T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ İMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, ANALJEZİK VE ANTİİNFLAMATUVAR AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Okşan SOYER CAN

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman

Prof. Dr. Belkız BİLGİN ERAN

Eş Danışman

Prof. Dr. Serdar ÜNLÜ

Temmuz, 2021

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ İMİDAZO[2,1-*b*]TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, ANALJEZİK VE ANTİİNFLAMATUVAR AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Okşan SOYER CAN tarafından hazırlanan tez çalışması 27/07/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Belkız BİLGİN ERAN	Prof. Dr. Serdar ÜNLÜ
Yıldız Teknik Üniversitesi	Ali Raif İlaç Sanayi
Danışman	Eş Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Belkız BİLGİN-ERAN, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Yeşim HEPUZER GÜRSEL, Üye
İstanbul Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Hale OCAK, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Metin TÜLÜ, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Ümit SALAN, Üye
Marmara Üniversitesi _____

Danışmanım Prof. Dr. Belkız BİLGİN ERAN ve Eş Danışmanım Prof. Dr. Serdar ÜNLÜ sorumluluğunda tarafımca hazırlanan yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerinin sentezi, karakterizasyonu, analjezik ve antiinflamatuvar aktivitelerinin incelenmesi başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Okşan SOYER CAN

İmza



Aras Demir' e

TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince yanımda olan, desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bu çalışmanın ortaya çıkmasında emeği geçen doktora öğrencileri olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Belkız BİLGİN ERAN ve Eş Danışmanım Prof. Dr. Serdar ÜNLÜ'ye saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam süresince yanımda olan, desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bu çalışmanın ortaya çıkmasında emeği geçen değerli hocam Prof. Dr. Hale OCAK'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Doktora çalışmam boyunca sentezlenen tüm bileşiklerin biyolojik aktivite ölçümü çalışmalarını yapan, tez ve yayın yazımı sırasında desteklerini esirgemeyen Yeditepe Üniversitesi öğretim üyesi değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hande SİPAHİ'e teşekkürlerimi sunarım.

Sentez çalışmalarımı gerçekleştirdiğim kıymetli Ali Raif İlaç AR-GE Merkezine

Yapı karakterizasyon çalışmaları sırasında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Esen BELLUR ATICI ve DEVA Holding A.Ş.'ye

Doktora eğitimim boyunca laboratuvar çalışmalarım sırasında fikir ve destekleriyle her an yanımda olan değerli arkadaşlarım Seda İKİKARDEŞLER, Büşra GÜLŞEN ve Melek Çağla KAZAZ'a

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, her durumda yanımda olduklarını bildiğim aileme

Bu zorlu süreçte bana olan inancını hiç kaybetmeyen biricik eşim Fatih CAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım

En büyük teşekkür biricik oğlum Aras Demir'e.

Okşan SOYER CAN

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ x

KISALTMA LİSTESİ xi

ŞEKİL LİSTESİ xiii

TABLO LİSTESİ xxi

ÖZET xxii

ABSTRACT xxiv

1 GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti ... 2
1.2 Tezin Amacı ... 6
1.3 Hipotez (veya Orijinal Katkı) ... 6

2 TİYAZOL 8

2.1 Tiyazol Yapısı ... 8
2.2 Tiyazol Halkası Sentezi ... 12
2.2.1 C_2 + NCS Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi (Hantzsch Sentezi) ... 12
2.2.2 C_2N + CS Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi ... 12
2.2.3 C_2NC + S Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi ... 13
2.2.4 C + CNCS Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi ... 13
2.2.5 $NCSC_2$ Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi ... 14
2.2.6 SC + CNC Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi ... 14
2.2.7 C_2NCS Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi ... 14
2.2.8 SC_2NC Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi ... 15
2.3 Tiyazol Halkası Reaksiyonları ... 15
2.3.1 Aminasyon Reaksiyonu ... 16
2.3.2 Nitrasyon Reaksiyonu ... 16
2.3.3 Sülfolama Reaksiyonu ... 17
2.3.4 Halojenasyon Reaksiyonu ... 17

2.3.5 Halka Karbonunda Metalasyon 19

2.4 Tiyazol Halkası Taşıyan Bazı Bileşiklerin Farmakolojik Özellikleri 19

2.4.1 Antimikrobiyal Aktivite 20

2.4.2 Anti-Kanser Aktivite 23

2.4.3 Antiviral Aktivite 25

2.4.4 Antiinflamatuvar Aktivite 26

2.4.5 Antifungal Aktivite 28

2.4.6 Antibakteriyel Aktivite 29

3 BENZOKSAZOL 32

3.1 Benzoksazol 32

3.2 Benzoksazol Sentezi 33

3.2.1 Asitlerden Sentezi 34

3.2.2 Aldehitlerden Sentezi 34

3.2.3 β-Diketonlar ile 2-Aminofenolün Reaksiyonundan Benzoksazol Sentezi 35

3.2.4 Bromo Anilin ve Açil Halojenürlerin Bakır Katalizli Benzoksazol Sentezi 35

3.2.5 *o*-Esterler ile *o*-Aminofenollerden Benzoksazol Sentezi 35

3.2.6 *N*-(2-hidroksiaril)siklopropil amidlerin ile PPh_3/CCl_4 Reaksiyonundan Benzoksazol Sentezi 36

3.2.7 1-Bütil-3-metilimidazolyum-tetrafloroborat [(bmim)BF_4] kullanılarak Benzoksazol Sentezi 36

3.3 Benzoksazol Halkası Reaksiyonları 37

3.3.1 Nitrolama Reaksiyonları 37

3.3.2 İndirgenme Reaksiyonları 37

3.3.3 Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonları 38

3.3.4 Benzoksazol Hidroliz Reaksiyonları 38

3.3.5 Benzoksazol'ün Grignard Reaksiyonu 39

3.3.6 Benzoksazol Halkasının Bakır Katalizli Arilasyonu 39

3.4 Benzoksazol Halkası Taşıyan Bileşiklerin Bazılarına Ait Farmakolojik Özellikler 39

3.4.1 Antimikrobiyal Aktivite 40

3.4.2 Antikonvülsan Aktivite 44

3.4.3 Antiinflamatuvar ve Analjezik Aktivite 46

3.4.4 Antikanser Aktivite 49

3.4.5 Herbisidal Aktivite 50

4 İMİDAZOTİYAZOL 52

4.1 İmidazotiyazol 52

4.2 İmidazotiyazol Sentez Yöntemleri 54

4.2.1 2-Aminotiyazollerden Sentezi 54

4.2.2 2-Tiyoimidazolden Sentezi 61

4.2.3 Çok Bileşenli Reaksiyonlar 64

4.2.4 Halka Kapanma ve Halka Açma Reaksiyonlarından 66

4.3 İmidazo[2,1-*b*]tiyazol Halkası Reaksiyonları 66

4.3.1 Elektrofiller ile Reaksiyonları 67

4.3.2 Nükleofiller ile Reaksiyonları 69

4.3.3 Redüksiyon Reaksiyonları 70

4.3.4 Oksidasyon Reaksiyonları 71

4.4 İmidazo[2,1-*b*]tiyazol Halkası Taşıyan Bileşiklerin Bazılarına Ait Farmakolojik Özellikler 71

4.4.1 Antimikrobiyal Aktivite 71

4.4.2 Antiinflamatuvar Aktivite 73

4.4.3 Antikanser Aktivite 73

4.4.4 Antiviral Aktivite 76

5 MATERYAL 78

5.1 Deneysel Çalışmalar Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler 78

5.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler 79
5.2.1 Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi (NMR) 79
5.2.2 Kütle Spektroskopisi 79
5.2.3 İnfrared Spektroskopisi 79
5.3 Kromotografik Çalışmalar 79
6 DENEYSEL ÇALIŞMA 81
6.1 Sentez ve Karakterizasyon 81
6.1.1 Metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat (1) Sentezi ($C_7H_5F_3N_2O_3S$; 254.00 g/mol) 82
6.1.2 *N*-(4-Kloro/bromo/siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (2a-c) Sentezi 84
6.1.3 2-Amino-*N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3a-c) Sentezi 91
6.1.4 2(3*H*)- Benzoksazolon (4) Sentezi ($C_7H_5NO_2$; 135.03 g/mol) (Unlu, Baytas, Kupeli, & Yeşilada, 2003) 98
6.1.5 3-Metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (5) Sentezi ($C_8H_7NO_2$; 149.05 g/mol) (Gokhan, Aktay, & Erdoğan, 2004) 101
6.1.6 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (6) Sentezi ($C_{10}H_8BrNO_3$; 268.97 g/mol) (Luo, Li, Zhang, & Gao, 2018) 104
6.1.7 *N*-(4-Kloro/bromo/siyanofenil)-6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7a-c) Sentezi 108
6.1.8 Metil 6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3] tiyazol-2-karboksilat (8) Sentezi ($C_{15}H_{11}N_3O_4S$; 329.05 g/mol) 115
7 ANTİİNFLAMATUVAR ve ANALJEZİK AKTİVİTE ÇALIŞMASI 118
7.1 Hücre Kültürü Çalışması ve Hücre Canlılığı Tayini 118
7.1.1 Hücre Kültürü 118
7.1.2 Hücre Canlılığının MTT Testi ile Belirlenmesi 118

7.2 Antiinflamatuvar Aktivitenin Griess Testi ile Belirlenmesi....119
7.3 Analjezik Aktivitenin Belirlenmesi....120
7.3.1 Testin Yapılış Prosedürü:....122
7.4 İstatistiksel Analiz....124
7.5 Sonuçlar....124
7.5.1 Hücre Kültürü Çalışması ve Hücre Canlılığı Tayinine Ait Sonuçlar.124
7.5.2 Antiinflamatuvar Aktivite Testi Sonuçları....125
7.5.3 Analjezik Aktivite Testi Sonuçları....127
8 TARTIŞMA 129
8.1 Sentez ve Karakterizasyon....129
8.1.1 Sentez Yolağı-1....129
8.1.2 Sentez Yolağı-2....130
8.1.3 Sentez Yolağı-3....131
8.2 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi....139
8.2.1 FT-IR Spektroskopik Analiz Sonuçları....139
8.2.2 ^{1}H-NMR Verileri....141
8.2.3 ^{13}C-NMR Verileri....150
8.2.4 Kütle Verileri....151
9 SONUÇ ve ÖNERİLER 153
KAYNAKÇA 155
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR 171

SİMGE LİSTESİ

J	Eşleşme sabiti
Hz	Hertz
δ	Kimyasal kayma

KISALTMA LİSTESİ

AP	Alkalin Fosfataz
Bpy	2,2'-Bipiridin
Bipy	2,2'-Bipiridin
DMP	Dess-Martin periodinan
DABCO	1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan
DBU	1,8-diazabisiklo[5.4.0]-7-undekan
DCE	1,2-Dikloretan
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DMSO	Dimetil sülfoksit
DMSO-*d6*	Dimetil sülfoksit-*d6*
MTT	3-(4,5-dimetiltiyazol2-il)-2,5-difeniltetrazolyum-bromür
ESI	Elektrosprey İyonizasyon
$POCl_3$	Fosforilklorür
FT-IR	Fourier Transform Infrared
(HTIB)	Hidroksil-(tosiloksi)-iodobenzen
MS	Kütle Spektrometrisi
m-	*meta*
MW	Mikro Dalga
NBS	*N*-bromosüksinimid
DMF	N,N-dimetil formamid
o-	*orto*
p-	*para*
PNPP	*p*-Nitrofenil Fosfat
PPA	Polifosforik Asit
THF	Tetrahidrofuran

TBAB	Tetra-N-bütilamonyum bromür
TBCA	Tribromoizosiyanürik asit
TFAA	Trifloro Asetik Anhidrit
LC-MS	Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometrisi
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1 Salisin 2
Şekil 1.2 Salisin-salisilik asit-asetil salisilik asit 3
Şekil 1.3 Fenazon (Antipirin) 3
Şekil 1.4 Aspirin (Nature's Poisons, 2021) 4
Şekil 1.5 Fenilbutazon 4
Şekil 1.6 İbuprofen 4
Şekil 1.7 İndometasin 5
Şekil 2.1 Tiyazol halkası 8
Şekil 2.2 B1 vitamini 8
Şekil 2.3 Tiyazol halkası içeren ilaç moleküllerine örnekle 10
Şekil 2.4 Tiyazol halkası içeren ilaç moleküllerine örnekler (devam) 11
Şekil 2.5 C_2 + NCS Bileşenlerinden tiyazol sentezi (Chen & Heal, 2008) 12
Şekil 2.6 C_2 + NCS Bileşenlerinden tiyazol sentezi 12
Şekil 2.7 C_2N + CS bileşenlerinden tiyazol sentezi 13
Şekil 2.8 C_2NC + S bileşenlerinden tiyazol sentezi 13
Şekil 2.9 C + CNCS bileşenlerinden tiyazol sentezi 13
Şekil 2.10 $NCSC_2$ bileşenlerinden tiyazol sentezi 14
Şekil 2.11 SC + CNC bileşenlerinden tiyazol sentezi 14
Şekil 2.12 C_2NCS bileşenlerinden tiyazol sentezi 15
Şekil 2.13 SC_2NC bileşenlerinden tiyazol sentezi 15
Şekil 2.14 Tiyazol halkası reaksiyonları (Merino & Dondoni, 1996) 16
Şekil 2.15 Aminasyon Reaksiyonu 16
Şekil 2.16 Nitrolama reaksiyonu 16
Şekil 2.17 Sülfolama reaksiyonları 17
Şekil 2.18 Tiyazollerin 5 nolu karbonda halojenasyonu 18
Şekil 2.19 Tiyazollerin 4 nolu karbonda halojenasyonu 18
Şekil 2.20 2-Bromotiyazol sentezi 19
Şekil 2.21 Halka karbonunda metalasyon 19
Şekil 2.22 Schiff ve Mannich bazları 20
Şekil 2.23 2-Tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon 21
Şekil 2.24 Tiyazolil tiyazolidin-2,4-dion türevleri 21

Şekil 2.25 Tiyazol baz kalkonları 21
Şekil 2.26 2-(3-piridil)-5-pirazol sübstitüe tiyazol 22
Şekil 2.27 1,3,4-oksadizol sübstitüe tiyazol 23
Şekil 2.28 Tiyazoil triazol analoğu 23
Şekil 2.29 Tiyazol çekirdeği taşıyan yeni hidrazon 23
Şekil 2.30 1-Sübstitüe-2-metil-5-nitrobenzimidazol 24
Şekil 2.31 Furanoz halkasında 2,3-anhidro fonksiyonelliği taşıyan tiazofurin analogları 24
Şekil 2.32 2-(2,6-dibromofenil)-3-heteroaril-1,3-tiyazolidin-4-on 25
Şekil 2.33 Metil-4-(dibromometil)-2-(4-klorofenil)tiyazol-5-karboksilat 26
Şekil 2.34 2,4-Disübstitüe tiyazol 27
Şekil 2.35 3-[4'(*p*-Klorofenil)tiyazol-2'-il]-2-[(sübstitüe azetidinon/tiyazolidinon)-aminometil]-6-bromokinazolin-4-on 27
Şekil 2.36 Triheterosiklik tiyazol türevleri 28
Şekil 2.37 5-(2-Sübstitüe-1,3-tiyazol-5-il)-2-hidroksi benzamidler ve 2-alkoksi türevi 28
Şekil 2.38 4-Fenil/sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-3-[*N*-(2-tiyazolil) asetamido] tiyo-4H-1,2,4-triazol türevleri 29
Şekil 2.39 2-Tiyazolilhidrazon türevleri 29
Şekil 2.40 2,4-Disübstitüe tiyazol Schiff bazları 30
Şekil 2.41 Sübstitüe tiyazol/kaynaşmış bisiklik gruplar içeren oksazolidinon analogları 30
Şekil 2.42 Amid sübstiüe tiyazol türevleri 31
Şekil 2.43 Tiyazol bileşikleri 31
Şekil 2.44 Piridin sübstitüenti içeren pirazolopiridon analoglar 31
Şekil 3.1 Oksazol (a) ve benzoksazol (b) halkası 32
Şekil 3.2 Benzoksazolon halkası 33
Şekil 3.3 Benzoksazol türevleri içeren ilaç molekülleri 33
Şekil 3.4 Benzoksazol sentez yöntemleri (Chang, Sun, & Huang, 2016) 34
Şekil 3.5 o-Aminofenol ve karboksilik asitlerden benzoksazol sentezi 34
Şekil 3.6 2-Aminofenol ve aldehitlerden tek-kap yöntemiyle benzoksazol sentezi 35
Şekil 3.7 β-Diketonlar ile 2-aminofenolden benzoksazol sentezi 35
Şekil 3.8 Bromoanilin ve açil halidlerden benzoksazol sentezi 35
Şekil 3.9 *o*-aminofenol ve ortoesterlerden benzoksazol sentezi 36

Şekil 3.10 *o*-Aminofenol ve ortoesterlerden benzoksazol sentezi 36

Şekil 3.11 1-Butil 3-metil imidazolyum tetraflororborat [(bmim)BF_4] kullanarak benzoksazol sentezi 37

Şekil 3.12 Nitrolama reaksiyonu 37

Şekil 3.13 İndirgenme reaksiyonları 37

Şekil 3.14 Nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonları 38

Şekil 3.15 Benzoksazol hidroliz 38

Şekil 3.16 Kuaterner benzoksazol tuzları hidrolizi 39

Şekil 3.17 Benzoksazol'ün grignard reaksiyonu 39

Şekil 3.18 Benzoksazol halkasının bakır katalizli arilasyonu 39

Şekil 3.19 2-sübstitüe benzoksazol türevleri 40

Şekil 3.20 5-Sübstitüe-2-sikloheksil metil benzoksazol 41

Şekil 3.21 2-[(benzoksazol-2-il) tiyoasetilamino]tiyazol 41

Şekil 3.22 5-[2-(Morfolin-4-il)asetamido] ve 5-[2-(4-sübstitüe piperazin-1-il)asetamido]-2-(p-sübstitüefenil]benzoksazol 41

Şekil 3.23 Sübstitüe 2-anilinobenzimidazoller, benzotiyazoller ve benzoksazoller 42

Şekil 3.24 5-Etilsülfonil-2-(sübstitüe fenil/sübstitüe-benzil ve/veya fenil etil) benzoksazol türevleri 42

Şekil 3.25 Sübstitüe 2-anilinobenzimidazoller, benzotiyazoller ve benzoksazoller 43

Şekil 3.26 2-benzilsülfanil türevi benzoksazoller 43

Şekil 3.27 Sübstitüe benzoksazol amidleri 43

Şekil 3.28 5,7-dikloro-1,3- benzoksazol türevleri 44

Şekil 3.29 2-Merkapto benzoksazol ve 2-merkapto benzimidazol 44

Şekil 3.30 5-Karbometoksi benzoksazol türevleri 45

Şekil 3.31 2-Sübstitüe-6-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzo[*d*]oksazolleri 46

Şekil 3.32 3-(2-piridiletil)benzoksazolon 46

Şekil 3.33 2-[[2-Alkoksi-6-pentadesilfenil(metil)]tio]-1H benzoksazol 47

Şekil 3.34 *N*-(Akridin-9-il)-4-(benzo[*d*]imidazol/oksazol-2-il) benzamidler 47

Şekil 3.35 5-nitro-3-piperazinometil-2-benzoksazolinonlar 48

Şekil 3.36 metil-2-{(2-(Dialkilamino)asetamido)}-benzoksazol-5-karboksilat türevleri 48

Şekil 3.37 Metil 2-(arilidenamino)benzoksazol-5-karboksilat türevleri 49

Şekil 3.38 Benzotiyazol ve benzoksazol bağlı pirolo benzodiazepin konjugatları. 50

Şekil 3.39 2-Sübstitüe-1,3-benzoksazol 50
Şekil 3.40 6-Amino-5-(benzoksazol-2-il)-4-aril-3-siyanopiridin-2-(1H)-tiyon 51
Şekil 4.1 İmidazotiyazol çekirdeğinin yapısı 52
Şekil 4.2 Bazı önemli imidazotiyazol içeren ilaçlar 53
Şekil 4.3 HDNIB kullanımı ile imidazotiyazol sentezi 54
Şekil 4.4 İki basamaklı imidazotiyazol sentezi 55
Şekil 4.5 Dimetilamidin grubu kullanımı ile imidazotiyazol sentezi 56
Şekil 4.6 DABCO'nun kullanımı ile imidazotiyazol sentezi 56
Şekil 4.7 5-Amino-6-fenil imidazotiyazol sentezi 57
Şekil 4.8 Mikrodalga destekli imidazotiyazol sentezi 57
Şekil 4.9 Çözücü olarak DMSO kullanımı imidazotiyazol sentezi 58
Şekil 4.10 Tek basamaklı imidazotiyazol sentezi 58
Şekil 4.11 2-Aminotiyazollerin kloroasetilasetat ile kondenzasyon reaksiyonu 58
Şekil 4.12 Yeşil kimya destekli yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol sentezi 59
Şekil 4.13 2-Aminotiyazollerden imidazotiyazol sentezi 59
Şekil 4.14 2-Aminotiyazolün, β-nitroakrilat türevleri ile reaksiyonu 60
Şekil 4.15 HX tuz oluşumdan sonra imidazotiyazol sentezi 60
Şekil 4.16 Bakır tuzları varlığında paladyum katalizli reaksiyon 61
Şekil 4.17 3-Metil imidazotiyazoller sentezi 62
Şekil 4.18 2-Tiyo-*N*-alkinilimidazollerin iyot varlığında molekül içi reaksiyonu 62
Şekil 4.19 2-Merkaptoimidazol ile tosilatlı proparjilik alkolün reaksiyonu 63
Şekil 4.20 Tetrasübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri sentezi 63
Şekil 4.21 2-Aril-3-(S-alkil) imidazo[2,1-*b*]tiyazol sentezi 64
Şekil 4.22 Nanomanyetik olarak modifiye edilmiş sülfürik asit kullanımı 64
Şekil 4.23 Groebke-Bienayme-Blackburn (GBB) reaksiyonu 65
Şekil 4.24 Asitsiz çok bileşenli 6 sübstitüe imidazo [2,1-*b*]tiyazol sentezi 66
Şekil 4.25 Halka kapanma ve halka açma reaksiyonlarından 66
Şekil 4.26 İmidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları 67
Şekil 4.27 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin nitrozolama reaksiyonu 67
Şekil 4.28 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin nitrolama reaksiyonu 68
Şekil 4.29 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin diazolama reaksiyonu 68
Şekil 4.30 İmidazotiyazolyum tuzları oksidatif brominasyonu 68

Şekil 4.31 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin klorlama reaksiyonu 69
Şekil 4.32 İmidazotiyazolyum formillenme reaksiyonu 69
Şekil 4.33 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin aminometilasyonu 69
Şekil 4.34 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin nükleofiller ile reaksiyonu 70
Şekil 4.35 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin redüksiyon reaksiyonları 70
Şekil 4.36 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin oksidasyon reaksiyonu 71
Şekil 4.37 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol sübstitüe imidazo [2,1-*b*]tiyazol bileşikleri 72
Şekil 4.38 Mikrodalga destekli yeşil kimya reaksiyonları 72
Şekil 4.39 6-kloroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini ve 5-sübstitüe türevleri 73
Şekil 4.40 imidazotiyazol sülfür ve sülfonları 73
Şekil 4.41 C-6 sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller 74
Şekil 4.42 İmidazotiyazol pirazol türevleri 74
Şekil 4.43 İmidazotiyazol-propenonlar 75
Şekil 4.44 Doğal narkotin sübstitüe imidazo [2,1-*b*]tiyazol türevleri 75
Şekil 4.45 İmidazotiyazol türevi bileşikler 76
Şekil 4.46 imidazo[2,1-*b*]tiyazol çekirdeği taşıyan bazı arilidenhidrazit türevleri 77
Şekil 6.1 Sentez şeması 81
Şekil 6.2 Metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat'ın sentezi 82
Şekil 6.3 Bileşik **1**'in ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu 83
Şekil 6.4 Bileşik **1**'in FT-IR spektrumu 83
Şekil 6.5 Bileşik **1**'in MS (ESI) spektrumu 84
Şekil 6.6 *N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**2a**-**c**) sentezi 84
Şekil 6.7 *N*-(4-Klorofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**2a**) 85
Şekil 6.8 Bileşik **2a**'nın ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu 86
Şekil 6.9 Bileşik **2a**'nın FT-IR *s*pektrumu 86
Şekil 6.10 Bileşik **2a**'nın MS (ESI) *s*pektrumu 87
Şekil 6.11 *N*-(4-Bromofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**2b**) 87
Şekil 6.12 Bileşik **2b**'nin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu 88
Şekil 6.13 Bileşik **2b**'nin FT-IR *s*pektrumu 88
Şekil 6.14 Bileşik **2b**'nin MS (ESI) *s*pektrumu 89

Şekil 6.15 *N*-(4-Siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**2c**) ... 89
Şekil 6.16 Bileşik **2c**'nin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu ... 90
Şekil 6.17 Bileşik **2c**'nin FT-IR spektrumu ... 90
Şekil 6.18 Bileşik **2c**'nin MS (ESI) *s*pektrumu ... 91
Şekil 6.19 2-Amino-*N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**3a-c**) sentezi ... 91
Şekil 6.20 2-Amino-*N*-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3a) ... 92
Şekil 6.21 Bileşik **3a**'nın ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu ... 93
Şekil 6.22 Bileşik **3a**'nın ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) spektrumu ... 93
Şekil 6.23 Bileşik **3a**'nın FT-IR *s*pektrumu ... 94
Şekil 6.24 Bileşik **3a**'nın MS (ESI) *s*pektrumu ... 94
Şekil 6.25 2-Amino-*N*-(4-bromofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**3b**) ... 95
Şekil 6.26 Bileşik **3b**'nin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu ... 95
Şekil 6.27 Bileşik **3b**'nin FT-IR spektrumu ... 96
Şekil 6.28 Bileşik **3b**'nin MS (ESI) *s*pektrumu ... 96
Şekil 6.29 2-Amino-*N*-(4-siyanofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**3c**) ... 97
Şekil 6.30 Bileşik **3c**'nin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu ... 97
Şekil 6.31 Bileşik **3c**' nin FT-IR spektrumu ... 98
Şekil 6.32 Bileşik **3c**'nin MS (ESI) spektrumu ... 98
Şekil 6.33 2(3*H*)-Benzoksazolon (**4**) sentezi ... 98
Şekil 6.34 Bileşik **4**'ün ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu ... 100
Şekil 6.35 Bileşik **4**'ün ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) spektrumu ... 100
Şekil 6.36 Bileşik **4**'ün FT-IR spektrumu ... 101
Şekil 6.37 Bileşik **4**'ün MS (ESI) spektrumu ... 101
Şekil 6.38 3-Metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (**5**) sentezi ... 101
Şekil 6.39 Bileşik **5**'in ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu ... 103
Şekil 6.40 Bileşik **5**'in ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) spektrumu ... 103
Şekil 6.41 Bileşik **5**'in FT-IR spektrumu ... 104
Şekil 6.42 Bileşik **5**'in MS (ESI) spektrumu ... 104
Şekil 6.43 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**) sentezi ... 104
Şekil 6.44 Bileşik **6**'nın ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu ... 106
Şekil 6.45 Bileşik **6**'in ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) spektrumu ... 106

Şekil 6.46 Bileşik **6**'nın IR FT-IR spektrumu 107

Şekil 6.47 Bileşik **6**'nın MS (ESI) spektrumu 107

Şekil 6.48 *N*-(4-Kloro/bromo/siyanofenil)-6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7a-c) sentezi 108

Şekil 6.49 *N*-(4-Klorofenil)-6-(3-metil2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il) imidazo [2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (**7a**) 109

Şekil 6.50 Bileşik **7a**'nın ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu 109

Şekil 6.51 Bileşik **7a**'nın ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) spektrumu 110

Şekil 6.52 Bileşik **7a**'nin FT-IR spektrumu 110

Şekil 6.53 Bileşik **7a**'nin MS (ESI) spektrumu 111

Şekil 6.54 *N*-(4-Bromofenil)-6-(3-metil2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (**7b**) 111

Şekil 6.55 Bileşik **7b**'nin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu 112

Şekil 6.56 Bileşik **7b**' in FT-IR *s*pektrumu 112

Şekil 6.57 Bileşik **7b**'in MS (ESI) *s*pektrumu 113

Şekil 6.58 *N*-(4-Siyanofenil)-6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3 benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (**7c**) 113

Şekil 6.59 Bileşik **7c**'nin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu 114

Şekil 6.60 Bileşik **7c**' nin FT-IR spektrumu 114

Şekil 6.61 Bileşik **7c'**nin MS (ESI) spektrumu 115

Şekil 6.62 Metil 6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3] tiyazol-2-karboksilat (**8**) sentezi 115

Şekil 6.63 Bileşik **8**'in ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu 116

Şekil 6.64 Bileşik **8**'in FT-IR *s*pektrumu 117

Şekil 6.65 Bileşik **8**'in MS (ESI) *s*pektrumu 117

Şekil 7.1 Griess Reaksiyonu (Molecular Probes, 2003) 120

Şekil 7.2 COX yolağı ile Prostaglandin E2 üretilmesi (Canbolat, 2015) 121

Şekil 7.3 Prostaglandin E2 ELISA Kitine Ait Tavsiye Edilen Şematik Dizilim (Abcam, 2021) 123

Şekil 7.4 Nitrit inhibisyonu (%) diyagramı 127

Şekil 8.1 Hedef Bileşik **7a-c** için Sentez Yolağı-1 130

Şekil 8.2 Hedef Bileşik **7a-c** için Sentez Yolağı-2 131

Şekil 8.3 İmidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol halkasının sentezi için sentez yolağı-3-1 132

Şekil 8.4 İmidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol halkasının sentezi için Sentez Yolağı-3-2 132

Şekil 8.5 Bileşik **7a-c**'nin sentezi için Sentez Yolağı-3-3 133
Şekil 8.6 Metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat (**1**) sentezi..... 133
Şekil 8.7 Bileşik **2a-c** sentezi 134
Şekil 8.8 Bileşik **3a-c** sentezi 134
Şekil 8.9 2(3*H*)-Benzoksazolon (**4**) sentezi 135
Şekil 8.10 3-Metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (**5**) sentezi 135
Şekil 8.11 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**) sentezi 136
Şekil 8.12 Bileşik **7a-c**'nin sentezi..... 137
Şekil 8.13 Metil 6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3] tiyazol-2-karboksilat (**8**) sentezi 137
Şekil 8.14 Bileşik 7a-c'in önerilen oluşum mekanizması 138
Şekil 8.15 Bileşik **1**'in ^{1}H-NMR verileri 141
Şekil 8.16 Bileşik **2a**'nın ^{1}H-NMR verileri 141
Şekil 8.17 Bileşik **2b**'nin ^{1}H-NMR verileri 142
Şekil 8.18 Bileşik **2c**'nin ^{1}H-NMR verileri 143
Şekil 8.19 Bileşik **3a**'nın ^{1}H-NMR verileri 143
Şekil 8.20 Bileşik **3b**'nin ^{1}H-NMR verileri 144
Şekil 8.21 Bileşik **3c**'nin ^{1}H-NMR verileri 144
Şekil 8.22 Bileşik **4**'ün ^{1}H-NMR verileri 145
Şekil 8.23 Bileşik **5**'in ^{1}H-NMR verileri 145
Şekil 8.24 Bileşik **6**'nın ^{1}H-NMR verileri..... 146
Şekil 8.25 Bileşik **7a**'nın ^{1}H-NMR verileri 147
Şekil 8.26 Bileşik **7b**'nin ^{1}H-NMR verileri 148
Şekil 8.27 Bileşik **7c**'nin ^{1}H-NMR verileri 149
Şekil 8.28 Bileşik **8'** in ^{1}H-NMR verileri 149

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1 Günümüzde NSİİ'lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaları..... 5

Tablo 2.1 Reaksiyon koşulları..... 17

Tablo 5.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler ve firma isimleri ve katalog numaraları..... 78

Tablo 7.1 Prostaglandin E2 ELISA Kitine ait tavsiye edilen dizilim (Abcam, 2021)..... 122

Tablo 7.2 Sentezlenen bileşiklerin MTT testine göre RAW 264.7 hücre sırasındaki sitotoksisite profili..... 125

Tablo 7.3 Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik olmayan dozlarda RAW 264.7 hücre sırasındaki nitrit inhibisyonu..... 126

Tablo 7.4 LPS ile uyarılan ve sentezlenen bileşiklerle muamele edilen RAW264.7 hücre sırasında PGE2 seviyeler..... 128

ÖZET

Yeni İmidazo[2,1-*b*]Tiyazol Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Analjezik ve Antiinflamatuvar Aktivitelerinin İncelenmesi

Okşan SOYER CAN

Kimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Belkız BİLGİN ERAN

Eş-Danışman: Prof. Dr. Serdar ÜNLÜ

Tez çalışmasında, biyolojik olarak aktif benzoksazol grubunu taşıyan ve kloro /bromo/siyano gruplarıyla sonlanan imidazo[2,1-*b*]tiyazol iskeletinden türetilen yeni karboksamidler ve imidazotiyazol bazlı metil karboksilat türevi sentezlenmiş ve antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteleri araştırılmıştır. Bu amaçla 2-aminotiyazol-5-karboksilik asit metil esteri ile trifloroasetikanhidritin reaksiyonundan metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-thiazol-5-karboksilat bileşiği (**1**) elde edilmiştir. Bileşik **1**'in sübstitüe anilin türevleri ile reaksiyonundan *N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**2a-c**) türevleri elde edilmiş ve bu bileşiklerden koruma gruplarının uzaklaştırılmasıyla Bileşik **3a-c** sentezlenmiştir. *o*-Aminofenol ile ürenin reaksiyonu sonucu 2(3*H*)-Benzoksazolon (**4**) elde edilmiştir. Bileşik **4**'ün metil iyodür ile *N*-metilleme reaksiyonundan 3-metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (**5**) bileşiğinin sentezi gerçekleşmiştir. 3-Metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on bileşiği ile bromoasetik asitin reaksiyonundan 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**) elde edilmiştir. İmidazo[2,1-*b*]tiyazol (**7a-c**) türevlerinin sentezi, Bileşik **6** ve Bileşik **3a-c**'nin halka kapanma reaksiyonuyla gerçekleşir. Metil 6-(3-metil-2-okso-2,3-

dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksilat (**8**) bileşiği ise 2-aminotiyazol-5-karboksilik asit metil esteri ile Bileşik **6**'nın siklizasyon reaksiyonundan elde edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin oluşum mekanizmaları tartışılmış ve yapıları IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ESI-MS kütle spektroskopik yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Bileşiklerin biyolojik aktivitesinin tayin edilmesinden önce, RAW264.7 hücre sırasına sitotoksik etkilerinin olup olmadığı MTT testi ile testi ile araştırılmıştır. Antiinflamatuvar aktiviteleri Griess testi ile yürütülmüştür. Analjezik aktivite Prostaglandin E2 ELISA Kiti kullanılarak belirlenmiştir.

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

ABSTRACT

Synthesis, Characterization and Investigation of Analgesic and Antiinflammatory Activities of New Imidazo [2,1-*b*] thiazole Derivatives

Okşan SOYER CAN

Department of Chemistry

Doctor of Philosophy Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Belkız BİLGİN ERAN

Co-supervisor: Prof. Dr. Serdar ÜNLÜ

In this study, new carboxamides derived from the imidazo[2,1-*b*]thiazole skeleton carrying the biologically active benzoxazole group and terminated with polar group such as chloro/bromo/cyano as well as imidazothiazole based methyl carboxylate derivative were synthesized and investigated their antiinflammatory and analgesic activities. For this purpose, methyl 2-[(trifluoroacetyl)amino]-1,3-thiazole-5-carboxylate compound **(1)** was obtained from the reaction of 2-aminothiazole-5-carboxylic acid methyl ester and trifluoroacetic anhydride. *N*-(4-chloro/bromo/cyanophenyl)-2-[(trifluoroacetyl)amino]-1,3-thiazole-5 carboxamide **(2a-c)** derivatives were obtained from the reaction of compound **1** with substituted aniline derivatives and the derivatives **(3a-c)** were synthesized by removing protecting groups from these compounds 2(3*H*)-benzoxazolone **(4)** was obtained from the reaction of 2-aminophenol and urea. *N*-methylation was performed with the compound **4** which is methyl iodide, and the compound 3-methylbenzo[*d*]oxazole-2(3*H*)-one **(5)** was obtained 6-(2-bromoacetyl)-3-methyl-2(3*H*)-benzoxazolone **(6)** was obtained from the reaction of 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole compound and bromoacetic acid. Imidazo[2,1-*b*]thiazole **(7a-c)**

derivatives were obtained from the cyclization reaction of compound **6** and compounds **(3a-c)**. Methyl 6-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazole-6-yl)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-2-carboxylate **(8)** was obtained from the cyclization reaction of 2-aminothiazole-5-carboxylic acid methyl ester and compound **6.** The formation mechanisms of the compounds were discussed and their structures were verified by IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, ESI-MS datas. Before determining the biological activity of the synthesized compounds, whether they have cytotoxic effects on the RAW264.7 cell line was investigated by MTT test. Antiinflammatory activities were carried out with the Griess test. Analgesic activity was determined by using the Prostaglandin E2 ELISA Kit.

Keywords: Imidazo[2,1-*b*]thiazole, LC-MS, synthesis, biological activity

1
GİRİŞ

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve antiinflamatuvar (inflamasyonu azaltıcı) ilaçlardır. Çoğu organik asit yapısında olan ve yapısal olarak genellikle heterojen olmalarına rağmen benzer terapötik etki ve yan etki gösteren bir ilaç grubudur. Asetilsalisilik asid (Aspirin) bu grubun ptototip ilacıdır. "Non-steroidal" terimi bu ilaçları benzer etkileri olan steroidlerden ayırmak için kullanılır (Göktürk, 2017). NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni; inflamasyonun erken (vasküler dönem) ve geç (hücresel dönem) olarak oluşan ve düzenli bir sıraya göre gelişen çok çeşitli olaylardan meydana gelmesi ve bu olaylar sırasında çok sayıda mediyatör veya modülatör endojen maddelerin salıverilmesidir (Özbek & Öztürk, 2013)

NSAİ ilaçlar, akut ağrılar, cerrahi sonrası ağrılar ve romatizmal hastalıklar, osteoartrit, kronik bel boyun ağrıları gibi birçok klinik tablonun yönetiminde tedavinin temel taşıdır. Etkili bir analjezi sağlaması, geniş spektrumu, görece ucuz ve erişilmelerinin kolay olması gibi nedenlerle toplumda çok yaygın olarak kullanılır. Günümüzde, NSAİİ dünyada en sık reçete edilen ilaç grupları içerisinde yer almaktadır. NSAİİ kullanım oranı kadınlarda erkeklerden daha fazladır ve yaş ile birlikte de bu oran artmaktadır. Altmış beş yaş üstü popülasyonun %70'inin haftada en az bir, %35'inin ise en az yedi doz NSAİ ilaç kullandığı belirtilmektedir. Bu grup ilaçların bazılarının analjezik etkileri, bazılarının antiinflamatuvar etkileri ön planda iken, bir kısmında iki etki de dengeli olarak görülür (Eroğlu & Eyigör, 2017).

NSAİİ'ın yaygın kullanımı bu görece güvenli olan ilaçların yan etkilerinin yaygınlaşarak artmasına yol açmıştır. NSAİİ arasında etkileri açısından gözlenen bireysel farklılıklar yan etkiler açısından da geçerlidir ve genellikle doza bağımlı olarak ortaya çıkar. NSAİİ'a ait her sisteme ait (gastrointetinal, kardiyovasküler, renal, hematolojik, pulmoner, dermatolojik, hepatik vs) yan etkiler ve ilaç etkileşimleri (antikoagülanlar, antihipertansifler, diüretikler, oral antibiyotikler, kortikosteroidler vs) bilinmektedir (Göktürk, 2017). Tıp ve eczacılıkta yan etkileri az olan ve daha güçlü analjezik-antiinflamatuvar etki gösteren ilaçların bulunmasına

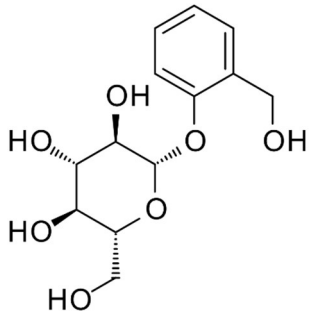
ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla organik kimya ve farmasötik kimya iş birliğiyle yeni maddeler sentezlenmektedir.

Günümüzde, NSAİ ilaçlarının dünyada en sık reçete edilen ilaç grubu olması bu çalışma konusunun belirlenmesinde yönlendirici olmuştur. Tasarlanan bu çalışmada, biyolojik olarak aktif benzoksazol grubunu taşıyan ve kloro /bromo/ siyano gibi polar gruplarla sonlanan imidazo[2,1-*b*]tiyazol iskeletinden türetilen yeni karboksamidlerin yanı sıra imidazotiyazol bazlı metil karboksilat türevi bir seri yeni bileşiğin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve sentezlenen bileşiklerin antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteleri araştırılmıştır.

1.1 Literatür Özeti

Antik Sümerler, milattan önce. 2000 yılında inflamasyonu tedavi etmek için söğüt yapraklarının kullanımını kaydetmişlerdir. Milattan önce. 1500 yıllarında Eski Mısır'ın en önemli tıbbi belgelerinden biri olan Ebers Tıp Papirüsü'nde, söğüt yapraklarının genel amaçlı bir ağrı kesici olarak kullanılmasına atıfta bulunulmaktadır. Hipokrat, ateşi azaltmak ve ağrıyı hafifletmek için söğüt kabuğu çayının kullanımını savunmuştur (Nature's Poisons, 2021).

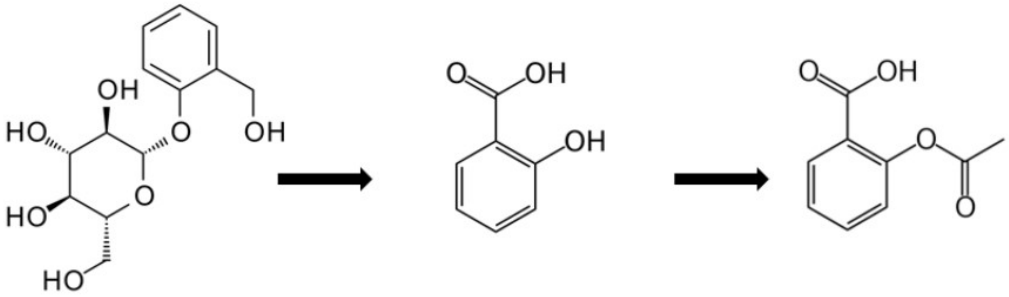
1763'te Birleşik Krallık'ta rahip Edmund Stone ateşli bir grup hastanın tedavisinde söğüt kabuğunu toz haline getirerek kullanmış ve başarılı olmuştur (Jones, 2001) 1828'de Münih'te eczacı Prof. Johann Buchner söğüt kabuğundan salisini elde etmiş ve 1829 yılında Fransız eczacı Henri Leroux tarafından salisin ekstraksiyonu ile kristal salisin türevleri elde edilmiştir (Jones, 2001)(Nature's Poisons, 2021).



Şekil 1.1 Salisin

1838'de söğütten, farklı, daha güçlü bir bileşik izole edilmiş ve salisilik asit olarak adlandırılmıştır. Salisilik asit, ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. 1852'de Montpellier Üniversitesi'nden Profesör Gerhart, salisilik

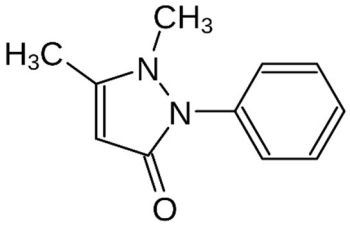
asidin moleküler formülünü çözmüş ve 1859'da Hermann Kolbe tarafından Almanya'da salisilik asit tanımlanmıştır (Nature's Poisons, 2021).



Şekil 1.2 Salisin-salisilik asit-asetil salisilik asit

1874 yılında ise İskoç doktor Thomas MacLagan tarafından salisin başarılı bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (Jones, 2001)

1883 yılında Ludwig Knor tarafından kuvvetli bir antipiretik tesiri olduğu anlaşılan bir analjezik olan fenazon (antipirin) keşfedilmiştir. Fenazon ilk sentetik ilaçlardan birisidir. İlk pirazol türevi bileşik olan antipirin, günümüzde hala antiinflamatuvar, antipiretik, analjezik ve antimikrobiyal ilaçlar olarak kullanılmaktadır (Bayrak, 2020)



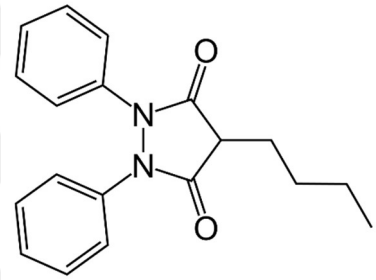
Şekil 1.3 Fenazon (Antipirin)

1894 yılında, kimyager Felix Hoffman aspirinin yan etkilerini azaltmak amacıyla salisilik asite yapısal modifikasyon yapmaya başlamıştır. 1897 yılında Felix Hoffmann tarafından salisilik asit asetillenerek asetil salisilik asit elde edilmiş ve 'Aspirin' ticari ismiyle Bayer ilacın 1899 yılında patentini almıştır (Jones, 2001). Aspirin 1904 yılında tablet haline getirilmiştir (Fuster & Sweeny, 2011)



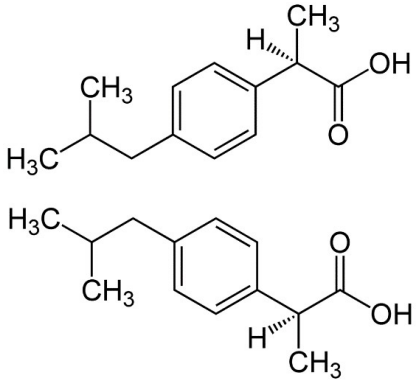
Şekil 1.4 Aspirin (Nature's Poisons, 2021)

1949'da sentezlenen fenilbutazon dramatik bir antiinflamatuvar etki oluşturmuştur (Brune & Burkhard , 2004).



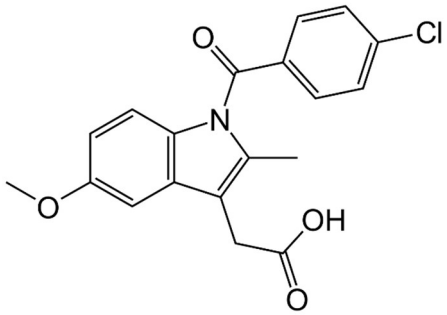
Şekil 1.5 Fenilbutazon

1950'lerin başında, farmakolog Stewart Adams tarafından ibuprofen tanımlanmış ve 1970'lerde ibuprofen reçetesiz olarak satışa sunulmuştur (Halford, Lordkipanidze, & Watson, 2012).



Şekil 1.6 İbuprofen

1964'te, indol asetik asit türevi bir bileşik olan antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteyi bir gösteren indometazin kullanıma sunulmuştur (Brune & Burkhard , 2004).



Şekil 1.7 İndometasin

Tablo 1.1 Günümüzde NSİİ'lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaları

Sınıflar	**Tipik örnekler**	**Sınıflar**		**Tipik örnekler**
Salisilik Asit Türevleri	Asetil salisilik asit	Propiyonik Asit Türevler		İbuprofen
	Metil salisilat			Flurbiprofen
	Sodyum salisilat			Ketoprofen
	Diflunisal			Naproksen
	Sulfasalazin			Taiprofenik asit
Asetik Asit Türevleri	Asetmetasin	Enolik Asit Türevi	Oksikamlar	Meloksikam
	İndometazin			Tenoksikam
	Diklofenak			Piroksikam
	Etodolak			Lornoksikam
	Ketorolak		Pirazolonlar	Fenilbutazon
	Nabumeton			Propifenazon
	Sulindak			Metamizol
	Tolmetin			Oksifenbutazon
Antranilik Asitler (Fenamatlar)	Etofenomat	Sülfonanilidler		Nimesülid
	Mefenamik asit	Selektif COX-2 inh		Celecoxib
	Tolfenamat	Diğer Narkotik olmayan analjezikler		Parasetamol

Antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteleri nedeniyle dikkat çeken benzoksazolon ve imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri üzerine çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. (Paolini &

Lendvay , 1969), (Shetty, Khazi, & Ahn, 2010), (Sham, Singh, Kumar, & Meijer, 2006). Tez çalışması kapsamında, benzoksazol grubunu taşıyan ve kloro/bromo/siyano gruplarıyla sonlanan imidazo[2,1-*b*]tiyazol iskeletinden türetilen yeni karboksamidlerin ve imidazotiyazol bazlı metil karboksilat türevi sentezlenmiş ve antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteleri araştırılmıştır.

1.2 Tezin Amacı

Ağrı temel olarak aljezik mediatörler vasıtasıyla oluşmakta olup, hekime başvuru nedenleri arasında ilk sırayı alan yakınmalardır. Analjezik ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ise antibiyotiklerden sonra en sık reçete edilen ilaçlardandır. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç arayışları içerisinde, bu özellikleriyle dikkat çeken imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve benzoksazolon çekirdeklerini içeren yeni moleküllerin tasarımı çok önemlidir.

İmidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemleri antibakteriyel, antifungal, antitüberküler, antiviral, antitümöral, analjezik, antiinflamatuvar, antihipertansif, kardiyotonik, diüretik, herbisid ve insektisid gibi çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptirler.

Benzoksazolon çekirdeği ise çok geniş terapötik uygulamalara sahip olup; antiHIV (Deng, ve diğerleri, 2006), antikanser (Ivanova, Momekov , Petrov, Karaivanova, & Kalcheva, 2007), analjezik (Unlu, ve diğerleri, 2003), antinosiseptif (Onkol , Ito, Yildirim, Erol, & Sahin, 2001), antimikrobiyal (Koksal, Gokhan, Erdogan, Ozalp , & Ekizoglu, 2002), antikonvülsan (Ucar, ve diğerleri, 1998), antimalaryal (Courtois, Mincheva, Andreu, Rideau, & Viaud-Massuard, 2004) gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterirler (Murty, ve diğerleri, 2011).

Tez çalışmasında, biyolojik olarak aktif benzoksazol grubunu taşıyan ve kloro /bromo/siyano gruplarıyla sonlanan imidazo[2,1-*b*]tiyazol iskeletinden türetilen yeni karboksamidler ve imidazotiyazol bazlı metil karboksilat türevi bir seri yeni bileşiğin sentezi, spektroskopik yöntemlerle yapılarının tayini ve antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteleri araştırılmıştır.

1.3 Hipotez (veya Orijinal Katkı)

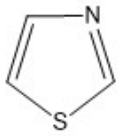
Dünya Sağlık Örgütüne göre hastalıkların %90'ı ağrı ile ilişkili olduğundan bu hastalıklar toplumlar için önemli tıbbi çalışmalara ve ekonomik maliyetlere sebep olurlar. Bu alanda yapılan çalışamalar toplum sağlına ve ekonomisine oldukça

faydalı olmaktadır. Bu çalışmada analjezik ve antiinflamatuvar etkiye sahip olan ve üzerinde oldukça fazla çalışma yapılan imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve benzoksazolon halkaların bir arada içeren yeni türevlerinin sentezi, farklı polar sübstitüentlerin etkisinin incelenmesi, karakterizasyonu ve antiinflamatuvar ve analjezik aktivitelerinin araştırılması hedeflenmiştir.

2
TİYAZOL

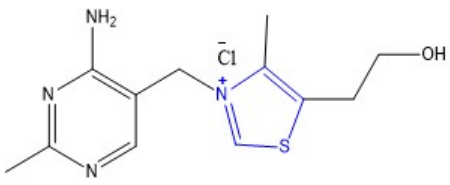
2.1 Tiyazol Yapısı

Kükürt ve/veya azot atomları içeren monoazo heterosiklik bileşikler, geniş kapsamlı biyolojik aktiviteye sahip aktif bileşikler olup kimyada temel bir yapı taşları olarak yaygın kullanıma sahiptirler (Khalifa, 2018). Azot ve kükürt içeren küçük halkalı heterosiklik bileşikler, sentetik çeşitliliği ve terapötik uygunluğu nedeniyle uzun yıllardır çalışılmaktadır (Parekh, Juddhawala, & Rawal, 2013). Bu sınıfın önemli üyelerinden tiyazol beş üyeli heterosiklik organik bir bileşiktir. İlk olarak 1887'de Hantzsch ve Weber tarafından tanımlanmıştır (Gadhiya, Mahesh, Kartik, & Atul, 2016). Tiyazol halkası birinci konumunda kükürt ve üçüncü konumunda azot atomu taşıyan beş üyeli heteroaromatik bir halka sistemidir. Hem elektron veren bir gruba (-S-) hem de elektron kabul eden (-C=N) grubuna sahiptir. Stabil bir heterosiklik bileşiktir (Mishra, Kumari, & Tiwar, 2015).



Şekil 2.1 Tiyazol halkası

Tiyazol halkasının kendisi doğada serbest olarak bulunmamasına rağmen, Tiyamin (B1 vitamini), penisilin, alkaloidler, anabolik steroidler, flavonlar, amino asitler gibi birçok doğal bileşik içinde bulunan temel bir yapı taşıdır (Borisenko, Koll, Kolmakov, & Rjasnyi, 2006).

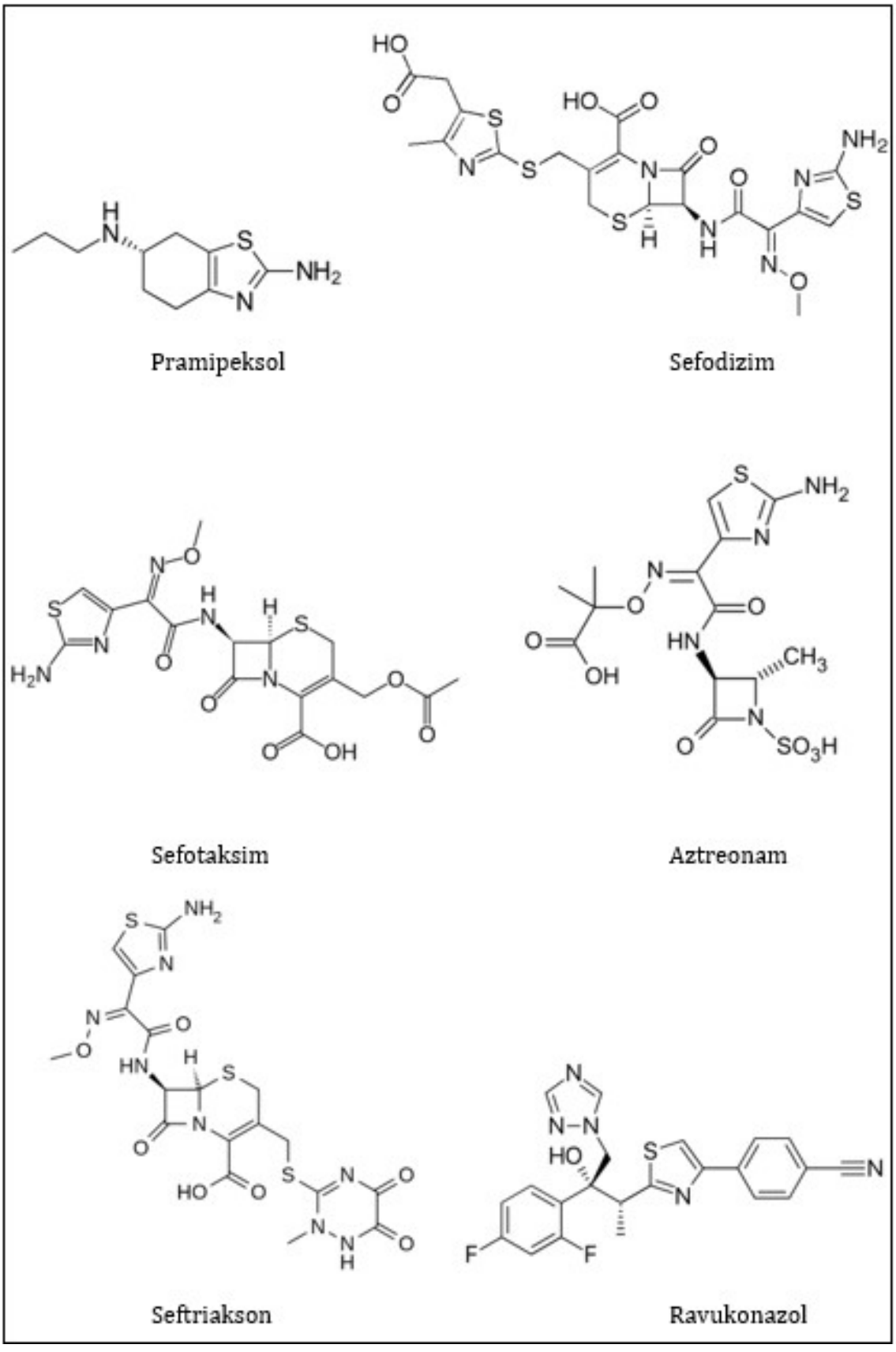


Şekil 2.2 B1 vitamini

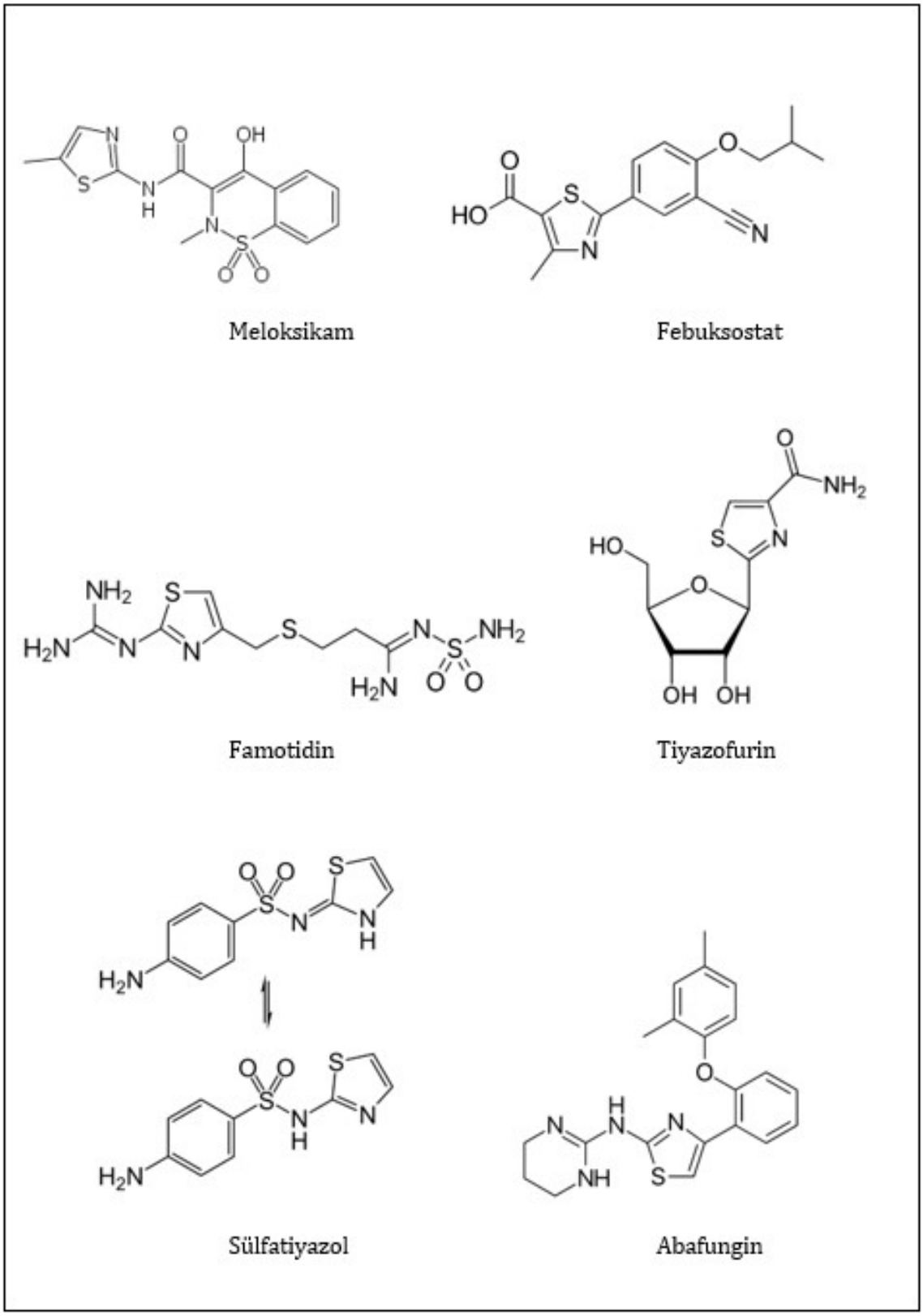
Tiyazol çekirdeği içeren bileşiklerin, fotosensitizer, kauçuk vulkanizasyon (Milne, 2000), sıvı kristaller (Kiryanov, Sampson, & Seed, 2001) (Mori, ve diğerleri, 2003),

sensörler (Kim , Kim, & Helal, 2015), güneş kremleri (Bach & Heuser , 2000), katalizörler (Dondoni, 2010), pigmentler (Borisenko, Koll, Kolmakov, & Rjasnyi, 2006) ve kromoforlar (Guo , ve diğerleri, 2013) (Maj , Rog, Skuza, & Kolodziejezyk, 1997) gibi çok çeşitli alanda uygulamaları vardır. Tiyazoller, ilaç tasarımı ve yeni ilaç geliştirmede geniş uygulama alanları nedeniyle önemli bir yere sahiptirler (VishnuJi, Arun, Mahendra, & Ramendra, 2019). Basitrasin, penisilin antibiyotikleri (Maulard, Lagorce, Thomos, & Raby, 1993) ve kısa etkili sülfa ilacı olarak çeşitli sentetik sülfatiyazol ilaçlarında bulunur. Ayrıca antidepresan ilacı (pramipeksol) (Markus, Salome, Christoph, & Werner, 2004), ülser önleyici ajan (nizatidin) (Knadler, Bergstrom, Callaghan , & Rubin, 1986), antiinflamatuvar ilaç (meloksikam) (Rehman, Anwar, & Ahmad, 2005), HIV/AIDS ilacı (ritonavir) (De Souza & De Almeida, 2003)' de bulunurlar. Tiyazol, FDA onaylı ilaçların izotiyazol, tiyofen, furan, izoksazol ve oksazol gibi beş üyeli heterosik bileşiklerin yaygın bir bileşenidir. Öte yandan tiyazolün metal komplekslerinin fotokatalizde yaygın olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (Huo & Zeng, 2015). 1,3-Tiyazoller, tiyazolopirimidinler, imidazotiyazoller, tiyazolopiridinler gibi çeşitli biyolojik olarak aktif kaynaşmış heterosiklik bileşiklerin sentezinde başlangıç bileşenidir (Koppireddi, ve diğerleri, 2014).

Yapısında tiyazol halkası taşıyan ilaç moleküllerine örnekler; pramipeksol (National Center for Biotechnology Information, 2021), sefodizim (National Center for Biotechnology Information, 2021), sefotaksim (National Center for Biotechnology Information, 2021), aztreonam (National Center for Biotechnology Information, 2021), seftriakson (National Center for Biotechnology Information, 2021), ravukonazol (National Center for Biotechnology Information, 2021), meloksikam (National Center for Biotechnology Information, 2021), febuksostat (National Center for Biotechnology Information, 2021) , famotidine (National Center for Biotechnology Information, 2021), tiazofurin (National Center for Biotechnology Information, 2021), sülfatiyazol (National Center for Biotechnology Information, 2021), abafungin (National Center for Biotechnology Information, 2021) Şekil 2.3'de verilmiştir.



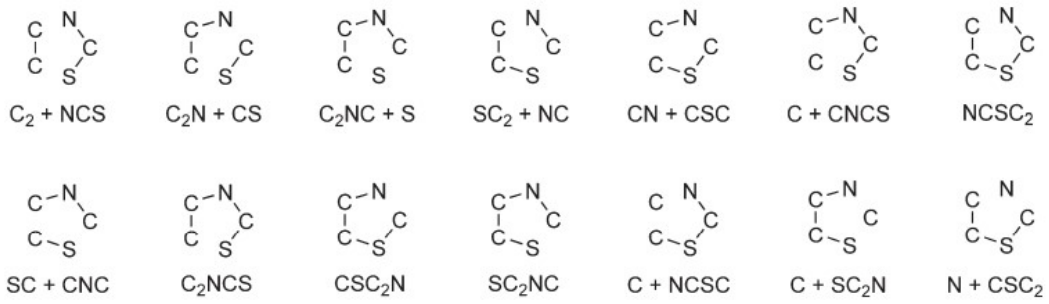
Şekil 2.3 Tiyazol halkası içeren ilaç moleküllerine örnekle



Şekil 2.4 Tiyazol halkası içeren ilaç moleküllerine örnekler (devam)

2.2 Tiyazol Halkası Sentezi

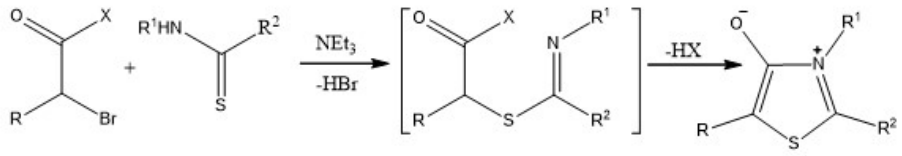
Tiyazol halkası üzerine yapılan yoğun çalışmalar, bu heterosiklik bileşiğin organik ve farmasötik kimyadaki önemini yansıtmaktadır. Bu nedenle tiyazol sentezi 1995 yılından bu yana sentez literatürünün büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Şekil 2.5'te retrosentetik analiz ile dizayn edilen tiyazol halkası sentez yöntemleri gösterilmektedir



Şekil 2.5 C_2 + NCS Bileşenlerinden tiyazol sentezi (Chen & Heal, 2008)

2.2.1 C_2 + NCS Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi (Hantzsch Sentezi)

Tiyazoller, bir halokarbonilin tiyoüre veya tiyoamid ile kondenzasyon reaksiyonundan elde edilebilir. *N*-mono sübstitüe tiyoüreler ile α-haloaçil halojenürlerin trietilamin varlığında reaksiyonundan mezoiyonik tiyazol-3-iyum-4-olatlar sentezlenir. 3-sübstitüe 3-aminotiyoakrilanilidler ile etil bromoasetatın reaksiyonundan benzer şekilde *N*-köprülü tiyazol-3-iyum-4-olatlar elde edilir (Zaleska, Ciez, & Falk , 1996).

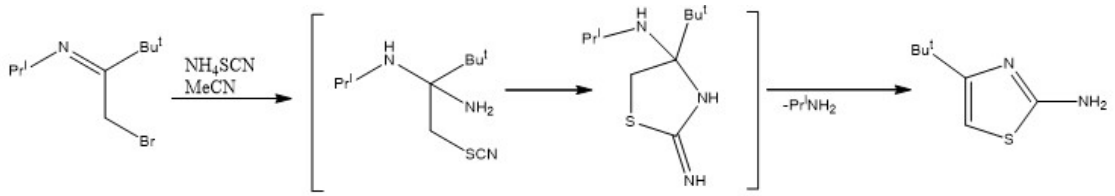


Şekil 2.6 C_2 + NCS Bileşenlerinden tiyazol sentezi

2.2.2 C_2N + CS Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi

α-bromoketiminin asetonitril içersinde amonyum tiyosiyanat ile reaksiyonundan %90 verimle 4-*tert*-bütiltiyazol-2-amin elde edilir. Reaksiyonda sondan bir önceki ara ürünün 2-iminotiyazolidin-4-amin olduğu kabul edilir. Ara üründen propilamin

eliminasyonu ile 2-aminotiyazol elde edilir (Kimpe, Cock, Keppens , Smaele, & Mészáros, 1996).



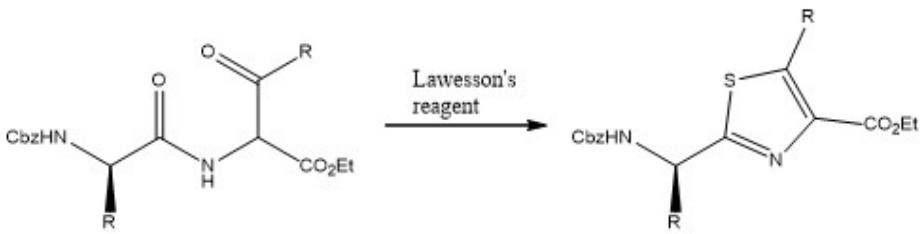
Şekil 2.7 C_2N + CS bileşenlerinden tiyazol sentezi

2.2.3 C_2NC + S Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi

Tiyazollerin sentezinde Lawesson reaktifi kullanılmaktadır. R olarak izopropil (Cbz-L-Leu) kullanıldığında tiyazol %83 verimle elde edilirken, Cbz-D-Trp kullanıldığında verim %46'dır (vonGeldern, ve diğerleri, 1996).

Cbz-L-Leu: *N*-Benziloksikarbonil-L-lösin

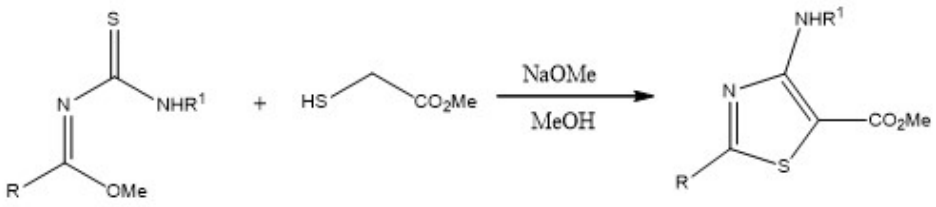
Cbz-D-Trp: *N*(α)-Benziloksikarbonil-D-triptofan



Şekil 2.8 C_2NC + S bileşenlerinden tiyazol sentezi

2.2.4 C + CNCS Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi

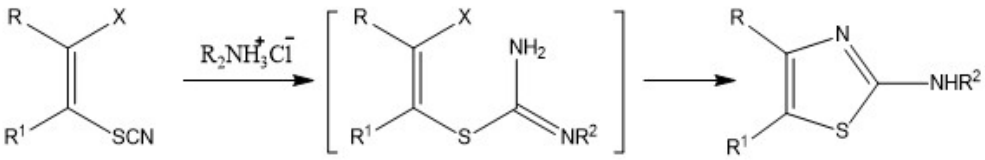
Eş molar miktarlarda metil tiyoglikolat ve tiyokarbamolimidatın metanol içerisinde refluks reaksiyonundan %54-72 arası değişen verimlerle tiyazol türevleri elde edilir (Dridi, El Efrit, Baccar, & Zantour, 1997).



Şekil 2.9 C + CNCS bileşenlerinden tiyazol sentezi

2.2.5 $NCSC_2$ Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi

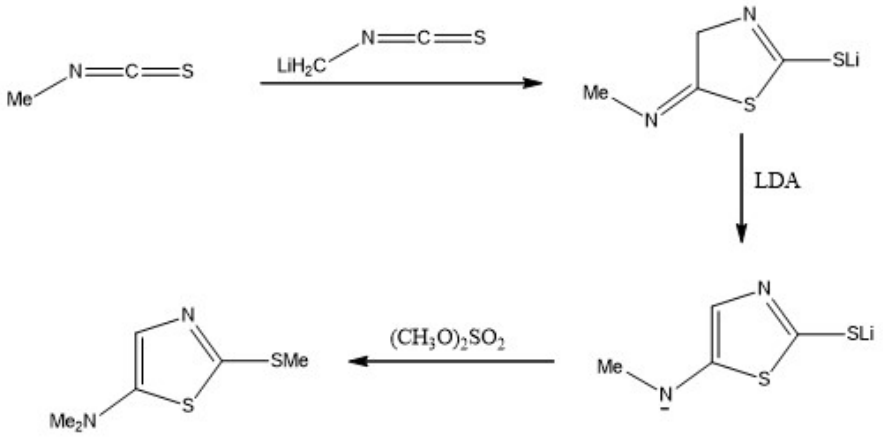
α-halo-β-tiyosiyanat alkenler ile primer amin hidroklorürlerin dietil eter içerisinde 20 ^oC'de reaksiyonundan ara ürün oluşumu üzerinden 2-aminotiyazoller sentezlenir (Popkova, 1997).



Şekil 2.10 $NCSC_2$ bileşenlerinden tiyazol sentezi

2.2.6 SC + CNC Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi

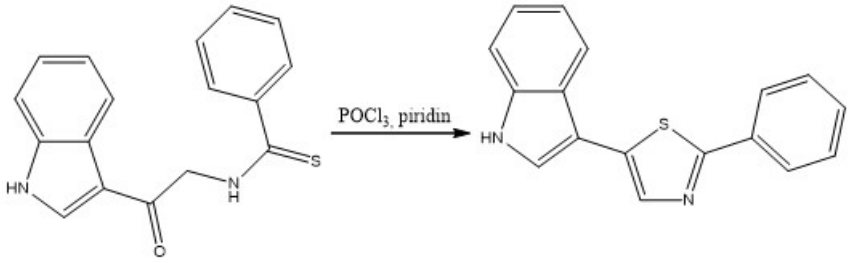
Metil izotiyosiyanatın lityum diizopropilamid ile reaksiyonundan elde edilen ürünün dimetil sülfat ile alkilasyonundan yüksek verimlerle 2-metil-5-N,N-dimetilaminotiyazol elde edilir (Nedolya a, Brandsma b, & Trofimov a, 1997).



Şekil 2.11 SC + CNC bileşenlerinden tiyazol sentezi

2.2.7 C_2NCS Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi

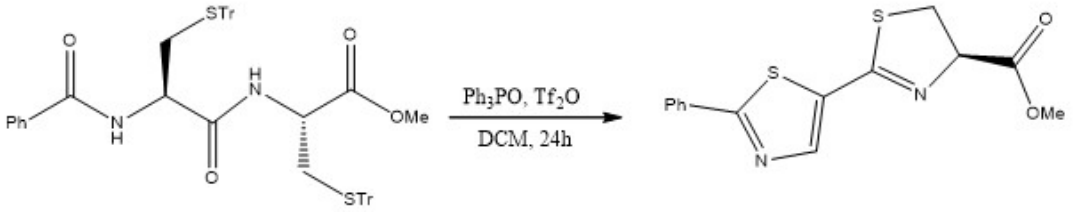
Tiyobenzamidinin, piridin içerisindeki $POCl_3$ ile reaksiyonundan %77 verimle tiyazol türevleri elde edilir (Nicolaou, ve diğerleri, 2004).



Şekil 2.12 C_2NCS bileşenlerinden tiyazol sentezi

2.2.8 SC_2NC Bileşenlerinden Tiyazol Sentezi

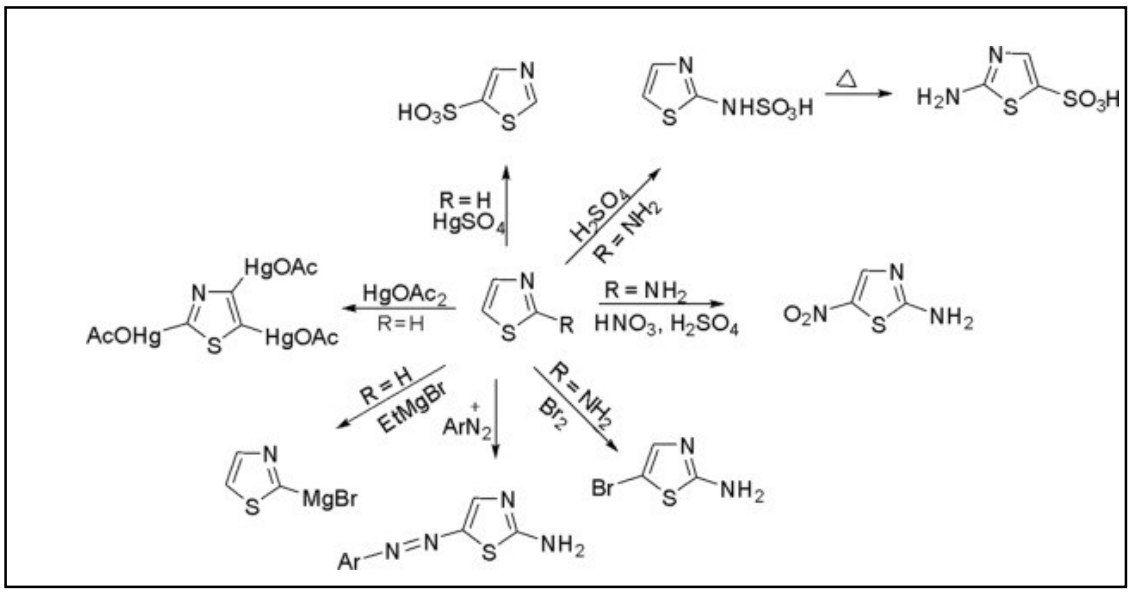
Tam korumalı Cys-Cys dipeptid, trifenilfosfin oksit ve triflik anhidrit ile diklorometan içerisindeki reaksiyonundan %63 verimle tiyazol türevleri elde edilirken molekülün diğer yarısı da bir tiyazoline dönüşür (You, Razavi, & Kelly, 2003).



Şekil 2.13 SC_2NC bileşenlerinden tiyazol sentezi

2.3 Tiyazol Halkası Reaksiyonları

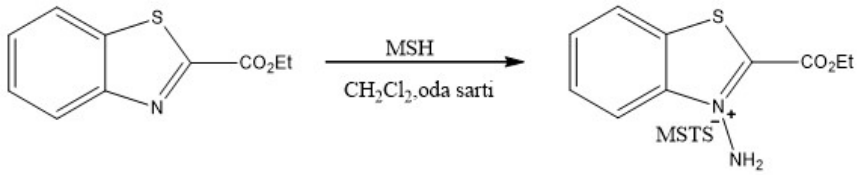
Tiyazol bileşiklerinde, piridinde olduğu gibi, azot atomunun halkayı elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarına karşı deaktive ettiği iyi bilinmektedir. Ek olarak, çoğu elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonu bir asitte meydana geldiğinden halka azotunun protonasyonun bir sonucu olarak daha fazla deaktivasyona uğrar. Sonuç olarak, tiyazollerin elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarını kolayca gerçekleştirebilmeleri için elektron salan gruplara ihtiyaç duyarlar. 5 numaralı karbon en çok tercih edilen pozisyondur. 5 numaralı karbonun sübstitüe olması durumda reaksiyon 4 nolu karbon atomu üzerinde gerçekleşir. 2 numaralı karbon atomunda elektrofilik sübstitüsyon hiçbir zaman gerçekleşmez. Şekil 2.14'te genel bir özet gösterilmiştir (Merino & Dondoni, 1996).



Şekil 2.14 Tiyazol halkası reaksiyonları (Merino & Dondoni, 1996)

2.3.1 Aminasyon Reaksiyonu

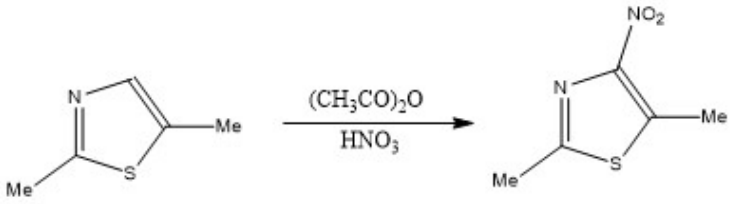
Etil 1,3-benzotiyazol-2-karboksilat ile *o*-(mesitilensülfonil)hidroksilaminin (MSH) diklorometan içerisinde oda sıcaklığında aminasyon reaksiyonu 30 dakika içerisinde %84 verimle gerçekleşir (Valenciano, Sa´nchez-Pavo´n, Cuadro, Vaquero, & Alvarez-Builla, 2001).



Şekil 2.15 Aminasyon Reaksiyonu

2.3.2 Nitrasyon Reaksiyonu

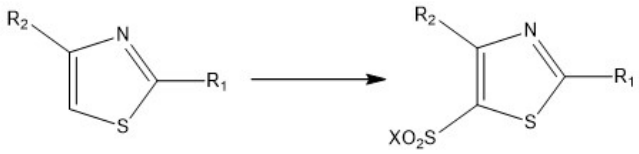
2,5-dimetil tiyazolün trifloroasetik anhidrit (TFAA) ve dumanlı nitrik asit ile -15 °C'de nitrasyon reaksiyonundan %67 verimle 4-nitro-2,5-dimetil tiyazol elde edilir (Katritzky, ve diğerleri, 2015).



Şekil 2.16 Nitrolama reaksiyonu

2.3.3 Sülfolama Reaksiyonu

Tiyazol halkasının sülfonasyonu için zorlandırılmış reaksiyon koşulları gereklidir. Tiyazol bileşiklerinin klorosülfonasyon ve sülfonasyon reaksiyonları ile 5 nolu karbon atomu üzerinden sülfonil veya sülfo türevlerleri elde edilirken, 5 nolu karbon atomunun sübstitüe olduğu durumda reaksiyon 4 nolu karbonda gerçekleşir. Klorosülfonik asit genellikle klorosülfonasyon için kullanılır. Sülfonasyon ise tiyazollerin oleum, sülfür trioksit veya klorosülfonik asit ile reaksiyona sokulmasıyla gerçekleştirilir. (Kikelj & Urleb, 2002)



Şekil 2.17 Sülfolama reaksiyonları

Tablo 2.1 Reaksiyon koşulları

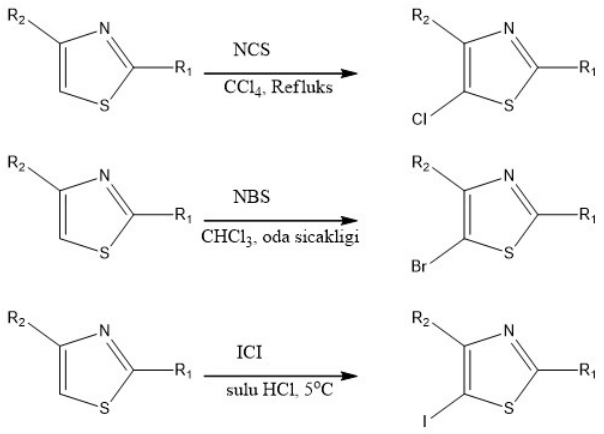
R_1	R_2	X	Reaktif	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Zaman (Saat)	Verim (%)
NHAc	Ph	Cl	$ClSO_3H$, PCl_5	-	20	1	55
Cl	Cl	Cl	$ClSO_3H$	-	Refluks	7	54
H	H	OH	H_2SO_4, oleum	-	250	3	65
H	Me	OH	SO_3	$Cl(CH_2)_2Cl$	Refluks	5	95
NH_2	H	OH	%20 oleum	-	100	2	69
NHAc	Me	OH	$ClSO_3H$	CCl_4	<14	3	79

2.3.4 Halojenasyon Reaksiyonu

Tiyazol halkasının halojenasyonu için zorlandırılmış reaksiyon koşulları gereklidir ve genellikle ürün karışımları elde edilir. Sandmeyer reaksiyon seçicidir ancak zahmetlidir ve genellikle düşük verimle sonuçlanır. (Chen & Heal, 2008) Tiyazol halkasının bromlama, klorlama ve iyotlama reaksiyonlarından 2, 4 ve 5 nolu karbonda monohalotiyazol türevleri elde edilir (Kikelj & Urleb, 2002).

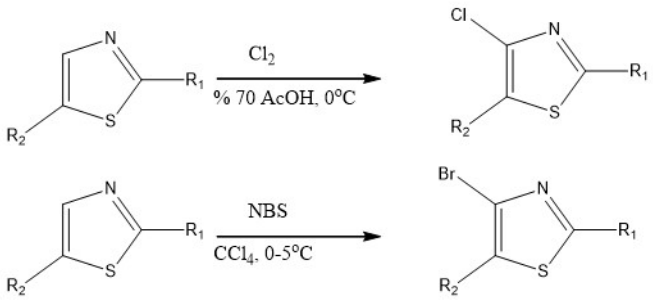
2,4-sübstitüe tiyazollerin NCS ile CCl_4 içerisindeki refluks reaksiyonundan %95 verimle 5-klorotiyazol türevleri elde edilirken, NBS ile $CHCl_3$ içerisinde oda sıcaklığındaki reaksiyonundan %80 verimle 5-bromotiyazol türevleri sentezlenir.

Ayrıca iyot monoklorür (ICI) ve sulu HCl içerisinde 5 °C' de ki reaksiyonundan 5-iyodotiyazol türevleri elde edilir (Kikelj & Urleb, 2002).



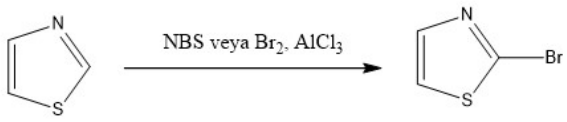
Şekil 2.18 Tiyazollerin 5 nolu karbonda halojenasyonu

2,5-sübstitüe tiyazollerin Cl_2 ile %70 AcOH içerisinde 0 °C' de gerçekleştirilen reaksiyonundan 4-klorotiyazol türevleri sentezlenir. NBS ile CCl_4 içerisindeki 0-5 °C' deki reaksiyonundan 4-bromotiyazol türevleri elde edilir (Kikelj & Urleb, 2002).



Şekil 2.19 Tiyazollerin 4 nolu karbonda halojenasyonu

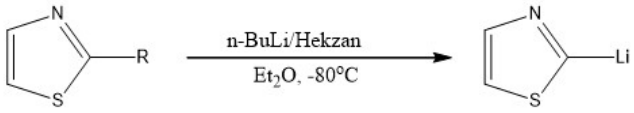
Tiyazol çekirdeğinin 2 nolu karbon atomunun brominasyona duyarlılığı düşüktür ve reaksiyon verimi büyük ölçüde 4 ve 5 nolu karbon atomlarında ki sübstitüentlerin doğasına bağlıdır. Tiyazol halkasının alüminyum triklorür varlığında *N*-bromosüksinimid veya brom ile brominasyon reaksiyonundan %23 verimle 2-bromotiyazol türevleri sentezlenir (Kikelj & Urleb, 2002).



Şekil 2.20 2-Bromotiyazol sentezi

2.3.5 Halka Karbonunda Metalasyon

Tiyazol veya benzotiyazolün bir lityum bazı ile muamelesi, 2 nolu karbonda seçici deprotonasyona neden olur. Tiyazolün lityasyonu, heksan içerisinde *n*-bütil lityum çözeltisi kullanılarak ve eter varlığında -80 ^{o}C'de 2 nolu karbonda gerçekleşir (Koldobskii, Vakhmistrov, Solodova, Shilova, & Kalinin, 2002).



Şekil 2.21 Halka karbonunda metalasyon

2.4 Tiyazol Halkası Taşıyan Bazı Bileşiklerin Farmakolojik Özellikleri

Kükürt atomlarına sahip moleküller canlı organizmalarda bulunurlar ve çok önemlidirler. Bu bağlamda, heterosiklik bileşikler sınıfı içerisinde bir kükürt atomu içeren tiyazol önemli bir yere sahiptir. Tiyazol heterosiklikleri çok çeşitli farmakolojik aktivitelere sahiptirler ve birçok doğal ve sentetik üründe bulunurlar. Piyasada bu fonksiyonel halkayı içeren çok sayıda ilaç molekülünün bulunuyor oluşu bu heterosikliklerin önemini göstermektedir. Tiyazol ve türevleri, geniş spektrumlu aktiviteleri ile bilinen en aktif bileşik sınıfları arasında yer almaktadır. Bu aktivitelerden bazıları aşağıda sıralanmıştır.

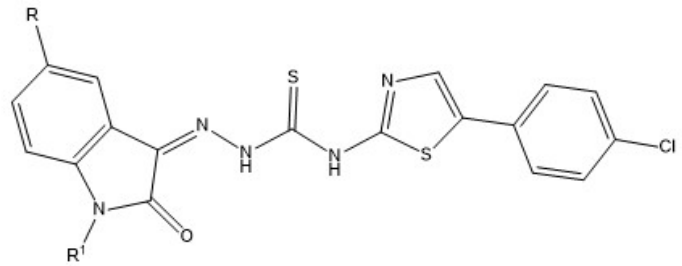
Kardiyovasküler (Omar & Eshba, 1984), **antihelmintik** (Weikert, ve diğerleri, 1991), **antikonvülzan** (Ucar, ve diğerleri, 1998), **antitüberküler** (Granaiola, ve diğerleri, 2001), **antidiabetik** (Bozdag-Dundar, Ceylan-Unlusoy, Verspohl , & Ertan, 2006), **antiinflamatuvar** (Sharma, Xavier, Vasu, Chaturved, & Pancholi, 2009), **antifungal** (Khabnadideh, Rezaei, Pakshir, Zomorodian, & Ghafari, 2012), **antiviral** (Dawood, Eldebss , El-Zahabi, & Yousef, 2015), **antioksidan** (Kurt, Gazioglu, Sonmez , & Kucukislamoglu, 2015)**, antimalaryal** (Bueno, ve diğerleri, 2016),

antibakteriyal (Waad, ve diğerleri, 2019) ve **antikanser** (Thoraya, Ghada , Zeinab, & Marwa, 2020)

2.4.1 Antimikrobiyal Aktivite

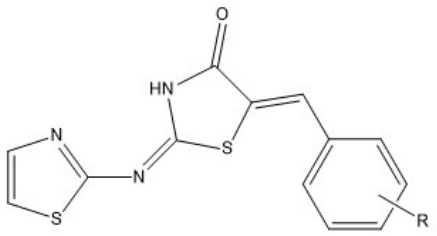
Etkili ve güvenli ilaçların keşfi ve geliştirilmesinden bu yana, ilaca dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasıyla birlikte insan sağlığında ilerleyici bir döneme geçilmiş, zararlı patojenlere karşı hareket etmek için yeni etki mekanizmalarına sahip yeni antibakteriyel ajanlara sürekli ihtiyaç duyulmuştur. Tiyazol heterosiklikleri, iyi antibakteriyel potansiyele sahip olduğu bilinen çeşitli doğal ve sentetik bileşikler için ilginç bir yapı taşıdır (Sadek, Al-Tabakha, & Fahelelbom, 2011)

Isatin, 5-kloro ve 5-bromo türevleri ile *N*-[4-(4'-klorofenil)tiyazol-2-il]tiyo semikarbazidin reaksiyonundan Schiff bazları sentezlenmiş ve *N*-mannich bazları formaldehit ve ikincil amin ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Isatin türevlerinden türetilen Schiff ve Mannich bazlarının antimikrobiyal aktivitelerini incelemiş, sentezlenen türevler arasında 1-[N,N-dimetilamino metil]-5-bromo isatin-3-{1'-[4''-(*p*-klorofenil)tiyazol-2''-il]tiyo semikarbazon antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Pandeya, Sriram, Nath, & DeClercq, 1999).



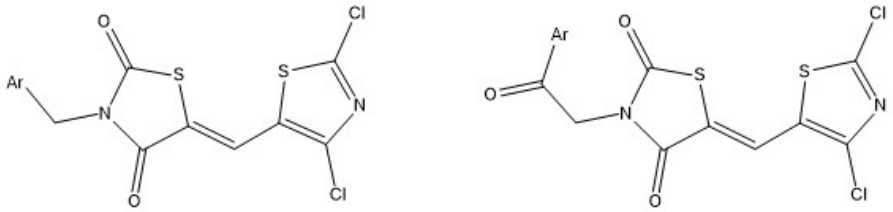
Şekil 2.22 Schiff ve Mannich bazları

2-aminotiyazolden başlanarak 2-kloro-*N*-(tiyazol-2-il)asetamid sentezlenmiş, amonyum tiyosiyanat varlığında etanol içerisinde refluks reaksiyonundan heterosiklizasyon ile 2-(tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on elde edilmiştir. Buzlu asetik asit içerisinde uygun aldehitler ile refluks edilerek 2-tiyazolilimino-5-ariliden-4–tiyazolidinon ve benzen halkası üzerinde hidroksi, metoksi, nitro ve kloro sübstitüentleri içeren yeni bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir (Vicini , Geronikaki , Anastasia , Incerti , & Zani, 2006).



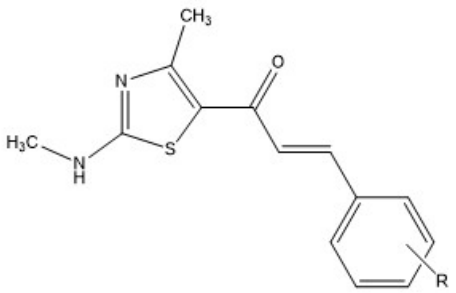
Şekil 2.23 2-Tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon

Tiyazolil tiyazolidin-2,4-dion türevlerinin sentezini gerçekleştiren Dündar ve arkadaşları, sentezlenen tüm bileşiklerin mikroorganizmalara karşı güçlü olduğu bildirmişlerdir (Dündar, ve diğerleri, 2007).



Şekil 2.24 Tiyazolil tiyazolidin-2,4-dion türevleri

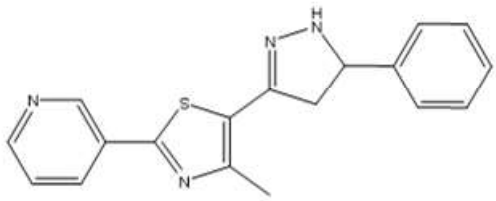
1–(4-metil-2-(metilamino)tiyazol-5-il)etanon ile çeşitli aromatik aldehitlerin metanol içerisinde %10 sulu NaOH varlığında Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonundan iyi verimlerle (%32-84) tiyazol baz kalkonları sentezlenmiş ve güçlü antimikrobiyal ajanlar olarak rapor edilmiştir (Liaras, Geronikaki, Glamoclija, Ciric, & Sokovic, 2011).



Şekil 2.25 Tiyazol baz kalkonları

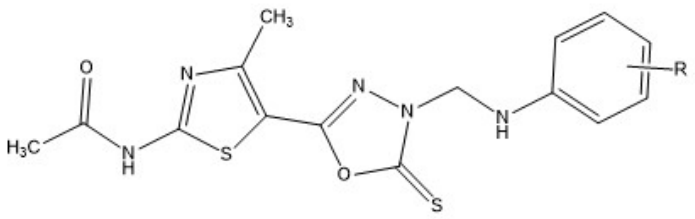
Hantzsch reaksiyonu ile tiyonikotinamid ve α-haloketonun (3-kloroasetilaseton) katalitik miktarda trietilamin varlığında etanol içerisinde refluks reaksiyonundan 1-

(4-metil-2-piridin-3-il-tiyazol-5-il)-etanon elde edilmiştir. 1-(4-metil-2-piridin-3-il-tiyazol-5-il)-etanonun uygun aromatik aldehitler ile metanol-%10 sulu sodyum hidroksit karışımında sentezlenen kalkon türevlerinin hidrazin hidratın etanol içerisindeki refluks reaksiyonundan 5-aril-4,5-dihidro-1H-pirazol türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş, yapı aktivite çalışmaları açısından bakıldığında, tiyazol halkasının 4 veya 5 pozisyonundaki sübstitüsyonun büyüklüğünün arttırılmasının antimikrobiyal aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir (Bondock, Ammar, & Nasr, 2013).



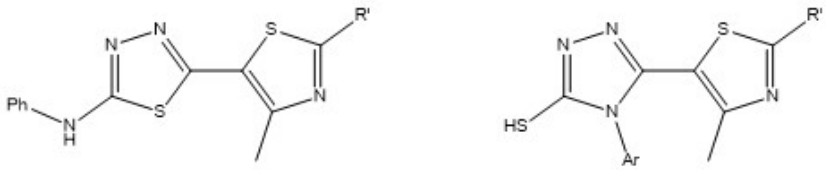
Şekil 2.26 2-(3-piridil)-5-pirazol sübstitüe tiyazol

Etil 2-amino-4-metiltiyazol-5-karboksilat ile asetik anhidritin 140-15 ^{o}C'de refluks reaksiyonundan etil 2-asetamido-4-metiltiyazol 5-karboksilat elde edilmiştir. Etil 2-asetamido-4-metiltiyazol 5-karboksilat ile hidrazin hidratın etanol içerisindeki refluks reaksiyonundan *N*-(5-(hidrazinekarbonil)-4-metiltiyazol2-il)asetamid sentezlenmiştir. Elde edilen ürünün potasyum hidroksit, karbon disülfür ve etanol karışımı ile 12 saat süren refluks reaksiyonundan *N*-(4-metil-5-(5-tiyokso-4,5-dihidro1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyazol-2-il)asetamid ürünü elde edilmiştir. *N*-(4-metil-5-(5-tiyokso-4,5-dihidro1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyazol-2-il)asetamid ve sübstitüe anilin türevlerinin 3 saat %36'lık formaldehit ile etanol içerisinde refluks reaksiyonundan ve 1,3,4-Oksadizol sübstitüe tiyazoller sentezlenmiş ve elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal ve sitotoksik aktiviteye sahip olduğu Desai ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Desai, Nayan, Hardik, & Amit, 2013).



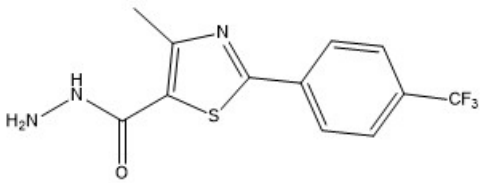
Şekil 2.27 1,3,4-oksadizol sübstitüe tiyazol

Asit hidrazidinlerin çeşitli aril izotiyosiyanatlarla reaksiyonundan tiyosemikarbazitler elde edilmiş ve tiyosemikarbazitlerin sırasıyla asidik ve bazik ortamlardaki reaksiyonlarından 1,3,4-tiyadiazoller ve 1,2,4-triazoller sentezlenmiştir. Elde edilen tiyazoil, triazol ve tiyadiazol analogları üzerine çalışmalar yapılmış ve antimikrabiyol aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir (Karale, Takate, Salve , Zaware, & Jadhav, 2014).



Şekil 2.28 Tiyazoil triazol analoğu

Tiyazol çekirdeği taşıyan yeni hidrazonlar, sübstitüe benzaldehitler ile 4-metil-2-(4-(triflorometil)fenil)tiyazol-5-karbohidrazidin reaksiyonundan yüksek verimlerle elde edilmiş ve antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Nastasa, Tiperciuc, Duma, Benedec, & Oniga, 2015).



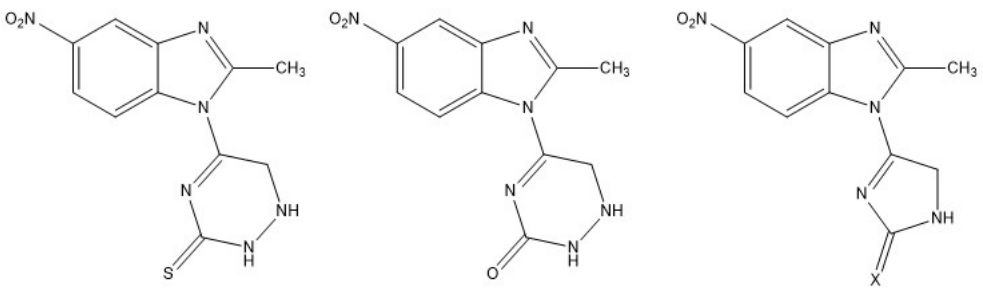
Şekil 2.29 Tiyazol çekirdeği taşıyan yeni hidrazon

2.4.2 Anti-Kanser Aktivite

Kanser insan nüfusunun en önemli sağlık sorunlarından biridir ve belirgin bir ölüm nedenidir. Tiyazol halkasının, antikanser de dahil olmak üzere birçok farmakolojik

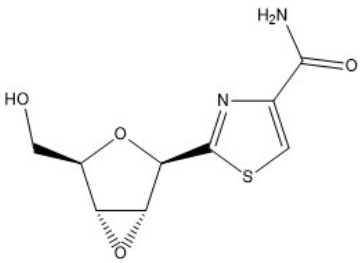
aktivite gösterdiği bilinmektedir. Tiyazol halkası, bleomisin, sülfatiyazol, tiyazofurin ve dasatinib gibi çeşitli antikanser ilaçlarında bulunurlar. Son zamanlarda, tiyazol çekirdeği içeren doğal kaynaklardan izole edilen bileşiklerin çoğu, belirgin sitotoksisiteler sergiler ve antitümör potansiyeli sunarlar. Bu iskelet özellikle kanser tedavisinde daha güçlü ve daha güvenli ilaçlar geliştirmek için ideal bir aday haline gelmiştir (Sandra, Carlos , Carmen, & Daniel, 2019).

Kloro-1-(2-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-1-il)etanon bileşiğinin tiyosemikar bazid, semikarbazid, üre, tiyoüre ve guanidin hidroklorür ile reaksiyonundan sırasıyla 1,2,4-triazin-3-tion, 1,2,4-triazin-3-on, imidazol-2-on, imidazotion, imidazol-2-imin türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen 1-sübstitüe-2-metil-5-nitrobenzimidazollerin antitümör aktivitesi incelenmiştir. Bileşiklerin antitümör etkisi olduğunu bildirilmiştir (Ramla , Omar, El-Khamry, & El-Diwani, 2006).



Şekil 2.30 1-Sübstitüe-2-metil-5-nitrobenzimidazol

Popsavin ve arkadaşları, furanoz halkasında 2,3-anhidro sübstitüenti taşıyan tiazofurin analoglarını sentezlemiş ve antitümör aktivitesini incelemişlerdir (Popsavin, ve diğerleri, 2007).

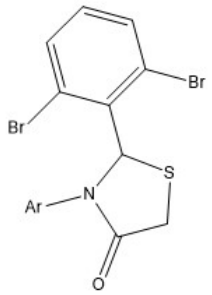


Şekil 2.31 Furanoz halkasında 2,3-anhidro fonksiyonelliği taşıyan tiazofurin analogları

2.4.3 Antiviral Aktivite

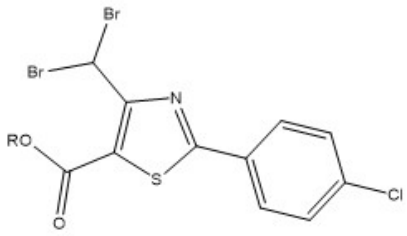
Piyasada antiviral tedaviler için çeşitli ilaçlar bulunmasına rağmen, HIV enfeksiyonu ve dang virüsü kaynaklı hastalıklar için spesifik bir tedavi yöntemi yoktur. Antiviral ilaçlar salgınların yayılmasının önlenmesinde büyük bir öneme sahiptirler, ancak sürekli kullanımları zamanla ilaca dirençli mutantların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bazı antiviral ilaçlar belirgin yan etkiler gösterirler ve zayıf oral biyoyararlanıma sahiptirler. Bu nedenle, viral enfeksiyonların tedavisinde güvenli ve etkili ilaç moleküllerinin geliştirilmesi önemlidir. Tiyazol halkasının 18'den fazla FDA onaylı, 70'den fazla deneysel ilaçta bulunuyor olması bu heterosikliklerin antiviral ilaçlarda da etkin bir çekirdek olarak kullanılmalarını sağlamaktadır (Singh, Gupta, & Kumar, 2020)

Yeni bir dizi 2-(2,6-dibromofenil)-3-heteroaril-1,3-tiyazolidin-4-on'lar, 2,6-dibromobenzaldehit ile sübstitüe heteroaromatik aminlerin aşırı merkaptoasetik asit varlığında 24 saat boyunca toluen içerisindeki refluks reaksiyondan sentezlenmiş ve antiviral aktiviteleri incelenmiştir (Rawal, Tripathi, Katti, Pannecouque, & Clercq, 2008).



Şekil 2.32 2-(2,6-dibromofenil)-3-heteroaril-1,3-tiyazolidin-4-on

Birinci ve ikinci nesil bileşikler arasında en güçlü antiviral aktiviteye sahip olan bir dizi üçüncü nesil metil 4-(dibromometil)-2-(4-klorofenil)tiyazol-5-karboksilat analogları sentezlenmiş ve antiviral aktiviteleri incelenmiştir (Mayhoub, Khaliq, Kuhn, & Cushman, 2011).

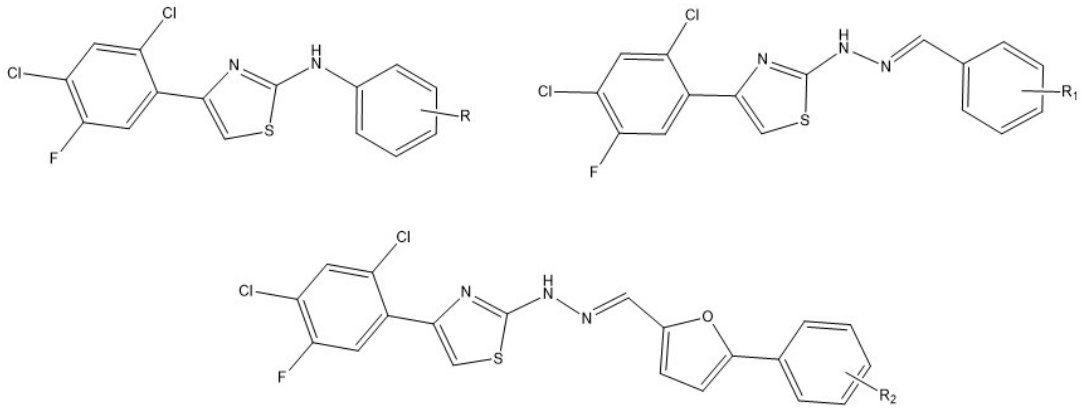


Şekil 2.33 Metil-4-(dibromometil)-2-(4-klorofenil)tiyazol-5-karboksilat

2.4.4 Antiinflamatuvar Aktivite

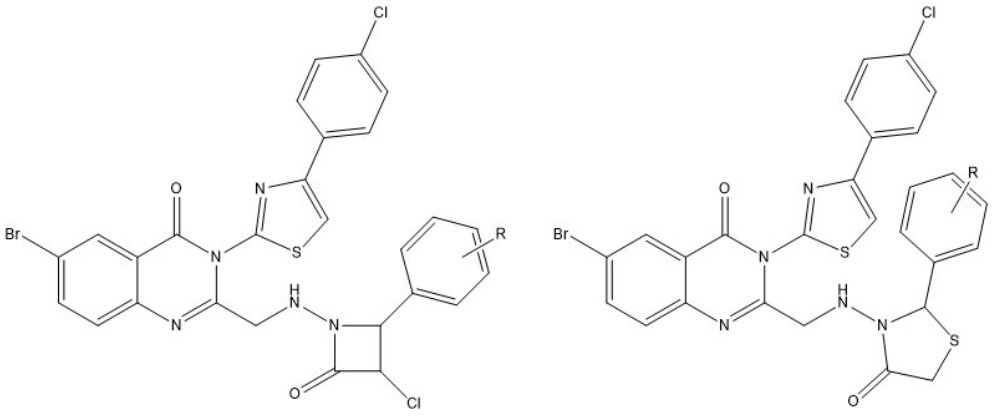
Tiyazol türevleri, çeşitli hastalıklara karşı terapötik etkileri olan önemli heterosiklik bileşik grubudur. En uygun ve modern çalışmalar, bu moleküllerin antifungal, antibakteriyel, anti-enflamatuar, analjezik ve anti-kanser aktiviteleri gösterdiğini göstermiştir. Antimikrobiyal aktiviteye sahip tiyazol bileşikleri için birçok patent tescil edilmiştir. Birden fazla tiyazol halka içeren organik bileşiklerin terapötik aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, birçok araştırmacı birden fazla tiyazol çekirdeği içeren moleküllerin senteziyle ilgilenmeye başlamış, kimyasal ve farmasötik araştırmacılar sürekli olarak bilinen antibiyotiklere alternatifler keşfetmeye ve sentezlemeye çalışmaktadırlar (Althagafi , El-Metwaly, & Farghaly , 2019).

Bir dizi ariltiyoüre, aromatik aldehit tiyosemikarbazonlar ve 5-aril-2-furfuraldehit tiyosemikarbazonlardan ariliden/5-aril-2-furfuriliden hidrazinotiyazoller elde edilmek üzere 2,4-dikloro-5-florofenasil bromürler ile kondense edilmiştir. Sentezlenen 2,4-disübstitüe tiyazollerin, antibakteriyel ve antiinflamatuvar aktiviteleri incelenmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerden ikisi ibuprofen ile karşılaştırılabilir antiinflamatuvar aktivite göstermiştir (Holla, Malini, Rao, Sarojini, & Kumari, 2003).



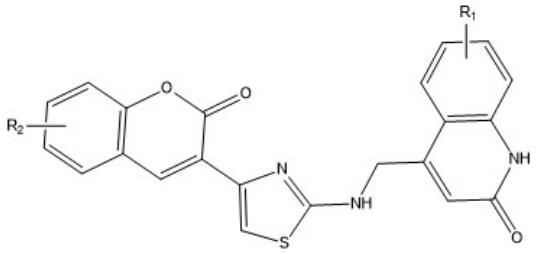
Şekil 2.34 2,4-Disübstitüe tiyazol

Kumar ve arkadaşları, bir seri 3-[4'(*p*-klorofenil)tiyazol-2'-il]-2-[(sübstitüe azetidinon/tiyazolidinon)-aminometil]-6-bromokinazolin-4-on sentezlemiş ve antiinflamatuvar ve analjezik aktivitelerini araştırmışlardır. Tiyazolidinon halkasının analjezik aktivitenin yanı sıra çok daha iyi antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini bildirilmişlerdir (Kumar, Rajput, & Bhati, 2007).



Şekil 2.35 3-[4'(*p*-Klorofenil)tiyazol-2'-il]-2-[(sübstitüe azetidinon/tiyazolidinon)-aminometil]-6-bromokinazolin-4-on

Kumarin ve karbostiril içeren triheterosiklik tiyazoller sentezlenmiş in vitro analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteleri incelenmiştir. Test bileşikleri arasında, karbostirilin 7. pozisyonundaki sübstitüentin hem analjezik hem de antiinflamatuvar aktiviteyi arttırdığı, kumarin halkası üzerindeki 6,8-dibromo sübstitüentlerinin ise daha yüksek analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteye katkı sağladığını bildirmişlerdir (Kalkhambkar, Kulkarni, Shivkumar, & Rao, 2007).

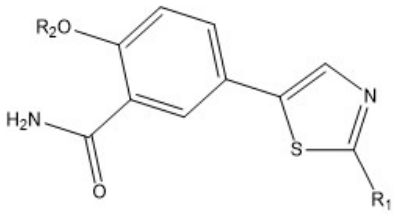


Şekil 2.36 Triheterosiklik tiyazol türevleri

2.4.5 Antifungal Aktivite

Tiyazol halka sistemi içeren heterosiklerin geniş bir biyolojik aktivite spektrumu sergilediği ve bunların çoğunun iyi bilinen antiviral, antifungal ajanlar olduğu ve bazılarının pestisit olarak kullanıldığı bilinmektedir. İyi bilinen bir insektisit olan imidakloprid, 2-kloro-5-sübstitüe metil tiyazol grubuna sahiptir (Narayana , Vijaya Raj, Ashalata, Kumari, & Sarajini, 2004).

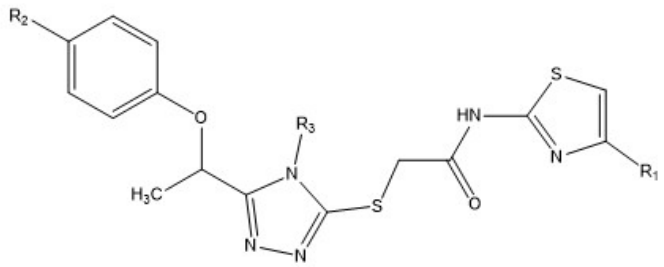
5-(2-sübstitüe-1,3-tiyazol-5-il)-2-hidroksi benzamidler ve 2-alkoksi türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Test edilen bileşikler arasında, 5-[2-(*N*-3-klorofenil)-1,3-tiyazol-5-il]-2-bütiloksibenzamid bileşiği en aktif bileşik olarak bulunmuştur (Narayana , Vijaya Raj, Ashalata, Kumari, & Sarajini, 2004).



R_1= Bütil, R_2 =-NH

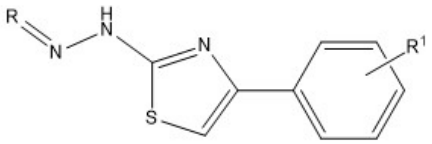
Şekil 2.37 5-(2-Sübstitüe-1,3-tiyazol-5-il)-2-hidroksi benzamidler ve 2-alkoksi türevi

Merkaptotriazollerin 2-kloro-*N*-(2-tiyazolil)asetamid ile reaksiyonundan 4-fenil/ sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-3-[*N*-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-4*H*-1,2,4 triazol türevleri elde edilmiştir. *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*' a karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Sonuçlar, bazı türevlerin çok güçlü antifungal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Turan-Zitouni, Kaplancıklı, Yıldız, Chevallet, & Kaya, 2005).



Şekil 2.38 4-Fenil/sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-3-[*N*-(2-tiyazolil) asetamido] tiyo-4H-1,2,4-triazol türevleri

Siklik ketonlar veya aril aldehitlerin tiyosemikarbazid ile reaksiyonundan elde edilen tiyosemikarbazonların α-halojenoketonlarla reaksiyonundan 4-sübstitüe tiyazol halka türevleri elde edilmiştir.2-Tiyazolilhidrazon türevlerinde tiyazol halkası üzerindeki sübstitüentlerin antifungal aktiviteye etkisi araştırılmıştır. Test edilen bileşiklerin bazılarının önemli antifungal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Chimenti, ve diğerleri, 2007).

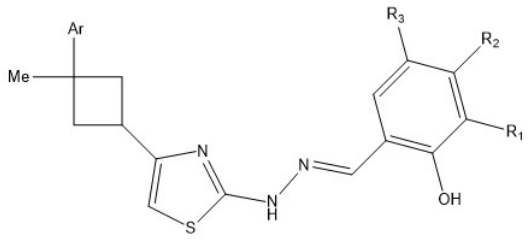


Şekil 2.39 2-Tiyazolilhidrazon türevleri

2.4.6 Antibakteriyel Aktivite

Patojenik bakteriler insan ölümü ve hastalığklarının başlıca nedenlerinden birisidir. Patojenik bakteriler tetanoz, tifo, difteri, sifiliz, kolera, gıda kaynaklı alerjiler, cüzzam ve tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıklara neden olurlar. Bulaşıcı hastalıkların kontrolü için antibiyotik kullanımı, modern bilim ve teknolojinin en güçlü ve başarılı başarıları arasındadır. Ancak bakteriyel enfeksiyona karşı aşırı antibiyotik kullanımı antibiyotiklere karşı mikrobiyal direnci arttırır. Bu nedenle günümüzde patojenik bakterilere karşı potansiyel etkileri olan yeni bileşiklerin araştırılması gerekmektedir. Bakteriyel aktivitelerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilen bazı organik ve heterosiklik bileşikler vardır. Heterosiklik bileşikler arasında tiyazoller ve türevleri, dikkate değer antimikrobiyal aktiviteler gösteren organik türlerdir. Bunun nedeni, halka sistemlerinde güçlü bir aromatikliğe sahip olmalarıdır (Mohanty, 2012)

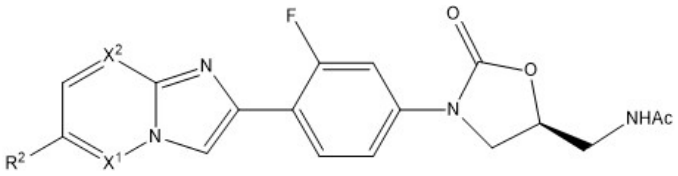
2,4-disübstitüe tiyazolü, siklobütan halkasını ve hidrazon çekirdeğini aynı molekülde taşıyan bir dizi Schiff bazları sentezlenmiş ve antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Test edilen bileşikler arasında iki ve üç nolu türevler etkili bulunmuştur (Cukurovali, Yilmaz, Gur, & Kazaz, 2006).



2)Ar=Fenil, R_1=H, R_2=H, R_3=H, 3) Ar=Fenil, R_1=H, R_2=H, R_3=Br

Şekil 2.40 2,4-Disübstitüe tiyazol Schiff bazları

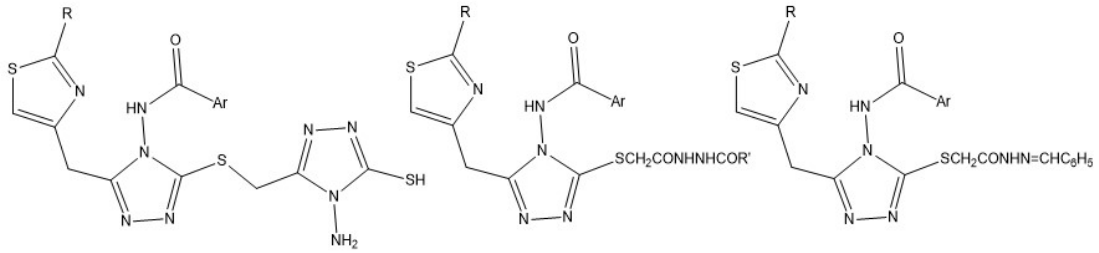
Sübstitüe tiyazol/kaynaşmış bisiklik (imidazo[1,2-*b*]piridazin/imidazo[2,1-*b*] tiyazol) içeren on altı yeni oksazolidinon analoglarını sentezleyen Xin ve arkadaşları, bu bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. İncelenen türevler arasında, Bileşik 16a' nın linezolid ile karşılaştırılabilir umut verici bir antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Zhai, ve diğerleri, 2006).



16a) R_1, R_2, R_3=Cl, X_1=N, X_2=CH

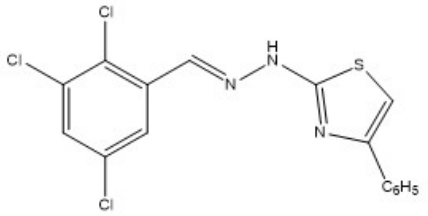
Şekil 2.41 Sübstitüe tiyazol/kaynaşmış bisiklik gruplar içeren oksazolidinon analogları

Shiradkar ve arkadaşları *N*-{4-[(4-amino-5-sülfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1,3-tiyazol-2-il}-2-sübstitüe amid türevlerini iyi verimlerle sentezlemişlerdir. Yeni serinin antimikrobakteriyel taraması, tiyol grubu açısından oldukça zengin elektronegatif kısmı olan güçlü türevlerin ortaya çıktığını göstermiştir. Schiff bazları, muhtemelen bakteri hücresindeki penetrasyonu arttırma kabiliyetleri nedeniyle en yüksek etkiyi göstermiştir (Shiradkar, ve diğerleri, 2007).



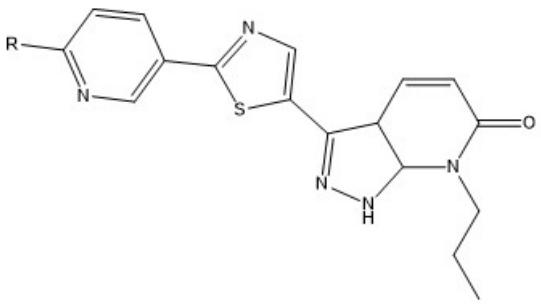
Şekil 2.42 Amid sübstiüe tiyazol türevleri

2,3,5-triklorobenzenkarbotiyoamid ile fenaçil bromür/dikloroasetonun kondenzasyon reaksiyonundan 4-aril/kloroalkil-2-(2,3,5-triklorofenil)-1,3-tiyazol türevi bileşikler sentezlenmiştir. Fenaçil bromür ile 2,3,5-triklorobenzaldehit tiyosemikarbazonun reaksiyonundan iyi verimlerle 4-aril-2-(2,3,5-triklorofenilidenehidrazino)-1,3-tiyazoller elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmak için taranmıştır. Sonuçlar, sentezlenen bileşiklerin bazılarının umut verici antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ortaya koymaktadır (Karegoudar, ve diğerleri, 2008).



Şekil 2.43 Tiyazol bileşikleri

Cross ve arkadaşları, piridin sübstitüenti içeren pirazolopiridon analogları sentezlemiş antibakteriyal aktivitelerini incelemişlerdir (Cross, ve diğerleri, 2016).

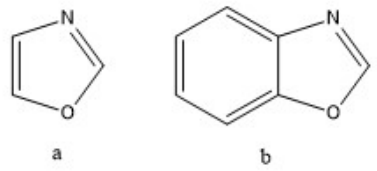


Şekil 2.44 Piridin sübstitüenti içeren pirazolopiridon analoglar

3
BENZOKSAZOL

3.1 Benzoksazol

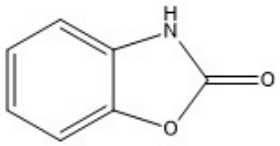
Benzo[*d*]oksazoller veya 1,3-benzoksazoller olarak da bilinen benzoksazoller, benzen ile oksazol birleşmiş halka yapısına sahip aromatik organik bileşiklerdir. Benzoksazol, erime noktası 29-30 °C ve kaynama noktası 182 °C, kapalı formülü C_7H_5NO olan 1-oksa-3-aza-1H-inden'dir (Mohammadpoor-Baltorka, Moghadama, Tangestaninejada, & Mirkhania, 2008). İlk defa Hantzsch tarafından 1887'de bulunmuştur (Laeeq, Sirbaiya, & Siddiqui, 2013). Heterosiklik bir bileşik olan benzoksazol, araştırmalarda genellikle biyoaktif yapıların sentezi için bir yapı taşı olarak kullanılır. Benzoksazol yapısal olarak nükleik bazlarla benzerdir. Adenin ve guanin gibi doğal oluşan siklik nükleotidin izosterleridir. Bu yüzden muhtemelen canlı sistemlerde biyopolimerlerle etkileşerek ve çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedirler (Laeeq, Sirbaiya, & Siddiqui, 2013).



Şekil 3.1 Oksazol (a) ve benzoksazol (b) halkası

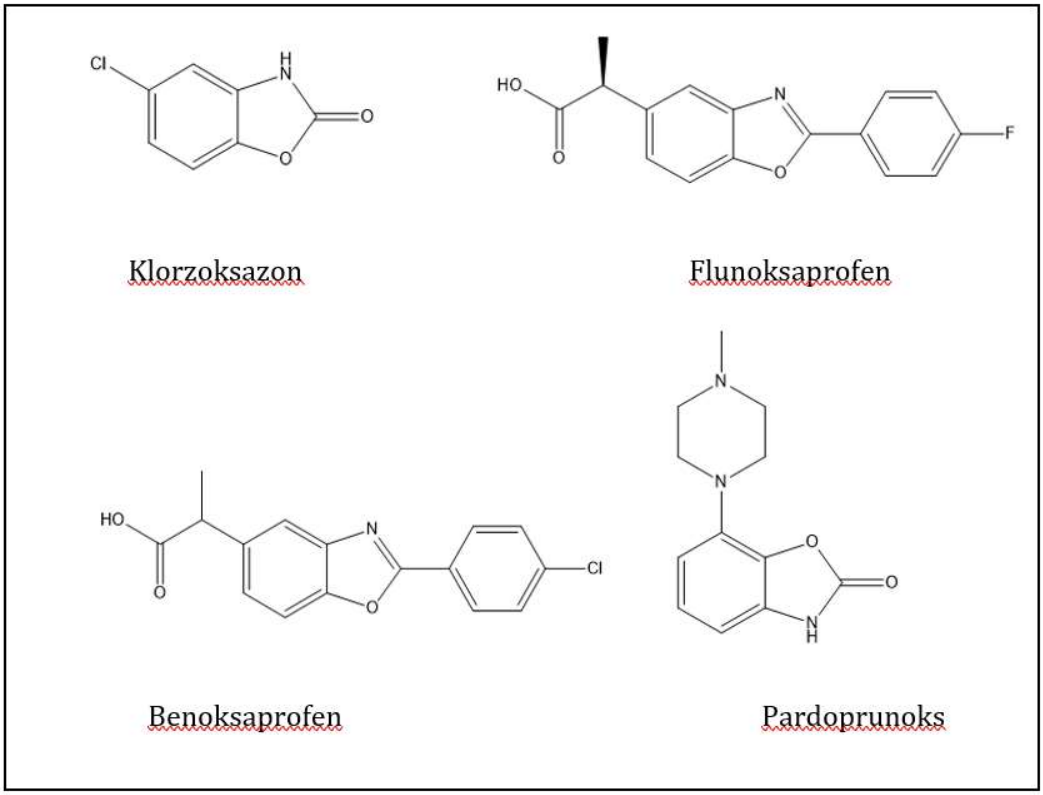
Var olan ilaç moleküllerinin moleküler modifikasyonu ile sürekli yeni aktiviteler keşfedilmektedir. Bu modifikasyonlar bir grubun uzaklaştırılması, değiştirilmesi veya eklenmesi gibi çok farklı çeşitlilikte olabilir. Çalışılan bileşikler arasında benzoksazol türevleri önemli bir sınıfı oluşturur. Benzoksazolon farmakolojik tasarımda "ayrıcalıklı iskelet" olarak tanımlanan heterosiklik bileşiktir. Benzoksazolon heterosiklikleri kimyasal modifikasyonlar için yüksek esnekliğe ve yan zincirlerin değişikliklerine izin veren sert çekirdeğe sahiptir. Benzoksazolon çekirdeği çok geniş terapötik uygulamalara sahiptir. Benzoksazolonlar, a**ntikonvülsan** (Ucar, ve diğerleri, 1998), **antinosiseptif** (Onkol , Ito, Yildirim, Erol, & Sahin, 2001)**, antimikrobiyal** (Koksal, Gokhan, Erdogan, Ozalp , & Ekizoglu, 2002), **analjezik** (Unlu, ve diğerleri, 2003)**, antimalaryal** (Courtois, Mincheva, Andreu, Rideau, & Viaud-Massuard, 2004) **antiHIV** (Deng, ve diğerleri, 2006),

antikanser (Ivanova, Momekov , Petrov, Karaivanova, & Kalcheva, 2007) gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptirler (Murty, ve diğerleri, 2011). Benzoksazolon halkasının üçüncü pozisyonundaki azot atomunun türevlendirilmesi biyolojik aktivite açısından ilgi çekicidir.



Şekil 3.2 Benzoksazolon halkası

Yapısında benzoksazol türevleri taşıyan ilaç moleküllerine örnekler; klorzoksazon, flunoksaprofen, benoksaprofen, pardoprunoks Şekil 3.3'de verilmiştir.

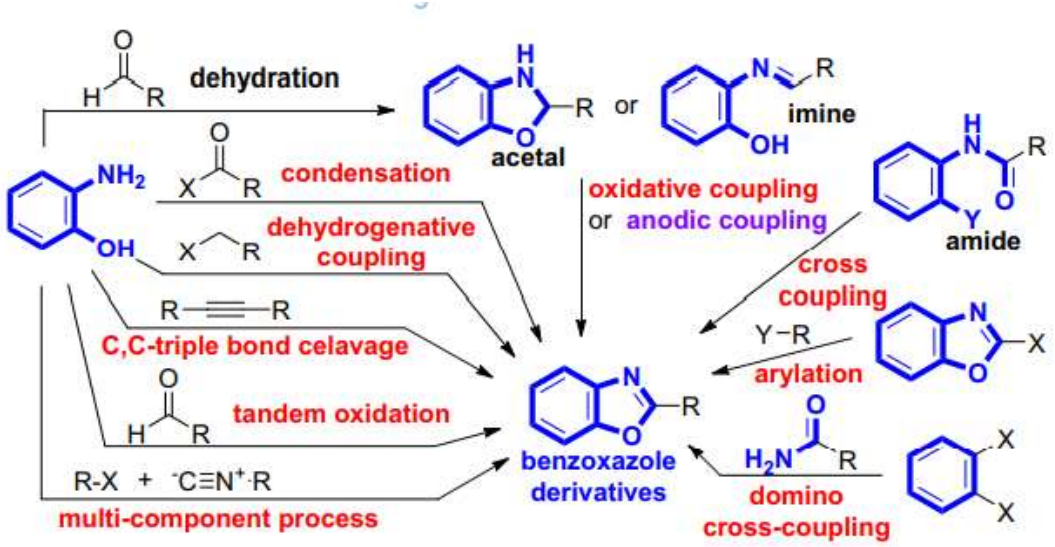


Şekil 3.3 Benzoksazol türevleri içeren ilaç molekülleri

3.2 Benzoksazol Sentezi

Benzoksazol türevlerinin sentezinde 2-aminofenol ve karboksilik asitlerin/asit halojenürlerin güçlü asitler varlığında kondensazyon reaksiyonları gibi geleneksel yöntemlere ek olarak, çeşitli organometalik katalizli reaksiyonlar da

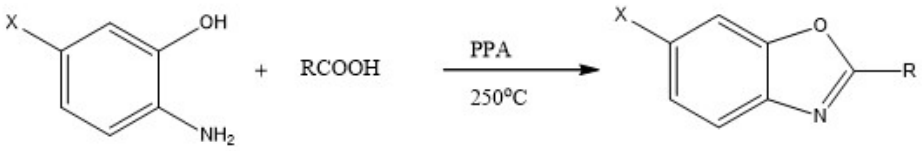
kullanılmaktadır. Şekil 3.4' te gösterildiği üzere asetallerin/iminlerin oksidatif kapling reaksiyonları ve amidlerin kros kapling reaksiyonları, arilasyon reaksiyonları, tek-kap Domino kros kapling reaksiyonları, çok bileşenli reaksiyonlar, tandem oksidasyon prosesleri, C-C-üçlü bağ bölünmesi ve dehidrojenatif kapling reaksiyonları kullanılmaktadır (Chang, Sun, & Huang, 2016).



Şekil 3.4 Benzoksazol sentez yöntemleri (Chang, Sun, & Huang, 2016)

3.2.1 Asitlerden Sentezi

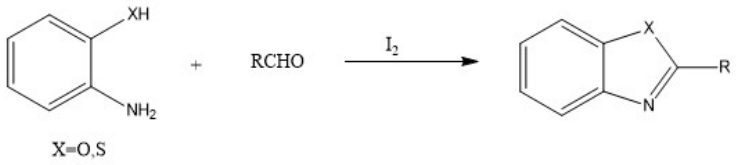
o-Aminofenol (X=H) veya kloro türevlerinin 250 °C'de polifosforik asit varlığında bir karboksilik asit ile kondenzasyon reaksiyonundan 2-sübstitüe benzoksazol (X=H veya Cl; R=Ph) türevleri elde edilir (Ramanatham , 2004).



Şekil 3.5 *o*-Aminofenol ve karboksilik asitlerden benzoksazol sentezi

3.2.2 Aldehitlerden Sentezi

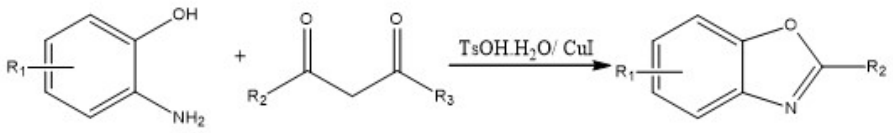
2-Amino fenoller ve aldehitlerin çözücüsüz ortamda I_2 varlığında tek-kap kondenzasyon reaksiyonu ile hızlı ve yüksek verimle 2-sübstitüe benzoksazoller sentezlenir. Reaksiyon çeşitli aromatik aldehitler için uygulabilirdir. Reaksiyon süreleri kısadır (Moghaddam F. M., Bardajee, Imaili, & Taimoory, 2005).



Şekil 3.6 2-Aminofenol ve aldehitlerden tek-kap yöntemiyle benzoksazol sentezi

3.2.3 β-Diketonlar ile 2-Aminofenolün Reaksiyonundan Benzoksazol Sentezi

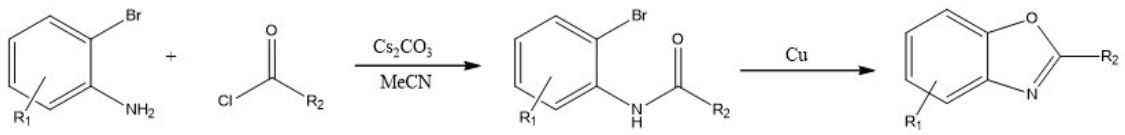
2-aminofenoller ve β-diketonların, Brønsted asit (*p*-toluenesülfonik asit) ve CuI kombinasyonu ile katalize edilen siklizasyon reaksiyonundan benzoksazol türevleri sentezlenir. Bu reaksiyonlar ile çeşitli 2-sübstitüe benzoksazol türevleri elde edilebilir. 2-aminofenol halkasının metil, kloro, bromo, nitro ve metoksi gibi farklı sübstitüenleri için reaksiyon uygulabilirdir (Muhammad, ve diğerleri, 2014).



Şekil 3.7 β-Diketonlar ile 2-aminofenolden benzoksazol sentezi

3.2.4 Bromo Anilin ve Açil Halojenürlerin Bakır Katalizli Benzoksazol Sentezi

Bromoanilin ve açil halojenürlerin bir baz ve çözücü varlığında bakır katalizli reaksiyonlarından %21-97 arası değişen verimlerle benzoksazoller elde edilir (Laeeq, Sirbaiya, & Siddiqui, 2013).

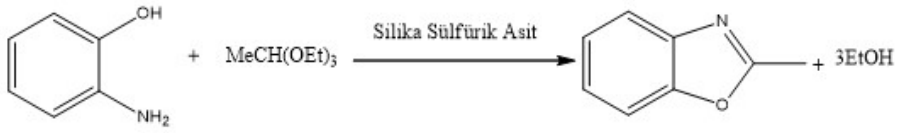


Şekil 3.8 Bromoanilin ve açil halidlerden benzoksazol sentezi

3.2.5 *o*-Esterler ile *o*-Aminofenollerden Benzoksazol Sentezi

o-Aminofenol ve *o*-esterlerin silika sülfürik varlığında heterojen ve çözücüsüz koşullar altındaki reaksiyonundan benzoksazoller elde edilir. Reaksiyon koşullarını optimize etmek için trietil ortoasetat ile *o*-aminofenolun silika sülfürik asit varlığında reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Substrat ve katalizörlerin farklı molar

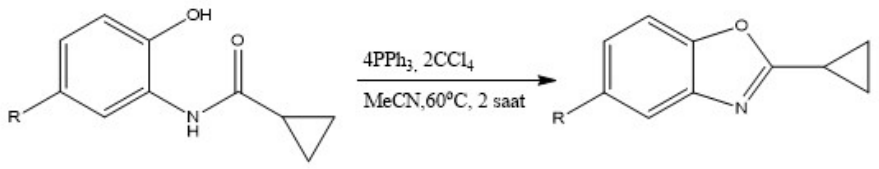
konsantrasyonları, çözücü etkisi ve farklı sıcaklıklar denenmiştir. En iyi sonuç, 1 mmol *o*-aminofenolün 1.1 mm mol trietil ortoasetat ile 50 mg silika sülfürik asit varlığında oda sıcaklığında ve solventsiz koşullar altındaki reaksiyonundan elde edilmiştir. Reaksiyon ürünü olarak 2-metilbenzoksazol %95 verimle 2 dakika içerisinde elde edilmiştir (Lokwani, Nagori, Batra, Goyal, & Gupta, 2011).



Şekil 3.9 *o*-aminofenol ve ortoesterlerden benzoksazol sentezi

3.2.6 *N*-(2-hidroksiaril)siklopropil amidlerin ile PPh_3/CCl_4 Reaksiyonundan Benzoksazol Sentezi

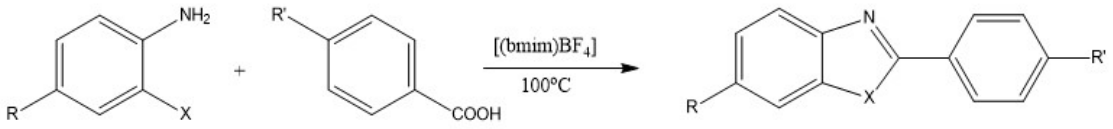
N-(2-hidroksiaril)siklopropil amidler ile PPh_3/CCl_4 asetonitril içerisinde 60 ^oC' de 2 saat sürdürülen intramoleküler dehidratasyon reaksiyonundan %88 verimle 2-sübstitüe benzoksazoller elde edilir (Yang & Shi , 2006).



Şekil 3.10 *o*-Aminofenol ve ortoesterlerden benzoksazol sentezi

3.2.7 1-Bütil-3-metilimidazolyum-tetrafloroborat [(bmim)BF_4] kullanılarak Benzoksazol Sentezi

2-Aminofenol, 2-aminotiyofenol veya 1,2-fenilendiaminler gibi aminler ile karboksilik asitlerin kondenzasyon reaksiyonunda 1-bütil-3-metilimidazolyum tetrafloroborat [(bmim)BF_4] kullanarak 100 ^oC'de sübstitüe benzoksazol türevleri sentezlenir (Maradolla, Allam, Mandha, & Chandramouli, 2008).



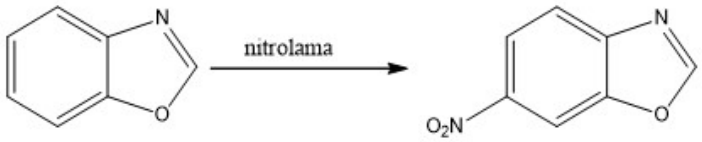
Şekil 3.11 1-Butil 3-metil imidazolyum tetraflororborat [(bmim)BF_4] kullanarak benzoksazol sentezi

3.3 Benzoksazol Halkası Reaksiyonları

Benzoksazol halkasındaki azot atomunun elektronegatifliği nedeniyle tuz oluşumu ve kuarternizasyon reaksiyonları halka azotunda meydana gelir. Elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları benzen halkasında 5 veya 6 nolu karbon atomlarında gerçekleşirken, nükleofilik reaksiyonlar 2 nolu karbon atomunda gerçekleşir.

3.3.1 Nitrolama Reaksiyonları

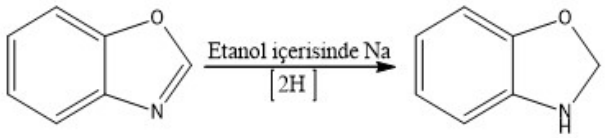
Benzoksazol halkasının elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarında reaksiyona girme eğilimi 6 nolu karbon atomu başta olmak üzere ve daha az ölçüde 5 nolu karbon atomundadır. Benzoksazol halkasının nitrolama reaksiyonundan 6-nitro türevleri elde edilir (Jyothi & Ramchander, 2017).



Şekil 3.12 Nitrolama reaksiyonu

3.3.2 İndirgenme Reaksiyonları

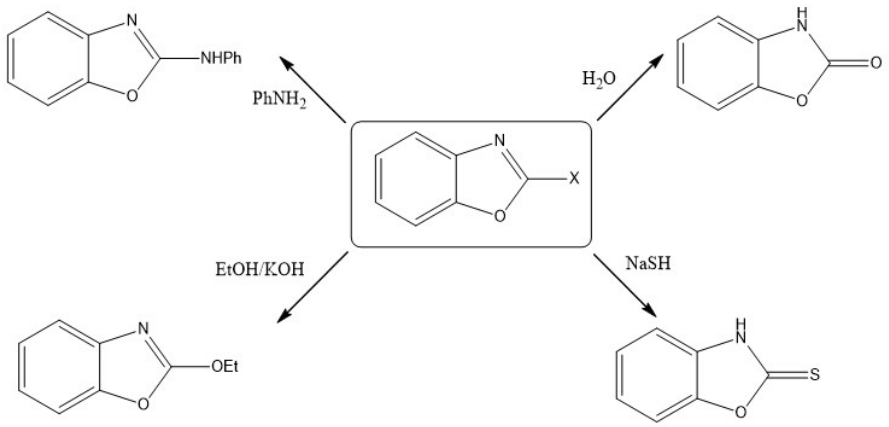
Benzoksazol halkası indirgenme reaksiyonlarına karşı oldukça dayanıklı olmakla birlikte etanol içerisinde metalik sodyum ile oksazolidinlere indirgenmektedir (Jyothi & Ramchander, 2017).



Şekil 3.13 İndirgenme reaksiyonları

3.3.3 Nükleofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonları

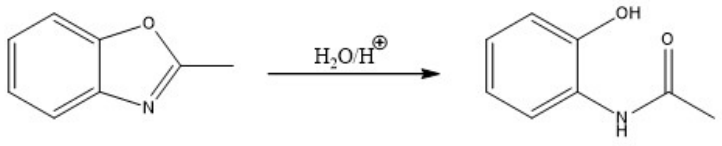
2-Halojenobenzoksazollerin Şekil 3.14'de özetlenen bir dizi nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları 2 numaralı pozisyonda gerçekleşir (Jyothi & Ramchander, 2017).



Şekil 3.14 Nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonları

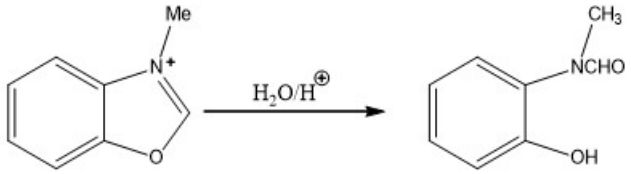
3.3.4 Benzoksazol Hidroliz Reaksiyonları

2-Metil benzoksazolün sıcak su içerisinde sürdürülen reaksiyonunda benzoksazol halkası hidroliz olarak *o*-asetamido fenol elde edilir. Reaksiyon seyreltik asitte daha hızlı gerçekleşmektedir (Jyothi & Ramchander, 2017).



Şekil 3.15 Benzoksazol hidroliz

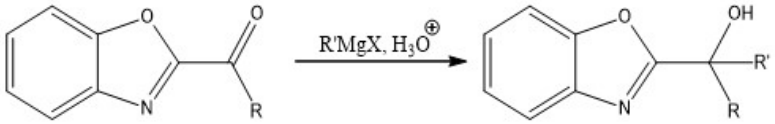
Kuaterner benzoksazol tuzlarının hidrolizi daha kolay gerçekleşmektedir (Jyothi & Ramchander, 2017).



Şekil 3.16 Kuaterner benzoksazol tuzları hidrolizi

3.3.5 Benzoksazol'ün Grignard Reaksiyonu

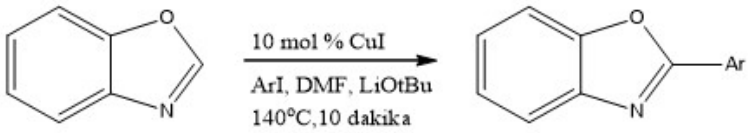
Açil sübstitüe benzoksazoller Grignard reaktifleri ile reaksiyon verirler (Jyothi & Ramchander, 2017).



Şekil 3.17 Benzoksazol'ün grignard reaksiyonu

3.3.6 Benzoksazol Halkasının Bakır Katalizli Arilasyonu

Benzoksazol halkasının bakır katalizli arilasyon reaksiyonu DMF içerisinde 140 ^{o}C'de gerçekleşmektedir (Do & Daugulis, 2007).



Şekil 3.18 Benzoksazol halkasının bakır katalizli arilasyonu

3.4 Benzoksazol Halkası Taşıyan Bileşiklerin Bazılarına Ait Farmakolojik Özellikler

Yapısal olarak nükleik bazlara, adenin ve guanin gibi doğal siklik nükleotid izosterlerine benzedikleri için canlı sistemlerdeki biyopolimerlerle etkileşime giren benzoksazol türevleri, çeşitli farmakolojik aktivitelere sahiptirler. Bu biyolojik sistemlere olan benzerlik benzoksazol türevlerini geniş spektrumlu aktiviteleri olan bilinen en aktif bileşik sınıfları arasına sokmaktadır. Bu nedenle benzoksazol halkası

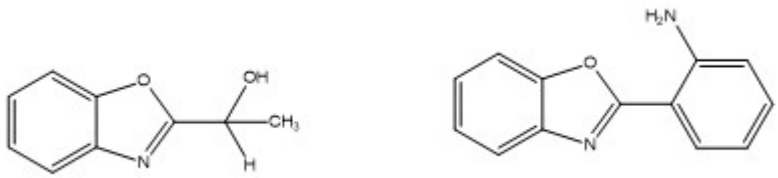
farmasötik kimya alanında eşsiz bir yere sahiptir (Aggarwal, Kaur, Anand, Kumar, & Wakode, 2017).

Bu aktivitelerden en yaygın olanları; **antihiperglisemik** (Arakawa, ve diğerleri, 1997), **anti-HIV-1** (Rida, ve diğerleri, 2005), **antiinflamatuvar ve analjezik** (Sham, Singh, Kumar, & Meijer, 2006)**, antikonvülsan** (Siddiqui , Sarafroz, Alam, & Ahsan, 2008)**, herbisidal** (Xue, Zhou, Wang, Miao, & Qu, 2009)**, antitüberküloz** (Klimesov, Koc, Waisser, & Mollman, 2009), **antiviral** (Neyts, De Clercq, Singha, & Chang, 2009)**, antiparazitik** (Hohmann, ve diğerleri, 2009)**, antifungal** (Jadhav, Srikanth, & Manohar, 2010)**, antikanser** (Kamal, Reddy, Naseer, & Ramaiah, 2010)**, antikanser** (Tnag, Dou, Zhang, Liu, & Wang, 2010), **antibakteriyel** (Gudipati, Chilumula, Srinivas, Manda, & Gadhe, 2010), **antihelmintik** (Satyendra, Vishnumurthy, Vagdevi, Manjunath, & Shruthi , 2011), **COX-2 inhibitör** (Garrepalli, Sarangapani, Garrepally, & Chilukala, 2011) olarak sıralanabilir.

3.4.1 Antimikrobiyal Aktivite

Benzoksazoller, geniş bir mikroorganizma spektrumuna karşı antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılan büyük bir kimyasal ailedir. Benzoksazol halkası içeren halkaların yüksek terapötik aktivitesi, kimyagerleri çok sayıda yeni kemoterapötik ajanlar sentezlemeye teşvik etmiştir (Sharma, Xavier, Vasu, Chaturved, & Pancholi, 2009)

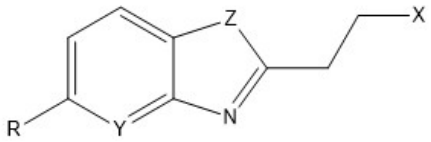
Altı farklı 2-sübstitüe benzoksazol türevleri sentezlenmiş ve in vitro antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Hazırlanan altı türev arasından sadece iki türev etkili bulunmuştur (Elnima, Zubair, & Al-Badr, 1981).



Şekil 3.19 2-sübstitüe benzoksazol türevleri

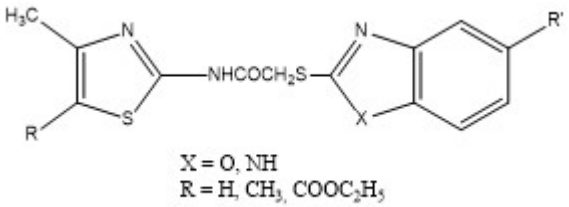
2,5-disübstitüebenzoksazoller, benzotiyazoller, 2-sübstitüeoksazol(4,5-*b*)piridinler, benzimidazol bileşiklerinin karboksilik asitler ile tek basamakta *o*-sübstitüe anilinler ile ısıtılması yoluyla sentezlenmiştir. 5-Sübstitüe-2-sikloheksil

metil benzoksazollerin orta ila iyi derecede antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Yalçin, Ören, Şener, Akın, & Uçantürk, 1992).



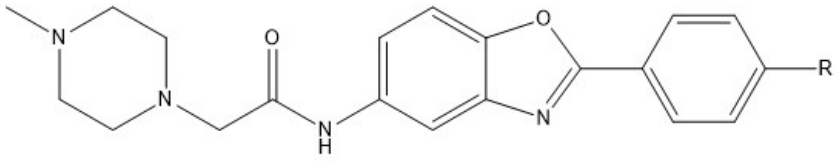
Şekil 3.20 5-Sübstitüe-2-sikloheksil metil benzoksazol

4-Metil-2-(kloroasetilamino)tiyazol ile benzazol-2-tiyolün aseton içerisinde K_2CO_3 varlığında reaksiyonundan 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol türevleri sentezlenmiştir. Hazırlanan bileşikler hafif ila önemli düzeyde antimikrobiyal aktivite ve toksisite göstermiştir (Zitouni, Demirayak, Ozdemir , Kaplancikli, & Yıldız, 2004).



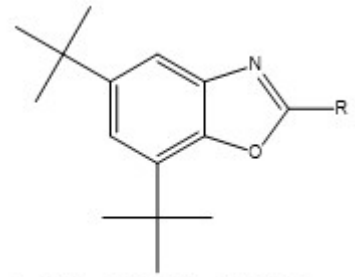
Şekil 3.21 2-[(benzoksazol-2-il) tiyoasetilamino]tiyazol

Oniki yeni 5-[2-(morfolin-4-il)asetamido] ve 5-[2-(4-sübstitüe piperazin-1-il)asetamido]-2-(*p*-sübstitüefenil]benzoksazol türevleri sentezlenmiş ve in vitro aktiviteleri test edilmiştir. Mikrobiyolojik sonuçlar, yeni sentezlenen bileşiklerin geniş bir aktivite spektrumuna sahip olduğunu göstermiştir (Temiz , Ozdemira , Yalcin , Yildiz, & Aki-Senera , 2005).



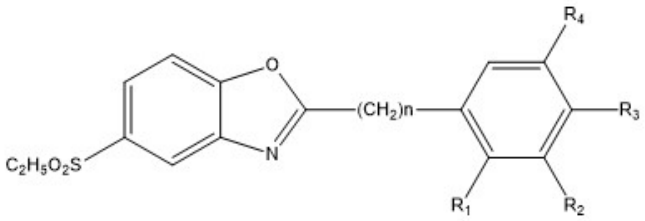
Şekil 3.22 5-[2-(Morfolin-4-il)asetamido] ve 5-[2-(4-sübstitüe piperazin-1-il)asetamido]-2-(p-sübstitüefenil]benzoksazol

Yeni lipofilik 2-sübstitüe-5,7-di-*tert*-bütilbenzoksazoller, 3,5-di-*tert*-butil-1,2-benzokinon (DTBBQ), primer alkil aminler, amino asitler ve onların bazı türevleri ile reaksiyonlarından elde edilmiş ve antitüberküloz aktiviteleri incelenmiştir (Vinsova, ve diğerleri, 2005).



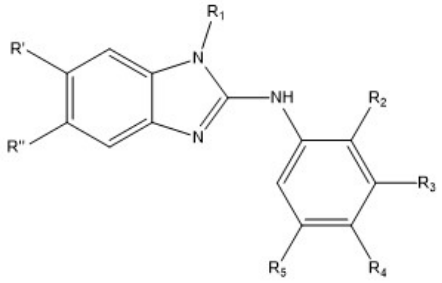
Şekil 3.23 Sübstitüe 2-anilinobenzimidazoller, benzotiyazoller ve benzoksazoller

5-Etilsülfonil-2-(sübstitüe-fenil/sübstitüe-benzil ve/veya feniletil) benzoksazoller, 4 etilsülfonil-2-aminofenol HCl tuzu ile sübstitüe benzoksazol türevlerinin polifosforik içerisindeki reaksiyonundan sentezlenmiş ve in vitro antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumuna sahip olduğu bildirilmiştir (Temiz-Arpaci, ve diğerleri, 2008).



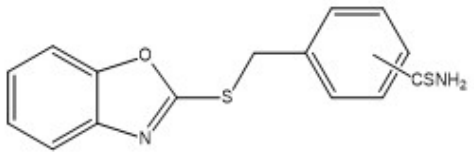
Şekil 3.24 5-Etilsülfonil-2-(sübstitüe fenil/sübstitüe-benzil ve/veya fenil etil) benzoksazol türevleri

Sübstitüe 2-anilinobenzimidazoller, benzotiyazoller ve benzoksazoller sentezlenmiş antistafilokokal aktiviteleri incelenmiştir. Anilinobenzimidazol türevleri çok güçlü antistafilokokal aktivite gösterirken, 2-anilinobenzotiyazol ve benzoksazol türevleri aktivite göstermemiştir (Ozden, Atabey, Yıldız, & Goker, 2008).



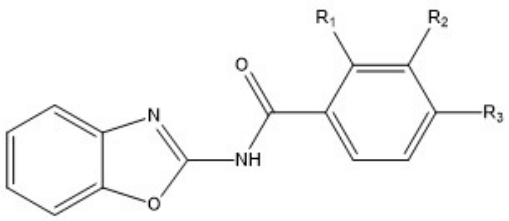
Şekil 3.25 Sübstitüe 2-anilinobenzimidazoller, benzotiyazoller ve benzoksazoller

Bir dizi 2-benzilsülfanil türevi benzoksazoller sentezlenmiş ve antitüberküloz aktiviteleri incelenmiştir. Aktivitenin benzilsülfanil halkasının ikinci pozisyonuyla ile ilgili olduğu, fenil halkası üzerindeki sübstitüentlerin aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir. İki nitro grubu ve tiyoamid grubunun benzilsülfanil halkası üzerine sübstitüe olmasının, pozisyondan bağımsız olarak antimikobakteriyel aktiviteyi arttırdığını bildirmişlerdir. Bu nedenle, iki nitro grubu sübstitüentinin bugüne kadar tanımlanan en iyi sübstitüent olduğu raporlanmıştır (Kliomesova, Koci, Waisser, Kaustova, & Mollmann, 2009).



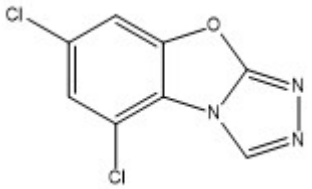
Şekil 3.26 2-benzilsülfanil türevi benzoksazoller

2-Hidroksi anilin ile *N*-(bis-metilsülfanilmetilen)amidlerin siklizizasyon reaksiyonundan 12 adet benzoksazol amidler hazırlanmış ve hazırlanan bileşiklerin 4 tanesinin in vitro antifungal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Kim B. J., Kim, Kim, Choi, & Choo, 2010).



Şekil 3.27 Sübstitüe benzoksazol amidleri

Yeni bir sınıf 5,7-dikloro-1,3-benzoksazol türevleri, 5,7-dikloro-2-hidrazin-1,3-benzoksazol çekirdeğinin alifatik asitler, aktif metilen bileşikleri ve 1,2,4-triazoller, pirazoller ve triazin parçaları gibi seçici heterosiklik halka sistemlerini elde etmek için seçilen esterlerle reaksiyonundan sentezlenmiştir. Sitotoksik, antimikrobiyal, antioksidan ve antilipaz aktiviteleri için taranmışlardır. Bileşiklerden bazılarının önemli antimikrobiyal aktiviteler gösterdiği, bazılarının sitotoksik ajanlar ve güçlü enzim inhibitörleri olduğu bildirilmiştir (Jayanna, ve diğerleri, 2013).

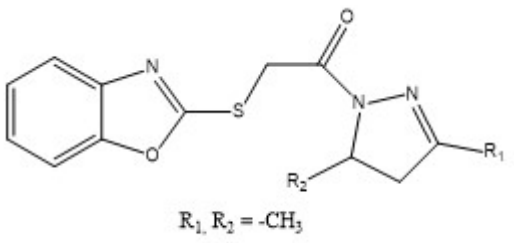


Şekil 3.28 5,7-dikloro-1,3- benzoksazol türevleri

3.4.2 Antikonvülsan Aktivite

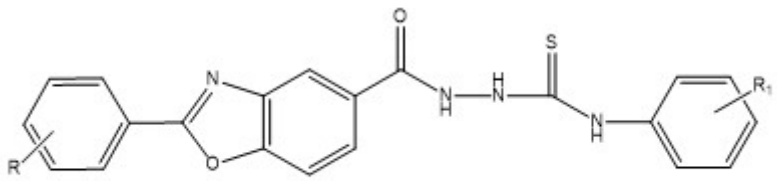
Son yıllarda, sübstitüe benzoksazol türevlerinin sentezi ve farmakolojik aktiviteleri üzerine oldukça zengin bir literatür verisi oluşmuştur. Sübstitüe benzoksazoller, düzlemsel ve kompakt yapısından dolayı çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptirler. Benzoksazollerin, literatür taraması sonucu antikonvülsan ajan sınıflarından biri olduğu bulunmuştur (Siddiqui , Sarafroz, Alam, & Ahsan, 2008).

Pujar ve arkadaşları tarafından sentezlenen 2-merkapto benzoksazol ve 2-merkapto benzimidazollerin in vivo antikonvülsan aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerin çoğu, pentilentetrazol kaynaklı konvülsiyonlara karşı koruma yeteneği göstermişlerdir. Türevlerden bazıları standarda kıyasla maksimum aktivite sergilemiştir (Pujar, Synesh, Purohit, Srinivasalu, & Udupi, 2008).



Şekil 3.29 2-Merkapto benzoksazol ve 2-merkapto benzimidazol

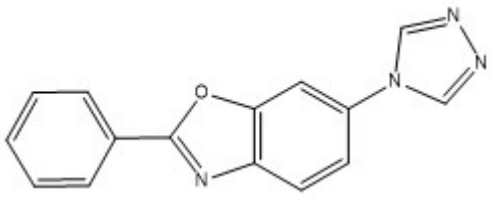
Asetik asit-asetik anhidrit karışımı içerisindeki aluminyum nitratın metil-*p* hidroksibenzoat ile reaksiyonundan 4-karbometoksi-2-nitrofenol sentezlenmiş, sodyum ditionit ile reaksiyonundan 4-karbometoksi-2-aminofenol elde edilmiştir. 2-sübstitüe fenil-1,3-benzoksazol-5-karboksilatlar, 4-karbometoksi-2-aminofenol ile aromatik asitlerin susuz etanol içerisindeki refluks reaksiyonundan elde edilmiştir. Sentezlenen benzoksazol karboksilatlarının hidrazin hidrat ile refluks reaksiyonundan 2-fenil-1,3-benzoksazol-5-karbohidrazitler sentezlenmiş, fenil izotiyosiyanat ile susuz etanol içerisindeki 2-4 saatlik refluks reaksiyonundan *N*-sübstitüe fenil-2-[(2-sübstitüe fenil-1,3-benzoksazol-5-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamidler elde edilmiştir. 5-karbometoksi benzoksazol türevleri antikonvülsan ve nörotoksisite etkileri açısından incelenmiş ve önemli antikonvülsan aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Siddiqui , Sarafroz, Alam, & Ahsan, 2008).



R = H, 2-Cl, 4-Cl, 4-Br
R_1 = H, OCH_3, 4-OCH_3, 2-CH_3, 3-CH_3, 4-CH_3

Şekil 3.30 5-Karbometoksi benzoksazol türevleri

Organik asitler ile 2-amino-5-nitrofenolün polifosforik asit varlığında reaksiyonundan sübstitüe-6-nitrobenzo[*d*]oksazol türevleri elde edilmiş, nitro grubu Fe/HCl ile indirgenmiş 2-sübstitüebenzo[*d*]oksazol-6-amin türevleri sentezlenmiştir. Dimetoksi-N,N-dimetilmetanamin, asetonitril içerisinde ki formohidrazid çözeltisine eklenir. Bu çözeltinin asetonitril içerisindeki 2-sübstitüebenzo[*d*]oksazol-6-amin türevleri ile katalizör olarak asetik asit varlığında ki reaksiyonundan 2-sübstitüe-6-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzo[*d*]oksazoller sentezlenmiş, antikonvülsan etki ve nörotoksisiteleri incelenmiştir. 2-fenil-6-(4*H*-1,2,4-triazol-4 il)benzo[*d*]oksazolü en aktif olan ve en düşük toksisiteye sahip bileşik olarak bildirmişlerdir (Wei, Guan, Jia, & Chai, 2009).

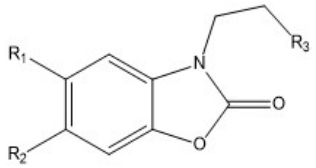


Şekil 3.31 2-Sübstitüe-6-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)benzo[*d*]oksazolleri

3.4.3 Antiinflamatuvar ve Analjezik Aktivite

Benzoksazolinon halkası, analjezik ve antiinflamatuvar ajanlar olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Analjeziyi önlemek için umut verici bir grup haline gelmiştir. 5-Kloro-2-benzoksazolinon bu çalışmalar sırasında iyi bir kas gevşetici olarak bulunmuştur (Koksal, Gokhan , Kupeli, Yesilada, & Erdogan, 2007).

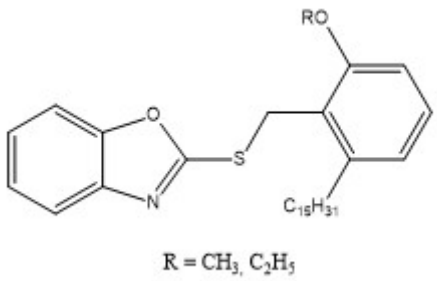
Ondört yeni 3-[(2-(2-ve/veya 4-piridil)etil)]benzoksazolinon türevi bileşik 2-ve/veya 4-vinilpiridin ile uygun benzoksazolinonların reaksiyonundan sentezlenmiş ve sentezlenen türevlerin analjezik aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerden iki tanesi hariç, tüm yeni türevler aspirinden daha yüksek analjezik aktivite göstermiştir. Bu nedenle bileşikler antiinflamatuvar aktiviteleri açısından taranmıştır. Araştırılan türevler arasından altı tanesi yüksek antiinflamatuvar aktivite göstermiştir. Sentezlenen tüm benzoksazolinon türevleri, indometazine kıyasla daha yüksek antiinflamatuvar aktivite göstermiş, halkanın 6.pozisyonunda sübstitüent içermeyen bileşiklerin, sentezlenen diğer türevlere göre önemli ölçüde daha aktif olduğu bildirilmiştir (Safak , Erdogan, Palaska , Sunal, & Duru, 1992).



Şekil 3.32 3-(2-piridiletil)benzoksazolon

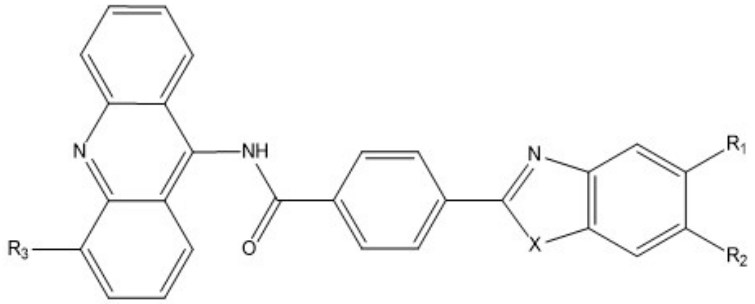
Anakardik asidin $(R)_sSO_4$ (R=Me/Et), K_2CO_3, aseton içerisindeki reaksiyonundan ester türevleri elde edilmiş, esterler $LiAlH_4$, THF varlığında 2-metoksi-6-pentadesil benzil alkole indirgenmiştir. Elde edilen sübstitüe benzil alkollerin tiyonil klorür ile reaksiyonun ardından sübstitüe 2-merkapto benzimidazol, 2-merkapto benzotiyazol ve 2-merkapto benzoksazoller elde edilmiştir. Kondenzasyon

reaksiyonlarından bir dizi 2-[[2-alkoksi-6pentadesilfenil)metil]tiyo]-1*H*-benzimidazol/benzotiyazol ve benzoksazol türevleri sentezlenmiş ve antiinflamatuvar aktiviteleri araştırılmıştır. Bu bileşikleri antiinflamatuvar aktiviteleri açısından mükemmel adaylar olarak sunmuşlardır (Paramashivappa, Kumar, Subba Rao, & Srinivas Rao, 2003).



Şekil 3.33 2-[[2-Alkoksi-6-pentadesilfenil(metil)]tio]-1H benzoksazol

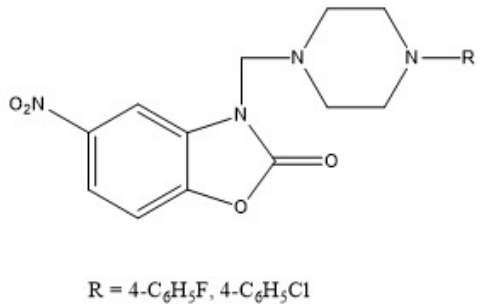
N-(akridin-9-il)-4-(benzo[*d*]imidazol/oksazol-2-il) benzamidler, benzoksazol veya benzimidazol türevleri ile 9-amino akridin türevlerinin metanol veya tetrahidrofuran içerisindeki 48 saatlik rekluks reaksiyonundan kondenzasyon ürünleri sentezlemiştir. Bu bileşiklerin antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Sondhi, Singh, Kumar, Lozach, & Meijer, 2006).



Şekil 3.34 *N*-(Akridin-9-il)-4-(benzo[*d*]imidazol/oksazol-2-il) benzamidler

4-nitro-2-aminofenol ve 1,1'-karbonildiimidazol reaksiyonundan 5-nitro-1,3-benzoksazol-2(3*H*)-on sentezlenmiş, bu türevlerin arilpiperazin türevleri ile formaldehit içerisinde Mannich reaksiyonundan %61-85 verimlerle 5-nitro-3-piperazinometil-2-benzoksazolinonlar elde edilmiştir. Sentezlenen türevlerin antiinflamatuvar aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen bileşiklerin analjezik

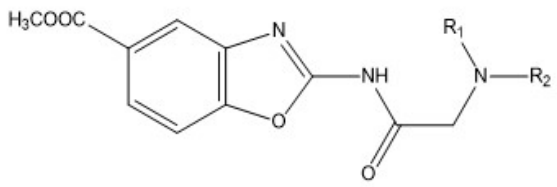
aktivitesi, antiinflamatuvar aktivitelesinden daha yüksek bulunmuştur (Koksal, Gokhan , Kupeli, Yesilada, & Erdogan, 2007).



R = 4-C_6H_5F, 4-C_6H_5Cl

Şekil 3.35 5-nitro-3-piperazinometil-2-benzoksazolinonlar

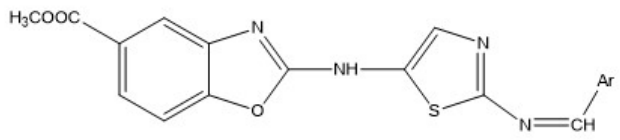
Metil-3-amino-4-hidroksibenzoattan başlayarak etil-2-{(2-(dialkilamino) asetamido)}-benzoksazol-5-karboksilatların sentezini gerçekleştiren Ampati ve arkadaşları, bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin, seçici COX-2 inhibisyonu için mükemmel adaylar olduklarını bildirmişlerdir (Ampati, Vidyasagar, Swathi, & Sarangapani, 2010).



Şekil 3.36 metil-2-{(2-(Dialkilamino)asetamido)}-benzoksazol-5-karboksilat türevleri

Sübstitüe fenol türevlerinin alüminyum nitrat ile asetik asit-asetik anhidrit (1:1) karışımı içerisindeki reaksiyonundan metil-3-nitro-4-hidroksibenzoat türevleri elde edilmiş, nitro grubun indirgenme ürünü olarak metil-3-amino-4-hidroksibenzoat türevleri sentezlenmiştir. Metil-3-amino-4-hidroksibenzoatın siyonejen bromür ile reaksiyonundan metil-2-aminobenzoksazol-5-karboksilat türevleri elde edilmiştir. Metil-2-aminobenzoksazol-5-karboksilat ile kloroasetil klorür karışımının kuru benzen içerisinde su banyosundaki refluks reaksiyonundan metil-2-(2-kloroasetamido)benzoksazol-5-karboksilat türevleri sentezlenmiştir. Metil-2-(2-kloroasetamid) benzoksazol-5-karboksilat ve tiyoürenin, susuz alkol .ile

mikrodalga fırında reaksiyonundan metil 2-(2-aminotiyazol-4-ilamino)benzoksazol-5-karboksilat türevleri elde edilmiştir. Metil-2-(2-aminotiyazol-4-ilamino)benzoksazol-5-karboksilat ile uygun aromatik aldehitlerin mikrodalga fırında reaksiyonundan metil 2-(2-(arilidenamino)tiyazol-4-ilamino) benzoksazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler COX-2 inhibisyonu göstermiştir (Srinivas, Sagar, & Sarangapani, 2010).



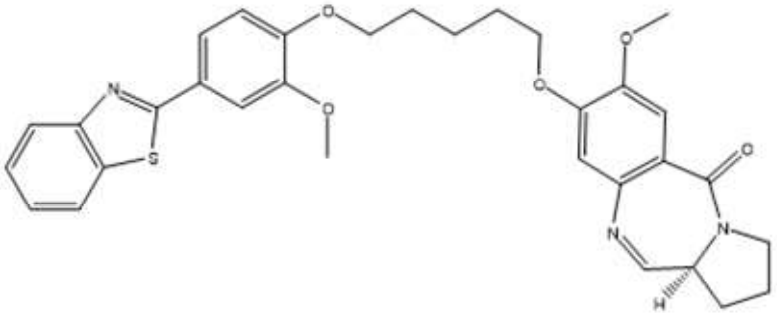
Şekil 3.37 Metil 2-(arilidenamino)benzoksazol-5-karboksilat türevleri

3.4.4 Antikanser Aktivite

Benzoksazolon heterosikleri, sert bir platformda yan zincir değişiklerine izin verirken, kimyasal modifikasyonlar için yüksek esnekliğe sahiptir. Bu yeteneği nedeniyle, benzoksazolon çekirdeği çok geniş terapötik uygulamalara sahiptir Benzoksazolon halkasında azot atomunun üçüncü pozisyonunda türevlendirilmesi ilgi çekicidir, çünkü bu atomun elektronik özellikleri biyolojik aktivite için belirleyicidir. Piperazin parçası içeren azot heterosikleri, güçlü kemoterapötik ajanlar olarak tanımlanmıştır (Murty, ve diğerleri, 2011).

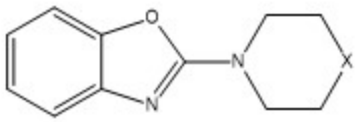
2 nitro benzoik asit ile L-prolin metil ester hidroklorürün $SOCl_2$ ile benzen içerisinde oda sıcaklığında sürdürülen reaksiyonundan nitro ester türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiğin ester grubu DIBAL-H ile aldehite indirgenmiştir. Aldehit grubu TMSCl/ EtSH ile korunmuş, benzil grubununda uzaklaştırılması ile (2*S*)-*N*-(4-hidroksi-5-metoksi-2-nitrobenzoil) pirolidin-2-karboksaldehit dietiltiyoasetal elde edilmiştir. Metanol içerisinde $SnCl_2.2H_2O$ ile refluks reaksiyonundan nitrotiyoasetal ara ürünleri indirgenmiş aminotiyoasetaller sentezlenmiştir. $HgCl_2$–$CaCO_3$ ile CH_3CN–H_2O(4:1) içerisinde tiyol koruma grubu uzaklaştırılmıştır. Elde edilen ürünün 2-[4-(n-alkiloksi)-fenil)benzotiyazoller, 2-[4-(n-alkiloksi)-fenil) benzoksazoller ve bromoalkoksiamido benzotiyazoller ile KI, K_2CO_3 varlığında aseton içerisindeki 24 saatlik reaksiyonundan benzotiyazol ve benzoksazol bağlı pirolo benzodiazepin

konjugatları sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir (Kamal, Reddy, Naseer, & Ramaiah, 2010).



Şekil 3.38 Benzotiyazol ve benzoksazol bağlı pirolo benzodiazepin konjugatları

Benzoksazol ve benzoksazolon türevleri içeren yeni bir siklik amin serisinin sentezi ve sitotoksik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. 2-siklik amin-1,3-benzoksazol, 5-kloro-3-(3-kloropropil)-1,3-benzoksazol-2(3*H*)-on ve 3-[3-(siklik amino)-propil]-1,3-benzoksazol-2(3*H*)-on'lar sentezlenmiştir. Benzoksazol çekirdeğine siklik aminin etkisini incelemek üzere yeni sentezlenen bileşikler, dört insan kanser hücre hattına karşı sitotoksik etkileri açısından değerlendirilmiştir. Benzoksazol halkasının ikinci ve üçüncü pozisyonundaki sübstitüentin kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkileri incelenmiştir (Murty, ve diğerleri, 2011).

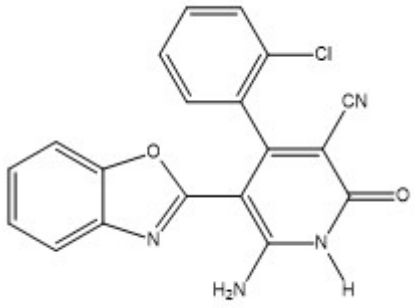


Şekil 3.39 2-Sübstitüe-1,3-benzoksazol

3.4.5 Herbisidal Aktivite

2-siyanometil benzoksazoller ve türevlerinin sahip olduğu geniş biyolojik aktivite spektrumlarından dolayı farmasötik ve tarımsal alanlarda önemli rollere sahiptirler. Bu halka sistemlerinin herbisitler, bakterisitler, fungisitler, antiviral ve antimikrobiyal ajanlar gibi çok çeşitli alanlarda kullanıldığı bilinmektedir. Bu nedenle, geniş biyolojik ve yüksek kimyasal aktivitelerinden dolayı 2-siyanometil benzoksazol türevleri haşere kontrolü alanında bir herbisit ajanı olarak büyük ilgi görmektedir (Youssef, Sherif, Elkady, & Hamouda, 2010).

6-amino-5-(benzoksazol-2-il)-4-aril-3-siyanopiridin-2-(1*H*)-tiyonlar sentezlenmiş, sentezlenen bileşiklerin herbisit aktivitesi incelenmiştir (Youssef, Sherif, Elkady, & Hamouda, 2010).

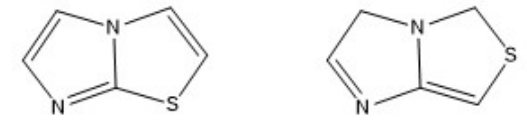


Şekil 3.40 6-Amino-5-(benzoksazol-2-il)-4-aril-3-siyanopiridin-2-(1H)-tiyon

4
İMİDAZOTİYAZOL

4.1 İmidazotiyazol

Heterosiklik bileşikler tüm canlı hücrelerin metabolizmalarında önemli rollere sahiptirler. Bu bileşikler genellikle en az bir heteroatom içeren beş veya altı üyeli halkalar olup, çoğu zaman diğer halka ile kaynaşmış durumda bulunurlar. Kaynaşmış heterosiklik bileşikler ilaç kimyası alanında antikanser, antiinflamatuvar, antioksidan, antiviral ve antimikrobiyal gibi çok farklı fizyolojik aktivitelere sahiptirler. Azot ve kükürt içeren heteroaromatik bileşikler arasında imidazo[2,1-*b*]tiyazoller, imidazo [1,2-*c*]tiyazoller ve türevleri biyolojik olarak aktif olduğu bilinen ve tıbbi kimyada önemli bir yere sahip olan bileşiklerdir. Çeşitli hastalıklar bu terapötik maddelerle etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Köprü başı azot atomu içeren kaynaşmış beş üyeli heterosiklik halkalar arasında **Levamizol** en popüler ticari türevdir. İmmün yanıt düzenleyiciler olarak adlandırılan bir sınıfa ait Levamizol antelmintik özelliklerinin yanı sıra, immün modüle edici ve immün stimüle edici ve kanser adjuvan tedavisinde kullanılır. Levamizolün biyolojik önemi, imidazotiyazoller gibi yapısal olarak ilişkili aromatik heterosikliklerin incelenmesi konusunda birçok araştırmacının ilgisini uyandırmıştır (Abdulla, Mohan, Thaipparambil, & Anilkumar, 2020), (Fascio, Errea, & D'Accorso, 2015).

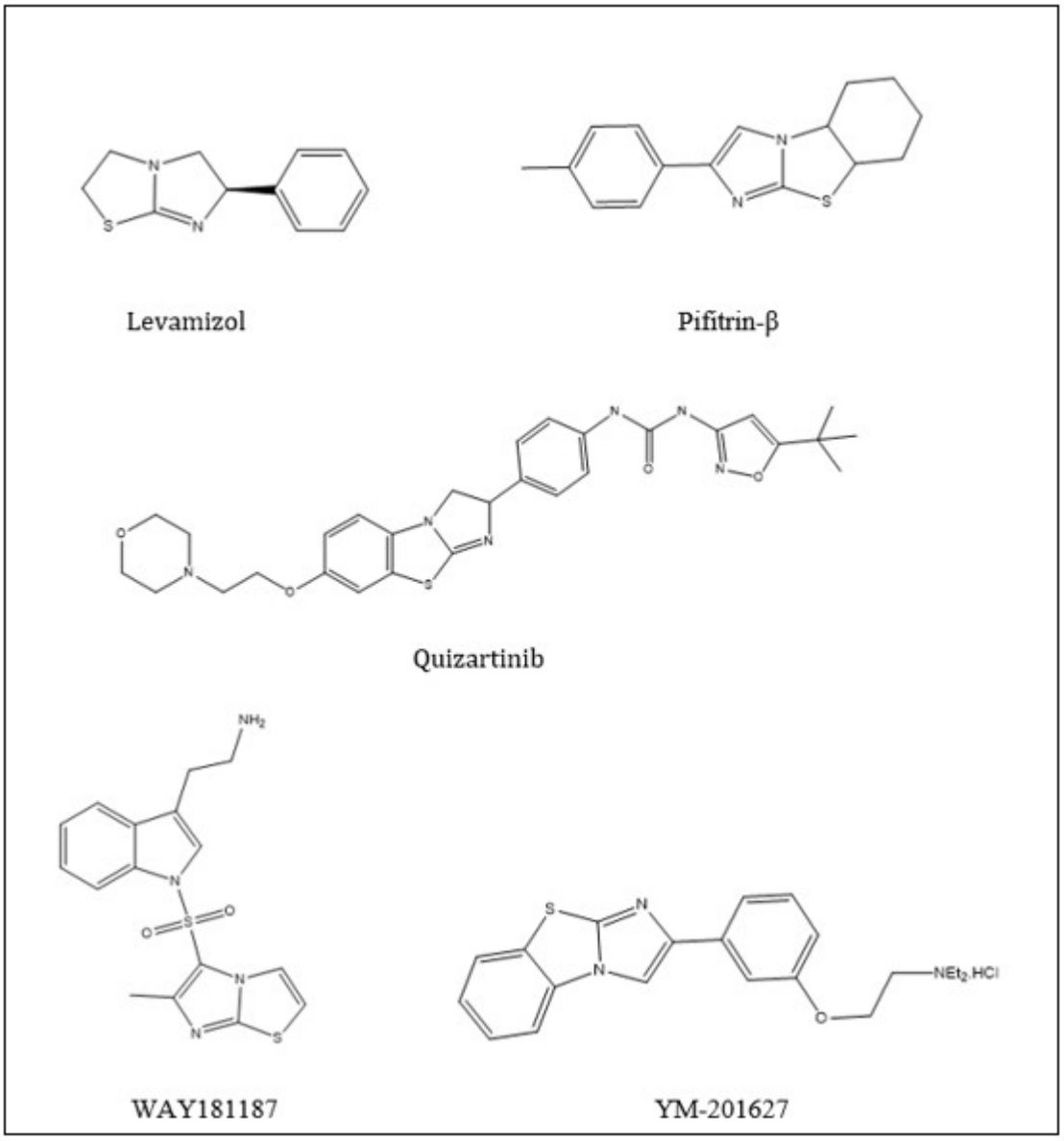


Şekil 4.1 İmidazotiyazol çekirdeğinin yapısı

Levamizol en önemli imidazotiyazol bileşiği olmasından dolayı imidazotiyazol sentezi organik kimyada büyük önem taşımaktadır. İmidazotiyazoller ve türevleri, çok bileşenli reaksiyonlar (MCR), geçiş metali katalizli reaksiyonları, görünür ışık reaksiyonları, regioselektif reaksiyonlar, GroebkeBlackburn-Bienayme-Reaksiyonu (GBBR), oksidatif siklizasyon, Claisen-Schmidt kondenzasyonu, mikrodalga destekli

yeşil kimya reaksiyonları, halka açma ve halka kapama reaksiyonları ile sentezlenebilir (Abdulla, Mohan, Thaipparambil, & Anilkumar, 2020).

Yapısında imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası taşıyan ilaç molekülleri; Levamizol, Pifitrin-β, Quizartinib, WAY181187, YM-201627 Şekil 4.2'de görülmektedir (Abdulla, Mohan, Thaipparambil, & Anilkumar, 2020)



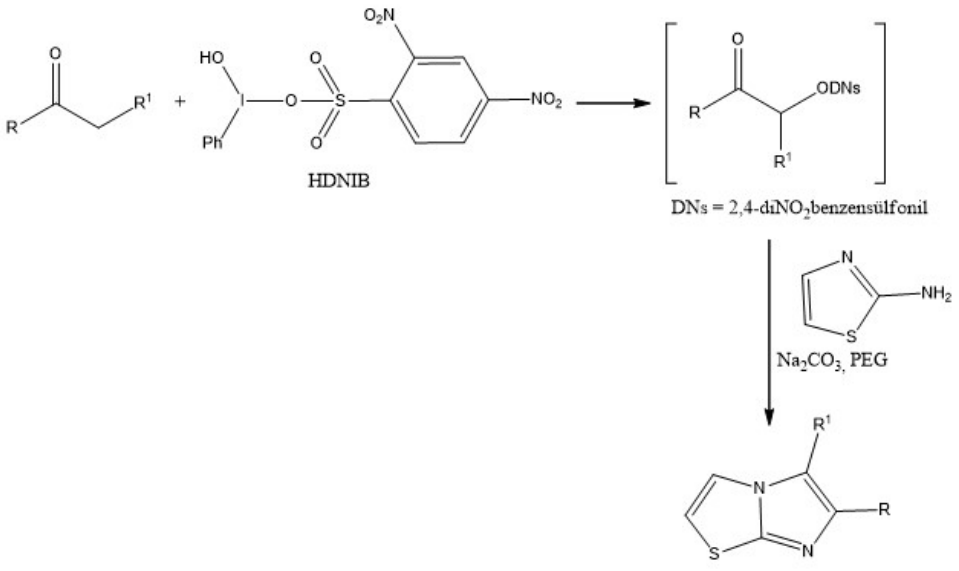
Şekil 4.2 Bazı önemli imidazotiyazol içeren ilaçlar

4.2 İmidazotiyazol Sentez Yöntemleri

4.2.1 2-Aminotiyazollerden Sentezi

İmidazotiyazollerin sentezi için kullanılan en önemli sentez yolağı 2-aminotiyazoller ile α-haloketonların reaksiyonlarıdır. α-haloketonlar ticari olarak temin edilebilen ve kolayca sentezlenebilen bileşiklerdir. Bu nedenle sıklıkla tercih edilen substratlardır. Aşağıda 2-aminotiyazol başlangıç maddelerinin çeşitli substratlar ile farklı reaksiyon koşulları ve sıcaklıklarında gerçekleştirilen imidazotiyazol sentezi literatürlerine örnekler sunulmuştur.

PEG-400 içerisindeki *o*-benzensülfonilketon çözeltisine, hidroksi-(2,4-dinitrobenzensülfoniloksi)iyodo]benzen (HDNIB) ilave edilir ve 1 saat boyunca 60° C'de karıştırılır. 1 saat sonunda reaksiyon karışımı üzerine 2-aminotiyazol ve sodyum karbonat ilave edilir ve reaksiyon 30 dakika boyunca 80 °C'de karıştırılır. Süre sonunda reaksiyon karışımı Et_2O ile ekstrakte edilir. Kalan PEG süspansiyonu süzülür ve toplanan eter fazları basınç altında uçurulur. PEG 400 ile çok farklı ketonlar kullanılarak 2-aminotiyazol türevlerinden imidazotiyazoller sentezlenir (Fang-Wen, Rei-Sheu, Huey-Min, Iou-Jiun, & Ling-Ching, 2011).

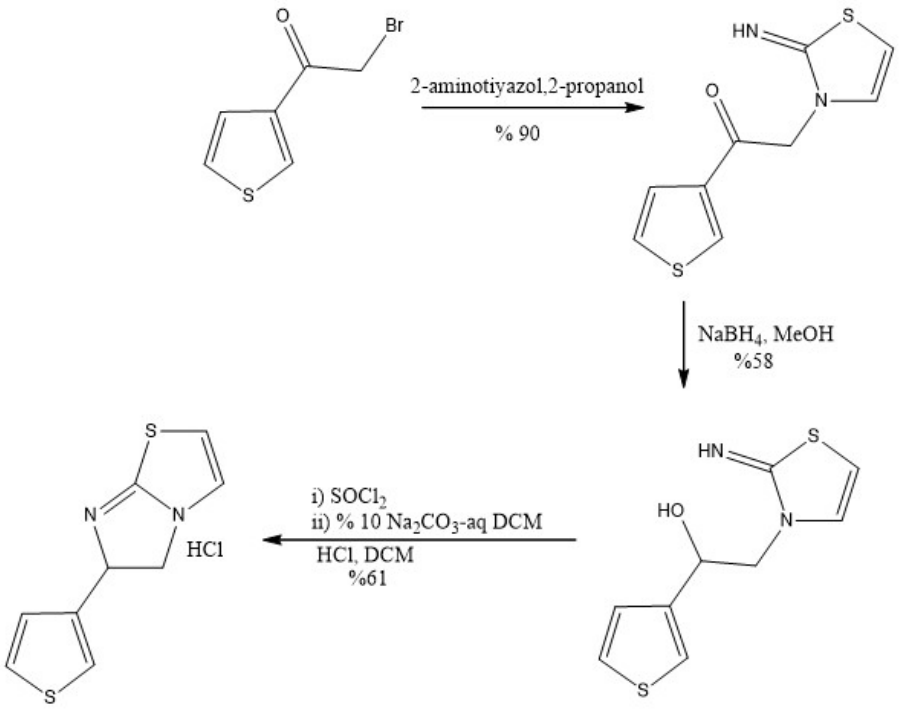


Şekil 4.3 HDNIB kullanımı ile imidazotiyazol sentezi

İmidazotiyazol sentezinin her basamağı ayrı ayrı gerçekleştirilebilir. İlk basamakta oda sıcaklığında nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu ile *N*-3-alkillenmiş türevlerin

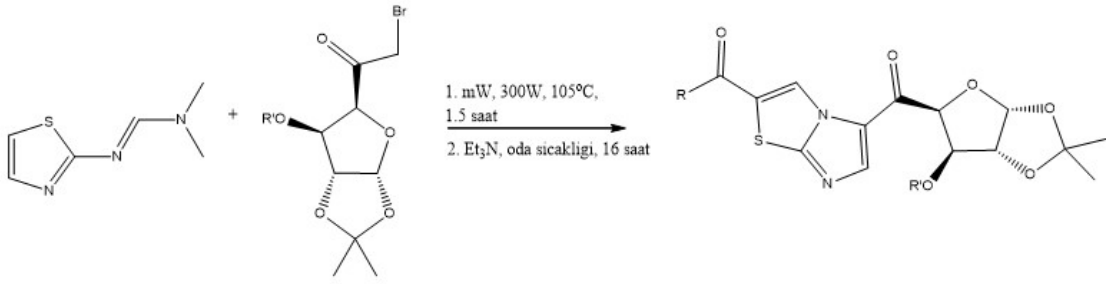
izolasyonu sağlanır. İkinci basamakta uygun çözücü içerisinde geri soğutucu altında imidazotiyazol türevleri elde edilir.

2-bromo-3-il(tiyofen)-1-etanon ile 2-aminotiyazolün 2-propanol içerisindeki nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonundan ilk basamakta %90 verimle 2-(2-imino-1,3-tiyazol-3(2*H*)-il)-1-(tiyofen-3-il)etanon sentezlenir. $NaBH_4$ ile sekonder alkole %58 verimle indirgenir. Elde edilen sekonder alkolün 2 basamaklı siklizasyon reaksiyonu ile sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller %61 verimle elde edilir (Chang, ve diğerleri, 2011).



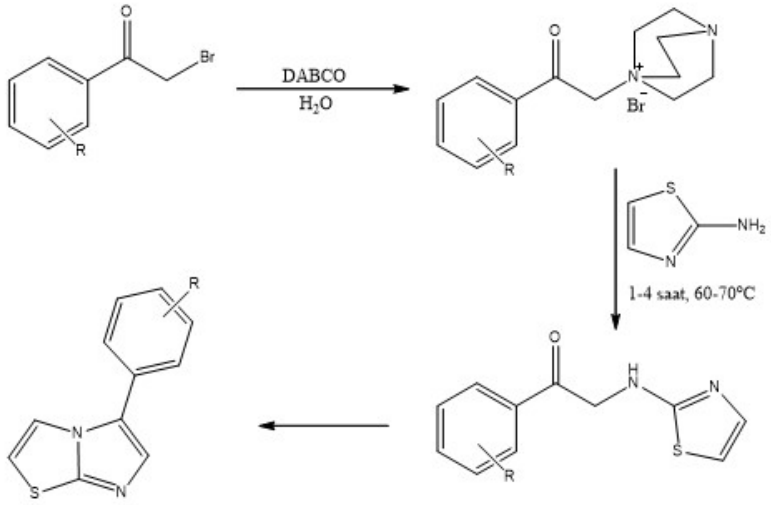
Şekil 4.4 İki basamaklı imidazotiyazol sentezi

2-Aminotiyazol halkasındaki primer aminin α-bromoketonlara karşı reaktivitesi yüksektir. Azot grubunun dimetilamidin grubu ile reaksiyonu sonucu amin grubunun reaktivitesi maskelenerek imidazotiyazol halkasının 5 nolu karbonunda keton ve ester sübstitüentleri regioselektif olarak elde edilebilir (Barradas, Errea, D'Accorso, Sepulveda, & Damonte, 2011).



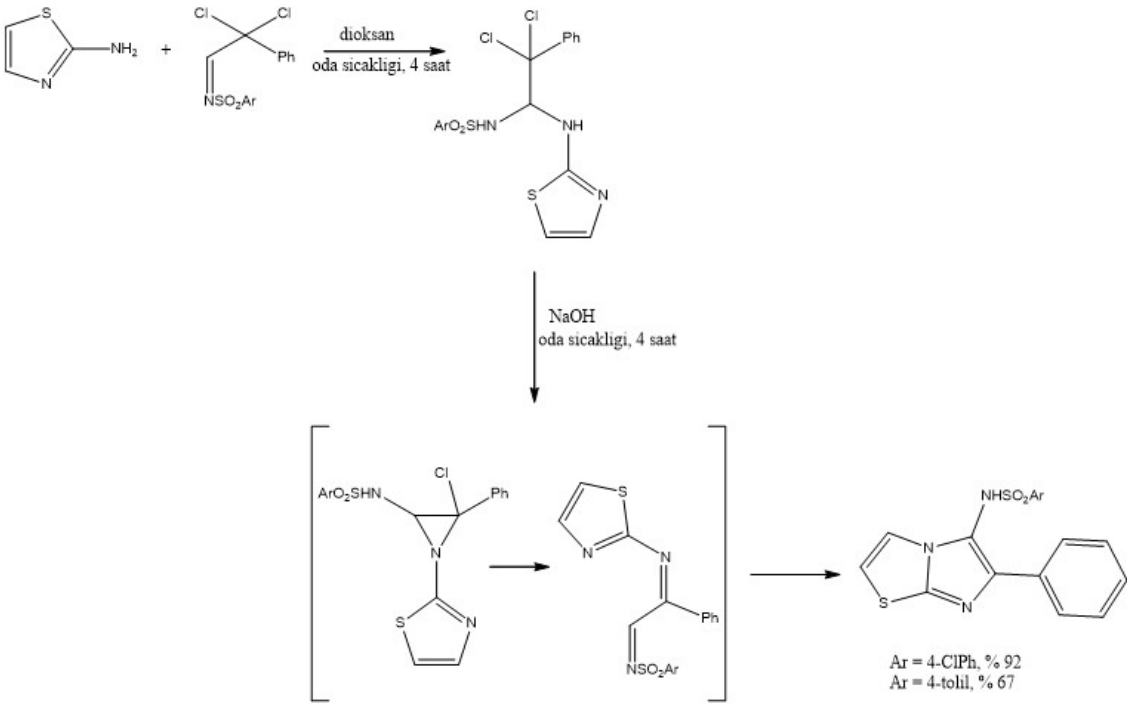
Şekil 4.5 Dimetilamidin grubu kullanımı ile imidazotiyazol sentezi

α-haloketonun 1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan (DABCO) ile reaksiyonundan elde edilen ürünün 2-aminotiyazol ile 60-70 °C'de 1-4 saat süren reaksiyonundan 5-aril imidazotiyazoller %90'a yakın verimlerle sentezlenir (Bangade, Reddy, Thakur, Babu, & Meshram, 2013).



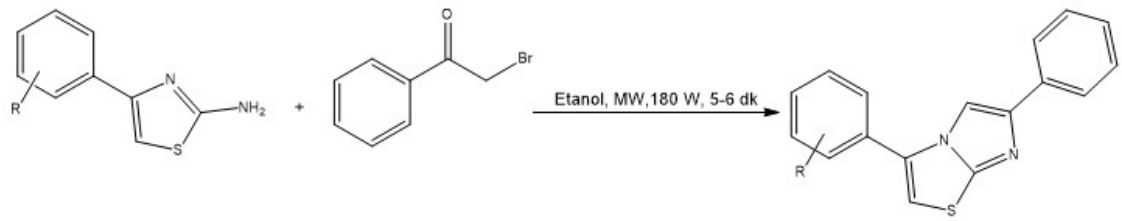
Şekil 4.6 DABCO'nun kullanımı ile imidazotiyazol sentezi

2-Aminotiyazol ile *N*-(2,2-dikloro-2-feniletiliden)benzen sülfonamidin dioksan içerisinde oda sıcaklığında 4 saat süren reaksiyondan azometin grubuna nükleofilik katılma ürünleri elde edilir. İkinci basamakta alkali varlığında siklizasyon reaksiyonu ile ara ürünler izole edilmeden hedef heterosiklik bileşiklerin sentezi gerçekleştirilir. Tek-kap reaksiyonu ile iki basamakta 5-amino-6-fenil imidazotiyazol türevleri sentezlenir (Rozentsveig, ve diğerleri, 2013).



Şekil 4.7 5-Amino-6-fenil imidazotiyazol sentezi

4-Aril-1,3-tiyazol-2-amin etanolik çözeltisi ile 2-bromo-1-feniletanonun 100 °C'de basınç tüpü içerisinde mikrodalga reaktörde kondenzasyon–siklizasyon reaksiyonundan 5-6 dakika içerisinde 3,6-difenilimidazo[2,1-*b*]tiyazoller sentezlenir (Koppireddi, ve diğerleri, 2014).



Şekil 4.8 Mikrodalga destekli imidazotiyazol sentezi

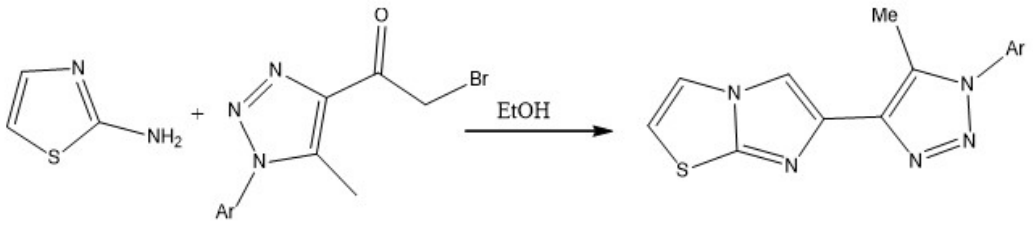
İmidazotiyazol sentezinde çözücü olarak DMSO kullanıldığında 5 nolu karbonda bromlama gözlemlenir. Yöntem DMSO tarafından HBr tuzunun oksidasyonu yoluyla üretilen bromodimetilsülfonyum iyonu kullanılarak imidazotiyazol halkasının 5 nolu karbon atomunda gerçekleşen elektrofilik aromatik brominasyon reaksiyonunu içerir. Bu metodoloji aynı zamanda ilgili imidazoheterosiklerin sentezi için uygulanabilirdir. 2-aminotiyazol ile 2-bromo-1-(3-

metoksifenil)etanonun DMSO içerisinde mikrodalga reaktörde 100 °C'de 20 dakikada sürdürülen reaksiyondan elde edilen reaksiyon ürünü %65 verimle 5-bromo-6-aril türevleridir (Shashikant, Malcolm, Rajiv, S. Mohana, & Abhijit , 2014).



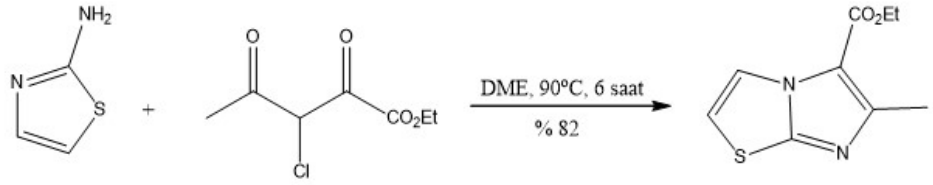
Şekil 4.9 Çözücü olarak DMSO kullanımı imidazotiyazol sentezi

2-Aminotiyazol ile 2-bromo-1-(5-metil-1,2,3-triazol-4-il)etanonların etanol içerisinde 6-8 saatlik refluks reaksiyonu sonucu çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır. Ayrılan katı hidrobromür tuzu filtrelenir ile soğuk etanol ile yıkanır, kurutulur. Hidrobromür tuzu soğuk sulu sodyum karbonat çözeltisi ile nötralizasyonu edilir, filtrelenir ve tek basamakta sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri elde edilir (Khidre, Abdel-Wahab, & Awad, 2016).



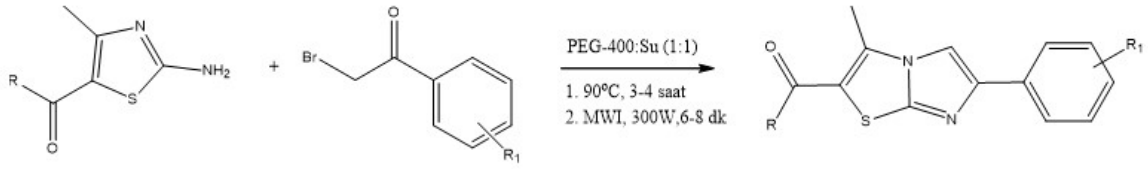
Şekil 4.10 Tek basamaklı imidazotiyazol sentezi

2-Aminotiyazoller ile 2-kloroasetilasetatların 1,2-dimetoksietan içerisinde 90 °C'de 6 saat süren kondenzasyon reaksiyonundan 2-metil-3-karboksilik ester türevleri gibi bi/trisiklik bileşikler %82 verimlerle elde edilir (Samala , ve diğerleri, 2016).



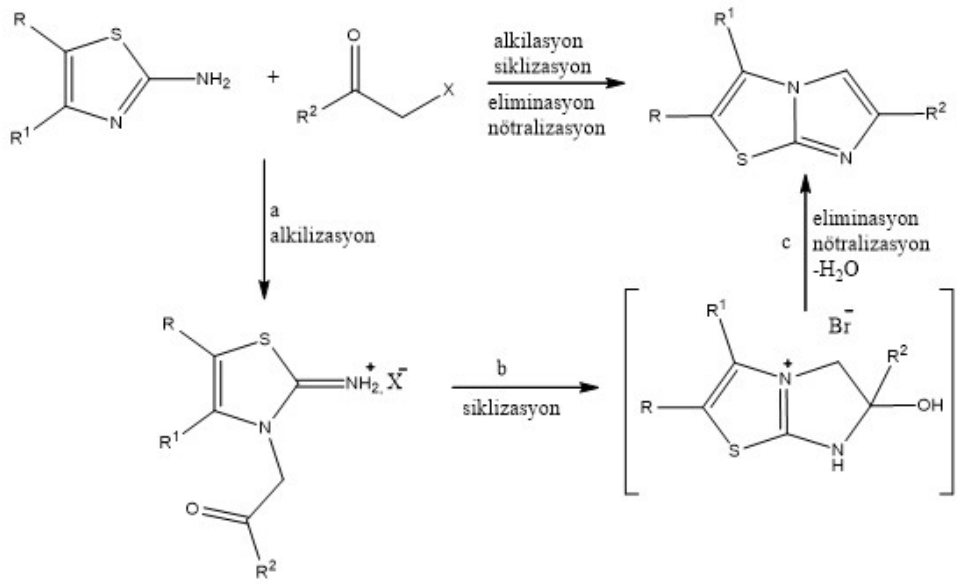
Şekil 4.11 2-Aminotiyazollerin kloroasetilasetat ile kondenzasyon reaksiyonu

1-(2-amino-4-metilltiyazol-5-il)etanon veya etil 2-amino-4-metiltiyazol-5-karboksilatların α-bromo arilketonlar (fenaçil ketonlar) ile polietilen glikol-400 (PEG-400) varlığında 300 W'de mikrodalga ışıma altında ve 90°C'de verimli, ucuz, biyolojik olarak parçalanabilir yeşil kimya reaksiyonları ile imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri sentezlenir (Vekariya, ve diğerleri, 2017).



Şekil 4.12 Yeşil kimya destekli yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol sentezi

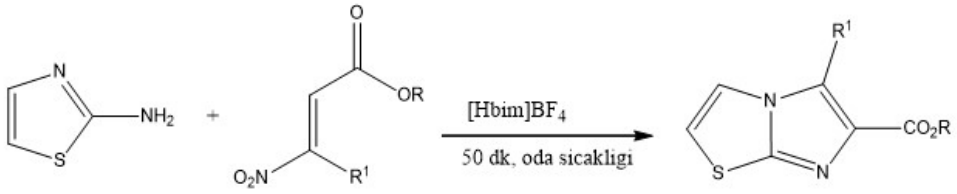
α-Haloketonun 2-aminotiyazol ile reaksiyonunda ilk olarak aromatik azot atomunun sp^3 halojenlenmiş karbon merkezi üzerine nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu gerçekleşir. Elde edilen amonyum tuzunun molekül içi halkalaşması ve 1 mol su çıkışı ile hedef ürün elde edilir (Buron, Hiebel, Merour, Ple, & Routier, 2018).



Şekil 4.13 2-Aminotiyazollerden imidazotiyazol sentezi

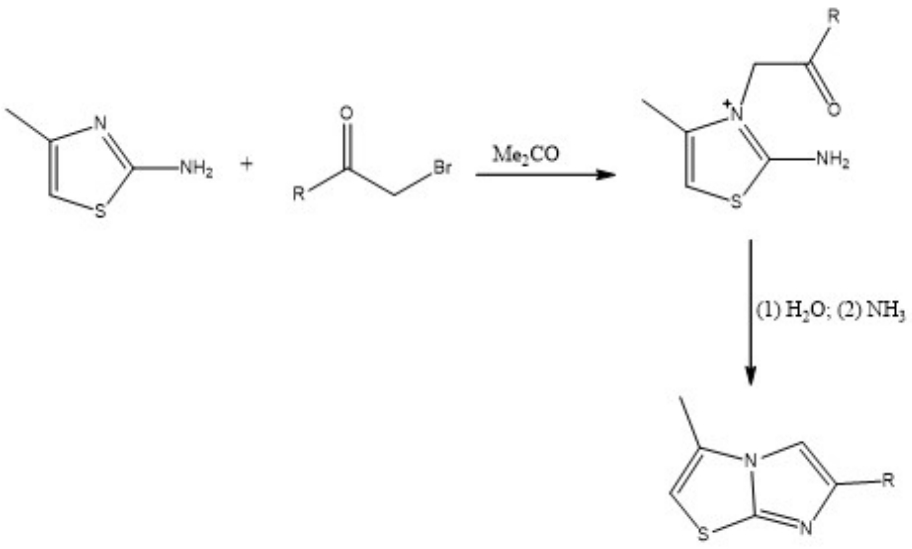
2-Aminotiyazol ile β-nitroakrilat türevlerinin oda sıcaklığında iyonik sıvı içerisinde çözücüsüz ve katalizörsüz oda sıcaklığında 50 dakika süren reaksiyonundan %70-

80 arası değişen verimlerle imidazotiyazol türevleri elde edilir (Buron, Hiebel, Merour, Ple, & Routier, 2018).



Şekil 4.14 2-Aminotiyazolün, β-nitroakrilat türevleri ile reaksiyonu

4-Metiltiyazol-2-amin ile α-bromo keton susuz aseton içerisinde oda sıcaklığında 12 saat karıştırılır, çökelti süzülür, dietil eter ile yıkanır ve havada kurutulur. Elde edilen 2-amino-4-metil-3-[2-aril(hetaril)-2-oksoetil]tiazolyum bromür ile su 4 saat refluks reaksiyonu yapılır, sıcak çözeltiye 15 ml %25 sulu amonyak ilave edilir ve karışım soğumaya bırakılır. Yağ fazı ayrılır ve ürün kristallendirilir. Bu prosedür ile nötralizasyon basamağı halka kapandıktan ve HX tuzu oluşumundan sonra gerçekleşir (Buron, Hiebel, Merour, Ple, & Routier, 2018).

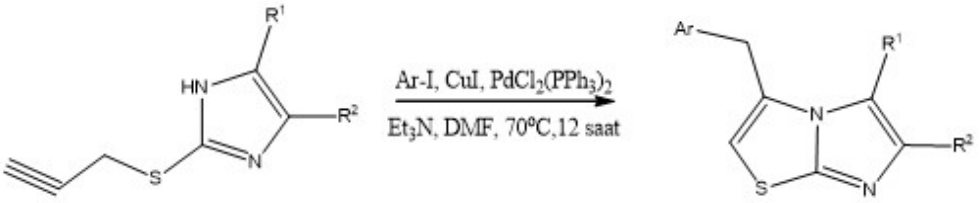


Şekil 4.15 HX tuz oluşumdan sonra imidazotiyazol sentezi

4.2.2 2-Tiyoimidazolden Sentezi

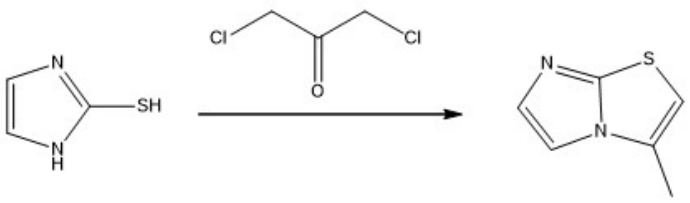
İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin sentezi için kullanılan en yaygın ikinci yöntem 2-tiyoimidazollerin kullanımıdır. Reaksiyon koşulları ve substratlar büyük ölçüde değişkenlik gösterir (Buron, Hiebel, Merour, Ple, & Routier, 2018).

S-Propargil imidazollerin bakır tuzları varlığında paladyum katalizli reaksiyonundan 3-arilsübstitüe imidazotiyazoller elde edilir. Reaksiyon koşullarının optimizasyonu için ilk olarak imidazoller ile *p*-iyodonitrobenzen reaksiyonlarında baz, çözücü ve katalizörün 70 °C'de etkileri incelenmiştir. Katalitik miktarda $PdCl_2(PPh_3)_2$ varlığında reaksiyon için farklı bazlar ve çözücüler incelenmiştir. Çözücü olarak dimetil formamid [DMF], dimetil asetamid [DMAC] ve *N*-metil pirolidon [NMP] denenmiş, DMF çözücü olarak optimize edilmiştir. Organik ve inorganik bazlar arasından Et_3N, diizopropiletilamin [DİEA], morfolin, pirolidin, K_2CO_3, KOH ve Cs_2CO_3 incelenmiş, Et_3N en verimli baz olarak belirlenmiştir. Paladyum katalizörünün miktarının reaksiyon süresine etkisi incelenmiş, artan miktarın reaksiyon süresini kısalttığı, ancak bazı türevlerde verimi arttırmadığı, düşük paladyum konsantrasyonun ise reaksiyon süresini uzattığını ve verimi azaltığını bildirmişlerdir. Optimum koşullar %5.0 mol $PdCl_2(PPh_3)_2$, %10 mol CuI baz olarak Et_3N, çözücü olarak DMF ve reaksiyon sıcaklığı olarak 70 ^oC belirlenmiştir (Bakherad, Keivanloo, Nasr-Isfahan, & Raeiss, 2010).



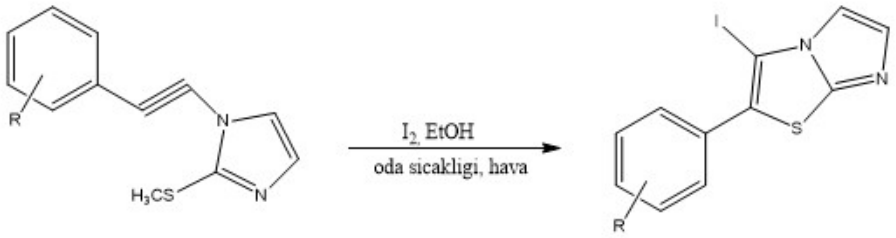
Şekil 4.16 Bakır tuzları varlığında paladyum katalizli reaksiyon

Nükleofilik tiyol atomu halka kapanma reaksiyonundan önce bir elektrofilik karbon atomu ile reaksiyona girebilir. 3-metil imidazotiyazoller katalitik faz transfer koşulları altında bu strateji ile sentezlenebilir. 2-merkaptoimidazol, katı K_2CO_3 ve katı KI, 18-taç-6 toluen süspansiyonuna 1,3-dikloroaseton ilave edilir. 12 saat refluks reaksiyonu sürdürülür, süzülür ve çözücü düşük basınç altında uçurulur. Hekzan ve etil asetat (1:1) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır (Beresneva, Belyakov, Abele, & Lukevics , 2011).



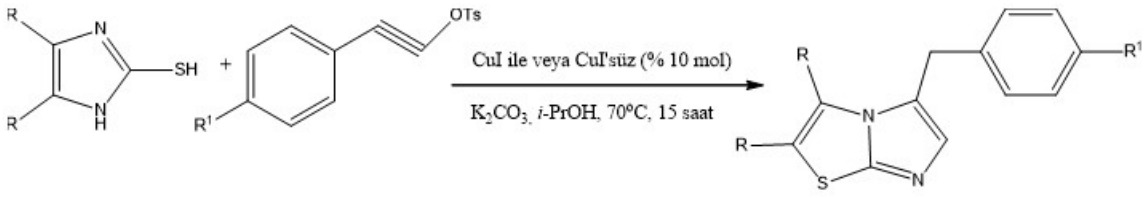
Şekil 4.17 3-Metil imidazotiyazoller sentezi

Etanol içerisindeki 2-tiyo-*N*-alkinilimidazol çözeltisine iyot ilave edilir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırılır. Doymus Na_2CO_3 çözeltisi ile reaksiyon karışımı söndürülür. Etil asetat ile ektrakte edilir. Tüm organik fazlar toplanır ve etil asetat fazı uçurulur. Tiyoeterlerin iyot varlığında intromoleküler elektrofilik siklizasyonu ile 3-iyodo imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri sentezlenir (Grimaldi, Godoi , Roehrs, Sperança , & Zeni, 2013).



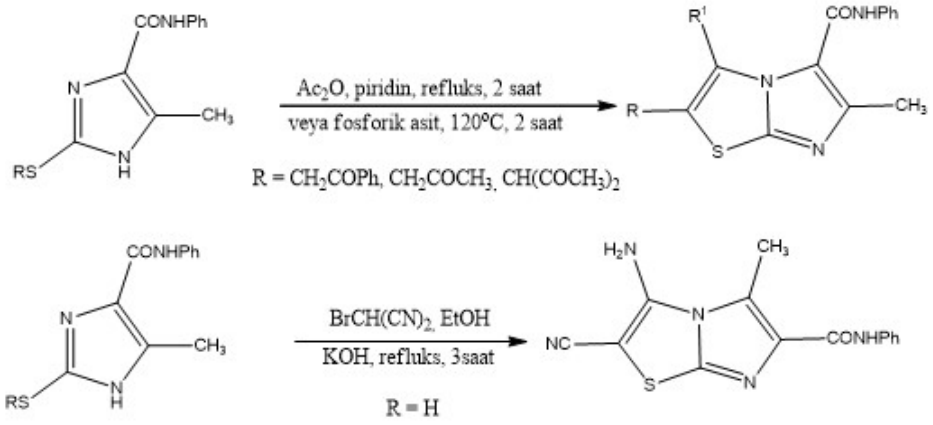
Şekil 4.18 2-Tiyo-*N*-alkinilimidazollerin iyot varlığında molekül içi reaksiyonu

Sübstitüe tiyazolo[3,2-*a*]benzimidazoller ve imidazo[2,1-*b*]tiyazollerin sentezi için geçiş metali içermeyen tek basamaklı seçici bir yöntem bildirilmiştir. Propargil tosilat ve 2-merkaptobenzimidazolün potasyum karbonat varlığında izopropil alkol içerisindeki reaksiyonundan %92'ye varan verimle 3-sübstitüe tiyazolo[3,2-*a*]benzimidazoller sentezlenirken, substrat olarak 2-merkaptoimidazol kullanılırsa 3-sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller %80'e yakın verimler ile elde edilir (Omar, Frey, Conrad, & Beifuss, 2014).



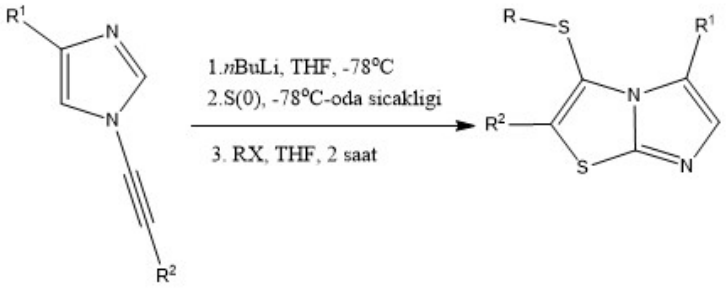
Şekil 4.19 2-Merkaptoimidazol ile tosilatlı proparjilik alkolün reaksiyonu

Tiyoimidazol türevlerinden başlanarak tetrasübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri sentezlenebilir. Asetik anhidrit kaynayan piridin içerisinde veya fosforik asit ile 120 ^{o}C' ye ısıtılarak, C-3 metil, aril veya C-2 metil keton türevleri başarılı bir şekilde elde edilir. Tiyol (R=H) ile bazik reaksiyon koşullarında bromomalononitril ile reaksiyona girdiğinde, daha bazik olan nükleofilik nitrojen atomuna saldırı gerçekleşir ve 3-amino-2-siyano-5-metil-imidazo[2,1-*b*]tiyazol-6-karboksanilid türevleri elde edilir (Faty, Gaafar , & Youssef, 2015).



Şekil 4.20 Tetrasübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri sentezi

İmidazollerin deprotonasyonu ve elementel kükürt ile tepkimesi ara ürün tiyoimidazollerin eldesi ile sonuçlanır. Siklizasyon, sülfür türevleri ile sübstitüsyon sonrası 2-aril-3-(S-alkil) imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri iyi verimlerle elde edilir (Buron, Hiebel, Merour, Ple, & Routier, 2018).

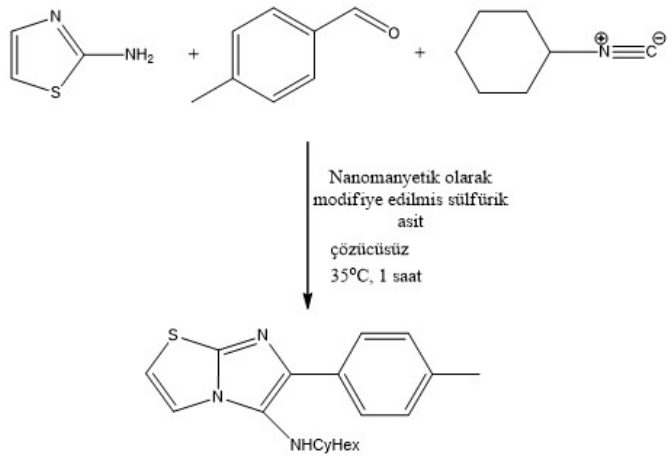


Şekil 4.21 2-Aril-3-(S-alkil) imidazo[2,1-*b*]tiyazol sentezi

4.2.3 Çok Bileşenli Reaksiyonlar

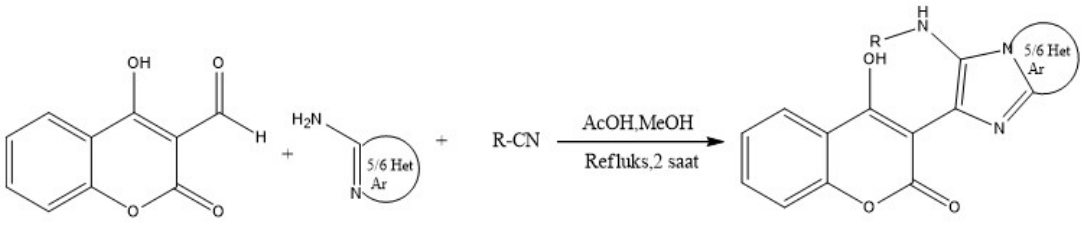
Çok bileşenli reaksiyonlar metodolojisi, farmasötik kimyada çeşitli çekirdeklerin sentezinde kullanılmaktadır. Beş veya altı üyeli aromatik aminler aldehitler ve izosiyanitler ile Ugi veya Groebke-Bienayme-Blackburn (GBBR) reaksiyonlarını verirler. Yüksek ısı olmadığı durumlarda heterosiklizasyon için Lewis veya Brønsted asidi gereklidir. Reaksiyon, bir aldehit ile beş veya altı üyeli aromatik aminlerin arasında imin oluşumu ile başlar ve izosiyanürlerin [4+1] elektrosiklizasyonu ile biter (Buron, Hiebel, Merour, Ple, & Routier, 2018).

Nanomanyetik olarak modifiye edilmiş sülfürik asit (Ɣ-Fe_2O_3@SiO_2-OSO_3H) kullanılarak solventsiz reaksiyonlar ile verimli imidazo[2,1-*b*]tiyazoller elde edilir (Rostamnia, Lamei, Mohammadquli, Sheykhan, & Heydari, 2012).



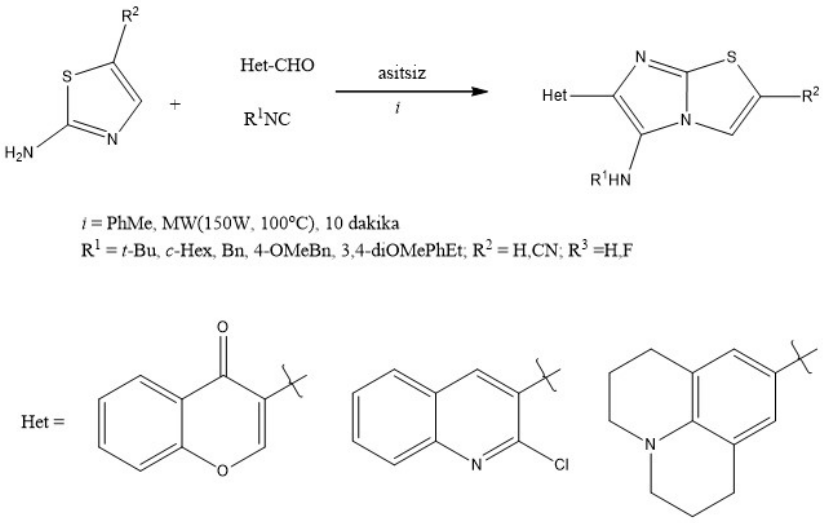
Şekil 4.22 Nanomanyetik olarak modifiye edilmiş sülfürik asit kullanımı

Sızdırmaz vidalı cam kapaklı reaksiyon balonu içerisinde 3-formil-4-hidroksi kumarin, 2-aminopiridin, *tert*-butil izosiyanit ve buzlu asetik asit, susuz metanol içerisinde çözülür. Reaksiyon karışımı 70 °C'de 2 saat boyunca sürdürülür. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur ve oluşan çökelti süzülür. Süzülen ürün soğuk MeOH ve ardından heksan ile yıkanır. Gece boyunca 140 °C'de fırında kurutulur (Manvar, ve diğerleri, 2016).



Şekil 4.23 Groebke-Bienayme-Blackburn (GBB) reaksiyonu

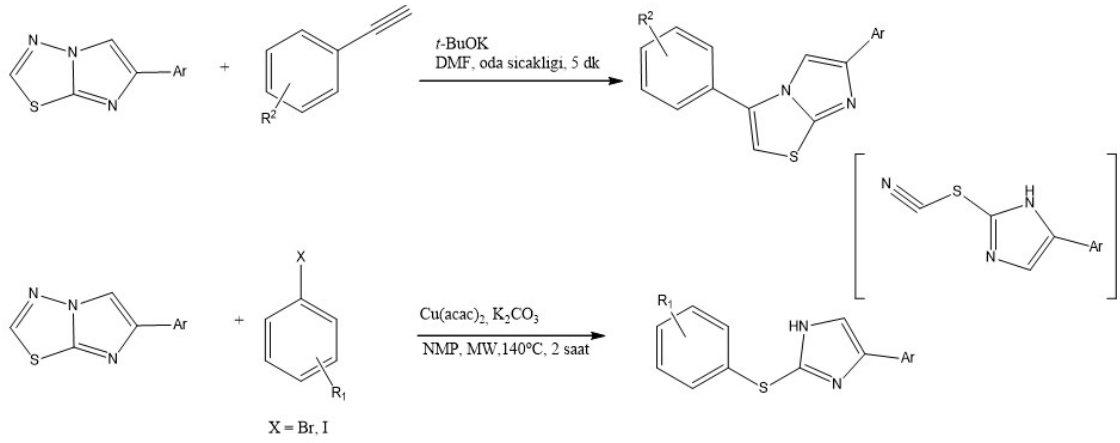
Asitsiz çok bileşenli reaksiyonlar ile kromon, kinolin veya julolidin taşıyan sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller iyi verimlerle elde edilir. Reaksiyon bileşenleri 2-aminotiyazoller, aromatik aldehitler ve nitrillerdir. 150 W mikrodalga reaksiyon koşullarında 100 ^{o}C' de toluen içerisinde 10 dakika gibi kısa bir süre içerisinde asit içermeyen koşullarda sürdürülür. İmidazo[2,1-*b*]tiyazol-kromonlar %91-96 arası değişen verimlerle hiçbir yan ürün tespit edilmeden elde edilir. Daha sonra, imidazo[2,1-*b*]tiyazol-kinolinleri %95-%96 verimlerle sentezlenir. 2-klorokinolin asidik, bazik, oksitleyici ve hafif indirgeyici ortamları tolere edebilen çok kararlı bir heterosiklik sistem olduğu için reaksiyonlarda yan ürünler tespit edilmemiştir. Son olarak, imidazo[2,1-*b*]tiyazol-julolidinler %84-82 arası değişen daha düşük verimlerle elde edilir (Kishore, ve diğerleri, 2016).



Şekil 4.24 Asitsiz çok bileşenli 6 sübstitüe imidazo [2,1-*b*]tiyazol sentezi

4.2.4 Halka Kapanma ve Halka Açma Reaksiyonlarından

6-Arilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiyazollerin C-H arilasyonu reaksiyonunda beklenmedik bir halka açılma ve halka kapama reaksiyonu sonucu tiyoeterifikasyon ürünleri ve 3,6-diarilimidazo [2,1-*b*]tiyazoller elde edilir. Her iki reaksiyonun da tiyosiyanat ara maddesi üzerinden ilerlediği gösterilmiştir (Shi, ve diğerleri, 2016).



Şekil 4.25 Halka kapanma ve halka açma reaksiyonlarından

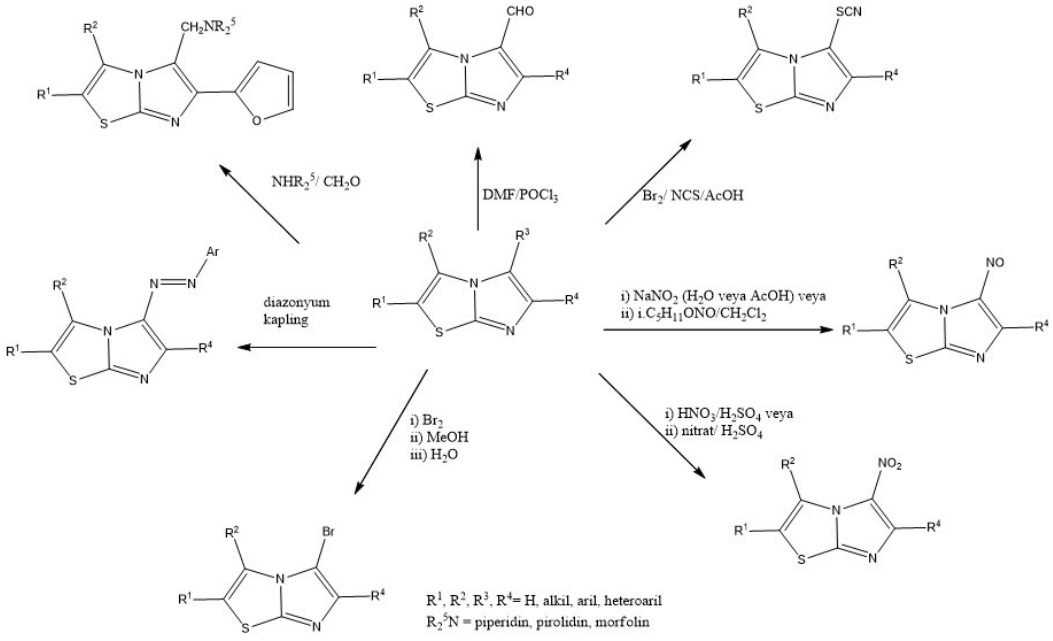
4.3 İmidazo[2,1-*b*]tiyazol Halkası Reaksiyonları

İmidazo[2,1-*b*]tiyazol halkası reaksiyonlarının büyük çoğunluğu C-5 pozisyonunda meydana gelir. Genellikle bisiklik iskelette C-6 pozisyonu α-bromoketon kaynaklı

sübstitüe haldedir Literatürde imidazo[2,1-*b*]tiyazol için çok çeşitli reaksiyonlar sunulmuştur (Buron, Hiebel, Merour, Ple, & Routier, 2018).

4.3.1 Elektrofiller ile Reaksiyonları

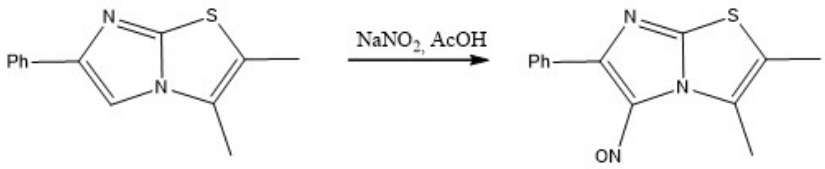
İmidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarına ait genel şema aşağıda sunulmuştur.



Şekil 4.26 İmidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları

4.3.1.1 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin Nitrozolama Reaksiyonları

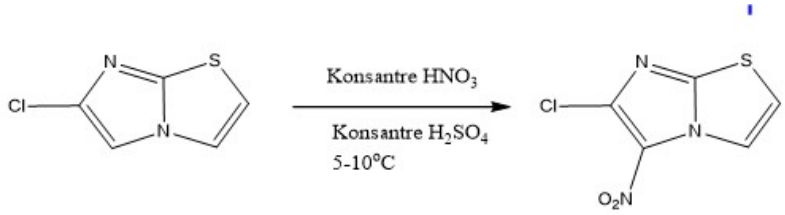
2,3-Dimetil-6-fenil imidazo[2,1-*b*]tiyazoller, $NaNO_2$, AcOH varlığında C-5 pozisyonundan %62 verimle nitrozolanır (Preston, 1986).



Şekil 4.27 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin nitrozolama reaksiyonu

4.3.1.2 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin Nitrolama Reaksiyonları

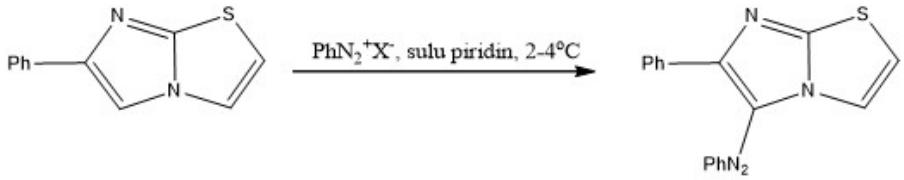
6-Kloro imidazo[2,1-*b*]tiyazoller, konsantre HNO_3, konsantre H_2SO_4 varlığında C-5 pozisyonundan %86 verimle nitrolanır (Preston, 1986).



Şekil 4.28 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin nitrolama reaksiyonu

4.3.1.3 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin Diazolama Reaksiyonları

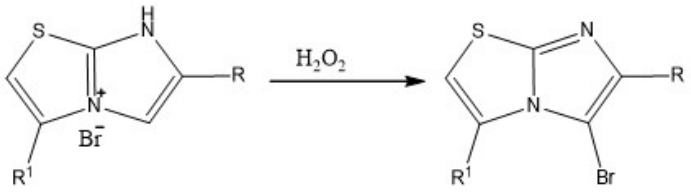
6-Fenil imidazo[2,1-*b*]tiyazoller, $PhN_2^+X^-$, sulu piridin varlığında 2-4 °C'de C-5 pozisyonundan diazolama ürünleri elde edilir (Preston, 1986).



Şekil 4.29 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin diazolama reaksiyonu

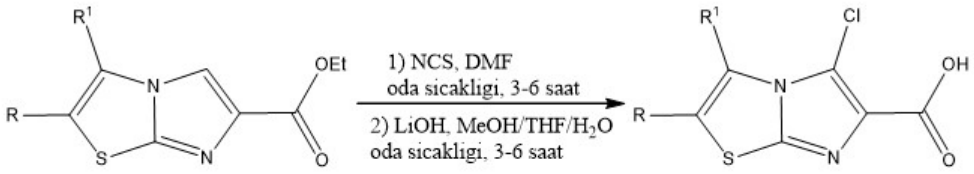
4.3.1.4 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin Klorlama ve Bromlama Reaksiyonları

İmidazotiyazolyum tuzlarının oksidatif brominasyon ile C-5 pozisyonunda seçici bromlama reaksiyonu gerçekleşir (Kovalenko, Cherepakha, Kutrov, Shishkin, & Shishkina, 2012).



Şekil 4.30 İmidazotiyazolyum tuzları oksidatif brominasyonu

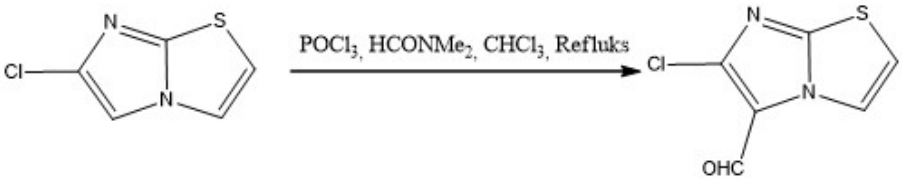
İmidazotiyazollerin *N*-klorosüksinamid ile C-5 pozisyonunda seçici klorlama reaksiyonu gerçekleşir (Buron, Hiebel, Merour, Ple, & Routier, 2018).



Şekil 4.31 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin klorlama reaksiyonu

4.3.1.5 İmidazo[2,1-b]tiyazollerin Formillenme Reaksiyonları

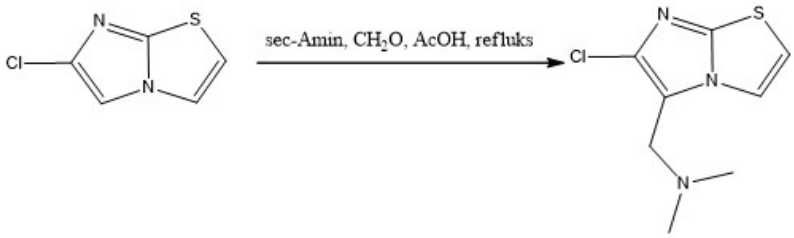
6-Kloro imidazo[2,1-*b*]tiyazoller, C-5 pozisyonundan %57 verimle formillenir (Preston, 1986).



Şekil 4.32 İmidazotiyazolyum formillenme reaksiyonu

4.3.1.6 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin Aminometilasyon Reaksiyonları

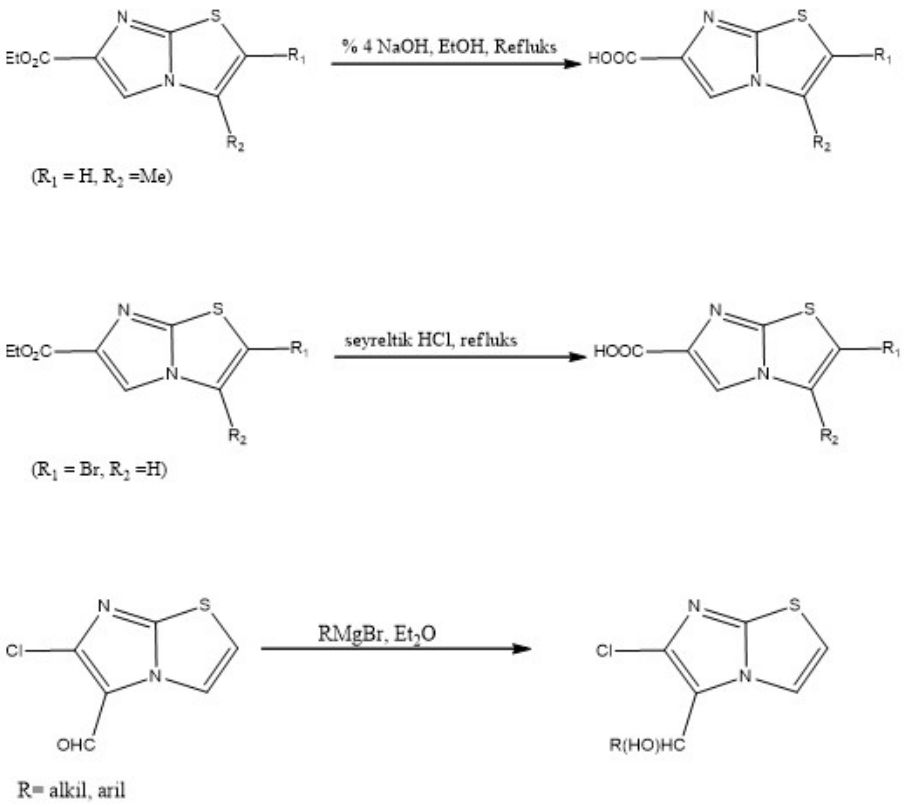
6-Kloro imidazo[2,1-*b*]tiyazoller, bir sekonder amin varlığında C-6 pozisyonundan aminometillenir (Preston, 1986).



Şekil 4.33 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin aminometilasyonu

4.3.2 Nükleofiller ile Reaksiyonları

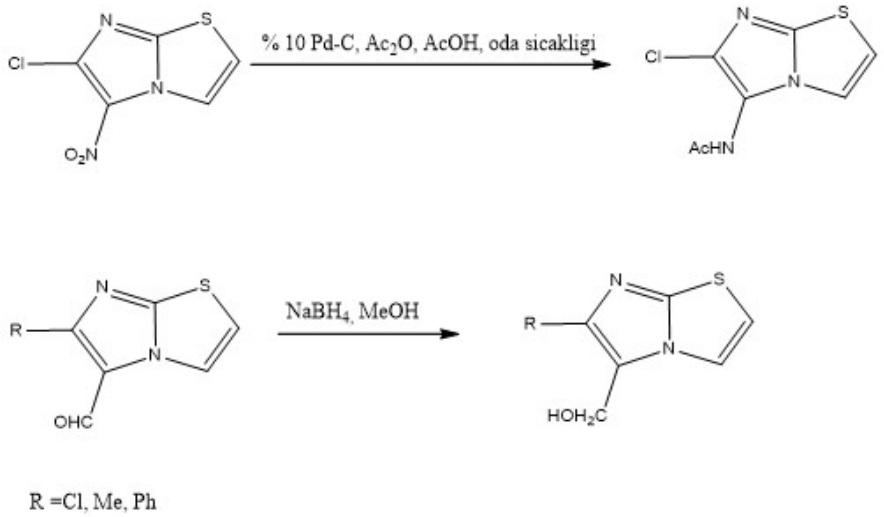
İmidazo[2,1-*b*]tiyazol bisiklik sisteminin basit fonksiyonel grup dönüşümleri ve reaksiyon koşulları aşağıda sunulmuştur (Preston, 1986).



Şekil 4.34 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin nükleofiller ile reaksiyonu

4.3.3 Redüksiyon Reaksiyonları

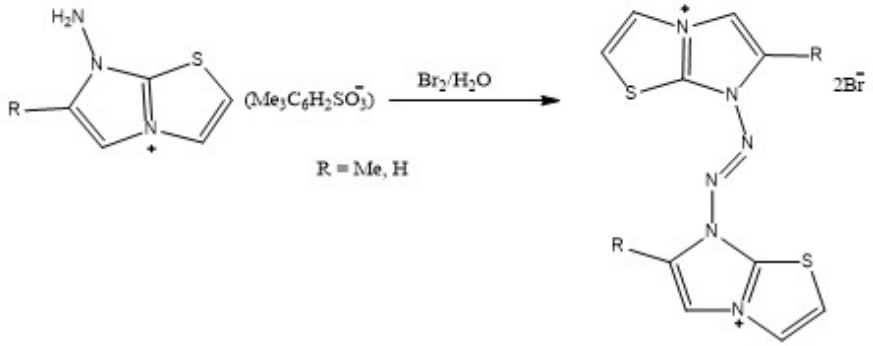
İmidazo[2,1-*b*]tiyazol çekirdeğinin redüksiyon reaksiyonları sübstitüentlerin dönüşümleriyle sınırlıdır (Preston, 1986).



Şekil 4.35 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin redüksiyon reaksiyonları

4.3.4 Oksidasyon Reaksiyonları

Doymuş sulu brom çözeltisi ile 7-aminoimidazo[2,1-*b*]tiyazolyum tuzlarından oksidatif bağlanma ürünü olarak 7,7'-azo-bağlı ürünler elde edilir (Preston, 1986).



Şekil 4.36 İmidazo[2,1-*b*]tiyazollerin oksidasyon reaksiyonu

4.4 İmidazo[2,1-*b*]tiyazol Halkası Taşıyan Bileşiklerin Bazılarına Ait Farmakolojik Özellikler

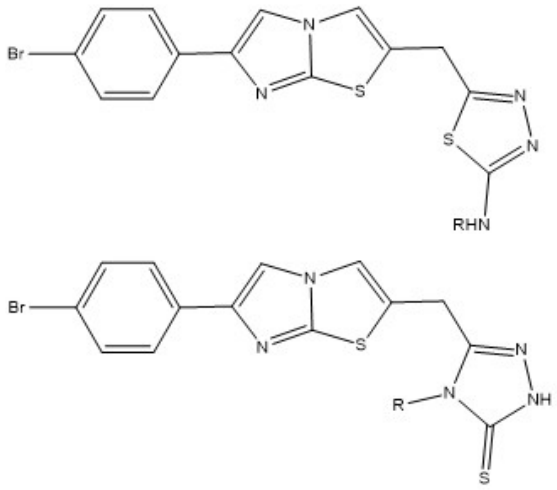
İmidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının biyolojik aktivitesine ait bazı örnekler aşağıda sıralanmıştır:

Antibakteriyel (Mohan & Kumar, 1991), **antinflamatuvar** (Shetty, Khazi, & Ahn, 2010), **antifungal** (Chimenti, ve diğerleri, 2007)**,** (Paparisva, Geronikaki, & Kamoutsis, 2016)**, antiparasitik** (Scribner, ve diğerleri, 2008), **antitüberküler** (Chowki, Magdum, Ladda, & Mohite, 2008), (Pattan, Bukithagar, Jayashri, & Jadhav, 2009), (Malipeddi, Asif, Ramana, & Mukesh, 2012), (Basavaraj & Asifiqbal, 2014), (Ganesh, Parthiban, Shalini, Nikhila, & Yogeeswari, 2016)**, antiviral** (Barradas, Errea, D'Accorso, Sepulveda, & Damonte, 2011), **kardiyotonik, kemopreventif ve antioksidan** (Andreania, ve diğerleri, 2013)**, antikanser** (Mohammed, Hassan, & Sherif, 2008) (Andreani, Granaiola, Alberto, & Alessandra, 2011), (Salman, 2016), (Hind, Zaki, Zgou, & Bouachrine, 2018), **antimikrobiyal** (Vekariya, ve diğerleri, 2017).

4.4.1 Antimikrobiyal Aktivite

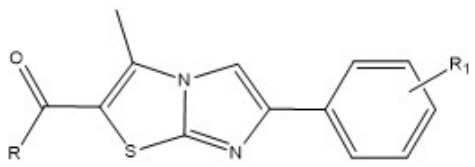
6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asit hidrazid ile sodyum hidroksitin reaksiyonundan 4-alkil/aril-2,4-dihidro-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]

tiyazol-3-il)metil)-3*H*-1,2,4-triazol-3-tionlar, konsantre sülfürik asit ile reaksiyonundan 2-alkil/arilamino-5-((6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil)-1,3,4-tiyadiazoller sentezlenmiş, antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Tiyadiazol halkasının C-2 pozisyonunda fenilamino grubu taşıyan bileşiği en aktif bileşik olarak sunmuşlardır. Test edilen bileşiklerin bazılarının umut verici antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktiviteler gösterdiğini bildirmişlerdir (Güzeldemirci & Küçükbasmacı, 2010).



Şekil 4.37 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol sübstitüe imidazo [2,1-*b*]tiyazol bileşikleri

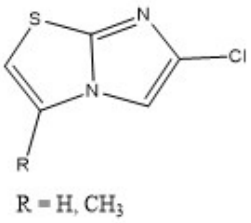
1-(2-amino-4-metiltiyazol-5-il)etanon veya etil 2-amino-4-metiltiyazol-5-karboksilatların α-bromo aril ketonlar (fenaçil bromürler) ile polietilen glikol-400 (PEG-400) varlığında mikrodalga destekli yeşil kimya reaksiyonlarından imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal ve antimalariyal aktiviteleri incelenmiştir. Tüm bileşikler iyi antibakteriyel aktivite göstermiş ve bazı analoglar iyi antimalaryal aktivite sergilemiştir (Vekariya, ve diğerleri, 2017).



Şekil 4.38 Mikrodalga destekli yeşil kimya reaksiyonları

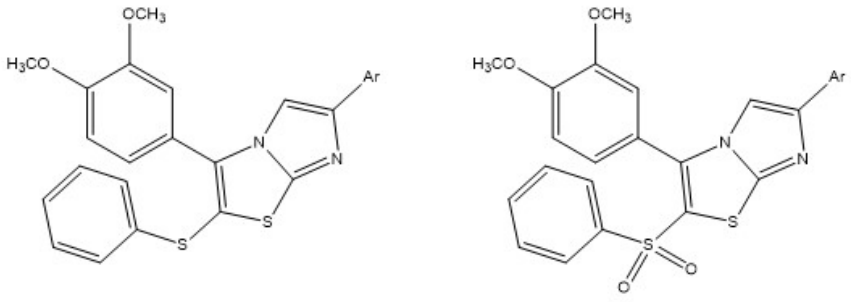
4.4.2 Antiinflamatuvar Aktivite

3-Karboksimetil-2-iminotiyazolin ile $POCl_3$ reaksiyonundan 6-kloroimidazo [2,l-*b*]tiyazoltürevleri elde edilmiştir. Aynı prosedür kullanılarak karboksimetilimino bileşiklerinden 6-kloro-3-metil ve 5-sübstitüe türevleri sentezlenmiş, sentezlenen bileşiklerin analjezik, antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antihipertansif aktiviteleri incelenmiştir (Paolini & Lendvay , 1969).



Şekil 4.39 6-kloroimidazo[2,1-*b*]tiyazol türevlerini ve 5-sübstitüe türevleri

4-(3,4-dimetoksi-fenil)-5-fenilsülfanil-tiyazol-2-ilamin ve 5-benzensülfonil-4-(3,4-dimetoksi-fenil)tiyazol2-ilaminin susuz etanol içerisinde fenaçil bromürlerle reaksiyonundan 6-aril-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-fenilsülfanil-imidazo[2,1-*b*]-tiyazoller ve 6-aril-2-benzensülfonil-3-(3,4-dimetoksi-fenil)imidazo[2,1-*b*]-tiyazoller sentezlenmiş, analitik ve spektral yöntemlerle karakterize edilmiştir. Sentezlenen sülfür ve sülfon imidazotiyazol türevlerinin antiinflamatuvar ve antihelmintik aktiviteleri incelenmiş, iyi aktiviteler sergilediğini bildirmişlerdir (Shetty, Khazi, & Ahn, 2010).

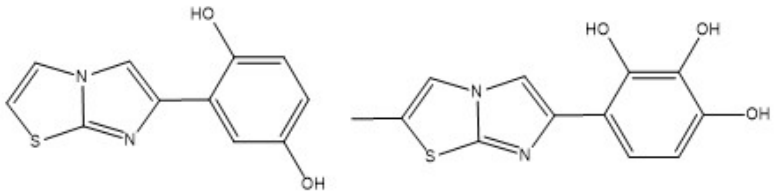


Şekil 4.40 imidazotiyazol sülfür ve sülfonları

4.4.3 Antikanser Aktivite

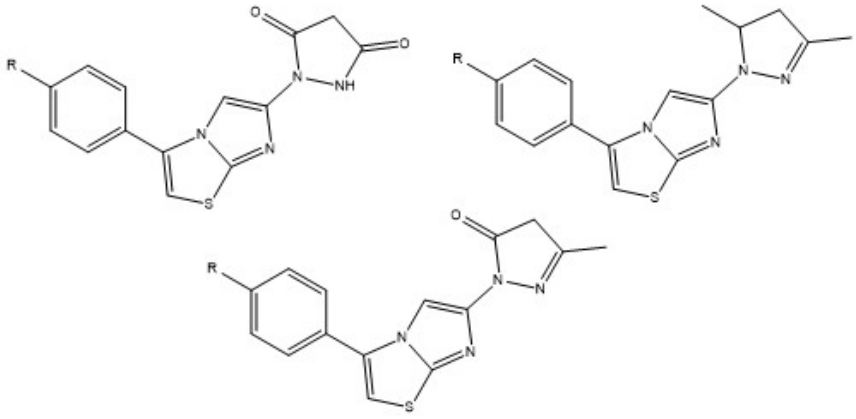
2-aminotiyazol aseton içerisinde çözülmüş ve üzerine 2-halo-asetofenon ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı TLC kontrollü olarak 5-20 saat boyunca

sürdürülmüştür. Elde edilen ürün filtrelenmiş ve 2 N HCl ile muamele edilmiştir. 1 saatlik refluks reaksiyonun ardından, çözelti %15 NH_4OH ile alkalileştirilmiş ve elde edilen ürün filtrasyon ile toplanmıştır. C-6 sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller sentezlenmiş ve antikanser özellikleri incelenmiştir (Leoni, ve diğerleri, 2013).



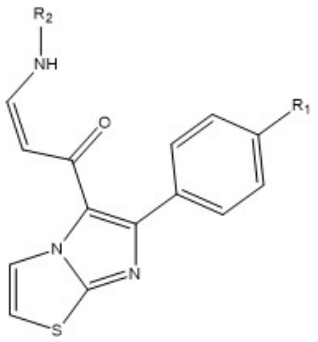
Şekil 4.41 C-6 sübstitüe imidazo[2,1-*b*]tiyazoller

Pirazol çekirdeği taşıyan bir dizi yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevleri, 6-hidrazinilimidazo[2,1-*b*]tiyazoller ile farklı β-dikarbonil bileşiklerinin reaksiyonundan sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelemiştir. Hedef bileşiklerden bazıları, farmakofor haritalamasına göre seçilen potansiyel antikanser hedefleri ile iyi kenetlenmiştir (Ali, El-Bendary, Ghaly , & Shehata, 2014).



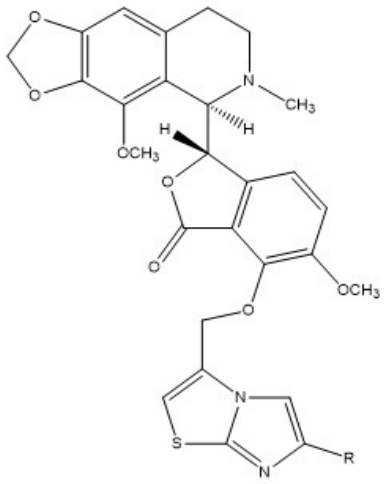
Şekil 4.42 İmidazotiyazol pirazol türevleri

Hind ve arkadaşları, imidazotiyazol-propenonları sentezlemiş ve ve antikanser özelliklerini araştırmışlardır (Hind, Zaki, Zgou, & Bouachrine, 2018).



Şekil 4.43 İmidazotiyazol-propenonlar

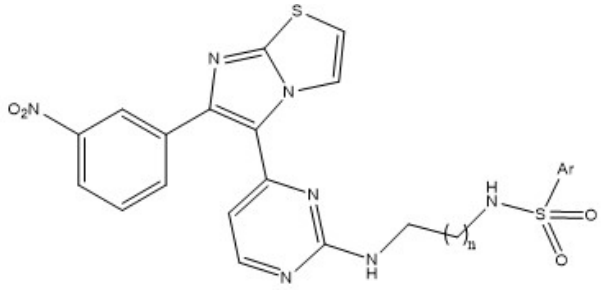
α-noskapin ile metakloroperbenzoik asitin reaksiyon ürünü asitlendirilmiş *N*-oksit hidroklorür tuzu elde edilmiştir. Elde edilen tuzun $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ ile reaksiyonundan %48 verim ile nornoskapin elde edilmiştir. Noskapinin serbest amininin 4-(klorometil)-tiyazol-2-amin ile KI ve K_2CO_3 varlığında aseton içerisinde 4 saatlik reaksiyonundan tiyazol aminine bağlı noskapinoid türevleri elde edilmiştir. Tiyazol aminine bağlı noskapinoid ile 5 sübstitüe aril/heteroaril α-bromometil ketonların reaksiyonundan sentezlenen doğal narkotin sübstitüe imidazo [2,1-*b*]tiyazol türevlerinin antikanser özellikleri incelenmiştir (Nagireddy, ve diğerleri, 2019).



Şekil 4.44 Doğal narkotin sübstitüe imidazo [2,1-*b*]tiyazol türevleri

3'-nitroasetofenonun DMF içerisinde *N*-bromosüksinamid ile reaksiyonundan, 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanon elde edilmiştir. Reaksiyon ürününün metanol içerisinde 2-aminotiyazol ile kondenzasyon reaksiyonundan 6-(3-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol hazırlanmıştır. 6-(3-nitrofenil)imidazo[2,1-

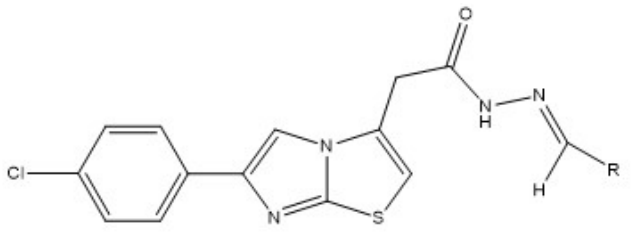
b][1,3]tiyazol ile 4-kloro-2-(metilsülfanil)pirimidinin katalitik miktarda paladyum asetat, Ph_3P ve K_2CO_3 varlığında Heck reaksiyonundan 5-[2-(metilsülfanil)pirimidin-4-il]-6-(3-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol elde edilmiştir. Reaksiyon ürünün oksazon ile MeOH/H_2O karışımı içerisindeki oda sıcaklığında 9 saatlik reaksiyondan 5-[2-(metilsülfonil)pirimidin-4-il]-6-(3-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol hazırlanmıştır. 5-[2-(metilsülfonil)pirimidin-4-il]-6-(3-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazolün bir baz varlığında farklı *N*-bazlı yan zincirler ile DMSO içerisinde 90 ^oC'de 8 saatlik reaksiyondan hedef ürünler elde edilmiştir. Sentezlenen türevlerin antikanser özellikleri incelenmiştir (Ammar, ve diğerleri, 2020).



Şekil 4.45 İmidazotiyazol türevi bileşikler

4.4.4 Antiviral Aktivite

Etil (6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetat hidrobromür ile hidrazin hidratın reaksiyonundan 2-[6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-3-il]asetohidrazid elde edilmiştir. Reaksiyon ürünün uygun aromatik aldehitler ile kondenzasyon reaksiyonundan, *N*-ariliden-(6-(4 klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asit hidrazitler sentezlenmiş ve antibakteriyel, antitüberküler ve antiviral aktiviteleri incelenmiştir (Güzeldemirci, Karaman, & Küçükbasmacı, 2017).



Şekil 4.46 imidazo[2,1-*b*]tiyazol çekirdeği taşıyan bazı arilidenhidrazit türevleri

5
MATERYAL

5.1 Deneysel Çalışmalar Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneysel çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal maddeler, firmaları Tablo 5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler ve firma isimleri ve katalog numaraları

Madde Adı	**Firma Adı**	**Katalog Numarası**
o-Aminofenol	Sigma Aldrich	800419
Üre	Sigma Aldrich	818710
Metil iyodür	Sigma Aldrich	67692
Potasyum karbonat	Sigma Aldrich	209619
Sodyum hidroksit	Sigma Aldrich	221465
Polifosforik asit	Sigma Aldrich	8.07471
Bromoasetik asit	Sigma Aldrich	8.02260
Gliserin	Sigma Aldrich	G9012
Metil 2-amino tiyazol 5-karboksilat	Sigma Aldrich	PH011707
Trifloro asetik anhidrit	Sigma Aldrich	8.08261
4-Bromo anilin	Sigma Aldrich	801600
4-Kloro anilin	Sigma Aldrich	802613
4-Aminobenzonitril	Sigma Aldrich	147753
Asetonitril	Sigma Aldrich	360457
Metanol	Sigma Aldrich	179337
Potasyum *tert* bütoksit	Sigma Aldrich	156671
n-Bütanol	Sigma Aldrich	360465
n-Heptan	Supelco	104307
Etil asetat	Sigma Aldrich	319902
Toluen	Sigma Aldrich	179418

5.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması, aşağıda belirtilen cihaz ve ekipmanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

5.2.1 Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)

^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları DMSO-*d6* içerisinde terametilsilan (TMS) standardı ile 400 MHz ^{1}H (100 MHz ^{13}C) Year Hold Magnet, JEOL spektrometresi kullanılarak Deva Holding'te alınmıştır.

5.2.2 Kütle Spektroskopisi

Kütle spektrumları, Kütle Spektrometre (Waters ACQUITY QDa Dedektör), Yüksek Basınclı Sıvı Kromotografisi (Waters ARC Sistem) cihazı kullanılarak Ali Raif İlaç ARGE Laboratuvarında alınmıştır.

5.2.3 İnfrared Spektroskopisi

FT-IR spektrumları, Perkin Elmer Spectrum One FT-IR Spektrofotometre Versiyon (5.0.1) cihazında alınmıştır.

5.3 Kromotografik Çalışmalar

Reaksiyonların takibi ve kontrolü ince tabaka kromotografisi (İTK) ile sağlanmıştır. Absorban olarak Silikajel 60 F_{254} ile kaplanmış plaklarda, Etil Asetat:*n*-Heptan karışımı farklı kompozisyonlarda kullanılarak reaksiyonlar kontrol edilmiştir.

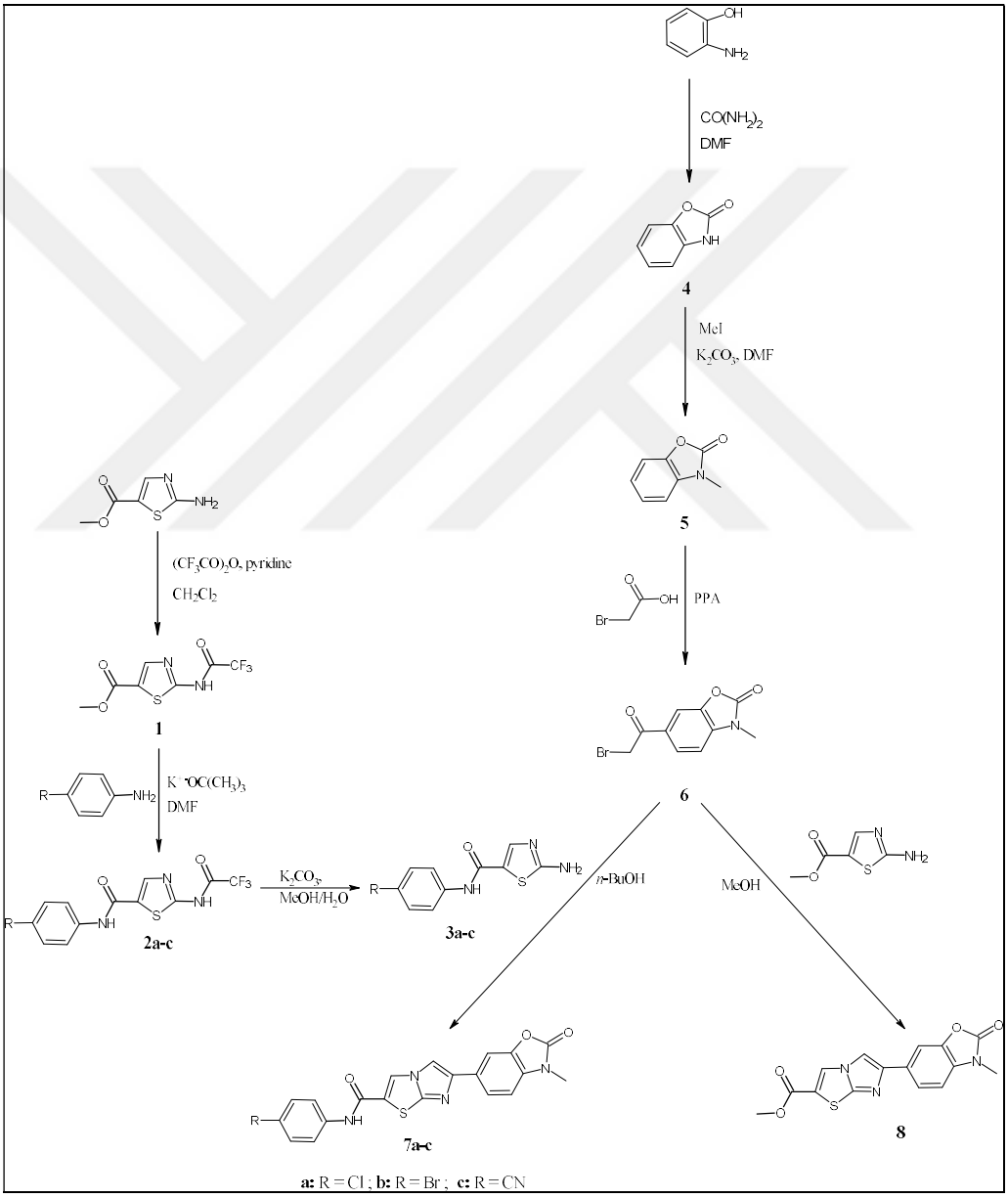
Ayrıca Yüksek Basınclı Sıvı Kromotografisi kullanılarak reaksiyon ürünleri takip edilmiştir. Cihaz olarak Kütle Spektrometre (Waters ACQUITY QDa Dedektör)'li Yüksek Basınclı Sıvı Kromotografisi (Waters ARC Sistem) cihazı kullanılmıştır. Sentezlenen moleküllerin kimyasal yapıları göz önünde bulundurularak farklı hareketli faz bileşenleri denenmiş LC-MS bir sistem olmasından dolayı denenen farklı hareketli fazlar içerisinden %0.1'lik formik asit tamponu Hareketli Faz A olarak optimize edilmiştir. Hareketli Faz B olarak ise asetonitril kullanılmıştır. Gradient programı ise sentezlenen farklı polariteye sahip moleküllerin yapılarına göre belirlenmiştir. Sabit faz seçimi olarak ise YMC-Pack ODS-AQ (150 × 4,6 mm, 5 µm) kolonu seçilmiştir. Kolon sıcaklığı olarak 40 ^{o}C belirlenmiştir. Akış hızı ise 1.2ml/dk olarak optimize edilmiştir.

Çalışma Prensibi: Reaksiyon başlangıç maddeleri HPLC ile uyumlu çözücüler içerisinde çözünmüş optimize edilen Yüksek Basınclı Sıvı Kromotografisi koşullarında analiz edilerek alıkonma zamanları belirlenmiştir. Reaksiyon boyunca reaksiyon ortamından numune alınarak uygun çözücü içerisinde seyreltilip analiz edilmiş reaksiyonun takibi yapılmış MS kısmından da kütle doğrulaması gerçekleştirilmiştir. Başlangıç malzemelerinin tükendiği gözlemlendiğinde TLC ile de doğrulama yapılarak reaksiyonlar sonlandırılmıştır.

6
DENEYSEL ÇALIŞMA

6.1 Sentez ve Karakterizasyon

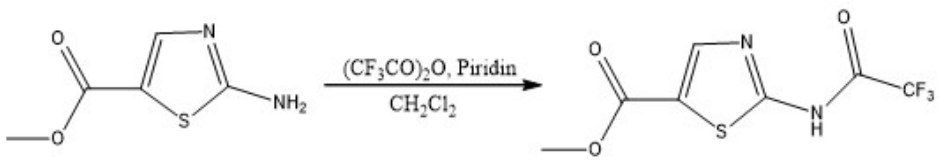
Biyolojik olarak aktif benzoksazol grubunu taşıyan imidazo[2,1-*b*]tiyazol iskeletinden türetilen yeni bileşiklerin eldesini amaçlayan bu çalışmada, bileşiklerin sentezi Şekil 6.1'de verilen sentez yolu üzerinden gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.1 Sentez şeması

6.1.1 Metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat (1) Sentezi

($C_7H_5F_3N_2O_3S$; 254.00 g/mol)



Şekil 6.2 Metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat'ın sentezi

Reaktifler:

0.29 mol 2-Aminotiyazol-5-karboksilik asit metil esteri

200 ml Diklorometan

0.7 mol Piridin

0.35 mol Trifloroasetikanhidrit

2x1 N HCl

2x1 N NaOH

$MgSO_4$

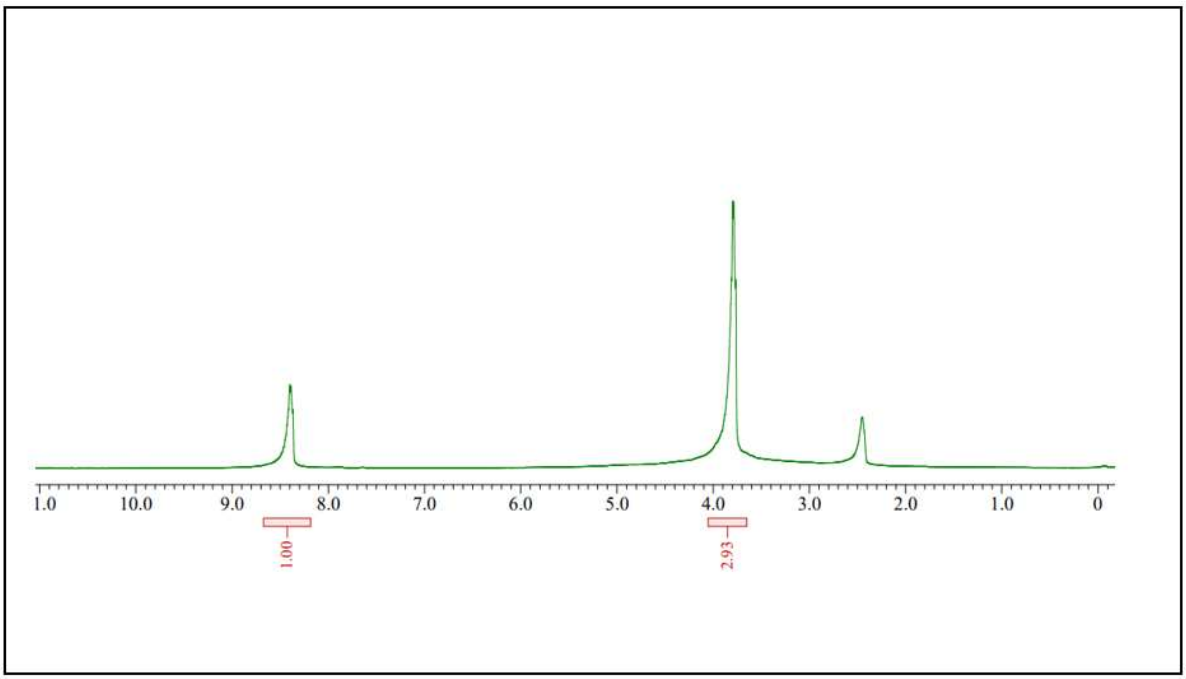
Bileşik **1**'i sentezlemek için 2-Aminotiyazol-5-karboksilik asit metil esteri 500 mL' lik reaksiyon balonu içerisine alınır, üzerine diklorometan eklenir. Reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılarak piridin ilave edilir. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınır ve 15-20 dakika içerisinde damla damla trifloroasetikanhidrit eklenir. Reaksiyon karışımı 15 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılır ve ardından TLC kontrolü yapılarak 2-aminotiyazol-5-karboksilik asit metil esterinin tükendiği gözlemlendikten sonra reaksiyon karışımı 1 N HCl (x 2), 1 N NaOH (x 2) çözeltisi ve tuzlu su çözeltisiyle yıkanır. Organik fazlar toplanarak, $MgSO_4$ üzerinde kurutulur. Organik faz evaparatörde düşük basınçta uzaklaştırılır.

Bileşik **1**'in yapısı ^{1}H-NMR, IR ve MS spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır (bkz. Şekil 6.3 – Şekil 6.5).

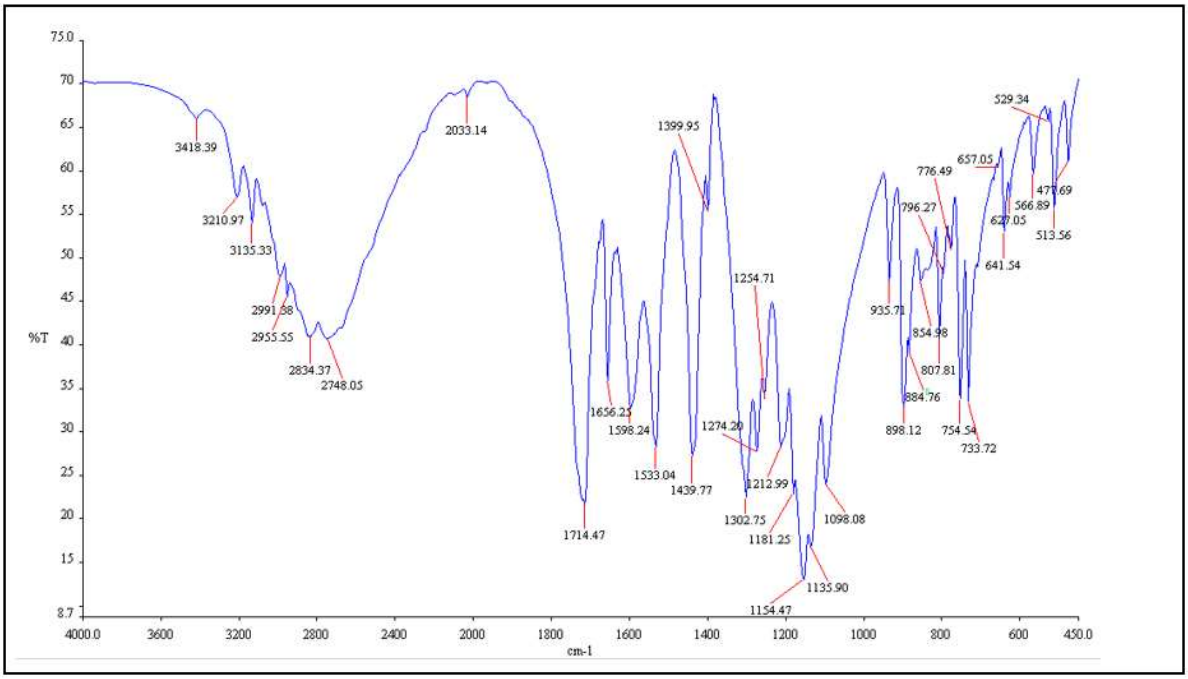
^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm)= 8.39 (s, Ar-H), 3.82 (s, 3H, CH_3).

FT-IR (cm^{-1}): 3210 (N-H), 3135 (C=C-H), 2991 (C-H), 1714 (ester C=O gerilim), 1656 (amid C=O), 1439 (C=C), 1302 (C-O), 1154 (C-F).

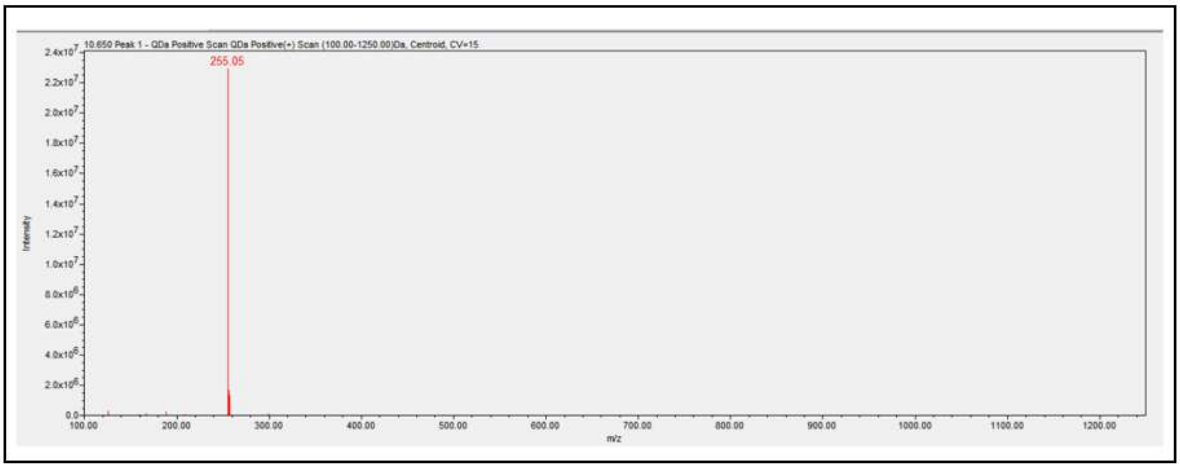
ESI-MS (m/z): 255.05 $[M+H]^+$



Şekil 6.3 Bileşik **1**'in ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu

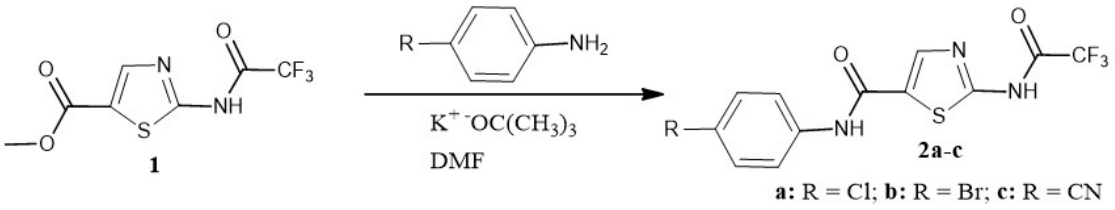


Şekil 6.4 Bileşik **1**'in FT-IR spektrumu



Şekil 6.5 Bileşik **1**'in MS (ESI) spektrumu

6.1.2 *N*-(4-Kloro/bromo/siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (2a-c) Sentezi



Şekil 6.6 *N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**2a-c**) sentezi

Reaktifler:

0.04 mol Anilin türevleri

15 ml N,N-Dimetilformamid

0.01 mol Metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat

0.02 mol Potasyum *tert*-butoksit

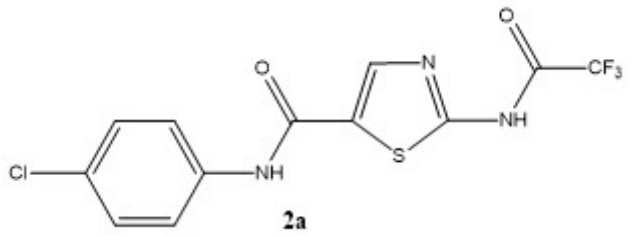
0.1 N HCl

Ester bileşiğinden (**1**) amid türevlerlerini elde etmek için (**2a-c**), ilgili anilin türevi 50 ml' lik reaksiyon balonu içerisine alınarak üzerine N,N-Dimetilformamid eklenir. Anilin türevleri çözündükten sonra üzerine metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat (**1**) ilave edilirek oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılır.

Reaksiyon karışımına potasyum *tert*-bütoksit eklenir ve TLC kontrollü olarak reaksiyon oda sıcaklığında 6-12 saat sürdürülür. Metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat (**1**) tükendikten sonra reaksiyon balonu üzerine 0.1 N HCl eklenerek reaksiyon sonlandırılır. Çöken ham ürün süzülür ve kurutulur. 0.1 HCl çözeltisi ile anilin bileşiklerin fazlası tuz formuna geçirilip çözünürlüğü arttırılarak 2a-c saf olarak elde edilir.

Bileşik **2a**-**c**'nin yapısı ^{1}H-NMR, IR ve MS spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır (bkz. Şekil 6.8– Şekil 6.18).

***N*-(4-Klorofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (2a)**
($C_{12}H_7ClF_3N_3O_2S$; 348.99 g/mol)



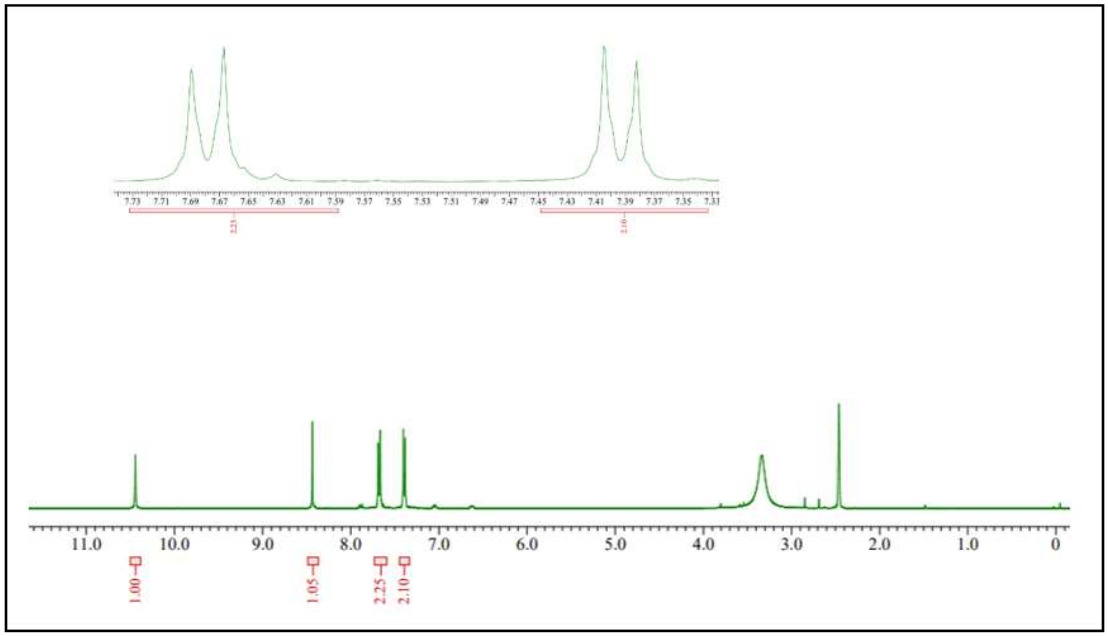
2a

Şekil 6.7 *N*-(4-Klorofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**2a**)

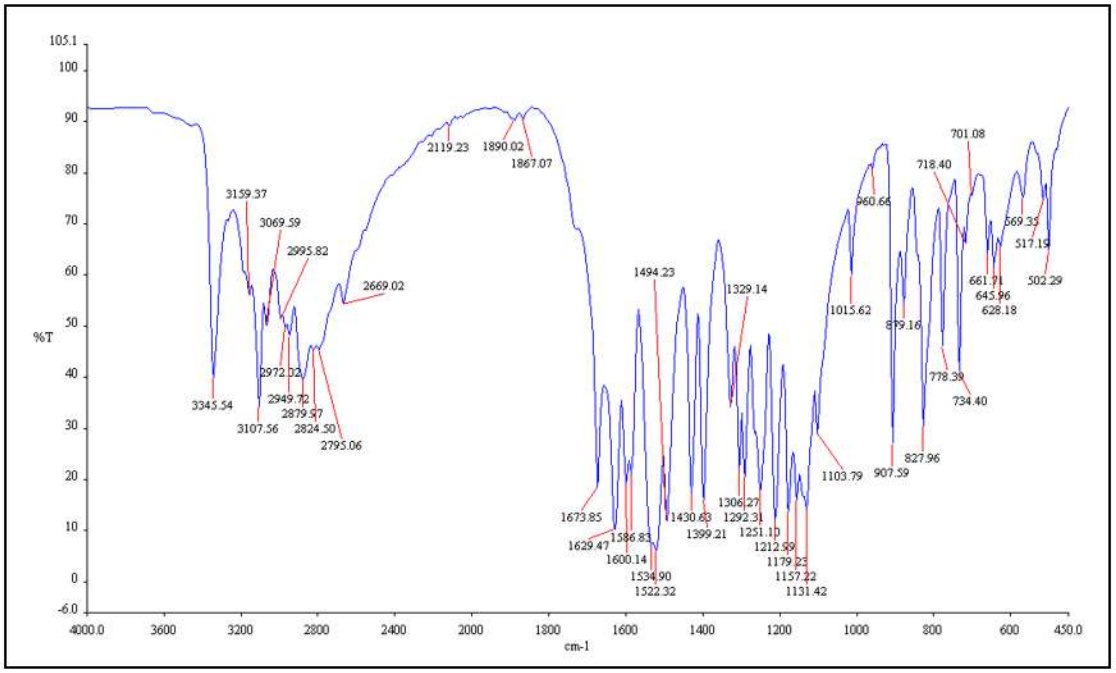
^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-*d*$_6$): δ (ppm)= 10.44 (s, 1H, HN-C=O), 8.43 (s, Ar-H), 7.67 (d, *J* ≈ 9.0 Hz; 2Ar-H), 7.39 (d, *J* ≈ 9.0 Hz; 2Ar-H).

FT-IR (cm^{-1}): 3345 (N-H), 3107 (C=C-H), 1673 (amid C=O), 1629 (amid C=O), 1534, 1586 (C=C), 1157 (C-F).

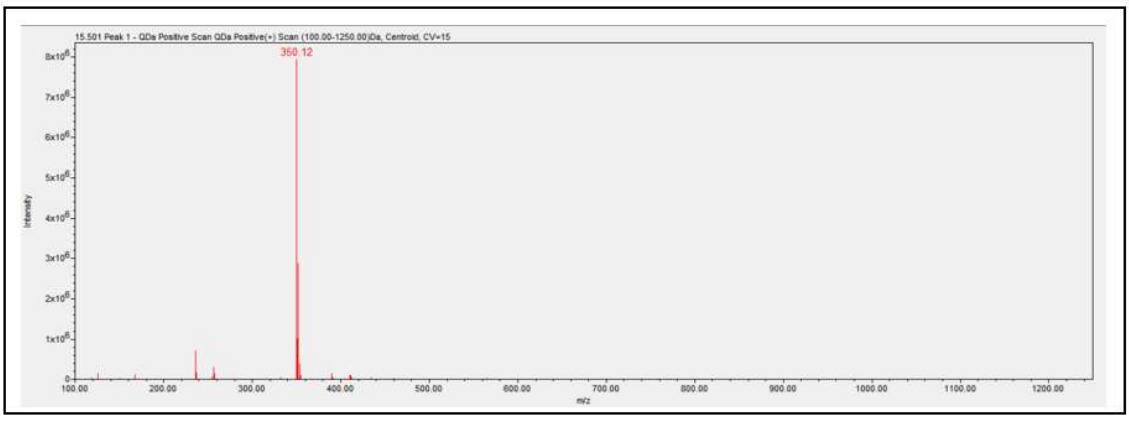
ESI-MS (m/z): 350.12/352.10 $[M+H]^+$ /$[M+H]^{+2}$



Şekil 6.8 Bileşik **2a**'nın ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu



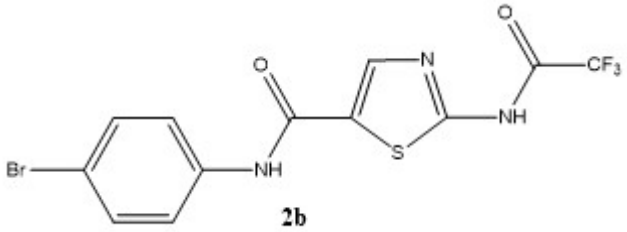
Şekil 6.9 Bileşik **2a**'nın FT-IR *s*pektrumu



Şekil 6.10 Bileşik **2a**'nın MS (ESI) *s*pektrumu

***N*-(4-Bromofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (2b)**

($C_{12}H_7BrF_3N_3O_2S$; 392.94 g/mol)

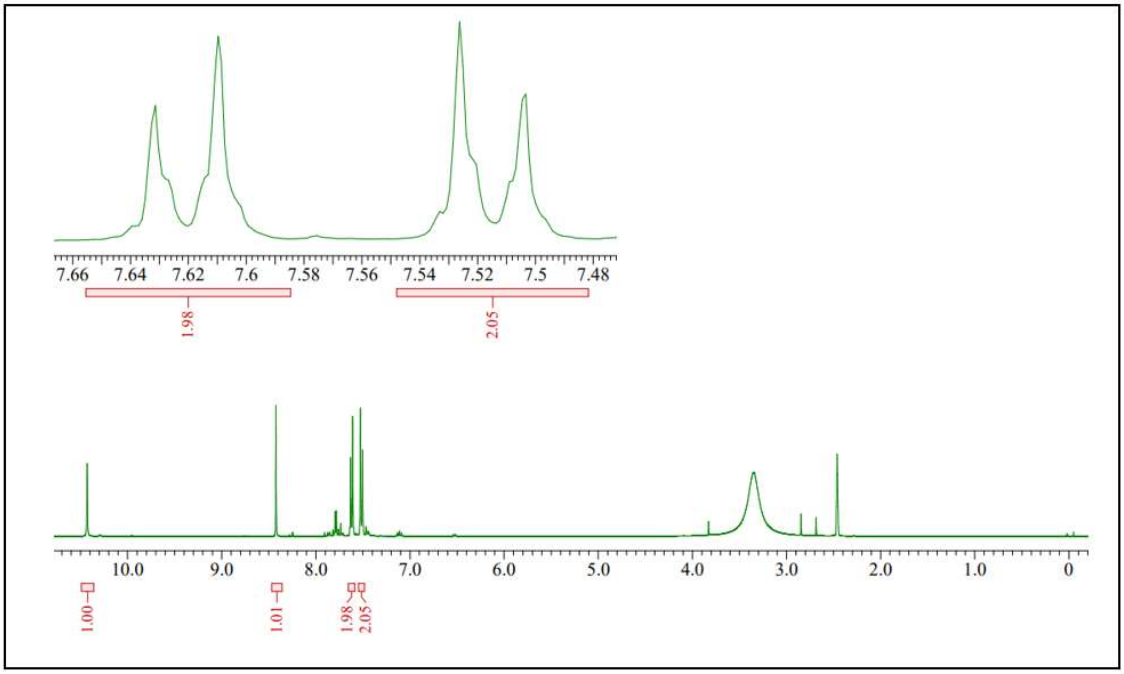


Şekil 6.11 *N*-(4-Bromofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**2b**)

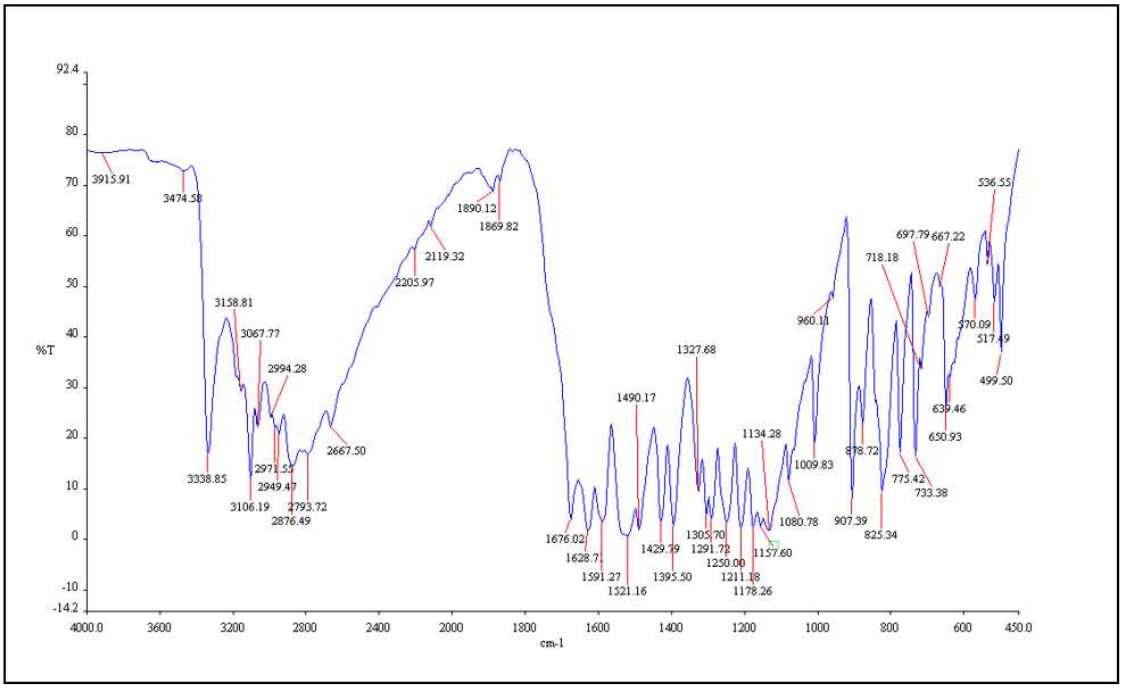
^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm)= 10.43 (s, 1H, HN-C=O), 8.42 (s, Ar-H), 7.62 (d, $J \approx 9.0$ Hz; 2Ar-H), 7.51 (d, $J \approx 9.0$ Hz; 2Ar-H).

FT-IR (cm^{-1}): 3338 (N-H), 3067 (C=C-H), 1672 (amid C=O), 1628 (amid C=O), 1521 (C=C), 1178 (C-F).

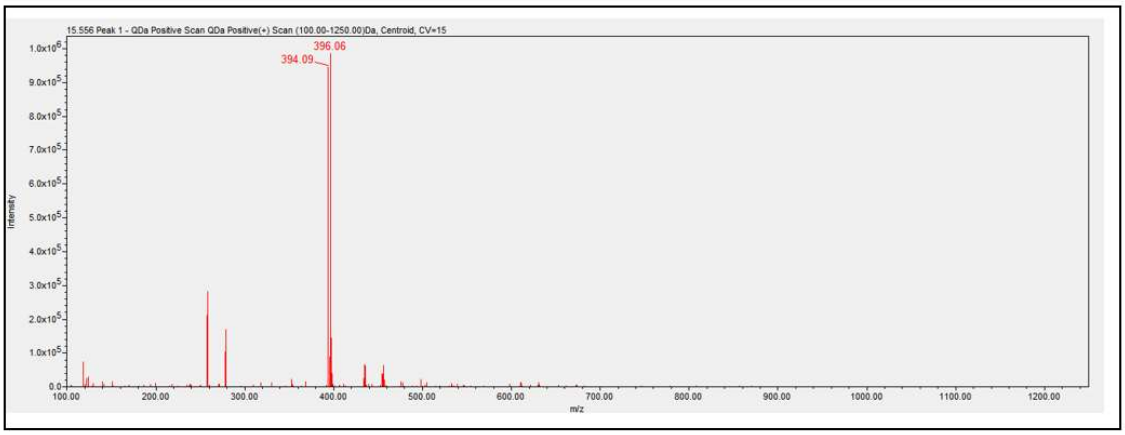
ESI-MS (m/z): 394.09/396.06 $[M+H]^+/[M+H]^{+2}$



Şekil 6.12 Bileşik **2b**'nin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu



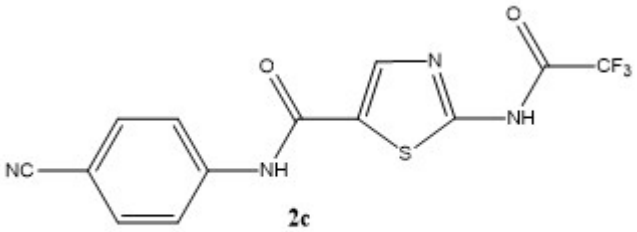
Şekil 6.13 Bileşik **2b**'nin FT-IR *s*pektrumu



Şekil 6.14 Bileşik **2b**'nin MS (ESI) *s*pektrumu

***N*-(4-Siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (2c)**

($C_{13}H_7F_3N_4O_2S$; 340.02 g/mol)



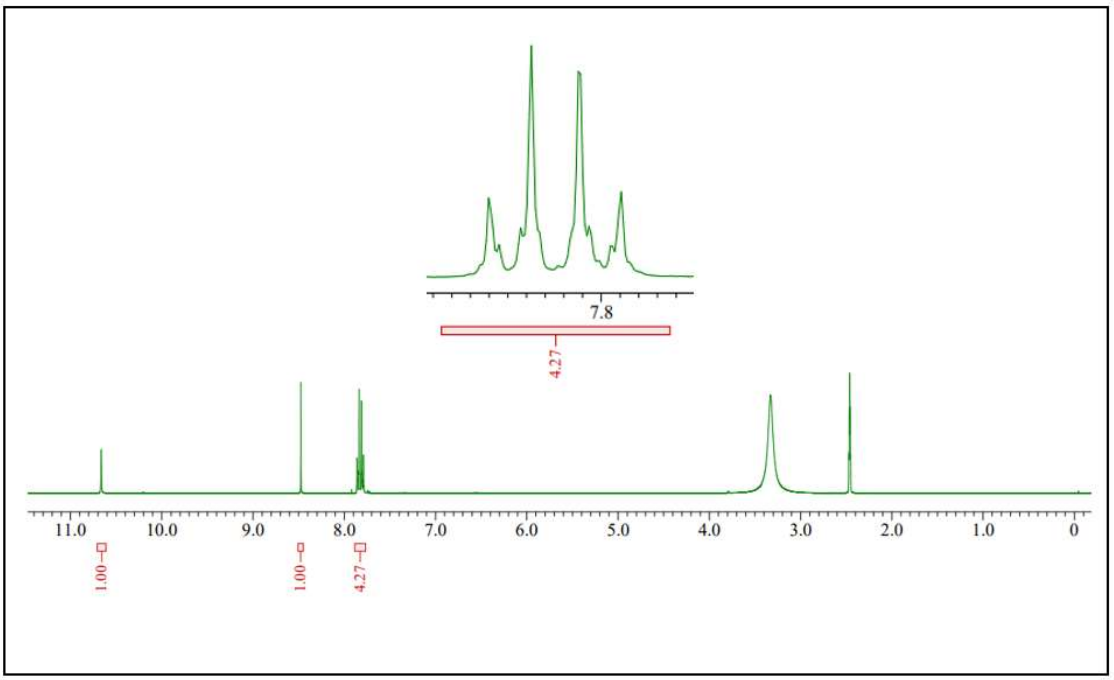
2c

Şekil 6.15 *N*-(4-Siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**2c**)

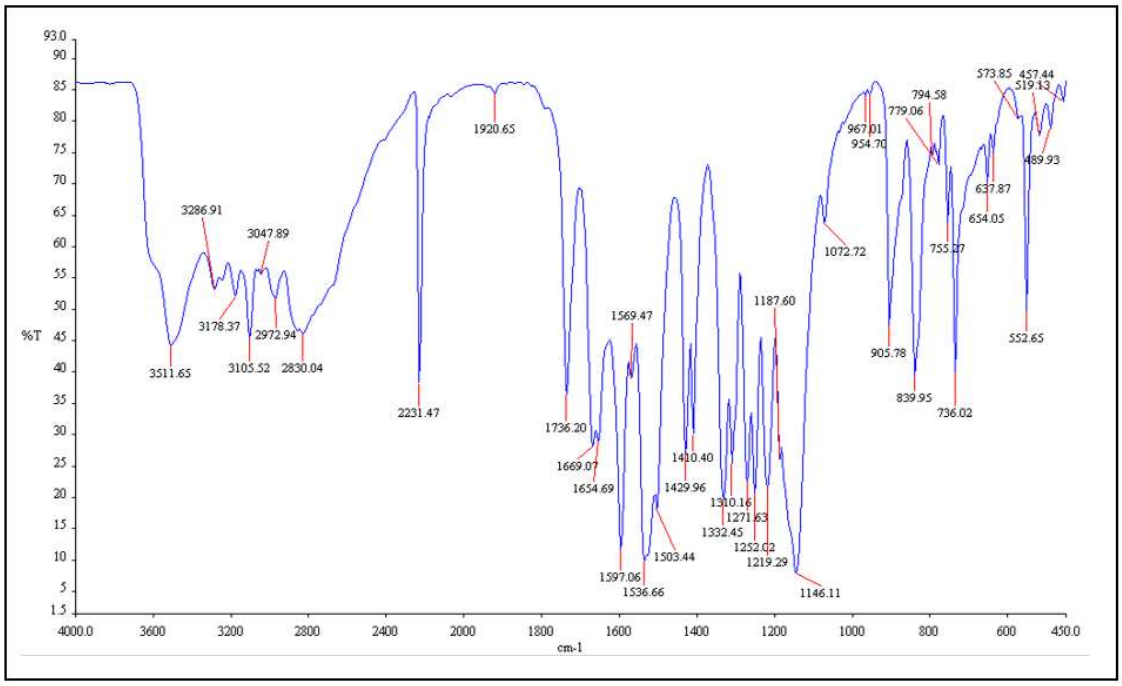
^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm)= 10.66 (s, 1H, HN-C=O), 8.47 (s, Ar-H), 7.84 (d, $J \approx 8.9$ Hz; 2Ar-H), 7.79 (d, $J \approx 8.9$ Hz; 2Ar-H).

FT-IR (cm^{-1}): 3511 (N-H), 3105 (C=C-H), 2231 (C≡N) 1669 (amid C=O), 1654 (amid C=O), 1503 (C=C), 1146 (C-F).

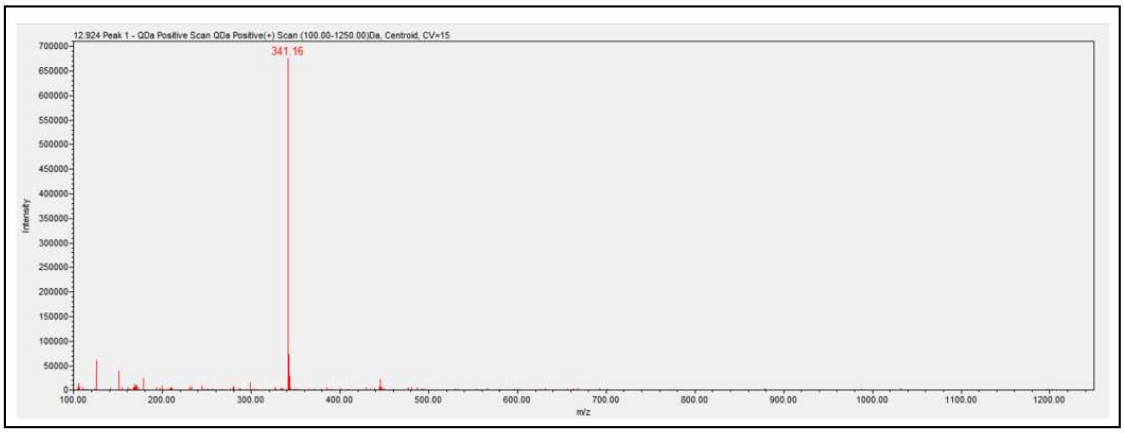
ESI-MS (m/z): 341.16 $[M+H]^+$



Şekil 6.16 Bileşik **2c**'nin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu

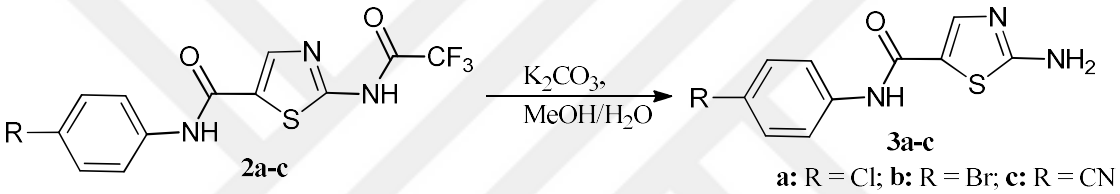


Şekil 6.17 Bileşik **2c**'nin FT-IR spektrumu



Şekil 6.18 Bileşik **2c**'nin MS (ESI) *s*pektrumu

6.1.3 2-Amino-*N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3a-c) Sentezi



Şekil 6.19 2-Amino-*N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**3a-c**) sentezi

Reaktifler:

0.9 mmol *N*-(4-Kloro/bromo/siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid

9 mmol Potasyum karbonat

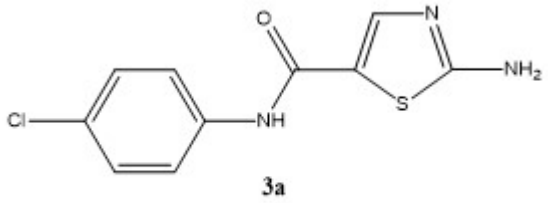
MeOH/H_2O (25ml /10ml) çözeltisi

Metanol

Bileşik **3a-c**'nin eldesi için, *N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-2-[(trifloroasetil) amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**2a-c**) reaksiyon balonuna alınır, üzerine MeOH/H_2O çözeltisi ve potasyum karbonat ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırılır. TLC kontrollü yapılarak reaksiyon sonlandırılır. Çöken ham ürün süzülür, kurutulur ve metanol ile kristallendirilir.

Bileşik **3a-c**'nin yapısı ^{1}H-NMR, IR ve MS spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır (bkz. Şekil 6.21– Şekil 6.31).

2-Amino-*N*-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3a) ($C_{10}H_8ClN_3OS$; 253.01 g/mol) (Liu, ve diğerleri, 2012)



3a

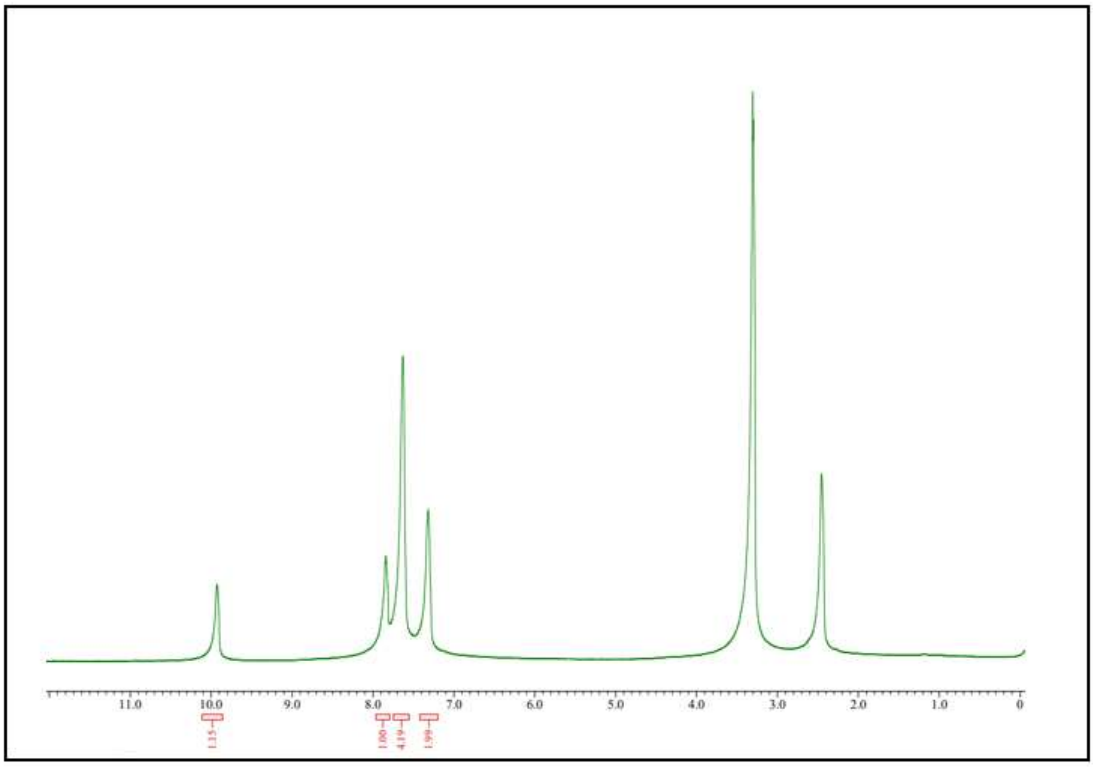
Şekil 6.20 2-Amino-*N*-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3a)

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-*d*$_6$): δ (ppm)= 9.94 (s, 1H, HN-C=O), 7.84 (s, Ar-H), 7.79-7.20 (m, 4H-Ar, NH_2).

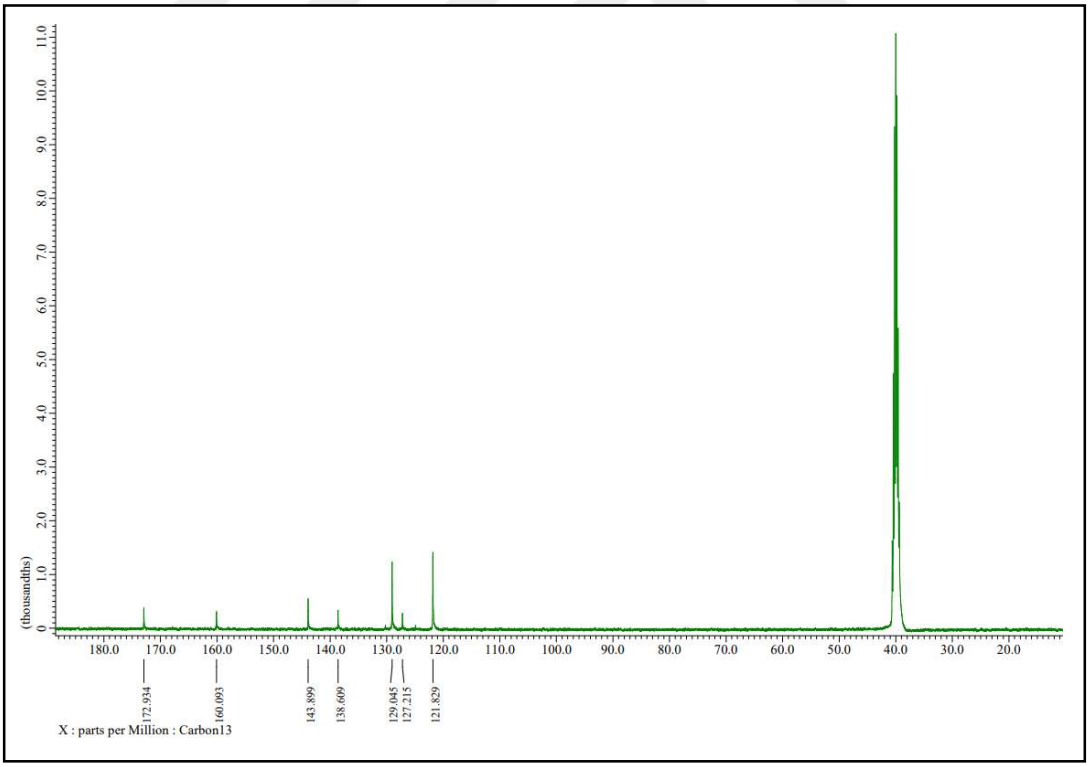
^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-*d*$_6$): δ (ppm) = 160.09 (C=O), 172.93, 143.90, 138.61, 129.05, 127.22, 121.83, (Ar-C).

FT-IR (cm^{-1}): 3427 (N-H), 3267 (NH_2), 3115 (C=C-H), 1626 (amid C=O), 1547 (C=C).

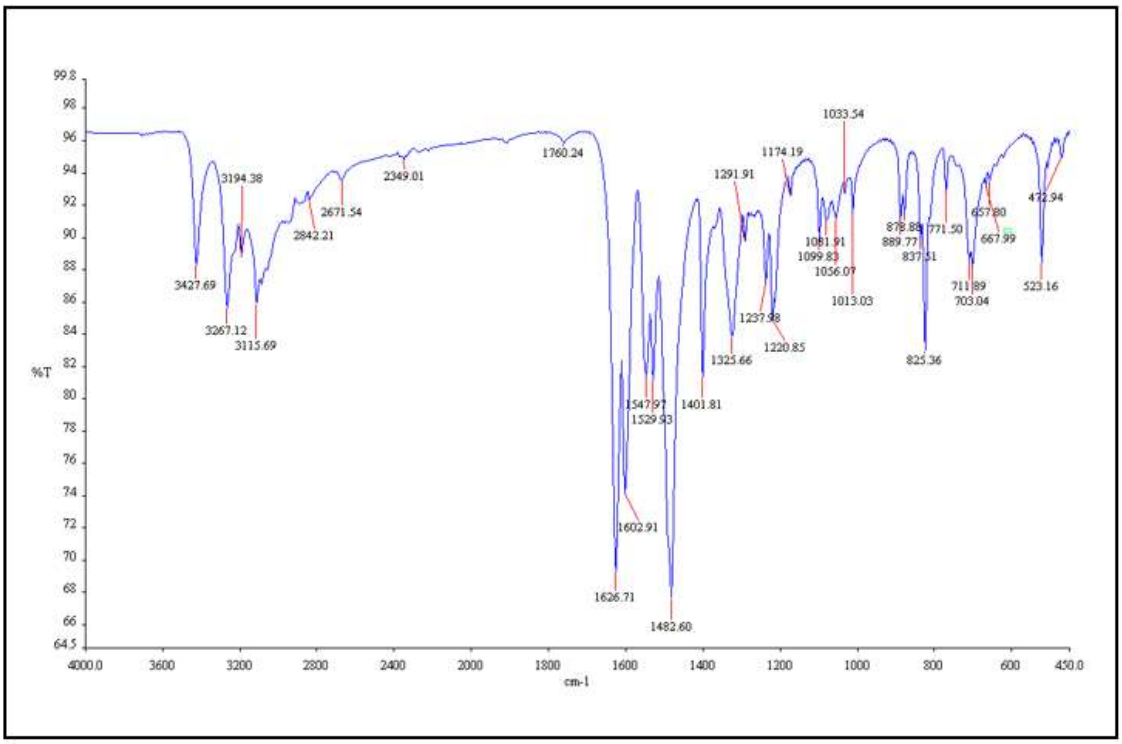
ESI-MS (m/z): 254.07/256.08 $[M+H]^+/[M+H]^{+2}$



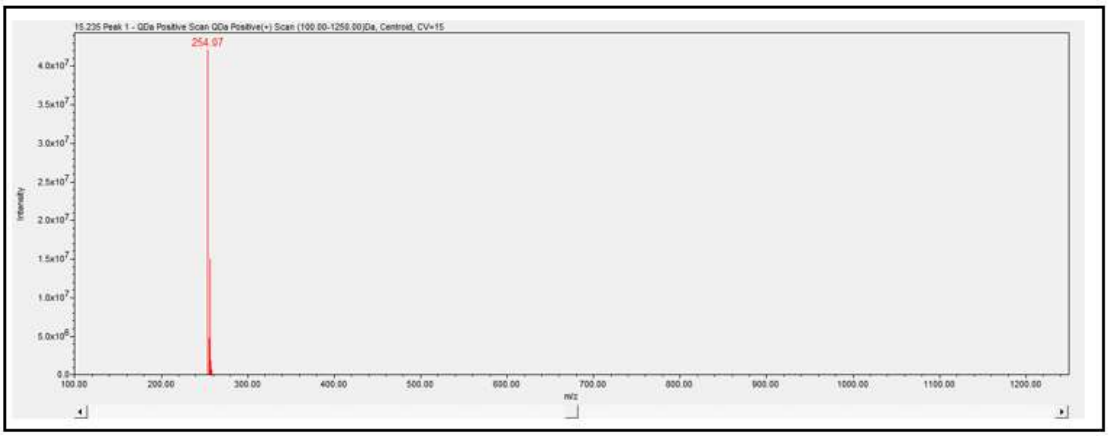
Şekil 6.21 Bileşik **3a**'nın ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu



Şekil 6.22 Bileşik **3a**'nın ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) spektrumu

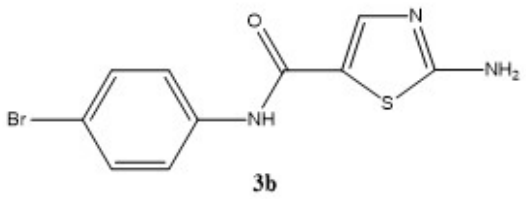


Şekil 6.23 Bileşik **3a**'nın FT-IR *s*pektrumu



Şekil 6.24 Bileşik **3a**'nın MS (ESI) *s*pektrumu

2-Amino-*N*-(4-bromofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3b) ($C_{10}H_8BrN_3OS$; 296.96 g/mol)

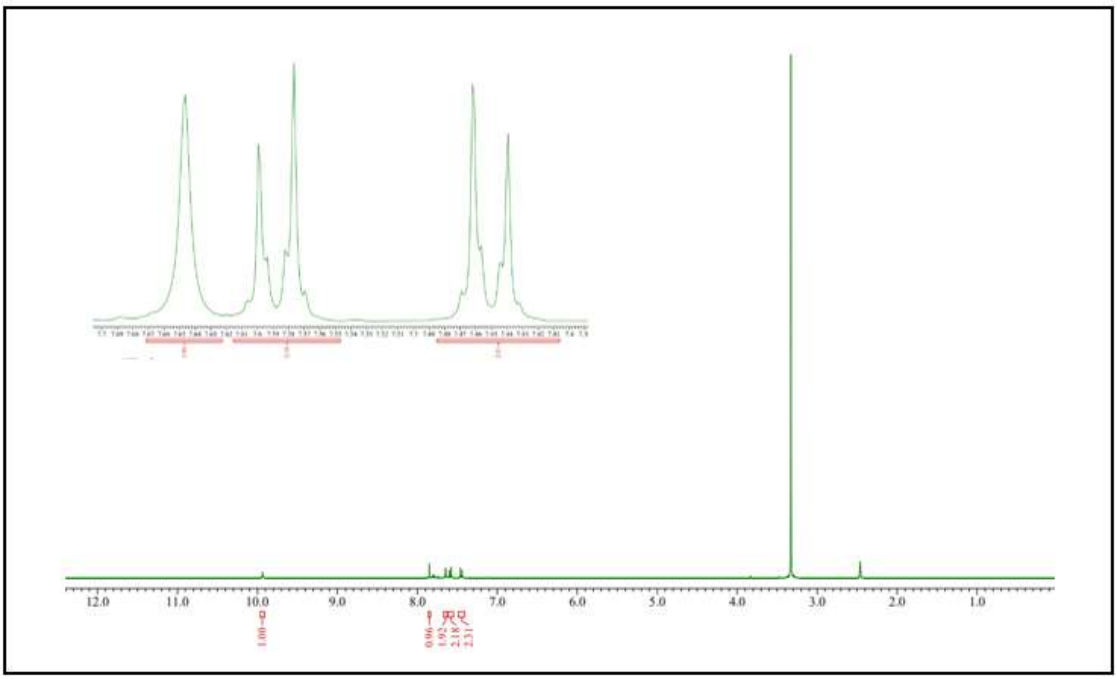


Şekil 6.25 2-Amino-*N*-(4-bromofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**3b**)

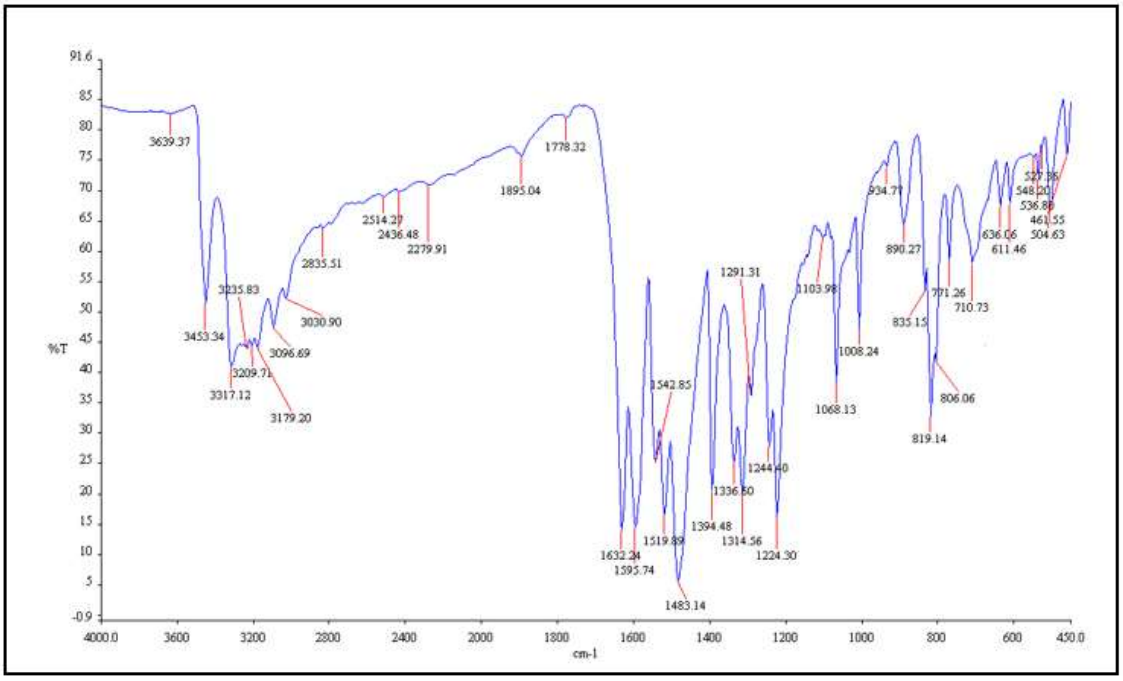
^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm)= 9.93 (s, 1H, HN-C=O), 7.85 (s, Ar-H), 7.64 (s, 2H, NH_2), 7.58 (d, $J \approx 9.0$ Hz; 2Ar-H), 7.44 (d, $J \approx 9.0$ Hz; 2Ar-H).

FT-IR (cm^{-1}): 3453 (N-H), 3317 (NH_2), 3096 (C=C-H), 1632 (amid C=O), 1542 (C=C).

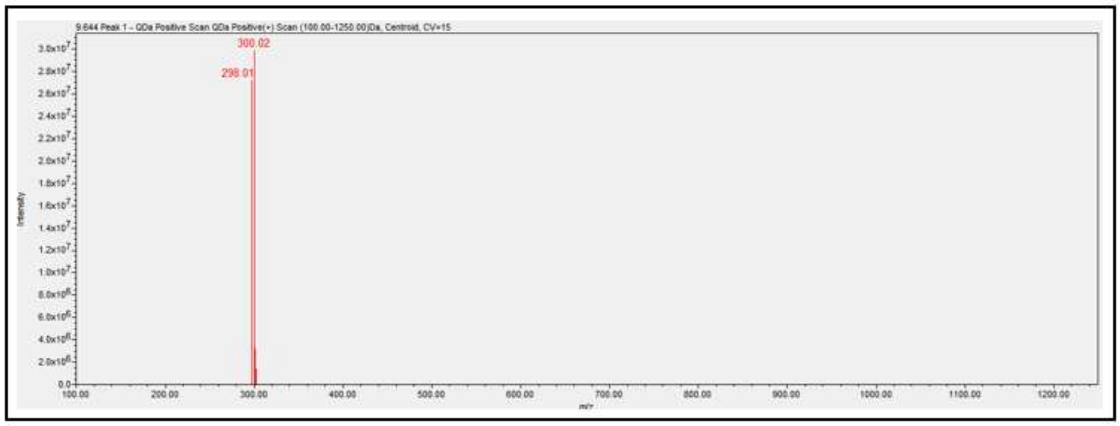
ESI-MS (m/z): 298.01/300.02 $[M+H]^+/[M+H]^{+2}$



Şekil 6.26 Bileşik **3b**'nin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu

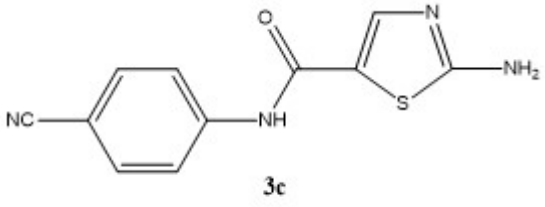


Şekil 6.27 Bileşik **3b**'nin FT-IR spektrumu



Şekil 6.28 Bileşik **3b**'nin MS (ESI) *s*pektrumu

2-Amino-*N*-(4-siyanofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3c) ($C_{11}H_8N_4OS$; 244.04 g/mol)



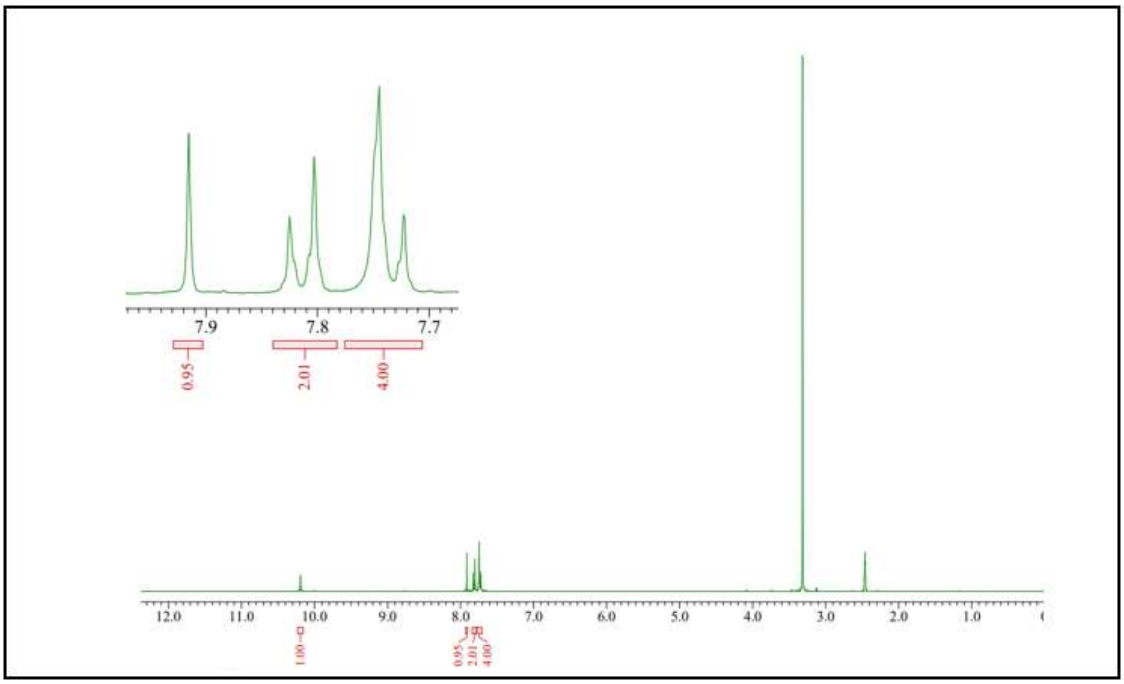
3c

Şekil 6.29 2-Amino-*N*-(4-siyanofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**3c**)

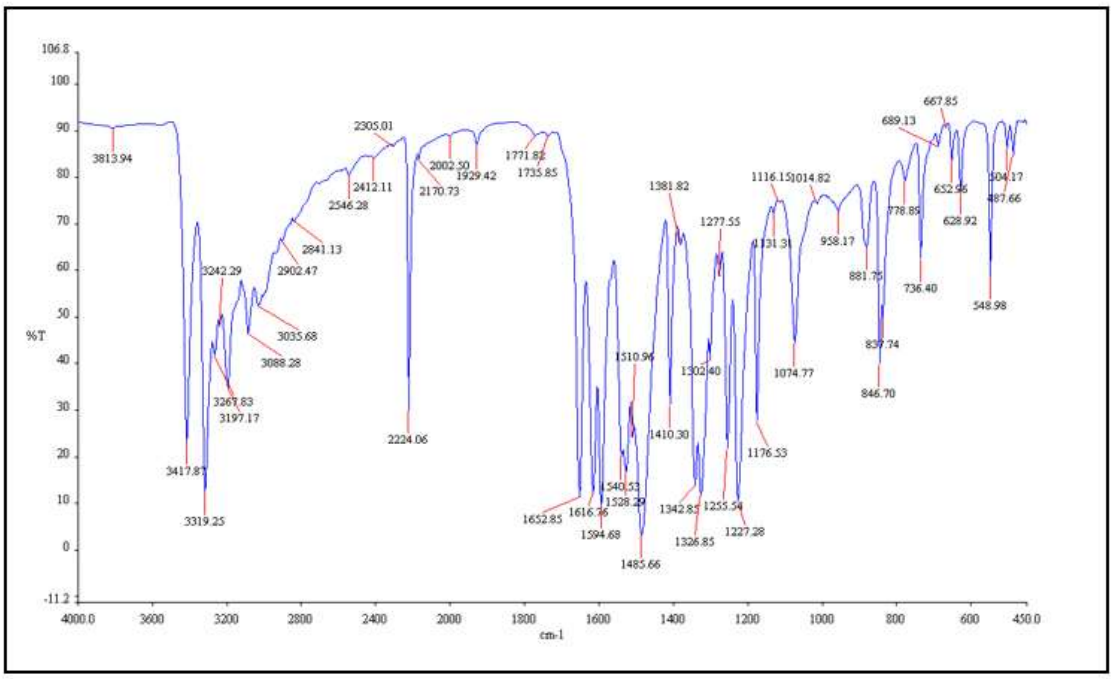
^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm)= 10.19 (s, 1H, HN-C=O), 7.91 (s, Ar-H), 7.81 (d, $J \approx 8.8$ Hz; 2Ar-H), 7.77-7.70 (m, 4H, 2Ar-H, NH_2).

FT-IR (cm^{-1}): 3417 (N-H), 3319 (NH_2), 3088 (C=C-H), 2224 (C≡N), 1652 (amid C=O), 1594 (C=C).

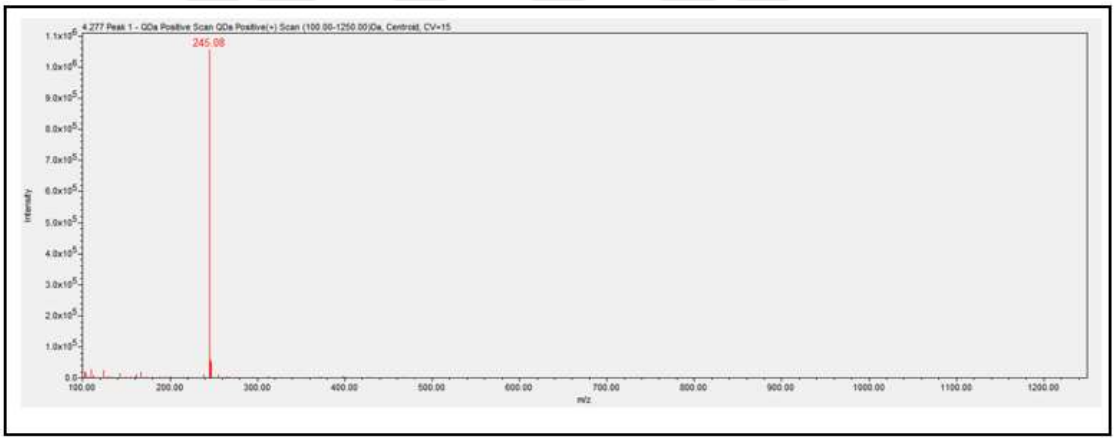
ESI-MS (m/z): 245.08 $[M+H]^+$



Şekil 6.30 Bileşik **3c**'nin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu

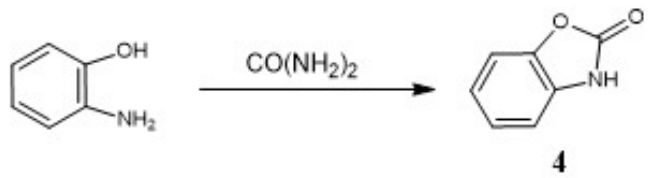


Şekil 6.31 Bileşik **3c**' nin FT-IR spektrumu



Şekil 6.32 Bileşik **3c**'nin MS (ESI) spektrumu

6.1.4 2(3*H*)- Benzoksazolon (4) Sentezi ($C_7H_5NO_2$; 135.03 g/mol) (Unlu, Baytas, Kupeli, & Yeşilada, 2003)



4

Şekil 6.33 2(3*H*)-Benzoksazolon (**4**) sentezi

Reaktifler:

0.03 mol 2-Aminofenol

7 ml HCl

0.15 mol Üre

İzopropil Alkol

2-Aminofenol, HCl ve üre karışımı sırasıyla 140 °C'de 1.5 saat ve ardından 170 °C'de 2.5 saat ısıtılır. Elde edilen eriyik soğumaya bırakılır. Soğuduktan sonra üzerine 30 ml su eklenir ve bulamaç oluşumu gözlemlenir. Elde edilen bulamaç, oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır ve çökelme meydana gelir. Çöken ürün süzülür, nötr bir pH elde etmek için suyla yıkanır, kurutulur ve izopropil alkol ile kristalizasyon işlemi yapılır (Köksal, Gökhan, Küpeli, Yesilada, & Erdoğan, 2005).

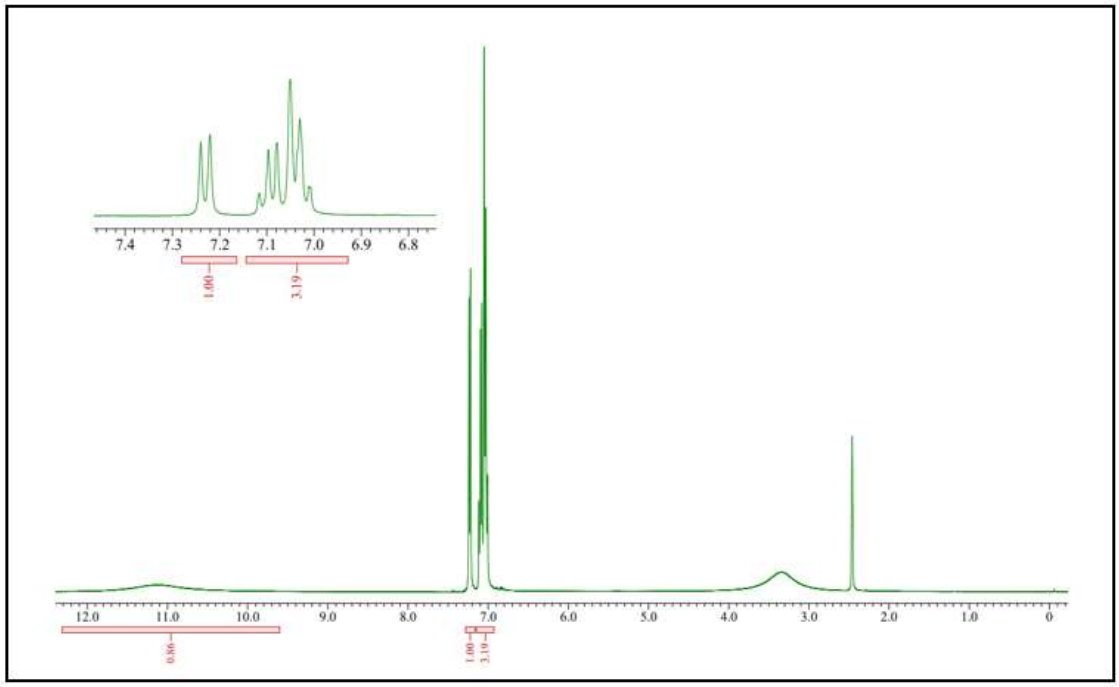
^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-*d*$_6$): δ (ppm)= 11.12 (s, 1H, N-H), 7.23 (d, $J \approx 7.8$ Hz; 1Ar-H), 7.14-6.96 (m, 3H-Ar).

^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-*d*$_6$): δ (ppm) = 154.90 (C=O), 143.81, 130.82, 124.27, 122.34, 110.26, 109.99, (Ar-C).

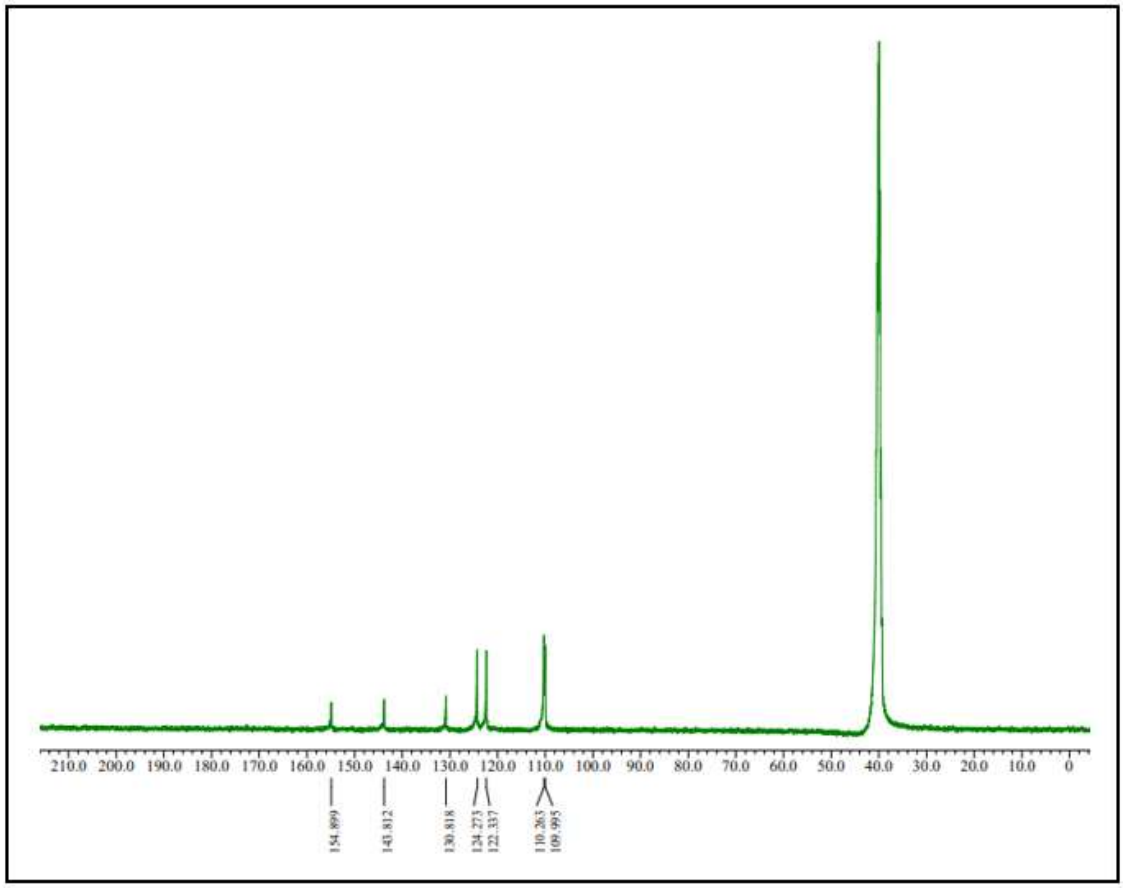
FT-IR (cm^{-1}): 3220 (N-H), 3018 (C=C-H), 1765 (C=O), 1480 (C=C), 1253 (C-O).

ESI-MS (m/z): 136.09 $[M+H]^+$

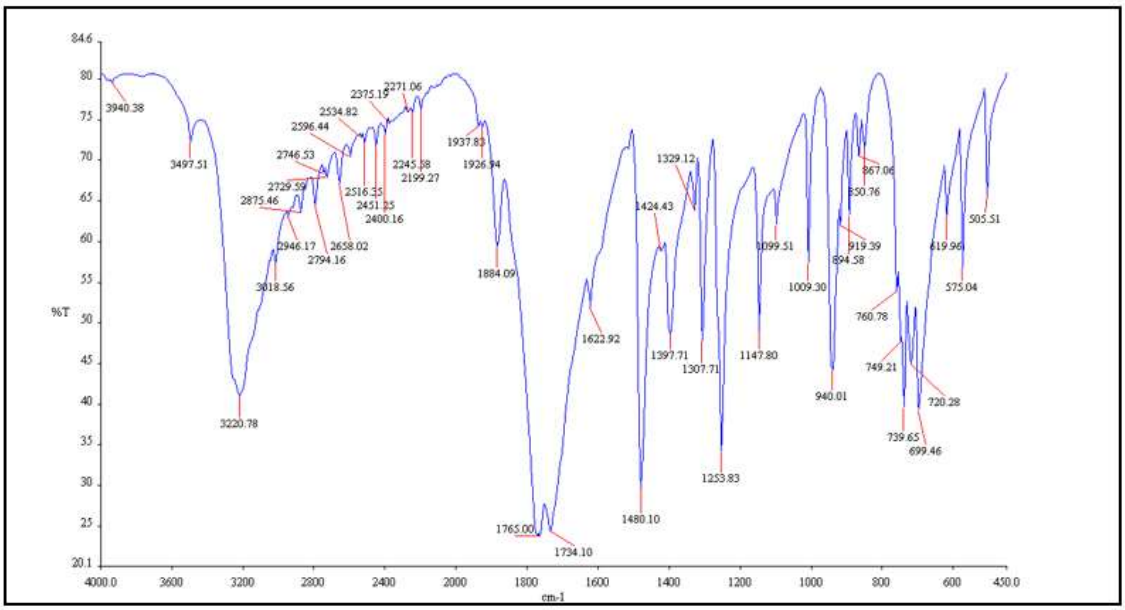
Bileşik **4**'ün yapısı ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR**,** IR ve MS spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır (bkz. Şekil 6.33 – Şekil 6.36).



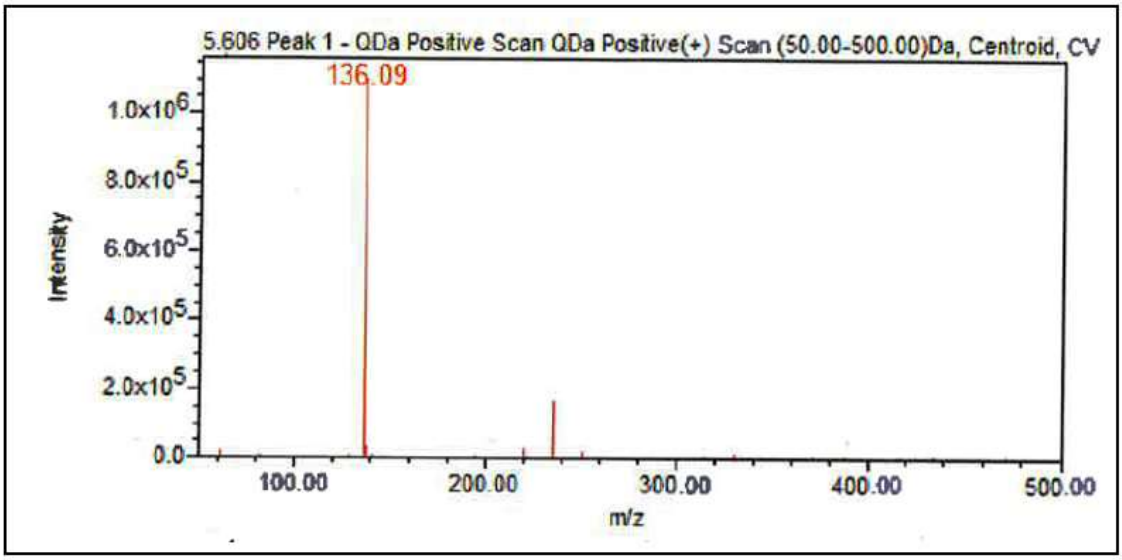
Şekil 6.34 Bileşik **4**'ün ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu



Şekil 6.35 Bileşik **4**'ün ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) spektrumu



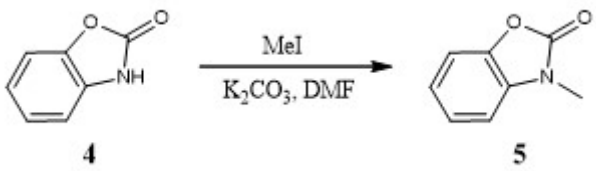
Şekil 6.36 Bileşik **4**'ün FT-IR spektrumu



Şekil 6.37 Bileşik **4**'ün MS (ESI) spektrumu

6.1.5 3-Metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (5) Sentezi

($C_8H_7NO_2$; 149.05 g/mol) (Gokhan, Aktay, & Erdoğan, 2004)



Şekil 6.38 3-Metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (**5**) sentezi

Reaktifler:

0.1mol 2(3*H*)-Benzoksazolon (**4**)

20 ml N,N-Dimetilformamid

0.2 mol Potasyum karbonat

0.29 mol Metil iyodür

2(3*H*)-Benzoksazolon (**4**), N,N-Dimetilformamid içerisinde çözülür ve üzerine potasyum karbonat eklenir. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine yerleştirilir. Buz banyosunda reaksiyon karışımı üzerine metil iyodür damla damla ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırılır. TLC kontrollü olarak reaksiyon karışımı 24 saat sonra sonlandırılır. Çöken ham ürün süzülür ve su içerisinden kristallendirilir (Deng, ve diğerleri, 2006).

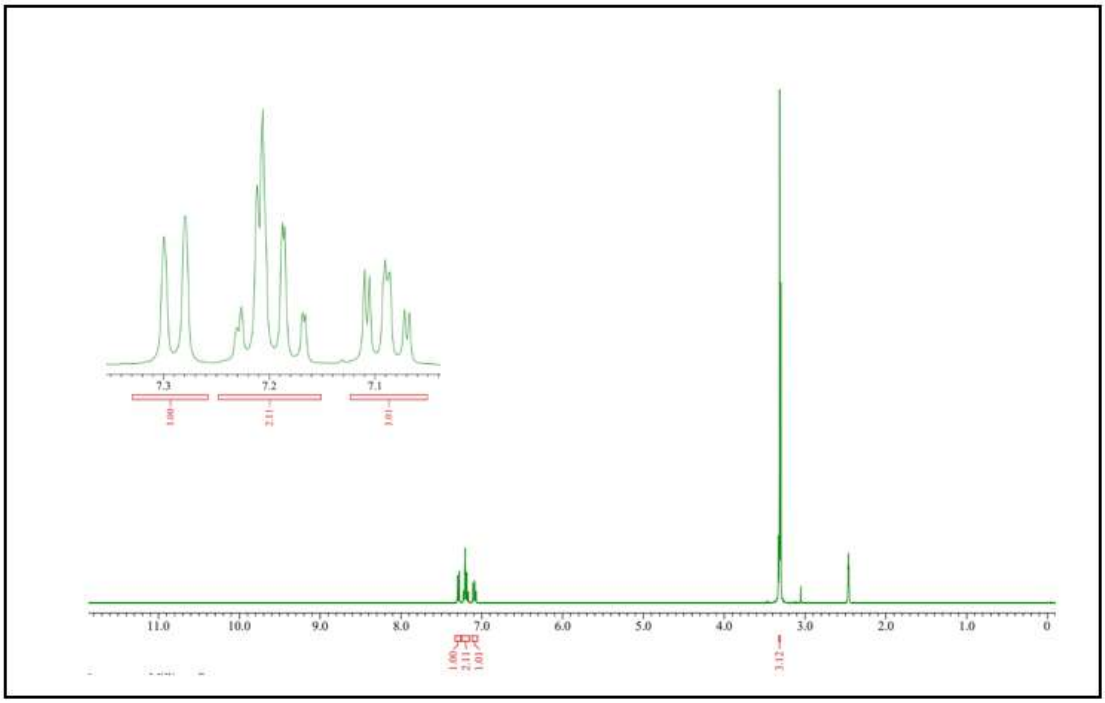
Bileşik **5**'in yapısı ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, IR ve MS spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır (bkz. Şekil 6.38 – Şekil 6.41).

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm)= 7.29 (d, $J \approx 7.9$ Hz; 1Ar-H), 7.24-7.15 (m, 2H-Ar), 7.12-7.06 (m, 1H-Ar), 3.33 (s, 3H, N-CH_3).

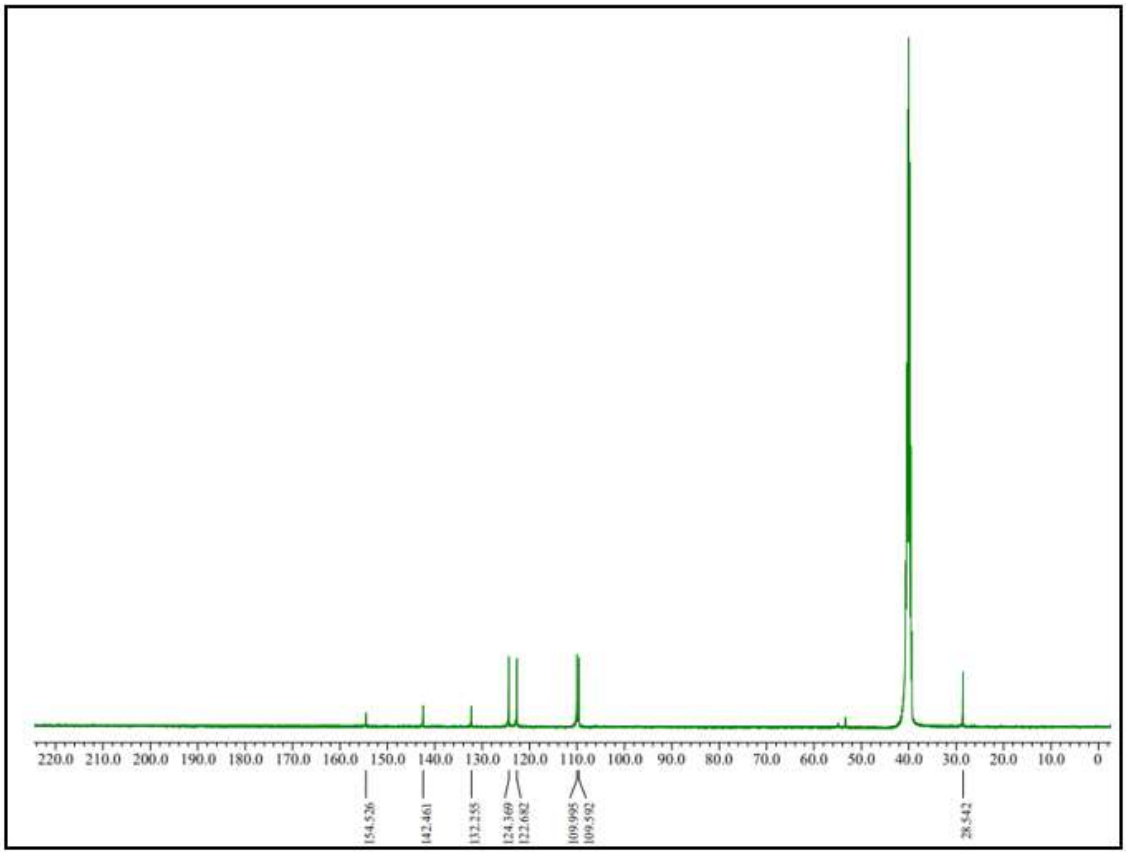
^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) = 154.53 (C=O), 142.46, 132.26, 124.37, 122.68, 109.99, 109.59 (Ar–C), 28.54 (N-CH_3).

FT-IR (cm^{-1}): 3018 (C=C-H), 2978 (C-H), 1760 (C=O), 1492 (C=C), 1309 (C-O)

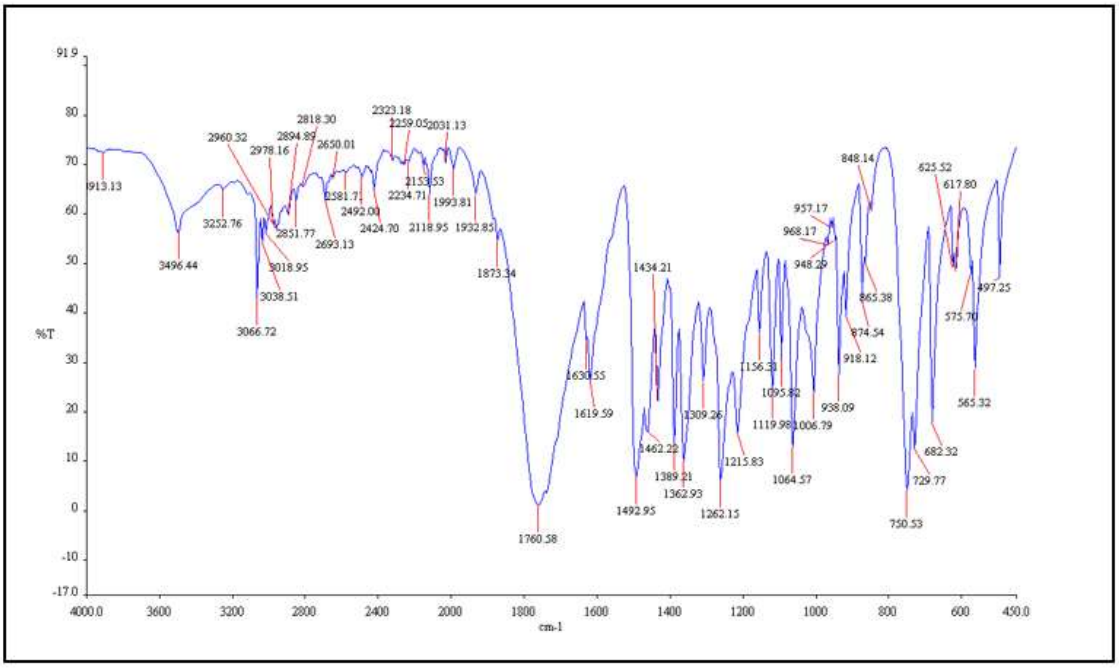
ESI-MS (m/z): 150.11 $[M+H]^+$, 135.62 $[M^+-CH_3]$



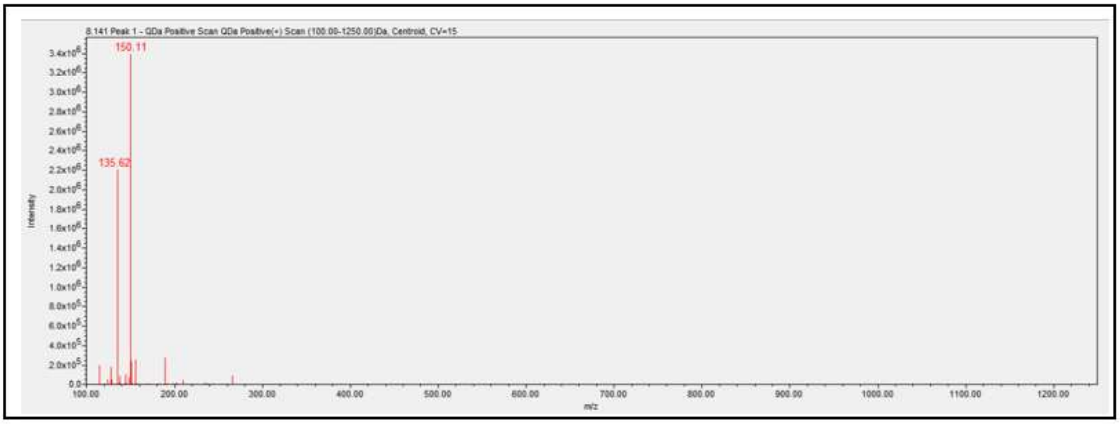
Şekil 6.39 Bileşik **5**'in ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu



Şekil 6.40 Bileşik **5**'in ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) spektrumu



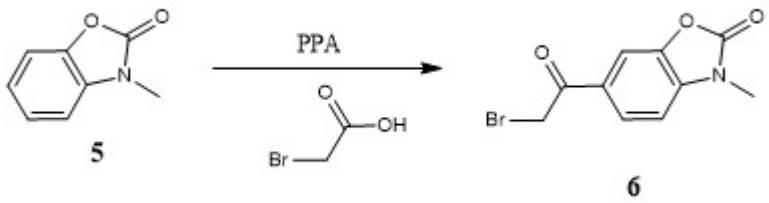
Şekil 6.41 Bileşik **5**'in FT-IR spektrumu



Şekil 6.42 Bileşik **5**'in MS (ESI) spektrumu

6.1.6 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (6) Sentezi

($C_{10}H_8BrNO_3$; 268.97 g/mol) (Luo, Li, Zhang, & Gao, 2018)



Şekil 6.43 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**) sentezi

Reaktifler:

0.1 mol 3-Metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (**5**)

0.12 mol Bromoasetik

200 gr Polifosforik asit

Gliserin

Toluen

Bileşik **6**'nın eldesi için, 3-metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (**5**), bromoasetik asit ve polifosforik asit 500 ml' lik reaksiyon balonu içerisine tartılır. Reaksiyon karışımı 85 ^{o}C gliserin banyosu içerisinde TLC kontrolü yapılarak 6 saat karıştırılır. Reaksiyon karışımı, buzlu suya dökülürek çöktürülür. Çöken ham ürün süzülür, kurutulur ve toluen ile yıkanarak saflaştırılır (Gökhan, Erdoğan , Tel, & Demirdamar, 1996).

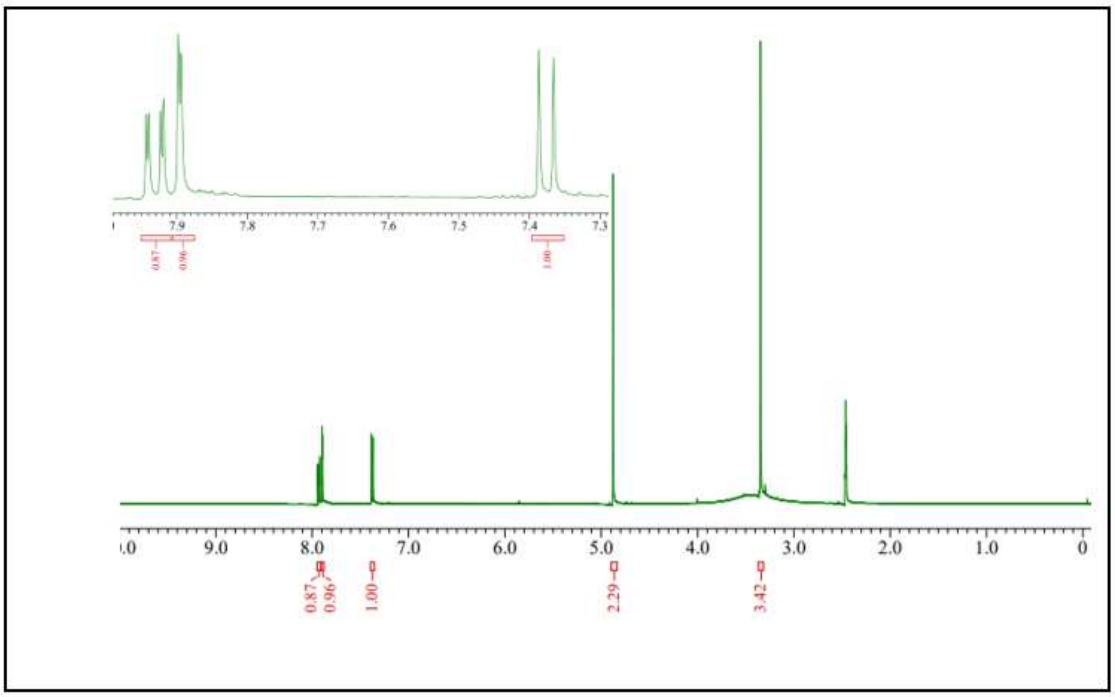
Bileşik **6**'nın yapısı ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, IR ve MS spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır (bkz. Şekil 6.43 – Şekil 6.46).

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm)= 7.93 (dd, $J \approx 1.6$ Hz, $J \approx 8.3$ Hz; 1Ar-H), 7.89 (d, $J \approx 1.5$ Hz; 1Ar-H), 7.37 (d, $J \approx 8.3$ Hz; 1Ar-H), 4.87 (s, 2H, Br-CH_2), 3.34 (s, 3H, N-CH_3).

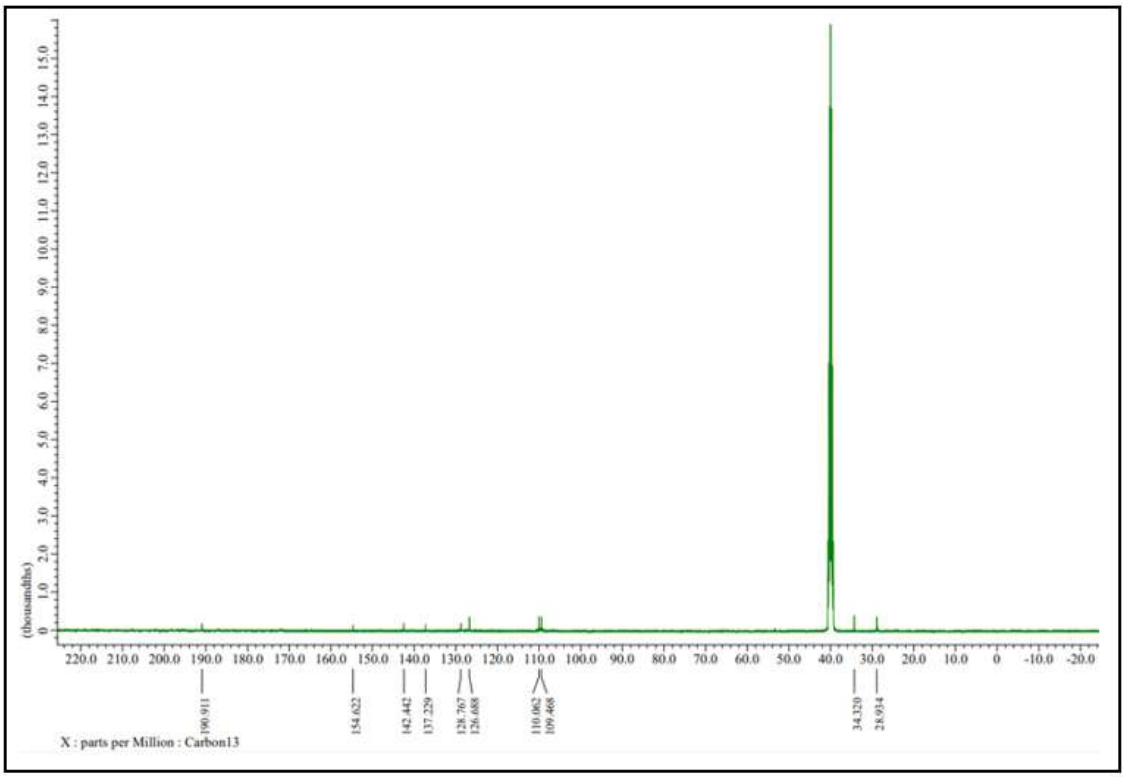
^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) = 190.91, 154.62 (C=O), 142.44, 137.23, 128.77, 126.69, 110.06, 109.47 (Ar–C), 34.32 (CH_2-Br) 28.93 (N-CH_3).

FT-IR (cm^{-1}): 3081 (C=C-H), 2950 (C-H), 1774 (ester C=O), 1696 (keton C=O), 1503, (C=C), 1218, (C-O).

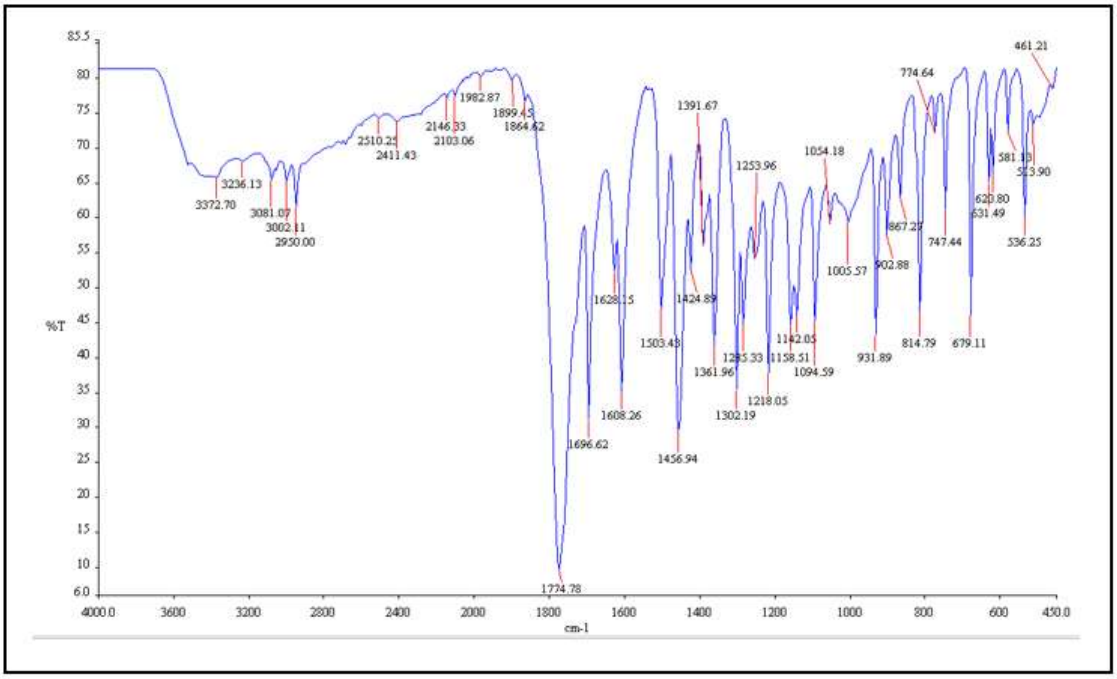
ESI-MS (m/z): 253.99/255.98 [$C_{10}H_8{}^{79}BrNO_3$-CH_3]$^{-}$/ [$C_{10}H_8{}^{81}BrNO_3$-CH_3]$^{-}$



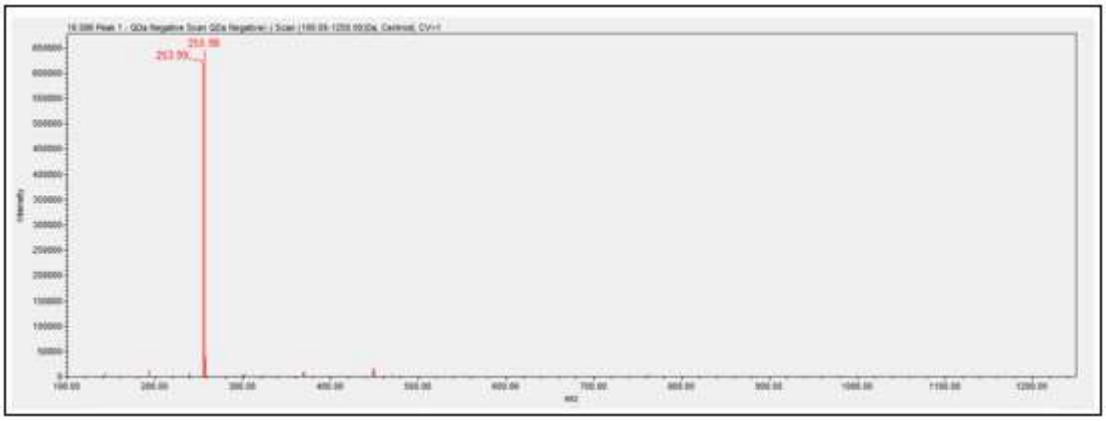
Şekil 6.44 Bileşik **6**'nın ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu



Şekil 6.45 Bileşik **6**'in ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) spektrumu

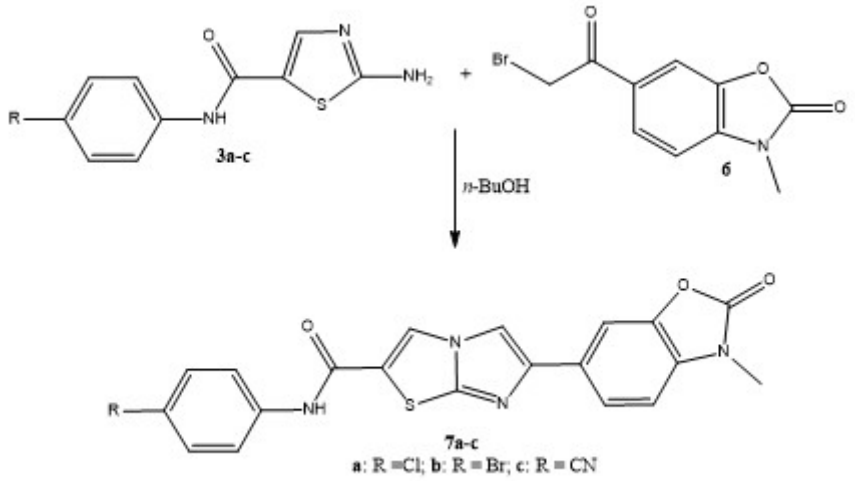


Şekil 6.46 Bileşik **6**'nın IR FT-IR spektrumu



Şekil 6.47 Bileşik **6**'nın MS (ESI) spektrumu

6.1.7 *N*-(4-Kloro/bromo/siyanofenil)-6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7a-c) Sentezi



Şekil 6.48 *N*-(4-Kloro/bromo/siyanofenil)-6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7a-c) sentezi

Reaktifler:

0.01 mol 2-amino-*N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**3a-c**)

0.01 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**)

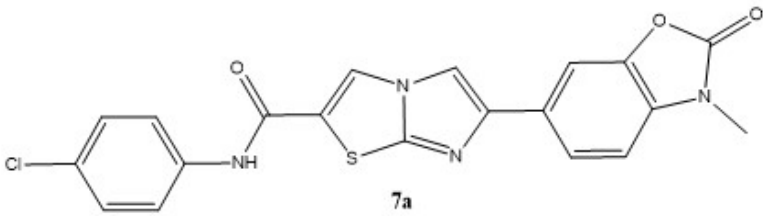
n-Bütanol

Asetonitril

Bileşik **7a-c'** nin eldesi için, 2-amino-*N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**3a-c**) ve 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**) 50 ml' lik reaksiyon balonu içerisine alınır. Üzerine 30 ml *n*-bütanol eklenir TLC kontrollü olarak reaksiyon 6-12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. Çözücünün fazlası vakum altında uçurulur ve katı HBr tuzu su içerisinde süspanse edilir ve $NaHCO_3$(sulu) ile nötralize edilir. Elde edilen ham ürün asetonitrilden kristallendirilir.

Bileşik **7a-c**'nin yapısı ^{1}H-NMR, MS ve IR spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır (bkz. Şekil 6.49 – Şekil 6.60).

***N*-(4-Klorofenil)-6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il) imidazo [2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7a)** ($C_{20}H_{13}ClN_4O_3S$; 424.04 g/mol)



7a

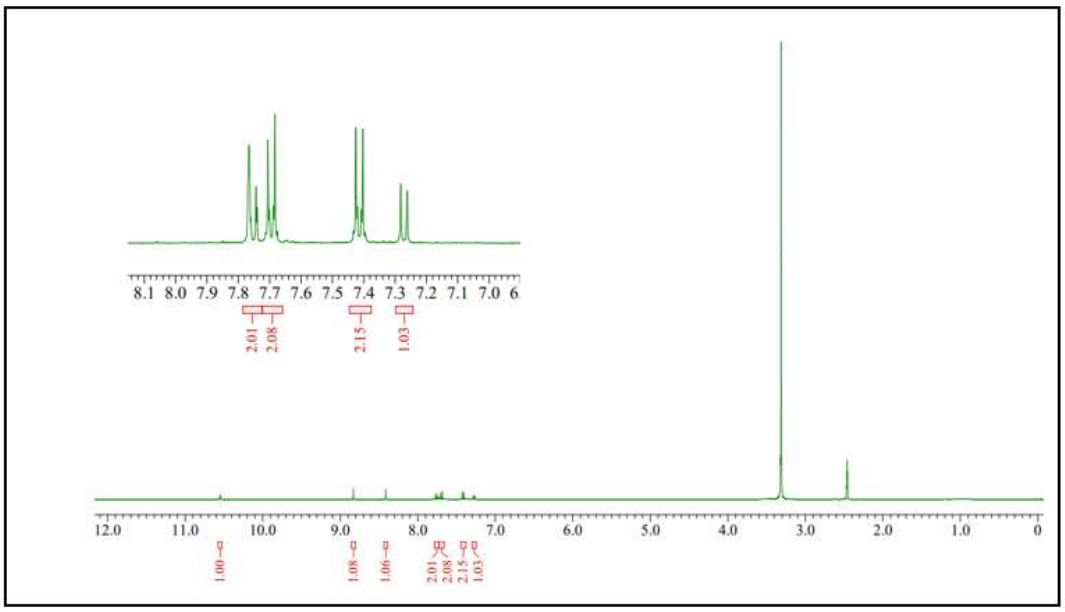
Şekil 6.49 *N*-(4-Klorofenil)-6-(3-metil2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il) imidazo [2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (**7a**)

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d$_6$): δ (ppm)= 10.54 (s, 1H, HN-C=O), 8.83 (s, Ar-H), 8.41 (s, Ar-H), 7.78-7.73 (m, 2Ar-H), 7.69 (d, $J \approx 8.9$ Hz; 2Ar-H), 7.41 (d, $J \approx 8.9$ Hz; 2Ar-H), 7.27 (d, $J \approx 8.2$ Hz; Ar-H), 3.32 (s, 3H, N-CH_3).

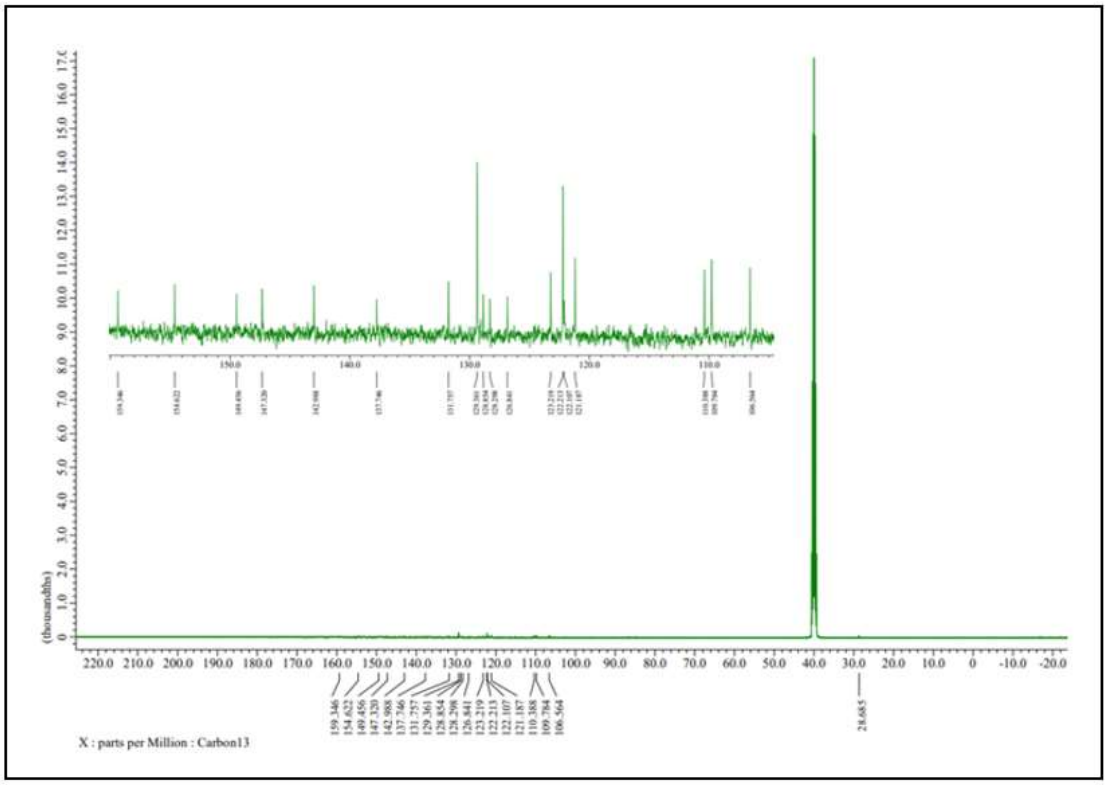
^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-*d*$_6$): δ (ppm) = 159.35, 154.62 (C=O), 149.46, 147.32, 142.99, 137.75, 131.76, 129.36, 128.85, 128.29, 126.84, 123.22, 122.21, 122.11, 121.19, 110.39, 109.78, 106.56 (Ar–C), 28.69 (N-CH_3).

FT-IR (cm^{-1}): 3340 (N-H), 3099 (C=C-H), 2941 (C-H), 1750 (ester C=O g), 1658 (amid C=O), 1575 (C=C), 1333 (C-N), 1242 (C-O).

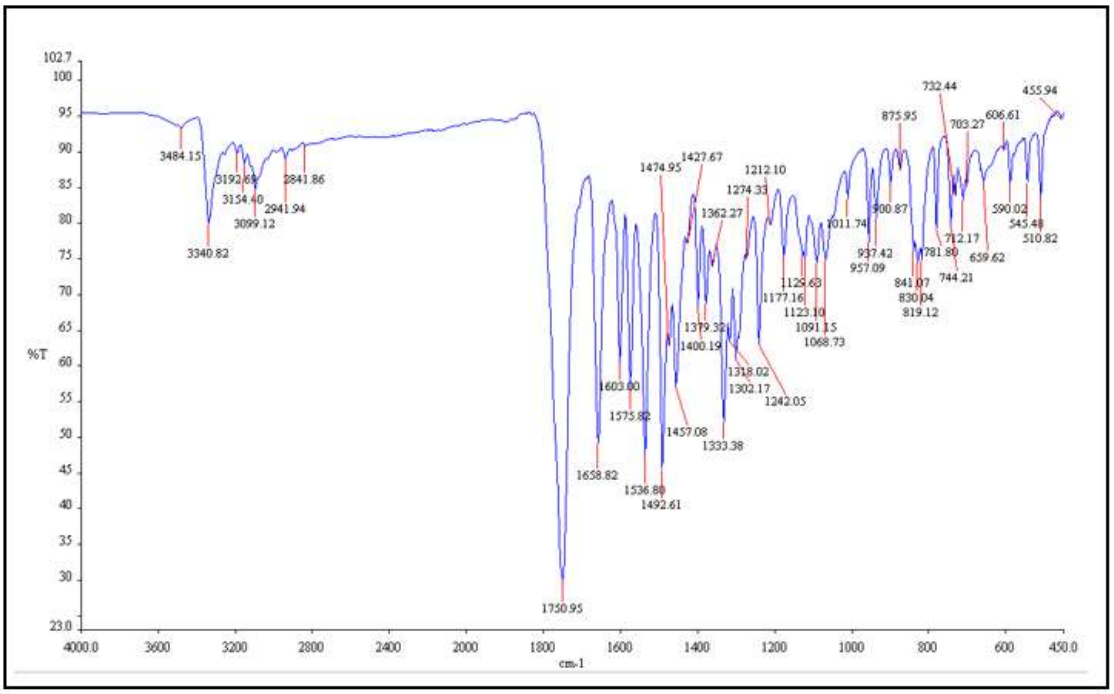
ESI-MS (m/z): 425.25/427.24 $[M+H]^+$ /$[M+H]^{+2}$



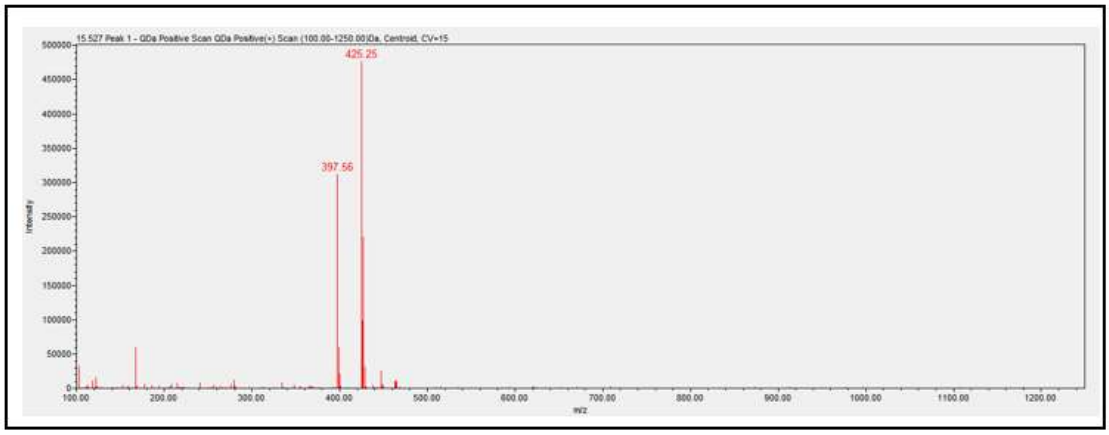
Şekil 6.50 Bileşik **7a**'nın ^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) spektrumu



Şekil 6.51 Bileşik **7a**'nın ^{13}C-NMR (DMSO-d_6) spektrumu

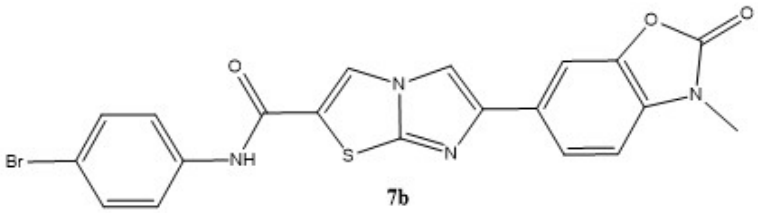


Şekil 6.52 Bileşik **7a**'nin FT-IR spektrumu



Şekil 6.53 Bileşik **7a**'nin MS (ESI) spektrumu

***N*-(4-Bromofenil)-6-(3-metil2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il) imidazo [2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7b)** ($C_{20}H_{13}BrN_4O_3S$; 467.99 g/mol)

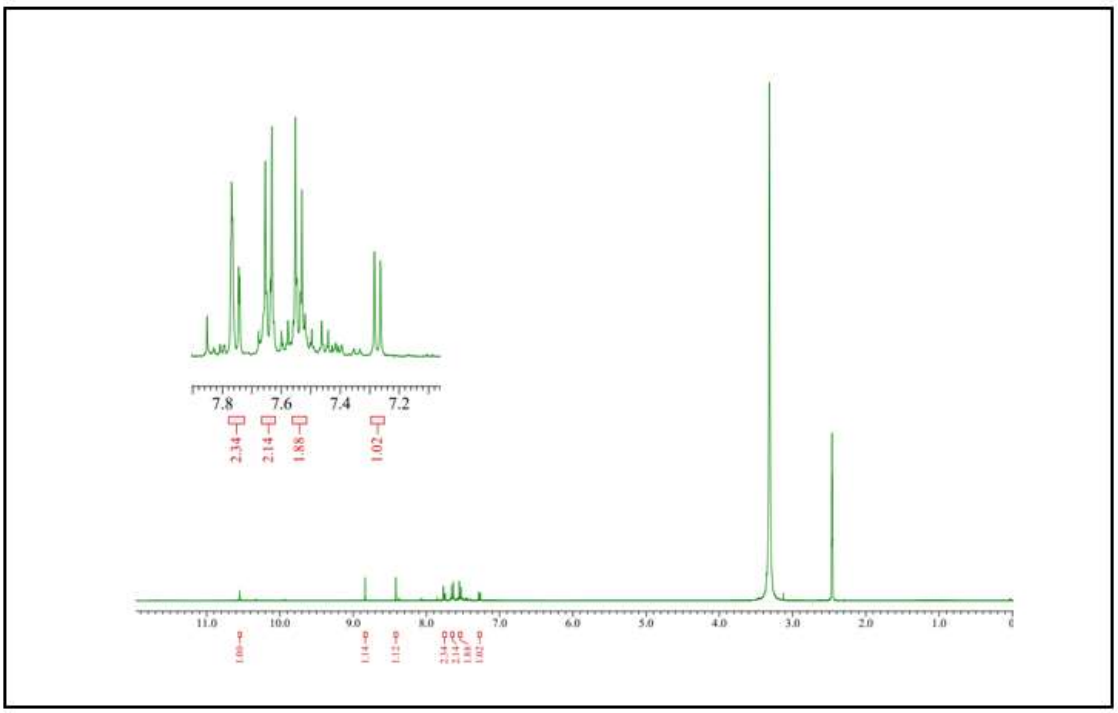


Şekil 6.54 *N*-(4-Bromofenil)-6-(3-metil2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (**7b**)

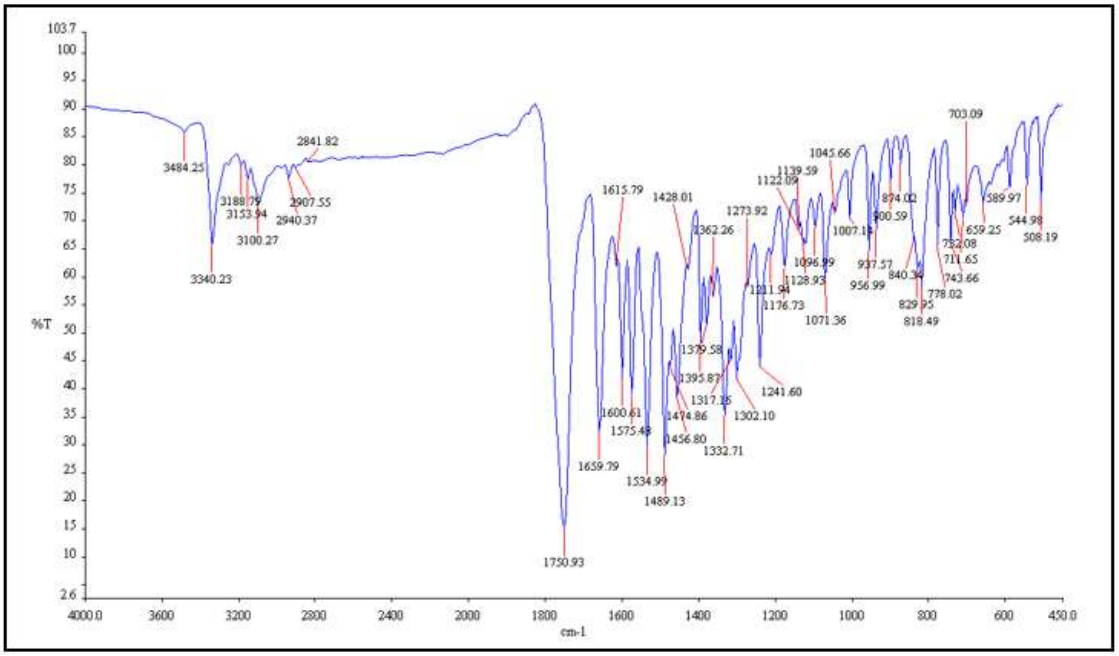
^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) = 10.54 (s, 1H, HN-C=O), 8.83 (s, Ar-H), 8.42 (s, Ar-H), 7.78-7.73 (m, 2Ar-H), 7.64 (d, $J \approx 8.9$ Hz; 2Ar-H), 7.54 (d, $J \approx 8.9$ Hz; 2Ar-H), 7.27 (d, $J \approx 8$ Hz; 1Ar-H).

FT-IR (cm^{-1}): 3340 (N-H), 3100 (C=C-H), 2940 (C-H), 1750 (ester C=O), 1659 (amid C=O), 1575 (C=C), 1241 (C-O).

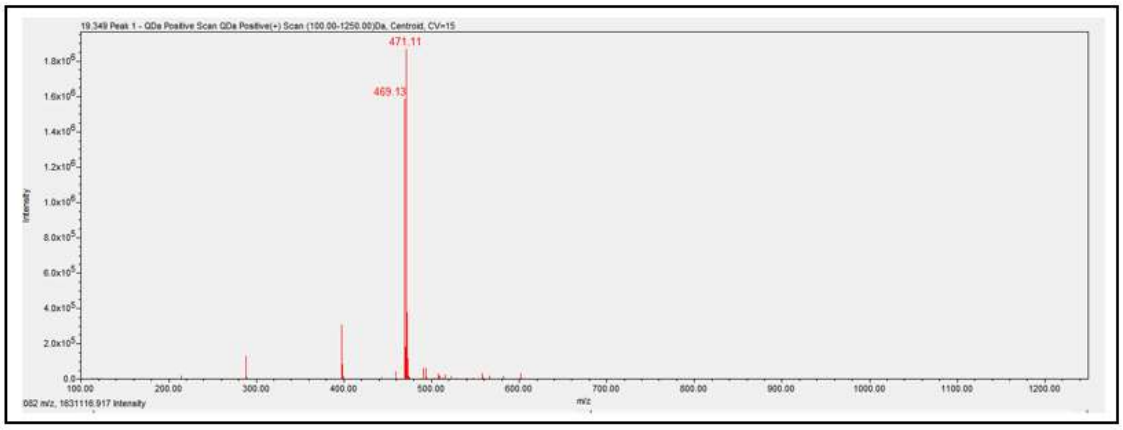
ESI-MS (m/z): 469.13/471.11 $[M+H]^+$ /$[M+H]^{+2}$



Şekil 6.55 Bileşik **7b**'nin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu

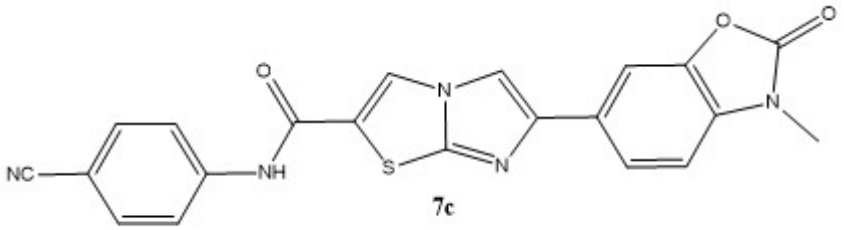


Şekil 6.56 Bileşik **7b**' in FT-IR *s*pektrumu



Şekil 6.57 Bileşik **7b**'in MS (ESI) *s*pektrumu

***N*-(4-Siyanofenil)-6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il) imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7c)** ($C_{21}H_{13}N_5O_3S$; 415.07 g/mol)

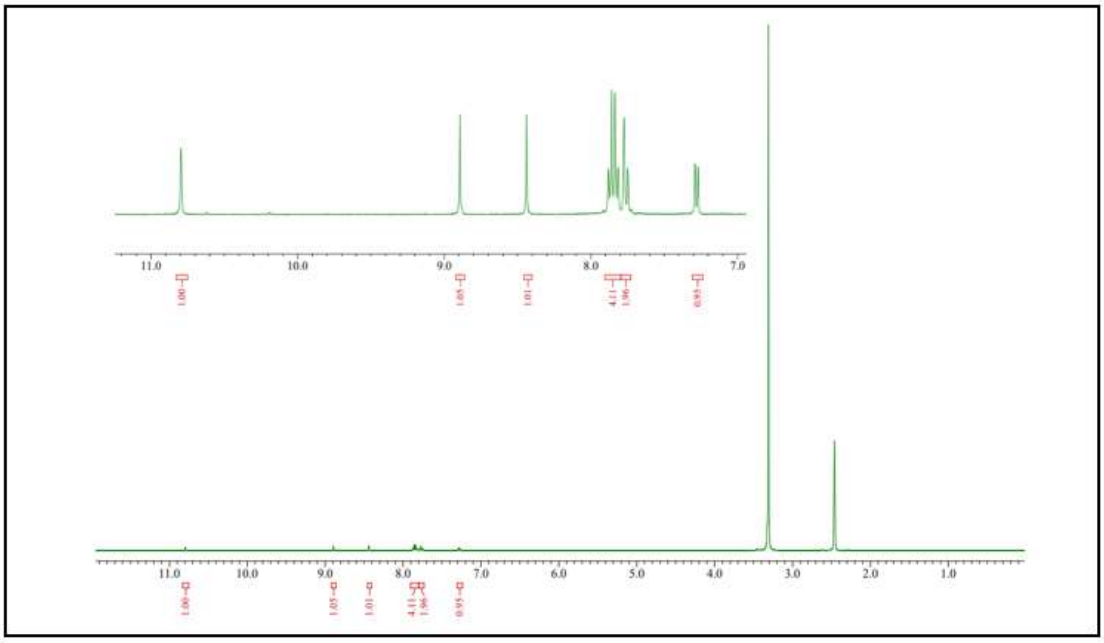


Şekil 6.58 *N*-(4-Siyanofenil)-6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3 benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (**7c**)

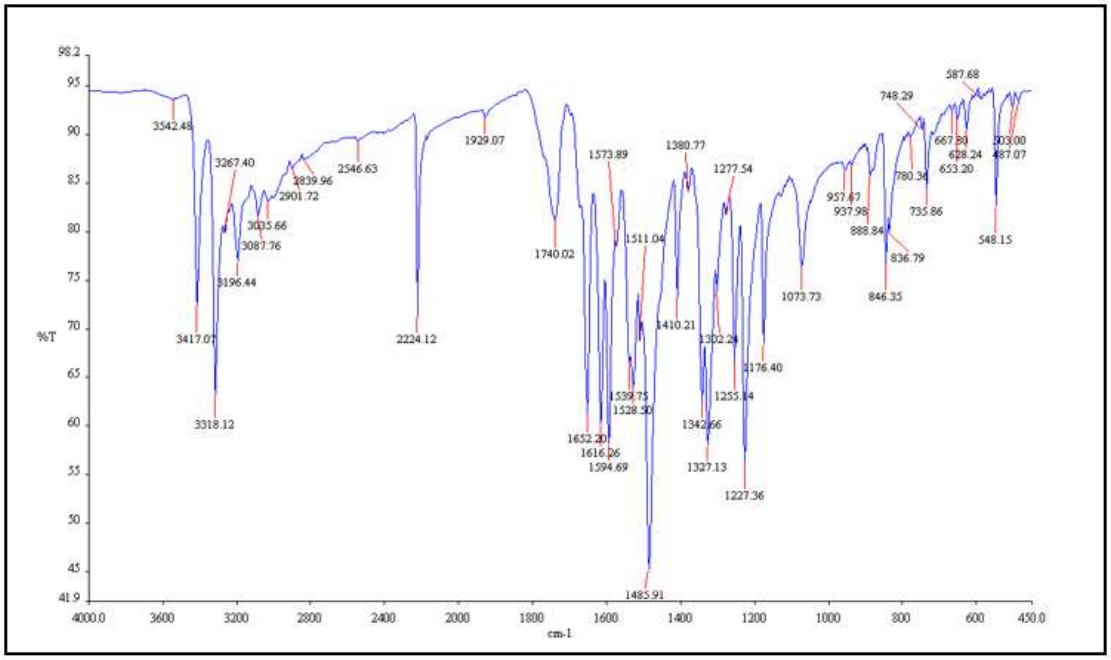
^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm)= 10.79 (s, 1H, HN-C=O), 8.89 (s, Ar-H), 8.43 (s, Ar-H), 7.90-7.70 (m, 6Ar-H), 7.27 (d, $J \approx 7.9$ Hz; 1Ar-H).

FT-IR (cm^{-1}): 3318 (N-H), 3087 (C=C-H), 2901 (C-H), 2224 (C≡N) 1740 (ester C=O), 1652 (amid C=O), 1528 (C=C), 1227 (C-O).

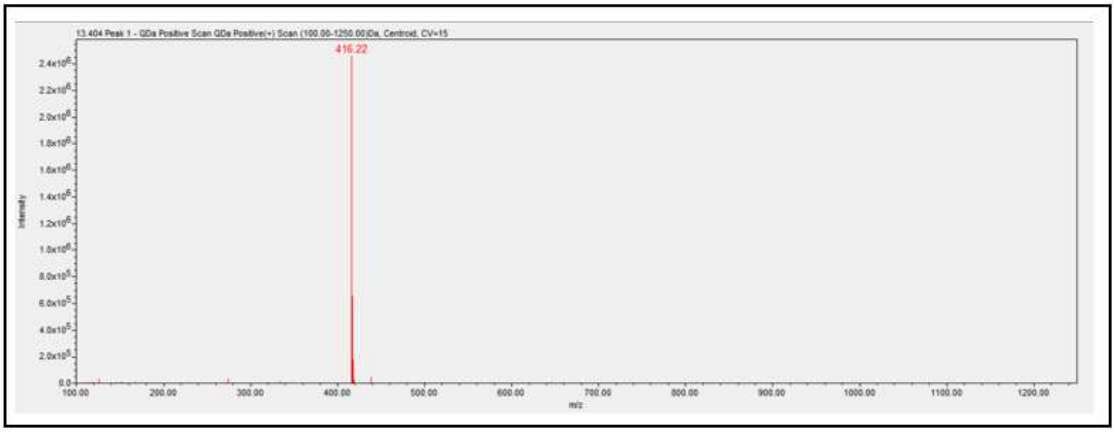
ESI-MS (m/z): 416.22 $[M+H]^+$



Şekil 6.59 Bileşik **7c**'nin ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu

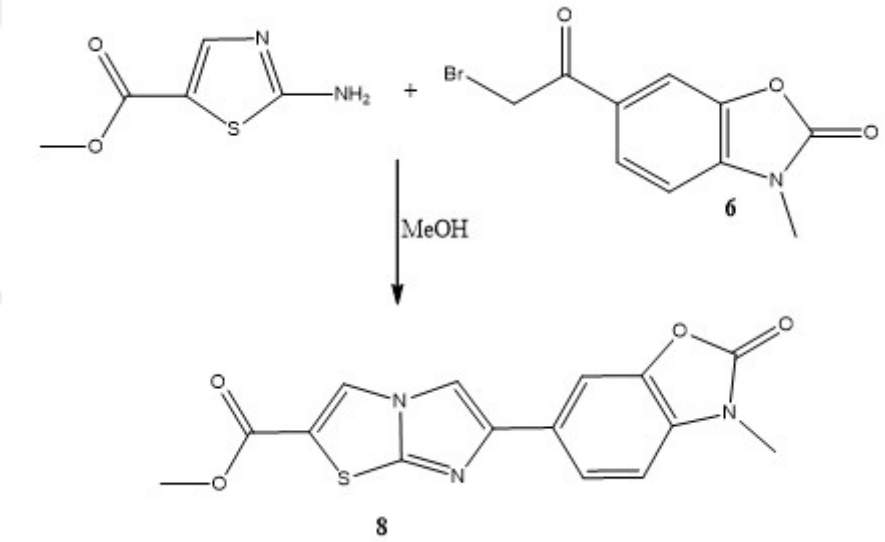


Şekil 6.60 Bileşik **7c**' nin FT-IR spektrumu



Şekil 6.61 Bileşik **7c'**nin MS (ESI) spektrumu

6.1.8 Metil 6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3] tiyazol-2-karboksilat (8) Sentezi ($C_{15}H_{11}N_3O_4S$; 329.05 g/mol)



Şekil 6.62 Metil 6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3] tiyazol-2-karboksilat (**8**) sentezi

Reaktifler:

0.01 mol 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**)

0.01 mol 2-Aminotiyazol-5-karboksilik asit metil esteri

Metanol

Bileşik 8'in eldesi için, 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**) ve 2-aminotiyazol-5-karboksilik asit metil esteri 100 ml' lik reaksiyon balonu içerisine alınır. Reaksiyon karışımı üzerine 30 ml metanol eklenerek TLC kontrolü ile geri soğutucu altında 6-12 kaynatılır. Çözücünün fazlası vakum altında uçurulur ve katı

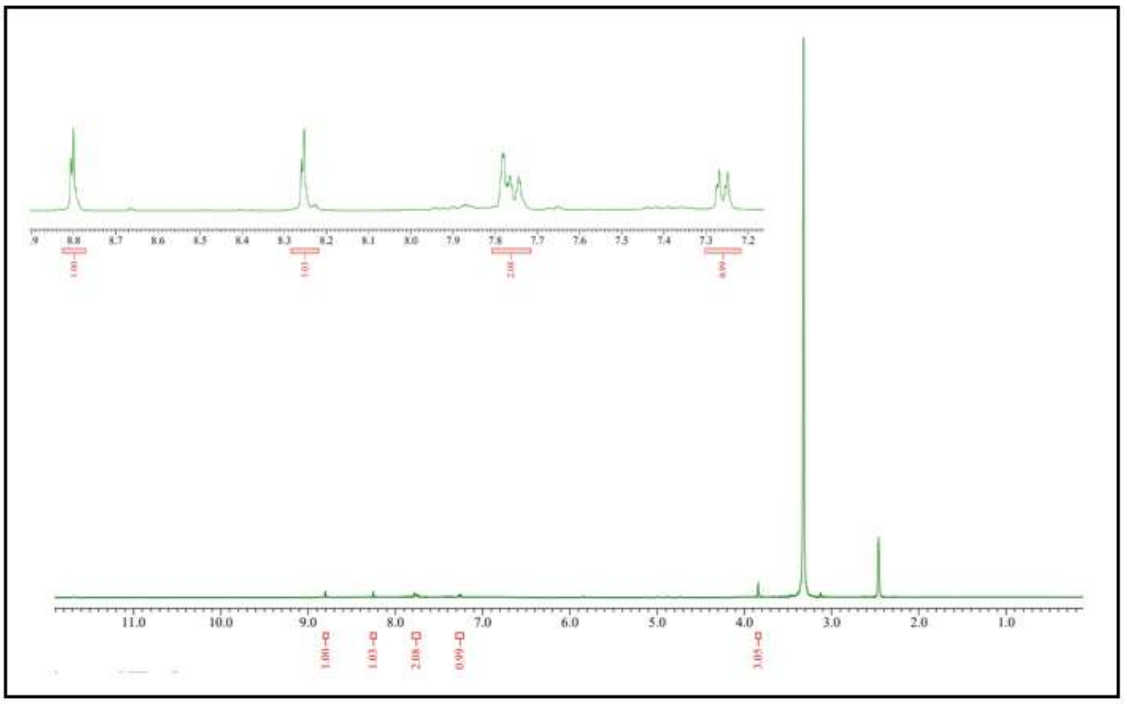
HBr tuzu su içerisinde süspanse edilir ve $NaHCO_3$(sulu) ile nötralize edilir. Elde edilen ham ürün metanol içerisinden kristallendirilir.

Bileşik **8'** in yapısı ^{1}H-NMR, MS ve IR spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır (bkz. Şekil 6.62 – Şekil 6.64).

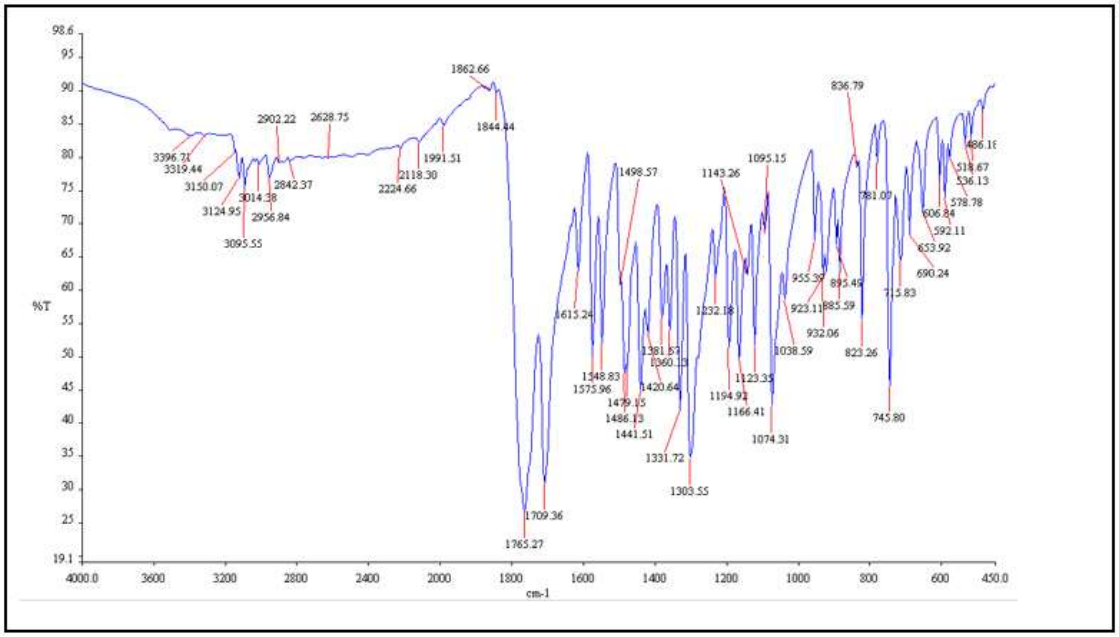
^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ (ppm)= 8.80 (s, Ar-H), 8.25 (s, Ar-H), 7.79-7.71 (m, 2Ar-H), 7.25 (d, $J \approx 8.1$ Hz; 1Ar-H), 3.84 (s, 3H, -OCH_3).

FT-IR (cm^{-1}): 3095 (C=C-H), 2956 (C-H), 1765 (ester C=O), 1709 (ester C=O), 1548 (C=C), 1232 (C-O).

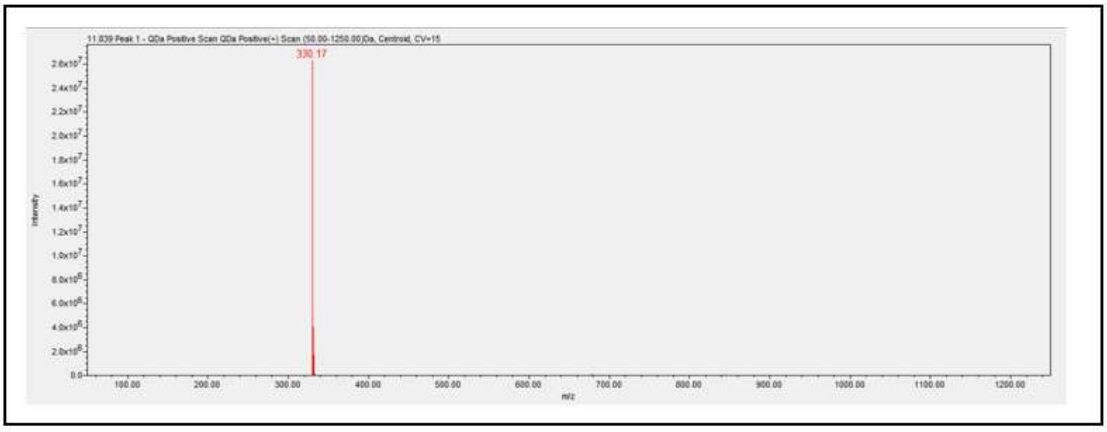
ESI-MS (m/z): 330.17 $[M+H]^+$



Şekil 6.63 Bileşik **8'**in ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) spektrumu



Şekil 6.64 Bileşik **8**'in FT-IR *s*pektrumu



Şekil 6.65 Bileşik **8**'in MS (ESI) *s*pektrumu

7
ANTİİNFLAMATUVAR ve ANALJEZİK AKTİVİTE ÇALIŞMASI

7.1 Hücre Kültürü Çalışması ve Hücre Canlılığı Tayini

7.1.1 Hücre Kültürü

37 °C'de %5 CO_2 içeren nemli atmosfer koşulları altında RAW 264.7 murin makrofaj hücre hattı (ATCC, USA) %10'luk (v/v) fetal sığır serumu (FBS) içeren besi yerinde (Dulbecco's Modified Eagle's Medium; DMEM) (Gibco, USA) kültürü yapılmıştır. Kültür ortamına aynı zamanda %1 antibiyotik (10.000 µg/ml streptomisin ve 10.000 ünite/ml penisilin) (Gibco, USA) ilave edilmiştir.

7.1.2 Hücre Canlılığının MTT Testi ile Belirlenmesi

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite tayin çalışmalarından önce, RAW 264.7 hücre hattı üzerine sitotoksik etkilerinin olup olmadığı MTT testi ile araştırılmıştır. Metabolik aktivitenin ölçümüne dayalı hücre proliferasyon testlerinde yaygın olarak 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum-bromür (MTT), 2,3-Bis(2-metoksi-4-nitro-5-sülfofenil)-2*H*-tetrazolyum (XTT), 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2H-tetrazolyum (MTS), 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfofenil)-2H-tetrazolyum (WST1) gibi tetrazolyum tuzları kullanılmaktadır. Çalışma prensibi, temel olarak çoğalan hücrelerin artan dehidrojenaz enzim aktivitesi ile tetrazolyumu (MTT: sarı, WST1: kırmızı) kullanarak formazan (mor) boya üretmesi sonucu görülen renk değişiminin absorbans olarak ölçülmesine dayalıdır (Terzioğlu, Keskin, & Yanıkkaya-Demirel, 2013). Tetrazolyum bileşikleri ile yapılan canlılık testleri, üç aşamada gerçekleştirilmektedir. İlk aşamada hücreler belirli bir süre toksik maddeye maruz bırakılırlar. İkinci aşamada toksik madde uzaklaştırılıp tetrazolyum bileşiği vasata eklenir ve ortalama 1-4 saat boyunca inkübe edilir. Bu esnada canlı hücreler ilgili bileşikleri indirgeyip formazana dönüştürürek renk değişimini gerçekleştirir. Son aşamada ise renk değişimi spektrofotometrik yöntemle ölçülerek canlı/ölü hücre sayısı belirlenir (Tokur & Aksoy, 2017).

Bu amaçla, 48 kuyucuklu hücre plakasına, her kuyucuğa $1x10^6$/ml konsantrasyonunda RAW 264.7 hücresi ekilerek 37 °C'de %5 CO_2 içeren nemli

atmosfer koşulları altında 24 saat inkübe edilmiştir. 24 saatin sonunda hücreler, sentezlenen bileşiklerle dimetilsülfoksitteki (DMSO, Sigma Aldrich, USA) çözünürlüklerine göre 100 µM'a kadar çeşitli konsantrasyonlarda muamele edilmiştir. Buna göre DMSO'da çözünmeyen bileşikler seyreltik konsantrasyonları halinde testte kullanılmıştır. 24 saatlik inkübasyon süresinden sonra hücre kültürü ortamı kenara alınarak her hücre plakasına 0.5 mg/ml MTT (Sigma Aldrich, USA) ilave edilerek 37 °C'de 2 saat daha bekletilmiştir. 2 saat sonra, kültür ortamındaki hücre plakalarına 100 µl izopropanol (Sigma Aldrich, USA) eklenerek formazan kristalleri çözündürülmüştür. Optik yoğunluk 570 nm dalga boyunda mikroplaka okuyucu (Thermo Multiskan Spectrum, Finland) ile tayin edilmiştir (Reis , ve diğerleri, 2018). Hücre canlılığı yüzdesi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır;

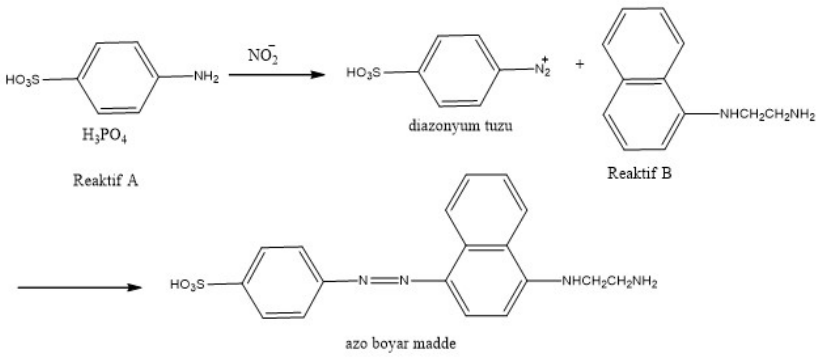
$$\%\ Hücre\ Canlılığı = (Absorbans_{test\ grubu}) - (Absorbans_{kontrol\ grubu}) x\%100$$

7.2 Antiinflamatuvar Aktivitenin Griess Testi ile Belirlenmesi

Tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin RAW 264.7 hücresi sırasında antiinflamatuvar aktivitesinin belirlenmesi için Griess testi uygulanmıştır (Reis , ve diğerleri, 2018).

Nitrik oksit (NO) vazodilatasyon, enflamasyon, tromboz ve immunite gibi vücuttaki birçok fizyolojik proseste yer alan moleküler bir aracıdır. Biyolojik sistemlerdeki nitrik oksiti tayin etmek için birçok metot bulunmaktadır. Bunlardan biri de fizyolojik şartlarda Griess diazotizasyon reaksiyonu ile nitrik oksitten oksidasyon ile oluşan nitritin spektrofotometrik olarak tayin edilmesidir (Molecular Probes, 2003).

Şekil 7.1'de Griess testinin temel özelliği şematize edilmiştir. Sülfanilik asit çözeltisindeki nitrit ile reaksiyon vererek diazonyum tuzuna dönüşür. Diazonyum tuzu daha sonra *N*-(1-naftil)etilendiamin ile azo boyasına dönüşerek absorbans vermektedir. Buna göre spektrofotometrik olarak miktarı belirlenmektedir (Molecular Probes, 2003).



Şekil 7.1 Griess Reaksiyonu (Molecular Probes, 2003)

Bu amaçla, 48 kuyucuklu hücre plakasına, her kuyucuğa $1x10^6$/ml konsantrasyonunda RAW 264.7 hücresi ekilerek 37 °C'de %5 CO_2 içeren nemli atmosfer koşulları altında 24 saat inkübe edilmiştir. 24 saatin sonunda hücreler, MTT testine göre sitotoksik olmayan en yüksek konsantrasyonda bileşikler ile muamele edilerek 2 saat inkübe edilmiştir. Ardından 1 mg/ml LPS (Escherichia coli 0111:B4 lipopolisakkariti Sigma, USA) ilavesinden sonra 22 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinden sonra, her gruba ait 50 µl hücre kültürü süpernatantı toplanarak 50 ml Griess ajanı (%1 sülfanilamid ve %5 fosforik asit içinde %0.1 *N*-(1-naftil)etilendiamin dihidroklorür, Sigma Aldrich, USA) ile muamele edilmiştir ve 10 dakika karanlıkta oda sıcaklığında tutulmuştur. Optik yoğunluk 540 nm dalga boyunda mikroplaka okuyucu (Multiskan Ascent, Finland) ile tayin edilmiştir. Nitrit seviyeleri sodyum nitrit standard kalibrasyon eğrisi kullanılarak belirlenmiştir. Pozitif kontrol ajanı olarak antiinflamatuvar ve analjezik özellikteki bileşik indometazin (100 µM) kullanılmıştır.

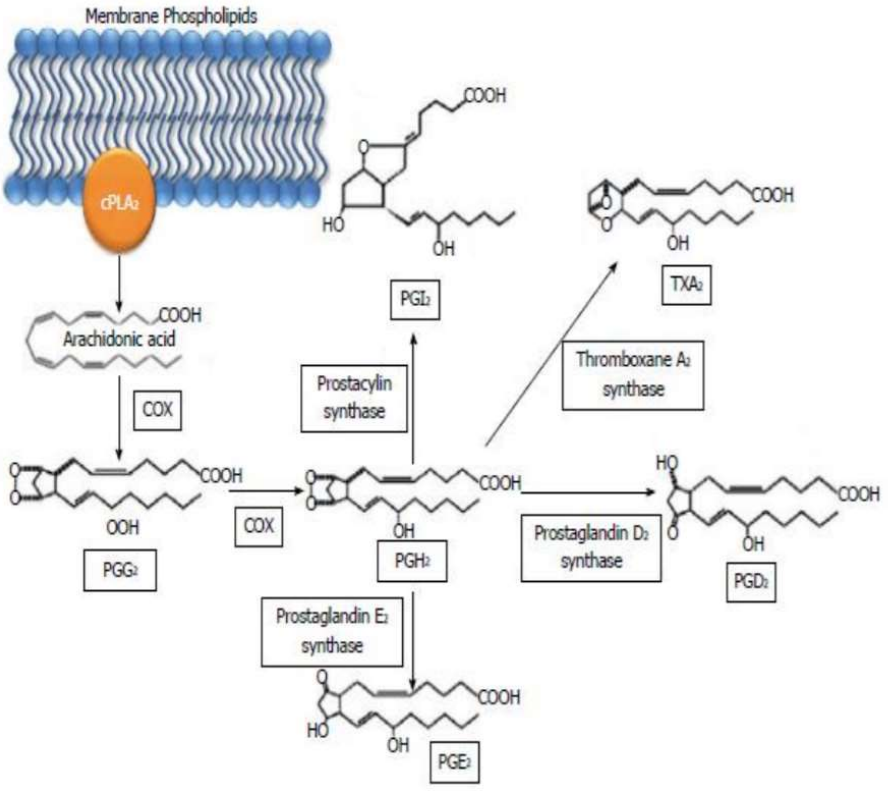
7.3 Analjezik Aktivitenin Belirlenmesi

Analjezik aktivite Prostaglandin E2 ELISA (Enzimle Bağlantılı Immunosorban Testi) Kiti (Abcam, UK) kullanılarak belirlenmiştir. Kit üreticisi tarafından sağlanan test metodu uygulanarak 100 µl LPS ve sentezlenen bileşiklerle muamele edilen hücre süpernatantı analiz edilmiştir (Karadağ, ve diğerleri, 2019).

Pozitif kontrol olarak antinflamatuvar ve analjezik özellikteki bileşik indometazin (100 µM) kullanılmıştır. Her grup için yinelenen iki çalışma yapılmıştır.

Prostaglandin E2 (PGE2); araşidonik asidin siklooksijenaz (COX) yolağı ile metabolizasyonu ile oluşan güçlü lipid yapıda bir aracı moleküldür. COX yolağı ile

araşidonik asit ve diğer yağ asitlerinden çeşitli prostaglandin (PG), prostosiklin ve tromboksan (TX) çeşitleri üretilir. Bu yolda ilk olarak COX enziminin katalizlediği reaksiyon ile PGH2 üretilir. PGH2 hızlı bir şekilde PGE2 sentetaz tarafından biyolojik olarak aktif olan PGE2'ye sentezlenir (Şekil 7.2). PGE2; eflamasyon, immun regülasyon, ateş oluşumu, ağrı hissinin duyulması, gastrik mukozanın korunması, fertilite ve doğurma, ayrıca sodyum ve su tutulması gibi fizyolojik olayların tümünde aktif bir şekilde rol oynar. Dolaşım sisteminde PGE2 yarılanma ömrü yaklaşık 30 saniye olmakla birlikte normal plazma seviyesi 3-12 pg/ml' dir (Canbolat, 2015) (İnvitrogen, 2021).



Şekil 7.2 COX yolağı ile Prostaglandin E2 üretilmesi (Canbolat, 2015)

Abcam Prostaglandin E2 (PGE2) *in vitro* yarışmalı ELISA kiti; serum, tükrük, idrar, doku ve hücre kültürlerinde ve diğer biyolojik sıvılarda PGE2'nin doğru kantitatif tayini için tasarlanmıştır. Test kitinde 96'lı hücre tabakası fare IgG antikoru ile ön kaplanmıştır. Standartlar ve test örnekleri hücrelere, alkalin fosfataz (AP) ile konjuge edilmiş Prostaglandin E2 antikoru birlikte ilave edilmektedir. İnkübasyonun ardından fazla miktardaki reaktifler yıkanır ve PNPP (*p*-nitrofenil fosfat, disodyum tuzu) substratı eklenir. Bu substratın eklenmesi alkalin fosfataz ile

reaksiyon sonucunda ortamda sarı renk oluşturmaktadır. Sarı rengin yoğunluğu, ortamdaki serbest Prostaglandin E2 miktarı ile ters orantılıdır (Abcam, 2021).

Prostaglandin E2 ELISA Kiti Şekil 7.3'teki gibi bir dizilime sahiptir ve kullanıma hazır niteliktedir.

Tablo 7.1 Prostaglandin E2 ELISA Kitine ait tavsiye edilen dizilim (Abcam, 2021)

	1	**2**	**3**	**4**
A	B_S	Standart 1	Standart 5	Numune 2
B	B_S	Standart 1	Standart 5	Numune 2
C	TA	Standart 2	Standart 6	
D	TA	Standart 2	Standart 6	
E	NSB	Standart 3	Standart 7	
F	NSB	Standart 3	Standart 7	
G	B_0	Standart 4	Numune 1	
H	B_0	Standart 4	Numune 1	

Bs = Blank; sadece substrat içermektedir.

TA = Total Aktivite; konjugat (5 µl) ve substrat içermektedir.

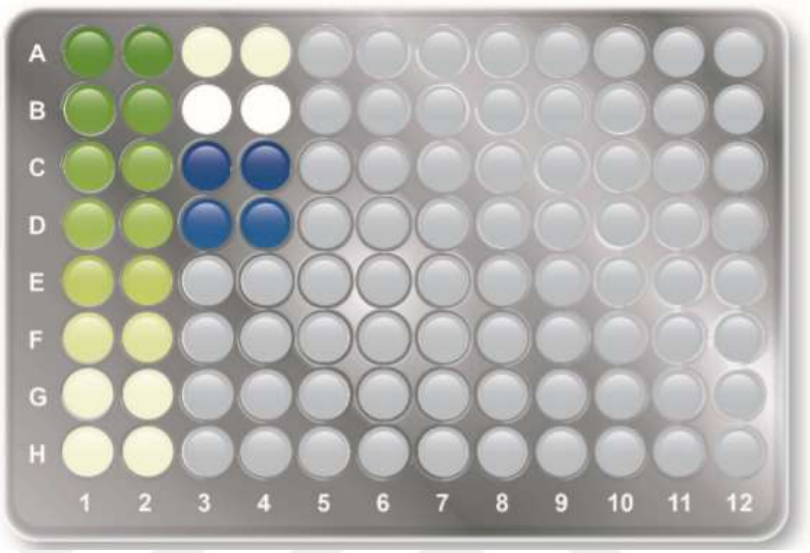
NSB = Spesifik Olmayan Bağlanma; standart çözücü, tampon, konjugat ve substrat içermektedir.

B0 = 0 pg/ml standart; tampon, konjugat, antikor ve substrat içermektedir.

7.3.1 Testin Yapılış Prosedürü:

- 100 µl uygun çözücü (deney tamponu veya doku kültürü ortamı) NSB (Spesifik Olmayan Bağlanma) hücre plakalarına ilave edilir.
- 100 µl uygun çözücü (deney tamponu veya doku kültürü ortamı) B0 (0 pg/ml standard) hücre plakalarına ilave edilir.
- 100 µl hazırlanan standartlar ve 100 µl seyreltik numuneler uygun hücre plakalarına ilave
- 50 µl tampon sadece NSB (Spesifik Olmayan Bağlanma) hücre plakalarına ilave edilir.
- 50 µl PGE2 Alkalin fosfataz konjugatı (mavi) NSB, B0, standard ve numune hücre plakalarına ilave edilir (Toplam aktivite (TA) ve Bs hücrelerine ilave edilmez).

- 50 µl PGE2 antikoru (sarı) B0, standard ve numune hücre plakalarına ilave edilir (Toplam aktivite (TA), NSB ve Bs hücrelerine ilave edilmez).
- Not: NSB hücreleri mavi, diğer hücreler yeşil olmalıdır. Bs ve TA hücreleri ise boştur ve renksizdir.



A1-2 Standart#1
B1-2 Standart#2
C1-2 Standart#3
D1-2 Standart#4
E1-2 Standart#5
F1-2 Standart#6
G1-2 Standart#7
H1-2 Standart#8

A3-4 Standart#9 (Bo)
B3-4 Blank Hücreleri
C3-4 Toplam Aktivite (TA)
D3-4 Spesifik Olmayan Bağlanma (NSB)

Şekil 7.3 Prostaglandin E2 ELISA Kitine Ait Tavsiye Edilen Şematik Dizilim (Abcam, 2021)

- Hücre plakası oda sıcaklığında 2 saat boyunca karıştırıcı üzerinde (yaklaşık ~500 rpm) bekletilir. Üzeri kapak ile kapatılabilir.
- Her hücre içeriği boşaltılır ve tüm hücre plakası 400 µl 1X yıkama tamponu ile yıkanır. Toplamda 3 kez yıkama yapılır. Final yıkama sonunda hücre plakalarından hava geçirilir ve kağıt havlu ile kurulanır.
- 5 µl PGE2 Alkalin fosfataz konjugatı sadece TA hücrelerine ilave edilir.
- 200 µl pNpp Substrat çözeltisi tüm hücrelere ilave edilir. Oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıcı çalıştırılmadan bekletilir.

- 50 µl Durdurma Çözeltisi (trisodyum fosfat çözeltisi) tüm hücrelere eklenir. Hücre hemen okutulmalıdır.
- Okutma işlemi 405 nm optic dansitede, 570 - 590 nm arasında doğrulama ile yapılmaktadır.

Elde edilen absorbans değerleri kaydedilir ve bu değerler kit ile birlikte gelen standard eğriye karşılık gelen değerlere çevrilir ve kit tarafından verilen formülde yerine konulur. Hesaplanan değerler mililitre başına pikogram ünitesi (pg/mL) halinde verilir (Abcam, 2021).

7.4 İstatistiksel Analiz

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar GraphPad Prism 6 (Version 6.01; GraphPad software, Inc., San Diego, CA) uygulaması kullanılarak yapılmıştır. Tek yollu ANOVA testi ile ilave post-hoc testler yürütülmüştür. $p<0.05$ değeri çalışma sonucunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade etmektedir.

7.5 Sonuçlar

7.5.1 Hücre Kültürü Çalışması ve Hücre Canlılığı Tayinine Ait Sonuçlar

48 hücre plakasında $1x10^6$/ml yoğunluk konsantrasyonunda bulunan RAW 264.7 hücre hattı 37 °C'de %5 CO_2 içeren nemli atmosfer koşulları altında 24 saat inkübe edildikten sonra sentezlenen bileşiklerle dimetilsülfoksitteki çözünürlüklerine göre 100 µM ve azalan konsantrasyonlarda muamele edilmiştir. 100 µM ve azalan konsantrasyonlarda hücre canlılığı üzerine etkileri Tablo 7.1'de verilmiştir. MTT testinden elde edilen sonuçlar doğrultusunda, Bileşik **2b** ve Bileşik **3b**'nın RAW 264.7 hücre sırasında 50 ve 100 µM konsantrasyonlarında sitotoksisite oluşturduğu görülmektedir. Bu nedenle bu bileşikler için analizlere sitotoksisite oluşturmayan konsantrasyonlarında (Bileşik **2b** için 25 µM ve Bileşik **3b** için 50 µM) çalışılmaya devam edilmiştir. Bileşik **7a** sitotoksisite göstermediği ve DMSO'daki en yüksek çözünen konsantrasyonu olan 1.5 µM'de test edilmiştir. Diğer bileşikler ise 100 µM konsantrasyonda test edilerek sitotoksisite oluşturmamıştır ve kontrol grubu ile kıyaslandığında %70 oranı üzerinde hücre canlılığı göstermiştir.

Tablo 7.2 Sentezlenen bileşiklerin MTT testine göre RAW 264.7 hücre sırasındaki sitotoksisite profili.

Sentezlenen Bileşik / Grup	Doz (Konsantrasyon)	Hücre Canlılığı± %Standart Sapma (SD)
Ortam	-	122.21± 4.62
Ortam+LPS	-	100.00± 2.10
İndometazin	100 µM	91.89± 9.52
1	100	105.11± 8.88
2a	100	83.79± 8.17
2b	25	104.87± 14.72
	50	63.70± 7.07
	75	58.62± 4.22
	100	49.25± 2.59
2c	100	96.81± 3.64
3a	100	88.81± 2.12
3b	25	105.51± 11.57
	50	79.35± 2.48
	100	36.05± 4.21
3c	100	98.07± 9.78
4	100	100.59± 7.63
5	100	99.36± 0.09
6	100	125.85± 7.36
7a	0.75	90.66± 12.82
	1.5	75.88± 9.54
8	25	77.05 ± 8.63
	50	62.62± 9.33

Ortam: Dulbecco modifiye edilmiş tampon ortamı (DMEM) ile muamele edilen grup;
Kontrol: Ortam+ LPS;
İndometazin: Antiinflamatuvar aktivite için pozitif kontroldür.
Sonuçlar kontrole göre ortalama ± SD olarak ifade edilmiştir.
Not: Bileşiklerden **7b** ve **7c**' nin DMSO içerisindeki çözünürlük probleminden dolayı hücre kültürü çalışması gerçekleştirilememiştir.

7.5.2 Antiinflamatuvar Aktivite Testi Sonuçları

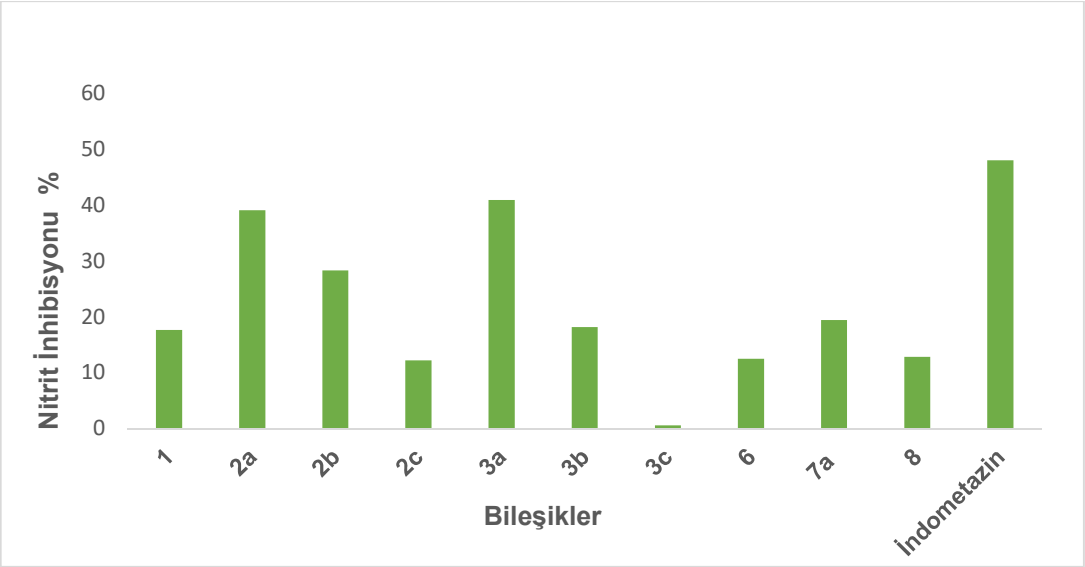
Sentezlenen bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitesi MTT testindeki gibi bileşiklerin sitotoksisite göstermeyen konsantrasyonlarında nitrit testi ile değerlendirilmiştir. Tablo 7.2'de Nitrit testine göre elde edilen sonuçlar verilmiştir. Buna göre Bileşik **2a** ve Bileşik **3a'**in 39.07±%0.78 ve %40.86± 15.4 ile antiinflamatuvar aktivite sonuçlarının birbirine yakın olduğu ve indometazin ile benzer nitrit inhibisyonu

oluşturduğu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte; Bileşik **1**, **2b, 3b** ve **7a**'nin kontrol grubu ile kıyaslandığında nitrit seviyesinde azalmaya neden olduğu söylenebilmektedir ancak İndometazin'e göre bu sonuçlar düşük niteliktedir. Bileşik **4** ve **5**'de ise nitrit inhibisyonu görülmemiştir.

Tablo 7.3 Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik olmayan dozlarda RAW 264.7 hücre sırasındaki nitrit inhibisyonu

Sentezlenen Bileşik / Grup	**Doz (Konsantrasyon)**	**Nitrit Seviyesi (µM)**	**Nitrit İnhibisyonu (%)**
Ortam	-	1.89± 1.69	-
Ortam+LPS	-	74.90± 10.80	-
İndometazin		**38.81± 5.36**	**47.98± 5.22**
1	100	64.01± 6.30	17.62±3.18
2a	100	47.67± 3.84	39.07± 0.78
2b	25	56.92± 5.98	28.27± 3.7
2c	100	68.39± 9.77	12.17± 8.34
3a	100	44.58± 2.00	40.86± 5.4
3b	50	54.79± 6.55	18.13± 13.3
3c	100	71.42± 4.12	0.56± 2.07
4	100	83.50± 5.89	ni
5	100	86.08± 3.65	ni
6	100	62.72± 0.55	12.46± 3.99
7a	1.5	47.53± 10.88	19.41± 2.27
8	50	68.11± 11.09	12.82± 2.06

Ortam: Dulbecco modifiye edilmiş tampon ortamı (DMEM) ile muamele edilen grup;
Kontrol: Ortam+ LPS;
İndometazin: Antiinflamatuvar aktivite için pozitif kontroldür.
Sonuçlar kontrole göre ortalama ± SD olarak ifade edilmiştir.
Not: Bileşiklerden **7b** ve **7c**' nin DMSO içerisindeki çözünürlük probleminden dolayı nitrit inhibisyonu çalışması yapılamamıştır.



Şekil 7.4 Nitrit inhibisyonu (%) diyagramı

7.5.3 Analjezik Aktivite Testi Sonuçları

Nitrit seviyesini azaltan bileşiklerin analjezik aktivitesi (nitrit inhibisyonu > %20) Prostaglandin (PGE2) seviyesi ile belirlenmiştir. Analjezik özellikteki bileşikler PGE2 seviyesinde anlamlı bir azalma ile karakterizedir. Analjezik etkinin değerlendirilmesinde seçilen bileşiklere ait aktivite sonuçları Tablo 7.3'te verilmiştir. PGE2 inhibisyonu açısından Bileşik **3a** ile 100 µM konsantrasyonda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. Bu nedenle Bileşik **3a**'in hem nitrit seviyesinin azaltılmasını sağladığı hem de analjezik etkide bulunduğu söylenebilmektedir. Ancak nitrit seviyesini azaltan diğer bileşikler (Bileşik **2a** ve **2b**) ile LPS ile indüklenen PGE2 seviyesinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Tablo 7.4 LPS ile uyarılan ve sentezlenen bileşiklerle muamele edilen RAW264.7 hücre sırasında PGE2 seviyeler

Sentezlenen Bileşik / Grup	Doz (Konsantrasyon)	PGE2 seviyesi (pg/ ml)
Ortam	-	11. 40± 0.14
Ortam+LPS	-	3658.38± 70.95
İndometazin	100 μM	12.12± 0.82**
2a	100 μM	3588.11± 69.58
2b	25 μM	3534.44± 50.00
3a	100 μM	3224.61± 31.27*

Ortam: Sadece Dulbecco modifiye edilmiş tampon ortamı (DMEM) ile muamele edilen grup;
Kontrol: Ortam+ LPS;
Tüm gruplar LPS ile uyarılmıştır. Gruplar ve kontrol arasındaki anlamlı farklılıklar * $p<0.0001$ ve ** $p<0.001$ ile ifade edilmiştir.

8
TARTIŞMA

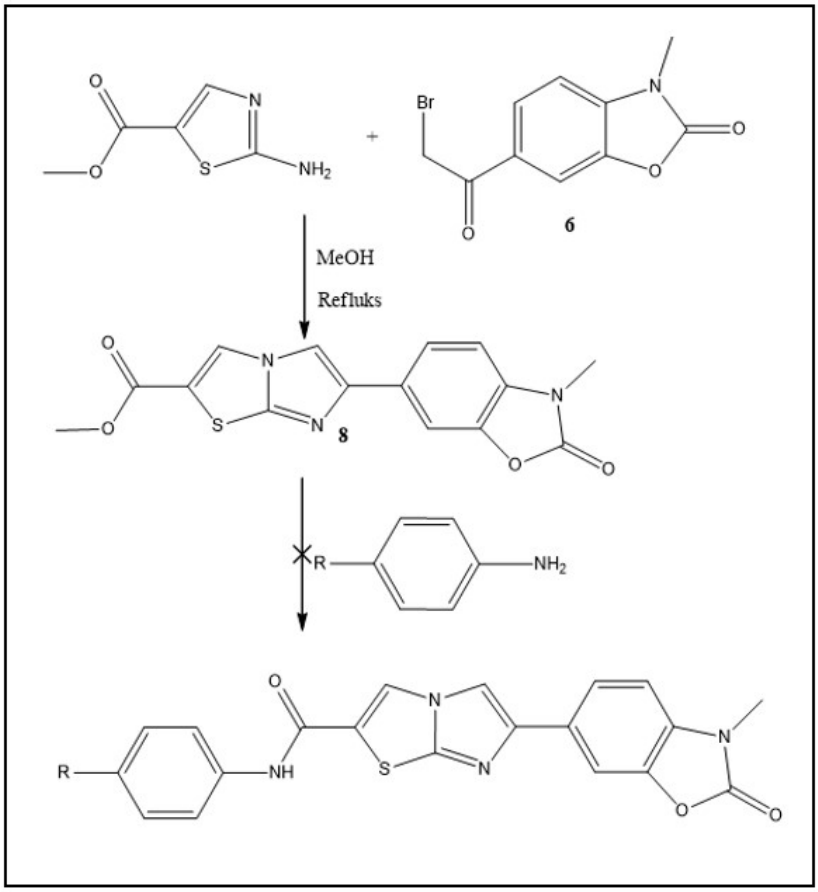
8.1 Sentez ve Karakterizasyon

Bu çalışmada, biyolojik olarak aktif benzoksazol grubunu taşıyan ve kloro /bromo/ siyano gibi polar gruplarla sonlanan imidazo [2,1-*b*]tiyazol iskeletinden türetilen yeni karboksamidlerin yanı sıra imidazotiyazol bazlı metil karboksilat türevi sentezlenmiş ve antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteleri araştırılmıştır. Ara ürünler olan *N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**2a-c**) ve 2-amino-*N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**3a-c**) bileşiklerinin de analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteleri incelenmiştir.

Bileşik **7a-c**'nin sentezini gerçekleştirmek amacıyla farklı sentez yolakları denenerek, reaksiyon şartlarında iyileştirmeler yapılmış ve hedef ürünlerin sentezlendiği sentez prosedürüne ulaşılmıştır.

8.1.1 Sentez Yolağı-1

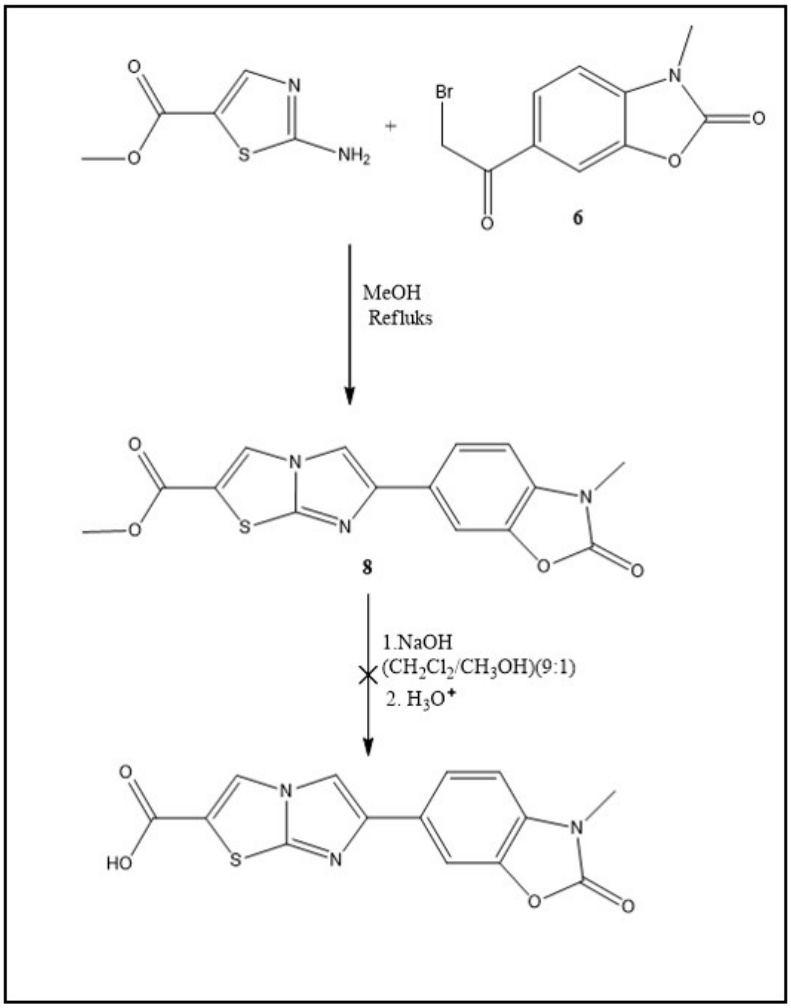
2-aminotiyazol-5-karboksilik asit metil esteri ile 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**) metanol içerisinde (TLC kontrolü yapılarak) refluks edilerek Bileşik **8** sentezlenmiştir. Metanolden kristallendirilerek saflaştırılan ürünün MS (ESI) sonucu yapıyı desteklemiştir. Bileşik **8** üzerinden sübstitüe anilinler ile amidleşme reaksiyonunun gerçekleşmediği gözlemlenmiştir (bkz. Şekil 8.1).



Şekil 8.1 Hedef Bileşik **7a-c** için Sentez Yolağı-1

8.1.2 Sentez Yolağı-2

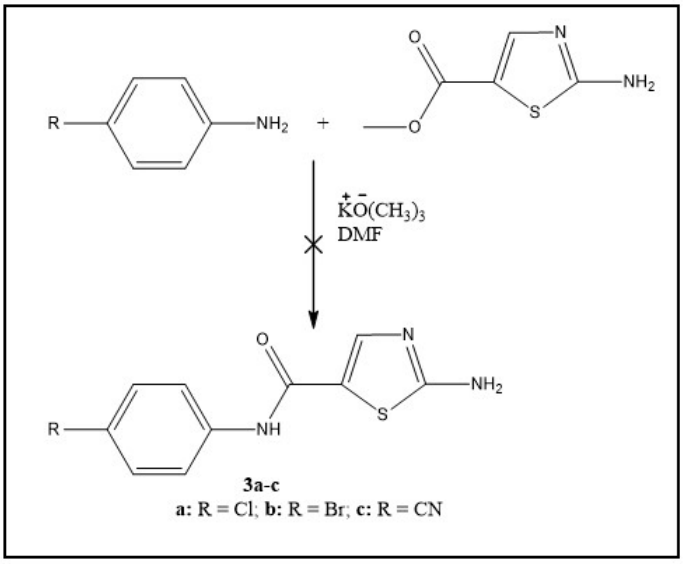
Bileşik **7a-c**'ye ulaşmak amacıyla Bileşik **8**'in önce karboksilik aside hidrolizi ve ardından ilgili sübstitüe anilinlerle amidleşme reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir. Ancak hidroliz reaksiyonu şartlarında molekülde meydana gelen bozunma türevleri bu yolağı geçersiz kılmıştır (bkz. Şekil 8.2).



Şekil 8.2 Hedef Bileşik **7a-c** için Sentez Yolağı-2

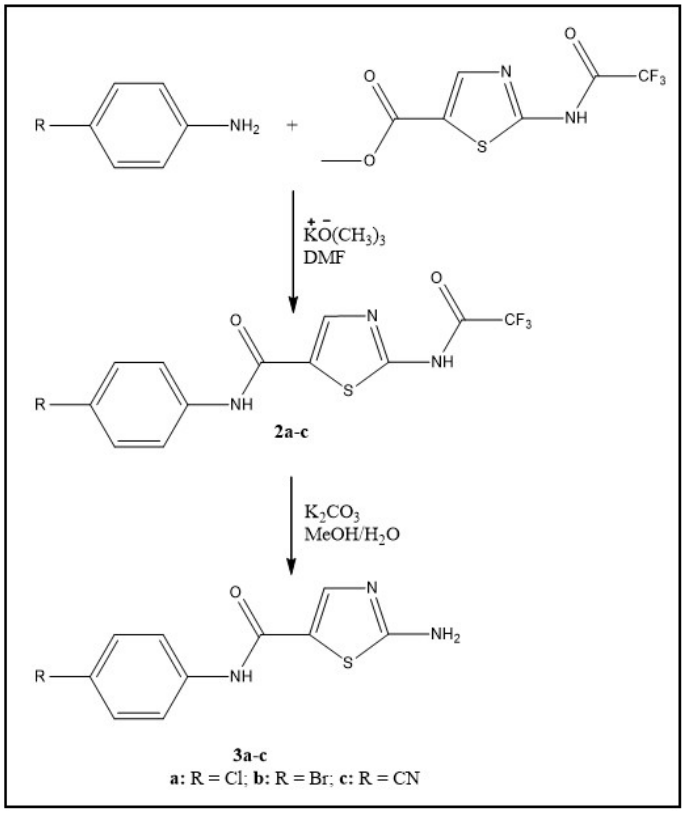
8.1.3 Sentez Yolağı-3

Yukarıda anlatılan her iki proses yolağıylada amid türevleri elde edilememiş olması farklı sentez prosedürlerinin denenmesine sebep olmuştur. Önce amid türevleri oluşturulması hedeflenmiş daha sonra imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol halkasının sentezi gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Bu yüzden ilk olarak 2-aminotiyazol-5-karboksilik asit metil esteri ile sübstitüe anilinler arasında amid bağı eldesi amaçlanmıştır (bkz. Şekil 8.3).



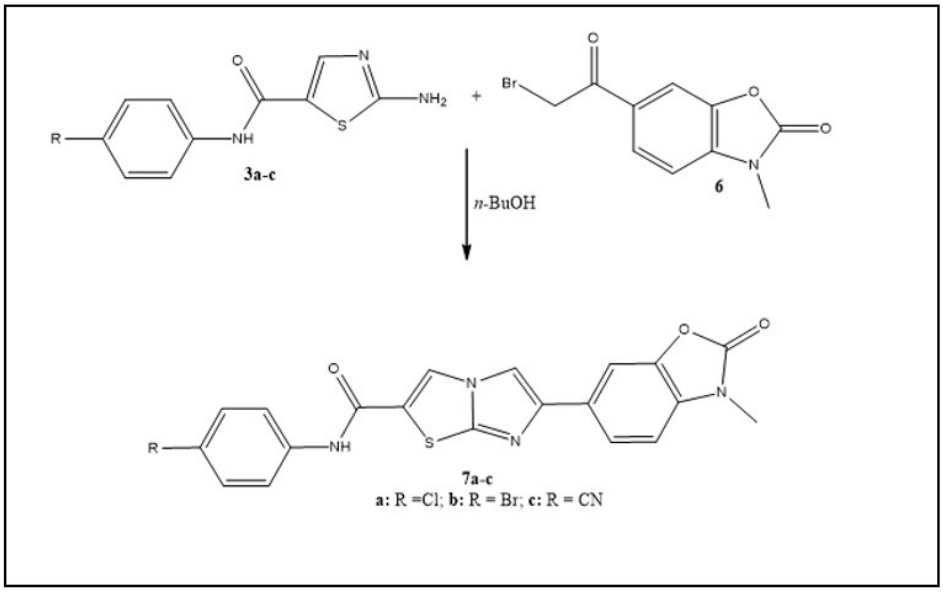
Şekil 8.3 İmidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol halkasının sentezi için sentez yolağı-3-1

Sentez Yolağı 3-1'de hedeflenen ürüne ulaşılamıyor olması 2-aminotiyazol-5-karboksilik asit metil esteri amin grubunun korunması gerektiği sonucunu doğurmuştur. Amin grubu korunduktan sonra amidleşme reaksiyonu tek basamakta gerçekleştirilmiş ardında koruma grubu kaldırılmıştır (bkz. Şekil 8.4).



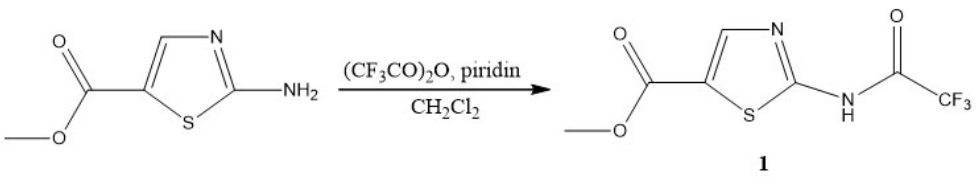
Şekil 8.4 İmidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol halkasının sentezi için Sentez Yolağı-3-2

Sentez Yolağı-3-2'de belirtilen yöntemlerle sentezlenen 2-amino-*N*-(4-kloro/bromo/siyano)fenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**3a-c**) türevleri ile 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**) arasındaki reaksiyondan yararlanılarak hedef ürün olan Bileşik **7a-c** elde edilmiştir (bkz. Şekil 8.5).



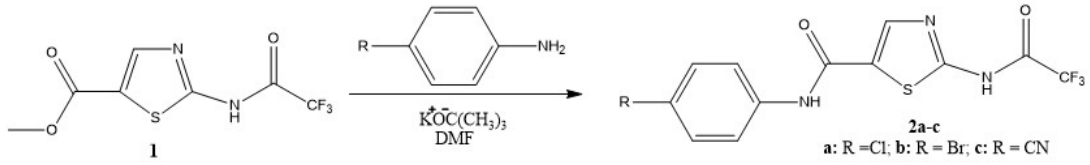
Şekil 8.5 Bileşik **7a-c**'nin sentezi için Sentez Yolağı-3-3

Hedef molekülleri elde etmek amacıyla, ilk olarak metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat bileşiği (**1**) sentezlenir. 2-aminotiyazol-5-karboksilik asit metil esteri, diklorometan içerisine alınır ve üzerine piridin ilave edilir. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine yerleştirilerek damla damla trifloroasetikanhidrit eklenir. TLC kontrollü olarak 2-aminotiyazol-5-karboksilik asit metil esterinin bittiği gözlemlenerek reaksiyon karışımı 1 N HCl (x 2), 1 N NaOH (x 2) çözeltisi ve tuzlu su çözeltileri ile sırayla yıkanır. Diklorometan fazı, $MgSO_4$ üzerinden kurutulur. diklorometan evaparatörde uzaklaştırılır. Metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat bileşiği (**1**) elde edilerek amin grubunun koruması sağlanmış olur (bkz. Şekil 8.6).



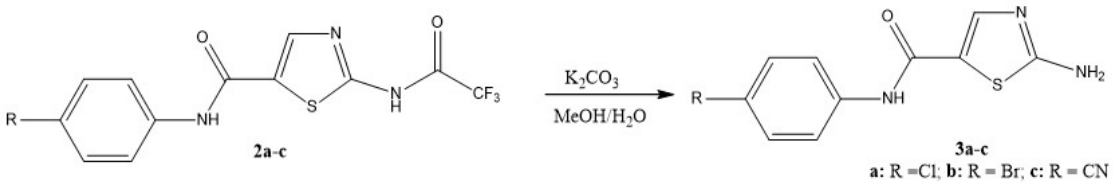
Şekil 8.6 Metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat (**1**) sentezi

Bileşik **1**'den başlanarak *N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**2a-c**) türevleri sentezlenir. Tek-kap reaksiyonu ile esterden amid türevleri elde edilir. Anilin türevleri reaksiyon balonu içerisine alınır. Üzerine N,N-Dimetilformamid eklenir. Anilin çözündükten sonra üzerine metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat ilave edilir. 10 dakika karıştırılır. 10 dakika sonra reaksiyon karışımı üzerine potasyum *tert*-bütoksit eklenir. TLC kontrollü olarak reaksiyon 6-12 saat sürdürülür. Metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat tükendikten sonra reaksiyon balonu üzerine 0.1 N HCl eklenerek sonlandırılır. 0.1 N HCl çözeltisi ile anilin bileşiklerin fazlası tuz formuna geçirilip çözünürlüğü arttırılarak 2a-c saf olarak elde edilir (bkz. Şekil 8.7).



Şekil 8.7 Bileşik **2a-c** sentezi

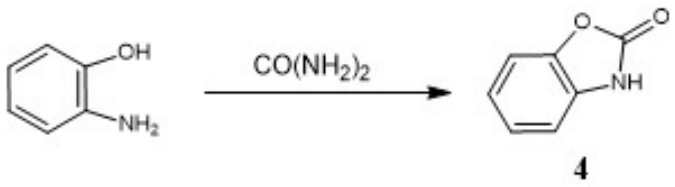
Bileşik **2a-c**'den koruma grubunun uzaklaştırılması ile Bileşik **3a-c** elde edilir. *N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**2a-c**) reaksiyon balonuna alınır, üzerine MeOH/H_2O çözeltisi ve potasyum karbonat ilave edilir. Oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırılır. TLC kontrollü olarak reaksiyon sonlandırılır. Çöken ham ürün süzülür ve kurutulur. Kuryan ürün metanol içerisinden kristallendirilir (bkz. Şekil 8.8).



Şekil 8.8 Bileşik **3a-c** sentezi

Tez hedef ürünlerini elde edebilmek amacıyla, 2(3*H*)-Benzoksazolon türevlerinin sentezi tasarlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak Bileşik **4**'ün sentezi için 2-aminofenol, HCl ve üre karışımı sırasıyla 140 °C'de 1.5 saat ve 170 °C'de 2.5 saat ısıtılır. Elde edilen eriyik soğumaya bırakılır. Soğuduktan sonra üzerine su eklenir ve bulamaç

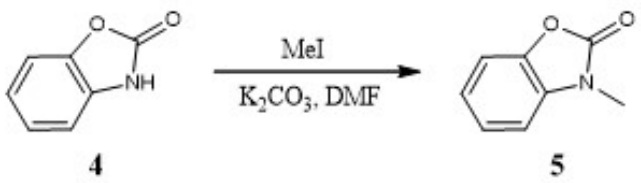
oluşumu gözlemlenir. Elde edilen bulamaç, oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır ve çökelme meydana gelir. Çöken ürün süzülür, nötr bir pH elde etmek için suyla yıkanır, kurutulur ve izopropil alkol ile kristalizasyon işlemi yapılır (Köksal, Gökhan, Küpeli, Yesilada, & Erdoğan, 2005) (bkz. Şekil 8.9).



Şekil 8.9 2(3*H*)-Benzoksazolon (**4**) sentezi

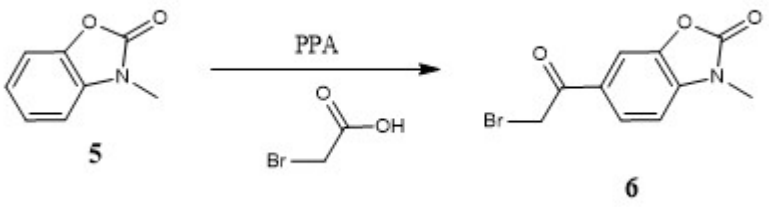
Popüler bir yapısal modifikasyon olarak metilasyon, farmasötik kimyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir araştırma 526'dan fazla *N*-metillenmiş ve 437'den fazla *o*-metillenmiş ilaç molekülünü ortaya çıkarmıştır. Njarmarson ve arkadaşlarının 2016 yılında En İyi 200 Farmasötik üründe, küçük moleküllü ilaçların %77'sinden fazlasının en az bir metil grubuna sahip olduğunu göstermiştir. Metilasyondan kaynaklanan konformasyonel değişiklikler kimyada iyi bilinmektedir. Son zamanlarda, metilasyon reaksiyonu ilaç keşfinde değerli bir araç olarak uygulanmıştır (Yantao, 2019)

3-Metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (**5**) eldesi için metilleme ajanı olarak metil iyodür kullanılmıştır. 2(3*H*)-Benzoksazolon N,N-Dimetilformamid içerisinde çözülerek üzerine potasyum karbonat eklenir. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine yerleştirilir. Buz banyosunda reaksiyon karışımı üzerine damla damla metil iyodür ilave edilir. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra oda sıcaklığında karıştırılır. TLC kontrollü olarak reaksiyon karışımı 24 saat sonra sonlandırılır. Çöken ham ürün süzülür ve su içerisinden kristallendirilir (Deng, ve diğerleri, 2006) (bkz. Şekil 8.10).



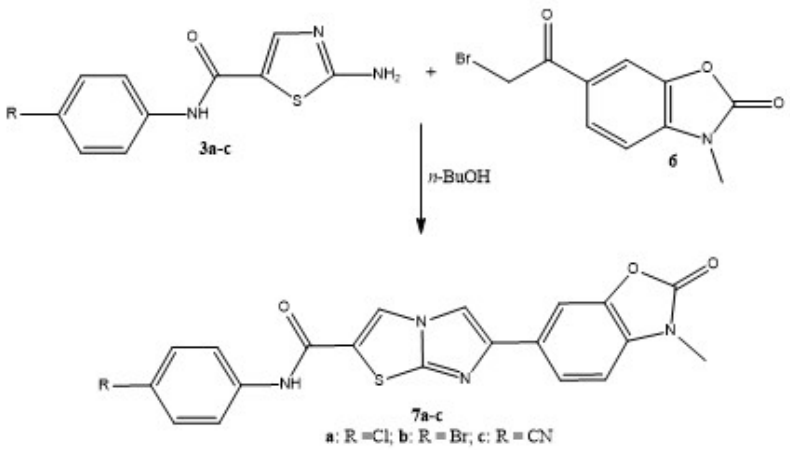
Şekil 8.10 3-Metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (**5**) sentezi

Elde edilen Bileşik **5**'den başlanarak 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**) sentezi, 3-metil-2-okso-3*H*-benzoksazol, bromoasetik asit ve polifosforik asit varlığında gerçekleştirilir. Tüm bileşenler reaksiyon balonu içerisine alınarak 85 ^{o}C gliserin banyosuna yerleştirilir. Bileşik **5** bittiği TLC yardımıyla gözlemlenerek reaksiyon karışımı buzlu su içerisine çöktürülür ve ürün süzülerek kurutulur. Kuruyan ürün toluenden kristallendirilir (Gökhan, Erdoğan , Tel, & Demirdamar, 1996) (bkz. Şekil 8.11).



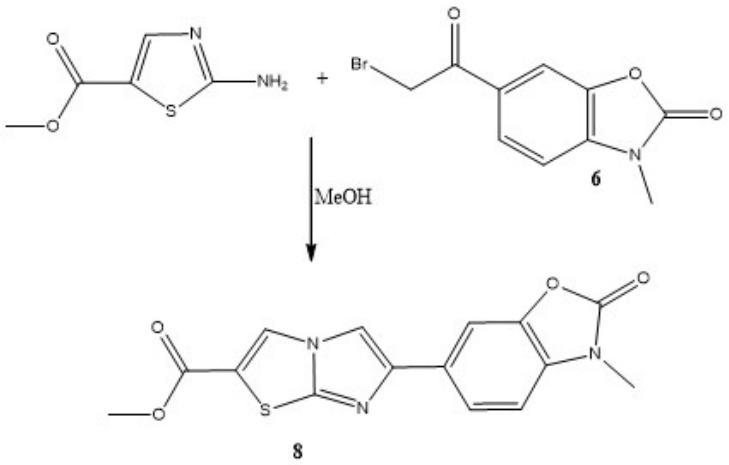
Şekil 8.11 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**) sentezi

Hedef Bileşikler **7a-c,** 2-amino-*N*-(4-kloro/bromo/siyanofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (**3a-c**) ve 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**) bütanol içerisinde refluks edilerek sentezlenir. TLC kontrollü olarak reaksiyon 6-12 saat boyunca reflux yapılır. Çözücünün fazlası vakum altında uçurulur ve katı HBr tuzu su içerisinde süspanse edilir. $NaHCO_3$(sulu) ile nötralize edilir. Elde edilen ürün asetonitrilden kristallendirilir (bkz. Şekil 8.12). Bileşik **7a-c**'nin oluşum mekanizması için Şekil 8.14'de görülen reaksiyon dönüşümü önerilmektedir (Althagafi , El-Metwaly, & Farghaly , 2019).

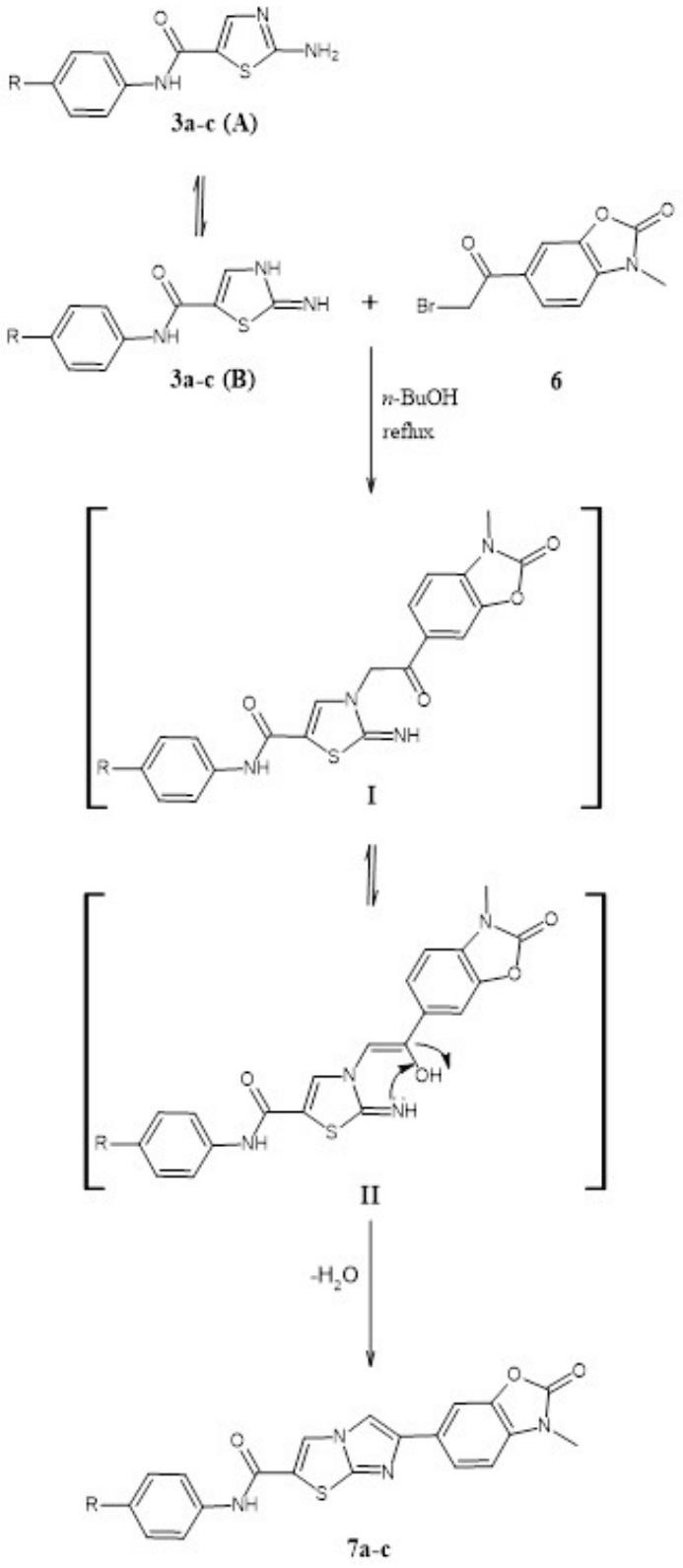


Şekil 8.12 Bileşik **7a-c**'nin sentezi

Bileşik **8**'in eldesi için, 6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (**6**) ve 2-aminotiyazol-5-karboksilik asit metil esteri 100 ml' lik reaksiyon balonu içerisine alınarak üzerine metanol eklenir. Reaksiyon karışımı gliserin banyosu içerisinde reflux edilir. TLC kontrollü olarak reaksiyon 6-12 saat sürdürülür. Çözücünün fazlası vakum altında uçurulur ve katı HBr tuzu su içerisinde süspanse edilir ve $NaHCO_3$(sulu) ile nötralize edilir. Elde edilen ürün metanolden kristallendirilir (bkz. Şekil 8.13).



Şekil 8.13 Metil 6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3] tiyazol-2-karboksilat (**8**) sentezi



Şekil 8.14 Bileşik 7a-c'in önerilen oluşum mekanizması

8.2 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

8.2.1 FT-IR Spektroskopik Analiz Sonuçları

Metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat (1):

Bileşik **1**'in FT-IR spektrumunda (Şekil 6.4) 3210 cm^{-1}'de (N-H) piki, 3135 cm^{-1}'de (C=C-H) piki, 2991 cm^{-1}'de (C-H) piki, 1714 cm^{-1}'de (ester C=O) piki, 1656 cm^{-1}'de (amid C=O) piki ve 1154 cm^{-1}'de (C-F) piki gözlemlenmiştir.

***N*-(4-Klorofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (2a):**

Bileşik **2a**'nın FT-IR spektrumunda (Şekil 6.9) 3345 cm^{-1}'de (N-H) piki, 3107 cm^{-1}'de (C=C-H) piki, 1673 cm^{-1}'de (amid C=O) piki, 1629 cm^{-1}'de (amid C=O) piki ve 1157 cm^{-1}'de (C-F) piki gözlemlenmiştir.

***N*-(4-Bromofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (2b):**

Bileşik **2b**'nin FT-IR spektrumunda (Şekil 6.13) 3338 cm^{-1}'de (N-H) piki, 3067 cm^{-1}'de (C=C-H) piki, 1672, 1628, cm^{-1}'de (amid C=O) piki ve 1178 cm^{-1}'de (C-F) piki gözlemlenmiştir.

***N*-(4-Siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (2c):**

Bileşik **2c**'nin FT-IR spektrumunda (Şekil 6.17) 3511 cm^{-1}'de (N-H) piki, 3105 cm^{-1}'de (C=C-H) piki, 2231 cm^{-1}'de (-C≡N) piki, 1669,1654 cm^{-1}'de (C=O amid) piki ve 1146-cm^{-1}'de (C-F) piki gözlemlenmiştir.

2-Amino-*N*-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3a):

Bileşik **3a**'nın FT-IR spektrumunda (Şekil 6.23) 3427 cm^{-1}'de (NH) piki, 3267 cm^{-1}'de (NH_2) piki, 3115 cm^{-1}'de (C=C-H) piki ve 1626 cm^{-1}'de (amid C=O) piki gözlemlenmiştir.

2-Amino-*N*-(4-bromofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3b):

Bileşik **3b**'nin FT-IR spektrumunda (Şekil 6.27) 3453 cm^{-1}'de (NH) piki, 3317 cm^{-1}'de (NH_2) piki, 3096 cm^{-1}'de (C=C-H) piki ve 1632 cm^{-1}'de (amid C=O) piki gözlemlenmiştir.

2-Amino-*N*-(4-siyanofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3c):

Bileşik **3c**'nin FT-IR spektrumunda (Şekil 6.31) 3417 cm^{-1}'de (N-H) piki, 3319 cm^{-1}'de (-NH_2) piki, 3088 cm^{-1}'de (C=C-H) piki, 2224 cm^{-1}'de (-C≡N) piki ve 1652 cm^{-1}'de (amid C=O) piki gözlemlenmiştir.

2(3*H*)-Benzoksazolon (4):

Bileşik **4**'ün FT-IR spektrumunda (Şekil 6.36) 3220 cm^{-1}'de (N-H) piki, 3018 cm^{-1}'de (C=C-H) piki ve 1765 cm^{-1}'de (ester C=O) piki gözlemlenmiştir.

3-Metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (5):

Bileşik **5**'in FT-IR spektrumunda (Şekil 6.41) 3018 cm^{-1}'de (C=C-H) piki, 2978 cm^{-1}'de (C-H) piki ve 1760 cm^{-1}'de (ester C=O) piki gözlemlenmiştir.

6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (6):

Bileşik **6**'nın FT-IR spektrumunda (Şekil 6.46) 3081 cm^{-1}'de (C=C-H) piki, 2950 cm^{-1}'de (C-H) piki, 1774 cm^{-1}'de (ester C=O) piki ve 1696 cm^{-1}'de (keton C=O) piki gözlemlenmiştir.

***N*-(4-Klorofenil)-6-(3-metil2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo [2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7a):**

Bileşik **7a**'nın FT-IR spektrumunda (Şekil 6.52) 3340 cm^{-1}'de (NH) piki, 3099 cm^{-1}'de (C=C-H) piki, 2941 cm^{-1}'de (C-H) piki, 1750 cm^{-1}'de (ester C=O) piki ve 1658 cm^{-1}'de (amid C=O) piki gözlemlenmiştir.

***N*-(4-Bromofenil)-6-(3-metil2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il) imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7b):**

Bileşik **7b**'nin FT-IR spektrumunda (Şekil 6.56) 3340 cm^{-1}'de (NH) piki, 3100 cm^{-1}'de (C=C-H) piki, 2940 cm^{-1}'de (C-H) piki, 1750 cm^{-1}'de (ester C=O) piki ve 1659 cm^{-1}'de (amid C=O) piki gözlemlenmiştir.

***N*-(4-siyanofenil)-6-(3-metil2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il) imida zo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7c):**

Bileşik **7c**'nin FT-IR spektrumunda (Şekil 6.60) 3318 cm^{-1}'de (NH) piki, 3087 cm^{-1}'de (C=C-H) piki, 2901 cm^{-1}'de (C-H) piki, 2224 cm^{-1}'de (-C≡N) piki, 1740 cm^{-1}'de (ester C=O) piki ve 1652 cm^{-1}'de (amid C=O) piki gözlemlenmiştir.

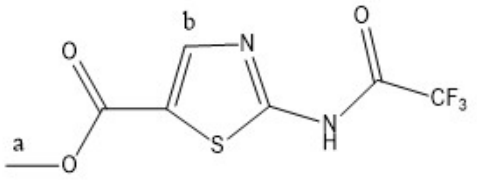
Metil 6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3] tiyazol-2-karboksilat (8):

Bileşik **8**'in FT-IR spektrumunda (Şekil 6.64) 3095 cm^{-1}'de (C=C-H) piki, 2956 cm^{-1}'de (C-H) piki ve 1765,1709 cm^{-1}'de (ester C=O) piki gözlemlenmiştir.

8.2.2 ^{1}H-NMR Verileri

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumları değerlendirildiğinde, bileşiklerin beklenen yapıları ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür. Aşağıda sentezlenen tüm bileşiklerin ^{1}H-NMR değerleri verilmektedir.

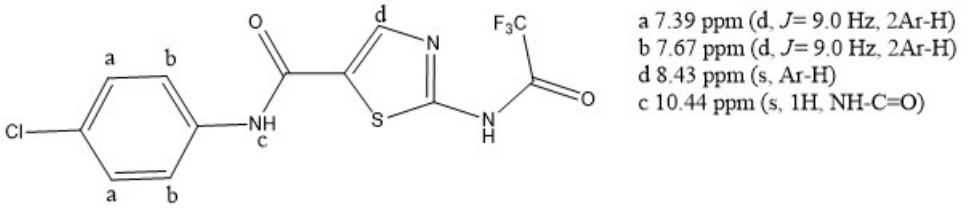
Metil 2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksilat (1):



Şekil 8.15 Bileşik **1**'in ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **1**'in DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.3) H(a) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 3.82 ppm değerinde 3H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(b) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 8.39 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **1** için gözlenen tüm kimyasal kayma (δ) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

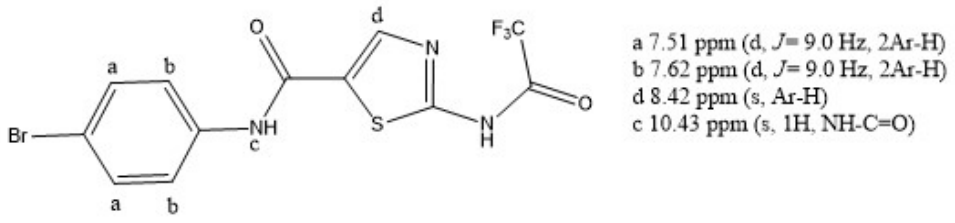
***N*-(4-Klorofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (2a):**



Şekil 8.16 Bileşik **2a**'nın ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **2a**'nın DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.8) aromatik protonlar δ 10.44-7.39 ppm aralığında gözlenmiştir. H(a) protonu, H(b) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.39 ppm kimyasal kayma değerinde $J \approx 9.0$ Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(b) protonu, H(a) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.67 ppm kimyasal kayma değerinde $J \approx 9.0$ Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(d) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 8.43 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(c) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 10.44 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **2a** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (*J*) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

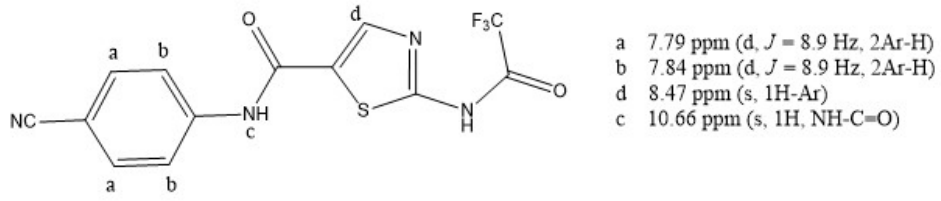
***N*-(4-Bromofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (2b):**



Şekil 8.17 Bileşik **2b**'nin ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **2b**'nin DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.12) aromatik protonlar δ 10.43-7.51 ppm aralığında gözlenmiştir. H(a) protonu, H(b) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.51 ppm kimyasal kayma değerinde $J \approx 9.0$ Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(b) protonu, H(a) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.62 ppm kimyasal kayma değerinde $J \approx 9.0$ Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(d) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 8.42 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(c) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 10.43 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **2b** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (*J*) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

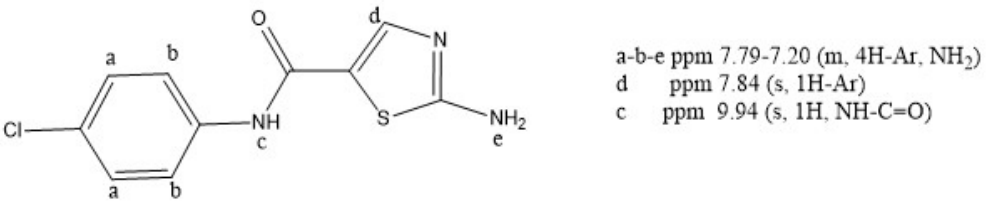
***N*-(4-Siyanofenil)-2-[(trifloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid (2c):**



Şekil 8.18 Bileşik **2c**'nin ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **2c**'nin DMSO-*d*$_6$ içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.16) aromatik protonlar δ 10.66-7.79 ppm aralığında gözlenmiştir. H(a) protonu, H(b) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.79 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈8.9 Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(b) protonu, H(a) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.84 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈8.9 Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(d) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 8.47 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(c) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 10.66 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **2c** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (*δ*), eşleşme sabitleri (*J*) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

2-Amino-*N*-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3a):

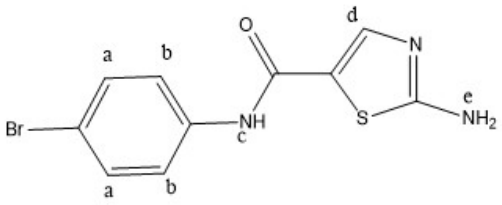


Şekil 8.19 Bileşik **3a**'nın ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **3a**'nın DMSO-*d*$_6$ içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.21) aromatik protonlar 9.94-7.20 ppm aralığında gözlenmiştir. Bileşik **3a**'nın H(a-b-e) protonlarına ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 7.79-7.20 ppm değerinde 6H integral değerine sahip multiplet olarak gözlenmiştir. H(d) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 7.84 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(c) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 9.94 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **3a** için

gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (*J*) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

2-Amino-*N*-(4-bromofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3b):

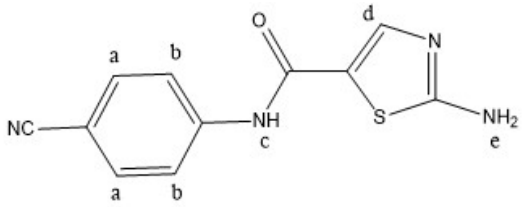


e 7.64 ppm (s, 2H-NH_2)
d 7.85 ppm (s, Ar-H)
b 7.58 ppm (d, J = 9.0 Hz, 2Ar-H)
a 7.44 ppm (d, J = 9.0 Hz, 2Ar-H)
c 9.93 ppm (s, 1H, NH-C=O)

Şekil 8.20 Bileşik **3b**'nin ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **3b**'nin DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.26) aromatik protonlar δ 9.93-7.44 ppm aralığında gözlenmiştir. H(a) protonu, H(b) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.44 ppm kimyasal kayma değerinde J≈9.0 Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(b) protonu, H(a) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.58 ppm kimyasal kayma değerinde J≈9.0 Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(d) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 7.85 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(e) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 7.64 ppm değerinde 2H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(c) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 9.93 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **3b** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (*J*) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

2-Amino-*N*-(4-siyanofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3c):



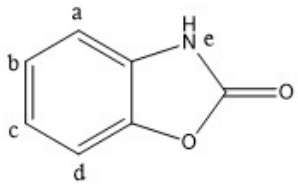
a-e 7.77-7.70 ppm (m, 4H, 2Ar-H, NH_2)
b 7.81 ppm (d, J = 8.8 Hz, 2Ar-H)
d 7.91 ppm (s, Ar-H)
c 10.19 ppm (s, 1H, NH-C=O)

Şekil 8.21 Bileşik **3c**'nin ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **3c**'nin DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.30) aromatik protonlar δ 10.19-7.70 ppm aralığında gözlenmiştir. Bileşik **3c**'nin H(a-e) protonlarına ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 7.77-7.70 ppm değerinde 4H integral değerine sahip multiplet olarak gözlenmiştir. H(b) protonu, H(a) protonu

ile orto eşleşme sonucu δ 7.81 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈8.8 Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(d) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 7.91 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(c) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 10.19 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **3c** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (*J*) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

2(3*H*)-Benzoksazolon (4):

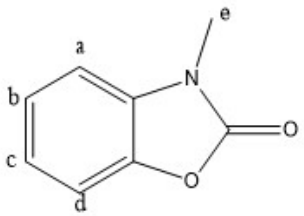


a-b-c 7.14-6.96 ppm (m, 3H-Ar)
d 7.23 ppm (d, J= 7.8 Hz, 1Ar-H)
e 11.12 ppm (s, 1H, N-H)

Şekil 8.22 Bileşik **4**'ün ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **4**'ün DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.34) aromatik protonlar δ 11.12-6.96 ppm aralığında gözlenmiştir. Bileşik **4**'ün H(a-b-c) protonlarına ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 7.14-6.96 ppm değerinde 3H integral değerine sahip multiplet olarak gözlenmiştir H(d) protonu, H(c) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.23 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈7.8 Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(e) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 11.12 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **4** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (*J*) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

3-Metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (5):

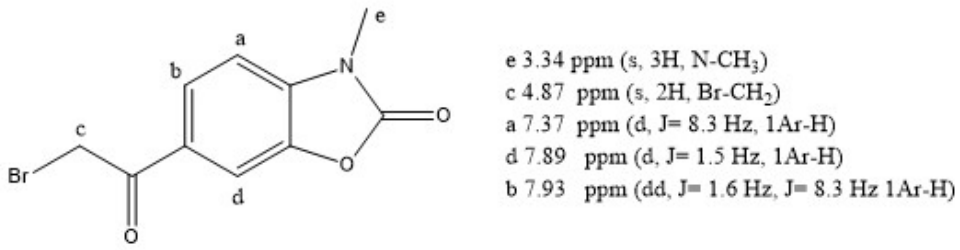


e 3.33 ppm (s, 3H, N-CH_3)
a 7.12-7.06 ppm (m, 1H-Ar)
b-c 7.24-7.15 ppm (m, 2H-Ar)
d 7.29 ppm (d, J= 7.9 Hz, 1Ar-H)

Şekil 8.23 Bileşik **5**'in ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **5**'in DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.39) aromatik protonlar δ 7.29-7.06 ppm aralığında, alifatik proton ise 3.33 ppm'de gözlenmiştir. Bileşik **5**'in H(a) protonlarına ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 7.12-7.06 ppm değerinde 1H integral değerine sahip multiplet olarak gözlenmiştir H(b-c) protonlarına ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 7.24-7.15 ppm değerinde 2H integral değerine sahip multiplet olarak gözlenmiştir**.** H(d) protonu, H(c) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.29 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈7.9 Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(e) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 3.33 ppm değerinde 3H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **5** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (*J*) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (6)

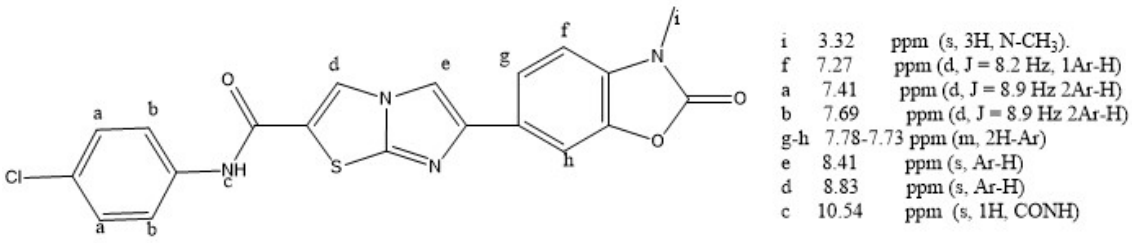


Şekil 8.24 Bileşik **6**'nın ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **6**'nın DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.44) aromatik protonlar δ 7.93-7.37 ppm aralığında, alifatik proton ise δ 4.87-3.34 ppm aralığında gözlenmiştir. H(e) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 3.34 ppm değerinde 3H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(c) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 4.87 ppm değerinde 2H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(a) protonu, H(b) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.37 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈8.3 Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(d) protonu, H(b) protonu ile meta eşleşme sonucu δ 7.89 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈1.5 Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(b) protunu, H(a) pronu ile orto ve H(d) protonu ile meta eşleşme sonucu δ 7.93 ppm kimyasal kayma değerinde J≈8.3 ve J≈1.6 Hz eşleşme sabiti ile dubletin dubleti olarak gözlenmiştir. Bileşik **6** için gözlenen tüm kimyasal kayma

değerleri (δ), eşleşme sabitleri (*J*) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

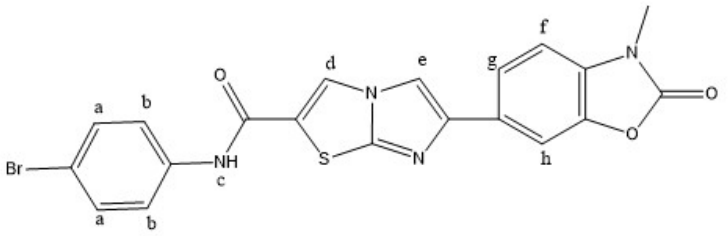
_N_-(4-Klorofenil)-6-(3-metil2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo [2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7a):



Şekil 8.25 Bileşik **7a**'nın ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **7a**'nın DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.50) aromatik protonlar δ 10.54-7.27 ppm aralığında, alifatik proton ise δ 3.32 ppm'de gözlenmiştir. H(c) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 10.54 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(d) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 8.83 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(e) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 8.41 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(g, h) protonlarına ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 7.78-7.73 ppm değerinde 2H integral değerine sahip multiplet olarak gözlenmiştir**.** H(b) protonu, H(a) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.69 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈8.9 Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(a) protonu, H(b) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.41 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈8.9 Hz'lik eşleşme sabiti 2H integral değerine sahip dublet olarak gözlenmiştir. H(f) protonu, H(g) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.27 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈8.2 Hz'lik eşleşme sabiti ile 1H integral değerine sahip dublet olarak gözlenmiştir. H(i) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 3.32 ppm değerinde 3H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **7a** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (*J*) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

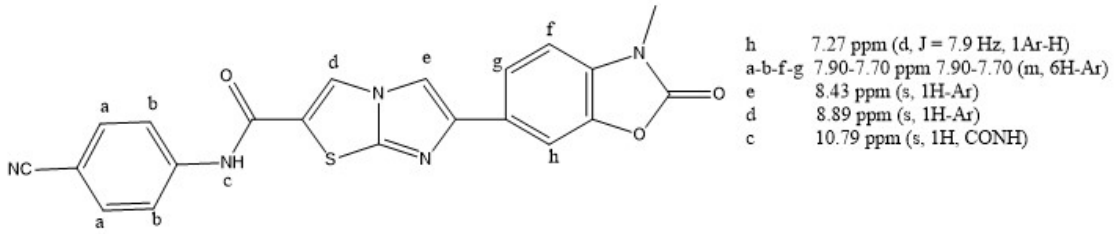
***N*-(4-Bromofenil)-6-(3-metil2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il) imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7b):**



Şekil 8.26 Bileşik **7b**'nin ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **7b**'nin DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.55) aromatik protonlar δ 10.54-7.27 ppm aralığında gözlenmiştir. H(c) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 10.54 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(d) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 8.83 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(e) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 8.42 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(g, h) protonlarına ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 7.78-7.73 ppm değerinde 2H integral değerine sahip multiplet olarak gözlenmiştir**.** H(b) protonu, H(a) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.64 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈8.9 Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet olarak gözlenmiştir. H(a) protonu, H(b) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.54 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈8.9 Hz'lik eşleşme sabiti 2H integral değerine sahip dublet olarak gözlenmiştir. H(f) protonu, H(h) protonu ile para eşleşme sonucu δ 7.27 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈8.0 Hz'lik eşleşme sabiti ile 1H integral değerine sahip dublet olarak gözlenmiştir. Bileşik **7b** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (*J*) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

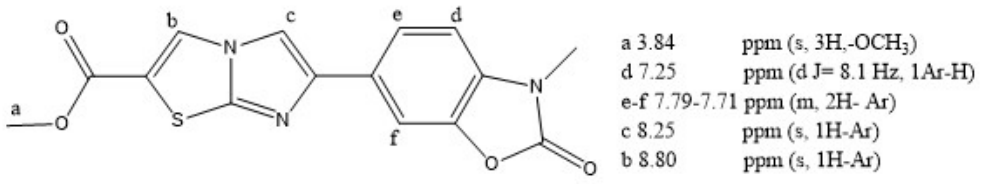
***N*-(4-Siyanofenil)-6-(3-metil2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il) imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7c):**



Şekil 8.27 Bileşik **7c**'nin ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **7c**'nin DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.59) aromatik protonlar δ 10.79-7.27 ppm aralığında gözlenmiştir. H(c) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 10.79 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(d) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 8.89 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(e) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 8.43 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(a-b-f-g) protonlarına ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 7.90-7.70 ppm değerinde 6H integral değerine sahip multiplet olarak gözlenmiştir**.** H(h) protonu, H(f) protonu ile para eşleşme sonucu δ 7.27 ppm kimyasal kayma değerinde $J\approx$7.9 Hz'lik eşleşme sabiti ile 1H integral değerine sahip dublet olarak gözlenmiştir. Bileşik **7c** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (*J*) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

Metil 6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il)imidazo[2,1-*b*][1,3] tiyazol-2-karboksilat (8):



Şekil 8.28 Bileşik **8'** in ^{1}H-NMR verileri

Bileşik **8'**in DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 6.63) aromatik protonlar δ 8.80-7.25 ppm aralığında gözlenmiştir. H(b) protonuna ait kimyasal

kayma (δ ppm) değeri δ 8.80 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(c) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 8.25 ppm değerinde 1H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. H(e,f) protonlarına ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 7.79-7.71 ppm değerinde 2H integral değerine sahip multiplet olarak gözlenmiştir**.** H(d) protonu, H(e) protonu ile orto eşleşme sonucu δ 7.25 ppm kimyasal kayma değerinde *J*≈8.1 Hz'lik eşleşme sabiti ile 1H integral değerine sahip dublet olarak gözlenmiştir. H(a) protonuna ait kimyasal kayma (δ ppm) değeri δ 3.84 ppm değerinde 3H integral değerine sahip singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **8** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri (δ), eşleşme sabitleri (*J*) ve integrasyon değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

8.2.3 ^{13}C-NMR Verileri

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrumları değerlendirildiğinde, bileşiklerin beklenen yapıları ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür. Aşağıda sentezlenen bileşiklerden bazılarına ait ^{13}C-NMR değerleri verilmektedir.

2-Amino-*N*-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-5-karboksamid (3a):

Bileşik **3a'**nın DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{13}C-NMR spektrumunda (Şekil 6.22) aromatik halkaya ait karbon pikleri 172.93-121.83 ppm aralığında gözlenmiştir. Karbonil karbon atomuna ait pik ise 160.09 ppm değerinde gözlenmiştir. Bileşik **3a** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

2(3*H*)-Benzoksazolon (4):

Bileşik **4'**ün DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{13}C-NMR spektrumunda (Şekil 6.35) aromatik halkaya ait karbon pikleri 143.81-109.99 ppm aralığında gözlenmiştir. Karbonil karbon atomuna ait pik ise 154.90 ppm değerinde gözlenmiştir. Bileşik **4** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

3-Metilbenzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (5):

Bileşik **5**'in DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{13}C-NMR spektrumunda (Şekil 6.40) aromatik halkaya ait karbon pikleri 142.46-109.59 ppm aralığında gözlenmiştir. Karbonil karbon atomuna ait pik ise 154.53 ppm değerinde gözlenmiştir. 28.54 ppm değerinde (N-CH_3) karbon atomuna ait pik gözlemlenmiştir. Bileşik **5** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

6-(2-Bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon (6)

Bileşik **6**'nın DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{13}C-NMR spektrumunda (Şekil 6.45) aromatik halkaya ait karbon pikleri 142.44-109.47 ppm aralığında gözlenmiştir. Karbonil karbon atomlarına ait pikler ise 190.91, 154.62 ppm değerinde gözlenmiştir. CH_2-Br ait karbon pikleri 34.32 ppm değerinde gözlemlenmiştir. 28.93 ppm değerinde (N-CH_3) karbon atomuna ait pik gözlemlenmiştir. Bileşik **6** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

***N*-(4-Klorofenil)-6-(3-metil-2-okso-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-6-il) imidazo [2,1-*b*][1,3]tiyazol-2-karboksamid (7a):**

Bileşik **7a**'nin DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{13}C-NMR spektrumunda (Şekil 6.51) aromatik karbon pikleri 149.46-106.56 ppm aralığında gözlenmiştir. Karbonil karbon atomlarına ait pikler ise 159.35, 154.62 ppm değerinde gözlenmiştir. 28.69 ppm değerinde (N-CH_3) karbon atomuna ait pik gözlemlenmiştir. Bileşik **7a** için gözlenen tüm kimyasal kayma değerleri yapı ile uyum sağlamaktadır.

8.2.4 Kütle Verileri

Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında Kütle Spektrometre (Waters ACQUITY QDa Dedektör)'den yararlanılmış olup MS (ESI) ölçümleri sonucu moleküler iyon pikleri belirlenmiştir. Elde edilen bilgiler yapıları doğrulamaktadır. ESI (+) yöntemi ile alınan bileşikleri kütle spektrumunda molekül ağırlığına karşılık gelen $[M+H]^+$ piki temel piki oluşturmuştur. ESI yönteminin yumuşak bir iyonizasyon yöntemi olması nedeniyle ileri parçalanmalar pek gözlemlenmemiştir. Spektrumda brom taşıyan parçalarda ^{81}Br izotopundan kaynaklanan M+2 pikleri gözlemlenmiştir. Spektrumda klor taşıyan parçalarda ^{37}Cl izotopundan kaynaklanan M+2 pikleri gözlemlenmiştir. Spektrumda flor taşıyan parçalarda ^{19}F bir çeşit izotopu olmasından dolayı $[M+H]^+$ pikleri gözlemlenmiştir. Aşağıdaki tabloda sentezlenen tüm bileşiklerin LC-MS spektrumdan elde edilen $[M+H]^+$ pikleri sunulmaktadır.

Tablo 8.1 Sentezlenen Tüm Bileşiklerin Kütle Değerleri

Bileşik No	İon pikleri
1	255.05 $[M+H]^+$
2a	350.12/352.10 $[M+H]^+/[M+H]^{+2}$
2b	394.09/ 396.06 $[M+H]^+/[M+H]^{+2}$
2c	341.16 $[M+H]^+$
3a	254.07/256.08 $[M+H]^+/[M+H]^{+2}$
3b	298.01/ 300.02 $[M+H]^+/[M+H]^{+2}$
3c	245.08 $[M+H]^+$
4	136.09 $[M+H]^+$
5	150.11 $[M]^+$, 135.62 $[M^+-CH_3]$
6	253.99/255.98 $[C_{10}H_8{}^{79}BrNO_3\text{-}CH_3]^-/[C_{10}H_8{}^{81}BrNO_3\text{-}CH_3]^-$
7a	425.25/427.24 $[M+H]^+/[M+H]^{+2}$
7b	469.13/471.11 $[M+H]^+/[M+H]^{+2}$
7c	416.22 $[M+H]^+$
8	330.17 $[M+H]^+$

9
SONUÇ ve ÖNERİLER

Doktora tez çalışmasında heterosiklik bileşikler sınıfının iki önemli halka sistemi tiyazol ve benzoksazol bileşikleri arasındaki reaksiyondan imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemleri sentezlenmiş, çeşitli spektral yöntemlerle karakterize edilmiş, antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteleri araştırılmıştır. Moleküllerin tasarlanması sırasında temel strateji, heterosiklik bileşikler sınıfının iki önemli üyesi olan tiyazol halkası ile benzoksazol halkası arasındaki reaksiyondan imidazo[2,1-*b*]tiyazol halka sistemlerinin sentezlenmesi ve bu farklı halkaların farklı amid türevleriyle sübstitüe edilmesidir. Bu halkaların seçilmesindeki temel neden benzoksazol halkası ile imidazo[2,1-*b*]tiyazol halkasının sahip olduğu geniş biyolojik çeşitliliktir.

Hedeflenen amaçlar doğrultusunda tasarlanan imidazo[2,1-*b*]tiyazol bileşiklerinin sentezi için öncelikle olarak tiyazol grubunun amin grubu korunarak ester türevlerinden tek basamakta amid türevleri elde edilmiş ve daha sonra koruma grubu kaldırılmıştır. Bir diğer halka olan benzoksazol halkası sentezi için; *o*-aminofenol ile ürenin reaksiyonundan 2(3*H*)-benzoksazolon halkası sentezlenmiş ve ardından N-metilleme reaksiyonu yapılmıştır. 3-Metil-2-okso-3*H*-benzoksazol, bromoasetik asit ve polifosforik asidin reaksiyonundan 6-(2-bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon sentezlenmiştir. Amid sübstitüe tiyazol halkası ile 6-(2-bromoasetil)-3-metil-2(3*H*)-benzoksazolon halkasının arasındaki reaksiyondan hedef ürünlere ulaşılmıştır. Sentezlenen tüm türevlerin spektroskopik yöntemlerle yapıları tayin edilmiştir.

Sentezlenen tüm türevlerin antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteleri araştırılmıştır. Hücre kültürü çalışması ve hücre canlılığı tayinininde MTT testinden elde edilen sonuçlar doğrultusunda, Bileşik **2b** ve Bileşik **3b**'nın RAW 264.7 hücre sırasında 50 ve 100 µM konsantrasyonlarında sitotoksisite oluşturduğu söylenebilmektedir. Bu nedenle Bileşik **2b** için 25 µM ve Bileşik **3b** için 50 µM konsantrasyonun sitotoksik profil oluşturmaması ile devam eden analizlerde bu konsantrasyonlarda ilerlenmesine karar verilmiştir. Bileşik **7a** sitotoksisite göstermediği ve DMSO'daki en yüksek çözünen konsantrasyonu olan 1.5 µM'de test edilmiştir. Diğer bileşikler

ise 100 μM konsantrasyonda test edilerek sitotoksisite oluşturmamıştır ve kontrol grubu ile kıyaslandığında %70 oranı üzerinde hücre canlılığı göstermiştir.

Antiinflamatuvar aktivitesi MTT testindeki gibi bileşiklerin sitotoksisite göstermeyen konsantrasyonlarında nitrit testi ile değerlendirilmiştir. Bileşik **2a** ve Bileşik **3a'**in 39.07±% 0.78 ve %40.86± 15.4 ile antiinflamatuvar aktivite sonuçlarının birbirine yakın olduğu ve İndometazin ile benzer nitrit inhibisyonu oluşturduğu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte; Bileşik **1**, **2b, 3b** ve **7a**'nin kontrol grubu ile kıyaslandığında nitrit seviyesinde azalmaya neden olduğu söylenebilmektedir ancak İndometazin'e göre bu sonuçlar düşük niteliktedir. Bileşik **4** ve **5**'de ise nitrit inhibisyonu görülmemiştir. Nitrit seviyesini azaltan bileşiklerin analjezik aktivitesi (nitrit inhibisyonu > %20) Prostaglandin (PGE2) seviyesi ile belirlenmiştir. Analjezik özellikteki bileşikler PGE2 seviyesinde anlamlı bir azalma ile karakterizedir. Analjezik etkinin değerlendirilmesinde seçilen bileşiklere ait aktivite sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. PGE2 inhibisyonu açısından Bileşik **3a** ile 100 μM konsantrasyonda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. Bu nedenle Bileşik **3a**'in hem nitrit seviyesinin azaltılmasını sağladığı hem de analjezik etkide bulunduğu söylenebilmektedir. Ancak nitrit seviyesini azaltan diğer bileşikler (Bileşik **2a** ve **2b**) ile LPS ile indüklenen PGE2 seviyesinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

KAYNAKÇA

Abcam. (2021, 05 17). Abcam. Retrieved from Abcam: https://www.abcam.com/ps/products/133/ab133021/documents/ab133021%20-%20Prostaglandin%20E2%20(PGE2)%20ELISA%20Kit%20v6%20(website).pdf

Abcam. (2021, 06 26). www.abcam.com. Retrieved from Abcam: https://www.abcam.com/ps/products/136/ab136948/documents/ab136948%20-%20Prostaglandin%20E2%20ELISA%20Kit%20(Chemiluminescent)%20v3%20(website).pdf

Abdulla, C. M., Mohan, N., Thaipparambil, A., & Anilkumar, G. (2020). Synthesis and Applications of Imidazothiazoles: An Overview. ChemistrySelect, 10374-10386.

Aggarwal, N., Kaur, A., Anand, K., Kumar, H., & Wakode, S. R. (2017). Biologically active Benzoxazole: A comprehensive review. International Journal of Pharmaceutical Science and Research, 01-05.

Ali, A. R., El-Bendary, E. R., Ghaly , M. A., & Shehata, I. A. (2014). Synthesis, in vitro anticancer evaluation and in silico studies of novel imidazo[2,1-b]thiazole derivatives bearing pyrazole moieties. European Journal of Medicinal Chemistry, 492-500.

Althagafi , I., El-Metwaly, N., & Farghaly , T. A. (2019). New Series of Thiazole Derivatives: Synthesis, Structural Elucidation, Antimicrobial Activity, Molecular Modeling and MOE Docking. Molecules, 1-24.

Ammar, U. M., Abdel-Maksoud, M. S., E. M. H. Ali., E. M., Mersal, K. I., Yoo, K. H., & Oh, C. H. (2020). Structural optimization of imidazothiazole derivatives affords a new promising series as B-Raf V600E inhibitors; synthesis, in vitro assay and in silico screening. Bioorganic Chemistry, 103967.

Ampati, S., Vidyasagar, J. V., Swathi, K., & Sarangapani, M. (2010). Synthesis and in vitro evaluation of novel benzoxazole derivatives as specific cyclooxygenase–2 inhibitors. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 213-219.

Andreani, A., Granaiola, M., Alberto, L., & Alessandra, L. (2011). Imidazo[2,1-b]thiazole guanylhydrazones as RSK2 inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry , 4311–4323.

Andreania, A., Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M., Cervellati, R., . . . Pezzuto, J. M. (2013). Chemopreventive and antioxidant activity of 6-substituted imidazo[2,1-b]thiazoles. European Journal of Medicinal Chemistry, 412-421.

Arakawa, K., Inamasu, M., Matsumoto, M., Okumura, K., Yasuda, K., & Akatsuka, H. (1997). Novel benzoxazole 2, 4-thiazolidinediones as potent hypoglycemic agents synthesis and structure-activity relationships. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1984-1993.

Bach, T., & Heuser , S. (2000). Synthesis of 2-(o-hydroxyaryl)-4-arylthiazoles by regioselective Pd(0)-catalyzed cross-coupling. Tetrahedron Letters, 1707.

Bakherad, M., Keivanloo, A., Nasr-Isfahan, H., & Raeiss, M. (2010). Pd-Catalyzed Heterocyclization During Sonogashira Coupling: Synthesis of 3-Aryl-substituted Imidazo[2,1-b]thiazoles. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 1422-1427.

Bangade, V. M., Reddy, B. C., Thakur, P. B., Babu, B. M., & Meshram, H. M. (2013). DABCO catalyzed highly regioselective synthesis of fused imidazo-heterocycles in aqueous medium. Tetrahedron Letters, 1-8.

Barradas, J. S., Errea, M. I., D'Accorso, N. B., Sepulveda, C. S., & Damonte, E. B. (2011). Imidazo [2,1-b]thiazole carbohydrate derivatives: Synthesis and antiviral activity against Junin virus, agent of argentine hemorrhagic fever. European Journal of Medicinal Chemistry, 259-264.

Basavaraj, K., & Asifiqbal, K. (2014). Synthesis, docking and antitubercular activity of some newer thiazolidinones, . Unique Research Journal of Chemistry, 1-8.

Bayrak, H. (2020). Synthesis and Antimicrobial Activities of some Antipyrine-Triazole-Conazoles. Hacettepe Journal of Biology and Chemistry, 381-387.

Beresneva, T., Belyakov, S., Abele, E., & Lukevics , E. (2011). Mechanism of formation of 3-methyl derivatives of imidazo[2,1-b]thiazoles and their benzo analogs in the reactions of 2-mercaptoimidazole and 2-mercaptobenzimidazole with 1,3-dichloroacetone under phase-transfer catalysis conditions. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1400-1404.

Bondock, S., Ammar, Y. A., & Nasr, T. (2013). Synthesis of some new 2-(3-pyridyl)-4,5-disubstituted thiazoles as potent antimicrobial agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 270-279.

Borisenko, V. E., Koll, A., Kolmakov, E. E., & Rjasnyi, A. G. (2006). Hydrogen bonds of 2-aminothiazoles in intermolecular complexes (1,1 and 1,2) with proton acceptors in solutions. Journal of Molecular Structure, 101-115.

Bozdag-Dundar, O., Ceylan-Unlusoy, M., Verspohl , E. J., & Ertan, R. (2006). Synthesis and antidiabetic activity of novel 2,4-thiazolidinedione derivatives containing a thiazole ring. Arzneimittel-Forschung/Drug Research, 621-625.

Brune , K., & Burkhard , H. (2004). The Discovery and Development of Antiinflammatory Drugs. Arthritis & Rheumatology, 2391–2399.

Bueno, J. M., Carda, M., Crespo, B., Cunat, A. C., Cozar, C., & Leon, M. L. (2016). Design, synthesis and antimalarial evaluation of novel thiazole derivatives. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters., 3938-3944.

Buron, F., Hiebel, M. A., Merour, J. Y., Ple, K., & Routier, S. (2018). The Chemistry of SulfurContaining [5,5]-Fused Ring Systems With a Bridgehead Nitrogen. Advances in Heterocyclic Chemistry, 301-356.

Canbolat, E. (2015). Araşidonik Asit Metabolitlerinin Oluşum Mekanizması Ve Bazı Hastalıklardaki Rolü. Electronic Journal of Vocational Colleges, 20 - 29.

Chang, L., Duy, D. L., Mebarek, S., Popowycz, F., Pellet-Rostaing, S., Lemaire, M., & Buchet, R. (2011). Synthesis and evaluation of thiophenyl derivatives as

inhibitors of alkaline phosphatase. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2297-2301.

Chang, W., Sun, Y., & Huang, Y. (2016). One-pot green synthesis of benzoxazole derivatives through molecular sieve-catalyzed oxidative cyclization reaction. Heteroatom Chemistry, 1-12.

Chen, B., & Heal, W. (2008). 4.06 - Thiazoles. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 635-754.

Chimenti, F., Biazzarri, B., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Fiovaranti, R., . . . Distinto, S. (2007). Synthesis and in vitro activity of 2- thiazolylhydrazone derivatives compared with the activity of clotrimazole against clinical isolates of Candida spp. Bioorganic Medicinal Chemistry Letters , 4635-4640.

Chimenti, F., Bizzarri, B., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Fioravanti, R., . . . Distinto, S. (2007). Synthesis of some new 2-sulfonamidothiazoles derivatives and evaluated for antifungal activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 4635–4640.

Chowki, A. A., Magdum, C. S., Ladda, P. L., & Mohite, S. K. (2008). Synthesis and antitubercular activity of 6-nitro-2-[4-formyl-3-(substituted phenyl)pyrazol-1-yl] benzothiazoles. International Journal of Chemical Sciences , 1600-1605.

Courtois, M., Mincheva, Z., Andreu, F., Rideau, M., & Viaud-Massuard, M. C. (2004). Synthesis and biological evaluation with plant cells of new fosmidomycin analogues containing a benzoxazolone or oxazolopyridinone ring. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 559–565.

Cross, J. B., Zhang, J., Yang, Q., Mesleh, M. F., Romero, J. A., Wang, B., . . . Dolle, R. E. (2016). The Discovery of Pyrazolopyridones as a Novel Class of Gyrase B Inhibitors Using Structure Guided Design. ACS Medicinal Chemistry Letters, 374-378.

Cukurovali, A., Yilmaz, İ., Gur, S., & Kazaz, C. (2006). Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new thiazolylhydrazone derivatives containing 3-substituted cyclobutane ring. European Journal of Medicinal Chemistry, 201-207.

Dawood, K. M., Eldebss , T. M., El-Zahabi, H. S., & Yousef, M. H. (2015). Synthesis and antiviral activity of some new bis-1,3-thiazole derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry, 266-276.

De Souza, M. V., & De Almeida, M. V. (2003). Drugs anti-HIV: Past, present and future perspectives. Quimica Nova, 366-372.

Deng, B.-L., Cullen, M. D., Zhou, Z., Hartman, T. L., Buckheit Jr, R. W., Pannecouque, C., . . . Cushman, M. (2006). Synthesis and anti-HIV activity of new alkenyldiarylmethane (ADAM) non-nucleosidereverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) incorporating benzoxazolone and benzisoxazole rings. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2366–2374.

Desai, N. C., Nayan, B., Hardik, S., & Amit, T. (2013). Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of some novel thiazoleclubbed 1,3,4-oxadiazoles. European Journal of Medicinal Chemistry, 54-59.

Do, H.-Q., & Daugulis, O. (2007). Copper catalyzed arylation of heterocycle C–H bonds. Journal of the American Chemical Society, 12404-12405.

Dondoni, A. (2010). Heterocycles in organic synthesis: Thiazoles and triazoles as exemplar cases of synthetic auxiliaries. Organic & Biomolecular Chemistry, 3366.

Dridi, K., El Efrit, M. L., Baccar, B., & Zantour, H. (1997). Reaction of Mercaptoacetate and Halides Containing Activated Methylenes with Thiocarbamoylimidates: A Novel Approach to the Synthesis of Aminothiazole Derivatives. Synthetic Communications, 167-174 .

Dündar, O. B., Özgen, Ö., Menteşe, A., Altanlar, N., Atlı, O., Kendi, E., & Ertan, R. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazolyl thiazolidine-2,4-dione derivatives. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 6012-6017.

Elnima, E., Zubair, M., & Al-Badr, A. A. (1981). Antibacterial and antifungal activities of benzimidazole and benzoxazole derivatives. Antimicrob Agents Chemother, 29-32.

Eroğlu, M., & Eyigör, S. (2017). Kronik bel ve boyun ağrılı hastada temel analjezikler. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği, 126-132.

Fang-Wen, W., Rei-Sheu, H., Huey-Min, W., Iou-Jiun, K., & Ling-Ching, C. (2011). Hypervalent Iodine(III) Sulfonate Mediated Synthesis of 6-Arylimidazo[2,1-b]thiazoles in Liquid PEG-400. Journal of the Chinese Chemical Society, 663-666.

Fascio, M. L., Errea, M. I., & D'Accorso, N. B. (2015). Imidazothiazole and related heterocyclic systems. Synthesis, chemical and biological properties. European Journal of Medicinal Chemistry, 666-683.

Faty, R. M., Gaafar , A. M., & Youssef, A. M. (2015). Selective cyclization of S-substituted imidazolethione: synthesis of polysubstituted imidazothiazoles. Journal of the Iranian Chemical Society, 1509–1519.

Fuster, V., & Sweeny, J. M. (2011). Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine, 768-778.

Gadhiya, B., Mahesh, R., Kartik, L., & Atul, B. (2016). Design, Synthesis And Evaluation Of Antimicrobial Activities Of Some Novel Thiazole And Thiadiazole Derivatives Clubbed With 1H-benzimidazole. Rasayan J. Chem, 355-372.

Ganesh, S., Parthiban, B. D., Shalini, S., Nikhila, M., & Yogeeswari, P. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of imidazo[2,1-b]thiazole and benzo[d]imidazo[2,1-b]thiazole derivatives as Mycobacterium tuberculosis pantothenate synthetase inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1298–1307.

Garrepalli, S., Sarangapani, M., Garrepally, P., & Chilukala, S. (2011). Design, synthesis and biological evaluation of benzoxazole derivatives as cyclooxygensase-2 inhibitors. Der Pharma Chemica, 427-432.

Geronikaki, A., Hadjipavlou-Litin, D., Zablotskaya, A., & Segal, I. (2007). Organosilicon-containing thiazole derivatives as potential lipoxygenase inhibitors and anti-inflammatory agents. Bioinorganic Chemistry and Applications, 7.

Gokhan, N., Aktay, G., & Erdoğan, H. (2004). Synthesis of Some New Pyridylethylated Benzoxa(Thia)zolinones with Analgesic Activitiy. Turkish Journal of Chemistry, 123-132.

Gökhan, N., Erdoğan , H., Tel, B., & Demirdamar, R. (1996). Analgesic and antiinflammatory activity screening of 6-acyl-3-piperazinomethyl-2-benzoxazolinone derivatives . European Journal of Medicinal Chemistry , 625-628.

Göktürk, H. S. (2017). Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar, Endikasyon, Kontrendikasyon, Endikasyonsuz Kullanım, Komplikasyonları Önlemek İçin Ne Yapmalı? Güncel Gastroenteroloji 21/1, 31-37.

Granaiola, M., Andreani, A., Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., & Rambaldi. (2001). Synthesis and antitubercular activity of imidazo[2,1-b]thiazoles. European Journal of Medicinal Chemistry, 743-746.

Grimaldi, T. B., Godoi , B., Roehrs, J. A., Sperança , A., & Zeni, G. (2013). Electrophilic Cyclization of N-Alkynyl-2-(organochalcogen)imidazoles: An Alternative Access to Imidazo[2,1-b]chalcogenazoles. European Journal of Organic Chemistry, 2646-2652.

Gudipati, R., Chilumula, N. R., Srinivas, A., Manda, S., & Gadhe, D. (2010). Synthesis of some novel methyl-2-(2-(arylideneamino) oxazol-4-ylamino) benzoxazole-5-carboxylate derivatives as antimicrobial agents. International Journal of Chemistry Research, 1-6.

Guo , X. G., Quinn , J., Chen , Z. H., Usta, H., Zheng , Y., & Xia, Y. (2013). Dialkoxybithiazole: A New building block for head-to-head polymer semiconductors. Journal of the American Chemical Society, 1986-1996.

Güzeldemirci, N. U., & Küçükbasmacı, Ö. (2010). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-b]thiazole moiety. European Journal of Medicinal Chemistry, 63–68.

Güzeldemirci, N., Karaman, B., & Küçükbasmacı, Ö. (2017). Antibacterial, Antitubercular and Antiviral Activity Evaluations of Some Arylidenehydrazide Derivatives Bearing Imidazo[2,1-b]thiazole Moiety. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 157-163.

Halford, G. M., Lordkipanidze, M., & Watson, S. P. (2012). 50th anniversary of the discovery of ibuprofen: An interview with Dr Stewart Adams. Informa Healthcare, 415–422.

Hind, L., Zaki, H., Zgou, H., & Bouachrine, M. (2018). 2D QSAR Study of Imidazothiazole-Propenones Derivatives as Potential Anticancer Agents by DFT-QSAR Models. Der Pharma Chemica, 33-42.

Hohmann, C., Schneider, K., Bruntner, C., Irran, E., Nicholson, G., & Bull, A. T. (2009). Albidopyrone, a new α-pyrone-containing metabolite from marine-derived Streptomyces sp. NTK 227. Journal of Antibiotics, 75-79.

Holla, B. S., Malini, K. V., Rao, B. S., Sarojini, B. K., & Kumari, N. S. (2003). Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 313-318.

Huo, J., & Zeng, H. (2015). A novel triphenylamine functionalized bithiazole–metal complex with C60 for photocatalytic hydrogen production under visible light irradiation. Journal of Materials Chemistry A, 6258.

İnvitrogen. (2021, 01 21). Human Prostaglandin E2 ELISA Kit. Retrieved from tThermofisher.

Ivanova, Y., Momekov , G., Petrov, O., Karaivanova, M., & Kalcheva, V. (2007). Cytotoxic Mannich bases of 6-(3-aryl-2-propenoyl)-2(3H)-benzoxazolones. European Journal of Medicinal Chemistry, 1382–1387.

Jadhav, R., Srikanth, L., & Manohar, K. (2010). Synthesis and evaluation of new phenylamino-thiadiazolo-oxadiazolo-1,3-benzoxazoles for their antifungal and anti-inflammatory activity. Der Pharm Chem , 231-243.

Jayanna, N. D., Vagdevi, H. M., Dharshan, J. C., Prashith, T. R., Hanumanthappa, B. C., & Gowdarshivannanavar, B. C. (2013). Synthesis and biological evaluation of novel 5,7-dichloro-1,3-benzoxazole derivatives. Journal of Chemistry, 1-9.

Jones, R. (2001). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prescribing: Past, Present, and Future. The American Journal of Medicine, 4-7.

Jyothi, M., & Ramchander, M. (2017). An Update On The Synthesis Of Benzoxazoles. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 48-56.

Kalkhambkar, R. G., Kulkarni, G. M., Shivkumar, H., & Rao, N. R. (2007). Synthesis of novel triheterocyclic thiazoles as anti-inflammatory and analgesic agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 1272-1276.

Kamal, A., Reddy, K. S., Naseer, M., & Ramaiah, M. J. (2010). Synthesis, DNA binding ability and anticancer activity of benzthiazole/benzoxazole-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine conjugates. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 4747-4761.

Karadağ, A. E., Demirci, B., Çaşkurlu, A., Demirci , F., Okur, M. E., Orak, D., . . . Başer , K. H. (2019). In vitro antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory and analgesic evaluation of Rosmarinus officinalis L. flower extract fractions. South African Journal of Botany, 214-220.

Karale, B. K., Takate, S. J., Salve , S. P., Zaware, B. H., & Jadhav, S. S. (2014). Syntesis and biological screening of novel thiazolyl triazoles and thiadizoles. Indian Journal of Chemistry, 339-344.

Karegoudar, P., Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Mahalinga, M., Holla, B. S., & Kumar, N. S. (2008). Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 261-267.

Katritzky, A. R., Scriven, E. F., Majumder, S., Akhmedova, R. G., Akhmedov, N. G., & Vakulenko, A. V. (2015). Direct nitration of five membered heterocycles. ARKIVOC, 179.

Khabnadideh, S., Rezaei, Z., Pakshir, K., Zomorodian, K., & Ghafari, N. (2012). Synthesis and antifungal activity of benzimidazole, benzotriazole and aminothiazole derivatives . Research in Pharmaceutical Sciences, 65-72.

Khalifa, M. E. (2018). Recent Devolopments and Biological Activities of 2-Aminothiazole Derivates. Acta Chimica Slovenica, 1-22.

Khidre, R. E., Abdel-Wahab, B. F., & Awad, G. E. (2016). Design and Synthesis of Novel 6-(5-Methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-[(2-(thiazol-2-yl)hydrazono)methyl]imidazo[2,1-b]thiazoles as Antimicrobial Agents. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1-6.

Kikelj, D., & Urleb, U. (2002). Product Class 17: Thiazoles. Science of Synthesis, 627.

Kim , B. J., Kim, J., Kim, Y., Choi, S., & Choo, H. P. (2010). Synthesis of Benzoxazole Amides As Novel Antifungal Agents Against Malassezia Furfur. Bulletin of the Korean Chemical Society, 1270-1275.

Kim , B. Y., Kim, H. S., & Helal, A. (2015). A fluorescent chemosensor for sequential recognition of gallium and hydrogen sulfate ions based on a new phenylthiazole derivative. Sens. Actuators B-Chem, 430.

Kimpe, N. D., Cock, W. D., Keppens , M., Smaele, D. D., & Mészáros, A. (1996). Synthesis of 2-imino-4-thiazolines, 2-imino-4-alkoxythiazolidines, thiazoles and 4-imidazolin-2-ones from α-halomethyl ketimines. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1179.

Kiryanov, A. A., Sampson, P., & Seed, A. J. (2001). Synthesis of 2-alkoxysubstituted thiophenes, 1,3-thiazoles, and related S-heterocycles via Lawesson's reagent-mediated cyclization under microwave irradiation: Applications for liquid crystal synthesis. The Journal of Organic Chemistry, 7925.

Kishore, K. G., Islas-Jácome, A., Rentería-Gómez, A., Conejo, A. S., Basavanag, U. M., Wrobel, K., & Gámez-Montaño, R. (2016). Synthesis of unsymmetrical bis-heterocycles containing the imidazo[2,1-b]thiazole framework and their benzo[d]fused analogues by an acid-free GroebkeBlackburn-Bienaymé reaction. Tetrahedron Letters, 3556-3560.

Klimesov, V., Koc, J., Waisser, K., & Mollman, U. (2009). Preparation and in vitro evaluation of benzylsulfanyl benzoxazole derivatives as potential antituberculosis agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 2286-2293.

Kliomesova, V., Koci, J., Waisser, K., Kaustova, J., & Mollmann, U. (2009). Preparation and in vitro evaluation of benzylsulfanyl benzoxazole derivatives as potential antituberculosis agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 2286-2293.

Knadler, M. P., Bergstrom, R. F., Callaghan , J. T., & Rubin, A. (1986). Nizatidine, an H2-blocker. Its metabolism and disposition in man. Drug Metabolism and Disposition, 175-182.

Koksal, M., Gokhan , N., Kupeli, E., Yesilada, E., & Erdogan, H. (2007). Analgesic and anti-inflammatory activities of some new mannich bases of 5-nitro-2-benzoxazolinones. Archives of Pharmacal Research, 419-424.

Koksal, M., Gokhan, N., Erdogan, H., Ozalp , M., & Ekizoglu, M. (2002). Synthesis of 3-(4-substituted benzoylmethyl)-2-benzoxazolinones and screening antimicrobial activities. Il Farmaco, 535–538.

Koldobskii, A. B., Vakhmistrov, V. E., Solodova, E. V., Shilova, O. S., & Kalinin, V. N. (2002). A New Method for the Synthesis of α-Aryl-Substituted Pyrrolines and Tetrahydropyridines. Doklady Chemistry, 289–292.

Koppireddi, S., Chilaka, D. R., Avula, S., Komsani, J. R., Kotamraju, S., & Yadla, R. (2014). Synthesis and anticancer evaluation of 3-aryl-6-phenylimidazo[2,1-b]thiazoles. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 5428-5431.

Kovalenko, N. V., Cherepakha, A. Y., Kutrov, G. P., Shishkin, O. V., & Shishkina, S. V. (2012). Oxidative bromination of imidazoheterocycle bromohydrates. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1280-1285.

Köksal, M., Gökhan, N., Küpeli, E., Yesilada, E., & Erdoğan, H. (2005). Synthesis, Analgesic and Antiinflammatory properties of Certain 5-/6-Acyl-3-(4-substituted-1-piperazinylmethyl)-2-benzoxazolinones Derivatives. Arch. Pharm. Chem. Life Sci, 117-125.

Kumar, A., Rajput, C. S., & Bhati, S. K. (2007). Synthesis of 3-[4'-(p-chlorophenyl)-thiazol-2'-yl]-2-[(substituted azetidinone/thiazolidinone)-aminomethyl]-6-bromoquinazolin-4-ones as anti-inflammatory agent. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 3089-3096.

Kurt, B. Z., Gazioglu, I., Sonmez , F., & Kucukislamoglu, M. (2015). Synthesis, antioxidant and anticholinesterase activities of novel coumarylthiazole derivatives. Bioorganic Chemistry, 80-90.

Laeeq, S., Sirbaiya, A. K., & Siddiqui, H. H. (2013). Benzoxazole: Progress Report On Chemistry, Synthesis And Biological Activities. Indo American Journal of Pharmaceutical Research, 1660-1682.

Leoni, A., Andreani, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M., Cervellati, R., & Greco, E. (2013). Chemopreventive and antioxidant activity of 6-substituted imidazo[2,1-b]thiazoles. European Journal of Medicinal Chemistry, 412-421.

Liaras, K., Geronikaki, A., Glamoclija, J., Ciric, A., & Sokovic, M. (2011). Thiazole-based chalcones as potent antimicrobial agents. Synthesis and biological evaluation. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 3135-3140.

Liu, W., Zhou, J., Zheng, Y., Qi, F., Wang, J., Cheng, Y., & Gust, R. (2012). Design, Synthesis and Antiproliferative Activity of 2-Acetamidothiazole-5-carboxamide Derivatives. Medicinal Chemistry, 587-594.

Lokwani, P., Nagori, B. P., Batra, N., Goyal, A., & Gupta, S. (2011). Benzoxazole: The molecule of diverse biological activity. Journal of Pharmacology, 236-245.

Luo, B., Li, D., Zhang, A., & Gao, J. (2018). Synthesis, Antifungal Activities and Molecular Docking Studies of Benzoxazole and Benzothiazole Derivatives. Molecules, 1-16.

Mader, M. M., Shih, C., Considine, E., De Dios, A., Grossman, C. S., Hipskind, P. A., . . . Dinn, S. R. (2005). Acyl sulfonamide anti-proliferatives. Part 2: Activity of heterocyclic sulfonamide derivatives. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 617-620.

Maj , J., Rog, Z., Skuza, G., & Kolodziejezyk, K. (1997). Antidepressant effects of pramipexole, a novel dopamine receptor agonist. Journal of Neural Transmission, 525-533.

Malipeddi, H., Asif, A. K., Ramana, V., & Mukesh, S. S. (2012). Synthesis and ant tubercular activity of some novel thiazolidinone derivatives. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 611-620.

Manvar, P., Shaikh, F., Kakadiya, R., Mehariya, K., Khunt, R., Pandey, B., & Shah, A. (2016). Synthesis of novel imidazo[1,2-a]pyridine-4-hydroxy-2H-coumarins by Groebke–Blackburn–Bienaymé multicomponent reaction as potential NS5B inhibitors. Tetrahedron, 1293-1300.

Maradolla, M. B., Allam, S. K., Mandha, A., & Chandramouli, G. V. (2008). One pot synthesis of benzoxazoles, benzthiazoles and benzimidazoles from carboxylic acids using ionic liquids. Arkivoc , 42-46.

Markus, B., Salome, V. G., Christoph, B., & Werner, J. P. (2004). Molecular aspects of drug recognition by specific T cells. Current Drug Targets, 1-11.

Maulard, T., Lagorce, J. F., Thomos, J. C., & Raby, C. (1993). Biological evaluation of compounds with –NCS group or derived from thiazole and imidazole. activity on prostaglandin synthetase complex. The Journal of Pharmacy and Pharmacology, 731-735.

Mayhoub, A. S., Khaliq, M., Kuhn, R. J., & Cushman, M. (2011). Design, synthesis, and biological evaluation of thiazoles targeting flavivirus envelope proteins. Journal of Medicinal Chemistry, 1704-1714.

Merino, P., & Dondoni, A. (1996). 3.06 - Thiazoles. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, 373-474.

Milne, G. (2000). Handbook of Antineoplastic Agents. London, UK: Gower/Ashgate.

Mishra, C. B., Kumari, S., & Tiwar, M. (2015). Thiazole: A promising heterocycle for the development of potent CNS active agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 1-34.

Moghaddam, F. M., Bardajee, G. D., Imaili, H., & Taimoory, S. M. (2005). Facile and Efficient One-Pot Protocol for the Synthesis of Benzoxazole and Benzothiazole Derivatives using Molecular Iodine as Catalyst. Synthetic Communications, 2543-2548.

Mohammadpoor-Baltorka, M., Moghadama, S., Tangestaninejada, V., & Mirkhania. (2008). Silica Sulfuric Acid Catalyzed Synthesis of Benzoxazoles, Benzimidazoles and Oxazolo [4, 5-b] pyridines Under Heterogeneous and Solvent-Free Conditions . Journal of the Iranian Chemical Society, 65-70.

Mohammed, S. A., Hassan, M. F., & Sherif, A. F. (2008). Synthesis and biological evaluation of some 2,4,5-trisubstituted thiazole derivatives as potential antimicrobial and anticancer agents. Archiv der Pharmazie, 424-434.

Mohan, J., & Kumar, A. (1991). Novel bridgehead nitrogen bisheterocyclic systems: Synthesis, stereochemistry and antimicrobial activity of p-bis[2H, 5H-4-oxo-thiazol-3-yl]phenylenes and p-bis[cis-5H-3,3a-dihydropyrazolo[3,4-d]thiazol-6-yl]phenylenes. Indian Journal of Chemistry , 898-900.

Mohanty, D. (2012). The Antibacterial Activities of Thiazoles, Substituted Thiazoles and Their Metal Complexes- A Review. Current Pharma Research, 750-763.

Molecular Probes. (2003, 07 09). Griess Reagent Kit for Nitrite Determination (G-7921). Retrieved from Thermofisher: https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/mp07921.pdf

Mori, A., Sekiguchi, A., Masui, K., Shimada, T., Horie, M., & Osakada, K. (2003). Facile synthesis of 2,5-diarylthiazoles via palladium-catalyzed tandem C-H substitutions. Design of tunable light emission and liquid crystalline characteristics. Journal of the American Chemical Society, 1700.

Muhammad, S. M., Xiaoqiang, Y., Xiaoyu, Z., Xiujuan, F., Yoshinori, Y., & Ming, B. (2014). Synthesis of Benzoxazoles from 2-Aminophenols and β-Diketones Using a Combined Catalyst of Brønsted Acid and Copper Iodide. The Journal of Organic Chemistry , 6310-6314.

Murty, M. S., Ram K, R., Rao, R. V., Yadav, J. S., Rao, J. V., Cheriyan, V., & Anto, R. J. (2011). Synthesis and preliminary evaluation of 2-substituted-1,3-benzoxazole and 3-[(3-substituted)propyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one derivatives as potent anticancer agents. Medicinal Chemistry Research, 576-588.

Nagireddy, P. K., Kommalapati, V. K., Krishna, V. S., Sriram, D., Tangutur, A. D., & ,Kantevari, S. (2019). Imidazo[2,1-b]thiazole-Coupled Natural Noscapine Derivatives as Anticancer Agents. American Chemical Society, A-Q.

Narayana , B., Vijaya Raj, K. K., Ashalata, B. V., Kumari, N. S., & Sarajini, B. K. (2004). Synthesis of some new 5-(2-substituted-1,3-thiazol-5-yl)-2- hydroxy benzamides and their 2-alkoxy derivatives as possible antifungal agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 867-872.

Nastasa, C., Tiperciuc, B., Duma, M., Benedec, D., & Oniga, O. (2015). New Hydrazones Bearing Thiazole Scaffold: Synthesis,Characterization, Antimicrobial, and Antioxidant Investigation. Molecules, 17325-17338.

National Center for Biotechnology Information. (2021, 04 26). PubChem. Retrieved from PubChem Web Sitesi: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pramipexole#section=Information-Sources

National Center for Biotechnology Information. (2021, 04 26). PubChem. Retrieved from PubChem Web Sitesi: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cefodizime

National Center for Biotechnology Information. (2021, 04 26). PubChem. Retrieved from PubChem Web Sitesi: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cefotaxime

National Center for Biotechnology Information. (2021, 04 26). PubChem. Retrieved from PubChem Web Sitesi: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/CAYSTON

National Center for Biotechnology Information. (2021, 04 26). PubChem. Retrieved from PubChem Web Sitesi: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ceftriaxone

National Center for Biotechnology Information. (2021, 04 21). PubChem. Retrieved from PubChem Web Sitesi: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ravuconazole

National Center for Biotechnology Information. (2021, 04 26). PubChem. Retrieved from PubChem Web Sitesi: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Meloxicam

National Center for Biotechnology Information. (2021, 04 21). PubChem. Retrieved from PubChem Web Sitesi: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Febuxostat

National Center for Biotechnology Information. (2021, 04 21). PubChem. Retrieved from PubChem Web Sitesi: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Famotidine

National Center for Biotechnology Information. (2021, 04 21). PubChem. Retrieved from PubChem Web Sitesi: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tiazofurin

National Center for Biotechnology Information. (2021, 04 26). PubChem. Retrieved from PubChem Web Sitesi: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sulfathiazole#section=2D-Structure

National Center for Biotechnology Information. (2021, 04 26). PubChem. Retrieved from PubChem Web Sitesi: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Abafungin

Nature's Poisons. (2021, 06 26). Nature's Poisons. Retrieved from Nature's Poisons: https://naturespoisons.com/2014/07/24/salicylic-acid-the-journey-from-humble-willow-to-aspirin/

Nedolya a, N. A., Brandsma b, L., & Trofimov a, B. A. (1997). Directed Synthesis of Isomeric Thiazole and Imidazole Derivatives from Methyl Isothiocyanate. Tetrahedron Letters, 6279-6280.

Neyts, J., De Clercq, E., Singha, R., & Chang, Y. H. (2009). Structure-activity: relationship of new anti-hepatitis C virus agents: Heterobicycle-coumarin conjugates. Journal of Medicinal Chemistry, 1486-1490.

Nicolaou, K. C., Hao, J., Reddy, M. V., Rao, P. B., Rassias, G., Snyder, S. A., . . . Giannakakou, P. (2004). Chemistry and biology of diazonamide A: second total synthesis and biological investigations. Journal of the American Chemical Society, 12897-12906.

Omar, A. M., & Eshba, N. H. (1984). Synthesis and biological evaluation of new 2,3-dihydrothiazole derivatives for antimicrobial, antihypertensive, and anticonvulsant activities. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1166-1168.

Omar, M. A., Frey, W., Conrad, J., & Beifuss, U. (2014). Transition Metal-free Synthesis of Imidazo[2,1-b]thiazoles and Thiazolo[3,2-a]benzimidazoles via a S-Propargylation / 5-exo-dig Cyclization / Isomerization Sequence using Propargyl tosylates as Substrates. The Journal of Organic Chemistry, 1-34.

Onkol , T., Ito, S., Yildirim, E., Erol, K., & Sahin, M. F. (2001). Synthesis and antinociceptive activity of (2-benzazolon-3-yl)propionamide derivatives. Archiv der Pharmazie, 17-20.

Ozden, O., Atabey, D., Yıldız, S., & Goker, H. (2008). Synthesis, potent anti-staphylococcal activity and QSARs of some novel 2-anilinobenzazoles. European Journal of Medicinal Chemistry, 1390-1402.

Özbek, H., & Öztürk, A. (2013). Antienflamatuvar Etkinliğin Ölçülmesinde Kullanılan Yöntemler. Van Tıp Dergisi, 23-28.

Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., & DeClercq, E. (1999). Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl] thiosemicarbazide. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 25-31.

Paolini , J. P., & Lendvay , L. J. (1969). Heterocyclic systems with a bridgehead nitrogen. II. 6-Chloroimidazo[2,1-b]thiazole and some of its 5-substituted derivatives. Journal of Medicinal Chemistry, 1031-1034.

Paparisva, A., Geronikaki, A., & Kamoutsis, C. H. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of new substituted 5-benzylideno-2-adamantylthiazol[3,2-b][1,2,4]triazol 6(5H)ones.Pharmacophore models for antifungal. . Arabian Journal of Chemistry, 80-98.

Paramashivappa, P., Kumar, P., Subba Rao, P. V., & Srinivas Rao, A. (2003). Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole/benzothiazole and benzoxazole derivatives as cyclooxygenase inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 657-660.

Parekh, N. M., Juddhawala, K. V., & Rawal, B. M. (2013). Antimicrobial activity of thiazolyl benzenesulfonamide-condensed 2,4-thiazolidinediones derivatives. Medicinal Chemistry Research, 2737–2745.

Pattan, S. E., Bukithagar, A. A., Jayashri, S. P., & Jadhav, S. G. (2009). Synthesis and evaluation of some new substituted phenylthiazole derivatives and their antitubercular activity. Indian Journal of Chemistry, 1033-1037.

Popkova, V. Y. (1997). One-Step Reactions to the Synthesis of Fluorine-Containing 1,3-Tiazoles, Thiazines and Heterodienes. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 383-384.

Popsavin, M., Spaic, S., Svircev, M., Kojic, V., Bogdanovic, G., & Popsavin, V. (2007). Synthesis and Antitumor Activity of New Tiazofurin Analogues Bearing a 2, 3-Anhydrofunctionality in the Furanose Ring. Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 4123-4127.

Preston, P. N. (1986). The Chemistry of Heteroyclic Compounds. Edinburgh: Interscience.

Pujar, G. V., Synesh, C., Purohit, M. N., Srinivasalu, N., & Udupi, R. H. (2008). Synthesis, anticonvulsant and antibacterial activities of some novel pyrrolines derived from benzaxazole and benzimidazoles. Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 387-388.

Ramanatham , V. K. (2004). Synthetic Strategies towards Benzoxazole Ring System: A Review. Asian Journal of Chemistry, 1241-1260.

Ramla , M. M., Omar, M. A., El-Khamry, A. M., & El-Diwani, H. I. (2006). Synthesis and Antitumor Activity of 1-Substituted-2-methyl-5- nitrobenzimidazoles. Bioorganic and Medicinal Chemistry., 7324-7332.

Rawal, R. K., Tripathi, R., Katti, S. B., Pannecouque, C., & Clercq, E. D. (2008). ChemInform Abstract: Design and Synthesis of 2-(2,6-Dibromophenyl)-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV Agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 2800-2806.

Rehman, M. Z., Anwar, C. J., & Ahmad, S. (2005). An Efficient synthesis of 2-alkyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxides. Bulletin of the Korean Chemical Society , 1771-1775.

Reis , R., Sipahi , H., Zeybekoğlu, G., Çelik , N., Kırmızıbekmez , H., Kaklıkkaya , N., & Aydın , A. (2018). The Phytochemical Responsible for Bioactivity of Traditionally used Olive Pits. Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology, 126-132.

Rida, S. M., Ashour, F. A., Soad, A. M., Hawash, E., Mona, M., & Mona, H. B. (2005). Synthesis of some novel benzoxazole derivatives as anticancer, anti-HIV1 and antimicrobial agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 949-959.

Rostamnia, S., Lamei, K., Mohammadquli, M., Sheykhan, M., & Heydari, A. (2012). Nanomagnetically modified sulfuric acid (γ-Fe2O3@SiO2-OSO3H): an efficient, fast, and reusable green catalyst for the Ugi-like Groebke-Blackburn-Bienaymé three-component reaction under solvent-free conditions. Tetrahedron Letters, 5257–5260.

Rozentsveig, I. B., Serykh , V. Y., Chernysheva, G. N., Chernyshev , K. A., Kondrashov, E. V., Tretyakov , E. V., & Romanenko, G. V. (2013). One-Pot Synthesis of N-(Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)- and N-(Imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl)sulfonamides. European Journal of Organic Chemistry, 368-375.

Sadek, B., Al-Tabakha, M. M., & Fahelelbom, K. M. (2011). Antimicrobial Prospect of Newly Synthesized 1,3-Thiazole Derivatives. Molecules, 9386–9396.

Safak , C., Erdogan, H., Palaska , E., Sunal, R., & Duru, S. (1992). Synthesis of 3-(2-pyridylethyl)benzoxazolinone derivatives: potent analgesic and antiinflammatory compounds inhibiting prostaglandin E2. Journal of Medicinal Chemistry, 1296-1299.

Salman, A. S. (2016). Synthesis, spectral properties and antitumor evaluations of some novel 2-substituted-1,3-thiazole derivatives. Journal of the American Chemical Society, 1-13.

Samala , G., Devi, P. B., Saxena, S., Meda , N., Yogeeswari, P., & Sriram, D. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of imidazo[2,1-b]thiazole and benzo[d]imidazo[2,1-b]thiazole derivatives as Mycobacterium tuberculosis pantothenate synthetase inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1298-1307.

Sandra, R. I., Carlos , A., Carmen, S., & Daniel, P. (2019). Thiazole Moiety: An Interesting Scaffold for Developing New Antitumoral Compounds. Heterocycles - Synthesis and Biological Activities, 1-21.

Satyendra, R. V., Vishnumurthy, K. A., Vagdevi, H. M., Manjunath, H., & Shruthi , A. (2011). A. Synthesis, in vitro antioxidant, anthelmintic and molecular docking studies of novel dichloro substituted benzoxazole-triazolo thione derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry, 3078-3084.

Scribner, A., Meitz, S., Fisher, M., Wyvratt, M., Leavitt, P., Liberator, P., . . . Biftu, T. (2008). Synthesis and biological activity of anticoccidial agents: 5,6-Diarylimidazo[2,1-b][1,3]thiazoles. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 5263-5267.

Sham, M., Singh, S. N., Kumar, A., & Meijer, L. (2006). Synthesis, antiinflammatory analgesic and kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaluation of benzimidazole/benzoxazole derivatives and some schiff's bases. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 3758-3765.

Sharma, R. N., Xavier, F. P., Vasu, K. K., Chaturved, S. C., & Pancholi, S. S. (2009). Synthesis of 4-benzyl-1, 3-thiazole derivatives as potential anti-inflammatory agents: An analogue-based drug design approach. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 890-897.

Shashikant, M. P., Malcolm, M., Rajiv, S., S. Mohana, R., & Abhijit , R. (2014). Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of Substituted 3-Bromoimidazo[1,2-a]pyridines and Imidazoheterocycles. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1-7.

Shetty, N. S., Khazi, I. A., & Ahn, C. (2010). Synthesis, Anthelmintic and Anti-inflammatory Activities of Some Novel Imidazothiazole Sulfides and Sulfones. Bulletin of the Korean Chemical Society, 2337-2340.

Shi, B., Zhu, Z., Zhu, Y. S., Zhou, D., Wang, J., Zhou, P., & Jing, H. (2016). Approach for 2-(arylthio)imidazoles and imidazo[2,1-b]thiazoles from imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles by ring-opening and -reconstruction. Organic & Biomolecular Chemistry, 2978.

Shiradkar, M. R., Murahari, K. K., Gangadasu, H. R., Suresh, T., Kalyan, C. A., Panchal, D., . . . Raut, M. (2007). Synthesis of new S-derivatives of clubbed triazolyl thiazole as anti-Mycobacterium tuberculosis agents. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 3997-4008.

Siddiqui , N., Sarafroz, M., Alam, M. M., & Ahsan, W. (2008). Synthesis, anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of 5-carbomethoxybenzoxazole derivatives. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, 449-455.

Singh, I. P., Gupta, S., & Kumar, S. (2020). Thiazole Compounds as Antiviral Agents: An Update. Medicinal Chemistry, 4-23.

Sondhi, M. S., Singh, N., Kumar, A., Lozach, A., & Meijer, L. (2006). Synthesis, anti-inflammatory, apnalgesic and kinase(CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaluation of banzimidazole/ benzoxazole derivatives and some schiff's bases. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 3758–3765.

Srinivas, A., Sagar, J. V., & Sarangapani, M. (2010). Design, synthesis and biological evaluation of benzoxazole derivatives as cyclooxygensase-2 inhibitors. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 7-12.

Temiz , A. O., Ozdemira , A., Yalcin , I., Yildiz, I., & Aki-Senera , E. (2005). Synthesis and Antimicrobial Activity of some 5-[2-(morpholin-4-yl)acetamido] and/or 5-[2-(4-substituted piperazin-1-yl)acetamido]-2-(p-substituted phenyl) benzoxazoles. Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 105-111.

Temiz-Arpaci, Ö., Yildiz, İ., Ozkan, S., Kaynak, F., Aki-Sxener, E., & Yalc¸, İ. (2008). Synthesis and Biological Activity of Some New Benzoxazoles. European Journal of Medicinal Chemistry, 1423-1431.

Thoraya, A. F., Ghada , S. M., Zeinab, A. M., & Marwa, F. H. (2020). Discovery of thiazole based-chalcones and 4-hetarylthiazoles as potent anticancer agents: Synthesis, docking study and anticancer activity. . Bioorganic Chemistry, 103761.

Tnag, X., Dou, W., Zhang, H., Liu, W., & Wang, C. (2010). Synthesis and characterization of the ligand based on benzoxazole and its transition metal complexes: DNA-binding and antitumor activity. Journal of Inorganic Biochemistry, 583-591.

Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z. A., Yıldız, M. T., Chevallet, P., & Kaya, D. (2005). Synthesis and antimicrobial activity of 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry, 607-613.

Ucar, H., Van Derpoorten, K., Cacciaguerra, S., Spampinato, S., Stables, J. P., & Depovere, P. (1998). Synthesis and anticonvulsant activity of 2(3H)-benzoxazolone and 2(3H)-benzothiazolone derivatives. Journal of Medicinal Chemistry, 1138-1145.

Unlu, S., Baytas, S. N., Kupeli, E., & Yeşilada, E. (2003). Studies on novel 7-acyl-5-chloro-2-oxo-3H-benzoxazole derivatives as potential analgesic and anti-inflammatory agents. Archiv der Pharmazie, 310-321.

Unlu, S., Onkol , T., Dundar, Y., Okçelik, B., Kupeli, E., Yesilada, E., . . . Sahin, M. F. (2003). Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activity of some new (6-acyl-2-benzoxazolinone and 6-acyl-2-benzothiazolinone derivatives with acetic acid and propanoic acid residues. Archiv der Pharmazie: an International Journal, 353–361.

Valenciano, J., Sa´nchez-Pavo´n, E., Cuadro, A. M., Vaquero, J. J., & Alvarez-Builla, J. (2001). 1,4- and 1,3-dipolar reactivity of alpha-alkoxycarbonylcycloimmonium N-aminides with dipolarophiles: synthesis of new imidazo[2,1-f][1,2,4]triazinium inner salts. The Journal of Organic Chemistry, 8528-8536.

Vekariya, R. H., Patel, K. D., Vekariya, M. K., Prajapati, N. P., Rajani, D. P., Rajani, S. D., & Patel, H. D. (2017). Microwave-assisted green synthesis of new imidazo[2,1-b]thiazole derivatives and their antimicrobial,antimalarial, and antitubercular activities. Research on Chemical Intermediates, 6207–6231.

Vicini , P., Geronikaki , A., Anastasia , K., Incerti , M., & Zani, F. (2006). Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 3859-3864.

Vinsova, J., Cermakova, K., Tomeckova, A., Ceckova, M., Jampilek, J., & Cermak, P. (2005). Highly lipophilic benzoxazoles with potential antibacterial activity. Molecule , 783-793.

VishnuJi, R., Arun, S., Mahendra, N., & Ramendra, P. (2019). The Chemistry of Heterocycles: Nomenclature and Chemistry of Three-to-Five Membered . Heterocycles , 149-478.

vonGeldern, T. W., Hutchins, C., Kester, J. A., WuWong, J. R., Chiou, W., Dixon, D. B., & Opgenorth,, T. J. (1996). Azole endothelin antagonists. 1. A receptor model explains an unusual structure-activity profile. J Med Chem, 957-967.

Waad, D. A., Mahmoud, E. H., Shahenda, M. M., Abdulmalik, A., Hussein, S., & El-Sayed, E. H. (2019). Antibacterial, antibiofilm and molecular modeling study of some antitumor thiazole based chalcones as a new class of DHFR inhibitors. Microbial Pathogenesis, 136.

Wei, C. X., Guan, L. P., Jia, J. H., & Chai, K. Y. (2009). Synthesis of 2-substituted-6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzo[d]oxazoles as potential anticonvulsant agents. Archives of Pharmacal Research , 23-31.

Weikert, R. J., Bingham, S. J., Emanuel , M. A., Fraser-Smith, E. B., Loughhead, D. G., & Nelson, P. H. (1991). Synthesis and anthelmintic activity of 3′-benzoylurea derivatives of 6-phenyl 2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b] thiazole. Journal of Medicinal, 1630-1633.

Xue, N., Zhou, Y., Wang, G., Miao, W., & Qu, J. (2009). Syntheses and herbicidal activity of pyrazolyl benzoxazole derivatives. Journal of Heterocyclic Chemistry, 15-21.

Yalçin, İ., Ören, İ., Şener, E., Akın, A., & Uçantürk, N. (1992). The synthesis and the structure-activity relationships of some substituted benzoxazoles, oxazolo(4,5=b)pyridines, benzothiazoles and benzimidazoles as antimicrobial agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 401-406.

Yang, Y. H., & Shi , M. (2006). Selective synthesis of benzoxazoles and N-(2-hydroxyaryl) pyrrolidin-2-ones from corresponding cyclopropylamides with PPh3/CX4. Tetrahedron Letters, 2420.

Yantao, C. (2019). Recent Advances in Methylation:A Guide for Selecting Methylation Reagents. Chemistry—A European Journal, 3405 – 3439.

You, S. L., Razavi, H., & Kelly, J. W. (2003). A biomimetic synthesis of thiazolines using hexaphenyloxodiphosphonium trifluoromethanesulfonate. Angewandte Chemie (International ed. in English), 83-85.

Youssef, M. A., Sherif, S. M., Elkady, A. M., & Hamouda, S. E. (2010). Synthesis of Some New Benzoxazole Acetonitrile Derivatives and Evaluation of Their Herbicidal Efficiency. Journal of American Science, 1080-1089.

Zaleska, B., Ciez, D., & Falk , H. (1996). Synthesis and properties of unique mesoionic 1,3-thiazolium-4-olates. Monatshefte für Chemie, 1251–1257.

Zhai, X., Zhao, Y., Wang, J., Hong, W., Huang, L., & Gong, P. (2006). Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Oxazolidinone Analogs Containing Substituted Thiazole/Fused-Bicyclic Groups. Chemical Research in Chinese Universities, 459-464.

Zitouni, G. T., Demirayak, S., Ozdemir , A., Kaplancikli, Z. A., & Yıldız, M. T. (2004). Synthesis of some 2-[(benzoxazole-2-yl)thioacetylamino] thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity. European Journal of Medicinal Chemistry, 267-272.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Can, S. O., Ünlü, S., Ocak, H., Çöldür, Ç. E., Sipahi, H., & Eran, B. B. (2021). Synthesis of new imidazothiazole derivatives and investigation of their anti-inflammatory and analgesic activities. Journal of the Iranian Chemical Society.