

ZEYNEP HALAMOĞLU

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019

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

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**4-ter-BUTİL BENZO HİDRAZİD TÜREVİ
SPIRO TİYAZOLİDİN ONLAR ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

ZEYNEP HALAMOĞLU

**DANIŞMAN
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ GÖKÇE CİHAN ÜSTÜNDAĞ**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans öğrencisi Zeynep HALAMOĞLU tarafından Dr. Öğr. Üyesi Gökçe CİHAN ÜSTÜNDAĞ'ın danışmanlığında hazırlanan “4-ter-Butilbenzohidrazid Türevi Spirotriyazolidinonlar Üzerinde Çalışmalar” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 27/08/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı

Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı



Jüri-Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Gökçe Cihan Üstündağ
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı



Jüri

Prof. Dr. Bedi Kaymakçıoğlu
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Zeynep Halamoğlu



İTHAF

Canım teyzem Doç. Dr. Nesrin Zeynep ERTAN'a...

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım esnasında Anabilim Dalının tüm olanaklarından yararlanma fırsatını sağlayan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Nuray GÜZELDEMİRCİ'ye, çalışmalarımın başından beri en önemli yol göstericim, emekli olduktan sonra bile her ihtiyacım olduğunda bana kapısını açan, sevgili hocam Prof.Dr.Gültaze ÇAPAN'a, o kadar işinin arasında beni tez öğrencisi olarak kabul edip bana değerli vaktini ayıran çok sevgili hocam Dr.Öğr.Görevlisi Gökçe CİHAN ÜSTÜNDAĞ'a, antibakteriyel ve antifungal aktivite araştırmaları esnasında yardımlarından dolayı Doç.Dr.Ayşe Seher BİRTEKSÖZ TAN'a ve yüksek lisansım boyunca değerli bilgilerinden yararlandığım diğer tüm hocalarıma,

Bize çalışırken aynı zamanda okuma gibi muhteşem bir imkanı sağlayan şirketim Abdi İbrahim İlaç A.Ş'ye, sevgili Ar-Ge müdürlerim Arzu USTAOĞLU ve Mine GÖKALP'e, çalışma grubum Solid-1'e, çok sevgili proje liderim Burçin KIVANÇ'a ve tezim konusunda beni destekleyen çok sevdiğim çalışma arkadaşlarım Hatice CANBAĞI YILDIZ, Özge OKUROĞULLARI, Joanna FETTAHOĞLU, Sema KOYUTÜRK, Meseret ÖZGÜR, Özge GÖKTUĞ ve Melis ATEŞ'e,

Yüksek lisansa birlikte başladığım, okul dönemim süresince yediğimiz içtiğimiz ayrı gitmeyen, yüksek lisansın bana kazandırdığı belki de en güzel şey olan çok sevdiğim dostlarım Nergis DURMAZ, Erkan PEHLİVAN ve Kerim Can ÜNLÜ'ye,

Özellikle tez hazırlığının son döneminde bana olan desteğiyle ve sabırla yanımda olan çok sevgili Ege ALİKADIOĞLU'na,

Ve her şeyden önce beni bu hayata getirdikleri günden itibaren her koşulda olduğu gibi yüksek lisans sürecimde de yanımda olan canım annem Neslihan HALAMOĞLU, canım babam Turgut HALAMOĞLU, canım kardeşim Ayşegül HALAMOĞLU ve beni hayatım boyunca öz kızı gibi seven, yüksek lisansa başlamamda ve bitirmemde en büyük desteği veren, benim de öz annem kadar sevdiğim canım teyzem Doç.Dr.Nesrin Zeynep ERTAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 32246

İÇİNDEKİLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI.....	iii
BEYAN	iv
İTHAF	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	16
2. GENEL BİLGİLER.....	18
2.1. 4-ter-Butil benzoik asid hidrazidi.....	18
2.2. 4-Tiyazolidinonlar	20
2.2.1. Spirotiyazolidinonlar (Tiyazaspiroalkanonlar)	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1. Araç ve Gereçler	47
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	47
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	47
3.2. İnce Tabaka Kromatografisi.....	47
3.3. Sentez Yöntemleri	48
3.3.1. Genel Sentez Şeması	48
3.3.2. 4-ter-Butil-N-(2-metil-6,7,8-(non)süstitüe--3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamidler (2-9) Genel Sentez Yöntemleri.....	48
3.3.2.1. Yöntem 1	48
3.3.2.2. Yöntem 2	49
3.4. Biyolojik Aktivite Araştırma Yöntemleri	49
3.4.1. Antiviral Aktivite Araştırması	49
3.4.2. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Araştırması.....	50
4. BULGULAR.....	52

4.1. Bileşiklere Ait Bulgular	52
4.1.1. 4- <i>ter</i> -butil-benzoik hidrazid (1)	52
4.1.2. 4- <i>ter</i> -butil-N-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (2) ...	52
4.1.3. 4- <i>ter</i> -butil-N-(2,6-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (3)	55
4.1.4. 4- <i>ter</i> -butil-N-(2,7-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (4)	57
4.1.5. 4- <i>ter</i> -butil-N-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (5)	58
4.1.6. 4- <i>ter</i> -butil-N-(8-etil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (6).....	61
4.1.7. 4- <i>ter</i> -butil-N-(2-metil-3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (7).....	62
4.1.8. 4- <i>ter</i> -butil-N-(2-metil-8-(<i>ter</i> -butil)-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (8)	64
4.1.9. 4- <i>ter</i> -butil-N-(8-fenil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (9).....	67
4.2. Biyolojik Aktivite Araştırma Bulguları	68
4.2.1. Antiviral Aktivite Araştırma Bulguları	68
4.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Araştırma Bulguları	72
5. TARTIŞMA	74
5.1. 4- <i>ter</i> -Butil-N-[2-metil-6,7,8-(non)süstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]-benzamidler (2-9)	74
5.1.1. UV Bulguları	86
5.1.2. IR Bulguları	87
5.1.3. ¹ H-NMR Bulguları	92
5.1.4. ¹³ C-NMR (APT) ve HSQC Bulguları.....	102
5.1.5. Kütle Verileri	111
5.1.6. Biyolojik Aktivite Sonuçları.....	116
KAYNAKLAR	117
ÖZGEÇMİŞ	131

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1 Bileşiklerin MDCK hücrelerinde araştırılan anti-influenza virüs aktiviteleri ve sitotoksiteleri	69
Tablo 4-2: Bileşiklerin CRFK hücre kültürlerinde araştırılan anti-Feline corona virüs (FIPV) ve anti-Feline herpes virüs aktiviteleri ve sitotoksiteleri	70
Tablo 4-3: Bileşiklerin Vero hücrelerinde araştırılan antiviral aktiviteleri ve sitotoksiteleri	70
Tablo 4-4: Bileşiklerin HEL hücrelerinde araştırılan antiviral aktiviteleri ve sitotoksiteleri	71
Tablo 5-1: Bileşik 2-9 'un verim, erime noktası ve mikroanalizleri.....	85
Tablo 5-2: Bileşik 1-9'un UV bulguları	86
Tablo 5-3: Bileşik 1-9'un IR bulguları.....	91
Tablo 5-4: 2-9 Bileşiklerinin ¹ H-NMR verileri	100
Tablo 5-5: 2-9 Bileşiklerinin ¹ H-NMR verileri	101
Tablo 5-6: 4-ter-Butilbenzamid yapısının aromatik protonlarının teorik ¹³ C-NMR verileri.....	102
Tablo 5-7: Bileşik 2 ve 7 nin ¹³ C- NMR Bulguları (δ ppm).....	109
Tablo 5-8: Bileşik 2 ve 7 nin ¹³ C- NMR Bulguları (δ ppm).....	109
Tablo 5-9: 5 ve 8 bileşiklerinin kütle bulguları	111

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Bileşik 1'in IR Spektrumu	52
Şekil 4-2: Bileşik 2'nin IR Spektrumu	53
Şekil 4-3: Bileşik 2'nin ¹ H-NMR Spektrumu	54
Şekil 4-4: Bileşik 2'nin ¹ H-NMR Spektrumu (D ₂ O değişmesi)	54
Şekil 4-5: Bileşik 2'nin APT Spektrumu	55
Şekil 4-6: Bileşik 3'ün IR Spektrumu	56
Şekil 4-7: Bileşik 3'ün ¹ H-NMR Spektrumu	56
Şekil 4-8: Bileşik 4'ün IR Spektrumu	57
Şekil 4-9: Bileşik 4'ün ¹ H-NMR Spektrumu	58
Şekil 4-10: Bileşik 5'in IR Spektrumu	59
Şekil 4-11: Bileşik 5'in ¹ H-NMR Spektrumu	59
Şekil 4-12: Bileşik 5'in Kütle Spektrumu	60
Şekil 4-13: Bileşik 5'in Kütle Spektrumu (ms ²)	60
Şekil 4-14: Bileşik 6'nın IR Spektrumu	61
Şekil 4-15: Bileşik 6'nın ¹ H-NMR Spektrumu	62
Şekil 4-16: Bileşik 7'nin IR Spektrumu	63
Şekil 4-17: Bileşik 7'nin ¹ H-NMR Spektrumu	63
Şekil 4-18: Bileşik 7'nin HSQC Spektrumu	64
Şekil 4-19: Bileşik 8'in IR Spektrumu	65
Şekil 4-20: Bileşik 8'in ¹ H-NMR Spektrumu	65
Şekil 4-21: Bileşik 8'in Kütle Spektrumu	66
Şekil 4-22: Bileşik 8'in Kütle Spektrumu (ms ²)	66
Şekil 4-23: Bileşik 9'un IR Spektrumu	67
Şekil 4-24: Bileşik 9'un ¹ H-NMR Spektrumu	68
Şekil 5-1: 4 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumunun aromatik bölgesi	93
Şekil 5-2: 2 Numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (δ 0,50-4,00 ppm)	94
Şekil 5-3: 9 Numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (δ 7,00-8,00 ppm)	96
Şekil 5-4: 7 Numaralı bileşiğin HSQC spektrumunun aromatik bölgesi	103
Şekil 5-5: 7 numaralı bileşiğin HSQC spektrumunun δ 14-41 ppm bölgesi	104

Şekil 5-6: 7 Numaralı bileşiğin HSQC spektrumunun δ 36-42 ppm bölgesi	105
Şekil 5-7: 7 Numaralı bileşiğin HSQC spektrumunun δ 13-24 ppm bölgesi	106
Şekil 5-8. 7 Numaralı bileşiğin HSQC spektrumunun δ 28-41 ppm bölgesi.....	106



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Semboller

λ	Dalga Boyu
ε	Molar Absorbtivite
δ	Kimyasal Kayma
Rf	Retensiyon Faktörü

Kısaltmalar

HIV.....	Human Immunodeficiency Virus
HTLV.....	Human T-Lymphotropic Virus
RT.....	Revers Transcriptase
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
UV	Ultraviyole
IR	Infrared
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
APT	Attached Proton Test
ESI-MS	Electrospray Ionisation-Mass Spectrometry
E. d.	Erime Derecesi
M. A.	Molekül Ağırlığı
g. b.	Gerilme Bandı
e. b.	Eğilme Bandı
asim./sim.	Asimetrik/Simetrik
ind.	İndol
sk.	Sikloheksiliden
al.	Alifatik
sp.....	Spirodekan
D ₂ O.....	Döteryum oksit

İK.....	İnhibitör Konsantrasyon
MİK.....	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MDCK.....	Madin-Darby Canine Kidney
CRFK.....	Crandell Rees Feline Kidney
Vero.....	Verda Reno African Green Monkey Kidney Epithelial Cells
HEL.....	İnsan Eritrolösemi Hücreleri
HeLa.....	Henrietta Lacks servikal kanser hücreleri
MT-4.....	insan T-lenfotropik virüsü (HTLV-1) ile dönüştürülen T-lenfoid hücreleri
MSK.....	Minimum Sitotoksik Konsantrasyon
SK ₅₀	%50 sitotoksik konsantrasyon
EK ₅₀	%50 etkili konsantrasyon
MTS.....	Virüsün indüklediği sitopatik etkinin
SPE.....	Virüsün indüklediği sitopatik etki

MDCK hücreleri (Martin Darby köpek böbrek hücreleri), CRFK hücreleri (Crandell-Rees kedi böbrek hücreleri), Vero hücreleri (Verda Reno, Afrika yeşil maymun böbrek epitel hücreleri), HEL hücreleri (insan eritrolösemi hücreleri), HeLa hücreleri (Henrietta Lacks servikal kanser hücreleri) ve MT-4 hücreleri (insan T-lenfotropik virüsü (HTLV-1) ile dönüştürülen T-lenfoid hücreleri kullanılmış, deneyler uygun standartlarda doğrulanmıştır.

Antiviral aktivite testlerinde %50 sitotoksik konsantrasyon (SK₅₀) minimum sitotoksik konsantrasyon (MSK) ve %50 etkili konsantrasyon (EK₅₀) değerleri ölçülmüştür. %50 sitotoksik konsantrasyonlar kolorimetrik formazan esaslı 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolyum (MTS) deneyi ile hücrelerin yaşama kabiliyeti ölçülerek belirlenmiştir.

Normal hücre morfolojisinde mikroskop ile tanımlanabilir değişmeye yol açan minimum bileşik konsantrasyonu MSK olarak tanımlanmıştır.

Virüsün indüklediği sitopatik etkinin (SPE) %50 sini inhibe eden konsantrasyon EK₅₀ SPE'nin görsel olarak değerlendirilmesi

ÖZET

Halamoğlu, Z. (2019). 4-ter-Butilbenzohidrazid Türevi Spirotyazolidinonlar Üzerinde Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada 4-ter-butyl-N-(6,7,8-(non)süstitüe-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid yapısında sekiz yeni bileşik (2-9) sentez edilmiş ve bileşiklerin antimikrobiyal etkinlikleri araştırılmıştır. Bu amaçla, 4-ter-butylbenzohidrazid uygun bir sikloheksanon türevi (sikloheksanon, 2-metilsikloheksanon, 3-metilsikloheksanon, 4-metilsikloheksanon, 4-etilsikloheksanon, 4-propilsikloheksanon, 4-ter-butilsikloheksanon veya 4-fenilsikloheksanon) ve 2-merkaptopropiyonik asit ile susuz toluenli ortamda tek kaptaki reaksiyona sokulmuştur. Bileşiklerin oluşum mekanizmaları tartışılmış ve yapıları elementel analiz, UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT), 2D-NMR (HSQC), ve ESI-MS verileri ile doğrulanmıştır. Tüm bileşiklerin MDCK, CRFK, Vero, HEL, HeLa ve MT-4 hücre kültürlerinde, seçilmiş DNA ve RNA virüslerine karşı antiviral aktiviteleri incelenmiş; 4-ter-butyl-N-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid yapısındaki 5 numaralı bileşikte influenza A/H3N2'ye karşı, 4-ter-butyl-N-(2-metil-8-ter-butyl-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid yapısındaki 8 ve 4-ter-butyl-N-(8-fenil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid yapısındaki 9 numaralı bileşiklerde Feline corona virüs ve Feline herpes virüs'e karşı aktivite saptanmıştır.

Bileşiklerin çeşitli bakterilere ve *Candida albicans*'a karşı etkileri araştırılmış ancak kayda değer bir etki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler : 4-ter-butylbenzohidrazid, spirotyazolidinon, antiviral aktivite, antibakteriyel aktivite, antifungal aktivite

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No : 32246

ABSTRACT

Halamoğlu, Z. (2019). Studies on Spirothiazolidinone Derivatives of 4-tert-butylbenzohydrazide. İstanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmaceutical Chemistry. Masters thesis. İstanbul.

This study describes the synthesis of novel 4-tert-butyl-N-(6,7,8-(non)substituted-2-methyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)benzamide derivatives (**2-9**) and evaluation of their antimicrobial activity. In the course of the syntheses 4-tert-butylbenzohydrazide, an appropriate cyclohexanone (cyclohexanone, 2-methylcyclohexanone, 3-methylcyclohexanone, 4-methylcyclohexanone, 4-ethylcyclohexanone, 4-propylcyclohexanone, 4-tert-butylcyclohexanone, 4-phenylcyclohexanone) and 2-mercaptopropionic acid were reacted in one pot. The reaction mechanisms involved in the formation of the end products have been discussed and the structures of the new compounds were confirmed by the data obtained from elemental analysis, UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT), 2D-NMR (HSQC), and ESI-MS spectra.

All compounds were tested for antiviral activity against selected DNA and RNA viruses in MDCK, CRFK, Vero, HEL, HeLa and MT-4 cells. Compound **5** (4-tert-butyl-N-(2,8-dimethyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)benzamide) was found to be active against influenza A/H2N3 and compounds **8** (4-tert-butyl-N-(2-methyl-8-tert-butyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)benzamide) and **9** (4-tert-butyl-N-(2-methyl-8-phenyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)benzamide) were found to be active against Feline corona virus and Feline herpes virus.

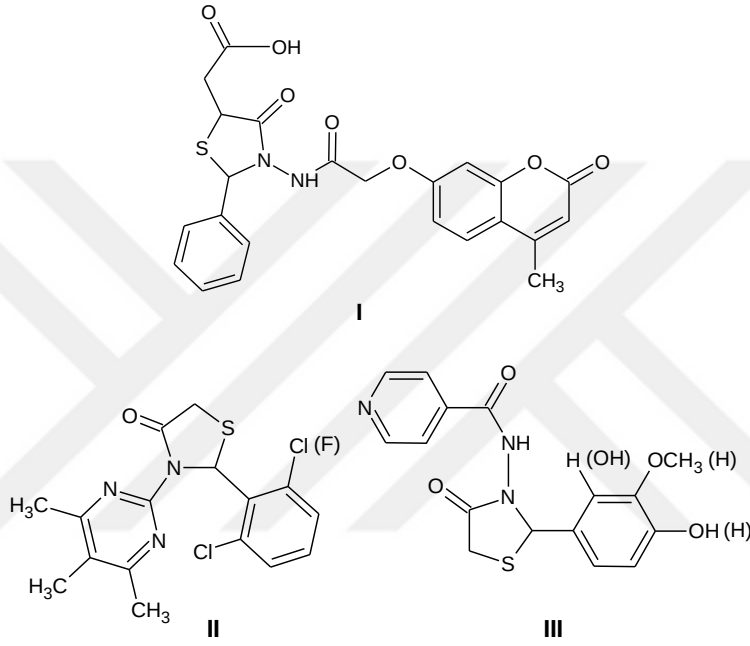
The compounds were inactive against the tested bacteria and *Candida albicans*.

Key Words: 4-tert-butylbenzohydrazide, spirothiazolidinone, antiviral activity, antibacterial activity, antifungal activity

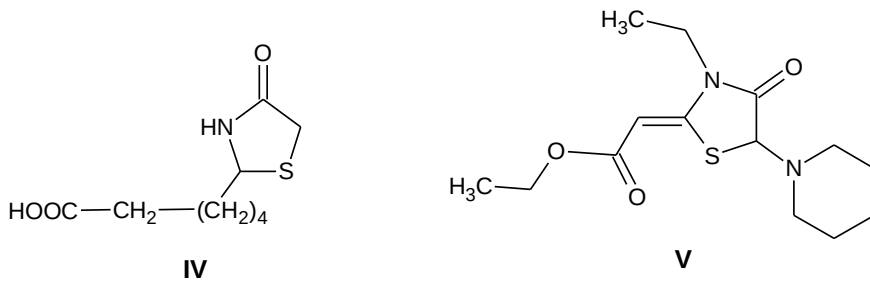
The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. : 32246

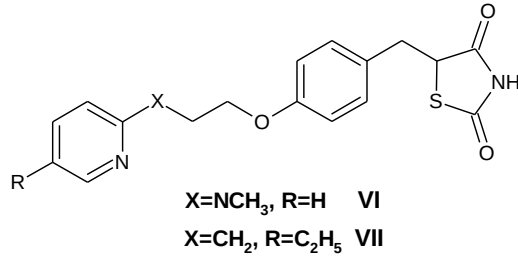
1. GİRİŞ VE AMAÇ

4-Tiyazolidinon halka sistemi geniş biyolojik aktivite spektrumu nedeniyle çok sayıda medisinal kimya araştırmasına konu olmaktadır. Yapılan çalışmalarda 4-tiyazolidinon türevlerinin özellikle antikanser (I), antiviral (II) ve antimikobakteryel (III), etkilerinden sıklıkla söz edilmektedir (1-3).

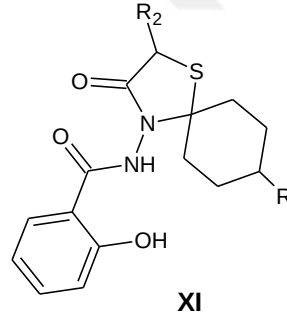
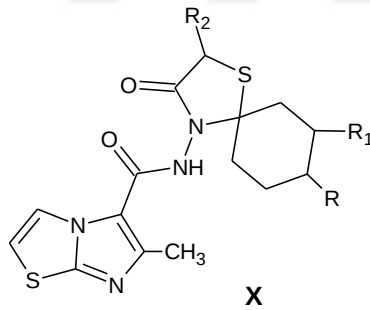
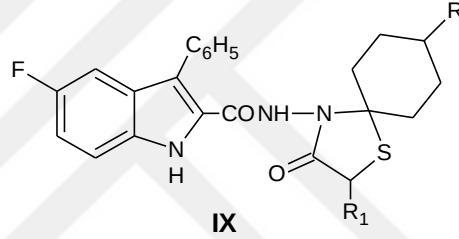
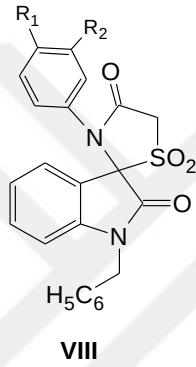


Yapısında 4-tiyazolidinon halkası taşıyan aktitiazik asit (IV) *Streptomyces* suşlarından izole edilmiş yüksek *in vitro* antimikobakteryel etki gösteren bir bileşiktir. Koleretik-kolagog piprazolin (V), oral antidiyabetik rosiglitazon (VI) ve pioglitazon (VII) 4-tiyazolidinon türevi ilaçlardandır (4,5).





Son yıllarda yapılan çalışmalarda spirosiklik sistemin bir parçasını 4-tiyazolidinon çekirdeğinin oluşturduğu yapılarda *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (VIII ve IX) ve influenza A H3N2 virusüne (X ve XI) karşı ümit verici etki saptandığı bildirilmektedir (6-8).

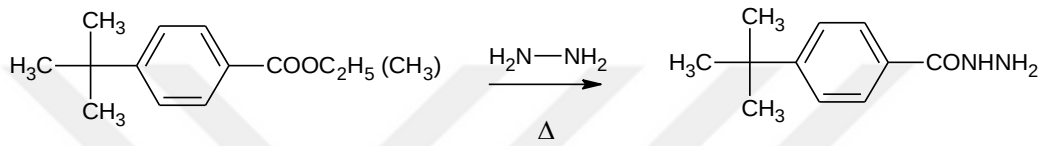


Yukarıda söz edilen verilere dayanarak tasarlanan bu çalışmada, 4-ter-butylbenzohidrazidden hareketle yapılardaki ortak farmakofor olarak düşünülen spirotiyazolidinon (=1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on) sistemini taşıyan yeni bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antimikrobiyal etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

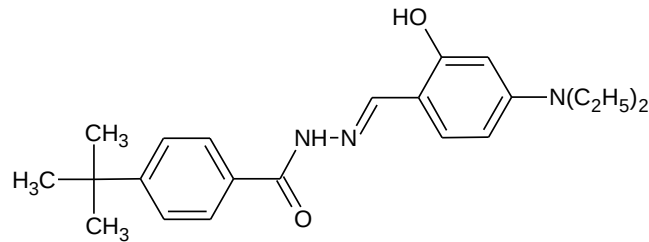
2.1. 4-*ter*-Butil benzoik asid hidrazidi

Tez çalışmasında başlangıç maddesi olarak kullanılan 4-*ter*-butil benzoik asid hidrazidinin sentezi için ulaşılan ilk kayıt Yale ve ark. tüberkülostatik bileşikler hazırlamak için yaptıkları çalışmadır. Çalışmada 4-*ter*-butil benzoik asid etil ya da metil esteri etanollü ortamda %85 lik hidrazin hidrat aşırısı ile alçak basınçta 6 saat ısıtılmış; yoğunlaştırıldıktan sonra oluşan çökelti billurlandırılarak saflaştırılmıştır (9).

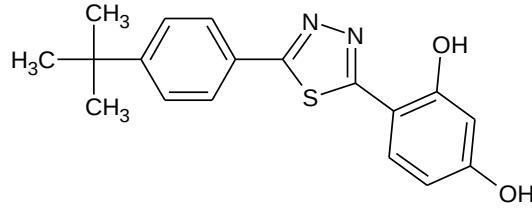


Literatürde 4-*ter*-butil benzoik asid hidrazidinin kullanıldığı bazı çalışmalar aşağıda özetlenmektedir.

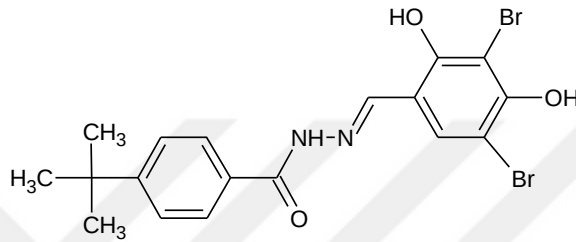
Melnyk ve ark. 2006 yılında 156 yeni açilhidrazon sentez etmiş ve sıtma etkeni klorokine dirençli *Plasmodium falciparum* suşunun büyümesini inhibe etme yeteneğini ölçmüşlerdir. Bu bileşiklerden en yüksek inhibisyon 2-hidroksi-4-dietilamino benzaldehid 4-*ter*-butil benzoil hidrazon ile elde edilmiştir (10).



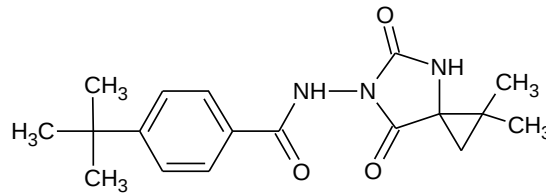
Matysiak ve ark. 2006 yılında aromatik hidrazidlerden bir seri tiyadiazol türevi hazırlamışlar ve aşağıdaki molekülün insan akciğer karsinoması A459 hücrelerine ve insan rektal karsinoması SW707 hücrelerine standart cis-platinden daha etkili olduğunu saptamışlardır (11).



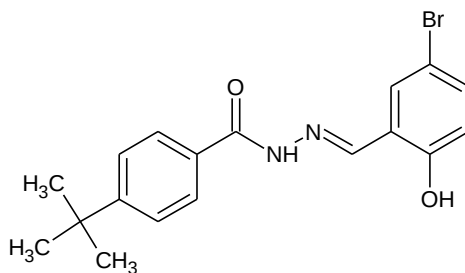
2009’da He ve ark. *Helicobacter pylori* inhibitörü moleküllerin sentezinin amaçlandığı çalışmalarında aşağıdaki molekülü kazanmışlar ve bileşiğin 50 µg/ml konsantrasyonda mikroorganizmanın üremesini %74 oranında inhibe ettiğini saptamışlardır (12).



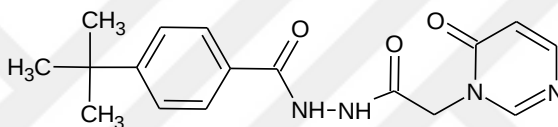
Bir başka araştırmada, He ve ark. semikarbazidlerden sodyum etoksitli ortamda kazandıkları imidazolidindion türevi bileşiklerde antikonvulsan etki araştırmışlar ve aşağıdaki türevin nörotoksisite göstermeyen etkili bileşiklerden biri olduğunu saptamışlardır (13).



2013’te Sirajuddin ve ark. hidrazid türevinden hareketle aşağıdaki molekülü sentez etmişler ve yapının antibakteriyel, antifungal, antioksidan, sitotoksik, enzimatik aktiviteleri yanında ss-DNA (tek iplikli DNA) ile etkileşimini incelemişler ve tüm taramalarda aktivite saptadıklarını bildirmişlerdir (14).

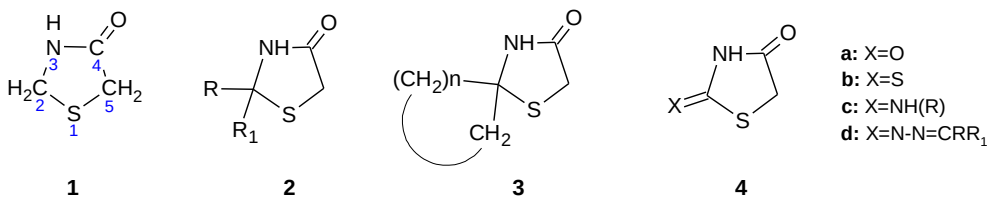


Aynı yıl Gurupadaswamy ve ark. Farklı benzoik asid hidrazidlerinden hareketle bir seri pirimidon türevi sentezlemişler ve bileşiklerde ksantin oksidaz ve antioksidan aktivite araştırmışlardır. 4-*ter*-Butil benzoik asid hidrazidi türevi pirimidon türevi bileşik düşük seviyede aktivite sergilemiştir (15).



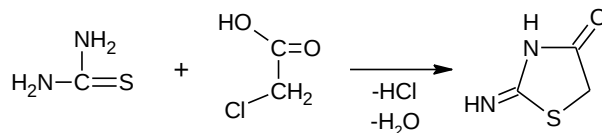
2.2. 4-Tiyazolidinonlar

4-tiyazolidinonlar 4-konumunda okso grubu taşıyan tiyazolidin türevleridir.

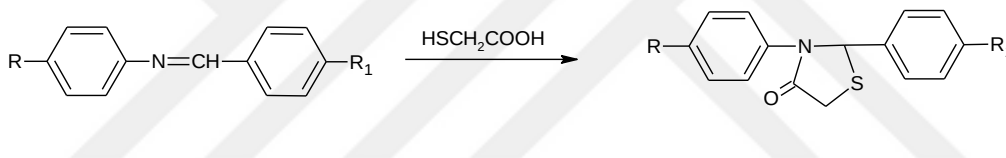


4-Tiyazolidinon halkası 2-, 3- ve 5- konumlarında farklı sübstitüentler taşıyabilir. Molekülün fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri en fazla 2- konumunda taşıdığı sübstitüentten etkilenir. 2- pozisyonuna farklı atom ya da atom grupları getirilmesiyle 2-alkil/aril-4-tiyazolidinon (2), 2-spirosikloalkan-4-tiyazolidinon (tiyaazaspiroalkanon) (3), 2,4-tiyazolidindion (4a), 2-tiyokso-4-tiyazolidinon (rodanin) (4b), 2-imino-4-tiyazolidinon (psödotiyohidantoin) (4c), 2-hidrazino-4-tiyazolidinon (4d) yapısında bileşikler elde edilebilir (16).

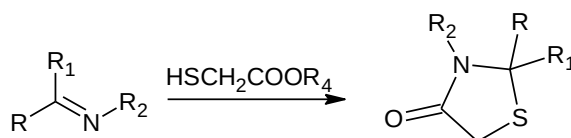
Literatürde 4-tiyazolidinonlarla ilgili ilk sentez bilgisi, 2-imino-4-tiyazolidinon (psödotiyohidantoin) yapısındaki bileşiğe aittir. Psödotiyohidantoin ilk kez 1873 yılında tiyoüre ve kloroasetik asit'ten hareketle sentezlenmiştir (17).



2-alkil/aril süstitüe (formül 2) tiyazolidinonlar için literatürde ulaşılabilen ilk kayıt, Erlenmeyer ve Oberlin'in 1947 yılında tüberkülostatik bileşikler elde etmek için aromatik aldehydlerin aromatik aminlerle reaksiyonu sonucu oluşan hidrazon bileşiklerine tiyoglikolik asit katımı ile 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler elde ettiklerini rapor ettikleri çalışmadır (18).



Yine 1947 yılında Surrey aynı yöntemle aromatik halka üzerinde farklı gruplar taşıyan 2,3-diaril-4-tiyazolidinon türevleri hazırlamıştır. Takip eden yıl Troutman ve Long tiyoglikolik asit yerine esterlerini kullandıkları araştırmalarında, ön deneylerde antikonvulsan etki sergileyen 2-aril/heteroaril-3-alkil-4-tiyazolidinon bileşiklerini sentezlemişlerdir. 1949 ve 1952 yıllarında Surrey lokal anestezi etki gösteren 2-aril-3-alkilaminoalkil-4-tiyazolidinon ve 2,2-dialkil/aril-3-üreido-4-tiyazolidinon analoglarını elde ettiğini rapor etmiştir (19-22).

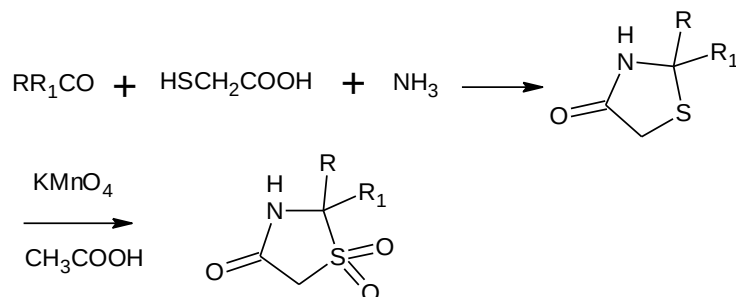


R, R₁ = H, alkil, aril, heteroaril

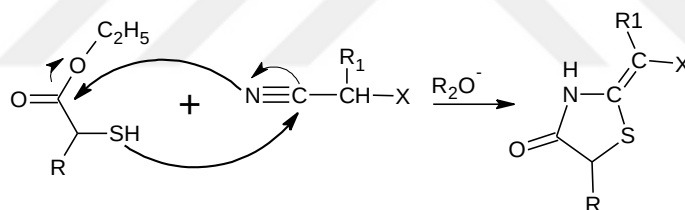
R₂ = alkil, (CH₂)_nNHR₃, NHCONH₂

R₄ = H, CH₃, C₂H₅

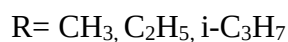
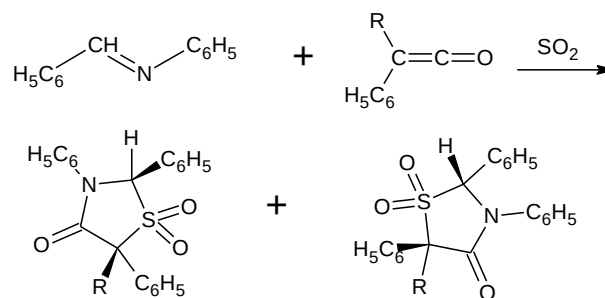
1954 yılında yine Surrey amin bileşiği olarak amonyak, amonyum karbonat veya amonyum asetat kullandığı araştırmasında 2-halofenil-4-tiyazolidinon türevi bileşikler kazanmış, bu bileşiklerin oksidasyonu ile oluşan 1,1-dioksit türevlerinde amebisid aktivite saptadığını bildirmiştir (23).



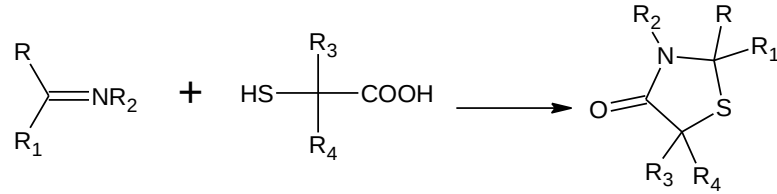
İlerleyen yıllarda Satzinger süstitüe tiyoglikolik asit etil esterinin aktif nitril grubu içeren bileşiklerle reaksiyonundan 3-nonsüstitüe-4-tiyazolidinon halak yapısını oluşturmuştur (24).



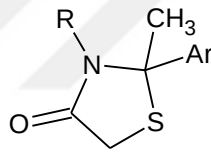
1972 yılında Decazes ve ark. benzalanilini süstitüe keten bileşikleriyle sıvı kükürt dioksit varlığında reaksiyona sokmuşlar ve diastereomer karışımı elde etmeyi bekledikleri reaksiyon sonucunda tek ürün (enatiomer çifti) elde etmişlerdir (25).



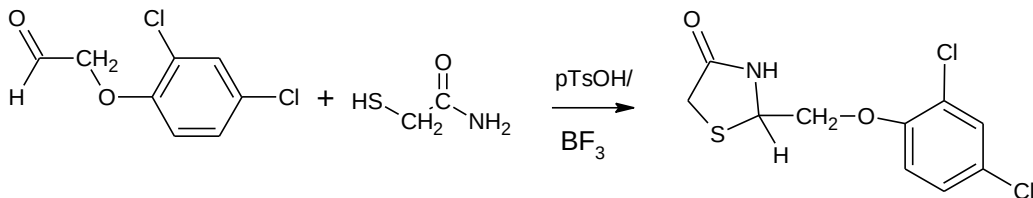
Raasch polifloroalkiliden iminlerin sübstütie tiyoglikolik asitlerle reaksiyonundan 2,2-dipolifloroalkil sübstütie, 3,5-sübstütie veya nonsübstütie 4-tiyazolidinon türevleri elde etmiştir (26).



1975 yılında Astik ve ark. sübstütie asetofenon ve sübstütie anilin bileşiklerinden oluşturdukları hidrazon türevlerini tiyoglikolik asit ile reaksiyona sokarak; 1976 yılında ise sübstütie asetofenon, alkil/aril/sikloheksilamin ve tiyoglikolik asid'in benzen içinde ısıtılması ile 2,3-disubstitüe 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişlerdir (27,28).

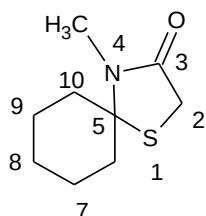


1977 yılında Pilgrim ve Pollard bir aldehid bileşiği ile α -merkaptasetamid'in bortriflorür veya p-toluensulfonik asid katalizörlüğündeki reaksiyonundan 2-substitüe-4-tiyazolidinon yapısını kazanmışlardır (29).



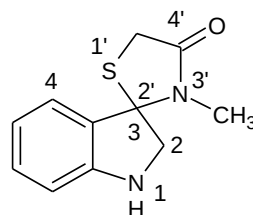
2.2.1. Spirotiyazolidinonlar (Tiyaazaspiroalkanonlar)

Eski kaynaklarda ismi spirotiyazolidinon olarak geçen bu yapılar IUPAC kurallarına göre iki farklı şekilde isimlendirilir. Bileşik monosiklik ketondan hareketle elde edilmişse tiyaazaspiroalkanon olarak (I), polisiklik ketondan hareketle elde edilmişse farklı bir şekilde isimlendirilir (II).



4-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on

I



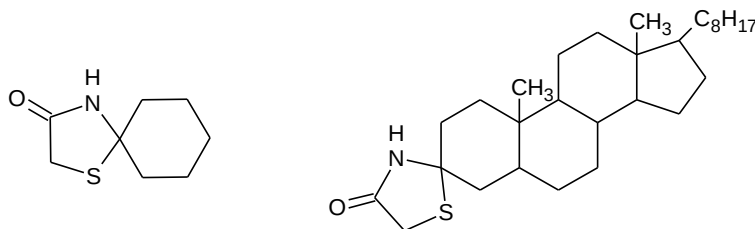
3'-metil-1,2-dihidro-4'*H*-spiro[indol-3,2'-

[1,3]tiyazolidin]-4'-on

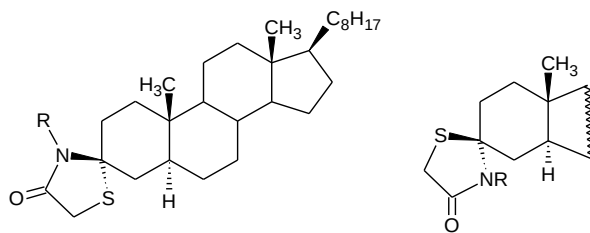
II

Spirotiyazolidinon bileşikleri ile ilgili bazı çalışmalar aşağıda özetlenmektedir:

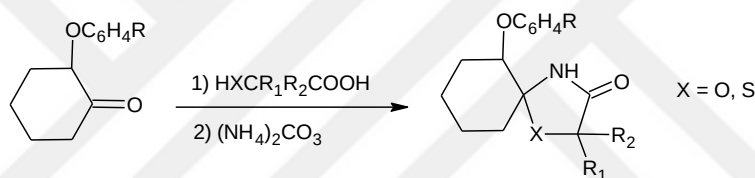
1965 yılında Crossley ve arkadaşları 5 α -kolestan-3 α -on ve sikloheksanonu keton bileşikleri olarak kullanmış, bu bileşiklerin amonyum karbonat ve tiyoglikolik asit ile siklizasyonlarından spirotiyazolidinonları sentezlemişlerdir (30).



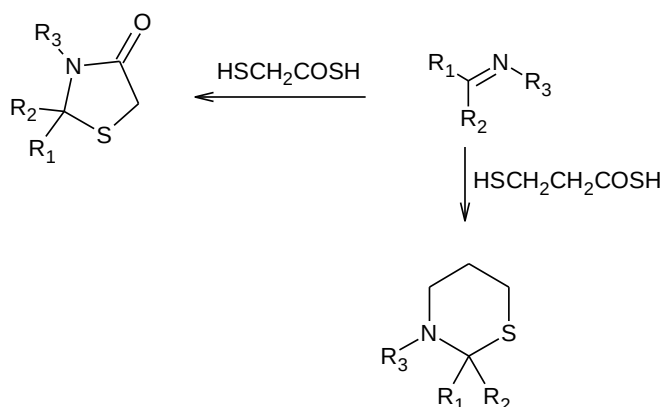
1975 yılında Paryzek ve Kielczewski sikloheksanon ve 5 α -kolestan-3-on'u süstitüe aminler ve tiyoglikolik asitle etkileştirerek spirotiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmişlerdir. Aynı yıl gerçekleştirdikleri bir başka çalışmalarında ise söz konusu bileşiklerin IR ve ¹H-NMR verilerini değerlendirmişlerdir (31,32).



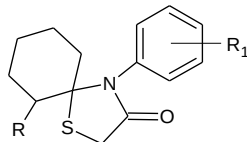
Mauvernay ve ark. bir patent çalışmasında 2-klorosikloheksanon'un sübstitüe fenollerle reaksiyonundan kazandıkları 2-fenoksisikloheksanonları 2,2-disübstitüe-2-hidroksi/2-merkaptasetik asit türevleri ile siklize ederek spirooksazolidon/spirotiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmişlerdir. Bileşiklerin 100 mg/kg dozda (oral) farelerde spontan motiliteyi % 8-66 oranında artırdığı rapor edilmiştir (33).



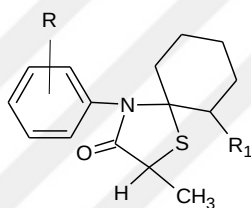
1977 yılında Satsumabayashi ve ark. C=N grubu içeren çeşitli imin ve oksim bileşiklerini merkaptotiyokarboksilik asitler ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon ve 1,3-tetrahidrotiyazin yapısında bileşikler elde etmişlerdir. İminin keton olarak sikloheksanonla reaksiyona sokulması sonucu spirotiyazolidinon ve spirotetrahidrotiyazin halka sistemleri elde edilmiştir (34).



1978 yılında yapılan bir çalışmada sikloheksanon/2-metilsikloheksanon ketonlarından hareketle hazırlanan spirotiyazolidinon bileşiklerinin bazılarının *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Aspergillus niger*'e karşı etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir (35).

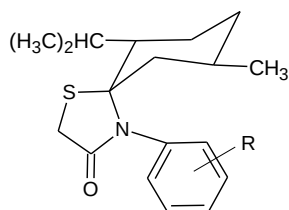


Aynı yıl Mehta ve Parikh sikloheksanon/2-metilsikloheksanon'dan aromatik aminlerle susuz benzenli ortamda oluşturdıkları hidrazon bileşiklerini izole etmeden, reaksiyonu 2-merkaptopropiyonik asit ilavesi ile devam ettirerek spirotiyazolidinon türevlerini kazanmışlardır. Fenil halkasının sterik engellemesi sonucu, reaksiyon sonunda oluşması beklenen iki üründen sadece birinin oluştuğu belirtilmiştir.

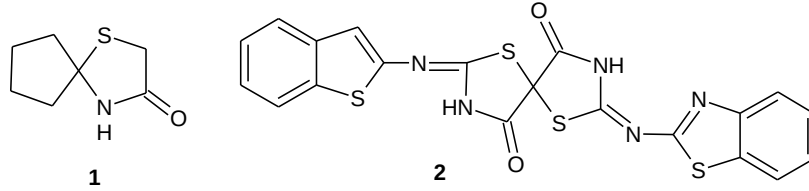


Bileşiklerin *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, ve *Aspergillus niger*'e karşı etkinlikleri araştırılmış ancak kayda değer bir etki saptanamamıştır (36).

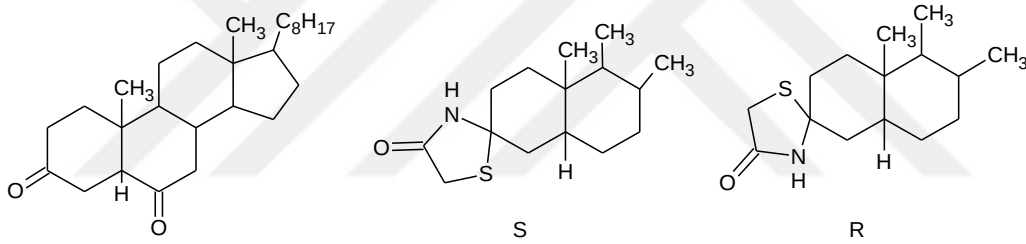
1979 yılında Khunt ve ark. 1-menton'u farklı aminlerle susuz benzenli ortamda kondense ederek Schiff bazlarını oluşturmuş; reaksiyon ortamına tiyoglikolik asit ve susuz sodyum sulfat ilave ederek spiro bileşikleri elde etmişlerdir. R'nin o- ve m- kloro olduğu türevlerin *Staphylococcus aureus*'a yüksek etki gösterdiği, m-tolil grubu taşıyan türevin *Escherichia coli*'ye, o-anisil, p-tolil ve p-klorofenil türevlerinin ise *Aspergillus niger*' e karşı iyi derecede aktivite gösterdiği saptanmıştır (37).



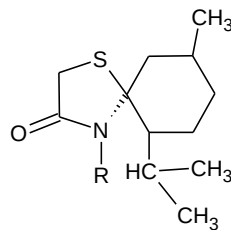
Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada Behera ve Nayak siklik ketonlar, merkaptasetik asid ve amin/diaminlerin reaksiyonundan veya heterosiklik tiyöerelerin dibromomalonik asid ile tepkimesinden, spiro merkezi 2-numaralı (1) ya da 5-numaralı (2) karbonunda taşıyan iki farklı spirotiyazolidinon sistemi elde etmişlerdir (38).



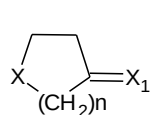
1981 yılında yapılan bir çalışmada 5α -kolestan-3,6-dion BF_3 -eterat katalizörlüğünde tiyoglikolik asit ve amonyum karbonat'la susuz benzenli ortamda 32 saat ısıtılarak *S/R*-spiro(5α -kolestan-6-on-3,2)tiyazolidinon-4¹ olarak adlandırılan bileşikler kazanılmıştır (39).



1984 yılında Jotani ve ark. (+)-isomentonu önce süstitüe aromatik amin bileşiği ile benzenli ortamda ısıtmışlar; elde ettikleri reaksiyon karışımına merkaptasetik asit ilavesini takiben 6 saat ısıtarak spirotiyazolidinon bileşiklerini kazanmışlardır. Elde edilen bileşiklerin bazılarının Gram (+) ve Gram (-) bakterilere ve *Candida albicans*' a karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir (40).



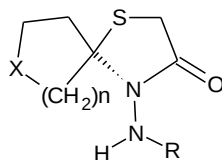
Reddy ve ark. 1985 yılında spirotiyazolidinon (**2**) yapısındaki bileşikleri, **1** bileşiğini tiyoglikolik asit ile susuz benzenli ortamda reaksiyona sokarak ya da keton **1** ($X_1=O$), hidrazin türevi ve tiyoglikolik asidi susuz benzenli ortamda aynı reaksiyon ortamında etkileştirerek elde etmişler; bu bileşiklere yaptıkları ön deneylerde umut vadeden antibakteriyel ve antifungal aktivite saptamışlardır (41).



1

$X_1 = NNHR$

$X_1 = O$



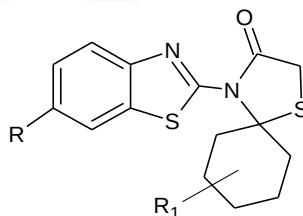
2

$R = C_6H_5$, 2-piridil, 2-kinolil, CH_3 , $C_6H_5SO_2$

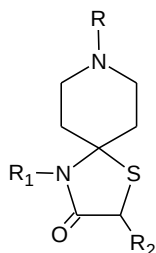
$X = CH_2$, NCH_3

$n=1, 2$

1987 yılında El-Telbany ve ark. 2-aminobenzotiyazoller tiyoglikolik asit ve sikloheksanon türevleriyle toluene içerisinde ısıtarak benzotiyazolilspirotiyazolidinonları [$R=CH_3$, OCH_3 , Cl , Br ; $R_1=H$, CH_3 , $C(CH_3)_3$] elde etmişler ve bileşiklerin birçoğunun fungusid ve bakterisid etki gösterdiğini bildirmişlerdir (42).



Aynı yıl Menendez ve arkadaşları 4-piperidinon türevlerini kullandıkları araştırmalarında, 1-metil ve 1-benzil-4-piperidinonun aromatik aminlerle tepkimesinden elde ettikleri Schiff bazlarını merkaptoasetik asitler ile siklize etmişlerdir (43).

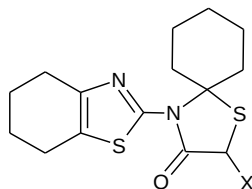


$R = CH_3$, $CH_2C_6H_5$

$R_1 = C_6H_5$, $C_6H_4CH_3$ (4), $CH_2C_6H_5$

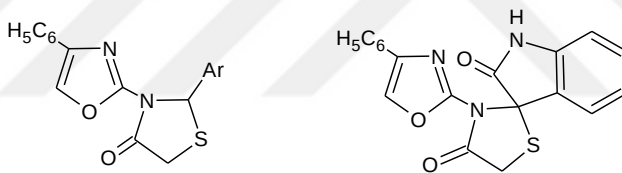
$R_2 = H$, CH_3

Kulkarni ve Save 1988 yılında 2-aminotetrahidrobenzotiyazol'un sikloheksanon ile reaksiyonu sonucu oluşturdukları bileşikler tiyoglikolik asit ya da merkaptosüksinik asid ile susuz benzenli ortamda siklize etmişler ve 2- konumunda H veya CH₂COOH sübstitüentlerini içeren iki farklı spirotiyazolidinon türevi bileşik kazanmışlardır (44).

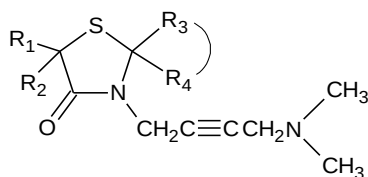


X = H veya CH_2COOH

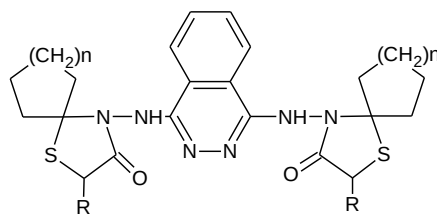
Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada Abbady ve ark. 2-amino-4-feniloksazol'un aromatik aldehidler ve isatin ile reaksiyonundan oluşturdukları Schiff bazlarını tiyoglikolik asit ile siklize ederek tiyazolidinon ve spirotiyazolidinon halka sistemlerini elde etmişlerdir (45).



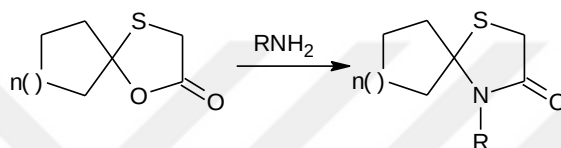
1991 yılında bir patent çalışması kapsamında sentezlenen ve aşağıda genel formülü verilen bileşiklerin antihipertansif ve analjezik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (46).



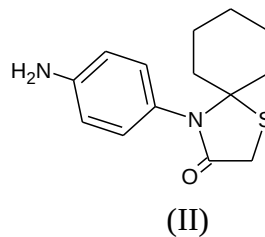
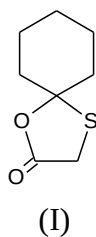
Upadhyay ve ark. siklik ketonlar ve ftalazin'den hareketle oluşturdukları ve aşağıda genel formülü verilen spirotriazolidinon bileşiklerinin antifungal, antibakteryel ve antihipertansif etkinliklerini araştırmışlardır (47).



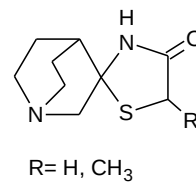
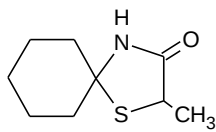
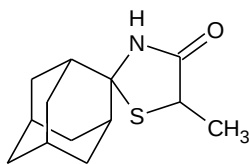
1993 yılında El-Zohry ve ark. siklopentanon ve sikloheksanon'dan hareketle oluşturdukları oksatiaspiroalkanon bileşiklerini sübstitüe aminlerle etanol içerisinde reaksiyona sokarak tiyaazaspiroalkanonları elde etmişlerdir (48).



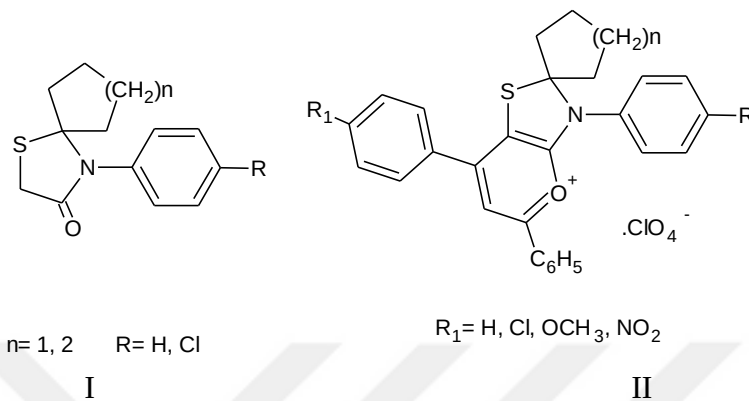
Aynı yıl Hozien ve arkadaşları siklik ketonların tiyoglikolik asit ile siklizasyonundan kazandıkları spirooksatiyolanları (I) anilin bileşikleriyle reaksiyona sokarak karşılık gelen spirotiyazolidinonları (II) sentezlemişlerdir (49).



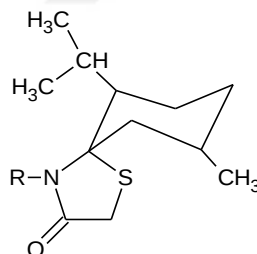
Lavrora ve ark. farklı tipte siklik ketonları tiyoglikolik asit/tiyolaktik asit ve amonyum tuzları ile birlikte reaksiyona sokarak farklı spirotiyazolidinon türevi bileşikler elde etmişlerdir (50).



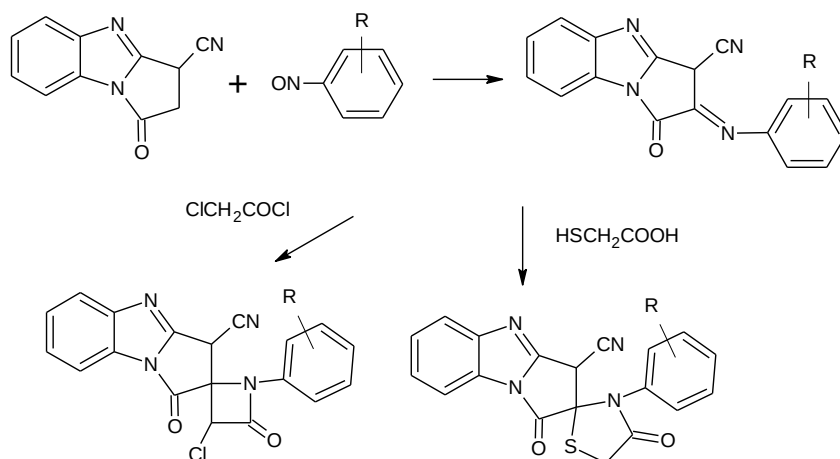
1995 yılında Al-Ahmadi ve ark. 1-oksa-4-tiyaspiro[4.4]nonan-2-on ve 1-oksa-4-tiyaspiro[4.5]dekan-3-on'u anilin türevleri ile etkileştirerek ilgili spirotiyazolidinonları (I) kazanmışlardır. Sentezlenen bu bileşikleri şalkonlar ile reaksiyona sokarak ise spiroheterosiklik pirilyum tuzlarını (II) elde etmişlerdir (51).



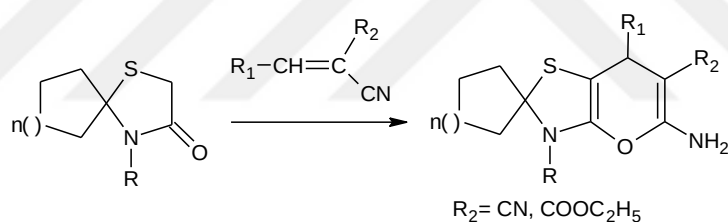
Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada L-menton'un tiyoglikolik asit ve benzilamin türevleri ile etkileştirilmesiyle spirosiklik N, S-asetaller olarak tanımlanan spirotiyazolidinon bileşikleri elde edilmiştir (52).



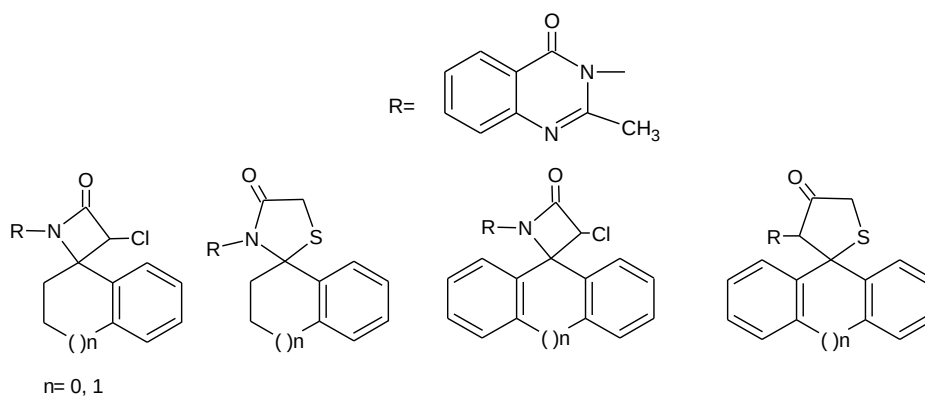
Khalafallah ve ark. 3-siyano-2,3-dihidropirol[1,2-a]benzimidazol-1(H)-on bileşiğini aromatik nitrozo bileşikleri ile kondanase ederek Schiff bazları oluşturmuşlardır. Schiff bazlarını kloroasetiklorür ya da tiyoglikolik asit ile siklize ederek spiroazetidinon ve spirotiyazolidinon yapısındaki bileşikleri kazanmışlar ve bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmışlardır (53).



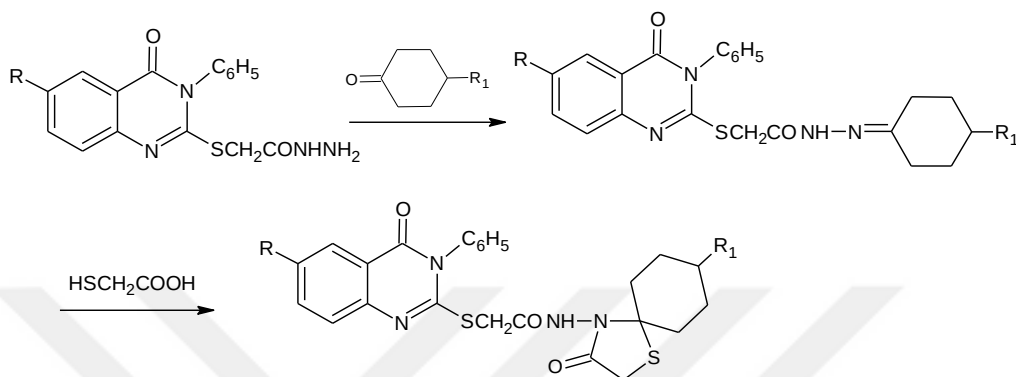
Yine 1995 yılında Hozien 1-tiya-4-fenil/benzilazaspiro[4.4/4.5]nonan/dekan-3-on bileşiklerinin etil arilidensiyanoasetat ve ariliden malononitril ile morfolinli ortamda reaksiyonundan piranotiyazollerini elde etmiş ve oluşan yapıların antibakteriyel etkilerini test etmişlerdir (54).



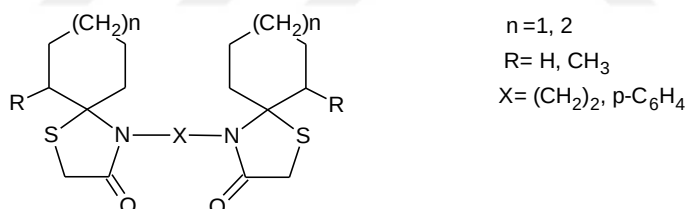
1998 yılında Al-Thebeiti ve El-Zohry 3-amino-2-metil-4(3*H*)kinazolinon'u farklı siklik keton bileşikleriyle kondanse ederek kazandıkları Schiff bazlarını, kloroasetik asit ya da tiyoglikolik asit ile siklize ederek karşı gelen spiroheterosiklik sistemlere ulaşmışlardır (55).



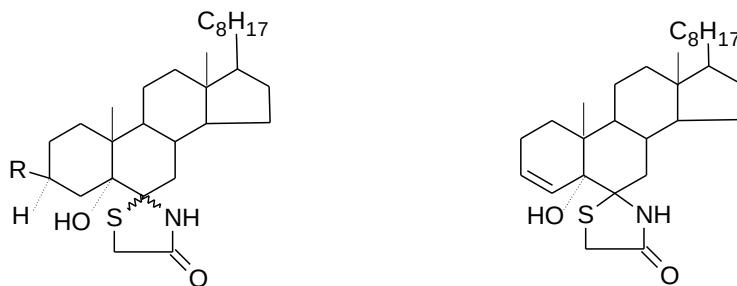
Aynı yıl Karalı ve ark. 3-fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkaptasetik asit sikloheksiliden hidrazidlerinden hareketle elde ettikleri Schiff bazlarını tiyoglikolik asit ile siklokondensasyona sokarak spirotiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmişler; bileşiklerin birçoğunun *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum* ve *Tricophyton mentagrophytes*'e karşı antifungal etkinlik gösterdiklerini belirtmişlerdir (56).



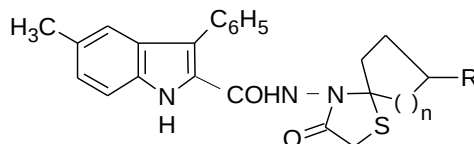
1999 yılında Shaker amin bileşiği olarak seçtiği 1,2-etandiamin ve 1,4-benzendiamini siklik ketonlar ve tiyoglikolik asit ile tepkimeye sokarak çeşitli bis-spirotiyazolidinon bileşikleri elde etmiştir (57).



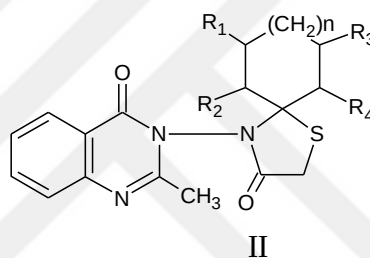
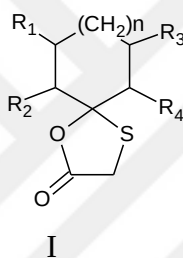
2000 yılında Shafiullah ve ark. steroidal yapıdaki hidroksi ketonları benzen içerisinde tiyoglikolik asit ve amonyum karbonat ile tepkimeye sokarak, karşı gelen spirotiyazolidinonları kazanmışlar ve bileşiklerin yapılarını aydınlatmışlardır (58).



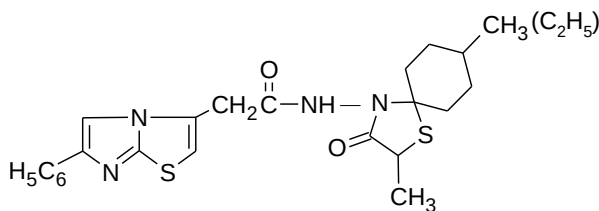
Aynı yıl Öztürk, 3-fenil-5-metil-N-[3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non/[4.5]dek-4-il]-1*H*-indol-2-karboksamid türevi bileşikler sentezlemiş ve bileşiklerden bazılarının 50-25 µg/ml konsantrasyonlarda *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* ve *M. canis*'in üremesini inhibe ettiğini saptamıştır (59).



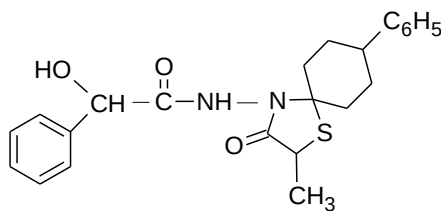
2001 yılında El-Zohary ve arkadaşları 2-spiro-1,3-oksetiyolan-5-on türevlerini (I), 3-(3*H*)-aminokinazolin-4-on türevleriyle reaksiyona sokarak 3-[3'-(2'-spirotiyazolidin-2-on)]kinazolin-4-onları (II) sentezlemişlerdir (60).



2002'de Ulusoy, sentezlediği imidazo[2,1-*b*]tiyazol iskeleti taşıyan 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerinin *M. tuberculosis* H₃₇Rv suşunun üremesini 6.25 µg/ml konsantrasyonda %13-99 oranında inhibe ettiğini; aşağıda formülü verilen iki bileşiğin ise 3.13 µg/ml konsantrasyonda aktivite gösteren en etkin bileşikler olduğunu bildirmiştir (61).

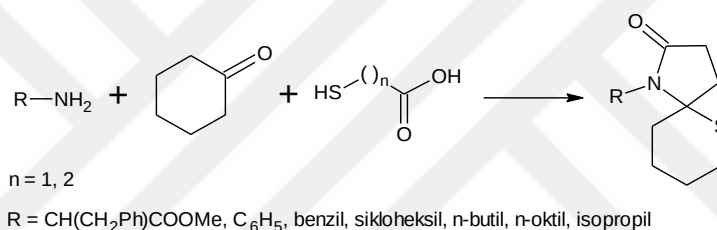


Güzel ve ark. aynı yıl 2-hidroksi-2-fenil-N-[3-okso-1-tiya-4-aza spiro [4.4] non/ [4.5] dek-4-il]asetamid yapısında bileşikler sentezlemişlerdir (62).

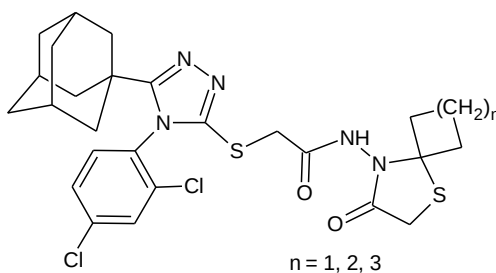


Bileşiklerde daha sonra yapılan antitüberküloz etki araştırması, yapıların 6.25 µg/ml konsantrasyonda *M. tuberculosis* H₃₇Rv'nin üremesini, %7-98 oranında durdurduğunu göstermiştir. En yüksek inhibitör aktiviteyi yukarıdaki bileşiğin gösterdiği belirtilmiştir.

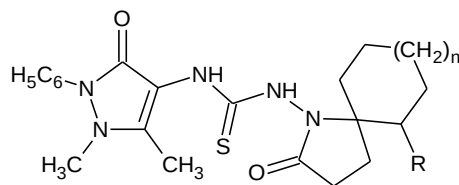
Yine 2002 yılında Srivastava ve ark. uzun zincirli aminler veya amino asid esterlerini aldehid/ketonlar ve merkaptalkanoik asidler ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon, 4-metatiyazinon ve tiyazaspirodekanon türevi bileşikler kazanmışlardır (63).



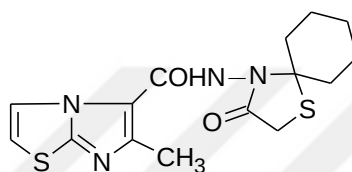
Papakonstantinou-Garoufalias ve ark. aynı yıl N-[4-(2,4-diklorofenil)-5-adamantil-1H-1,2,4-triazol-3-il]merkaptasetik asid hidrazidinden hareketle sentezledikleri Schiff bazlarına tiyoglikolik asid katımıyla spirotiyazolidinon türevlerine geçiş yapmışlardır (64).



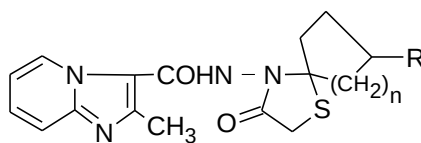
2003 yılında Shaker 4-(2,3-dimetil-1-fenil-pirazolon-5-il)tiyosemikarbazid'in siklik ketonlarla kondensasyonundan oluşturdukları tiyosemikarbazon türevlerinin tiyoglikolik asid ile reaksiyonundan spirotiyazolidinon türevlerini sentezlemişlerdir (65).



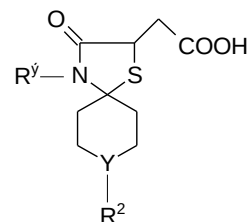
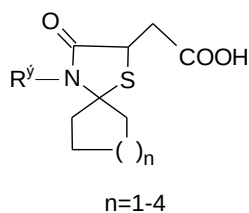
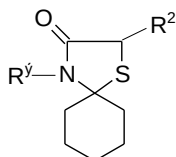
2004 yılında Ur ve ark. 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid türevi spirotiyazolidinon bileşikleri sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır. Formülü verilen bileşiğin *S. epidermidis* ATCC 12228 suşunun üremesini 39 µg/ml konsantrasyonda inhibe ettiğini bildirmişlerdir (66).



Kasımoğulları ve Cesur aynı yıl 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazidden türettikleri spiro bileşiklerin sentezini gerçekleştirmişler ve antitüberküloz etkilerini incelemişlerdir (67).

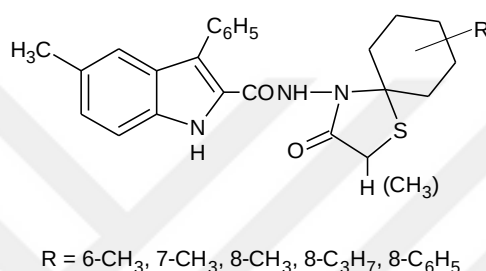


2005 yılında yapılan bir çalışmada Srivastava ve ark. uzun zincirli (C₈-C₁₂) aminler, benzilamin, siklik ketonlar ve merkaptalkanoik asitleri THF içerisinde, su çekici ajan olarak disikloheksilkarbodiimid kullanarak tepkimeye sokmuşlar ve çeşitli spiroheterosiklik türevler elde etmişlerdir (68).

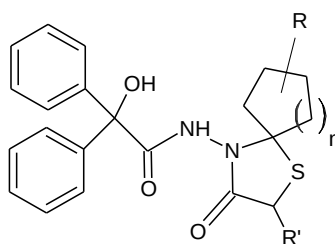


Araştırmacılar sentezledikleri bileşiklerin bazılarının *M. tuberculosis* H₃₇Rv suşunun üremesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir (MIK:25 µg/ml; % 2-97 inhibisyon).

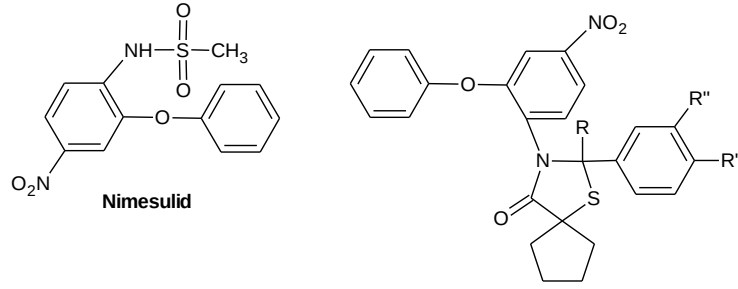
2006 yılında Güzel ve ark. indol ve spirotiyazolidinon yapılarını birlikte taşıyan bileşikler sentezlemiş ve bileşiklerin antitüberküler ve antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. Bileşiklerin *M. tuberculosis* H₃₇Rv suşunun üremesini 6,25 µg/ml konsantrasyonda % 56-90 oranında inhibe ettiğini; iki türevde (2-H, 7-CH₃ ve 2,6-CH₃) renal kanser hücresi ve ovaryum kanser hücresine karşı sitotoksik etki gözlendiğini bildirmişlerdir (69).



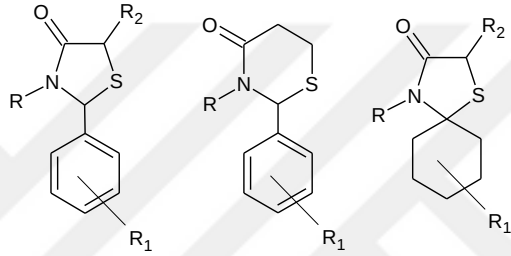
Aynı yıl yine Güzel ve ark. 2-hidroksi-2,2-difenilasetohidrazidden hareketle elde ettikleri spirotiyazolidinon türevlerinin antitüberküloz aktiviteleri incelemişler ve 6,25 µg/cm³ konsantrasyonda % 86 inhibisyon gösteren bir türev tespit etmişlerdir (70).



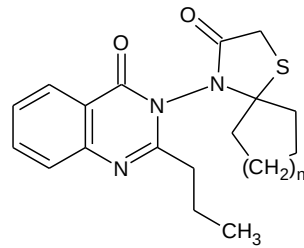
2007 yılında Taranalli ve ark. Nimesulid'in redüksiyonunun ardından Schiff bazları sentezlemişler ve 1,4-dibrombutan ile spiro bileşikler elde etmişlerdir. Sentezledikleri 4-tiyazolidinon türevlerinin analjezik, antienflamatuar, antipiretik ve siklooksijenaz enzim inhibisyonu aktivitelerini incelemişlerdir. Tüm bileşikler oldukça iyi analjezik, antienflamatuar ve antipiretik etki gösterirken spiro grup taşıyan türevler COX-1 ve COX-2 inhibisyonu göstermemişlerdir (71).



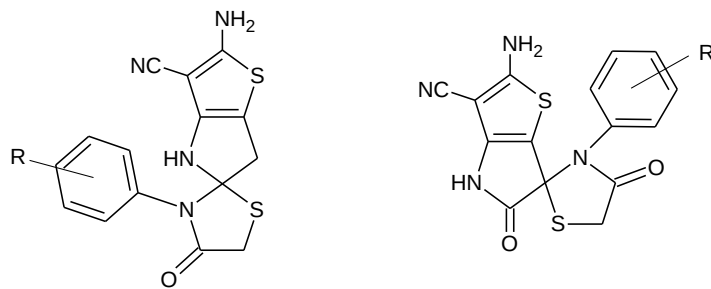
Aynı yıl Rawal ve ark. 4-tiyazolidinon, 4-metatiyazanon ve tiyaazaspirodekanon ana yapılarını içeren bileşikler sentezlemişlerdir (72).



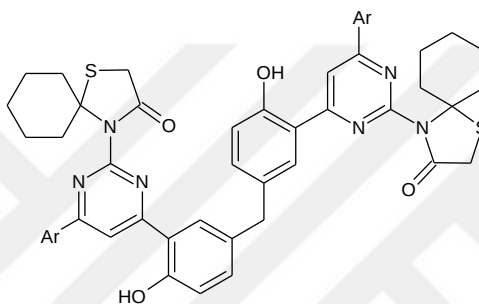
2008 yılında Eissa ve ark. 3-amino-2-propilkinazolin-4(3H)-on'un siklopentanon ve sikloheksanon ile kondensasyonundan elde ettikleri bileşikler tiyoglikolik asid ile reaksiyona sokarak spiro yapıları sentezlemişlerdir (73).



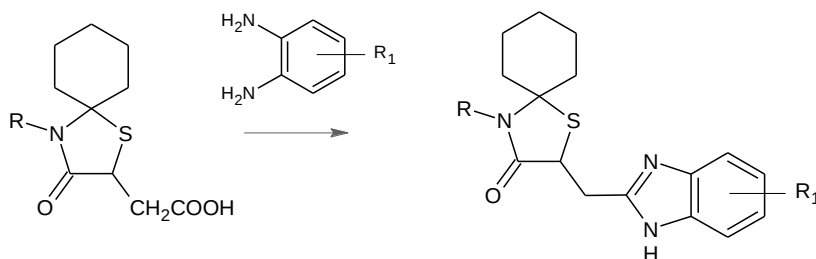
Aynı yıl Soleiman ve Elkanzi, aşağıda genel formülü verilen spirotiyazolidinon türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (74).



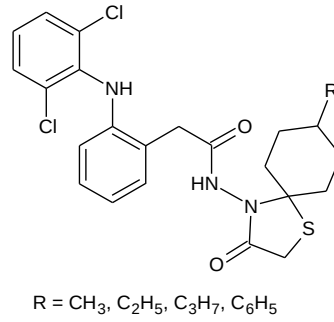
Srinivas ve ark. aynı yıl bir seri yeni metilen-bis-(pirimidinil-spiro-4-tiyazolidinon) türevi sentezlemiş ve bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmışlardır (75).



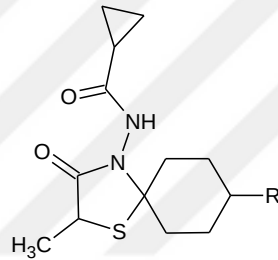
Aynı araştırma grubunun aynı yıl yaptıkları bir başka çalışmada sikloheksanonun aril aminler ile kondensasyonundan elde edilen Schiff bazları 2-merkaptosüksinik asid ile reaksiyona sokulmuş, elde edilen spirotiyazolidinon bileşikleri sonrasında o-fenilendiamin ile reaksiyona sokularak 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ilmetil)-4-aril-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dekan-3-on bileşikleri sentezlenmiştir (76).



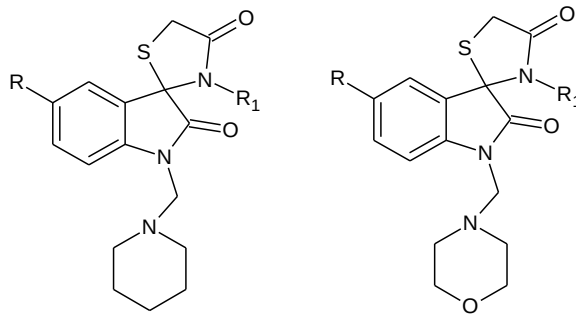
2009 yılında Nassozi yüksek lisans tezi kapsamında sentezlediği 2-{2-[(2,6-diklorofenil)amino]fenil}-N-(3-okso-8-süstitüe-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)asetamid türevi bileşiklerin antikanser, antiviral ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemiştir (77).



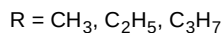
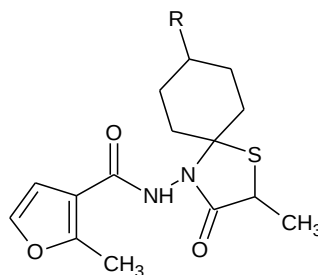
Aynı yıl gerçekleştirdiği çalışmasında Tanrıver, siklopropankarbohidrazid ile sikloheksanon türevlerinin reaksiyonundan elde ettiği ara ürünlerin 2-merkaptopropanoik asid ile reaksiyonu sonucu N-{8-(nonsüstitüe/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il}siklopropankarboksamid türevlerini elde etmiştir (78).



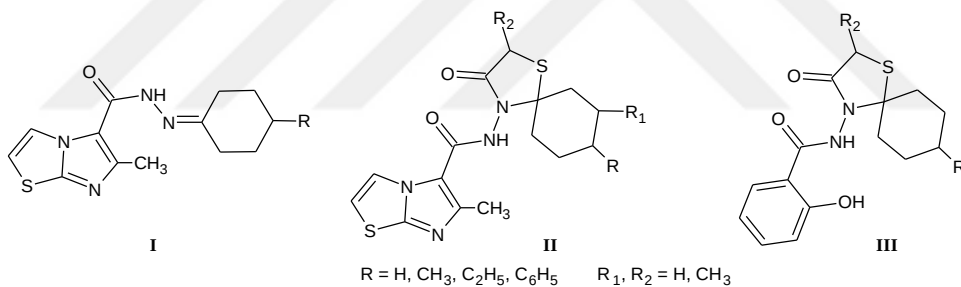
Pandey ve ark. yine 2009 yılında çözücü kullanmadan, mikrodalga sentez yöntemiyle 3'-(aril/heteroaril)-1-morfolinometil/piperidinometilspiro[3*H*-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'-(1*H*)-dion bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (79).



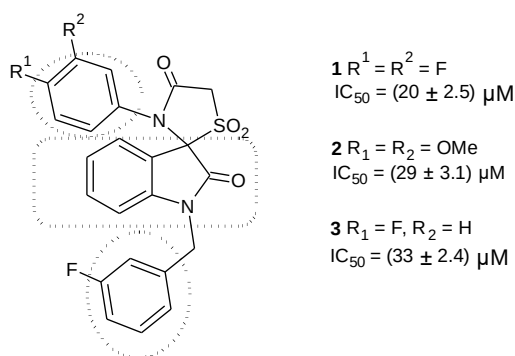
2010 yılında Tansuyu 2-metilfuran-3-karboksamid çekirdeği taşıyan yeni spiroheterosiklik bileşikler sentezlemiş ve anti-influenza aktivitelerini değerlendirmiştir. Aşağıdaki türevlerin influenza A/H3N2 virüsüne karşı aktif olduklarını görülmüştür (80).



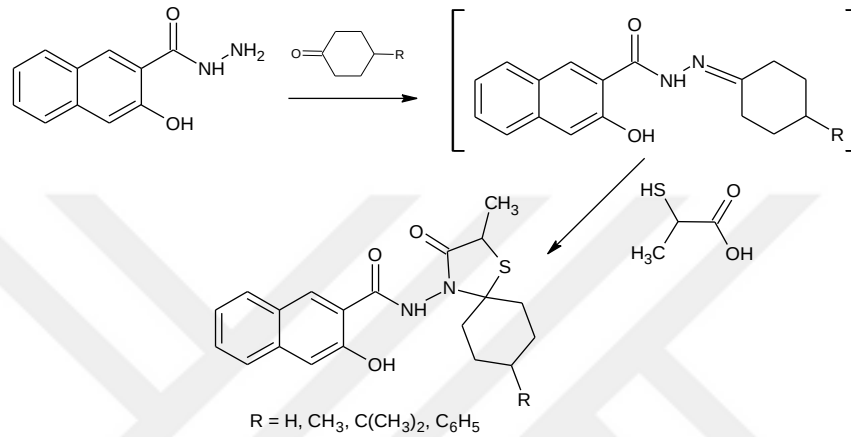
Aynı yıl Vanderlinden ve ark. imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karbohidrazid-hidrazon (**I**) ve N-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid (**II** ve **III**) yapısındaki bileşiklerin influenza virüslerine karşı aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar **IIa** (R, R₂=CH₃, R₁=H), **IIb** (R=C₂H₅, R₁=H, R₂=CH₃) ve **IIIa** (R,R₂=CH₃) bileşiklerinin influenza A/H3N2'ye karşı güçlü aktivite gösterdiğini, özellikle **IIa** bileşiğinin minimal sitotoksositeyle serinin en aktif bileşiği olduğunu bildirmişlerdir. **I** numaralı hidrazon bileşiklerinde aktivite gözlenmediğinden spirotiyazolidinon yapısının ve 2-konumundaki metil grubunun aktivite için gerekli olduğu ve spirotiyazolidinon yapısının 8-konumunda metil veya etil bulunmasının ise antiviral aktivitede artışa neden olduğu belirtilmiştir (8)



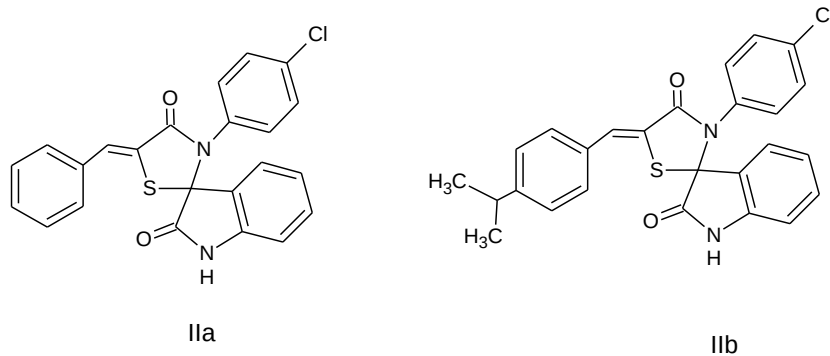
Vintonyak ve ark. sentezledikleri aşağıdaki bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* patojeninin makrofajlarda yaşamını sürdürmesi için gerekli olan protein tirozin fosfataz B enzimini inhibe ettiğini bildirmişler ve 1, 2 ve 3 bileşiklerini en etkili bileşikler olarak tanımlamışlardır (6)



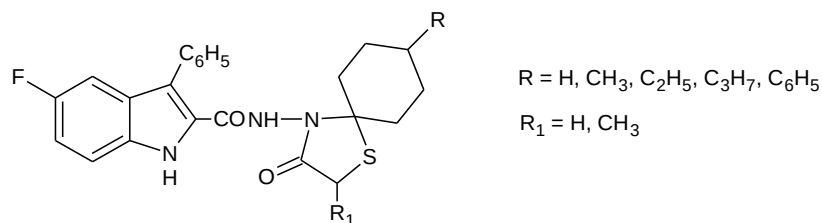
2011 yılında Taş yürüttüğü yüksek lisans çalışması kapsamında, 3-hidroksinaftalen-2-karbohidrazid'in sikloheksanonlar ile reaksiyonundan N'-[4-(nonsüstitüe/alkil/aril)sikloheksiliden]-3-hidroksinaftalen-2-karbohidrazid ara ürünlerini sentezlemiştir. Daha sonra aynı ortamda 2-merkaptopropanoik asid ile siklokondensasyon sonucu spirotiyazolidinon bileşiklerini elde ederek, bileşiklerin anti-influenza etkilerini araştırmıştır (81).



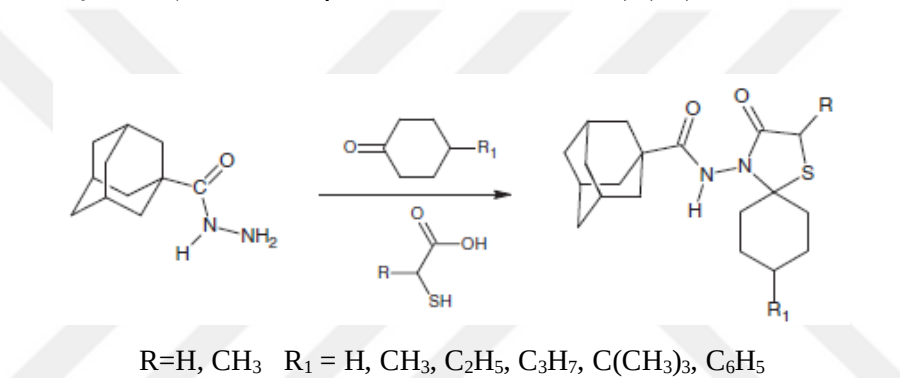
Kaminsky ve ark. aynı yıl antikanser etkili bileşikler üzerindeki çalışmaları kapsamında bir seri spiro bileşik sentezlemişler ve aşağıdaki türevlerde etki saptadıklarını bildirmişlerdir (82).



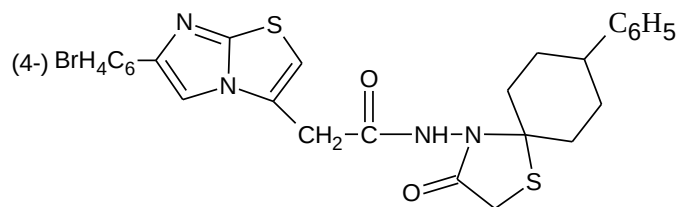
2012 yılında Cihan-Üstündağ ve Çapan aşağıda genel formülü verilen indol-spirotiyazolidinon türevlerini sentezlemiş ve yapıların antikanser ve antimikobakteriyel aktivitelerini araştırmışlardır. CH₃ ve C₃H₇ süstitüe türevlerde *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı <6,25 µg/ml konsantrasyonda % 91-95 inhibisyon gözlemlendiğini bildirmişlerdir (7).



Göktaş ve ark. aynı yıl 1-adamantil süstitüe N-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il) karboksamid bileşiklerini sentezlemiş ve bileşiklerde influenza A/H1N1, influenza A/H3N2 ve influenza B virüslerine karşı antiviral etki araştırmışlardır. En etkili bileşiğin R=R₁=CH₃ olduğunu bildirmişlerdir (EC₅₀: 1.4 l µM, influenza A/H3N2) (83).

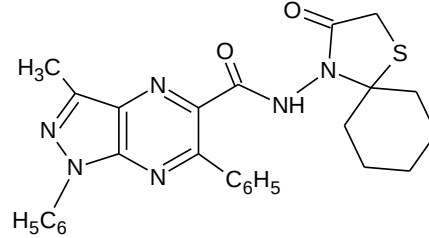


Gürsoy aynı yıl doktora tezi kapsamında benzer bileşikler elde etmiş, bileşiklerde antikanser ve antitüberküloz etki araştırmıştır. Aşağıda formülü verilen bileşiğin *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv suşunun üremesini inhibe eden en etkin yapı olduğunu bildirmiştir (IC₉₀ = 0,87 µg/ml) (84).

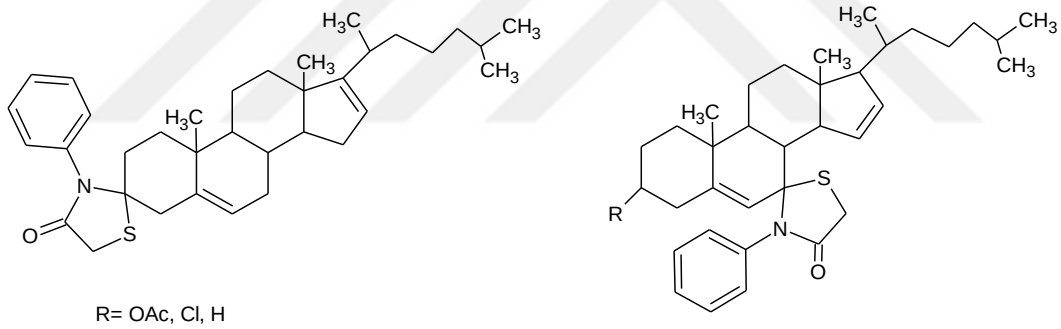


2013 yılında Zopun 5-kloro-3-metil-1H-indol-2-karbohidrazidinden hareketle elde ettiği sikloheksiliden hidrazidleri susuz tolüenli ortamda tiyoglikolik asit ya da tiyolaktik asit ile reaksiyona sokarak aşağıdaki yapıları elde etmiştir (85).

2014 yılında Farghaly ve ark. spirotiyazolidinon artığı taşıyan pirazolo[3,4-b]pirazin türevi yeni bileşikler sentezlemişler ve antikonvülsan etkinliklerini araştırmışlardır. Aşağıda formülü bulunan bileşiğin 10 mg/kg dozda yüksek antikonvülsan aktivite gösterdiği belirtilmiştir (86).

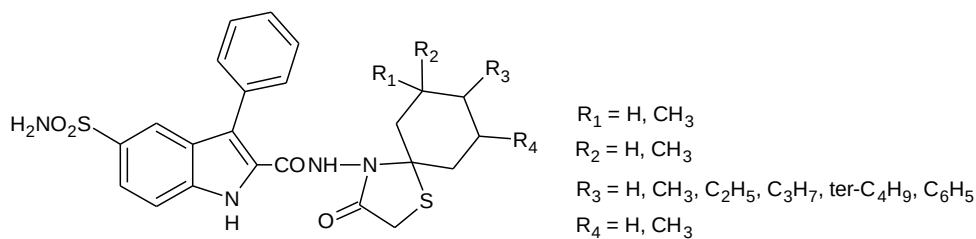


2015 yılında Shamsuzzaman ve ark. kolestan iskeleti taşıyan steroid yapıdaki ketonlar ve anilinden oluşturdıkları hidrazonları susuz benzenli ortamda ısıtarak spirotiyazolidinon yapısını elde etmişlerdir.

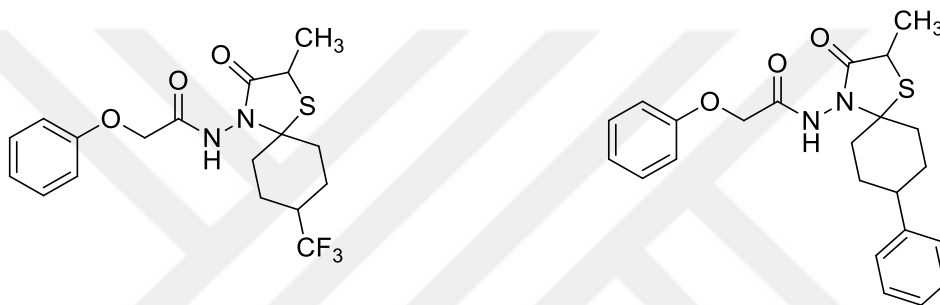


Araştırmacılar spirotiyazolidinon türevlerinde lösemi hücrelerine karşı iyi derecede aktivite ve orta/iyi derecede antikolinesteraz aktivite saptadıklarını bildirmişlerdir (87).

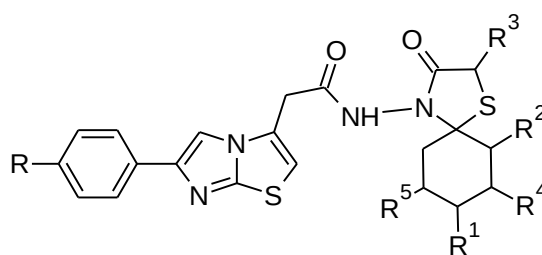
Özbek-Babuç aynı yıl hidrazid, keton ve tiyoglikolik asidi aynı kapta susuz toluenli ortamda ısıtarak oluşturduğu spirotiyazolidinonlarda antibakteriyel ve antifungal aktivite araştırmıştır. Araştırmacı R₃=*ter*-C₄H₉ olan bileşiğin *Staphylococcus aureus*'a karşı (MIK= 156.2 µg/ml) en yüksek inhibisyonu sergilediğini bildirmiştir (88).



2018 yılında Apaydın, doktora tez çalışması kapsamında fenoksiasetamid artığı taşıyan spirotiyazolidinon türevleri sentezlemiş ve insan Corona virüsü (229E) üzerinde antiviral etkinliklerini incelemiştir. Aşağıda formülü verilen iki bileşiğin yüksek derecede aktivite gösterdiği saptanmıştır (89).



Aynı yıl Başoğlu doktora tezi kapsamında aşağıdaki bileşikler elde etmiş ve bazı türevlerde Human coronavirüs (E229), Influenza A/H3N2, Vesicular stomatitis virüs ve Respiratory syncytial virüs'e karşı etki saptanmıştır (90).



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

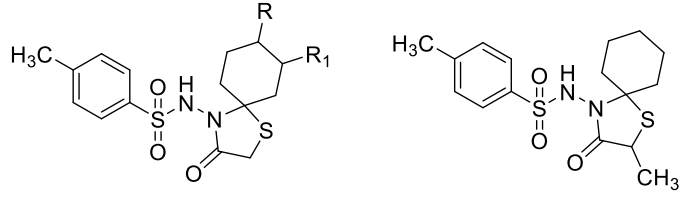
$R^1 = \text{H, CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_6\text{H}_5, (4\text{-OH})\text{C}_6\text{H}_4$

$R^2 = \text{H, CH}_3, \text{diCH}_3,$

$R^3, R^4, R^5 = \text{H, CH}_3$

Yine 2018 yılında Acar, yüksek lisans tezi kapsamında p-toluensulfonik asid hidrazidinden hareketle iki aşamalı yöntemle aşağıdaki yapıları kazanmış ve bileşiklerde

antimikobakteriyel ve antibakteriyel etki araştırmıştır. Araştırmacı sadece $R, R_1=H$ olan bileşiğin zayıf antimikobakteriyel etki sergilediğini bildirmektedir (91).



$R = H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, \text{ter-C}_4H_9, C_6H_5$

$R_1 = H, CH_3$

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

4-ter-Butilbenzoik hidrazid (Aldrich), sikloheksanon (Merck), 2-metilsikloheksanon (Fluka), 3-metilsikloheksanon (Fluka), 4-metilsikloheksanon (Fluka), 4-etilsikloheksanon (Fluka), 4-propilsikloheksanon (Aldrich), 4-ter-butilsikloheksanon (Aldrich), 4-fenilsikloheksanon (Fluka), 2-merkaptopropiyonik asit (Fluka).

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Ultraviyole Spektrofotometre* (Shimadzu UV-1601), İnfrared Spektrofotometre** (Shimadzu IRAffinity-1 FTIR), Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometre (Varian^{UNITY} INOVA (500 MHz) , Kütle Spektrometre (Finnigan LCQ Advantage Max), Elementel Analiz Aygıtı (Thermo Finnigan Flash EA 1112), Erime Derecesi Aleti*** (Büchi B-540).

3.2. İnce Tabaka Kromatografisi

Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen bileşiklerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile, adsorban olarak 0,25 mm kalınlığında silikajel HF₂₅₄₊₃₆₆ kaplanmış plaklarda S₁ çözücü sistemi kullanılarak kontrol edilmiştir.

Kullanılan çözücü sistemleri: S₁ : Etil asetat – Sikloheksan (1:1).

Lekelerin belirlenmesi: Bileşiklere ait lekeler UV ışık (254 nm) altında mor renk vermiştir.

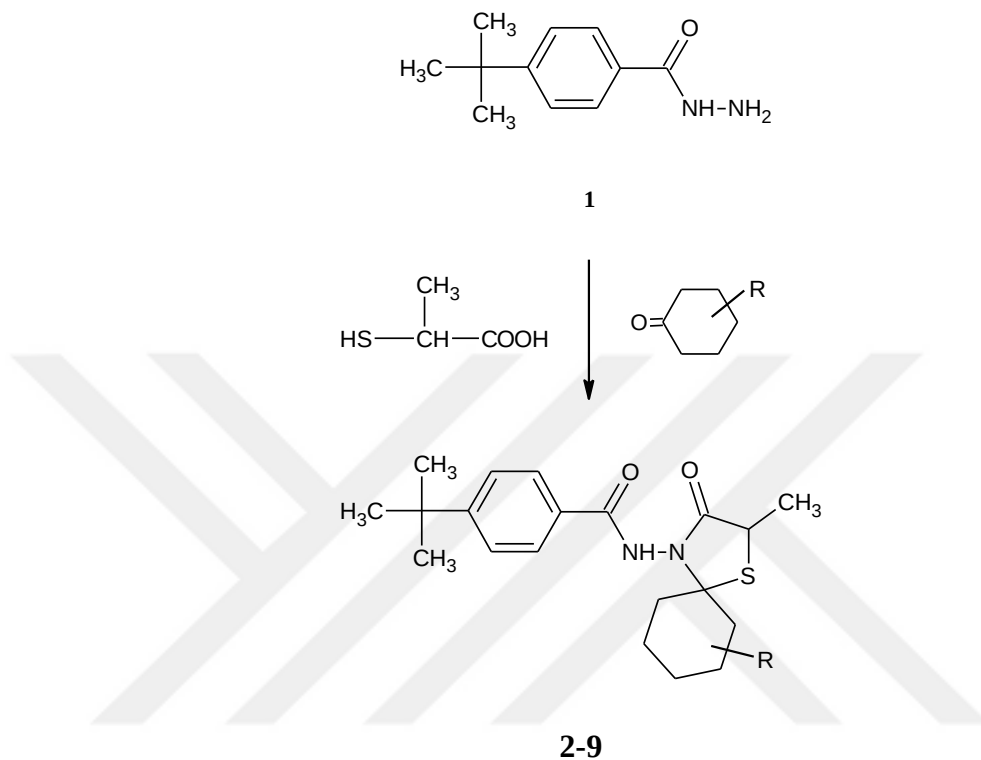
* Spektrumlar 1 mg madde 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

** Spektrumlar maddenin KBr tableti hazırlanarak alınmıştır.

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

3.3. Sentez Yöntemleri

3.3.1. Genel Sentez Şeması



Bileşik	R		Bileşik	R
2	H		6	4-C ₂ H ₅
3	2-CH ₃		7	4-C ₃ H ₇
4	3-CH ₃		8	4-C(CH ₃) ₃
5	4-CH ₃		9	4-C ₆ H ₅

3.3.2. 4-ter-Butil-N-(2-metil-6,7,8-(non)süstitüe--3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamidler (2-9) Genel Sentez Yöntemleri

3.3.2.1. Yöntem 1

0,005 mol **1**'in 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna 0,005 mol uygun sikloheksanon türevi ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 48 saat bekletilir. Alçak basınçta yoğunlaştırılır ve asit fazlası NaHCO₃ çözeltisi ile nötralize edilir. Oluşan ürün katılaşmaya kadar buzdolabında bekletilir. Ham ürün

süzülür, su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Katılaşma olmazsa ya da jel oluşumu durumunda petrol eteri/eter ile katılaştırılır ve alkolden billurlandırılarak saflaştırılır.

3.3.2.2. Yöntem 2

0,005 mol **1**'in 30 ml susuz toluendeki süspansiyonuna 0,005 mol uygun sikloheksanon türevi ve 2,5 ml 2-merkaptopropiyonik asit ilave edilir. Reaksiyon karışımı balon ısıtıcıda geri çeviren soğutucu altında Dean-Stark su tuzağı kullanılarak 2 saat ısıtılır. Alçak basınçta yoğunlaştırılır ve asit fazlası NaHCO_3 çözeltisi ile nötralize edilir. Oluşan ürün katılaşınca kadar buzdolabında bekletilir. Ham ürün süzülür, su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Katılaşma olmazsa ya da jel oluşumu durumunda petrol eteri/eter ile katılaştırılır ve alkolden billurlandırılarak saflaştırılır.

3.4. Biyolojik Aktivite Araştırma Yöntemleri

3.4.1. Antiviral Aktivite Araştırması

Başlangıç maddesi **1** ve sentezi gerçekleştirilen sekiz yeni bileşiğin (**2-9**) seçilmiş DNA ve RNA virüslerine karşı etkinlikleri Belçika (Leuven)'da yer alan Rega Katolik Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü laboratuvarlarında araştırılmış, deneyler uygun standartlarla doğrulanmıştır.

Antiviral etki araştırmalarında kullanılan doku kültürü ortamları ve virüs suşları şu şekildedir:

CRFK hücreleri (Crandell-Rees kedi böbrek hücreleri): Feline corona virüs (FPIV), Feline herpes virüs.

MT-4 hücreleri (insan T-lenfotropik virüsü (HTLV-1) ile dönüştürülen T-lenfoid hücreleri): HIV-1 (IIIB), HIV-1 (ROD).

MDCK hücreleri (Martin Darby köpek böbrek hücreleri): Influenza A/H1N1, Influenza A/H3N2, Influenza B.

Vero hücreleri (Verda Reno, Afrika yeşil maymun böbrek epitel hücreleri): Para-influenza-3 virüs, Reovirüs-1, Sindbis virüs, Cocksackie virüs B4, Punta Toro virüs.

HeLa hücreleri (Henrietta Lacks servikal kanser hücreleri): Vesicular stomatitis virüs, Cocksackie virüs B4, Respiratory syncytial virüs, Yellow fever virüs.

HEL hücreleri (insan eritrolösemi hücreleri): Herpes simplex virüs-1 (KOS), Herpes simplex virüs-2 (G), Vaccinia virüs, Vesicular stomatitis virüs, Herpes simplex virüs TK⁻ KOS ACV^r.

Antiviral aktivite testlerinde %50 sitotoksik konsantrasyon (SK₅₀) minimum sitotoksik konsantrasyon (MSK) ve %50 etkili konsantrasyon (EK₅₀) değerleri ölçülmüştür. %50 sitotoksik konsantrasyonlar kolorimetrik formazan esaslı 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolyum (MTS) deneyi ile hücrelerin yaşama kabiliyeti ölçülerek belirlenmiştir.

Normal hücre morfolojisinde mikroskop ile tanımlanabilir değişmeye yol açan minimum bileşik konsantrasyonu MSK olarak tanımlanmıştır.

Virüsün indüklediği sitopatik etkinin (SPE) %50 sini inhibe eden konsantrasyon EK₅₀ SPE'nin görsel olarak değerlendirilmesi ve MTS deneyi ile hücrelerin yaşama kabiliyetlerinin ölçülmesi ile belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarla ilgili protokol kısaca aşağıdaki gibidir:

Deney için hücre kültürleri 96 kuyucuklu plaklara ekilmiş ve belli ısıda belli süre çoğalmaya bırakılmıştır. Test bileşikleri değişen konsantrasyonlarda seyreltilerek virüs ile birlikte hücre kültürlerine eklenmiştir. Deneyler uygun standartlarla doğrulanmıştır. Virüsle enfekte hücre kültürlerinde EK₅₀ ve MSK değerleri mikroskop aracılığı ile tayin edilmiştir. Veriler formazan esaslı MTS deneyi ile doğrulanmıştır. EK₅₀ ve SK₅₀ değerlerinin hesaplanması için spektrofotometrik veriler kullanılmıştır (8, 92).

3.4.2. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Araştırması

1-9 numaralı maddelerin antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Proteus mirabilis* ATCC 14153 ve *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı denenmiş ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmıştır. Çalışmada kullanılan bakterilerin inokulumu Mueller-Hinton broth (Difco, Detroit, USA) besiyerindeki 16-18 saatlik kültürlerinden 5x10⁵ kob/ml (koloni oluşturan birim); *Candida albicans* ATCC 10231 için ise RPMI-1640 (Sigma) besiyerindeki 24 h'lik kültüründen 0.5-2.5x10³ kob/ml olacak şekilde hazırlanmıştır. Ekim yapılmış mikropaklar bakteriler için 35°C'de 18-24 h, *Candida albicans* için ise 35°C'de 48 h inkübe edilmiştir. Gözle görülür

üremenin olmadığı en düşük madde konsantrasyonu MİK değeri olarak değerlendirilmiştir (93-95)

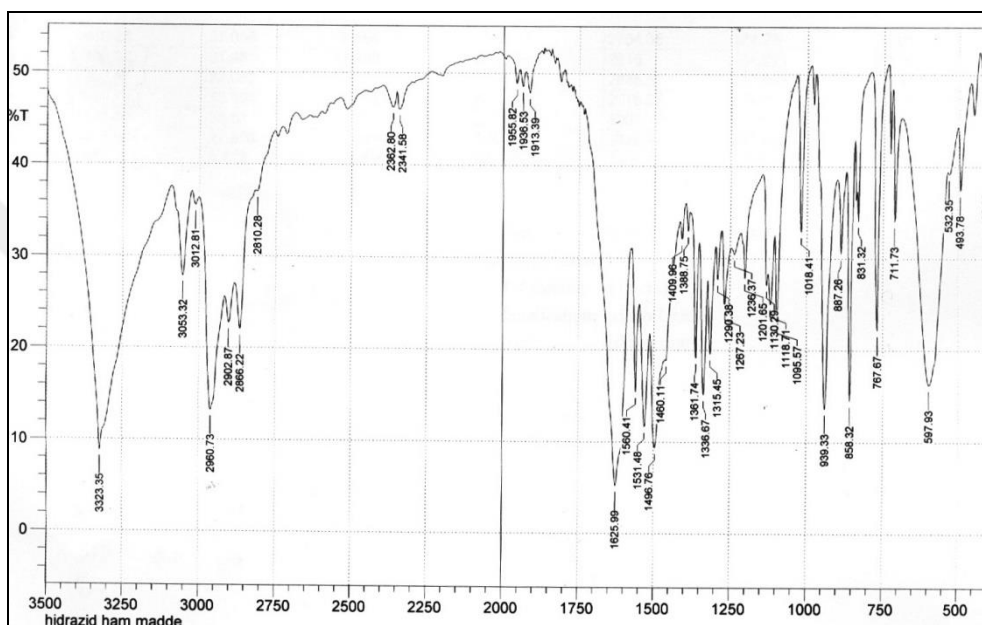


4. BULGULAR

4.1. Bileşiklere Ait Bulgular

4.1.1. 4-ter-butil-benzoik hidrazid (1)

UV λ_{maks} (nm): 202,4 (ϵ 27 975); 235,6 (ϵ 15 612). **IR ν_{maks} (cm^{-1}):** 3323 (N-H); 3053 (C-H-ar.); 2960, 2902, 2866 (C-H-al.); 1625 (amid C=O); 1560, 1531, 1496, 1460 (C=C, N-H).

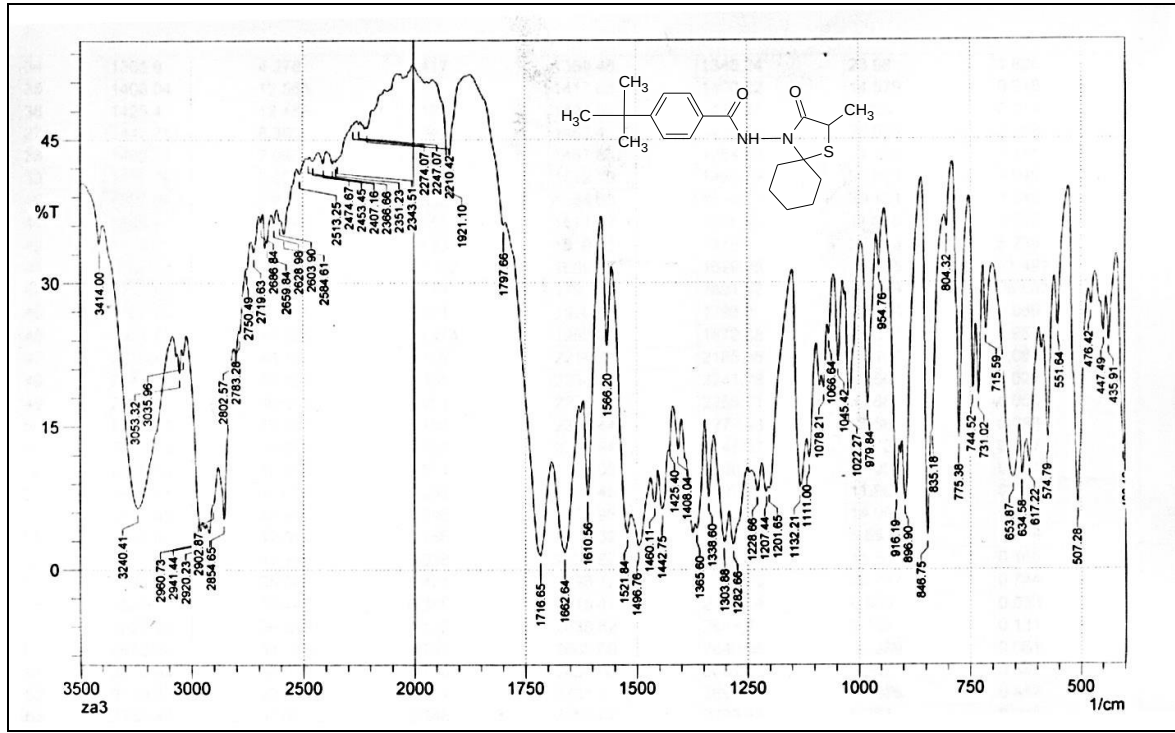


Şekil 4-1: Bileşik 1'in IR Spektrumu

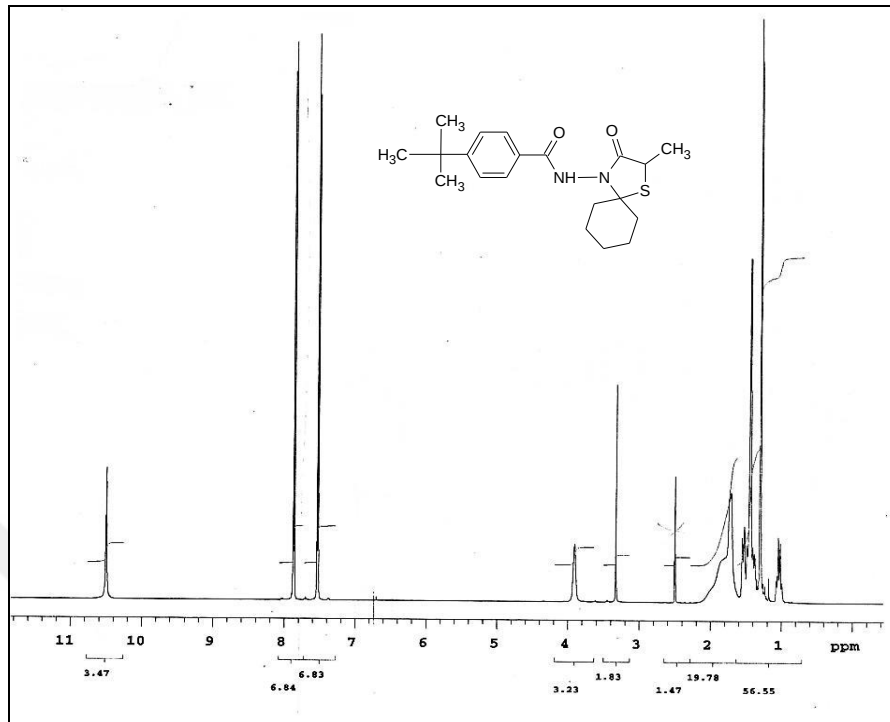
4.1.2. 4-ter-butil-N-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (2)

0,96 g (0,005 mol) **1**, 0,62 ml (0,006 mol) sikloheksanon ve 2,5 ml (0,035 mol) 2-merkaptopropanoik asitten 3.3.2.1'de verilen yönteme göre elde edilir. Beyaz yaprak şeklinde billurlar. **Verim:** 1,29 g (%59,72). **(E.d.):** 224-226,5  C. ** TK (Sistem S₁):** 2-Rf: 0,82; 1-Rf: 0,33. **UV λ_{maks} (nm):** 203,0 (ϵ 33 705); 239,5 (ϵ 18 024). **IR ν_{maks} (cm^{-1}):** 3240 (N-H); 3053, 3035 (C-H-ar.); 2960, 2941, 2920, 2854 (C-H-al.); 1716 (C=O); 1662 (amid C=O); 1610, 1521, 1496, 1442 (C=C, N-H). **¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm):** 1,03 (1H, dd, J=9,8;6,3 Hz, H8a-sp.), 1,30 (9H,s, 4'-C(CH₃)₃), 1,43-1,55 (6H, m, 2-CH₃, H6-H10 -sp.), 1,71-2,05 (6H, m, H6-H10-sp.), 3,91 (1H, d, J=6,3 Hz, H2-sp.), 7,53 (2H, d, J=8,3 Hz, H3', H5'-ar.), 7,86 (2H, d, J=8,3 Hz, H2', H6'-ar.), 10,50 (1H, s, NH). **¹³C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-*d*₆/TMS) δ (ppm):** 23,47, 23,92, 24,66 (C7-C9-sp.), 31,58 (4'-C(CH₃)₃),

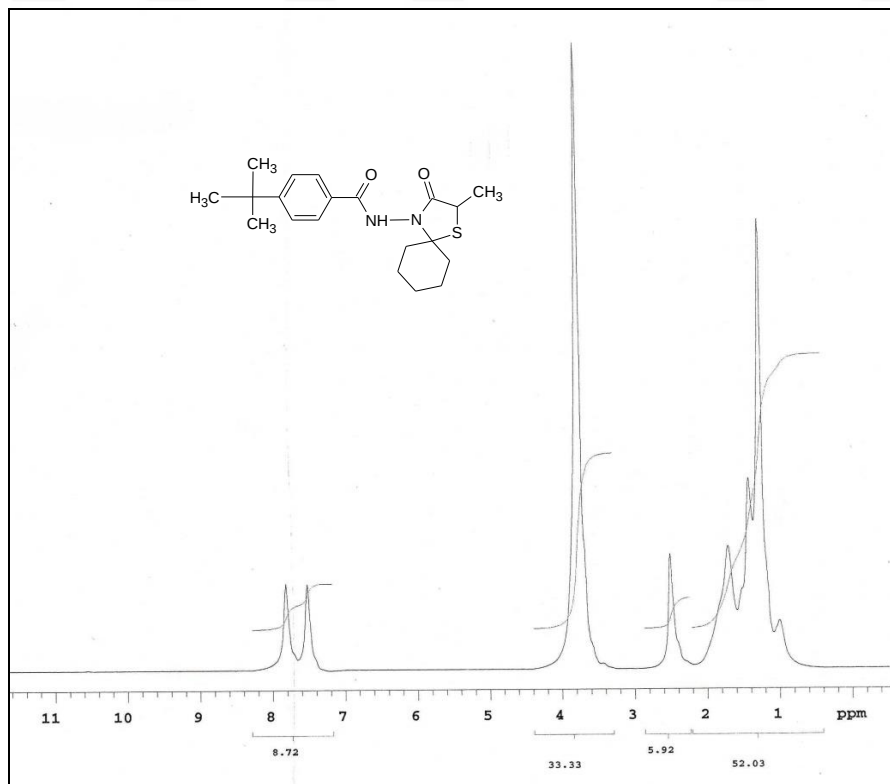
35,40 (4'-C(CH₃)₃), 37,51 (C2-sp.), 39,74 (C6,C10-sp.), 71,72 (C5-sp.), 125,97 (C3', C5'), 128,38 (C2', C6'), 129,92 (C1'), 155,83 (C4'), 166,47 (CONH), 171,00 (CO-sp.). **Analiz:** C₂₀H₂₈N₂O₂S (360,5) için hesaplanan C: 66,63; H: 7,83; N: 7,77. Bulunan C:66,53; H: 8,46; N: 7,84.



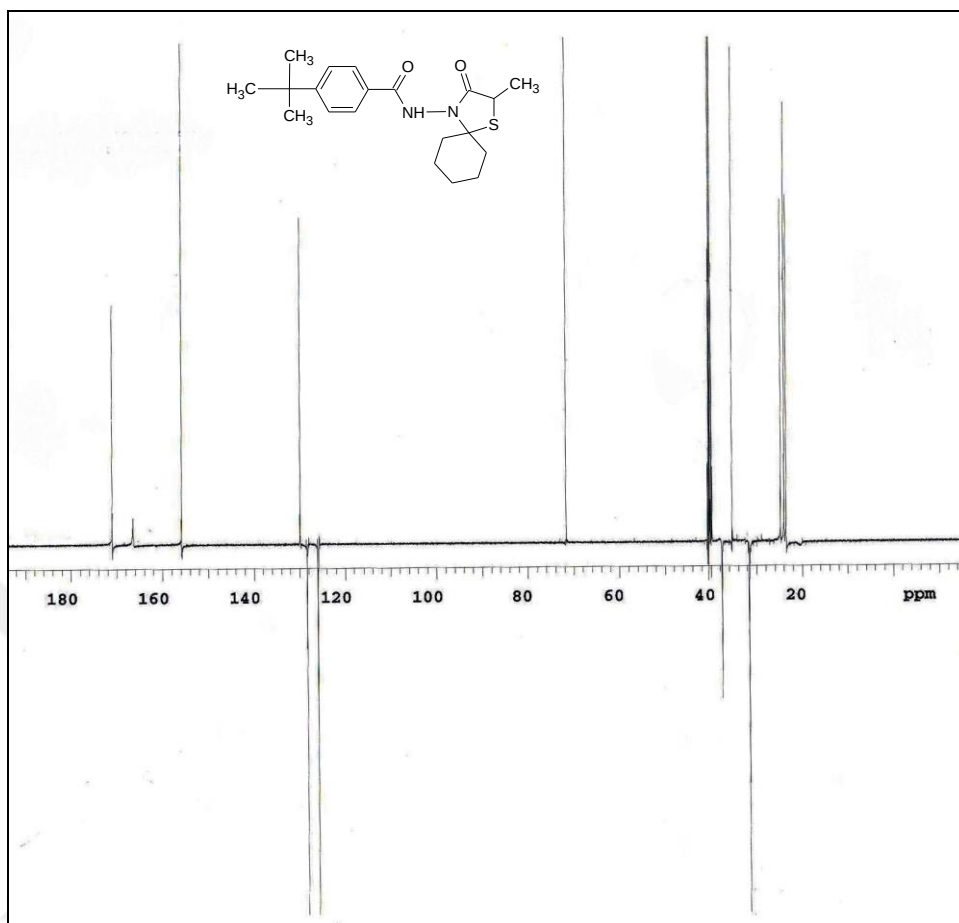
Şekil 4-2: Bileşik 2'nin IR Spektrumu



Şekil 4-3: Bileşik 2'nin ¹H-NMR Spektrumu



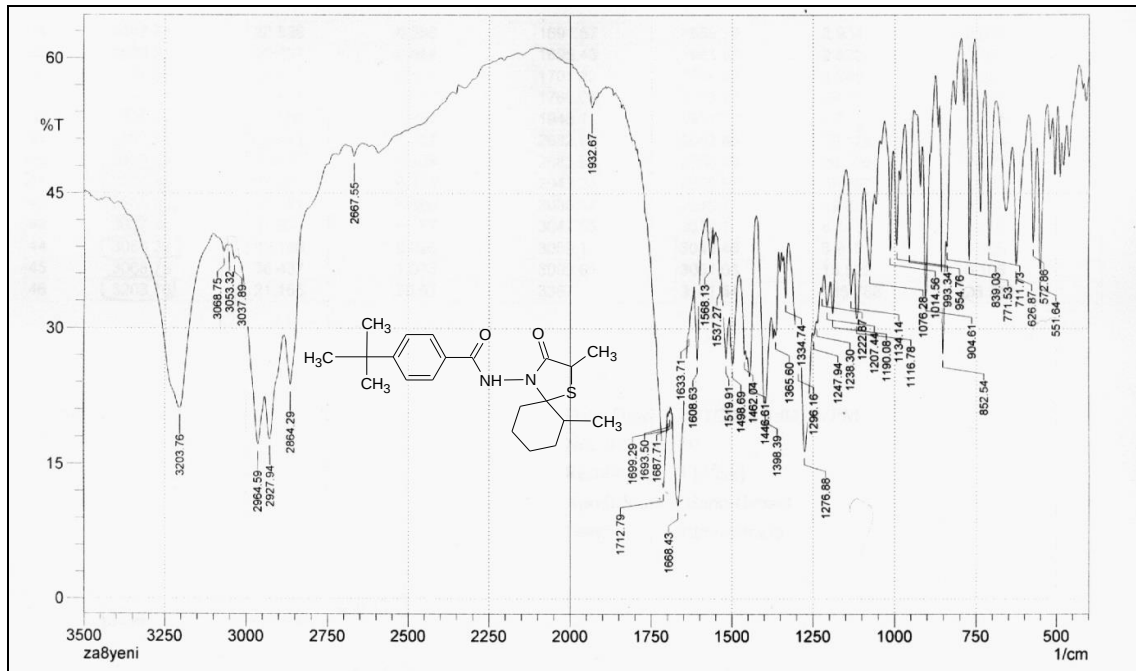
Şekil 4-4: Bileşik 2'nin ¹H-NMR Spektrumu (D₂O değişmesi)



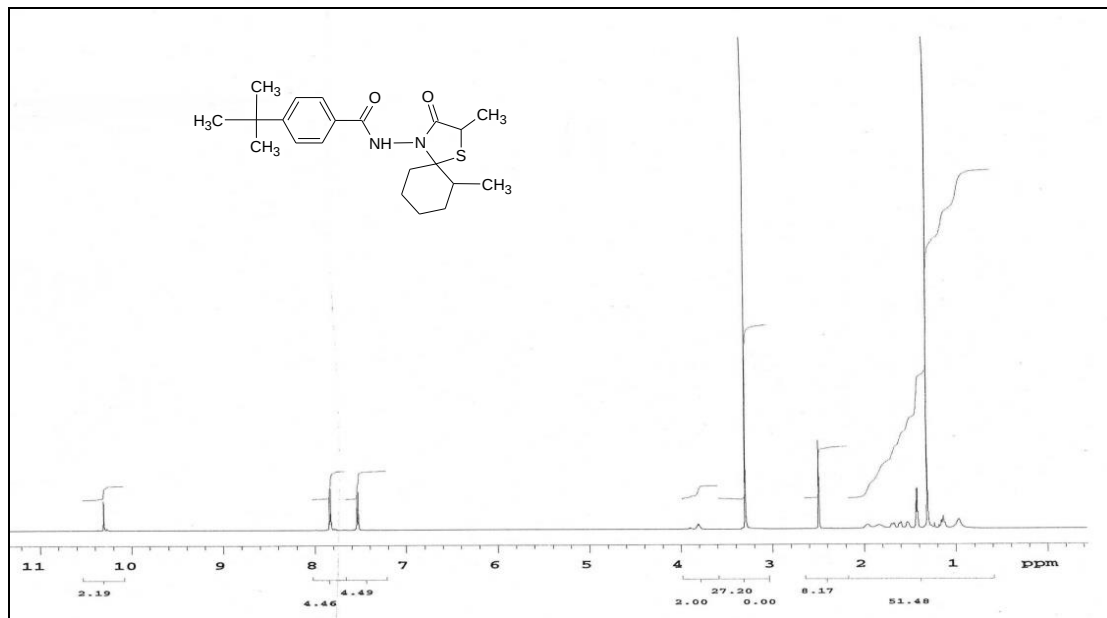
Şekil 4-5: Bileşik 2'nin APT Spektrumu

4.1.3. 4-*ter*-butil-N-(2,6-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (3)

0,96 g (0,005 mol) **1**, 0,73 ml (0,006 mol) 2-metilsikloheksanon ve 2,5 ml (0,035 mol) 2-merkaptopropiyonik asitten 3.3.2.2'de verilen yöntemle elde edilir. Bej renkli kristal toz. **Verim:** 0,45 g (%24,03). **(E.d.):** 145-147 °C. **İTK (Sistem S₁):** 3-Rf: 0,64; 1-Rf: 0,16. **UV λ_{maks} (nm):** 201,8 (ε 33 183); 238,8 (ε 15 692). **IR ν_{maks} (cm⁻¹):** 3204 (N-H); 3068, 3053 (C-H-ar.); 2964, 2927, 2864 (C-H-al.); 1712 (C=O); 1668 (amid C=O); 1608, 1519, 1498, 1446 (C=C, N-H). **¹H-NMR (500 (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):** 0,96 (3H, s, 6-CH₃), 1,11-1,18 (2H, m, H6-H10-sp.), 1,30 (9H, s, 4'-C(CH₃)₃), 1,42 (3H, d, J=6,8 Hz, 2-CH₃-sp.), 1,51-1,69 (4H, m, H6-H10-sp.), 1,83-1,95 (3H, m, H6-H10-sp.), 3,81 (1H, d, J=6,8 Hz, H2-sp.), 7,53 (2H, d, J=8,3 Hz, H3', H5'-ar.), 7,83 (2H, d, J=8,3 Hz, H2', H6'-ar.), 10,30 (1H, s, NH). **Analiz:** C₂₁H₃₀N₂O₂S (374,54) için hesaplanan C: 67,37; H: 8,07; N: 7,48. Bulunan C:67,02; H: 8,28; N: 7,62.



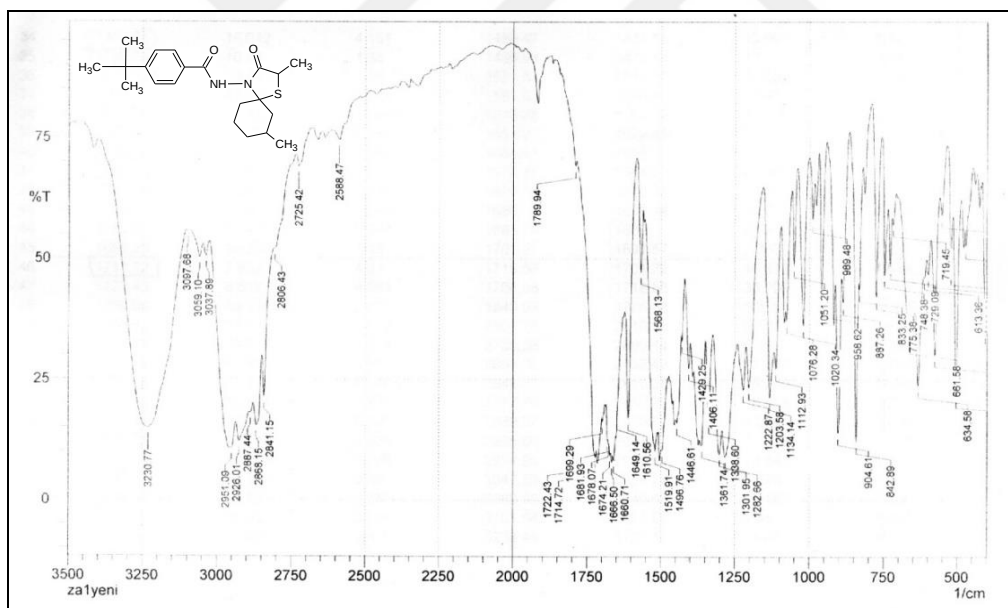
Şekil 4-6: Bileşik 3'ün IR Spektrumu



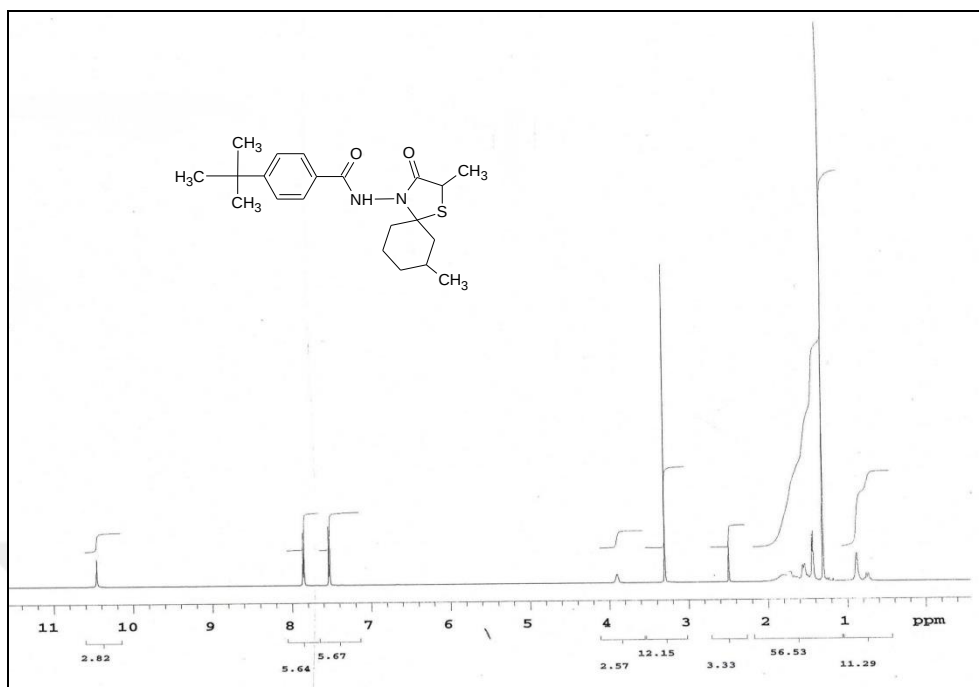
Şekil 4-7: Bileşik 3'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

4.1.4. 4-ter-butil-N-(2,7-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (4)

0,96 g (0,005 mol) **1**, 0,73 ml (0,006 mol) 3-metilsikloheksanon ve 2,5 ml (0,035 mol) 2-merkaptopropiyonik asitten 3.3.2.2’de verilen yöntemle göre elde edilir. Beyaz renkli kristalize toz. **Verim:** 0,37 g (%19,78). **(E.d.):** 220,5-222,5°C. **İTK (Sistem S₁):** 4-Rf: 0,72; 1-Rf: 0,11. **UV λ_{maks} (nm):** 203,0 (ϵ 31 011); 239,5 (ϵ 15 805). **IR ν_{maks} (cm⁻¹):** 3230 (N-H); 3059, 3038 (C-H-ar.); 2951, 2926, 2887, 2868 (C-H-al.); 1714 (C=O); 1666 (amid C=O); 1610, 1519, 1496, 1446 (C=C, N-H). **¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):** 0,74 (1H, d, J=11 Hz, H8a-sp.), 0,87 (3H, s, 7-CH₃), 1,30 (9H, s, 4’-C(CH₃)₃), 1,43 (3H, d, J=6,9 Hz, 2-CH₃), 1,49-1,80 (8H, m, H6-H10-sp.), 3,90 (1H, d, J=6,8 Hz, H2-sp.), 7,53 (2H, d, J=8,3 Hz, H3’, H5’-ar.), 7,85 (2H, d, J=8,3 Hz, H2’, H6’-ar.), 10,45 (1H, s, NH). **Analiz:** C₂₁H₃₀N₂O₂S (374,54) için hesaplanan C: 67,34; H: 8,07; N: 7,48. Bulunan C:67,25; H: 8,17; N: 7,64.



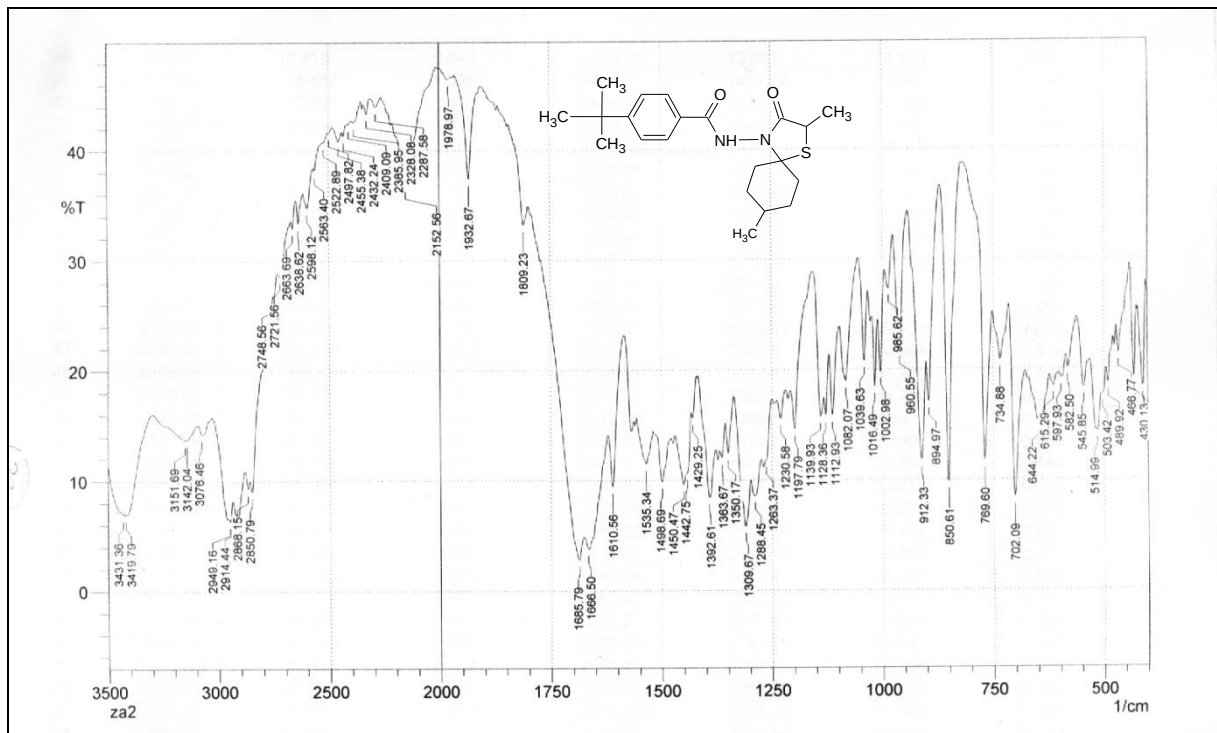
Şekil 4-8: Bileşik 4’ün IR Spektrumu



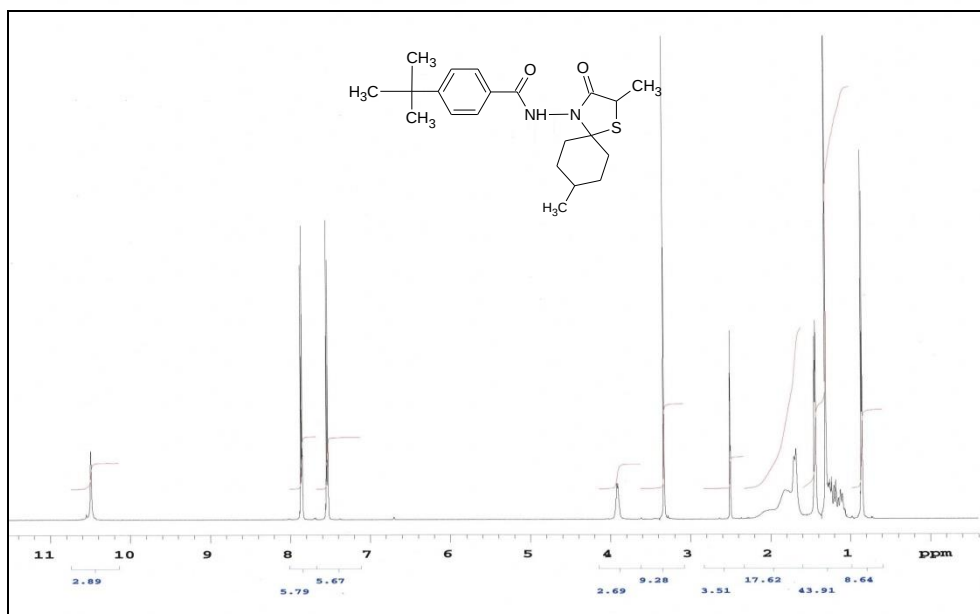
Şekil 4-9: Bileşik 4'ün ^1H -NMR Spektrumu

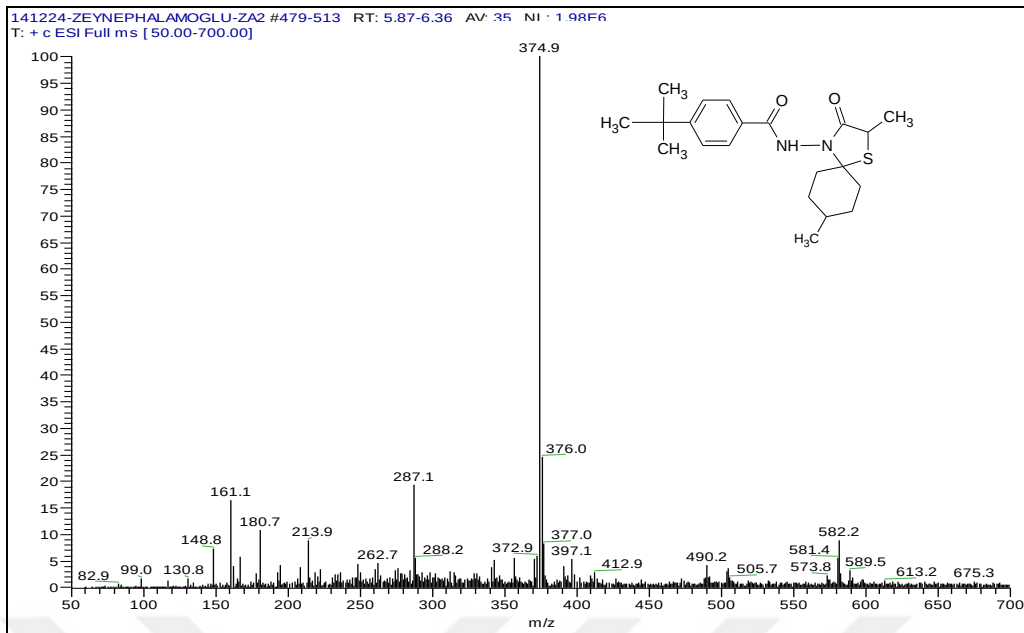
4.1.5. 4-ter-butil-N-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (5)

0,96 g (0,005 mol) **1**, 0,73 ml (0,006 mol) 4-metilsikloheksanon ve 2,5 ml (0,035 mol) 2-merkaptopropiyonik asitten 3.3.2.1'de verilen yönteme göre elde edilir. Beyaz renkli kristalize toz. **Verim:** 0,75 g (%38,21). **(E.d.):** 139-141,5  C. ** TK (Sistem S₁):** 5-R_f: 0,86; 1-R_f: 0,12. **UV λ_{maks} (nm):** 202,5 (ϵ 36 224); 239,0 (ϵ 19 544). **IR ν_{maks} (cm⁻¹):** 3431, 3419 (O-H), 3151, 3141 (N-H); 3076 (C-H); 2949, 2914, 2868, 2850 (C-H-al.); 1685 (C=O); 1660 (amid C=O); 1610, 1535, 1442, 1498, 1450 (C=C, N-H). **^1H -NMR (500 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm):** 0,85 (3H, d, J=5,9 Hz, 8-CH₃), 1,09-1,27 (3H, m, H₆-H₁₀-sp.), 1,30 (9H,s, 4'-C(CH₃)₃), 1,44 (3H, d, J=6,8 Hz, 2-CH₃), 1,67-2,05 (6H, m, H₆-H₁₀-sp.), 3,91 (1H, d, J=6,3 Hz, H₂-sp.), 7,53 (2H, d, J=8,3 Hz, H₃', H₅'-ar.), 7,85 (2H, d, J=8,3 Hz, H₂', H₆'-ar.), 10,49 (1H, s, NH). **(ESI⁺) MS m/z (%):** 374.9 ([M+H]⁺, 100). **Analiz:** C₂₁H₃₀N₂O₂S.H₂O (392,56) için hesaplanan C: 64,25; H: 8,22; N: 7,14. Bulunan C:64,27; H: 9,18; N: 6,94.

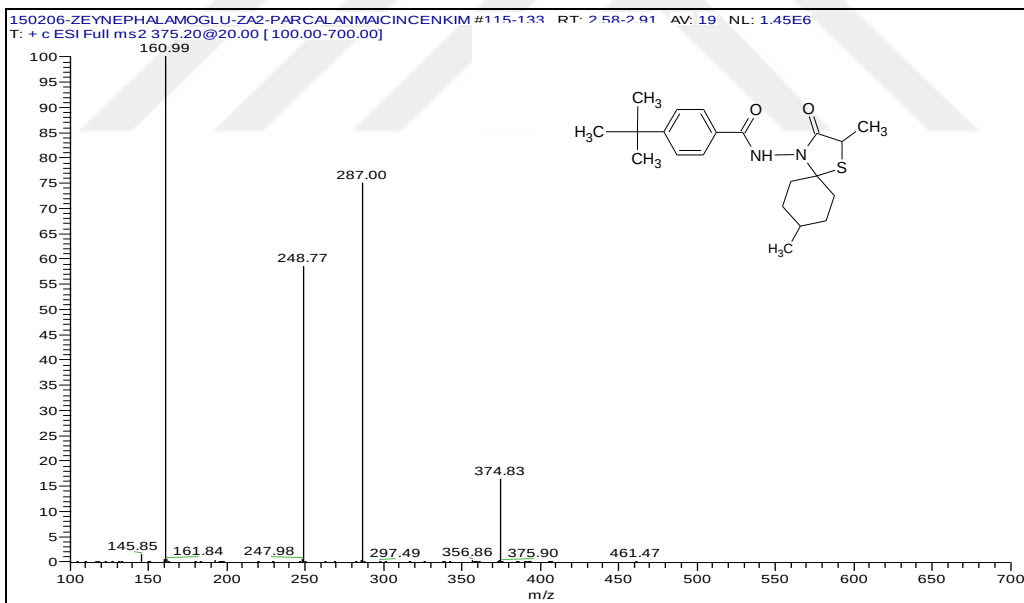


Şekil 4-10: Bileşik 5'in IR Spektrumu

Şekil 4-11: Bileşik 5'in ¹H-NMR Spektrumu



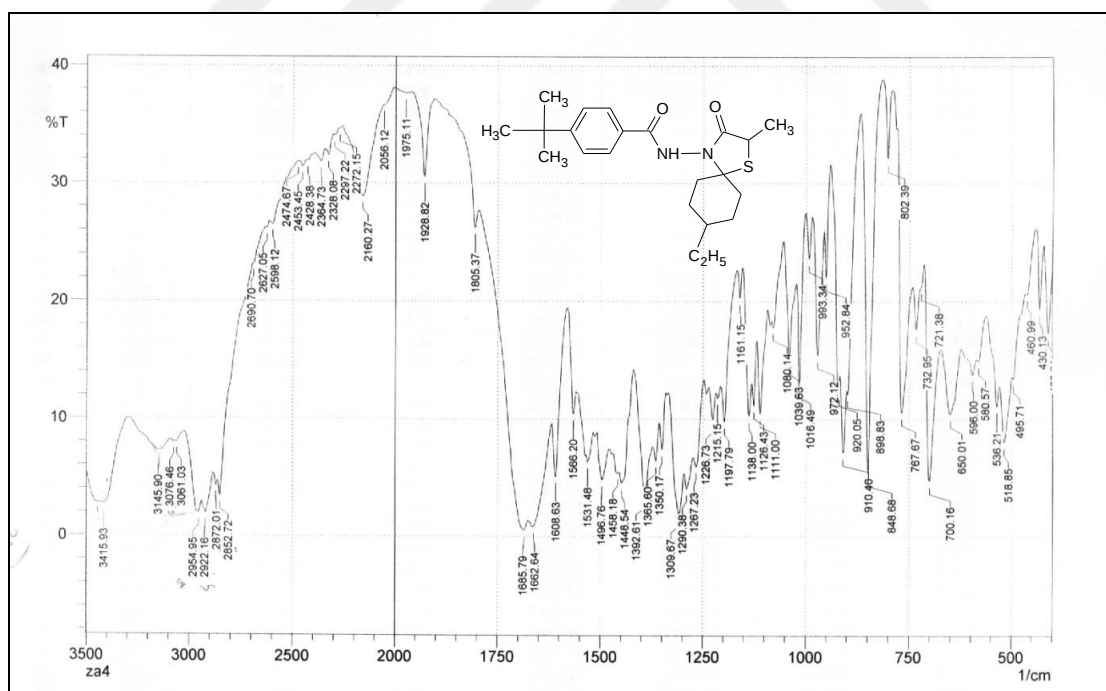
Şekil 4-12: Bileşik 5'in Kütle Spektrumu



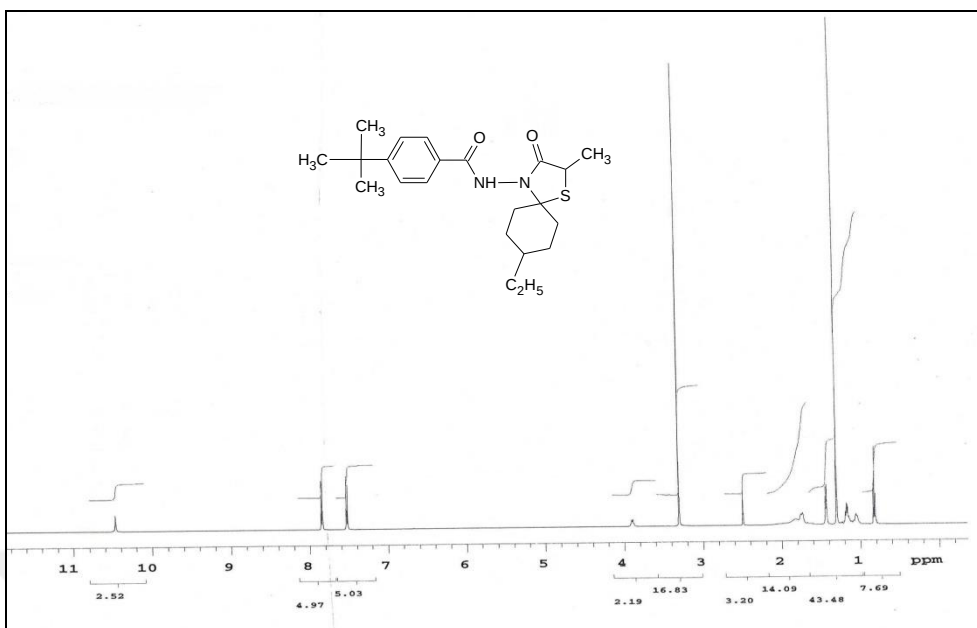
Şekil 4-13: Bileşik 5'in Kütle Spektrumu (ms2)

4.1.6. 4-ter-butil-N-(8-etil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (6)

0,96 g (0,005 mol) **1**, 0,82 ml (0,006 mol) 4-etilsikloheksanon ve 2,5 ml (0,035 mol) 2-merkaptopropiyonik asitten 3.3.2.2’de verilen yönteme göre elde edilir. Beyaz kristalize toz. **Verim:** 0,29 g (%14,28). **(E.d.):** 135-136,5 C. ** TK (Sistem S₁):** 6-Rf: 0,72; 1-Rf: 0,11. **UV λ_{maks} (nm):** 202,2 (ϵ 35 528); 239,0 (ϵ 17 479). **IR ν_{maks} (cm⁻¹):** 3415 (O-H), 3145 (N-H); 3076, 3061 (C-H-ar.); 2954, 2922, 2872, 2852 (C-H-al.); 1685 (C=O); 1662 (amid C=O); 1608, 1531, 1496, 1448 (C=C, N-H). **¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):** 0,82 (3H, t, J=7,8 Hz, 8-CH₂CH₃), 1,05-1,11 (3H, m, H6-H10-sp.), 1,18 (2H, q, J=7,4 Hz, 8-CH₂CH₃), 1,30 (9H,s, 4’-C(CH₃)₃), 1,44 (3H, d, J=6,8 Hz, 2-CH₃), 1,67-2,01 (6H, m, H6-H10-sp.), 3,91 (1H, d, J=6,3 Hz, H2-sp.), 7,53 (2H, d, J=8,3 Hz, H3’, H5’-ar.), 7,85 (2H, d, J=8,3 Hz, H2’, H6’-ar.), 10,49 (1H, s, NH). **Analiz:** C₂₂H₃₂N₂O₂S.H₂O (406,58) için hesaplanan C: 64,99; H: 8,43; N: 6,89. Bulunan C:65,04; H: 8,12; N: 7,05.



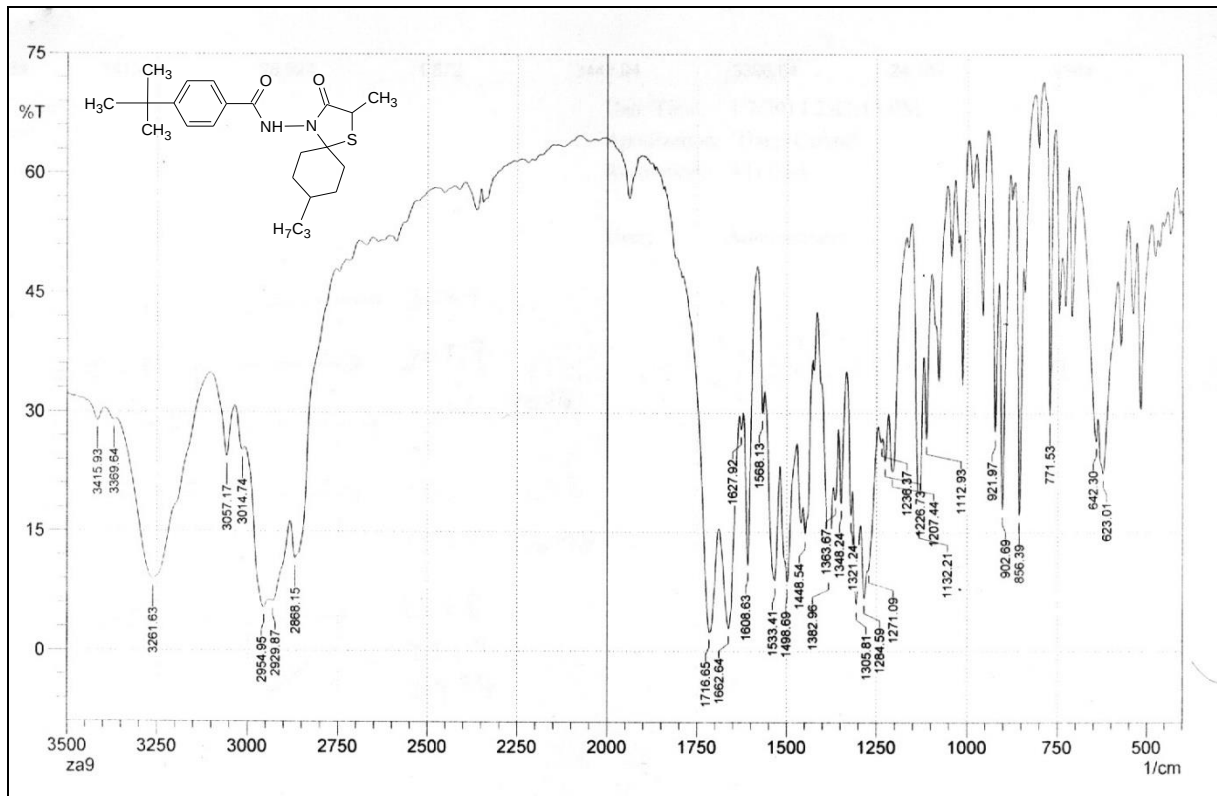
 ekil 4-14: Bile ik 6’nın IR Spektrumu



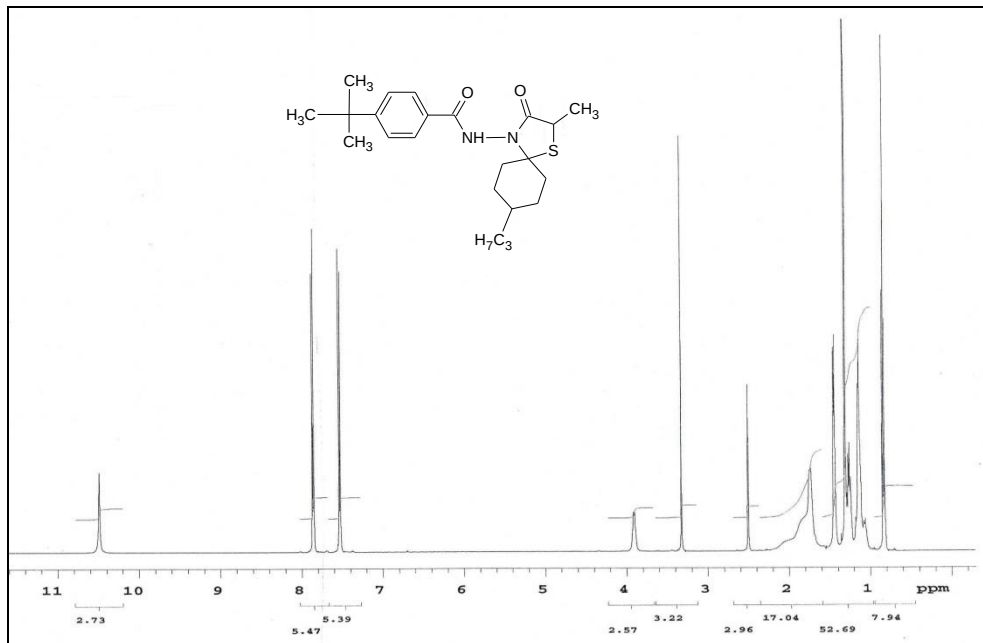
Şekil 4-15: Bileşik 6'nın ^1H -NMR Spektrumu

4.1.7. 4-ter-butil-N-(2-metil-3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (7)

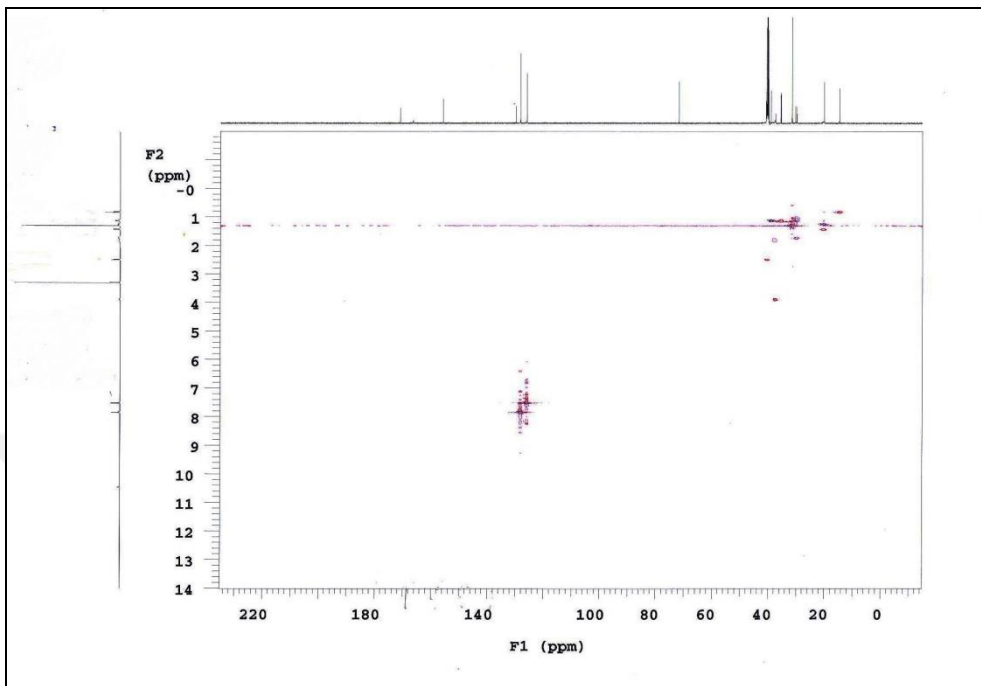
0,96 g (0,005 mol) **1**, 0,92 ml (0,006 mol) 4-propilsikloheksanon ve 2,5 ml (0,035 mol) 2-merkaptopropiyonik asitten 3.3.2.1'de verilen yöntemle göre elde edilir. Beyaz kristalize toz. **Verim:** 0,90 g (%44,71). **(E.d.):** 201-202,5°C. **İTK (Sistem S₁):** 7-Rf: 0,70; 1-Rf: 0,09. **UV λ_{maks} (nm):** 202,0 (ϵ 38 405); 238,8 (ϵ 18 679). **IR ν_{maks} (cm⁻¹):** 3261 (N-H); 3057, 3014 (C-H-ar.); 2954, 2929, 2868 (C-H-al.); 1716 (C=O); 1662 (amid C=O); 1608, 1533, 1498, 1448 (C=C, N-H). **^1H -NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):** 0,83 (3H, t, J=7,32 Hz, 8-CH₂CH₂CH₃), 1,04-1,17 (5H, m, H6-H10-sp., 8-CH₂CH₂CH₃), 1,23-1,28 (2H, m, 8-CH₂CH₂CH₃), 1,30 (9H, s, 4'-C(CH₃)₃), 1,44 (3H, d, J=6,8 Hz, 2-CH₃), 1,73-2,15 (6H, m, H6-H10-sp.), 3,91 (1H, d, J=6,4 Hz, H2-sp.), 7,53 (2H, d, J=8,3 Hz, H3', H5'-ar.), 7,86 (2H, d, J=8,3 Hz, H2', H6'-ar.), 10,49 (1H, s, NH). **^{13}C -NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):** 14,79 (8-CH₂CH₂CH₃-sp.), 20,14 (C2-CH₃-sp. ve C8-CH₂CH₂CH₃), 29,88, 30,33 (C7,C9-sp.), 31,57 (4'-C(CH₃)₃), 35,42 (4'-C(CH₃)₃), 35,66 (C8-sp.), 37,34 (C6,C10-sp.), 37,43 (C2-sp.), 39,07 (C8-CH₂CH₂CH₃), 71,86 (C5-sp.), 125,95 (C3', C5'), 128,38 (C2', C6'), 129,94 (C1'), 155,83 (C4'), 166,47 (CONH), 171,03 (CO-sp.). **Analiz:** C₂₃H₃₀N₂O₂S (402,59) için hesaplanan C: 68,62; H: 8,51; N: 6,72. Bulunan C:68,67; H: 8,83; N: 6,44.



Şekil 4-16: Bileşik 7'nin IR Spektrumu



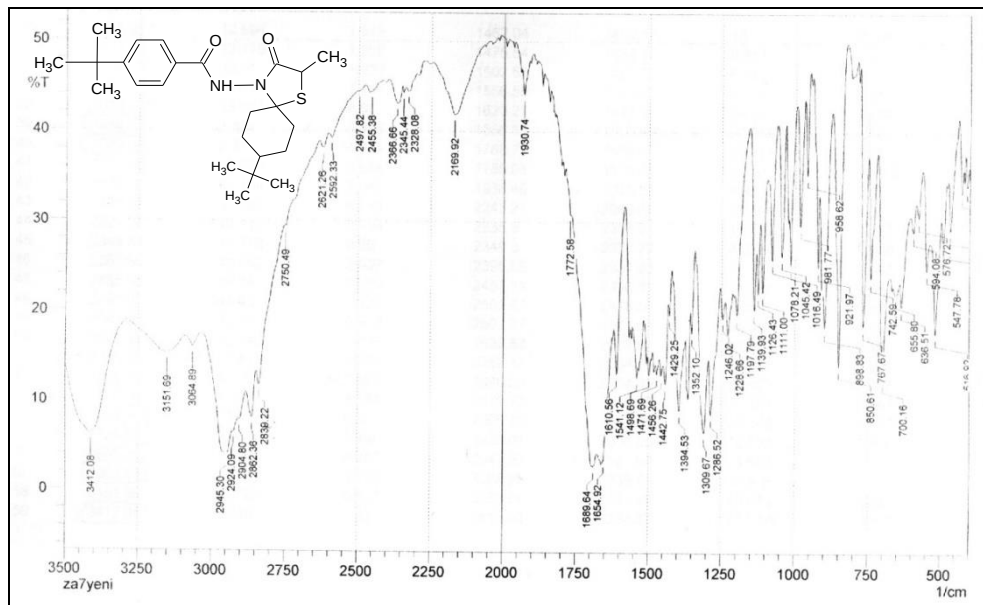
Şekil 4-17: Bileşik 7'nin ¹H-NMR Spektrumu



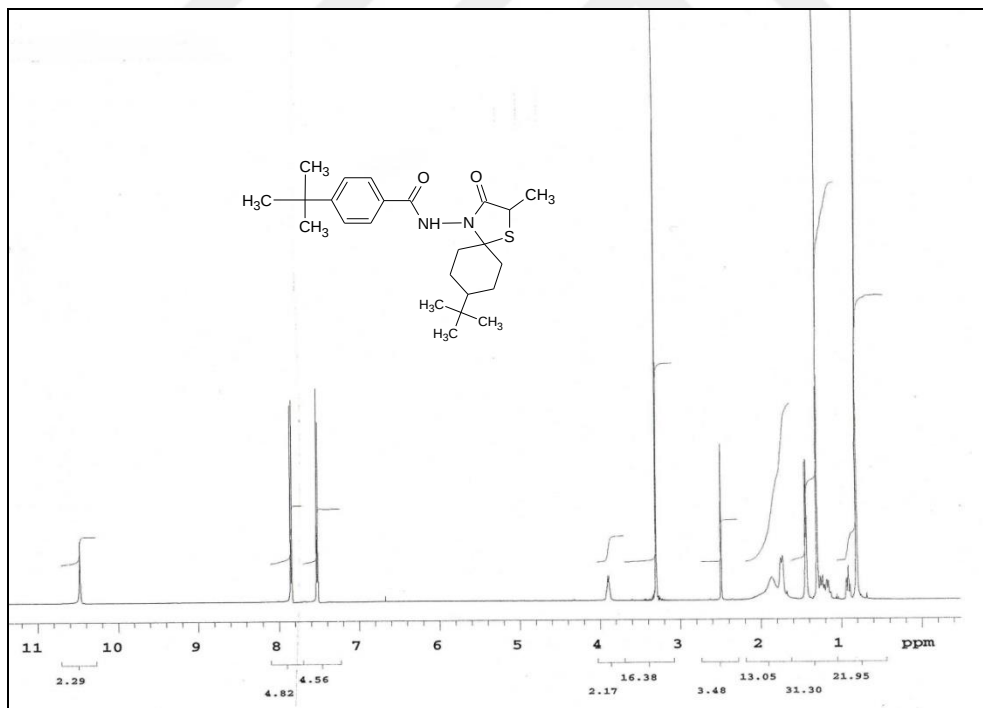
Şekil 4-18: Bileşik 7'nin HSQC Spektrumu

4.1.8. 4-*ter*-butil-N-(2-metil-8-(*ter*-butil)-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (8)

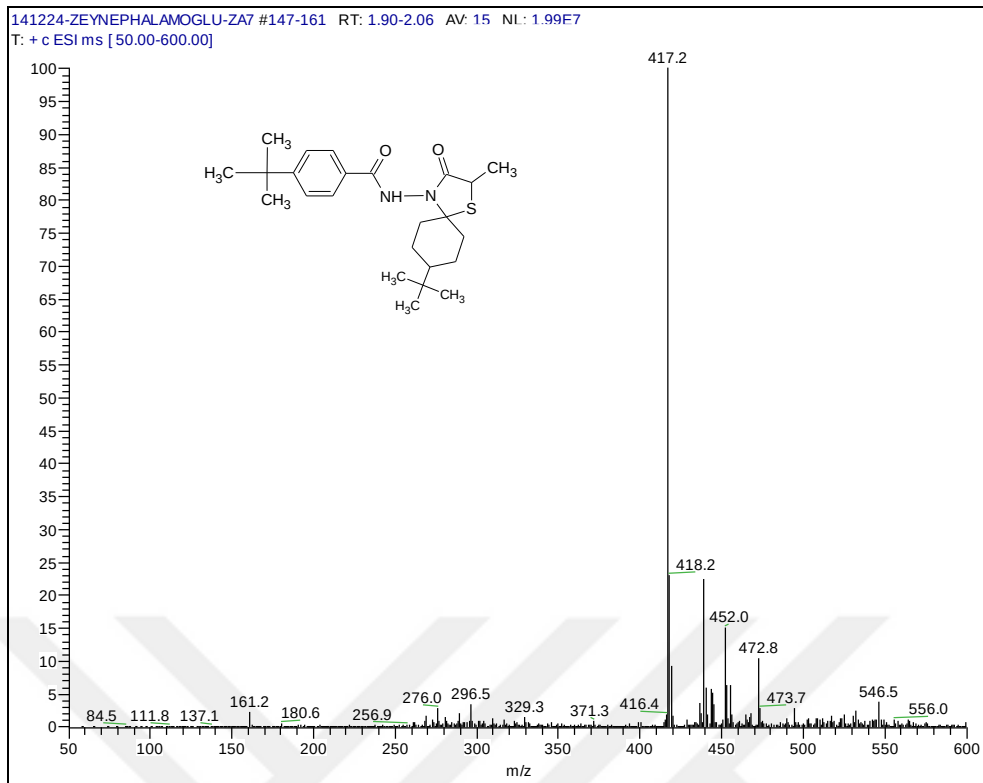
0,96 g (0,005 mol) **1**, 0,77 g (0,005 mol) 4-*ter*-butilsikloheksanon ve 2,5 ml (0,035 mol) 2-merkaptopropiyonik asitten 3.3.2.2'de verilen yöntemle göre elde edilir. Beyaz kristalize toz. **Verim:** 1,04 g (%47,86). **(E.d.):** 159-161 °C. **İTK (Sistem S₁):** 8-Rf:0,65; 1-Rf: 0,13. **UV λ_{maks} (nm):** 202,0 (ε 32 420); 239,2 (ε 15 906). **IR ν_{maks} (cm⁻¹):** 3412 (O-H), 3151 (N-H); 3064 (C-H-ar.); 2945, 2924, 2904, 2862 (C-H-al.); 1689 (C=O); 1654 (amid C=O); 1610, 1541, 1456, 1442 (C=C, N-H). **¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):** 0,81 (9H, s, 8-C(CH₃)₃-sp.), 0,83-0,93 (1H, m, H6-H10-sp.), 1,17-1,26 (2H, m, H6-H10-sp.), 1,30 (9H, s, 4'-C(CH₃)₃), 1,44 (3H, d, J=6,8 Hz, 2-CH₃), 1,73-2,15 (6H, m, H6-H10-sp.), 3,91 (1H, d, J=5,9 Hz, H2-sp.), 7,53 (2H, d, J=8,3 Hz, H3', H5'-ar.), 7,85 (2H, d, J=8,3 Hz, H2', H6'-ar.), 10,50 (1H, s, NH). **(ESI⁺) MS m/z (%):** 417,2 ([M+H]⁺, 100). **Analiz:** C₂₄H₃₆N₂O₂S.H₂O (434,64) için hesaplanan C: 66,32; H: 8,81; N: 6,45. Bulunan C:66,27; H: 8,33; N: 6,62.



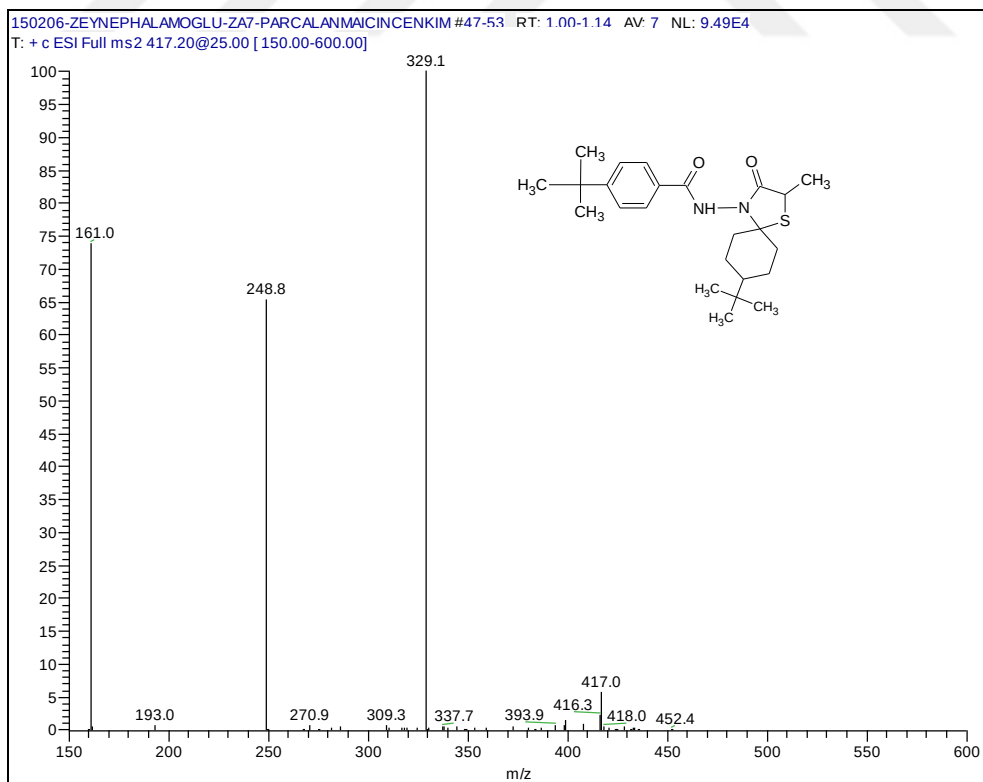
Şekil 4-19: Bileşik 8'in IR Spektrumu



Şekil 4-20: Bileşik 8'in ^1H -NMR Spektrumu



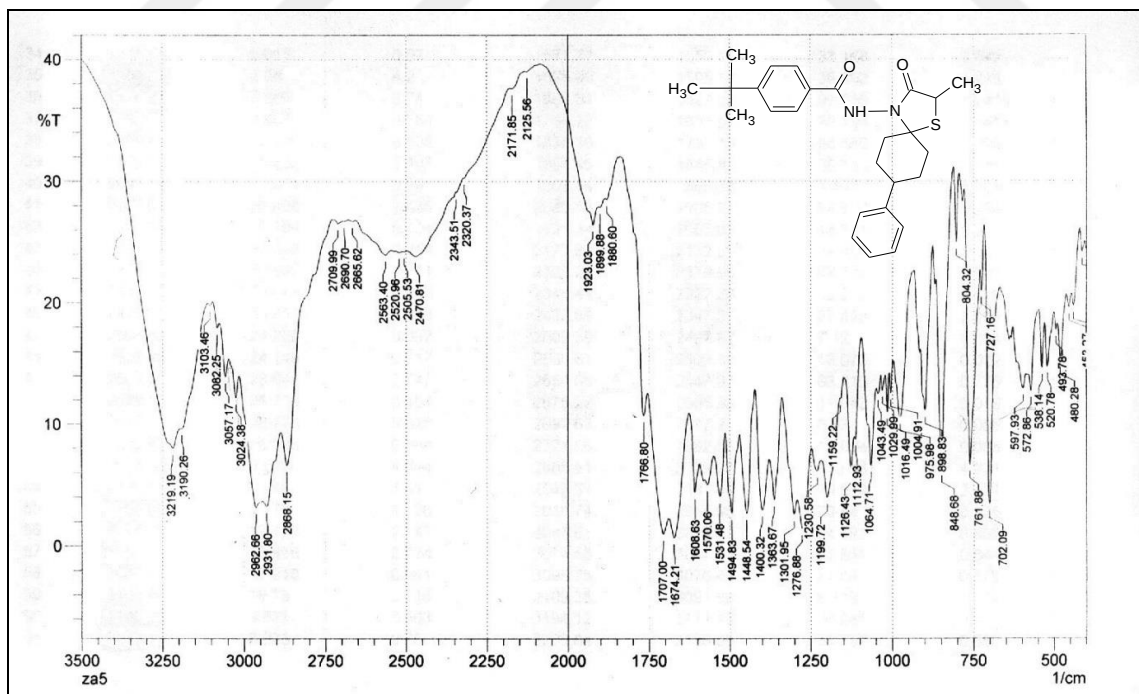
Şekil 4-21: Bileşik 8'in Kütle Spektrumu



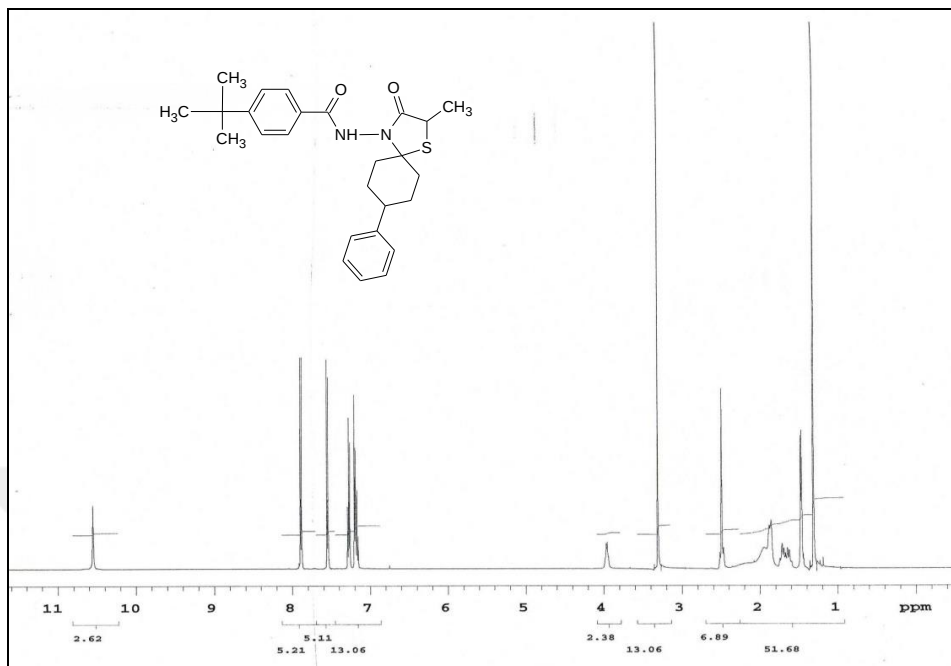
Şekil 4-22: Bileşik 8'in Kütle Spektrumu (ms2)

4.1.9. 4-ter-butil-N-(8-fenil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid (9)

0,96 g (0,005 mol) **1**, 0,87 g (0,005 mol) 4-fenilsikloheksanon ve 2,5 ml (0,035 mol) 2-merkaptopropiyonik asitten 3.3.2.1’de verilen yönteme göre elde edilir. Beyaz kristalize toz. **Verim:** 0,68 g (%31,15). **(E.d.):** 215-217  C. ** TK (Sistem S₁):** 9-Rf: 0,68; 1-Rf: 0,13. **UV λ_{maks} (nm):** 203,0 (ϵ 32 270); 240,0 (ϵ 11 877). **IR ν_{maks} (cm⁻¹):** 3219, 3190 (N-H); 3057, 3024 (C-H-ar.); 2962, 2931, 2868 (C-H-al.); 1707 (C=O); 1674 (amid C=O); 1608, 1531, 1494, 1448 (C=C, N-H). **¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):** 1,31 (9H, s, 4’-C(CH₃)₃), 1,47 (3H, d, J=6,9 Hz, 2-CH₃), 1,60-2,10 (9H, m, H6-H10-sp.), 3,96 (1H, d, J=6,8 Hz, H2-sp.), 7,18 (1H, t, J=7,3 Hz, 8-C₆H₅ (H₄)), 7,19 (2H, d, J=7,3 Hz, 8-C₆H₅ (H₂,H₆)), 7,27 (2H, t, J=7,3 Hz, 8-C₆H₅ (H₃,H₅)), 7,55 (2H, d, J=8,3 Hz, H₃’, H₅’-ar.), 7,89 (2H, d, J=8,3 Hz, H₂’, H₆’-ar.), 10,55 (1H, s, NH). **Analiz:** C₂₆H₃₂N₂O₂S (436,6) için hesaplanan C: 71,52; H: 7,39; N: 6,42. Bulunan C:71,17; H: 7,12; N: 6,42.



Şekil 4-23: Bileşik 9’un IR Spektrumu



Şekil 4-24: Bileşik 9'un ¹H-NMR Spektrumu

4.2. Biyolojik Aktivite Araştırma Bulguları

4.2.1. Antiviral Aktivite Araştırma Bulguları

Başlangıç maddesi **1** ve sentezi gerçekleştirilen sekiz yeni bileşiğin (**2-9**) seçilmiş DNA ve RNA virüslerine karşı etkinlikleri Belçika (Leuven)'da yer alan Rega Katolik Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü laboratuvarlarında incelenmiştir (8, 92)

Bileşiklerin antiviral aktiviteleri ve sitotoksik özelliklerine dair bulgular Tablo 4-1- 4-6' da verilmektedir.

Tablo 4-1 Bileşiklerin MDCK hücrelerinde araştırılan anti-influenza virüs aktiviteleri ve sitotoksiteleri

Bileşik	Sitotoksosite		Antiviral EK ₅₀ ^c (µg/ml)					
	SK ₅₀ ^a (µg/ml)	MSK ^b (µg/ml)	Influenza A/H1N1		Influenza A/H3N2		Influenza B	
			SPE	MTS	SPE	MTS	SPE	MTS
1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
2	92	0≥20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
3	>100	≥100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
4	78	≥20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5	88	≥20	>100	>100	1.8	1.4	>100	>100 (test 1)
	17	20	>100	>100	1.5	0.8	>100	>100 (test 2)
	11	20	>100	>100	4	1.8	>100	>100 (test 3)
	38	≥20	>100	>100	2.4	1.3	>100	>100 (ortalama)
6	13	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7	14	4	>100	>100	>100	>100	>100	>100
8	>100	≥20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
9	>100	>20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Oseltamivir (µM)	>100	>100	0.5	0.4	0.8	0.4	0.8	0.6
Ribavirin (µM)	>100	>100	8.9	7.1	6.8	1.3	9	5.3
Amantadin (µM)	>200	>200	>200	>200	3.6	1.1	>200	>200
Rimantadin (µM)	>200	>200	8	8.7	0.7	0.8	>200	>200

^a Formazan oluşumu esaslı kolorimetrik tayinle (MTS) hücre canlılığının ölçülmesi sonucunda belirlenen %50 sitotoksik konsantrasyon.

^b Normal hücre morfolojisinde mikroskopik olarak tanımlanabilen değişime yol açan minimum bileşik konsantrasyonu.

^c %50 etkili konsantrasyon ya da virüsün neden olduğu sitopatik etkiyi %50 inhibe eden konsantrasyon. EK₅₀ değerleri sitopatik etkinin (SPE) görsel olarak değerlendirilmesi ya da hücre canlılığının formazan oluşumu esaslı kolorimetrik tayinle (MTS) ölçülmesi yollarıyla belirlenmektedir.

Tablo 4-2: Bileşiklerin CRFK hücre kültürlerinde araştırılan anti-Feline corona virüs (FIPV) ve anti-Feline herpes virüs aktiviteleri ve sitotoksisitei

Bileşik	SK ₅₀ (µg/ml)	EK ₅₀ (µg/ml)	
		Feline corona virus (FIPV)	Feline herpes virus
1	55.4	>100	>100
2	>100	>100	>100
3	>100	>100	>100
4	59.8	>100	>100
5	11.4	>100	>100
6	32.6	>100	>100
7	>100	>100	>100
8	>100	28.3	71.2 (test 1)
	>100	45.1	>100 (test 2)
9	>100	7.0	61.5 (test 1)
	>100	19.1	42.2 (test 2)
HHA	>100	38.4	2.5
UDA	>100	6.2	0.8
Gansiklovir (µM)	>100	>100	1.4

Tablo 4-3: Bileşiklerin Vero hücrelerinde araştırılan antiviral aktiviteleri ve sitotoksisitei

Bileşik	MSK (µg/ml)	EK ₅₀ (µg/ml)					
		Para-influenza 3 virus	Reovirus-1	Sindbis virus	Coxsackie virus B4	Punta Toro virus	Yellow fever virus
1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
2	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
3	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
4	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7	≥20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
8	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
9	≥20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DS-10.000	>100	>100	>100	2	20	100	0.8
Ribavirin (µM)	>250	146	>250	>250	>250	126	112
Mikofenolik Asid	>100	1.4	2.8	1.8	>250	4.0	4.0

Tablo 4-4: Bileşiklerin HEL hücrelerinde araştırılan antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

Bileşik	MSK (µM)	EK ₅₀ (µg/ml)				
		Herpes simplex virus-1 (KOS)	Herpes simplex virus-2 (G)	Herpes simplex virus-1 TK ⁻ KOS ACV ^r	Vaccinia virus	Vesicular stomatitis virus
1	>100	>100	>100	>100	>100	>100
2	>100	>100	>100	>100	>100	>100
3	100	>100	>100	>100	>100	>100
4	100	>100	>100	>100	>100	>100
5	20	>100	>100	>100	>100	>100
6	20	>100	>100	>100	>100	>100
7	20	>100	>100	>100	>100	>100
8	≥20	>100	>100	>100	>100	>100
9	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Brivudin	>250	0.06	250	250	10	>250
Sidofovir	>250	2	2	2	22	>250
Asiklovir	>250	0.4	0.8	183	>250	>250
Gansiklovir	>100	0.08	0.09	4	>100	>100
Zalsitabin	>250	-	-	-	-	-
Alovudin	>250	-	-	-	-	-

Tablo 4-5: Bileşiklerin HeLa hücrelerinde araştırılan antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

Bileşik	Antiviral EK ₅₀ (µg/ml)			
	MSK (µM)	Vesicular stomatitis virus	Coxsackie virus B4	Respiratory syncytial virus
1	100	>100	>100	>100
2	>100	>100	>100	>100
3	>100	>100	>100	>100
4	≥20	>100	>100	>100
5	100	>100	>100	>100
6	20	>100	>100	>100
7	>100	>100	>100	>100
8	≥20	>100	>100	>100
9	100	>100	>100	>100
DS-10.000 (µg/ml)	>100	2.8	>100	0.6
Ribavirin	>250	22	146	10

Tablo 4-6: Bileşiklerin MT-4 hücrelerinde araştırılan anti-HIV aktiviteleri ve sitotoksisite

Bileşik	Sitotoksisite IK ₅₀ (μM)	Antiviral EK ₅₀ (μg/ml)	
		HIV-1 (IIIB suşu)	HIV-1 (ROD suşu)
1	31	>31	>31
2	19	>19	>19
3	12	>12	>12
4	11	>11	>11
5	11	>11	>11
6	12	>12	>12
7	10	>10	>10
8	11	>11	>11
9	11	>11	>11
Nevirapin (μg/ml)	>4	0.75	>4
Lamivudin(μg/ml)	>20	0.58	2.3
Azidotimidin (μg/ml)	>2	0.0020	0.0022
Didanosin (μg/ml)	>50	18	19

4.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Araştırma Bulguları

1-9 numaralı maddelerin antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Proteus mirabilis* ATCC 14153 ve *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı denenmiş ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmıştır (Tablo 4-7)(93-95).

Tablo 4-7: Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkileri

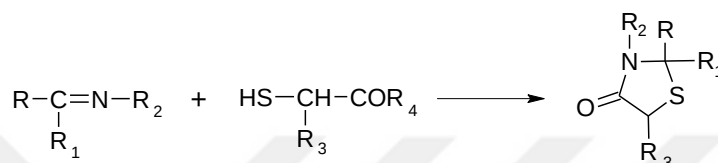
Bileşikler	Mikroorganizmalar							
	<i>S.a.</i>	<i>S.e.</i>	<i>E.c.</i>	<i>K.p.</i>	<i>P.a.</i>	<i>P.m.</i>	<i>E.f.</i>	<i>C.a.</i>
1	1250 µg/ml	2500 µg/ml	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	2500 µg/ml	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-
Levofloksasin Flukonazol	0.25 µg/ml							1 µg/ml

S.a.: *S.aureus*; *S.e.*: *S.epidermidis*; *E.c.*: *E.coli*; *K.p.*: *K.pneumoniae*; *P.a.*: *P.aeruginosa*;
E.f.: *E. faecalis*; *P.m.*: *P.mirabilis*; *C.a.*: *C.albicans*

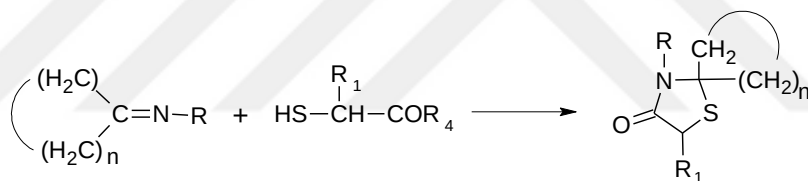
5. TARTIŞMA

5.1. 4-ter-Butil-N-[2-metil-6,7,8-(non)süstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]-benzamidler (2-9)

2-alkil/aril/spiro süstitüe 4-tiyazolidinon halka sistemini taşıyan bileşiklerin sentezinde en çok kullanılan yöntem, aldehid veya ketonlar ile oluşturulan imin (C=N) yapısındaki bileşiklere merkaptalkanoik asit türevlerinin katılmasıyla 2, 3-disüstitüe-4-tiyazolidinon veya 2,3,5-trisüstitüe-4-tiyazolidinon yapılarının oluşturulmasıdır.



Seçilen keton bileşiğinin siklik yapıda olması durumunda 4-tiyazolidinon halkasının 2-numaralı karbon atomunun ortak olarak kullanıldığı spirotiyazolidinon bileşikleri elde edilebilir.



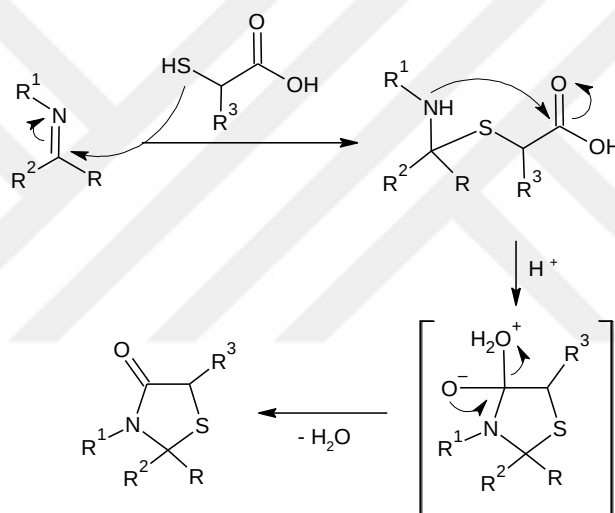
Erlenmeyer ve Oberlin 1947 yılında yürüttükleri bir çalışmada benzilidenanilin ve merkaptasetik asit'i etanol içerisinde ısıtmışlar ve bu katım reaksiyonunun %0.1'den daha düşük bir verimle sonuçlandığını saptamışlardır. Aynı reaksiyonu çözücü olarak susuz eter kullanarak tekrar ettiklerinde %60 verime ulaşmışlar; aldehid, aromatik primer amin ve merkaptasetik asit'i birlikte reaksiyona soktuklarında ise 2,3-difenil-4-tiyazolidinon'u %38 verimle elde etmişlerdir (18).

Aynı yıl Surrey hidrazon bileşikleri ve merkaptasetik asit'in farklı çözücüler içindeki reaksiyonlarını incelemişlerdir. Çözücü olarak susuz benzen kullanılmasının ve reaksiyon ortamında oluşan suyun devamlı olarak ortamdan uzaklaştırılmasının en iyi neticeyi veren yöntem olduğunu görmüş; ayrıca bazı reaksiyonları hidrazon bileşiğini de susuz benzenli reaksiyon ortamında hazırlayarak ve ardından ortama merkaptasetik asid ilavesiyle reaksiyonu sürdürerek gerçekleştirmiştir.

Surrey 2,3-difenil-4-tiyazolidinon'un sentezi için farklı reaksiyon koşullarını incelemiş; çözücüsüz ve oda ısısında %35, alkol veya glasiyel asetik asit içinde %12 verim elde ettiğini, merkaptasetik asid etil esteri ve benzilidenanilini Skellysolve E içerisinde 16 saat ısıttığında ise %8 verim elde ettiğini bildirmiştir (19).



İmin bileşikleriyle merkaptalkanoik asit türevleri arasındaki reaksiyon tiyol grubunun azometin karbonuna katımıyla başlar ve azotun protonlanmasının ardından su çıkışıyla siklizasyon reaksiyonu gerçekleşir.



İmin yapısındaki bileşiklerdeki nükleofilik ve elektrofilik sübstitüentler, imin bağındaki azotun negatif karakterinde ve karbonun pozitif karakterinde değişikliğe neden olurlar ve böylelikle reaksiyonun hızını ve verimi etkilerler (22).

Tierney tiyoglikolik asit'in N-benzilidenanilinlerin yanısıra farklı iminlerle reaksiyonunu incelediği çalışmasında G'nin fenil, R'nin metil, n-pentil, n-heptil olduğu bileşiklerde reaksiyonun yürümediğini; G'nin alkil veya sikloheksil grubu olması halinde ise reaksiyon ürününün hızla oluştuğunu bildirmekte ve bunu alkil artığının iminin bazikliğini arttırmasına bağlamaktadır (96).



2-Alkil/aril/spiro-4-tiyazolidinonlarla ilgili çalışmalara bakıldığında, az sayıda örnek dışında (25, 26) 4-tiyazolidinon sisteminin, halka azotu kaynağı olarak amonyak, amonyum karbonat veya amonyum asetat, sübtitüe amin, hidroksilamin, sübtitüe hidrazin/hidrazid, semikarbazid ve tiyosemikarbazid; aldehid veya keton ve halkaya kükürt atomunu sağlayan merkaptalkanoik asit türevlerinin, amidlerin ya da esterlerin oluşturduğu üç grup bileşik arasında farklı sırayla yürütülen reaksiyonlar ile elde edildiği görülmektedir.

Çalışmaların çoğunda, Schiff bazlarının ayrı bir yöntemle kazanılıp bileşiğin izolasyonundan sonra merkaptalkanoik asit ile etkileştirilmesiyle reaksiyonun iki aşamada gerçekleştirildiği görülmektedir. Bir diğer yöntemde ise reaksiyon ortamına primer amin grubunun ve uygun karbonil bileşiğinin ilavesinden sonra aynı reaksiyon ortamına merkaptalkanoik asit türevinin katılması ile üç reaktifin tek kap içerisinde etkileştirildiği görülmektedir (36,37, 97).

Ayrıca literatürde az sayıda da olsa karbonil bileşiğinin merkaptalkanoik asit türeviyle etkileştirilmesi ile kazanılan oksatiyolan yapısına, amino grubu içeren bileşiğin katılması sonucunda iki aşamada elde edilmiş 4-tiyazolidinon sistemlerine de rastlanmaktadır (48,49).

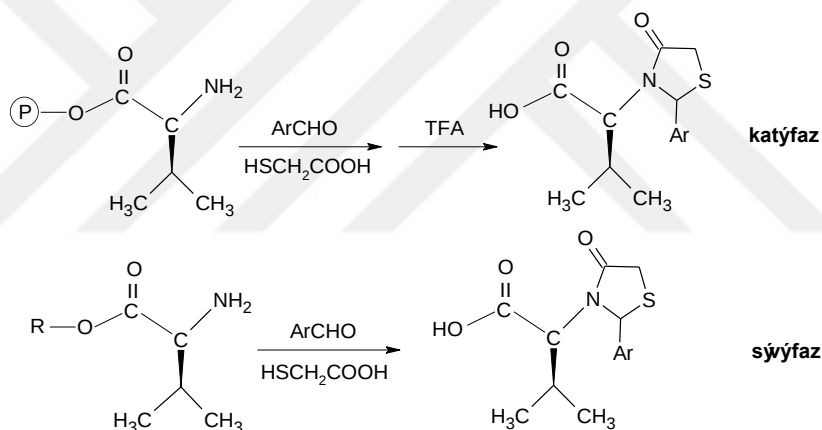
Çözücüsüz yürütülen az sayıda reaksiyon dışında (44,98), çözücü olarak benzen, toluen, eter, tetrahidrofuran kullanılmış; reaksiyon ortamında oluşan su, su çekici ajanlar çinko klorür, sodyum sülfat, fosforikasid ile veya azeotrop oluşturularak Dean-Stark su tuzağı aracılığıyla ortamdan uzaklaştırılmıştır (34, 45, 97, 99, 100-103).

4-tiyazolidinon halkası yukarıda söz edilen sıvı fazdaki reaksiyonların yanısıra, katı fazda, yine sıvı fazda su çekici olarak disikloheksilkarbodiimid (DCC) kullanılarak, mikrodalga uygulaması ve iyonik sıvılar ile de kazanılmıştır. Bu çalışmalar aşağıda özetlenmektedir.

Holmes ve ark. 1995 yılında aromatik aldehydler, aminoasidler ve α/β -merkaptalkanoik asidlerin reaksiyonu sonucu sıvı fazda ya da katı fazda tek aşamada ve ara ürün Schiff bazını merkaptalkanoik asit ile etkileştirerek iki aşamada 4-tiyazolidinon ve 4-metatiyazanon bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir.

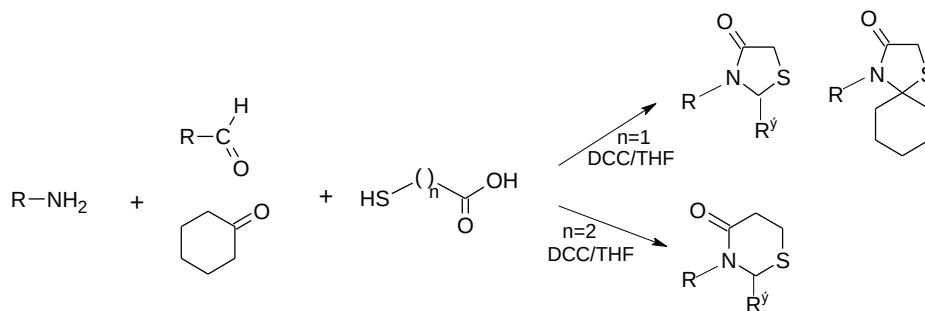
Sıvı fazda aldehid, amino asit esteri ve merkapto asidi 1:2:3 mol oranında benzen içerisinde (oluşan suyu azeotrop halinde uzaklaştırarak) ısıtmışlardır.

Katı fazda yapılan polimer-destekli sentez çalışmasında, Fmoc (9-florenilmetoksikarbonil) korumalı aminoasit içeren reçineler kullanılmıştır. İlk olarak Fmoc korumalı amin grubu piperidinle aktif hale geçirilmiştir. Desteğe bağlı amin, aldehit ve merkapto asit ile 70°C'de 2 saat tepkimeye sokularak halka kapatılmış; sentezlenen yapılar polimer destekten TFA ile ayrıldıktan sonra preparatif HPLC ile bileşikler saflaştırılmıştır.



Araştırmacılar 4-tiyazolidinonların sıvı veya katı fazda veriminin kıyaslanabilir olduğunu, ancak katı fazda sentez yöntemiyle kazanılan bileşiklerin doğrudan biyolojik aktivite testlerinde kullanılabilir kadar saf olarak elde edildiğini belirtmektedirler (104).

Srivastava ve ark. 2002 yılında amino asit esterleri ve uzun zincirli aminler, aldehid veya ketonlar ve merkaptalkanoik asit türevlerini THF'li ortamda, DCC ilavesi ile soğukta, aynı reaksiyon kabında reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon ve 4-metatiyazanonları yüksek verimlerle kazanmışlardır (63).

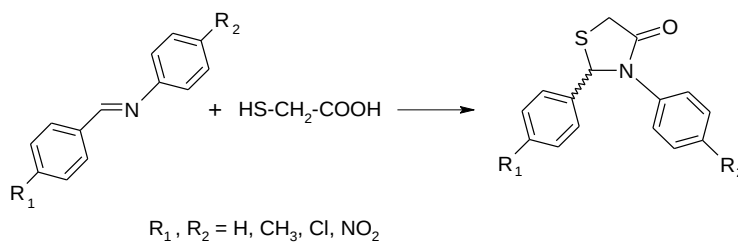


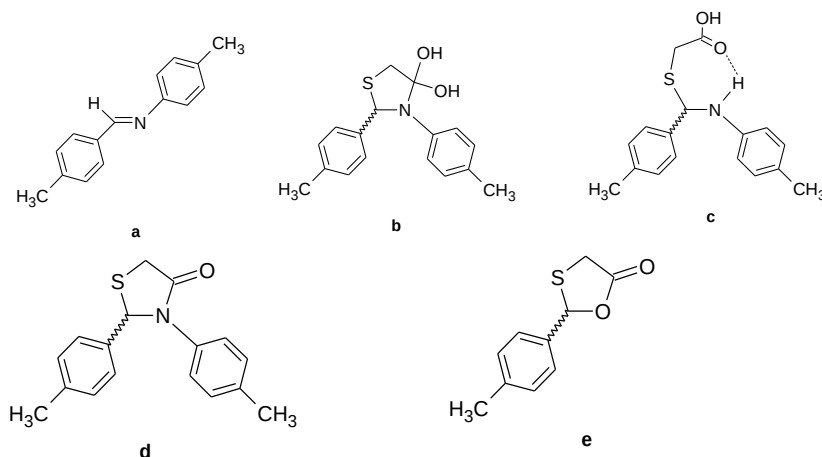
Dubreuil ve Bazureau 2003 yılında mikrodalga etkisi ile iyonik sıvılar kullanarak 4-tiyazolidinonların sentezini gerçekleştirmişler; araştırdıkları yöntemin ürün saflığını arttırdığını ve reaksiyon süresini kısalttığını bildirmişlerdir (105).

2004'de Bolognese ve ark. 4-tiyazolidinon oluşum mekanizmasını ve reaksiyonda normal ısıtma ve mikrodalga uygulaması ile verimin değişimini araştırmışlardır. Çalışmadan elde edilen veriler neticesinde mikrodalga uygulaması ile hem reaksiyon süresinin kısaldığı ve hem de ürün saflığının arttığı ortaya konmuştur (106).

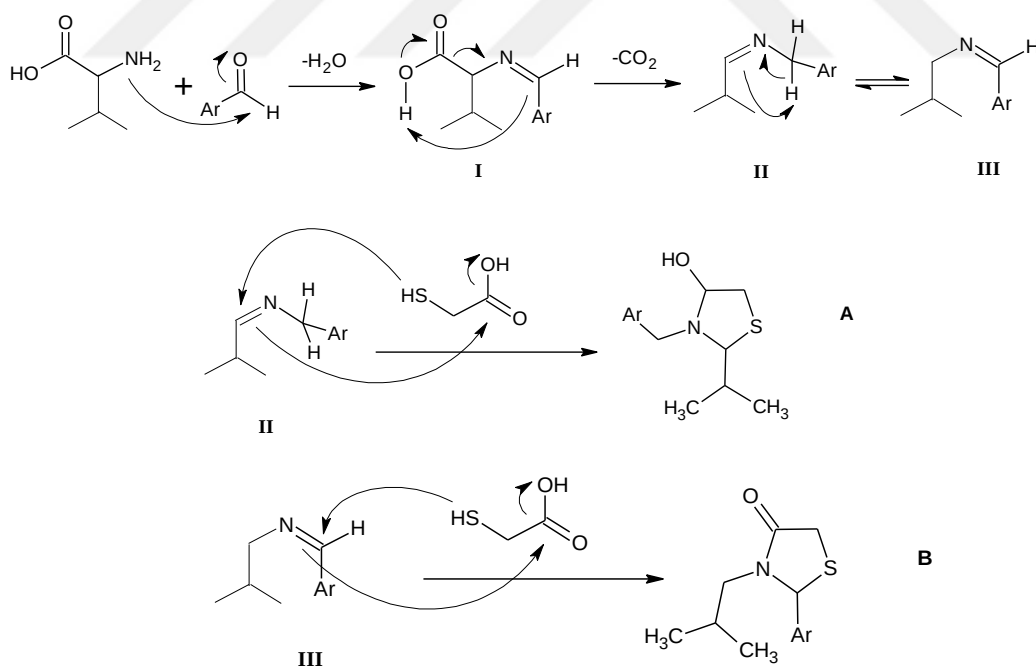
¹H-NMR spektroskopisi ile reaksiyonun ilerleyişini izleyen araştırmacılar mikrodalga uygulamasında yan ürün gözlemediklerini, sadece ilkel madde ve tiyazolidinon (d) sistemine ait proton sinyallerini gözlediklerini rapor etmişlerdir.

Reaksiyon ısı uygulamasıyla gerçekleştiğinde ise ilkel maddeler ve az oranda 4-tiyazolidinon (d), özellikle b ve c yapılarına ait reaksiyon zamanı ile giderek artan sinyaller gözlemlemişler; b ve c'nin oranı sabitleşip azaldıktan sonra çözeltide ana ürün olarak d yapısının oluştuğunu saptamışlardır. Bir örnekte 60°C'de merkaptokarboksilik asidin reaksiyon ortamına hızlı ilavesiyle oksatiyolan sisteminin (e) oluştuğunu gözlemişlerdir. Bolognese ve ark. uzun reaksiyon süresi ve düşük verimi ara ürün oluşumuyla ilişkilendirmişlerdir. Aynı çalışmada 4-tiyazolidinon (d) yapısının stabilitesi de incelenmiş; DCl içinde oda ısısında 30 dakikada herhangi bir parçalanma olmadığı gözlenmiştir.

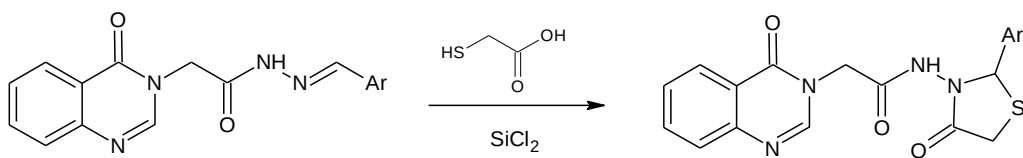




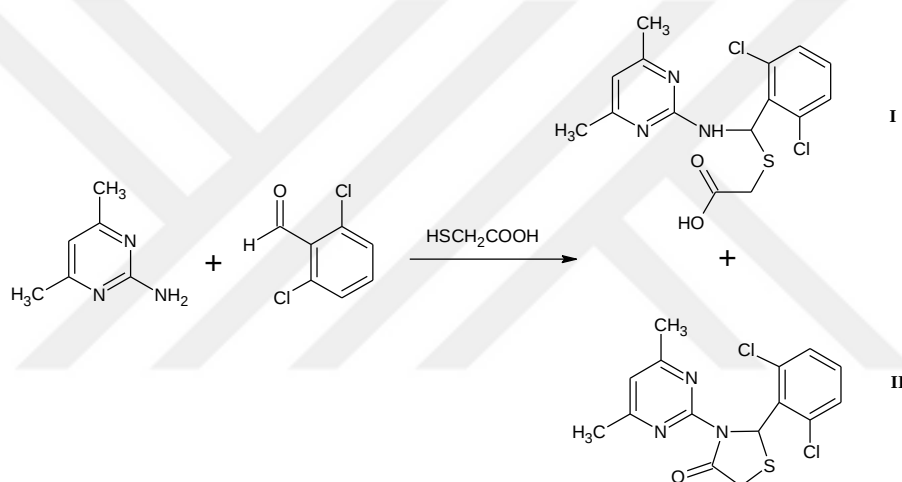
2007 yılında Cunico ve ark. aromatik aldehydler, valin ve tiyoglikolik asit ile yürüttükleri araştırmada 4-tiyazolidinon halka formasyonu için benzer mekanizmayı önermişlerdir. Valin ve aromatik aldehydten **I** numaralı bileşiğin oluştuğunu, ısı ile dekarboksilasyon sonucu **II** ve **III** numaralı bileşiklerin meydana geldiğini ve sonuçta tiyoglikolik asit ilavesi ile 4-tiyazolidinon bileşiğinin 2 ve 3 konumunda farklı süstitüentler içeren **A** ve **B** yapı izomerleri şeklinde oluştuğunu belirtmişlerdir (107).



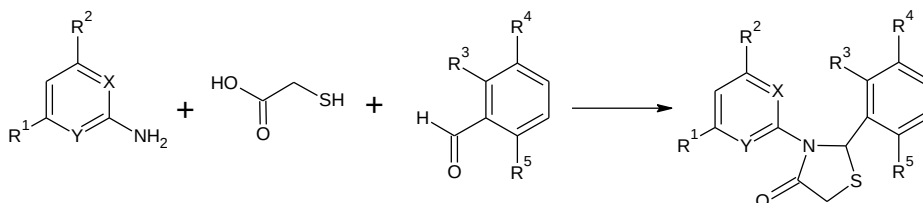
2009 yılında Mali ve ark. kinazolinon türevi Schiff bazını merkaptasetik asit ile silisyum klorür varlığında kuru kuruya ısıtarak, siklokondensasyon reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir (108).



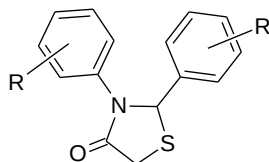
Chen ve ark. 2,6-diklorobenzaldehid, 4,6-dimetil-2-aminopirimidin ve tiyoglikolik asidi mikrodalgada tek kap içerisinde reaksiyona sokmuşlardır. Tiyoglikolik asid'in oluşan Schiff bazına nükleofilik katımı sonucu büyük oranda **I** numaralı bileşiğin oluştuğu; **II** numaralı bileşiğin ancak reaksiyon ortamına su çekici bir ajan olan DCC ilavesi ile oluştuğu rapor edilmiştir (109).



Yadav ve ark. aynı yıl aromatik aldehid, heteroaromatik amin ve tiyoglikolik asidi iyonik sıvılar 1-metoksietil-3-metilimidazolyum trifluoroasetat veya 1-butil-3-metilimidazolyum tetrafluoroborat beraberliğinde azot atmosferinde ısıtarak tek aşamada 4-tiyazolidinon yapısını elde etmişlerdir (110).



2011 yılında Pratap ve ark. *Saccharomyces cerevisiae* (bira mayası)'yi biyokatalizör olarak kullanarak tek aşamada oda ısısında 4-tiyazolidinon yapısını oluşturmuşlardır (111).

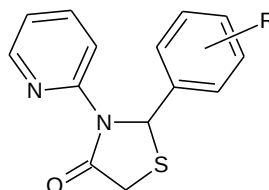


Kumar ve ark. 2012 yılında aromatik aminler, alkoller ve tiyoglikolik asidin aynı kaptaki 0-70°C'deki reaksiyonunda, propilfosforik anhidritin oksidan etkisinden yararlanarak doğrudan 4-tiyazolidinon bileşiklerini kazanmışlardır. Reaksiyonların büyük çoğunluğu 0-25°C'de yürütülmüş, propilfosforik anhidritin miktarı artırıldığında reaksiyon süresi azalmış ve verim yükselmiştir (112).

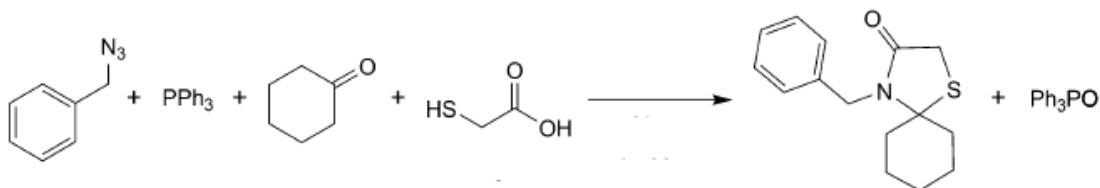


Aynı yıl Gouvea ve ark. aromatik aldehydler, 2-aminopiridin ve tiyoglikolik asidi toluen içinde, 110°C'de Dean-Stark tuzağı kullanarak 4-tiyazolidinon halkasını oluşturmuşlardır. Gouvea ve ark. amininin nükleofilliğini artırmak amacıyla Lewis asidi olarak BF₃/MeOH kullanmışlardır. Ayrıca imin oluşumu tamamlanmadan tiyoglikolik asidin katılmasının yan ürün olarak oksatiyolan oluşumuna yol açtığını ve reaksiyon verimini düşürdüğünü belirtmişlerdir.

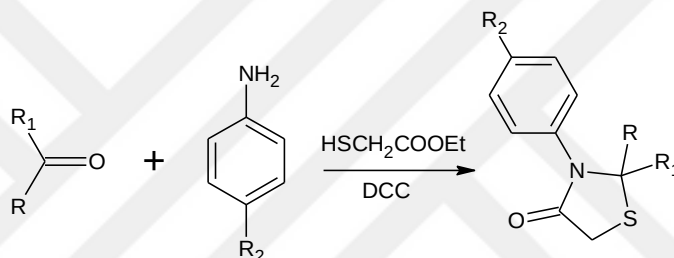
Araştırmacılar ayrıca 2-aminopiridin, aromatik aldehydler ve BF₃/MeOH'ın toluen içindeki karışımına oda sıcaklığında 10 dakika ultrason uyguladıktan sonra reaksiyon ortamına tiyoglikolik asid ilave etmişler ve 25 dakika ultrason uygulanmasının ardından reaksiyonun tamamlandığını ve 4-tiyazolidinon halka sisteminin kapandığını bildirmişlerdir(113).



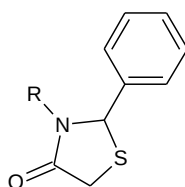
Ponnuswamy ve ark. yine 2012 yılında yürüttükleri bir çalışmada reaksiyonda amin yerine azid bileşiği kullanarak spirotiyazolidinon halka sistemini oluşturmuşlardır (114).



2014 yılında Gautam ve ark. aromatik amin, aldehit ve etil merkaptasetatı DCC ilavesi ile THF içerisinde oda ısısında reaksiyona soktuklarında 40 dakika içinde yüksek verimle 4-tiyazolidinon sisteminin oluştuğunu belirtmişlerdir (115).

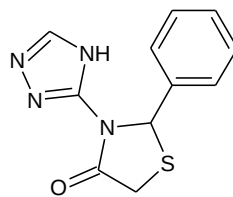


Aynı yıl Thakare ve ark. silikajelin su çekici ve zayıf asidik yapısından yararlanarak 4-tiyazolidinon sentezi için tek kap içerisinde, soğukta (0-4°C) diklorometanlı (DCM) ortamda yürüten çevre dostu bir yöntem tanımlamışlardır (116).



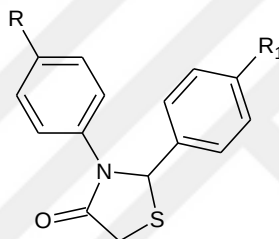
R= alifatik, aralkil ve aromatik aminler

Yine aynı yıl Singh ve ark. [1,2,4]-triazolil-tiyazolidinon sentezi için sulu ortamda, kationik iyon değiştirici setilpiridinyum bromür kullanarak yürüten çevre dostu bir yöntem geliştirmişlerdir. Schiff bazı ve merkaptasetik asidi aynı kapta asetik asid katalizi ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon türevini sentezlemişlerdir. Araştırmacılar bileşiği oda ısısında 30 dakika reaksiyon sonucunda %70 verimle; 60°C'de 20 dakika reaksiyon sonucunda %92 verimle kazandıklarını bildirmişlerdir (117).



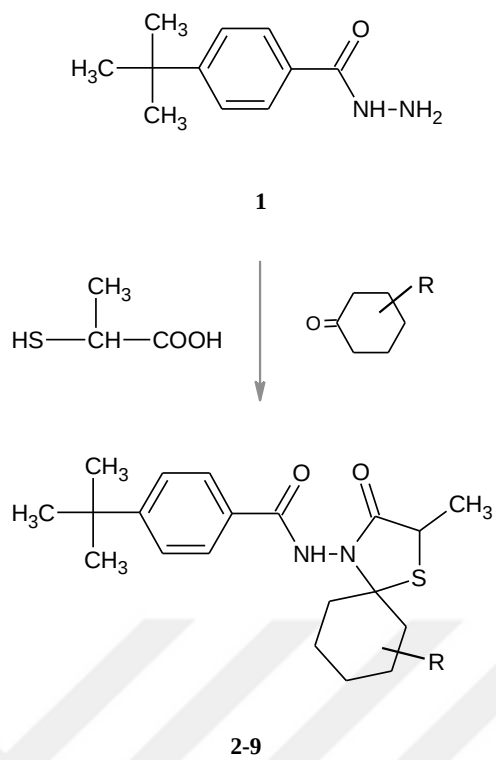
Sadeghzadeh ve Malekzadeh 2015 yılında Fe_3O_4 nanopartiküllerine ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$) immobilize edilmiş Salen/Mn iyonik sıvısı içerisinde oda ısısında aldehid, amin ve tiyoglikolik asidden tek kapta 4-tiyazolidinon sistemini sentezlemişlerdir.

Araştırmacılar kullanılan $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ -Salen/Mn katalizörünün reaksiyon ortamından izole edilmesinin ardından tekrar kullanılabileceğini belirtmişlerdir (118). Aynı yıl benzer bir çalışma Azgomi ve Mokhtary tarafından da yürütülmüştür (119).

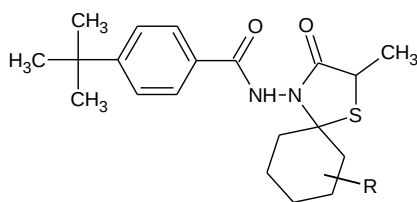


Tez kapsamındaki 2-9 numaralı bileşikler tek aşamalı yöntem kullanılarak elde edilmişlerdir. 2, 5, 7 ve 9 numaralı bileşikler 4-*ter*-butilbenzohidrazid sikloheksanon türevi ve 2-merkaptopropiyonik asidin susuz tolüenli ortamda oda ısısındaki reaksiyonundan % 31,15-59,72 verimle kazanılmıştır. (Tablo 5-1)

3, 4, 6 ve 8 numaralı bileşiklerin kazanılması için de ilk aşamada reaksiyon oda ısısında yürütülmüş, kromatografik bulgular reaksiyonun tamamlandığını, IR bulguları hedeflenen ürünün oluştuğunu göstermesine rağmen bileşikler analitik saflıkta kazanılamamıştır. Bu türevler için farklı bir yöntem denenmiş ve 4-*ter*-butilbenzohidrazid, sikloheksanon türevi ve 2-merkaptopropiyonik asid susuz tolüenli ortamda, reaksiyonda kondensasyon ve siklizasyon aşamasında oluşan suyun uzaklaştırılması amacıyla Dean Stark su tuzağı kullanılarak 2 saat ısıtılmış ve bileşikler %14,28-47,86 verimle kazanılmıştır. (Tablo 5-1). Verim yüzdelelerindeki farklılığın yan ürünlerden ya da saflaştırma aşamalarındaki kayıplardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.



Bileşik	R		Bileşik	R
2	H		6	4-C ₂ H ₅
3	2-CH ₃		7	4-C ₃ H ₇
4	3-CH ₃		8	4-C(CH ₃) ₃
5	4-CH ₃		9	4-C ₆ H ₅



Tablo 5-1: Bileşik 2-9 'un verim, erime noktası ve mikroanalizleri

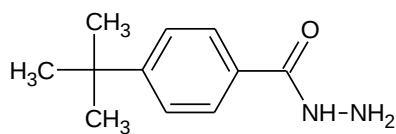
Blş.	R	Kapalı Formül (M.A.)	Verim* %	E. d. °C	Elementel Analiz Hesaplanan/ Bulunan		
					% C	% H	% N
2	H	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ S (360,5)	59,72	224-226,5	66,63 66,53	7,83 8,46	7,77 7,84
3	2-CH ₃	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂ S (374,54)	24,03	145-147	67,37 67,02	8,07 8,28	7,48 7,62
4	3-CH ₃	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂ S (374,54)	19,78	220,5-222,5	67,34 67,25	8,07 8,17	7,48 7,64
5	4- CH ₃	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂ S.H ₂ O (392,56)	38,21	139-141,5	64,25 64,27	8,22 9,18	7,14 (**) 6,94
6	4-C ₂ H ₅	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₂ S.H ₂ O (406,58)	14,28	135-136,5	64,99 65,04	8,43 8,12	6,89 (**) 7,05
7	4-C ₃ H ₇	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂ S . (402,59)	44,71	201-202,5	68,62 68,67	8,51 8,83	6,72 6,44
8	4-C(CH ₃) ₃	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₂ S.H ₂ O (434,64)	47,86	159-161	66,32 66,27	8,81 8,33	6,45 (**) 6,62
9	4-C ₆ H ₅	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₂ S (436,6)	31,15	215-217	71,52 71,17	7,39 7,12	6,42 6,42

* Verim hesapları kristallendirilerek saflaştırılmış bileşikler üzerinden yapılmıştır.

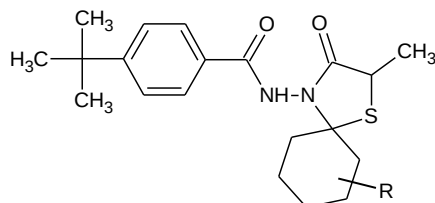
**Mikroanaliz verileri 5, 6 ve 8 numaralı bileşiklerin bir mol su ile kristallendiğini göstermektedir.

5.1.1. UV Bulguları

İlkel madde **1** ve **2-9** numaralı bileşiklerin etanol içinde alınan UV spektrumlarında 201,8-203,0 nm ve 235,6-240,0 nm’ de iki band izlenmektedir (Tablo 5-2).



1



2-9

Tablo 5-2: Bileşik **1-9**’un UV bulguları

Bileşik	R	λ_{maks} EtOH nm (ϵ)	
1	-	202,4 (27 975)	235,6 (15 612)
2	H	203,0 (33 705)	239,5 (18 024)
3	2-CH ₃	201,8 (33 183)	238,8 (15 692)
4	3-CH ₃	203,0 (31 011)	239,5 (15 805)
5	4-CH ₃	202,5 (36 224)	239,0 (19 544)
6	4-C ₂ H ₅	202,2 (35 528)	239,0 (17 479)
7	4-C ₃ H ₇	202,0 (38 405)	238,8 (18 679)
8	4-C(CH ₃) ₃	202,0 (32 420)	239,2 (15 906)
9	4-C ₆ H ₅	203,0 (32 270)	240,0 (11 877)

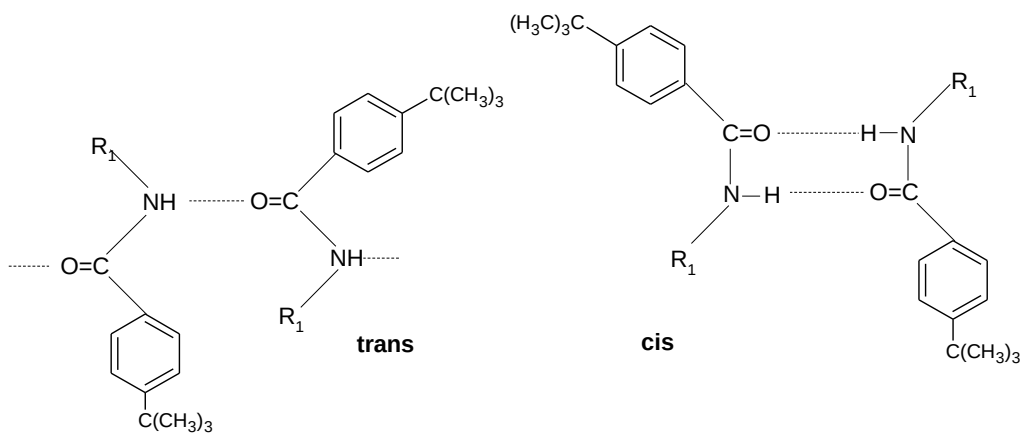
2-9 numaralı bileşiklerde ilk absorpsiyon bandında başlangıç maddesi **1'** e kıyasla değişiklik gözlenmezken ikinci bandda yaklaşık 3-4,5 nm değerinde bir batokromik kayma izlenmektedir. UV spektrumlarındaki 202,2-203,0 nm' deki ilk bandın çözücünden ve aromatik yapının E bandından kaynaklandığı düşünülmektedir. Diğer band ise K bandı (benzenoid $\pi \rightarrow \pi^*$ geçiş bandı) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 5-2).

5.1.2. IR Bulguları

İlkel madde olarak kullanılan 4-*ter*-butilbenzohidrazid'in (**1**) KBr içinde alınan IR spektrumunda N-H gerilme bandı 3324 cm^{-1} de, C=O gerilme bandı ise 1625 cm^{-1} de izlenmektedir. Molekülde N-H gerilme bandının tek band olarak izlenmesi ve primer amino grubunun karakteristik dublet yapısını göstermemesi ve absorpsiyon pozisyonu, molekülün hidrojen bağı yaptığını düşündürmektedir. Molekülün SDBS spektral veritabanında yer alan KBr içindeki IR spektrumunda da çok yakın değerler izlenmektedir (Tablo 5-3) (120)

Hidrazid C=O bandının bu fonksiyon için oldukça düşük bir frekansta izlenmesi, bu fonksiyonel grubun terminal azotundaki ortaklanmamış elektron çiftinin kolaylıkla delokalize olarak, rezonans sonucunda C=O bağındaki polarizasyona katkıda bulunduğunu ve C=O bağının tek bağı karakterini arttırdığını vurgulamaktadır (121).

2-9 numaralı bileşiklerde sekonder amid N-H ve C=O gerilme bandları sırası ile, $3261\text{-}3141\text{ cm}^{-1}$ ve $1674\text{-}1654\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde izlenmektedir (Tablo 5-3). Hidrojen bağı oluşturmamış *trans* ve *cis* konformasyonlarda sekonder amid N-H gerilimleri sırası ile $3460\text{-}3440\text{ cm}^{-1}$ ve $3440\text{-}3420\text{ cm}^{-1}$ değerlerinde izlenir.

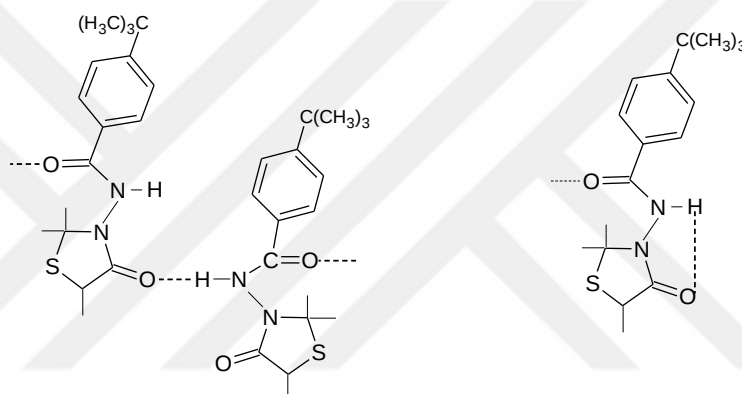


Bu bandlar da konsantrasyona paralel olarak artan moleküller arası hidrojen bağı nedeniyle derişik çözeltilerde ve katı fazda $3330\text{-}3270\text{ cm}^{-1}$ (trans) ve $3180\text{-}3140\text{ cm}^{-1}$ (cis) değerlerine kayar (121).

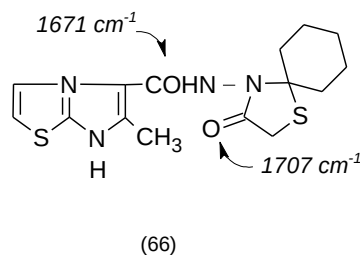
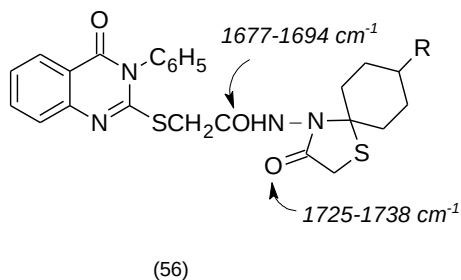
2-9 numaralı bileşiklerin N-H fonksiyonları için saptanan IR değerleride, hidrojen bağı oluşturmuş N-H için verilen değerlere uymaktadır.

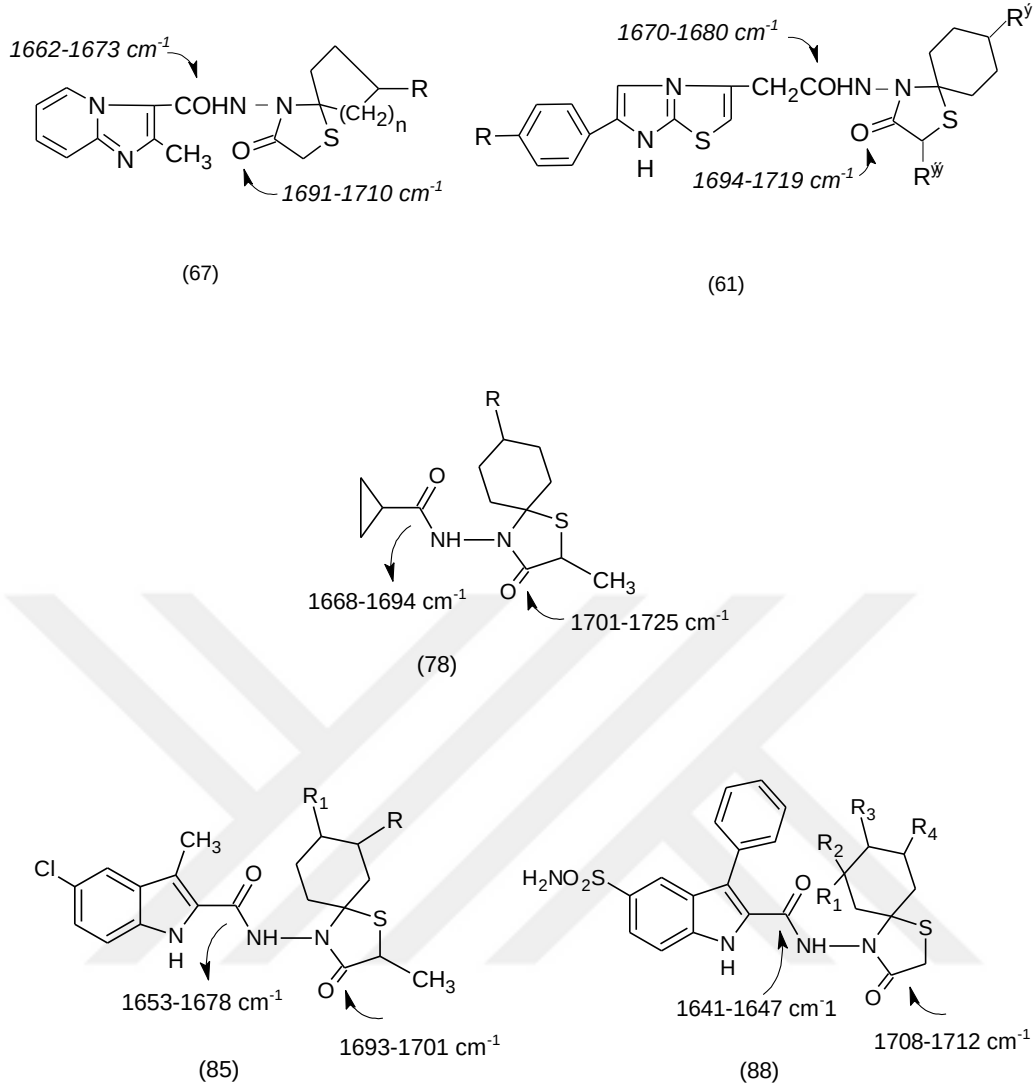
5, 6 ve 8 numaralı bileşiklerin IR spektrumlarında izlenen $3431\text{-}3412\text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki bandlar yapılarıdaki kristal suyunun O-H gerilimleri olarak değerlendirilmiş ve moleküllerin kapalı formüllerini desteklemiştir (Tablo 5-1 ve Tablo 5-3).

1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on sisteminin oluşması ile moleküle yeni katılan 3-okso grubu da, daha önce önerilen hidrojen bağlarına ilaveten amid fonksiyonunun hidrojeni ile yeni moleküller arası veya molekül içi bağlar oluşturabilir.

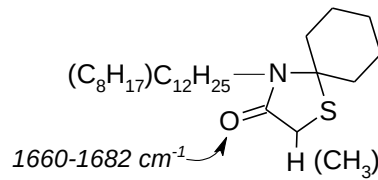


Yeni oluşan 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on sisteminin yapı analizinde IR spektrumlarından edinilecek en önemli veri, spektrumun halka içi C=O grubu için literatürde belirtilen $1690\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde şiddetli bir band içermesidir. **2-9** numaralı bileşiklerde bu band yaklaşık $1685\text{-}1716\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde izlenmektedir (Tablo 5-3). Karalı ve ark. benzer yapılarıdaki halka içi karbonil fonksiyonu için $1725\text{-}1738\text{ cm}^{-1}$ değerlerini vermektedirler (56). Ulusoy (61), Ur ve ark. (66), Kasımoğulları ve Cesur (67) bu gruba ilişkin bandı $1691\text{-}1719\text{ cm}^{-1}$ de; Tanrıver , Zopun ve Özbek- Babuç ise aynı fonksiyona ilişkin gerilimleri $1691\text{-}1725\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde izlediklerini bildirmektedirler (78, 85, 88).





Srivastava ise 2005 yılında yaptığı bir çalışmada bu bandı daha düşük frekansta, 1660-1682 cm^{-1} bölgesinde izlediğini belirtmektedir (68).



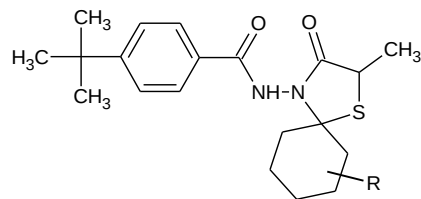
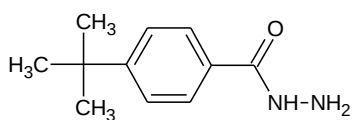
Moleküllerdeki sekonder amid CONH grubuna ait C=O gerilimi, literatür verileriyle uyumlu olarak 1654-1674 cm^{-1} bölgesinde izlenmektedir.

Başlangıç maddesi **1** ve **2-9** numaralı bileşiklerin ortak olarak taşıdıkları 4-*ter*-butilbenzamid yapısından kaynaklanan aromatik C-H gerilme bandları 3012-3076 cm⁻¹ de izlenmektedir (Tablo 5-3).

2852-2964 cm⁻¹ bölgesindeki pikler, 4-*ter*-butil grubu ve spiro[4.5]dekan yapısının CH₂, CH gruplarının ve alifatik sübstitüentlerinin simetrik ve asimetrik C-H gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. 1442-1610 cm⁻¹ aralığındaki bandlar aromatik C=C gerilme bandları, N-H eğilme bandları ve alifatik C-H eğilme bandları (asimetrik) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 5-3).

1-9 numaralı bileşiklerin IR verileri toplu olarak Tablo 5-3' de verilmektedir.





Tablo 5-3: Bileşik 1-9'un IR bulguları

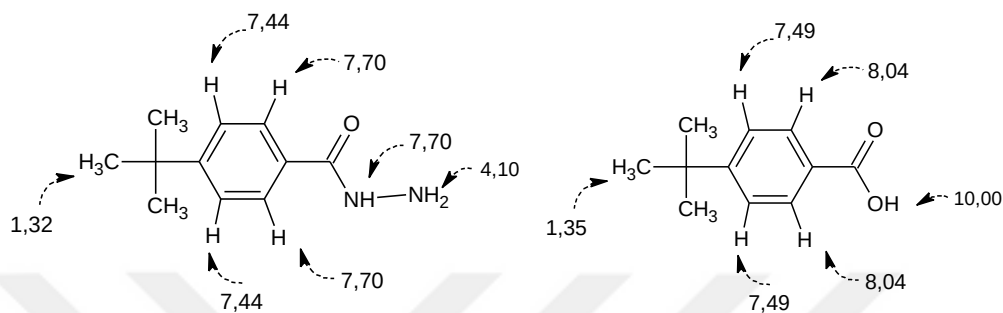
Bileşik	R	O-H*/N-H g.b.	Aromatik C-H g.b.	Alifatik C-H g.b. (asim./sim.)	Tiyazolidinon C=O g.b	Amid C=O g.b.	N-H e.b. C=C g.b. Alifatik C-H e.b. (asim.)
1	-	3324 (NH)	3012, 3053	2960, 2902 2866	-	1625	1560, 1531 1496, 1460
1**	-	3323 (NH)	3055	2961, 2903 2866	-	1628	1561, 1531 1498
2	H	3240 (NH)	3035, 3053	2960, 2941 2920, 2854	1716	1662	1610, 1521 1494, 1442
3	2-CH ₃	3204 (NH)	3053, 3068	2964, 2927 2864	1712	1668	1608, 1519 1498, 1446
4	3-CH ₃	3230 (NH)	3038, 3059	2951, 2926 2887, 2868	1714	1666	1610, 1519 1496, 1446
5	4-CH ₃	3419, 3431 (OH) 3141, 3151 (NH)	3076	2949, 2914 2868, 2850	1685	1660	1610, 1535 1498, 1450
6	4-C ₂ H ₅	3415 (OH) 3145 (NH)	3061, 3076	2954, 2922 2872, 2852	1685	1662	1608, 1531 1496, 1448
7	4-C ₃ H ₇	3261 (NH)	3014, 3057	2954, 2929 2868	1716	1662	1608, 1533 1498, 1448
8	4-C(CH ₃) ₃	3412 (OH) 3151 (NH)	3064	2945, 2924 2904, 2862	1689	1654	1610, 1541 1456, 1442
9	4-C ₆ H ₅	3186, 3219 (NH)	3024, 3057	2962 2931, 2868	1707	1674	1608, 1517 1494, 1444

*Bir mol H₂O ile kristallenen bileşiklerde gözlenen O-H g.b.

**SDBS spektral veri tabanından alınmıştır (120).

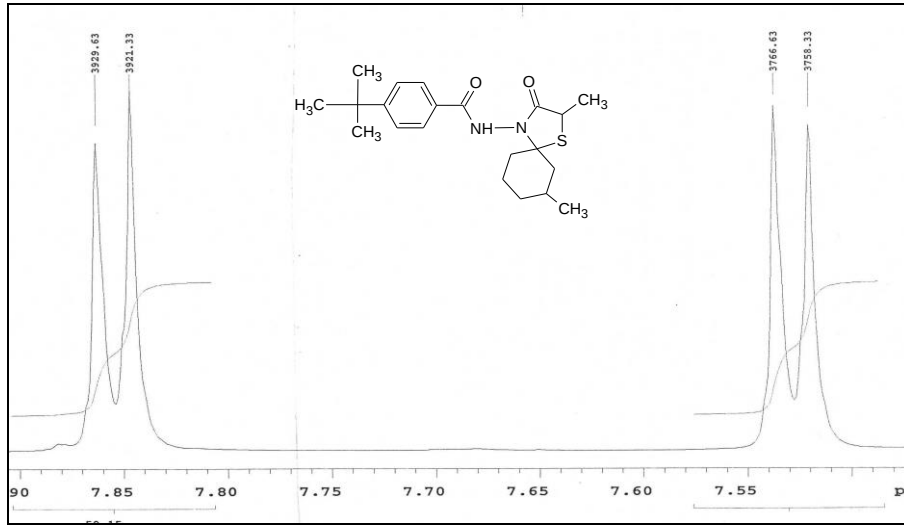
5.1.3. ^1H -NMR Bulguları

Başlangıç maddesi olarak kullanılan 4-*ter*-butilbenzohidrazid'in (1) SDBS spektral veri tabanında yer alan ^1H -NMR spektrum değerlendirmesi aşağıdaki gibidir. Yapı benzerliği nedeniyle aynı veri tabanından alınan 4-*ter*-butilbenzoik asid ^1H -NMR verileri de aşağıda verilmektedir. Spektrumlar CDCl_3 te alınmıştır (120, 122).



1'den türetilen 2-9 bileşiklerinin $\text{DMSO}-d_6$ içinde alınan ^1H -NMR spektrumlarında hidrazidin δ 4,1 ppm de izlenen NH_2 grubuna ait proton izlenmemekte, NH protonu ise çözücü polaritesinin artması ve yeni oluşan halka sisteminin etkisi ile daha aşağı alanda δ 10,30-10,55 ppm aralığında izlenmektedir (Tablo 5-4). 2 numaralı bileşiğe uygulanan D_2O değişimi ile NH protonu olarak yorumlanan δ 10,50 ppm deki pikin kalkması değerlendirmeyi doğrulamaktadır.

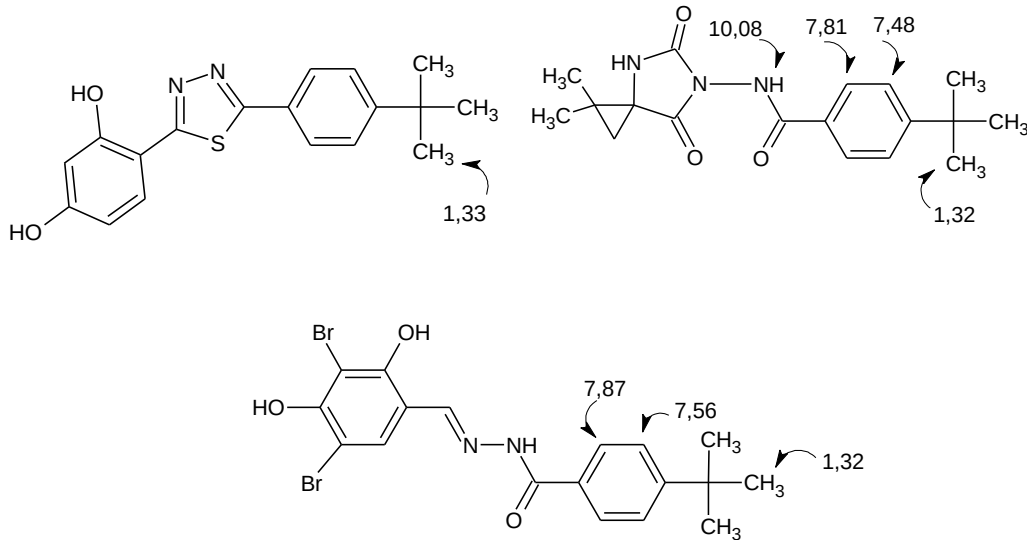
2-9 bileşiklerinde ortak olarak bulunan 4-*ter*-butilbenzamid yapısındaki 4-*ter*-butil grubu δ 1,30-1,31 ppm aralığında integral değeri 9H olan singletler şeklinde; aromatik yapının H2 ve H6 protonları karbonil grubunun elektron çekici etkisi ile δ 7,83-7,89 ppm aralığında integral değeri 2H olan dubletler ve H3 ve H5 protonları δ 7,53-7,55 ppm aralığında integral değeri 2H olan dubletler şeklinde izlenmiştir (Tablo 5-4). Aşağıda 4 numaralı bileşiğin ^1H -NMR spektrumunun aromatik bölgesi örnek olarak verilmektedir. (Şekil 5-1).



Şekil 5-1: 4 numaralı bileşiğin ^1H -NMR spektrumunun aromatik bölgesi

2-9 moleküllerinin 4-*ter*-butilbenzamid artığına ilişkin bu bulgular ilkel madde 1'in verileri ile uyumludur.

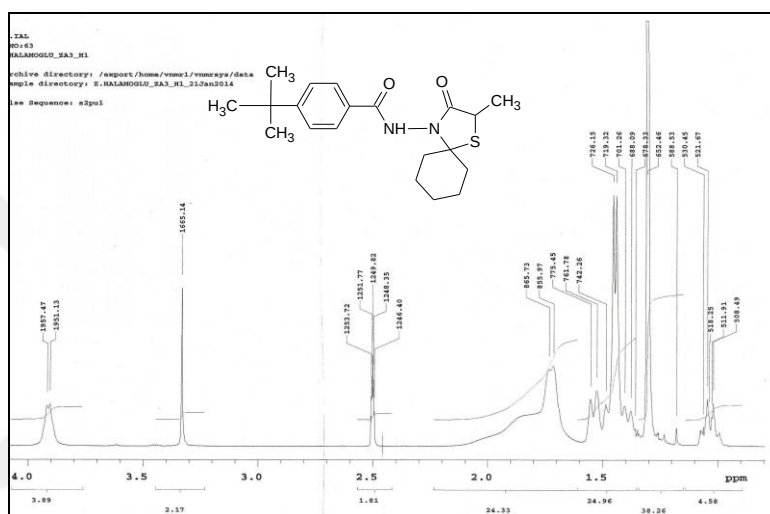
Matysiak ve ark., He ve ark. ve yine He ve ark. 4-*ter*-butilfenil ya da 4-*ter*-butilbenzamid/benzohidrazid artığı taşıyan yapıların DMSO- d_6 içinde aldıkları ^1H -NMR spektrumlarında söz konusu protonlar için aşağıdaki değerleri bildirmektedirler (11-13).



2-9 numaralı bileşiklerdeki 2-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on artığının H2 protonları δ 3,81-3,96 ppm aralığında integral değeri 1H olan dubletler şeklinde gözlenmiştir.

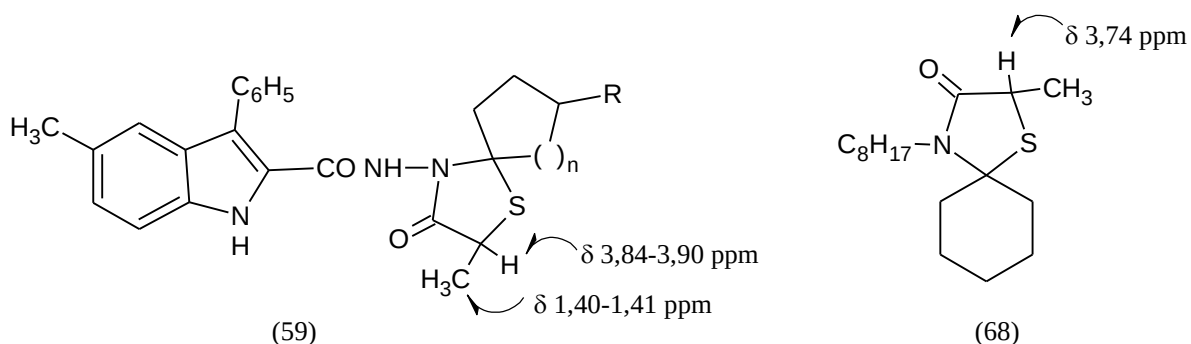
(Tablo 5-5). 2-CH₃ protonları ile bölünerek kuvartet şeklinde izlenmesi gereken bu pik tam bölünememiş ve geniş bir dublet şeklinde izlenmiştir.

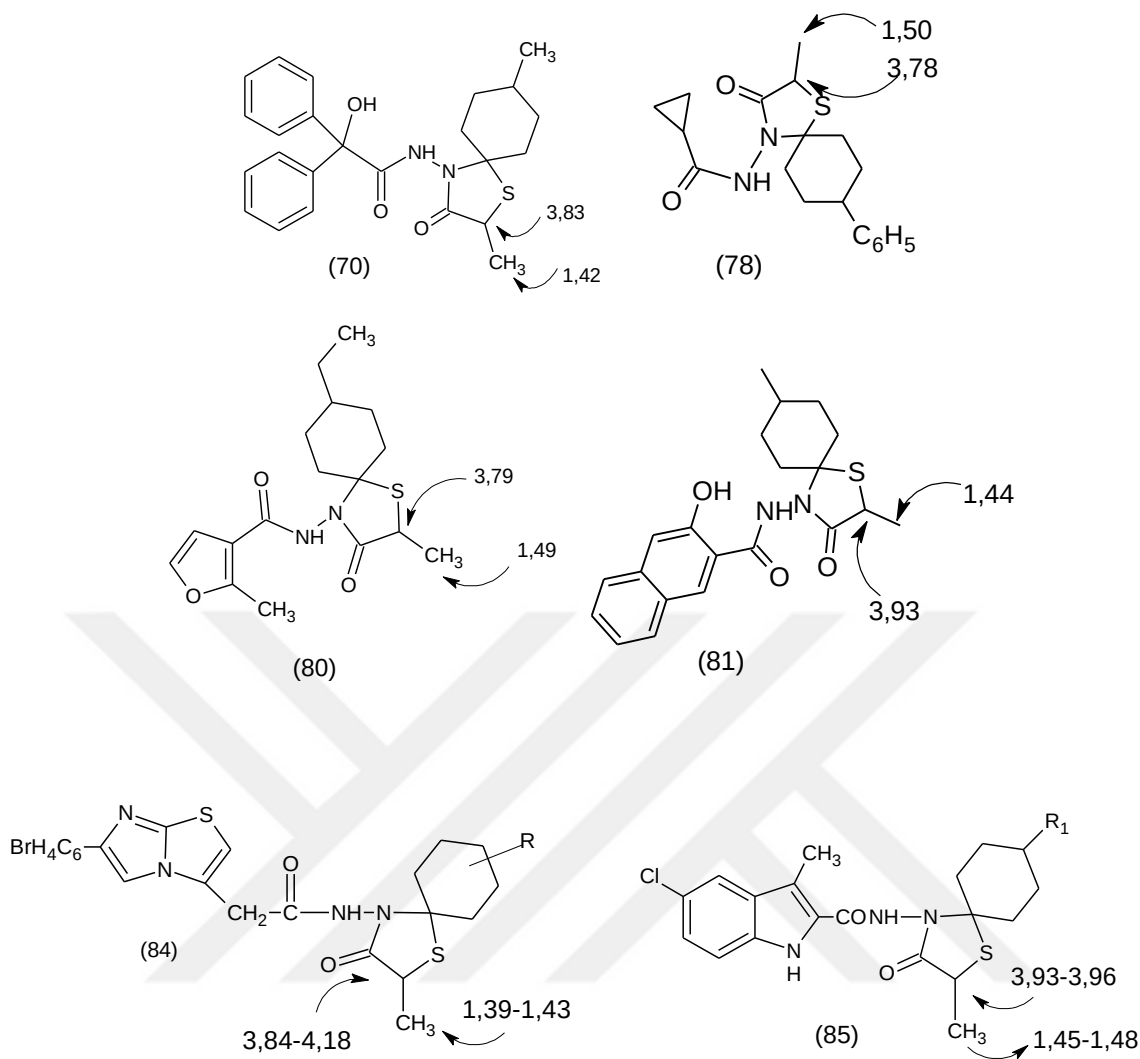
2- konumundaki 2-CH₃ protonları δ 1,43-1,47 ppm aralığında integral değeri 3H olan dubletler şeklinde gözlenmiştir. 2-CH₃ protonu sadece 2 numaralı bileşikte δ 1,43-1,55 ppm aralığında diğer spirodekan protonları ile integral değeri 6H olan multipler şeklinde izlenmiştir (Tablo 5-5 ve Şekil 5-2).



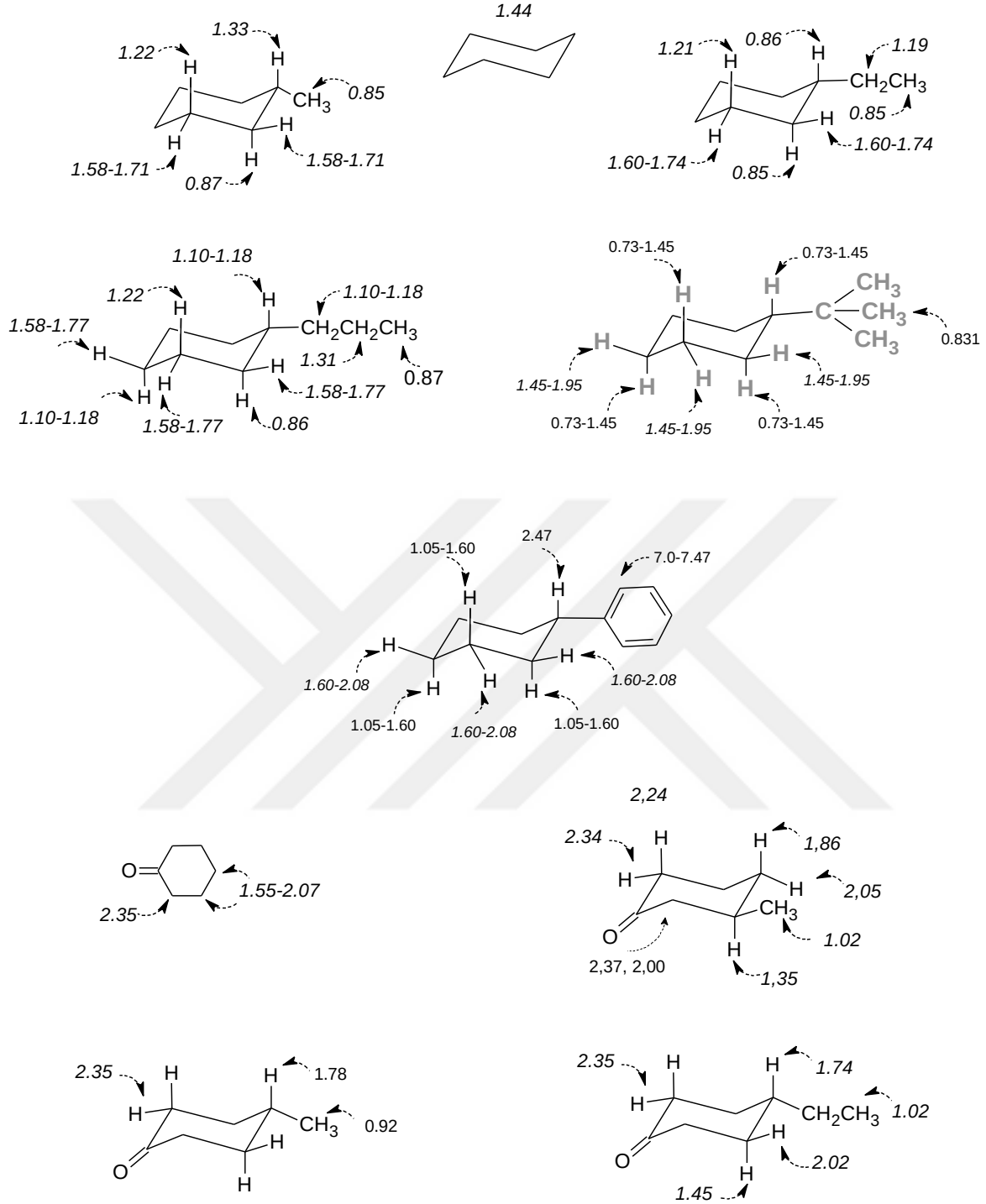
Şekil 5-2: 2 Numaralı bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (δ 0,50-4,00 ppm)

Literatürde 2-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on sisteminin 2-konumundaki H2 ve 2-CH₃ protonları için Öztürk (59) , Srivastava (68), Güzel (70), Tanrıver (78), Tansuyu (80), Taş (81), Gürsoy (84) ve Zopun (85) benzer değerleri vermektedir.





3-5 numaralı bileşiklerin CH_3 grubuna ait hidrojenler δ 0,85-0,96 ppm aralığında singlet veya dublet şeklinde, **6** numaralı bileşiğin CH_3CH_2 grubuna ait metil hidrojenleri δ 0,82 ppm'de triplet şeklinde, metilen protonları ise δ 1,18 ppm'de bozuk kuvartet şeklinde izlenmiştir. **7** numaralı bileşiğin $8\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubuna ait CH_3 protonları δ 0,83 ppm'de triplet şeklinde, $8\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ protonları δ 1,04-1,17 ppm'de spirodekan H6-H10 protonları ile birlikte multiyet olarak ve $8\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ protonları da δ 1,23-1,28 ppm'de multiyet şeklinde izlenmiştir (Tablo 5-5). **8** numaralı bileşiğin $8\text{-C}(\text{CH}_3)_3$ grubuna ait protonlar δ 0,81 ppm'de singlet olarak, **9** numaralı bileşiğin $8\text{-C}_6\text{H}_5$ grubuna ait protonlar δ 7,18 ppm'de triplet (1H), δ 7,19 ppm'de dublet (2H) ve δ 7,27 ppm'de triplet (2H) olarak izlenmiştir (Tablo 5-5). **9** numaralı bileşiğin ^1H -NMR spektrumunun aromatik bölgesi Şekil 5-3'de verilmektedir.



Sikloheksan halkası taşıyan bileşiklerde sikloheksanın karbon-karbon tek bağlarının oluşturduğu bağ anizotropisi nedeniyle sikloheksana ait aynı karbon üzerindeki protonlar ekvatoryal (e) veya aksiyal (a) yerleşimleri nedeniyle ayrı ayrı rezonansa gelebilirler. Ekvatoryal protonlar daha aşağı alanda olmak üzere, pikler arasında $\sim \delta$ 0,5 ppm'lik bir fark

gözlenmektedir. Bu fark ekvatoryal protonların karbon-karbon bağlarının oluşturduğu antiperdeleme sahasında bulunmasından dolayı oluşmaktadır (125).

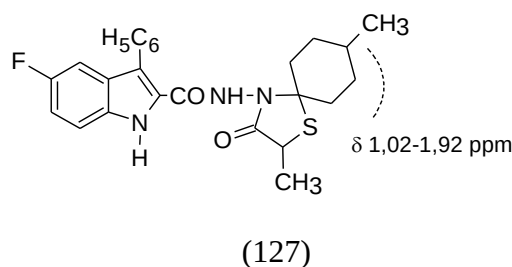
Literatürdeki sikloheksilamin ve sikloheksantiyol'e ait örneklerle bakıldığında, spirodekan sistemindeki H6 ve H10 protonlarının H6-H10 proton rezonansları arasında en yüksek rezonans değerine sahip olacağı söylenebilir (126) .

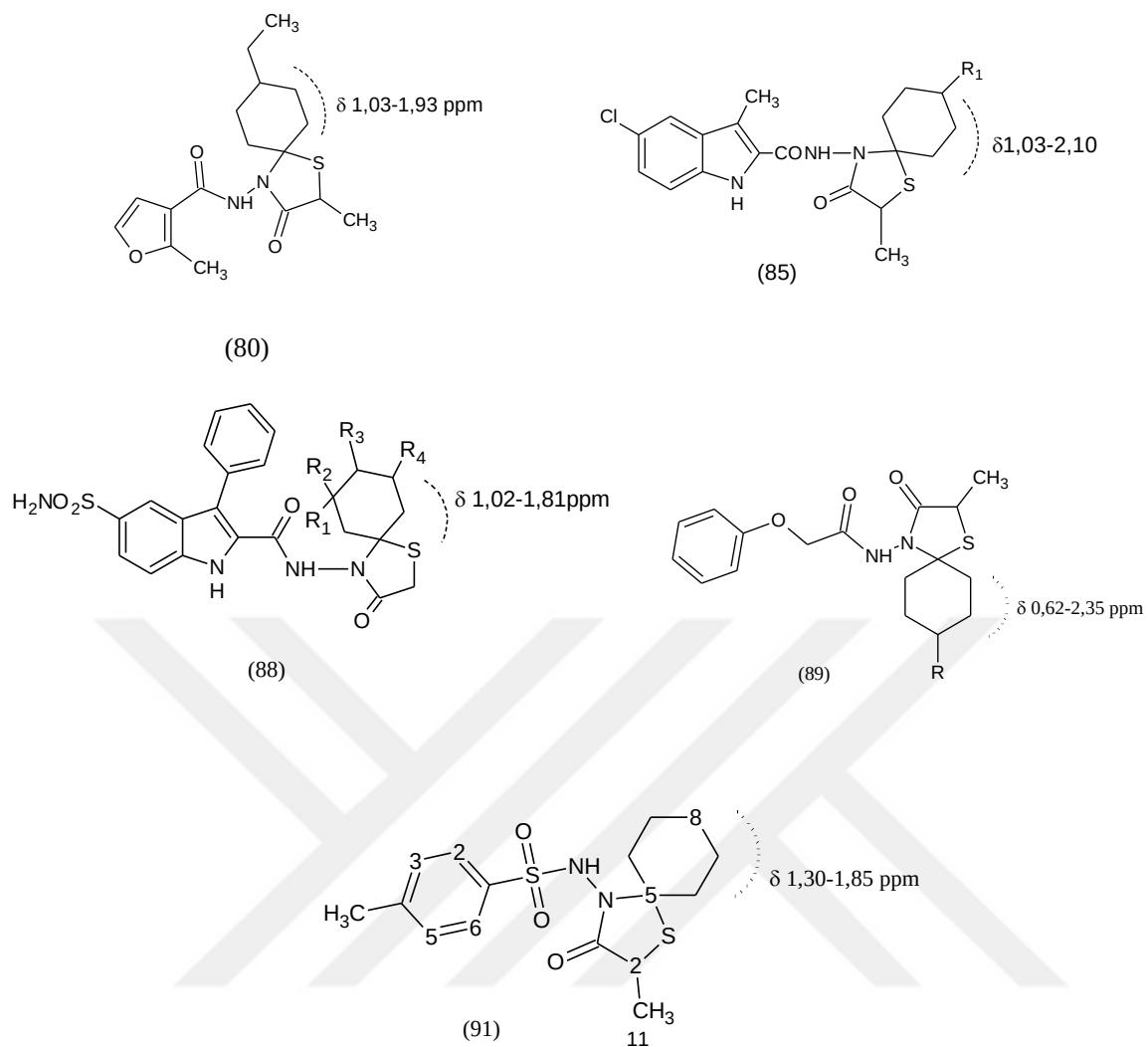


Söz konusu protonlar **2-9** numaralı bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarında δ 0,74-2,15 ppm aralığında, halkada yer alan süstitüentlere ait hidrojenlerle birlikte multipletler halinde izlenmişlerdir.

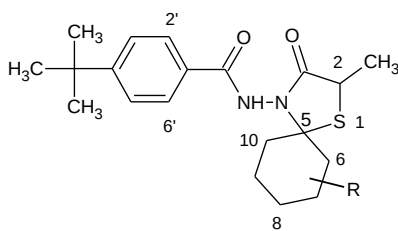
Spirodekan sisteminin 6-10 konumundaki protonlardan sadece **2** ve **4** numaralı bileşiklerde 8-konumundaki aksiyal protonlar ayrı olarak değerlendirilmiş, diğer protonlar gruplar halinde toplu olarak verilmiştir. Daha önce verilen literatür bilgileri ışığında 6 ve 10 konumundaki ekvatoryal yerleşmiş protonların en yüksek ppm değerlerinde gözlenecekleri söylenebilir.

Yapısında 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan sistemi taşıyan benzer bileşiklerin elde edildiği bazı çalışmalar incelendiğinde DMSO-d₆ veya CDCl₃ içinde alınan spektrumlarda siklohekzan artığı üzerindeki protonların δ 0,62-2,35 ppm aralığında izlendiği bildirilmektedir (80, 85, 88, 89, 91, 127). Cihan, Tansuyu, Zopun, Özbek-Babuç, Apaydın ve Acar benzer protonlar için aşağıdaki değerleri vermektedirler.





2-9 bileşiklerine ait ^1H -NMR verileri toplu olarak Tablo 5-4 ve Tablo 5-5’de verilmektedir.



Tablo 5-4: 2-9 Bileşiklerinin ^1H -NMR verileri

Bileşik	R	4'-C(CH ₃) ₃	H3'/H5'	H2'/H6'	NH
2	H	1,30 (9H,s)	7,53 (2H, d, J=8,3 Hz)	7,86 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,50 (1H, s)
3	2-CH ₃	1,30 (9H, s)	7,53 (2H, d, J=8,3 Hz)	7,83 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,30 (1H, s)
4	3-CH ₃	1,30 (9H, s)	7,53 (2H, d, J=8,3 Hz)	7,85 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,45 (1H, s)
5	4-CH ₃	1,30 (9H, s)	7,53 (2H, d, J=8,3 Hz)	7,85 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,49 (1H, s)
6	4-C ₂ H ₅	1,30 (9H, s)	7,53 (2H, d, J=8,3 Hz)	7,85 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,49 (1H, s)
7	4-C ₃ H ₇	1,30 (9H, s)	7,53 (2H, d, J=8,3 Hz)	7,86 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,49 (1H, s)
8	4-C(CH ₃) ₃	1,30 (9H, s)	7,53 (2H, d, J=8,3 Hz)	7,85 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,50 (1H, s)
9	4-C ₆ H ₅	1,31 (9H, s)	7,55 (2H, d, J=8,3 Hz)	7,89 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,55 (1H, s)

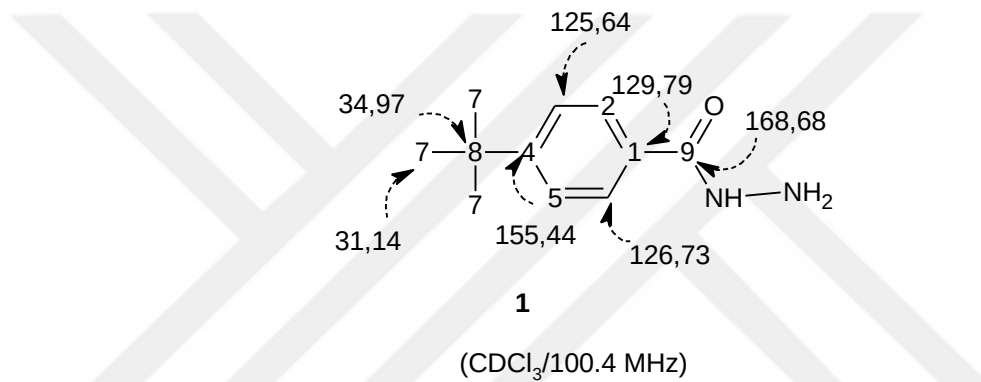
Tablo 5-5: 2-9 Bileşiklerinin ¹H-NMR verileri

Bileşik	R	H6-H10 ve R	2-CH ₃	H2
2	H	1,03 (1H, dd, J=9,8;6,3 Hz, H8a) 1,43-1,55 (6H, m, 2-CH ₃ -sp. ile birlikte) 1,71-2,05 (6H, m)	1,43-1,55 (6H, m, H6-H10-sp. ile birlikte)	3,91 (1H, d, J=6,3 Hz)
3	2-CH ₃	0,96 (3H, s, 6-CH ₃) 1,11-1,18 (2H, m) 1,51-1,69 (4H, m) 1,83-1,95 (3H, m)	1,42 (3H, d, J=6,8 Hz)	3,81 (1H, d, J=6,8 Hz)
4	3-CH ₃	0,74 (1H, d, J=11 Hz, H8a) 0,87 (3H, s, 7-CH ₃) 1,49-1,80 (8H, m)	1,43 (3H, d, J=6,9 Hz)	3,90 (1H, d, J=6,8 Hz)
5	4-CH ₃	0,85 (3H, d, J=5,9 Hz, 8-CH ₃) 1,09-1,27 (3H, m) 1,67-2,05 (6H, m)	1,44 (3H, d, J=6,8 Hz)	3,91 (1H, d, J=6,3 Hz)
6	4-C ₂ H ₅	0,82 (3H, t, J=7,8 Hz, 8-CH ₂ CH ₃) 1,05-1,11 (3H, m) 1,18 (2H, q, J=7,4 Hz, 8-CH ₂ CH ₃) 1,67-2,01 (6H, m)	1,44 (3H, d, J=6,8 Hz)	3,91 (1H, d, J=6,3 Hz)
7	4-C ₃ H ₇	0,83 (3H, t, J=7,32 Hz, 8-CH ₂ CH ₂ CH ₃) 1,04-1,17 (5H, m, 8-CH ₂ CH ₂ CH ₃ ve H6-10) 1,23-1,28 (2H, m, 8-CH ₂ CH ₂ CH ₃) 1,73-2,15 (6H, m)	1,44 (3H, d, J=6,8 Hz)	3,91 (1H, d, J=6,4 Hz)
8	4'-C(CH ₃) ₃	0,81 (9H, s, 8-C(CH ₃) ₃) 0,83-0,93 (1H, m) 1,17-1,26 (2H, m) 1,73-2,00 (6H, m)	1,44 (3H, d, J=6,8 Hz)	3,91 (1H, d, J=5,9 Hz)
9	4-C ₆ H ₅	1,60-2,10 (9H, m) 7,18 (1H, t, J=7,3 Hz, 8-C ₆ H ₅ -H4) 7,19 (2H, d, J=7,3 Hz, 8-C ₆ H ₅ -H2, H6) 7,27 (2H, t, J=7,3 Hz, 8-C ₆ H ₅ -H3, H5)	1,47 (3H, d, J=6,9 Hz)	3,96 (1H, d, J=6,8 Hz)

5.1.4. ^{13}C -NMR (APT) ve HSQC Bulguları

2-9 numaralı bileşiklere ait ^1H -NMR bulgularını desteklemek ve moleküllerdeki karbonların kimyasal kaymalarını belirlemek için prototip olarak seçilen **2** numaralı bileşiğe ^{13}C -APT (Attached Proton Test) ve **7** numaralı bileşiğe ^1H - ^{13}C tek bağ ilişkilerini gösteren HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) deneyleri uygulanmıştır.

Başlangıç maddesi olarak kullanılan ve **2-9** moleküllerinde 4-*ter*-butilbenzamid parçası olarak yer alan 4-*ter*-butilbenzohidrazid in (**1**) karbonlarına ilişkin değerlendirme SDBS veri tabanında aşağıdaki şekilde verilmektedir (120).



Teorik hesaplama ile de gözlenen rezonanslara çok yakın değerler bulunmaktadır (Tablo 5.6) (128).

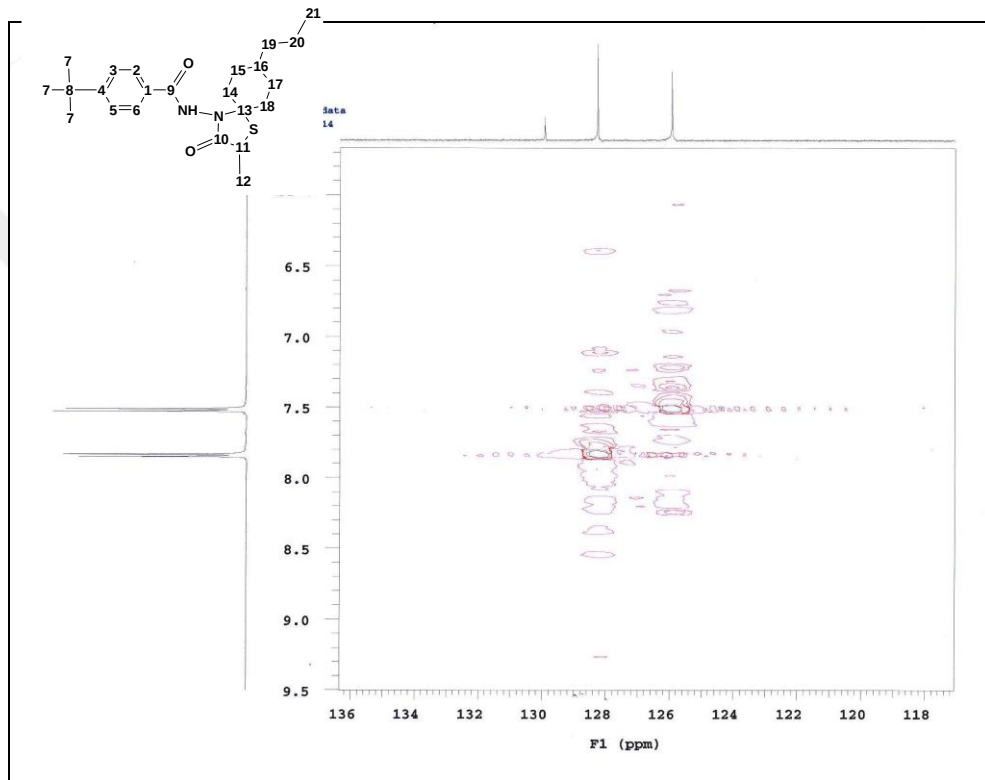
Tablo 5-6: 4-*ter*-Butilbenzamid yapısının aromatik protonlarının teorik ^{13}C -NMR verileri

	C1 δ 128,5 ppm	C2 δ 128,5 ppm	C3 δ 128,5 ppm	C4 δ 128,5 ppm
CONH₂	5 (<i>ipso</i>)	-1,2 (<i>o</i>)	0,0 (<i>m</i>)	3,4 (<i>p</i>)
C(CH₃)₃	-3,1 (<i>p</i>)	-0,4 (<i>m</i>)	-3,4 (<i>o</i>)	22,2 (<i>ipso</i>)
	δ 130,4 ppm	δ 126,9 ppm	δ 125,1 ppm	δ 154,1 ppm

2 Numaralı bileşiğin APT ve **7** Numaralı bileşiğin HSQC spektrumlarında moleküllerde ortak olarak bulunan 4-*ter*-butilbenzamid artığına ilişkin benzer değerler izlenmiştir (Tablo 5-7, Tablo 5-8).

Anlatım kolaylığı açısından moleküldeki tüm karbonlar isimlendirmeden bağımsız olarak numaralandırılmıştır.

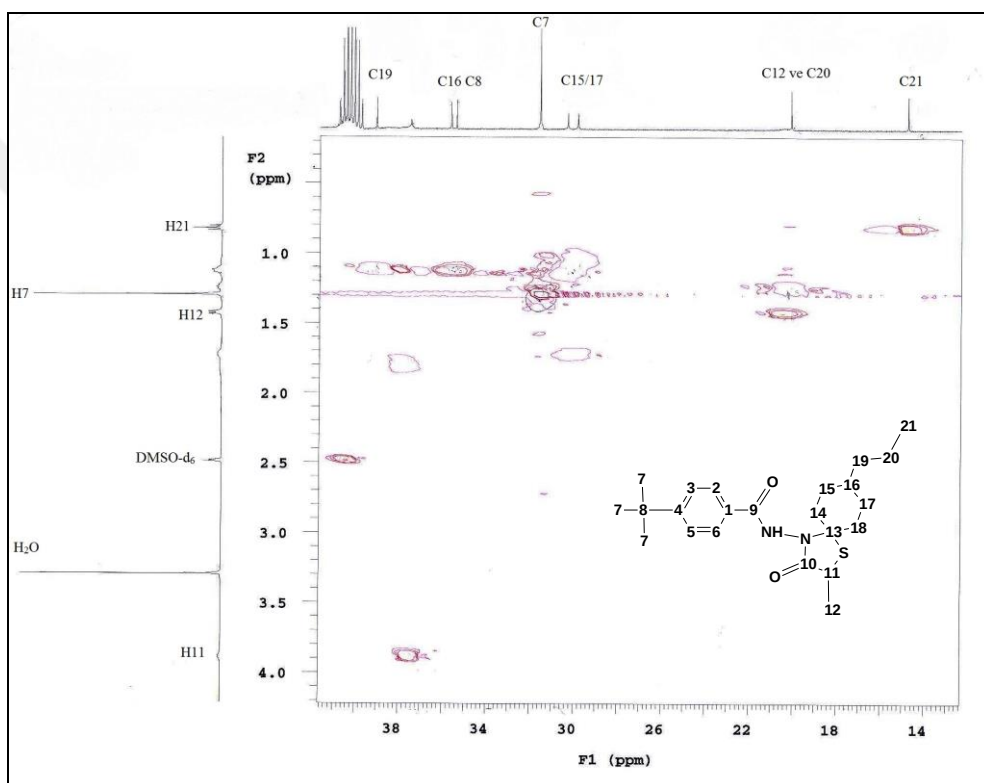
7 numaralı bileşiğin HSQC spektrumunun aromatik bölgesinde izlenen çapraz pikler H2/H6 ve H3/H5 protonları ile C2/C6 ve C3/C5 karbonlarının ilişkisini doğrulamaktadır. Hidrojen ilişkisi göstermeyen δ 129,94 ppm'deki pik C1 rezonansı olarak değerlendirilmiştir (Şekil 5-4 ve Tablo 5-7).



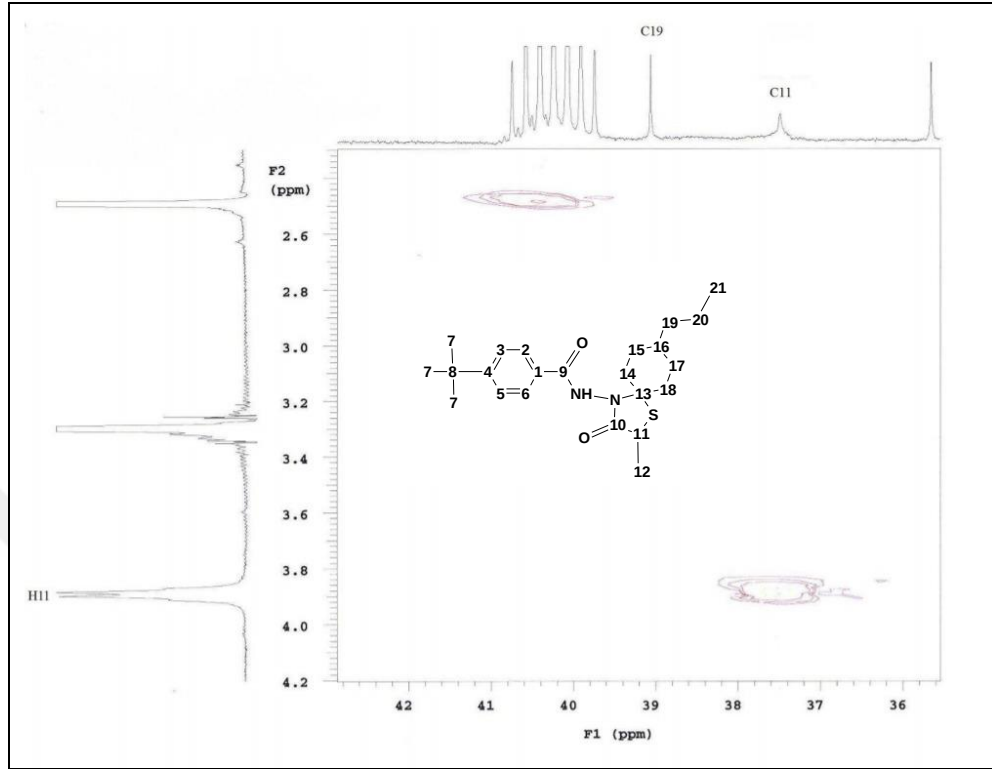
Şekil 5-4: 7 Numaralı bileşiğin HSQC spektrumunun aromatik bölgesi

2 ve 7 numaralı bileşiklerdeki C9 amid karbonili δ 166,47 ppm'de, moleküle yeni katılan laktam karbonili C10, δ 171,00 ve 171,03 ppm'de rezonansa gelmiştir. C11 karbonu δ 37,43 ve 37,51 ppm'de gözlenmiş; 7 numaralı bileşiğin HSQC spektrumunda söz konusu karbonun üzerindeki protonun δ 3,91 ppm'deki rezonansı ile çapraz pik vermiştir. C12 δ 20,14 ppm'de yine 7 numaralı bileşiğin HSQC spektrumunda aynı grubun (2-CH₃-sp.) δ 1,44 ppm'deki proton rezonansı ile çapraz pik vererek izlenmiştir. 2 numaralı bileşikte ise C12'nin beklendiği bölgede δ 20,00 ppm civarında çok yaygın negatif bir pik izlenmiş ancak cihaz piki değerlendirmemiştir.

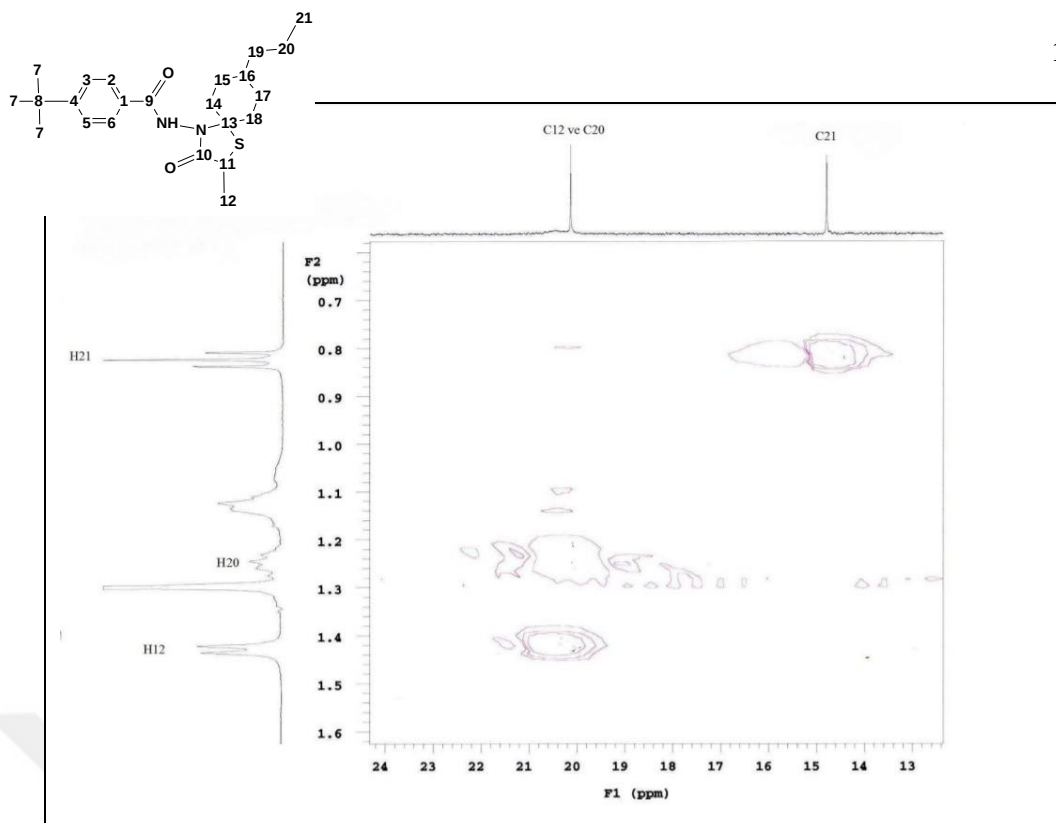
7 numaralı bileşiğin HSQC spektrumunun sözü edilen bölgesi Şekil 5-5'de ve genişletilmiş bölgeleri Şekil 5-6, 5-7 ve 5-8'de verilmektedir. 2 ve 7 molekülünde C10 olarak işaretlenmiş karbonlar için Zopun $\delta 171,00-171,03$ ppm, Apaydın $\delta 171,00-171,03$ ppm, Başoğlu $\delta 171,00-171,03$ ppm ve Acar $\delta 171,00-171,03$ ppm değerlerini vermektedir (85, 89-91).



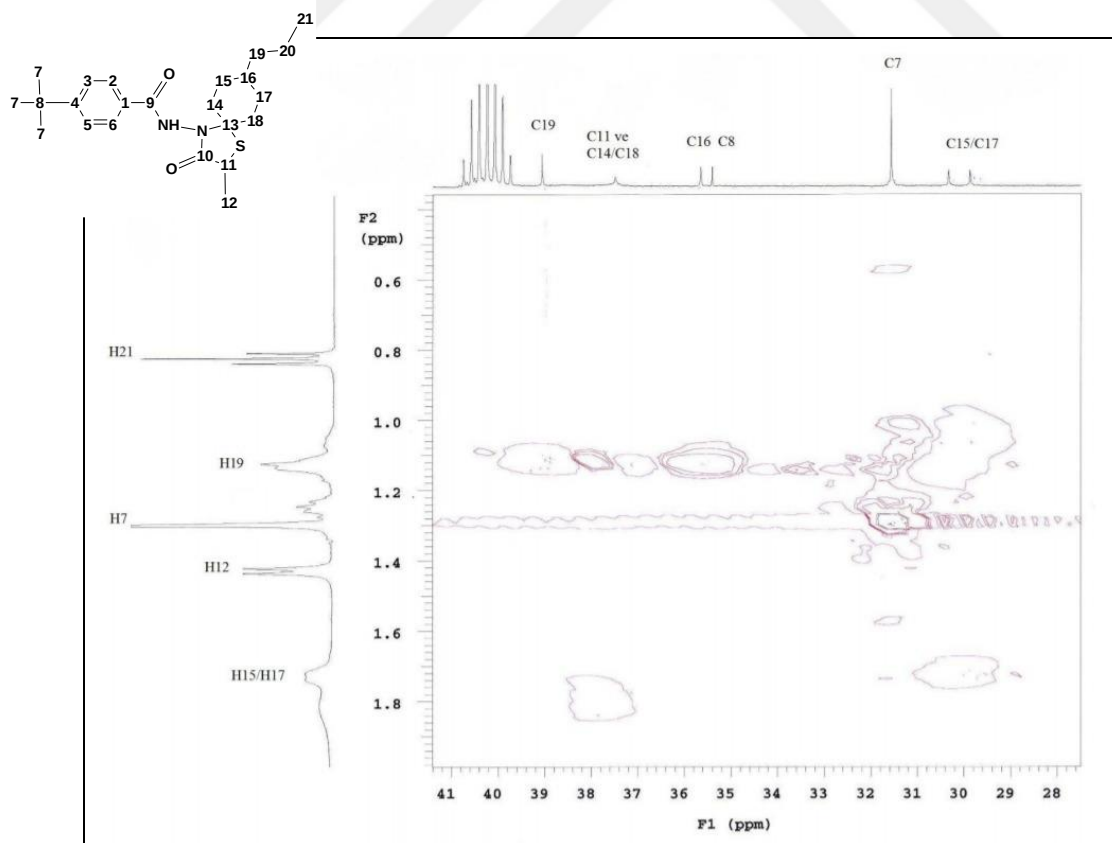
Şekil 5-5: 7 numaralı bileşiğin HSQC spektrumunun $\delta 14-41$ ppm bölgesi



Şekil 5-6: 7 Numaralı bileşiğin HSQC spektrumunun δ 36-42 ppm bölgesi



Şekil 5-7: 7 Numaralı bileşiğin HSQC spektrumunun δ 13–24 ppm bölgesi

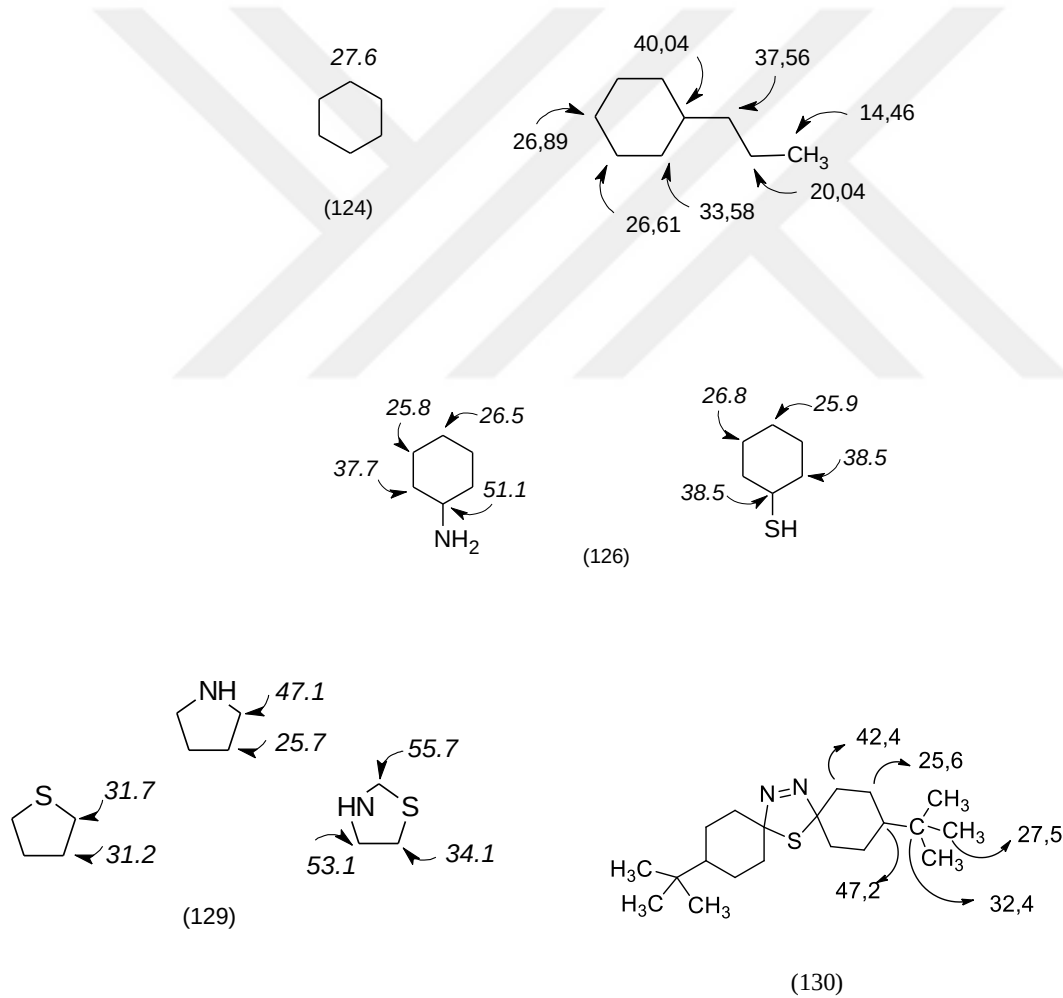


Şekil 5-8: 7 Numaralı bileşiğin HSQC spektrumunun δ 28–41 ppm bölgesi

Şekil 5-5'teki çapraz pikler yardımı ile ayrıca C19-H19 ilişkisi (δ 39,07 ve δ 1,04-1,17 ppm), C11-H11 ilişkisi (δ 37,43 ve δ 3,91 ppm), C7-H7 ilişkisi de (δ 31,57 ppm ve δ 1,30 ppm) izlenebilmektedir.

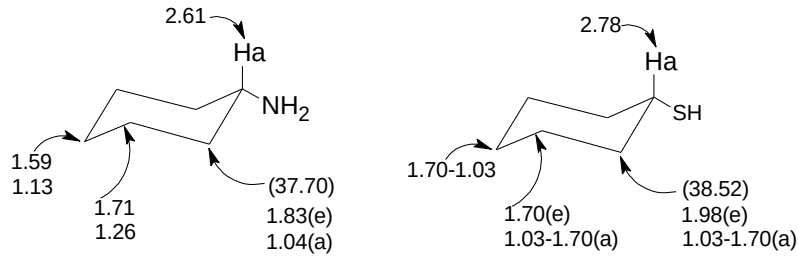
δ 20,14 ppm'de C12 ve C20 olarak değerlendirilen rezonansın δ 1,44 ppm'de H12 ve δ 1,23-1,28 ppm'de H20 ile ilişkisi ve son olarak δ 14,79 ppm'de C21 olarak değerlendirilen pikin δ 0,83 ppm'deki H21 ile ilişkisi görülmektedir.

2 ve 7 numaralı bileşiklerin spirodekan sisteminde diğer karbon rezonanslarının değerlendirilebilmesi için literatürdeki bazı alifatik, alisiklik ve heterosiklik yapıların CH ve CH₂ rezonans verileri incelenmiştir (124, 126, 129, 130).

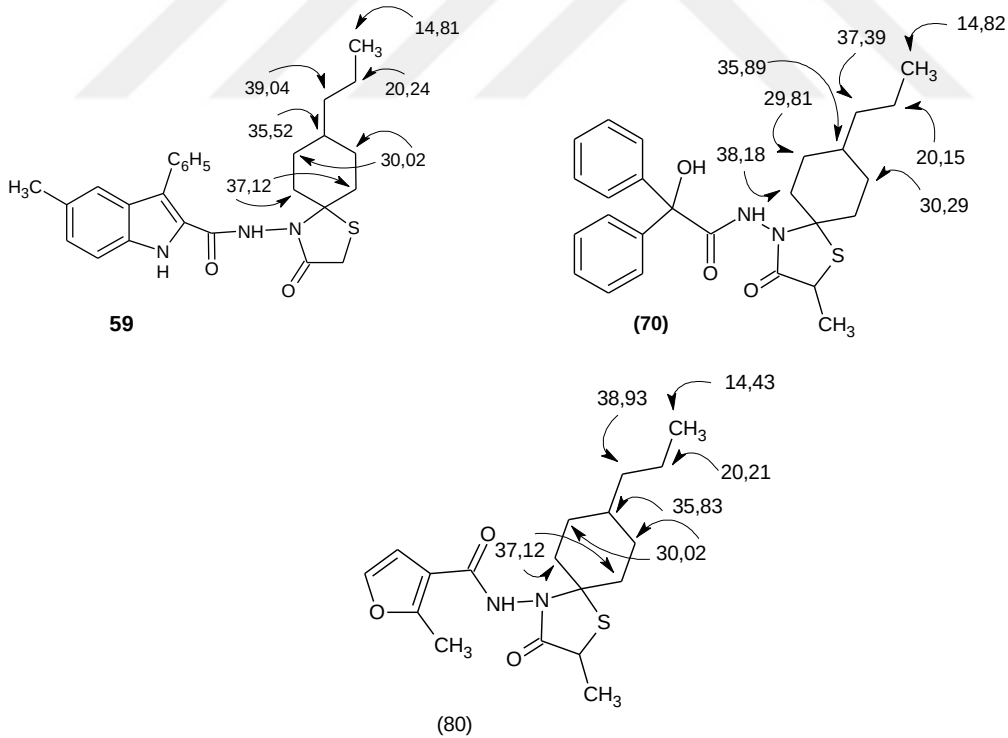


NCH₂ pirolidinde δ 47,1 ppm'de SCH₂ grubu tiyolanda δ 31,7 ppm'de 1,3-tiyazolidinde δ 34,1 ppm de izlenmektedir (129).

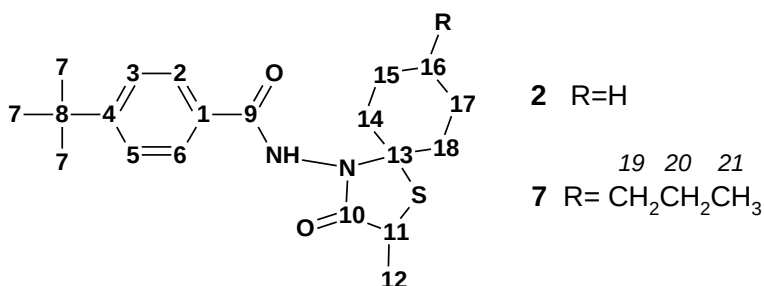
Daha önce verilen sikloheksilamin ve sikloheksantiyol örneklerinden görüleceği gibi spirodekan C6-C10 karbonları arasında en yüksek ppm değerinde izlenmesi beklenen C6 ve C10 karbonlarıdır (δ 37.70 ve δ 38.50 ppm). Formüllerde bu konumlardaki aksiyal ve ekvatoryal protonlara ilişkin değerlerde verilmektedir.



Spiro dekan artığına propil grubu içeren yapılarda Öztürk, Güzel ve Tansuyu aşağıdaki karbon rezonanslarını izlediklerini bildirmektedirler (59, 70, 80)



δ 71,72-71,83 ppm'de izlenen rezonanslar moleküllerdeki spirokarbon C13'e ait rezonanslar olarak değerlendirilmiştir.



Tablo 5-7: Bileşik 2 ve 7 nin ¹³C- NMR Bulguları (δ ppm)

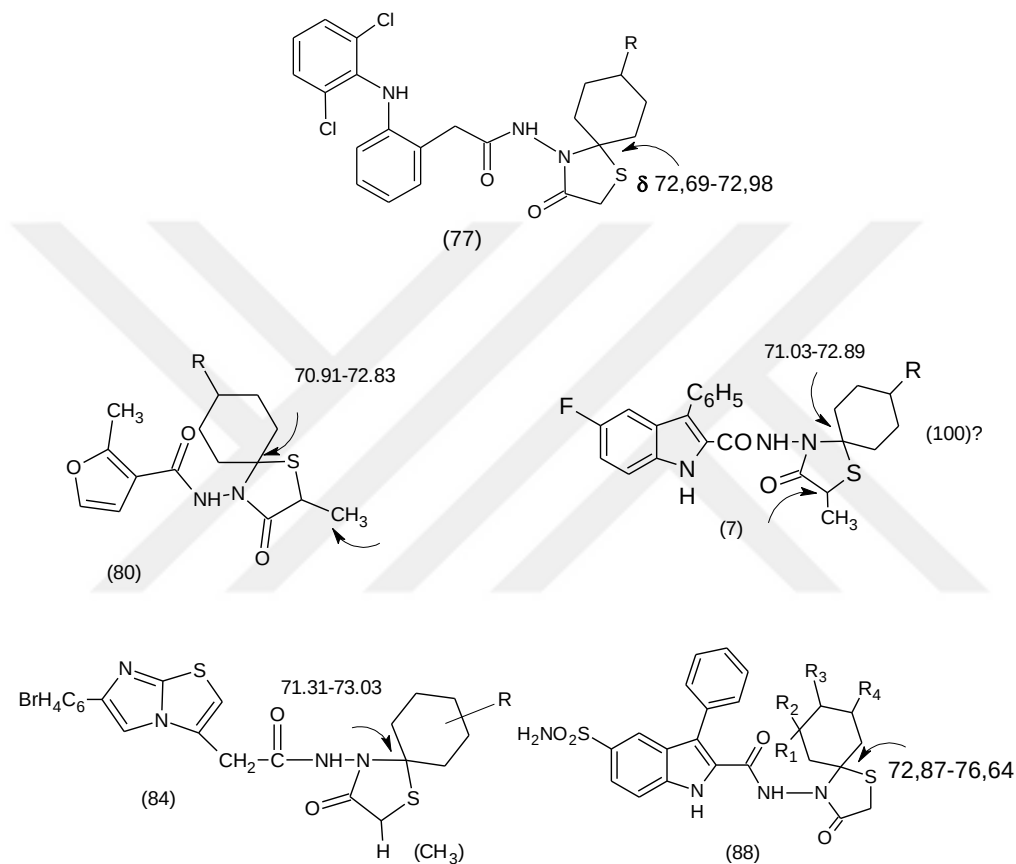
Bileşik	R	C1	C2/C6	C3/C5	C4	C7	C8	C9	C10	C11	C12
2 (APT)	H	129,92	128,38	125,97	155,83	31,58	35,40	166,47	171,00	37,51	-
7 (HSQC)	C ₃ H ₇	129,94	128,38	125,95	155,83	31,57	35,42	166,47	171,03	37,43 **	20,14

Tablo 5-8: Bileşik 2 ve 7 nin ¹³C- NMR Bulguları (δ ppm)

Bileşik	R	C13	C14	C18	C15	C16	C17	C19	C20	C21
2 (APT)	H	71,72	39,74	39,74	23,47 *	24,66 *	23,92 *	-	-	-
7 (HSQC)	C ₃ H ₇	71,86	37,34 **	37,34 **	29,88 ***	35,66	30,33 ***	39,07	20,14	14,79

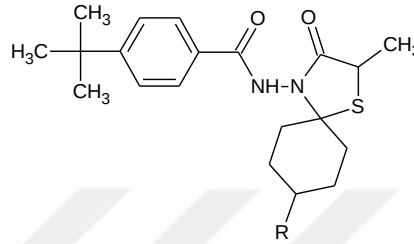
*, **, ***: Karşılıklı değişebilir değerler

3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan artığı taşıyan bileşiklerde spiro karbon atomunu Karalı ve ark. δ 70.69-72.01 ppm, Ulusoy δ 70.59-71.91 ppm, Nassozi δ 72.69-72.98 ppm, Tansuyu δ 70.91-72.83, Cihan-Üstündağ δ 71.03-72.89 ppm Gürsoy δ 71,31-73,03 ppm' de Özbek-Babuç δ 72,87-76,64 ppm' de izlediklerini bildirmektedirler (7, 77, 80, 84, 88).



5.1.5. Kütle Verileri

2-9 numaralı bileşiklerden örnek olarak seçilen **5** ve **8** bileşiklerinin pozitif iyonizasyon uygulanarak ESI yöntemiyle kaydedilen kütle spektrumlarında %100 bağlı bollulukla izlenen $[M+H]^+$ yapısındaki moleküler iyonlar moleküllerin kapalı formüllerini teyit etmiştir (Tablo 5-8).

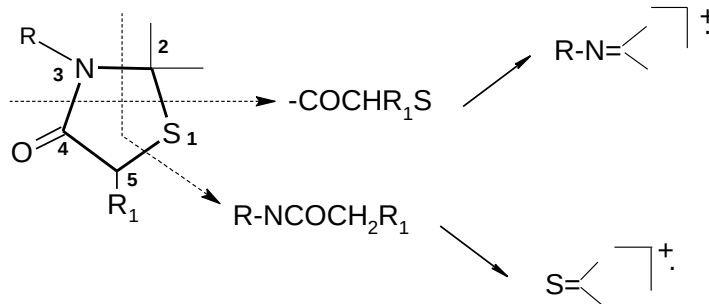


Tablo 5-9: 5 ve 8 bileşiklerinin kütle bulguları

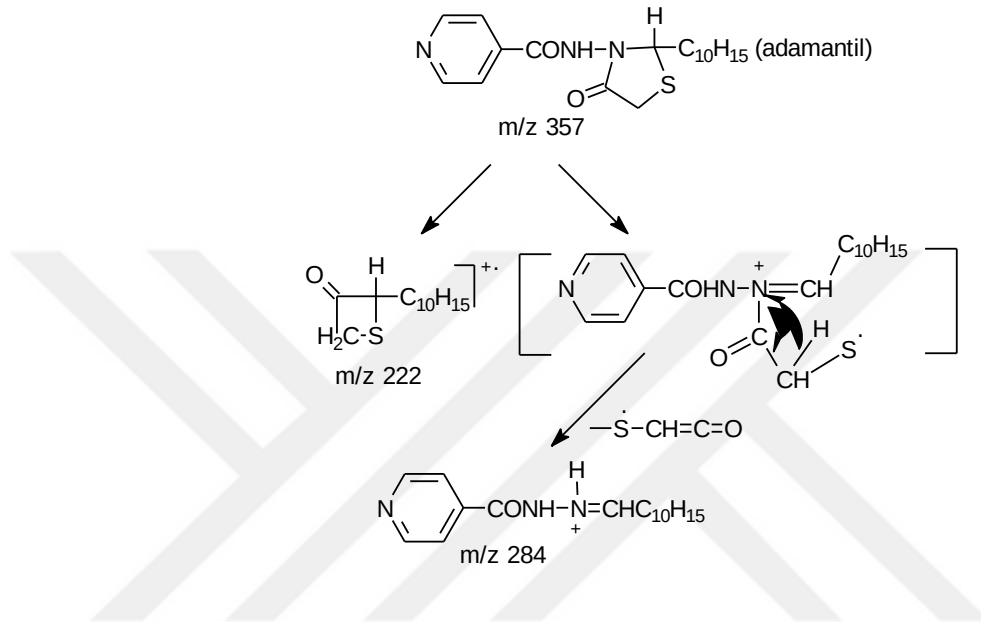
Bileşik	R	Molekül Ağırlığı* (g/mol)	$[M+H]^+$ m/z (%)	$[(MH^+-88)]^+$ m/z (%)
5	4-CH ₃	374,20	374,90 (100)	287,10 (0.74)
8	4-C(CH ₃) ₃	416,25	417,20 (100)	329,10 (1.68)

* Monoizotopik M.A.

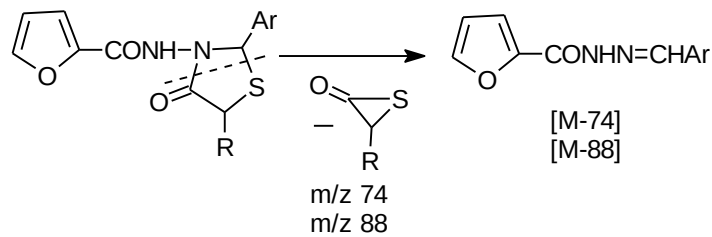
2-Süstitüe-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiklerde temel parçalanma ürünleri 1,2 ve 3,4 veya 2,3 ve 5,1 bağlarının kırılması neticesinde oluşur.



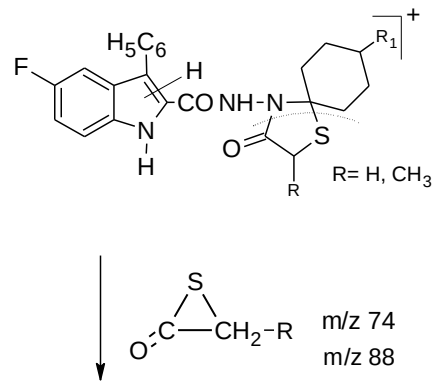
Fenech ve ark. aşağıdaki 4-tiyazolidinon bileşiklerinin Elektron Impact (EI) yöntemi ile alınmış kütle spektrumlarında moleküler iyon piki izlemediklerini, temel pik olan m/z 236'nın N-N bağı kırılması sonucu meydana geldiğini ve tiyazolidinon halka sisteminin $-SCH=C=O$ (m/z 73) parçasını kaybederek parçalandığını bildirmektedirler (131).



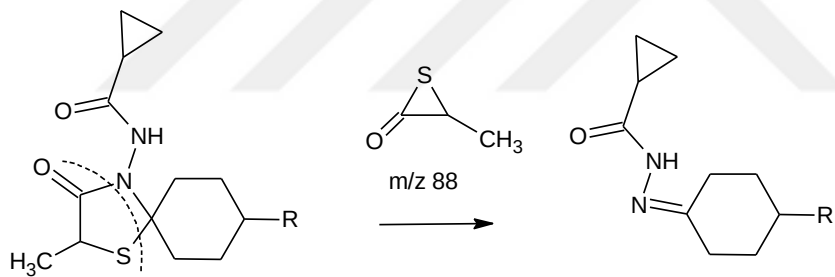
Çapan ve ark. da furan-2-karboksamid sistemi taşıyan 4-tiyazolidinon türevlerinin kütle spektrumlarında karşılaştıkları $[M-74]/[M-88]$ parçalarının şu şekilde oluştuğunu bildirmektedirler (132):



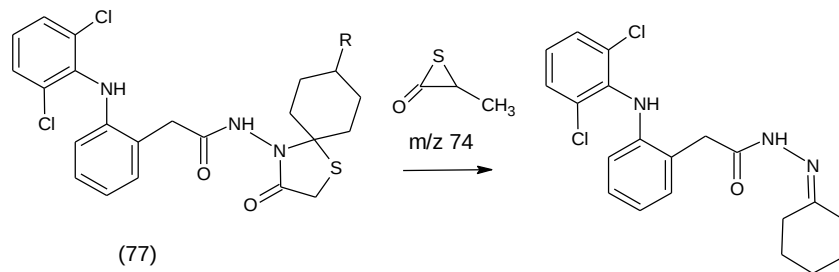
Cihan kütle spektrumları APCI (+) yöntemi ile kaydedilmiş aşağıdaki yapıların, m/z 74 veya m/z 88 parçaları kaybederek ilkel maddeleri olan hidrazon bileşiklerine parçalandığını bildirmektedir (127).



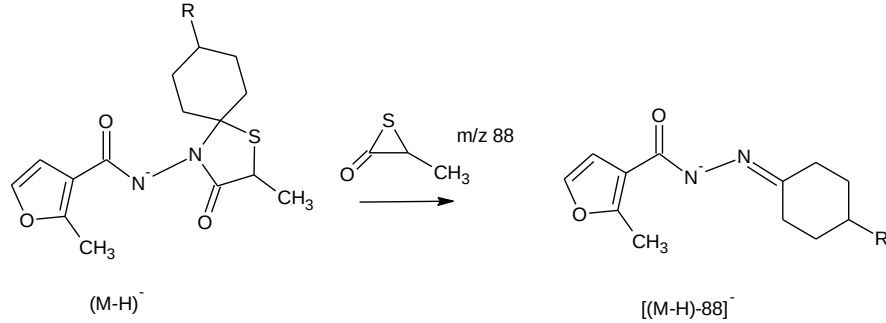
Tanriver de aşağıda genel formülü verilen yapıların m/z 88 parçasını attığını bildirmektedir (78).



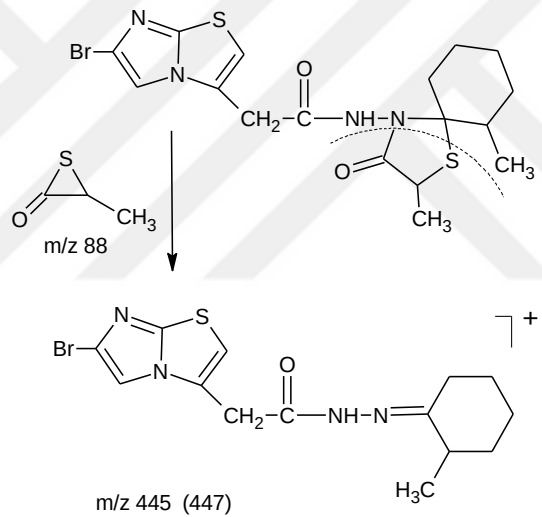
Nassozi aşağıda verilen diklofenak türevi moleküllerin Elektrosprey İyonizasyon (ESI) negative iyonizasyon şartlarında m/z 74 parçasını kaybettiğini söylemektedir (77)



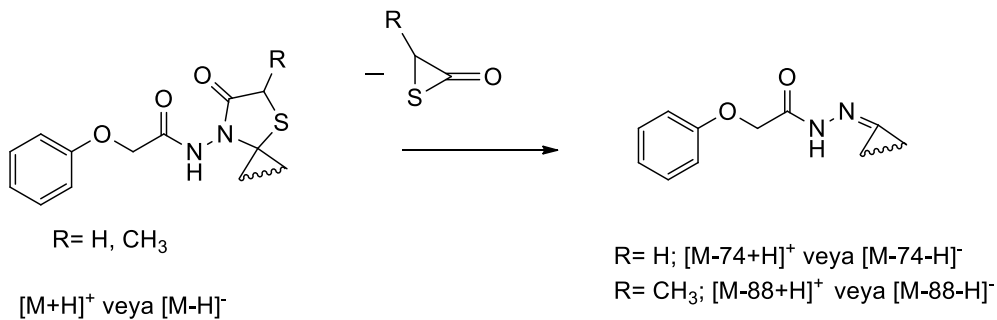
Tansuyu 2-CH₃ süstitüe spirodekan sisteminin yukarıdaki örneklere benzer şekilde m/z 88 parçası attığını bildirmektedir (80).



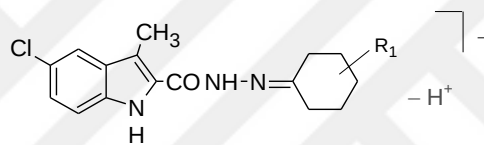
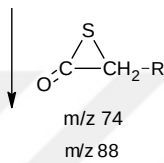
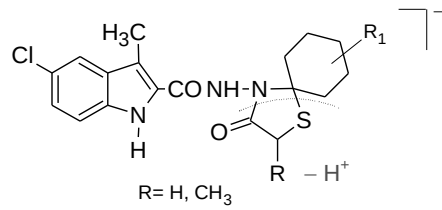
Gürsoy benzer yapılar için aşağıdaki parçalanmayı bildirmektedir (84).



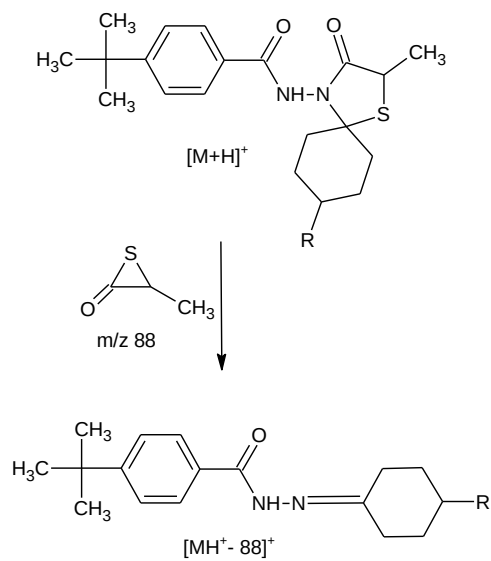
Apaydın fenoksiasetamid türevi 4-tiyazolidinon bileşiklerinin ESI yöntemi ile kaydedilen spektrumlarında moleküllerin M-74 veya M-88 parçalarının kaybederek benzer bir parçalanma yolu izlediğini bildirmiştir (89).



Zopun da aşağıda genel formülü verilen indol-spirotiyazolidinon bileşikleri için m/z 74 veya 88 parçasının kaybıyla yürüyen benzer bir parçalanma yolu önermektedir (85).



5 ve **8** bileşikleri de sözü edilen literatür bulgularına uygun olarak m/z 88 parçasını kaybederek sikloheksilidenhidrazid yapısını oluşturmuşlardır (Tablo 5-8).



5.1.6. Biyolojik Aktivite Sonuçları

5.1.6.1. Antiviral aktivite sonuçları

İlkel madde **1** ve **2-9** numaralı bileşiklerin seçilmiş DNA ve RNA viruslerine karşı antiviral aktiviteleri sitopatik etki (SPE) azalması deneyi aracılığı ile değerlendirilmiş ve metil tetrazolyum (MTS) deneyi ile doğrulanmıştır. MDCK hücre kültüründe yürütülen incelemede 4-ter-butil-N-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid yapısındaki **5** numaralı bileşiğin Influenza A/H3N2' ye karşı etki gösterdiği saptanmıştır (EK₅₀ SPE= 2,4 µg/ml, MTS= 1,3 µg/ml) (Tablo 4-1).

CRFK hücre kültüründe Feline corona virus ve Feline herpes virüse karşı inceleme 4-ter-butil-N-(2-metil-8-ter-butil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid yapısındaki **8** ve 4-ter-butil-N-(8-fenil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)benzamid yapısındaki **9** numaralı bileşiklerin özellikle Feline corona virüse karşı etkili olduklarını göstermiştir (**8**: EK₅₀=28,3 ve 45,1 µg/ml; **9**: EK₅₀=7,0 ve 19,1 µg/ml) (Tablo 4-2). Bileşiklerde diğer virüslere karşı etki saptanmamıştır (Tablo 4-3-4-6).

5.1.6.2. Antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları

1-9 Numaralı bileşikler, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Proteus mirabilis* ATCC 14153 ve *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı denenmiş ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmıştır. Bileşiklerde kayda değer bir aktivite saptanmamıştır (Tablo 4-7).

KAYNAKLAR

- 1- Manojkumar P, Ravi T K, Subbuchettiar G. Synthesis of coumarin heterocyclic derivatives with antioxidant activity an in vitro cytotoxic activity against tumour cells. *Acta Pharm* 2009; **59**: 159-170.
- 2- Rawal R K, Tripathi R, Katti S B, Pannecouque C, De Clercq E. Synthesis and evaluation of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-pyrimidinyl-1,3-thiazolidin-4-one analogues as anti-HIV-1 agents. *Bioorg Med Chem* 2007; **15**: 3134-3142.
- 3- Jaju S, Palkar M, Maddi V, Ronad P, Mamledesai S, Satyanarayana D ve ark. Synthesis and antimycobacterial activity of a novel series of isonicotinylhydrazide derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci* 2009; **342**: 723-731.
- 4- Grundy, W. E., Whitman A. L., Rdzok E. G., Rdzok E. J., Hanes M. E., and Sylvester J. C. Actithiazic acid. I. Microbiological studies. *Antibiotics & Chemotherapy* 1952; **2**: 399.
- 5- Budavari S. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. 13. Baskı. Whitehouse Station. Monograf 7533, 7567 ve 8346, NJ, 2001
- 6- Vintonyak VV, Warburg K, Over B, Hübel K, Rauh D, Waldman H. Identification and further development of thiazolidinones spiro-fused to indolin-2-ones as potent and selective inhibitors of Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase B. *Tetrahedron* 2011; **67**: 6713-6729.
- 7- Cihan-Ustündağ G, Capan G. Synthesis and evaluation of functionalized indoles as antimycobacterial and anticancer agents. *Mol Divers* 2012; **16**: 525-539.
- 8- Vanderlinden E, Gökteş F, Cesur Z, Froeyen M, Reed ML, Russel CJ ve ark. Novel inhibitors of influenza virus fusion: Structure-activity relationship and interaction with the viral hemagglutinin. *J Virol* 2010; **84**: 4277-4288.

- 9- Yale HL, Losee K, Martins J, Holsing M, Perry FM ve Bernstein J. Chemotherapy of experimental tuberculosis. VIII. The synthesis of acid hydrazides, their derivatives and related compounds. *J. Amer. Chem. Soc.* 1953; **75 (8)**: 1933-1942.
- 10- Melnyk P, Leroux V, Sergheraert C. ve Grellier P. Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006; **16**: 31-35.
- 11- Matysiak J, Nasulewicz A, Pelczynska M, Switalska M, Jaroszewicz I ve Opolski A. Synthesis and antiproliferative activity of some 5-substituted 2-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2006; **41**: 475-482.
- 12- He L, Zhang L, Liu X, Li X, Zheng M, Li H ve ark. Discovering potent inhibitors against the β -hydroxyacyl-acyl carrier protein dehydratase (FabZ) of *Helicobacter pylori*: Structure-based design, synthesis, bioassay, and crystal structure determination. *J. Med. Chem.* 2009; **52**: 2465-2481.
- 13- He X, Zhong M, Zhang T, Wu W, Wu Z, Yang J ve ark. Synthesis and anticonvulsant activity of N-3-arylamide substituted 5,5-cyclopropanespirohydantoin derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2010; **45**: 5870-5877.
- 14- Sirajuddin M, Uddin N, Ali S, Tahir N. Potential bioactive Schiff base compounds: Synthesis, characterization, X-ray structures, biological screenings and interaction with Salmon sperm DNA. *Spectrochim. Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 2013; **116**: 111-121.
- 15- Gurupadaswamy HD, Girish V, Zameer F, Hegdekatte R, Chauhan JB ve Khanum SA. Synthesis of pyrimidones and evaluation of their xanthine oxidase inhibitory and antioxidant activities. *Arc. Pharm. Chem. Life Sci.* 2013; **346**: 805-811.
- 16- Brown F C. 4-Thiazolidinones. *Chem Rev* 1961; **61**(5): 463-521.
- 17- Pseudothiohydantoin. *BI* **27**: 233.
- 18- Erlenmayer H, Oberlin V. Zur kenntniss der Thiazolidone-(4). *Helv. Chim. Acta.* 1947; **30**: 1329-1335.
- 19- Surrey AR. The Preparation of 4-thiazolidinones by the reaction of thioglycolic acid with Schiff bases. *J. Am. Chem. Soc.* 1947; **69**: 2911-2912.

- 20- Troutman HD, Long LM. The Synthesis of 2,3-disubstituted-4-thiazolidones. *J. Am. Chem. Soc.* 1948; **70**: 3436- 3439.
- 21- Surrey AR. 4-thiazolidones. IV.The preparation of some 3-alkylamino/alkyl-2-ary/derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* 1949; **71**: 3354-3356.
- 22- Surrey AR, 4-thiazolidones. V.The reaction of some semicarbazones with thioglycolic acid. *J. Am. Chem. Soc.* 1952; **74**: 3450-3451.
- 23- Surrey AR ve Cutler RA. 4-thiazolidones. VI.¹The preparation of some 2-substituted derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* 1954; **76**: 578-580.
- 24- Satzinger VG. Substituierte 2-methylen-thiazolidone-(4). *Eur. J. Org. Chem.* 1963; **665**: 150-165.
- 25- Decazes JM, Luche JL ve Kagan HB. Cycloaddition of ketenes with schiff bases V(1) structure and stereochemistry of adducts formed in liquid SO₂. *Tetrahedron Lett.* 1972; **35**: 3633-3636.
- 26- Raasch MS. 2, 2-bis(polyfluoromethyl)-4-thiazolidinones-4-oxazolidinones, and tetrahydro- 4H-1, 3-thiazin-4-ones. *J Heterocycl Chem* 1974; **11**: 590-593.
- 27- Astik R R, Joshi G B and Thaker K A. Studies on thiazolidinones. Part 1. *J Indian Chem Soc* 1975; **52**: 1071-1072.
- 28- Astik R R, Achorya J M, Joshi G B and Thaker K A. Studies on thiazolidinones, Part II. *J Indian Chem Soc* 1976; **53**: 272-273.
- 29- Pilgrim K, Pollard G E. 1, 3-Oxazolidin-4-ones. Synthesis and configuration of cis and trans isomers. *J Heterocycl Chem* 1977; **14**:1029-1033.
- 30- Crossley N S, Djerassi C ve Kielczewski M A. Studies in Organic Sulphur Compounds. Part XVIII. The Synthesis of Previously Inaccessible Acylated Enamines by Desulphurisation of Thiazolidines.
- 31- Paryzek Z, Kielczewski M. Spiro-thiazolidinones. II. 3'-substituted spiro-2¹-thiazolidin-4¹- ones. Derivatives of cyclohexanone and 5a-cholestan-3-one. *Bull Acad Pol Sci, Ser Sci Chim.* 1975; **23**: 91-100. RefCA 1975; **83**: 114737q.
- 32- Paryzek Z, Kielczewski M. Spirothiazolidinones. HI. The IR and NMR spectra of spirothiazolidin-4-ones. *Bull Acad Pol Sci, Ser Sci Chim* 1975; **23**: 191-198. RefCA 1975; **83**: 114736p.
- 33- Mauvenay R Y, Busch N, Moleyre J, Simond J, Monteil A. 6-Aryloxy-2-oxo-1-azaoxa(or- thia)spiro[4.5]decanes. *Ger Offen* 2,542,154. RefCA 1976; **85**: 46639y.

- 34- Satsumabayashi S. Reaction of mercaptothiocarboxylic acid with compounds containing C=N-bonds; A convenient synthesis of some 4-oxotetrahydrothiazole derivatives. *Synthesis* 1977; **12**: 881-883.
- 35- Mehta K J, Parekh K S, Parikh A R. Studies on spiro compounds. Part II: Preparation and antimicrobial activity of 1-arylaza-4-thia-6-H-/methyl spiro-(4.5)decan-2-ones. *J Inst Chem* 1978; **50**: 81-82. RefCA1978; **89**: 191678x.
- 36- Mehta K J, Parikh A R. Preparation and Antimicrobial Activity of 1-Aryl-2-methyl-10(H or methyl)-1 -aza-4-thia-spiro-[4.5]decan-2-ones. *Indian J Chem* 1978; **16B**: 836-837.
- 37- Khunt V N, Parekh K S and Parikh A R. Studies on spiro compounds. Part I preparation and antimicrobial activity of optically active L (+)-1-arylaza-4-thia-6-isopropyl-9- methylspiro[4.5]decane-2-ones. *J Indian Chem Soc* 1979; **56**: 436-437.
- 38- Behera R K, Nayak A. Studies on thiazolidinones. Part VI. Synthesis of C2- and C5- spirothiazolidinones. *Indian J Chem* 1979; **18B**: 141-143. RefCA 1980; **92**: 94287y.
- 39- Shafiullah, Ali H and Ansari M R. Synthesis of steroidal spirothiazolidinones: Reaction of 5 α -cholestane-3, 6-dione with (3-mercaptoacetic acid. *J Indian Chem Soc* 1981; **58**: 1211-1212.
- 40- Jotani K P, Khunt V N, Patrikh A R. Studies on spiro compounds: preparation and antimicrobial activity of optically active D-(-)-1-arylaza-4-thia-10-isopropyl-7- methylspiro[4,5]decan-2-ones. *Acta Cienc Indica [Ser] Chem* 1984; **10**: 255-257. Ref CA 1986; **104**: 69018y.
- 41- Reddy R R, Iyengar D S and Bhalerao U T. The reaction of cycloalkanonhydrazones with mercaptoacetic acid. Synthesis of novel N-aminospirothiazolidinones. *J Heterocycl Chem* 1985; **22**: 321-323.
- 42- El-Telbany F A, Essawy M, Ismail M, El-Kersh T. A simple one-step synthesis of some new 4-(6-substituted benzothiazol-2-yl)-1-thia-4-azospiro[5:4]decan-3-one derivatives as potential antimicrobial agents. *Egypt J Pharm Sci* 1987; **28**: 33-40. Ref CA 1988; **108**: 150360e.
- 43- Menendez J C, Delgado-Iribarren A, Sollhuber M M. Sintesis y actividad antibacteriana de algunas 1-tia-4,8-diazaespiro [4.5] decan-3-onas, tiazolo [2,3-

- a] isoquinolin-3-onas y 1,3-tiazino [2,3-a] isoquinolin-4-onas. *An Real Acad Farm* 1987; **53**: 238-248.
- 44- Kulkarni R A and Save V V. Synthesis of tetrahydrobenzothiazole derivatives as potential antibacterial compounds. *J Indian Chem Soc* 1988; **65**: 429-431.
- 45- Abbady M A, Awad IMA, Kandeel M M. Synthesis and antimicrobial activity of 2- arylideneamino-4-phenyloxazoles, azetidinones, thiazolidinones, thiazolines and some spiroheterocycles. *Indian J Chem* 1988; **27B**: 90-92.
- 46- Hrib NJ. Preparation of 4-[3-(4-oxothiazolidinyl)]butynylamines as analgesics and antihypertensives. US, 5034392. Ref CA 1991; **115**: 183281c.
- 47- Upadhyay P S, Joshi H D, Baxi A J. Studies on spiroheterocycles: Synthesis of new spiro-4- thiazolidinones as possible biodynamics. *J Sci Islamic Repub Iran* 1992; **3**: 30-33. Ref CA 1994; **121**: 83144r.
- 48- El-Zohry M F, Awad IMA and Abdel-Hafez A A. Spiroheterocyclic systems I: Spiroheterocycles related to 1-oxa-4-thiaspiro[4.4]nonan-2-one and 1-oxa-4-thiaspiro[4. 5]decan-2-one. *Arch Pharm* 1993; **326**: 115-118.
- 49- Hozien Z A, Ahmed A E H N, El-Zohry M F. Synthesis of some new spirothiazolidinones incorporated with quinazoline moiety. *Collect Czech Chem Commun* 1993; **58**: 1944-1952. Ref CA 1994; **120**: 217520a.
- 50- Lavrova L N, Kurkovskaya L N, Yashunsky G G. Thiazolidin-4-ones containing cyclic substituents in position 2. *Khim Geterotsikl Soedin* 1994; **7**: 991-994. Ref CA 1995; **123**: 9368s.
- 51- Al-Ahmadi A A, El Zohry M F. Synthesis of some new spiroheterocyclic pyrylium salts related to 1-oxa-4-thiaspiro[4.4]nonan-2-one and/or -[4.5]decan-2-one as antimicrobial agents. *J Chem Technol Biotechnol* 1995; **62**: 366-372. Ref CA 1995; **123**: 55753m.
- 52- Altenbach H J, Roth P R, Braver D J. Synthesis of epimeric pure spiro N,S-acetals of L- menthone. *Ann* 1995; 1427-1431. Ref CA 1995; **123**: 169913u.
- 53- Khalafallah A K, Selim M A, El-hamd R M A, Elmaghraby M A, Soleiman H A and Raslan M A. Novel synthesis of some new fused/spiro heterocyclic compounds and their biological activity. *Indian J Chem* 1995; **34B**: 1066-1070.
- 54- Hozien Z A. Synthesis and application of some new spiroheterocyclic derivatives. *Bull Fac Sci Assiut Univ B* 1995; **24**: 197-214. Ref CA 1996; **124**: 289323u.

- 55- Al-Thebeiti M S, El-Zohry M F. Synthesis of some new spirothiazolidinone and spiroazetidinone derivatives incorporated with quinazoline. *Indian J Chem* 1998; **37B**: 804-809. Ref CA 1999; **130**: 110231.
- 56- Karalı N, İlhan E, Gürsoy A, Kiraz M. New cyclohexylidenehydrazide and 4-aza-1- thiaspiro[4,5]decan-3-one derivatives of 3-phenyl-4(3H)-quinazolinones. *Farmaco* 1998 **52**: 1-5.
- 57- Shaker R M. One-pot synthesis of novel 1,1'-and their antimicrobial activity. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem* 1999; **149**: 7-14.
- 58- Shafiullah, Siddiqui I H, Ansari S A, Khan E H, Shafi S. Synthesis of steroidal spirothiazolidinones. *J Indian Chem Soc* 2000; **77**: 215-6.
- 59- Öztürk D. Yeni 3-fenil 5-metil-1H-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AB. Yüksek Lisans Tezi.2000; İstanbul.
- 60- El-Zohry M F, Al-Ahmadi A A, Aquily F A. Synthesis and cyclization of 3-[3'(2'-spirothiazolidin-4'-onyl)] quinazolin-4-one derivatives. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem* 2001; **175**: 1-14.
- 61- Ulusoy N. Synthesis and antituberculosis activity of cycloalkylidenehydrazide and 4-aza-1- thiaspiro[4,5]decan-3-one derivatives of imidazo[2,1-ft]thiazole. *Arzneim -Forsch/Drug Res* 2002; **52**: 565-571.
- 62- Güzel Ö, Çapan G, İlhan E, Salman S. Synthesis and antimicrobial evaluation of new 2- hydroxy-N-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.4]non-4-yl)/(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)- 2-phenylacetamide derivatives. 1st International Meeting on Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. P-53. Eylül 25-28 Ankara, 2002.
- 63- Srivastava T, Haq W, Sinha S, Katti SB. Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *Tetrahedron* 2002; **58**: 7619-7624.
- 64- Papakonstantinou-Garoufalias S, Pouli N, Marakos P, Chytyroglou-ladas A. Synthesis antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-adamantyl-1H-1,2,4-triazole. *Farmaco* 2002; **57**: 973-977.
- 65- Shaker RM. Synthesis of 1-(2,3-dimethyl-1-phenylpyrazolone-5-yl)-2-mercapto-1',5-cycloalkane-spiro[1,3]thiazolo[3,4-b]-1,2,4-triazole derivatives. *Phosphorus Sulfur* 2003; **178**: 1175-1182.

- 66- Ur F, Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis of some new 6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carbohydrazide derivatives and their antimicrobial activities. *Arzneim –Forsch /Drug Res* 2004; **54**: 125-129.
- 67- Kasimoğullari B O, Cesur Z. Fused heterocycles: Synthesis of some new imidazo[1,2*a*]pyridine derivatives. *Molecules* 2004; **9**: 894-901.
- 68- Srivastava T, Gaikwad A K, Haq W, Sinha S, Katti S B. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents. *Arkivoc* 2005; **ii**: 120-130.
- 69- Güzel Ö, Terzioğlu N, Çapan G, Salman A. Synthesis and biological evaluation of new 5-methyl-*N*-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]-dec-4-yl)-3-phenyl-1*H*-indole-2-carboxamide derivatives. *Arkivoc* 2006; **xiii**: 98-110.
- 70- Güzel Ö, İlhan E, Salman A. Synthesis and antimycobacterial activity of new 2-hydroxy-*N*-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.4]-non-4-yl)/(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]-dec-4-yl)-2,2- diphenylacetamide derivatives. *Monatsh Chem* 2006; **137**: 795-801.
- 71- Taranalli AD, Bhat AR, Srinivas S, Saravanan E. Evaluation of certain novel thiazolidinones for anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and cyclooxygenase inhibitory activity in animals. *J Cell Tissue Res* 2007; **7**: 1061-1066.
- 72- Rawal RK, Tripathi RK, Kati SB, Pannecouque C, De Clercq E. Synthesis and biological evaluation of 2,3-diaryl substituted-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. *Med Chem* 2007; **3**: 355-363.
- 73- Eissa AMF, El-Metwally AM, El-Hashash MA, El-Gohary AMF. Synthesis and biological evaluation of some new 2-propyl-4(3*H*)-quinazolinone derivatives as anti-bacteria. *J Korean Chem Soc* 2008; **52**: 328-337.
- 74- Soleiman HA, Elkanzi NAA. Heterocyclic synthesis containing new spiro, isolated (β -lactam and thiazolidinone) 3-cyano-2,4-diaminothiophene derivatives. *Phosphorus Sulfur* 2008; **183**:1679-1690.
- 75- Srinivas A, Nagaraj A, Reddy C. Synthesis some novel methylene-bis-pyrimidinyl-spiro-4-thiazolidinones as biologically potent agents. *J Heterocycl Chem* 2008; **45**: 1121-1125.
- 76- Srinivas A, Nagaraj A, Reddy C. Synthesis and nematicidal activity of 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazo-2-ylmethyl)4-aryl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-3-one. *Indian J Chem*, 2008; **47B**: 787-791.

- 77- Nassozi M. Diklofenak'tan hareketle süstitüe 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. 2009; İstanbul.
- 78- Tanrıver K. Bazı siklopropankarbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. 2009; İstanbul.
- 79- Pandey M, Raghuvanshi DS, Singh KN. Microwave-assisted, solvent free synthesis of 3'-(aryl/heteroaryl)-1-morpholinomethyl/piperidinomethylspiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'-(1H)-diones via 3-isatinimines. *J Heterocycl Chem* 2009; **46**: 49-53.
- 80- Tansuyu M. 2-Metilfuran-3-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi; İstanbul. 2010.
- 81- Taş P. 3-Hidroksinaftalen-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi; İstanbul. 2011.
- 82- Kaminsky D, Khyluk D, Vasylenko O, Zaprutko L ve Lesyk R. (2011). A facile synthesis and anticancer activity evaluation of spiro[thiazolidinone-isatin] conjugates. *Scientia Pharmaceutica*. **79**: 763-777.
- 83- Göktaş F, Vanderlinden E, Naesens L, Cesur N, Cesur Z. Microwave assisted synthesis and anti-influenza virus activity of 1-adamantyl substituted N-(1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-4yl)carboxamide derivatives. *Bioorg Med Chem* 2012; **20**: 7155-7159.
- 84- Gürsoy E. İmidazo[2,1-b]tiyazol Türevi Keton Hidrazon ve Spirotiyazolidinonlar Üzerinde Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Doktora Tezi. 2012; İstanbul.
- 85- Zopun M. İndol türevi spirotiyazolidinonların sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi; İstanbul. 2013.
- 86- Farghaly A R, Esmail S, Abdel-Zaher A, Abdel-Hafez A, El-Kashef Hussein. Synthesis and anticonvulsant activity of some new pyrazolo[3,4-b]pyrazines and related heterocycles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2014. **22**: 2166-2175.

- 87- Shamsuzzaman, Abdul Baqi K A A, Ali A, Asif M, Mashrai A, Khanam H, Sherwani A, Yaseen Z ve Owais M. Synthesis, characterization, biological evaluation and molecular docking of steroidal spirothiazolidinones. *Journal of Molecular Structure*. 2015; **1085**: 104-114.
- 88- Özbek-Babuç M, 3-Fenil-5-sulfamoil-1*H*-indol artığı taşıyan spirotiyazolidinon türevlerinin sentezi, yapı tayini ve biyolojik etkilerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2015.
- 89- Apaydın ÇB. Fenoksiasetamid yapısı taşıyan tiyazolidinonlar üzerine çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Doktora Tezi. İstanbul. 2018.
- 90- Başoğlu F. Yeni keton-hidrazon ve spirotiyazolidinon türevlerinin moleküler modelleme, sentez, yapı tayini ve biyolojik aktivite çalışmaları. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya AD. Doktora Tezi. İstanbul. 2018.
- 91- Acar Ç. Tosil Türevi Spirotiyazolidinon Bileşiklerinin Sentezi, Yapı Analizi ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2018.
- 92- Pannecouque C, Daelemans D, De Clercq E. Tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of HIV replication inhibitors: revisited 20 years later. *Nat. Protoc*. 2008; **3**: 427-434.
- 93- National Comitee for Clinical Laboratory Standards. 2002 Reference method for broth dilution antifungal susceptibililty testing of yeasts; Approved Standard- Second Edition M27-A2. National Comitee for Clinical Laboratory Standards.
- 94- National Comitee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; 7.ed. Approved Standard M2-A7 NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2000.
- 95- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standart M27-A NCCLS. Pennsylvania; 2000.
- 96- Tierney J. The Formation 2, 3-disubstituted thiazolidin-4-ones from S-a¹-aminomercaptoacetic acid derivatives. *J Heterocycl Chem* 1989; **26**: 997-1001.

- 97- Bicking J B, Bock M G, Cragoe E J, Dipardo R M, Gould N P, Holtz W J, Lee T J, Robb C M, Smith R L, Springer J P and Blaine E H. Prostaglandin isosteres. 2. Chain-modified thiazolidinone prostaglandin analogues as renal vasodilators. *J Med Chem* 1983; **26**: 342-348.
- 98- Joshi N, Patel P, Parekh H. Studies on thiazolidin-4-ones Part XX. Synthesis and antimicrobial activity of 2-aryl 5H/methyl/carboxymethyl-3-[4-(3, 4, 5-trimethoxybenzamido)benzoylamino]-thiazolidin-4-ones. *Indian J Chem Sect B: Org Chem Incl Med Chem* 1996; **35B**: 867-870.
- 99- Hiremath S P, Bajji A C, Biradar J S. Synthesis of indolothiazoles and indolothiazolidinones. *Indian J Chem* 1989; **28B**: 824-828.
- 100- Srivastava V K, Singh S, Gulati A, Shanker K. Antiparkinsonian agents from quinazolinythiazolidinones and azetidinones. *Indian J Chem* 1987; **26B**: 652-656.
- 101- Abdel-Rahman ARM, El-Gendy Z, Rahmaud B. Biologically Active Thiazolidinone Part-I. Synthesis and Fungitoxicities of Thiazolidiones and Their Derivatives from o- Amino thiophenol. *J Indian Chem Soc* 1990; **67**: 61-64.
- 102- El-Ezbawy S R, Alshaikh M A. Synthesis and antibacterial activity of new diaryl sulfides containing quinolyl, pyrrol 4-thiazolidinone and/or azetidin-2-one moieties, *J Indian Chem Soc* 1990; **67**: 398-400.
- 103- Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Kiraz M. New 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole derivatives: Synthesis and antifungal activity. *Monatsh Chem* 1999; **130**: 1399-1407.
- 104- Holmes C P, Chinn J P, Look G C, Gordon E M, Gallop M A. Strategies for combinatorial organic synthesis: Solution and polymer-supported synthesis of 4-thiazolidinones and 4- metathiazanones derived from amino acids. *J Org Chem* 1995; **60**: 7328-33.
- 105- Fraga-Dubreuil J, Bazureau J P. Efficient combination of task-specific ionic liquid and microwave dielectric heating applied to one-pot three component synthesis of a small library of 4-thiazolidinones. *Tetrahedron* 2003; **59**: 6121-6130.
- 106- Bolognese A, Correale G, Manfra M, Lavecchia A, Novellino E, Barone V. Thiazolidin-4- one formation. Mechanistic and synthetic aspects of the reaction

- of imines and mercaptoacetic acid under microwave and conventional heating. *Org Biomol Chem* 2004; **2**: 2809- 13.
- 107- Cunico W, Gomes CRB, Ferreira MLG, Capri LR, Soares M, Wardell SMSV. One-pot synthesis of 2-isopropyl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-phenyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-ones from valine, arenaldehydes and mercaptoacetic acid. *Tetrahedron Lett* 2007; **48**: 6217-6220.
- 108- Mali JR, Pratap UR, Netankar PD, Mane RA. An efficient synthetic route for quinazolinyl 4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett* 2009; **50**: 5025-5027.
- 109- Chen H, Bai J, Jiao L, Guo Z, Yin Q, Li X. Design, microwave-assisted synthesis and HIV-RT inhibitory activity of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-(4,6-dimethyl-5-(un)substituted-pyrimidin-2-yl)-thiazolidin-4-ones. *Bioorg Med Chem* 2009; **17**: 3980-3986.
- 110- Yadav AK, Kumar M, Yadav T, Jain R. An ionic liquid mediated one-pot synthesis of substituted thiazolidinones and benzimidazoles. *Tetrahedron Lett* 2009; **50**: 5031-5034.
- 111- Pratap R U, Jawale D V, Bhosle M R ve Mane R A. *Saccharomyces cerevisiae* catalyzed one-pot three component synthesis of 2,3-diaryl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*. 2011; **52**: 1689-1691.
- 112- Kumar K S S, Swaroop T R, Harsha K B, Narasimhamurthy K H ve Rangappa K S. T3P-DMSO mediated one pot cascade protocol for the synthesis of 4-thiazolidinones from alcohols. *Tetrahedron Letters*. 2012; **53**: 5619-5623.
- 113- Gouvea D P, Bareno V D O, Bosenbecker J, Drawanz B B, Neuenfeldt P D, Siqueira G M ve Cunico W. Ultrasonics promoted synthesis of thiazolidinones from 2-aminopyridine and 2-picolilamine. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2012; **19**: 1127-1131.
- 114- Ponnuswamy A, Shanmugavelan P, Nagarajan S, Sathishkumar M. The First One-Pot, Solvent-Free, Microwave-Accelerated, Three-Component Synthesis of Spirothiazolidin-4-ones via Staudinger/Aza-Wittig Coupling/Cyclization *Helv Chim Acta* 2012; **95** : 922-928
- 115- Gautam P, Gautam D ve Chaudhary R P. Regioselective synthesis of new 2,5,6-trisubstituted 5,6-dihydro-2H-pyrazolo[3.4-d]thiazoles from 5-dimethylaminoethylene-thaozolidin-4-thiones. *Journal of Sulfur Chemistry*. 2014; **35**: 628-640.

- 116- Thakare M P, Kumar P, Kumar N, Pandey S K. Silica gel promoted environment-friendly synthesis of 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*. 2014; **55**: 2463-2466.
- 117- Singh M, Saquib M, Singh S B, Singh S, Ankit P, Fatma S, ve Singh J. Organocatalysis in aqueous micellar medium: a new protocol for the synthesis of [1,2,4]-triazolyl-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*. 2014; **55**: 6175-6179.
- 118- Sadeghzadeh S M, Malekzadeh M. Synthesis of 1,3-thiazolidin-4-one using ionic liquid immobilized onto Fe₃O₄/SiO₂/Salen/Mn. *Journal of Molecular Liquids*. 2015; **202**: 46-51.
- 119- Azgomi N, Mokhtary M. Nano-Fe₃O₄@SiO₂ supported ionic liquid as an efficient catalyst for the synthesis of 1,3-thiazolidin-4-ones under solvent-free conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2015; **398**: 58-64.
- 120- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS>, SDBS no: 51899
- 121- Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini. V. Baskı İstanbul Eczacılık Fakültesi yayınları no: 71 s. 253. İstanbul.1999.
- 122- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS>, SDBS No: 1754
- 123- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS> SDBS No. 15612.
- 124- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS> SDBS No. 700, 897, 2395, 4327,4328, 1265, 571, 3734, 5761, 18938
- 125- Balcı M. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. 2. basım. s. 76 Ankara, TR: ODTU Yayıncılık. 2004
- 126- SDBS web: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS>, SDBS no: 592, 10584.
- 127- Cihan, G. (2005). *İndol Türevi Spiroheterosiklik Bileşikler Üzerinde Çalışmalar*. (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul, Türkiye.
- 128- Silverstein RM, Webster FX, Kiemle DJ. *Spectrometric Identification of Organic Compounds* Seventh Edition. New York. John Wiley & Sons, Inc. 2005:s.162.
- 129- Balcı M. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş. METU PRESS.; s. 318, 319, 342. Ankara. 2000
- 130- Kellogg RM, Noteboom M, Kaiser JK. Reactions and stereochemical properties of some 4-t-Butylcyclohexyl derivatives. *Tetrahedron*. 1976; **32**:1641-1648.

- 131- Fenech G, Monforte P, Chimirri A and Grosso S. Reaction of 1-formyladamantane with heterocyclic compounds. Mass spectra antibacterial and antifungal activity. *J Heterocycl Chem*, 1979 **16**: 347-351.
- 132- Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Ekinçi A C, Vidin A. Synthesis and anticonvulsant activity of new 3-[(2-furyl)carbonyl]amino-4-thiazolidinone and 2-[(2-furyl)carbonyl]hydrazono-4- thiazoline derivatives. *II Farmaco*, 1996 **51**: 729-732.



4-ter-BUTİLBENZOHİDRAZİD TÜREVİ SPIROTİYAZOLİDİNONLAR ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR_2

ORJİNALLIK RAPORU

% 11	% 7	% 4	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	aves.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	www.freepatentsonline.com İnternet Kaynağı	% 1
3	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	Submitted to Mersin Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
5	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
6	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	% 1
7	Michele Tonelli, Lieve Naesens, Sabrina Gazzarrini, Matteo Santucci et al. "Host dihydrofolate reductase (DHFR)-directed cycloguanil analogues endowed with activity against influenza virus and respiratory syncytial	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Zeynep	Soyadı	Halamoğlu
Doğ. Yeri	Eminönü	Doğ. Tar.	13.12.1989
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	38050513386
Email	zeynephalamoglu@hotmail.com	Tel	05373712871

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi	2011
Lise	İstek Özel Uluğbey Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Ar-Ge Analisti	Abdi İbrahim İlaç	2016-
2.	Ar-Ge Uzman Yardımcısı	CT Farma İlaç	2015-2016
3.	-	-	-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	80,3		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Word, Excel, Power Point	Çok iyi
ACDLabs Chemscketch	Çok iyi
Empower	Çok İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri: Synthesis and antiviral activity evaluation of some new cyclohexylidenehydrazide derivatives of 1,3-thiazole core (Marmara Pharmaceutical Journal, 2016)

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Tango, latin dans, fotoğrafçılık, yabancı dil, sinema, seyahat etmek.

