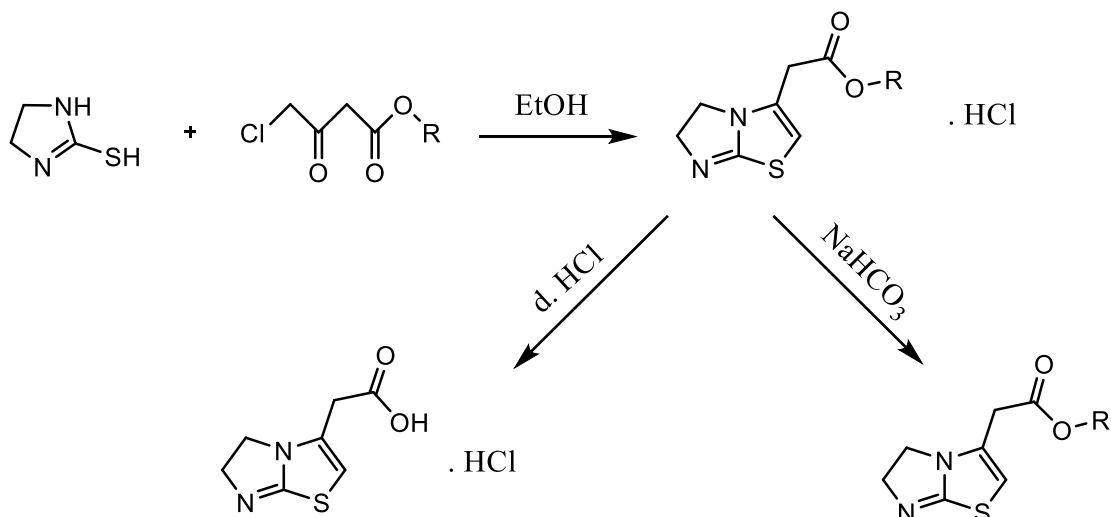


1979 yılında Robert ve Panouse, α -bromo- β -diketonları, 2-aminotiyazol ve 2-merkaptimidazolin ile ayrı ayrı, oda sıcaklığında ve ısı karşısında reaksiyona sokmuş ve oluşan ürünleri incelemişlerdir (Robert ve Panouse, 1979).

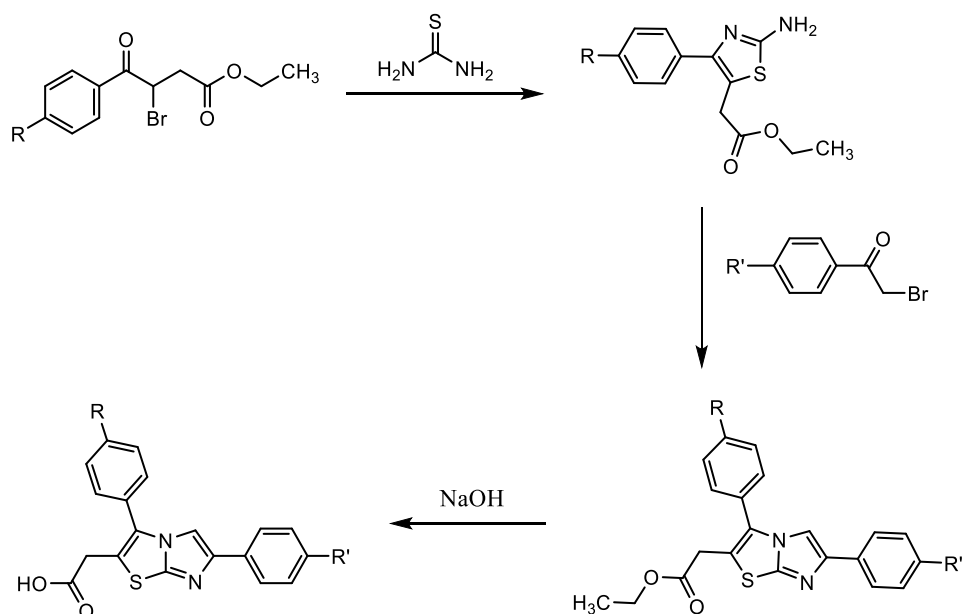




1980 yılında Campaigne ve Selby, 2-merkaptimidazolin ve 4-kloroasetoasetik asid esterlerini, çözücü olarak etanol kullanarak reaksiyona sokmuş ve 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetat hidroklorür tuzlarını sentezlemişlerdir. Araştırmacılar, elde ettikleri 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetat hidroklorür tuzlarını NaHCO_3 ile nötralize ederek serbest bazlarını elde etmiş, yine aynı tuzlara d. HCl ile muamele ederek ise, 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidroklorür'ü elde etmeyi başarmışlardır (Campaigne ve Selby, 1980).

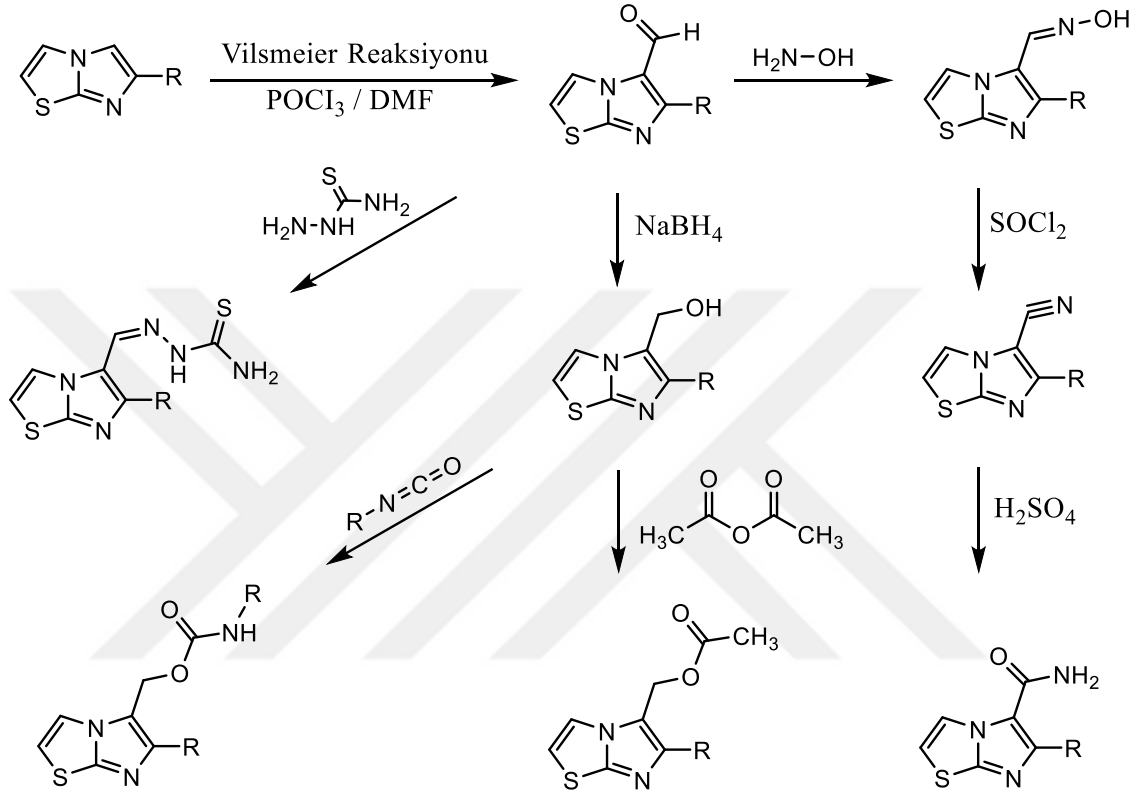


1982 yılında Sawhney ve ark., etil β -aroil- β -bromopropiyonat türevlerini tiyoüre ile reaksiyona sokmuş ve etil (2-amino-4-aril-5-tiyazolil)asetat türevlerini Hantzsch Sentezi'ne göre elde etmeyi başarmışlardır. Araştırmacılar daha sonra, bu bileşikleri çeşitli fenaçil bromür türevleriyle reaksiyona sokarak farklı imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin etil esterlerini, bunu takip eden aşamada ise imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin etil ester türevlerinin alkali hidrolizi ile asid türevlerini elde etmişlerdir. Araştırmacılar, sentezledikleri bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmalarını da yürütmüş ve antiinflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Aktivite çalışmaları sonucunda, 2-asetik asid ve aromatik halkalarda nonsüstitüe olan türevlerin, en yüksek antiinflamatuvar aktivite gösterdiği raporlanmıştır (Sawhney ve ark., 1982).

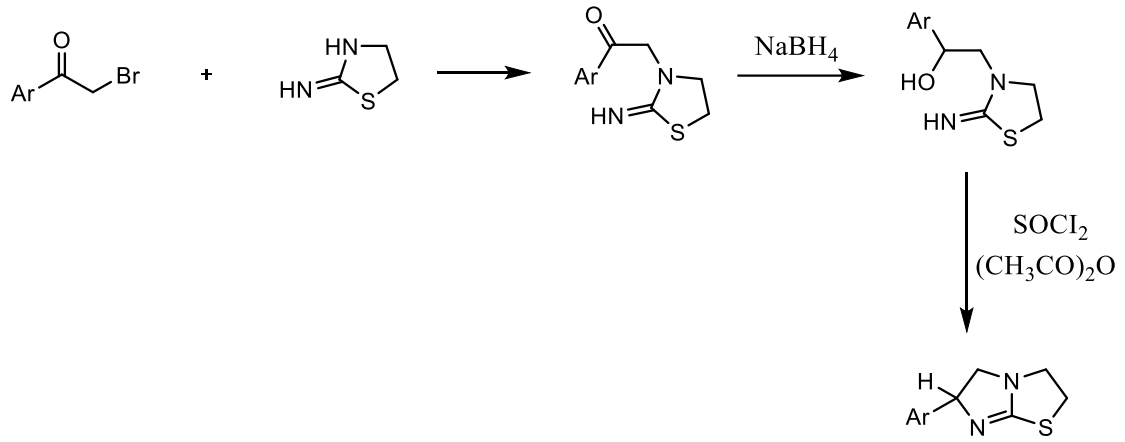


1982 yılında Andreani ve ark., yürüttükleri sentez çalışmalarında bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin aktif bölgesine tekabül eden C-5 konumundan Vilsmeier Reaksiyonu ile

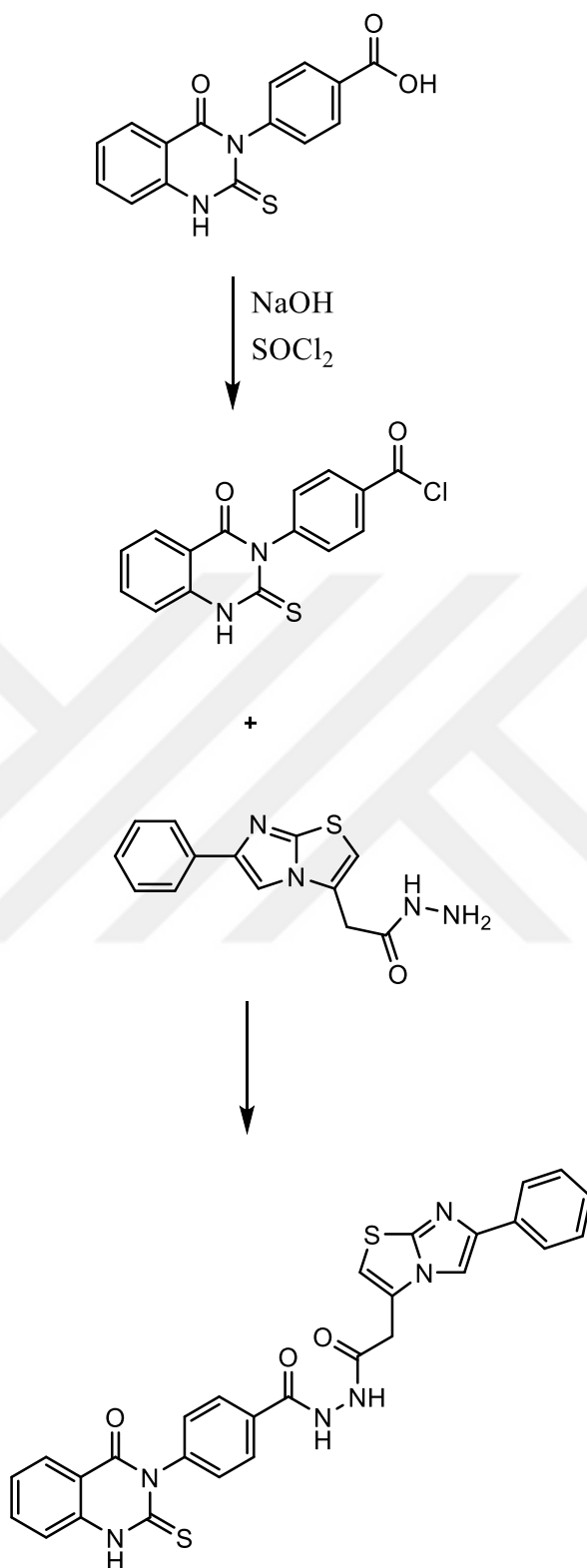
5-formil türevlerini sentezlemiştir. İleri sentez basamaklarında 5-formil türevi üzerinden tiyosemikarbazidle tiyosemikarbazon, hidroksilaminle oksim, sodyumborhidrürle alkol türevlerine geçilmiştir. Araştırmacılar, çalışmalarında biyolojik aktivite çalışmalarını da gerçekleştirmiş, sentezledikleri bileşiklerin antiinflamatuvar ve antitümör aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Andreani ve ark., 1982a; 1982b).



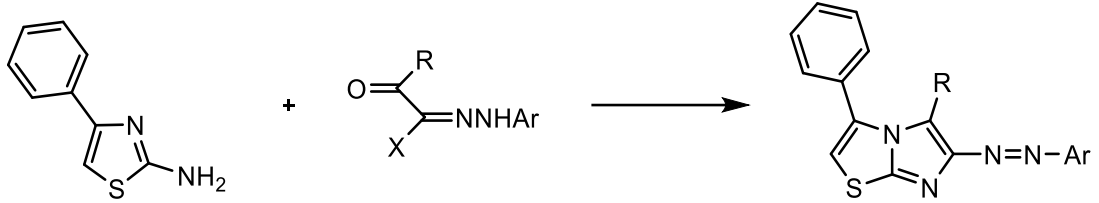
1982 yılında Nielek ve Lesiak 2-aminotiyazolin ile ω -haloketonu reaksiyona sokmuş ve keton türevini sentezlemiştir. Bunu takiben, oluşan keton türevi bileşik NaBH_4 ile redüklenmiş ve alkol türevi elde edilmiştir. Araştırmacılar bu reaksiyonları takiben, alkol türevinin SOCl_2 ve $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ 'li ortamda muamelesi ile 6-süstitüe 2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin sentezini başarmışlardır (Nielek ve Lesiak, 1982).



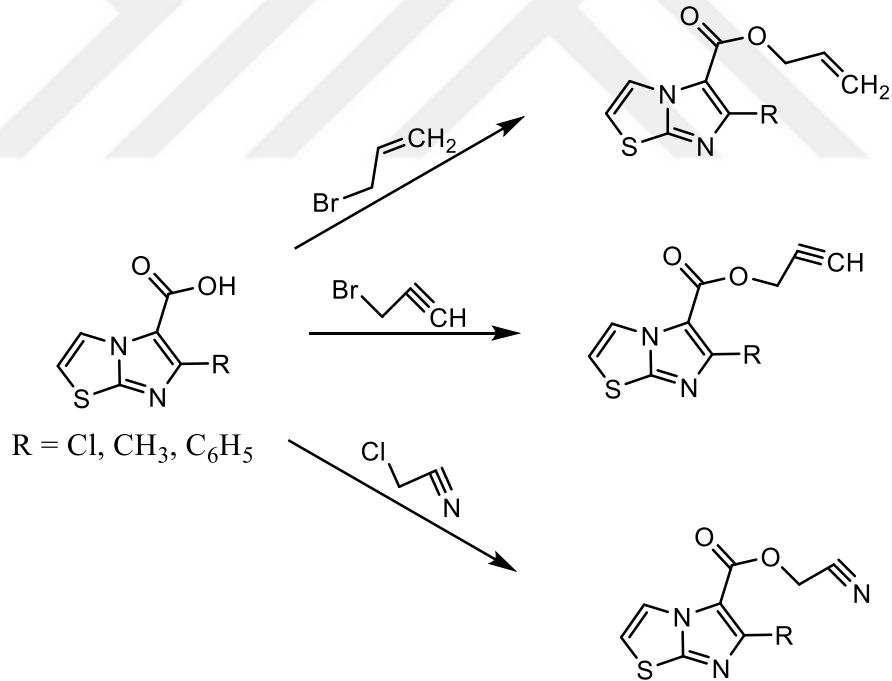
1983 yılında Kühmstedt ve ark., 4-(4-okso-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidro-3-kinazolinil) benzoik asid'in NaOH ve ardından SOCl_2 ile muamelesiyle ilgili bileşiğin asid klorür türevini elde etmişlerdir. Araştırmacılar, asid klorür türevini (6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidi ile reaksiyona sokmuş ve, *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'i sentezlemeyi başarmışlardır (Kühmstedt ve ark., 1983).



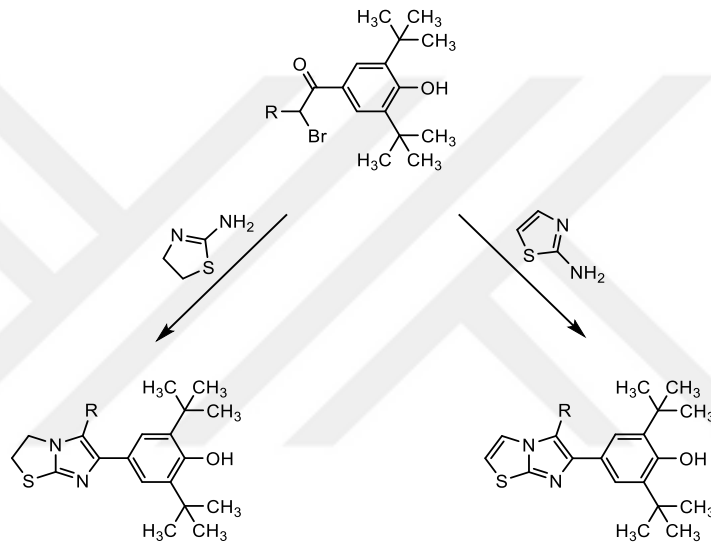
1983 yılında Abdelhamid ve ark. yürüttükleri sentez çalışmalarında, 4-fenil-2-aminotiyazol ile, α -haloketonların diazonyum tuzları ile kenetlenme reaksiyonu ile oluşan α -ketohidrazidoil halojenürlerin reaksiyonu sonucu, imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin arilazo türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır (Abdelhamid ve ark., 1983).

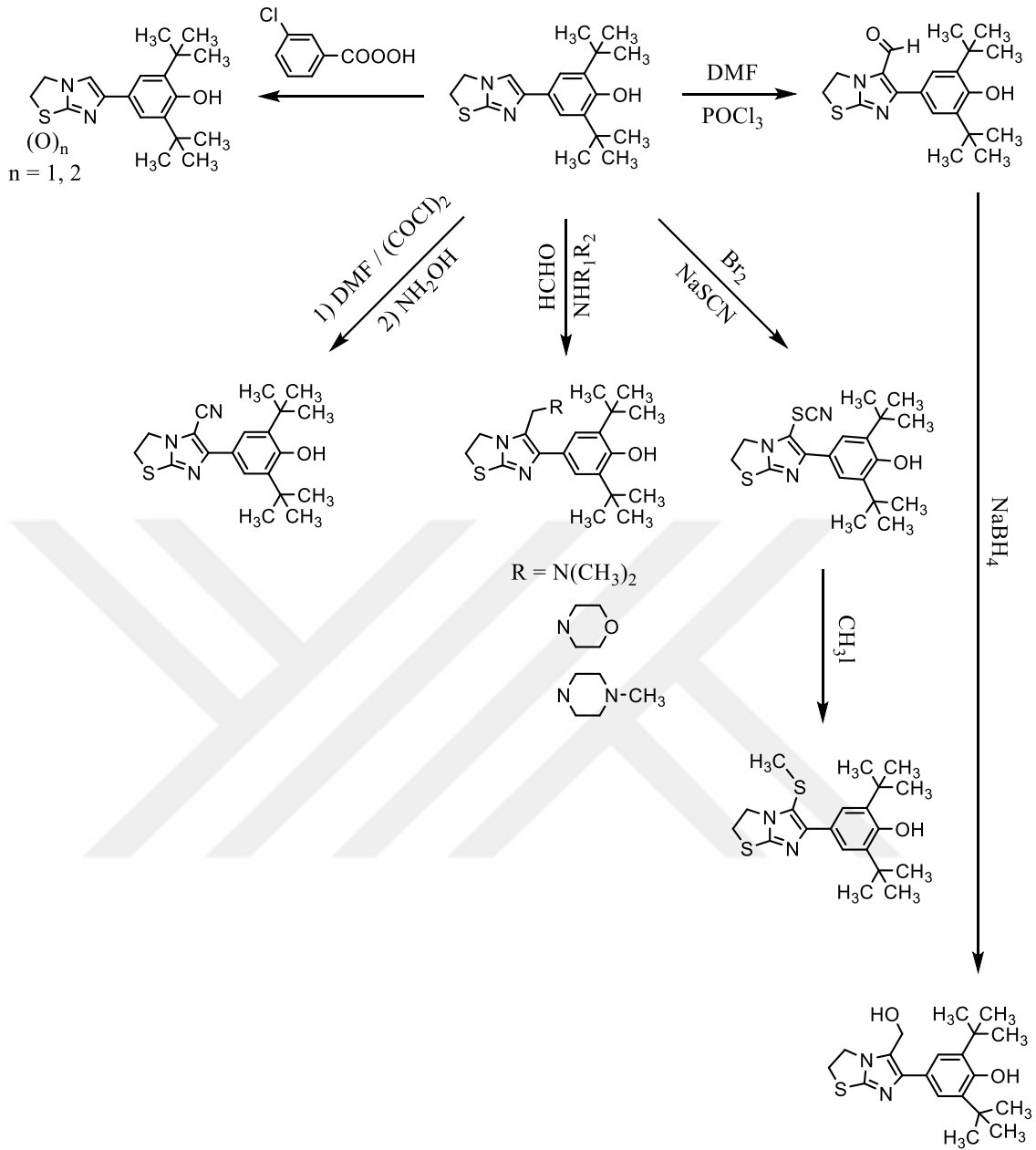


1983 yılında Andreani ve ark. yürüttükleri çalışmada, [6-(kloro/metil/fenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il]karboksilik asit türevlerini ayrı ayrı allyl bromür, propargil bromür ve siyanometil bromür ile reaksiyona sokmuş ve ilgili türevlerin allyl, propargil ve siyanometil esterlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüş ve ilgili bileşiklerin antitümör aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Andreani ve ark., 1983).

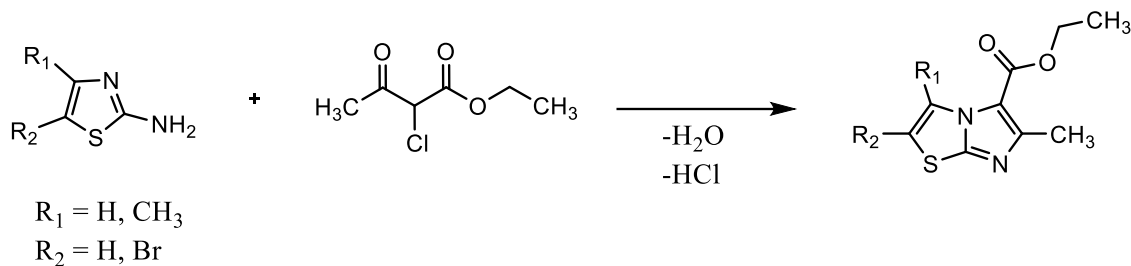


1983 yılında Isomura ve ark., yürüttükleri çalışmalarda imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısının 6 konumunda 3,5-di-*ter*-butil-4-hidroksifenil ihtiva eden türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar aynı yapının 2,3-dihidro türevlerini de sentezlemişlerdir. Çalışmanın ileri sentez basamaklarında halkanın 5 konumundan formil, hidroksimetil, siyano, tiyosiyanato, metiltiyo ve Mannich türevlerine geçilmiştir. Yine halkanın 1 konumundan sülfoksid ve sülfon türevleri de sentezlenmiştir. Araştırmacılar çalışmalarında, sentezledikleri bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmalarını da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin analjezik ve antiinflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Isomura ve ark., 1983).

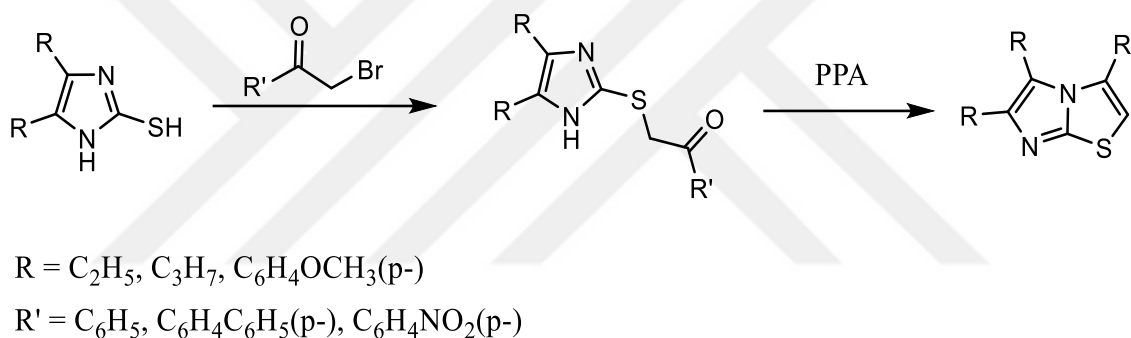




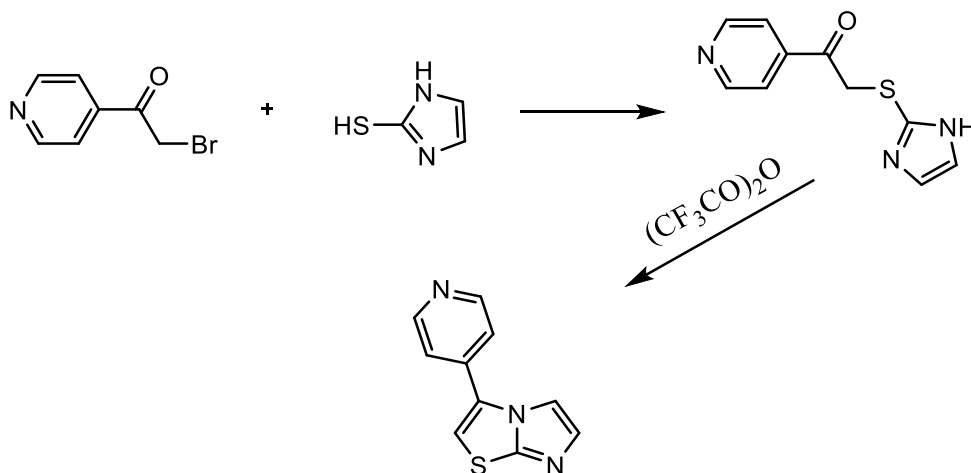
1983 yılında Abignente ve ark., yürüttükleri çalışmalarda bir seri 2-aminotiyazol türevi ile etil 2-kloroasetoasetat'ı ayrı ayrı reaksiyona sokmuş ve farklı 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asid etil esterlerini sentezlemeyi başarmışlardır. İleri sentez basamaklarında etil ester türevlerinden alkali hidroliz yöntemiyle karboksilik asid türevlerine geçilmiştir. Araştırmacılar yürüttükleri çalışmada sentezledikleri bileşikler için aktivite çalışmalarını da gerçekleştirmiş ve ilgili bileşiklerin antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Abignente ve ark., 1983).



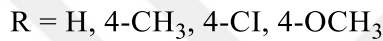
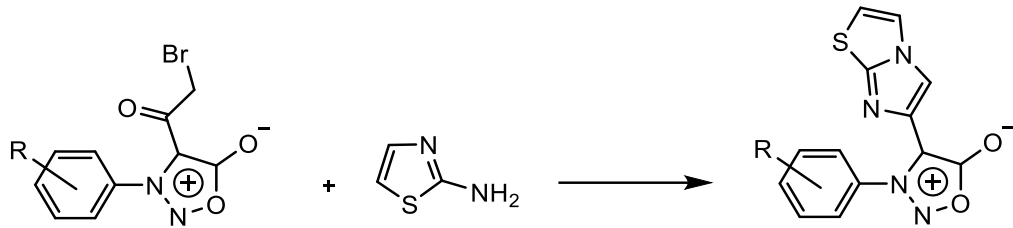
Gupta ve ark., 1983 yılında yürüttükleri çalışmada, farklı 4,5-disüstitüe 2-merkaptimidazol türevlerini çeşitli α -halojenoketon türevleriyle ayrı ayrı reaksiyona sokarak elde ettikleri bileşikler polifosforik asid ile reaksiyona sokmuş ve böylece çeşitli 3,5,6-trisüstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşiklerin sentezini başarmışlardır. Araştırmacılar yürüttükleri çalışmalarda, sentez çalışmalarına ilave olarak elde edilen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmalarını da yürütmüşler, ve ilgili bileşiklerin antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Gupta ve ark., 1983).



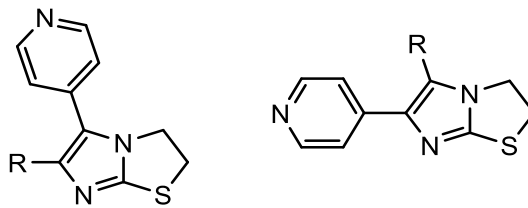
1983 yılında Eichler ve ark., 4-(bromoasetil)piridin ve 2-merkaptimidazol'ü reaksiyona sokmuşlar ve 4-(2-imidazoliltiyoasetil)piridin'i sentezlemişlerdir. Araştırmacılar daha sonra 4-(2-imidazoliltiyoasetil)piridin bileşiğinden hareketle, su çekici ajan olarak trifluoroasetik anhidridi kullanarak, 3-(4-piridil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü sentezlemişlerdir (Eichler ve ark., 1983).



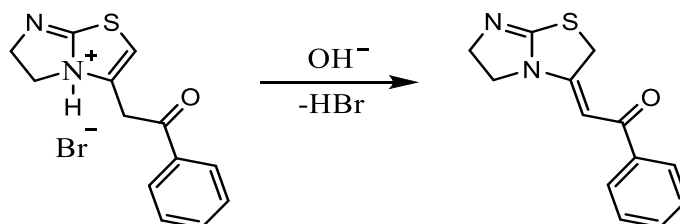
1984 yılında Tikare ve ark., 4-bromoasetilsidonon türevlerinin 2-aminotiyazol ile muamelesiyle 3-aril-4-(6'-imidazo[2,1-*b*]tiyazolil)sidonon türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar, yürüttükleri çalışmada, sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmalarını da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Tikare ve ark., 1984).



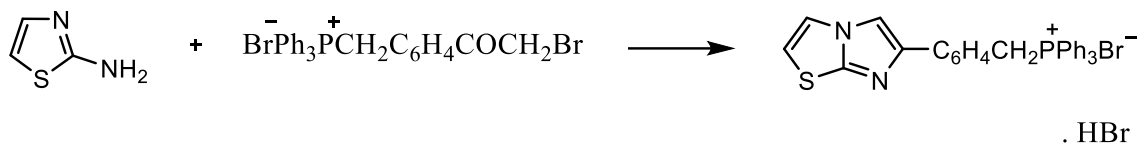
1984 yılında Lantos ve ark., yürüttükleri çalışmada 5-(4-piridil)-6-(4-sübstitüe fenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini ve 5-(4-sübstitüe fenil)-6-(4-piridil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar yürüttükleri çalışmada, sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Lantos ve ark., 1984).



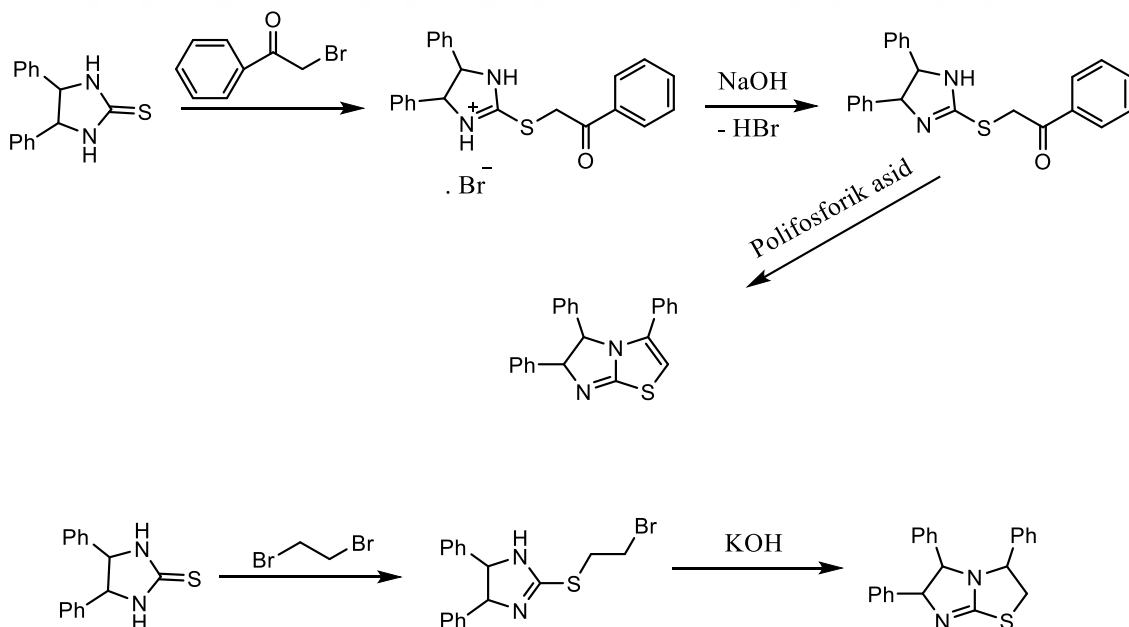
1984 yılında Robert ve ark., yürüttükleri çalışmada, 3-fenaçil-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol hidrobromür türevinden, alkali ortamda, allilik değişim yoluyla 3-fenaçiliden-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar, çalışmalarında biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüş ve ilgili bileşiklerin antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Robert ve ark., 1984).



1984 yılında, Yagodinets ve ark., yürüttükleri sentez çalışmalarında [*p*-(bromoasetil)benzil]trifenilfosfonyumbromür ve 2-aminotiyazol'ü reaksiyona sokmuş ve *p*-[[imidazo[2,1-*b*]tiyazol-6-il)benzil]trifenil]fosfonyumbromür hidrobromür'ü elde etmeyi başarmışlardır (Yagodinets ve ark., 1984).

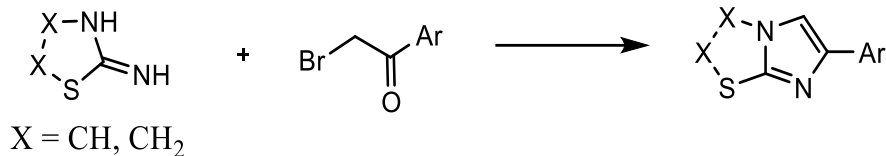


1984 yılında Hammouda ve ark., yürüttükleri çalışmalarda 4,5-difenilimidazolidin-2-tiyon'u ω-bromoasetofenon ile reaksiyona sokmuş ve ardından alkali muamele ile S-fenaçil türevini sentezlemişlerdir. Bunu takiben, S-fenaçil türevini polifosforik asit ile reaksiyona sokmuş ve 5,6-dihidro-3,5,6-trifenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Tüm bunların yanında, araştırmacılar, 4,5-difenilimidazolidin-2-tiyon'u 1,2-dibromoetan ile reaksiyona sokmuş ve ilgili bileşiğin 2-β-bromoetiltiy türevini elde etmişlerdir. Bunu takiben, araştırmacılar sentezledikleri 2-β-bromoetiltiy türevini alkali muameleye tabi tutmuş ve halka kapanmasıyla 5,6-difenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır (Hammouda ve ark., 1984).

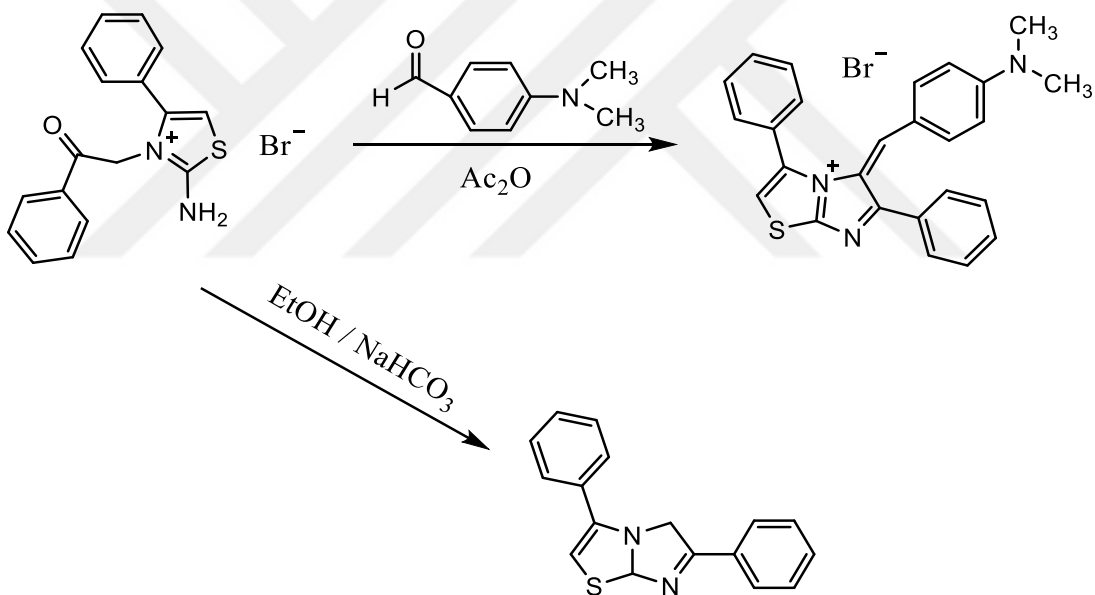


1984 ve 1985 yıllarında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 2-aminotiyazol ve 2-aminotiyazolin'i farklı halo keton türevleri ile ayrı ayrı reaksiyona sokmuş ve böylece çeşitli 6-sübstitüe fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol, 6-piridinilimidazo[2,1-*b*]tiyazol veya tiyazolidin türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar

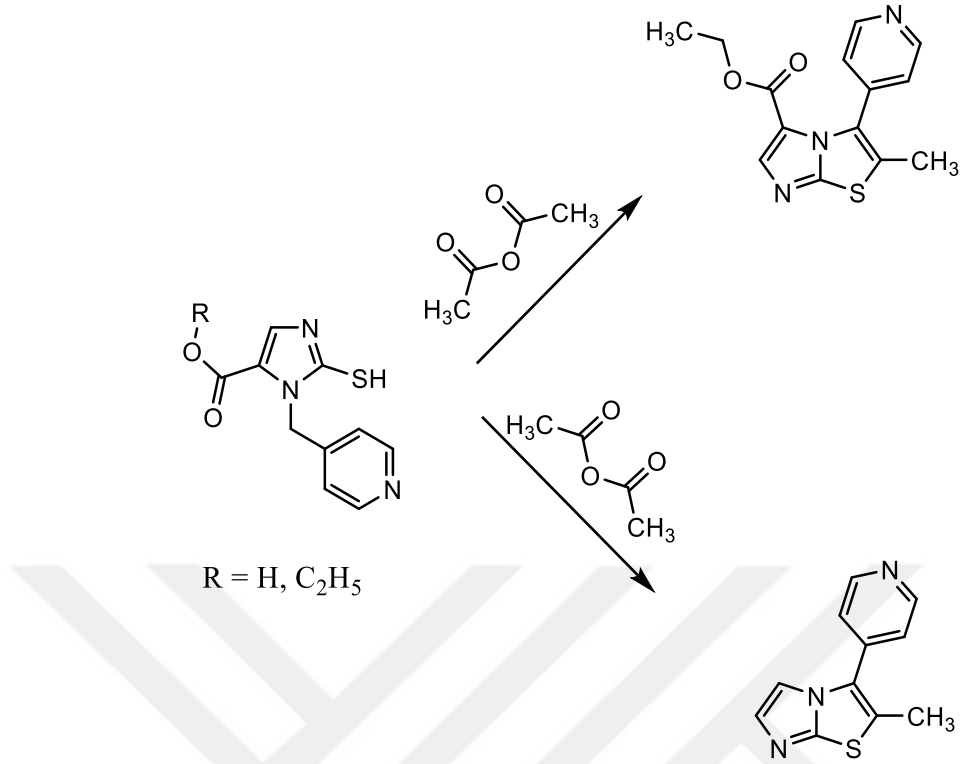
yürüttükleri çalışmalarda sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirmişler ve ilgili bileşiklerin kardiyotonik aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Andreani ve ark., 1984; 1985, Andreani ve Rambaldi, 1985).



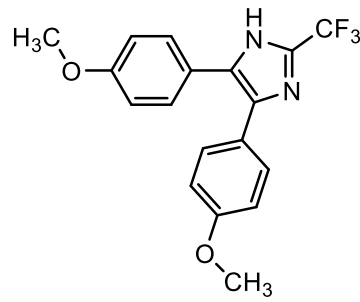
1985 yılında Sharma ve ark., yürüttükleri çalışmalarda 2-amino-4-fenil-3-fenaçiltiyazolyum bromür ve *p*-*N,N*-dimetilaminobenzaldehid'i reaksiyona sokmuş ve 3,6-difenil-5-(*p*-*N,N*-dimetilaminobenziliden)-5*H*-imidazo[2,1-*b*]tiyazolyum bromür'ü sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar yine 2-amino-4-fenil-3-fenaçiltiyazolyum bromür'den etanollü ortamda halka kapanmasıyla 3,6-difenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü elde etmişlerdir (Sharma ve ark., 1985).



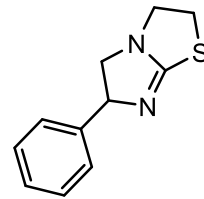
1985 yılında Belgodere ve ark., yürüttükleri sentez çalışmalarında etil 2-merkapt-1-(4-piridilmetil)-1*H*-imidazol-5-karboksilat ile asetik anhidrid'i reaksiyona sokmuş ve etil 2-metil-3-(4-piridil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat'ı elde etmeyi başarmışlardır. Araştırmacılar, ester kullanmayıp, karboksil grubu ihtiva eden bileşiklerle reaksiyonu yürüttüklerinde ise, dekarboksilasyonu takiben 2-metil-3-(4-piridil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü sentezlemişlerdir (Belgodere ve ark., 1985).



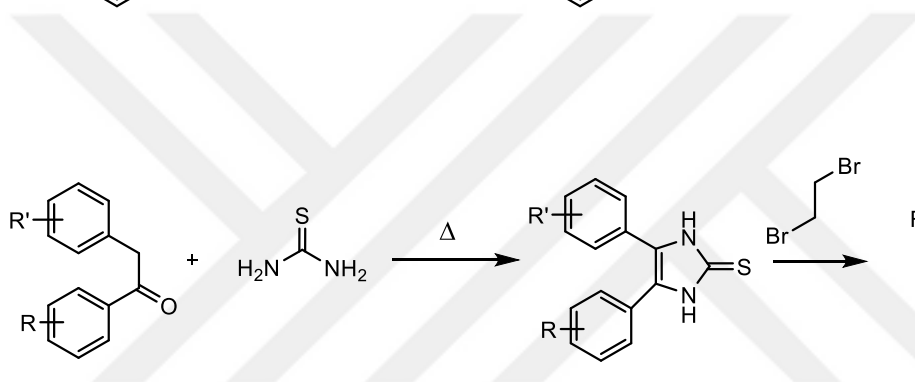
1985 yılında Bender ve ark.'nın yürüttükleri çalışmalarda araştırmacılar, antiinflamatuvar ajan Flumisol ve immünoregülatör aktivitesi ile bilinen Levamisol'ü model yapı olarak belirleyerek, 5,6-diaril-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol'leri sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin biyolojik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, sentezledikleri bileşikler arasında, özellikle 5,6-bis(4-metoksifenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol'de dikkat çekici antiinflamatuvar aktivite görüldüğünü raporlamışlardır (Bender ve ark., 1985).



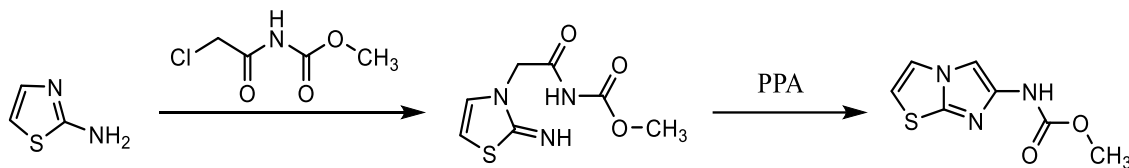
Flumisol



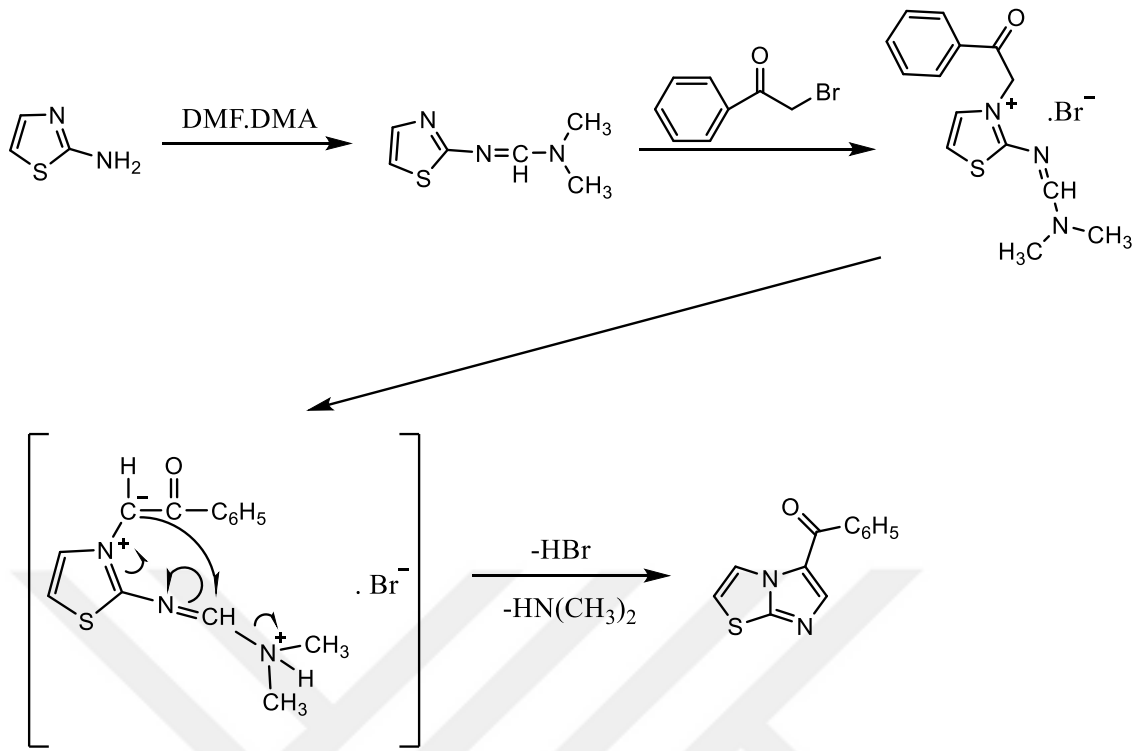
Levamisol



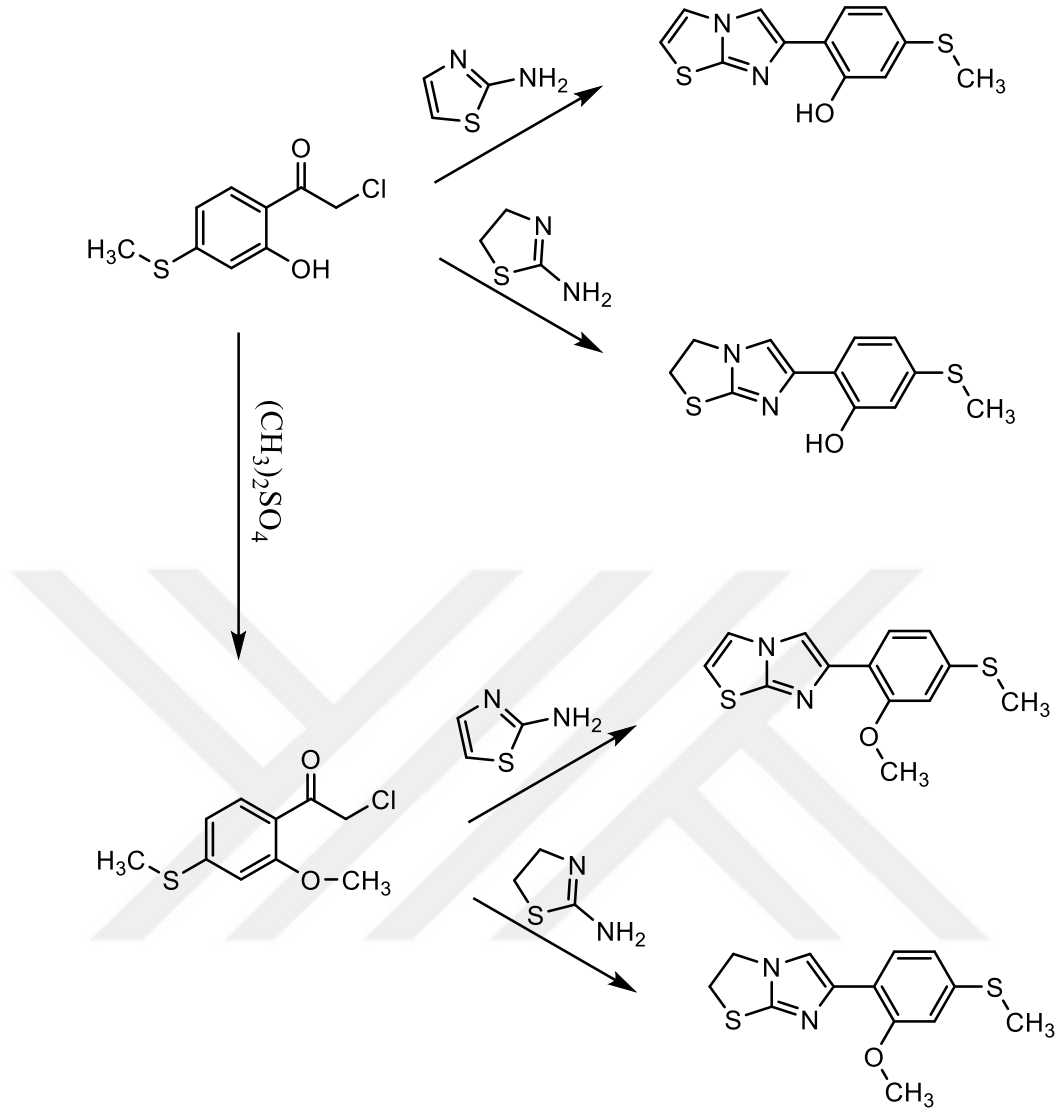
1985 yılında Valls ve ark.'nın yürüttüğü sentez çalışmalarında, araştırmacılar 2-aminotiyazol ve metil *N*-kloroasetilkarbamat'ı heksametilfosforamid içinde reaksiyona sokmuş ve *N*-(2-iminotiyazolin-3-asetil)karbamat'ı sentezlemişlerdir. Araştırmacılar bunu takiben polifosforik asid muamelesi sonucunda metil *N*-(imidazo[2,1-*b*]tiyazol-6-il)karbamat'ı sentezlemeyi başarmışlardır (Valls ve ark., 1985).



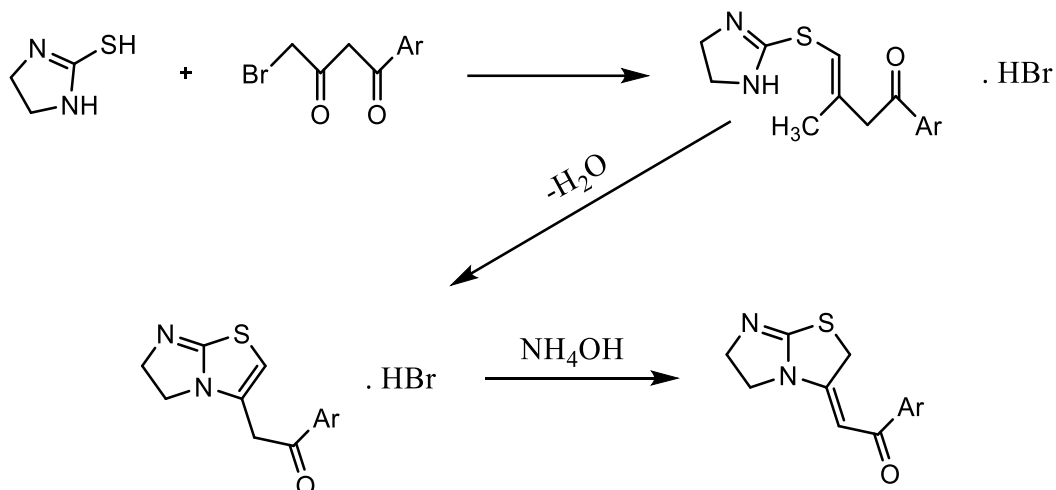
1986 yılında Fajgelj ve ark.'nın yürüttüğü sentez çalışmalarında araştırmacılar, 2-aminotiyazol'ü *N,N*-dimetilformamid dimetilasetal ile reaksiyona sokmuş ve 2-(*N,N*-dimetilaminometilenamino)tiyazol'ü sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar daha sonra, sentezledikleri 2-(*N,N*-dimetilaminometilenamino)tiyazol'ü fenaçil bromür ile reaksiyona sokmuş ve halka kapanmasını takiben 5-benzoilimidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısını sentezlemeyi başarmışlardır (Fajgelj ve ark., 1986).



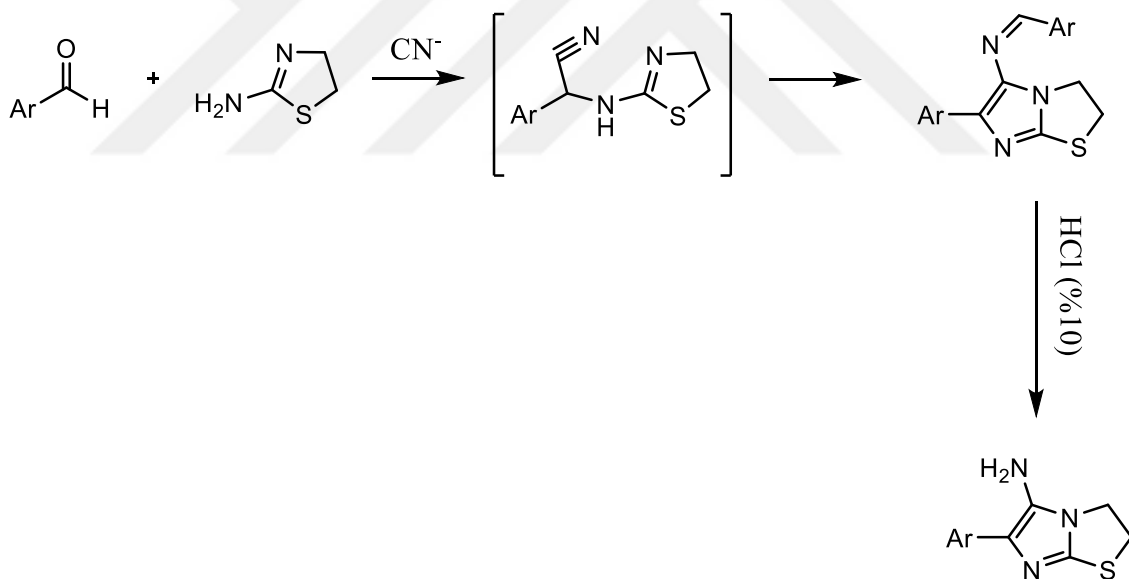
1986 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda, araştırmacılar α -kloro-2-metoksi/hidroksi-4-metiltiyoasetofenonlar'ı 2-aminotiyazol ve 2-aminotiyazolin bileşikleriyle ayrı ayrı reaksiyona sokmuş ve halka kapanmasını takiben çeşitli süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 2,3-dihidro-imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmeyi başarmışlardır. Araştırmacılar sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin pozitif inotropik aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Andreani ve ark., 1986).



1986 yılında Hablouj ve ark., γ -bromoaroilpropanon türevleri ile 2-merkaptimidazolin'i reaksiyona sokmuş ve siklizasyonu takiben 3-aroilmetil-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol hidrobromür türevlerini elde etmeyi başarmışlardır. Bunu takiben araştırmacılar, 3-aroilmetil-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol hidrobromür türevlerinden alkali etki ile 3-aroilmetiliden-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerine geçmişlerdir. Araştırmacılar yürüttükleri çalışmalarda sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Hablouj ve ark., 1986).

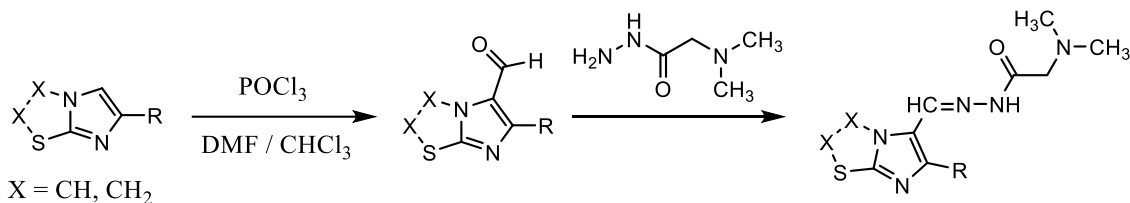


1986 yılında, Lantos ve McGuire adlı araştırmacıların yürüttüğü sentez çalışmalarında, arilkarboksaldehid türevleri aminotiyazolin ve sodyum siyanür ile oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuş ve bir seri Schiff bazları elde edilmiştir. Elde edilen Schiff bazları asidik hidrolize uğratılmış ve böylece 5-amino-6-aril-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri elde edilmiştir (Lantos ve McGuire, 1986).

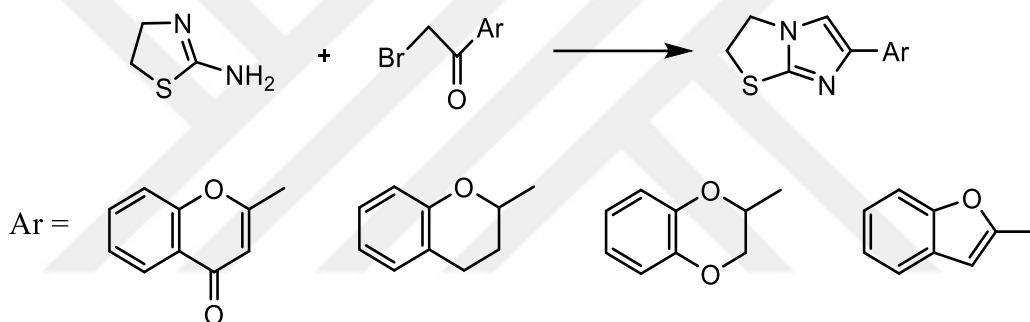


1987 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttükleri çalışmalarda araştırmacılar, bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini Vilsmeier reaksiyonu ile formillemiş ve bileşiklerin 5-formil türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Elde ettikleri 5-formil türevlerini *N,N*-dimetilaminoasetohidrazid ile reaksiyona sokan araştırmacılar bileşiklerin hidrazon türevlerine geçmiştir. Andreani ve ark., ilgili çalışmalarında sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüş ve ilgili bileşiklerin diüretik aktivitelerini

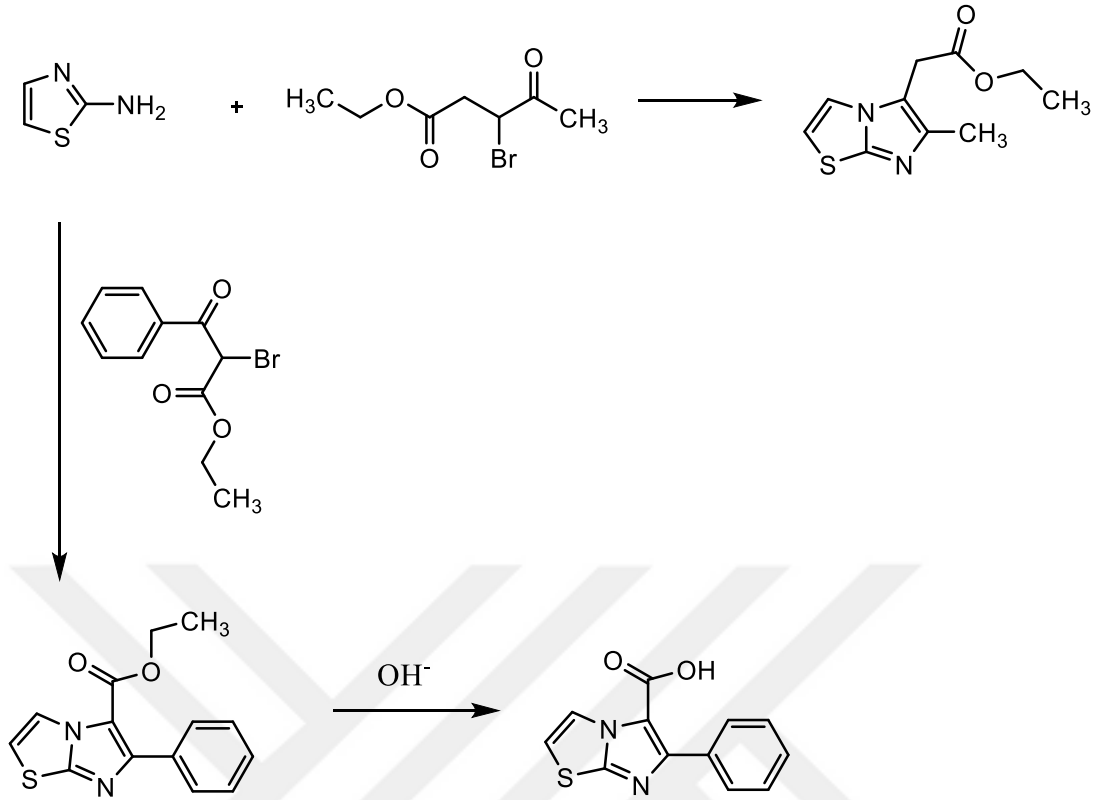
değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında 2-metil ve 6-fenil türevlerinin etkili diüretik aktiviteye sahip olduğu raporlanmıştır (Andreani ve ark., 1987).



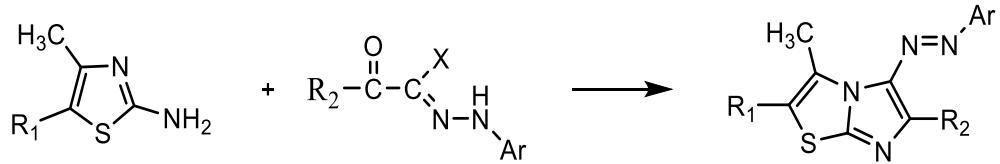
1987 ve 1988 yıllarında Amarouch ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 6-(2-kromonil), 6-(2-kromanil), 6-(2-benzodioksanil) ve 6-(2-benzofuranil) yapılarını ihtiva eden farklı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişlerdir. Araştırmacılar, çalışmalarında biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve sentezledikleri bileşiklerin antihelmintik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antihelmintik aktiviteleri Levamisol ile karşılaştırılmıştır (Amarouch ve ark., 1987; 1988).



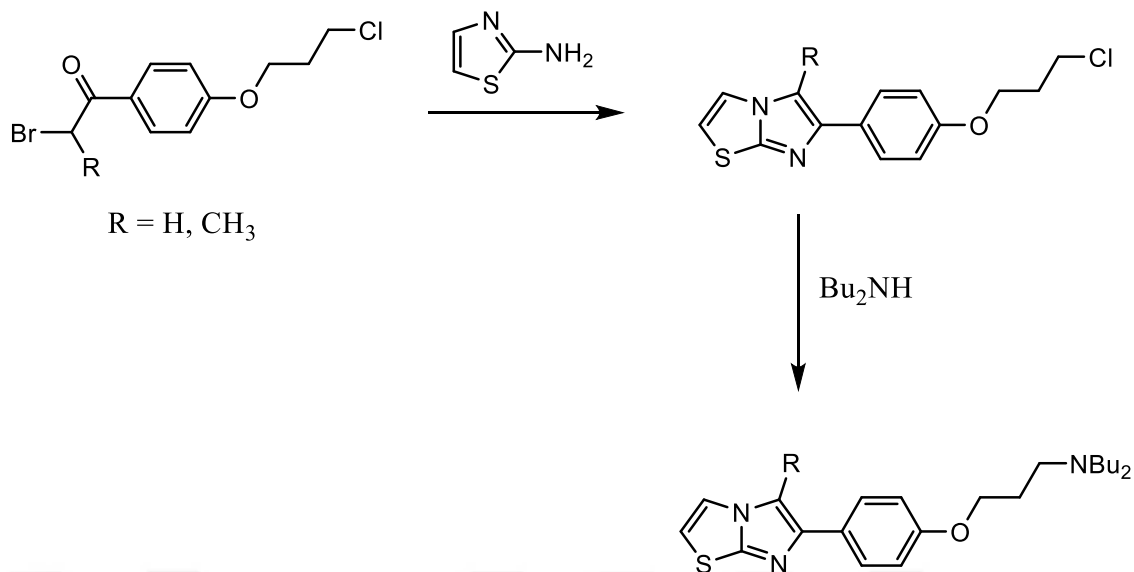
1987 ve 1989 yıllarında Abignante ve ark.'nın yürüttüğü sentez çalışmalarında araştırmacılar, 2-aminotiyazol ile etil 3-bromo-4-oksopentanoat ve etil 2-benzoil-2-bromoasetat bileşiklerini ayrı ayrı reaksiyona sokarak imidazo[2,1-*b*]tiyazol ester türevlerini elde etmeyi başarmışlardır. Ester türevlerinin sentezini takiben, ilgili bileşiklerin hidrolizi ile imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşiklerin karboksilik asid türevleri sentezlenmiştir (Abignante ve ark., 1987; 1989).



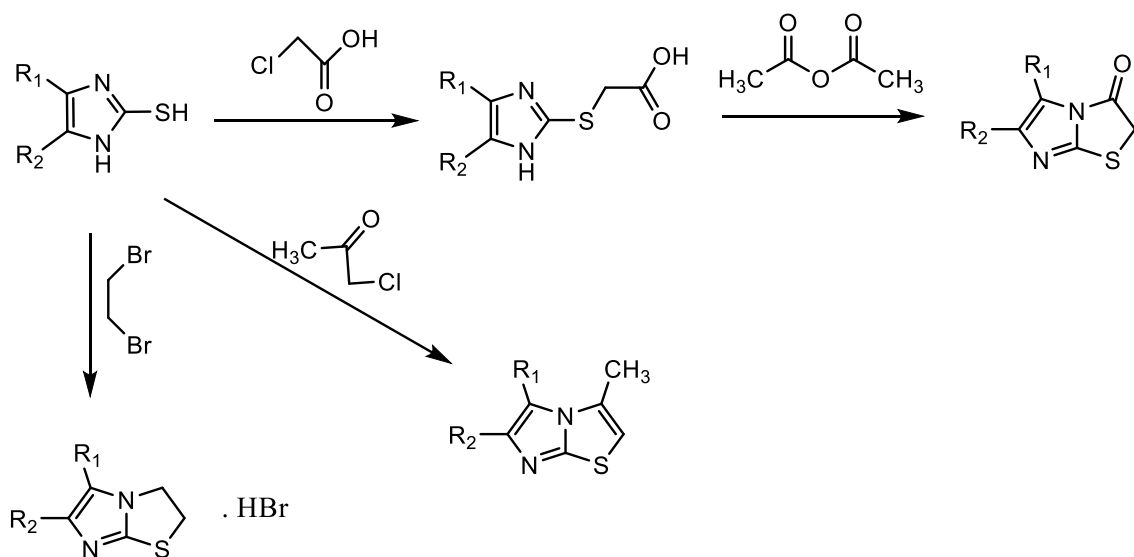
1988 yılında Abdelhamid ve Afifi adlı araştırmacılar hidrazidoil halojenür ve sübstitüe 2-aminotiyazollerden hareketle sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Abdelhamid ve Afifi, 1988).



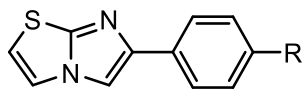
1988 yılında Sanfilippo ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 2-amino tiyazol ile 4-(3-kloropropoksi)- ω -bromoasetofenon türevlerinin reaksiyona girmesiyle imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin sentezlemesini raporlamışlardır. Araştırmacılar sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin kalsiyum kanal blokörü aktivitelerini raporlamıştır (Sanfilippo ve ark., 1988).



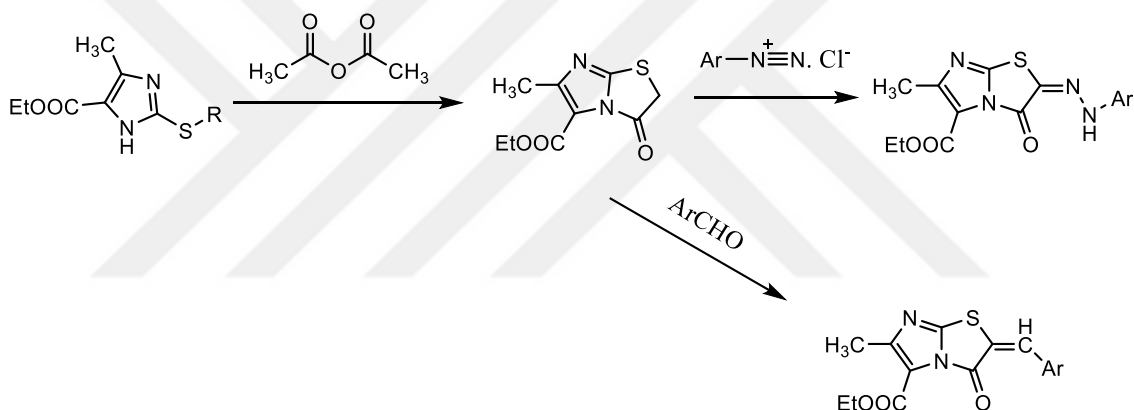
1988 yılında Mohan ve ark., bir seri imidazol-2-tiyol türevlerini kloroasetik asid ile reaksiyona sokmuş ve bileşiklerin S-asetik asid türevlerini elde etmişlerdir. Bunu takiben, elde edilen S-asetik asid türevleri asetik anhidrid ile reaksiyona sokulmuş ve süstitüe 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-on türevleri elde edilmiştir. Bunun yanında, araştırmacılar imidazol-2-tiyol türevlerini α -haloketon veya 1,2-dibromoetan ile reaksiyona sokmuş ve halka kapanmasını takiben yine imidazo[2,1-*b*]tiyazol grubunu ihtiva eden bileşikleri sentezlemeyi başarmışlardır. Gerçekleştirilen çalışmalarda biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri değerlendirilmiştir (Mohan ve ark., 1988).



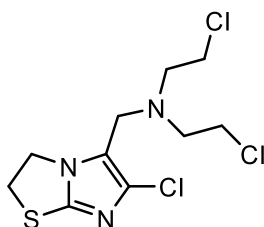
1988 yılında Sundberg ve ark., 6-(4-süstitüe fenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri üzerine çalışmalar yürütmüşlerdir (Sundberg ve ark., 1988).



1988 yılında El-Reedy ve Hussain'in yürüttüğü sentez çalışmalarında, araştırmacılar 5-karbetoksi-2-karboksimetiltiyazo-4-metilimidazol'u asetik anhidrit ile reaksiyona sokmuş ve 5-karbetoksi-6-metil-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-on'u sentezlemeyi başarmışlardır. Bunu takiben, elde edilen 5-karbetoksi-6-metil-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-on aromatik aldehitlerle reaksiyona sokulmuş ve arilmetilen türevlerine geçilmiştir. Yine 5-karbetoksi-6-metil-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-on diazonyum tuzları ile birleştirildiğinde ise arilhidrazon türevleri elde edilmiştir (El-Reedy ve Hussain, 1988).

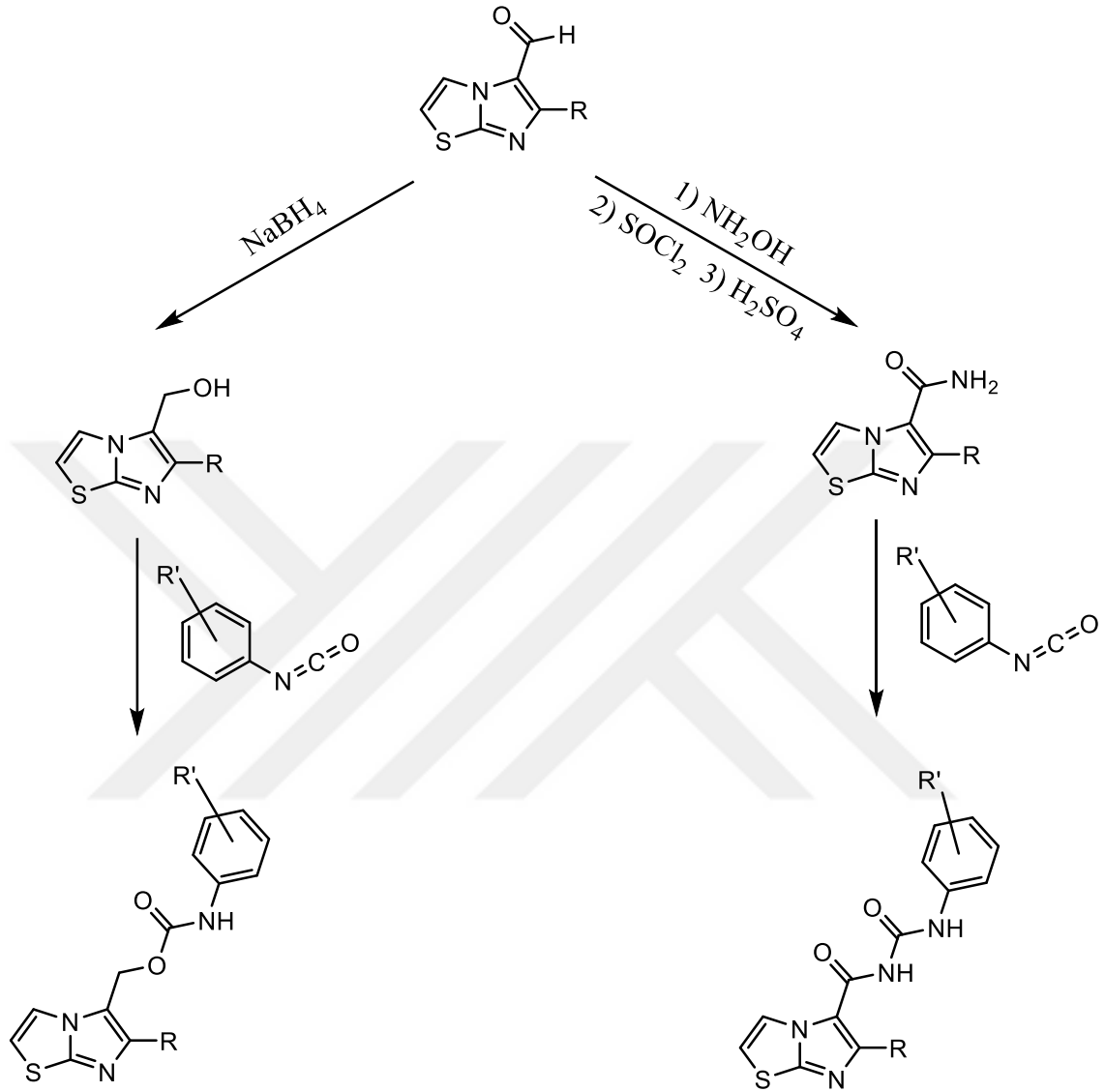


1988 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada araştırmacılar, bir seri bileşiğin sentezi ve antitümör aktivite değerlendirmesi üzerine çalışmalar gerçekleştirmişler ve 2,3-dihidro-5-bis(2-kloroetil)aminometil-6-kloroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin dikkat çekici antitümör aktiviteyi sahip olduğunu raporlamışlardır (Andreani ve ark., 1988).

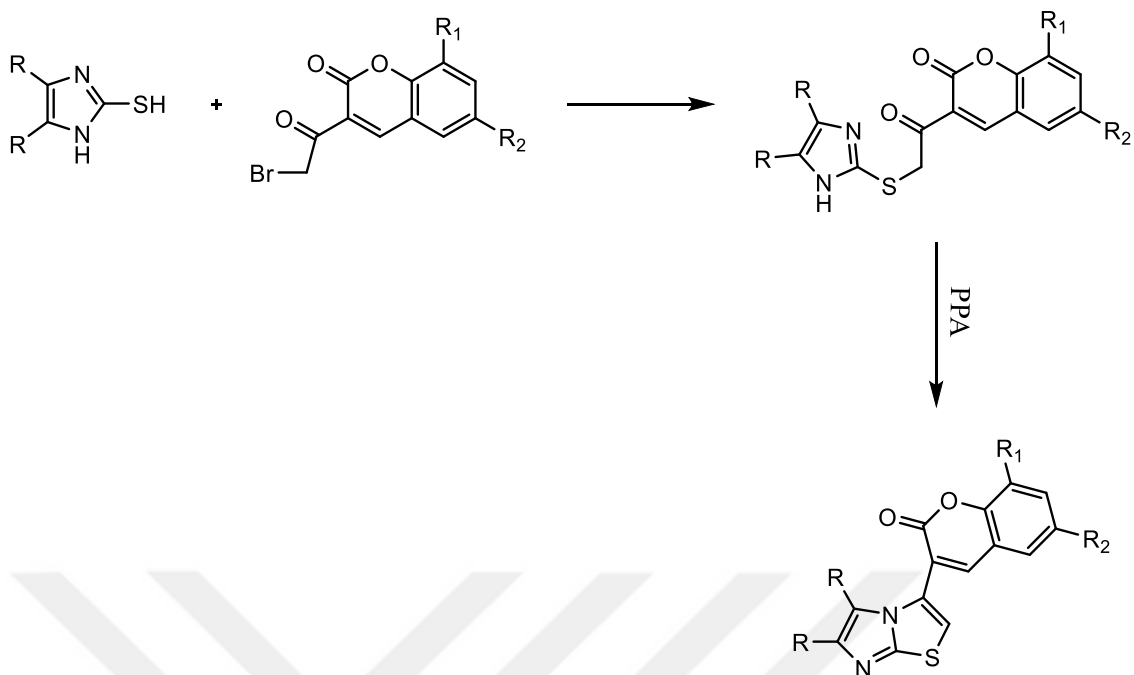


1989 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda, araştırmacılar 5-hidroksimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol ile imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksamidleri arilizosiyanatlarla reaksiyona sokarak karbamat ve açılüre türevlerini sentezlemişlerdir. Araştırmacılar, çalışmalarında sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları

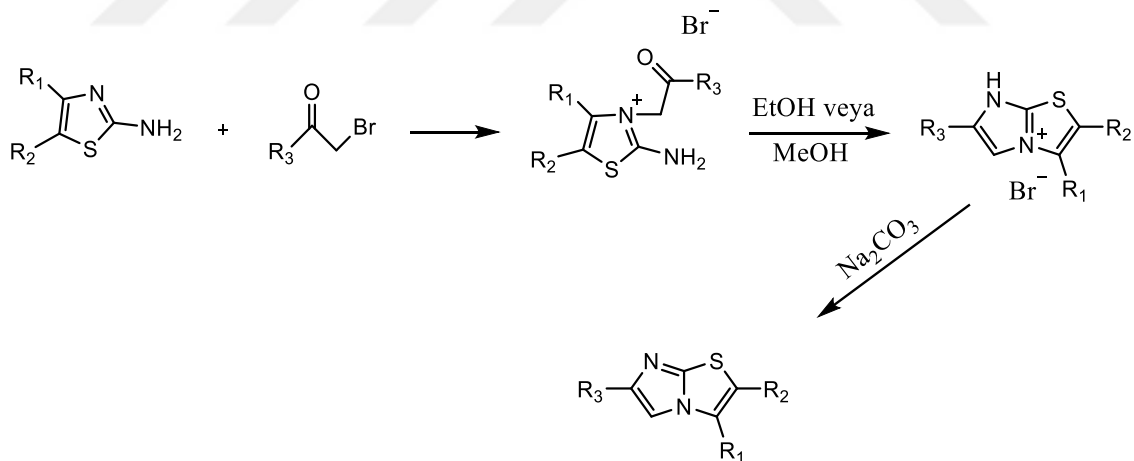
da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerde insektisidal aktivitenin görülmediğini raporlamışlardır (Andreani ve ark., 1989).



1989 yılında Veerabhadraiah ve ark.'nın yürüttüğü sentez çalışmalarında araştırmacılar, 4,5-disüstitüe 2-merkaptimidazoller'i 3-(ω-bromoasetil)kumarinler ile reaksiyona sokmuş ve keton türevlerine geçmişlerdir. Bunu takiben, keton türevleri polifosforik asid ile reaksiyona sokulmuş ve 3-kumarinil süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri sentezlenmiştir (Veerabhadraiah ve ark., 1989).



1989 yılında Meakins ve ark.'nın yürüttüğü sentez çalışmalarında araştırmacılar, 2-aminotiyazol türevleri ile α -bromoketonları reaksiyona sokmuş ve tiyazyolium tuzlarını elde etmişler ve ileri reaksiyonlarla imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerine geçmişlerdir (Meakins ve ark., 1989).

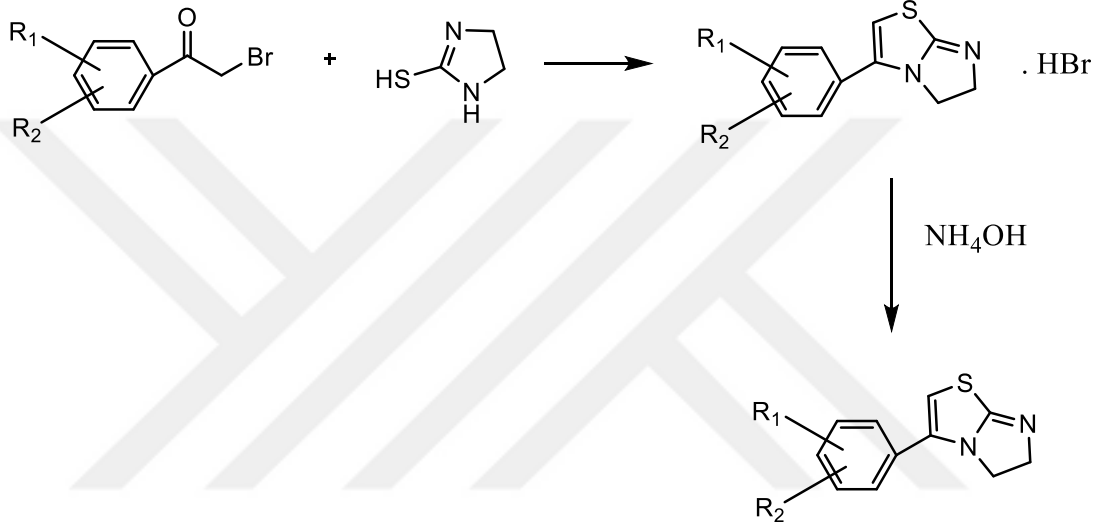


1989 yılında Mukherjee ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada araştırmacılar bir seri 5,6-disüstitüe veya 5,6-dihidro-6-süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar, yürüttükleri çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yapmışlar ve ilgili bileşiklerin antiparazitik aktivitelerini değerlendirmişler, buna karşın dikkate değer bir aktivite bulamamışlardır (Mukherjee ve ark., 1989).

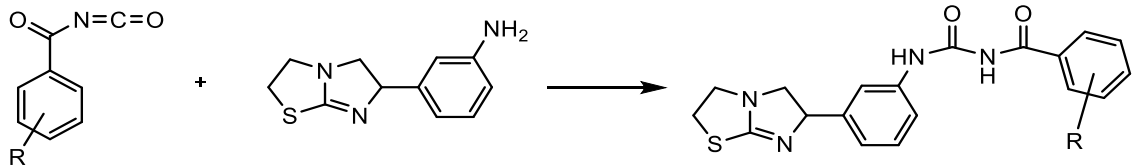
1990 yılında Mahfouz ve Elhabashy'nin yürüttüğü çalışmada araştırmacılar 2-süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin sentezini gerçekleştirmiştir. Araştırmacılar

çalışmalarında, sentezledikleri moleküllerin bakteri, maya ve mantarlara karşı biyolojik aktivitelerini de incelemişlerdir (Mahfouz ve Elhabashy, 1990).

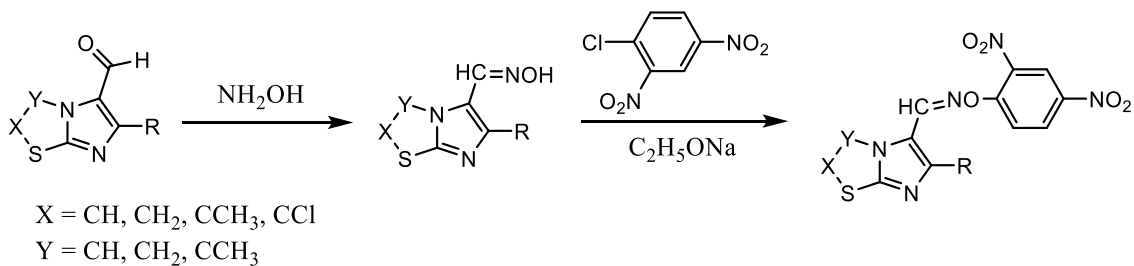
1990 yılında Iradyan ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada, araştırmacılar 2-merkaptimidazolin ve fenaçil bromür'ü reaksiyona sokmuş, böylece fenaçiltioimidazolinleri ve dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolleri sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında, sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmalarını da gerçekleştirmişler ve ilgili bileşiklerin antitümör ve sempatolitik aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Iradyan ve ark., 1990).



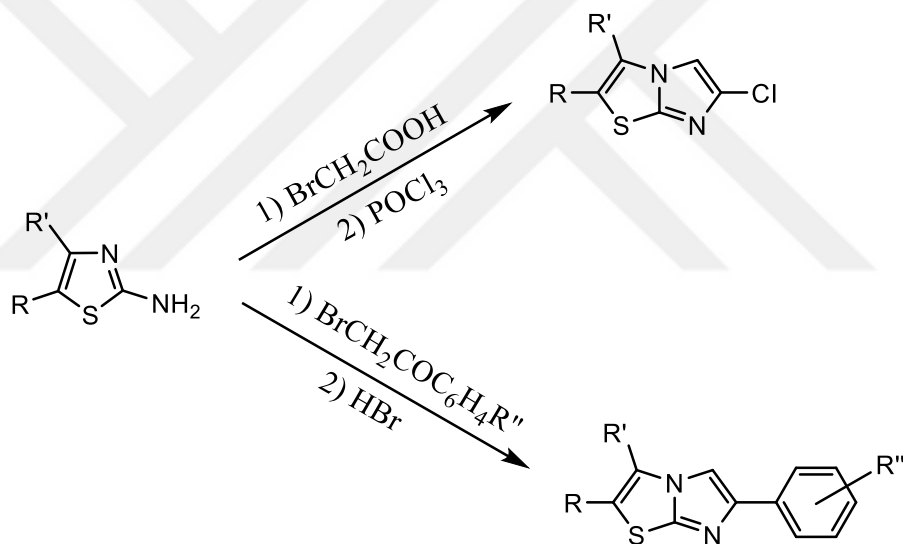
1991'de Weikert ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada araştırmacılar, 3'-aminotetramisol veya 3'-aminolevamisol'ü dikloroetan ve oksalil klorür mevcudiyetinde farklı açıl izosiyanat türevleriyle reaksiyona sokmuş ve benzoilüre türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar yürüttükleri çalışmada, sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler, 2,6-difloro ve 4-triflorometil artığı taşıyan türevlerin güçlü nematosidal aktivite gösterdiğini raporlamışlardır (Weikert ve ark., 1991).



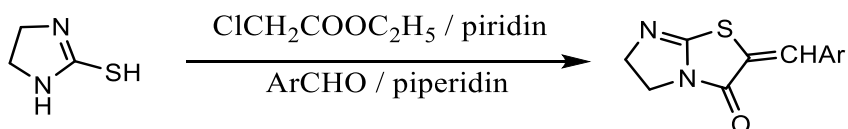
1991 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada araştırmacılar, aldehid, oksim ve 2,4-dinitrofenil oksim taşıyan farklı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini elde etmeyi başarmış ve herbisid aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Andreani ve ark., 1991a).



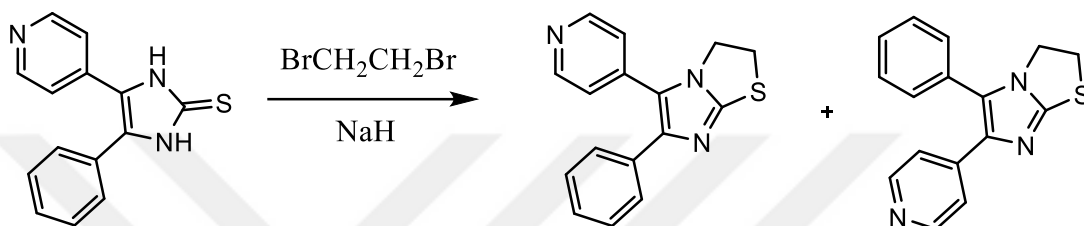
1991 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü bir başka çalışmada, araştırmacılar farklı 2-aminotiyazollerini bromoasetik asit ile reaksiyona sokmuş, ardından fosforoksiklorür, veya sübstitüe ω -bromoasetofenon türevleri ile senteze devam ederek farklı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmeyi başarmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında, sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin timus lenfositleri üzerindeki mitojenik aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Andreani ve ark., 1991b).



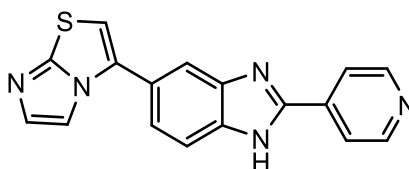
1991 yılında Mohan ve Kiran'ın yürüttüğü çalışmada araştırmacılar, 2-merkaptimidazolin, etil kloroasetat ve farklı aldehidlerin piridin-piperidin varlığında kondensasyonu sonucu bir seri 2-ariliden-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazolidin-3-on türevlerini sentezlemişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında, sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Mohan ve Kiran, 1991).



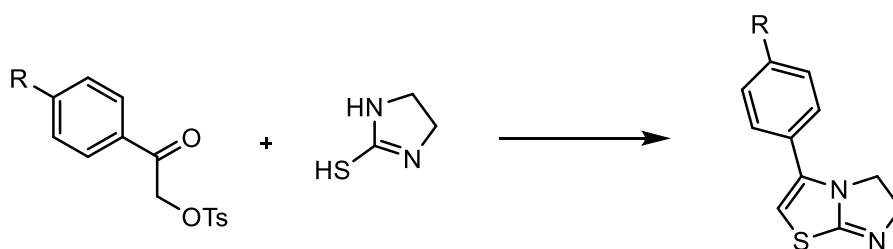
1991 yılında Shilcrat ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 4-fenil-5-(4-piridil)imidazol-2-tiyon ve 1,2-dibromoetan'ı reaksiyona sokmuş ve 6-fenil-5-(4-piridil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 5-fenil-6-(4-piridil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol izomerlerini simultane olarak sentezlemişlerdir. Araştırmacılar sentezledikleri türevlerin yapısını X-ışınları kristalografisi yardımıyla aydınlatarak kanıtlamışlardır. Araştırmacılar yürüttükleri çalışmada sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmalarını da gerçekleştirmişler ve ilgili bileşiklerin antiinflatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Shilcrat ve ark., 1991).



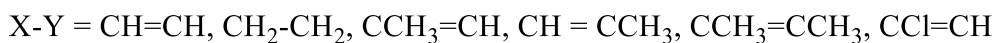
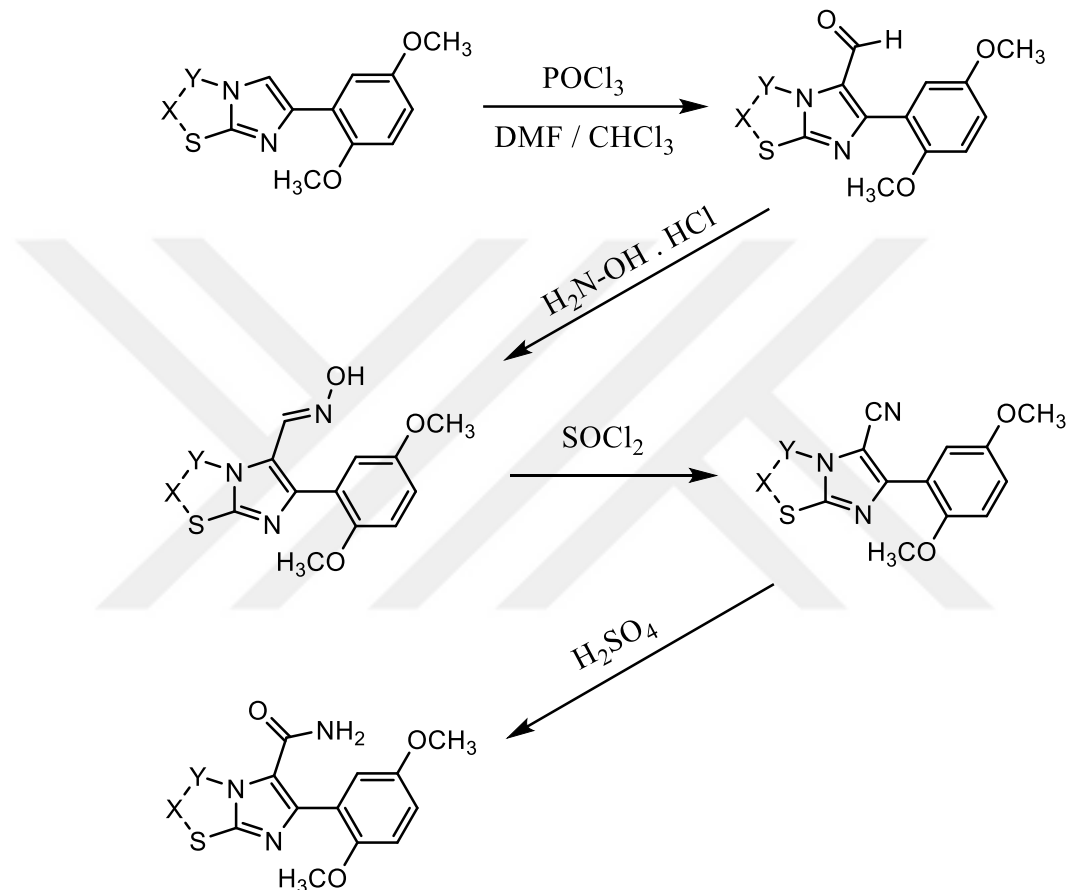
1992 yılında Güngör ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, ω-bromoasetofenon ile 2-merkaptimidazol'den başlayarak imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısını taşıyan benzimidazole türevlerinin elde etmeyi başarmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmalarını da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin kardiyotonik aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Güngör ve ark., 1992).



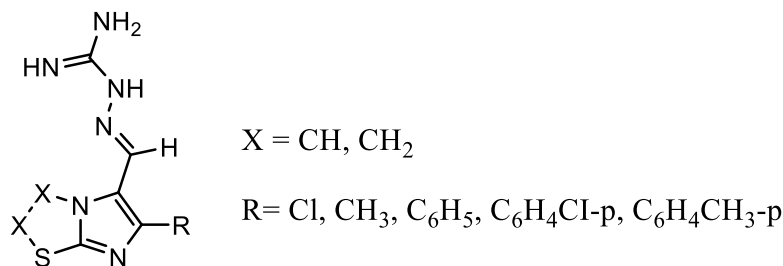
1992 yılında Prakash ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, etilentiyoüre (2-merkaptimidazolin) ile α-tosiloksiasetofenon türevlerini reaksiyona sokmuş ve 3-sübstitüe 5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır (Prakash ve ark., 1992).



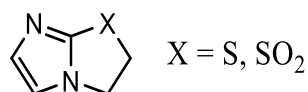
1992 yılında Andreani ve ark., 2-amino-4,5-dimetiltiyazol veya 2-amino-5-klorotiyazol'ü 2-bromo-2',5'-dimetoksiasetofenon ile reaksiyona sokmuş ve 2,3-dimetil-6-(2,5-dimetoksifenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 2-kloro-6-(2,5-dimetoksifenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapılarını sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar devam eden sentez sürecinde formil, oksim, nitril ve karboksamid gruplarını taşıyan türevlere geçmiş ve ilgili bileşiklerin kardiyotonik aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Andreani ve ark., 1992a).



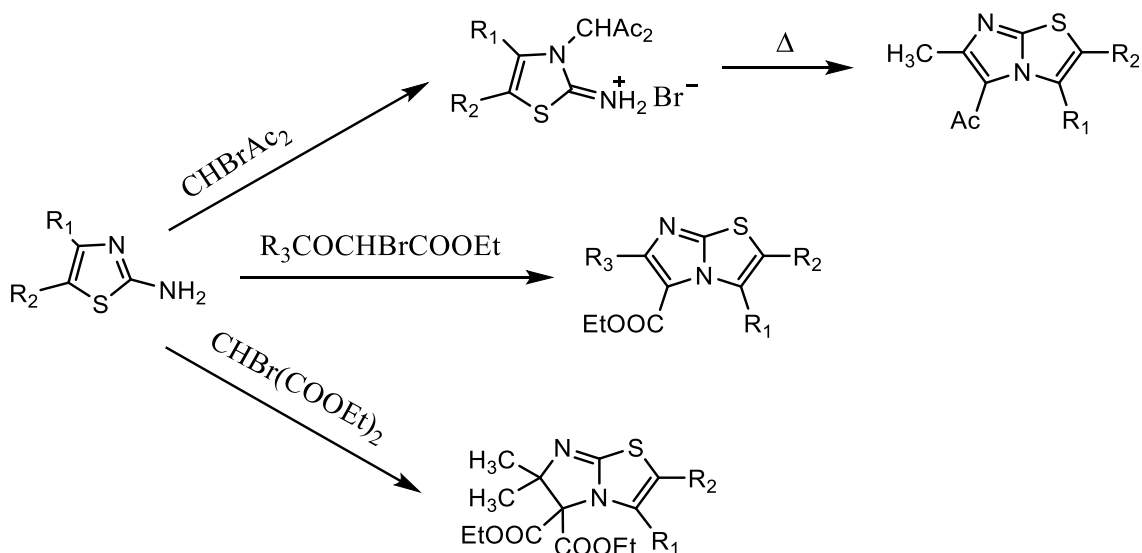
1992 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü bir başka çalışmada araştırmacılar, 6-süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller ve tiyazolinler ile guanilhidrazonların sentezini başarmışlardır. Araştırmacılar, 6-konumundaki süstitüentin ve 2,3-konumunda mevcut olan çifte bağın antitümöral aktiviteye olan etkisini değerlendirmişlerdir (Andreani ve ark., 1992b).



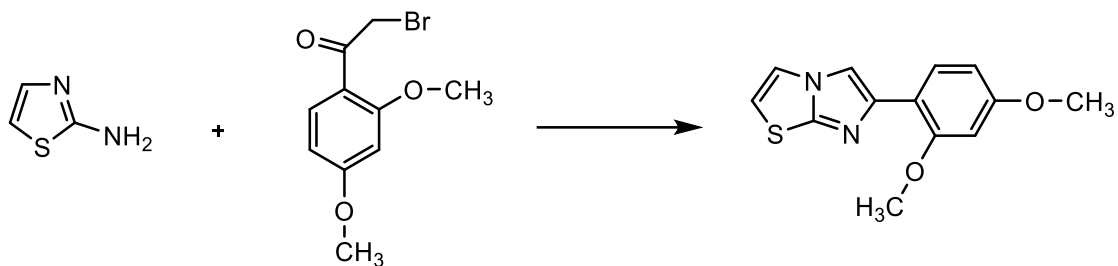
1992 yılında Nagarajan ve ark. sentezledikleri imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin üç farklı anaerob bakteriye karşı aktivitelerini değerlendirmiş ve ilgili sonuçları Ornidazol ve Tinidazol'un gösterdiği aktiviteler ile karşılaştırmışlardır (Nagarajan ve ark., 1992).



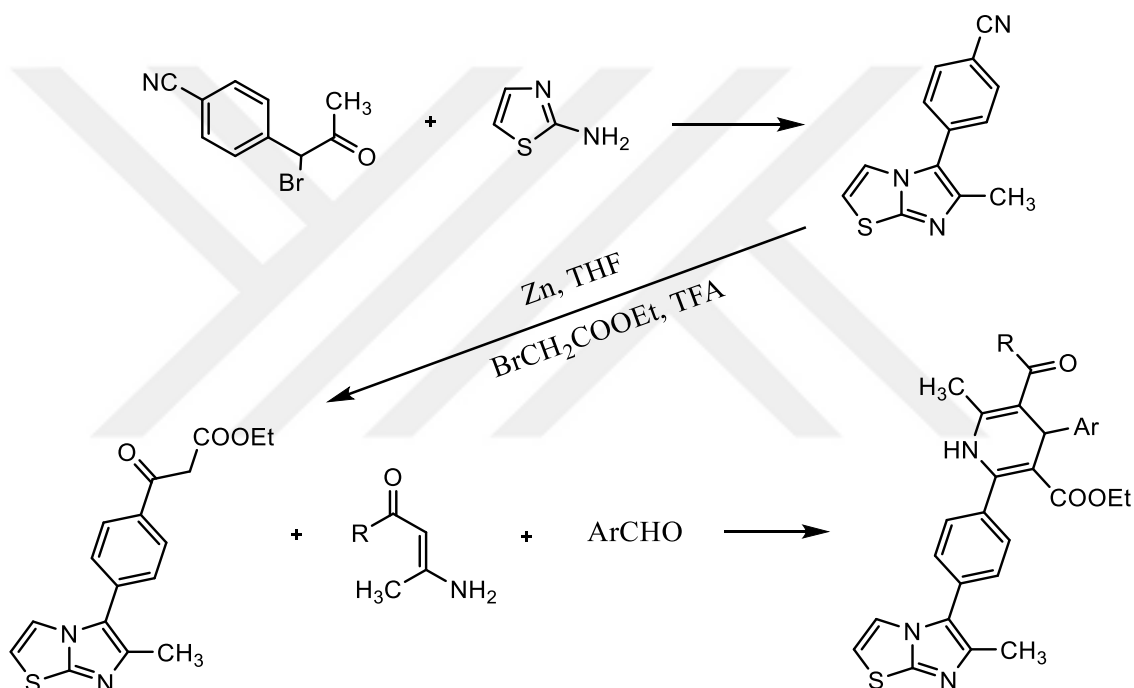
1992 yılında Compton ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, C-halojen ve C=O elektrofilik odaklarını ihtiva eden farklı bileşiklerle 2-aminotiyazollerin sentez reaksiyonlarını inceleyerek değerlendirmişler, bu doğrultuda süstitüe 2-aminotiyazollerden hareketle 3-bromopentan-2,4-dion ve etil 2-bromo-3-oksobutanoat vasıtasıyla 5-asetil ve 5-etoksikarbonil türevlerini, dietil bromomalonat ile de reaksiyona çözücü olarak mevcut olan asetonun da katılımıyla 5,5-dietoksikarbonil-6,6-dimetil-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü sentezlemeyi başarmışlardır (Compton ve ark., 1992).



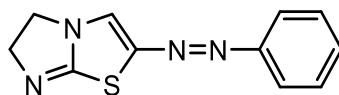
1992 yılında Barraclough ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 2-aminotiyazol ve 2-bromo-2',4'-dimetoksiasetofenon'u reaksiyona sokarak 6-(2,4-dimetoksifenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar ilgili bileşiğin *in vitro* kardiyotonik aktivitesini de değerlendirmişlerdir (Barraclough ve ark., 1992).



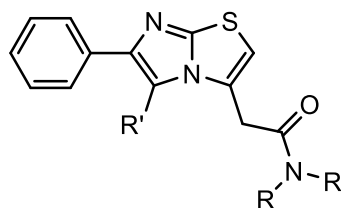
1992 yılında Cooper ve ark.'nın yürüttüğü sentez çalışmalarında araştırmacılar, 2 konumunda farklı heterosiklik halkalar ihtiva eden bir seri fenil sübstitüe 1,4-dihidropiridin türevi imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır (Cooper ve ark., 1992).



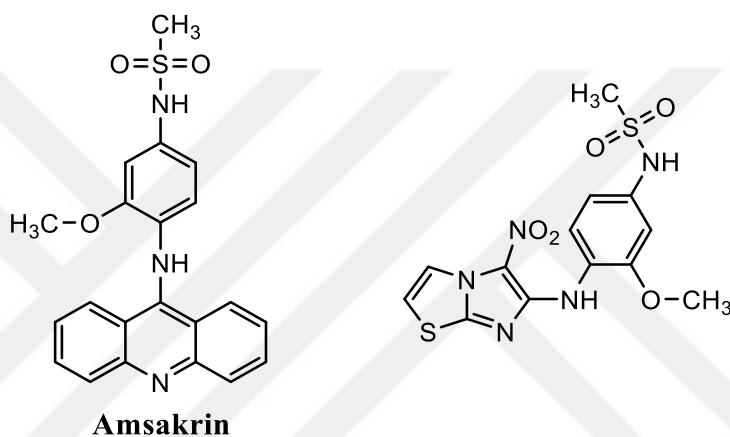
1992 yılında Abdel-Mohdy ve ark.'nın yürüttüğü sentez çalışmalarında araştırmacılar, farklı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin yanı sıra üçlü kondanse halkalı yapıları da sentezlemeyi başarmışlardır (Abdel-Mohdy ve ark., 1992).



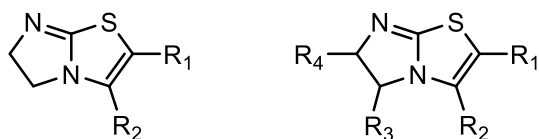
1993 yılında Abdelal ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, bir grup 3,5-disübstitüe 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmıştır. Araştırmacılar sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve bazı bileşiklerin indometazin ile kıyaslanabilir ölçüde antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini raporlamışlardır (Abdelal ve ark., 1993).



1993 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar model ilaç olarak antitümör etkili Amsakrin'i hedef alarak yapıcı benzer bileşikler oluşturmak amacıyla 6-anilinoimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemişler, aşağıda kimyasal yapısı verilen bileşiğin Amsakrin'e yakın derecede aktif olduğunu raporlamışlardır (Andreani ve ark., 1993).



1993 yılında Robert'in yürüttüğü sentez çalışmasında araştırmacı, etil (2-aminotiyazol-4-il)asetatı, 2-(2-aminotiyazol-4-il)-1-aril etanonları, süstitüe 2-aminotiyazoller veya imidazolidin-2-tiyonu ve farklı α -haloketonları, halo- β -diketonları veya halo- β -ketoesterleri başlangıç maddesi olarak kullanarak farklı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin sentezini başarmıştır (Robert, 1993).



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

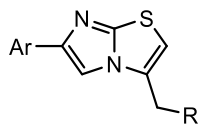
$R_2 = \text{H, Me, Ph, COMe, OH}$

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

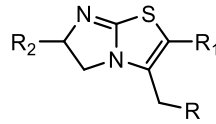
$R_4 = \text{H, Ph, COMe, COOMe, COOEt, COOH, 4-ClPh, 4-NO}_2\text{Ph}$

1994 yılında Harraga ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar farklı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemeyi başarmış ve ilgili bileşiklerin

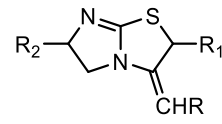
immünomodölatör aktivitelerini raporlamışlardır. Araştırmacılar bisiklik halkanın, C-6 konumundaki aril grubunun metoksi veya nitro olmasının, C-3 konumunda etil ester artığının bulunmasının, C-2 ve C-3 pozisyonundaki karbonlarının arasında çift bağ varlığının aktiviteyi arttırdığını, asid ve hidrazid gruplarının ise aktiviteyi azalttığını raporlamışlardır (Harraga ve ark., 1994).



R = COOEt, CONHNH₂, COOH,
CH(OH)Ar, CH₂Ar

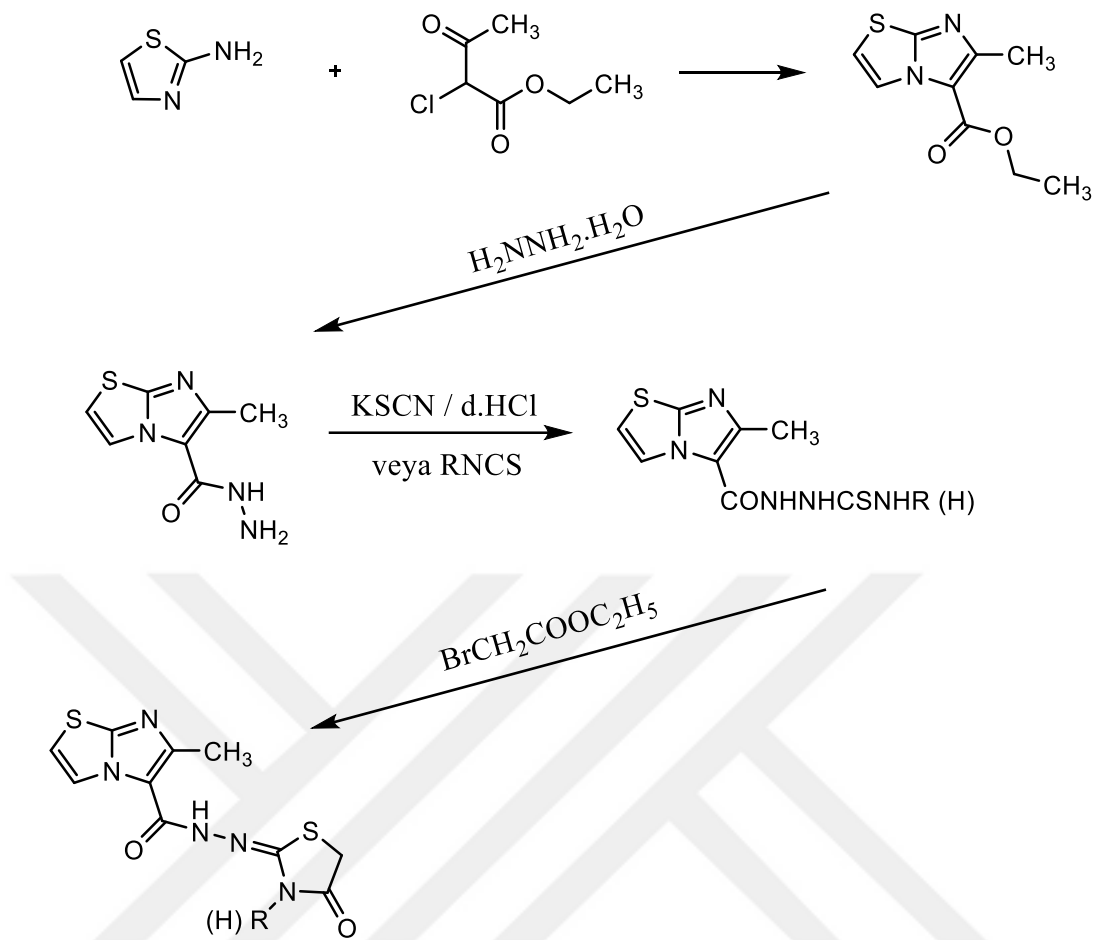


R = H, COOEt, COOH, COAr, CH(OH)Ar
R₁ = H, COAr
R₂ = H, Ar

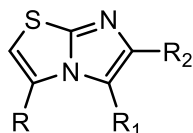


R = COOEt, COAr
R₁ = H, Ar
R₂ = H

1994 yılında Cesur ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 2-aminotiyazol ve etil 2-kloroasetat'ı reaksiyona sokmuş böylece etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat'ı sentezlemeyi başarmışlardır. Bunu takiben, etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat'ın hidrazin hidrat ile muamelesiyle hidrazid türevine geçilmiş, potasyum tiyosiyanat ile 1-[(6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)tiyosemikarbazid türevi, alkil izotiyosiyanatlar ile 1-açıl-4-alkil tiyosemikarbazid türevleri sentezlenmiştir. Araştırmacılar, ileri sentez basamaklarında ise, sentezlenen türevlerin etil bromoasetat ile reaksiyonundan 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişler ve ilgili bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitelerini raporlamışlardır (Cesur ve ark., 1994).



1995 yılında Palagiano ve ark. farklı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemiş ve bu türevlerin antiinflamatuvar, analjezik ve ülserojenik aktivitelerini raporlamışlardır. Araştırmacılar 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asid türevinin dikkat çekici analjezik aktiviteye sahip olduğunu, 3-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-6-karboksilik asid türevinin yüksek iritatif ve ülserojenik etki gösterdiğini, 3-(*p*-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-6-asetik asidin ise dikkate değer antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini raporlamışlardır (Palagiano ve ark., 1995).



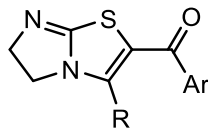
R = H, C₆H₅, C₆H₄Cl(4-), CH₂COOH

R₁ = H, COOH, CH₂COOH

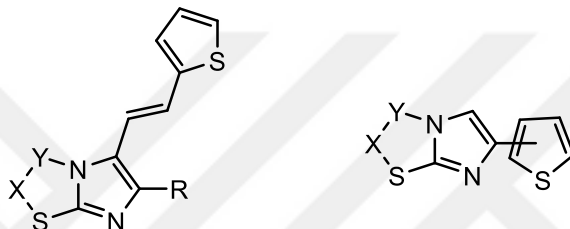
R₂ = H, C₆H₅, C₆H₄Cl(4-), COOH, CH₂COOH

1995 yılında Robert ve ark., yürüttükleri çalışmalarda bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında, sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirmişler ve ilgili bileşiklerin

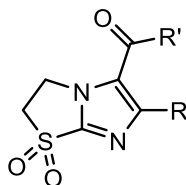
immünostimülan aktivitelerini tetramisol ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir (Robert ve ark., 1995).



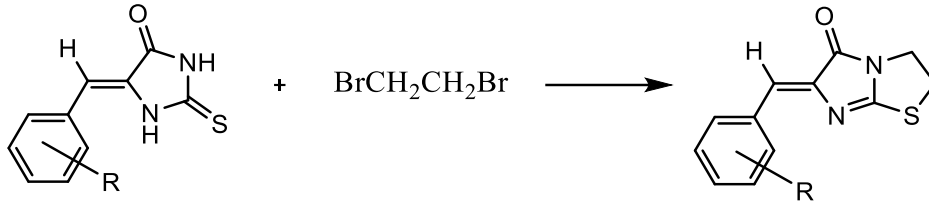
1995 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, bir seri 6-süstitüe 5-(tiyenilvinil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini ve 6-tiyenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirmişler ve ilgili bileşiklerin NADH dehidrojenaz inhibitörü aktivitelerini araştırmışlardır (Andreani ve ark., 1995a).



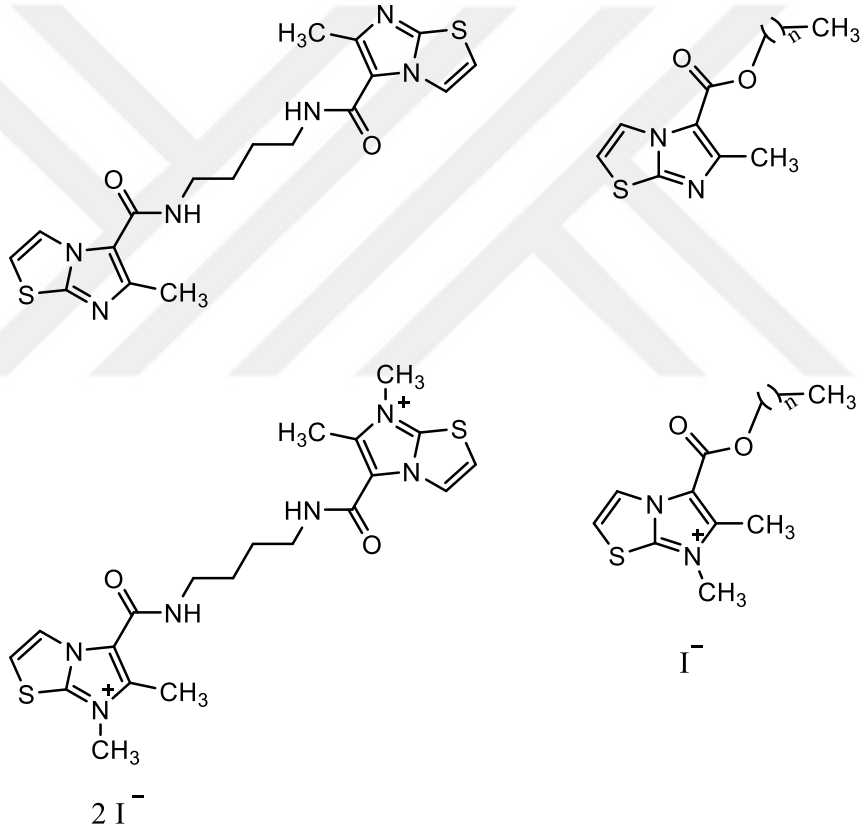
1995 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 1,1-diokso-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asidlerden başlayarak tiyonil klorür ve çeşitli aminlerle muamele sonucunda karboksamid türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmalarını da gerçekleştirmişler ve ilgili bileşiklerin fungusid aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, 2-aminopiridin yapısı ihtiva eden 2 bileşiğin dikkat çekici fungusid aktivite ihtiva ettiğini raporlamışlardır (Andreani ve ark., 1995b).



1996 yılında Geis ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 5-süstitüe benziliden-2-tiyohidantoin türevlerini, 1,2-dibromoetan ile reaksiyona sokmuş ve farklı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini elde etmişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve sentezledikleri türevlerin GABA_A reseptörlerinin benzodiazepin bağlanma alanına afinitelerini incelemişlerdir (Geis ve ark., 1996).

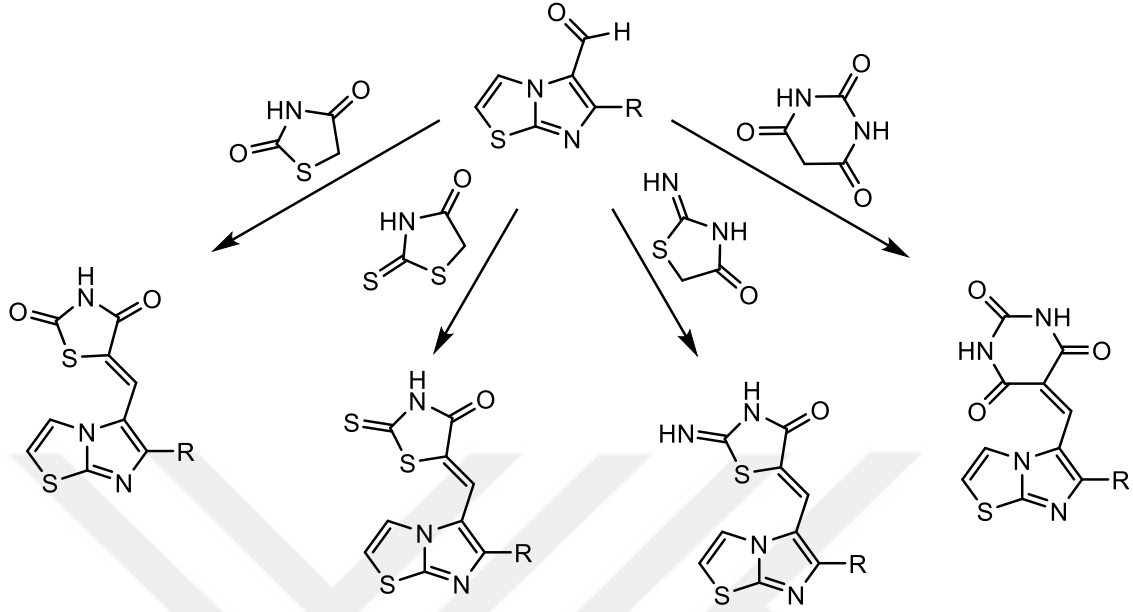


1996 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asitten hareketle farklı bisamonyum ve monokaterner türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar yürüttükleri çalışmada sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirmişler ve ilgili bileşiklerin nöromusküler blokaj üzerindeki etkilerini incelemişlerdir (Andreani ve ark., 1996c).

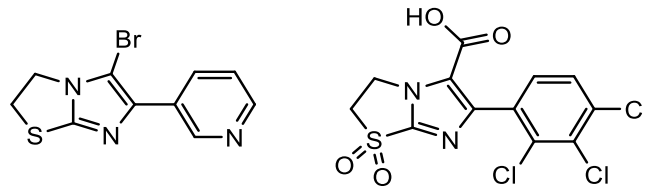


1996 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 5-konumundan metin artığı aracılığıyla laktam halkası bağlı olan 6-sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar, laktam halkası yerine psödotiyohidantoin veya barbitürik asid geldiğinde aktivitenin dikkat çekici olduğunu ve 6-konumundaki sübstitüentlerin aktivite sıralamasının fenil > metil > klor şeklinde olduğunu raporlamışlardır. Araştırmacılar, 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 raporlamışlardır (Andreani ve ark., 1996a).

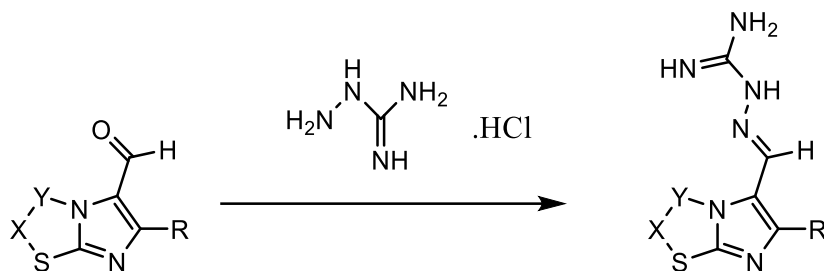


1996 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, farklı halojen türlerini veya sülfonil grubu ya da imidazolidon artığını ihtiva eden farklı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar, çalışmalarında sentezledikleri bileşiklerin biyolojik aktivitelerini de incelemiş ve herbisid aktivitelerini değerlendirmişlerdir. İlgili çalışmada 5-bromo-6-(3-piridil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin ve 1,1-diokso-6-(2,3,4-triklorofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilik asit türevinin orta derecede aktif olduğu raporlanmıştır (Andreani ve ark., 1996b).



1996 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada araştırmacılar imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin 5-formil türevlerini aminoguanidin ile reaksiyona sokmuş ve guanilhidrazon türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar yürüttüğü çalışmalarda sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirmiş ve ilgili bileşiklerin antitümör ve kardiyotonik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, sentezlenen bileşiklerden 6 konumunda fenil halkası ihtiva eden türevlerin antitümör aktivite gösterdiğini, fenil halkası taşımayanların

ise önemli derecede kardiyotonik aktivite gösterdiğini raporlamışlardır (Andreani ve ark., 1996d).

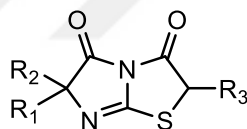


X = CH, CH₂, CCH₃, CCl

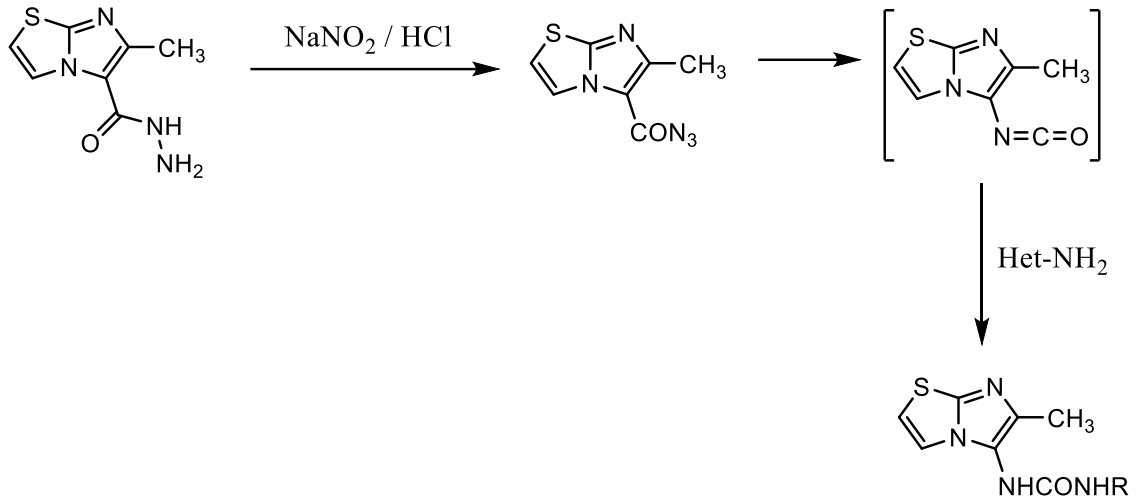
Y = CH, CH₂, CCH₃

R = Cl, C₆H₄Cl(4-), C₆H₃Cl₂(2,4-), C₆H₂Cl₃(2,3,4-)

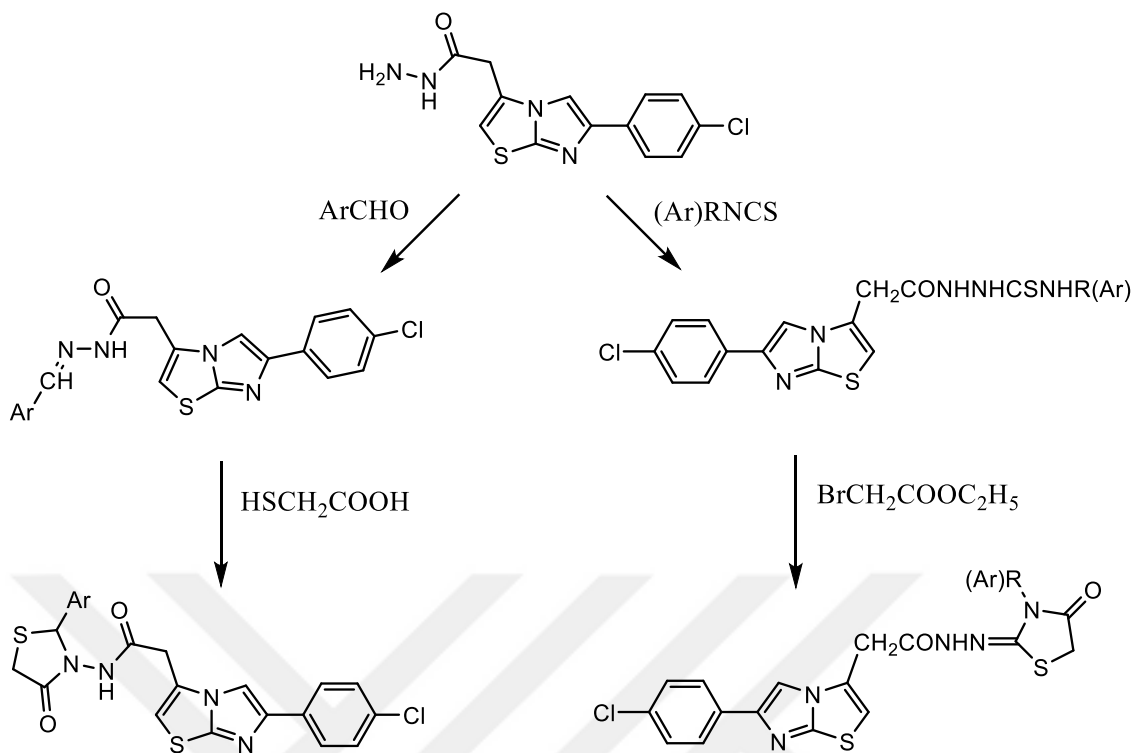
1997 yılında Kiec-Kononowicz ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni imidazotiyazolon türevlerini, 5,5-difenil- ve 5-ariliden-2-tiyohidantionlerden hareketle sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar, gerçekleştirdikleri çalışmada sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmalarını da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin antioksidan aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Kiec-Kononowicz ve ark., 1997).



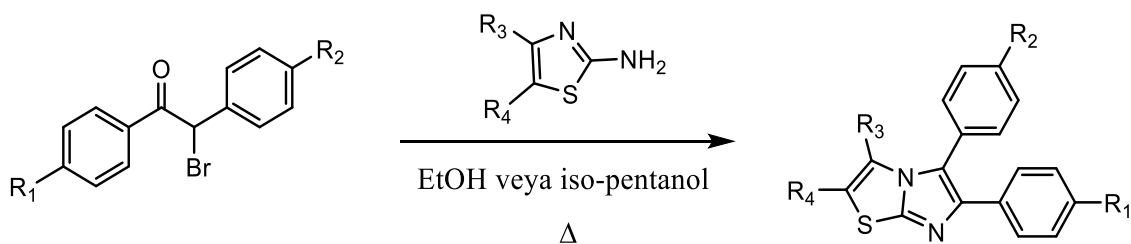
1997 yılında, Malešič ve ark.'nın yürüttüğü sentez çalışmalarında araştırmacılar, 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid'i sodyum nitrit/hidroklorik asid ile reaksiyona sokmuş ve böylece 5-azidokarbonil-6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar bunu takiben 5-azidokarbonil-6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'ü farklı heterosiklik aminlerle muamele ederek *N,N'*-disüstitüe üre türevi bileşikleri sentezlemeyi başarmışlardır (Malešič ve ark., 1997).



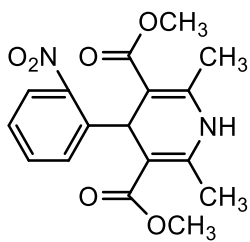
1997 yılında Ulusoy ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, [6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid hidrazidini farklı aromatik aldehydlerle reaksiyona sokmuş ve *N*-ariliden türevine geçmiş, bunu takiben bu yapıları da merkptoasetik asid ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon türevlerine geçmişlerdir. Bunun yanında, hidrazid türevi alkil/aralkil/aril izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokulmuş ve 1-açıl-4-alkil/aralkil/ariltiyosemikarbazidler elde edilmiş, bu türevler de etil bromoasetat ile reaksiyona sokularak 4-tiyazolidinon türevleri elde edilmiştir. Araştırmacılar, çalışmalarında sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Ulusoy ve ark., 1997).



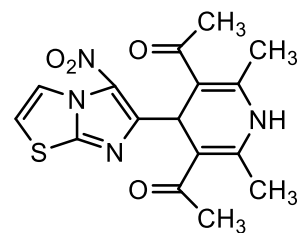
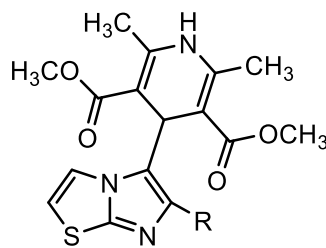
1997 yılında Thérien ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir grup 5,6-diarylimidazo[2,1-*b*]tiyazolü α -bromodiariletanon türevleri ve 2-aminotiyazol türevlerinin reaksiyonuyla elde etmişlerdir. Araştırmacılar sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmalarını da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzim inhibitörü aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Thérien ve ark., 1997).



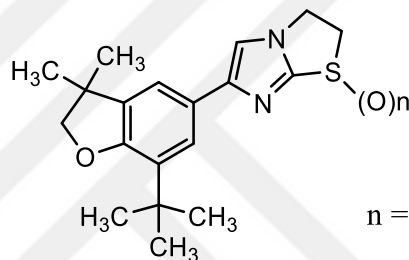
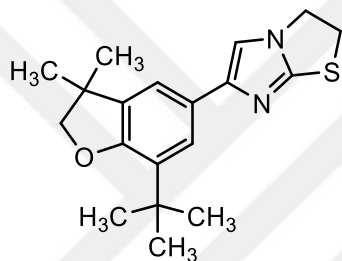
1997 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 5- veya 6-konumunda dihidropiridin artığı ihtiva eden bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar yürüttükleri çalışmada sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüş ve sentezledikleri bileşiklerin Nifedipin'e benzer kimyasal yapıya sahip olmaları nedeniyle, ilgili bileşiklerin antiaritmik, inotropik ve kronotropik aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Andreani ve ark., 1997).



Nifedipin

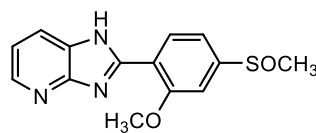


1998 yılında Janusz ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 6-(7-ter-butil-2,3-dihidro-3,3-dimetil-5-benzofuranil)imidazo[2,1-b]tiyazolin'in 1-oksid ve 1,1-dioksit türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında, sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüş ve ilgili bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Janusz ve ark., 1998).

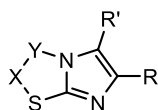


n = 1, 2

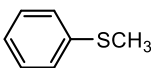
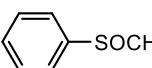
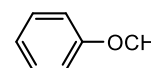
1998 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar Sulmazol'e benzer kimyasal yapıda olan bir seri imidazo[2,1-b]tiyazol türevi bileşiği sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında, sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmalarını da gerçekleştirmişler ve ilgili bileşiklerin kardiyotonik aktivitelerini araştırmışlardır. Araştırmacılar 3-piridil, 4-piridil ve 2,5-dimetoksifenil gruplarının kardiyotonik aktivite için önemli farmakoforik yapıları teşkil ettiğini raporlamışlardır (Andreani ve ark., 1998).

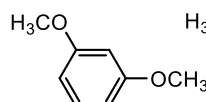
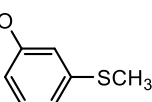
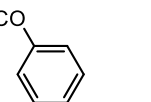


Sulmazol

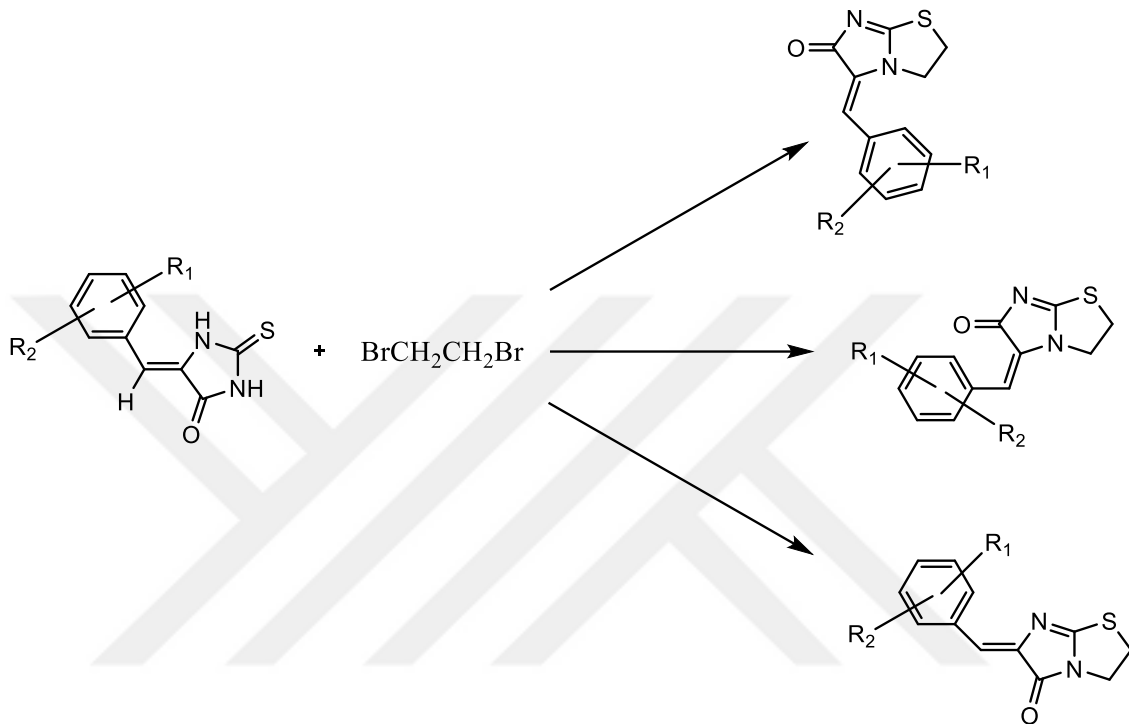


X, Y = CH, CH₂, CCH₃

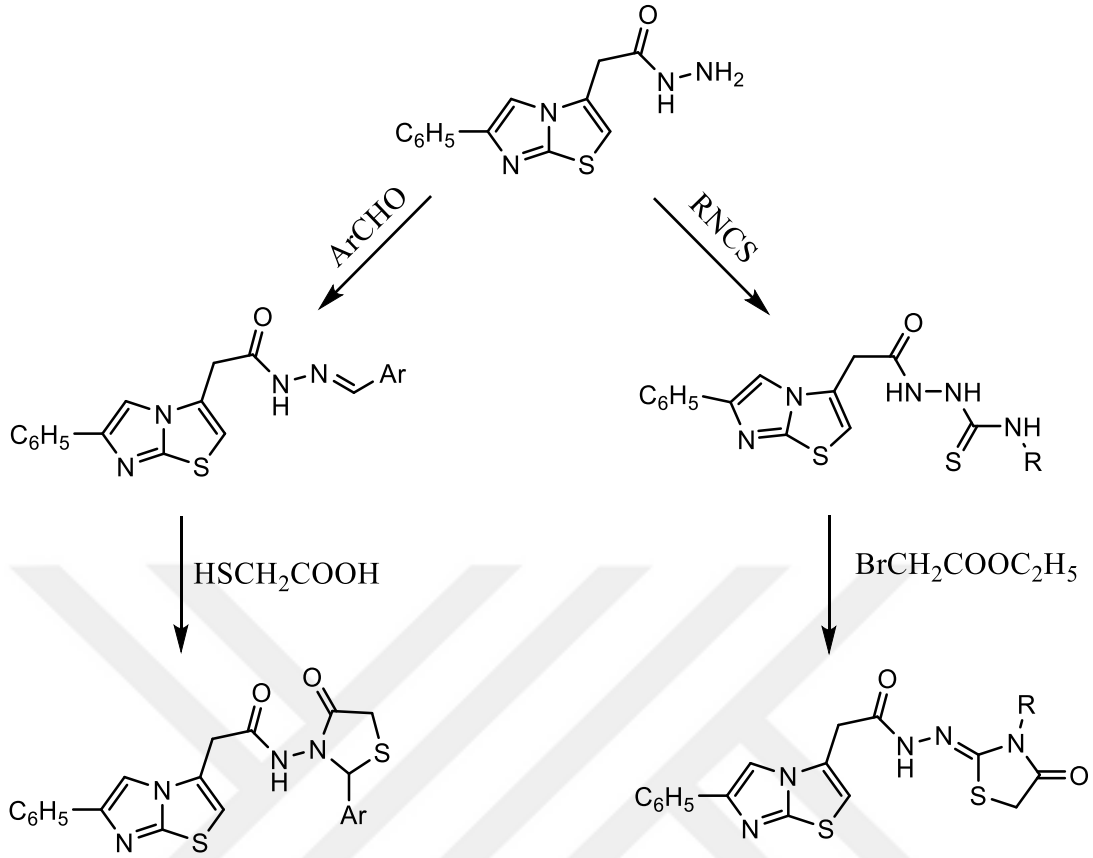
R =   

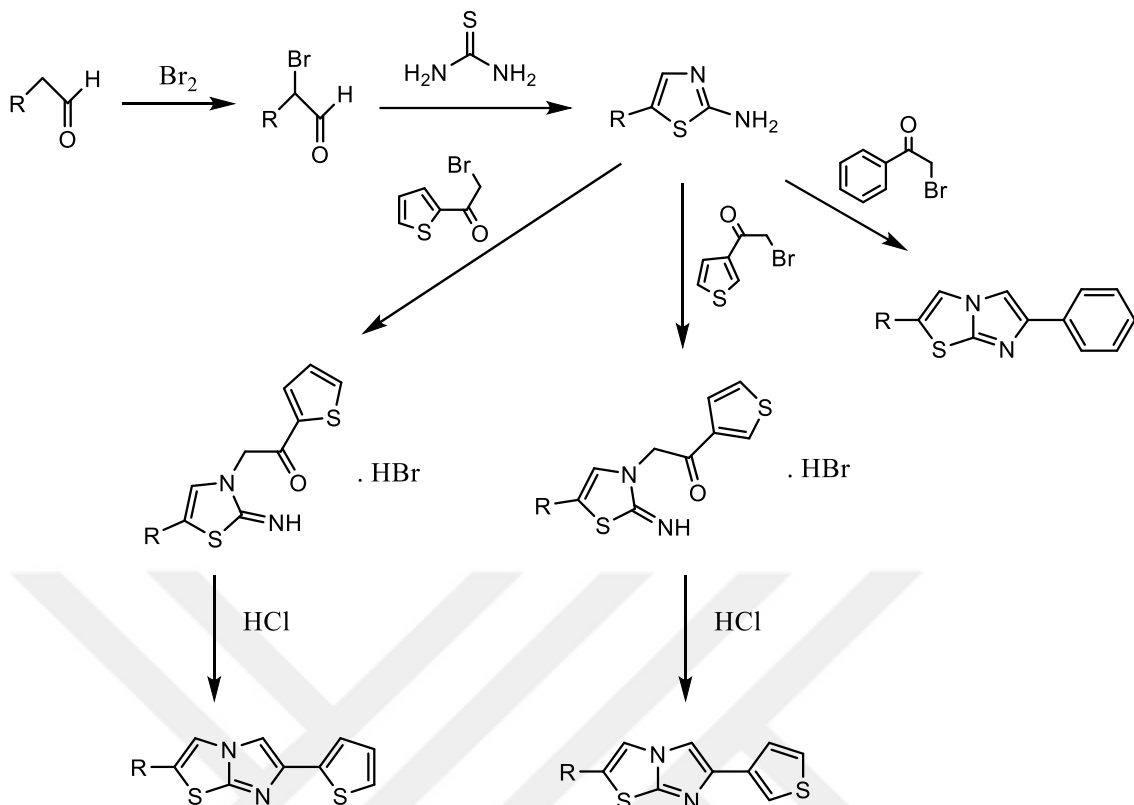
1999 yılında Kieć-Kononowicz ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, ariliden artığının, uzaysal konumlandırılmalarının farklı olmasının imidazo[2,1-*b*]tiyazol'ün bisiklik yapısı üzerinden, benzodiazepin reseptör afinite karakteristiklerini araştırmak üzere bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemişlerdir (Kieć-Kononowicz ve ark., 1999).



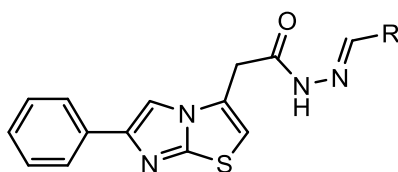
1999 yılında Çapan ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazid bileşiğini aromatik aldehydlerle reaksiyona sokmuş ve *N*-benziliden-(6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidlerini sentezlemişlerdir. Araştırmacılar daha sonra *N*-benziliden-(6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidlerini merkaptasetik asid ile reaksiyona sokmuş ve siklodehidrasyon sonucu 2-aril-3-((6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetamido)-4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar, yine hidrazid türevlerini farklı alkil izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokmuş ve böylece 4-alkil-1-((6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)-3-tiyosemikarbazid türevlerini elde etmiş ve bu türevlerin de etil bromoasetat ile muamelesiyle 3-alkil-2-(((6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)hidrazono)-4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir. Araştırmacılar sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüş ve ilgili bileşiklerin antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Çapan ve ark., 1999).



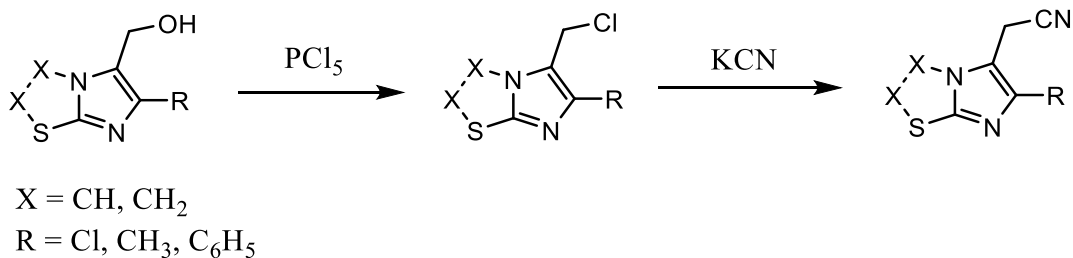
1999 yılında Andreani ve ark. yürüttükleri çalışmalarda çeşitli aldehid türevlerini α -konumundan bromlamış ve bunu takiben tiyöüre ile muamele sonucu 5-alkil-2-aminotiyazoller elde etmişlerdir. Ardından 5-alkil-2-aminotiyazoller 2- veya 3-bromoasetiltiyofenler ile reaksiyona sokulmuş ve sonrasında seyreltik HCl ile muamele sonucunda bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi sentezlenmiştir. Yine 5-alkil-2-aminotiyazoller 2-bromoasetofenon ile reaksiyona sokulduğunda ise 6-fenil türevi imidazo[2,1-*b*]tiyazoller elde edilmiştir. Araştırmacılar çalışmalarında, sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin NADH dehidrojenaz inhibitörü etkileri incelenmiştir (Andreani ve ark., 1999).



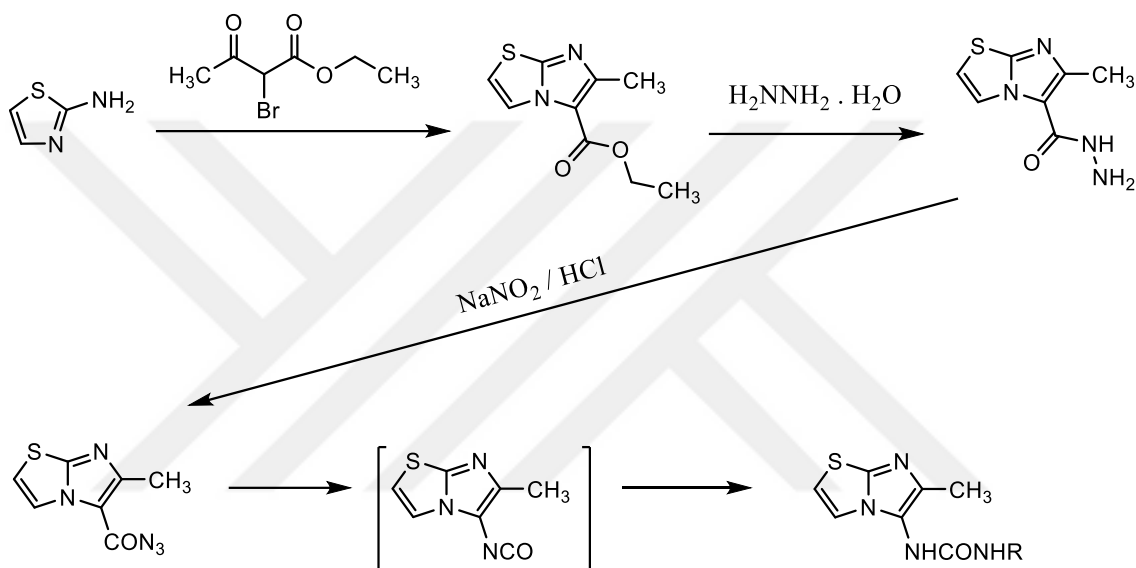
2000 yılında Ulusoy ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, bir seri N^2 -süstitüe 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazidlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirmişler ve ilgili bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada, 5-nitro-2-furanil grubu taşıyan türevin dikkat çekici antibakteriyel aktivite gösterdiği raporlanmıştır (Ulusoy ve ark., 2000).



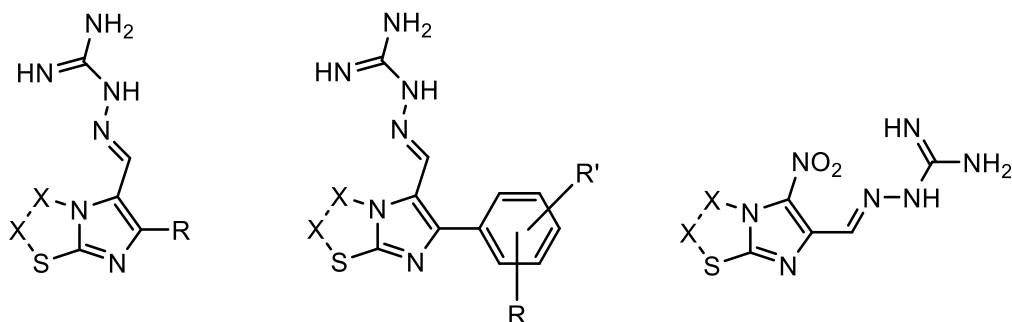
2000 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 5-hidroksimetil türevlerini fosfor pentaklorür ile reaksiyona sokmuş ve 5-klorometil türevlerini sentezlemişlerdir. Bunu takiben potasyum siyanür ile muamele sonucu 5-siyanometil türevleri elde edilmiştir. Araştırmacılar çalışmalarında biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve sentezledikleri bileşiklerin antisekretör aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar 5-siyanometil-6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevinin tavşan mide bezleri üzerinde dikkate çekici antisekretör aktivite gösterdiğini raporlamışlardır (Andreani ve ark., 2000a).



2000 yılında Peterlin-Mašič ve ark., yürüttükleri çalışmalarda Curtius çevrilmesiyle bir seri 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır (Peterlin-Mašič ve ark., 2000).

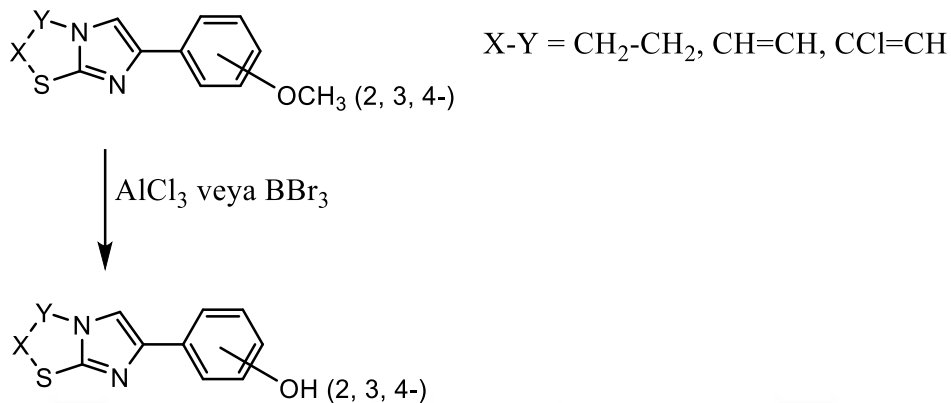


2000 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol guanil hidrazon türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüş ve sentezledikleri bileşiklerin antitümör aktivitelerini değerlendirmiştir. Araştırmada, 3-veya 4-nitrofenil grubu ihtiva eden türevlerin en yüksek antitümör aktivite gösterdiği raporlanmıştır (Andreani ve ark., 2000b).

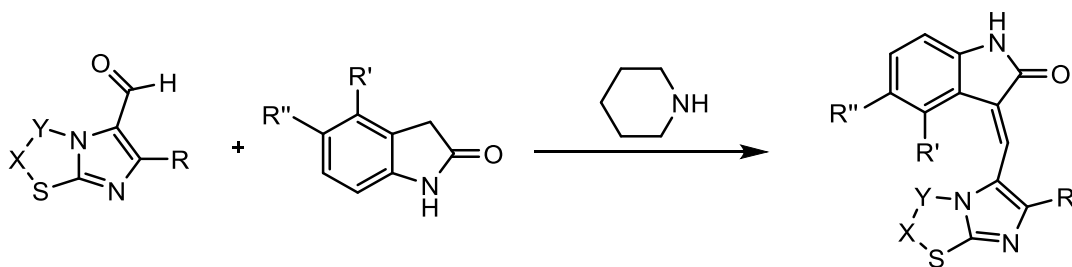


2000 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir grup 6-(hidroksifenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmıştır. Araştırmacılar

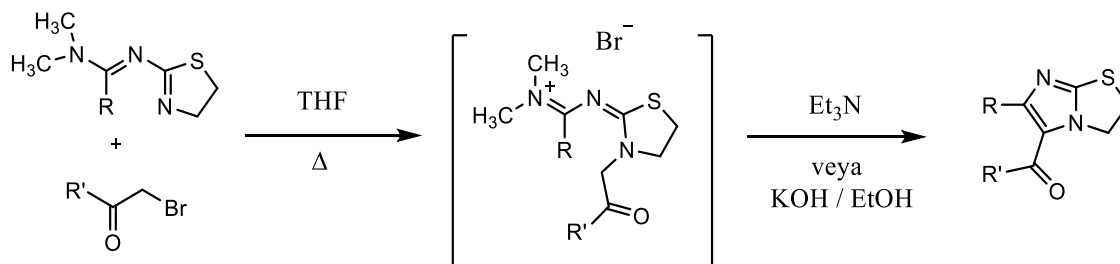
çalışmalarında sentezledikleri bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmalarını da gerçekleştirmiş ve ilgili bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Andreani ve ark., 2000c).



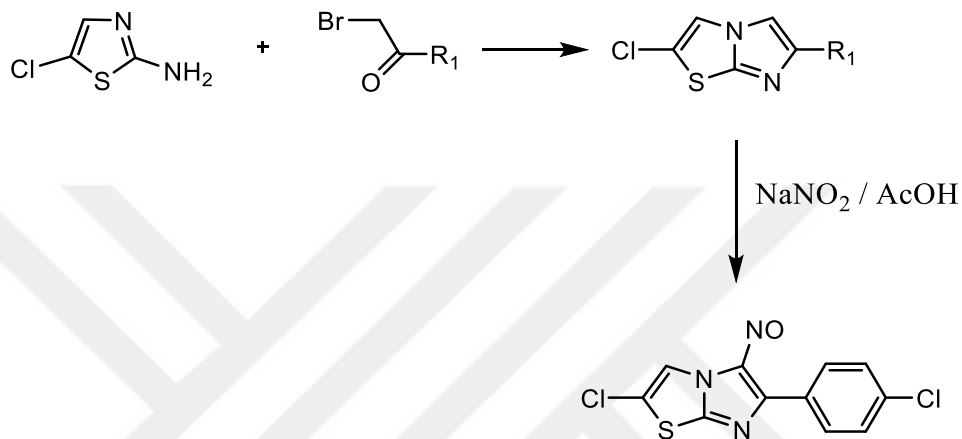
2001 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, çeşitli aldehid ve 2-indolinon türevlerinden Knoevenagel reaksiyonu ile 3-(5-imidazo[2,1-*b*]tiyazolimetilen)-2-indolinonları sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirmiş ve ilgili bileşiklerin antitümör aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada 3-[(2,6-dimetilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)metilen]-5-metoksi-2-indolinon türevinin en yüksek antitümör aktivite gösterdiği raporlanmıştır (Andreani ve ark., 2001a).



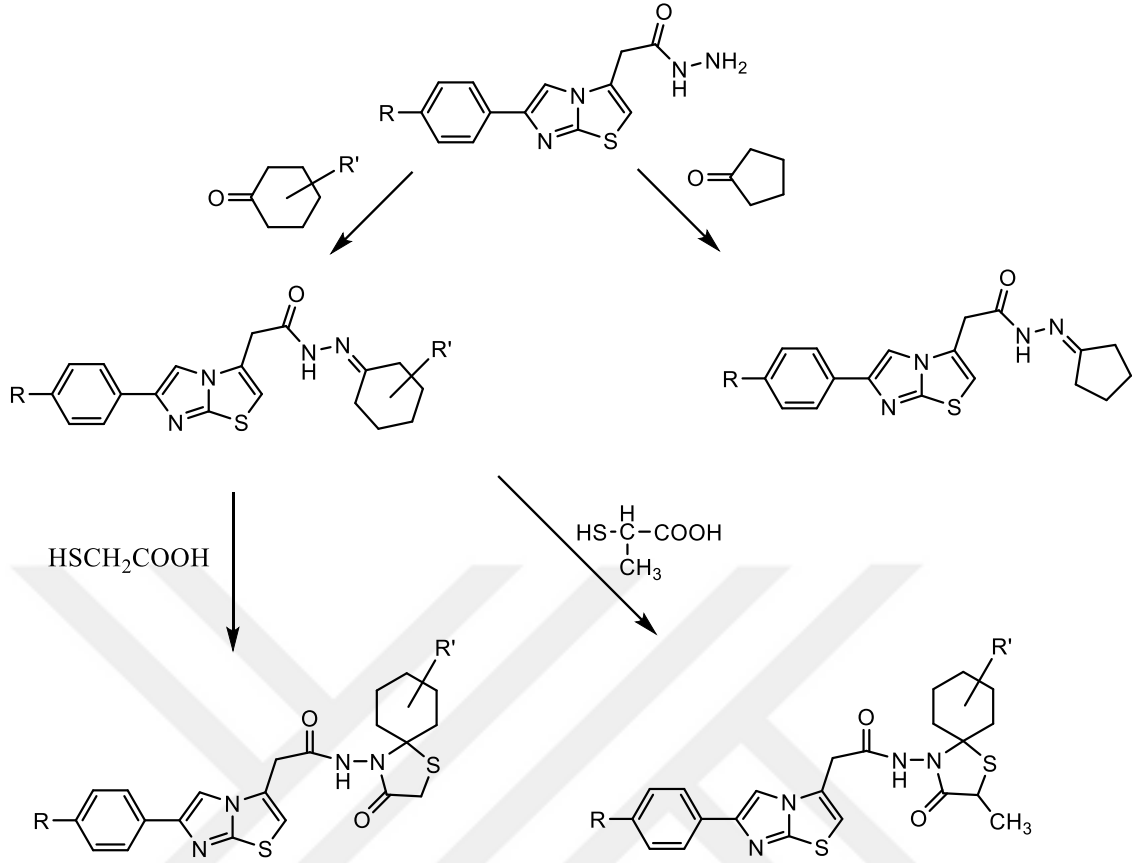
2001 yılında Landreau ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar *N'*-(4,5-dihidrotiyazol-2-il)-*N,N*-dimetilamidinleri α -halkojenoketonlar ile reaksiyona sokmuş ve böylece yeni bir grup 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır (Landreau ve ark., 2001).



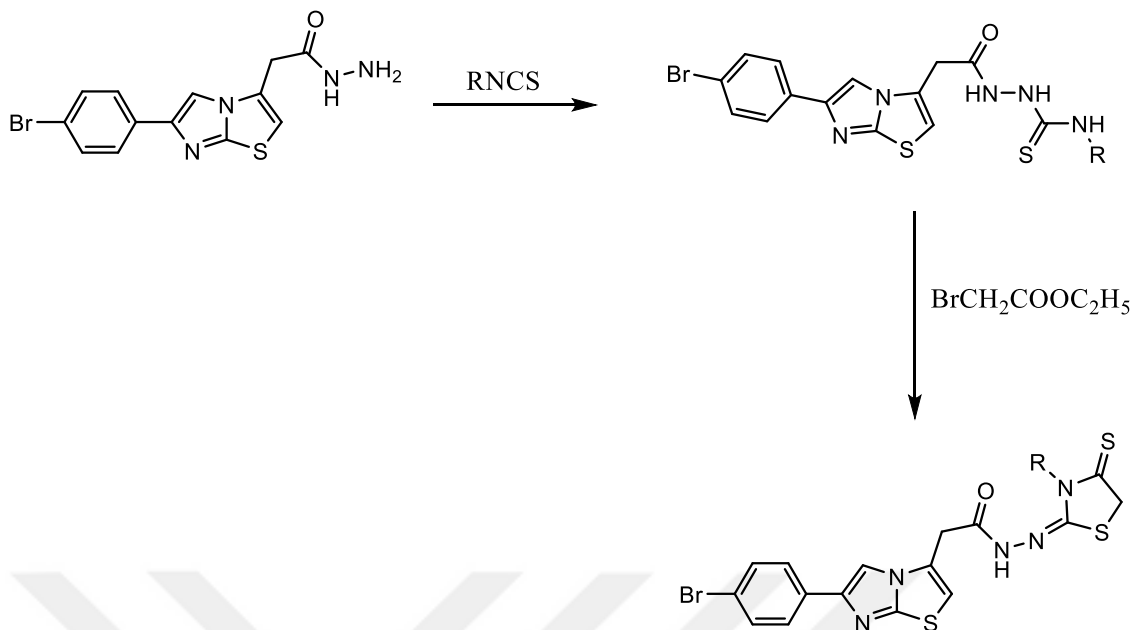
2001 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar 2-amino-5-klorotiyazol ve çeşitli bromoasetofenonları reaksiyona sokmuş ve çeşitli 2-kloroimidazotiyazol türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirmişler ve sentezledikleri bileşiklerin antitüberküler aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada, 2-kloro-5-nitrozo-6-*p*-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol'un dikkat çekici antitüberküler aktivite ihtiva ettiği raporlanmıştır (Andreani ve ark., 2001b).



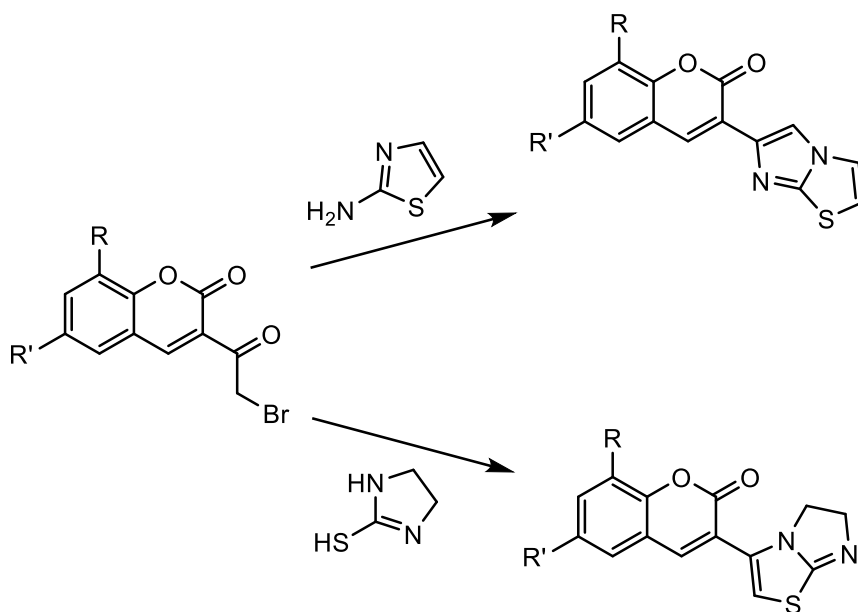
2002 yılında Ulusoy (6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidlerini sikloheksanonlar veya siklopentanon ile reaksiyona sokmuş ve *N*²-sikloalkiliden-(6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asit hidrazidlerini sentezlemeyi başarmıştır. Ulusoy, sentezlediği bu bileşiği de tiyoglikolik veya tiyolaktik asid ile reaksiyona sokmuş ve böylece 4-[[6-fenil / 4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil]amino]-4-aza-1-tiyaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerini elde etmeyi başarmıştır. Çalışmada sentezin yanı sıra biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen türevlerden bazılarının oldukça iyi düzeyde antitüberküler aktivite gösterdiği raporlanmıştır (Ulusoy, 2002).



2002 yılında Ulusoy ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazidinin alkil/arilizotiyosiyanatlarla reaksiyonu ile 4-alkil/aril-1-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)-3-tiyosemikarbazid türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar sentezledikleri tiyosemikarbazid türevlerini etil bromoasetat ile reaksiyona sokmuş ve 3-alkil/aril-[[[6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetil]hidrazono]-4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir. Çalışmada, sentezlenen bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktiviteleri incelenmiştir (Ulusoy ve ark., 2002).

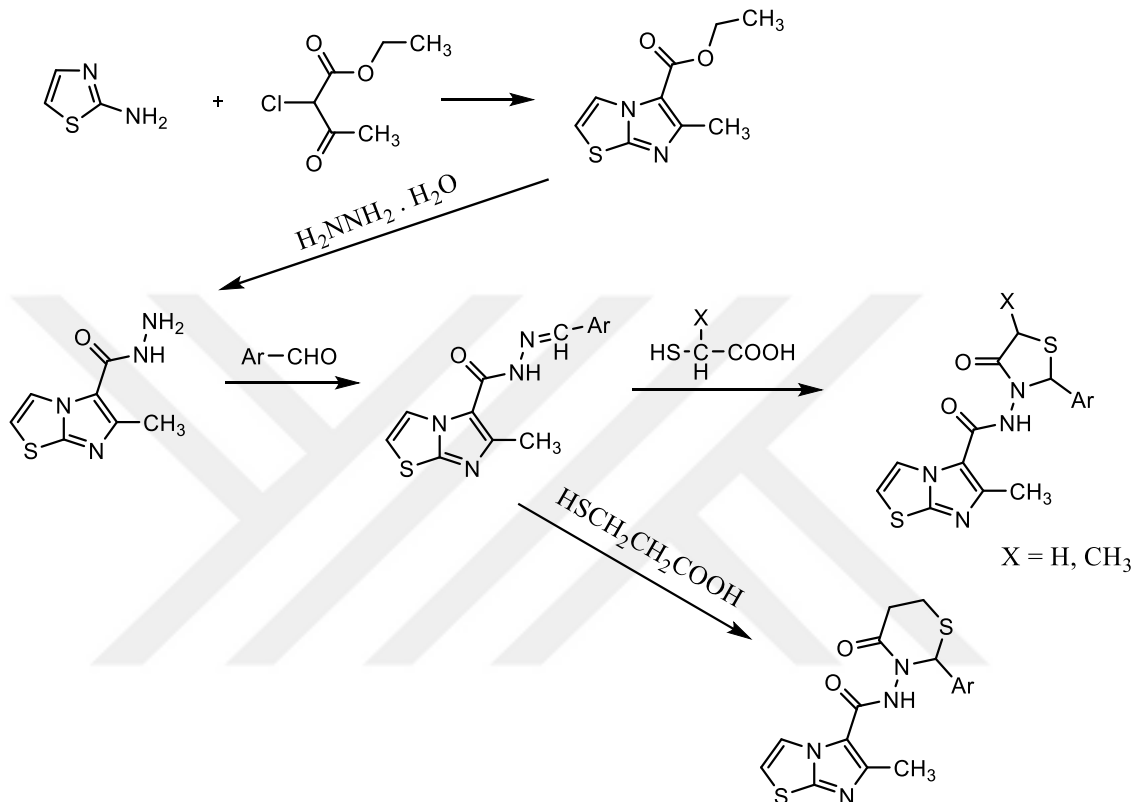


2002 yılında Sriranth ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, çeşitli 3-(2-bromoasetil)kumarin türevlerini 2-aminotiyazol ve 2-merkaptoimidazolin ile reaksiyona sokmuş ve böylece bir grup yeni 6-(2*H*-1-benzopiran-2-on-3-il)imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 3-(2*H*-1-benzopiran-2-on-3-il)-5,6-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini elde etmişlerdir. Çalışmada, sentezlenen bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili bileşiklerin antikanser aktiviteleri değerlendirilmiş ve raporlanmıştır (Sriranth ve ark., 2002).

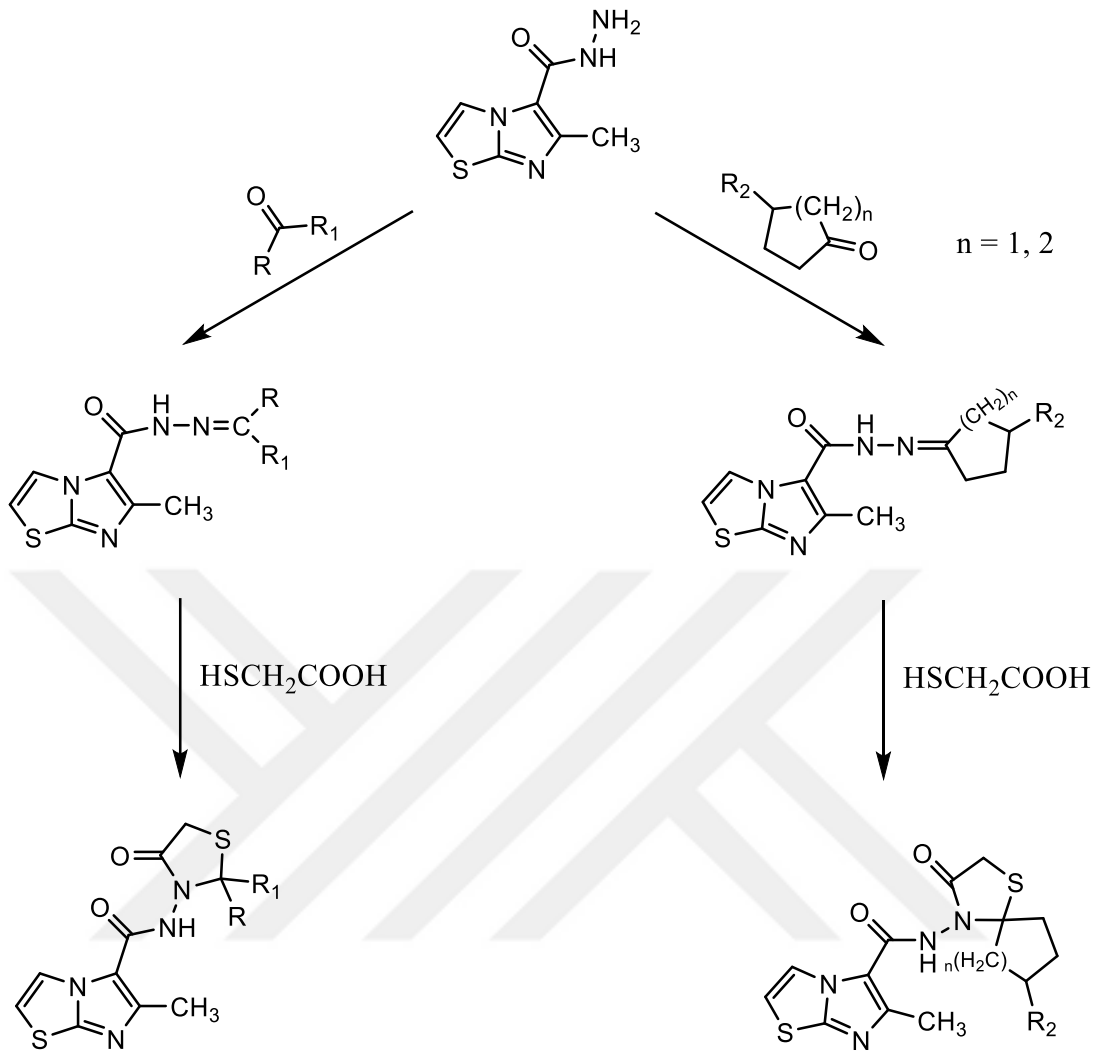


2002 yılında Cesur ve ark.'nın gerçekleştirdiği çalışmalarda araştırmacılar 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat ve hidrazin hidrat'ı reaksiyona sokmuş ve böylece hidrazid türevini elde etmiştir. Bunu takiben, hidrazid türevi aromatik

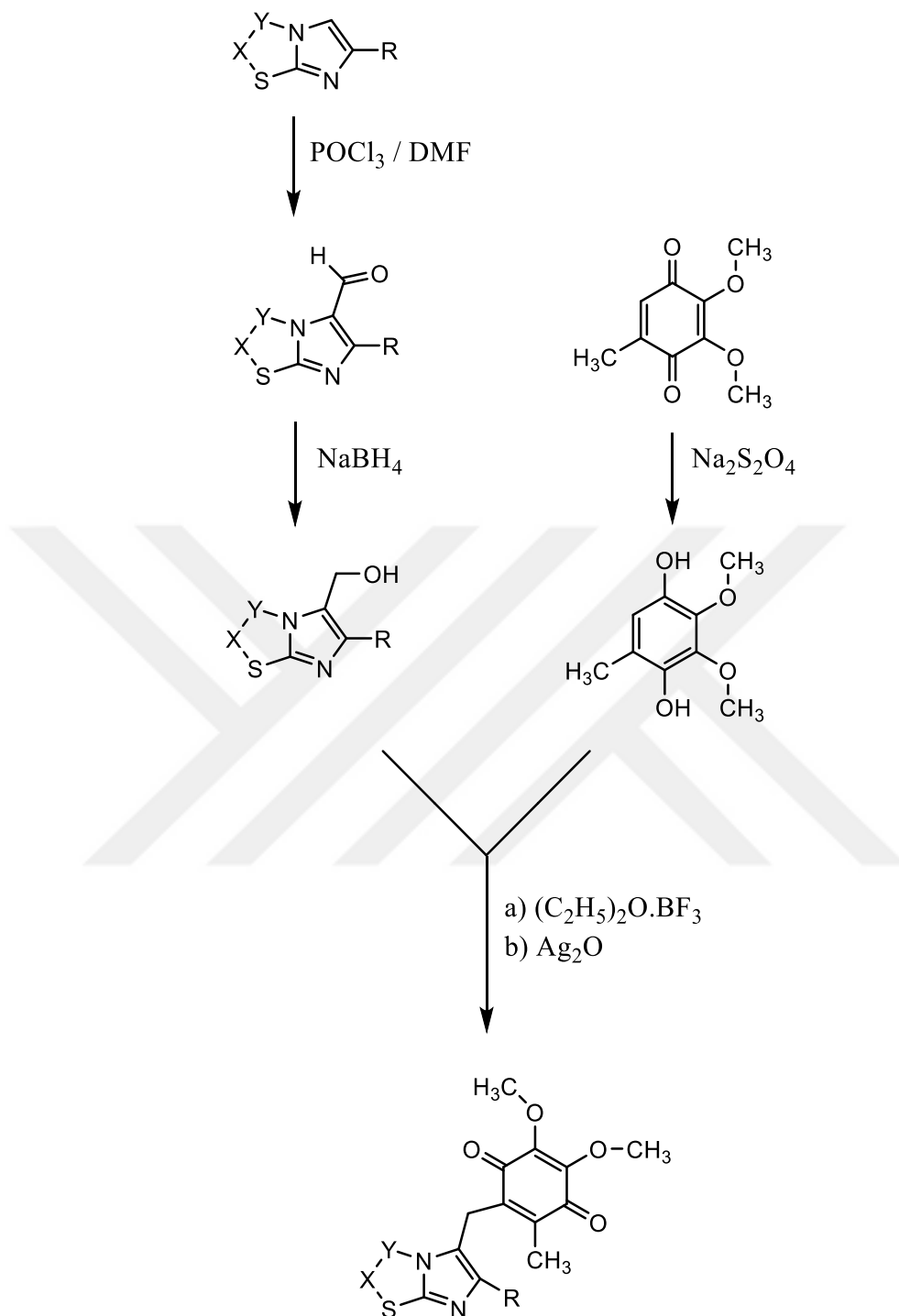
aldehidlerle reaksiyona sokulmuş ve hidrazon türevlerine geçilmiş, ileri sentez aşamalarında ise 4-okso-1,3-tiyazolidinler ve 4-okso-1,3-tiyazinanlar sentezlenmiştir. Araştırmacılar çalışmalarında biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirmişler ve sentezledikleri bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Cesur ve ark., 2002).



2004 yılında Ur ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid'i bir seri ketonlar ile reaksiyona sokmuş ve 6-metil-*N*²-(alkiliden/sikloalkiliden)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar, elde ettikleri bu türevi merkaptosetik asid ile reaksiyona sokmuş ve 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-on türevlerini sentezlemişlerdir. Araştırmacılar, sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin antimikrobiyal ve antitüberküler aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Ur ve ark., 2004).

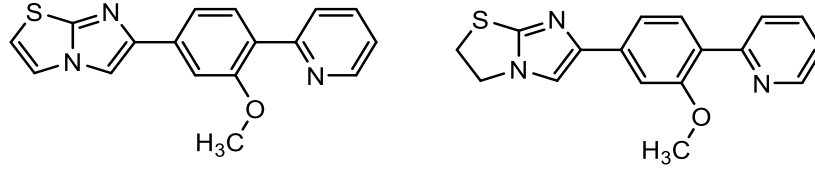


2004 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri 6-sübstitüe (imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-il)metil-2,3-dimetoksi-5-metil-benzokinonları sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar, çalışmalarında biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirmiş ve sentezledikleri bileşikleri mitokondrial membranlarda mevcut olan NADH-ubikinon redüktaz inhibitörü olarak değerlendirmişlerdir (Andreani ve ark., 2004).

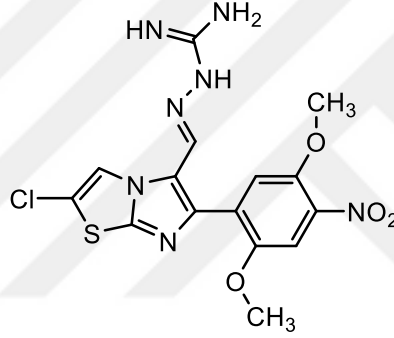


2004 yılında Wang ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 6-(3-metoksi-4-(piridin-2-il)fenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol ile 6-(3-metoksi-4-(piridin-2-il)fenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol'ün arasında bulunduğu bir grup molekülü sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar sentezledikleri moleküller için biyolojik

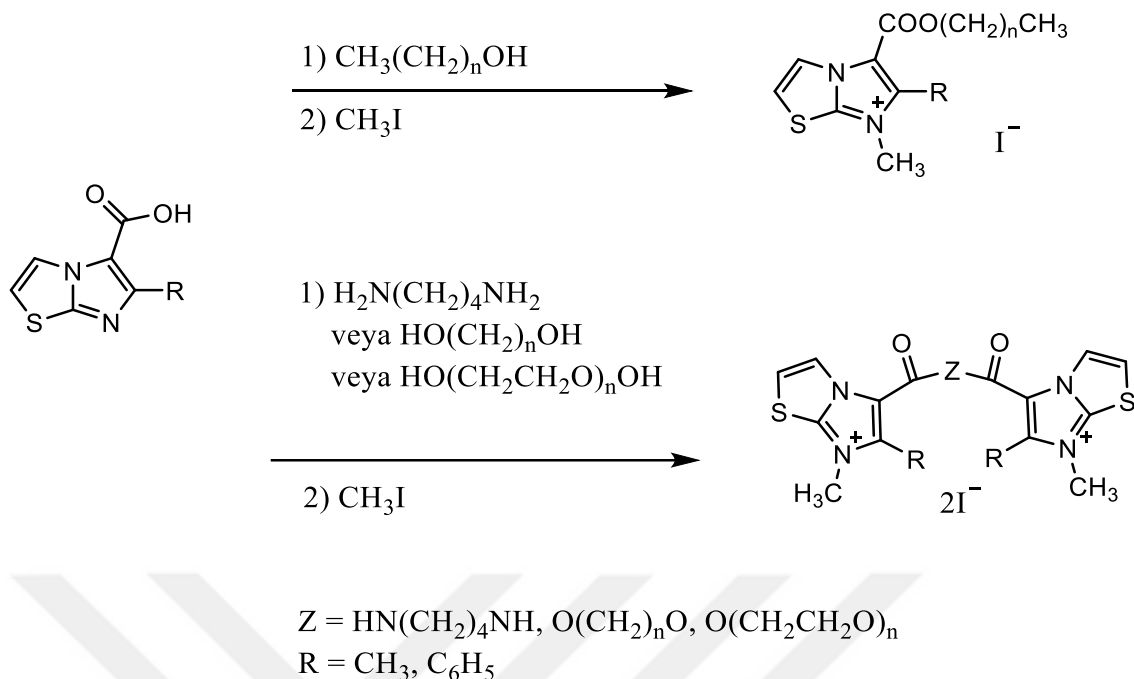
aktivite çalışmaları da yürütmüşler ve ilgili bileşiklerin seçici glutamat reseptör antagonisti karakteristiklerini değerlendirmişlerdir (Wang ve ark., 2004).



2005 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada araştırmacılar, imidazo[2,1-*b*]tiyazol yapısını ihtiva eden bir grup guanilhidrazon türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada sentezlenen bu yeni türevler için biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve bileşiklerin antitümör aktiviteleri değerlendirilmiştir. 2-Kloro-6-(2,5-dimetoksi-4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbaldehid guanilhidrazon'un önemli derecede biyolojik aktivite gösterdiği raporlanmıştır (Andreani ve ark., 2005a).

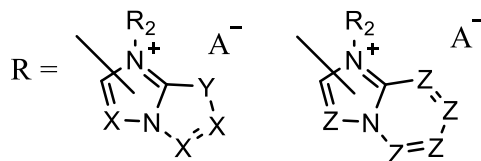
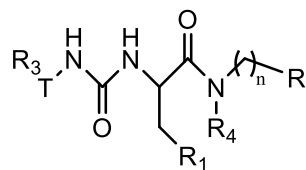


2005 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü bir başka çalışmada araştırmacılar, bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşik sentezlemişlerdir. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen bileşiklerin asetilkolinesteraz aktiviteleri değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, katernize yapıdaki bileşiklerin çoğunun, önemli düzeyde asetilkolinesteraz inhibitörü aktivite ihtiva ettiğini raporlamışlardır (Andreani ve ark., 2005b).

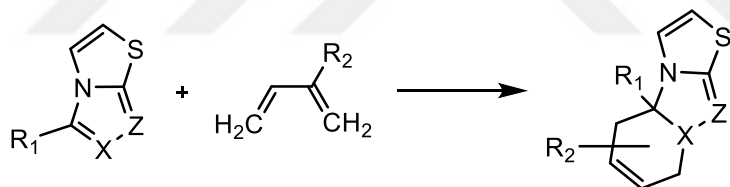


2005 yılında Zarudnitskii ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 6-süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin bazik pH'da fosfor(III) tuzları ile reaksiyonunun bölge-selektif olarak yürüdüğünü ve 5-fosfinoimidazo[2,1-*b*]tiyazollerin sentezlendiğini raporlamışlardır. Çalışmada, ilgili bileşiklerin alkilleyici ajan noktasında fosfor veya heterosiklik azot atomu üzerinden selektif olarak alkillenmesiyle çeşitli türevler elde edilmiştir (Zarudnitskii ve ark., 2005).

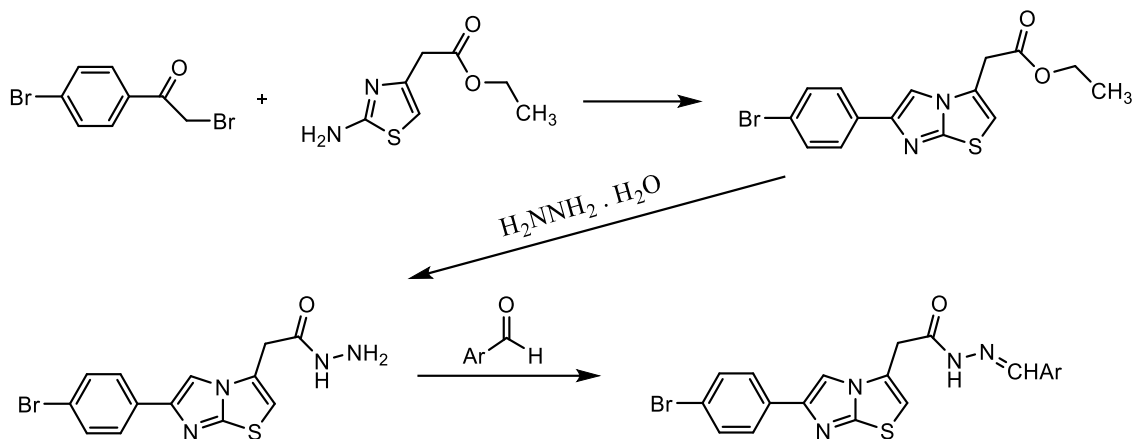
2006 yılında Busch-Petersen ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, bir seri kondanse heteroaromatik aminlerin katerner amonyum tuzlarını sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında, sentezledikleri bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirmiş, ilgili bileşiklerin muskarinik asetilkolin reseptör antagonisti özelliklerini incelemişlerdir (Busch-Petersen ve ark., 2006).



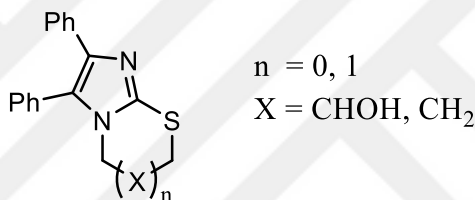
2006 yılında Bansal ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, azofosfollerin Diels-Alder reaksiyonlarındaki bölge seçiciliğinin (meta/para) ve stereo seçiciliklerinin (endo/ekso) kaynağını araştırmak üzere imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının bir non-fosfor analoguna ait Diels-Alder reaksiyonu da dahil on model reaksiyon üzerinde çalışmalar yürütmüşlerdir (Bansal ve ark., 2006).



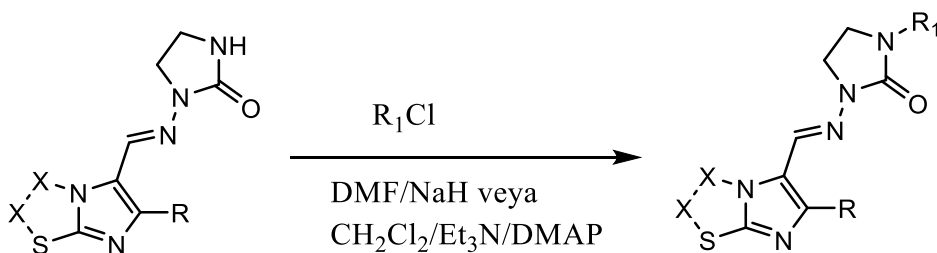
2007 yılında Gürsoy ve Ulusoy-Güzeldemirci'nin yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar yeni bir seri [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asid arilidenhidrazid türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili bileşiklerin antitümör aktiviteleri değerlendirilmiştir (Gürsoy ve Ulusoy-Güzeldemirci, 2007).



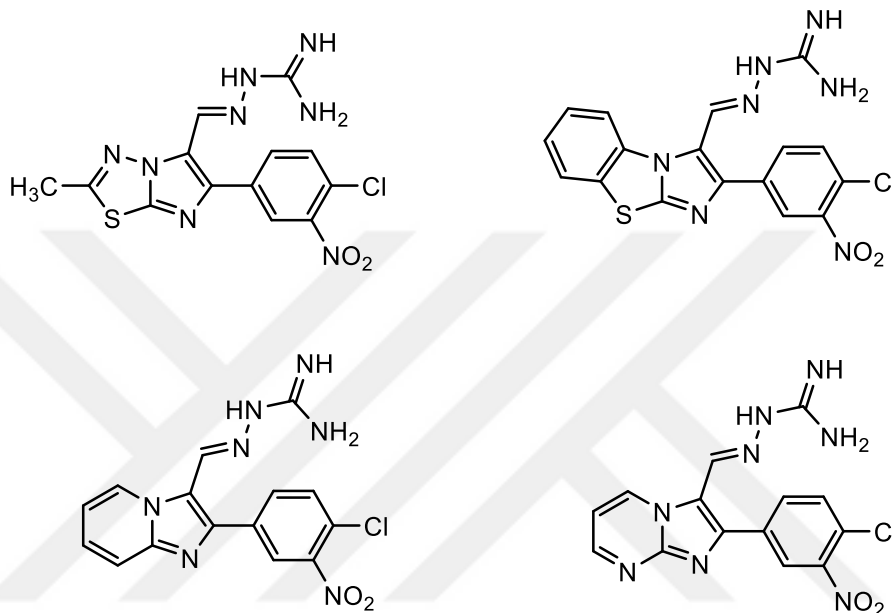
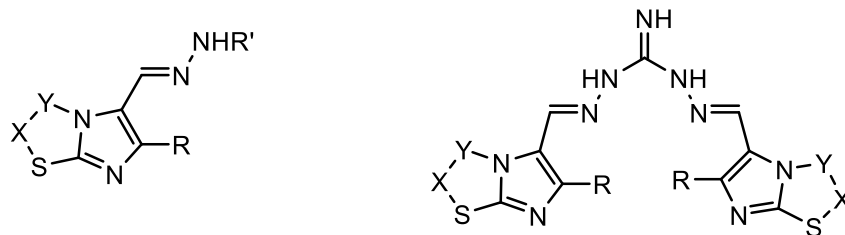
2007 yılında El-Ashry ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini 4,5-difenilimidazol-2-tiyon'dan hareketle sentezlemiştir. Çalışmada mikrodalga metodunun reaksiyon süresi ve verimi açısından klasik metoda göre daha üstün olduğunu göstermişlerdir (El Ashry ve ark., 2007).



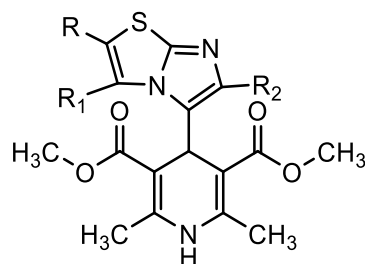
2008 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar yeni bir seri imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen bileşiklerin asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Çalışmada, üç bileşiğin seçici olarak micromolar düzeyde antiasetilkolinesteraz aktivite gösterdiği raporlanmıştır (Andreani ve ark., 2008a).



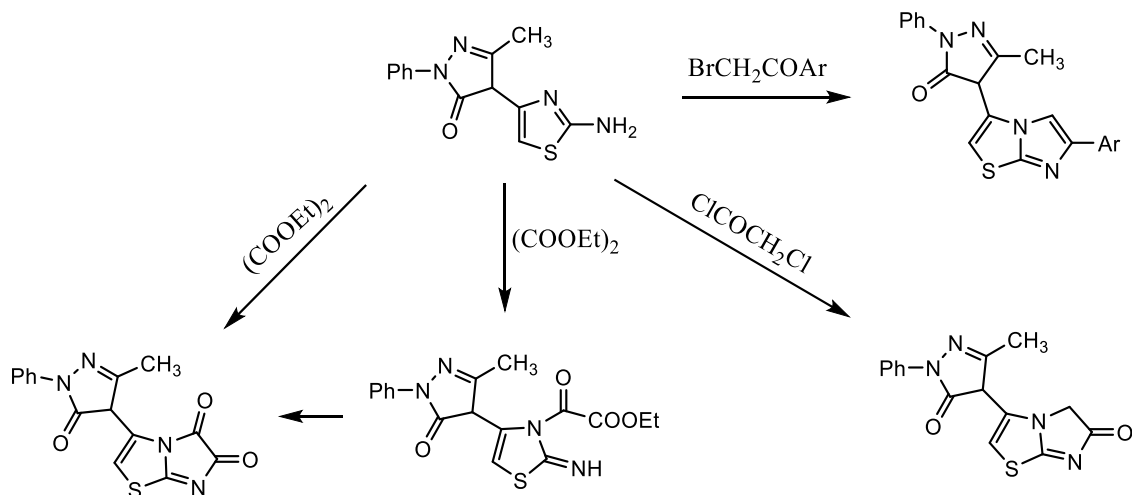
2008 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, bir seri 6-süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol guanilhidrazonları ve analoglarını sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve tiyazol halkasının değiştirilmesi ile antitümör aktivitedeki değişim değerlendirilmiştir (Andreani ve ark., 2008b).



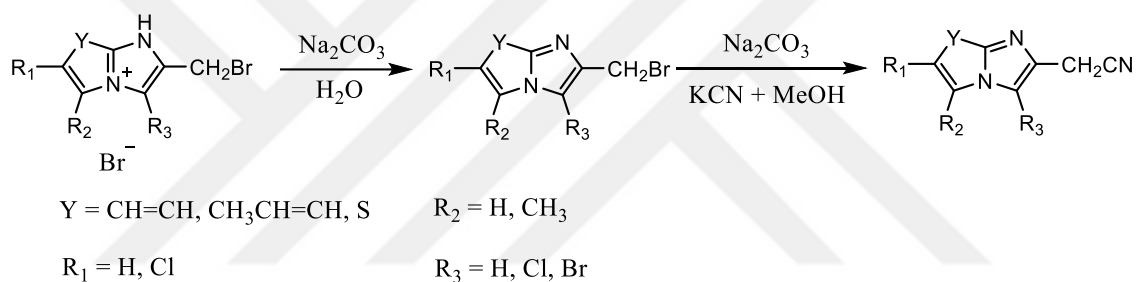
2008 yılında Budriesi ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, yeni bir seri 4-imidazo[2,1-*b*]tiyazol-1,4-dihidropiridin türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş, sentezlenen bileşiklerin kardiyak dokularda ve düz kaslardaki fonksiyonel *in vitro* deneyleri gerçekleştirilmiştir. (Budriesi ve ark., 2008).



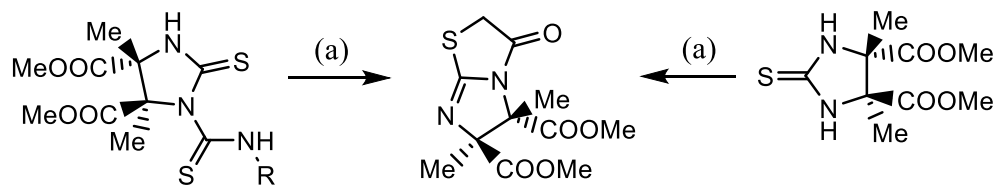
2008'de Youssef ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda, araştırmacılar 4-(2-aminotiyazol-4-il)-3-metil-5-okso-1-fenil-2-pirazolin'den hareketle bir seri yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmıştır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir (Youssef ve ark., 2008).



2008'de Kutrov ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, yeni bir seri imidazo[1,2-*a*]piridin, imidazo[1,2-*a*]pirimidin ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol bileşiklerinin 2-siyanometil türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır (Kutrov ve ark., 2008).

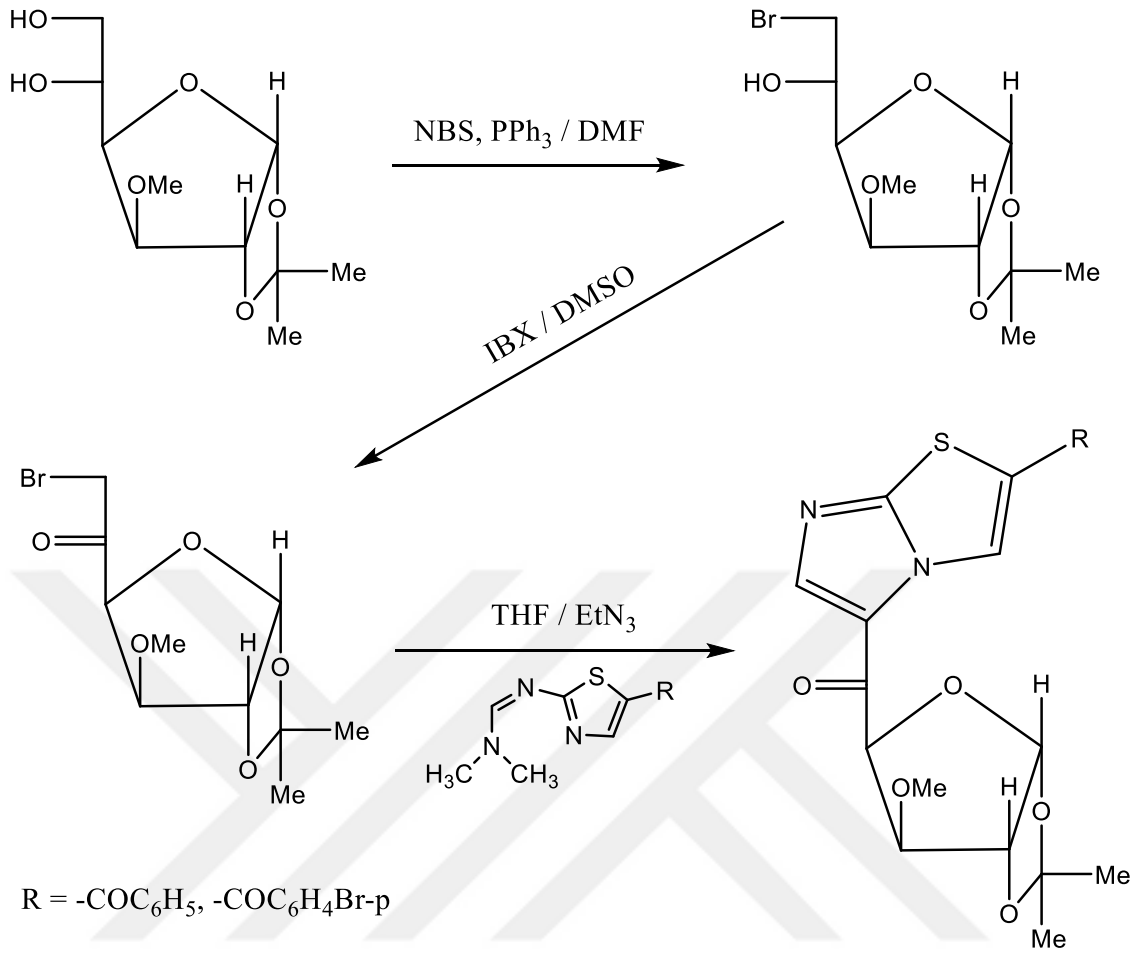


2008 yılında Cież ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, 2-tiyoksoimidazolidin-4,5-dikarboksilatların, imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5,6-dikarboksilat gibi yeni kondanse sistemler için dikkat çekici sentetik prekürsörler olabileceklerini raporlamışlardır (Cież ve ark., 2008).



(a) 1. ClCH₂COCl, PhMe, Δ 2. Et₃N

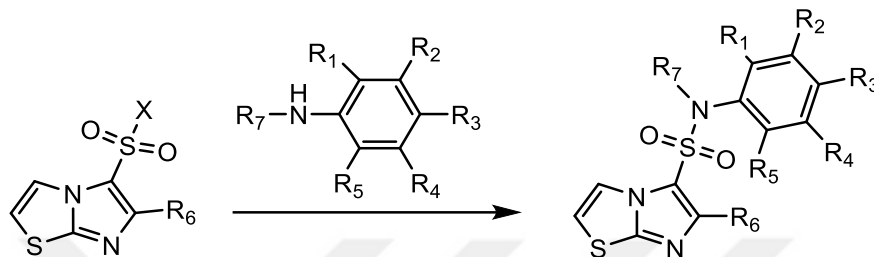
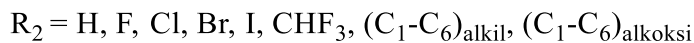
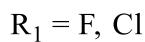
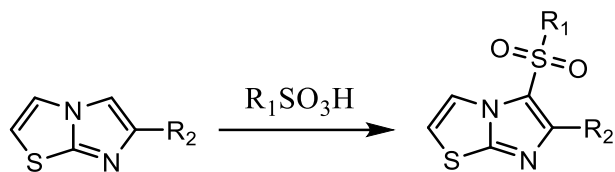
2008 yılında Barradas ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, yeni bir seri 1,2,4-triazol-3-tiyon, 1,3,4-oksadiazol ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini karbohidratlardan hareketle sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen bileşiklerin Dengue ve Junin virüslerine karşı antiviral aktiviteleri değerlendirilmiştir (Barradas ve ark., 2008).



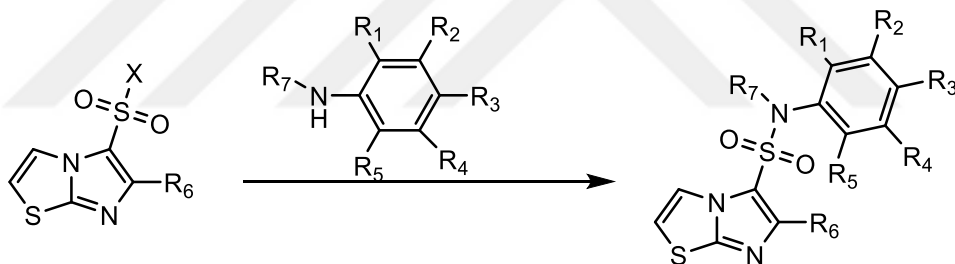
NBS = *N*-bromosüksinimid

IBX = 1-hidroksi-1,2-benziodoksol-3(1*H*)-on-1-oksit

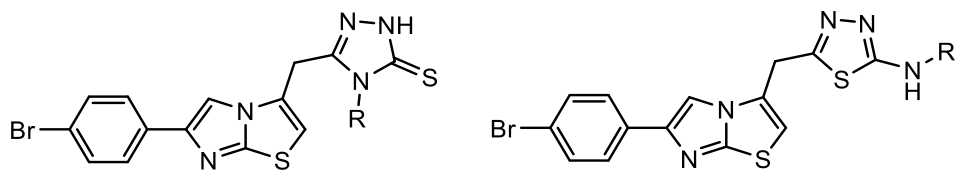
2009 yılında Mas-Prió ve Torrens-Jover'in yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, yeni bir seri 6-süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-sülfonil tuzlarını, 6-süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini sıcak ortamda sülfonik asit tuzu ihtiva eden çözeltiye ekleyerek elde etmişlerdir (Mas-Prió ve Torrens-Jover, 2010).



2009 yılında Mas-Prió ve Torrens-Jover'in raporladığı bir çalışmada, araştırmacılar, farklı *N*-imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-sülfonamid türevlerini sentezlemişlerdir. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen bileşiklerin serotonin 5-HT₆ reseptörlerine olan afiniteleri değerlendirilmiştir (Prió ve Jover, 2011).

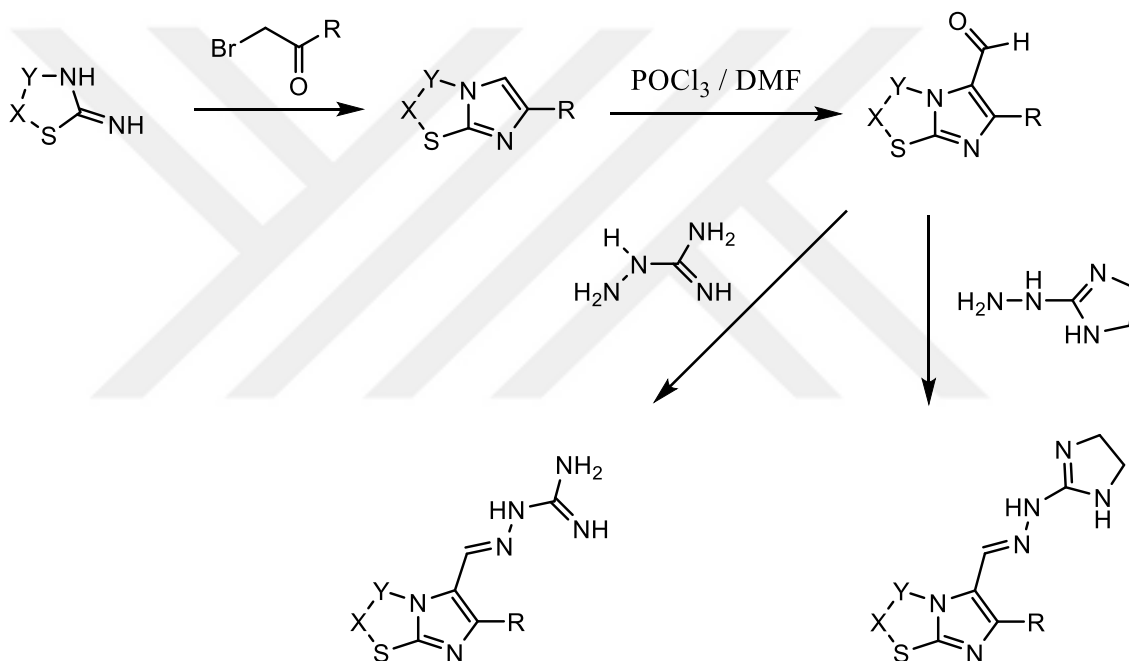


2010 yılında Ulusoy-Güzeldemirci ve Küçükbasmacı, çalışmalarında bir grup 4-alkil/aril-2,4-dihidro-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 2-alkil/arilamino-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentezini başarmışlardır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antitüberküler aktiviteleri değerlendirilmiş ve raporlanmıştır (Ulusoy-Güzeldemirci ve Küçükbasmacı, 2010).

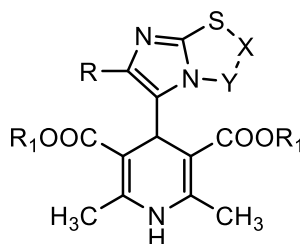


R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH₂CH=CH₂, C₆H₅, C₆H₄Br(4-), C₆H₄Cl(4-), C₆H₄CH₃(4-)

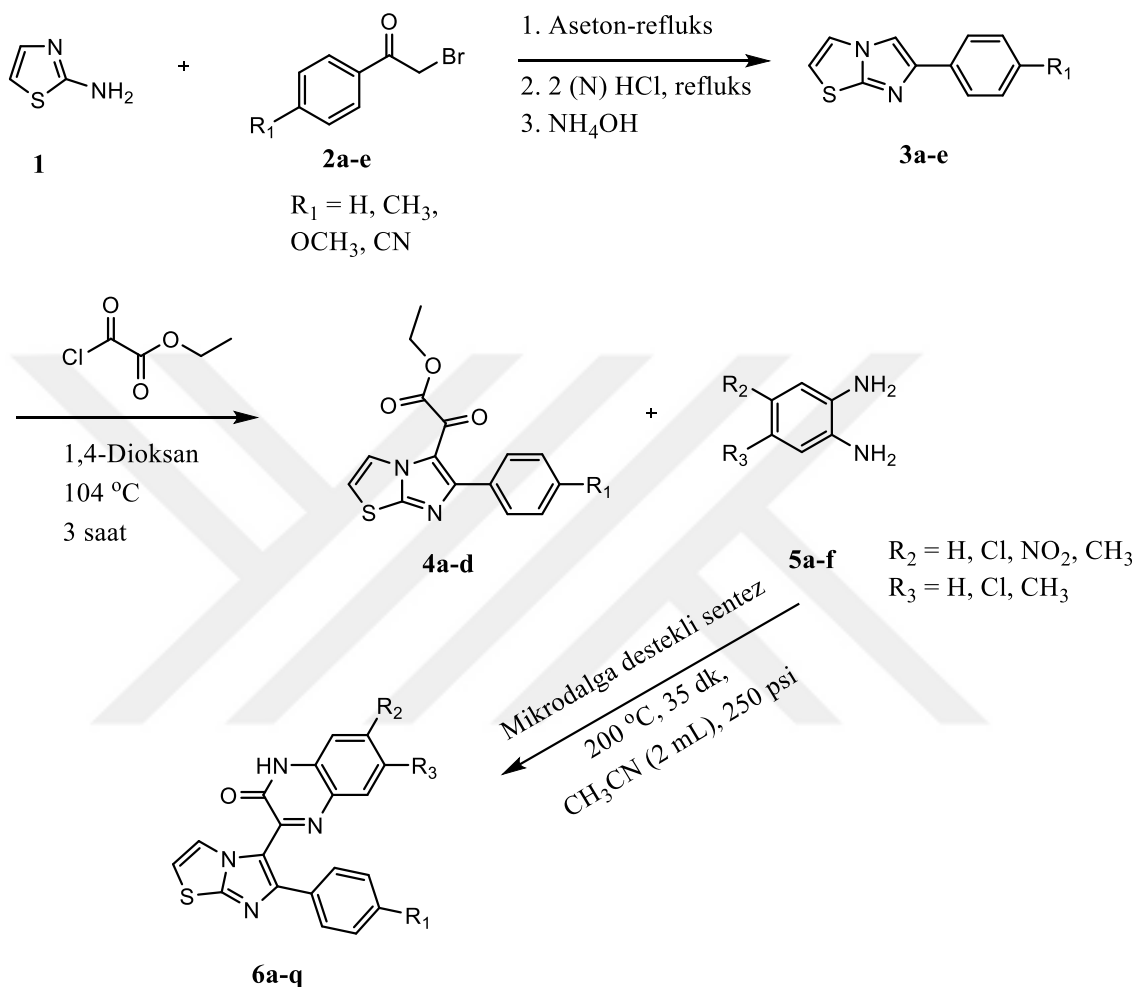
2011 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol guanilhidrazon türevlerini elde etmiştir. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen bileşiklerin RSK2 kinaz inhibitörü aktiviteleri değerlendirilmiş ve antitümör aktiviteleri incelenmiştir (Andreani ve ark., 2011).



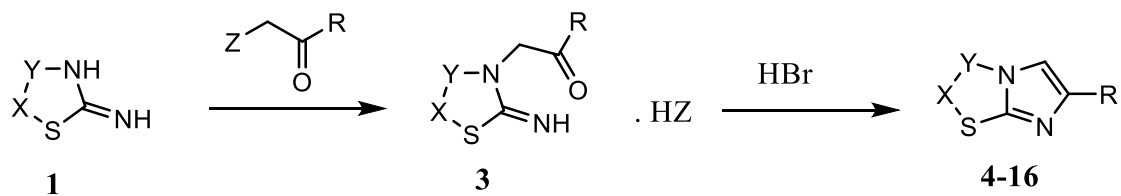
2011 yılında Budriesi ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, farklı bir grup 4-imidazo[2,1-*b*]tiyazol-1,4-dihidropiridin türevi bileşiği sentezlemeyi başarmıştır. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve sentezlenen bileşiklerin inotropik/kronotropik kardiyak aktiviteleri değerlendirilmiştir (Budriesi ve ark., 2011).



2012 yılında Mukherjee ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar kinoksalinon yapısını ihtiva eden bir grup farklı imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini mikrodalga destekli sentez yöntemiyle elde etmeyi başarmışlardır (Mukherjee ve ark., 2012).

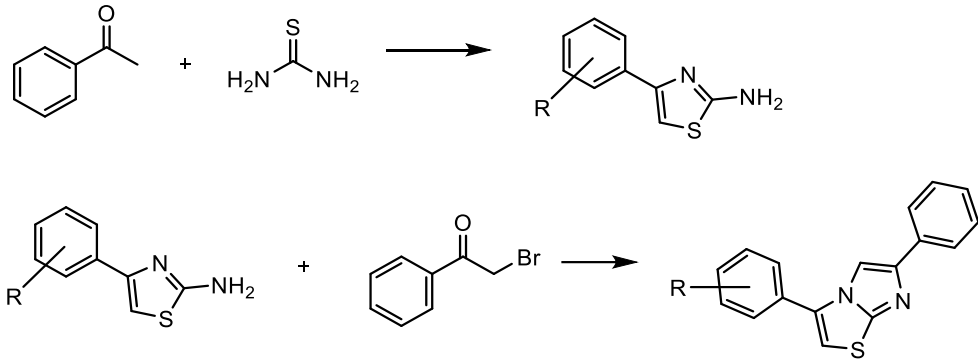


2013 yılında Andreani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda, araştırmacılar farklı bir grup 6-sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemiş, ilgili türevlerin kemoprevantif ve antioksidan aktivitelerini raporlamışlardır (Andreani ve ark., 2013).

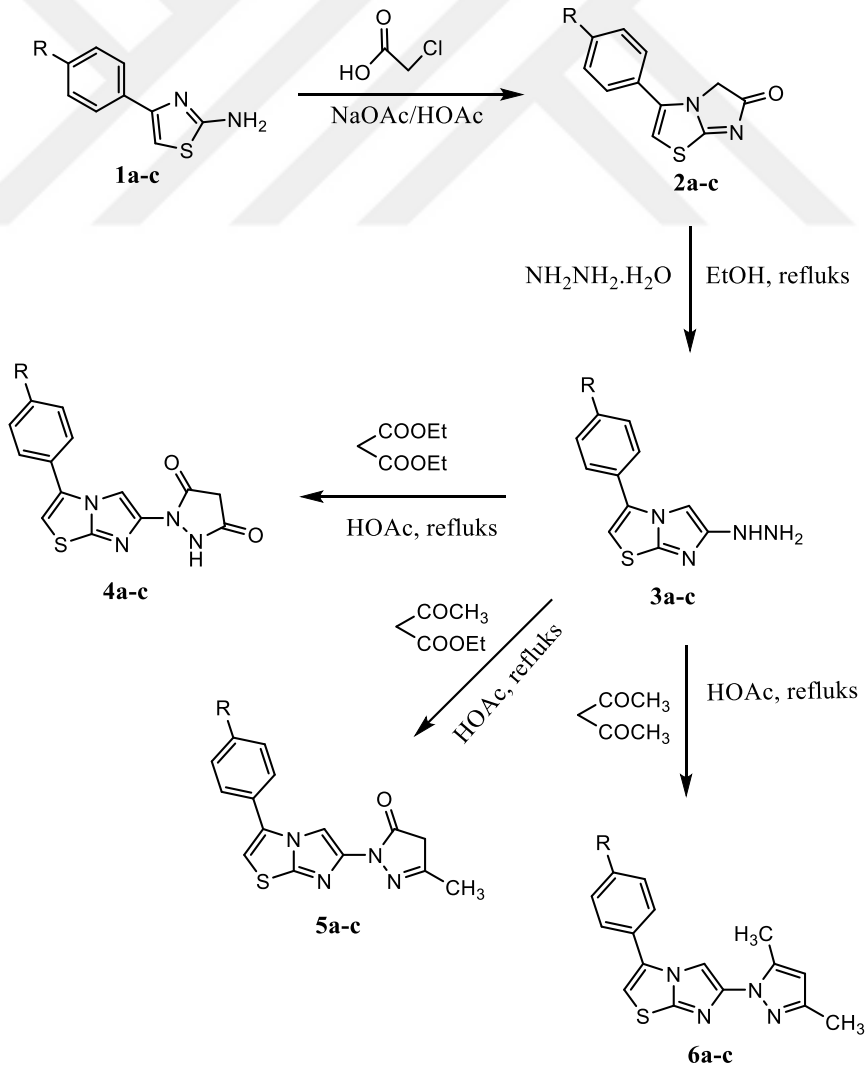


2014 yılında Koppireddi ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 3-aril-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada

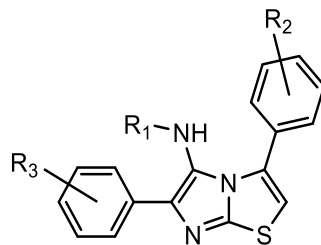
biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili türevlerin antikanser aktiviteleri değerlendirilmiştir (Koppireddi ve ark., 2014).



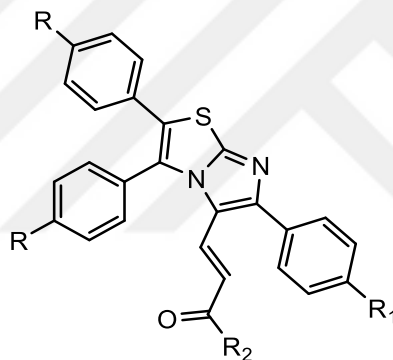
2014 yılında Ali ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar pirazol grubu ihtiva eden farklı bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antikanser aktiviteleri raporlanmıştır (Ali ve ark., 2014).



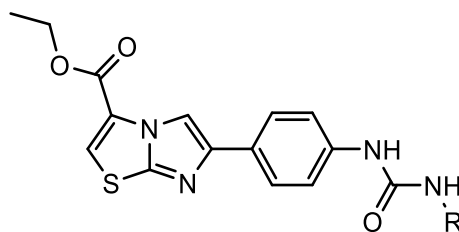
2014 yılında Tehrani ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir grup yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol bileşiğini elde etmiştir. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen türevlerin 15-lipoksijenaz inhibitörü aktiviteleri değerlendirilmiştir (Tehrani ve ark., 2014).



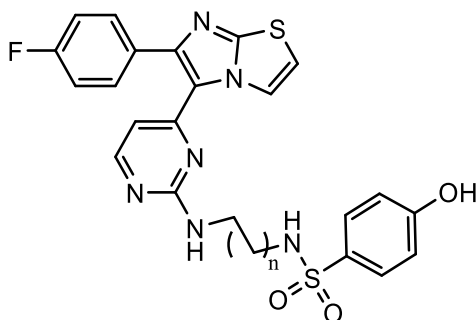
2014 yılında Kamal ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol şalkon konjugatını sentezlemeyi başarmıştır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili türevlerin mikrotübül-destabilizör aktiviteleri raporlanmıştır (Kamal ve ark., 2014).



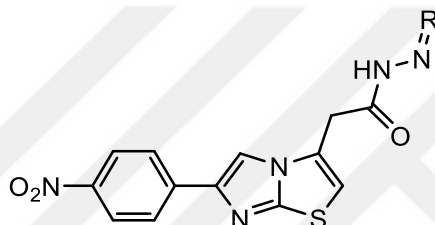
2015 yılında Lin ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir grup 6-fenilsübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili türevlerin FLT3 inhibitörü aktiviteleri raporlanmıştır (Lin ve ark., 2015).



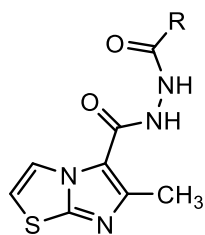
2015 yılında Abdel-Maksoud ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 5,6-diarilimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşiklerini sentezlemişlerdir. Çalışmada, sentezlenen bu yeni türevler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili bileşiklerin *in vitro* antiproliferatif ve kinaz inhibitor aktiviteleri raporlanmıştır (Abdel-Maksoud ve ark., 2015).



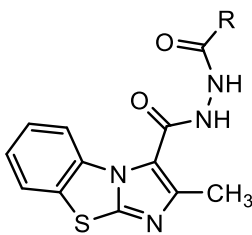
2015 yılında Ulusoy-Güzeldemirci ve ark. tarafından yürütülen çalışmada araştırmacılar farklı bir grup 6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asid hidrazidinin hidrazon türevlerini sentezlemeyi başarmış ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini raporlamışlardır (Ulusoy-Güzeldemirci ve ark., 2015).



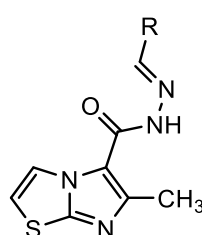
2016 yılında Ganesh Samala ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada araştırmacılar farklı bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşikleri sentezlemeyi başarmıştır. İlgili çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş, sentezlenen türevlerin *Mycobacterium tuberculosis* pantotenat sentetaz inhibitörü aktiviteleri raporlanmıştır (Samala ve ark., 2016).



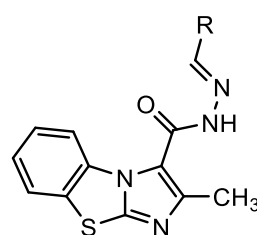
5aa-ae



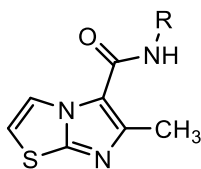
5ba-be



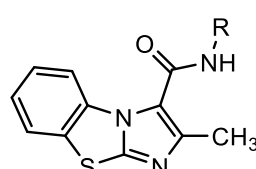
6aa-ae



6ba-be



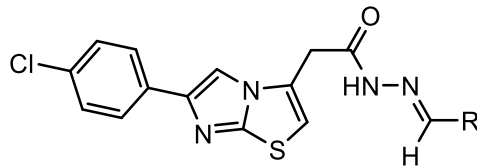
7aa-ae



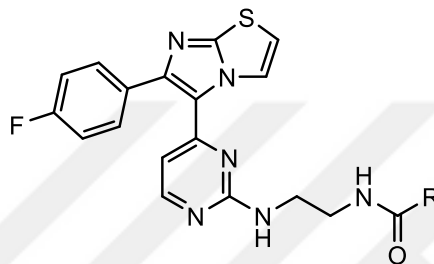
7ba-be

2016 yılında Karaman ve Ulusoy-Güzeldemirci'nin yürüttüğü çalışmada araştırmacılar farklı bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada

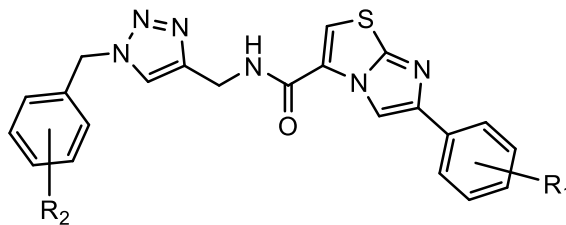
biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen bileşiklerin antikanser aktiviteleri raporlanmıştır (Karaman ve Ulusoy-Güzeldemirci, 2016).



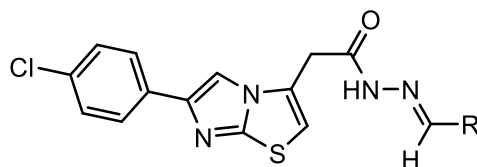
2016 yılında Abdel-Maksoud ve ark. tarafından bir seri yeni 6-(4-florofenil)-5-(2-sübstütüe pirimidin-4-il)imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini elde etmiş ve antiproliferatif aktiviteleri raporlanmıştır (Abdel-Maksoud ve ark., 2016).



2017 yılında Shaik ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda araştırmacılar farklı bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol bağlı triazol konjugatını sentezlemeyi başarmışlardır. İlgili çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen bileşiklerin mikrotübül-destabilizör aktiviteleri raporlanmıştır (Shaik ve ark., 2017).

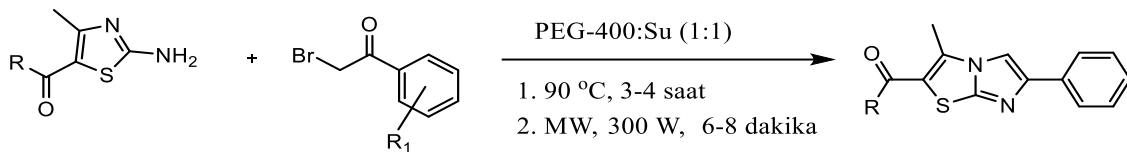


2017 yılında Ulusoy-Güzeldemirci ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, imidazo[2,1-*b*]tiyazol artığı taşıyan farklı bir grup arilidenhidrazid türevinin antibakteriyel, antitüberküler ve antiviral aktivitelerini raporlamışlardır (Ulusoy-Güzeldemirci ve ark., 2017).

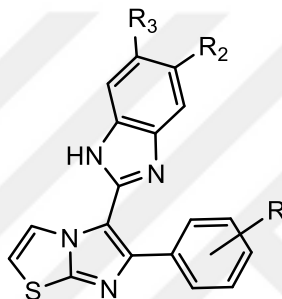


2017 yılında Vekariya ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda araştırmacılar farklı bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini mikrodalga destekli yeşil sentez yöntemleri ile elde etmeyi başarmışlardır. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve

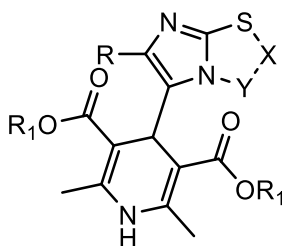
sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal, antimalaryal ve antitüberküler aktiviteleri raporlanmıştır (Vekariya ve ark., 2017).



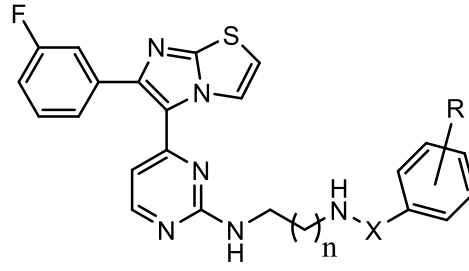
2018 yılında Baig ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar farklı bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol-benzimidazol konjugatını elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşikler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve 4 farklı insan kanser hücre hattına karşı (HeLa (servikal), A549 (akciğer), MCF-7 (göğüs) ve DU-145 (prostat)) biyolojik aktiviteleri raporlanmıştır (Baig ve ark., 2018).



2019 yılında Leoni ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, bir seri yeni 4-imidazo[2,1-*b*]tiyazol-1,4-dihidropiridin türevlerini sentezlemişler, ilgili türevlerin nöroprotektif aktivitelerini raporlamışlardır (Leoni ve ark., 2019).



Abdel-Maksoud ve ark.'nın 2019 yılında yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, bir seri yeni 5-(pirimidin-4-il)imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemişlerdir. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen türevlerin BRAF inhibitörü aktiviteleri raporlanmıştır (Abdel-Maksoud ve ark., 2018).

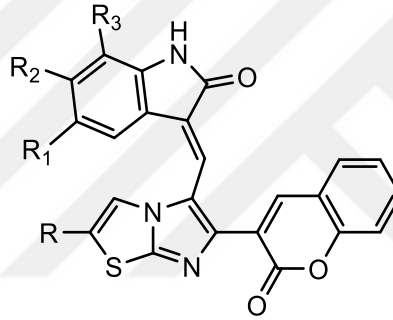


X= CO, SO₂

n= 1 ya da 2

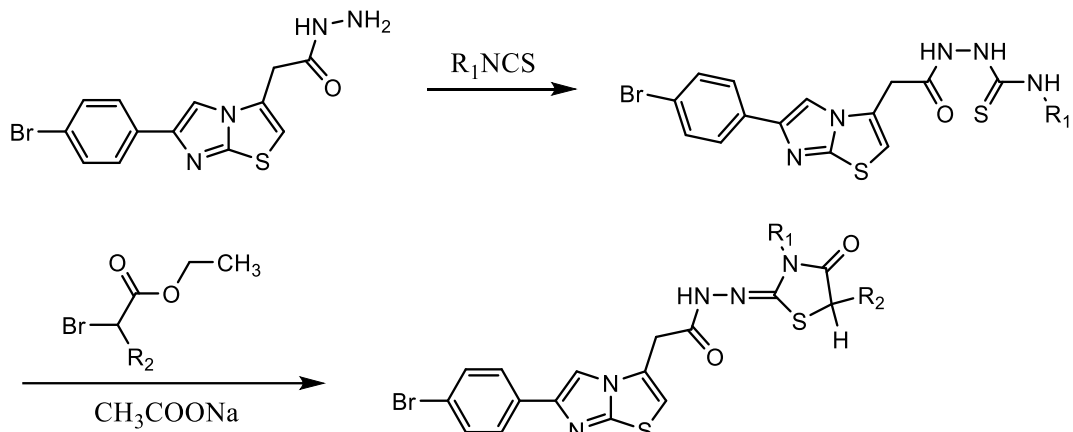
R= H, p-Br, p-Cl, p-F, p-OMe, p-Me, p-CF₃, m-F, fenil

2019 yılında, Conti ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, farklı bir grup 3-(imidazo[2,1-*b*]tiyazol-6-il)-2*H*-kromen-2-on türevlerini sentezlemişlerdir. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen bileşiklerin Parvovirüs B19'a karşı antiviral aktiviteleri raporlanmıştır (Conti ve ark., 2019).

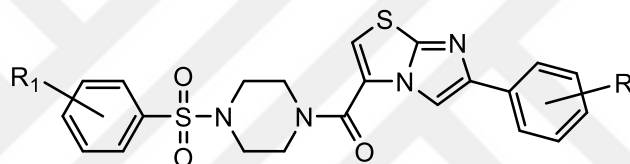


2019 yılında Mahmoud ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda, araştırmacılar bir seri yeni tiyazol artığı taşıyan imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada biyolojik aktivite araştırmaları da gerçekleştirilmiş ve sentezlenen yeni türevlerin antikanser aktiviteleri değerlendirilmiştir (Mahmoud ve ark., 2019).

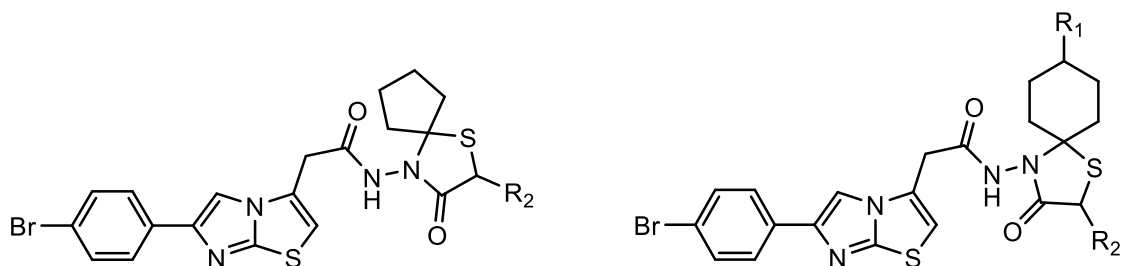
2019 yılında Ulusoy-Güzeldemirci ve ark. tarafından yürütülen çalışmalarda, 4-tiyazolidinon grubu ihtiva eden farklı bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin sentez ve aldoz redüktaz inhibitör aktiviteleri raporlanmıştır (Ulusoy-Güzeldemirci ve ark., 2019).



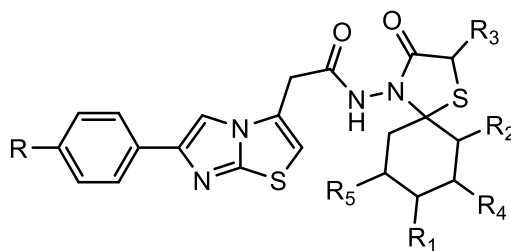
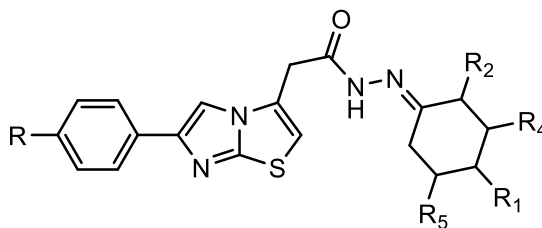
2020 yılında Manasa ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar farklı bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol artığı içeren sülfonil piperazin türevlerini sentezlemişlerdir. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen bileşiklerin karbonik anhidraz II inhibitörü aktiviteleri raporlanmıştır (Manasa ve ark., 2020).



2020 yılında Gürsoy ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar farklı bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini elde etmişlerdir. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve sentezlenen bileşiklerin antiviral ve antimikobakteriyel aktiviteleri raporlanmıştır (Gürsoy ve ark., 2020).

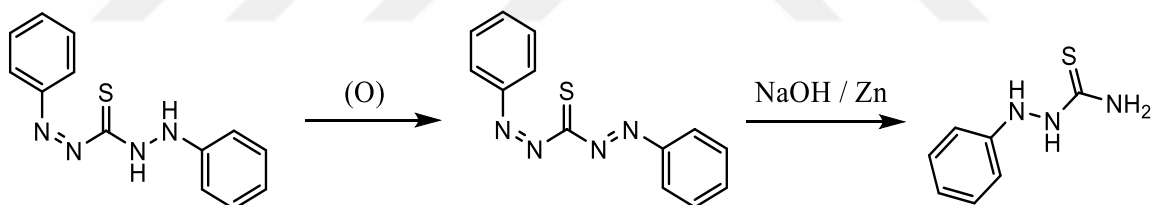


2021 yılında Başoğlu ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada araştırmacılar farklı bir grup imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevini elde etmişlerdir. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili bileşiklerin fokal adezyon kinaz inhibitörü aktiviteleri raporlanmıştır (Başoğlu ve ark., 2021).

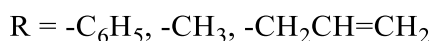
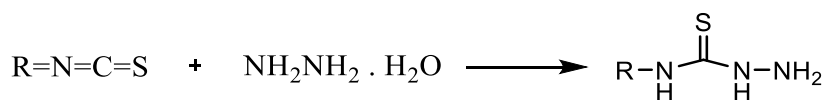


2.2. 1,4-Disüstitüe Tiyosemikarbazidler

Süstitüe tiyosemikarbazid türevlerinin sentezi ilk kez 1882 yılında Fischer ve Besthorn adlı araştırmacılar tarafından raporlanmıştır. Araştırmacılar, difenilsülfokarbazonu okside ederek difenilsülfokarbodiazonu elde etmiş bunu takiben alkali ortamda Zn ile muamele ile tiyosemikarbazid türevine geçilmiştir (Fischer ve Besthorn, 1882).

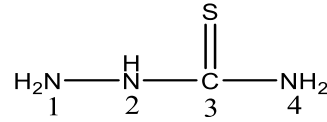


1893 ve 1894 yıllarında Pulvermacher fenil, metil ve allil izotiyosyanat ile hidrazin hidratı reaksiyona sokmuş ve böylece 4-fenil, 4-metil ve 4-allil tiyosemikarbazidler elde etmeyi başarmıştır (Pulvermacher, 1893; 1894).

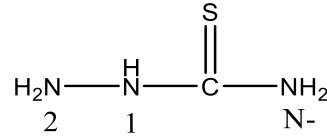


1,4-Disüstitüe tiyosemikarbazid türevleri gerek taşıdıkları biyolojik aktivitelerle, gerekse farklı heterosiklik yapıların sentezlenmesinde geçiş basamağı işlevi görmesinden dolayı birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir.

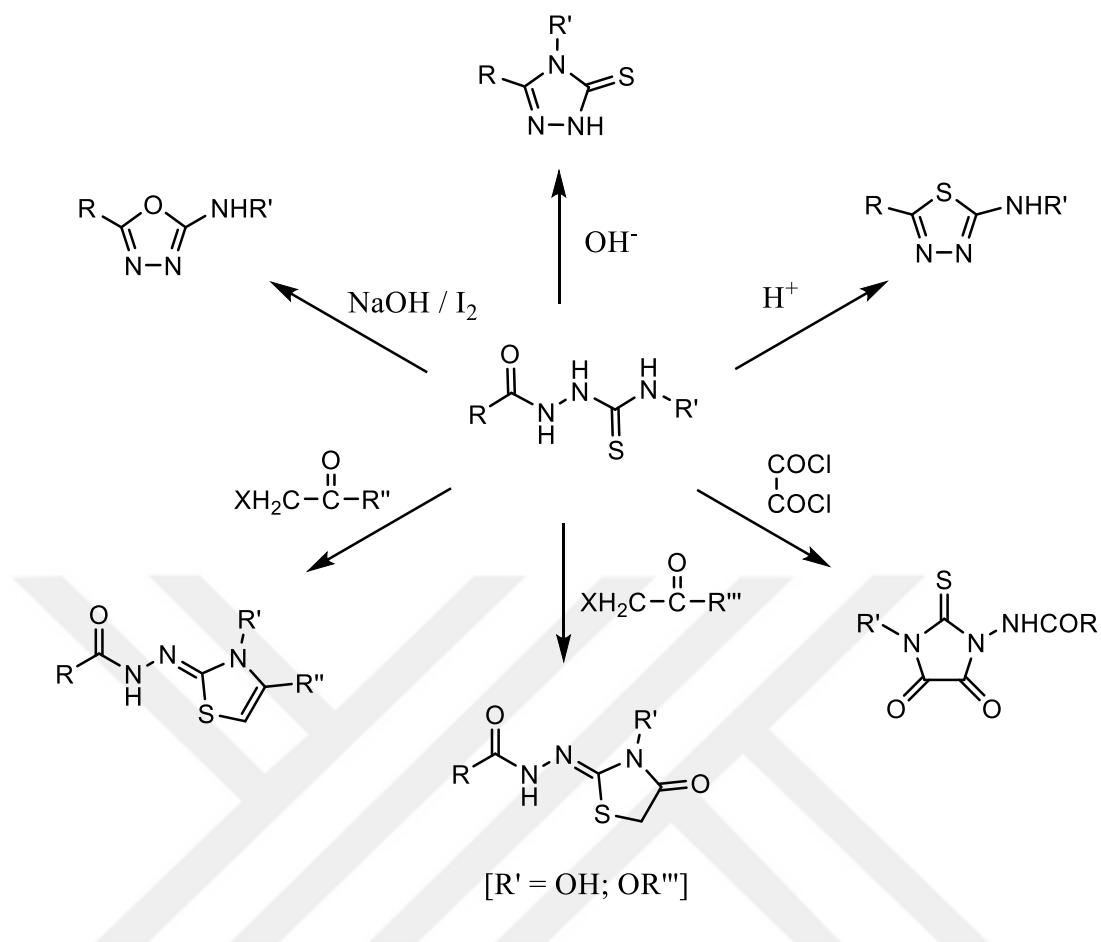
Tiyosemikarbazid yapısı birçok çalışmada aşağıdaki şekilde numaralandırılmıştır:



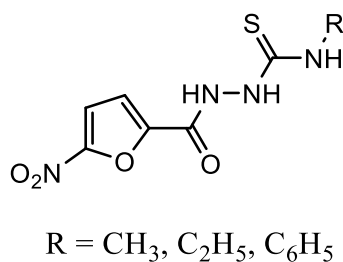
Tiyosemikarbazid yapısı hidrazinkarbotiyoamid olarak da isimlendirilebilmekte ve aşağıdaki gibi numaralandırılabilir:



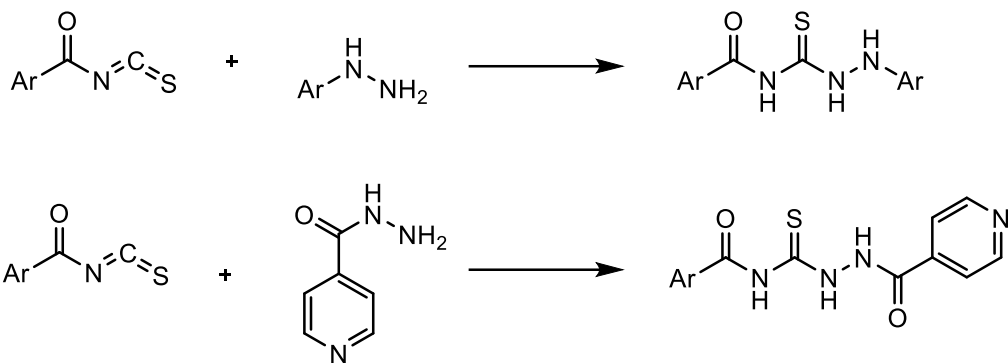
1,4-Disüstitüe tiyosemikarbazidlerin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olmasının yanı sıra, yine biyolojik olarak potent, birçok farklı heterosiklik yapının sentezlenmesi amacıyla kullanılan önemli bir geçiş fonksiyonel grubu olma niteliği de taşıması önem arz etmektedir. Süstitüe tiyoüre türevleri olarak kullanılan bu bileşikler, farklı α -halojenokarbonil bileşikleri ile süstitüe tiyazolin/tiyazolidinon ve imidazolidintiyon yapılarının sentezine olanak vermektedir. 1,4-Disüstitüe tiyosemikarbazidler, ortamın pH durumuna bağlı olarak, halka kapanması ile 1,2,4-triazol-3-tiyon veya 1,3,4-tiyadiazol yapılarını oluşturabilmekte ve yine alkali ortamda iyot ile 1,3,4-oksadiazol yapısını oluşturabilmektedir.



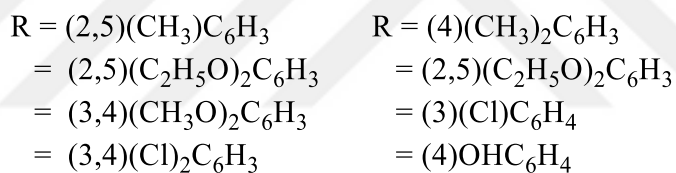
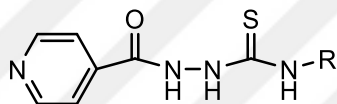
1961 yılında Sherman'ın yürüttüğü çalışmada bir seri yeni tiyosemikarbazid türevinin sentezi raporlanmıştır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili türevlerin antibakteriyel aktiviteleri raporlanmıştır (Sherman, 1961).



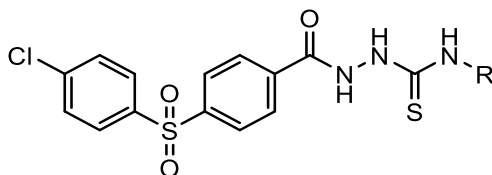
1964 yılında Chen ve Chang bir seri arilhidrazin ve izonikotinoilhidrazini, izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak tiyosemikarbazid türevlerini elde etmişlerdir. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili türevlerin tüberkülostatik aktiviteleri raporlanmıştır (Chen ve Chang, 1964).



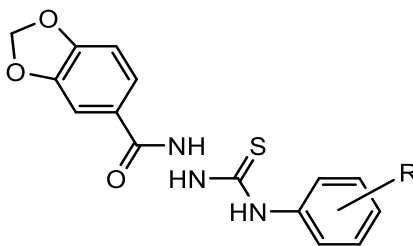
1967 yılında Riccieri ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar izonikotinoil hidrazinden hareketle bir seri yeni tiyosemikarbazid türevini sentezlemişler ve ilgili türevlerin tüberkülostatik aktivitelerini raporlamışlardır (Riccieri ve ark., 1967).



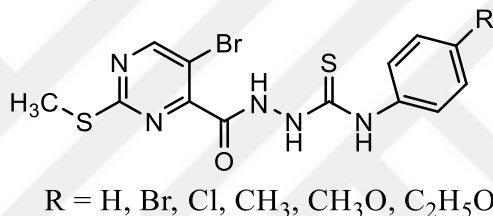
1970 yılında Demetrescu ve Manu'nun yürüttüğü sentez çalışmalarında araştırmacılar bir seri yeni N₁-açıl-N₄-ariltiyosemikarbazid türevini sentezlemiş ve ilgili türevlerin tütün mozaik virüsüne karşı antiviral aktivitesi olduğunu raporlamışlardır (Demetrescu ve Manu, 1970).



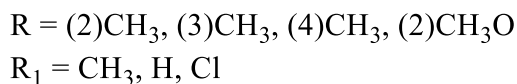
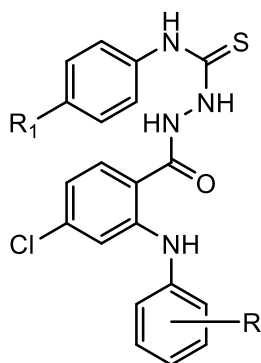
1976 yılında Parmar ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri tiyosemikarbazid ve bunlardan hareketle merkaptotriazolleri sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antikonvulsan aktivitelerini raporlamışlardır (Parmar ve ark., 1976).



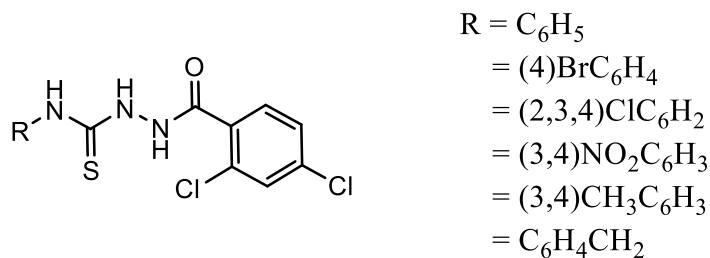
1976 yılında Bennur ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni tiyosemikarbazid, triazol ve tiyadiazol türevinin sentezini raporlamışlardır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili bileşiklerin antimikrobiyal ve antitüberküler aktiviteleri raporlanmıştır. Araştırmacılar, sentezledikleri tiyosemikarbazid türevlerinin, triazol ve tiyadiazol türevlerinden daha yüksek oranda biyolojik aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir (Bennur ve ark., 1976).



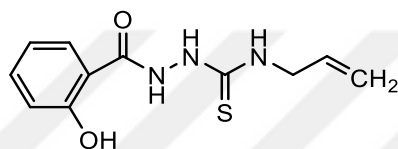
1983 yılında Singh ve Bahadur'un yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni tiyosemikarbazidi sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antiviral aktivitelerini raporlamışlardır (Singh ve Bahadur, 1983).



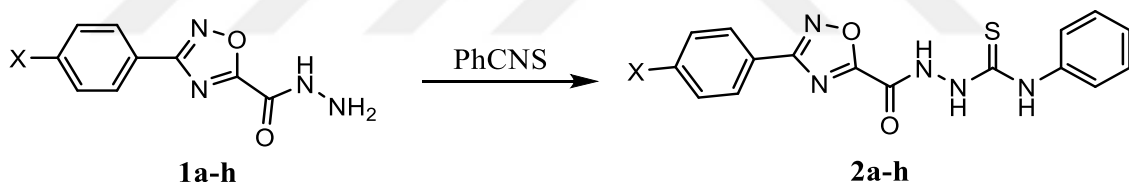
1984 yılında Goswami ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni tiyosemikarbazid türevinin sentezini başarmışlardır. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili türevlerin antibakteriyel aktiviteleri raporlanmıştır (Goswami ve ark., 1984).



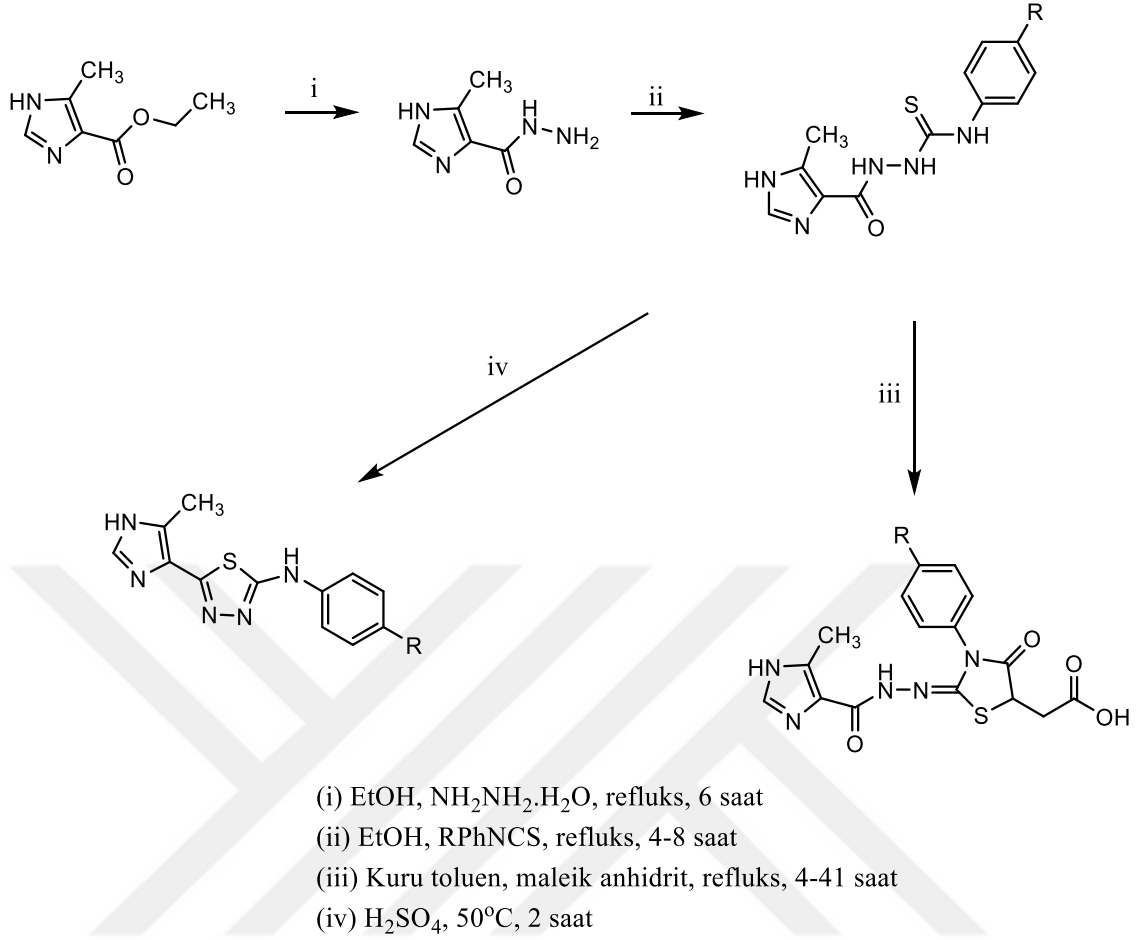
1984 yılında Budeanu ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar salisilik asid hidrazidi ve allil izotiyosiyanatı reaksiyona sokarak, karşılık gelen tiyosemikarbazid türevini elde etmiş ve ilgili bileşiğin antifungal aktivitesini raporlamışlardır (Budeanu ve ark., 1984).



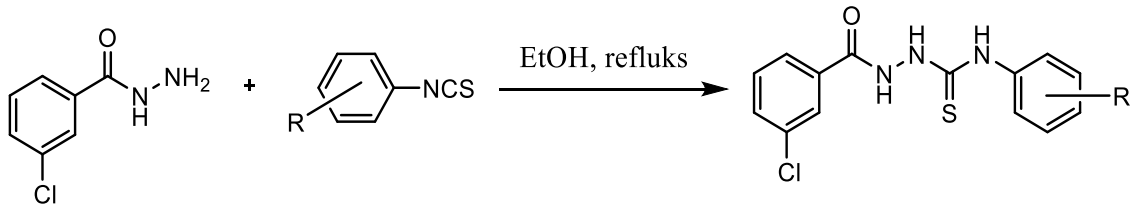
2009 yılında Dos Santos Filho ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni tiyosemikarbazid türevini sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitelerini raporlamışlardır (Dos Santos Filho ve ark., 2009).



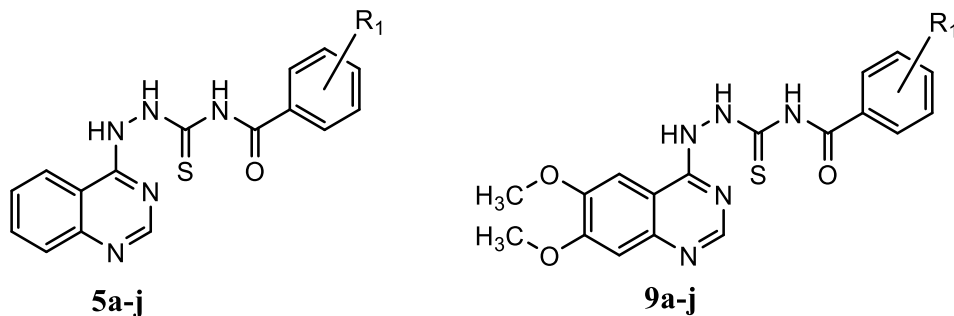
2010 yılında, Liesen ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, bir seri yeni tiyosemikarbazid, 4-tiyazolidinon ve 1,3,4-tiyadiazol türevlerini sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin anti-*Toxoplasma gondii* ve antimikrobiyal aktivitelerini raporlamışlardır (Liesen ve ark., 2010).



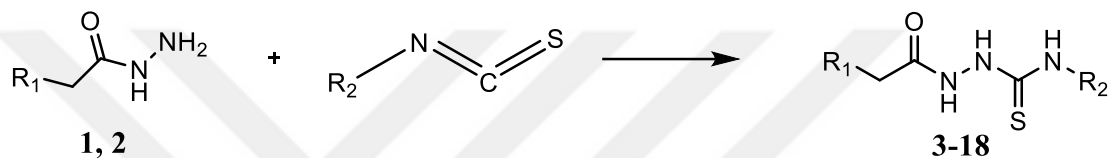
2011 yılında Plech ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar 3-klorofenil artığı taşıyan bir seri yeni tiyosemikarbazid türevini sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini raporlamışlardır (Plech ve ark., 2011a).



2012 yılında He ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni tiyosemikarbazid türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili bileşiklerin antitümör aktiviteleri raporlanmıştır (He ve ark., 2012).



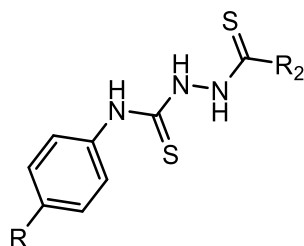
2013 yılında Wujec ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni tiyosemikarbazid türevini sentezlemiş ve ilgili türevlerin antibakteriyel aktivitelerini raporlamışlardır (Wujec ve ark., 2013).



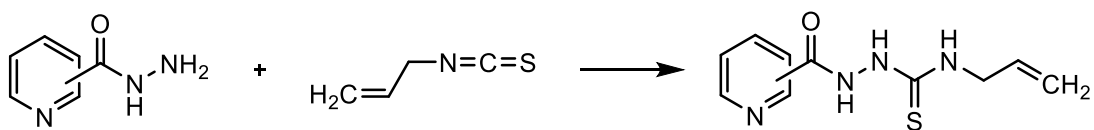
$R_1 = C_6H_5, C_6H_{11}$

$R_2 = C_6H_5, 2-BrC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 2-FC_6H_4, 4-FC_6H_4, 2-CH_3C_6H_4, 4-CH_3C_6H_4, C_2H_5$

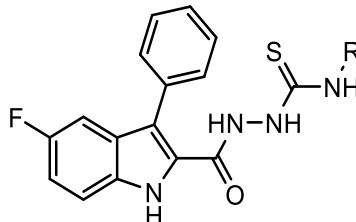
2014 yılında, Nevagi ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda, araştırmacılar bir seri yeni tiyosemikarbazid türevi sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerini raporlamışlardır (Nevagi ve ark., 2014).



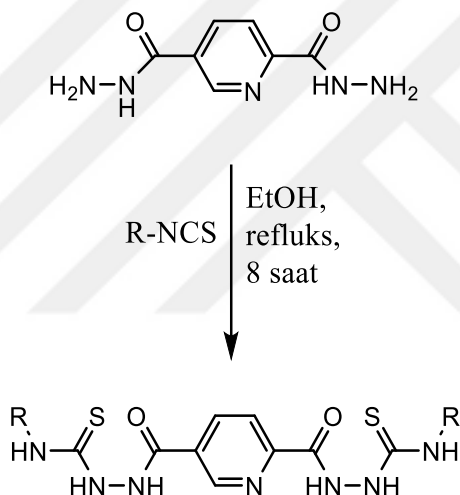
2015 yılında Kalhor ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni tiyosemikarbazid türevinin sentezini ve ilgili bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini raporlamışlardır (Kalhor ve ark., 2015).



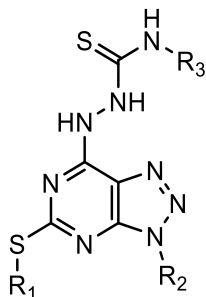
2016 yılında Cihan-Üstündağ ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni tiyosemikarbazid türevini sentezlemiş ve ilgili türevlerin antiviral aktivitelerini raporlamışlardır (Cihan-Üstündağ ve ark., 2016).



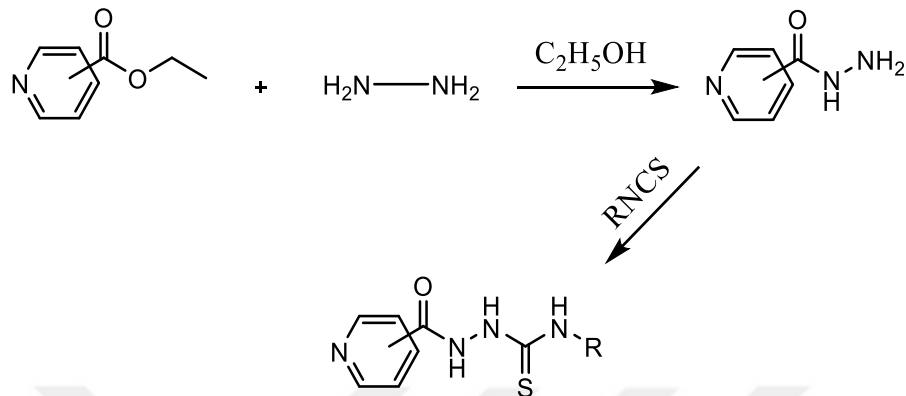
2017 yılında Bulut ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni tiyosemikarbazid türevini sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antioksidan, karbonik anhidraz ve asetilkolinesteraz inhibitörü aktivitelerini raporlamışlardır (Bulut ve ark., 2017).



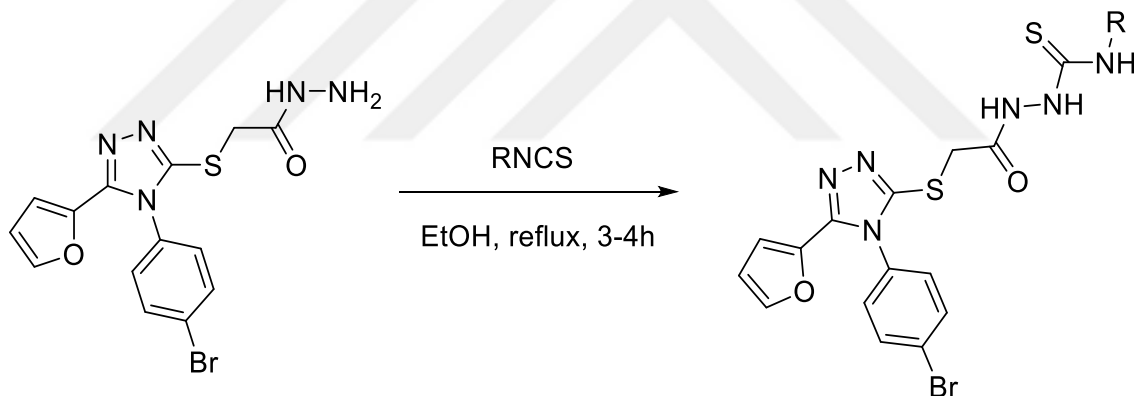
2018 yılında Geng ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni tiyosemikarbazid türevini sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin MCG-803, NCI-H1650 ve PC-3 insan kanser hücrelerine karşı antikanser aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Geng ve ark., 2018).



2019 yılında Pitucha ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni tiyosemikarbazid türevi bileşiği sentezlemişler ve antitüberküler aktivitelerini raporlamışlardır (Pitucha ve ark., 2019).

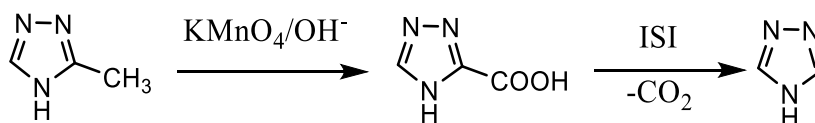


2021 yılında Dincel ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni tiyosemikarbazid türevi bileşiği sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini raporlamışlardır (Dincel ve ark., 2021).



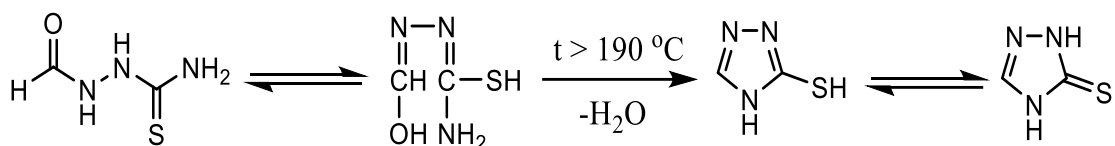
2.3. 1,2,4-Triazol Türevleri

1,2,4-triazol türevlerinin sentezi, literatürde ilk kez 1892 yılında Andreocci tarafından raporlanmıştır. Andreocci 3-metiltriazol yapısını KMnO_4 ile okside etmiş ve böylece karboksilik asid türevini elde etmiş, bu yapının ısı ile muamelesi sonucu dekarboksilasyonu ile 1,2,4-triazol yapısını sentezlemiştir (Andreocci, 1892).

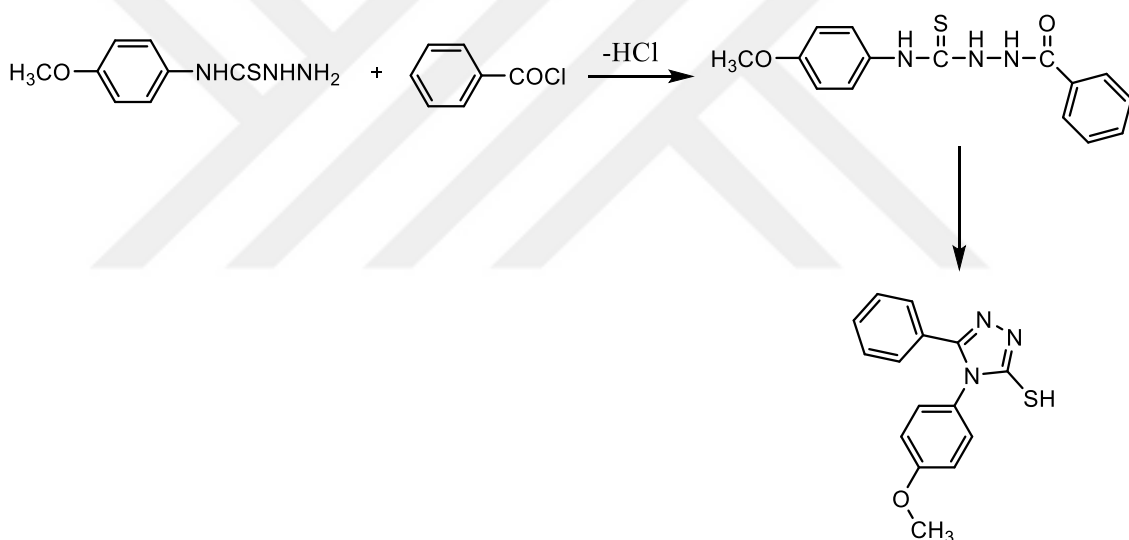


1892 yılında Bladin, 1,2,4-triazol yapısını Andreocci ile aynı yöntemi kullanarak sentezlenmiş, bunu takiben maddenin özellikleri ve analiz sonuçlarını raporlamıştır (Bladin, 1892).

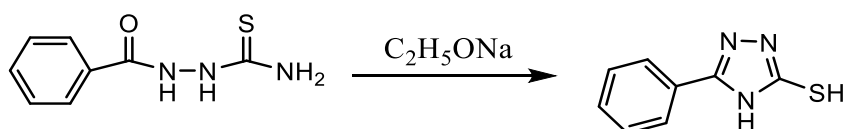
1896 yılında Freund, 1-formiltiyosemikarbazid yapısını 190 °C’de kuru kuruya ısıtarak 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğini elde etmiştir (Freund, 1896).



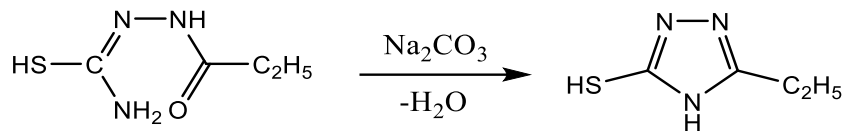
1923 yılında Fromm ve ark.’nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar 4-anisiltiyosemikarbazid bileşiğini benzoil klorürle ısıtarak reaksiyona sokmuş ve triazoltiyon yapısını sentezlemeyi başarmışlardır (Fromm ve ark., 1923).



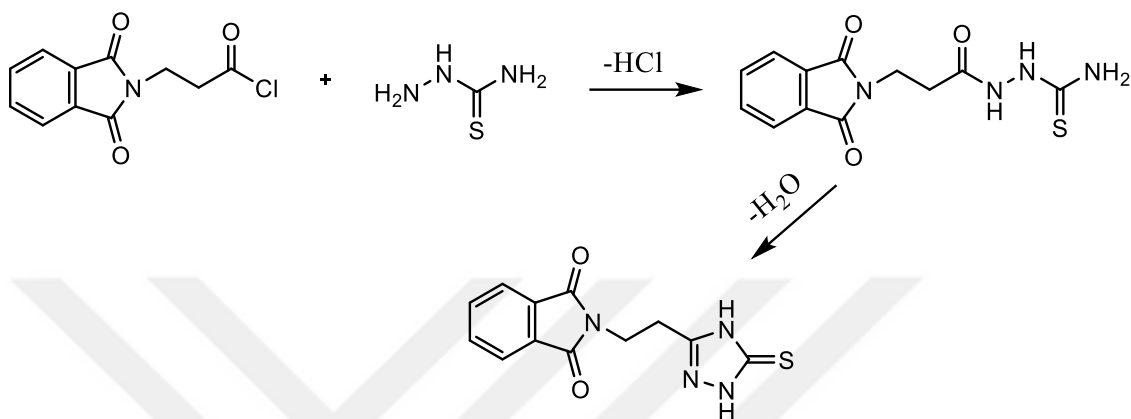
1949 yılında Hoggarth’ın yürüttüğü çalışmada araştırmacı, 1-benzoiltiyosemikarbazid bileşiğini sodyum etoksit ile ısıtarak reaksiyona sokmuş ve halka kapanmasıyla 5-fenil-3-merkapt-1,2,4-triazol yapısını sentezlemeyi başarmıştır (Hoggarth, 1949).



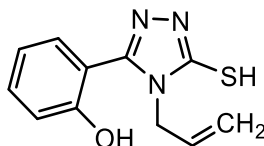
1952 yılında Wojahn’ın yürüttüğü çalışmada araştırmacı, 1-propioniltiyosemikarbazid bileşiğini sodyum karbonatlı ortamda ısıtmış, su çıkışını takiben siklizasyonla 3-merkapt-5-etil-1,2,4-triazol yapısını sentezlemeyi başarmıştır (Wojahn, 1952).



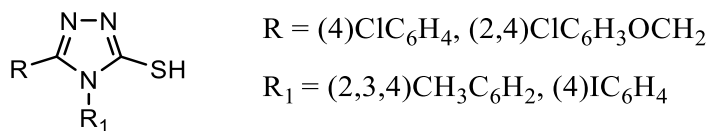
1953 yılında Ainsworth ve Jones adlı araştırmacılar bir grup farklı 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiğin sentezini raporlamışlardır (Ainsworth ve Jones, 1953).



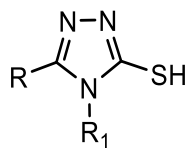
1962 yılında Shah ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 1,2,4-triazol türevinin sentezini raporlamışlardır. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve aşağıda kimyasal yapısı verilen bileşiğin diüretik aktivite gösterdiği raporlanmıştır (Shah ve ark., 1962).



1973 yılında Ram ve Pandey adlı araştırmacıların yürüttüğü sentez çalışmalarında bir seri yeni 3,4-disüstitüe-5-merkapt-1,2,4-triazol türevi sentezlenmiş ve ilgili bileşiklerin antifungal aktiviteleri raporlanmıştır (Ram ve Pandey, 1973).



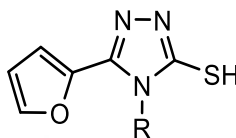
1974 yılında Ram ve Pandey'in yürüttüğü bir başka çalışmada araştırmacılar tiyosemikarbazid türevlerinin NaOH ile muamelesi ile bir seri yeni 3-merkapt-1,2,4-triazol türevini elde etmeyi başarmıştır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili bileşiklerin *Aspergillus niger*'e karşı önemli ölçüde aktiviteye sahip olduğu raporlanmıştır (Ram ve Pandey, 1974).



$R = (4)\text{OHC}_6\text{H}_4, (2,4)\text{OHC}_6\text{H}_3, (2,4)\text{ClC}_6\text{H}_3\text{OCH}_2$

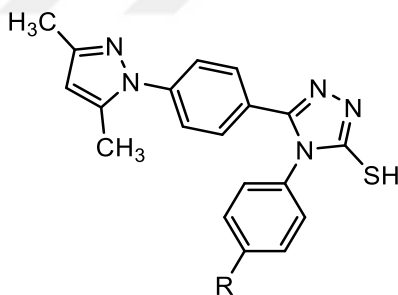
$R_1 = (4)\text{ClC}_6\text{H}_4, (4)\text{IC}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$

1975 yılında Jigajinni ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 3-merkapt-1,2,4-triazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Sentezlenen türevler için biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri raporlanmıştır (Jigajinni ve ark., 1975).



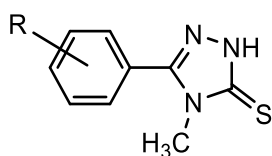
$R = \text{C}_6\text{H}_5, (4)\text{ClC}_6\text{H}_4, (4)\text{BrC}_6\text{H}_4, (4)\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, (4)(\text{CH}_3\text{O})\text{C}_6\text{H}_4, \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$

1977 yılında Joshi ve Nadkarny'nin yürüttüğü çalışmada bir seri yeni 3-merkapt-1,2,4-triazol türevi molekül sentezlenmiştir. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili bileşiklerin *S. aureus*'a karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği raporlanmıştır (Joshi ve Nadkarny, 1977).

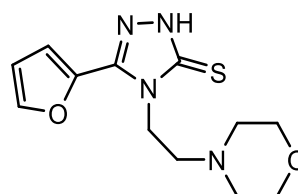


$R = \text{H}, \text{Cl}, \text{CH}_3$

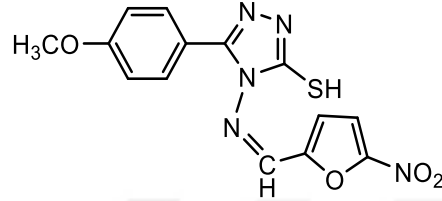
1977 yılında Henichart ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi sentezlenmiş ve ilgili bileşiklerin analjezik aktiviteleri raporlanmıştır (Henichart ve ark., 1977).



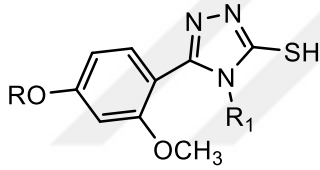
$R = (3)\text{OH}, (4)\text{OH}$



1987 yılında Holla ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 4-(5-nitro-2-furfuriliden)amino-3-merkpto-5-süstitüe-1,2,4-triazol türevini sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini raporlamışlardır. Sentezlenen bileşikler içinde, aşağıda verilen molekülün en yüksek antibakteriyel aktiviteyi gösterdiği raporlanmıştır (Holla ve ark., 1987).



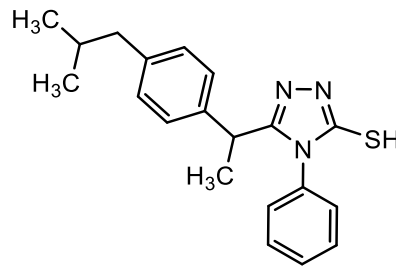
1989 yılında Pathak ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, bir seri yeni 3-merkpto-1,2,4-triazol türevi bileşik sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin hipoglisemik aktivitelerini raporlamışlardır (Pathak ve ark., 1989).



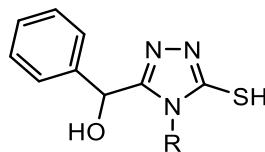
R = H, CH₃, C₂H₅

R₁ = C₂H₅, CH₂=CH-CH₂, C₆H₅, (4)CH₃C₆H₄,
(4)(CH₃O)C₆H₄, (4)(C₂H₅O)C₆H₄, (4)(C₄H₉O)C₆H₄

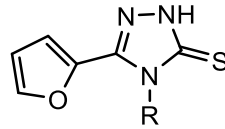
1989 yılında Ebeid ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda bir seri yeni 3-merkpto-1,2,4-triazol türevi sentezlenmiş ve aşağıda verilen molekülün ilgili biyolojik aktivitesinin İbuprofen'den daha iyi olduğu raporlanmıştır (Ebeid ve ark., 1989).



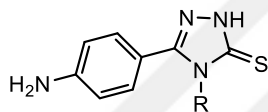
1989 yılında Cesur ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 3-merkpto-1,2,4-triazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır (Cesur ve ark., 1989).



1990 yılında Çapan ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada araştırmacılar bir seri 4-alkil/aril-1-(2-furoil)-3-tiyosemikarbazid türevinden alkali ortamda 4-alkil/aril-2,4-dihidro-5-(2-furil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini elde etmişler ve ilgili türevlerin antimikrobiyal aktivitelerini raporlamışlardır (Çapan ve ark., 1990).

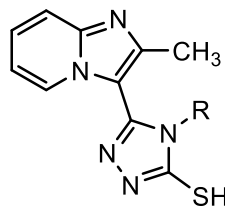


1993 yılında Rollas ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar tiyosemikarbazid türevlerinden bir seri yeni 5-(4-aminofenil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısındaki maddeleri sentezlemişlerdir. Araştırmada biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve senezlenen türevlerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sentezlenen türevlerden üçünün *Candida tropicalis*'e karşı Mikonazol ile rekabet edebilir düzeyde antifungal aktivite gösterdiği raporlanmıştır (Rollas ve ark., 1993).

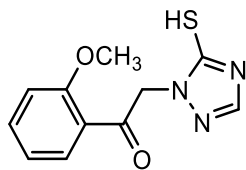


R = CH₃, C₂H₅, CH₂-CH=CH₂, CH₂CH₂C₆H₅, C₆H₁₁, C₆H₅, C₆H₄Br (4), C₆H₄Cl (4)

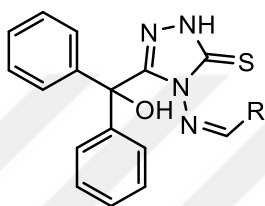
1994 yılında Cesur ve Cesur'un yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar 2-metilimidazo[1,2-a]piridin yapısı ihtiva eden bir grup 3-merkpto-1,2,4-triazol türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri raporlanmıştır (Cesur ve Cesur, 1994).



1995 yılında Ertan ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 3-merkpto-1,2,4-triazol türevini sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antifungal aktivitelerini raporlamışlardır. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerden 1,2,4-triazoloasetofenon türevinin en güçlü antifungal aktiviteyi gösterdiğini raporlamışlardır (Ertan ve ark., 1995).

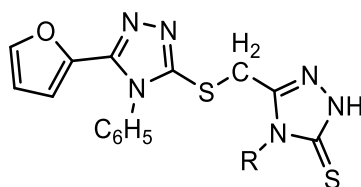


1996 yılında İlhan ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 4-arilidenamino-3-(α,α -difenil- α -hidroksimetil)-1,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri raporlanmıştır (İlhan ve ark., 1996).

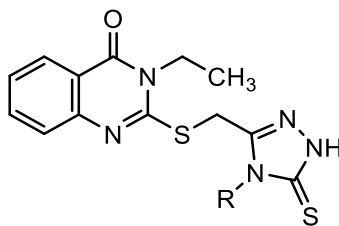


R = C₆H₅, C₆H₄OH (4), 5-nitrofuril

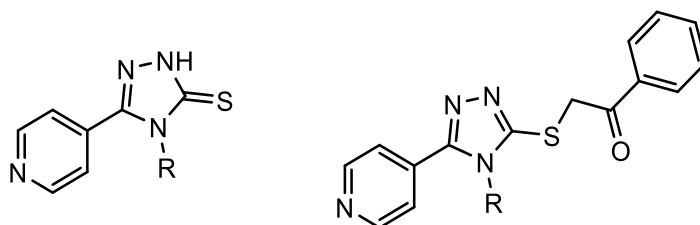
1998 yılında Ulusoy ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevini sentezlemiş ve ilgili türevlerin antikonvülsan aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Araştırmada, sentezlenen bileşikler arasında 4- konumunda allil artığı taşıyan molekülün en etkili türev olduğu raporlanmıştır (Ulusoy ve ark., 1998).



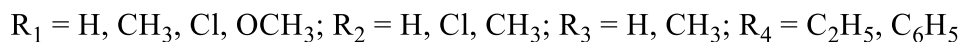
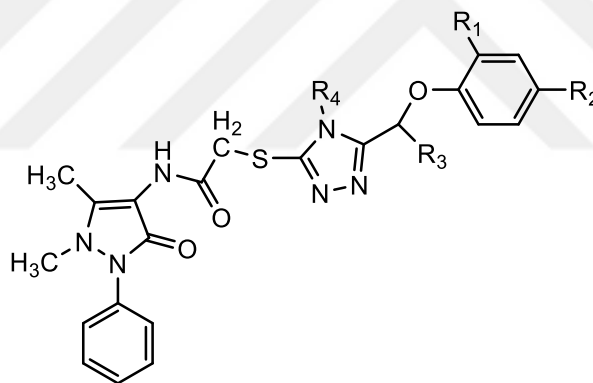
1998 yılında Terzioğlu ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar kinazolinon yapısı taşıyan bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyonların tiyosemikarbazid türevlerinden eldesini başarmış ve ilgili bileşiklerin antimikrobiyel aktivitelerini raporlamışlardır (Terzioğlu ve ark., 1998).



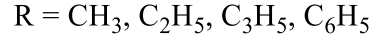
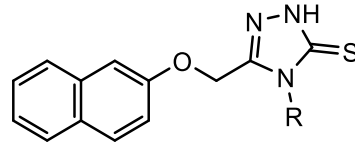
2001 yılında Gülerman ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 5-(4-piridinil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini ve bu bileşiklerin tiyoeter türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmada biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri raporlanmıştır (Gülerman ve ark., 2001).



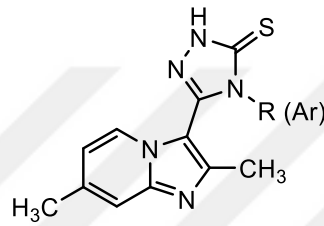
2001 yılında Turan-Zitouni ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar 3-(ariloksialkil)-4-etil/fenil-5-merkapt-1,2,4-triazol yapısı taşıyan bir seri yeni bileşiği sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili bileşiklerin analjezik aktiviteleri raporlanmıştır (Turan-Zitouni ve ark., 2001).



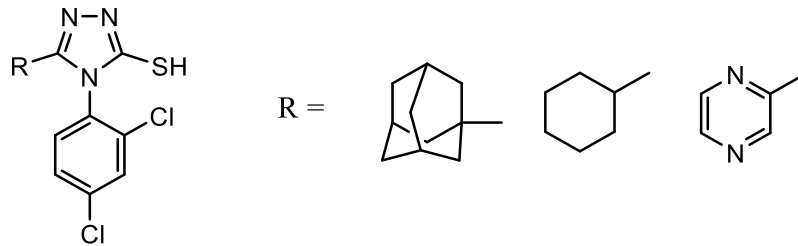
2002 yılında Palaska ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada araştırmacılar bir seri yeni 1-açiltiyosemikarbazid ve 1,2,4-triazol-3-tiyon türevinin sentezini raporlamışlardır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve sentezlenen bileşiklerin antiinflamatuvar aktiviteleri değerlendirilmiştir. Biyolojik aktivite çalışmalarında tiyosemikarbazidlerde aktivite görülmezken, aşağıda formülü verilen triazollerin farklı derecelerde antiinflamatuvar aktivitelerinin bulunduğu raporlanmıştır (Palaska ve ark., 2002).



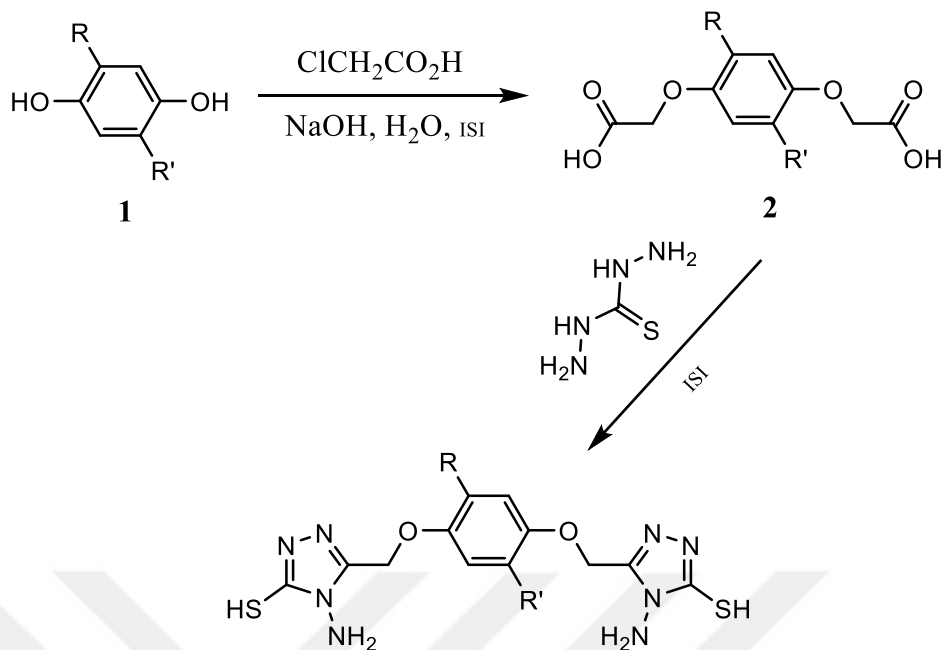
2002 yılında Cesur ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar 5 konumunda 2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin halkası taşıyan bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini sentezlemiştir. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri raporlanmıştır (Cesur ve ark., 2002).



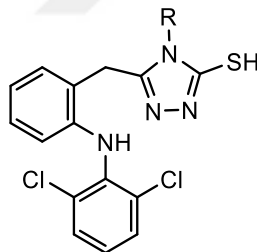
2002 yılında Marakos ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 3-merkapto-1,2,4-triazol türevlerini sentezlemiştir. Araştırmada biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve sentezlenen bileşiklerden aşağıda verilen moleküllerin antioksidan aktiviteleri olduğu raporlanmıştır (Marakos ve ark., 2002).



2002 yılında Holla ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 3-merkapto-1,2,4-triazol türevi molekülü sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antikanser aktivitelerini raporlamışlardır (Holla ve ark., 2002).

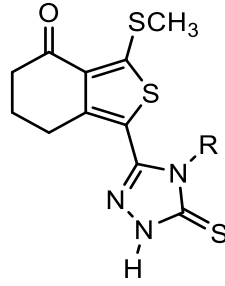


2004 yılında Amir ve Shikha'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini sentezlemişlerdir. Araştırmacılar biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirmiş ve ilgili bileşiklerin antiinflamatuvar aktiviteleri raporlanmıştır (Amir ve Shikha, 2004).

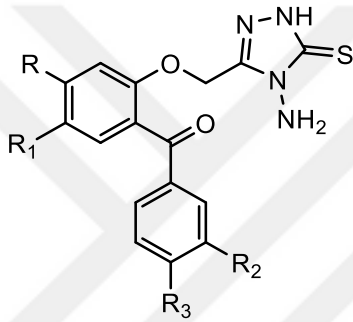


$\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, C_6H_{11} , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}(4)$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}(4)$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3(4)$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3(2)$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3(2)$

2005 yılında Tehranchian ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar 6,7-dihidrobenzo[*c*]tiyofen-4(5*H*)on yapısı taşıyan bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevini sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini raporlamışlardır (Tehranchian ve ark., 2005).

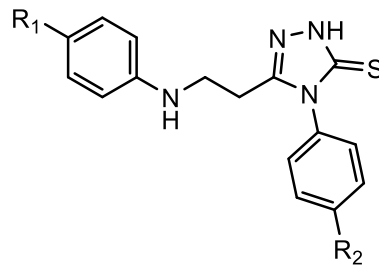


2005 yılında Khanum ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar farklı bir grup 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiği sentezlemişlerdir. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri raporlanmıştır (Khanum ve ark., 2005).

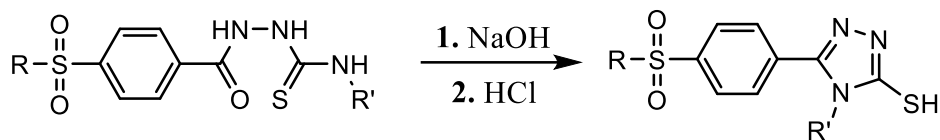


- a:** R=R₃=H, R₁=CH₃, R₂=Cl
- b:** R=R₂=R₃=H, R₁=Cl
- c:** R₁=R₂=R₃=H, R=Br
- d:** R=R₂=H, R₁=CH₃, R₃=OCH₃
- e:** R=R₂=H, R₁=R₃=CH₃

2005 yılında Siddiqui ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. Araştırmada, biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili bileşiklerin *Candida albicans* ve *Aspergillus niger*'a karşı aktif olduğu raporlanmıştır (Siddiqui ve ark., 2005).



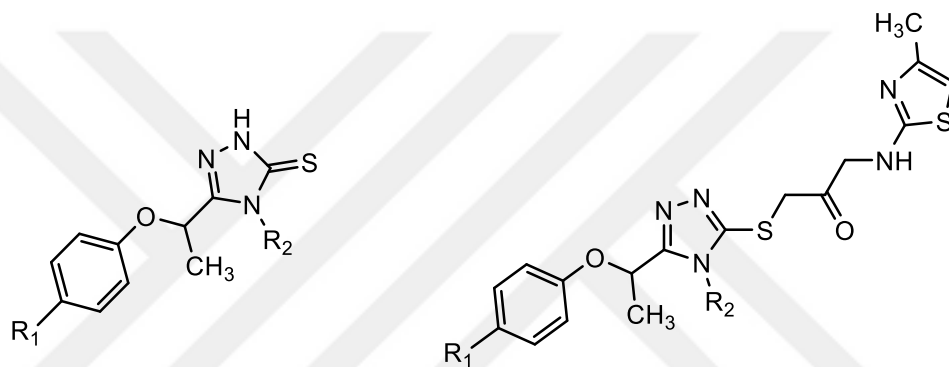
2005 yılında Almajan ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevini sentezlemişlerdir. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili bileşiklerin karbonik anhidraz inhibitörü aktiviteleri raporlanmıştır (Almajan ve ark., 2005).



R = C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄

R' = n-Pr, n-Bu, 4-CH₃C₆H₄, 3-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄

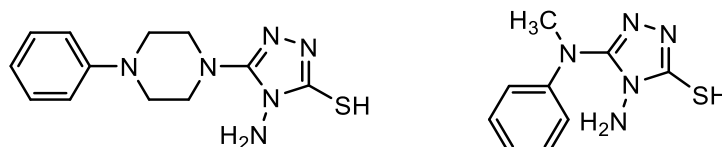
2005 yılında Turan-Zitouni ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon ve 3-süstitüe alkiltiyo-1,2,4-triazol türevi bileşiği sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini raporlamışlardır (Turan-Zitouni ve ark., 2005).



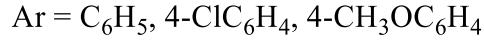
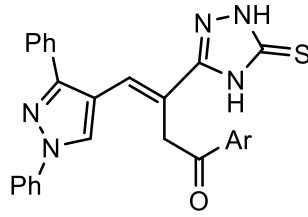
R₁ = H, Cl, CH₃; R₂ = C₆H₅, C₆H₁₁

R₂ = H, COOC₂H₅, CH₂COOC₂H₅

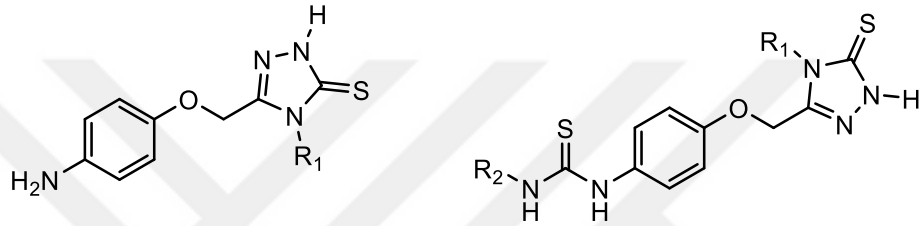
2006 yılında Splaniska ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 3-merkpto-1,2,4-triazol türevlerini sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini raporlamışlardır (Spalińska ve ark., 2006).



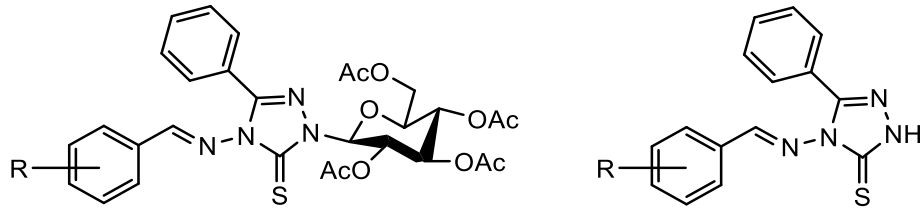
2007 yılında Hashem ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, pirazol yapısı taşıyan bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevini sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin HAV ve HSV-1 virüslerine karşı antiviral aktivitelerini raporlamışlardır (Hashem ve ark., 2007).



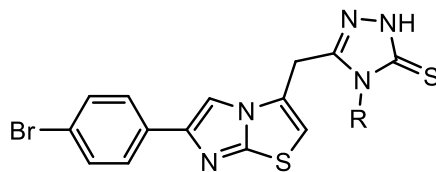
2008 yılında Küçükgül ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevini sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antiviral ve antitüberküler aktivitelerini raporlamışlardır (Küçükgül ve ark., 2008).



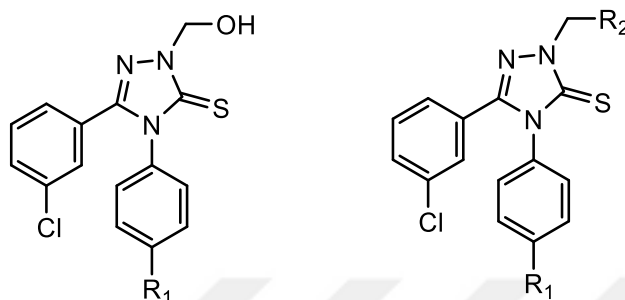
2009 yılında Li ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar D-glukopiranozil artığı taşıyan bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevini sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antiproliferatif aktiviteleri raporlanmıştır (Li ve ark., 2009).



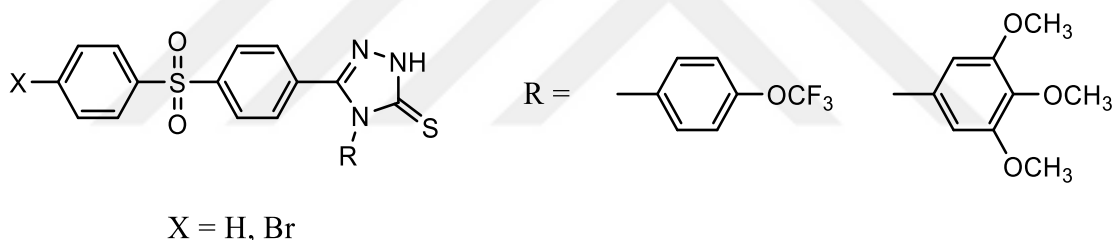
2010 yılında Ulusoy-Güzeldemirci ve Küçükbasmacı'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar imidazo[2,1-b]tiyazol artığı taşıyan yeni bir seri 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi molekülü sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili türevlerin antimikrobiyal aktiviteleri raporlanmıştır (Ulusoy-Güzeldemirci ve Küçükbasmacı, 2010).



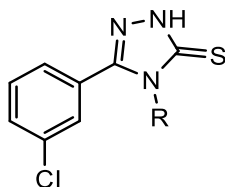
2011 yılında Plech ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar 2 konumunda aminometil ve hidroksimetil artığı taşıyan bir seri yeni 4-aril-5-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiği sentezlemişlerdir. Araştırmada, biyolojik aktivite çalışmaları da yürütülmüş ve ilgili bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri raporlanmıştır (Plech ve ark., 2011b).



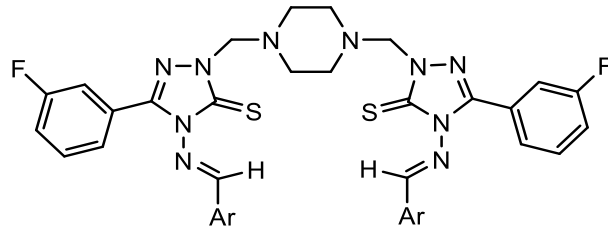
2012 yılında Barbuceanu ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda, araştırmacılar, difenilsülfon artığı taşıyan bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevini sentezlemiş ve ilgili türevlerin antimikrobiyal aktivitelerini raporlamışlardır (Barbuceanu ve ark., 2012).



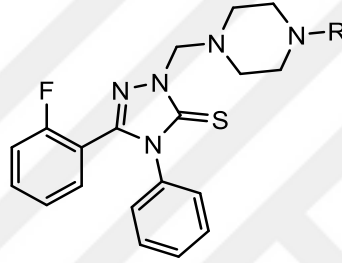
2013 yılında Plech ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar, bir seri yeni 4-alkil-1,2,4-triazol türevlerini sentezlemişler ve ilgili bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerini raporlamışlardır (Plech ve ark., 2013).



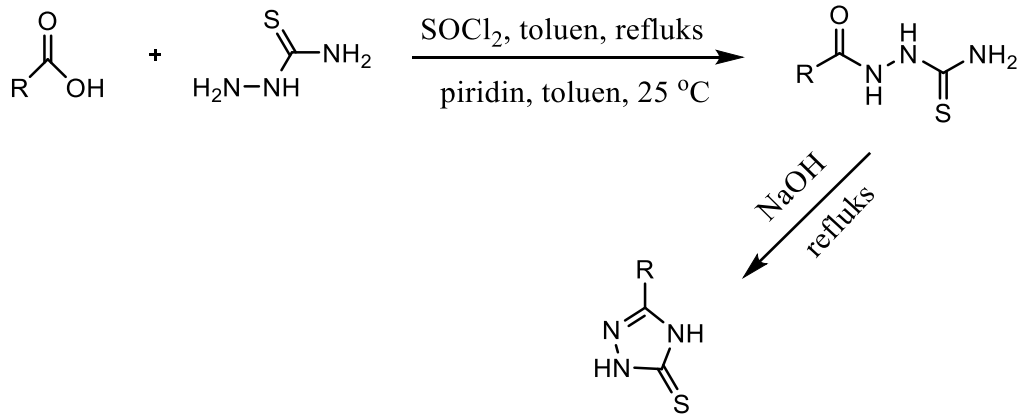
2014 yılında Aouad'ın yürüttüğü çalışmada araştırmacı bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevini sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesini raporlamıştır (Aouad, 2014).



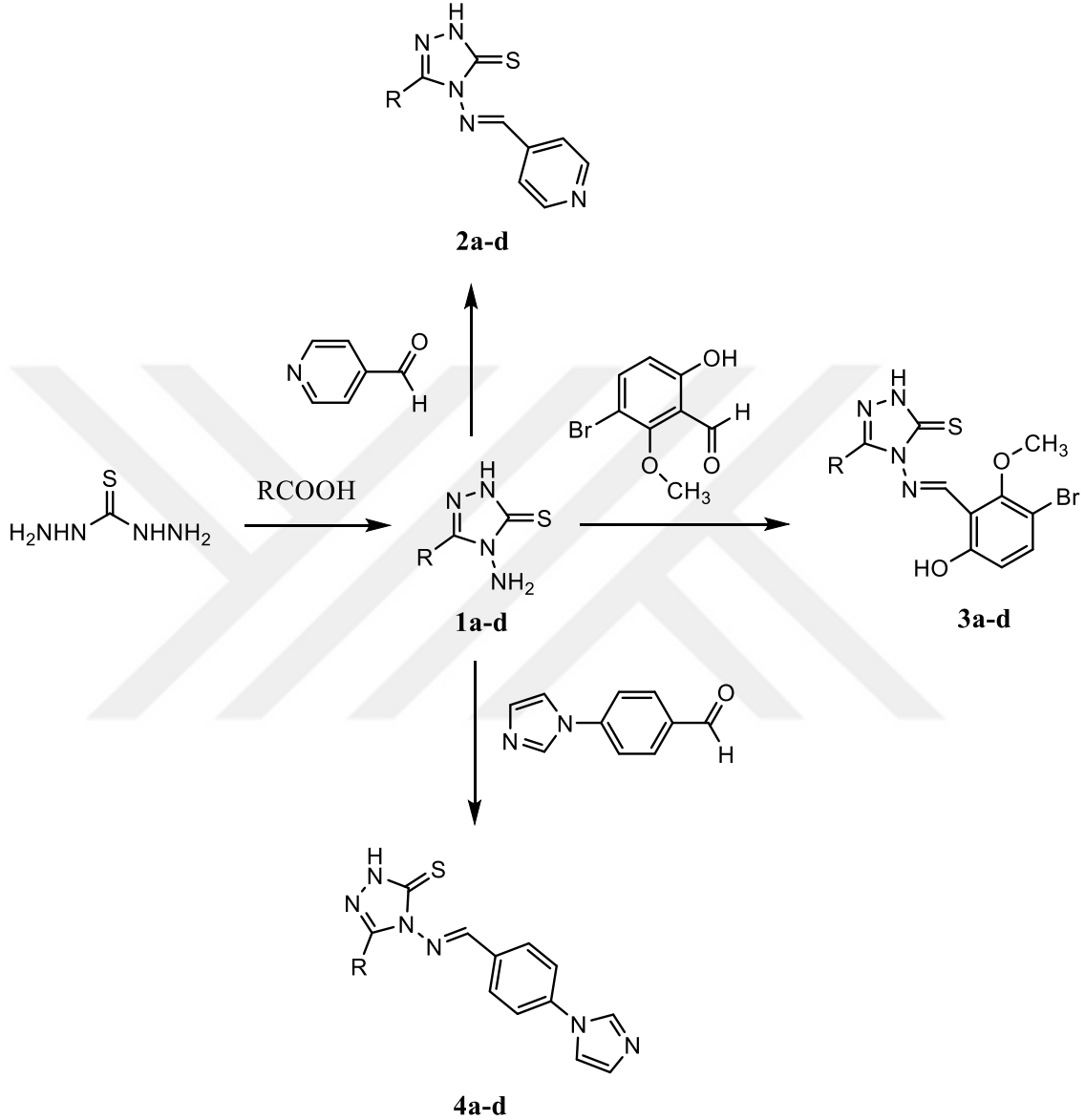
2016 yılında Zhang ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar flor ve piperazin yapısı taşıyan bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevini sentezlemiştir. Çalışmada biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili bileşiklerin fungisidal aktiviteleri raporlanmıştır (Zhang ve ark., 2016).



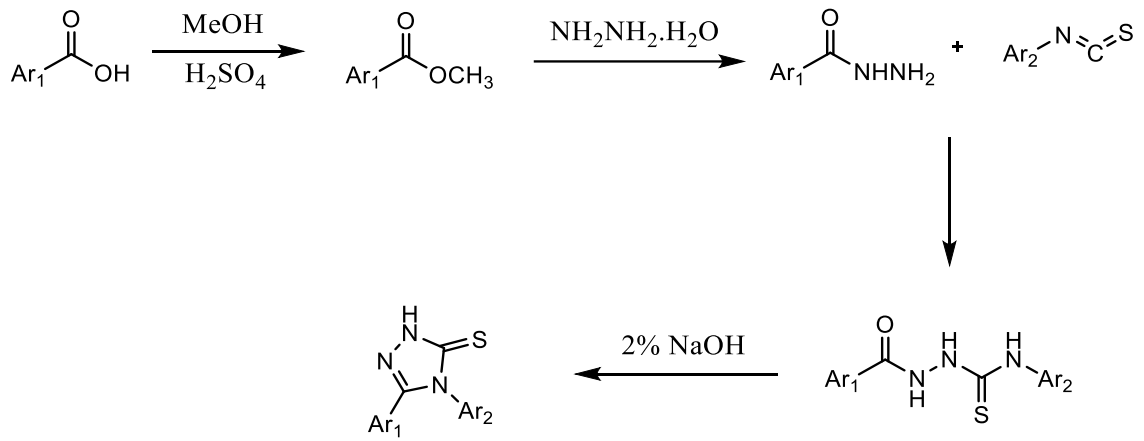
2017 yılında Sevaille ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevini sentezlemiştir. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili bileşiklerin metallo- β -laktamaz inhibitörü aktiviteleri raporlanmıştır (Sevaille ve ark., 2017).



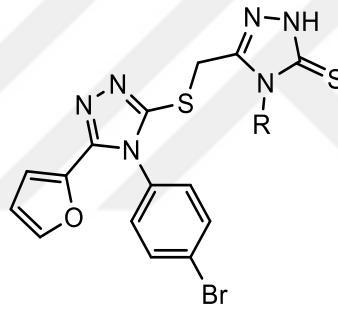
2018 yılında Jin ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada bir seri yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşik sentezlenmiştir. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili bileşiklerin antifungal aktiviteleri raporlanmıştır (Jin ve ark., 2018).



2019 yılında Verma ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni 4,5-disubstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Çalışmada, biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiş ve ilgili bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri raporlanmıştır (Verma ve ark., 2019).



2021 yılında Dincel ve ark.'nın yürüttüğü çalışmalarda araştırmacılar bir seri yeni hidrazinkarbotiyoamid, 4-tiyazolidinon ve 1,2,4-triazol-3-tiyon türevini sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini raporlamışlardır (Dincel ve ark., 2021).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

3.1.1.1. Bileşiklerin Sentezlerinde Kullanılan Maddeler

Etil 2-aminotiyazol-4-asetat (Sigma-Aldrich), *p*-florofenaçil bromür (Sigma-Aldrich), hidrazin hidrat (Merck), metil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), etil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), propil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), allil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), butil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), sikloheksil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), benzil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), fenetil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), fenil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 4-metilfenil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 4-metoksifenil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 4-nitrofenil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 4-florofenil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 4-klorofenil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 4-bromofenil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), 2,4-diklorofenil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), benzoil izotiyosiyanat (Sigma-Aldrich), NaOH (Sigma-Aldrich), aseton (Sigma-Aldrich), absolü etanol (Sigma-Aldrich), HCl (% 37) (Sigma-Aldrich).

3.1.1.2. Biyolojik Aktivite Çalışmalarında Kullanılan Kimyasal Maddeler

DPPH radikali giderici antioksidan aktivite tayininde 2,2'-difenil-1-pikril-hidrazil (DPPH; Sigma D9132) kullanıldı.

Demir(III) iyonu redükleyici antioksidan potansiyeli tayininde (FRAP); 2,4,6-tri(2-piridil)-1,3,5-triazin (TPTZ; Merck 110238), demir(III) klorür ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; Merck 3946), hidroklorik asit (HCl; Merck 100314) ve standart olarak demir sülfat ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; Fluka 44970) kullanıldı.

α -Glukozidaz inhibe edici aktivite tayinine; α -glukozidaz (Sigma G5003), *p*-nitrofenil- α -D-glukopiranozid (pNPG; Fluka 73673) ve akarboz (Sigma A8980) kullanıldı.

Asetilkolinesteraz (AChE) inhibe edici aktivite tayininde; AChE (Sigma C3389), asetiltiyokolin iyodür (ATChI; Sigma A5751), 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB; Sigma D8130) ve galantamin (Sigma G1660) kullanıldı.

Tamponların hazırlanmasında; glasiyel asetik asit (Merck 23332325), sodyum asetat (Merck 106264), sodyum fosfat dibazik dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; Sigma 30412),

sodyum dihidrojen fosfat dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; Merck 6345), sodyum klorür (NaCl ; Riedel de Haën 13423) ve sodyum hidrojen karbonat (NaHCO_3 ; Merck 6323) kullanıldı.

3.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar

Ultraviyole Spektrofotometre*	Shimadzu UV-1800
İnfrared Spektrofotometre**	Shimadzu IR Affinity-1 FTIR
	Alfa Bruker Spectrometer
Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre	Bruker Avance Neo (500 MHz) Oxford Pulsar (60 MHz)
Kütle Spektrometre	Thermo Fisher Scientific LC-HRMS Spectrometer
Elementel Analiz Cihazı	Thermo Finnigan Flash EA 1112
Erime Derecesi Cihazı***	Buchi Melting Point B-450
Bilgisayar	Dell Precision 5820 İş İstasyonu

* Spektrumlar 1 mg madde 100 mL etanolde çözülerek alınmıştır.

** Spektrumlar maddenin KBr tableti hazırlanarak alınmıştır.

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

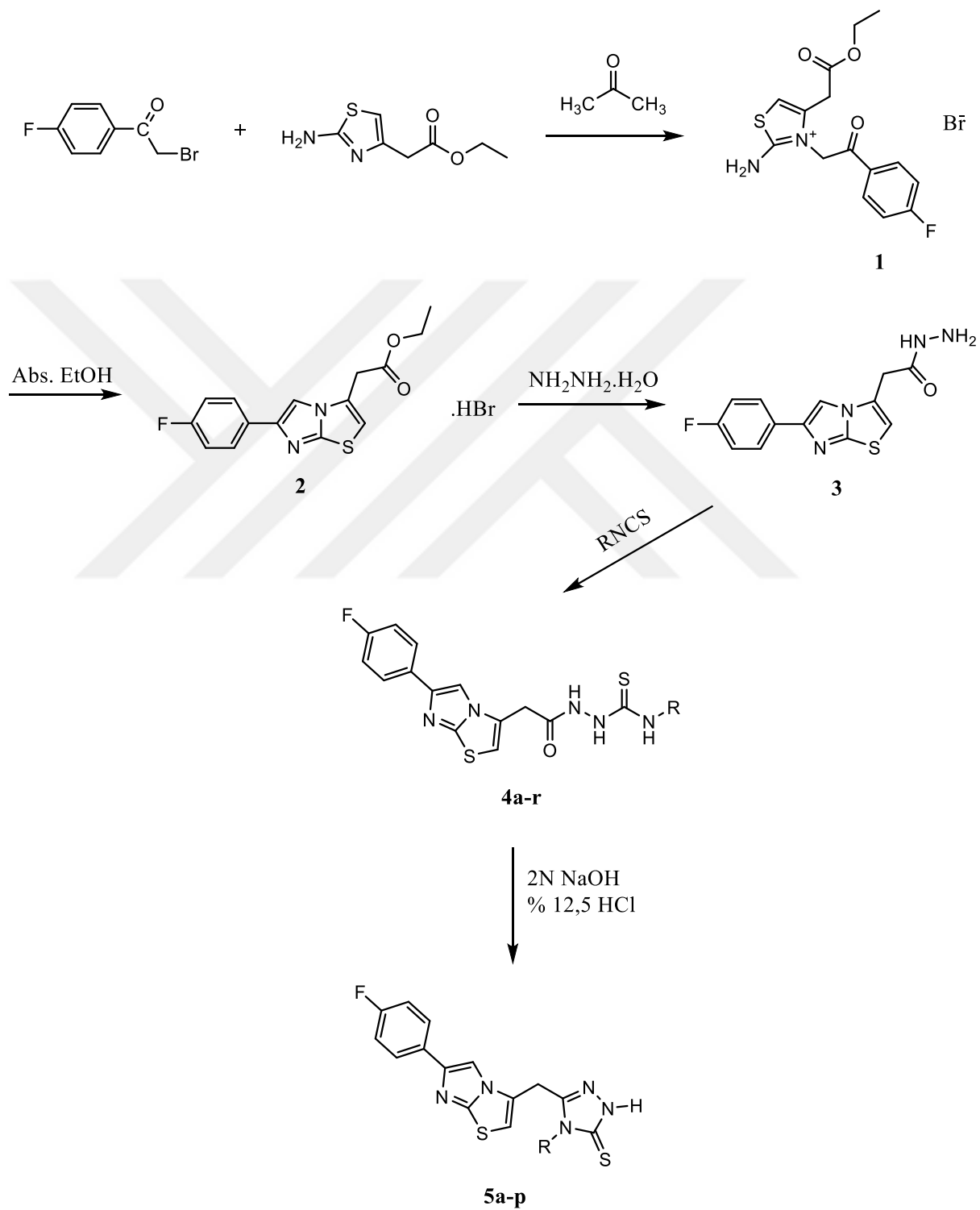
3.2. Kromatografik Çalışmalar

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 Kloroform-Metanol (9:1) çözücü sistemi kullanılarak kontrol edilmiştir.

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

3.3. Sentez Yöntemleri

3.3.1. Genel Sentez Şeması



Tablo 3-1: 4a-r ve 5a-p bileşiklerine ait süstitüentler

Bileşik	R	Bileşik	R
4a	CH ₃	5a	CH ₃
4b	C ₂ H ₅	5b	C ₂ H ₅
4c	C ₃ H ₇	5c	C ₃ H ₇
4d	C ₃ H ₅	5d	C ₃ H ₅
4e	C ₄ H ₉	5e	C ₄ H ₉
4f	C ₆ H ₁₁	5f	C ₆ H ₁₁
4g	C ₆ H ₅ CH ₂	5g	C ₆ H ₅ CH ₂
4h	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	5h	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂
4i	C ₆ H ₅	5i	C ₆ H ₅
4j	4-CH ₃ C ₆ H ₄	5j	4-CH ₃ C ₆ H ₄
4k	4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄	5k	4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄
4l	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5l	4-NO ₂ C ₆ H ₄
4m	4-FC ₆ H ₄	5m	4-FC ₆ H ₄
4n	4-ClC ₆ H ₄	5n	4-ClC ₆ H ₄
4o	4-BrC ₆ H ₄	5o	4-BrC ₆ H ₄
4p	2,4-diClC ₆ H ₃	5p	2,4-diClC ₆ H ₃
4r	C ₆ H ₅ CO	-	-

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

Madde 1 Robert ve ark.'nın raporlamış olduğu prosedüre göre sentezlenmiştir (Robert ve ark., 1975).

0,005 Mol *p*-florofenaçilbromür'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-florobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür süzülür ve kurutulur.

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

Madde 2 Robert ve ark.'nın raporlamış olduğu prosedüre göre sentezlenmiştir (Robert ve ark., 1975).

2-amino-3-[(4-florobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (1) absolü etanol içerisinde geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 20 dakika kaynatılır. Reaksiyon sonucunda çöken madde süzülerek kurutulur.

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

Madde 3, Harraga ve ark. tarafından raporlanan prosedüre göre sentezlenmiştir (Harraga ve ark., 1994).

0,005 Mol etil 2-[6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür'ün (2) 60-70 ml absolü etanoldeki süspansiyonu veya 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. Madde etanol ile yıkanarak saflaştırılır.

3.3.5. 2-[(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil]-*N*-

alkil/aralkil/arilhidrazinkarbotiyoamid (4a-r) türevlerinin genel sentez yöntemi

0,005 mol 2-[6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetohidrazid (3) 0,005 mol uygun izotiyosiyanatlarla 30 ml absolü etanol içerisinde geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 3 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğumaya bırakılır ve oluşan çökelti süzülür. Madde kaynar %96'lık etanolle yıkanarak veya billurlandırılarak saflaştırılır.

3.3.6. 4-Alkil/aralkil/aril-2,4-dihidro-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin genel sentez yöntemi (5a-p)

0,005 mol (**4a-r**) 2N 20 mL NaOH sulu çözeltisi içerisinde geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğumaya bırakılır. Ardından 12.5% HCl çözeltisi ile ortam asitleştirilir. Oluşan çökelti süzülür. Çökelti su ile yıkanılır. Kaynar 96%'lık etanolle yıkayarak veya billurlandırılarak saflaştırılır.

3.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Biyolojik aktivite çalışmaları 2021-2022 yıllarında İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Tuğba Yılmaz Özden ve Araş. Gör. Dr. Gözde Hasbal Çelikok tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.4.1. Antioksidan Aktivite Çalışmaları

3.4.1.1. DPPH Radikali Giderici Aktivite Tayini

Örneklerin DPPH radikali giderici aktiviteleri Brand-Williams ve ark. tarafından geliştirilen metodda (1995) bazı değişiklikler yapılarak tayin edildi (Brand-Williams ve ark., 1995).

Kullanılan çözeltiler:

Stok DPPH çözeltisi (1 M): 0,0059 g DPPH metanolde çözülür. Hacim 15 mL'ye metanol ile tamamlandı.

DPPH çalışma çözeltisi (0,1 mM): 1 mM DPPH stok çözeltisi 10 kez seyreltilerek çalışma çözeltisi hazırlandı.

Deneyin yapılışı: 10 µL örnek üzerine 240 µL DPPH çalışma çözeltisi eklenip 30 dakika karanlıkta bekletildikten sonra, absorbanslar 517 nm'de köre karşı ölçüldü. Kontrol, örnek yerine aynı miktarda çözücü kullanılarak hazırlandı ve standard olarak kuersetin kullanıldı.

Hesaplama: Örneklerin DPPH radikali giderici aktiviteleri aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar EC₅₀ değeri (DPPH radikalının %50'sini giderebilen madde miktarı) olarak ifade edildi.

$$\text{DPPH radikali giderici aktivite (\%)} = \left(1 - \frac{\text{Ekstrenin 517 nm'deki absorbansı}}{\text{Kontrolün 517 nm'deki absorbansı}} \right) \times 100$$

3.4.1.2. Demir (III) İyonu Redükleyici Antioksidan Potansiyeli (FRAP) Tayini

Örneklerin indirgeyici güçleri Benzie ve Strain metodunda (1996) bazı değişiklikler yapılarak tayin edildi (Benzie ve Strain, 1996).

Kullanılan çözeltiler:

HCl çözeltisi (40 mM): 4 mL 1 M HCl distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.

TPTZ çözeltisi (10 mM): 31,2 mg TPTZ, 40 mM HCl ile çözülerek 10 mL'ye tamamlandı.

FeCl₃ çözeltisi (20 mM): 54 mg FeCl₃.6H₂O distile su ile çözülerek 10 mL'ye tamamlandı.

Asetat Tamponu (0,3 M, pH 3.6): 3,1 g sodyum asetat 800 mL distile su ile çözüldü ve 16 mL glasiyel asetik asid ilave edildikten sonra pH'sı 3,6 olarak ayarlanıp distile su ile 1 L'ye tamamlandı.

Stok Demir Sülfat Çözeltisi (1,5 mM): 0,0417 g FeSO₄.7H₂O distile su ile çözülerek 100 mL'ye tamamlandı.

FRAP ayıracı: 25 mL asetat tamponu üzerine 2,5 mL TPTZ çözeltisi ve 2,5 mL FeCl₃ çözeltisi ilave edilerek deney anında taze olarak hazırlandı.

Deneyin yapılışı: 10 µL örnek ve 20 µL çözücü 37°C'de 10 dakika inkübe edildikten sonra üzerlerine 37°C'de bekletilen 270 µL FRAP ayıracı ilave edildi ve 4. dakikadaki absorbands artışı 593 nm'de köre karşı ölçüldü.

Hesaplama: Örneklerin FRAP değerleri FeSO₄.7H₂O çözeltisi (0,25-1 mM) ile hazırlanan standard eğri kullanılarak hesaplandı ve mM Fe⁺² olarak ifade edildi.

3.4.2. α-Glukozidaz İnhibe Edici Aktivite Tayini

Örneklerin α-glukozidaz inhibe edici aktiviteleri Bothon ve ark.'nın (2013) metodunda bazı değişiklikler yapılarak tayin edildi (Bothon ve ark., 2013).

Kullanılan çözeltiler:

Na-fosfat tamponu (20 mM; pH 6,8): 0,89 g Na₂HPO₄.2H₂O ve 0,79 g NaH₂PO₄.2H₂O distile su ile çözülerek 250 mL'ye tamamlandı. Tamponun pH'sı 6,8'e ayarlandıktan sonra 0,098 g NaCl ilave edildi.

pNPG çözeltisi (1 mM): 0,006 g pNPG, 20 mL Na-fosfat tamponunda çözüldü.

α -Glukozidaz solüsyonu (1 U/mL): 100 U'luk α -glukozidaz 1 mL distile su ile çözüldü ve elde edilen stok enzim solüsyonu (100 U/mL) Na-fosfat tamponu ile 1 U/mL olacak şekilde seyreltilerek kullanıldı.

Akarboz çözeltisi (2,5 mg/mL): 2,5 mg akarboz 1 mL distile su ile çözüldü.

Deneyin yapılışı: 25 μ L örnek, 75 μ L Na-fosfat tamponu ve 50 μ L α -glukozidaz solüsyonu karıştırılarak 37°C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 50 μ L pNPG çözeltisi eklenerek absorbans artışı 5 dakika boyunca 405 nm'de köre karşı ölçüldü. Kontrol, örnek yerine aynı miktarda çözücü kullanılarak hazırlandı. Standart olarak akarboz kullanıldı.

Hesaplama: Örneklerin α -glukozidaz inhibe edici aktivitesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\% \text{ inhibisyon} = \left(1 - \frac{\text{Örneğin 405 nm'deki absorbans değişimi}}{\text{Kontrolün 405 nm'deki absorbans değişimi}} \right) \times 100$$

3.4.3. AChE İnhibe Edici Aktivite Tayini

Örneklerin AChE inhibe edici aktiviteleri Ellman ve ark.'nın (1961) geliştirdiği metotda bazı değişiklikler yapılarak tayin edildi (Ellman ve ark., 1961).

Kullanılan çözeltiler:

Na-fosfat tamponu (0,1 M; pH 7,5): 8,89 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ distile su ile çözülerek 500 mL'ye tamamlandı. 1,95 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ distile su ile çözülerek 125 mL'ye tamamlandı. Daha sonra bu iki çözelti karıştırılarak pH'sı 7,5'e ayarlandı.

NaHCO_3 içeren Na-fosfat tamponu (1,5 mg/mL): 0,075 g NaHCO_3 50 mL Na-fosfat tamponunda çözüldü.

DTNB çözeltisi (10 mM): 0,0079 g DTNB 2 mL NaHCO_3 içeren Na-fosfat tamponu ile çözüldü.

ATChI çözeltisi (75 mM): 0,021 g ATChI 1 mL distile su ile çözüldü.

Ellman ayıracı: 15 mL Na-fosfat tamponu, 200 μ L ATChI çözeltisi ve 500 μ L DTNB çözeltisinin karıştırılması ile hazırlandı.

AChE solüsyonu (0,5 U/mL): 500 U'luk AChE 1 mL distile su ile çözüldü ve elde edilen stok enzim solüsyonu (500 U/mL) Na-fosfat tamponu ile 0,5 U/mL olacak şekilde seyreltilerek kullanıldı.

Galantamin çözeltisi (0,1 mg/mL): 2 mg galantamin 1 mL distile su ile çözüldükten sonra elde edilen stok solüsyon (2 mg/mL) distile su ile 0,1 mg/mL olacak şekilde seyreltilerek kullanıldı.

Deneyin yapılışı:

20 µL örnek ve 220 µL Ellman ayırıcı karıştırıldıktan sonra 10 µL AChE solüsyonu eklendi ve absorbans artışı 412 nm de 10 dk boyunca köre karşı ölçüldü. Kontrol, örnek yerine aynı miktarda çözücü kullanılarak hazırlandı. Standart olarak galantamin kullanıldı.

Hesaplama: Örneklerin AChE inhibe edici aktivitesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\% \text{ inhibisyon} = \left(1 - \frac{\text{Örneğin 412 nm'deki absorbans değişimi}}{\text{Kontrolün 412 nm'deki absorbans değişimi}} \right) \times 100$$

3.5. İstatistiksel Analiz

Bütün örnekler 3 kez analiz edilmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak verilmiştir. IC₅₀ değerleri Microsoft Excel programında doz cevap eğrisi oluşturularak hesaplanmıştır.

3.6. *In silico* ADME Çalışmaları

Sentezlenen moleküllerin *in silico* ADME çalışmaları Schrödinger Software Suite programı QikProp modülü ile yürütülmüştür (QikProp, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018).

3.7. Moleküler Docking Çalışmaları

Tüm docking çalışmalarında Schrödinger Software Suite (Schrödinger Release 2018-3: Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018) kullanılmıştır.

3.7.1. Antioksidan Aktivite Docking Çalışmaları

3.7.1.1. Hedef Proteninin Belirlenmesi / Human Peroxiredoxin 5 Enzyme (PDB ID: 1HD2)

Peroksiredoksinler, peroksidaz enzim ailesinin önde gelen üyesidir. Peroksiredoksinler hidrojen peroksit ve alkil hidroperoksitleri indirgeme kabiliyetine sahiptir. İlgili indirgeme işlemlerini tiyoredoksin, glutatyon, tripanotiyon ve ahpF gibi tiyol ihtiva eden

indirgeyici bileşenleri kullanarak gerçekleştirir. Peroksiredoksinler hem prokaryot hem de ökaryot hücre yapılarında tanımlanmıştır. Peroksiredoksin 5 (PRDX5) bir memeli tiyoredoksin peroksidaz türüdür. PRDX5 memeli dokularında geniş olarak eksprese edilir ve hücreler olarak mitokondri, peroksisom ve sitozollerde bulunur. PRDX5 memeli antioksidan mekanizması ile ve hücre içi sinyal iletim mekanizması ile ilişkili olarak raporlanmıştır (Declercq ve ark., 2001; Plaisant ve ark., 2003; Dincel ve ark., 2020). Bu noktadan hareketle, antioksidan aktivite konusunda moleküler docking çalışmaları Human peroxiredoxin 5 (PDB ID: 1HD2) aktif bölgesi üzerinde uygulanmıştır. İlgili kristal yapının kaynak organizması *Homo sapiens*, ekspresyon sistemi *Escherichia coli* M15'dir. Mutasyon mevcut değildir, resolution değeri ise 1.50 Å'dur. (Declercq ve ark., 2001).

3.7.1.2. Docking Prosedürü

Docking işleminden önce, enzime ait kristal yapı Schrödinger Software Suite Protein Preparation Wizard modülü ile hazırlanmıştır (Schrödinger Release 2018-3: Protein Preparation Wizard; Epik, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2016; Impact, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2016; Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018) (Sastry ve ark., 2013). Kristal yapı RCSB Protein Data Bank (PDB)'den indirilmiş, su molekülleri, heteroatomlar ve ko-faktörler silinerek optimize edilmiştir. Hidrojenler, eksik atom, bağ ve yükler Maestro (Schrödinger Release 2018-3: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018) ile hesaplanmıştır. Yeni sentezlenen tez moleküllerimiz, docking işlemine tabi tutulmadan önce Schrödinger Software Suite LigPrep modülü (Schrödinger Release 2018-3: LigPrep, Schrödinger, LLC, New York, 2018) ile hazırlanıp, optimize edilmiştir. Ligand hazırlama işlemi çeşitli ligand tautomerlerinin oluşturulması, bağ düzenlerinin, halka konformasyonlarının ve stereokimyasal özelliklerin hesaplanıp düzenlenmesini kapsamaktadır. Oluşturulan bütün konformasyonlar OPLS2005 force field kullanılarak minimize edilmiştir. Reseptör grid kutusu, enzim kristal yapısının ko-kristalize ligandı etrafında oluşturulmuştur. Grid kutusu ölçüsü 20 Å Radius olarak ayarlanmış, ilgili işlemler esnasında Glide modülünde bulunan Receptor Grid Generation alt modülü kullanılmıştır (Schrödinger Release 2018-3: Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018), (Friesner ve ark., 2004). Docking hesaplamaları Glide Modülü kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Schrödinger Release 2018-3: Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018). Bütün docking hesaplamaları Extra

Precision (XP) mod kullanılarak uygulanmıştır (Friesner ve ark., 2004). Docking metodunun validasyonu Root Mean Square Deviation (RMSD) değeri hesaplanarak kontrol edilmiştir (Dincel ve ark., 2020).

3.7.2. α -Glukozidaz İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmaları

3.7.2.1. Hedef Proteninin Belirlenmesi / N-terminal İnsan Maltaz Glukoamilaz enzimi Casuarine ko-kristalize yapısı (PDB ID: 3CTT)

N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi'nin Casuarine ile ko-kristalize yapısı (PDB ID: 3CTT) ilgili docking çalışmaları için hedef protein olarak seçilmiştir. İlgili enzimin kaynak organizması *Homo sapiens*, ekspresyon sistemi ise *Drosophila melanogaster*'dir. Enzimde mutasyon bulunmayıp, resolution değeri 2.10 Å'dur (Cardona ve ark., 2009).

3.7.2.2. Docking Prosedürü

2.10.1.2'de belirtildiği gibi gerçekleştirilmiştir.

3.7.3. AChE İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmaları

3.7.3.1. Hedef Proteninin Belirlenmesi / Asetilkolinesteraz enzimi Galantamin ko-kristalize yapısı (PDB ID: 1DX6)

Asetilkolinesteraz enziminin Galantamine ile ko-kristalize yapısı (PDB ID: 1DX6) ile docking çalışmaları için hedef protein olarak seçilmiştir. İlgili enzimin kaynak organizması *Tetronarce californica*'dır. Enzimde mutasyon bulunmayıp, resolution değeri 2.30 Å'dur (Greenblatt ve ark., 2000).

3.7.3.2. Docking Prosedürü

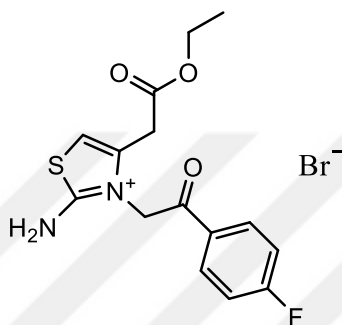
2.10.1.2'de belirtildiği gibi gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sentezlenen Maddelere Ait Spektral Bulgular

4.1.1. 2-Amino-3-[(4-florobenzoil)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (1)

0,005 mol etil 2-aminotiyazol-4-asetat ve 0,005 mol *p*-florofenaçil bromür'den 3.3.2.'de verilen yöntemle göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,63 gram (% 81,25)

E.d.: 171-172 °C

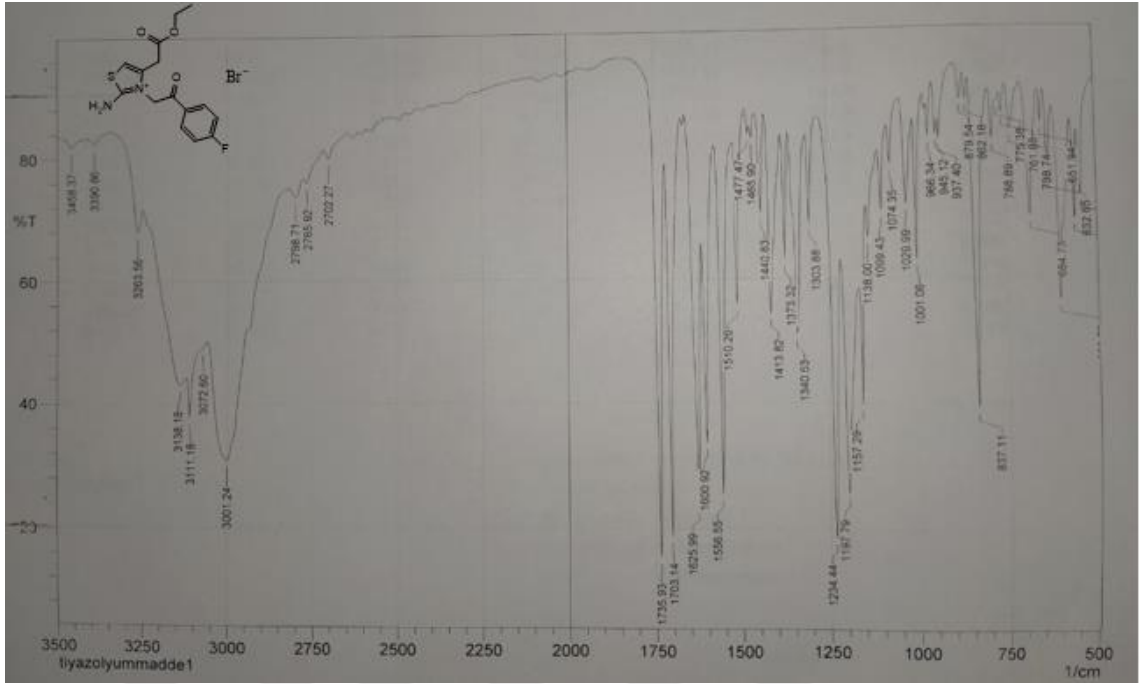
İTK: Kloroform:metanol (9:1) 1-Rf: 0,26

Spektral Bulgular:

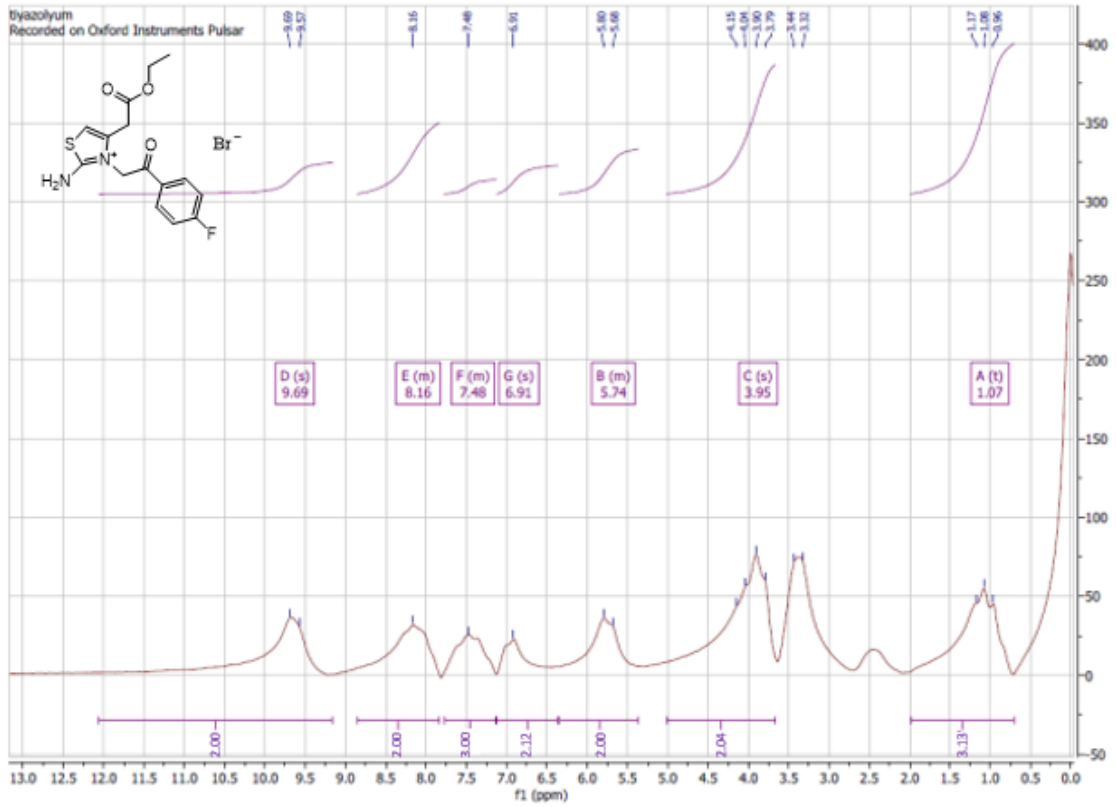
UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 248,00 (ε 30126); 200,50 (ε 27862)

IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3263 (N-H gerilme bandı), 3001 (ar. C-H gerilme bandı), 2936, 2798 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1735 (ester C=O gerilme bandı), 1703 (keton C=O gerilme bandı), 1625, 1556, 1510, 1477 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1413, 1340 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1234 (ester C-O gerilme bandı), 1157 (ar. C-F gerilme bandı), 837 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).

¹HNMR (60 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1,07 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, -OCH₂CH₃), 3,95 (s, 2H, -CH₂COOC₂H₅), 5,37-6,34 (m, 2H -OCH₂CH₃), 6,91 (s, 2H, -CH₂COC₆H₄F), 7,13-7,77 (m, 3H, -SCH= tiyazolyum ve 4-FPh C_{3,5}-H), 7,83-8,85 (m, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 9,69 (yaygın s, 2H, NH₂).



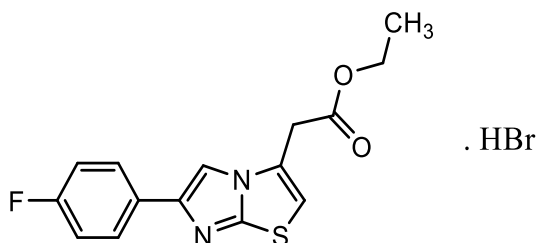
Şekil 4-1: Bileşik 1'in IR Spektrumu



Şekil 4-2: Bileşik 1'in ¹H NMR Spektrumu

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

0,005 mol bileşik **1**'den **3.3.3.**'de verilen yönteme göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,67 gram (% 87,16)

E.d.: 182-184  C

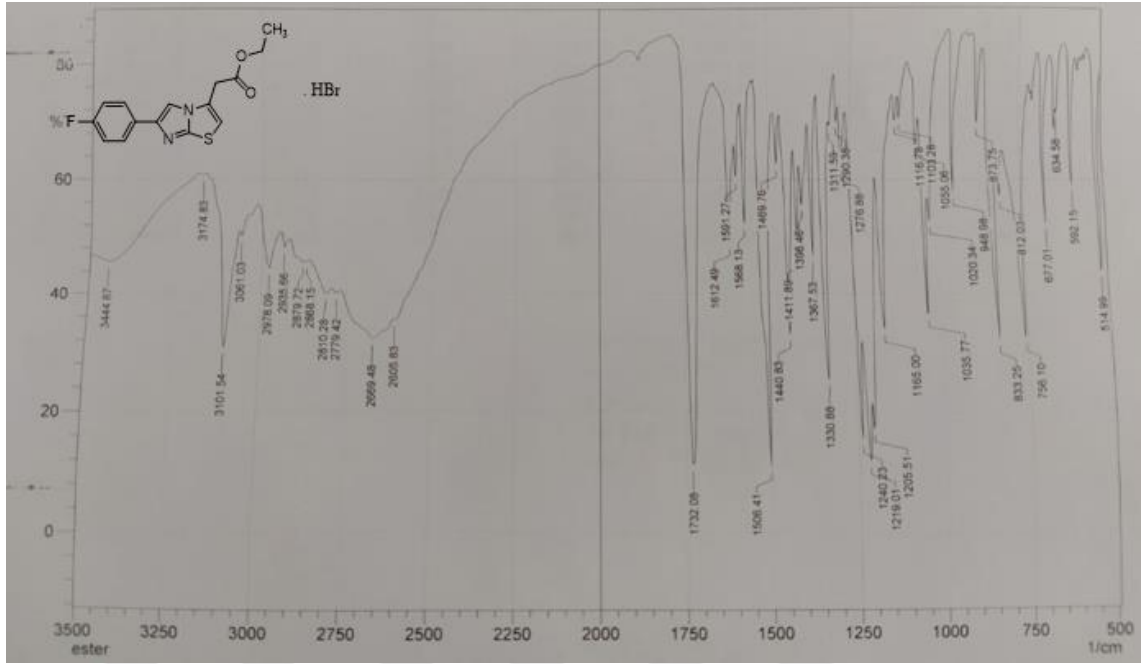
 TK: Kloroform:metanol (9:1) **2-Rf:** 0,90; **1-Rf:** 0,26

Spektral Bulgular:

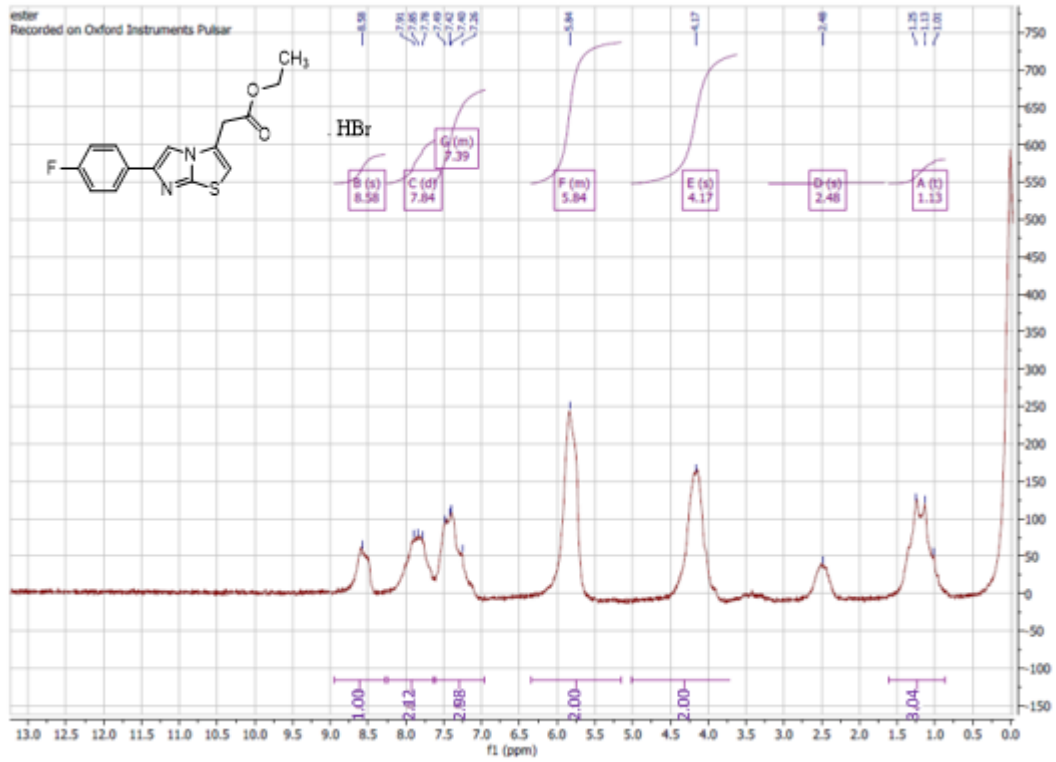
UV (EtOH)  maks (nm) ( ): 233,00 (  35321); 200,50 (  26896)

IR  max (KBr, cm⁻¹): 3101 (aromatik C-H gerilme bandı), 2978, 2879 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1732 (ester C=O gerilme bandı), 1612, 1568, 1506, 1440 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1411, 1367 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1219 (ester C-O gerilme bandı), 1165 (ar. C-F gerilme bandı), 833 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).

¹HNMR (60 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS)   (ppm): 1,13 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, -OCH₂CH₃), 4,17 (s, 2H, CH₂CO), 5,15-6,34 (m, 2H -OCH₂CH₃), 6,96-7,64 (m, 3H, F-Ph C_{3,5}-H ve imid.tiy. C₂-H), 7,84 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz, F-Ph C_{2,6}-H), 8,58 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H).



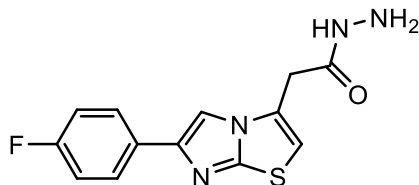
Şekil 4-3: Bileşik 2'nin IR Spektrumu



Şekil 4-4: Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu

4.1.3. 2-[6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetohidrazid (3)

0,005 mol bileşik **2** ve 0,025 mol hidrazin hidrat'dan (%98) **2.6.4.**'de verilen yöntemle göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,23 gram (% 85,19)

E.d.: 138-140°C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **3-Rf:** 0,24; **2-Rf:** 0,90

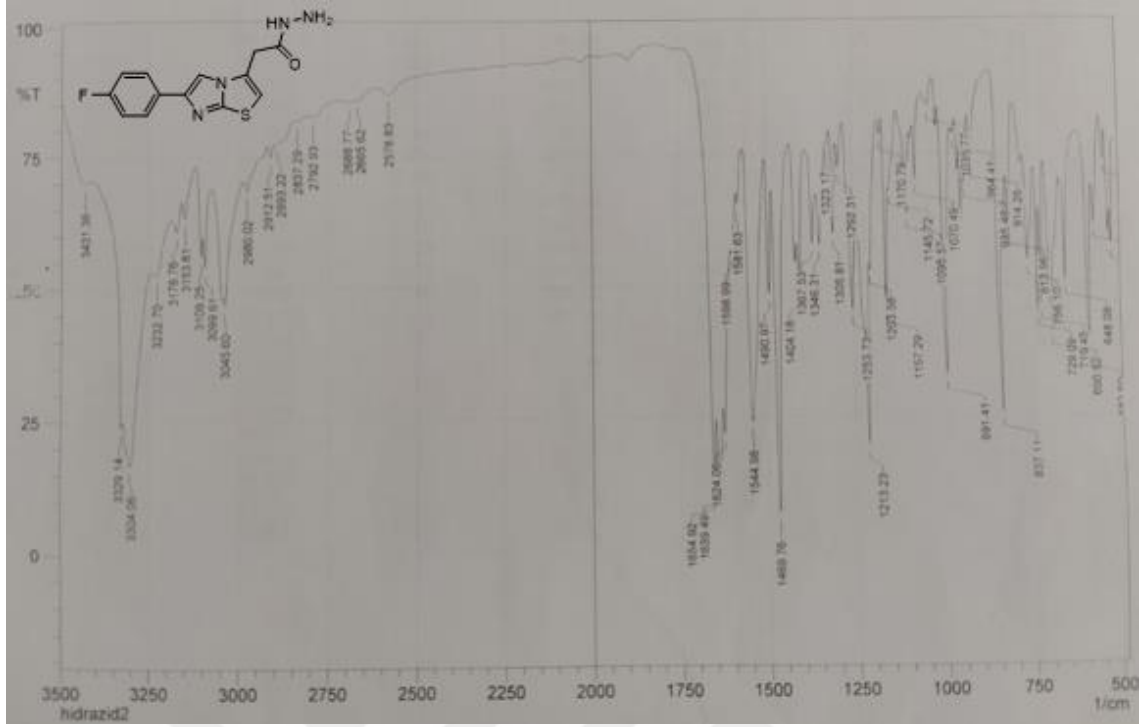
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 231,50 (ϵ 36078); 201,00 (ϵ 20456)

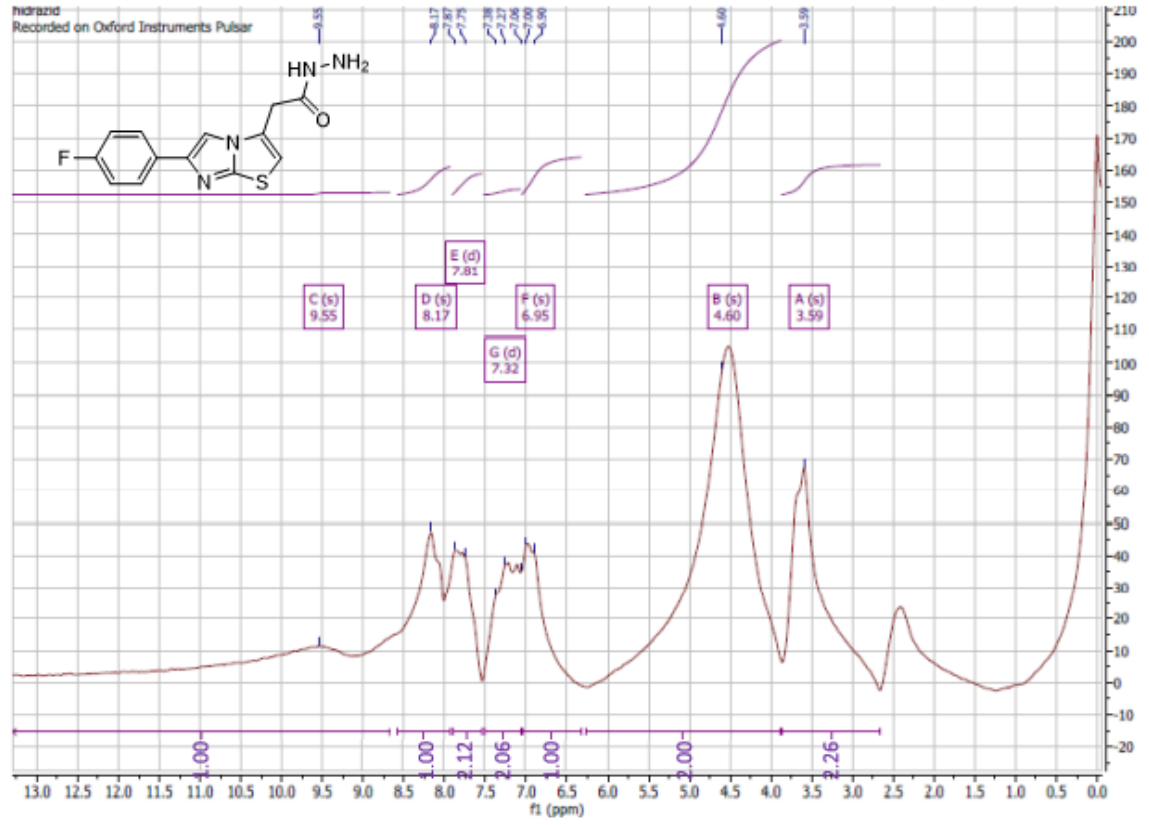
IR ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3304, 3232 (N-H gerilme bandları), 3099 (aromatik C-H gerilme bandı), 2980, 2893 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1654 (amid I; C=O gerilme bandı), 1624, 1544, 1490, 1469 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1404, 1367 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1305, 1253 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1157 (ar. C-F gerilme bandı), 837 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

^1H NMR (60 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm):

3,59 (s, 2H, CH₂CO), 4,60 (yaygın s, 2H, NH₂), 6,95 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,32 (d, 2H, J = 6,6 Hz, F-Ph C_{3,5}-H), 7,81 (d, 2H, J = 7,4 Hz, F-Ph C_{2,6}-H), 8,17 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,55 (s, 1H, CONH).

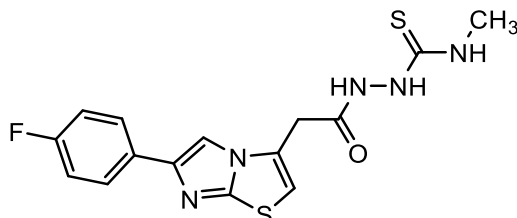


Şekil 4-5: Bileşik 3'ün IR Spektrumu

Şekil 4-6: Bileşik 3'ün ¹H NMR Spektrumu

4.1.4. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil)-N-metilhidrazin-1-karbotiyoamid (4a)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol metil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,45 gram (% 80,29)

E.d.: 210 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4a**-Rf: 0,32; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₁₅H₁₄FN₅OS₂ (363,43 gram/mol)

Hesaplanan: C, 49,57; H, 3,88; N, 19,27

Bulunan: C, 49,53; H, 4,08; N, 19,02

Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 247,00 (ε 37564); 200,50 (ε 25687)

IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3217, 3153 (N-H gerilme bandları), 3076 (aromatik C-H gerilme bandı), 2972, 2899 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1674 (amid I, C=O gerilme bandı), 1612, 1548, 1489, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1409, 1352 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1292, 1261 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1217 (C=S gerilme bandı), 1151 (ar. C-F gerilme bandı), 848 (aromatik 1,4-disubstitüsyon).

¹HNMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):* 2,93 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H, NCH₃), 3,83 (s, 2H, CH₂CONH), 7,09 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,25 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,86 (dd, *J* = 8,7 ; 3,1 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,13 (s, 1H, NH), 8,15 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,35 (s, 1H, NH), 10,18 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

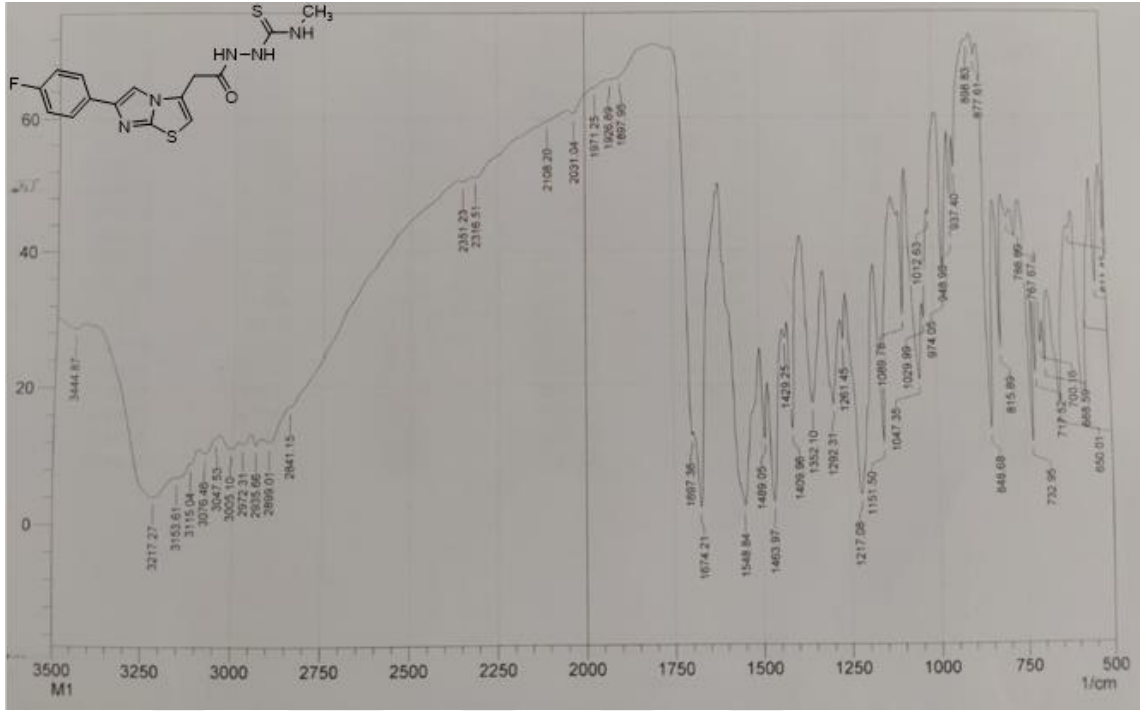
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 31,39 (N-CH₃), 33,15 (CH₂), 108,82 (imid.tiy. C₅), 110,90 (imid.tiy. C₂), 115,99 (d, *J* = 21.2 Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,57

(imid.tiy. C₃), 126,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 131,27 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 145,43 ; 145,50 (imid.tiy. C₆), 149,06 ; 149,11 (imid.tiy. C_{7a}), 161,82 (d, $J = 241,2$ Hz, 4-FPh C₄), 167,22 (CONH), 171,62 (C=S).

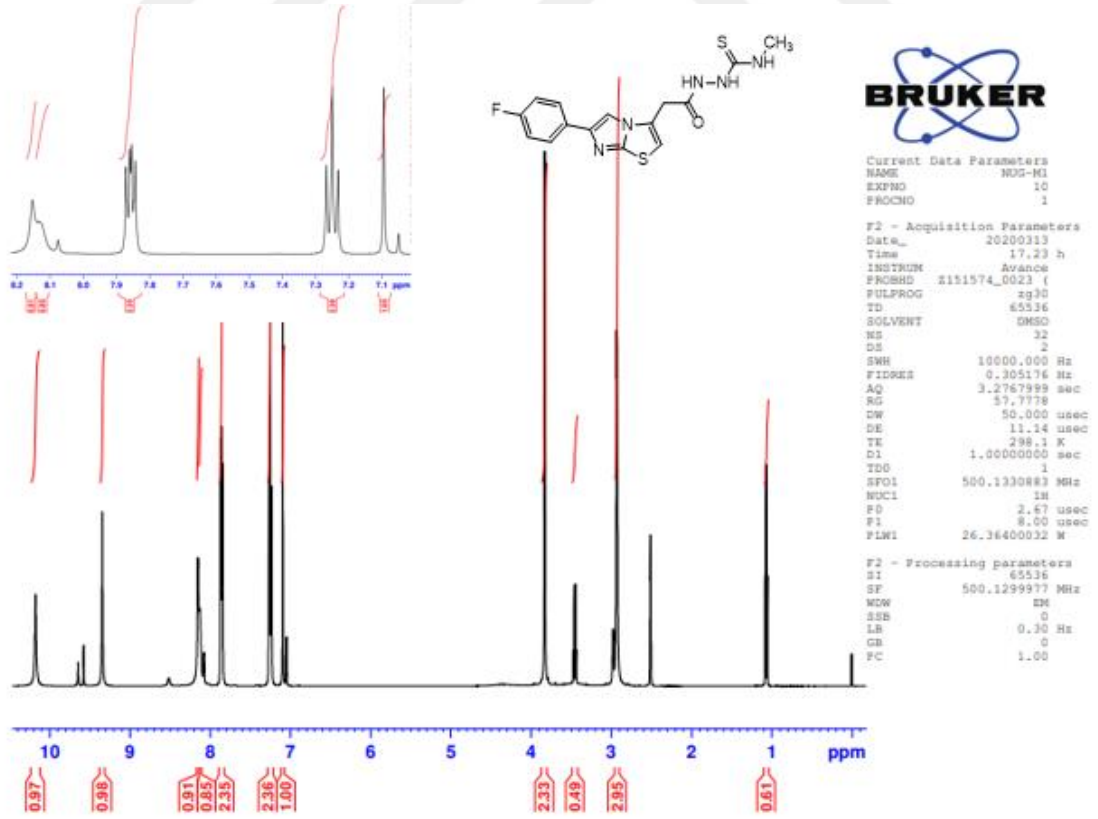
¹H-NMR / ¹³C-NMR (HSQC-2D) (500 MHz-125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm):
 2,93 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H / 31,40 N-CH₃), 3,83 (s, 2H / 33,15 CH₂CONH), 7,10 (s, 1H / 110,91 imid.tiy. C₂-H), 7,25 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H / 115,99 d, $J = 21,2$ Hz 4-FPh C_{3,5}-H), 7,86 (dd, $J = 8,8$; 3,1 Hz, 2H / 126,96 d, $J = 8,8$ Hz, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,14 (s, 1H, NH), 8,16 (s, 1H / 108,82 imid.tiy. C₅-H).

¹H-NMR / ¹³C-NMR (HMBC-2D) (500 MHz-125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm):
 2,93 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H NCH₃ / 171,63 (C=S)), 3,83 (s, 2H, CH₂CONH / 110,91 (imid.tiy. C₂), 126,57 (imid.tiy. C₃), 167,24 (CONH)), 7,10 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H / 33,15 (CH₂), 126,57 (imid.tiy. C₃), 149,07 ; 149,12 (imid.tiy. C_{7a})), 7,25 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H / 115,99 (d, $J = 21,2$ Hz 4-FPh C_{3,5}), 131,27 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 161,82 (d, $J = 241,2$ Hz, 4-FPh C₄), 7,86 (dd, $J = 8,8$; 3,1 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H / 115,99 (d, $J = 21,2$ Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 161,82 (d, $J = 241,2$ Hz, 4-FPh C₄), 145,44 ; 145,51 (imid.tiy. C₆)), 8,14 (s, 1H, NH / 31,40 (N-CH₃), 171,63 (C=S)), 8,16 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H / 145,44 ; 145,51 (imid.tiy. C₆), 149,07 ; 149,12 (imid.tiy. C_{7a})), 9,35 (s, 1H, NH / 171,63 (C=S)), 10,18 (s, 1H, NH / 167,24 (CONH)).

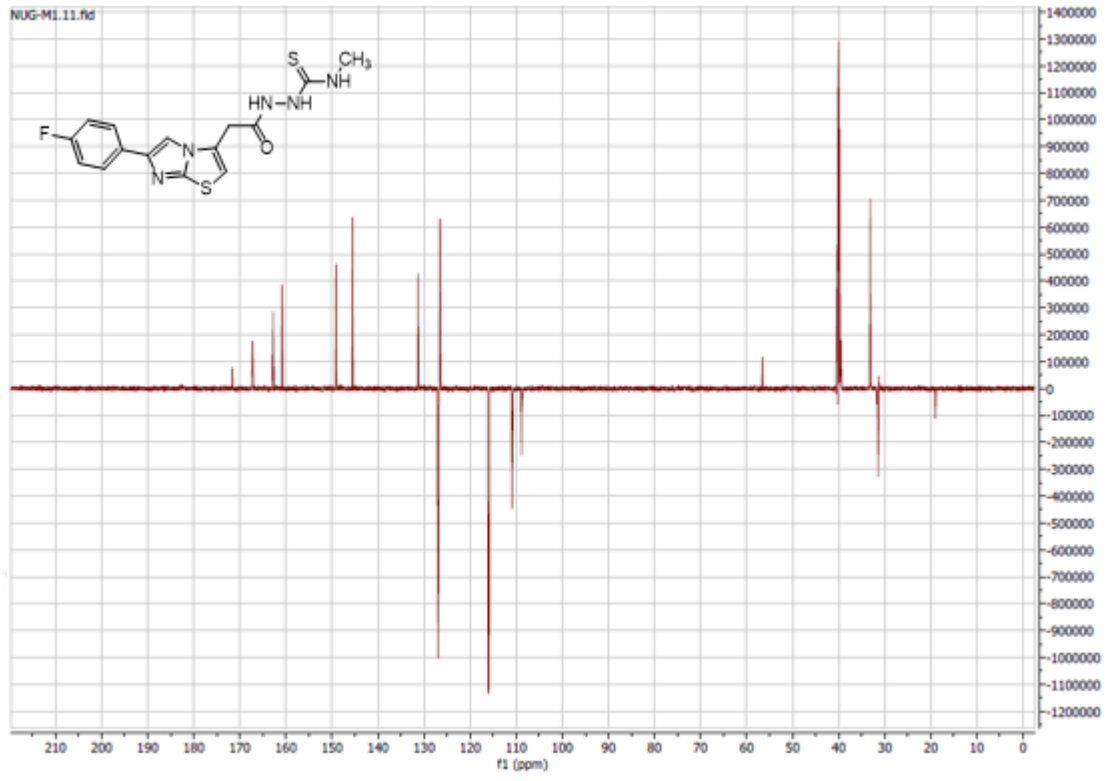
ESI (-) MS m/z (%): 362 ([M-H]⁻ ; 100).



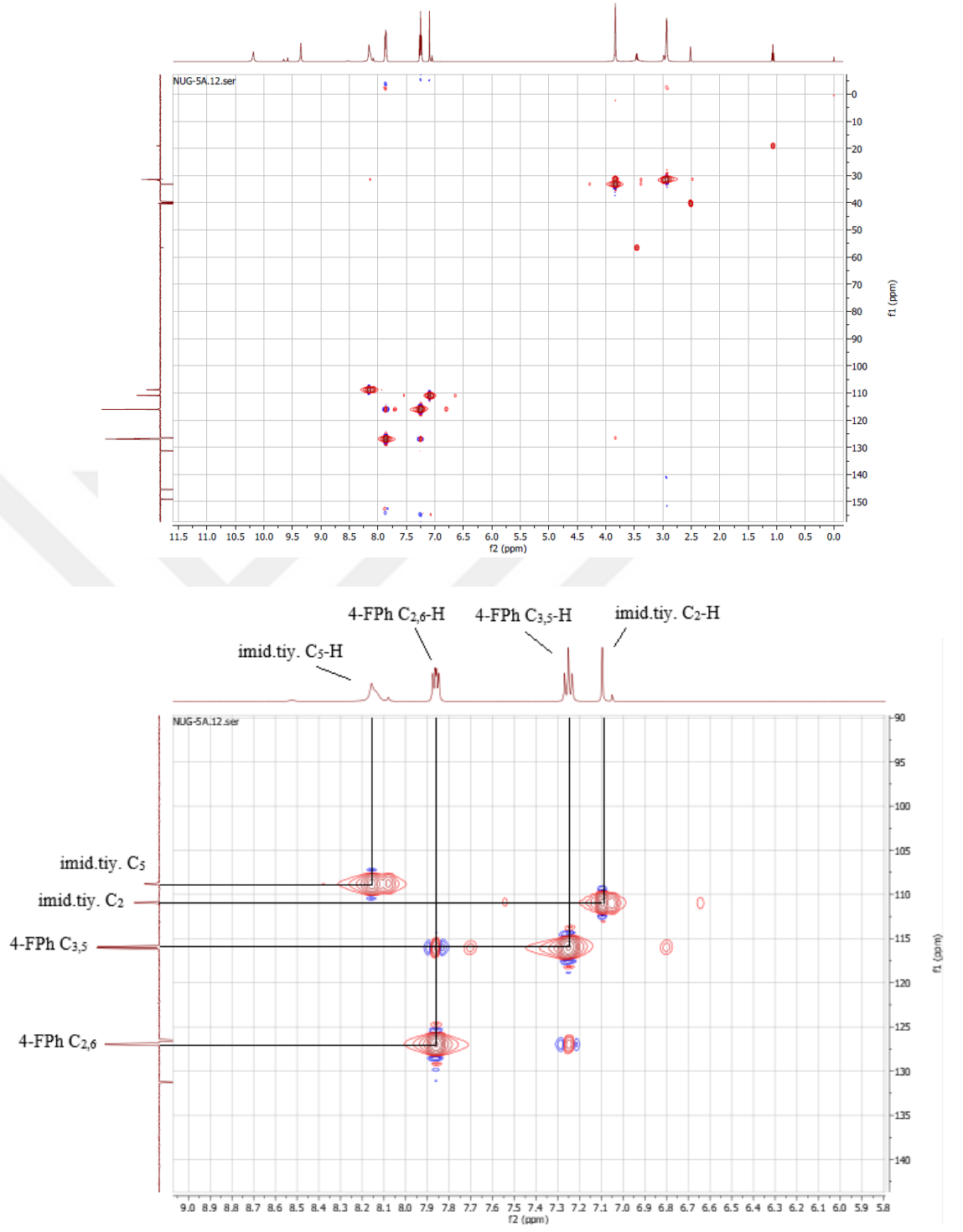
Şekil 4-7: Bileşik 4a'nın IR spektrumu



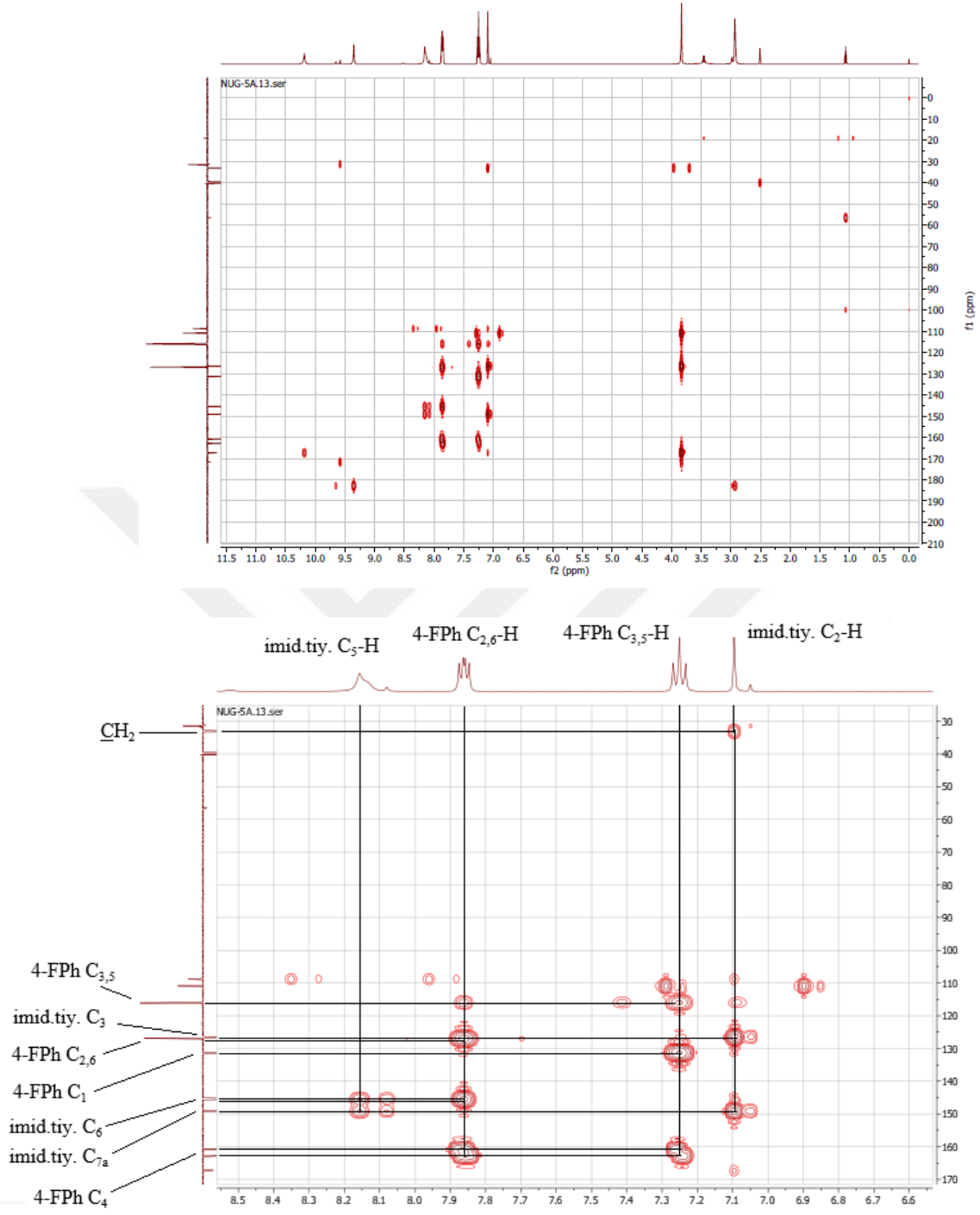
Şekil 4-8: Bileşik 4a'nın ¹H NMR spektrumu



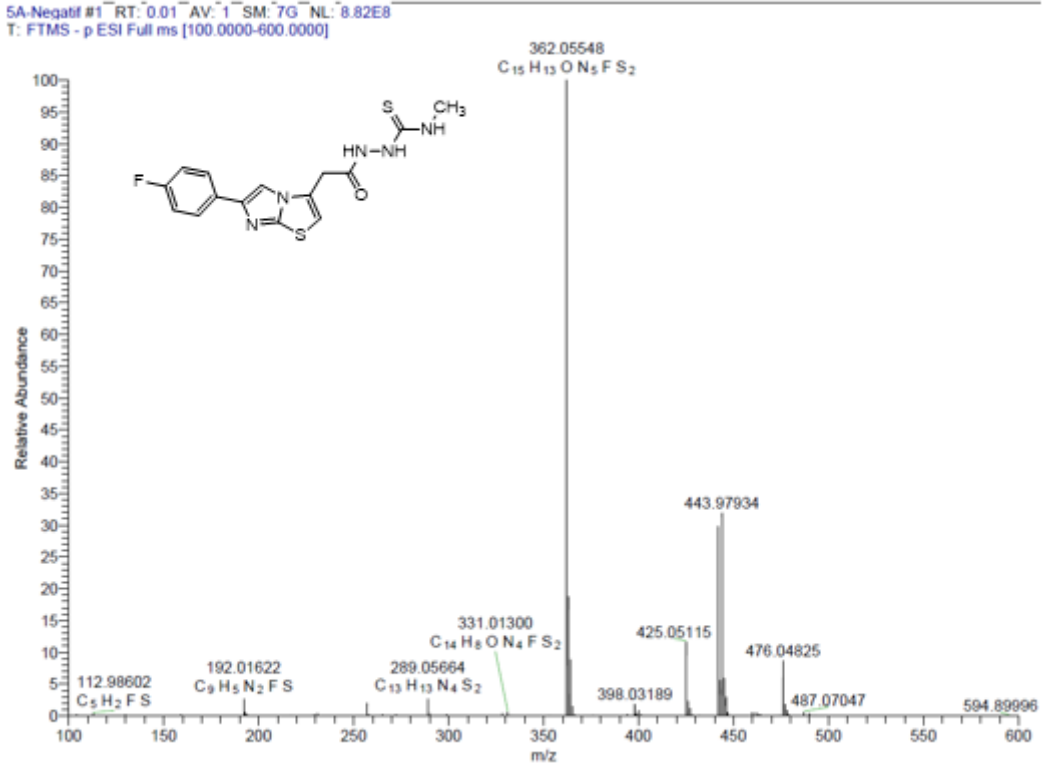
Şekil 4-9: Bileşik 4a'nın ^{13}C NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-10: Bileşik 4a'nın HSQC-2D spektrumu



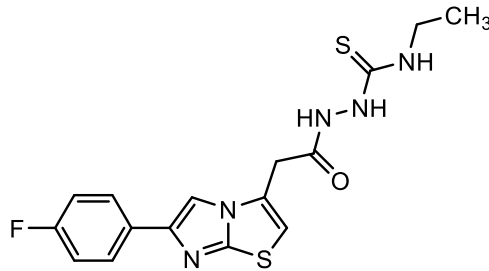
Şekil 4-11: Bileşik 4a'nın HMBC-2D spektrumu



Şekil 4-12: Bileşik 4a'nın kütle spektrumu (ESI (-))

4.1.5. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil)-N-etilhidrazin-1-karbotiyoamid (4b)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol etil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,54 gram (% 81,88)

E.d.: 225-226 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) 4b-Rf: 0,35; 3-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₁₆H₁₆FN₅OS₂ (377,46 gram/mol)

Hesaplanan: C, 50,91; H, 4,27; N, 18,55

Bulunan: C, 51,03; H, 4,35; N, 18,60

Spektral Bulgular:

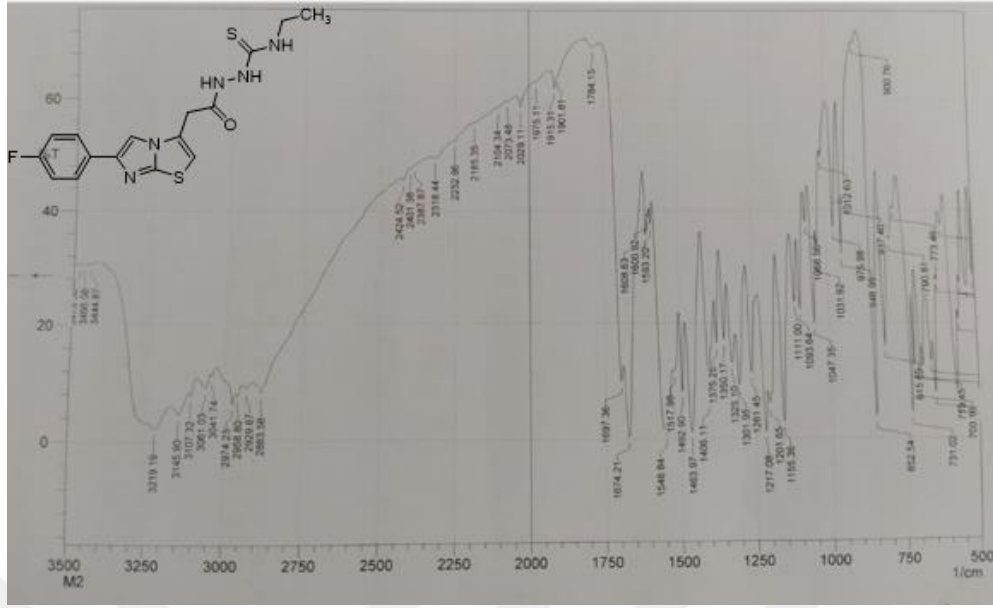
UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 248,50 (ϵ 26792); 199,50 (ϵ 24532)

IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3219, 3145 (N-H gerilme bandları), 3061 (aromatik C-H gerilme bandı), 2974, 2883 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1674 (amid I, C=O gerilme bandı), 1600, 1548, 1492, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1406, 1375 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1301, 1261 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1217 (C=S gerilme bandı), 1155 (ar. C-F gerilme bandı), 852 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).

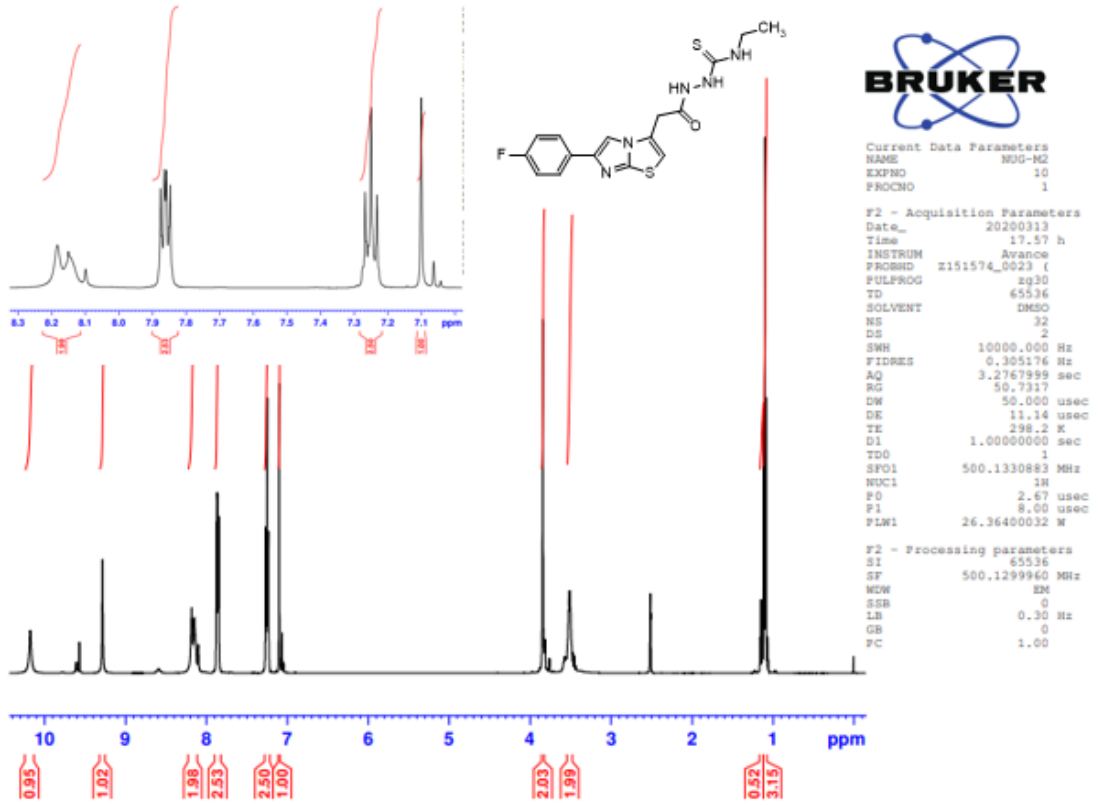
¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): *, 1,10 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -CH₃), 3,46-3,62 (m, 2H, N-CH₂), 3,84 (s, 2H, CH₂CONH), 7,10 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,25 (t, J = 8,9 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,86 (dd, J = 8,6 ; 3,2 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,14 (s, 1H, NH), 8,18 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,28 (s, 1H, NH), 10,18 (s, 1H, NH).

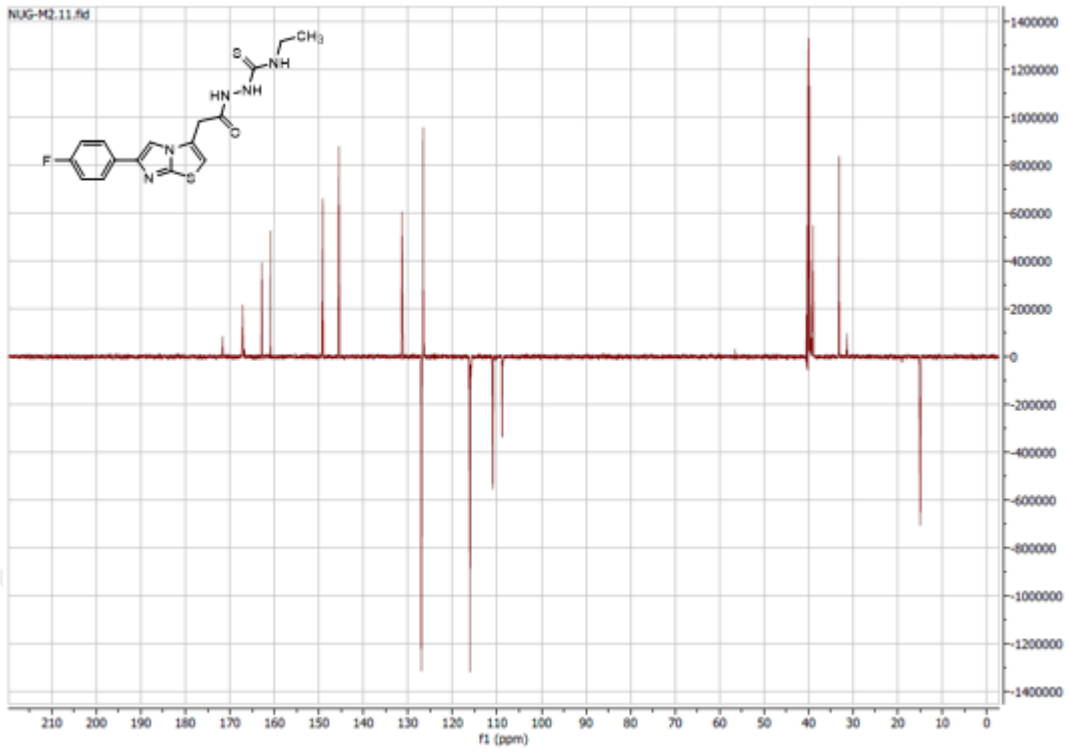
*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 14,92 (NHCH₂CH₃), 31,40 (-NH-CH₂-CH₃), 33,16 (-CH₂CONH), 108,84 (imid.tiy. C₅), 110,92 (imid. tiy. C₂), 115,98 (d, J = 21,3 Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,59 (imid.tiy. C₃), 126,94 (d, J = 8,8 Hz, 4-FPh C_{2,6}), 131,29 (d, J = 3,8 Hz 4-FPh C₁), 145,48 ; 145,52 (imid.tiy. C₆), 149,07 ; 149,12 (imid.tiy. C_{7a}), 161,83 (d, J = 241,3 Hz, 4-FPh C₄), 167,14 (CONH), 171,61 (C=S).



Şekil 4-13: Bileşik 4b'nin IR spektrumu

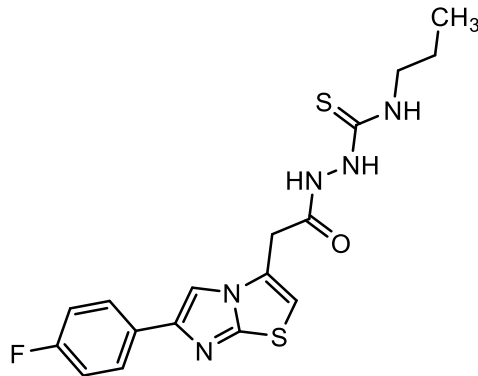
Şekil 4-14: Bileşik 4b'nin ¹HNMR spektrumu



Şekil 4-15: Bileşik 4b'nin ¹³CNMR (APT) spektrumu

4.1.6. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil)-N-propilhidrazin-1-karbotiyoamid (4c)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol propil izotiyosiyonat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,62 gram (% 82,90)

E.d.: 237-238 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) 4c-Rf: 0,38; 3-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₁₇H₁₈FN₅OS₂ (391,48 gram/mol)

Hesaplanan: C, 52,16; H, 4,63; N, 17,89

Bulunan: C, 52,12; H, 4,76; N, 17,86

Spektral Bulgular:

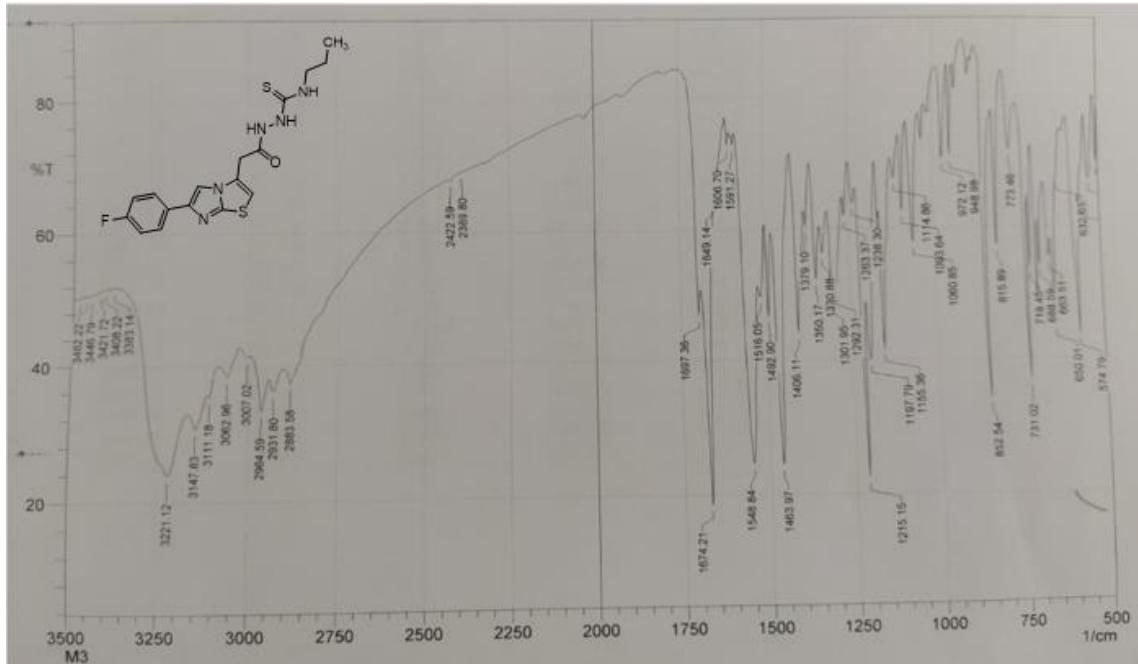
UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 249,00 (ϵ 34560); 198,65 (ϵ 25692)

IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3221, 3147 (N-H gerilme bandları), 3062 (aromatik C-H gerilme bandları), 2964, 2883 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1674 (amid I, C=O gerilme bandı), 1606, 1548, 1492, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1406, 1350 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1292, 1263 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1215 (C=S gerilme bandı), 1155 (ar. C-F gerilme bandı), 852 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

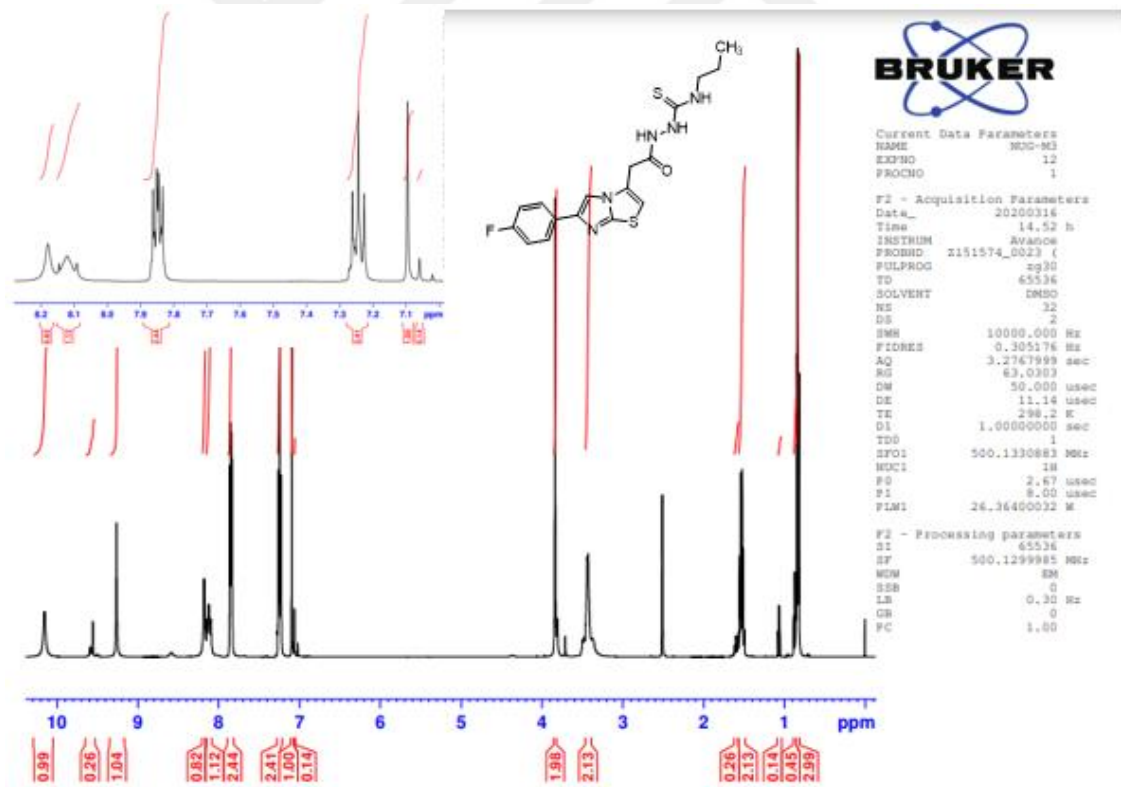
¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): *, 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H, NCH₂CH₂CH₃), 1,47-1,57 (m, 2H, NHCH₂CH₂CH₃), 3,28-3,54 (m, 2H, N-CH₂), 3,84 (s, 2H, CH₂CONH), 7,10 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,25 (t, J = 8,9 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,85 (dd, J = 8,8 ; 3,4 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,12 (s, 1H, NH), 8,18 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,26 (s, 1H, NH), 10,16 (s, 1H, NH).

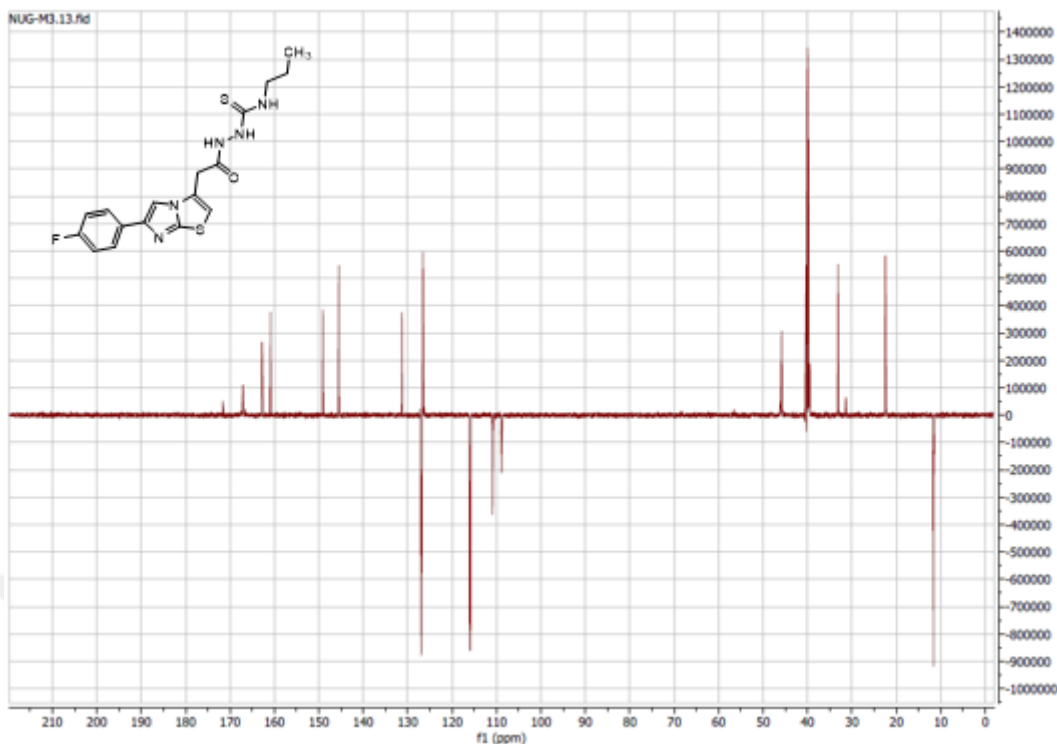
*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 11,62 (NCH₂CH₂CH₃), 22,47 (NCH₂CH₂CH₃), 33,13 (CH₂CONH), 45,83 (NCH₂CH₂CH₃), 108,86 (imid.tiy. C₅), 110,91 (imid.tiy. C₂), 115,97 (d, J = 21,3 Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,60 (imid.tiy. C₃), 126,92 (d, J = 7,5 Hz, 4-FPh C_{2,6}), 131,30 (d, J = 2,5 Hz 4-FPh C₁), 145,51 (imid.tiy. C₆), 149,07 ; 149,11 (imid.tiy. C_{7a}), 161,82 (d, J = 241,3 Hz, 4-FPh C₄), 167,12 (CONH), 171,60 (C=S).



Şekil 4-16: Bileşik 4c'nin IR spektrumu

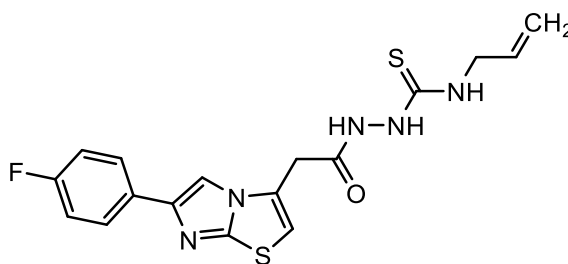
Şekil 4-17: Bileşik 4c'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-18: Bileşik 4c'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.7. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)-*N*-allilhidrazin-1-karbotiyoamid (4d)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol allil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,74 gram (% 89,63)

E.d.: 228-229 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4d**-Rf: 0,28; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{OS}_2$ (389,47 gram/mol)

Hesaplanan: C, 52,43; H, 4,14; N, 17,98

Bulunan: C, 52,37; H, 4,25; N, 17,91

Spektral Bulgular: 253,50 (ϵ); 204,00 (ϵ)

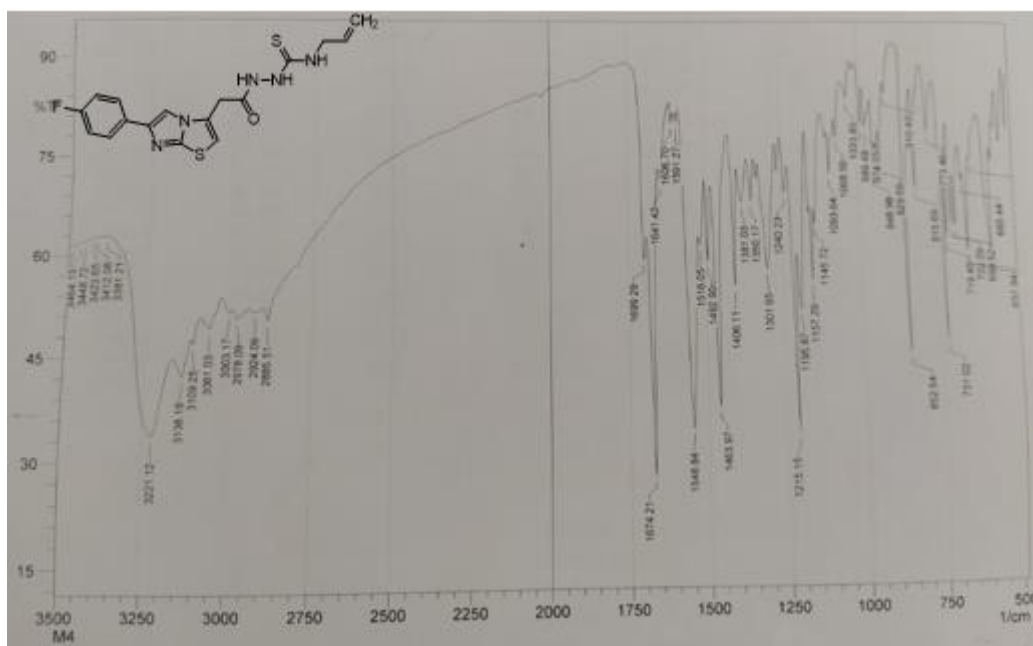
UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 249,00 (ϵ 34256); 199,26 (ϵ 45222)

IR ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3221, 3138 (N-H gerilme bandları), 3061 (aromatik C-H gerilme bandı), 2978, 2885 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1674 (amid I, C=O gerilme bandı), 1606, 1548, 1492, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1406, 1381 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1301, 1240 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1215 (C=S gerilme bandı), 1157 (ar. C-F gerilme bandı), 852 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

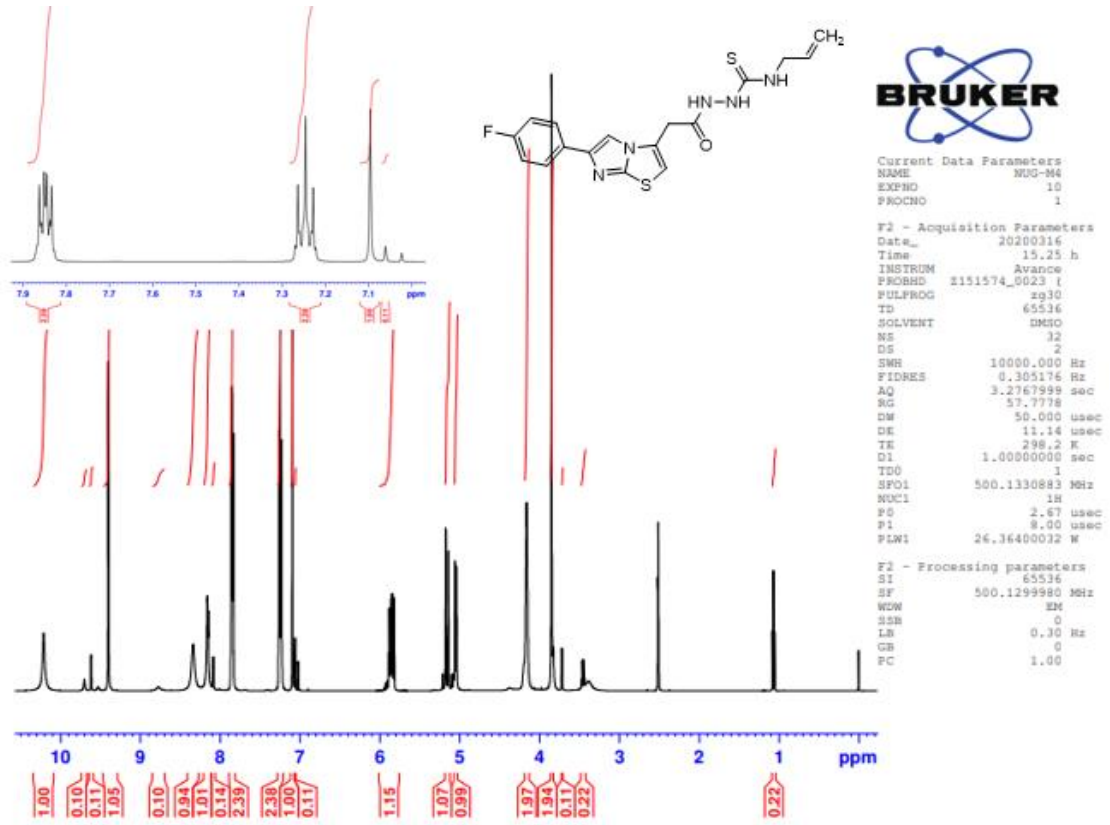
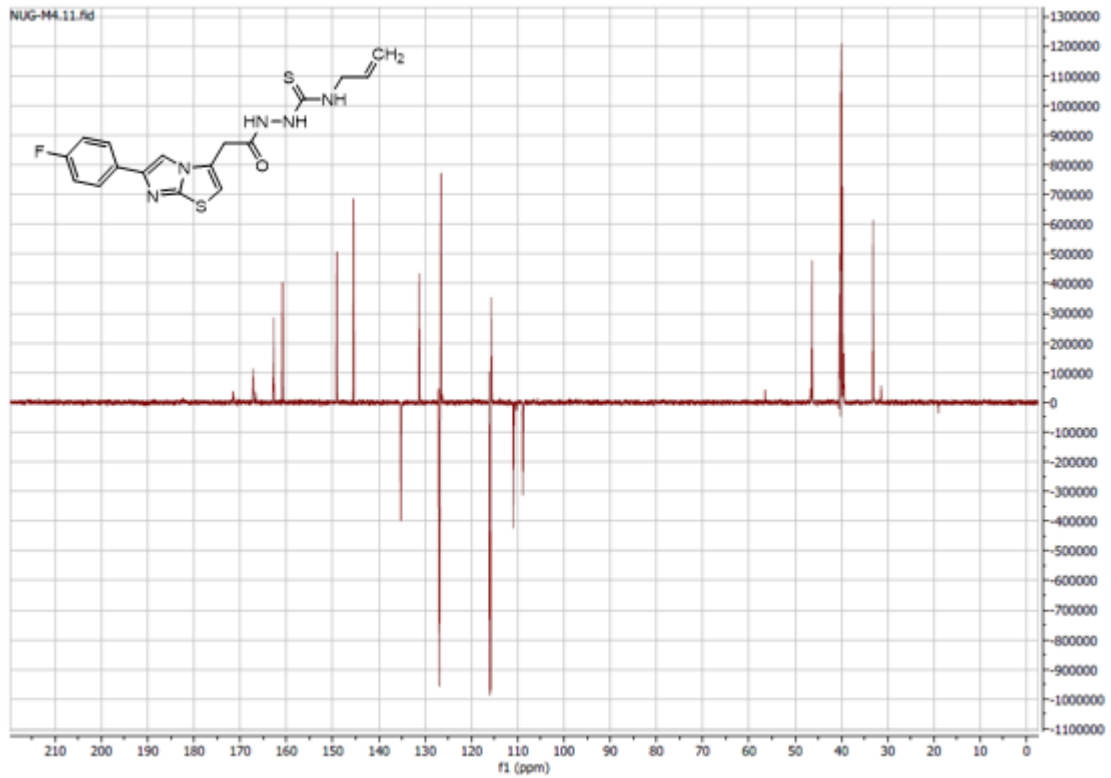
^1H NMR (500 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): *, 3,85 (s, 2H, CH_2CONH), 4,16 (s, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5,05 (dd, $J = 10,3$; 1,8 Hz, 1H, CH=CH_2 , cis), 5,15 (dd, $J = 17,2$; 1,8 Hz, 1H, CH=CH_2 , trans), 5,80-5,92 (m, 1H, CH=CH_2), 7,10 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,25 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,85 (dd, $J = 8,8$; 3,2 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,15 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 8,34 (s, 1H, NH), 9,40 (s, 1H, NH), 10,21 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 33,14 (CH_2CONH), 46,36 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 108,88 (imid.tiy. C₅), 110,90 (imid.tiy. C₂), 115,72 (CH=CH_2), 115,97 (d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,60 (imid.tiy. C₃), 126,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 131,29 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 135,29 (CH=CH_2), 145,49 (imid.tiy. C₆), 149,10 (imid.tiy. C_{7a}), 161,82 (d, $J = 242,5$ Hz, 4-FPh C₄), 167,20 (CONH), 171,57 (C=S).

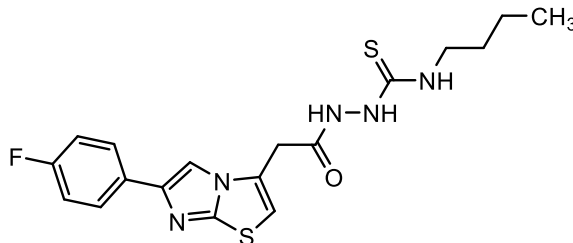


Şekil 4-19: Bileşik 4d'nin IR spektrumu

Şekil 4-20: Bileşik 4d'nin ^1H NMR spektrumuŞekil 4-21: Bileşik 4d'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.8. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil)-N-butilhidrazin-1-karbotiyoamid (4e)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol butil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,78 gram (% 87,88)

E.d.: 251-252 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4e**-Rf: 0,42; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₁₈H₂₀FN₅OS₂ (405,51 gram/mol)

Hesaplanan: C, 53,32; H, 4,97; N, 17,27

Bulunan: C, 53,20; H, 5,08; N, 17,20

Spektral Bulgular:

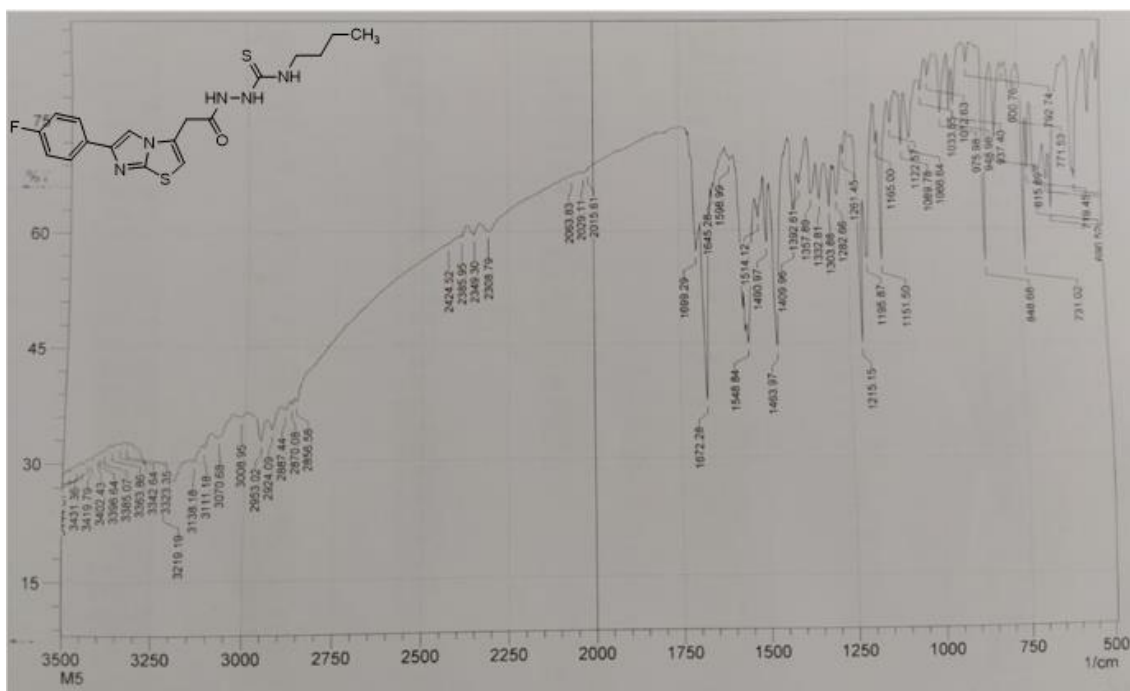
UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ε): 249,00 (ε 35628); 199,26 (ε 22354)

IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3219, 3138 (N-H gerilme bandları), 3070 (aromatik C-H gerilme bandı), 2953, 2887 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları), 1672 (amid I C=O gerilme bandı), 1598, 1548, 1490, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1409, 1357 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları), 1282, 1261 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1215 (C=S gerilme bandı), 1151 (ar. C-F gerilme bandı), 848 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

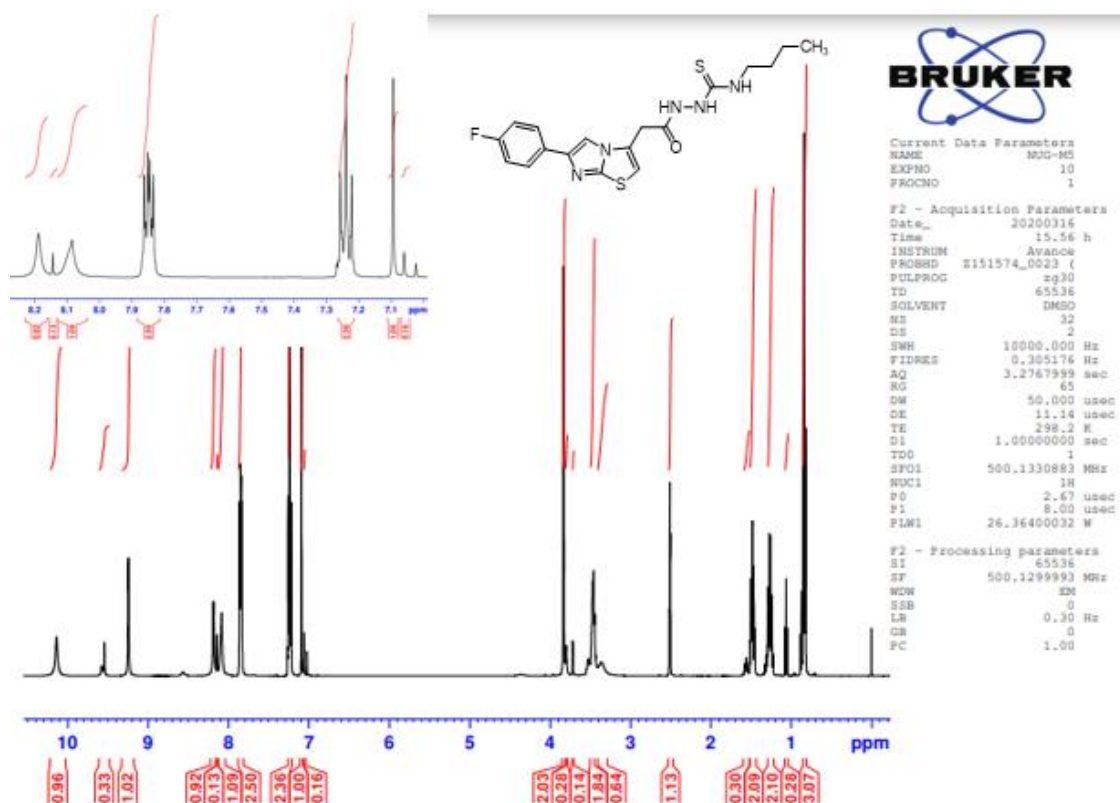
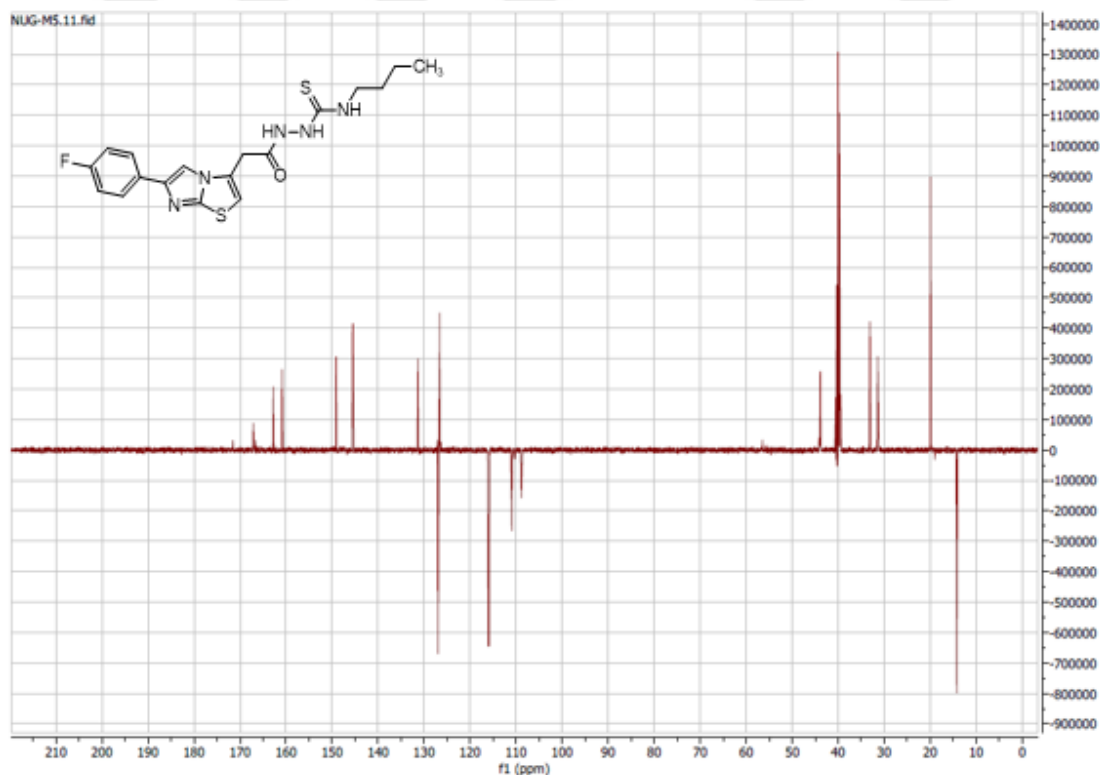
¹HNMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): *, 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1,21-1,36 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1,48 (p, 2H, *J* = 7,3 Hz, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 3,41-3,56 (m, 2H, N-CH₂), 3,83 (s, 2H, CH₂CONH), 7,09 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,24 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,85 (dd, *J* = 8,8 ; 3,4 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,08 (s, 1H, NH), 8,19 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,25 (s, 1H, NH), 10,14 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 14,23 (NCH₂CH₂CH₂C $\underline{\text{C}}$ H₃), 19,90 (NCH₂CH₂C $\underline{\text{C}}$ H₂CH₃), 31,40 (NCH₂C $\underline{\text{C}}$ H₂CH₂CH₃), 33,12 (C $\underline{\text{C}}$ H₂CONH), 43,88 (N-C $\underline{\text{C}}$ H₂CH₂CH₂CH₃), 108,86 (imid.tiy. C₅), 110,92 (imid.tiy. C₂), 115,96 (d, J = 21,3 Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,60 (imid.tiy. C₃), 126,92 (d, J = 7,5 Hz, 4-FPh C_{2,6}), 131,31 (d, J = 2,5 Hz 4-FPh C₁), 145,47 ; 145,51 (imid.tiy. C₆), 149,06 ; 149,10 (imid.tiy. C_{7a}), 161,81 (d, J = 242,5 Hz, 4-FPh C₄), 167,12 (CONH), 171,58 (C=S).

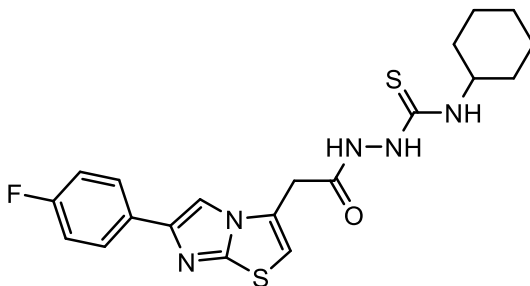


Şekil 4-22: Bileşik 4e'nin IR spektrumu

Şekil 4-23: Bileşik 4e'nin ^1H NMR spektrumuŞekil 4-24: Bileşik 4e'nin ^{13}C NMR spektrumu

4.1.9. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)-*N*-sikloheksilhidrazin-1-karbotiyoamid (4f)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol sikloheksil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,76 gram (% 81,73)

E.d.: 253-254 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4f**-Rf: 0,46; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₂₀H₂₂FN₅OS₂ (431,55 gram/mol)

Hesaplanan: C, 55,66; H, 5,14; N, 16,23

Bulunan: C, 55,42; H, 4,69; N, 16,14

Spektral Bulgular:

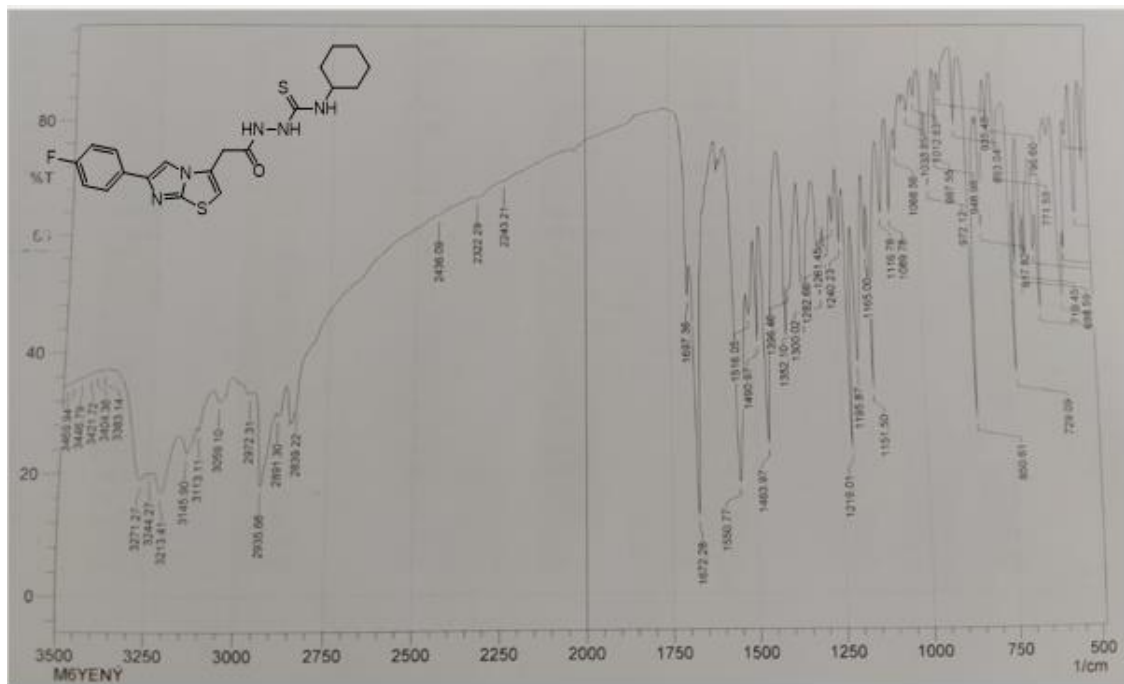
UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 241,50 (ε 30564); 199,50 (ε 20165)

IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3271, 3213 (N-H gerilme bandları), 3059 (aromatik C-H gerilme bandı), 2935, 2839 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1672 (amid I C=O gerilme bandı), 1600, 1550, 1490, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1396, 1352 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1282, 1261 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1219 (C=S gerilme bandı), 1151 (ar. C-F gerilme bandı), 850 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

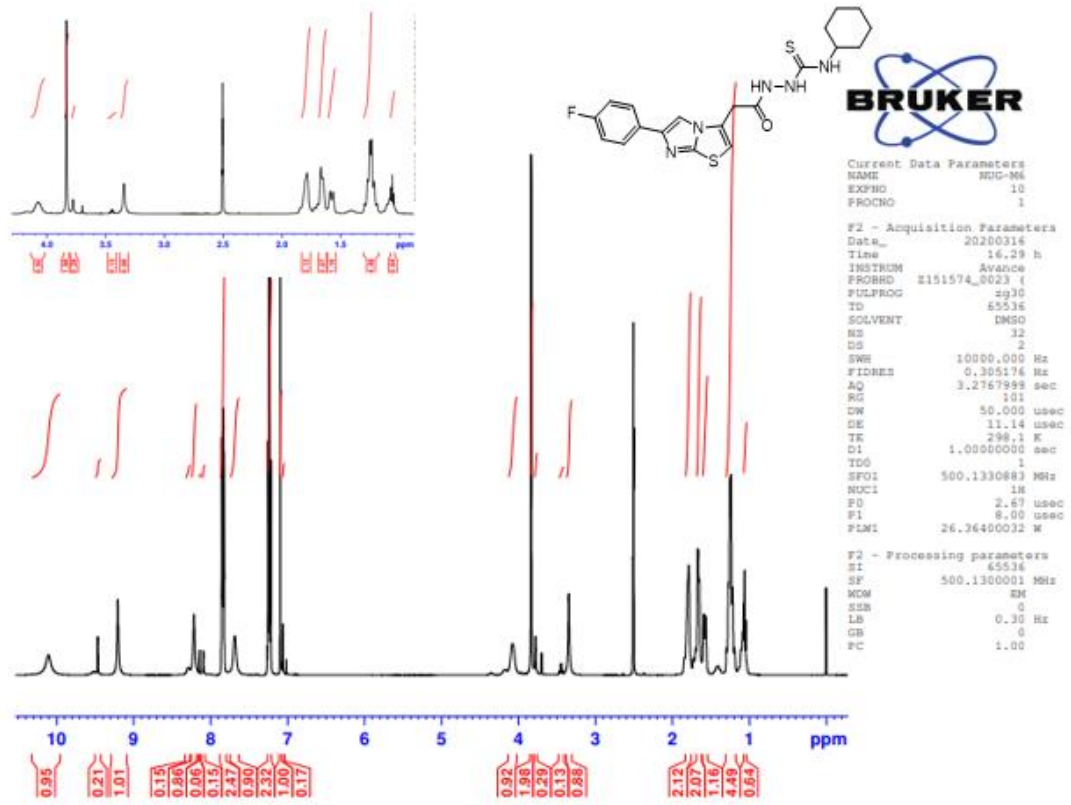
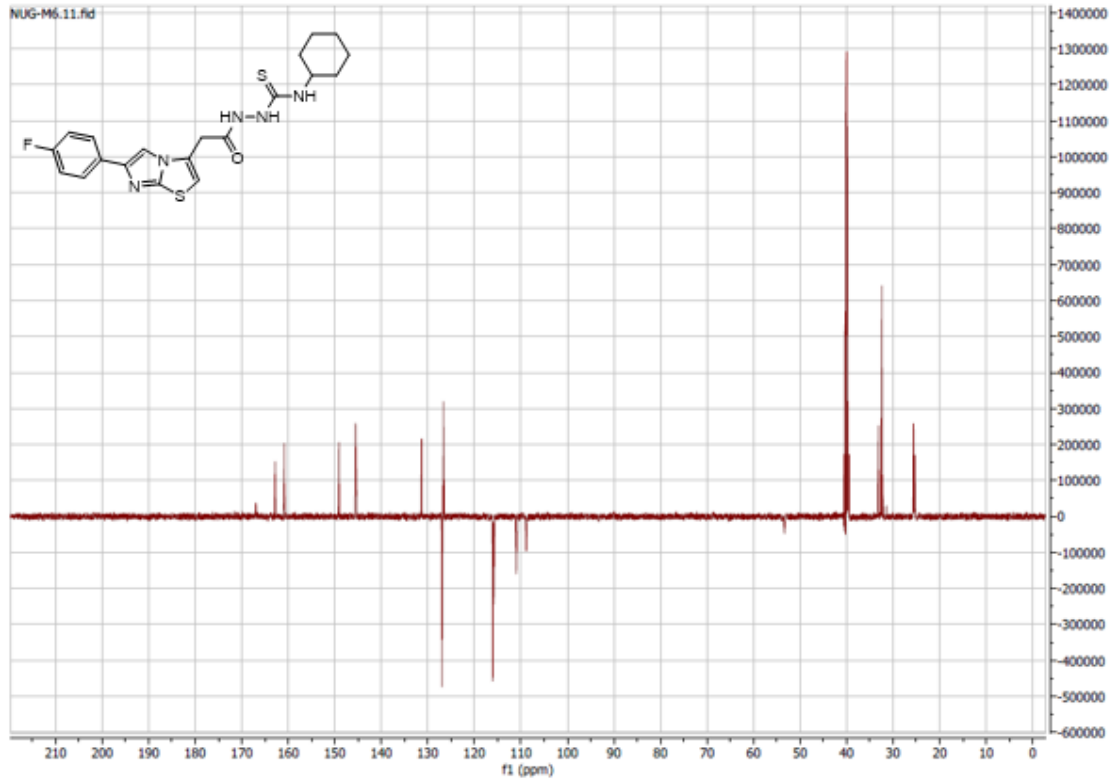
¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): *, 0,98-1,31 (m, 5H, C₆H₁₁), 1,52-1,87 (m, 5H, C₆H₁₁), 3,83 (s, 2H, CH₂CONH), 4,08 (yaygın s, 1H, C₆H₁₁), 7,09 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,24 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,84 (dd, *J* = 8,8 ; 3,2 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,09 (s, 1H, NH), 8,21 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,20 (s, 1H, NH), 10,11 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 25,32 (sikloheksan C_{3,5}), 25,61 (sikloheksan C₄), 32,44 (sikloheksan C_{2,6}), 33,13 (CH_2CONH), 53,36 (sikloheksan C₁), 108,87 (imid.tiy. C₅), 110,99 (imid.tiy. C₂), 115,95 (d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,62 (imid.tiy. C₃), 126,91 (d, $J = 7,5$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 131,31 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 145,45 ; 145,54 (imid.tiy. C₆), 149,11 (imid.tiy. C_{7a}), 161,81 (d, $J = 242,5$ Hz, 4-FPh C₄), 166,94 (CONH), 171,60 (C=S).

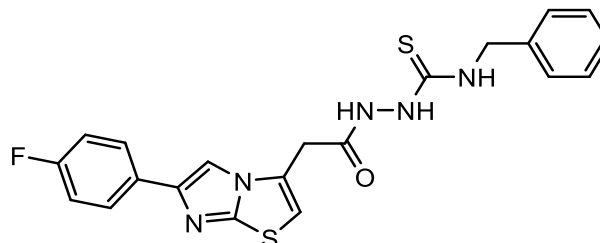


Şekil 4-25: Bileşik 4f'nin IR spektrumu

Şekil 4-26: Bileşik 4f'nin ^1H NMR spektrumuŞekil 4-27: Bileşik 4f'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.10. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil)-N-benzilhidrazin-1-karbotiyoamid (4g)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol benzil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,72 gram (% 78,30)

E.d.: 245-246 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4g**-Rf: 0,39; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₂₁H₁₈FN₅OS₂ (439,53 gram/mol)

Hesaplanan: C, 57,39; H, 4,13; N, 15,93

Bulunan: C, 57,08; H, 4,22; N, 16,02

Spektral Bulgular:

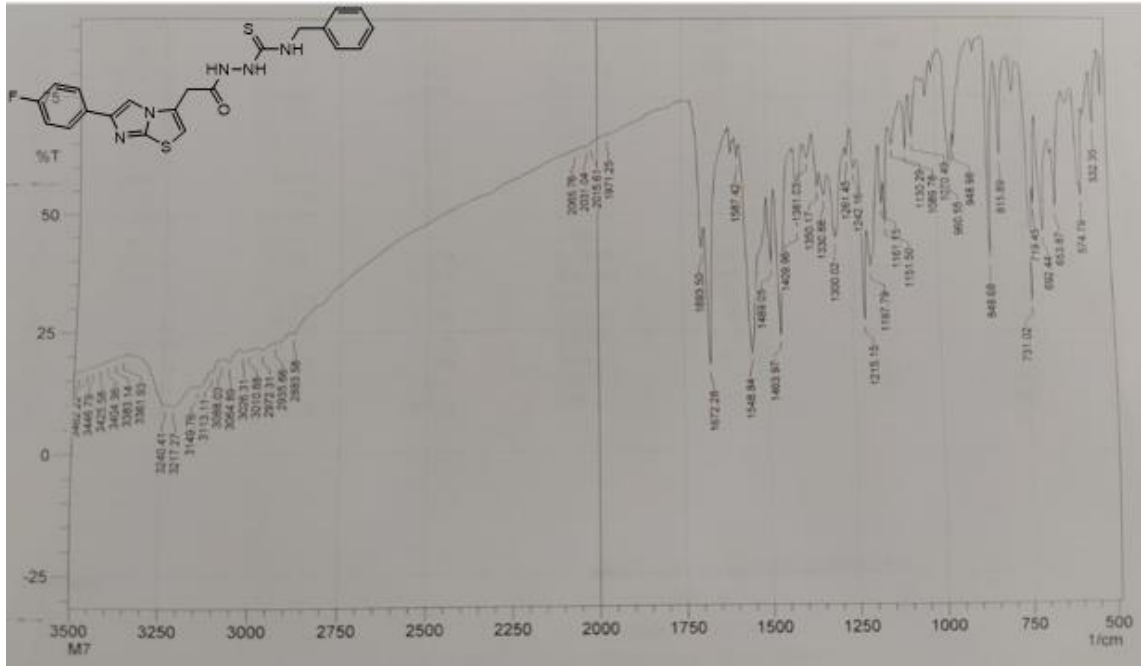
UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 241,50 (ε 38654); 200,50 (ε 26524)

IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3240, 3149 (N-H gerilme bandları), 3064 (aromatik C-H gerilme bandı), 2972, 2883 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1672 (amid I C=O gerilme bandı), 1587, 1548, 1489, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1409, 1381 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1300, 1261 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1215 (C=S gerilme bandı), 1151 (ar. C-F gerilme bandı), 848 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 731, 692 (aromatik monosüstitüsyon).

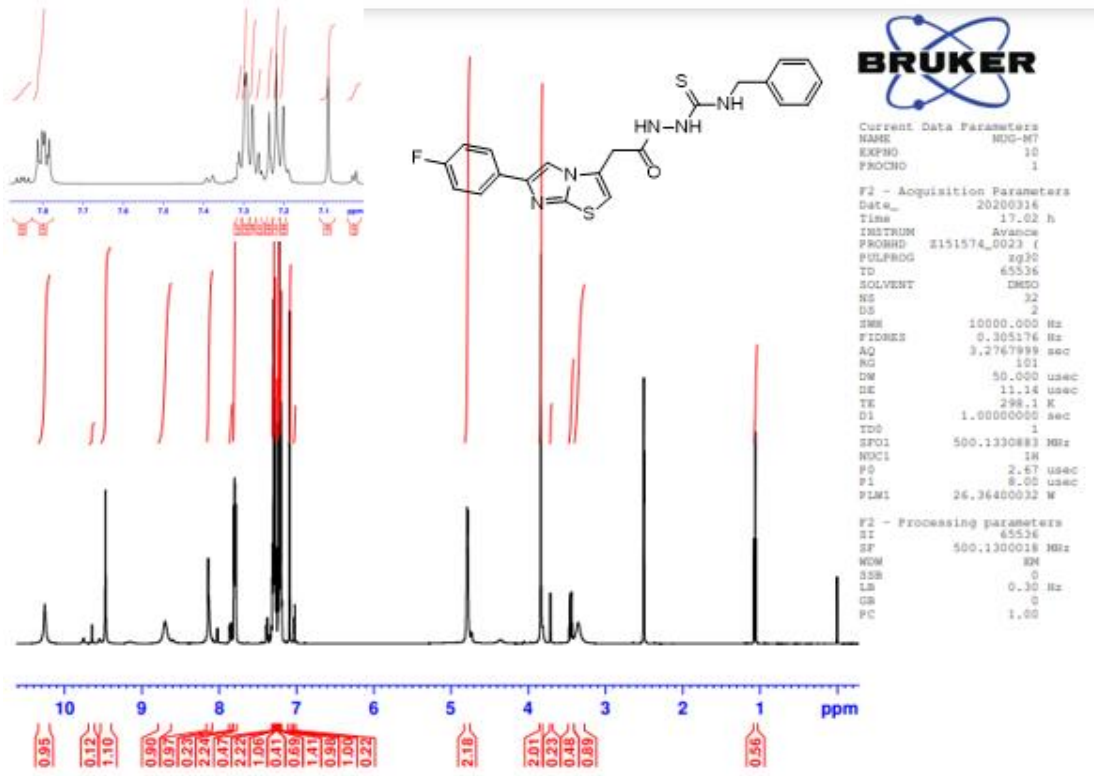
¹HNMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): *, 3,84 (s, 2H, CH₂CONH), 4,78 (d, J = 5,9 Hz, 2H, NH-CH₂-C₆H₅), 7,09 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,17-7,41 (m, 7H, 4-FPh C_{3,5}-H ve benzil), 7,80 (dd, J = 8,8 ; 3,2 Hz. 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,13 (s, 1H. imid.tiy. C₅-H), 8,70 (s, 1H, NH), 9,47 (s, 1H, NH), 10,26 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

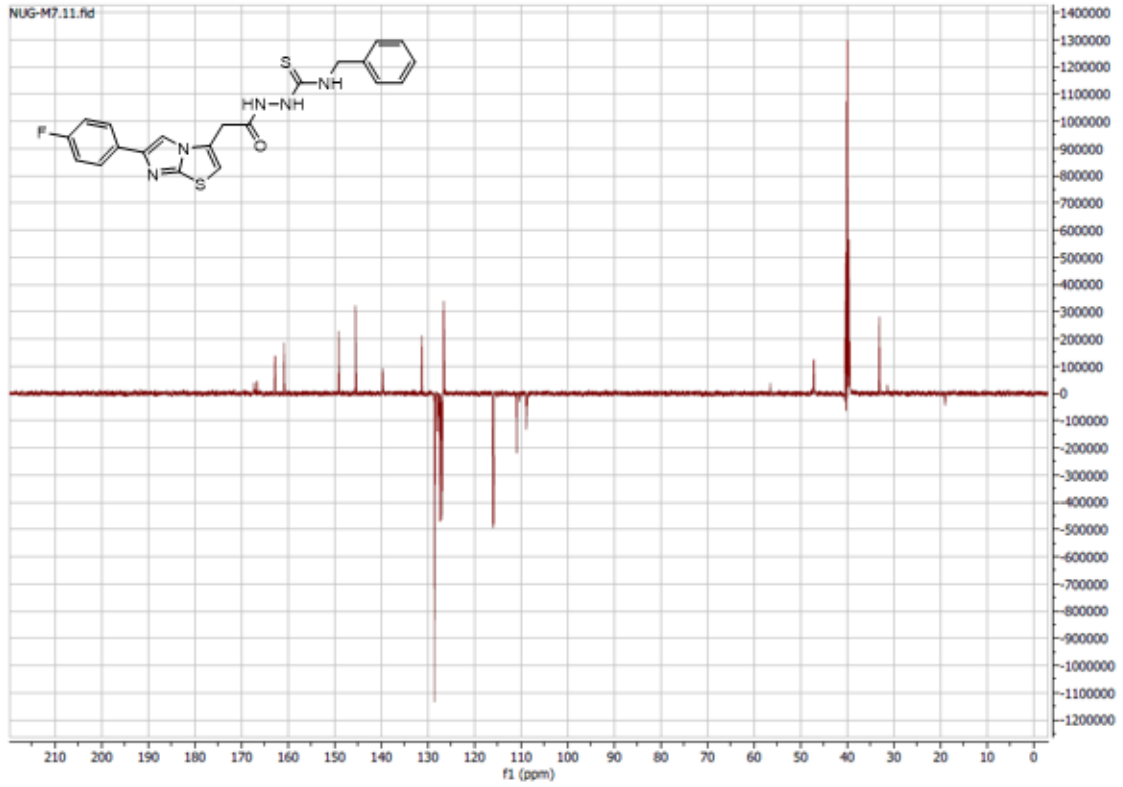
^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 33,15 (CH_2CONH), 47,19 (-NHCH $_2$), 108,86 (imid.tiy. C $_5$), 110,89 (imid.tiy. C $_2$), 115,96 (d, J = 21,3 Hz 4-FPh C $_{3,5}$), 126,59 (imid.tiy. C $_3$), 126,96 (d, J = 8,8 Hz, 4-FPh C $_{2,6}$), 127,12 (benzilik Ph C $_4$), 127,38 (benzilik Ph C $_{2,6}$), 128,55 (benzilik Ph C $_{3,5}$), 131,28 (d, J = 3,8 Hz 4-FPh C $_1$), 139,64 (benzilik Ph C $_1$), 145,43 ; 145,51 (imid.tiy. C $_6$), 149,10 (imid.tiy. C $_{7a}$), 161,80 (d, J = 242,5 Hz, 4-FPh C $_4$), 167,29 (CONH), 171,50 (C=S).



Şekil 4-28: Bileşik 4g'nin IR spektrumu



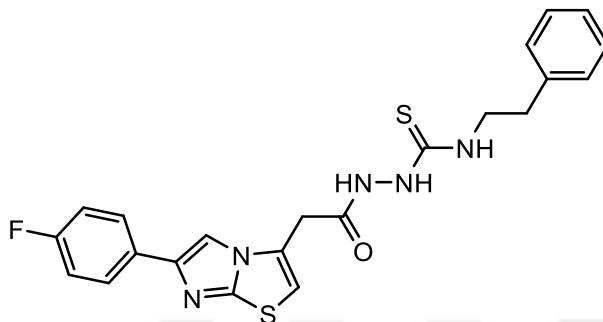
Şekil 4-29: Bileşik 4g'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4-30: Bileşik 4g'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.11. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil)-N-fenetilhidrazin-1-karbotiyoamid (4h)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol fenetil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,47 gram (% 64,94)

E.d.: 220-221 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4h**-Rf: 0,38; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₂₂H₂₀FN₅OS₂ (453,55 gram/mol)

Hesaplanan: C, 58,26; H, 4,44; N, 15,44

Bulunan: C, 58,26; H, 4,59; N, 15,50

Spektral Bulgular:

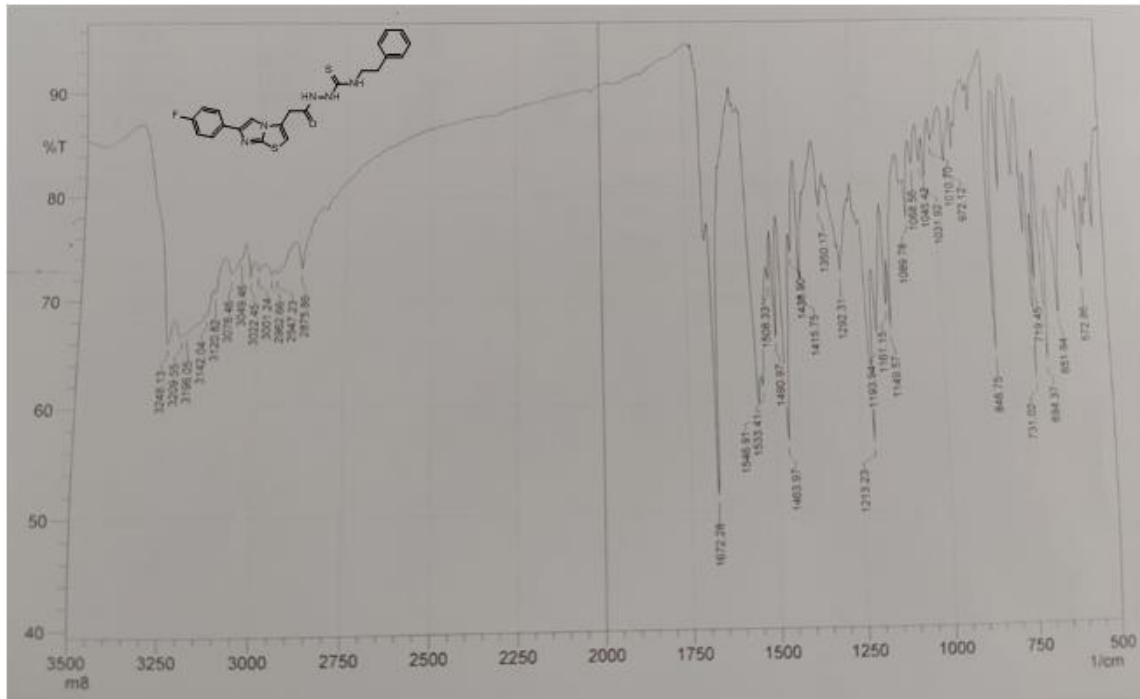
UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 241,50 (ε 40256); 199,50 (ε 25256)

IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3248, 3142 (N-H gerilme bandları), 3076 (aromatik C-H gerilme bandı), 2962, 2875 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1672 (amid I, C=O gerilme bandı), 1600, 1546, 1490, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1415, 1350 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1292, 1285 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandı), 1213 (C=S gerilme bandı), 1149 (ar. C-F gerilme bandı), 846 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 731, 694 (aromatik monosüstitüsyon).

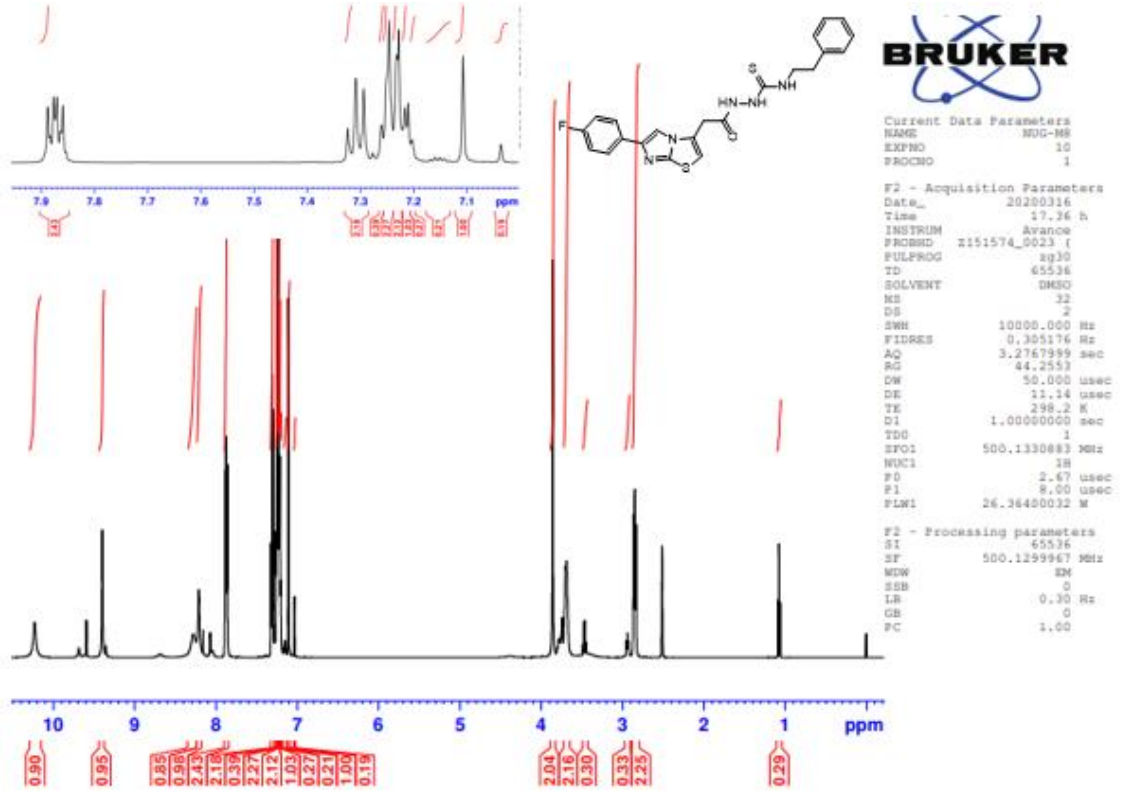
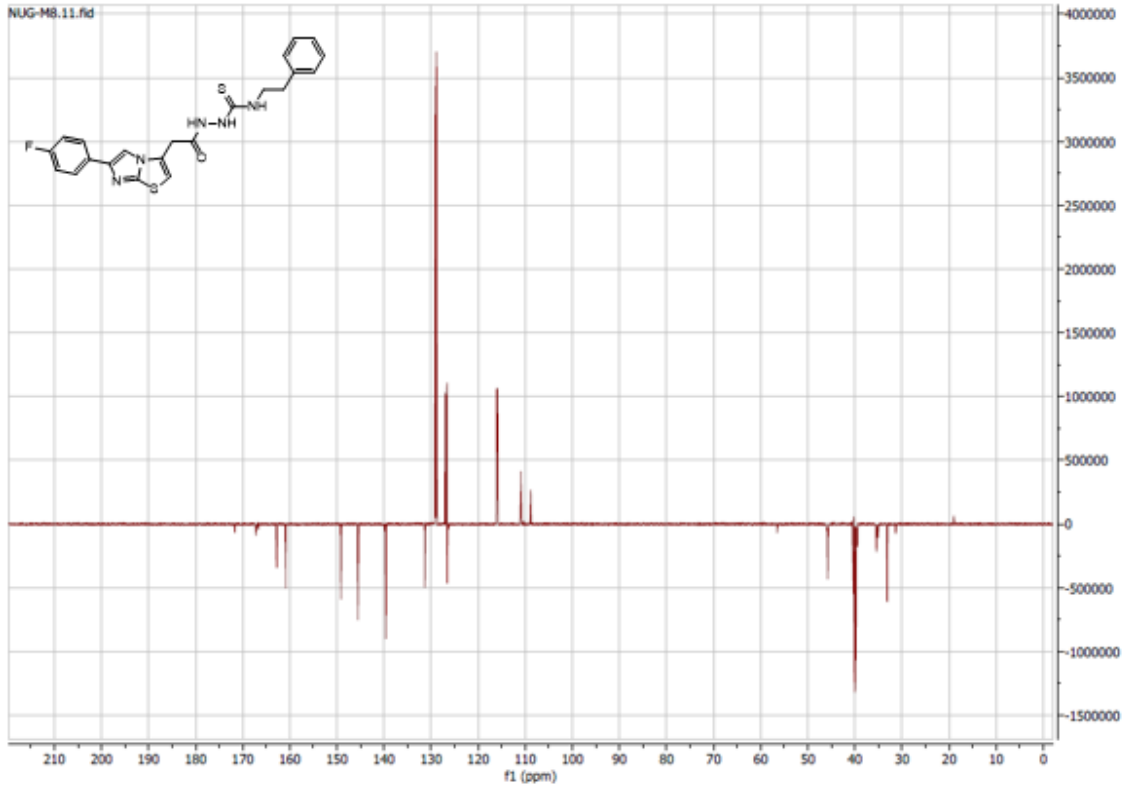
¹HNMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): *, 2,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, NHCH₂CH₂Ph), 3,64-3,79 (m, 2H, NHCH₂CH₂Ph), 3,86 (s, 2H, CH₂CONH), 7,11 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,17-7,29 (m. 5H, -CH₂CH₂C₆H₅), 7,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,87 (dd, *J* = 8,6 ; 3,2 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,21 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 8,28 (s, 1H, NH), 9,40 (s, 1H, NH), 10,23 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 33,15 ($\underline{\text{CH}_2\text{CONH}}$), 35,43 ($\text{NHCH}_2\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 45,80 ($\text{NH}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}}$), 108,86 (imid.tiy. C_5), 110,94 (imid.tiy. C_2), 115,98 (d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh $\text{C}_{3,5}$), 126,58 (imid.tiy. C_3), 126,65 (fenetil Ph C_4), 126,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 4-FPh $\text{C}_{2,6}$), 128,79, 128,89 (fenetil Ph $\text{C}_{2,6}$), 129,06; 129,12 (fenetil Ph $\text{C}_{3,5}$), 131,31 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C_1), 139,61 (fenetil Ph C_1), 145,43; 145,55 (imid.tiy. C_6), 149,14 (imid.tiy. C_{7a}), 161,82 (d, $J = 242,5$ Hz, 4-FPh C_4), 167,18 (CONH), 171,67 (C=S).

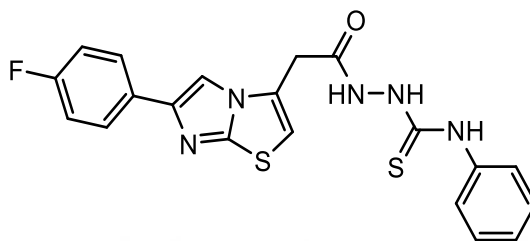


Şekil 4-31: Bileşik 4h'nin IR spektrumu

Şekil 4-32: Bileşik 4h'nin ^1H NMR spektrumuŞekil 4-33: Bileşik 4h'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.12. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4i)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol fenil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,17 gram (% 55,33)

E.d.: 191-192 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4i**-Rf: 0,41; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₂₀H₁₆FN₅OS₂ (425,50 gram/mol)

Hesaplanan: C, 56,46; H, 3,79; N, 16,46

Bulunan: C, 55,97; H, 3,77; N, 16,71

Spektral Bulgular:

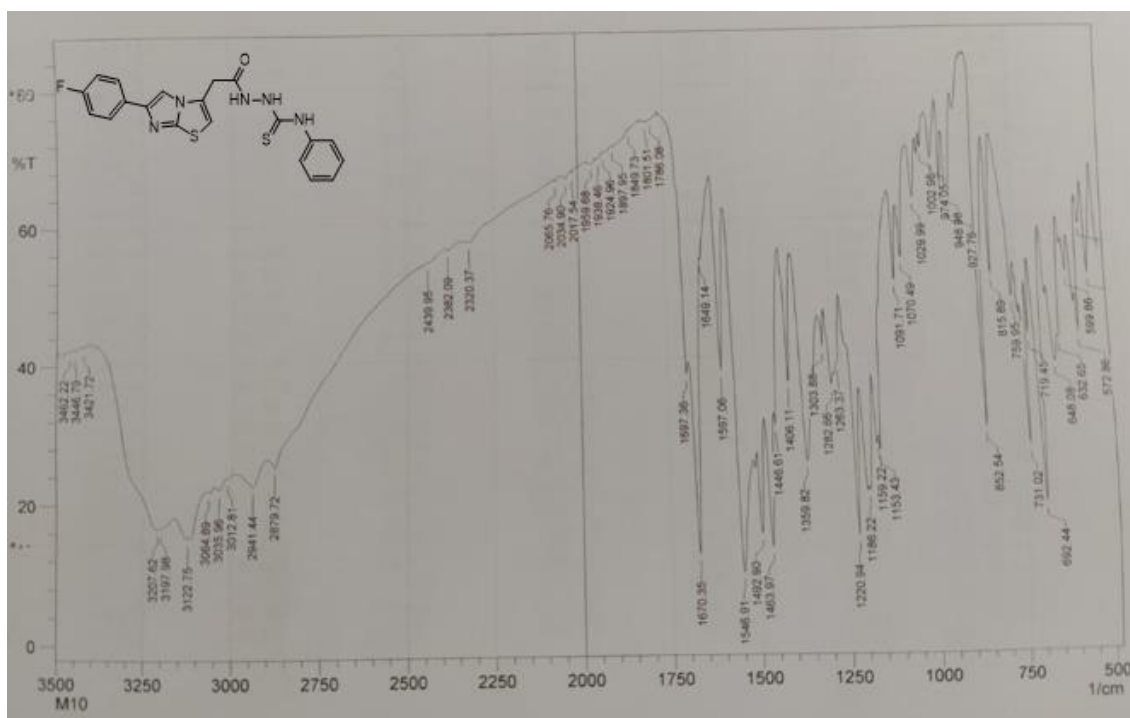
UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ε): 243,50 (ε 39565); 200,50 (ε 22442)

IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3207, 3122 (N-H gerilme bandları), 3064 (aromatik C-H gerilme bandı), 2941, 2879 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1670 (amid I, C=O gerilme bandı), 1597, 1546, 1492, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1406, 1359 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1303, 1282 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1220 (C=S gerilme bandı), 1153 (ar. C-F gerilme bandı), 852 (aromatik 1,4-disübstitüsyon), 731, 692 (aromatik monosübstitüsyon).

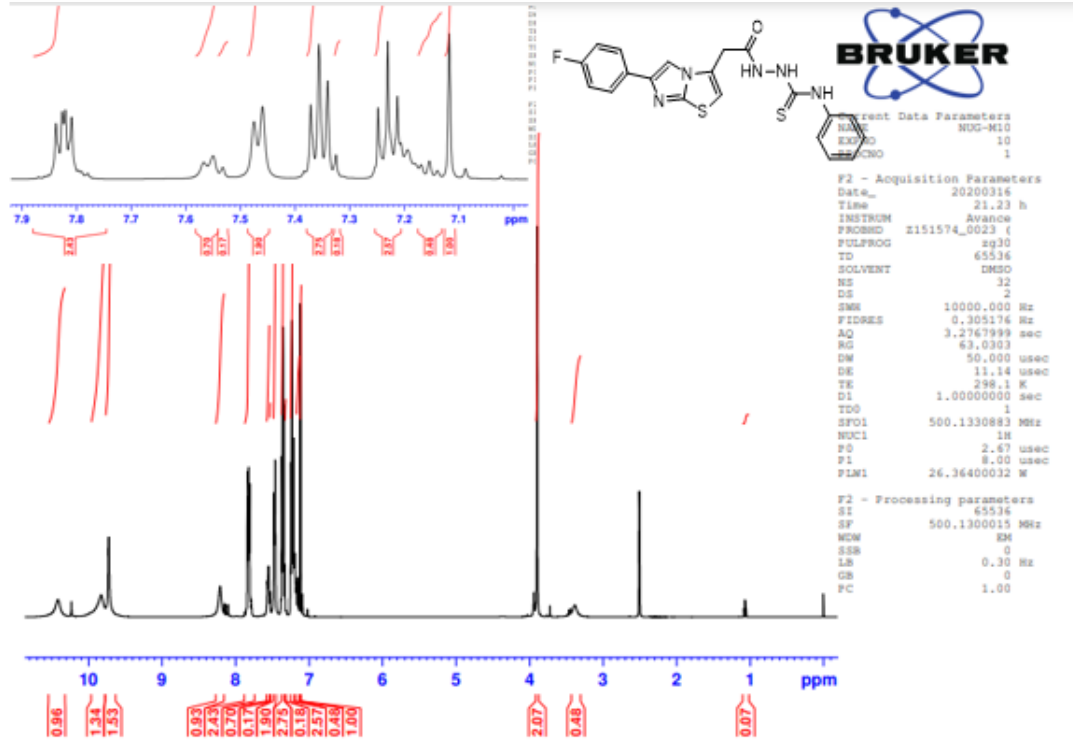
¹HNMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): *, 3,90 (s, 2H, CH₂CONH), 7,12 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,13-7,65 (m, 7H, 4-FPh C_{3,5}-H ve Ph), 7,82 (dd, J = 8,6 ; 2,9 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,21 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,72 (s, 1H, NH), 9,83 (s, 1H, NH), 10,42 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

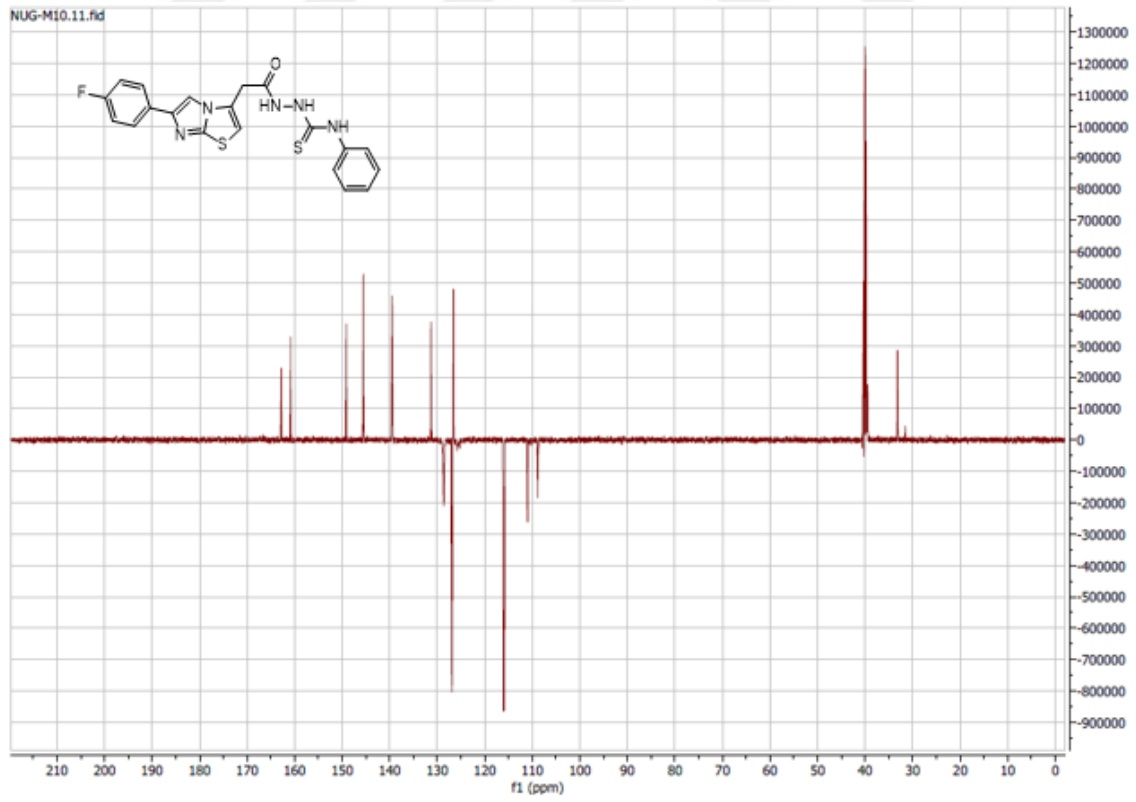
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 33,22 (CH₂CONH), 108,87 (imid.tiy. C₅), 111,00 (imid.tiy. C₂), 116,00 (d, *J* = 21,3 Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,59 (imid.tiy. C₃), 126,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 4-FPh C_{2,6}), 127,11 (Ph C₄), 127,27 (Ph C_{2,6}), 128,65 (Ph C_{3,5}), 131,29 (d, *J* = 2,5 Hz 4-FPh C₁), 139,48 (Ph C₁), 145,45 ; 145,53 (imid.tiy. C₆), 149,15 (imid.tiy. C_{7a}), 161,82 (d, *J* = 242,5 Hz, 4-FPh C₄), 166,68 (CONH), 171,59 (C=S).



Şekil 4-34: Bileşik 4i'nin IR spektrumu



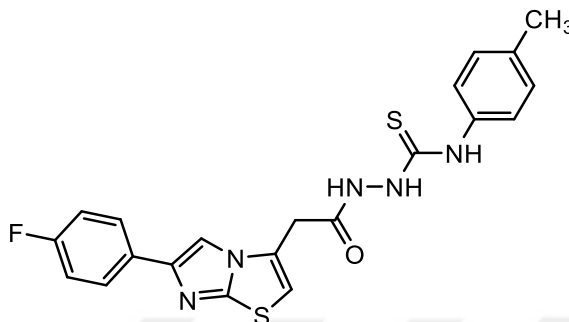
Şekil 4-35: Bileşik 4i'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-36: Bileşik 4i'nin ¹³C NMR (APT) spektrumu

4.1.13. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)-*N*-(4-metilfenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4j)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol 4-metilfenil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 2,00 gram (% 87,42)

E.d.: 204-205 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4j**-Rf: 0,55; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₂₁H₁₈FN₅OS₂.H₂O (457,54 gram/mol)

Hesaplanan: C, 55,13; H, 4,41; N, 15,31

Bulunan: C, 55,60; H, 4,43; N, 15,79

Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 242,50 (ε 32566); 201,12 (ε 26664)

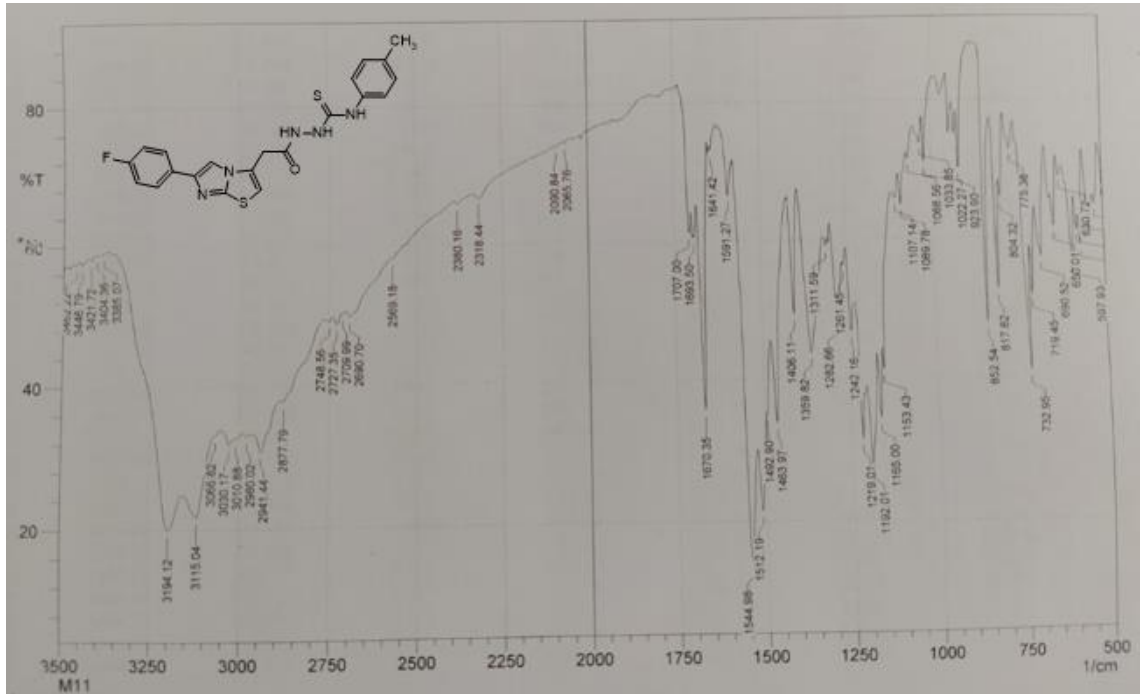
IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3194, 3115 (N-H gerilme bandları), 3066 (aromatik C-H gerilme bandı), 2941, 2877 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1670 (amid I, C=O gerilme bandı), 1591, 1544, 1492, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1406, 1359 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1282, 1261 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1219 (C=S gerilme bandı), 1153 (ar. C-F gerilme bandı), 852, 817 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).

¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): *, 2,28 (s, 3H, CH₃), 3,92 (s, 2H, CH₂CONH), 7,11-7,29 (m, 3H, imid.tiy. C₂-H ve 4-FPh C_{3,5}-H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, 4-CH₃Ph C_{3,5}-H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, 4-CH₃Ph C_{2,6}-H), 7,81 (dd, *J* = 8,7 ; 3,0

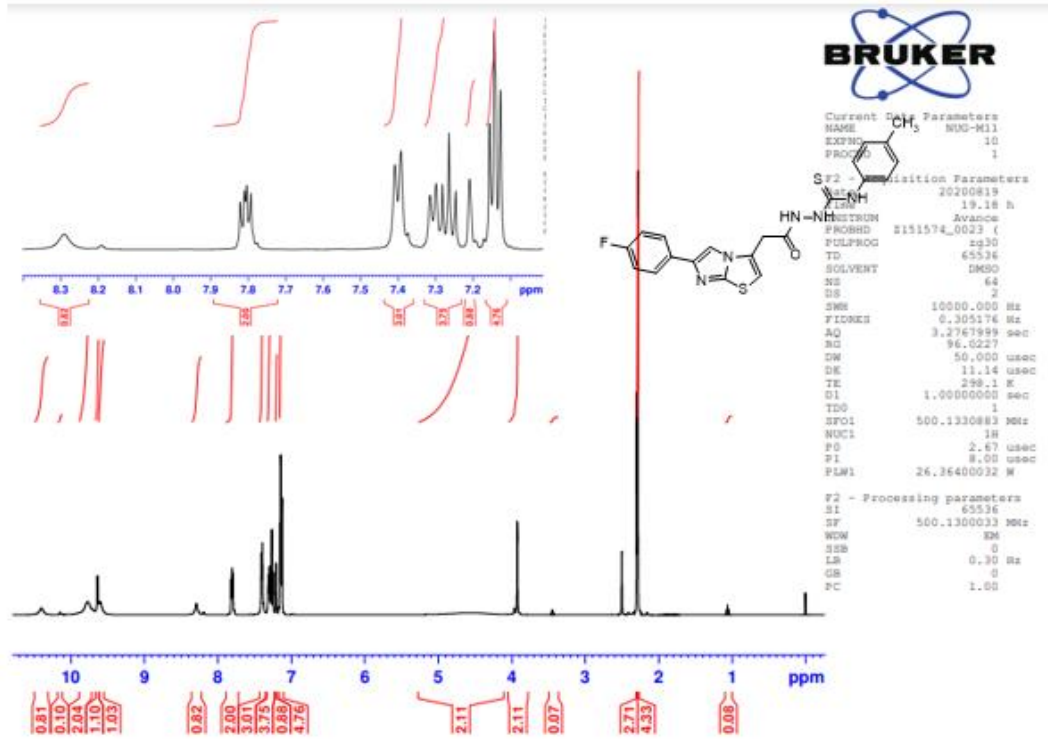
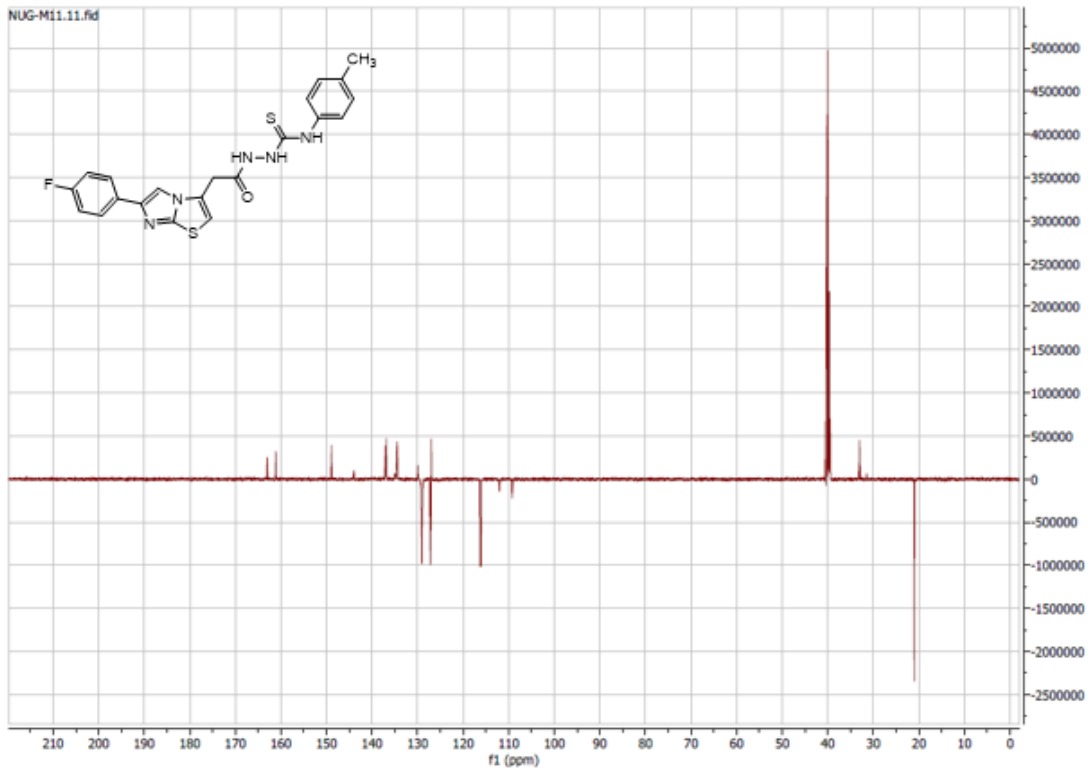
Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,29 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,64 (s, 1H, NH), 9,77 (s, 1H, NH), 10,40 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 21,03 (CH₃), 33,05 (CH₂CONH), 109,28 (imid.tiy. C₅), 112,06 (imid.tiy. C₂), 116,19 (d, *J* = 21,3 Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,99 (imid.tiy. C₃), 127,13 (4-CH₃Ph C_{2,6}), 127,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 4-FPh C_{2,6}), 129,07 (4-CH₃Ph C_{3,5}), 134,52 (d, *J* = 2,5 Hz 4-FPh C₁), 136,88 (4-CH₃ Ph C₄), 137,05 (4-CH₃Ph C₁), 143,97 (imid.tiy. C₆), 148,87 (imid.tiy. C_{7a}), 161,10 (d, *J* = 242,5 Hz, 4-FPh C₄), 163,04 (CONH), 171,94 (C=S).

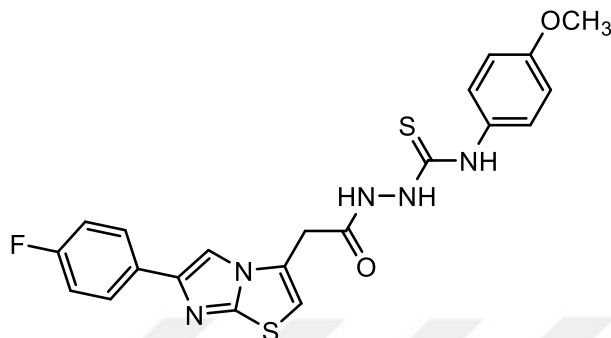


Şekil 4-37: Bileşik 4j'nin IR spektrumu

Şekil 4-38: Bileşik 4j'nin ¹H NMR spektrumuŞekil 4-39: Bileşik 4j'nin ¹³C NMR (APT) spektrumu

4.1.14. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)-*N*-(4-metoksifenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4k)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol 4-metoksifenil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,77 gram (% 77,83)

E.d.: 232-233 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4k**-Rf: 0,50; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₂₁H₁₈FN₅O₂S₂ (455,53 gram/mol)

Hesaplanan: C, 55,37; H, 3,98; N, 15,37

Bulunan: C, 55,00; H, 4,22; N, 15,38

Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ε): 241,50 (ε 34228); 200,00 (ε 28664)

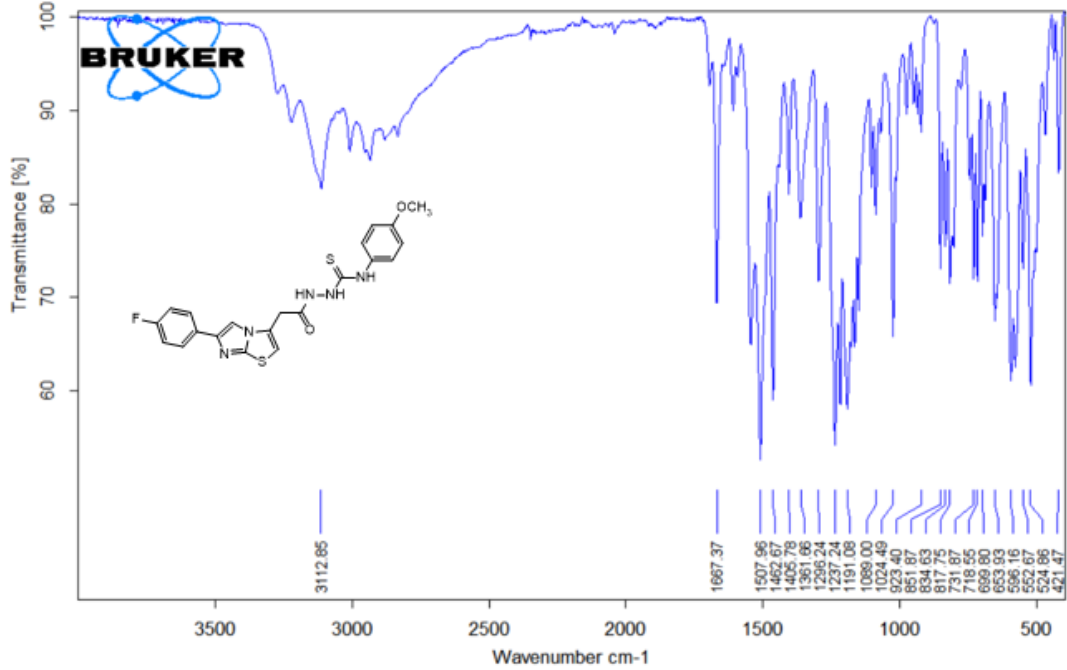
IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3112 (N-H gerilme bandı), 3066 (aromatik C-H gerilme bandı), 2955, 2882 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1666 (amid I C=O gerilme bandı), 1602, 1543, 1509, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1405, 1362 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1296, 1236 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1221 (C=S gerilme bandı), 1150 (ar. C-F gerilme bandı), 851, 817 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).

¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): *, 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,87 (s, 2H, CH₂CONH), 6,87-6,95 (m, 2H, 4-CH₃OPhC_{3,5}-H), 7,11 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,22 (t, *J* = 9,1 Hz, 2H, 4-FPhC_{3,5}-H), 7,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, 4CH₃OPh C_{2,6}-H), 7,76-7,87 (m,

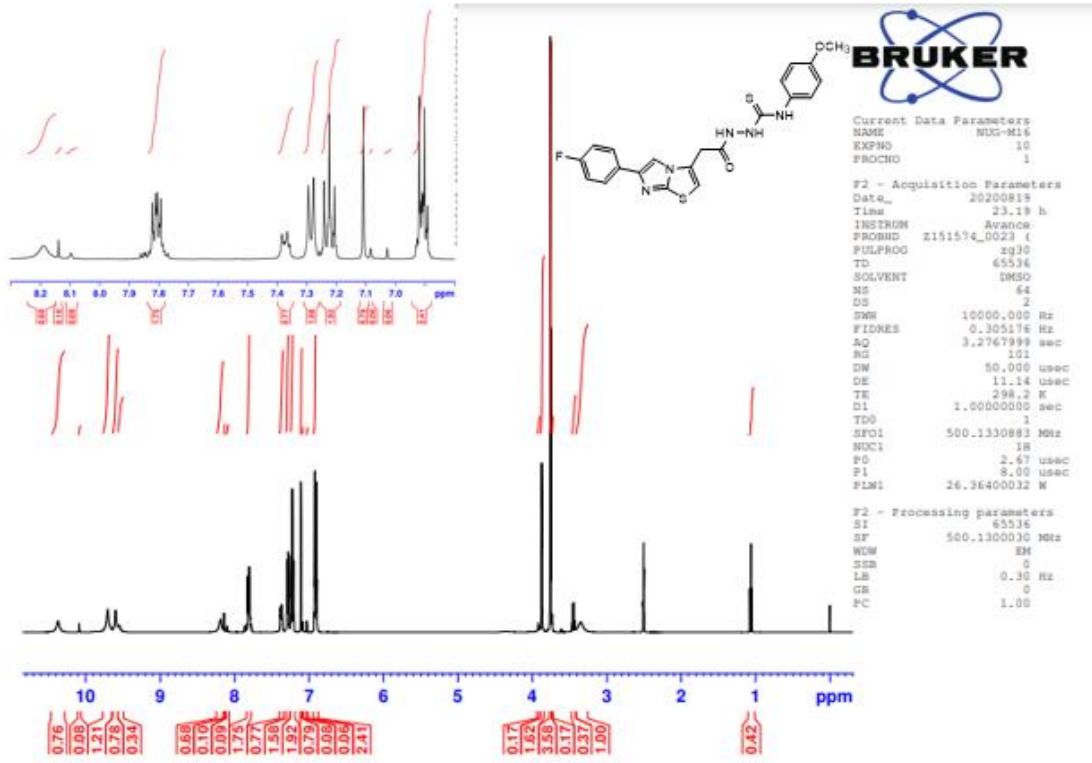
2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,19 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,60 (s, 1H, NH), 9,70 (s, 1H, NH), 10,37 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

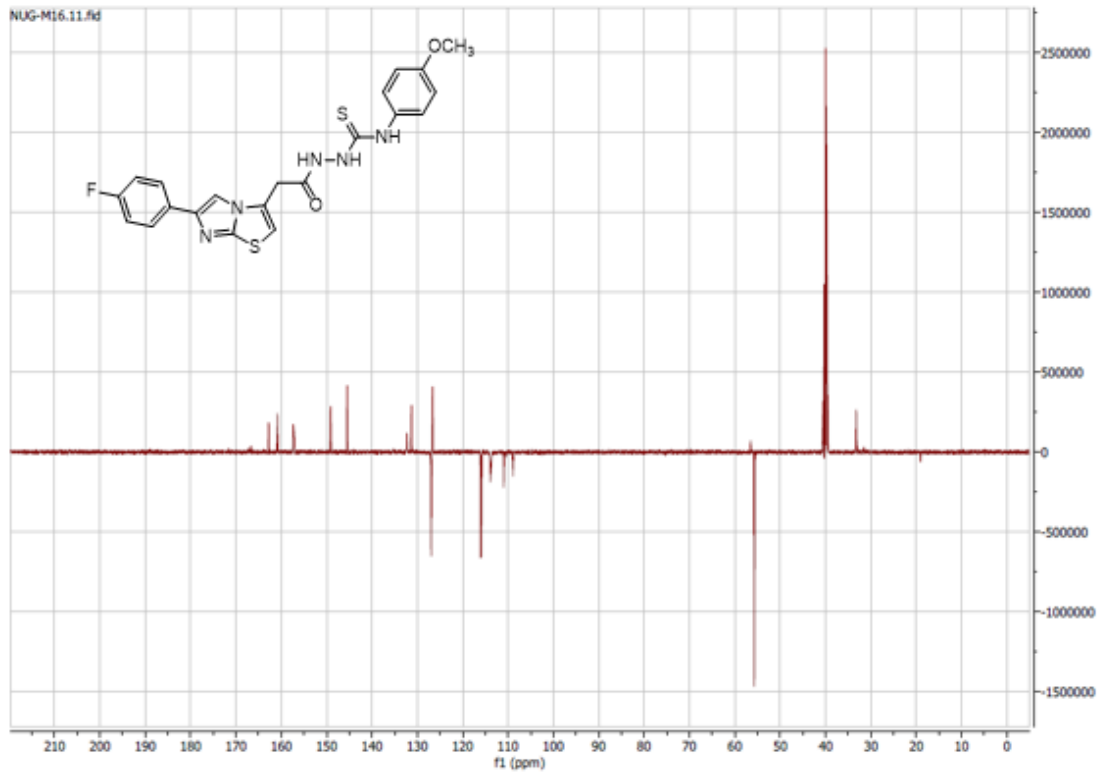
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 33,20 (CH₂CONH), 55,69 (OCH₃), 108,88 (imid.tiy. C₅), 110,96 (imid.tiy. C₂), 113,80 ; 113,88 (4CH₃OPh C_{3,5}), 115,98 (d, *J* = 22,5 Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,62 (imid.tiy. C₃), 126,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 4-FPh C_{2,6}), 127,03 (4-CH₃OPh C_{2,6}), 131,29 (d, *J* = 3,8 Hz 4-FPh C₁), 145,50 (imid.tiy. C₆), 149,12 (imid.tiy. C_{7a}), 157,16 (4CH₃OPh C₁), 157,36 (4CH₃OPh C₄), 161,81 (d, *J* = 242,5 Hz, 4-FPh C₄), 166,69 (CONH), 171,56 (C=S).



Şekil 4-40: Bileşik 4k'nın IR spektrumu



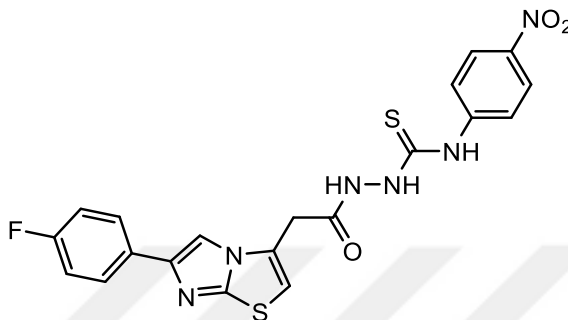
Şekil 4-41: Bileşik 4k'nın ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-42: Bileşik 4k'nın ¹³C NMR (APT) spektrumu

4.1.15. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil)-N-(4-nitrofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4I)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol 4-nitrofenil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Turuncu renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,85 gram (% 77,16)

E.d.: 214-215 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4I**-Rf: 0,43; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₂₀H₁₅FN₆O₃S₂·0,5H₂O (479,50 gram/mol)

Hesaplanan: C, 50,10; H, 3,36; N, 17,53

Bulunan: C, 50,26; H, 3,31; N, 17,92

Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 241,50 (ε 33024); 200,00 (ε 22462)

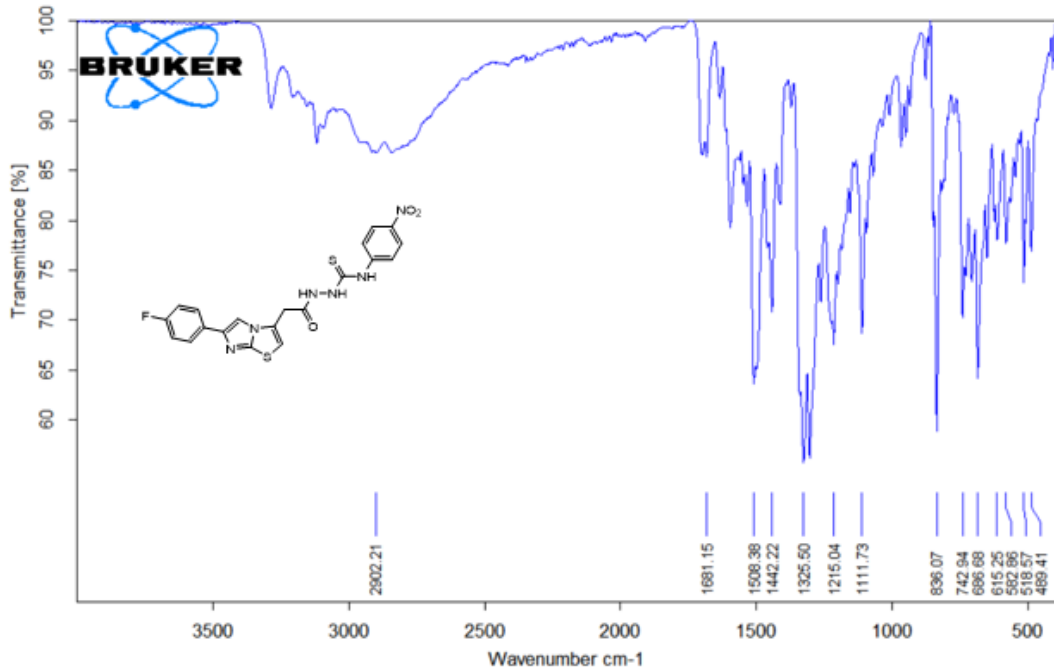
IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3286, 3119 (N-H gerilme bandları), 3095 (aromatik C-H gerilme bandı), 2902, 2846 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1681 (amid I C=O gerilme bandı), 1596, 1325 (NO₂ gerilme bandları), 1603, 1533, 1509, 1441 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1415, 1369 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1299, 1262 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1217 (C=S gerilme bandı), 1154 (ar. C-F gerilme bandı), 835, 817 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).

¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): *, 3,94 (s, 2H, CH₂CONH), 7,15 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,24 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,73-7,87 (m, 2H, 4-FPh C_{2,6}-

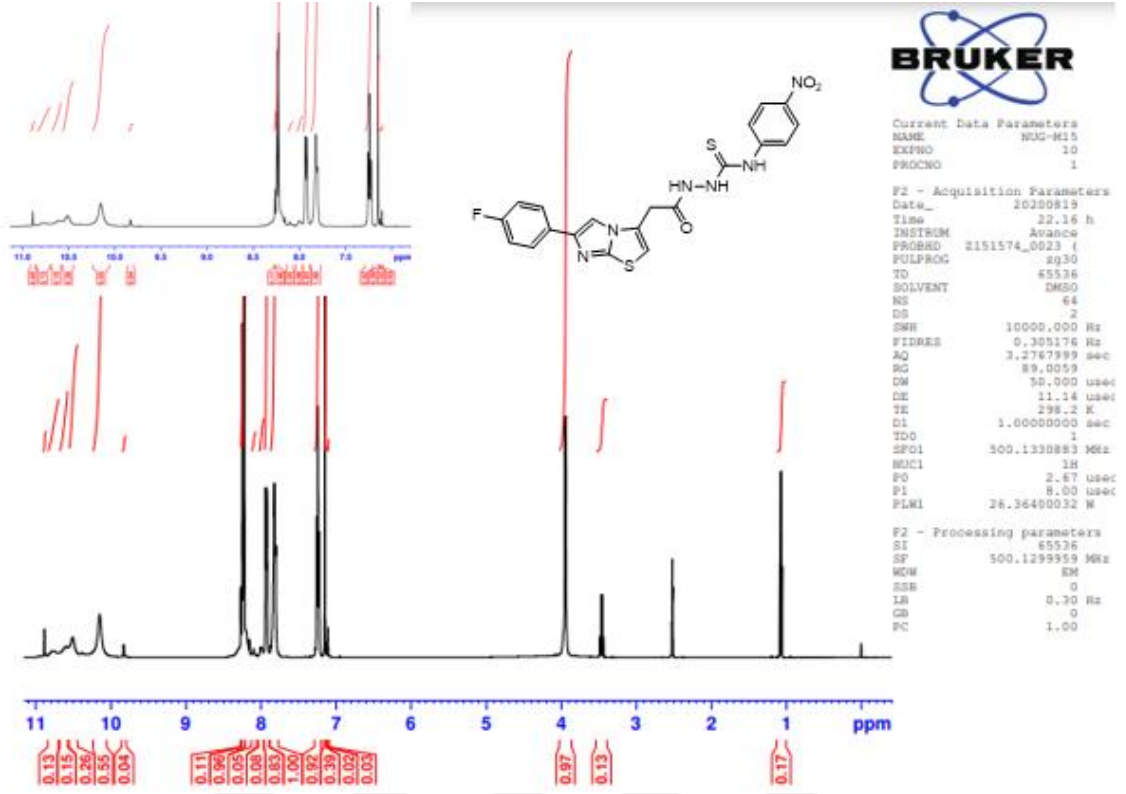
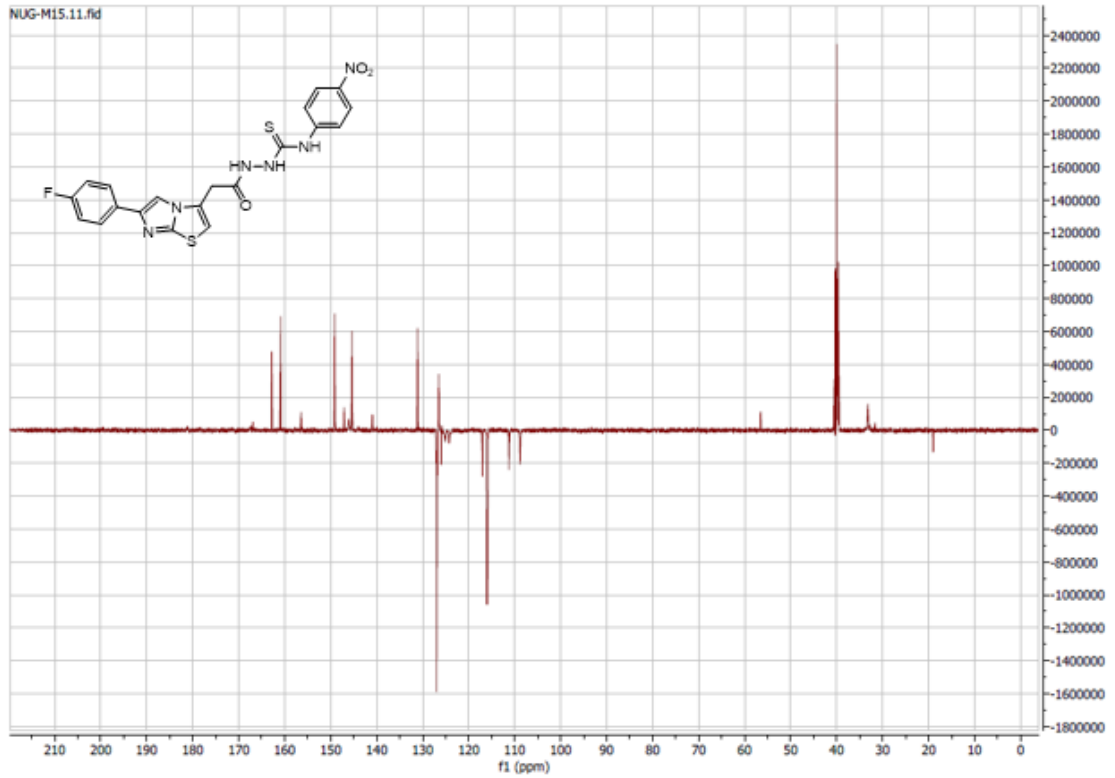
H), 7,93 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, 4-NO₂Ph C_{2,6}-H), 8,05-8,41 (m, 3H, imid.tiy. C₅-H ve 4-NO₂Ph C_{3,5}-H), 10,15 (s, 1H, NH), 10,51 (s, 1H, NH), 10,89 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 33,22 (CH₂CONH), 108,83 (imid.tiy. C₅), 111,23 (imid.tiy. C₂), 116,00 (d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh C_{3,5}), 117,01 (4-NO₂Ph C_{2,6}), 125,99 (4-NO₂Ph C_{3,5}), 126,48 (imid.tiy. C₃), 126,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 131,10 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 145,38 (imid.tiy. C₆), 147,06 (4-NO₂Ph C₁), 149,12 (imid.tiy. C_{7a}), 156,45 (4-NO₂Ph C₄), 161,85 (d, $J = 242,5$ Hz, 4-FPh C₄), 166,94 (CONH), 171,52 (C=S).

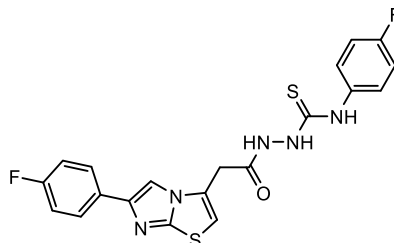


Şekil 4-43: Bileşik 4I'nin IR spektrumu

Şekil 4-44: Bileşik 4l'nin ¹H NMR spektrumuŞekil 4-45: Bileşik 4l'nin ¹³C NMR (APT) spektrumu

4.1.16. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)-*N*-(4-florofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4m)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol 4-florofenil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 2,02 gram (% 91,42)

E.d.: 201-202 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4m**-Rf: 0,68; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₂₀H₁₅F₂N₅OS₂ (443,49 gram/mol)

Hesaplanan: C, 54,17; H, 3,41; N, 15,79

Bulunan: C, 53,59; H, 3,69; N, 15,28

Spektral Bulgular:

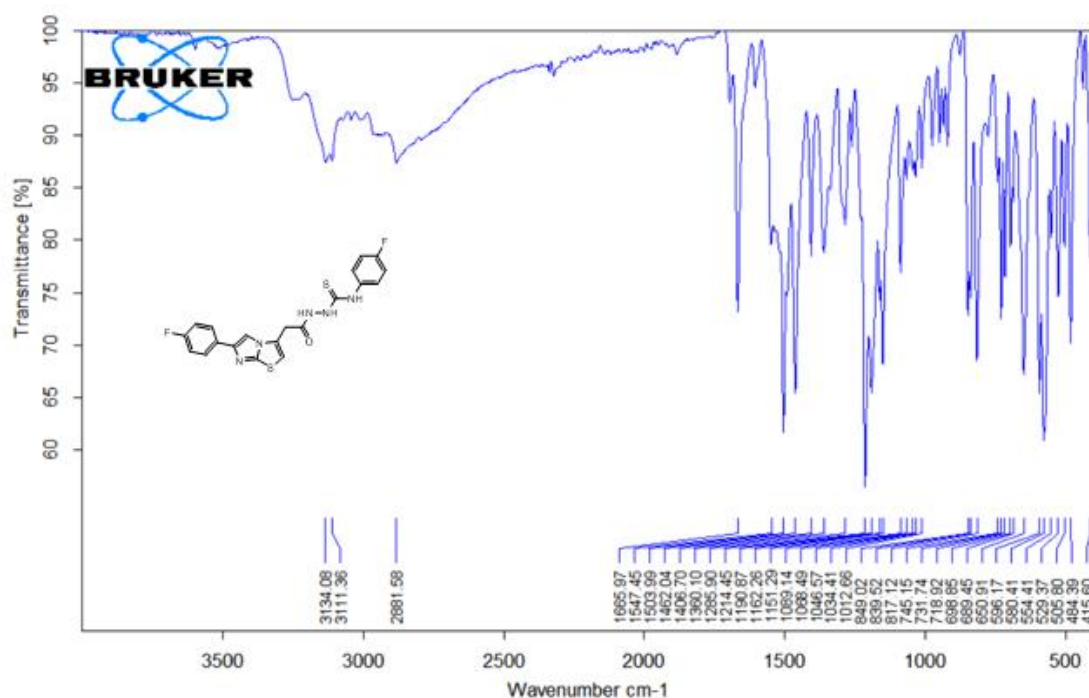
UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ε): 241,50 (ε 38336); 199,00 (ε 26862)

IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3135, 3112 (N-H gerilme bandları), 3071, 3044 (aromatik C-H gerilme bandları), 2963, 2881 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları), 1666 (amid I C=O gerilme bandı), 1602, 1548, 1503, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1406, 1360 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları), 1286, 1262 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1214 (C=S gerilme bandı), 1151 (ar. C-F gerilme bandı), 849, 839 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

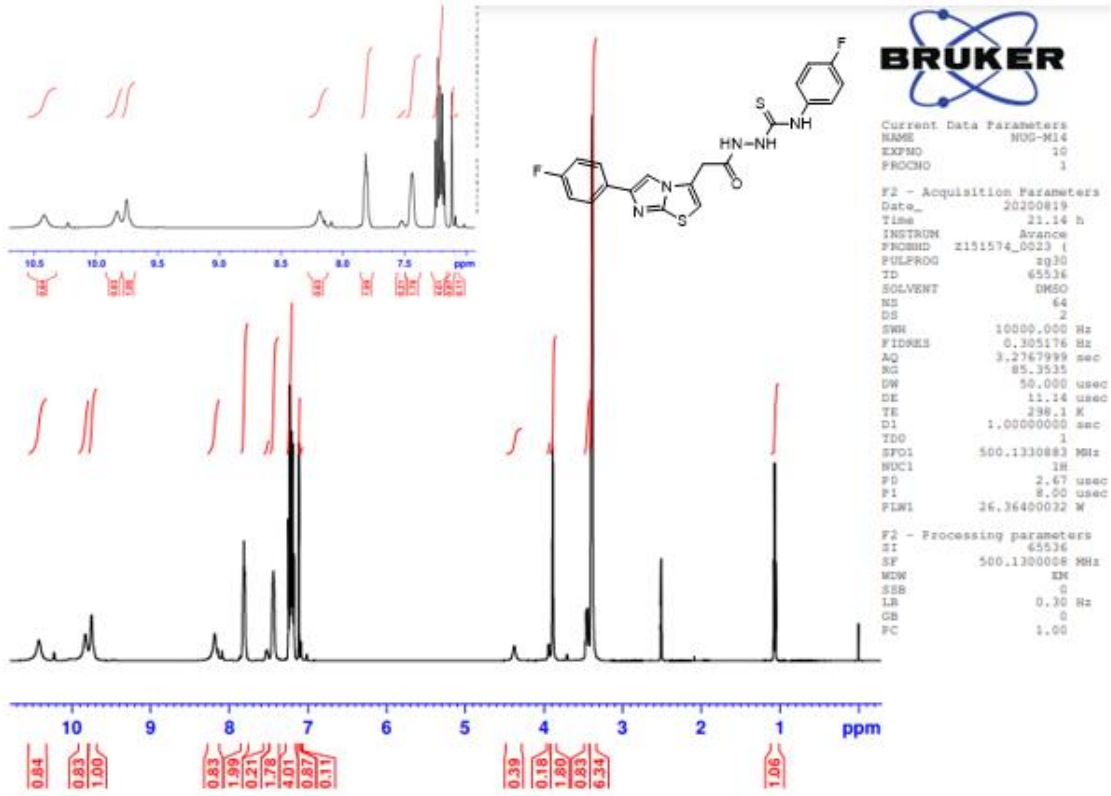
¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): *, 3,89 (s, 2H, CH₂CONH), 7,12 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,15-7,27 (m, 4H, 4FPh, C_{3,5}-H, 4FPh, C_{3,5}-H), 7,38-7,49 (m, 2H, 1-(tiyokarbonilamino)-4-FPh C_{2,6}-H), 7,75-7,87 (m, 2H, 1-(imid.tiy.-6-il)-4-FPh C_{2,6}-H), 8,19 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,75 (s, 1H, NH), 9,83 (s, 1H, NH), 10,42 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

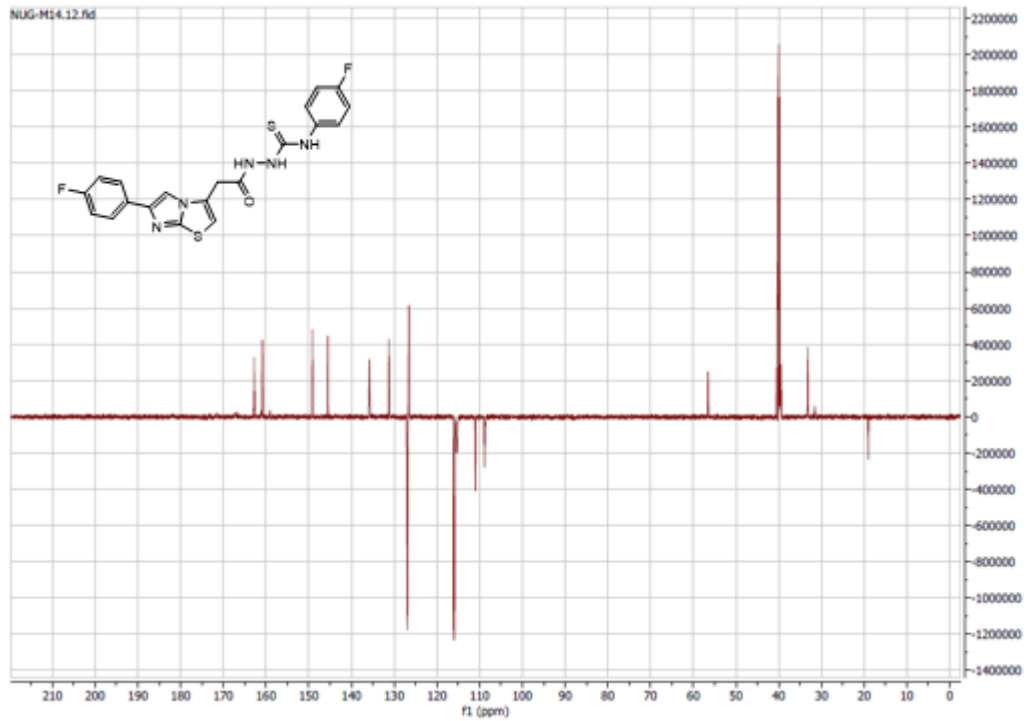
^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 33,21 (CH_2CONH), 108,84 (imid.tiy. C_5), 110,99 (imid.tiy. C_2), 115,35 (d, $J = 22,5$ Hz 4-FPh $\text{C}_{3,5}$), 126,56 (imid.tiy. C_3), 126,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 4-FPh $\text{C}_{2,6}$), 131,27 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C_1), 135,80 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C_1), 145,44 ; 145,52 (imid.tiy. C_6), 149,15 (imid.tiy. C_{7a}), 161,82 (d, $J = 242,5$ Hz, 4-FPh C_4), 166,65 (CONH), 171,56 (C=S).



Şekil 4-46: Bileşik 4m'nin IR spektrumu



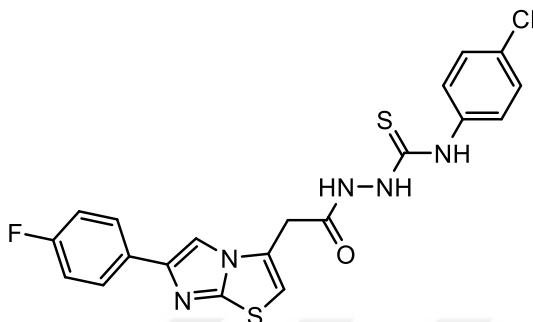
Şekil 4-47: Bileşik 4m'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4-48: Bileşik 4m'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.17. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)-*N*-(4-klorofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4n)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol 4-klorofenil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,94 gram (% 84,39)

E.d.: 209-210 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4n**-Rf: 0,57; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₂₀H₁₅ClFN₅OS₂ (459,94 gram/mol)

Hesaplanan: C, 52,23; H, 3,29; N, 15,23

Bulunan: C, 51,74; H, 3,21; N, 15,28

Spektral Bulgular:

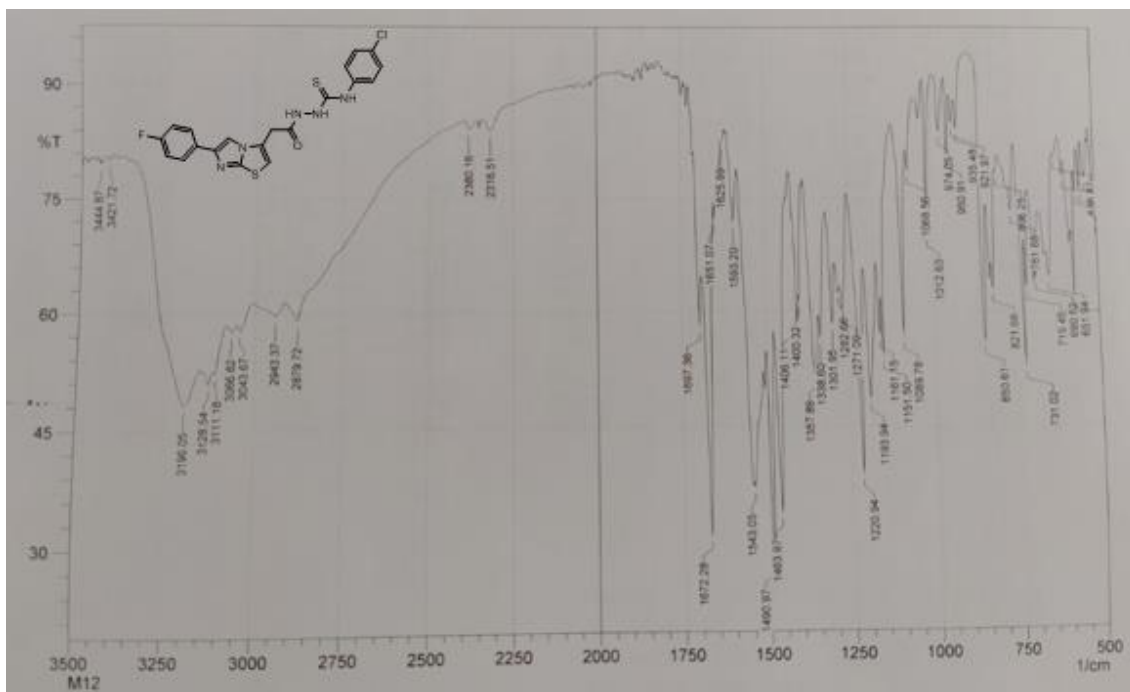
UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 242,50 (ε 36668); 201,12 (ε 22266)

IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3196, 3128 (N-H gerilme bandları), 3066 (aromatik C-H gerilme bandı), 2943, 2879 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1672 (amid I, C=O gerilme bandı), 1593, 1543, 1490, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1406, 1357 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1301, 1282 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1220 (C=S gerilme bandı), 1151 (ar. C-F gerilme bandı), 850, 821 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 731 (ar. C-Cl gerilme bandı).

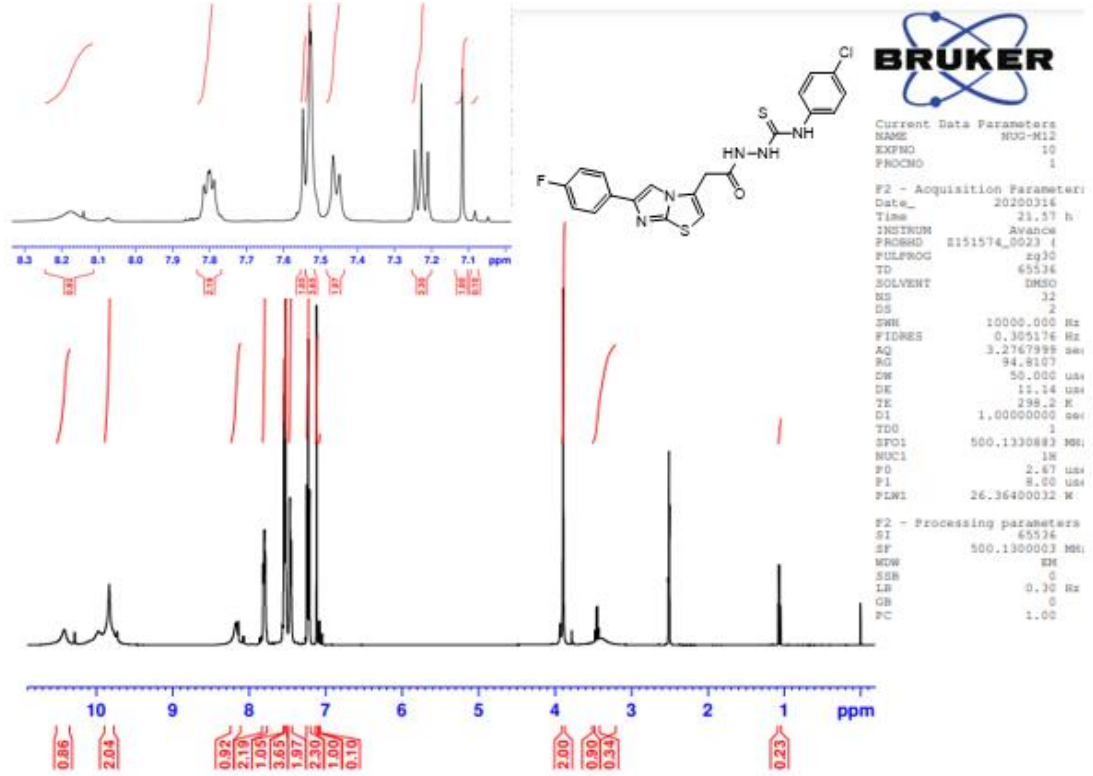
¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): *, 3,89 (s, 2H, CH₂CONH), 7,12 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,23 (t, *J* = 9.0Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,42-7,58 (m, 4H, 4-ClPh), 7,81 (dd, *J* = 8,4 ; 2,6 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,18 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,83 (s, 1H, NH), 9,97 (s, 1H, NH), 10,42 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

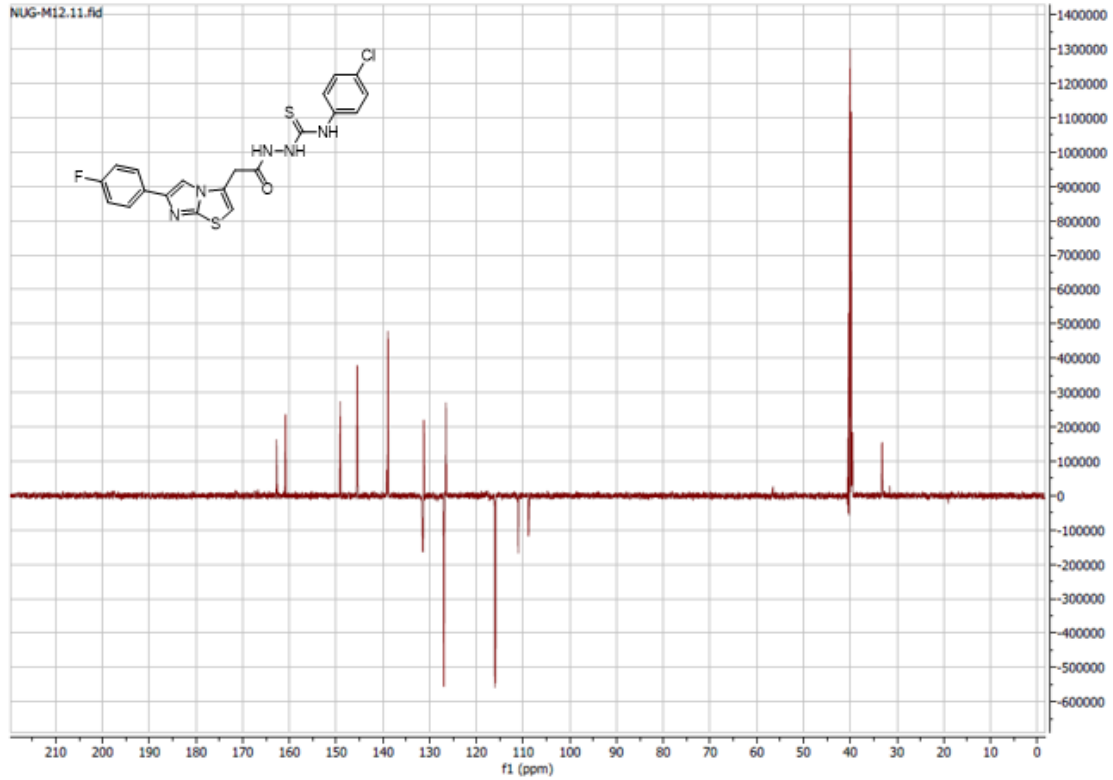
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 33,21 (CH₂CONH), 108,83 (imid.tiy. C₅), 111,04 (imid.tiy. C₂), 115,99 (d, *J* = 21,3 Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,53 (imid.tiy. C₃), 126,91 (d, *J* = 7,5 Hz, 4-FPh C_{2,6}), 131,25 (d, *J* = 2,5 Hz 4-FPh C₁), 131,38 (4-CIPh C_{2,6}), 131,50 (4-CIPh C_{3,5}), 138,95 (4-CIPh C₄), 139,15 (4-CIPh C₁), 145,41 ; 145,50 (imid.tiy. C₆), 149,14 (imid.tiy. C_{7a}), 161,82 (d, *J* = 241,3 Hz, 4-FPh C₄), 166,74 (CONH), 171,55 (C=S).



Şekil 4-49: Bileşik 4n'nin IR spektrumu



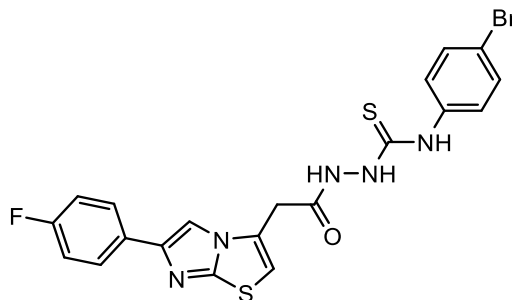
Şekil 4-50: Bileşik 4n'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4-51: Bileşik 4n'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.18. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil)-*N*-(4-bromofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4o)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol 4-bromofenil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,49 gram (%55,14)

E.d.: 209-210 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4o**-Rf: 0,39; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₂₀H₁₅BrFN₅OS₂.2H₂O (540,42 gram/mol)

Hesaplanan: C, 44,45; H, 3,54; N, 12,96

Bulunan: C, 44,39; H, 3,69; N, 13,53

Spektral Bulgular:

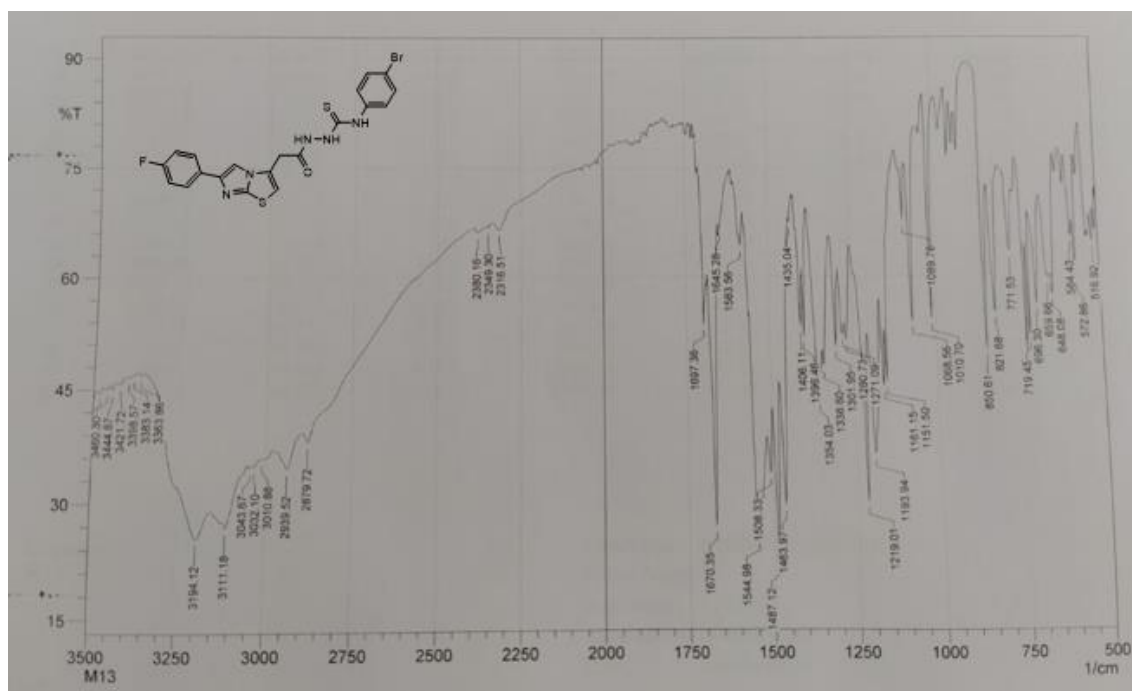
UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 241,50 (ε 30024); 199,50 (ε 20440)

IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3194, 3111 (N-H gerilme bandları), 3043 (aromatik C-H gerilme bandı), 2939, 2879 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1670 (amid I C=O gerilme bandı), 1583, 1544, 1487, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1406, 1354 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1301, 1280 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1219 (C=S gerilme bandı), 1151 (ar. C-F gerilme bandı), 850, 821 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 648 (ar. C-Br gerilme bandı).

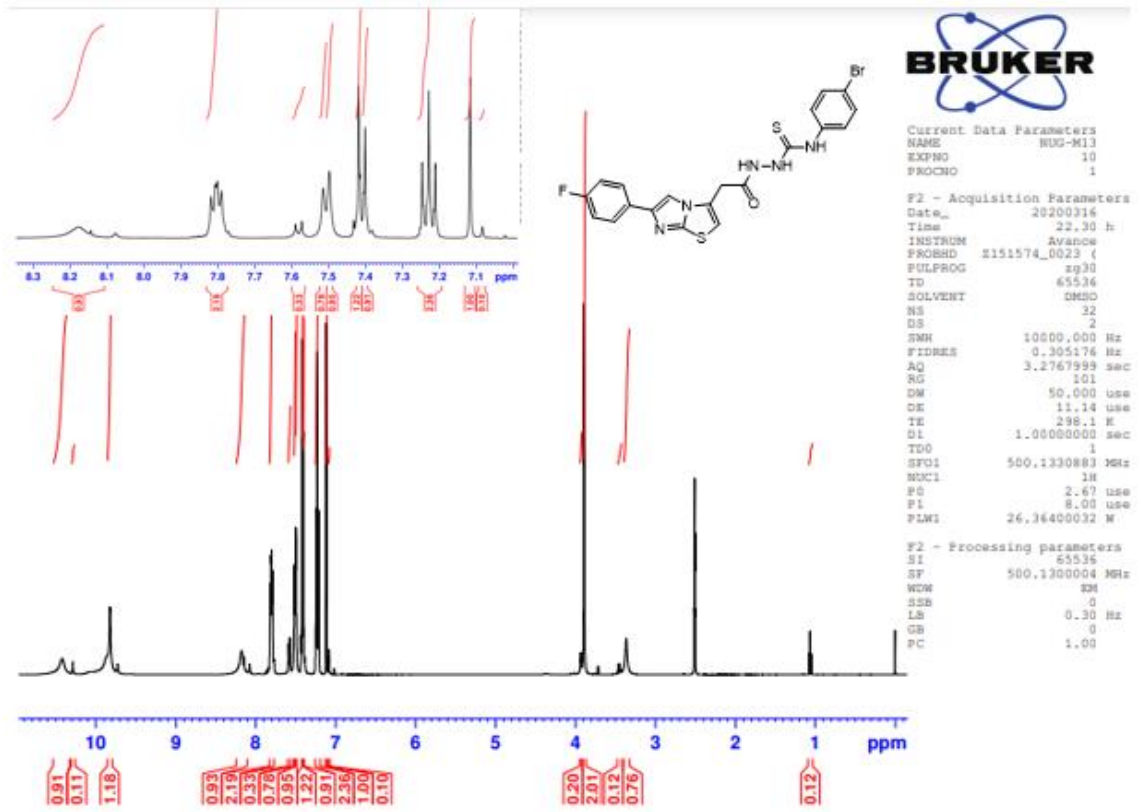
¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): *, 3,89 (s, 2H, CH₂CONH), 7,12 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,23 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,36-7,45 (m, 2H, 4-BrPh C_{3,5}-H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, 4-BrPh C_{2,6}-H), 7,81 (dd, *J* = 8,6 ; 2,8 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,18 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,82 (s, 1H, NH), 9,87 (s, 1H, NH), 10,42 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

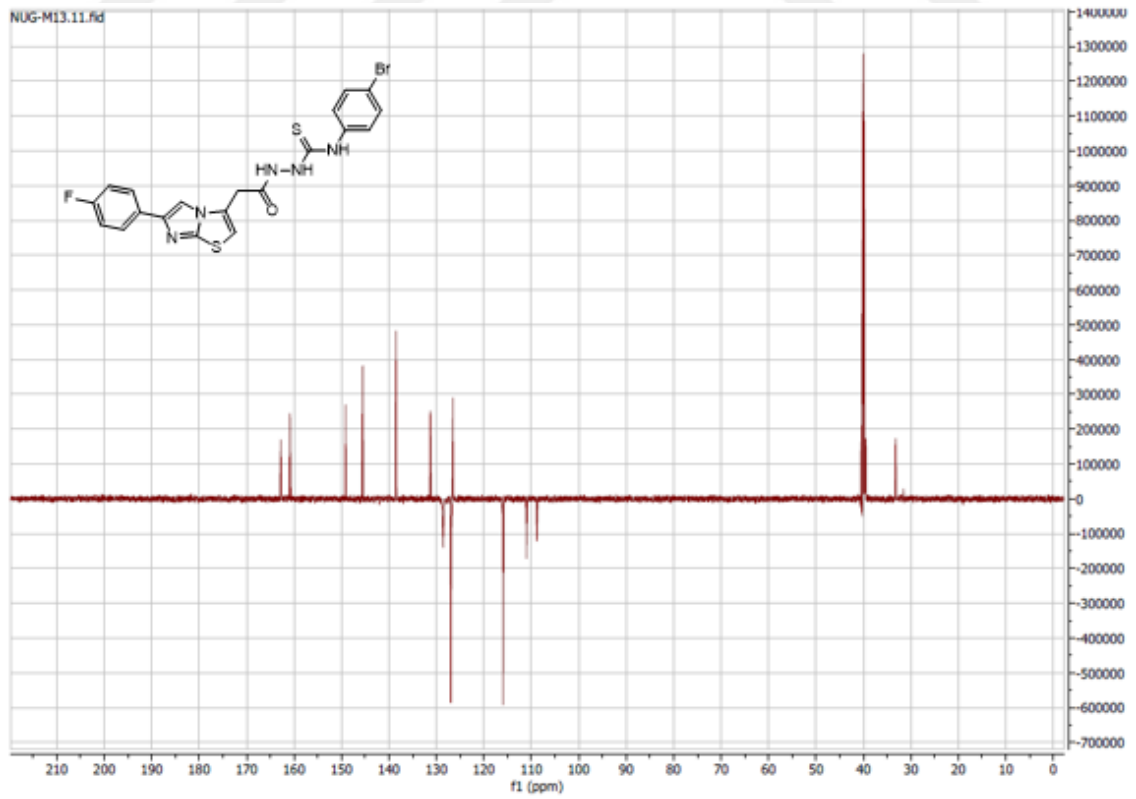
^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 33,21 ($\underline{\text{CH}_2\text{CONH}}$), 108,83 (imid.tiy. C₅), 111,02 (imid.tiy. C₂), 115,99 (d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh C_{3,5}), 117,61 (4-BrPh C₄), 126,53 (imid.tiy. C₃), 126,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 128,57 (4-BrPh C_{2,6}), 128,59 (4-BrPh C_{3,5}), 131,27 (d, $J = 3,8$ Hz 4-FPh C₁), 138,51 (4-BrPh C₁), 145,43 ; 145,52 (imid.tiy. C₆), 149,14 (imid.tiy. C_{7a}), 161,82 (d, $J = 241,3$ Hz, 4-FPh C₄), 166,43 ($\underline{\text{CONH}}$), 172,31 (C=S).



Şekil 4-52: Bileşik 4o'nun IR spektrumu



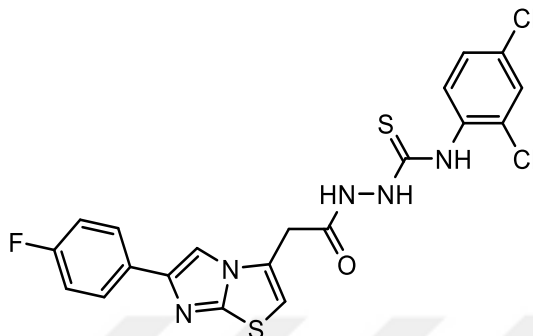
Şekil 4-53: Bileşik 40'nun ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-54: Bileşik 40'nun ¹³CNMR (APT) spektrumu

4.1.19. 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil)-N-(2,4-diklorofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4p)

0,005 mol bileşik **3** ve 0,005 mol 2,4-diklorofenil izotiyosiyanat'dan **3.3.4.**'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,88 gram (%74,69)

E.d.: 207-208 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4p**-Rf: 0,67; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₂₀H₁₄Cl₂FN₅OS₂·0,5H₂O (503,39 gram/mol)

Hesaplanan: C, 47,72; H, 3,00; N, 13,91

Bulunan: C, 47,42; H, 2,93; N, 13,90

Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 242,50 (ε 28876); 200,50 (ε 18854)

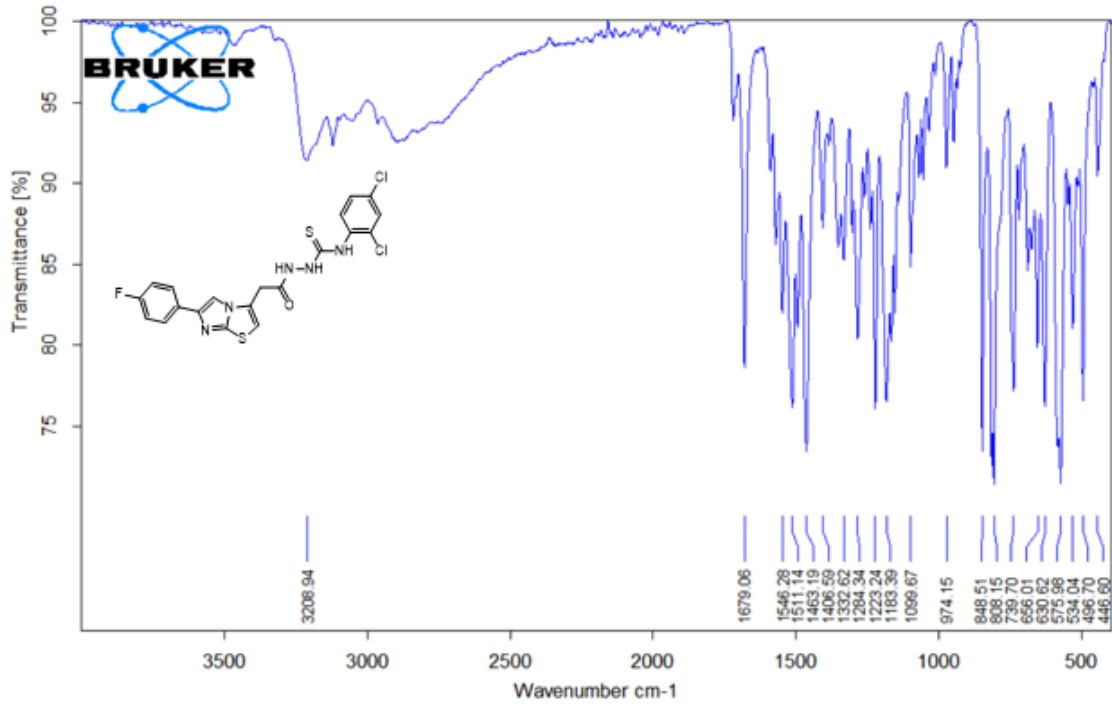
IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3208 (N-H gerilme bandı), 3098, 3057 (aromatik C-H gerilme bandları), 2965, 2895 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1678 (amid I C=O gerilme bandı), 1597, 1546, 1494, 1463 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1406, 1384 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1285, 1260 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1224 (C=S gerilme bandı), 1154 (ar. C-F gerilme bandı), 866, 808 (aromatik 1,2,4-trisüstitüsyon), 848 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 739 (ar. C-Cl gerilme bandı).

¹HNMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): *, 3,90 (s, 2H, CH₂CONH), 7,16 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,24 (t, J = 8,8 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,34-7,42 (m, 1H, 2,4-diClPh C₃-H), 7,44 (dd, J = 8,5 ; 2,4 Hz, 1H, 2,4-diClPh C₅-H), 7,68-7,73 (m, 1H, 2,4-diClPh

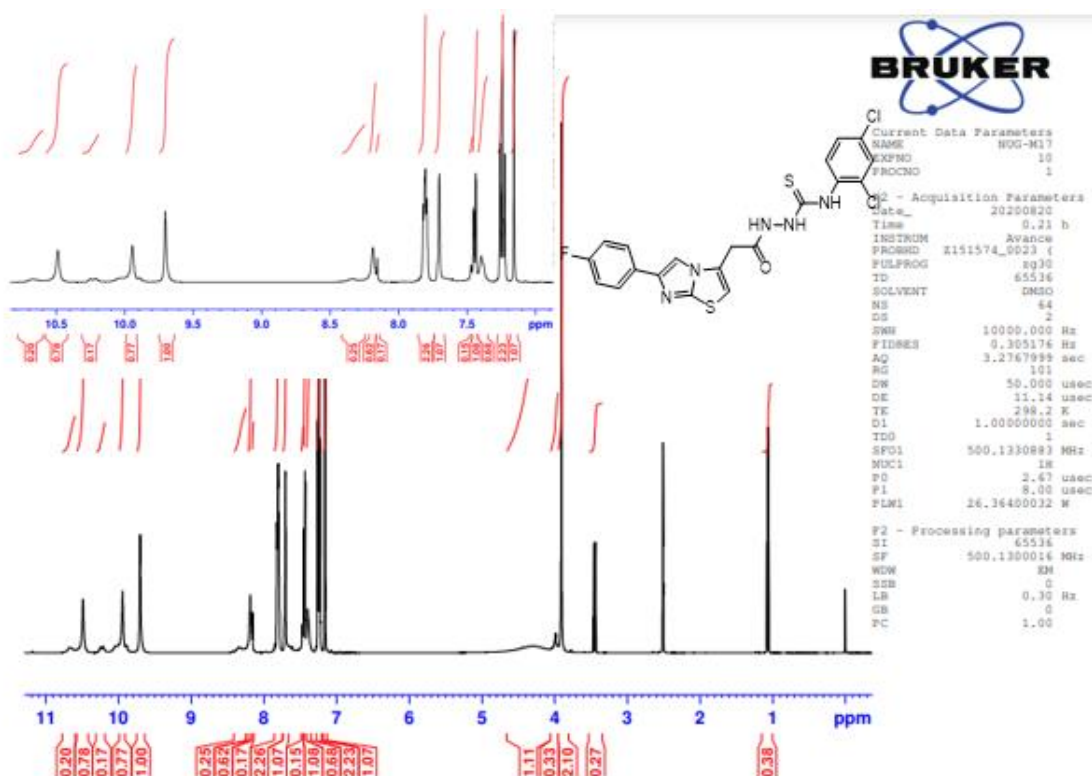
C₆-H), 7,81 (dd, $J = 8,7 ; 3,0$ Hz, 2H, 4FPh C_{2,6}-H), 8,19 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 9,70 (s, 1H, NH), 9,94 (s, 1H, NH), 10,49 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

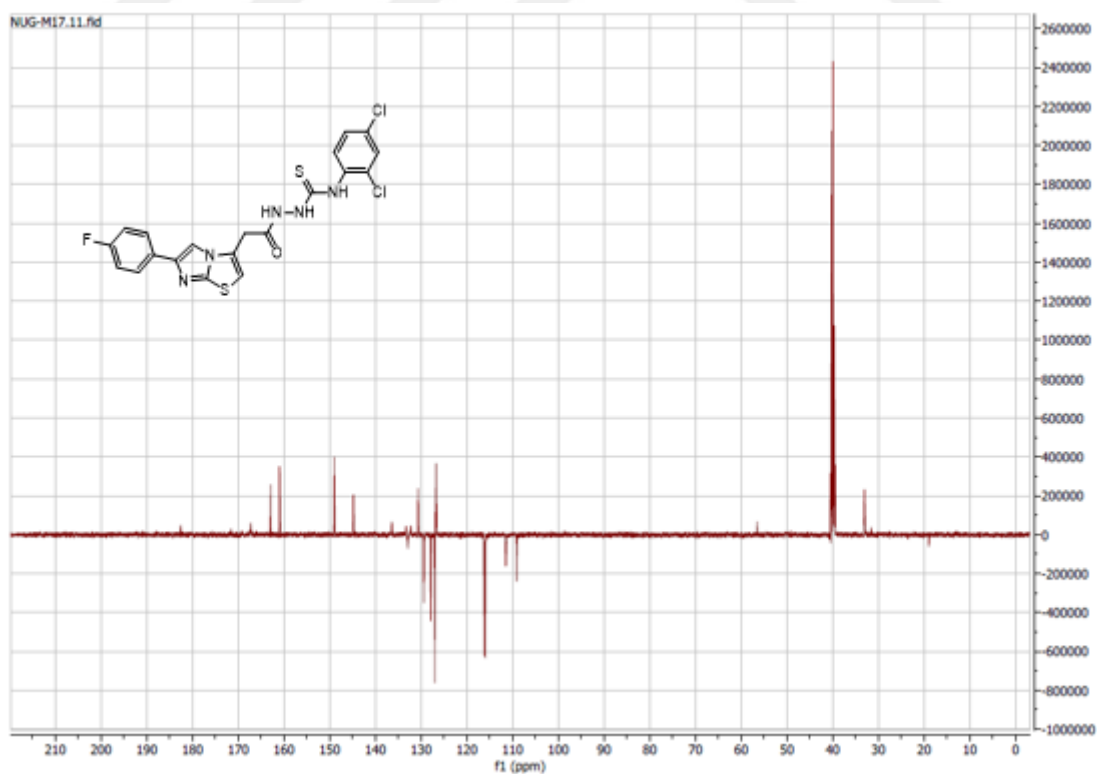
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 33,05 (CH₂CONH), 109,10 (imid.tiy. C₅), 111,48 (imid.tiy. C₂), 116,06 (d, $J = 22,5$ Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,72 (imid.tiy. C₃), 127,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 127,91 (2,4-diClPh C₆), 129,39 (2,4-diClPh C₅), 132,91 (2,4 diClPh C₃), 130,67 (2,4-diClPh C₂), 132,25 (d, $J = 3,8$ Hz 4-FPh C₁), 133,29 (2,4-diClPh C₄), 136,42 (2,4-diClPh C₁), 144,79 (imid.tiy. C₆), 148,99 (imid.tiy. C_{7a}), 161,93 (d, $J = 241,3$ Hz, 4-FPh C₄), 167,27 (CONH), 171,60 (C=S).



Şekil 4-55: Bileşik 4p'nin IR spektrumu



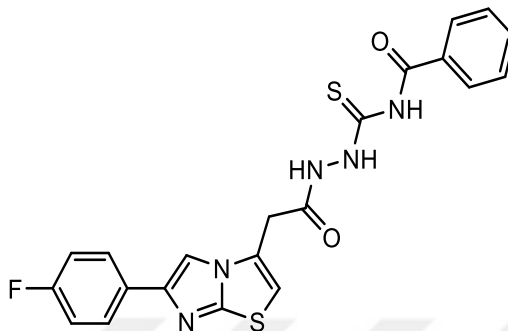
Şekil 4-56: Bileşik 4p'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4-57: Bileşik 4p'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.20. 2-(2-(6-(4-Fluorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil)-N-benzoilhidrazin-1-karbotiyoamid (4r)

0,005 mol bileşik 3 ve 0,005 mol benzoil izotiyosiyanat'dan 3.3.4.'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,29 gram (%56,92)

E.d.: 212-213 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **4r**-Rf: 0,42; **3**-Rf: 0,24

Elementel Analiz: C₂₁H₁₆FN₅OS₂ (453,51 gram/mol)

Hesaplanan: C, 55,62; H, 3,56; N, 15,44

Bulunan: C, 55,14; H, 3,51; N, 15,53

Spektral Bulgular:

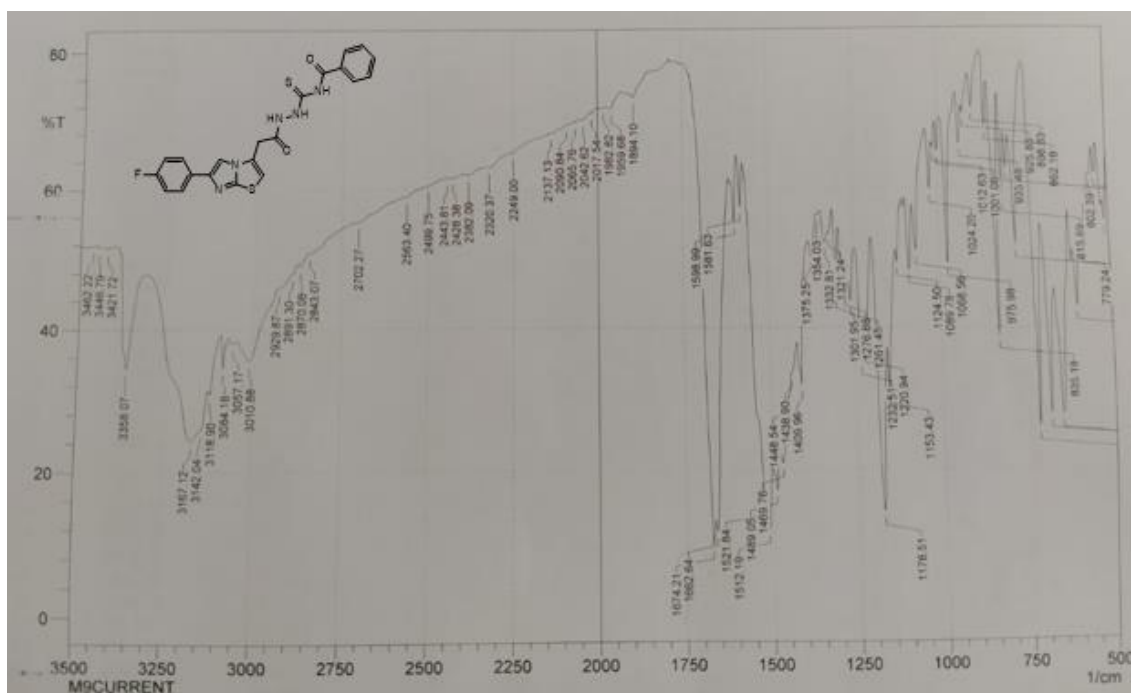
UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 242,00 (ε 30058); 200,00 (ε 24102)

IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3167, 3142 (N-H gerilme bandları), 3084 (aromatik C-H gerilme bandı), 2929, 2870 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları), 1674, 1662 (amid I C=O gerilme bandları), 1598, 1521, 1489, 1469 (amid II ve aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1409, 1375 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları), 1301, 1276 (amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları), 1220 (C=S gerilme bandı), 1153 (ar. C-F gerilme bandı), 835 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 723, 688 (aromatik monosüstitüsyon).

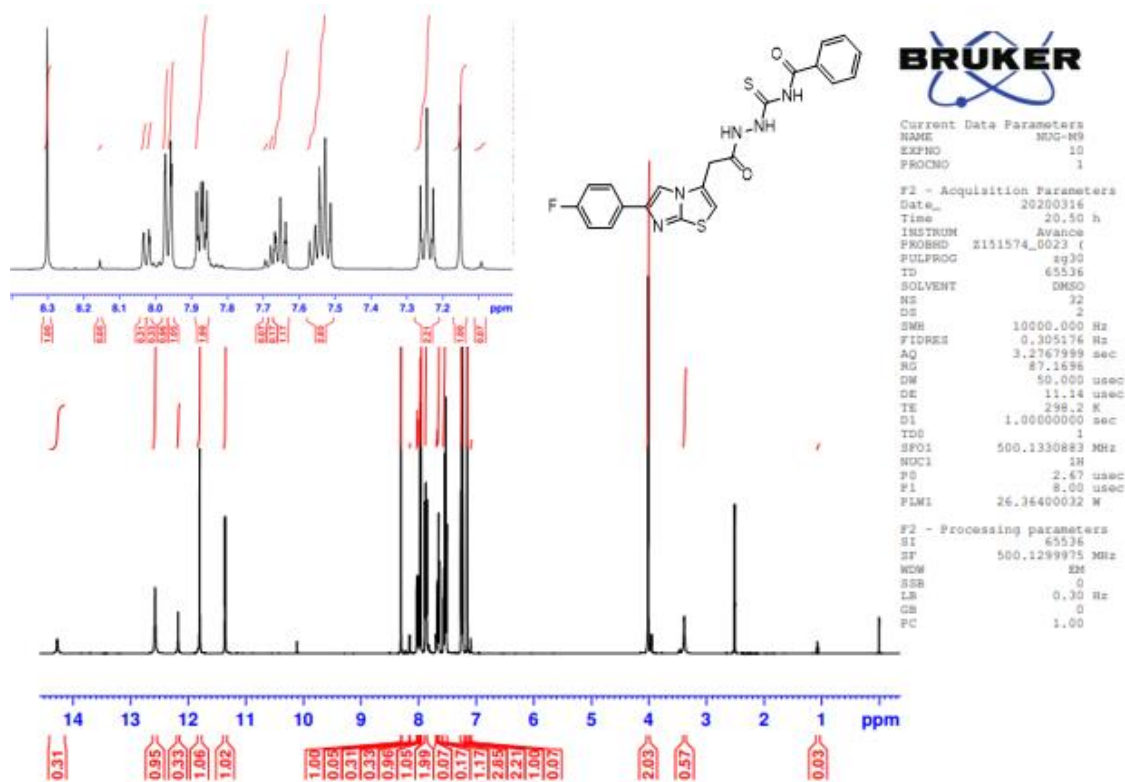
¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): *, 4,01 (s, 2H, CH₂CONH), 7,15 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,24 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,49-7,71 (m, 2H, benzoil C_{3,5}-H), 7,87 (dd, *J* = 8,8 ; 3,4 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 7,94-8,06 (m, 3H, benzoil C_{2,4,6}-H), 8,30 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 11,36 (s, 1H, NH), 11,80 (s, 1H, NH), 12,58 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

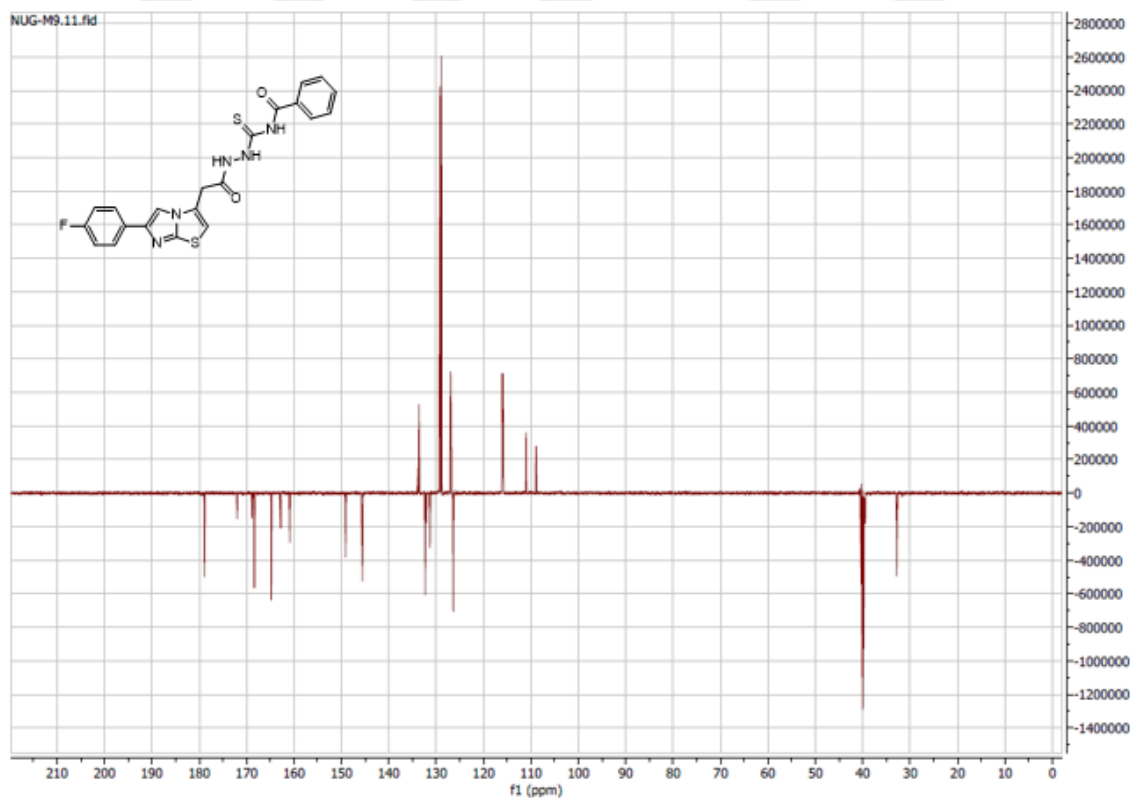
^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 32,85 ($\underline{\text{CH}_2\text{CONH}}$), 108,94 (imid.tiy. C_5), 111,03 (imd.tiy. C_2), 115,99 (d, $J = 22,5$ Hz 4-FPh $\text{C}_{3,5}$), 126,39 (imid.tiy. C_3), 126,97 (d, $J = 7,5$ Hz, 4-FPh $\text{C}_{2,6}$), 128,91 ; 128,94 (Ph C_4), 129,20 (Ph $\text{C}_{2,6}$), 129,28 ; 129,34 (Ph $\text{C}_{3,5}$), 131,31 (d, $J = 3,8$ Hz 4-FPh C_1), 132,28 (Ph C_1), 145,54 (imid.tiy. C_6), 149,12 (imid.tiy. C_{7a}), 161,84 (d, $J = 241,3$ Hz, 4-FPh C_4), 164,81 ($\underline{\text{COPh}}$), 168,36 (CH_2CONH), 178,91 ($\text{C}=\text{S}$).



Şekil 4-58: Bileşik 4r'nin IR spektrumu



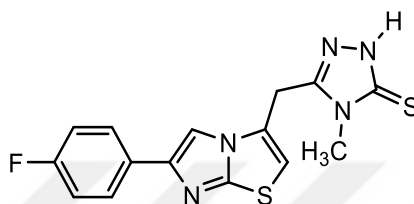
Şekil 4-59: Bileşik 4r'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4-60: Bileşik 4r'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.21. 4-Metil-2,4-dihidro-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (5a)

0,005 mol bileşik **4a**'dan **3.3.5.**'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,52 gram (%88,25)

E.d.: 287-288 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5a**-Rf: 0,61; **4a**-Rf: 0,32

Elementel Analiz: C₁₅H₁₂FN₅S₂ (345,41 gram/mol)

Hesaplanan: C, 52,16; H, 3,50; N, 20,28

Bulunan: C, 51,95 ; H, 3,83 ; N, 20,08

Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 252,50 (ε 22046); 200,00 (ε 18068)

IR νmax (KBr, cm⁻¹):

3130, 3112 (N-H gerilme bandları), 3056, 3033 (aromatik C-H gerilme bandları), 2939, 2847 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları), 1597, 1582, 1515, 1468 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1407, 1343 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları), 1275, 1244 (C-N gerilme bandları), 1221 (C=S gerilme bandı), 1151 (ar. C-F gerilme bandı), 847 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).

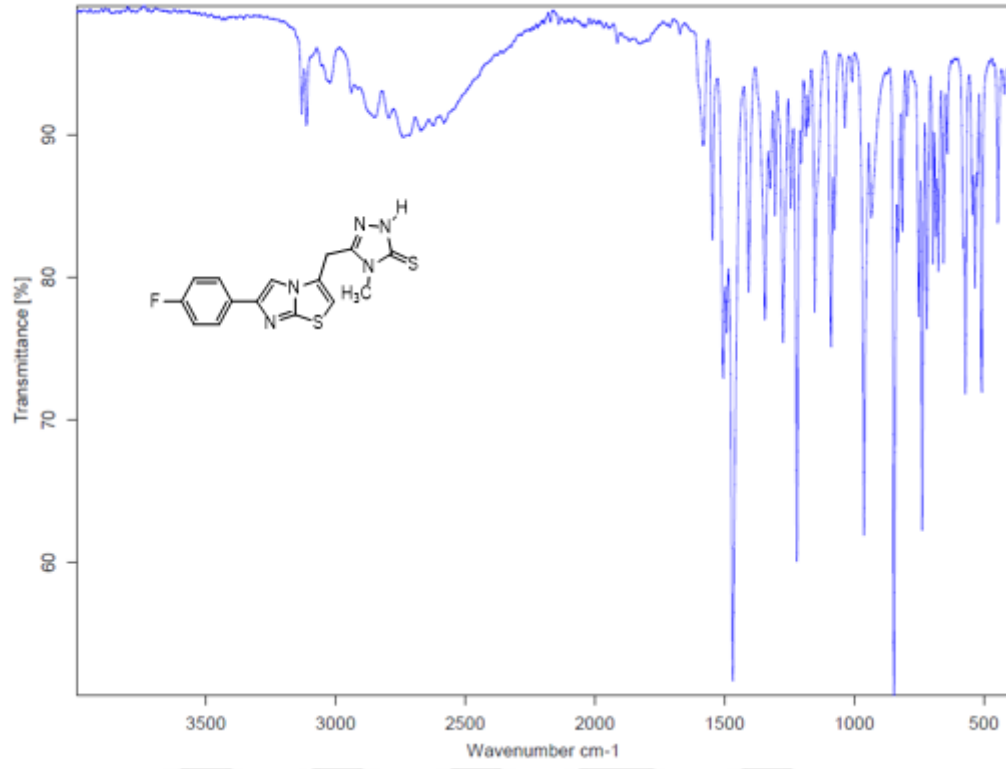
¹HNMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 3,51 (s, 3H, CH₃), 4,43 (s, 2H, imid.tiy. C₃-CH₂), 7,07-7,43 (m, 3H, imid.tiy. C₂-H ve 4-FPh C_{3,5}-H), 7,70-7,89 (m, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,25 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 13,63 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 24,68 (imid.tiy. $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 30,47 (CH_3), 109,14 (imid.tiy. C_5), 111,90 (imid.tiy. C_2), 116,12 (d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh $\text{C}_{3,5}$), 125,77 (imid.tiy. C_3), 127,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 4-FPh $\text{C}_{2,6}$), 130,45 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C_1), 144,65 (imid.tiy. C_6), 148,09 (imid.tiy. C_{7a}), 148,99 (triazol $\text{C}=\text{N}$), 161,97 (d, $J = 242,5$ Hz, 4-FPh C_4), 167,63 ($\text{C}=\text{S}$).

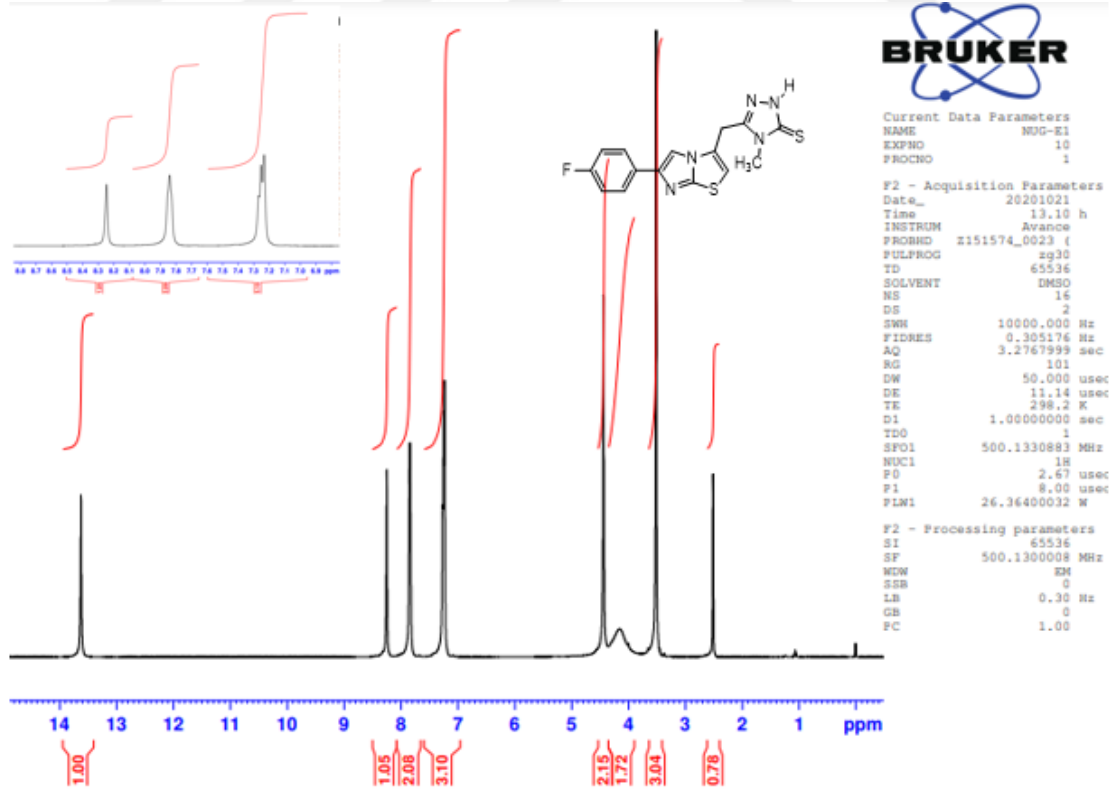
^1H -NMR / ^{13}C -NMR (HSQC-2D) (500 MHz-125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3,51 (s, 3H / 30,47 CH_3), 4,42 (s, 2H / 24,73 imid.tiy. $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 7,20 (s, 1H / 111,54 imid.tiy. $\text{C}_2\text{-H}$), 7,24 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H / 116,12 d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh $\text{C}_{3,5}\text{-H}$), 7,81-7,87 (m, 2H / 127,12 d, $J = 8,8$ Hz, 4-FPh $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 8,21 (s, 1H / 109,01 imid.tiy. $\text{C}_5\text{-H}$).

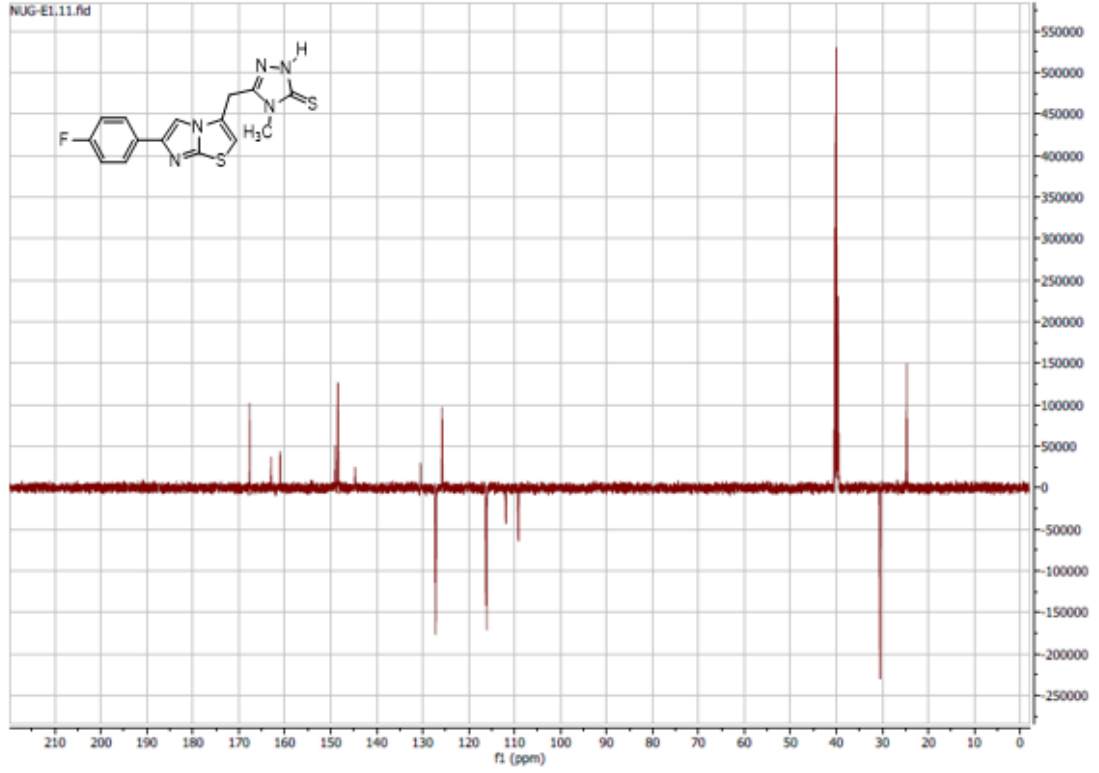
^1H -NMR / ^{13}C -NMR (HMBC-2D) (500 MHz-125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 3,51 (s, 3H, CH_3 / 148,48 (triazol $\text{C}=\text{N}$), 167,63 ($\text{C}=\text{S}$)), 4,42 (s, 2H, imid.tiy. $\text{C}_3\text{-CH}_2$ / 148,48 (triazol $\text{C}=\text{N}$), 111,54 (imid.tiy. C_2), 125,65 (imid.tiy. C_3)), 7,20 (s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_2\text{-H}$ / 4,73 (imid.tiy. $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 125,65 (imid.tiy. C_3), 149,07 (imid.tiy. C_{7a})), 7,24 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H, 4-FPh $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ / 116,12 (d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh $\text{C}_{3,5}$), 127,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 4-FPh $\text{C}_{2,6}$), 130,45 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C_1), 161,97 (d, $J = 242,5$ Hz, 4-FPh C_4), 7,81-7,87 (m, 2H, 4-FPh $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ / 116,12 (d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh $\text{C}_{3,5}$), 127,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 4-FPh $\text{C}_{2,6}$), 130,45 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C_1), 161,97 (d, $J = 242,5$ Hz, 4-FPh C_4)), 8,21 (s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_5\text{-H}$ / 145,17 (imid.tiy. C_6), 149,07 (imid.tiy. C_{7a})), 13,63 (s, 1H, NH / 148,48 (triazol $\text{C}=\text{N}$), 167,63 ($\text{C}=\text{S}$)).

ESI (-) MS m/z (%): 344 ($[\text{M-H}]^-$; 100).

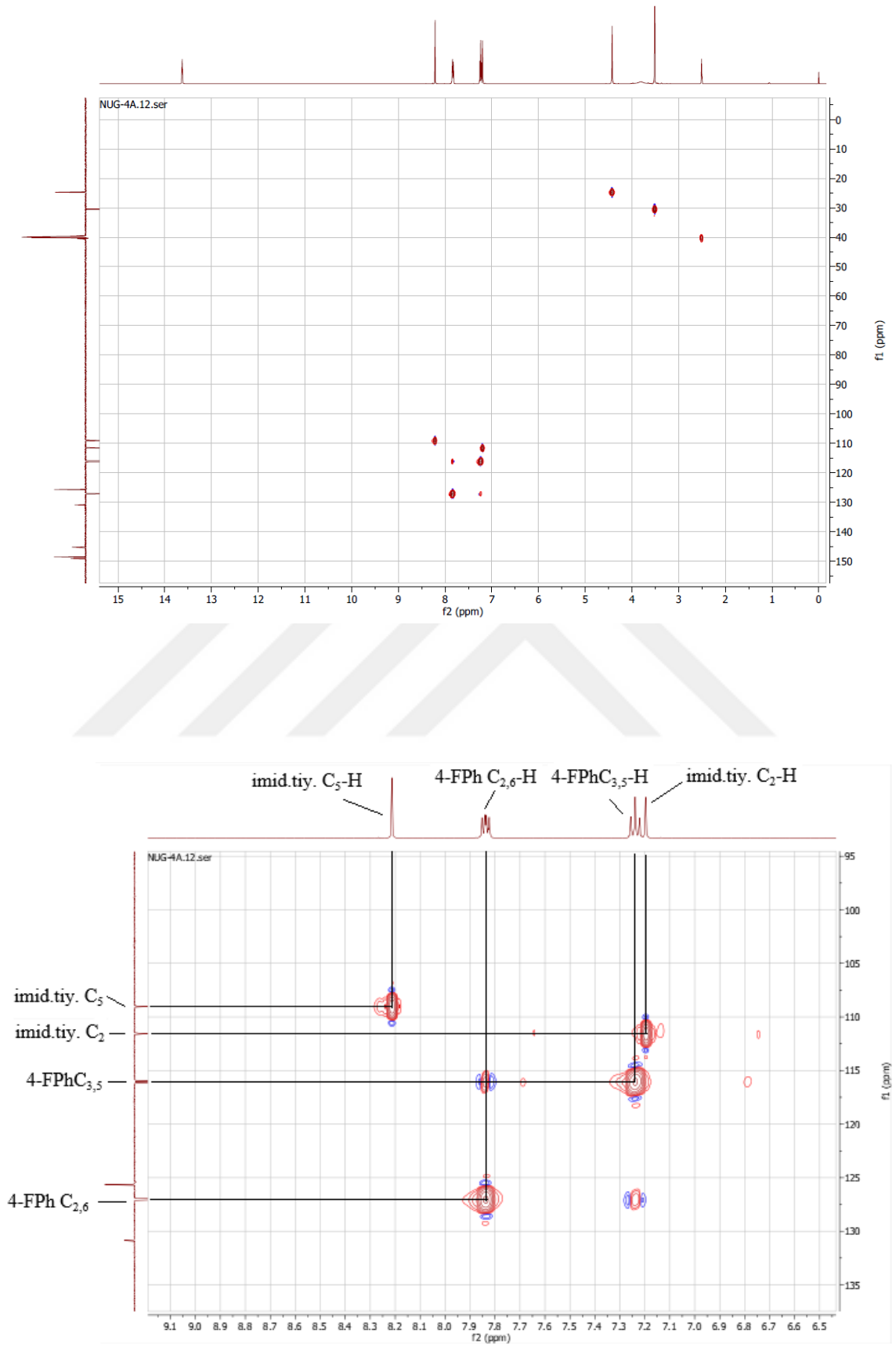


Şekil 4-61: Bileşik 5a'nın IR spektrumu

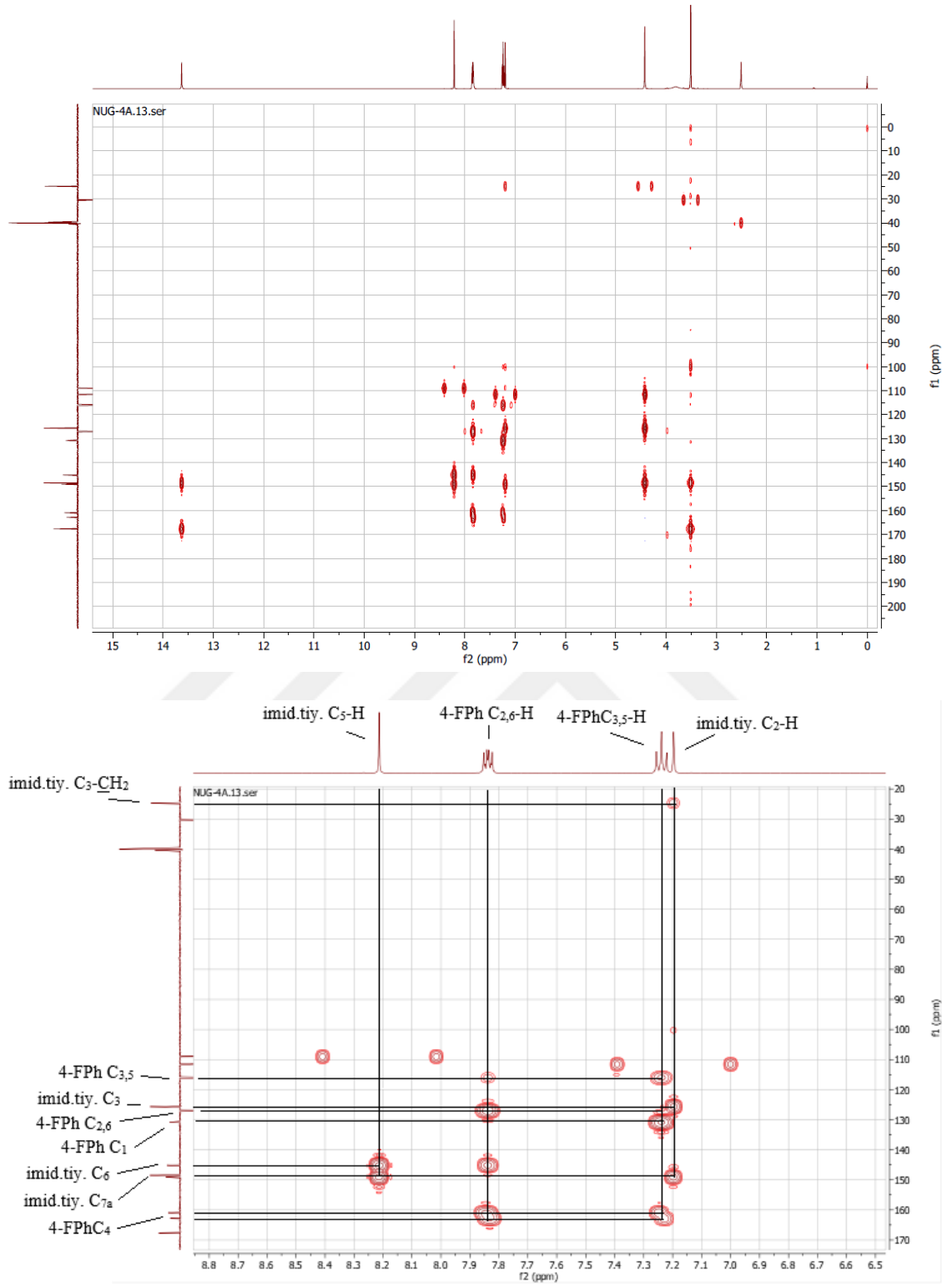
Şekil 4-62: Bileşik 5a'nın ¹H-NMR spektrumu



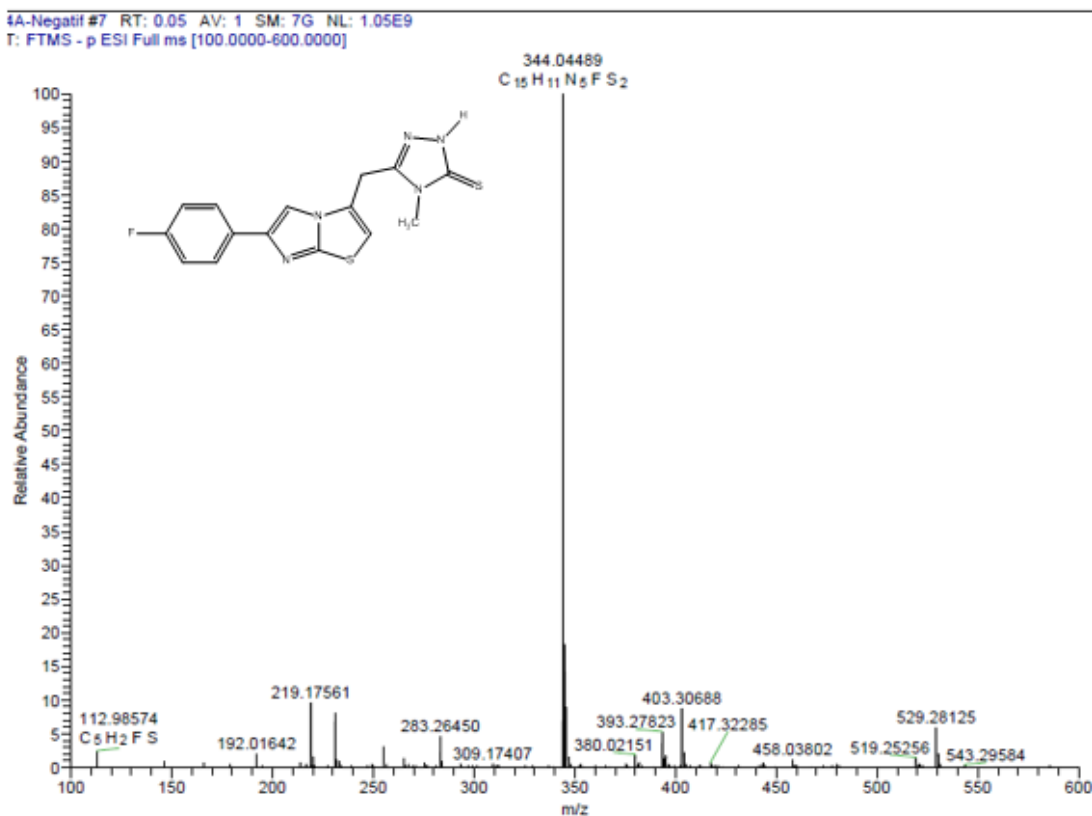
Şekil 4-63: Bileşik 5a'nın ^{13}C NMR (APT) spektrumu



Şekil 4-64: Bileşik 5a'nın HSQC-2D spektrumu



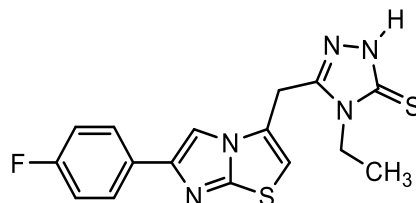
Şekil 4-65: Bileşik 5a'nın HMBC-2D spektrumu



Şekil 4-66: Bileşik 5a'nın kütle spektrumu (ESI (-))

4.1.22. 4-Etil-5-((6-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (5b)

0,005 mol bileşik **4b**'den 3.3.5.'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,45 gram (% 80,68)

E.d.: 281-282 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5b**-Rf: 0,64; **4b**-Rf: 0,35

Elementel Analiz: C₁₆H₁₄FN₅S₂ (359,44 gram/mol)

Hesaplanan: C, 53,47 ; H, 3,93 ; N, 19,48

Bulunan: C, 53,92 ; H, 3,43 ; N, 19,05

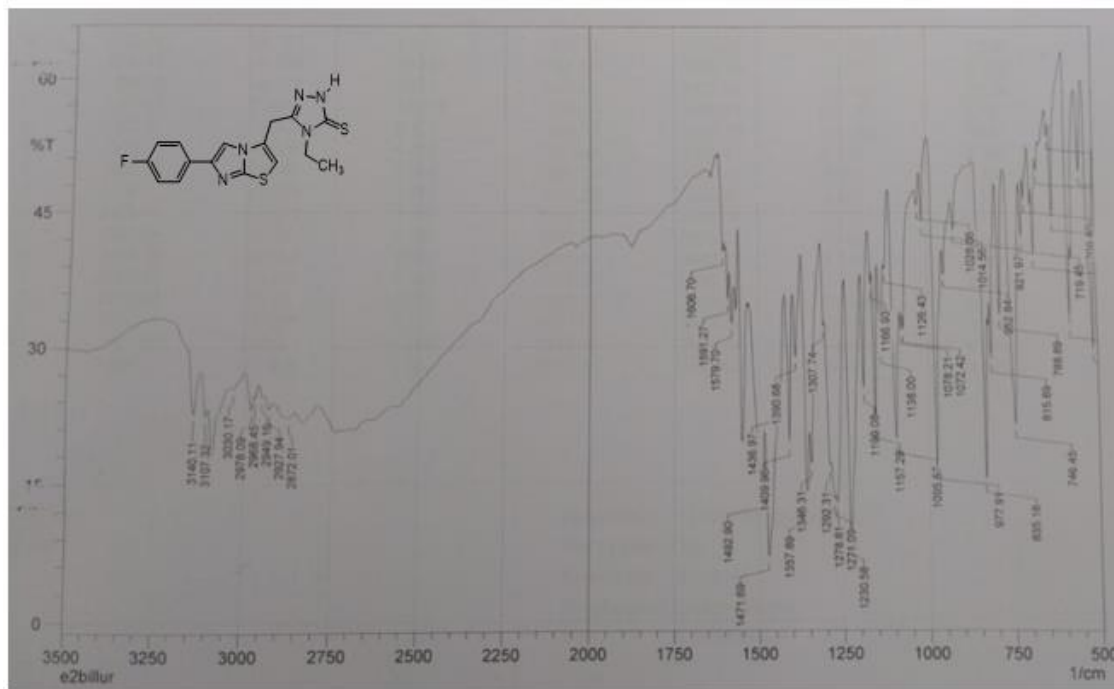
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 255,50 (ϵ 24065); 200,50 (ϵ 16654)

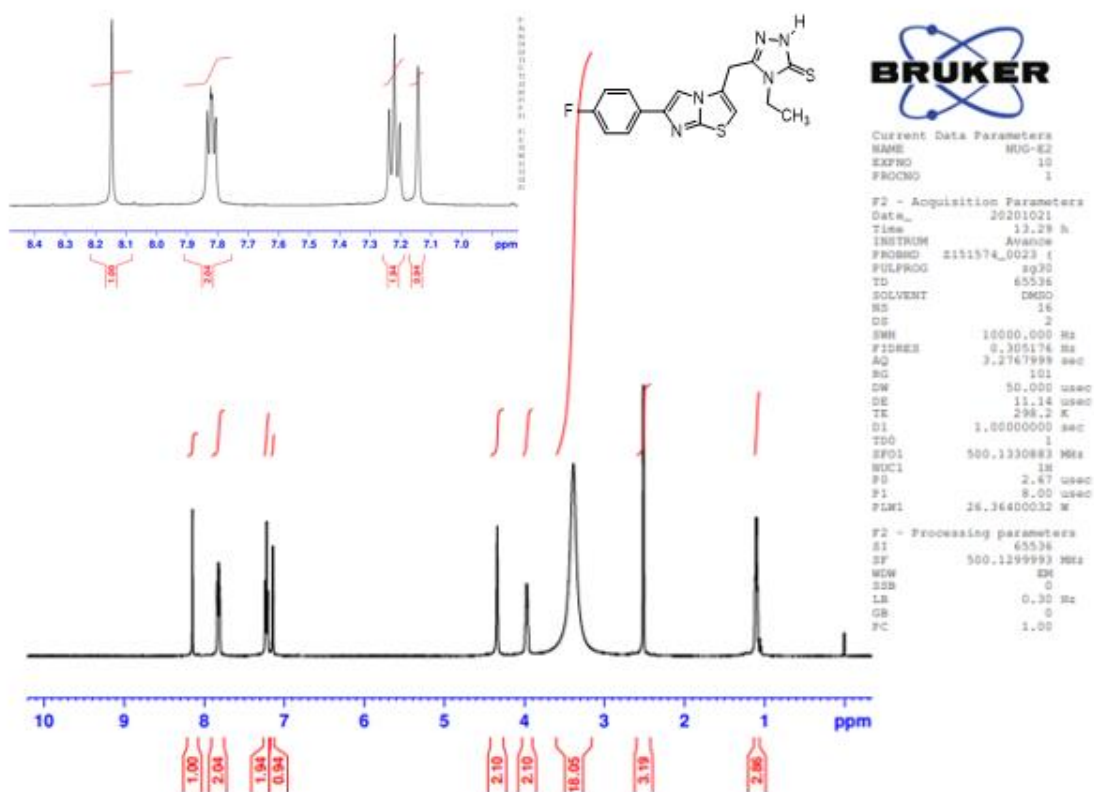
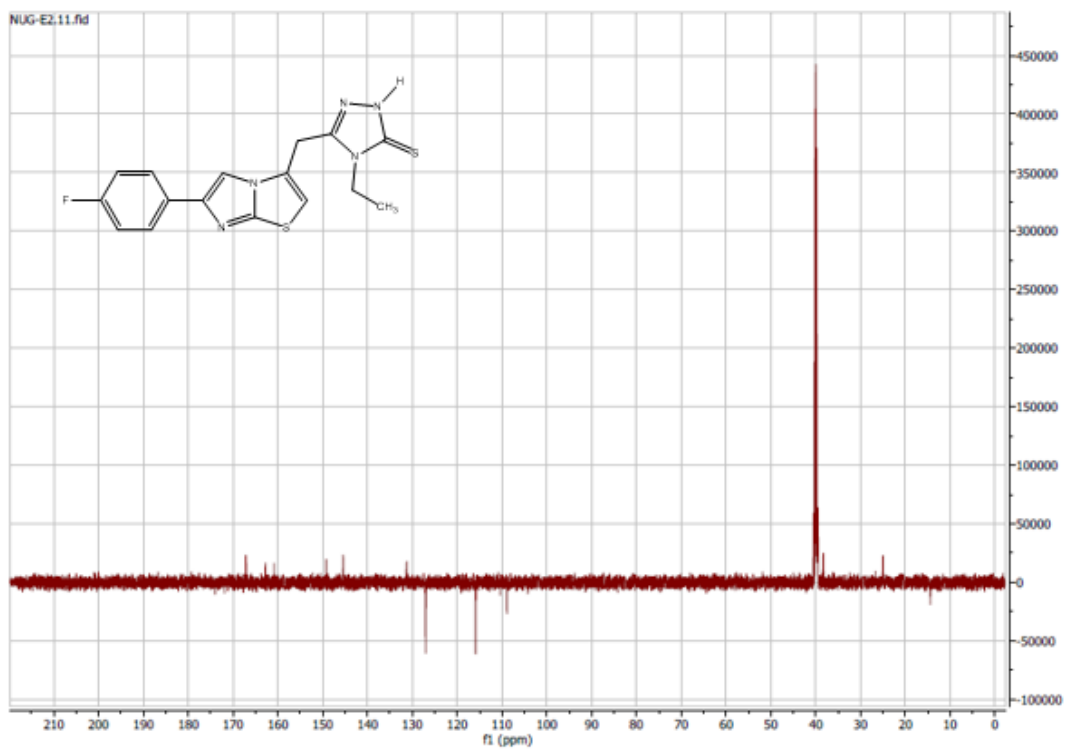
IR ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3140, 3107 (N-H gerilme bandları), 3088, 3030 (aromatik C-H gerilme bandları), 2978, 2872 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları), 1591, 1579, 1492, 1471 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1409, 1390 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları), 1278, 1190 (C-N gerilme bandları), 1230 (C=S gerilme bandı), 1157 (ar. C-F gerilme bandı), 835 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

^1H NMR (500 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 1,10 (t, J = 6,4 Hz, 3H, CH_3CH_2), 3,97 (q, J = 7,3 Hz, 2H, CH_3CH_2), 4,34 (s, 2H, imid.tiy. $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 7,14 (s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_2\text{-H}$), 7,22 (t, J = 8.6 Hz, 2H, 4-FPh $\text{C}_{3,5}\text{-H}$), 7,82 (, J = 8,5 ; 2,0 Hz, 2H, 4-FPh $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 8,15 (s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_5\text{-H}$), 13,65 (yaygın s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 14,45 (triazol NCH_2CH_3), 25,01 (imid.tiy. $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 38,29 (triazol NCH_2CH_3), 108,88 (imid.tiy. C_5), 110,40 (imid.tiy. C_2), 115,98 (d, J = 21,3 Hz 4-FPh $\text{C}_{3,5}$), 124,90 (imid.tiy. C_3), 127,00 (d, J = 8,8 Hz, 4-FPh $\text{C}_{2,6}$), 131,25 (d, J = 2,5 Hz 4-FPh C_1), 145,43 (imid.tiy. C_6), 148,85 (imid.tiy. C_{7a}), 149,18 (triazol C=N), 161,80 (d, J = 241,3 Hz, 4-FPh C_4), 167,111 (C=S).

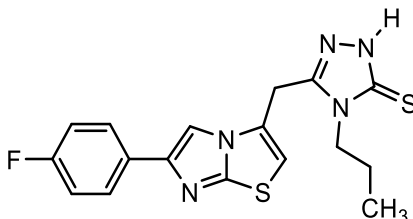


Şekil 4-67: Bileşik 5b'nin IR spektrumu

Şekil 4-68: Bileşik 5b'nin ¹H-NMR spektrumuŞekil 4-69: Bileşik 5b'nin ¹³CNMR (APT) spektrumu

4.1.23. 4-Propil-5-((6-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (5c)

0,005 mol bileşik **4c**'den **3.3.5.**'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,57 gram (% 84,07)

E.d.: 254-255 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5c**-Rf: 0,66; **4c**-Rf: 0,38

Elementel Analiz: C₁₇H₁₆FN₅S₂ (373,46 gram/mol)

Hesaplanan: C, 54,67 ; H, 4,32 ; N, 18,75

Bulunan: C, 54,39 ; H, 4,65 ; N, 18,64

Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 255,50 (ε 29744); 200,00 (ε 19414)

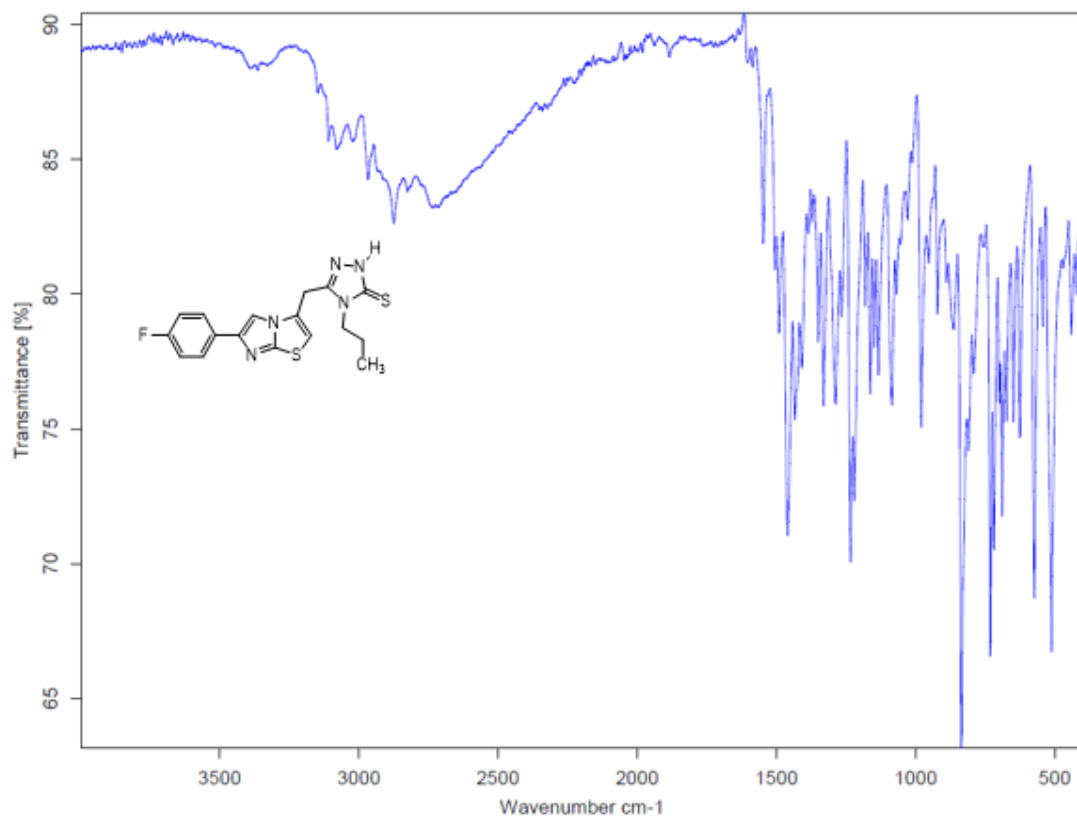
IR νmax (KBr, cm⁻¹): 3147, 3110 (N-H gerilme bandları), 3078, 3023 (aromatik C-H gerilme bandları), 2967, 2873 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları), 1595, 1547, 1502, 1460 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1409, 1387 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları), 1265, 1234 (C-N gerilme bandları), 1221 (C=S gerilme bandı), 1150 (ar. C-F gerilme bandı), 835 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

¹HNMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): *, 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, -CH₂CH₂CH₃), 1,64 – 1,74 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 4,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 4,49 (s, 2H, imid.tiy. C₃-CH₂), 7,22-7,34 (m, 3H, imid.tiy. C₂-H ve 4-FPh C_{3,5}-H), 7,87 (dd, *J* = 8,9 ; 3,3 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,26 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 13,68 (s, 1H, NH).

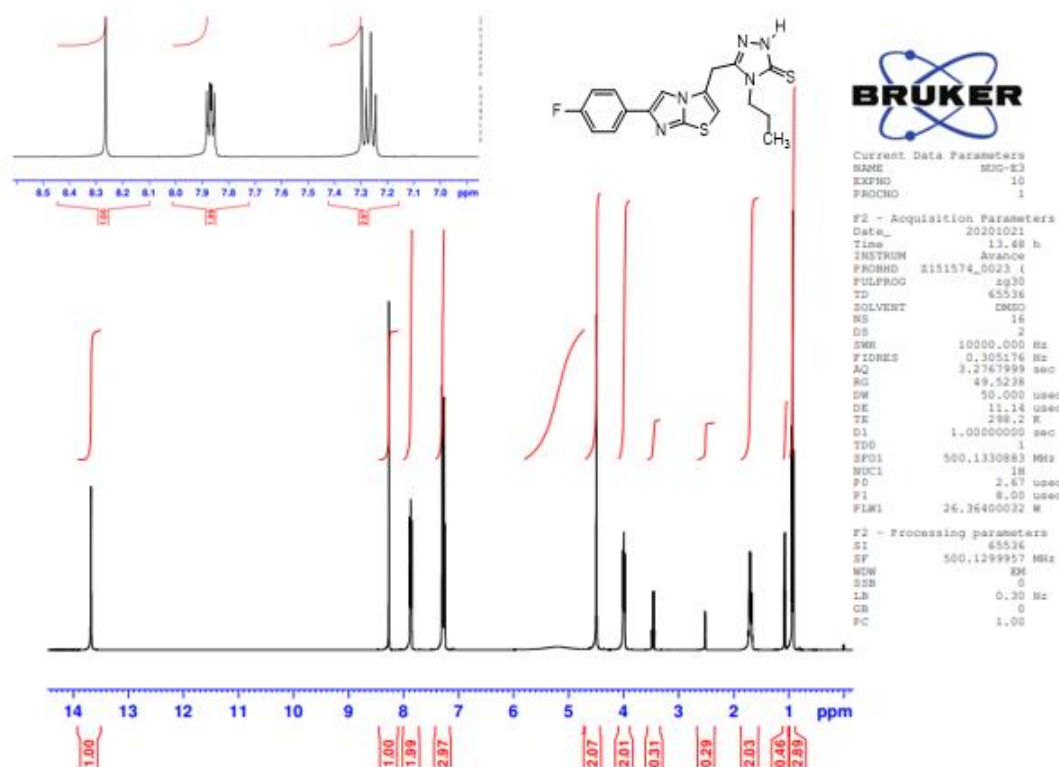
*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 11,36 (triazol NCH₂CH₂CH₃), 21,45 (triazol NCH₂CH₂CH₃), 24,48 (imid.tiy. C₃-CH₂), 45,22 (triazol NCH₂CH₂CH₃),

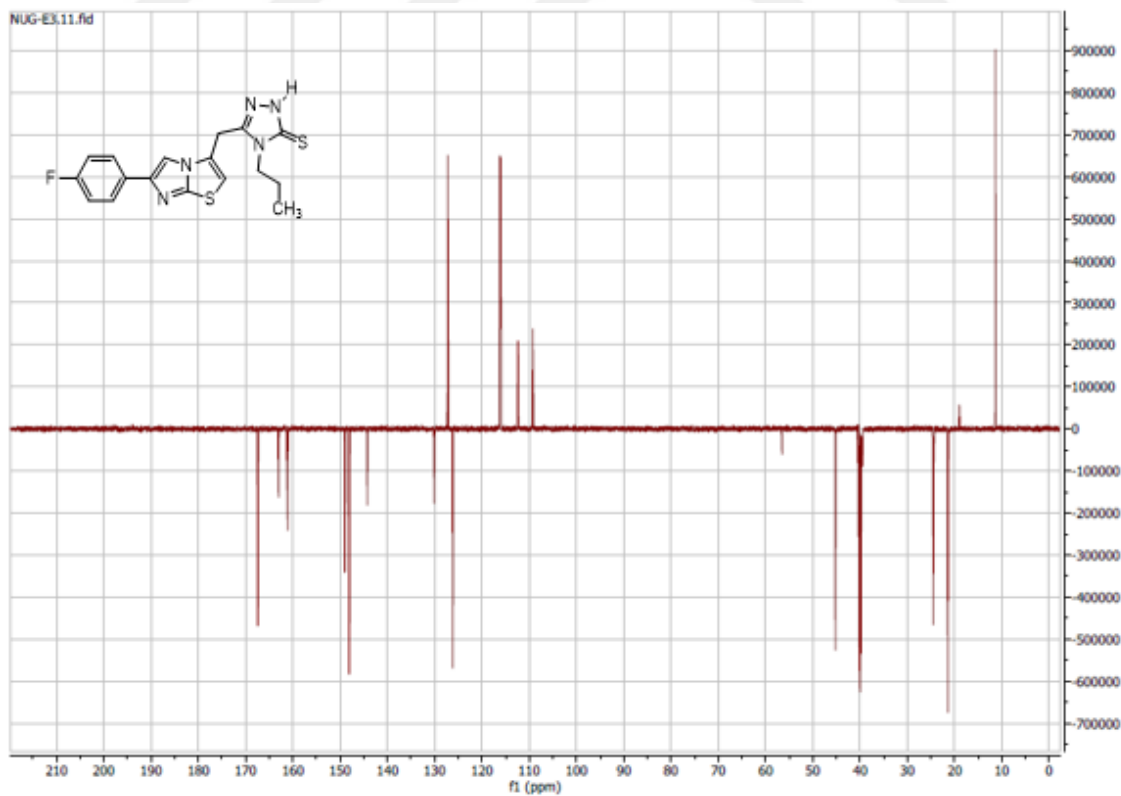
109,24 (imid.tiy. C₅), 112,37 (imid.tiy. C₂), 116,13 (d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,15 (imid.tiy. C₃), 127,20 (d, $J = 7,5$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 130,06 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 144,24 (imid.tiy. C₆), 148,06 (imid.tiy. C_{7a}), 148,95 (triazol C=N), 162,05 (d, $J = 243,8$ Hz, 4-FPh C₄), 167,42 (C=S).



Şekil 4-70: Bileşik 5c'nin IR spektrumu



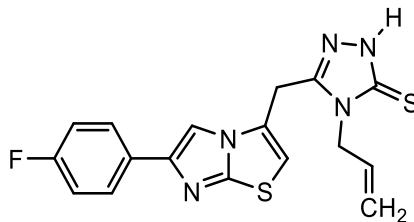
Şekil 4-71: Bileşik 5c'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4-72: Bileşik 5c'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.24. 4-Allil-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (5d)

0,005 mol bileşik **4d**'den **3.3.5.**'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,45 gram (% 78,07)

E.d.: 277-278 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5d**-Rf: 0,58; **4d**-Rf: 0,28

Elementel Analiz: C₁₇H₁₄FN₅S₂ (371,45 gram/mol)

Hesaplanan: C, 54,97 ; H, 3,80 ; N, 18,85

Bulunan: C, 54,66 ; H, 3,89 ; N, 18,42

Spektral Bulgular:

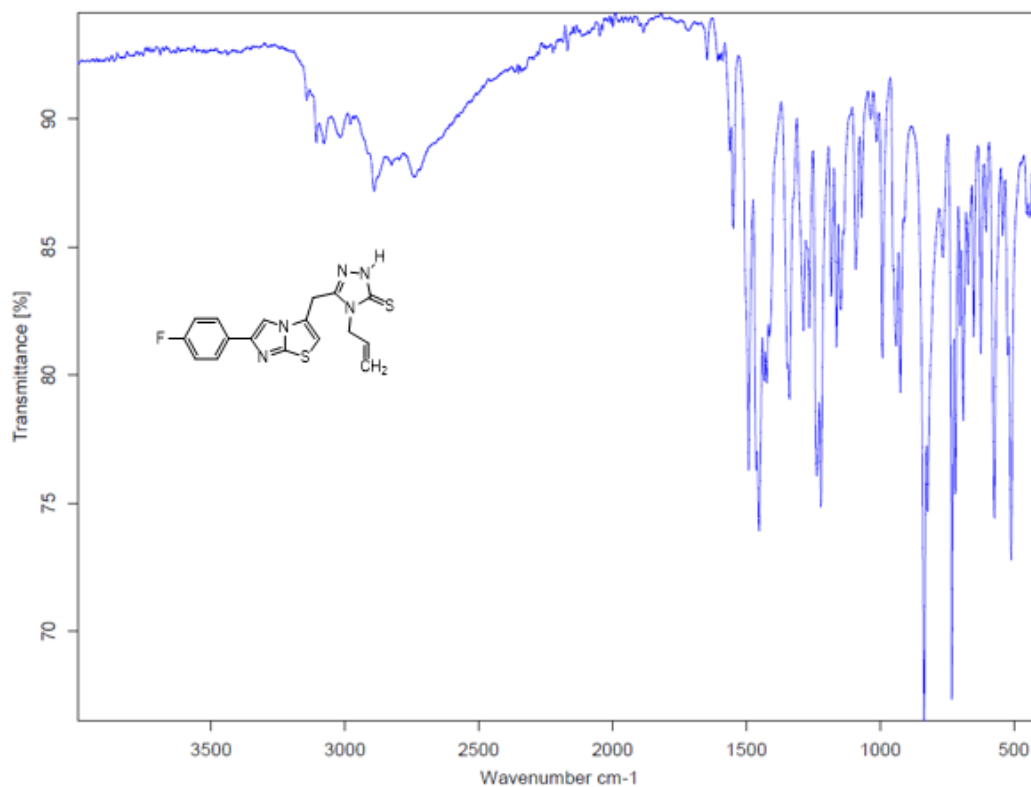
UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 255,50 (ε 29678); 202,50 (ε 22016)

IR νmax (KBr, cm⁻¹): 3142, 3108 (N-H gerilme bandları), 3078, 3016 (aromatik C-H gerilme bandları), 2980, 2891 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1596, 1548, 1532, 1452 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1412, 1345 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1287, 1237 (C-N gerilme bandları), 1221 (C=S gerilme bandı), 1147 (ar. C-F gerilme bandı), 835 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

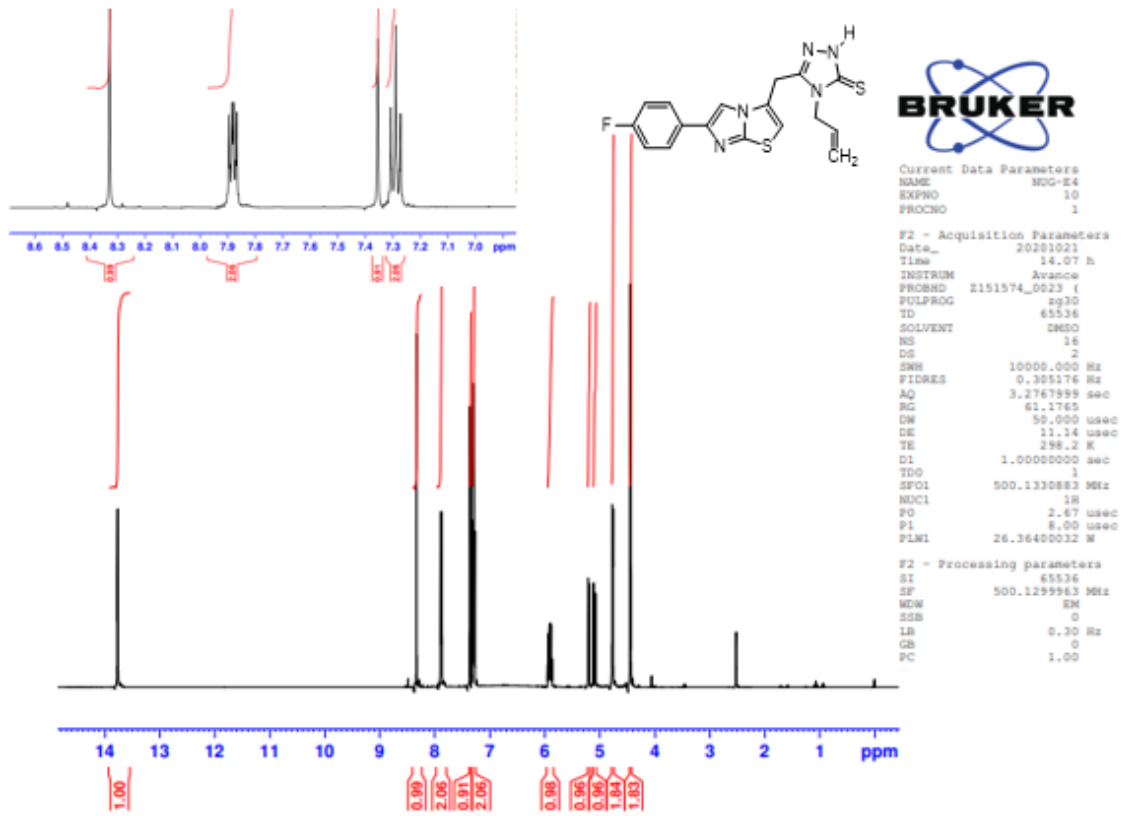
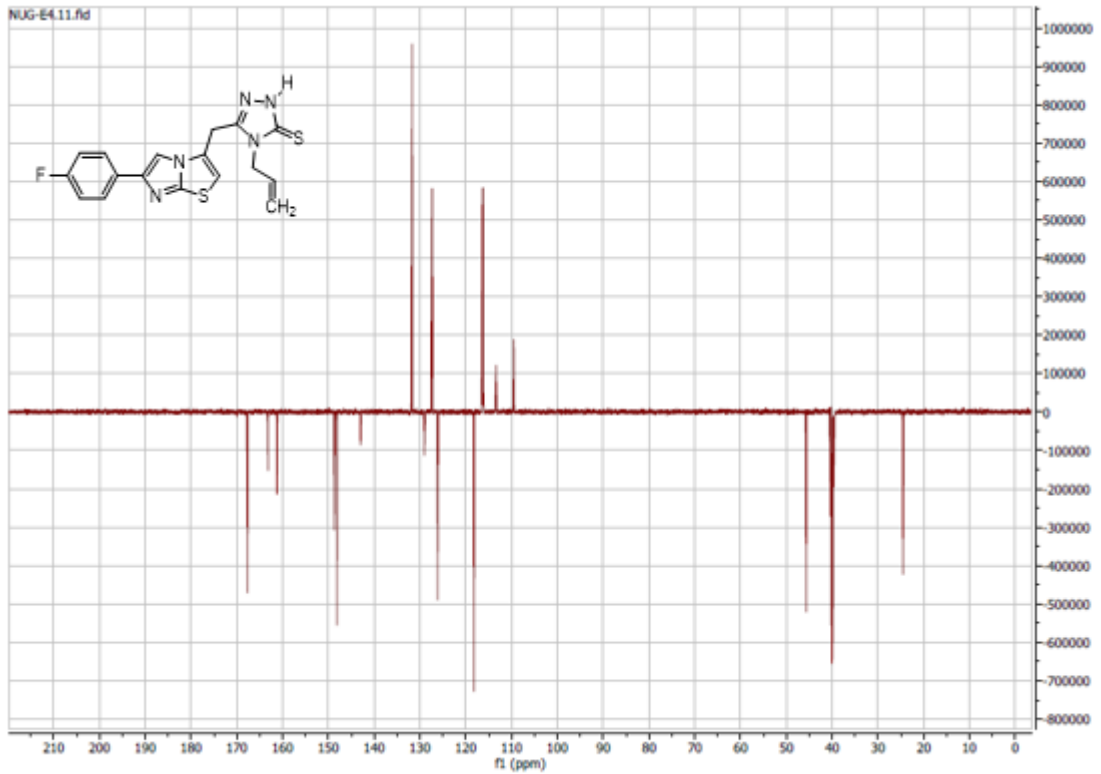
¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 4,44 (s, 2H, imid.tiy. C₃-CH₂), 4,77 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, N-CH₂-CH=CH₂), 5,09 (dd, *J* = 17,2, 1,5 Hz, 1H CH = CH₂, trans), 5,19 (dd, *J* = 10,4, 1,5 Hz, 1H, CH=CH₂, cis), 5,85 – 5,95 (m, 1H, CH=CH₂), 7,29 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,35 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,88 (dd, *J* = 8,7 ; 3,2 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,33 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 13,77 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 24,48 (imid.tiy. C₃-CH₂), 45,63 (triazol NCH₂CH=CH₂), 109,50 (imid.tiy. C₅), 113,40 (imid.tiy. C₂), 116,27 (d, *J*

= 22,5 Hz 4-FPh C_{3,5}), 118,20 (triazol NCH₂CH=CH₂), 126,16 (imid.tiy. C₃), 127,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 129,02 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 131,72 (triazol NCH₂CH=CH₂), 142,96 (imid.tiy. C₆), 148,11 (imid.tiy. C_{7a}), 148,72 (triazol C=N), 162,23 (d, $J = 243,8$ Hz, 4-FPh C₄), 167,66 (C=S).

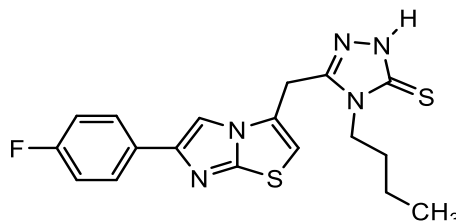


Şekil 4-73: Bileşik **5d**'nin IR spektrumu

Şekil 4-74: Bileşik 5d'nin ^1H -NMR spektrumuŞekil 4-75: Bileşik 5d'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.25. 4-Butil-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (5e)

0,005 mol bileşik **4e**'den **3.3.5.**'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,44 gram (% 74,32)

E.d.: 241-242 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5e**-Rf: 0,73; **4e**-Rf: 0,42

Elementel Analiz: C₁₈H₁₈FN₅S₂ (387,49 gram/mol)

Hesaplanan: C, 55,79 ; H, 4,68 ; N, 18,07

Bulunan: C, 55,42 ; H, 4,71 ; N, 17,68

Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 254,00 (ε 26012); 202,50 (ε 19062)

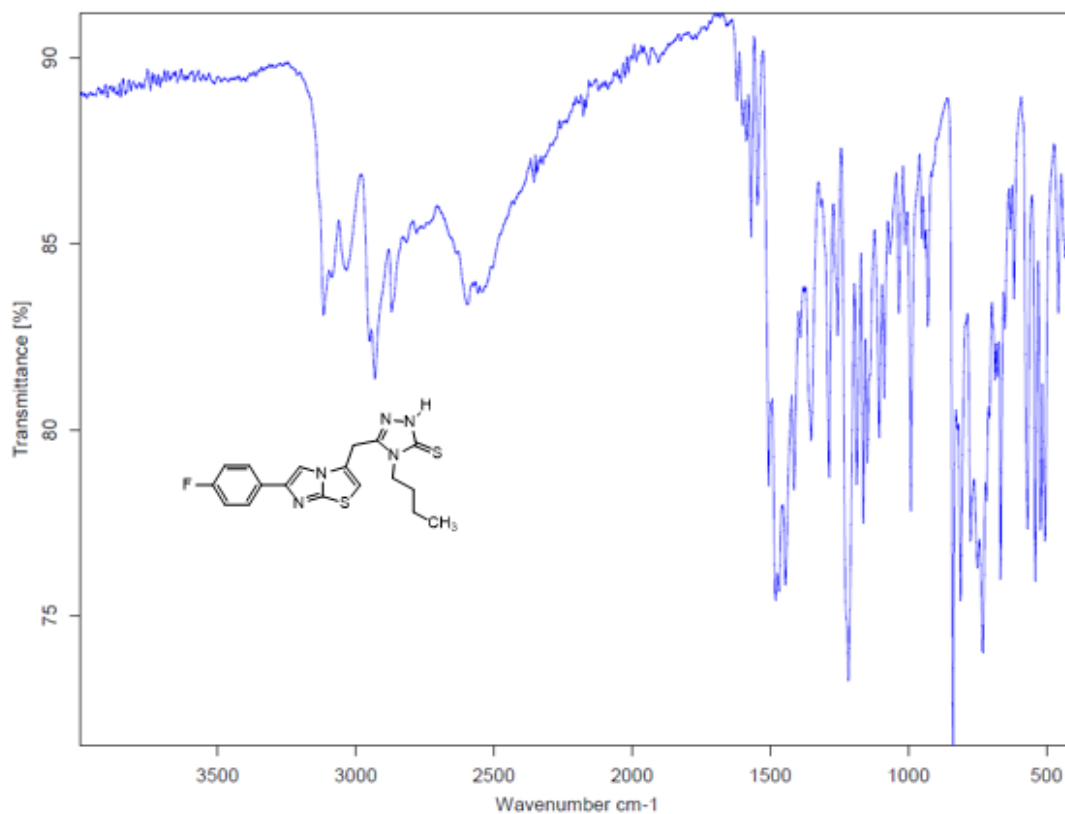
IR νmax (KBr, cm⁻¹): 3117 (N-H gerilme bandı), 3086, 3035 (aromatik C-H gerilme bandları), 2930, 2870 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1596, 1569, 1502, 1468 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1414, 1352 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1287, 1256 (C-N gerilme bandları), 1217 (C=S gerilme bandı), 1148 (ar. C-F gerilme bandı), 838 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

¹HNMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): *, 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,33 – 1,42 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,62 – 1,72 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 4,04 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 4,58 (s, 2H, imid.tiy. C₃-CH₂), 7,34 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,52 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,92 (dd, *J* = 8,8 ; 3,4 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,53 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 13,67 (s, 1H, NH).

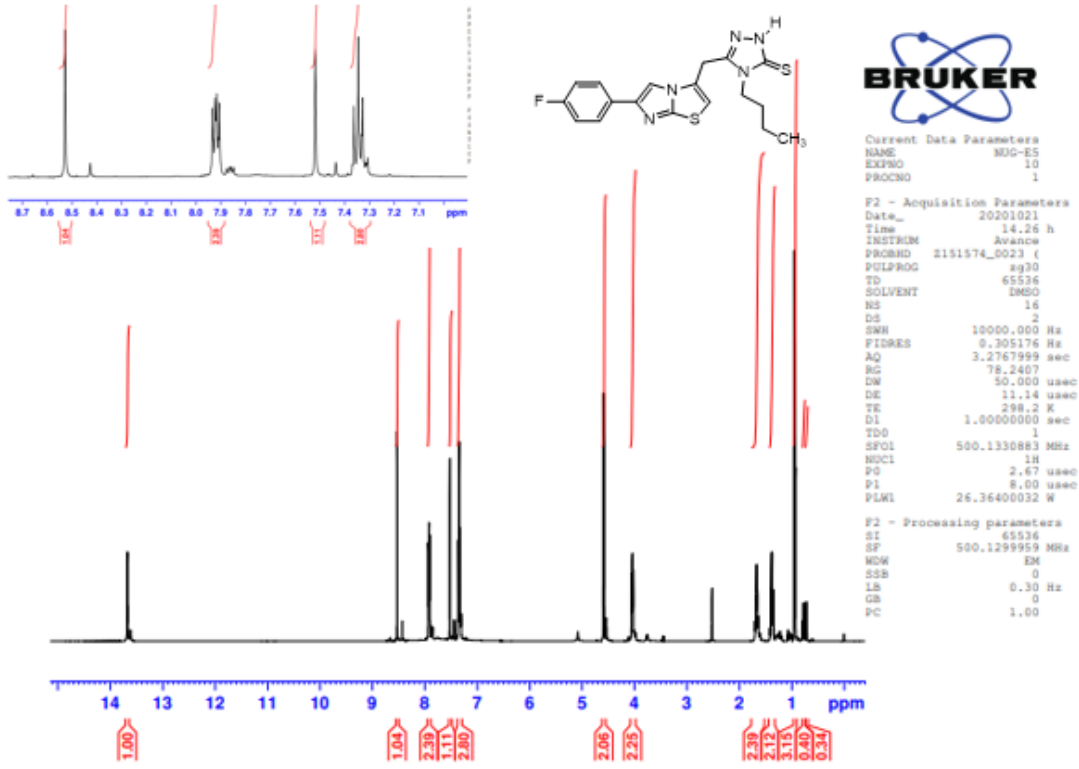
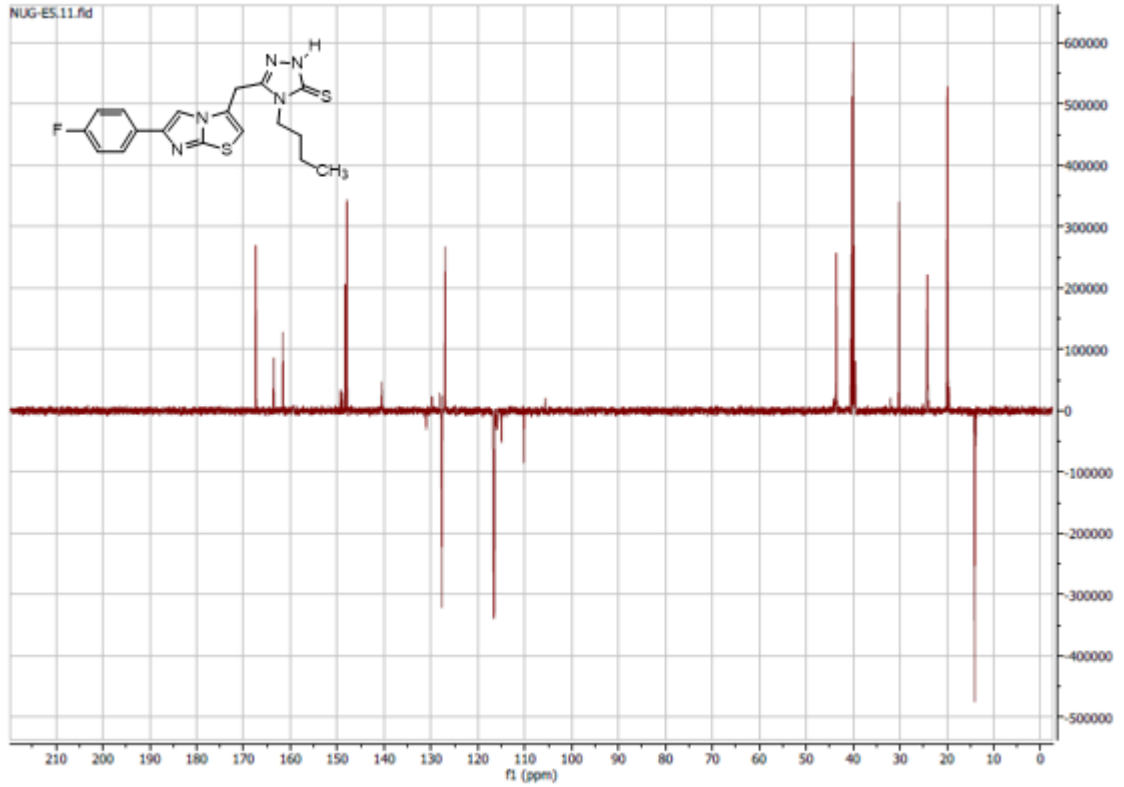
*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 14,08 (triazol NCH₂CH₂CH₂CH₃), 19,89 (triazol NCH₂CH₂CH₂CH₃), 24,19 (imid.tiy. C₃-CH₂), 30,14

(triazol NCH₂CH₂CH₂CH₃), 43,57 (triazol NCH₂CH₂CH₂CH₃), 110,21 (imid.tiy. C₅), 114,97 (imid.tiy. C₂), 116,56 (d, *J* = 21,3 Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,96 (imid.tiy. C₃), 127,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 4-FPh C_{2,6}), 129,74 (d, *J* = 2,5 Hz 4-FPh C₁), 140,51 (imid.tiy. C₆), 147,93 (imid.tiy. C_{7a}), 148,32 (triazol C=N), 162,56 (d, *J* = 243,8 Hz, 4-FPh C₄), 167,39 (C=S).

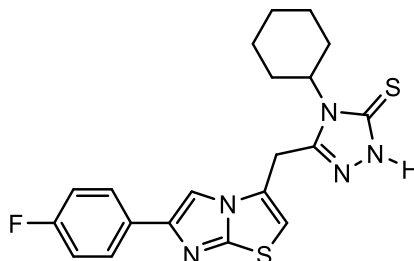


Şekil 4-76: Bileşik 5e'nin IR spektrumu

Şekil 4-77: Bileşik 5e'nin ^1H -NMR spektrumuŞekil 4-78: Bileşik 5e'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.26. 4-Sikloheksil-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (5f)

0,005 mol bileşik **4f**'den **3.3.5.**'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,61 gram (% 77,67)

E.d.: 274-275 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5f**-Rf: 0,74; **4f**-Rf: 0,46

Elementel Analiz: C₂₀H₂₀FN₅S₂ (413,53 gram/mol)

Hesaplanan: C, 58,09 ; H, 4,88 ; N, 16,94

Bulunan: C, 57,78 ; H, 5,22 ; N, 16,73

Spektral Bulgular:

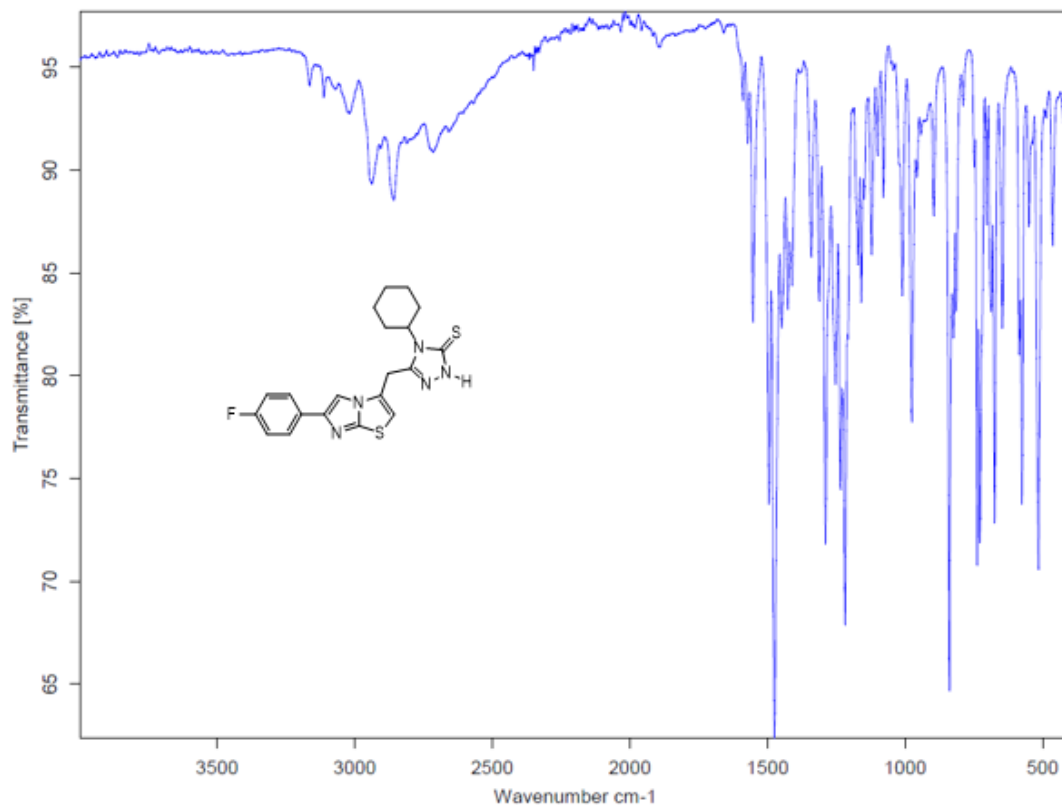
UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 256,00 (ε 34024); 204,00 (ε 24012)

IR νmax (KBr, cm⁻¹): 3164, 3113 (N-H gerilme bandları), 3070, 3020 (aromatik C-H gerilme bandları), 2940, 2859 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları), 1596, 1517, 1552, 1475 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1410, 1341 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları), 1289, 1234 (C-N gerilme bandları), 1218 (C=S gerilme bandı), 1148 (ar. C-F gerilme bandı), 838 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

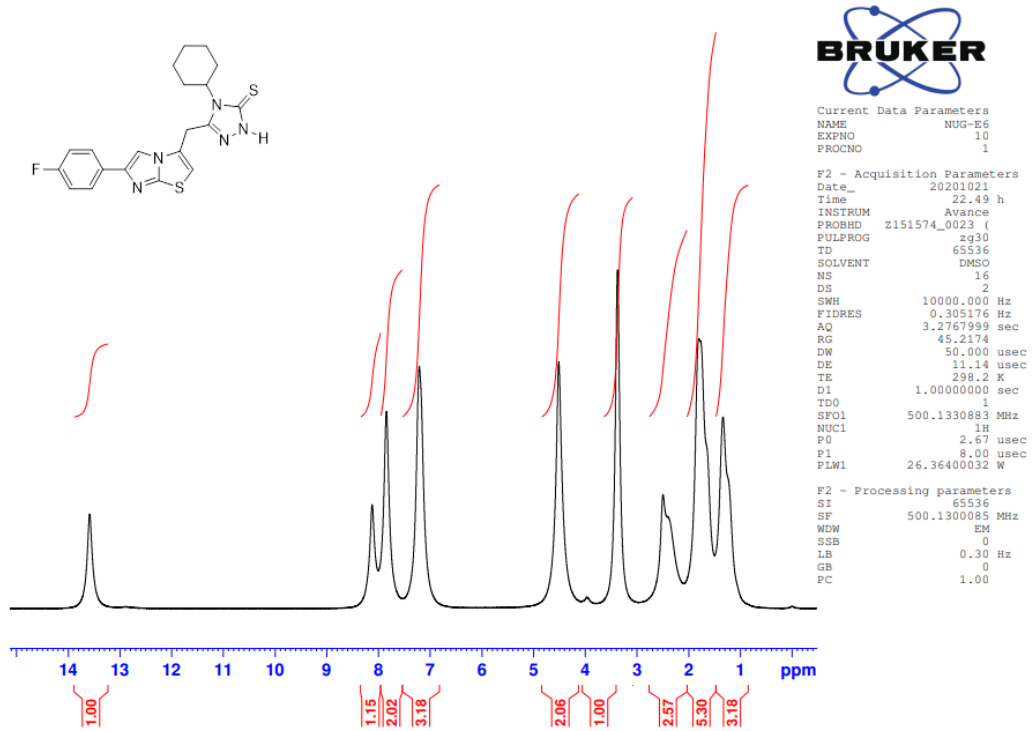
¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 1,01-1,58 (m, 5H, C₆H₁₁), 1,66-1,86 (m, 5H, C₆H₁₁), 3,96 (yaygın s, 1H, C₆H₁₁), 4,51 (s, 2H, imid.tiy. C₃-CH₂), 6,89-7,55 (m, 3H, imid.tiy. C₂-H ve 4-FPh C_{3,5}-H), 7,60-8,44 (m, 3H, imid.tiy. C₅-H ve 4-FPh C_{2,6}-H), 13,58 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 25,03 (sikloheksan C_{3,5}), 25,48 (sikloheksan C₄), 25,95 (imid.tiy. C₃-CH₂), 29,31 (sikloheksan C_{2,6}), 56,60 (sikloheksan C₁), 108,96 (imid.tiy. C₅), 111,37 (imid.tiy. C₂), 115,97 (d, J = 21,3 Hz 4-FPh C_{3,5}),

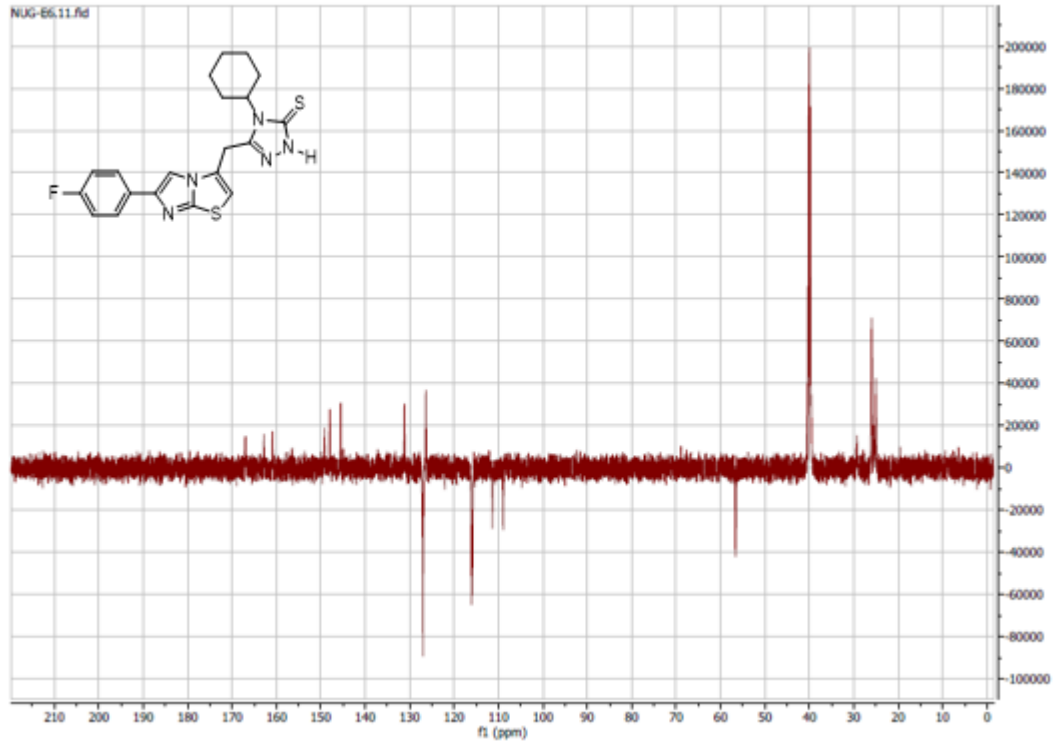
126,35 (imid.tiy. C₃), 127,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 131,20 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 145,52 (imid.tiy.C₆), 147,98 (imid.tiy. C_{7a}), 149,17 (triazol C=N), 161,85 (d, $J = 240,0$ Hz, 4-FPh C₄), 167,06 (C=S).



Şekil 4-79: Bileşik 5f'nin IR spektrumu



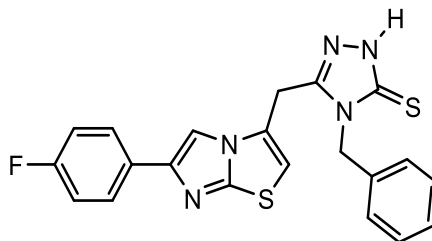
Şekil 4-80: Bileşik 5f'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4-81: Bileşik 5f'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.27. 4-Benzil-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (5g)

0,005 mol bileşik **4g**'den **3.3.5.**'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 2,02 gram (% 86,40)

E.d.: 273-274 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5g**-Rf: 0,67; **4g**-Rf: 0,39

Elementel Analiz: C₂₁H₁₆FN₅S₂.EtOH (467,58 gram/mol)

Hesaplanan: C, 59,08; H, 4,74; N, 14,98

Bulunan: C, 58,76; H, 4,85; N, 14,67

Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 255,00 (ε 36032); 204,50 (ε 22046)

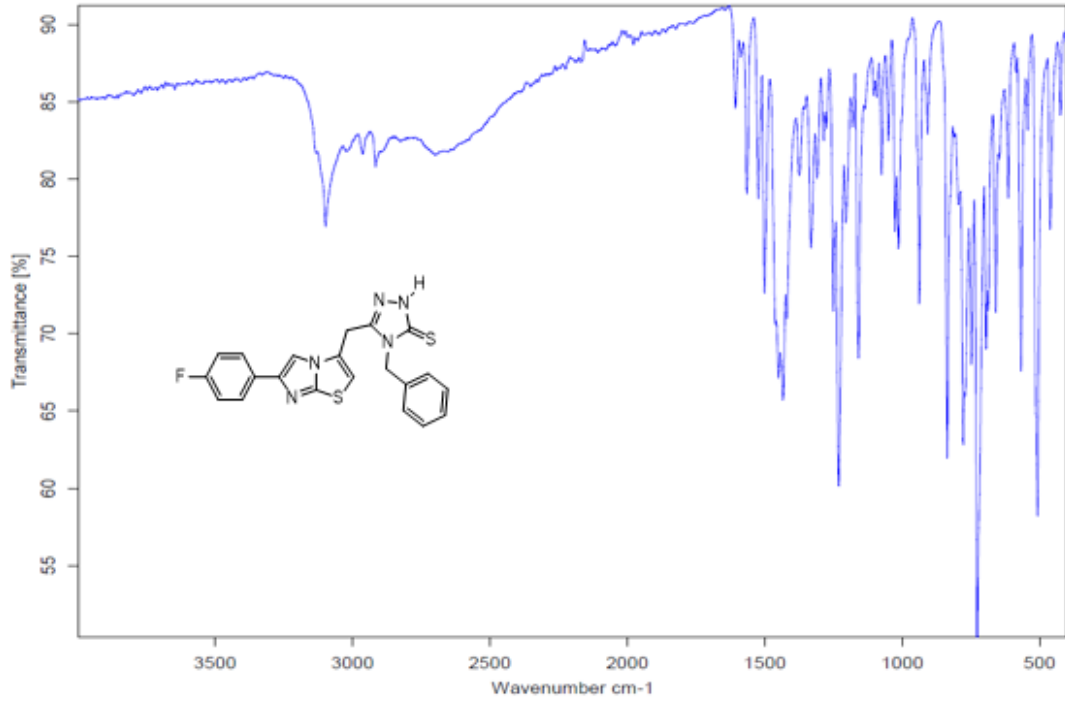
IR νmax (KBr, cm⁻¹): 3134 (N-H gerilme bandı), 3098, 3020 (aromatik C-H gerilme bandları), 2916, 2878 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları), 1594, 1564, 1512, 1450 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1419, 1374 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları), 1285, 1250 (C-N gerilme bandları), 1230 (C=S gerilme bandı), 1158 (ar. C-F gerilme bandı), 836 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 748, 695 (aromatik monosüstitüsyon).

¹HNMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 4,29 (s, 2H, imid.tiy. C₃-CH₂), 5,39 (s, 2H, PhCH₂), 7,00 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,19-7,34 (m, 7H, Ar-H), 7,78-7,86 (m, 2H, Ar-H), 7,97 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), *.

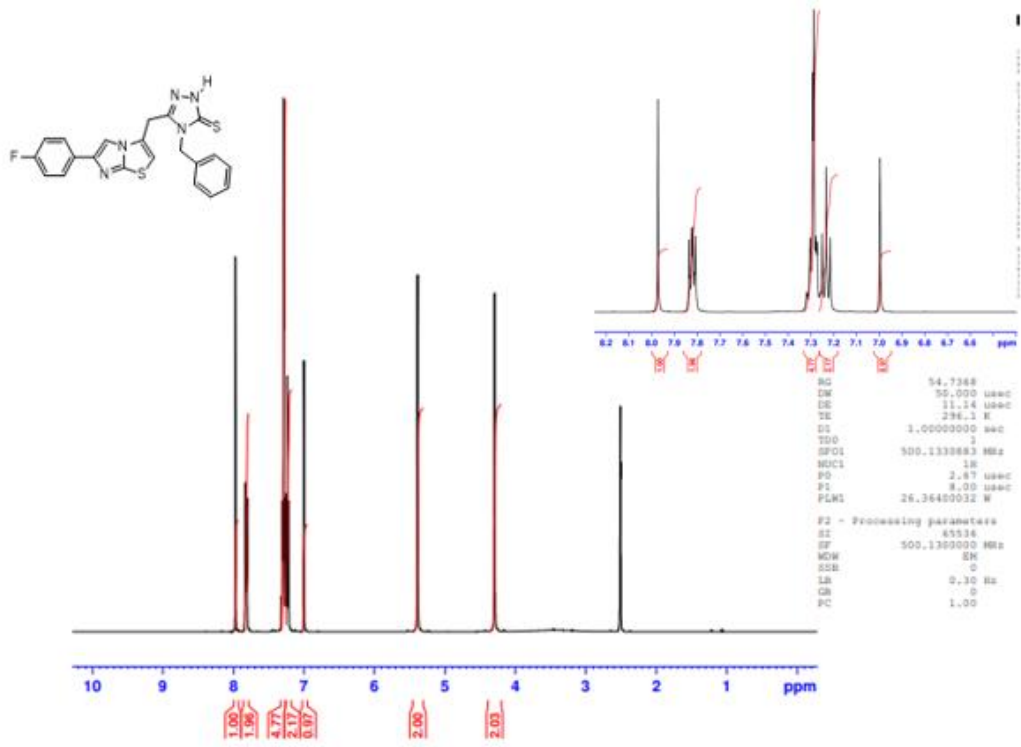
*Triazol NH piki çözücü değişimi nedeniyle gözlemlenememiştir.

¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 19,03 (EtOH CH₃), 25,15 (imid.tiy. C₃-CH₂), 45,87 (CH₂C₆H₅), 56,32 (EtOH CH₂), 109,71 (imid.tiy. C₅), 111,62 (imid.tiy. C₂), 115,36 (d, J = 21,3 Hz 4-FPh C_{3,5}), 126,54 (imid.tiy. C₃), 127,18 (d, J =

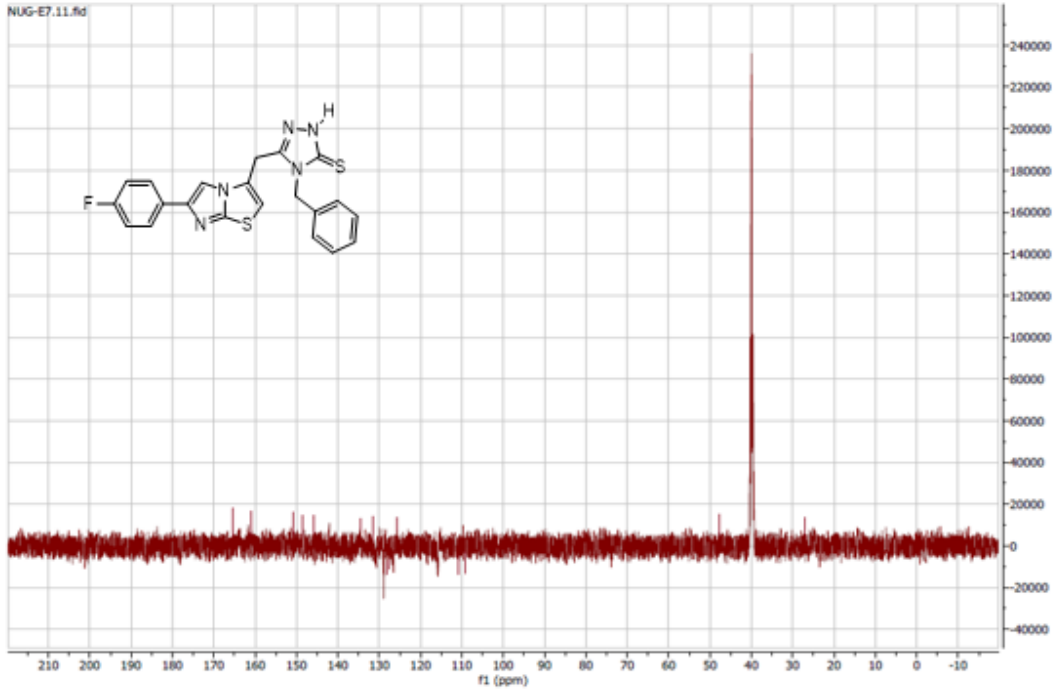
7,5 Hz, 4-FPh C_{2,6}), 127,54 (benzilik PhC₄), 128,42 (benzilik PhC_{2,6}), 129,21 (benzilik PhC_{3,5}), 130,83 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 135,96 (benzilik PhC₁), 145,58 (imid.tiy. C₆), 148,21 (imid.tiy. C_{7a}), 150,98 (triazol C=N), 160,82 (d, $J = 243,8$ Hz, 4-FPh C₄), 167,00 (C=S).



Şekil 4-82: Bileşik 5g'nin IR spektrumu



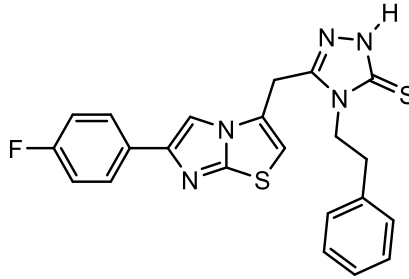
Şekil 4-83: Bileşik 5g'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-84: Bileşik 5g'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.28. 4-Fenetil-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (5h)

0,005 mol bileşik 4h'dan 3.3.5.'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,85 gram (% 84,95)

E.d.: 241-242 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5h**-Rf: 0,68; **4h**-Rf: 0,38

Elementel Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{S}_2$ (435,53 gram/mol)

Hesaplanan: C, 60,67; H, 4,17; N, 16,08

Bulunan: C, 60,45; H, 4,53; N,15,86

Spektral Bulgular:

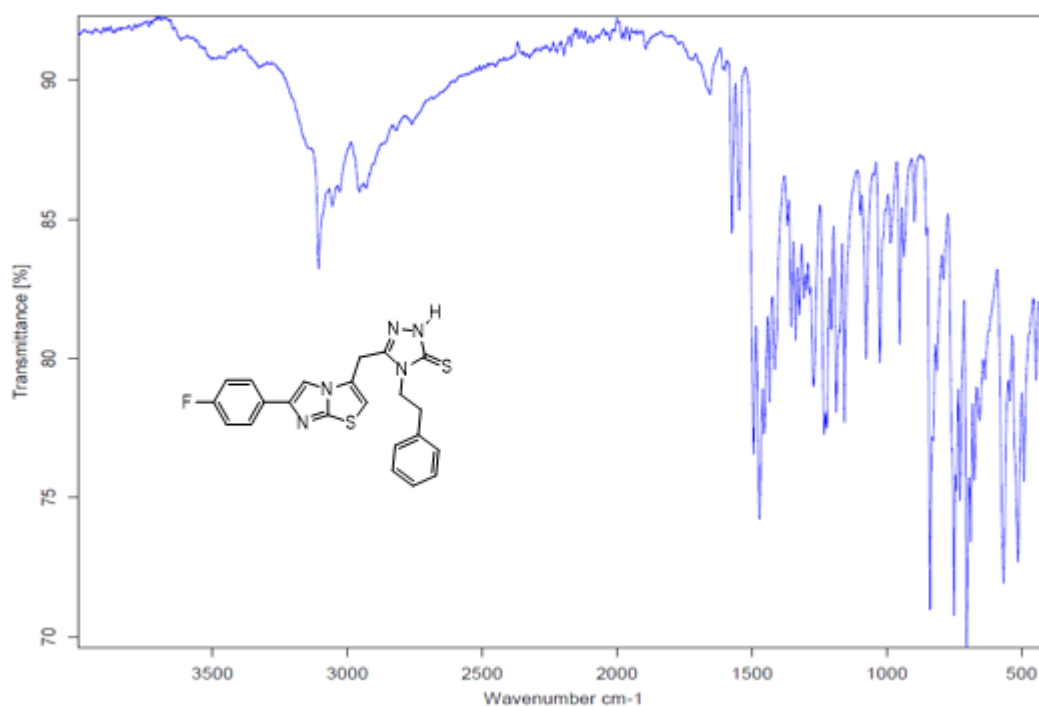
UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 255,50 (ϵ 26084); 201,73 (ϵ 19502)

IR ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3106 (N-H gerilme bandı), 3056, 3028, (aromatik C-H gerilme bandları), 2954, 2858 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1588, 1574, 1538, 1454 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1415, 1368 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1270, 1206 (C-N gerilme bandları), 1223 (C=S gerilme bandı), 1156 (ar. C-F gerilme bandı), 840 (aromatik 1,4-disübstitüsyon) 750, 704 (aromatik monosübstitüsyon).

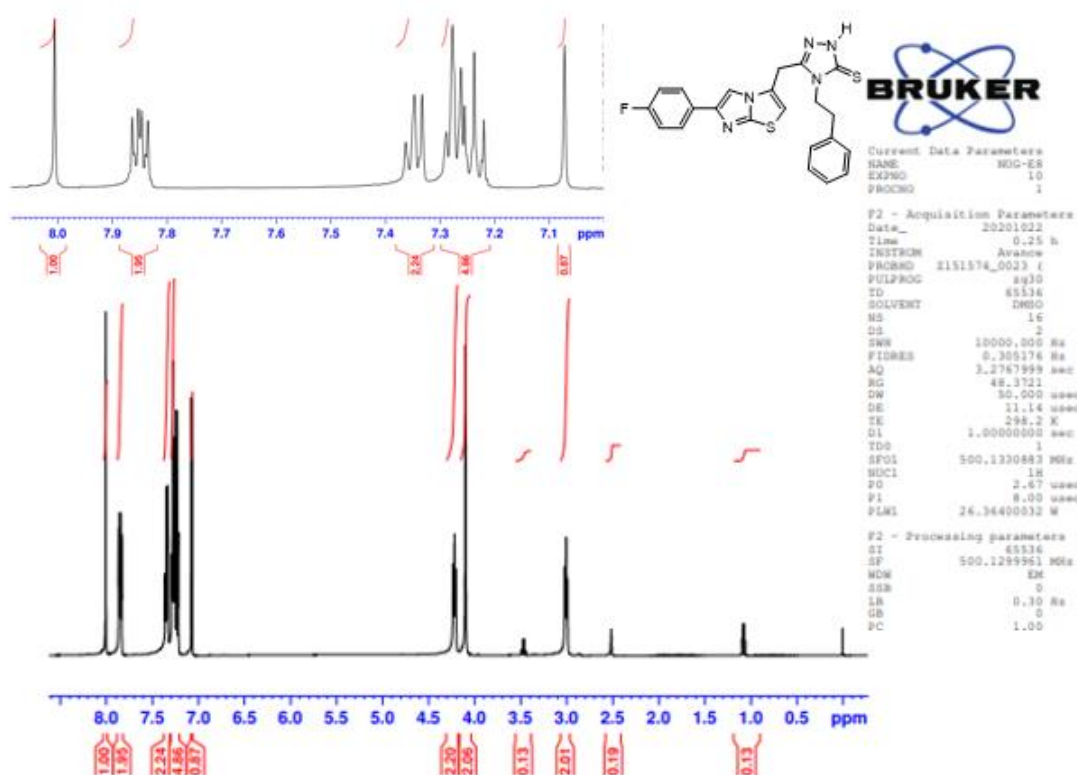
^1H NMR (500 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): *, 3,00 (t, J = 7,9 Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4,10 (s, 2H, imid.tiy. $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 4,22 (t, J = 7,7 Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$), 7,07 (s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_2\text{-H}$), 7,20 – 7,31 (m, 5H, C_6H_5 -), 7,35 (t, J = 7,1 Hz, 2H, 4-FPh $\text{C}_{3,5}\text{-H}$), 7,85 (dd, J = 8,7 ; 3,2 Hz, 2H, 4-FPh $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 8,01 (s, 1H, imid.tiy. $\text{C}_5\text{-H}$), 13,65 (yaygın s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

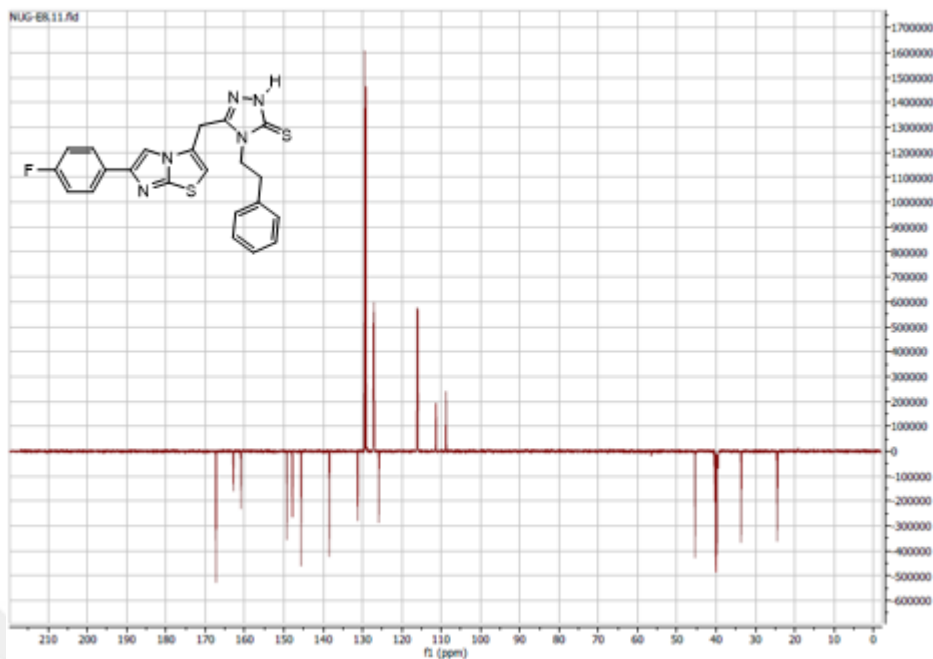
^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 24,45 (imid.tiy. $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 33,67 (triazol, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 45,34 (triazol, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 108,72 (imid.tiy. C_5), 111,26 (imid.tiy. C_2), 115,99 (d, J = 21,3 Hz 4-FPh $\text{C}_{3,5}$), 125,84 (imid.tiy. C_3), 127,04 (d, J = 8,8 Hz, 4-FPh $\text{C}_{2,6}$), 127,21 (fenetil Ph C_4), 129,11 (fenetil Ph $\text{C}_{2,6}$), 129,46 (fenetil Ph $\text{C}_{3,5}$), 131,17 (d, J = 2,5 Hz 4-FPh C_1), 138,45 (fenetil Ph C_1), 145,60 (imid.tiy. C_6), 147,84 (imid.tiy. C_{7a}), 149,20 (triazol C=N), 161,86 (d, J = 241,3 Hz, 4-FPh C_4), 167,28 (C=S).



Şekil 4-85: Bileşik 5h'ın IR spektrumu



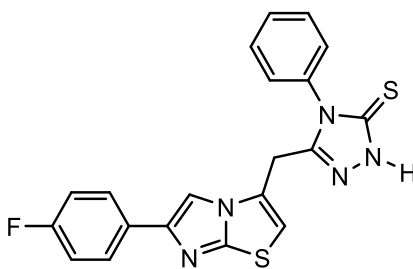
Şekil 4-86: Bileşik 5h'ın ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-87: Bileşik 5h'nin ¹³CNMR (APT) spektrumu

4.1.29. 4-Fenil-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (5i)

0,005 mol bileşik 4i'den 3.3.5.'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 2,13 gram (% 93,92)

E.d.: 217-218°C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5i**-Rf: 0,72; **4i**-Rf: 0,41

Elementel Analiz: C₂₀H₁₄FN₅S₂.EtOH (453,55 gram/mol)

Hesaplanan: C, 58,26 ; H, 4,44 ; N, 15,44

Bulunan: C, 58,71 ; H, 4,35 ; N, 15,08

Spektral Bulgular:

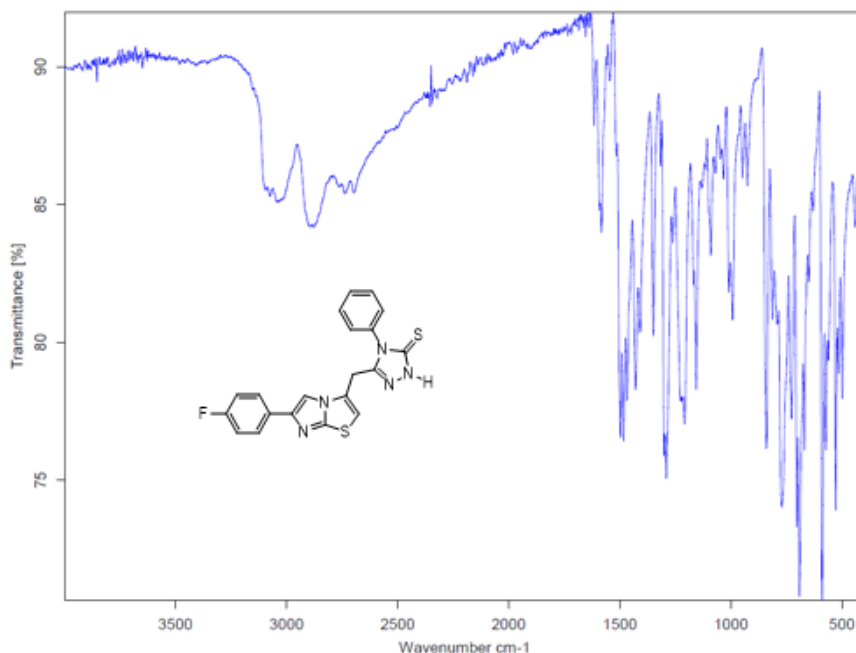
UV (EtOH) λ_{maks} (nm) (ϵ): 251,50 (ϵ 26044); 202,00 (ϵ 18774)

IR ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3104 (N-H gerilme bandı), 3077, 3045 (aromatik C-H gerilme bandları), 2974, 2874 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları), 1591, 1566, 1532, 1483 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1407, 1349 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları), 1290, 1262 (C-N gerilme bandları), 1220 (C=S gerilme bandı), 1156 (ar. C-F gerilme bandı), 840 (aromatik 1,4-disübstitüsyon), 770, 690 (aromatik monosübstitüsyon).

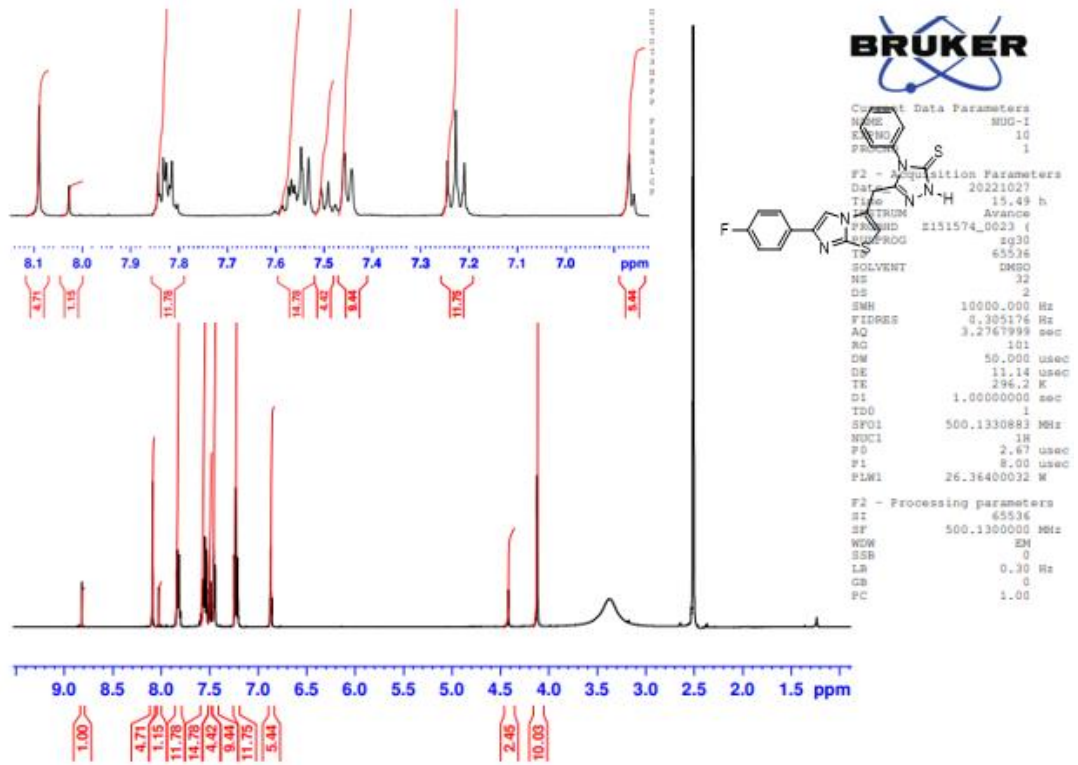
^1H NMR (500 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 4,12 (s, 2H, imid.tiy. C₃-CH₂), 6,86 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,23 (t, J = 8,9 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,43-7,59 (m, 5H, Ar-H), 7,80-7,85 (m, 2H, Ar-H), 8,09 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), *.

*NH piki çözücü değişimi nedeniyle gözlemlenememiştir.

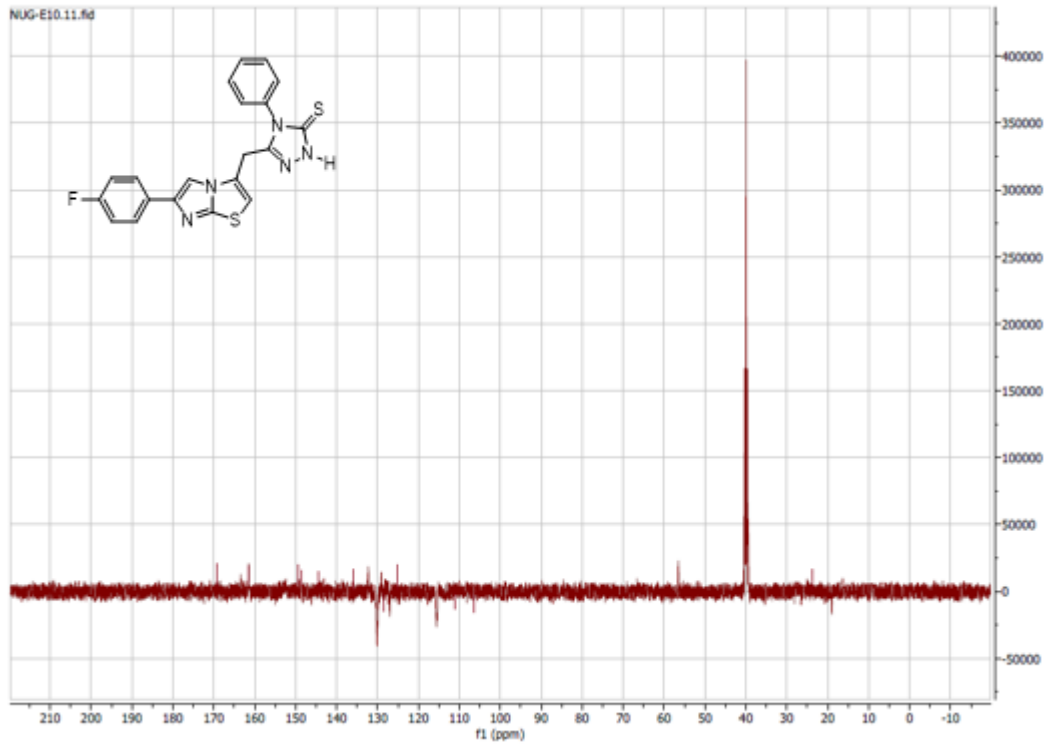
^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 19,03 (EtOH CH₃), 24,76 (imid.tiy. C₃-CH₂), 56,47 (EtOH CH₂), 108,17 (imid.tiy. C₅), 111,63 (imid.tiy. C₂), 115,50 (d, J = 21,3 Hz 4-FPh C_{3,5}), 125,13 (imid.tiy. C₃), 126,99 (d, J = 7,5 Hz, 4-FPh C_{2,6}), 127,49 (Ph C_{2,6}), 128,50 (Ph C₄), 129,90 (Ph C_{3,5}), 132,25 (d, J = 2,5 Hz 4-FPh C₁), 137,62 (Ph C₁), 145,62 (imid.tiy. C₆), 148,41, (imid.tiy. C_{7a}), 149,46 (triazol C=N), 162,40 (d, J = 245 Hz, 4-FPh C₄), 168,79 (C=S).



Şekil 4-88: Bileşik 5i'nin IR spektrumu



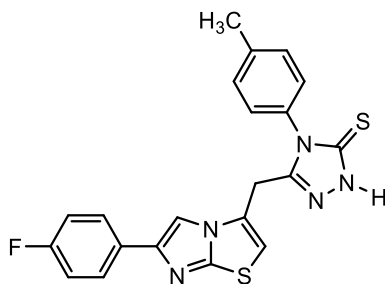
Şekil 4-89: Bileşik 5i'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-90: Bileşik 5i'nin ¹³CNMR (APT) spektrumu

4.1.30. 4-(4-Metilfenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (5j)

0,005 mol bileşik **4j**'den **3.3.5.**'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 2,02 gram (% 86,40)

E.d.: 262-263°C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5j**-Rf: 0,83; **4j**-Rf: 0,55

Elementel Analiz: C₂₁H₁₆FN₅S₂.EtOH (467,58 gram/mol)

Hesaplanan: C, 59,08 ; H, 4,74; N, 14,98

Bulunan: C, 59,47 ; H, 4,95 ; N, 15,22

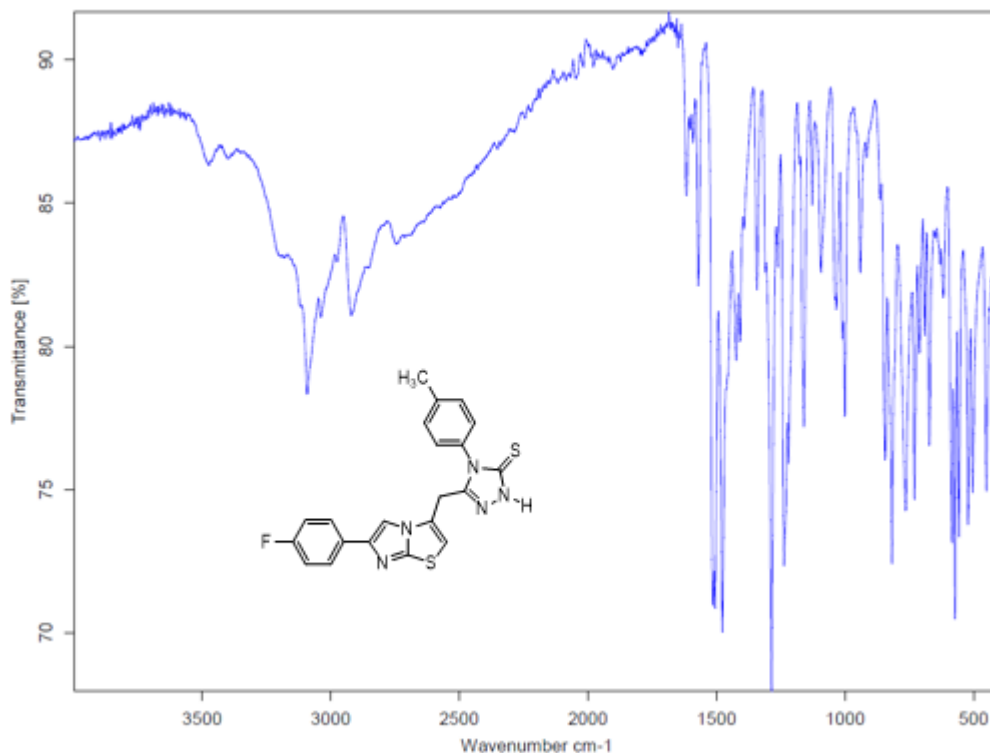
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 256,50 (ε 26684); 201,50 (ε 19220)

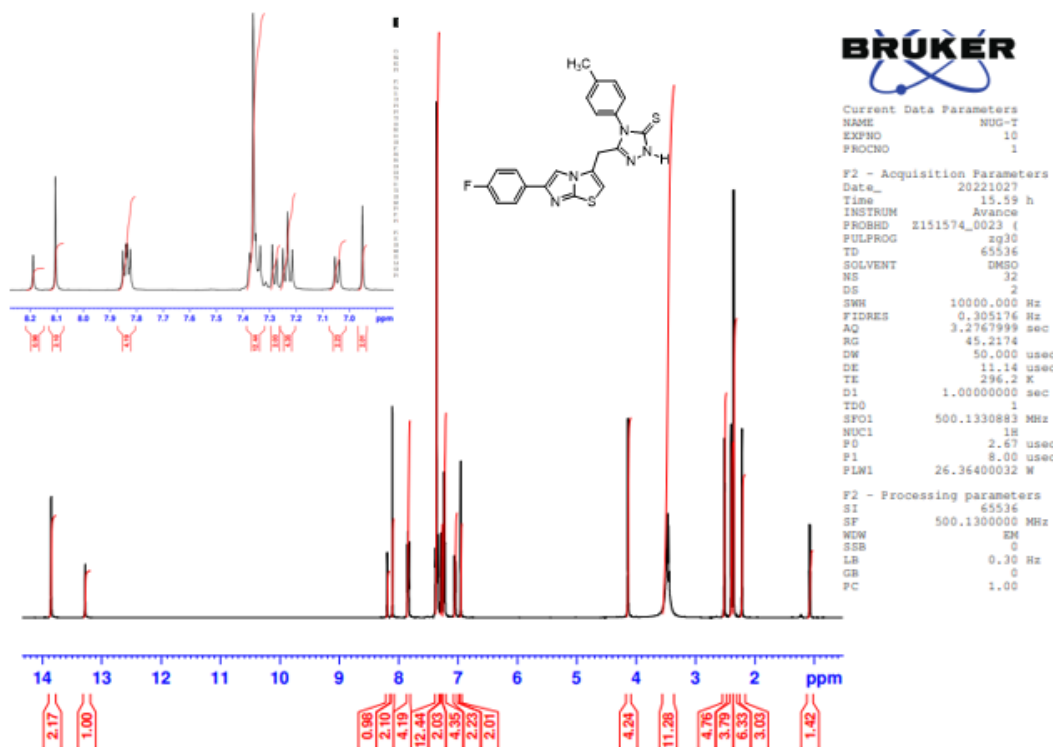
IR νmax (KBr, cm⁻¹): 3118 (N-H gerilme bandı), 3091, 3038 (aromatik C-H gerilme bandları), 2975, 2850 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1586, 1571, 1512, 1476 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1408, 1342 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1286, 1261 (C-N gerilme bandları), 1220 (C=S gerilme bandı), 1159 (ar. C-F gerilme bandı), 843 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 817 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

¹HNMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm): 2,35 (s, 3H, CH₃), 4,13 (s, 2H, imid.tiy.C₃-CH₂), 6,95 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,23 (t, J = 8,8 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,34-7,37 (m, 4H, Ar-H), 7,84 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H, Ar-H), 8,11 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 13,28; 13,85 (2s, 1H, NH).

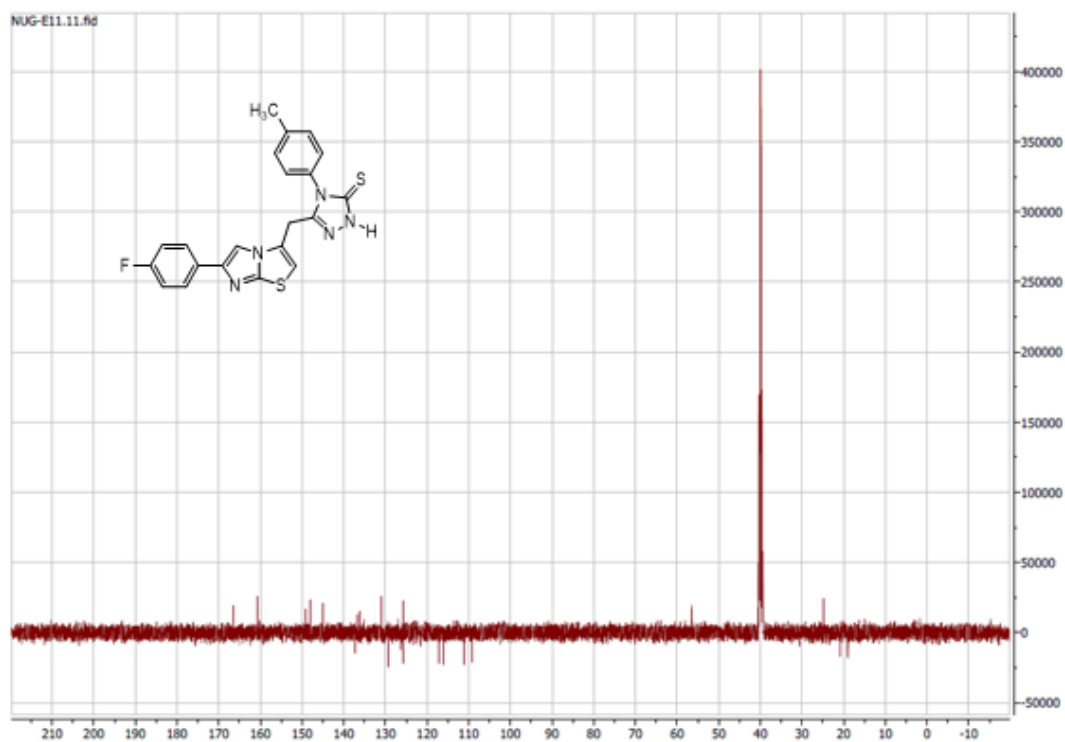
^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 19,03 (EtOH-CH₃), 20,63 (CH₃), 24,36 (imid.tiy. C₃-CH₂), 56,48 (EtOH-CH₂), 108,12 (imid.tiy.C₅), 111,28 (imid.tiy.C₂), 115,93 (d, J = 21,3 Hz 4-FPh C_{3,5}), 125,46 (imid.tiy. C₃), 126,30 (4-CH₃Ph C_{2,6}), 126,86 (d, J = 7,5 Hz, 4-FPh C_{2,6}), 129,20 (4-CH₃Ph C_{3,5}), 131,17 (d, J = 2,5 Hz 4-FPh C₁), 135,48 (4-CH₃Ph C₄), 136,12 (4-CH₃Ph C₁), 145,56 (imid.tiy. C₆), 148,72 (imid.tiy. C_{7a}), 149,32 (triazol C=N), 161,68 (d, J = 244,4 Hz, 4-FPh C₄), 167,32 (C=S).



Şekil 4-91: Bileşik 5j'nin IR spektrumu



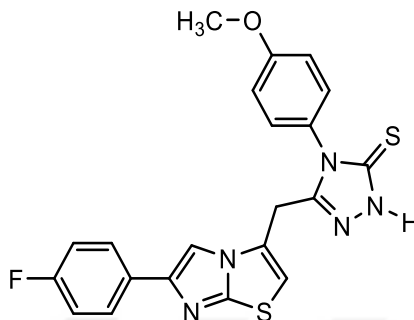
Şekil 4-92: Bileşik 5j'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-93: Bileşik 5j'nin ¹³CNMR (APT) spektrumu

4.1.31. 4-(4-Metoksifenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (5k)

0,005 mol bileşik **4k**'dan 3.3.5.'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 2,15 gram (% 88,92)

E.d.: 270-271°C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5k**-Rf: 0,80; **4k**-Rf: 0,50

Elementel Analiz: C₂₁H₁₆FN₅OS₂.EtOH (483,58 gram/mol)

Hesaplanan: C, 57,13 ; H, 4,59; N, 14,48

Bulunan: C, 56,84 ; H, 4,55 ; N, 14,37

Spektral Bulgular:

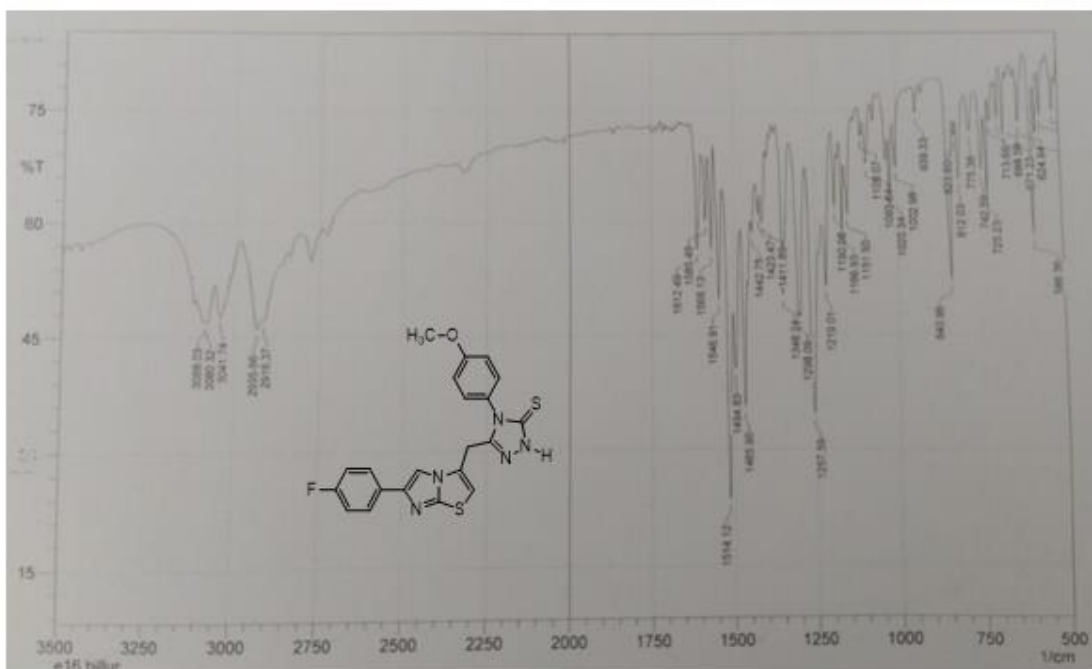
UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 258,50 (ε 28854); 201,50 (ε 19920)

IR νmax (KBr, cm⁻¹): 3140 (N-H gerilme bandı), 3088, 3041 (aromatik C-H gerilme bandları), 2935, 2847 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1585, 1568, 1465, 1423 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1411, 1348 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1298, 1257 (C-N ve C-O gerilme bandları), 1219 (C=S gerilme bandı), 1151 (ar. C-F gerilme bandı), 840 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 812 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 3,79 (s, 3H, OCH₃), 4,22 (s, 2H, imid.tiy. C₃-CH₂), 7,08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 4OCH₃Ph C_{3,5}-H), 7,22 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,31 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,44 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 4OCH₃Ph C_{2,6}-H),

7,89 (dd, $J = 8,4; 3,4$ Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,40 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 13,86 (yaygın s, 1H, NH).

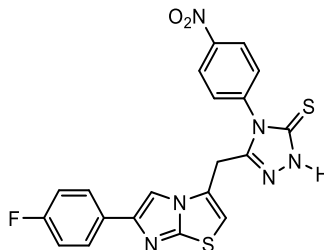
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 19,15 (EtOH-CH₃), 24,25 (imid.tiy. C₃-CH₂), 55,38 (OCH₃), 56,43 (EtOH-CH₂), 108,36 (imid.tiy. C₅), 111,72 (imid.tiy. C₂), 113,96 (4-CH₃OPh C_{3,5}), 115,82 (d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh C_{3,5}), 125,34 (imid.tiy. C₃), 127,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 127,58 (4-CH₃OPh C_{2,6}), 130,18 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 145,14 (imid.tiy. C₆), 147,88 (imid.tiy. C_{7a}), 149,14 (triazol C=N), 155,42 (4CH₃OPhC₁), 158,72 (4-CH₃OPh C₄), 162,05 (d, $J = 242,8$ Hz, 4-FPh C₄), 168,44 (C=S).



Şekil 4-94: Bileşik 5k'nın IR spektrumu

4.1.32. 4-(4-Nitrofenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (5I)

0,005 mol bileşik **4I**'den **3.3.5.**'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Turuncu renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,88 gram (% 79,07)

E.d.: 248-249°C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5I**-Rf: 0,71; **4I**-Rf: 0,43

Elementel Analiz: C₂₀H₁₃FN₆O₂S₂.0,5EtOH (475,51 gram/mol)

Hesaplanan: C, 53,04; H, 3,39; N, 17,67

Bulunan: C, 53,43 ; H, 3,62 ; N, 17,26

Spektral Bulgular:

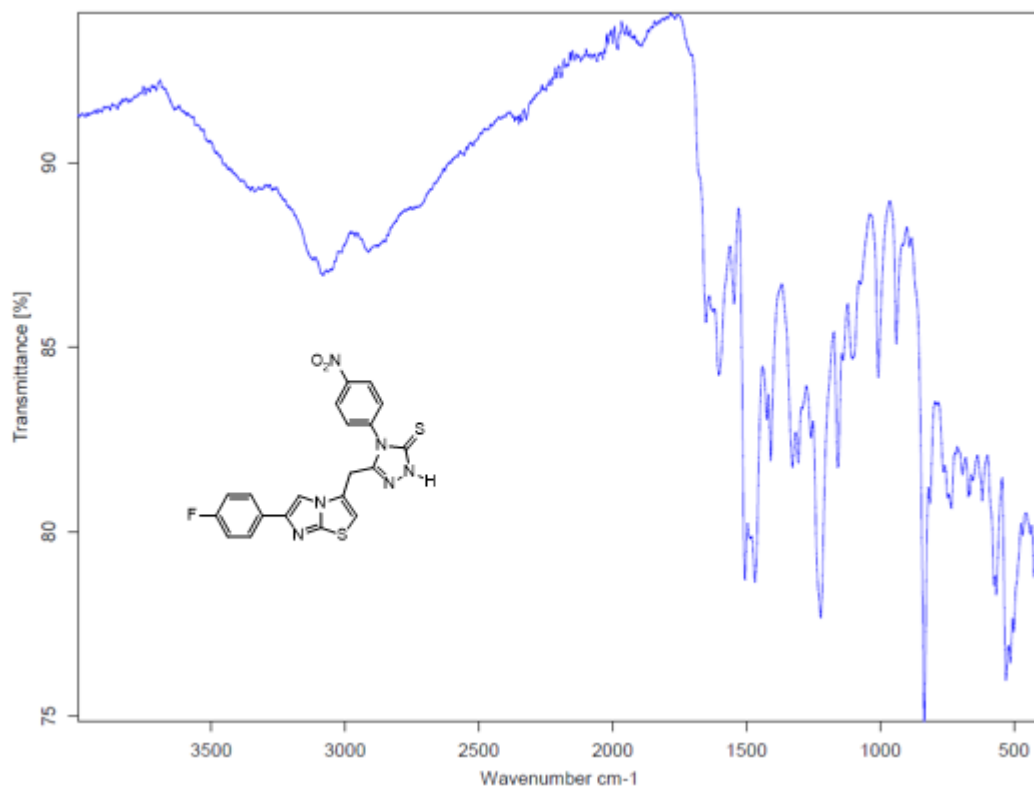
UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 252,50 (ε 25208); 202,00 (ε 16924)

IR νmax (KBr, cm⁻¹):

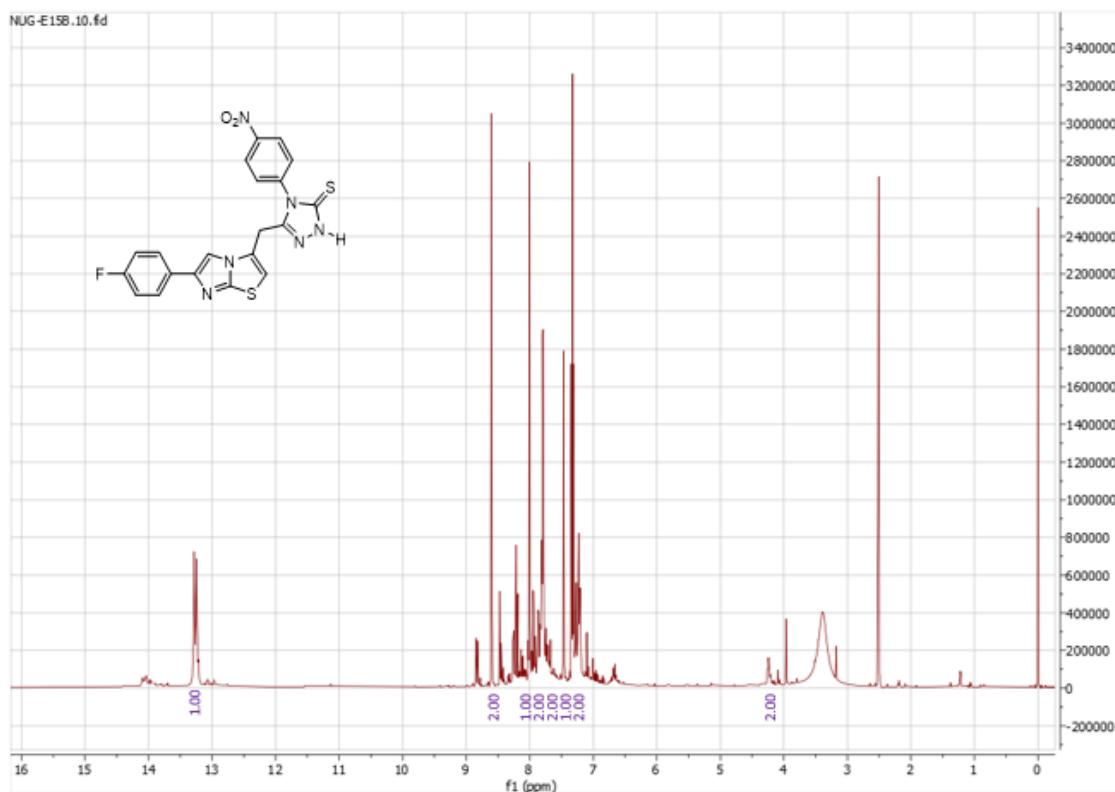
3130 (N-H gerilme bandı), 3086, 3048 (aromatik C-H gerilme bandları), 2917, 2849 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları), 1600, 1372 (NO₂ gerilme bandları), 1583, 1552, 1516, 1468 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1409, 1329 (alifatik asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları), 1258, 1138 (C-N gerilme bandları), 1221 (C=S gerilme bandı), 1157 (ar. C-F gerilme bandı), 835 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 813 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).

¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1,22 (yaygın s, EtOH-CH₃), 3,42 (yaygın s, EtOH-CH₂), 4,24 (s, 2H, imid.tiy. C₃-CH₂), 5,51 (s, EtOH-OH), 7,33 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,47 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,79 (dd, *J* = 8,8, 3,4 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 7,83-7,97 (m, 2H, 4-NO₂Ph C_{2,6}-H), 8,00 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 8,05-8,87 (m, 2H, 4-NO₂Ph C_{3,5}-H), 13,26 (s, 1H, NH).

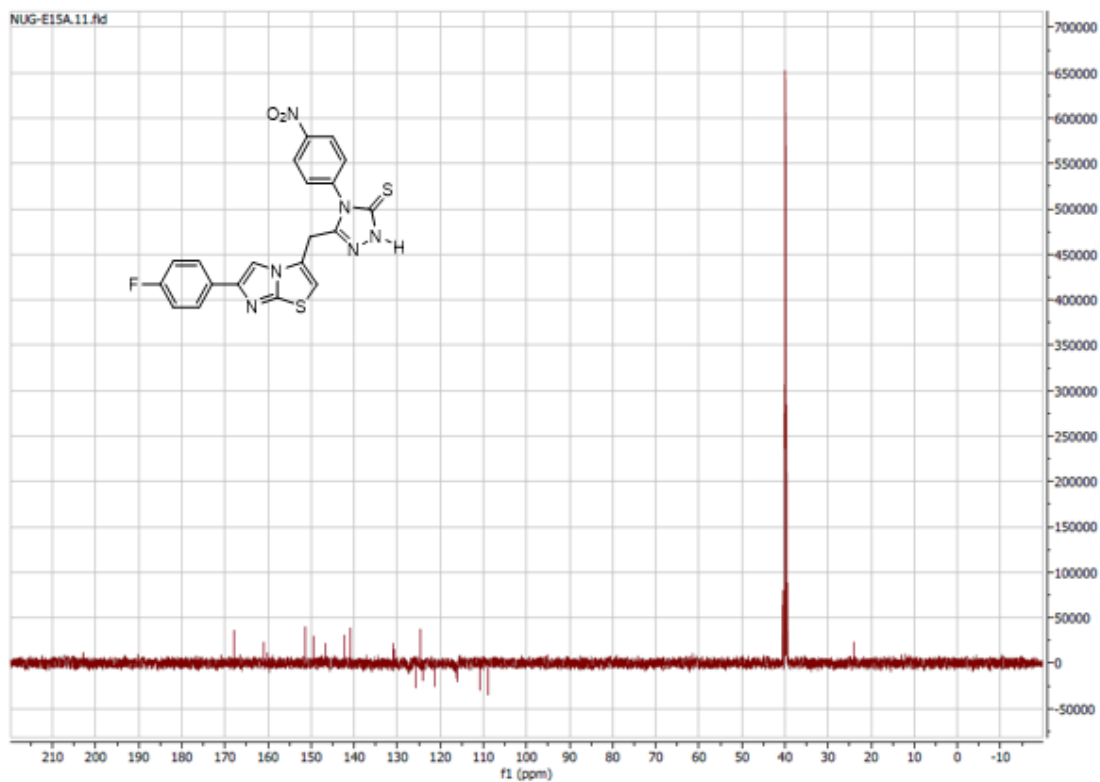
^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 19,18 (EtOH-CH₃), 24,62 (imid.tiy. C₃-CH₂), 56,47 (EtOH-CH₂), 108,68 (imid.tiy. C₅), 111,82 (imid.tiy. C₂), 115,82 (d, J = 21,3 Hz 4-FPh C_{3,5}), 123,03 (4-NO₂Ph C_{2,6}), 124,99 (4-NO₂Ph C_{3,5}), 125,62 (imid.tiy. C₃), 127,24 (d, J = 7,5 Hz, 4-FPh C_{2,6}), 131,18 (d, J = 2,5 Hz 4-FPh C₁), 141,04 (4-NO₂Ph C₁), 143,14 (imid.tiy. C₆), 147,18 (imid.tiy. C_{7a}), 149,26 (triazol C=N), 152,103 (4-NO₂Ph C₄), 161,16 (d, J = 244,4 Hz, 4-FPh C₄), 168,54 (C=S).



Şekil 4-97: Bileşik 5I'nin IR spektrumu



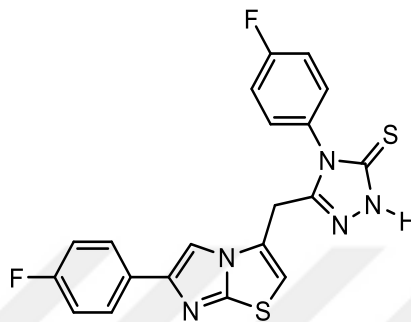
Şekil 4-98: Bileşik 5I'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4-99: Bileşik 5I'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.33. 4-(4-Florofenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (5m)

0,005 mol bileşik **4m**'den 3.3.5.'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,72 gram (% 76,70)

E.d.: 256-257°C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5m**-Rf: 0,88; **4m**-Rf: 0,68

Elementel Analiz: C₂₀H₁₃F₂N₅S₂·0,5EtOH (448,51 gram/mol)

Hesaplanan: C, 56,24; H, 3,60; N, 15,62

Bulunan: C, 56,46 ; H, 3,81 ; N, 15,88

Spektral Bulgular:

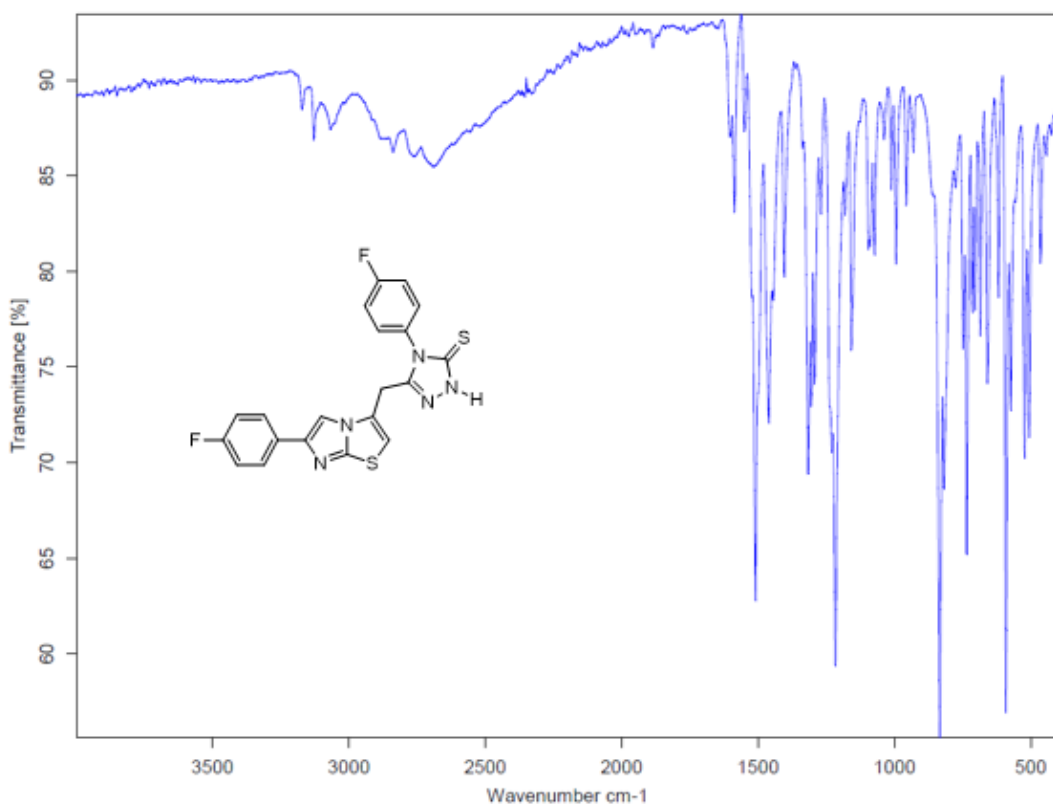
UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 256,00 (ε 30044); 202,00 (ε 16654)

IR νmax (KBr, cm⁻¹): 3128 (N-H gerilme bandı), 3066, 3049 (aromatik C-H gerilme bandları), 2929, 2839 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1587, 1522, 1514, 1460 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1404, 1336 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1292, 1269 (C-N gerilme bandları), 1217 (C=S gerilme bandı), 1158 (ar. C-F gerilme bandı), 1152 (ar. C-F gerilme bandı), 834 (aromatik 1,4-disübstitüsyon), 818 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).

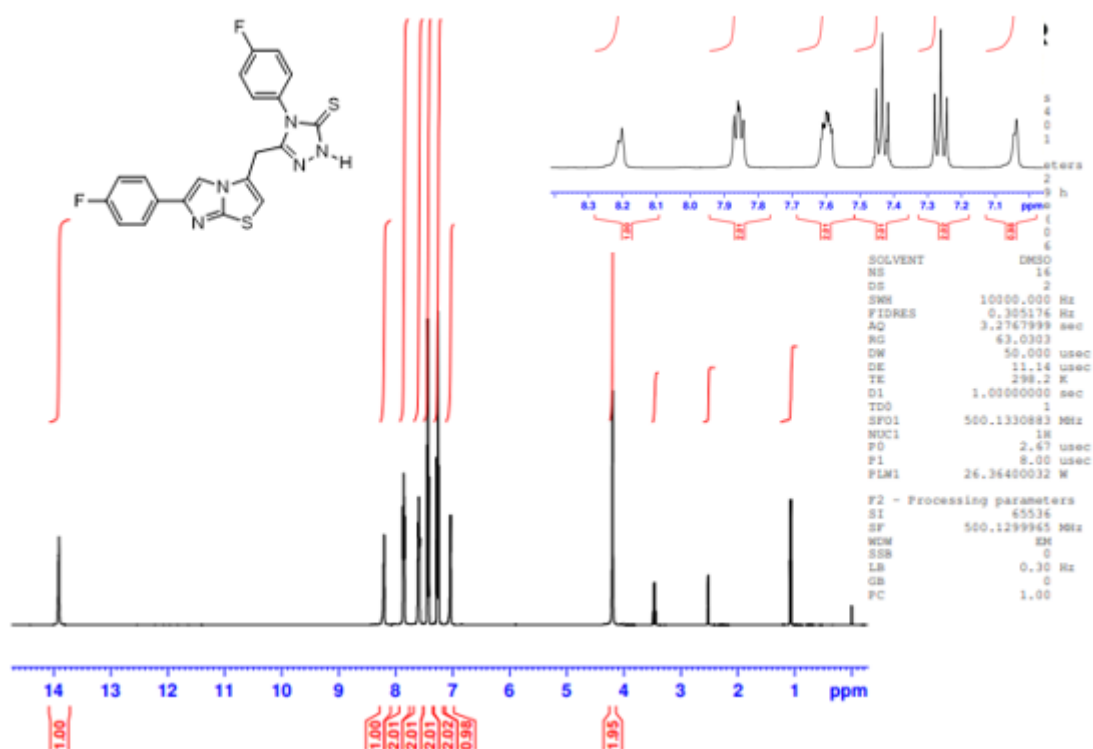
¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, EtOH CH₃), 3,46 (q, *J* = 6,8 Hz, EtOH CH₂), 4,20 (s, 2H, imid.tiy. C₃-CH₂), 7,04 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,26 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H, (imid.tiy. sübstitüe) 4-FPhC_{3,5}-H), 7,43 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H, (triazol

süstitüe) 4-FPh C_{3,5}-H), 7,56 – 7,64 (m, 2H, (triazol süstitüe) 4-FPhC_{2,6}-H), 7,86 (dd, $J = 7,7, 2,0$ Hz, 2H, (imid.tiy. süstitüe) 4-FPh C_{2,6}-H), 8,20 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 13,91 (s, 1H, NH).

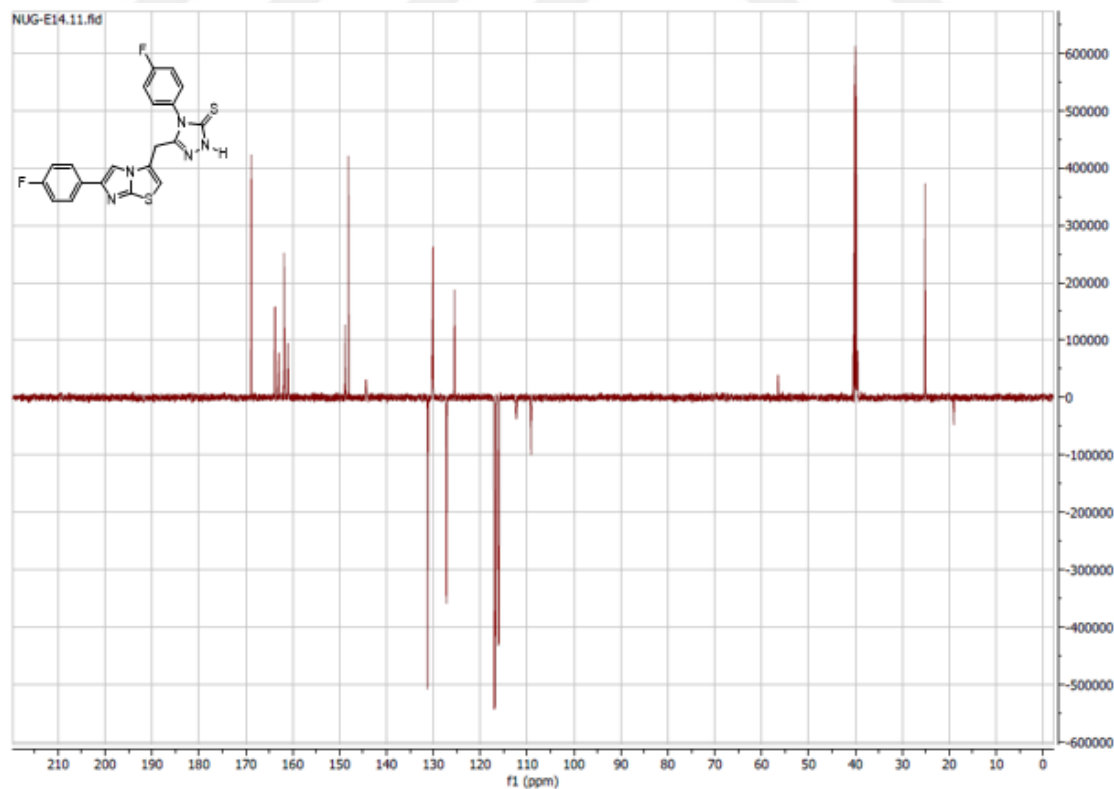
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 19,03 (EtOH-CH₃), 25,14 (imid.tiy. C₃-CH₂), 56,51 (EtOH-CH₂), 109,18 (imid.tiy. C₅), 112,27 (imid.tiy. C₂), 116,09 (d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh C_{3,5}), 116,90 (d, $J = 22,5$ Hz 4-FPh C_{3,5}), 125,50 (imid.tiy. C₃), 127,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 130,05 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 130,29 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 131,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 144,37 (imid.tiy.C₆), 148,09 (imid.tiy. C_{7a}), 148,81 (triazol C=N), 162,00 (d, $J = 242,5$ Hz, 4-FPh C₄), 162,80 (d, $J = 246,3$ Hz, 4-FPh C₄), 168,81 (C=S).



Şekil 4-100: Bileşik 5m'nin IR spektrumu



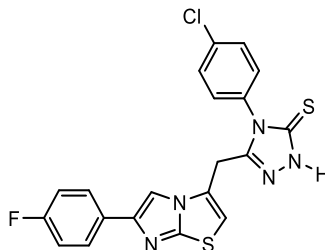
Şekil 4-101: Bileşik 5m'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-102: Bileşik 5m'nin ¹³C-NMR (APT) spektrumu

4.1.34. 4-(4-Klorofenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (5n)

0,005 mol bileşik **4n**'den **3.3.5.**'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,58 gram (% 67,96)

E.d.: 238-239°C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5n**-Rf: 0,82; **4n**-Rf: 0,57

Elementel Analiz: C₂₀H₁₃ClFN₅S₂.0,5EtOH (464,96 gram/mol)

Hesaplanan: C, 54,25; H, 3,47; N, 15,06

Bulunan: C, 54,13 ; H, 3,18 ; N, 15,48

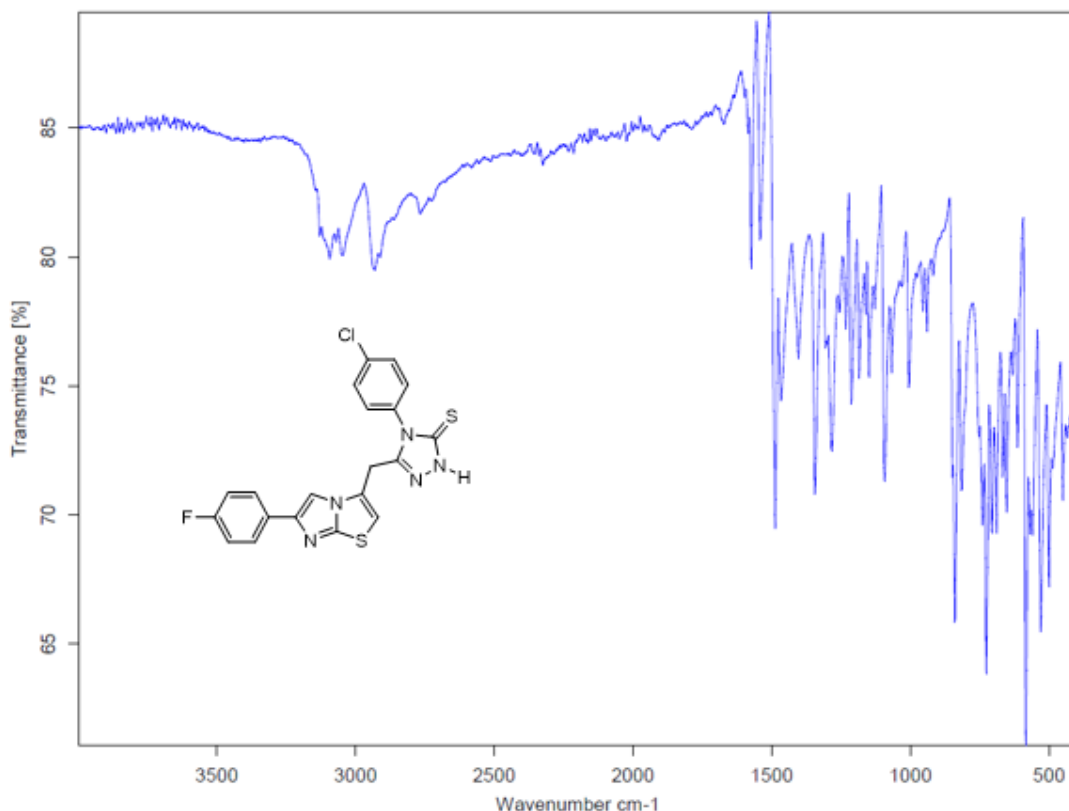
Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 252,00 (ε 24620); 201,00 (ε 18858)

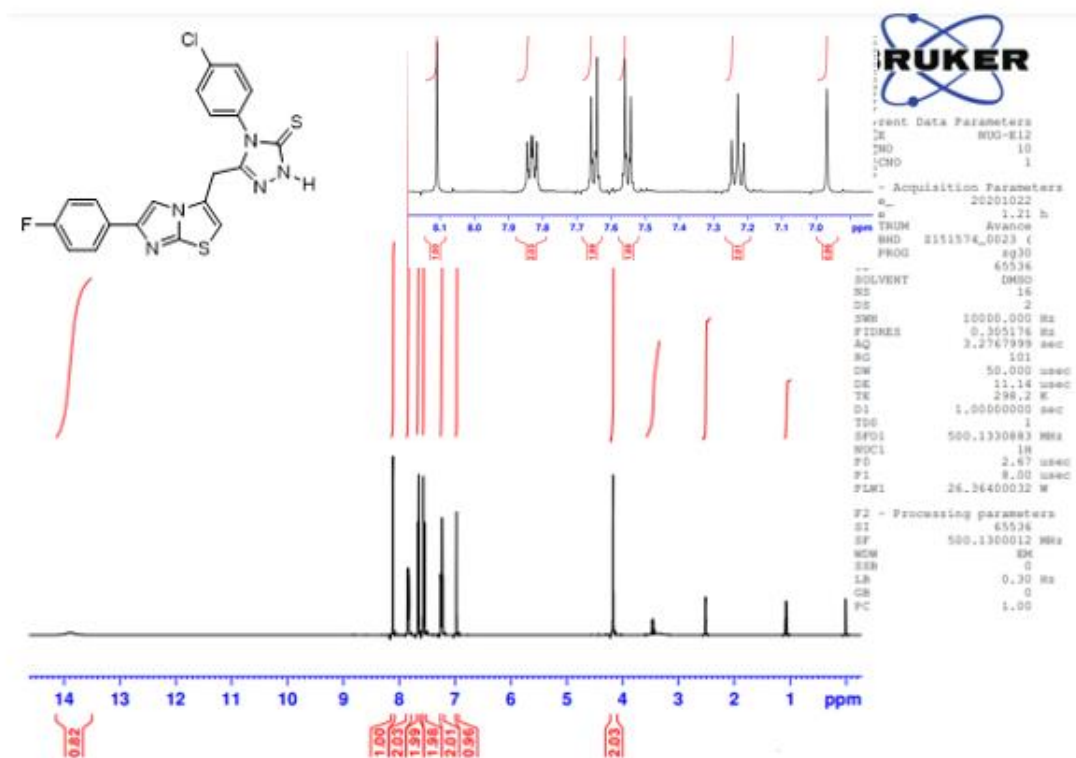
IR νmax (KBr, cm⁻¹): 3128 (N-H gerilme bandı), 3093, 3047 (aromatik C-H gerilme bandları), 2934, 2859 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1582, 1573, 1487, 1462 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1403, 1344 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1284, 1255 (C-N gerilme bandları), 1213 (C=S gerilme bandı), 1160 (ar. C-F gerilme bandı), 839 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 814 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 727 (ar. C-Cl gerilme bandı).

¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1,06 (t, *J* = 7,0 Hz, EtOH CH₃), 3,45 (q, *J* = 7,0 Hz, EtOH CH₂), 4,16 (s, 2H, imid.tiy.C₃-CH₂), 6,97 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,23 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,55 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 2H, 4-ClPh C_{3,5}-H), 7,65 (dd, *J* = 8,7 , 2,0 Hz, 2H, 4-ClPh C_{2,6}-H), 7,83 (dd, *J* = 8,8, 3,2 Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,11 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 13,89 (yaygın s, 1H, NH).

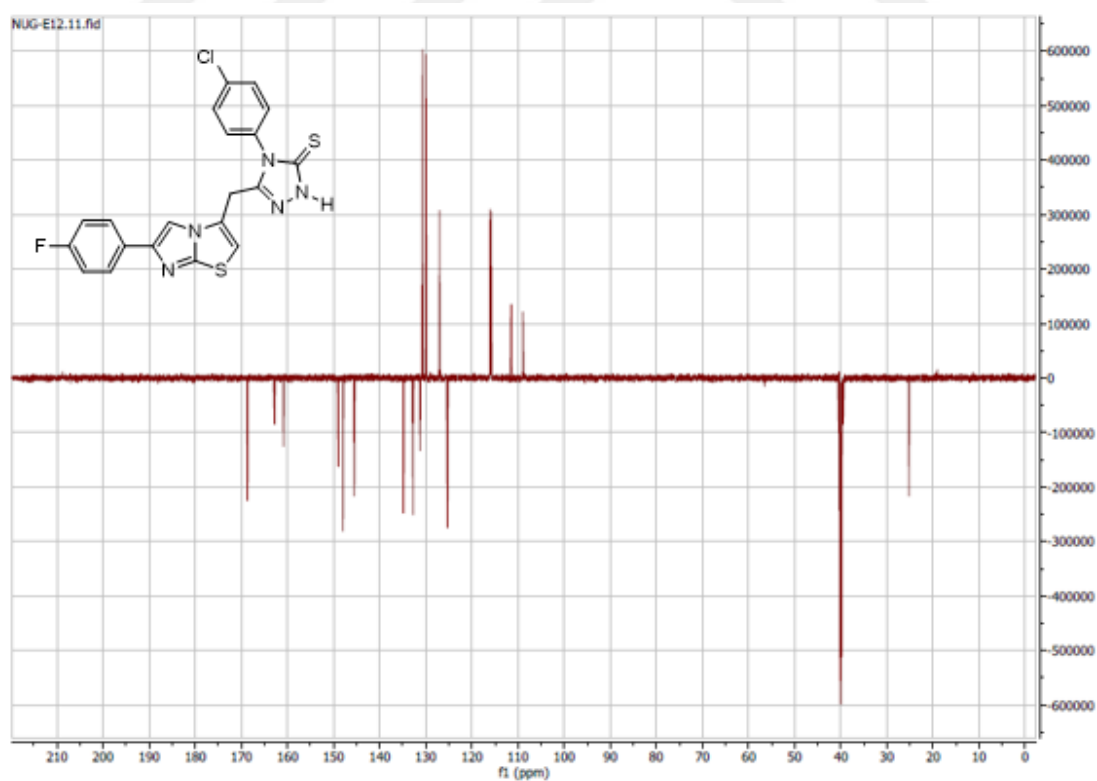
^{13}C -NMR (APT) (125 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm): 19,03 (EtOH-CH₃), 25,23 (imid.tiy.C₃-CH₂), 56,51 (EtOH-CH₂), 108,92 (imid.tiy. C₅), 111,48 (imid.tiy. C₂), 115,96 (d, J = 21,3 Hz 4-FPh C_{3,5}), 125,29 (imid.tiy. C₃), 126,96 ; 127,03 (4-CIPh C_{2,6}), 129,99 (d, J = 7,5 Hz, 4-FPh C_{2,6}), 130,72 (4-CIPh C_{3,5}), 131,16 (d, J = 2,5 Hz 4-FPh C₁), 132,75 (4-CIPh C₄), 134,83 (4-CIPh C₁), 145,51 (imid.tiy.C₆), 147,96 (imid.tiy. C_{7a}), 149,98 (triazol C=N), 161,82 (d, J = 242,5 Hz, 4-FPh C₄), 168,64 (C=S).



Şekil 4-103: Bileşik 5n'nin IR spektrumu



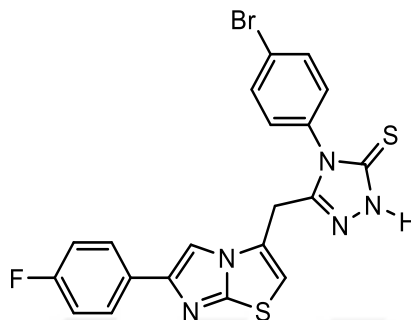
Şekil 4-104: Bileşik 5n'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4-105: Bileşik 5n'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu

4.1.35. 4-(4-Bromofenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (5o)

0,005 mol bileşik **4o**'dan 3.3.5.'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 2,31 gram (% 90,69)

E.d.: 267-268 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5o**-Rf: 0,70; **4o**-Rf: 0,39

Elementel Analiz: C₂₀H₁₃BrFN₅S₂·0,5EtOH (509,41 gram/mol)

Hesaplanan: C, 49,51; H, 3,17; N, 13,75

Bulunan: C, 49,14 ; H, 2,82 ; N, 13,23

Spektral Bulgular:

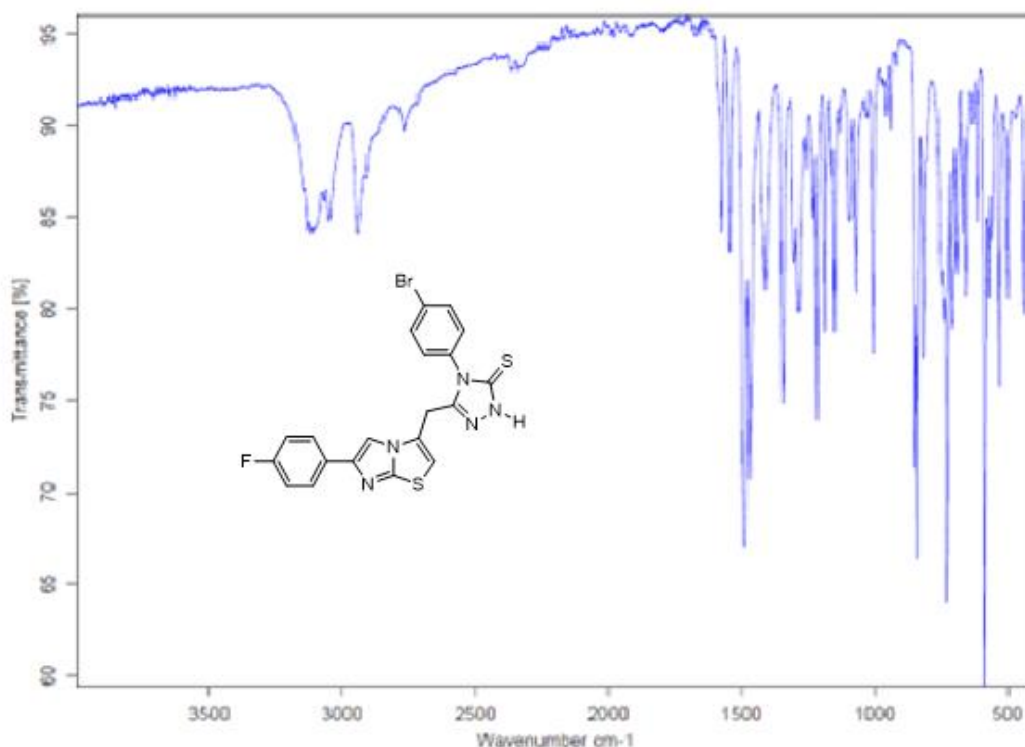
UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 258,50 (ε 25860); 204,00 (ε 15042)

IR νmax (KBr, cm⁻¹): 3129 (N-H gerilme bandı), 3090, 3049 (aromatik C-H gerilme bandları), 2941, 2862 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1574, 1517, 1468, 1442 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1409, 1344 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1284, 1257 (C-N gerilme bandları), 1216 (C=S gerilme bandı), 1150 (ar. C-F gerilme bandı), 838 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 817 (aromatik 1,4-disüstitüsyon), 654 (ar. C-Br gerilme bandı).

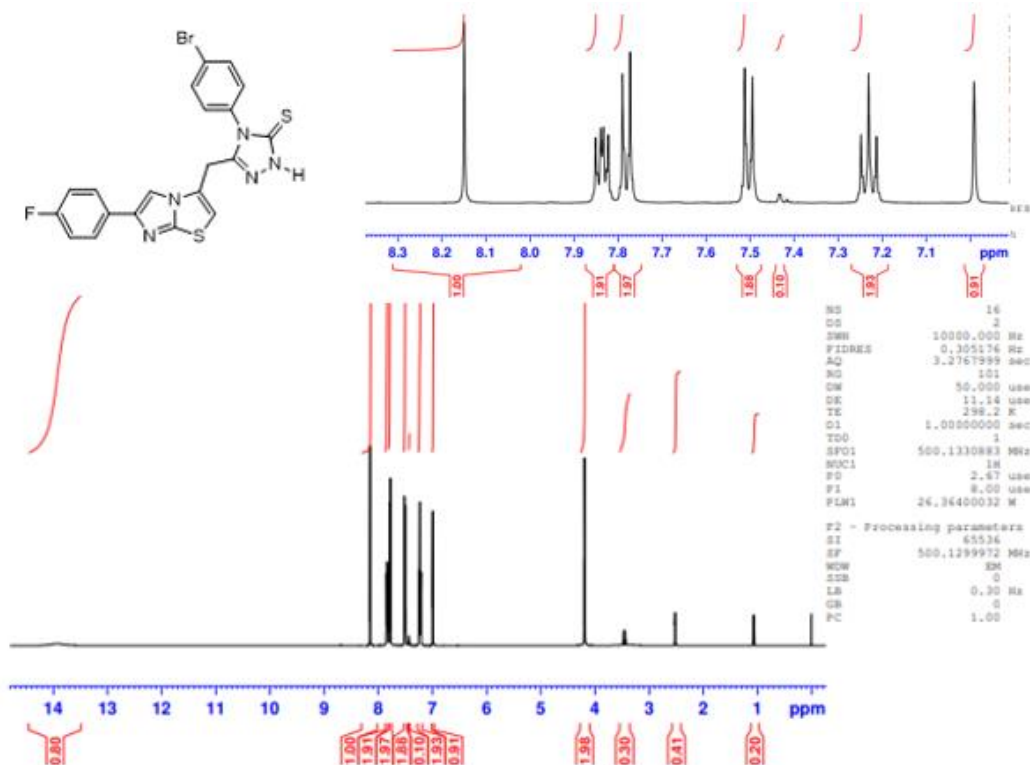
¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 1,06 (t, *J* = 7,0 Hz, EtOH CH₃), 3,45 (q, *J* = 7,0 Hz, EtOH CH₂), 4,19 (s, 2H, imid.tiy.C₃-CH₂), 6,99 (s, 1H, imid.tiy. C₂-H), 7,23 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}-H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 2H, 4-BrPh C_{3,5}-H), 7,78

(dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 2H, 4-BrPh C_{2,6}-H), 7,84 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 2H, 4-FPh C_{2,6}-H), 8,15 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 13,93 (yaygın s, 1H, NH).

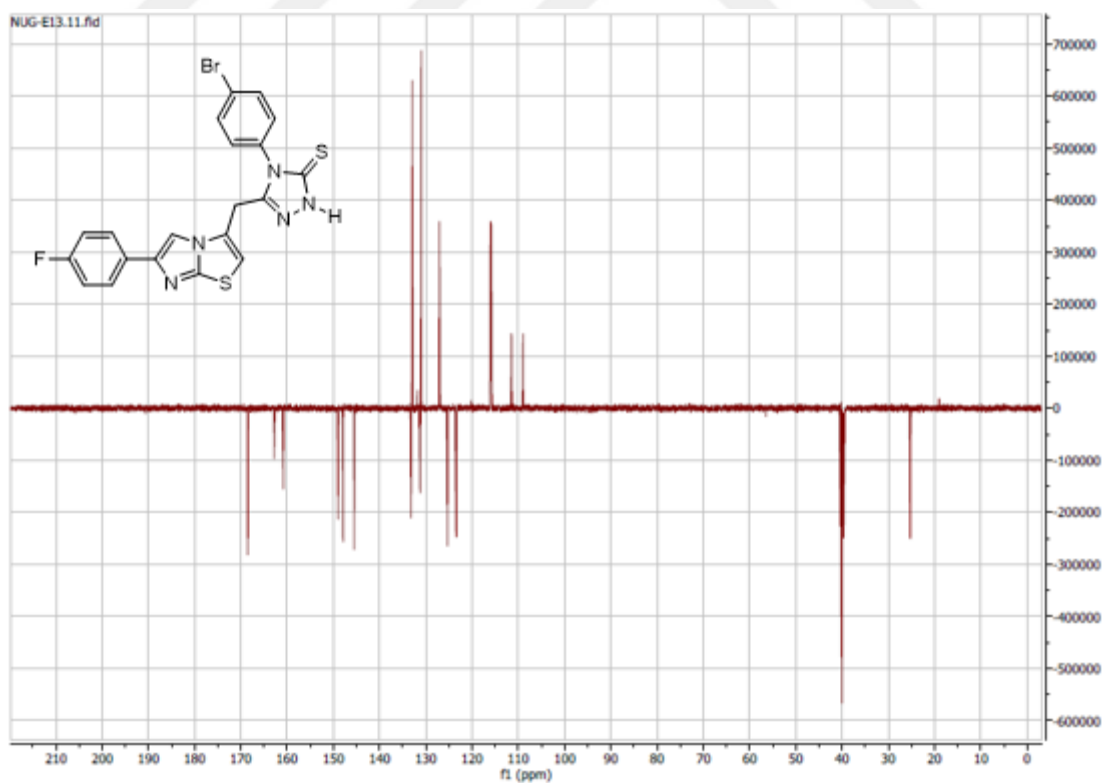
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 19,04 (EtOH-CH₃), 25,24 (imid.tiy. C₃-CH₂), 56,48 (EtOH-CH₂), 109,01 (imid.tiy. C₅), 111,49 (imid.tiy. C₂), 115,95 (d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh C_{3,5}), 123,44 (4-BrPh C₄), 125,33 (imid.tiy. C₃), 127,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 131,01 (4-BrPh C_{2,6}), 131,24 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 132,91 (4-BrPh C_{3,5}), 133,20 (4-BrPh C₁), 145,48 (imid.tiy.C₆), 147,91 (imid.tiy. C_{7a}), 148,96 (triazol C=N), 161,81 (d, $J = 241,3$ Hz, 4-FPh C₄), 168,53 (C=S).



Şekil 4-106: Bileşik 50'nun IR spektrumu



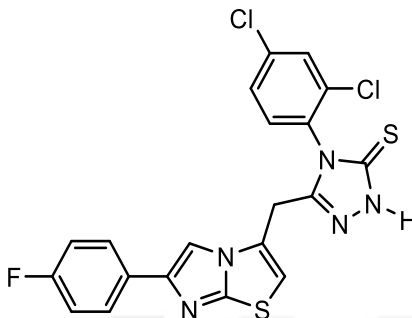
Şekil 4-107: Bileşik 5o'nun ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-108: Bileşik 5o'nun ¹³C-NMR (APT) spektrumu

4.1.36. 4-(2,4-Diklorofenil)-5-((6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (5p)

0,005 mol bileşik **4p**'den **3.3.5.**'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlenir. Beyaz renkli ince toz formundadır.



Verim: 1,95 gram (% 82,05)

E.d.: 234-235 °C

İTK: Kloroform:metanol (9:1) **5p**-Rf: 0,85; **4p**-Rf: 0,67

Elementel Analiz: C₂₀H₁₂Cl₂FN₅S₂ (476,37 gram/mol)

Hesaplanan: C, 50,43; H, 2,54; N, 14,70

Bulunan: C, 50,18; H, 2,52 ; N, 14,79

Spektral Bulgular:

UV (EtOH) λmaks (nm) (ε): 259,50 (ε 23042); 204,00 (ε 18052)

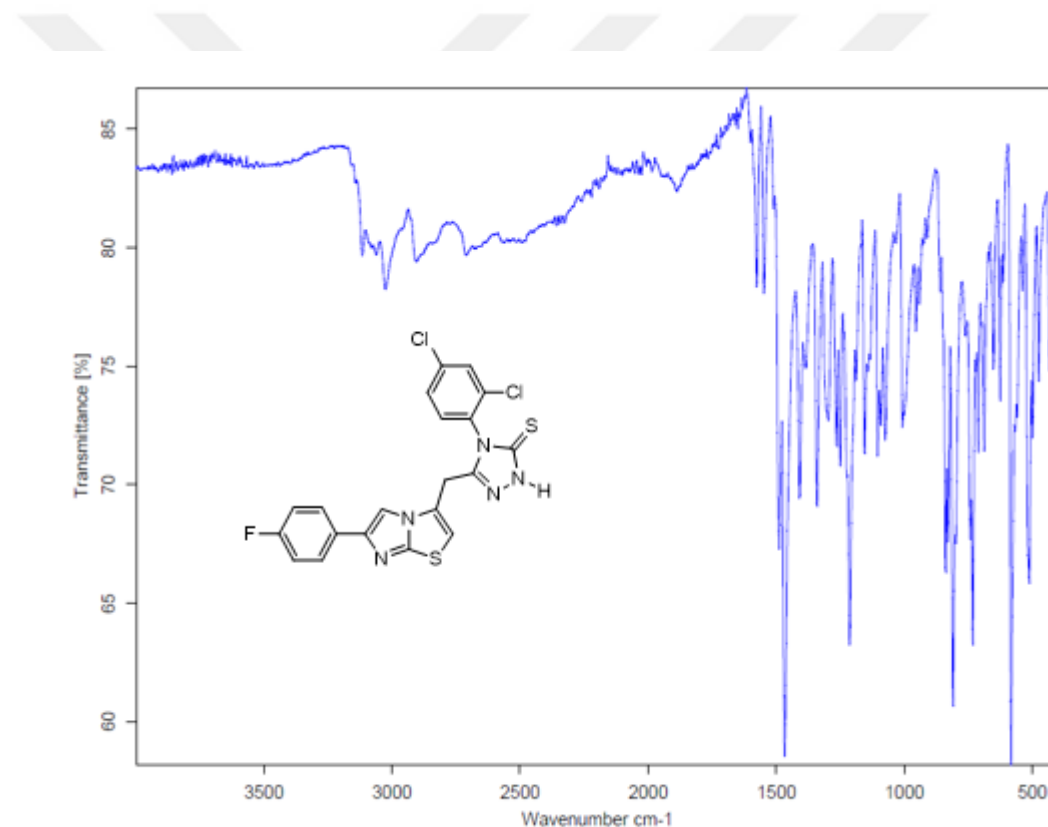
IR νmax (KBr, cm⁻¹): 3115 (N-H gerilme bandı), 3080, 3061 (aromatik C-H gerilme bandları), 2906, 2836 (alifatik asimetric ve simetric C-H gerilme bandları), 1585, 1576, 1467, 1412 (aromatik C=N ve C=C gerilme bandları), 1408, 1384 (alifatik asimetric ve simetric C-H eğilme bandları), 1264, 1250 (C-N gerilme bandları), 1214 (C=S gerilme bandı), 1154 (ar. C-F gerilme bandı), 860, 830 (aromatik 1,2,4-trisubstitüsyon), 810 (aromatik 1,4-disubstitüsyon), 737 (ar. C-Cl gerilme bandı).

¹HNMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): *, 4,17 (s, 2H, imid.tiy.C₃-CH₂), 6,90 (s, 1H imid.tiy. C₂-H), 7,23 (t, *J* =8,8 Hz, 2H, 4-FPh C_{3,5}), 7,64-7,71 (m, 2H, 2,4-diClPh

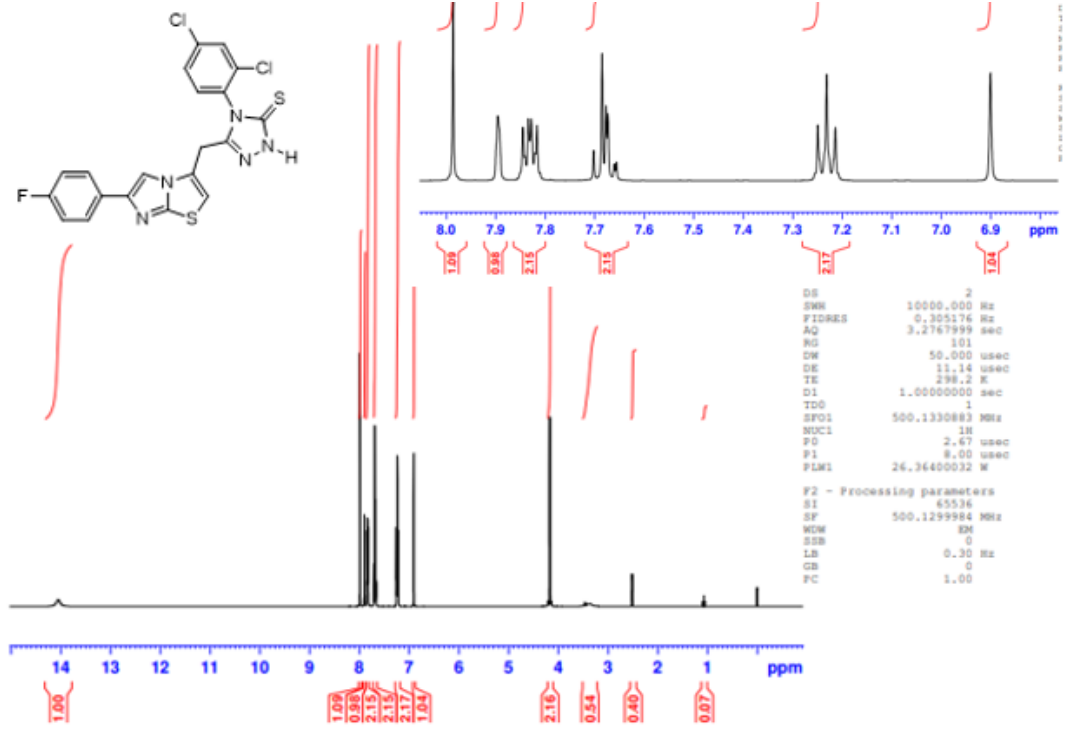
C_{5,6}-H), 7,83 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 2H, 4FPh C_{2,6}-H), 7,89 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H, 2,4-diClPh C₃-H), 7,99 (s, 1H, imid.tiy. C₅-H), 14,05 (s, 1H, NH).

*Billurlandırma çözücüsü EtOH neminden kaynaklı piklere rastlanmıştır.

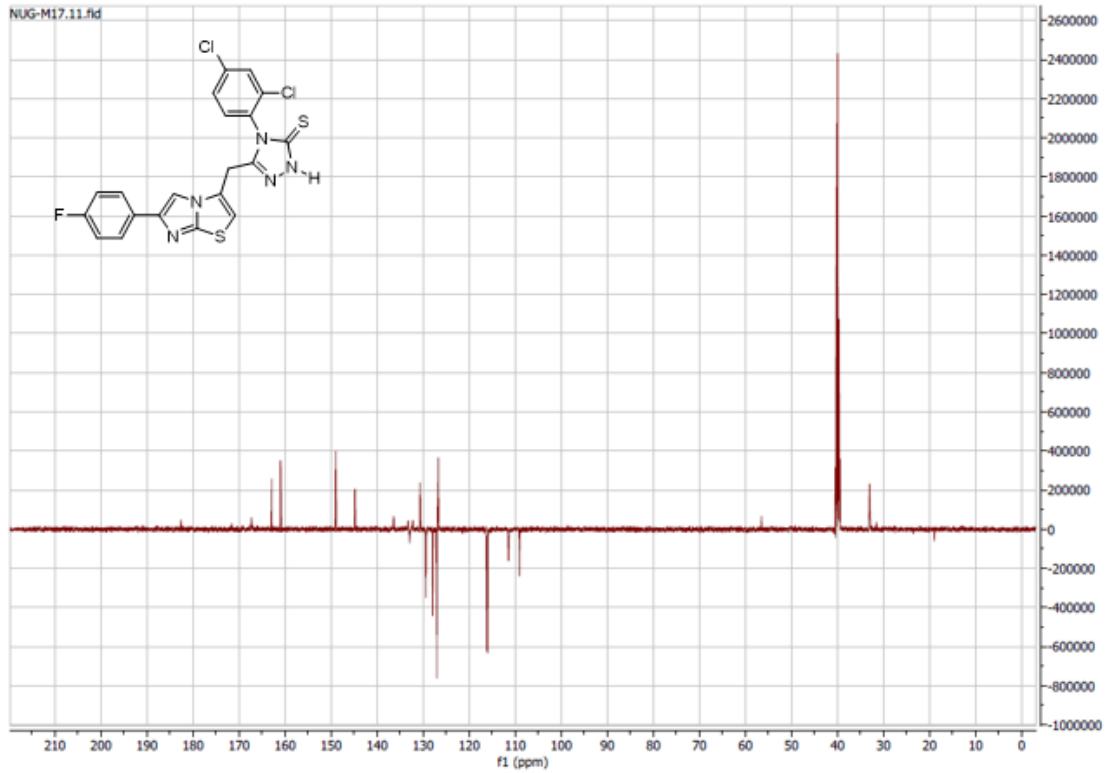
¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm): 24,90 (imid.tiy. C₃-CH₂), 108,38 (imid.tiy. C₅), 129,33 (triazol Ph C₅), 111,80 (imid.tiy. C₂), 115,98 (d, $J = 21,3$ Hz 4-FPh C_{3,5}), 132,85 (triazol Ph C₆), 131,09 (triazol Ph C₂), 124,75 (imid.tiy. C₃), 127,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 4-FPh C_{2,6}), 130,22 (d, $J = 2,5$ Hz 4-FPh C₁), 130,45 (triazol Ph C₃), 133,89 (triazol Ph C₄), 136,37 (triazol Ph C₁), 145,60 (imid.tiy. C₆), 147,62 (imid.tiy. C_{7a}), 149,11 (triazol C=N), 161,86 (d, $J = 242,5$ Hz, 4-FPh C₄), 168,84 (C=S).



Şekil 4-109: Bileşik 5p'nin IR spektrumu



Şekil 4-110: Bileşik 5p'nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4-111: Bileşik 5p'nin ¹³CNMR (APT) spektrumu

4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları

4.2.1. Antioksidan Aktivite Bulguları

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri 2.7.1’de verilen yöntemlere göre incelenmiş ve sonuçlar **Tablo 3-1** ve **Tablo 3-2**’de verilmiştir.

Tablo 4-1: Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikalini süpürücü aktivitesi

Bileşik	DPPH (EC ₅₀) (mg/mL)*
4a	0,0541±0,0009
4b	0,0539±0,0003
4c	0,0577±0,0006
4d	0,0469±0,0010
4e	0,0542±0,0005
4f	0,0471±0,0005
4g	0,0614±0,0022
4h	0,0520±0,0021
4i	0,0072±0,0002
4j	0,0075±0,0001
4k	0,0099±0,0002
4l	0,0119±0,0002
4m	0,0116±0,0001
4n	0,0094±0,0001
4o	0,0106±0,0003
4p	0,0146±0,0005
4r	0,0294±0,0006
5a	0,0197±0,0005
5b	N.D.
5c	0,0165±0,0004
5d	0,0189±0,0002
5e	0,0140±0,0002
5f	0,0646±0,0002
5g	0,0170±0,0008
5h	0,0789±0,0014
5i	0,0139±0,0003
5j	0,0217±0,0002
5k	0,0194±0,0004
5l	0,0131±0,0002

5m	0,0213±0,0004
5n	0,0402±0,0014
5o	0,0554±0,0008
5p	0,0628±0,0004
Kuersetin	0,0057±0,0001

*Değerler 3 tekrarın ortalaması $\pm$ SD olarak verilmiştir. EC₅₀: DPPH radikalini % 50 oranında süpürmek için gereken bileşik ya da standart konsantrasyonu. EC₅₀ değerleri doz-cevap eğrileri oluşturularak lineer regresyon analiz ile hesaplanmıştır. Belirtilen konsantrasyonlar karışımdaki final örnek ve standart konsantrasyonunu göstermektedir. N.D.: Tespit edilemedi.

Tablo 4-2: Sentezlenen bileşiklerin Ferri iyonu redükleme (indirgeme) antioksidan potansiyeli (FRAP)

Bileşik	FRAP (mM Fe⁺²/mg)*
4a	8,461±0,351
4b	8,178±0,166
4c	5,831±0,138
4d	7,023±0,292
4e	8,055±0,214
4f	N.D.
4g	14,395±0,626
4h	11,864±0,332
4i	96,032±4,385
4j	225,654±5,134
4k	141,860±3,882
4l	12,024±0,532
4m	16,840±0,234
4n	18,339±0,205
4o	108,318±0,695
4p	N.D.
4r	15,636±0,521
5a	N.D.
5b	N.D.
5c	N.D.
5d	N.D.

5e	N.D.
5f	N.D.
5g	N.D.
5h	N.D.
5i	N.D.
5j	N.D.
5k	N.D.
5l	159,921±1,711
5m	N.D.
5n	N.D.
5o	N.D.
5p	N.D.
Kuersetin	1671,704±47,235

*Değerler 3 tekrarın ortalaması $\pm$ SD olarak verilmiştir. Bileşiklerin redükleyici güçleri FRAP değeri olarak ifade edilmiştir (mM Fe+2 ekivalanları/mg örnek). N.D.: Tespit edilemedi

4.2.2. α -Glukozidaz İnhibe Edici Aktivite Bulguları

Sentezlenen bileşiklerin α -Glukozidaz enzimi inhibe edici aktiviteleri 2.7.2’de verilen yöntemle göre incelenmiş ve sonuçlar **Tablo 3-3**’de verilmiştir.

Tablo 4-3: Sentezlenen bileşiklerin α -glukozidaz inhibe edici aktiviteleri

Bileşik	α -Glukozidaz inhibe edici aktivite (IC ₅₀ : mg/mL)*
4a	N.D.
4b	N.D.
4c	N.D.
4d	N.D.
4e	N.D.
4f	N.D.
4g	N.D.
4h	N.D.
4i	N.D.
4j	N.D.
4k	N.D.

4l	0,0979±0,0013
4m	N.D.
4n	N.D.
4o	N.D.
4p	0,0855±0,0024
4r	N.D.
5a	N.D.
5b	N.D.
5c	N.D.
5d	0,0539±0,0025
5e	N.D.
5f	N.D.
5g	0,0881±0,0061
5h	0,0020±0,0001
5i	N.D.
5j	N.D.
5k	N.D.
5l	0,0704±0,0020
5m	N.D.
5n	N.D.
5o	N.D.
5p	N.D.
Akarboz	0,1377±0,0074

*Değerler 3 tekrarın ortalaması $\pm$ SD olarak verilmiştir. IC₅₀: Enzimin aktivitesini % 50 olarak inhibe etmek için gereken bileşik ya da standart konsantrasyonu. IC₅₀ değerleri doz-cevap eğrileri oluşturularak hesaplanmıştır. IC₅₀ değerleri (mg/mL) karışımdaki final örnek ve standart konsantrasyonunu göstermektedir. N.D.: Tespit edilemedi.

4.2.3. AChE İnhibe Edici Aktivite Bulguları

Sentezlenen bileşiklerin AChE inhibe edici aktiviteleri 2.7.3’de verilen yöntemle göre incelenmiş ve sonuçlar Tablo 3-4’de verilmiştir.

Tablo 4-4: Sentezlenen bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) inhibe edici aktiviteleri

Bileşik	IC ₅₀ (mg/mL)*	% inhibisyon**
4a	N.D.	N.D.
4b	N.D.	N.D.
4c	N.D.	50,06±1,95
4d	N.D.	48,48±0,73
4e	N.D.	50,90±12,60
4f	N.D.	54,73±2,12
4g	N.D.	54,50±0,98
4h	0,0245±0,0028	69,92±1,78
4i	N.D.	N.D.
4j	N.D.	N.D.
4k	N.D.	N.D.
4l	N.D.	N.D.
4m	N.D.	N.D.
4n	N.D.	N.D.
4o	N.D.	N.D.
4p	N.D.	N.D.
4r	N.D.	N.D.
5a	N.D.	N.D.
5b	N.D.	N.D.
5c	N.D.	N.D.
5d	N.D.	N.D.
5e	N.D.	N.D.
5f	N.D.	N.D.
5g	N.D.	N.D.
5h	N.D.	N.D.
5i	N.D.	N.D.
5j	N.D.	N.D.
5k	N.D.	N.D.
5l	N.D.	N.D.
5m	N.D.	N.D.
5n	N.D.	N.D.
5o	N.D.	N.D.
5p	N.D.	N.D.
Galantamin	0,00088±0,00005	71,25±1,60

Değerler 3 tekrarın ortalaması ± SD olarak verilmiştir. IC₅₀: Enzimin aktivitesini % 50 olarak inhibe etmek için gereken bileşik ya da standart konsantrasyonu. IC₅₀ değerleri doz-cevap eğrileri oluşturularak hesaplanmıştır. N.D.: Tespit edilemedi.

*IC₅₀ değerleri (mg/mL) karışımdaki final örnek ve standart konsantrasyonunu göstermektedir.

**Yüzde inhibisyon (%), sentezlenen bileşikler için 0,08 mg/mL final konsantrasyonunda, Galantamin için 0,002 mg/mL final konsantrasyonunda.

4.3. *In silico* ADME Çalışmaları Bulguları

Sentezlenen bileşiklerin farmakokinetik özelliklerine ilişkin 6 deskriptör *in silico* olarak Schrödinger Software Suite programının QikProp modülü ile hesaplanmıştır (QikProp, Schrödinger, LLC, New York, NY 2018). Analiz edilen deskriptörler ve optimal değer aralıkları **Tablo 3-5**'de verilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin hesaplanan *in silico* ADME deskriptör değerleri **Tablo 3-6**'de verilmiştir.

Tablo 4-5: Sentezlenen bileşiklerin *in silico* ADME karakterlerine ilişkin analiz edilen deskriptörler ve optimal değer aralıkları (Debnath ve Ganguly, 2016; Lipinski, 2000, 2004; Lipinski ve ark., 1997)

No.	Deskriptör	Optimal değer aralıkları
1.	Molekül ağırlığı (MW)	150-500
2.	Oktanol/su partisyon katsayısı (Log Po/w)	-2 – 5
3.	Aqua Çözünürlük (Log S)	-6,5 – 0,5
4.	Beyin/kan partisyon katsayısı (Log BB)	-3 – 1,2
5.	Apparent MDCK hücre permeabilitesi (PMDCK)	<25 zayıf, >500 çok iyi
6.	İnsan oral absorpsiyon yüzdesi (HOA%)	≥ % 80 yüksek, ≤ % 25 zayıf

Tablo 4-6: Sentezlenen bileşiklerin ve referans moleküllerin hesaplanan *in silico* ADME deskriptör değerleri

Bileşik	MW	Log Po/w	Log S	Log BB	PMDCK	% HOA	Rule of five
4a	363,427	3,427	-5,750	-0,513	2122,471	100,000	0
4b	377,454	3,963	-6,531	-0,571	2744,340	100,000	0
4c	391,480	4,306	-6,947	-0,683	2709,445	100,000	0
4d	389,465	4,158	-6,393	-0,639	2390,749	100,000	0
4e	405,507	4,589	-7,083	-0,758	2460,736	100,000	0
4f	431,545	5,037	-7,825	-0,521	3200,750	96,815	1
4g	439,524	5,149	-7,552	-0,674	2426,107	96,305	1
4h	453,551	5,665	-8,324	-0,785	2793,272	100,000	1
4i	425,498	4,669	-7,060	-0,647	2045,340	100,000	0
4j	439,524	4,965	-7,605	-0,679	2045,340	100,000	0
4k	455,524	4,722	-7,206	-0,729	2045,222	100,000	0
4l	470,495	3,985	-7,342	-1,936	174,884	83,765	0
4m	443,488	4,902	-7,419	-0,542	3698,256	100,000	0
4n	459,943	5,157	-7,787	-0,497	5045,781	95,353	1
4o	504,394	5,232	-7,900	-0,489	5425,403	82,838	2
4p	494,388	5,725	-8,762	-0,365	10000,000	100,000	1
4r	453,508	4,950	-7,555	-0,859	1372,193	100,000	0
5a	345,412	3,875	-5,570	0,086	7818,386	100,000	0
5b	359,438	4,162	-5,715	0,042	7910,284	100,000	0
5c	373,465	4,410	-5,712	0,049	9109,228	100,000	0
5d	371,449	4,554	-6,096	-0,029	8265,316	100,000	0
5e	387,492	4,796	-6,124	-0,073	8145,827	100,000	0
5f	413,530	5,133	-6,861	0,168	8661,329	100,000	1
5g	421,509	5,375	-6,723	0,025	8522,359	100,000	1

5h	435,536	5,869	-7,562	-0,164	7592,173	100,000	1
5i	407,482	5,073	-6,931	0,033	7235,239	100,000	1
5j	421,509	5,377	-7,493	0,010	7235,236	100,000	1
5k	437,509	5,115	-7,052	-0,043	7235,236	100,000	1
5l	452,480	4,374	-7,181	-1,163	618,639	92,751	0
5m	425,473	5,309	-7,297	0,141	10000,000	100,000	1
5n	441,928	5,567	-7,672	0,191	10000,000	100,000	1
5o	486,379	5,644	-7,788	0,201	10000,000	100,000	1
5p	476,373	5,746	-7,586	0,338	10000,000	100,000	1
Kuersetin	302,240	0,392	-2,887	-2,376	7,015	52,326	0
Akarboz	645,611	-7,148	0,796	-4,987	0,050	0,000	3
Galantamin	287,358	1,975	-2,004	0,412	422,795	90,346	0

4.4. Moleküler Docking Çalışmaları Bulguları

4.4.1. Antioksidan Aktivite Docking Çalışmaları Bulguları

Oluşturulan docking metodunda RMSD değeri 0,220 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4-7: Sentezlenen tiyosemikarbazid türevleri (**4a-r**) ve İnsan Peroksiredoksin 5 enzimi (PDB ID: 1HD2) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler

Ligand	Docking Score	H-Bond	π - π Stacking	π -cation	Salt Bridge
4a	-2.741	ASP 145 ASP 145	X	X	X
4b	-2.400	ARG 127 GLY 46 CYS 47 THR 147 THR 147	PHE 120	X	X
4c	-3.272	CYS 47 CYS 47 ARG 127 THR 147 THR 147	PHE 120	X	X
4d	-2.524	ASP 145	X	X	X

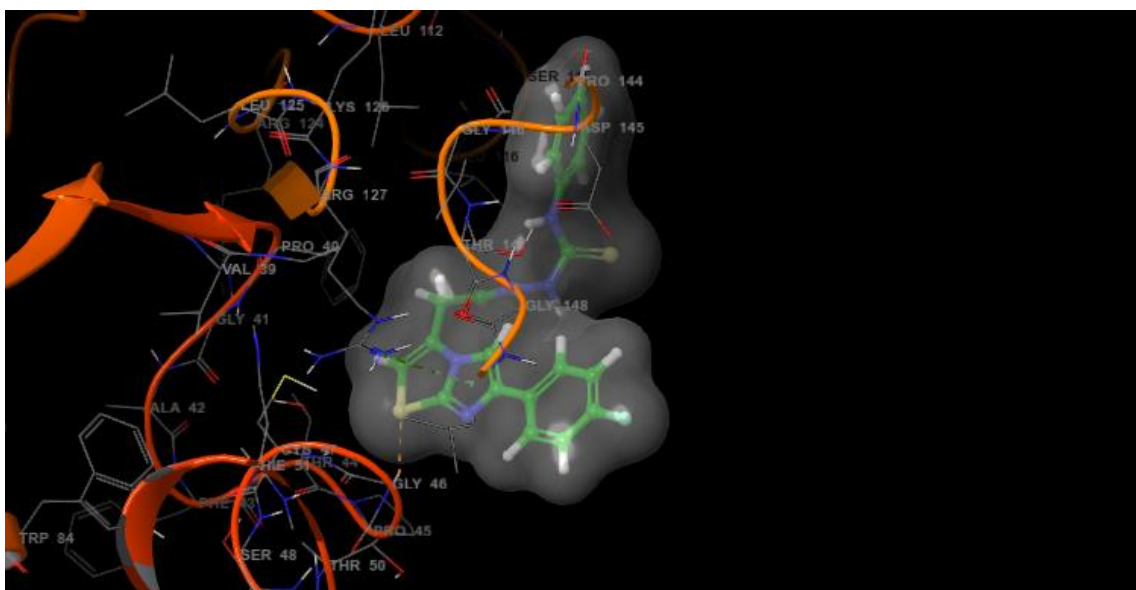
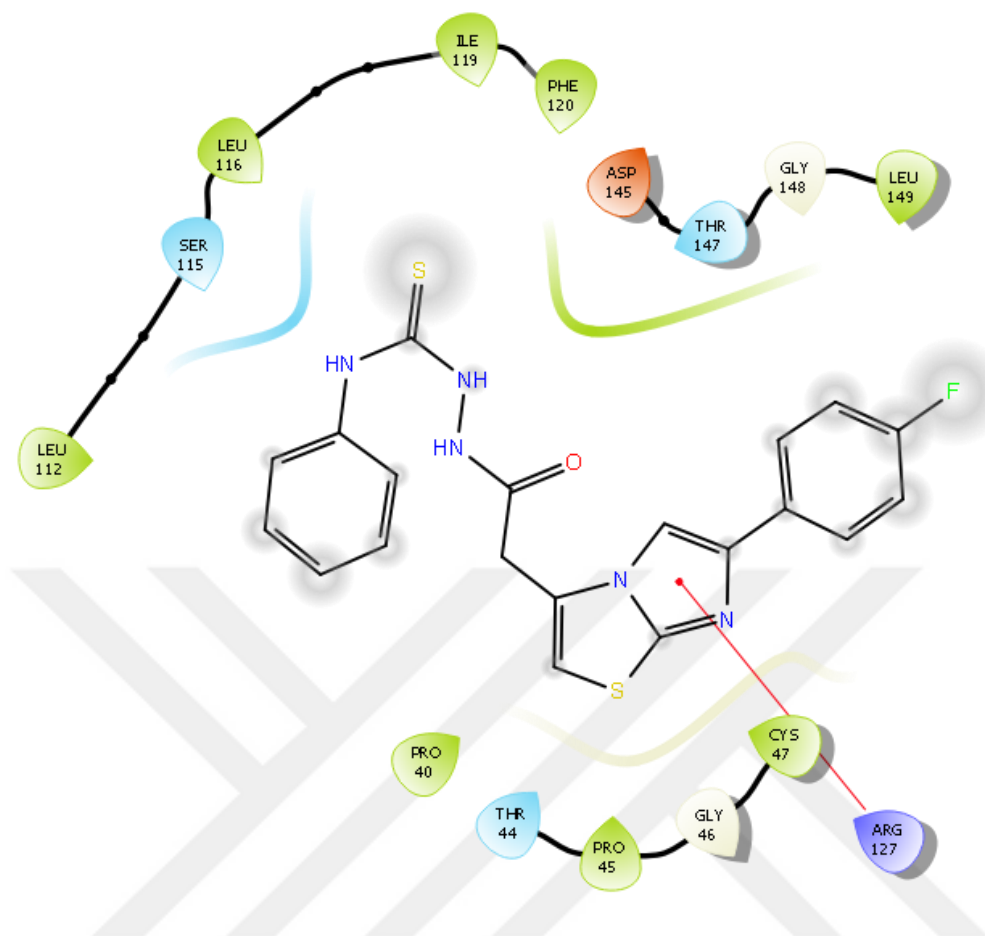
		ASP 145			
4e	-3.238	ASP 145 ASP 145	X	X	X
4f	-2.498	ASP 145	X	X	X
4g	-1.414	CYS 47 CYS 47 ARG 127 THR 147	PHE 120	X	X
4h	-2.305	ASP 145 THR 147 THR 147	X	ARG 127	X
4i	-1.148	X	X	ARG 127	X
4j	-1.535	THR 147 GLY 46 LYS 49	X	X	X
4k	-2.171	CYS 47 CYS 47 ARG 127	PHE 120	X	X
4l	-2.095	ARG 127 THR 147 CYS 47 CYS 47	PHE 120	X	LYS 49
4m	-1.116	X	X	ARG 127	X
4n	-1.430	X	X	X	X
4o	-1.783	ARG 127 GLY 46 CYS 47	PHE 120	X	X
4p	-1.817	CYS 47 CYS 47 ARG 127	PHE 120	X	X
4r	-2.654	ARG 127 GLY 46 CYS 47	X	X	ARG 127
Kuersetin	-2.741	CYS 47 THR 44	X	X	X
BEZ*	-7.642	GLY 46 CYS 47 CYS 47	PHE 120	X	ARG 127

*1HD2 ko-kristalize ligand Benzoik asid.

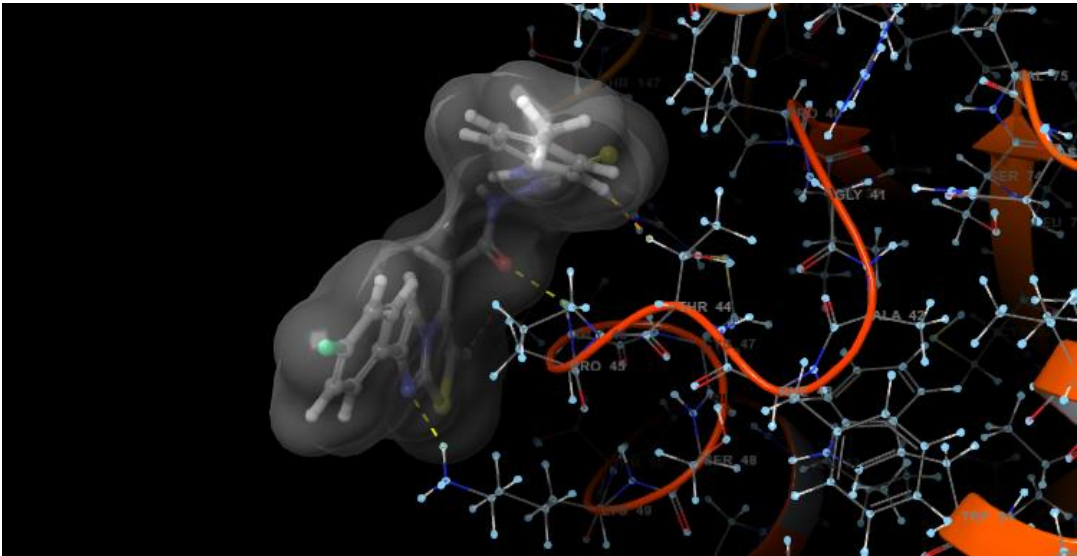
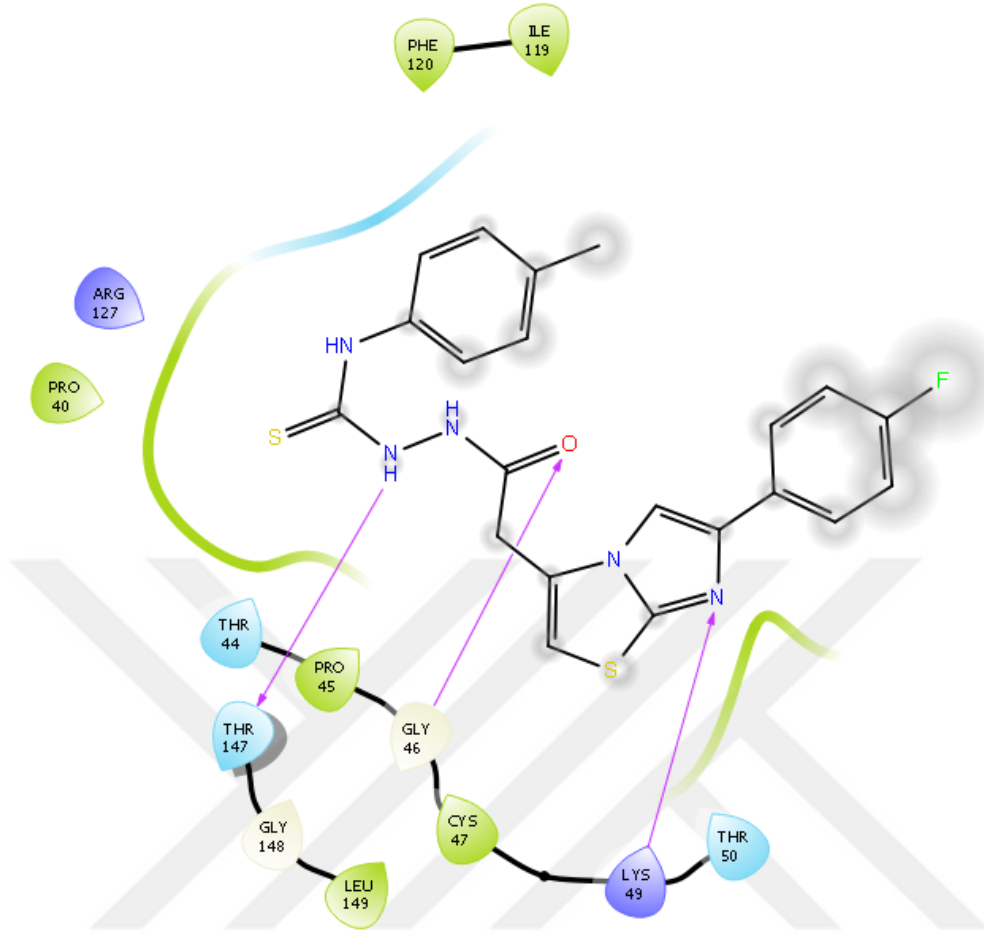
Tablo 4-8: Sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri (**5a-p**) ve İnsan Peroksiredoksin 5 enzimi (PDB ID: 1HD2) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler

Ligand	Docking Score	H-Bond	π - π Stacking	π -cation	Salt Bridge
5a	-2.459	ASP 145	X	X	X
5b	-2.096	ASN 76 ALA 42	X	X	X
5c	-2.089	ALA 42	X	X	X
5d	-2.185	ALA 42	PHE 120	X	X
5e	-1.261	GLY 46	PHE 120	ARG 127	X
5f	-1.933	THR 147	X	X	X
5g	-1.213	X	X	X	X
5h	-1.008	X	X	ARG 127	X
5i	-0.956	GLY 46 CYS 47	PHE 120	X	ARG 127
5j	-1.336	THR 147 GLY 46	X	X	X
5k	-1.666	THR 147	X	X	X
5l	-1.310	X	X	X	X
5m	-1.428	X	X	X	X
5n	-1.268	THR 147 GLY 46	X	X	X
5o	-1.123	X	X	ARG 127	X
5p	-1.726	ILE 119	PHE 120	X	X
Kuersetin	-2.741	CYS 47 THR 44	X	X	X
BEZ*	-7.642	GLY 46 CYS 47 CYS 47	PHE 120	X	ARG 127

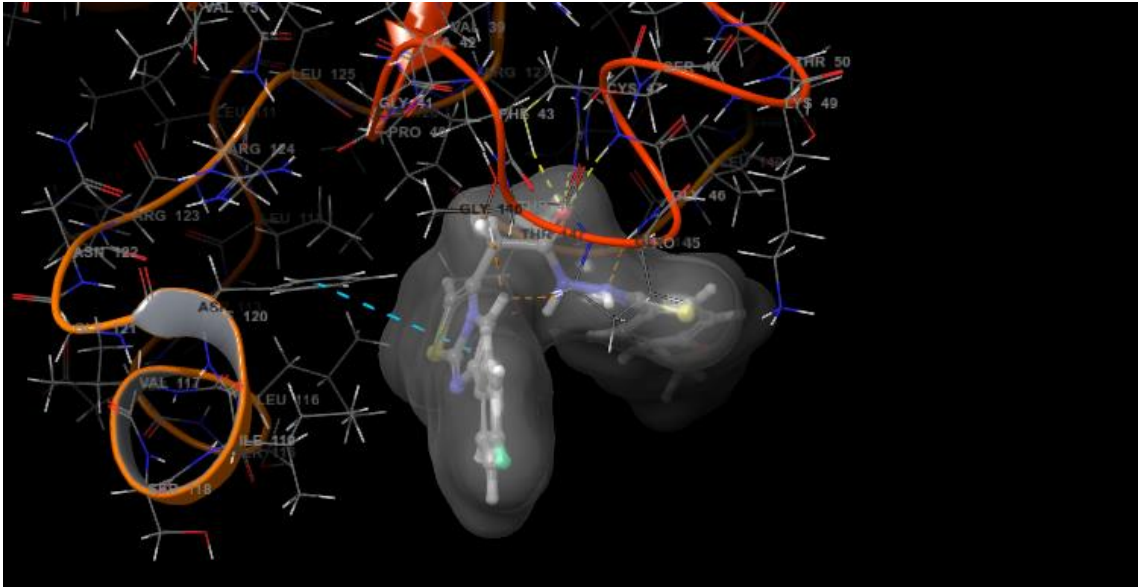
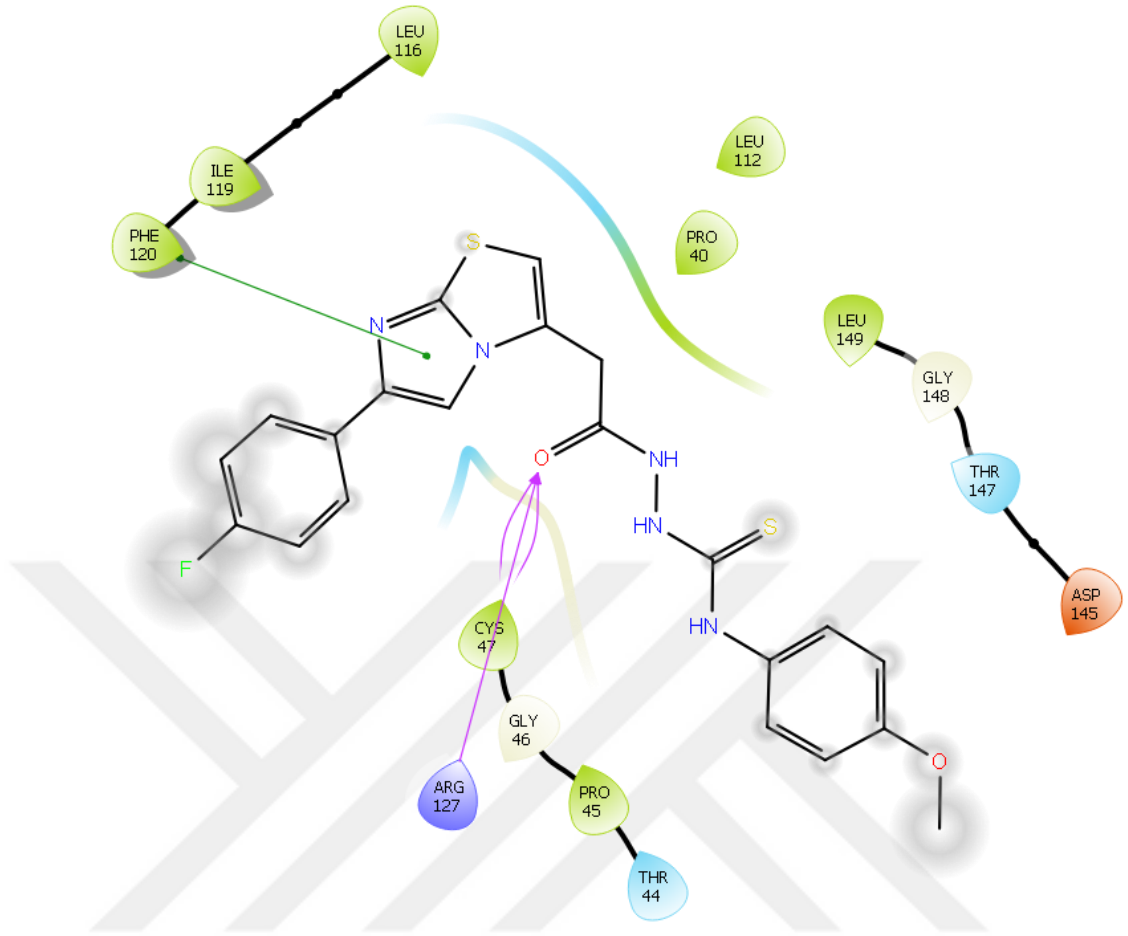
*1HD2 ko-kristalize ligand Benzoik asid.



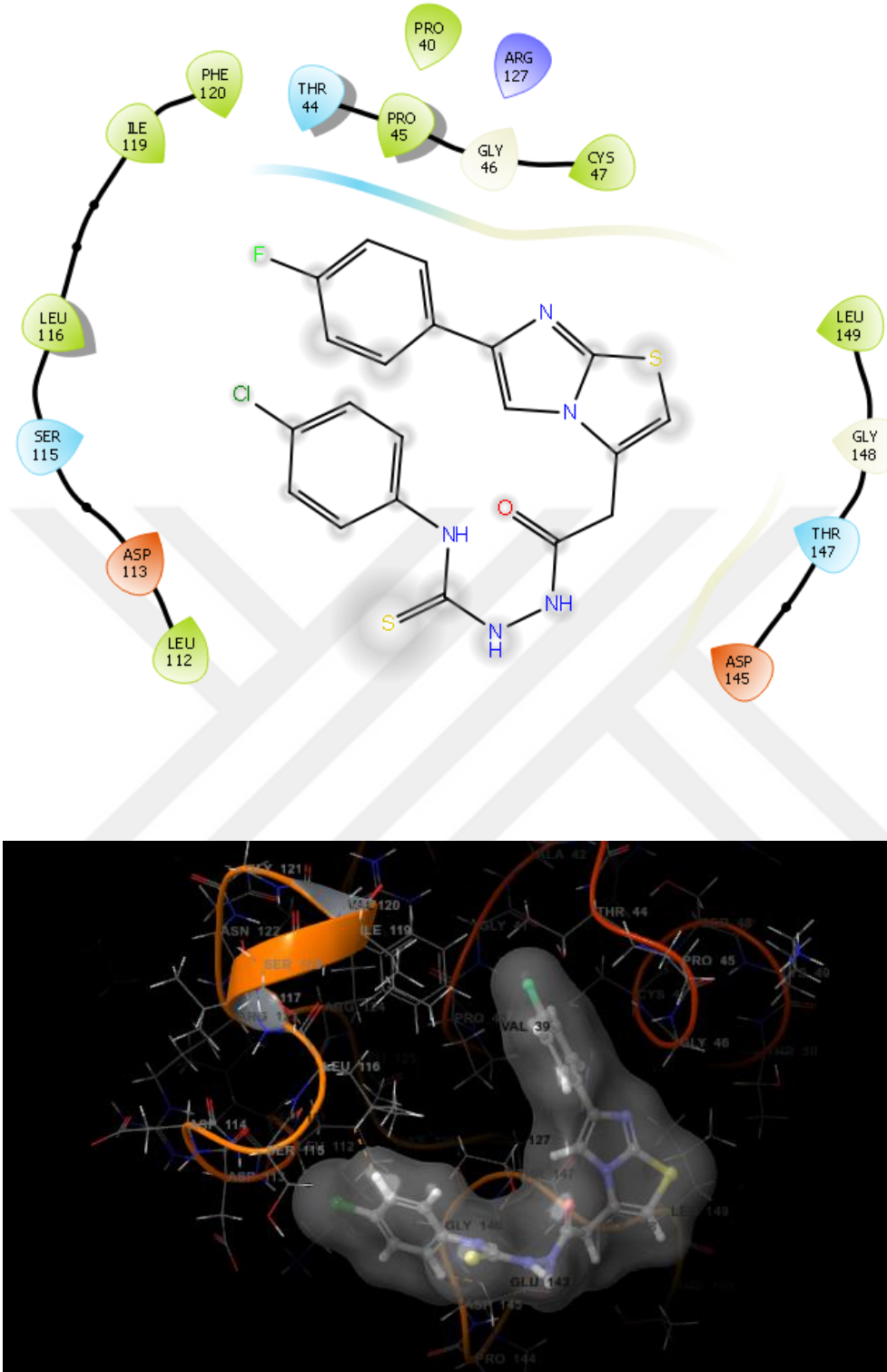
Şekil 4-112: Bileşik **4i** ve Human peroxiredoxin 5 enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1HD2)



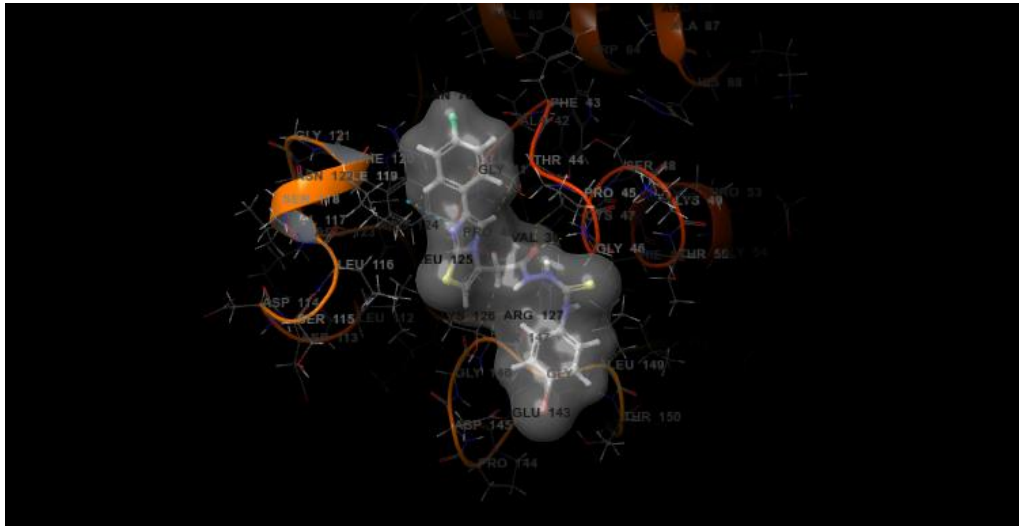
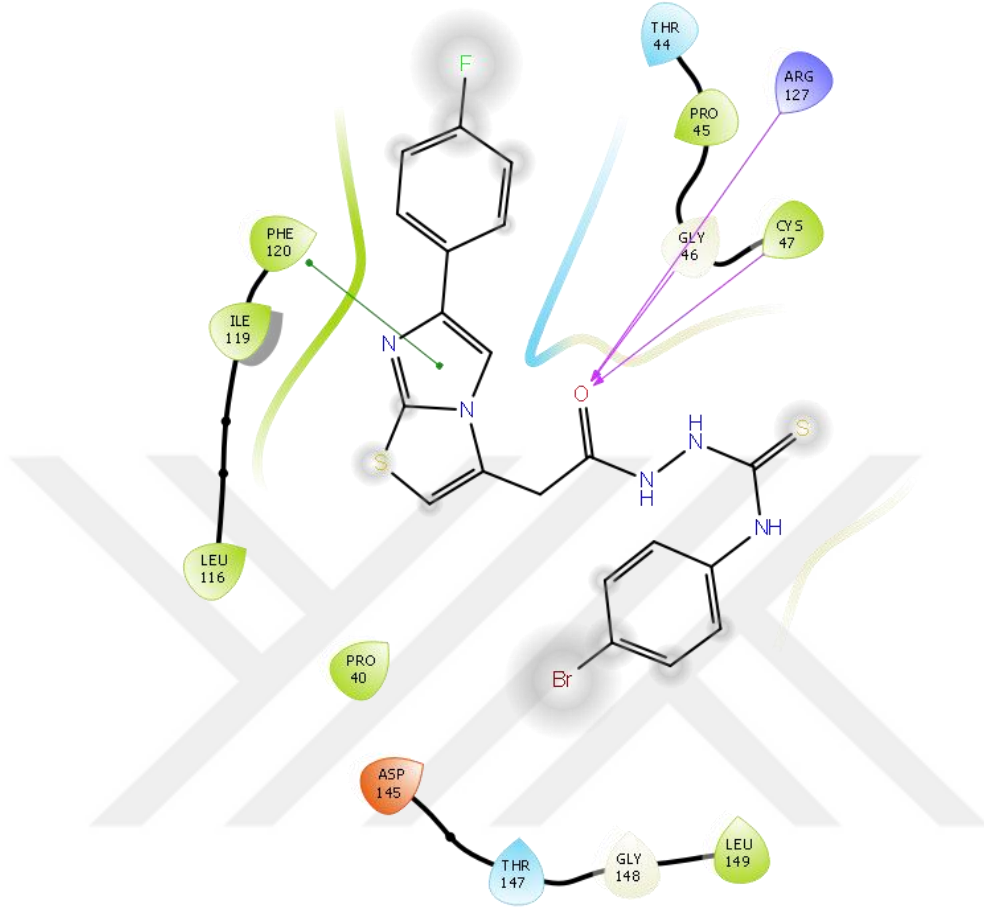
Şekil 4-113: Bileşik **4j** ve Human peroxiredoxin 5 enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1HD2)



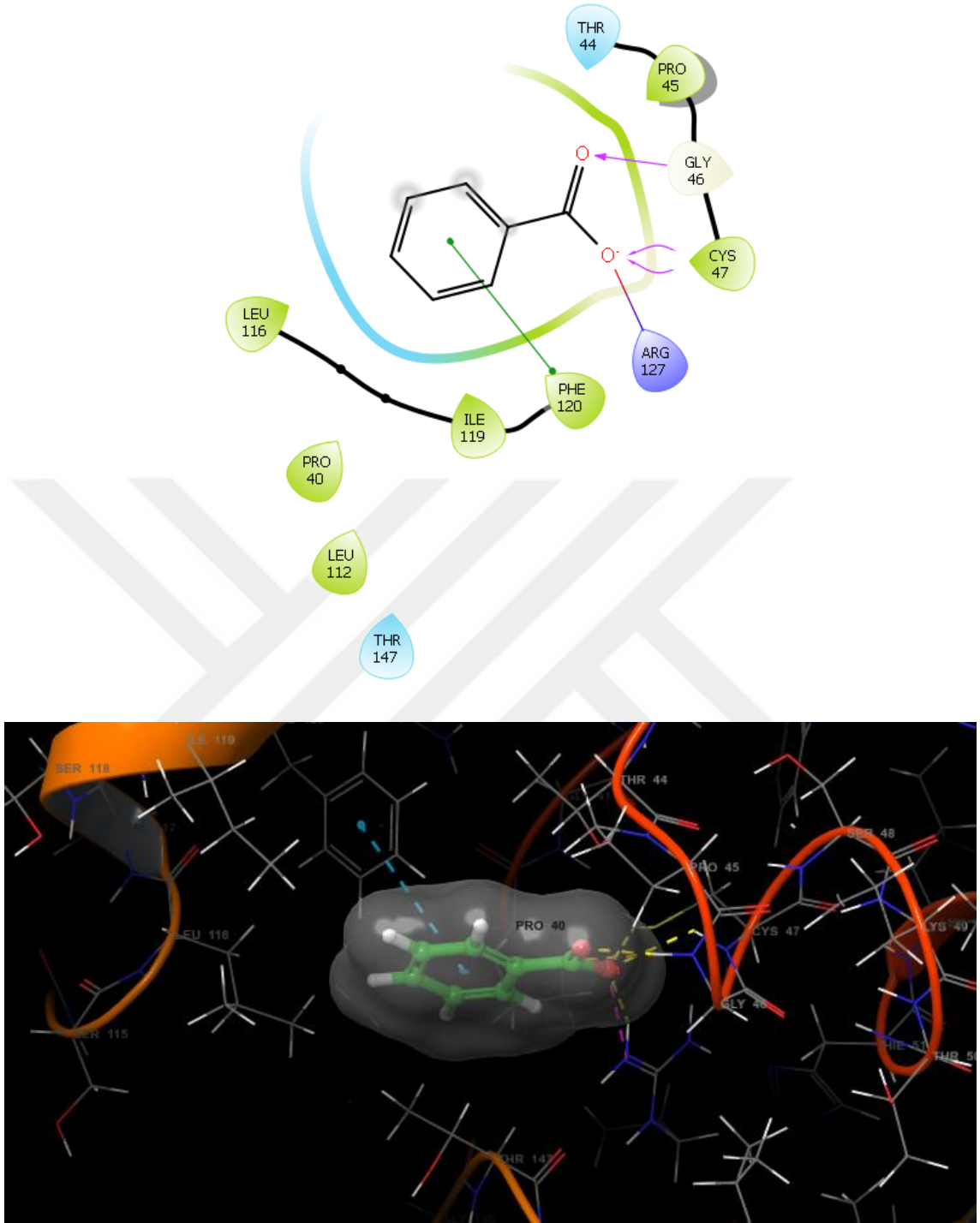
Şekil 4-114: Bileşik **4k** ve Human peroxiredoxin 5 enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1HD2)



Şekil 4-115: Bileşik 4n ve Human peroxiredoxin 5 enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1HD2)



Şekil 4-116: Bileşik 4o ve Human peroxiredoxin 5 enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1HD2)



Şekil 4-118: BEZ (1HD2 ko-kristalize ligand) ve Human peroxiredoxin 5 enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1HD2)

4.4.2. α -Glukozidaz İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmaları Bulguları

Oluşturulan docking metodunda RMSD değeri 0,099 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4-9: Sentezlenen tiyosemikarbazid türevleri (**4a-r**) ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi (PDB ID: 3CTT) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler

Ligand	Docking Score	H-Bond	π - π Stacking	π -cation	Salt Bridge
4a	-4.411	THR 205	TRP 406	X	X
4b	-4.076	ASP 203 THR 205	X	X	X
4c	-4.024	THR 205	X	X	X
4d	-4.619	ASP 542 ASP 443	X	X	X
4e	-3.867	ASP 542 ASP 203 ASP 203 TYR 605	X	X	X
4f	-3.743	ASP 203	X	X	X
4g	-4.479	ASP 203 ASP 203 THR 205	X	X	X
4h	-4.217	ASP 542 ASP 542 ASP 203	PHE 450	X	X
4i	-4.164	ASP 542	PHE 450 TRP 406	X	X
4j	-3.895	THR 205 ASP 203 ASP 203	X	ARG 202	X
4k	-4.148	ASP 203	X	X	X
4l	-3.882	ASP 203 ASN 207	PHE 575	X	X
4m	-4.216	ASP 203	X	X	X
4n	-4.196	ASP 203	X	X	X
4o	-4.015	ASP 203	X	X	X
4p	-3.976	ASP 203 THR 205	X	X	X
4r	-3.133	ASP 542	TYR 299 PHE 575 TRP 406 PHE 450	X	X
Akarboz	-7.031	THR 205 ASP 203 ASP 203 THR 544 ASP 542 ASP 542	X	X	ASP 542

		ARG 526 HIS 600 ASP 327 ASP 327			
3CU*	-7.655	ASP 542 ARG 526 ASP 443 ASP 443 HIS 600 ASP 327 ASP 327	X	TYR 299	ASP 443

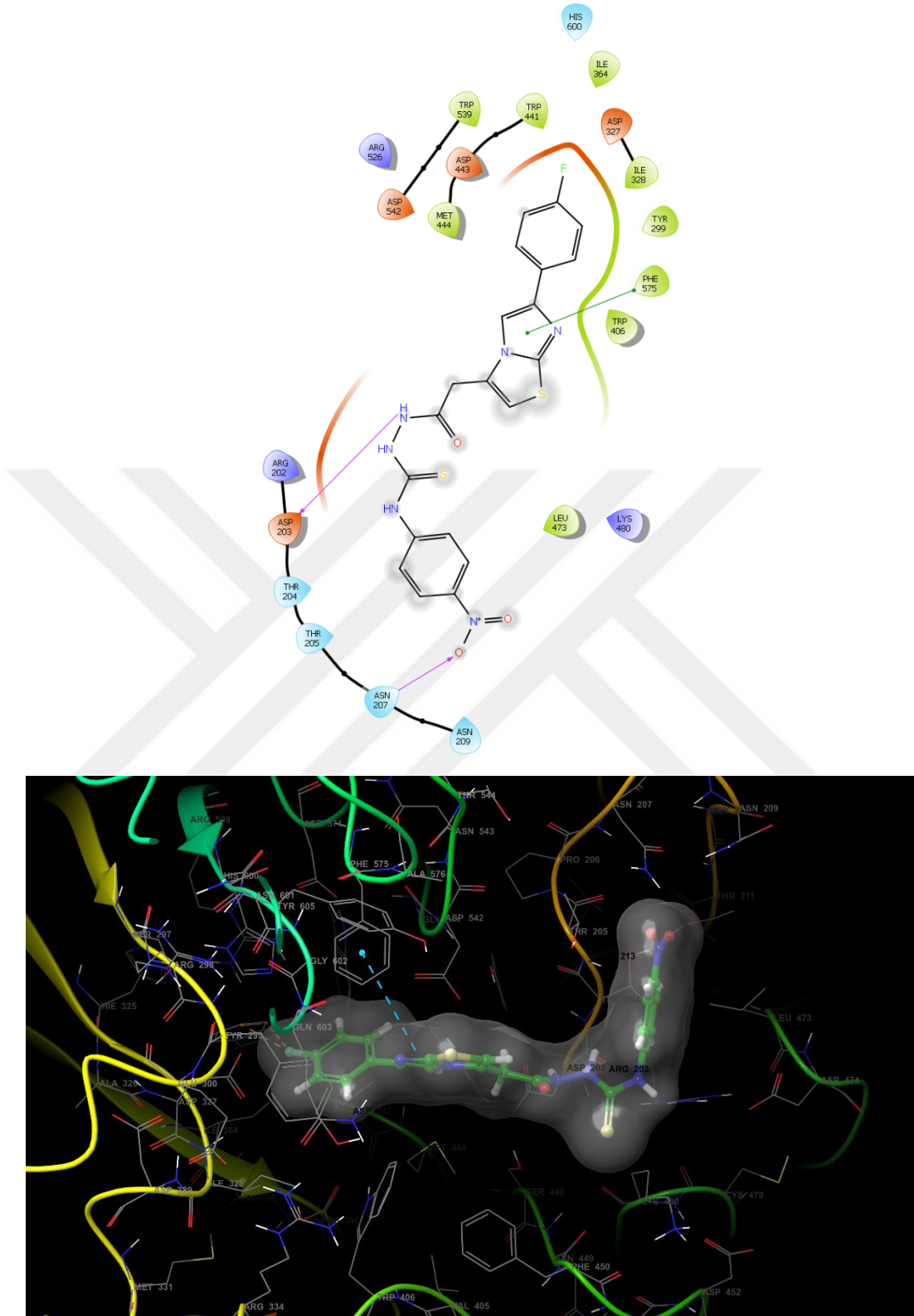
*3CTT ko-kristalize ligand Casuarine.

Tablo 4-10: Sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri (**5a-p**) ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi (PDB ID: 3CTT) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler

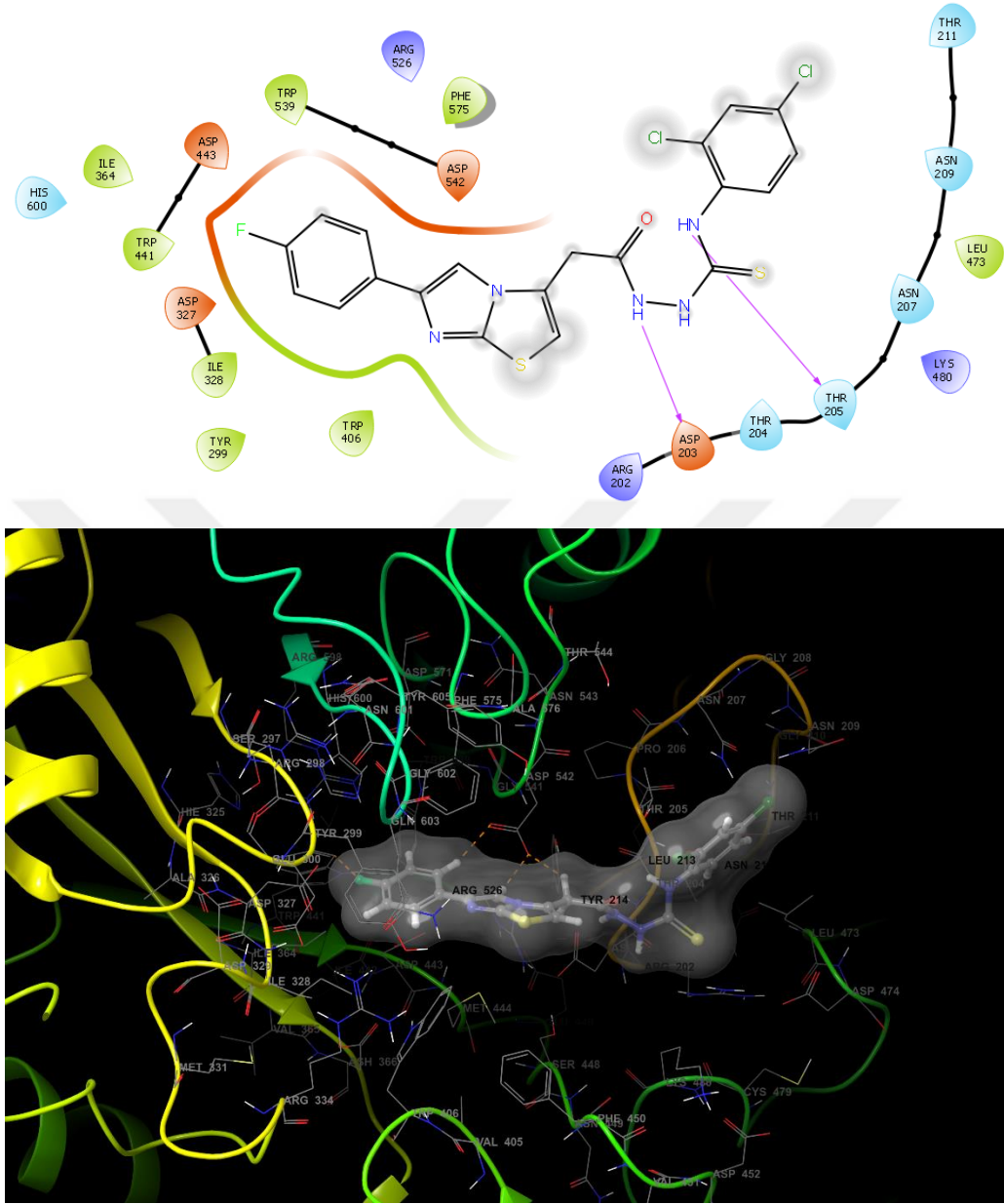
Ligand	Docking Score	H-Bond	π - π Stacking	π -cation	Salt Bridge
5a	-4.371	ASP 203	TRP 406	X	X
5b	-4.385	THR 205	TRP 406	X	X
5c	-3.411	X	X	X	X
5d	-3.633	X	X	X	X
5e	-3.285	X	PHE 575	X	X
5f	-4.118	ASP 542	X	X	X
5g	-4.692	TYR 605	PHE 575	X	X
5h	-4.386	TYR 605 ASP 542	X	X	X
5i	-3.736	THR 205	X	X	ASP 203 ARG 202 ASP 542
5j	-3.308	X	TRP 406	X	X
5k	-3.626	TYR 605	X	X	X
5l	-3.152	THR 205	X	X	ASP 203 ARG 202
5m	-3.867	THR 205	X	X	ASP 542 ASP 203
5n	-3.553	THR 205	X	X	ARG 202 ASP 203

5o	-3.344	X	TRP 406	ARG 202	ARG 202 ASP 203
5p	-3.891	ASP 542	TRP 406	X	ASP 203
Akarboz	-7.031	THR 205 ASP 203 ASP 203 THR 544 ASP 542 ASP 542 ARG 526 HIS 600 ASP 327 ASP 327	X	X	ASP 542
3CU*	-7.655	ASP 542 ARG 526 ASP 443 ASP 443 HIS 600 ASP 327 ASP 327	X	TYR 299	ASP 443

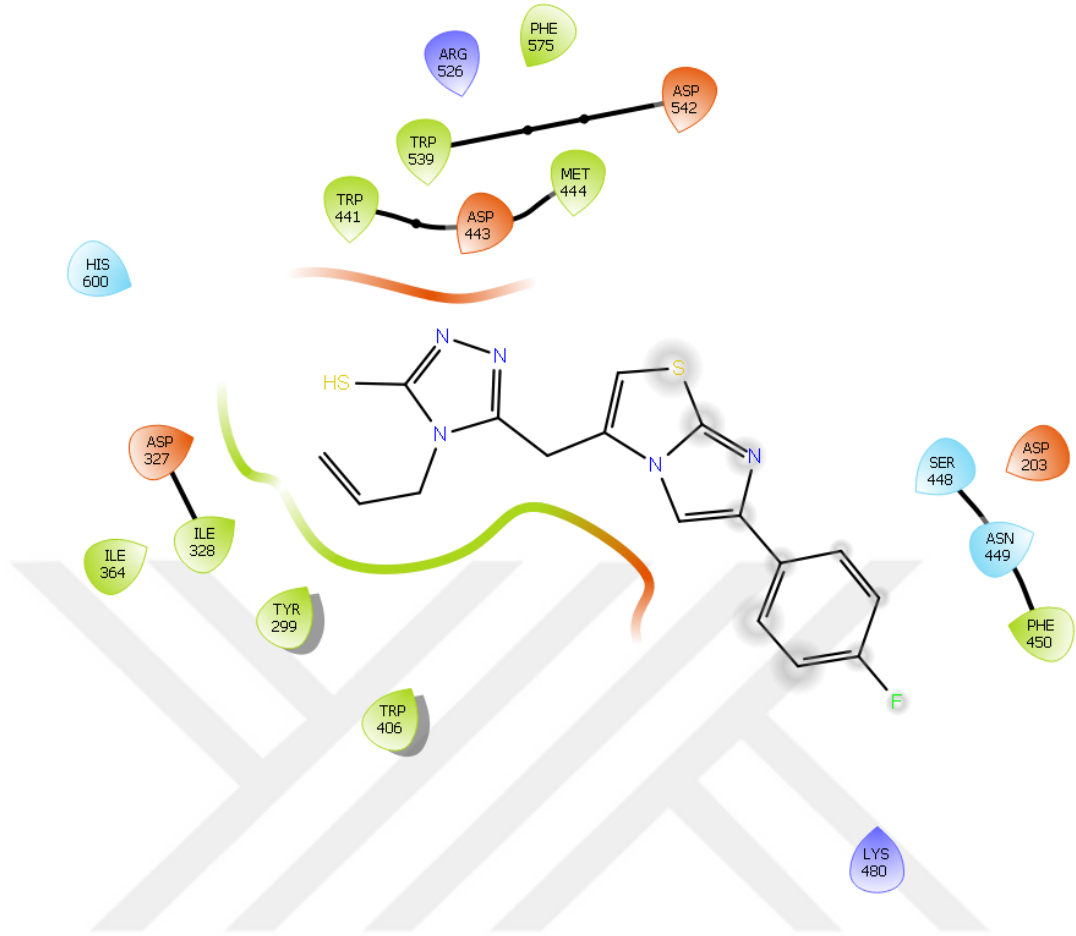
*3CTT ko-kristalize ligand Casuarine.



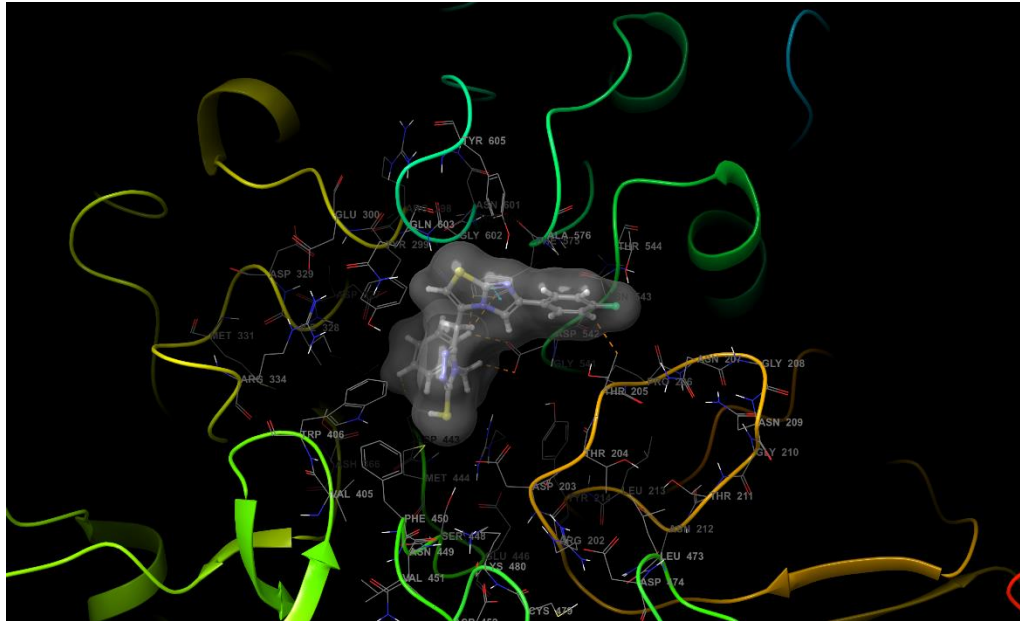
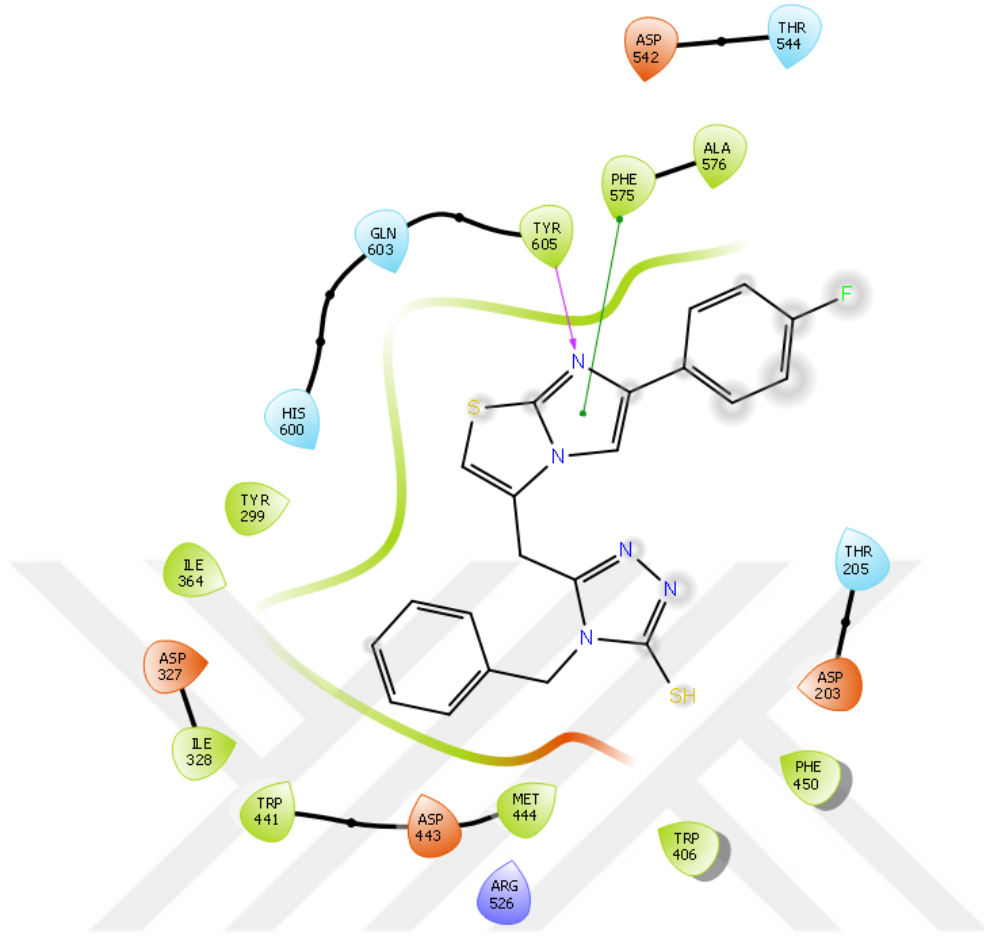
Şekil 4-119: Bileşik 4I ve N-terminal İnsan Maltaz-Glucoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)



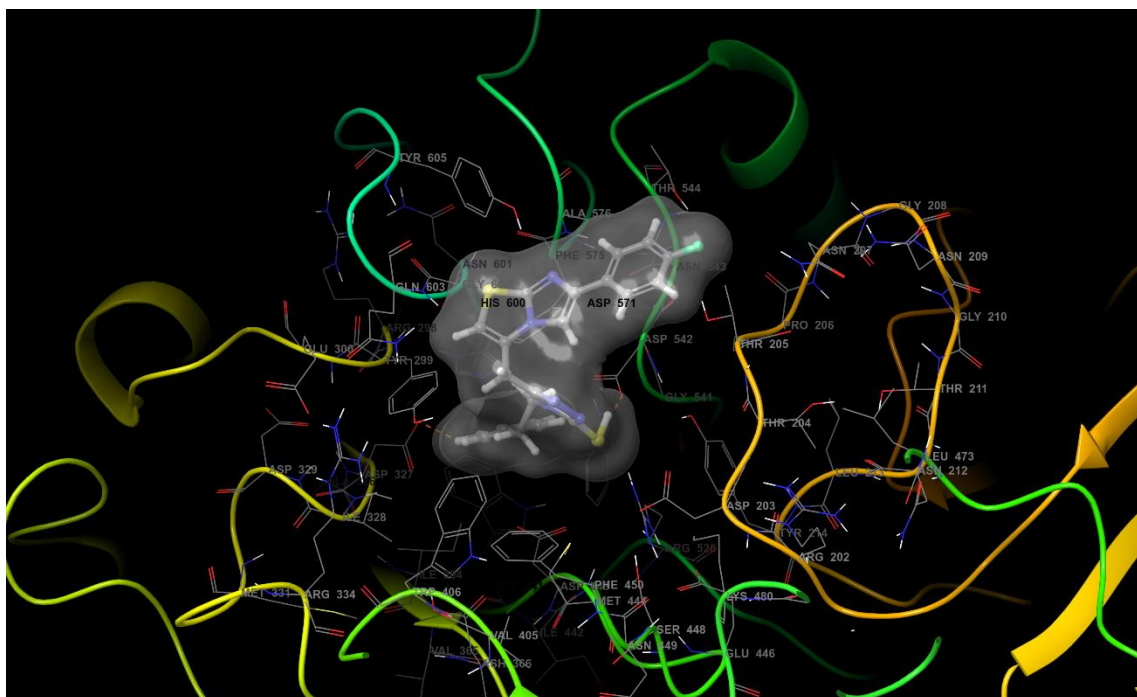
Şekil 4-120: Bileşik **4p** ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)



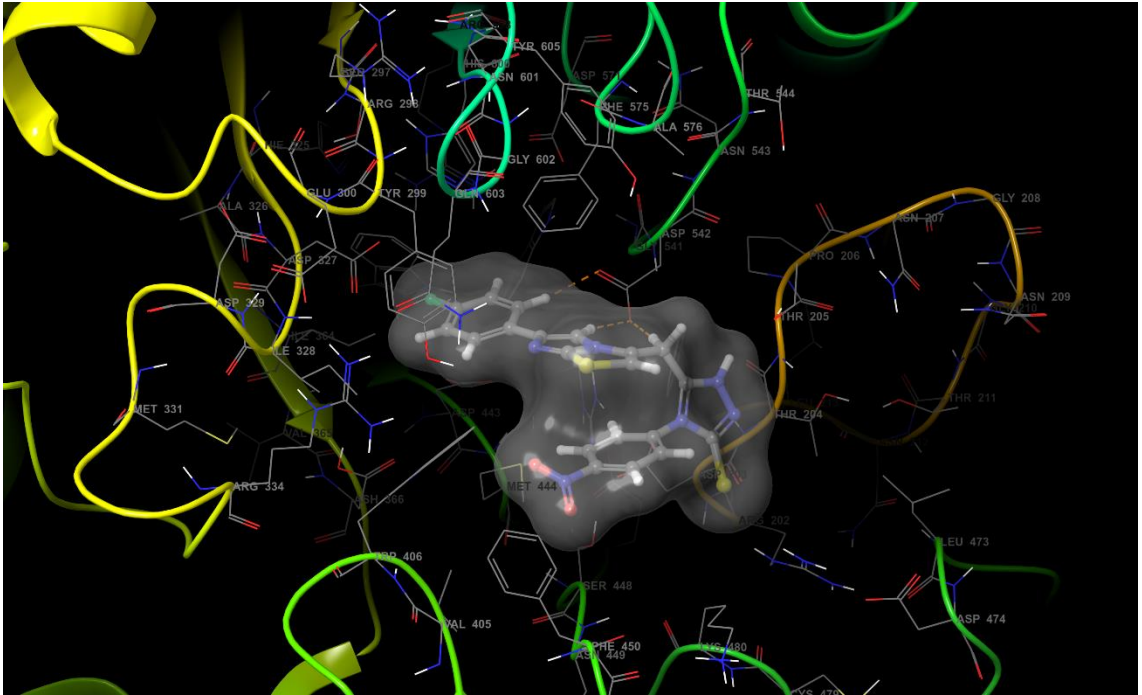
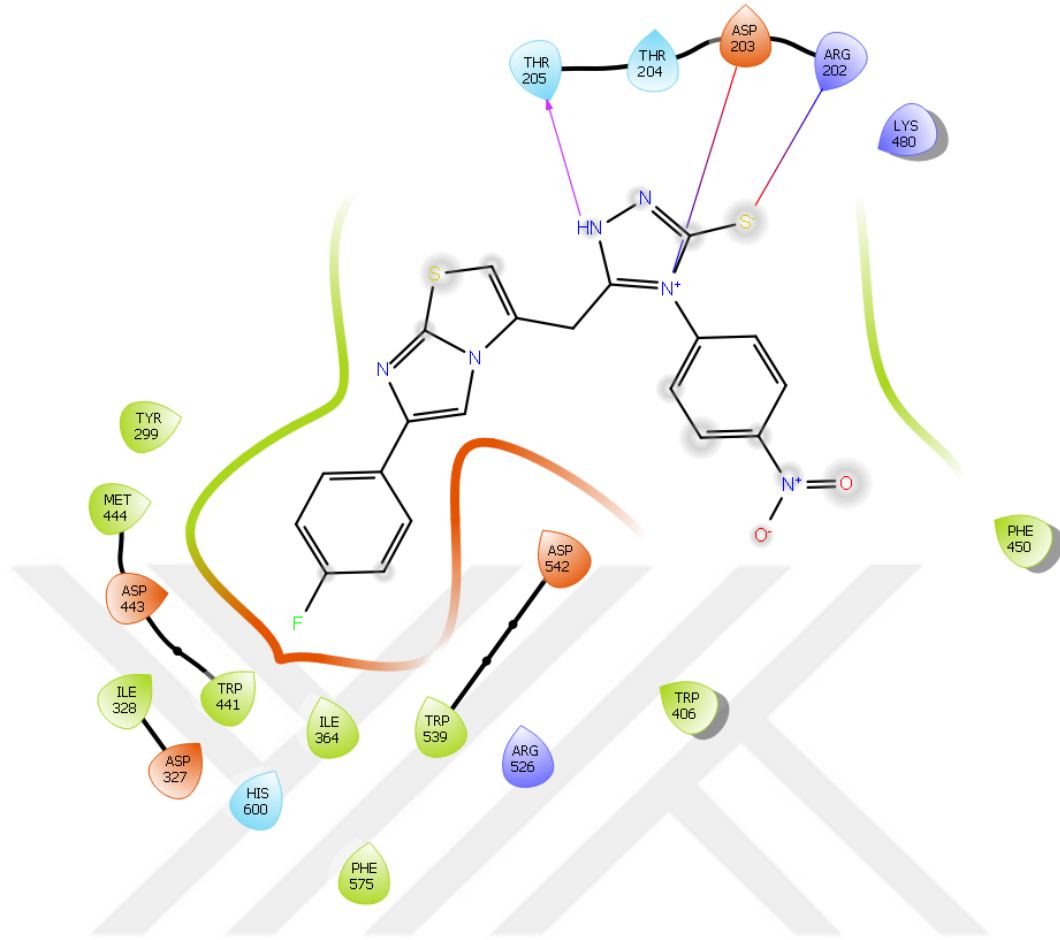
Şekil 4-121: Bileşik 5d ve N-terminal İnsan Maltaz-Glucoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)



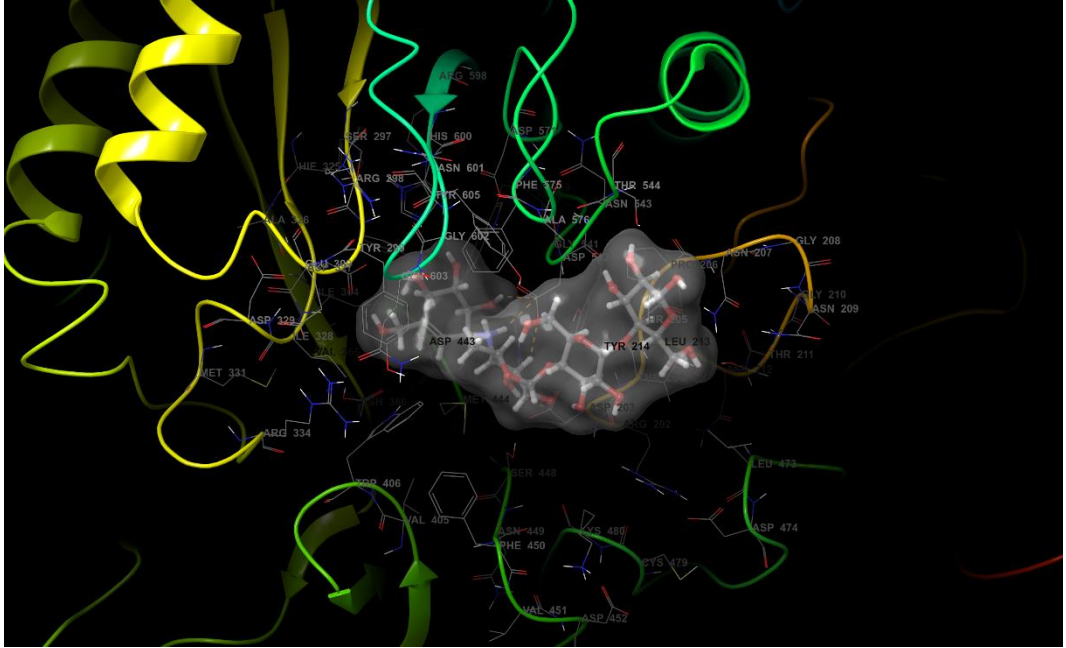
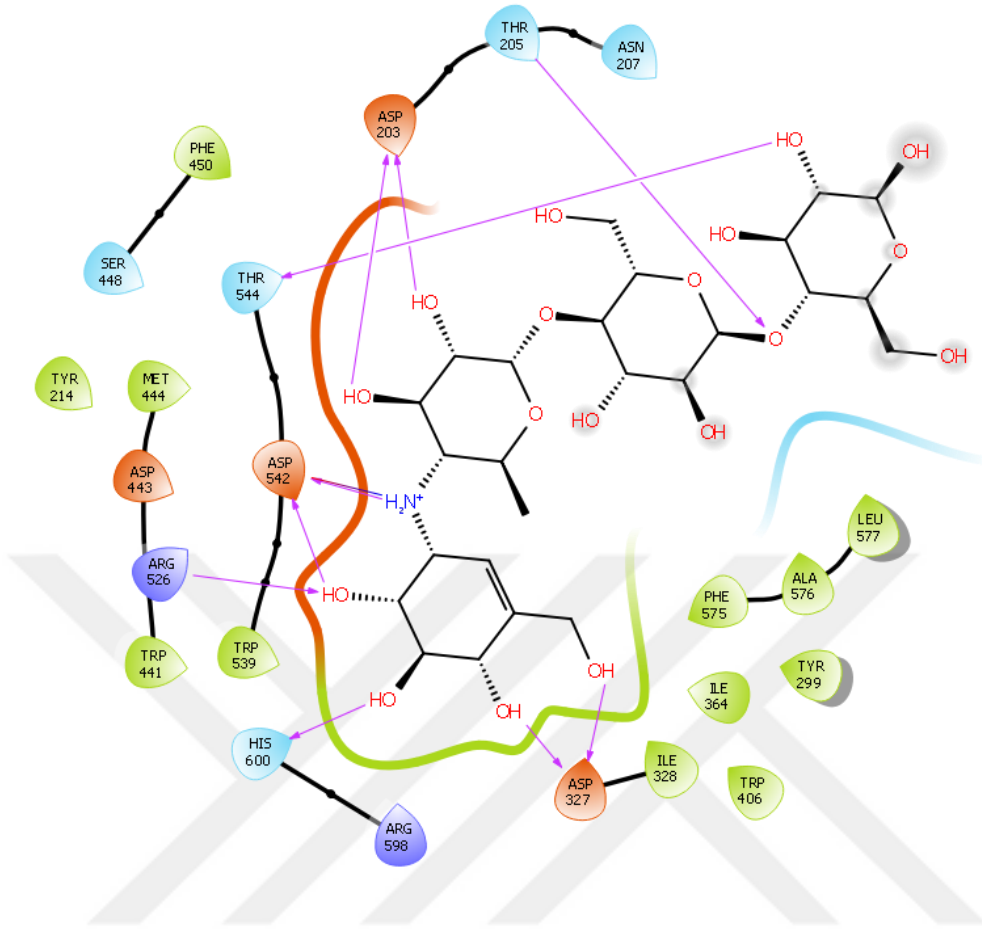
Şekil 4-122: Bileşik **5g** ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)



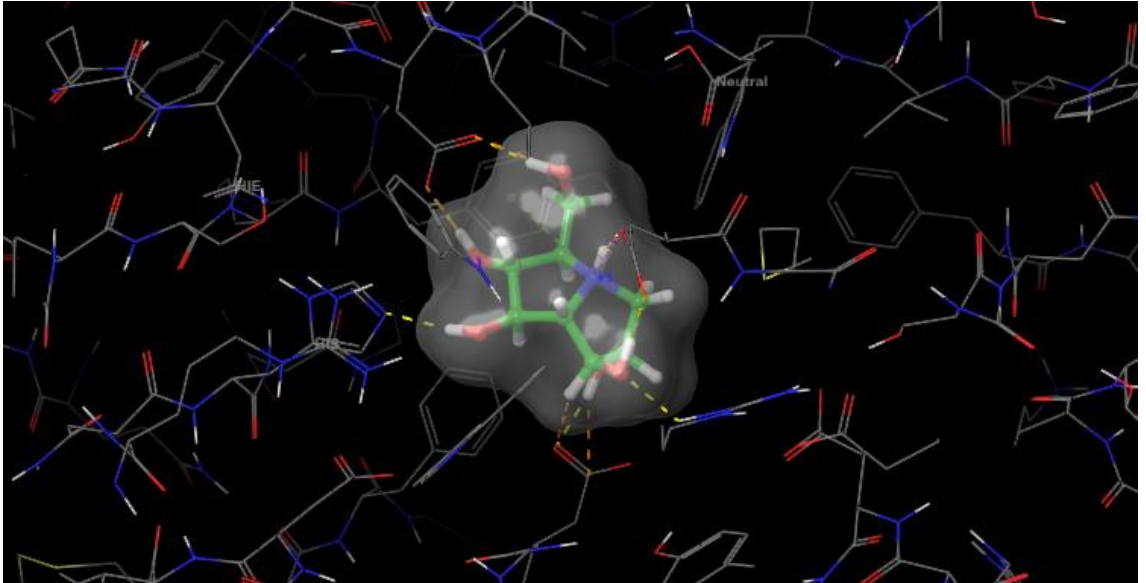
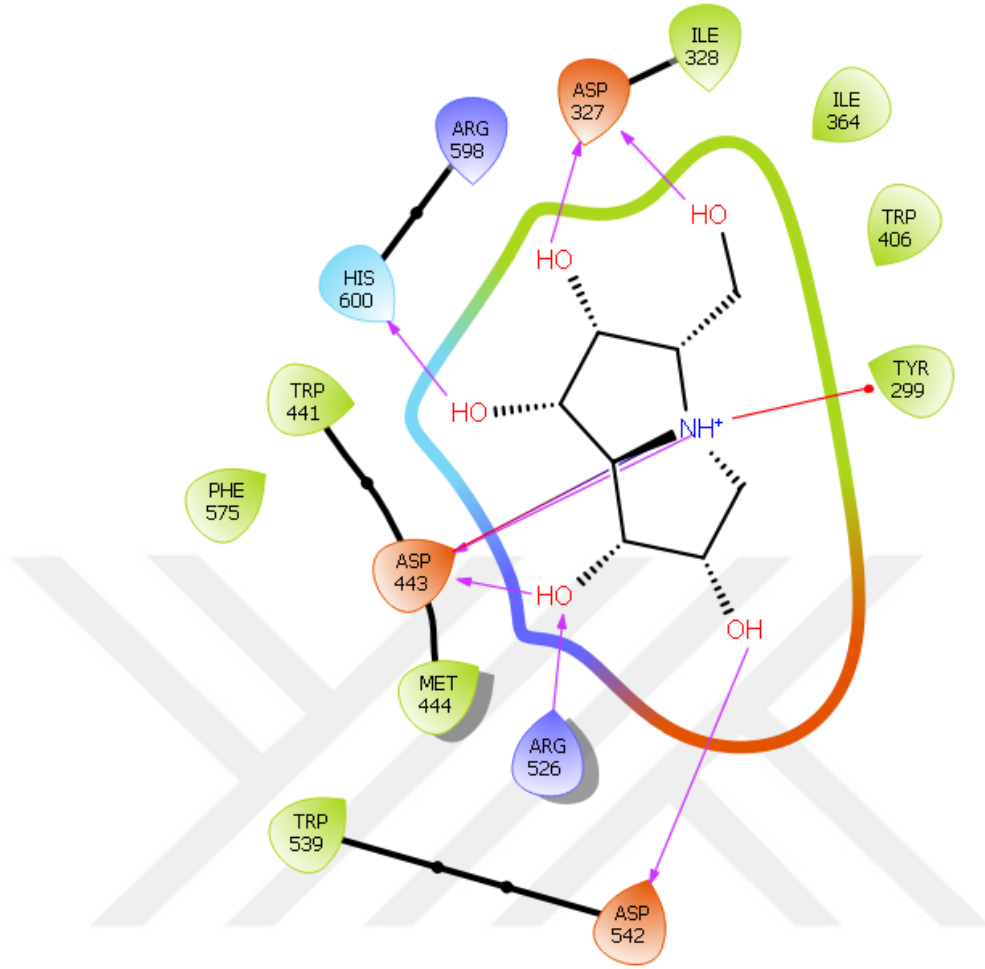
Şekil 4-123: Bileşik **5h** ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)



Şekil 4-124: Bileşik 5l ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)



Şekil 4-125: Akarboz ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)



Şekil 4-126: 3CTT ko-kristalize ligand Casuarine ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 3CTT)

4.4.3. AChE İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmaları Bulguları

Oluşturulan docking metodunda RMSD değeri 0,248 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4-11: Sentezlenen tiyosemikarbazid türevleri (**4a-r**) ve Asetilkolinesteraz enzimi (PDB ID: 1DX6) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler

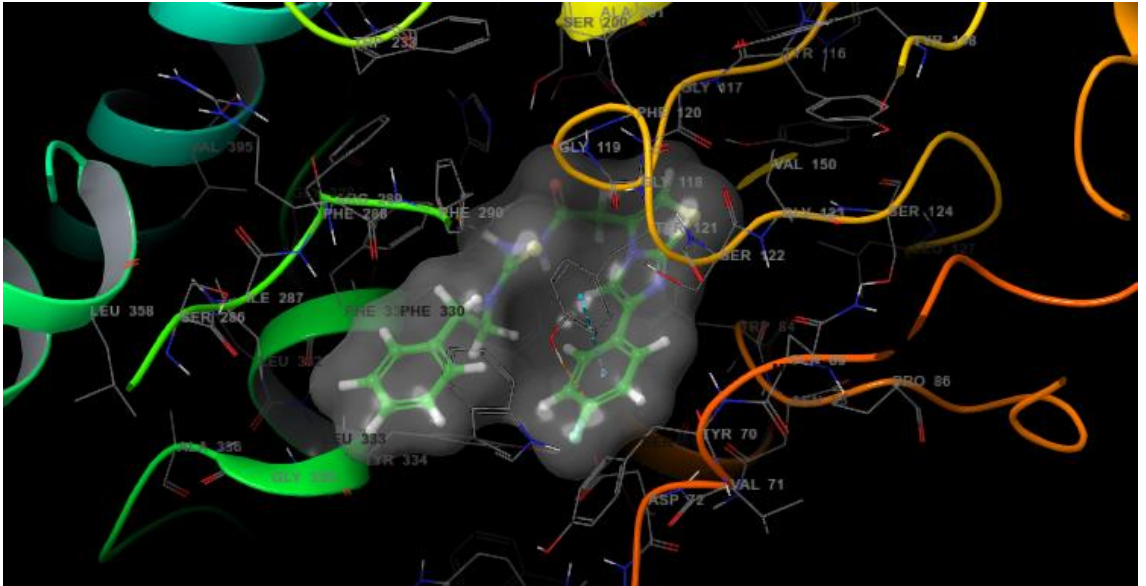
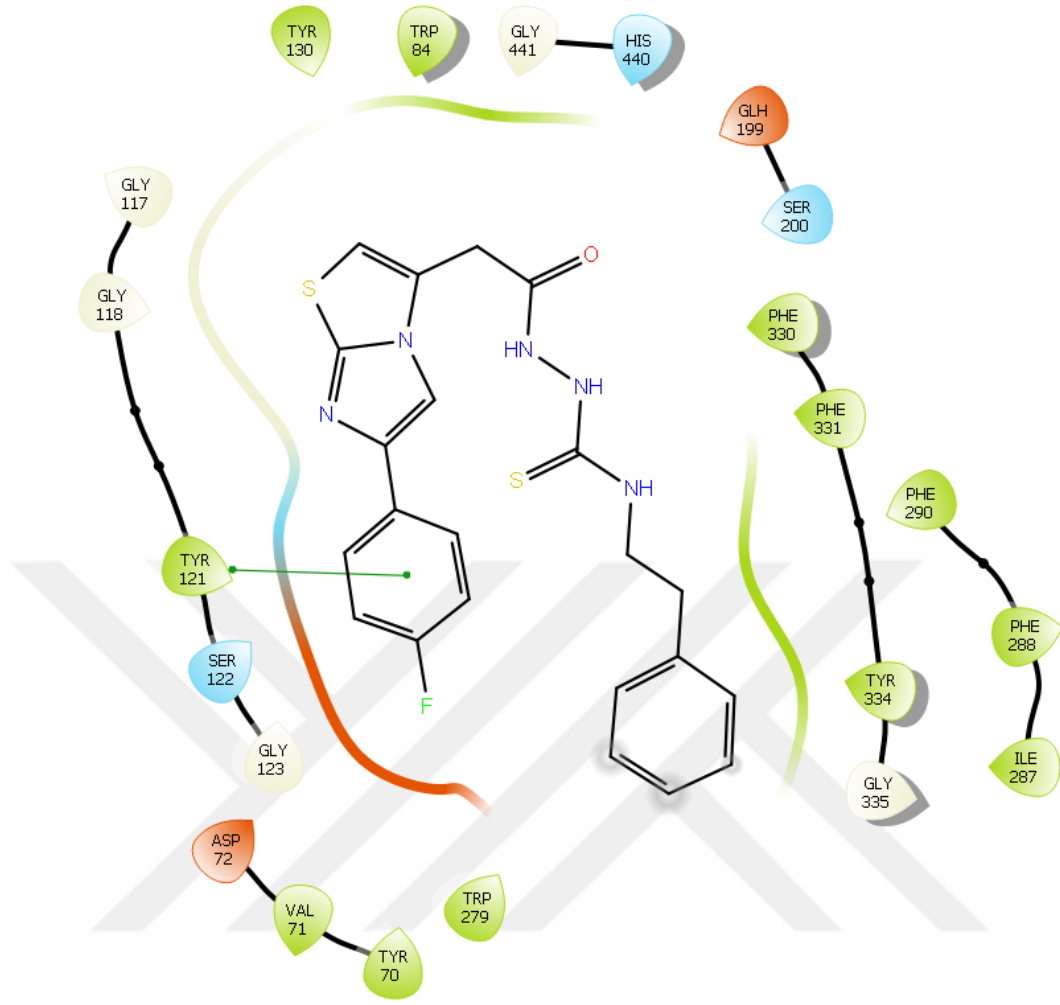
Ligand	Docking Score	H-Bond	π - π Stacking	π -cation	Salt Bridge
4a	-8.218	TYR 121 TYR 70 ASP 72	PHE 330 TRP 84	X	X
4b	-7.289	SER 122	TRP 279	X	X
4c	-7.371	SER 122	X	X	X
4d	-7.217	X	TYR 334	X	X
4e	-6.938	PHE 288	X	X	X
4f	-9.013	TYR 121 TYR 121	X	X	X
4g	-6.298	X	PHE 330 HIS 440 TRP 84 TRP 84	X	X
4h	-8.411	X	TYR 121	X	X
4i	-8.663	X	TRP 84	X	X
4j	-6.444	X	TRP 279	X	X
4k	-7.287	PHE 330	X	X	X
4l	-7.828	X	TYR 121	TRP 279	X
4m	-8.609	X	TYR 121	X	X
4n	-8.077	X	X	X	X
4o	-8.097	X	X	X	X
4p	-7.608	X	TRP 279	X	X
4r	-7.171	PHE 288	X	X	X
Galantamin	-10.037	SER 200 GLH 199	PHE 331	PHE 330	ASP 72

Tablo 4-12: Sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri (5a-p) ve Asetilkolinesteraz enzimi (PDB ID: 1DX6) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler

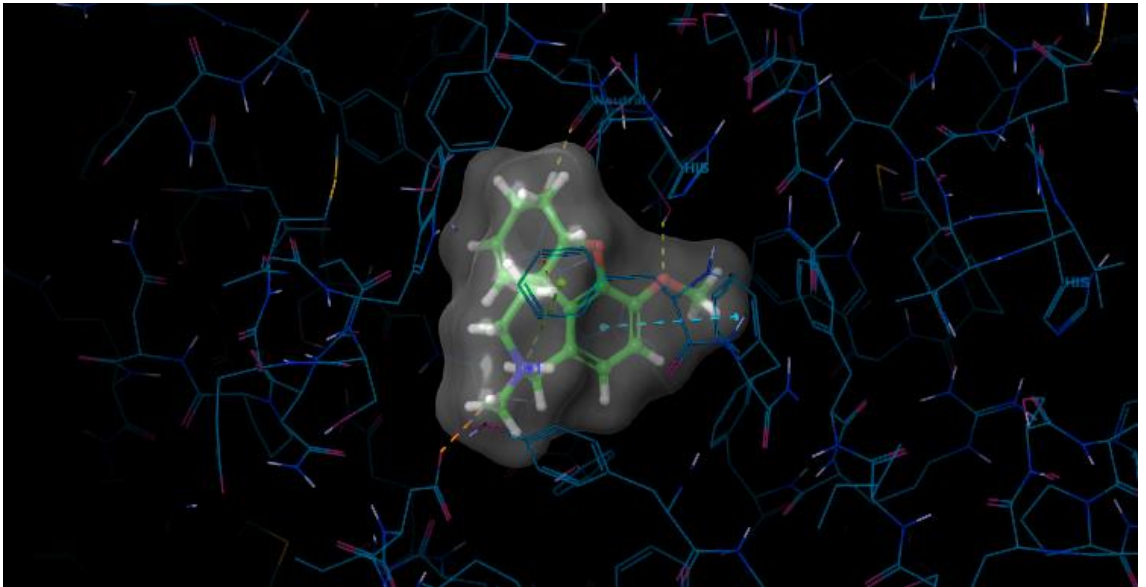
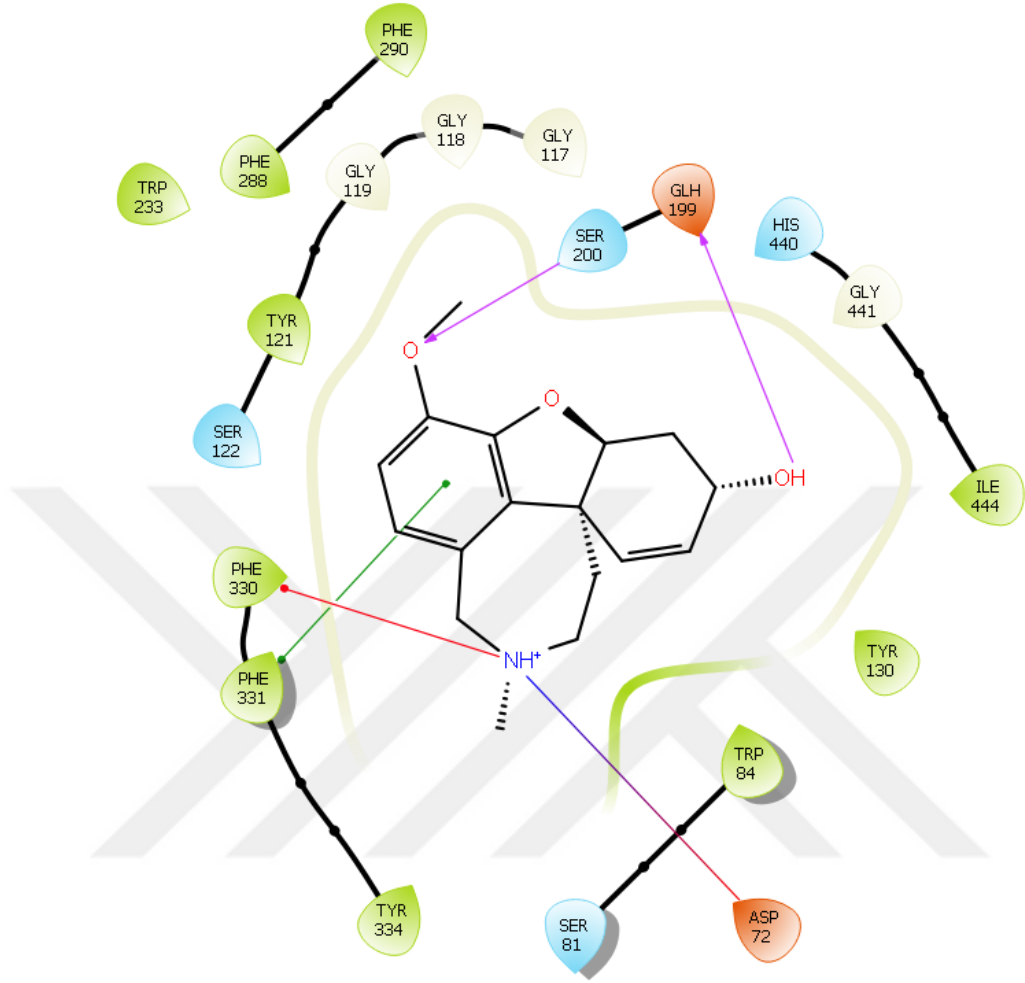
Ligand	Docking Score	H-Bond	π - π Stacking	π -cation	Salt Bridge
5a	-8.836	SER 200 GLH 199	HIS 440	X	X
5b	-7.951	SER 200	TRP 279 PHE 331	X	X
5c	-8.075	SER 200	PHE 331 TRP 279	X	X
5d	-8.147	SER 200	TRP 279 PHE 331	X	X
5e	-8.379	SER 200	PHE 331 TRP 279	X	X
5f	-8.262	X	TRP 279	X	X
5g	-9.429	SER 122 TYR 121	TYR 121 TRP 84 PHE 330	X	X
5h	-8.816	SER 200	TRP 279	X	X
5i	-8.360	X	TYR 70 TYR 121 TRP 84 TRP 84 PHE 330 TYR 334	TRP 84 PHE 330	X
5j	-8.876	X	TYR 334 TYR 70 TYR 121 TRP 84 TRP 84 PHE 330	X	X
5k	-8.545	SER 200	TRP 279 PHE 331 PHE 330	X	X
5l	-8.053	X	TYR 70 TYR 334 PHE 330 TYR 121 TRP 84 TRP 84	PHE 330 TRP 84	X
5m	-8.810	X	TYR 70 TYR 334 PHE 330 TRP 84 TYR 121	PHE 330 TRP 84	X
5n	-8.798	X	TYR 70 TRP 279 TYR 121 TRP 84 PHE 330	TRP 84 TYR 334 PHE 330	X
5o	-8.515	TYR 70	TRP 84	X	X

		TYR 121 TRP 84 TRP 84 PHE 330 TYR 334	PHE 330		
5p	-8.629	X	TRP 279 TYR 70 TYR 121	TRP 84 PHE 330	X
Galantamin	-10.037	SER 200 GLH 199	PHE 331	PHE 330	ASP 72





Şekil 4-127: Bileşik **4h** ve AChE enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1DX6)



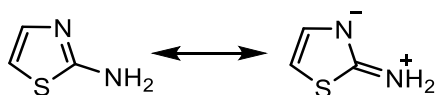
Şekil 4-128: Galantamin ve AChE enzimi aktif bölgesi arasındaki 2D ve 3D etkileşimler (PDB ID: 1DX6)

5. TARTIŞMA

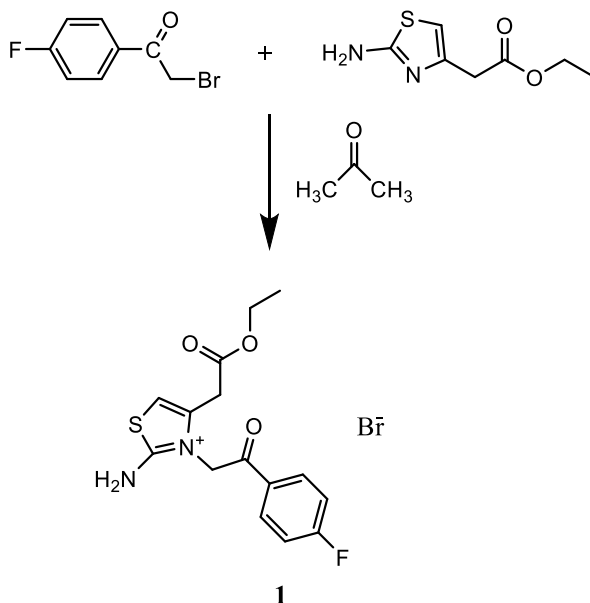
5.1. 2-Amino-3-[(4-florobenzoi)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (1)

İlk defa 1975 yılında Robert ve ark. tarafından etil 2-aminotiyazol-4-asetat'ın 4-florofenaçil bromür ile asetonlu ortamda oda temperaturünde 24 saat bekletilmesi sonucu elde edilmiştir (Robert ve ark., 1975).

Bu aşamada reaksiyon primer amino grubu yerine halka içi azot üzerinden yürümeyi tercih etmiştir. Tiyazol halkası 2 konumunda elektron donörü grubu olarak primer amin grubu ihtiva etmektedir. Vinoloji prensibine göre, bahsedilen primer amin grubuna ait pi elektronları tiyazol halkası boyunca halka içi azot atomu vasıtasıyla delokalize olur ve böylece 2-süstitüe tiyazollerin kanonik formları oluşur. Kanonikal formların oluşması halka içi azot atomunun elektrofilik ajanlara karşı olan reaktivitesini artırırken, 2-amino grubunun elektrofilik ajanlara olan reaktivitesini azaltır. Bu nedenle, protonlar, alkilleyici ajanlar ve metal iyonları tiyazol halkasının halka içi azotuyla reaksiyon vermeyi primer amino grubuyla reaksiyon vermeye göre tercih ederler (Ganapathi ve Venkataraman, 1945; Ganapathi ve Kulkarni, 1953).



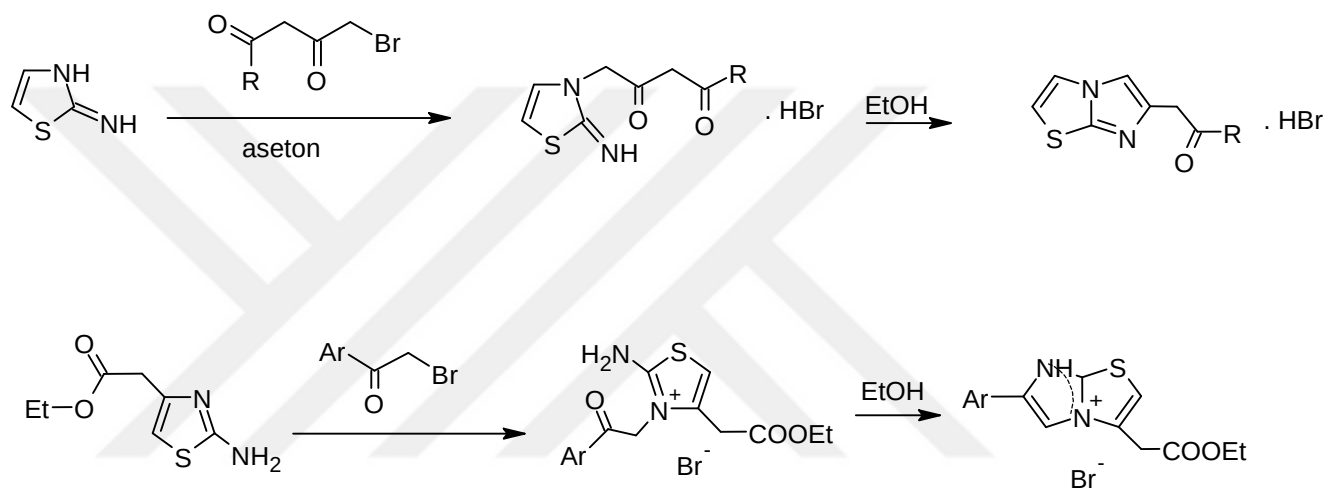
Bu çalışmada, literatürde belirtilen yöntemle göre 2-Amino-3-[(4-florobenzoi)metil]-4-(etoksikarbonilmetil)tiyazolyum bromür (1) % 81,25 verimle elde edilmiştir.



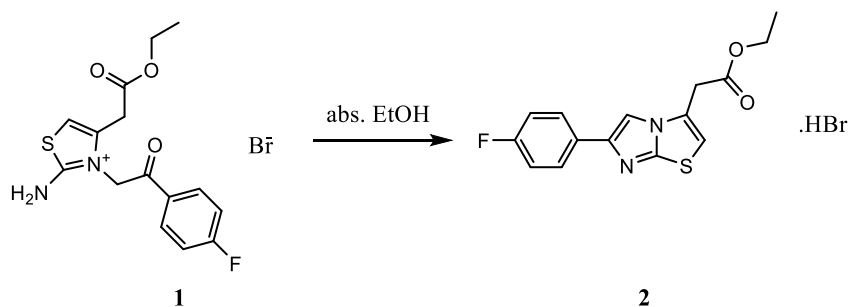
5.2. Etil 2-[6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (2)

İlk defa 1994 yılında Harraga ve ark. tarafından bileşik 1'in kaynar etanol içerisinde 5-20 dakika boyunca ısıtılması sonucu % 86 verimle elde edilmiştir (Harraga et al., 1994).

Literatürdeki heterosiklik aromatik aminler ve α -haloketonların reaksiyonu ile gerçekleşen halka kapanması reaksiyonları incelendiğinde, halojenin bağlı olduğu karbon atomunun heterosiklik aromatik aminin halka içi azotu ile bağlandığı, karbonil karbonunun ise primer amin azotu ile bağlandığı raporlanmıştır (Robert ve ark., 1975; 1990).



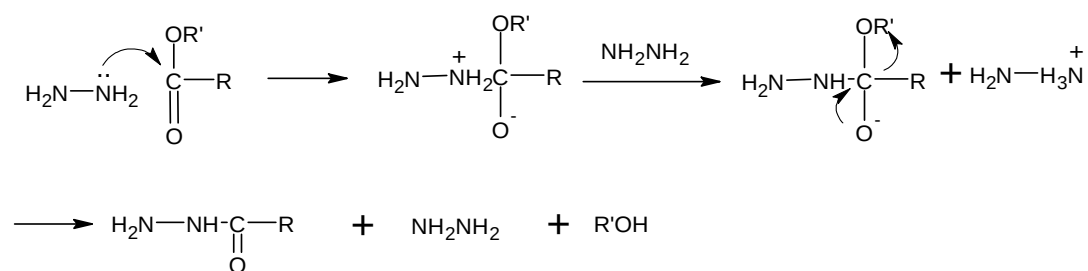
Bu aşamada bileşik 1'in su banyosunda geri çeviren soğutucu altında absölü etanol ile 20 dakika ısıtılması sonucu halka kapanması ile etil 2-[6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetat hidrobromür (2) bileşiğine % 87,16 verimle geçilmiştir.



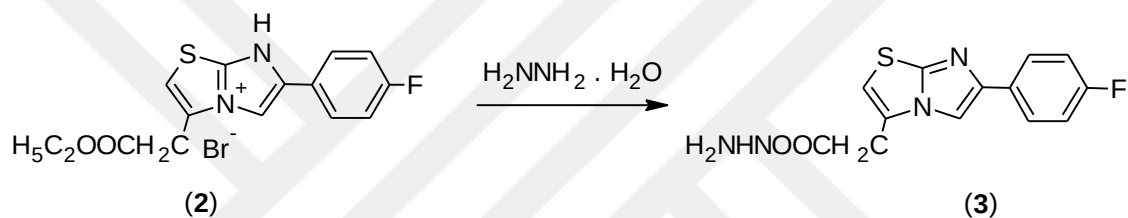
5.3. 2-[6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetohidrazid (3)

Hidrazidlerin sentezlenmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntem karboksilik asid esterlerinin hidrazin hidrat ile reaksiyona sokulmasıdır. Hidrazinler 2 adet azot elementi içermektedir ve bu nedenle normal amin gruplarına göre daha nükleofilik karaktere

sahiptirler. İlgili reaksiyonda hidrazin, ester fonksiyonel grubunun karbonil grubuna nükleofilik atak yapar ve hidrazid ürünü oluşur (Sayer ve ark., 1974).

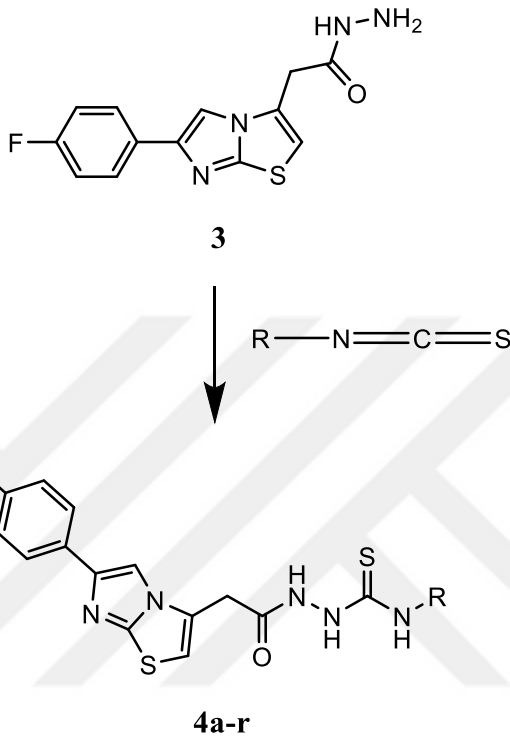


Bu aşamada bileşik **3**, literatürde raporlanan yöntemle göre, bileşik **2**'nin hidrazin hidrat ile su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtılması ile % 85,19 verim ile elde edilmiştir (Harraga ve ark., 1994).



5.4. 2-[(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil]-*N*-alkil/aralkil/arilhidrazinkarbotiyoamid türevleri (4a-r)

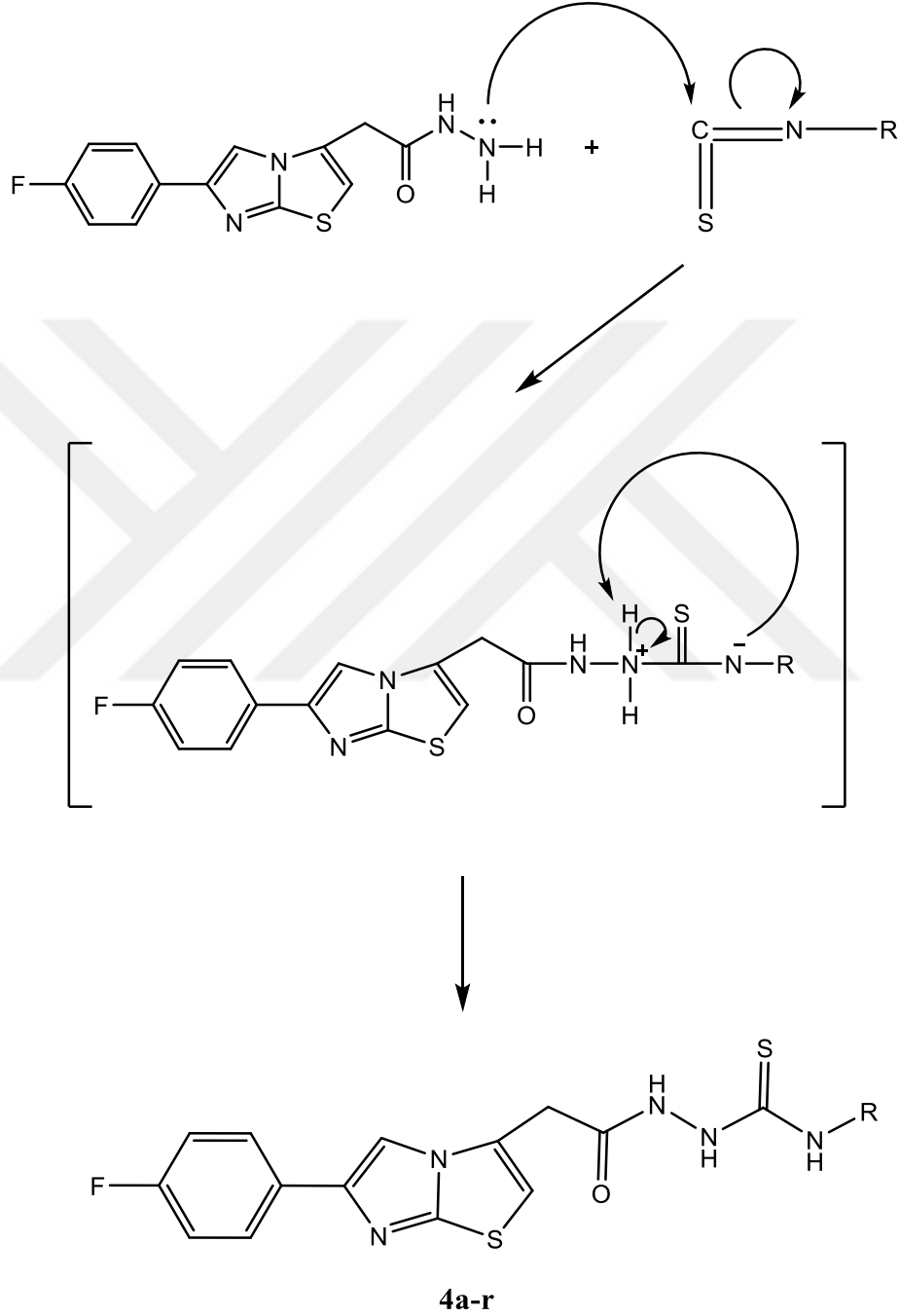
Çalışmanın bu bölümünde bileşik 3'ün absolü etanollü ortamda farklı izotiyosiyanatlarla muamelesiyle 17 yeni tiyosemikarbazid türevi sentezlenmiştir (**4a-r**).



Bileşik	R	Bileşik	R
4a	CH ₃	4j	4-CH ₃ C ₆ H ₄
4b	C ₂ H ₅	4k	4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄
4c	C ₃ H ₇	4l	4-NO ₂ C ₆ H ₄
4d	C ₃ H ₅	4m	4-FC ₆ H ₄
4e	C ₄ H ₉	4n	4-ClC ₆ H ₄
4f	C ₆ H ₁₁	4o	4-BrC ₆ H ₄
4g	C ₆ H ₅ CH ₂	4p	2,4-diClC ₆ H ₃
4h	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	4r	C ₆ H ₅ CO
4i	C ₆ H ₅		

Hidrazid ve izotiyosiyanatlar arasındaki reaksiyon, azot ve kükürtün elektronegatif etkisiyle elektron yoğunluğu azalmış olan izotiyosiyanat karbonuna hidrazidin azot

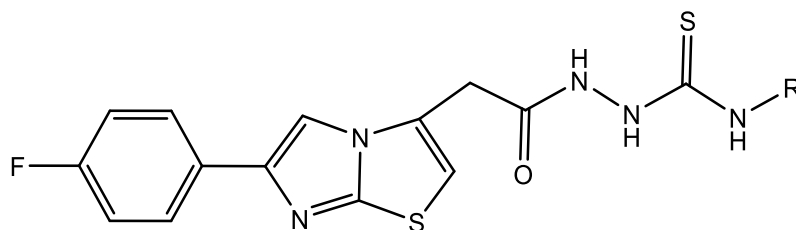
atomunun nükleofilik atak yapması esasına dayanır. İzotiyosiyanat molekülünde karbon azot çift bağının elektronları azot tarafından çekilir ve böylece karbon-azot arasındaki çift bağı oluşturan π elektronları azot üzerine açılırken, nükleofilin protonu da bu elektronlarla azota bağlanır.



Bu aşamada bileşik 3 bir seri izotiyosiyanat ile, çözücü olarak absölü etanol kullanılarak geri çeviren soğutucu altında 3 saat boyunca reaksiyona sokulmuş ve yeni

tiyosemikarbazid türevleri (**4a-r**) elde edilmiştir. Sentezlenen tiyosemikarbazid türevlerine ait bazı fizikokimyasal ve analitik veriler **Tablo 4-1**'de verilmiştir.

Tablo 5-1: 4a-r bileşiklerine ait bazı fizikokimyasal ve analitik veriler



4a-r

Bileşikler	Kapalı Formül	MA (g/mol)	Verim (%)	ED (°C)	Elementel Analiz		
					Teorik (%) / Bulunan (%)		
					C	H	N
4a	C ₁₅ H ₁₄ FN ₅ OS ₂	363,43	80,29	210	49,57	3,88	19,27
					49,53	4,08	19,02
4b	C ₁₆ H ₁₆ FN ₅ OS ₂	377,46	81,88	225-226	50,91	4,27	18,55
					51,03	4,35	18,60
4c	C ₁₇ H ₁₈ FN ₅ OS ₂	391,48	82,90	237-238	52,16	4,63	17,89
					52,12	4,76	17,86
4d	C ₁₇ H ₁₆ FN ₅ OS ₂	389,47	89,63	228-229	52,43	4,14	17,98
					52,37	4,25	17,91
4e	C ₁₈ H ₂₀ FN ₅ OS ₂	405,51	87,88	251-252	53,32	4,97	17,27
					53,20	5,08	17,20
4f	C ₂₀ H ₂₂ FN ₅ OS ₂	431,55	81,73	253-254	55,66	5,14	16,23
					55,42	4,69	16,14
4g	C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ OS ₂	439,53	78,30	245-246	57,39	4,13	15,93
					57,08	4,22	16,02
4h	C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ OS ₂	453,55	64,94	220-221	58,26	4,44	15,44
					58,26	4,59	15,50

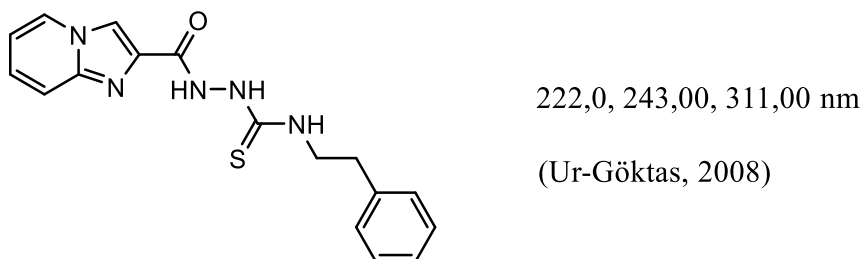
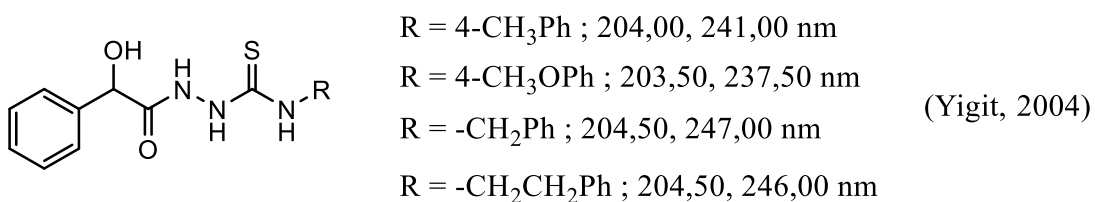
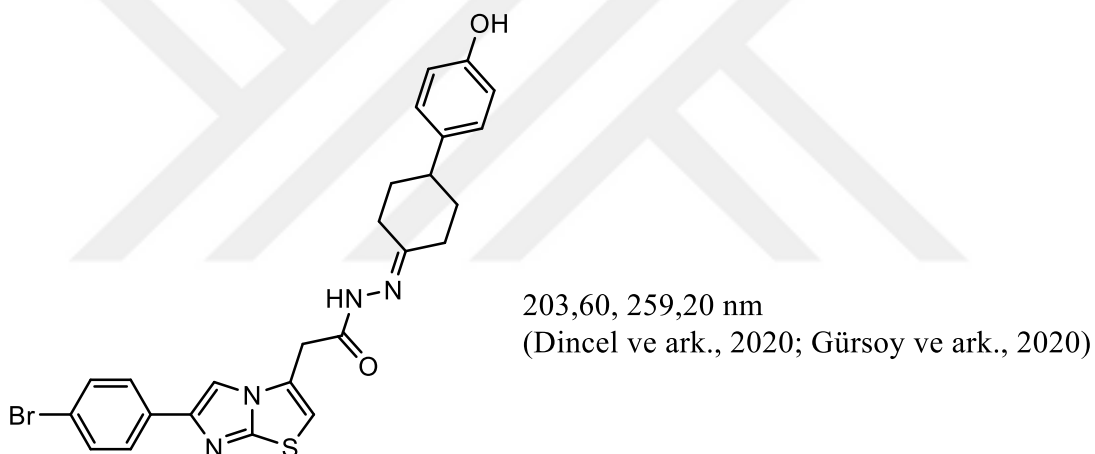
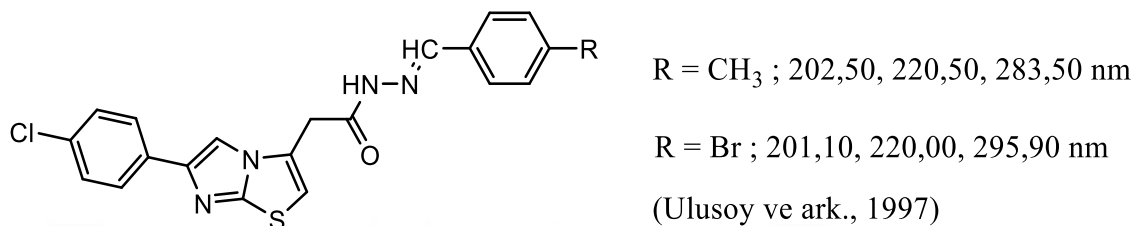
4i	$C_{20}H_{16}FN_5OS_2$	425,50	55,33	191-192	56,46	3,79	16,46
					55,97	3,77	16,71
4j	$C_{21}H_{18}FN_5OS_2.H_2O$	457,54	87,42	204-205	55,13	4,41	15,31
					55,60	4,43	15,79
4k	$C_{21}H_{18}FN_5O_2S_2$	455,53	77,83	232-233	55,37	3,98	15,37
					55,00	4,22	15,38
4l	$C_{20}H_{15}FN_6O_3S_2.0,5H_2O$	479,50	77,16	214-215	50,10	3,36	17,53
					50,26	3,31	17,92
4m	$C_{20}H_{15}F_2N_5OS_2$	443,49	91,42	201-202	54,17	3,41	15,79
					53,59	3,69	15,28
4n	$C_{20}H_{15}ClFN_5OS_2$	459,94	84,39	209-210	52,23	3,29	15,23
					51,74	3,21	15,28
4o	$C_{20}H_{15}BrFN_5OS_2.2H_2O$	540,42	55,14	209-210	44,45	3,54	12,96
					44,39	3,69	13,53
4p	$C_{20}H_{14}Cl_2FN_5OS_2.0,5H_2O$	503,39	74,69	207-208	47,72	3,00	13,91
					47,42	2,93	13,90
4r	$C_{21}H_{16}FN_5OS_2$	453,51	56,92	212-213	55,62	3,56	15,44
					55,14	3,51	15,53

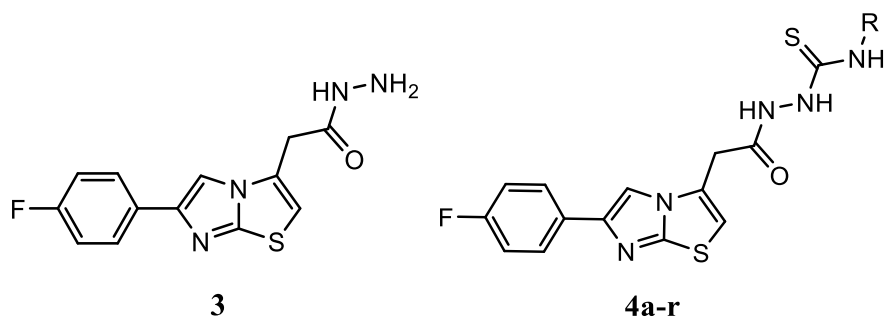
5.4.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.4.1.1. UV Verileri

Tiyosemikarbazid yapısındaki **4a-r** bileşiklerinin sentezinde kullanılan bileşik **3**'ün etanol içinde alınan UV spektrumunda 231,50 nm ve 201,00 nm'de birer maksimum gözlenmiştir. *N*-alifatik sübstitüe **4a-e** bileşiklerinin konjugasyon kaynaklı K bandları 249,00 – 247,00 nm aralığında gözlemlenmiştir. *N*-sikloalkil, aralkil ve aril sübstitüe **4f-r** bileşiklerinin konjugasyon kaynaklı K bandları ise 243,50 – 241,50 nm aralığında saptanmıştır. Bileşiklerin (**4a-r**) UV spektrumlarında konjugasyondan kaynaklanan söz konusu K bandlarının yanı sıra 201,12 – 198,65 nm aralığında çözücünden ve aromatik yapının E bandından kaynaklanan maksimumları da saptanmıştır (Bkz: **Tablo 4-2**).

Hidrazid yapısına alkil/aralkil/arilaminotiyokarbamoil grubunun bağlanması ile konjuge sistem uzamış, hidrazidde 201,00 nm’de gözlenen ve aromatik yapının E bandından kaynaklandığı düşünülen absorpsiyon bandları tiyosemikarbazid türevlerinde çok fazla değişmemiş, 231,50 nm’deki band batokromik kaymaya uğramış ve 249,00 – 241,50 nm aralığında gözlemlenmiştir. Spektrumda izlenen absorpsiyon değerleri, aşağıda belirtilen literatür bulguları ile uyum göstermektedir.



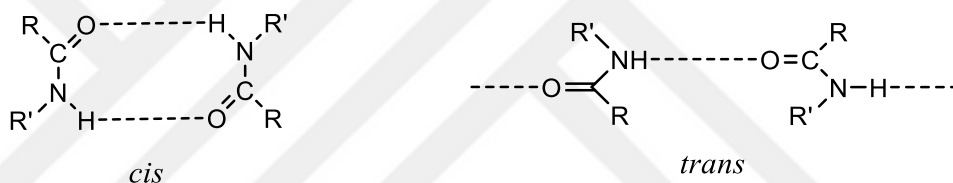
Tablo 5-2: Bileşik 3 ve 4a-r'nin UV verileri

Bileşikler	R	$\lambda_{\text{maks EtOH nm}} (\epsilon)$
3	-	231,50 (ϵ 36078); 201,00 (ϵ 20456)
4a	CH ₃	247,00 (ϵ 37564); 200,50 (ϵ 25687)
4b	C ₂ H ₅	248,50 (ϵ 26792); 199,50 (ϵ 24532)
4c	C ₃ H ₇	249,00 (ϵ 34560); 198,65 (ϵ 25692)
4d	C ₃ H ₅	249,00 (ϵ 34256); 199,26 (ϵ 45222)
4e	C ₄ H ₉	249,00 (ϵ 35628); 199,26 (ϵ 22354)
4f	C ₆ H ₁₁	241,50 (ϵ 30564); 199,50 (ϵ 20165)
4g	C ₆ H ₅ CH ₂	241,50 (ϵ 38654); 200,50 (ϵ 26524)
4h	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	241,50 (ϵ 40256); 199,50 (ϵ 25256)
4i	C ₆ H ₅	243,50 (ϵ 39565); 200,50 (ϵ 22442)
4j	4-CH ₃ C ₆ H ₄	242,50 (ϵ 32566); 201,12 (ϵ 26664)
4k	4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄	241,50 (ϵ 34228); 200,00 (ϵ 28664)
4l	4-NO ₂ C ₆ H ₄	241,50 (ϵ 33024); 200,00 (ϵ 22462)
4m	4-FC ₆ H ₄	241,50 (ϵ 38336); 199,00 (ϵ 26862)
4n	4-ClC ₆ H ₄	242,50 (ϵ 36668); 201,12 (ϵ 22266)
4o	4-BrC ₆ H ₄	241,50 (ϵ 30024); 199,50 (ϵ 20440)
4p	2,4-diClC ₆ H ₃	242,50 (ϵ 28876); 200,50 (ϵ 18854)
4r	C ₆ H ₅ CO	242,00 (ϵ 30058); 200,00 (ϵ 24102)

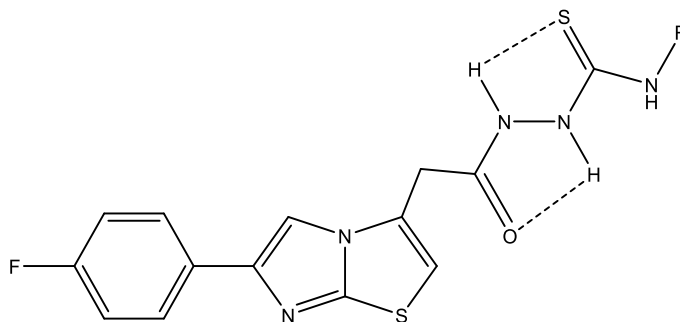
5.4.1.2. IR Verileri

Başlangıç maddesi 2-[6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetohidrazidin (**3**) KBr içinde alınan IR spektrumunda, N-H gerilme bandları 3304 ve 3232 cm^{-1} 'de, C=O gerilme (amid I) bandı ise 1654 cm^{-1} 'de görülmektedir. Primer amidlerin katı fazda hidrojen bağı oluşturmaları nedeniyle IR spektrumlarında asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandları 3350 cm^{-1} ve 3180 cm^{-1} 'de gözlemlenirken, spektrum seyreltik çözeltilerde alındığında ilgili bandlar 3520 cm^{-1} ve 3400 cm^{-1} bölgesine kayar.

Sekonder amidler ise trans ya da cis konformasyonlarında bulunabilirler ve bu noktadan hareketle N-H grupları hidrojen bağı yapmış ya da serbest halde bulunabilir. Sekonder amidlerin katı fazda trans/cis N-H gerilimi 3330-3060 cm^{-1} 'de gözlemlenirken, ilgili band seyreltik çözeltilerde alınan spektrumlarda 3500-3400 cm^{-1} bölgesinde gözlemlenir (Silverstein ve ark., 1981).



Literatür değerleri ile karşılaştırıldığında katı fazda bileşik **3**'ün NH gruplarının hidrojen bağı yapmış olduğu düşünülebilir. Hidrojen bağının cinsini saptamak için seyreltik kloroformlu çözeltilerde spektrum tekrar alınmaya çalışılmış, ancak maddenin çözünürlüğü yeterli olmadığı için ölçüm yapılamamıştır. Bileşik **3**'den hareketle sentezlenen tiyosemikarbazid türevi bileşiklerin (**4a-r**) IR spektrumlarında da benzer bandlar saptanmıştır. Tiyosemikarbazid yapısındaki N-H gerilim bandları 3286-3135 cm^{-1} ve 3213-3111 cm^{-1} 'de 2 band olarak gözlenmiştir. İlgili türevlerde molekül içi ve yanı sıra moleküller arası hidrojen bağlarının oluşma olasılıkları mevcuttur. Hidrojen bağının cinsini saptamak için seyreltik kloroformlu çözeltilerde spektrum tekrar alınmaya çalışılmış, ancak maddenin çözünürlüğü yeterli olmadığı için ölçüm yapılamamıştır.



4a-r bileşiklerinin IR spektrum analizinde önemli olan diğer ana bandlar C=O ve C=S gerilme bandlarıdır. C=O (amid I) gerilme bandları 1681 cm^{-1} – 1662 cm^{-1} aralığında C=S gerilme bandları ise 1221 cm^{-1} - 1213 cm^{-1} aralığında saptanmıştır. C=S bağı'nın polaritesi C=O bağından daha azdır ve 1250 cm^{-1} – 1020 cm^{-1} aralığında zayıf bir band olarak gözlemlenir. Tiyosemikarbazid türevi bileşiklerimize ait karbonil bandlarının uçlarında küçük çentikler gözlemlenmiştir. Katı maddelerin absorpsiyon spektrumu, maddenin sıvı durumundan daha karmaşıktır. Burada titreşimsel absorpsiyon bandları genellikle bölünmüştür, yeni bandlar ortaya çıkmıştır ya da bazı bandlar daha keskin bir şekil almıştır (Silverstein ve ark., 1981). Yine bileşiklerimizin ihtiva ettiği büyük hacimli grupların anlık konumlanmalarına bağlı olarak oluşan konformasyon izomeri durumları da bu çatallanmaların nedeni olarak düşünülmüştür.

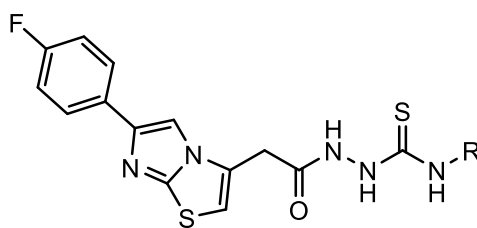
Tiyosemikarbazid türevi olan yapılarda N-H gerilme bandı, C=O gerilme bandı ve C=S gerilme bandları için Güner 3400 cm^{-1} – 3140 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} – 1625 cm^{-1} ve 1175 cm^{-1} – 1125 cm^{-1} değerlerini (Güner, 1992); Kasımoğlu 3375 cm^{-1} – 3154 cm^{-1} , 1697 cm^{-1} - 1654 cm^{-1} ve 1152 cm^{-1} – 1111 cm^{-1} değerlerini (Kasımoğulları, 2006), Yiğit 3440 cm^{-1} – 3148 cm^{-1} , 1688 cm^{-1} - 1671 cm^{-1} ve 1197 cm^{-1} – 1169 cm^{-1} değerlerini (Yiğit, 2004), Karalı 3345 cm^{-1} – 3312 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} - 1693 cm^{-1} ve 1157 cm^{-1} – 1149 cm^{-1} değerlerini (Karı, 2002), Gürsoy ve ark., 3470 cm^{-1} – 3180 cm^{-1} , 1690 cm^{-1} – 1685 cm^{-1} ve 1189 cm^{-1} – 1187 cm^{-1} değerlerini (Gürsoy ve Karalı, 1995), Mekuskiene ve Vainilavicius 3289 cm^{-1} – 3170 cm^{-1} , 1677 cm^{-1} – 1672 cm^{-1} ve 1320 cm^{-1} - 1319 cm^{-1} değerlerini (Mekuskiene ve Vainilavicius, 2006), Akhtar ve ark. 3469 cm^{-1} – 3235 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} – 1649 cm^{-1} ve 1265 cm^{-1} - 1236 cm^{-1} değerlerini (Akhtar ve ark., 2007), Pintilie ve ark. 3367 cm^{-1} – 3181 cm^{-1} , 1644 cm^{-1} – 1641 cm^{-1} ve 1173 cm^{-1} – 1171 cm^{-1} değerlerini (Pintilie ve ark., 2007), Hashem ve ark. 3323 cm^{-1} – 3250 cm^{-1} , 1685 cm^{-1} – 1680 cm^{-1} ve 1250 cm^{-1} – 1248 cm^{-1} değerlerini (Hashem ve ark., 2007), Amir ve Kumar

3390 cm^{-1} – 3337 cm^{-1} , 1686 cm^{-1} – 1665 cm^{-1} ve 1210 cm^{-1} – 1160 cm^{-1} değerlerini (Amir ve Kumar, 2007), Gürsoy ve ark. 3190 cm^{-1} – 3160 cm^{-1} , 1690 cm^{-1} – 1680 cm^{-1} ve 1250 cm^{-1} değerlerini (Gürsoy ve ark., 1997) vermişlerdir.

4a-r bileşiklerinde aromatik yapıdan kaynaklanan C-H gerilme bandları beklenildiği gibi 3098 cm^{-1} – 3043 cm^{-1} aralığında saptanmıştır. **4a-r** bileşiklerinin spektrumlarında alifatik gruplardan dolayı asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları sırasıyla 2978 cm^{-1} – 2929 cm^{-1} aralığında ve 2899 cm^{-1} – 2839 cm^{-1} aralığında saptanmıştır. Asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları da sırasıyla 1415 cm^{-1} – 1396 cm^{-1} ve 1384 cm^{-1} – 1350 cm^{-1} aralığında saptanmıştır. C-N-H grubu N-H eğilme ve C-N gerilme bandları (amid II) aromatik yapının C=C ve C=N gerilme bandları ile birlikte 1612 cm^{-1} – 1441 cm^{-1} aralığında, amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandları ise 1303 cm^{-1} – 1236 cm^{-1} aralığında beklenen alanlarda saptanmıştır (Silverstein ve ark., 1981). **4a-r** bileşiklerinin C-F bandı 1157 cm^{-1} – 1149 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir. **4n** ve **4p** bileşiklerinin C-Cl bandları sırasıyla 731 cm^{-1} ve 739 cm^{-1} değerlerinde saptanmıştır. **4o** bileşiğinin C-Br bandı ise 648 cm^{-1} 'de saptanmıştır. **4j**, **4l**, **4o** ve **4p** bileşikleri saflaştırma esnasında billur suyu tuttuğu için IR spektrumlarında sırasıyla 3358, 3472, 3444 ve 3465 cm^{-1} 'de O-H gerilme titreşimleri gözlemlenmiştir. Değerler beklenen alanlarda saptanmıştır (Silverstein ve ark., 1981).

4a-r bileşiklerinin IR verileri **Tablo 4-3**'de verilmiştir.

Tablo 5-3: Bileşik 3 ve **4a-r**'nin IR verileri



4a-r

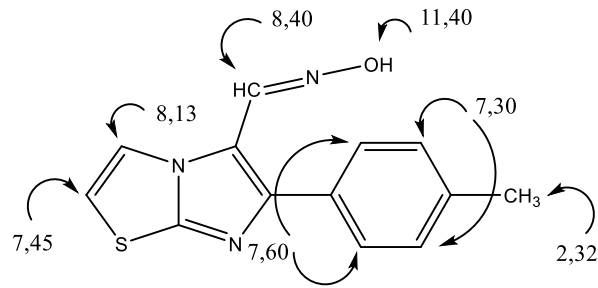
Band	3	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i	4j	4k	4l	4m	4n	4o	4p	4r
N-H g.b.	3304	3217	3219	3221	3221	3219	3271	3240	3248	3207	3194	3221	3286	3135	3196	3194	3214	3167
	3232	3153	3145	3147	3138	3138	3213	3149	3142	3122	3115	3115	3119	3112	3128	3111	3122	3142
Aromatik C-H g.b.	3099	3076	3061	3062	3061	3070	3059	3064	3076	3064	3066	3066	3095	3071	3066	3043	3098	3084
												3044	3047	3044			3057	

Alifatik asimetrik ve simetrik C-H g.b.	2980 2893	2972 2899	2974 2883	2964 2883	2978 2885	2953 2887	2935 2839	2972 2883	2962 2875	2941 2879	2941 2877	2955 2882	2962 2846	2963 2881	2943 2879	2939 2879	2965 2895	2929 2870
Amid I C=O g.b.	1654	1674	1674	1674	1674	1672	1672	1672	1672	1670	1670	1666	1681	1666	1672	1670	1678	1674 1662
NO ₂ g.b.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1596 1325	-	-	-	-	-
Amid II ve aromatik C=N ve C=C g.b.	1654 1544 1490 1469	1612 1548 1489 1463	1600 1548 1492 1463	1606 1548 1492 1463	1606 1548 1492 1463	1598 1548 1490 1463	1600 1550 1490 1463	1587 1548 1489 1463	1600 1546 1490 1463	1597 1546 1492 1463	1591 1544 1492 1463	1602 1543 1509 1441	1603 1533 1509 1463	1602 1548 1503 1463	1593 1543 1490 1463	1583 1544 1487 1463	1597 1546 1494 1463	1598 1521 1489 1469
Alifatik asimetrik ve simetrik C-H e.b.	1404 1367	1409 1352	1406 1375	1406 1350	1406 1381	1409 1357	1396 1352	1409 1381	1415 1350	1406 1359	1406 1359	1405 1362	1415 1369	1406 1360	1406 1357	1406 1354	1406 1384	1409 1375
Amid III N-H eğilme ve C-N gerilme bandı	1305 1253	1292 1261	1301 1261	1292 1263	1301 1240	1282 1261	1282 1261	1300 1261	1292 1285	1303 1282	1282 1261	1296 1236	1299 1262	1286 1262	1301 1282	1301 1280	1285 1260	1301 1276
C=S g.b.	-	1217	1217	1215	1215	1215	1219	1215	1213	1220	1219	1221	1217	1214	1220	1219	1224	1220
Aromatik C-F g.b.	1157	1151	1155	1155	1157	1151	1151	1151	1149	1153	1153	1150	1154	1151	1151	1151	1154	1153
Aromatik 1,2,4-trisüstitüsyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	866 808	-
Aromatik 1,4-disüstitüsyon	837	848	852	852	852	848	850	848	846	852	852 817	851 817	835 817	849 839	850 821	850 821	848	835
Aromatik monosüstitüsyon	-	-	-	-	-	-	-	731 692	731 694	731 692	-	-	-	-	-	-	-	723 688
Aromatik C-Cl g.b.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	731	-	739	-
Aromatik C-Br g.b.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	648	-	-

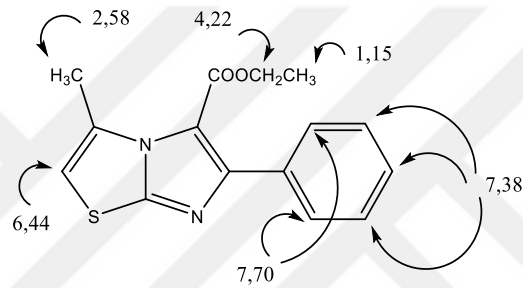
5.4.1.3. ¹H-NMR Verileri

Sentezlenen yeni tiyosemikarbazid türevlerinin (**4a-r**) ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sisteminin hidrojenleri ile N¹-H, N²-H ve N⁴-H hidrojenleri benzer alanlarda gözlenmekte, N⁴ azotuna bağlı alkil/aralkil ya da aril gruplarının hidrojenlerinden kaynaklı bazı farklılıklar bulunmaktadır. Bu noktadan hareketle değerlendirme yapılırken önce ortak hidrojenler üzerinde durulmuş, daha sonra süstitüentler ile ilgili detaylar verilmiştir. Aşağıda, literatürde raporlanmış çeşitli

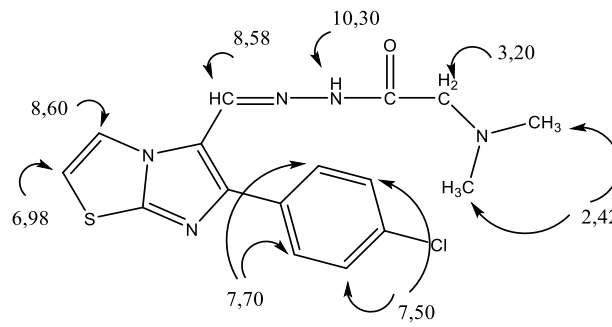
nonsüstitüe ve süstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol protonlarına ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri formüller üzerinde verilmiştir.



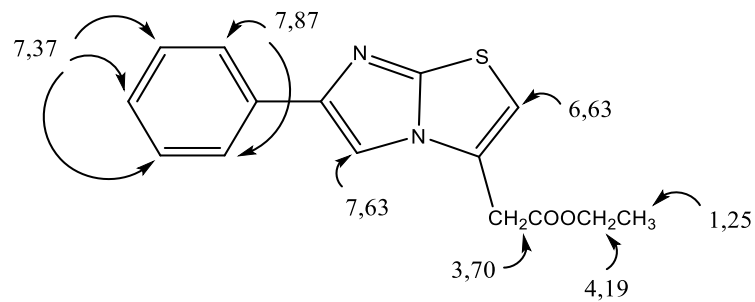
(Andreani ve ark., 1991)



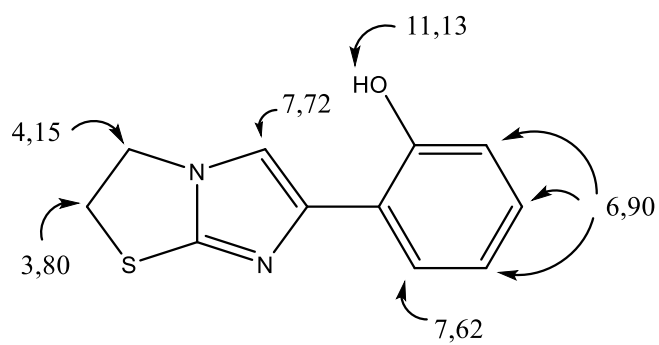
(Abignente ve ark., 1989)



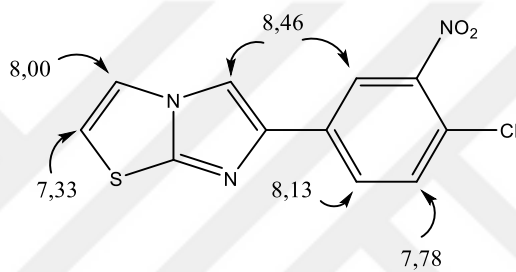
(Andreani ve ark., 1987)



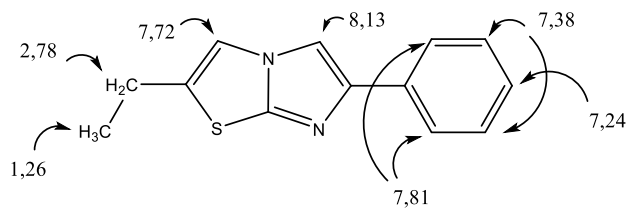
(Robert ve Panouse, 1982)



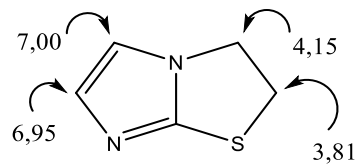
(Andreani ve ark., 2000c)



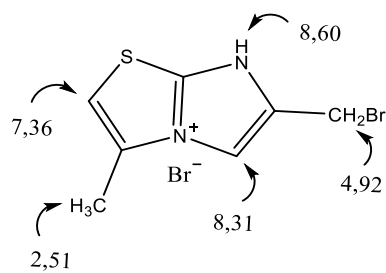
(Andreani ve ark., 2000b)



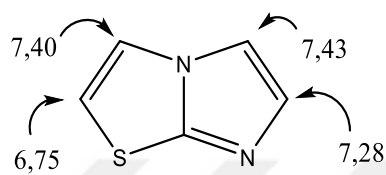
(Andreani ve ark., 1999)



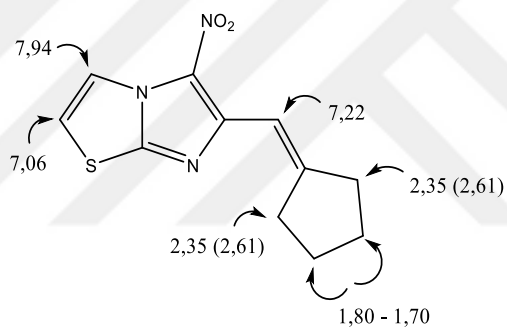
(Ikeda ve ark., 2000)



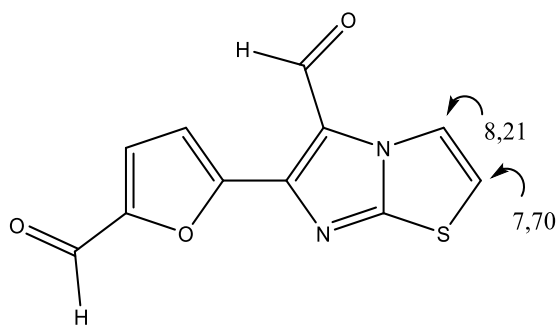
(Kovalenko ve ark., 2002)



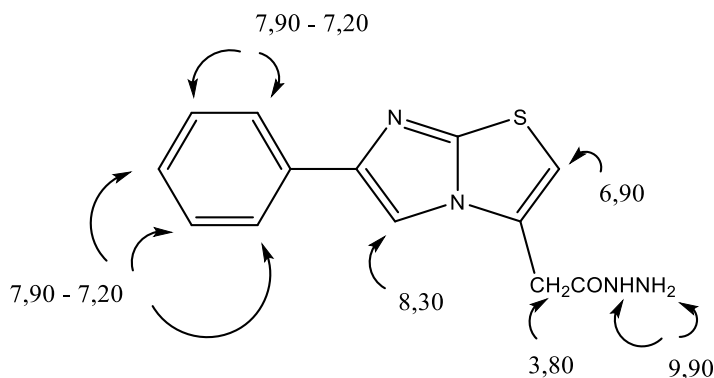
(Marchetti ve ark., 1973)



(Gellis ve ark., 2001)



(Saldabol ve ark., 2001)



(Harraga ve ark., 1994)

Sentezlenen yeni tiyosemikarbazid türevlerinden **4a-i** ve **4k-r** bileşiklerinin imidazotiyazol halkası C₂-H protonuna ait pik singlet olarak 1H değerinde 7,09-7,16 ppm aralığında gözlemlenmiştir. **4j** bileşiğine ait imidazotiyazol C₂-H protonu ise 4-FPh C_{3,5}-H protonları birlikte multipler olarak 7,11-7,29 ppm aralığında gözlemlenmiştir.

4a-f, **4h**, **4k,l** ve **4n-r** bileşiklerine ait 4-FPh C_{3,5}-H protonlarına ait pikler triplet olarak, 2H değerinde 7,22-7,31 ppm aralığında tespit edilmiştir. **4g** bileşiğine ait 4-FPh C_{3,5}-H protonları benzil protonları ile birlikte 7,17-7,41 ppm aralığında multipler olarak gözlemlenmiştir. **4i** bileşiğine ait 4-FPh C_{3,5}-H protonları fenil protonları ile birlikte 7,13-7,65 ppm aralığında multipler olarak gözlemlenmiştir. **4j** bileşiğine ait 4-FPh C_{3,5}-H protonları imid.tiy. C₂-H protonu ile birlikte multipler olarak 7,11-7,29 ppm aralığında gözlemlenmiştir. **4m** bileşiğine ait 4-FPh C_{3,5}-H protonları 1-(tiyokarbonilamino)-4-FPh C_{3,5}-H protonları ile birlikte multipler olarak 7,15-7,27 ppm aralığında gözlemlenmiştir.

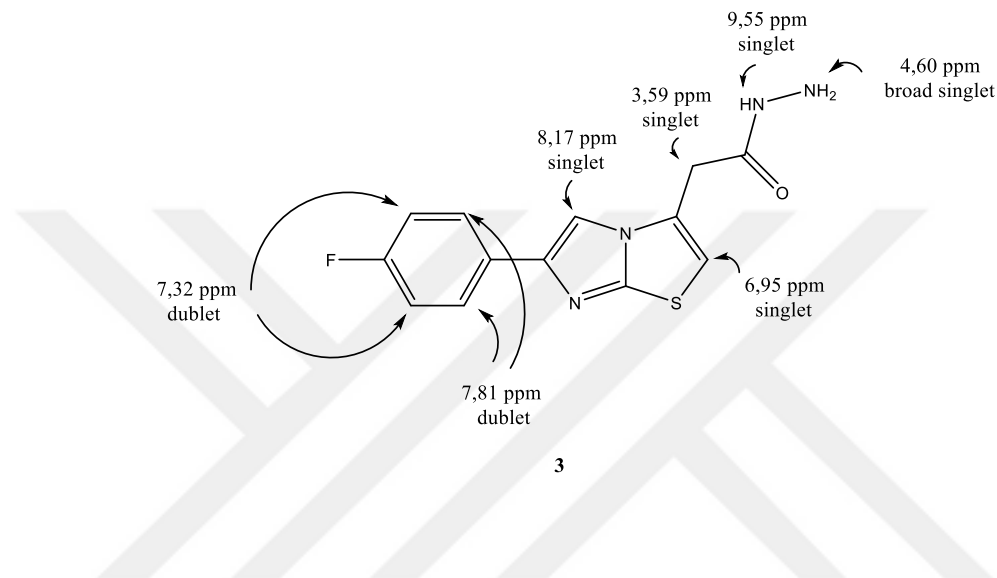
4-FPh C_{2,6}-H protonları **4a-j** ve **4n-r** bileşikleri için dubletin dubleti olarak 2H değerinde 7,80-7,87 ppm değerlerinde gözlemlenmiştir. İlgili protonlar **4k-m** bileşikleri için ise yine 2H integral değerinde multipler olarak 7,73-7,87 ppm aralığında saptanmıştır.

Imid.tiy. C₅-H protonuna ait pikler **4a-k** ve **4m-r** bileşikleri için singlet olarak 1H integral değerinde 8,15-8,70 ppm aralığında saptanmıştır. **4l** bileşiğine ait imid.tiy. C₅-H protonuna ait pik ise 4-NO₂Ph C_{3,5}-H protonları ile birlikte 8,05-8,41 ppm aralığında multipler olarak gözlemlenmiştir.

4a-r bileşiklerinin asetamid artıklarındaki CH₂CONH protonları 3,83-4,01 ppm aralığında beklenene uygun olarak, 2H integral değerinde singlet olarak gözlemlenmiştir (Ulusoy ve ark., 2000; Gürsoy ve ark., 2020, Dincel ve ark., 2020).

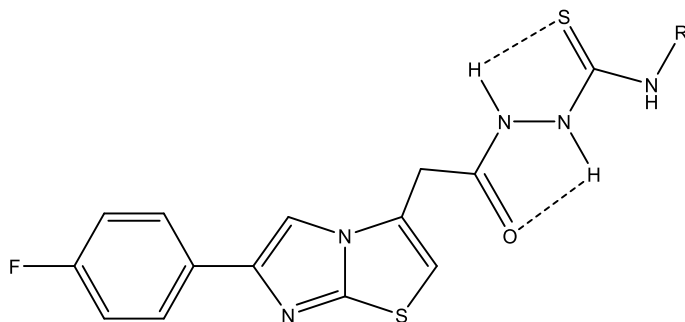
Sentezlenen bileşiklerin imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkaları üzerinde bulunan protonlara ait elde edilen ^1H -NMR verileri literatür ile uyum göstermiştir.

Başlangıç bileşiği olarak kullanılan 2-[6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetohidrazid (**3**) bileşiğinin ^1H -NMR verileri bileşiğin DMSO- d_6 içinde spektrumu alınarak analiz edilmiş ve spektrumdan elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir.



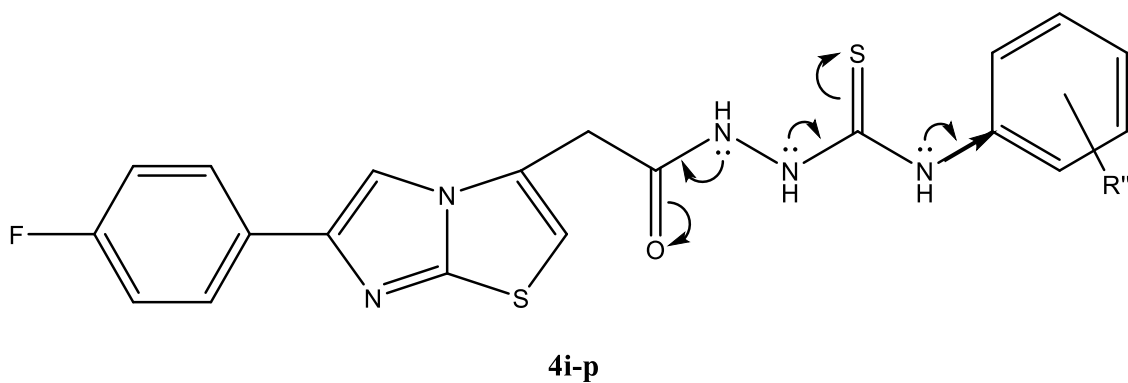
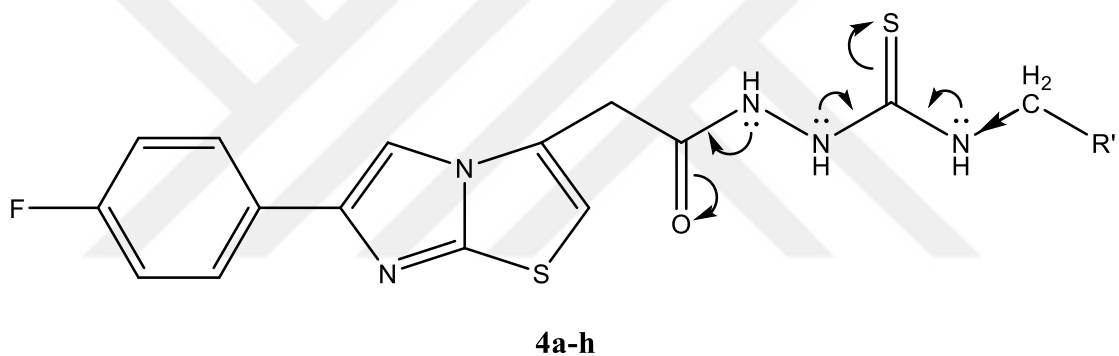
2-[6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetohidrazidin (**3**) çeşitli süstitüe izotiyosiyanatlarla reaksiyonundan elde edilen 2-[(6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil]-*N*-alkil/aralkil/arilhidrazinkarbotiyoamid türevlerine ait (**4a-r**) ^1H -NMR spektrumlarında hidrazidin δ 4,60 ppm'deki NH_2 rezonansı saptanmazken, $\text{N}^1\text{-H}$ protonları δ 10,11-12,58 ppm aralığında singlet olarak, $\text{N}^2\text{-H}$ protonları δ 9,20-11,80 ppm aralığında singlet olarak, $\text{N}^4\text{-H}$ protonları ise δ 8,08-11,36 ppm aralığında yine singlet olarak saptanmıştır (Bkz. **Tablo 4-4**).

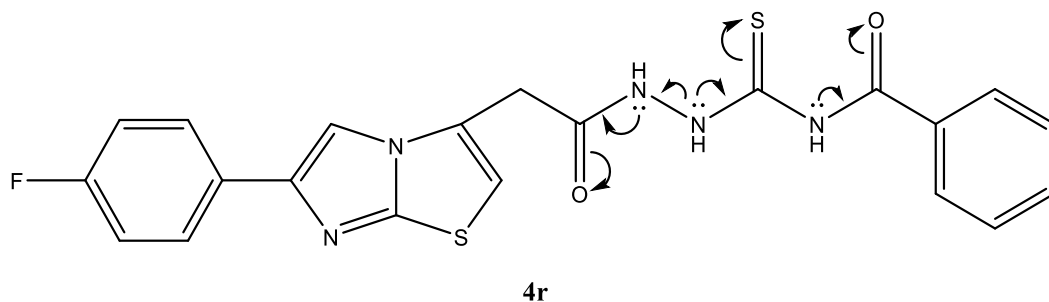
$\text{N}^1\text{-H}$ protonu karbonil grubunun elektron çekici etkisi ile perdelememe etkisi ile yüksek ppm değerinde rezonansa gelmektedir. Daha sonra ise tiyokarbonil grubuna komşu olan $\text{N}^2\text{-H}$ gözlemlenmektedir. $\text{N}^4\text{-H}$ ise taşıdığı süstitüente bağlı olarak en düşük ppmde gözlemlenmektedir. Oksijenin elektronegatifliği kükürttten yüksek olduğu için $\text{N}^1\text{-H}$, $\text{N}^2\text{-H}$ 'dan daha az oranda gölgelenmekte ve buna bağlı olarak daha yüksek ppm değerinde gözlemlenmektedir. İlgili türevlerde molekül içi yanı sıra moleküller arası hidrojen bağı etkileşim olasılıkları mevcuttur. Bu etkileşimler N-H protonlarının yüksek ppm değerinde, aşağı alanda rezonansa gelmesine neden olur.



N⁴-H protonu alifatik/aralifatik sübstütient taşıyan bileşiklerde (**4a-h**) 8,08-8,21 ppm; aromatik sübstütient taşıyan bileşiklerde (**4i-p**) ise 9,60-10,15 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Benzoil artığı taşıyan **4r** bileşğinde ise 11,36 ppm'de saptanmıştır.

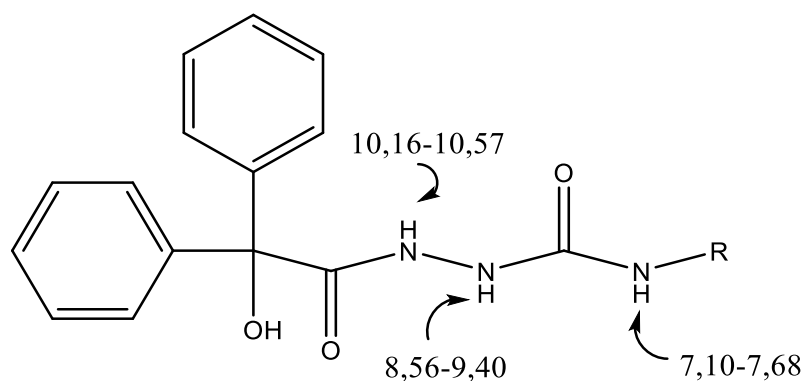
Aromatik ya da alifatik ya da benzoil grubu taşımalarına bağlı olarak **4a-r** bileşiklerinde elektron delokalizasyonu aşağıdaki şekilde gösterilebilir:



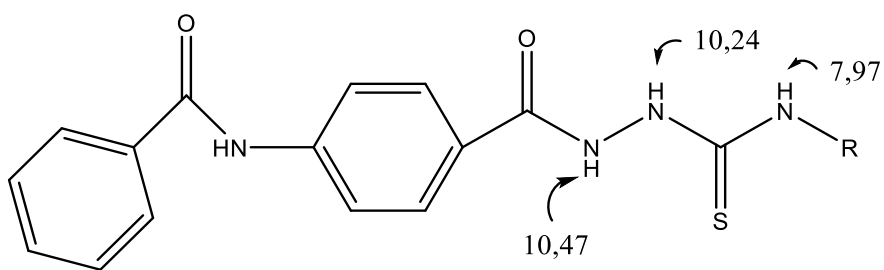


N^4 -H protonunun aromatik sübstitüent taşıyan bileşiklerde alifatik sübstitüent taşıyanlara göre daha yüksek ppm değerlerinde gözlemlenmesi, N üzerindeki ortaklanmamış elektronların aromatik halka mezomerisine katılmaları ve aromatik halkaların elektron çekici indüktif etkileri nedeniyle daha az gölgelenmeleri ile açıklanabilir. Alifatik gruplar ise elektron verici indüktif etkileri nedeniyle N^4 -H protonunun daha çok gölgelenmesine ve böylece ilgili pikin daha yukarı alanda gözlemlenmesine neden olmaktadır. Yine benzoil artığına ait karbonil grubu N^4 -H protonunu elektron çekici indüktif etkisi ile etkilemekte ve gölgelenmeyi azaltarak ilgili pikin aşağı alana kaymasına neden olmaktadır.

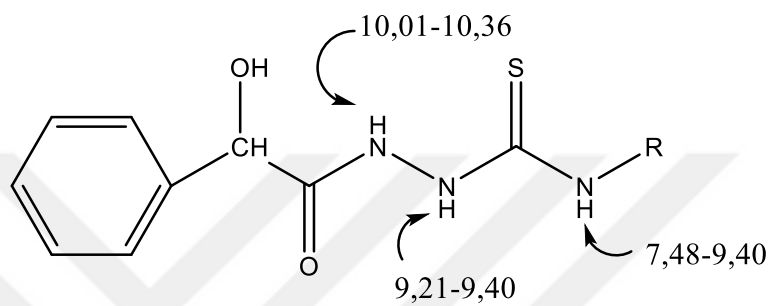
Tiyosemikarbazid türevlerine ait elde edilen veriler, literatürdeki tiyosemikarbazid türevi bileşiklerine ait raporlanan spektral verilerle uyum içerisindedir. Literatürde raporlanan tiyosemikarbazid türevleri ve NH protonlarının saptandığı kimyasal kayma değerleri aşağıda verilmiştir:



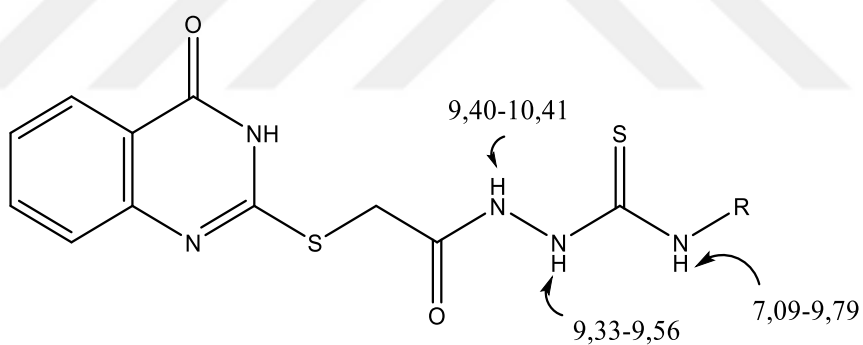
(İlhan, 1988)



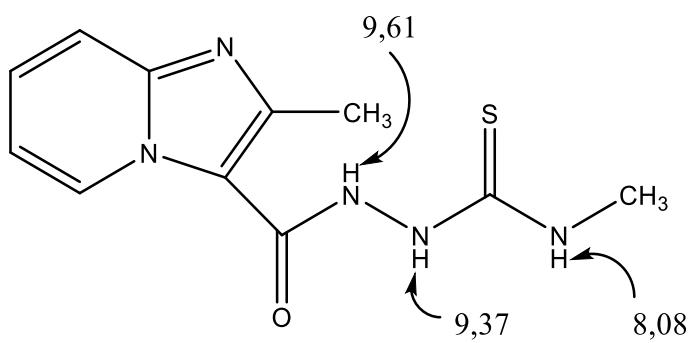
(Kalyoncuoğlu ve ark., 1992)



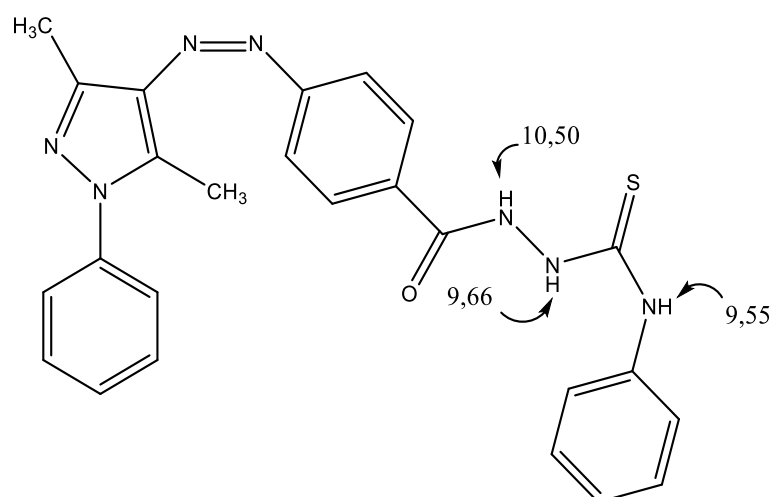
(Cesur ve ark., 1989)



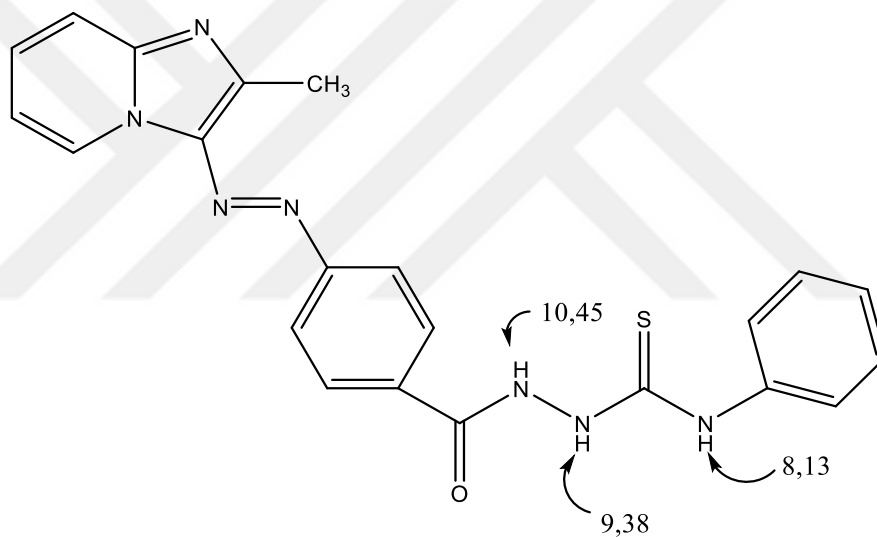
(Gürsoy ve İlhan, 1995)



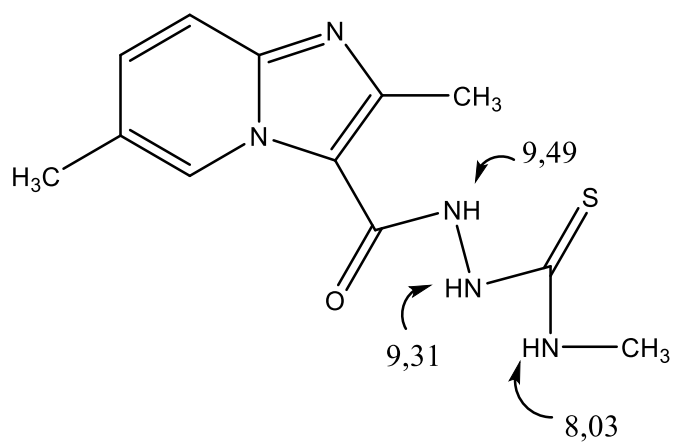
(Cesur ve ark., 1992)



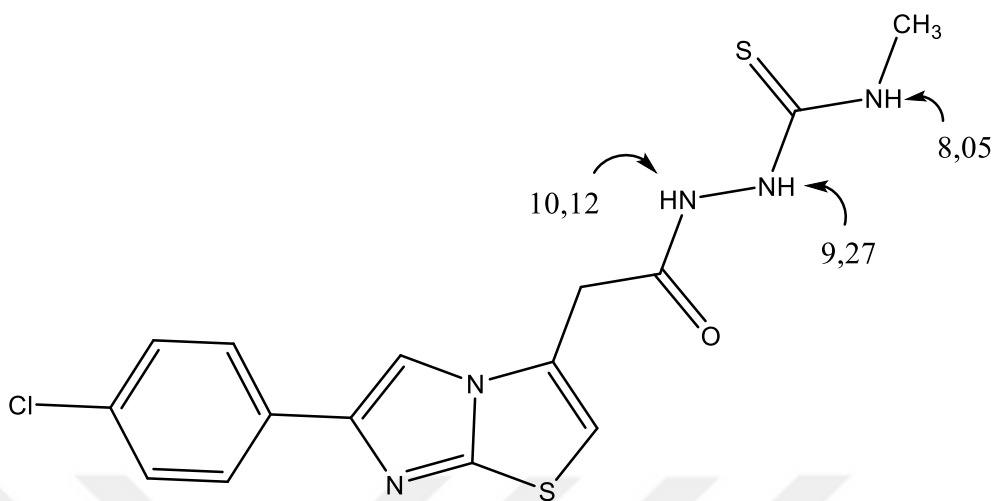
(Rollas, 1983)



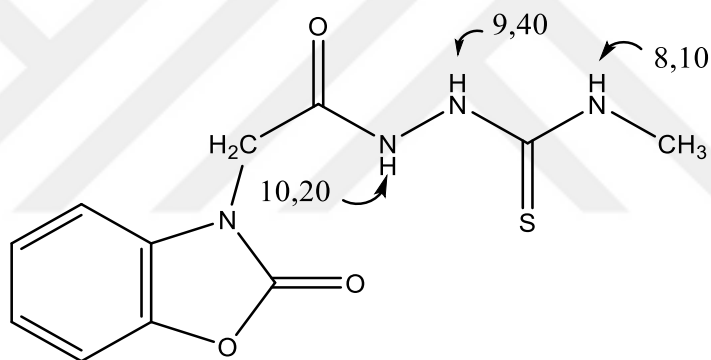
(Cesur ve ark., 1989)



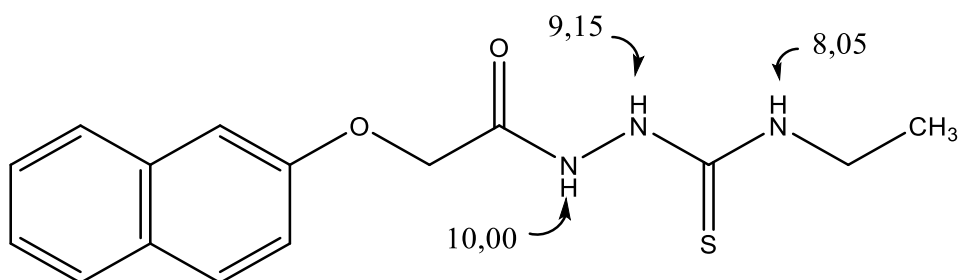
(Cesur ve ark., 2002)



(Ulusoy ve ark., 1997)



(Salgın-Gökşen ve ark., 2007)



(Palaska ve ark., 2002)

Sentezlenen yeni tiyosemikarbazid türevlerinden, tiyosemikarbazid artığı N^4 atomu üzerinde alkil/aralkil sübstütüsyonu taşıyan **4a-h** bileşiklerinin ^1H -NMR spektrumlarında alifatik protonlara ait pikler, beklenen bölgelerde saptanmıştır. **4a** bileşiğindeki metil grubu

tiyosemikarbazid grubu N^4 -H protonu ile etkileşime girerek 2,93 ppm'de ($J = 4,4$ Hz) 3H integralinde dublet olarak gözlemlenmiştir. **4b** bileşiğindeki etil grubu CH_3 protonları, etil artığının CH_2 protonları ile etkileşerek 1,10 ppm'de triplet ($J = 7,1$ Hz) olarak, CH_2 protonları ise hem tiyosemikarbazid grubu N^4 -H protonu hem de CH_3 grubu protonlarından etkilenerek multiplet halinde 3,46-3,62 ppm aralığında, 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **4c** bileşiğindeki $NCH_2CH_2CH_3$ protonları, $NCH_2CH_2CH_3$ protonları ile etkileşerek 0,83 ppm'de triplet ($J = 7,4$ Hz) olarak 3H integral değerinde, $NCH_2CH_2CH_3$ protonları ise komşu CH_3 ve CH_2 protonları ile etkileşerek 1,47-1,57 ppm aralığında multiplet olarak 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **4c** bileşiğinin $NCH_2CH_2CH_3$ protonları ise hem tiyosemikarbazid grubu N^4 -H protonu hem de komşu CH_2 protonu ile etkileşerek 2H integral değerinde 3,28-3,54 ppm aralığında multiplet olarak gözlemlenmiştir. **4d** bileşiğindeki $N-CH_2-CH=CH_2$ protonları hem N^4 -H protonu hem de komşu CH protonu ile etkileşerek 2H integral değerinde 4,16 ppm'de yaygın singlet olarak gözlemlenmiştir. **4d** bileşiğindeki $N-CH_2-CH=CH_2$ protonlarından cis konumundaki hidrojen $J = 10,3$ Hz visinal etkileşim ve $J = 1,8$ Hz geminal etkileşim ile 1H integral değerinde 5,05 ppm değerlerinde dubletin dubleti olarak gözlemlenmiştir. **4d** bileşiğindeki $N-CH_2-CH=CH_2$ protonlarından trans konumda olan hidrojen $J = 17,2$ visinal etkileşim ve $J = 1,8$ geminal etkileşim ile 1H integral değerinde 5,16 ppm değerlerinde dubletin dubleti olarak gözlemlenmiştir. **4d** bileşiğinin $N-CH_2-CH=CH_2$ protonu komşu $N-CH_2-CH=CH_2$ protonlarıyla etkileşerek 1H integral değerinde multiplet olarak 5,80-5,92 ppm aralığında saptanmıştır. **4e** bileşiğindeki $NCH_2CH_2CH_2CH_3$ protonları komşu CH_2 protonları ile etkileşerek 0,84 ppm değerinde 3H integral değerinde triplet olarak ($J = 7,4$ Hz) gözlemlenmiştir. **4e** bileşiğindeki $NCH_2CH_2CH_2CH_3$ protonları komşu $NCH_2CH_2CH_2CH_3$ protonları ile etkileşerek 2H integral değerinde multiplet olarak 1,21-1,36 ppm aralığında saptanmıştır. **4e** bileşiğindeki $NCH_2CH_2CH_2CH_3$ protonları komşu $NCH_2CH_2CH_2CH_3$ protonları ile etkileşerek 2H integral değerinde 1,48 ppm değerinde pentet olarak ($J = 7,3$ Hz) gözlemlenmiştir. **4e** bileşiğindeki $NCH_2CH_2CH_2CH_3$ protonları komşu CH_2 protonları ve N^4 -H protonu ile etkileşerek 2H integral değerinde multiplet olarak 3,41-3,56 ppm aralığında saptanmıştır. **4f** bileşiğinin sikloheksil artığına ait protonlar 0,98-1,31, m, 5H ve 1,52-1,87, m, 5H olarak saptanmıştır. **4g** bileşiğinin $NH-CH_2-C_6H_5$ protonları N^4 -H protonu ile etkileşerek 4,78 ppm değerinde dublet olarak ($J = 5,9$ Hz) 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **4g** bileşiğinin $NH-CH_2-C_6H_5$ protonları 4-FPh $C_{3,5}$ -H protonları ile birlikte 7,17-7,41 ppm

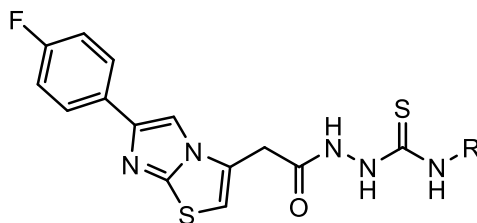
aralığında multipler olarak saptanmıştır. **4h** bileşiğine ait $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ protonları komşu CH_2 protonları ile etkileşerek 2,85 ppm değerinde 2H integral değerinde triplet ($J = 8,0$ Hz) olarak gözlemlenmiştir. **4h** bileşiğine ait $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ protonları komşu CH_2 protonları ve $\text{N}^4\text{-H}$ protonu ile etkileşerek 3,64-3,79 ppm değerleri aralığında 2H integral değerinde multipler olarak gözlemlenmiştir. **4h** bileşiğine ait $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ protonları 7,17-7,29 ppm arasında 5H integral değerinde multipler olarak gözlemlenmiştir. Sentezlenen yeni tiyosemikarbazid türevlerinden, tiyosemikarbazid artığı N^4 atomu üzerinde aril süstitüsü taşıyan **4i-p** bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında ilgili aromatik protonlara ait pikler, beklenen bölgelerde saptanmıştır. **4i** bileşiğine ait tiyosemikarbazid artığı N^4 atomuna süstitüe fenil halkasına ait protonlar 4-FPh $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ protonları ile birlikte toplam 7H integral değerine tekabül ederek 7,13-7,65 ppm değerleri arasında multipler olarak gözlemlenmiştir. **4j** bileşiğine ait tiyosemikarbazid artığı N^4 atomuna süstitüe 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ grubunun CH_3 protonları 2,28 ppm'de 3H integral değerinde singlet olarak gözlemlenmiştir. **4j** bileşiğinde 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ artığında 4 konumundaki metil grubunun elektron verici etkisinden dolayı 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ protonlarından 3 ve 5 konumundaki protonlar 2 ve 6 konumundaki protonlara göre daha fazla gölgelenerek 7,30 ppm'de 2H integral değerinde dublet olarak ($J = 8,0$ Hz) gözlemlenirken, 2 ve 6 konumundaki protonlar 3 ve 5 konumundaki protonlara göre daha aşağı alanda 7,40 ppm'de 2H integral değerinde dublet olarak ($J = 8,1$ Hz) gözlemlenmiştir. **4k** bileşiğinde tiyosemikarbazid artığı N^4 atomuna süstitüe 4- CH_3OPh grubunun CH_3 protonları 3,75 ppm değerinde 3H integral değerinde singlet olarak gözlemlenmiştir. **4k** bileşiğinde N^4 atomuna süstitüe 4- CH_3OPh grubunun 4 konumundaki metoksi artığının etkisiyle 4- $\text{CH}_3\text{OPhC}_{3,5}\text{-H}$ protonları $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ protonlarından daha fazla gölgelenmiş ve 6,87-6,95 ppm aralığında 2H integral değerinde multipler olarak gözlemlenmiş, 4- $\text{CH}_3\text{OPhC}_{2,6}\text{-H}$ protonları ise göreceli olarak daha az gölgelenerek daha aşağı alanda 7,29 ppm'de 2H integral değerinde dublet olarak ($J = 8,9$ Hz) gözlemlenmiştir. **4l** bileşiğinin N^4 atomuna süstitüe 4- NO_2Ph grubunun 4 konumundaki nitro grubu 2. cins süstitüenttir ve halkadan elektron çeker. Bu noktadan hareketle, 4- $\text{NO}_2\text{PhC}_{2,6}\text{-H}$ protonları 4- $\text{NO}_2\text{PhC}_{3,5}\text{-H}$ protonlarına göre daha fazla gölgelenmiştir ve daha yukarı alanda gözlemlenmesi beklenir. 4- $\text{NO}_2\text{PhC}_{2,6}\text{-H}$ protonları 7,93 ppm'de 2H integral değerinde dublet olarak ($J = 7,7$ Hz) gözlemlenmiştir. 4- $\text{NO}_2\text{PhC}_{3,5}\text{-H}$ protonları ise daha az gölgelendiğinden daha aşağı alanda imid.tiy. $\text{C}_5\text{-H}$

protonu ile birlikte toplam 3H integral değeri oluşturarak 8,05-8,41 ppm aralığında multiplet olarak gözlemlenmiştir.

Aromatik halkaya bağlı halojenler indüktif etkileri nedeniyle elektron çekici aktivite gösterirken, rezonans etkileri nedeniyle elektron verici olarak etki gösterirler ve halka içindeki elektron akımlarını etkilerler. Rezonans etkilerinin öne çıktığı bu durum $F > Cl > Br > I$ sırası ile azalmaktadır (Solomon ve Fryhle, 2002). Bu noktadan hareketle o-konumunda bulunan protonlar daha fazla gölgelenirler ve daha yukarı alanda gözlemlenirler.

4m bileşiğinin N^4 atomuna süstitüe 4-FPh artığının $C_{3,5}$ -H protonları $C_{2,6}$ -H protonlarından daha fazla gölgelenmektedir ve daha yukarı alanda gözlemlenmesi beklenmektedir. **4m** bileşiğinin bileşiğinin N^4 atomuna süstitüe 4-FPh artığının $C_{3,5}$ -H protonları imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının 6 konumunda bulunan 4FPh artığının $C_{3,5}$ -H protonları ile birlikte 7,15-7,27 ppm aralığında 4H integral değerinde multiplet olarak görülmüştür. **4m** bileşiğinin bileşiğinin N^4 atomuna süstitüe 4-FPh artığının $C_{2,6}$ -H protonları ise göreceli olarak daha az gölgelenmiş ve daha aşağı alanda, 7,38-7,49 ppm aralığında 2H integral değerinde multiplet olarak gözlemlenmiştir. **4n** bileşiğinin N^4 atomuna süstitüe 4-ClPh artığının protonları 4H integral değerinde 7,42-7,58 ppm aralığında multiplet olarak gözlemlenmiştir. **4o** bileşiğinin N^4 atomuna süstitüe 4-BrPh artığının $C_{3,5}$ -H protonları $C_{2,6}$ -H protonlarından daha fazla gölgelenmektedir ve daha yukarı alanda gözlemlenmesi beklenmektedir. **4o** bileşiğinin 4-BrPh $C_{3,5}$ -H protonları 7,36-7,45 ppm aralığında 2H integral değerinde multiplet olarak gözlemlenmiş, 4-BrPh $C_{2,6}$ -H protonları ise beklendiği şekilde daha aşağı alanda, 7,51 ppm değerinde 2H integral değerinde dublet ($J = 8,4$ Hz) olarak saptanmıştır. **4p** bileşiğinin N^4 atomuna süstitüe 2,4-diClPh artığının C_3 ve C_5 protonları C_6 protonundan daha fazla gölgelenmektedir ve göreceli olarak daha yukarı alanda gözlemlenmesi beklenmektedir. **4p** bileşiğinin 2,4-diClPh C_3 -H protonu 1H integral değerinde multiplet olarak 7,34-7,42 ppm aralığında saptanmıştır. **4p** bileşiğinin 2,4-diClPh C_5 -H protonu beklendiği şekilde dubletin dubleti olarak ($J = 8,5 ; 2,4$ Hz) 7,81 ppm değerlerinde 1H integral değerinde saptanmıştır. **4p** bileşiğinin 2,4-diClPh C_6 -H protonu multiplet olarak 1H integral değerinde 7,68-7,73 ppm değerleri aralığında saptanmıştır. **4r** bileşiğinin N^4 atomuna süstitüe benzoil artığında $C_{3,5}$ -H protonları göreceli olarak $C_{2,4,6}$ protonlarından daha fazla gölgelenmiştir ve daha yukarı alanda gözlemlenmesi beklenmektedir. **4r** bileşiği

benzoil artığı C_{3,5}-H protonları 2H integral değerinde multiplet olarak 7,49-7,71 ppm değerleri arasında gözlemlenmiştir. **4r** bileşiği benzoil artığı C_{2,4,6}-H protonları ise 3H integral değerinde multiplet olarak 7,94-8,06 ppm değerleri arasında gözlemlenmiştir. Tiyosemikarbazid türevi bileşiklerimizin bir çoğunda billurlandırma çözücüsü etanolden kaynaklı 1 ppm civarında triplet EtOH-CH₃'ler ve 3,45 ppm civarında EtOH-CH₂ quartet pikleri gözlemlenmiştir. Sentezlenen tiyosemikarbazid türevi (**4**) bileşiklerin bazılarında elementel analizde etanol tutmamışken ¹H-NMR verilerinde etanol nemine ait piklere rastlanmıştır, ilgili piklerin elementel analiz çekim ve ¹H-NMR çekim zamanlarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Sentezlenen tiyosemikarbazid türevlerinin büyük bir kısmına ait ¹H-NMR spektrumlarında NH bölgesinde düşük integral değerine sahip pikler görülmüştür. Bu durumun, ilgili türevlere bağlı büyük hacimli grupların anlık konumlandırmalarına bağlı olarak konformasyon izomerisinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Spektrumlar bileşiklerin DMSO-*d*₆ içinde spektrumu alınarak analiz edilmiş, buna bağlı olarak 2,50 ppm ve 3,30 ppm civarlarında çözücü ve su pikleri gözlemlenmiştir.

Tablo 5-4: 4a-r bileşikleri ortak protonlarının ¹H-NMR verileri (δ ppm)**4a-r**

Bileşik	CH ₂ CONH	İmid.tiy. C ₂ -H	4-FPh C _{3,5} -H	4-FPh C _{2,6} -H	N ₄ -H	İmid.tiy. C ₅ -H	N ₂ -H	N ₁ -H
4a	3,83 (s, 2H)	7,09 (s, 1H)	7,25 (t, 2H)	7,86 (dd, 2H)	8,13 (s, 1H)	8,15 (s, 1H)	9,35 (s, 1H)	10,18 (s, 1H)
4b	3,84 (s, 2H)	7,10 (s, 1H)	7,25 (t, 2H)	7,86 (dd, 2H)	8,14 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)	9,28 (s, 1H)	10,18 (s, 1H)
4c	3,84 (s, 2H)	7,10 (s, 1H)	7,25 (t, 2H)	7,85 (dd, 2H)	8,12 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)	9,26 (s, 1H)	10,16 (s, 1H)
4d	3,85 (s, 2H)	7,10 (s, 1H)	7,25 (t, 2H)	7,85 (dd, 2H)	8,15 (s, 1H)	8,34 (s, 1H)	9,40 (s, 1H)	10,21 (s, 1H)
4e	3,83 (s, 2H)	7,09 (s, 1H)	7,24 (t, 2H)	7,85 (dd, 2H)	8,08 (s, 1H)	8,19 (s, 1H)	9,25 (s, 1H)	10,14 (s, 1H)
4f	3,83 (s, 2H)	7,09 (s, 1H)	7,24 (t, 2H)	7,84 (dd, 2H)	8,09 (s, 1H)	8,21 (s, 1H)	9,20 (s, 1H)	10,11 (s, 1H)
4g	3,84 (s, 2H)	7,09 (s, 1H)	7,17-7,41 ^a (m, 7H)	7,80 (dd, 2H)	8,13 (s, 1H)	8,70 (s, 1H)	9,47 (s, 1H)	10,26 (s, 1H)
4h	3,86 (s, 2H)	7,11 (s, 1H)	7,31 (t, 2H)	7,87 (dd, 2H)	8,21 (s, 1H)	8,28 (s, 1H)	9,40 (s, 1H)	10,23 (s, 1H)
4i	3,90 (s, 2H)	7,12 (s, 1H)	7,13-7,65 ^b (m, 7H)	7,82 (dd, 2H)	9,72 (s, 1H)	8,21 (s, 1H)	9,83 (s, 1H)	10,42 (s, 1H)
4j	3,92 (s, 2H)	7,11-7,29 ^c (m, 3H)	7,11-7,29 ^c (m, 3H)	7,81 (dd, 2H)	9,64 (s, 1H)	8,29 (s, 1H)	9,77 (s, 1H)	10,40 (s, 1H)
4k	3,87 (s, 2H)	7,11 (s, 1H)	7,22 (t, 2H)	7,76-7,87 (m, 2H)	9,60 (s, 1H)	8,19 (s, 1H)	9,70 (s, 1H)	10,37 (s, 1H)
4l	3,94 (s, 2H)	7,15 (s, 1H)	7,24 (t, 2H)	7,73-7,87 (m, 2H)	10,15 (s, 1H)	8,05-8,41 ^e (m, 3H)	10,51 (s, 1H)	10,89 (s, 1H)
4m	3,89 (s, 2H)	7,12 (s, 1H)	7,15-7,27 ^d (m, 4H)	7,75-7,87 (m, 2H)	9,75 (s, 1H)	8,19 (s, 1H)	9,83 (s, 1H)	10,42 (s, 1H)
4n	3,89 (s, 2H)	7,12 (s, 1H)	7,23 (t, 2H)	7,81 (dd, 2H)	9,83 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)	9,97 (s, 1H)	10,42 (s, 1H)
4o	3,89 (s, 2H)	7,12 (s, 1H)	7,23 (t, 2H)	7,81 (dd, 2H)	9,82 (s, 1H)	8,18 (s, 1H)	9,87 (s, 1H)	10,42 (s, 1H)
4p	3,90 (s, 2H)	7,16 (s, 1H)	7,24 (t, 2H)	7,81 (dd, 2H)	9,70 (s, 1H)	8,19 (s, 1H)	9,94 (s, 1H)	10,49 (s, 1H)

4r	4,01 (s, 2H)	7,15 (s, 1H)	7,24 (t, 2H)	7,87 (dd, 2H)	11,36 (s, 1H)	8,30 (s, 1H)	11,80 (s, 1H)	12,58 (s, 1H)

^a Benzil protonları ile birlikte gözlemlenmiştir.

^b Fenil protonları ile birlikte gözlemlenmiştir.

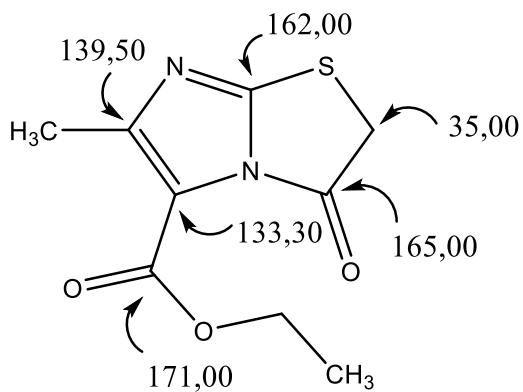
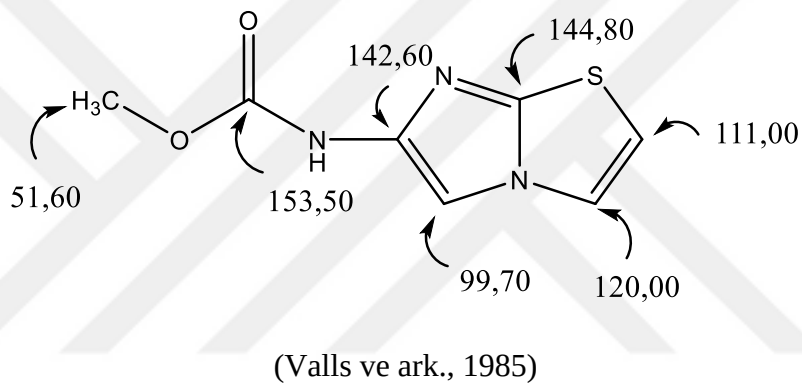
^c İmid.tiy. C₂-H ve 4-FPh C_{3,5}-H protonları birlikte gözlemlenmiştir.

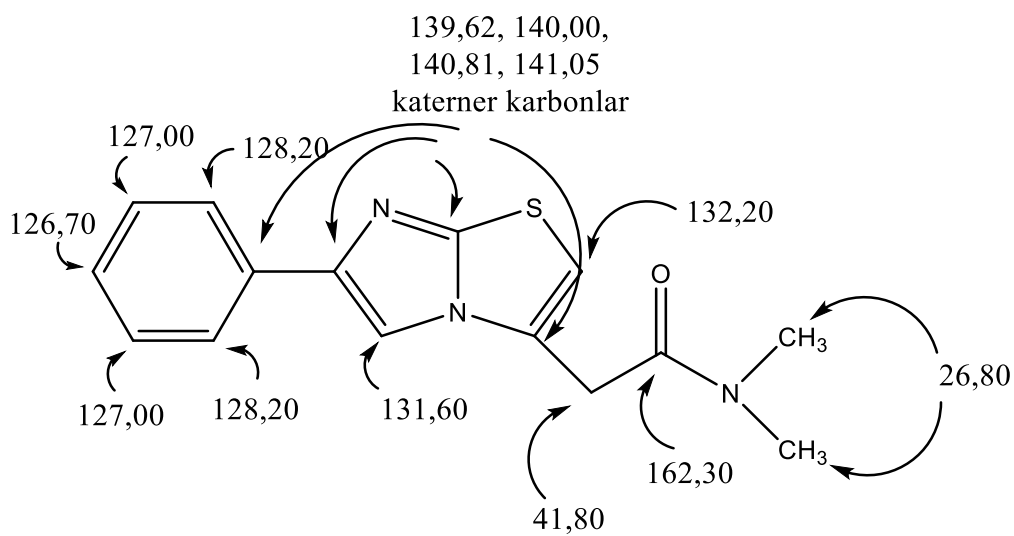
^d 1-(Tiyokarbonilamino)-4-FPh C_{3,5}-H protonları ile birlikte gözlemlenmiştir.

^e 4-NO₂Ph C_{3,5}-H protonları ile birlikte gözlemlenmiştir.

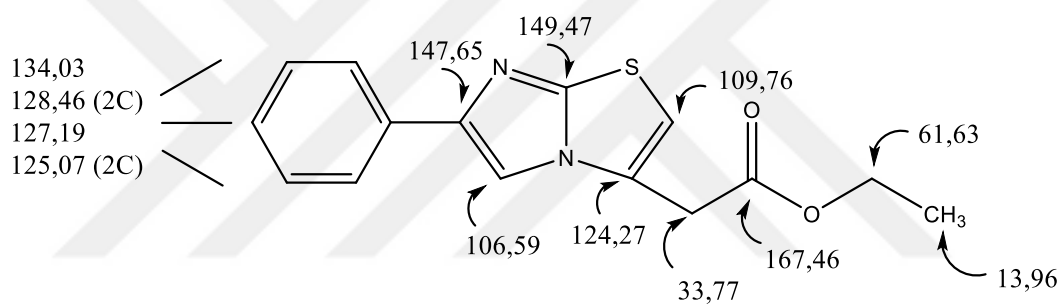
5.4.1.4. ¹³C-NMR (APT), HSQC (¹³C-¹H) ve HMBC (¹³C-¹H) Verileri

Litaretüde, imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemini taşıyan çeşitli bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumlarına ilişkin veriler aşağıda verilmiştir:

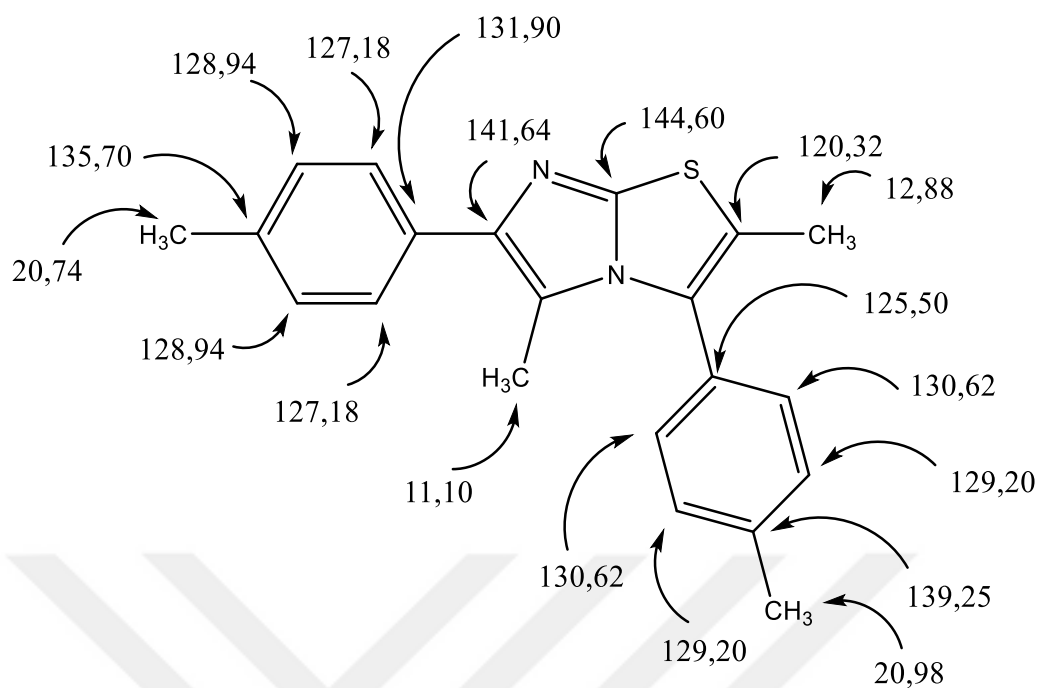




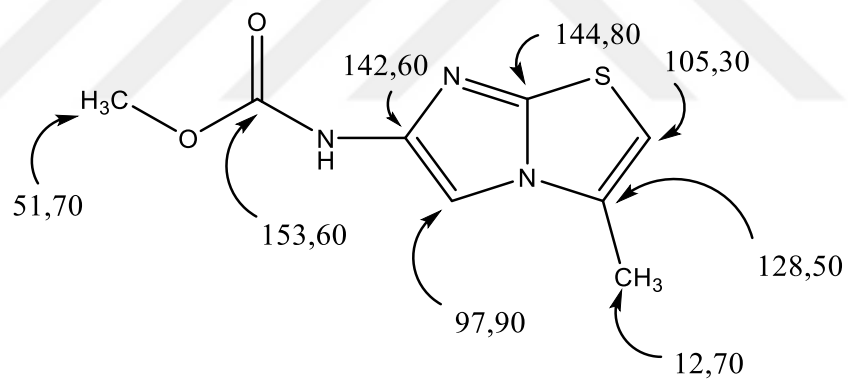
(Abdelal ve ark., 1993)



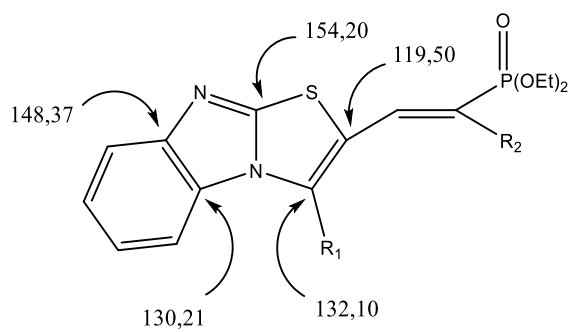
(Palagiano ve ark., 1995)



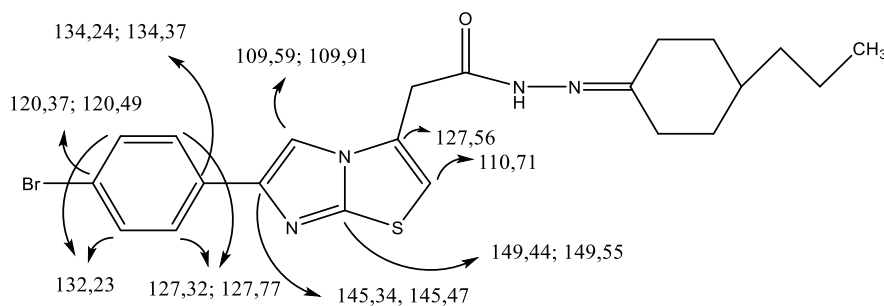
(Barluenga ve ark., 1993)



(Marin ve ark., 1992)



(Öhler ve ark., 1988)



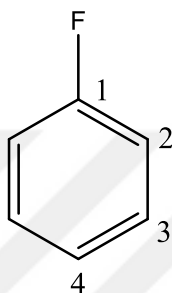
(Dincel ve ark., 2020)

Sentezlenen yeni tiyosemikarbazid türevlerinin, (**4a-r**) ilgili spektrumları değerlendirilirken önce ortak karbonlar üzerinde durulmuş, daha sonra süstitüentler ile ilgili detaylar verilmiştir. **4a-r** bileşiklerinin imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının 3 konumundaki CH_2CO karbonları 32,85-33,22 ppm aralığında gözlemlenmiştir. **4a-r** bileşiklerin imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası C₅ karbonları 108,82-109,28 ppm aralığında gözlemlenmiştir. **4a-r** bileşiklerin imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası C₂ karbonları 110,89-112,06 ppm aralığında saptanmıştır. **4a-r** bileşiklerinin 6 konumuna süstitüe 4-FPh artığının 4-FPh C_{3,5} karbonları 115,35-116,19 ppm aralıklarında dublet olarak gözlemlenmiştir. **4a-r** bileşiklerin imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası C₃ karbonları 126,39-126,99 ppm aralığında saptanmıştır. **4a-r** bileşiklerinin 6 konumuna süstitüe 4-FPh artığının 4-FPh C_{2,6} karbonları 126,91–127,20 ppm aralığında dublet olarak gözlemlenmiştir. **4a-r** bileşiklerinin 6 konumuna süstitüe 4-FPh artığının 4-FPh C₁ karbonları 131,10-134,52 ppm aralığında dublet olarak saptanmıştır. **4a-r** bileşiklerin imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası C₆ karbonları 143,97-147,06 ppm aralığında gözlemlenmiştir. **4a-r** bileşiklerin imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası C_{7a} karbonları 148,87-149,15 ppm aralığında gözlemlenmiştir. **4a-r** bileşiklerinin 6 konumuna süstitüe 4-FPh artığının 4-FPh C₄ karbonları 161,10-161,93 ppm aralığında dublet olarak saptanmıştır.

İmidazo[2,1-*b*]tiyazol grubu 6 konumunda bulunan 4-florofenil artığının flor çekirdeğinin spin sayısı $\frac{1}{2}$ 'dir ve spini $\frac{1}{2}$ olan ^{13}C çekirdeği ile etkileşir. ^{13}C NMR spektrumlarında ^{13}C - ^{19}F etkileşimleri ^{13}C NMR spektrumlarında gözlemlenmektedir. Etkileşme değişmezi belli dubletler şeklinde izlenen bu rezonanslar florun konumunu

belirttiğinden yapının açıklanmasında tamamlayıcı olmaktadır. Florun benzen halkasının ipso konumundaki karbon atomunun kimyasal kayma değerine 35,1, orto konumundaki karbon atomunun kimyasal kayma değerine -14,3, meta konumundaki karbon atomunun kimyasal kayma değerine 0,9 ve para konumundaki karbon atomunun kimyasal kayma değerine -4,4 ppm etkide bulunması beklenmektedir. Florobenzen’de ^{13}C - ^{19}F etkileşme değişmezleri ve süstitüent etkisi aşağıdaki gibidir ve C_1 , C_2 , C_3 ve C_4 , merkezi hesaplanan değerler olan dubletler şeklinde izlenir (Williams ve Fleming, 1989).

$$^1J_{\text{CF}} 245 \text{ Hz}, ^2J_{\text{CF}} 21 \text{ Hz}, ^3J_{\text{CF}} 8 \text{ Hz}, ^4J_{\text{CF}} 3 \text{ Hz}$$



$$\text{C}_1: 128,5 + 35,1 = 163,6 \text{ ppm}$$

$$\text{C}_2: 128,5 - 14,3 = 114,2 \text{ ppm}$$

$$\text{C}_3: 128,5 + 0,9 = 129,4 \text{ ppm}$$

$$\text{C}_4: 128,5 - 4,4 = 124,5 \text{ ppm}$$

İmidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sisteminin 6 konumunda bulunan 4-florofenil grubunda kimyasal kayma değerleri florun etkisine uğramıştır. Flor süstitüsüyonu ile ipso karbonun (4-FPh C_4) ppm değeri önemli ölçüde aşağı alana kayarken, florun orto konumundaki karbonlar (4-FPh $\text{C}_{3,5}$) yukarı alanda sinyal vermiştir; bununla beraber meta konumundaki karbonlar (4-FPh $\text{C}_{2,6}$) bu süstitüsüyondan fazla etkilenmemekte, para konumundaki karbon (4-FPh C_1) sinyali flor süstitüsüyonu ile yukarı alana kaymaktadır.

4a-r bileşiklerinin spektrumlarında δ 161,10-161,93 ppm aralığında saptanan dubletler, 6 konumuna süstitüe 4-FPh artığının flor taşıyan 4-FPh C_4 karbonunu, δ 126,91–127,20 ppm aralığında saptanan dubletler flora göre meta konumunda bulunan 4-FPh $\text{C}_{2,6}$ karbonlarını karakterize etmektedir. Florun orto konumundaki 4-FPh $\text{C}_{3,5}$ karbonları florun elektron veren mezomerik etkisi ile gölgelenerek δ 115,35-116,19 ppm değerlerinde dublet olarak sinyal vermiştir. Flor süstitüsüyonu florun para konumundaki 4-FPh C_1 sinyalinde önemli bir değişiklik oluşturmamış sinyaller δ 131,10-134,52 ppm değerlerinde dublet olarak gözlemlenmiştir. Flor süstitüsüyonunun benzenin ^{13}C

kimyasal kaymaları üzerine etki değerleri bu verileri doğrulamaktadır (Williams ve Fleming, 1989).

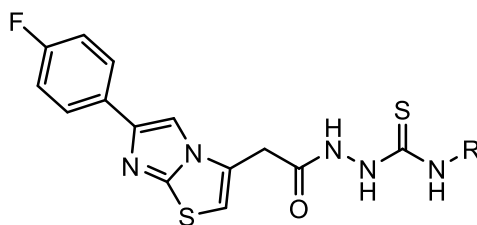
4-Florofenil karbonlarının kimyasal kayma değerlerini, ^{13}C - ^{19}F etkileşmesi göstererek dublet şeklinde bölünen ve etkileşme değişmezleri ile konumları doğrulanan sinyaller kanıtlamıştır. 4-Florofenil ^{19}F - ^{13}C etkileşimi gösteren J değerleri $^1J_{\text{CF}}$ 241,2-242,5 Hz (4-FPh C_4), $^2J_{\text{CF}}$ 21,2-22,5 Hz (4-FPh $\text{C}_{3,5}$), $^3J_{\text{CF}}$ 7,5-8,8 Hz (4-FPh $\text{C}_{2,6}$) ve $^4J_{\text{CF}}$ 2,5-3,8 Hz (4-FPh C_1) aralıklarında kaydedilmiştir ve ilgili değerler literatür ile uyumludur (Silverstein ve ark., 1981; Williams ve Fleming, 1989).

4a-r bileşiklerinin tiyosemikarbazid artığı CONHNH karbonları 163,04-168,36 ppm aralığında gözlemlenmiştir. **4a-r** bileşiklerinin tiyosemikarbazid artığı $\text{C}=\text{S}$ karbonu 171,05-178,91 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Belirtilen **4a-r** bileşikleri ortak karbonlarının ^{13}C -NMR (APT) verileri **Tablo 4-5**'de verilmiştir. **4a** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N^4 atomuna süstitüe $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ karbonu 31,39 ppm değerinde gözlemlenmiştir. **4b** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N^4 atomuna süstitüe $\text{NHCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ karbonu 14,92 ppm'de, $\text{NH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ karbonu 31,40 ppm'de gözlemlenmiştir. **4c** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N^4 atomuna süstitüe $\text{NCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ karbonu 11,62 ppm'de, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ karbonu 22,47 ppm'de, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ karbonu 45,83 ppm'de gözlemlenmiştir. **4d** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N^4 atomuna süstitüe $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ karbonu 46,36 ppm'de, $\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ karbonu 115,73 ppm'de, $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$ karbonu 135,29 ppm'de gözlemlenmiştir. **4e** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N^4 atomuna süstitüe $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ karbonu 14,23 ppm'de, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ karbonu 19,90 ppm'de, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ karbonu 31,40 ppm'de, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ karbonu 43,88 ppm'de gözlemlenmiştir. **4f** bileşiği tiyosemikarbazid artığı N^4 atomuna süstitüe sikloheksan $\text{C}_{3,5}$ karbonları 25,32 ppm'de, sikloheksan C_4 karbonu 25,61 ppm'de, sikloheksan $\text{C}_{2,6}$ karbonları 32,44 ppm'de, sikloheksan C_1 karbonu 53,36 ppm'de gözlemlenmiştir. **4g** bileşiği tiyosemikarbazid artığı N^4 atomuna süstitüe $\text{NH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ karbonu 47,19 ppm'de, benzilik Ph C_4 karbonu 127,12 ppm'de, benzilik Ph $\text{C}_{2,6}$ karbonları 127,38 ppm'de, benzilik Ph $\text{C}_{3,5}$ karbonları 128,55 ppm'de, benzilik Ph C_1 karbonu 139,64 ppm'de gözlemlenmiştir. **4h** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N^4 atomuna süstitüe $\text{NHCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ karbonu 35,43 ppm'de, $\text{NH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ karbonu 45,80 ppm'de, fenetil Ph C_4 karbonu 126,65 ppm'de, fenetil Ph $\text{C}_{2,6}$ karbonları 128,79, 128,89 ppm'de, fenetil Ph $\text{C}_{3,5}$ karbonları 129,06, 129,12 ppm'de, fenetil Ph C_1 karbonu ise 139,61 ppm'de gözlemlenmiştir. **4i** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N^4 atomuna

sübstitüe fenil artığının Ph C₄ karbonu 127,11 ppm'de, Ph C_{2,6} karbonları 127,27 ppm'de, Ph C_{3,5} karbonları 128,65 ppm'de, Ph C₁ karbonu 139,48 ppm'de gözlemlenmiştir. **4j** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N⁴ atomuna sübstitüe 4-CH₃Ph artığının 4-CH₃Ph karbonu 21,03 ppm'de, 4-CH₃Ph C_{2,6} karbonları 127,13 ppm'de, 4-CH₃Ph C_{3,5} karbonları 129,07 ppm'de, 4-CH₃Ph C₄ karbonu 136,88 ppm'de, 4-CH₃Ph C₁ karbonu ise 137,05 ppm'de gözlemlenmiştir. **4k** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N⁴ atomuna sübstitüe 4CH₃OPh artığının 4CH₃OPh karbonu 55,69 ppm'de, 4CH₃OPh C_{3,5} karbonları 113,80, 113,88 ppm'de, 4-CH₃OPh C_{2,6} karbonları 127,03 ppm'de, 4CH₃OPh C₁ karbonu 157,16 ppm'de, 4CH₃OPh C₄ karbonu ise 157,36 ppm'de gözlemlenmiştir. **4l** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N⁴ atomuna sübstitüe 4-NO₂Ph artığının, 4-NO₂Ph C_{2,6} karbonları 117,01 ppm'de, 4-NO₂Ph C_{3,5} karbonları 125,99 ppm'de, 4-NO₂Ph C₁ karbonu 145,38 ppm'de, 4-NO₂Ph C₄ karbonu 156,45 ppm'de gözlemlenmiştir. **4m** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N⁴ atomuna sübstitüe 4-FPh artığının 4-FPh C_{3,5} karbonları 115,35 ppm (d, *J* = 22,5 Hz), değerlerinde (1-(imid.tiy.-6-il)-4-FPh C_{3,5} ile birlikte), 4-FPh C_{2,6} karbonları 126,92 ppm (d, *J* = 7,5 Hz), değerlerinde (1-(imid.tiy.-6-il)-4-FPh C_{2,6} ile birlikte), 4-FPh C₁ karbonu 131,27 ppm (d, *J* = 2,5 Hz) değerinde, 4-FPh C₄ karbonu 161,82 ppm (d, *J* = 242,5 Hz) değerlerinde (1-(imid.tiy.-6-il)-4-FPh C₄ ile birlikte) gözlemlenmiştir. **4n** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N⁴ atomuna sübstitüe 4-CIPh artığının 4-CIPh C_{2,6} karbonları 131,38 ppm'de, 4-CIPh C_{3,5} karbonları 131,50 ppm'de, 4-CIPh C₄ karbonu 138,95 ppm'de, 4-CIPh C₁ karbonu 139,15 ppm'de gözlemlenmiştir. **4o** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N⁴ atomuna sübstitüe 4-BrPh C₄ karbonu 117,61 ppm'de, 4-BrPh C_{2,6} karbonları 128,57 ppm'de, 4-BrPh C_{3,5} karbonları 128,59 ppm'de, 4-BrPh C₁ karbonu 138,51 ppm'de gözlemlenmiştir. **4p** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N⁴ atomuna sübstitüe 2,4-diClPh artığının 2,4-diClPh C₆ karbonu 127,91 ppm'de, 2,4-diClPh C₅ karbonu 129,39 ppm'de, 2,4-diClPh C₃ karbonu 132,91 ppm'de, 2,4-diClPh C₂ karbonu 130,67 ppm'de, 2,4-diClPh C₄ karbonu 133,29 ppm'de, 2,4-diClPh C₁ karbonu 136,42 ppm'de gözlemlenmiştir. **4r** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N⁴ atomuna sübstitüe benzoil artığının benzoilik Ph C₄ karbonu 128,91, 128,94 ppm'de, benzoilik Ph C_{2,6} karbonları 129,20 ppm'de, benzoilik Ph C_{3,5} karbonları 129,28, 129,34 ppm'de, benzoilik Ph C₁ karbonu 132,28 ppm'de gözlemlenmiştir. Spektrumlarda bazı piklerin çift olarak gözlemlenmesinin nedeni olarak, yapıda bulunan büyük hacimli grupların varlığı ile anlık konformasyonel izomeri durumundan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Sentezlenen bazı tiyosemikarbazid türevleri elementel analizde etanol tutmamışken ^{13}C -NMR verilerinde etanol nemine ait piklere rastlanmıştır, ilgili piklerin elementel analiz çekim ve ^{13}C -NMR çekim zamanlarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tablo 5-5: 4a-r bileşikleri ortak karbonlarının ^{13}C -NMR (APT) verileri (δ ppm)



4a-r

Bileşik	$\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$	İmid.tiy. C_5	İmid.tiy. C_2	4-FPh $\text{C}_{3,5}$	İmid.tiy. C_3	4-FPh $\text{C}_{2,6}$	4-FPh C_1	İmid.tiy. C_6	İmid.tiy. C_{7a}	4-FPh C_4	$\underline{\text{CONH}}$ NH	(C=S)
4a	33,15	108,82	110,90	115,99 (d)	126,57	126,96 (d)	131,27 (d)	145,43 ; 145,50	149,06; 149,11	161,82 (d)	167,22	171,62
4b	33,16	108,84	110,92	115,98 (d)	126,59	126,94 (d)	131,29 (d)	145,48; 145,52	149,07; 149,12	161,83 (d)	167,14	171,61
4c	33,13	108,86	110,91	115,97 (d)	126,60	126,92 (d)	131,30 (d)	145,51	149,07; 149,11	161,82 (d)	167,12	171,60
4d	33,14	108,88	110,90	115,97 (d)	126,60	126,95 (d)	131,29 (d)	145,49	149,10	161,82 (d)	167,20	171,57
4e	33,12	108,86	110,92	115,96 (d)	126,60	126,92 (d)	131,31 (d)	145,47; 145,51	149,06; 149,10	161,81 (d)	167,12	171,58
4f	33,13	108,87	110,99	115,95 (d)	126,62	126,91 (d)	131,31 (d)	145,45; 145,54	149,11	161,81 (d)	166,94	171,60
4g	33,15	108,86	110,89	115,96 (d)	126,59	126,96 (d)	131,28 (d)	145,43; 145,51	149,10	161,80 (d)	167,29	171,50
4h	33,15	108,86	110,94	115,98 (d)	126,58	126,96 (d)	131,31 (d)	145,43; 145,55	149,14	161,82 (d)	167,18	171,67
4i	33,22	108,87	111,00	116,00 (d)	126,59	126,93 (d)	131,29 (d)	145,45; 145,53	149,15	161,82 (d)	166,68	171,59
4j	33,05	109,28	112,06	116,19 (d)	126,99	127,20 (d)	134,52 (d)	143,97	148,87	161,10 (d)	163,04	171,94
4k	33,20	108,88	110,96	115,98 (d)	126,62	126,93 (d)	131,29 (d)	145,50	149,12	161,81 (d)	166,69	171,56
4l	33,22	108,83	111,23	116,00 (d)	126,48	126,95 (d)	131,10 (d)	145,38	149,12	161,85 (d)	166,94	171,52

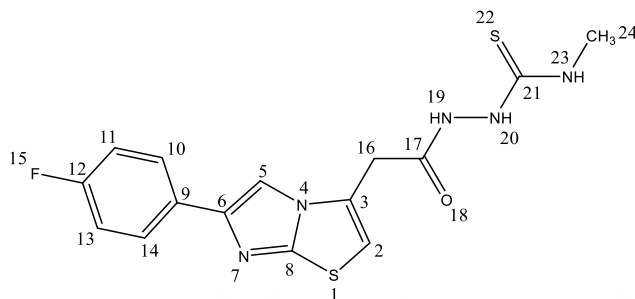
4m	33,21	108,84	110,99	115,35 (d)	126,56	126,92 (d)	131,27 (d)	145,44; 145,52	149,15	161,82 (d)	166,65	171,56
4n	33,21	108,83	111,04	115,99 (d)	126,53	126,91 (d)	131,25 (d)	145,41; 145,50	149,14	161,82 (d)	166,74	171,55
4o	33,21	108,83	111,02	115,99 (d)	126,53	126,91 (d)	131,27 (d)	145,43; 145,52	149,14	161,82 (d)	166,43	172,31
4p	33,05	109,10	111,48	116,06 (d)	126,72	127,04 (d)	132,25 (d)	144,79	148,99	161,93 (d)	167,27	171,60
4r	32,85	108,94	111,03	115,99 (d)	126,39	126,97 (d)	131,31 (d)	145,54	149,12	161,84 (d)	168,36	178,91

^{13}C - ^1H ilişkilerinin daha iyi açıklanabilmesi için Bileşik **4a**'nın HSQC-2D spektrumu alınmış, ilgili spektrum **Şekil 3-10'**da verilmiştir. Belirtilen spektrumda ^1H ekseninde 2,93 ppm'de d, $J = 4,4$ Hz, 3H olarak gözlemlenen NCH_3 protonları, ^{13}C ekseninde 31,40 ppm'de NCH_3 karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 3,83 ppm'de s, 2H olarak gözlemlenen CH_2CONH protonları, ^{13}C ekseninde 33,15 ppm'de CH_2CONH karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 7,10 ppm'de s, 1H olarak gözlemlenen imid.tiy. $\text{C}_2\text{-H}$, ^{13}C ekseninde 110,91 ppm'de imid.tiy. C_2 karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 7,25 ppm'de t, $J = 8,8$ Hz, 2H olarak gözlemlenen 4-FPh $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ protonları, ^{13}C ekseninde 115,99 d, $J = 21,2$ Hz 4-FPh $\text{C}_{3,5}$ karbonları ile eşleşmiştir. ^1H ekseninde 7,86 ppm'de dd, $J = 8,8$; 3,1 Hz, 2H olarak gözlemlenen 4-FPh $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ protonları, ^{13}C ekseninde 126,96 d, $J = 8,8$ Hz, 4-FPh $\text{C}_{2,6}$ karbonları ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 8,14 ppm'de s, 1H olarak gözlemlenen NH protonu, beklendiği şekilde ^{13}C eksenine herhangi bir eşleşme durumunda bulunmamıştır. ^1H ekseninde 8,16 ppm'de s, 1H olarak gözlemlenen imid.tiy. $\text{C}_5\text{-H}$ protonu, ^{13}C ekseninde 108,82 ppm'de imid.tiy. C_5 karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 9,35 ppm'de, 1H olarak gözlemlenen NH protonu, beklendiği şekilde ^{13}C eksenine herhangi bir eşleşme durumunda bulunmamıştır. ^1H ekseninde 10,18 ppm'de s, 1H olarak gözlemlenen NH protonu, beklendiği şekilde ^{13}C eksenine herhangi bir eşleşme durumunda bulunmamıştır.

^{13}C ekseninde 126,57 ppm'de gözlemlenen imid.tiy. C_3 karbonu, 131,27 ppm'de (d, $J = 2,5$ Hz) gözlemlenen 4-FPh C_1 karbonu, 145,44; 145,51 ppm'de gözlemlenen imid.tiy. C_6 karbonu, 149,06; 149,11 ppm'de gözlemlenen imid.tiy. C_{7a} karbonu, 161,82 ppm'de (d, $J = 241,2$ Hz) gözlemlenen 4-FPh C_4 karbonu, 167,24 ppm'de gözlemlenen CONH

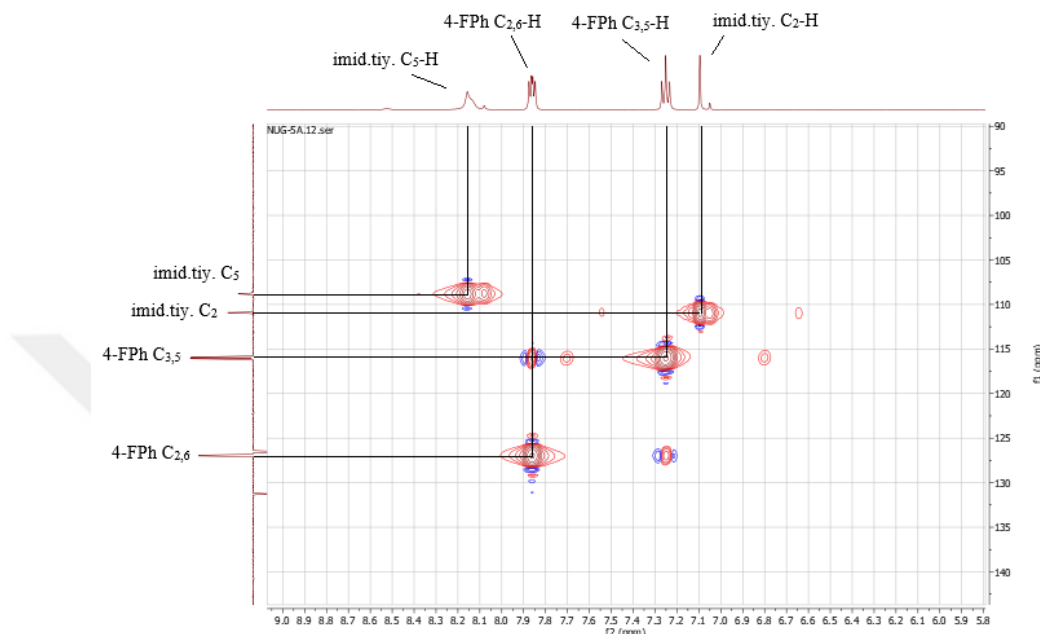
karbonu ve 171,63 ppm'de gözlemlenen C=S karbonu, beklendiği şekilde ^1H eksenini ile herhangi bir eşleşme göstermemiştir.

Tablo 5-6: Bileşik **4a**'nın 2D HSQC NMR değerlendirmesi



No:	^1H -NMR δ ppm	^{13}C -NMR δ ppm
2	7,10 singlet	110,90
3	-	126,57
5	8,16 singlet	108,82
6	-	145,43 ; 145,50
8	-	149,06 ; 149,11
9	-	131,27 doublet
10	7,86 doublet doublet	126,96 doublet
11	7,25 triplet	115,99 doublet
12	-	161,82 doublet
13	7,25 triplet	115,99 doublet
14	7,86 doublet doublet	126,96 doublet
16	3,83 singlet	33,15
17	-	167,22
19	10,19 singlet	-
20	9,35 singlet	-

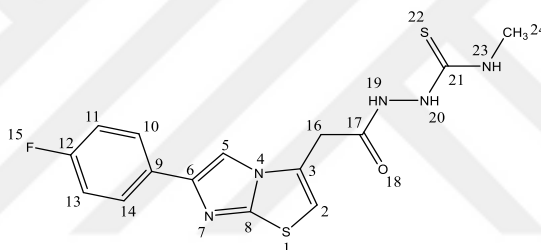
21	-	171,62
23	8,14 singlet	-
24	2,93 doublet	31,39



^{13}C - ^1H ilişkilerinin daha iyi açıklanabilmesi için Bileşik **4a**'nın HMBC-2D spektrumu alınmış, ilgili spektrum **Şekil 3-11**'de verilmiştir. İlgili spektrumda ^1H ekseninde 2,93 ppm'de d, $J = 4,4$ Hz, 3H olarak gözlemlenen NCH_3 protonları, ^{13}C ekseninde 171,63 ppm'de gözlemlenen $\text{C}=\text{S}$ karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 3,83 ppm'de s, 2H olarak gözlemlenen CH_2CONH protonları ^{13}C ekseninde 167,24 ppm'de gözlemlenen CONH karbonu ile, 126,57 ppm'de imid.tiy. C_3 karbonu ile ve 110,91 ppm'de imid.tiy. C_2 karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 7,10 ppm'de s, 1H olarak gözlemlenen imid.tiy. $\text{C}_2\text{-H}$ protonu, ^{13}C ekseninde 149,07; 149,12 ppm'de imid.tiy. C_{7a} karbonu ile, 126,57 ppm'de imid.tiy. C_3 karbonu ile ve 33,15 ppm'de CH_2CONH karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 7,25 ppm'de t, $J = 8,8$ Hz, 2H olarak gözlemlenen 4-FPh $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ protonları, ^{13}C ekseninde 161,82 (d, $J = 241,2$ Hz) ppm'de 4-FPh C_4 karbonu ile, 131,27 (d, $J = 2,5$ Hz) ppm'de 4-FPh C_1 karbonu ile 115,99 (d, $J = 21,2$ Hz) ppm'de 4-FPh $\text{C}_{3,5}$ karbonları ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 7,86 ppm'de dd, $J = 8,8$; 3,1 Hz, 2H olarak gözlemlenen 4-FPh $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ protonları, ^{13}C ekseninde 161,82 (d, $J = 241,2$ Hz) ppm'de 4-FPh C_4 karbonu ile, 145,44 ; 145,51 ppm'de imid.tiy. C_6 karbonu ile, 126,96 (d, $J = 8,8$ Hz) ppm'de 4-FPh $\text{C}_{2,6}$ karbonları ile, 115,99 (d, $J = 21,2$ Hz) ppm'de 4-FPh

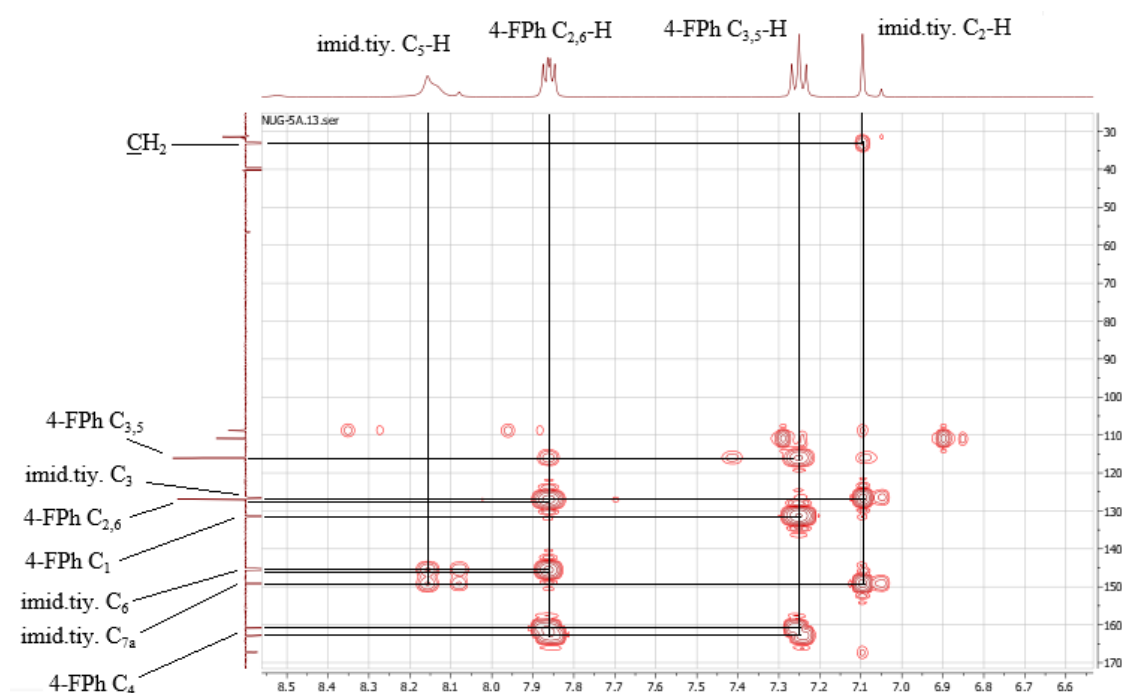
C_{3,5} karbonları ile ilişkilenmiştir. ¹H ekseninde 8,14 ppm'de s, 1H olarak gözlemlenen tiyosemikarbazid artığı N⁴-H protonu, ¹³C ekseninde 171,63 ppm'de C=S karbonu ile, 31,40 ppm'de N-CH₃ karbonu ile ilişkilenmiştir. ¹H ekseninde 8,16 ppm'de s, 1H olarak gözlemlenen imid.tiy. C₅-H protonu, ¹³C ekseninde 149,07 ; 149,12 ppm'de imid.tiy. C_{7a} karbonu ile, 145,44 ; 145,51 ppm'de imid.tiy. C₆ karbonu ile ilişkilenmiştir. ¹H ekseninde 9,35 ppm'de s, 1H olarak gözlemlenen tiyosemikarbazid artığı N²-H protonu, ¹³C ekseninde 171,63 ppm'de C=S karbonu ile ilişkilenmiştir. ¹H ekseninde 10,18 ppm'de s, 1H olarak gözlemlenen tiyosemikarbazid artığı N¹-H protonu, ¹³C ekseninde 167,24 ppm'de CONH karbonu ile ilişkilenmiştir. İlgili ilişkilenmiştir durumları, **Tablo 4-7**'de özetlenmiştir.

Tablo 5-7: Bileşik **4a**'nın 2D HMBC NMR değerlendirmesi



No:	¹ H-NMR δ ppm	¹ H- ¹³ C ilişkileri δ ppm	¹³ C-NMR δ ppm	¹³ C- ¹ H ilişkileri δ ppm
2	7,09 singlet	16, 3, 8	110,90	16
3	-	-	126,57	2, 16
5	8,15 singlet	6, 8	108,82	-
6	-	-	145,43 ; 145,50	5, 10, 14
8	-	-	149,06 ; 149,11	2, 5
9	-	-	131,27 dublet	11, 13
10,14	7,86 dubletin dubleti	11, 13, 10, 14, 6, 12	126,96 dublet	10, 14
11,13	7,25 triplet	11,13,9,12	115,99 dublet	10, 11, 13, 14
12	-	-	161,82 dublet	10, 11, 13, 14
16	3,83 singlet	17, 3, 2	33,15	2

17	-	-	167,22	16, 19
19	10,18 singlet	17	-	-
20	9,35 singlet	21	-	-
21	-	-	171,62	20, 23, 24
23	8,13 singlet	21,24	-	-
24	2,93 dublet	21	31,39	23



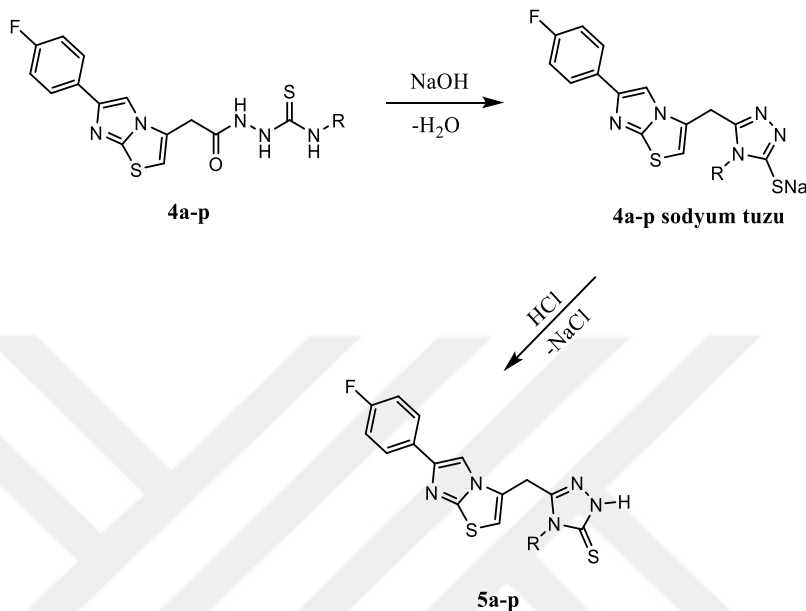
5.4.1.5. Mass Verileri

Bileşik **4a**'nın kütle spektrumu (ESI(-)) **Şekil 3-12**'de verilmiştir. Moleküler iyon piki aynı zamanda temel pik olarak gözlemlenmiş ve bileşiğin molekül ağırlığını doğrulamıştır.

5.5. 4-Alkil/aralkil/aril-2,4-dihidro-5-((6-(4-fluorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri (5a-p)

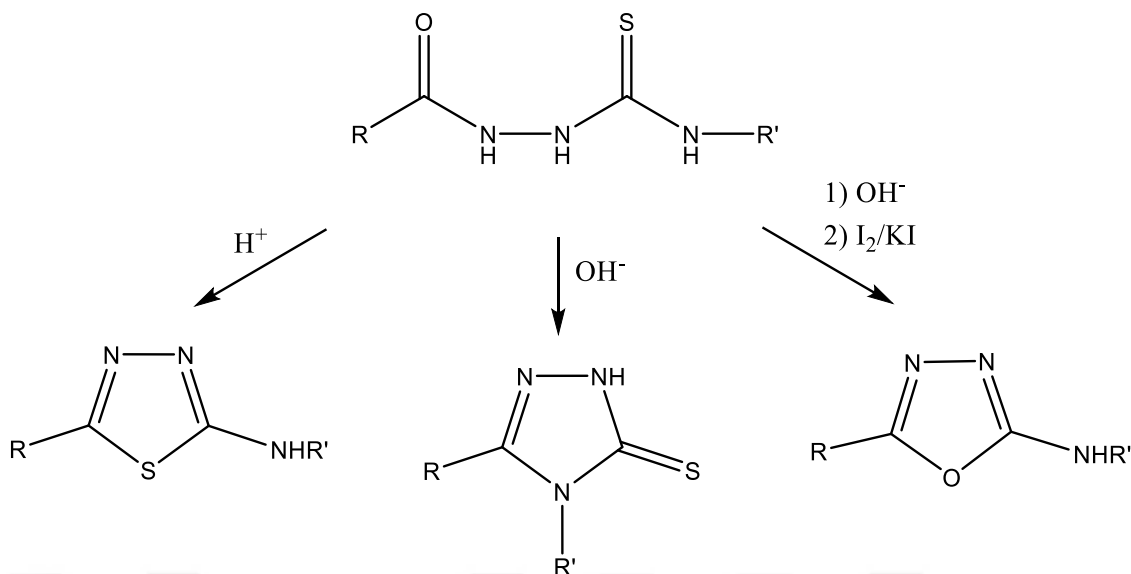
2-[(6-(4-fluorofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil]-N-alkil/aralkil/arilhidrazinkarbotiyoamid türevlerinin (**4a-p**) 2N NaOH içerisinde geri çeviren soğutucu altında

ısıtılmaası ile su kaybı ve intermoleküler siklizasyon ile 1,2,4-triazol-3-tiyon halkası içeren 16 yeni bileşik sentezlenmiş (**5a-p**), sodyum tuzu şeklinde oluşan ham ürünler, ortamın % 12,5'luk HCl ile pH 6-8 dolayına asidifikasyonu sonucunda katı halde kazanılmıştır.



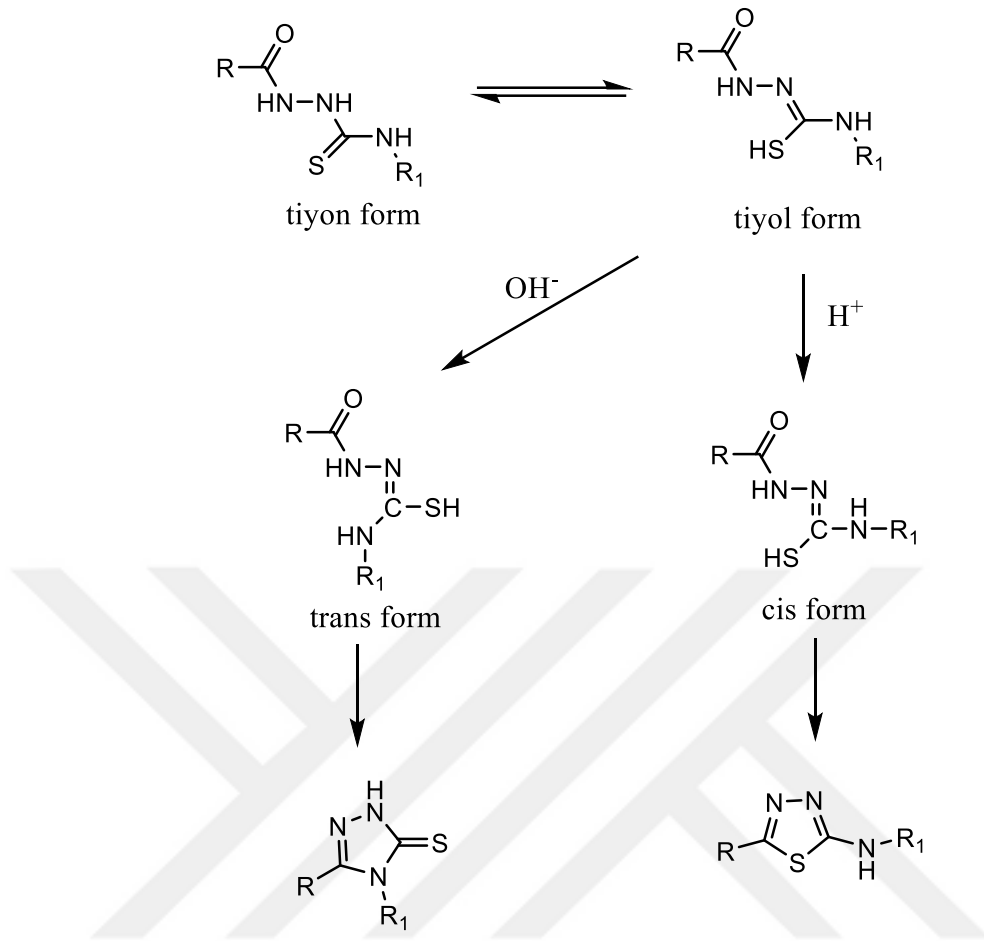
Bileşik	R	Bileşik	R
5a	CH ₃	5i	C ₆ H ₅
5b	C ₂ H ₅	5j	4-CH ₃ C ₆ H ₄
5c	C ₃ H ₇	5k	4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄
5d	C ₃ H ₅	5l	4-NO ₂ C ₆ H ₄
5e	C ₄ H ₉	5m	4-FC ₆ H ₄
5f	C ₆ H ₁₁	5n	4-ClC ₆ H ₄
5g	C ₆ H ₅ CH ₂	5o	4-BrC ₆ H ₄
5h	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	5p	2,4-diClC ₆ H ₃

Karboksilik asid hidrazidlerinin, süstitüe izotiyosiyanatlarla reaksiyonu ile oluşan açiltiyosemikarbazidler ortamın pH'sına ve katalizöre bağlı olarak 1,3,4-tiyadiazol, 1,2,4-triazol ya da 1,3,4-oksadiazol türevlerini verebilirler. Asidik pH 1,3,4-tiyadiazole siklizasyonu sağlarken, alkali pH 1,2,4-triazol siklizasyonunu sağlar (Arndt ve Bielich, 1923). Alkali ve iyot varlığında ise 1,3,4-oksadiazol halkası meydana gelir.

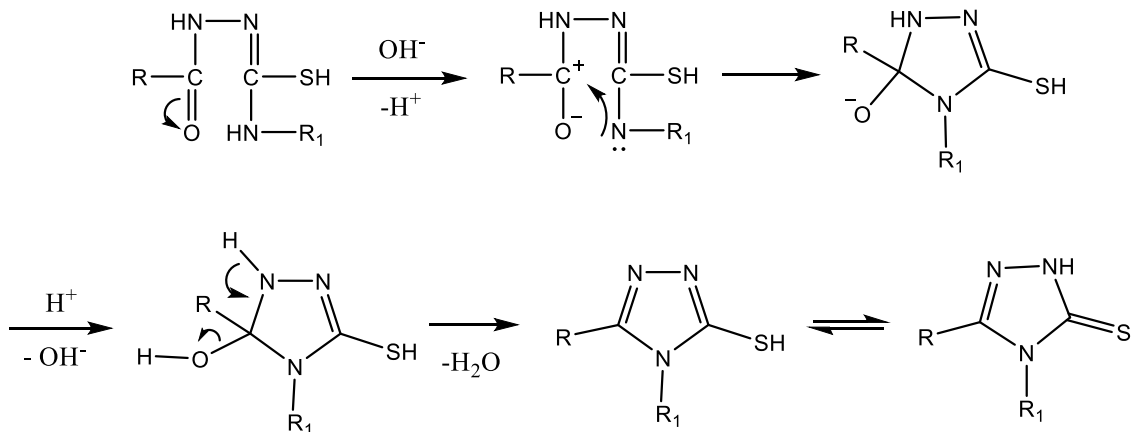


Açiltiyosemikarbazidlerin 1,3,4-tiyadiazol veya 1,2,4-triazol yapısını oluşturacak şekilde siklizasyona uğraması, ilgili açiltiyosemikarbazid türevlerinin enolik formlarının *cis* ya da *trans* şeklinde stabilize olmasına bağlıdır. Literatüde tiyosemikarbazidlerin *cis* veya *trans* şekillerinde elde edildiğine dair bir kayıt bulunmamasına karşın, 1896'da Freund (Freund, 1896) 1,3,4-tiyadiazol halkasının tiyosemikarbazidlerin *cis* yapısı üzerinden, triazol halkasının da *trans* yapısı üzerinden oluştuğunu ifade etmiştir. 1970 yılında Demetrescu ve Manu da yürüttükleri çalışmalarda bu bulguları doğrulamışlardır (Demetrescu ve Manu, 1970).

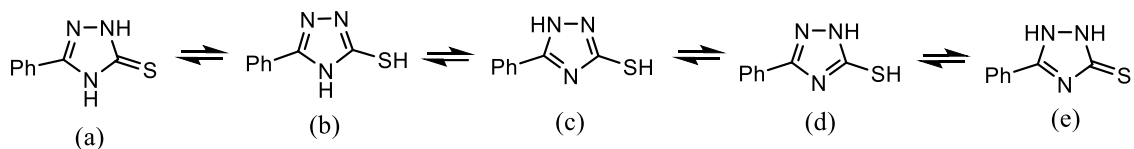
1-Açıl-4-sübstitüe tiyosemikarbazidlerde denge halinde bulunan tiyon ve tiyol tautomer durumlarından tiyol durum C=N eksenine göre *cis* ya da *trans* yapıda bulunabilmekte ve bu noktadan hareketle farklı heterosiklik yapıların oluşmasına neden olmaktadır. Asid katalizörler *cis* formu stabil kıldıklarından 1,3,4-tiyadiazol siklizasyonunu sağlarken, alkali katalizörler *trans* formu stabil kılmakta ve 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısının oluşumunu sağlamaktadır.



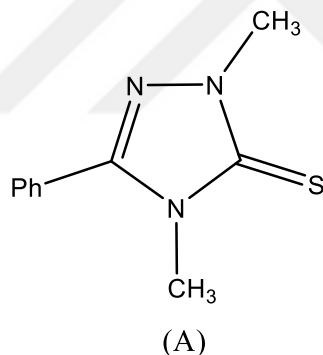
Tiyosemikarbazid türevlerinde N^4 azotunun nükleofilik gücü, alkali ortamda karbonil ve tiyokarbonil gruplarından daha fazladır. Bu noktadan hareketle, tiyosemikarbazid grubu N^4 azotu üzerindeki hidrojeni proton halinde verebilmekte ve N üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti, elektron yoğunluğu düşmüş karbonil grubuna hücum ederek C-N bağını oluşturmaktadır. Suyun protonunun oksijene verilmesi ve ardından molekülden suyun ayrılmasıyla oluşan halkalı sistem aromatize olmaktadır (Zabikcy, 1970).



İfade edilen mekanizmaya göre oluşan triazol halkaları tiyon ya da tiyol durumunda bulunabilir. Literatürde bu yapının katı halde tiyon formunu tercih ettiği belirtilmiş ve ilgili yapıların çözültide, çözücüye bağlı olarak farkı tautomerik formlarda bulunabileceği ifade edilmiştir (Kubota ve Uda, 1973; Blackman ve Polya, 1970). Kubota ve Uda 3 azotu da nonsüstitüe olan 3-fenil-1,2,4-triazolin-5-tiyon yapısı için aşağıdaki formülleri raporlamışlardır (Kubota ve Uda, 1973).



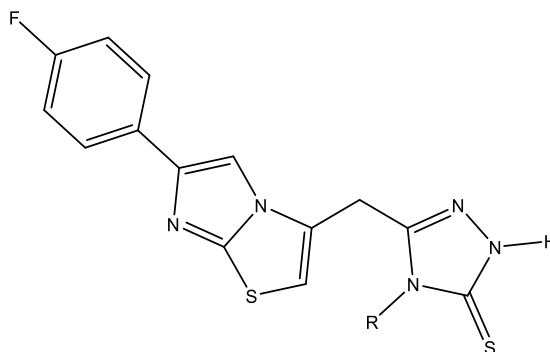
Araştırmacılar ilgili yapılardan hangisinin temel yapı olduğunu belirlemek için beş tautomerik forma karşılık gelen dimetil türevlerini ayrı ayrı sentezlemişler ve etanolde alınan UV spektrum verilerini kıyaslayarak aşağıda açık formülü verilen maddenin (A) UV bulguları ile kendi hazırladıklarının oldukça yakın olmasından dolayı sentezledikleri bileşiğin yapısının (a) formunda olduğunu ifade etmişlerdir (Kubota ve Uda, 1973).



Literatürde her iki formu da savunan çalışmalar mevcuttur (Ulusoy ve ark., 1998; Cesur ve ark., 1989; Ergenç ve ark., 1992; Küçükgülzel ve ark., 1999; 2000; 2001; Ergenç ve ark., 1996; Ye ve ark., 2007; Ashok ve ark., 2007).

Bu çalışmada sentezi yapılan **5a-p** bileşiklerinin spektral bulgularının değerlendirilmesi sonucunda katı madde halinde tiyon formunda bulundukları değerlendirilmesi yapılmıştır.

Sentezlenen tiyosemikarbazid türevlerine ait bazı fizikokimyasal ve analitik veriler **Tablo 4-8**'de verilmiştir.

Tablo 5-8: 5a-p bileşiklerine ait bazı fizikokimyasal ve analitik veriler**5a-p**

Bileşikler	Kapalı Formül	MA (g/mol)	Verim (%)	ED (°C)	Elementel Analiz		
					Teorik (%) / Bulunan (%)		
					C	H	N
5a	C ₁₅ H ₁₂ FN ₅ S ₂	345,41	88,25	287-288	52,16	3,50	20,28
					51,95	3,83	20,08
5b	C ₁₆ H ₁₄ FN ₅ S ₂	359,44	80,68	281-282	53,47	3,93	19,48
					53,92	3,43	19,05
5c	C ₁₇ H ₁₆ FN ₅ S ₂	373,46	84,07	254-255	54,67	4,32	18,75
					54,39	4,65	18,64
5d	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ S ₂	371,45	78,07	277-278	54,97	3,80	18,85
					54,66	3,89	18,42
5e	C ₁₈ H ₁₈ FN ₅ S ₂	387,49	74,32	241-242	55,79	4,68	18,07
					55,42	4,71	17,68
5f	C ₂₀ H ₂₀ FN ₅ S ₂	413,53	77,67	274-275	58,09	4,88	16,94
					57,78	5,22	16,73
5g	C ₂₁ H ₁₆ FN ₅ S ₂ .EtOH	467,58	86,40	273-274	59,08	4,74	14,98
					58,76	4,85	14,67
5h	C ₂₂ H ₁₈ FN ₅ S ₂	435,53	84,95	241-242	60,67	4,17	16,08
					60,45	4,53	15,86
5i	C ₂₀ H ₁₄ FN ₅ S ₂ .EtOH	453,55	93,92	217-218	58,26	4,44	15,44
					58,71	4,35	15,08
5j	C ₂₁ H ₁₆ FN ₅ S ₂ .EtOH	467,58	86,40	262-263	59,08	4,74	14,98
					59,47	4,95	15,22
5k	C ₂₁ H ₁₆ FN ₅ OS ₂ .EtOH	483,58	88,92	270-271	57,13	4,59	14,48
					56,84	4,55	14,37

5l	$C_{20}H_{13}FN_6O_2S_2 \cdot 0,5EtOH$	475,51	79,07	248-249	53,04	3,39	17,67
					53,43	3,62	17,26
5m	$C_{20}H_{13}F_2N_5S_2 \cdot 0,5EtOH$	448,51	76,70	256-257	56,24	3,60	15,62
					56,46	3,81	15,88
5n	$C_{20}H_{13}ClFN_5S_2 \cdot 0,5EtOH$	464,96	67,96	238-239	54,25	3,47	15,06
					54,13	3,18	15,48
5o	$C_{20}H_{13}BrFN_5S_2 \cdot 0,5EtOH$	509,41	90,69	267-268	49,51	3,17	13,75
					49,14	2,82	13,23
5p	$C_{20}H_{12}Cl_2FN_5S_2$	476,37	82,05	234-235	50,43	2,54	14,70
					50,18	2,52	14,79

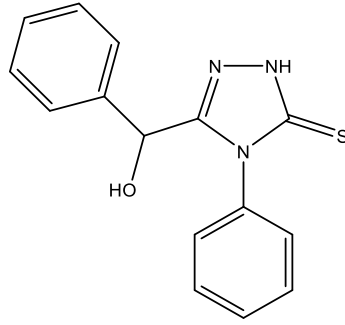
5.5.1. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.5.1.1. UV Verileri

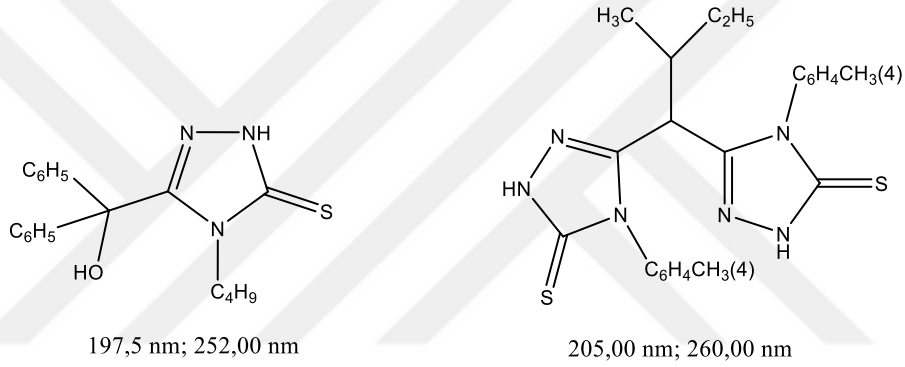
4-Alkil/aralkil/aril-2,4-dihidro-5-((6-(4-fluorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin (**5a-p**) etanol içerisinde alınan UV spektrumlarında, N-alifatik süstitüe **5a-e** türevleri 255,50-252,50 nm ve 202,50-200,00 nm değerlerinde, N-sikloalkil, aralkil ve aril süstitüe **5f-p** türevleri ise 259,50-251,50 nm ve 204,50-201,00 nm değerlerinde birer maksimum vermişlerdir. **5a-e** türevlerinin sentezinde kullanılan **4a-e** bileşikleri ile karşılaştırma yapıldığında **4a-e** türevlerinin 249,00 – 247,00 nm aralığında gözlemlenen bandları 255,50-252,50 nm'ye kaymış, 200,50 – 198,65 nm'de gözlemlenen bandları ise 202,50-200,00 nm aralığına kaymıştır. **5f-p** türevlerinin sentezinde kullanılan **4f-p** bileşikleri ile karşılaştırma yapıldığında **4f-p** türevlerinin 243,50 – 241,50 nm aralığında gözlemlenen bandları 259,50-251,50 nm'ye kaymış, 201,12 – 199,00 nm'de gözlemlenen bandları ise 204,50-201,00 nm aralığına kaymıştır.

Spektrumda izlenen absorpsiyon değerleri, aşağıda ifade edilen literatür bulguları ile uyum göstermektedir.

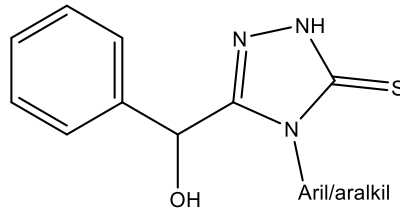
Cesur ve ark. aşağıdaki yapıda 223,00-226,00 ve 257,00 nm'de iki maksimum gözlemlediklerini raporlamışlardır (Cesur ve ark., 1989).



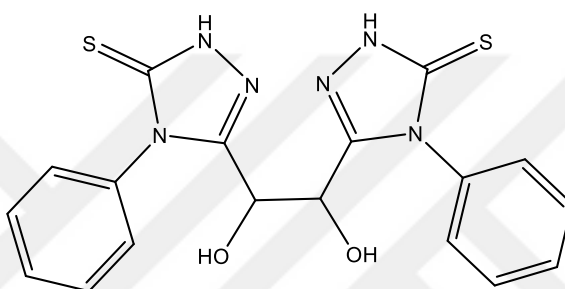
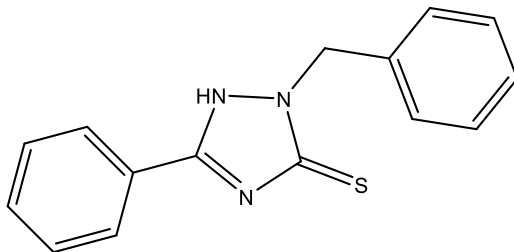
Anabilim dalımızda 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri üzerinde çalışmış araştırmacılardan İlhan ve Ulusoy, iki ayrı çalışmada aşağıda formülleri verilen molekülleri sentezlemiş ve ilgili bileşiklerin 197,50, 205,00 nm ve 252,00, 260,00 nm değerlerinde 2 maksimum verdiğini raporlamışlardır (İlhan, 1988; Ulusoy, 1993).



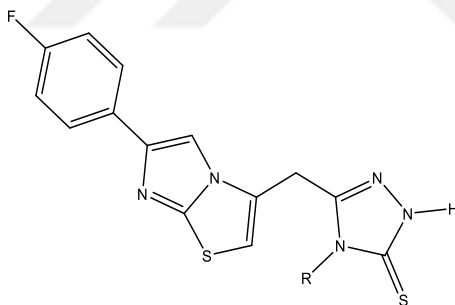
Yiğit, aşağıda formülü verilmekte olan sentezlediği 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin 256,50-260,00 ve 202,50-207,00 nm aralıklarında iki ayrı maksimum verdiğini raporlamıştır (Yiğit, 2004).



Durant 1-benzil-3-fenil- Δ^3 -1,2,4-triazolin-5-tiyon için 260,50 nm (EtOH), Ram 1,2-bis(4-fenil-1,2,4-triazolin-5-tiyon-3-il)glikol için 260 nm (MeOH) değerlerini raporlamıştır (Durant, 1967; Ram, 1978).



Tablo 5-9: Bileşik 5a-p'nin UV verileri



5a-p

Bileşikler	R	$\lambda_{\text{maks EtOH nm}} (\epsilon)$
5a	CH ₃	252,50 (ϵ 22046); 200,00 (ϵ 18068)
5b	C ₂ H ₅	255,50 (ϵ 24065); 200,50 (ϵ 16654)
5c	C ₃ H ₇	255,50 (ϵ 29744); 200,00 (ϵ 19414)
5d	C ₃ H ₅	255,50 (ϵ 29678); 202,50 (ϵ 22016)
5e	C ₄ H ₉	254,00 (ϵ 26012); 202,50 (ϵ 19062)
5f	C ₆ H ₁₁	256,00 (ϵ 34024); 204,00 (ϵ 24012)
5g	C ₆ H ₅ CH ₂	255,00 (ϵ 36032); 204,50 (ϵ 22046)

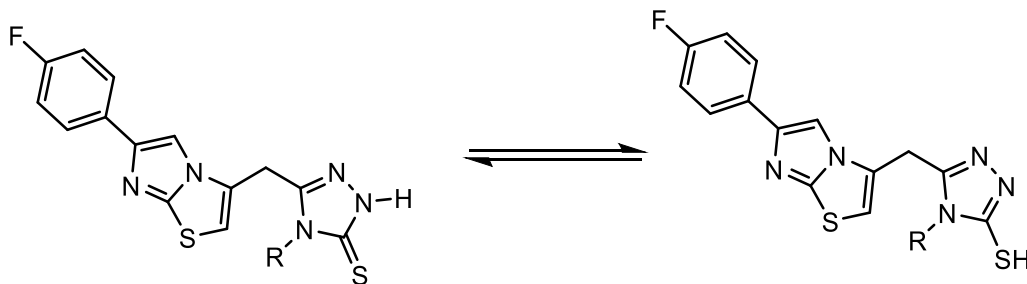
5h	$C_6H_5CH_2CH_2$	255,50 (ε 26084); 201,73 (ε 19502)
5i	C_6H_5	251,50 (ε 26044); 202,00 (ε 18774)
5j	$4-CH_3C_6H_5$	256,50 (ε 26684); 201,50 (ε 19220)
5k	$4-(CH_3O)C_6H_5$	258,50 (ε 28854); 201,50 (ε 19920)
5l	$4-NO_2C_6H_5$	252,50 (ε 25208); 202,00 (ε 16924)
5m	$4-FC_6H_5$	256,00 (ε 30044); 202,00 (ε 16654)
5n	$4-ClC_6H_5$	252,00 (ε 24620); 201,00 (ε 18858)
5o	$4-BrC_6H_5$	258,50 (ε 25860); 204,00 (ε 15042)
5p	$2,4-diClC_6H_5$	259,50 (ε 23042); 204,00 (ε 18052)

5.5.1.2. IR Verileri

4-Alkil/aralkil/aril-2,4-dihidro-5-((6-(4-fluorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**5a-p**) yapısındaki maddelerin IR spektrumlarında N-H gerilme titreşimleri $3164-3104\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenmiştir. Bu değerler N-H gruplarının hidrojen bağı yaptığını düşündürmektedir. Hidrojen bağının cinsini saptamak için seyreltik kloroformlu çözeltide spektrum tekrar alınmaya çalışılmış, ancak maddenin çözünürlüğü yeterli olmadığı için ölçüm yapılamamıştır. Bileşik **5a-p**'nin aromatik C-H gerilme bandları $3098 - 3016\text{ cm}^{-1}$ aralığında, alifatik asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları sırasıyla $2980 - 2906\text{ cm}^{-1}$ ve $2891 - 2836\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında, aromatik C=N ve C=C gerilme bandları $1597 - 1412\text{ cm}^{-1}$ aralığında, alifatik asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları $1419 - 1329\text{ cm}^{-1}$ aralığında, C-N gerilme bandları $1298 - 1138\text{ cm}^{-1}$ aralığında, C=S gerilme bandları $1230 - 1213\text{ cm}^{-1}$ aralığında, aromatik C-F gerilme bandları $1160 - 1147\text{ cm}^{-1}$ aralığında, aromatik 1,4-disüstitüsyon bandları $847 - 810\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenmiştir. **5l** bileşiğinin NO_2 gerilme bandları $1600, 1372\text{ cm}^{-1}$ değerlerinde, **5p** bileşiğinin aromatik 1,2,4-trisüstitüsyon bandları $860, 830\text{ cm}^{-1}$ değerlerinde, **5p** bileşiğinin aromatik C-Cl gerilme bandı 737 cm^{-1} değerinde, **5g** bileşiğinin aromatik monosüstitüsyon bandları 748 ve 695 cm^{-1} değerlerinde, **5h** bileşiğinin aromatik monosüstitüsyon bandları $750, 704\text{ cm}^{-1}$ değerlerinde, **5i** bileşiğinin aromatik monosüstitüsyon bandları $770, 690\text{ cm}^{-1}$ değerlerinde, **5n** bileşiğinin aromatik

C-Cl gerilme bandı 727 cm^{-1} değerinde, **5o** bileşiğinin aromatik C-Br gerilme bandı 654 cm^{-1} değerinde gözlemlenmiştir.

5a-p bileşiklerinde komşu durumda olan N-H ve C=S grupları nedeniyle tiyon-tiyol totomerisi söz konusudur.



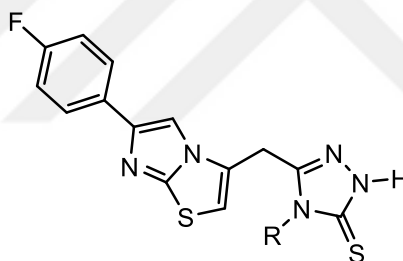
Katı fazda S-H grubunun $2600\text{-}2550\text{ cm}^{-1}$ 'de zayıf bir band, C=S grubunun ise $1200\text{-}1050\text{ cm}^{-1}$ 'de kuvvetli bir band vermekte olduğu literatürde raporlanmıştır (Williams ve Fleming, 1989).

5a-p bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde $2600\text{-}2550\text{ cm}^{-1}$ arasında herhangi bir band gözlemlenmemesi maddelerin tiyon yapısında olduğunu düşündürmektedir. **5a-p** bileşiklerinin sentezinde kullanılan **4a-p** bileşiklerinin karbonil grubu, ilgili sentez aşamasında halka kapanmasını takiben kaybolmaktadır. **4a-p** ve **5a-p**'nin IR spektrumları incelendiğinde, **4a-p**'nin $1681\text{--}1654\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenen C=O bandlarının **5a-p** bileşiklerinde kaybolduğu saptanmış ve bu bulgular **5a-p** bileşiklerinin oluşumunu doğrulamıştır.

Literatürde C=S gerilme bandı için Khanum ve ark., $1240\text{-}1230\text{ cm}^{-1}$ (Khanum ve ark., 2005), Turan-Zitouni ve ark. $1399\text{-}1374\text{ cm}^{-1}$ (Turan-Zitouni ve ark., 2005), Mekuskiene ve Vainilavicius $1348\text{-}1324\text{ cm}^{-1}$ (Mekuskiene ve Vainilavicius, 2006), Akhtar ve ark. 1200 cm^{-1} (Akhtar ve ark., 2007), Hashem ve ark. $1250\text{-}1249\text{ cm}^{-1}$ (Hashem ve ark., 2007), Amir ve Kumar $1120\text{--}1080\text{ cm}^{-1}$ (Amir ve Kumar, 2007), Cesur ve ark. $1210\text{-}1170\text{ cm}^{-1}$ (Cesur ve ark., 1989), değerlerini raporlamışlardır. Tiyokarbonil grubu azot atomuna bağlı olduğundan spektrumlarda $1250\text{-}1020\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlemlenen C=S gerilme titreşim bandı yanı sıra $1563\text{-}700\text{ cm}^{-1}$ arasında geniş ve C-N gerilme titreşiminin etkileşiminden kaynaklanan başka bandlar görülebileceği klasik spektroskopi kitaplarında bildirilmektedir (Silverstein ve Bassler, 1962). Mohsen ve ark. N,N'-disüstitüe tiyoürelerin IR spektrumlarında C=S bandlarını inceledikleri çalışmalarında C=S grubunun komşusundaki iki azot atomu nedeniyle delokalize olduğunu ve karışmış

vibrasyonel etkileşimler nedeniyle 1550-1512; 1350; 1180-1135 ve 970-930 cm^{-1} 'de dört farklı alanda absorpsiyonların gözlemlendiğini ve 1350 cm^{-1} 'dekinin C=S geriliminden kaynaklandığını raporlamıştır (Mohsen ve ark., 1973). Yiğit 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi maddelerinin IR spektrumlarında 1288-1175 cm^{-1} bölgesinde izlenen bandları C=S ve C-N gerilme titreşimleri olarak raporlamıştır (Yiğit, 2004). Blackman ve Polya da 1,2,4-triazol-3-tiyonlarda gözlemlenen 1290-1155 cm^{-1} 'deki bandın C=S geriliminden kaynaklandığını ve ayrıca 1170-1130 cm^{-1} 'de süstitüe triazollerin karakteristiği olan keskin bir bandın da gözlemlendiğini raporlamışlardır (Blackman ve Polya, 1970). Elde edilen sonuçların literatür ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. **5g**, **5i-o** bileşikler safılaştırma esnasında etanol tuttuğu için IR spektrumlarında sırasıyla 3465, 3413, 3478, 3506, 3347, 3377, 3345, 3353 cm^{-1} değerlerinde O-H gerilme titreşimleri gözlemlenmiştir. **5a-p** bileşiklerinin IR spektrum bulguları **Tablo 4-10**'da verilmiştir.

Tablo 5-10: Bileşik **5a-p**'nin IR verileri



5a-p

Band	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	5h	5i	5j	5k	5l	5m	5n	5o	5p
N-H g.b.	3130, 3112	3140, 3107	3147, 3110	3142, 3108	3117	3164, 3113	3134	3106	3104	3118	3140	3130	3128	3128	3129	3115
Aromatik C-H g.b.	3056, 3033	3088, 3030	3078, 3023	3078, 3016	3086, 3035	3070, 3020	3098, 3020	3056, 3028	3077, 3045	3091, 3038	3088, 3041	3086, 3048	3066, 3049	3093, 3047	3090, 3049	3080, 3061
Alifatik asimetrik ve simetrik C-H g.b.	2939, 2847	2978, 2872	2967, 2873	2980, 2891	2930, 2870	2940, 2859	2916, 2878	2954, 2858	2974, 2874	2975, 2850	2935, 2847	2917, 2849	2929, 2839	2934, 2859	2941, 2862	2906, 2836
NO ₂ g.b.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1600, 1372	-	-	-	-
Aromatik C=N ve C=C g.b.	1597, 1582, 1515,	1591, 1579, 1492,	1595, 1547, 1502,	1596, 1548, 1532,	1596, 1569, 1502,	1596, 1517, 1552, 1475	1594, 1564, 1512,	1588, 1574, 1538, 1454	1591, 1566, 1532, 1483	1586, 1571, 1512, 1476	1568, 1568, 1465, 1423	1583, 1552, 1516, 1468	1587, 1522, 1514, 1460	1582, 1573, 1487, 1462	1574, 1517, 1468, 1442	1585, 1576, 1467, 1412

	1468	1471	1460	1452	1468		1450									
Alifatik asimetric ve simetrik C-H e.b.	1407, 1343	1409, 1390	1409, 1387	1412, 1345	1414, 1352	1410, 1341	1419, 1374	1415, 1368	1407, 1349	1408, 1342	1411, 1348	1409, 1329	1404, 1336	1403, 1344	1409, 1344	1408, 1384
C-N gerilme bandı	1275, 1244	1278, 1190	1265, 1234	1287, 1237	1287, 1256	1289, 1234	1285, 1250	1270, 1206	1290, 1262	1286, 1261	1298, 1257	1258, 1138	1292, 1269	1284, 1255	1284, 1257	1264, 1250
C=S g.b.	1221	1230	1221	1221	1217	1218	1230	1223	1220	1220	1219	1221	1217	1213	1216	1214
Aromatik C-F g.b.	1151	1157	1150	1147	1148	1148	1158	1156	1156	1159	1151	1157	1152	1160	1150	1154
Aromatik 1,2,4-trisübstitüsyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	860, 830
Aromatik 1,4-disübstitüsyon	847	835	835	835	838	838	836	840	840	843, 817	840, 812	835, 813	834, 818	839, 814	838, 817	810
Aromatik monosübstitüsyon	-	-	-	-	-	-	748, 695	750, 704	770, 690	-	-	-	-	-	-	-
Aromatik C-Cl g.b.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	727	-	737
Aromatik C-Br g.b.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	654	-

5.5.1.3. ¹H-NMR Verileri

4a-p türevlerinin tiyosemikarbazid artığının siklizasyonu ile elde edilen **5a-p** yapısındaki bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında halka kapanmasını destekleyen en önemli bulgu, başlangıç maddeleri tiyosemikarbazid türevlerinin siklizasyona katılan N¹-H ve N⁴-H hidrojenlerine ait 10,11 – 10,89 ppm ve 8,08 – 10,15 ppm aralığında gözlemlenen rezonansların spektrumdan kalkması, başlangıç maddelerinde 9,20 – 10,51 ppm aralığında gözlemlenen N²-H hidrojenine ait rezonansın da literatürde belirtildiği gibi 13,26 – 14,05 ppm aralığında gözlenmesidir (Terzioğlu ve ark., 1998; Küçükgül ve ark., 2001; Yiğit, 2004; Küçükgül ve ark., 1999; Küçükgül ve ark., 2000; Ye ve ark., 2007; Ashok ve ark., 2007; Khalil, 2006; Kaymakçioğlu ve ark., 2006). N-H ve komşu konumda bulunan C=S arasında tautomeri söz konusudur. Literatür incelendiğinde, pek çok araştırmacı 13-14 ppm aralığında saptanan ilgili rezonansı 1,2,4-triazol halkasının 2. konumundaki N-H protonu olarak değerlendirip, molekülün çözeltide tiyon formunda

olduğunu raporlamışken, az sayıdaki araştırmacı ise bu bölgedeki rezonansı SH protonu olarak değerlendirmiş ve ilgili protonu tiyol protonu olarak raporlamıştır (Elkholy ve ark., 2006; Holla ve ark., 2003). **5a-p** bileşiklerine ait imid.tiy. C₃-CH₂ protonları 4,10 – 4,58 ppm aralığında singlet 2H olarak gözlemlenmiştir. **5b, 5d, 5e, 5g-p** bileşikleri imid.tiy. C₂-H protonları 6,86 – 7,52 ppm aralığında 1H integral değerinde singlet olarak gözlemlenmiştir. **5a, 5c, 5f** imid.tiy. C₂-H ve 4-FPh C_{3,5}-H protonları ise 6,89 – 7,55 ppm aralığında 3H, multiplet olarak birlikte gözlemlenmiştir. **5b, 5d, 5e, 5h-p** bileşikleri 4-FPh C_{3,5}-H protonları 7,22 – 7,35 ppm aralığında triplet 2H olarak gözlemlenmiştir. Bileşik **5g** Ar-H protonları 7,19-7,34 m, 7H ve 7,78-7,86, m, 2H integral değerlerinde gözlemlenmiştir. Bileşik **5a** 4-FPh C_{2,6}-H protonları 7,70-7,89 ppm 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5b-e, 5h, 5k-p** 4-FPh C_{2,6}-H protonları 7,92 – 7,79 ppm aralığında dd, 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5a-e, 5g-p** bileşikleri imid.tiy. C₅-H protonları 7,97-8,53 ppm aralığında singlet, 1H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5f** bileşiği 4-FPh C_{2,6}-H ve imid.tiy. C₅-H protonları 7,60 – 8,44 ppm aralığında m, 3H olarak gözlemlenmiştir. Triazol NH protonları **5g** ve **5i** bileşiklerinde çözücü değişimi nedeniyle gözlemlenememiştir. Bu bileşikler dışındaki triazol türevi bileşiklerde ise 13,28 – 14,05 ppm aralığında s, 1H olarak gözlemlenmiştir. İlgili ortak protonlara ait veriler literatürle uyumludur (Andreani ve ark., 1991; Abignente ve ark., 1989; Andreani ve ark., 1987; Robert ve Panouse, 1982; Andreani ve ark., 2001b; Andreani ve ark., 2000c; Andreani ve ark., 2000b; Andreani ve ark., 1999; Ikeda ve ark., 2000; Kovalenko ve ark., 2002; Marchetti ve ark., 1973; Gellis ve ark., 2001; Saldabol ve ark., 2001; Harraga ve ark., 1994).

Triazol halkasının 4 konumundaki süstitüentlerle ilgili rezonanslar da spektrumun beklenen alanlarında gözlemlenmiştir. 4 konumunda metil artığı içeren **5a** bileşiğinin CH₃ protonları 3,51 ppm'de 3H değerinde singlet olarak gözlemlenmiştir. 4 konumunda etil artığı içeren **5b** bileşiğinin CH₃CH₂ protonları, etil artığının CH₃CH₂ protonları ile etkileşime girerek, triplet olarak ($J = 6,4$ Hz) 1,10 ppm'de 3H integralinde gözlemlenirken CH₃CH₂ protonları da beklenildiği şekilde CH₃CH₂ protonları ile etkileşime girmiş ve quartet olarak ($J = 7,3$ Hz) 3,97 ppm'de 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5c** bileşiğinin -CH₂CH₂CH₃ protonları, -CH₂CH₂CH₃ protonları ile etkileşerek 0,93 ppm'de triplet ($J = 7,4$ Hz) olarak 3H integral değerinde, -CH₂CH₂CH₃ protonları ise komşu CH₃ ve CH₂ protonları ile etkileşerek 1,64 – 1,74 ppm aralığında multiplet olarak 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5c** bileşiği -CH₂CH₂CH₃

protonları ise komşu $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ protonları ile etkileşerek triplet olarak ($J = 7,7$ Hz) 4,00 ppm değerinde gözlemlenmiştir. **5d** bileşiği $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ protonları komşu CH protonu ile etkileşerek 4,77 ppm'de 2H integral değerinde dublet ($J = 6,2$ Hz) olarak gözlemlenmiştir. **5d** bileşiğindeki $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ protonlarından trans konumda olan hidrojen $J = 17,2$ Hz visinal etkileşim ve $J = 1,5$ Hz geminal etkileşim ile 1H integral değerinde, 5,09 ppm değerlerinde dubletin dubleti olarak gözlemlenmiştir. **5d** bileşiğindeki $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ protonlarından cis konumda olan hidrojen $J = 10,4$ Hz visinal etkileşim ve $J = 1,5$ Hz geminal etkileşim ile 1H integral değerinde, 5,19 ppm değerlerinde dubletin dubleti olarak gözlemlenmiştir. **5d** bileşiğinin $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ protonu komşu $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ protonlarıyla etkileşerek 1H integral değerinde multiplet olarak 5,85-5,95 ppm aralığında saptanmıştır. **5e** bileşiğindeki $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ protonları komşu CH_2 protonları ile etkileşerek 0,94 ppm değerinde 3H integral değerinde triplet olarak ($J = 7,4$ Hz) gözlemlenmiştir. **5e** bileşiğindeki $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ protonları komşu $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ protonları ile etkileşerek 2H integral değerinde multiplet olarak 1,33-1,42 ppm aralığında saptanmıştır. **5e** bileşiğindeki $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ protonları komşu $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ protonları ile etkileşerek 2H integral değerinde multiplet olarak 1,62 – 1,72 ppm aralığında gözlemlenmiştir. **5e** bileşiğindeki $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ protonları komşu CH_2 protonlarıyla etkileşerek 4,04 ppm değerinde triplet olarak ($J = 7,9$ Hz) 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5f** bileşiğinin sikloheksil artığına ait protonlar 1,01-1,58 ppm m, 5H ve 1,66-1,86 ppm, m, 5H olarak gözlemlenmiştir. Bu protonlardan yukarı alanda olan 5H değerindeki protonların aksiyal protonlara, aşağı alanda gözlemlenen 5H integral değerindeki protonların ise ekvatoryal protonlara ait olduğu yorumlanmıştır (Balcı, 2004 p. 125; Silverstein ve ark., 1981).

5g bileşiğinin Ar-H protonları 7,19-7,34 ppm aralığında m, 7H olarak, 7,78-7,86 ppm aralığında m, 2H olarak gözlemlenmiştir. **5h** bileşiğine ait $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ protonları komşu CH_2 protonları ile etkileşerek 3,00 ppm değerinde 2H integral değerinde triplet ($J = 7,9$ Hz) olarak gözlemlenmiştir. **5h** bileşiğine ait $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ protonları komşu CH_2 protonları ile etkileşerek 4,22 ppm'de triplet olarak ($J = 7,7$ Hz) 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5h** bileşiğine ait C_6H_5 - protonları 5H integral değerinde 7,20 – 7,31 ppm aralığında multiplet olarak gözlemlenmiştir.

Sentezlenen yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinden, triazol artığının 4 konumunda aril sübstitüsyonu taşıyan **5i-p** bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında ilgili aromatik protonlara ait pikler, beklenen bölgelerde saptanmıştır. **5i** bileşiğine ait Ar-H protonları 7,43-7,59 ppm aralığında m, 5H olarak ve 7,80-7,85 ppm aralığında m, 2H olarak gözlemlenmiştir. **5j** bileşiğine ait $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ - protonları 2,35 ppm'de singlet olarak 3H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5j** bileşiği 7,34-7,37 ppm aralığında m, 4H Ar-H protonları gözlemlenmiş, 7,84 ppm'de dd, 2H, Ar-H protonları gözlemlenmiştir. **5k** bileşiğine ait $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ protonları 3,79 ppm'de singlet olarak 3H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5k** bileşiğin $4\text{OCH}_3\text{Ph}$ $\text{C}_{3,5}$ -H protonları 7,08 ppm'de d, $J = 8,8$ Hz, 2H olarak gözlemlenmiştir. **5k** bileşiğin $4\text{OCH}_3\text{Ph}$ $\text{C}_{2,6}$ -H protonları 7,44 ppm'de $J = 8,9$ Hz, 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5l** bileşiğinin 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasının 4 konumuna sübstitüe 4- NO_2Ph grubunun 4 konumundaki nitro grubu 2. cins sübstitüenttir ve halkadan elektron çeker. Bu noktadan hareketle, 4- NO_2Ph $\text{C}_{2,6}$ -H protonları 4- NO_2Ph $\text{C}_{3,5}$ -H protonlarına göre daha fazla gölgelenmiştir ve daha yukarı alanda gözlemlenmesi beklenir. 4- NO_2Ph $\text{C}_{2,6}$ -H protonları 7,83 – 7,97 ppm değerleri arasında 2H integral değerinde multipler olarak gözlemlenmiştir. 4- NO_2Ph $\text{C}_{3,5}$ -H protonları ise daha az gölgelendiğinden daha aşağı alanda 8,05 – 8,87 ppm değerleri arasında multipler olarak 2H integral değerinde gözlemlenmiştir.

Aromatik halkaya bağlı halojenler indüktif etkileri nedeniyle elektron çekici aktivite gösterirken, rezonans etkileri nedeniyle elektron verici olarak etki gösterirler ve halka içindeki elektron akımlarını etkilerler. Rezonans etkilerinin öne çıktığı bu durum $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ sırası ile azalmaktadır (Solomon ve Fryhle, 2002). Bu noktadan hareketle o-konumunda bulunan protonlar daha fazla gölgelenirler ve daha yukarı alanda gözlemlenirler.

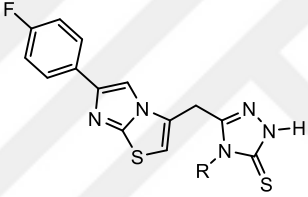
5m bileşiğinin 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasının 4 konumuna sübstitüe 4-FPh artığının $\text{C}_{3,5}$ -H protonları $\text{C}_{2,6}$ -H protonlarından daha fazla gölgelenmektedir ve daha yukarı alanda gözlemlenmesi beklenmektedir. **5m** bileşiğinin 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasının 4 konumuna sübstitüe 4-FPh artığının $\text{C}_{3,5}$ -H protonları 7,43 ppm'de 2H integral değerinde triplet ($J = 8,7$ Hz) olarak gözlemlenmiştir. **5m** bileşiğinin 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasının 4 konumuna sübstitüe 4-FPh artığının $\text{C}_{2,6}$ -H protonları ise göreceli olarak daha az gölgelenmiş ve daha aşağı alanda 7,56 – 7,64 ppm değerleri arasında 2H integral değerinde multipler olarak gözlemlenmiştir. **5n** bileşiğinin 1,2,4-triazol-3-tiyon

halkasının 4 konumuna süstitüe 4-ClPh artığının artığının C_{3,5}-H protonları C_{2,6}-H protonlarından daha fazla gölgelenmektedir ve daha yukarı alanda gözlemlenmesi beklenmektedir. **5n** bileşığının 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasının 4 konumuna süstitüe 4-ClPh artığının C_{3,5}-H protonları 7,55 ppm değerlerinde dubletin dubleti olarak ($J = 8,6, 2,0$ Hz) 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5n** bileşığının 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasının 4 konumuna süstitüe 4-ClPh artığının C_{2,6}-H protonları ise C_{3,5}-H protonlarına göre daha az gölgelenmiş ve daha aşağı alanda 7,65 ppm değerlerinde dubletin dubleti olarak ($J = 8,7, 2,0$ Hz) 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5o** bileşığının 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasının 4 konumuna süstitüe 4-BrPh artığının artığının C_{3,5}-H protonları C_{2,6}-H protonlarından daha fazla gölgelenmektedir ve daha yukarı alanda gözlemlenmesi beklenmektedir. **5o** bileşığının 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasının 4 konumuna süstitüe 4-BrPh artığının artığının C_{3,5}-H protonları 7,51 ppm değerlerinde dubletin dubleti olarak ($J = 8,6, 1,8$ Hz) 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5o** bileşığının 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasının 4 konumuna süstitüe 4-BrPh artığının artığının C_{2,6}-H protonları ise C_{3,5}-H protonlarına göre daha az gölgelenmiş ve daha aşağı alanda 7,78 ppm değerlerinde dubletin dubleti olarak ($J = 8,7, 1,9$ Hz), 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5p** bileşığının 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasının 4 konumuna süstitüe 2,4-diClPh artığının 2,4-diClPh C_{5,6}-H protonları 7,64-7,71 ppm değerleri arasında multipler olarak 2H integral değerinde gözlemlenmiştir. **5p** bileşığının 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasının 4 konumuna süstitüe 2,4-diClPh artığının 2,4-diClPh C₃-H protonu ise $^4J_{\text{meta}}$ etkileşmesine uğrayarak ($J = 1,3$ Hz) dublet olarak 1H integral değerinde 7,89 ppm değerinde gözlemlenmiştir.

Bileşik **5g** saflaştırma esnasında etanol tutmuştur. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda EtOH-CH₃ protonları 1,05 ppm değerinde yaygın singlet olarak, EtOH-CH₂ protonları 3,44 ppm'de yaygın singlet olarak, EtOH-OH protonu ise 6,10 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Bileşik **5i** saflaştırma esnasında etanol tutmuştur. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda EtOH-CH₃ protonları 1,06 ppm'de triplet ($J = 6,8$ Hz) olarak, EtOH-CH₂ protonları 3,45 ppm'de quartet ($J = 6,4$ Hz) olarak, EtOH-OH protonu ise 6,07'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Bileşik **5l** saflaştırma esnasında etanol tutmuştur. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda EtOH-CH₃ protonları 1,22 ppm'de yaygın singlet olarak, EtOH-CH₂ protonları 3,42 ppm'de yaygın singlet olarak, EtOH-OH protonu 5,51 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Bileşik **5m** saflaştırma esnasında etanol tutmuştur. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda EtOH-CH₃ protonları 1,07 ppm'de triplet ($J = 7,0$ Hz), EtOH-CH₂ protonları 3,46 ppm'de quartet ($J = 6,8$ Hz)

olarak gözlemlenmiştir. Bileşik **5n** saflaştırma esnasında etanol tutmuştur. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda EtOH-CH_3 protonları 1,06 ppm'de triplet ($J = 7,0$ Hz), EtOH-CH_2 protonları 3,45 ppm'de quartet ($J = 7,0$ Hz) olarak gözlemlenmiştir. Bileşik **5o** saflaştırma esnasında etanol tutmuştur. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda EtOH-CH_3 protonları 1,06 ppm'de triplet ($J = 7,0$ Hz), EtOH-CH_2 protonları 3,45 ppm'de quartet ($J = 7,0$ Hz) olarak gözlemlenmiştir. **5a-p** bileşiklerinin ortak protonlarının $^1\text{H-NMR}$ verileri **Tablo 4-11**'de verilmiştir. Sentezlenen bazı triazol türevleri elementel analizde etanol tutmamışken $^1\text{H-NMR}$ verilerinde etanol nemine ait piklere rastlanmıştır, ilgili piklerin elementel analiz çekim ve $^1\text{H-NMR}$ çekim zamanlarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tablo 5-11: 5a-p bileşiklerinin ortak protonlarının $^1\text{H-NMR}$ verileri (δ ppm)

 5a-p						
Bileşik	İmid.tiy. C ₃ -CH ₂	İmid.tiy. C ₂ -H	4-FPh C _{3,5} -H	4-FPh C _{2,6} -H	İmid.tiy. C ₅ -H	NH
5a	4,43 (s, 2H)	7,07-7,43 ^a (m, 3H)	7,07-7,43 ^a (m, 3H)	7,70-7,89 (m, 2H)	8,25 (s, 1H)	13,63 (s, 1H)
5b	4,34 (s, 2H)	7,14 (s, 1H)	7,22 (t, 2H)	7,82 (dd, 2H)	8,15 (s, 1H)	13,65 (s, 1H)
5c	4,49 (s, 2H)	7,22-7,34 ^a (m, 3H)	7,22-7,34 ^a (m, 3H)	7,87 (dd, 2H)	8,26 (s, 1H)	13,68 (s, 1H)
5d	4,44 (s, 2H)	7,35 (s, 1H)	7,29 (t, 2H)	7,88 (dd, 2H)	8,33 (s, 1H)	13,77 (s, 1H)
5e	4,58 (s, 2H)	7,52 (s, 1H)	7,34 (t, 2H)	7,92 (dd, 2H)	8,53 (s, 1H)	13,67 (s, 1H)
5f	4,51 (s, 2H)	6,89-7,55 ^a (m, 3H)	6,89-7,55 ^a (m, 3H)	7,60-8,44 ^b (m, 3H)	7,60-8,44 ^b (m, 3H)	13,58 (s, 1H)
5g	4,29 ^c (s,2H)	7,00 (s,1H)	7,19-7,34 ve 7,78-7,86 (m, 7H; m, 2H)	7,19-7,34 ve 7,78-7,86 (m, 7H; m, 2H)	7,97 (s, 1H)	**
5h	4,10 (s, 2H)	7,07 (s, 1H)	7,35 (t, 2H)	7,85 (dd, 2H)	8,01 (s, 1H)	13,65 (y.s. 1H)

5i	4,12 (s, 2H)	6,86 (s, 1H)	7,23 (t, 2H)	7,43-7,59 ve 7,80-7,85 (m, 5H; m, 2H)	8,09 (s, 1H)	**
5j	4,13 (s, 2H)	6,95 (s, 1H)	7,23 (t, 2H)	7,34-7,37 ve 7,84 (m, 4H ve dd, 2H)	8,11 (s, 1H)	13,28, 13,85 (2s, 1H)
5k	4,22 (s, 2H)	7,22 (s, 1H)	7,31 (t, 2H)	7,89 (dd, 2H)	8,40 (s, 1H)	13,86 (s, 1H)
5l	4,24 (s, 2H)	7,47 (s, 1H)	7,33 (t, 2H)	7,79 (dd, 2H)	8,00 (s, 1H)	13,26 (s, 1H)
5m	4,20 (s, 2H)	7,04 (s, 1H)	7,26 (t, 2H)	7,86 (dd, 2H)	8,20 (s, 1H)	13,91 (s, 1H)
5n	4,16 (s, 2H)	6,97 (s, 1H)	7,23 (t, 2H)	7,83 (dd, 2H)	8,11 (s, 1H)	13,89 (y.s. 1H)
5o	4,19 (s, 2H)	6,99 (s, 1H)	7,23 (t, 2H)	7,84 (dd, 2H)	8,15 (s, 1H)	13,93 (y.s. 1H)
5p	4,17 (s, 2H)	6,90 (s, 1H)	7,23 (t, 2H)	7,82 (dd, 2H)	7,99 (s, 1H)	14,05 (s, 1H)

^a İmid.tiy. C₂-H ve 4-FPh C_{3,5}-H protonları birlikte gözlemlenmiştir.

^b İmid.tiy. C₅-H ve 4-FPh C_{2,6}-H protonları birlikte gözlemlenmiştir.

** Triazol NH piki çözücü değişimi nedeniyle gözlemlenmemiştir.

5.5.1.4. ¹³C-NMR (APT), HSQC (¹³C-¹H) ve HMBC (¹³C-¹H) Verileri

Sentezlenen yeni 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin, (**5a-p**) ilgili spektrumları değerlendirilirken önce ortak karbonlar üzerinde durulmuş, daha sonra sübstituentler ile ilgili detaylar verilmiştir. **5a-p** bileşiklerinin imid.tiy. C₃-CH₂ karbonları 24,19 – 25,95 ppm değerleri arasında, imid.tiy. C₅ karbonları 108,12 – 110,21 ppm değerleri arasında, imid.tiy. C₂ karbonları 110,40 – 114,97 ppm değerleri arasında, 4-FPh C_{3,5} karbonları 115,36 – 116,56 ppm aralığında dublet olarak, imid.tiy. C₃ karbonları 124,75 – 126,96 ppm aralığında, 4-FPh C_{2,6} karbonları 126,86 – 129,99 ppm aralığında dublet olarak, 4-FPhC₁ karbonları 129,74 – 132,25 ppm aralığında dublet olarak, imid.tiy. C₆ değerleri 140,51 – 145,62 ppm değerleri arasında, imid.tiy. C_{7a} değerleri 147,18 – 148,85 ppm değerleri arasında, triazol C=N karbonları 148,32 – 150,98 ppm değerleri arasında, 4-FPh C₄ karbonları 160,82 – 162,80 ppm değerleri arasında dublet olarak, C=S karbonları ise 167,00 – 168,84 ppm değerleri arasında gözlemlenmiştir. Elde edilen veriler literatürle uyumludur (Valls ve ark., 1985; El-Reedy ve Hussain, 1988; Abdelal ve ark., 1993;

Palagiano ve ark., 1995; Barluenga ve ark., 1993; Marin ve ark., 1992; Öhler ve ark., 1988; Dincel ve ark., 2020; Yiğit 2004; Göktaş 2008).

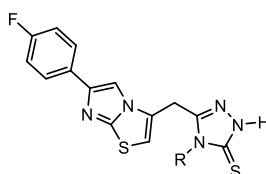
5a-p bileşiklerinin spektrumlarında δ 160,82 – 162,80 ppm değerleri arasında saptanan dubletler, 6 konumuna süstitüe 4-FPh artığının flor taşıyan 4-FPh C₄ karbonunu, δ 126,86 – 129,99 ppm aralığında saptanan dubletler flora göre meta konumunda bulunan 4-FPh C_{2,6} karbonlarını karakterize etmektedir. Florun orto konumundaki 4-FPh C_{3,5} karbonları florun elektron veren mezomerik etkisi ile gölgelenerek δ 115,36 – 116,56 ppm değerleri arasında dublet olarak sinyal vermiştir. Flor süstitüsyonu florun para konumundaki 4-FPh C₁ sinyalinde önemli bir değişiklik oluşturmamış sinyaller δ 129,74 – 132,25 ppm değerlerinde dublet olarak gözlemlenmiştir. Flor süstitüsyonunun benzenin ¹³C kimyasal kaymaları üzerine etki değerleri bu verileri doğrulamaktadır (Williams ve Fleming, 1989).

4-Florofenil ¹⁹F-¹³C etkileşimi gösteren *J* değerleri ¹J_{CF} 246,3 – 240,0 Hz (4-FPh C₄), ²J_{CF} 22,5 – 21,3 Hz (4-FPh C_{3,5}), ³J_{CF} 8,8 – 7,5 Hz (4-FPh C_{2,6}) ve ⁴J_{CF} 2,5 Hz (4-FPh C₁) olarak kaydedilmiştir. 4-Florofenil karbonlarının kimyasal kayma değerlerini, ¹³C-¹⁹F etkileşmesi göstererek dublet şeklinde bölünen ve etkileşme değişmezleri ile konumları doğrulanan sinyaller kanıtlamıştır (Williams ve Fleming, 1989).

Triazol halkasının 4 konumundaki süstitüentler incelendiğinde **5a** bileşiğinin CH₃ karbonu 30,47 ppm değerinde, **5b** bileşiğinin triazol NCH₂CH₃ karbonu 14,45 ppm, triazol NCH₂CH₃ karbonu 38,29 ppm'de, **5c** bileşiğinin triazol NCH₂CH₂CH₃ karbonu 11,36 ppm'de, triazol NCH₂CH₂CH₃ karbonu 21,45 ppm'de, triazol NCH₂CH₂CH₃ karbonu 45,22 ppm'de, **5d** bileşiğinin triazol NCH₂CHCH₂ karbonu 45,63 ppm'de, triazol NCH₂CHCH₂ karbonu 118,20 ppm'de, triazol NCH₂CHCH₂ karbonu 131,72 ppm'de, **5e** bileşiğinin triazol NCH₂CH₂CH₂CH₃ karbonu 14,08 ppm'de, triazol NCH₂CH₂CH₂CH₃ karbonu 19,89 ppm'de, triazol NCH₂CH₂CH₂CH₃ karbonu 30,14 ppm'de, triazol NCH₂CH₂CH₂CH₃ karbonu 43,57 ppm'de, **5f** bileşiğinin sikloheksan C_{3,5} karbonları 25,03 ppm'de, sikloheksan C₄ karbonu 25,48 ppm'de, sikloheksan C_{2,6} karbonları 29,31 ppm'de, sikloheksan C₁ karbonu 56,60 ppm'de, **5g** bileşiğinin CH₂C₆H₅ karbonu 45,87 ppm'de, benzilik Ph C₄ karbonu 127,54 ppm'de, benzilik Ph C_{2,6} karbonları 128,42 ppm'de, benzilik Ph C_{3,5} karbonları 129,21 ppm'de, benzilik Ph C₁ karbonu 135,96 ppm'de, **5h** bileşiğinin triazol, NCH₂CH₂Ph karbonu 33,67 ppm'de, triazol, NCH₂CH₂Ph karbonu 45,34 ppm'de, fenetil Ph C₄ karbonu 127,21 ppm'de, fenetil

Ph C_{2,6} karbonları 129,11 ppm'de, fenetil Ph C_{3,5} karbonları 129,46 ppm'de, fenetil Ph C₁ karbonu 138,45 ppm'de, **5i** bileşiğinin Ph C_{2,6} karbonları 127,49 ppm'de, Ph C₄ karbonu 128,50 ppm'de, Ph C_{3,5} karbonları 129,00 ppm'de, Ph C₁ karbonu 137,62 ppm'de, **5j** bileşiğinin 4-CH₃Ph C_{2,6} karbonları 126,30 ppm'de, 4-CH₃Ph C_{3,5} karbonları 129,20 ppm'de, 4-CH₃Ph C₄ karbonu 135,48 ppm'de, 4-CH₃Ph C₁ karbonu 136,12 ppm'de, **5k** bileşiğinin OCH₃ karbonu 55,38 ppm'de, 4-CH₃OPh C_{3,5} karbonları 113,96 ppm'de, 4-CH₃OPh C_{2,6} karbonları 127,58 ppm'de, 4-CH₃OPh C₁ karbonu 155,42 ppm'de, 4-CH₃OPh C₄ karbonu 158,72 ppm'de, **5l** bileşiğinin 4-NO₂Ph C_{2,6} karbonları 123,03 ppm'de, 4-NO₂Ph C_{3,5} karbonları 124,99 ppm'de, 4-NO₂Ph C₁ karbonu 141,04 ppm'de, 4-NO₂PhC₄ karbonu 152,103 ppm'de, **5m** bileşiğinin triazol 4-FPh C_{3,5} karbonları 116,81, 116,99 ppm'de, triazol 4-FPh C₁ karbonu 130,29 ppm'de, triazol 4-FPh C_{2,6} karbonları 131,15, 131,22 ppm'de, triazol 4-FPh C₄ karbonu 161,03, 162,97 ppm'de, **5n** bileşiğinin 4-CIPh C_{2,6} karbonları 126,96, 127,03 ppm'de, 4-CIPh C_{3,5} karbonları 130,72 ppm'de, 4-CIPh C₄ karbonu 132,75 ppm'de, 4-CIPh C₁ karbonu 134,83 ppm'de, **5o** bileşiğinin 4-BrPh C₄ karbonu 123,44 ppm'de, 4-BrPh C_{2,6} karbonları 131,01 ppm'de, 4-BrPh C_{3,5} karbonları 132,91 ppm'de, 4-BrPh C₁ karbonu 133,20 ppm'de, **5p** bileşiğinin triazol Ph C₁ karbonu 136,37 ppm'de, triazol Ph C₄ karbonu 133,89 ppm'de, triazol Ph C₆ karbonu 132,85 ppm'de, triazol Ph C₂ karbonu 131,09 ppm'de, triazol Ph C₃ karbonu 130,45 ppm'de, triazol Ph C₅ karbonu 129,33 ppm'de gözlemlenmiştir. **5g**, **5i-o** bileşiklerinin tuttıkları etanole ait EtOH CH₃ karbonları 19,03-19,18 ppm aralığında, EtOH CH₂ karbonları ise 56,32-56,51 ppm aralığında gözlemlenmiştir

Tablo 5-12: 5a-p bileşiklerinin ortak karbonlarının ¹³C-NMR (APT) verileri (δ ppm)



5a-p

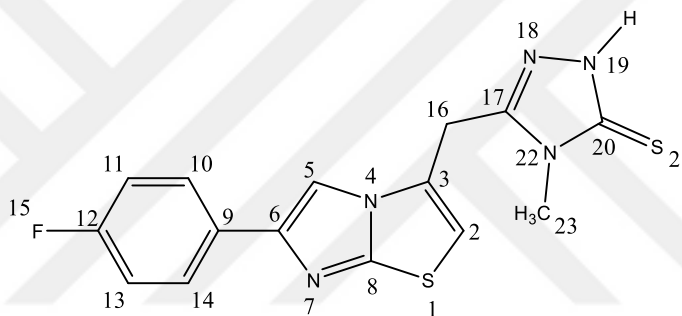
Bileşik	İmid.tiy. C ₃ -CH ₂	İmid.tiy. C ₅	İmid.tiy. C ₂	4-FPh C _{3,5}	İmid.tiy. C ₃	4-FPh C _{2,6}	4-FPh C ₁	İmid.tiy. C ₆	İmid.tiy. C _{7a}	Triazol C=N	4-FPh C ₄	C=S
5a	24,68	109,14	111,90	116,12 (d)	125,77	127,12 (d)	130,45 (d)	144,65	148,09	148,99	161,97 (d)	167,63
5b	25,01	108,88	110,40	115,98 (d)	124,90	127,00 (d)	131,25 (d)	145,43	148,85	149,18	161,80 (d)	167,11

5c	24,48	109,24	112,37	116,13 (d)	126,15	127,20 (d)	130,06 (d)	144,24	148,06	148,95	162,05 (d)	167,42
5d	24,48	109,50	113,40	116,27 (d)	126,16	127,38 (d)	129,02 (d)	142,96	148,11	148,72	162,23 (d)	167,66
5e	24,19	110,21	114,97	116,56 (d)	126,96	127,70 (d)	129,74 (d)	140,51	147,93	148,32	162,56 (d)	167,39
5f	25,95	108,96	111,37	115,97 (d)	126,35	127,03 (d)	131,20 (d)	145,52	147,98	149,17	161,85 (d)	167,06
5g	25,15	109,71	111,62	115,36 (d)	126,54	127,18 (d)	130,83 (d)	145,58	148,21	150,98	160,82 (d)	167,00
5h	24,45	108,72	111,26	115,99 (d)	125,84	127,04 (d)	131,17 (d)	145,60	147,84	149,20	161,86 (d)	167,28
5i	24,76	108,17	111,63	115,50 (d)	125,13	126,99 (d)	132,25 (d)	145,62	148,41	149,46	161,40 (d)	168,79
5j	24,36	108,12	111,28	115,93 (d)	125,46	126,86 (d)	131,17 (d)	145,56	148,72	149,32	161,68 (d)	167,32
5k	24,25	108,36	111,72	115,82 (d)	125,34	127,12 (d)	130,18 (d)	145,14	147,88	149,14	162,05 (d)	168,44
5l	24,62	108,68	111,82	115,82 (d)	125,62	127,24 (d)	131,18 (d)	143,14	147,18	149,26	161,16 (d)	168,54
5m	25,14	109,18	112,27	116,09 (d)	125,50	127,16 (d)	130,05 (d)	144,37	148,09	148,81	162,80 (d)	168,81
5n	25,23	108,92	111,48	115,96 (d)	125,29	129,99 (d)	131,16 (d)	145,51	147,96	149,98	161,82 (d)	168,64
5o	25,24	109,01	111,49	115,95 (d)	125,33	127,00 (d)	131,24 (d)	145,48	147,91	148,96	161,81 (d)	168,53
5p	24,90	108,38	111,80	115,98 (d)	124,75	127,06 (d)	130,22 (d)	145,60	147,62	149,11	161,86 (d)	168,84

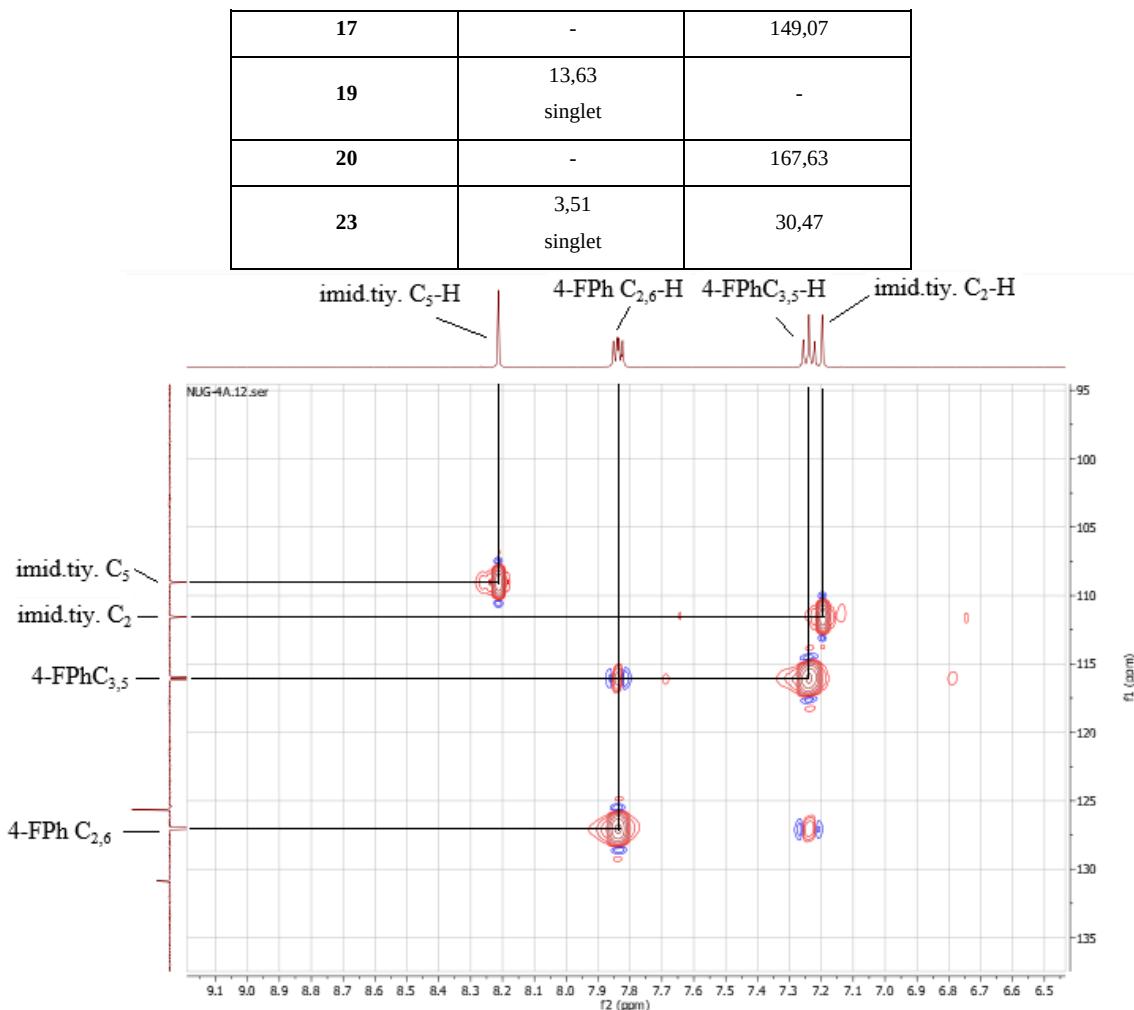
^{13}C - ^1H ilişkilerinin daha iyi açıklanabilmesi için Bileşik 5a'nın HSQC-2D spektrumu alınmış, ilgili spektrum Şekil 3-64'de verilmiştir. ^1H ekseninde 3,51 ppm'de s, 3H olarak gözlemlenen CH_3 protonları ^{13}C ekseninde 30,47 ppm'de CH_3 karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 4,42 ppm'de s, 2H olarak gözlemlenen imid.tiy. C_3 - CH_2 protonları, ^{13}C ekseninde 24,73 ppm'de imid.tiy. C_3 - CH_2 karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 7,20 ppm'de s, 1H olarak gözlemlenen imid.tiy. C_2 -H protonu, ^{13}C ekseninde 111,54 ppm'de imid.tiy. C_2 karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 7,24 ppm'de t, $J = 8,9$ Hz, 2H olarak gözlemlenen 4-FPh $\text{C}_{3,5}$ -H protonları ^{13}C ekseninde 116,12 (d, $J = 21,3$ Hz) ppm değerlerinde 4-FPh $\text{C}_{3,5}$ karbonları ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 7,81-7,87 ppm'de m, 2H olarak gözlemlenen 4-FPh $\text{C}_{2,6}$ -H protonları, ^{13}C ekseninde 127,12 (d, $J = 8,8$ Hz)

ppm değerlerinde 4-FPh C_{2,6} karbonları ile ilişkilendirilmiştir. ¹H ekseninde 8,21 ppm'de s, 1H olarak gözlemlenen imid.tiy. C₅-H protonu, ¹³C ekseninde 109,01 ppm'de imid.tiy. C₅ karbonu ile ilişkilendirilmiştir. ¹H ekseninde 13,63 ppm'de s, 1H olarak gözlemlenen NH protonu, beklendiği şekilde ¹³C ekseninde herhangi bir eşleşme durumunda bulunmamıştır. ¹³C ekseninde 125,65 ppm'de gözlemlenen imid.tiy. C₃ karbonu, 130,45 (d, *J* = 2,5 Hz) ppm'de gözlemlenen 4-FPh C₁ karbonu, 145,17 ppm'de gözlemlenen imid.tiy. C₆ karbonu, 148,48 ppm'de gözlemlenen imid.tiy. C_{7a} karbonu, 149,07 ppm'de gözlemlenen triazol C=N karbonu, 161,97 (d, *J* = 242,5 Hz) ppm'de gözlemlenen 4-FPh C₄ karbonu, 167,63 ppm'de gözlemlenen C=S karbonu, beklendiği şekilde ¹H ekseninde ile herhangi bir eşleşme göstermemiştir.

Tablo 5-13: Bileşik 5a'nın 2D HSQC NMR değerlendirmesi



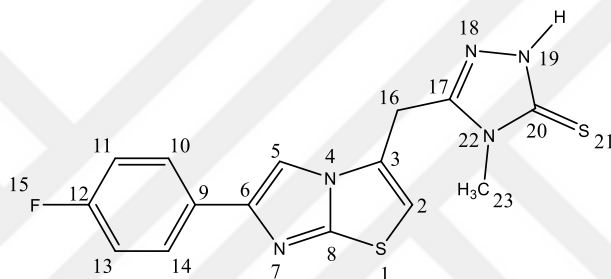
No:	¹ H-NMR δ ppm	¹³ C-NMR δ ppm
2	7,20 singlet	111,54
3	-	125,65
5	8,21 singlet	109,01
6	-	145,17
8	-	148,48
9	-	130,45 doublet
10, 14	7,81 – 7,87 multiplet	127,12 doublet
11, 13	7,24 triplet	116,12 doublet
12	-	161,97 doublet
16	4,42 singlet	24,73



^{13}C - ^1H ilişkilerinin daha iyi açıklanabilmesi için Bileşik **5a**'nın HMBC-2D spektrumu alınmış, ilgili spektrum **Şekil 3-65**'de verilmiştir. ^1H ekseninde 3,51 ppm'de singlet olarak gözlemlenen CH_3 protonları, ^{13}C ekseninde 149,07 ppm'de triazol $\text{C}=\text{N}$ ve 167,63 ppm'de $\text{C}=\text{S}$ karbonları ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 4,42 ppm'de singlet olarak gözlemlenen imid.tiy. C_3 - CH_2 protonları, ^{13}C ekseninde 111,54 ppm'de imid.tiy. C_2 , 125,65 ppm'de imid.tiy. C_3 , 149,07 ppm'de triazol $\text{C}=\text{N}$ karbonları ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 7,20 ppm'de singlet olarak gözlemlenen imid.tiy. C_2 -H protonu, ^{13}C ekseninde 24,73 ppm'de imid.tiy. C_3 - CH_2 , 125,65 ppm'de imid.tiy. C_3 , 148,48 ppm'de imid.tiy. C_{7a} ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 7,24 ppm'de triplet ($J = 8,9$ Hz) olarak gözlemlenen 4-FPh $\text{C}_{3,5}$ -H protonları, ^{13}C ekseninde 116,12 (d, $J = 21,3$ Hz) ppm'de 4-FPh $\text{C}_{3,5}$ ile, 127,12 (d, $J = 8,8$ Hz) ppm'de 4-FPh $\text{C}_{2,6}$ ile 130,45 (d, $J = 2,5$ Hz) ppm'de 4-FPh C_1 ile, 161,97 (d, $J = 242,5$ Hz) ppm'de 4-FPh C_4 ile ilişkilendirilmiştir. ^1H ekseninde 7,81 – 7,87 ppm'de multiplet olarak gözlemlenen 4-FPh $\text{C}_{2,6}$ -H protonları, ^{13}C ekseninde 116,12 (d, $J = 21,3$ Hz) ppm'de 4-FPh $\text{C}_{3,5}$ ile, 127,12 (d, $J = 8,8$ Hz) ppm'de 4-FPh $\text{C}_{2,6}$ ile, 130,45

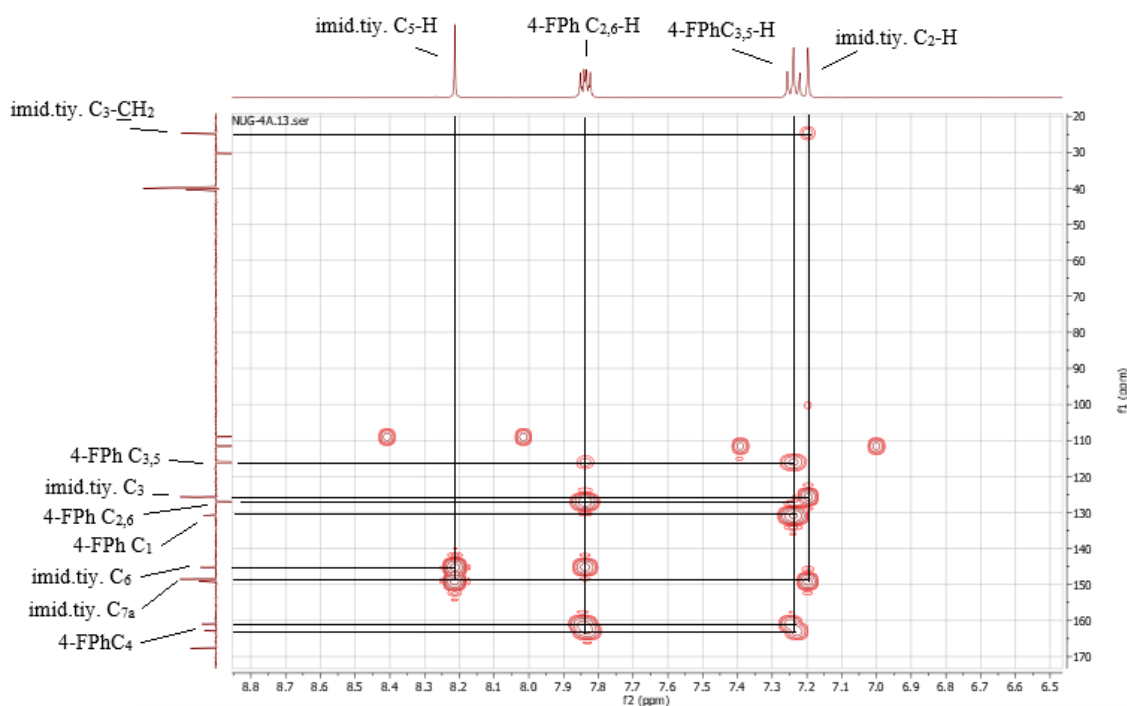
(d, $J = 2,5$ Hz) ppm'de 4-FPh C₁ ile, 161,97 (d, $J = 242,5$ Hz) ppm'de 4-FPh C₄ ile ilişkilenmiştir. ¹H ekseninde 8,21 ppm'de singlet olarak gözlemlenen imid.tiy. C₅-H protonu, ¹³C ekseninde 145,17 ppm'de imid.tiy. C₆ karbonu ile, 148,48 ppm'de imid.tiy. C_{7a} karbonu ile ilişkilenmiştir. ¹H ekseninde 13,63 ppm'de singlet olarak gözlemlenen NH protonu, ¹³C ekseninde 149,07 ppm'de triazol C=N karbonu ile ve 167,63 ppm'de C=S karbonu ile ilişkilenmiştir. İlgili ilişkilenme durumları **Tablo 4-14**'de verilmiştir. Sentezlenen bazı triazol türevleri elementel analizde etanol tutmamışken ¹³C-NMR verilerinde etanol nemine ait piklere rastlanmıştır, ilgili piklerin elementel analiz çekim ve ¹³C-NMR çekim zamanlarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tablo 5-14: Bileşik 5a'nın 2D HMBC NMR değerlendirmesi



No:	¹ H-NMR δ ppm	¹ H- ¹³ C İlişkileri δ ppm	¹³ C-NMR δ ppm	¹³ C- ¹ H İlişkileri δ ppm
2	7,20 singlet	16, 3, 8	111,54	16
3	-	-	125,65	2, 16
5	8,21 singlet	6, 8	109,01	-
6	-	-	145,17	5
8	-	-	148,48	2, 5
9	-	-	130,45 doublet	10, 11, 13, 14
10, 14	7,81 – 7,87 multiplet	11, 13, 9, 10, 14, 12	127,12 doublet	10, 11, 13, 14
11, 13	7,24 triplet	11, 13, 9, 10, 14, 12	116,12 doublet	10, 11, 13, 14
12	-	-	161,97 doublet	10, 11, 13, 14
16	4,42 singlet	2, 3, 17	24,73	2
17	-	-	149,07	16, 19, 23
19	13,63	17, 20	-	-

	singlet			
20	-	-	167,63	19, 23
23	3,51 singlet	17, 20	30,47	-



5.5.1.5. Mass Verileri

Bileşik **5a**'nın kütle spektrumu (ESI(-)) **Şekil 3-66**'da verilmiştir. Moleküler iyon piki aynı zamanda temel pik olarak gözlemlenmiş ve bileşiğin molekül ağırlığını doğrulamıştır.

5.6. Biyolojik Aktivite Verilerinin Değerlendirilmesi

5.6.1. Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikalini süpürücü aktivitesinin değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerden **5b** haricinde tümü belirli oranlarda DPPH radikalini süpürücü aktivite göstermiştir. Bileşik **4i** (EC_{50} : $0,0072 \pm 0,0002$ mg/mL), bileşik **4j** (EC_{50} : $0,0075 \pm 0,0001$ mg/mL), bileşik **4n** (EC_{50} : $0,0094 \pm 0,0001$ mg/mL), bileşik **4k** (EC_{50} : $0,0099 \pm 0,0002$ mg/mL) ve bileşik **4o** (EC_{50} : $0,0106 \pm 0,0003$ mg/mL) sentezlenen bileşikler içerisinde en yüksek aktivite gösteren bileşiklerdir. Sentezlenen bileşiklerin hiçbirinin ilgili biyolojik aktivitesi, referans molekül **Kuersetin**'den (EC_{50} :

0,0057±0,0001 mg/mL) yüksek değildir. Bileşik **4a-h**, **4l-m**, **4p-r**, **5a** ve **5c-p**'nin DPPH süpürücü aktiviteleri (EC_{50} değerleri) 0,0789±0,0014 (**5h**) - 0,0116±0,0001 (**4m**) arasında dağılım göstermektedir. Sentezlenen bileşiklerin tümüne ait DPPH radikalini süpürücü aktivite bulguları **Tablo 3-1**'de verilmiştir.

5.6.2. Sentezlenen bileşiklerin Ferri iyonu redükleme (indirgeme) antioksidan potansiyelinin (FRAP) değerlendirilmesi

Bileşiklerin indirgeme gücü FRAP değeri olarak **Tablo 3-2**'de verilmiştir. Yüksek FRAP değeri yüksek indirgeme gücünün göstergesidir ve indirgeme gücü yüksek olan bileşikler serbest radikallere elektron vererek onları zararsız hale getirerek radikal reaksiyonlarını sonlandırabilirler. Sentezlenen bileşikler arasında en yüksek FRAP değerlerini sırasıyla **4j** (225,654±5,134 mM Fe^{+2} /mg), **5l** (159,921±1,711 mM Fe^{+2} /mg), **4k** (141,860±3,882 mM Fe^{+2} /mg), **4o** (108,318±0,695 mM Fe^{+2} /mg) ve **4i** (96,032±4,385 mM Fe^{+2} /mg) göstermiştir. **4a-e**, **4g**, **4h**, **4l-n** ve **4r**'ye ait FRAP değerleri 18,339±0,205 mM Fe^{+2} /mg (**4n**) - 5,831±0,138 mM Fe^{+2} /mg (**4c**) arasında saptanmıştır. **4f**, **4p**, **5a-k** ve **5m-p**'nin Ferri iyonu redükleme antioksidan potansiyeli gözlemlenmemiştir. Sentezlenen bileşiklerin hiçbirinin FRAP değeri referans bileşik Kuersetin'den yüksek bulunmamıştır (1671,704±47,235 mM Fe^{+2} /mg).

5.6.3. α -Glukozidaz İnhibe Edici Aktivite Verilerinin Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin α -glukozidaz inhibe edici aktivite verileri **Tablo 3-3**'de verilmiştir. Bileşik **5h**'ın IC_{50} değeri 0,0020±0,0001 mg/mL, bileşik **5d**'nin 0,0539±0,0025 mg/mL, bileşik **5l**'nin 0,0704±0,0020 mg/mL, bileşik **4p**'nin 0,0855±0,0024 mg/mL, bileşik **5g**'nin 0,0881±0,0061 mg/mL, bileşik **4l**'nin 0,0979±0,0013 mg/mL olarak saptanmıştır. Bileşik **4l**, **4p**, **5d**, **5g**, **5h**, **5l**'nin α -glukozidaz inhibe edici aktiviteleri referans bileşik **Akarboz**'dan (0,1377±0,0074 mg/mL) daha iyi olarak tespit edilmiştir. Bileşik **4a-k**, **4m-o**, **4r**, **5a-c**, **5e**, **5f**, **5i-k**, **5m-p**'nin α -glukozidaz inhibe edici aktiviteleri tespit edilememiştir.

5.6.4. AChE İnhibe Edici Aktivite Verilerinin Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin AChE inhibe edici aktivite verileri **Tablo 3-4**'de verilmiştir. **4h** bileşiği sentezlenen bileşikler içerisinde en güçlü AChE inhibe edici aktiviteyi göstermiştir (IC_{50} : 0.0245±0.0028 mg/mL, % inhibisyon: 69.92±1.78). **4c-g** bileşiklerinin

IC₅₀ değerleri saptanamamış olup % inhibisyon değerleri sırasıyla 50.06±1.95, 48.48±0.73, 50.90±12.60, 54.73±2.12, 54.50±0.98 mg/mL olarak saptanmıştır. **4a-b**, **4i-r** ve **5a-p** bileşikleri herhangi bir AChE inhibe edici aktivite göstermemiştir. Sentezlenen bileşiklerin hiçbirinin AChE inhibe edici aktivitesi referans bileşik Galantamin'den (IC₅₀: 0.00088±0.00005 mg/mL, % inhibisyon: 71.25±1.60) yüksek olarak bulunmamıştır.

5.7. *In silico* ADME Çalışmaları

Deneysel çalışmalardan önce, tasarlanmış moleküllerin ADME parametrelerinin hesaplanması, ilaç araştırma geliştirme süreçlerinde önem arz etmektedir. ADME çalışmaları yeni ilaç moleküllerinin farmakokinetik özelliklerinin optimizasyonunda kritik bir role sahiptir (Cook ve ark., 1993). Analiz edilen deskriptörler ve optimal değer aralıkları bulgular kısmında **Tablo 3-1**'de verilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin hesaplanan *in silico* ADME deskriptör değerleri bulgular kısmında **Tablo 3-2**'de verilmiştir. Hesaplanan birinci ve ikinci özellikler Lipinski'nin rule of five kuralı ile ilgilidir. İlgili kurala göre molekül ağırlığı (MW) < 500 olmalı, oktanol/su partisyon katsayısı (Log Po/w) -2 ile 5 değerleri arasında olmalıdır (Lipinski, 2000, 2004; Lipinski ve ark., 1997). Kan/beyin partisyon katsayısı bileşiklerin kan/beyin bariyerini geçme kabiliyetinin derecesini gösterir. Bu değer, özellikle hedef bölgesi beyin olan anti-Alzheimer ajanlarda önem arz etmektedir (Debnath ve Ganguly, 2016). PMDCK değeri, Maden Darby Canine böbrek hücre permeabilitesinin nm/sn olarak hesaplanmasına dayanır. MDCK hücreleri kan/beyin bariyeri geçirgenliğinin ölçülmesinde kullanılan ve ilgili bariyeri taklit edebilen bir yapıdadır. PMDCK değerinin artması permeabilitenin artmasına işaret eder (Debnath ve Ganguly, 2016). Sentezlenen bileşiklerin molekül ağırlıkları 363,427 (**4a**) ile 504,394 (**4o**) arasındadır. Sentezlenen bileşiklerden **4o** hariç tümünün molekül ağırlığı 500'den küçüktür ve bu noktada Lipinski'nin rule of five kriterlerine uygundur. Molekül ağırlığı 504,394 olan **4o** ise Lipinski'nin rule of five kriterlerini çok küçük bir değerle (4,394) iskelemektedir, buna rağmen literatüre göre molekül ağırlığı itibarıyla ilaç olabilirlik sınırları içerisinde (150-650) (Debnath ve Ganguly, 2016). Referans moleküllerden **Kuersetin** (302,240) ve **Galantamin**'nin (287,358) molekül ağırlıkları 500'den küçüktür ve bu noktada Lipinski'nin rule of five kriterleri ile uyumludur. **Akarboz**'un molekül ağırlığı ise 645,611 olup Lipinski'nin rule of five kriterlerinin dışında kalmaktadır, bununla birlikte literatüre göre molekül ağırlığı itibarıyla ilaç olabilirlik sınırları içerisinde (150-650) (Debnath ve Ganguly, 2016).

Sentezlenen moleküllerin Log Po/w değerleri 3,427 (**4a**) ve 5,869 (**5h**) arasındadır. **4a-e**, **4i-m**, **4r**, **5a-e** ve **5l** Log Po/w değerleri Lipinski'nin rule of five kriterlerine uyum sağlamaktadır ($-2 < \text{Log Po/w} < 5$) (Lipinski, 2000, 2004; Lipinski ve ark., 1997). **4f-h**, **4n-p**, **5f-k** ve **5m-p** bileşiklerine ait Log Po/w değerleri ise 5'den büyük olup Lipinski'nin rule of five kriterlerinin dışında kalmaktadır. Buna rağmen Log Po/w değeri 5,869'dan (**5h**) büyük bir molekül yoktur. Referans bileşiklerden **Kuersetin** (0,392) ve **Galantamin** (1,975) Log Po/w değerleri noktasında Lipinski'nin rule of five kriterlerine uyum sağlamıştır. **Akarboz**'un Log Po/w değeri ise -7,148 olarak tespit edilmiş olup Lipinski'nin rule of five kuralına uyum sağlamamıştır.

Aqua çözünürlüğü ifade eden LogS optimal değerinin -6,5 ile 0,5 arasında olması beklenmektedir (Debnath ve Ganguly, 2016). Sentezlenen bileşiklerin LogS değerleri -8,762 (**4p**) ile -5,570 (**5a**) değerleri arasındadır. Bileşik **4a**, **4d** ve **5a-e**'ye ait Log S değerleri ilaç olabilirlik kriterleri açısından sentezlenen diğer moleküllerden daha iyidir. **Kuersetin**'in Log S değeri -2,887 iken **Galantamin**'nin Log S değeri -2,004 olarak tespit edilmiştir ve ilaç olabilirlik kriterleri içerisinde yer almaktadır. **Akarboz**'un Log S değeri ise 0,796 olup ilaç olabilirlik kriterleri açısından iyi değildir.

Log BB optimal değerlerinin -3 ile 1,2 aralığında olması beklenmektedir (Debnath ve Ganguly, 2016). Sentezlenen bileşiklerin Log BB değerleri -1,936 (**4l**) ile 0,338 (**5p**) arasındadır. Sentezlenen moleküllerin tümüne ait Log BB değerleri ilaç olabilirlik kriterleri optimal değerleri arasındadır. **Kuersetin**'e ait Log BB değeri -2,376, **Galantamin**'e ait Log BB değeri 0,412'dir ve ilgili referans moleküller bu değerler itibarıyla ilaç olabilirlik kriterleri optimal değerleri arasındadır. **Akarboz**'a ait Log BB değeri ise -4,987 olarak saptanmış olup, bu değer itibarıyla ilaç olabilirlik kriterleri optimal değerleri dışındadır.

PMDCK değeri < 25 ise zayıf, > 500 çok iyi olarak kabul edilir (Debnath ve Ganguly, 2016). Sentezlenen bileşiklerin PMDCK değerleri 10000 (**4p**, **5m-p**) ile 174,884 (**4l**) arasındadır. PMDCK değeri 500'ün altında olan tek bileşik **4l**'dir. PMDCK değeri **Kuersetin** için 7,015, **Akarboz** için 0,050 **Galantamin** için ise 422,795 olarak saptanmıştır. Sentezlenen bileşiklerimizden **4l** hariç tümünün PMDCK değeri, bileşiklerin kan/beyin bariyerini geçmede oldukça etkin olabileceğini işaret etmektedir. **4l**'nin 174,884 olan PMDCK değeri de 25'den büyük olup düşük değildir. Alzheimer tedavisinde, beyin hedefli AChE inhibisyonu ve antioksidan aktivite düşünüldüğünde

bileşiklerimizin PMDCK değerleri referans molekül **Galantamin** ve **Kuersetin**'den belirgin ölçüde daha iyidir.

% HOA değerleri $\geq$ % 80 ise yüksek, $\leq$ % 25 ise zayıf olarak kabul edilir (Debnath ve Ganguly, 2016). Sentezlenen bileşiklerin % HOA değerleri 100 (**4a-e**, **4h-k**, **4m,p,r**, **5a-k** ve **5m-p**) ile 82,838 (**4o**) arasındadır ve yüksektir. **Kuersetin**, **Akarboz** ve **Galantamin**'e ait % HOA değerleri sırasıyla 52,326, 0,00 ve 90,346 olarak tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tümünün %HOA değerleri referans molekül **Kuersetin** ve **Akarboz**'dan daha iyidir. **4l** ve **4o** hariç, sentezlenmiş bileşiklerin tümüne ait % HOA değerleri **Galantamin**'den daha iyi olarak tespit edilmiştir.

Lipinski'nin rule of five kriterlerine göre, bir molekülde bulunan hidrojen bağı donör sayısının 5'e eşit veya 5'ten küçük, hidrojen bağı akseptör sayısının ise 10'a eşit veya 10'dan küçük olması beklenir. Sentezlenen moleküllerin tümü, referans moleküller **Kuersetin** ve **Galantamin** bu kriterlere uymaktadır. **Akarboz** ise bu noktada Lipinski'nin rule of five parametrelerini ihlal etmektedir.

5.8. Moleküler Docking Çalışmaları Bulgularının Değerlendirilmesi

5.8.1. Antioksidan Aktivite Docking Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen tiyosemikarbazid türevleri (**4a-r**) ve İnsan Peroksiredoksin 5 enzimi (PDB ID: 1HD2) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler ve docking skorları **Tablo 3-7**'de, sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri (**5a-p**) ve İnsan Peroksiredoksin 5 enzimi (PDB ID: 1HD2) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler ve docking skorları ise **Tablo 3-8**'de verilmiştir. Oluşturulan docking metodunun validasyonunun değerlendirilmesi amacıyla öncelikle ilgili kristal yapının ko-kristalize ligandının docking işlemi yapılmış, hesaplama sonunda kenetlenen ligandın geometrisi ile kristal yapıdaki ligandın geometrisi arasındaki RMSD (root mean square deviation) değerine bakılmıştır. Oluşturulan docking metodunda RMSD değeri 0,220 ($< 2\text{\AA}$) olarak tespit edilmiş ve yöntemin valide olduğu doğrulanmıştır (Dincel ve ark., 2020; Debnath ve Ganguly, 2016). Docking işlemleri sonucunda, biyolojik aktivite sonuçları en iyi olan **4i**, **4j**, **4k**, **4n** ve **4o** bileşiklerinin ve referans bileşik **Kuersetin**'in İnsan Peroksiredoksin 5 enzimi (PDB ID: 1HD2) aktif bölgesi ile olan etkileşimleri 2D ve 3D olarak bölüm 3.4.1. Antiksidan Aktivite Docking Çalışmaları Bulguları'nda verilmiştir. **4i** bileşiğinin docking skoru -1,148 olarak saptanmıştır. **4i** bileşiğinin imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası ile

ARG 127 arasında π -katyon etkileşimi gözlemlenmiştir. **4i** bileşiği, reseptör aktif bölgesinde LEU 179, PHE 120, ILE 119, LEU 116, LEU 112, PRO 40, PRO 45 ve CYS 47 aminoasitleriyle hidrofobik kontakt oluşturmuştur. **4j** bileşiğinin docking skoru -1,535 olarak bulunmuştur. **4j** bileşiği tiyosemikarbazid artığı N²-H protonu (hidrojen bağı donörü) ile THR 147 (hidrojen bağı akseptörü) arasında, C=O grubu (hidrojen bağı akseptörü) ile GLY 46 (hidrojen bağı donörü) arasında, imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının 7 konumunda bulunan N (hidrojen bağı akseptörü) ile LYS 49 (hidrojen bağı donörü) arasında hidrojen bağı etkileşimleri saptanmıştır. **4j** bileşiği reseptör aktif bölgesi ILE119, PHE120, PRO40, PRO45, CYS 47, LEU 149 amino asitleri ile hidrofobik kontakt oluşturmuştur. **4k** bileşiğinin docking skoru -2.171 olarak bulunmuştur. **4k** bileşiği imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası, reseptör aktif bölgesi PHE 120 amino asidi ile π - π stacking etkileşimi kurmuştur. **4k** bileşiği C=O grubu (hidrojen bağı akseptörü) CYS 47 amino asidi (hidrojen bağı donörü) ile 2 hidrojen bağı oluşturmuş, yine C=O grubu (hidrojen bağı akseptörü) ARG 127 amino asidi (hidrojen bağı donörü) ile bir hidrojen bağı oluşturmuştur. **4k** bileşiği reseptör aktif bölgesinde LEU 149, PRO 40, LEU 112, LEU 116, ILE 119, PHE120, CYS 47, PRO 45 amino asitleri ile hidrofobik kontakt oluşturmuştur. **4n** bileşiğinin docking skoru -1,430 olarak bulunmuştur. **4n** bileşiği çözücü etkisi ile reseptör aktif bölgesine yerleşmiş ve CYS 47, PRO40, PRO 45, PHE 120, ILE 119, LEU 116, LEU 112, LEU 149 amino asitleri ile hidrofobik kontakt oluşturmuştur. **4o** bileşiğinin docking skoru -1,783 olarak bulunmuştur. **4o** bileşiği C=O grubu (hidrojen bağı akseptörü) ile CYS 47 amino asidi (hidrojen bağı donörü), GLY 46, ARG 127 amino asitleri (hidrojen bağı donörleri) arasında hidrojen bağları oluşmuştur. **4o** bileşiği imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası ile PHE 120 amino asidi arasında π - π stacking etkileşimi oluşmuştur. **4o** bileşiği reseptör aktif bölgesindeki CYS 47, PRO 45, PHE 120, ILE 119, LEU 116, PRO 40, LEU 149 amino asitleriyle hidrofobik kontakt oluşturmuştur. **Kuersetin**'in docking skoru -2,741 olarak bulunmuştur. **Kuersetin** referans bileşiğinin 3,4-dihidroksi fenil atığının 3-OH grubu (hidrojen bağı donör ve akseptörü) ile CYS 47 (hidrojen bağı donörü) ve THR 44 (hidrojen bağı akseptörü) amino asitleri arasında hidrojen bağları oluşmuştur. **Kuersetin** referans bileşiği reseptör aktif bölgesinde LEU 116, PRO 40, PRO 45, CYS 47, LEU 149 ile hidrofobik kontakt kurmuştur. İlgili etkileşimlerin oluşan biyolojik aktivitelerde önem arz ettiği düşünülmüştür.

5.8.2. α -Glukozidaz İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen tiyosemikarbazid türevleri (**4a-r**) ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi (PDB ID: 3CTT) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler ve docking skorları **Tablo 3-9**'da, sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri (**5a-p**) ve N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi (PDB ID: 3CTT) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler ve docking skorları **Tablo 3-10**'da verilmiştir. Oluşturulan docking metodunun validasyonunun değerlendirilmesi amacıyla öncelikle kristal yapının ko-kristalize ligandının docking işlemi yapılmış, hesaplama sonucunda kenetlenen ligandın geometrisi ile kristal yapıdaki ligandın geometrisi arasındaki RMSD değerine bakılmıştır. Oluşturulan docking metodunda RMSD değeri 0,099 ($< 2\text{\AA}$) olarak tespit edilmiş ve yöntemin valide olduğu doğrulanmıştır (Dincel ve ark., 2020; Debnath ve Ganguly, 2016). Docking işlemleri sonucunda, biyolojik aktivite sonuçları en iyi olan **4l**, **4p**, **5d**, **5g**, **5h**, **5l** bileşiklerinin ve referans bileşik **Akarboz**'un, N-terminal İnsan Maltaz-Glukoamilaz enzimi (PDB ID: 3CTT) aktif bölgesi olan etkileşimleri 2D ve 3D olarak bölüm 3.4.2. α -Glukozidaz İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmaları Bulguları'nda verilmiştir. **4l** bileşiğinin docking skoru -3,882 olarak bulunmuştur. **4l** bileşiğinin imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası ile PHE 575 amino asidi arasında π - π stacking etkileşimi oluşmuştur. **4l** bileşiğinin tiyosemikarbazid artığı N¹-H protonu (hidrojen bağı donörü) ile ASP 203 (hidrojen bağı akseptörü) arasında hidrojen bağı oluşmuştur. ASN 207 amino asidiyle (hidrojen bağı donörü) **4l** bileşiği 4-NO₂Ph artığı NO₂ grubu (hidrojen bağı akseptörü) arasında hidrojen bağı oluşmuştur. **4l** bileşiği reseptör aktif bölgesi MET 444, TRP 539, TRP 441, ILE 364, ILE 328, TYR 299, PHE 575, TRP 406, LEU 473 amino asitleri ile hidrofobik kontakt oluşmuştur. **4p** bileşiğinin docking skoru -3.976 olarak bulunmuştur. **4p** bileşiği N¹-H protonu (hidrojen bağı donörü) ASP 203 amino asidiyle (hidrojen bağı akseptörü) hidrojen bağı oluşturmuştur. **4p** bileşiği N⁴-H protonu ile (hidrojen bağı donörü), THR 205 amino asidi (hidrojen bağı akseptörü) arasında hidrojen bağı oluşmuştur. **4p** bileşiği reseptör aktif bölgesi LEU 473, TRP 406, TYR 299, ILE 328, TRP 441, ILE 364, TRP 539, PHE 575 amino asitleriyle hidrofobik kontakt oluşturmuştur. **5d** bileşiğinin docking skoru -3.633 olarak bulunmuştur. **5d** bileşiği, reseptör aktif bölgesi TRP 406, TYR 299, ILE 328, ILE 364, TRP 441, MET 444, TRP 539, PHE 575, PHE 450 amino asitleriyle hidrofobik kontakt oluşturmuş ve çözücü etkisiyle reseptör bölgesine yerleşmiştir. **5g** bileşiğinin docking skoru -4.692 olarak bulunmuştur. **5g** bileşiği imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası ile

PHE 575 amino asidi arasında π - π stacking etkileşimi oluşmuştur. **5g** bileşiği imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının 7 konumundaki N atomu (hidrojen bağı akseptörü) ile reseptör aktif bölgesi TYR 605 amino asidi (hidrojen bağı donörü) arasında hidrojen bağı oluşmuştur. **5g** bileşiği reseptör aktif bölgesi ALA 576, PHE 575, TYR 605, TYR 299, ILE 364, ILE 328, TRP 441, MET 444, TRP 406, PHE 450 amino asitleriyle hidrofobik kontakt oluşturmıştır. **5h** bileşiğinin docking skoru -4.386 olarak bulunmuştur. **5h** bileşiği imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının 7 konumundaki azot atomu ile (hidrojen bağı akseptörü), TYR 605 (hidrojen bağı donörü) arasında hidrojen bağı oluşmuştur. **5h** bileşiği triazol halkası SH grubu (hidrojen bağı donörü) ile ASP 542 (hidrojen bağı akseptörü) arasında hidrojen bağı oluşmuştur. **5h** bileşiği reseptör TYR 605, TRY 214, TRP 406, TYR 299, ILE 328, ILE 364, TRP 441, TRP 539, PHE 575 ve ALA 576 amino asitleriyle hidrofobik kontakt oluşturmıştır. En iyi biyolojik aktiviteyi gösteren **5h** bileşiğinin fenetil artığının, **5g** bileşiğinin benzil artığına göre TRP 441, ILE 364, ASP 327, ILE 328, TYR 299 amino asitleriyle oluşturulan cepe daha çok yaklaşması, bu cebe daha iyi yerleşmesi ve biyolojik aktivitedeki ciddi artış dikkat çekicidir. **5l** bileşiğinin docking skoru -3.152 olarak bulunmuştur. **5l** bileşiği 1,2,4-triazol artığı 1 konumundaki N¹-H (hidrojen bağı donörü) ile THR 205 amino asidi (hidrojen bağı akseptörü) arasında hidrojen bağı oluşmuştur. Triazol artığı 4 konumundaki N⁺ ile ASP 203 amino asidi arasında tuz köprüsü oluşmuştur. Triazol artığı S⁻ ile ARG 202 arasında tuz köprüsü oluşmuştur. **5l** bileşiği ile reseptör aktif bölgesi TYR 299, MET 444, ILE 328, TRP 441, ILE 364, TRP 539, TRP 406, PHE 450, PHE 575 amino asitleri arasında hidrofobik kontakt oluşmuştur. **Akarboz** bileşiğinin docking skoru -7.031 olarak bulunmuştur. **Akarboz** bileşiği, ASP 327 amino asidiyle (hidrojen bağı akseptörü) 2 hidrojen bağı, HIS 600 amino asidiyle (hidrojen bağı akseptörü) 1 hidrojen bağı, ARG 526 amino asidiyle (hidrojen bağı donörü) 1 hidrojen bağı, ASP 542 amino asidiyle (hidrojen bağı akseptörü) 2 hidrojen bağı, ASP 542 amino asidiyle bir tuz köprüsü, THR 544 amino asidiyle (hidrojen bağı akseptörü) 1 hidrojen bağı, ASP 203 amino asidiyle (hidrojen bağı akseptörü) 2 hidrojen bağı, THR 205 amino asidiyle (hidrojen bağı donörü) 1 hidrojen bağı etkileşimi yapmıştır. **Akarboz** bileşiği reseptör aktif bölgesi LEU 577, ALA 576, PHE 575, TYR 299, ILE 364, TRP 406, ILE 328, TRP 539, TRP 441, MET 444, TYR 214, PHE 450 amino asitleriyle hidrofobik kontakt kurmuştur. İlgili etkileşimlerin oluşan biyolojik aktivitelerde önem arz ettiği düşünülmüştür.

5.8.3. AChE İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen tiyosemikarbazid türevleri (**4a-r**) ve Asetilkolinesteraz enzimi (PDB ID: 1DX6) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler ve docking skorları **Tablo 3-11**'de, sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri (**5a-p**) ve Asetilkolinesteraz enzimi (PDB ID: 1DX6) aktif bölgesi arasındaki etkileşimler ve docking skorları **Tablo 3-12**'de verilmiştir. Oluşturulan docking metodunun validasyonunun değerlendirilmesi amacıyla öncelikle kristal yapının ko-kristalize ligandının docking işlemi yapılmış, hesaplama sonucunda kenetlenen ligandın geometrisi ile kristal yapıdaki ligandın geometrisi arasındaki RMSD değerine bakılmıştır. Oluşturulan docking metodunda RMSD değeri 0,248 ($< 2\text{\AA}$) olarak tespit edilmiş ve yöntemin valide olduğu doğrulanmıştır (Dincel ve ark., 2020; Debnath ve Ganguly, 2016). Docking işlemleri sonucunda, biyolojik aktivite sonucu en iyi olan **4h** bileşiğinin ve referans bileşik **Galantamin**'in, AChE enzimi (PDB ID: 1DX6) aktif bölgesi ile olan etkileşimleri 2D ve 3D olarak bölüm **3.4.3. AChE İnhibe Edici Aktivite Docking Çalışmaları Bulguları**'nda verilmiştir. **4h** bileşiğinin docking skoru -8.411 olarak bulunmuştur. **4h** bileşiği reseptör aktif bölgesi TYR 121 amino asidiyle π - π stacking etkileşimi oluşturmuştur. TYR 130, TRP 84, PHE 330, PHE 331, PHE 290, PHE 288, TYR 334, ILE287, TYR 334, TRP 279, TYR 70, VAL 71, TYR 121 amino asitleriyle hidrofobik kontakt oluşturmuştur. Referans bileşik **Galantamin**'in docking skoru -10.037 olarak saptanmıştır. **Galantamin** ASP 72 ile tuz köprüsü oluşturmuş, PHE 330 ile pi-kasyon etkileşimi kurmuş, PHE 331 ile π - π stacking etkileşimi kurmuş, SER 200 amino asidiyle (hidrojen bağı donörü) hidrojen bağı oluşturmuş, GLH 199 amino asidiyle (hidrojen bağı akseptörü) hidrojen bağı oluşturmuştur. Galantamin reseptör aktif bölgesi PHE 290, PHE 288, TRP 233, TYR 121, PHE 330, PHE 331, TYR 324, TRP 84, TYR 130, ILE 444 amino asitleriyle hidrofobik kontakt oluşturmuştur. İlgili etkileşimlerin oluşan biyolojik aktivitelerde önem arz ettiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- Abbas I. M., Riyadh S. M., Abdallah M. A., Gomha S. M. (2006). A novel route to tetracyclic fused tetrazines and thiadiazines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **43**, 935-942.
- Abdallah M. A., Riyadh S. M., Abbas I. M., Gomha S. M. (2005). Synthesis and biological activities of 7-arylo-7H-pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazol-6(5H)-ones and 7-arylhydrazono-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazones. *Journal of Chinese Chemical Society*. **52**, 987-994.
- Abdel-Maksoud M. S., Ammar U. M., Oh C. H. (2018). Anticancer profile of newly synthesized BRAF inhibitors possess 5-(pyrimidin-4-yl) imidazo[2,1-*b*]thiazole scaffold. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **27**(10), 2041-2051.
- Abdel-Maksoud M. S., El-Gamal M. I., El-Din M. M. G., Kwak S. S., Kim H. I., Oh C. H. (2016). Broad-spectrum antiproliferative activity of a series of 6-(4-fluorophenyl)-5-(2-substituted pyrimidin-4-yl) imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. **25**(5), 824-833.
- Abdel-Maksoud M. S., Kim M. R., El-Gamal M. I., El-Din M. M. G., Tae J., Choi H. S., Lee K. T., Yoo K. H., Oh, C. H. (2015). Design, synthesis, in vitro antiproliferative evaluation, and kinase inhibitory effects of a new series of imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **95**, 453-463.
- Abdel-Mohdy F. A., Abdelhamid A. O. (1992). Reactions with hydrazidoyl halides VIII: Synthesis of thiazolo [3,2-*a*] benzimidazoles, imidazo[2,1-*b*]thiazoles and imidazo[2,1-*b*]benzthiazoles. *Archives of Pharmacal Research*. **15**(1), 9.
- Abdelal A., Gineinah M., Tayel M., Tantawy A. (1993). Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: Synthesis and antiinflammatory activity of some new 3, 5-disubstituted 6-phenylimidazo [2, 1-*b*] thiazoles. *Scientia Pharmaceutica*. **61**, 21-32.
- Abdelhamid A. O., Afifi M. A. (1988). Reactions of hydrazidoyl halides: Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole, thiazolo[2,3-*c*]-as-triazole and heterocyclic enamionitriles. *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements*. **36**(1-2), 129-133.

Abdelhamid A. O., Hassaneen H. M., Shawali A. S., Párkányi C. (1983). Reactions of α -ketohydrazidoyl halides with some heterocyclic amines. Facile synthesis of arylazo derivatives of fused heterocycles with a bridgehead nitrogen atom. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **20**(3), 639-643.

Abhale Y. K., Shinde A., Deshmukh K. K., Nawale L., Sarkar D., Mhaske P. C. (2017). Synthesis, antitubercular and antimicrobial potential of some new thiazole substituted thiosemicarbazide derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. **26**, 2557-2567.

Abignante E., De Caprariis P., Fattorusso E., Mayol L. (1989). Research on heterocyclic compounds. XXIII. Phenyl derivatives of fused imidazole systems. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **26**, 1875-1880.

Abignante E., Caprariis P. D., Martino G. D., Patiscot R. (1987). Research on heterocyclic compounds. XXI. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]benzothiazole and imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **24**, 155-158.

Abignante E., Arena F., Caprariis P. D., Parente L. (1977). Ricerche su composti eterociclici VII-Acidi eteroarilcarbossilici e 2-(eteroaril)propionici. *Il Farmaco Edizione Scientifica*. **32**, 735-746.

Abignante E., Caprariis P. D., Sacchi A., Marmo E., Berrino L., Matera M. G. (1983). Research on heterocyclic compounds. XIV-Imidazothiazole and imidazobenzothiazole derivatives: Synthesis and antiinflammatory activity. *Il Farmaco Edizione Scientifica*. **38**, 533-545.

Ahmad A., Varshney H., Rauf A., Sherwani A., Owais M. (2017). Synthesis and anticancer activity of long chain substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione, 1,2,4-triazole-3-thione and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazine derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*. **10**, S3347-S3357.

Ainsworth C., Jones R. (1953). 1, 2, 4-Triazole analogs of histamine. *Journal of the American Chemical Society*. **75**(20), 4915-4918.

Akhtar T., Hameed S., Al-Masoudi N., Khan K. M. (2007). Synthesis and anti-HIV activity of new chiral 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Heteroatom Chemistry*. **18**, 316-322.

Ali A. R., El-Bendary E. R., Ghaly M. A., Shehata I. A. (2014). Synthesis, *in vitro* anticancer evaluation and *in silico* studies of novel imidazo [2,1-*b*] thiazole derivatives bearing pyrazole moieties. *European journal of medicinal chemistry*. **75**, 492-500.

Almajan G. L., Innocenti A., Puccetti L., Manole G., Barbuceanu, S., Saramet, I., Scozzaafava A., Supuran, C. T. (2005). Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the cytosolic and tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with a series of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole-thiols. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **15**(9), 2347-2352.

Almasirad A., Shafiee A., Abdollahi M., Noeparast A., Shahrokhinejad N., Vouseoghi N., Tabatabai S. A., Khorasani R. (2011). Synthesis and analgesic activity of new 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Medicinal Chemistry Research*. **20**, 435-442.

Almirante L., Polo L., Provinciali E., Rugarli P., Gamba A., Olivi A., Murmann W. (1966). Derivatives of Imidazole. II. Synthesis and Reactions of Imidazo [1,2- α] pyrimidines and Other Bi-and Tricyclic Imidazo Derivatives with Analgesic, Antiinflammatory, Antipyretic, and Anticonvulsant Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. **9**(1), 29-33.

Amarouch H., Loiseau P. R., Bacha C., Caujolle R., Payard M., Loiseau P. M., Bories C., Gayral P. (1987). Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: analogues de lévamisole. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **22**, 463-466.

Amarouch H., Loiseau P. R., Bonnafous M., Caujolle R., Payard M., Loiseau P. M., Bories C., Gayral, P. (1988). Dihydro-5,6-imidazo[2,1-*b*]thiazoles, dihydro-2,3 imidazo[2,1-*b*]benzothiazoles, analogues du levamisole. *II Farmaco Edizione Scientifica*. **43**, 421-437.

Amir M., Kumar S. (2007). Synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation properties of ibuprofen derivatives. *Acta Pharmaceutica*. **57**(1), 31-45.

Amir M., ve Shikha K. (2004). Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2, 6-dichloroanilino) phenyl] acetic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **39**(6), 535-545.

Andersag H., Westphal K. (1937). Synthesis of the antineuritic vitamin. *Ber, Deutsch. Chem. Gesellsch.[B]*. **70**, 2035-2054.

Andreani A., Bonazzi D., Rambaldi M. (1982a). Potential Antitumor Agents, VII. 5-Substituted 6-phenylimidazo[2,1-*b*] thiazoles. *Archiv der Pharmazie*. **315**(5), 451-456.

Andreani A., Bonazzi D., Rambaldi M., Fabbri G. (1982b). 5,6-Disubstituted imidazo[2,1-*b*] thiazoles as potential antiinflammatory agents. II. *European Journal of Medicinal Chemistry Chimica Therapeutica*. **17**, 271-274.

Andreani A., Burnelli S., Granaiola M., Guardigli M., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M., Rizzoli M., Varoli, L, Roda A. (2008b). Chemiluminescent high-throughput microassay applied to imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as potential acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **43**(3), 657-661.

Andreani A., Burnelli S., Granaiola M., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M., Varoli L., Calonghi N., Cappadone C., Giovanna F., Maddalena Z., Stefanelli C., Masotti L., Radin N. S., Shoemaker R. H. (2008a). New Antitumor Imidazo[2,1-*b*] thiazole Guanyldrazones and Analogues¹. *Journal of Medicinal Chemistry*. **51**(4), 809-816.

Andreani A., Granaiola M., Guardigli M., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M., Roda, A. (2005b). Synthesis and chemiluminescent high throughput screening for inhibition of acetylcholinesterase activity by imidazo[2,1-*b*] thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **40**(12), 1331-1334.

Andreani A., Granaiola M., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M. (2001a). Synthesis and antitubercular activity of imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **36**(9), 743-746.

Andreani A., Granaiola M., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M., Giorgi G., Salvini L. (2001b). Synthesis and antitumor activity of substituted 3-(5-imidazo[2,1-*b*]thiazolylmethylene)-2-indolinones. *Anti-cancer Drug Design*. **16**(2), 167-174.

Andreani A., Granaiola M., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M., Lenaz G., Fato R., Bergamini C., Farruggia G. (2005a). Potential Antitumor Agents. 37. 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. *Journal of Medicinal Chemistry*. **48**(8), 3085-3089.

Andreani A., Granaiola M., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M., Recanatini M., Lenaz G., Fato R., Bergamini, C. (2004). Effects of new ubiquinone-imidazo[2,1-*b*]thiazoles on mitochondrial complex I (NADH-ubiquinone reductase) and on mitochondrial permeability transition pore. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **12**(21), 5525-5532.

Andreani A., Granaiola M., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M., Varoli L., Lannigan D., Smith J., Scudiero D., Kondapaka S., Shoemaker R. H. (2011). Imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhyazones as RSK2 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **46**(9), 4311-4323.

Andreani A., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M., Cervellati, R., Greco E., Kondratyuk T. P., Park E. J., Huang K., van Breemen R. B., Pezzuto J. M. (2013). Chemopreventive and antioxidant activity of 6-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **68**, 412-421.

Andreani A., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M., Recanatini M., Garaliene V. (2000b). Potential antitumor agents. Part 291: Synthesis and potential coanthracyclinic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhyazones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **8**(9), 2359-2366.

Andreani A., Leoni A., Locateur A., Morigi R., Rambaldi M., Simon W. A., Senn-Bilfinger, J. (2000a). Synthesis and Antisecretory Activity of 6-Substituted 5-Cyanomethylimidazo[2,1-*b*]-thiazoles and 2,6-Dimethyl-5-hydroxymethylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole. *Arzneimittelforschung*. **50**(06), 550-553.

Andreani A., Leoni A., Morigi R., Bossa R., Chiericozzi M., Galatulas I. (1998). *In vivo* cardiotonic activity of aryl- and pyridyl-substituted fused imidazoles. *Arzneimittelforschung*. **48**(3), 232-235.

Andreani A., Leoni A., Rambaldi M., Locatelli A., Bossa R., Galatulas I., Chiericozzi M., Bissoli M. (1997). Dihydropyridines bearing an imidazo[2,1-*b*]thiazole system. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **32**(2), 151-157.

Andreani A., Rambaldi M. (1985). 6-Pyridinylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolines as potential cardiotonic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry Chimica Therapeutica*. **20**, 93-94.

Andreani A., Rambaldi M., Andreani F., Bossa R., Galatulas I. (1986). Synthesis and cardiotonic activity of methylthio-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolines. *European Journal of Medicinal Chemistry Chimica Therapeutica*. **21**, 55-58.

Andreani A., Rambaldi M., Andreani F., Bossa R., Galatulas I. (1988). Potential anti-tumor agents XVI. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **23**(4), 385-389.

Andreani A., Rambaldi M., Bonazzi D. (1985). Cardiotonic activity of 2,5-dimethoxyphenyl imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Archiv der Pharmazie*. **318**, 1003-1008.

Andreani A., Rambaldi M., Bonazzi D., Fabbri G., Greci L., Galatulas I., Bossa R. (1983). Allyl, propargyl and cyanomethyl esters of imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carboxylic acids. *Archiv der Pharmazie*. **316**, 141-146.

Andreani A., Rambaldi M., Bonazzi D., Lelli G. (1984). Substituted 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolines as potential cardiotonic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry Chimica Therapeutica*. **19**, 219-222.

Andreani A., Rambaldi M., Carloni P., Greci L., Stipa P. (1989). Imidazo[2,1-*b*]thiazole carbamates and acylureas as potential insect control agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **26**(2), 525-529.

Andreani A., Rambaldi M., Leoni A., Locatelli A., Andreani F., Bossa R., Chiericozzi M., Cozzi R., Galatulas I. (1996c). Synthesis of 6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazole

derivatives acting on neuromuscular transmission. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **31**, 741-744.

Andreani A., Rambaldi M., Leoni A., Locatelli A., Andreani F., Gehret J. C. (1996b). Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles as herbicides. *Pharmaceutica Acta Helveticae*. **71**(4), 247-252.

Andreani A., Rambaldi M., Leoni A., Locatelli A., Bossa, R., Chiericozzi M., Galatulas I., Salvatore, G. (1996a). Synthesis and cardiotonic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazoles bearing a lactam ring. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **31**, 383-387.

Andreani A., Rambaldi M., Leoni A., Locatelli A., Bossa R., Fraccari A., Galatulas I., Salvatore G. (1996d). Potential antitumor agents. 24. Synthesis and pharmacological behavior of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhyazones bearing at least one chlorine. *Journal of Medicinal Chemistry*. **39**(14), 2852-2855.

Andreani A., Rambaldi M., Leoni A., Locatelli A., Ghelli A., Ratta M., Benelli B., Esposti M. D. (1995a). Thienylimidazo [2,1-*b*] thiazoles as inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase. *Journal of Medicinal Chemistry*. **38**(7), 1090-1097.

Andreani A., Rambaldi M., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Traniello S., Carani A., Rizzuti O., Spisani S. (2000c). 6-(Hydroxyphenyl) imidazo[2,1-*b*]thiazoles as Potential Antiinflammatory Agents: Effects on Human Neutrophil Functions. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. **65**(2), 267-279.

Andreani A., Rambaldi M., Leoni A., Morigi R., Locatelli A., Giorgi G., Lenaz G., Ghelli A., Esposti M. D. (1999). 6-Thienyl and 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles as inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **34**(10), 883-889.

Andreani A., Rambaldi M., Locatelli A. (1995b). Synthesis and fungicide activity of 2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carboxamides. *Pharmaceutica Acta Helveticae*. **70**(4), 325-328.

Andreani A., Rambaldi M., Locatelli A., Andreani F. (1991a). 5-Formylimidazo[2,1-*b*] thiazoles and derivatives with herbicidal activity. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. **56**(11), 2436-2447.

Andreani A., Rambaldi M., Locatelli A., Bossa R., Fraccari A., Galatulas I. (1992b). Potential antitumor agents. 21. Structure determination and antitumor activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhyazones. *Journal of Medicinal Chemistry*. **35**(24), 4634-4637.

Andreani A., Rambaldi M., Locatelli A., Bossa R., Fraccari A., Galatulas I. (1993). Potential antitumor agents. XX (1) 6-Anilinoimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. **68**(1), 21-24.

Andreani A., Rambaldi M., Locatelli A., Bossa R., Galatulas I. (1992c). Synthesis and cardiotonic activity of 2, 5-dimethoxyphenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *European journal of Medicinal Chemistry*. **27**(4), 431-433.

Andreani A., Rambaldi M., Locatelli A., Cristoni A., Malandrino S., Pifferi G. (1992a). Synthesis and antihypertensive activity of imidazo[2,1-*b*]thiazoles bearing a 2,6-dichlorophenyl group. *Acta Pharmaceutica Nordica*. **4**, 93-96.

Andreani A., Rambaldi M., Locatelli A., Isetta A. (1991b). Synthesis and mitogenic activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **26**(3), 335-337.

Andreani A., Rambaldi M., Mascellani G., Rugarli P. (1987). Synthesis and diuretic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazole acetohydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **22**(1), 19-22.

Andreocci A. (1892). Synthese der (1)-Phenyl-(3)-pyrrodiazolcarbonsäure, des (3)-Methyl-pyrrodiazols, der (3)-Pyrrodiazolcarbonsäure und des freien Pyrrodiazols. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **25**(1), 225-230.

Aouad M. R. (2014). Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some new schiff, mannich and acetylenic mannich bases incorporating a 1,2,4-triazole nucleus. *Molecules*. **19**(11), 18897-18910.

Arndt F., Bielich F. (1923). Ringschlüsse an schwefel-haltigen Dicarbonhydraziden, IV.: Über den Mechanismus intramolekularer Verdrängungen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. **56**, 2276-2283.

Arya V. P., Fernandes F., Sudarsanam V. (1972). Synthesis of nitroheterocycles: Part I- Synthesis of 2-substituted 5-nitrothiophene derivatives and their antimicrobial activity. *Indian Journal of Chemistry*. **10**, 598-601.

Ashok M., Holla B. S., Poojary B. (2007). Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **42**, 1095-1101.

Baig M. F., Nayak V. L., Budaganaboyina P., Mullagiri K., Sunkari S., Gour J., Kamal A. (2018). Synthesis and biological evaluation of imidazo[2,1-*b*]thiazole-benzimidazole conjugates as microtubule-targeting agents. *Bioorganic Chemistry*. **77**, 515-526.

Balcı M. (2004, p.125). Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, 2. Baskı, ODTÜ Yayıncılık, Ankara.

Bansal R. K., Gupta N., Kumawat S. K. (2006). Origin of the stereo- and regioselectivities in the Diels–Alder reactions of azaphospholes: a DFT investigation. *Tetrahedron*. **62**(7), 1548-1556.

Barbuceanu S. F., Saramet G., Almajan G. L., Draghici C., Barbuceanu F., Bancescu G. (2012). New heterocyclic compounds from 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole class bearing diphenylsulfone moieties. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **49**, 417-423.

Barluenga J., Carlon R. P., Joglar J., Ortiz F. L., Fustero S. (1993). Synthesis and NMR configurational study of imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 1*H*-1,4-diazepine-7(6*H*)-thiones. *Tetrahedron*. **49**, 6619-6626.

Barraclough P., Black J. W., Cambridge D., Firmin D., Gerskowitch V. P., Glen R. C., Giles H., Gillam J. M., Hull R. A. D., Iyer R., Randall P., Shah G. P., Smith S., Whiting V. W. (1992). Inotropic polyazapentalene sulmazole analogues. *Archiv der Pharmazie*. **325**(4), 225-234.

Barradas J. S., Errea M. I., D'Accorso N. B., Sepúlveda C. S., Talarico L. B., Damonte E. B. (2008). Synthesis and antiviral activity of azoles obtained from carbohydrates. *Carbohydrate Research*. **343**(14), 2468-2474.

Barradas J. S., Errea M. I., D'Accorsio N. B., Sepúlveda C. S., Damonte E. B. (2011). Imidazo[2,1-*b*]thiazole carbohydrate derivatives: Synthesis and antiviral activity against Junin virus, agent of Argentine hemorrhagic fever. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **46**, 259-264.

Basoglu F. (2021). Novel imidazo[2,1-*b*]thiazole-based anticancer agents as potential focal adhesion kinase inhibitors: Synthesis, *in silico* and *in vitro* evaluation. *Chemical Biology and Drug Design*. **98**, 270-282.

Bekircan O., Menteşe E., Ülker S., Kuçuk C. (2014). Synthesis of some new 1,2,4-triazole derivatives starting from 3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-4H-1,2,4-triazol with anti-lipase and anti-urease activities. *Archiv der Pharmazie*. **347**, 387-397.

Belgodere E., Bossio R., Marcaccini S., Parti S., Pepino R. (1985). 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 (Sendai)*. **23**(2), 349-355.

Bender P. E., Hill D., Offen P. H., Razgaitis K., Lavanchy P., Stringer, O. D., Sutton B. M., Griswold D. E., DiMartino, M., Walz D. T., Lantos I., Ladd C. B. (1985). 5, 6-Diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles: a new class of immunoregulatory antiinflammatory agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. **28**(9), 1169-1177.

Bennur S. C., Jigajinni V. B., Badiger V. V. (1976). Pyrimidines. VI. Synthesis of 2-methylthio-5-bromo-pyrimidine-4-carboxylic acid thiosemicarbazides, 3-pyrimidyl-1,2,4-4*H*-triazoles and 2-arylamino-1,3,4-thiadiazoles. *Revue Roumaine de Chimie*. **21**, 757.

Benzie I. F., Strain J. J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Analytical Biochemistry*. **239**(1), 70-76.

Bhat M. A., Al-Omar M. A., Naglah A. M., Abdulla M. M., Fun, H. K. (2015). Synthesis and antitumor activity of 4-cyclohexyl/aryl-5-(pyridin-4-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones. *Medicinal Chemistry Research*. **24**(4), 1558-1567.

Bhongade B. A., Talath S., Gadad R. A., Gadad A. K. (2016). Biological activities of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives: A review. *Journal of Saudi Chemical Society*. **20**, S463-S475.

Blackman A. J., Polya J. B. (1970). Triazoles. Part XI. Synthesis of 1,2,4-triazole-3-sulphonic acids by oxidation of 1,2,4-triazoline-3-thiones. *Journal of the Chemical Society C: Organic*. **17**: 2403-2409.

Bladin, J. A. (1892). Über das Triazol. *Ber.* **25**, 741.

Bothon F. T., Debiton E., Avlessi F., Forestier C., Teulade J. C., Sohounhloue D. K. (2013). *In vitro* biological effects of two anti-diabetic medicinal plants used in Benin as folk medicine. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. **13**(1), 51.

Böhme H., Weisel K. (1976). Beta-substituted enamines. 8. Fused ring systems from 2-aminoheterocycles and derivatives of alpha-chloroacetoacetic acid. *Archiv der Pharmazie*. **309**(12), 960-965.

Brand-Williams W., Cuvelier M. E., Berset C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food Science and Technology*. **28**(1), 25-30.

Budeanu C., Lorga T., Rusan M. (1984). Synthesis and antifungal effect of some derivatives of salycylic acid hydrazide. *Revista de Chimie (Bucharest)*. **34**, 791.

Budriesi R., Ioan P., Leoni A., Pedemonte N., Locatelli A., Micucci M., Chiarini A., Galiotta L. J. (2011). Cystic fibrosis: A new target for 4-imidazo[2,1-*b*]thiazole-1, 4-dihydropyridines. *Journal of Medicinal Chemistry*, **54**(11), 3885-3894.

Budriesi R., Ioan P., Locatelli A., Cosconati S., Leoni A., Ugenti M. P., Andreani A., Di Toro R., Bedini A., Spampinato S., Marinelli L., Novellino E., Chiarini A. (2008). Imidazo[2,1-*b*]thiazole system: a scaffold endowing dihydropyridines with selective cardiodepressant activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. **51**(6), 1592-1600.

Bulut N., Kocyigit U. M., Gecibesler I. H., Dastan T., Karci H., Taslimi P., Dastan S. D., Gülçin A., Cetin, A. (2017). Synthesis of some novel pyridine compounds containing bis-1, 2, 4-triazole/thiosemicarbazide moiety and investigation of their antioxidant properties,

carbonic anhydrase, and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. **32**(1), e22006.

Busch-Petersen J., Davis R., Fu W., Jin J., Laine D., Palovich, M. (2006). Quaternary ammonium salts of fused heteroaromatic amines as novel muscarinic acetylcholine receptor antagonists. *PCT World Intellectual Property Organization*. WO 2006/065755 A2.

Campaigne E., Selby T. (1980). Reactions of 4-chloroacetoacetic esters with thioureas. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **17**(6), 1255-1257.

Cardona F., Parmeggiani C., Faggi E., Bonaccini C., Gratteri P., Sim L., Gloster T. M., Roberts S., Davies G. J., Rose D. R., Goti A. (2009). Total Syntheses of Casuarine and Its 6-O- α -Glucoside: Complementary Inhibition towards Glycoside Hydrolases of the GH31 and GH37 Families. *Chemistry A European Journal*. **15**, 1627-1636.

Cascioferro S., Parrino B., Petri G. L., Cusimano M. G., Schillaci D., Sarno V. D., Musella S., Giovanetti E., Cirrincione G., Diana P. (2020). 2,6-Disubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as potent staphylococcal biofilm inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **167**, 200-210.

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

Cesur N., Cesur Z. (1994). Synthesis of some 4-thiazoline and 4*H*-1,2,4-triazole derivatives of imidazo[1,2-*a*]pyridine as possible anticonvulsants. *Farmaco (Societa Chimica Italiana: 1989)*. **49**(10), 679-681.

Cesur N., Cesur Z., Guner H., Kasimoğullari B. O. (2002). Fused Heterocycles: Synthesis of some new imidazothiazoles. *Heterocyclic Communications*. **8**(5), 433-438.

Cesur N., Cesur Z., Gürsoy A. (1992). New acylthiosemicarbazides, thiazolidinones, and 1,3,4-oxadiazoles as possible anticonvulsant. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **325**, 623-624.

Cesur Z., Cesur N., Ötük G. (1989). Synthesis and characterization of some 1-[4-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)azp]benzoyl-4-aryl/alkylthiosemicarbazides. *Acta Pharmaceutica Turcica*. **31**, 135-138.

Cesur Z., Ergenç N., İlhan E. (1989). Synthesis of some new substituted thiosemicarbazides and 1,2,4-triazoline-5-thiones. *Acta Pharm. Turcica*. **31**: 103-109.

Cesur Z., Guner H., Otuk G. (1994). Synthesis and antimycobacterial activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **29**(12), 981-983.

Chen Y. T., Chang T. I. (1964). Acylthiosemicarbazides and related compounds. *Hua Hsueh Hsueh Pao*. **30**, 10.

Cieź D., Kalinowska-Thüscik J., Peyrat S., Touko E. P., Trzewik B., Zwoliński K. (2008). A Simple Synthesis of New 2-Thioxoimidazolidine-4,5-dicarboxylates from Vicinal Diisothiocyanatocarboxylates. *Synthesis*. **20**, 3261-3266.

Cihan-Üstündağ G., Gürsoy E., Naesens L., Ulusoy-Güzeldemirci N., Çapan G. (2016). Synthesis and antiviral properties of novel indole-based thiosemicarbazides and 4-thiazolidinones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **24**(2), 240-246.

Compton V. J., Meakins G. D., Raybould A. J. (1992). Reaction of 2-aminothiazoles with reagents containing a C-halogen and a C [double bond, length as m-dash] O electrophilic centre. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. **1**(15), 2029-2032.

Conti I., Morigi R., Locatelli A., Rambaldi M., Bua G., Gallinella G., Leoni A. (2019). Synthesis of 3-(Imidazo[2,1-*b*]thiazol-6-yl)-2*H*-chromen-2-one Derivatives and Study of Their Antiviral Activity against Parvovirus B19. *Molecules*. **24**(6), 1037.

Cook C, McDonald S, Karim A. (1993). Importance of pharmacokinetic and physicochemical data in the discovery and development of novel anti-arrhythmic drugs. *Xenobiotica*. **23**(11), 1299-1309.

Cooper K., Fray M. J., Parry M. J., Richardson K., Steele J. (1992). 1, 4-Dihydropyridines as antagonists of platelet activating factor. 1. Synthesis and structure-activity

relationships of 2-(4-heterocyclyl) phenyl derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. **35**(17), 3115-3129.

Çapan G., Ergenç N., Ötük G. (1990). Synthesis and biological evaluation of 4-alkyl/aryl-1-(2-furoyl)-3-thiosemicarbazides and 4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-5-(2-furyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *Journal of Faculty of Pharmacy İstanbul University*. **92**, 26-28.

Çapan G., Ulusoy N., Ergenç N., Kiraz M. (1999). New 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole derivatives: Synthesis and antifungal activity. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*. **130**(11), 1399-1407.

Debnath B., Ganguly S. (2016). Synthesis, biological evaluation, *in silico* docking, and virtual ADME studies of 2-[2-Oxo-3-(arylimino)indolin-1-yl]-N-arylacetamides as potent anti-breast cancer agents. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. **147**(3), 565-574.

Declercq J. P., Ebrard C., Clippe A., Stricht D. V., Bernard A., Knoop B. Crystal structure of human peroxiredoxin 5, a novel type of mammalian peroxiredoxin at 1.5 Å resolution. (2001). *Journal of Molecular Biology*. **311**, 751-759.

Demetrescu C., Manu V. (1970). Über die cyclisierung von N₍₁₎-acyl-N₍₄₎-arylthiosemicarbaziden. *Pharmazie*. **27**, 439.

Dincel E. D., Gürsoy E., Yilmaz-Ozden T., Ulusoy-Güzeldemirci N. (2020). Antioxidant activity of novel imidazo[2,1-b]thiazole derivatives: Design, synthesis, biological evaluation, molecular docking study and *in silico* ADME prediction. *Bioorganic Chemistry*. **103**, 104220.

Dincel E. D., Ulusoy-Güzeldemirci N., Şatana D., Küçükbaşmacı Ö. (2021). Design, synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some novel hydrazinecarbothioamide, 4-thiazolidinone and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **58**, 195-205.

dos Santos Filho J. M., de Lima J. G., Leite L. F. (2009). Synthesis, characterization, and anti-inflammatory evaluation of 1, 2, 4-oxadiazoles combined with thiosemicarbazide and 1, 3, 4-oxadiazole moieties. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **46**(4), 722-727.

Durant G. J. (1967). The reaction of benzoyl isothiocyanate with hydrazine derivatives. Part I. Reaction with some alkyl hydrazines. *Journal of the Chemical Society C: Organic*, 92-94.

Ebeid M., Abbas S., Abu-Kull M. (1989). Synthesis of some S-triazole derivatives from Ibuprofen as potential antiinflammatory agents. *Egypt J Pharm Sci.* **30**, 399-409.

Eichler E., Rooney C. S., Williams H. W. (1983). Concerning the preparations of some pyridylimidazothiazole derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry.* **20**(2), 419-421.

El-Reedy A. M., Hussain S. M. (1988). Synthesis of polysubstituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 4(5)-carboxy-5(4)-methyl-2-mercaptoimidazole. *Indian Journal of Chemistry.* **27B**, 617-621.

El Ashry E., Rashed N., Awad L., Ramadan E., Abdel-Maggeed S., Rezki N. (2007). 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. *Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids.* **26**(5), 423-435.

Elkholy Y. M., Ali K. A., Farag A. M. (2006). Convenient synthesis of some new substituted pyrazolyl-1,3,4-oxadiazoles and pyrazolyl-1,2,4-triazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry.* **43**, 1183-1188.

Ellman G. L., Courtney K. D., Andres Jr, V., Featherstone R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology.* **7**(2), 88-95.

Ergenç N., İlhan E., Ötük G. (1992). Synthese und biologische Wirkung einiger 1,4-disubstituierter Thiosemicarbazide und deren 1,2,4-triazol-5-thion-Derivative. *Pharmazie.* **47**, 59-60.

Ergenç N., Ulusoy N., Çapan G., Sanis G. Ö., Kiraz M. (1996). Synthesis and antimicrobial properties of new 4-(alkylidene/arylidene)-amino-5-(2-furanyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and 6-aryl-3-(2-furanyl)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines. *Archiv der Pharmazie.* **329**, 427-430.

Ertan R., Ayhan G., Yulug N., Rolland Y. (1995). Synthesis and antifungal activities of some new triazolylacetophenone derivatives. *Arzneimittel-forschung*. **45**(5), 620-623.

Fajgelj S., Stanovnik B., Tisler M. (1986). Transformations of *N*-heteroarylformamidines: a novel synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Heterocycles (Sendai)*. **24**(2), 379-386.

Fefer M., King L. (1961). Reaction of ethylenethiourea with phenacyl and para-substituted phenacyl halides. *The Journal of Organic Chemistry*. **26**(3), 828-835.

Fischer E., Besthorn E. (1882). Über die Hydrazinverbindungen. *Ann.* **212**, 316-339.

Franklin T. N., Freire-de-Lima L., De Nazareth Sa Diniz J., Previato J. O., Castro R. N. (2013). Design, synthesis and trypanocidal evaluation of novel 1,2,4-triazoles-3-thiones derived from natural piperine. *Molecules*. **18**, 6366-6382.

Freund, M. (1896). Ein Verfahren zur Darstellung des triazols und seiner homologen. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **29**(3), 2483-2490.

Friesner R. A., Banks J. L., Murphy R. B., Halgren T. A., Kilcic J. J., Mainz D. T., Repasky M. P., Knoll E. H., Shelley M., Perry J. K., Shaw D. E., Francis P., Shenking P. (2004). Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*. **47**, 1739-1749.

Frolova Y., Kaplaushenko A., Nagornaya N. (2020). Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. **44**, 70-88.

Fromm E., Soffner M., Frey M. (1923). Die Einwirkung von Säurechloriden auf Semicarbazide. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. **434**(1), 285-295.

Ganapathi K., Kulkarni K. (1953). Chemistry of the Thiazoles. In *Proceedings of the Indian Academy of Sciences-Section A, Springer India*. **38**(1), 45-57.

Ganapathi K., Venkataraman A. (1945). Chemistry of the Thiazoles. In *Proceedings of the Indian Academy of Sciences-Section A, Springer India*. **22**(6), 362-378.

Geis U., Kiec-Kononowicz K., Müller C. E. (1996). Benzyldiene-Substituted Imidazothiazole, -thiazine and -thiazepine derivatives: A new class of Ligands for the benzodiazepine binding site of GABA A receptors. *Scientia Pharmaceutica*. **64**, 383-390.

Gellis A., Njoya Y., Crozet M. P., Vanelle P. (2001). Rapid synthesis of substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles under microwave conditions. *Synthetic Communications*. **31**(8), 1257-1262.

Geng P. F., Liu X. Q., Zhao T. Q., Wang C. C., Li Z. H., Zhang J., Wei H. M., Ma L. Y., Liu, H.-M. (2018). Design, synthesis and *in vitro* biological evaluation of novel [1,2,3] triazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives containing a thiosemicarbazide moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **146**, 147-156.

Goswami B. N., Katakya J. C. S., Baruah J. N. (1984). 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **21**, 1225.

Greenblatt H. M., Kryger G., Lewis T⁹., Silman I., Sussman J. L. (1999). Structure of acetylcholinesterase complexed with (-)-galanthamine at 2.3 Å resolution. *FEBS Letters*. **463**, 321-326.

Gungor T., Fouquet A., Teulon J. M., Provost D., Cazes M., Cloarec A. (1992). Cardiotonic agents. Synthesis and cardiovascular properties of novel 2-arylbenzimidazoles and azabenzimidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*. **35**(23), 4455-4463.

Gupta G. D., Jain K. K., Gupta R. P., Pujari H. K. (1983). Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Part XLVI-Reaction of 4,5-Disubstituted 2-Mercapto imidazoles with α -halogenoketones and 1,2-dibromoethane. *Indian Journal of Chemistry*. **22B**, 268-269.

Gülerman N., Doğan H., Rollas S., Johansson C., Celik C. (2001). Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities. *Il Farmaco*. **56**(12), 953-958.

Güner H. (1992). 6-Metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidin bazı tiyosemikarbazidleri ve bunlardan türeyen 4-tiyazolidinonlar. İstanbul Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Gürsoy A., İlhan N. (1995). Synthesis and antimicrobial evaluation of new quinazolinone derivatives. *Farmaco*. **50**, 559-563.

Gürsoy A., Karalı N. (1995). Synthesis and anticonvulsant activity of new acylthiosemicarbazides and thiazolidones. *Farmaco*. **50**, 857-866.

Gürsoy A., Terzioğlu N., Ötük G. (1997). Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **32**, 753-757.

Gürsoy E., Dincel E. D., Naesens L., Ulusoy-Güzeldemirci N. (2020). Design and synthesis of novel imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as potent antiviral and antimycobacterial agents. *Bioorganic Chemistry*. **95**, 103496.

Gürsoy E., Ulusoy-Güzeldemirci N. (2007). Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **42**(3), 320-326.

Hablouj M., Robert J. F., Panouse J. J., Simeray J., Chaumont J. P., Marechal G. (1986). Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole VII. Activités fongistatiques d'aroylméthyl-3 et de (β aryl β hydroxyéthyl)-3hydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry Chimica Therapeutica*. **21**, 499-504.

Hammouda H. A., Abd-Allah S. O., Hussain S. M., Yousef N. M. (1984). 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. *Gazzetta Chimica Italiana*. **114**, 201-204.

Harraga S., Nicod L., Drouhin J., Xicluna A., Panouse J., Seilles E., Robert J. (1994). Imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. XI. Modulation of the CD2-receptor of human T trypsinized lymphocytes by several imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **29**(4), 309-315.

Hashem A. I., Youssef A. S. A., Kandeel K. A., Abou-Elmagd W. S. I. (2007). Conversion of some 2(3*H*)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic

systems with a study of their antiviral activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **42**(7), 934-939.

He J., Wang X., Zhao X., Liang Y., He H., Fu L. (2012). Synthesis and antitumor activity of novel quinazoline derivatives containing thiosemicarbazide moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **54**, 925-930.

Henichart J. P., Houssin R., Lablanche B., Lespagnol C., Navarro J., Perio A. (1977). Chemical and Pharmacological Studies on Triazolinethiones. *Chemischer Informationsdienst*. **8**(26).

Hoggarth E. (1949). 250. Compounds related to thiosemicarbazide. Part I. 3-Phenyl-1: 2: 4-triazole derivatives. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1160-1163.

Holla B., Kalluraya B., Sridhar K. (1987). Synthesis of 4-(5-nitro-2-furfurylidene)amino-3-mercapto-5-(substituted)-1,2,4-triazoles as possible antibacterial agents. *Current Science*. **56**(5), 236-238.

Holla B. S., Poojary K. N., Rao B. S., Shivananda M. (2002). New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **37**(6), 511-517.

Holla B. S., Veerendra B., Shivananda M. K., Poojary B. (2003). Synthesis, characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **38**, 759-767.

İlhan E. (1988). 1-(α,α -difenil- α -hidroksiasetil)-4-süstitüe tiyosemikarbazidler ve bunlardan türeyen 1,2,4-triazolin-5-tiyonların sentezi ve spektroskopik verileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

İlhan E., Ergenc N., Ulusoy N., Ötük-Sanis, G. (1996). Synthese und antimikrobielle Untersuchung einiger 4-Arylidenamino-3-(α,α -diphenyl- α -hydroxy-methyl)-1,4-dihydro-5H-1,2,4-triazo-5-thione und 6-aryl-3-(α,α -diphenyl- α -hydroxymethyl)-7H-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine. *Pharmazie*. **51**(2), 123-124.

Ikeda K., Hata S. I., Tanaka Y., Yamamoto T. (2000). Preparation of imidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolo[3,2-*a*]-benzimidazoles using *s*-ethenylsulfilimines. *Organic Preparations and Procedures International*. **32**, 401-405.

Iradyan M. A., Aroyan R. A., Engoyan A. P., Pogosyan A. V., Stepanyan G. M., Arsenyan F. G., Garibdzhanyan B. T. (1990). Structure and biological activity of phenacylthioimidazolines and 3-phenyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. **24**, 38-41.

Isomura Y., Ito N., Sakamoto S., Homma H., Abe T., Kubo K. (1983). Studies on the synthesis and anti-inflammatory activity of 2,6-di-*tert*-butylphenols with a heterocyclic group at the 4-position. II. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **31**, 3179-3185.

Janusz J. M., Young P. A., Ridgeway J. M., Scherz M. W., Enzweiler K., Wu L. I., Gan L., Chen J., Kellstein D. E., Green S. A., Tulich J. L., Rosario-Jansen T., Magrisso I. J., Wehmeyer K. R., Kühlenbeck D. L., Eichold T. H., Dobson, R. L. M. (1998). 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. *Journal of Medicinal Chemistry*. **41**, 3515-3529.

Jigajinni V., Bennur S., Bennur R., Badiger V. (1975). Synthesis of 1-(2-furoyl)-4-substituted thiosemicarbazides and their transformation to certain 5-membered heterocycles. *Journal of the Karnatak University Science*. **20**, 1-10.

Jin R., Liu J., Zhang G., Li J., Zhang S., Guo H. (2018). Design, Synthesis, and Antifungal Activities of Novel 1,2,4-Triazole Schiff Base Derivatives. *Chemistry and Biodiversity*. **15**(9), e1800263.

Joanna L., Talarek S., Orzelska J., Fidecka S., Wujec M., Plech T. (2004). The antinociceptive effect of 4-substituted derivatives of 5-(4-chlorophenyl)-2-(morpholin-4-ylmethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. **387**, 367-375.

Joshi N. N., Nadkarny V. V. (1977). Synthesis of some substituted pyrazoles as possible antibacterial agents. *Journal of Indian Chemical Society*. **54**(11), 1081-1083.

Kalhor M., Shabani M., Nikokar I., Banisaeed S. R. (2015). Synthesis, characterization and antibacterial activity of some novel thiosemicarbazides, 1,2,4-triazol-3-thiols and their S-substituted derivatives. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*. **14**(1), 67.

Kalyoncuoğlu N., Rollas S., Sür-Altın D., Yeğenoğlu Y., Anđ Ö. (1992). 1-[p-(benzoylamino)benzoyl]-4-substituted thiosemicarbazides: Synthesis and antibacterial and antifungal activities. *Pharmazie*. **47**, 796-797.

Kamal A., Balakrishna M., Nayak V. L., Shaik T. B., Faazil S., Nimbarte V. D. (2014). Design and Synthesis of Imidazo[2,1-*b*]thiazole–Chalcone Conjugates: Microtubule-Destabilizing Agents. *ChemMedChem*. **9**(12), 2766-2780.

Kane J. M., Dudley M. W., Sorensen S. M., Miller F. P. (1988). 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones as potential antidepressant agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. **31**, 1253-1258.

Karalı N. (2002) Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-nitroindol-2,4-dione derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **37**, 909-918.

Karaman B., Ulusoy-Güzeldemirci N. (2016). Synthesis and biological evaluation of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as anticancer agents. *Medicinal Chemistry Research*. **25**(11), 2471-2484.

Kasımoğulları B. Ö. (2006). 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

Kaymakçioğlu B. K., Oruç E. E., Ünsalan S., Kabasakal L., Rollas S. (2006). High-pressure liquid chromatographic analysis for identification of *in vitro* and *in vivo* metabolites of 4-phenethyl-5-[4-(1-(2-hydroxyethyl)-3,5-dimethyl-4-pyrazolylazo)phenyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione in rats. *Journal of Chromatography B*. **831**, 184-189.

Khalil N. S. (2006). Efficient synthesis, structure, and antimicrobial activity of some novel N- and S- β -D-glucosides of 5-pyridin-3-yl-1,2,4-triazoles. *Carbohydrate Research*. **341**, 2187-2199.

Khan I., Ali S., Hameed S., Rama N. H., Hussain M. T., Wadood A., Uddin R., Ul-Haq Z., Khan A., Ali S. Choydhary M. I. (2010). *European Journal of Medicinal Chemistry*. **45**, 5200-5207.

Khanum S. A., Shashikanth S., Umesha S., Kavitha R. (2005). Synthesis and antimicrobial study of novel heterocyclic compounds from hydroxybenzophenones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **40**(11), 1156-1162.

Kickhöfen B., Kröhnke F. (1955). Zur Kenntnis des Imidazothiazol-Ringsystems. *Chemische Berichte*. **88**(7), 1109-1114.

Kiec-Kononowicz K., Karolak-Wojciechowska J., Robak J. (1997). Fused 2-Thiohydantoin Derivatives: Evaluation as Potential Antioxidants. *Archiv der Pharmazie*. **330**(4), 85-90.

Kieć-Kononowicz K., Szymańska E., Karolak-Wojciechowska J., Ksiazek W., Müller C. E., Geis U. (1999). Arylidene imidazothiazoles. Synthesis, structure and benzodiazepine receptor binding. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **36**(1), 257-263.

Kondo H., Nagasawa F. (1937). Synthesis of thiazolepyrrole and thiazoleimidazole rings. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. **57**, 1050-1053.

Koppireddi S., Chilaka D. R. K., Avula S., Komsani J. R., Kotamraju S., Yadla R. (2014). Synthesis and anticancer evaluation of 3-aryl-6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **24**(23), 5428-5431.

Kovalenko N. V., Kutrov G. P., Filipchuk Y. V., Kornilov M. Y. (2002). Reaction of 1,3-dibromo and 1,3-dichloroacetone with 2-aminoazaheterocycles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **38**, 590-597.

Kubota S., Uda M. (1973). 1,2,4-Triazoles. III. The Tautomerism of 3-Phenyl-1,2,4-triazolin-5-one, 3-Phenyl-1,2,4-triazoline-5-thione and their N-Methyl Derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **21**(6), 1342-1350.

Kutrov G., Kovalenko N., Volovenko Y. M. (2008). Synthesis and properties of cyanomethyl derivatives of imidazo[1,2-*a*]pyridine, imidazo[1,2-*a*]pyrimidine, and imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Russian Journal of Organic Chemistry*. **44**(2), 257-262.

Küçükgülzel İ., Küçükgülzel Ş. G., Rollas S., Kiraz M. (2001). Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **11**, 1703-1707.

Küçükgülzel Ş. G., Rollas S., Erdeniz H., Kiraz M. (1999). Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **34**, 153-160.

Küçükgülzel Ş. G., Rollas S., Erdeniz H., Kiraz M., Ekinçi A. C., Vidin A. (2000). Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **35**, 761-771.

Küçükgülzel I., Tatar E., Küçükgülzel Ş. G., Rollas S., De Clercq E. (2008). Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **43**(2), 381-392.

Kühmstedt H., Kottke K., Knoke D., Robert J., Panouse J. (1983). Synthesis of amides and heterocyclic acylhydrazides with potential immunomodulator properties. In *Annales Pharmaceutiques Francaises*. **40**(5), 425-429.

Landreau C., Deniaud D., Reliquet A., Meslin J. C. (2001). A facile access to imidazo[2,1-*b*]thiazole and thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives. *Synthesis*. **13**, 2015-2020.

Lantos I., Bender P., Razgaitis K., Sutton B., DiMartino M., Griswold D., Walz D. (1984). Antiinflammatory activity of 5,6-diaryl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles. Isomeric 4-pyridyl and 4-substituted-phenyl derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. **27**(1), 72-75.

Lantos I., McGuire M. (1986). Novel syntheses of fused-imidazoles. III: Simplified construction of the imidazo[2,1-*b*]thiazoline system. *Heterocycles (Sendai)*. **24**(4), 991-996.

Lawson A., Morley H. (1955). 2-Mercaptoglyoxalines. Part IX. The preparation of 1: 5-disubstituted 2-mercaptoglyoxalines from α -amino-acids. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1695-1698.

Leoni A., Frosini M., Locatelli A., Micucci M., Carotenuto C., Durante M., Cosconati S., Budriesi, R. (2019). 4-Imidazo [2,1-*b*]thiazole-1,4-DHPs and neuroprotection: preliminary study in hits searching. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **169**, 89-102.

Li Z., Gu Z., Yin K., Zhang R., Deng Q., Xiang J. (2009). Synthesis of substituted-phenyl-1,2,4-triazol-3-thione analogues with modified d-glucopyranosyl residues and their antiproliferative activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**(11), 4716-4720.

Liesen A. P., de Aquino T. M., Carvalho C. S., Lima V. T., de Araújo J. M., de Lima J. G., de Faria A. R., de Melo E. J. T., Alves A. J., Alves, E. W., Alves A. Q., Goes A. J. S. (2010). Synthesis and evaluation of anti-Toxoplasma gondii and antimicrobial activities of thiosemicarbazides, 4-thiazolidinones and 1,3,4-thiadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **45**(9), 3685-3691.

Lin X. D., Yang H. W., Ma S., Li W. W., Zhang C. H., Wang W. J., Xiang R., Li L. L., Yan S. Y. (2015). Discovery of 6-phenylimidazo [2, 1-*b*] thiazole derivatives as a new type of FLT3 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **25**(20), 4534-4538.

Lipinski, C. A. (2000). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. **44**(1), 235-249.

Lipinski C. A. (2004). Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*. **1**(4), 337-341.

Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **23**, 3-25.

Marchetti L., Pentimalli L., Lazzeretti P., Schenetti L., Taddei F. (1973). ^1H nuclear magnetic resonance spectra of the imidazo[2,1-*b*]thiazole system. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. **14**, 1926-1929.

Marin A., Valls N., Berenguer F. J., Alonso M. T., Martines A. R., Martines M. M., Elguero J. (1992). Synthesis and antihelmintic activity of carbamates derived from imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole and imidazo[2,1-*b*]thiazole. *II Farmaco*. **47**, 63-75.

Mahfouz A. A. A., Elhabashy, F. M. (1990). New synthesis of 2-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles and their antimicrobial activities. *Archives of Pharmacal Research*. **13**, 9-13.

Mahmoud H. K., Gomha S. M., Farghaly T. A., Awad H. M. (2019). Synthesis of Thiazole Linked Imidazo[2,1-*b*]thiazoles as Anticancer Agents. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 1-15.

Malešič M., Krbačić A., Stanovnik B. (1997). Transformations of methyl L-(—)-thiazolidine-4-carboxylate, 2-amino-2-thiazoline and 2-aminothiazole into thiazoloazines and azolothiazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **34**(1), 49-55.

Manasa K. L., Pujitha S., Sethi A., Mohammed A., Alvala M., Angeli A., Supuran C. T. (2020). Synthesis and Biological Evaluation of Imidazo[2,1-*b*]Thiazole based Sulfonyl Piperazines as Novel Carbonic Anhydrase II Inhibitors. *Metabolites*. **10**(4), 136.

Marakos P., Papakonstantinou-Garoufalias S., Tani E., Kourounakis P. N., Athanasiou G., Chytyroglou-Lada A. (2002). Synthesis and antifungal and antioxidant properties of some new 5-substituted-4-amino(or aryl)-3-mercapto-4(*H*)-1,2,4-triazoles. *Arzneimittelforschung*. **52**(07), 572-577.

Mas-Prio J., Torrens-Jover A. (2010). Process for the preparation of 6-substituted-imidazo [2,1-*b*] thiazole-5-sulfonyl halide. *U. S. Patent Application No. 12/738,864*.

Meakins G. D., Musk S. R., Robertson C. A., Woodhouse L. S. (1989). Substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 2-aminothiazoles and α -bromo ketones: efficient preparation and proof of structure. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. **1**(3), 643-648.

Mekuskiene G., Vainilavicius P. (2006). Synthesis of 6-[4-(allyl/phenyl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-3-yl]pyrimidine-2,4-diones and their reaction with electrophiles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **42**, 792-797.

Mohan J., Anjaneyulu G. S. R., Kiran K. (1988). 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 Journal of Chemistry*. **27B**, 570-572.

Mohan J., Chadha V. K., Pujari H. K. (1973). 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 Journal of Chemistry*. **11**, 747-749.

Mohan, J. Kiran K. (1991). Novel bridgehead nitrogen heterocycles: Synthesis and antimicrobial activity of 2*H*-imidazo[2,1-*a*]pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles. *Indian Journal of Chemistry*. **30B**, 898-900.

Mohan J., Pujari H. K. (1975). Synthesis of 3-aryl-5,6-dimethyl-imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Indian Journal of Chemistry*. **13**, 528-529.

Mohsen A., Omar M. E., Osman S. A. (1973). Characterization of C=S frequencies in the infrared spectra of N,N'-disubstituted thiourea derivatives. *Pharmazie*. **28**, 30.

Mukherjee A., Kumar S., Seth M., Bhaduri A. P. (1989). Synthesis of 1-methyl-4-nitro-5-substituted-imidazole and substituted imidazolothiazole derivatives as possible antiparasitic agents. *Indian Journal of Chemistry*. **28B**, 391-396.

Mukherjee C., Watanabe K. T., Biehl E. R. (2012). Microwave assisted synthesis of novel imidazo[2,1-*b*]thiazole derivative attached to quinoxalinones. *Tetrahedron Letters*. **53**(45), 6008-6014.

Mustafa A., Ali M. I., Abou-State M. A., Hammam A. E. G. (1972). Reactions with 4, 5-Disubstituted 2-Mercaptoimidazoles and their derivatives. *Journal für Praktische Chemie*. **314**, 785-792.

Nagarajan K., Gowrishankar R., Arya V., George T., Nair M., Shenoy S., Sudarsanam V. (1992). Nitroimidazoles, Part XXIII--activity of satranidazole series against anaerobic infections. *Indian Journal of Experimental Biology*. **30**(3), 193.

Nevagi R. J., Dhake A. S., Narkhede H. I., Kaur P. (2014). Design, synthesis and biological evaluation of novel thiosemicarbazide analogues as potent anticonvulsant agents. *Bioorganic Chemistry*. **54**, 68-72.

Nielek S., Lesiak T. (1982). Synthesis and properties 2,3,5,6-tetrahydro-6-(3-methyl benzofuran-2-yl)imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Chemische Berichte*. **115**, 1247-1251.

Ochiai E. (1936). Synthese von Thiazolo-imidazol-und Thiazolo-purin-Derivaten. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. **69**(7), 1650-1655.

Palagiano F., Arenare L., Luraschi E., De Caprariis P., Abignente E. (1995). Research on heterocyclic compounds. XXXIV: Synthesis and SAR study of some imidazo[2,1-*b*]thiazole carboxylic and acetic acids with antiinflammatory and analgesic activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **30**(11), 901-909.

Öhler E., Kang H. S., Zbiral E. (1988). Regioselektive cyclisierungsreaktionen acylsubstituierter epoxyposphonate 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. *Chemische Berichte*. **121**, 977-990.

Palaska E., Şahin G., Kelicen P., Durlu N. T., Altinok G. (2002). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *Il Farmaco*. **57**(2), 101-107.

Paolini J. P., Lendvay L. J. (1969). Heterocyclic systems with a bridgehead nitrogen. II. 6-Chloroimidazo[2,1-*b*]thiazole and some of its 5-substituted derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. **12**(6), 1031-1034.

Parmar S. S., Chaudhary S. K., Chaudhary M., Chaudhary A., Auyong T. K. (1976). Anticonvulsant activity of newer substituted methylenedioxyphenyl mercaptotriazoles. *Proceedings of the Westrn Pharmacology Society*. **19**, 183.

- Pathak U., Devani M., Shishoo C., Shah S. (1989). Synthesis of 5-Aryl-3-mercapto-4-substituted-triazoles. *ChemInform.* **20**(30).
- Pentimalli L., Cogo G., Guerra A. (1967). Reazioni di 6-fenil-imidazo[2,1-*b*]tiazolo con alcuni dienofili. *Gazzetta Chimica Italiana.* **97**, 488-497.
- Peterlin-Mašič L., Malešič M., Breznik M., Krbavčič A. (2000). Synthesis of new functionalized imidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines. *Journal of Heterocyclic Chemistry.* **37**(1), 95-101.
- Pintilie O., Profire L., Sunuel V., Popa M., Pui A. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole compounds having a D,L-methionine moiety. *Molecules.* **12**, 106-113.
- Pitucha M., Karczmarzyk Z., Swatko-Ossor M., Wysocki W., Wos M., Chudzik K., Ginalska G., Fruzinski, A. (2019). Synthesis, in vitro screening and docking studies of new thiosemicarbazide derivatives as antitubercular agents. *Molecules.* **24**(2), 251.
- Pitucha M., Wos M., Miazga-Karska M., Klimek K., Mirosław B., Pachuta-Stec A., Gladysz A., Ginalska G. (2016). Synthesis, antibacterial and antiproliferative potential of some new 1-pyridinecarbonyl-4-substituted thiosemicarbazide derivatives. *Medicinal Chemistry Research.* **25**, 1066-1077.
- Plaisant F., Clippe A, Stricht D. V., Knoop B., Gressens P. (2003). Recombinant peroxiredoxin 5 protects against excitotoxic brain lesions in newborn mice. *Free Radical Biology and Medicine.* **34**, 862-872.
- Plech T., Kaproń B., Luszczki J. J., Paneth A., Siwek A., Kolaczkowski M., Zolnierak M., Nowak G. (2014). Studies on the anticonvulsant activity of 4-alkyl-1,2,4-triazole-3-thiones and their effect on GABAergic system. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **86**, 690-699.
- Plech T., Luszczki J. J., Wujec M., Flieger J., Pizoń M. (2013). Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **60**, 208-215.

Plech T., Wujec M., Kaproń B., Kosikowska U., Malm A. (2011b). Synthesis and antibacterial activity of some novel N2-hydroxymethyl and N2-aminomethyl derivatives of 4-aryl-5-(3-chlorophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione. *Heteroatom Chemistry*. **22**(6), 737-743.

Plech T., Wujec M., Siwek A., Kosikowska U., Malm A. (2011a). Synthesis and antimicrobial activity of thiosemicarbazides, s-triazoles and their Mannich bases bearing 3-chlorophenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **46**(1), 241-248.

Prakash O., Rani N., Goyal S. (1992). Hypervalent iodine in the synthesis of bridgehead heterocycles: novel and facile syntheses of 3-substituted-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles and 3-phenylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole from acetophenones using [hydroxy (tosyloxy) iodo] benzene. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. **1**(6), 707-709.

Prio J. M., Jover A. T. (2011). Substituted n-imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-sulfonamide derivatives as 5-HT₆ ligands. *U.S. Patent Application No. 12/991,659*.

Pulvermacher G. (1893). Ueber einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **26**(3), 2812-2813.

Pulvermacher, G. (1894). Ueber einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids und Umsetzungsproducte derselben. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **27**(1), 613-630.

Ram, V., Pandey H. (1974). Synthesis of 5-membered heterocycles and related compounds. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **22**(12), 2778-2783.

Ram V. J., Pandey H. (1973). 3, 4-Disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and Related Compounds. *Agricultural and Biological Chemistry*. **37**(3), 575-578.

Ram V. J. (1978). R (+)-1,2-Bis(4-substituted-1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl)glycol and related compounds as potential pesticides. *Archiv der Pharmazie*. **311**, 968-971.

Ricciari F. M., Porcelli G. A., Pastoris M. C. (1967). Thiourea derivatives and their antitubercular activity. *II Farmaco Edizione Scientifica*. **22**, 114.

Robert J. F., Hassanine A., Harraga S., Seilles E. (1995). Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole. XII: Synthèse et recherche d'une immunoactivité in vitro sur le lymphocyte T humain de 3-arylméthyl et de 2-aryl-3-méthyl (aryl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. **53**(6), 261-271.

Robert J. F., Xicluna A., Hablouj M. (1984). Dérivés de l'imidazo(2,1-*b*)thiazole—VI. Etudes ir et PMR (ASIS, LIS et NOE) du phénacylidène-3 tétrahydro-2,3,5,6imidazo(2,1-*b*)thiazole. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*. **40**(8), 715-718.

Robert J., Boukraa S., Panouse J., Loppinet V., Chaumont J. (1990). Dérivés de l'imidazo [2,1-*b*] thiazole X. Propriétés fongistatiques de 2-aminothiazoles et de 6-aryl imidazo[2,1-*b*] thiazoles substitués respectivement en 4 et en 3 par un reste aryléthyle, aroylméthyle, β -hydroxy β -aryléthyle et éthoxycarbonylméthyle. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **25**(9), 731-736.

Robert J. F. (1993). Synthesis of several imidazo[2,1-*b*]thiazoles with oxygenated side chains. *Trends in Heterocyclic Chemistry*. 363-378.

Robert J. F., Panouse J. J. (1982). Dérives de l'imidazo [2,1-*b*] thiazole. V. Transposition allylique observée au cours de la synthèse d'(imino-2 alkyl-3 thiazoliny-4) acetates d'éthyle et de (dihydro-5, 6 imidazo [2,1-*b*] thiazolyl-3) acetates d'éthyle. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **19**, 343-348.

Robert J. F., Panouse J. J. (1979). Réarrangements au cours de la condensation de β -dicétones α -bromées avec l' amino-2 thiazole et la mercapto-2-imidazoline. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **16**, 1201-1207.

Robert J. F., Xicluna A., Panouse J. J. (1975). Derivatives of imidazo[2,1-*b*]thiazole. II. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives with carbonyl side chains from 2 aminothiazole. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **10**(1), 59-64.

Rollas S. (1983). Bazı 1-aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazidler I. *Doğa Bilim Dergisi*. **7**, 65-73.

Rollas S., Kalyoncuoglu N., Sur-Altiner D., Yegenoglu Y. (1993). 5-(4-Aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones: synthesis and antibacterial and antifungal activities. *Pharmazie*. **48**(4), 308-309.

Saldabol N. O., Popelis J., Slavinskaya V. A. (2001). Formylation of furyl-substituted imidazo[1,2-a]pyrimidine and imidazo[2,1-b]thiazole. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **37**(8), 1021-1024.

Salgın-Gökşen U., Gökhan-Kelekçi N., Göktaş Ö., Köysal Y., Kılıç E., Işık Ş., Aktay G., Özalp M. (2007). 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **15**(17), 5738-5751.

Samala G., Devi P. B., Saxena S., Meda N., Yogeeswari P., Sriram D. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of imidazo[2,1-b]thiazole and benzo[d]imidazo[2,1-b]thiazole derivatives as Mycobacterium tuberculosis pantothenate synthetase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **24**(6), 1298-1307.

Sanfilippo P. J., Urbanski M., Press J. B., Dubinsky B., Moore J. B. (1988). Synthesis of (aryloxy) alkylamines. 2. Novel imidazo-fused heterocycles with calcium channel blocking and local anesthetic activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. **31**(11), 2221-2227.

Sastry G. M., Adzhigirey M., Day T., Annabhimoju R., Sherman W. (2013). Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. **27**, 221-234.

Sawhney S. N., Arora S. K., Singh S. P. (1978). Synthesis and antiinflammatory activity of some 6-alkyl- or arylimidazo[2,1-b]thiazole-3-acetic acids. *Indian Journal of Chemistry*. **16B**, 523-524.

Sawhney S. N., Kodali D. R., Dhindsa G. S., Singh S. P. (1982). Synthesis and antiinflammatory activity of some arylimidazo[2,1-b]thiazolyl- & arylimidazo[2,1-b]benzothiazolyl-acetic acids. *Indian Journal of Chemistry*. **21B**, 134-138.

Sayer J. M., Prinsky B., Schonbrunn A., Washtien W. (1974). Mechanism of carbinolamine formation. *Journal of American Chemical Society*. **96**, 7998-8009.

Sevaille L., Gavara L., Bebrone C., De Luca F., Nauton L., Achard M., Mercuri P., Tanfoni S., Borgianni L., Guyon C., Lonjon P., Turan-Zitouni G., Dzieciolowski J., Becker K., Benard L., Condon C., Maillard L., Martinez J., Frere J. M., Dideberg O., Galleni M., Docquier J. D., Hernandez J. F. (2017). 1,2,4-Triazole-3-thione Compounds as Inhibitors of Zinc Metallo- β -lactamases. *ChemMedChem*. **12**(12), 972-985.

Shah M., Patki V., Mhasalkar M. (1962). New 1,2,4-triazole derivatives as possible diuretic agents. *Journal of Scientific and Industrial Research*. **21**, 76.

Shaik S. P., Nayak V. L., Sultana F., Rao A. S., Shaik A. B., Babu K. S., Kamal A. (2017). Design and synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole linked triazole conjugates: Microtubule-destabilizing agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **126**, 36-51.

Shahrasbi M., Movahed M. A., Dadras O. G., Daraei B., Zarghi A. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as selective COX-2 inhibitors. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. **17**, 1288.

Sharma A., Sarangi B. K., Behera R. K. (1985). Synthesis of styryl dyes: Part I Condensation of 2-substituted *N*-phenacylthiazolium bromides with *p*-*N,N*-dimethylaminobenzaldehyde. *Indian Journal of Chemistry*. **24B**, 553-555.

Sherman W. R. (1961). 5-Nitro-2-furyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, and 1,3,5-triazines. *The Journal of Organic Chemistry*. **26**, 88.

Shetty N. S., Khazi I. A. M., Ahn C. J. (2010). Synthesis, anthelmintic and anti-inflammatory activities of some novel imidazothiazole studies and sulfones. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. **31**, 2337-2340.

Shilcrat S. C., Hill D. T., Bender P. E., Griswold D. E., Paul W., Eggleston D. S., Lantos I., Pridgen L. N. (1991). 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. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **28**(5), 1181-1187.

Siddiqui A. A., Arora A., Siddiqui N., Misra A. (2005). Synthesis of some 1, 2,4-triazoles as potential antifungal agents. *Indian Journal of Chemistry*. **44B**, 388-841.

Siddiqui N., Alam M. S., Ali R., Yar M. S., Alam O. (2016). Synthesis of new benzimidazole and phenylhydrazinecarbothioamide hybrids and their anticonvulsant activity. *Medicinal Chemistry Research*. **25**, 1390-1402.

Silverstein R. M., Bassler G. C. (1962). Spectrometric identification of organic compounds. *Journal of Chemical Education*. **39**, 546.

Silverstein R. M., Bassler G. C., Morrill T. C. (1981). Spectrometric Identification of Organic Compounds. New York: John-Wiley and Sons, Inc.

Singh S. P., Bahadur S. (1983). Synthesis of some new substituted thiosemicarbazides as potential antiviral agents. *Archiv der Pharmazie*. **316**, 817.

Solomon G., Fryhle C. (2002). Organik Kimya 7. Basım. Literatür Yayıncılık. İstanbul. s. 679-684.

Sonawane A. D., Rode N. D., Nawale L., Joshi R. R., Joshi R. A., Likhite A. P., Sarkar D. (2017). Synthesis and biological evaluation of 1,2,4-triazole-3-thione and 1,3,4-oxadiazole-2-thione as antimycobacterial agents. *Chemical Biology and Drug Design*. **90**, 200-209.

Spalińska K., Foks H., Kedzia A., Wierzbowska M., Kwapisz E., Gebeska A., Zilkółwska-Klinkosz M. (2006). Synthesis and antibacterial activity of substituted thiosemicarbazides and of 1,3,4-thiadiazole or 1,2,4-triazole derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. **181**(3), 609-625.

Srimanth K., Rao V. R., Krishna D. R. (2002). Synthesis and evaluation of anticancer activity of some imidazothiazolyl, imidazobenzothiazolyl and dihydroimidazothiazolyl coumarins. *Arzneimittelforschung*. **52**(05), 388-392.

Stephen H. W., Wilson F. J. (1926). CCCXXXII.—Some thiazole derivatives. Part I. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. **129**, 2531-2538.

Sundberg R. J., Dahlhausen D. J., Manikumar G., Mavunkel B., Biswas A., Srinivasan V., King Jr. F., Waid P. (1988). Preparation of 2-aryl and 2-aryloxymethyl imidazo[1,2-*a*] pyridines and related compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **25**(1), 129-137.

Tehranchian S., Akbarzadeh T., Fazeli M. R., Jamalifar H., Shafiee A. (2005). Synthesis and antibacterial activity of 1-[1,2,4-triazol-3-yl] and 1-[1,3,4-thiadiazol-2-yl]-3-methylthio-6,7-dihydrobenzo[*c*]thiophen-4(5*H*)ones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **15**(4), 1023-1025.

Tehrani M. B., Emami S., Asadi M., Saeedi M., Mirzahekmati M., Ebrahimi S. M., Mahdavi M., Nadri H., Moradi A., Moghadam F. H., Farzipour S., Vosooghi M., Foroumadi A., Shafiee A. (2014). Imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as new inhibitors of 15-lipoxygenase. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **87**, 759-764.

Terzioğlu N., Karali N., Gürsoy A., Ötük G., Kiraz M., Erturan Z. (1998). Synthesis and antimicrobial activity of new triazole and thiadiazole derivatives of 4(3*H*)-quinazolinones. *ACTA Pharmaceutica Scientia*. **40**(2), 77-82.

Thérien M., Brideau C., Chan C. C., Cromlish W. A., Gauthier J. Y., Gordon, R., Greig G., Kargman S., Lau C. K., Leblanc Y., Li C. S., O'Neill G. P., Riendeau D., Roy P., Wang Z., Xu L., Prasit P. (1997). Synthesis and biological evaluation of 5,6-diarylimidazo[2,1-*b*]thiazole as selective COX-2 inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **7**(1), 47-52.

Tikare R. K., Upadhy K. G., Badami B. V., Puranik G. S. (1984). Synthesis and biological activity of 4-substituted 3-arylsydnonones-3-aryl-4-(benzofuran-2'-carbonyl)-, 3-aryl-4-(6'-imidazo[2,1-*b*]thiazolyl)- and 3-aryl-4-(2'-imidazo[1,2-*a*]pyridyl)-sydnonones. *Indian Journal of Chemistry*. **23B**, 798-800.

Turan-Zitouni G., Kaplancıklı Z. A., Yıldız M. T., Chevallet P., Kaya D. (2005). Synthesis and antimicrobial activity of 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[*N*-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4*H*-1,2,4-triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **40**(6), 607-613.

Turan-Zitouni G., Sıvacı M., Kılıç F. S., Erol K. (2001). Synthesis of some triazolyl-antipyrine derivatives and investigation of analgesic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **36**(7-8), 685-689.

Ulusoy N. (1993). Süstitüe propandioik asid tiyosemikarbazidleri ile bunlardan türeyen bis(triazolintiyomil)alkanlar'ın sentezi ve spektral verileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Ulusoy N. (2002). Synthesis and Antituberculosis Activity of Cycloalkylidenehydrazide and 4-Aza-1-thiaspiro[4,5]decan-3-one Derivatives of Imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Arzneimittelforschung*. **52**(07), 565-571.

Ulusoy N., Çapan G., Ergenç N., Ekinci A. C., Vidin A. (1998). Synthesis, characterization and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidinone and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *ACTA Pharmaceutica Turcica*. **40**(1), 5-8.

Ulusoy N., Çapan G., Ergenç N., Ötük G., Kiraz M., Kaya D. (1997). Synthesis and antimicrobial activity of novel imidazo[2,1-*b*]thiazolyl acetyl amino/hydrazono 4-thiazolidinones. *Acta Pharmaceutica Turcica*. **39**, 181-186.

Ulusoy N., Çapan G., Otük G., Kiraz M. (2000). Synthesis and antimicrobial activity of new 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Bollettino Chimico Farmaceutico*. **139**(4), 167.

Ulusoy N., Kiraz M., Küçükbasmacı Ö. (2002). New 6-(4-bromophenyl)-imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: Synthesis and antimicrobial activity. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*. **133**(10), 1305-1315.

Ulusoy-Güzeldemirci N., Cimok S., Net D. E., Sarikaya M. (2019). Synthesis and aldose reductase inhibitory effect of some new hydrazinecarbothioamides and 4-Thiazolidinones bearing an imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. **16**(1), 1.

Ulusoy-Güzeldemirci N., Karaman B., Küçükbasmacı Ö. (2017). Antibacterial, antitubercular and antiviral activity evaluations of some arylidenehydrazide derivatives

bearing imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. **14**(2), 157.

Ulusoy-Güzeldemirci N., Küçükbasmacı Ö. (2010). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **45**(1), 63-68.

Ulusoy-Güzeldemirci N. U., Pehlivan E., Naesens L. (2018). Synthesis and antiviral activity evaluation of new 4-thiazolidinones bearing an imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety. *Marmara Pharmaceutical Journal*. **22**, 237-248.

Ulusoy-Güzeldemirci N., Şatana D., Küçükbasmacı Ö. (2015). Synthesis and antimicrobial evaluation of some new hydrazone derivatives of 6-(4-nitrophenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazole-3-acetic acid hydrazide. *İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. **45**(2), 127-138.

Ur F., Cesur N., Birteksöz S., Ötük G. (2004). Synthesis of Some New 6-Methylimidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carbohydrazide Derivatives and their Antimicrobial Activities. *Arzneimittelforschung*. **54**(02), 125-129.

Ur-Göktaş F. (2008). Bazı imidazo[1,2-*a*]piridin türevlerinin sentezleri ve antimikrobiyel özellikleri üzerinde çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Valls N., Marin A., Alcalde E., Elguero J. (1985). 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. *II Farmaco Edizione Scientifica*. **40**, 34-48.

Veerabhadraiah U., Rao V., Rao T. (1989). Studies on coumarin derivatives. Part-VIII. Synthesis of new type of imidazothiazole. *Sulfur Letters*. **9**, 167-173.

Vekariya R. H., Patel K. D., Vekariya M. K., Prajapati N. P., Rajani, D. P., Rajani S. D., Patel, H. D. (2017). Microwave-assisted green synthesis of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives and their antimicrobial, antimalarial, and antitubercular activities. *Research on Chemical Intermediates*. **43**(11), 6207-6231.

Verma K. K., Singh U. K., Jain J. (2019). Design, Synthesis and Biological Activity of Some 4, 5-Disubstituted-2, 4-Dihydro-3H-1,2,4-Triazole-3-Thione Derivatives. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents)*. **19**(3), 197-205.

Wang B., Vernier J. M., Rao S., Chung, J., Anderson J. J., Brodtkin J. D., Jiang X., Gardner M. F., Yang X., Munoz B. (2004). Discovery of novel modulators of metabotropic glutamate receptor subtype-5. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **12**(1), 17-21.

Weikert R. J., Bingham Jr. S., Emanuel M. A., Fraser-Smith E. B., Loughhead D. G., Nelson P. H., Poulton A. L. (1991). Synthesis and anthelmintic activity of 3'-benzoylurea derivatives of 6-phenyl-2, 3, 5, 6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazole. *Journal of Medicinal Chemistry*. **34**(5), 1630-1633.

Werbel L. M., Zamora M. L. (1965). Synthesis of fused imidazo-heterocyclic systems. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2**(3), 287-290.

Williams D. H., Fleming I. (1989). Spectroscopic methods in organic chemistry. 4th ed. McGraw-Hill Book Company London, UK. s. 55.

Wojahn H. (1952). Über die Reaktionsprodukte bei der Einwirkung von Säureanhydriden auf Thiosemicarbazid. 2. Mitteilung. *Archiv der Pharmazie*. **285**(3), 122-127.

Wujec M., Pachuta-Stec A., Stefańska J., Kuśmierz E., Siwek A. (2013). Synthesis and Antibacterial Activity of Some New Derivatives of Thiosemicarbazide and 1,2,4-Triazole. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. **188**(11), 1661-1669.

Yagodinets P. I., Chernyuk I. N., Shevchuk. (1984). Convenient method for the synthesis of phosphorus compounds containing the heterocyclic systems imidazo[2,1-b]thiazole, imidazo[2,1-a]pyridine, and quinoxaline. *Journal of General Chemistry of the USSR in English Translation*. **54**, 2499-2500.

Ye X. X., Chen Z. F., Zhang A. J., Zhang L. X. (2007). Synthesis and biological evaluation of some novel Schiff's bases from 1,2,4-triazole. *Molecules*. **12**, 1202-1209.

Yiğit B. (2004). 2-Fenil-2-hidroksi asetohidrazid türevi tiyosemikarbazidler ve 1,2,4-triazollerin sentez ve yapı aydınlatması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Yousef T. A., Abu El-Reash G. M., El-Gammal O. A., Sharaa B. M. (2016). Characterization, quantum, antibacterial, antifungal and antioxidant studies on Hg(II) and Cd(II) complexes of allyl and ethyl thiosemicarbazides derived from 2-aminothiazole-4-yl acetohydrazide. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*. **3**, 44-60.

Youssef M. S. K., Ahmed R. A., Abbady M. S., Abdel-Mohsen S. A., Omar A. A. (2008). Reactions of 4-(2-aminothiazole-4-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-2-pyrazoline. Synthesis of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine and imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. **139**(5), 553-559.

Zabikcy J. The chemistry of amides, John Wiley and Sons. London UK, 1970. s. 581.

Zarudnitskii E. V., Yurchenko A. A., Merkulov A. S., Semenova M. G., Pinchuk A. M., Tolmachev A. A. (2005). Phosphorylation of imidazo[2,1-*b*]thiazoles with phosphorus (III) halides in the presence of bases. *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements*. **16**(7), 648-655.

Zhang L. Y., Wang B. L., Zhan Y. Z., Zhang Y., Zhang X., Li Z. M. (2016). Synthesis and biological activities of some fluorine-and piperazine-containing 1,2,4-triazole thione derivatives. *Chinese Chemical Letters*. **27**(1), 163-167.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

İMİDAZOTİYAZOL TÜREVİ YENİ MOLEKÜLLERİN SENTEZ, YAPI TAYİNİ, BİYOLOJİK AKTİVİTE VE MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI

ORJİNALLİK RAPORU

% 8	%	%	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
2	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	% 1
3	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
4	Submitted to Jawaharlal Nehru Technological University Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to National Institute of Technology Warangal Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to Middle East Technical University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
8	Submitted to Anadolu University Öğrenci Ödevi	<% 1



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molstr

Design, synthesis, biological evaluation, molecular docking, and dynamic simulation study of novel imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as potent antioxidant agents

Efe Doğan Dincel^{a,b,*}, Gozde Hasbal-Celikok^c, Tugba Yilmaz-Ozden^c,
Nuray Ulusoy-Guzeldemirci^a

^a Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Beyazıt, Istanbul 34116, Turkey

^b Graduate School of Health Sciences, Istanbul University, Istanbul, Fatih 34126, Turkey

^c Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Beyazıt, Istanbul 34116, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 December 2021

Revised 21 January 2022

Accepted 20 February 2022

Available online 21 February 2022

Keywords:

Imidazo[2,1-*b*]thiazole

Synthesis

Antioxidant activity

Computer-aided drug design

ADME properties

ABSTRACT

A series of novel hydrazinecarbothioamide and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives of imidazo[2,1-*b*]thiazole were synthesized and evaluated for their antioxidant activity. The antioxidant activity of 23 newly synthesized compounds and 10 previously reported compounds bearing similar scaffolds, were evaluated by DPPH radical scavenging activity. **4i**, **4j**, **4k**, and **4n** displayed the highest antioxidant activity which was comparable with the reference compound **Quercetin**. In addition to the *in vitro* analysis, docking studies targeting the active site of Human peroxiredoxin 5 (PDB ID: 1HD2) were employed to explore the possible interactions of these compounds with the receptor. Moreover, molecular dynamic simulations were performed. Molecular dynamic simulations confirmed the stability of the title compounds with 1HD2. Consequently, the obtained results displayed that **4i**, **4j**, **4k**, **4n** present a leading structure for future drug development due to its straightforward synthesis and relevant bioactivity.

© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Superoxide, peroxy, alkoxyl, hydroxyl, and nitric oxide are oxygen-centered free radicals and form the reactive oxygen species (ROS) family [1]. ROS are incessantly formed in the human body during natural cellular metabolism and eliminated by ROS scavenging mechanisms to maintain redox balance [2]. ROS display various beneficial activities for the human body (related to energy production, intracellular signal transduction, biochemical synthesis of significant cellular compounds) [3] but they also exert harmful effects by causing membrane damage, DNA base oxidation, DNA strands breakage, chromosomal abnormalities, and protein alterations [4]. For this reason, cumulative and chronic oxidative stress is thought to be closely associated with various diseases like cancer [5], rheumatoid arthritis [6], neurodegenerative diseases [7], atherosclerosis [8], diabetes mellitus [9].

The human body protects itself from oxidative stress through diverse enzymatic and non-enzymatic defense mechanisms [10]. The enzymatic part of this antioxidant defense system includes su-

peroxide dismutase, catalase, and peroxidases, which play crucial roles in the metabolism of superoxide, hydrogen peroxide, and lipid peroxides and in this way prevent the formation of hydroxyl radical [11]. Beside, diverse proteins and biomolecules such as glutathione, histidine-peptides, the iron-binding proteins transferrin and ferritin, dihydrolipeic acid, reduced CoQ10, melatonin, urate, and plasma protein thiols constitute the non-enzymatic defense system of the human organism [12]. Although the existence of an enzymatic and non-enzymatic defense system of the human body, some of ROS may escape and cause damage. The natural antioxidant systems of the human body can be supported via some external repairing antioxidants, which fight against the damage with the help of some lipases, proteases, and DNA repair enzymes [13]. ROS production and the antioxidant defense systems must be balanced in the body for a healthy metabolism. The imbalance between these two systems causes oxidative stress which is involved in a wide range of diseases. Therefore, antioxidants have a wide range of therapeutic applications and this encourages researchers to design and develop novel and effective antioxidant agents [14].

Lately, the design and development of fused heterocyclic systems attracted the interest of researchers since their broad spectrum of pharmacological activities [15,16]. Among these heterocyclic compounds, imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives have specific

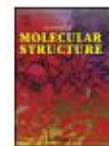
* Corresponding author at: Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Beyazıt, Istanbul 34116, Turkey.

E-mail address: efe.dincel@istanbul.edu.tr (E.D. Dincel).



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molstr

Design, biological evaluation, molecular docking study and *in silico* ADME prediction of novel imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as a novel class of α -glucosidase inhibitors



Efe Doğukan Dincel^{a,b,*}, Gozde Hasbal-Celikok^c, Tugba Yilmaz-Ozden^c,
Nuray Ulusoy-Guzeldemirci^a

^aDepartment of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Beyazit, Istanbul 34116, Turkey

^bGraduate School of Health Sciences, Istanbul University, Fatih, Istanbul 34126, Turkey

^cDepartment of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Beyazit, Istanbul 34116, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 May 2021

Revised 19 July 2021

Accepted 5 August 2021

Available online 7 August 2021

Keywords:

Imidazo[2,1-*b*]thiazole
synthesis

α -glucosidase inhibitory activity
computer-aided drug design
ADME properties

ABSTRACT

Inhibiting the degradation of carbohydrates into glucose is considered to be an effective treatment for type 2 diabetes mellitus. Herein, a series of novel thiosemicarbazide and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives of imidazo[2,1-*b*]thiazole were synthesized and evaluated for their α -glucosidase inhibitory activity. Compound **5c** (IC_{50} : $4.54 \pm 0.19 \mu M$) was found approximately 47 times more active than **Acarbose** (IC_{50} : $214.71 \pm 8.34 \mu M$). In addition to the *in vitro* analysis, molecular docking studies were employed to explore the possible binding interactions of the title compounds. Structure-activity relationships, as well as virtual ADME studies, were carried out and a relationship between biological, electronic, and physicochemical qualifications of the target compounds was determined. Consequently, our studies indicated that these imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives possess the potential of being a novel class of α -glucosidase inhibitors.

© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Diabetes mellitus (DM) is one of the most serious and chronic metabolic diseases that has become a significant problem of modern society since severe long-term health complications are associated with it [1–3]. DM caused 1.6 million deaths in 2016 worldwide and is expected to be the largest cause of death by 2040 [4,5]. Type 2 DM, which is non-insulin-dependent, is much more common and accounts for around 90% of all diabetes cases worldwide [6,7]. Type 2 DM is characterized by a high postprandial increase of blood glucose levels [8]. The rising level of blood glucose induces vascular damage with a direct effect on vascular endothelium and may result in myocardial infarction, coronary heart disease, cerebral stroke, and retinopathy [9,10]. Biguanides, thiazolidinediones, sulfonylureas, meglitinides, and α -glucosidase inhibitors constitute the main classes of currently used oral-antidiabetic agents [2]. However, some of these drugs possess unacceptable side effects

in some patients or lose their therapeutic effect after some time [2,11]. From this point forward, the design and development of novel anti-diabetic drugs still correspond to a significant research area of pharmaceutical and medicinal chemistry.

α -Glucosidase is a significant enzyme that has key roles for digestion of carbohydrates and biosynthesis of glycoproteins and plays a major role in the treatment of degenerative diseases including type 2 DM [12–16]. There are just a few α -glucosidase inhibitors such as Acarbose (Glucobay®), Voglibose (Voliq®, Basen®), and Miglitol (Glyset®), which are commercially available (Fig. 1). However, these drugs contain sugar moieties and have complicated multi-step synthesis procedures like Voglibose (13 steps from (-)-shikimic acid) and Miglitol (13 steps from (R)-methyl 2-benzamido-3-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)propanoate) [2,17]. Besides these available drugs have disturbing gastrointestinal side effects like flatulence and diarrhea. Due to these reasons, the design and development of safe and effective α -glucosidase inhibitors that possess simpler synthesis procedures is a significant topic for scientific world today [18–20].

Lately, the design and development of fused heterocyclic systems have attracted the interest of researchers since their broad spectrum of pharmacological activities [21–25]. Among these het-

* Corresponding author at: Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, Beyazit, Istanbul 34116, Turkey.

E-mail address: efe.dincel@istanbul.edu.tr (E.D. Dincel).