

BAZI 6-[N-(SÜBSTİTÜE TİYAZOL-2-İL)-2-
ASETAMİDO]-3-ARİL-2-TİYOKSO-2,3-
DİHİDROTİYAZOLO[4,5-d]PİRİMİDİN-
7(6H)-ON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz.Faten DALİ ALİ
Yüksek Lisans Tezi

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

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Faten DALI ALI'nin "Bazı 6-[N-(süstitüe tiyazolo-2-il)-2-asetamido]-3-aril-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevi bileşiklerin sentezi ve antimikrobiyal etkilerinin araştırılması" başlıklı Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki, Yüksek Lisans Tezi1 ..13.09.2024..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 Kurulunun.23.08.2024.tarih ve...24...sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürü



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI 6-[N-(SÜBSTİTÜE TİYAZOL-2-İL)-2-ASETAMİDO]-3-ARİL-2-TİYOKSO-2,3-DİHİDROTİYAZOLO[4,5-d]PİRİMİDİN-7(6H)-ON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz. Faten DALİ ALİ

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim dalı

Danışman: Prof. Dr. ŞEREF DEMİRAYAK

2004

Bu çalışmada, değişik 3-fenil-2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-onlarla 2-Kloro-N-(sübstitüe-2-tiyazolil)asetamidler reaksiyona sokularak bazı 6-[N-(sübstitüe tiyazol-2-il)-2-asetamido]-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.

Anahtar Kelimeler: 2-tiyokso-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on, antibakteriyel, antifungal.

SUMMARY

Master Thesis

SOME 6-[N-(SUBSTITUTED THIAZOLE-2-YL)-2-ACETAMIDO]-3-ARYL-2-THIOXO-2,3-DIHYDROTHIAZOLO[4,5-d]PYRIMIDINE-7(6H)-ON DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

Pharm.Faten DALİ ALİ

Anadolu University
Institute of Health Sciences
Department of Pharmaceutical Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. ŞEREF DEMİRAYAK

2004

In this study, some 6-[N-(substituted thiazol-2-yl)-2-acetamido]-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 2-chloro-N-(substituted 2-thiazolyl)acetamides.

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.

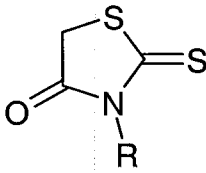
Key Words: 2-thioxo-2,3-dihydrothiazolo[4,5-d]pyrimidine-7(6H)-ones, antibacterial, antifungal.

İÇİNDEKİLER

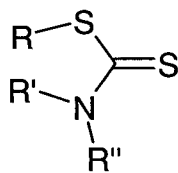
	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	3
3. DENEYSEL BÖLÜM	15
3.1. Materyal ve Yöntemler	15
3.1.1. Kullanılan aletler	15
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler	15
3.1.3. Elde edilen bileşiklerin analizi	16
3.2. Başlangıç Maddelerinin Elde Edilmeleri	17
3.2.1. 2-Bromokarbonil Türevleri genel yöntem	17
3.2.2. 2-Aminotiyazol Türevleri genel yöntem	18
3.2.3. 2-Kloro-N-(süstitüe-2-tiyazolil)asetamid eldesi	21
3.2.4. Siyanoasetamid eldesi	23
3.2.5. 3-Fenil-4-amino-5-karboksamido-2,3-dihidrotiyazol-2-tiyonun eldesi	24
3.2.6. 3-Fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d] pirimidin-2(3H)-tiyonun eldesi	24
3.3. 3-Fenil-6-[N-(süstitüe tiyazol-2-il)-2-asetamido]-7-okzo-tiyazolo [4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon türevlerinin eldesi genel yöntem	25
3.4. ANTİMİKROBİYAL ETKİ TESTLERİ	31
3.4.1. Antibakteriyal etki saptaması	31
3.4.2. Antifungal etki saptaması	32
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	34
4.1. Bileşiklerin Eldesi	34
4.2. Bileşiklerin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	38
4.3. Antimikrobiyal Etki Sonuçlarının Değerlendirilmesi	39
5. KAYNAKLAR	41
6. EKLER	47
EK.1 Bileşiklerin IR spektrumları	47
EK.2 Bileşiklerin NMR spektrumları	50
EK.3 Bileşiklerin MS spektrumları	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

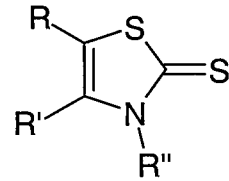
N-Süstitüe rodaninlerin fizyolojik şartlarda izotiyosiyanatlara dönüştüğü bilinmektedir[1]. Bu şekilde *in situ* olarak meydana gelen izotiyosiyanatlar, proteinlerin veya diğer vücut maddelerinin nükleofilik aktif yöreleriyle özellikle de sühidril gruplarıyla etkileşerek bazı fizyolojik etkilere neden oldukları gösterilmiştir. Bu etkilerin başlıcaları, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerle tüberküloz bakterisine karşı antibakteriyel ve antifungal etkilerdir[2-4]. Rodaninin 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



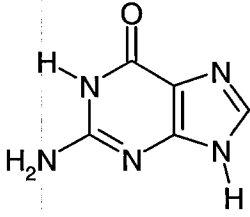
Ditiyokarbamat



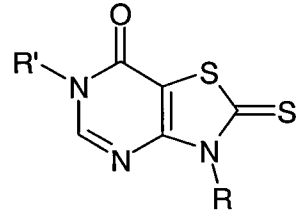
Tiyazol-2(3H)-tiyon

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 guaninin yedinci konumunda bir azot yerine kükürtün yerleştirilmesiyle elde edilen tiya analogudurlar ve bu nedenle, biyoizoster olarak görülebilirler. 2-Tiyokzo-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, öncelikle 3-aril-4-amino-5-karboksamido-tiyazol-2(3H)-iyon türevlerinden hareketle 3-fenil-2-tiyokzo-2,3-dihidrotyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevlerini elde etmek, daha sonra bu bileşiklerin 6. konumunun reaktivitesinden yararlanarak bazı 6-[N-(süstitüe tiyazol-2-il)-2-asetamido]-3-aril-2-tiyokzo-2,3-dihidrotyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevi bileşikler sentezlemek ve bunların antibakteriyel ve antifungal etkilerini araştırmak amaç olmuştur.

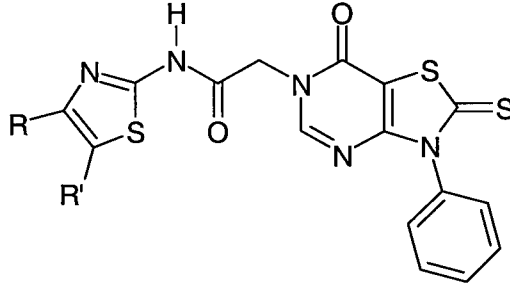


Guanin



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

Çalışmada sentezlenen bileşikler aşağıda gösterilmiştir.

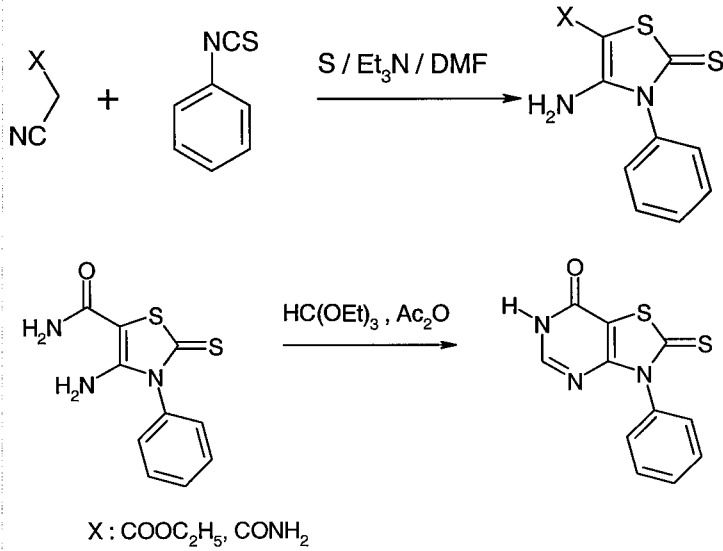


Bileşik	R	R'
1	-H	-H
2	-CH ₃	-H
3	-CH ₃	-CH ₃
4	-(CH ₂) ₄ -	
5	-C ₆ H ₅	-H
6	-CH=CH-CH=CH-	

2. KAYNAK BİLGİSİ

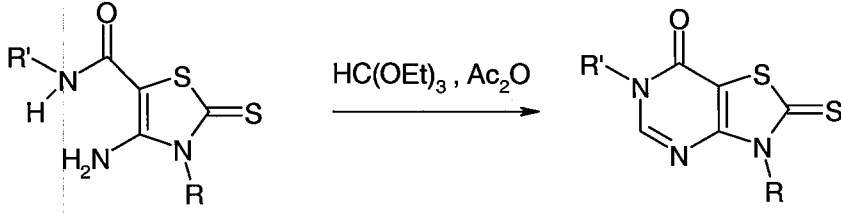
Kaynak araştırmalarında sadece 3-sübstitüe tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon türevlerinin yer aldığı çalışmalar değerlendirilmiştir. Bunlardan en dikkat çekici olanlar aşağıda özetlenmiştir.

Üçüncü konumdan sübstitüe tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon türevlerinin ilk sentezlendiği alışma Gewalt'a aittir[11]. Bu alışma, Gewalt'ın kendi adıyla anılan ve elementel kükürdün organik yapıya dahil edildiği reaksiyon tipinin ilk uygulandığı bir seri çalışmasından birisidir. 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 ısıtılmasıy 3-fenil-2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevleri elde edilmiştir.



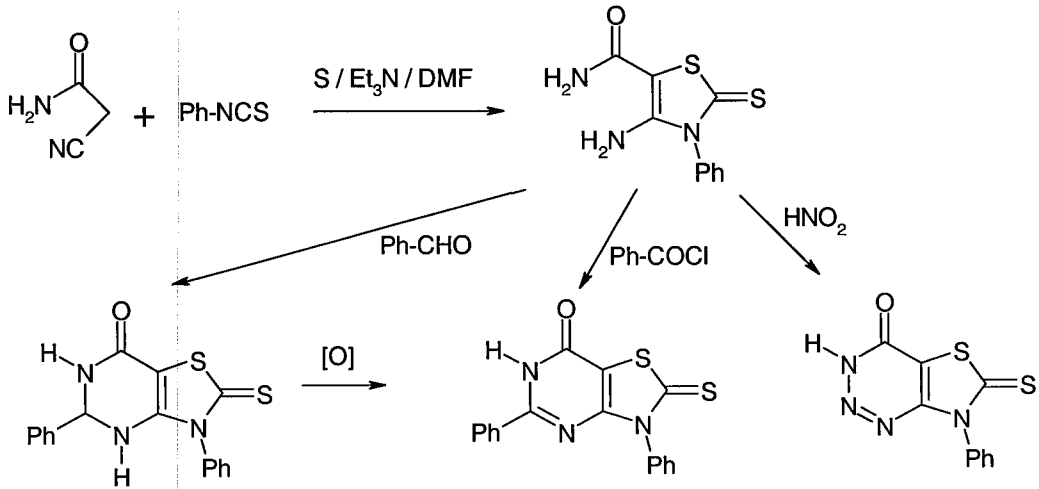
Devani ve arkadaşları 3-sübstitüe 4-amino-5-karboksamidotiyazolo-2(3H)-tiyon bileşiklerinden hareketle 3,6-disübstitüe 2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on bileşiklerini hazırlayarak analjezik, antienflamatuvar, antikonvülzan ve antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır. Bu alışma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

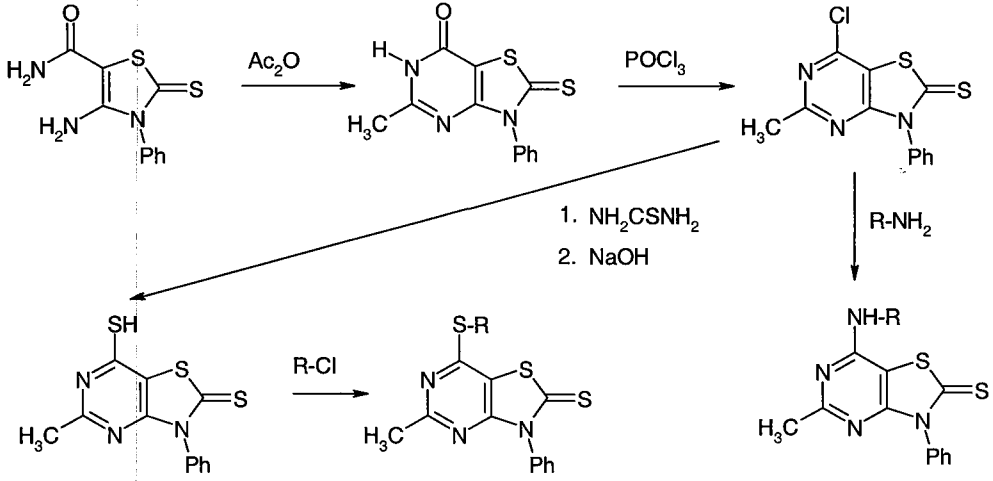
2(3H)-tiyon bileşikleri üzerinde yapılan ilk analjezik ve antienflamatuvar etki çalışmasıdır. Bazı bileşikler için kaydadeğer düzeyde analjezik, antienflamatuvar ve antimikrobiyal etki elde edilmiştir [12].



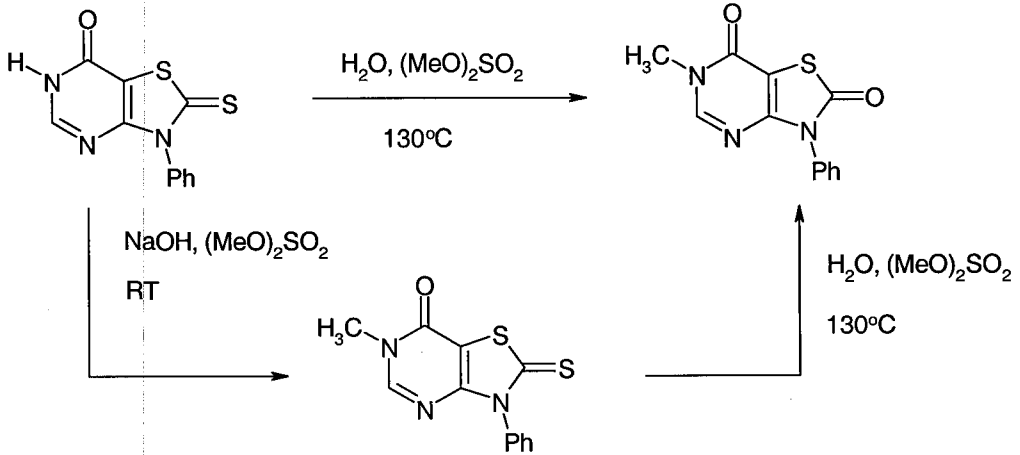
R : Alkil, aril R' : H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅, NHC₆H₅

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



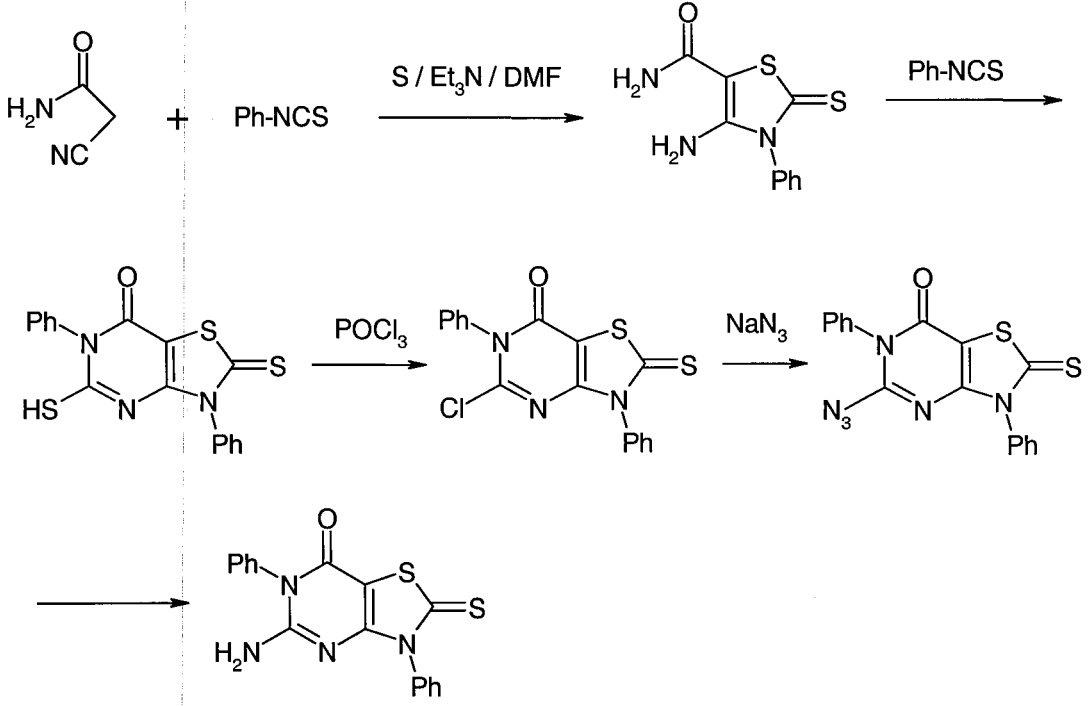


Nagahara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 3-fenil-2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on bileşiğinin dimetil sülfat ile metilleme reaksiyonu sonunda verdiği ürünler araştırılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığında yapıldığı zaman elde edilen ürün, ana bileşiğin 6-metil türevidir. Reaksiyon,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

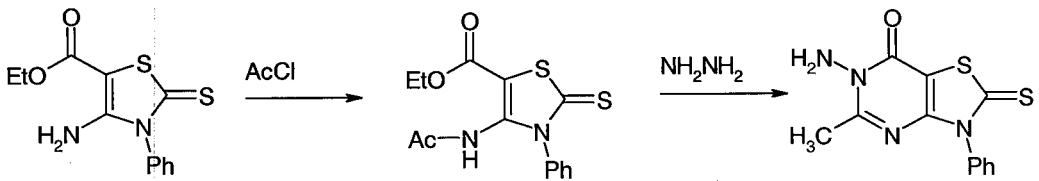


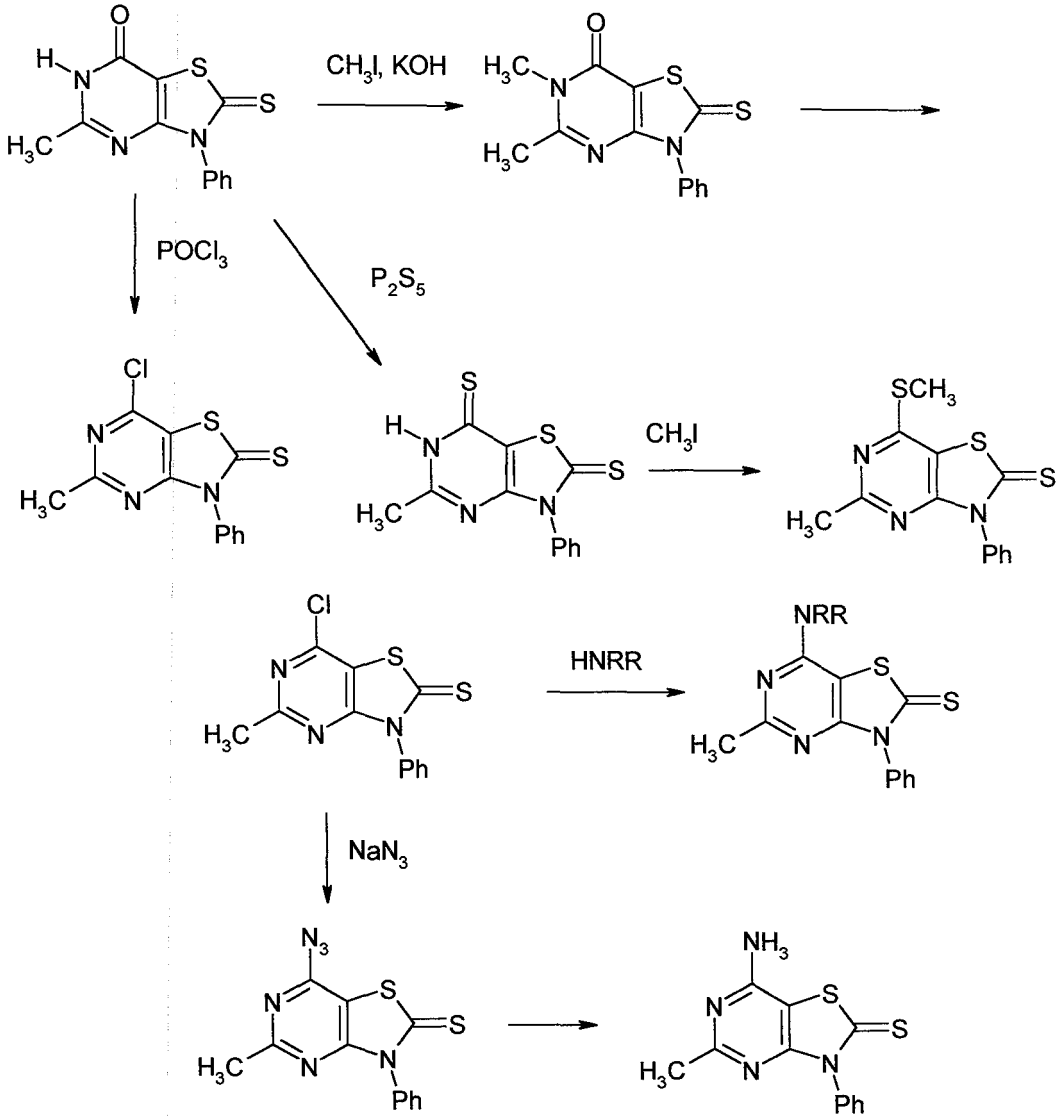
Badawey ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada, antiviral etkili olduğu bilinen asiklovirin yapısı örnek alınmış ve tiyazolopyrimidin yapısıyla biyoizoster ilişkileri göz önün alınarak, yeni bazı 3,6-diaril-5-sübstitüe 2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on türevi bileşikler sentezlenmiş,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

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

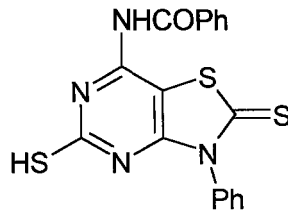


Badawey ve arkadaşlarınca yapılan bir diğer çalışmada, 3-aril-5-metil-7-kloro/merkpto/amino/azido-2-tiyokzo-2,3-dihidrotyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on yapılarında bileşikler hazırlanmış ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır [16].

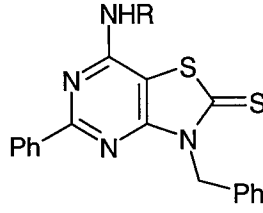




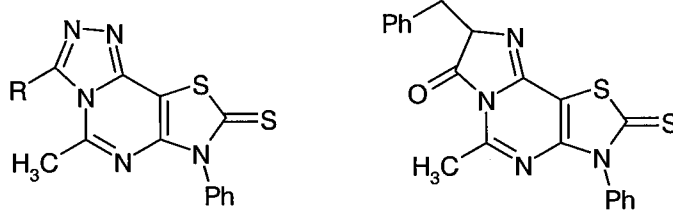
Elkholy ve Elassar'ın yaptığı bir çalışmada, bazı tiyazolopiridinler yanında tiyazolopirimidin türevleri de hazırlanarak, antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırılmıştır [17].



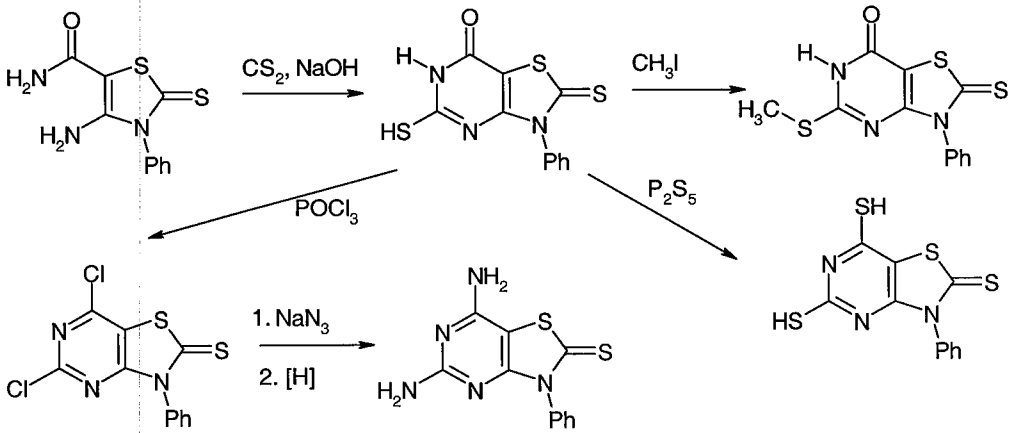
Giuliana ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada, 3-benzil-5-fenil-7-alkilaminotiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-iyon türevleri üzerinde çalışılmıştır [18].

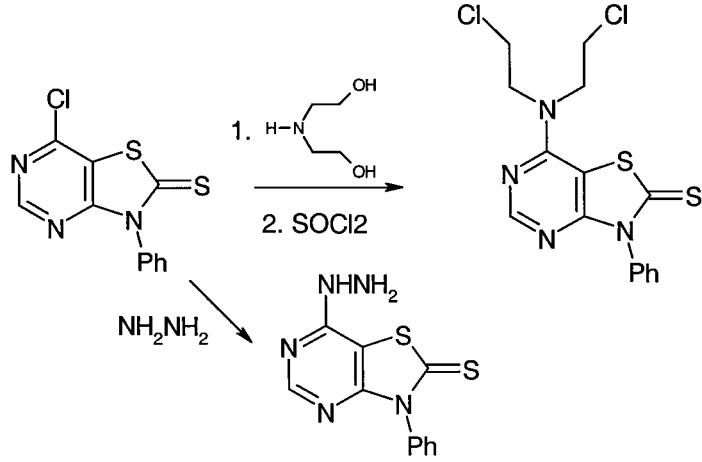


El-Sherbeny ve arkadaşlarının bir çalışmasında, bazı tiyazolopirimidin türevleri ile bunların imidazol ve triazol kondanse türevleri sentezlenerek, antifungal, antiviral ve sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir [19].

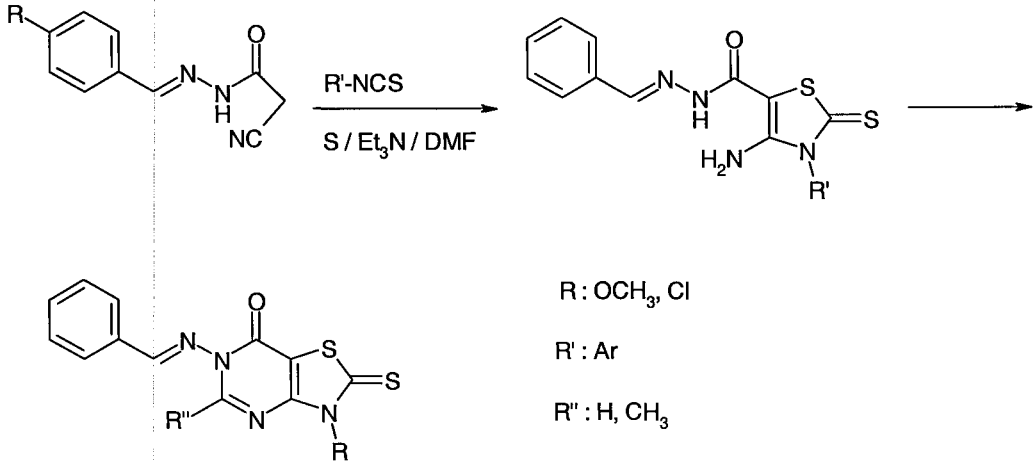


Yukardaki son iki çalışmanın bir devamı niteliğindeki Habib ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmadan ilkinde, 3-aril-5-merkпто-2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on bileşiklerindeki merkпто fonksiyonu üzerinden yürüyen reaksiyonlarla yeni bileşikler hazırlanmış ve elde edilen bileşiklerin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



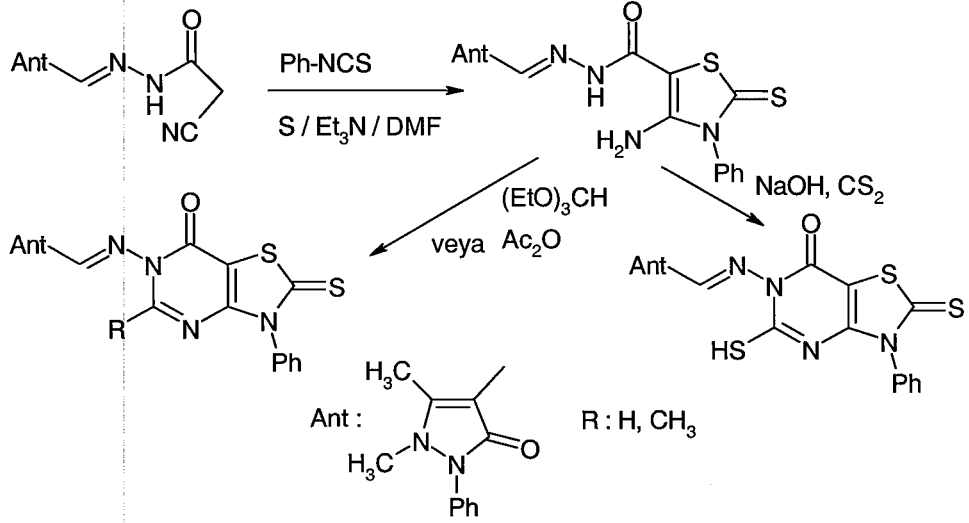


Rida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, daha önceki çalışmalarda aktif metilen bileşiği olarak kullanılan etil siyanoasetat veya N-sübstitüe siyanoasetamid yerine N-arilidensiyoasetik asid hidrazid türevleri kullanılarak, Gewald sentezi şartlarında, 3-sübstitüe 4-amino-5-arilidenhidrazinokarboniltiyazol-2(3H)-tiyon 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].

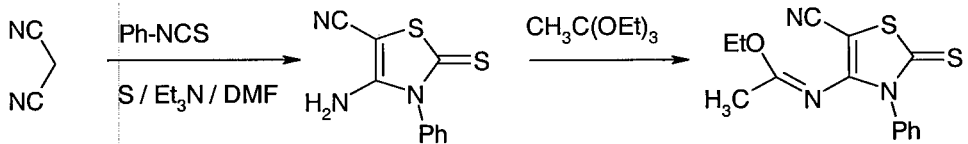


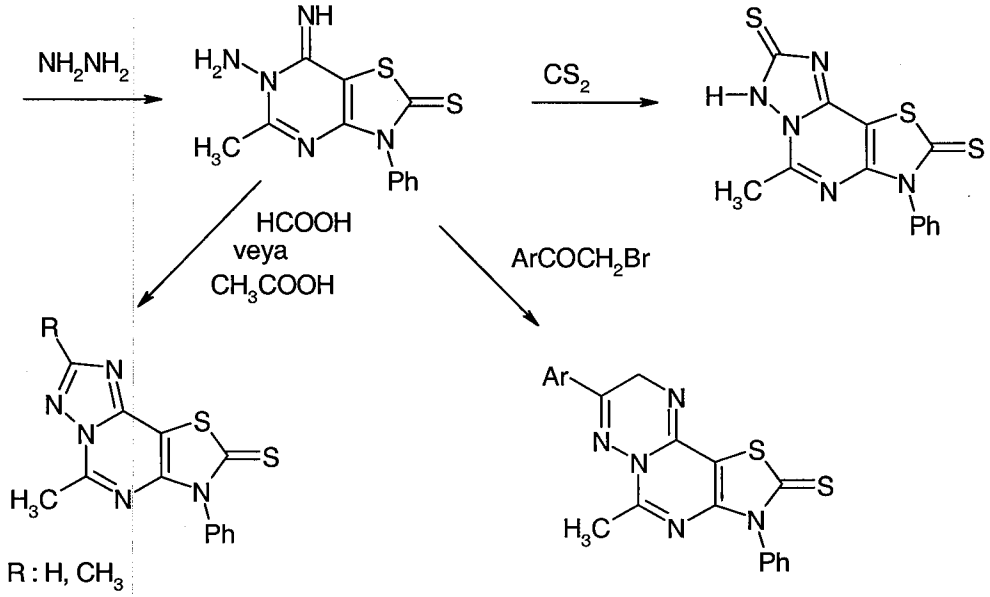
Fahmi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 4-formilantipirinin siyanoasetik asid hidrazidinin kondenzasyonundan elde edilen N-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-metiliden)siyanoasetik asid hidrazid, aril izotiyosiyanatlarla Gewald reaksiyonu koşullarında reaksiyona sokulmuş ve tiyazolintiyon türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin bazik ortamda karbonsülfür, trietil ortoformat veya

asetik anhidrid ile verdikleri 3-aryl-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-merkpto türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin antikanser etkileri incelenmiştir [23].

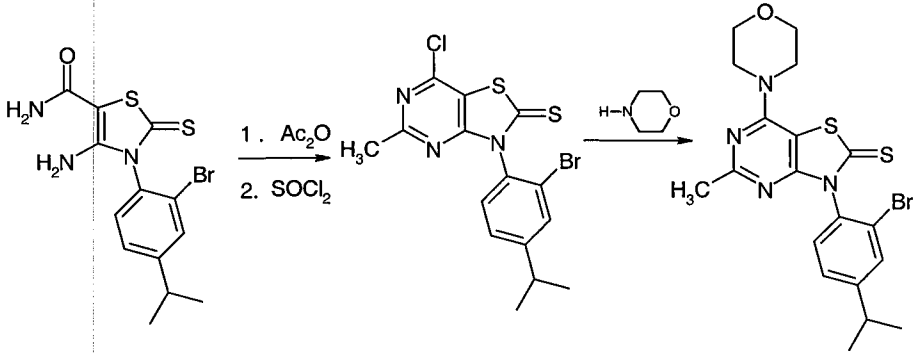


El-Bendary ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kullanılan aktif metilen bileşiği malonitrildir. Gewald sentezi şartlarında hazırlanan başlangıç maddesi, 3-fenil-4-amino-5-siyanotiyazol-2(3H)-tiyondur. Bu bileşiğin trietil ortoasetat ile reaksiyonundan kazanılan 5-siyano-4-(α -etoksietilidenamino)-3-feniltiyazol-2(3H)-tiyon, 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].

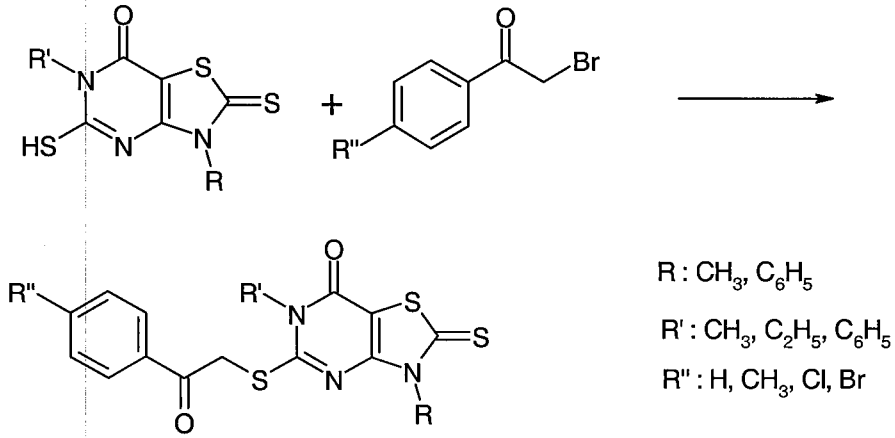




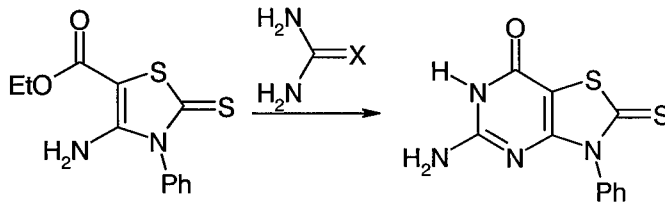
Beck ve çalışma grubunun yapmış olduğu bir araştırma sonucu, 3-aril-7-dialkilamino-2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin türevi bileşikler sentezlenerek kortikotropin salan hormon reseptör antagonist aktivitesi incelenmiştir. Böylece yeni bir sınıf potansiyel anksiyolitik ve antidepresan bileşik 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-merkpto-6-metil/fenil-2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[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-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on bileşiklerinin antimikrobiyal, analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini incelemişlerdir [27-29].

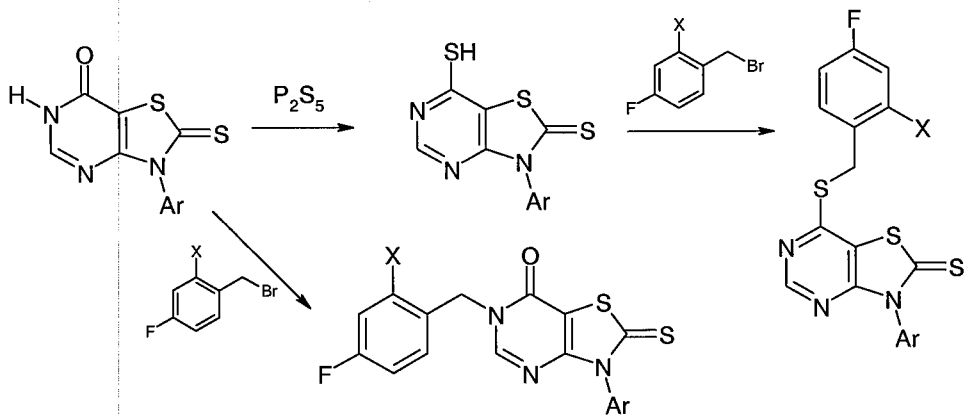


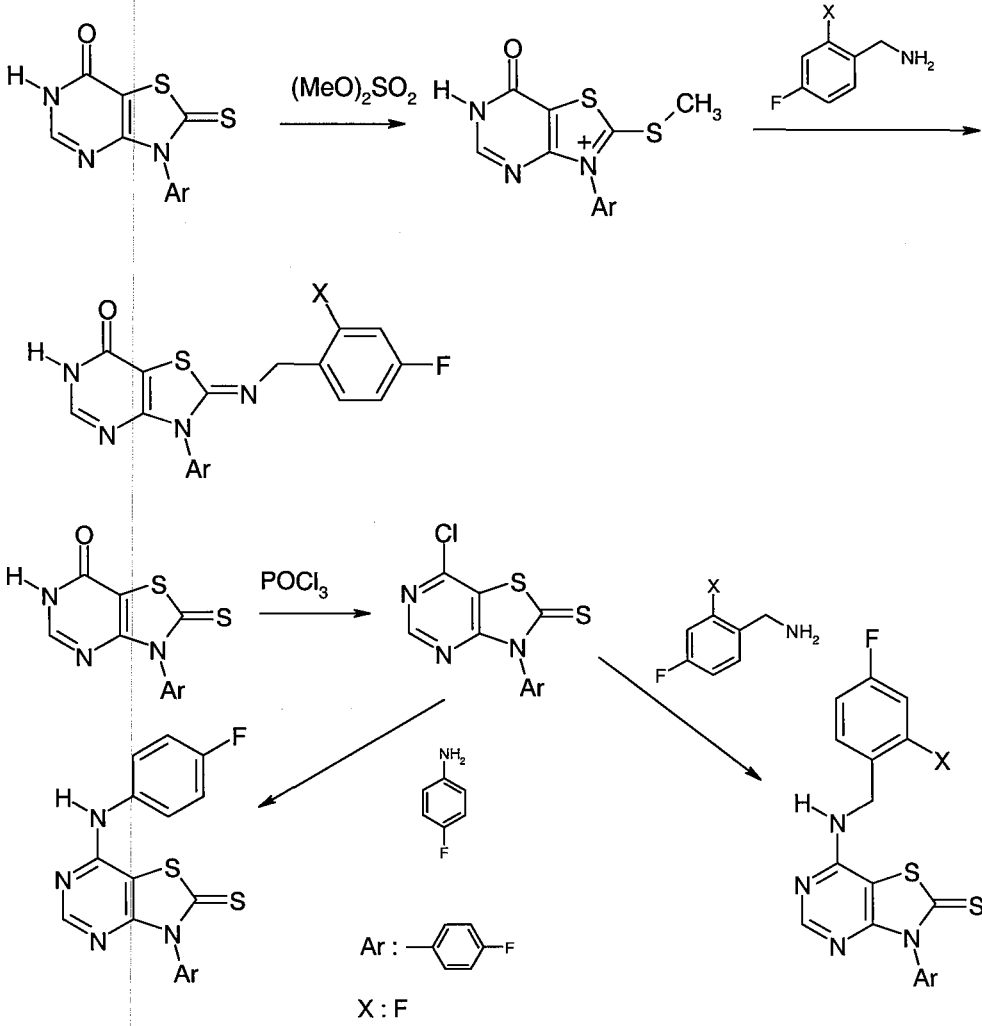
El-Ablack, bir çalışmasında 4-amino-3-fenil-5-karbetoksitiyazolo-2(3H)-tiyonu; fenilizotiyosiyanat, üre, ve tiyöre ile reaksiyona sokarak bazı 5-amino veya merkapto-tiyazolopirimidin türevlerini sentezlemiş ve elde ettiği bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini araştırmıştır [30].



X: O, S

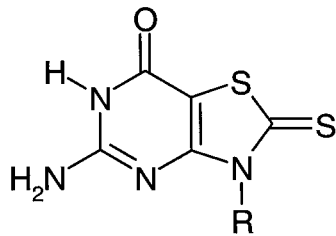
Fahmy ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, 3-(4-florofenil)-2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ondan hareketle, 2-tiyo ve 7-okzo grubunun reaktivitelerinden yararlanarak yeni bazı bileşikler sentezlenmiş ve elde edilen bileşiklerin antikanser etkileri araştırılmıştır [31].





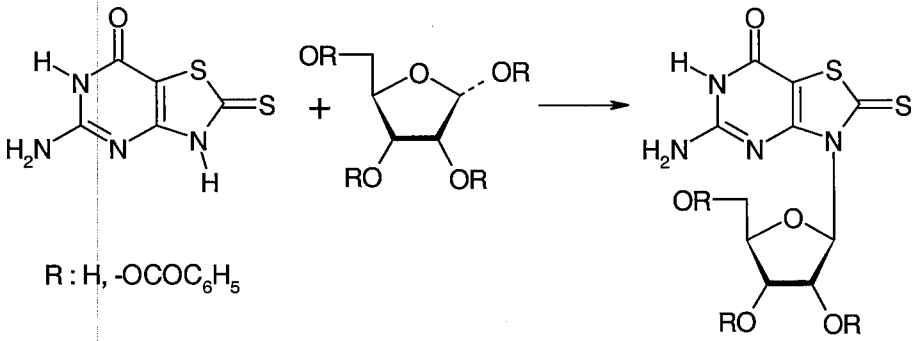
Tiyazolopirimidin türevleri, pürin bazlarının biyoizosteri olarak düşünülmüş ve nükleotid analogu bileşikler elde etmek üzere bazı aldopentozid veya aldohekzozid türevleri sentezlenmiştir.

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



R : aldopentozidil, aldohekzozid

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]pirimidinin 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)
Amonyum tiyosiyanat	(Merck)
Anilin	(Merck)
Asetik anhidrid	(Merck)
Asetik asid	(Merck)
Asetofenon	(Merck)
Aseton	(Merck)
2-Aminobenzotiyazol	(Merck)
Etanol	(Merck)
Etil siyanoasetat	(Merck)
Fenil izotiyosiyanat	(Merck)
Kükürt	(Merck)
Kloroasetaldehid	(Merck)
Kloroaseton	(Merck)
Kloroasetilklörür	(Merck)

3-Kloro-2-bütanon	(Merck)
Potasyum karbonat	(Merck)
Sikloheksanon	(Merck)
Trietilamin	(Merck)
Trietil ortoformat	(Merck)
Tiyüre	(Merck)
Tetrahidrofur	(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 TMS'e karşı 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 AGILENT 110 MSD kütle spektrometre'de alınmıştır.

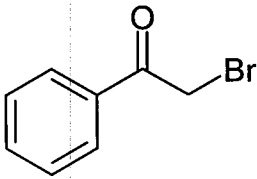
3.2. Başlangıç Maddelerinin Elde Edilmeleri

3.2.1. 2-Bromokarbonil Bileşiklerinin Eldesi

Genel Yöntem

Karbonil türevi (0,1 mol) 100 ml asetik asidde 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. 2-Bromoasetofenon durumunda çöken madde emilerek süzüldü. Kağıtlar arasında sıkıştırılarak kurutuldu. Etanolden kristallendirildi. 2-Bromosikloheksanon durumunda oluşan yağmsı madde ayırma hunisiyle ayrılarak alındı suyla yıkandı. Sodyum sülfat bulunan süzgeç kağıdından süzülerek alındı. Elde edilen sıvı madde, daha ileri bir temizleme işlemine tabi tutulmadan 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiyazol eldesi için kullanıldı.

2-Bromoasetofenon

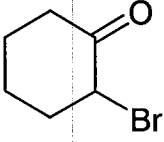


Asetofenon (0,1 mol, 12 g) ve brom (0,1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n.:49-51°C

Lit. [34]E.n.:50°C

2-Bromosikloheksanon



Sikloheksanon (0.1 mol, 9.8 g) ve brom (0.1 mol, 16 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

Sıvı madde

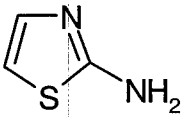
Lit. [35]yağımsı madde

3.2.2 2-Aminotiyazol Türevlerinin Eldesi

Genel Yöntem

2-Klorokarbonil bileşiği (0.1 mol) ve tiyöre (0.1 mol) 100 ml etanol içinde bir saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Solvan uçuruldu. Kalıntı suda çözüldü. Çözelti doymuş sodyum karbonat çözeltisiyle nötrale edildi. Elde edilen çökelek süzülerek alındı, ham ürün etanol-su karışımından kristallendirildi.

2-Aminotiyazol

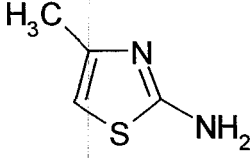


Kloroasetaldehyd (0.1 mol, 7.85 g) ve tiyöre (0.1 mol, 7.61 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

E.n: 90-92°C

Lit. [36]E.n.: 93°C

2-Amino-4-metiltiyazol

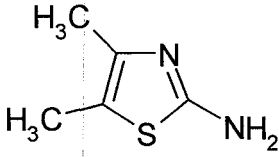


Kloroaseton (0.1 mol, 9.25g) ve tiyoüre (0.1 mol, 7.61 g) kullanılarak verilen genel yöntemle göre elde edildi.

E.n: 32-33°C

Lit. [37]E.n.: 31-32°C

2-Amino-4,5-dimetiltiyazol

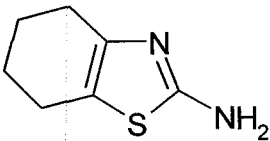


3-Kloro-2-butanon (0.1 mol, 10.65g) ve tiyoüre (0.1 mol, 7.61 g) kullanılarak verilen genel yöntemle göre elde edildi.

E.n: 83-85°C

Lit. [36]E.n.: 83°C

2-Amino-4,5,6,7-tetrahidro benzotiyazol

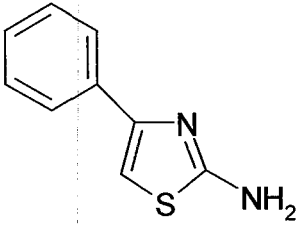


2-Bromosikloheksanon (0.1 mol, 17.69 g) ve tiyoüre (0.1 mol, 7.61 g) kullanılarak verilen genel yöntemle göre elde edildi.

E.n: 91-92 °C

Lit. [35]E.n.: 93°C

2-Amino-4-feniltiyazol

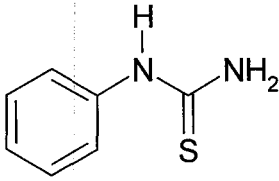


2-Bromoasetofenon (0.1 mol, 19.89 g) ve tiyöüre (0.1 mol, 7.61 g) kullanılarak verilen genel yönteme göre elde edildi.

E.n: 152-153°C

Lit. [36]E.n.: 151-152°C

Feniltiyöüre

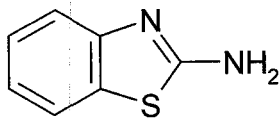


Anilin (0.5 mol, 46.5 g), amonyum tiyosiyanat (0.55 mol, 41.8 g) ve hidroklorik asid (0.55 mol, 46 mL) 300 ml su ile su banyosunda 8 saat ısıtıldı. Karışım soğutulularak kristallenmeye bırakıldı. Elde edilen ham ürün etanolden kristallendirildi.

E.n: 147-148°C

Lit. [38]E.n.: 147.5-148.5°C

2-Aminobenzotiyazol



Feniltiyöüre (0.1 mol, 15.2 g), 100 ml asetik asid içinde çözüldü, üzerine damla damla bromun (0.1 mol, 16 g) 50 ml asetik asiddeki çözeltisi ilave edildi. Bir saat sonra, karışıma buzlu su ilave edilerek derişik amonyak çözeltisi ile nötrale edildi. Oluşan çökelek süzülerek alındı. Ham ürün etanol-su karışımından kristallendirildi.

E.n: 127-129°C

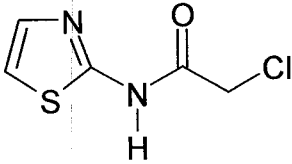
Lit. [39]E.n.: 129°C

3.2.3 2-Kloro-N-(süstitüe-2-tiyazolil)asetamid türevlerinin eldesi

Genel Yöntem

Uygun bir 2-aminotiyazol türevi (0.05 mol) tetrahidrofuranda (100 ml) çözüldü. Trietilamin (0.055 mol) ilave edildi. Reaksiyon kabı soğuk su banyosuna alındı. Karışıma damla damla kloroasetilklorür ilave edildi. 2 saat sonra solvanın hacmi azaltıldı. Su ilave edilerek oluşan kalıntı süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi.

2-Kloro-N-(2-tiyazolil) asetamid

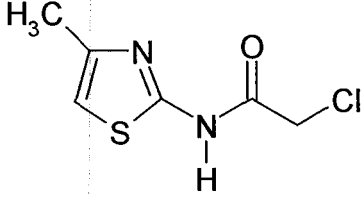


2-Aminotiyazol (0.1 mol, 10.01 g) kullanılarak verilen genel yöntemle göre elde edildi.

E.n.: 160-161°C

Lit. [36]E.n.: 159-160°C

2-Kloro-N-(4-metil-2-tiyazolil) asetamid

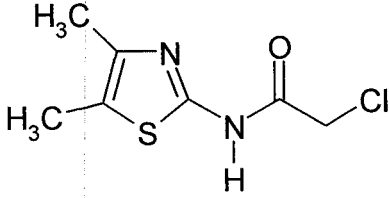


2-Amino-4-metiltiyazol (0.1 mol, 11.41 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

E.n.: 156-157°C

Lit. [40]E.n.: 158-159°C

2-Kloro-N-(4,5-dimetil-2-tiyazolil) asetamid

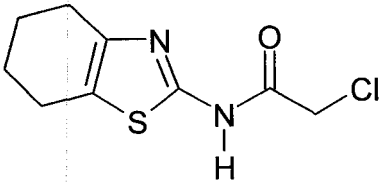


2-Amino-4,5-dimetiltiyazol (0.1 mol, 12.82 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

E.n.: 141-143°C

Lit. [36]E.n.: 145°C

2-Kloro-N-(4,5,6,7-tetrahidro-2-benzotiyazolil) asetamid

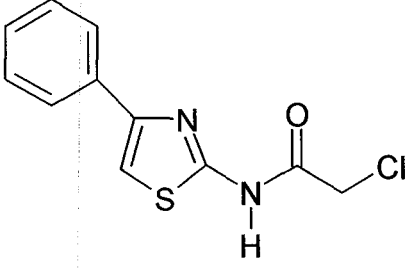


2-Amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiyazol (0.1 mol, 15.42 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

E.n.: 155-157°C

Lit. [35]E.n.: 157-158°C

2-Kloro-N-(4-fenil-2-tiyazolil) asetamid

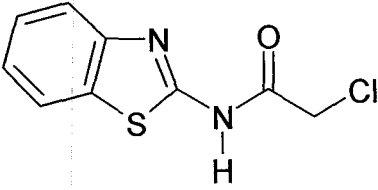


2-Amino-4-feniltiyazol (0.1 mol, 17.62 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

E.n.: 150-152°C

Lit. [41]E.n.: 150°C

2-Kloro-N-(2-benzotiyazolil) asetamid

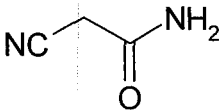


2-Aminobenzotiyazol (0.1 mol, 15.02 g) kullanılarak verilen genel yöntemle elde edildi.

E.n.: 160-162°C

Lit. [42]E.n.:158-159°C

3.2.4. Siyanoasetamid Eldesi

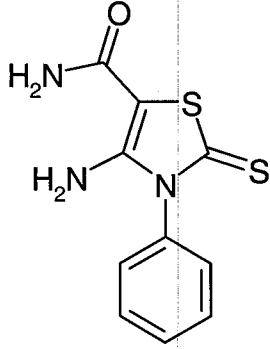


Etil siyanoasetat (3.5 mol, 400 g) konsantre amonyak çözeltisine (4.5 mol 300 mL) ilave edildi. Karışım hızla çalkalandı. Reaksiyon kabı buzlu su banyosuna yerleştirildi. 1 saat sonra oluşan kristal madde süzülerek alındı. Kurutularak bir sonraki reaksiyon basamağında kullanılmak üzere saklandı.

E.n.: 117-120°C

Lit. [43]E.n.: 119-120°C

3.2.5. 3-Fenil-4-amino-5-karboksamido-2,3-dihidrotiyazol-2-tiyon'un eldesi

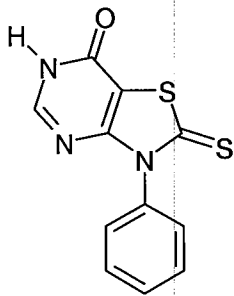


Siyanasetamid (0.1 mol, 8.40 g), kükürt (0.1 mol, 3.2 g) ve uygun bir fenilizotiyosiyanat (0.1 mol, 13.5 g, 11.9 ml) 100 ml etanole alındı. Karışıma trietilamin (0.1mol, 10.1g, 13.8 ml) ilave edildi karışım bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan çökelek süzülerek alındı. Kurutuldu. Etanolden kristallendirildi.

E.n.: 250-251°C

Lit.[11] E.n.: 248-250°C

3.2.6. 3-Fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d] pirimidin-2(3H)-tiyon'un eldesi



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) içersinde bir saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan çökelek süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi.

E.n.: 229-231°C

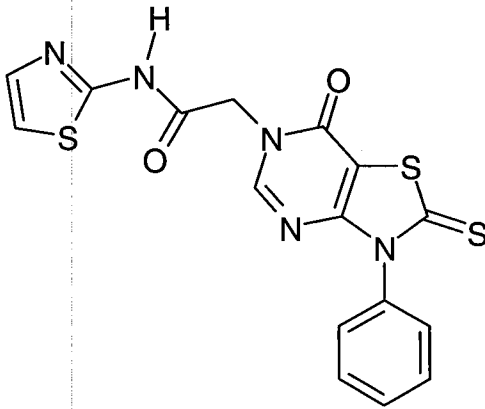
Lit.[11] E.n.: 234°C

3.3. 3-Fenil-6-[N-(süstitüe tiyazol-2-il)-2-asetamido]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon

Genel Yöntem

3-Fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol), potasyum karbonat (0.01 mol, 1.38 g) ve uygun bir 2-kloro-N-(süstitüe tiyazol-2-il)asetamid (0.01 mol) türevi 50 ml asetonda geri çeviren soğutucu altında bir gün kaynatıldı. Suyu çöktürüldü. Aseton uçuruldu. Kalıntı suyla yıkandı ve süzülerek alındı, ürün uygun bir solvandan kristallendirildi.

3-Fenil-6-[N-(2-tiyazolil)-2-asetamido]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (Bileşik no 1)



2-Kloro-N-(2-tiyazolo)-asetamid (0.01 mol, 1.76 g) ve 3-fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.61 g) kullanılarak belirtilen genel yönteme göre elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: % 54

E.n.:211-212°C

Analiz

: C₁₆H₁₁N₅O₂S₃ . ½ H₂O

Hesaplanan

: C: 46.82 H: 2.70 N: 17.06 S: 23.43

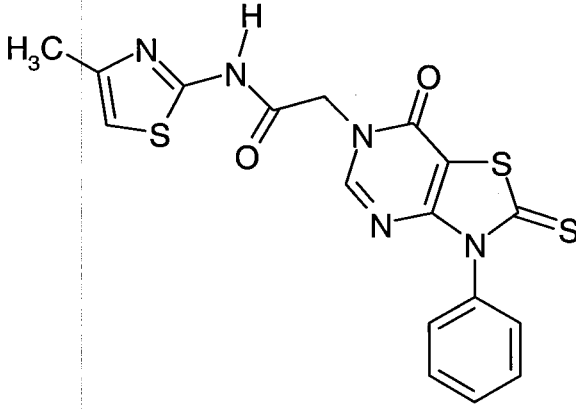
Bulunan

: C: 47.07 H: 2.64 N: 16.82 S: 23.22

IR(KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3178 (N-H gerilim bandı), 3066 (aromatik C-H gerilim bandı), 2979-2931 (alifatik C-H gerilim bandları), 1685 (C=O gerilim bandı), 1558-1429 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1234 (C=S gerilim bandı), 1168-1091-1022 (C-O gerilim bandı), 703 (monosubstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.00 (2H, s, COCH₂), 7.06-7.7 (7H, m, Ar-H ve tiyazol C_{4,5}-H), 8.48 (1H, s, tiyazolopirimidin C₅-H), 12.5 (1H, bs, NH).

3-Fenil-6-[N-(4-metil-2-tiyazolil)-2-asetamido]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (Bileşik no 2)



2-Kloro-N-(4-metil-2-tiyazolo)-asetamid (0.01 mol, 2.04 g) ve 3-fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.61 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: % 57

E.n.: 200-202°C

Analiz

: C₁₇H₁₃N₅O₂S₃ . ½ H₂O

Hesaplanan

: C: 48.10 H: 3.09 N: 16.50 S: 22.66

Bulunan

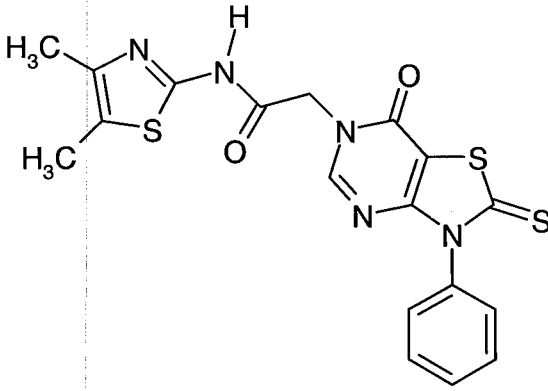
: C: 48.10 H: 3.06 N: 16.37 S: 22.31

IR(KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3272 (N-H gerilim bandı), 3186-3101 (aromatik C-H gerilim bandları), 2952 (alifatik C-H gerilim bandları), 1677 (C=O gerilim bandı), 1587-

1429 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1239 (C=S gerilim bandı), 1170-1021 (C-O gerilim bandı), 750 (monosübstitüe benzen).

¹H-NMR(400 MHz)(CDCl₃) δ (ppm) : 2.78 (3H, s, tiyazol-4-CH₃), 4.99 (2H, s, COCH₂), 7.49-7.57 (2H, m, 3-fenil C_{2,6}-H), 7.63-7.73 (3H, m, 3-fenil C_{3,4,5}-H), 7.91 (1H, s, tiyazol C₅-H), 8.57 (1H, s, tiyazolopirimidin C₅-H), 10.68 (1H, bs, NH).

3-Fenil-6-[N-(1,4-dimetil-2-tiyazolil)-2-asetamido]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (Bileşik no 3)



2-Kloro-N-(1,4-dimetil-2-tiyazolo)-asetamid (0.01 mol, 2.04 g) ve 3-fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.61 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: % 60

E.n.: 267-268°C

Analiz

: C₁₈H₁₅N₅O₂S₃ · ½ H₂O

Hesaplanan

: C: 49.30 H: 3.45 N: 15.97 S: 21.93

Bulunan

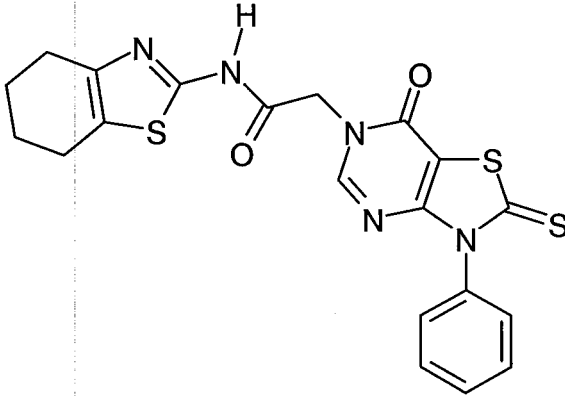
: C: 48.85 H: 3.47 N: 15.6 S: 21.64

IR(KBr)_ν_{maks}(cm⁻¹) : 3201 (N-H gerilim bandı), 3080-3001 (aromatik C-H gerilim bandları), 2947-2856 (alifatik C-H gerilim bandları), 1664 (C=O gerilim bandı), 1557-1419 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1238 (C=S gerilim bandları), 1089-1024 (C-O gerilim bandı), 752 (monosübstitüe benzen).

¹H-NMR (400 MHz)(CDCl₃) δ (ppm) : 2.14 (3H, s, 4-CH₃), 2.23 (3H, s, 5-CH₃), 4.95 (2H, s, COCH₃), 7.46-7.48 (2H, m, 3-fenil C_{2,6}-H), 7.55-7.64 (3H, m, 3-fenil C_{3,4,5}-H), 8.48 (1H, s, tiyazolopirimidin C₅-H), 12.25 (1H, bs, NH).

MS(ES) m/z : 432 (M+3, % 5), 431 (M+2, %10), 430 (M+1, %15), 429 (M, %20), 428 (M-1, %100).

3-Fenil-6-[N-(4,5,6,7-tetrahidrobenzotiyazol-2-il)-2-asetamido]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (Bileşik no 4)



2-Kloro-N-(4,5,6,7-tetrahidrotiyazol-2-il)-asetamid (0.01 mol, 2.30 g) ve 3-fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.61 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: % 55

E.n.: 225-226°C

Analiz

: C₂₀H₁₇N₅ O₂S₃ . ½ H₂O

Hesaplanan

: C: 51.71 H: 3.69 N: 15.07 S: 20.70

Bulunan

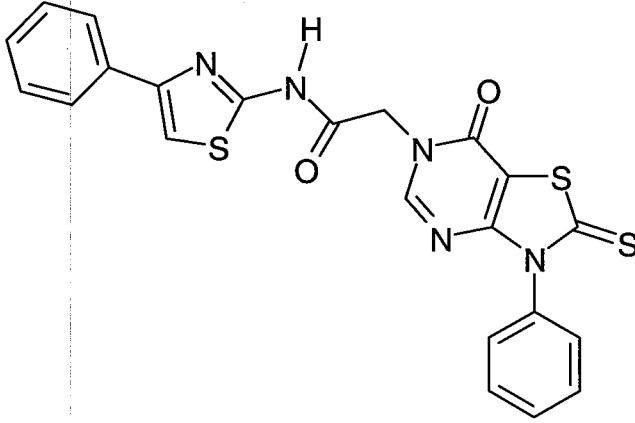
: C: 51.21 H: 4.03 N: 14.63 S: 20.79

IR(KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3218 (N-H gerilim bandı), 3064 (aromatik C-H gerilim bandı), 2933-2854 (alifatik C-H gerilim bandları), 1683 (C=O gerilim bandı), 1558-1431 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1236 (C=S gerilim bandı) 761 (monosüstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz)(CDCl_3) δ (ppm) : 1.7-1.85 (4H, m, tetrahydrobenzotiyazol $\text{C}_{5,6}\text{-H}$), 2.5-2.65 (4H, m, tetrahydrobenzotiyazol $\text{C}_{4,7}\text{-H}$), 4.96 (2H, s, COCH_2), 7.45-7.48 ((2H, m, 3-fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 7.56-7.63 (3H, m, 3-fenil $\text{C}_{3,4,5}\text{-H}$), 8.48 (1H, s, tiyazolopirimidin $\text{C}_5\text{-H}$), 12.4 (1H, bs, NH).

MS(ES) m/z : 457 (M+2, %5), 456 (M+1, %12), 455 (M, %25), 454 (M-1, %100).

3-Fenil-6-[N-(4-fenil-2-tiyazolil)-2-asetamido]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (Bileşik no 5)



2-Kloro-N-(2-tiyazolo)-asetamid (0.01 mol, 2.52 g) ve 3-fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.61 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: % 71

E.n.: 263-264°C

Analiz

: $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

Hesaplanan

: C: 52.16 H: 2.85 N: 15.21 S: 20,89

Bulunan

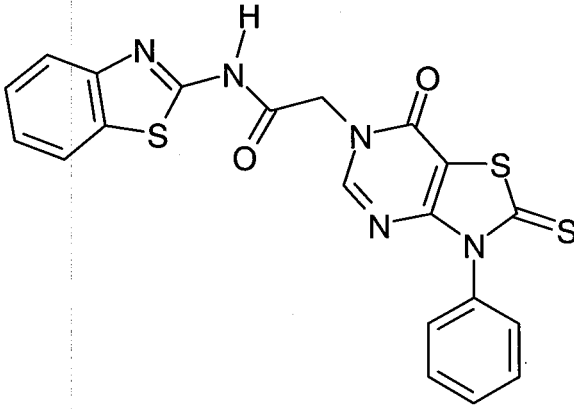
: C: 51.96 H: 2.82 N: 15.48 S: 21,08

IR(KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3253-3064 (aromatik C-H gerilim bandları), 2995 (alifatik C-H gerilim bandı), 1683 (C=O gerilim bandı), 1550-1431 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1238 (C=S gerilim bandı), 1072-1027 (C-O gerilim bandı), 730 (monosubstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz)(CDCl_3) δ (ppm) : 5.02 (2H, s, COCH_2), 7.31-7.35 (2H, m, 3-fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 7.39-7.48 (3H, m, 3-fenil $\text{C}_{3,4,5}\text{-H}$), 7.53-7.63 (3H, m, tiyazol-4-fenil $\text{C}_{3,4,5}\text{-H}$), 7.68 (1H, s, tiyazol- $\text{C}_5\text{-H}$), 7.87-7.91 (2H, m, tiyazol-4-fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 8.5 (1H, s, tiyazolopirimidin $\text{C}_5\text{-H}$), 12.84 (1H, bs, NH).

MS(ES) m/z : 479 (M+2, %5), 478 (M+1, %15), 477 (M, %20), 476 (M-1, %100).

3-Fenil-6-[N-(benzotiyazol-2-il)-2-asetamo]-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (Bileşik no 6)



2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)-asetamid (0.01 mol, 2.26 g) ve 3-fenil-7-okzo-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon (0.01 mol, 2.61 g) kullanılarak belirtilen genel yöntemle elde edildi, etanolden kristallendirildi.

Verim: % 68

E.n.: 298-299°C

Analiz

: $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

Hesaplanan

: C: 54.30 H: 3.11 N: 14.39 S: 19.77

Bulunan

: C: 54.45 H: 2.69 N: 14.24 S: 19.12

IR(KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3182 (N-H gerilim bandı), 3055 (aromatik C-H gerilim bandı), 2993 (alifatik C-H gerilim bandı), 1681 (C=O gerilim bandı), 1602-1429 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1232 (C=S gerilim bandı), 1022 (C-O gerilim bandı), 833 (1,4-disübstitüe benzen).

¹H-NMR (400 MHz)(CDCl₃) δ (ppm) : 5.07 (2H, s, COCH₂), 7.34-7.36 (1H, m, benztiyazolo C₆-H),), 7.42-7.51 (3H, m, 3-fenil C_{2,6}-H ve benztiyazol C₅-H), 7.55-7.65 (3H, m, fenil halkasının C_{3,4,5}-H), 7.78-7.8 (1H, m, benztiyazolo C₇-H), 7.98-8.02 (1H, m, benztiyazol C₄-H), 8.52 (1H, s, tiyazolopirimidin C₅-H), 12.43 (1H, bs, NH).

3.2. Antimikrobiyal Etki Testleri

Antimikrobiyal aktivite testleri, mikrodilüsyon tekniği uygulanarak yapılmıştır[44]. Uygulanan teknik ve kullanılan mikroorganizmalarla ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir.

3.2.1. 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.

3.2.2. Antifungal Etki Saptaması

Çalışmalarda Kullanılan Fungus

Çalışmalarda, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalından sağlanan Deuteromycota sınıfı, Blastomycetes 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 Kültürasyonu

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

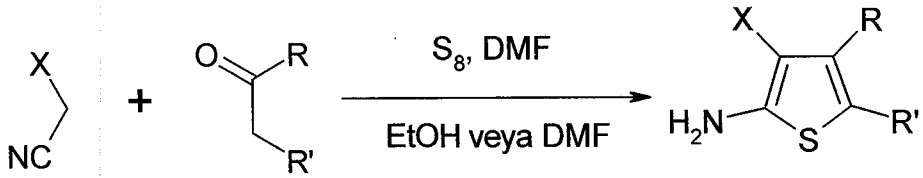
Dilüsyon Tüplerinin Hazırlanması

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 YEPA 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 her bir 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.

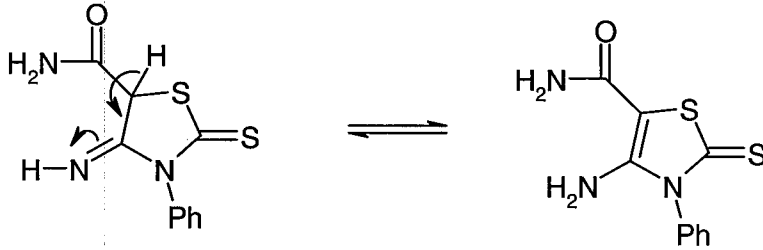
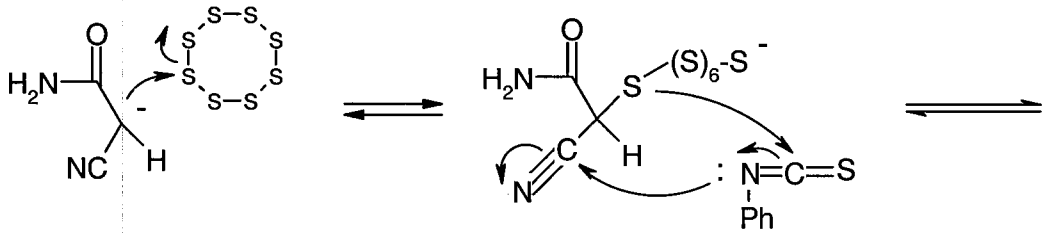
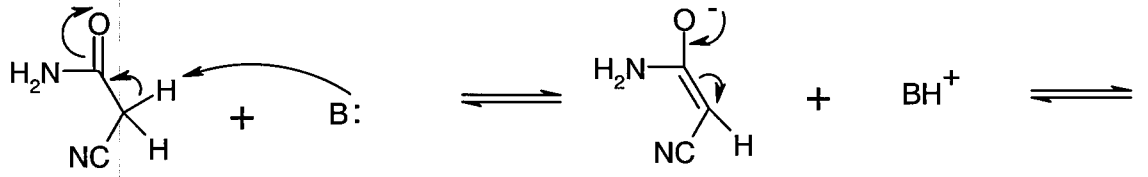


X : COOEt, CONH₂, CONHR'', CN

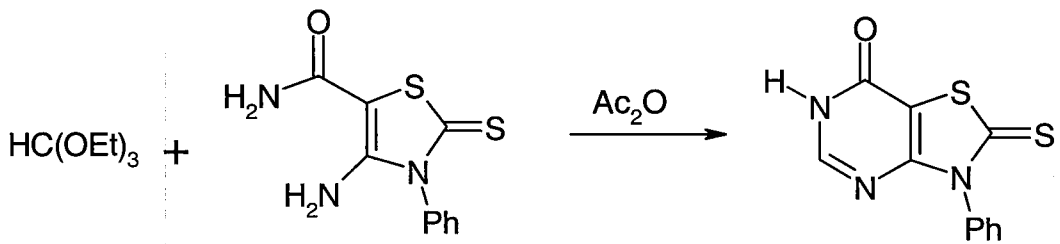
R, R' : Alkil, aril

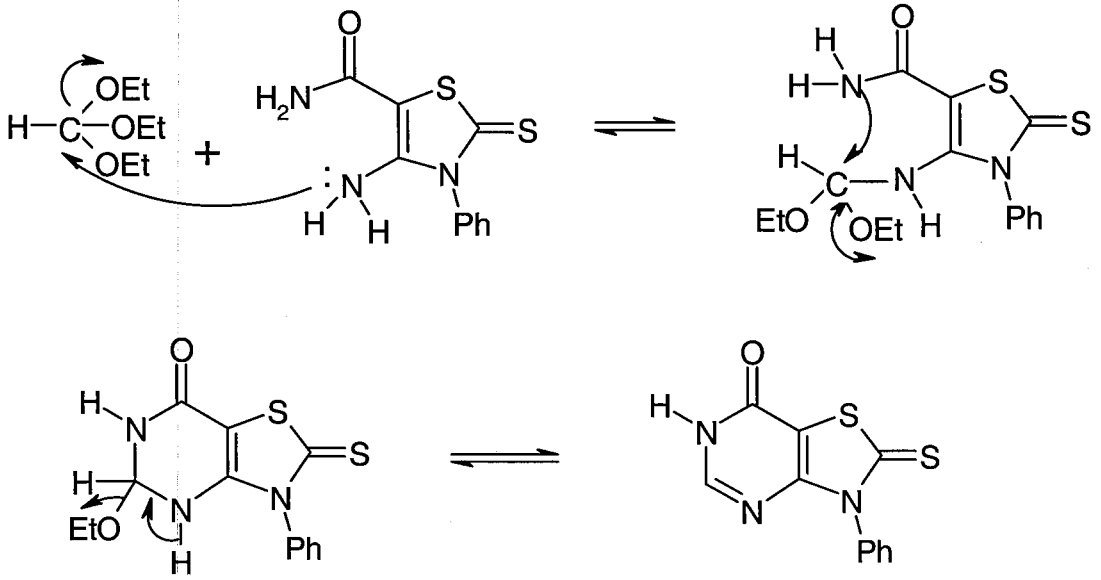
R'' : Alkil, aril, NH-R'''

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.

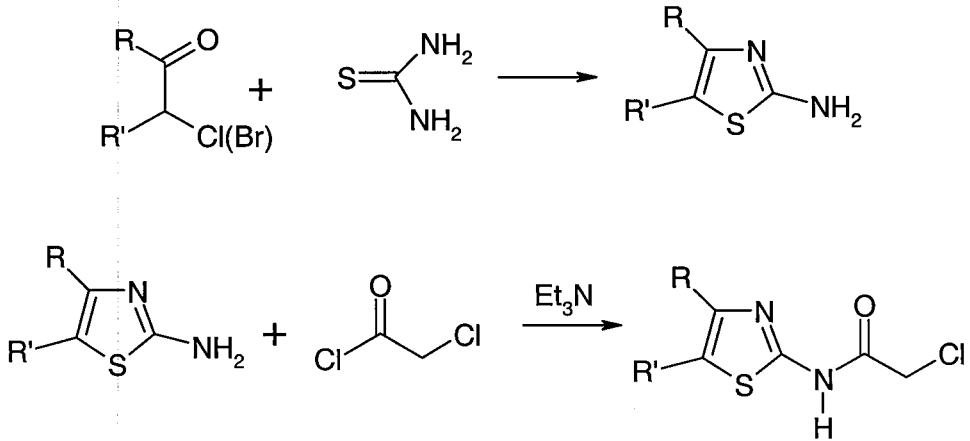


3-Aril-4-amino-5-karboksamidotiyazol-2(3H)-tanyonun trietilortoformat ve asetik anhidrid ile ısıtılmasıyla 3-aril-2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-on elde edilmiştir. Reaksiyonun önerilen mekanizması aşağıda verilmiştir.



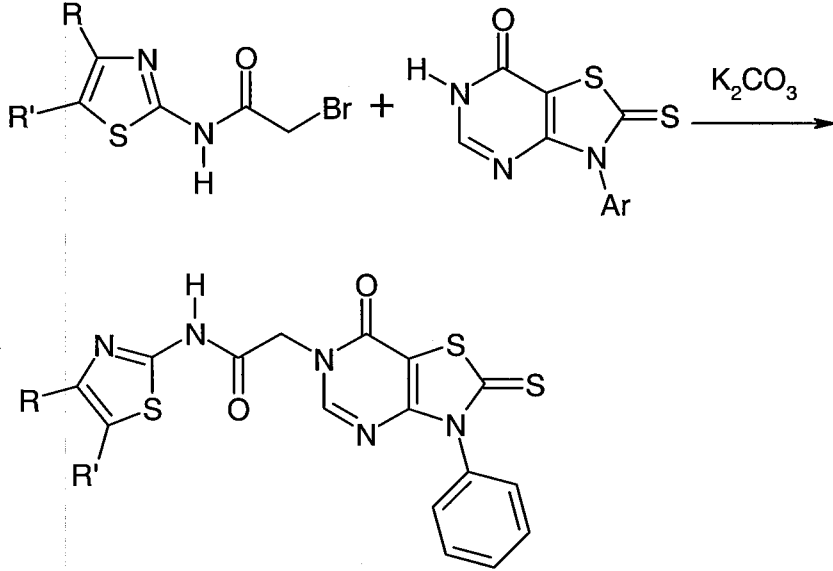


Sentezlenmesi amaçlanan bileşikleri elde edebilmek için kullanılan diğer başlangıç maddeleri, 2-kloro-N-(süstitüe 2-tiyazolil)asetamid bileşikleridir. Bu bileşiklerin hazırlanması için önce bir α -kloro keton veya α -kloro aldehid tiyüre ile reaksiyona sokularak 2-aminotiyazol türevleri elde edilmiştir. Sonra da 2-aminotiyazoller tetrahidrofuran içinde trietilamin varlığında kloroasetil klorür ile reaksiyona sokulmuşlardır.

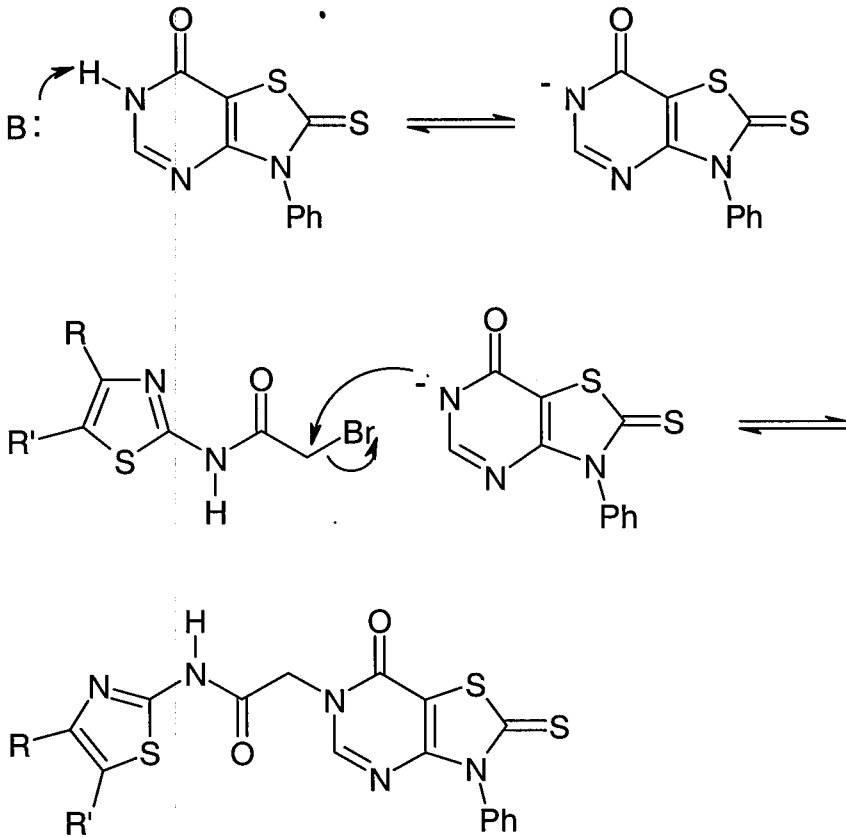


Hedef bileşiklerimiz olan, 6-[N-(süstitüe 2-tiyazolil)-2-asetamido]-7-okso-tiyazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-tiyon türevlerinin sentezi, 2-kloro-N-(süstitüe 2-tiyazolil)asetamidlerle, 3-aryl-2-tiyokzo-2,3-dihidrotiyazolo[4,5-d]pirimidin-7(6H)-

onların aseton içinde potasyum karbonat varlığında reaksiyona sokulması ile yapılmıştır.



Reaksiyonun mekanizması aşağıdaki gibi önerilebilir.



4.2. Bileşiklerin Spektral 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 asetilamino kalıntısındaki karbonil grupları, tiyon grubu ve amid kalıntısındaki N-H gruplarıdır. Karbonil gruplarının her ikisi de amid karbonili karakterindedirler. Bunlara ait bandlar, her ikisi için de ayrı ayrı gelmeyip üstüste çakışarak geniş ve kuvvetli bandlar halinde 1685-1664 cm^{-1} civarında gözlenmişlerdir. Tiyon grubuna ait bandlar 1230 cm^{-1} civarında, amid N-H grubuna ait gerilim bandları ise, 3270-3180 cm^{-1} civarında gözlenmişlerdir. Diğer gruplara ait bandlar da beklenen frekanslarda elde edilmişlerdir[45,46].

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 3-fenil protonları, asetilamino kalıntısının metilen ve N-H protonlarıdır. Asetilamino kalıntısına ait metilen protonları 5 ppm civarında singlet olarak, N-H protonları ise 12.2-12.8 ppm civarında yayvan singlet olarak elde edilmişlerdir. Tiyazolo[4,5-d]pirimidin çekirdeğinin $\text{C}_5\text{-H}$ protonları, 8.5 ppm civarında rezonansa uğramışlardır. Tiyazolo[4,5-d]pirimidin çekirdeğine bağlı fenil kalıntısının protonları, 400 MHz NMR cihazında alınan spektrumlarda genellikle iki grup multiyet olarak gözlenmişlerdir. $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ protonları, 7.4-7.5 ppm, $\text{C}_{3,4,5}\text{-H}$ protonları da 7.5-7.6 ppm civarında multiyetler olarak ayırdelebilmişlerdir. Ancak, Bileşik 1'e ait 90 MHz NMR spektrumunda bu protonların iki grup olarak ayır edilmesi mümkün olamamıştır. Bileşiklerimize ait diğer proton grupları, beklenen kimyasal kayma ve integral değerlerinde elde edilmişlerdir[45,46].

Bileşiklerin MS Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bileşik 3, 4 ve 5 için ES-MS spektrumları negatif polaritede alınmıştır. Spektrumlar negatif polarite kullanılarak alınmış olduğu için, bu tekniğin bir

özelliği olarak M-1 pikleri, temel pik olarak elde edilmiştir. Bileşiklerimizin hepsi de üç tane kükürt atomu içermesinden dolayı spektrumlarda belirgin M+3, M+2 ve M+1 pikleri de yer almıştır. M+1 pikleri M pikinin % 50'sinden daha büyük, M+2 pikleri ise M pikinin % 30'u kadardır. Bu durum kükürt içeren bileşikler için beklenen bir durumdur[45,46].

4.3. 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. Deneylerde bakteri olarak *E. Coli* ve *S. aureus* ve fungus olarak da *C. albicans* kullanılmıştır. Kontrol antibiyotik olarak kloramfenikol, kontrol antifungal olarak ketokonazol denenmiştir. Bakteri ve fungus için kontrol antibiyotik ve antifungale karşı elde edilen MİK değerleri oldukça yüksektir. Bunun nedeni, deneylerde kullanılan bakteri ve fungus suşlarının hastalardan elde edilmelerinden dolayı, rezistans kazanmış olmalarından kaynaklanabileceği düşünölmektedir. Kloramfenikole karşı her iki bakteri için 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 değerleri 25 µg/ml'dir. Bu değerle tüm bileşiklerimiz için elde edilen 50 µg/ml'lik MİK değerleri kıyaslandığı zaman da tüm bileşiklerimizin kayda değer antifungal etki değerlerine sahip oldukları söylenebilir. Ancak, antifungal etki için de tüm değerlerin aynı olması nedeniyle yapı-etki ilişkisi kurulması mümkün olmamıştır.

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

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

5. KAYNAKLAR

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. ROUSSEL, C., CHANON, M., BARONE, R., *Mercaptothiazoles, hydroxythiazoles and their derivatives*, Ed. By Metzger, J.V., *The Chemistry of*

Heterocyclic Chemistry, WEISBERGER, A., TAYLOR, E.C., 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.-Forsh./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 anti-HIV, 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 evaluation 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).
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).

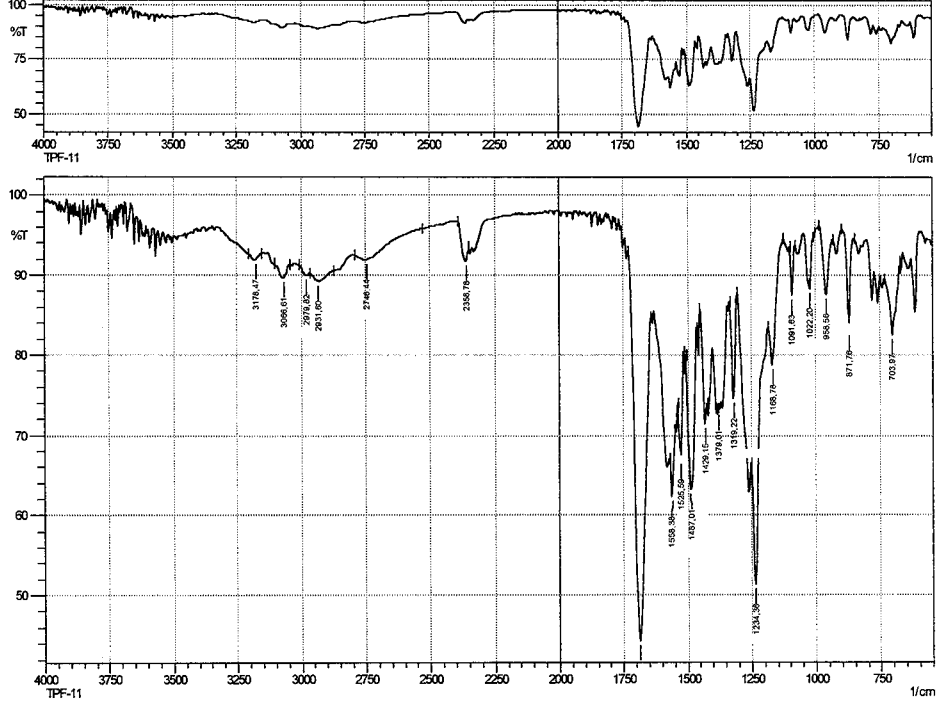
34. CAWPER, R.N., DAVIDSON, L.H., *α -Bromoacetophenone*, Org. Syn. Coll. Vol., **2**, 480 (1943).
35. DEMİRAYAK, S., EVREN, N., ERTAN, R., *Synthesis of some 2-[(dialkylaminothiocarbonylthio)acetamido]-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole derivatives and their structure elucidation*, Hacettepe Üniv., Ecz. Fak. Dergisi, **9**, 7-12 (1989).
36. BARONE, R, CHANON, M., GALLO, R., *Aminothiazoles and their derivatives*, Ed. By Metzger, J.V., The Chemistry of Heterocyclic Chemistry, WEISBERGER, A., TAYLOR, E.C., John Wiley and Sons Inc., New York, sayfa 9-368 (1979).
37. BYERS, J.R., DICKEY, J.B., 2-Amino-4-methylthiazole, Org.Synt. Coll. Vol., **2**, 31-32 (1943).
38. FRANK, R.L., SMITTH, P.V., -Phenylthiourea, Org. Syn. Coll.Vol., **3**, 735-736 (1955).
39. BHARGAVA, B.N., BALIGA, B.T., *Studies on 2-amino benzothiazoles*, J. Indian Chem. Soc., **35**, 807-10 (1958). Ref., C.A., **53**, 18941g (1959).
40. NAGASAWA, M., FUKUTARO, Y., FUKUDA, M., *Agricultural fungicides*, Japan. 5598('57). Ref., C.A., **52**, 9507g (1958).
41. BHARGAVA, B.N., RAM, P., SINGH, K.I., *J. Synthesis of new local anesthetics*, Indian Chem. Soc., **39**, 396-8 (1962). Ref., C.A., **57**, 18941g (1959).
42. HABICHT, E., *N-(2-Benzothiazolyl)alkylthioalkanamides*, U.S. 2,952,687 (1960). Ref., C.A., **55**, 4534e (1961).
43. CORSON, B.B., SCOTT, R.W., VOSE, C.E., *Cyanoacetamide*, Org.Synt. Coll. Vol., **1**, 179-181 (1932).

44. ATLAS, R.M., PARKS, L.C., *Handbook of Microbiological Media*, Second Edition, CRC Press, NEW YORK (1997).
45. ERGENÇ, N., GÜRSOY, A., ATEŞ, Ö., *İlaçların tanınması ve kantitatif tayini*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 4.Baskı, İstanbul, (1989).
46. SILVERSTEIN, R. M., BASSLER, G. C., MORRILL, T. C., *Spectrometric identification of organic compounds*, John Wiley & Sons, New York, (1991).

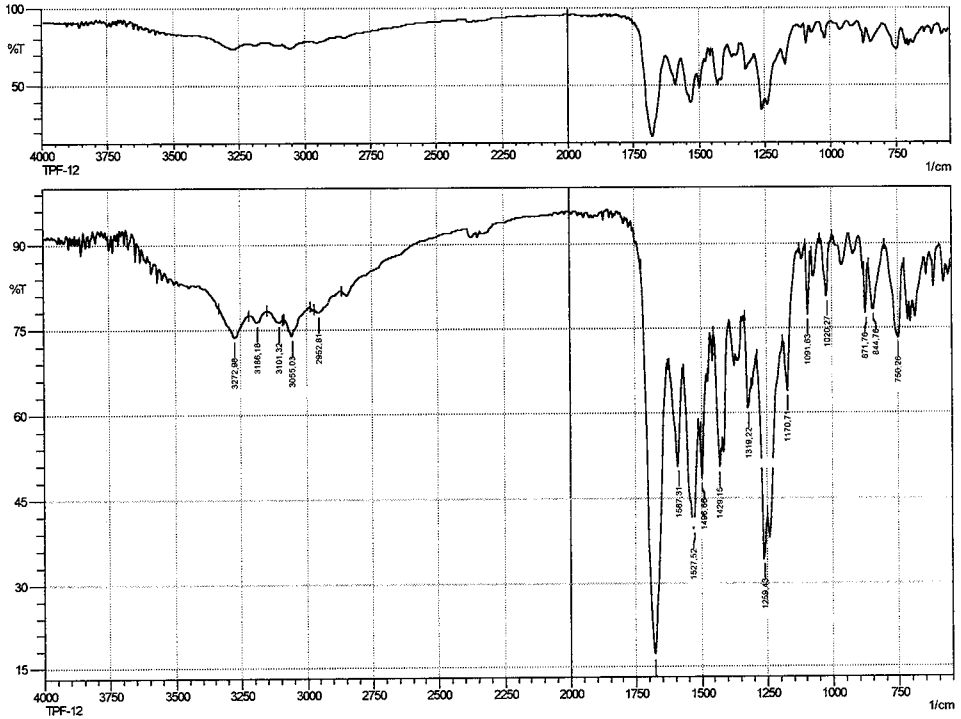
EKLER

EK 1. Bileşiklerin IR Spektrumları

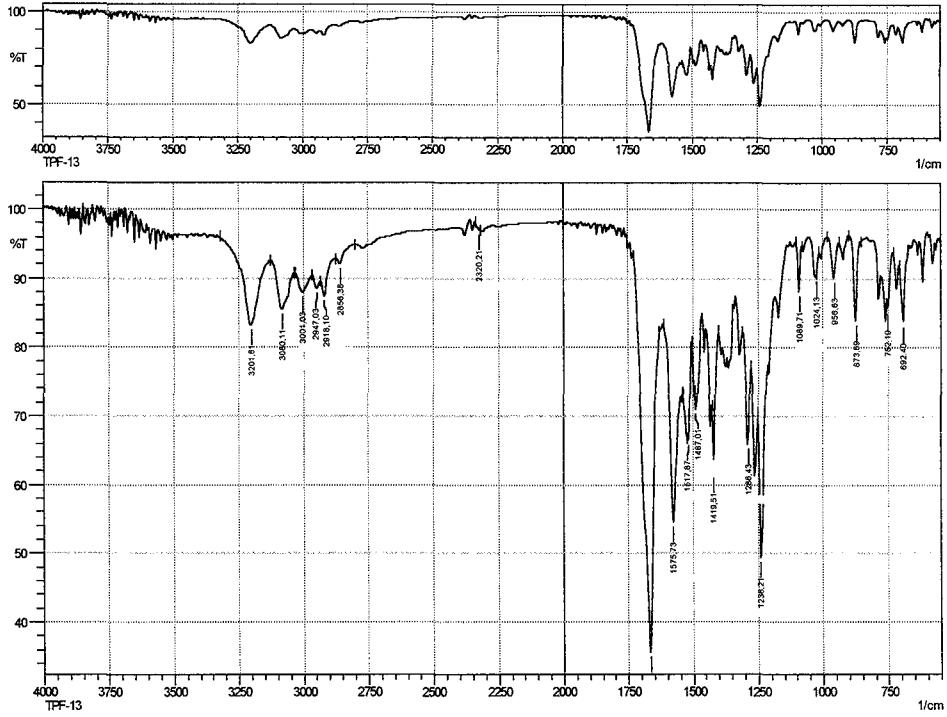
EK 1.1. Bileşik 1'in IR spektrumu



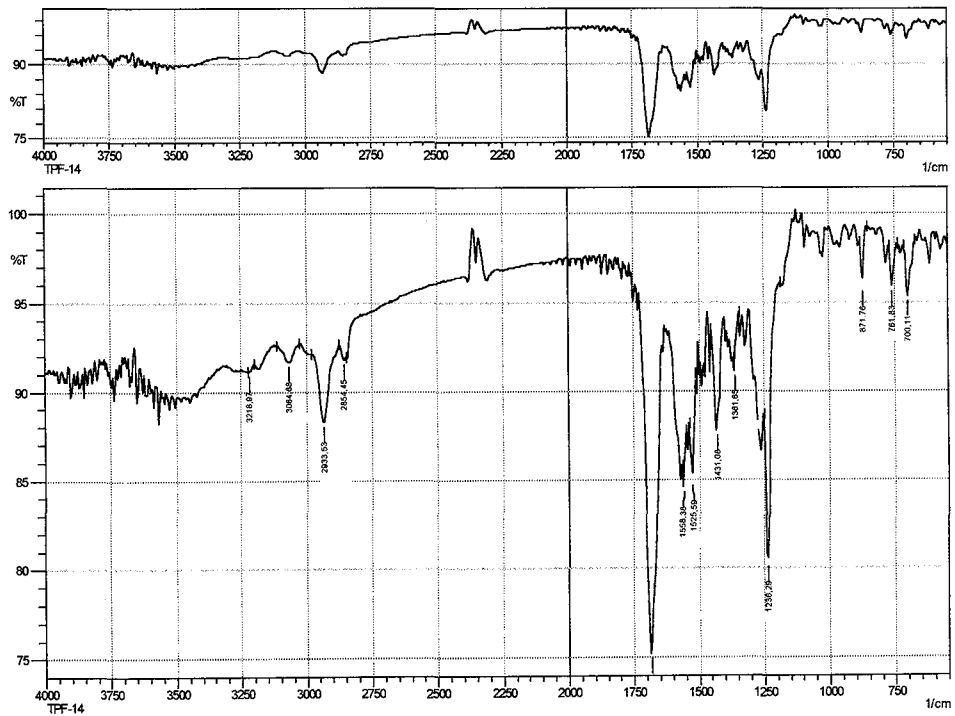
EK 1.2. Bileşik 2'nin IR spektrumu



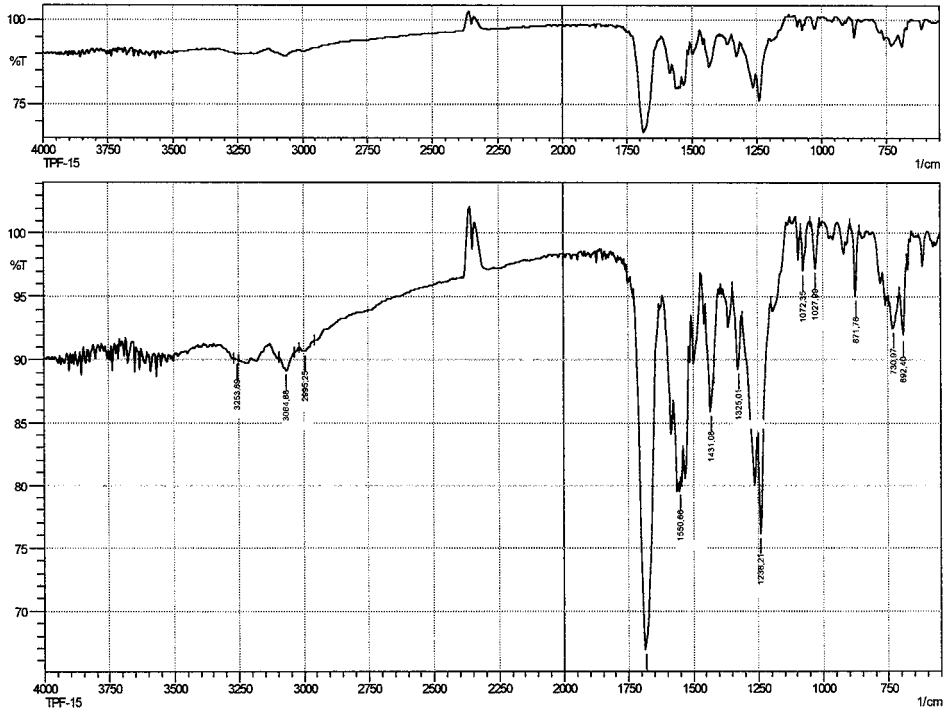
EK 1.3. Bileşik3'ün IR spektrumu



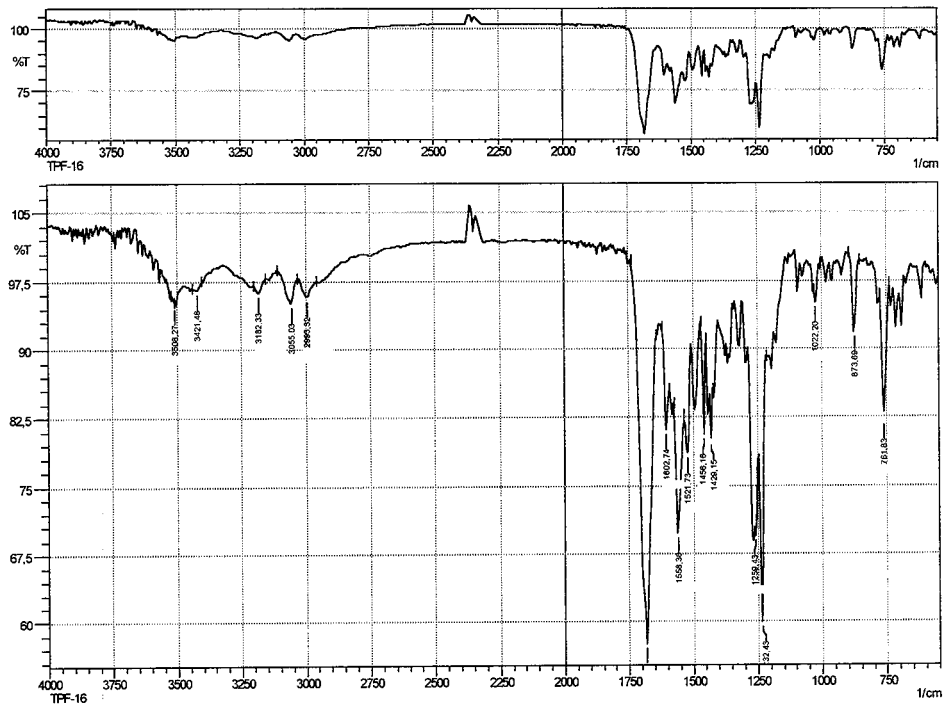
EK 1.4. Bileşik 4'ün IR spektrumu



EK 1.5. Bileşik 5'in IR spektrumu

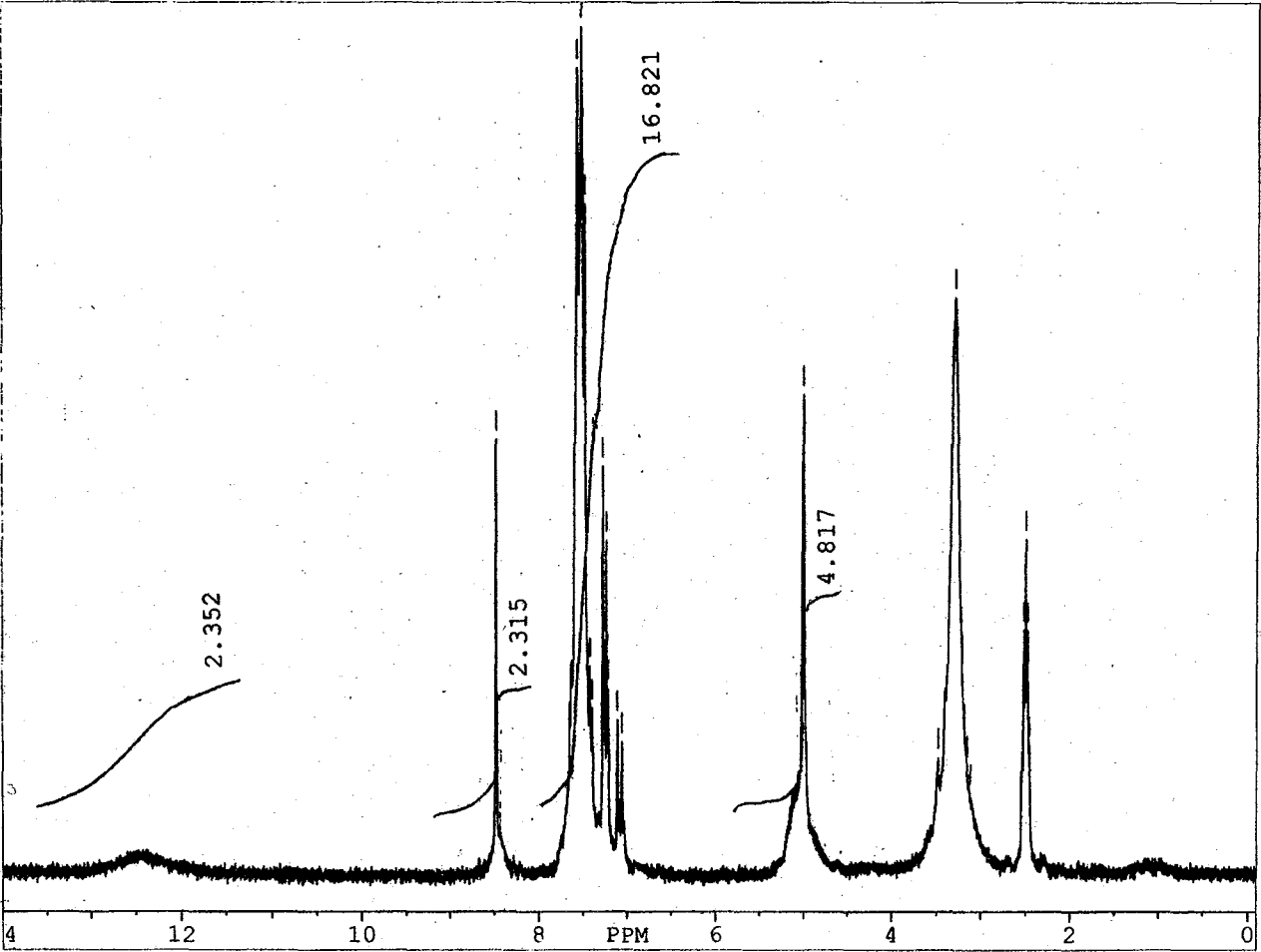


EK 1.6. Bileşik 6'nın IR spektrumu



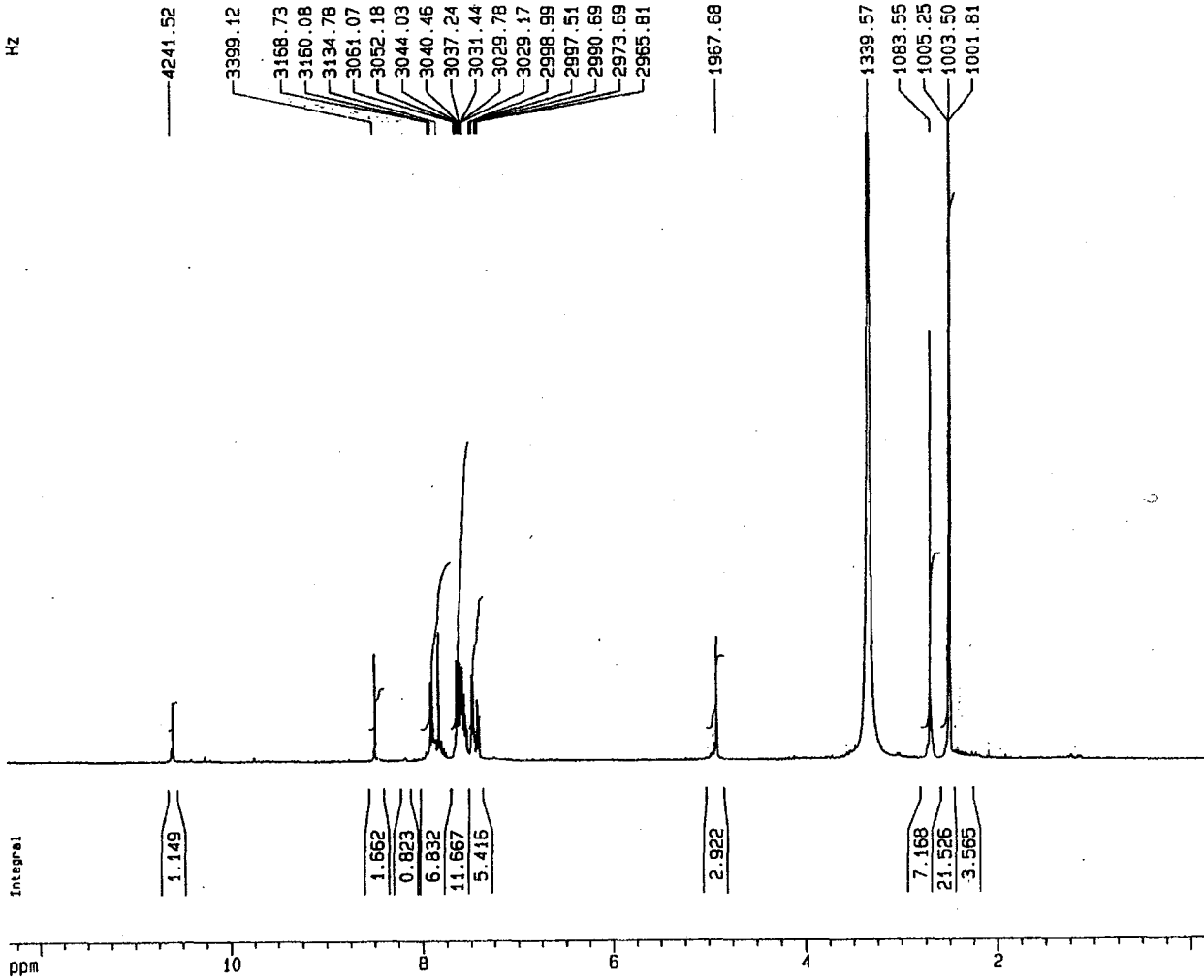
EK 2. Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrumları
EK 2.1. Bileşik 1'in ¹H-NMR Spektrumu

OBNUC 1H
FREQU 1800.5 Hz
POINT 32768
ACQTM 9.100 sec
PD 3.000 sec
PW1 15.5 us
SCANS 256
CTEMP 31.8 c
EXMOD NON
SLVNT DMSO



1H-NON/TPF=11/SD2.in.DMSO

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



Current Data Parameters
 NAME 15nisan04
 EXPNO 5
 PROCNO 1

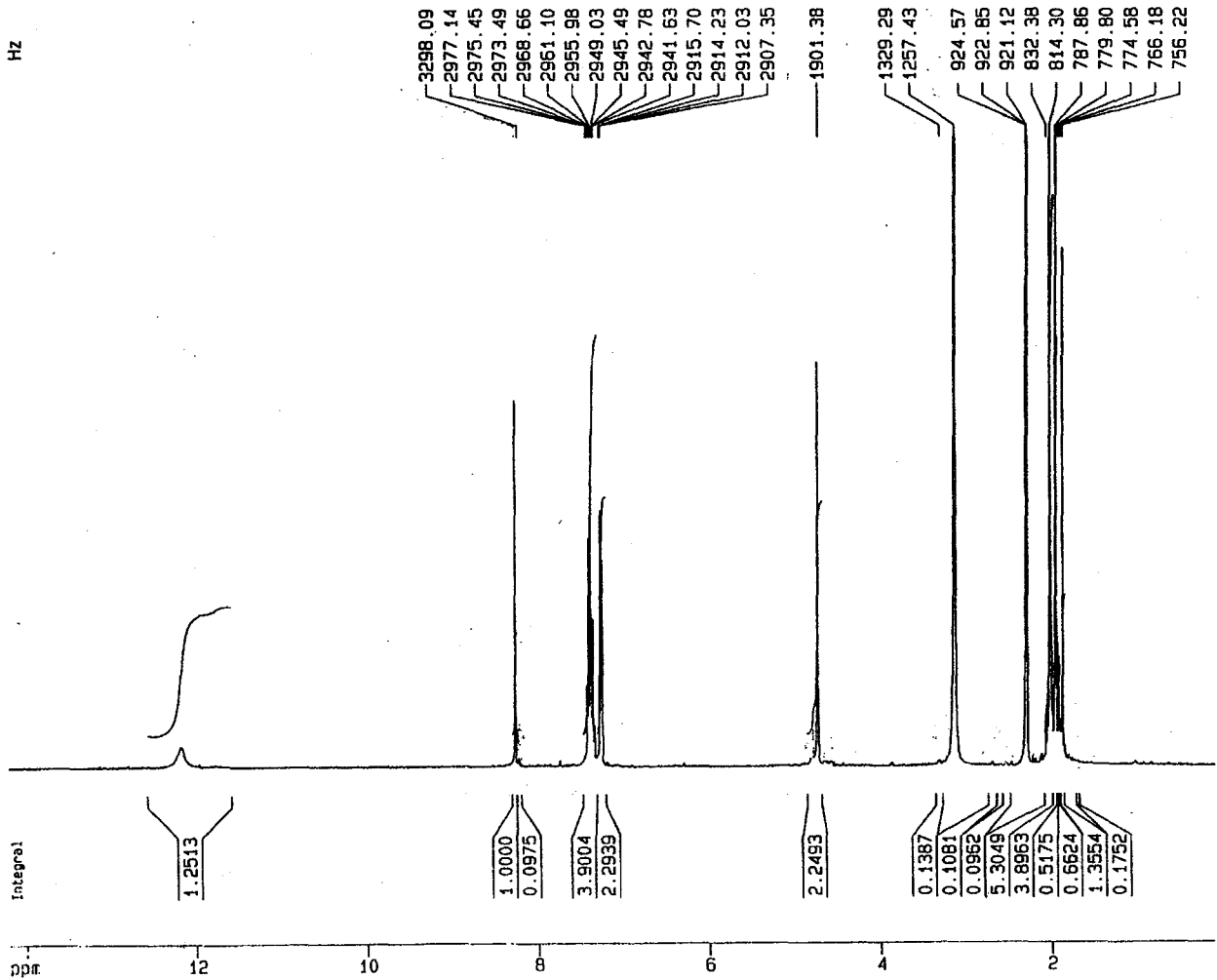
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040415
 Time 15.57
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 24
 DS 2
 SMO 7961.783 Hz
 FIDRES 0.121487 Hz
 AQ 4.1157107 sec
 RG 574.7
 DN 62.800 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 1H
 P1 10.75 usec
 PL1 -6.00 dB
 SFO1 400.1331224 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 MDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 12.344 ppm
 F1 4939.39 Hz
 F2P -0.137 ppm
 F2 -54.99 Hz
 PPMCM 0.62409 ppm/cm
 HZCN 249.71878 Hz/cm

EK 2.3. Bileşik 3'ün ¹H-NMR Spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 12nisan04
 EXPNO 6
 PROCNO 1

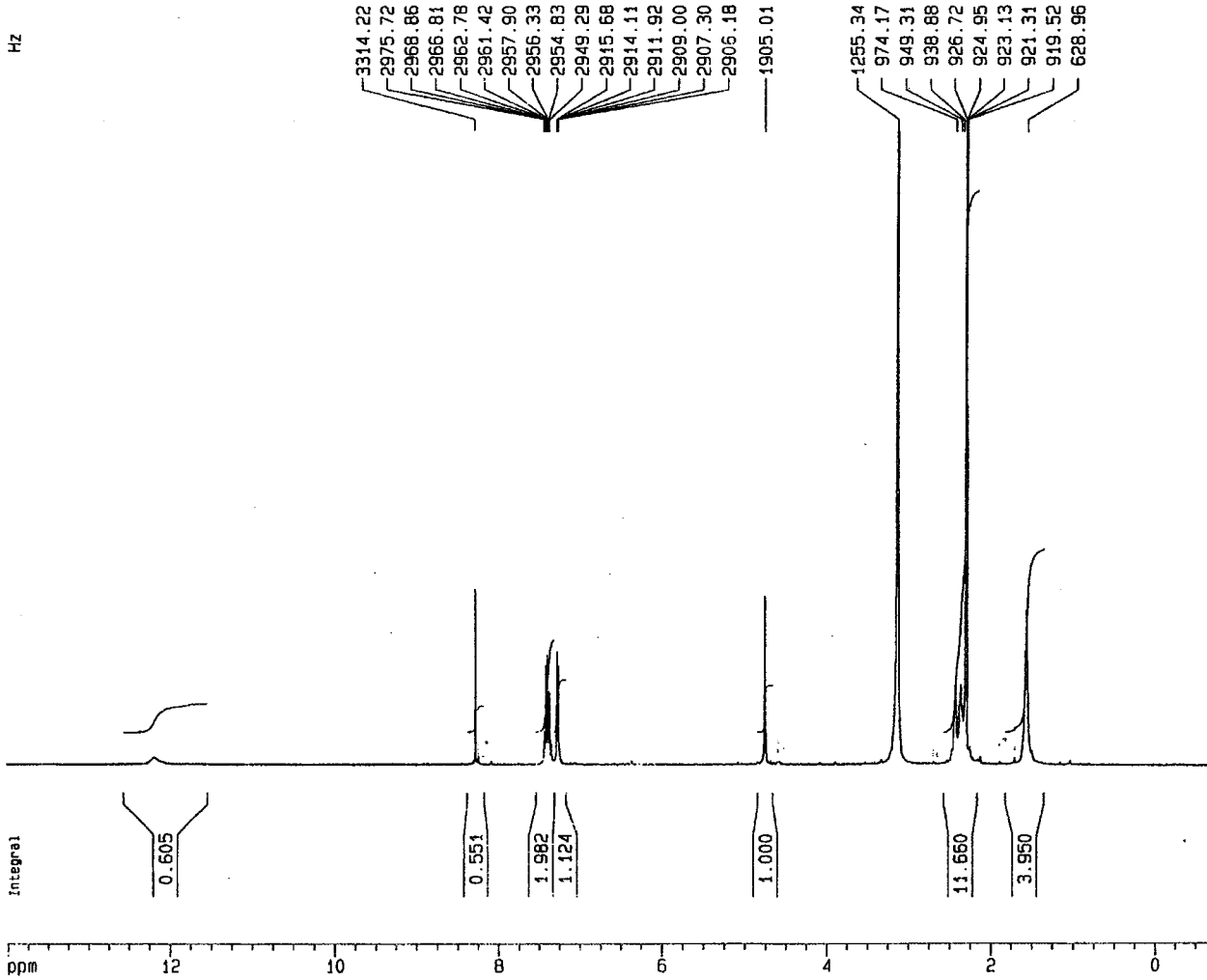
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040412
 Time 13.33
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 39
 DS 2
 SWH 7396.450 Hz
 FIDRES 0.112881 Hz
 AQ 4.4302835 sec
 RG 812.7
 DM 67.600 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 1H
 P1 10.75 usec
 PL1 -6.00 dB
 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 14.209 ppm
 F1 5685.58 Hz
 F2P 0.112 ppm
 F2 44.94 Hz
 PPMCN 0.70485 ppm/cm
 HZCM 282.03207 Hz/cm

EK 2.4. Bileşik4'ün ¹H-NMR Spektrogramu



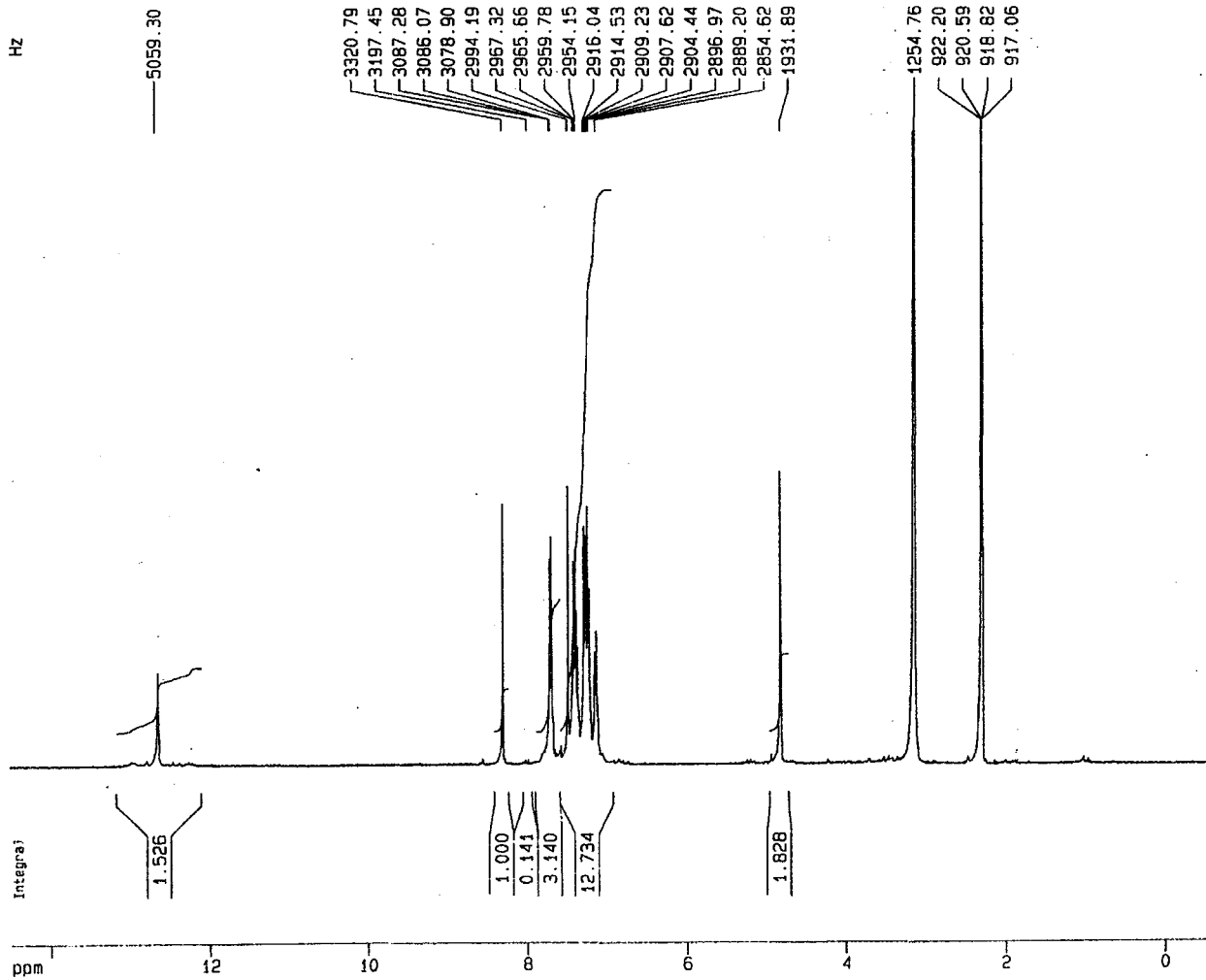
Current Data Parameters
 NAME 14nisan04
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040414
 Time 18.35
 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 1024
 DH 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
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 14.018 ppm
 F1 5609.02 Hz
 F2P -0.670 ppm
 F2 -268.28 Hz
 PPHCM 0.73442 ppm/cm
 HZCM 293.86469 Hz/cm



Current Data Parameters
NAME 12nisan04
EXPNO 4
PROCNO 1

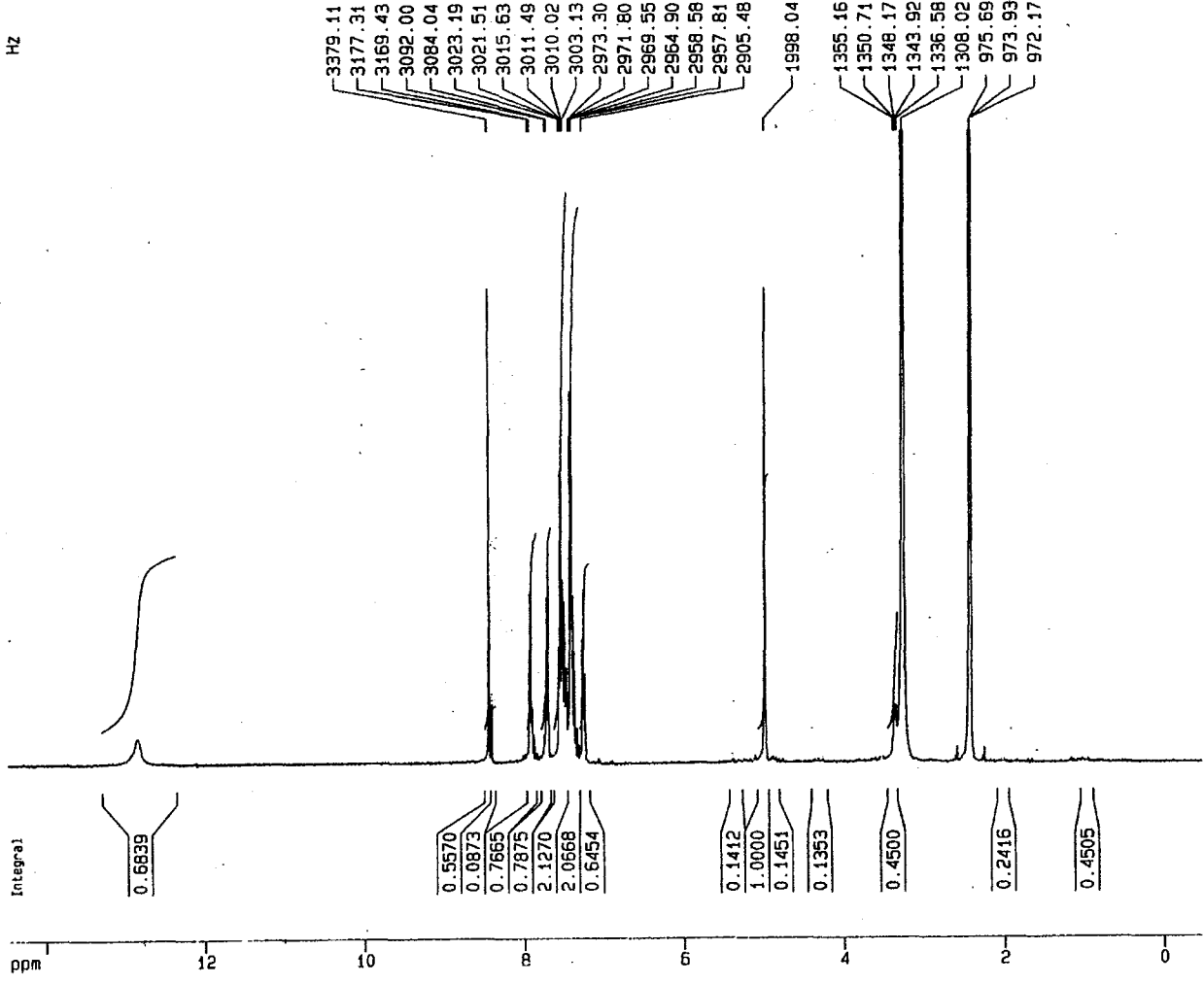
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040412
Time 13.13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 24
DS 2
SWH 7396.450 Hz
FIDRES 0.112861 Hz
AQ 4.4302835 sec
RG 812.7
DH 67.600 usec
DE 21.50 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

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

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300835 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 14.498 ppm
F1 5800.93 Hz
F2P -0.553 ppm
F2 -221.41 Hz
PPNCH 0.75255 ppm/cm
HZCM 301.11697 Hz/cm

EK 2.5. Bileşik 5'in ¹H-NMR Spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 12nisan04
 EXPNO 5
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040412
 Time 13.25
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 48
 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
 SFO1 400.1331023 MHz

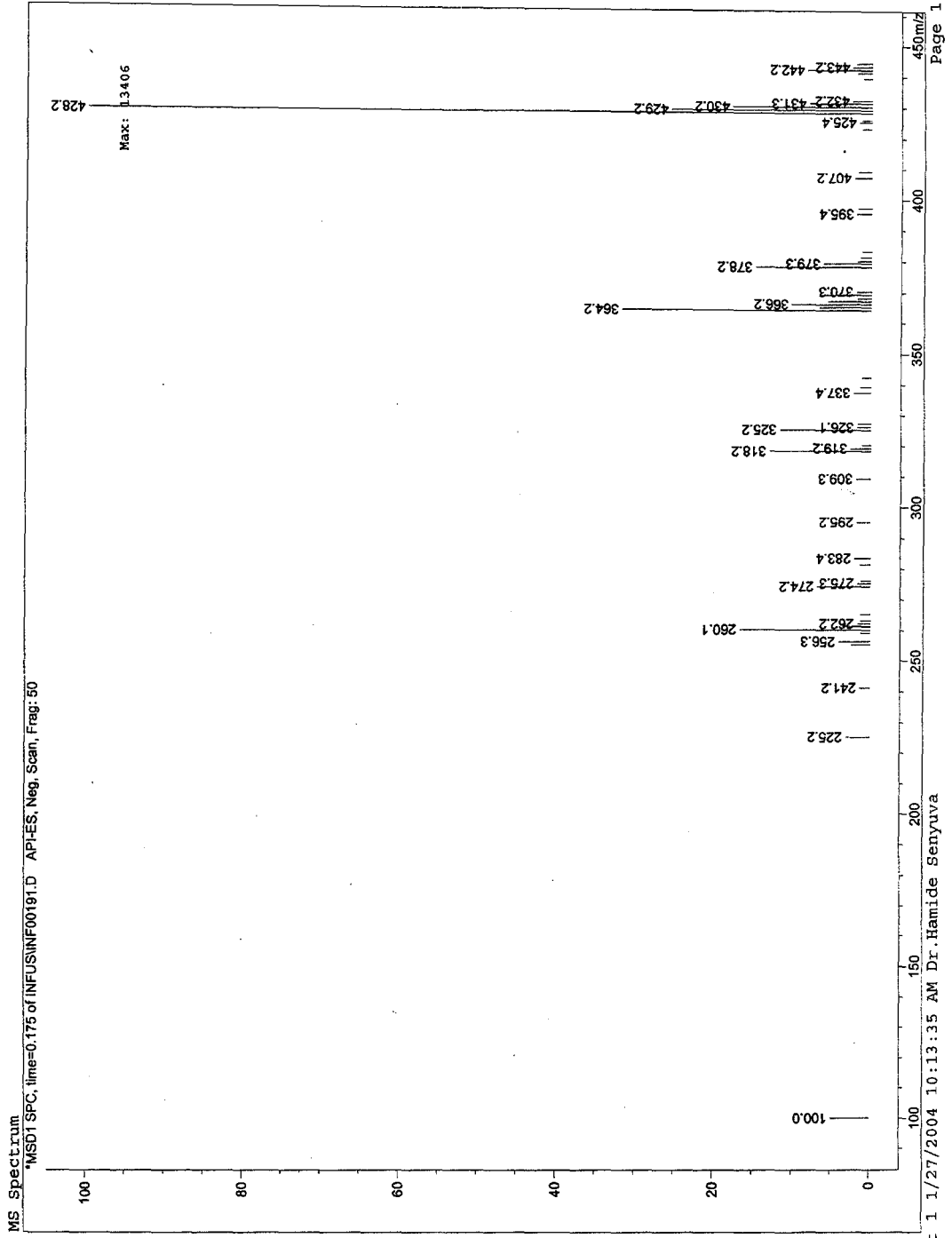
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300289 MHz
 MDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 14.465 ppm
 F1 5787.70 Hz
 F2P -0.459 ppm
 F2 -183.75 Hz
 PPNCH 0.74619 ppm/cm
 HZCM 238.57227 Hz/cm

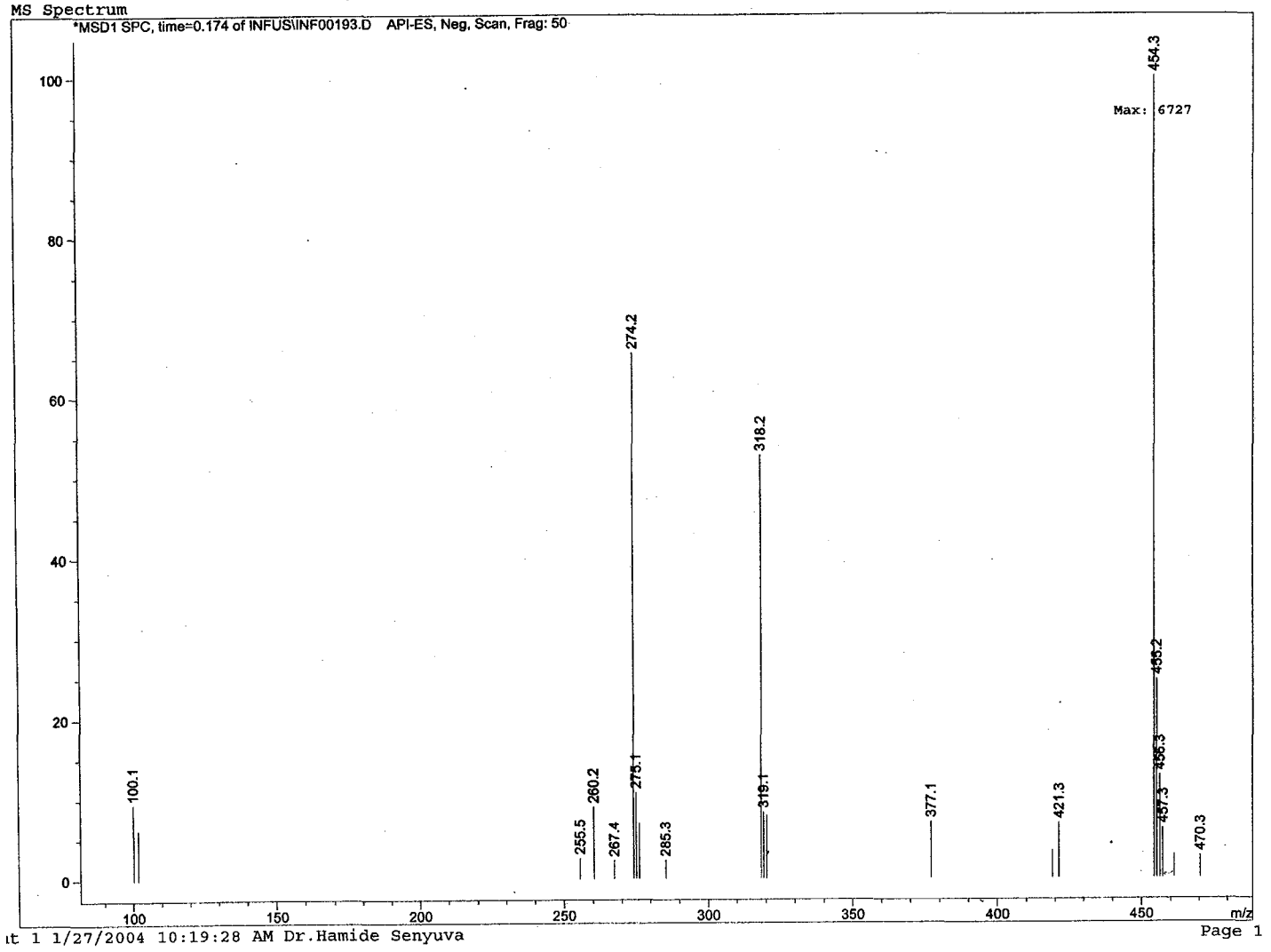
EK 2.6. Bileşik 6'ın ¹H-NMR Spektrumu

EK 3. Bileşiklerin MS Spektrumları

EK 3.1. Bileşik 3'ün MS Spektrumu



EK 3.2. Bileşik 4'ün MS Spektrogramu



EK 3.3. Bileşik 5'in MS Spektrumu

