

**BAZI 6-BENZOİLMETİL-3-ARİL-2-TİYOKSO-
2,3-DİHİDROTİYAZOLO[4,5-d]PİRİMİDİN-7(6H)-ON
TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Ecz. Baland Sirvan OSMAN
Yüksek Lisans Tezi**

Danışmanı: Şeref DEMİRAYAK

**Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Eylül-2004**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Baland Sirvan OSMAN'ın "Bazı 6-benzoilmetil-3-aryl-2-tiyokso-2,3-dihidrotyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevi bileşiklerin sentezi ve antimikrobiyal etkilerinin araştırılması" başlıklı Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki, Yüksek Lisans Tezi ...13.09.2004 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

Üye : Prof.Dr. Aydın SALMAN

Üye : Prof. Dr. Ümit UÇUCU

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 23.08.2004 tarih ve24.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI 6-BENZOİLMETİL-3-ARİL-2-TİYOKSO-2,3-DİHİDROTIYAZOLO- [4,5-d]PİRİMİDİN-7(6H)-ON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz. Baland Sirvan OSMAN

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. ŞEREF DEMİRAYAK

2004

Bu çalışmada, değişik 3-aril-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-onlarla 2-Bromo-4'-asetofenonlar reaksiyona sokularak bazı 6-benzoilmetil-3-aril-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevi bileşikler sentezlenmiştir.

Elde edilen bileşiklerin yapıları elementel analiz ve spektral veriler yardımıyla aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkileri incelenmiş ve kaydadeğer etki değerleri elde edilmiştir.

ABSTRACT

Master of Science Thesis

SYNTHESIS OF SOME 6-BENZOYLMETHYL-3-ARYL-2-THIOXO-2,3-DIHYDROTHIAZOLO[4,5-d]PYRIMIDIN-7(6H)-ON DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

Pharm. Baland Sirvan OSMAN

**Anadolu University
Institute of Health Sciences
Department of Pharmaceutical Chemistry**

Supervisor: Prof. Dr. ŞEREF DEMİRAYAK

2004

In this study, some 6-benzoylmethyl-3-aryl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazolo[4,5-d]pyrimidine-7(6H)-on derivatives were synthesized by reacting various 3-aryl-2-thioxo-2,3-dihydrothiazolo[4,5-d]pyrimidine-7(6H)-ones and ω -bromoacetophenones.

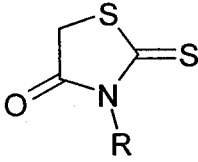
The structures of the obtained compounds were elucidated by using elemental analyses results and spectral data. The antibacterial and antifungal activities of the compounds were examined and notable activity was obtained.

İÇİNDEKİLER

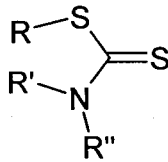
	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. KAYNAK BİLGİSİ.....	3
3. DENEYSEL BÖLÜM.....	15
3.1. Materyal ve Yöntemler.....	15
3.1.1. Kullanılan aletler.....	15
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler.....	15
3.1.3. Elde edilen bileşiklerin analizi.....	16
3.2. Başlangıç Maddelerinin Elde Edilmeleri.....	17
3.2.1. 2-Bromoasetofenon Türevleri genel yöntem.....	17
3.2.2. Siyanoasetamid eldesi.....	18
3.2.3. 3-Aril-4-amino-5-karboksamido-2,3-dihidrotyiazol-2-tiyon türevlerinin eldesi genel yöntem.....	19
3.2.4. 3-Aril-7-okzo-tiyazolo[4,5-d] pirimidin-2(3H)-tiyon türevlerinin eldesi genel yöntem.....	20
3.3. 3-Süstitüe 6-(aril-2-okzo-1-etil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin- 2(3H)- tiyon türevlerinin eldesi genel yöntem.....	21
3.4. ANTİMİKROBİYAL ETKİ TESTLERİ.....	34
3.4.1. Antibakteriyel etki saptaması.....	34
3.4.2. Antifungal etki saptaması.....	35
4. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	37
4.1. Bileşiklerin Eldesi.....	37
4.2. Bileşiklerin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi.....	40
4.3. Antimikrobiyal Etki Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	41
5. KAYNAKLAR.....	43
6. EKLER.....	48
EK.1 Bileşiklerin IR spektrumları.....	48
EK.2 Bileşiklerin NMR spektrumları.....	54
EK.3 Bileşiklerin MS spektrumları.....	63

1. GİRİŞ VE AMAÇ

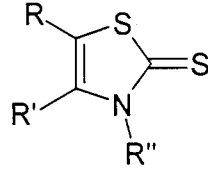
N-Süstitüe rodaninlerin fizyolojik şartlarda izotiyosiyanalara dönüştüğü bilinmektedir. Bu şekilde *in situ* olarak meydana gelen izotiyosiyanal, proteinlerin veya diğer vücut maddelerinin nükleofilik aktif yöreleriyle özellikle de sülfidril gruplarıyla etkileşerek bazı fizyolojik etkilere neden oldukları gösterilmiştir[1]. Bu etkilerin başlıcaları, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerle tüberküloz bakterisine karşı antibakteriyel ve antifungal etkilerdir[2-4]. Rodanin'in açık zincirli analogu olarak değerlendirebileceğimiz ve hazırlanmaları daha basit yöntemlerle gerçekleştirilebilen ditiyokarbamat bileşiklerinin de antibakteriyel ve antifungal etkilerinin, rodaninin etki mekanizmasına benzer bir şekilde ortaya çıktığı söylenebilir[5-8].



N-Süstitüe rodanin



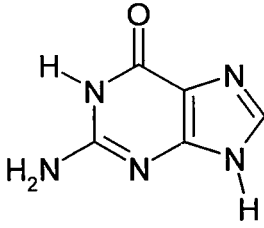
Ditiyokarbamat



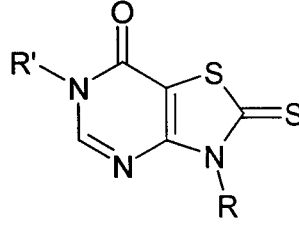
Tiyazol-2(3H)-tiyon

Süstitüe tiyazol-2(3H)-tiyon türevlerinin her ne kadar rodaninler veya ditiyokarbamatlara benzer bir şekilde izotiyosiyanat veremeyecekleri düşünülse de, bu bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antikanser etki gösterdikleri bilinmektedir[9,10]. Çalışma konumuzu oluşturan, tiyazolopirimidin türevleri, pürin bazlarının özellikle de guanin'in yedinci konumunda bir azot yerine kökörtün yerleştirilmesiyle elde edilen tiya analogudurlar ve bu nedenle, biyoizoster olarak görülebilirler. 2-Tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevleri için de antibakteriyel, antifungal, antikanser, antiviral, etkiler elde edilmiş olması bunu doğrular yöndedir. Tiyazolopirimidin türevleri bunun dışında analjezik ve antienflamatuvar etki yönünden de önemli bir çalışma alanı oluşturmuşlardır. Tiyazolopirimidin türevlerinin farmakolojik etkileri ile ilgili geniş bilgi Bölüm 2'de verilmiştir.

Bu gözlemler ışığında bu çalışmada amaç, öncelikle 3-aril-4-amino-5-karboksamido-tiyazol-2(3H)-tiyon türevlerinden hareketle 3-aril-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevlerini elde etmek. daha sonra bu bileşiklerin 6. konumunun reaktivitesinden yararlanarak bazı 6-benzoilmetil-3-aril-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevi bileşikler sentezlemek ve bunların antibakteriyel ve antifungal etkilerini araştırmak olmuştur.

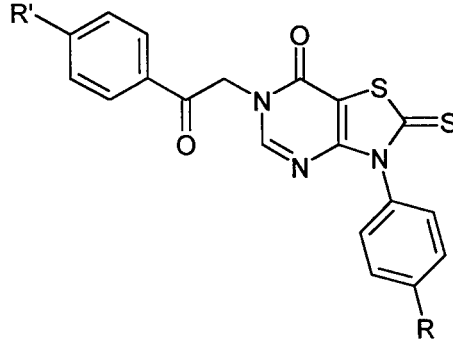


Guanin



2-Tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo-
[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on

Çalışmada sentezlenen bileşikler aşağıda gösterilmiştir.

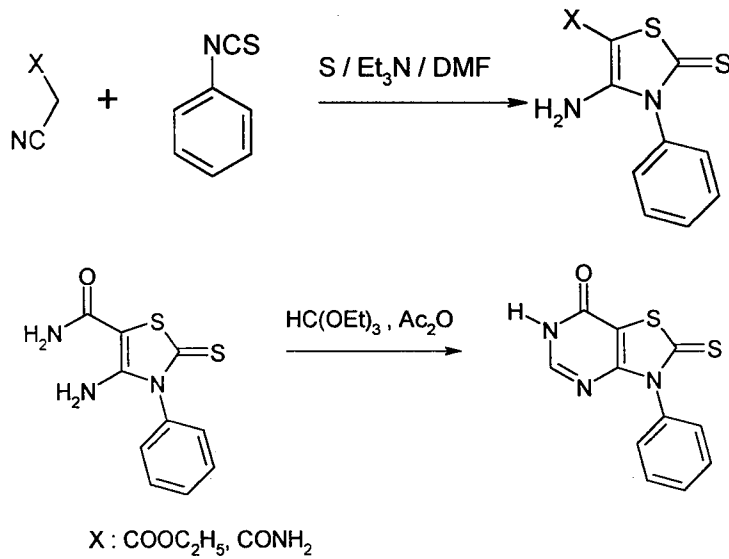


Bileşik	R	R'
1	H	H
2	H	CH ₃
3	H	OCH ₃
4	H	Cl
5	OCH ₃	H
6	OCH ₃	CH ₃
7	OCH ₃	OCH ₃
8	OCH ₃	Cl
9	Cl	H
10	Cl	CH ₃
11	Cl	OCH ₃
12	Cl	Cl

2. KAYNAK BİLGİSİ

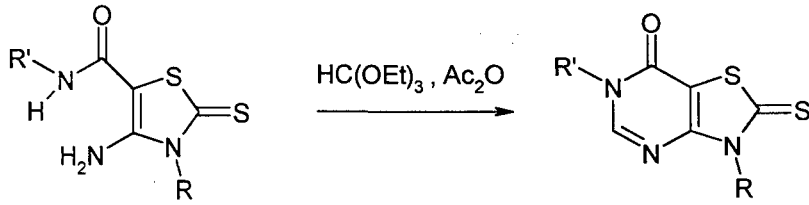
Kaynak araştırmalarında sadece 3-sübstitüe tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon türevlerinin yer aldığı çalışmalar değerlendirilmiştir. Bunlardan en dikkat çekici olanlar aşağıda özetlenmiştir.

Üçüncü konumdan sübstitüe tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon türevlerinin ilk sentezlendiği çalışma Gewald'a aittir[11]. Bu çalışma, Gewald'ın kendi adıyla anılan ve elementel kükürdün organik yapıya dahil edildiği reaksiyon tipinin uygulandığı bir seri çalışmanın konumuzla ilgili olanlarının ilkidir. Çalışmada, aktif metilen grubu taşıyan bir siyanür bileşiği, kükürt ve bir fenil izotiyosiyanat ile trietilamin varlığında reaksiyona sokularak 3-fenil-4-amino-5-sübstitüe tiyazol-2(3H)-tiyon türevleri hazırlanmıştır. Bu bileşiklerin trietil ortoformat içinde asetik anhidrid katalizörlüğünde ısıtılmasıyla 3-fenil-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevleri elde edilmiştir.



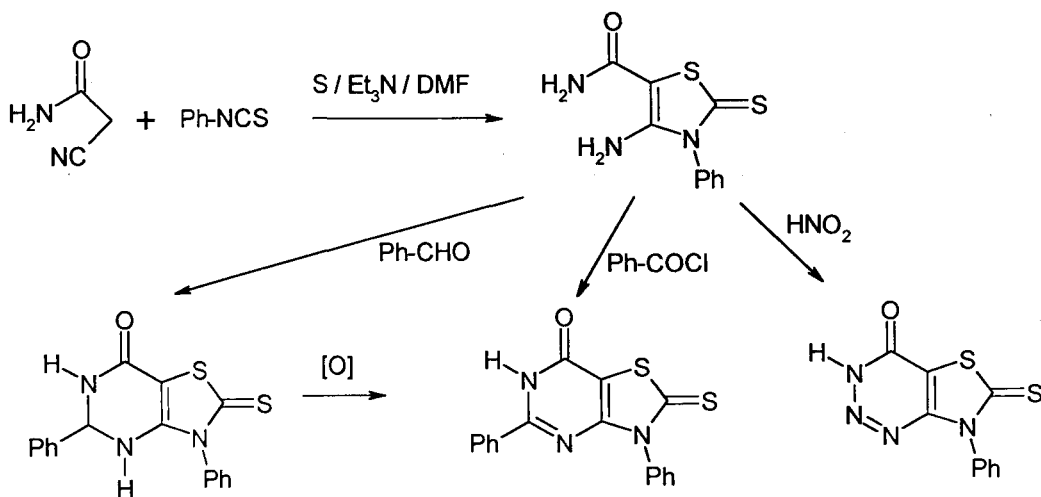
Devani ve arkadaşları 3-sübstitüe 4-amino-5-karboksamidotiyazolo-2(3H)-tiyon bileşiklerinden hareketle 3,4-disübstitüe 2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on bileşiklerini hazırlayarak analjezik, antienflamatuvar, antikonvülzan ve antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışma tiyazolo-

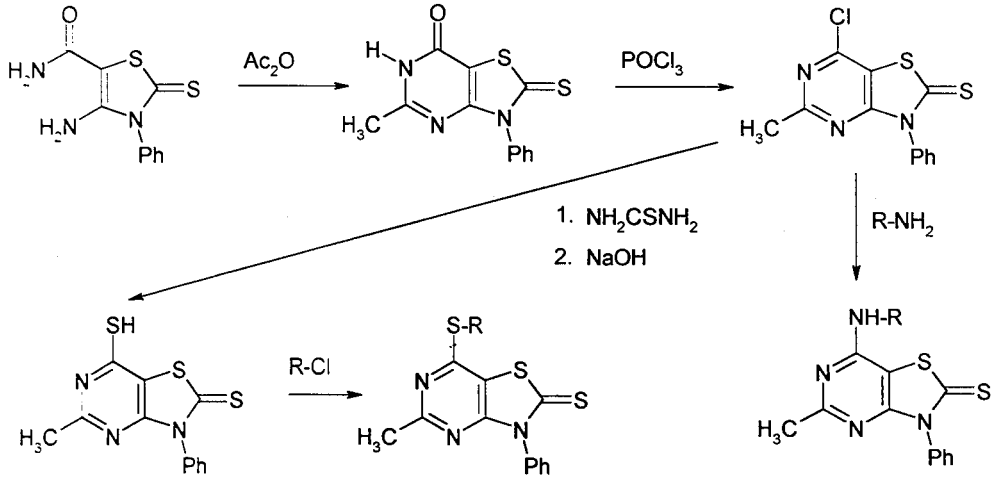
2(3H)-tiyon bileşiklerinde yapılan ilk analjezik ve antiinflamatuar etki çalışmasıdır. Bazı bileşikler için kaydedeğer düzeyde analjezik, antiinflamatuar ve antimikrobiyal etki elde edilmiştir [12].



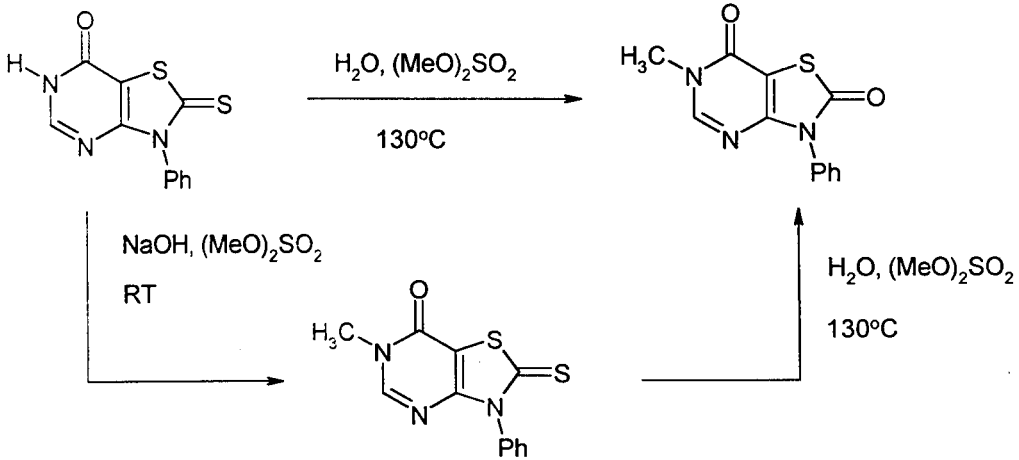
R : Alkil, aril R' : H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅, NHC₆H₅

El-Dean'in yaptığı bir çalışma, tiyazolo[4,5-d]pirimidinin türevlerinin sentezi üzerinedir. Önce, 3-fenil-4-amino-5-karboksamidotiyazol-3(2H)-tiyon türevleri, Gewald metoduna göre hazırlanmıştır. Elde edilen bu bileşikler, aromatik aldehydlerle reaksiyona sokularak 3-fenil-6-aril-2-tiyokso-2,3,4,5-tetrahidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevleri ve bunların oksitlenmesiyle de 3-fenil-6-aril-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevleri elde edilmiştir. Başlangıç maddesinin asetik anhidrid ile reaksiyona sokulmasıyla 3-fenil-6-metil-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on, bunun da fosforil klorür ile reaksiyonuyla 3-fenil-6-metil-7-kloro-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin elde edilmiştir. Bu klorlu bileşiğin tiyüre ve aminlerle verdiği reaksiyonlardan 7-merkaptto ve sübstitüe amino bileşiklerine ulaşılmıştır[13].



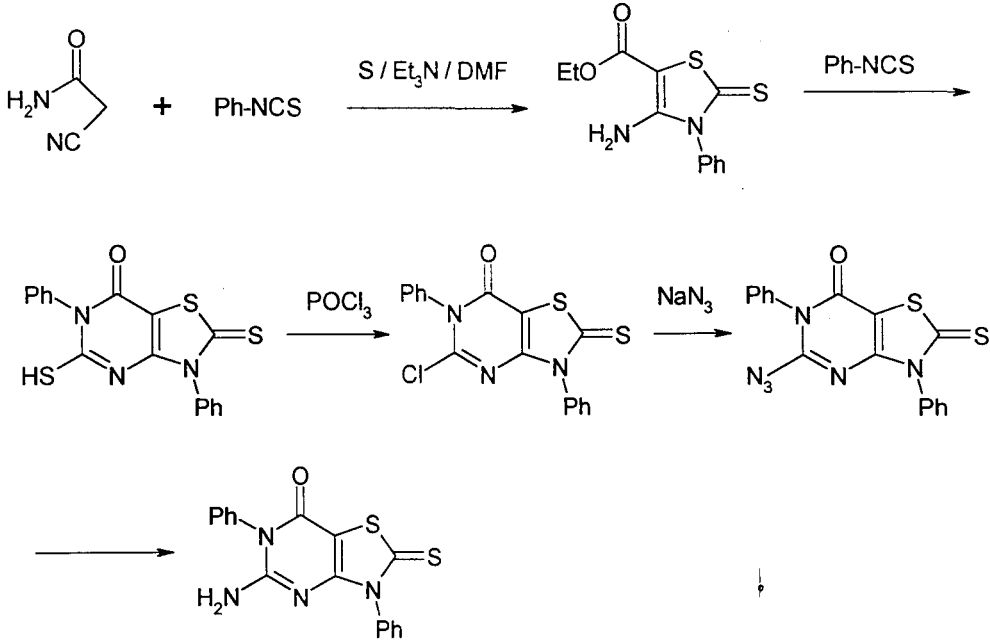


Nagahara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 3-fenil-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on bileşiğinin dimetil sülfat ile metilleme reaksiyonu sonunda verdiği ürünler araştırılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığında yapıldığı zaman elde edilen ürün, ana bileşiğin 6-metil türevidir. Reaksiyon, 130°C'de yapıldığında, 2-tiyokso grubunun 2-okzo grubuna dönüştüğü tesbit edilmiştir. Çok daha yüksek sıcaklıklarda bileşiğin pirimidin kalıntısının parçalandığı gözlenmiştir [14].

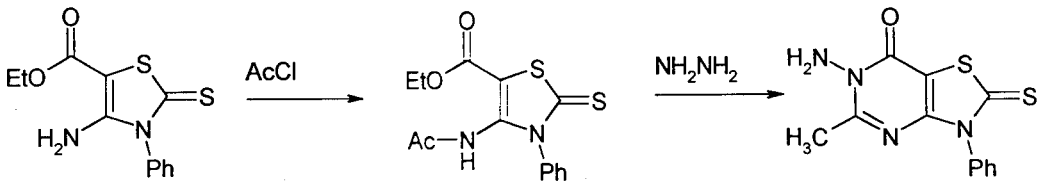


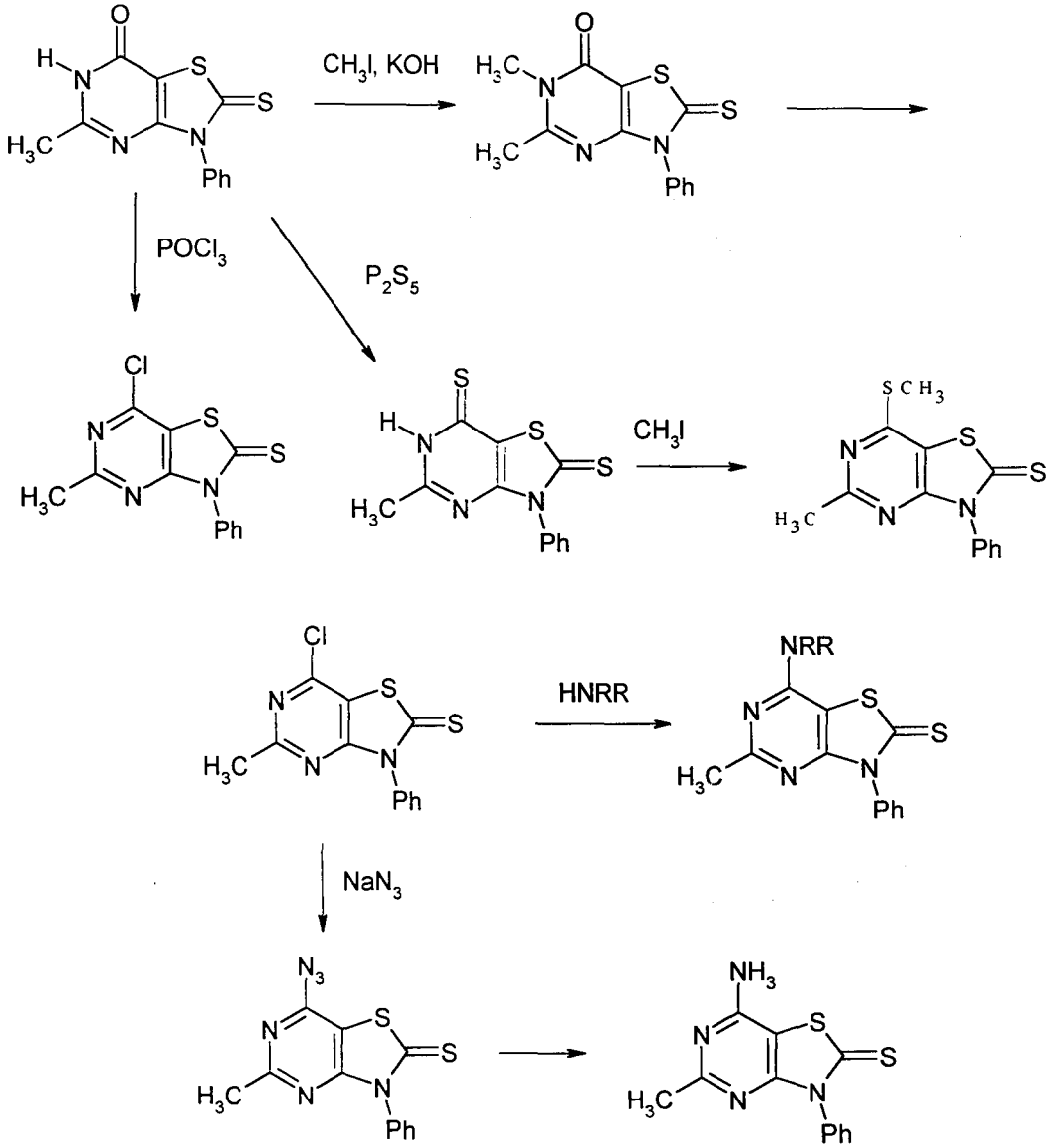
Badawey ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada, antiviral etkili olduğu bilinen asiklovirin yapısı örnek alınmış ve tiyazolopirimidin yapısıyla biyoizoster ilişkileri göz önüne alınarak, yeni bazı 3,6-diaril-5-sübstitüe 2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevi bileşikler sentezlenmiş, elde

edilen bileşiklerin antimikrobiyal ve antiviral etkileri araştırılmıştır. Ancak hiçbir türevin kaydadeğer bir etki göstermediği saptanmıştır [15].

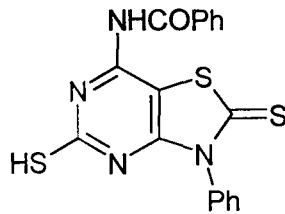


Badawey ve arkadaşlarınınca yapılan bir diğer çalışmada, 3-aril-5-metil-7-kloro/merkapt/amino/azido-2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-(6H)-on yapılarında bileşikler hazırlanmış ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır [16].

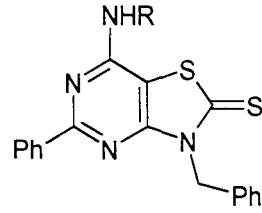




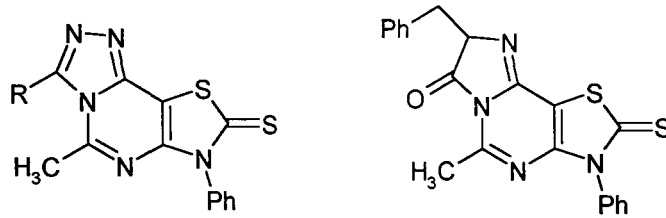
Elkholy ve Elassar'ın yaptığı bir çalışmada, bazı tiyazolopiridinler yanında tiyazolopirimidin türevleri de hazırlanarak, antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırılmıştır [17].



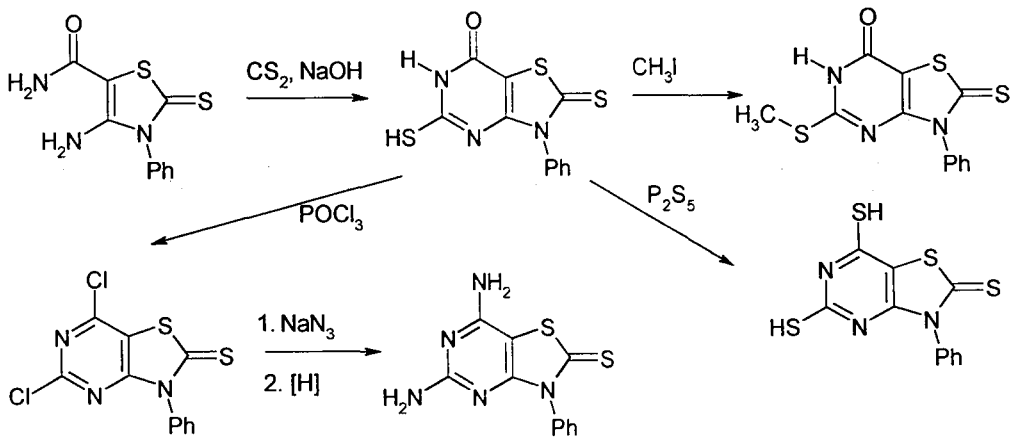
Giuliana ve arkadaşlarınınca yapılan bir çalışmada, 3-benzil-5-fenil-7-alkilaminotiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon türevleri üzerinde çalışılmıştır [18].

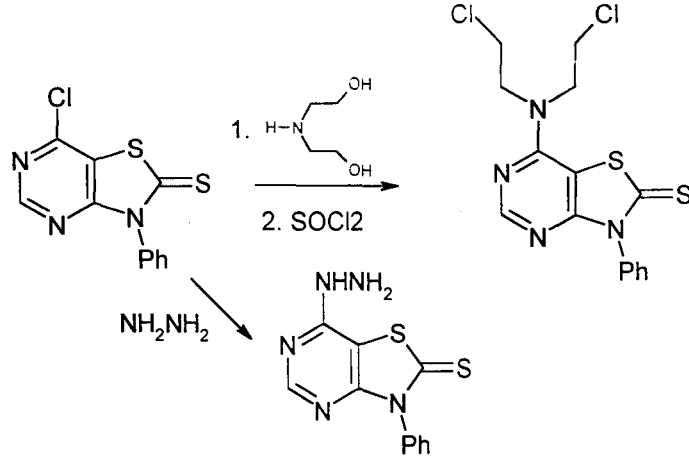


El-Sherbeny ve arkadaşlarının bir çalışmasında, bazı tiyazolopirimidin türevleri ile bunların imidazol ve triazol kondanse türevleri sentezlenerek, antifungal, antiviral ve sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir [19].

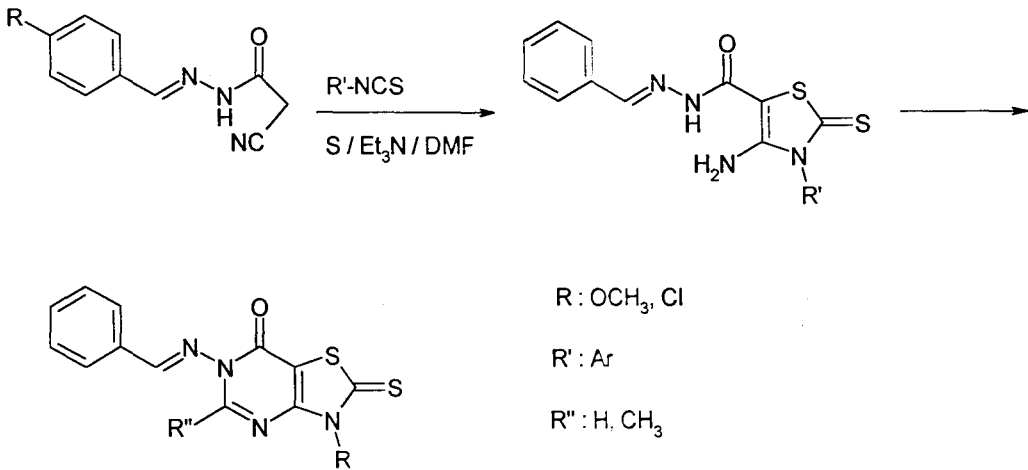


Yukardaki son iki çalışmanın bir devamı niteliğindeki Habib ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmadan ilkinde, 3-aril-5-merkpto-2-tiyokso-2,3-dihidrothiazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on bileşiklerindeki merkpto fonksiyonu üzerinden yürüyen reaksiyonlarla yeni bileşikler hazırlanmış ve elde edilen bileşiklerin anti-HIV, antikanser ve antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır [20]. İkinci çalışmada 3-fenil-6-metil-2-tiyokso-2,3-dihidrothiazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevinde 7-okso grubunun klorlanmasıyla kazanılan 7-kloro bileşiklerinden hareketle değişik 7-sübstitüe bileşikler hazırlanmış ve elde edilen bileşiklerin anti-HIV, antikanser ve antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır [21].



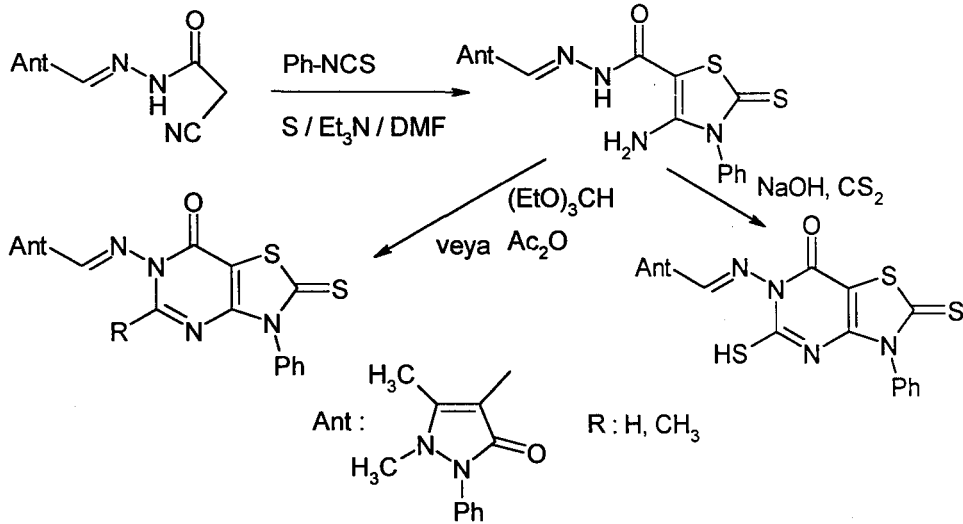


Rida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, daha önceki çalışmalarda aktif metilen bileşiği olarak kullanılan etil siyanoasetat veya N-sübstitüe siyanoasetamid yerine N-arilidensiyanoasetik asid hidrazid türevleri kullanılarak, Gewald sentezi şartlarında, 3-sübstitüe 4-amino-5-arilidenhidrazinokarboniltiyazol-2(3H)-tiyon bileşikleri hazırlanmıştır. Bu bileşiklerden hareketle elde edilen 3-sübstitüe 6-arilidenamino-2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevlerinin antimikrobiyal, anti-HIV ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır [22].

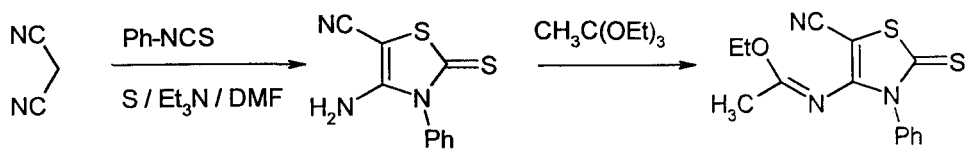


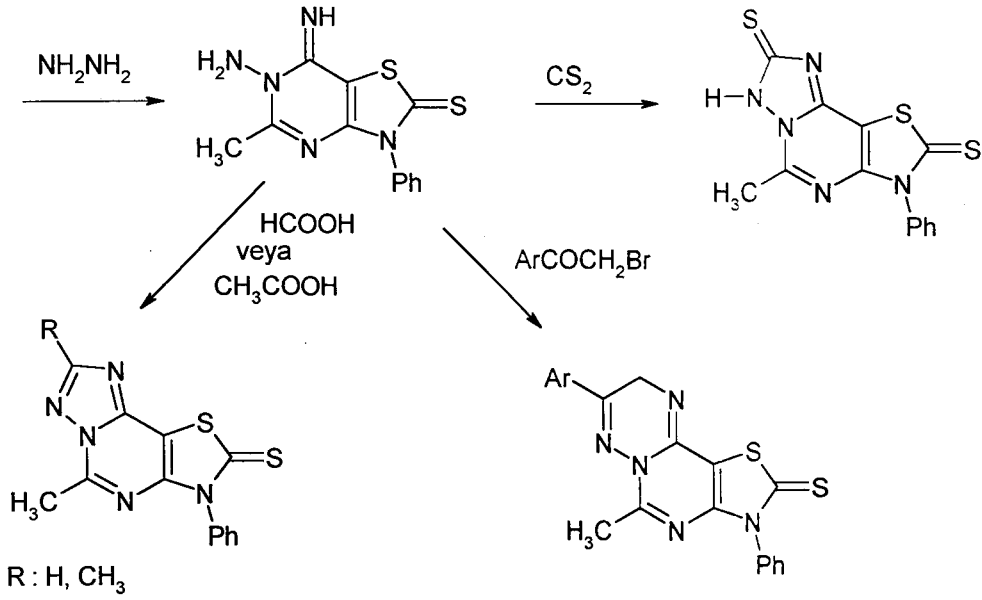
Fahmi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 4-formilantipirin'in siyanoasetik asid hidrazidinin kondenzasyonundan elde edilen N-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-metiliden)siyanoasetik asid hidrazid, aril izotiyosyanatlarla Gewald reaksiyonu koşullarında reaksiyona sokulmuş ve tiyazolintiyon türevleri

elde edilmiştir. Bu bileşiklerin bazik ortamda karbonsülfür, trietil ortoformat veya asetik anhidrid ile verdikleri 3-aril-6-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-metilidenamino)-2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on ve bunun 5-metil ve 5-merkпто türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin antikanser etkileri incelenmiştir [23].

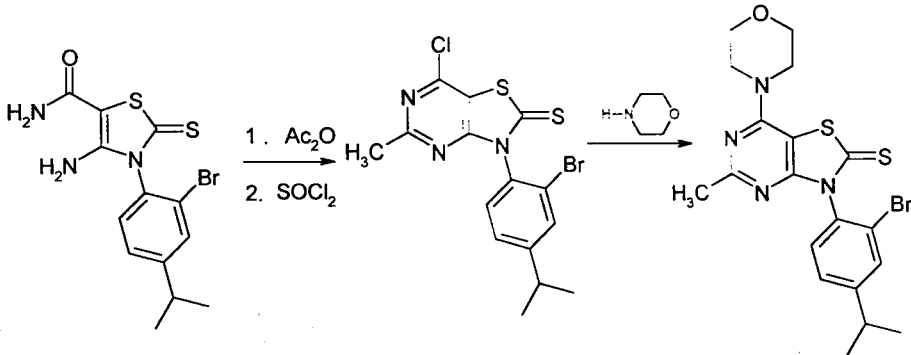


El-Bendary ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kullanılan aktif metilen bileşiği malonnitrildir. Gewald sentezi şartlarında hazırlanan başlangıç maddesi, 3-fenil-4-amino-5-siyanotiyazol-2(3H)-tiyondur. Bu bileşiğin trietil ortoasetat ile reaksiyonundan kazanılan 5-siyano-4-(α -etoksietilidenamino)-3-feniltiyazol-2(3H)-tiyon, hidrazin ile reaksiyona sokularak 6-amino-7-imino-5-metil-3-fenil-6,7-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin amino ve imino gruplarının reaktivitesinden yararlanarak, tiyazolo[5,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2(3H)-tiyon ve tiyazolo[5,4-e]pirimido[3,4-b][1,2,4]triazin-2(3H)-tiyon türevi bileşikler sentezlenerek antimikrobiyal ve antitümör aktiviteleri araştırılmıştır [24].

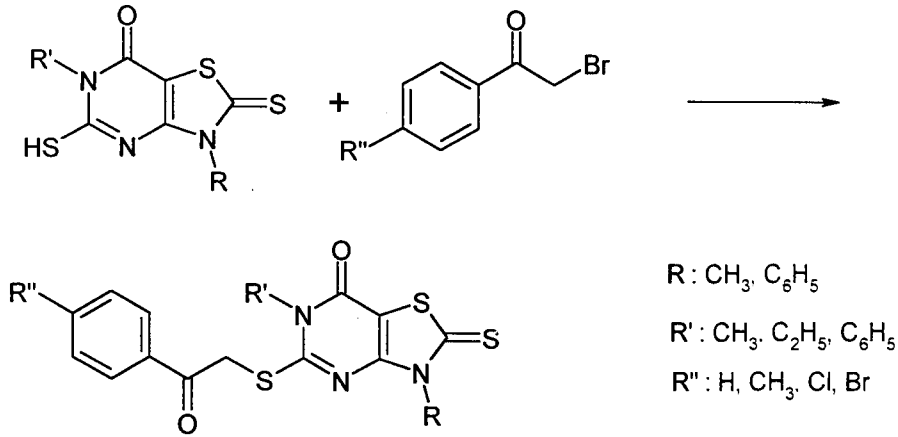




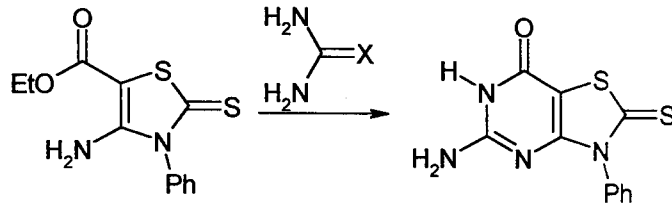
Beck ve çalışma grubunun yapmış olduğu bir araştırmada, 3-aryl-7-dialkilamino-2-tiyokso-2,3-dihidrotyazolo[4,5-d]pirimidin türevi bileşikler sentezlenerek kortikotropin salan hormon reseptör antagonist aktivitesi incelenmiştir. Böylece yeni bir sınıf potansiyel anksiyolitik ve antidepresan bileşik ortaya konmuştur [25]. Bu çalışmanın bir uzantısı olarak, Beck tarafından yapılmış bir patent çalışması da yer almaktadır[26].



Balkan ve Urgun'un içinde bulunduğu bir çalışma grubu, yaptıkları bir seri çalışmada, 3-fenil-5-merkaptio-6-metil/fenil-2-tiyokso-2,3-dihidrotyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-onlarla ω -bromo-4-süstitüe asetofenon türevlerini reaksiyona sokarak kazandıkları 3-fenil-5-(4-süstitüe benzoilmetil)tiyo-6-metil/fenil-2-tiyokso-2,3-dihidrotyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on bileşiklerinin antimikrobiyal, analjezik ve antienflamatuvar etkilerini incelemişlerdir [27-29].

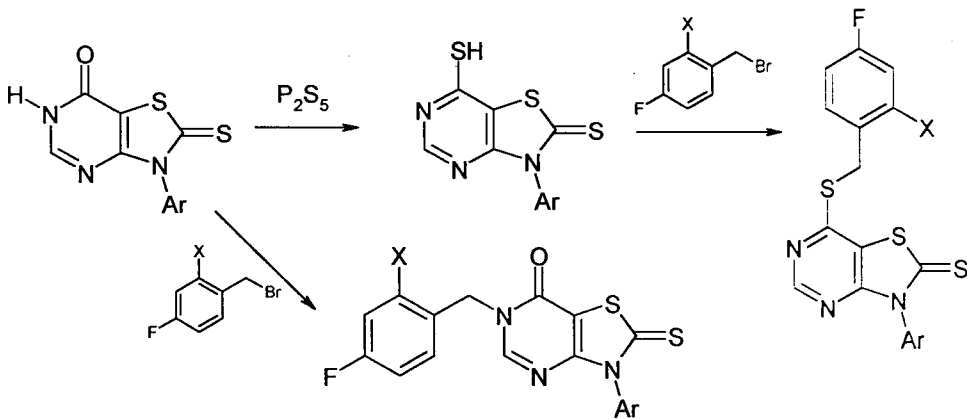


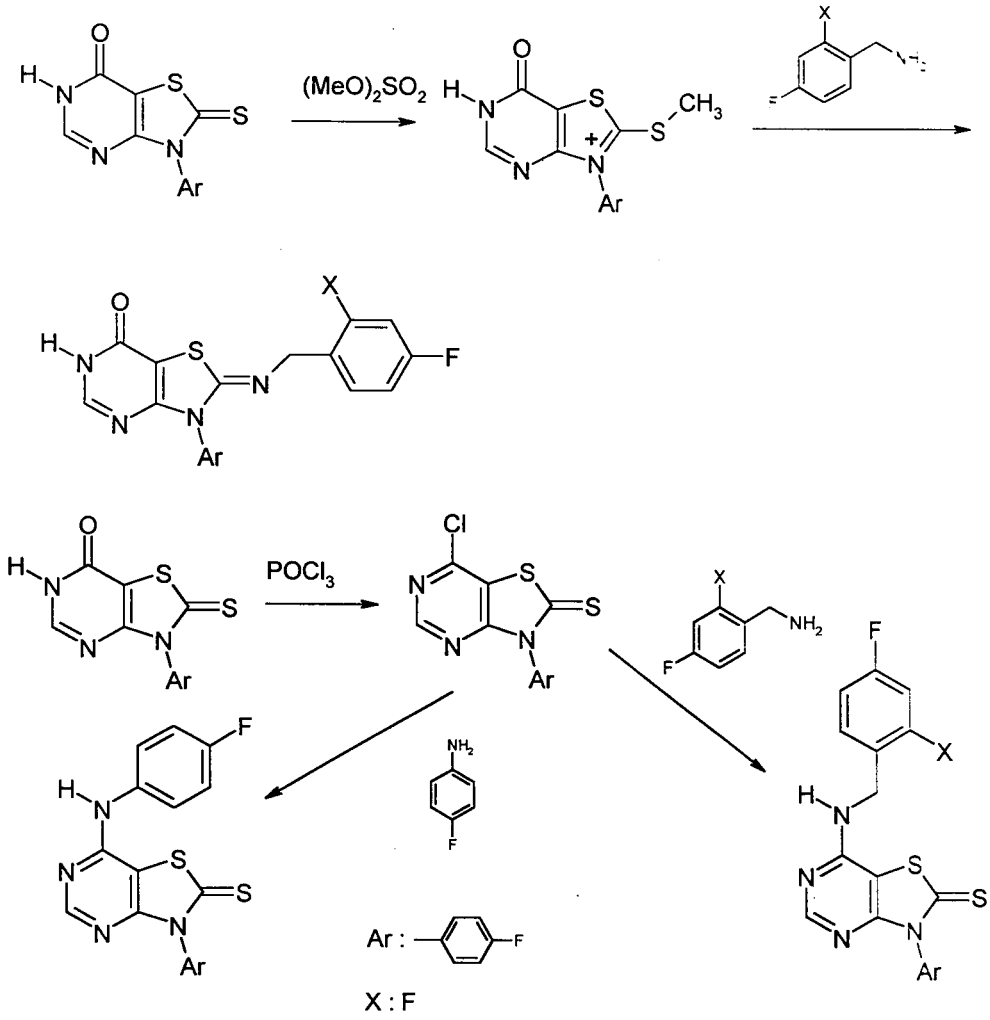
El-Ablack, bir çalışmasında 4-amino-3-fenil-5-karbetoxtiyazolo-2(3H)-tiyonu; fenilizotiyosiyanat, üre, ve tiiöre ile reaksiyona sokarak bazı 5-amino veya merkaptotiyazolopirimidin türevlerini sentezlemiş ve elde ettiği bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini araştırmıştır [30].



X : O, S

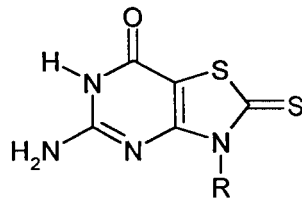
Fahmy ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, 3-(4-florofenil)-2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ondan hareketle, 2-tiyo ve 7-okzo grubunun reaktivitelerinden yararlanarak yeni bazı bileşikler sentezlenmiş ve elde edilen bileşiklerin antikanser etkileri araştırılmıştır [31].





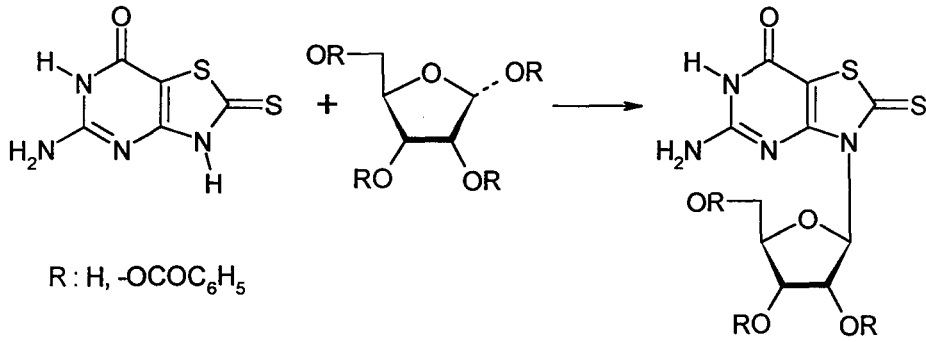
Tiyazolopirimidin türevleri, pürin bazlarının biyoizosteri olarak düşünülmüş ve nükleotid analogu bileşikler elde etmek üzere bazı aldopentozid veya aldoheksozid türevleri sentezlenmiştir.

Goodman ve Gamson'un yaptığı bir patent çalışmasında, guanozin analogu bileşikler sentezleyerek immün sistem üzerine olan etkilerini araştırmışlardır [32].



R : aldopentosidil, aldoheksosidil

Nagahara ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada, tiyazolo[4,5-d]pirimidin nükleozidi bileşikler sentezleyerek immünomodülatör etkileri araştırılmıştır. Çalışmalarda, pürin halka sisteminin yedinci konumundaki azot yerine kükürdün getirilmesiyle elde edilen biyoizosterik değişikliğin immünomodülatör etkiye olan katkıları incelenmiştir. Bunun için, tiyazolo[4,5-d]pirimidin'in 2-okzo türevleri yanında 2-tiyokzo türevleri de hazırlanmış, elde edilen bileşikler. 3-β-D-ribofuranoz türevleri ile reaksiyona sokularak 3-β-D-ribofuranozil tiyazolo[4,5-d]pirimidin türevleri elde edilmiştir [33].



3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1. Materyal ve Yöntemler

3.1.1. Kullanılan Aletler

Erime Derecesi Tayini Cihazı: Electrothermal 9100 Digital Melting Point Apparatus

Elementel Analiz Aleti: Leco CHNS Elementel Analiz Aleti

Ultraviyole ve Görünür Alan Spektrofotometresi: Shimadzu UV-Vis-160A Spektrofotometre

Infrared Spektrofotometresi: Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre

NMR Spektrometresi: Bruker DPX 400 ve Jeol 90 MHz NMR Spektrometresi

Kütle Spektrometresi: AGILENT 1100 MSD Kütle Spektrometresi

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Amonyak (% 37)	(Merck)
Asetik anhidrid	(Merck)
Asetofenon	(Merck)
Aseton	(Merck)
Etanol	(Merck)
Etil siyanoasetat	(Merck)
Fenil izotiyosiyanat	(Merck)
Kükürt	(Merck)
Kloroasetilklorür	(Merck)
3-Kloro-2-bütanon	(Merck)
4-Klorofenil izotiyosiyanat	(Merck)
4'-Kloroasetofenon	(Merck)
4'-Metilasetofenon	(Merck)
4'-Metoksiasetofenon	(Merck)
4-Metoksifenil izotiyosiyanat	(Merck)

4'-Nitroasetofenon	(Merck)
Potasyum karbonat	(Merck)
Trietil ortoformat	(Merck)

3.1.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

Erime noktası tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının saptanması, toz edilmiş maddelerin bir ucu açık kapiller borulara ½ cm kadar doldurularak Electrothermal erime noktası tayini cihazında yapılmış ve bulunan değerler düzeltilmemiştir.

C, H, N tayini

Kristalize bileşiklerin C, H, N yüzdelerinin analizi bir Leco CHNS Elementel Analiz Aleti kullanılarak alınmıştır.

IR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, maddenin yaklaşık %1 oranında KBr içine karıştırılarak hazırlanan tabletleri kullanılarak bir Shimadzu 8400 FTIR spektrofotometre'de alınmıştır.

NMR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin NMR spektrumları, yaklaşık 20 mg kadar maddenin DMSO-*d*₆ veya CDCl₃ içindeki çözeltisinde bir Bruker DPX400 FT NMR ve Jeol 90 MHz NMR spektrometrelerinde alınmıştır.

MS spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin MS spektrumları, maddenin asetonitril'deki çözeltisi kullanılarak "Electron Spray" tekniği kullanılarak bir AGİLENT 110 MSD kütle spektrometre'de alınmıştır.

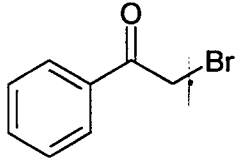
3.2. Başlangıç Maddelerinin Elde Edilmeleri

3.2.1. 2-Bromoasetofenonların eldesi

Genel Yöntem

Karbonil türevi (0,1 mol) 100 ml asetik asitte çözüldü. 1 ml hidrobromik asid ilave edildi. Elde edilen çözeltinin üzerine, brom(0,1 mol, 16 g) soğuk su banyosunda karıştırılarak damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra karışım 1 litre buzlu suya döküldü. Çöken madde emilerek süzüldü. Kağıtlar arasında sıkıştırılarak kurutuldu. Etanolden kristallendirildi.

2-Bromoasetofenon

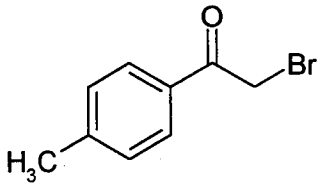


Asetofenon (0,1 mol, 12 g) ve brom (0,1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.:49-51°C

Lit. [34]E.n.:50°C

2-Bromo-4'-metilasetofenon

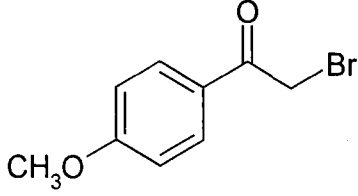


4-Metilasetofenon (0,1 mol, 13.4 g) ve brom (0,1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.:49-51°C

Lit. [35]E.n.:50-51°C

2-Bromo-4'-metoksiasetofenon

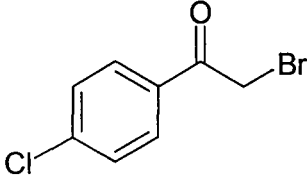


4-Metoksiasetofenon (0,1 mol, 15.0 g) ve brom (0,1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yöntemle göre elde edildi.

E.n.:69-71°C

Lit. [36]E.n.:70-71°C

2-Bromo-4'-kloroasetofenon

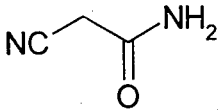


4-Kloroasetofenon (0,1 mol, 15.45 g) ve brom (0,1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yöntemle göre elde edildi.

E.n.:95-97°C

Lit. [37]E.n.:96-97°C

3.2.2. Siyanoasetamid Eldesi



Etil siyanoasetat (3.5 mol, 400 g) konsantre amonyak çözeltisine (4.5 mol 300 mL) ilave edildi. Karışım hızla çalkalandı. Reaksiyon kabı buzlu su banyosuna yerleştirildi. 1 saat sonra oluşan kristal madde süzülerek alındı. Kurutularak bir sonraki reaksiyon basamağında kullanılmak üzere saklandı.

E.n.: 117-120°C

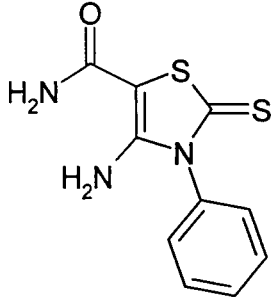
Lit. [38]E.n.: 119-120°C

3.2.3. 3-Aril-4-amino-5-karboksamido-2,3-dihidrotiyazol-2-tiyon bileşiklerinin eldesi

Genel Yöntem

Siyanoasetamid (0.1 mol, 8.40 g), kükürt (0.1 mol, 3.2 g) ve uygun bir arilizotiyosiyanat türevi 100 ml etanole alındı. Karışıma trietilamin (0.1mol, 10.1g, 13.8 ml) ilave edildi karışım bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan çökelek süzülerek alındı. Kurutuldu. Etanolden kristallendirildi.

3-Fenil-4-amino-5-karboksamido-2,3-dihidrotiyazol-2-tiyon

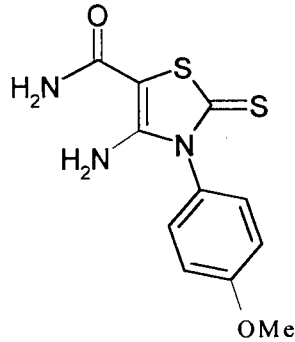


Fenilizotiyosiyanat (0.1 mol, 13.5 g, 11.9 ml) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.: 250-251°C

Lit.[11] E.n.: 248-250°C

3-(4-Metoksifenil)-4-amino-5-karboksamido-2,3-dihidrotiyazol-2-tiyon

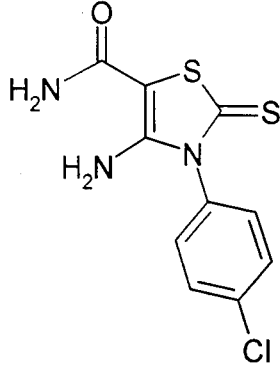


4-Metoksifenilizotiyosiyanat (0.1 mol, 16.5 g, 13.7 ml) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.: 240-241°C

Lit.[12] E.n.: 241-243°C

3-(4-Klorofenil)-4-amino-5-karboksamido-2,3-dihidrotiyazol-2-tiyon



4-Klorofenilizotiyosiyanat (0.1 mol, 16.95 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

E.n.: 251-252°C

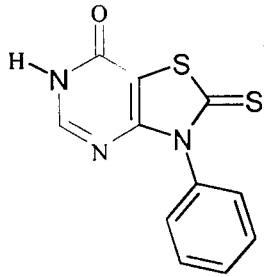
Lit.[9] E.n.: 250°C

3.2.4. 3-Aril-7-okzo-tiyazolo[4,5-d] pirimidin-2(3H)-tiyon bileşiklerinin eldesi

Genel Yöntem

3-Aril-4-amino-5-karboksamido-2,3-dihidrotiyazol-2-tiyon'un uygun bir türevi asetik anhidrid (0.1 mol, 10.2 g, 9.4 ml) ile trietilortoformat (0.1 mol, 14.8g, 9.4 ml) içerisinde bir saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan çökelek süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi.

3-Fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d] pirimidin-2(3H)-tiyon

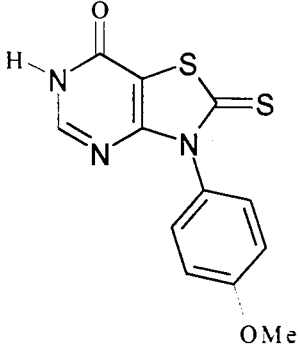


3-Fenil-4-amino-5-karboksamido-2,3-dihidrotiyazol-2-tiyon (0.1 mol, 25.13 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

E.n.: 229-231°C

Lit.[11] E.n.: 234°C

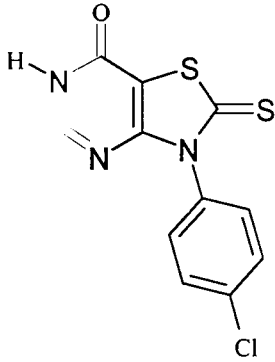
3-(4-Metoksifenil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d] pirimidin-2(3H)-tiyon



3-(4-Metilfenil)-4-amino-5-karboksamido-2,3-dihidrotiyazol-2-tiyon (0.1 mol, 28.1 g) kullanılarak verilen genel yöntemle göre elde edildi.

E.n.: 222-223°C

3-(4-Klorofenil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d] pirimidin-2(3H)-tiyon



3-(4-Klorofenil)-4-amino-5-karboksamido-2,3-dihidrotiyazol-2-tiyon (0.1 mol, 28.55 g) kullanılarak verilen genel yöntemle göre elde edildi.

E.n.: 242-243 °C

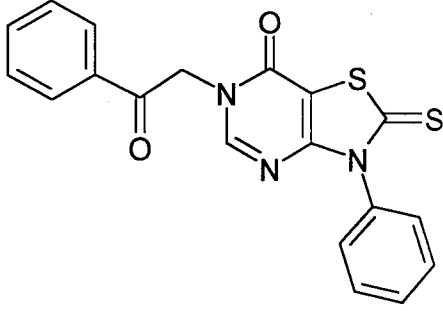
3.3. 3-Sübstitüe 6-(aril-2-okzo-1-etil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon bileşiklerinin eldesi

Genel Yöntem

Uygun bir 2-bromoasetofenon türevi (0.01 mol), 3-sübstitüe 7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol) ve potasyum karbonat (0.01 mol,

1.38 g) karışımı 50 ml aseton içerisinde oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Aseton uçuruldu. Kalıntı su ile yıkandı ve süzülerek alındı. Ürün uygun solvandan kristallendirildi.

**3-Fenil-6-(2-fenil-2-okzo-1-etil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon
(Bileşik no. 1)**



2-Bromoasetofenon (0.01 mol, 1.98 g) ve 3-fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.61 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle göre elde edildi, asetondan kristallendirildi.

Verim: %63 E.n.: 204-205°C

Analiz : C₁₉H₁₃N₃O₂S₂

Hesaplanan : C: 60.14 H: 3.45 N: 11.07 S: 16.90

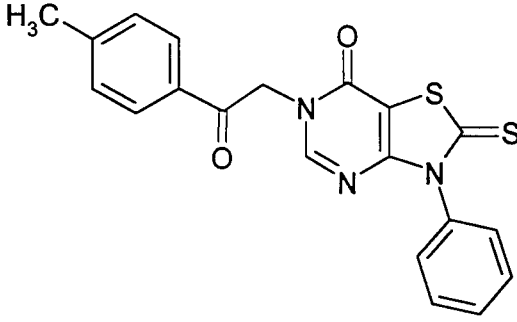
Bulunan : C: 60.22 H: 3.46 N: 10.71 S: 16.82

IR(KBr) $\nu_{maks}(cm^{-1})$: 3056 (aromatik C-H gerilim bandları), 2933 (alifatik C-H gerilim bandları), 1687 (C=O gerilim bandı), 1587-1433 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1228 (C=S gerilim bandı), 759,709 (monosübstitüe benzen).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 5.69 (2H, s, COCH₂), 7.49-7.52 (2H, m, 3-Aril grubu C_{2,6}-H), 7.57-7.65 (5H, m, Ar-H), 7.74-7.76 (1H, m, Benzoil grubu C₄-H), 8.1 (2H, d, j:8.5 Hz, Benzoil grubu C_{2,6}-H), 8.46 (1H, s, Tiyazolopirimidin C₅-H).

MS(ES) m/z : 381 (M+2, %4), 379 (M⁺, %8), 378 (M-1, %25), 364 (% 100).

3-Fenil-6-[2-(4-metilfenil)-2-okzo-1-etil]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon
(Bileşik no.2)



2-Bromoasetofenon (0.01 mol, 2.13 g) ve 3-fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.61 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle göre elde edildi, asetondan kristallendirildi.

Verim: %67

E.n.: 225-226°C

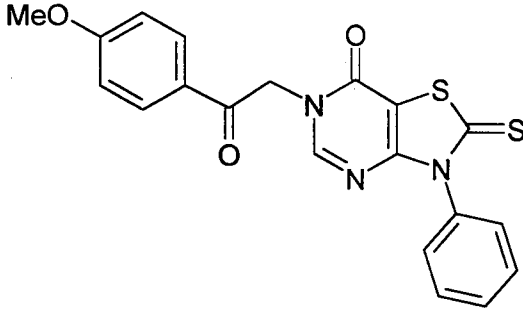
Analiz	: C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂
Hesaplanan	: C: 61.05 H: 3.84 N: 10.68 S: 16.30
Bulunan	: C: 61.15 H: 3.88 N: 10.84 S: 16.76

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3051 (aromatik C-H gerilim bandları), 2985, 2947 (alifatik C-H gerilim bandları), 1689 (C=O gerilim bandı), 1606-1427 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1230 (C=S gerilim bandı), 869 (1,4-disübstitüe benzen), 761, 700 (monosübstitüe benzen).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2.09 (3H, s, Ar-CH₃), 5.65 (2H, s, COCH₂), 7.43 (2H, d, j:8.08 Hz, Benzoil grubu C_{3,5}-H), 7.49-7.71 (2H, m, 3-Aril grubu C_{2,6}-H), 7.57-7.64 (3H, m, 3-Aril grubu C_{3,4,5}-H), 7.99 (2H, d, j:8.21Hz, Benzoil grubu C_{2,6}-H), 8.45 (1H, s, Tiyazolopirimidin C₅-H).

3-Fenil-6-[2-(4-metoksifenil)-2-okzo-1-etil]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon

(Bileşik no. 3)



2-Bromoasetofenon (0.01 mol, 2.29 g) ve 3-fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.61 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle göre elde edildi, asetondan kristallendirildi.

Verim: %61

E.n.: 268-269°C

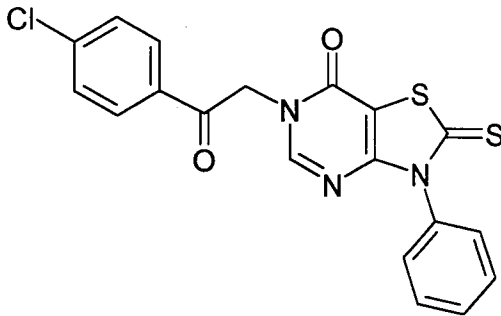
Analiz	: C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ S ₂
Hesaplanan	: C: 58.66 H: 3.69 N: 10.26 S: 15.66
Bulunan	: C: 58.26 H: 3.72 N: 9.95 S: 15.40

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3043 (aromatik C-H gerilim bandları), 2979- 2835 (alifatik C-H gerilim bandları), 1676 (C=O gerilim bandı), 1596-1417 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1236 (C=S gerilim bandı), 1172-1089 (C-O gerilim bandı), 871 (1,4-disübstitüe benzen), 788, 703 (monosübstitüe benzen).

¹H-NMR(90 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3.88 (3H, s, OCH₃), 5.62 (2H, s, COCH₂), 7.07 (2H, d, J: 8.9 Hz, 3-Aril grubu C_{3,5}-H), 7.44-7.64 (5H, m, Benzoil grubu Ar-H), 8.02 (2H, d, J: 8.9 Hz, 3-Aril grubu C_{2,6}-H), 8.44 (1H, s, Tiyazolopirimidin C₅-H)

3-Fenil-6-[2-(4-klorofenil)-2-okzo-1-etil]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon

(Bileşik no. 4)



2-Bromoasetofenon (0.01 mol, 2.33 g) ve 3-fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.61 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle göre elde edildi, asetondan kristallendirildi.

Verim: %69

E.n.: 241-243°C

Analiz : C₁₉H₁₂ClN₃O₂S₂

Hesaplanan : C: 52,48 H: 3,27 N:9,73 S: 14,85

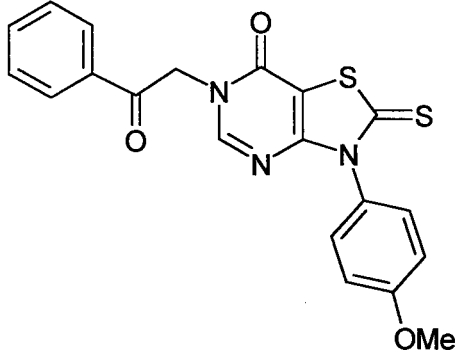
Bulunan : C: 52.08 H: 2.85 N: 9.41 S: 14.59

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3062 (aromatik C-H gerilim bandları), 2997, 2941 (alifatik C-H gerilim bandları), 1676 (C=O gerilim bandı), 1589-1429 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1230 (C=S gerilim bandı), 871 (1,4-disüstitüe benzen), 765, 698 (monosüstitüe benzen).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 5.68 (2H, s, -CH₂-CO-), 7.50 (2H, d, j:7.09 Hz, 3-Aril grubu C_{2,6}-H), 7.57-7.64 (3H, m, 3-Aril grubu C_{3,4,5}-H), 7.70 (2H, d, j:8.49 Hz, Benzoil grubu C_{3,5}-H), 8.11 (2H, d, j:8.53 Hz, Benzoil grubu C_{2,6}-H), 8.44 (1H, s, Tiyazolopirimidin C₅-H).

3-(4-Metoksifenil)-6-(2-fenil-2-okzo-1-etil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon

(Bileşik no. 5)



2-Bromoasetofenon (0.01 mol, 1.98 g) ve 3-(4-metoksifenil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.91 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle elde edildi, asetondan kristallendirildi.

Verim: %72

E.n.: 229-230°C

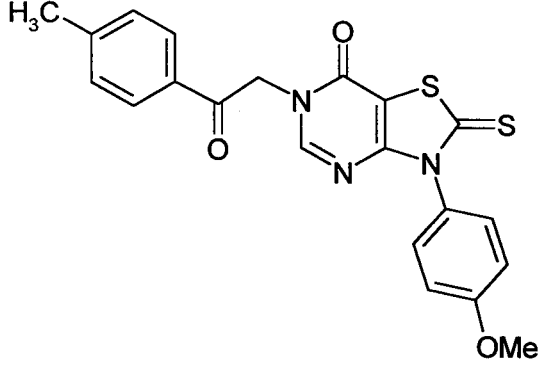
Analiz	: C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ S ₂
Hesaplanan	: C: 58.66 H: 3.69 N: 10.26 S: 15.66
Bulunan	: C: 58.72 H: 3.61 N: 10.2 S: 15.45

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3053 (aromatik C-H gerilim bandları), 2999-2833 (alifatik C-H gerilim bandları), 1685 (C=O gerilim bandı), 1600-1409 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1234 (C=S gerilim bandı), 1170-1029 (C-O gerilim bandı), 844 (1,4-disüstitüe benzen), 759, 686 (monosüstitüe benzen).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3.86 (3H, s, -OCH₃), 5.69 (2H, s, -COCH₂-), 7.13 (2H, d, j:8.96 Hz, 3-Aril grubu C_{3,5}-H), 7.40 (2H, d, j:8.92 Hz, 3-Aril grubu C_{2,6}-H), 7.61-7.65 (2H, m, Benzoil grubu C_{3,5}-H), 7.74-7.78 (1H, m, Benzoil grubu C₄-H), 8.1 (2H, d, j:8.38 Hz, Benzoil grubu C_{2,6}-H), 8.46 (1H, s, Tiyazolopirimidin C₅-H).

3-(4-Metoksifenil)-6-[2-(4-metilfenil)-2-okzo-1-etil]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon

(Bileşik no. 6)



2-Bromo-4-metilasetofenon (0.01 mol, 2.13 g) ve 3-(4-metoksifenil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.91 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle elde edildi, asetondan kristallendirildi.

Verim: %62

E.n.: 198-330°C

Analiz

: C₂₁H₁₇N₃O₃S₂

Hesaplanan

: C: 59.56 H: 4.05 N: 9.92 S: 15.14

Bulunan

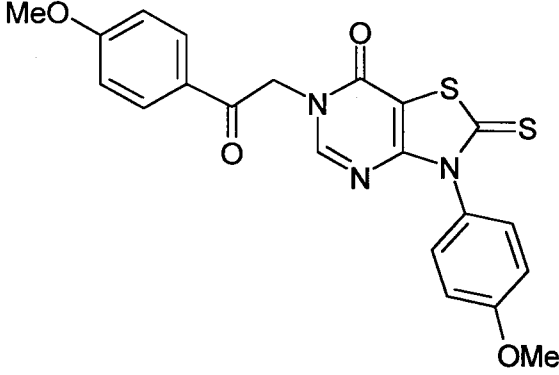
: C: 60.01 H: 3.9 N: 9.78 S: 14.87

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3055 (aromatik C-H gerilim bandları), 2997-2950 (alifatik C-H gerilim bandları), 1685 (C=O gerilim bandı), 1606-1427 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1232 (C=S gerilim bandı), 1170-1022 (C-O gerilim bandı), 875 (1,4-disübstitüe benzen).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2.42 (3H, s, Ar-CH₃), 3.85 (3H, s, Ar-OCH₃), 5.64 (2H, s, -COCH₂-), 7.14 (2H, d, j:8.92 Hz, 3-Aril grubu C_{3,5}-H), 7.40 (2H, d, j:9.14 Hz, 3-Aril grubu C_{2,6}-H), 7.43 (2H, d, j:9.09 Hz, Benzoil grubu C_{3,5}-H), 8.10 (2H, d, j:8.13 Hz, Benzoil grubu C_{2,6}-H), 8.45 (1H, s, Tiyazolopirimidin C₅-H).

3-(4-Metoksifenil)-6-[2-(4-metoksifenil)-2-okzo-1-etil]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon

(Bileşik no. 7)



2-Bromo-4-metoksiasetofenon (0.01 mol, 2.29 g) ve 3-(4-metoksifenil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.91 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle göre elde edildi, asetondan kristallendirildi.

Verim: %75

E.n.: 211-213°C

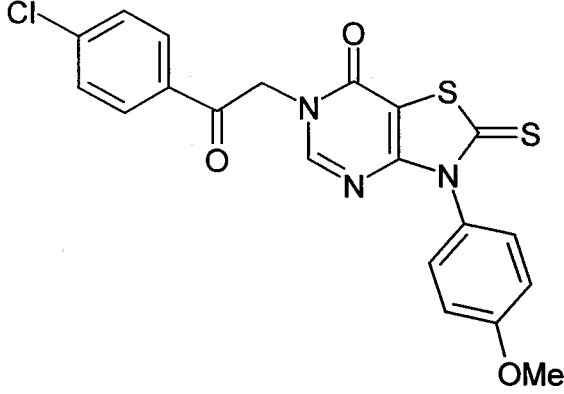
Analiz	: C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₄ S ₂
Hesaplanan	: C: 57.39 H: 3.90 N: 9.56 S: 14.59
Bulunan	: C: 57.63 H: 3.39 N: 9.71 S: 14.16

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3064 (aromatik C-H gerilim bandları), 2964-2837 (alifatik C-H gerilim bandları), 1674 (C=O gerilim bandı), 1600-1421 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1224 (C=S gerilim bandı), 1182-1020 (C-O gerilim bandı), 835 (1,4-disübsübtitüe benzen).

MS(ES) m/z : 442 (M+3, % 7), 441 (M+2, %32), 440 (M+1, %5), 439 (M⁺, %10), 438 (M-1, %35), 255 (%100).

3-(4-Metoksifenil)-6-[2-(4-klorofenil)-2-okzo-1-etil]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon

(Bileşik no. 8)



2-Bromo-4-kloroasetofenon (0.01 mol, 2.33 g) ve 3-(4-metoksifenil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.91 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle elde edildi, asetondan kristallendirildi.

Verim: %70

E.n.: 232-233°C

Analiz

: C₂₀H₁₄ClN₃O₃S₂

Hesaplanan

: C: 54.11 H: 3.18 N: 9.47 S: 14.45

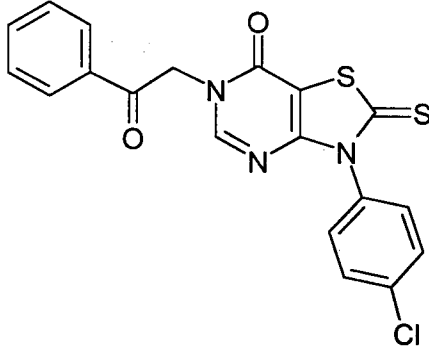
Bulunan

C: 54.02 H: 3.25 N: 9.34 S: 13.92

IR(KBr) $\nu_{maks}(cm^{-1})$: 3047 (aromatik C-H gerilim bandları), 2958-2837 (alifatik C-H gerilim bandları), 1689 (C=O gerilim bandı), 1600-1433 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1236 (C=S gerilim bandı), 1170-1093 (C-O gerilim bandı), 833 (1,4-disüstitüe benzen).

3-(4-Klorofenil)-6-(2-fenil-2-okzo-1-etil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon

(Bileşik no. 9)



2-Bromoasetofenon (0.01 mol, 1.98 g) ve 3-(4-klorofenil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.95 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle elde edildi, asetondan kristallendirildi.

Verim: %73

E.n.: 225-226°C

Analiz : C₁₉H₁₂ClN₃O₂S₂

Hesaplanan : C: 55.14 H: 2.92 N: 10.15 S: 15.4

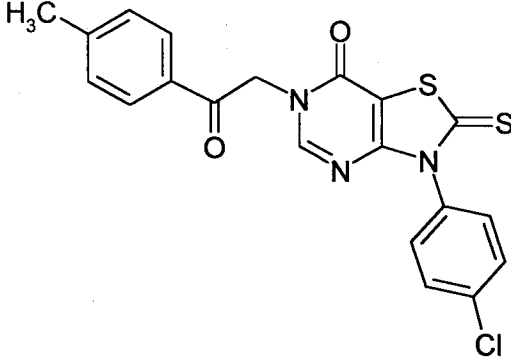
Bulunan : C: 55.53 H: 2.69 N: 10.01 S: 14.88

IR(KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3085,3053 (aromatik C-H gerilim bandları), 2983, 2943 (alifatik C-H gerilim bandları), 1693 (C=O gerilim bandı), 1595-1429 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1230 (C=S gerilim bandı), 875 (1,4-disüstitüe benzen), 759,700 (monosüstitüe benzen).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 5.69 (2H, s, -COCH₂-), 7.58 (2H, d, j:8.66 Hz, 3-Aril grubu C_{2,6}-H), 7.6-7.65 (2H, m, Benzoil grubu C_{3,5}-H), 7.69 (2H, d, j:8.7 Hz, 3-Aril grubu C_{3,5}-H), 7.74-7.78 (1H, m, Benzoil grubu C₄-H), 8.10 (2H, d, j:8.39 Hz, Benzoil grubu C_{2,6}-H), 8.47 (1H, s, Tiyazoloprimidin C₅-H).

3-(4-Klorofenil)-6-[2-(4-metilfenil)-2-okzo-1-etil]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon

(Bileşik no. 10)



2-Bromo-4-metilasetofenon (0.01 mol, 2.13 g) ve 3-(4-klorofenil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.95 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle elde edildi, asetondan kristallendirildi.

Verim: %64

E.n.: 216-219°C

Analiz

: C₂₀H₁₄ClN₃O₂S₂

Hesaplanan

: C: 56.14 H: 3.30 N: 9.82 S: 14.99

Bulunan

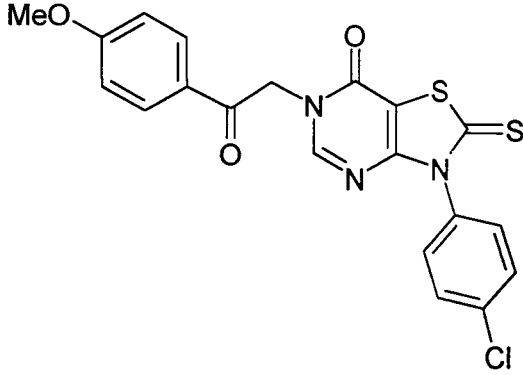
: C: 55.88 H: 3.27 N: 9.94 S: 15.25

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3085, 3053 (aromatik C-H gerilim bandları), 2983, 2943 (alifatik C-H gerilim bandları), 1689 (C=O gerilim bandı), 1606-1429 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1228 (C=S gerilim bandı), 875 (1,4-disübstitüe benzen).

MS(ES) m/z : 432 (M+4, %3), 430 (M+3, % 5), 429 (M+2, %10), 428 (M+1, %45), 427 (M⁺, %25), 426 (M-1, %100).

3-(4-Klorofenil)-6-[2-(4-metoksifenil)-2-okzo-1-etil]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon

(Bileşik no. 11)



2-Bromo-4-metoksiasetofenon (0.01 mol, 2.29 g) ve 3-(4-klorofenil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.95 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle göre elde edildi, asetonla kristallendirildi.

Verim: %78

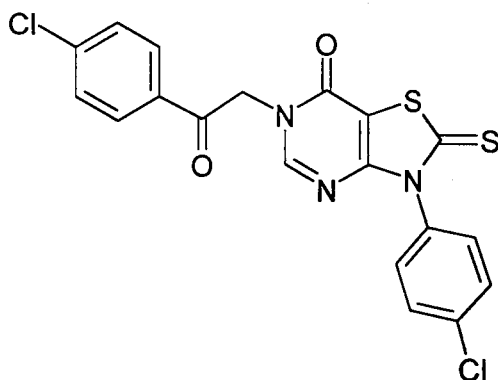
E.n.: 221-223°C

Analiz	: C ₂₀ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S ₂
Hesaplanan	: C: 54.11 H: 3.18 N: 9.47 S: 14.45
Bulunan	: C: 54.02 H: 3.25 N: 9.34 S: 13.92

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3083, 3051 (aromatik C-H gerilim bandları), 2960-2837 (alifatik C-H gerilim bandları), 1685 (C=O gerilim bandı), 1602-1429 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1228(C=S gerilim bandı), 1170-1085 (C-O gerilim bandı), 838 (1,4-disübstitüe benzen).

¹H-NMR(90 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3.88 (3H, s, Ar-CH₃), 5.63 (2H, s, -COCH₂-), 7.13 (2H, d, j:8.92 Hz, Benzoil grubu C_{3,5}-H), 7.57 (2H, d, j:8.71 Hz, 3-Aril grubu C_{2,6}-H), 7.69 (2H, d, j:8.66 Hz, 3-Aril grubu C_{3,5}-H), 8.07 (2H, d, j:8.89 Hz, Benzoil grubu C_{2,6}-H), 8.46 (1H, s, Tiyazoloprimidin C₅-H).

3-(4-Klorofenil)-6-[2-(4-klorofenil)-2-okzo-1-etil]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon
(Bileşik no. 12)



2-Bromo-4-kloroasetofenon (0.01 mol, 2.33 g) ve 3-(4-klorofenil)-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.95 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle elde edildi, asetonla kristallendirildi.

Verim: %76

E.n.: 202-204°C

Analiz	: C ₁₉ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ S ₂
Hesaplanan	: C: 50.90 H: 2.47 N: 9.37 S: 14.30
Bulunan	: C: 50.67 H: 2.47 N: 9.17 S: 14.46

IR(KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3087, 3051 (aromatik C-H gerilim bandları), 2977, 2939 (alifatik C-H gerilim bandları), 1695 (C=O gerilim bandı), 1630-1427 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1230 (C=S gerilim bandı), 835 (1,4-disübstitüe benzen).

¹H-NMR(400 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 5.68 (2H, s, -CH₂-CO-), 7.57 (2H, d, j:8.46 Hz, 3-Aril grubu C_{2,6}-H), 7.70 (2H, d, j:8.72 Hz, 3-Aril grubu C_{3,5}-H), 7.71 (2H, d, j:8.81 Hz, Benzoil grubu C_{3,5}-H), 8.04 (2H, d, j:8.37 Hz, Benzoil grubu C_{2,6}-H), 8.46 (1H, s, Tiyazoloprimidin C₅-H).

3.4. Antimikrobiyel Etki Testleri

Antimikrobiyal etki testleri, mikrodilüsyon tekniği uygulanarak yapılmıştır[39]. Uygulanan teknik ve kullanılan mikroorganizmalarla ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir.

3.4.1. Antibakteriyel Etki Saptaması

Çalışmalarda Kullanılan Bakteriler

Çalışmalarda, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalından sağlanan oportunistik patojen *E. coli* ve *Staphylococcus aureus* klinik izolatları kullanılmıştır.

Mikroorganizmanın stok kültürü Nutrient Agar (OXOID) yatık agar besiyerine ekilerek 37°C'de 24 saatlik inkübasyonun ardından +4°C'de buzdolabında saklanmıştır.

Kültür Ortamının Hazırlanması

Kültür ortamı olarak Nutrient Broth sıvı besiyeri kullanılmıştır. Nutrient Broth ortamı g/l olarak; 30 beef extract, 50 peptone içermektedir. Ortamın pH değeri, 1 N HCl ve 1 M NaOH çözeltileri ile 7.0'a ayarlanmıştır. 250 ml.lik erlenmayerlere 100 ml Nutrient Broth sıvı besiyeri olacak şekilde dağıtıldıktan sonra otoklavda 121°C'de 1.5 ATM basınçta 15 dakika sterilize edilmiş ve mikroorganizmanın ekimi için kullanılmıştır.

Mikroorganizma Ekimi Ve Kültürasyonu

Çalışmalarda önceden yatık Nutrient Agar besiyerlerinde üretilen stok bakteri kültürleri üzerine 10 ml steril serum fizyolojik (%0.9 NaCl) ilave edilerek hazırlanan süspansiyondan 1 ml/100 ml Nutrient Broth kültür ortamı olacak şekilde ekim yapılmıştır. Hazırlanan kültürler 37°C'de WTB Binder marka inkübatörde gecelik inkübasyona tabi tutulmuş ve çalışmalarda kullanılmıştır.

Dilüsyon Tüplerinin Hazırlanması

Maddelerimiz için Makrobroth Dilüsyon Metodu ile MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) tespiti yapılmıştır. Maddelerimizin % 100 Dimetilsülfoksit (DMSO) ile 125 µg/ml olacak şekilde stok solüsyonları hazırlanmış daha sonra seyreltmeyle 100, 75, 50, 25, 12.5, 5, 1 ve 0.5 µg/ml'lik seri dilüsyon tüpleri distile su ile hazırlanmıştır. Dilüsyon tüplerine 4 ml Nutrient Broth kültür ortamı ilave edilerek otoklavda 121°C'de 1.5 ATM basınçta 15 dakika sterilizasyona tabi tutulmuş ve hazırlanan tüplere mikroorganizmanın ekimi için kullanılmıştır. Stok mikroorganizma kültüründen herbir tüpe 9×10^6 bakteri/ml olacak şekilde ekim yapılarak 37°C'de WTB Binder marka inkübatörde gecelik inkübe edilmiş ve tüplerde MİK tayin edilmiştir.

3.4.2. Antifungal Etki Saptaması

Çalışmalarda Kullanılan Fungus

Çalışmalarda, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalından sağlanan Deuteromycota sınıfı, Blastomyces alt sınıfına ait oportunistik patojen bir maya olan *Candida albicans* klinik izolatu kullanılmıştır.

Mikroorganizmanın stok kültürü PDA (Potato-Dextrose Agar) (ACUMEDIA) yatık agar besiyerine ekilerek 30°C'de 24 saatlik inkübasyonun ardından +4°C'de buzdolabında saklanmıştır.

Kültür Ortamının Hazırlanması

Kültür ortamı olarak YEPD (ATLAS and PARKS, 1997) sıvı besiyeri kullanılmıştır. YEPD ortamı g/l olarak; 10 yeast extract, 20 peptone, 20 dextrose içermektedir. Ortamın pH değeri 1 N HCl ve 1 M NaOH çözeltileri ile 5.0'a ayarlanmıştır. 250 ml.lik erlenmayerlere 100 ml YEPD sıvı besiyeri olacak şekilde dağıtıldıktan sonra otoklavda 121°C'de 1.5 ATM basınçta 15 dakika sterilize edilmiş ve mikroorganizmanın ekimi için kullanılmıştır.

Mikroorganizma Ekimi Ve Kùltürasyonu

Çalışmalarda. önceden yatık PDA besiyerlerinde üretilen stok maya kùltürleri üzerine 10 ml steril distile su ilave edilerek hazırlanan süspansiyondan 1 ml/100 ml YEPD kùltür ortamı olacak şekilde ekim yapılmıştır. Hazırlanan kùltürler 30°C’de WTB Binder marka inkübatörde çalkalamalı gecelik inkübasyona tabi tutulmuş ve çalışmalarda kullanılmıştır.

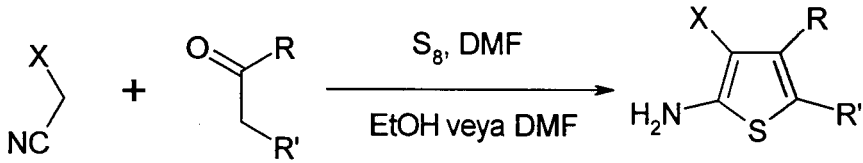
Dilüsyon Tüplerinin Hazırlanması

Maddelerimiz için Makrobroth Dilüsyon Metodu ile MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) tespiti yapılmıştır. Maddelerimizin % 100 Dimetilsülfoksit (DMSO) ile 125 µg/ml olacak şekilde stok solüsyonları hazırlanmıştır. 100, 75, 50, 25, 12.5, 5, 1 ve 0.5 µg/ml’lik seri dilüsyon tüpleri distile su ile hazırlanmıştır. Dilüsyon tüplerine 4 ml YEPD kùltür ortamı ilave edilerek otoklavda 121°C’de 1.5 ATM basınçta 15 dakika sterilizasyona tabi tutulmuş ve hazırlanan tüplere mikroorganizmanın ekimi için kullanılmıştır. Stok mikroorganizma kùltüründen herbir tüpe 1.92×10^8 hücre(blastospor)/ml olacak şekilde ekim yapılarak 30°C’de WTB Binder marka inkübatörde gecelik inkübe edilmiş ve tüplerde MİK tayin edilmiştir.

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

4.1. Bileşiklerin Sentezi

Başlangıç maddesi olarak kullanılan 3-aril-4-amino-5-karboksamidotiyazol-2(3H)-tiyon, Gewald sentezi olarak bilinen bir yöntemle sentezlenmiştir [11]. Gewald Yönteminin esası, aktif metilen grubu bulunan bir siyanür bileşiği, bir keton veya bir izotiyosiyanat ile elementel kükürtün baz etkisiyle tiyofen veya tiyazol-2(3H)-tiyon türevlerinin elde edilmesidir. Baz olarak dialkil aminler veya trialkil aminler kullanılır. En çok kullanılanlar, dietil amin, piperidin, morfolin ve trietil amin gibi organik bazlardır.

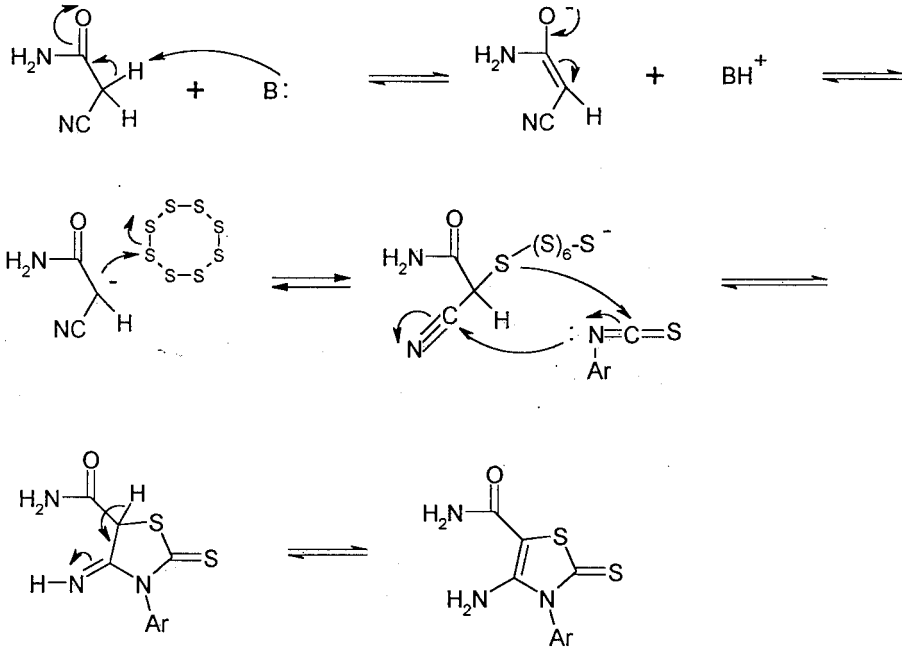


X : COOEt, CONH₂, CONHR'', CN

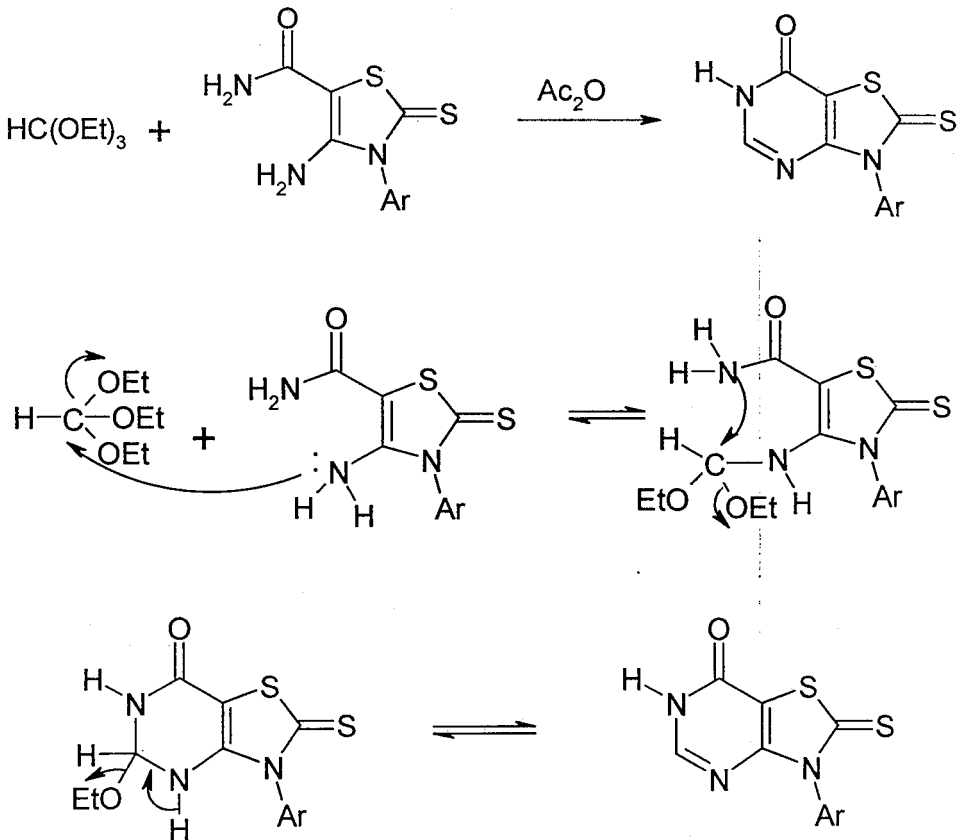
R, R' : Alkil, aril

R'' : Alkil, aril, NH-R'''

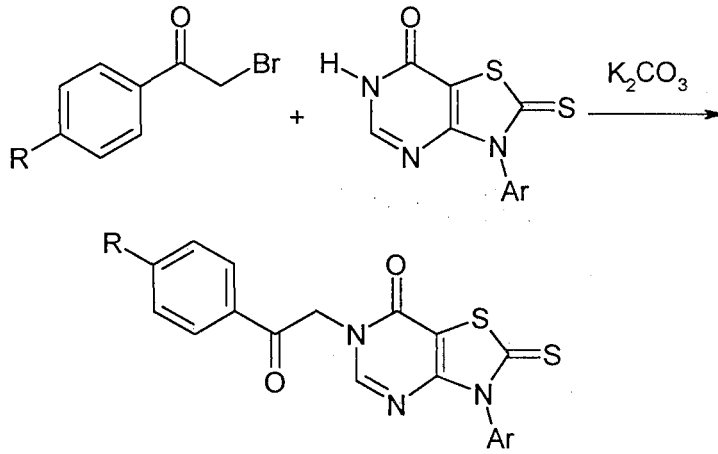
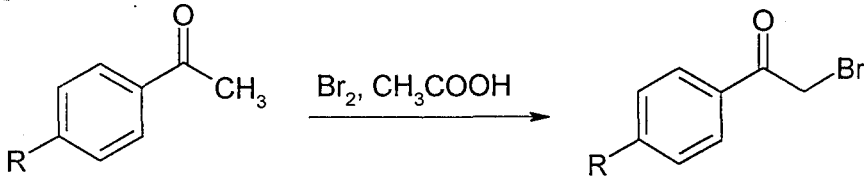
Çalışmalarımızda kullanılan aktif metilen bileşiği, siyanoasetamiddir. Siyanoasetamid, fenil izotiyosiyanat ve elementel kükürt dimetilformamid içinde trietilamin varlığında 40°C'de ısıtılmıştır. Reaksiyonda önce baz etkisiyle aktif metilen grubu, karbanyona dönüşür. Karbanyonun kükürde ve izotiyosiyanatın siyanür grubuna atak etmesiyle 3-aril-4-amino-5-karboksamidotiyazol-2(3H)-tiyon oluşmuştur. Reaksiyonun önerilen mekanizması aşağıda verilmiştir.



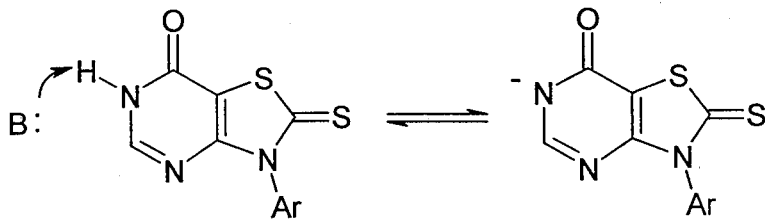
3-Aril-4-amino-5-karboksamidotiyazol-2(3H)-tanyonun trietil ortoformat ve asetik anhidrid ile ısıtılmasıyla 3-aryl-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on elde edilmiştir. Reaksiyonun önerilen mekanizması aşağıda verilmiştir.

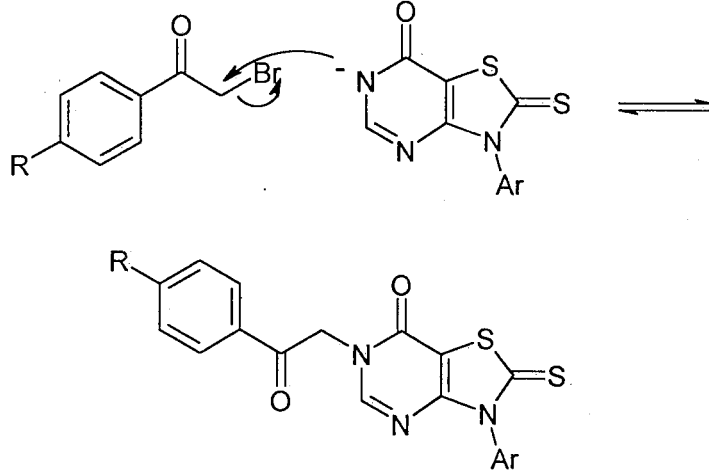


Sentezlenmesi amaçlanan hedef bileşiklere ulaşmak için, 3-aril-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevleri ω -bromoasetofenonlarla aseton içinde potasyum karbonatla reaksiyona sokulmasıyla elde edilmişlerdir. Reaksiyonda kullanılan ω -bromo-4'-süstitüe asetofenonlar, 4'-süstitüe asetofenon türevlerinin asetik asid içinde bromlanmasıyla elde edilmişlerdir.



Reaksiyonun mekanizması aşağıdaki gibi önerilebilir.





4.2. Bileşiklerin Spektrel verilerinin Değerlendirilmesi

Bileşiklerin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bileşiklerimizin IR spektrumları incelendiği zaman, bileşiklerimizi karakterize eden ve aynı zamanda bütün bileşiklerimizde ortak olan yapılara ait gerilim bandları beklenen frekanslarda elde edilmişlerdir. Bunlar, 7-okzotiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon ve benzoil kalıntısındaki karbonil grupları ve tiyon grubudur. Karbonil gruplarından biri amid karbonili diğeri ise α,β -doymamış keton karbonilidir. Bunlara ait bandlar, her ikisi için de ayrı ayrı gelmeyip üstüste çakışarak geniş ve kuvvetli bandlar halinde $1695-1674\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlenmişlerdir. Tiyon grubuna ait bandlar 1230 cm^{-1} civarında elde edilmişlerdir. Diğer gruplara ait bandlar da beklenen frekanslarda elde edilmişlerdir[40,41].

Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bileşiklerimizin NMR spektrumları incelendiği zaman, bileşiklerimizi karakterize eden protonlara ait piklerin elde edilebildiği görülmektedir. Tüm bileşiklerimiz için ortak olan protonlar, 7-okzotiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon kalıntısının $\text{C}_5\text{-H}$ ve fenasil kalıntısının metilen protonlarıdır. Bu protonlar sırasıyla 8.5 ve 5.65 ppm civarında singlet olarak rezonansa uğramışlardır. Aromatik kalıntılar üzerindeki metil ve metoksi gruplarına bağlı protonlar, sırasıyla 2.1-2.4 ve 3.8 ppm civarlarında singletler olarak gözlenmişlerdir. Aromatik kalıntılar, monosüstitüe oldukları zaman bunlara bağlı protonlar,

multipletler olarak rezonansa uğrarlarken, 1,4-sübstitüe oldukları zaman AB sistemine bağılı olarak dubletler halinde gözlenmişlerdir. Meydana gelen dubletlerin yarıılma sabitleri, aromatik protonlar için beklenen değerlerin sınırları içerisinde 7-9 Hz değerlerinde elde edilmişlerdir[40,41].

Bileşiklerin MS Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bileşik 1, 7 ve 10 için ES-MS spektrumları negatif polaritede alınmıştır. Spektrum alımında negatif polarite kullanımı, tekniğin bir özelliği olarak M-1 piklerinin temel pik olarak elde edilmesine neden olur. Ancak, MS spektrumu alınan bileşiklerden yalnızca **Bileşik 10** için M-1 piki temel pik olarak elde edilebilmiştir. Bunun nedeni, bileşiklerimizin yapılarında oldukça dayanıksız benzoil kalıntısı taşımaya bağlanabilir. Bileşiklerin üçü de yapılarında iki tane kükürt atomu içermesinden dolayı spektrumlarında belirgin M+3, M+2 ve M+1 pikleri de yer almıştır. Bu durum kükürt içeren bileşikler için beklenen bir durumdur[40,41].

4.3. Bileşiklerin Antimikrobiyal Etki sonuçlarının Değerlendirilmesi

Antibakteriyel ve antifungal etki testleri, deneysel bölümde belirtildiği gibi mikrodilüsyon tekniği kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, MİK değeri olarak Tablo 1'de verilmiştir. Deneysel olarak bakteri olarak *E. Coli* ve *S. aureus* ve fungus olarak da *C. albicans* kullanılmıştır. Kontrol antibiyotik olarak kloramfenikol, kontrol antifungal olarak ketokonazol denenmiştir. Bakteriler ve fungus için kontrol antibiyotik ve antifungale karşı elde edilen MİK değerleri oldukça yüksektir. Bunun nedeni, deneysel olarak kullanılan bakteriler ve fungus suşlarının hastalardan elde edilmelerinden dolayı, rezistans kazanmış olmalarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Kloramfenikole karşı her iki bakteri için de elde edilmiş olan MİK değeri 50 µg/ml'dir. Bileşiklerimiz için elde edilen MİK değerlerinin 75 ve 100 µg/ml oldukları göz önüne alınırsa, bileşiklerimizin her iki bakteri içinde kayda değer düzeyde antibakteriyel etki gösterdiği söylenebilir. Ancak, değerlerin birbirine yakın olması ve bileşikler

arasında büyük farklılıklar göstermemesi nedeniyle yapı-etki ilişkisi kurulması mümkün olmamıştır.

Benzer şekilde kontrol antifungal ketokonazole karşı *C. Albicans* için elde edilen MİK değeri 25 µg/ml'dir. Bu değerle tüm bileşiklerimiz için elde edilen 50 ve 75 µg/ml'lik MİK değerleri kıyaslandığı zaman da tüm bileşiklerimizin kayda değer antifungal etki değerlerine sahip oldukları söylenebilir. Ancak, antifungal aktivite için de tüm değerlerin aynı olması nedeniyle yapı-etki ilişkisi kurulması mümkün olmamıştır.

Tablo 1. Bileşikler için antimikrobiyal etki testleri sonucu elde edilen MİK değerleri.

Bileşik	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
1	100	100	75
2	100	100	50
3	100	100	50
4	100	100	50
5	75	100	50
6	100	100	50
7	100	100	50
8	100	100	50
9	75	100	50
10	75	100	50
11	75	100	75
12	75	100	75
Kloramfenikol	50	50	-
Ketokonazol	-	-	25

5. KAYNAKÇA

1. VAN DER KERK, G.J.M., *Present state of fungicide research*, Mededelvan. Landbouwhogeschool en Opzoekingsstas. Staat Gent, 21, 305-339 (1956). Ref. C.A., **52**, 5723c (1958).
2. ZSOLNAI, V.T., *Antimicrobial activity of thiocyanates and isothiocyanates I*, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **16**, 870-876 (1966).
3. ZSOLNAI, V.T., *Antimicrobial activity of potential isothiocyanate-products II*, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **16**, 1092-1099 (1966).
4. ZSOLNAI, V.T., *Antimicrobial activity of isothiocyanate formers V*, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **19**, 558-572 (1969).
5. ZSOLNAI, V.T., *Antimicrobial effects of thicyanates, thiocyanates and potential isothiocyanate-forming substances 6*, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **21**, 121-127 (1971).
6. MAHFOUZ, N.M., MOHARREM, A.M., *Synthesis, characterization and in vitro antifungal evaluation of some dithiocarbamic acid derivatives*, *Pharm. Pharmacol. Commun.*, **5**, 315-322 (1999).
7. SCOZZAFAVA, A., MASTROLORENZO, A., SUPURAN, C.L., *Arylsulfonyl-N,N-diethyldithiocarbamates: A novel class of antitumor agents*, *Bioorg. Med.Chem. Lett.*, **10**, 1887-1891 (2001).
8. GAUDERNAK, E., SEIPELT, J., TRIENDI, A., GRASSAUER, A., KUECHLER, E., *Antiviral effects of pyrrolidine dithiocarbamate on human rhinoviruse*, *J. Of Virology*, **76**, 6004-6015 (2002).
9. DEVANI, M.B., SHISHOO, C.J., PATEL, S.D., MUKHERJI, B., PADHYA, A.C., *Synthesis of some 2-thio-4-amino-4-thiazolines*, *Indian J. Chem.*, **13**, 532-533 (1975).
10. WEISBERGER, A., TAYLOR, E.C., *Mercaptothiazoles, hydroxythiazoles and their derivatives*, Ed. By Metzger, J.V., *The Chemistry of Heterocyclic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc., New York, sayfa 369-560 (1979).

11. GEWALD, K., Heterocycles from CH-acidic nitriles VI. *Reaction of methylene-active nitriles with mustard oils and sulfur.*, J. Prakt. Chem. **32**, 26-30 (1966).
12. DEVANI, M. B., SHISHOO, C.J., PATHAK, U.S., PARIKH, S.H., RADHAKRISHNAN, A.V., PADHYA, A.C., *Synthesis and pharmacological properties of some 4-amino-5-substituted thiazole-2(3H)-thiones and thiazole(4,5-d)pyrimidin-7(6H)-one-2(3H)-thiones* , *Arzeim.-Forsch./Drug Res.* **27**, 1652-1655 (1977).
13. EL-DEAN, K.A.M., *Synthesis of some thiazolo[5,4-d]pyrimidines*, *Phosphorus Sulfur And Silicon.*, **66** , 21-27 (1992).
14. NAGAHARA, K., SEKINE, M., TAKADA, A., *Study of thiazolo[4,5,d]pyrimidines : the synthesis of thiazolo[4,5,d]pyrimidine-2,7-diones and novel ring opening to 2,4-thiazolidinedione*, *Heterocycles*, **36**, 923-927 (1993).
15. BADAWAY, E., RIDA, SM, HAZZA, A.A, FAHMY, H.T.Y., GOHAR, Y.M., *Potential anti-microbials. I. Synthesis and structure-activity studies of some new thiazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives*, *Eur. J. Med Chem* , **28**, 91-96,(1993).
16. BADAWAY, E., RIDA, S.M, HAZZA, A.A, FAHMY, H.T.Y., GOHAR, Y.M., *Potential anti-microbials. II. Synthesis and in vitro anti-microbial evaluation of some thiazolo[4,5-d]pyrimidine*, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 97-101 (1993).
17. ELKHOLY, Y.M.; ELASSAR, A.A., *Enaminonitrile in heterocyclic synthesis: synthesis of thiazolo[4,5,b]pyridine and thiazolo[4,5,d]pyrimidine derivatives*, *Heterocyclic Compounds, Egypt. J. Chem*, **38**, 67-76 (1995). *Ref. C.A.*, **125**, 10736h (1996).
18. BIAGI, G.; GIORGI, I., LIVI, O., SCARTONI, V., *Synthesis of new 3-benzyl-5-phenyl-7-alkylaminothiazolo[4,5,d]pyrimidine-2(3H)-thiones*, *Farmaco*, **50**, 579-586 (1995).

19. EL-SHERBENY, M.A.; BADRIA, F.A.; KHEIRA, S.A., *Synthesis of some new thiazolo[4,5,d]pyrimidine derivatives and evaluation of antifungal, antiviral and cytotoxic activities*, Med. Chem. Res., **6**, 28-39 (1996). Ref. C.A., **124**, 343221z (1996).
20. HABIB, N.S., RIDA, S.M., BADAWEY, E.A.M., FAHMY, H.T.Y., *Condensed thiazoles, I: Synthesis of 5,7-disubstituted thiazolo[4,5,d]pyrimidines as possible anti-HIV, anticancer, and antimicrobial agents*, Monatsh. Chem., **127**, 1203-1207 (1996).
21. HABIB, N.S., RIDA, S.M., BADAWEY, E.A.M., FAHMY, H.T.Y., *Condensed thiazoles, II: Synthesis of 7-substituted thiazolo[4,5,d]pyrimidines as possible antiHIV, anticancer, and antimicrobial agents*, Monatsh. Chem., **127**, 1209-1214 (1996).
22. RIDA, S.M., HABIB, N.S., BADAWEY, E.A.M., FAHMY, H.T.Y., GHOZLAN, H.A., *Synthesis of novel thiazolo[4,5,d]pyrimidine derivatives for antimicrobial, anti-HIV and anticancer investigation*, Pharmazie, **51**, 927-931, (1996).
23. FAHMY, H.T.Y., ROSTOM, S.A.F., BEKHIT, A.A., *Synthesis and antitumor avaluation of new polysubstituted thiazolo[4,5-d] pyrimidine systems*, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., **5**, 213-222 (2002).
24. EL-BENDARY, E.R., EL-SHERBENY, M.A., BADRIA, F.A., *Synthesis and biological evaluation of certain new thiazolopyrimidines*, Boll. Chim. Farma., **137**, 115-119 (1998).
25. BECK, J.P., CURRY, M.A., CHORVAT, R.J., FITZGERALD, L.W., GILLIGAN, P.J., ZACZEK, R., TRAINOR, G.L., *Thiazolo[4,5,d]pyrimidine thiones and ones as corticotropinreleasing hormone (CRH-R1) receptor antagonists*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **9**, 1185-1188 (1999).

26. BECK, J. P., Thiazolo[4,5,d]pyrimidines and -pyredines as corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, PCT Int, Appl. WO 99 51,608. Ref. C.A., **131**, 286529z (1999).
27. BALKAN, A., URGUN, H., ÖZALP, M., *Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thiazolo[4,5,d]pyrimidines*, Arzeim. Forsch./Drug Res. **51**, 839-842, (2001).
28. BALKAN, A., GÖREN, Z., URGUN, H., ÇALIŞ, Ü., ÇAKAR, A.N., ATILLA, P., UZBAY, T., *Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of some thiazolo[4,5,d]pyrimidines*, Arzeim. Forsch./Drug Res. **52**, 462-467 (2002).w
29. URGUN, H., BALKAN, A., ÖZALP, M., *New thiazolo[4,5,d]pyrimidines derivatives as potential antimicrobial agents*, Arzeim. Forsch./Drug Res. **50**, 1115-1119, (2000).
30. EL-ABLACK F.Z., *Synthesis of some new thiazole derivatives of pharmaceutical interest*, Boll. Chim. Farm., **142**, 406-409 (2003).
31. FAHMY, H.T.Y., ROSTOM, S.A.F., SAUDI, M.N., ZJAWIONY, J.K., ROBINS, D.J., *Synthesis and in vitro evaluation of the anticancer activity of novel fluorinated thiazolo[4,5,d]pyrimidines*, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. **336**, 216-225 (2003).
32. GOODMAN, M., GAMSON, E.P., *Immunostimulating 7-deaza-7-oxa-and 7-deaza-7-thia-analogs of 8-substituted-guanine-9-(1'-β-D-aldoglycosidyl derivatives, compositions and methods*, Eur. Pat. Appl. EP 343,945. Ref. C.A., **112**, 191948d (1990)
33. NAGAHARA, K., ANDERSON, J.D., KINI, G.D., DALLEY, N.K., LARSON, S.B., SMEE, D.F., JIN, A., SHARMA, B.S., JOLLEY, W.B., ROBINS, R.K., COTTAM, H.B., *Thiazolo[4,5,d]pyrimidine nucleosides. The*

synthesis of certain 3-β-D-Ribofuranosylthiazolo[4,5,d]pyrimidine as potential immunotherapeutic agents, J. Med. Chem., **33**, 407-415 (1990).

34. CAWPER, R.N., DAVIDSON, L.H., *α-Bromoacetophenone*, Org. Syn. Coll. Vol., **2**, 480 (1943).

35. SHEVCHUK, M.I., DOMBROVSKII, A.V., *Preparation of α-Monobromomethyl Aryl Ketones by Bromination of Methyl Aryl Ketones in Dioxane*, Zhur. Obshchei-Khim., **33**, 1135-1136 (1963).

36. MAKSIMOV, M.I., PRYAKHINA, Z.A., *Analogs of Steroid Hormones. I. Preparation of 3-(4-Oxocyclohexyl)-2-methylcyclopentanol*, Zhur. Obshchei-Khim., **28**, 246-253 (1958). C.A. 52, 12816.

37. KROHNKE, F., *Theory and Practice of The Halogenation of Active Methyl and Methylene Groups*, Chem. Ber., **69B**, 921-935 (1936).

38. CORSON, B.B., SCOTT, R.W., VOSE, C.E., *Cyanoacetamide*. Org.Synt. Coll. Vol., **I**, 179-181 (1932).

39. ATLAS, R.M., PARKS, L.C., *Handbook of Microbiological Media*, Second Edition, CRC Press, NEW YORK (1997).

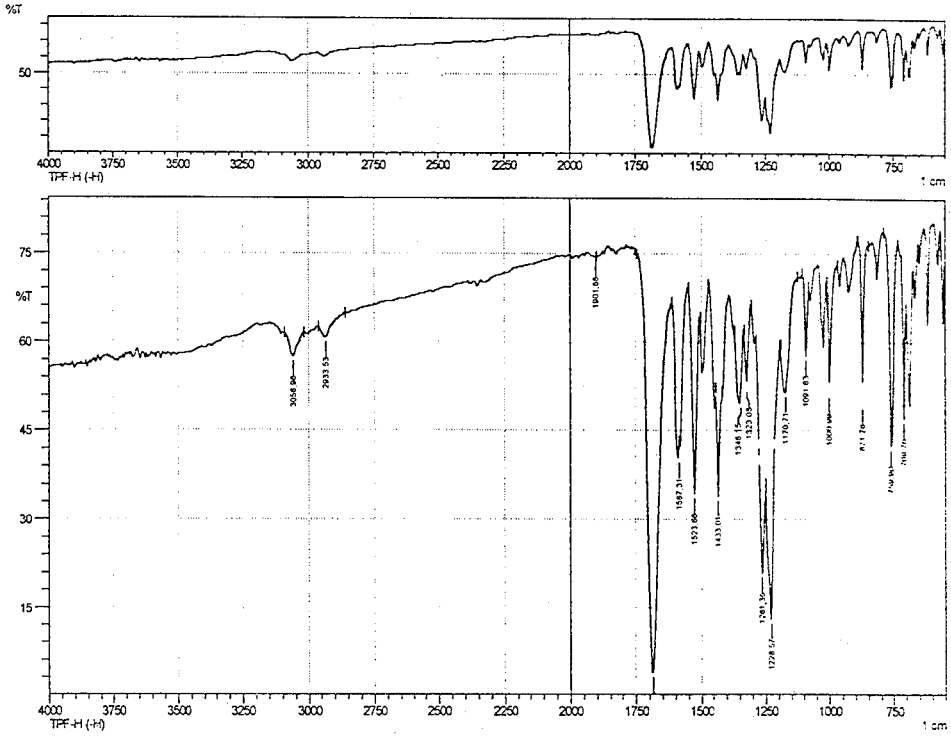
40. ERGENÇ, N., GÜRSOY, A., ATEŞ, Ö., *İlaçların tanınması ve kantitatif tayini*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 4.Baskı, İstanbul, (1989).

41. SILVERSTEIN, R. M., BASSLER, G. C., MORRILL, T. C., *Spectrometric identification of organic compounds*, John Wiley & Sons, New York, (1991).

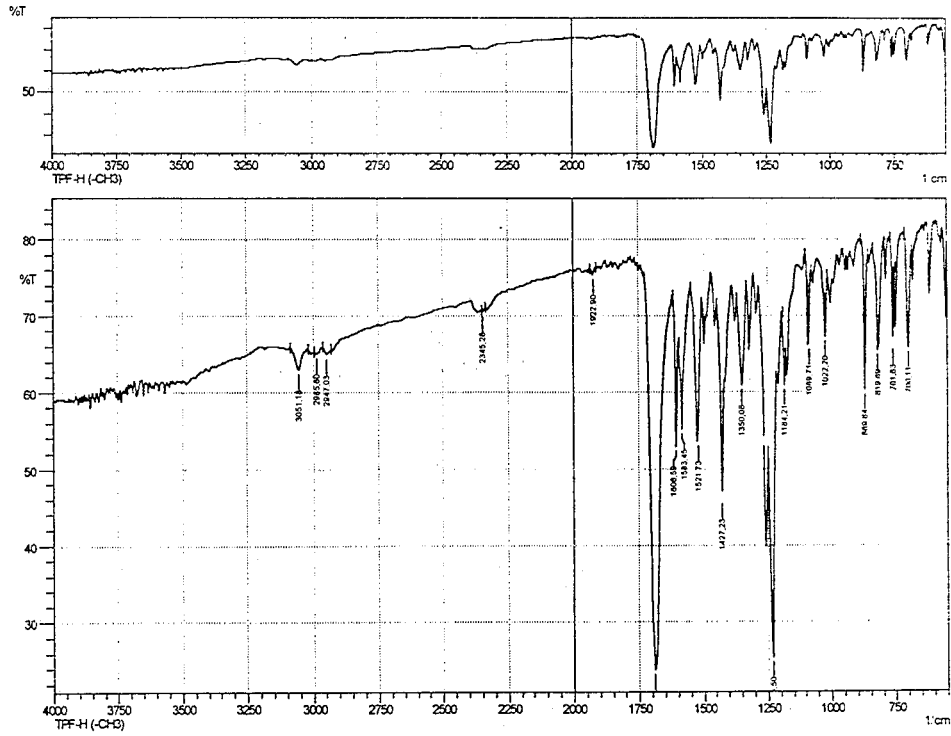
EKLER

EK 1. Bileşiklerin IR Spektrumları

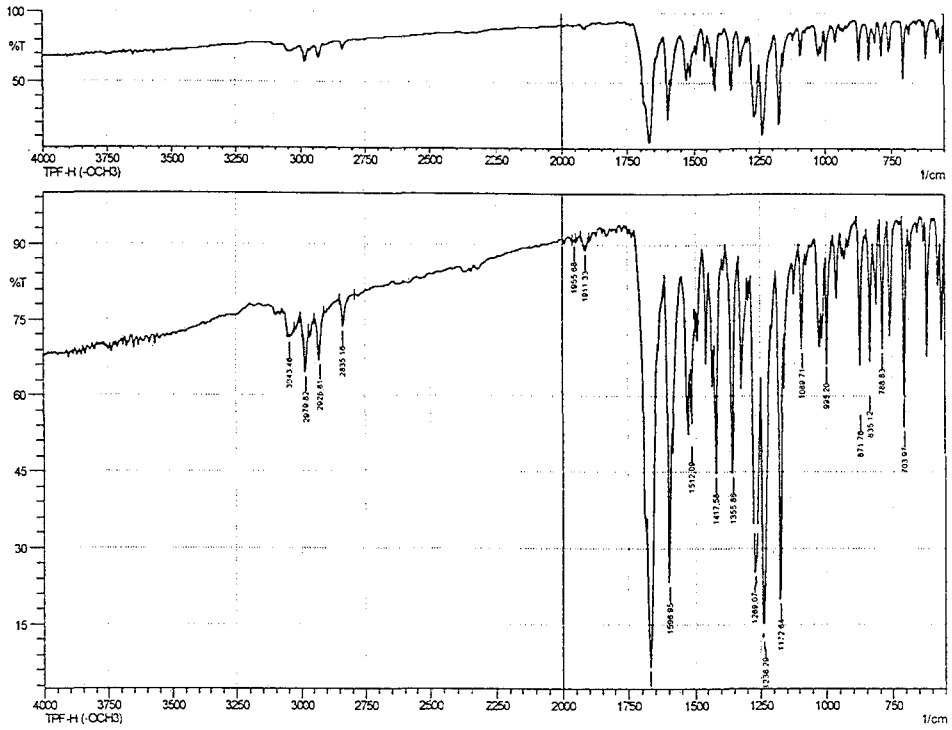
EK 1.1. Bileşik 1'in IR spektrumu



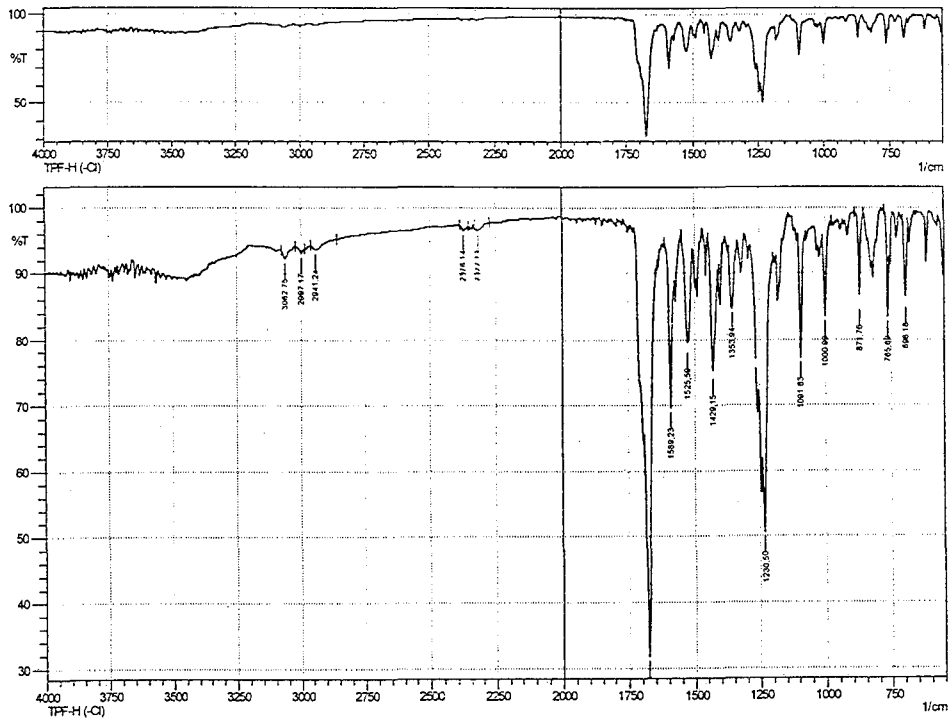
EK 1.2. Bileşik 2'nin IR spektrumu



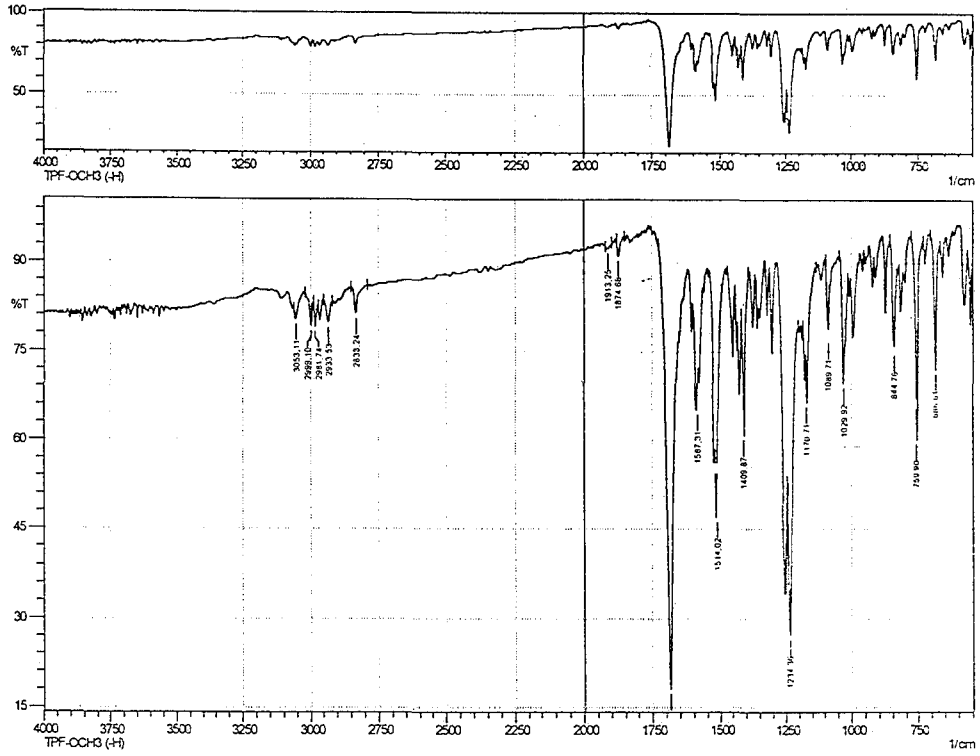
EK 1.3. Bileşik 3'ün IR spektrumu



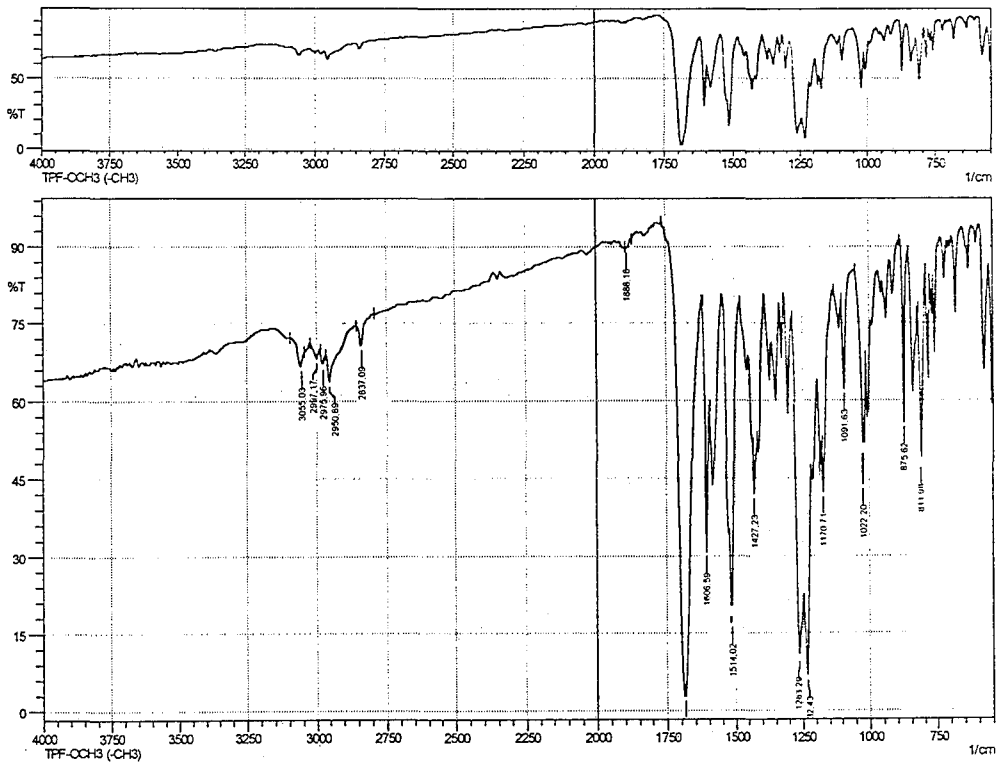
EK 1.4. Bileşik 4'ün IR spektrumu



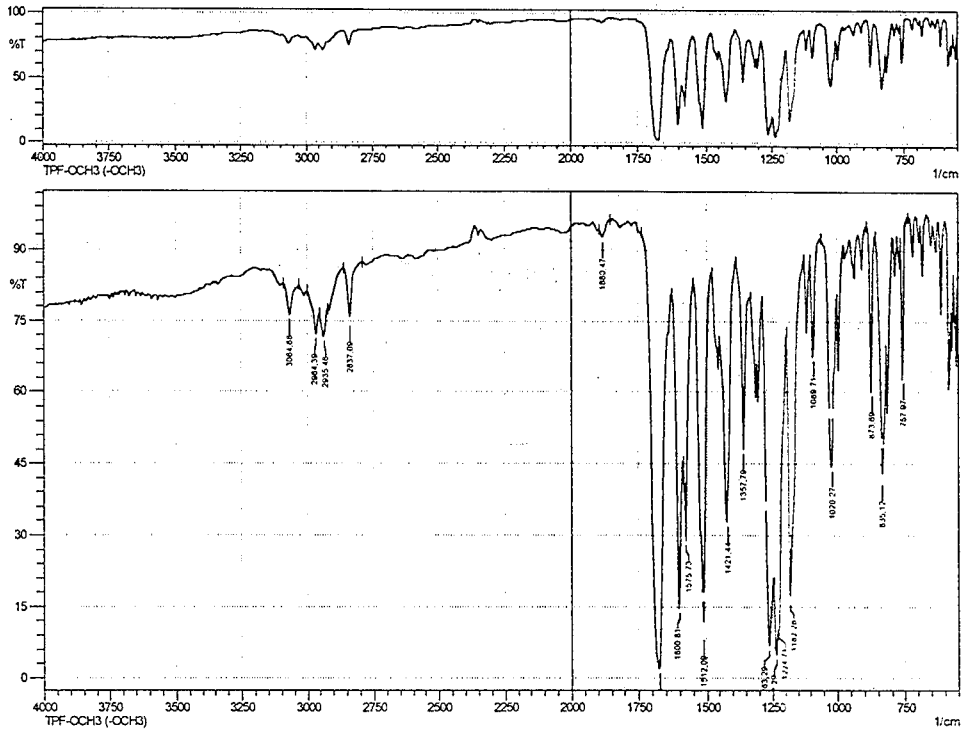
EK 1.5. Bileşik 5'in IR spektrumu



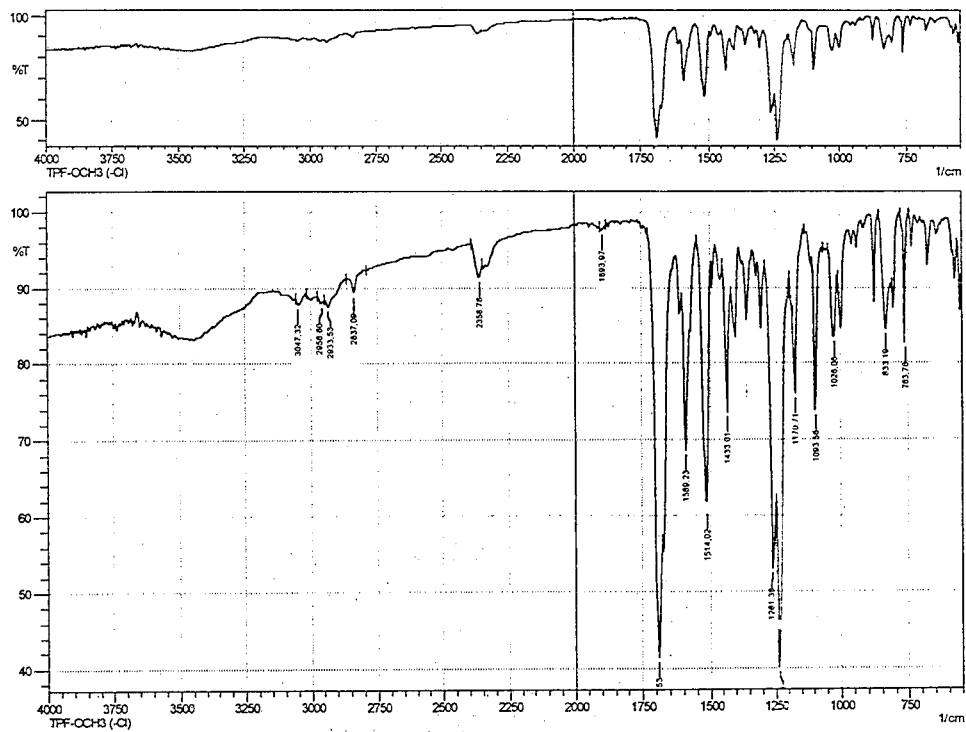
EK 1.6. Bileşik 6'nın IR spektrumu



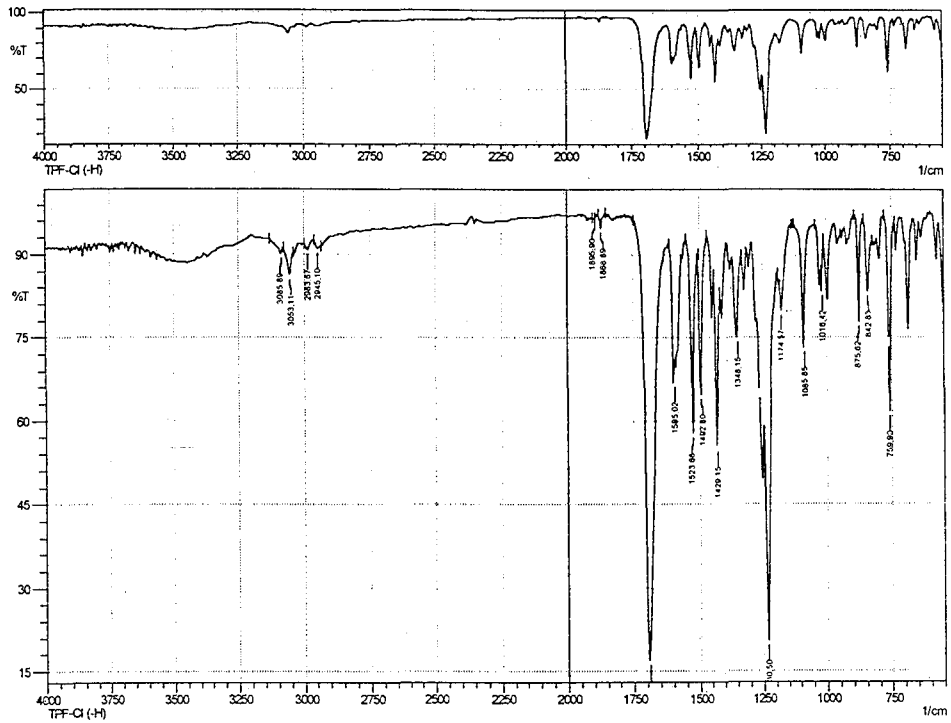
EK 1.7. Bileşik 7'nin IR spektrumu



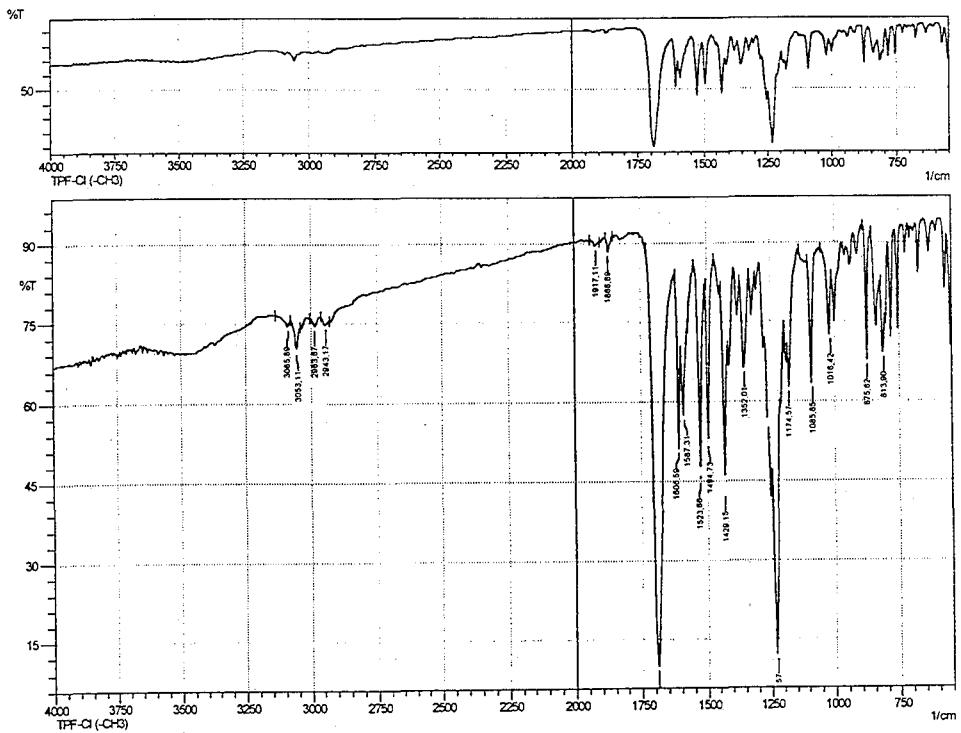
EK 1.8. Bileşik 8'in IR spektrumu



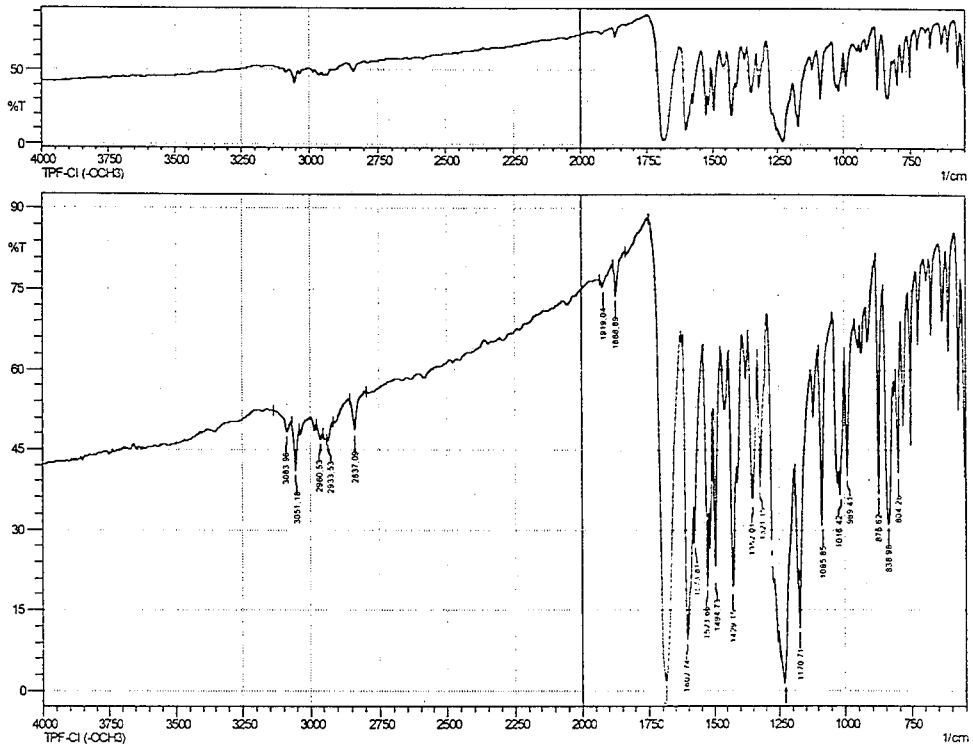
EK 1.9. Bileşik 9'un IR spektrumu



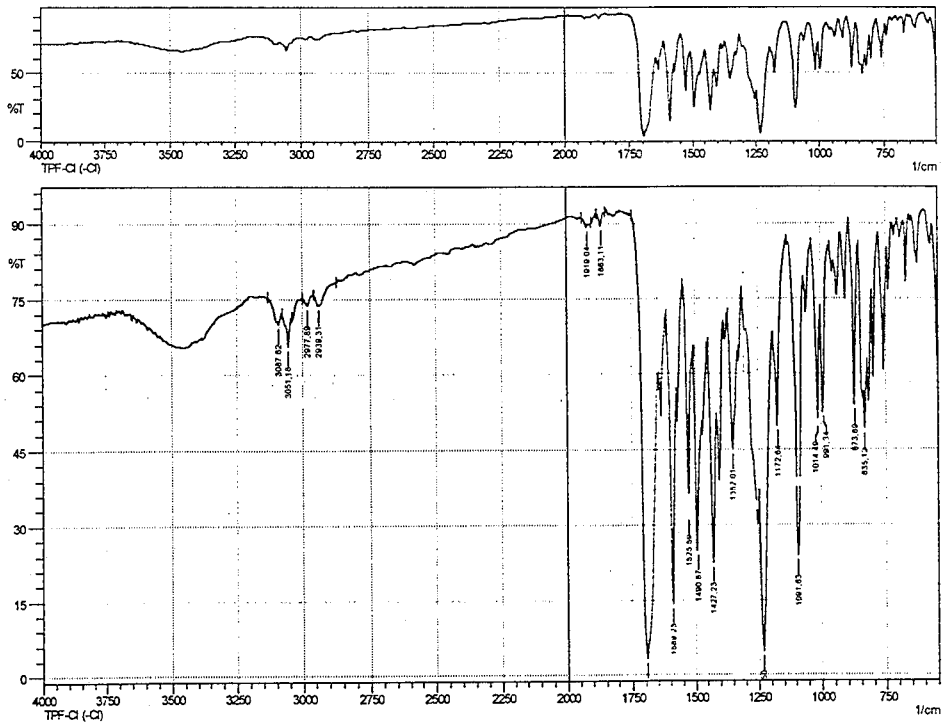
EK 1.10. Bileşik 10'un IR spektrumu



EK 1.11. Bileşik 11'in IR spektrumu

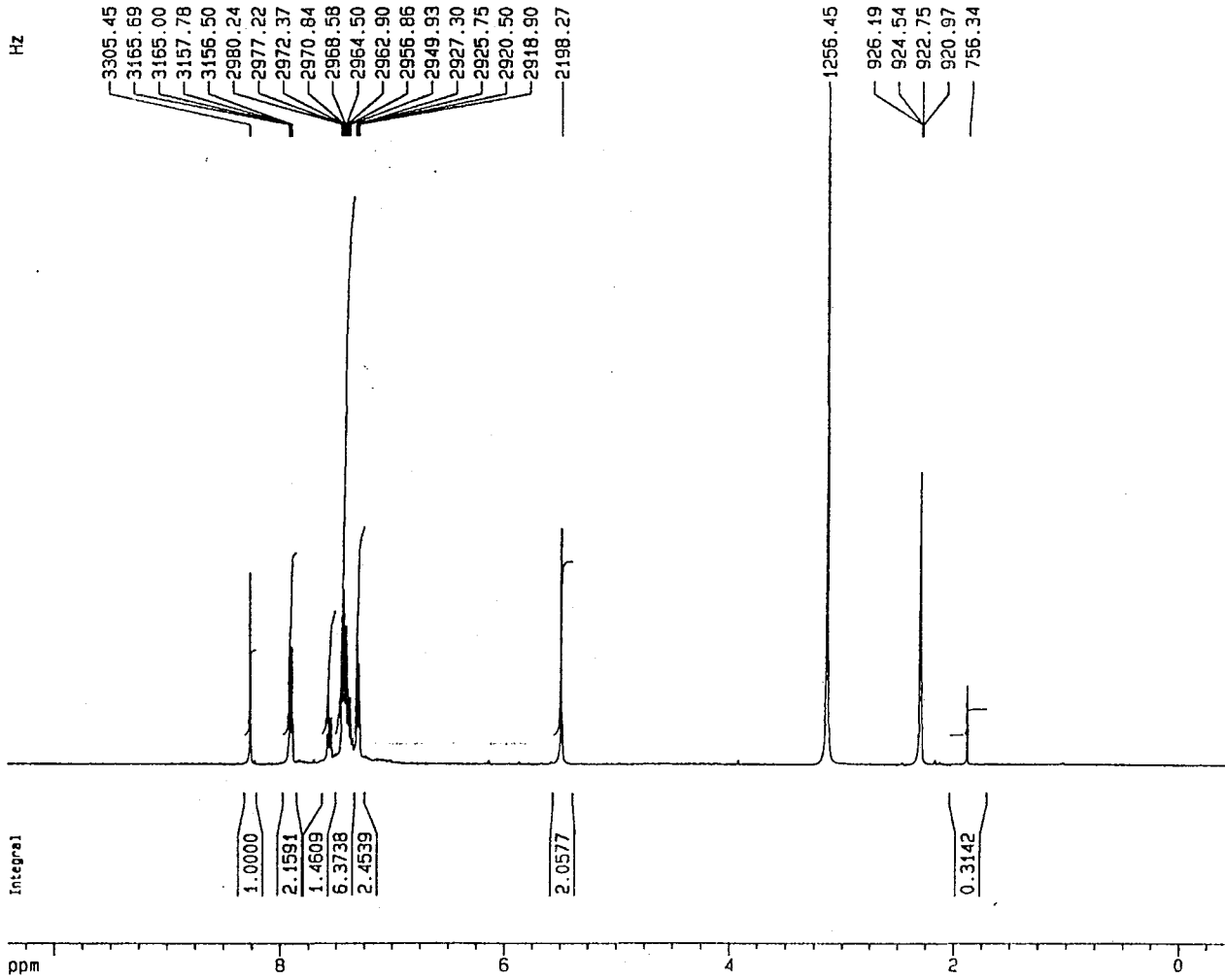


EK 1.12. Bileşik 12'nin IR spektrumu



EK 2. Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrumları

EK 2.1. Bileşik 1'in ¹H-NMR Spektrumu



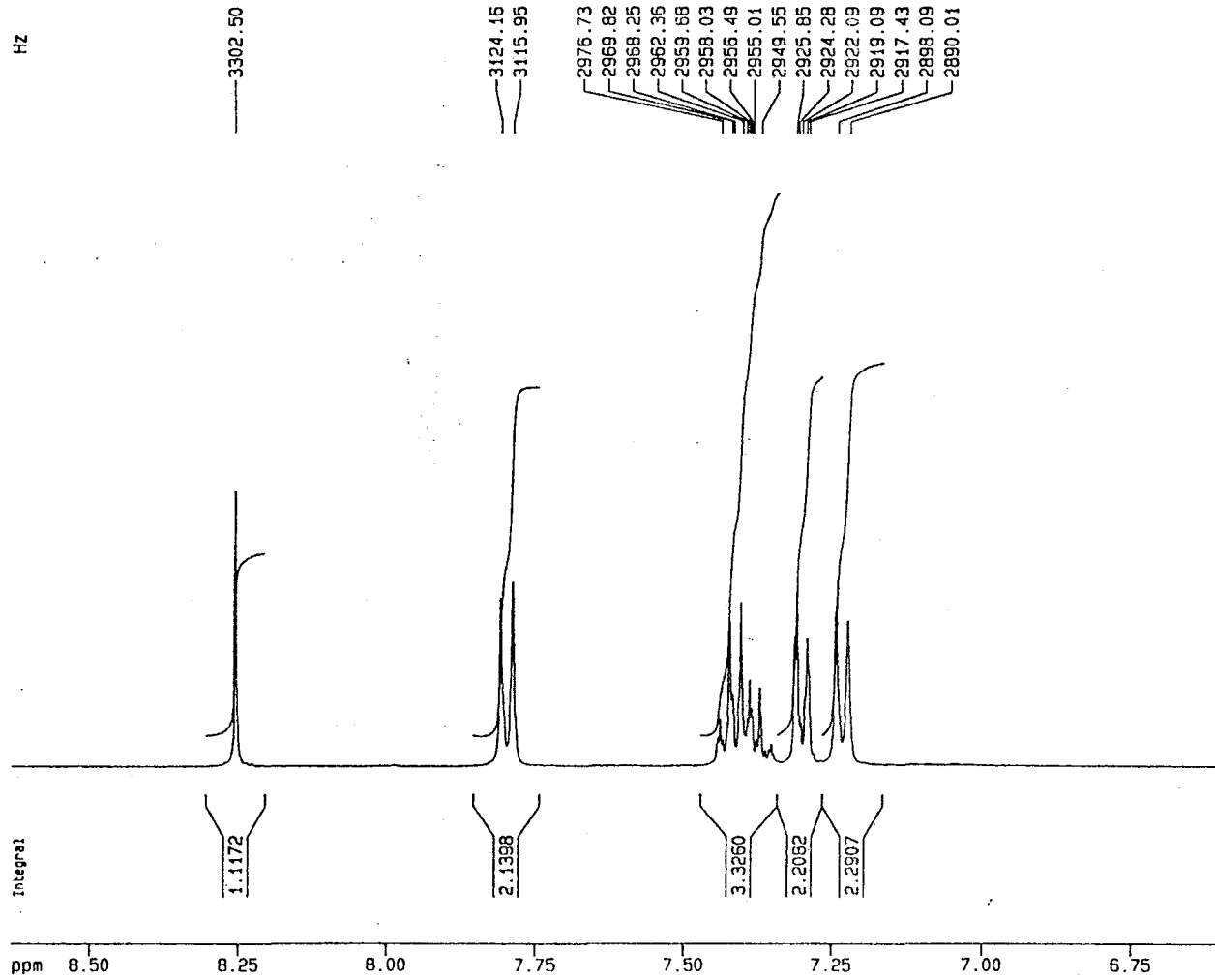
Current Data Parameters
 NAME 13nisan04
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040413
 Time 18.14
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm GNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 81
 DS 2
 SWH 7812.500 Hz
 FIDRES 0.119209 Hz
 AQ 4.1943541 sec
 RG 574.7
 DW 64.000 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 O1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 1H
 P1 10.75 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 400.1330103 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300801 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 10.413 ppm
 F1 4166.57 Hz
 F2P -0.469 ppm
 F2 -187.64 Hz
 PPRCN 0.54410 ppm/cm
 HZCM 217.71072 Hz/cm



Current Data Parameters
 NAME 13nisan04
 EXPNO 14
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040413
 Time 19.30
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 64
 DS 2
 SMH 7812.500 Hz
 FIDRES 0.119209 Hz
 AQ 4.1943541 sec
 RG 574.7
 DW 64.000 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 1H
 P1 10.75 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 400.1330103 MHz

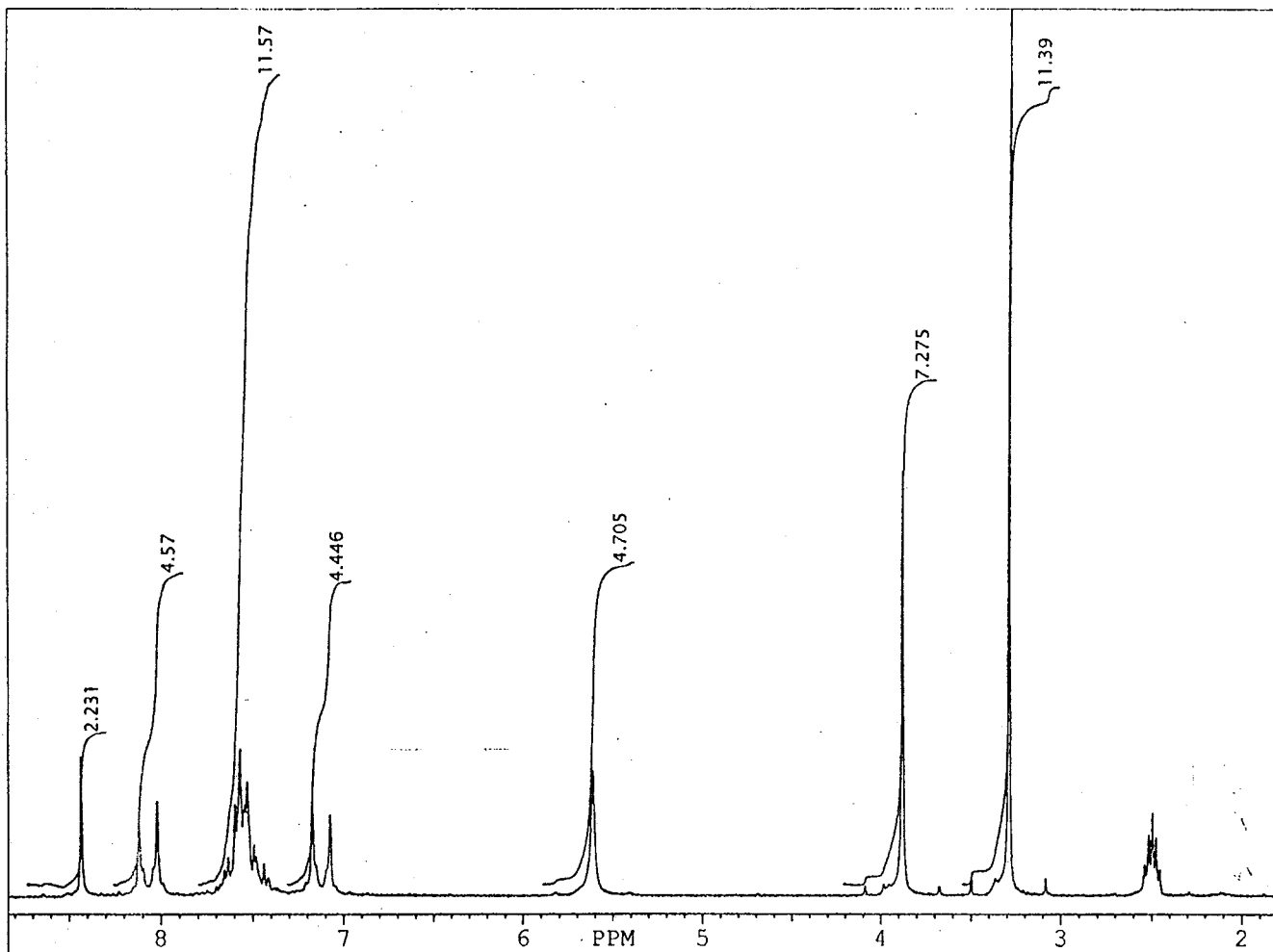
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300801 MHz
 NDM EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 8.630 ppm
 F1 3453.19 Hz
 F2P 6.596 ppm
 F2 2639.35 Hz
 PPMCH 0.10170 ppm/cm
 HZCM 40.69182 Hz/cm

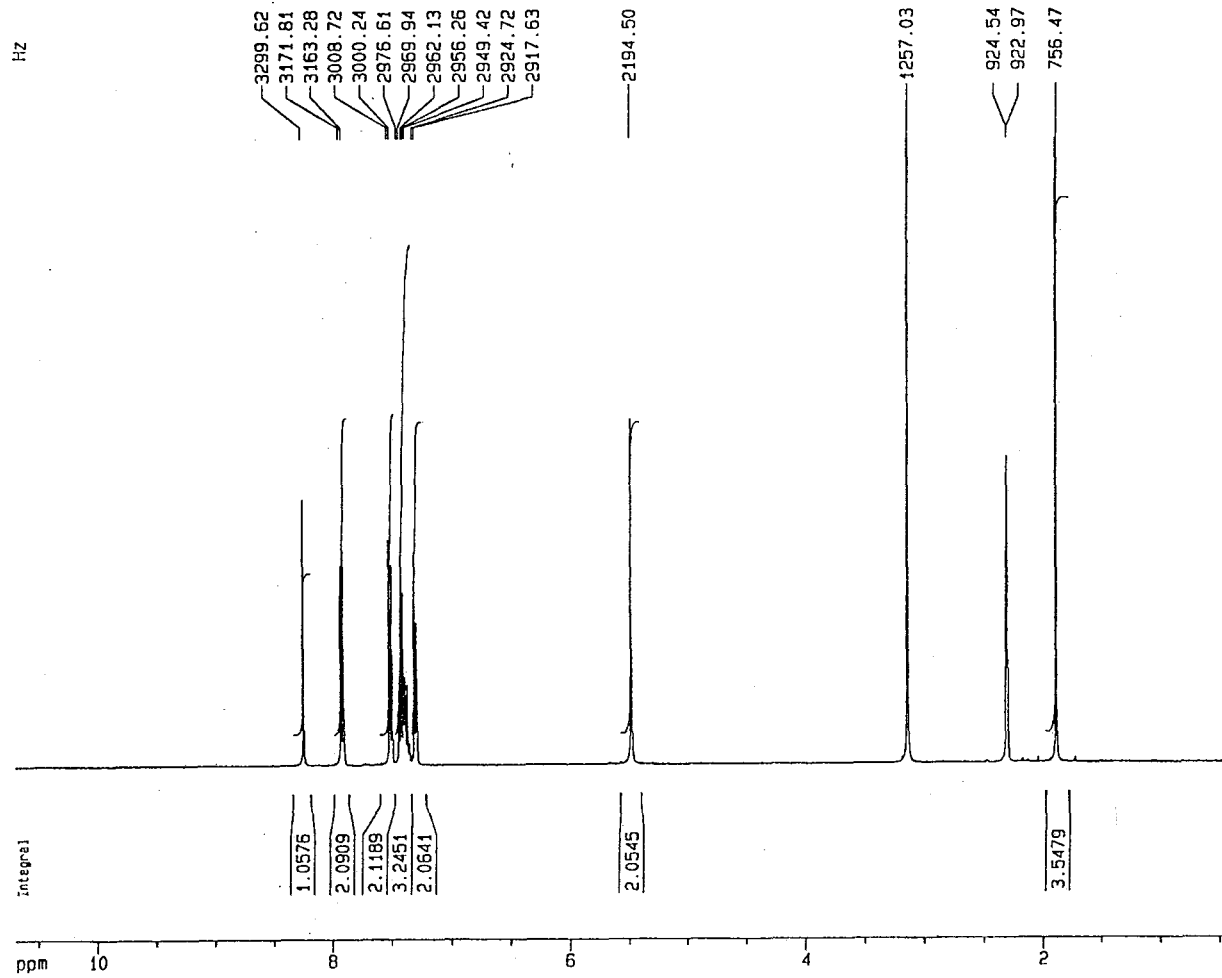
EK 2.2. Bileşik 2'nin ¹H-NMR Spektrumu

EK 2.3. Bileşik 3'ün ¹H-NMR Spektrumu

OBNUC 1H
FREQU 1800.5 Hz
POINT 32768
ACQTM 9.100 sec
PD 3.000 sec
PW1 15.5 us
SCANS 256
CTEMP 30.6 c
EXMOD NON
SLVNT DMSO



1H-NON/TPF=10/SD1.in.DMSO



Current Data Parameters
NAME 12nisan04
EXPNO 19
PROCNO 1

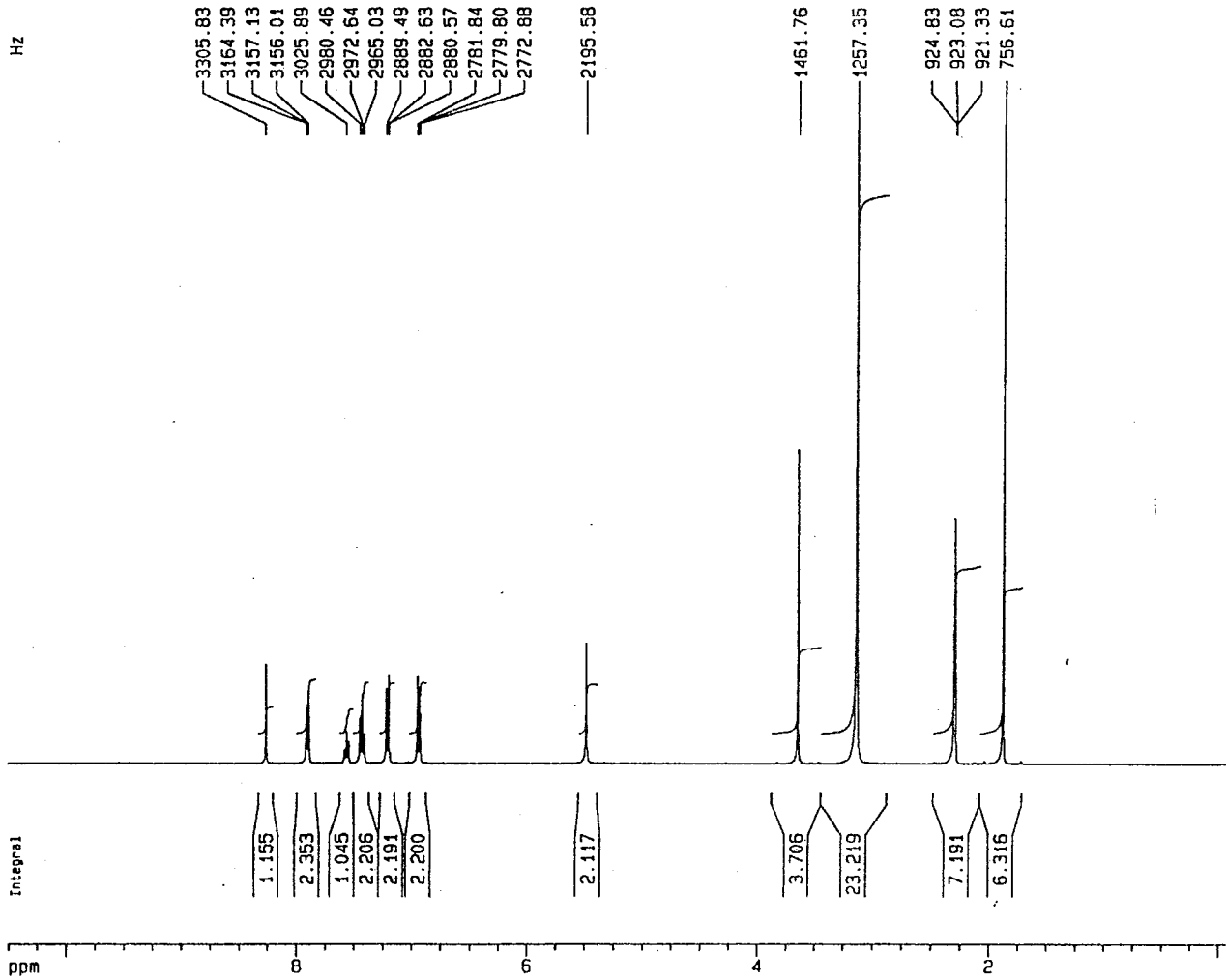
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040412
Time 15.49
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 40
DS 2
SWH 7396.450 Hz
FIDRES 0.112061 Hz
AQ 4.4302835 sec
RG 574.7
DM 67.600 usec
DE 21.50 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 10.75 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 400.1331023 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300801 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 10.690 ppm
F1 4277.54 Hz
F2P 0.430 ppm
F2 172.17 Hz
PPMCH 0.51300 ppm/cm
HZCM 205.26845 Hz/cm

EK 2.4. Bileşik 4'ün ¹H-NMR Spektrumu



Current Data Parameters
NAME 13nisan04
EXPNO 12
PROCNO 1

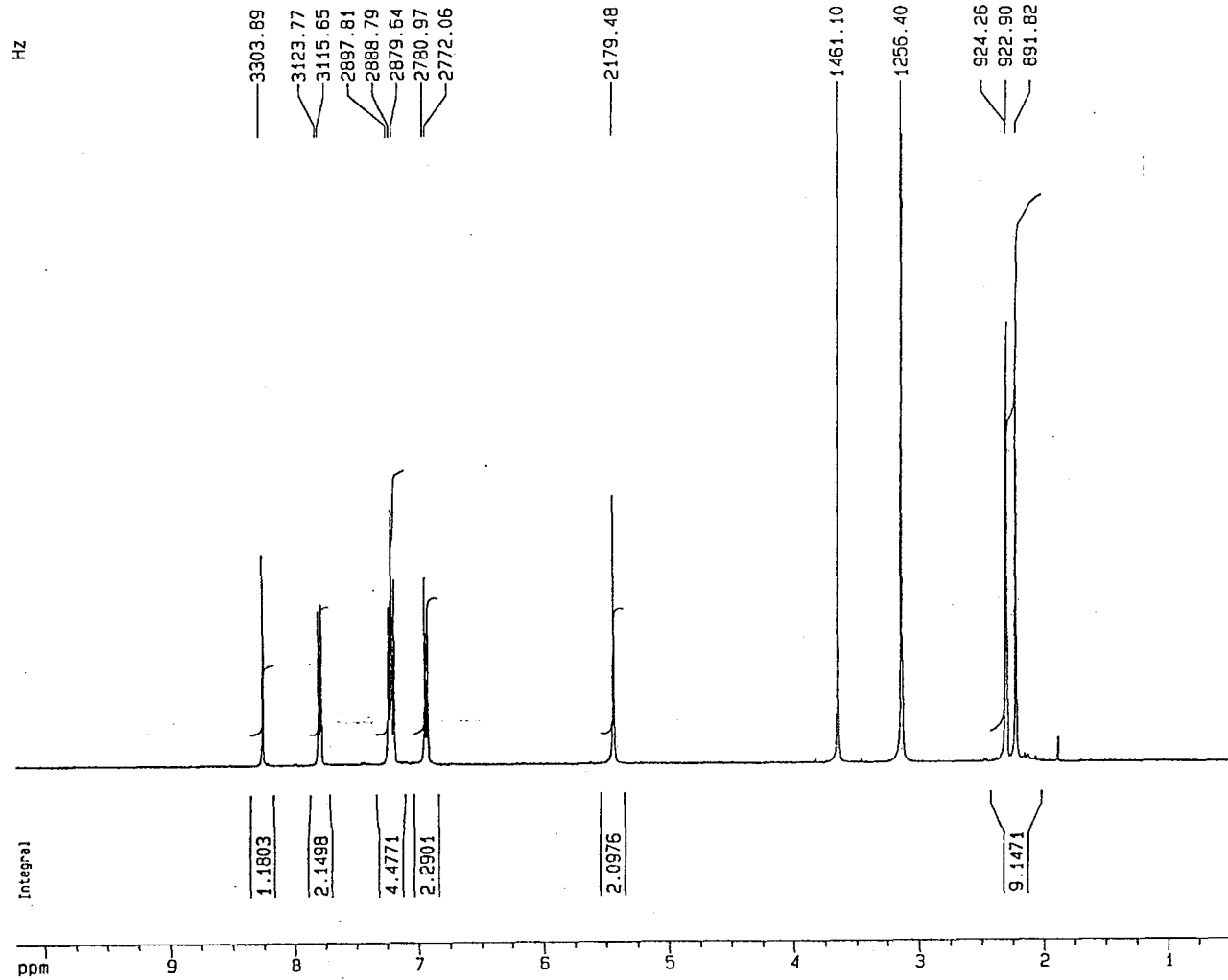
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040413
Time 19.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 64
DS 2
SWH 7812.500 Hz
FIDRES 0.119209 Hz
AQ 4.1943541 sec
RG 574.7
DM 64.000 usec
DE 21.50 usec
TE 300.0 K
D1 1.0000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 10.75 usec
PL1 -6.00 dB
SF01 400.1330103 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300801 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 10.503 ppm
F1 4202.41 Hz
F2P -0.066 ppm
F2 -26.38 Hz
PPMCH 0.52843 ppm/cm
HZCM 211.43924 Hz/cm

EK 2.5. Bileşik 5'in ¹H-NMR Spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 12nisan04
 EXPNO 11
 PROCNO 1

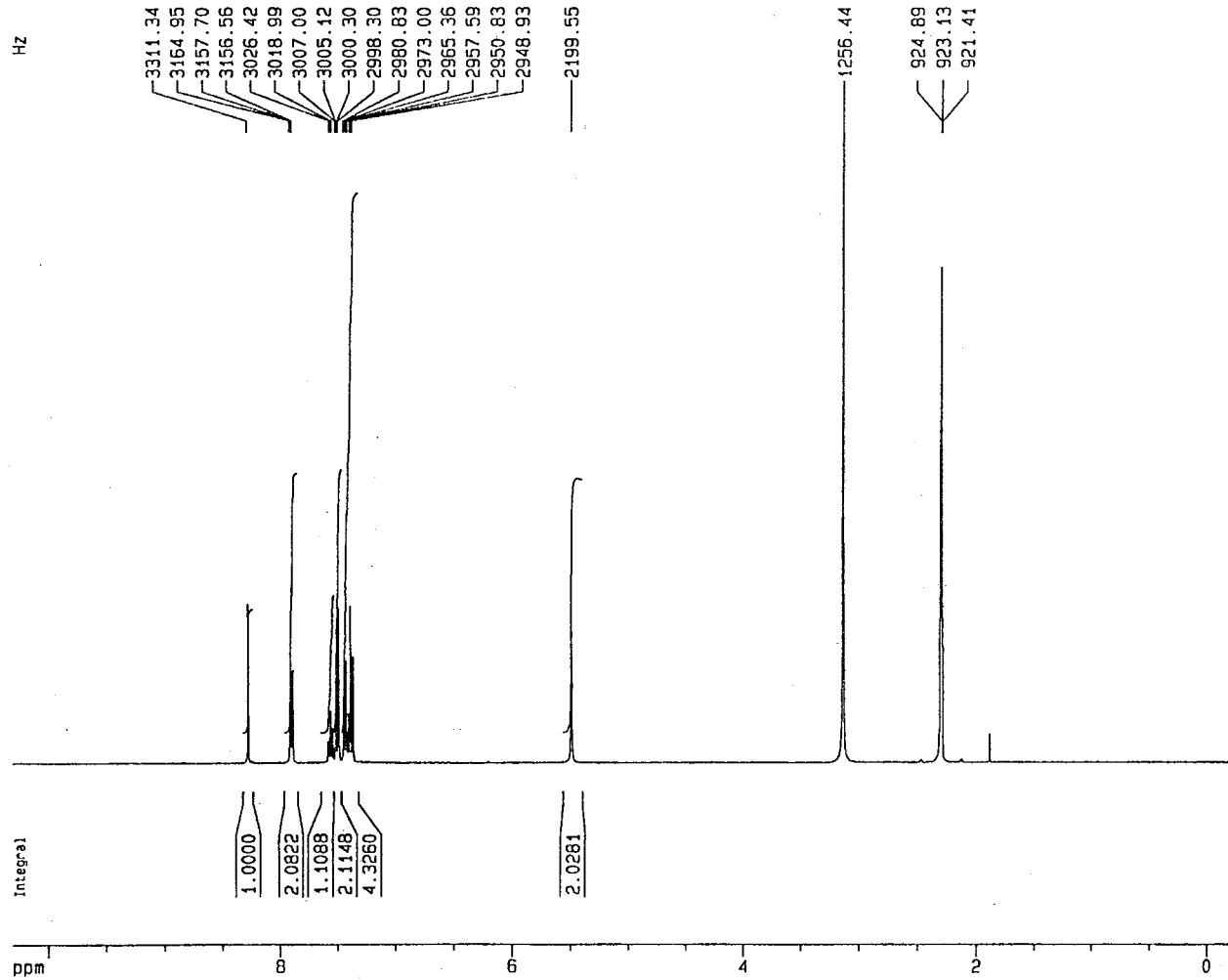
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040412
 Time 15.03
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 15
 DS 2
 SWH 7396.450 Hz
 FIDRES 0.112861 Hz
 AQ 4.4302835 sec
 RG 574.7
 DW 67.600 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 1H
 P1 10.75 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 400.1331023 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300801 MHz
 NDW EM
 SSD 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 10.224 ppm
 F1 4090.93 Hz
 F2P 0.494 ppm
 F2 197.62 Hz
 PPMCN 0.48651 ppm/cm
 HZCN 194.66573 Hz/cm

EK 2.6. Bileşik 6' num ¹H-NMR Spektrumu



Current Data Parameters
NAME 12nisan04
EXPNO 15
PROCNO 1

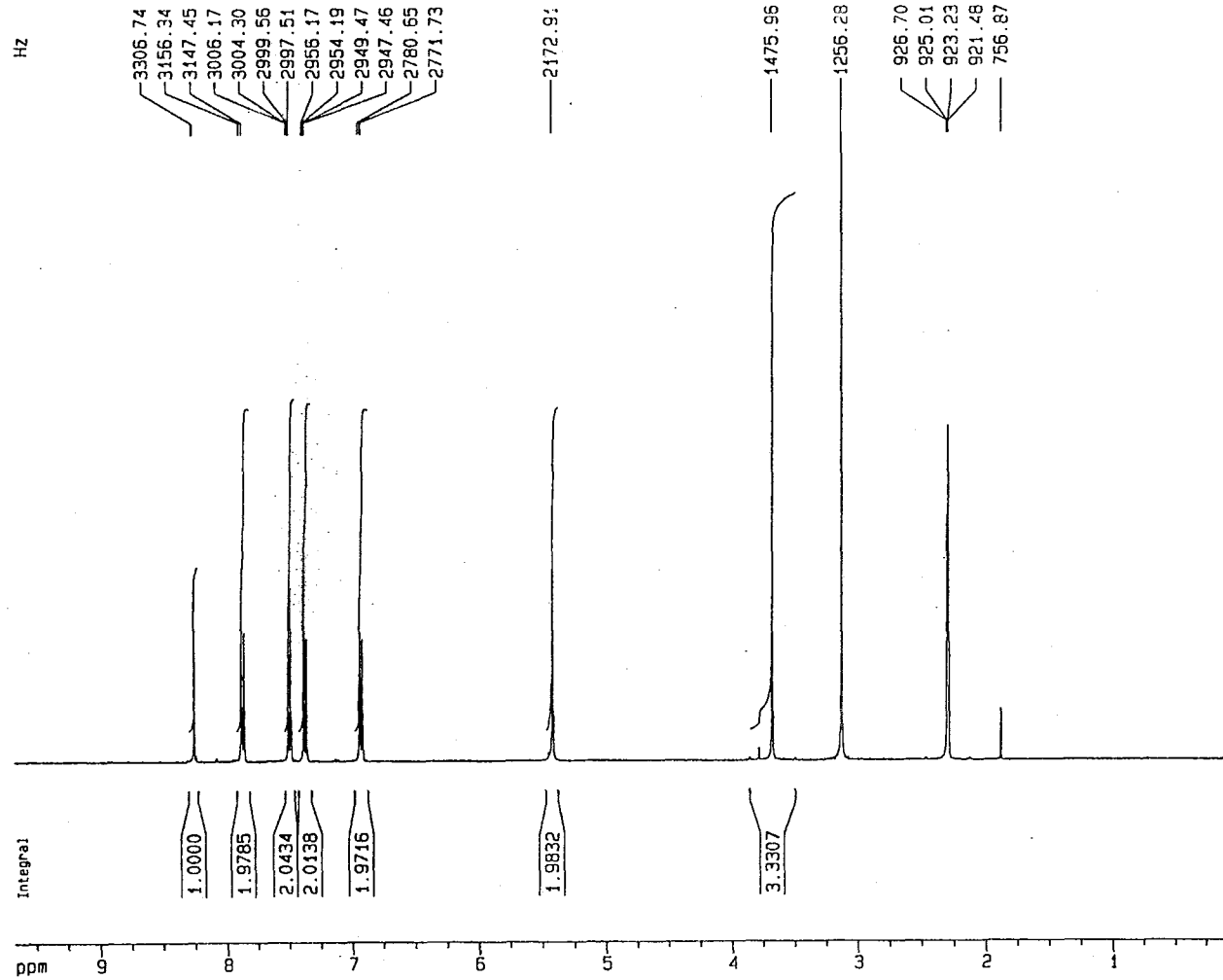
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040412
Time 15.27
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 28
DS 2
SWH 7396.450 Hz
FIDRES 0.112861 Hz
AQ 4.4302835 sec
RG 1149.4
DM 67.600 usec
DE 21.50 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 10.75 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 400.1331023 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300801 MHz
MDM EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 10.309 ppm
F1 4124.86 Hz
F2P -0.206 ppm
F2 -82.29 Hz
PPNMC 0.52572 ppm/cm
HZCM 210.35774 Hz/cm

EK 2.9. Bileşik'in ¹H-NMR Spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 12nisan04
 EXPNO 18
 PROCNO 1

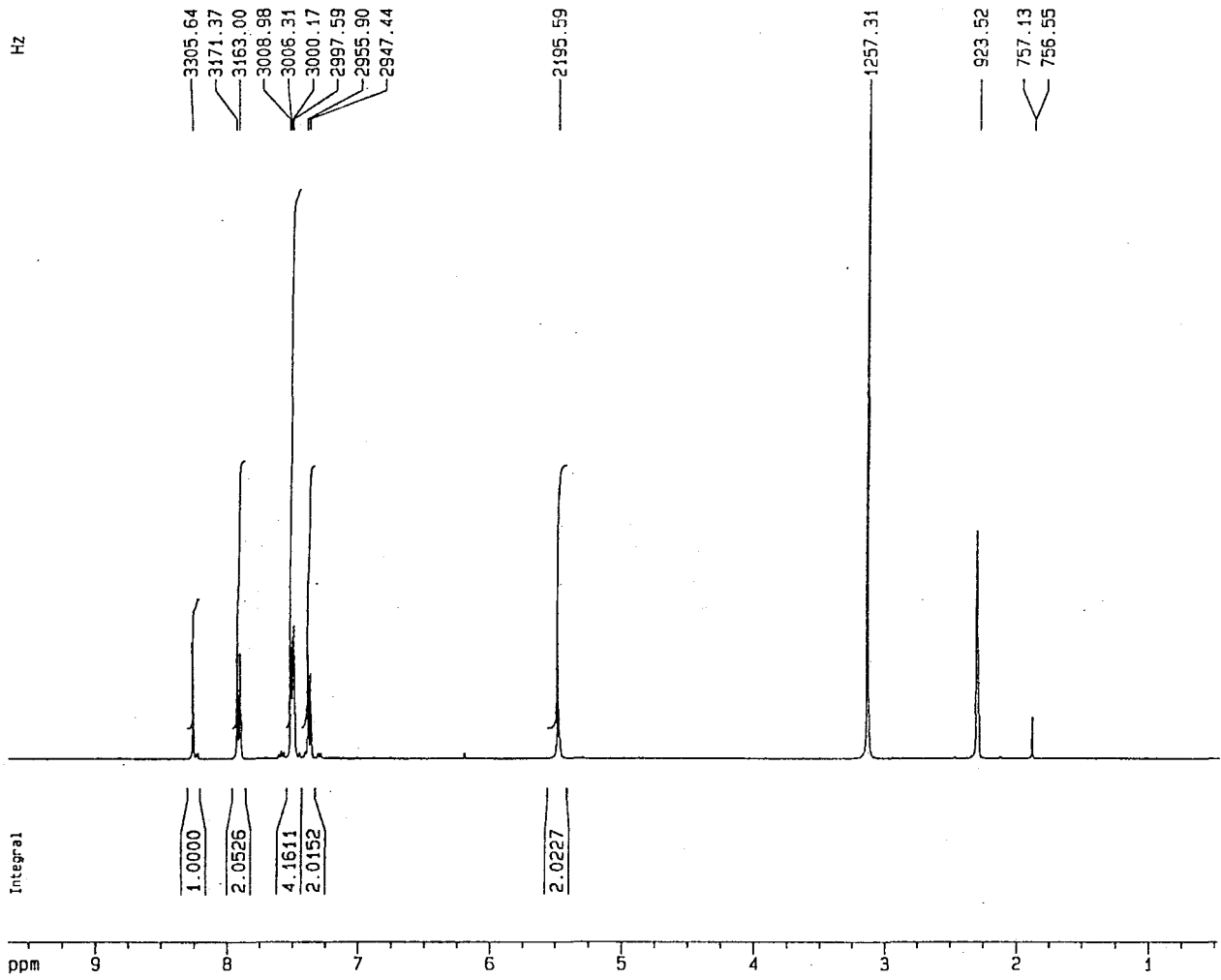
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040412
 Time 15.43
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 23
 DS 2
 SMH 7396.450 Hz
 FIDRES 0.112861 Hz
 AQ 4.4302835 sec
 RG 812.7
 DM 67.600 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 1H
 P1 10.75 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 400.1331023 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300801 MHz
 NDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 9.673 ppm
 F1 3870.40 Hz
 F2P 0.049 ppm
 F2 19.49 Hz
 PPMCM 0.48121 ppm/cm
 HZCM 192.54518 Hz/cm

EK 2.11. Bileşik 1'in ¹H-NMR Spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 12nisan04
 EXPNO 16
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040412
 Time 15.31
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 30
 DS 2
 SMH 7396.450 Hz
 FIDRES 0.112861 Hz
 AQ 4.4302835 sec
 RG 574.7
 DW 67.600 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 1H
 P1 10.75 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 400.1331023 MHz

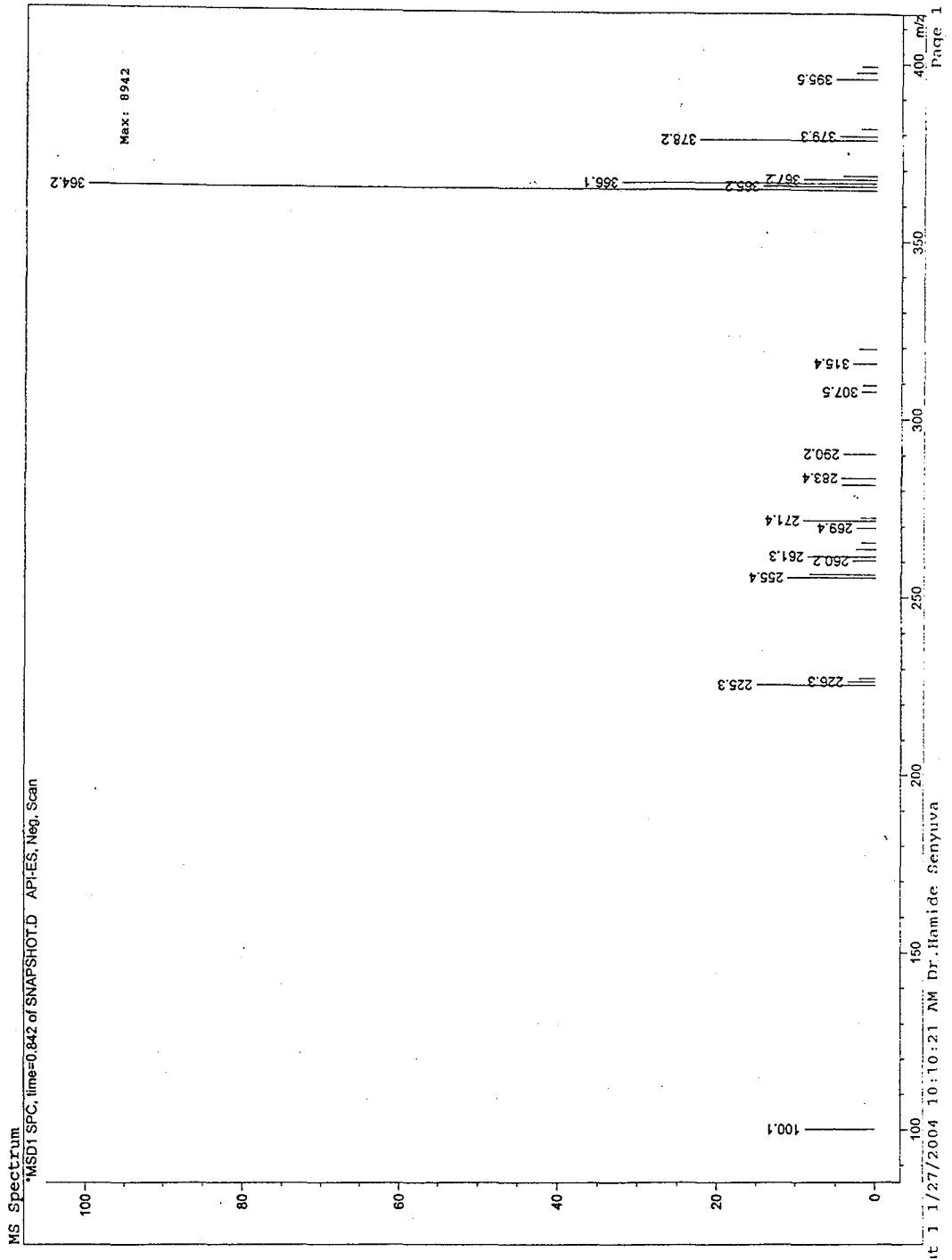
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300801 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

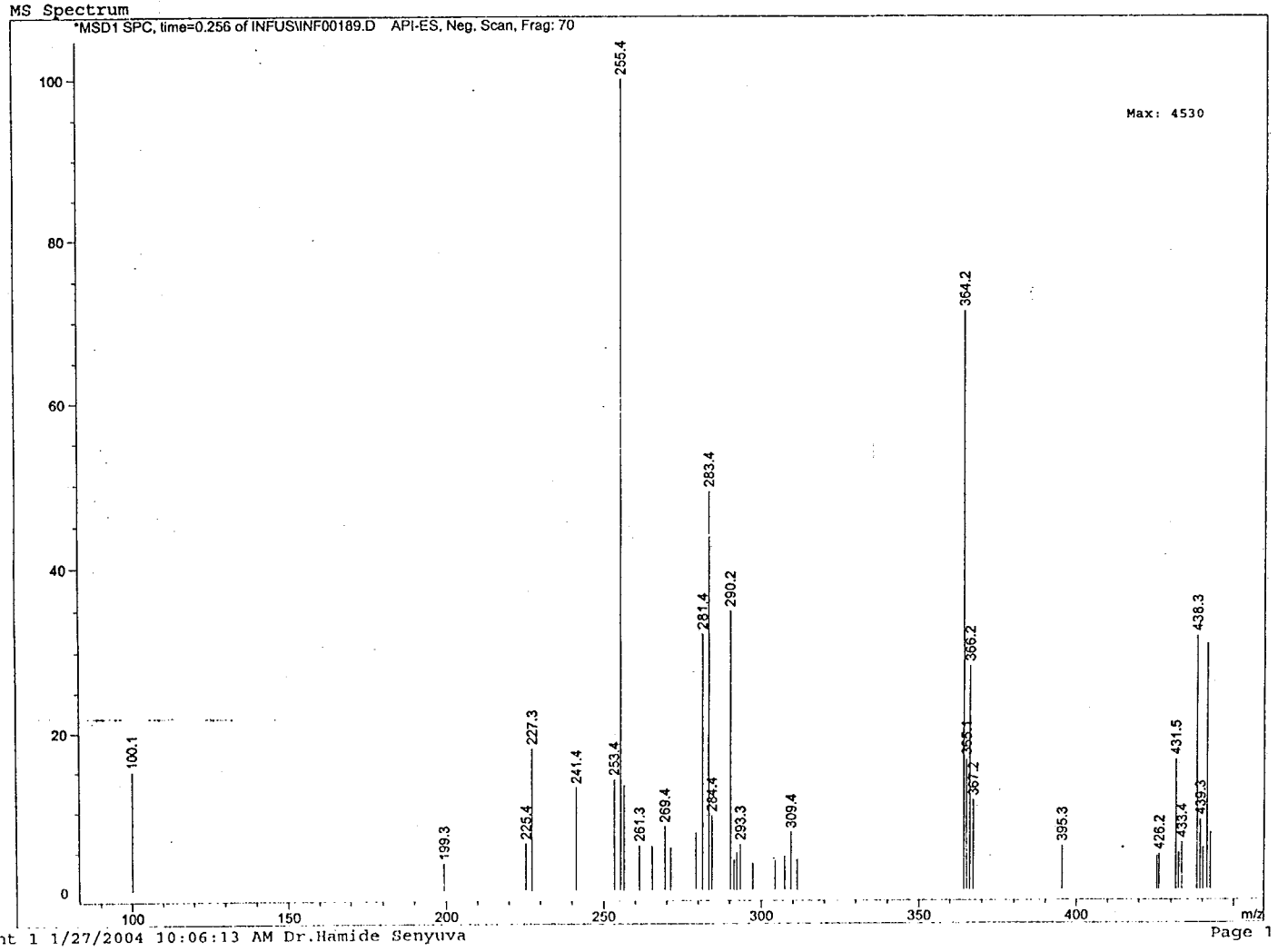
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 9.652 ppm
 F1 3861.91 Hz
 F2P 0.473 ppm
 F2 189.14 Hz
 PPMCM 0.45895 ppm/cm
 HZCM 183.63892 Hz/cm

EK 2.12. Bileşik 12'nin 1H-NMR Spektrumu

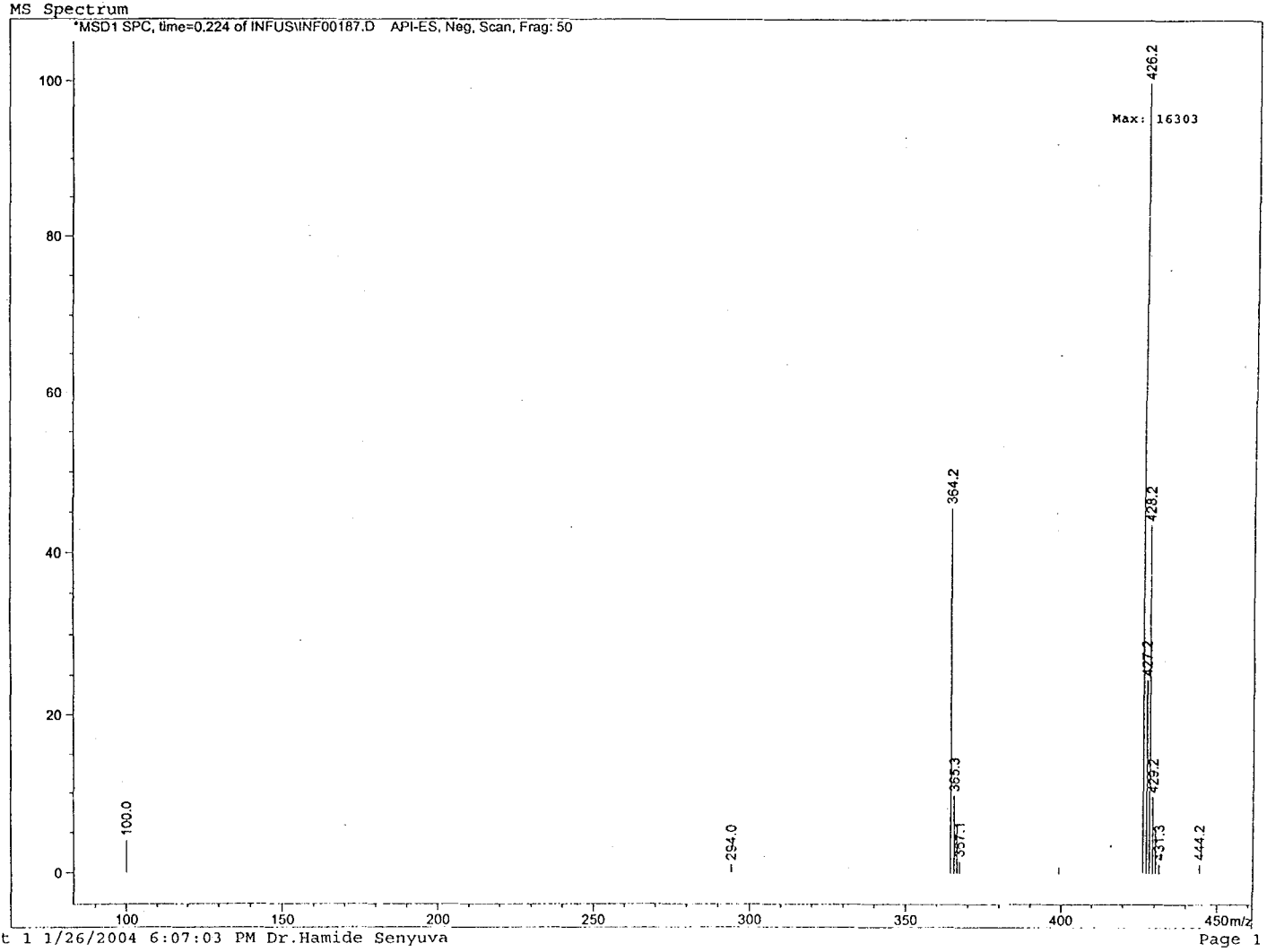
EK 3. Bileşiklerin MS Spektrumları

EK 3.1. Bileşik 1'in MS Spektrumu





EK 3.2. Bileşik 7'nin MS Spektrumu



EK 3.3. Bileşik 10'un MS Spektrumu