

Tezimin bir kısmından veya tamamından
yararlanılabilir.



**BAZI PİRİDİNİLİMİNOTİYAZOLİN
TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ,
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE
ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Ecz. D. Meltem SIVACI
Yüksek Lisans Tezi

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Mart- 2001

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

D. Meltem SİVACI' nın “ Bazı Piridiniliminotiyazolin Türevlerinin Sentezleri, Yapılarının Aydınlatılması ve Antimikrobiyal Etkilerinin Araştırılması” başlıklı Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki, Yüksek Lisans Tezi 21.03.01.. 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. Gülhan Zitouni

Üye : Prof. Dr. Cihat Şafak

Üye : Prof. Dr. Şeref Demireyok

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun
12.3.2004 tarih ve 03/1.. sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Enstitü Müdürü



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI PİRİDİNİLİMİNOTİYAZOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz. D. MELTEM SIVACI

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Gülhan ZİTOUNİ

MART-2001

Bu çalışmada, sekiz adet yeni 2-[(piridin-3-il)metilimino]-3-fenil-4-(süstitüe fenil)-4-tiyazolin ve 2-[(4-metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-(süstitüe fenil)-4-tiyazolin türevleri, 3-aminometilpiridin ve 4-metil-2-aminopiridin' in fenil izotiyosiyanat ile kondenzasyonundan oluşan tiyoürelerin, α -bromoasetofenon türevleri ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları, IR, $^1\text{H-NMR}$ ve MASS spektroskopik verileri ve elementel analiz sonuçlarından yararlanılarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER

Piridin, Fenil izotiyosiyanat, Tiyoüre, Tiyazolin, Antimikrobiyal Etki

ABSTRACT

Master of Science Thesis

SEARCH OF THE SYNTHESSES, STRUCTURE ELUCIDATIONS,
AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF SOME
PYRIDINYLMINOTHIAZOLINE DERIVATIVES

Pharm. D. MELTEM SIVACI

Anadolu University

Institute Of Health Science

Supervisor : Prof. Dr. Gülhan ZITOUNI

March 2001

In this study, eight new 2-[(pyridin-3-yl)methylimino]-3-phenyl-4-(substituted phenyl)-4-thiazoline and 2-[(4-methylpyridin-2-yl)imino]-3-phenyl-4-(substituted phenyl)-4-thiazoline derivatives were obtained by the reaction of α -bromoacetophenone derivatives with the thioureas obtained by the condensation of 3-aminomethylpyridine and 4-methyl-2-aminopyridine with phenyl isothiocyanates. The structure of the compounds were performed by IR, $^1\text{H-NMR}$ and MASS spectroscopic data and elemental analyses. Antimicrobial activities of the compounds were examined.

KEY WORDS

Pyridine, Phenyl isothiocyanate, Thiourea, Thiazoline, Antimicrobial Activity

TEŞEKKÜR

Kıymetli bilgi, eleştiri ve yönlendirmelerini esirgemeyerek, anlayış ve hoşgörüsü ile çalışmalarımı destekleyen tez danışmanım Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Hocam Prof. Dr. Gülhan ZİTOUNİ'ye,

Çalışmalarım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki tüm hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Çalışmalarım sırasında yakın yardım ve desteğini gördüğüm, Arş. Gör. Zafer Asım KAPLANCIKLI' ya,

Bileşiklerin antimikrobiyal etki testlerini gerçekleştiren Arş. Gör. Fatih DEMİRCİ ve Arş. Gör. Gökalg İŞCAN' a,

Yüksek lisans programı süresince her türlü destek ve fedakarlıklarından dolayı aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLO VE ŞEKİLLER.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. KAYNAK BİLGİLERİ.....	6
2.1. Tiyazolin Türevleri Hakkında Bilgi.....	6
2.1.1. Tiyazolinin Genel Sentez Yöntemleri.....	10
2.2. Piridin Türevleri Hakkında Bilgi.....	11
2.2.1. Piridinin Genel Sentez Yöntemleri.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	17
3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Aletler.....	17
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	17
3.1.2. Kullanılan Elektronik Aletler.....	18
3.1.3. Kromatografik Çalışmalar.....	18
4. DENEYSEL KISIM.....	19
4.1. Başlangıç Maddelerinin Elde Edilişi.....	19
4.1.1. α -Bromoasetofenon Türevlerinin Elde Edilişi.....	19
4.1.1.1. α -Bromoasetofenon.....	20
4.1.1.2. α -Bromo-4'-kloroasetofenon.....	20
4.1.1.3. α -Bromo-4'-metoksiasetofenon.....	20

4.1.1.4. α -Bromo-3',4'-dikloroasetofenon.....	21
4.1.1.5. α -Bromo-2'-bromoasetofenon.....	21
4.1.2. α -Kloroasetilfenol Türevlerinin Elde Edilişi.....	22
4.1.2.1. 2-(α -Kloroasetil)fenol Türevlerinin Elde Edilişi.....	22
4.1.2.1.1. 2-(α -Kloroasetil)fenol.....	25
4.1.2.2. 4-(α -Kloroasetil)fenol Türevlerinin Elde Edilişi.....	22
4.1.2.2.1. 4-(α -Kloroasetil)-3-metilfenol.....	25
4.1.3. N-Piridin-N'-Fenil Tiyöurelerin Elde Edilişi.....	26
4.1.3.1 N-(3-piridinilmetil)-N'-feniltiyöüre.....	27
4.1.3.2. N-(4-metil-2-piridinil)-N'-feniltiyöüre.....	30
4.2. Piridiniliminotiyazolin Türevlerinin Elde Edilişi.....	33
4.2.1. 2-[(Piridin-3-il)metilimino]-3-fenil-4-(4-metoksifenil)- 4-tiyazolin.....	34
4.2.2. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3,4-difenil-4-tiyazolin.....	36
4.2.3. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-(2-bromofenil)- 4-tiyazolin.....	39
4.2.4. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-(4-metoksifenil)- 4-tiyazolin.....	40
4.2.5. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-(4-klorofenil)- 4-tiyazolin.....	42
4.2.6. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-(3,4-diklorofenil)- 4-tiyazolin.....	45
4.2.7. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-(2-hidroksifenil)- 4-tiyazolin.....	48
4.2.8. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-[(2-metil-4-hidroksi)fenil]- 4-tiyazolin.....	49

4.3. Antimikrobiyal Etki Çalışmaları.....	50
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	52
6. KAYNAKLAR DİZİNİ.....	58
ÖZGEÇMİŞ.....	66

TABLO VE ŞEKİLLER

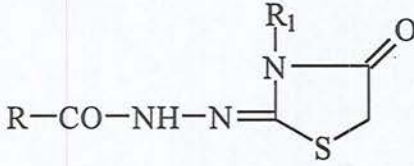
Şekil 4.1.	E-1' e ait NMR Spektrumu.....	28
Şekil 4.2.	E-1' e ait MASS Spektrumu.....	29
Şekil 4.3.	E-2'ye ait NMR Spektrumu.....	31
Şekil 4.4.	E-2' ye ait MASS Spektrumu.....	32
Şekil 4.5.	M-1' e ait NMR Spektrumu.....	35
Şekil 4.6.	M-2' ye ait NMR Spektrumu.....	37
Şekil 4.7.	M-2' ye ait MASS Spektrumu.....	38
Şekil 4.8.	M-4' e ait NMR Spektrumu.....	41
Şekil 4.9.	M-5' e ait NMR Spektrumu.....	43
Şekil 4.10.	M-5' e ait MASS Spektrumu.....	44
Şekil 4.11.	M-6' ya ait NMR Spektrumu.....	46
Şekil 4.12.	M-6' ya ait MASS Spektrumu.....	47
Tablo 4.1.	Bileşikler İçin Elde Edilen Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) Değerleri.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

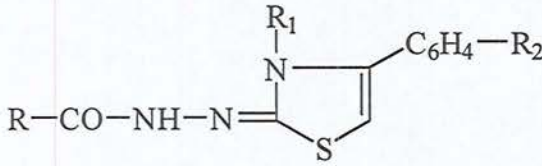
Tiyazolinler, 1880' li yıllarda sentezlenmiş ve değişik etkiye sahip birçok molekülün yapısına girerek günümüze kadar önemini koruyan ve üzerinde çalışılan bir konu olarak süregelmiştir.

Tiyazolin yapısı taşıyan bileşikler üzerinde yapılan farmakolojik etki araştırmalarında; antikonvülzan^(1,2), konvülzan⁽²⁾, lokal anestezik⁽³⁾, fungusid⁽⁴⁻⁹⁾, bakterisid^(6,7,10), herbisid^(7,11), insektisid^(7,12), antitüberküler^(13,14), kardiyotonik⁽¹⁵⁾, akarısıd^(7,12,16), antiülser⁽¹⁷⁾, asetilkolin esteraz inhibitörü⁽¹⁸⁾, antitümör⁽¹⁹⁾ aktivitelere sahip oldukları gözlenmiştir. Ayrıca fotoğraf teknolojisinde, filmi oluşturan polimerler üzerinde UV ışığından koruyucu etkisi^(20,21) olduğu da bulunmuştur. Etki taramaları yapılan bileşiklerin bazıları aşağıda verilmiştir:

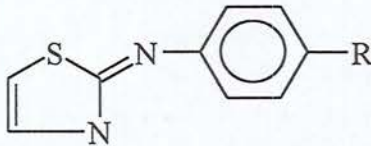
4-Tiyazolidon (antikonvülzan)⁽¹⁾



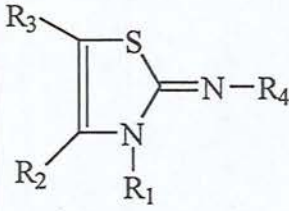
4-Tiyazolin (antikonvülzan)⁽¹⁾



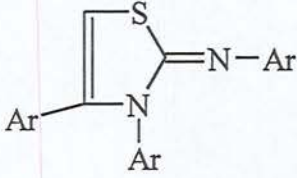
4-Tiyazolin (lokal anestezik)⁽³⁾



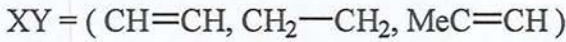
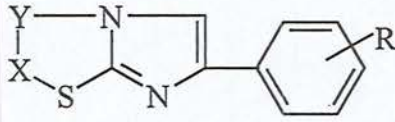
4-Tiyazolin (fungusid, herbisid, bakterisid, akarisid)⁽⁷⁾



4-Tiyazolin (antitüberküler)⁽¹³⁾



İmidotiyazolin (kardiyotonik)⁽¹⁵⁾

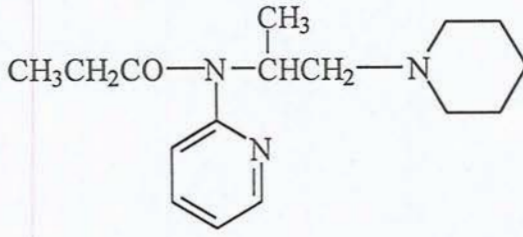


Piridin halkası üzerindeki çalışmalar 1840' lı yıllardan günümüze kadar süregelmiştir.

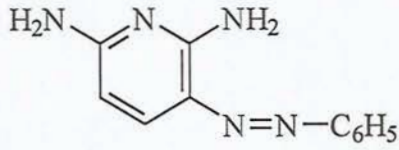
Piridin türevleri, kimyasal aktiviteleri ve farmakolojik etkileri nedeniyle ilgi çekici bir konuyu oluşturmaktadır. Piridin türevlerinin eczacılıktaki önemi çok değişik farmakolojik aktivitelere sahip olmasından ileri gelir. Literatürde piridin türevleriyle yapılan çalışmalarda:

Analjezik⁽²²⁻²⁴⁾, antibakteriyel⁽²⁵⁻³²⁾, antitüberküler⁽²⁵⁻³²⁾, antimikrobiyal⁽³³⁾, üriner antiseptik⁽³⁴⁾, topik antiseptik⁽³⁵⁾ genel anestezik⁽³⁶⁾, Vit.B₆⁽³⁷⁾, lokal anestezik⁽³⁸⁾, analeptik⁽³⁹⁾ etkilere sahip bileşikler bulunmuş ve tedaviye sunulmuştur. Bu bileşiklerin bazıları şunlardır:

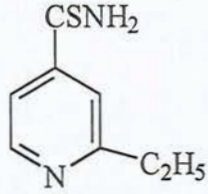
Propiram (analjezik)⁽²²⁾



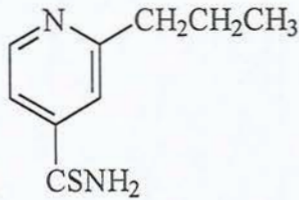
Fenazopiridin Klorür (analjezik- üriner analjezik)^(23,24)



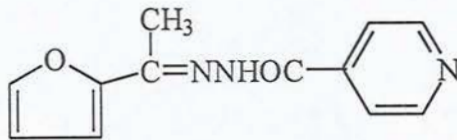
Etiyonamid (antibakteriyel-antitüberküler)⁽²⁵⁾



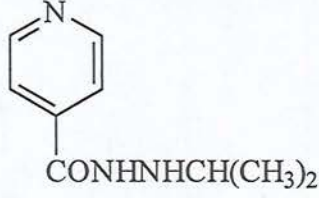
Protiyonamid (antitüberküler)⁽²⁵⁾



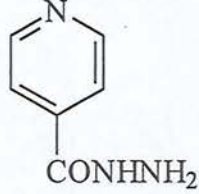
INF (antitüberküler)⁽²⁶⁾



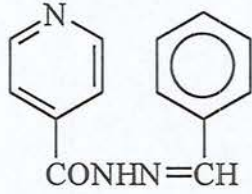
İproniazid (MAO inhibitörü, antidepresan, antitüberküler)⁽²⁷⁾



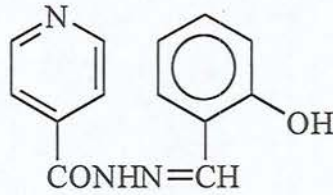
İzoniazid (antibakteriyel- antitüberküler)^(28,29)



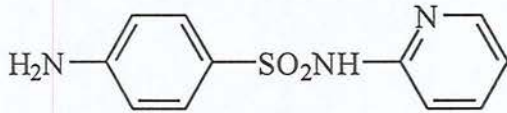
İzonikotinic asid benzilidenhidrazid (antibakteriyel-antitüberküler)^(30,31)



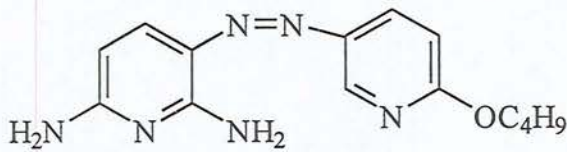
1-İzonikotinil-2-salisilidenhidrazin (antibakteriyel-antitüberküler)⁽³²⁾



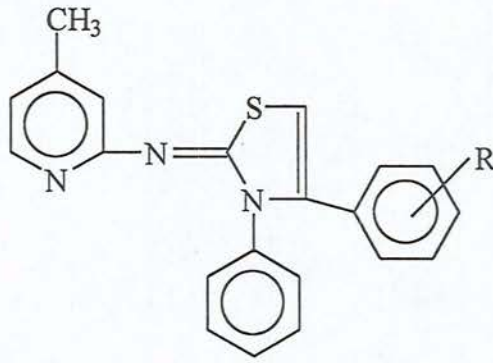
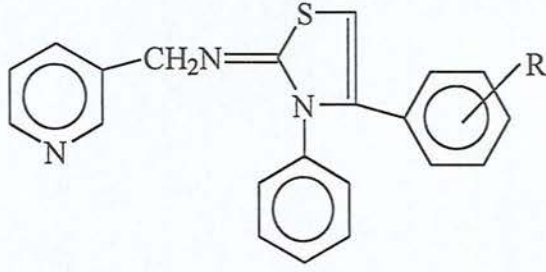
Sülfopiridin (antimikrobiyal)⁽³³⁾



2,6-Diamino-2'-bütoksi-3,5'-azopiridin (üriner antiseptik)⁽³⁴⁾



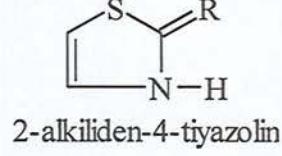
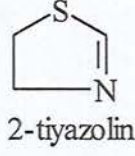
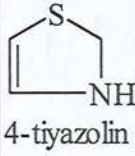
Bu bilgiler ışığında, tiyazolin ve piridin yapılarının önemli ve benzer farmakolojik aktivitelere sahip oldukları ve bunlarının tek bir molekülde yer almasıyla hedeflenen etkiyi artırabileceği gözönüne alınarak, sekiz yeni piridiniliminotiyazolin türevlerinin sentezleri, yapılarının aydınlatılması ve antimikrobiyal etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



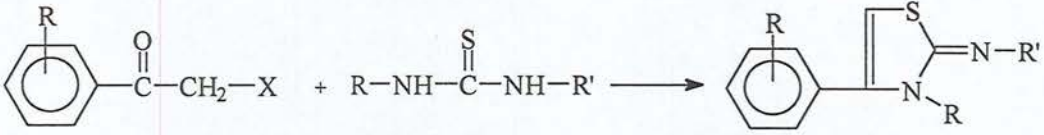
2. KAYNAK BİLGİLERİ

2.1. Tiyazolin Türevleri

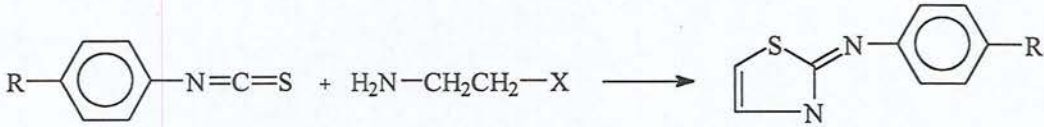
Tiyazolinler üzerine çalışmalara, 1888' de azot atomu içeren heterosiklik yapılar üzerine önemli çalışmalara yapmış olan Hantzsch⁽⁴⁰⁾ tarafından başlanmıştır. Aynı yıllarda Traumann⁽⁴⁰⁾ ve Hann⁽⁴⁰⁾ konu üzerine yoğunlaşmış ve bu yapıların sentez yöntemlerini geliştirerek bilim dünyasına sunmuştur. Bu konudaki gelişmeler günümüze kadar süregelmektedir.



Hann ve arkadaşları (1933)⁽⁴⁰⁾, tiyazolin sentezinde en yaygın yöntem olan α -halojenoasetofenon türevleri ile tiyoüreleri reaksiyona sokarak 2-iminofenil-3,4-di-(süstitüe fenil)-4-tiyazolin türevi bileşikler sentezlemişlerdir.

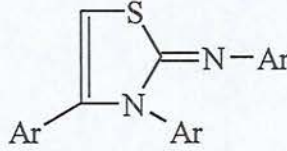


Engelman, M. (1936)⁽³⁾, p-süstitüe fenil izotiyosyanatlar ile 2-halojenotilaminlerin reaksiyonuyla p-süstitüefenil-2-imino-4-tiyazolin türevlerini sentezlemiş ve bileşiklerin lokal anestetik etkilerini araştırmıştır.

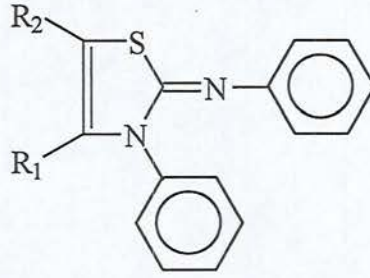


Zhdanow, Yu. A. ve Dorofeenko, G. N. (1958)⁽⁴¹⁾, beş üyeli azotlu heterosiklik yapılar üzerine (tiyazolin türevlerini de içeren) bir derleme yayınlamışlardır.

Mizzoni, R. H. ve Eisman, P. C. (CIBA) (1958)⁽¹³⁾, 3-aril-2-arilimino-4-sübstitüefenil-4-tiyazolin türevleri ile asid tuzları üzerine geniş çalışmalar yapmış ve bu bileşiklerin antitüberküler etkilerini araştırmışlardır. Hoffmann, F. W.⁽⁴²⁾, bu etkileri özetleyen bir makale yayınlamıştır.

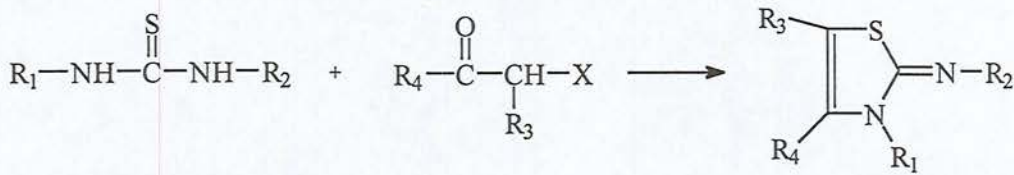


Mahapatra, G. N. (1959)⁽⁶⁾, 2-fenilimino-3-fenil-4,5-dialkiltiyazolin türevlerini sentezlemiş ve bunların civa asetatlı türevlerini hazırlamıştır. Bu moleküllerin, özellikle Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Piriculavia orizae üzerinde yapılan antimikrobiyal etki testlerinde önemli sonuçlar bulunmuştur.

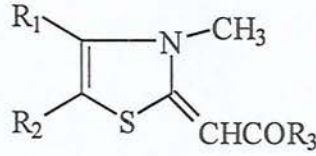


Murav'eva, K. M. ve Shchukina, M. N. (1960)⁽⁴³⁾, α -halojenoasetofenon türevleri ile N-fenil-N'-açiltiyörelerin reaksiyonundan 4-açiltiyazolinleri sentezlemişlerdir.

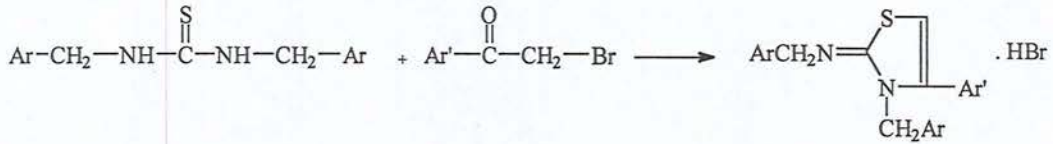
CIBA' dan bir grup araştırmacı (1962)⁽⁷⁾ monosübstitüe tiyöreler ve N,N'-disübstitüe tiyörelerin α -halojenoasetofenon türevleriyle reaksiyonundan çeşitli 2-iminotiyazolin türevleri elde etmişler ve bu bileşiklerin fungusid, bakterisid, akarisid, herbisid aktiviteleri üzerinde çalışmalar yapmışlardır.



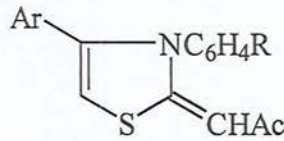
Denes, V. I. ve arkadaşları (1964)⁽⁴⁴⁾, β konumunda N-metilasetamido grubu içeren açılmerkaptanların siklizasyonundan N-metil-2-açilmetilentiyaolin türevlerini elde etmişlerdir.



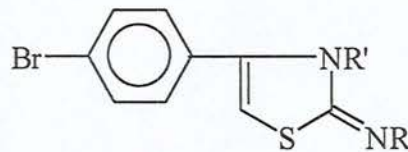
Kharidia, S. P. ve Triveldi, J. J. (1965)⁽⁴⁵⁾, Mizzoni' nin⁽¹³⁾ çalışmalarını referans olarak 3-(süstitüe benzil)-2-(süstitüe benzil)imino-4-aril-4-tiyazolin türevi bileşikler üzerine çalışmaları geliştirmişlerdir.



Borisevich, A. N. ve arkadaşları (1966)⁽⁴⁶⁾, N-aril-4-fenil-2-açilmetilen-4-tiyazolin türevi bileşikler üzerine olan çalışmaları genişletmişlerdir.



Dash, B. C. ve Mahapatra, G. N. (1967)⁽⁵⁾, fungusid etkili yeni tiyazolin türevleri üzerine yaptıkları çalışmalarda 3-süstitüe-4-(4-bromofenil)-N-(süstitüe)imino-4-tiyazolin türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin özellikle P. orizae üzerinde önemli antifungal etkisinin olduğunu gözlemişlerdir.



Kopylova, B. V. ve arkadaşları (1968)⁽⁴⁷⁾, 2-fenilimino-3-fenil-4-metil-5-bütilyo-4-tiyazolin, 2-fenilimino-3-fenil-4-metiltiyazolin, 3,4-difenil-2-fenilimino-4-tiyazolin bileşiklerini sentezleyerek bu bileşiklerin NMR spektrumları üzerine çalışmalar yapmışlardır.

Bloom, M. S. ve Newlandi, G. C. (Kodak Co.) (1968)⁽²¹⁾ 2-imino-4-tiyazolin türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin poli-1-olefinler üzerindeki UV ışığından koruyucu etkilerini araştırmışlardır.

Winfried, H. ve Ingelore, M. (1969)⁽⁴⁸⁾ diazoketonlarla N,N'-disübstitüe tiyoüreleri bakır(1)bromürlü ortamda reaksiyona sokarak 4-tiyazolin türevlerini elde etmişlerdir.

Dash, B. C. ve Nandi, B. B. (1978)⁽⁴⁾, 4-tiyazolinlerin fungusid etkileri üzerine yaptıkları çalışmalarda 41 yeni türev sentezlemişler ve bu bileşiklerin yapı-etki ilişkileri üzerinde araştırmalar yapmışlardır.

Fedoseev, V. M. (1980)⁽⁴⁹⁾, tiyazolinlerin radyasyondan koruyucu özellikleri üzerine araştırmalar yapmış ve bu konuda 24 referanslı bir derleme hazırlamıştır.

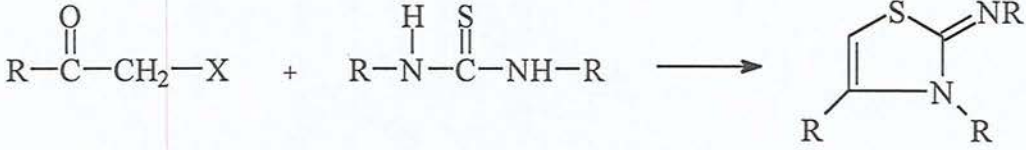
Andreani, A. ve arkadaşları (1984)⁽¹⁵⁾, imidazol yapısıyla kondanse tiyazolin türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin kardiyotonik etkilerini ve yapı-etki ilişkilerini araştırmışlardır.

Ergenç, N. ve Çapan, G. (1994)⁽¹⁾, 2-(2-furilhidrazono)-3,4-disübstitüe-4-tiyazolin türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin antikonvülzan aktivitelerini araştırmışlardır.

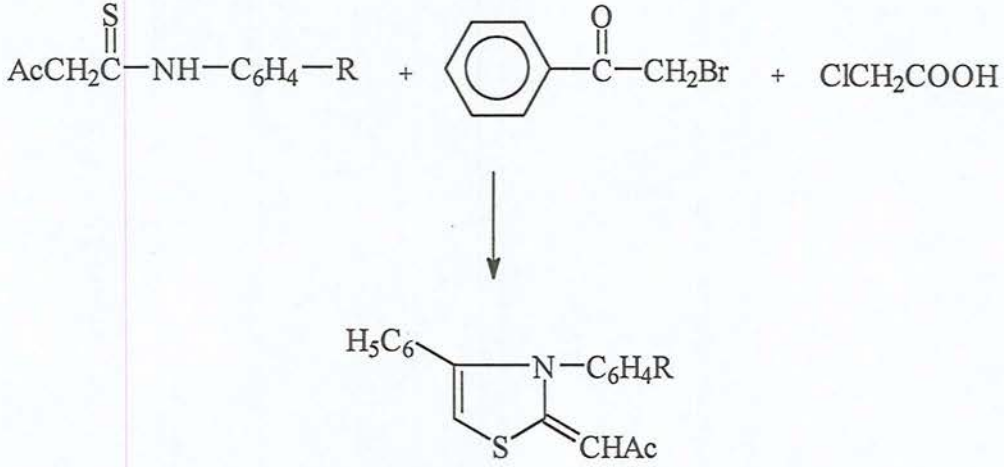
2.1.1. Tiyazolin Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

Literatürde tiyazolinlerin değişik yöntemlerle sentez edildikleri görülmektedir:

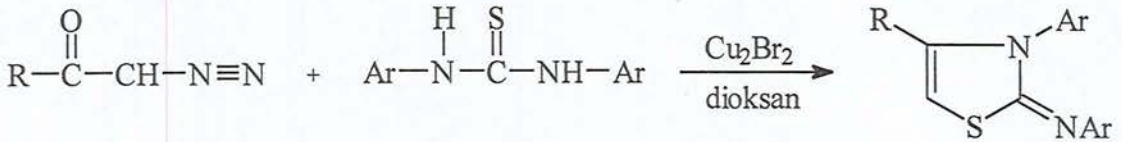
1. Tiyotürelerle açılhalojenürlerin reaksiyonundan tiyazolin elde edilişi^(40,45);



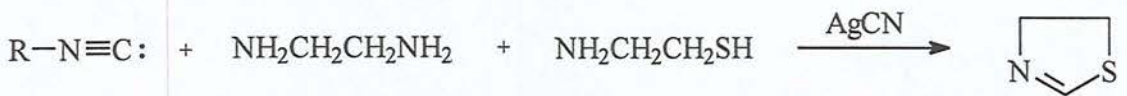
2. N-Aril- α -asetiltiyoasetamid, α -bromoasetofenon ve kloroasetik asid' den tiyazolin elde edilişi⁽⁴⁶⁾;



3. Açıldiazo türevi ile N,N'-diariltiyoürenin bakır(1)bromür katalizörlüğünde ve dioksan içinde reaksiyonları sonucu tiyazolin elde edilişi⁽⁴⁸⁾;

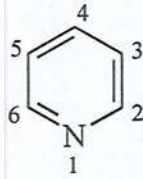


4. İzonitril, etandiamin ve 2-aminotiyoloalkolün gümüş siyanür katalizörlüğünde reaksiyonundan tiyazolin elde edilişi⁽⁵⁰⁾;

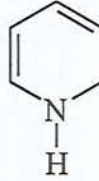


2.2. Piridin Türevleri

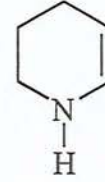
Piridin yapısı ilk olarak 1849 yılında keşfedilmiştir. Anderson⁽⁵¹⁾, o dönemlerde dericilikte ve dezenfektan olarak kullanılan yakılmış kemik küllerinden elde edilen “ kemik yağı ” üzerine yaptığı araştırmalarda piridin türevlerini izole etmeyi başarmıştır.



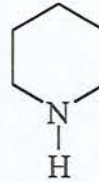
Piridin



1,2-dihidropiridin



1,2,3,4-tetrahidropiridin



Hekzahidropiridin
(Piperidin)

Piridin halka yapısı 1870 yılına kadar ispatlanamamıştır. 1870’ de Körner⁽⁵¹⁾ piridin yapısını ortaya koymuştur.

Piridin halkasının sentetik olarak elde edilişi 1870’ de Baeyer’ in⁽⁵¹⁾ çalışmalarıyla başlamıştır.

Hantzsch, A., (1882)⁽⁵²⁾, 1,3-dikarbonil bileşikleri ile amonyak ve aldehydlerin reaksiyonundan piridin sentezini gerçekleştirmiştir. Bu yöntem, “ Hantzsch piridin sentezi ” olarak literatüre geçmiştir.

Dürkoff ve arkadaşları 1887-90 yıllarında yaptıkları çalışmalarda⁽⁵³⁻⁵⁵⁾ Baeyer’ in yöntemine benzer yöntemle değişik piridin türevleri sentezlemiştir.

Pitini, A. (1914)⁽⁵⁶⁾, 2-aminopiridin ve bunun asetil türevlerini sentezlemiştir. Bu bileşiklerin kornea üzerindeki anestetik etkilerini, lokal iritasyon etkilerini ve toksik etkilerini araştırmıştır.

Browning, C. H. ve arkadaşları (1923)⁽³⁵⁾, piridin türevlerinin antiseptik etkileri üzerine farmakolojik bir makale yayınlamışlardır.

Jephcoot, C. M. (1927)⁽⁵⁷⁾, piridin türevlerinin Friedel-Crafts reaksiyonlarını çalışmış, değişik katalizörler kullanarak gerçekleştirdiği süstitüsyonlarla ürün verimini araştırmıştır.

Johnston, A. R. (1928)⁽³⁶⁾, aminlerin toksik etkileri üzerine yaptıkları çalışmalarda piridin ve kinolin türevlerinin genel anestezik etkilerini ve toksitelerini araştırmıştır.

Hinkel, L., E. ve arkadaşları (1931-1932)^(58,59), Hantzsch piridin sentezi üzerine çalışmalar yapmıştır. Klor, metoksi, hidroksi, metil ve nitro süstitüentlerinin halka kondenzasyonundaki davranışlarını gözlemlemişlerdir.

Chemische, Fabrik von Heyden A. G. (1934)⁽³⁸⁾, süstitüe aminopiridinlerin sentezleri üzerine çalışmalar yapmış ve bileşiklerde lokal anestezik etki gözlemişlerdir.

Reitmann, J. (1936)⁽³⁹⁾, piridin türevlerinin sentezleri ve analeptik etkileri üzerine araştırmalar yapmıştır.

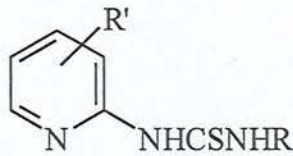
Keresztesy ve Stevens (1938)⁽⁶⁰⁾, ilk olarak B₆ vitamininin yapısını aydınlatarak bu bileşiğin bir piridin türevi olduğunu ortaya koymuşlardır.

Hawarth, J. W. ve arkadaşları (1940)⁽⁶¹⁾, arilpiridinler üzerine çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalarda, piridin bileşiğini arildiazonyum halojenür tuzları ile reaksiyona sokmuşlar ve mono, di, tri süstitüe piridin türevlerini sentezlemişlerdir. Aynı yöntem Butterworth, E. C. ve arkadaşları⁽⁶²⁾ tarafından da kullanılmış ve değişik arilpiridinler sentezlenmiştir.

Spence, B. J. (1945)⁽⁶³⁾, alkaloidler üzerine yaptığı IR spektroskopik çalışmalarda piridin yapısı üzerinde araştırmalar yapmıştır.

Katritzky, A. R. (1958)⁽⁶⁴⁾, heteroaromatik yapıların IR absorpsiyonları üzerine önemli çalışmalar yapmış özellikle piridin türevlerinin IR spektroskopisindeki davranışları üzerine ayrıntılı araştırmalar yapmıştır.

Khurana, O. P. ve arkadaşları (1978)⁽⁶⁵⁾, 2-aminopiridin türevlerini fenil izotiyosiyanat türevleri ile reaksiyona sokarak 2-piridiltiyöüre türevlerini elde etmişlerdir.



Vasilev, G. ve Ionova, P. (1978)⁽⁶⁶⁾, 2-piridiltiyöüre ve 3-piridiltiyöüre türevleri üzerine sentez ve sitokinik aktivite çalışmaları yapmışlardır.

Khurana, O. P. ve arkadaşları (1981)⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾, 2-piridiltiyöüre türevlerinin iyonizasyonları ve elektronik etkileri üzerine analitik çalışmalar yapmışlardır. Aynı çalışma grubu 1982' de 2-piridiltiyöüre türevlerinin UV absorpsiyonlarını da araştırmışlardır.

Vasilev, G. ve arkadaşları (1984)⁽¹¹⁾, 2-piridiltiyöürelerin değişik türevlerini sentezlemişler ve seçici herbisid aktiviteleri üzerine gözlemler yapmışlardır.

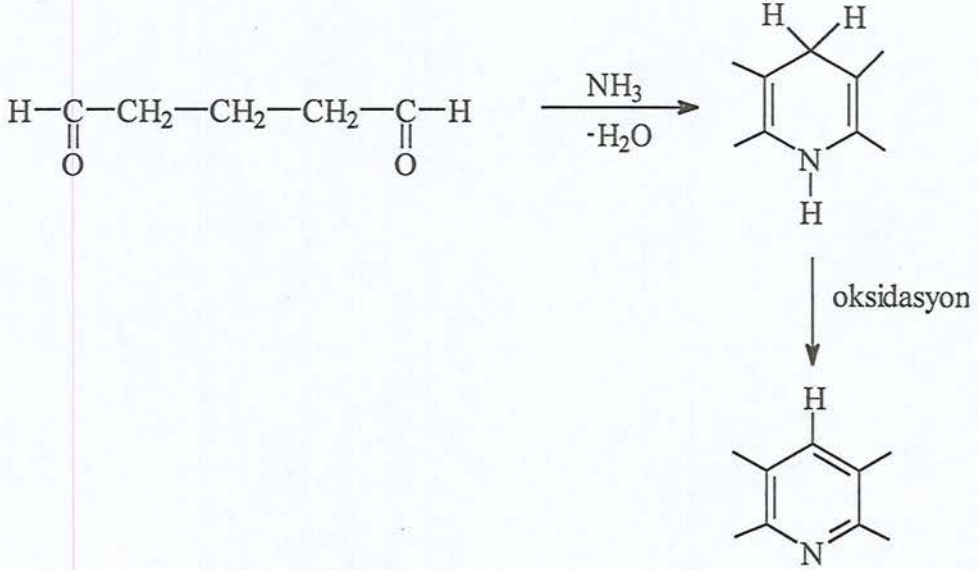
Kascheres, A. (1991)⁽⁷⁰⁾, 2-piridilsübstitüe tiyöüreler üzerine önemli araştırmalar yapmıştır. Özellikle bu bileşiklerin NMR spektroskopisindeki totomerik davranışları üzerine gözlemler yapmıştır.

Guthikonda, R. K. ve arkadaşları (1996)⁽⁷¹⁾, 2-açilaminopiridinlerin nitrik oksid sentetaz üzerine inhibitör etkilerini araştırmışlardır.

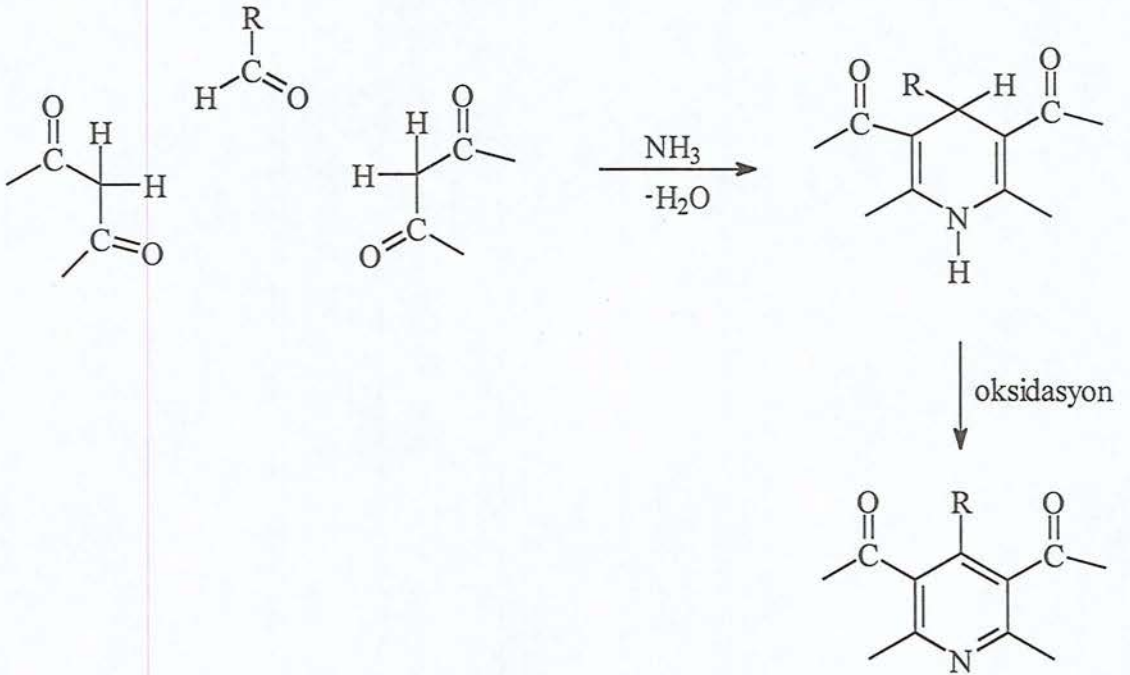
2.2.1. Piridin Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

Literatürde Piridinlerin değişik yöntemlerle sentez edildikleri görülmektedir:

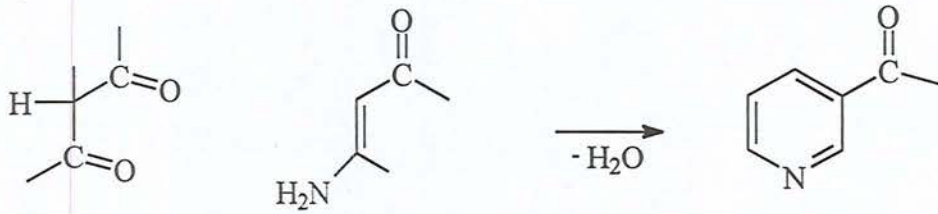
- 1,5-Dikarbonil bileşiklerinden hareketle piridin elde edilişi; (Michael katımı)⁽⁷²⁾



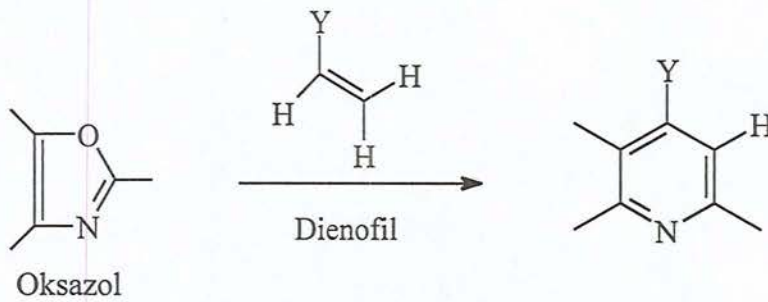
2. Bir mol aldehid ve iki mol 1,3-dikarbonil bileşiğinden hareketle piridin elde edilişi; (Hantzsch Sentezi)^(52,73)



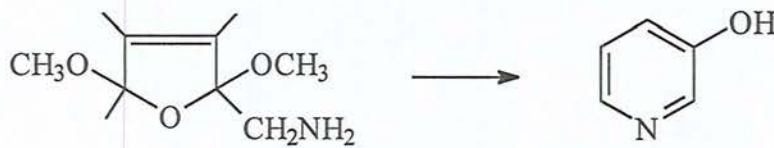
3. 3-Aminoenonlar ve 1,3-dikarbonil bileşiklerinden hareketle piridin elde edilişi⁽⁷⁴⁾;



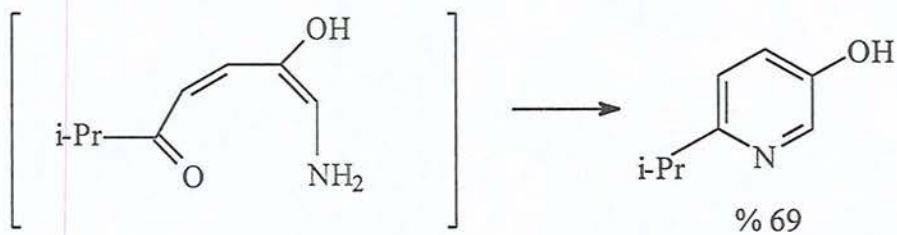
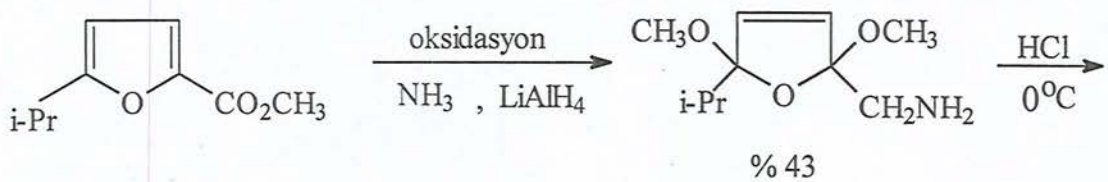
4. Elektrosiklik katılım reaksiyonları ile⁽⁷⁵⁾;



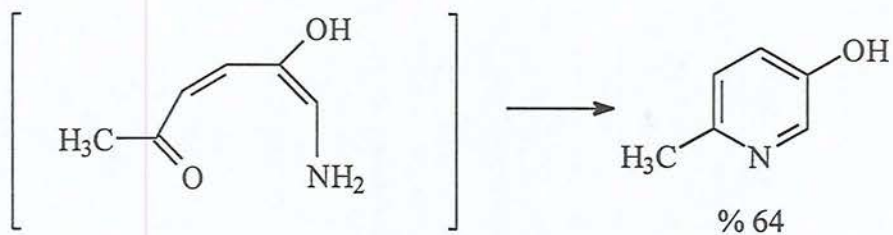
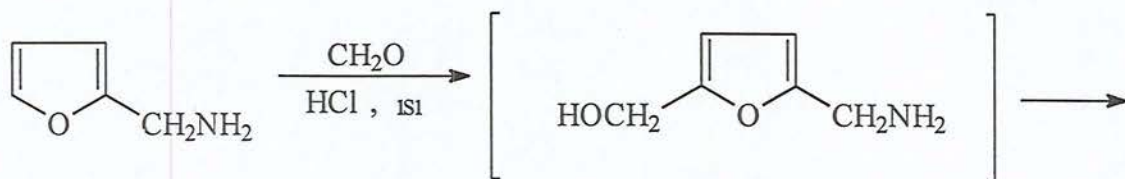
5. Furan türevlerinden hareketle⁽⁷⁶⁾;



a)



b)



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Aletler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

4-Metil-2-aminopiridin	(Merck)
3-Aminometilpiridin	(Merck)
Fenil izotiyosiyanat	(Aldrich)
Asetofenon	(Merck)
4'-Metoksiasetofenon	(Merck)
2'-Bromoasetofenon	(Merck)
4'-Kloroasetofenon	(Merck)
3',4'-Dikloroasetofenon	(Aldrich)
Fenol	(Merck)
m-Krezol	(Merck)
Absolü alkol	(Merck)
Etil asetat	(Merck)
Petrol eteri	(Merck)
Asetik asid	(Merck)
Brom	(Merck)
Kloroasetil klorür	(Merck)
Alüminyum klorür	(Merck)

3.1.2. Kullanılan Elektronik Aletler

Erime Derecesi Cihazı:

Electrothermal IA9000 Series Digital Erime Derecesi Tayin Cihazı

Elementel Analiz Cihazı:

Leco CHNS Elementel Analiz Cihazı

İnfrared Spektrofotometresi:

Shimadzu 435 IR Spektrofotometre

Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi:

Bruker 250 MHz NMR Spektrometre

Kütle Spektrometresi:

VG Quattro Kütle Spektrometre

3.1.3. Kromatografik Çalışmalar

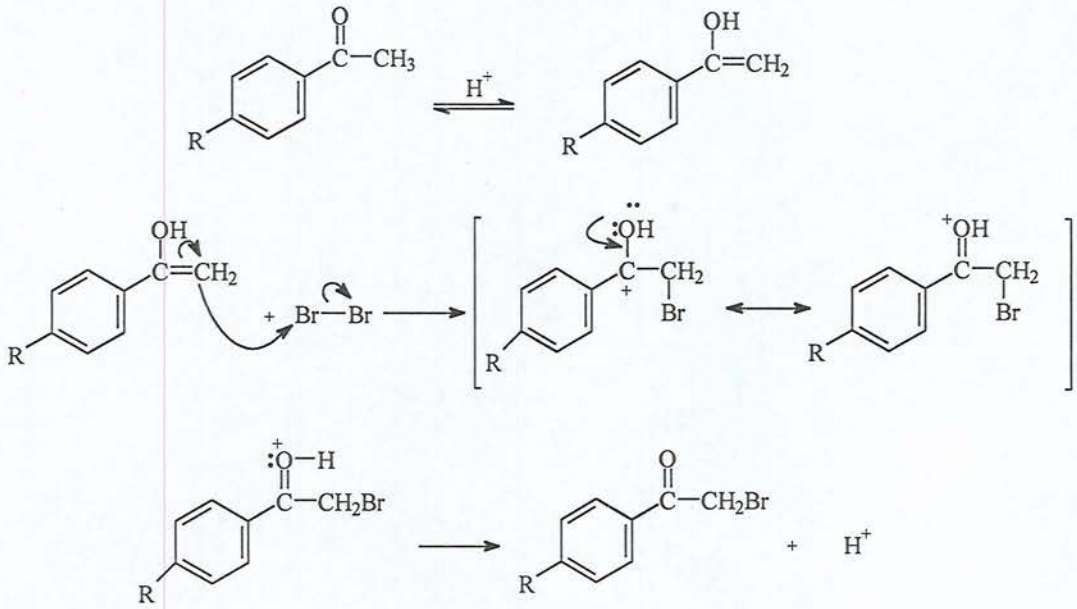
Yapılan sentez çalışmaları süresince, reaksiyonun evreleri ve süresi ile son ürünün saflığı, ince tabaka kromatografisi (İTK) yardımıyla saptanmıştır. Adsorban olarak 0,25 mm kalınlığında Silikajel G + GF₂₅₄ ile kaplanmış plakalar ile çözücü sistemi olarak: Etil asetat: Petrol eteri (1:1) kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesi, UV ışığı (254 ve 266 nm) altında yapılmıştır.

4. DENEYSEL KISIM

4.1. Başlangıç Maddelerinin Elde Edilişi

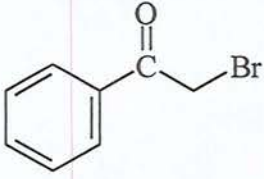
4.1.1. α -Bromoasetofenon Türevlerinin Elde Edilişi:

Asetofenon türevleri (0.1 mol) 100 ml. asetik asid içerisinde çözüldü. 1 ml % 47'lik hidrobromik asid çözeltisi eklendi. Elde edilen çözeltinin üzerine brom (0.1 mol) buz-su banyosunda karıştırılarak damla damla eklendi. İlave işlemi bittikten sonra karışım 1 lt buzlu suya döküldü. Çöken madde süzüldü. Etanolden kristallendirildi⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾ (Şema 4.1.).



Şema 4.1.

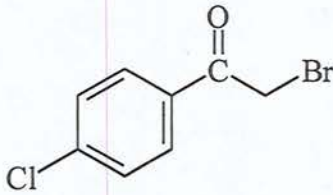
4.1.1.1. α -Bromoasetofenon



Asetofenon (0.1 mol) ve brom (0.1 mol) kullanılarak, genel sentez yöntemine göre elde edildi.

E.n: 49-51 °C Lit. E.n⁽⁷⁷⁾: 50 °C

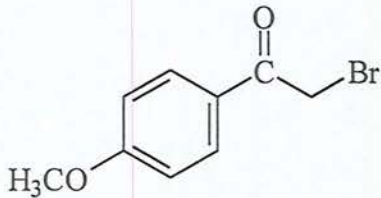
4.1.1.2. α -Bromo-4'-kloroasetofenon



4-Kloroasetofenon (0.1 mol) ve brom (0.1 mol) kullanılarak, genel sentez yöntemine göre elde edildi.

E.n: 95-97 °C Lit. E.n⁽⁷⁸⁾: 96-97 °C

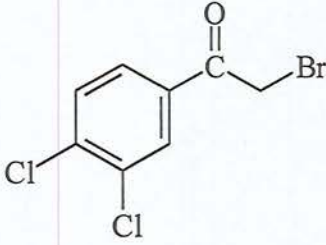
4.1.1.3. α -Bromo-4'-metoksiasetofenon



4-Metoksiasetofenon (0.1 mol) ve brom (0.1 mol) kullanılarak, genel sentez yöntemine göre elde edildi.

E.n: 69-71 °C Lit. E.n⁽⁸⁰⁾: 69-71 °C

4.1.1.4. α -Bromo-3',4'-dikloroasetofenon

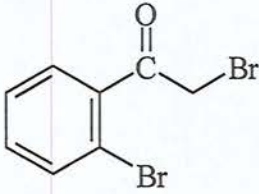


3,4-Dikloroasetofenon (0.1 mol) ve brom (0.1 mol) kullanılarak, genel sentez yöntemine göre elde edildi.

E.n: 49-51 °C

Lit. E.n⁽⁸¹⁾: 52 °C

4.1.1.5. α -Bromo-2'-bromoasetofenon



2-Bromoasetofenon (0.1 mol) ve brom (0.1 mol) kullanılarak, genel sentez yöntemine göre elde edildi.

E.n: 39 °C

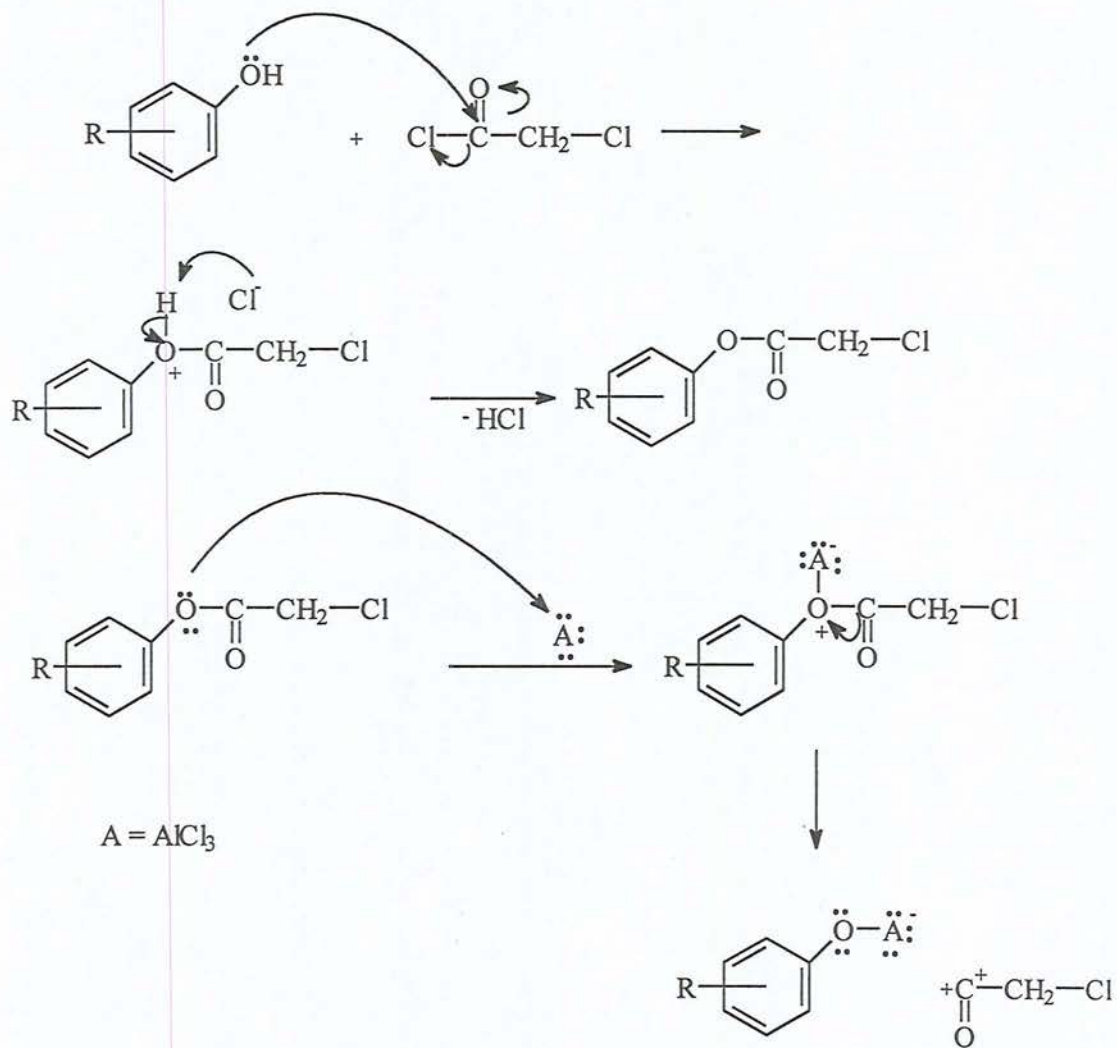
4.1.2. α -Kloroasetilfenol Türevlerinin Elde Edilişi

4.1.2.1. 2-(α -Kloroasetil)fenol Türevlerinin Elde Edilişi

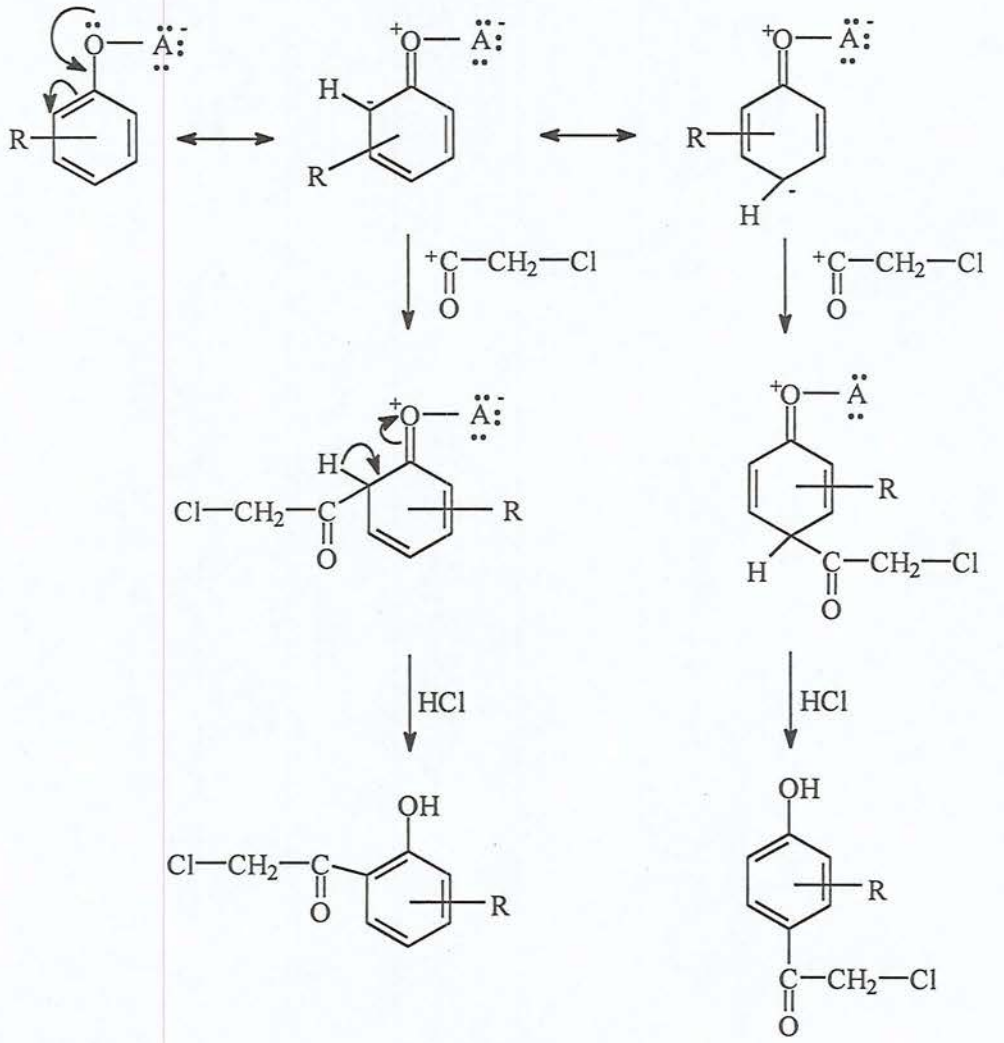
Fenol türevleri (0.5 mol), kloroasetil klorür (0.7 mol) ile 140°C' de 5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Oluşan fenil- α -kloroasetat türevleri, karışımdan fraksiyonlu distilasyon ile ayrıldı. Daha sonra kurutulan maddeler (1 mol) alüminyum klorür (1.6 mol) ile 5 saat 140°C' de geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon bitiminde, karışım soğuduktan sonra, alüminyum kompleksi seyreltik hidroklorik asid ile dekompoze edildi. Oluşan 2-(α -kloroasetil)fenol, izomeri olan 4-(α -kloroasetil)fenolden su buharı distilasyonu ile ayrıldı. Toplanan distilalar süzüldü. Verim % 30-40⁽⁸²⁻⁸⁴⁾ (Şema 4.2. ve 4.3.).

4.1.2.2. 4-(α -Kloroasetil)fenol Türevlerinin Elde Edilişi

2-(α -Kloroasetil)fenol ve 4-(α -kloroasetil)fenol karışımından 2-(α -kloroasetil)fenol su buharı distilasyonu ile ayrıldı. Balonda kalan kısım, alkol ile kristallendirilerek 4-(α -kloroasetil)fenol türevi elde edildi⁽⁸³⁾ (Şema 4.2. ve 4.3.).



Şema 4.2.

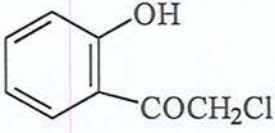


2-(α -kloroasetil)fenol

4-(α -kloroasetil)fenol

Şema 4.3.

4.1.2.1.1. 2-(α -Kloroasetil)fenol

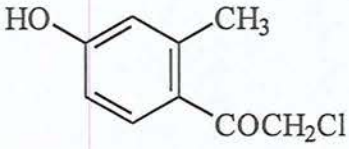


Fenol (0.5 mol), kloroasetil klorür (0.7 mol) ve alüminyum klorür (1.6 mol) kullanılarak genel sentez yöntemine göre elde edildi.

E.n: 48 °C

Lit. E.n⁽⁸²⁾: 49-50 °C

4.1.2.2.1. 4-(α -Kloroasetil)-3-metilfenol



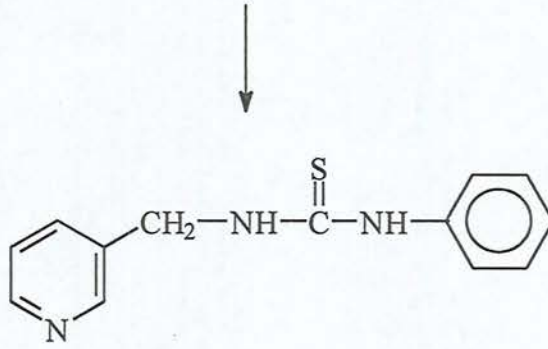
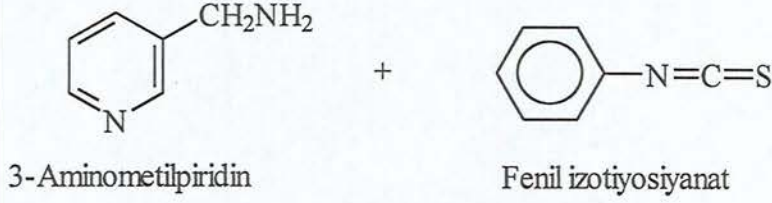
m-Krezol (0.5 mol), kloroasetil klorür (0.7 mol) ve alüminyum klorür (1.6 mol) kullanılarak genel sentez yöntemine göre elde edildi.

E.n: 152 °C

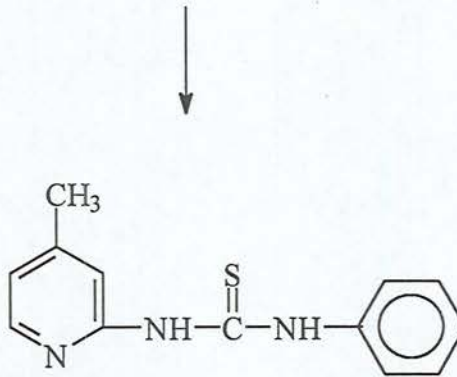
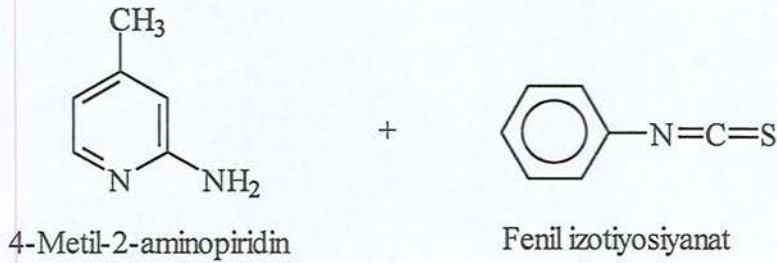
Lit. E.n^(82,83): 153-154 °C

4.1.3. N-Piridin-N'-Fenil Tiyüre Türevlerinin Elde Edilişi

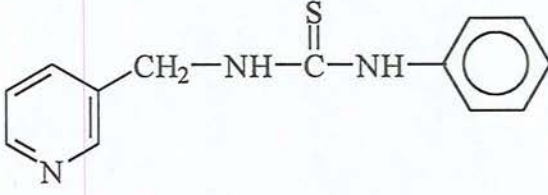
Aminopiridin (0.5 mol), fenil izotiyosiyanat (0.5 mol) ile etanol içinde 1.5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Oluşan ürün süzülerek alındı ve etanolden kristallendirildi^(11, 65-69,85) (Şema 4.5. ve 4.6.).



Veya;



4.1.3.1. N-(3-piridinilmetil)-N'-feniltiyöre (E-1)



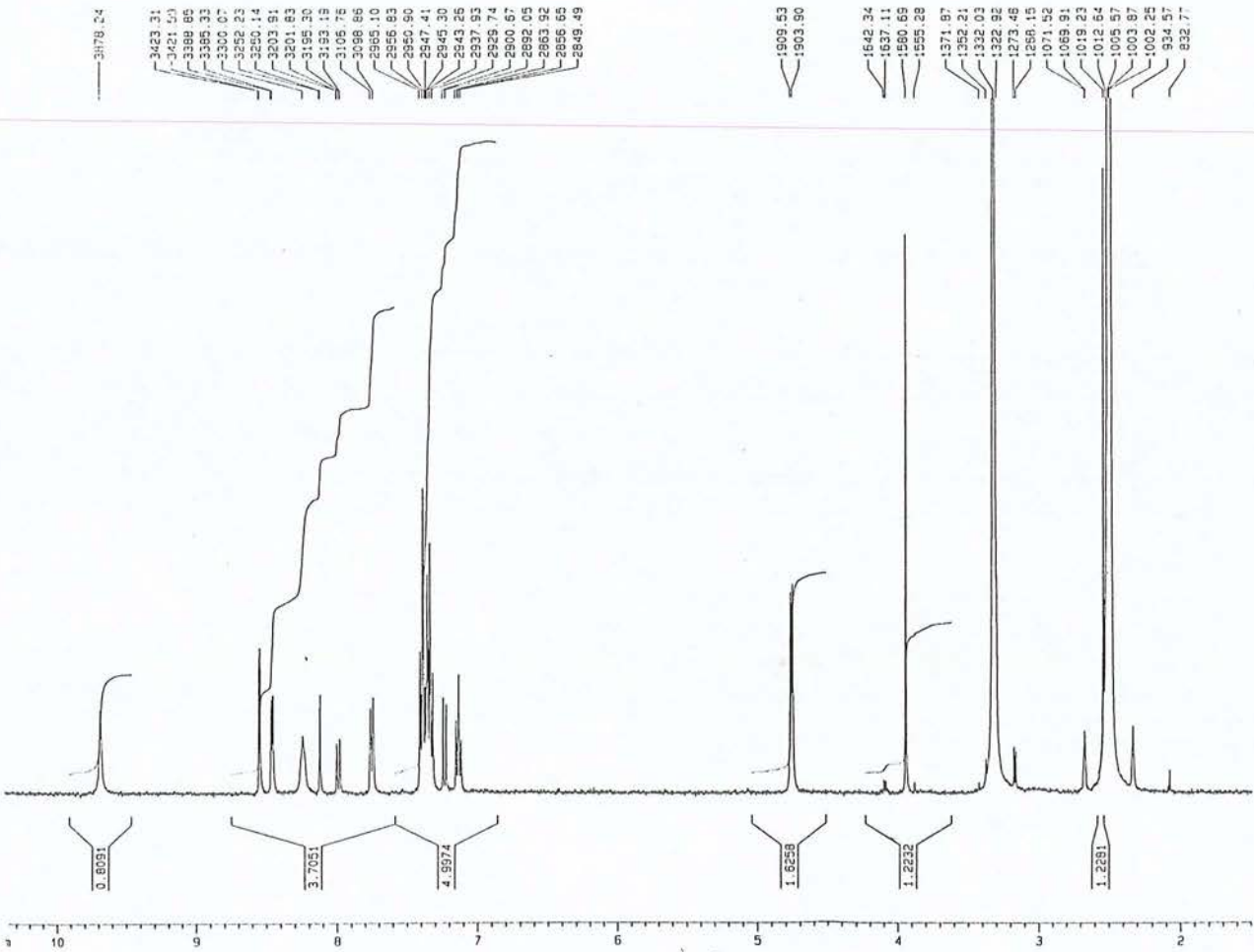
3-Aminometilpiridin (0.5mol) ve fenil izotiyosiyanat (0.5mol) kullanılarak genel sentez yöntemine göre elde edildi.

Verim	: % 80		
Erime Derecesi	: 149-153 °C		
Analiz	: C ₁₃ H ₁₃ N ₃ S		
Hesaplanan	: C: 64.1691	H: 5.3840	N: 17.2701
Bulunan	: C: 64.1287	H: 5.2247	N: 17.0005

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3347 (N-H), 1637 (C=N), 1597 (C=C aromatik), 1137 (C=S)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.8 (2H, d (J=5.6Hz), CH₂), 7.1-8.5 (9H, m, aromatik protonlar ve NH-CH₂), 9.7 (1H, s, NH-fenil)

MS (ES⁺): m/z: 242.2 (M⁺), 487.4 (2M)



Current Data Parameters
 NAME Dec05
 EXPHO 140
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 0.41
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zg30
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 8223.685 Hz
 FIDRES 0.250967 Hz
 AQ 1.9923444 sec
 RG 574.7
 DW 60.800 usec
 DE 4.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 10.00 usec
 DE 4.50 usec
 SFO1 400.1324710 MHz
 NUC1 1H
 PL1 -5.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 400.1300000 MHz
 NDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

ID 1281 plot parameters
 CX 30.00 cm
 F1P 10.500 ppm
 F1 4201.37 Hz
 F2P 1.500 ppm
 F2 600.20 Hz
 FWHM 0.30000 ppm/cm
 1/4 H 120.00000 Hz/cm

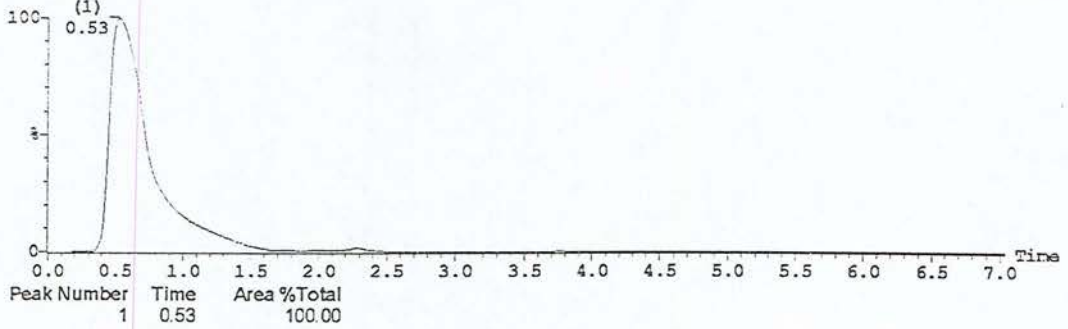
Şekil 4.1.: E-1' e ait NMR Spektromu

Sample Report (continued):

Sample 6

DAD: TIC

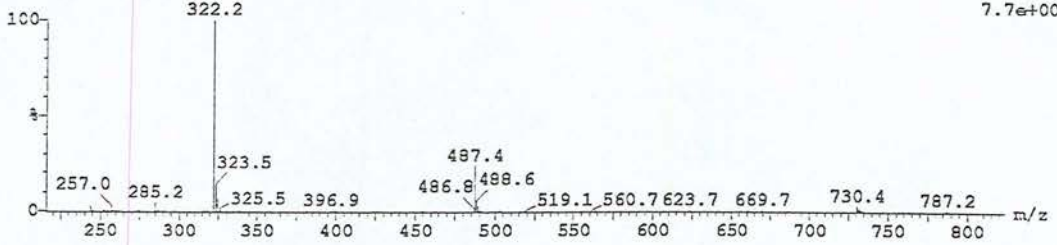
1.3e+008



Peak ID Time Mass Found BPM
1 0.53 322.2

Combine (12:15-7:8)

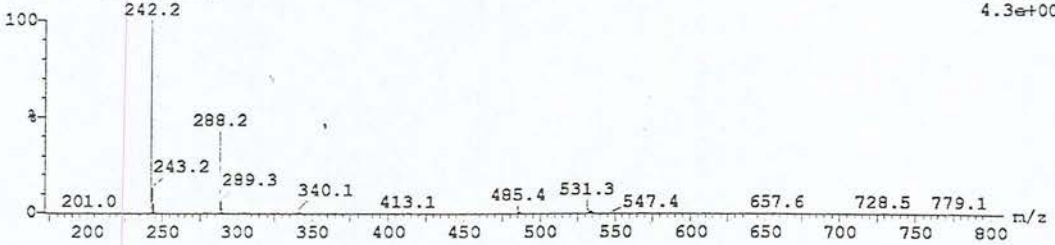
1:MS ES+
7.7e+004



Peak ID Time Mass Found BPM
1 0.53 242.2

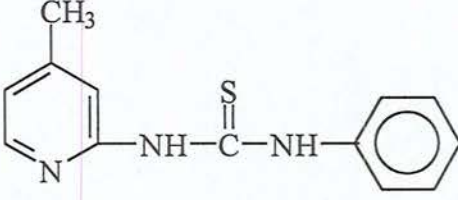
Combine (12:14-6:7)

2:MS ES-
4.3e+004



Şekil 4.2.: E-1' e ait MASS Spektrumu

4.1.3.2. N-(4-metil-2-piridinil)-N'-feniltiyöre (E-2)



4-Metil-2-aminopiridin (0.5mol) ve fenil izotiyosiyanat (0.5mol) kullanılarak genel sentez yöntemine göre elde edildi^(11, 65-69,85)

E.n: 165 °C

Lit. E.n⁽⁶⁸⁾: 165-166

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3356 (N-H), 1635 (C=N), 1590 (C=C aromatik), 1143 (C=S)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.3 (3H, s, CH₃), 6.9 (1H, m, fenil 4-H), 7.1 (1H, s, piridin 3-H), 7.3 (1H, m, piridin 5-H), 7.4-7.6 (4H, m, fenil 2-H, 3-H, 5-H ve 6-H), 8.2 (1H, d (J=6.3Hz), piridin 6-H) 9.8 (1H, s, NH-fenil), 11.28 (1H, s, NH-piridin)

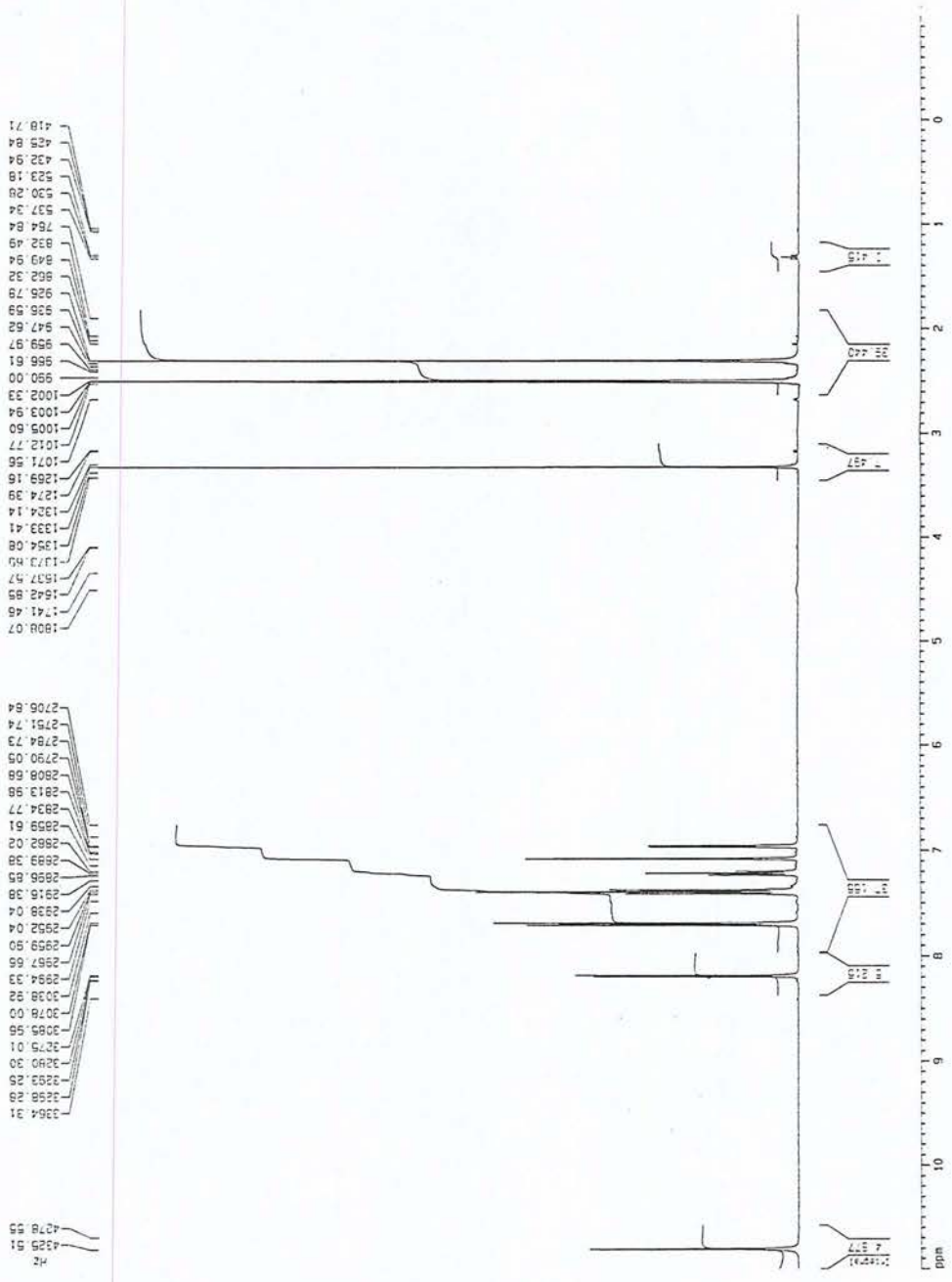
MS (ES⁺): m/z: 487.4 (2M)

Current Data Parameters
 NAME Dec05
 EXPNO 120
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time_ 0.30
 INSTRUM spect
 PULPROG 5 mm Dzd1 J3
 TO 79.30
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH R223.665 Hz
 FIDRES 0.250967 Hz
 AQ 1.9923444 sec
 RG 256
 DW 60.800 usec
 DE 4.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 10.00 usec
 DE 4.50 usec
 SF01 400.1324710 MHz
 NUC1 1H
 PL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters
 S1 16384
 SF 400.1300000 MHz
 NDH EN
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D MMR plot parameters
 CX 30.00 cm
 F1P 11.000 ppm
 F1 4401.43 Hz
 F2P -1.000 ppm
 F2 -400.13 Hz
 PPM2CH 0.40000 ppm/cm
 HZCH 160.05200 Hz/cm

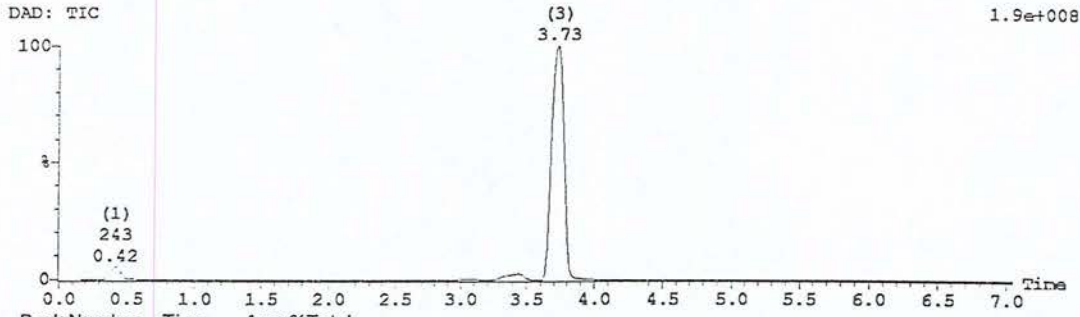


Şekil 4.3.: E-2' ye ait NMR Spektrumu

Sample Report (continued):

Sample 5

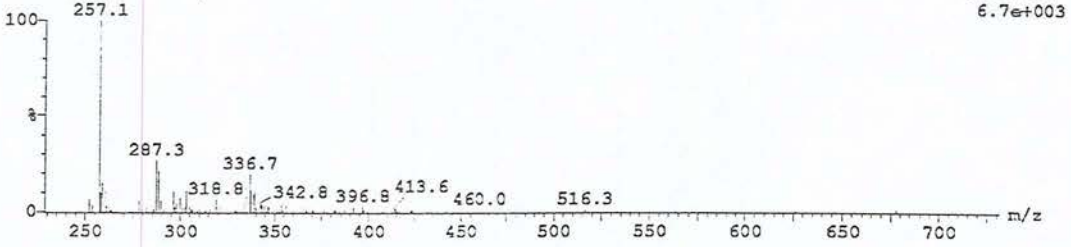
DAD: TIC



Peak Number	Time	Area %Total
1	0.42	4.12
2	3.43	3.81
3	3.73	92.07

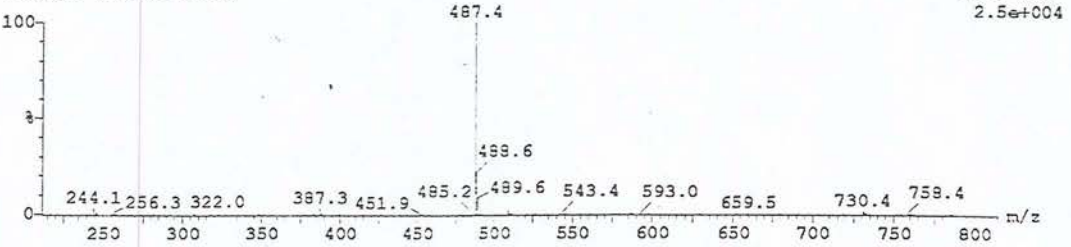
PeakID Time Mass Found BPM
1 0.42 257.1

Combine (9:12-2:4)



PeakID Time Mass Found BPM
3 3.73 487.4

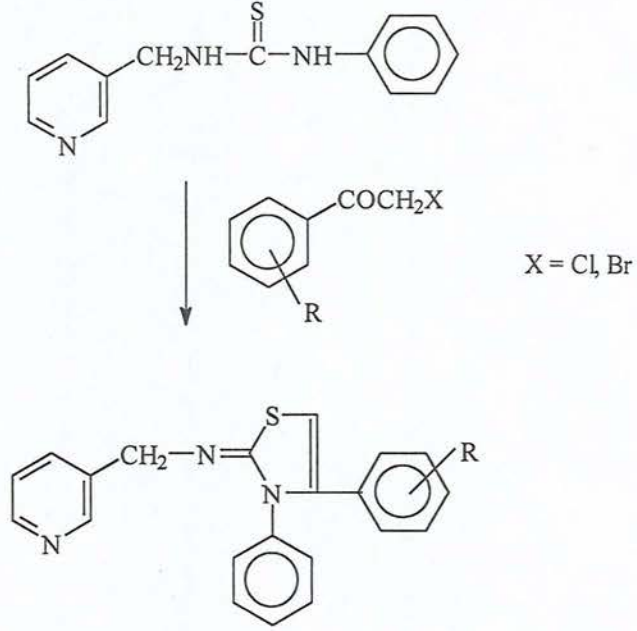
Combine (96:99-91:93)



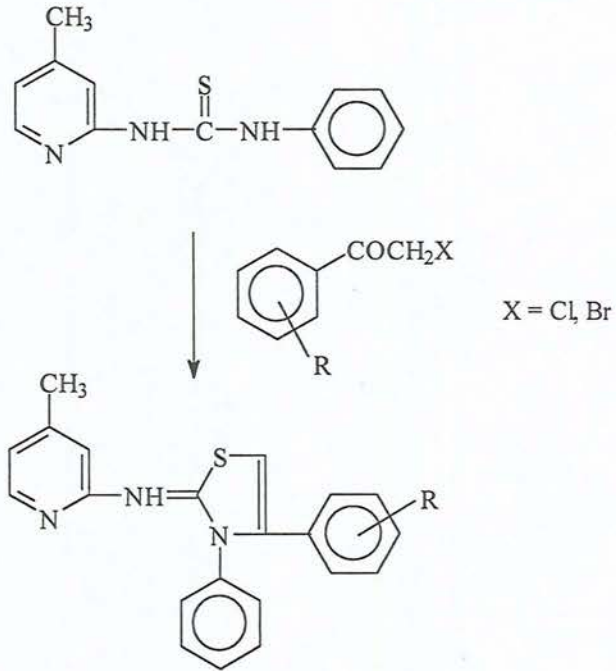
Şekil 4.4.: E-2' ye ait MASS Spektrumu

4.2. Piridiniliminotiyazolin Türevlerinin Elde Edilişi

Eşit mol N,N'-diariltiyöre ile α -halojenoasetofenon türevleri absöü alkol içinde 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Oluşan ürün süzülerek alındı ve etanolden kristallendirildi^(40,45) (Şema 4.7. ve 4.8.)

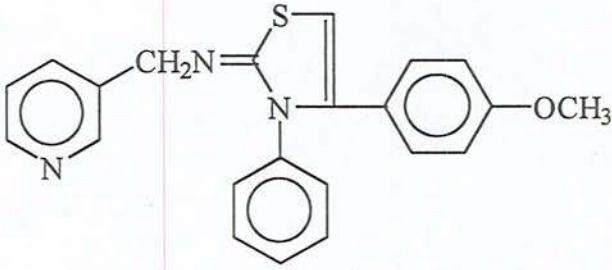


Şema 4.7.



Şema 4.8.

4.2.1. 2-[(Piridin-3-il)metilimino]-3-fenil-4-(4-metoksifenil)-4-tiyazolin (M-1)



N-(3-Piridinilmetil)-N'-feniltiyöre (0.002 mol) ile α -bromo-4'-metoksiasetofenon (0.002 mol) kullanılarak genel sentez yöntemine göre elde edildi.

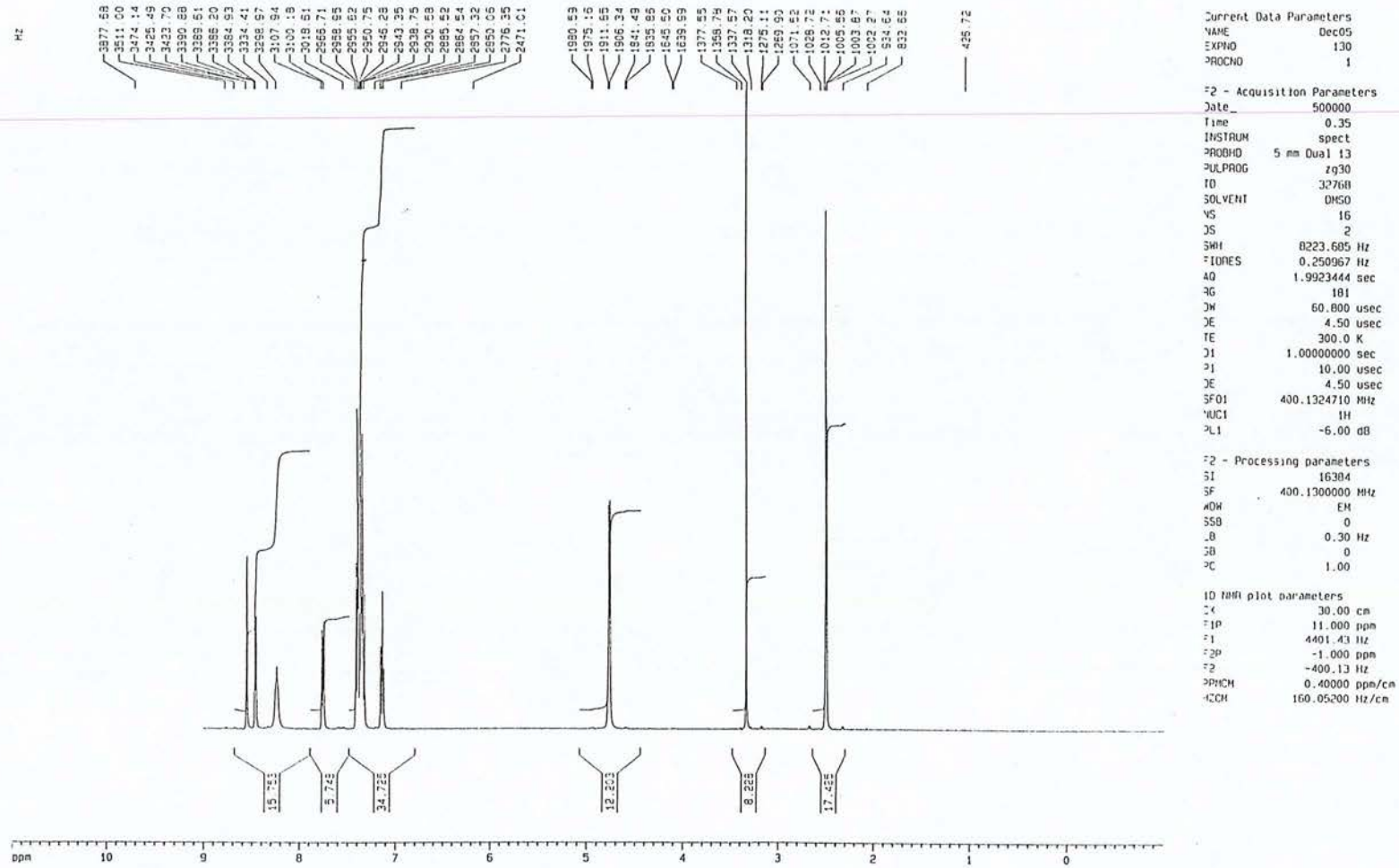
Verim	: % 80		
Erime Derecesi	: 118 °C		
Analiz	: C ₂₂ H ₁₉ N ₃ OS		
Hesaplanan	: C: 70.7503	H: 5,1278	N: 11.2517
Bulunan	: C: 70.7533	H: 5,1270	N: 11.2512

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3225 (N-H), 1642 (C=N), 1556 (C=C aromatik), 1128 (C=S)

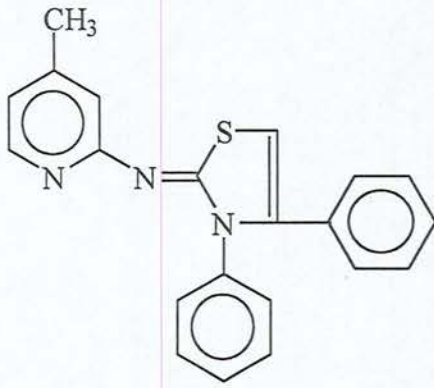
¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.3 (3H, s, OCH₃), 4.8 (2H, s, CH₂), 7.1-8.6 (13H, m, aromatik protonlar), 8.3 (1H, s, tiyazolin 5-H)

MS (ES⁺): m/z: 374 (M+1)

Şekil 4.5.: M-1' e ait NMR Spektrogramu



4.2.2. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3,4-difenil-4-tiyazolin (M-2)



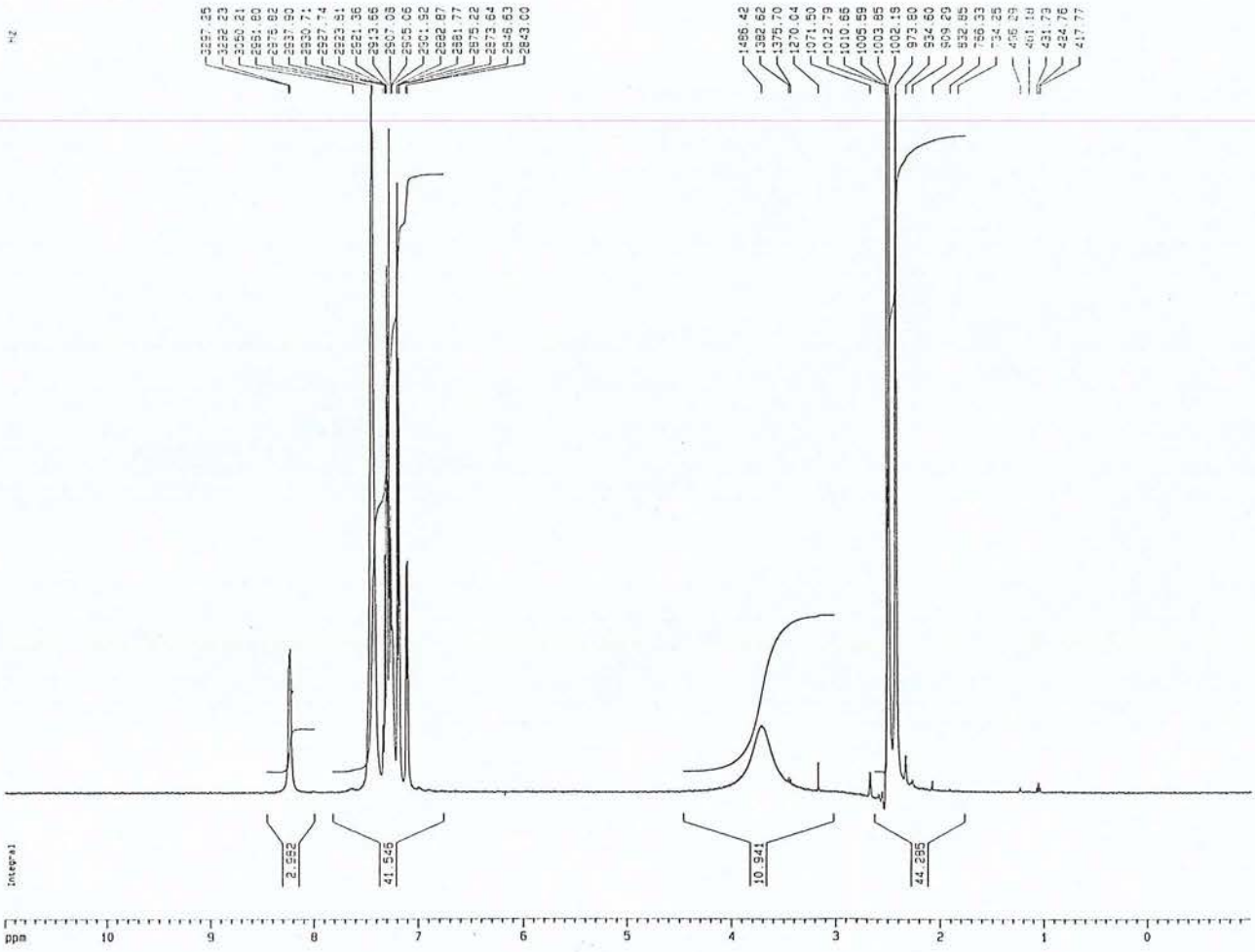
N-(4-Metil-2-piridinil)-N'-feniltiyöüre (0.002 mol)ile α -bromoasetofenon (0.002 mol) kullanılarak genel sentez yöntemine göre elde edildi.

Verim	: % 85		
Erime Derecesi	: 298-300 °C		
Analiz	: C ₂₁ H ₁₇ N ₃ S için		
Hesaplanan	: C: 73.4376	H: 4.9907	N: 12.2352
Bulunan	: C: 73.4372	H: 4.9878	N: 12.2345

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3227 (N-H), 1637 (C=N), 1592 (C=C aromatik), 1149 (C=S)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.4 (3H, s, CH₃), 7.0-7.6 (13H, m, aromatik protonlar), 8.2 (1H, s, tiyazolin 5-H)

MS (ES⁺): m/z: 344.2 (M+1)



Current Data Parameters
NAME Dec05
EXPRD 00
PROCHD 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 0.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 8223.685 Hz
FIDRES 0.250967 Hz
AQ 1.9923444 sec
RG 352
DM 60.800 usec
DE 4.50 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
P1 10.00 usec
DE 4.50 usec
SF01 400.1324710 MHz
NUC1 1H
PL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 30.00 cm
F1P 11.000 ppm
F1 4401.43 Hz
F2P -1.000 ppm
F2 -400.13 Hz
PPMCH 0.40000 ppm/cm
HZCM 160.05200 Hz/cm

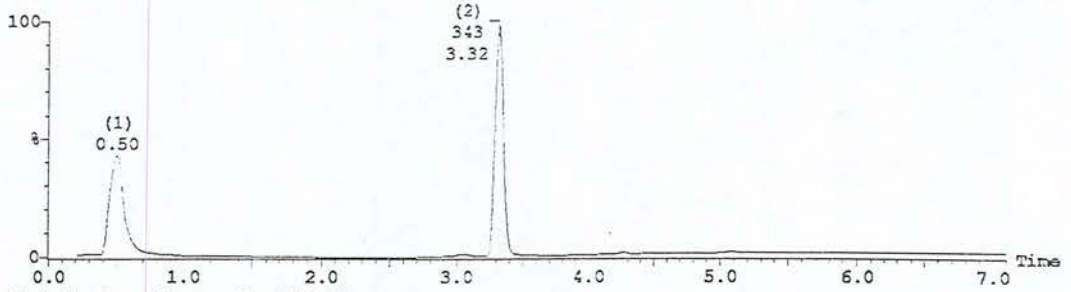
Şekil 4.6.: M-2' ye ait NMR Spektrogramı

Sample Report (continued):

Sample 91

DAD: TIC

4.4e+007

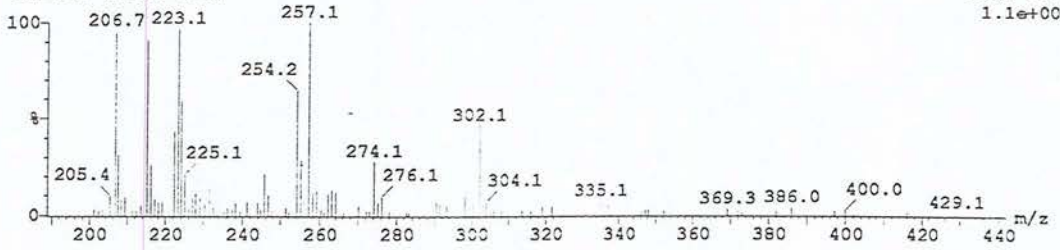


Peak Number	Time	Area %Total
1	0.50	43.44
2	3.32	56.56

PeakID Time Mass Found BPM
1 0.50 257.1

Combine (23:29-6:9)

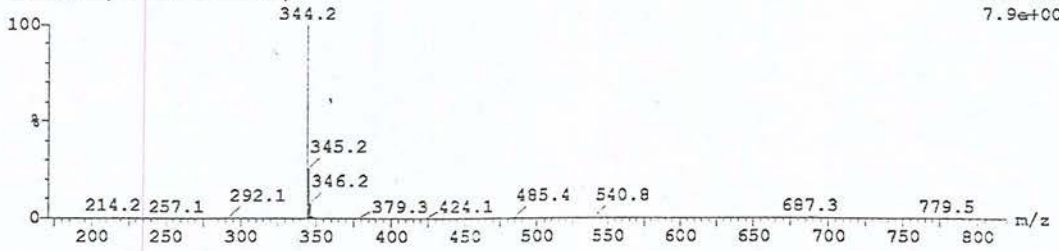
1:MS ES+
1.1e+004



PeakID Time Mass Found BPM
2 3.32 343.11 344.2

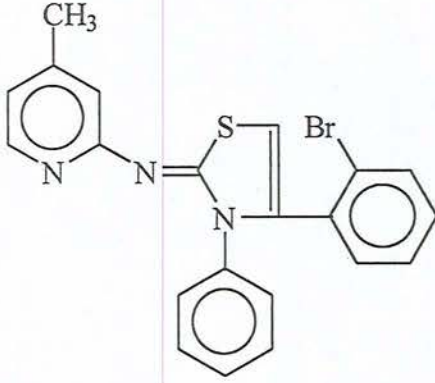
Combine (177:182-170:172)

1:MS ES+
7.9e+005



Şekil 4.7.: M-2' ye ait MASS Spektrumu

4.2.3. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-(2-bromofenil)-4-tiyazolin (M-3)



N-(4-Metil-2-piridinil)-N'-feniltiyöüre (0.002 mol) ile α -bromo-2'-bromoasetofenon (0.002 mol) kullanılarak genel sentez yöntemine göre elde edildi.

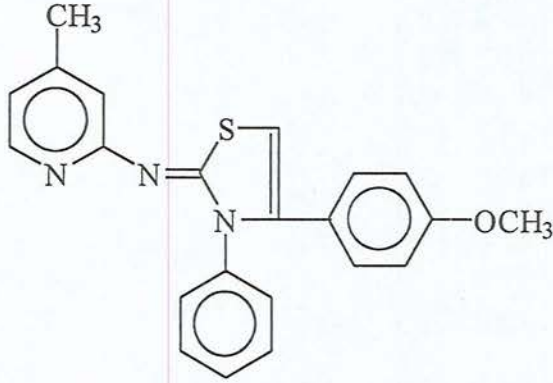
Verim	: % 78		
Erime Derecesi	: 142 °C		
Analiz	: C ₂₁ H ₁₆ BrN ₃ S için		
Hesaplanan	: C: 59.7182	H: 3.8192	N: 9.9494
Bulunan	: C: 59.7160	H: 3.8195	N: 9.9457

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3235 (N-H), 1625 (C=N), 1587 (C=C aromatik), 1176 (C=S)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.3 (3H, s, CH₃), 6.8-8.0 (12H, m, aromatik protonlar), 8.2 (1H, s, tiyazolin 5-H)

MS (ES⁺): m/z: 423 (M+1)

4.2.4. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-(4-metoksifenil)-4-tiyazolin (M-4)



N-(4-Metil-2-piridinil)-N'-feniltiyöre (0.002 mol) ile α -bromo-4'-metoksiasetofenon (0.002 mol) kullanılarak genel sentez yöntemine göre elde edildi.

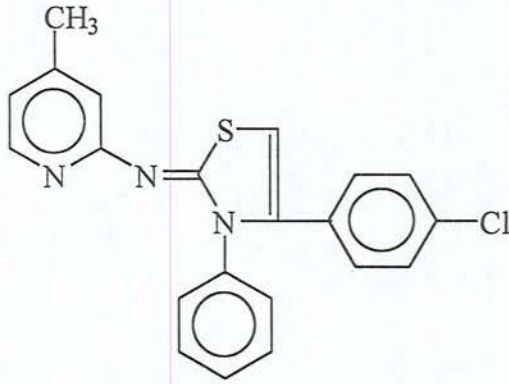
Verim	: % 83		
Erime Derecesi	: 220 °C		
Analiz	: C ₂₂ H ₁₉ N ₃ OS için		
Hesaplanan	: C: 70.7503	H: 5.1278	N: 11.2517
Bulunan	: C: 70.7522	H: 5.1262	N: 11.2500

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3175 (N-H), 1635 (C=N), 1587 (C=C aromatik), 1149 (C=S)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.4 (3H, s, CH₃), 3.7 (3H, s, OCH₃), 6.8 (2H, d (J=8.7 Hz), fenil 2'-H, 6'-H), 7.1 (2H, d (J=8.65 Hz), fenil 3'-H, 5'-H), 7.1-7.5 (8H, m, aromatik protonlar), 8.3 (1H, s, tiyazolin 5-H)

MS (ES⁺): m/z: 374 (M+1)

4.2.5. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-(4-klorofenil)-4-tiyazolin (M-5)



N-(4-Metil-2-piridinil)-N'-feniltiyöüre (0.002 mol) ile α -bromo-4'-kloroasetofenon (0.002 mol) kullanılarak genel sentez yöntemine göre elde edildi.

Verim	: % 81		
Erime Derecesi	: 210 °C		
Analiz	: C ₂₁ H ₁₆ ClN ₃ S için		
Hesaplanan	: C: 66.7439	H: 4.2685	N: 11.1200
Bulunan	: C: 66.7457	H: 4.2682	N: 11.1200

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3236 (N-H), 1625 (C=N), 1587 (C=C aromatik), 1176 (C=S)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.4 (3H, s, CH₃), 7.2 (2H, d (J=6.77 Hz), fenil 2'-H, 6'-H), 7.5 (2H, d (J=6.79 Hz), fenil 3'-H, 5'-H), 7.0-7.6 (8H, m, aromatik protonlar), 8.2 (1H, s, tiyazolin 5-H)

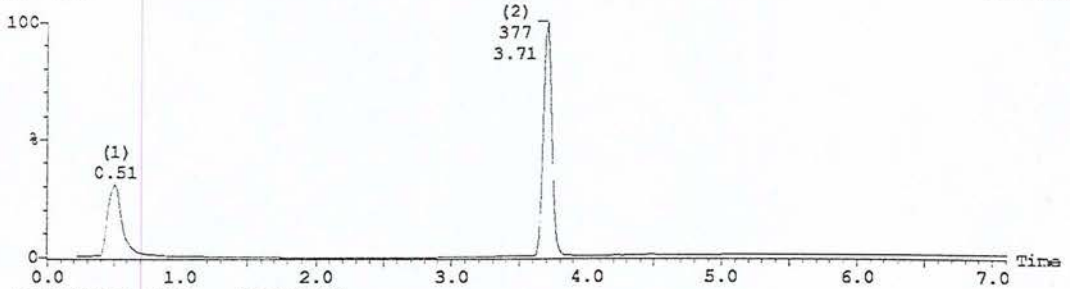
MS (ES⁺): m/z: 378.2 (M+1)

Sample Report (continued):

Sample 98

DAD: TIC

6.3e+007

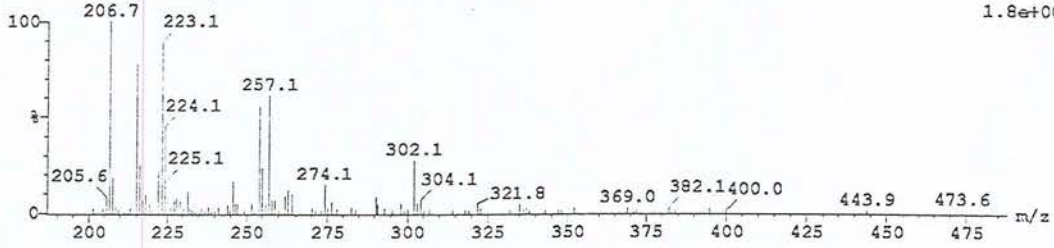


Peak Number	Time	Area %Total
1	0.51	34.58
2	3.71	65.42

PeakID	Time	Mass Found	BPM
1	0.51	206.7	206.7

Combine (24:29-6:9)

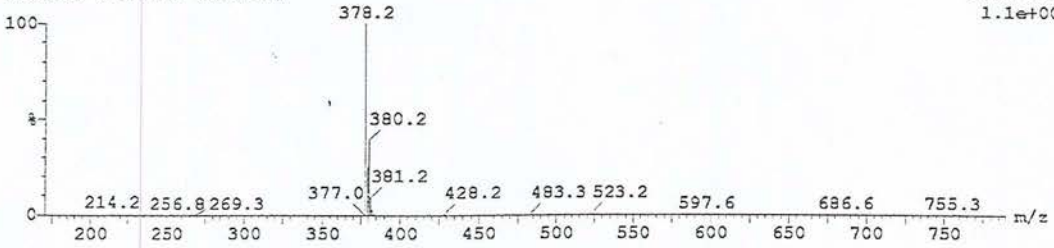
1:MS ES+
1.8e+004



PeakID	Time	Mass Found	BPM
2	3.71	377.08	378.2

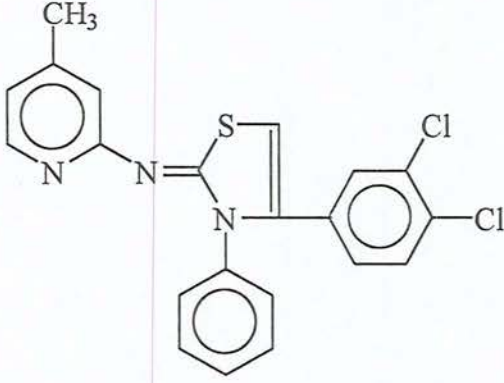
Combine (198:204-187:190)

1:MS ES+
1.1e+006



Şekil 4.10.: M-5' e ait MASS Spektrumu

4.2.6. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-(3,4-diklorofenil)-4-tiyazolin (M-6)



N-(4-Metil-2-piridinil)-N'-feniltiyöre (0.002 mol) ile α -bromo-3',4'-dikloroasetofenon (0.002 mol) kullanılarak genel sentez yöntemine göre elde edildi.

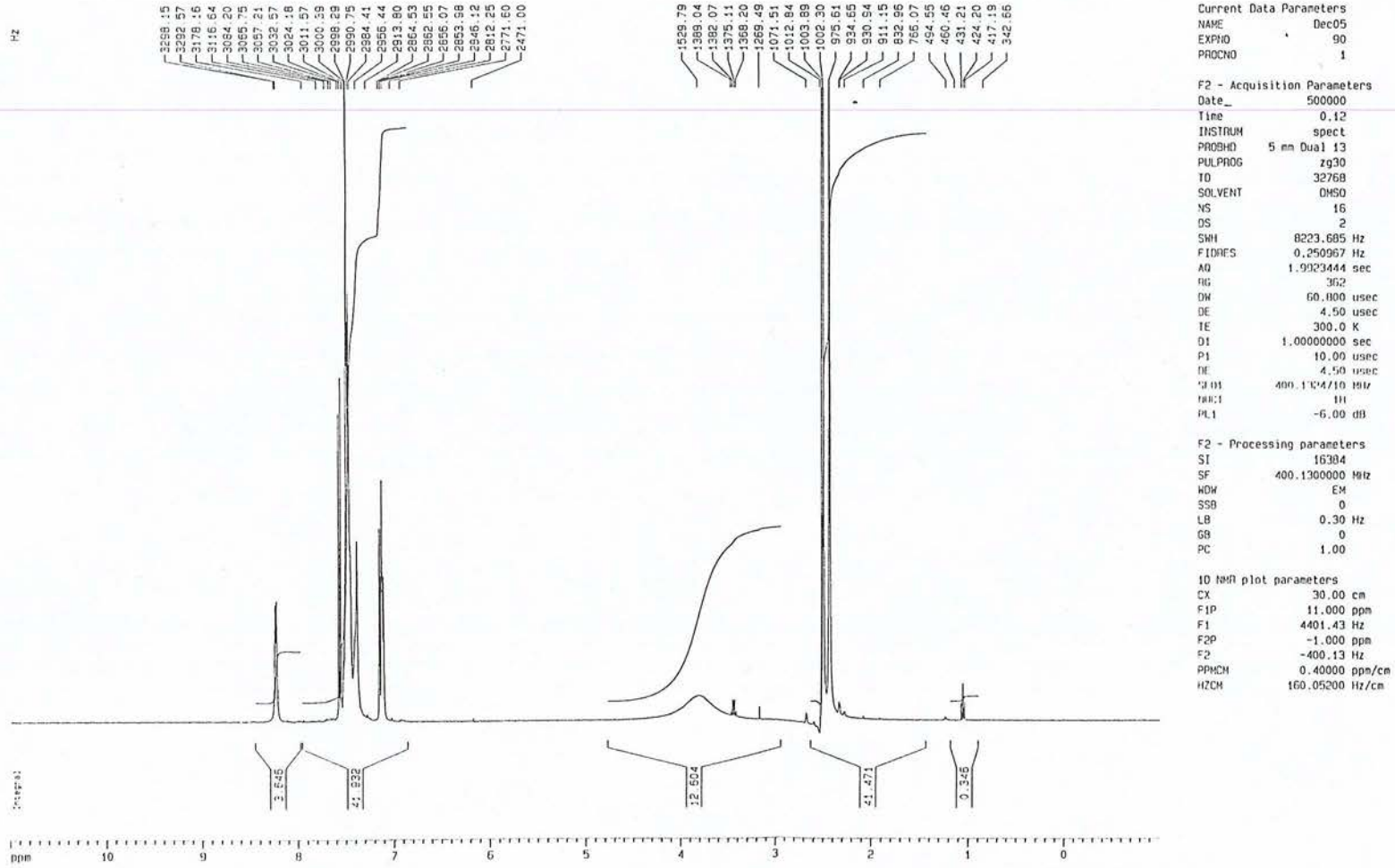
Verim	: % 83		
Erime Derecesi	: 195-200 °C		
Analiz	: C ₂₁ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ S için		
Hesaplanan	: C: 61.1679	H: 3.6670	N: 10.1910
Bulunan	: C: 61.1673	H: 3.6638	N: 10.1907

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3237 (N-H), 1631 (C=N), 1565 (C=C aromatik), 1137 (C=S)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.4 (3H, s, CH₃), 7.0-7.6 (11H, m, aromatik protonlar), 8.2 (1H, s, tiyazolin 5-H)

MS (ES⁺): m/z: 412.2 (M+1)

Şekil 4.1.1.: M-6' ya ait NMR Spektrogramu

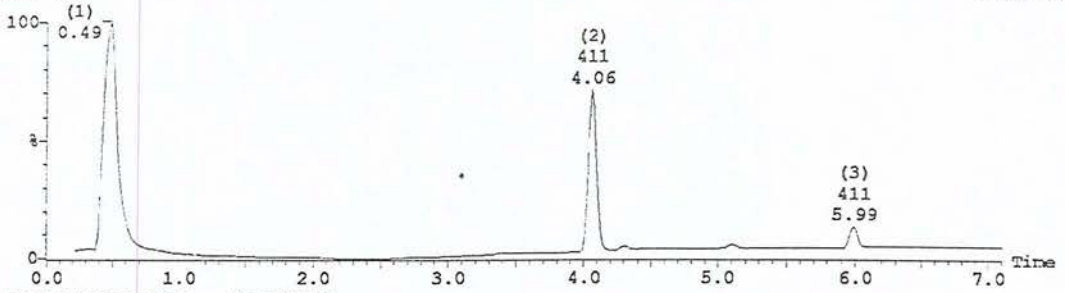


Sample Report (continued):

Sample 86

DAD: TIC

1.9e+007

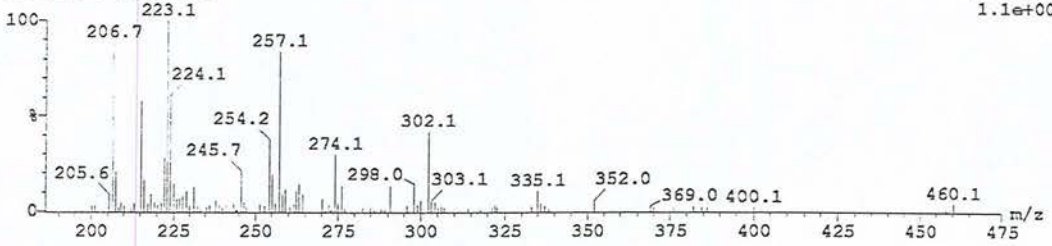


Peak Number	Time	Area %Total
1	0.49	69.19
2	4.06	27.51
3	5.99	3.29

Peak ID Time Mass Found BPM
1 0.49 223.1

Combine (23:28-6:9)

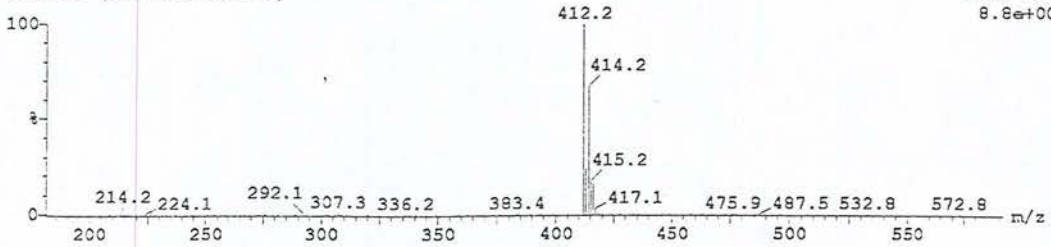
1:MS ES+
1.1e+004



Peak ID Time Mass Found BPM
2 4.06 411.04 412.2

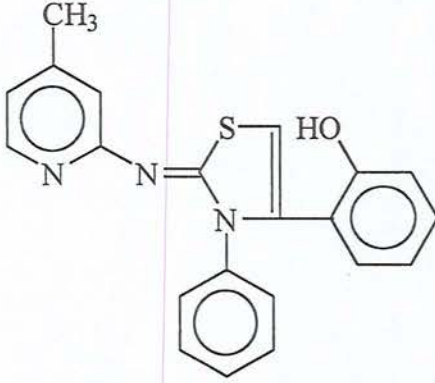
Combine (217:223-209:212)

1:MS ES+
8.8e+004



Şekil 4.12.: M-6' ya ait MASS Spektrumu

4.2.7. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-(2-hidroksifenil)-4-tiyazolin (M-7)



N-(4-Metil-2-piridinil)-N'-feniltiyöre (0.002 mol) ile 2-(α -kloroasetil)-fenol (0.002 mol) kullanılarak genel sentez yöntemine göre elde edildi.

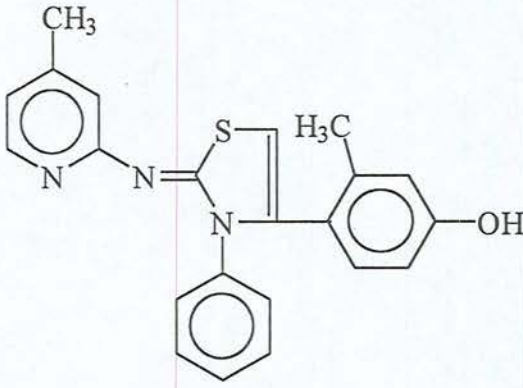
Verim	: % 79		
Erime Derecesi	: 162 °C		
Analiz	: C ₂₁ H ₁₇ N ₃ OS için		
Hesaplanan	: C: 70.1686	H: 4.7686	N: 11.6906
Bulunan	: C: 70.1649	H: 4.7681	N: 11.6892

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3272 (N-H), 1635 (C=N), 1585 (C=C aromatik), 1145 (C=S), 3490 (O-H)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.3 (3H, s, CH₃), 6.8-8.1 (12H, m, aromatik protonlar), 8.2 (1H, s, tiyazolin 5-H), 11.3 (1H, s, OH)

MS (ES⁺): m/z: 360 (M+1)

4.2.8. 2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-[(2-metil-4-hidroksi)fenil]-
4-tiyazolin (M-8)



N-(4-Metil-2-piridinil)-N'-feniltiyöüre (0.002 mol) ile 4-(α -kloroasetil)-3-metilfenol (0.002 mol) kullanılarak genel sentez yöntemine göre elde edildi.

Verim	: % 88		
Erime Derecesi	: 227-229 °C		
Analiz	: C ₂₂ H ₁₉ N ₃ OS için		
Hesaplanan	: C: 70.7503	H: 5.1278	N: 11.2517
Bulunan	: C: 70.7541	H: 5.1265	N: 11.2510

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3235 (N-H), 1638 (C=N), 1585 (C=C aromatik),
1145 (C=S), 3472 (O-H)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.3 (3H, s, CH₃), 6.9-8.0 (11H, m,
aromatik protonlar), 8.2 (1H, s, tiyazolin 5-H), 11.5 (1H, s, OH)

MS (ES⁺): m/z: 374 (M+1)

4.3. Antimikrobiyal Etki Çalışmaları

Kullanılan Mikroorganizmalar: Mikrodilüsyon yönteminde, *Esheria coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Proteus vulgaris* (NRRL B-123), *Enterobacter aerogenes* (NRRL 3567), *Salmonella typhimurium* (NRRL B-4420) ve *Candida albicans* (Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir) mikroorganizmaları kullanılmıştır. Liyofilize halde saklanan kültürler Mueller Hinton Broth (Merk) ortamında 35°C de canlandırılmış, daha sonra Mueller Hinton Agar (Acumedia) içeren petri kaplarına tek koloni ekimi yapılarak suşların saflığı kontrol edilmiştir. Besi yeri üzerindeki saf koloniler bir öze yardımıyla yatık agarlara çekilmiş ve +4°C' de muhafaza edilmişlerdir.

Mikrodilüsyon Yöntemi: 2 mg test edilecek bileşik 2 ml metanolde çözülerek önce stok çözeltisi 1:1 oranında dilüsyonları hazırlanmıştır. Bunun için stok çözeltisinden 850 µl alınarak, içinde aynı miktarda steril distile su bulunan Ependorf tüplerine transfer edilmiştir. İlk tüpteki solüsyon 11 kez dilüe edilerek 1/1024 oranına kadar seyreltmeler yapılmıştır. Daha sonra her dilüsyondan mikrotitrasyon petriyeri yuvalarına (mikrotiter) 100' er µl ilave edilmiştir. Sonraki aşamada dilüsyonların üzerine 100 µl Mac Farland (No: 0.5) standard solüsyon yoğunluğuna göre ayarlanmış bakteri süspansiyonu ilave edilerek 37°C' de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Bu süre sonunda üremenin olmadığı en düşük madde konsantrasyonuna sahip ilk çukur minimum inhibe edici konsantrasyon (MIC) olarak belirtilmiştir⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾. Bakteriler için Kloramfenikol süksinat, C. Albicans için Ketokonazol standard bileşik olarak kullanılmış, test edilen bileşiklerin etkisi bu maddelerle karşılaştırılmıştır. Ayrıca test sonuçlarını değerlendirirken doğrulama yapmak için yalnızca mikroorganizmaların bulunduğu çukur serisi ile sadece test edilen bileşik dilüsyonlarının bulunduğu çukur serileri kontrol amacıyla kullanılmıştır.

Mikroorganizma	Suř	E-1	E-2	M-1	M-2	M-4	M-5	M-6	Kloramfenikol süksinat	Ketokonazol
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	125	31.25	31.25	62.5	62.5	31.25	31.25	62.5	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538	250	31.25	62.5	62.5	31.25	31.25	62.5	7.81	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	125	62.5	62.5	125	125	250	62.5	250	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	NRRL 3567	62.5	31.25	250	125	62.5	31.25	31.25	62.5	-
<i>Proteus vulgaris</i>	NRRL 123	31.25	31.25	31.25	62.5	31.25	250	31.25	31.25	-
<i>Salmonella typhimurium</i>	NRRL 4420	125	62.5	125	62.5	125	250	31.25	62.5	-
<i>Candida albicans</i>	O. G. Ü. Tıp	62.5	31.25	15.62	62.5	31.25	31.25	15.62	-	125

*Sonaçlar MIC (µg/ml) olarak verilmiştir.

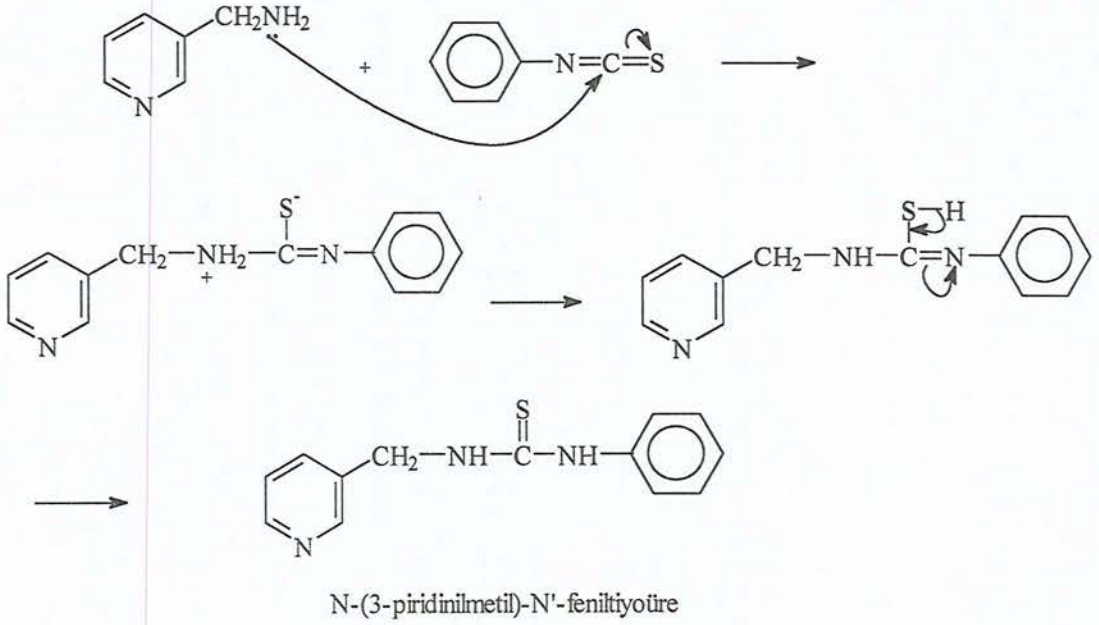
Tablo 4.1.: Bileşikler İçin Elde Edilen Minimal İnhibasyon Konsantrasyonu
(MİK) Değerleri*

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

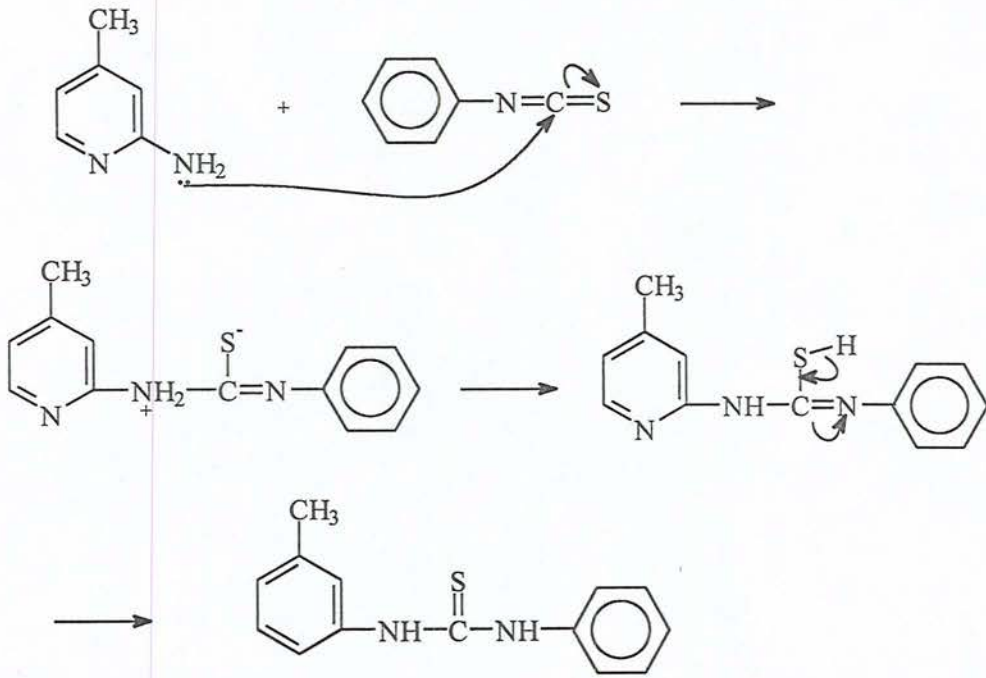
DENEYSEL KISIM

Tez kapsamında, ana yapısını tiyazolin çekirdeğinin oluşturduğu sekiz adet 2-[(piridin-3-il)metilimino]-3-fenil-4-(süstitüfenil)-4-tiyazolin ve 2-[(4-metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-(süstitüfenil)-4-tiyazolin türevleri sentezlendi.

Sonuç ürünlerinin sentezi iki basamakta gerçekleştirildi. İlk basamakta, aminopiridin türevleri ile fenil izotiyosiyanat reaksiyona sokularak N-piridin-N'-feniltiyöre türevleri elde edildi(Şema 5.1. ve 5.2.)



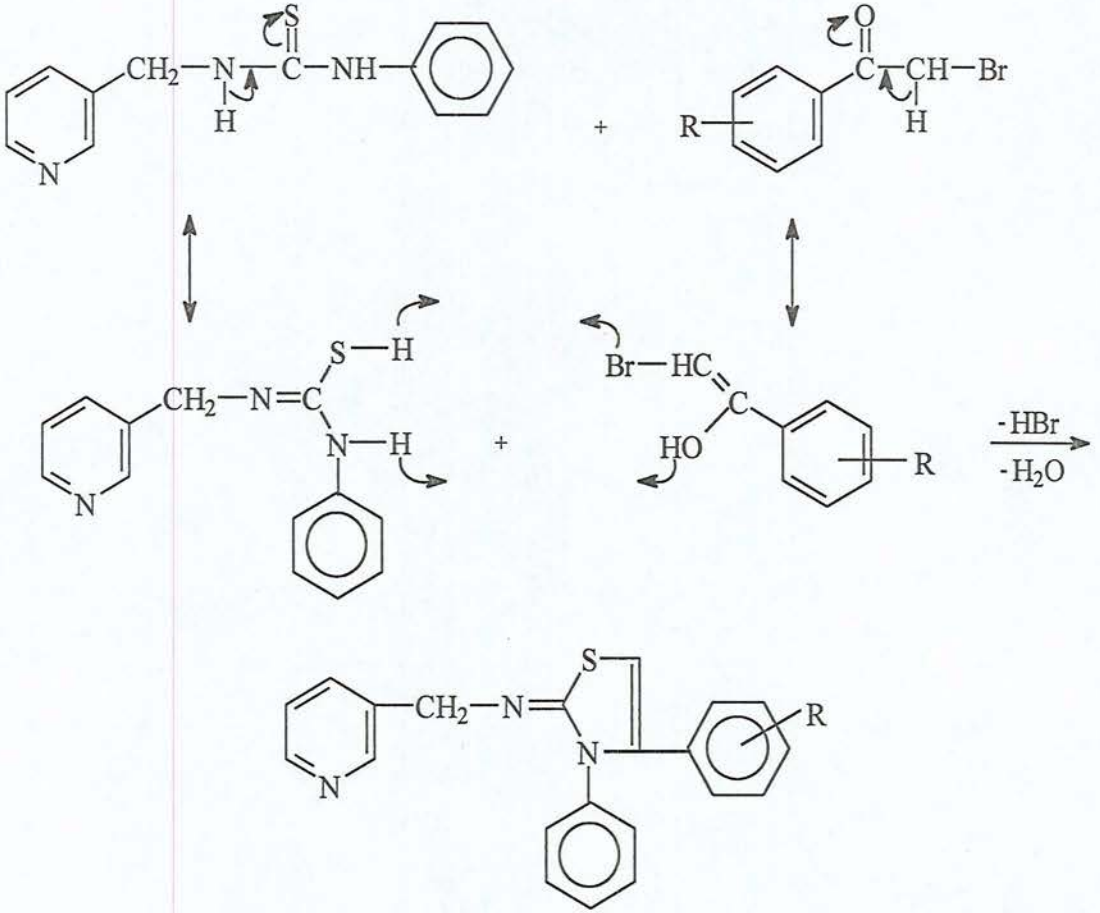
Şema 5.1.



N-(4-metil-2-piridinil)-N'-feniltiyöre

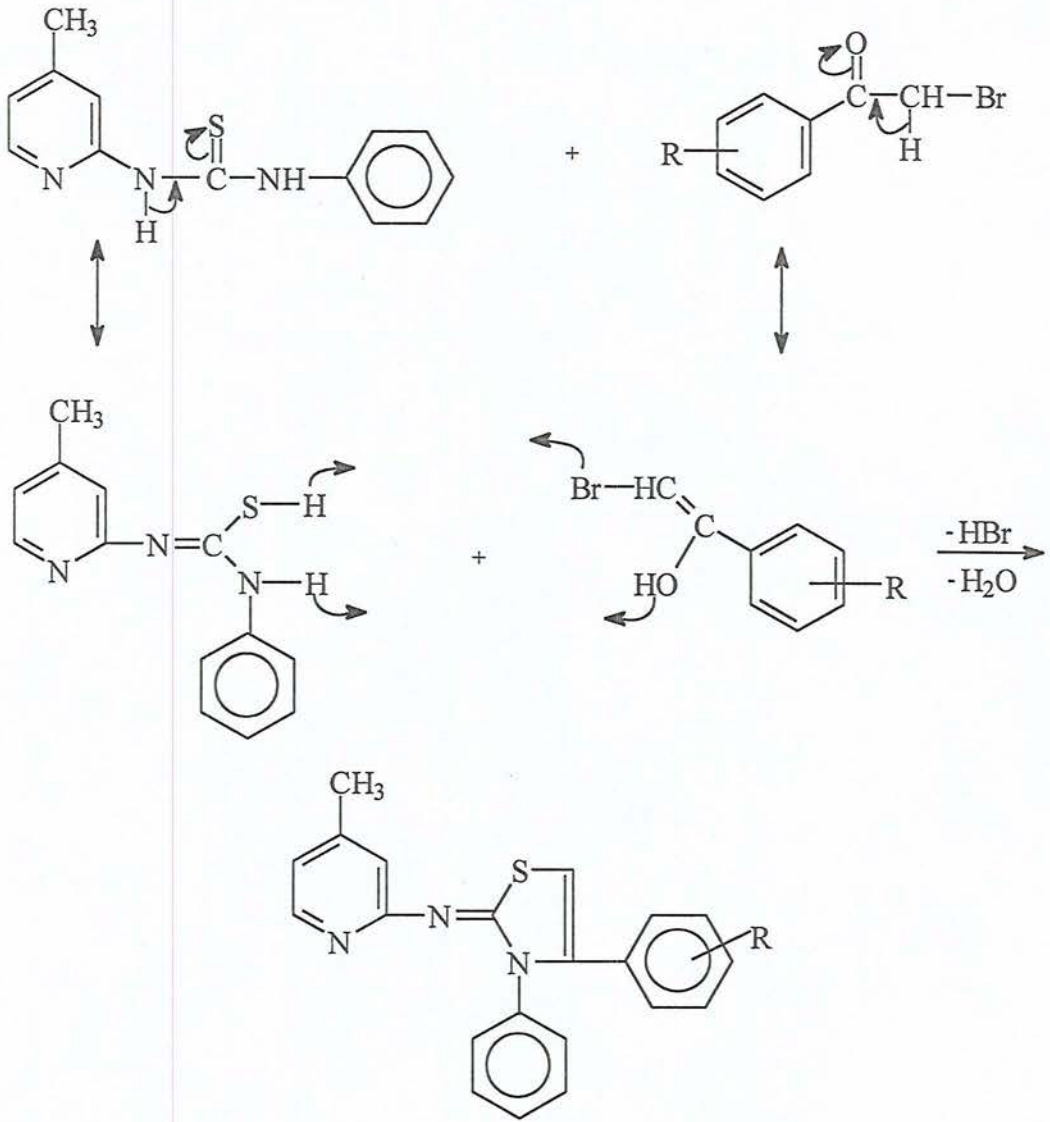
Şema 5.2.

İkinci basamakta ise, N-piridin-N'-feniltiyörelere α -halojenoasetofenon türevleri ile reaksiyonundan piridiniliminotiyazolin türevleri sentez edildi. (Şema 5.3. ve 5.4.)



2-[(Piridin-3-il)metilimino]-3-fenil-4-sübstitüfenil-4-tiyazolin

Şema 5.3.



2-[(4-Metilpiridin-2-il)imino]-3-fenil-4-sübstitüefenil-4-tiyazolin

Şema 5.4.

Bu yöntem tiyazolin-2-imino türevlerinin elde edilisinde denenen diğer yöntemlere göre daha verimli ve daha kısa sürede sonuçlandığı için tercih edildi. Sonuç ürünleri kristallendirme ile saflaştırılmış ve saflık kontrolleri İTK ile yapılmıştır.

SPEKTROSKOPİK ANALİZ SONUÇLARI

Bileşiklerin yapıları elementel analiz, IR, NMR, ve MASS spektroskopik verileri ile aydınlatıldı.

IR verilerinde, N-H bandları $3175-3272\text{ cm}^{-1}$, C=N bandları $1625-1642\text{ cm}^{-1}$ ve aromatik C=C bandları $1550-1594\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlenmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ verilerinde, 3-metiliminopiridin türevinde metilen grubuna ait absorpsiyonlar 4.8 ppm , aromatik protonlar $7.1-8.6\text{ ppm}$ civarında gözlenirken piridin-2-imino türevlerinde piridin halkasındaki metil grubu $2.3-2.4\text{ ppm}$, aromatik protonlar $6.8-8.1\text{ ppm}$ civarında genelde multiyet, 4-(4-sübstitüefenil) türevlerinde dublet şeklinde gözlenmiştir. Tiyazolin yapısının 5. konumundaki proton $8.2-8.3\text{ ppm}$ civarında tüm türevlerde belirgin bir şekilde gözlenmiştir.

MASS verilerinde, bileşikler için spektrumunda gözlenen bağıl bolluğu büyük olan piklerin beklenen fragmanlara ait olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Mass spektrum verilerinde görülen HPLC spektrumu, bileşiklerin % saflık oranlarını göstermektedir.

ANTİMİKROBİYAL ETKİ SONUÇLARI

Bileşiklerin antimikrobiyal etki testlerinde, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*, *P. vulgaris*, *S. typhimurium*, *C. albicans* kullanılmıştır.

Yapılan testler sonucunda literatürde de sıkça rastlanılan tiyazolinlerin antifungal etkisi, özellikle M-1 ve M-6 bileşiklerinde de gözlenmiş ve bu bileşiklerin *C. albicans* üzerinde kayda değer inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir. Buna göre ketokonazol için bulunan 125µg/ml değeri M-1 ve M-6 bileşikleri için 15.62µg/ml; E-2, M-4 ve M-5 bileşikleri için 31.25µg/ml ve E-1, M-2 bileşikleri için ise 62.5µg/ml olarak bulunmuş ve ketokonazolden daha aktif oldukları gözlenmiştir. Ayrıca

E. coli üzerine E-2, M-1, M-5, M-6,

P. aeruginosa üzerine E-2, M-1, M-6,

E. aerogenes üzerine E-2, M-5, M-6,

P. vulgaris üzerine E-1, E-2, M-1, M-4, M-6,

S. typhimurium üzerine M-6, bileşiklerinin önemli antibakteriyel etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu etkiler kloramfenikol süksinat ile bulunan değerlerden çok daha düşüktür. *P. Vulgaris* için bulunan E-1, E-2, M-1, M-4 ve M-6 bileşiklerin değerleri kloramfenikol süksinatın değeri ile eşdeğer bulunmuştur.

6. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. ERGENÇ, N., ÇAPAN, G., *Synthesis and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidone and 4-thiazoline derivatives.*, *Farmaco*, **49(6)**, 449-51 (1994).
2. GOERES, E., FAEHNDRICH, A., *Convulsive and anticonvulsive action of aliphatic and alicyclic sulfonamides.*, *Acta Biol. Med. Ger.*, **20(5)**, 641-53 (1968).
3. ENGELMANN, M., *Thiazoline compounds (local anesthetics)*, U. S. 2,027,030, Jan. 7.
4. DASH, B. C.; NANDI, B. B., *Synthesis of some 4-thiazolines from unsymmetrical thioureas and their fungicidal activity.*, *Nippon Noyaku Gakkaishi*, **3(4)**, 427-31 (1978).
5. DASH, B. C. and MAHAPATRA, G. N., *Search for new fungicides.*, *J. Proc. Inst. Chem. (India)*, **39(4)**, 178-82 (1967).
6. MAHAPATRA, G. N., *Synthesis of thiazoline compounds and the use of their mercurated derivatives as fungicides and bactericides.*, *J. Proc. Inst. Chemists (India)*, **31**, 113-17 (1959).
7. CIBA Ltd. Şti., *Thiazolines.*, Belg. 627278, July 18, 1963; Swiss Appl. Jan. 9, 1962; 33 pp.
8. ARTUR, B. (Bayer A.-G.), *S-(ω -Isocyanatoalkyl) thiocarboxylates.*, *Ger. Offen.* **2**, 145514 (Cl. C 07c, A 611), 15 Mar 1973, Appl. P 21 45 514.1, 11 Sep 1971; 16 pp.
9. KAUR, H., SANGAL, S. H., *Structural and fungicidal studies of thiazoline metal complexes.*, *J. Indian Chem. Soc.*, **71(10)**, 621-3 (1994).
10. DRABLOS, F., NICHOLSON, D. G., RONNING, M., *EXAFS study of zinc coordination in bacitracin A.*, *Biochim. Biophys. Acta*, **1431(2)**, 433-442 (1999).
11. VASILEV, G., IONOVA, P., *Synthesis, and herbicidal and growth regulating activity of some N-alkyl- and N'-pyridylthioureas.*, *Fiziol. Rast. (Sofia)*, **10(2)**, 40-9 (1984).
12. MEL'NIKOV, N. N., GRAPOV, A. F., RAZVODOSKAYA, L. V., POPOV, P. V., SEDYKH, A. S., SHAPOVALOVA, G. K., ABELTSEVA, G. M., SIFOROVA, T. A., NIKOLAEVA, T. A., GALITSINA, V. V., *Insecticide and acaricide.*, U.S.S.R. 524339 (Cl A01N9/36), 05 May 1978, Appl. 2,087,260, 25 Dec 1974. From *Otkrytiya, Izobret., Prom. Obraztsy, Tovarnye Znaki* 1978, **55(17)**, 183.

13. MIZZONI, R. H., and EISMAN, P. C. (Ciba Pharm. Products, Inc., Summit, N.J.), *Some thiazolines and thiazolidinones with antituberculous activity.*, J. Am. Chem. Soc. **80**, 3471-5 (1958).
14. YOSHIHIKO Y., *Chemotherapeutic studies in tuberculosis. LXX. Effect of 3-alkylthiazolone-2-sulfonilamide and allied substances on the growth inhibition of Mycobacterium tuberculosis.*, J. Pharm. Soc. Japan **72**, 16-17 (1952).
15. ANDREANI, A., RAMBALDI, M., BONAZZI, D., LELLI, G., BOSSA, R., GALATULAS, I., *Substituted 6-phenylimidazo[2,1-b]-thiazoles and thiazolines as potential cardiotoxic agents.*, Eur. J. Med. Chem. -Chim. Ther., **19(3)**, 219-22, (1984).
16. JUNJI, S., YASUO, K., TATSUYA, I., TATSUFUMI, I., *Domestic acaricides containing oxa-or thiazoline derivatives.*, POT Int. Appl. WO 93 25,079 (Cl. A01N43/76), 23 Dec 1993, Jp Appl. 92/177,737, 12 Jun 1992; 27 pp.
17. KIYOTANI, Y., YAMAGUCHI, T., ISHIHAMA, H., OTA, T., *Preparation of thiazoles as antiulcer agents and liver-disease therapeutics.*, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,203,672 [88,203,672] (Cl. C07D277/04). 23 Aug 1988, Appl. 87/35,705, 20 Feb 1987; 45 pp.
18. GAWRON, O., and KEIL J., *Competitive inhibition of acetylcholinesterase by several thiazolines and oxazolines.*, Arch. Biochem. Biophys. **89**, 293-5 (1960).
19. SAKUTA, M., YONEDA, T., NISHIMURA, M., SHIRAIISHI, T., *Potent antitumor agents with low toxicity.*, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 05 58,894 [93 58,894] (Cl. A61K31/425). 09 Mar 1993, Appl. 91/215,448, 27 Aug 1991; 26 pp.
20. UCHIKUGA, S., NARUTOMI, Y., OSAWA, Y., *Sunscreens containing thiazoline derivatives.*, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62 22,711 [87 22,711] (Cl. A61K7/42), 30 Jan 1987, Appl. 85/161,267, 23 Jul 1985; 17 pp.
21. BLOOM, M. S., NEWLANDI G. C. (Eastman Kodak Co.), *Ultraviolet light-stabilized poly-1-olefin compositions.*, U. S. 3,391,106 (Cl. 260-45.8), 02 Jul 1968, appl. 13 Aug 1965; 4 pp.
22. JASINSKI, D. R., MARTIN, W. R., HOELDTKER, R., *Dependence-producing properties of GPA-1657, profadol and propiram in man.*, Clin. Pharmacol. Ther. **12(4)**, 613-49 (1971).
23. CHICHIBABIN, A. E., ZEIDE, O. A., *New reaction for compound containing the pyridine nucleus.*, J. Russ. Phys. Chem. Soc. **46**, 1216-36 (1914).

24. CHICHIBABIN, A. E., OSSETROWA, E. D., *γ*-Phenylazo- α - α' -diaminopyridine., J. Am. Chem. Soc. **56**, 1711-13 (1934).
25. LIEBERMANN, D., MOYEUX, M., RIST, N., GRUMBACH, F., *Preparation of new thioamides of pyridine with antitubercular activity.*, Compt. Rend. **242**, 2409-12, (1956).
26. MIYATAKE, K., ICHIMURA, S., NAGASAKI, S. and HOJI, K., *Synthesis of compounds related to isonicotinic acid hydrazide. III. Antitubercular compounds.*, J. Pharm. Soc. Japan **75**, 1066-9 (1955).
27. FOX, H. H., GIBAS, J. T., *Synthetic tuberculostats. VI. Alkyl derivatives of isonicotinicotinoylhydrazine.*, J. Org. Chem. **18**, 994 (1953).
28. URBANSKI, T., BIERNACKI, Z., GURNE, D., URBANSKI, J., HALSKI, L., MIODUSZEVSKA, M., SERAFINOWA, B., ZELASKO, D., *Preparation of isonicotinic acid hydrazide.*, Roczn. Chem. **27**, 161-6 (1953).
29. KRISHNA, R. P. V., RAO, G. B. B., MURTI, P. S., *Colorimetric determination of microgram quantities of isonicotinic acid hydrazide (isoniazid).*, Microchim. Acta 979-84, (1974).
30. GILMAN, H., BROADBENT, H. S., *Synthesis of some substituted 2-thiouracils.*, J. Am. Chem. Soc. **70**, 2755-8 (1948).
31. WIBAUT, J. P., ARENS, J. F., *Derivatives of pyridine and quinoline. XLVIII. The preparation of 4-ethylpyridine from pyridine, acetic anhydride, acetic acid and zinc dust; the chemical reactions that take place and the intermediate products that are formed hereby.*, Rec. Trav. Chim. **60**, 119-37 (1941).
32. BAVIN, E. M., JAMES, B., KAY, E., LAZARE, R., SEYMOUR, D. E., *The antibacterial activity of Mycobacterium tuberculosis of o-hydroxybenzalisonicotinoylhydrazone.*, J. Pharm. And Pharmacol. **7**, 1032-7 (1955).
33. WINTERBOTTOM, R., *Sulfanilyl derivatives of pyridine and quinoline amines.*, J. Am. Chem. Soc. **62**, 160-1 (1940).
34. DOHRN, M., DIEDRICH, P., *Therapeutic azo derivatives of the heterocyclic series.*, June 7, See Ger. 543,288(CA: 26, 2470).
35. BROWNING, C. H., COHEN, J. ELLINGWORTH, B., S. and GULBRANSEN, R., *Antiseptic action of the styrylpyridines and styrylquinolines.* Brit. Med. J. II, 326, 1923.
36. JOHNSTON, A. R., *The toxic effects of amines.* J. Infectious Diseases **42**, 473-84, (1928).

37. STILLER, E. T., KERESZTESY, J. C. and STEVENS, J. R., *The structure of Vitamin B₆*. J. Am. Chem. Soc., **61**, 1237, (1939).
38. CHEMISCHE, Fabrik von Heyden A. G., *Substituted aminopyridine.*, Ger. 596730, May 9, 1934 (Cl. 12q. 1.01).
39. REITMANN, J., *Pyridine compounds with analeptic action.*, Forschungstätten I. G. Farbenind. **3**, 399-402, (1936).
40. HANN, R. M. and REID, E. E., *Isomeric 2-iminotolyl-3-tolyl-4-p-chloro- and p-bromo-phenyl-4-thiazolines.*, J. Am. Chem. Soc. **55**, 4498-5000 (1933).
41. ZHDANOW, Yu. A. and DOROFEENKO, G. N., *Heterocyclic carbon-carbon derivatives of the carbohydrates.*, Uspekhi Khim. **27**, 179-92 (1958).
42. HOFFMANN, F. W., Am. Rev. Tuber. Pulmonary Diseases **77**, 703 (1958).
43. MURAV'EVA, K. M. and SHCHUKINA, M. N., *Synthesis and rearrangements in the thiazolinimine series. II Condensation of ω-bromoacetophenone with N-phenyl-N'-acylthioureas.*, Zhur. Obshchei Khim. **30**, 2334-40 (1960).
44. DENES, V. I., CIURDARU, G. and FARCASAN, M., *Methylene bases of heterocycles. V. Rearrangements of thiocarboxylic esters. A. new route to 4-thiazolines.*, Rev. Roumaine Chim. **9**(5), 375-81 (1964); cf. CA 61, 3086c.
45. KHARIDIA, S. P. and TRIVELDI, J. J., *Thiazolines. Synthesis of 3-(substituted-benzyl)-2-(substitutedbenzyl)imino-4-aryl-4-thiazoline hydrobromides.*, J. Indian Chem. Soc. **42**(9), 647-8 (1965).
46. BORISEVICH, A. N., SHULEZHKO, S. A. and PELKIS, P., *Aryl amides of substituted thioacetic acid. III. Cyclization of aryl amides thioacetic acid.*, Khim. Geterotsikl. Soedin., Akad. Nauk Latv. SSR 1966(3), 368-71; cf. CA 63, 11536e
47. KOPYLOVA, B. V., KHASANAVO, M. N., FREIDLINA, R. Kh., *Interaction of thiourea and N,N'-diphenylthiourea with compounds containing sulfur-halogen and nitrogen-halogen bonds.*, Uzb. Khim. Zh, **12**(2), 29-34 (1968).
48. WINFRIED, H., INGELORE, M., *Reactions of diazo ketones. VIII. Synthesis of some 2-arylimino-3,4-diarylthiazolines.*, J. Prakt. Chem., **311**(4), 684-6 (1969).
49. FEDOSEEV, V. M., *Thiazolines and thiazines as a new type of radioprotective compounds.*, Vopr.Sovrem. Radiats. Farmakol., M. 1980, 10-30. From Ref. Zh., Radiats. Biol. 1980, Abstr. No. 87080.

50. ITO, Y., INUBUSHI, Y., ZENBAYASHI, M., TOMITA, S., SAEGUSA, T., *Synthetic reactions by complex catalysts. XXXI. Novel and versatile method of heterocycle synthesis.*, J. Amer. Chem. Soc., **95**(13), 4447-8 (1973).
51. MORTON, A. A., *Chem. Heterocyclic Comp. S: 185-228*, McGraw-Hill Book Company, Newyork (1946).
52. HANTZSCH, A., *Die Constitution der synthetisch erhaltenen Pyridin derivative Und der Isocinchomeronsaure.*, Chem. Ber., **18**, 1744 (1885).
53. DURKOPF, E., *Eine modificirte Methode zur Darstellung von Pyridinbasen.*, Chem. Ber., **20**, 444, (1887).
54. DURKOPF, E. and SCHLAUGH, M., *Ueber ein Parvolin.*, Chem. Ber., **21**, 832 (1888).
55. DURKOPF, E. and GOTTSCH, H., *Ueber Pyridinderivate aus Propionaldehydammoniak und Propionaldehyd.*, Chem. Ber., **23**, 685 (1890).
56. PITINI, A., *Pharmacology of the aminopyridines. I. A-Aminopyridine and its acetyl derivative.*, Ann. Chim. Applicata **2**, 213-7 (1994).
57. JEPHCOTT, C. M., *Friedel and Crafts' reaction in the pyridine series.*, J. Am. Chem. Soc., **50**, 1189 (1928).
58. HINKEL, L. E., AYLING, E. E. and MORGAN, Wm. H., *Substituted aromatic aldehydes in Hantzsch' s pyridine condensation. II Methyl-and nitrobenzaldehydes.*, J. Chem. Soc., 1835-41; cf. CA. 23, 3471 (1931).
59. HINKEL, L. E., AYLING, E. E. and MORGAN, Wm. H., *Substituted aromatic aldehydes in Hantzsch' s pyridine condensation. III. Nitromethoxy- and nitrohydroxybenzaldehydes.*, J. Chem. Soc., 1112-8; cf. CA. 25, 5426 (1932).
60. KERESZTESY and STEVENS, Proc. Exptl. Biol. Med., **38**, 64 (1938).
61. HAWARTH, J. W., HEILBRON, I. M. and HEY, D. H., *Arylpyridines. Part I. Phenylpyridines and Nitrophenylpyridines.*, J. Chem. Soc. 349-355 (1940).
62. BUTTERWORTH, E. C., HEILBRON, I. M. and HEY, D. H., *Arylpyridines. Part II. Some substituted phenylpyridines.*, J. Chem. Soc., 355-58 (1940).
63. SPENCE, B. J., *The infra-red absorption spectra of some alkaloids.*, Astrophys. J., **39**, 243-63 (1945).

64. KATRITZKY, A. R., *Infrared absorption of Heteroaromatic and benzenoid six membered, monocyclic nuclei. Part V. The correlation of intensities of CC and CN ring stretching frequencies with charge disturbance in the ring.*, J. Chem. Soc., 4162 (1958).
65. KHURANA, O. P., GAUBA, J. D., TYAGI, J. S., TANEJA, B. D., *Synthesis of some new pyridyl and thiazolyl thioureas.*, Chem. Era, **14**(9), 383-6 (1978).
66. VASILEV, G., IONOVA, P., *Synthesis, chemical structure and cytokinin activity of some N-alkyl- and N'- α -methylpyridylthioureas.*, Biochem. Physiol. Pflanz., **172**(4), 391-400 (1978).
67. KHURANA, O. P., TYAGI, J. S., TANEJA, A. D., *Ionization constants of some new substituted pyridyl thioureas.*, J. Indian Chem. Soc., **58**(7), 722-4 (1981).
68. KHURANA, O. P., TYAGI, J. S., TANEJA, A. D., *Effect of temperature on ionization constants of some pyridyl substituted thioureas.*, Indian J. Chem. Sect., **19A**(12), 1207-9 (1981).
69. KHURANA, O. P., TYAGI, J. S., TANEJA, A. D., *Effect of solvents on the spectra of some N'-2-(substituted pyridyl)-N-substituted thioureas.*, J. Chin. Chem. Soc. (Taipei), **29**(3), 185-95 (1982).
70. KASCHERES, A., UENO, M., *Preferred conformations of some 2-pyridyl substituted thiourea derivatives. A reinvestigation of NMR spectral data.*, J. Heterocycl. Chem., **28**(8), 2057-8 (1991).
71. GUTHIKONDA, R. K., HAGMANN, W. K., MACCOSS, M., SHAH, S. K., DURETTE, P. L., *Substituted 2-acylamino-pyridines as inhibitors of nitric oxide synthase.*, PCT Int. Appl. WO 96 18,617 (Cl. C07D213/75), 20 Jun 1996, US Appl. 353,859,12 Dec 1994; 79 pp.
72. GILL, N. S., JAMES, K. B., LIONS, F. and POTTS, K. I., *β -Acylethylation with ketonic Mannich bases-synthesis of some diketones, ketonic sulfides, nitro ketones and pyridines.* J. Am. Chem. Soc., **74**, 4923-8(1952).
73. BOSSART, F., MEYER, H. and WEHINGER, E., *4-Aryldihydropyridines, a new class of highly active calcium antagonists.*, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **20**, 762 (1981).
74. BAUMGARTEN, P. and DORNOW, A., *Übereine Synthese von 2,3-Derivaten des Pyridins.*, Chem. Ber., **72**, 563 (1939).

75. NATIO, T., YOSHIKAWA, T., ISHIKAWA, F., ISODA, S., OMURA, Y., AND TAKAMURA, I., *Chem. Pharm. Bull.*, 1965, 13, 869., Kondrat'eva, G. Ya. And Huan, C.-H., *Dokl. Akad. Nauk, SSR*, 1965, 164, 816 (*Chem. Abs.*, 1966, 64, 2079)
76. CLAUSON-KAAS, N. et al., *Acta Chem. Scand.*, 1955, 9, 1, 9, 14, 23 and 30; CLAUSON-KAAS, N., PETERSEN, J. B., SORESEN, G. O., OLSEN, G. AND JANSEN, G., *Acta Chem. Scand.*, 19, 1146, 1965.
77. COWPER, R.N., DAVIDSON, L. H., *o*-Bromoacetphenone., *Org. Synth. Col. Vol.*, 2, 480 (1943).
78. KROHNKE, F., Theory and practice of the halogenation of active methyl and methylene groups., *Chem. Ber.*, 69 B, 921-935 (1936).
79. ENGLER, C., ZIELKE, O. *Einige Weitere Derivatives des Acetophenones.*, *Chem. Ber.*, 22, 203-207 (1889).
80. LUTZ, R. E., ALLISON, R. K., ASHBURN, G., BAILEY, P. S., CLARK, M. T., CODINGTON, J. F., DEINET, A. J., FREEK, J. A., JORDAN, R. H., LEAKE, N. H., MARTIN, T. A., NICODEMUS, K. C., ROWLETT, R. J., SHEARER, N. H., SMITH, J. D. and WILSON, J. W., *Antimalarias. α -Phenyl- β -dialkylamino alcohols.*, *J. Org. Chem.* 12, 617-703 (1947); (CA 42 1225d).
81. JASTRZEBSKI, M. and SUSZKO, J. *Polyhalo derivatives of acetophenone.*, *Roczniki Chem* 13, 293-7 (1933).
82. FRIES, K, PFAFFENDORF, W., *Condensation product of coumaranone and transformation into oxindirubin.*, *Chem. Ber.*, 43, 212-219 (1910).
83. HIGGINBOTHAM, L., STEPHEN, H., *Coumaranone series (I) Prepn. Of 4-, 5- and 6- Methylcoumaran-2-ones, and Some Derivs. of o-, m- and p-Tolyloxyacetic Acids.*, *J. Chem. Soc.*, 117, 1534-1542 (1920).
84. SLATER, W., STEPHEN, K. H., *Some Derivatives of Figetol.*, *J. Chem. Soc.*, 117, 309-318 (1920).
85. SARKIS, G. Y., FAISAL, E. D., *Synthesis and spectroscopic properties of some new N,N'-disubstituted thioureas of potential biological interest.*, *J. Heterocycl. Chem.*, 22(1), 137-40 (1985).
86. KONEMAN, E. W., ALLEN, S. D., JANDA, W. M., SCHRECKENBERGER, P. C., WINN W. C., *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology.*, Lippincott-Raven Pub., Philadelphia, pp. 785-856 (1997).

87. JANSEN, A. M., *Antimicrobial Activities of Essential Oils.*, Literature Review, 7-12 (1987).
88. HADACEK, F., GREGER, H., *Testing of Antifungal Natural Products; Methodologies, Comparability of Results and Assay Choice.*, *Phytochem Anal.*, **11**, 137-147 (2000).