T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

TOSİL TÜREVİ SPİROTİYAZOLİDİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, YAPI ANALİZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

ÇİĞDEM ACAR

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ GÖKÇE CİHAN ÜSTÜNDAĞ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Farmasötik Kimya Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans öğrencisi Çiğdem ACAR tarafından Dr. Öğr. Üyesi Gökçe CİHAN ÜSTÜNDAĞ'ın danışmanlığında hazırlanan ''TOSİL TÜREVİ SPİROTİYAZOLİDİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, YAPI ANALİZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ'' başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 24/09/2018 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
Prof. Dr. Bedia Kaymakçıoğlu
Marmara Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Jüri-Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Gökçe Cihan Üstündağ
İstanbul 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 çalışmasıyla 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.

Çiğdem Acar

İTHAF

Canım anneme ve canım babama

TEŞEKKÜR

Anabilim dalının tüm olanaklarından yararlanmamı sağlayan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nuray ULUSOY GÜZELDEMİRCİ'ye ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalını seçmemde etkin rol oynayan ve doğru yerde olduğumu her daim hissettiren, kendisiyle çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum Prof. Dr. Nilgün KARALI'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana kattığı akademik donanımı, etik değerleri, ayırdığı değerli zamanı ve güveni için bir danışmanın çok ötesinde olan sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Gökçe CİHAN ÜSTÜNDAĞ'a teşekkür ederim.

Antibakteriyel ve antifungal aktivite araştırmaları esnasında yardımlarından dolayı Araş. Gör. Dr. Emel MATARACI KARA'ya ve antitüberküloz aktivite çalışmalarındaki desteği için Doç. Dr. Dilek ŞATANA'ya teşekkür ederim.

Aralarına katıldığım andan itibaren birlikte olmaktan mutluluk duyduğum değerli Farmasötik Kimya ailesine, Araş. Gör. Özge SOYLU'ya, Araş. Gör. Dr. Çağla Begüm APAYDIN'a, Araş. Gör. Kübra DEMİR'e, Araş. Gör. Başak TÜRK'e ve tüm hocalarıma desteklerinden, anlayışlarından ve samimiyetlerinden dolayı teşekkür ediyorum.

Hayatımdan hiç çıkmamalarını dilediğim, lisans hayatımın bana kazandırdığı sevgili arkadaşlarım, Hakan ÖZCAN ve Deniz EROĞLU'na ayrıca teşekkür ediyorum.

Beni benden çok düşünen, hayatımın her aşamasında desteklerini ve sevgilerini her daim hissettiğim canım annem Miriban ACAR'a ve canım babam Hayrettin ACAR'a, desteği, sevgisi ve ilgisi için sevgili Samet TOPALOĞLU'na teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2017-26872

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... İX
ŞEKİLLER LİSTESİ X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİİ
ÖZET ..... XİV
ABSTRACT XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. *p*-Toluensülfonil hidrazid 4
2.2. 1,3-Tiyazolidin-4-onlar 7
2.3. Spirotiyazolidinonlar 47
3. GEREÇ VE YÖNTEM 65
3.1. Araç ve Gereçler 65
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 65
3.1.2 Kullanılan Cihazlar 65
3.2. İnce Tabaka Kromatografisi 65
3.3. Sentez Yöntemleri 66
3.3.1. Genel Sentez Şeması 66
3.3.2. 4-Metil-*N*-[3,4-(non)sübstitüesikloheksiliden]benzen-1-sülfonohidrazidler **(2a-g)** 67
3.3.3. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamidler **(3a-g, 4)** 67
3.4. Biyolojik Aktivite Araştırma Yöntemi 67
3.4.1. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Araştırma Yöntemi 67
3.4.2. Antimikobakteriyel (Antitüberküloz) Aktivite Araştırmaları 68
4. BULGULAR 70
4.1. Sentez Edilen Bileşiklere Ait Bulgular 70

4.1.1. *p*-Toluensulfonil hidrazid **(1)** 70
4.1.2. 4-Metil-*N*-(sikloheksiliden)benzen-1-sülfonohidrazid **(2a)** 71
4.1.3. 4-Metil-*N*-[4-metil-sikloheksiliden]benzen-1-sülfonohidrazid **(2b)** 71
4.1.4. 4-Metil-*N*-(3-metil-sikloheksiliden)benzen-1-sülfonohidrazid **(2c)** 72
4.1.5. 4-Metil-*N*-(4-etil-sikloheksiliden)benzen-1-sülfonohidrazid **(2d)** 72
4.1.6. 4-Metil-*N*-(4-propil-sikloheksiliden)benzen-1-sülfonohidrazid **(2e)** 73
4.1.7. 4-Metil-*N*-(4-t-bütil-sikloheksiliden)benzen-1-sülfonohidrazid **(2f)** 75
4.1.8. 4-Metil-*N*-(4-fenil-sikloheksiliden)benzen-1-sülfonohidrazid **(2g)** 75
4.1.9. 4-Metil-*N*-[3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid **(3a)** .75
4.1.10. 4-Metil-*N*-[8-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid **(3b)** 78
4.1.11. 4-Metil-*N*-[7-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid **(3c)** 81
4.1.12. 4-Metil-*N*-[8-etil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid **(3d)** 84
4.1.13. 4-Metil-*N*-[3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid **(3e)** 87
4.1.14. 4-Metil-*N*-[8-(t-bütil)-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid **(3f)** 90
4.1.15. 4-Metil-*N*-[8-fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid **(3g)** 92
4.1.16. 4-Metil-*N*-[2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid **(4)** 95
4.2. Biyolojik Etki Araştırma Bulguları 98
4.2.1. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Araştırma Bulguları 98
4.2.2. Antimikobakteriyel (Antitüberküloz) Aktivite Araştırma Bulguları 99
5. TARTIŞMA 101
5.1. 4-Metil-*N*-[3,4-(non)sübstitüesikloheksiliden]benzen-1-sülfonohidrazid türevleri **(2a-g)** 101
5.2. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid türevleri **(3a-g, 4)** 103
5.2.1. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid türevleri **(3a-g, 4)** UV bulguları 108

5.2.2. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid türevlerinin IR bulguları 111
5.2.3. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid türevlerinin ^{1}H-NMR bulguları.....117
5.2.4. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid türevlerinin ^{13}C-NMR (APT) ve 2D-NMR (HSQC, HMBC) bulguları 131
5.2.5. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid türevlerinin Kütle bulguları 144
5.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....152
5.3.1. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları.....152
5.3.2. Antimikobakteriyel (Antitüberküloz) Aktivite Araştırmaları.....153
6. KAYNAKLAR.....154
7. İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....173
8. ÖZGEÇMİŞ.....174

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1: Bileşiklerin Antibakteriyel ve Antifungal Aktiviteleri ve MİK (µg/mL) Değerleri 99
Tablo 4.2: Bileşiklerin Antimikobakteriyel Aktiviteleri ve MİK (µM) Değerleri 100
Tablo 5.1: Bileşik **3a-g** ve **4**'ün verim, erime noktası ve mikro analizleri..... 107
Tablo 5.2: Benzensülfonil ve benzensülfonil amid yapısı taşıyan bazı bileşiklerin UV verileri 108
Tablo 5.3: Bileşik **3a-g** ve **4**'ün UV bulguları 110
Tablo 5.4: Bileşik **3a-g** ve **4**'ün IR spektrum bilgileri..... 116
Tablo 5.5: Sübstitüentlerin benzen protonlarını kaydırma değerleri 117
Tablo 5.6: Bileşik **3a-g** ve **4**'ün ^{1}H-NMR bulguları 129
Tablo 5.7: Sübstitüentlerin benzen halkasının karbon atomlarını kaydırma değerleri . 131
Tablo 5.8: Bileşik **3a-g** ve **4**'ün ^{13}C-NMR (APT) bulguları 142
Tablo 5.9: Bileşiklerin ESI (-) kütle spektrumlarından elde edilen moleküler iyon pikleri ve ortak parçaları 152

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1: Bileşik **1**'in IR spektrumu 70
Şekil 4.2: Bileşik **1**'in ^{1}H-NMR (60 MHz) spektrumu 71
Şekil 4.3: Bileşik **2b**'nin IR spektrumu 72
Şekil 4.4: Bileşik **2d**'nin IR spektrumu 73
Şekil 4.5: Bileşik **2e**'nin IR Spektrumu 74
Şekil 4.6: Bileşik **2e**'nin ^{1}H-NMR (60 MHz) Spektrumu 74
Şekil 4.7: Bileşik **3a**'nın IR Spektrumu 76
Şekil 4.8: Bileşik **3a**'nın ^{1}H-NMR Spektrumu 76
Şekil 4.9: Bileşik **3a**'nın ^{1}H-NMR Spektrumu (D_2O değişmesi, 60 MHz, DMSO-d_6)... 77
Şekil 4.10: Bileşik **3a**'nın APT Spektrumu 77
Şekil 4.11: Bileşik **3a**'nın ESI (-) Kütle Spektrumu 78
Şekil 4.12: Bileşik **3b**'nin IR spektrumu 79
Şekil 4.13: Bileşik **3b**'nin ^{1}H-NMR spektrumu 79
Şekil 4.14: Bileşik **3b**'nin APT Spektrumu 80
Şekil 4.15: Bileşik **3b**'nin HSQC spektrumu ($CDCl_3$/TMS) 80
Şekil 4.16: Bileşik **3b**'nin Kütle Spektrumu 81
Şekil 4.17: Bileşik **3c**'nin IR spektrumu 82
Şekil 4.18: Bileşik **3c**'nin kloroform içerisinde alınmış IR spektrumu 82
Şekil 4.19: Bileşik **3c**'nin ^{1}H-NMR spektrumu 83
Şekil 4.20: Bileşik **3c**'nin APT spektrumu 83
Şekil 4.21: Bileşik **3c**'nin Kütle Spektrumu 84
Şekil 4.22: Bileşik **3d**'nin IR spektrumu 85
Şekil 4.23: Bileşik **3d**'nin ^{1}H-NMR spektrumu 85
Şekil 4.24: Bileşik **3d**'nin APT spektrumu 86
Şekil 4.25: Bileşik **3d**'nin HMBC spektrumu 86
Şekil 4.26: Bileşik **3d**'nin Kütle Spektrumu 87
Şekil 4.27: Bileşik **3e**'nin IR spektrumu 88
Şekil 4.28: Bileşik **3e**'nin ^{1}H-NMR spektrumu 88
Şekil 4.29: Bileşik **3e**'nin APT spektrumu 89
Şekil 4.30: Bileşik **3e**'nin Kütle Spektrumu 89
Şekil 4.31: Bileşik **3f**'nin IR spektrumu 90

Şekil 4.32: Bileşik **3f**'nin ^{1}H-NMR spektrumu 91
Şekil 4.33: Bileşik **3f**'nin APT spektrumu..... 91
Şekil 4.34: Bileşik **3f**'nin Kütle Spektrumu..... 92
Şekil 4.35: Bileşik **3g**'nin IR spektrumu 93
Şekil 4.36: Bileşik **3g**'nin ^{1}H-NMR spektrumu..... 93
Şekil 4.37: Bileşik **3g**'nin APT spektrumu..... 94
Şekil 4.38: Bileşik **3g**'nin HSQC Spektrumu..... 94
Şekil 4.39: Bileşik **3g**'nin Kütle Spektrumu..... 95
Şekil 4.40: Bileşik **4**'ün IR spektrumu..... 96
Şekil 4.41: Bileşik **4**'ün ^{1}H-NMR spektrumu..... 96
Şekil 4.42: Bileşik **4**'ün ^{1}H-NMR (60 MHz) spektrumu..... 97
Şekil 4.43: Bileşik **4**'ün APT spektrumu..... 97
Şekil 4.44: Bileşik **4**'ün Kütle Spektrumu..... 98
Şekil 5.1.: N-H------O=S hidrojen bağından kaynaklanan zincir yapı görüntüsü 112
Şekil 5.2.: Bileşik **3b**'nin aromatik protonlarına ait pikler..... 118
Şekil 5.3.: Siklohekzan molekülünde C-C bağlarının meydana getirdiği anizotropi....120
Şekil 5.4: Bileşik **3c**'nin ^{1}H-NMR spektrumu (0-3 ppm)..... 124
Şekil 5.5: Bileşik **4**'ün ^{1}H-NMR spekturumu (500 MHz, DMSO-d6, 0-4 ppm)..... 127
Şekil 5.6: Bileşik **4**'ün ^{1}H-NMR spekturmu (60 MHz, $CDCl_3$) 127
Şekil 5.7: Bileşik **3a**'nın APT spektrumunda gözlenen *p*-tosil hidrazid parçasına ait karbon rezonansları (10-180 ppm)..... 133
Şekil 5.8: Bileşik **3g**'nin HSQC spektrumu (10-100) ppm..... 133
Şekil 5.9: Bileşik **3b**'nin HSQC spektrumu (120-135 ppm) 134
Şekil 5.10: Bileşik **3d**'nin HMBC spektrumu (20-180 ppm) 135
Şekil 5.11: Bileşik **3b**'nin HSQC spektrumu..... 137
Şekil 5.12: Bileşik **3g**'nin HSQC spektrumu (115-135 ppm)..... 141

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Kullanılan Semboller

λ ……...Dalga Boyu

ε ……Molar Absorbtivite

δ ……..Kimyasal Kayma

Rf ……Retensiyon Faktörü

J……Eşleşme Sabiti

Kullanılan Kısaltmalar

İTK ……İnce Tabaka Kromatografisi

UV ……Ultraviolet

IR ……...Infrared

NMR ……Nuclear Magnetic Resonance

APT ..……Attached Proton Test

HSQC …….Heteronuclear Single Quantum Correlation

HMBC ……Heteronuclear Multi Bond Coherence

ESI-MS……..…Electrospray Ionization-Mass Spectrometry

TMS…….....Tetrametilsilan

DMSO……Dimetilsülfoksit

D_2O ……Döteryum oksit

M. A. ……Molekül Ağırlığı

g. b. ……..Gerilme Bandı

e. b. ……...Eğilme Bandı

asim./sim. …….Asimetrik/Simetrik

ar. …….Aromatik

sp……Spirotiyazolidinon

sk.……Siklohekziliden

Hz …… Hertz

EC_{50}…..……%50 etkili olduğu konsantrasyon değeri

3D-QSAR……Three-dimensional quantitative structure-activity relationships

SI…… Seçicilik indeksi

IC_{50}……%50 inhibisyona neden olan konsantrasyon değeri

IC_{90}……%90 inhibisyona neden olan konsantrasyon değeri

ATCC……American Type Culture Collection

MptpB……Mycobacterium tuberculosis Protein Tyrosine Phosphatase

MİK……...……..Minimum inhibisyon konsantrasyonu

MTCC ……...……..Microbial Type Culture Collection

ÖZET

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.

Bu çalışmada, benzensülfonamid ve spirotiyazolidinon yapısına sahip 4-metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid **(3a-g, 4)** türevi bir seri yeni bileşik sentezlenmiştir. Hedef bileşiklerin sentezi *p*-toluensülfonil hidrazid **(1)** bileşiğinden başlayarak iki aşamada gerçekleştirilmiştir. *p*-Toluensülfonil hidrazid **(1)** bileşiğinin uygun siklik ketonlarla reaksiyona sokulmasıyla ara ürün olarak kullanılan 4-metil-*N*-[3,4-(non)sübstitüesikloheksiliden]benzen-1-sülfonohidrazidler **(2a-g)** elde edilmiştir. Hidrazon bileşiklerinin **(2a-g)** tiyoglikolik asit/tiyolaktik asit ile siklizasyonu sonucunda spirotiyazolidinon **(3a-g, 4)** bileşikleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapı karakterizasyonu elementel analiz, UV, IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR (APT), HSQC, HMBC ve ESI-MS spektroskopik yöntemleri ile gerçekleştirilmiş ve molekül yapıları doğrulanmıştır. Yeni spirotiyazolidinon bileşiklerinin (**3a-g**, **4**) *in vitro* antibakteryel ve antifungal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus mirabilis* ATCC 14153, *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 ve *Candida tropicalis* ATCC 750'ye karşı; antimikobakteryel aktiviteleri ise *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 (antitüberküloz ilaçlara duyarlı), *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 35822 (isoniazide dirençli), çoklu ilaca dirençli *M. tuberculosis* (isoniazid ve rifampine dirençli hasta suşu), duyarlı *M. tuberculosis*'e (hasta suşu) karşı test edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *p*-toluensülfonil hidrazid, tiyazolidinon, spirotiyazolidinon, antimikrobiyal aktivite, sentez

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2017-26872

ABSTRACT

Acar Ç. Synthesis, Structural Characterization and Antimicrobial Activity of Some New Tosyl-Spirothiazolidinones. İstanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmaceutical Chemistry. MS Thesis. İstanbul. 2018.

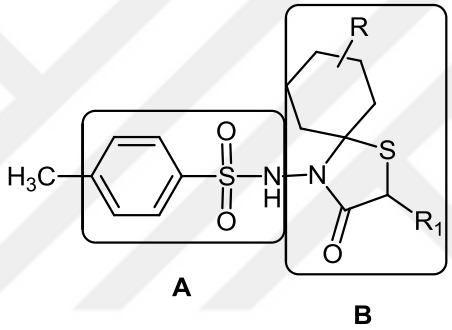
In this study, a novel series of 4-methyl-*N*-[2,7,8-(non)substituted)-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl]benzene-1-sulfonamides **(3a-g, 4)**, bearing benzenesulfonamide and spirothiazolidinone scaffolds, have been synthesized. The target compounds were prepared in two steps starting from the *p*-toluenesulfonyl hydrazide **(1)**. The 4-methyl-*N*-[3,4-(non)substitutedcyclohexylidene]benzene-1-sulfono hydrazide derivatives **(2a-g)**, which were used as intermediate products, were obtained from the reaction of *p*-toluenesulfonyl hydrazide (**1**) with appropriate cyclic ketones. The spirothiazolidinone compounds **(3a-g, 4)** were synthesized by the cyclization of the intermediate hydrazones **(2a-g)** with thioglycolic acid/thiolactic acid. Compounds **3a-g** and **4** were characterized by elemental analysis, UV, IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR (APT), HSQC, HMBC and ESI-MS spectroscopic methods and their structures were confirmed. The antibacterial and antifungal activity of the new spirothiazolidinone compounds (**3a**-**g**, **4**) were screened *in vitro* against *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus mirabilis* ATCC 14153, *Candida albicans* ATCC 1023, *Candida. parapsilosis* ATCC 22019 and *Candida tropicalis* ATCC 750. Their antimycobacterial activity was also tested *in vitro* against *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 (drug-sensitive strain), *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 35822 (isoniazid-resistant strain), *M. tuberculosis* (isoniazid and rifampin-resistant strain, clinical isolate), *M. tuberculosis* (drug-sensitive strain, clinical isolate).

Key Words: *p*-toluenesulfonyl hydrazide, thiazolidinone, spirothiazolidinone, antimicrobial activity, synthesis

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. TYL-2017-26872

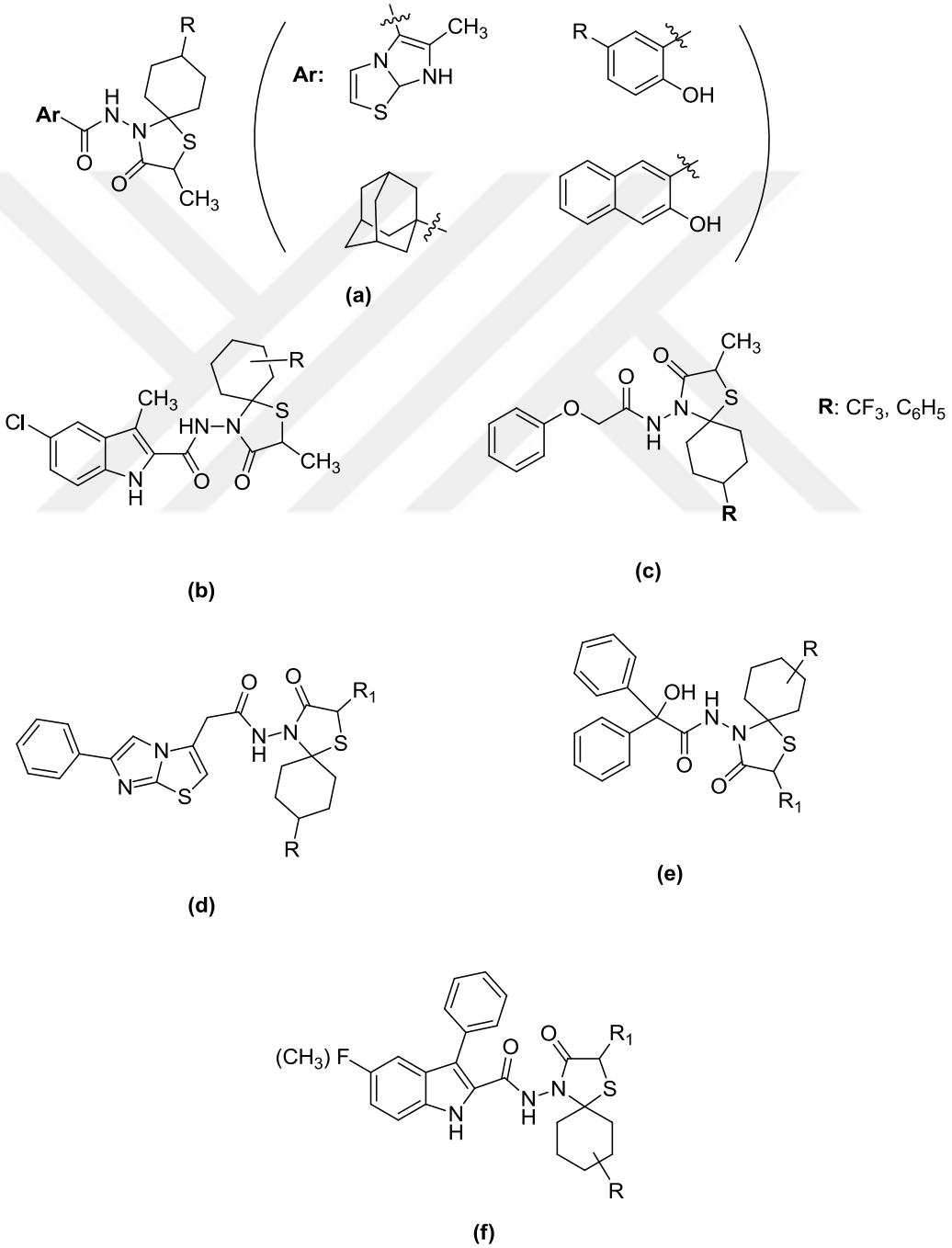
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antibiyotikler, antiviraller ve antifungaller gibi antimikrobiyal ilaçlara bakteri, virüs ya da mantarlar tarafından geliştirilen direnç tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Dirençli mikroplara karşı etkili ve güvenli yeni antimikrobiyal ilaç etken maddelerine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada antimikrobiyal aktivite sergileme potansiyeli olan yeni 4-metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Sentezi planlanan bileşikler, farmakolojik açıdan önemli iki farklı yapıyı barındırmaktadır: Benzensülfonamid (**A**) ve 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan (spirotiyazolidinon) (**B**).

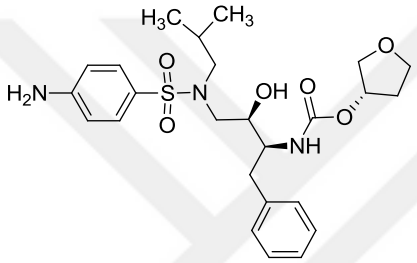


Spirotiyazolidinon halka sistemi (**B**) anabilim dalımız bünyesinde üzerinde araştırmalar yapılan ve farmakolojik açıdan önem taşıyan bir yapı taşıdır. Laboratuvarlarımızda sentezi gerçekleştirilen spirotiyazolidinon bileşikleri farmakolojik olarak iki farklı açıdan önem taşımaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, spirotiyazolidinon türevi bileşiklerin bir kısmının Influenza A/H3N2 virüsüne karşı yüksek aktivite gösterdiği; bazı türevlerin ise antitüberküloz etki gösterdiği saptanmıştır. Son on yılda yapılan üç farklı çalışmada sikloheksan artığı taşıyan spirotiyazolidinon analoğu *N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il) karboksamid türevlerinin (**a**) Influenza A/H3N2 virüsüne karsı yüksek aktivite gösterdiği ve bu etkinin hemaglutinin aracılıklı membran füzyonunun inhibisyonu sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada 5-kloro-3-metilindol-2-karboksamid iskeletinin spirotiyazolidinon yapısıyla birleştirildiği bazı bileşiklerde (**b**) Influenza A/H3N2 virüsüne karşı nM düzeyde aktivite saptanmıştır. Yeni yapılan bir çalışma spirotiyazolidinon bileşiklerinin (**c**) insan Corona virüs (229 E)'ye karşı da düşük μM

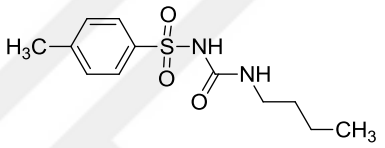
düzeyde etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. 2002, 2006 ve 2012 yıllarında yapılan araştırmalarda, spirotiyazolidinon halkası içeren farklı moleküllerin (**d-f**) *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı düşük konsantrasyonlarda antitüberküloz aktivite gösterdiği bildirilmiştir Bahsi geçen tüm bu bileşiklerin yapılarına bakıldığında, bir aromatik halka ve spirotiyazolidinon halkasının bir amid grubuyla birbirine bağlandığı ortak bir iskelet göze çarpmaktadır.



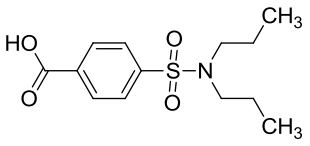
Tez çalışması kapsamında sentezi planlanan moleküllerde ise yukarıda bahsi geçen bileşiklerde yer alan karboksamid grubu yerine, biyoizosteri olan sülfonamid grubu yapıya katılmıştır. Sülfonamid grubu *p*- konumunda metil grubu taşıyan bir benzen halkasına bağlıdır. Benzen sülfonamid iskeleti (**A**) medisinal kimya açısından önemli bir yapıtaşıdır ve birçok ilaç molekülünün yapısında yer almaktadır. Sülfonamitler olarak adlandırılan antibiyotik grubundaki etken maddeler başta olmak üzere, amprenavir (anti-HIV), tolbutamid (oral antidiyabetik), probenesid (gut hastalığında, antihiperürisemik), klortalidon ve klopamid (diüretikler) gibi bir çok ilaç etken maddesi yapısında bu farmakoforu taşımaktadır.



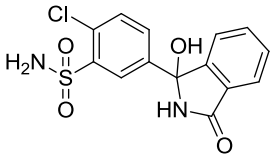
Amprenavir



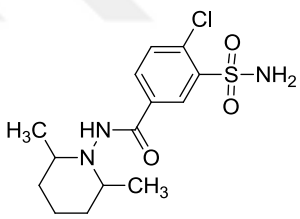
Tolbutamid



Probenesid



Klortalidion



Klopamid

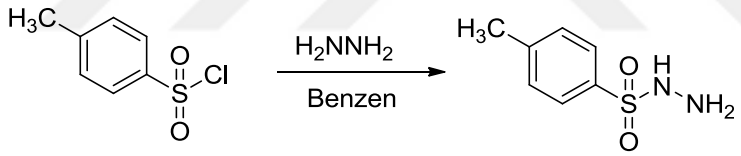
Yukarıda bahsedilen bilgiler ve literatür verileri dikkate alınarak tasarlanan tez çalışmasında, benzen sülfonamid yapısı taşıyan yeni spirotiyazolidinon bileşiklerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antimikrobiyal etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

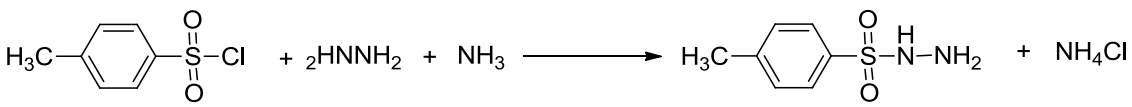
2.1. *p*-Toluensülfonil hidrazid

p-Toluensülfonil hidrazid (tosil hidrazid) 108-109 ^{o}C'de eriyen beyaz renkli bir tozdur. Sanayide lastik ve kauçuk üretiminde köpürtücü ajan olarak geniş bir kullanım alanına sahiptir. *In vivo* subakut toksisite testlerinde hematolojik ve biyokimyasal değişimlere yol açtığı; ayrıca *in vitro* mutajenik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir[1]. Organik kimyada ağırlıklı olarak N-heterosiklik bileşiklerin, hidrazon yapısındaki bileşiklerin, diazo bileşiklerinin, olefinlerin sentezinde ve diimid, karben gibi reaktif ara ürünlerin eldesinde kullanılır[2].

p-Toluensülfonil hidrazid ilk kez 1924 yılında Freudenberg ve Blümmel tarafından sentezlenmiştir. *p*-Toluensülfonil klorür ve hidrazin hidratın benzen içerisindeki reaksiyonu sonucu sentezin gerçekleştiği rapor edilmiş, reaksiyon süresi hakkında bilgi verilmemiştir[3]. 1949 yılında Albert ve ark. bileşiği aynı reaktiflerle ve aynı çözücü içinde 2 saatlik reaksiyon süresi sonunda elde ettiklerini bildirmişlerdir[4].



1953 yılında yapılan bir patent çalışmasında, reaksiyon ortamında oluşan HCl'yi ortamdan uzaklaştırmak için H_2NNH_2 fazlası kullanmak yerine, yukarıda bahsedilen reaksiyon ortamına NH_3 ilave edilmiş ve 5 saatlik reaksiyonun sonucunda tosil hidrazid elde edilmiştir[5].

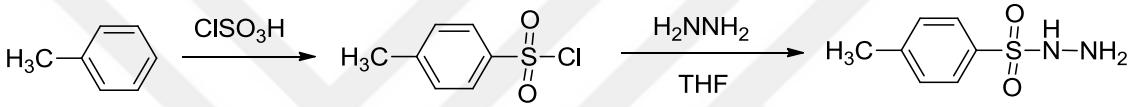


Aynı yöntemle Audrieth ve Brauchitsch 1955 yılında susuz eter içerisinde yaptıkları reaksiyonda, bileşiği düşük verimle elde etmişlerdir[6]. 1960 yılında Friedmann

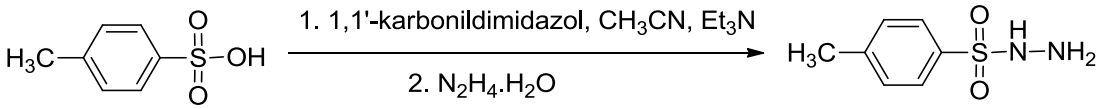
aynı reaksiyonu tetrahidrofuran (THF) kullanarak gerçekleştirmiş ve hidrazidi 15 dk gibi kısa bir sürede ve yüksek verimle elde ettiğini bildirmiştir[7]. 2017 yılına kadar yapılan çalışmalarda yaygın olarak çözücünün tetrahidrofuran olduğu reaksiyonlarla *p*-toluensulfonil hidrazid aynı yöntemle sentezlenmiştir.

p-Toluensülfonil hidrazid sentez literatürleri incelendiğinde, başlangıç maddesi olarak *p*-toluensülfonil klorür'ün kullanılmadığı sadece iki çalışmaya rastlanmıştır.

2001 yılında Zhang ve ark. çalışmalarında *p*-toleunsülfonil hidrazid için iki basamaklı sentez yöntemi kullanmışlardır. Toluenden hareketle *p*-toluensulfonil klorürü sentezledikten sonra hidrazin hidratın kullanıldığı yukarıda bahsedilen yöntemle *p*-toluensülfonil hidrazidi elde etmişlerdir[8].



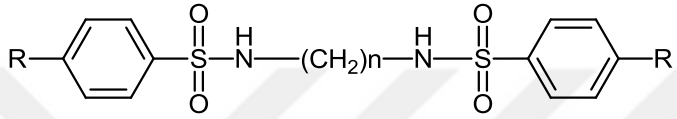
2015 yılında ise Khan ve ark. *p*-toluensülfonil hidrazid sentezinde hem geleneksel ısıtma hem de ultrasonik ışınlama yöntemini kullanmışlar ve 4-metilbenzen sülfonik asitten başlayarak iki aşamada sentezlemişlerdir. Geleneksel ısıtma yönteminde, geri çeviren soğutucu altında, 2-3 dakika arasında ve %58-77 verimle gerçekleşirken, ultrasonik ışınlama yönteminde, oda sıcaklığında 1-2 dakika arasında ve %90 ve üzerinde verimle gerçekleşmiştir[9].



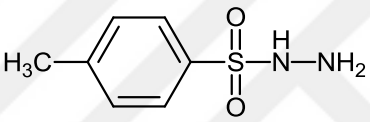
p-Toluensülfonil hidrazid'in biyolojik aktivitesinin incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur. Bileşiğin antibakteryel etkinliği 2009-2016 yılları arasında yapılan üç farklı çalışmada test edilmiştir.

Alyar ve Karacan 2009 yılında bir seri aromatik disülfonamid türevi ve 4-metilbenzensülfonil hidrazid sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini *Staphylococcus aureus* ATCC 25953, *Bacillus cereus* ATCC 6633, *Bacillus magaterium* RSKK 5117, *Escherichia coli* ATCC 11230 ve *Salmonella enterititis*

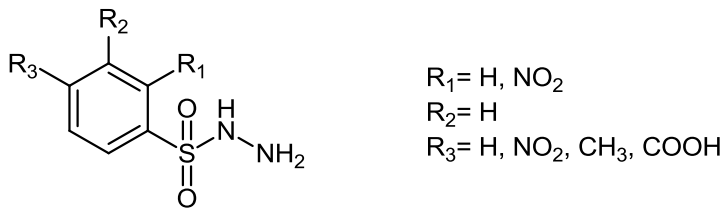
ATCC 13076’ ya karşı incelemişlerdir. Aromatik disülfonamidlerin antimikrobiyal aktivitesinin karbon zinciri arttıkça azaldığı kaydedilmiştir. Yapılan çalışmada 4-metilbenzensülfonil hidrazid bileşiğinin *Escherichia coli* ATCC 11230 ve *Salmonella enteritidis* ATCC 13076’ya karşı minimum inhibisyon konsantrasyonu 42 µg/ml, *Bacillus magaterium* RSKK 5117’ye karşı 117 µg/ml, *Bacillus cereus* ATCC 6633*’e* ve *Staphylococcus aureus* ATCC 25953*’*e karşı 59 µg/ml olarak kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında test edilen bütün suşlara karşı en düşük MİK değerleri ile 4-metilbenzensülfonil hidrazid aktivitesi en yüksek bileşik olarak kaydedilmiştir[10].



n=2-5, R=CH_3, OCH_3

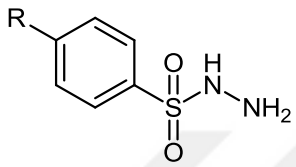


2012 yılında Deokar ve ark. tarafından yapılan çalışmada, benzensülfono hidrazid türevleri, sübstitüe benzensülfonil klorür ve hidrazid hidratın isopropil alkol içerisinde oda sıcaklığında karıştırılmasıyla 1 saat sonunda elde edilmiştir. Sentezlenen bir seri benzensülfonil hidrazid türevinin Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*) ve Gram-negatif (*Salmonella typhi* ve *Escherichia coli*) bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite araştırma sonuçlarında 4-metilsülfonil hidrazid bileşiğinin (R_1,R_2=H ve R_3=CH_3) *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*’ye karşı minimum inhibisyon konsantrasyon değeri 150 µg/ml ve *Salmonella typhi*’ye karşı 200 µg/ml olarak kaydedilmiştir[11].



R_1= H, NO_2
R_2= H
R_3= H, NO_2, CH_3, COOH

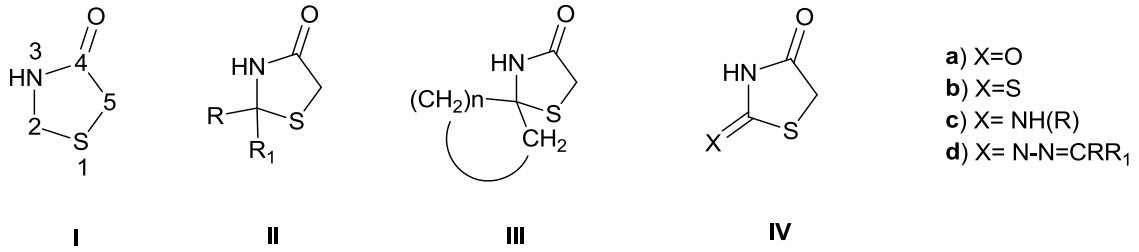
2016 yılında Murtaza ve ark. tarafından yapılan çalışmada sülfonil hidrazid türevleri (**1, 2, 3**) sentezlenmiş ve bileşiklerin *Staphylococcus aureus, Bacillus antherasis, Escherichia coli* ve *Crynibacteria bovius* bakteri suşlarına karşı antibakteriyel aktivite çalışmalarında bulunulmuştur. Sefiksim referans ilaçla karşılaştırıldığında, bileşik **1**'in *Bacillus antherasis*' karşı aktif olduğu, bileşik **2**'nin *Staphylococus aurus'*a*, Bacillus antherasis'*e ve *Escherichia coli*'ye karşı aktivitesinin iyi olduğu ve bileşik **3**'ün sadece *Bacillus antherasis*'a karşı iyi aktivite gösterdiği belirtilmiştir[12].



(**1**) R= H
(**2**) R= CH_3
(**3**) R= Br

2.2. 1,3-Tiyazolidin-4-onlar

Kükürt ve azot atomlarını içeren 5 üyeli heterosiklik bir halka olan tiyazolidinon halkası birçok biyolojik aktiviteyle ilişkilendirilen önemli bir yapıdır. 4-tiyazolidinon bileşikleri, 1- konumunda kükürt, 3- konumunda azot ve 4- konumunda karbonil grubu taşıyan tiyazolidin türevleridir. 2-, 3- ve 5- konumlarının sübstitüe edilmesiyle antibakteriyel, antifungal, tüberkülostatik, antiviral ve birçok biyolojik medisinal aktiviteye sahip bileşik elde edilmektedir. Molekülün özellikleri ve yapısı en çok 2-konumunda taşıdığı sübstitüentten etkilenmektedir[13].



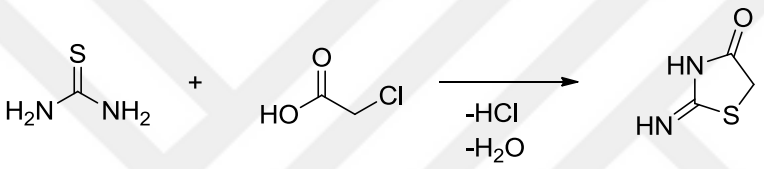
a) X=O
b) X=S
c) X= NH(R)
d) X= N-N=CRR_1

I **II** **III** **IV**

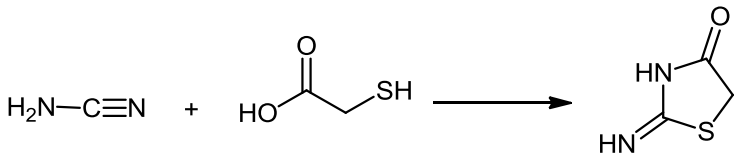
2- konumu farklı alkil veya aril gruplarıyla mono ya da disübstitüe olabileceği gibi (**II**), farklı atom ya da gruplarla bir spirosiklik sistem de oluşturabilir (**III**). Ayrıca 2,4-tiyazolidindion (**IVa**), 2-tiyokso-4-tiyazolidinon=rodanin (**IVb**), 2-imino-4-tiyazolidinon=psödotiyohidantoin (**IVc**) ve 2-hidrazino-4-tiyazolidinon (**IVd**) yapısındaki türevler de oluşturulabilir[14].

4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin sentezi için birçok farklı yöntem mevcut olmakla birlikte [14,15] temel olarak iki farklı yöntemden bahsedilebilir. Birinci yöntemde α-halojen, α-hidroksi alkanoik asitler, α, β-doymamış asitler ve bunların türevlerinin ditiyokarbamat, tiyokarbamat, tiyoüre, tiyosemikarbazon, tiyosiyanat gibi kükürt ve azot içeren bir yapıyla reaksiyona sokulmasıyla siklizasyon gerçekleşir. İkinci yöntemde ise α-merkaptoalkanoik asitlerin izotiyosiyanat, izosiyanat, siyanamid veya Shiff bazlarıyla reaksiyonu sonucu 4-tiyazolidinon halkası kapanmaktadır[14].

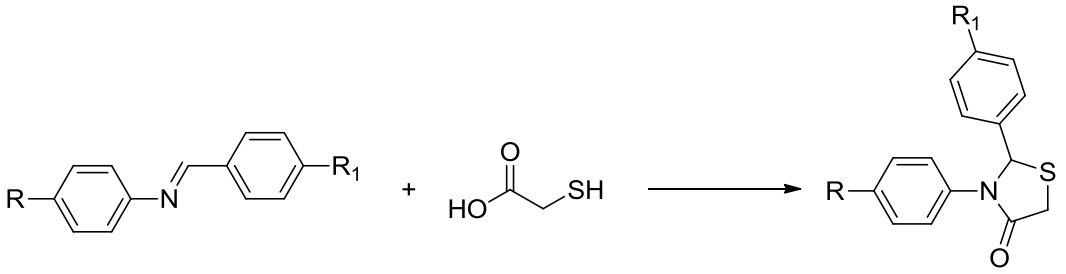
Laboratuvar koşullarında sentez edilen ilk 4-tiyazolidinon bileşiği psödotiyohidantoin'dir. 1873 tarihinde Volhard psödotiyohidantoin'i (2-imino-4-tiyazolidinon) tiyoüre ve kloroasetik asit kullanarak elde etmiştir[16].



1881 yılında aynı bileşik bu kez merkaptoasetik asit ve siyanamidin tepkimeye sokulmasıyla elde edilmiştir[17].



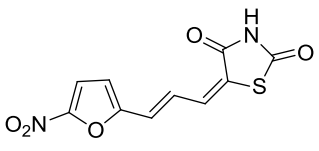
Tez kapsamında sentezlenen maddelerin eldesinde kullanılan yöntem ilk olarak 1947 yılında Erlenmayer ve Oberlin tarafından kullanılmıştır. Erlenmeyer ve Oberlin aromatik aminler ve aromatik aldehidlerin kondensasyonundan oluşturdukları Schiff bazlarını tiyoglikolik asit ile tepkimeye sokarak 4-tiyazolidinon halkasını içeren bileşikleri sentezlemişlerdir[18].



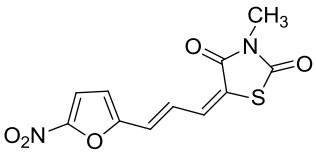
4-tiyazolidinon bileşiklerinin sentezi için yukarıda bahsedilen yöntemin kullanıldığı yayınlar incelendiğinde, Schiff bazlarının sentezinde amin bileşikleri olarak primer aminler, hidrazidler, hidrazinler, hidroksil aminler, (tiyo)semikarbazidlerin, karbonil kaynağı olarak ise aldehit ve ketonların kullanıldığı görülmektedir. Schiff bazlarının siklik keton bileşiklerinden hareketle oluşturulması halinde, sentezlenen bileşik spirotiyazolidinon **(III)** halka yapısına sahip olmaktadır.

4-tiyazolidinon yapısına sahip bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, bu halka yapısına sahip birçok bileşiğin antiviral, antitüberküloz, antibakteryel ve antifungal aktivite sergilediği görülmektedir. Bu bölümün devamında ve bölüm 2.3'de, antimikrobiyal yönden aktif 4-tiyazolidinon ve spirotiyazolidinon bileşikleri ile ilgili araştırmalar derlenmiştir.

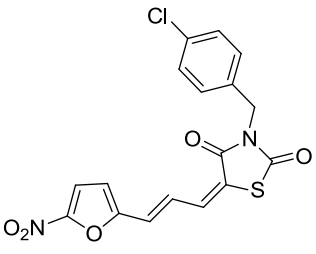
1971 yılında Mallick ve ark. tarafından bir seri tiyazolidin-2,4-dion türevleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Bileşik **1'**in geniş bir spektrumuna etki ettiği ve *Staphylococcus aureus, Staphylococcus pyogenes,* ve *Escherichia coli*'ye karşı benzilpenisilinden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. *N*-metil ve *N*-*p*-klorobenzil türevleri ise (Bileşik **2** ve **3**) *Candida albicans* türlerine karşı amfoterisin B'den daha aktif bulunmuştur[19].



1

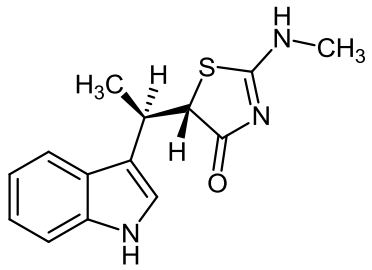


2

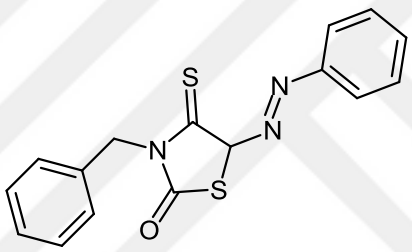


3

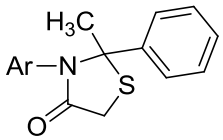
1978 yılında Harnden ve ark. bir seri 2-metiliminotiyazolidinon türevi sentezledikleri çalışmalarında, aşağıda açık formülü verilen bileşiğin önemli derecede antiviral ve antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir[20].



Labouta ve ark. 1987 yılında bir seri 5-arilazo-3-benzil-4-tiyoksotiyazolidin-2-on türevi bileşik sentezlemişler ve seri içerisinde aşağıda açık formülü verilen bileşik üzerinde *Staphylococcus aureus*'a karşı önemli derecede antimikrobiyal aktivite gözlendiğini bildirmişlerdir[21].

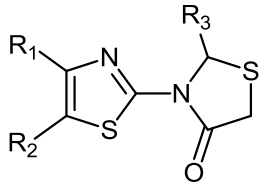


1981 yılında Shukla ve ark. bir seri 2-fenil-2-metil-3-aril-4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişler ve bileşiklerin antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır. Yapılan aktivite araştırmaları sonucunda seri içerisinden seçilen iki bileşiğin antitüberküler aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir[22].



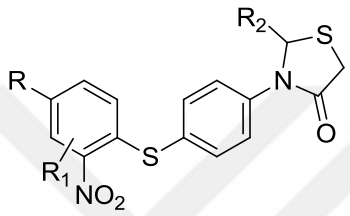
Ar= C_6H_5, 4-ClC_6H_4, 2-$CH_3C_6H_4$, 4-$COOHC_6H_4$, 4-BrC_6H_4, 4$OCH_3C_6H_4$

1985 yılında Dash ve ark. bir seri 4-tiyazolidinon yapısında bileşik sentezlemişler ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırma sonuçlarında sentezlenen bütün bileşiklerin *Curvularia* türlerine karşı antifungal aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir[23].



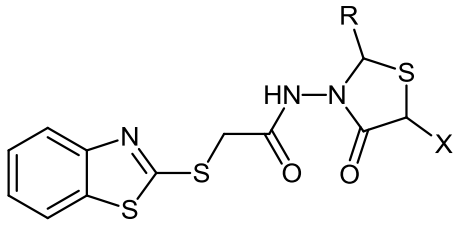
R_1, R_2 = (non)sübstitüe fenil
R_3 = (non)sübstitüe fenil, 2-hidroksinaftil

1990 yılında El-Ezbawy ve ark. bir seri 4-tiyazolidinon yapısında bileşik sentezlemiş ve antibakteriyel aktivitelerini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin bazılarının antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları not edilmiştir[24].



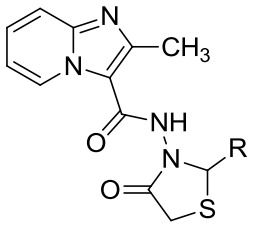
R= NO_2, Br, Cl, CF_3
R_1= H, 5-F, 6-NO_2
R_2= 4-kinolinil, 2-pirenil

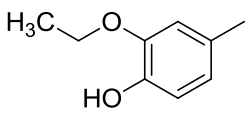
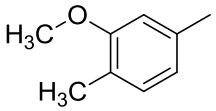
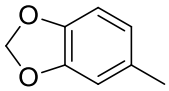
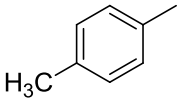
1992 yılında Trivedi ve Shah S-(benzotiyazol-2-il)-merkapto asetik asit hidrazid başlangıç maddesini kullanarak bir seri spirotiyazolidinon yapısına sahip bileşik sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikleri antimikrobiyal ve antitüberküloz aktivite sonuçları bütün bileşiklerin antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını ve bileşiklerin bazılarının *M. tuberculosis* H37Rv suşunun üremesini inhibe ettiklerini göstermiştir[13].

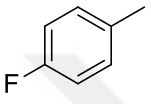
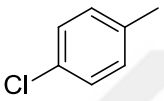
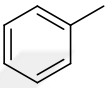
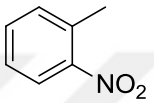


R= Aril ve X= H, CH_3, CH_2COOH

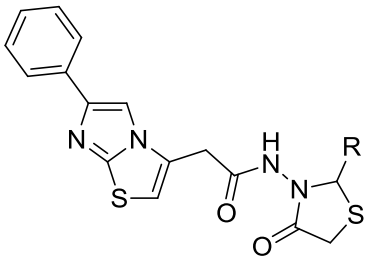
1994 yılında Cesur ve ark. yaptıkları çalışmada başlangıç maddesi olarak 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazid ve aromatik aldehitleri kullanarak sentezledikledikleri hidrazonlardan hareketle bir seri 4-tiyazolidinon yapısında bileşik sentezlemişlerdir. Yapılan antifungal aktivite araştırma sonuçlarında seri içerisindeki bazı bileşiklerin *Candida albicans* mantar suşlarına karşı referans ilaç olarak kullanılan Mikonazol ile kıyas edilebilecek seviyede aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir[25].



R=  ,  ,  , 

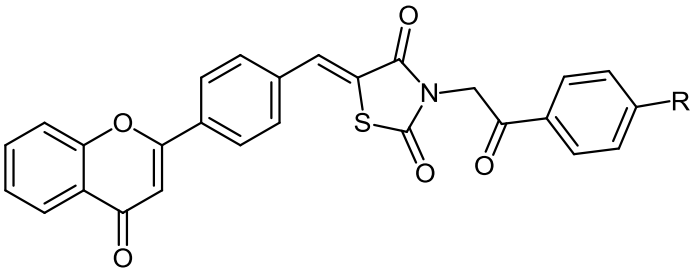
 ,  ,  , 

1999 yılında Çapan ve ark. 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asit hidrazid ve aromatik aldehitleri kullanarak sentezledikleri hidrazon türevlerinden merkaptoasetik asit ile siklizasyon sonucu 4-tiyazolidinon yapısına geçmişlerdir. Sentezlenen bileşikler antifungal aktivite açısından araştırılmış ve 4-tiyazolidinon halkasının 2 konumunda 4-metilfenil ve 4-klorfenil sübstitüentine sahip bileşikler *Trichophyton mentagrophytes var. erinacei* NCPF-375 mantar suşuna karşı en yüksek aktiviteyi (MİK= 3 µg/ml) göstermiştir[26].



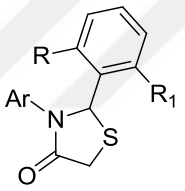
R= C_6H_5
4-$CH_3C_6H_4$
4-$CH_3OC_6H_4$
2-$NO_2C_6H_4$
4-FC_6H_4
4-ClC_6H_4
4-BrC_6H_4

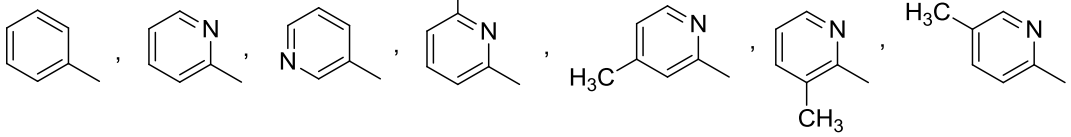
Aynı yıl Tunçbilek ve ark. 3-(sübstitüe fenil açil)-5-[4'-(4*H*-4-okso-1-benzopiran-2-il)-benziliden]-tiyazolidin-2,4-dion türevi bileşikleri sentezlemişler ve bazı bileşiklerin *Candida albicans* türlerine karşı flukanazol ile karşılaştırıldığında daha yüksek antifungal etki gösterdiklerini bildirmişlerdir. En yüksek etki gösteren iki bileşik aşağıda açık formülü ile verilmektedir[27].



R= Cl, NO_2

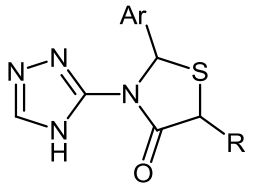
2001 yılında Barreca ve ark. 1-aril sübstitüe 1*H*,3*H*-tiyazol[3,4-*a*]benzimidazol türevlerinin revers transkriptaz non nükleosit inhibitörleri olarak yüksek aktiviteye sahip olduklarını belirttikleri çalışmalarından yola çıkarak bir seri 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşik sentezlemişlerdir. Antiviral aktivite araştırma sonuçları bileşiklerin bazılarının nanomolar düzeyde non nükleosit HIV-1 revers transkriptaz inhibitörü olarak yüksek aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir. Yapı-aktivite çalışmaları sonucu tiyazolidinon halkasının 2- ve 3- konumlarındaki sübstitüent değişikliğinin *in vitro* anti-HIV aktivitesini büyük ölçüde etkilediği anlaşılmıştır[28].



Ar= 

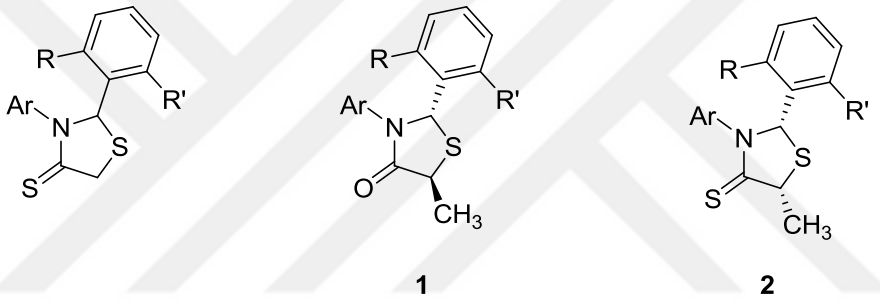
R= F, Cl ve R_1= F, Cl

2002 yılında Kazan yapmış olduğu yüksek lisans tez çalışması kapsamında başlangıç maddesi olarak 3-amino-(1*H*)-1,2,4-triazol'ü kullanarak tiyoglikolik ve tiyolaktik asit ile reaksiyonu sonucu 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *Staphylococcus epidermis* ATCC 12228 ve *Staphylococcus aureus* 6538 bakteri suşlarına karşı 78-1250 µg/ml konsantrasyonda üremelerini inhibe ederek antibakteriyel aktivite gösterdiği kaydedilmiştir[29].



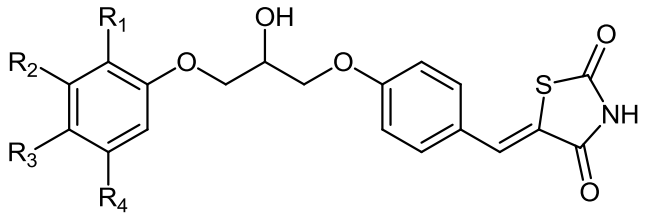
R= H, CH_3

Aynı yıl Rao ve ark. tarafından yapılan çalışmada 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşikler senntezlenmiş ve anti-HIV ajanları olup olmadıkları yönünde antiviral aktivite çalışmaları yapılmıştır. Yapılan aktivite araştırma sonuçlarında, bileşiklerin bazıları etkili HIV-1 replikasyonu inhibitörleri olarak saptanmıştır. Bileşiklerin sahip olduğu antiviral etkinin, N-3 konumundaki sübstitüente ve lipofilik grupların bileşik üzerindeki konumlarına göre değişebildiği kaydedilmiştir. Stereizomerinin anti-HIV aktivite üzerinde kilit rol oynamadığı fakat cis türevlerinin (**2**) trans türevlere (**1**) göre bir miktar daha yüksek aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir[30].



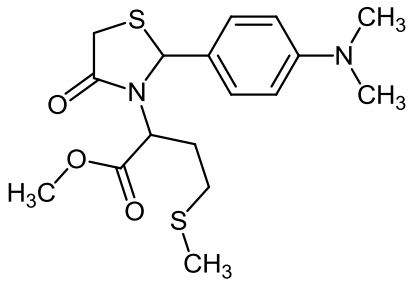
1 **2**

2003 yılında Heerding ve ark. tarafından antibakteriyel aktivitelerini incelemek amacıyla bir seri benziliden tiyazolidindion türevi sentezlenmiştir. Bu bileşikler üzerinde yapılan yapı-aktivite ilişkisi çalışmaları 5 üyeli halkanın 1 konumunda heteroatomun antibakteriyel aktivite için gerekli olduğunu, fenil halkasının R_1 konumunda alkil grubunun propil olduğu durumlarda aktivitenin yükseldiğini ve halkaya Cl sübstitüentlerinin eklenmesiyle antibakteriyel aktivitede artış olduğunu göstermiştir[31].

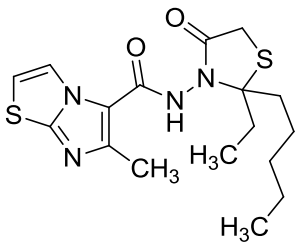


R_1= H, CH_3, C_2H_5, n-Pr, Cl
R_2, R_3, R_4 = H, Cl

Babaoğlu ve ark. aynı yıl bir seri 2,3,5-(non)sübstitüe-4-tiyazolidinon türevi bileşik hazırlamışlar ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Aşağıda açık formülü verilen bileşiğin *in vitro* aktivite çalışmalarında *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı potansiyel aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir[32].

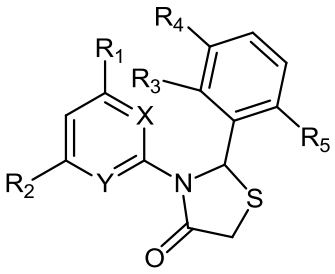


2004 yılında Ur ve ark. tarafından bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlenmiş ve bileşiklerin *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Salmonella thypi, Shigella flexneri, Proteus mirabilis* ATCC 14153, *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşlarına karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Aktivite araştırmaları sonucunda sadece aşağıda açık formülü verilen bileşiğin *S. epidermidis* ATCC 12228' ye karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir[33].



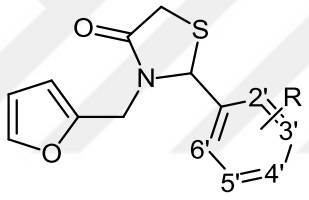
Minimum inhibisyon konsantrasyonu: 19,5 µg/ml

Aynı yıl Rao ve arkadaşları anti-HIV ajanları olarak aktivite araştırmalarını yaptıkları bir seri 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşik sentezlemişlerdir. *In vitro* aktivite araştırma test sonuçları, bileşiklerin bazılarının 30-50 nanomolar konsantrasyon düzeyinde ve minimum sitotoksisiteyle yüksek etkiye sahip HIV-1 replikasyon inhibitörleri olduğunu göstermiştir[34].



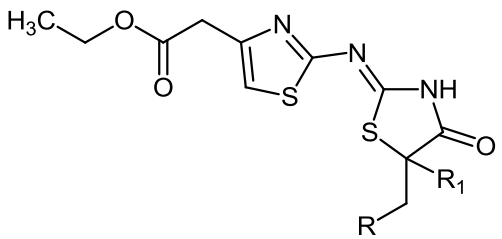
X, Y= CH, N

Rawal ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada HIV-1 revers transkriptaz enzimi hedef alınarak bir seri 4-tiyazolidinon yapısında bileşik sentezlenmiştir. Biyolojik aktivite sonuçlarına göre anti-HIV aktivitesinin tiyazolidinon halkasının C-2 ve N-3 konumlarındaki sübstitüentlerle önemli ölçüde değiştiği anlaşılmıştır. Tiyazolidinon halkasının 2 konumunda 2',6'-dihalofenil sübstitüenti dışındaki sübstitüentlerin aktivitedeki düşüşe sebep olduğu ve moleküllerin lipofilitesinin yüksek olmasının aktiviteyi arttırdığı belirtilmiştir[35].



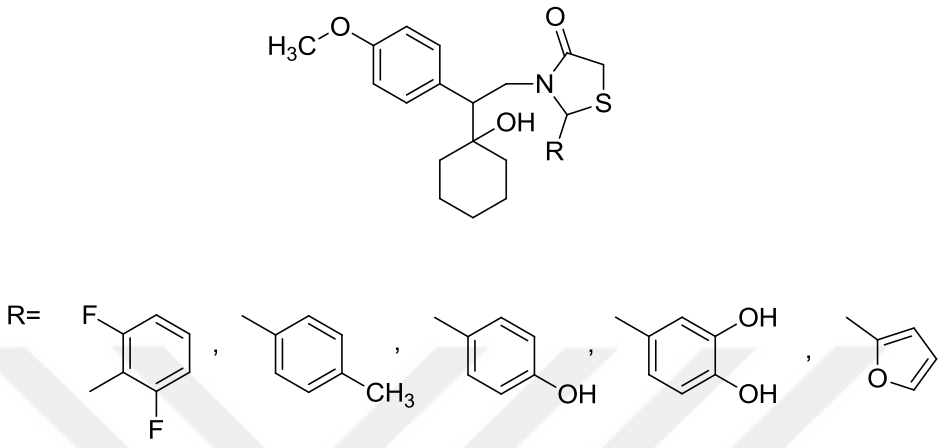
R (2')=H, Cl, OCH_3, F
(3')=H, Cl, OCH_3
(4')=H, Cl, OCH_3, F
(5')=H, Cl, OCH_3, F
(6')=H, Cl, OCH_3, F, CH_3

Aynı yıl, 2,5-disübstitüe-4-tiyazolidinon türevleri Altıntaş ve ark. tarafından sentezlenmiş ve *M. gypseum* NCPF-580, *M. canis, T. mentagrophytes, T. rubrum* ve *C. albicans* ATCC 10231'e karşı antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Bütün bileşiklerin belirli oranda antifungal aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir[36].

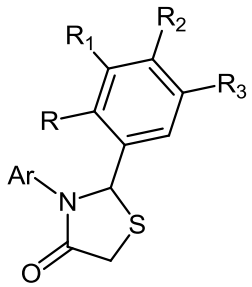


2006 yılında Kavitha ve ark. bir seri 2,3-disübstitüe-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşik sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemek amacıyla *Bacillus subtilis, Escherichia coli, Pseudomonas fluorescens, Xanthomonas campestris pvs,*

Xanthomonas oryzae, Aspergillus niger, Aspergilus flavus, Fusarium oxysporum, Trichoderma ve *Fusarium monaliforme* türlerine karşı test etmişlerdir. Aşağıda açık formülleri verilen seri içerisindeki bileşiklerin referans ilaçlarla karşılaştırılılabilir derecede antimikrobiyal etkiye sahip oldukları kaydedilmiştir[37].

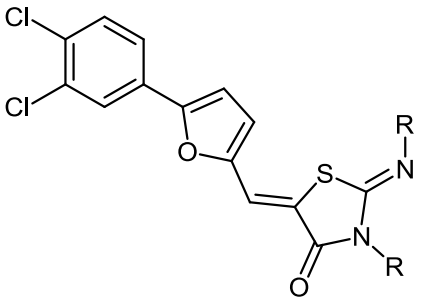


Aynı yıl Sayyed ve ark. bir seri 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşikleri sentezlemişler ve *Escherichia coli, Bacillus subtilis* ve *Salmonella thypi* bakteri suşlarına karşı antibakteriyel aktivitlerini araştırmışlardır. Sentezlenen tüm bileşiklerde 50 μg/ml minimum inhibisyon konsantrasyon değeriyle antibakteriyel aktivite görülmüştür[38].

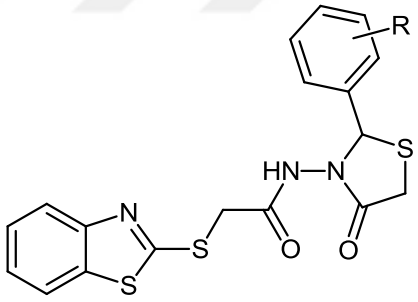


Ar= Antipirin, 2,6-diklorfenil, 1,2,4-triazol
R, R_2= H, OH
R_1= OCH_3, I
R_3= I, Br

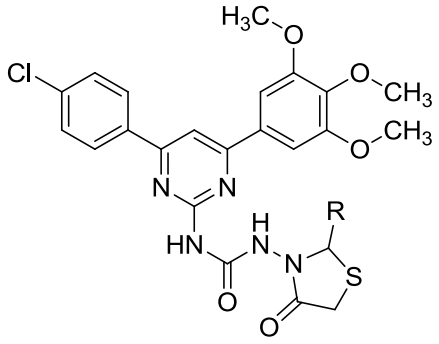
Bhoot ve ark. tarafından 2-arilimino-3-aril-5-[5'-(3,4-diklorofenil)-2'-furiliden]-4-tiyazolidinon ve türevleri antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi amacıyla sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çeşitli bakteri suşlarına (*Bacillus mega, Staphylococcus aureus, Escherichia coli* ve *Proteus vulgaris*) ve *Aspergillus niger*'a karşı *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri incelendiğinde bazı sübstitüentlerin (R= fenil, 2-metoksifenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-nitrofenil) önemli ölçüde antibakteriyel ve antifungal etkiye sebep oldukları görülmüştür[39].



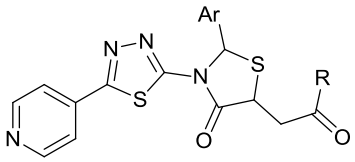
Desai ve ark. 2-(aril)-3-[2-(benzotiyazoliltiyo)-asetamidil]-4-okso-tiyazolidin türevlerini sentezlemişlerdir. Antifungal aktivitelerini incelemek amacıyla *Candida albicans* (ATCC-64550), *Candida krusei* (ATCC-14243) ve *Candida parapsilosis* (ATCC-22019)'e karşı ve antibakteriyel aktivitelerini incelemek için *Escherchia coli* (Gram negatif) (ATCC-8739), *Staphylococcus aureus* (Gram pozitif) (ATCC-6538) ve *Bacillus substilis* (Gram pozitif) (ATCC-6633)*'e* karşı test etmişlerdir. Antifungal ve antibakteriyel aktivite araştırma sonuçlarına göre standart antibakteriyel/antifungal ajanlardan daha az aktiviteye sahip olmakla birlikte, bileşiklerin bazılarının önemli derecede aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir[40,41].



Patel ve ark. bir seri tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişler ve bileşiklerin antimikrobiyel aktivitelerini farklı mikroorganizmalara (*S. Aureus, E.coli, P. Vulgaris, S. Paratyphi B, Enterobacter, C. Albicans* ve *M.tuberculosis* H37Rv) karşı incelemişlerdir. Seri içerisindeki bileşiklerin sahip oldukları sübstitüentlere bağlı olarak değişen antibakteriyel, antifungal ve antitüberküler aktivitelerinin varlığı tespit edilmiştir[42].

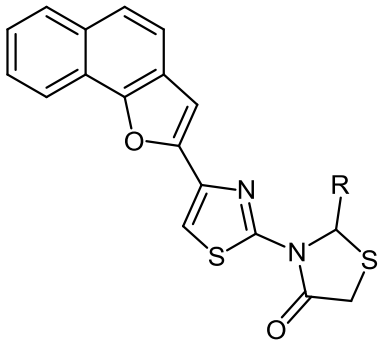


Sharma ve ark. ftalimido [2-aril-3-(5'-(4''-piridil)-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)-4-oksotiyazolidin-5-il] etanoat türevlerini sentezlemişler ve *Escherichia coli, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas auregenosa, Salmonella typhi* ve *Bacillus subtilis* bakteri suşlarına karşı antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan bu çalışmada, standart ilaç olarak Siprofloksasin ve Gentamisin kullanılmıştır ve *B. subtilis, P. Vulgaris* ve *S. Typhi*'ye aktivite index aralığı 0,40-0,90, *E.coli*'ye karşı 0,56-1,20 ve *K. Pneumoniae* ve *P. Auregenosa*'ya karşı 0,86-1,40 olarak belirlenmiştir. Yapı aktivite ilişkisi çalışmalarında, aril grup üzerinde elektron çekici grupların antibakteriyel aktiviteyi arttırdığı, elekron verici grupların ise azalttığı belirtilmiştir[43].

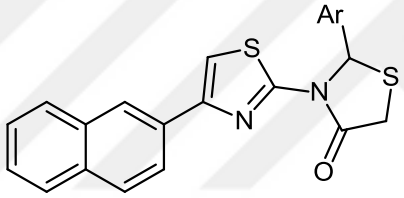


Ar= 4-OCH_3.C_6H_4, 4-Cl.C_6H_4, 3,4,5-OCH_3.C_6H_2, 3-NO_2.C_6H_4, 4-NO_2.C_6H_4, 4-$(CH_3)_2NH$.C_6H_4, C_6H_5, C_4H_3O (2-Furil)
R= Ftalimidoksi

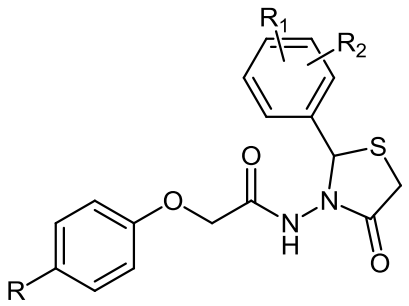
Vagdevi ve ark. bir seri 4-tiyazolidinon halkası içeren bileşik sentezlemişler ve *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia, Aspergillus niger* ve *Candida albicans*'a karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını rapor etmişlerdir[44].



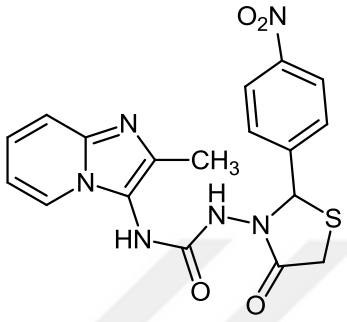
Patel ve Mehta 3-(4-(naftalen-2-il)tiyazol-2-il)-2-ariltiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemişler ve *Bacillus subtillis, Staphyloccous aureus, Esherichia coli* ve *Salmonella typhi* suşlarına karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin bazılarının (Ar= 4-metoksi fenil, 2-hidroksi fenil ve 4-metil fenil) test edilen mikroorganizmalara karşı seri içerisindeki diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında daha aktif oldukları görülmüştür[45].



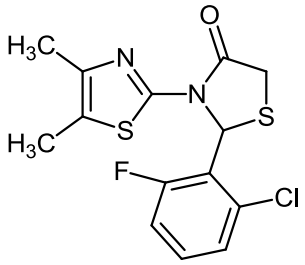
Kumar ve ark. 2-(sübstitüe fenil)-3-(sübstitüe fenoksi asetamido)-4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişler ve *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel aktivitelerini ve *Candida albicans* ve *Aspergillus niger*'a karşı antifungal aktivitelerini keşfetmişlerdir. Metil, hidroksi ve metoksi gibi elektron verici gruplar sayesinde bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelere sahip olabileceği belirtilmiştir[46].



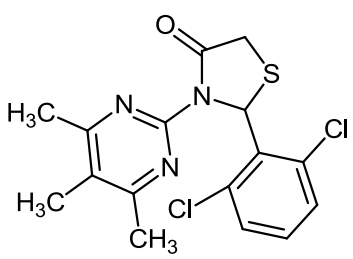
Kasımoğulları ve Cesur 2007 yılında imidazo[1,2-*a*]piridin halkası içeren semikarbazonların tiyoglikolik asit ile reaksiyonu sonucu 2 konumunda farklı sübstitüentler içeren bir seri tiyazolidinon yapısında bileşik sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antimikobakteriyel aktiviteleri *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı test edilerek araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden sadece bir tanesi 6,25 µg/mL konsantrasyonda %8 inhibisyonla antitüberküloz aktivite göstermiştir[47].

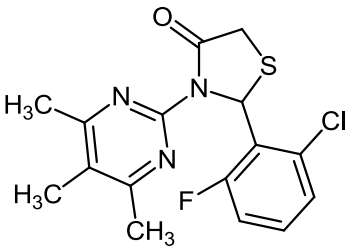


Aynı yıl izotiyoüre ya da tiyoüre fonksiyonel gruba sahip bileşiklerin yüksek anti-HIV-1 aktiviteye sahip olmalarından yola çıkılarak, Rawal ve ark. bir seri 2-aril-3-heteroaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşik sentezlemişler ve anti-HIV-1 revers transkriptaz inhibitör aktivitelerini incelemişlerdir. Aktivite çalışmaları kapsamında yapılan *in vitro* test sonuçları, aşağıda açık formülü verilen bileşiğin %50 efektif konsantrasyonunun 0,26 µM olduğunu ve ayrıca MT-4 hücreleri için minumum toksisiteye sebep olduğunu göstermiştir[48].

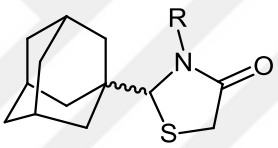


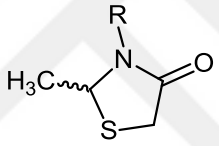
Yine aynı yıl ve aynı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmada, 2-(2,6-dihalofenil)-3-(sübstitüe pirimidinil)-1,3-tiyazolidin-4-on türevli sentezlemişler ve HIV-1 revers transkriptaz inhibitörleri olarak aktivitelerini incelemişlerdir. Aktivite sonuçları bileşiklerden iki tanesinin 22-28 nanomolar aralığında %50 efektif konsantrasyonla revers transkriptaz enzimini inhibe ettiğini göstermiştir. Buna ek olarak, bileşiğin hacimli sübstitüentlere sahip olmamasının antiviral aktiviteyi arttırdığı görülmüştür[49].



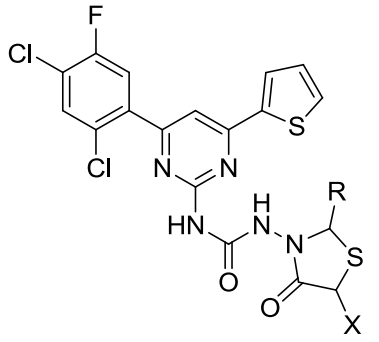


Balzarini ve ark. tarafından 2 konumunda lipofilik adamantan veya metil sübstitüenti ve N-3 konumunda çeşitli sübstitüentlere sahip iki seri tiyazolidin-4-on türevi bileşik sentezlenmiş ve anti-HIV-1 aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmalarında, adamantan halkasının metil grubuyla yer değiştirildiği türevlerde antiviral aktivitenin ortadan kalktığı görülmüştür. İki seri içerisinde en yüksek aktiviteye sahip bileşik EC_{50} değeri 0,35 μM olan (±)-2-(adamantan-1-il)-3-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-tiyazolidin-4-on olarak belirlenmiştir[50].



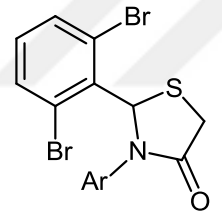


Aynı yıl Shah ve Desai bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aureginosa* (ATCC 1539) ve *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) ve *Bacillus substilis* (ATCC 6633)'e karşı yapılan aktivite araştırmaları, 2- konumunda fenil üzerinde OCH_3, F ve Cl gruplarına sahip bileşiklerin dikkate değer antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir. Antifungal aktivite araştırmalarında ise *Candia crusei* (ATCC 14243) ve *Candida albicans* (ATCC 64550)' ye karşı çalışılmış ve yine fenil üzerinde metoksi sübstitüenti bulunan türevlerin referans ilaç olarak kullanılan griseofulvinden daha yüksek aktiviteye sahip oldukları görülmüştür[51].

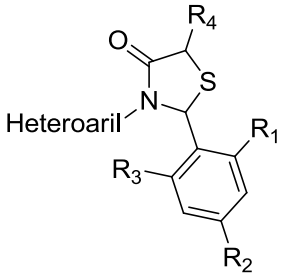


R= Aril
X= H, CH_3, CH_2COOH

2008 yılında Rawal ve ark. anti-HIV ajanları olarak hedefledikleri 2-(2,6-dibromfenil)-3-heteroaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin bazılarının 20-320 nanomolar konsantrasyon arasında HIV-1 replikasyonunu inhibe ettiği görülmüştür. Daha önce sentezlenen benzer yapıdaki bileşiklerin aktivite verileriyle kıyaslandığında, farklı heteroaril halkasının tiyazolidinon halkasının N-3 konumundan bağlanmasının ve özellikle C-2 konumunda 2,6-dibromofenil halkasının bulunmasının anti-HIV aktivitesinin yükselmesini yüksek oranda etkilediği anlaşılmıştır[52].

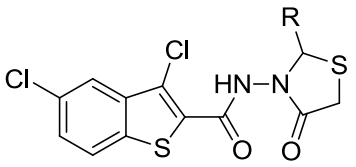


Aynı yıl ve aynı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmada 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşik sentezlenmiş ve HCV NS5B polimeraz inhibitörleri olarak antiviral aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan *in vitro* aktivite çalışmalarında aşağıda açık formülleri belirtilen bileşiklerin % 95'in üzerinde NS5B polimeraz inhibisyonuna sahip oldukları belirtilmiştir[53].



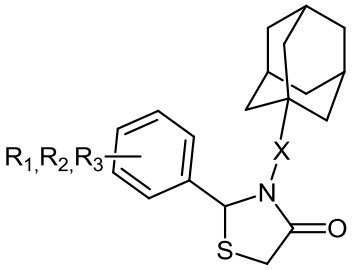
a) Heteroaril: Piridin-2-il, R_1: H, R_2: F, R_3: H, R_4: H
b) Heteroaril: Piridin-3-ilmetil, R_1: Cl, R_2: H, R_3: Cl, R_4: CH_3
c) Heteroaril: Furan-2-ilmetil, R_1: Cl, R_2: H, R_3: Cl, R_4: CH_3

Yine aynı yıl Narute ve ark. benzotiyofen çekirdeğine sahip 4-tiyazolidinon türevi bir seri bileşik sentezlemişler ve antitüberküler aktivitelerini incelemişlerdir. Aktivite çalışmaları sonucunda, bileşiklerin yapılarında hacimli sübstitüentlerin varlığının ve yüksek nükleofilik özellikte olmalarının antitüberküler aktivite artışına sebep olduğu anlaşılmıştır[54].

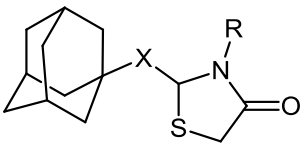


R= 3-Br-C_6H_4
3-Cl-C_6H_4
3,4-$(OCH_3)_2$-C_6H_3
4-OCH_3-C_6H_4
3-OCH_3-4-OH-C_6H_3
4-N-$(CH_3)_2$-C_6H_4
3-(OC_6H_5)-C_6H_4
4-(S-CH_3)-C_6H_4
3,4,5-$(OCH_3)_3$-C_6H_2

2009 yılında Balzarini ve ark. tiyazolidin-4-on halkasının 2 ya da 3 konumunda adamantanil sübstitüentinin bulunduğu bileşiklerin türevlerini sentezlemişler ve anti-HIV aktivite çalışmalarında bulunmuşlardır. Bileşiklerin büyük çoğunluğu orta derecede anti-HIV-1 aktivitesi gösterirken, 2-(adamantan-1-il)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-tiyazolidin-4-on türevinde önemli derecede antiviral aktivite (EC_{50}= 0,67 μM) gözlenmiştir[55].

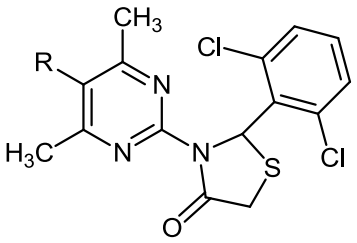


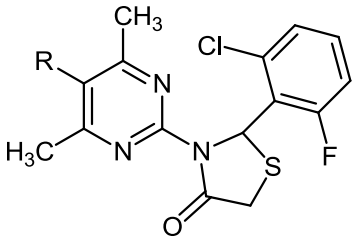
X=CH_2, CH_2CH_2



X=–, CH_2

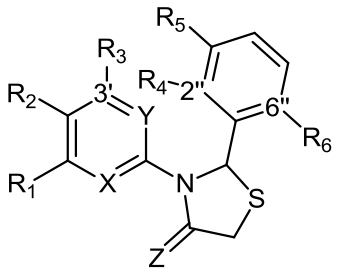
Chen ve ark. aynı yıl 2-(2,6-dihalofenil)-3-(4,6-dimetil-5-(non)sübstitüe-pirimidin-2-il)-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemişler ve HIV-revers transkriptaz inhibisyon aktivitelerini incelemişlerdir. Yapı aktivite araştırma sonuçları, hidrofobluk ve sterik faktörlerin anti-HIV revers transkriptaz aktivite üzerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Sentezi yapılan iki seri bileşik içerisinden pirimidin halkasının 5 konumunda etil sübstitüenti içeren iki bileşik aktivitesi en yüksek bileşikler olarak kaydedilmiştir[56].





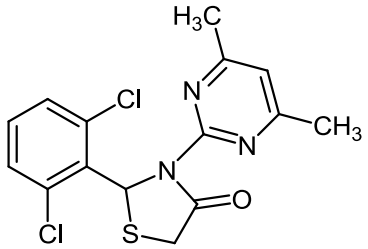
R= H
CH_3
CH_2CH_3
$CH_2CH_2CH_3$
$CH_2(CH_2)_2CH_3$
$CH_2(CH_2)_3CH_3$
$CH_2CH{=}CH_2$
CH_2CH_2CN
Br

Yine aynı yıl Ravichandran ve ark. tarafından 1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerin 3D-QSAR yöntemiyle olası anti-HIV aktiviteleri araştırılmıştır. Teorik çalışmalar sonucu tiyazolidinon halkasına bağlı aromatik halkaların 3', 2'' ve 6'' konumlarında sübstitüente sahip bileşiklerin anti-HIV aktivitelerinin yüksek olacağı öngörülmüştür[57].

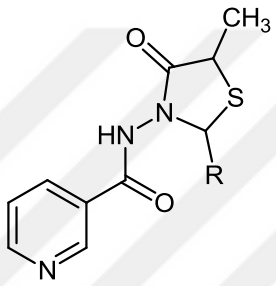


Z= O, S

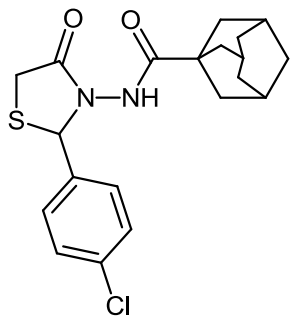
Murugesan ve ark. 3D-QSAR yöntemiyle yaptıkları çalışmalarında, 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin HIV-1 revers transkriptaz inhibitörleri olarak değerlendirilebilmeleri için yapısal gereklilikleri araştırmışlardır. Tiyazolidin-4-on analogları üzerinde yapılan modifikasyonlar sonucunda, aktivitesinin en yüksek olacağı düşünülen bileşik aşağıda açık formülü ile verilmiştir[58].



Sharma ve ark. tarafından yapılan çalışmada, N-(5-metil-4-okso-tiyazolidin-3-il)-nikotinamid türevleri sentezlenmiş ve *B. Subtilis, S. aureus, E. coli., A-niger* ve *C.albicans* türlerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin lipofilitesindeki artışın aktivitelerini arttırabileceği belirtilmiştir[59].

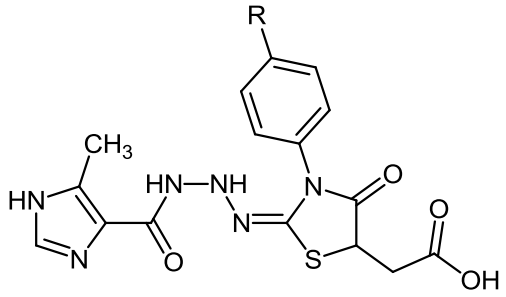


2010 yılında Hassan ve ark. bir seri 1-adamantanil tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişler ve Herpes Simplex Tip 1 virüsüne karşı antiviral aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan aktivite araştırma sonuçlarına göre bazı bileşiklerin antiviral aktiviteye sahip oldukları ve aşağıda açık formülü verilen bileşiğin en yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir[60].



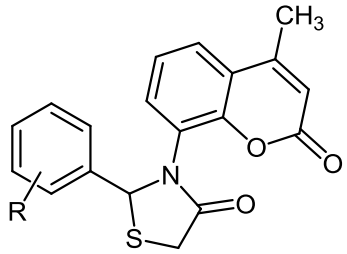
Liesen ve ark. 4-tiyazolidinon türevi bir seri bileşik sentezlemişler ve çeşitli patojenlere karşı antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırma sonuçlarında, standart ilaçlar olan klororamfenikol ve rifampisinle karşılaştırıldığında, bileşiklerin antibakteriyel aktitivitelerinin daha zayıf olduğu görülmüştür. Benzer

şekilde, antifungal aktivite araştırmalarında standart ilaç olan ketokanazol ile karşılaştırıldığında da daha zayıf etki görülmüştür. Yine de non-sübstitüe türevde *Bacillus subtilis*'e karşı iyi derecede antibakteriyel aktiviteye rastlanmıştır[61].



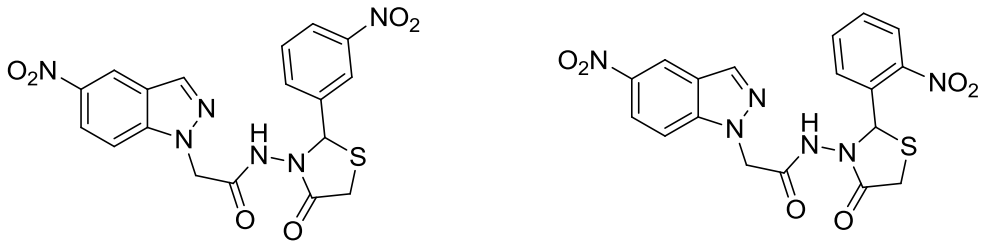
R: H, OCH_3, Cl, F

7-(2-sübstitüe feniltiyazolidinil)-benzopiran-2-on türevi bileşikler Ronad ve arkadaşlar tarafından sentezlenmiş ve çeşitli bakteri (*Bacillus subtillis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli* ve *Pseudomonas desmolyticum*) ve mantar suşlarına (*Penicillium roquefortii* ve *Aspergillus niger*) karşı aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerin standart antibiyotiklerden olan siprofloksasin ve griseofulvinle karşılaştırıldığında iyi seviyede antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdikleri belirtilmiştir. Aşağıda açık formülleri verilen bileşikler seri içerisinde 100 µg/ml minimim inhibisyon konsantrasyon değeriyle en yüksek aktiviteye sahip bileşikler olarak tayin edilmiştir[62].

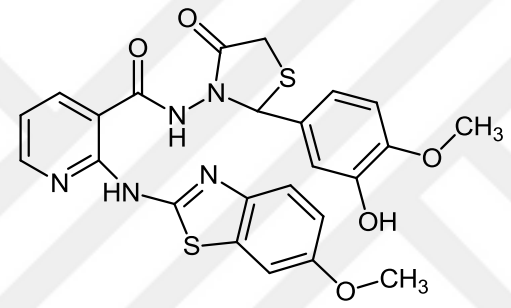


R= **3**-NO_2, **4**-OCH_3, **4**-F

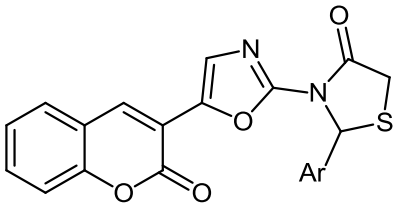
Upadhyay ve ark. N-[(4-okso-2-sübstitüe aril-1,3-tiyazolidin)-asetamidil]-5-nitroindazol türevi bileşik sentezlemişler ve *Escherichia coli, Bacillus subtilis* ve *Salmonella typhi* suşlarına karşı antibakteriyel aktivitelerini ve *Aspergillus flavus, Penicillium citrinum* ve *Fusarium oxysporum* suşlarına karşı antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Fenil halkasının orto konumunda nitro grubu bulunan bileşikte güçlü antibakteriyel etki ve meta konumunda bulunan bileşikte güçlü antifungal aktivite gözlenmiştir[63].



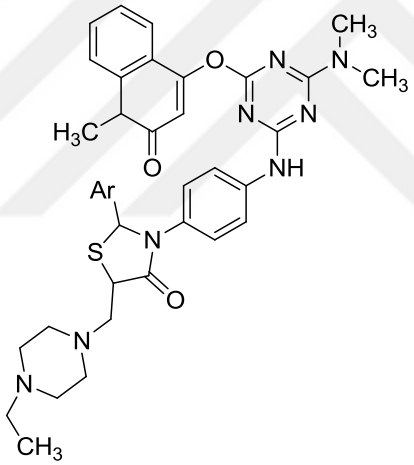
Patel ve Shaikh bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişler ve sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Aşağıda açık formülü verilen bileşik, seri içerisinde *Escherichia coli*'ye karşı 62,5 µg/ml minimum inhibisyon konsantrasyonuyla en yüksek aktiviteyi göstermiştir[64].



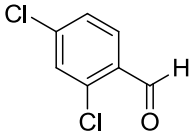
2011 yılında Reddy ve ark. 2-(aril)-3-[5-(2-okso-2*H*-3-kromenil)-1,3-oksazol-2-il]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemişler ve *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538p), *Micrococcus luteus* (IFC 12708), *Proteus vulgaris* (ATCC 3851), *Salmonella typhimurium* (ATCC 14028), *Escherichia coli* (ATCC 25922)'ye karşı antibakteriyel aktivitelerini ve *Candida albicans* (ATCC 10231), *Aspergillus fumigatus* (HIC 6094), *Trichophyton rubrum* (IFO 9185) ve *Trichophyton mentagrophytes* (IFO 40996)'e karşı antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin bazıları referans ilaçlarla karşılaştırıldığında potansiyel aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir. Ayrıca, tiyazolidin-4-on halkasının 2 konumunda bulunan piperinil ve diflorfenil halkalarının aktivitede artışa neden olduğu belirtilmiştir[65].



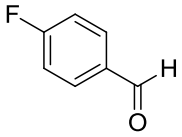
2012 yılında Patel ve ark. yaptığı çalışmada bir seri tiyazolidinon türevi bileşik sentezlenmiş ve 8 farklı bakteri suşuna (*Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhi, Proteus vulgaris, Shigella flexneri*) ve 4 farklı mantar suşuna (*Aspergillus niger, Candida albicans, Aspergillus fumigatus, Aspergillus clavatus*) karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Aldehit grupları üzerinde klor, flor gibi elektron çekici gruplara sahip türevlerde (Bileşik **1**, **2**, **3** ve **4**) önemli antibakteriyel ve antifungal aktivite gözlenmiştir[66].



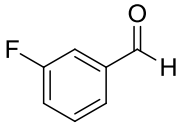
Ar:



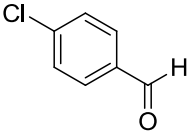
1



2



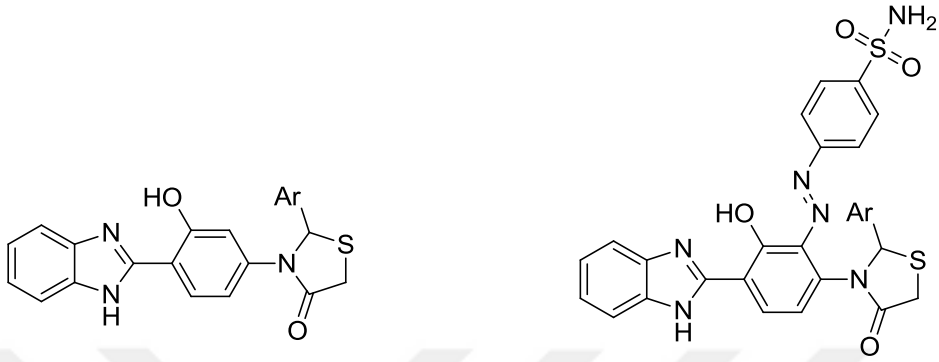
3



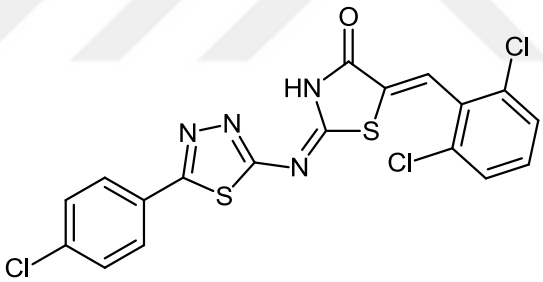
4

Kumar ve Patro tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada 5-amino-2-(benzo[*d*]imidazol-2-il)fenol bileşiğinden başlanarak, potansiyel antimikrobiyal aktiviteye sahip iki seri tiyazolidinon türevi bileşik sentezlenmiştir. *Escherichia coli, Staphyococcus aureus, Salmonella typhi* ve *Pseudomonas türleri*'ne karşı yapılan antibakteriyel akvite çalışmalarında bileşiklerin bazılarının orta ve iyi derece aralığında

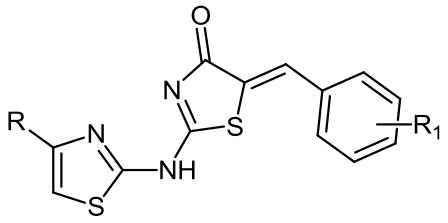
antibakteriyel aktivite gösterdikleri, *Aspergillus niger* ve *Aspergillus oryzae* suşlarına karşı yapılan antifungal aktivite çalışmalarında ise bütün bileşiklerin zayıf veya orta düzeyde antifungal aktivite gösterdikleri belirtilmiştir. Ayrıca, tiyazolidinon halkasının 2- konumundan bağlanan aromatik halka üzerinde elektron çekici grupların antibakteriyel aktiviteyi arttırdığı not edilmiştir[67].



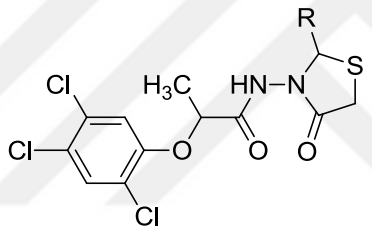
Aynı yıl Küçükgüzel ve ark. bir seri 5-ariliden-4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişler ve HCV NS5B polimeraz inhibitörleri olarak antiviral aktivitelerini incelemişlerdir. Aktivite çalışmaları sonucunda aşağıda açık formülü verilen bileşik antiviral ajan olarak seri içerisindeki en aktif bileşik seçilmiştir[68].



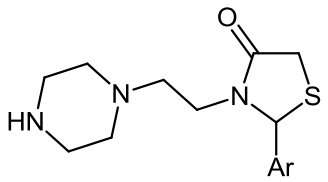
Apostolidis ve ark. tarafından 5-ariliden-2-(1,3-tiyazol-2-il-imino)-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşikleri sentezlenmiş ve *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Micrococcus flavus, Listeria monocytogenes, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel aktivitelerini ve *Penicillium funiculosum, Penicillium ochrochloron* ve *Trichoderma viride*'ya karşı antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan antimikrobiyal aktivite araştırma sonuçlarına göre sentezlenen bütün bileşiklerin, ticari satışı bulunan antimikrobiyal ajanlardan (Bifonazol, Ketokonazol, Ampisilin ve Streptomisin) daha yüksek aktiviteye sahip oldukları kaydedilmiştir[69].



Radwan ve ark. yaptıkları çalışmada 4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini inceledikleri çalışmada bileşikleri *S. aureus, B. subtilis, E. coli, P. aeruginosa, Shig. sonnei* ve *C. albicans*'a karşı test etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin Gram-pozitif bakteri suşlarına karşı umut verici antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları ve 2-(2,4,5-triklorofenoksi)-N-(4-okso-2-(tiyofen-2-il)tiyazolidin-3-il)propanamid ve 2-(2,4,5-triklorofenoksi)-N-(4-okso-2-(piridin-4-il)tiyazolidin-3-il)propanamid bileşiklerinin kloramfenikol ile karşılaştırıldığında, 6,25 µg/ml MİK değeri ile ilacın *in vitro* aktivitesine eşdeğer aktivite sergiledikleri bildirilmiştir[70].

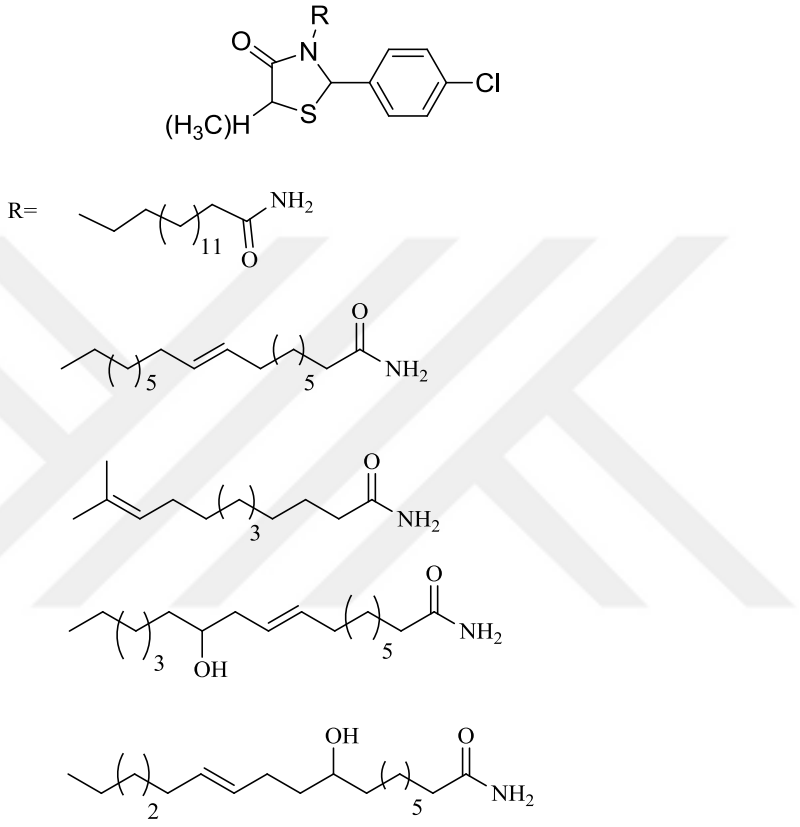


Shingade ve Bari bir seri 2-aril-3-[(2-(piperazin-1-il)etil)-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini 24 farklı bakteri ve mantar suşuna karşı test etmişlerdir. Yapılan antimikrobiyal aktivite araştırma sonuçlarına göre bileşiklerin bazılarının azımsanamayacak ölçüde antifungal ve antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları görülmüştür[71].

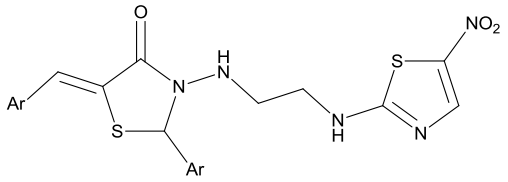


Varshney ve ark. yağ asidi hidrazitlerinden yola çıkarak 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel aktivitelerini *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Streptococcus*

pyogenes, Klebsiella pneumonia ve *Staphylococcus aureus*'a karşı ve antifungal aktivitelerini ise *Aspergillus fumigates, Trichophyton mentagrophytes, Penicillium marneffei* ve *Candida albicans*'a karşı test etmişlerdir. Bileşiklerin bazılarının referans ilaç olarak kullanılan kloramfenikol ile eşdeğer antibakteriel aktiviteye sahip olduğu ve test edilen mantar suşlarına karşı iyi derecede antifungal aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir[72].

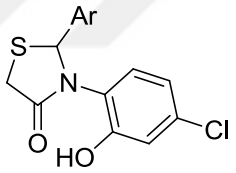


2014 yılında Smadhiya ve ark. bir seri N-[2-{2-(sübstitüe fenil)-4-okso-5-(sübstitüe benziliden)-1,3-tiyazolidin-3-il}-aminoetil]-2-amino-5-nitrotiyazol türevi bileşik sentezlemişler ve *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı antitüberküler aktivitelerini incelemişlerdir. Yapı-aktivite çalışmaları sonucunda elektron çekici sübstitüentlerin varlığının bileşiğin aktivitesi üzerinde önemli rol oynadığı ve sübstitüentlere göre aktivite sırası NO_2>Cl>Br>OCH_3>OH>CH_3 olarak belirtilmiştir[73].



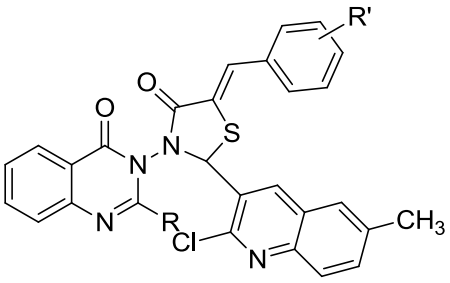
Ar= C_6H_4,
4-ClC_6H_4,
3-ClC_6H_4,
2-ClC_6H_4,
4-BrC_6H_4,
3-BrC_6H_4,
2-BrC_6H_4,
4-$NO_2C_6H_4$,
3-$NO_2C_6H_4$,
2-$NO_2C_6H_4$,
4-$CH_3C_6H_4$,
4-$CH_3C_6H_4$,
4-HOC_6H_4

Aynı yıl Pansare ve ark. 3-(4-kloro-2-hidroksifenil)-2-(aril)-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini *Candida albicans, Staphylococcus aureus* ve *Aspergillus flavus*'a karşı incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal özellikte olduğu ve herhangi bir sitotoksisiteye sebep olmadığı bildirilmiştir. Bileşik **1** ve **2** referans ilaç olarak kullanılan flukoazol ve mikonazolden 3,0 µg/ml minimum imhibisyon konsantrasyonuyla ve bileşik **3**'ün 6,0 µg/ml minimum inhibisyon konsantrasyon değeriyle siprofloksasin ve ampisilinden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu kaydedilmiştir. Seri içerisindeki diğer bileşiklerin *Aspergillus niger* haricinde test edilen bütün suşlara karşı MİK değerleri 15-35 µg/ml arasındadır[74].



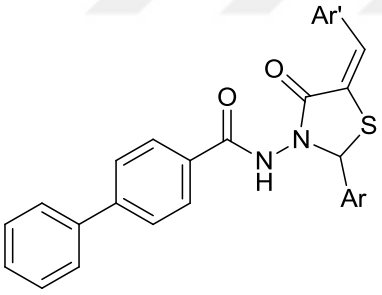
Ar= 2,4-dimetoksifenil (**1**)
4-metiltiyazol-5-il (**2**)
4-hidroksibenzil (**3**)

Yine aynı yıl Desai ve Dodiya bir seri 1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşik sentezlemişler ve bazı bakteri (*Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenesi, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa*) ve mantar (*Candida albicans, Aspergillus niger, Aspergillus clavatus*) suşlarına karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Antifungal aktivite araştırma çalışmalarında, bileşiklerin tamamı referans ilaç olarak kullanılan griseofulvin ile eşit konsantrasyonda aktivite göstermiştir. Antibakteriyel aktivite çalışmalarında ise, bileşiklerin bir kısmının referans ilaç olan ampisilin ile eşit veya daha düşük konsantrasyonda aktivite gösterdiği, özellikle Cl ve OH gruplarını içeren türevlerin aktivitede artışa sebep olduğu belirtilmiştir[75].



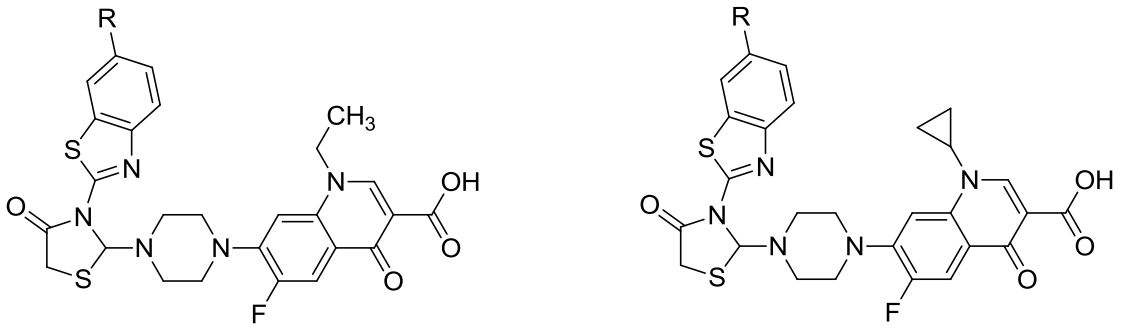
R= C_6H_4-Cl
R'= 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-NO_2, 3-NO_2, 4-NO_2, 2-OH, 3-OH, 4-OH, 4-CH_3, 4-OCH_3, 3,4,5-$(OCH_3)_2$

Deep ve ark.'nın yaptığı çalışmada başlangıç maddesi olarak bifenil-4-karboksilik asit kullanılarak bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlenmiş ve *in vitro* antimikrobiyel aktiviteleri *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, Candida albicans* ve *Aspergillus niger*'e karşı incelenmiştir. Sentezi yapılan bütün bileşiklerde önemli derecede biyolojik aktivite gözlenirken Ar= 3-BrC_6H_4, Ar'= 3-$NO_2C_6H_4$ ve Ar, Ar'= 3-BrC_6H_4 sübstitüentlerine sahip türevler aktivitesi en yüksek bileşikler olarak kaydedilmiştir[76].



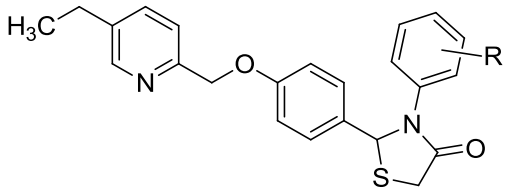
Ar= C_6H_5, 3-BrC_6H_4, 4-FC_6H_4
Ar'= C_6H_5, 3-$NO_2C_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 3-BrC_6H_4, 4-$OCH_3C_6H_4$

Florokinolin, benzotiyazol ve 4-tiyazolidinon yapılarından yola çıkarak iki seri hibrit bileşik Patel ve arkadaşları tarafından sentezlenniş ve antibakteriyel etkileri *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Escherichia coli* ve *Pseudomonas aureginosa*'ya karşı test edilmiştir. Kontrol ilaç olan siprofloksasin (MİK= 3,12-6,25 µg/ml) ile karşılaştırıldığında sentezlenen 14 bileşikten 11'inin minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MİK=1-4 µg/ml) daha düşük olduğu ve dolayısıyla potansiyel aktivitelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur[77].



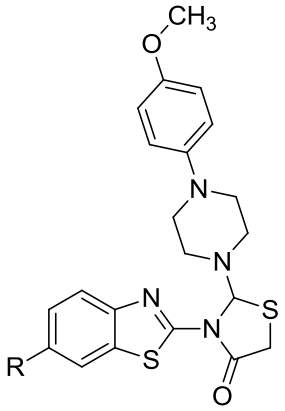
R= F, Br, NO_2, CN, OCH_3, OC_2H_5, $NHCOCH_3$

Aynı yıl yine Patel ve ark. bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişler ve sentezlenen bileşikleri bazı bakteri (*Staphylococcus aureus* MTCC 96, *Streptococcus pyogenus* MTCC 443, *Escherichia coli* MTCC 442 ve *Pseudomonas aeruginosa* MTCC 2488) ve mantar suşlarına (*Candida albicans* MTCC 227, *Aspergillus niger* MTCC 282 ve *Aspergillus clavatus* MTCC 1323) karşı test etmişlerdir. Seri içerisinde bulunan ve aşağıda açık formülü gösterilen **1** ve **2** numaralı bileşiklerin 62,5 µg/ml minimum inhibisyon konsantrasyonunda antibakteriyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir. **2** numaralı bileşikte antibakteriyel aktiviteye ilave olarak, 25 µg/ml minimum inhibisyon konsantrasyonunda antitüberküler aktiviteye rastlanmıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak, halojen grupların biyolojik aktivite üzerinde pozitif etkiye sahip olabileceği kaydedilmiştir[78].

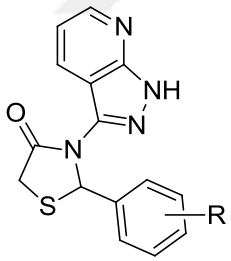


R= 2,4-Cl (**1**)
2,3-Cl (**2**)

Patel ve Park antibakteriyel ilaçların tasarımını hedefledikleri çalışma kapsamında sentezledikleri 4-tiyazolidinon türevi bileşikleri *S. aureus, B. subtilis, E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya karşı test etmişlerdir. Kontrol ilaç olarak kullandıkları siprofloksasinin MİK değerleri 3,12-6,25 µg/ml aralığında bulunurken, bileşiklerin MİK değerlerinin 1-4 µg/ml olduğu belirlenmiştir[79].

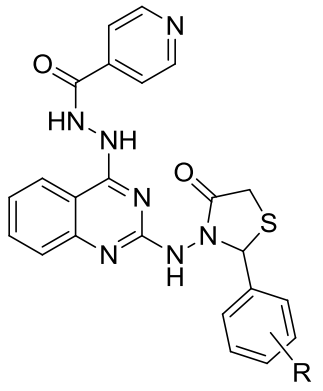


Kundariya ve ark. 2 ve 3 konumlarında sübstitüentlere sahip tiyazolidinon türevlerinin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları bilgisinden yola çıkarak bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin *S. aureus, S. pyogenus, E. coli, P. aeruginosa, C. albicans, A. niger* ve *A. clavatus*'a karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve bileşiklerin çoğunun antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir. Benzer şekilde *C. albicans*'a karşı yapılan antifungal aktivite araştırmalarında bileşiklerin çoğunun 100-500 μg/ml minimum fungisit konsantrasyonu ile antifungal aktivite gösterdikleri kaydedilmiştir[80].



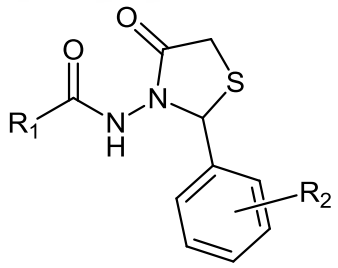
R= **2**-OH, **3**-NO_2, **4**-OH, **4**-$N(CH_3)_2$, **4**-OH-**3**-OCH_3, **4**-Cl, 4-NO_2, H, **4**-OCH_3, **2**-Cl, **4**-F

Desai ve Naik bir seri 4-tiyazolidinon türevi sentezledikleri bileşikleri *S. aureus, P. aeruginosa, E.coli, S. pyogenus*'a karşı antibakteriyel aktivitelerini ve *C. albicans, A. niger* ve *A. clavatus*'a karşı antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Test edilen bütün bileşiklerin bir miktar antibakteriyel aktivite gösterdikleri ve bazı bileşiklerin iyi derecede antifungal aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir. Metil, hidroksi ve metoksi gibi elektron verici grupların aktif olan bütün bileşiklerde olması, bu grupların antibakteriyel ve antifungal aktivitenin oluşumunda etkili olduğunu düşündürmüştür[81].

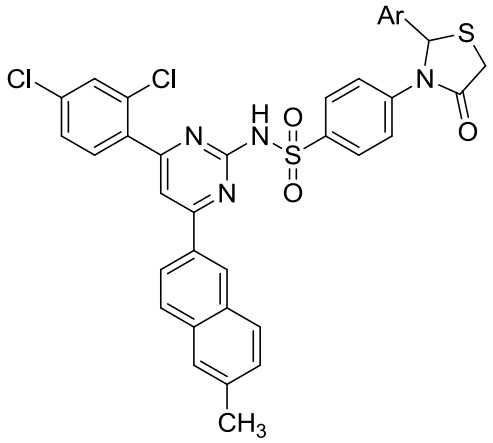


R: 4-CH_3, 3-CH_3-4-OH, 4-Cl, 2-NO_2, 2:4-Cl_2, 2-OCH_3, 4-NO_2, 4-$N(CH_3)_2$, 2-OH

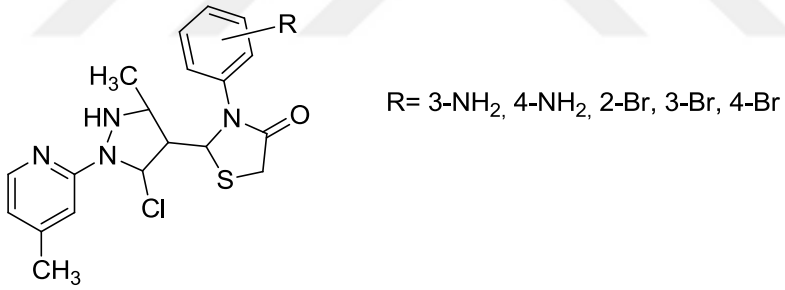
2015 yılında Popiolek ve ark. N-sübstitüe karboksilik asit hidrazid türevlerini tiyoglikolik asit ile reaksiyona sokarak bir seri 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır. Yapılan antimikrobiyal aktivite araştırma sonuçlarına göre bileşiklerin bazıları orta veya iyi derecede gram-pozitif bakterilere (*Staphylococci, Streptococci, Micrococci ve Bacillus spp*.), özellikle *Micrococcus luteus*'a, ve *Candida albicans*'a karşı bakteriyostatik ve fungistatik özellik gösterdikleri anlaşılmıştır[82].



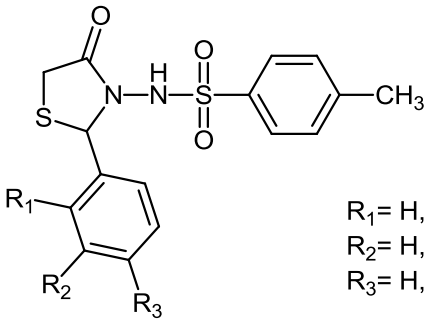
Aynı yıl Parmar ve Parajapati bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini *Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı test etmişlerdir. Sentezi yapılan bütün bileşiklerin umut vaad edici antimikrobiyal aktivite gösterdikleri not edilmiştir[83].



Kumar ve Panwar yine aynı yıl yaptıkları çalışmada, 2-[5-kloro-3-metil-1-(4-metilpiridin-2-il)pirazolidin-4-il]-3-sübstitüefenil-tiyazolidin-4-on türevi bileşikler sentezlemişler ve *S. aureus, E. coli, K. pneumoniae, P. vulgaris*' e karşı antibakteriyel aktivitelerini ve *A. fumigatus, A. vulgaris, C. albicans* ve *C. krusei*'ye karşı antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Aktivite araştırma sonuçlarına göre, sentezlenen bütün bileşiklerin antimikrobiyal potansiyele sahip oldukları ve test edilen bütün suşlara karşı 4-bromo türevinin geniş etki spektrumunda etki ettiği belirtilmiştir[84].

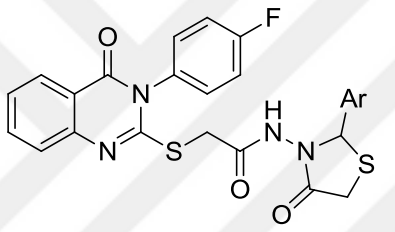


2016 yılında Subhedar ve ark. antifungal aktivite gösteren 4-tiyazolidinon yapısına sahip bileşiklerden yola çıkarak sentezledikleri ve tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklere yapıca benzer olan N-sülfonamidil-4-tiyazolidinon türevlerinin biyolojik aktivitelerini araştırmışlardır. Yapılan aktivite araştırmaları sonucunda bileşiklerin bir kısmının referans ilaç olarak kullanılan mikonazol ile aynı konsantrasyonda (6,25 µg/mL) antifungal aktivite gösterdiği belirtilmiştir[85].



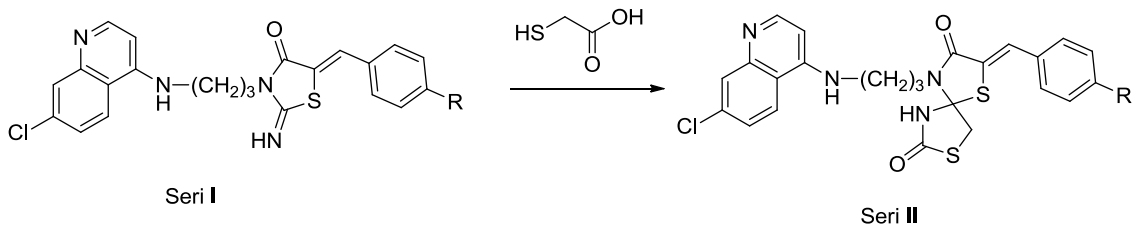
R_1= H, OCH_3, Cl, F, OH
R_2= H, Cl, NO_2
R_3= H, CH_3, Cl, NO_2, OH, $N(CH_3)_2$

Godhani ve ark. tarafından yine aynı yıl bir seri 4-okso-tiyazolidin türevi bileşik sentezlemişler ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı *in vitro* antitüberküler aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan aktivite araştırmaları sonucunda bütün bileşiklerin orta derecede aktif oldukları kaydedilmiştir[86].



Ar= 4-ClC_6H_4
3-ClC_6H_4
2-ClC_6H_4
4-$NO_2C_6H_4$
3-$NO_2C_6H_4$
2-$NO_2C_6H_4$
4-$CH_3C_6H_4$
3-HOC_6H_4
2-HOC_6H_4
4-FC_6H_4

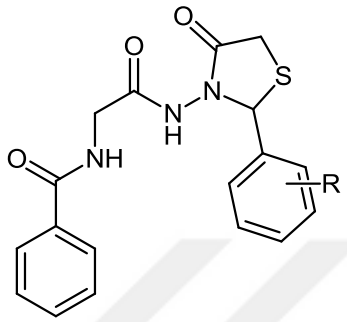
Aynı yıl Dwivedi ve ark. 5-(4-sübstitüebenziliden)-3-[4-(7-klorokinolin-4-il-amino)propil]-2-imino-tiyazolidin-4-on türevlerinden (Seri **I**) yola çıkarak bir seri tiyazolidinon türevi (Seri **II**) bileşik sentezlemişler ve antibakteriyel aktivitelerini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin *Escherichia coli* ve *Bacillus subtilis*'e karşı yapılan antibakteriyel aktivite çalışmaları, bileşik **IIa**'nın en yüksek aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir[87].



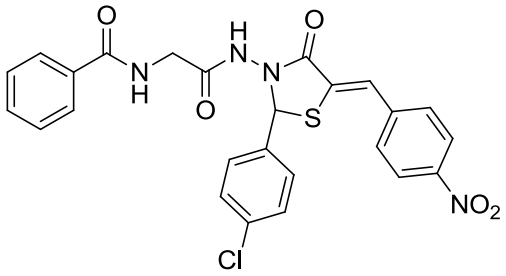
Seri **I** Seri **II**

a) R= Cl
b) R= NO_2
c) R= OCH_3

Deep ve ark. tarafından yapılan çalışmada bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlenmiş ve kantitatif yapı aktivite ilişkileri (QSAR) ve *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. 4-tiyazolidinon halkasına bağlı olan aromatik halka üzerindeki sübstitüentlerin elektron çekici gruplar olması *C. albicans, B. subtilis, S.aureus* ve *A.niger*'a aktiviteyi arttırırken elektron verici grupların olması *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel aktiviteyi arttırdığı rapor edilmiştir[88].

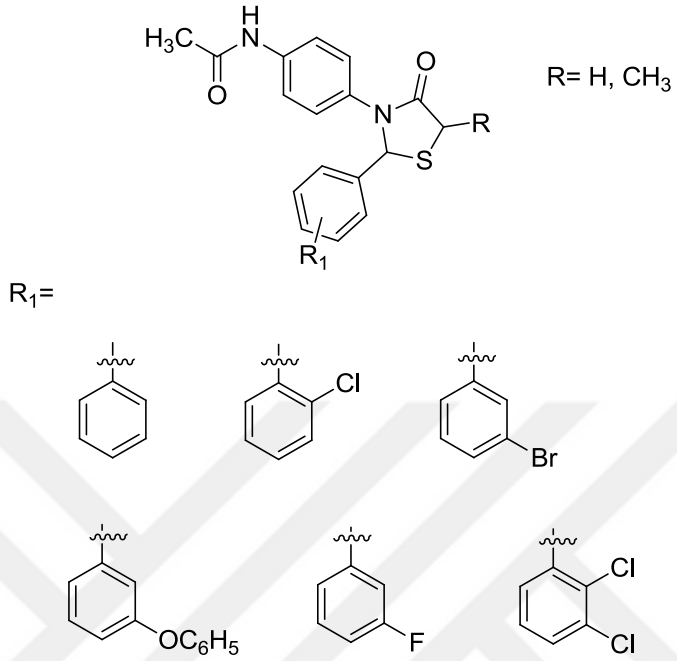


Aynı yıl aynı araştırmacılar tarafından yapılan, 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezlendiği bir başka çalışmada bileşiklerin *B. subtilis, A. niger, S. aureus, E. coli* ve *C. albicans*'lara karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Aşağıda açık formülü verilen bileşik MİK= 1,86 μM değeri ile seri içerisindeki bileşiklerle kıyaslandığında en yüksek aktiviteye sahip bileşik seçilmiştir[89].

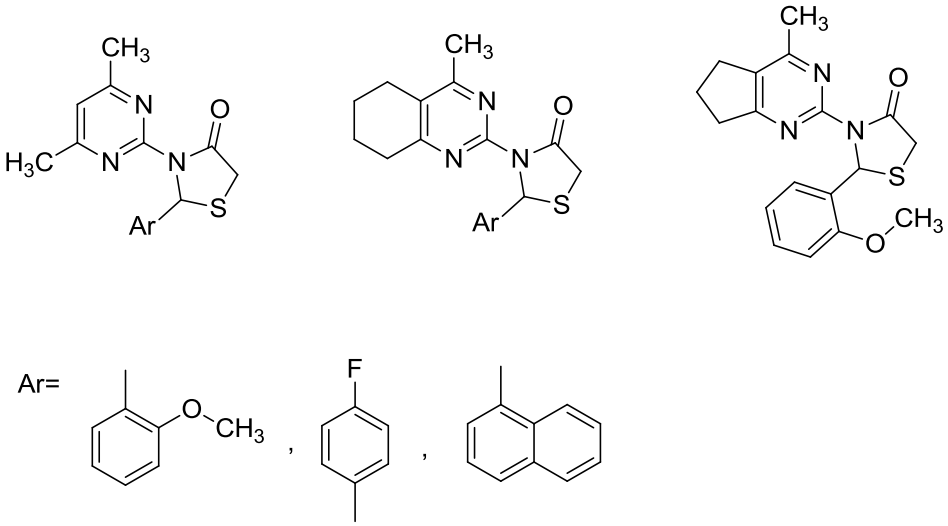


Solankee *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini incelemek amacıyla iki farklı seri olan 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinon ve 2,3-disübstitüe-5-metil-4-tiyazolidinon türevi bileşikleri sentezlemiştir. Bakteriyel patojen suşları olarak *Staphylococcus aureus* (MTCC-96), *Bacillus subtilis* (MTCC-441), *Escherichia coli* (MTCC-443) *Salmonella paratyphi-A* (MTCC-735) ve fungal patojen suşu olarak *Fusarium solani* (MTCC-350) 'ye karşı antimikrobiyal aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenen bileşiklerin gram-pozitif bakterilere karşı daha yüksek aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 4-

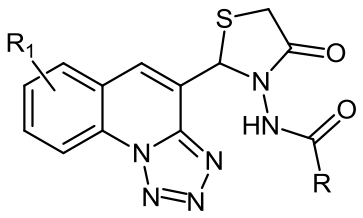
tiyazolidinon halkasına bağlı aril halkasının üzerinde bulunan meta ya da para konumunda elektron çekici gruplar bulunan bileşiklerin seri içerisinde en yüksek potansiyel antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir[90].



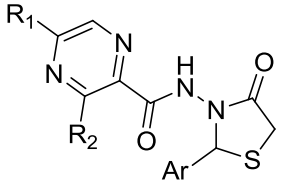
Gupta ve ark. tarafından bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin hepsi Gram-pozitif/Gram-negatif bakteriler ve mantarlar olmak üzere 9 farklı mikroorganizmaya (*Bacillus subtilis* (MTCC 441), *Staphylococcus aureus* (MTCC 1430), *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC 424), *Bacillus pumilus* (MTCC 1456), *Pseudomonas fluorescens* (MTCC 2421), *Escherichia coli* (MTCC 1573), *Micrococcus luteus* (MTCC 1538), *Aspergillus niger* (MTCC 2546) ve *Penicillium chrysogenum* (MTCC 161)) karşı sırasıyla 50, 100, 200, 400, 800 ve 1600 µg/ml konsantrasyonda test edilmiştir. Bütün bileşiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonları belirlenmiş ve 100-400 µg/ml aralığında olduğu tespit edilmiştir[91].



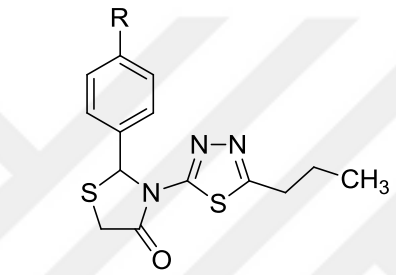
Subhedar ve ark. bir seri 4-tiyazolidinon halkası içeren bileşik sentezlemişler ve sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyl aktivitelerini incelemişlerdir. *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ve *M. bovis BCG* suşlarına karşı yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmalarında sırasıyla minimum inhibisyon konsantrasyon aralığı 0,99-13,55 ve 0,14-20,11 μM/ml olarak belirtilmiştir. Bileşiklerin bazılarının yüksek seçicilik indeksine (SI) sahip olduklarının da belirtildiği çalışmada, potansiyel antimikrobiyal ajanlar oldukları kaydedilmiştir[92].



Chitre ve ark. pirazin-tiyazolidinon yapısına sahip ‘’dormant’’ tüberküloz basillerini hedefleyen bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Dormant *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra ve *Mycobacterium bovis*’e karşı aktivite araştırmalarını yaptıkları çalışmada sentezlenen bileşiklerin çoğunun IC_{50} değerlerinin 0,3-1 μg/ml oldukları rapor edilmiştir[93].

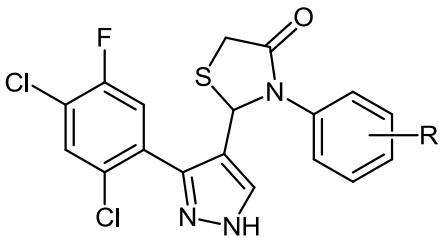


Kumar ve ark. *in vitro* antibakteriyel aktivitelerini incelemek amacıyla bir seri 2-(*p*-sübstitüe fenil)-3-(5-propil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-tiyazolidin-4-on türevi bileşik sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler iki farklı Gram-pozitif (*Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus*) ve Gram-negatif bakteri (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) suşlarına karşı test edildiği ve minimum inhibisyon konsantrasyonlarının belirlendiği çalışmada, bileşiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonları Gram-pozitif bakteriler üzerinde 0,40-0,85 µg/ml ve Gram-negatif bakteriler üzerinde ise 0,40-0,80 µg/ml aralığındadır. Elekton çekici klor, flor, brom ya da nitro gruplarının bulunduğu bileşiklerin metil ya da metoksi gibi elektron verici grupların bulunduğu bileşiklerden daha aktif olduğu görülmüştür[94].

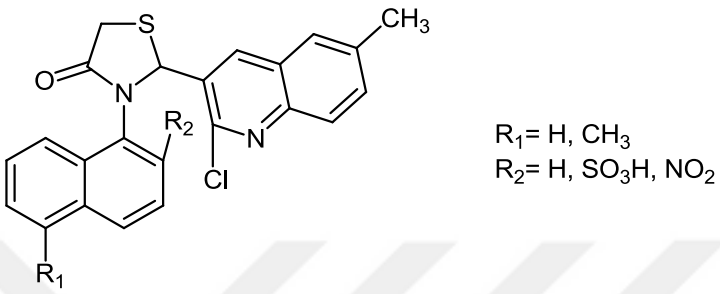


R= H, Cl, F, Br, NO_2, OH, CH_3, OCH_3

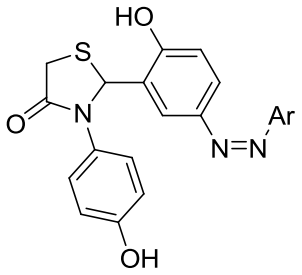
Mistry ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada, *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini araştırmak amacıyla bir seri 1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşik sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin bazılarının *Escherichia coli*, *Staphyococcus aureus*, *Streptococcus pyogenus* ve *Candida albicans* suşlarına karşı iyi derecede aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Bileşiklerin kalan kısmının ise referans ilaçla karşılaştırıldığında yüksek konsantrasyonlarda aktif oldukları kaydedilmiştir[95].



Aynı yıl Kathale ve Bhandarkar sübstitüe kinolin-3-il-azometin türevlerini merkaptoasetik asit ile reaksiyona sokarak bir seri 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişler ve Gram-negatif (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa*) ve Gram-pozitif bakterilere (*Staphylococcus aureus*) karşı antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan aktivite araştırmaları sonucunda sentezlenen bileşiklerin, test edilen bütün suşlara karşı iyi derecede aktivite gösterdikleri belirtilmiştir[96].

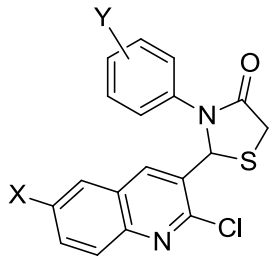


Chopde ve ark. 2-(2-hidroksi-5-((aril)-diazenil)fenil)-3-(4-hidroksifenil)-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerinin sentezini, karakterizasyonunu ve antimikrobiyal aktivitelerini araştırdıkları çalışmada bileşikleri *S. aureus (Gram-pozitif), B. subtilis (Gram-pozitif), Proteus vulgaris. (Gram-negatif), E. coli (Gram-negatif), C. albicans* ve *A. niger*'a karşı test etmişlerdir. Sentezi yapılan bileşiklerde umut vaad edici antibakteriyel ve antifungal aktivite gözlenmiş ve antimikrobiyal ajanların tasarımında örnek olarak kullanılabileceği belirtilmiştir[97].



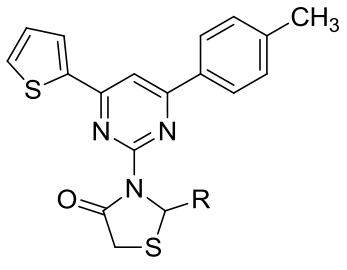
Balaji ve ark. sübstitüe kloro kinolin Schiff bazlarının merkaptoasetik asit ile reaksiyonu sonucu bir seri heterosiklik 4-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişler ve *S. aureus, B. subtilis, P. aeruginosa* ve *E. coli*'ye karşı antibakteriyel aktivitelerini ve *A. flavus* ve *C. albicans*'a karşı antifungal aktivitelerini araştırmışlardır. Flor, metoksi ve hidroksi sübstitüentlerine (=Y) sahip bileşiklerin standart ilaç olarak kullanılan amoksisilin ile karşılaştırıldığında önemli derecede antibakteriyel aktiviteye sahip

olduğu görülmüştür. Antifungal aktivite araştırma sonuçları ise bu sübstitüentlere sahip bileşiklerin antifungal aktiviteye de sahip olduklarını göstermiştir[98].

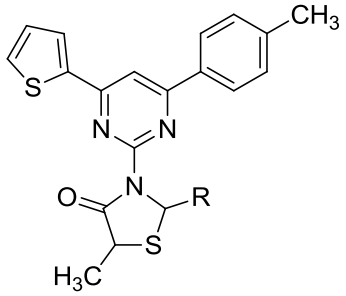


X= H, F, OCH_3
Y= 4-F, 3-OH, 4-OCH_3, 4-piridin

Patel ve Patel N-sübstitüe benziliden-4-(4-metilfenil)-6-(tiyofen-2-il)pirimidin-2-amin türevlerini tiyoglikolik asit ve tiyolaktik asit ile reaksiyona sokarak iki farklı seri tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler bazı bakteri (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes*) ve mantar (*Candida albicans, Aspergillus niger, Aspergillus clavatus*) suşlarına karşı antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması için test edilmiştir. Seri **I** içerisindeki bileşiklerin bazıları (R= 4-$OCH_3C_6H_4$ ve 2-ClC_6H_4) *Esherichia coli*'ye karşı referans ilaç olarak kullanılan ampisilin ile eşit MİK (100 µg/m) değerinde aktivite göstermiştir. Yine seri **I** içerisinde olan (R= 4-$OCH_3C_6H_4$, 2-ClC_6H_4, 3-$NO_2C_6H_4$) bileşiklerin bir kısmının griseofulvin (MİK= 500 µg/ml) ile karşılaştırıldığında *C. albicans*'a karşı daha düşük MİK değeri (250 µg/ml) ile güçlü antifungal etkisinin olduğu görülmüştür. Seri **II** üzerinde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş, bileşiklerin bazılarının test edilen suşlar üzerinde göreceli olarak güçlü antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu kaydedilmiştir[99].



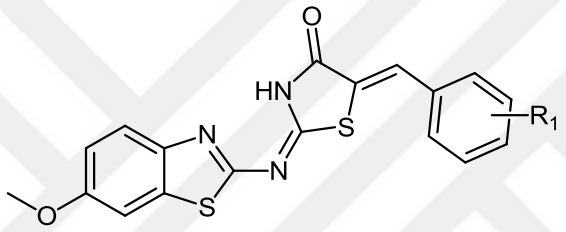
I



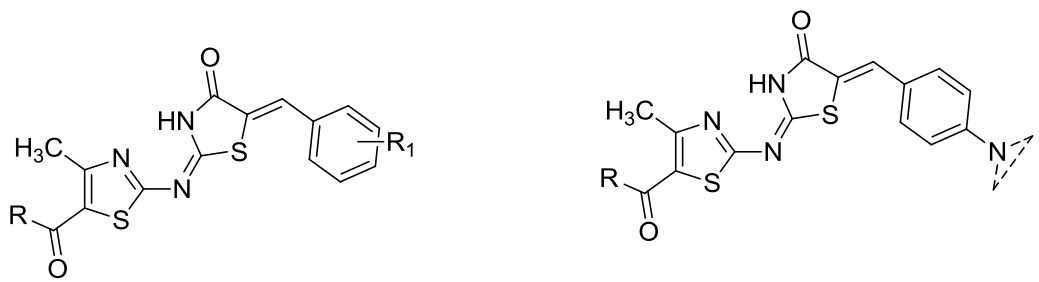
II

2018 yılında Haroun ve ark. benzotiyazol çekirdeğine sahip tiyazolidinon türevi bileşikler sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen

bütün bileşiklerin test edilen suşların çoğuna karşı (*Escherichia coli* (ATCC 35210*), Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311), *Listeria monocytogenes* (NCTC 7973), *Bacillus cereus, Micrococcus flavus* (ATCC 10240) ve *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538)) referans ilaç olarak kullanılan ampisilinden daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde, test edilen suşlara (*Aspergillus niger* (ATCC 6275), *Aspergillus ochraceus* (ATCC 12066), *Aspergillus fumigatus* (ATCC 1022), *Aspergillus versicolor* (ATCC 11730), *Penicillium funiculosum* (ATCC 36839), *Penicillium ochrochloron* (ATCC 9112), *Penicillium verrucosum var. Cyclopium, Trichoderma viride* (IAM 5061) ve *Candida albicans)* karşı antifungal aktivite çalışmalarında referans ilaç olarak kullanılan ketokanazol ve bifonazolden daha iyi aktiviteye sahip oldukları görülmüştür[100].



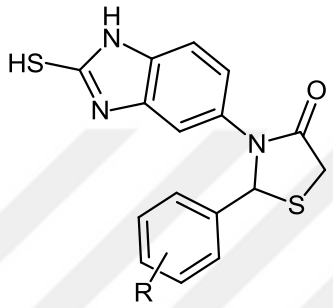
Aynı yıl Abo-Ashour ve ark. antimikrobiyal ve antitüberküler aktivitelerini araştırmak amacıyla bir seri 2-aminotiyazol-tiyazolidinon türevi bileşik sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin bazılarının geniş spektrumda antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip ve potansiyel antitüberküler ajanlar (MİK): 0,78-3,12 μg/ml) oldukları belirtilmiştir[101].



R= CH_3, OC_2H_5

Saini ve ark. yine aynı yıl benzo[*d*]imidazolil tiyazolidinon türevlerini sentezlemişler ve *Bacillus sphaericus* (MTCC 511), *Staphylococcus aureus* (MTCC 96), *Bacillus subtilis* (MTCC 441), *Klebsiella aerogenes* (MTCC 39), *Pseudomonas*

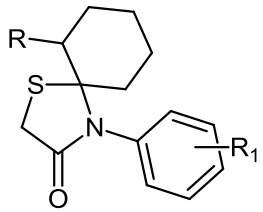
aeruginosa (MTCC 741), ve *Chromobacterium violaceum* (MTCC 2656)'a karşı antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Siprofloksasinin referans ilaç olarak kullanıldığı çalışmada, bileşiklerin referans ilaçtan daha aktif oldukları görülmüştür. Benzen halkası üzerinde nitro, siyano ve trifloro metil sübstitüentlerini içeren bileşiklerin aktivitelerinde dikkat çekici bir artış olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde, antifungal aktivite çalışmalarında, bileşiklerin referans ilaç olan klotrimazolden daha aktif oldukları ve aynı sübstitüentleri içeren bileşiklerin test edilen bütün mantar türlerine karşı toksik oldukları kaydedilmiştir[102].



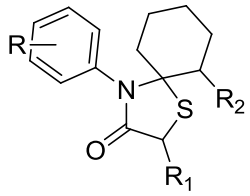
2.3. Spirotiyazolidinonlar

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin temel yapısını oluşturan spirotiyazolidinon halka sistemine sahip farklı tipte bileşiklerin antimikrobiyal aktivite çalışmaları aşağıda özetlenmektedir.

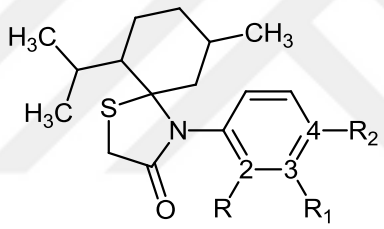
1978 yılında Mehta ve ark. bir seri spirotiyazolidinon halkası içeren bileşik sentezlemişler ve antibakteriyel aktivitelerini araştırmışlardır. Yapılan araştırma sonucunda bileşiklerin bir kısmının *Escherichia coli, Staphyococcus aureus* ve *Aspergillus niger* suşlarının üremesini inhibe ettikleri bulunmuştur[103].



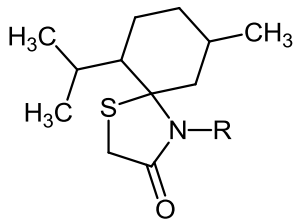
Yine aynı yıl Mehta ve Parikh sübstitüe anilin, 2-metilsiklohekzanon/siklohekzanon ve tiyolaktik asidin reaksiyonu sonucu bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler *Aspergillus niger*' a karşı fungisit ve *Staphylococcus aureus*'a karşı bakterisit etki göstermiştir[104].



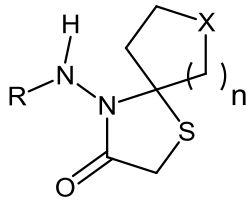
Bir sonraki yıl Khunt ve ark. L-mentonu farklı sübstitüentlere sahip aminlerle reaksiyona sokarak elde ettikleri Schiff bazları merkaptoasetik asit ile tepkimeye sokarak bir seri spirotiyazolidinon yapısında bileşik sentezlemişlerdir. Antibakteriyel aktivite araştırma sonuçlarına göre 2 ve 3 konumlarında klorofenil sübstitüenti taşıyan bileşiğin *Staphylococcus aureus* suşuna karşı önemli derecede etki gösterdiği, 2- ve 4-konumlarında aynı sübstitüenti taşıyan bileşiğin ise aktivitesinde düşüş olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca, *Aspergillus niger* suşuna karşı 3- konumunda tolil sübstitüenti bulunan bileşiğin yüksek aktiveye sahip olduğu bildirilmiştir[105].



1984 yılında Jotani ve ark., Khunt ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer olarak L-mentonu, aromatik aminleri ve merkapto asetik asiti kullanarak bir seri tiyazolidinon halkası içeren spiro yapısında bileşik sentezlemişlerdir. Yapılan antimikrobiyal aktivite sonuçlarında sentezlenen bileşiklerin bazılarının Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilere ve *Candida albicans* mantarına karşı aktiviteye sahip oldukları kaydedilmiştir[106].

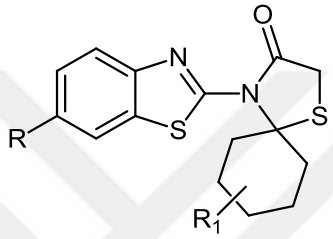


Reddy ve ark. 1985 yılında sentezledikleri bir seri spirotiyazolidinon yapısındaki bileşiğin aktivite araştırmalarının ön deneme sonuçlarında antibakteriyel ve antifungal etkiye sahip olduklarını bildirmiştir[107].



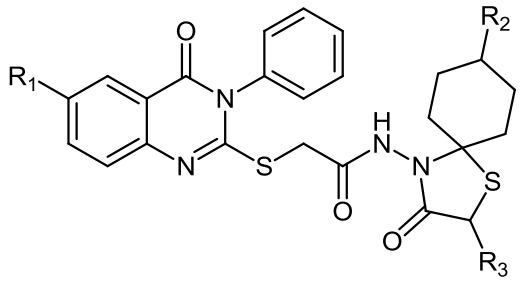
R= C_6H_5, 2-piridil, 2-kinolil, CH_3, $C_6H_5SO_2$
n= 1,2
X= CH_2, NCH_3

1987 yılında El-Telbany ve ark. benzotiyazol çekirdeği taşıyan 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on yapısında bir seri bileşik sentezlemişler ve bileşiklerin büyük bir kısmının antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduğunu kaydetmişlerdir[108].



R= CH_3, OCH_3, Cl, Br
R_1= H, CH_3, $C(CH_3)_3$

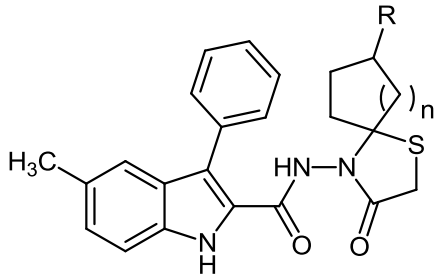
1998 yılında Karalı ve ark. yaptıkları çalışmada (3-fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkaptoasetik asit hidrazidlerini uygun siklik ketonlarla reaksiyona sokarak Schiff bazlarını ve sonrasında bu bileşiklerin tiyoglikolik asit/tiyolaktik asit ile siklizasyonu sonucu iki seri yeni bileşik sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivitelerini incelemek amacıyla *Microsporum gypseum* NCPF-580, *Microsporum canis*, *Tricophyton mentagrophytes* NCPF-375 *var.erinacei* ve *Tricophyton rubrum* suşlarına karşı yapılan test sonuçları bileşiklerin 25 µg/ml konsantrasyonda aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir[109].



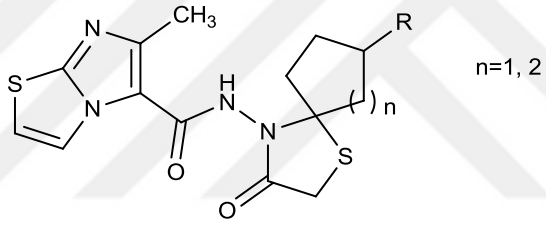
R_1= H, CH_3, Cl
R_2, R_3= H, CH_3

2000 yılında Öztürk yaptığı yüksek lisans tez çalışmasında, indol çekirdeği içeren spirotiyazolidinon yapısında bir seri bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin antifungal aktivitelerini *Tricophyton mentagrophytes*, *Tricophyton rubrum* ve *Microsporum canis*

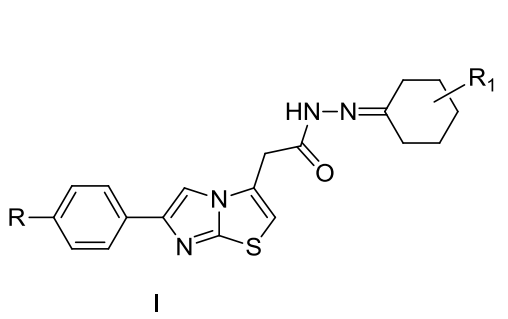
suşlarına karşı test ederek incelemiştir. Bileşiklerden bazılarının 25-50 µg/ml konsantrasyonda bu suşların üremesini inhibe ettiği gözlenmiştir[110].



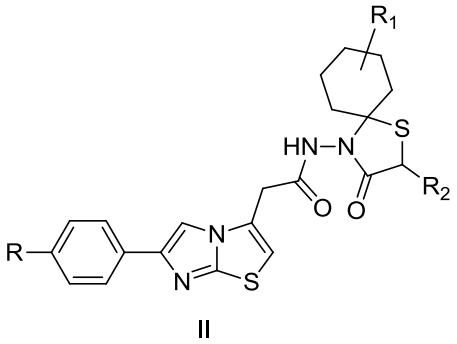
2001 yılında Ur yüksek lisans tez çalışması kapsamında, bir seri spirotiyazolidinon yapısında bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin bir kısmının *Staphylococcus epidermis*'e karşı 19,5-78 µg/ml minimum inhibisyon konsantrasyon aralığında antimikrobiyal etki gösterdiği belirtilmiştir[111].



2002 yılında Ulusoy yaptığı çalışmada sikloalkilliden hidrazid (Seri **I**) ve spirotiyazolidinon (Seri **II**) yapısında iki farklı seri bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı aktivitelerini incelemiştir. Aktivite çalışmaları sonucunda, spirotiyazolidinon yapısına sahip bileşiklerin daha aktif olduğu ve aktivitesinin en yüksek olduğu bileşiklerin R=H ve R_1= 8-CH_3 ya da 8-C_2H_5 sübstitüentine sahip bileşikler olduğu tespit edilmiştir[112].



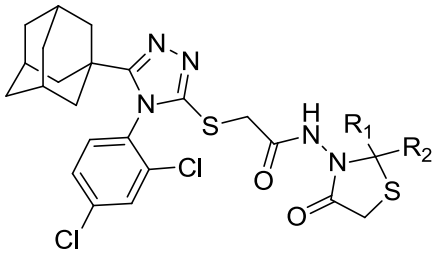
I



II

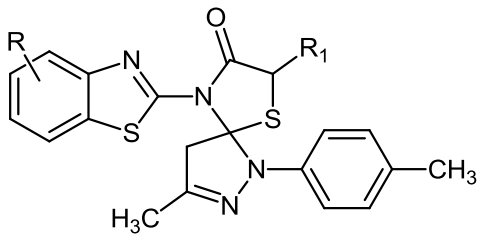
R= H, Cl
R_1= H, 7-CH_3, 8-CH_3, 8-C_2H_5
R_2= H, CH_3

Aynı yıl Papakonstantinou-Garoufalias ve ark. N-[4-(2,4-diklorofenil)-5-adamantil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]-merkaptoasetil) hidrazini başlangıç maddesi kullanılarak bir seri spirotiyazolidinon yapısındaki sentezledikleri bileşiğin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan aktivite sonuçları bileşiklerin antibakteriyel aktivite göstermediğini fakat bir kısmının *Candida albicans* mantar suşuna karşı 365 μg/ml minimum inhibisyon konsantrasyonu ile antifungal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir[113].



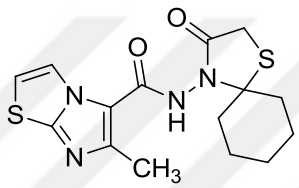
R_1R_2= $(CH_2)_3$
R_1R_2= $(CH_2)_4$
R_1R_2= $(CH_2)_5$
R_1R_2= 1-indanil
R_1R_2= 9-florenil

2004 yılında Mistry ve ark., sentezledikleri spirotiyazolidinon türevi bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini araştırdıkları çalışmada bir kısmının *Staphylococcus aureus*'a ve bir kısmının da *Escherichia coli*'ye karşı iyi aktivite gösterdiğini kaydetmişlerdir[114].



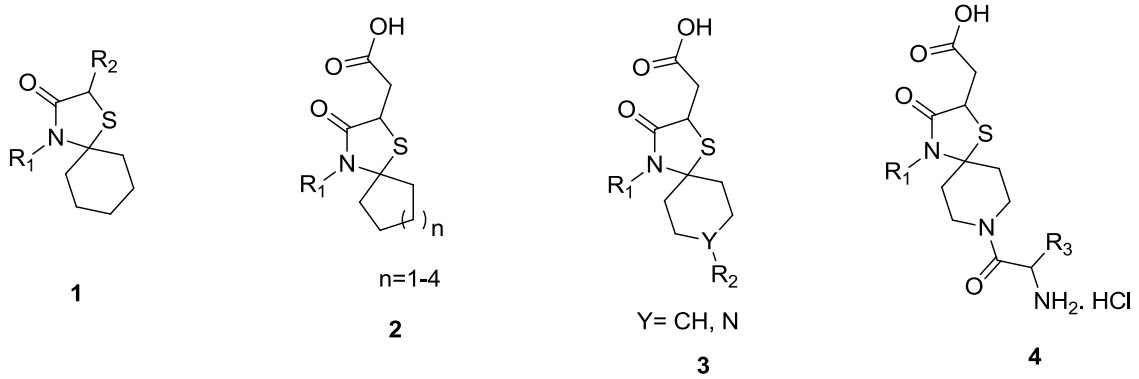
R_1= H, CH_3

Aynı yıl Ur ve ark. yaptığı çalışmada imidazo[2,1-*b*]tiyazol çekirdeğine sahip spirotiyazolidinon yapısında bir seri bileşik sentezlemişler ve *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Salmonella thypi, Shigella flexneri, Proteus mirabilis* ATCC 14153, *Candida albicans* ATCC 10231 ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşlarına karşı antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır. Aktivite araştırmaları sonucunda sadece aşağıda açık formülü verilen bileşiğin *S. epidermidis* ATCC 12228' ye karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir[33].



Minimum inhibisyon konsantrasyonu: 39 µg/ml

Srivastava ve ark. 2005 yılında spirotiyazolidinon yapısına sahip dört seri (**1, 2, 3** ve **4**) bileşik sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin çoğunluğunun 25 µg/ml konsantrasyonda *M.tuberculosis* suşunun büyümesine karşı % 96-97 aralığında inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir[115].



1

n=1-4

2

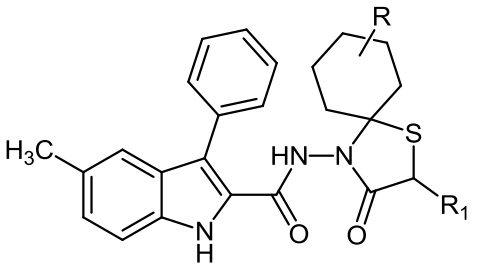
Y= CH, N

3

4

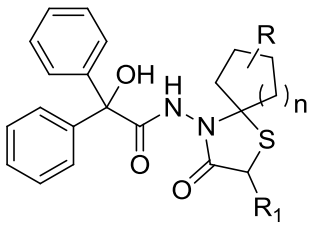
Güzel ve ark. 2006 yılında 3-fenil-5-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazitin uygun siklik ketonlarla ve merkaptoasetik asit/α-merkaptopropiyonik asit ile reaksiyonunda bir seri spirotiyazolidinon yapısına sahip bileşikleri sentezlemişler ve bileşiklerin *in vitro*

antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır. Spirodekan halkasının 2 konumuna metil sübstitüentinin eklenmesiyle aktivetede artış görülmüştür. 2 ve 8 konumunda metil grubuna sahip bileşiğin 6.25 µg/ml konsantrasyonda *M. tuberculosis* H37Rv suşunun büyümesini %90, diğerlerinin ise %56-86 aralığında inhibe ettiği belirtilmiştir[116].



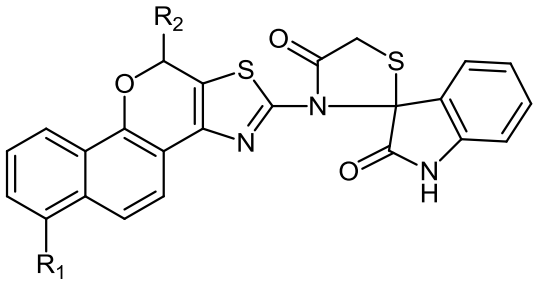
R= 6-CH_3, 7-CH_3, 8-CH_3, 8-C_3H_7, 8-C_6H_5
R_1= H, CH_3

Aynı yıl Güzel ve ark. yaptıkları diğer bir çalışmada 2,2-difenil-2-hidroksiasetohidrazitin uygun siklik ketonlarlarla ve merkaptoalkonoik asitlerle tek kap yöntemini kullandıkları bir seri spirotiyazolidinon yapısında bileşikleri sentezlemişler ve *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin bu suşun büyümesini %0-86 aralığında inhibe ettiği bildirilmiştir. Spirotiyazolidinon halkasının 2- konumunda metil sübstitüenti taşıyan bileşiklerin, 2- konumu nonsübstitüe bileşiklerle karşılaştırıldığında, antimikobakteriyel aktivitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür[117].



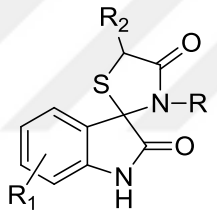
R=H, 6-CH_3, 7-CH_3, 8-CH_3, 8-C_2H_5, 8-C_3H_7, 8-C_6H_5
R_1= H, CH_3
n=1,2

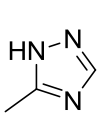
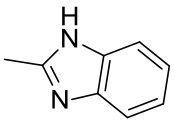
Yine aynı yıl Suryavanshi ve Pai tarafından yapıan çalışmada *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus albus* ve *Escherichia coli* bakteri suşlarına karşı yapılan antibakteriyel aktivite çalışmaları için bir seri spirotiyazolidinon halkası içeren bileşik sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin hepsinde anlamlı sayılabilecek aktivite saptanırken, bileşik **2**'nin 11 µg/ml minimum inhibisyon konsantrasyonuyla *Escherichia coli*'ye karşı seri içerisindeki diğer bileşiklerden aktivitesinin daha yüksek olduğu kaydedilmiştir[118].



1: R_1=H, R_2=H; **2**: R_1=H, R_2=Br; **3**: R_1=H, R_2=OH; **4**: R_1=CH_3, R_2=OH

Dandia ve ark. benzimidazolil/triazolil spiro[indol-tiyazolidinon] türevlerini mikrodalga yöntemiyle sentezlemişler ve antifungal aktivitelerini araştırmak için *Rhizoctania solani, Fusarium oxysporum* ve *Colletotrichum capsici* mantar suşlarına karşı test etmişlerdir. Yapı-aktivite çalışmaları sonucunda 4-tiyazolidinon halkasının N-3 konumuna triazol grubunun eklenmesinin antifungal aktiviteyi arttırdığı kaydedilmiştir[119].

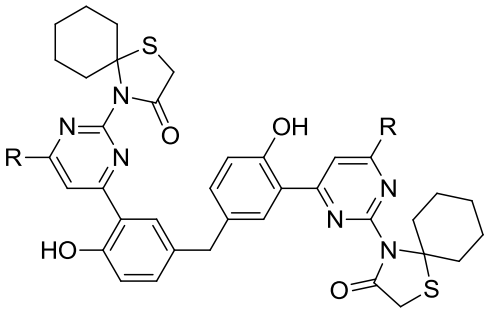


R=  , 

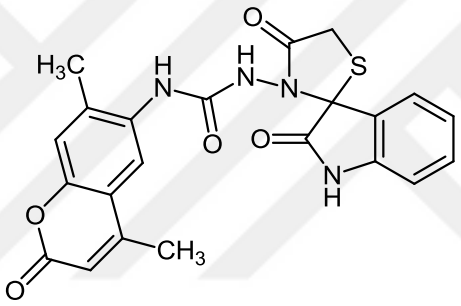
R_1= 5-F, H, 5,7-diCH_3, 5-CH_3, 5-Br, 5-Cl

R_2=H, CH_3

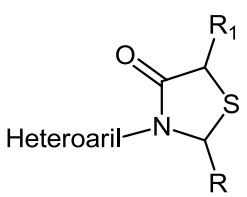
2008 yılında Srinivas ve ark. sentezledikleri spiro-4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmışlardır. Araştırmacılar, bileşiklerin bir kısmının yüksek antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduklarını ve antimikrobiyal ajanlar olarak değerlendirilebileceklerini bildirmiştir[120].



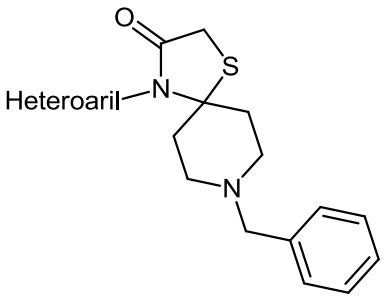
N-[kumarin-6-il]spiro-indoloazetidin-2-on/tiyazolidin-4-on türevleri Mulwad ve Mir tarafından 2008 yılında sentezlenmiş ve antibakteriyel aktivite çalışmaları yapılmıştır. Seri içerisinde *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* suşlarına karşı en yüksek aktiviteyi gösteren bileşik, yapısında 4- ve 7- konumlarında metil sübstitüentinin bulunduğu kumarin halkasını ve tiyazolidinon halkasının 2- konumunda isatin halkasını bulunduran bileşiktir[121].



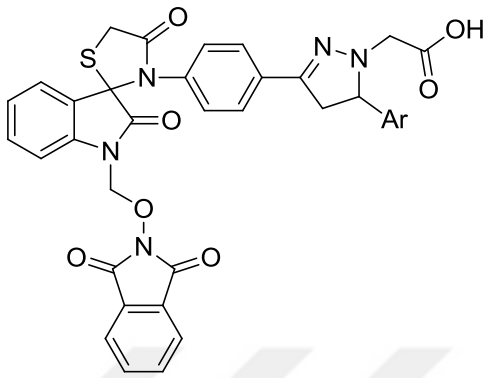
Aynı yıl Rawal ve ark. anti-Hepatit C virüs ilaçlarının geliştirilmesinde ilgi çekici bir hedef olan hepatit C virüs NS5B'ye karşı bir seri 4-tiyazolidinon ve spirotiyazolidinon yapısında bileşik sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin bir kısmının enzimi %85 ve üzerinde inhibe ettiği kaydedimiştir. Tiyazolidinon halkasının C-5 konumuna metil grubunun eklenmesi, halka genişletilmesi ya da spiro yapısına geçilmesinin aktivite üzerinde artışa sebep olduğu bildirilmiştir[122].



R_1 = H, CH_3

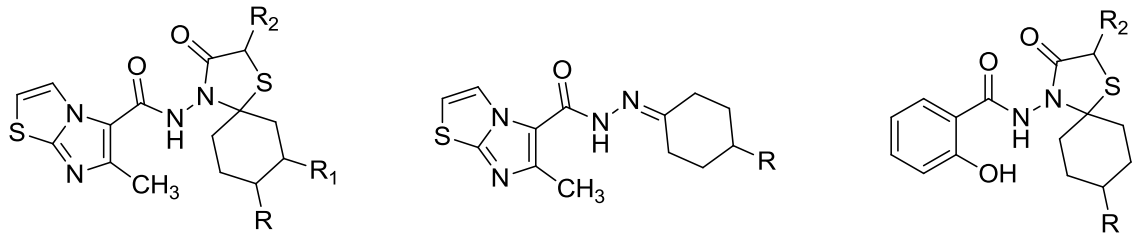


2009 yılında Bhambi ve ark. yaptıkları çalışma kapsamında sentezledikleri bir seri spirotiyazolidinon yapısında bileşiğin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlar ve bileşiklerin hepsinin *Candida albicans* ve *Aspergillus fumigatus*'a karşı aktivitelerinin yüksek olduğunu rapor etmişlerdir[123].



R= C_6H_4Cl, C_6H_4F, $C_6H_4OCH_3$, $C_6H_4NO_2$, C_6H_5

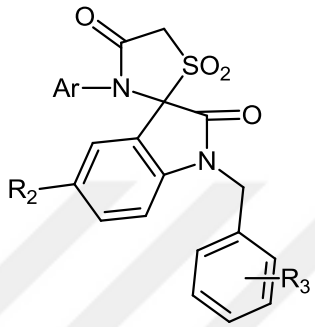
Vanderlinden ve ark. 2010 yılında yaptıkları araştırmada, imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karboksamid (Seri **1** ve **2**) ve *N*-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)fenolkarboksamid (Seri **3**) yapısına sahip bileşiklerin antiviral aktivitelerini incelenmişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda Seri **2** üzerinde aktiviteye rastlanmadığı ve dolayısıyla spiro yapısının aktivite için esas olduğu bildirilmiştir. Spirotiyazolidinon halkasının 8- konumunda etil ya da metil sübstitüentinin olması influenza A/H3N2 virüsüne karşı aktivitenin artışına sebep olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, spirotiyazolidinon halkası ve 2- konumunda metil sübstitüenti olmayan bileşiklerin antiviral aktiviteye sahip olmadıkları bildirilmiştir[124].



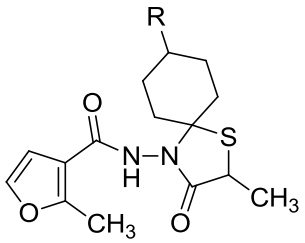
1 **2** **3**

R= CH_3, C_2H_5, C_6H_5
R_1,R_2= H, CH_3

Aynı yıl Vintonyak ve ark. *M.tuberculosis* protein tirozin fosfataz B (MptpB) inhibitörleri olarak hedefledikleri indolin-2-on-3-spirotiyazolidinon yapısında bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Bileşiklerin MptpB'ye karşı yüksek aktivite gösterdiği, spiro merkezdeki konfigurasyonun aktivite için çok önemli olduğu ve R-(-)-enantiomerlerin nM düzeyde aktivite sergilediği saptanmıştır. Bileşikler ayrıca altı farkı tipte protein tirozin fosfataza karşı test edilmiş ve bileşiklerin inhibitör aktivitesinin MptpB'ye selektif olduğu tespit edilmiştir[125].

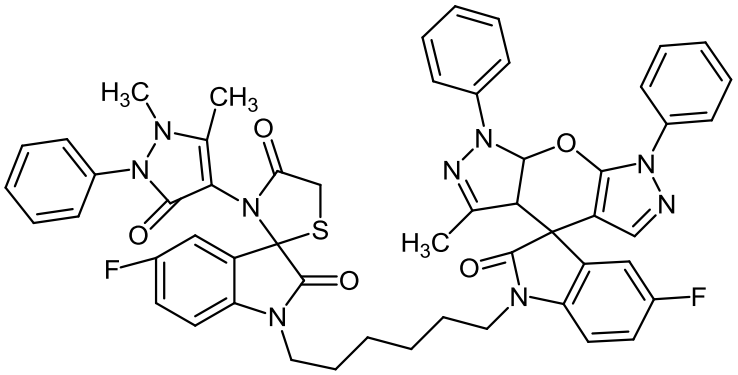


Yine aynı yıl Tansuyu yapmış olduğu yüksek lisans tez çalışması kapsamında 2-metilfuran-3-karboksamid çekirdeğine sahip spirotiyazolidinon yapısında bir seri bileşik sentezlemiş ve bileşiklerin antiviral aktivilerini incelemiştir. Yapılan antiviral aktivite araştırma sonuçlarında metil, etil, propil sübstitüentlerine sahip bileşiklerin referans ilaç olarak kullanılan oseltamir karboksilat, ribavirin, amantadin ve rimantadin bileşikleriyle karşılaştırılabilir düzeyde influenza A/H3N2 virüsüne karşı aktivitelerinin olduğu saptanmıştır[126].

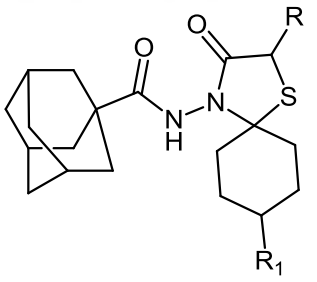


R= H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, $C(CH_3)_3$, C_6H_5

2011 yılında Sakhuja ve ark. sentezledikleri spiro heterosiklik bileşiklerin üç farklı Gram-pozitif bakteriye ve dört farklı Gram-negatif bakteriye karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin çoğu orta düzeyde aktivite gösterirken, aşağıda genel formülü gösterilen bileşik Siprofloksasin referans ilacıyla neredeyse eşdeğer aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir[127].

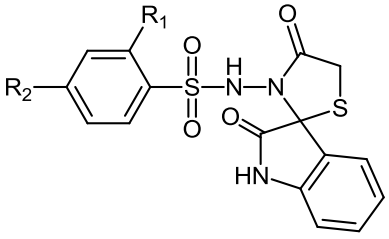


2012 yılında Göktaş ve ark. çalışmasında 1-adamantil sübstitüe *N*-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid türevlerini sentezlemişler ve anti-influenza virüs aktivitelerini araştırmışlardır. Yapı-aktivite ilişkisi araştırmalarının daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarla[124] uyumlu olduğu ve aromatik halka sisteminin hacimli adamantan halkasıyla değiştirilmesinin aktiviteyi değiştirmediği görülmüştür. Spirotiyazolidinon halkasının 2- konumunda metil grubunun olmasının aktivite için esas olduğu, 8 konumunun sübstitüe ve küçük alkil gruplarına (metil, etil ya da n-propil) sahip olmasının aktiviteyi arttırdığı belirtilmiştir[128].



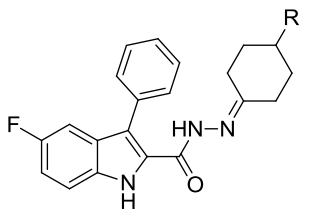
R= H, CH_3
R_1= H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, $C(CH_3)_3$, C_6H_5

Aynı yıl Deokar ve ark. yaptığı çalışmada sentezledikleri benzensülfonil klorürün spiro indoltiyazolidinon türevlerini *Staphylococcus aureus, Salmonella typhi* ve *Esherichia coli*'ye karşı test ederek antimikrobiyal aktivite açısından incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin test edilen suşlara karşı 25-75 µg/ml minimum inhibisyon konsantrasyon aralığında antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını belirtmişlerdir[11].

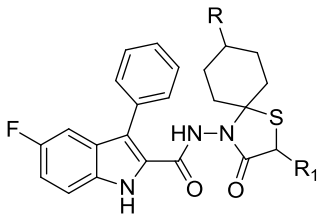


R_1= H, NO_2
R_2= H, NO_2, CH_3, COOH

Yine aynı yıl Cihan-Üstündağ ve Çapan iki farklı seri bileşik olarak 5-floro-N^2-(siklohekziliden)-3-fenil-1*H*-indol-2-karbohidrazid türevlerini ve bu bileşiklerin merkapoalkonoik asitlerler siklizasyonu sonucu sentezledikleri bileşiklerin *in vitro M. Tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. İndol-spirotiyazolidinon **(2)** türevi bileşikler H37Rv suşunun büyümesine karşı %74-95 (R=H, R_1=CH_3 türevi hariç) aralığında inhibisyon gösterirken, indolilhidrazon türevi **(1)** bileşikler %49-60 aralığında inhibisyon göstermiştir. Antitüberküloz aktivite çalışmaları sonucunda spirotiyazolidinon halkasının ve bu halkanın 8- konumunda metil ve propil sübstitüentlerinin aktiviteyi arttırdığı, 2- konumundaki metil sübstitüentinin ise aktivite üzerinde etkisi olmadığı belirtilmiştir[129].



1

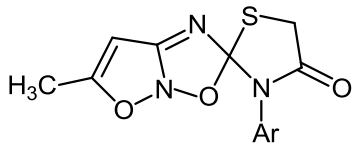


2

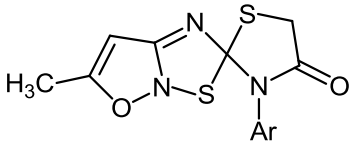
R= H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_6H_5
R_1= H, CH_3

Eligeti ve ark. aynı yıl yaptıkları çalışmada antimikrobiyal aktivitelerini incelemek amacıyla izoksazol-oksadiazol-tiyazolidin (Seri **I**) ve izoksazol-tiyadiazol-tiyazolidin (Seri **II**) halka sistemlerini içeren iki farklı seri bileşik sentezlenmiş. Siprofloksasinin referans ilaç alındığı gram-negatif (*Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella aerogenes* ve *Chormobacteium violaceum*) ve gram-pozitif (*Bacillus subtilis, Bacillus sphaericus* ve *Staphylococcus aureus*) bakterilere karşı yapılan antibakteriyel

aktivite araştırma sonuçlarında bütün bileşiklerin referans ilaç olan siprofloksasin ile karşılaştırıldığında daha iyi aktivite gösterdikleri belirtilmiştir. Beş farklı mantara (*Aspergillus niger, Chrysosporium tropicum, Rhizopus oryzae, Fusarium moniliforma* ve *Curvularia lunata*) karşı yapılan antifungal aktivite kısmında ise klotrimazol referans ilaç olarak kullanılmış ve bileşiklerin antifungal aktiviteye de sahip oldukları kaydedilmiştir[130].



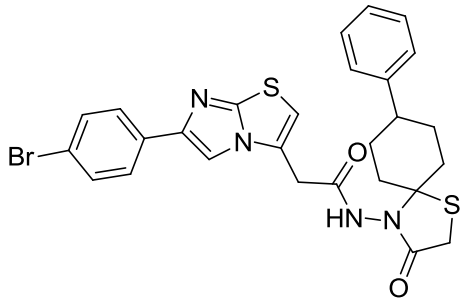
I



II

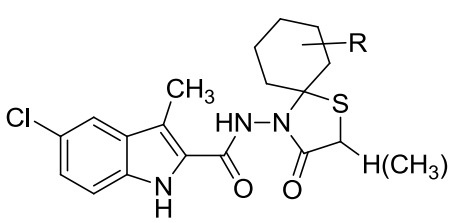
Ar= C_6H_5, 4-ClC_6H_5, 4-BrC_6H_5, 4-$CH_3C_6H_5$, 4-$CH_3OC_6H_5$

Gürsoy 2012 yılında tamamladığı doktora tez çalışması kapsamında sentezlediği spirotiyazolidinon yapısına sahip bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitelerini araştırmıştır. *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı yapılan aktivite çalışmalarında en yüksek aktiviteye sahip olan bileşiğin aşağıda genel formülü verilen ve IC_{90}=0,87 µg/ml değerine sahip olan bileşik olduğu saptanmıştır[131].

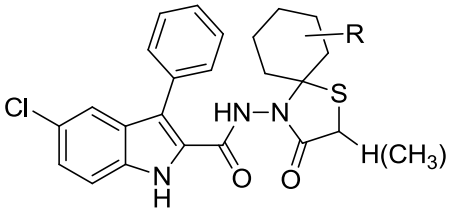


2013 yılında Zopun'un yapmış olduğu yüksek lisans tez çalışması kapsamında bir seri indol türevi spirotiyazolidinon bileşiği sentezlenmiş (**I**) ve tez çalışmasının ardından bu bileşiklerin ve sentezlenen yeni türevlerin antiviral aktiviteleri incelenmiştir. Spirotiyazolidinon halkasının 2- konumunda metil sübstitüenti, 7- veya 8-konumlarında H, CH_3 ya da C_2H_5 gibi hacimsiz gruplar bulunan türevlerin Influenza A/H3N2'ye karşı nanomolar düzeyde spesifik aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Sitotoksisitesi en düşük olan bileşik prototip olarak seçilmiş (R= 7-CH_3) ve bileşiğin etki mekanizmasını aydınlatmak amacıyla 'polikaryon füzyon deneyi' uygulanmıştır.

Bileşiğin 0,81 mM konsantrasyonda hücre zarlarının füzyonunu %50 inhibe ettiği gözlenmiştir. Cihan-Üstündağ tarafından yapılan başka bir çalışmada indol halkasının 3- konumuna hacimli aromatik halka olan fenil sübstitüenti getirildiğinde (**II**) aktivitenin tamamen ortadan kalktığı belirtilmiştir[132].



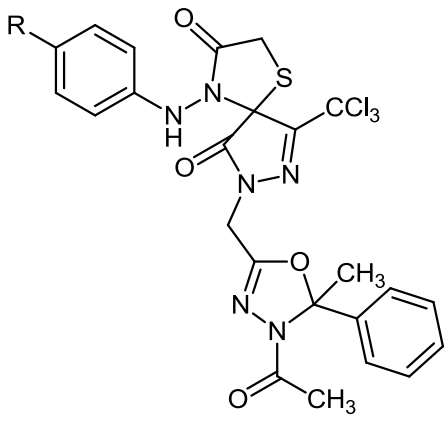
I



II

R= 7-CH_3, 8-CH_3, 8-C_2H_5

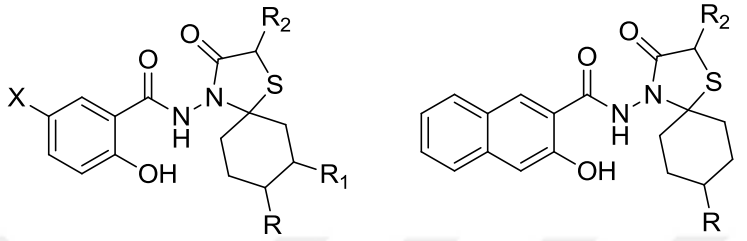
2014 yılında Raju ve ark. bir seri spirotiyazolidinon halkasına sahip bileşik sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. *Staphylococus aureus* NCCS 2079, *Bacillus cereus* NCCS 2106, *Escherichia coli* NCCS 2065, *Pseudomanas auruginosa* NCCS 2200 bakteri suşlarına ve *Aspergillus niger* NCCS 1196 ve *Candida albicans* NCCS 2106 mantar suşlarına karşı yapılan aktivite çalışmalarında bütün bileşiklerin önemli ölçüde antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir. Özellikle, -OCH_3, -Cl ve –Br sübstitüentine sahip bileşiklerin serinin diğer bileşikleriyle karşılaştırıldıklarında daha yüksek aktiviteye sahip oldukları anlaşılmıştır[133].



R= H, CH_3, OCH_3, OC_2H_5, Cl, Br

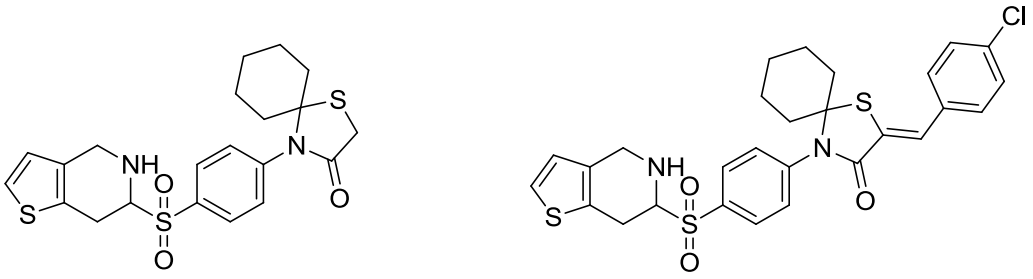
Göktaş ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada, iki farklı seri spirotiyazolidinon yapısında bileşik sentezlemişler ve anti-influenza virüs aktivitelerini araştırmışlardır. Yapı-aktivite ilişkisi araştırmaları sonucunda, spirotiyazolidinon

halkasının 2- ve 8- konumlarında metil sübstitüenti bulunan bileşiğin maksimum inhibisyon gösterdiği ve 2- konumunda metil grubu bulunmayan bileşiklerin antiviral aktiviteye sahip olmadıkları saptanmıştır. Ayrıca, aromatik halka üzerinde klor sübstitüentinin olmasının antiviral aktiviteyi düşürdüğü, aromatik halkanın büyütülmesinin ise aktiviteyi arttırdığı fakat yüksek sitotoksisiteye sahip bileşiklere yol açtığı belirtilmiştir[134].



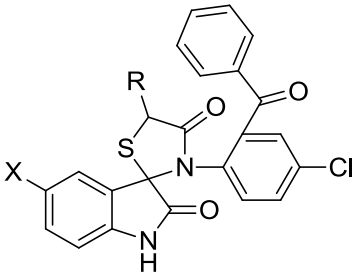
R= H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, $C(CH_3)_3$, C_6H_5
R_1= H, CH_3
R_2= H, CH_3
X= H, Cl

Aynı yıl Patel ve ark. spiro-4-tiyazolidinon türevlerini sentezledikleri çalışmada antimikrobiyal araştırma çalışmalarında bulunmuşlardır. Bileşiklerin önemli ölçüde *Bacillus subtilis*, *Bacillus sphaericus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella aerogenes* ve *Chromobacterium violaceum* suşlarına karşı antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları ve *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton rubrum* ve *Trichophyton mentagrophytes* mantar suşlarının üremesini inhibe ettikleri bildirilmiştir[135].



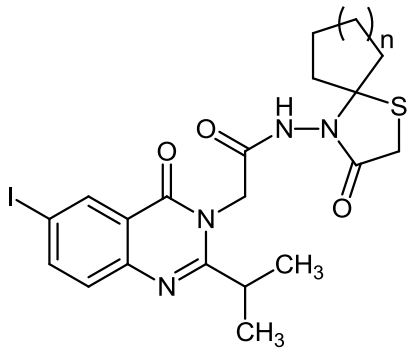
2016 yılında Hussain ve ark. yürüttüğü iki farklı çalışmada, bir seri spirotiyazolidinon yapısına sahip bileşiği sentezlemişlerdir. Sentezlenen spiro bileşiklerinin gram-pozitif bakteri (*Staphylococcus aureus* ve *Bacillus species*), gram-negatif bakteri (*Salmonella typhi* ve *Pseudomonas aeruginosa*) ve *Candida*'ya karşı

aktivitesi araştırılmıştır. Antibakteriyel ve antifungal aktivite bulunmuş olup, bileşiklerin antibakteriyel aktivitesinin antifungal aktivitesinden yüksek olduğu kaydedilmiştir[136,137].



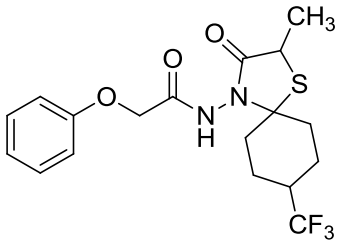
X=H, Br, Cl, F, I, NO_2
R=H, CH_3

El-hashash ve ark. aynı yıl sentezledikleri spirotiyazolidinon halkasına sahip bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Bütün bileşiklerin Gram-negatif olan *Escherichia coli* suşuyla kıyaslandığında Gram-pozitif suşlara (*Streptococcus pneumonia* ve *Bacillis subtilis*) karşı daha toksik oldukları ve referans ilaç olan Ampisilin ile karşılaştırıldığında daha az antibakteriyel etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. *Aspergillus fumigatus*, *Syncephalastrum racemosum* ve *Geotricum candidum* mantar suşlarına karşı yapılan antifungal aktivite araştırmalarında da bütün bileşiklerin aktif olduğu bulunmuştur[138].

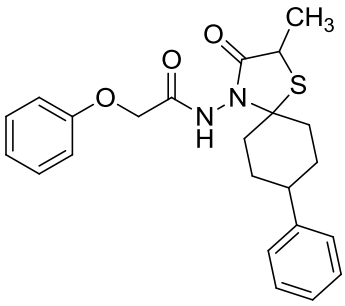


n= 1, 2, 3

2018 yılında Apaydın doktora tez çalışması kapsamında fenoksiasetamid yapısı taşıyan bir seri spirotiyazolidinon bileşik sentezlemiş ve insan Corona virüsleri (229E) üzerinde antiviral aktivitelerini incelemiştir. Seri içerisindeki iki bileşiğin Coronavirüs'lerde bulunan S glikoproteinin S2 bölümünün virüsün hücre içine girişi esnasında uğradığı konformasyonel değişikliği engelleyerek Coronavirüs'lere karşı aktivite gösterdiği saptanmıştır. Urtica dioica agglutinin'in (EC_{50}=2,3 μM) referans olarak kullanıldığı çalışmada, sırasıyla bileşik **1** ve **2** için EC_{50} değerleri 45 μM ve 8,9 μM'dır[139].



1



2

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

p-Toluensülfonil hidrazid (Sigma-Aldrich), siklohekzanon (Merck), 4-metilsiklohekzanon (Sigma-Aldrich), 3-metilsiklohekzanon (Merck), 4-etilsiklohekzanon (Fluka), 4-propilsiklohekzanon (Sigma-Aldrich), 4-*t*-bütilsiklohekzanon (Sigma-Aldrich), 4-fenilsiklohekzanon (Sigma-Alrich), merkaptoasetik asit (Fluka), 2-merkaptopropiyonik asit (Merck), toluen (Fluka), etanol (Merck).

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, Varian Mercury 400 MHz, PULSAR NMR Spectrometer 60 MHz), Kütle Spektrometre (Thermo Finnigan LCQ Advantage Max), Elementel Analiz Cihazı (Thermo Finnigan Flash EA 1112), Erime Derecesi Aleti*** (Büchi B-540).

3.2. İnce Tabaka Kromatografisi

Bileşiklerin sentez aşamalarında reaksiyon koşullarındaki gelişmelerin ve elde edilen bileşiklerin saflıkları ince tabaka kromatografisi (İTK) ile kontrol edilmiştir. Adsorban olarak 0,25 mm kalınlığa sahip Silikajel 60 F_{254} kaplanmış plaklar kullanılmıştır. **Kullanılan çözücü sistemleri:**

Sistem 1 (S_1): Kloroform/Metanol (9:1)

Sistem 2 (S_2): Siklohekzan/Etilasetat (1:1)

Lekelerin Belirlenmesi: Sentez aşamalarında reaksiyon koşullarındaki moleküllerin lekeleri *p*-anisaldehid boyası kullanılarak belirlenmiştir. Saflaştırma sonrası moleküllere ait lekeler ise UV ışık (254 nm) altında mor renkli olarak gözlenmiştir.

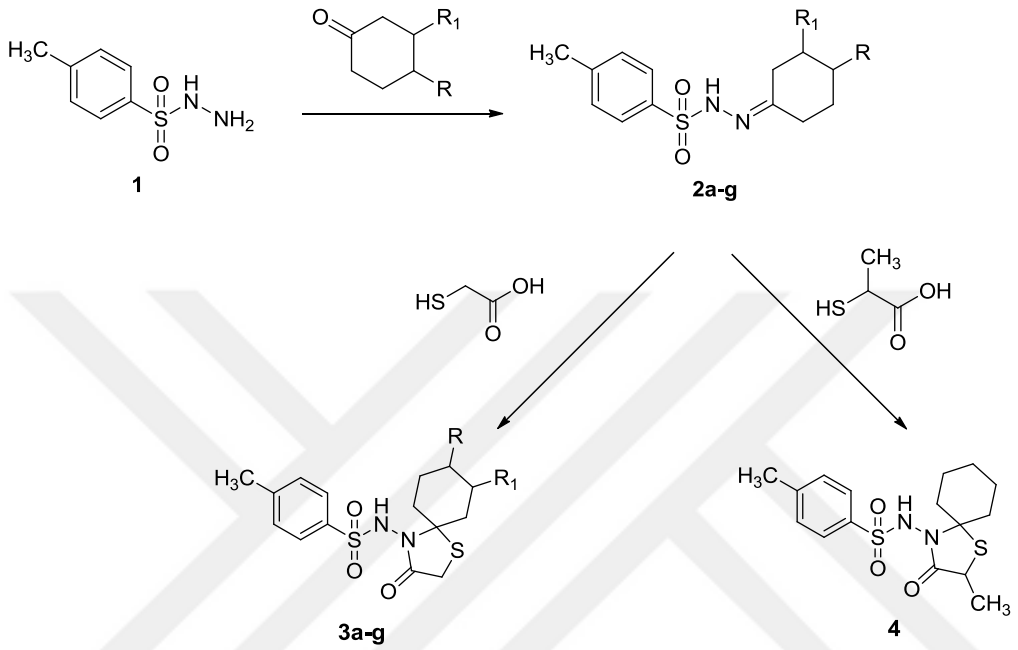
*Spektrumlar %1'lik (mg/ml) çözeltiler hazırlanarak alınmıştır.

**Spektrumlar, aksi belirtilmedikçe, KBr tablet yöntemi kullanılarak alınmıştır.

***Maddelerin erime derecesi ölçümünde açık kapiler tüp kullanılmış ve düzeltme yapılmamıştır.

3.3. Sentez Yöntemleri

3.3.1. Genel Sentez Şeması



	2a, 3a	2b, 3b	2c, 3c	2d, 3d	2e, 3e	2f, 3f	2g, 3g
R	H	CH_3	H	C_2H_5	C_3H_7	*t*-C_4H_9	C_6H_5
R_1	H	H	CH_3	H	H	H	H

3.3.2. 4-Metil-*N*-[3,4-(non)sübstitüe sikloheksiliden]benzen-1-sülfonohidrazidler (2a-g)

0,010 mol *p*-Toluen sulfonilhidrazid (**1**)' in 30 ml etanoldeki süspansiyonuna 0,012 mol 3,4-(non)sübstitüe sikloheksanon türevi ilave edilir. Karışım 90^{o}C'de yağ banyosunda 2-4 saat karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Oda sıcaklığına getirilen karışımın üzerine 3-4 ml distile su ilave edilir. Ham ürünün çökmesi beklendikten sonra distile su ile süzülür ve saflaştırılmadan kullanılır. Gereken durumlarda etanolden saflaştırılır.

3.3.3. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamidler (3a-g, 4)

0,005 mol **2a-g**'nin 20 ml susuz toluendeki süspansiyonuna 2,5 ml merkaptoasetik/2-merkaptopropiyonik asit ilave edilir. Reaksiyon karışımı Dean-Stark tuzağı kullanılarak geri çeviren soğutucu altında reaksiyon bitinceye kadar 150-200 ^{o}C'de ısıtılır. Alçak basınçta yoğunlaştırılır ve asit fazlası doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ile nötralize edilir. Oluşan ürün katılaşıncaya kadar buzdolabında bekletilir. Ham ürün süzülür, su ile yıkanır ve kurutulur. Etanolden (**3a**) veya izopropanolden (**3b-g, 4**) billurlandırılarak saflaştırılır.

3.4. Biyolojik Aktivite Araştırma Yöntemi

3.4.1. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Araştırma Yöntemi

Sentezi yapılan yeni bileşiklerin (**3a-g, 4**) antimikrobiyal aktivite araştırmaları İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD tarafından Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda yapılmıştır.

Maddelerin antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus mirabilis* ATCC 14153, *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida. parapsilosis* ATCC 22019 ve *Candida tropicalis* ATCC 750'ye karşı test edilmiş ve minumum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmıştır[140,141]. Çalışmada kullanılan bakterilerin inokulumu Mueller-Hinton broth (Difco, Detroid, USA) besiyerindeki 4-6 saatlik kültürlerinden $5x10^5$

kob/ml (kob: koloni oluşturan birim); *Candida albicans* ATCC 10231 için ise RPMI-1640 (Sigma) besiyerindeki 24 saatlik kültüründen 0.5-2.5x10^3 kob/ml olacak şekilde hazırlanmıştır. Ekim yapılmış mikroplaklar bakteriler için 35 ^oC'de 18-24 saat aralığında, *Candida albicans* için ise 35 ^oC'de 48 saat inkübe edilmiştir. Gözle görünür üremenin olmadığı en düşük madde konsantrasyonu MİK değeri olarak belirlenmiştir.

3.4.2. Antimikobakteriyel (Antitüberküloz) Aktivite Araştırmaları

Sentezlenen yeni bileşiklerin (**3a-g, 4**) antimikobakteriyel etki araştırmaları İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından aşağıda belirtilen yöntem kullanılarak yapılmıştır.

Maddelerin antimikrobiyal aktiviteleri *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 (antitüberküloz ilaçlara duyarlı, American Type Culture Collection, USA), *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 35822 (isoniazide dirençli, American Type Culture Collection, USA), çoklu ilaca dirençli *M. tuberculosis* (isoniazid ve rifampine dirençli hasta suşu), duyarlı *M. tuberculosis*'e (hasta suşu) karşı test edilmiştir. Çalışmada maddeler için kullanılacak final konsantrasyon aralığı 1000-0.49 μM (12 dilüsyon) olarak belirlenmiştir. Maddelerin stok solüsyonları, başlangıç konsantrasyonunun 40 katı olacak şekilde DMSO içinde çözündürülerek ve 0.22 μm por çaplı enjektör filtresinden geçirilerek steril edilmiştir. Hazırlanan stok solüsyonların 1/10 oranında MB7H9 besiyeri ile dilüe edilmesi sonucunda çalışma konsantrasyonu (4000 μM) elde edilmiştir[142,143.]

Deneyin başlangıcında 100'er μL Middlebrook 7H9 sıvı besiyeri 12 kanallı otomatik pipet yardımı ile tüm kuyucuklara ilave edilmiştir. Önceden 4000μM'lik konsantrasyonda hazırlanmış olan sentez maddelerinin 100'er μL'lik hacimleri 1 nolu kuyucuklara (A-F) ilave edilerek seri dilüsyon uygulanmıştır. Yukarıda ifade edildiği şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonu negatif kontrol bölümü (H7-H12) hariç tüm kuyucuklara 100'er μL'lik hacimlerde ilave edilmiştir. Final konsantrasyon aralığı 1000 - 0.49 μM olarak hazırlanan mikroplaklar 37°C'de kontrol kuyucuklarında gözle ayırt edilebilen beyaz bir sediment görülünceye kadar (yaklaşık 7-14 gün) inkübe edilmiştir. Oluşan sedimentten kontrol amacıyla preparat hazırlanmış ve Ehrlich-Ziehl-Neelsen aside dirençli boyama yapılarak üremenin varlığı doğrulanmıştır. Sentez maddelerini içeren ve içermeyen (pozitif kontrol) kuyucuklar gözle kontrol edilerek karşılaştırılmış ve üremenin görülmediği kuyucuklar (%100 inhibisyon) minimum inhibitör

konsantrasyon (MİK) olarak belirlenmiştir. Ayrıca üreme kontrolü hazırlanan resazurin boya çözeltisi ile doğrulanmıştır. Resazurinin %0,02'lik çözeltisinden mikroplağın tüm kuyucuklarına 30'ar µl ilave edilerek 37°C'de 1 gün daha inkübe edilmiş; inkübasyon sonrasında kuyucuklardaki resazurin boyasının renk değişimine göre sonuçlar değerlendirilmiştir. Mikobakteri üremesi açısından mor renk negatif, pembe renk pozitif olarak yorumlanmıştır. Deneyde tüm pozitif kontrol ve DMSO kontrol kuyucuklarının pembe (pozitif) ve negatif kontrol kuyucukları mor (negatif) renkte olduğu gözlenmiştir. Sentez maddelerinin bulunduğu kuyucuklarda üremenin olmadığı ilk mor renkli kuyucuk MİK olarak belirlenmiştir[142–145].

4. BULGULAR

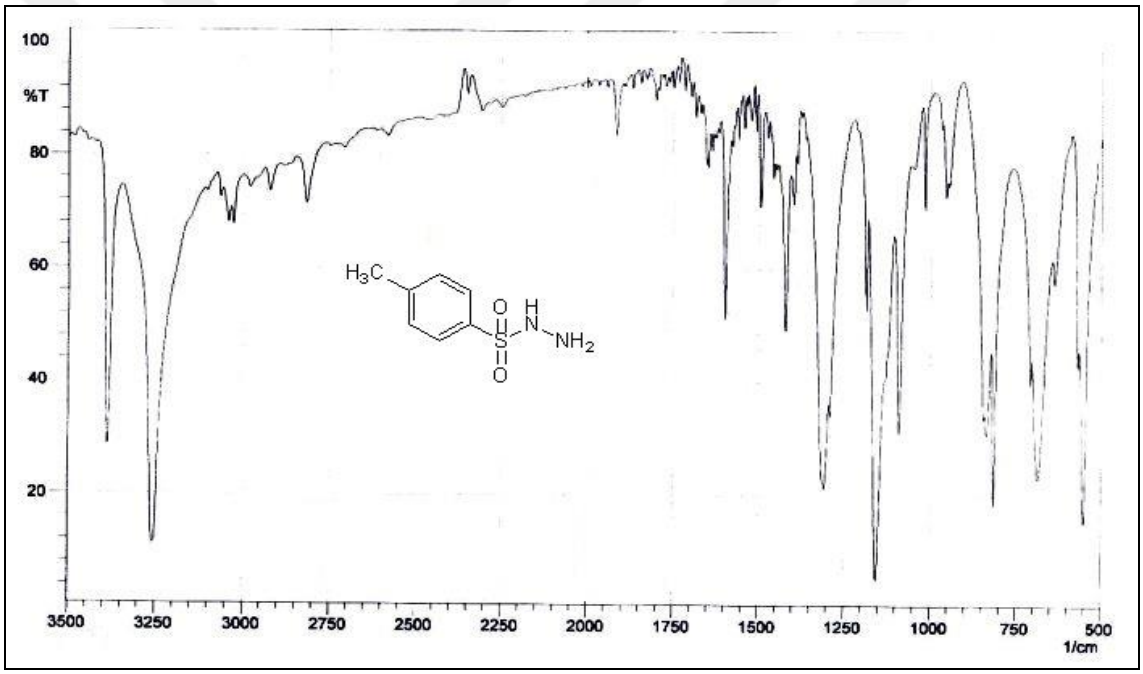
4.1. Sentez Edilen Bileşiklere Ait Bulgular

4.1.1. p-Toluensulfonil hidrazid* (1) [2,5,7,8]

Erime derecesi: 108-109 ^{o}C [4]

UV λ (EtOH)maks nm (ϵ)**:** 201,5 (53917), 226,50 (35803), 262,50 (1674)

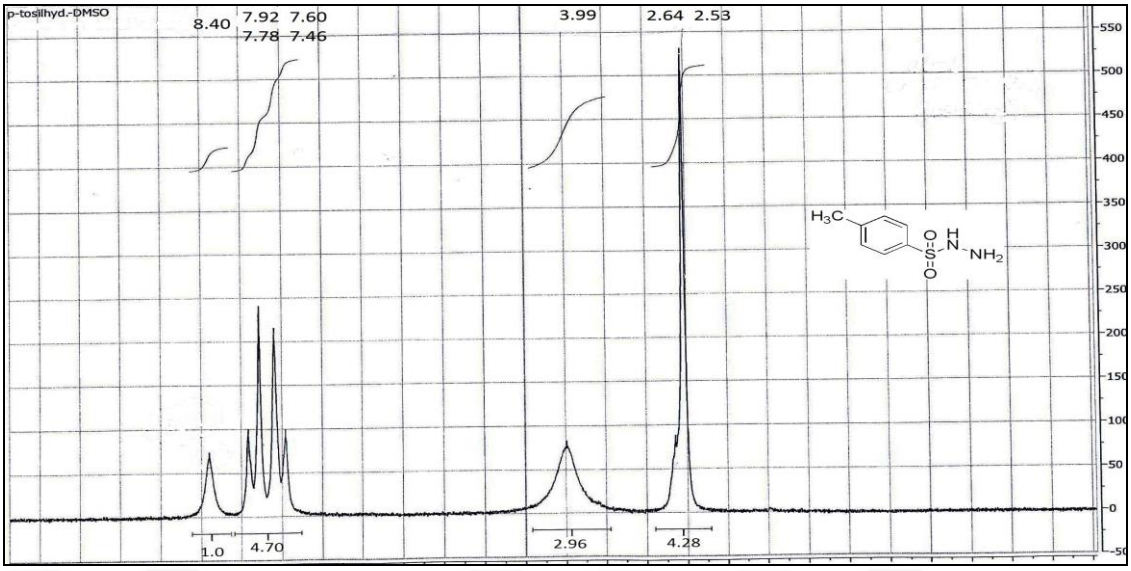
IR (KBr) νmaks (cm^{-1}): 3387, 3257 (N-H gerilme bandı); 3064, 3041, 3028 (aromatik C-H gerilme bandı); 2980, 2922, 2881, 2818 (alifatik C-H gerilme bandı, asimetrik ve simetrik); 1647, 1597, 1494, 1454 (C=C gerilme bandı ve N-H eğilme bandı); 1307, 1155 (S=O gerilme bandı, asimetrik ve simetrik)



Şekil 4.1: Bileşik **1**'in IR spektrumu

^{1}H-NMR (60 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,64 (3H, s, 4-CH_3-ar.), 3,99 (s*,1H, NH_2) 7,53 (2H, d, J= 8,4 Hz, $H_{3,5}$-ar.), 7,85 (2H, d, J=8,4 Hz, $H_{2,6}$-ar.), 8,40 (1H, s, NH)

* Sentezi laboratuvar ortamında gerçekleştirilmemiş ticari ürün.



Şekil 4.2: Bileşik **1**'in ^{1}H-NMR (60 MHz) spektrumu

4.1.2. 4-Metil-*N*-(sikloheksiliden)benzen-1-sülfonohidrazid (2a)

1,86 gram (0,010 mol) **1** ve 1,34 ml (0,012 mol) siklohekzanon ile 3.3.2' de verilen yönteme göre sentezlenir. Fiziksel özellikleri, IR ve NMR spektrum verileri literatürde kayıtlıdır[146,147].

Verim: %81,40

Erime derecesi: 160 ^{o}C

İTK (Sistem S_1): 1-Rf: 0,52; **2a**-Rf:0,83

4.1.3. 4-Metil-*N*-[4-metil-sikloheksiliden]benzen-1-sülfonohidrazid (2b)

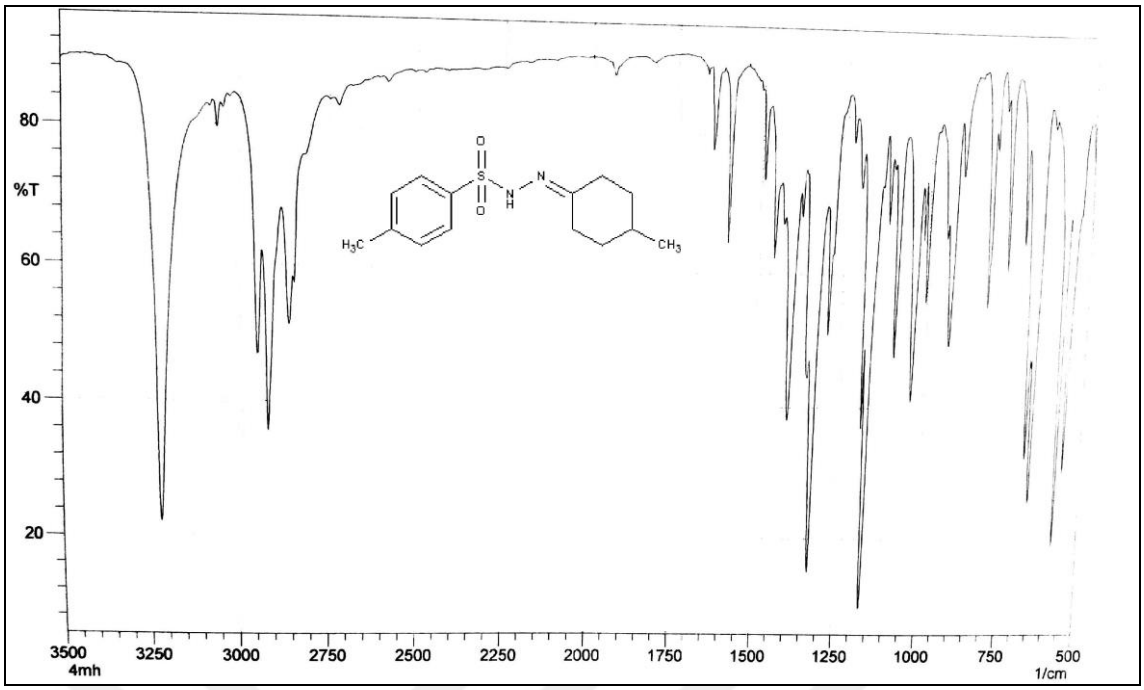
1,86 gram (0,010 mol) **1** ve 1,47 ml (0,012 mol) 4-metilsiklohekzanon ile 3.3.2' de verilen yönteme göre sentezlenir. Literatürde kayıtlıdır[148].

Verim: %85,23

Erime derecesi: 143-145 ^{o}C

İTK (Sistem S_1): 1-Rf: 0,52; **2b**-Rf:0,82

IR (KBr) νmaks (cm^{-1}): 3221 (N-H gerilme bandı); 3064 (aromatik C-H gerilme bandı); 2954, 2924, 2866, 2852, 2821 (alifatik C-H gerilme bandı, asimetrik ve simetrik); 1645, 1595, 1492, 1456 (C=C gerilme bandı ve N-H eğilme bandı); 1328, 1139 (S=O gerilme bandı, asimetrik ve simetrik)



Şekil 4.3: Bileşik **2b**'nin IR spektrumu

4.1.4. 4-Metil-*N*-(3-metil-sikloheksiliden)benzen-1-sülfonohidrazid (2c)

1,86 gram (0,010 mol) **1** ve 1,47 ml (0,012 mol) 3-metilsiklohekzanon ile 3.3.2' de verilen yönteme göre sentezlenir. Fiziksel özellikleri ve NMR spektrum verileri literatürde kayıtlıdır[146].

Verim: %90,47

Erime derecesi: 128-129,5 ^{o}C

İTK (Sistem S_1): 1-Rf: 0,52; **2c**-Rf:0,93

4.1.5. 4-Metil-*N*-(4-etil-sikloheksiliden)benzen-1-sülfonohidrazid (2d)

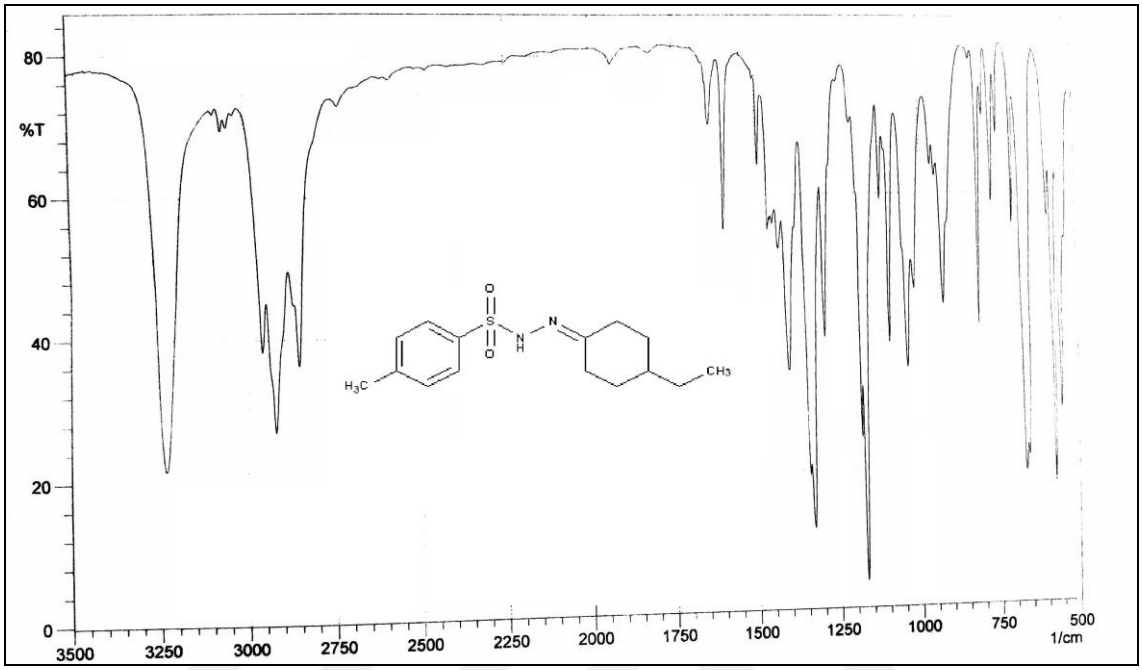
1,86 gram (0,010 mol) **1** ve 1,69 ml (0,012 mol) 4-etilsiklohekzanon ile 3.3.2' de verilen yönteme göre sentezlenir. Literatürde kayıtlıdır[148].

Verim: %83,03

Erime derecesi: 110-112,5 ^{o}C

İTK (Sistem S_1): 1-Rf: 0,52; **2d**-Rf: 0,87

IR (KBr) νmaks (cm^{-1}): 3230 (N-H gerilme bandı); 3064, 3049, 3030 (aromatik C-H gerilme bandı); 2958, 2922, 2854 (alifatik C-H gerilme bandı, asimetrik ve simetrik); 1639, 1595, 1490 (C=C gerilme bandı ve N-H eğilme bandı); 1328, 1170 (S=O gerilme bandı, asimetrik ve simetrik)



Şekil 4.4: Bileşik **2d**'nin IR spektrumu

4.1.6. 4-Metil-*N*-(4-propil-sikloheksiliden)benzen-1-sülfonohidrazid (2e)

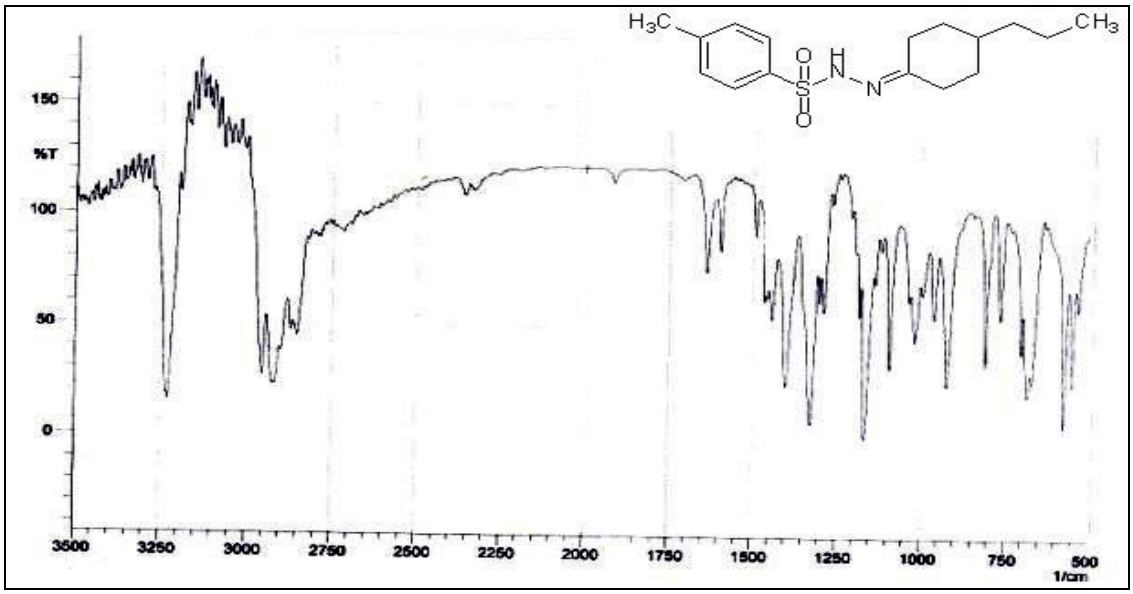
1,86 gram (0,010 mol) **1** ve 1,85 ml (0,012 mol) 4-propilsiklohekzanon ile 3.3.2' de verilen yönteme göre sentezlenir.

Verim: %84,85

Erime derecesi: 100-102 ^{o}C

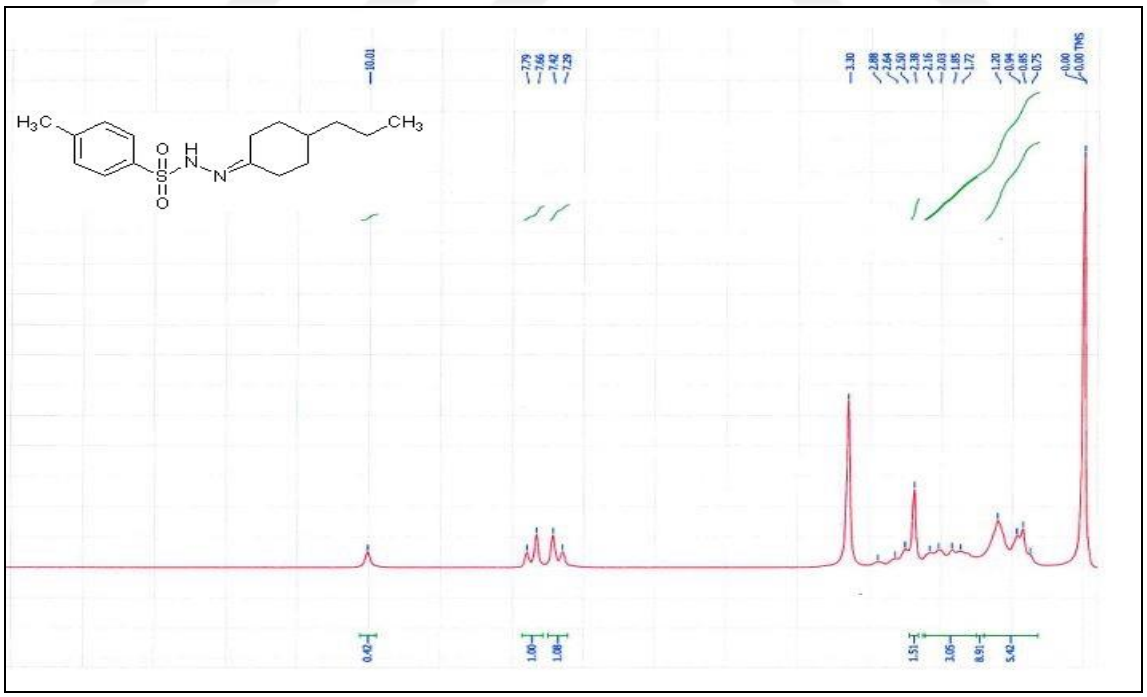
İTK (Sistem S_2): 1-Rf: 0,45; **2e**-Rf: 0,71

IR (KBr) νmaks (cm^{-1}): 3228 (N-H gerilme bandı); 3070, 3051, 3032 (aromatik C-H gerilme bandı); 2954, 2916, 2900, 2872, 2852 (alifatik C-H gerilme bandı, asimetrik ve simetrik); 1637, 1598, 1494, 1465 1442 (C=N gerilme bandı, C=C aromatik gerilme bandı, N-H eğilme bandı); 1327, 1166 (S=O gerilme bandı, asimetrik ve simetrik).



Şekil 4.5: Bileşik **2e**'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 0,75- 1,20 (10H, CH/CH_2 ve 4-C<u>H</u>$_2$CH_2C<u>H</u>$_3$-sk.), 1,45-2,16 (6H, CH_2 ve 4-CH_2C<u>H</u>$_2$CH_3-sk.), 2,38 (3H, s, 4-CH_3-ar.), 7,35 (2H, d, J= 7,8 Hz, H_3, H_5-ar.), 7,72 (2H, d, J=8,3 Hz, H_2, H_6-ar.), 10,01 (1H, s, NH)



Şekil 4.6: Bileşik **2e**'nin ^{1}H-NMR (60 MHz) Spektrumu

4.1.7. 4-Metil-*N*-(4-*t*-bütil-sikloheksiliden)benzen-1-sülfonohidrazid (2f)

1,86 gram (0,010 mol) **1** ve 1,85 gram (0,012 mol) 4-*t*-bütilsiklohekzanon ile 3.3.2' de verilen yönteme göre sentezlenir. Fiziksel özellikleri, IR ve NMR spektrum verileri literatürde kayıtlıdır[149,150].

Verim: %90,08

Erime derecesi: 149-150 °C

İTK (Sistem S_2): 1-Rf: 0,45; **2f**-Rf: 0,60

4.1.8. 4-Metil-*N*-(4-fenil-sikloheksiliden)benzen-1-sülfonohidrazid (2g)

1,86 gram (0,010 mol) **1** ve 2,09 gram (0,012 mol) 4-fenilsiklohekzanon ile 3.3.2' de verilen yönteme göre sentezlenir. Fiziksel özellikleri, IR ve NMR spektrum verileri literatürde kayıtlıdır[150,151].

Verim: %92,61

Erime derecesi: 137 °C

İTK (Sistem S_2): 1-Rf: 0,45; **2g**-Rf: 0,55

4.1.9. 4-Metil-*N*-[3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid (3a)

1,33 gram (0,005 mol) **2a** ve 2,5 ml (0,035 mol) merkaptoasetik asitten 3.3.3'te verilen yönteme göre sentezlenir. Bej renkli toz görünümündedir.

Verim: %86,27

Erime derecesi: 199-200 °C

İTK (Sistem S_1): 2a-Rf:0,83; **3a**-Rf: 0,56

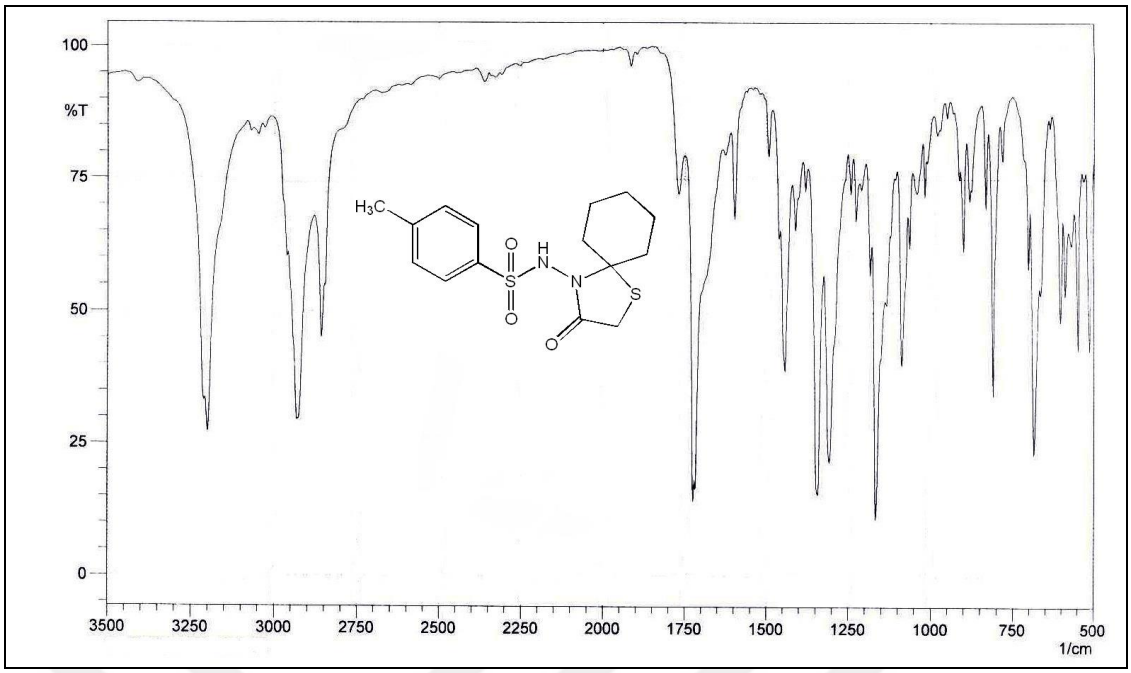
Elementel Analiz: $C_{15}H_{20}N_2O_3S_2$ (340,461) için;

Hesaplanan: % C: 52,92 ; % H: 5,92 ; %N: 8,23

Bulunan: % C: 53,16 ; % H: 5,59 ; %N: 8,21

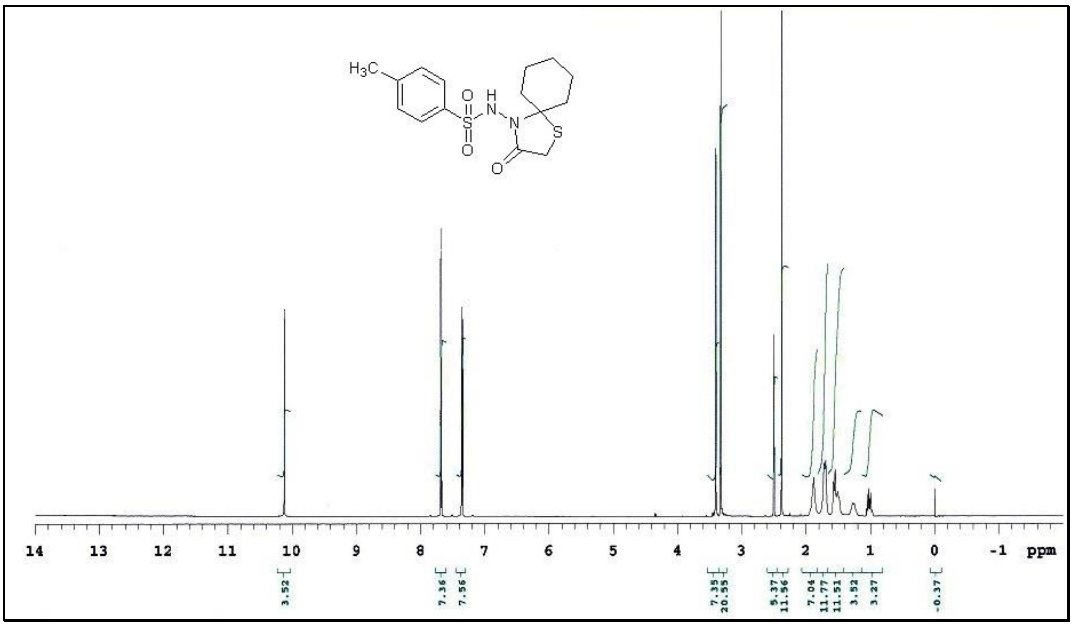
UV λ_{maks} (EtOH) nm (ϵ)**:** 201 (19780), 227,5 (10213), 268,5 (578).

IR (KBr) νmaks (cm^{-1}): 3207, 3199 (N-H gerilme bandı); 3068, 3047, 3028 (aromatik C-H gerilme bandı); 2962, 2927, 2858, 2845 (alifatik C-H gerilme bandı, asimetrik ve simetrik); 1724, 1718 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1625, 1597, 1492 (C=C aromatik gerilme bandı ve N-H eğilme bandı); 1342, 1166 (S=O gerilme bandı, asimetrik ve simetrik).

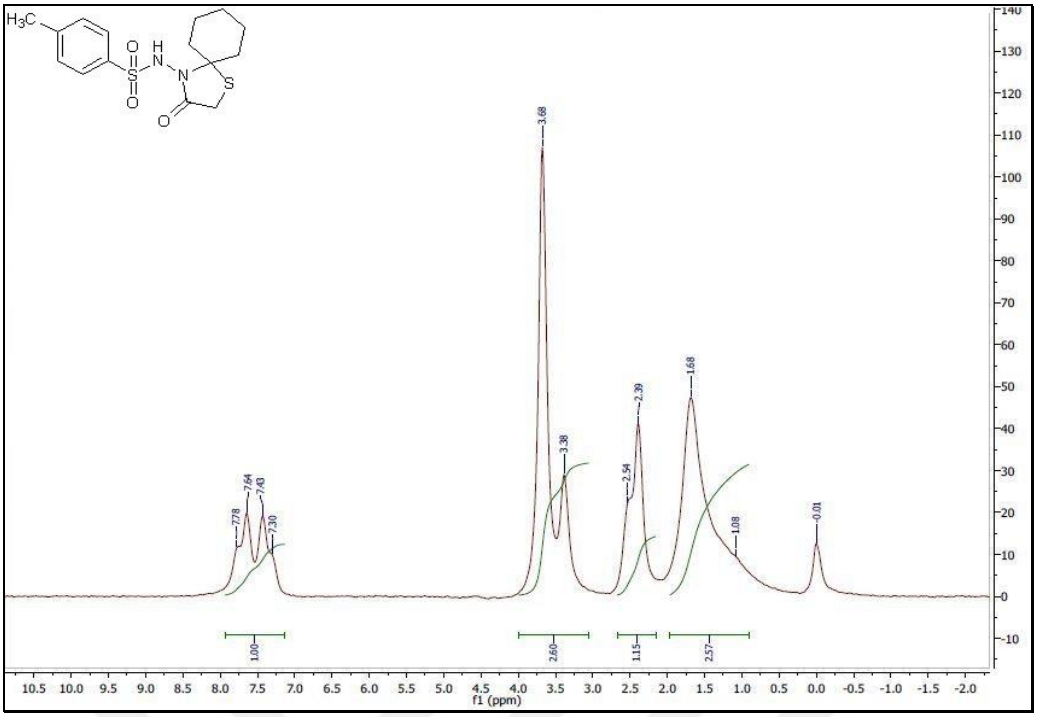


Şekil 4.7: Bileşik **3a**'nın IR Spektrumu

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,03 (1H, qt, J=13,4; 3,4 Hz, H8$_{aks.}$-sp.), 1,25 -1,27 (1H, m, H6-10-sp.), 1,50 -1,57 (3H, m, H6-10-sp.), 1,71 (3H, d*, J=10,7 Hz, H6-10-sp.), 1,72 - 1,88 (2H, m, H6,10$_{ekv.}$-sp.), 2,38 (3H, s, 4-CH_3-ar.), 3,41 (2H, s, SCH_2-sp.), 7,36 (2H, d, J=7,8 Hz, H_3, H_5-ar.), 7,69 (2H, d, J=8,3 Hz, H_2, H_6-ar.), 10,12 (1H, s, NH) (D_2O değişmesi ile NH protonuna ait pik kalkmaktadır.)

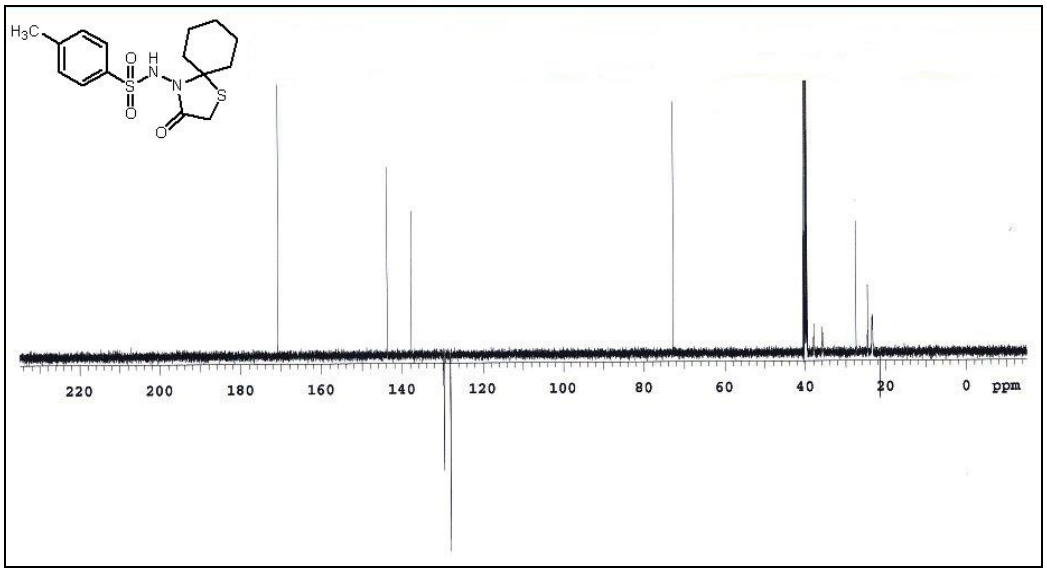


Şekil 4.8: Bileşik **3a**'nın ^{1}H-NMR Spektrumu



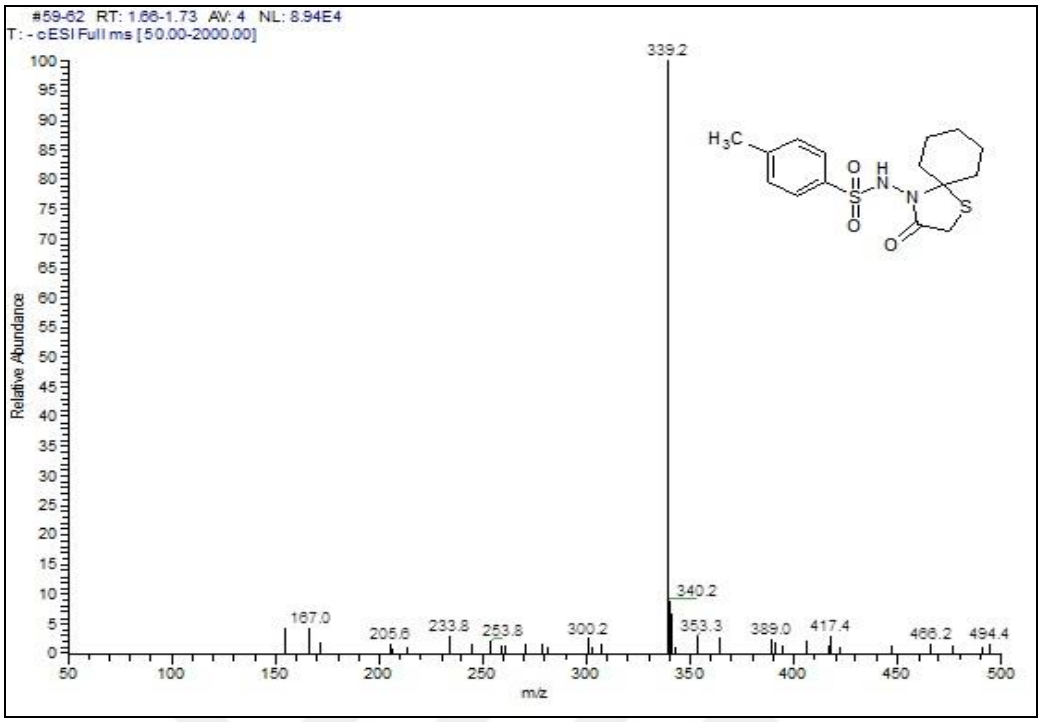
Şekil 4.9: Bileşik **3a**'nın ^{1}H-NMR Spektrumu (D_2O değişmesi, 60 MHz, DMSO-d_6)

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 21,53 (4-CH_3-ar.), 23,29 (C8-sp.)*, 23,47 (C7/C9-sp.)*, 24,56 (C7/C9-sp.) , 27,44 (C2-sp.) 35,78 (C6/C10-sp.), 37,94 (C6/C10-sp.), 72,78 (C5-sp.), 128,07 (C_2;C_6-ar.), 129,65 (C_3;C_5-ar.), 137,77 (C_1-ar.), 143,72 (C_4-ar.), 170,77 (C=O-sp.)



Şekil 4.10: Bileşik **3a**'nın APT Spektrumu

(ESI-) MS m/z (%): 339,2 ([M-H]$^-$, 100), 155 (4)



Şekil 4.11: Bileşik **3a**'nın ESI (-) Kütle Spektrumu

4.1.10. 4-Metil-*N*-[8-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid (3b)

1,40 gram (0,005 mol) **2b** ve 2,5 ml (0,035 mol) merkaptoasetik asitten 3.3.3'te verilen yönteme göre sentezlenir. Açık sarı küçük kristal görünümündedir.

Verim: %81,36

Erime derecesi: 181,5-183,5 °C

İTK (Sistem S_1): 2b-Rf:0,82; **3b**-Rf: 0,62

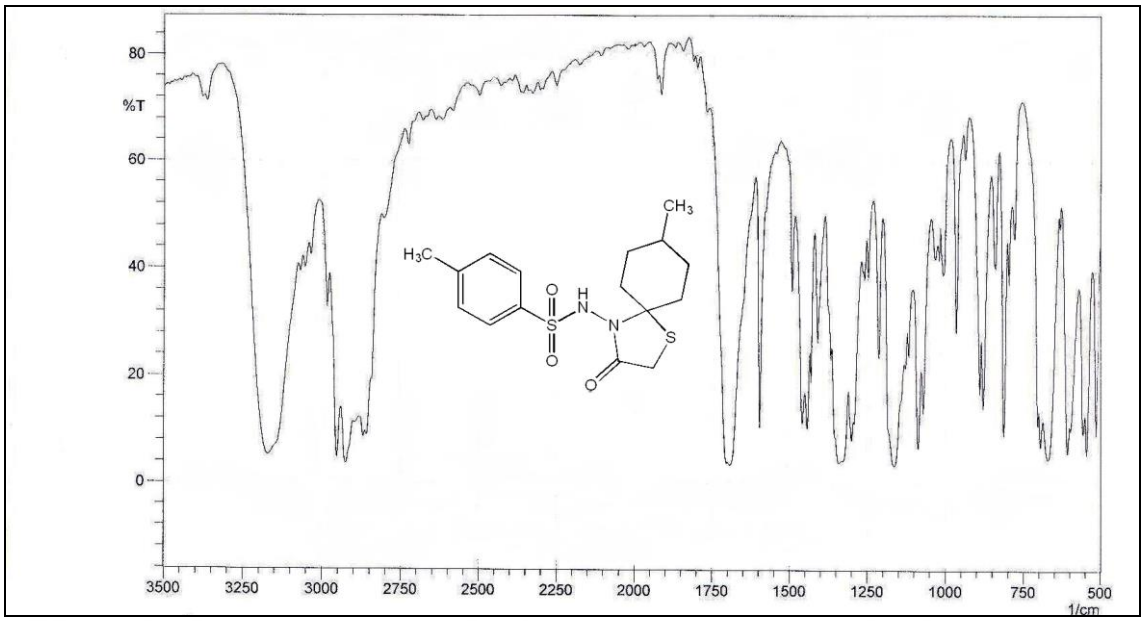
Elementel Analiz: $C_{16}H_{22}N_2O_3S_2$ (354,487) için;

Hesaplanan % C: 54,21 ; % H: 6,26; %N: 7,90

Bulunan: % C: 54,04 ; % H: 6,28; %N: 7,98

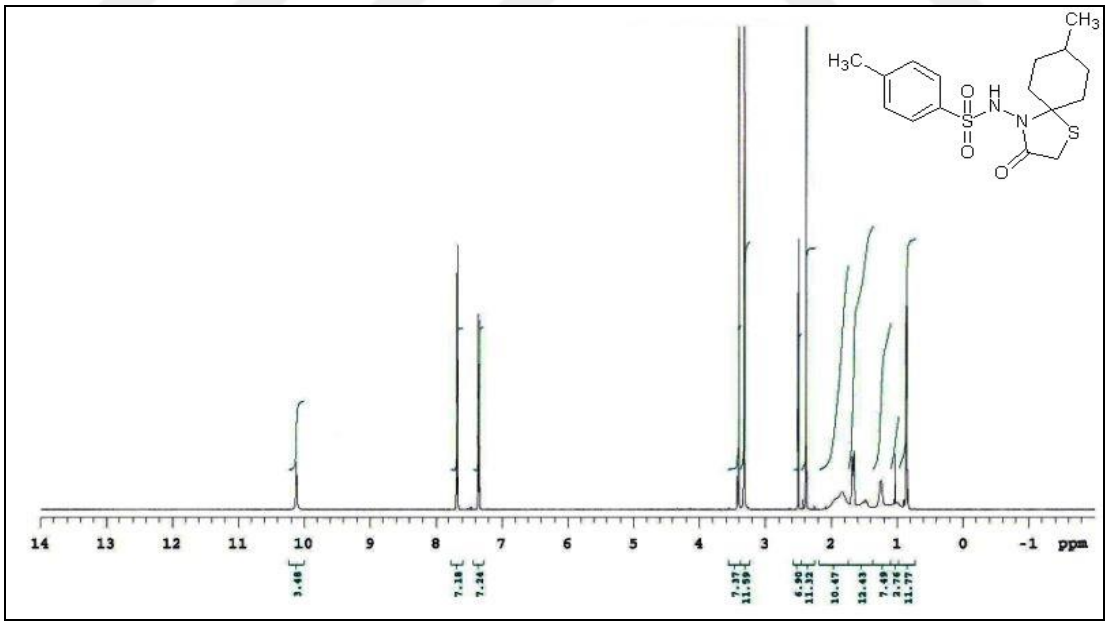
UV λ (EtOH)maks nm (ϵ)**:** 201,5 (13575), 227 (8826), 268,5 (460)

IR (KBr) νmaks (cm^{-1}): 3170 (N-H gerilme bandı); 3070, 3055, 3035 (aromatik C-H gerilme bandı); 2983, 2953, 2826, 2897, 2870 (alifatik C-H gerilme bandı, asimetrik ve simetrik); 1703, 1693 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1597, 1492, 1460 (C=C aromatik gerilme bandı ve N-H eğilme bandı); 1338, 1163 (S=O gerilme bandı, asimetrik ve simetrik).



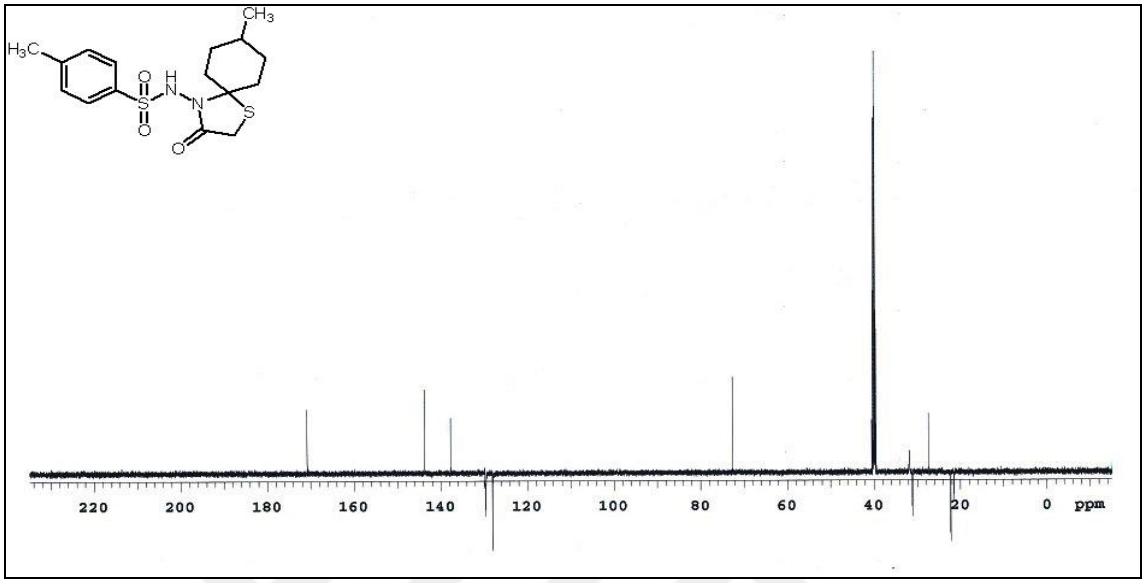
Şekil 4.12: Bileşik **3b**'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 0,86 (3H, d, J= 5,9 Hz, 8-CH_3-sp.), 1,24 (2H, s*, H8, H7/$9_{aks.}$-sp.), 1,38 -1,56 (2H, m, H6-10-sp.), 1,67 (2H, d*, J=10,7 Hz, H6-10-sp.), 1,76 - 1,98 (3H, m, H6,$10_{ekv.}$ ve H6-10-sp.), 2,38 (3H, s, 4-CH_3-ar.), 3,41 (2H, s, SCH_2-sp), 7,36 (2H, d, J= 7,9 Hz, H_3, H_5-ar.), 7,68 (2H, d, J=8,3 Hz, H_2, H_6-ar.), 10,12 (1H, s, NH).

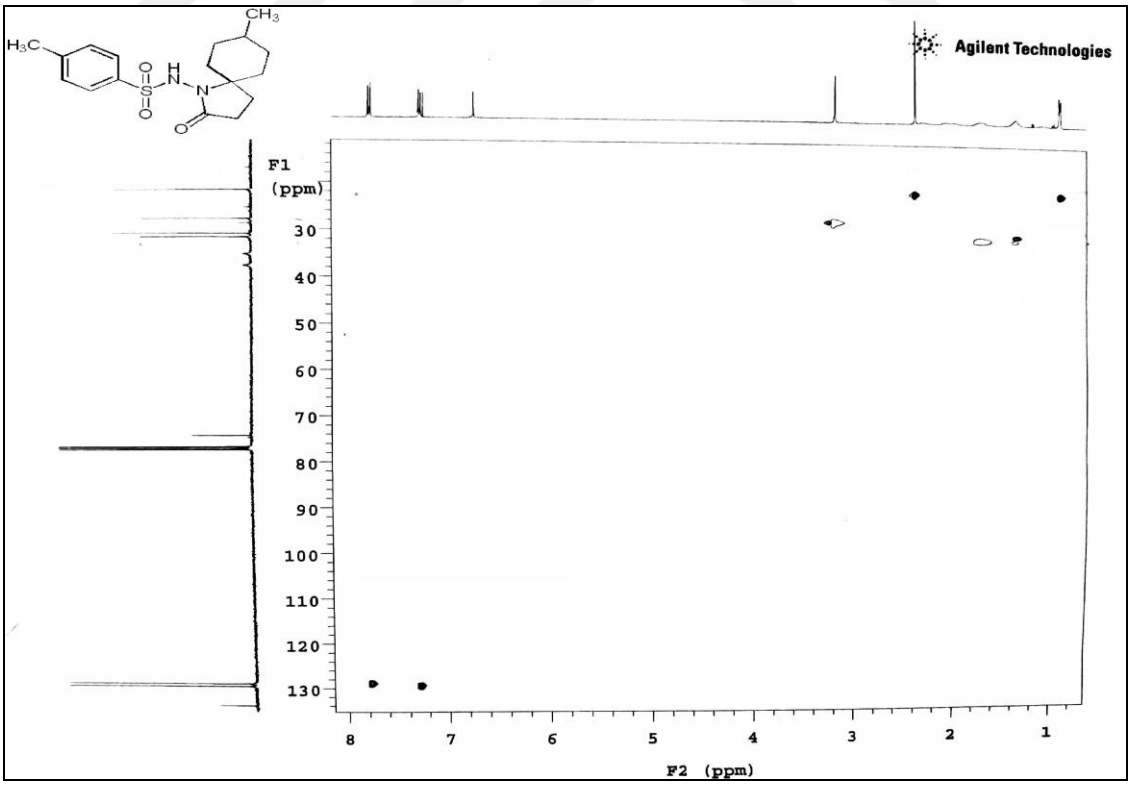


Şekil 4.13: Bileşik **3b**'nin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 21,53 (4-CH_3-ar.), 22,28 (8-CH_3-sp.), 28,78 (C7/C9-sp.), 31,10 (C8-sp.), 31,85 (C7/C9-sp.), 35,37 (C6/C10-sp.), 37,80 (C6/C10-sp.), 72,65 (C5-sp.), 128,06 (C_2;C_6-ar.), 129,65 (C_3;C_5-ar.), 137,75 (C_1-ar.), 143,71 (C_4-ar.), 170,80 (C=O-ar.).

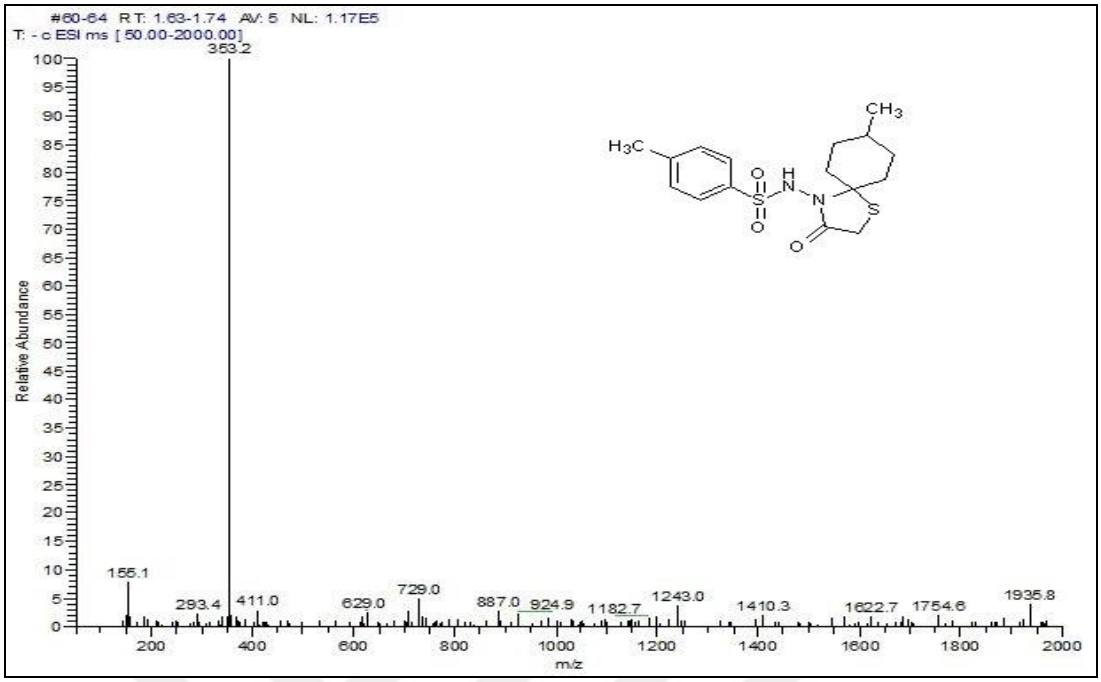


Şekil 4.14: Bileşik **3b**'nin APT Spektrumu



Şekil 4.15: Bileşik **3b**'nin HSQC spektrumu ($CDCl_3$/TMS)

(ESI-) MS m/z (%): 353,2([M-H]$^-$, 100), 155 (7)



Şekil 4.16: Bileşik **3b**'nin Kütle Spektrumu

4.1.11. 4-Metil-*N*-[7-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid (3c)

1,40 gram (0,005 mol) **2c** ve 2,5 ml (0,035 mol) merkaptoasetik asitten 3.3.3'te verilen yönteme göre sentezlenir. Beyaz renkli küçük kristal görünümündedir.

Verim: %67,23

Erime derecesi: 217,5-219,5 °C

İTK (Sistem S_1): 2c-Rf: 0,93; **3c**-Rf: 0,81

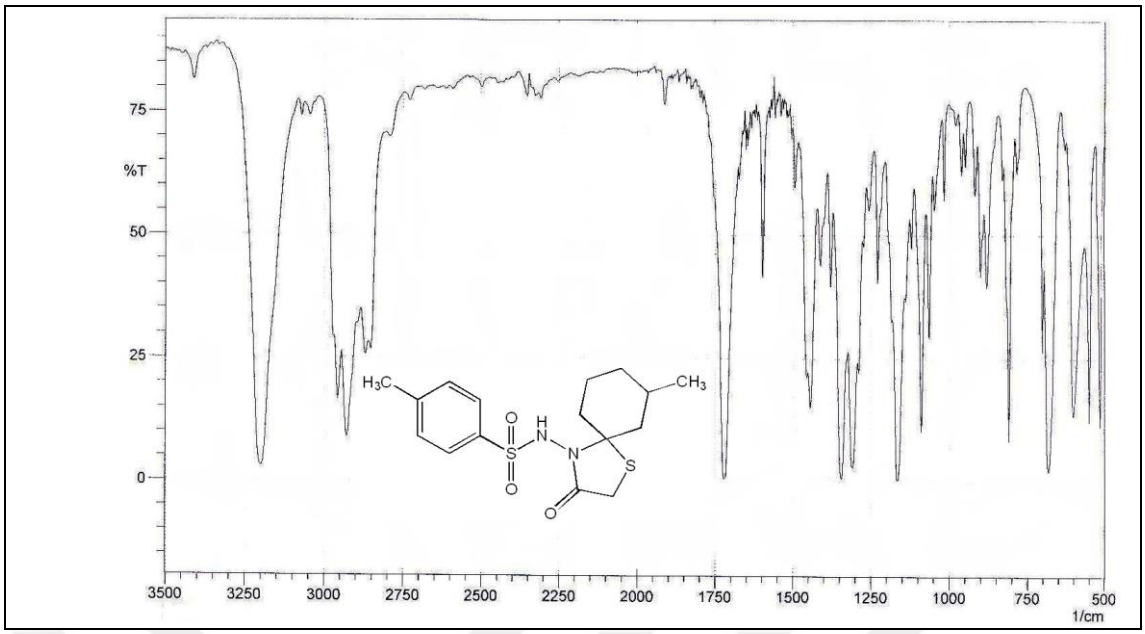
Elementel Analiz: $C_{16}H_{22}N_2O_3S_2$ (354,487) için;

Hesaplanan % C: 54,21 ; % H: 6,26; %N: 7,90

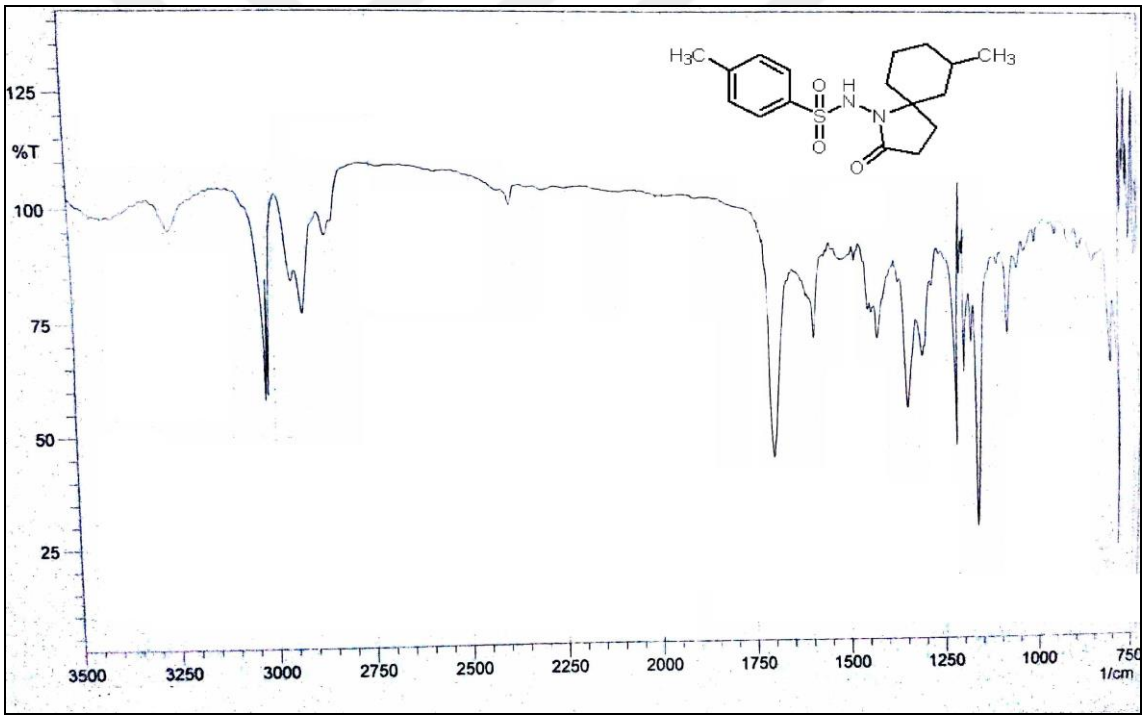
Bulunan: % C: 54,41 ; % H: 6,45; %N: 8,08

UV λ (EtOH)maks nm (ϵ)**:** 208 (19993), 227,7 (12796), 262,5 (14923)

IR (KBr) νmaks (cm^{-1}): 3199 (N-H gerilme bandı); 3070, 3043, 3028 (aromatik C-H gerilme bandı); 2956, 2927, 2895, 2870, 2852 (alifatik C-H gerilme bandı, asimetrik ve simetrik); 1722 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1645, 1597, 1494 (C=C aromatik gerilme bandı, N-H eğilme bandı); 1344, 1165 (S=O gerilme bandı, asimetrik ve simetrik).

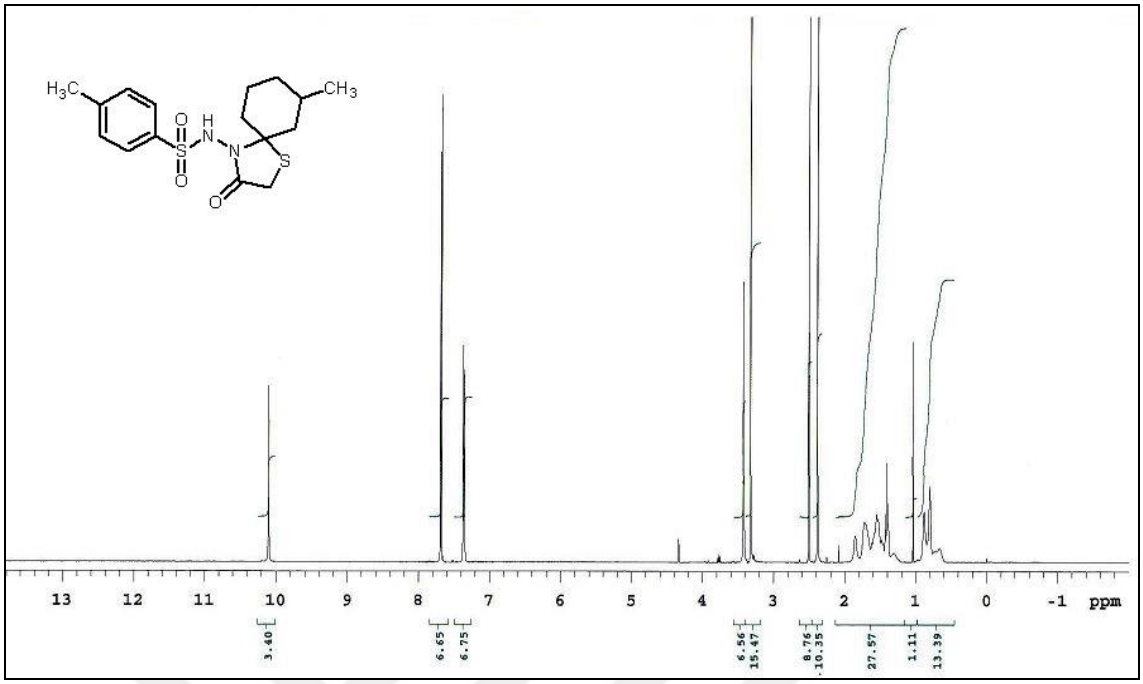


Şekil 4.17: Bileşik **3c**'nin IR spektrumu



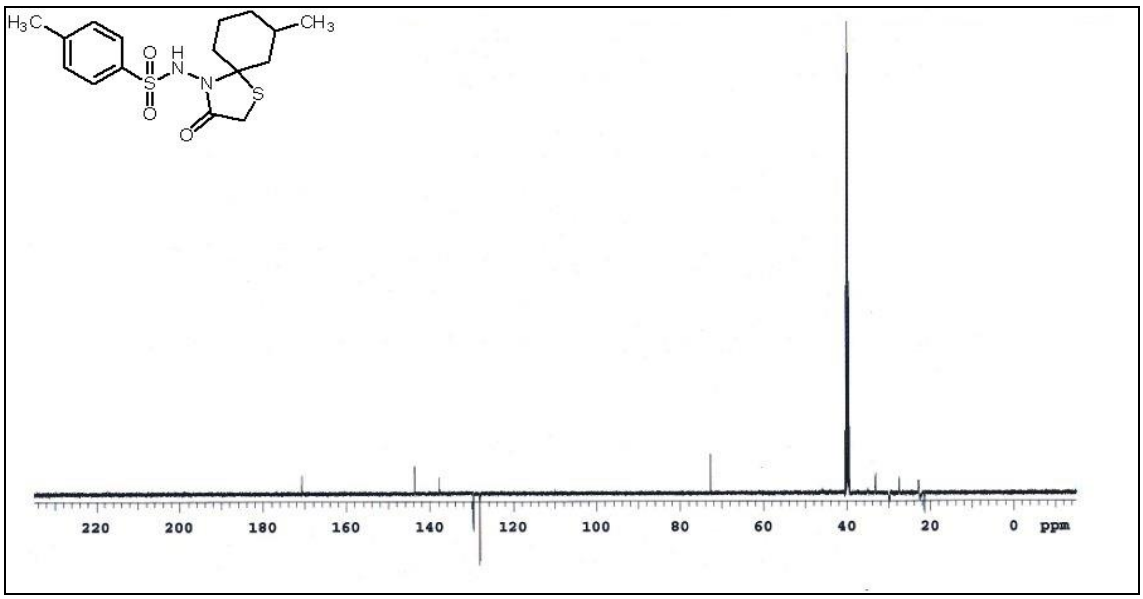
Şekil 4.18: Bileşik **3c**'nin kloroform içerisinde alınmış IR spektrumu

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 0,66 - 0,74 (1H, m, H6-10-sp.), 0,80; 0,88 (3H, 2s*, 7-CH_3-sp.), 1,30 - 1,72 (7H, m, H6-10-sp.), 1,85 (1H, s*, H6/10_{ekv}.-sp.), 2,38 (3H, s, 4-CH_3-ar.), 3,42 (2H, s, SCH_2-sp.), 7,36 (2H, d, J= 7,8 Hz, H_3, H_5-ar.), 7,68 (2H, d, J=8,3 Hz, H_2, H_6-ar.), 10,11 (1H, s, NH).



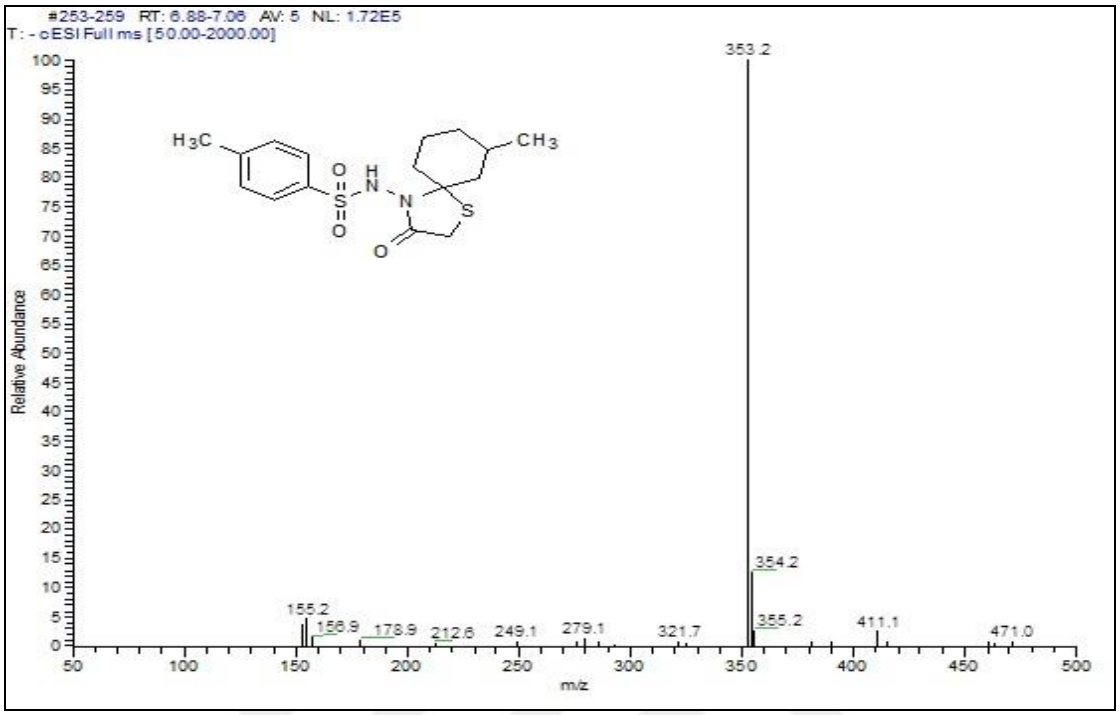
Şekil 4.19: Bileşik **3c**'nin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 21,52 (4-CH_3-ar.), 22,65 (7-CH_3-sp.), 22,95 (C9-sp.), 27,58 (C2-sp.), 29,86 (C7-sp.), 33,23 (C8-sp.)*, 35,14 (C10-sp.)*, 45,96 (C6-sp.), 72,72 (C5-sp.), 128,09 (C_2;C_6-ar.), 129,67 (C_3;C_5-ar.), 137,77 (C_1-ar.), 143,75 (C_4-ar.), 170,75 (C=O-sp.)



Şekil 4.20: Bileşik **3c**'nin APT spektrumu

(ESI-) MS m/z (%): 353,2 ([M-H]$^-$, 100), 155 (4)



Şekil 4.21: Bileşik **3c**'nin Kütle Spektrumu

4.1.12. 4-Metil-*N*-[8-etil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid (3d)

1,47 gram (0,005 mol) **2d** ve 2,5 ml (0,035 mol) merkaptoasetik asitten 3.3.3'te verilen yönteme göre sentezlenir. Bej renkli küçük kristal görünümündedir.

Verim: % 71,74

Erime derecesi: 159-160 °C

İTK (Sistem S_1): 2d-Rf: 0,87; **3d**-Rf: 0,70.

Elementel Analiz: $C_{17}H_{24}N_2O_3S_2$ (368,514) için;

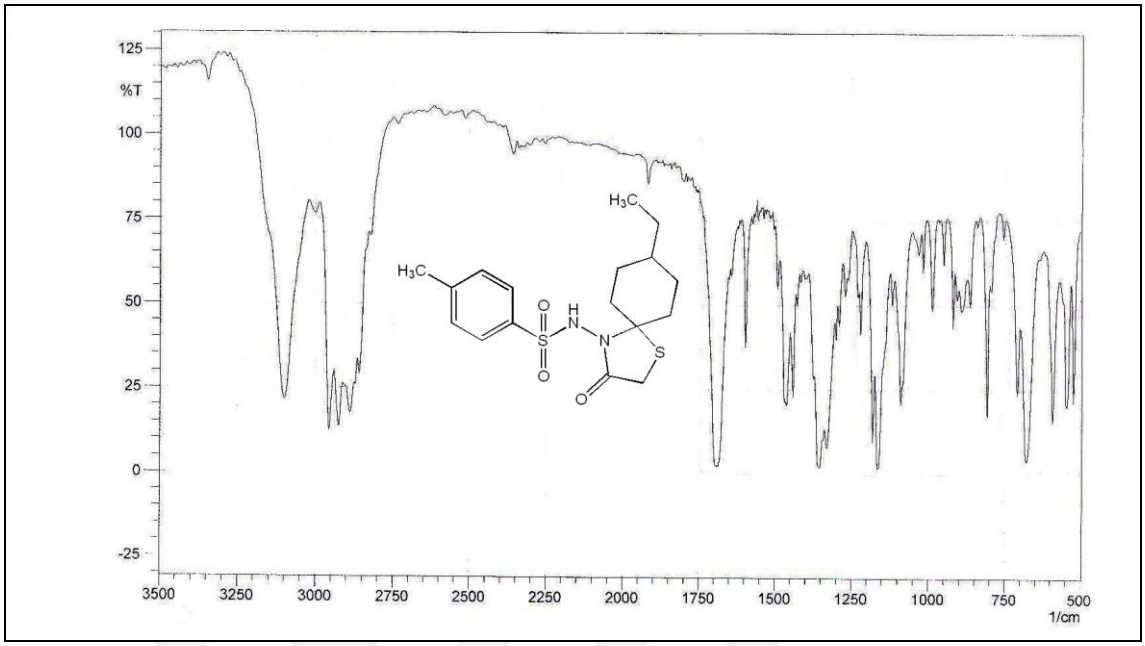
Hesaplanan % C: 55,41 ; % H: 6,56; %N: 7,60

Bulunan: % C: 55,27 ; % H: 6,62; %N: 7,72

UV λ (EtOH)maks nm (ϵ)**:** 201,5 (52586), 225 (28265), 263 (21115)

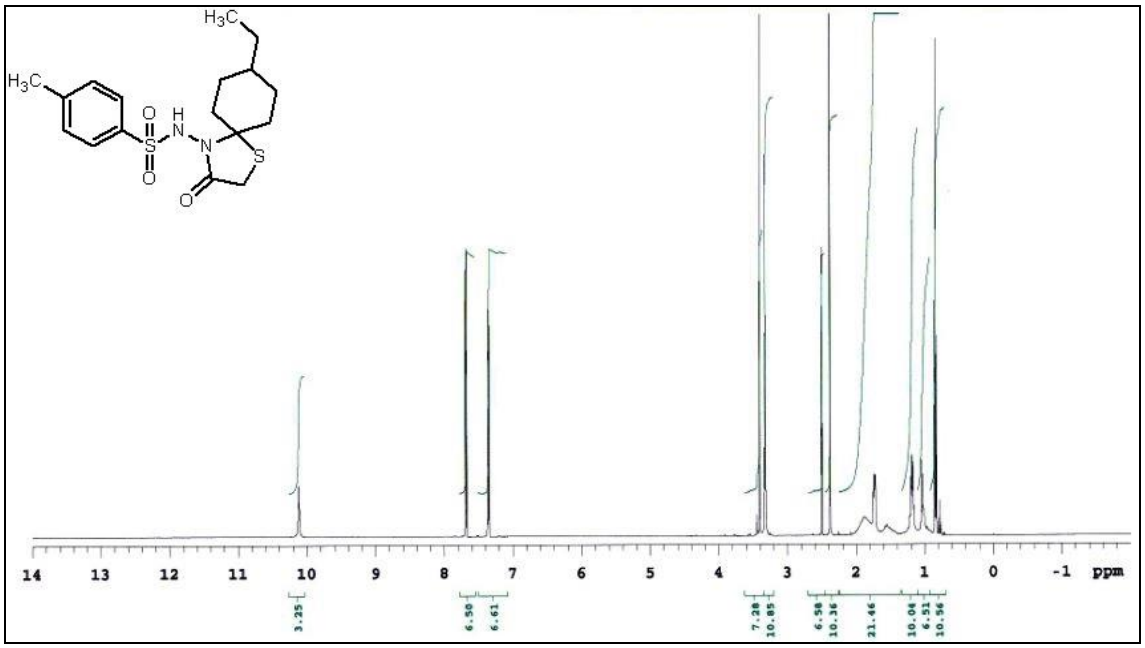
IR(KBr) νmaks (cm^{-1}): 3099 (N-H gerilme bandı); 3001 (aromatik C-H gerilme bandı); 2956, 2926, 2889, 2873, 2860 (alifatik C-H gerilme bandı, asimetrik ve simetrik); 1691, 1687 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1645, 1597, 1492, 1462 (C=C

aromatik gerilme bandı ve N-H eğilme bandı); 1355, 1163 (S=O gerilme bandı, asimetrik ve simetrik).



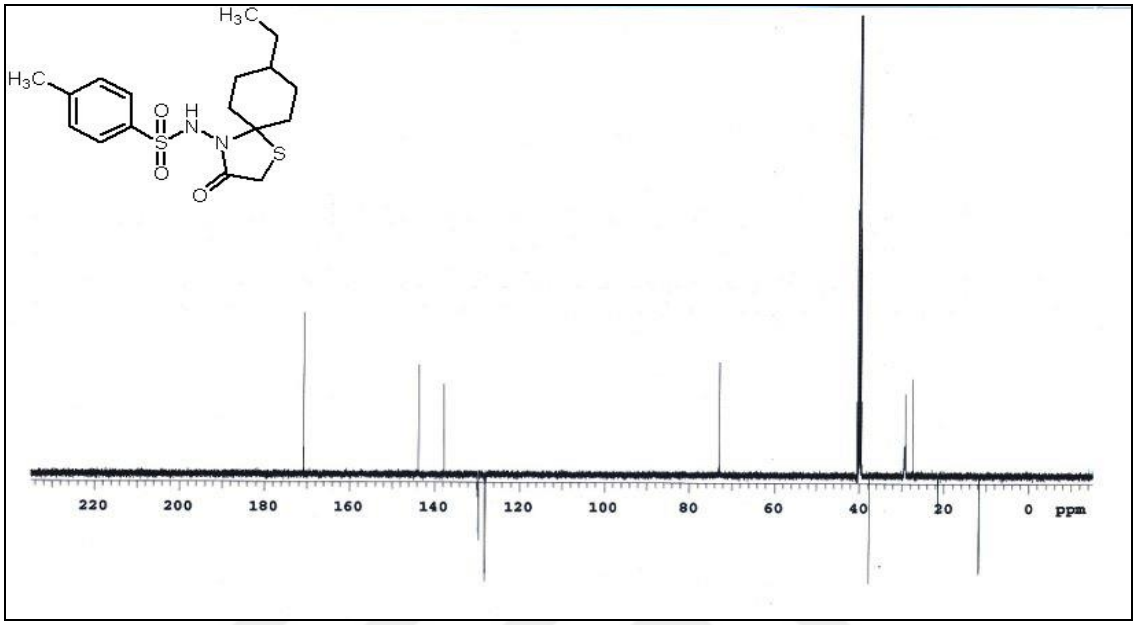
Şekil 4.22: Bileşik **3d**'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 0,85 (3H, t, J=7,3 Hz, 8-$CH_2C\underline{H}_3$-sp.), 1,03 (2H, s*, H7,9$_{aks.}$-sp.), 1,16 -1,22 (3H, m, 8-$C\underline{H}_2CH_3$ ve H6-10-sp.), 1,44-1,66 (1H, m, H6-10-sp.), 1,75 (2H, d*, J=11,2 Hz, H6-10-sp.), 1,86-1,89 (3H, m, H6-10$_{ekv.}$ ve H6-10-sp.), 2,38 (3H, s, 4-CH_3-sp.), 3,40 (2H, s, SCH_2-sp.), 7,36 (2H, d, J= 7,8 Hz, H_3, H_5-ar.), 7,68 (2H, d, J=8,3 Hz, H_2, H_6-ar.), 10,12 (1H, s, NH).

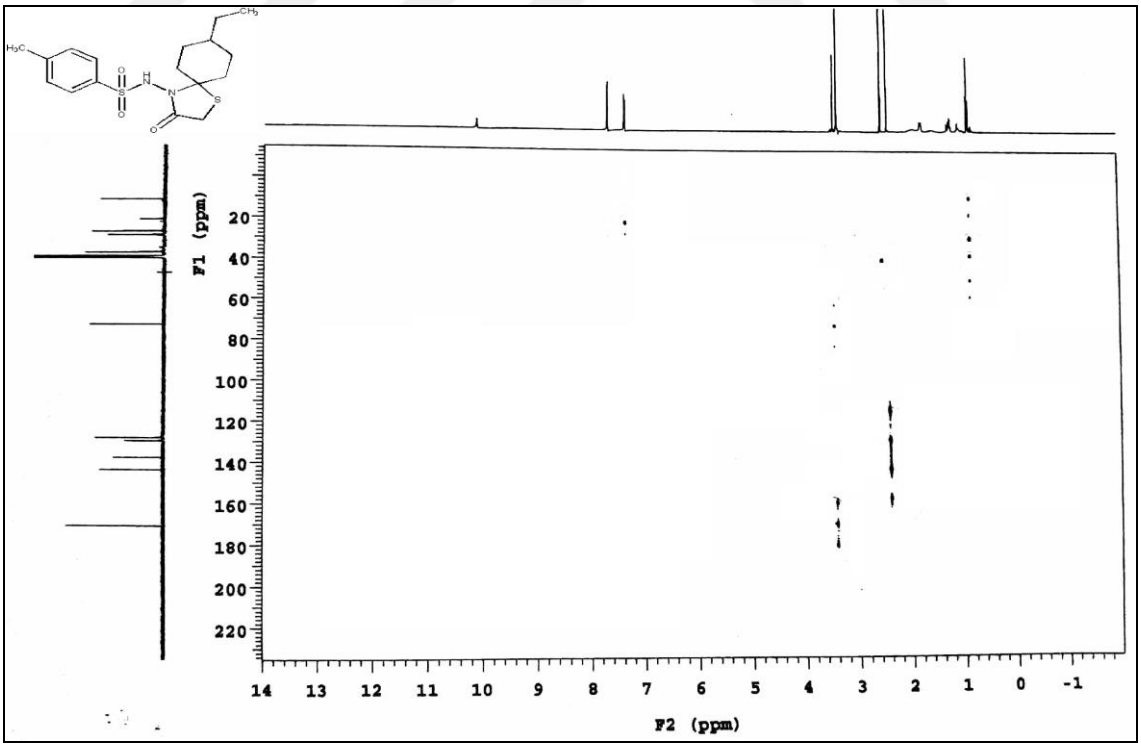


Şekil 4.23: Bileşik **3d**'nin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 11,80 (8-$CH_2\underline{C}H_3$-sp.), 21,53 (4-CH_3-sp.), 27,44 (C2-sp.), 29,17 (8-$\underline{C}H_2CH_3$-sp.)*, 29,42 (C7,C9-sp.)*, 35,56 (C6,C10-sp.), 37,67 (C8-sp.), 72,93 (C5-sp.), 128,07 (C_2,C_6-ar.), 129,65 (C_3,C_5-ar.), 137,75 (C_1-ar.), 143,70 (C_4-ar.), 170,77 (C=O-sp.).

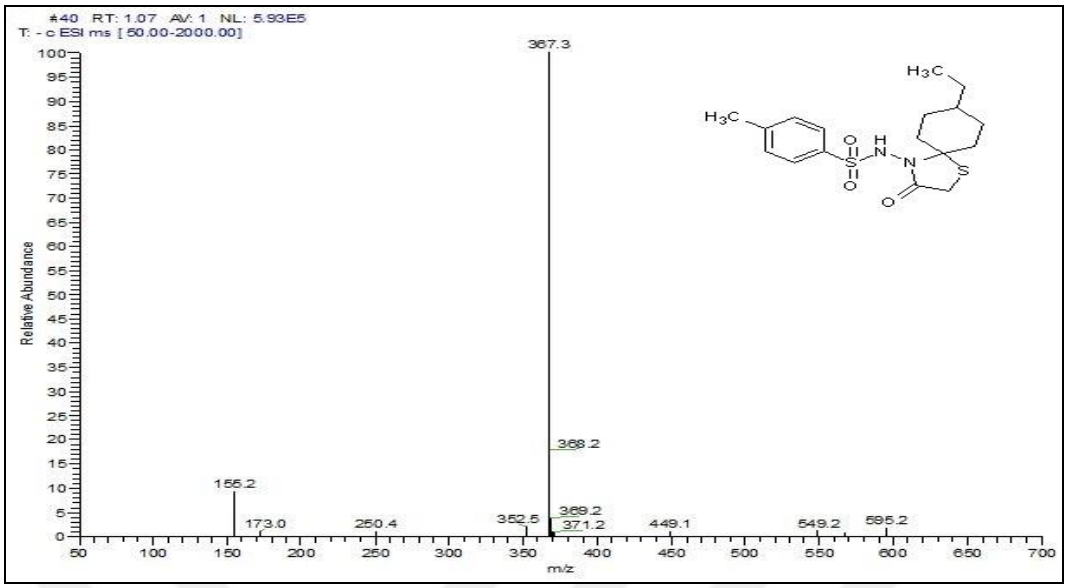


Şekil 4.24: Bileşik **3d**'nin APT spektrumu



Şekil 4.25: Bileşik **3d**'nin HMBC spektrumu

(ESI-) MS m/z (%): 367,3 ([M-H]$^-$, 100), 155 (9)



Şekil 4.26: Bileşik **3d**'nin Kütle Spektrumu

4.1.13. 4-Metil-*N*-[3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid (3e)

1,54 gram (0,005 mol) **2e** ve 2,5 ml (0,035 mol) merkaptoasetik asitten 3.3.3'te verilen yönteme göre sentezlenir. Bej renkli küçük kristal görünümündedir.

Verim: %73,81

Erime derecesi: 138 -140 ° C

İTK (Sistem S_2): 2e-Rf: 0,71 ; **3e**-Rf: 0,47

Elementel Analiz: $C_{18}H_{26}N_2O_3S_2$ (382,541) için;

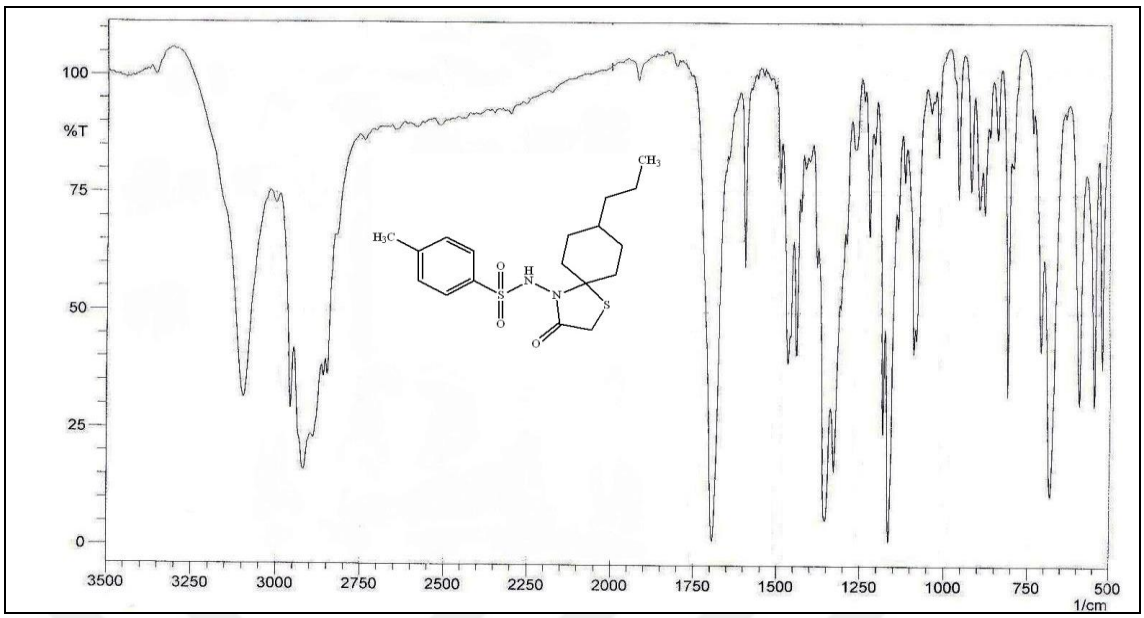
Hesaplanan % C: 56,51 ; % H: 6,85; %N: 7,32

Bulunan: % C: 56,66 ; % H: 6,56; %N: 7,48

UV λ (EtOH)maks nm (ϵ)**:** 201,5 (25438), 227,5 (14766), 264,5 (2830).

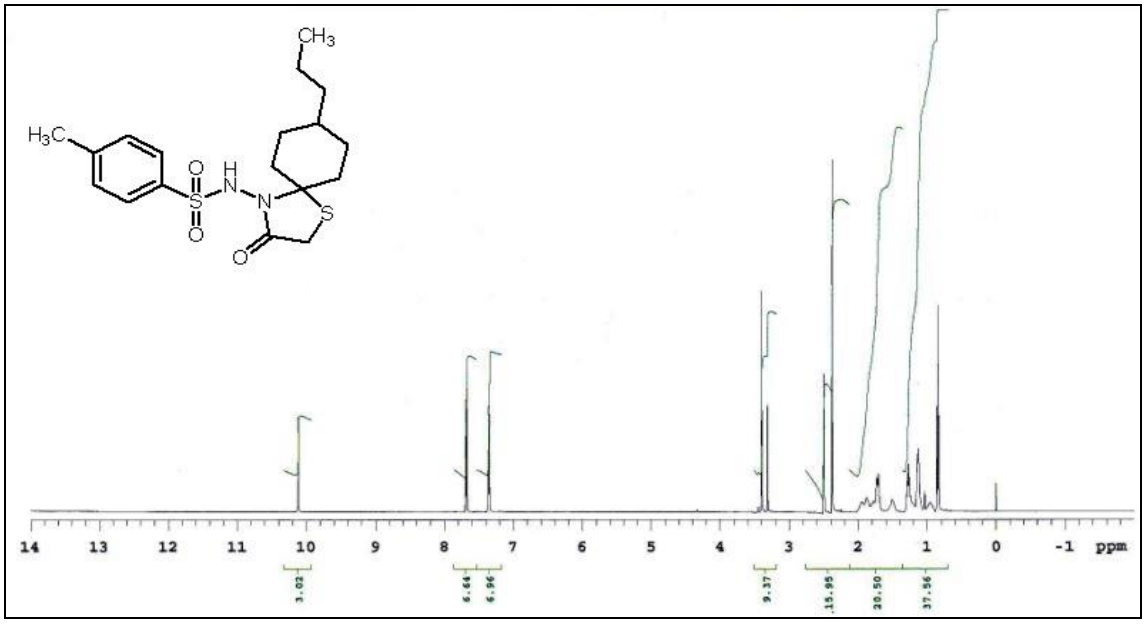
IR (KBr) νmaks (cm^{-1}): 3097 (N-H gerilme bandı); 3001 (aromatik C-H gerilme bandı); 2958, 2920, 2891, 2860, 2848 (alifatik C-H gerilme bandı, asimetrik ve simetrik); 1693 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1647, 1597, 1492, 1460 (C=C aromatik gerilme bandı ve N-H eğilme bandı); 1354, 1165 (S=O gerilme bandı,

asimetrik ve simetrik).



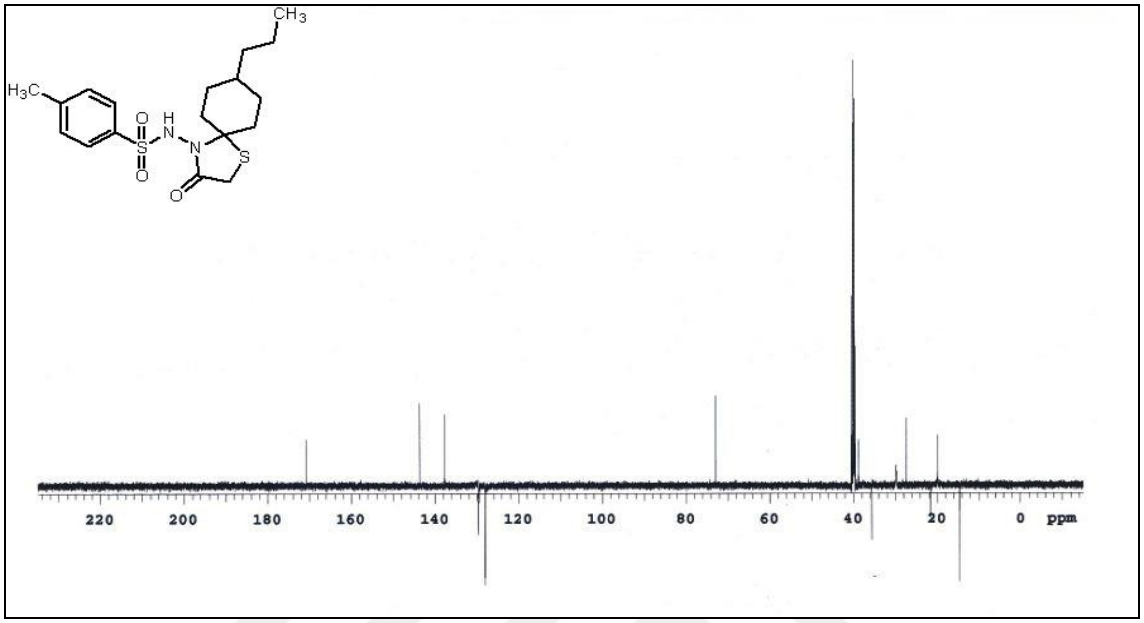
Şekil 4.27: Bileşik **3e**'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 0,85 (3H, t, J=7,3 Hz, 8-$CH_2CH_2C\underline{H}_3$-sp.), 0,97 (1H, s*, H7/$9_{aks.}$-sp.), 1,10-1,16 (3H, m, 8-$C\underline{H}_2CH_2CH_3$ ve H7/$9_{aks.}$-sp.), 1,24 - 1,30 (3H, m, 8-$CH_2C\underline{H}_2CH_3$ ve H6-10-sp.), 1,46 - 1,58 (1H, m, H6-10-sp.), 1,72 (2H, d*, J=12,7 Hz, H6-10-sp.), 1,76-2,01 (3H, m, H6,$10_{ekv.}$ ve H6-10-sp.), 2,38 (3H, s, 4-CH_3-ar.), 3,40 (2H, s, SCH_2-sp), 7,36 (2H, d, J= 7,8 Hz, H_3, H_5-ar.), 7,68 (2H, d, J=8,3 Hz, H_2, H_6-ar.), 10,12 (1H, s, NH).



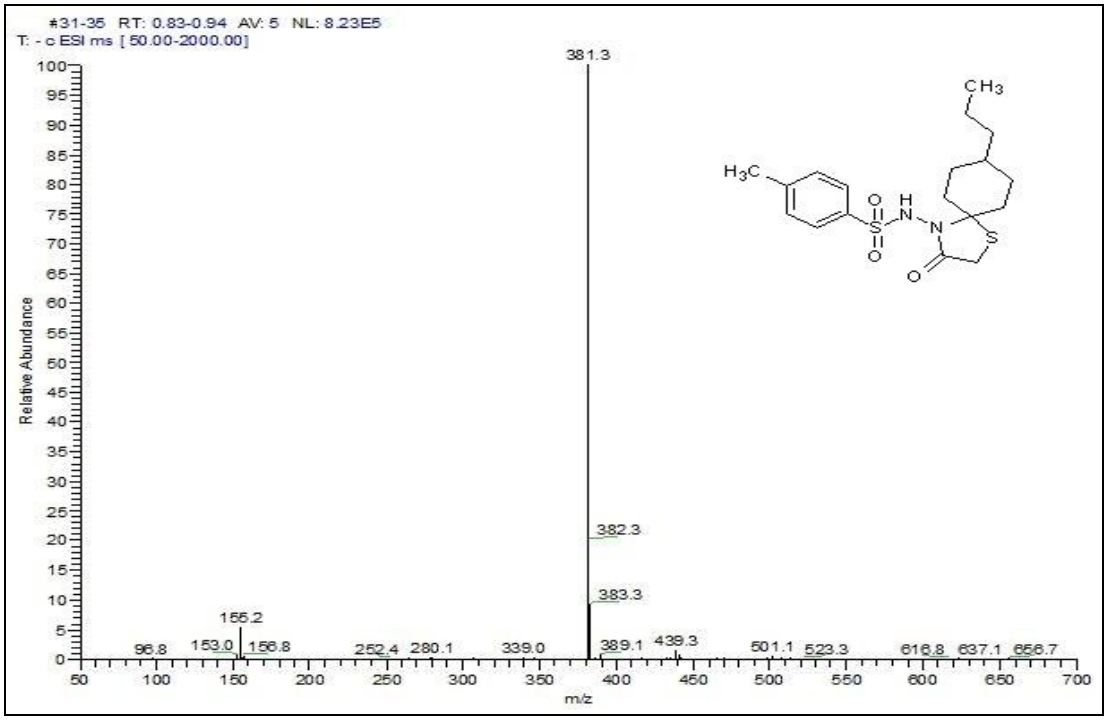
Şekil 4.28: Bileşik **3e**'nin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 14,59 (8-$CH_2CH_2\underline{C}H_3$-sp.), 19,93 (8-$CH_2\underline{C}H_2CH_3$-sp.), 21,53 (4-CH_3-ar.), 27,44 (C2-sp.), 29,78 (C7,C9-sp.), 35,63 (C8-sp.)**,** 38,79 (8-$\underline{C}H_2CH_2CH_3$, C6,C10-sp.), 72,91 (C5-sp.), 128,07 (C_2,C_6-ar.), 129,65 (C_3,C_5-ar.), 137,75 (C_1-ar.), 143,70 (C_4-ar.), 170,77 (C=O-sp.)



Şekil 4.29: Bileşik **3e**'nin APT spektrumu

(ESI-) MS m/z (%): 381,3 ([M-H]$^-$, 100), 155 (5)



Şekil 4.30: Bileşik **3e**'nin Kütle Spektrumu

4.1.14. 4-Metil-*N*-[8-(*t*-bütil)-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid (3f)

1,61 gram (0,005 mol) **2f** ve 2,5 ml (0,035 mol) merkaptoasetik asitten 3.3.3'te verilen yönteme göre sentezlenir. Sarı renkli toz görünümündedir.

Verim: %79,80

Erime derecesi: 213,5-215

İTK (Sistem S_2): 2f-Rf: 0,60 ; **3f**-Rf: 0,47

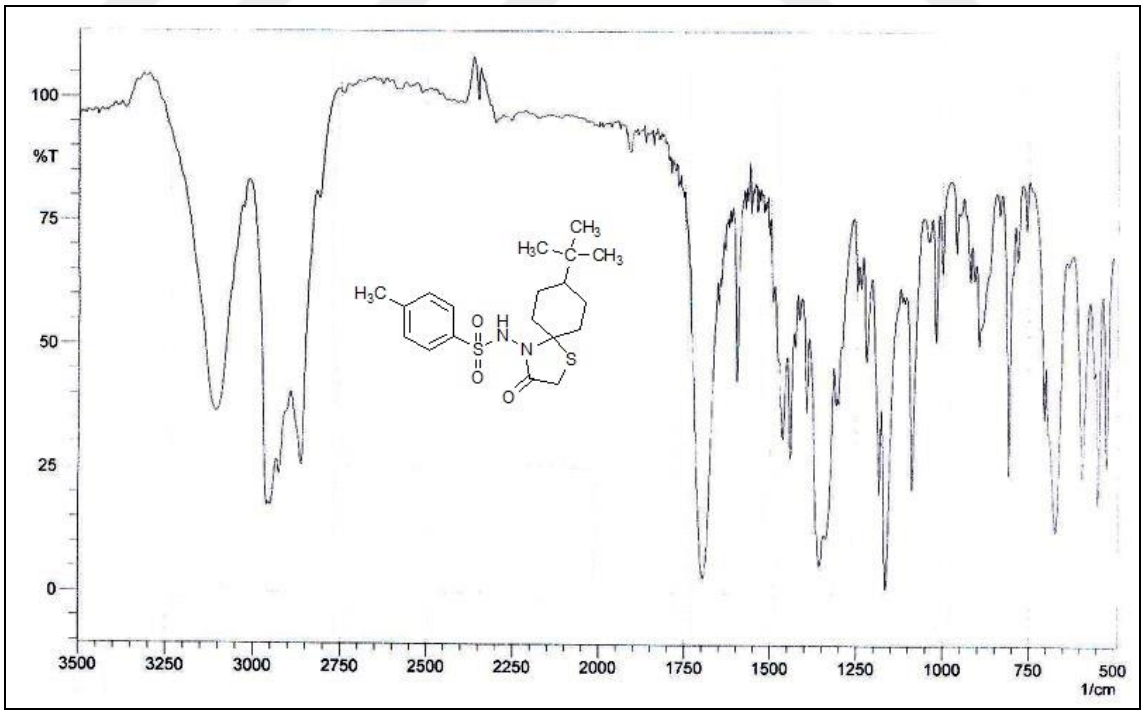
Elementel Analiz: $C_{19}H_{28}N_2O_3S_2$ (396.567) için;

Hesaplanan % C: 57,54 ; % H: 7,12; %N: 7,06

Bulunan: % C: 57,70 ; % H: 7,26; %N: 7,16

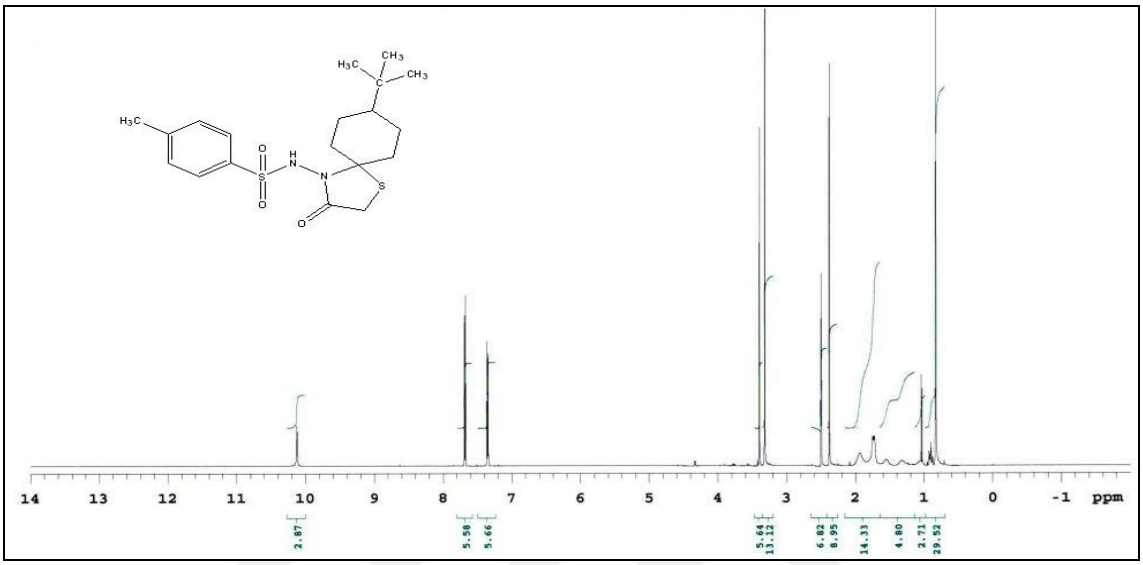
UV λ (EtOH)maks nm (ϵ)**:** 201,5 (15823), 227 (9795), 268,5 (396)

IR (KBr) vmaks (cm^{-1}): 3107 (N-H gerilme bandı); 3028 (aromatik C-H gerilme bandı); 2960, 2953, 2927, 2864 (alifatik C-H gerilme bandı, asimetrik ve simetrik); 1697 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1645, 1598, 1492, 1463 (C=C aromatik gerilme bandı ve N-H eğilme bandı); 1357, 1165 (S=O gerilme bandı, asimetrik ve simetrik);



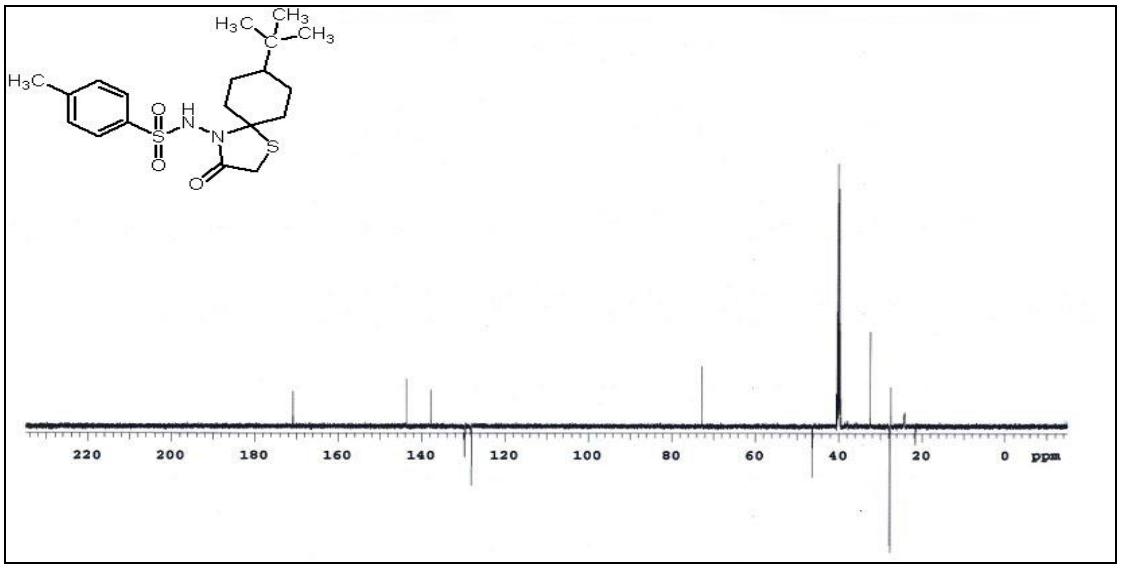
Şekil 4.31: Bileşik **3f**'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 0,84 (9H, s, 8-C(C<u>H</u>$_3$)$_3$-sp.), 0,91 (1H, tt, J=12,2; 2,5, H8$_{aks.}$-sp.), 1,00 - 1,41 (2H, m, H7,9$_{aks.}$-sp.), 1,45 - 1,62 (1H, m, H6-10-sp.), 1,74 (2H, d*, J=11,7 Hz, H6-10-sp.), 1,93 (3H, m, H6,10$_{ekv.}$ ve H6-10-sp.), 2,38 (3H, s, 4-CH_3-ar.), 3,40 (2H, s, H_2-sp), 7,36 (2H, d, J= 7,8 Hz, H_3, H_5-ar.), 7,68 (2H, d, J=8,3 Hz, H_2, H_6-ar.), 10,12 (1H, s, NH).



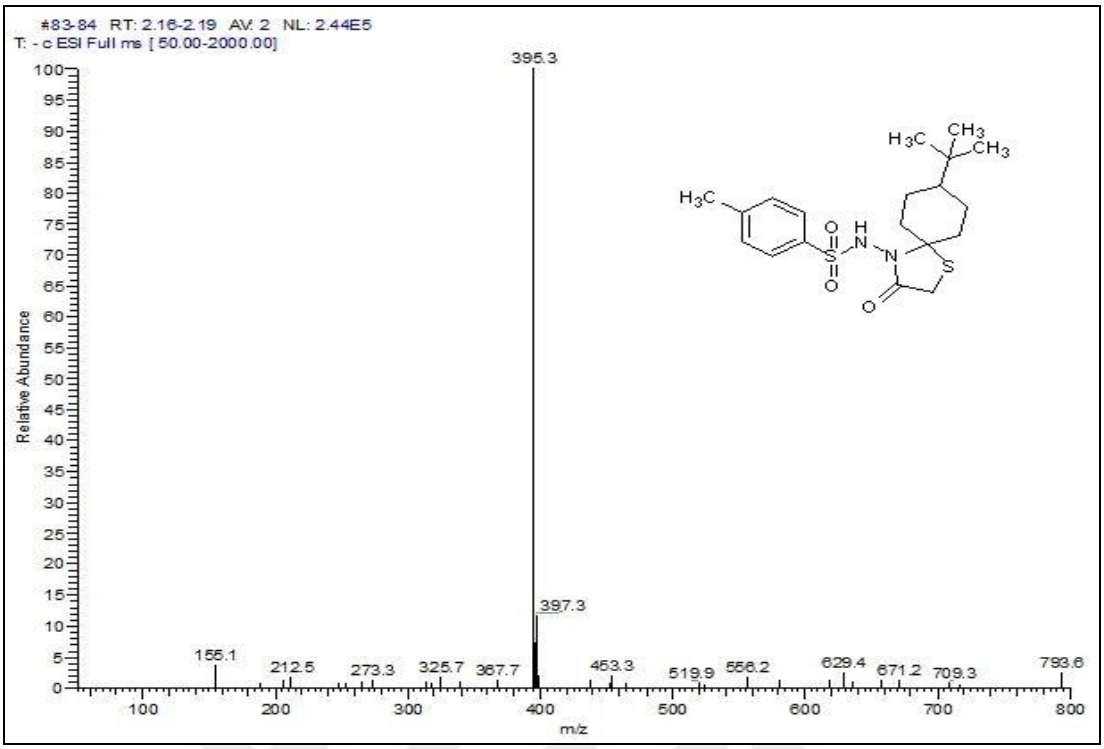
Şekil 4.32: Bileşik **3f**'nin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 21,53 (4-CH_3-ar.), 24,18 (C7/C9-sp.), 27,41(C2-sp.), 27,76 (8-C(<u>C</u>H$_3$)-sp.), 32,40 (8-<u>C</u>(CH$_3$)-sp.), 35,82 (C6/C10-sp.), 37,95 (C6/C10-sp.), 46,36 (C8-sp.), 72,78 (C5-sp.), 128,10 (C_2,C_6-ar.), 129,66 (C_3,C_5-ar.), 137,74 (C_1-ar.), 143,70 (C_4-ar.), 170,79 (C=O-sp.)



Şekil 4.33: Bileşik **3f**'nin APT spektrumu

(ESI-) MS m/z (%): 395,3 ([M-H]$^-$, 100), 155 (3)



Şekil 4.34: Bileşik **3f**'nin Kütle Spektrumu

4.1.15. 4-Metil-*N*-[8-fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid (3g)

1,71 gram (0,005 mol) **2g** ve 2,5 ml (0,035 mol) merkaptoasetik asitten 3.3.3'te verilen yönteme göre sentezlenir. Bej renkli toz görünümündedir.

Verim: %60,09

Erime derecesi: 214- 217 ° C

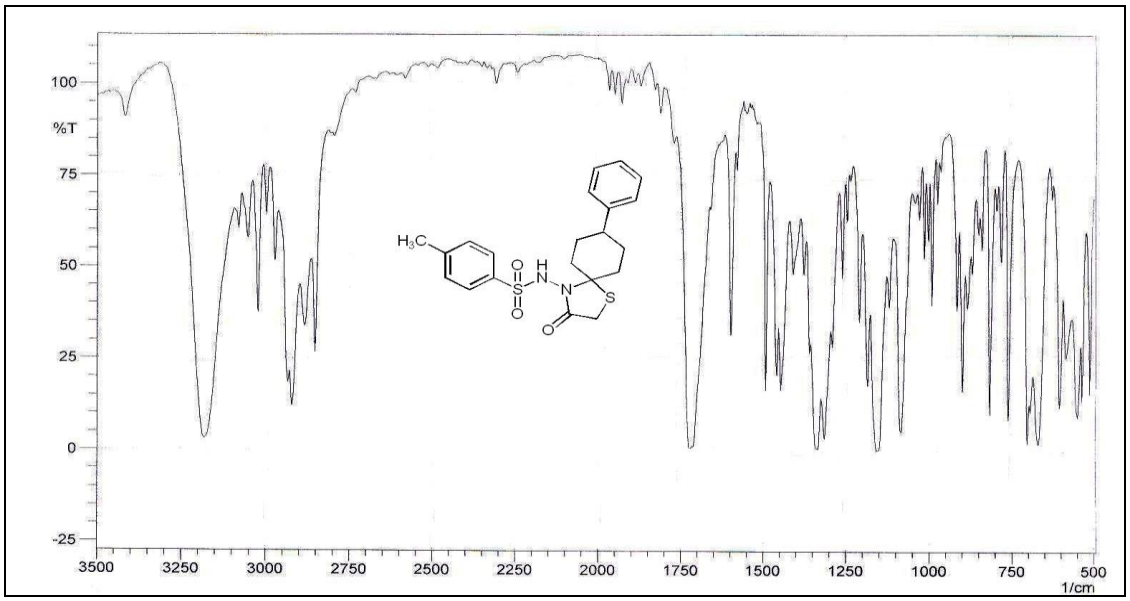
İTK (Sistem S_2): 2g-Rf: 0,55 ; **3g**-Rf: 0,40.

Elementel Analiz: $C_{21}H_{24}N_2O_3S_2$ (416.557) için;
Hesaplanan % C: 60,55 ; % H: 5,81; %N: 6,72

Bulunan: % C: 60,84 ; % H: 5,77; %N: 6,28

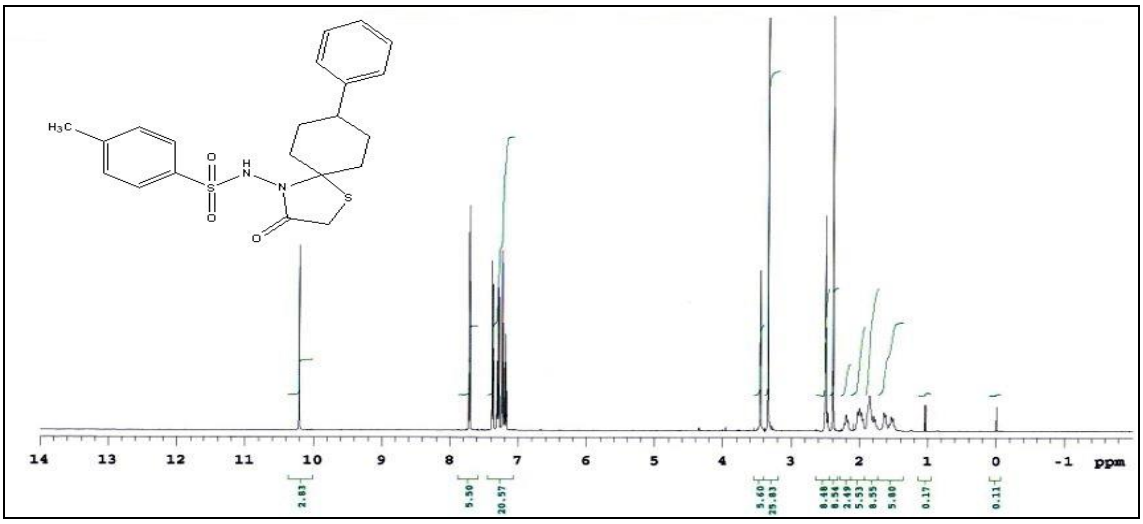
UV λ (EtOH)maks nm (ϵ)**:** 202,3 (49820), 227 (23368), 261,5 (18953)

IR (KBr) νmaks (cm^{-1}): 3182 (N-H gerilme bandı); 3080, 3053, 3022 (aromatik C-H gerilme bandı); 2933, 2922, 2883, 2852 (alifatik C-H gerilme bandı, asimetrik ve simetrik); 1724, 1714 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1622, 1598, 1492, 1458 (C=C aromatik gerilme bandı ve N-H eğilme bandı); 1340, 1153 (S=O gerilme bandı, asimetrik ve simetrik).



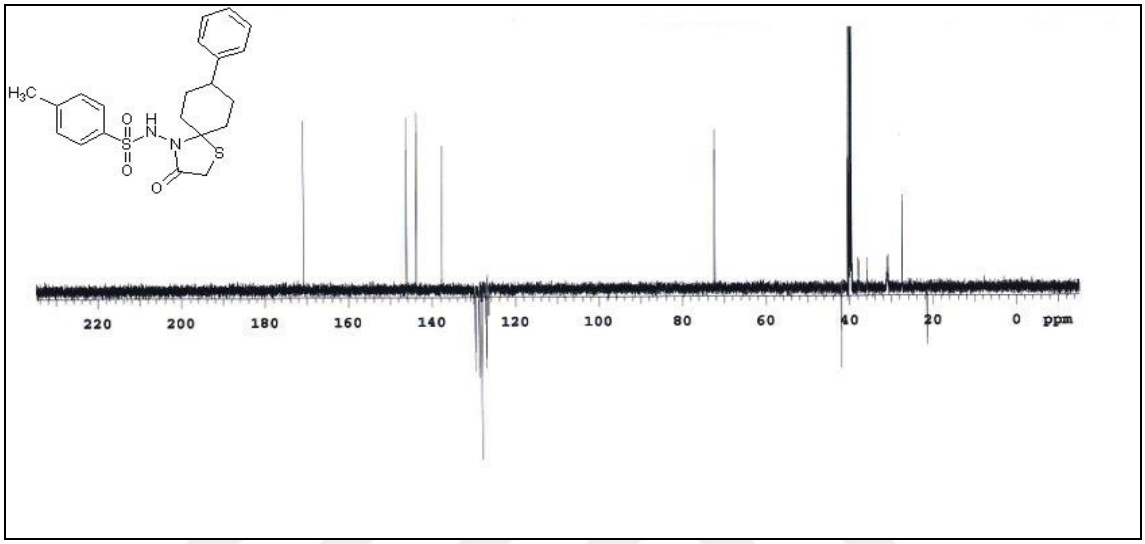
Şekil 4.35: Bileşik **3g**'nin IR spektrumu

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 1,48 - 1,60 (1H, m, H7/$9_{aks.}$-sp.), 1,60 - 1,66 (1H, d*, J=11,7 Hz, H7/$9_{aks.}$-sp.), 1,77 - 2,08 (5H, m, H6-10-sp.), 2,20 (1H, t, J=12,2 Hz, H6/$10_{ekv.}$-sp.), 2,46-2,52 (3H, m, $H8_{aks.}$-sp., DMSO-d_6 ile), 7,19 (1H, tt, J=7,3; 1,5 Hz, 8-C_6H_5 (H4)-ar.), 7,23 (2H, dd, J=7,3; 1,5 Hz, 8-C_6H_5 (H2,6)-ar.), 7,29 (2H, t*, J=7,3 Hz, 8-C_6H_5 (H3,5)-ar.), 2,39 (3H, s, 4-CH_3-ar.), 3,45, 3,46 (2H, 2s, SCH_2-sp), 7,37 (2H, d, J= 7,8 Hz, H_3, H_5-ar.), 7,72 (2H, d, J=8,3 Hz, H_2, H_6-ar.), 10,21 (1H, s, NH).

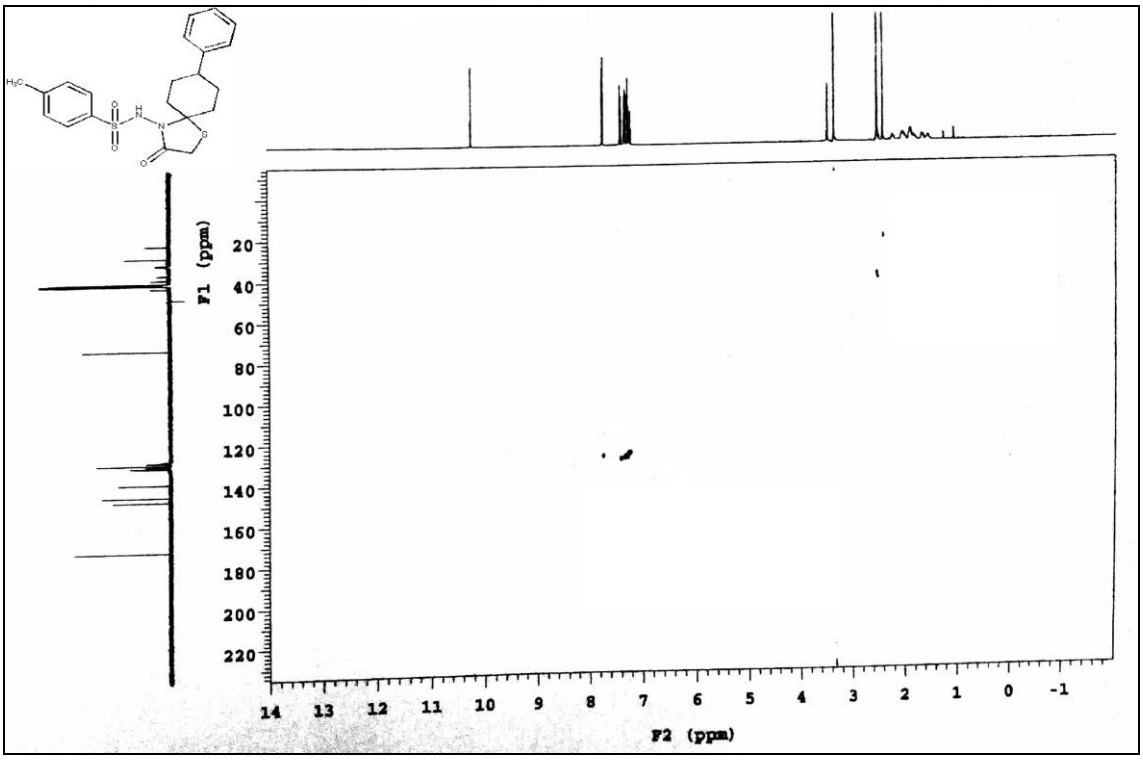


Şekil 4.36: Bileşik **3g**'nin ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 21,55 (4-CH_3-ar.), 27,49 (C2-sp.), 30,76; 31,18 (C7/C9-sp.), 35,80; 37,90 (C6/C10-sp.), 42,04 (C8-sp.), 72,35 (C5-sp.), 126,60 (8-C_6H_5(C4)-ar.), 127,09 (8-C_6H_5(C2/C6)-ar.), 128,14 (C_2,C_6-ar.), 128,83 (8-C_6H_5(C3/C5)-ar.), 129,70 (C_3,C_5-ar.) 137,70 (C_1-ar.), 143,76 (C_4-ar.), 146,27 (8-C_6H_5(C1)-ar.), 170,83 (C=O-sp.).

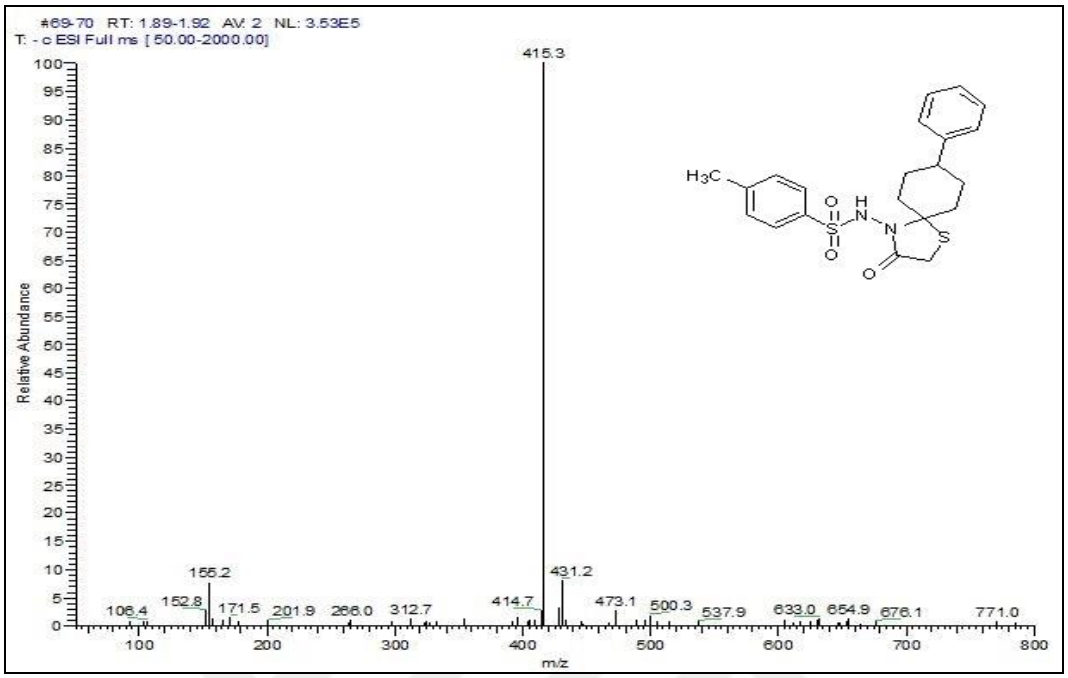


Şekil 4.37: Bileşik **3g**'nin APT spektrumu



Şekil 4.38: Bileşik **3g**'nin HSQC Spektrumu

(ESI-) MS m/z (%): 415,3 ($[M-H]^-$, 100), 155 (7)



Şekil 4.39: Bileşik **3g**'nin Kütle Spektrumu

4.1.16. 4-Metil-*N*-[2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid (4)

1,40 gram (0,005 mol) **2a** ve 2,5 ml (0,028 mol) 2-merkaptopropiyonik asitten 3.3.3'te verilen yönteme göre sentezlenir. Beyaz renkli küçük kristal görünümündedir.

Verim: %79,66

Erime derecesi: 185-187,5 °C

İTK (Sistem S_1): 2a-Rf: 0,87; **4**-Rf: 0,61

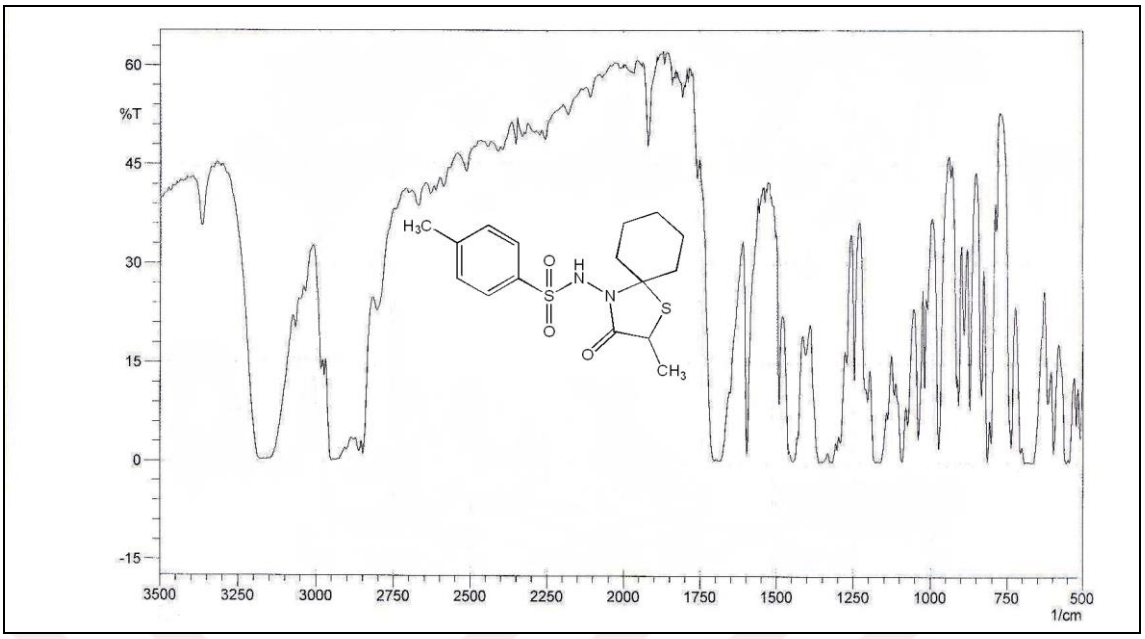
Elementel Analiz: $C_{16}H_{22}N_2O_3S_2$ (354,487) için;

Hesaplanan % C: 54,21 ; % H: 6,26; %N: 7,90

Bulunan: % C: 54,25 ; % H: 5,95; %N: 7,90

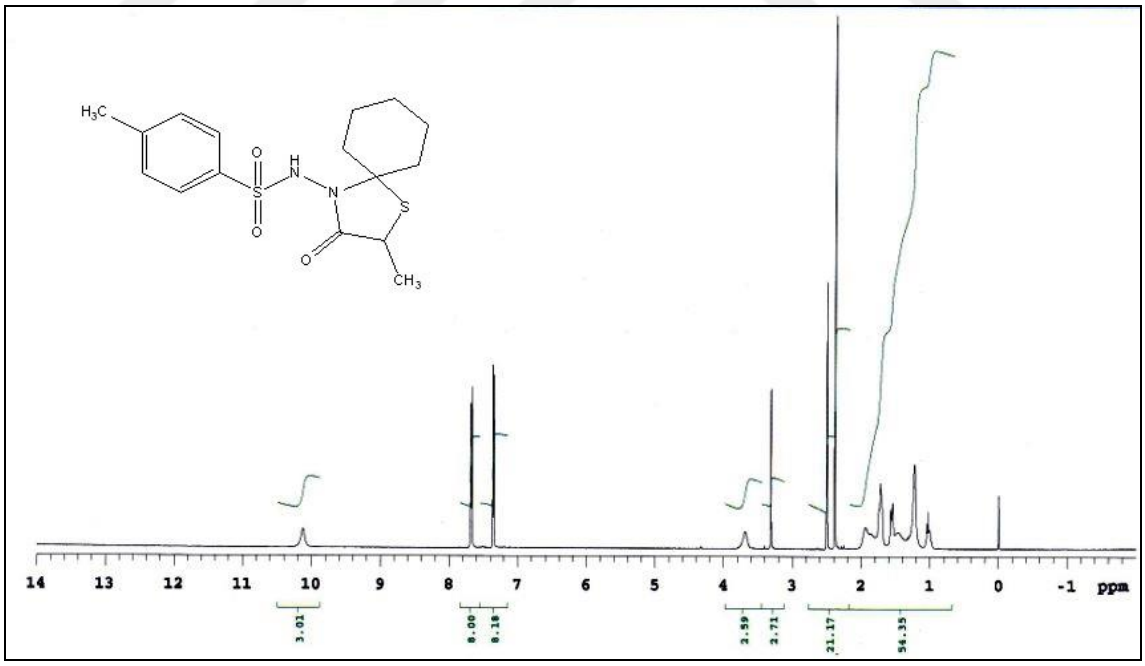
UV λ (EtOH)maks nm (ϵ)**:** 202 (20063), 227 (12088), 264 (4821)

IR (KBr) νmaks (cm^{-1}): 3180, 3163, 3147 (N-H gerilme bandı); 3066, 3049, 3034 (aromatik C-H gerilme bandı); 2983, 2951, 2902, 2862 (alifatik C-H gerilme bandı, asimetrik ve simetrik); 1703, 1691, 1683 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1651, 1597, 1490, 1460 (C=C aromatik gerilme bandı ve N-H eğilme bandı); 1346, 1176 (S=O gerilme bandı, asimetrik ve simetrik).



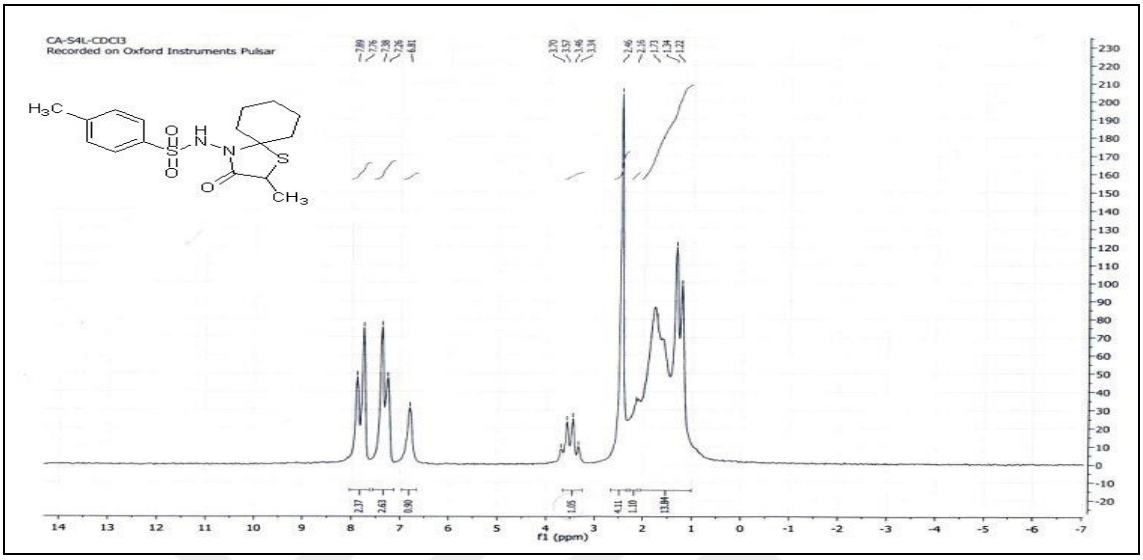
Şekil 4.40: Bileşik **4**'ün IR spektrumu

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 1,03 - 1,20 (1H, m, $H8_{aks.}$-sp.), 1,23 (3H, s*, 2-CH_3-sp.), 1,46 - 1,57 (4H, m, H6-10-sp.), 1,72 - 1,94 (5H, m, $H6,10_{ekv.}$ ve H6-10-sp.), 2,38 (3H, s, 4-CH_3-ar.), 3,45 (1H, s*, SCH-sp.), 7,36 (2H, d, J= 7,8 Hz, H_3, H_5-ar.), 7,68 (2H, d, J=8,3 Hz, H_2, H_6-ar.), 10,13 (1H, s, NH).



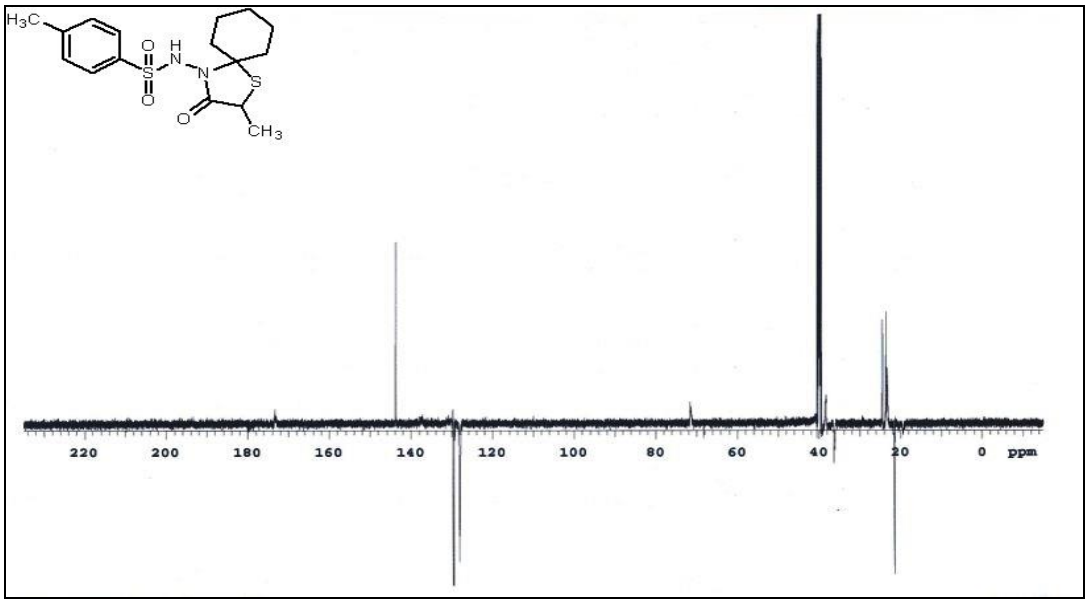
Şekil 4.41: Bileşik **4**'ün ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR (60 MHz) ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,27 (3H, d, J= 7,2 Hz, 2-CH_3-sp.), 1,73-2,16 (10H, m, CH_2-sp.), 2,46 (3H, s, 4-CH_3-ar.), 3,51 (1H, q, SCH, J=7,2 Hz-sp.), 6,81 (1H, s, NH), 7,04 (2H, d, J= 7,2 Hz, H_3, H_5-ar., $CDCl_3$ ile birlikte), 7,83 (2H, d, J= 7,8 Hz, H_2, H_6-ar.).



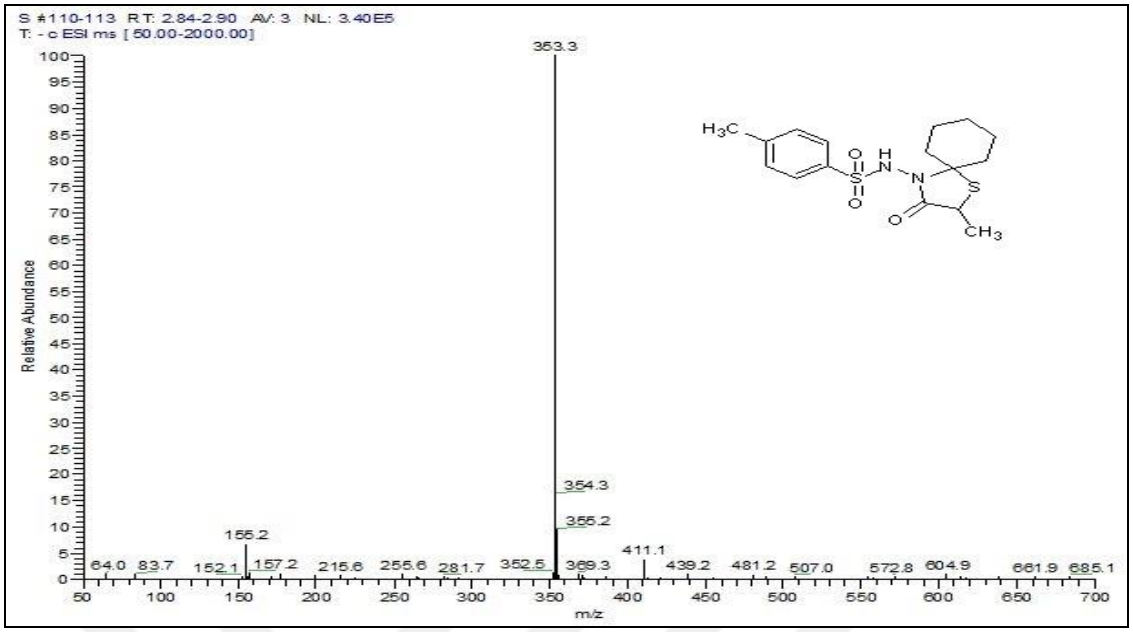
Şekil 4.42: Bileşik **4**'ün ^{1}H-NMR (60 MHz) spektrumu

^{13}C-NMR (APT) (125 MHz) (DMSO-d_6 / TMS) δ (ppm): 19,39 (2-CH_3-sp.), 21,54 (4-CH_3-ar.), 23,26 (C8-sp.)*, 23,64 (C7/C9-sp.)*, 24,55 (C7/C9-sp.), 36,30 (C2-sp.), 37,11; 38,32 (C6/10-sp.), 128,11 (C_2, C_6-ar.), 129,76 (C_3,C_5-ar.), 137,38 (C_1-ar.), 143,74 (C_4-ar.), 173,41 (C=O-sp.).



Şekil 4.43: Bileşik **4**'ün APT spektrumu

(ESI-) MS m/z (%): 353,3 ([M-H]$^-$, 100), 155 (6)



Şekil 4.44: Bileşik **4**'ün Kütle Spektrumu

4.2. Biyolojik Etki Araştırma Bulguları

4.2.1. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Araştırma Bulguları

Sentezlenen sekiz bileşik üzerinde yapılan antibakteriyel ve antifungal aktivite araştırma çalışmalarında *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus mirabilis* ATCC 14153, *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 ve *Candida tropicalis* ATCC 750'ye karşı bileşiklerin gösterdikleri minimum inhibitör konsantrasyon değerleri (MİK) Tablo **4.1**'de verilmektedir.

Tablo 4.1: Bileşiklerin Antibakteriyel ve Antifungal Aktiviteleri ve MİK (µg/mL) Değerleri

	P. aeruginosa ATCC 27853	*E. coli* ATCC 25922	*K. pneumoniae* ATCC 4352	*P. mirabilis* ATCC 14153	*E. faecalis* ATCC 29212	*S. epidermidis* ATCC 12228	*S. aureus* ATCC 29213	*C. albicans* ATCC 10231	*C. parapsilosis* ATCC 22019	*C. tropicalis* ATCC 750
3a	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250
3b	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250
3c	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250
3d	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250
3e	>1250	>1250	>1250	>1250	**625**	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250
3f	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250
3g	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250
4	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250

4.2.2. Antimikobakteriyel (Antitüberküloz) Aktivite Araştırma Bulguları

Bileşiklerin duyarlı *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294), isoniazide dirençli *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 35822), hasta bireyden alınmış duyarlı *M. tuberculosis* suşuna ve isoniazid ve rifampine karşı dirençli hasta suşu Multi Drug Resistance (MDR) *M. tuberculosis*'e karşı gösterdikleri MİK değerleri Tablo **4.2**'de verilmektedir.

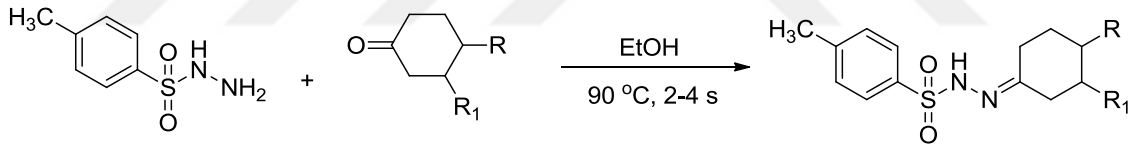
Tablo 4.2: Bileşiklerin Antimikobakteriyel Aktiviteleri ve MİK (μM) Değerleri

	M. tuberculosis **H37Rv ATCC 27294 (Duyarlı)**	***M. tuberculosis*** **H37Rv ATCC 35822 (İsoniazide dirençli)**	***M.tuberculosis*** **(Duyarlı hasta suşu)**	***MDR M. tuberculosis*** **(İsoniazid+rifampin dirençli hasta suşu)**
3a	>1000	**1000**	>1000	>1000
3b	>1000	>1000	>1000	>1000
3c	>1000	>1000	>1000	>1000
3d	>1000	>1000	>1000	>1000
3e	>1000	>1000	>1000	>1000
3f	>1000	>1000	>1000	>1000
3g	>1000	>1000	>1000	>1000
4	>1000	>1000	>1000	>1000
Rifampin	<0,1μg/mL	< 0,1μg/mL	< 0,1μg/mL	> 0,1μg/mL

5. TARTIŞMA

5.1. 4-Metil-*N*-[3,4-(non)sübstitüesikloheksiliden]benzen-1-sülfonohidrazid türevleri (2a-g)

Tez çalışmasının hedef bileşikleri olan 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan yapısındaki bileşiklerin sentezinde ara ürün olarak kullanılan 4-metil-*N*-[3,4-(non)sübstitüesikloheksiliden]benzen-1-sülfonohidrazidler **(2a-g)**, *p*-toluensülfonil hidrazidin uygun siklik ketonlarla etanol içerisinde ve yağ banyosunda 90 ^{o}C'de 2-4 saat ısıtılmasıyla elde edilmiştir. Hidrazon yapısındaki ara ürünlerin sentezi için farklı yollar da denenmiştir. Su banyosunda farklı sıcaklık derecelerinde ve farklı sürelerde gerçekleştirilen reaksiyonlarda ilkel hidrazidin tamamen tükenmediği, reaksiyonun tamamlanamadığı gözlemlenmiştir. Çözücünün toluen olduğu ve yüksek sıcaklıklara kadar çıkıldığı durumlarda da yine İTK'da ilkel maddenin tamamen tükenmediği görülmüştür. Çözücü olarak etanolün kullanıldığı, yağ banyosunda, 90 ^{o}C'de 2-4 saat boyunca karıştırılarak yürütülen reaksiyon sonucunda ise ilkel maddenin tükendiği ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenmiştir.



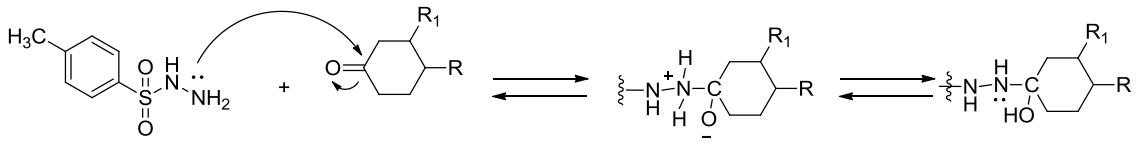
1 **2a-g**

(%81,40-92,61)

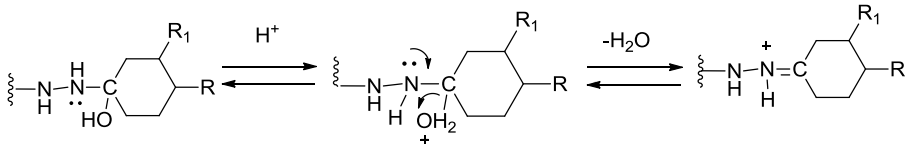
,

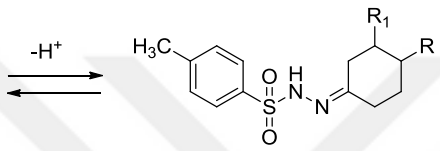
Hidrazid ve keton bileşiklerinin kondensasyonu sonucu imin yapısı taşıyan bileşikler elde edilmektedir. İmin oluşumunun mekanizması iki basamaklıdır. Birinci basamakta, nükleofilik NH_2 grubu kısmi pozitif yük taşıyan karbonil karbonuna katılır, sonrasında azot bir proton kaybeder ve oksijene bir proton bağlanır. İkinci basamakta ise, protonlanan OH grubu su olarak molekülden ayrılır[152]. Buna göre, 4-metil-*N*-[3,4-(non)sübstitüesikloheksiliden]benzen-1-sülfonohidrazidlerin (**2a-g**) sentezi için aşağıdaki mekanizma önerilmektedir:

1. basamak



2. basamak





2a-g

Reaksiyon ortamına katalitik miktarda asit eklenmesi bu reaksiyonda ikinci basamağın hızını arrtırabilmektedir (suyun ayrılması kolaylaşacaktır). Reaksiyon ortamında oluşan suyun kurutucu ajanlarla ya da azeotrop oluşturarak uzaklaştırılması bazı durumlarda reaksiyon veriminde artışa sebep olabilmektedir. Schiff bazları olarak da adlandırılan imin yapısındaki bileşiklerin sentezleri genel olarak kolay yürümekte ve bileşikler yüksek verimle elde edilebilmektedir. Karbonil bileşiği olarak aldehit yerine keton kullanıldığında reaksiyon süreleri uzayabilmekte ve reaksiyon verimleri azalabilmektedir[152,153].

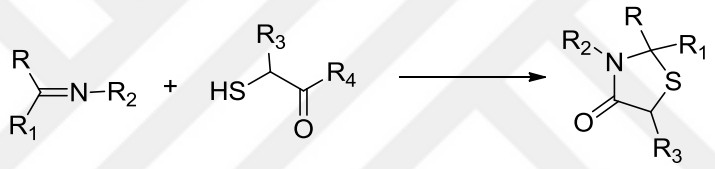
4-metil-*N*-[3,4-(non)sübstitüe sikloheksiliden]benzen-1-sülfonohidrazidler (**2a-g**) spirotiyazolidinon bileşiklerinin sentezinde ara ürün olarak, saflaştırılmadan kullanılmıştır. **2a-d**, **2f** ve **2g** bileşikleri literatürlerde kayıtlı bileşiklerdir. **2e** bileşiği ise Scifinder veritabanında ticari ürün olarak kayıtlıdır. **2a**, **2c**, **2f** ve **2g** bileşiklerine ait bilimsel veriler ilgili literatür kayıtlarında mevcuttur. **2b** ve **2d** bileşiklerine ait erime derecesi ve spektral bulgulara mevcut literatürlerde rastlanmadığından bileşikler etanolden kristallendirilerek, erime dereceleri tayin edilmiş ve IR spektrumları alınmıştır. Hakkında hiçbir bilimsel veri bulunmayan **2e** bileşiği de saflaştırılarak, erime derecesi tayin edilmiş ve IR ve NMR spektrumları alınmıştır. Bileşiklere ait bulgular ve ilgili referanslar 4. Bölüm'de yer almaktadır. Bunun haricinde, **2a-g** bileşikleri için

ayrıntılı bir yapı analizine gidilmemiş ve bileşikler üzerinde aktivite testleri gerçekleştirilmemiştir.

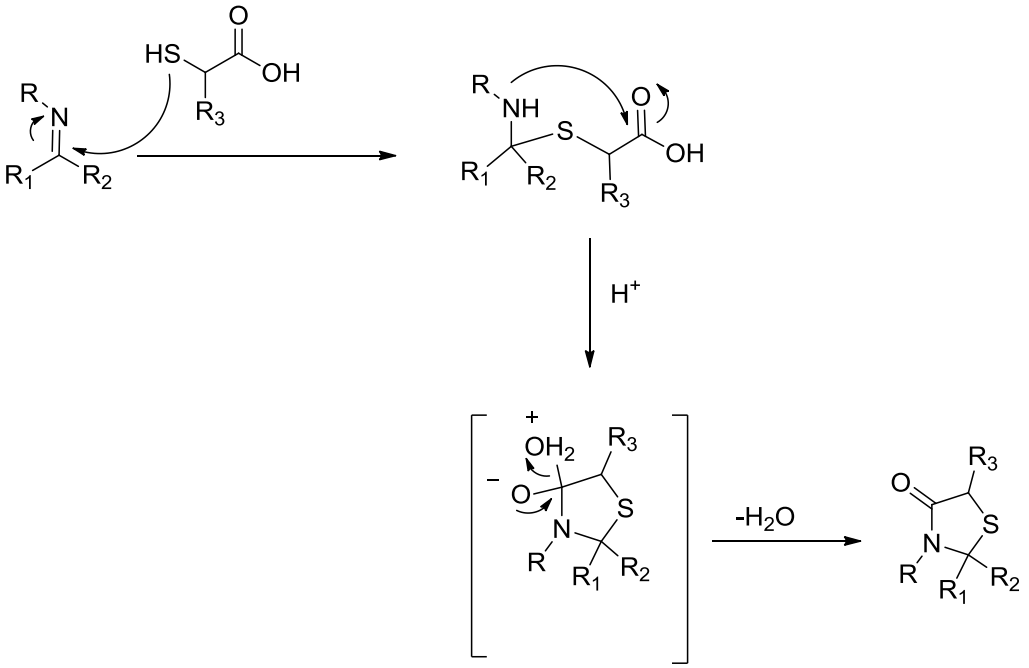
5.2. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid türevleri (3a-g, 4)

Bu çalışmada sentezi yapılan 4-metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid **(3a-g, 4)** bileşikleri için, ara ürün olarak elde edilen 4-metil-*N*-[3,4-(non)sübstitüesikloheksiliden]benzen-1-sülfonohidrazid **(2a-g)** bileşiklerinin susuz toluen içerisinde tiyoglikolik asit veya tiyolaktik asit ile Dean-Stark düzeneği ve geri çeviren soğutucu altında ısıtılması yöntemi kullanılmıştır.

4-tiyazolidinon yapısını taşıyan bileşiklerin sentezinde kullanılan yöntemlerden biri, bu çalışmada da kullanılan, aldehit ya da ketonların primer amin grubu taşıyan bileşiklerle oluşturduğu imin yapısındaki bileşikler elde edildikten sonra bu bileşiklerin merkaptoalkanoik asitler ve türevleri ile reaksiyona sokulmasıdır.



4-tiyazolidinon halka sistemi sentezinde yaygın olarak kullanılan bu yöntemin mekanizması aşağıdaki gibi açıklanmıştır[154].



Reaksiyon ara ürün imin bileşiklerinin nükleofilik siklokondenzasyonu üzerinden gerçekleşir. Merkapto asitlerinde bulunan kükürt nükleofilinin hidrazon bileşiklerinin imin karbonuna saldırmasıyla başlar, azot üzerindeki ortaklanmamış elektronların merkaptoasetik asitlerin karbonil karbonuna hücum etmesiyle devam eder ve molekül içi siklizasyon suyun ayrılmasıyla sonlanır. 2013 yılında George ve ark. tarafından spirotiyazolidinon bileşklerinin reaksiyon mekanizmaları ve enerji profil diagramları üzerine yapılan çalışmada, iki ardışık geçiş hali ara ürününün oluştuğu belirtilmiştir. Geçiş hali ara ürünleri oluşumu sırasıyla, kükürt üzerindeki eşleşmemiş elektronlarla imino karbonu arasında bağ oluşumu ve merkapto asitlerin karbonil karbonuyla imino azot arasında bağ oluşumunu takiben suyun ayrılması olarak açıklanmıştır[155].

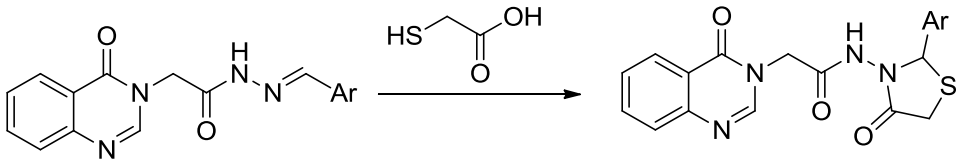
1947 yılında yapılan bir çalışmada, Schiff bazları ile merkaptoasetik asitin farklı çözücüler içerisindeki reaksiyonları incelenmiştir. Susuz benzenin çözücü olarak kullanıldığı ve reaksiyon ortamında oluşan suyun uzaklaştırıldığı yöntemin en verimli yöntem olduğu kaydedilmiştir[156]. Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada 2,3-difenil-4-tiyazolidinon bileşiğinin eldesi için merkaptoasetik asit ve benzilidenanilin farklı çözücüler içinde reaksiyona sokulmuş; etanollü ortamda verimin çok düşük olduğu (%0,1), susuz eter içerisinde ise verimin %60'a çıktığı belirtilmiştir[18].

Literatürdeki sentez yöntemlerine bakıldığında çözücü olarak ekseriyetle toluen, benzen, eter ve tetrahidrofuran kullanıldığı görülmektedir. Reaksiyon ortamında oluşan su, Dean-Stark su tuzağı kullanılarak (azeotrop oluşturma) ya da su çekici ajanlarla (çinko klorür, fosforik asit, sodyum sülfat) ortamdan uzaklaştırılmıştır[26,157,158,159].

Reaksiyon ortamında oluşan suyun uzaklaştırılması Le Chatelier kimyasal denge kurallarına göre reaksiyonun girenler yönüne dönmemesi açısında önemlidir. Ayrıca, reaksiyon ortamında bulunan su, reaksiyon hızını ve verimini etkilemektedir. Bu sebeple, reaksiyon ortamında yan ürün olarak oluşan suyun ayrılabilmesi için kullanılan en yaygın metot Dean-Stark düzeneğinin kullanıldığı azeotropik distilasyondur. Yukarda belirtilen yöntemlere alternatif olarak, reaksiyona giren ve oluşan ürünlerin reaktiviteleri dikkate alınarak, peptit sentezinde de su tutucu olarak kullanılan disiklohekzil-karbodiimid (DCC) ya da 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil üronyum hekzaflorofosfat (HBTU) kullanılabilir[160].

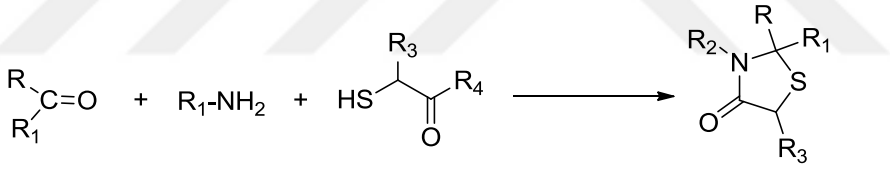
2009 yılında Mali ve ark. çözücüsüz ortamda ve düşük ısıda gerçekleştirdikleri çalışmalarında, su çekici ajan ve katalizör olarak silika klorür kullanarak 3-kinazolinil-

sübstitüeasetamido-4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişlerdir. Bu yöntemin hızlı, ekonomik ve çevre dostu olduğu belirtilmiştir[161].

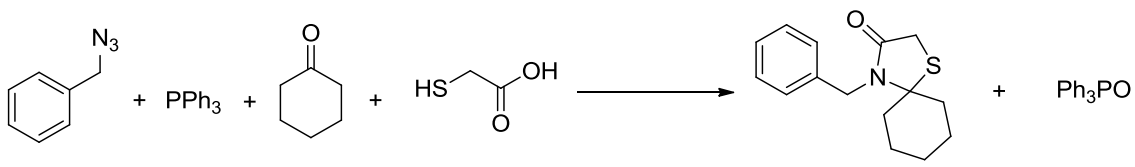


4-Tiyazolidinon bileşiklerinin son yıllarda, yukarıda bahsedilen yöntemler dışında, katı fazda[162], çözücü olarak iyonik sıvılar kullanılarak[163,164,165] ve mikrodalga sentez yöntemiyle[128,166] elde edildiği çalışmalar da mevcuttur.

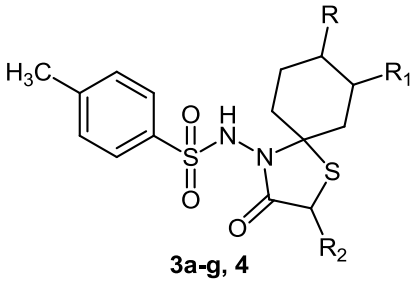
Reaksiyonlar bahsedilen iki basamaklı yönteme ek olarak, aynı mekanizma üzerinden tek kap yöntemi (tek aşamalı yöntem) kullanılarak da gerçekleştirilebilmektedir. Reaksiyon, primer amin ve karbonil grubu içeren iki bileşiğin reaksiyon ortamına ilavesini takiben, bir süre sonra aynı reaksiyon ortamına merkapto asitlerin ilave edilmesiyle gerçekleşmektedir[30,49,128,167].



Ponnuswamy ve ark. 2012 yılında tek kap yöntemiyle *Staundinger*/aza-*Witting* reaksiyonu üzerinden spirotiyazolidinon bileşiklerini sentezlemişlerdir. Fakat literatürde ilk kez denenen bir yöntem olarak, amin bileşiği yerine azid bileşiği kullanmışlardır. *Staundinger*/aza-*Witting* reaksiyonu azot içeren heterosiklik bileşiklerin sentezinde aminler yerine azitlerin kullanıldığı bir yöntemdir. Araştırmacılar, çeşitli çözücüler kullanarak ve çözücü kullanmadan reaksiyonu gerçekleştirmişlerdir. Düşük polariteye ve yüksek kaynama noktasına sahip solventlerin reaksiyon hızını arttırdığı, 3-4 saat içerisinde reaksiyonun sonlandığı belirtilmiştir. Bu sebeple, çözücü kullanılmayacak durumlarda yüksek reaksiyon sıcaklıklarına ulaşabilmek için mikrodalga yöntemini önermişlerdir[168].



Sentezlenen 4-metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid **(3a-g, 4)** bileşiklerinin sentezinde hem iki basamaklı yöntem hem tek basamaklı yöntem denenmiştir. Fakat tek kap yönteminde *p*-toluensulfonil hidrazid ilkel maddesi toluen içerisinde tükenmediğinden, bileşiklerin sentezinde iki basamaklı yöntem tercih edilmiştir. Bileşikler iki aşamalı yöntemle %60,09-86,27 verimle elde edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin yüzde verimleri, erime dereceleri ve elementel analiz sonuçları Tablo **5.1**'de verilmiştir.



3a-g, 4

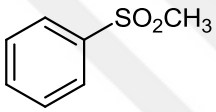
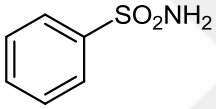
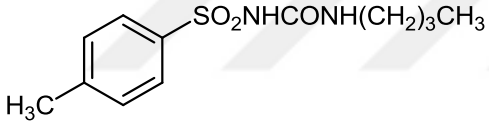
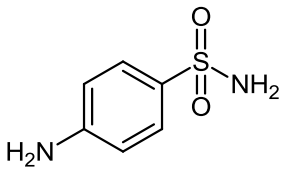
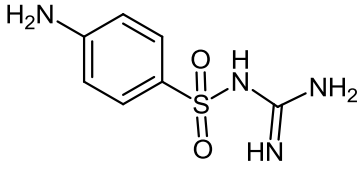
Tablo 5.1: Bileşik **3a-g** ve **4**'ün verim, erime noktası ve mikro analizleri

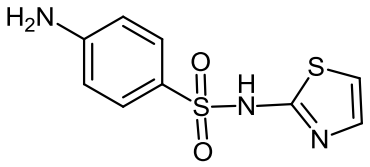
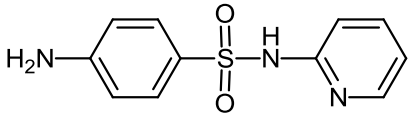
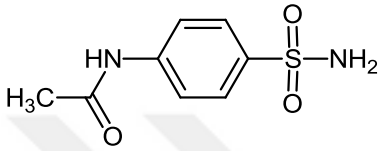
	R	**R_1**	**R_2**	**Kapalı Formül (M.A.)**	**Verim %**	**Erime derecesi** ^oC	**Elementel Analiz Hesaplanan/Bulunan**		
							% C	% H	% N
3a	H	H	H	$C_{15}H_{20}N_2O_3S_2$ (340,461)	86,27	199-200	52,92 53,16	5,92 5,59	8,23 8,21
3b	CH_3	H	H	$C_{16}H_{22}N_2O_3S_2$ (354,487)	81,36	181,5-183,5	54,21 54,04	6,26 6,28	7,90 7,98
3c	H	CH_3	H	$C_{16}H_{22}N_2O_3S_2$ (354,487)	67,23	217,5-219,5	54,21 54,41	6,26 6,45	7,90 8,08
3d	C_2H_5	H	H	$C_{17}H_{24}N_2O_3S_2$ (368,514)	71,74	159-160	55,41 55,27	6,56 6,62	7,60 7,72
3e	C_3H_7	H	H	$C_{18}H_{26}N_2O_3S_2$ (382,541)	73,81	138-140	56,51 56,66	6,85 6,56	7,32 7,48
3f	C_4H_9	H	H	$C_{19}H_{28}N_2O_3S_2$ (396,567)	79,80	213,5-215	57,54 57,70	7,12 7,26	7,06 7,16
3g	C_6H_5	H	H	$C_{21}H_{24}N_2O_3S_2$ (416,557)	60,09	214-217	60,55 60,84	5,81 5,77	6,72 6,28
4	H	H	CH_3	$C_{16}H_{22}N_2O_3S_2$ (354,487)	79,66	185-187,5	54,21 54,25	6,26 5,95	7,90 7,90

5.2.1. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid türevleri (3a-g, 4) UV bulguları

Literatürde benzensülfonil ve benzensülfonilamid yapısı taşıyan bileşiklerin UV spektrum bulgularıyla ilgili çok sayıda çalışma yer almaktadır (Tablo **5.2**). Tablo **5.2** 'de yer alan bandlara bakıldığında, benzen halkasındaki ya da sülfonamid azotundaki sübstitüsyondan bağımsız olarak, hemen hemen tüm bileşiklerde 260 nm civarında ortak bir band görülmektedir. Bu bandın $-SO_2-$ sübstitüe benzen kromoforuna ait K veya B bandı ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

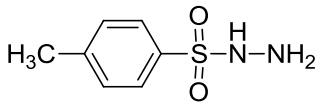
Tablo 5.2: Benzensülfonil ve benzensülfonil amid yapısı taşıyan bazı bileşiklerin UV verileri

Bileşik	**λ_{maks} (nm) (ϵ)**	**Çözücü**	**Kaynak**
	217 (6700), 264 (980)	Etanol	169
	217,5 (9700), 264,5 (740)	Su, Metanol	170
 Tolbutamid	228	Etanol	171
 Sülfonamid	261	Etanol	171
 Sülfaguanidin	264	Etanol	171

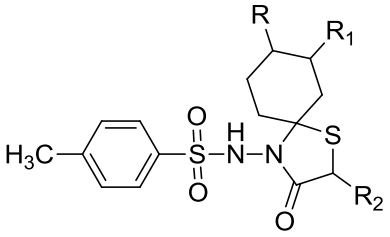
 Sülfatiyazol	261,289	Metanol	171
 Sülfapiridin	242,261,311	Su	172
	257 (19800)	Su	172

Bu çalışma kapsamında sentez edilen yeni **3a-g** ve **4** bileşiklerinin etanol içinde alınan UV spektrumlarında 201-208, 225-227,5 ve 261,5-268,5 nm'de üç ayrı band gözlenmiştir. İlk bandın çözücüden ve benzen kromoforuna ait E bandından kaynaklandığı, 225-227,5 aralığında gözlenen ikinci bandın ise K bandı (benzenoid $\pi \rightarrow \pi^*$ geçiş bandları) ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Yukarıda bahsedildiği üzere, benzensülfonil ortak yapısını içeren bileşiklerde 260 nm civarında görülen ve benzen kromoforuna ait K veya B bandı ile ilgili olduğu düşünülen ortak maksimumlar, bileşik **3a-g** ve **4**'ün UV spektrumlarda da yine benzer bölgede, 261,5-268,5 nm aralığında gözlenmiştir.

Tablo **5.3**'den de görüleceği gibi başlangıç maddesi *p*-toluensülfonil hidrazid ve spirotiyazolidinon halka sistemini içeren **3a-g** ve **4** bileşiklerinin UV spektrumları da birbirine benzemektedir. Tez çalışması kapsamında sentezlenen **3a-g** ve **4** bileşiklerine benzer yapılardaki bileşiklerin (bir amid köprüsüyle birbirine bağlanmış aromatik bir halka ve spirosiklik sistem içeren bileşikler) literatürde yer alan UV bulguları incelendiğinde; başlangıç maddesi ve bu başlangıç maddesinden türetilen spiro yapılara ait UV bandlarının genel olarak benzer olduğu; spirotiyazolidinon halkasıyla beraber yapıya katılan izole C=O kromoforunun spektrumlarda önemli bir değişiklik oluşturmadığı görülmektedir[126, 173, 174].



1



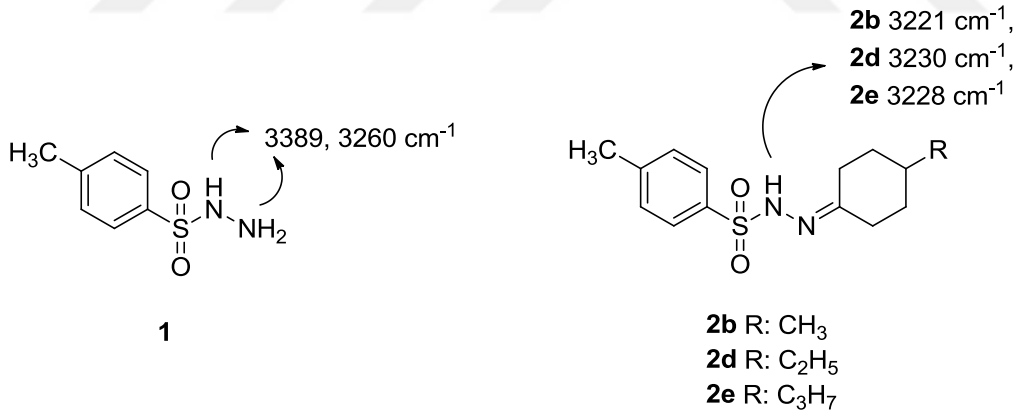
3a-g, 4

Tablo 5.3: Bileşik **3a-g** ve **4**'ün UV bulguları

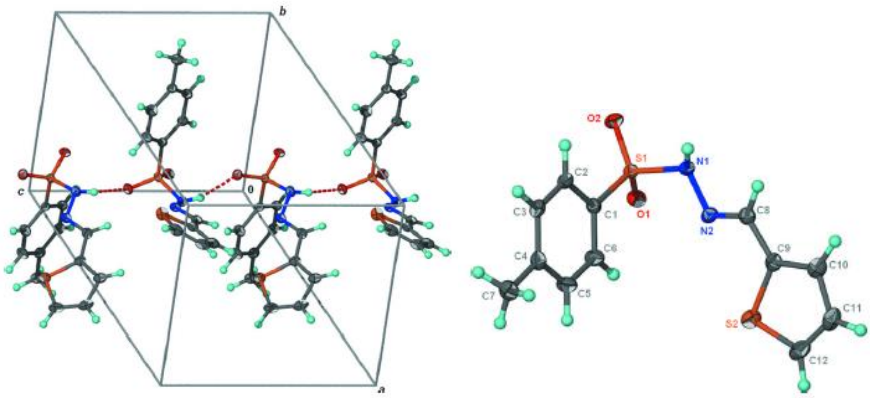
	R	**R_1**	**R_2**	**λ_{maks} (EtOH) nm (ϵ)**		
1	-	-	-	201,5 (53917)	226,5 (35803)	262,5 (1674)
3a	H	H	H	201 (19780)	227,5 (10213)	268,5 (578)
3b	CH_3	H	H	201,5 (13575)	227 (8826)	268,5 (460)
3c	H	CH_3	H	208 (19993)	227,7 (12796)	262,5 (14923)
3d	C_2H_5	H	H	201,5 (52586)	225 (28265)	263 (21115)
3e	C_3H_7	H	H	201,5 (25438)	227,5 (14766)	264,5 (2830)
3f	C_4H_9	H	H	201,5 (15823)	227 (9795)	268,5 (396)
3g	C_6H_5	H	H	202,3 (49820)	227 (23368)	261,5 (18953)
4	H	H	CH_3	202 (20063)	227 (12088)	264 (4821)

5.2.2. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid türevlerinin IR bulguları

Yeni bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan *p*-toluensulfonil hidrazidin KBr disk yöntemiyle alınmış IR spektrumunda 3389 cm^{-1} ve 3260 cm^{-1} gerilme bandları izlenmektedir. Serbest NH_2 grubunun 3500-3300 cm^{-1}' de asimetrik ve simetrik gerilme titreşimlerinden kaynaklanan iki bant vermesi beklenir. Başlangıç maddesinin spektrumunda bu değerlerin uzun dalga boyuna kaymaları (düşük frekansa) molekülün hidrojen bağı yaptığını düşündürmektedir. Ara ürün olarak sentezlenen **2** numaralı hidrazon türevi bileşikler literatürlerde kayıtlı olduğundan, ham olarak kullanılmış; bileşiklerin ileri analizleri yapılmamıştır. Fakat **2b**, **2d** ve **2e** bileşiklerine ait erime derecesi ve IR verileri mevcut literatürlerde bulunamadığından, bu bileşiklerin KBr tablet içinde IR spektrumları alınmıştır. Primer amin grubu içermeyen **2b**, **2d** ve **2e** bileşiklerinin spektrumlarında, beklenildiği gibi ikili yapı ortadan kalkmış, sülfonamid N-H grubuna ait N-H gerilme titreşim bandları sırasıyla 3221, 3230 ve 3228 cm^{-1}' de gözlenmiştir. Sülfonamid yapısı içinde yer alan sekonder N-H yapısının katı fazdaki spektrumunda (H bağı yapmış) 3265 cm^{-1} civarında tek bir band beklenmektedir[175]. Hidrazon bileşikleri için gözlenen değerler; bu yapı için beklenen değerle uyumludur.

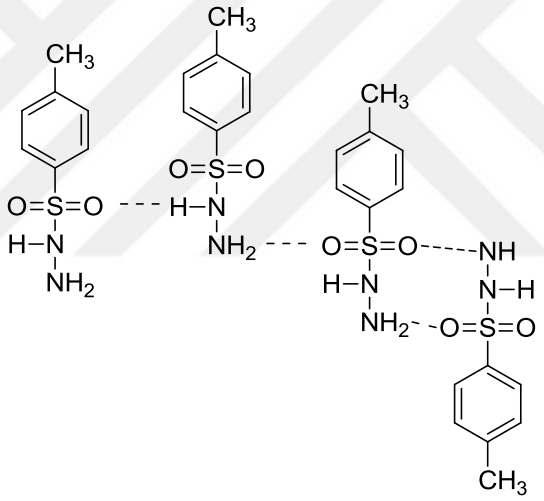


Asiri ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları çalışmada *N*'-(2-tiyenilmetiliden)-*p*-toluensulfonohidrazid bileşiğinin kristal yapısını incelemişlerdir. Molekülün sülfonamid N-H grubunun hidrojen bağı donörü olarak komşu kükürte bağlı oksijenlerle hidrojen bağı yaptığı ve zincir yapısı oluşturduğunu gözlemlemişlerdir[176]. (Şekil **5.1**)

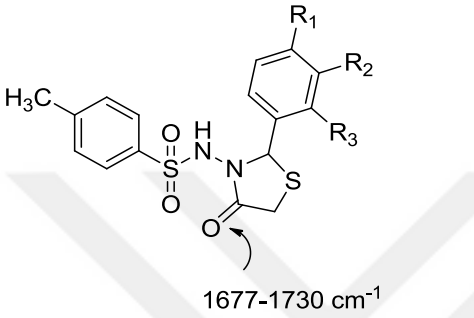


Şekil 5.1.: N-H------O=S hidrojen bağından kaynaklanan zincir yapı görüntüsü

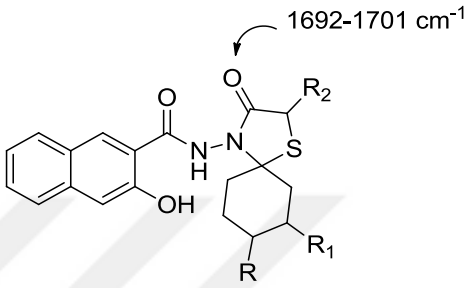
Yeni spirotiyazolidinon bileşiklerinin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan *p*-toluensulfonil hidrazid ve hidrazon türevi ara ürünlerin (**2b**, **2d** ve **2e**) moleküller arası hidrojen bağları aşağıdaki gibi düşünülmüştür.



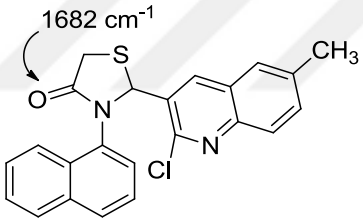
Sentezlenen hedef bileşikler **3a-g** ve **4**' ün IR spektrumlarında 3097-3207 cm^{-1} bölgesinde sülfonamid N-H gerilme bandı ve 1683-1724 cm^{-1} aralığında laktam C=O grubuna ait gerilme bandı gözlenmiştir (Tablo 5.4). IR spektrumlarından elde edilen bu iki bilgi siklizasyon sonucu oluşan spirotiyazolidinon halka sisteminin varlığını desteklemektedir. Tiyazolidinon halka sisteminin sahip olduğu C=O fonksiyonel grubu için, literatürde KBr disk yöntemiyle alınmış spektrumlarda 1690-1730 cm^{-1} bölgesinde kuvvetli gerilme bandları gözlendiği bildirilmiştir[85, 96, 115, 117, 124, 134, 177].



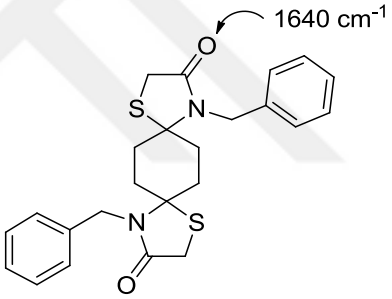
(85)



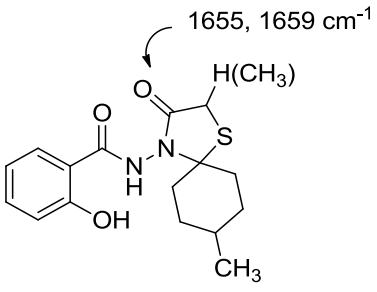
(134)



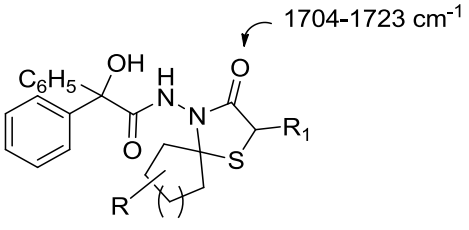
(96)



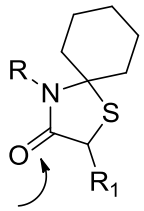
(177)



(124)



(117)



R: C_8H_{17}, $C_{12}H_{25}$

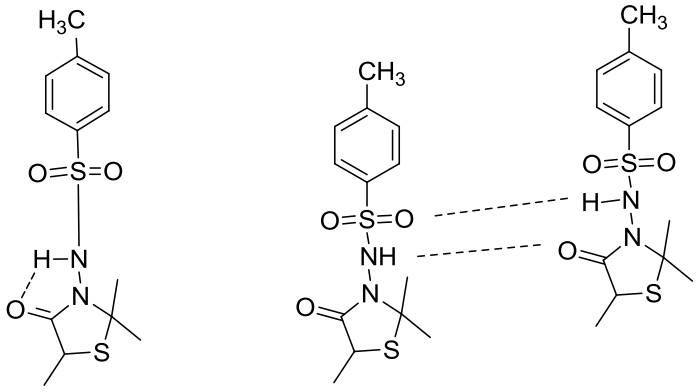
R_1: H, CH_3

1660-1682 cm^{-1}

(115)

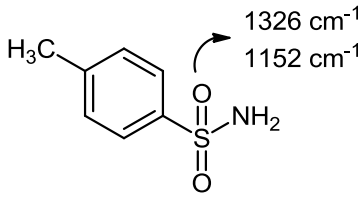
Sülfonamid sekonder N-H gerilme titreşimi, literatürde katı faz için verilen değerden (~ 3265 cm^{-1}) ve ara ürüm hidrazonlara ait değerlerden daha düşük değerlerde gözlenmiştir. Bu durum yapıya yeni katılan H bağı akseptörü C=O grubuyla birlikte, moleküllerarası ya da molekül içi H bağı olasılığının artmış olmasıyla ilişkilendirilmiştir. İndol ve spirotiyazolidinon yapılarının bir amid köprüsüyle bağlandığı, bileşiklerimize benzer bir molekülün kristal yapısının incelendiği bir çalışmada, tiyazolidinon halkasındaki karbonil grubunun da H bağı akseptörü olarak moleküller arası hidrojen bağlarına katıldığı belirtilmiştir[178].

Verilen literatür bilgileri ve spektral bulgular göz önüne alınarak **3a-g** ve **4** bileşiklerinin aşağıdaki formüllerde gösterilen moleküller arası ve/veya molekül içi hidrojen bağlarını oluşturabilecekleri düşünülmüştür.



Sülfonamid ödevli gruplarında yer alan SO_2 yapısına ait asimetrik ve simetrik gerilme titreşimleri sırasıyla 1370-1335 ve 1170-1155 cm^{-1} bölgelerinde (katı fazda, değerlerde 10-20 birimlik bir azalma gözlenebilir) şiddetli bandlar olarak gözlenmektedir[175]. Gowda 2002 yılındaki çalışmasında, *p*-Toluen sülfonamid bileşiğinin SO_2 gerilme titreşimleri için 1326 ve 1152 cm^{-1} değerlerini vermiştir[179].

Sentezlenen yeni spirotiyazolidinon bileşiklerinde de benzer şekilde, S=O gerilme asimetrik ve simetrik gerilme titreşim bandları sırasıyla 1340-1357 cm^{-1} ve 1153-1176 cm^{-1} bölgesinde şiddetli bantlar olarak gözlenmiştir (Tablo **5.4**).

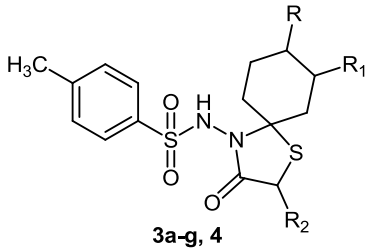


(179)

İlkel madde ve sentezlenen bileşiklerin de sahip olduğu aromatik halka olan benzenin C-H gerilme bantları 3080-3011 cm^{-1} bölgesinde izlenmektedir. **3a-g, 4** bileşiklerinin spiro[4.5]dekan yapısında ve benzen halkasına bağlı bulunan alifatik grupların C-H asimetrik ve simetrik gerilme bantları 2983-2852 cm^{-1}'de izlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin C=C gerilme bantları ve N-H eğilme bantları ise 1597-1598 cm^{-1} ve 1460-1494 cm^{-1} bölgesinde gözlenmiştir (Tablo **5.4**).

Sentezi yapılan bileşiklerdeki hidrojen bağlarını tanımlayabilmek için **3c** bileşiği prototip olarak seçilmiş ve KBr disk yöntemi yerine kloroform içerisinde IR spektrumu alınmıştır. KBr fazında 3199 cm^{-1}'de gözlenen N-H gerilme bandı, çözeltide yüksek frenkansa kaymış ve 3251 cm^{-1} ve 3419 cm^{-1}'de iki band olarak izlenmiştir. C=O grubuna ait gerilme bandının frekansı ise KBr fazında 1722 cm^{-1}'de gözlenirken, çözeltide 1705 cm^{-1}'e kayarak, düşüş gözlenmiştir.

Hidrojen bağları sadece katı fazda değil, çözeltide de oluşabilmektedir. Dimerik yapıdaki bazı asitlerin hidrojen bağlı sistemi, gaz fazında bile yapısını koruyabilmektedir. $CHCl_3$ spektrumunda 3251 cm^{-1}'de gözlenen N-H gerilme bandı değeri de bazı moleküllerdeki N-H grubunun hala hidrojen bağı yapmakta olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak, moleküller arası hidrojen bağları açıldıktan sonra, molekül içi N-H----O=C hidrojen bağlarının oluşmuş olabileceği de düşünülmektedir.



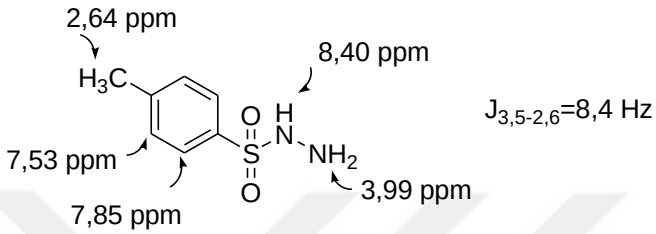
3a-g, 4

Tablo 5.4: Bileşik **3a-g** ve **4**'ün IR spektrum bilgileri

	R	**R_1**	**R_2**	**S=O g.b.** Asim/ sim	**C=C ar. ve N-H e.b.**	**Tiyazolidinon C=O g.b.**	**Alifatik C-H g.b.** Asim/sim	**Aromatik C-H g.b.**	**N-H g.b.**
3a	H	H	H	1342 1166	1625 1597 1492	1724 1718	2962 2927 2858 2845	3068 3047 3028	3199 3207
3b	CH_3	H	H	1338 1163	1597 1492 1460	1703 1693	2983 2953 2926 2897 2870	3070 3055 3035	3170
3c	H	CH_3	H	1344 1165	1645 1597 1494	1722	2956 2927 2895 2870 2852	3070 3043 3028	3199
3d	C_2H_5	H	H	1355 1163	1645 1597 1492 1462	1691 1687	2956 2926 2889 2873 2860	3001	3099
3e	C_3H_7	H	H	1354 1165	1647 1597 1492 1467	1693	2958 2920 2891 2860 2848	3001	3097
3f	C_4H_9	H	H	1357 1165	1645 1598 1492 1463	1697	2960 2953 2927 2864	3028	3107
3g	C_6H_5	H	H	1340 1153	1622 1598 1492 1458	1724 1714	2933 2922 2883 2852	3080 3053 3022	3182
4	H	H	CH_3	1346 1176	1651 1597 1490 1460	1703 1691 1683	2983 2951 2902 2862	3066 3049 3034	3180 3163 3147

5.2.3. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid türevlerinin ^{1}H-NMR bulguları

Yeni spirotiyazolidinon bileşiklerinin (**3a-g**, **4**) sentezlenmesinde başlangıç maddesi olarak kullanılan *p*-toluensulfonil hidrazid bileşiğinin 60 MHz'lik cihazda, DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda gözlenen protonların kimyasal kayma değerleri (δ, ppm) ve etkileşme sabitleri (J, Hz) aşağıda verilmektedir. Elde edilen veriler, literatürde kayıtlı değerlerle uyumludur[180].



Benzen halkası eşdeğer protonlara sahip olduğu için bütün protonlar 7,27 ppm'de rezonansa gelmektedir. Benzen halkası üzerinde herhangi bir sübstitüent bulunduğu zaman ise, sübstitüentin elektronik yapısına göre protonların kimyasal kayma değerleri değişmektedir. *p*-Toluensulfonil hidrazidin protonlarının teorik kimyasal kayma değerleri -CH_3 ve -SO_2NH_2 sübstitüentlerinin benzen üzerindeki kaydırma değerleri ile hesaplanmıştır[181].

Tablo 5.5: Sübstitüentlerin benzen protonlarını kaydırma değerleri[181]

Sübstitüent	orto	meta	para
-CH_3	-0,15	-0,1	-0,1
-SO_2NH_2	+0,4	+0,1	+0,1

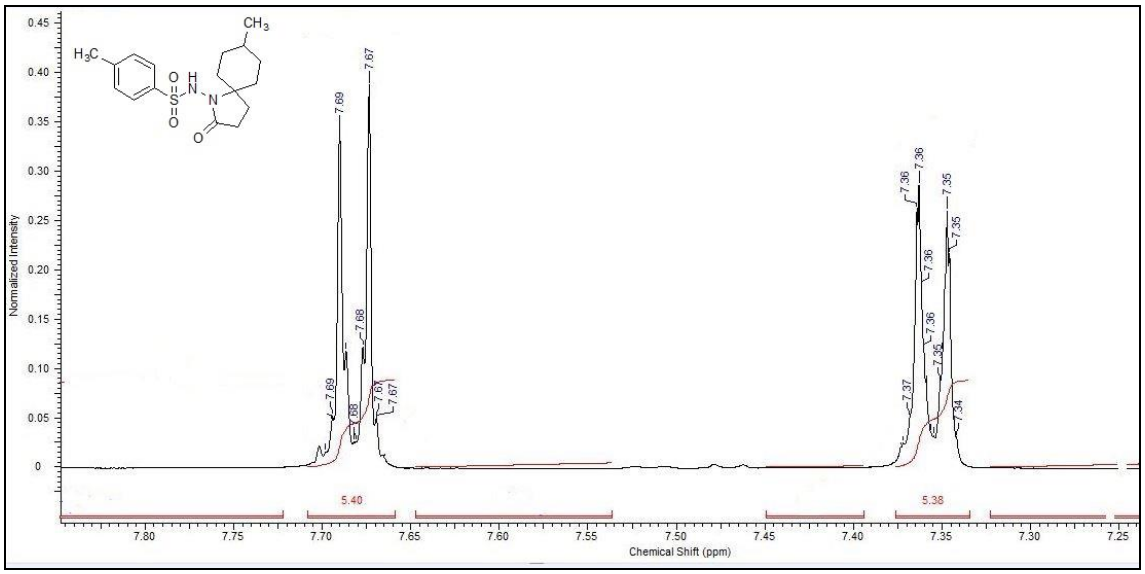
$\delta H_{3,5}$ = 7, 27- 0,15 + 0,1 = 7,22 (teorik değer)

$\delta H_{2,6}$ = 7, 27+ 0,4 - 0,1 = 7,57 (teorik değer)

Sübstitüent etkisi hesaplanarak elde edilen teorik değerlerle deneysel değerler arasında 0,2-0,3 ppm fark olduğu ve değerlerin birbirleriyle örtüştükleri görülmüştür.

3a-g ve **4** numaralı bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumlarında başlangıç maddesi olan *p*-Toluensulfonil hidrazid bileşiğinden gelen 4-CH_3 grubu δ 2,38-2,39 (3H) ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Sülfonamid artığındaki NH protonlarına ait pikler δ 10,11-10,21 ppm aralığında singlet olarak rezonansa gelmektedir. Sentezlenen yapılarda yer alan tek heteroatom protonu olan NH protonunun rezonans değerini kanıtlamak amacıyla **3a** bileşiğine D_2O değişmesi uygulanmıştır. D_2O değişmesi sonucunda bileşiğin δ 10,12 ppm'deki rezonansının spektrumdan kalkması, bu rezonansların heteroatom üzerindeki hidrojenlerden kaynaklandığı fikrini doğrulamıştır.

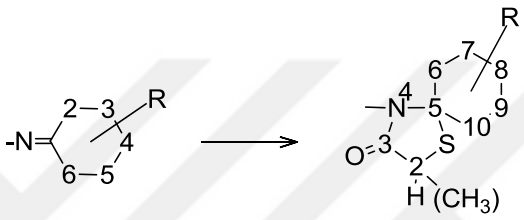
Başlangıç maddesinden gelen aromatik halkaya ait protonlardan H3;H5 protonlarına ait pikler δ 7,36-7,37 (2H, J=7,8-7,9 Hz) ppm' de ve H2;H6 protonlarına ait pikler δ 7,68-7,72 (2H, J=8,3 Hz) ppm'de iki ayrı dublet olarak rezonansa gelmektedir. Spektrumların birçoğunda aromatik protonlar AB sistemi yerine, ikinci derece spektrumlarda gözlenen piklere benzer olarak AA'BB' sistemi olarak gözlenmiştir (bk. Şekil **5.2**). p-Disübstitüe benzenlerdeki dört protonun manyetik olarak eşdeğer olmadığı bu sistemde dublet bölünme sistemi yerine, her dubletin iki yanında düşük şiddette yan pikler gözlenmektedir[182]. Spektrumlar değerlendirilirken bu yan pikler değerlendirmeye alınmamış; şiddetli pikler esas alınarak bölünmeler dublet olarak verilmiş ve Hz değerleri bu şekilde hesaplanmıştır.



Şekil 5.2.: Bileşik **3b**'nin aromatik protonlarına ait pikler

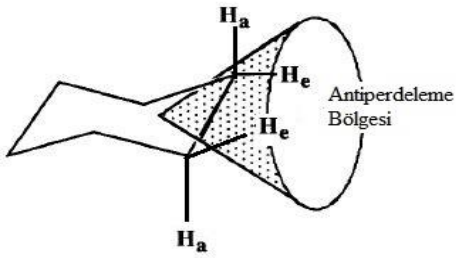
3a-g, 4 numaralı bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumlarında, başlangıç maddesi olarak kullanılan *p*-toluensulfonil hidrazidin **(1)** δ 3,99 ppm'de izlenen NH_2 protonlarına ait yayvan pikin izlenmediği NH protonunun δ 8,40 ppm'den δ 10,11-10,21 ppm'e kaydığı ve bileşiklerin yapısına eklenen spirotiyazolidinon halkasına ait yeni piklerin ortaya çıktığı görülmüştür.

Ara ürün olarak kullanılan **2a-g** bileşiklerindeki C=N bağına merkaptoasetik asid (**3a-g**) ya da 2-merkaptopropionik asid (**4**) katımı ile kazanılan 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on halka sistemi yapısında bir siklohekzil artığı taşır.



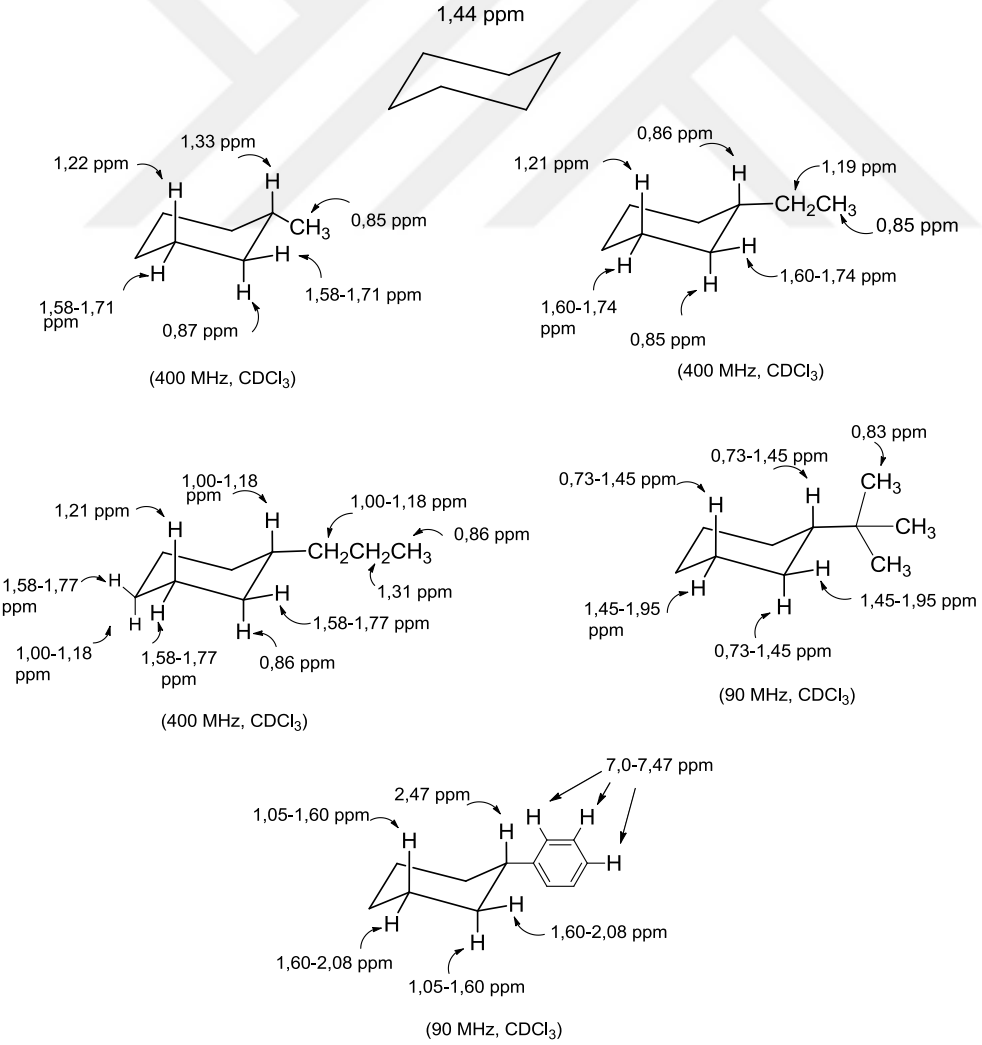
Siklohekzan halkası sandalye, yarı-sandalye, kayık ve burkulmuş-kayık konformasyonları arasında sandalye konformasyonunda en düşük enerjiye ve dolayısıyla en stabil konuma ulaşır[183]. Spirosiklik bir sistemin içinde yer alan siklohekzan halkasının kristal yapılarının incelendiği farklı çalışmalarda da, siklohekzan halkasının sandalye konformasyonunda olduğu rapor edilmiştir[178,184,185].

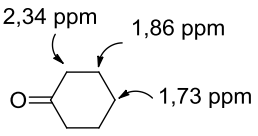
Siklohekzanın ^{1}H-NMR spektrumu oda sıcaklığında kaydedildiğinde, dinamik dengeden dolayı aksiyel ve ekvatoryel protonlar hızla birbirine dönüştüğünden, spektrumda sadece bir singlet gözlenir. Sistem soğutulduğunda bu kez aksiyel ve ekvatoryel protonlar iki farklı singlet olarak gözlenecektir. Siklohekzan halkası dönüşümün engellendiği rijid bir yapıya büründüğünde de (substituent ilavesi ve/veya başka bir halkalı sisteme entegrasyon), aksiyel ve ekvatoryel protonlar ayrı ayrı rezonansa gelecektir. Ekvatoryel protonlar, karbon-karbon bağının oluşturduğu antiperdeleme bölgesinde bulunmalarından ötürü, aksiyel protonlardan daha aşağı alanda gözlenmektedirler (Şekil **5.3**). Sandalye konformasyonundaki bir sikloheksanda visinal etkileşme değişmezleri, $^3J_{aa}$ 8-13 Hz (genellikle 8-10 Hz), $^3J_{ae}$ ve $^3J_{ee}$ 2-5 Hz (genellikle 2-4 Hz) civarında; geminal etkileşme değişmezi ise $^2J_{HH}$ -13 Hz'de gözlenmektedir[186].



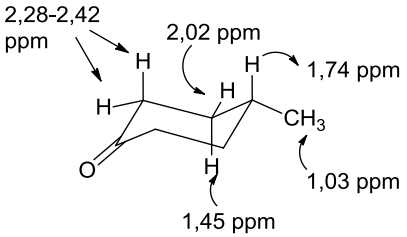
Şekil 5.3.: Siklohekzan molekülünde C-C bağlarının meydana getirdiği anizotropi[186]

3a-g, 4 numaralı bileşiklerin 7, 8-(non)sübstitüespiro[4.5]dekan halkasına ait siklohekzil artığının protonlarının değerlendirilebilmesi için, literatürde bulunan yapıca benzer (benzer sübstitüentler içeren) siklohekzan bileşiklerinin aksiyal ve ekvatoryal protonlarına ait kimyasal kayma değerleri incelenmiştir[180,187].

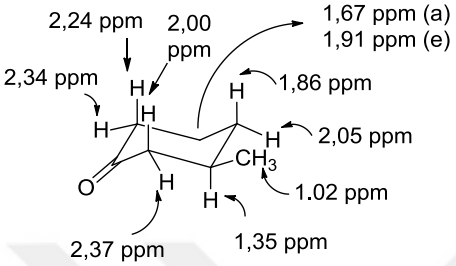




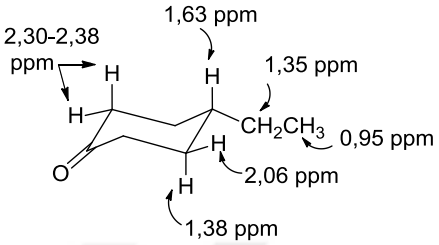
(400 MHz, $CDCl_3$)



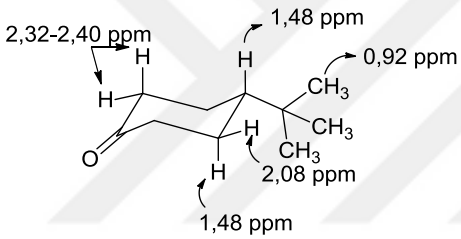
(90 MHz, $CDCl_3$)



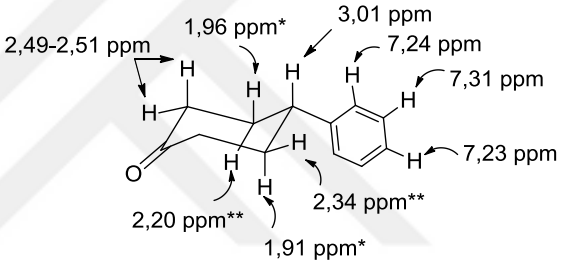
(400 MHz, $CDCl_3$)



(400 MHz, $CDCl_3$)

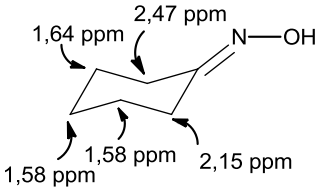


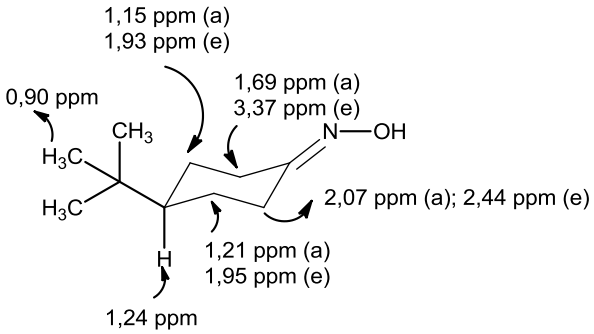
(90 MHz, $CDCl_3$)



(400 MHz, $CDCl_3$)

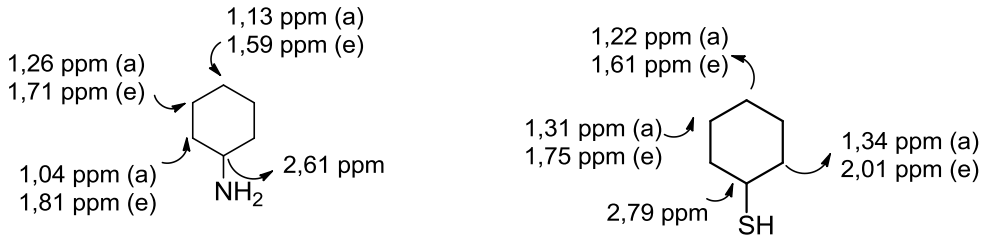
*,**: karşılıklı değişebilir değerler





(400 MHz, aseton-d_6)

(187)



(400 MHz, $CDCl_3$)

Monosübstitüe siklohekzanlarda aksiyel yerleşmiş bir sübstiüentin komşu aksiyel protonlarla uzaklığı daha azdır ve etkileşim daha fazladır. Dolayısıyla sübstitüentlerin aksiyal konumda olmaları durumunda sterik olarak molekül içi gerginlik oluşmaktadır. Sübstitüent ekvatoryal konumda yer aldığında konformerin enerjisi daha azdır. Bu sebeple, sübstitüe siklohekzan bileşiklerinde sübstitüentler halkanın ekvatoryal konumuna yerleşmeyi tercih etmektedir[188]. Yukarıda verilen literatür örneklerinde de sübstitüentlerin ekvatoryal konumlarda olduğu görülmektedir.

Örneklere bakıldığında, alkil/fenil monosübstitüe sikloheksanlarda $H8_{aks.}$ protonunun alkil sübstitüe türevler için δ 0,86-1,45 ppm aralığında, fenil sübstitüe sikloheksanda ise δ 2,47 ppm'de rezonansa geldiği görülmektedir. Ekvatoryal konumlanmış protonlar, teorik bilgiyle örtüşecek şekilde, tüm örneklerde aksiyel protonlardan daha aşağı alanda gözlenmektedirler. Keton ve oksim yapısı taşıyan alkil ya da aril disübstitüe siklohekzan türevlerinde elektronegatif N ve O atomlarına komşu aksiyel ve ekvatoryel hidrojenlerin aşağı alanda gözlendikleri görülmektedir. Fakat *N*-(4-*tert*-butilsiklohekziliden)hidroksilamin, sikloheksilamin ve sikloheksantiyol bileşiklerinde heteroatoma komşu olmayan ekvatoryal protonlar, komşu aksiyel proton(lar)dan daha aşağı alanda rezonansa gelmektedir.

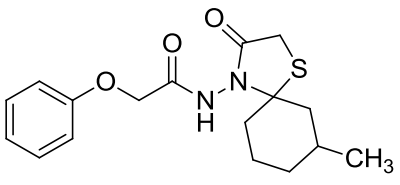
Sentezlenen **3a-g** ve **4** bileşiklerindeki spirodekan yapısının 6-10 konumlarında yer alan aksiyel ve ekvatoryal protonlar rijid spirosiklohekzan yapısı nedeniyle dinamik durumda değildir ve bu nedenle pek çok etkileşim görülmektedir. Spirosiklohekzan yapısına ait hidrojen sinyallerinin genel olarak düşük şiddette olması, spiro halka sisteminin rijid yapısı nedeniyle çok fazla etkileşim görülmesi ve aynı zamanda protonların kimyasal kaymalarının yakın olması nedeniyle spektrumlar karmaşıktır. Literatürlerde spirodekan yapısındaki aksiyel ve ekvatoryal protonların incelendiği spesifik ve ayrıntılı bir çalışma olmadığından, ayrıca 2D-NMR deneylerinde de bu

bölgeye ait çok fazla pik gözlenmediğinden; siklohekzan artığının tüm aksiyel ve ekvatoryel protonlarının tek tek, kesin bir dille yorumlanması tercih edilmemiştir.

Non-sübstitüe **3a** numaralı bileşiğin en düşük frekansta gözlenmesi beklenen $H8_{aks.}$ protonu geminal ve visinal aksiyel-aksiyel etkileşimleri ile quartete (J=13,4 Hz), visinal aksiyel-ekvatoryel etkileşimleri ile triplete (J=3,4 Hz) bölünmüş ve δ 1,03 ppm'de qt olarak izlenmiştir. Apaydın 2018 yılında yaptığı tez çalışması kapsamında sentezlediği nonsübstitüe spirotiyazolidinon bileşiğinin $H8_{aks.}$ protonunu, benzer şekilde 13 Hz'lik J değerinde yaygın kuartet olarak izlediğini belirtmiştir[139]. Aşağı alanda çıkması beklenen $H6,10_{ekv.}$ protonlar δ 1,72-1,88 ppm'de multiplet (2H) olarak gözlenmiştir. Kalan protonlar ise δ 1,25-1,71 ppm aralığında 1H (m), 3H (yaygın/bozuk dublet) ve 3H (m) integral değerlerinde görülmüşlerdir.

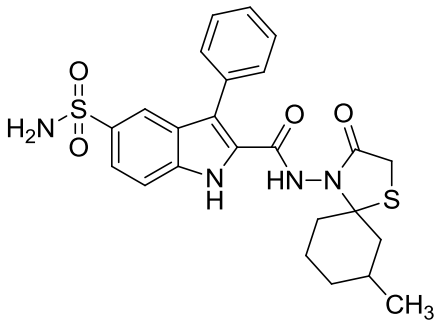
3b numaralı bileşikte 8-CH_3 sübstitüentinin protonları literatüre uygun olarak δ 0,86 ppm'de dublet olarak (3H, J=5,9 Hz) gözlenmiştir. Bileşiğin HSQC spektrumunda, δ 1,24 ppm'de (2H) gözlenen bozuk/yaygın singletin, C8 karbonuyla etkileşmesi H8 protonunun rezonans bölgesinin tayinini olanaklı hale getirmiştir. Bu bilgiden ve literatür verilerinden yola çıkarak en düşük ppm değerine sahip δ 1,24 ppm'de (2H) gözlenen bozuk/yaygın singletin H8 protonu ve $H7,9_{aks.}$ protonlarından birine ait olduğu, $H6,H10_{ekv.}$ protonlarının en yüksek ppm değerine sahip (δ 1,76-1,98 ppm) 3H'lık multiplet içinde olduğu düşünülmüştür.

CH_3 sübstitüentini 7- konumunda taşıyan **3c** bileşiğine benzer bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumlarında, sikloheksan artığındaki protonlardan bir tanesi ve 7-CH_3 protonlarının δ 1,00 ppm'den düşük değerlerde, art arda rezonansa geldiği gözlemlenmiştir. Söz konusu protonların rezonansları için şu değerler verilmiştir[139,189].



0,62 (1H, qd, J=13 Hz, 3 Hz)
0,83 (3H, d, J=6 Hz, C7-CH_3)

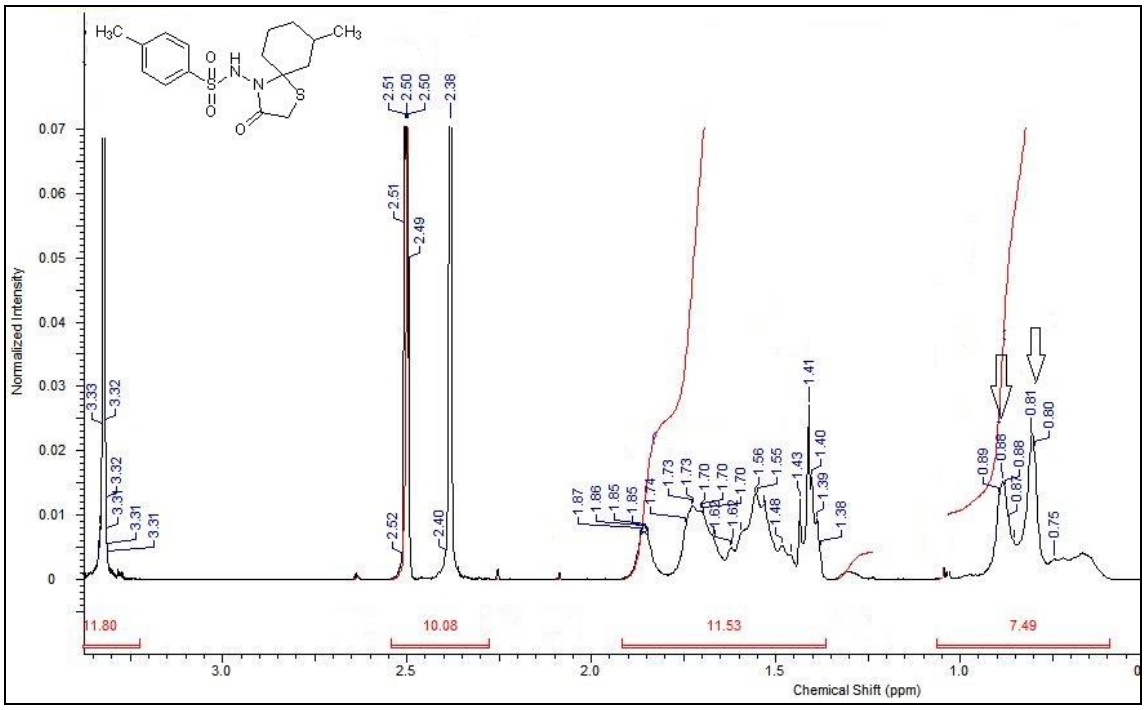
(139)



0,74-0,78 (1H, m)
0,85 (3H, d, J=5,86 Hz, 7-CH_3)

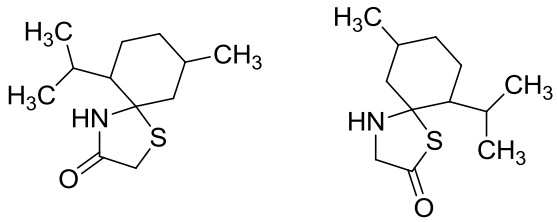
(189)

3c bileşiğinin sikloheksan protonlarından bir tanesi literatür verileriyle uyumlu olarak CH_3 rezonansından daha düşük değerde, δ 0,66-0,74 ppm aralığında multiplet (1H) olarak gözlenmiştir. Bileşiğin spektrumunda 7-CH_3 sübstitüentinin protonlarına ait δ 0,80 ve 0,88 ppm'de, toplam 3H integral değerinde iki ayrı yaygın singlet izlenmiştir (Şekil **5.4**).



Şekil 5.4: Bileşik **3c**'nin ^{1}H-NMR spektrumu (0-3 ppm)

Bu durumun, CH_3 sübstitüentinin 4-tiyazolidinon halkasına göre iki farklı konumda yerleştiği, iki ayrı izomer yapısından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Siklohekzan artığına ait diğer protonlar δ 1,30-1,85 ppm'de girift bir sistem halinde rezonansa geldiğinden ve ayrım mümkün olmadığından, bileşiğin spektrumunda olası izomeriye ait başka bir kanıta rastlanamamıştır. Literatür kayıtları incelendiğinde, *L*-mentonun merkaptoasetik asit ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilen benzer spirotiyazolidinon bileşiklerinin diastereomerler karışımı olarak elde edildiği görülmektedir[190].



Major izomer
5*S*, 6*S*, 9*R*

Minor izomer
5*R*, 6*S*, 9*R*

3d numaralı bileşikte 8-CH_2CH_3 sübstitüentinin 8-$CH_2C\underline{H}_3$ protonları δ 0,85 ppm'de (3H) triplet olarak ve 8-$C\underline{H}_2CH_3$ protonları ise δ 1,16-1,22 (3H) ppm multipletinin içerisinde rezonansa gelmektedir. Literatür verilerinden yola çıkarak en düşük ppm değerine sahip (δ 1,03 ppm, 2H) bozuk/yaygın singlet $H7,9_{aks.}$ protonlarına, en yüksek rezonsans değerleri ise $H6,10_{ekv.}$ protonlarına ait olarak değerlendirilmiştir.

3e numaralı bileşikte 8-$CH_2CH_2CH_3$ sübstitüentinin 8-$CH_2CH_2C\underline{H}_3$ protonları δ 0,85 ppm'de (3H) triplet olarak (J=7,3 Hz) izlenmiştir. 8-$CH_2C\underline{H}_2CH_3$ ve 8-$C\underline{H}_2CH_2CH_3$ protonları ise sırasıyla δ 1,24-1,30 ppm'de (3H) ve δ 1,10-1,16 ppm'lerdeki (3H) multipletler içerisinde değerlendirilmiştir. Sikloheksan halkasına ait diğer protonlar literatür verileri göz önüne alınarak, **3b** ve **3d** bileşiklerinde olduğu gibi değerlendirilmiştir.

3f bileşiğinde 8-$C(CH_3)_3$ sübstitüentinin protonları δ 0,84 (9H) ppm'de literatüre uyumlu bir şekilde singlet olarak gözlenmiştir. 4-konumunda *tert*-butil sübstitüentini içeren literatür örnekleri incelendiğinde, diğer alkil sübstitüe türevlerden farklı olarak $H8_{aks.}$ protonunun metil protonlarıyla yaklaşık aynı değerde rezonansa geldiği görülmektedir. **3f** bileşiğinin spektrumunda δ 0,91 ppm'de tt (J= 12,2;2,5 Hz) olarak gözlenen pikin $H8_{aks.}$ protonundan ileri geldiği düşünülmüştür. Komşu karbonlarda bulunan iki aksiyel ($^3J_{aa}$=12,2 Hz) ve iki ekvatoryal ($^3J_{ae}$= 2,5 Hz) protondan kaynaklanan tt bölünme sistemi de bu görüşü güçlendirmektedir.

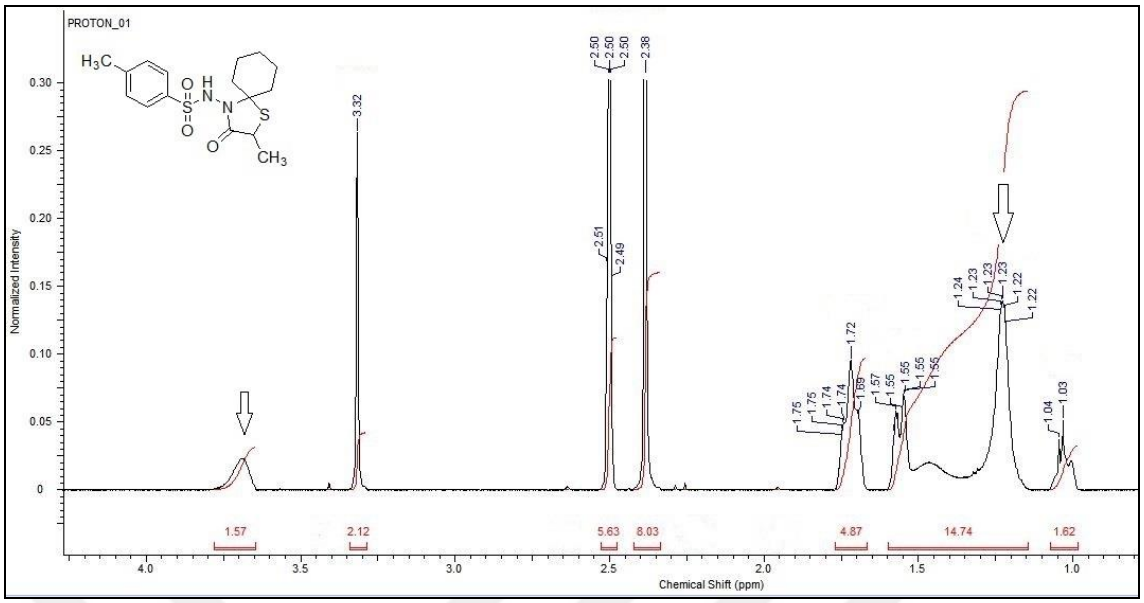
3g bileşiğinde C_6H_5 sübstitüenti ile aynı karbon atomuna bağlı $H8_{aks.}$ protonunun kimyasal kayması beklendiği gibi diğer siklohekzan protonlarından daha aşağı alanda, DMSO-d6 bandı ile birlikte δ 2,46-2,52 ppm multipletinin içinde gözlenmiştir. H8 protonuna ait rezonans değeri **3g** bileşiğine uygulanan HSQC deneyi ile de teyit edilmiştir. Fenil sübstitüentine ait aromatik protonlar literatür verileri, bölünme sistemleri ve integral değerleri gözönüne alınarak değerlendirilmiştir. 8-C_6H_5 artığına ait özdeş H2, H6 protonları, özdeş H3, H5 protonları ile o-, H4 protonu ile m-

etkileşerek δ 7,23 ppm'de dd (J=7,3; 1,5 Hz, 2H) bölünme sistemi göstermiştir. Özdeş H3, H5 protonları ise özdeş H2, H6 ve H4 protonlarıyla benzer o- etkileşme sabiti değerlerine sahip olduğundan bozuk triplet δ 7,29 ppm'de (J=7,3 Hz, 2H) şeklinde gözlenmiştir. Aromatik sübstitüentin H4 protonu ise H3, H5 ve H2, H6 protonlarıyla sırasıyla o- ve m- konumlarından etkileşerek δ 7,19 ppm'de tt (J=7,3; 1,5 Hz, 1H) bölünme sistemi sergilemiştir.

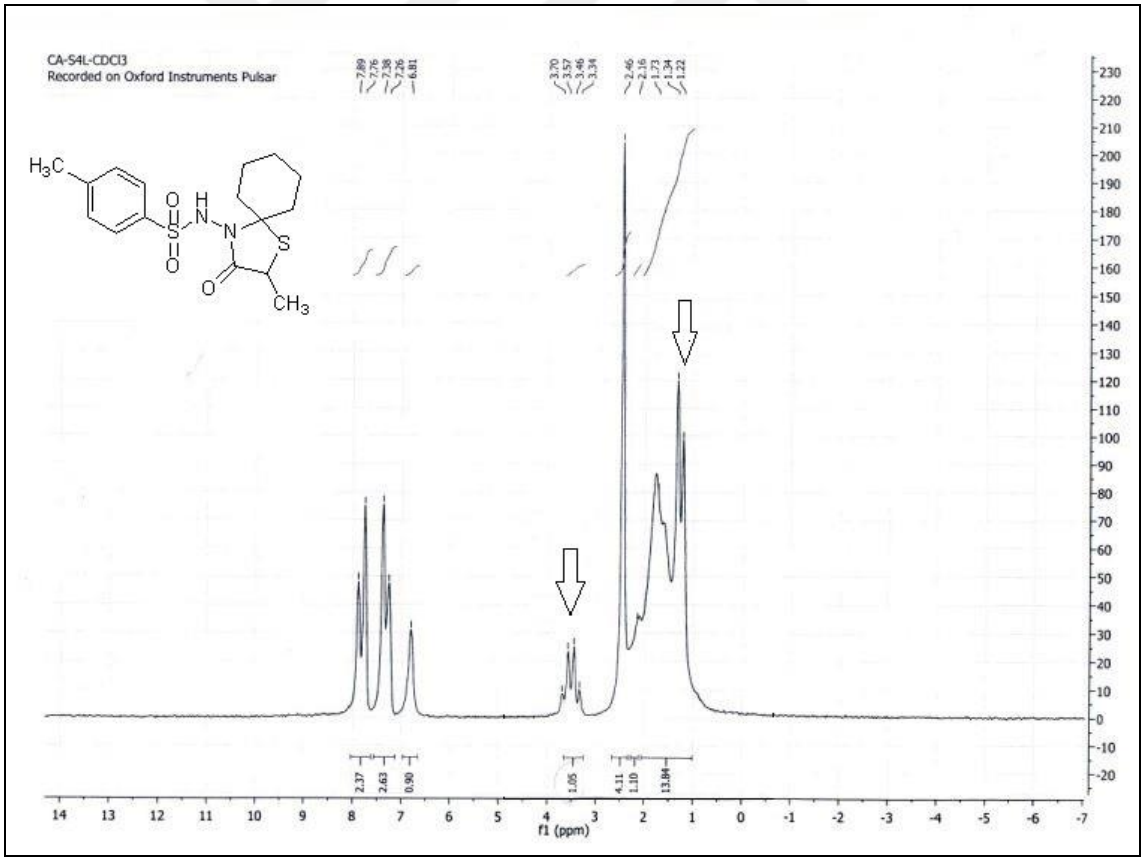
4 numaralı bileşikte spiro[4.5]dekan halkasının siklohekzil artığına ait protonlar δ 1,03-1,20 ppm'de (1H), δ 1,46-1,57 ppm'de (4H) multiplet ve δ 1,72-1,94 ppm'de (5H) multiplet olarak gözlenmiştir. **3a** bileşiğinde olduğu gibi δ 1,03-1,20 ppm'de gözlenen 1H'lık multiplet $H8_{aks.}$ protonu olarak değerlendirilmiştir. H6, $10_{ekv.}$ protonları en aşağı alanda gözlenen protonlardır ve δ 1,72-1,94 ppm'deki (5H) multiplet içinde yer almaktadır. Kalan protonlar için net bir ayrıma gidilememiştir.

Spirotiyazolidinon halka sisteminin sentezini kanıtlayan en önemli bulgulardan biri, bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumlarında bu yapı için spesifik olan H2 (SCH_2/SCH) hidrojenlerine ait piklerin gözlemlenmesidir. **3a-f** bileşikleri için δ 3,40-3,42 ppm aralığında singlet olarak görülen ve 2H integral değerine sahip olan pikler tiyazolidinon halkasının H2 protonlarına aittir. **3g** bileşiğinde, diğer türevlerden farklı olarak, H2 protonlarına ait pik toplam 2H integral değerinde 2 singlet olarak görülmüştür. Bu durumun spirodekan yapısının iki farklı konformasyonunda, 2 konumundaki protonların iki farklı manyetik alana maruz kalmasından dolayı olabileceği düşünülmektedir.

2a türevi hidrazon bileşiğinin 2-merkaptopropiyonik aist ile reaksiyonundan kazanılan **4** numaralı bileşik için ise δ 1,23 (3H) ppm'de ve δ 3,45 (1H) ppm'de yaygın/bozuk singlet olarak gözlenen pikler spirotiyazolidinon halkasının 2-CH_3 ve H2 protonlarına karşılık gelmektedir (Şekil **5.5**). Normal koşullarda **4** numaralı bileşiğin 2-CH_3 protonlarının dublet ve H2 protonlarının ise kuartet bölünme sistemi vermesi beklenmektedir. Fakat çözücü içinde herhangi bir paramanyetik safsızlık bulunması, konsantrasyonu yüksek çözelti hazırlanması gibi faktörler durulma zamanlarını kısaltıp, piklerin genişlemesine ve yarılmaların gözlenememesine neden olabilmektedir[191]. Nitekim aynı bileşiğin $CDCl_3$ içerisinde 60 MHz'lik cihazda alınan ^{1}H-NMR spektrumunda, 2-CH_3 protonları δ 1,27 ppm'de 7,2 Hz'lik bir dublet olarak; H2 protonları ise δ 3,51 ppm'de 7,2 Hz etkileşme sabitine sahip bir kuartet olarak rezonansa gelmiştir (Şekil **5.6**).

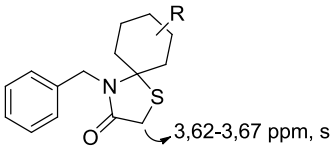


Şekil 5.5: Bileşik **4**'ün ^{1}H-NMR spekturumu (500 MHz, DMSO-d6, 0-4 ppm)

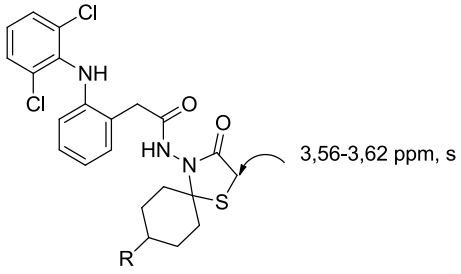


Şekil 5.6: Bileşik **4**'ün ^{1}H-NMR spekturmu (60 MHz, $CDCl_3$)

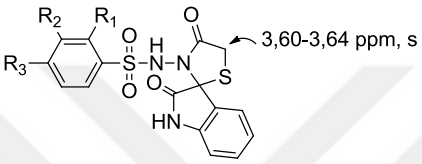
Literatürde 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan'ın 2-konumundaki H2 protonları (SCH_2 veya SCH) ve 2-CH_3 grubu için benzer kimyasal kayma değerleri ve bölünme sistemleri verilmektedir[11, 124, 128, 134, 168, 173, 192].



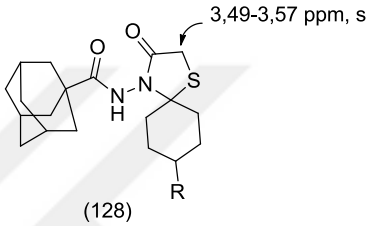
(168)



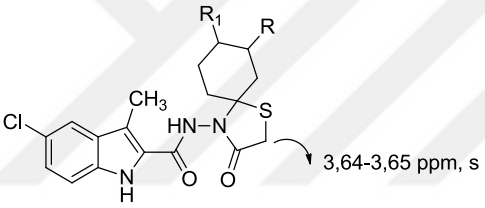
(192)



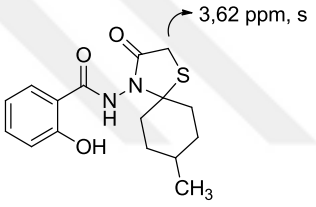
(11)



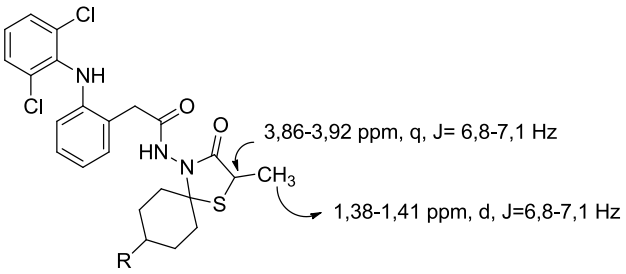
(128)



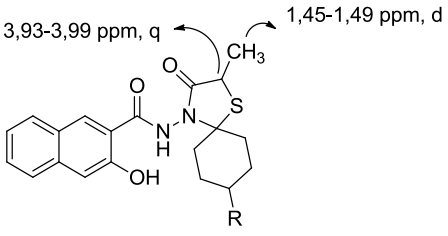
(173)



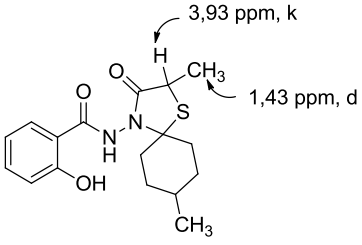
(124)



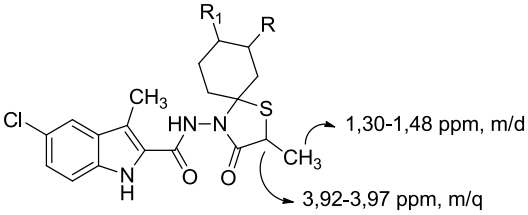
(192)



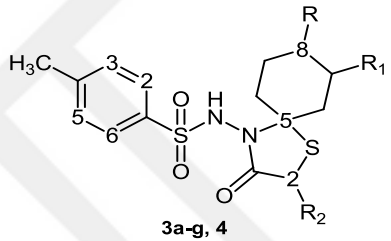
(134)



(124)



(173)



3a-g, 4

Tablo 5.6: Bileşik **3a-g** ve **4**'ün ^{1}H-NMR bulguları

	R	**R_1**	**R_2**	***p*-Toluensülfonil hidrazid**				**1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan**		
				CH_3	**H_3, H_5**	**H_2, H_6**	**NH-**		**H_2**	**2-CH_3**
3a	H	H	H	2,38 (3H, s)	7,36 (2H, d, J=7,8 Hz)	7,69 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,12 (1H, s)	1,03 (1H, qt, J=13,4; 3,4 Hz, H8$_{aks.}$) 1,25 -1,27 (1H, m, H6-10) 1,50 -1,57 (3H, m, H6-10) 1,71 (3H, d*, J=10,7 Hz, H6-10) 1,72 - 1,88 (2H, m, H6,10$_{ekv.}$)	3,41 (2H, s)	-
3b	CH_3	H	H	2,38 (3H, s)	7,36 (2H, d, J=7,9 Hz)	7,68 (2H, d, J=8,3Hz)	10,12 (1H, s)	0,86 (3H, d, J= 5,9 Hz, 8-CH_3) 1,24 (2H, s*, H8, H7/9$_{aks.}$) 1,38 -1,56 (2H, m, H6-10) 1,67 (2H, d*, J=10,7 Hz, H6-10) 1,76 - 1,98 (3H, m, H6,10$_{ekv.}$ ve H6-10)	3,41 (2H, s)	-
3c	H	CH_3	H	2,38 (3H, s)	7,36 (2H, d, J=7,8 Hz)	7,68 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,11 (1H, s)	0,66 - 0,74 (1H, m, H6-10) 0,80; 0,88 (3H, 2s*, 7- CH_3) 1,30 - 1,72 (7H, m, H6-10) 1,85 (1H, s*, H6/10$_{ekv.}$)	3,42 (2H, s)	-
3d	C_2H_5	H	H	2,38 (3H, s)	7,36 (2H, d, J=7,8 Hz)	7,68 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,12 (1H, s)	0,85 (3H, t, J=7,3 Hz, 8-$CH_2C\underline{H}_3$) 1,03 (2H, s*, H7,9$_{aks.}$) 1,16 -1,22 (3H, m, 8-$C\underline{H}_2CH_3$ ve H6-10) 1,44 – 1,66 (1H, m, H6-10) 1,75 (2H, d*, J=11,2 Hz, H6-10) 1,86-1,89 (3H, m, H6-10$_{ekv.}$ ve H6-10)	3,40 (2H, s)	-

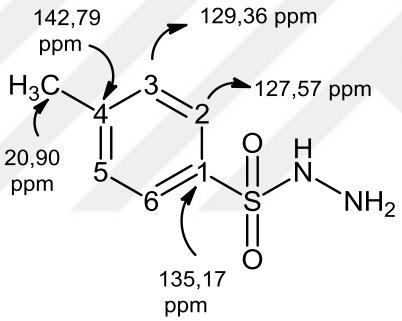
3e	C_3H_7	H	H	2,38 (3H, s)	7,36 (2H, d, J=7,8 Hz)	7,68 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,12 (1H, s)	0,85 (3H, t, J=7,3 Hz, 8-$CH_2CH_2C\underline{H}_3$) 0,97 (1H, s*, H7/$9_{aks.}$) 1,10-1,16 (3H, m, 8-$C\underline{H}_2CH_2CH_3$ ve H7/$9_{aks.}$) 1,24 - 1,30 (3H, m, 8-$CH_2C\underline{H}_2CH_3$ ve H6-10) 1,46 - 1,58 (1H, m, H6-10) 1,72 (2H, d*, J=12,7 Hz, H6-10) 1,76-2,01 (3H, m, H6,$10_{ekv.}$ ve H6-10)	3,40 (2H, s)	-
3f	C_4H_9	H	H	2,38 (3H, s)	7,36 (2H, d, J=7,8 Hz)	7,68 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,12 (1H, s)	0,84 (9H, s, 8-$C(C\underline{H}_3)_3$) 0,91 (1H, tt, J=12,2; 2,5, H$8_{aks.}$) 1,00 - 1,41 (2H, m, H7,$9_{aks.}$) 1,45 - 1,62 (1H, m, H6-10) 1,74 (2H, d*, J=11,7 Hz, H6-10) 1,93 (3H, m, H6,$10_{ekv.}$ ve H6-10)	3,40 (2H, s)	-
3g	C_6H_5	H	H	2,39 (3H, s)	7,37 (2H, d, J=7,8 Hz)	7,72 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,21 (1H, s)	1,48 - 1,60 (1H, m, H7/$9_{aks.}$) 1,60 - 1,66 (1H, d*, J=11,7 Hz, H7/$9_{aks.}$) 1,77 - 2,08 (5H, m, H6-10) 2,20 (1H, t, J=12,2 Hz, H6/$10_{ekv.}$) 2,46-2,52 (3H, m, H$8_{aks.}$, DMSO-d_6 ile) 7,19 (1H, tt, J=7,3; 1,5 Hz, 8-C_6H_5 (H4)) 7,23 (2H, dd, J=7,3; 1,5 Hz, 8-C_6H_5 (H2,6)) 7,29 (2H, t*, J=7,3 Hz, 8-C_6H_5 (H3,5))	3,45, 3,46 (2H, 2s)	-
4	H	H	CH_3	2,38 (3H, s)	7,36 (2H, d, J=7,8 Hz)	7,68 (2H, d, J=8,3 Hz)	10,13 (1H, s)	1,03 - 1,20 (1H, m, H$8_{aks.}$) 1,46 - 1,57 (4H, m, H6-10) 1,72 - 1,94 (5H, m, H6,$10_{ekv.}$ ve H6-10)	3,45 (1H, s*)	1,23 (3H, s*)

*Değerler ppm cinsinden verilmiştir, s:singlet, d:dublet, dd: dubletin dubleti t:triplet, tt: tripletin tripleti, qt: kuartetin tripleti, q:kuartet, m: multiplet, aks.:aksiyel, ekv.: ekvatoryel, /: veya, *:yaygın, bozuk

5.2.4. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid türevlerinin ^{13}C-NMR (APT) ve 2D-NMR (HSQC, HMBC) bulguları

Bileşiklerin yapılarını ayrıntılı olarak analiz etmek ve ^{1}H-NMR bulgularını desteklemek amacıyla sentezlenen tüm yeni spirotiyazolidinon bileşiklerinin (**3a-g** ve **4)** APT (Attached Proton Test) yöntemiyle ^{13}C-NMR spektrumları elde edilmiştir. Ayrıca **3b** ve **3g** bileşiklerine, tek bağ üzerinden karbon-hidrojen ilişkilerini gösteren HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) deneyi, **3d** bileşiğine ise uzak mesafe karbon-hidrojen etkileşimlerini gösteren HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) deneyi uygulanmıştır.

p-Toluensulfonil hidrazidin DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{13}C-NMR spektrumunda gözlenen protonların kimyasal kayma değerleri (δ, ppm) literatürde şu şekilde verilmektedir[180].



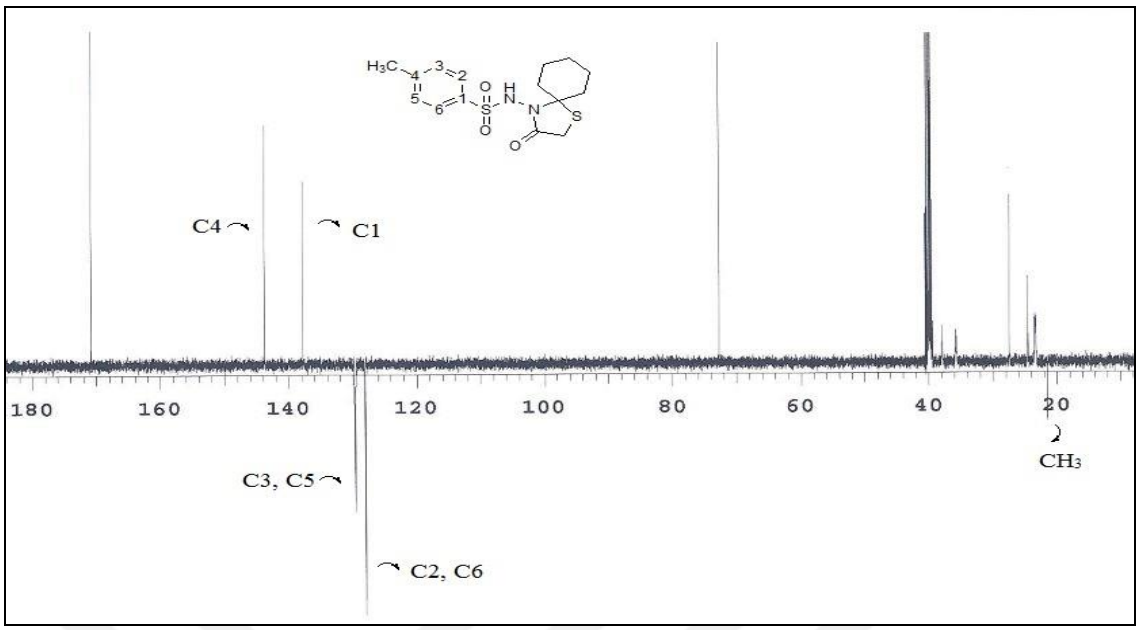
Benzen halkası kimyasal çevrelerinin aynı olmasından dolayı eşdeğer protonlara sahip olduğu gibi, eşdeğer karbon atomlarına da sahiptir. Benzen halkasının bütün karbon atomları 128,5 ppm'de rezonans olmaktadır. *p*-Toluensulfonil hidrazidin karbon atomlarının teorik kimyasal kayma değerleri -CH_3 ve -SO_2NRR' sübstitüentlerinin benzen üzerindeki kaydırma değerleri ile hesaplanmıştır. Teorik ve pratik değerler arasındaki ufak sapmaların, sülfonamid grubunda azota bağlı sübstitüentin farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür[193].

Tablo 5.7: Sübstitüentlerin benzen halkasının karbon atomlarını kaydırma değerleri [193]

Sübstitüent	ipso	orto	meta	para
-CH_3	9	-	-	-2
-SO_2NRR'	16	-	-	4

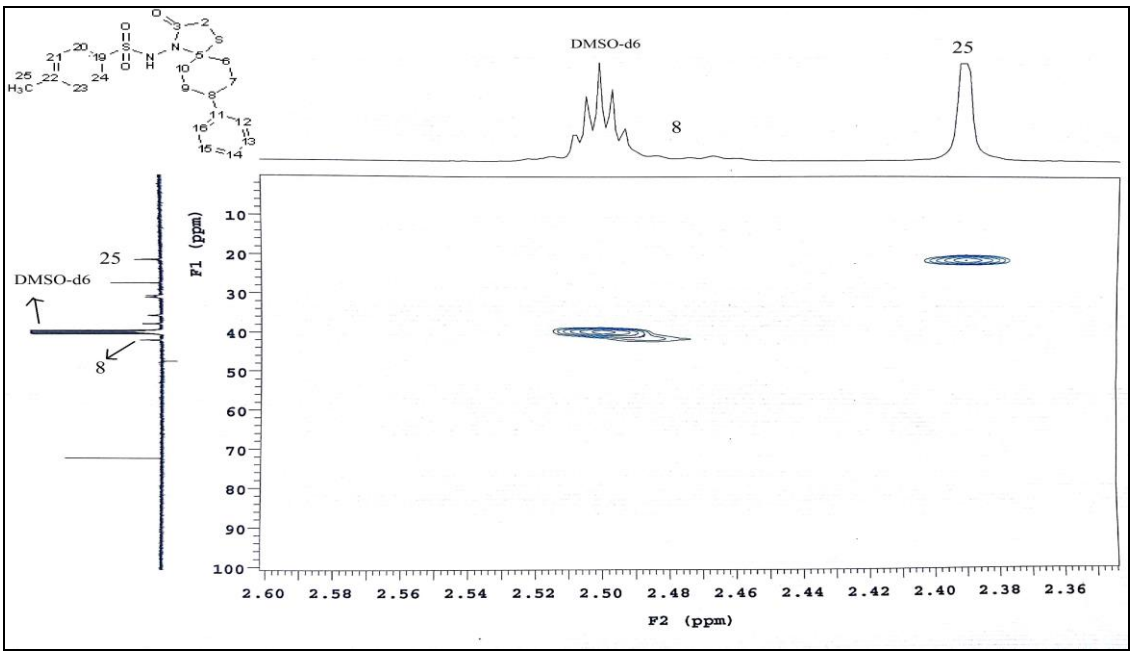
Teorik değerler	Deneysel değerler[180]
δC_1= 128,5+16-2= 142,5 ppm	δC_1= 135,17 ppm
δC_2= 128,5 ppm	δC_2= 127,57 ppm
δC_3= 128,5 ppm	δC_3= 129,36 ppm
δC_4= 128,5+9+4= 141,5 ppm	δC_4= 142,79 ppm

APT çoklu puls yönteminde, katerner ve metilen karbon atomlarına ait rezonanslar pozitif sinyaller, tersiyer ve metil karbon atomlarına ait rezonanslar ise negatif sinyaller halinde gözlemlenmektedir. Yeni spirosiklik bileşiklerin APT spektrumlarında izlenen, ortak *p*-tosil hidrazid parçasına ait rezonanslar temel olarak bu bilgiye ve *p*-toluensulfonil hidrazid için verilen literatür verisine dayanarak değerlendirilmiştir. Buna göre, **3a-g** ve **4** bileşiklerinin APT spektrumlarında δ 21,52-21,55 ppm'de gözlenen negatif sinyaller *p*-tosil hidrazid yapısında yer alan CH_3 karbonu olarak değerlendirilmiştir. Fenil halkasının katerner C1 ve C4 karbonlarına ait sinyaller sırasıyla δ 137,38-137,77 ppm ve δ 143,70-143,76 ppm'de pozitif sinyaller olarak; tek hidrojen taşıyan C2,6 ve C3,5 karbonları ise sırasıyla δ 128,06-128,14 ppm ve δ 129,65-129,76 ppm'de negatif sinyaller halinde gözlemlenmiştir. Örnek olarak seçilen bileşik **3a**'nın APT spektrumunda gözlenen *p*-tosil hidrazid parçasına ait karbon rezonansları Şekil **5.7** üzerinde gösterilmiştir:



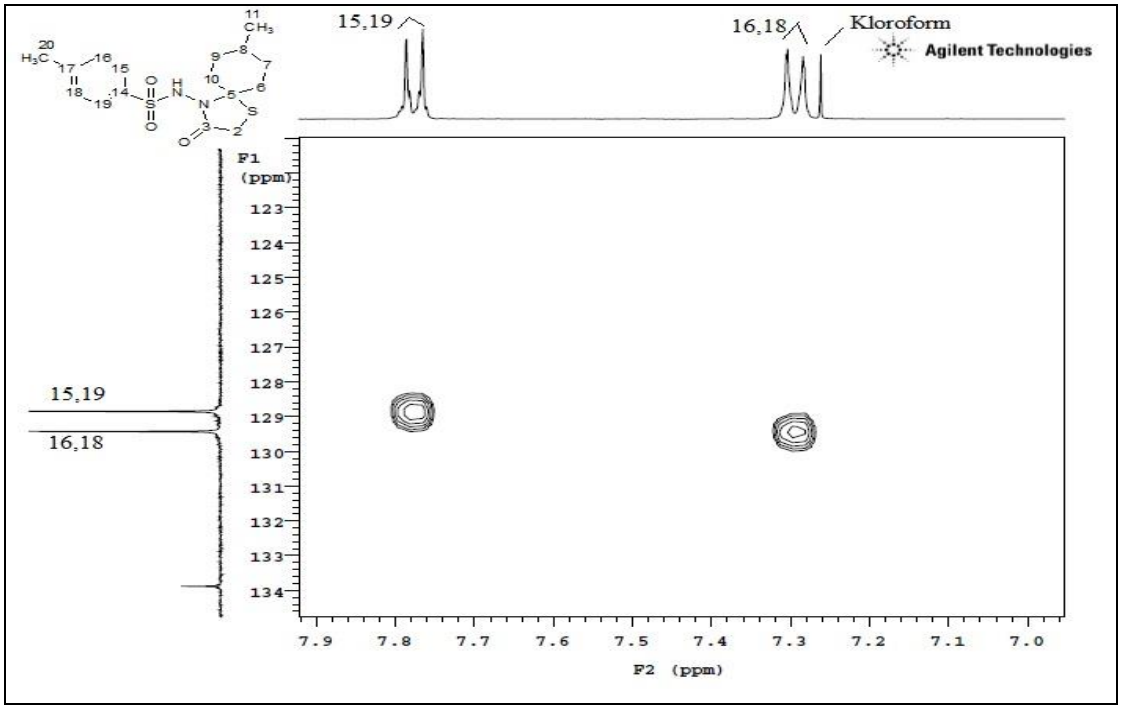
Şekil 5.7: Bileşik **3a**'nın APT spektrumunda gözlenen *p*-tosil hidrazid parçasına ait karbon rezonansları (10-180 ppm)

Bileşik **3b** ve **3g**'nin HSQC spektrumlarında sırasıyla δ 2,38 ve 2,39 ppm'de gözlenen ve 4-CH_3 protonlarına ait olduğu düşünülen sinyallerin, sırasıyla δ 21,53 ve 21,55'de gözlenen ve 4-CH_3 karbonlarına ait olduğu düşünülen sinyallerle etkileşim göstermesi, *p*-tosil hidrazid yapısında yer alan 4-CH_3 grubunun proton ve karbon rezonans değerlerini doğrulamıştır (bk. Şekil **5.8**).



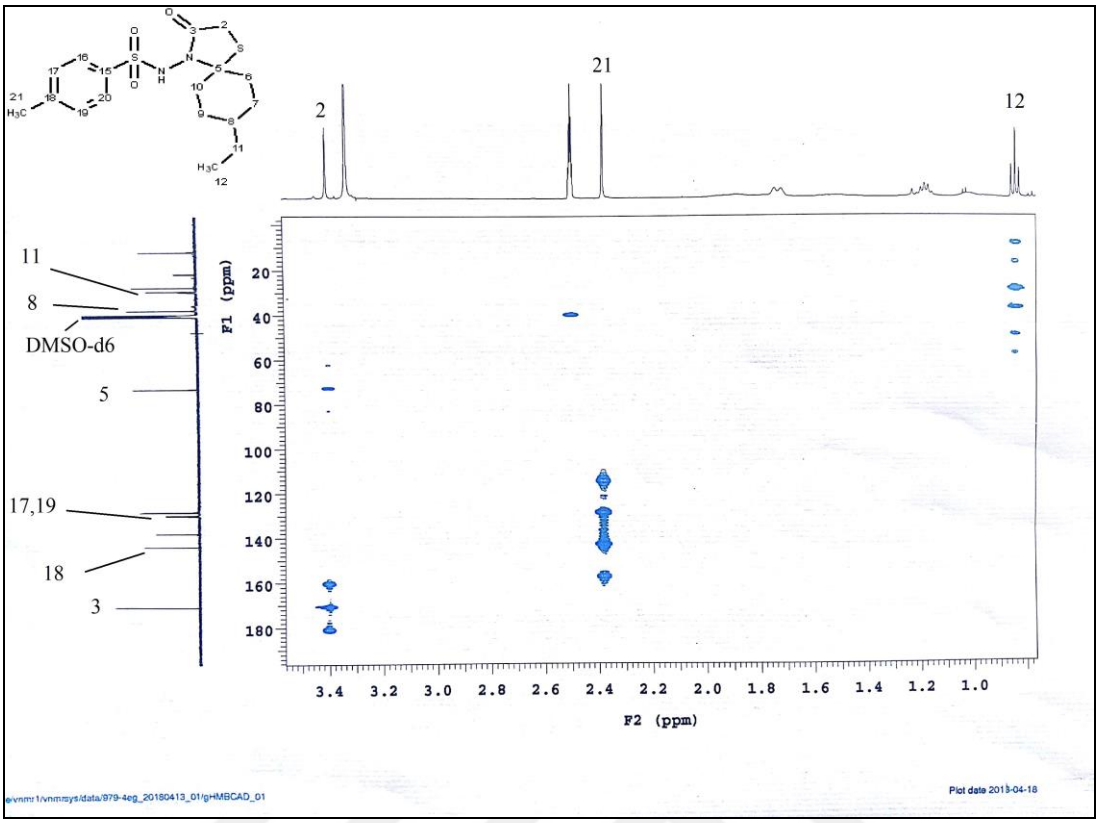
Şekil 5.8: Bileşik **3g**'nin HSQC spektrumu (10-100) ppm

p-Toluensulfonil hidrazid bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumuna ait değerlere bakıldığında, fenil halkasındaki C2,6 karbon rezonansının C3,5 karbon rezonansından daha yüksek alanda gözlendiği görülmektedir. Bileşik **3b** ve **3g**'nın HSQC spektrumlarında gözlenen C2,6/H2,6 ve C3,5/H3,5 etkileşimleri, literatür verileriyle uyumlu olarak, daha yüksek alanda gözlenen sinyallerin C2,6 karbonlarına ait olduğunu göstermiştir (bk. Şekil **5.9**). Buna göre, **3a-g** ve **4** bileşiklerinde δ 128,06-128,14 ppm'de gözlenen sinyaller C2,6 karbonlarına, δ 129,65-129,76 ppm'de gözlenen sinyaller ise C3,5 protonlarına ait olarak değerlendirilmiştir.



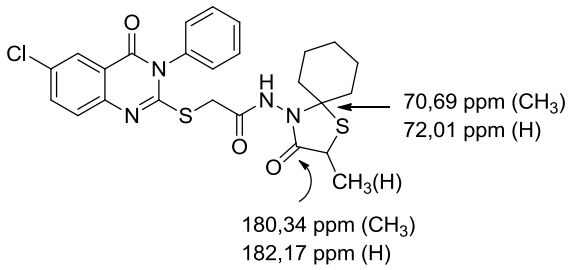
Şekil 5.9: Bileşik **3b**'nin HSQC spektrumu (120-135 ppm)

Fenil halkasındaki katerner karbonlar C1 ve C4 'e ait rezonans değerlerinin ayrımı, yine *p*-toluensulfonil hidrazid bileşiğine ait ^{13}C-NMR verileri ve **3d** bileşiğine uygulanan HMBC deneyi ışığında yapılmıştır. Bileşiğin HMBC spektrumunda, δ 2,38 ppm'deki 4-CH_3 protonlarına ait sinyal, karbon ekseninde üç bağ üzerinden C3,5 (δ 129,65 ppm) ile ve iki bağ üzerinden C4 (δ 143,70 ppm) ile etkileşim göstermiştir (bk. Şekil **5.10**). Buna göre, **3a-g** ve **4** bileşiklerinde δ 143,70-143,76 ppm'de gözlenen rezonanslar C4 karbonlarına, δ 137,38-137,77 ppm'de gözlenen rezonanslar ise C1 karbonlarına ait olarak değerlendirilmiştir. **3d** bileşiğinin HMBC spektrumunda ayrıca, fenil halkasının H3,5 protonlarına ait δ 7,68 ppm'de gözlenen dublet, karbon ekseninde δ 21,53 ppm'deki 4-CH_3 ile de üç bağ üzerinden etkileşim göstermiştir.

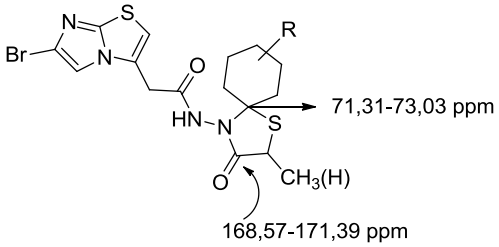


Şekil 5.10: Bileşik **3d**'nin HMBC spektrumu (20-180 ppm)

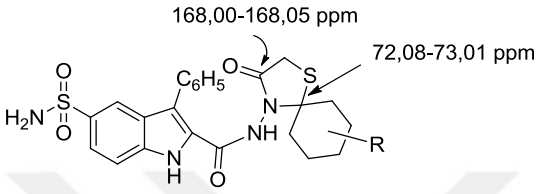
Yapısında 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on halka sistemini taşıyan, yeni **3a-g** ve **4** bileşiklerinin spektrumlarında gözlenen katerner C5 ve C=O karbonlarına ait rezonanslar, spiro halka sisteminin yapı tayini için belirleyici olmuştur. Bileşiklerin APT spektrumlarında pozitif sinyaller halinde görülen δ 71,55-72,93 ppm ve δ 170,75-173,41 ppm'deki rezonanslar sırasıyla C5 ve C=O karbonlarına ait olarak değerlendirilmiştir. Benzer yapıdaki bileşiklerde spiro C5 ve C=O karbon atomlarının rezonanslarını, Karalı ve ark. δ 70,69-72,01 ppm ve δ 180,34-182,17 ppm'de[109], Gürsoy δ 71,31-73,03 ppm ve δ 168,57-171,39 ppm'de[131], Özbek-Babuç δ 72,08-73,01 ppm ve δ 168,00-168,05 ppm'de[189], Tansuyu ise δ 70,91-72,83 ve δ 171,98-173,34 ppm'de [126] izlediklerini bildirmektedirler:



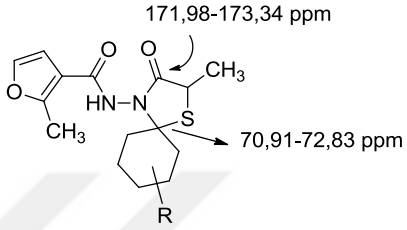
(109)



(131)



(189)

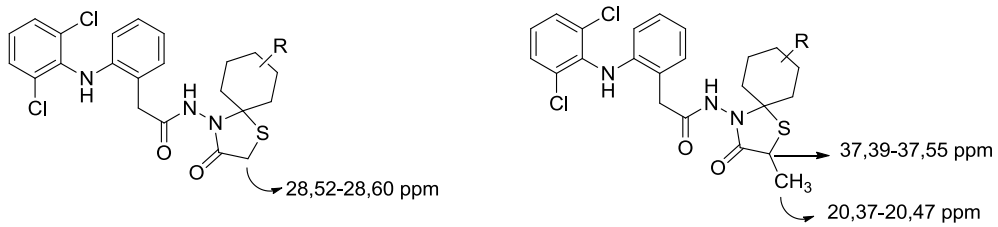


(126)

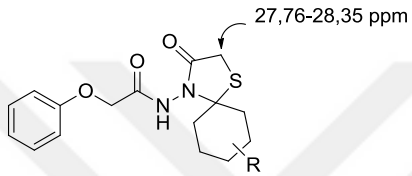
3d bileşiğinin HMBC spektrumunda δ 3,40 ppm'deki spiro H2 (SCH_2) protonlarına ait sinyalin, karbon eksenindeki δ 72,93 ppm (C5) ve δ 170,77 ppm'deki (C=O) sinyallerle uzak mesafe etkileşim göstermesi, bu karbonlar için yapılan değerlendirmeyi doğrulamıştır (bk. Şekil **5.10**).

3a-g ve **4** bileşiklerinde spirotiyazolidinon sisteminin 2- konumundaki CH_2/CH karbonlarının rezonansları, sübstitüe sikloheksan CH_2/CH karbon rezonans değerlerine oldukça yakındır. **4** numaralı bileşiğin 2- konumundaki CH karbonuna ait kimyasal kayma değeri, bileşiğin APT spektrumunda kolayca ayırt edilebilmiştir. **4** numaralı türev sikloheksan artığında herhangi bir sübstitüent içermediğinden, sadece 2 konumundaki CH karbonuna ait rezonans δ 36,30 ppm'de negatif sinyal olarak gözlenmiştir. Aynı sistemin 2- konumundaki metin karbonu için literatürde benzer değerler verilmiştir. Kocabalkanlı ve ark. 2- numaralı metin karbonunu δ 37,39-37,55 ppm aralığında[192] Tanrıver ise δ 36,55-37,97 ppm aralığında[194] gözlediğini bildirmiştir. Spirotiyazolidinon halkasının 2- konumunda CH_2 grubu taşıyan **3a-g** bileşiklerinde bu gruba ait karbon rezonansları, **3b** bileşiğine uygulanan HSQC deneyi yardımıyla aydınlatılmıştır. Bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda δ 3,41 ppm'de gözlenen 2-CH_2 protonlarına ait 2H integral değerindeki singlet, karbon ekseninde δ 27,45 ppm'deki sinyalle etkileşme göstermiştir (Bk. Şekil **5.11**). Bu bilgiden yola çıkarak **3a-g** bileşiklerinin APT spektrumlarında δ 27,44-27,58 ppm'de gözlenen rezonansların 2-

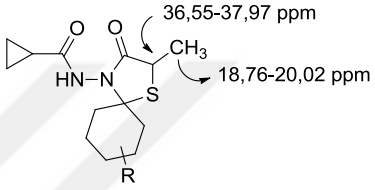
CH_2 karbonlarına ait olduğu yorumu yapılmıştır. Aşağıda formülleri verilen benzer yapıdaki bileşiklerin 2- konumundaki metilen karbonuna ait değerlerin, tez kapsamında sentezlenen bileşiklere ait değerlerle uyumlu olduğu görülmektedir[139, 192, 194].



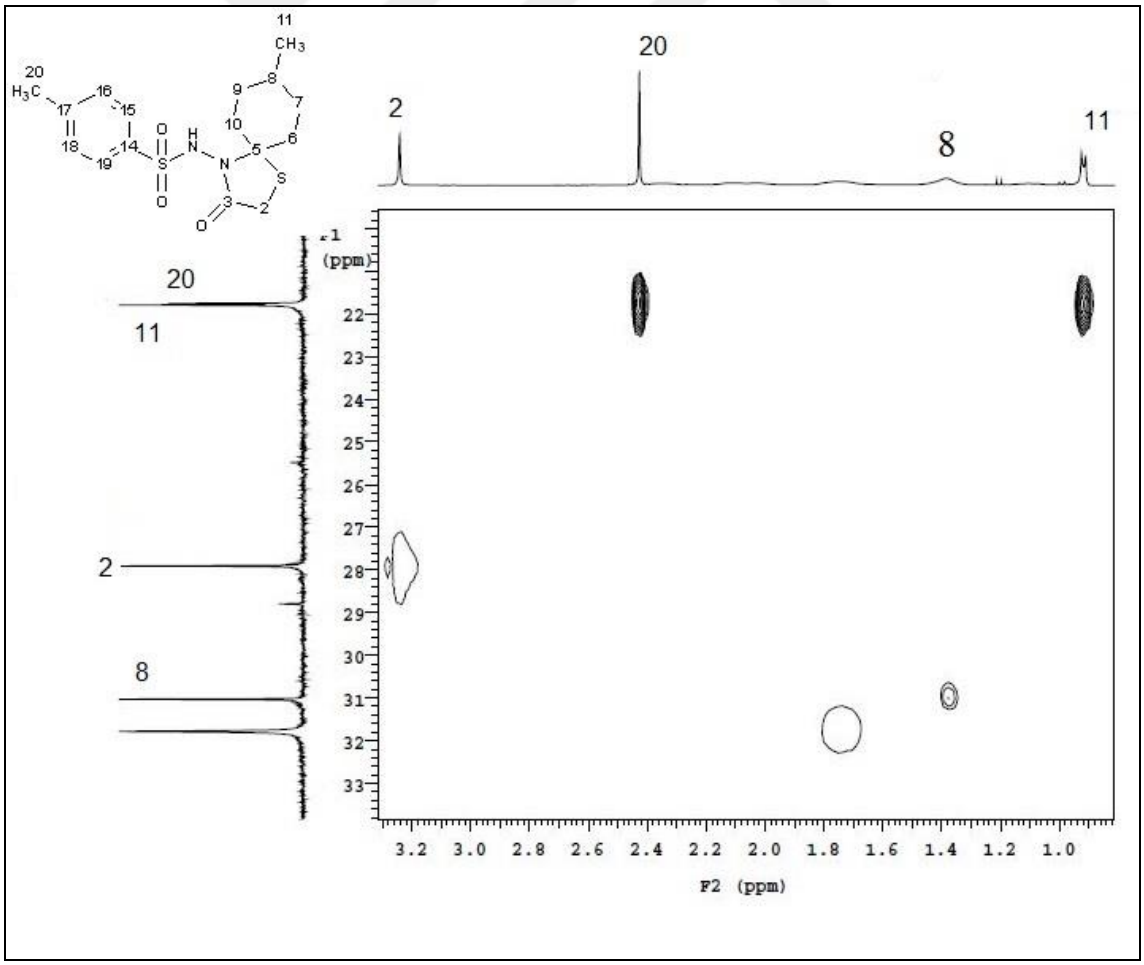
(192)



(139)

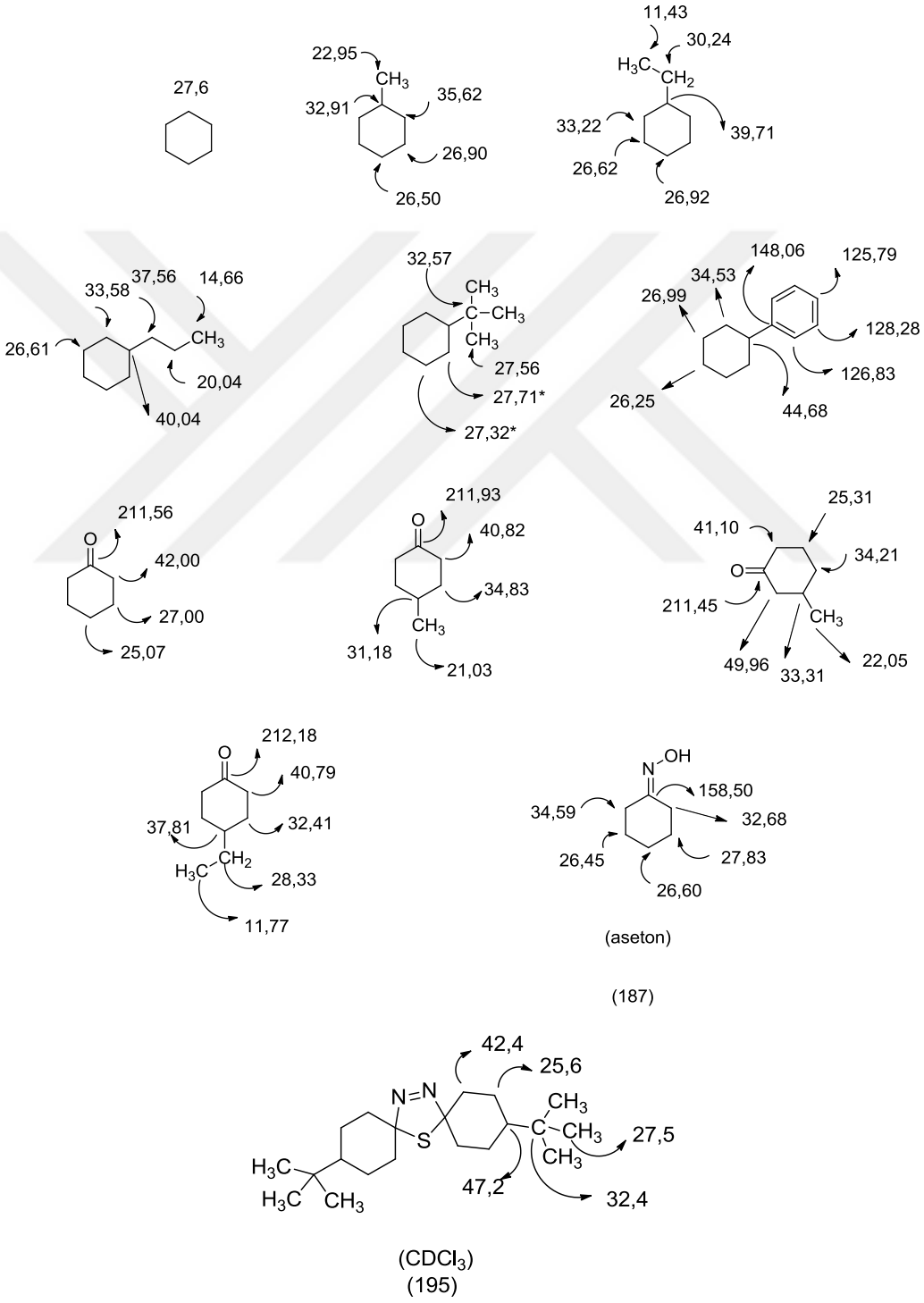


(194)



Şekil 5.11: Bileşik **3b**'nin HSQC spektrumu

3a-g, 4 numaralı bileşiklerin 7, 8-(non)sübstitüespiro[4.5]dekan halkasına ait siklohekzil artığının karbonlarının değerlendirilebilmesi için, literatürde bulunan yapıca benzer siklohekzan bileşiklerinin karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri incelenmiştir[180,187,195].



3b, **3d** ve **3g** bileşiklerinin 2D-NMR spektrumlarında, çekimden kaynaklı olduğu düşünülen nedenlerle, alkil proton-karbon etkileşimleri yok denecek kadar azdır. Bu durum siklohekzan yapısının proton ve karbon atomlarına ait rezonansların net olarak belirlenmesine engel olmuştur. Spektrumların değerlendirilmesinde genel olarak literatür örnekleri gözönüne alınmıştır. Tüm örneklerde, elektron çekici heteroatomlara komşu C6 ve C10 karbonlarının daha düşük alanda rezonansa geldiği görülmektedir. 7 veya 8-sübstitüe CH karbonlarına ait rezonanslar ve sübstitüentlerdeki metil grupları APT spektrumlarında gözlenen negatif sinyallerle ayırt edilebilmişlerdir.

Non-sübstitüe **3a** bileşiğinin aşağı alanda çıkması beklenen C6 ve C10 protonları δ 35,78 ppm ve δ 37,94 ppm'de gözlenmiştir (Hangi sinyalin hangi karbondan kaynaklandığı değerlendirilememiştir). δ 24,56 ppm'deki sinyalin C7/9 karbonlarından birine ait olabileceği düşünülmüş; δ 23,29 ve δ 23,47 ppm'deki birbirne çok yakın iki sinyal, C7/9 ve C8 (karşılıklı değişebilir) karbonlarına ait olarak değerlendirilmiştir. **3a** bileşiği gibi siklohekzan halkasında sübstitüent taşımayan **4** numaralı bileşikte de siklohekzan CH_2 rezonansları benzer bölgelerde gözlenmiş ve **3a** bileşiğinde olduğu gibi değerlendirilmiştir.

3b bileşiğinin APT spektrumunda 8-CH_3 sübstitüentinin karbonu ve bağlı bulunduğu metin karbonu, literatürde yer alan değerlerle de uyumlu olarak, sırasıyla δ 22,28 ve δ 31,10 ppm'de negatif sinyaller halinde gözlenmiştir. Kalan sinyallerden daha aşağı alanda olanlar (δ 35,37 ve δ 37,80 ppm) C6/10 karbonlarına, daha yukarı alanda olan sinyaller ise (δ 28,78 ve δ 31,85 ppm) C7/9 protonlarına ait olarak değerlendirilmiştir. Bileşiğin HSQC spektrumunda, δ 1,24 ppm'de (2H) gözlenen bozuk/yaygın singletin, C8 karbonuyla etkileşmesi H8 protonunun rezonans bölgesinin tayinini de olanaklı hale getirmiştir (bk. Şekil **5.11).**

3c bileşiğinin APT spektrumunda 7-CH_3 sübstitüentinin metil karbonu ve bağlı bulunduğu metin karbonu, sırasıyla δ 22,65 ve δ 29,86 ppm'de negatif sinyaller halinde gözlenmiştir. Kalan karbonlar literatür verileri göz önüne alınarak değerlendirilmiş; bazı değerler "karşılıklı değişebilir" olarak yorumlanmıştır.

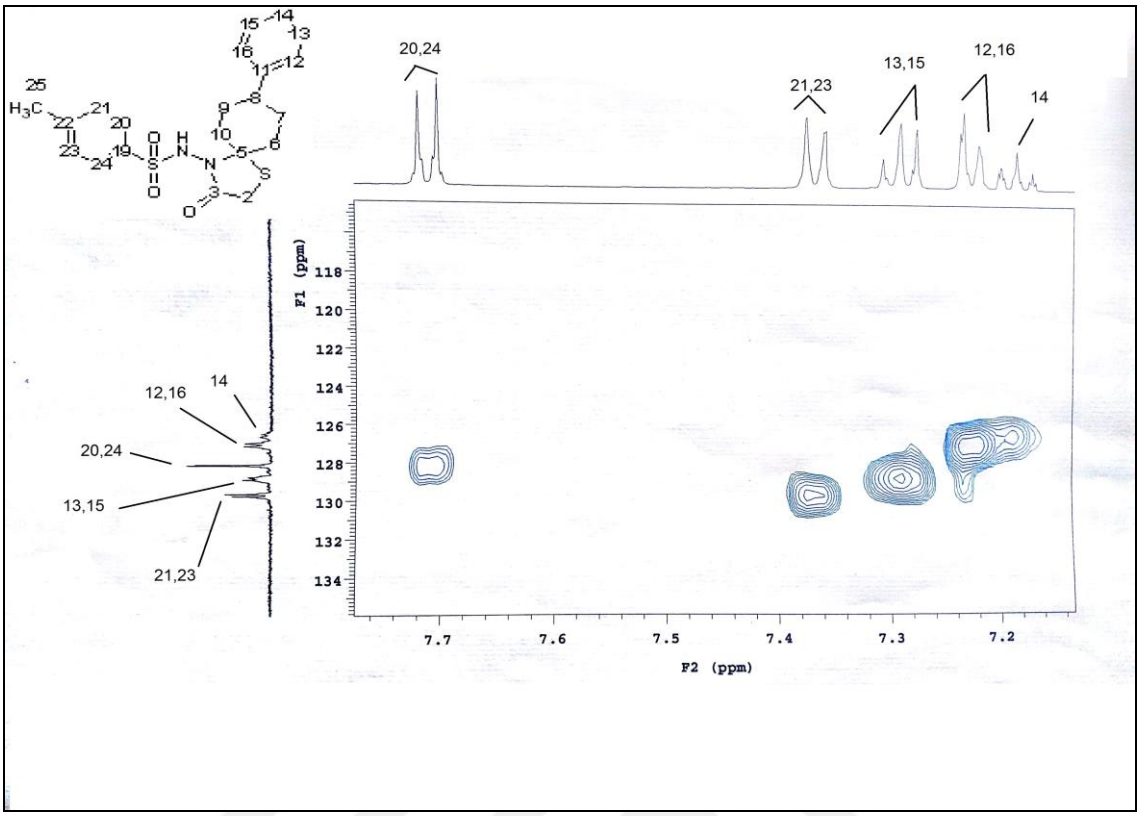
8- konumunda etil sübstitüenti taşıyan **3d** bileşiğinin 8-CH_2CH_3 sübstitüentinin metil karbonuna ait sinyal δ 11,80 ppm'de ve C8 karbonuna ait sinyal ise δ 37,67 ppm'de negatif olarak gözlenmiştir. Literatür verilerinden yola çıkarak δ 29,17 ppm ve δ 29,42 ppm'deki birbirine çok yakın sinyallerden birinin 8-CH_2CH_3 metilen karbonuna

ait olduğu düşünülmüştür. Bileşiğin HMBC spektrumunda 8-$CH_2C\underline{H}_3$ protonlarına ait δ 0,85 (3H) ppm'deki triplet, karbon ekseninde δ 37,67 ppm'deki C8 karbonu ile üç bağ üzerinden etkileşim göstermiştir. Aynı triplet ayrıca 8-CH_2CH_3 metilen karbonuna ait olduğu düşünülen δ 29,17 ppm ve δ 29,42 ppm'deki sinyallerden biri ile de etkileşim göstermiştir fakat sinyaller birbirine çok yakın olduğundan, hangi sinyalle etkileşim gösterdiği net olarak belirlenememiştir.

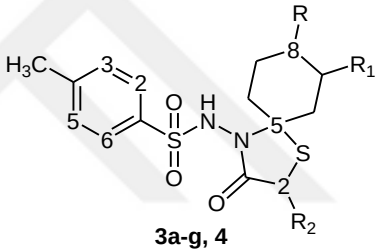
3e bileşiğinde 8-$CH_2CH_2CH_3$ sübstitüentinin metil karbonu ve bağlı bulunduğu metin karbonu, sırasıyla δ 14,59 ve δ 35,63 ppm'de negatif sinyaller halinde gözlenmiştir. δ 19,93 ppm'de gözlenen pozitif sinyal ise 8-$CH_2\underline{C}H_2CH_3$ metilen karbonuna ait olarak değerlendirilmiştir. **3e** bileşiğine ait APT spektrumunun alifatik metil, metilen ve metin karbonlarına ait bölgesinde beklenenden az sayıda sinyal gözlenmiştir. Bu durumun düşük vizkoziteli numune hazırlanması sonucu sinyallerin şiddetinin düşük olması ve gürültü içinde kaybolmasından dolayı gerçekleşmiş olabileceği düşünülmüştür[186].

3f bileşiğinde 8-$C(CH_3)_3$ sübstitüentinin metil karbonları ve C8 karbonuna ait rezonanslar, literatürle uyumlu değerlerde, sırasıyla δ 27,76 ppm ve 46,36 ppm'de negatif sinyaller halinde gözlenmiştir. Sikloheksan halkasında *tert*-butil sübstitüentini içeren bileşiklere ait literatür verileri ışığında, δ 24,18 ppm'deki rezonans C7,9 karbonlarına, δ 32,40 ppm'deki rezonans 8-$\underline{C}(CH_3)_3$ karbonuna, δ 35,82 ve δ 37,95 ppm'deki rezonanslar ise C6/10 karbonlarına ait olarak değerlendirilmiştir.

8- konumunda aromatik fenil grubu taşıyan bileşik **3g**'nin spektrumunda δ 42,04 ppm'deki negatif sinyal C8 karbonuna aittir. Yukarı alanda çıkan δ 30,76 ve δ 31,18 ppm'deki rezonanslar C7,9 karbonlarına, δ 35,80 ve δ 37,90 ppm'deki rezonanslar ise C6,10 karbonlarına ait olarak değerlendirilmiştir. Fenil sübstitüentine ait aromatik karbonlar, maddeye uygulanan HSQC deneyinde aromatik protonlar ve aromatik karbonların tek bağ üzerinden etkileşmesi ile belirlenmiştir ve bulunan değerlerin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görülmüştür (bk. Şekil **5.12**).



Şekil 5.12: Bileşik **3g**'nin HSQC spektrumu (115-135 ppm)



3a-g, 4

Tablo 5.8: Bileşik **3a-g** ve **4**'ün ^{13}C-NMR (APT) bulguları

	R	**R_1**	**R_2**	***p*-Toluensülfonil hidrazid**					**1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan**				
				4-CH_3	**C_2,C_6**	**C_3,C_5**	**C_1**	**C_4**		**C2**	**2-CH_3**	**C5**	**C=O**
3a	H	H	H	21,53	128,07	129,65	137,77	143,72	23,29 (C8)* 23,47 (C7/C9)* 24,56 (C7(C9) 35,78 (C6/C10) 37,94 (C6/C10)	27,44	-	72,78	170, 77
3b	CH_3	H	H	21,53	128,06	129,65	137,75	143,71	22,28 (8-CH_3) 28,78 (C7/C9) 31,10 (C8) 31,85 (C7/C9) 35,37 (C6/C10) 37,80 (C6/C10)	27,45	-	72,65	170,80
3c	H	CH_3	H	21,52	128,09	129,67	137,77	143,75	22,65 (7-CH_3) 22,95 (C9) 29,86 (C7) 33,23 (C8)* 35,14 (C10)* 45,96 (C6)	27,58	-	72,72	170,75
3d	C_2H_5	H	H	21,53	128,07	129,65	137,75	143,70	11,80 (8-$CH_2\underline{C}H_3$) 29,17 (8-$\underline{C}H_2CH_3$)* 29,42 (C7,C9)* 35,56 (C6,C10) 37,67 (C8)	27,44	-	72,93	170,77

3e	C_3H_7	H	H	21,53	128,07	129,65	137,75	143,70	14,59 (8-$CH_2CH_2\underline{C}H_3$) 19,93 (8-$CH_2\underline{C}H_2CH_3$) 29,78 (C7,C9) 35,63 (C8) 38,79 (8-$\underline{C}H_2CH_2CH_3$, C6,C10)	27,44	-	72,91	170,77
3f	C_4H_9	H	H	21,53	128,10	129,66	137,74	143,70	24,18 (C7/C9) 27,76 (8-C($\underline{C}H_3$)) 32,40 (8-$\underline{C}$(CH_3)) 35,82 (C6/C10) 37,95 (C6/C10) 46,36 (C8)	27,41	-	72,78	170,79
3g	C_6H_5	H	H	21,55	128,14	129,70	137,70	143,76	30,76; 31,18 (C7/C9) 35,80; 37,90 (C6/C10) 42,04 (C8) 126,60 (8-C_6H_5C4) 127,09 (8-C_6H_5(C2/C6)) 128,83 (8-C_6H_5(C3/C5)) 146,27 (8-C_6H_5C1)	27,49	-	72,35	170,83
4	H	H	CH_3	21,54	128,11	129,76	137,38	143,74	23,26 (C8)* 23,64 (C7/C9)* 24,55 (C7/C9) 37,11; 38,32 (C6/10)	36,30	19,39	71,55	173,41

*karşılıklı değişebilir değerler

5.2.5. 4-Metil-*N*-[2,7,8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]benzen-1-sülfonamid türevlerinin Kütle bulguları

Sentezi yapılan bileşiklerin molekül ağırlıklarının doğrulanması için kütle spektroskopisi yöntemi kullanılmış ve bileşiklerin tümünün elektrosprey iyonizasyon (ESI) tekniği ile negatif iyonizasyon modunda moleküler iyon pikleri gözlenerek molekül ağırlıkları kanıtlanmıştır (bk. Tablo **5.9**).

Elektrosprey iyonizasyon yöntemi atmosferik basınç altında ve oda sıcaklığında çalışılabilen bir yöntem olduğu için HPLC sistemlerine bağlanabilmesi uygundur. En yumuşak iyonizasyon yöntemidir. Bu sebeple fragmantasyon minimum düzeydedir ve moleküler iyon pikinin yüksek bağıl bollukta gözlenmesi olasılığı diğer yöntemlerle kıyaslandığında daha yüksektir[196,197].

Elekrosprey iyonizasyon yönteminin çalışma prensibi şu şekilde gerçekleşmektedir: Analit çözeltisi çok ince bir çelik nebulizasyon kapileri veya özel şırıngalar kullanılarak, N_2 akımı ile birlikte nebulizasyon haznesine gönderilir. Aynı zamanda, pozitif iyonizasyon için kapiler sıfır voltajda tutulur, haznenin çeperlerine ise -3500 V uygulanır. Negatif iyonizasyon için ise kapilere -3500 V uygulanır ve haznenin çeperlerine sıfır voltajda tutulur. N_2 akımı ve elektrostatik yüklenme ile çözeltideki moleküller pozitif/negatif yüklü damlacıklar haline getirilip püskürtülür. Damlacıklar yük yoğunluğunu azaltmak için daha küçük damlacıklara bölünürler. Damlacıkların küçülmesi esnasında pH değerleri değiştirilerek analitlerin protonlanması/proton kaybetmesi kolaylaştırılır. Elektrostatik mercekler gaz fazında bulunan analit iyonlarını aynı hizaya getirerek kütle ayırıcısına gönderir[198].

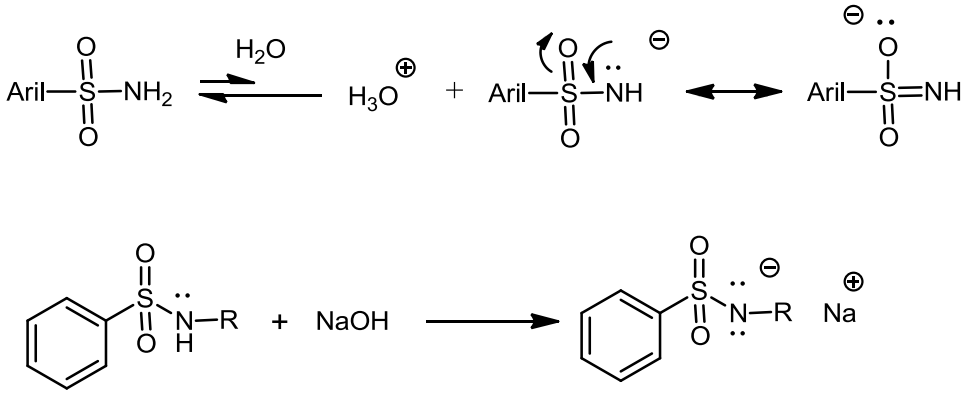
Elektrosprey iyonizasyon yöntemi analiz çözeltisinin yüksek potansiyele sahip bir kapilerden geçirildikten sonra elektrik yüklü damlacıklar oluşturulmasıyla başlar. Sonraki aşamada elektrik yüklü damlacıklar çözücünün buharlaştırılması ve yük yoğunluğunun azaltılması denilen Coulomb patlaması sebebiyle küçülür ve gaz fazında iyon haline geçer. Kütle spektrumunda gözlenecek olan analiz numunesine ait iyon pikleri, yüklü damlacıkların asit veya baz tepkimeleri, gaz fazında iyonların proton alması/kaybetmesi ya da elektrokimyasal oksidasyon/redüksiyon gibi farklı mekanizmalar üzerinden oluşmaktadır[199,200].

ESI yönteminde aynı bileşiğin negatif ve pozitif iyonizasyon modunda kütle spektrumu alınabilmektedir. Genellikle, pozitif iyonizasyon modunda 1200 Da'a kadar olan ve bazik örnekler tek yüke sahip protonlanmış moleküler iyonlar $[M+H]^+$ olarak ve negatif iyonizasyon modunda 1200 Da'a kadar olan ve asidik örnekler bir proton kaybetmiş moleküler iyonlar $[M-H]^-$ olarak kütle spektrumunda gözlenir[199]. Protonlanmayı kolaylaştırmak için pozitif iyonizasyon modunda eluente formik asit gibi proton verici bir ajan, negatif iyonizasyon modunda ise uçucu bir amin veya amonyak çözeltisi gibi bileşiğin proton kaybını kolaylaştırıcı bir ajan kullanılır. Moleküllerin iyonizasyonunu kolaylaştırmak için eluente ilave edilen iyonlar/moleküllerden kaynaklı olarak, ESI yöntemi ile alınan kütle spektrumda moleküler iyon piklerinin yanı sıra, $[M+NH_4]^+$, $[M+Na]^+$, $[M+K]^+$, $[M+HCO_2]$, $[M+CH_3CO_2]^-$, $[M+Cl]^-$ iyon pikleri de gözlemlenebilmektedir[198].

Proton afinitesi yüksek-protonlanması kolay bazik moleküller için pozitif iyonizasyon modu ($[M+H]^+$), proton afinitesi düşük-kolay proton kaydebedilen moleküller için negatif iyonizasyon modu ($[M-H]^-$) uygun olmaktadır. 2005 yılında Henriksen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 31 farklı asidik analitin negatif iyonizasyon modunda elektrosprey iyonizasyon yöntemi ile analiz edilebilirliği araştırılmıştır. Elektrosprey iyonizasyon yönteminin seçiminde moleküllerin pH değerleri haricinde, moleküllerin polaritesi veya çözücünün de etkili olduğu belirtilmiştir[201].

ESI-MS yöntemi ile yapılan bilimsel çalışmaların büyük çoğunluğunda, negatif iyonizasyon modundan daha kolay bir yöntem olmasından dolayı (+) ESI yöntemi kullanıldığı görülmektedir. Benzen sülfonamid ve spirotiyazolidinon yapılarının birleştirilmesiyle oluşturulmuş **3a-g** ve **4** numaralı bileşiklerin tamamı ise (-) ESI modunda %100 bağıl bollukta $[M-H]^-$ moleküler iyon pikleri vermişlerdir.

Nötr bileşikler olarak değerlendirilen amidlerinin aksine, arilsülfonamidler zayıf asidik özellik göstermektedir. Benzensülfonamid için pKa değeri 10,1 olmakla birlikte benzen halkası üzerinde çeşitli sübstitüentlerin bulunması pKa değerlerini değiştirmektedir. Arilsülfonamidlerin sulu çözeltilerinde proton kaybettikten sonra anyon üzerinde negatif yükün delokalize edilmesi, molekülün stabilitesini arttırmakta ve asidik özellik kazandırmaktadır. NaOH ya da KOH gibi güçlü bazlarla asit-baz tepkimeleri vererek tuz oluştururlar.[202].

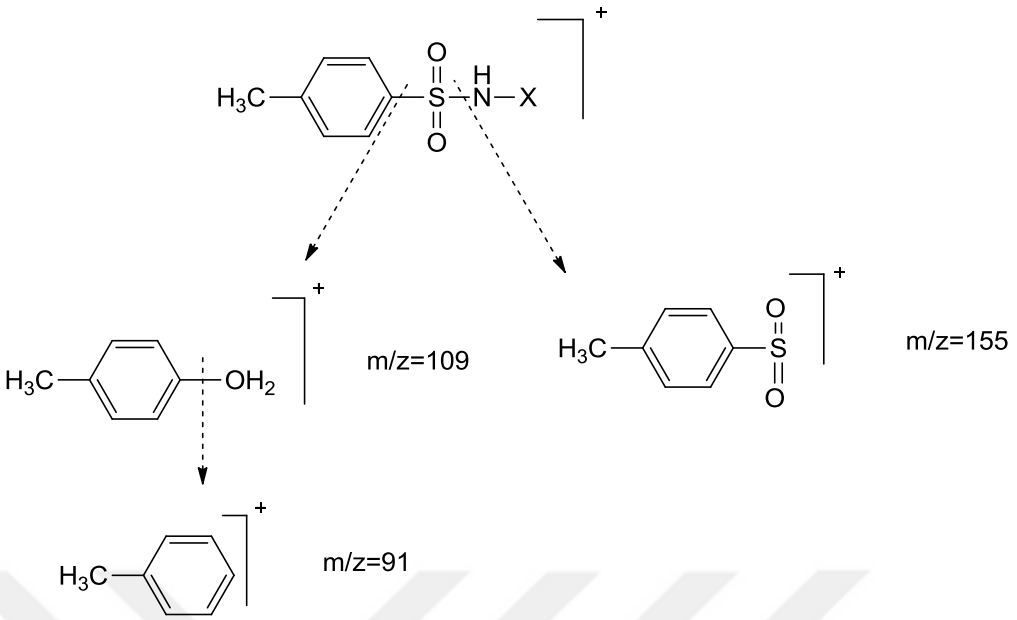


Aşağıda özetlenen literatür verileri ve sülfonamid grubunun asidik özelliği göz önüne alınarak, proton kaybının SO_2NH yapısında gerçekleştiği düşünülmüş ve formüllerde proton kaybı bu şekilde gösterilmiştir.

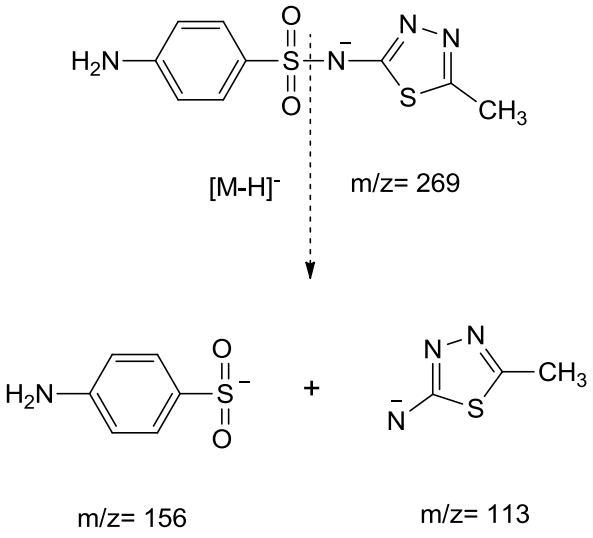
Bogusz ve ark. bitkisel ilaçların içine katıştırılan sentetik maddeleri inceledikleri araştırmalarında, farklı farmakolojik gruplardan 80 ilaç etken maddesinin ESI/MS yöntemiyle analizini yapmışlardır. Maddelerin büyük çoğunluğu (+) ESI yöntemiyle analiz edilmişken; asetozolamid, bumetanid, furosemid, probenesid, klopamid gibi aromatik sülfonamid grubu taşıyan etken maddelerin de aralarında bulunduğu 20 etken maddenin molekül ağırlığı (-) ESI yöntemiyle analiz edilmiştir. Negatif iyonizasyona cevap veren etken maddelerin karboksilik asit ve/veya amit (karboksamit,sülfonamit) fonksiyonel gruplarını içerdikleri görülmüştür[203].

1993 yılında yapılan bir çalışmada β-laktam, aminoglikozid, tetrasiklin antibiyotikleri ve sülfonamidler gibi farklı antibiyotik gruplarının (-) ESI yöntemiyle negatif iyon oluşturma potansiyelleri incelenmiştir. Alkali ortamda kolayca anyon oluşturabilen asidik özellikli sülfa ilaçlarının, test edilen ilaç grupları içerisinde, negatif iyonizasyona en duyarlı moleküller olduğu görülmüştür[204]

Benzensülfonamid yapısını taşıyan sülfa ilaçları veya *p*-Toluensulfonamidlerin (+) ESI yönteminde oluşturdukları parçalanma ürünlerinin incelendiği çok sayıda literatür bulunmaktadır[205,206,207]. Literatürlerde benzen sülfonamidler için benzer parçalanma yollarının gözlendiği ve temel parçalanma ürünlerinin S-N bağının kırılmasıyla oluştuğu görülmektedir. Klagkou ve ark.'nın[205] 4-metilbenzensülfonamidler için verdikleri temel parçalanma ürünleri aşağıda görülmektedir:

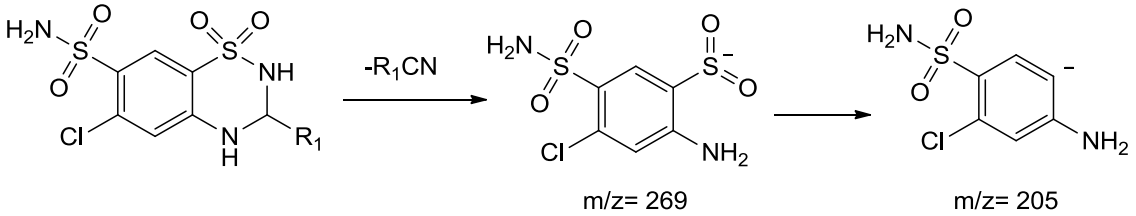


Straub ve Voyksner yukarıda sözü edilen 1993 seneli çalışmalarında ayrıca, negatif iyonizasyon modunda çalıştıkları sülfa ilaçlarının parçalanma ürünlerini de incelemişlerdir. Sülfa ilaçlarının negatif iyonizasyon modunda az sayıda parçalanma ürünü gösterdiğini; bağ kırılmalarının daha çok $–SO_2$-NH- fonksiyonel grubuna yakın bağlarda oluştuğunu belirtmişlerdir. Örnek olarak sülfametizol'un spektrumunda, yüksek bağıl bollukta $[M-H]^-$ (*m/z* 269) moleküler iyon piki ve S-N bağının kırılmasıyla oluşan *m/z* 156 ve *m/z* 113 parçalarının gözlendiğini rapor etmişlerdir[204]

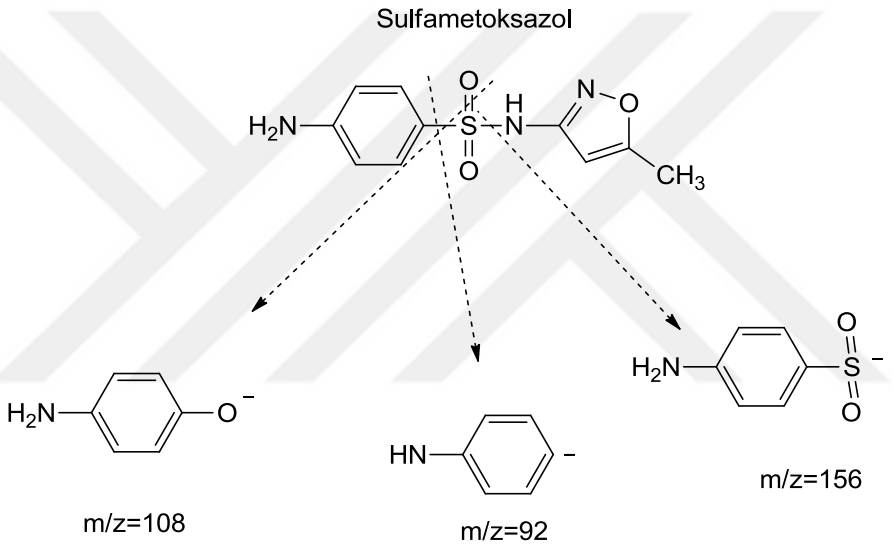


Farklı ilaç etken maddelerinin negatif iyonizasyon modundaki parçalanma ürünlerinin incelendiği bir başka çalışmada da; sülfonamid yapısı taşıyan diüretikler ve

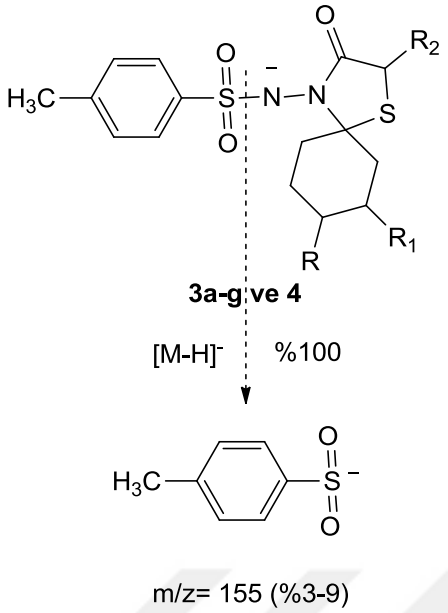
sülfonamid grubu antibiyotiklerin temel parçalanma ürünleri benzer şekilde verilmiştir[208].



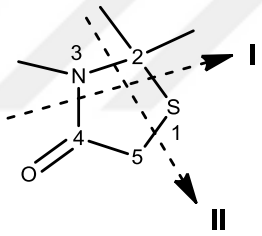
Benzotiyadiazin diüretikleri



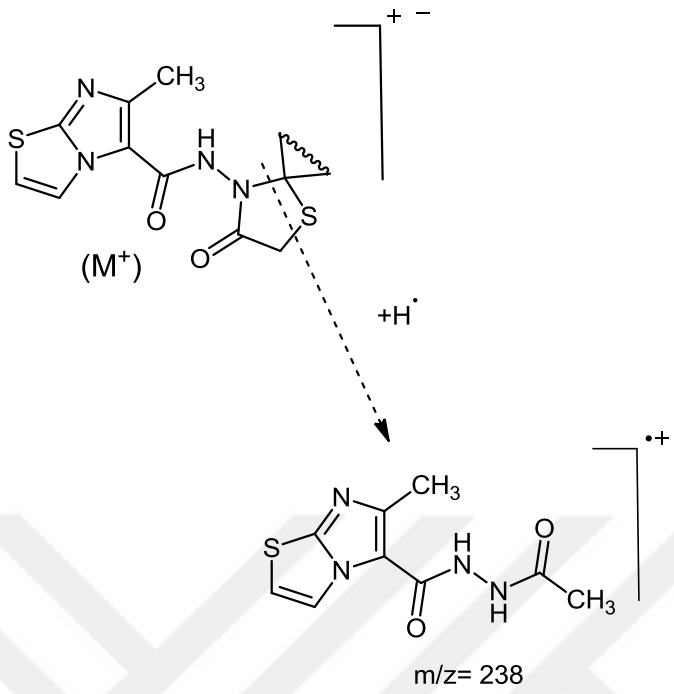
3a-g ve **4** numaralı bileşiklerin tamamına ait $[M-H]^-$ moleküler iyon pikleri %100 bağıl bollukta gözlenmiştir. Moleküler iyon piki dışında en yüksek bağıl bollukta (%3-9) gözlenen ve tüm bileşikler için ortak olan parça, literatür verileriyle uyumlu olarak, *m/z*=155 parçasıdır (bk. Tablo **5.9**). Bileşiklerin spektrumlarında *m/z* 155'den küçük parçalar kaydedilmediğinden, *m/z* 155 parçasının ileri parçalanma ürünleri gözlenememiştir.



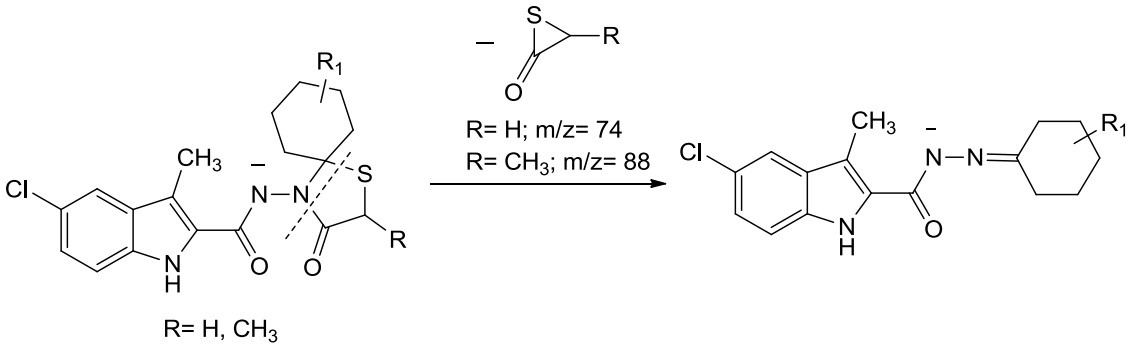
4-tiyazolidinon halkasının 2 konumunda alkil/sikloalkil/aril sübstitüenterini bulunduran bileşiklerin temel parçalanma ürünleri aşağıda şekil üzerinde gösterilen **I** veya **II** yolu üzerinden bağların kırılması ile oluşabilmektedir.



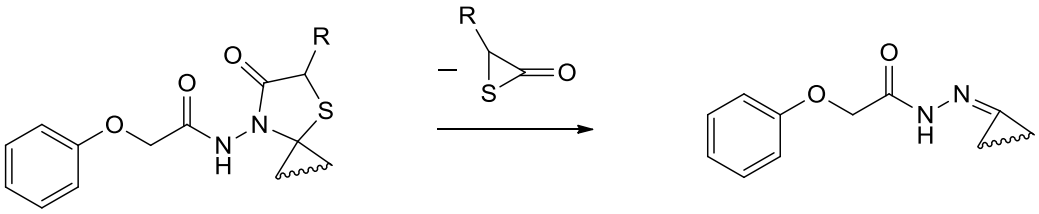
Literatürde bir karboksamid köprüsüyle birbirine bağlı, spirotiyazolidinon ve aromatik halka sistemlerini içeren benzer bileşikler için yukarıda bahsedilen parçalanma ürünlerinin gözlendiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Ur ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları ve elektron çarptırma yönteminin kullanıldığı çalışmada 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid türevlerinin parçalanma sonucu kütle spektrumlarında M-74 iyon pikleri gözlendiği belirtilmiştir. Kütle spektrumlarında, parçalanmanın bahsedilen mekanizma üzerinden de oluştuğu belirtilmiştir[111]



Zopun 2013 yılında yaptığı yüksek lisans tez çalışması kapsamında sentezlediği indol türevi spirotiyazolidinon bileşiklerini negatif iyonizasyon modunda elektrosprey iyonizasyon yöntemini (ESI) ile kaydedilen kütle spektrumlarını incelemiştir. Bileşiklerin parçalanma mekanizmalarının m/z = 74 veya 88 parçasını kaybetme üzerinden olduğu bildirmiştir[173].



Apaydın 2018 yılında yaptığı doktora tez çalışmasında fenoksiasetamid türevi 4-tiyazolidinon bileşiklerinin kütle spektrumlarını elektrosprey iyonizasyon yöntemini (ESI) kullanarak incelemiş ve iyon piklerinin M-74 veya M-88 parçalarının kaybedilmesiyle oluştuğunu kaydetmiştir[139].

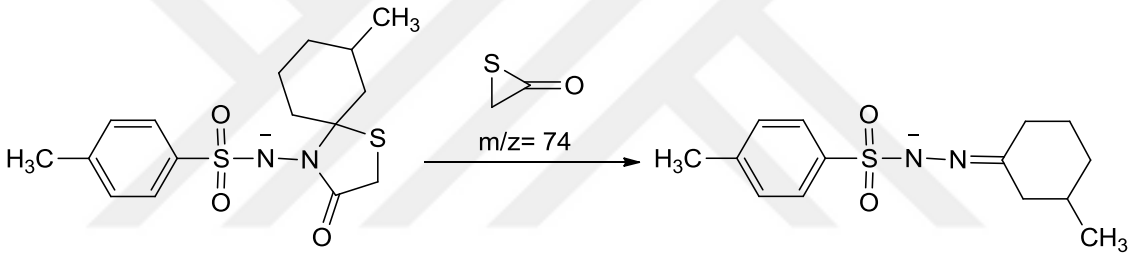


R= H, CH_3

$[M+H]^+$ veya $[M-H]^-$

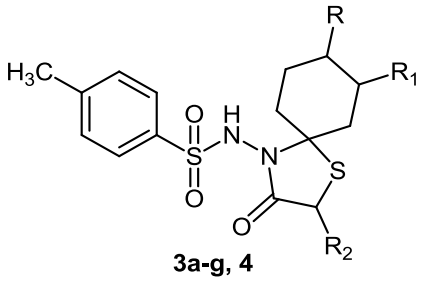
R= H; $[M-74+H]^+$ veya $[M-74-H]^-$
R= CH_3; $[M-88+H]^+$ veya $[M-88-H]^-$

3a-g ve **4** numaralı sekiz bileşiğin kütle spektrumlarında genel olarak çok az sayıda parçalanma ürünü gözlenmiştir ve gözlenen piklerden birçoğunun da bağıl bolluğu 1'den küçüktür. Bileşiklerden sadece **3c** kodlu bileşiğin spektrumunda 4-tiyazolidinon halka sisteminin 1,2-3,4 bağlarının kırılması sonucu oluştuğu düşünülen M-74 iyon piki izlenmiştir:



m/z= 353 ($[M-H]^-$, % 100)

m/z= 279 (%1,3)



3a-g, 4

Tablo 5.9: Bileşiklerin ESI (-) kütle spektrumlarından elde edilen moleküler iyon pikleri ve ortak parçaları

Blş.	**R**	**R_1**	**R_2**	**M.A.**	**$[M-H]^-$ (%)**	**m/z 155 %**
3a	H	H	H	340,461	339,2 (100)	4
3b	CH_3	H	H	354,487	353,2 (100)	7
3c	H	CH_3	H	354,487	353,2 (100)	4
3d	C_2H_5	H	H	368,514	367,3 (100)	9
3e	C_3H_7	H	H	382,541	381,3 (100)	5
3f	*t*-C_4H_9	H	H	396,567	395,3 (100)	3
3g	C_6H_5	H	H	416,557	415,3 (100)	7
4	H	H	CH_3	354,487	353,3 (100)	6

5.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

5.3.1. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin S*taphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus mirabilis* ATCC 14153, *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida. parapsilosis* ATCC 22019 ve *Candida tropicalis* ATCC 750'ye karşı yapılan antibakteriyel ve antifungal aktivite testlerinde, **3a, 3b, 3c, 3d, 3f, 3g** ve **4** bileşiklerinin test edilen maksimum konsantrasyonda (1250 µg/mL) etkinlik göstermediği belirlenmiştir. Yalnızca **3e** bileşiği 625 µg/mL konsantrasyonda *Enterococcus faecalis* ATCC 29212'ye karşı zayıf bir etkinlik göstermiştir.

5.3.2. Antimikobakteriyel (Antitüberküloz) Aktivite Araştırmaları

Sentezi yapılan bileşiklerin duyarlı *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294), isoniazide dirençli *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 35822), hasta bireyden alınmış duyarlı *M. tuberculosis* suşuna ve isoniazid ve rifampine karşı dirençli hasta suşuna Multi Drug Resistance (MDR) *M. tuberculosis*'e karşı yapılan antimikobakteriyel aktivite çalışmalarında, **3a** dışındaki bileşikler test edilen maksimum konstrasyon olan 1000 μM'da mikobakterilere karşı herhangi bir etkinlik göstermemişlerdir. **3a** bileşiği isoniazide dirençli *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 35822'ye karşı 1000 μM konsantrasyonda zayıf bir aktivite göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Blakey DH, Nestmann ER, Bayley JM, Maus KL, Douglas GR. Mutagenic activity of p-Toluenesulfonhydrazide. *Toxicol Ind Health*. 1992;**8**(6):369-370.
2. Chamberlin AR, Sheppeck JE. p-Toluenesulfonylhydrazide. In: *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Wiley; 2001:1.
3. Freudenberg K, Blümmel F. Hamameli-tannin. III. 17. Mitteilung über Gerbstoffe und ahnliche Verbindungen. *Justus Liebigs Ann Chem*. 1924;**440**:45-59.
4. Albert BA, Royer R. 245. Acridine syntheses and reactions. Part V. A new dehalogenation. *J Chem Soc*. 1949;**0**:1148-1151.
5. Sundholm NK, Conn N. Production of Organic Sulfonyl Hydrazides. United States Patent Office, US2640853A, 2 Haziran 1953.
6. Audrieth L, Brauchitsch M. Hydrazides of sulfuric acid and their derivatives. II. The sulfamyl hydrazides. *J Org Chem*. 1956;**21**(4):426-428.
7. Friedman L, Litle RL, Reichle WR. p-Toluenesulfonylhydrazide. *Org Synth*. 1960;**40**:93.
8. Zhang Q, Ma P, Luo Z, Wu M, Xie G. Synthesis process of p-toluenesulfonyl semicarbazide. *Huaxue Gongcheng*. 2001;**29**(1):56-59.
9. Khan KM, Salar U, Fakhri MI, Taha M, Hameed A, Perveen S ve ark. Ultrasound-assisted, convenient and widely applicable 1,1'-carbonyl-diimidazole-mediated "'One-Pot'" synthesis of acyl/sulfonyl hydrazines. *Lett Org Chem*. 2015;**12**(9):637-644.
10. Alyar S, Karacan N. Synthesis, characterization, antimicrobial activity and structure–activity relationships of new aryldisulfonamides. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009;**24**(4):986-992.
11. Deokar H, Chaskar J, Chaskar A. Synthesis, screening and antimicrobial activity evaluation of spiro indolothiazolidinone, oxazolidinone and azetidene derivatives of benzenesulfonyl chloride. *Pharm Chem J*. 2012;**46**(7):429-434.
12. Murtaza S, Shamim S, Kousar N, Tahir MN, Sirajuddin M, Rana UA. Synthesis, biological investigation, calf thymus DNA binding and docking studies of the sulfonyl hydrazides and their derivatives. *J Mol Struct*. 2016;**1107**:99-108.
13. Trıvedi B, Shah VH. Synthesis and antimicrobial activity of 2-aryl-3-

(benzothiazol-2'-yl-thioacetamido)-5H/methyl/carboxymethyl-4-thiazolidinones. *Proc Indian Acad Sci*. 1992;**104**(4):489-496.

14. Brown FC. 4-thiazolidinones. *Chem Rev*. 1961;**61**(5):463-521.
15. Hamama WS, Ismail MA, Shaaban S, Zoorob HH. Progress in the chemistry of 4-thiazolidinones. *J Heterocycl Chem*. 2008;**45**:939-956.
16. Volhard J. Pseudohydantoine. *Ann*. 1873;**166**:383.
17. Liebermann C, Lange A. Zur Constitution der Sulfhydantoine und Sulfurethane. *Annu der Chemie*. 1881;**207**:121.
18. Erlenmayer H, Oberlin V. Zur kenntniss der Thiazolidone-(4). *Helv Chim Acta*. 1947;**30**:1329-1335.
19. Mallick SK, Martin AR, Lingard RG. Synthesis and antimicrobial evaluation of some 5-(5-nitrofurylidene)rhodanines, 5-5-(nitrofurylidene)thiazolidine-2,4-diones, and their vinylogs. *J Med Chem*. 1971;**14**(6):528-532.
20. Harnden MR, Bailey S, Boyd MR, Taylor DR, Wright ND. Thiazolinone analogues of indolmycin with antiviral and antibacterial activity. *J Med Chem*. 1978;**21**(1):82-87.
21. Labouta IM, Salama HM, Eshba NH, Kader O, El-chrbini E. Potential anti-microbial: syntheses and in vitro anti-microbial evaluation of some 5-arylazo-thiazolidones and related compounds. *Eur J Med Chem*. 1987;**22**(6):485-489.
22. Shukla HK, Astik RR, Thaker KA. 2-Phenyl-2-methyl-3-aryl-thiazolidin-4-ones as potential antitubercular compounds. *J Indian Chem Soc*. 1981;**58**(12):1182.
23. Dash B, Patra M, Mohapatra P. Synthesis of some thiazole schiff bases and their derivatives. *J Indian Chem Soc*. 1985;**62**(6):460-464.
24. El-Ezbawy S, Alshaikh A. Synthesis and antibacterial activity of new diaryl sulfides containing quinolyl, pyrryl 4-thiazolidinone and/or azetidin-2-one moieties. *J Indian Chem Soc*. 1990;**67**(5):398-400.
25. Cesur N, Cesur Z, Ergenç N, Uzun MK, Kasımoğlu Ö, Kaya D. Synthesis and antifungal activity of some 2-aryl-3-substituted 4-thiazolidones. *Arch Pharm*. 1994;**327**(4):271-272.
26. Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Kiraz M. New 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole ferivatives: synthesis and antifungal activity. *Monatshefte für Chemie*. 1999;**130**:1399-1407.
27. Tuncbilek M, Altanlar N. Synthesis and antimicrobial evaluation of some 3-

(substituted phenacyl)-5-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)-benzylidene]-2,4-thiazolidinediones. *Farm*. 1999;**54**:475-478.

28. Barreca ML, Chimirri A, Luca LD, Monforte A, Balzarini J, Clercq ED ve ark. Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2001;**11**:1793-1796.
29. Kazan F. Yeni 3-(1,2,4-triazol-3-il)-4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2002.
30. Rao A, Carbone A, Chimirri A, Clercq ED, Monforte M, Monforte P ve ark. Synthesis and anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-(thi)one derivatives. *Farm*. 2002;**57**:747-751.
31. Heerding DA, Christmann LT, Clark TJ, Holmes DJ, Rittenhouse SF, Takata T ve ark. New benzylidenethiazolidinediones as antibacterial agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003;**13**:3771-3773.
32. Babaoglu K, Page MA, Jones VC, Mcneil MR, Dong C, Naismith H ve ark. Novel inhibitors of an emerging target in Mycobacterium tuberculosis; substituted thiazolidinones as inhibitors of dTDP-rhamnose synthesis. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003;**13**:3227-3230.
33. Ur F, Cesur N, Birteksöz S, Öztürk G. Synthesis of some new 6-methylimidazo[2,1-b]thiazole-5-carbohydrazide derivatives and their antimicrobial activities. *ArzneimForschDrugRes*. 2004;**54**(2):125-129.
34. Rao A, Balzarini J, Carbone A, Chimirri A, Clercq E De, Monforte M ve ark. Synthesis of new 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. *Farm*. 2004;**59**:33-39.
35. Rawal RK, Prabhakar YS, Katti SB, Clercq SE. 2-(Aryl)-3-furan-2-ylmethyl-thiazolidin-4-ones as selective HIV-RT inhibitors. *Bioorganic Med Chem*. 2005;**13**(24):6771-6776.
36. Altıntaş H, Ateş Ö, Birteksöz S, Ötük G, Uzun M, Şatana D. Synthesis of mannich bases of some 2, 5-disubstituted 4-thiazolidinones and evaluation of their antimicrobial activities. *Turk J Chem*. 2005;**29**:425-435.
37. Kavitha C V., Basappa, Swamy SN, Mantelingu K, Doreswamy S, Sridhar MA ve ark. Synthesis of new bioactive venlafaxine analogs: Novel thiazolidin-4-ones as antimicrobials. *Bioorganic Med Chem*. 2006;**14**(7):2290-2299.

38. Sayyed M, Mokle S, Bokhare M, Mankar A, Surwase S. Synthesis of some new 2, 3-diaryl-1, 3-thiazolidin-4-ones as antibacterial agents. *Arkivoc*. 2006;**ii**:187-192.

39. Bhoot DP, Khunt RC, Shankhavara VK, Parekh HK. Synthesis of some new heterocyclic compounds with potential biological activity. *J Sci Islam Repub Iran*. 2006;**17**(4):323-325.

40. Desai K, Desai K. A facile microwave enhanced synthesis of sulfur-containing 5-membered heterocycles derived from 2-mercaptobenzothiazole over $ZnCl_2$/DMF and antimicrobial activity evaluation. *J Sulfur Chem*. 2006;**27**(4):315-328.

41. Desai KG, Raval JP, Desai KR. Neat reaction technology for the synthesis of 4-oxo-thiazolidines derived from 2-SH-benzothiazole and antimicrobial screening of some synthesized 4-thiazolidinones. *J Iran Chem Soc*. 2006;**3**(3):233-241.

42. Patel RB, Desai PS, Desai KR, Chikhalia KH. Synthesis of pyrimidine based thiazolidinones and azetidinones: Antimicrobial and antitubercular agents. *Indian J Chem - Sect B Org Med Chem*. 2006;**45**(3):773-778.

43. Sharma R, Nagda DP, Talesara GL. Synthesis of various isoniazidothiazolidinones and their imidoxy derivatives of potential biological interest. *Arkivoc*. 2006;**i**:1-12.

44. Vagdevi HM, Vaidya VP, Latha KP, Padmashali B. Synthesis and pharmacological examination of some thiazolidinone derivatives of naphtho[2,1-*b*]. *Indian J Pharm Chem*. 2006;**68**(6):719-725.

45. Patel KH, Mehta AG. Synthesis of novel azetidinone and thiazolidinones derivatives and evaluation of their antimicrobial efficacy. *E-Journal Chem*. 2006;**3**(2):103-109.

46. Kumar PR, Yadav MS, Kumar MMK, Rao TS. Synthesis and antimicrobial activity of some new substituted aryloxy-4-thiazolidinones. *E-Journal Chem*. 2006;**3**(1):44-48.

47. Özden-Kasımoğullari B, Cesur Z. Fused heterocycles: Synthesis of some new imidazopyridines as anti-mycobacterial agents. *Turkish J Chem*. 2007;**31**(6):617-622.

48. Rawal RK, Tripathi R, Katti SB, Pannecouque C, Clercq DE. Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. *Bioorganic Med Chem*. 2007;**15**(4):1725-1731.

49. Rawal RK, Tripathi R, Katti SB, Pannecouque C, Clercq DE. Synthesis and evaluation of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-pyrimidinyl-1,3-thiazolidin-4-one analogues as anti-HIV-1 agents. *Bioorganic Med Chem*. 2007;**15**(9):3134-3142.
50. Balzarini J, Orzeszko B, Maurin JK, Orzeszko A. Synthesis and anti-HIV studies of 2-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones. *Eur J Med Chem*. 2007;**42**:993-1003.
51. Shah TJ, Desai VA. Synthesis of some novel fluorinated 4-thiazolidinones containing amide linkages and their antimicrobial screening. *Arkivoc*. 2007;**xiv**:218-228.
52. Rawal RK, Tripathi R, Katti SB, Pannecouque C, Clercq DE. Design and synthesis of 2-(2,6-dibromophenyl)-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. *Eur J Med Chem*. 2008;**43**(12):2800-2806.
53. Rawal RK, Katti SB, Kaushik-basu N, Arora P, Pan Z. Non-nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B RNA-dependant RNA polymerase: 2-Aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-one derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008;**18**(23):6110-6114.
54. Narute AS, Khedekar PB, Bhusari KP. QSAR studies on 4-thiazolidinones and 2-azetidinones bearing benzothiophene nucleus as potential anti-tubercular agents. *Indian J Chem*. 2008;**47B**:586-591.
55. Balzarini J, Orzeszko-Krzesińska B, Maurin JK, Orzeszko A. Synthesis and anti-HIV studies of 2- and 3-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones. *Eur J Med Chem*. 2009;**44**(1):303-311.
56. 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. *Bioorganic Med Chem*. 2009;**17**(11):3980-3986.
57. Ravichandran V, Prashantha Kumar BR, Sankar S, Agrawal RK. Predicting anti-HIV activity of 1,3,4-thiazolidinone derivatives: 3D-QSAR approach. *Eur J Med Chem*. 2009;**44**(3):1180-1187.
58. Murugesan V, Prabhakar YS, Katti SB. CoMFA and CoMSIA studies on thiazolidin-4-one as anti-HIV-1 agents. *J Mol Graph Model*. 2009;**27**:735-743.
59. Sharma MC, Sahu NK, Kohali D V., Chaturvedi SC, Sharma S. QSAR, synthesis and biological activity studies of some thiazolidinones derivatives. *Dig J*

Nanomater Biostructures. 2009;**4**(1):223-232.

60. Hassan GS, El-emam AA, Gad LM, Barghash AEM. Synthesis, antimicrobial and antiviral testing of some new 1-adamantyl analogues. *Saudi Pharm J*. 2010;**18**(3):123-128.
61. Liesen AP, Aquino TMD, Carvalho CS, Lima VT, Araújo JMD, Lima JGD ve ark. Synthesis and evaluation of anti-*Toxoplasma gondii* and antimicrobial activities of thiosemicarbazides, 4-thiazolidinones and 1,3,4-thiadiazoles. *Eur J Med Chem*. 2010;**45**(9):3685-3691.
62. Ronad PM, Noolvi MN, Sapkal S, Dharbhamulla S, Maddi VS. Synthesis and antimicrobial activity of 7-(2-substituted phenylthiazolidinyl)-benzopyran-2-one derivatives. *Eur J Med Chem*. 2010;**45**(1):85-89.
63. Upadhyay A, Srivastava SK, Srivastava SD. Conventional and microwave assisted synthesis of some new and its antimicrobial activity. *Eur J Med Chem*. 2010;**45**(9):3541-3548.
64. Patel NB, Shaikh FM. Synthesis and antimicrobial activity of new 4-thiazolidinone derivatives containing 2-amino-6-methoxybenzothiazole. *Saudi Pharm J*. 2010;**18**(3):129-136.
65. Reddy SC, Devi MV, Kumar GR. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-(aryl)-3-[5-(2-oxo-2*H*-3-chromenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-1,3-thiazolan-4-ones. *J Heterocycl Chem*. 2011;**48**:176-182.
66. Patel D, Kumari P, Patel N. Synthesis and biological evaluation of some thiazolidinones as antimicrobial agents. *Eur J Med Chem*. 2012;**48**:354-362.
67. Kumar PS, Patro SK. Synthesis and evaluation of some novel benzimidazole derivatives bearing thiazolidinone moiety as potential antimicrobial activity. *Asian J Chem*. 2013;**25**(18):10449-10453.
68. Küçükgüzel İ, Satılmış G, Gurukumar KR, Basu A, Tatar E, Nichols DB ve ark. 2-Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as a new class of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase. *Eur J Med Chem*. 2013;**69**:931-941.
69. Apostolidis I, Liaras K, Geronikaki A, Gavalas A, Sokovic M, Glamoc J. Synthesis and biological evaluation of some 5-arylidene-2-(1,3-thiazol-2-il-imino)-1,3-thiazolidin-4-ones as dual anti-inflammatory/antimicrobial agents. *Bioorganic Med Chem*. 2013;**21**:532-539.

70. Radwan AA. Design, synthesis and molecular modelling of novel 4-thiazolidinones of potential activity against Gram positive bacteria. *Med Chem Res*. 2013;**22**:1131-1141.
71. Shingade SG, Bari SB. Synthesis and antimicrobial screening of 4-thiazolidinone and 2-azetidinone derivatives of piperazine. *Med Chem Res*. 2013;**22**:699-706.
72. Varshney H, Ahmad A, Farshori NN. Synthesis and evaluation of in vitro antimicrobial activity of novel 2,3-disubstituted-4-thiazolidinones from fatty acid hydrazides. *Med Chem Res*. 2013;**22**:3204-3212.
73. Samadhiya P, Sharma R, Srivastava SK, Srivastava SD. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as antitubercular and antimicrobial agents. *Arab J Chem*. 2014;**7**(5):657-665.
74. Pansare DN, Mulla NA, Pawar CD, Shende VR, Shinde DB. One pot three components microwave assisted and conventional synthesis of new 3-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-2-(substituted)thiazolidin-4-one as antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;**24**(15):3569-3573.
75. Desai NC, Dodiya AM. Synthesis, characterization and antimicrobial screening of quinoline based quinazolinone-4-thiazolidinone heterocycles. *Arab J Chem*. 2014;**7**(6):906-913.
76. Deep A, Jain S, Chander P, Mittal SK, Phogat P, Malhotra M. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of 2,5-disubstituted-4-thiazolidinone derivatives. *Arab J Chem*. 2014;**7**(3):287-291.
77. Patel R, Park SW. Discovery of the highly potent fluoroquinolone-based benzothiazolyl-4-thiazolidinone hybrids as antibacterials. *Chem Biol Drug Des*. 2014;**84**(1):123-129.
78. Patel NB, Patel HR, Shaikh FM, Rajani D. New 4-thiazolidinones from 5-ethyl pyridine-2-ethanol: Their antibacterial, antifungal, and antitubercular activity. *Med Chem Res*. 2014;**23**(3):1360-1370.
79. Patel R, Park SW. Synthesis of highly potent piperazine-linked benzothiazolyl-4-thiazolidinones via catalytic *N*-formylation: antibacterial drug design. *Med Chem Res*. 2014;**23**:4099-4107.
80. Kundariya DS, Patel PK, Bheshdadia BM. Synthesis, characterization and biological activity of 4-thiazolidinone derivatives containing 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine nucleus. *Der Chem Sin*. 2014;**5**(1):138-143.

81. Desai PS, Naik PJ. Synthesis, characterization and antimicrobial activity studies of *N*'-(2-(4-oxo-2-substituted thiazolidin-3ylamino) quinazolin-4-yl) isonicotino hydrazide. *Intenational J Adv Biotechnol Res*. 2014;**5**(2):163-168.

82. Popiołek Ł, Biernasiuk A, Malm A. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,3-thiazolidin-4-one derivatives obtained from carboxylic acid hydrazides. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*. 2015;**190**(2):251-260.

83. Parmar KA, Parajapati SN. Formation and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives for their pharmacological activity. *Int Lett Chem Phyrsics Astron*. 2015;**61**:84-93.

84. Kumar R, Panwar H. A study of substituted thiazolidinones: synthesis and antimicrobial evaluation of 2-[{5-chloro-3-methyl-1-(4-phenylthiazolidin-4-ones)}]. *World J Pharm Pharm Sci*. 2015;**4**(6):487-496.

85. Subhedar DD, Shaikh MH, Kalam-Khan FA, Sangshetti JN, Khedkar VM, Shingate BB. Facile synthesis of new *N*-sulfonamidyl-4-thiazolidinone derivatives and their biological evaluation. *New J Chem*. 2016;**40**(4):3047-3058.

86. Godhani DR, Jogel AA, Dobariya PB, Sanghani AM. Synthesis, characterization and biological evaluation of 4-oxo-thiazolidine compounds. *J Saudi Chem Soc*. 2016;**20**:523-535.

87. Dwivedi J, Devi K, Asmat Y, Jain S, Sharma S. Synthesis, characterization, antibacterial and antiepileptic studies of some novel thiazolidinone derivatives. *J Saudi Chem Soc*. 2016;**20**:16-20.

88. Deep A, Narasimhan B, Lim SM, Ramasamy K, Mishra RK, Mani V. 4-Thiazolidinone derivatives: synthesis, antimicrobial, anticancer evaluation and QSAR studies. *RSC Adv*. 2016;**6**(111):109485-109494.

89. Deep A, Kumar P, Narasimhan B, Ramasamy K, Lim SM, Mani V ve ark. Synthesis, antimicrobial, anticancer evaluation and QSAR studies of thiazolidin-4-one derivatives. *Acta Pol Pharm Res*. 2016;**73**(1):93-106.

90. Solankee A. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activity of some new 2,3-disubstituted-4-thiazolidinone and 2,3-disubstituted-5-methyl-4-thiazolidinone derivatives as a biologically active scaffold. *Int J Pharm Pharm Res*. 2016;**6**(4):386-399.

91. Gupta A, Singh R, Sonar PK, Saraf SK. Novel 4-thiazolidinone derivatives as anti-infective agents: synthesis, characterization, and antimicrobial evaluation.

Biochem Res Int. 2016;**2016**:1-9.

92. Subhedar DD, Shaikh MH, Shingate BB, Nawale L, Sarkar D, Khedkar VM. Novel tetrazoloquinoline-thiazolidinone conjugates as possible antitubercular agents: Synthesis and molecular docking. *Medchemcomm*. 2016;**7**(9):1832-1848.
93. Chitre TS, Asgaonkar KD, Miniyar PB, Dharme AB, Arkile MA, Yeware A ve ark. Synthesis and docking studies of pyrazine-thiazolidinone hybrid scaffold targeting dormant tuberculosis. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2016;**26**(9):2224-2228.
94. Kumar S, Sharma SK, Jain S. Synthesis and antibacterial screening of some 2-(p-substituted benzylidene)-3-(5-propyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) thiazolidin-4-ones. *Der Pharma Chem*. 2016;**8**(12):143-148.
95. Mistry B, Desai KR, Desai NJ. Synthesis, in vitro antimicrobial activity of Schiff's base, azetidinones and thiazolidinones. *Int J Curr Pharm Rev Res*. 2017;**9**(1):126-131.
96. Kathale S, Bhandarkar S. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives. *Der Pharma Chem*. 2017;**9**(13):65-67.
97. Chopde HN, Pandhurnekar CP, Meshram JS, Pagadala R. Synthesis, characterization, antibacterial, and antifungal activity of novel 2-(2-hydroxy-5-((aryl)-diazenyl)phenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-thiazolidin-4-one. *J Heterocycl Chem*. 2017;**54**(1):758-763.
98. Balaji PN, Ranganayakulu D, Reddy GVS. Synthesis, in vitro evaluation for anthelmintic and antimicrobial activity for the novel thiazolidine-4-one incorporate substituted chloro-quinoline. *Asian J Pharm Pharmacol*. 2017;**3**(1):9-15.
99. Patel NB, Patel MD. Synthesis and evaluation of antibacterial and antifungal activities of 4-thiazolidinones and 2-azetidinones derivatives from chalcone. *Med Chem Res*. 2017;**26**(8):1772-1783.
100. Haroun M, Tratrat C, Kositzi K, Tsolaki E, Petrou A, Aldhubiab B ve ark. New benzothiazole-based thiazolidinones as potent antimicrobial agents. Design, synthesis and biological evaluation. *Curr Top Med Chem*. 2018;**18**(1):75-87.
101. Abo-ashour MF, Eldehna WM, George RF, Abdel-aziz MM, Elaasser MM, Abou-seri SM ve ark. Synthesis and biological evaluation of 2-aminothiazole-thiazolidinone conjugates as potential antitubercular agents. *Future Med Chem*.

2018;**10**(12):1405-1419.

102. Saini R, Malladi SR, Dharavath N. Diversity-oriented one-pot synthesis of novel imidazo[4′,5′:4,5]benzo[*e*][1,4]thiazepinones and benzo[*d*]imidazolyl thiazolidinones through pTSA promoted cyclization and evaluation of antimicrobial and anti-inflammatory activities. *J Heterocycl Chem*. 2018;**55**(7):1579-1588.
103. Mehta KJ, Parekh KS, Parikh AR. Studies on spiro compounds. Part II: Preparation and antimicrobial activity of 1-arylaza-4-thia-6*H*-/methylspiro-[4.5]decan-2-ones. *J Inst Chem*. 1978;**50**:81-82.
104. Mehta KJ, Parikh AR. 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.
105. Khunt N, Parekh S, Parikh A. 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.
106. Jotani KP, Khunt VN, Patrikh AR. 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.
107. Reddy RR, Iyengar DS, Bhalerao UT. The reaction of cycloalkanonhydrazones with mercaptoacetic Acid. Synthesis of novel *N*-aminospirothiazolidinones. *J Sulfur Chem*. 1985;**22**:321-323.
108. El-Telbany F, Essawy I, 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.
109. 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-(3*H*)-quinzaolinones. *Farm*. 1998;**53**:346-349.
110. Öztürk D. Yeni 3-fenil-5-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2000.
111. Ur F. Yeni 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2001.

112. Ulusoy N. Synthesis and antituberculosis activity of cycloalkylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of imidazo[2,1-*b*]thiazole. *ArzneimForschDrugRes*. 2002;**52**(7):565-571.

113. 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-1*H*-1,2,4-triazole. *Farm*. 2002;**57**:973-977.

114. Mistry KM, Desai KR. Synthesis of novel heterocyclic 4-thiazolidinone derivatives and their antibacterial activity. *E-Journal Chem*. 2004;**1**(4):189-193.

115. Srivastava T, Gaikwad AK, Haq W, Sinha S, Katti SB. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents. *Arkivoc*. 2005;**ii**:120-130.

116. Güzel Ö, Terzio N, Çapan G. 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;**xii**:98-110.

117. 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. *Monatshefte für Chemie-Chemical Mon*. 2006;**137**(6):795-801.

118. Suryavanshi JP, Pai NR. Synthesis and antibacteria screening of *N*-[Naphtho[1,2-*b*]pyrano[3,4-*d*]thiazol-8-yl]spiroindoloazetidin-2-ones/thiazolidin-4-ones. *Indian J Chem*. 2006;**45**:1227-1230.

119. Dandia A, Singh R, Khaturia S, Me C, Morgant G. Efficient microwave enhanced regioselective synthesis of a series of benzimidazolyl/triazolyl spiro[indole-thiazolidinones] as potent antifungal agents and crystal structure of spiro[3*H*-indole-3,2'-thiazolidine]-3'(1,2,4-triazol-3-yl)-2,4'(1*H*)-dione. *Bioorg Med Chem*. 2006;**14**:2409-2417.

120. Srinivas A, Nagaraj A, Reddy SC. Synthesis of some novel methylene-bis-pyrimidinyl-spiro-4-thiazolidinones as biologically potent agents. *J Heterocycl Chem*. 2008;**45**(4):1121-1125.

121. Mulwad V, Mir AA. *N*-[coumarin-6-yl] spiro-indoloazetidin-2-ones/thiazolidin-4-ones. *J Korean Chem Soc*. 2008;**52**(6):649-656.

122. Rawal RK, Katti SB, Kaushik-Basu N, Arora P, Pan Z. Non-nucleoside inhibitors

of the hepatitis C virus NS5B RNA-dependant RNA polymerase: 2-Aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-one derivatives. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2008;**18**(23):6110-6114.

123. Bhambi D, Sharma C, Sharma S, Salvi VK, Talesara GL. Synthesis and pharmacological studies of some phthalimidoxy substituted spiro-thiazolidinone derivatives of isatin. *Indian J Chem*. 2009;**48B**:1006-1012.
124. Vanderlinden E, Göktas F, Cesur Z, Froeyen M, Reed ML, Russell CJ ve ark. Novel inhibitors of influenza virus fusion: structure-activity relationship and interaction with the viral hemagglutinin. *J Virol*. 2010;**84**(9):4277-4288.
125. Vintonyak V, Warburg K, Over B, Hübel K, Rauh D, Waldmann 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**(35):6713-6729.
126. Tansuyu M. 2-metilfuran-3-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Yüksek Lisans Tezi İstanbul. 2010.
127. Sakhuja R, Panda SS, Khanna L, Khurana S, Jain SC. Design and synthesis of spiro[indole-thiazolidine]spiro[indole-pyrans] as antimicrobial agents. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2011;**21**(18):5465-5469.
128. 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-4-yl)carboxamide derivatives. *Bioorganic Med Chem*. 2012;**20**(24):7155-7159.
129. Cihan-Üstündağ G, Çapan G. Synthesis and evaluation of functionalized indoles as antimycobacterial and anticancer agents. *Mol Divers*. 2012;**16**(3):525-539.
130. Eligeti R, Saini R, Dharavath N. Design, synthesis, and antimicrobial activity of novel spiroisoxazolo[2,3-*b*][1,2,4]thiadiazole-2,2′-thiazolidine-4′-ones and spiroisoxazolo[2,3-*b*][1,2,4]oxadiazole-2,2′-thiazolidine-4′-ones. *J Sulfur Chem*. 2012;**33**(4):427-438.
131. Gürsoy E. İmidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi keton hidrazon ve spirotiyazolidinonlar üzerinde çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Doktora Tezi. İstanbul. 2012.
132. Cihan-Üstündağ G. Indole-derived spirothiazolidinones as inhibitors of influenza

virus fusion. *12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences*. Ankara: Ankara University of Pharmacy Publication; 2018:114.

133. Raju KR, Prasad ARG, Kumar BS, Ravindranath LK. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel spiro compounds containing thiazolidinone and 1,3,4-oxadiazole moieties. *J Chem Technol Metall*. 2014;**49**(3):238-246.
134. Göktaş F, Vanderlinden E, Naesens L, Cesur Z, Cesur N, Taş P. Synthesis and structure-activity relationship of *N*-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-4-yl) carboxamide inhibitors of influenza virus hemagglutinin mediated fusion. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*. 2015;**190**(7):1075-1087.
135. Patel PN, Patel YS. Synthesis and some novel transformations of a spiro 4-thiazolinone derivative and its antimicrobial activities. *Cogent Chem*. 2015;**1**(1):1-10.
136. Hussain AZ, Meeran MN, Sankar A. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of 5-substituted indole-2,3-dione based 4-thiazolidione derivatives. *Chem Sci Trans*. 2016;**5**(1):265-271.
137. Hussain AZ, Meeran MN, Sankar A. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of spiro-4-thiazolidione derivatives from 5-substituted indole-2,3-dione. *Der Chem Sin*. 2016;**8**(2):292-296.
138. El-hashash MA, El-Naggar AM, El-Bordany EA, Marzouk MI, Nawar TMS. Regioselectivity and regiospecificity of benzoxazinone (2-isopropyl-4*H*-3,1-benzoxazinone) derivatives toward nitrogen nucleophiles and evaluation of antimicrobial activity. *Synth Commun*. 2016;**46**(14):1230-1241.
139. Apaydın ÇB. Fenoksiasetamid yapısı taşıyan tiyazolidinonlar üzerine çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Doktora Tezi. İstanbul. 2018.
140. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically: Approved Standard M7-A5.; 2006.
141. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptbility Testing of Yeasts; Approved Standart M27-A NCCLS. Pennsylvania; 2000.
142. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic Actinomycetes; Approved Standard

Second Edition M24-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA, 2011.

143. Amsterdam D. Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media. In: Lorian V (ed). Antibiotics in Laboratory Medicine. 5th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 2005: 61-143.
144. Palomino JC, Martin A, Camacho M, Guerra H, Swings J, Portaels FR. Microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;**46**:2720-2722.
145. Kumar M, Khan I, Verma V, Kalyan N, Qazi G. Rapid, inexpensive MIC determination of *Mycobacterium tuberculosis* isolates by using microplate nitrate reductase assay. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;**53**:121-124.
146. Nakai T, Mimura T. A facile procedure for regioselective 1,2-carbonyl transposition. One-pot conversion of ketone tosylhydrazones to enol thioethers of transposed ketones. *Tetrahedron Lett*. 1979;**6**:531-534.
147. Nun P, Martin C, Martinez J, Lamaty F. Solvent-free synthesis of hydrazones and their subsequent *N*-alkylation in a Ball-mill. *Tetrahedron*. 2011;**67**(42):8187-8194.
148. Wu QX, Li HJ, Wang HS, Zhang ZG, Wang CC, Wu YC. Catalyst-free synthesis of spiropyrazolines from chalcones and cyclic ketone *N*-tosylhydrazones. *Synlett*. 2015;**26**(2):243-249.
149. Kabalka GW, Timothy Summers S. A mild and convenient conversion of ketones to the corresponding methylene derivatives via reduction of tosylhydrazones by bis(benzoyloxy)borane. *J Org Chem*. 1981;**46**(6):1218-1221.
150. Rauniyar V, Zhai H, Hall DG. Convenient preparation of cycloalkenyl boronic acid pinacol esters. *Synth Commun*. 2008;**38**(22):3984-3995.
151. Gasparrini F, Cagioti L, Misiti D, Palmieri G, Ballini R. Oxidation of *N*-alkyl-N'-tosylhydrazines with $Hg(OAc)_2$. A new synthesis of ethers. *Tetrahedron*. 1982;**38**(24):3609-3613.
152. Fessenden RJ, Fessenden JS, Logue M. *Organik Kimya (Çeviri)* 1.baskı. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2001. :563,564.
153. March J. *Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms, and Structure*. 4th edition. New York. 1992:897.

154. Cunico W, Gomez CRB, Vellasco JWT. Chemistry and biological activities of 1,3-thiazolidin-4-ones. *Mini-Rew Org Chem*. 2008;**5**:336-344.

155. George J, Singh S, Joshi R, Pardasani P, Pardasani RT. Synthetic and theoretical approach towards spirothiazolidinone systems. *Heterocycles*. 2013;**87**(3):591-598.

156. Surrey AR. The preparation of 4-thiazolidones by the reaction of thioglycolic acid with Schiff bases. *J Am Chem Soc*. 1947;**69**:2911-2912.

157. Williams T M, Ciccarone T M, MacTough S C, Rooney C S, Balani S K CJH. 5-Chloro-3-(phenylsulfonyl)indole-2-carboxamide: A novel, non-nucleoside inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase. *J Med Chem*. 1993;**36**:1291-1294.

158. Sharma R, Kumar D. Synthesis of some new thiazolidin-4-ones as possible antimicrobial agents. *J Indian Chem Soc*. 2000;**77**:492-49.

159. Singh T, Srivastava VK, Saxena KK, Goel SL, Kumar A. Synthesis of new thiazolylthiazolidinylbenzothiazoles and thiazolylazetidinylbenzothiazoles as potential insecticidal , antifungal, and antibacterial agents. *Arch Pharm Chem Life Sci*. 2006;**339**:466-472.

160. Tripathi AC, Gupta SJ, Fatima GN, Sonar PK, Verma A, Saraf SK. 4-Thiazolidinones: The advances continue... *Eur J Med Chem*. 2014;**72**:52-77.

161. Mali J R, Pratap, U R, Netankar, P D, Mane RA. An efficient synthetic route for quinazolinyl 4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett*. 2009;**50**(35):5025-5027.

162. Holmes CP, Chinn JP, Look GC, Gordon EM, Gallop MA. 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**:7328-7333.

163. 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.

164. Fraga-Dubreuil J, Bazureau JP. 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.

165. Zhang X, Li X, Li D, Qu G, Wang J LPM ve ark. Ionic liquid mediated and promoted eco-friendly preparation of thiazolidinone and pyrimidine nucleoside-thiazolidinone hybrids and their antiparasitic activities. *Bioorg Med Chem Lett*.

2009;**19**:6280-6283.

166. 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**:2809-2813.
167. Kato T, Ozaki T, Tamura K, Suzuki Y, Akima M, Ohi N. Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. 1. 2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(aminopropyl)thiazolidinones. *J Med Chem*. 1998;**41**:4309-4316.
168. Ponnuswamy A, Shanmugavelan P, Nagarajan S. 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.
169. Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler.* 2.baskı. Ankara. Gazi Büro Kitabevi. 1998:s. 36.
170. Williams DH, Fleming I. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*. 6th edition. Cambridge. McGraw-Hill Higher Education. 2007:s. 16.
171. Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. Genişletilmiş IV. Baskı. İstanbul. İstanbul Üniversitesi Yayınları. 1989:ss.570-792.
172. Vandelbelt JM, Doub L. Characterization of the ultraviolet absoption spectra of some substituted benzene-sulfonamides. *J Am Chem Soc*. 1944;**66**(10):1633–1636.
173. Zopun M. İndol türevi spirotiyazolidinonların sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Ünivertesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2013.
174. Nassozi M. Diklofenaktan hareketle sübstitüe 1-tiya-4-azaspiro [4.5]dekan-3-on türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Yüksek Lisans Tezi. 2009.
175. Silverstein RM, Webster FX, Kiemle DJ. *Spectrometric Identification of Organic Compounds* Seventh Edition. New York. John Wiley & Sons, Inc. 2005:s. 106.
176. Asiri AM, Zayed MEM, Weng S. (*E*)-*N*'-(2-Thienylmethylidene)-p-toluene-sulfonohydrazide. *Acta Crystallogr Sect E*. 2010;**E66**:2360.
177. Abdel-rahman MA, Hussein EM, Hussein MA. Synthesis and characterization of

novel anti-inflammatory poly(spiro thiazolidinone)s. *Des Monomers Polym*. 2016;**19**(7):650-660.

178. Türktekin-Çelikesir S, Akkurt M, Cihan-Üstündağ G, Büyükgüngör O. 5-Fluoro-*N*-(2-methyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-3-phenyl-1*H*-indole-2-carboxamide. *Acta Crystallogr Sect E*. 2013;**E69**:1229.
179. Gowda BT, Jyothi K, D'Souza J. Infrared and NMR Spectra of Arylsulphonamides, 4-X-$C_6H_4SO_2NH_2$ and i-X, j-$YC_6H_3SO_2NH_2$ (X¼H; CH_3 ;C_2H_5; F;Cl; Br; I or NO_2 and i-X, j-Y¼2,3-$(CH_3)_2$; 2,4-$(CH_3)_2$; 2,5-$(CH_3)_2$; 2-CH_3, 4-Cl; 2-CH_3, 5-Cl; 3-CH_3, 4-Cl; 2,4-Cl_2 or 3,4-Cl_2). *A J Phys Sci*. 2002;**57**(12):967-973.
180. SDBS. SDBS. web: http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS. no. 3435, 897, 3734,700, 2395, 4327, 4328, 1265, 571, 5761, 3734, 18938, 843, 15612, 592, 10584.
181. Kemp W. *Organic Spectroscopy*. 2nd edition. New York. Gale Cengage Learning. 1987:s. 140.
182. Silverstein RM, Webster FX, Kiemle DJ. *Spectrometric Identification of Organic Compounds* Seventh Edition. New York. John Wiley & Sons, Inc. 2005:s.162.
183. Fessenden RJ. *Organik Kimya (Çeviri)* 1.baskı. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2001. :s. 33.
184. Akkurt M, Cihan-Üstündağ G, Çapan G, Dağdemir Y, Tahir MN. 4'-tert-Butyl-5-chloro-3*H*-spiro[1,3-benzothiazole-2,1'-cyclohexane]. *Acta Crystallogr Sect E*. 2012;**E68**:1542.
185. Akkurt M, Cihan-Üstündağ G, Çapan G, Türktekin-Çelikesir S, Tahir MN. 5-Chloro-4'-ethyl-3*H*-spiro[1,3-benzothiazole-2,1'-cyclohexane]. *Acta Crystallogr Sect E*. 2012;**E68**:1466.
186. Balci M. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi.* 4. Basım. Ankara. ODTÜ Geliştirme Vakfı. 2013:s. 77,115,125.
187. Riberio DS, Abraham RJ. Conformational analysis: Part 37. A ^{13}C and ^{1}H NMR and theoretical investigation of the conformational equilibrium of 2-methylcyclohexanone oxime and of its O-methyl ether. *Magn Reson Chem*. 2002;**40**:49-56.
188. Finar IL. *Organik Chemistry: The Fundamental Principles*. 6th edition. London. Longman. 1963;1:s. 551.

189. Özbek-Babuç M. 3-Fenil-5-Sülfamoil-1*H*-İndol artığı taşıyan spirotiyazolidinon türevlerinin sentezi, yapı tayini ve biyolojik etkilerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. İstanbul. 2015.
190. Altenbach HJ, Roth PR, Brauer DJ. Synthesis of epimeric pure spiro *N*,*S*-acetals of *L*-menthone. *Liebigs Ann*. 1995;**1995**(8):1427-1431.
191. Balci M. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. 4. Basım. Ankara. ODTÜ Geliştirme Vakfı. 2013:s. 33.
192. Kocabalkanlı A, Cihan-Üstündağ G, Naesens L, Mataracı-Kara E, Nassozi M, Çapan G. Diclofenac-Based hydrazones and spirothiazolidinones: synthesis, characterization, and antimicrobial properties. *Arch Pharm Chem Life Sci*. 2017;**350**:1-11.
193. Kemp W. *Organic Spectroscopy*. 2nd edition. New York. Gale Cengage Learning. 1987:s.162.
194. Tanrıver K. Bazı siklopropankarbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2010.
195. Kellogg RM, Noteboom M, Kaiser JK. Reactions and stereochemical properties of some 4-t-Butylcyclohexyl derivatives. *Tetrahedron*. 1976;**32**:1641-1648.
196. Greaves J, Roboz J. *Mass Spectrometry for the Novice*. New York. CRC Press. 2010:16.
197. Smith RM. *Understanding Mass Spectra A Basic Approach*. 2nd edition. New Jersey. John Wiley & Sons Inc. 2005:s.10.
198. Harris DC. *Quantitative Chemical Analysis*. New York. W. H. Freeman and Company. 2007:s. 488-489.
199. Gaskell SJ. Electrospray: Principles and practice. *J Mass Spectrom*. 1997;**32**:677-688.
200. Cech NB, Enke CG. Practical implications of some recent studies in electrospray ionization fundamentals. *Mass Spectrom Rev*. 2001;**20**:362-387.
201. Henriksen T, Juhler RK. The relative influences of acidity and polarity on responsiveness of small organic molecules to analysis with negative ion electrospray ionization. *Amerikan Soc Mass Spectrom*. 2004;**16**:446-455.
202. Lemke T. *Review of Organic Functional Groups*. 5th edition. Texas. Lippincott Williams & Wilkins. 2012:s.86.

203. Bogusz MJ, Hassan H, Al-enazi E, Ibrahim Z, Al-tufail M. Application of LC–ESI–MS–MS for detection of synthetic adulterants in herbal remedies. *J Pharm Biomed Anal*. 2006;**41**:554-564.
204. Straub RF, Voyksner RD, Voyksner D. Negative ion formation in electrospray mass spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom*. 1993;**4**(7):578-587.
205. Klagkou K, Pullen F, Harrison M, Organ A, Firth A, Langley GJ. Fragmentation pathways of sulphonamides under electrospray tandem mass spectrometric conditions. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2003;**17**:2373-2379.
206. Wang S, Guo C, Zhang N, Wu Y, Zhang H, Jiang K. Tosyl oxygen transfer and ion–neutral complex mediated electron transfer in the gas-phase fragmentation of the protonated *N*-phenyl p-toluenesulfonamides. *Int J Mass Spectrom*. 2015;**376**:6-12.
207. Song D, Liu H, Zhang A, Qu J. Fragmentation of typical sulfonamide drugs via heterolytic bond cleavage and stepwise rearrangement. *R Soc Chem*. 2014;**4**:48426-48432.
208. Niessen WMA. Fragmentation of toxicologically relevant drugs in negative-ion liquid chromatography-tandem mass spectometry. *Mass Spectrom Rev*. 2012;**31**:626-665.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

TOSİL TÜREVİ SPİROTİYAZOLİDİNON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, YAPI ANALİZİ VE ANTİNİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%12	%8	%7	%6
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	aves.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%1
3	Mamedov, Vakhid A., Elena A. Hafizova, Anastasiya I. Zamaletdinova, Il'dar Kh. Rizvanov, Alla B. Mirgorodskaya, Lucia Ya. Zakharova, Shamil K. Latypov, and Oleg G. Sinyashin. "Sequential substitution/ring cleavage/addition reaction of 1-(cyclohex-1-enyl)-piperidine and -pyrrolidine with chloropyruvates for the efficient synthesis of substituted 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole derivatives", Tetrahedron, 2015. Yayın	%1
4	ivekkongre.com İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Çiğdem	**Soyadı**	Acar
Doğ.Yeri	Bakırköy	**Doğ.Tar.**	09.08.1993
Uyruğu	T.C.	**TC Kim No**	17150795342
Email	cigdemacar1@gmail.com	**Tel**	555 614 44 26

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Orta Doğu Teknik Üniversitesi	2016
Lise	Kadriye Moroğlu Lisesi	2011

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	-		-
2.	-		-
3.	-		-

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**YÖKDİL Puanı**
İngilizce	İyi	İyi	iyi	-	81,25

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	79,38	-	-

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
MS Office	İyi

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Resim ve tiyatro