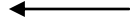


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

(DOKTORA TEZİ)

**YENİ TİYAZOLİDİNON VE SİROTIYAZOLİDİNON
TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

SERPİL TİRYAKİOĞLU

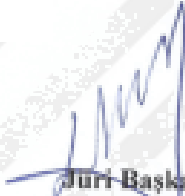
**DANIŞMAN
PROF DR ZAFER CESUR**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Farmasötik Kimya Programında Doktora öğrencisi Serpil Tiryakioğlu tarafından Prof. Dr. Zafer Cesur’un danışmanlığında hazırlanan “Yeni Tiyazolidinon ve Spirotiyazolidinon Türevleri Üzerinde Çalışmalar” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 02/11/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri-Başkanı
Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirçi
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı



Jüri-Danışman
Prof. Dr. Zafer Cesur
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. İlkey Küçüközel
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı



Jüri
Prof. Dr. Nilgün Karalı
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı



Jüri
Doç. Dr. Esra Tatar
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez 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 olmadığını beyan ederim.

Serpil Tiryakioğlu



İTHAF

Canım Babam Kenan Tiryakioğlu'na ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya kürsüsüne katılmamda büyük rol oynayan değerli hocalarım Prof Dr Sumru Özkırmı, Prof Dr Nuray Güzeldemirci ve Doç Dr Ayşe Kocabalkanlı'ya, ilaç kimyası alanında temel oluşturmamda bitmez bilmeyen sabır ve anlayışları ile engin tecrübelerini bana aşılayan Farmasötik Kimya Anabilim dalının değerli hocalarından Prof Dr Aydın Salman, Prof Dr Nilgün Karalı, Prof Dr Gültaza Çapan ve Prof Dr Nesrin Cesur'a, eğitimin başından sonuna kadar her zaman yanımda olan, özverisi ile bildiklerini benimle paylaşan, en iyi şekilde eğitimimi tamamlamam konusunda elinden gelen herşeyi yapan sevgili hocam ve danışmanım Prof Dr Zafer Cesur'un bana kattıkları için sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Akademik çalışma sürecinde her konuda yardımlarını esirgemeyen ve kullandıkları her kelimenin tez çalışmamın tamamlanmasındaki önemini asla unutmayacağım sevgili hocalarım Dr Öğr Üyesi Füsün Göktaş, Dr Öğr Üyesi Gökçe Cihan Üstündağ ve Prof Dr Özlen Güzel'e destekleri, Dr Öğr Üyesi Serhan Türkyılmaz'a sorularıma karşı göstermiş olduğu sabır ve NMR konusunda bana yol göstericiliği için, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerli araştırma görevlisi arkadaşlarım Görkem Ermut, Pınar Eraslan Elma, Çağla Begüm Apaydın, Özge Soylu ve diğer arkadaşlarımıza ve anabilim dalımızın diğer çalışanlarına ve Hakan Göker'e ayrıca teşekkür etmek isterim.

Tez çalışmamda şüphesiz ki en değerli rolü oynayan sevgili ailemin her bireyine beni bu sürecin başından sonuna kadar destekledikleri, yorulduğumda omuz verdikleri, üzülduğümde sarıldıkları, mutluluğumu paylaştıkları ve her zaman beni sarmalayan sevgileri için iyi ki varsınız demek istiyorum.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 45212

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xxii
ÖZET	xxiv
ABSTRACT.....	xxv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Karbohidrazid türevleri.....	4
2.2. Karbohidrazid hidrazon türevleri	7
2.3. 4-Tiyazolidinon türevleri	29
2.4. Spirotiyazolidinon türevleri	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	61
3.1. Araç ve Gereçler	61
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	61
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	61
3.2. Kromatografik Çalışmalar	62
3.3. Genel Sentez Şeması I	62
3.4. Genel Sentez Şeması II	63
3.5. Genel Sentez Şeması III.....	64
3.6. Genel Sentez Şeması IV.....	65
3.7. Sentez Yöntemleri.....	65
3.7.1. Metil benzoat (2a)	65
3.7.2. Benzohidrazid (3a) ve 2-metoksibenzohidrazid (3b).....	66
3.7.3. N'-{Sikloheptiliden / [nonsübstitüe / 4-(alkil / aril)]sikloheksiliden / 1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden}-benzohidrazid türevleri (4a-g);	66

<i>N</i> ''-{Sikloheptiliden / 4-(alkil / aril)sikloheksiliden / 1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden}-2-metoksibenzohidrazid türevleri (5a-e);	66
<i>N</i> ''-{Sikloheptiliden / 4-(alkil / aril)sikloheksiliden / 1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden}-2-fenilasetohidrazid türevleri (6a-e)	66
3.7.4. <i>N</i> ''-[(Fenil / sübstitüe fenil)metiliden]benzohidrazid türevleri (7, 8, 9, 10).....	66
3.7.5. 1-Tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevleri (11a-c; 12a-c; 13a-c); 2-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevleri (14a-e; 15a-b; 16a-c)	67
3.7.6. <i>N</i> -[2-(Fenil / sübstitüe fenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]benzamid türevleri (17; 18); <i>N</i> -[2-(fenil / sübstitüe fenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-metoksibenzamid türevleri (19; 20; 21)	67
3.8. Antiviral Etki Araştırması.....	68
4. BULGULAR.....	71
4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular	71
4.1.1. Metil benzoat (2a)	71
4.1.2. Benzohidrazid (3a)	72
4.1.3. 2-Metoksibenzohidrazid (3b).....	73
4.1.4. <i>N</i> ''-Sikloheptilidenbenzohidrazid (4a)	74
4.1.5. <i>N</i> ''-Sikloheksilidenbenzohidrazid (4b).....	75
4.1.6. <i>N</i> ''-(4-Metilsikloheksiliden)benzohidrazid (4c).....	76
4.1.7. <i>N</i> ''-(4-Etilsikloheksiliden)benzohidrazid (4d)	77
4.1.8. <i>N</i> ''-(4- <i>tert</i> -Bütilsikloheksiliden)benzohidrazid (4e).....	80
4.1.9. <i>N</i> ''-(4-Fenilsikloheksiliden)benzohidrazid (4f).....	81
4.1.10. <i>N</i> ''-[1,7,7-Trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden]benzohidrazid (4g)	82
4.1.11. <i>N</i> ''-Sikloheptiliden-2-metoksibenzohidrazid (5a)	83
4.1.12. <i>N</i> ''-(4-Metilsikloheksiliden)-2-metoksibenzohidrazid (5b)	86
4.1.13. <i>N</i> ''-(4- <i>tert</i> -Bütilsikloheksiliden)-2-metoksibenzohidrazid (5c)	87
4.1.14. <i>N</i> ''-(4-Fenilsikloheksiliden)-2-metoksibenzohidrazid (5d).....	88
4.1.15. 2-Metoksi- <i>N</i> ''-[1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden]benzohidrazid (5e) 91	
4.1.16. <i>N</i> ''-Sikloheptiliden-2-fenilasetohidrazid (6a).....	97
4.1.17. 2-Fenil- <i>N</i> ''-(4-metilsikloheksiliden)asetohidrazid (6b)	98
4.1.18. 2-Fenil- <i>N</i> ''-(4- <i>tert</i> -bütilsikloheksiliden)asetohidrazid (6c).....	99
4.1.19. 2-Fenil- <i>N</i> ''-(4-fenilsikloheksiliden)asetohidrazid (6d)	103
4.1.20. 2-Fenil- <i>N</i> ''-[1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden]asetohidrazid (6e)	104

4.1.21. <i>N''</i> -(Fenilmetiliden)benzohidrazid (7).....	106
4.1.22. <i>N''</i> -(4-Metilfenilmetiliden)benzohidrazid (8).....	107
4.1.23. 2-Metoksi- <i>N''</i> -(fenilmetiliden)benzohidrazid (9).....	108
4.1.24. 2-Metoksi- <i>N''</i> -[(4-nitrofenil)metiliden]benzohidrazid (10)	110
4.1.25. 8-Metil-4-[(fenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (11a).....	111
4.1.26. 8- <i>tert</i> -Bütil-4-[(fenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (11b)	115
4.1.27. 8-Fenil-4-[(fenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (11c).....	120
4.1.28. 8-Metil-4-[(2-metoksifenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (12a)	124
4.1.29. 8- <i>tert</i> -Bütil-4-[(2-metoksifenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan- 3-on (12b).....	129
4.1.30. 8-Fenil-4-[(2-metoksifenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (12c)	133
4.1.31. <i>N</i> -(8-Metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (13a).....	138
4.1.32. <i>N</i> -(8- <i>tert</i> -Bütil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (13b)	143
4.1.33. <i>N</i> -(8-Fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (13c).....	147
4.1.34. 2-Metil-4-[(fenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (14a).....	152
4.1.35. 2,8-Dimetil-4-[(fenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (14b)	157
4.1.36. 2-Metil-8-etil-4-[(fenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (14c)	161
4.1.37. 2-Metil-8- <i>tert</i> -bütil-4-[(fenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3- on (14d).....	167
4.1.38. 2-Metil-8-fenil-4-[(fenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (14e)	171
4.1.39. 2,8-Dimetil-4-[(2-metoksifenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan- 3-on (15a).....	176
4.1.40. 2-Metil-8- <i>tert</i> -bütil-4-[(2-metoksifenil)karbonil]amino]-1-tiya-4- azaspiro[4.5]dekan-3-on (15b).....	180
4.1.41. <i>N</i> -(2,8-Dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (16a)	185

4.1.42.	<i>N</i> -(2-Metil-8- <i>tert</i> -bütil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (16b)	190
4.1.43.	<i>N</i> -(2-Metil-8-fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (16c)	194
4.1.44.	<i>N</i> -(5-Metil-4-okso-2-fenil-1,3-tiyazolidin-3-il)benzamid (17).....	199
4.1.45.	<i>N</i> -[5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]benzamid (18).....	205
4.1.46.	2-Metoksi- <i>N</i> -[4-okso-2-fenil-1,3-tiyazolidin-3-il]benzamid (19)	210
4.1.47.	2-Metoksi- <i>N</i> -[2-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]benzamid (20)...	214
4.1.48.	2-Metoksi- <i>N</i> -[5-metil-2-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]benzamid (21).....	220
4.2.	Antiviral Aktivite Bulguları	225
5.	TARTIŞMA	229
5.1.	Sentez başlangıç maddeleri olarak ester (2a, 2b) ve hidrazid (3a-c) bileşikleri ..	229
5.1.1.	Sentez başlangıç maddeleri olarak ester ve hidrazid bileşiklerinin spektral özellikleri	233
5.1.1.1.	Ultraviyole Spektroskopisi Verileri	233
5.1.1.2.	İnfrared Spektroskopisi Verileri.....	235
5.1.1.3.	¹ H Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Verileri.....	237
5.2.	Hidrazid hidrazon (4a-g, 5a-e, 6a-e, 7-10) bileşikleri.....	239
5.2.1.	Hidrazid hidrazon bileşikleri (4a-g, 5a-e, 6a-e, 7-10) spektral özellikleri.....	244
5.2.1.1.	Ultraviyole Spektroskopisi Verileri	244
5.2.1.2.	İnfrared Spektroskopisi Verileri.....	246
5.2.1.3.	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Verileri.....	253
5.3.	Tiyazolidinon Türevleri	266
5.3.1.	Tiyazolidinon (17-21) ve spirotiyazolidinon (11a-c, 12a-c, 13a-c, 14a-e, 15a, 15b, 16a-c) bileşikleri spektral özellikleri.....	272
5.3.1.1.	Ultraviyole Spektroskopisi Verileri	273
5.3.1.2.	İnfrared Spektroskopisi Verileri.....	276
5.3.1.3.	¹ H Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Verileri.....	285
5.3.1.4.	¹³ C Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Verileri.....	302
5.4.	Spirotiyazolidinon türevlerin anti influenza aktivitelerinde yapısal ilişkiler.....	338
	KAYNAKLAR	344
	İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	363

ÖZGEÇMİŞ	364
----------------	-----



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antiviral etkinliğinin araştırıldığı hücre kültürü ve virüsleri.....	68
Tablo 4-1: Üç farklı zamanda MDCK hücre kültüründe gerçekleştirilen anti influenza aktif bileşikler	227
Tablo 5-1: Ester ve hidrazid türevlerin UV verileri.....	234
Tablo 5-2: Sentez edilen metil benzoatın (2a) IR spektrum verileri (CHCl ₃)	235
Tablo 5-3: Benzohidrazid (3a), 2-metoksibenzohidrazid (3b) ve 2-fenilasetohidrazide (3c)* ait IR spektrum verileri (KBr içinde).....	236
Tablo 5-4: Ester (2a-c) ve hidrazid (3a-c) bileşikleri ¹ H NMR verileri (ppm).....	238
Tablo 5-5: Bileşikler 4a-g, 5a-e, 6a-e, 7-10'a ait fiziksel özellikler ve reaksiyon verimleri.....	243
Tablo 5-6: Bileşikler 4a-g, 5a-e, 6a-e'e ait UV spektrum verileri (etanol içinde).....	245
Tablo 5-7: Bileşikler 7-10'a ait UV spektrum verileri (etanol içinde)	246
Tablo 5-8: 4a-g bileşiklerinin IR bulguları	248
Tablo 5-9: 5a-e bileşiklerinin IR bulguları	249
Tablo 5-10: 6a-e bileşiklerinin IR bulguları	250
Tablo 5-11: 7-10 bileşiklerinin IR bulguları.....	252
Tablo 5-12: Karbohidrazid (3a, 3b, 3c), hidrazid hidrazon bileşiklerinin ¹ H NMR spektrumlarındaki ortak protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)	254
Tablo 5-13: Spirotyazolidinon bileşiklerine ait fiziksel özellikler, verim ve elemental analiz sonuçları	271
Tablo 5-14: 4-Tiyazolidinon bileşiklerine ait fiziksel özellikler, verim ve elemental analiz sonuçları	272
Tablo 5-15: 4-Tiyazolidinon bileşikleri (17-21)'a ait UV değerleri (etanol içinde).....	274
Tablo 5-16: Spirotyazolidinon bileşiklerine ait UV spektrum verileri (etanol içinde) 275	
Tablo 5-17: Tiyazolidion türevlerinin (17-21) IR verileri (KBr içinde).....	278
Tablo 5-18: Benzohidrazid türevi spirotyazolidinon bileşikleri (11a-c, 14a-e) IR verileri (KBr içinde)	280
Tablo 5-19: 2-Metoksibenzohidrazid türevi spirotyazoidinon bileşikleri (12a-c, 15a-b) IR verileri (KBr içinde).....	281

Tablo 5-20: 2-Fenilasetohidrazid türevi spirotiyazolidinon bileşikleri (13a-c, 16a-c) IR verileri (KBr içinde).....	282
Tablo 5-21: Tiyazolidinon bileşiklerine (17-21) ait ^1H NMR spektrumlarındaki protonların kimyasal kaymaları (ppm)	287
Tablo 5-22: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (11a-c) ait ^1H NMR spektrumlarındaki protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)	291
Tablo 5-23: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (12a-c) ait ^1H NMR spektrumlarındaki protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)	292
Tablo 5-24: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (13a-c) ait ^1H NMR spektrumlarındaki protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)	293
Tablo 5-25: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (14a-e) ait ^1H NMR spektrumlarındaki protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)	294
Tablo 5-26: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (15a-b) ait ^1H NMR spektrumlarındaki protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)	295
Tablo 5-27: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (16a-c) ait ^1H NMR spektrumlarındaki protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)	296
Tablo 5-28: Tiyazolidinon bileşiklerine (17-21) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm).....	305
Tablo 5-29: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (11a-c) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm).....	306
Tablo 5-30: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (12a-c) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm).....	307
Tablo 5-31: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (13a-c) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm).....	308
Tablo-5-32: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (14a-e) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm).....	309
Tablo 5-33: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (15a, 15b) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm).....	310
Tablo 5-34: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (16a-c) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm).....	311

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1-1: Antiviral ilaç Arbidol	2
Şekil 1-2: <i>N</i> -(1-Tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid yapılu bileşikler.....	2
Şekil 4-1: 2a'nın IR spektrumu (CHCl ₃)	71
Şekil 4-2: 3a'nın IR spektrumu (KBr)	72
Şekil 4-3: 3b'nin IR spektrumu (KBr)	74
Şekil 4-4: 4a'nın IR spektrumu (KBr)	75
Şekil 4-5: 4b'nin IR spektrumu (KBr)	76
Şekil 4-6: 4c'nin IR spektrumu (KBr)	77
Şekil 4-7: 4d'nin IR spektrumu (KBr)	78
Şekil 4-8: 4d'nin ¹ H NMR spektrumu	78
Şekil 4-9: 4d'nin ¹ H NMR spektrumu (7,3 - 8,0 ppm)	79
Şekil 4-10: 4d'nin ¹ H NMR spektrumu (0 - 3 ppm)	79
Şekil 4-11: 4e'nin IR spektrumu (KBr)	80
Şekil 4-12: 4f'nin IR spektrumu (KBr).....	81
Şekil 4-13: 4g'nin IR spektrumu (KBr)	83
Şekil 4-14: 5a'nın IR spektrumu (KBr)	84
Şekil 4-15: 5a'nın ¹ H NMR spektrumu	85
Şekil 4-16: 5a'nın ¹ H NMR spektrumu (7,0 - 8,0 ppm)	85
Şekil 4-17: 5a'nın ¹ H NMR spektrumu (1,4 - 2,6 ppm)	86
Şekil 4-18: 5b'nin IR spektrumu (CHCl ₃)	87
Şekil 4-19: 5c'nin IR spektrumu (KBr)	88
Şekil 4-20: 5d'nin IR spektrumu (KBr)	89
Şekil 4-21: 5d'nin ¹ H NMR spektrumu	90
Şekil 4-22: 5d'nin ¹ H NMR spektrumu (1,5 - 4,0 ppm)	90
Şekil 4-23: 5d'nin ¹ H NMR spektrumu (6,9 - 7,9 ppm)	91
Şekil 4-24: 5e'nin IR spektrumu (KBr)	92
Şekil 4-25: 5e'nin ¹ H NMR spektrumu	93
Şekil 4-26: 5e'nin ¹ H NMR spektrumu (0,5 - 4,2 ppm)	94
Şekil 4-27: 5e'nin ¹ H NMR spektrumu (6,9 - 8,1 ppm)	94
Şekil 4-28: 5e'nin ¹³ C NMR (HSQC) spektrumu	95
Şekil 4-29: 5e'nin ¹³ C NMR (HSQC) spektrumu (10 - 60 ppm).....	95

Şekil 4-30: 5e'nin ^{13}C NMR (HSQC) spektrumu (110 - 135 ppm).....	96
Şekil 4-31: 5e'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu.....	97
Şekil 4-32: 6a'nın IR spektrumu (KBr)	98
Şekil 4-33: 6b'nin IR spektrumu (KBr)	99
Şekil 4-34: 6c'nin IR spektrumu (KBr)	100
Şekil 4-35: 6c'nin ^1H NMR spektrumu	101
Şekil 4-36: 6c'nin ^1H NMR spektrumu (0,7 - 4,0 ppm)	102
Şekil 4-37: 6c'nin ^1H NMR spektrumu (7,0 - 10,5 ppm)	102
Şekil 4-38: 6d'nin IR spektrumu (KBr)	103
Şekil 4-39: 6e'nin IR spektrumu (KBr)	104
Şekil 4-40: 6e'nin ^1H NMR spektrumu	105
Şekil 4-41: 6e'nin ^1H NMR spektrumu (0,5 - 4,0 ppm)	106
Şekil 4-42: 7'nin IR spektrumu (KBr)	107
Şekil 4-43: 8'in IR spektrumu (KBr)	108
Şekil 4-44: 9'un IR spektrumu (KBr)	109
Şekil 4-45: 10'nun IR spektrumu (KBr)	110
Şekil 4-46: 11a'nın IR spektrumu (KBr)	112
Şekil 4-47: 11a'nın ^1H NMR spektrumu	112
Şekil 4-48: 11a'nın ^1H NMR spektrumu (0,8 - 3,7 ppm)	113
Şekil 4-49: 11a'nın ^{13}C NMR spektrumu	113
Şekil 4-50: 11a'nın ^{13}C NMR spektrumu (127 - 134 ppm)	114
Şekil 4-51: 11a'nın ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu.....	114
Şekil 4-52: 11b'nin IR spektrumu (KBr)	116
Şekil 4-53: 11b'nin ^1H NMR spektrumu	117
Şekil 4-54: 11b'nin ^1H NMR spektrumu (7,4 - 8,0 ppm)	117
Şekil 4-55: 11b'nin ^1H NMR spektrumu (0,7 - 3,7 ppm)	118
Şekil 4-56: 11b'nin ^{13}C NMR spektrumu	118
Şekil 4-57: 11b'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu	119
Şekil 4-58: 11c'nin IR spektrumu (KBr)	120
Şekil 4-59: 11c'nin ^1H NMR spektrumu	121
Şekil 4-60: 11c'nin ^1H NMR spektrumu (1,5 - 3,8 ppm)	122
Şekil 4-61: 11c'nin ^1H NMR spektrumu (7,0 - 8,3 ppm)	122
Şekil 4-62: 11c'nin ^{13}C NMR spektrumu	123

Şekil 4-63: 11c'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu.....	124
Şekil 4-64: 12a'nın IR spektrumu (KBr)	125
Şekil 4-65: 12a'nın ^1H NMR spektrumu	126
Şekil 4-66: 12a'nın ^1H NMR spektrumu (0,8 - 4,0 ppm)	127
Şekil 4-67: 12a'nın ^{13}C NMR (HMBC) spektrumu.....	128
Şekil 4-68: 12a'nın ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu.....	128
Şekil 4-69: 12b'nin IR spektrumu (KBr)	130
Şekil 4-70: 12b'nin ^1H NMR spektrumu	130
Şekil 4-71: 12b'nin ^1H NMR spektrumu (0,5 - 4,2 ppm)	131
Şekil 4-72: 12b'nin ^1H NMR spektrumu (7,0 - 7,7 ppm)	132
Şekil 4-73: 12b'nin ^{13}C NMR (HSQC) spektrumu.....	132
Şekil 4-74: 12b'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu	133
Şekil 4-75: 12c'nin IR spektrumu (KBr)	134
Şekil 4-76: 12c'nin ^1H NMR spektrumu	135
Şekil 4-77: 12c'nin ^1H NMR spektrumu (1,2 - 4,2 ppm)	135
Şekil 4-78: 12c'nin ^1H NMR spektrumu (7,0 - 7,7 ppm)	136
Şekil 4-79: 12c'nin ^{13}C NMR spektrumu	137
Şekil 4-80: 12c'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu.....	138
Şekil 4-81: 13a'nın IR spektrumu (KBr)	139
Şekil 4-82: 13a'nın ^1H NMR spektrumu	140
Şekil 4-83: 13a'nın ^1H NMR spektrumu (0,5 - 4,0 ppm)	140
Şekil 4-84: 13a'nın ^{13}C NMR spektrumu	141
Şekil 4-85: 13a'nın ^{13}C NMR spektrumu (37,5 - 42,0 ppm)	141
Şekil 4-86: 13a'nın ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu.....	142
Şekil 4-87: 13b'nin IR spektrumu (KBr)	143
Şekil 4-88: 13b'nin ^1H NMR spektrumu	144
Şekil 4-89: 13b'nin ^1H NMR spektrumu (0,4 - 7,8 ppm)	145
Şekil 4-90: 13b'nin ^{13}C NMR spektrumu	146
Şekil 4-91: 13b'nin ^{13}C NMR spektrumu (38,2 - 40,8 ppm)	146
Şekil 4-92: 13b'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu	147
Şekil 4-93: 13c'nin IR spektrumu (KBr)	148
Şekil 4-94: 13c'nin ^1H NMR spektrumu	149
Şekil 4-95: 13c'nin ^1H NMR spektrumu (1,4 - 3,8 ppm)	149

Şekil 4-96: 13c'nin ^1H NMR spektrumu (7,1 - 7,5 ppm)	150
Şekil 4-97: 13c'nin ^{13}C NMR spektrumu	151
Şekil 4-98: 13c'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu.....	151
Şekil 4-99: 14a'nın IR spektrumu (KBr)	153
Şekil 4-100: 14a'nın ^1H NMR spektrumu	153
Şekil 4-101: 14a'nın ^1H NMR spektrumu (0,8 - 4,1 ppm)	154
Şekil 4-102: 14a'nın ^1H NMR spektrumu (7,3 - 8,0 ppm)	154
Şekil 4-103: 14a'nın ^{13}C NMR spektrumu	155
Şekil 4-104: 14a'nın ^{13}C NMR spektrumu (125 - 173 ppm)	156
Şekil 4-105: 14a'nın ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu.....	156
Şekil 4-106: 14b'nin IR spektrumu (KBr)	157
Şekil 4-107: 14b'nin ^1H NMR spektrumu	158
Şekil 4-108: 14b'nin ^1H NMR spektrumu (0,6 - 4,2 ppm)	159
Şekil 4-109: 14b'nin ^1H NMR spektrumu (7,4 - 8,1 ppm)	159
Şekil 4-110: 14b'nin ^{13}C NMR (HSQC) spektrumu.....	160
Şekil 4-111: 14b'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu	161
Şekil 4-112: 14c'nin IR spektrumu (KBr)	162
Şekil 4-113: 14c'nin ^1H NMR spektrumu	163
Şekil 4-114: 14c'nin ^1H NMR spektrumu (0,6 - 4,1 ppm)	163
Şekil 4-115: 14c'nin ^1H NMR spektrumu (7,2 - 8,3 ppm)	164
Şekil 4-116: 14c'nin ^{13}C NMR spektrumu	165
Şekil 4-117: 14c'nin ^{13}C NMR spektrumu (127 - 171 ppm)	165
Şekil 4-118: 14c'nin ^{13}C NMR spektrumu (19 - 38 ppm)	166
Şekil 4-119: 14c'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu.....	166
Şekil 4-120: 14d'nin IR spektrumu (KBr)	168
Şekil 4-121: 14d'nin ^1H NMR spektrumu	168
Şekil 4-122: 14d'nin ^1H NMR spektrumu (0,5 - 4,0 ppm)	169
Şekil 4-123: 14d'nin ^1H NMR spektrumu (7,3 - 8,2 ppm)	169
Şekil 4-124: 14d'nin ^{13}C NMR spektrumu	170
Şekil 4-125: 14d'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu	170
Şekil 4-126: 14e'nin IR spektrumu (KBr)	172
Şekil 4-127: 14e'nin ^1H NMR spektrumu	172
Şekil 4-128: 14e'nin ^1H NMR spektrumu (1,1 - 4,1 ppm)	173

Şekil 4-129: 14e'nin ^1H NMR spektrumu (7,1 - 8,0 ppm)	174
Şekil 4-130: 14e'nin ^{13}C NMR spektrumu	174
Şekil 4-131: 14e'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu.....	175
Şekil 4-132: 15a'nın IR spektrumu (KBr)	176
Şekil 4-133: 15a'nın ^1H NMR spektrumu	177
Şekil 4-134: 15a'nın ^1H NMR spektrumu (0,8 - 4,0 ppm)	178
Şekil 4-135: 15a'nın ^1H NMR spektrumu (7,0 - 7,7 ppm)	178
Şekil 4-136: 15a'nın ^{13}C NMR spektrumu	179
Şekil 4-137: 15a'nın ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu.....	180
Şekil 4-138: 15b'nin IR spektrumu (KBr).....	181
Şekil 4-139: 15b'nin ^1H NMR spektrumu	182
Şekil 4-140: 15b'nin ^1H NMR spektrumu (0,5 - 4,0 ppm)	183
Şekil 4-141: 15b'nin ^{13}C NMR spektrumu	183
Şekil 4-142: 15b'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu	184
Şekil 4-143: 16a'nın IR spektrumu (KBr)	186
Şekil 4-144: 16a'nın ^1H NMR spektrumu	186
Şekil 4-145: 16a'nın ^1H NMR spektrumu (0,5 - 4,0 ppm)	187
Şekil 4-146: 16a'nın ^1H NMR spektrumu (7,0 - 7,4 ppm)	187
Şekil 4-147: 16a'nın ^{13}C NMR spektrumu	188
Şekil 4-148: 16a'nın ^{13}C NMR spektrumu (18 - 75 ppm)	189
Şekil 4-149: 16a'nın ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu.....	189
Şekil 4-150: 16b'nin IR spektrumu (KBr).....	191
Şekil 4-151: 16b'nin ^1H NMR spektrumu	191
Şekil 4-152: 16b'nin ^1H NMR spektrumu (0,5 - 4,0 ppm).....	192
Şekil 4-153: 16b'nin ^{13}C NMR spektrumu	193
Şekil 4-154: 16b'nin ^{13}C NMR spektrumu (19 - 49 ppm).....	193
Şekil 4-155: 16c'nin IR spektrumu (KBr)	195
Şekil 4-156: 16c'nin ^1H NMR spektrumu	195
Şekil 4-157: 16c'nin ^1H NMR spektrumu (1,3 - 4,0 ppm)	196
Şekil 4-158: 16c'nin ^1H NMR spektrumu (6,6 - 8,1 ppm)	196
Şekil 4-159: 16c'nin ^{13}C NMR spektrumu	197
Şekil 4-160: 16c'nin ^{13}C NMR spektrumu (19 - 42 ppm)	197
Şekil 4-161: 16c'nin ^{13}C NMR spektrumu (123 - 132 ppm).....	198

Şekil 4-162: 16c'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu.....	199
Şekil 4-163: 17'nin IR spektrumu (KBr).....	200
Şekil 4-164: 17'nin ^1H NMR spektrumu	201
Şekil 4-165: 17'nin ^1H NMR spektrumu (1,5 - 4,4 ppm).....	201
Şekil 4-166: 17'nin ^1H NMR spektrumu (5,9 - 7,7 ppm).....	202
Şekil 4-167: 17'nin ^1H NMR spektrumu (8,4 - 9,4 ppm).....	202
Şekil 4-168: 17'nin ^{13}C NMR (HSQC) spektrumu.....	203
Şekil 4-169: 17'nin ^{13}C NMR (HSQC) spektrumu (70 - 150 ppm).....	203
Şekil 4-170: 17'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu	204
Şekil 4-171: 18'in IR spektrumu (KBr).....	205
Şekil 4-172: 18'in ^1H NMR spektrumu	206
Şekil 4-173: 18'in ^1H NMR spektrumu (1,5 - 4,2 ppm).....	207
Şekil 4-174: 18'in ^1H NMR spektrumu (5,9 - 9,2 ppm).....	207
Şekil 4-175: 18'in ^{13}C NMR spektrumu	208
Şekil 4-176: 18'in ^{13}C NMR spektrumu (127 - 135 ppm).....	208
Şekil 4-177: 18'in ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu	209
Şekil 4-178: 19'un IR spektrumu (KBr).....	211
Şekil 4-179: 19'un ^1H NMR spektrumu	211
Şekil 4-180: 19'un ^1H NMR spektrumu (6,9 - 7,6 ppm).....	212
Şekil 4-181: 19'un ^1H NMR spektrumu (3,5 - 6,0 ppm).....	212
Şekil 4-182: 19'un ^{13}C NMR spektrumu	213
Şekil 4-183: 19'un ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu	214
Şekil 4-184: 20'nin IR spektrumu (KBr).....	215
Şekil 4-185: 20'nin ^1H NMR spektrumu	216
Şekil 4-186: 20'nin ^1H NMR spektrumu (3,3 - 4,1 ppm).....	216
Şekil 4-187: 20'nin ^1H NMR spektrumu (6,3 - 7,7 ppm).....	217
Şekil 4-188: 20'nin ^1H NMR spektrumu (8,0 - 9,5 ppm).....	217
Şekil 4-189: 20'nin ^{13}C NMR spektrumu	218
Şekil 4-190: 20'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu	219
Şekil 4-191: 21'in IR spektrumu (KBr).....	220
Şekil 4-192: 21'in ^1H NMR spektrumu	221
Şekil 4-193: 21'in ^1H NMR spektrumu (6,1 - 8,4 ppm).....	222
Şekil 4-194: 21'in ^1H NMR spektrumu (1,7 - 4,3 ppm).....	222

Şekil 4-195: 21'in ^1H NMR spektrumu (8,9 - 9,9 ppm)	223
Şekil 4-196: 21'in ^{13}C NMR (HSQC) spektrumu	224
Şekil 4-197: 21'in ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu	225
Şekil 5-1: Asit katalizörlü Fischer esterleşme reaksiyonuna ait genel mekanizma	230
Şekil 5-2: Hidrazinden karbohidrazid oluşum mekanizması	231
Şekil 5-3: 3a ve 3b sentez şeması	232
Şekil 5-4: Elektron çekici grupların konjügasyon üzerine etkisi	244
Şekil 5-5: Literatürdeki örnek C=O, C=N ve =C-H gruplarının titreşim frekansları ...	247
Şekil 5-6: Literatürdeki bazı sübstitüe benzaldehid hidrazon türevlerin IR verileri.....	251
Şekil 5-7: Benzaldehid türevi hidrazid hidrazonların olası geometrik ve konformasyonel izomerleri	253
Şekil 5-8: N'' -Benziliden-2-metoksibenzohidrazid olası izomerleri.....	255
Şekil 5-9: (<i>E</i>)-Piridin-2-karbaldehid-2'-piridilhidrazon ve izomeri	255
Şekil 5-10: Literatürde yer alan <i>o</i> -sübstitüe benzaldehid-hidrazon türevi.....	256
Şekil 5-11: N'' -Sikloheksilidenbenzohidrazidin olası konformasyonel izomerleri	256
Şekil 5-12: 2-Metoksibenzohidrazid ve N'' -sikloheksiliden-2-hidroksibenzohidrazidte molekül içi hidrojen bağları	257
Şekil 5-13: 2-Fenilasetohidrazid hidrazonlarına ait konformasyonel izomerik yapılar	257
Şekil 5-14: Literatürde yer alan benzer hidrazon ^1H NMR verileri.....	259
Şekil 5-15: 5e bileşiğine ait HSQC spektrumu	262
Şekil 5-16: 5e molekülünün yapı aydınlatılmasında kullanılan literatür ve sentez bileşikleri	263
Şekil 5-17: 5e bileşiğinin 110 - 136 ppm aralığı HSQC spektrumu	264
Şekil 5-18: 5e bileşiğinin 10 - 65 ppm aralığı HSQC spektrumu	265
Şekil 5-19: 4-Tiyazolidinon bileşiklerinin oluşum mekanizması	267
Şekil 5-20: 4-Tiyazolidinon oluşumunda olası yan ürünler.....	268
Şekil 5-21: Tiyazolidinon oluşum mekanizmasına benzer bir diğer yaklaşım	269
Şekil 5-22: <i>N</i> -(Fenilamino)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on molekülünün konformasyonel diyagramı	273
Şekil 5-23: Tiyazolidinon halka yapısının oluşumu ile hipsokromik kayma gözlenen türev	274
Şekil 5-24: Tiyazolidinon yapısı ihtiva eden literatür bileşiklerine ait IR verileri (KBr içinde)	277

Şekil 5-25: Literatürde spirotiyazolidinon yapısı taşıyan bileşiklere ait IR verileri (KBr içinde)	283
Şekil 5-26: Literatürde spirotiyazolidinon yapısı taşıyan bileşiklere ait IR verileri (KBr içinde)	284
Şekil 5-27: Literatürde spirotiyazolidinon yapısı taşıyan bileşiklere ait IR verileri (KBr içinde)	284
Şekil 5-28: Literatürde üç konumlu azot üzerinde süstitüent içermeyen spiro bileşiğe ait IR verileri (KBr içinde).....	285
Şekil 5-29: Literatürde yer alan tiyazolidinon bileşiklerine ait ¹ H NMR spektrum verileri.....	288
Şekil 5-30: Tiyazolidinon halkasının azot atomu üzerinde benamid yapısı taşıyan literatür bileşikleri.....	288
Şekil 5-31: Tiyazolidinon ve spiro yapılarının numaralandırılması	289
Şekil 5-32: Azot atomunda süstitüsyonun spirotiyazolidinon bileşiklerin iki konumundaki protonların kimyasal kaymalarına etkisi.....	289
Şekil 5-33: Spiro bileşiklerinde proton kimyasal kaymaları	297
Şekil 5-34: 2-Metil-4-oksasiklopentanon	299
Şekil 5-35: 4-(Adamantan-2-il)piperidin ve 4-(1-adamantil)piperidin yapıları	300
Şekil 5-36: 14a bileşiğinin sekiz konumlu protonlarının etkileşimleri.....	301
Şekil 5-37: Sekiz konumunda t-bütil içeren bileşiğin sekiz konumunun proton eşleşmeleri	301
Şekil 5-38: 4-Tiyazolidinon literatür bileşiklerin karbon atomlarının kimyasal kaymaları	304
Şekil 5-39: 12a'nın HMBC spektrumu (135 - 185 ppm).....	312
Şekil 5-40: 12a'nın HMBC spektrumu (156 - 170 ppm).....	313
Şekil 5-41: 14e'nin HMBC spektrumu (150 - 175 ppm).....	313
Şekil 5-42: 13a'nın HMBC spektrumu (120 - 180 ppm).....	314
Şekil 5-43: 16a'nın HMBC spektrumu (125 - 185 ppm).....	314
Şekil 5-44: Benzer spirotiyazolidinon bileşiklerine ait ¹³ C NMR verileri (DMSO içinde)	315
Şekil 5-45: 17'nin HSQC spektrumu (125 - 140 ppm).....	317
Şekil 5-46: 14b'nin HSQC spektrumu (124 - 136 ppm).....	317
Şekil 5-47: 14e'nin HMBC spektrumu (122 - 150 ppm).....	318

Şekil 5-48: 3-(5-Floro-3-fenil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamido)-2-(4-metilfenil)-4-tiyazolidinon	318
Şekil 5-49: 12a'nın HMBC spektrumu (108 - 136 ppm).....	320
Şekil 5-50: 12b'nin HSQC spektrumu (110 - 134 ppm).....	320
Şekil 5-51: 21'in HSQC spektrumu (107 - 145 ppm).....	321
Şekil 5-52: 12b'nin HSQC spektrumu (22 - 60 ppm).....	322
Şekil 5-53: Nitro süstitüe 4-tiyazolidinon türevi	323
Şekil 5-54: Hidrazon'dan 4-tiyazolidinon sentezinde ortak karbon atomunun rezonansı	324
Şekil 5-55: 17'nin HSQC spektrumu (15 - 70 ppm).....	325
Şekil 5-56: 21'in HSQC spektrumu (35 - 85 ppm).....	326
Şekil 5-57: 14e'nin HMBC spektrumu (20 - 80 ppm).....	327
Şekil 5-58: 12a'nın HMBC spektrumu (54 - 76 ppm).....	328
Şekil 5-59: 13a'nın HMBC spektrumu (20 - 75 ppm).....	329
Şekil 5-60: 16a'nın HMBC spektrumu (15 - 75 ppm).....	329
Şekil 5-61: 14b'nin HSQC spektrumu (19 - 44 ppm).....	331
Şekil 5-62: 16a'nın HSQC spektrumu (0 - 40 ppm).....	331
Şekil 5-63: 13a'nın HSQC spektrumu (28 - 48 ppm).....	332
Şekil 5-64: 12a'nın HMBC spektrumu (15 - 50 ppm).....	334
Şekil 5-65: 16a'nın HSQC spektrumu (28 - 48 ppm).....	336
Şekil 5-66: İmidazo[2,1-b][1,3]tiyazol halkası taşıyan <i>N</i> -(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid yapılı anti influenza etkili bileşikler	340
Şekil 5-67: Furil ve <i>o</i> -hidroksi fenil grubu taşıyan <i>N</i> -(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid yapılı anti influenza etkili bileşikler	341
Şekil 5-68: Antiviral etkili hibrit bileşik.....	341
Şekil 5-69: Halojen ve fenil grupları taşıyan spiro bileşikler	342
Şekil 5-70: Naftil grubu taşıyan spiro bileşik	342
Şekil 5-71: Sentez bileşiklerinde anti influenza aktivite gösteren bileşikler	343

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

δ	Kimyasal kayma
APT.....	Attached Proton Test
asim.	Asimetrik
CRFK.....	Crandell-Rees kedi böbrek hücresi
DEPT.....	Distortionless Enhanced by Polarization Transfer
DNA.....	Deoksiribo Nükleik asit
ESI.....	Electrospray Ionisation
e.b.	Eğilme bandı
e.d.	Erime derecesi
EK ₅₀	%50 etkili konsantrasyon
g.b.	Gerilme bandı
HA.....	Hemaglutin
HMBC.....	Heteronuclear Multi Bond Coherence
HSQC.....	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HeLa.....	İnsan epitel hücresi
HEL.....	İnsan embriyonu akciğer hücresi
IR.....	Infrared
İTK.....	İnce Tabaka Kromatografisi
MS.....	Mass Spectrometry
MDCK.....	Madin Darby köpek böbrek hücreleri
MT4.....	İnsan T lenfoid hücresi
MSK.....	minimum sitotoksik konsantrasyon
MTS.....	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2H-tetrazolyum
NMR.....	Nuclear Magnetic Resonance
NS1.....	Non structural protein
RmlC.....	dTDP-6-deoxy-D-xylo-4-hexulose 3,5-epimerase
RNA.....	Ribo Nükleik asit

QSAR.....	Quantitative Structure Activity Relationship
μ M.....	mikromolar
UV.....	Ultraviolet
sim.	Simetrik
SK ₅₀	%50 sitotoksik konsantrasyon
SPE.....	sitopatik etki
sd.....	spirodekan
tiya.....	tiyazolidinon
Vero.....	Afrika yeşil maymun böbrek hücresi



ÖZET

Tiryakioğlu, S. (2018). Yeni tiyazolidinon ve spirotiyazolidinon türevleri üzerinde çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Virüslere, özellikle influenza virüsüne etkili ilaçların korumada ve tedavide yetersiz kalması ve pandemi vakalarında mevcut olanların yeterli olamayacağı düşüncesi yeni anti influenza ilaçların bulunmasını zorunlu kılmıştır. Yapısında tiyazolidinon halkası taşıyan bazı bileşiklerin antiviral aktivite göstermeleri nedeniyle tiyazolidinon türevleri potansiyel antiviral ajan olarak görülmektedir. Bu çalışmada 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (**11a-c**, **12a-c**, **13a-c**, **14a-e**, **15a**, **15b**, **16a-c**) veya 2-süstitüe-1,3-tiyazolidin-4-on (**17-21**) yapısını ihtiva eden bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentez, alisiklikketon veya aromatik aldehydlerin benzohidrazid, 2-metoksibenzohidrazid veya fenilasetohidrazid ile reaksiyona girmesi sonucu oluşturulan hidrazonların (**4a-g**, **5a-e**, **6a-e**, **7-10**), merkaptasetik asit veya 2-merkaptopropanoik asit ile halka kapanması reaksiyonundan hedeflenen ürünlerin eldesi ile gerçekleştirilmiştir. Sentez bileşiklerinin oluşum mekanizmaları tartışılmış, yapılarının elemental analiz, UV, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR (DEPT, HSQC ve HMBC) ile aydınlatılması sağlanmıştır. Tüm bileşiklerin, influenza A/H1N1, influenza A/H3N2 ve influenza B virüslerini de kapsayan, virüs türlerine karşı etkinlikleri değerlendirilmiştir. **16a**, **15a** ve **14a-c** bileşikleri influenza A/H3N2 virüsüne karşı zanamivir, ribavirin, amantadin ve rimantadin ile karşılaştırılabilir seviyede seçici biyolojik aktivite sergilemektedir (**16a**, 0,0031 mM; **15a**, 0,0022 mM; **14a**, 0,0273 mM; **14b**, 0,0015 mM; **14c**, 0,00042 mM). **16a** reovirus-1'e karşı mikofenolik aside göre düşük aktivite (**16a**, 0,048 mM ve mikofenolik asit, 0,0028 mM), **14e** ve **16b** türevleri ise, punta toro virüse karşı mikofenolik asit ile kıyaslanabilir seviyede biyolojik aktivite göstermektedir (**14e**, 0,007 mM, **16b**, 0,0095 mM, mikofenolik asit, 0,008,9 mM). **5e** de respiratuvar sinsitiyal virüse karşı ribavirine göre düşük biyolojik aktivite göstermektedir (**5e**, 0,061 mM, ribavirin, 0,015 mM). Sentezlenen bileşiklerin aktivite testinde gösterdikleri etkinlik, yeni nesil antiviral ilaç etken maddelerin tasarlanmasına ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler : antiviral, influenza, spirotiyazolidinon, 4-tiyazolidinon, hidrazon

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 45212

ABSTRACT

Tiryakioğlu, S. (2018). Studies on new thiazolidinone and spirothiazolidinone derivatives. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Chemistry. Doctoral Thesis. İstanbul.

Antiviral drugs, particularly those against the influenza virus, are thought to be therapeutically insufficient. The discovery of novel anti influenza drugs is required due to inadequacy against a possible influenza pandemic. Some compounds bearing thiazolidinone ring exhibit antiviral activity, thus they are potential drug candidates. In this study, compounds including 1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-3-on (**11a-c**, **12a-c**, **13a-c**, **14a-e**, **15a**, **15b**, **16a-c**) or 2-substituted-1,3-thiazolidin-4-one (**17-21**) structure were synthesized. Alicyclic ketones or aromatic aldehydes were reacted with benzohydrazide, 2-methoxybenzohydrazide or phenylacetohydrazide to afford hydrazones (**4a-g**, **5a-e**, **6a-e**, **7-10**), which were later reacted with mercaptoacetic acid or 2-mercaptopropanoic acid to give targeted cyclization products. Mechanisms of the reactions were discussed. The structures were confirmed by elemental analysis, UV, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR (DEPT, HSQC and HMBC). Compounds were evaluated against a large virus panel including influenza A/H1N1, influenza A/H3N2 and influenza B viruses. **16a**, **15a** and **14a-c** were found to be active against influenza A/H3N2 virus as comparable level with zanamivir, ribavirin, amantadine and rimantadine (**16a**, 0,0031 mM; **15a**, 0,0022 mM; **14a**, 0,0273 mM; **14b**, 0,0015 mM; **14c**, 0,00042 mM). **16a** showed less activity to reovirus-1 compared with mycophenolic acid (**16a**, 0,048 mM, mycophenolic acid, 0,0028 mM). **14e** and **16b** displayed biological activity to punta toro virus (**14e**, 0,007 mM; **16b**, 0,0095 mM; mycophenolic acid, 0,0089 mM). Also lower activity was displayed by **5e** to respiratory syncytial virus compared with ribavirin (**5e**, 0,061 mM, ribavirin, 0,015 mM). The antiviral activity profiles of these thiazolidinone derivatives will shed light on the design of novel antiviral drugs.

Key Words: antiviral, influenza, spirothiazolidinone, 4-thiazolidinone, hydrazone

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 45212

1. GİRİŞ VE AMAÇ

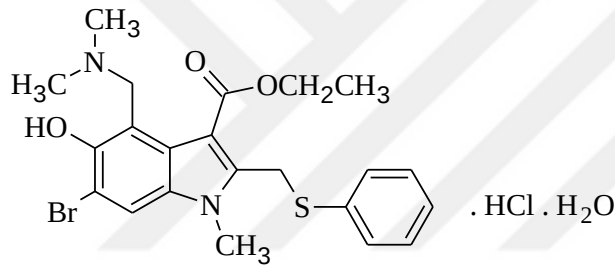
Heterosiklik kimya alanında önemli bir yer tutan tiyazolidinon yapısı, içerdği azot, kükürt ve oksijen atomları nedeniyle farmasötik kimyada önemli biyolojik aktivite gösteren moleküllerin yapısında yer almıştır. Özellikle antibakteriyel, antifungal, antiviral, diüretik, tüberkülostatik, anti HIV, antiaritmik, antikanser, antikonvulsant, anti inflamatuvar ve analjezik etki alanları mevcuttur (Jain ve ark. 2012; Tripathi ve ark. 2014). Çok yönlü biyolojik aktivite gösteren bu yapının sentezinde ara ürün olan hidrazid hidrazon yapısı taşıyan bileşiklerin de benzer biyolojik aktiviteye sahip olmaları, çalışmamız kapsamında sentez ettiğimiz hidrazid hidrazon ve tiyazolidinon yapısı içeren moleküllerin, başta influenza virüsleri olmak üzere, antiviral aktivitelerini araştırmamız için itici güç oluşturmaktadır (Rollas ve ark. 2007; Kumar ve ark. 2010; Mashayekhi ve ark. 2013; Mahesh ve ark. 2014).

Mevsimsel influenza virüsünün, konakçı canlıda gen transferi sonrası insanlara bulaşması sonucu, kullanımda olan ilaçlara dirençli yeni influenza alt tiplerini oluşturması olasıdır. Bu durumun büyük pandemilere neden olabileceğinden korkulmaktadır. İnfluenza pandemilerine karşı kullanılabilecek geniş etkili ve uzun süreli koruma sağlayabilecek ilaçların geliştirilmesi öncelik taşıyan araştırma alanlarından biridir (Myers ve ark. 2007; Li ve ark. 2015).

Etkin bileşiğin tasarımı anahtar, bileşiğin etki edeceği hedefin belirlenmesidir. Örneğin influenza virüs proteinlerinden olan nöraminidaz, hemaglutinin, RNA polimeraz ve NS1'i hedef alan ilaç geliştirme çalışmaları değişik aşamalarda devam etmektedir. Mevcut ilaçlara karşı virüsler tarafından geliştirilen direnç, etkin maddenin bağlanma bölgesinde gerçekleşen mutasyon nedeniyledir. Mutasyonun gerçekleştiği bölgeden uzak bir yerin hedef olarak seçimi, burada aktivite gösteren etken maddeye direnç gelişimini önleyecektir (Li ve ark. 2015). Bu yönüyle influenza A virüslerine ait yüzey glikoproteini hemaglutinin (HA) hedef alındığı araştırmalar bu çalışmamızın da temelini oluşturmaktadır.

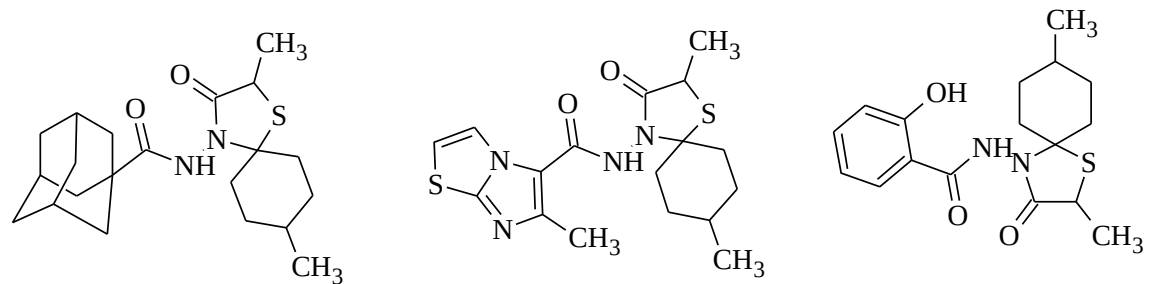
Virüsün konakçı hücreye girişi, tip I membran glikoproteini olan hemaglutinin (HA) konakçı hücre yüzey reseptörlerine veya sialiloligosakkaridlere bağlanmasını takiben hemaglutininde (HA) gerçekleşen konformasyonel değişim sonrası viral gen-transkriptaz bileşiklerini hücre içine göndermesine bağlıdır. İnfluenza A'ya ait

hemaglutinin şimdiye kadar en iyi karakterize edilmiş protein olup diğer zarflı virüs çeşitleri için de modeldir (Suzuki ve ark. 2000; Skehel ve Wiley 2002). Hemaglutinin (HA) konformasyonel değişimini inhibe edecek moleküller, anti-influenza etkiye sahip olmalarının yanısıra zarflı virüslerin genelini inhibisyonunda geliştirilecek stratejiyi de belirleyecektir. Bu amaçla bilgisayar yardımıyla seçilen moleküllerden benzokinon, hidrokinon ve özellikle *tert*-bütilhidrokinon (TBHQ) aktivitelerinin yüksek ve A / H3'e karşı spesifik bağlanma inhibitörleri olduğu bildirilmiştir (Bodian ve ark. 1993; Luo ve ark. 1997). Antiviral ilaçlardan olan Arbidol'un (1-metil-2-feniltiyometil-3-karbetoksi-4-dimetilaminometil-5-hidroksi-6-bromo-indol hidroklorür monohidrat) (Şekil 1-1), virüs alt tiplerin çoğuna karşı aktif olup, bu etkiyi söz konusu bağlanmayı inhibe ederek sağladığı bildirilmektedir (Leneva ve ark. 2009).



Şekil 1-1: Antiviral ilaç Arbidol

Anabilim dalımızda devam eden çalışmalar sonucu ortaya konan *N*-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid genel yapısına sahip bileşiklerin (Şekil 1-2) özellikle influenza A / H3 virüslerine karşı, hemaglutinin proteinine bağlanmak ve konakçı hücreye girişi önlemek suretiyle, aktivite gösterdiği bildirilmektedir (Vanderlinden ve ark. 2010; Göktaş ve ark. 2012; Göktaş ve ark. 2015).



Şekil 1-2: *N*-(1-Tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid yapıli bileşikler

Bu çalışmada spirotiyazolidinon ve tiyazolidinon halka yapısını taşıyan yeni bileşiklerin ve sentez ara ürünü olan hidrazid hidrazonların sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve antiviral aktivitelerinin belirlenmesi hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

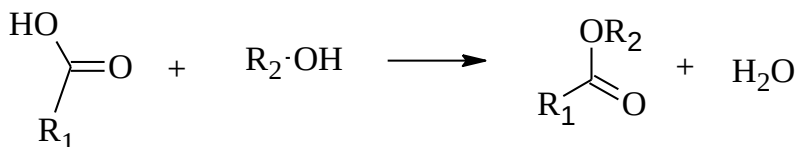
2.1. Karbohidrazid türevleri

Araştırmamızdaki başlangıç bileşikleri olan metil benzoat ve hidrazid türevlerinden benzohidrazid ve 2-metoksibenzohidrazid laboratuvarımızda sentez edilmiştir. 2-Fenilasetohidrazid ise ticari olarak temin edilmiştir. İlgili bileşiklerin sentezi, karbohidrazidlerin eldesi için sıkça başvurulmuş genel yöntem olan karşı gelen esterin hidrazin ile reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir.

Benzohidrazid bileşiği ile ilk olarak Curtius ve Dedichen'in çalışmasında karşılaşılmaktadır. Hidrazin türevlerinin sentezlenmesinde yukarıda bahsedilen genel yöntemden farklı bir metodu kullandıkları çalışmalarında benzohidrazid bileşiğini benzazid veya benzonitrilden elde etmişlerdir (Curtius ve Dedichen 1894).



Benzohidrazid sentezinde kullandığımız metil benzoat sentezine ilişkin ilk kayıt ise Fischer ve Speier tarafından yapılan çalışmaya ait olup, Fischer esterleşme veya Fischer-Speier esterleşme reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Bu sentez asit katalizörlüğünde bir karboksilik asit ile bir alkolün reflüks edilmesiyle gerçekleşen bir esterleşmedir (Fischer ve Speier 1895).

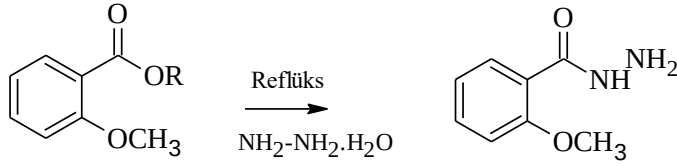


R₁ = Alkil veya aril

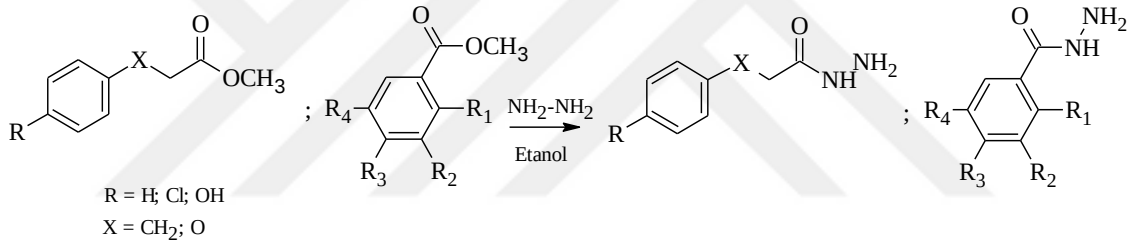
R₂ = Primer veya sekonder alkol

2-Metoksibenzohidrazide yönelik ulaşabildiğimiz ilk kayıt, hidrazidlerin oksidasyonları üzerinden aldehid sentezi için yürütülen Kalb ve Groß'un çalışmasıdır.

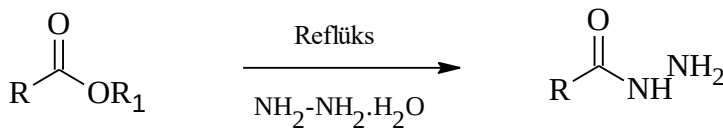
Çalışmada 2-metoksibenzohidrazid, 2-metoksibenzoik asit esterinin hidrazin hidratla çözücüsüz olarak reflüks edilmesiyle elde edilmektedir (Kalb ve Groß 1926).



Yale ve arkadaşları, asit hidrazidlerini o yıla kadar literatürde yer alan çözücü kullanılmadan gerçekleştirilen genel metottan farklı olarak etanolik çözeltide, karboksilik asidin metil veya etil esterlerinin hidrazin hidrat fazlası ile reflüks edilmesi neticesinde sentezlediklerini yayınlamışlardır (Yale ve ark. 1953).

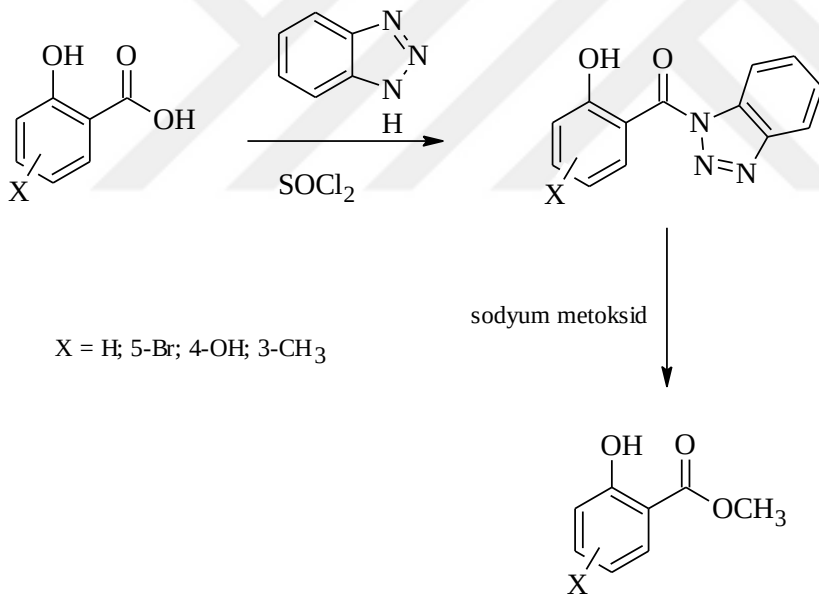


2-Fenilasetohidrazid ile ilgili olarak ulaşabildiğimiz ilk kayıt ise Horner ve Fernekess'e aittir. 2-Metoksibenzohidrazid sentezinin de yer aldığı çalışmada ilgili esterlerin hidrazin hidrat aşırısı ile 5-6 saat ısıtılmak suretiyle reaksiyona sokulduğu genel yöntem kullanılmakta ve diğer karbohidrazidler ile birlikte 2-fenilasetohidrazidin de elde edildiği bildirilmektedir. Çözücü kullanılmadan gerçekleştirilen reaksiyonların yanında, *o*- ve *p*-nitrobenzohidrazid ile *p*-metoksibenzohidrazid sentezinin alkollü ortamda reflüks edilerek yapıldığı bildirilmiştir (Horner ve Fernekess 1961).

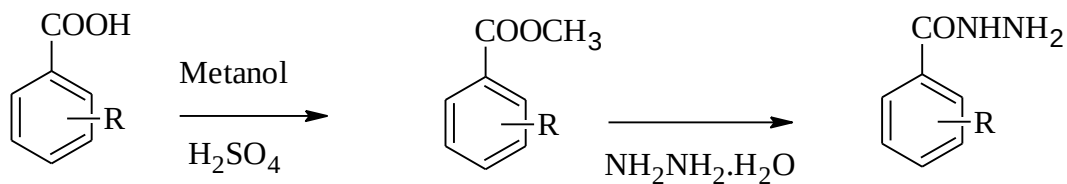


R = CH₃; C₂H₅; C₃H₇; C₆H₅; CH₂C₆H₅; 2-(OCH₃)C₆H₄; 2-(NO₂)C₆H₄

Sübstitüe aromatik asitten esterlerine geçiş her zaman istenen verimde gerçekleştirilememiştir. Sübstitüe aromatik asit esterlerinin eldesinde sıcaklık ve verim açısından uygun şartların belirlenebilmesi için farklı yöntemlerin olabileceği gösterilmiştir. Sentezlenen esterlerin amid sentezinde kullanılabilmesi amacıyla, *o*-hidroksi aromatik asit esterlerinin sentezinde katalizör olarak alkollü ortamda kuvvetli asit veya baz varlığında disikloheksilkarbodiimid/dimetilaminopiridin (DCC / DMAP) kullanılmıştır. Stereospesifik Mitsunobu koşulları olarak nitelendirilen trifenilfosfin / dietilazodikarboksilat (PPh₃ / DEAD) çalışmalarında kullandıkları diğer bir metod olarak yer almıştır. Bir diğer katalizör ise halojenürle aktive edilmiş benzotriazol bileşiğidir. Esterleşme reaksiyonunda katalizör olarak herhangi bir tersiyer aminin uygun halojenürlü türevi de kullanılmış, ancak yüksek sıcaklık koşullarında çalışmayı gerektirmiştir (Katritzky ve ark. 2006).



Benzer bir çalışmayı Lakshman ve Gupta'da yapmıştır. Aril asitlerin metil esterleri konsantre sülfürik asit varlığında metanol fazlası ile, *m*- ve *p*-klorobenzoik asit türevleri ise bor triflorür (BF₃) metanol içinde sentezlenmiştir. Elde edilen esterlerin hidrazin hidrat ile muamelesi sonucu istenilen aril hidrazidler kazanılmıştır (Lakshman ve Gupta 2009).

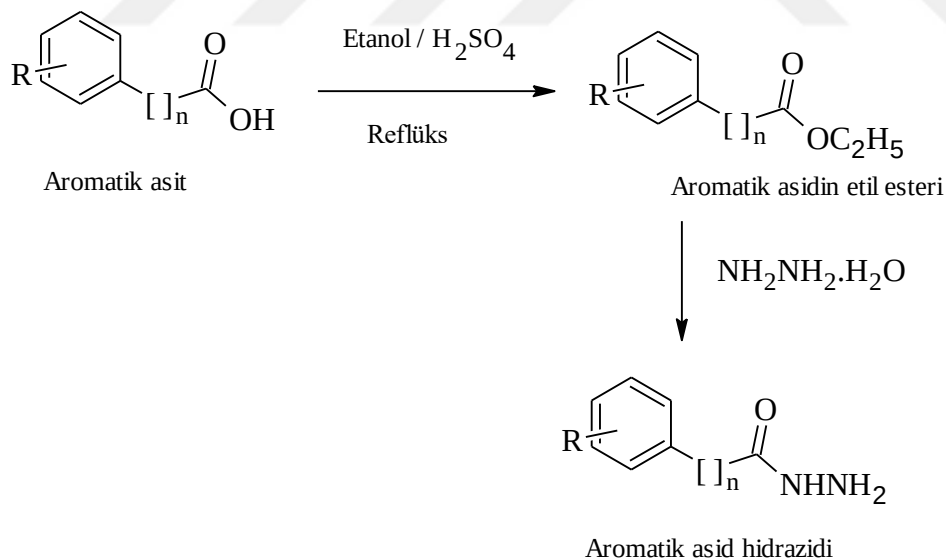


R = H; 4-NH₂; 2-Cl; 3-Cl; 4-Cl; 2-F; 4-F; 2-OH; 4-OH; 2-SH; 2-OCH₃; 4-OCH₃; 4-OC₂H₅;

2-CH₃; 3-CH₃; 4-CH₃; 3-NO₂; 4-NO₂; 4-CHO; 4-C(CH₃)₃; 2,4-Cl₂; 2,4-(OH)₂; 3,5-(OH)₂;

3,4-(OCH₃)₂; 5-Cl 2-OH; 5-SO₃H 2-OH; 2-Cl 5-NO₂; 3,5-(NO₂)₂ 2-OH.

Takip eden yıllarda esterlerin sentezinde benzer yöntem kullanılmaya başlanmış, reaksiyona girecek bileşiğin aktivitesine bağlı olarak asit veya baz ya da farklı bir katalizör kullanılarak ester elde edilmiştir. Kaushik ve arkadaşları, antikonvulsant aktivitelerini test ettikleri hidrazon moleküllerinin sentezinde kullandıkları aromatik asit hidrazidleri, aromatik asitlerin esterleşmesini takiben hidrazinle muamelesi sonucu elde etmişlerdir (Kaushik ve ark. 2010).

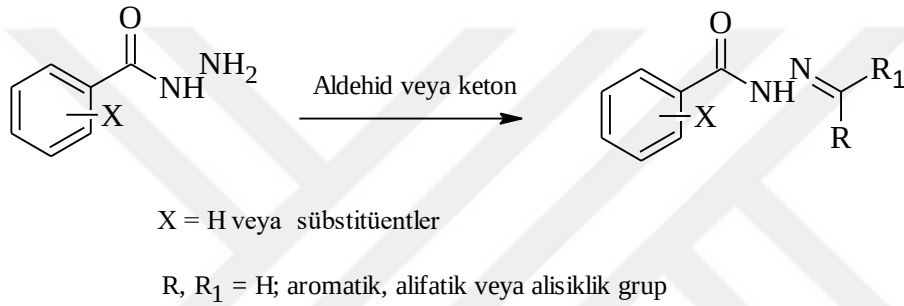


2.2. Karbohidrazid hidrazon türevleri

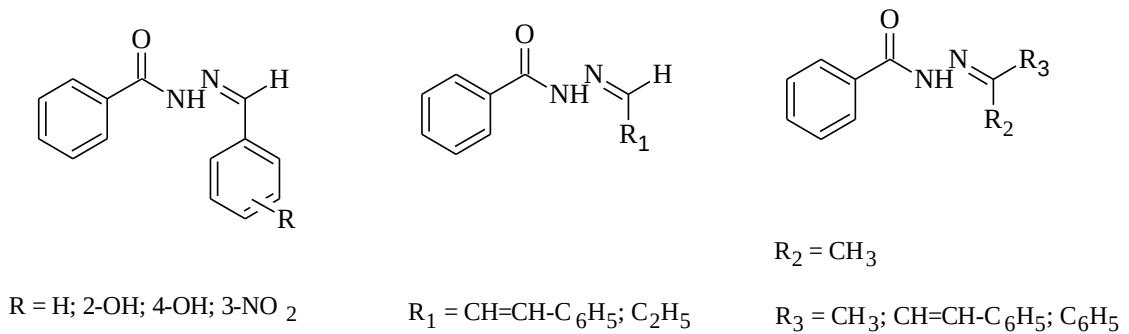
Anabilim dalımızda sentezlenen aromatik karbohidrazid ve spirotiyazolidinon yapısı bulunduran bazı bileşikler antiviral etkinlik göstermiştir. Tiyazolidinon türevlerine geçişte kullanılan karbohidrazid hidrazonlar tez çalışmamızda ara ürün olarak elde edilmiş ve antiviral etkinlikleri değerlendirilmiştir. Literatürde yer alan

aromatik asit hidrazidlerinden elde edilen hidrazon türevlerine bu bölümde değinilecektir.

Hidrazonlar uygun süstitüe hidrazin veya hidrazidlerin aldehid veya ketonlarla etanol, metanol, tetrahidrofuran veya bütanol gibi çözücüler içinde reaksiyonu ile elde edilen kondensasyon bileşikleridir. Kendi farmakolojik özelliklerinin yanında çok sayıda reaksiyonda ara ürün olarak kullanılmaktadır. Hidrazid hidrazon türevlerinin hazırlanmaları ve sahip oldukları farmakolojik özellikleri ile ilgili çok sayıda çalışma literatürde yer almaktadır.

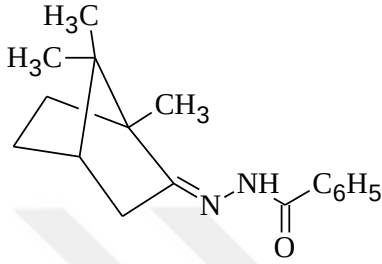


Bu konudaki ilk çalışma Struve'un gerçekleştirdiği araştırmadır. Benzohidrazidin reaksiyonlarını kapsayan bu çalışmada benzohidrazidin aromatik veya alifatik aldehid yada alifatik ketonla oluşturduğu türevler yer almaktadır (Struve 1894).



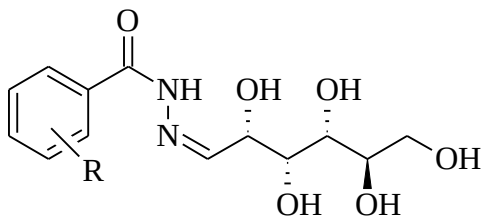
Alisiklik ketonla gerçekleştirilen hidrazon sentezine ise ilk olarak Forster ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada karşılaşılmaktadır. Kafur oksimin nitroz asitle oluşturduğu pernitrosokafur türevleri ile yaptıkları araştırmada, benzohidrazid ile pernitrosokafur bileşiğinin sulu alkollü ortamda bekletilmesi sonucu kafur

benzoilhidrazon verdiğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada bu hidrazon bileşiğinin derişik sülfürik asit varlığında kafur, hidrazin ve benzoik asit vererek hidrolize uğradığını da göstermişlerdir. Bu durum reaksiyon hızını arttırmak amacıyla kullanılan asit katalizörlüğünde siklik ketonlarla hidrazon oluşturma zorluğunu ortaya koymaktadır (Forster ve ark. 1911).



Kafur benzoilhidrazon

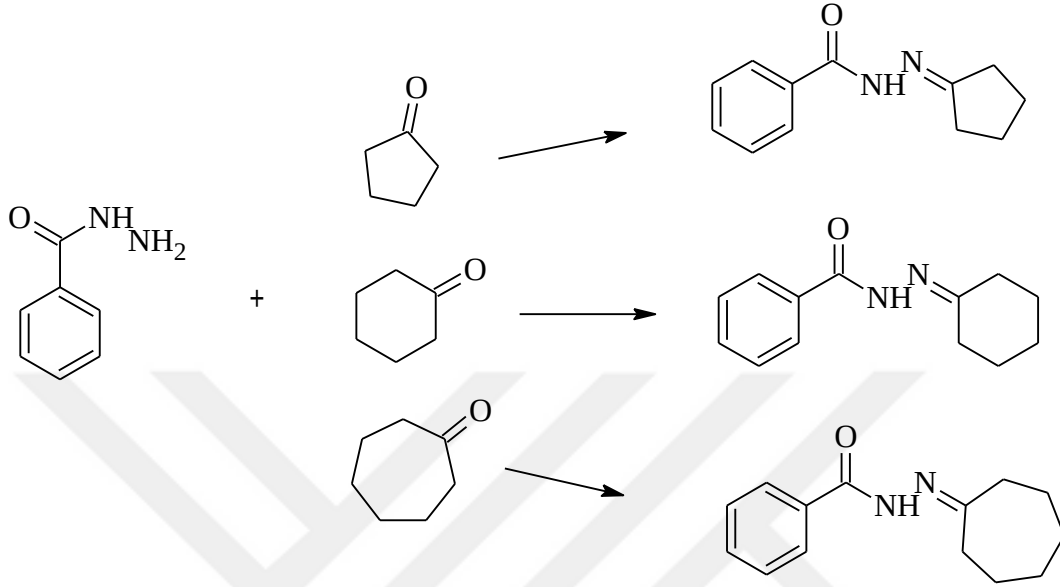
Yale ve arkadaşları, benzohidrazid, 3-nitrobenzohidrazid ve 4-aminobenzohidrazid türevleriyle, D-glukozun sulu etanollü ortamda reaksiyonundan karşı gelen hidrazonlarını hazırlamışlardır. Uzun alifatik zincirli aldehid ile hidrazon sentezine örnek teşkil eden bu reaksiyonun genellikle düşük verimli ürünlerle sonuçlandığı görülmektedir (Yale ve ark. 1953). Hidrazon oluşumunda hidrazidin reaksiyona girdiği karbonil grubunun reaktifliği ve molekülün yapısı verim üzerinde etkilidir.



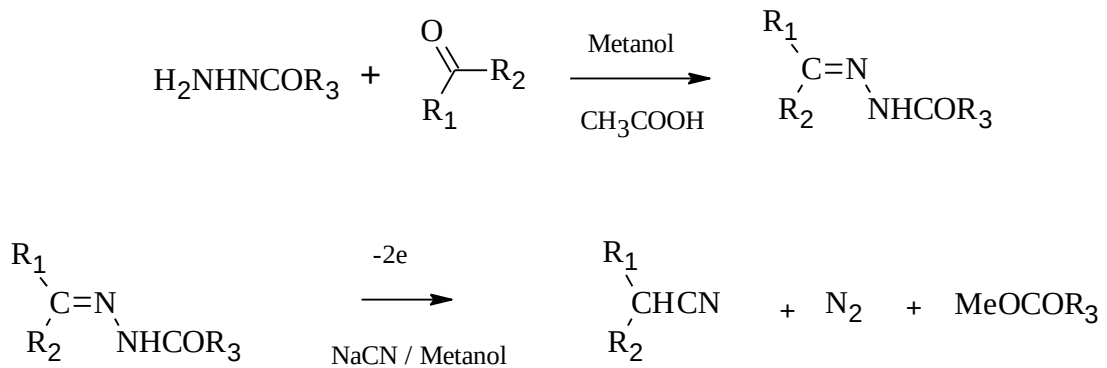
R = H; 3-NO₂; 4-NH₂

Seidlova ve arkadaşları, siklopentanon, sikloheksanon ve sikloheptanonun hidrazon ve azin türevlerini sentezlemişlerdir. Söz konusu ketonların benzohidrazid ile muamelesi sonucu % 86-94 verimle hidrazonlarını elde ettikleri bu çalışmada,

bileşikleri merkezi sinir sistemi aktivitesi ve monoamin oksidaz inhibitör etkileri yönünden incelemişlerdir (Seidlova ve ark. 1969).



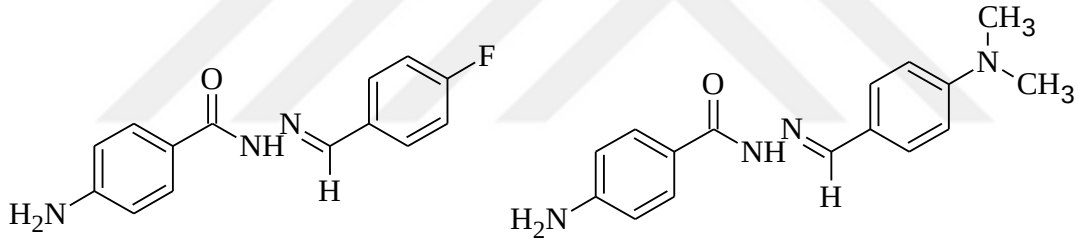
Literatürde karbohidrazid hidrazonların ara ürün olarak kullanıldığı pek çok örnekten biri Okimoto ve Chiba'nın çalışmasıdır. Elektrokimyasal yöntemle ketonlardan nitril bileşiklerinin eldesi için alifatik ve alisiklik keton karbohidrazid hidrazonları kullanmışlardır. Araştırmada bu hidrazonlar, asetik asit ihtiva eden metanol çözeltisi içinde uygun süstitüe hidrazid ve ketonun reflüks edilmesiyle elde edilmiştir (Okimoto ve Chiba 1990).



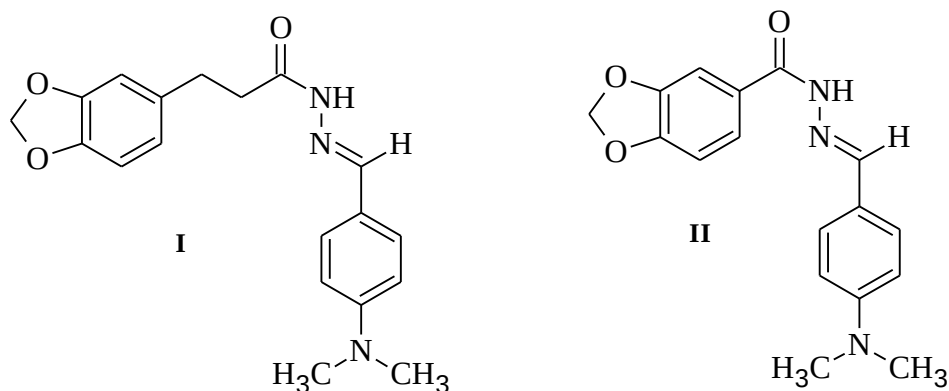
$\text{R}_3 = \text{CH}_3; \text{OCH}_3; \text{C}_6\text{H}_5$

$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{siklopentan, sikloheksan, sikloheptan, 2-metilsikloheksan, 4- tert-bütilsikloheksan}$

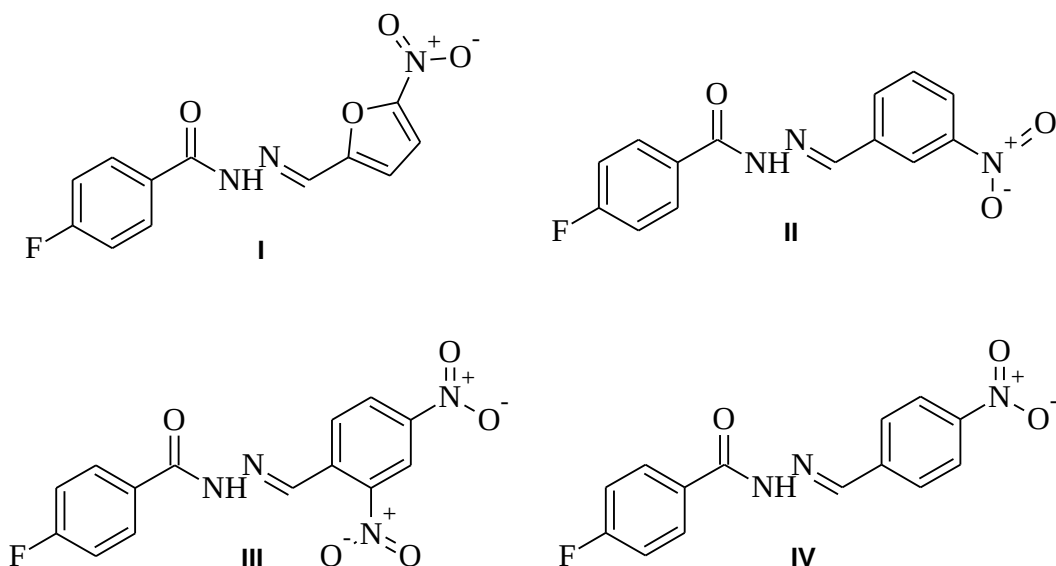
İsoniazit, pirazinamid, *p*-aminosalisilik asit ve siprofloksazin gibi tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçların yapılarında değişikliğe gidilerek oluşturulan hidrazon türevlerinin de değişen oranlarda tüberkülostatik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Imramovsky ve ark. 2007). Başka hidrazon türevlerinde de tüberkülostatik etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu alanda Küçükgül ve arkadaşları 4-aminobenzokarbohidrazid ile sentezledikleri 4-amino-*N*''-[(sübstitüe fenil)metilen]benzohidrazid türevlerini *Mycobacterium fortuitum* ve *M. tuberculosis*'e karşı antimikobakteriyel aktivite yönünden incelediklerini ve 4-amino-*N*''-[(*p*-(dimetilamino)fenil)metilen]benzohidrazid (MİK = 32 µg ml⁻¹) ve 4-amino-*N*''-[(*p*-florofenil)metilen]benzohidrazid (MİK = 32 µg ml⁻¹) bileşiklerinin standart olarak kullanılan tobramisin (MİK = 32 µg ml⁻¹) kadar etkili olduğunu, ancak rifampisin (MİK = 0,25 µg ml⁻¹) ile kıyaslanamayacak kadar düşük aktiviteye (MİK > 12,5 µg ml⁻¹) sahip olduklarını bildirmişlerdir (Küçükgül ve ark. 1999).



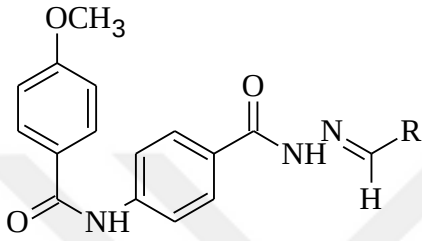
Antiinflamatuvar, antispazmodik ve sedatif özellikler taşıyan safrol'e benzer bileşiklerin elde edilme çalışmasında Lima ve arkadaşları, doğal safrolden antinosiseptif (ağrı algısını önleyici) özelliğe sahip karbohidrazid hidrazon sınıfı bileşikler olarak (4'-*N,N*-dimetilaminobenziliden)-3-(3',4'-metilendioksifenil)propionilhidrazin (**I**) ve (4'-*N,N*-dimetilaminobenziliden)-3,4-metilendioksibenzohidrazid'i (**II**) sentezlemişlerdir. Bileşiklerden (**I**)'in (% 67,1 inhibisyon) indometazin'den (% 54,9 inhibisyon) daha etkili bir antiinflamatuvar / antinosiseptif olduğunun ortaya konulduğu çalışmada, (**II**)'nin (% 51,2 inhibisyon) ise indometazin'e yakın aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Lima ve ark. 2000).



Hidrazonların sahip olduğu biyolojik aktivite konusunda yapılan bir araştırmada Rollas ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. 4-Florobenzoik asit hidrazidinden sentezledikleri hidrazon türevlerin, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir. 4-Floro-*N'*'-[(5-nitro-2-furil)metilen]benzohidrazid (**I**) *Staphylococcus aureus*'a karşı seftriakson'a eşit ($MİK = 2 \mu g\ ml^{-1}$), 4-floro-*N'*'-[(3-nitrofenil)metilen]benzohidrazid (**II**) ve 4-floro-*N'*'-[(2,4-dinitrofenil)metilen]benzohidrazid (**III**) (sırasıyla $MİK = 8 \mu g\ ml^{-1}$ ve $4 \mu g\ ml^{-1}$) türevlerinin de seftriakson'dan daha az etkili olduğu saptanmıştır. 4-Floro-*N'*'-[(4-nitrofenil)metilen]benzohidrazid (**IV**) ise $MİK = 16 \mu g\ ml^{-1}$ ile içlerinde en düşük aktivite gösteren bileşik olarak tespit edilmiştir. Bileşiklerin *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* ve *Candida albicans* üzerinde etkilerinin standartlar seftriakson ve mikanazol'a kıyasla düşük olması etki spektrumlarının da dar olduğunun göstergesidir (Rollas ve ark. 2002).

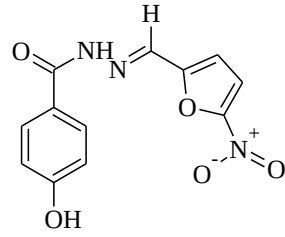


Küçükgül ve arkadaşları, antimikobakteriyel ve antimikrobiyel etkilerini incelemek amacı ile 4-tiyazolidinon türevlerinin eldesinde ara ürün olarak bir dizi karbohidrazid hidrazon sentezlemiş ve sentez edilen bileşiklerin antimikobakteriyel (*M. tuberculosis*) etkilerinin mikobakteri enfeksiyonlarında kullanılan rifampin'e kıyasla çok düşük olduğunu ve test edilen geniş bir bakteri suşu üzerinde aktif olamadıklarını bildirmişlerdir (Küçükgül ve ark. 2002).

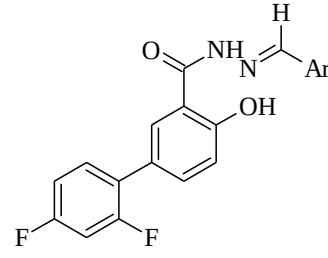


R = 5-nitrofuril; C₆H₄R' (R' = F; Cl; Br; CH₃)

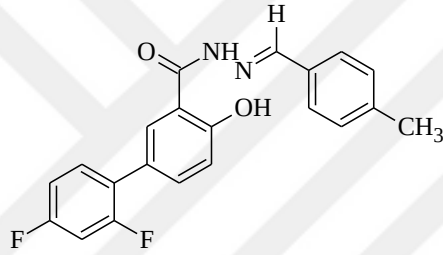
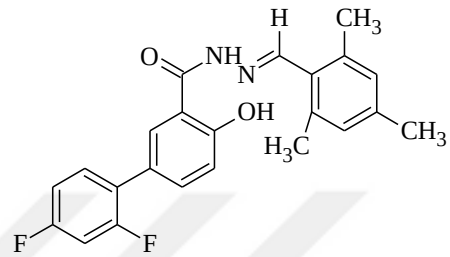
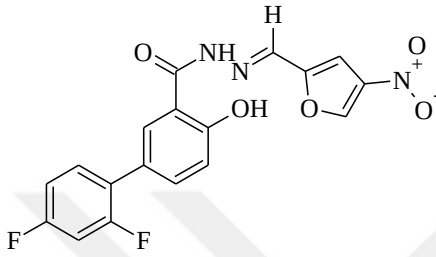
Benzer bileşiklerdeki yapı-aktivite çalışmalarına devam eden Küçükgül ve arkadaşları, nifuroksazid ve bazı hidrazid hidrazon türevlerinin antitüberküler, antibakteriyel ve antiseptik özellik göstermelerinden hareketle, çalışmalarında antiinflamatuvar diflunisal artığı taşıyan bir seri hidrazid hidrazon sentezlemiş, [5-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi]-N''-[(5-nitro-2-furil / süstitüe fenil)metilen]benzohidrazid türevleri, ve olası antimikrobiyel, antimikobakteriyel ve antikonvulsant aktiviteleri araştırılmıştır. Hidrazon yapısının antitüberküloz ve anti-inflamasyonel etkinlik getireceği düşünülen çalışmada ancak 6,25 µg ml⁻¹ gibi yüksek bir minimal inhibitör konsantrasyonda *M. tuberculosis*'e karşı etkinlik (% 0-31 inhibisyon) görülmüştür. Diflunisal'ın 5-nitro-2-furil ve 2,4,6-trimetilfenil hidrazon türevlerinin, araştırılan suşlardaki antibakteriyel özelliğinin, ofloksazine ve sulbaktam-sefoperazone göre düşük olduğu, 4-metilfenil türevinin ise 30 mg kg⁻¹ dozda % 25 koruma ile antikonvulsant aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (Küçükgül ve ark. 2003).



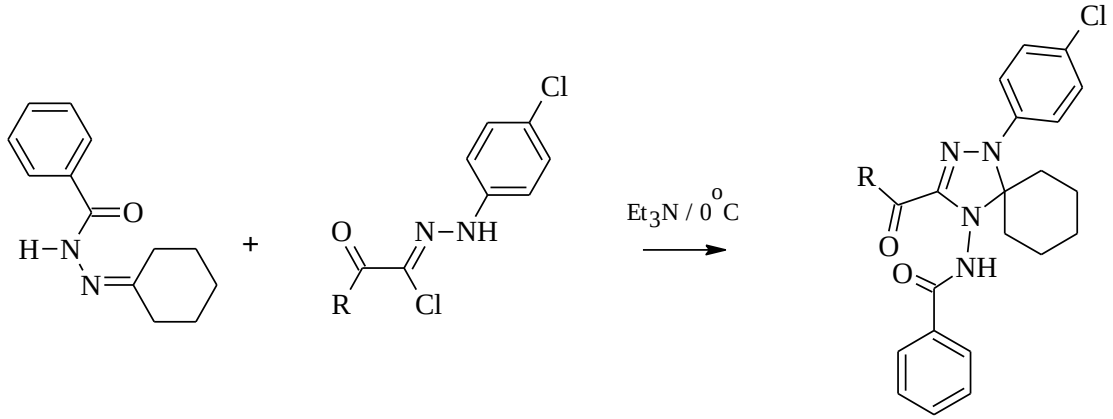
Nifuroksazid



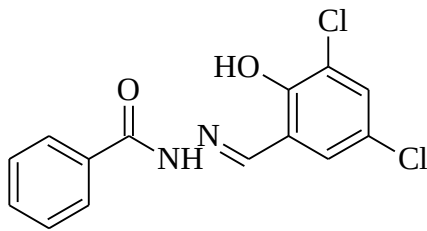
Diflunisal hidrazonu



Araştırmamızda kullandığımız *N''*-sikloheksilidenbenzohidrazid ve *N''*-sikloheptilidenbenzohidrazid bileşikleri ile Awadallah ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada karşılaşılmaktadır. Bu bileşikler ve benzer ketonlarla hazırlanan hidrazonlar, hidrazonoil halojenür ile reaksiyona sokularak birçok farklı kullanım alanı olan 1,2,4-triazol bileşiklerin eldesinde kullanılmışlardır. 1,2,4-Triazol türevlerinin elde edilmesi için hidrazonlar, benzohidrazidin alifatik veya alisiklik ketonlar ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Awadallah ve ark. 2004).

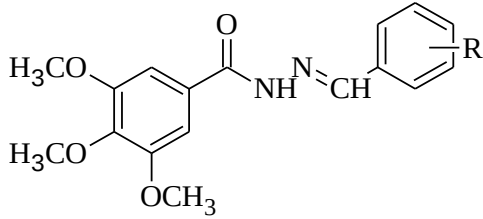


Nordfelth ve arkadaşları, bakterilerde bulunan ve birçok Gram negatif patolojik bakterinin etkili olmak için kullandığı tip III sekresyon sistemini inhibe eden bileşiklerin yeni bir sınıf antibakteriyel ajan olarak kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. Tip III sekresyon sistemiyle bakteri, sitoplazmik membranından konakçı hücre sitoplazmik membranına kanal benzeri porlar oluşturur. Bakterilerin enfeksiyon esnasında sağlıklı hücre içine efektör proteinleri salgılama ve fagositozu önleme suretiyle çoğalarak hastalığa neden oldukları anlaşılmıştır. Çalışmalarında tip III sekresyon sistemini hedef alan bileşiklerden, özellikle süstitüe salisilaldehitin karbohidrazid hidrazon türevlerinden, olumlu sonuç aldıklarını bildirmişlerdir. [3,5-Dikloro-2-hidroksifenil)metiliden]benzohidrazid'in 100 μ M konsantrasyonda en iyi etkiyi gösterdiği, çalışma içeriğinde doza bağlı etki araştırmaları ile doğrulanmıştır (Nordfelth ve ark. 2005).



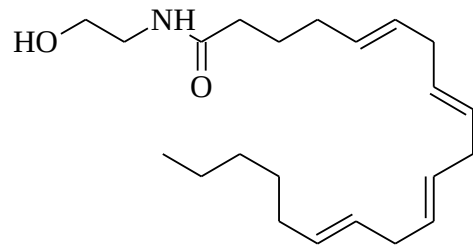
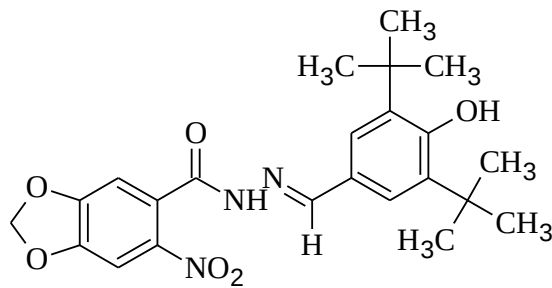
Hidrazon bileşiklerinin sahip oldukları farklı biyolojik aktivite yapılarında yer alan hidrazon farmakofor grubuna atfedilmektedir. Jin ve arkadaşları, antikanser araştırmalarında sentezledikleri *N'*-süstitüe benziliden-3,4,5-trimetoksibenzohidrazid türevlerini prostat, mide ve göğüs kanseri hücrelerine karşı test etmişlerdir. Bileşiklerden 2-florobenziliden, 3-florobenziliden, 4-florobenziliden ve 4-

triflorometilbenziliden türevleri özellikle prostat kanser hücrelerine karşı sırasıyla IK_{50} 0,2 μ M, 1,8 μ M, 0,2 μ M ve 1,2 μ M konsantrasyonlarında aktivite sergilemişlerdir (Jin ve ark. 2006).



R = 2-F; 3-F; 4-F; 2-CF₃; 3-CF₃;
4-CF₃; 3,4-Cl; 2,5-OCH₃; 3,4-F;
2,3-OCH₃; 4-Cl 3-NO₂; 3,5-Cl;
2,4-OCH₃; 2,6-Cl; 3,4,5-OCH₃

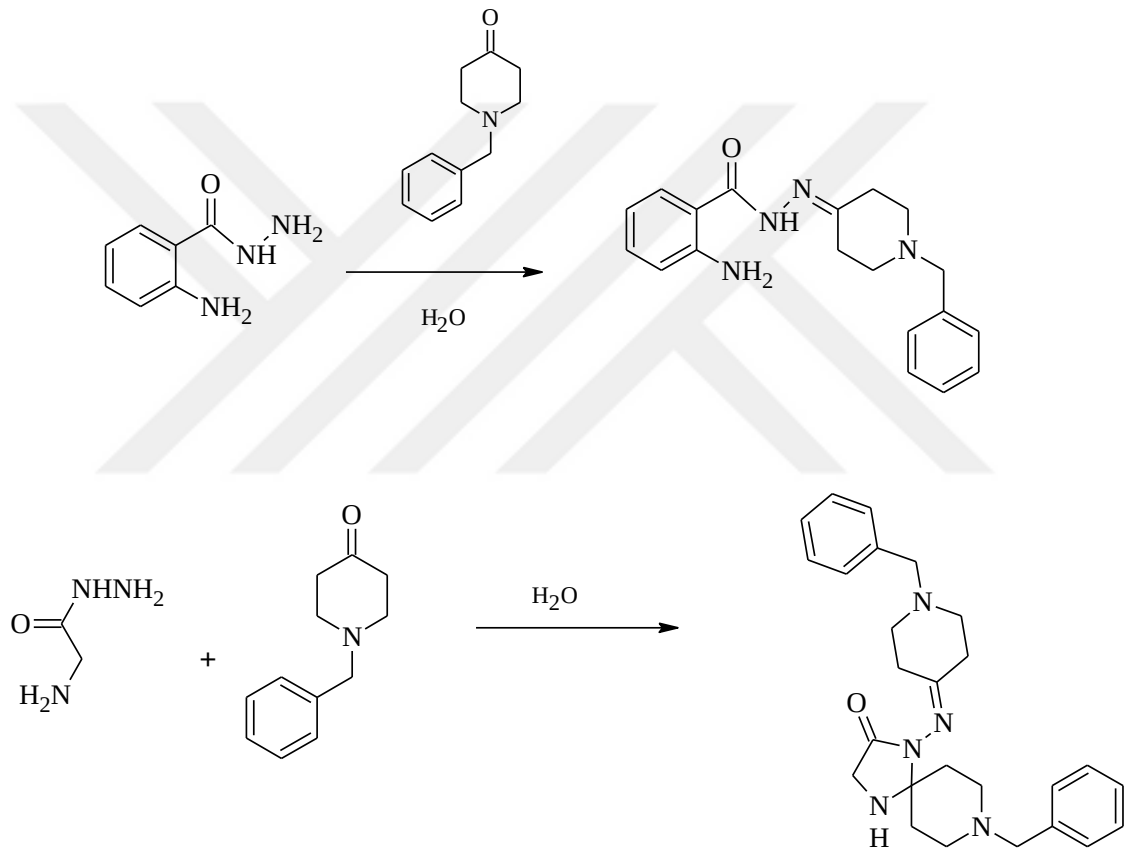
Duarte ve arkadaşları, karbohidrazid hidrazon türevi olan *N'*-(3,5-di-*tert*-bütıl-4-hidroksibenziliden)-6-nitro-1,3-benzodioksol-5-karbohidrazin'i yeni bir antiinflamatuvar bileşik olarak tanımlamıştır. Mide tahrişine yol açmayan antiinflamatuvar ajan araştırmalarının devamı niteliğindeki bu çalışmada, bileşiğin beyinde yüksek oranda, periferel doku ve hücrelerde ise daha düşük oranlarda bulunan kanabinoid tip 1 reseptöre bağlanarak (100 μ M konsantrasyonda % 71) etkili olduğu bildirilmiştir. İmmün sistem ve kan hücrelerinde bulunan kanabinoid tip 2 reseptöre bağlanarak T hücre çoğalımını da önleyen bu bileşik, vücutta bağışıklık sisteminde görev alan kanabinoid nörotransmitteri, anandamid'den farklı bir mekanizma kullanarak hücre ölümüne ve inflamatuara yol açmadan etkiler (Duarte ve ark. 2007).



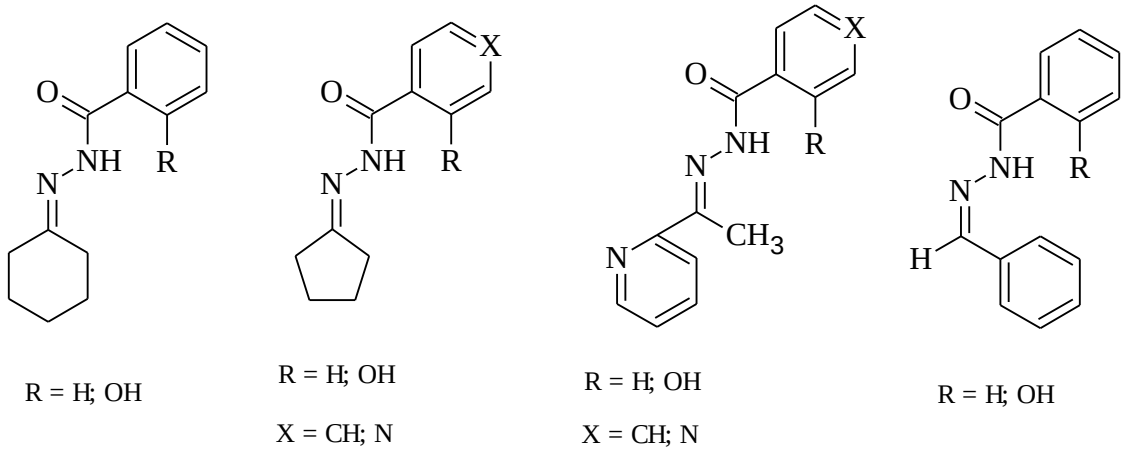
Anandamid

Miklos ve Fülöp, antranilik hidrazid ile *N*-benzil-4-piperidinonun oda sıcaklığında suda gerçekleştirilen reaksiyonu sonucu hidrazon yapısında 2-amino-*N'*-(1-benzilpiperidin-4-iliden)benzohidrazid bileşiğini sentezlemişlerdir. Aynı koşullarda glisin hidrazid ile *N*-benzil-4-piperidinon reaksiyonundan ise hem hidrazon hem spiro

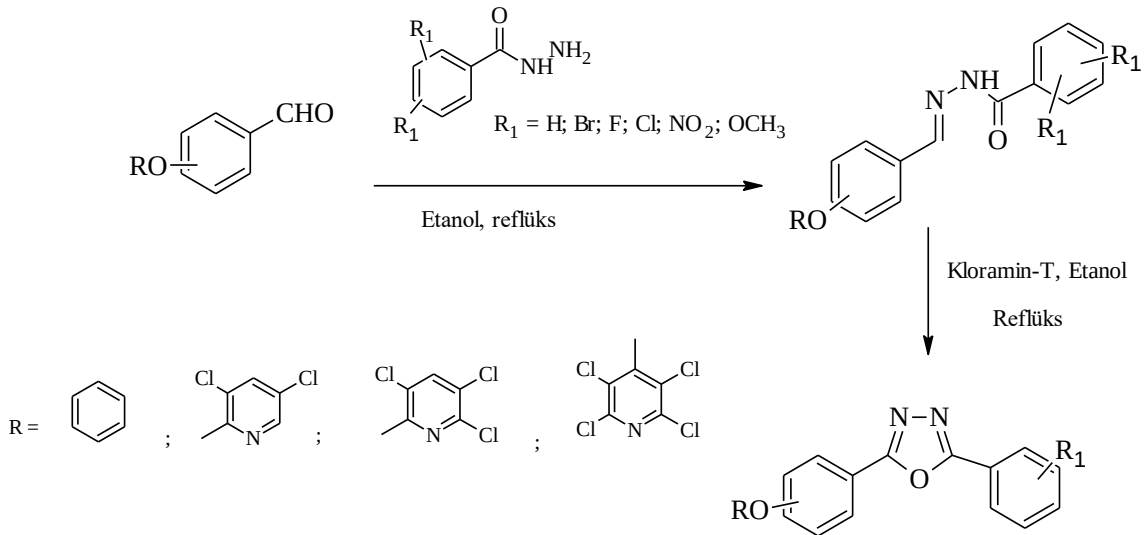
yapısı taşıyan, melanoma kanser hücrelerine karşı etkin 1,4,8-triazaspiro[4.5]dekan-2-on yapısı bulunduran, 1-benzilpiperidin-4-ilidenamino-8-benzil-1,4,8-triazaspiro[4.5]dekan-2-on elde etmişlerdir. Oluşan iki farklı yapılanma kimyasal yönden hidrazon oluşumunda reaksiyona giren amin komponentlerinin nükleofilik karakterinin önemini ortaya koymaktadır. Hidrazon oluşumunda suyun reaksiyon ortamı olarak kullanımının, elde edilen ürünlerdeki verim yüksekliği hem de çevreye duyarlılık yönüyle olumlu olduğu kaydedilmiştir (Miklos ve Fülöp 2009).



Mikrodalga radyasyonu ilk olarak Andrade ve Barros tarafından karbohidrazid hidrazonların eldesinde kullanılmıştır. Benzohidrazid, salisiloidhidrazid ve isonikotinik hidrazidler ile alisiklik, aromatik ve heteroaromatik ketonları veya aldehydleri mikrodalga radyasyonuna tabi tutmak suretiyle gerçekleştirilen reaksiyonlarında çözücüsüz ve katalizörsüz koşullarda karbohidrazid hidrazonları sentez etmişlerdir. Çevreye duyarlı ve büyük ölçekli senteze de olanak sağlayan yöntemin kısa sürede ve iyi verimle ürün almaya olanak sağladığı kaydedilmiştir (Andrade ve Barros 2010).

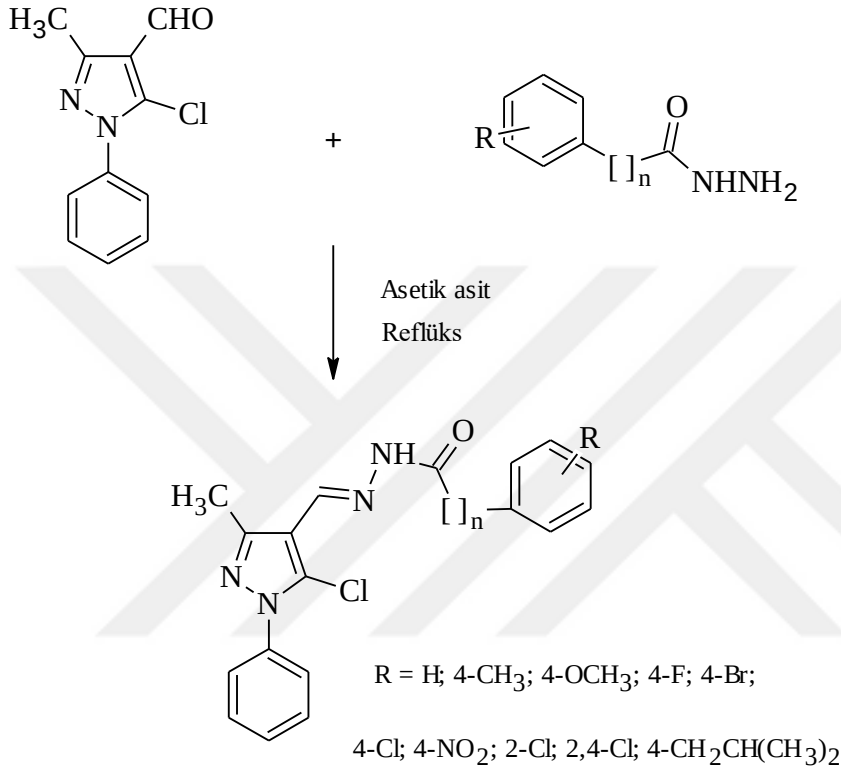


Antibakteriyel ajan oluşturmak üzere Shailaja ve arkadaşları, kloramin T'yi oksidan olarak kullanmak suretiyle 2,5-di(süstitüe fenil)-1,3,4-oksadiazol türevlerinin eldesinde, ara ürün karbohidrazid hidrazon bileşiklerini süstitüe benzaldehydler ve süstitüe benzohidrazinlerin etanollü ortamda reflüks edilmesiyle elde etmişlerdir. *A. aureus* ve *E.coli*' ye karşı test edilen bileşiklerde etkin türevler elde edilememiştir (Shailaja ve ark. 2010).

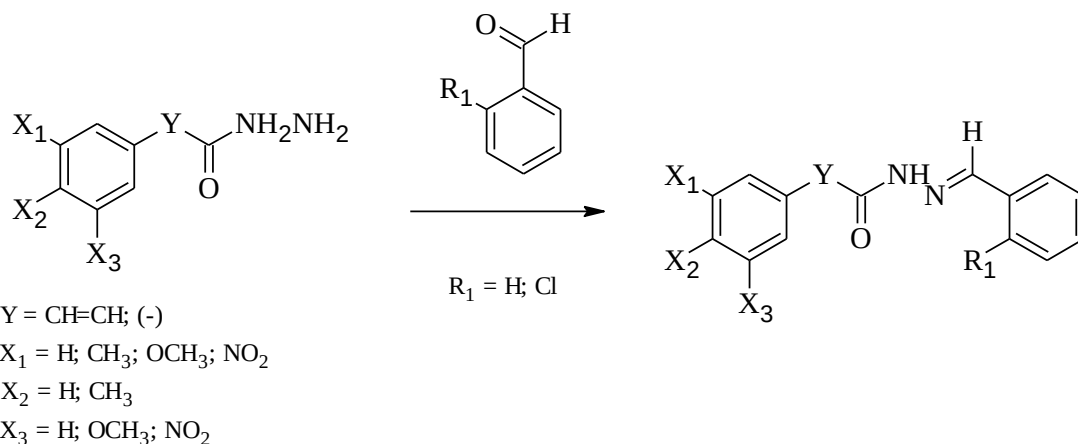


Kaushik ve arkadaşları, çalışmalarında *N'*-[(5-kloro-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metilen]-süstitüe hidrazidler, aldehid ve karbohidrazidin glasiyal asetik asit ihtiva eden alkol içinde reflüks edilmesiyle elde etmişlerdir. Tüm türevler antikonvulsant

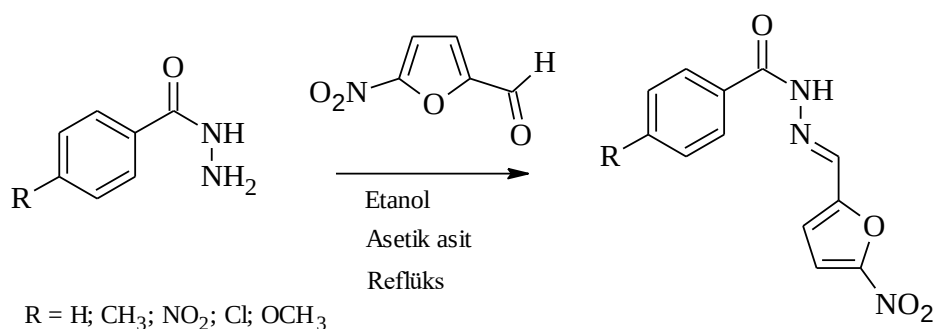
aktiviteleri yönünden değerlendirilmiş, 4-metoksibenzohidrazid türevi hariç diğer bileşiklerde fenitoinden daha düşük olmakla birlikte antikonvulsant aktivite gözlenirken bazı türevlerin de standart fenitoinden daha az toksik olduğu bildirilmiştir (Kaushik ve ark. 2010).



Kumar ve arkadaşları, reflüks yöntemiyle sentezledikleri bir seri benziliden karbohidrazidi antimikrobiyel ve antiviral aktiviteleri yönünden değerlendirmişlerdir. *N'*-(benziliden)-3,5-dimetoksibenzohidrazid ve *N'*-(2-klorobenziliden)-3,5-dimetoksibenzohidrazidin, ribavirine kıyasla vesikuler stomatitis virüse karşı daha etkin olduğu belirlenmiştir. Sübstitüe benzilidenhidrazid analogların siprofloksazin ve flukonazole oranla daha iyi bir antibakteriyel ve antifungal potansiyele sahip oldukları bildirilen çalışmada analogların *in vitro* etkileri ile lipofilik, elektronik, sterik ve topolojik özellikleri arasında ilişki kurularak bir QSAR çalışması gerçekleştirilmiştir (Kumar ve ark. 2010).

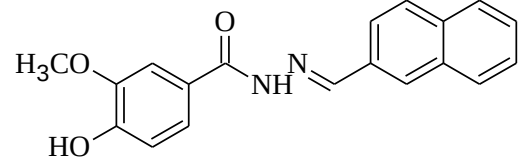
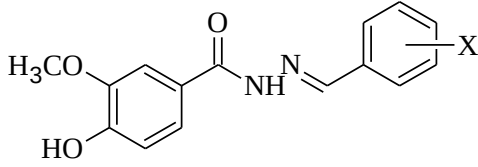


De Oliveira ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada antistafilokokal 1-(2-(5-nitrofuran-2-il)-5-(aril)-1,3,4-oksadiazol-3-(2*H*)-il)etanon türevlerinin sentezinde kullandıkları karbohidrazid hidrazon bileşiklerini katalizör olarak glasiyal asetik asit kullanarak kazanmışlardır. Tüm bileşikler sahip oldukları antibakteriyel aktivite (*S. aureus*), Lipinski'nin kurallarına uygunluk ve sübstituentlerin lipofilite üzerine etkisi ile biyolojik aktivitede neden olduğu değişim yönüyle değerlendirilmiştir. Karbohidrazid hidrazon bileşiklerinin de kloramfenikole (MİK = 64 µg ml⁻¹) göre *S. aureus* suşlarına karşı daha etkin (MİK = 4 µg ml⁻¹-32 µg ml⁻¹) olduğu belirlenmiştir (De Oliveira ve ark. 2012).

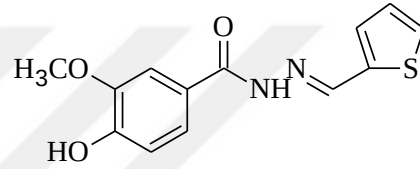
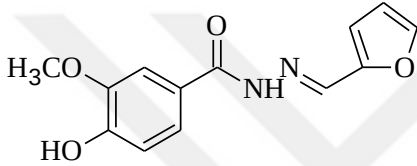


Aynı yıl Wang ve arkadaşları, araştırmalarında bakterilerin yaşamları için gerekli yağ asitlerinin sentezinde kullandıkları β-ketoasıl-açıl taşıyıcı protein sentetaz III (FabH) enzimini hedef olarak belirlemişlerdir. Bu enzimi inhibe edecek potansiyele sahip vanilik açılhidrazon türevlerini sentezlemiş ve 3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden bileşiğinin değişen oranlarda *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* ve *S. aureus*'a karşı

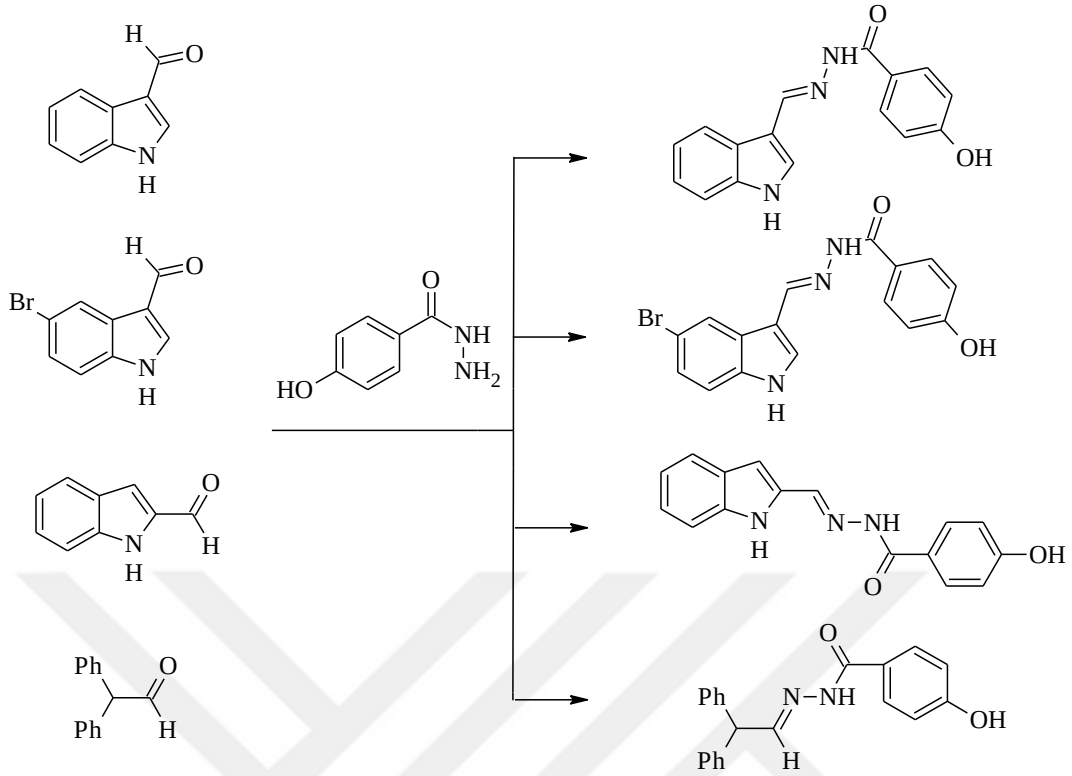
kanamisin B'den daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Diğer türevlerin aktiviteleri ise standart düzeyine ulaşamamıştır (Wang ve ark. 2012).



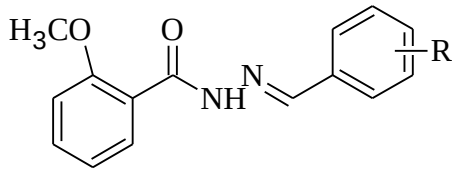
X = H; Cl; OH; F; Br; CH₃; NO₂; OCH₃; CH=CHCH₃



Mashayekhi ve arkadaşları, adenosin difosfat ve arşidonik asit nedenli trombosit agregasyonu (pıhtılaşma) inhibe etme özelliğini incelemek amacıyla indolkarbaldehid hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir. Bu özellikleri, adenosin difosfat ve arşidonik asit tarafından indüklenen platelet agregasyonunu inhibe etmeleri yönüyle test edilmiştir. İndol-3-karbaldehid fenilhidrazin hidrazon dikkate değer aktivite gösterirken, karbohidrazid hidrazonların ise indometazin ile karşılaştırılarak yapılan biyoaktivite çalışmasında daha düşük düzeyde aktif olduklarını bildirmişlerdir (Mashayekhi ve ark. 2013).



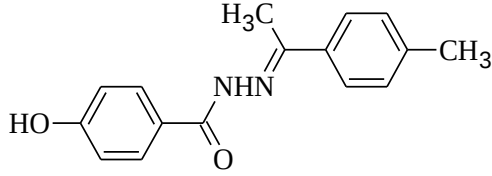
Hastalıkların önlenmesinde antioksidanların önemli rollerinden hareketle Anouar ve arkadaşları, yapı-antioksidan aktivite ilişkisini incelemek için, 2-metoksibenzohidrazidin değişik aldehydlerle olan hidrazon türevlerini kapsayan çalışma düzenlemişlerdir. Fenolik aldehydlerden türeyen hidrazonların 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikalının ortadan kaldırılması yönünden olumlu sonuç verdiğini bildirmişlerdir (Anouar ve ark. 2013).



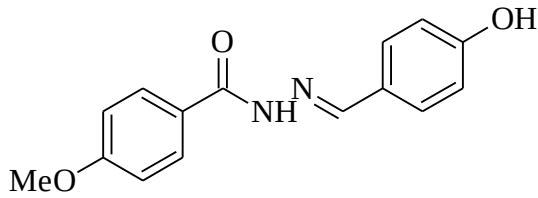
R = H; OH; OCH₃; NO₂; F; Cl; Br; I; COOCH₃

Karbohidrazid hidrazonların kristal yapıları da araştırma konusu olmuştur. Dilek ve arkadaşları tarafından 4-metilasetofenon ve 4-hidroksibenzohidrazidin asit katalize reaksiyonu ile 4-hidroksi-N'-[(1E)-1-(4-metilfenil)etiliden]benzohidrazid

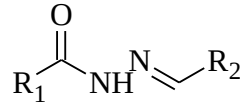
sentez edilmiş, X-ray ve NMR verilerine dayanarak kristal yapısı ve konfigürasyonu açıklanmıştır (Dilek ve ark. 2013).

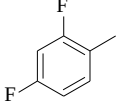
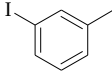
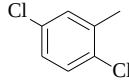
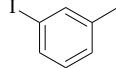
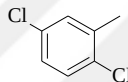
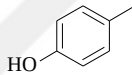


Diyabet ve yaşlanma ile vücutta bulunan glukoz ve benzeri şekerler protein, DNA ve yağlara bağlanmak suretiyle hasarlara neden olmaktadır. Taha ve arkadaşları, ileri diabetik komplikasyonların önüne geçmek amacıyla anti glikasyon ajan geliştirme çalışmalarında değişik aldehydler ile oluşturdukları 4-metoksibenzohidrazon türevlerini araştırmışlardır. *p*-Hidroksialdehyd türevlerinin glikasyonu önlediği ve anti glikasyon aktivite gösterme potansiyellerinin ($İK_{50} = 216,5 - 748,7 \mu\text{M}$, P1 vitamini (rutin) $İK_{50} = 294,5 \mu\text{M}$) anti glikasyon standardına karşı yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Taha, Naz ve ark. 2014).

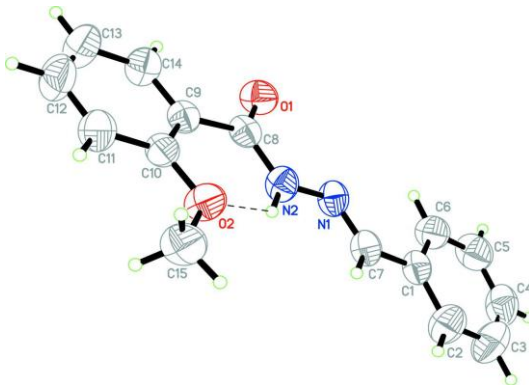


Antibakteriyel ve antioksidan aktiviteleri yönüyle hidrazid hidrazon türevleri Mahesh ve arkadaşları tarafından yapısında tiyofen ve iyot bulunduran bileşikler olarak ele alınmış, antibakteriyel olarak (*S. aureus* ve *E. coli*) standartlar gentamisin ve antioksidan askorbik aside oranla düşük düzeylerde etkinlik gösterdiklerini bildirmişlerdir (Mahesh ve ark. 2014).



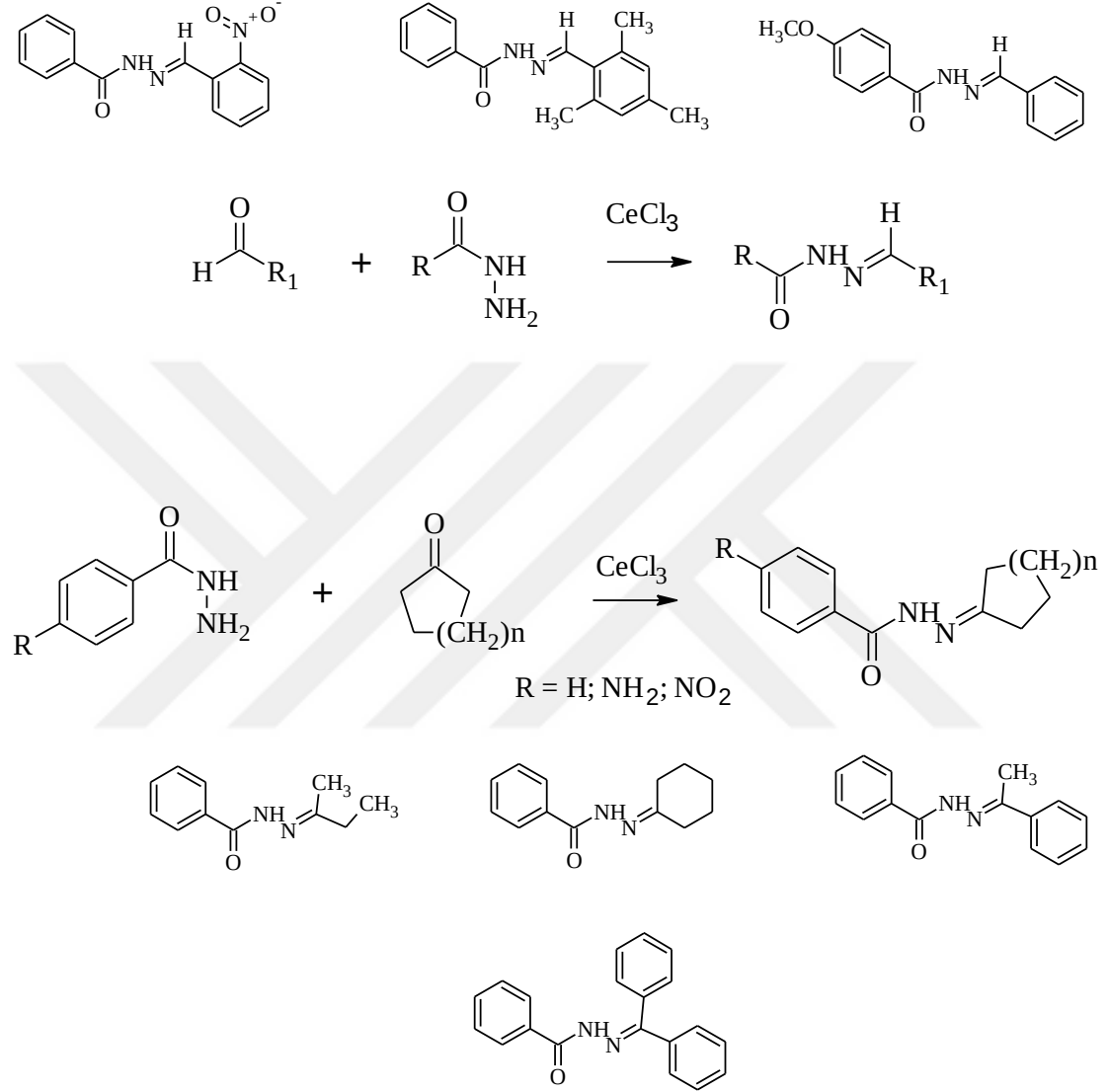
R ₁	R ₂	R ₁	R ₂
			
			
			

Taha ve arkadaşları, *N*-benziliden-2-metoksibenzohidrazidin kristallografik verileri ile azometin çifte bağında konfigürasyonun *E* olduğunu molekül içi N-H...O hidrojen bağı ve moleküller arası C-H...O bağları ile açıklamış ve iki fenil halkasının arasındaki açının 12,56° olduğunu kaydetmişlerdir (Taha, Baharudin ve ark. 2014).

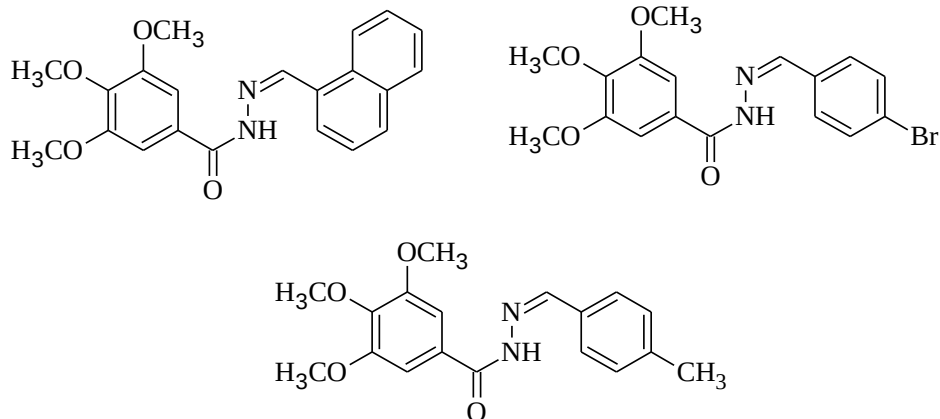


Dos Santos Filho, karbohidrazid hidrazon eldesinde en uygun koşulları tespit etmek amacıyla benzohidrazid ile alifatik veya alisiklik keton, aralifatik veya diaril keton, benzaldehid veya süstitüe benzaldehid türevlerinin seryum (III) klorür katalizörlüğünde reaksiyonunu verim açısından incelemişlerdir. Farklı çözücüler, değişik oranlarda katalizör kullanımı veya katalizörsüz sentez çalışmaları sonucunda

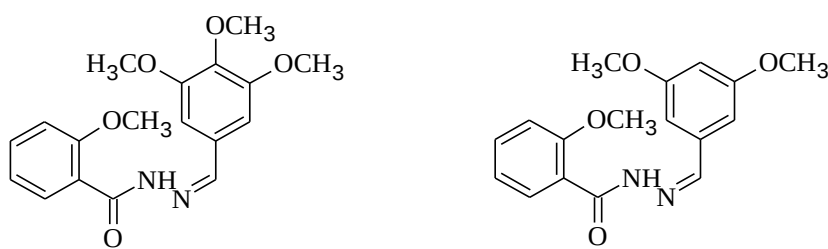
seryum (III) klorür ve polar çözücü kullanımı ile verimlerin en üst düzeye ulaştığını bildirmişlerdir (Dos Santos Filho 2014).



Mitoz sırasında kromozomların ayrılmasından ve hücrelere dağılımından sorumlu olan mikrotübüllerin mitozdaki merkezi rolleri nedeniyle Salum ve arkadaşları, mikrotübüllere bağlanma suretiyle onların polimerleşmesini engelleyerek etki gösteren 3,4,5-trimetoksiaçilhidrazon bileşiklerine yönelmişlerdir. Özellikle *N*-(1'-naftiliden)-3,4,5-trimetoksibenzohidrazid ($\text{IK}_{50} = 0,015 \mu\text{M}$), *N*-(4-bromofeniliden)-3,4,5-trimetoksibenzohidrazid ($\text{IK}_{50} = 0,039 \mu\text{M}$) ve *N*-(4-metilfeniliden)-3,4,5-trimetoksibenzohidrazid'in ($\text{IK}_{50} = 0,068 \mu\text{M}$) lösemi hücrelerine karşı seçici sitotoksite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Salum ve ark. 2015).

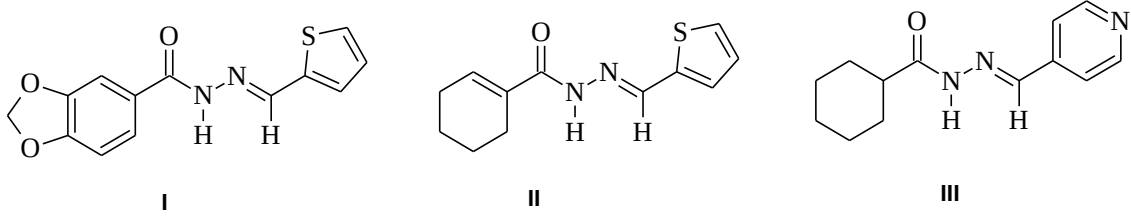


2-Metoksibenzohidrazidten türetilen hidrazon türevleri α -glukosidaz ve üreaz enzimini inhibe etme özellikleri bakımından araştırılmıştır. α -Glukosidaz enziminin inhibisyonu karbonhidrat emilimini geciktirmek suretiyle antidiyabetik tedavide, bakteri, mantar ve bitkilerde yaygın bulunan üreaz enziminin inhibisyonu ise bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde önem taşımaktadır. 2-Metoksi-*N'*-(3,4,5-trihidroksibenziliden)benzohidrazid ($İK_{50} = 187,7 \mu M$) standart olarak kullanılan antidiyabetik akarbozdan ($İK_{50} = 906 \mu M$), üreaz inhibisyonunda ise 2-metoksi-*N'*-(3,4,5-trihidroksibenziliden)benzohidrazid ($İK_{50} = 21,6 \mu M$) ve 2-metoksi-*N'*-(3,5-dihidroksibenziliden)benzohidrazid ($İK_{50} = 19,6 \mu M$) kontrol olarak kullanılan tiyoüreden ($İK_{50} = 21,8 \mu M$) daha etkili bulunmuştur (Taha ve ark. 2015).

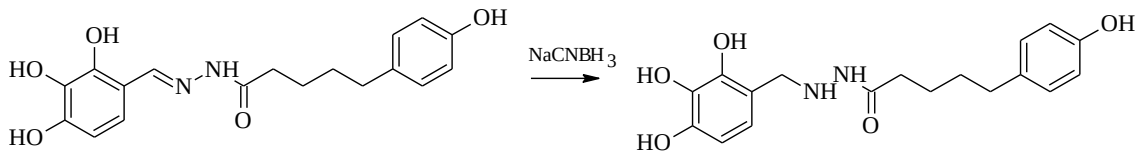
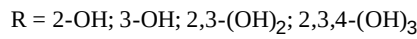
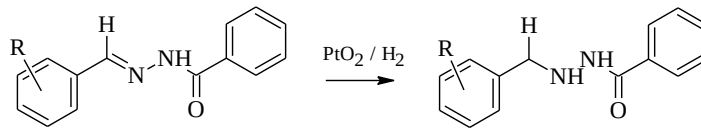
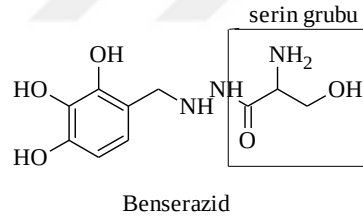


Analjezik ve antiinflamatuvar öncü moleküller sentezlemek amacıyla bu özellikleri barındıran (E)-*N'*-((tiyofen-2-il)metilen)benzo[d][1,3]dioksol-5-karbohidrazid (**I**) bileşiği üzerinde kimyasal modifikasyon yapılmıştır. Benzodioksol yapısı sikloheksil ile değiştirilerek türetilen sikloheksilkarbohidrazid hidrazon bileşiklerinden sikloheksenil analogu (**II**) iyi bir antiinflamatuvar, izosteri olan 4-piridinil

(III) analogu ise kronik ve akut nöropatik ağrıya karşı yeni bir prototip olarak gösterilmiştir (Da Silva ve ark. 2015).

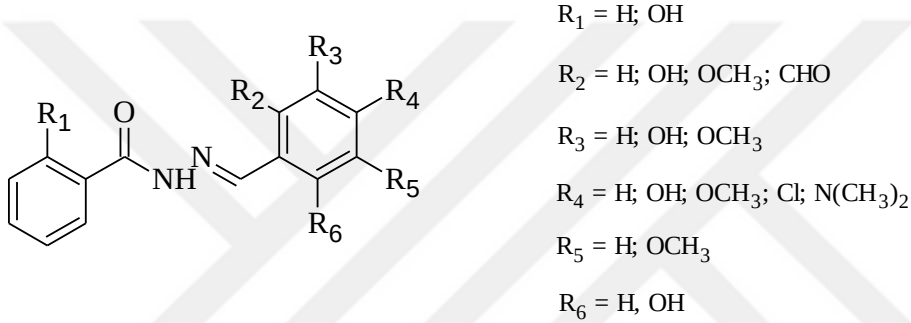


Hidrazid hidrazon ile insan koksaki virüs B3 3C proteaz inhibitörü benserazidin ($İK_{50} = 2,4 \mu M$) yapı-etki ilişkilerinin incelendiği bir araştırmada, yapısal serin grubu alkil / arilaçıl grupları ile değiştirilerek süstitüe türevler olarak araştırmaya dahil edilmiştir. 2,3,4-Trihidroksibenzil artığının farmakofor grup olarak etkin ve benziliden grubunun redüksiyonu ile oluşan bileşiklerden 4-hidroksifenilpentanhidrazid türevin ($İK_{50} = 0,7 \mu M$) en güçlü inhibitör olduğu bildirilmiştir (Kim ve ark. 2016).

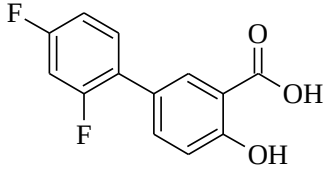


Güncel bir araştırmada benzilidenhidrazon türevlerinin antioksidan aktiviteleri ve insan kanser hücresine etkileri incelenmiştir. Benziliden halkasının iki ve dört

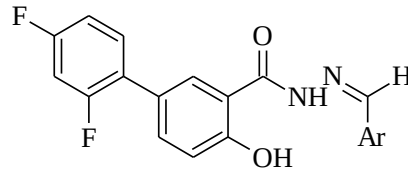
pozisyonunda metoksi grubu bulunduran türevin $İK_{50}$ değerleri 0,12 μ M (akciğer kanser hücreleri), 0,024 μ M (yumurtalık kanser hücreleri), 0,097 μ M (melanoma kanser hücreleri) ve 0,05 μ M (kolon kanser hücreleri) olarak belirlenirken, referans bileşik doksorubisin değerleri sırasıyla 0,021 μ M, 0,074 μ M, 0,001 μ M ve 0,872 μ M olarak ölçülmüştür. Sentez edilen benziliden-hidrazon türevleri arasında benziliden üzerinde metoksi ($İK_{50}$ = 0,99 μ M) ve / veya hidroksi grubu içeren ($İK_{50}$ = 0,60 μ M) türevlerin ise standart askorbik aside ($İK_{50}$ = 0,87 μ M) oranla iyi bir antioksidant olduğu bildirilmiştir (Alam ve Lee 2016).



Hepatit C bir RNA virüsüdür ve karaciğeri hedef alır. Belirtilerin şiddeti kişiden kişiye değişebildiğinden bazı kişiler bu hastalığa yakalandıklarını farketmeyebilirler. Karaciğerde siroz ve kansere kadar gidebilen ağır sonuçlara neden olabildiklerinden hepatit C virüsüne karşı etkin bileşiklerin tedavide kullanılabilir olması zaruridir. Diflunisal'ın salisilik asit türevi olup inflamasyonu önlediği ve kanser tümörlerinin büyümesini engellediği bilinmekte fakat antiviral etkinliği konusunda yeterli araştırma mevcut değildir. Bu nedenle diflunisal ve türevlerinin sentezi ve aktivitelerinin incelenmesi, araştırılmaya değer bir konudur. Şenkardeş ve arkadaşları, karaciğeri hedef alan Hepatit C virüsü çoğalımını engelleyici türevler olarak diflunisal hidrazid hidrazon analoglarını tasarlamışlardır. Aromatik ve heteroaromatik aldehidlerle sentezledikleri 5-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-*N'*-(arilmetiliden)benzohidrazid bileşikleri antikanser aktivite yönünden de değerlendirilmiştir. 5-(2,4-Diflorofenil)-2-hidroksi-*N'*-[(piridin-2-il)metiliden]benzohidrazid bileşiğinin hepatit C virüse ($İK_{50}$ = 3,9 μ M) ve primer karaciğer kanser hücrelerine ($İK_{50}$ = 4,7 μ M) karşı etkili olduğu kaydedilmiştir (Şenkardeş ve ark. 2016).



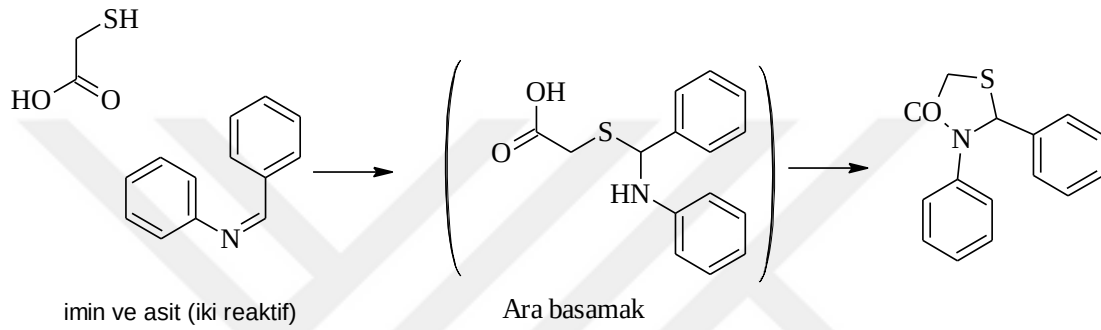
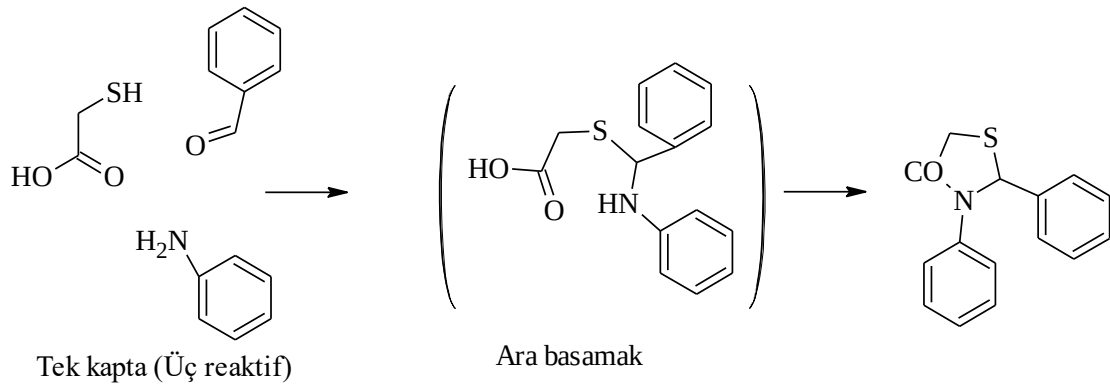
Diflunisal



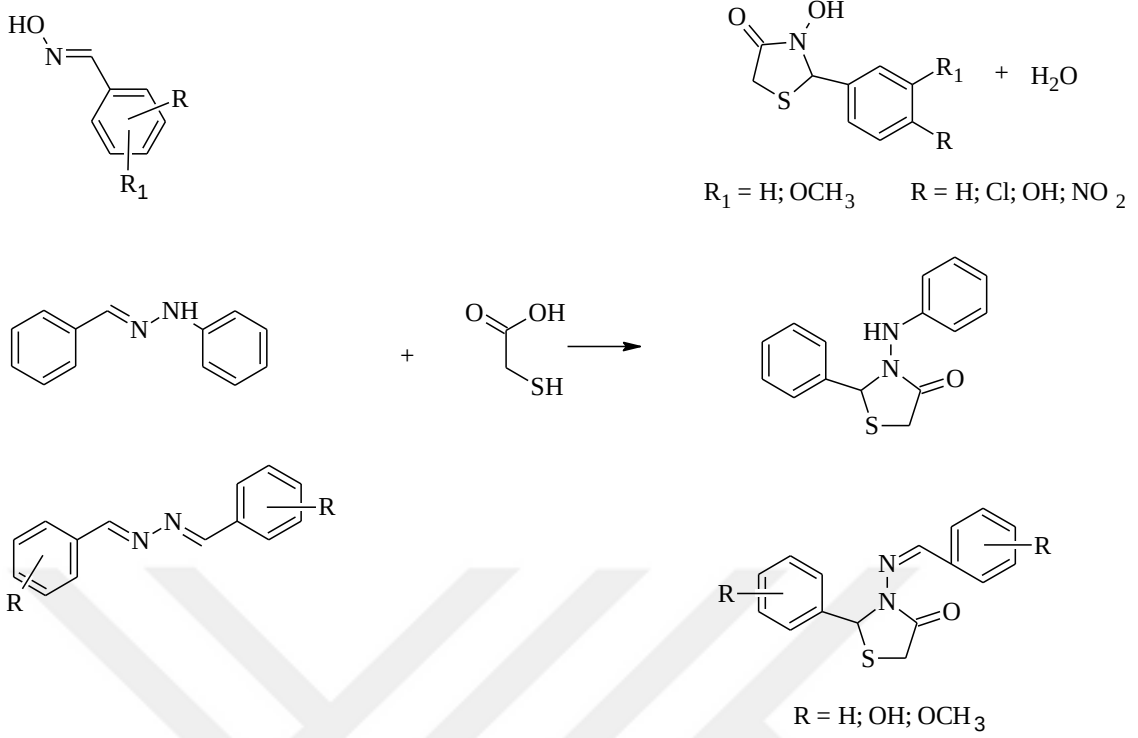
2.3. 4-Tiyazolidinon türevleri

Tiyazolidinon yapısının biyolojik aktivitede gösterdiği çeşitlilik, 20. yüzyılın başlarından itibaren araştırmacıların bu yapıya olan ilgisini arttırmıştır. Bu nedenle tiyazolidinon türevlerinin kimyası ve farmakolojik kullanım alanları konusunda literatürde çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu literatür arasından araştırmamızla ilgili olanlar şu şekilde seçilmiştir: Çalışmamızda karboksilik asit hidrazidlerinden ara ürün olan hidrazonlara ve bu bileşiklerden tiyazolidinon türevlerine geçilmesinden dolayı, özellikle, karbohidrazid hidrazonlardan sentezlenmiş 4-tiyazolidinon yapısı ihtiva eden bileşiklerin kimyasına, yapı-etki ilişkilerine ve farmakolojik özelliklerine yer veren araştırmalar bu bölümde incelenmiştir. Biyolojik aktivite, yapı-etki ilişkisi ve sentez yöntemlerine katkı sağlayacağı düşünülen karbohidrazid yapısı bulundurmayan 4-tiyazolidinon bileşiklerine ait verilere de değinilmektedir.

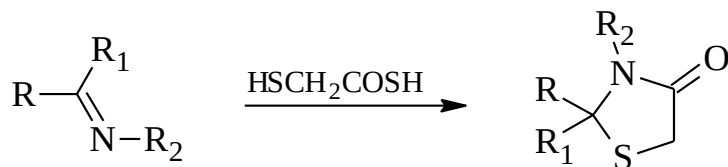
Araştırmamızda kullandığımız sentez yöntemi ile literatürde ilk olarak Erlenmeyer ve Oberlin'in çalışmasında karşılaşılmaktadır. En basit bileşik olarak, anilin, benzaldehid ve merkaptasetik asidin kullanıldığı üç bileşenli kondensasyon reaksiyonu tek adımda 2,3-difenil-4-tiyazolidinonu oluşturmaktadır. Araştırma aynı zamanda farklı bir yolak ile, ilk adımda karbonil bileşiği ve aminin reaksiyonundan elde edilen imin türevinin, ikinci adımda ise merkaptasetik asit ile etkileşimin yer aldığı, iki adımlı ve bir ara ürün üzerinden olabilirliğin de gösterildiği bir çalışmadır (Erlenmeyer ve Oberlin 1947).



Priewe ve Pirner, merkaptasetik asit ile türevlerinin (ester, tiyoester ve amidleri) oda sıcaklığında benzaldoksim (veya bazı süstitüe türevleri), benzalphenilhidrazon, benzalazin (veya 4,4'-dioksi-3,3'-dimetoksibenzalazin) ile reaksiyonundan 4-tiyazolidinon bileşiklerini elde etmişlerdir. Reaksiyonlarda fosforik asit katalizör olarak kullanılmıştır (Priewe ve Pirner 1956a; 1956b).



Alifatik aldehid veya ketonlardan elde edilen imin türevlerinin merkaptasetik asit ile reaksiyonu sonucu oluşturulabilecek 2-alkil-4-tiyazolidinon veya 2,2-dialkil-4-tiyazolidinon türevlerinin literatürde yer almayılarına dikkat çeken Satsumabayashi ve arkadaşları, merkaptasetik asit ile oluşturulmakta olan tiyazolidinon yapısını kısmen de olsa merkaptotiyasetik asit kullanarak gerçekleştirmiştir. Merkaptotiyasetik asidin kullanıldığı araştırmada 2-metil-4-tiyazolidinon, 2-izopropil-4-tiyazolidinon veya 2,2-dimetil-4-tiyazolidinon türevleri oluşturulabilmiştir. Aromatik keton iminler ile reaksiyonlar ise başarısız olmuştur. Merkaptotiyasetik asitle, oksim ve azinlerden, sırasıyla 3-hidroksi-4-tiyazolidinon ve 3-alkilidenamino-4-tiyazolidinon ile 3-arilidenamino-4-tiyazolidinon türevlerini de elde etmeyi başarmışlardır (Satsumabayashi ve ark. 1977).



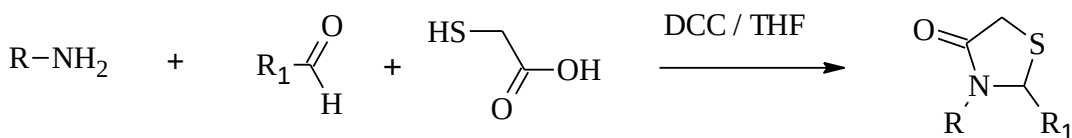
R = CH₃; i-C₃H₇; C₆H₅; 4-ClC₆H₄; 4-OCH₃C₆H₄; 4-NO₂C₆H₄

R₁ = H; CH₃

R₂ = i-C₃H₇; C₄H₉; C₆H₅; OH; N = CRR₁

R ve R₁ = -(CH₂)₅-

Srivastava ve arkadaşları aromatik aldehid, aromatik amin ve merkaptasetik asitle sürdürdükleri üç komponentli tek kap çalışması üzerinden sentezledikleri 4-tiyazolidinon bileşiklerini disikloheksilkarbodiimid varlığında 0 °C'de gerçekleştirmişlerdir. Reaksiyonun hız belirleyici aşamasının amin azotunun karbonil karbonuna saldırısı oluşturduğundan, aromatik ve sterik olarak engelli aminlerin kullanımında bu nedenle düşük verim alındığının, ancak disikloheksilkarbodiimid kullanımının sorunu kaldırdığını ileri sürmüşlerdir (Srivastava ve ark. 2002).



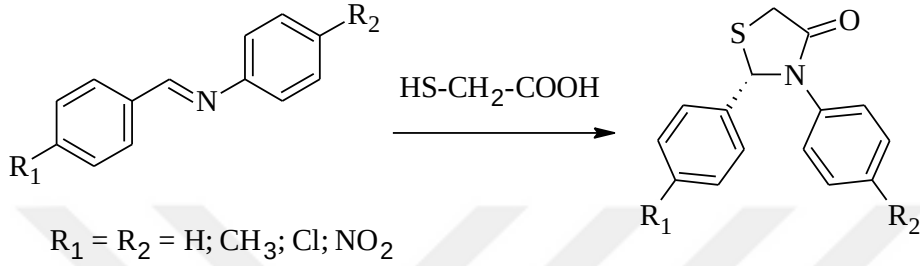
R=Sikloheksil; n-bütül; n-oktil; izopropil;

C₆H₅; CH₂C₆H₅; CH(CH₂C₆H₅)COOCH₃

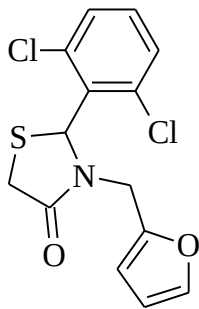
R₁ = C₆H₅; 4-ClC₆H₄; 2-OCH₃C₆H₄; 4-CNC₆H₄; 1-naftil

4-Tiyazolidinon yapısını ihtiva eden sentez çalışmaları devam ederken, verim ve saflık açısından alternatif çözümler de araştırılmıştır. Yüksek sıcaklıklarda çalışılması kolay olan mikrodalga radyasyonu ile ısıtma, reaksiyon hızını ve verimi arttırmaktadır. Bolognese ve arkadaşları, 4-tiyazolidinon bileşiklerini mikrodalga radyasyonu ve termal ısıtma ile elde ettikleri çalışmalarında tiyazolidinon kapanışını mekanizması üzerinden araştırmışlardır. ¹H NMR ile reaksiyon ilerleyişinin takip edildiği çalışmada mikrodalga radyasyonu uygulanan reaksiyonda başlangıç ürünleri ile 4-tiyazolidinon bileşiği saptanırken, termal ısıtmada bu bileşiklerin yanında farklı ürünler de

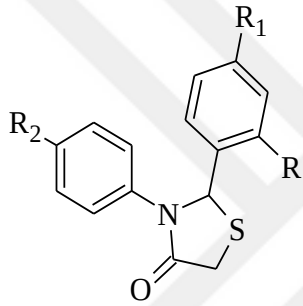
bulunmuştur. Dimetil formamid veya benzen içinde mikrodalga yöntemiyle yürütülen sentezin oluşturduğu ara ürünlerin farklı ve benzenin çözücü olarak kullanılmasının verim ve zaman yönünden avantajlı olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın nedeni de konvensiyonel ısıtmadaki ara ürün ve yan ürün oluşumuna bağlanmaktadır (Bolognese ve ark. 2004).



4-Tiyazolidinon türevlerinin insan immün yetmezliğe virüsüne (HIV) olan etkilerini araştırmaya yönelik bir çalışma Rawal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Sübstitüe aromatik veya heteroaromatik aminler, aldehidler ve merkaptasetik asitten tetrahidrofuran içinde disikloheksilkarbodiimid kullanarak elde ettikleri tiyazolidinon türevlerini HIV-1 revers transkriptaz enzimini inhibe etme özelliği açısından incelemişlerdir. Türevlerden 2-(2,6-diklorofenil)-3-(furan-2-il)metiltiyazolidin-4-on'un virüse karşı etkinlik gösterdiğini ($EK_{50} = 0,204 \mu M$) ve insan lenfoid hücrelerine (MT-4) ise toksisitesinin düşük ($SK_{50} = 44,8 \mu M$) olduğunu bildirmişlerdir. Yapı-etki ilişkilerine de yönelen araştırmada anti HIV aktiviteyi etkileyenin üç konumlu azot olduğunu ve bu konumda yapılacak değişiklikler ile aktif bileşikler oluşturulmasının mümkün olabileceğini kaydetmişlerdir (Rawal ve ark. 2007).



Son yıllarda tiyazolidinon türevlerinin sentezi için iyonik sıvılar da kullanılmaktadır. İyonik sıvılar (oda sıcaklığında sıvı olan tuzlar) diğer organik çözücülere kıyasla uçuşu olmama, patlayıcılık özelliği taşımama, kullanımlarının kolay, ısıya dayanıklı ve geri dönüştürülebilir olmaları nedeniyle organik sentezlerde diğer çözücülerin yerini almaya başlamıştır (Greaves ve Drummond 2008). Zhang ve arkadaşları, tiyazolidinon sentezinde çözücü olarak 1-bütıl-3-metilimidazolyum hekzaflorofosfat [bmim][PF₆] iyonik sıvısını kullanmış [bmim][PF₆], aromatik aldehyd, amin ve merkaptasetik asidin tek kap reaksiyonu sonucu 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerini iyi verimle sentezlemişlerdir (Zhang ve ark. 2009).

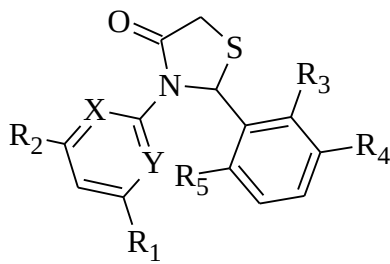


R = H; Cl; Br; NO₂

R₁ = NO₂; F; Cl; Br; CH₃

R₂ = CH₃; Cl; Br

Yadav ve arkadaşları, HIV revers transkriptaz inhibitörü olma potansiyeli taşıyan tiyazolidinon türevlerinin sentezinde çözücü olarak 1-bütıl-3-metilimidazolyum tetrafloroborat [bmim]BF₄ ve 1-metoksietıl-3-metilimidazolyum trifloroasetat [MOEMIM]TFA iyonik sıvılarını kullanmışlardır. Çalışmalarında 2,3-diarıl / 2-arıl-3-heteroarıl-4-tiyazolidinon bileşiklerini tek kap yöntemiyle sentezleyerek verim açısından 1-metoksietıl-3-metilimidazolyum trifloroasetatın daha iyi bir çözücü olduğunu bildirmişlerdir (Yadav ve ark. 2009).



X = C; N

R₁ = H; CH₃; OCH₃; Cl; Br

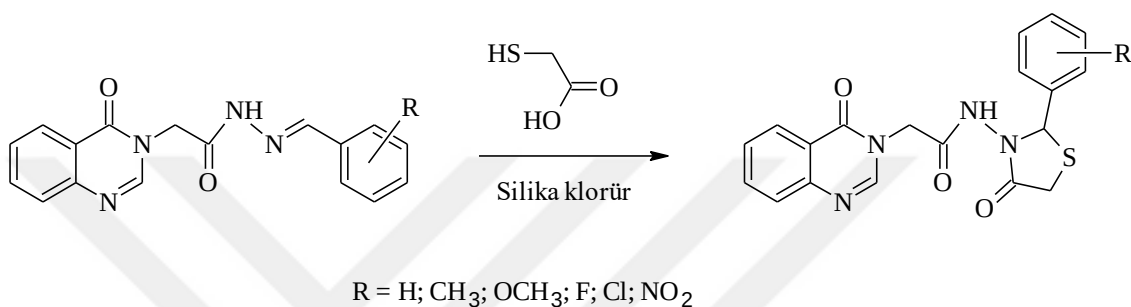
R₂ = H; CH₃

R₃ = H; F; Cl

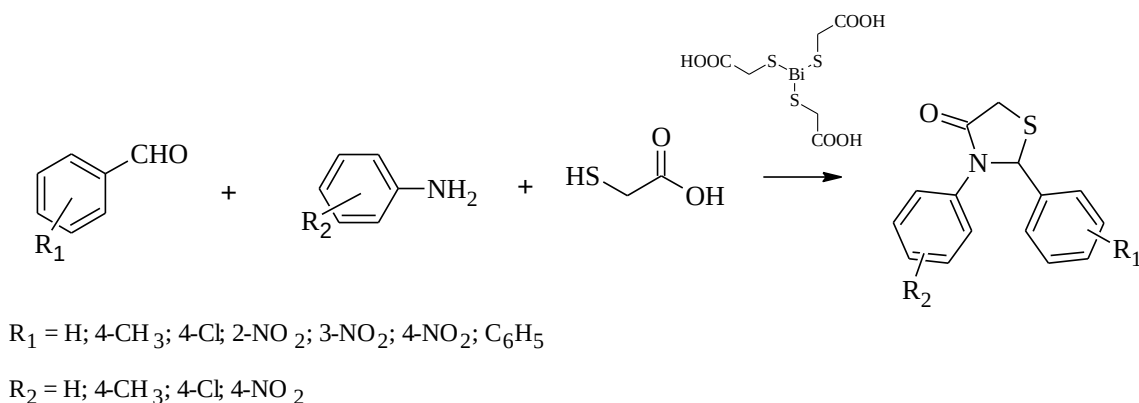
R₄ = H; CH₃

R₅ = F; Cl

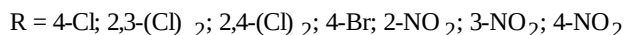
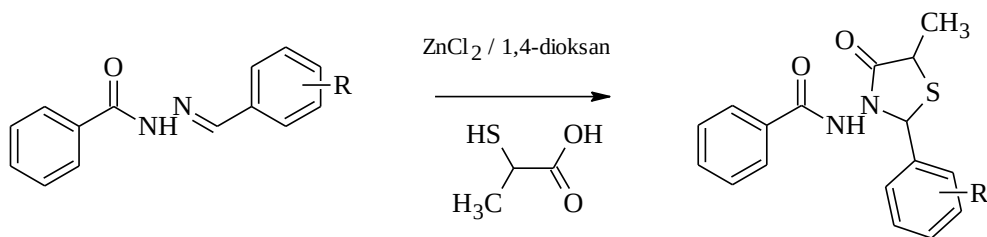
4-Tiyazolidinon eldesinde kullanılan katalizörlerden biri de silika klorürdür (SiCl_4). Silika jelin tiyonil klorür ile diklorometan içinde reaksiyonu ile elde edilen bileşik nem çekici özelliği ile de bilinir. Mali ve arkadaşları, merkaptasetik asit ile kinazolinilasetik asit hidrazid hidrazonlarının çözücüsüz ortamda silika klorür katalizörlüğünde siklokondensasyonu ile istenen 3-kinazolinil-süstitüe asetamido-4-tiyazolidinon ürünleri verdiğini bildirmişlerdir (Mali ve ark. 2009).



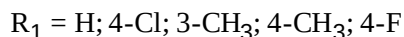
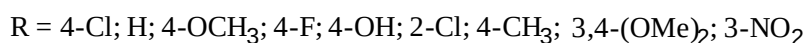
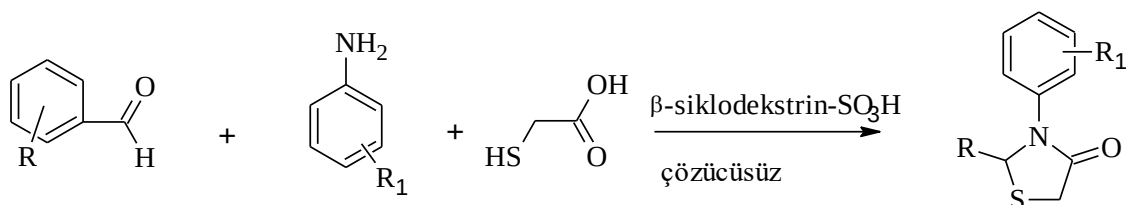
Bir diğer katalizör ise 2,2',2''-bizmutinriltris(sulfenidil)triasetik asittir $[\text{Bi}(\text{SCH}_2\text{COOH})_3]$. Foroughifar ve Ebrahimi, 2,2',2''-bizmutinriltris(sulfenidil)triasetik asit katalizörlüğünde aromatik aminler, aromatik aldehydler ve merkaptasetik asidin çözücüsüz ortamda reaksiyonundan 4-tiyazolidinon yapısında bileşikleri elde etmişlerdir. Reaksiyon sıcaklığı, katalizörün etkisi, elektron çekici ve elektron verici süstitüentlerin reaksiyon verimine etkisi detaylı olarak incelenmiştir (Foroughifar ve Ebrahimi 2013).



Mali ve arkadaşlarının 4-tiyazolidinonların sentezinde silika klorür kullanımından sonra, hafif asidik ve su çekici özelliğe sahip silika jelin etkisi de

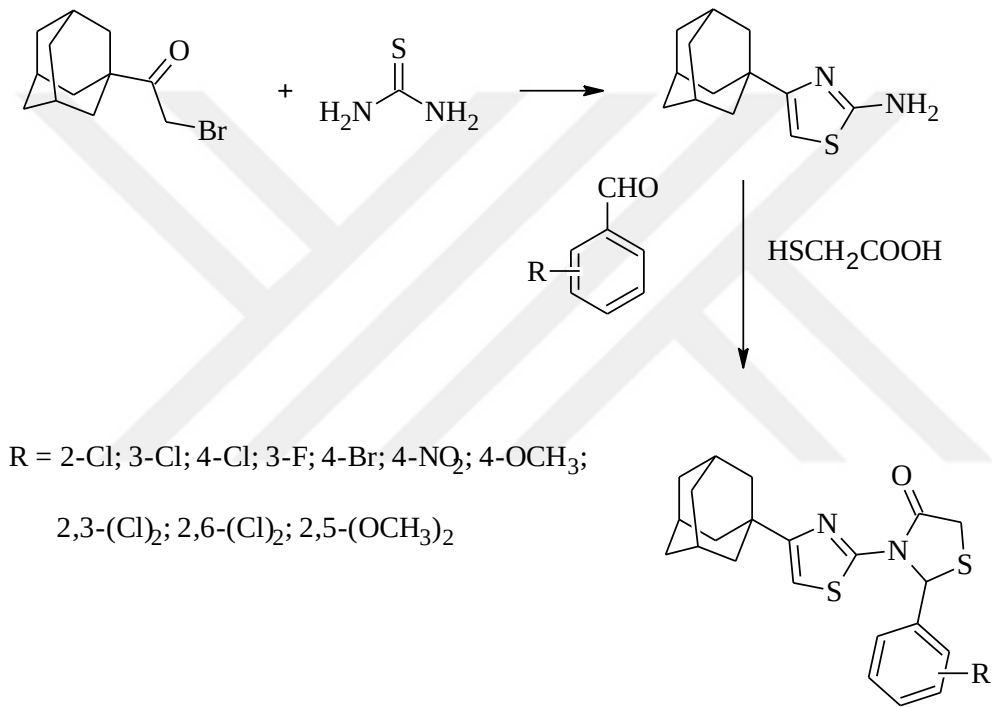


4-Tiyazolidinon bileşiklerinin sentezinde çevreye duyarlı, çalışılması kolay, reaksiyon hız ve verimi olumlu etkileyen katalizör kullanımı araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Chaudhari ve arkadaşları tarafından sülfamik asit, *p*-toluensülfonik asit, sülfanilik asit, kafursülfonik asit ve β -siklodekstrinsülfonik asit gibi yapısında sülfonik asit ihtiva eden katalizörlerin aromatik aldehyd, arilamin ve merkaptasetik asitle sürdürülen 4-tiyazolidinon sentez çalışmalarındaki etkileri incelenmiştir. Biyopolimerik ve geri dönüştürülebilir β -siklodekstrinsülfonik asidin en uygun katalizör ve reaksiyonun farklı çözücülerdeki performansından çözücüsüz ortamın en uygun koşul olduğu sonucuna varılmıştır (Chaudhari ve ark. 2015).

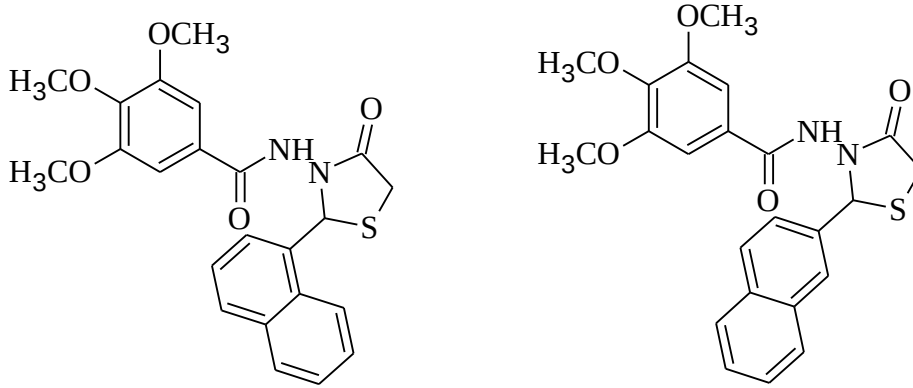


Pitta ve arkadaşları, 3-konumunda 4-adamantil-2-tiyazol grubu taşıyan 4-tiyazolidinon türevleri antimikrobiyel ve anti HIV aktiviteleri yönüyle değerlendirmişlerdir. Mikrodalga radyasyonu aracılığıyla elde edilen sentez bileşiklerin araştırılan bakterilere (*B. cereus*, *Mariniluteicoccus flavus*, *S. aureus*, *Listeria monocytogenes*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*) ve mantara (*A. fumigatus*, *Aspergillus versicolor*, *A. ochraceus*, *A. niger*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *P. ochrochloron*, *C. albicans*) karşı antimikrobiyel

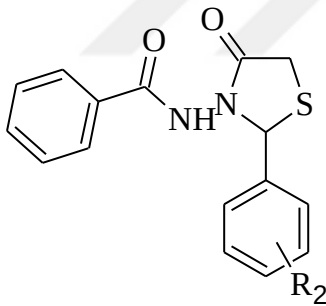
olduğu ancak anti HIV özelliğinin olmadığı bildirilmiştir. *N*-[(4-Adamantil)tiyazol-2-il]-2-(2,3-diklorofenil)-4-tiyazolidinon (MİK = 0,9 - 6,2 10^{-2} μ M), streptomisin (MİK = 4,3 - 25,8 10^{-2} μ M) ve ampisiline (MİK = 24,8 - 74,4 10^{-2} μ M) oranla en etkili antibakteriyel bileşik olarak belirlenmiştir. Aynı bileşiğin (MİK = 0,021 - 0,042 10^{-2} μ M), standart antifungal bifonazol (MİK = 32 - 64 10^{-2} μ M) ve ketokonazola (MİK = 38 - 475 10^{-2} μ M) göre değerlendirilmeye alınan mantarlara, *C. albicans* hariç, etkili olduğu tespit edilmiştir (Pitta ve ark. 2015).



Mitozda mikrotübüllere bağlanma suretiyle mikrotübül polimerleşmesini engelleyerek etki gösteren 3,4,5-trimetoksibenzohidrazid hidrazon türevlerinden, merkaptasetik asit ile 4-tiyazolidinon sistemine geçen Salum ve arkadaşları, 3,4,5-trimetoksi-*N'*-(1-naftiliden)benzohidrazid ve 3,4,5-trimetoksi-*N'*-(2-naftiliden)benzohidrazidten elde edilen 2-(1-naftil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzamido)-4-tiyazolidinon (İK₅₀ = 20,84 μ M) ve 2-(2-naftil)-3-(3,4,5-trimetoksibenzamido)-4-tiyazolidinon (İK₅₀ = 27,10 μ M) türevlerinin de lösemi hücre büyümesini önlediğini bildirmişlerdir (Salum ve ark. 2015).



Benzohidrazid, asetik asit hidrazid ve nikotinik asit hidrazid hidrazonları ve bunlardan elde edilen 4-tiyazolidinon türevlerinin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri Popiolek ve arkadaşları tarafından Gram pozitif ve negatif bakterilere karşı test edilmiş, araştırılan Gram negatif bakterilerde etkinlik görülmezken, Gram pozitif bakterilerde ve maya *C. albicans*'ta orta derecede bir etki düzeyi görülmüştür (Popiolek ve ark. 2015).

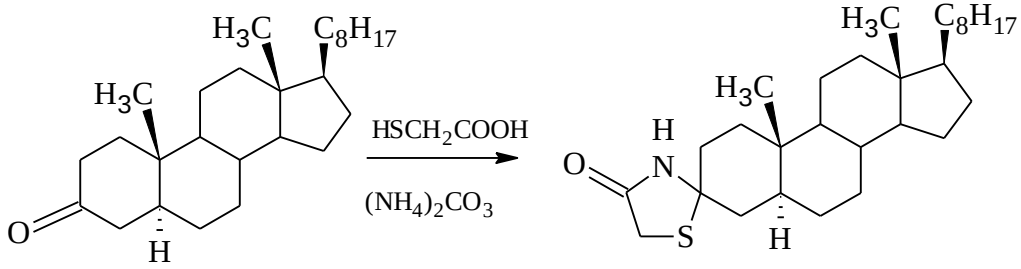
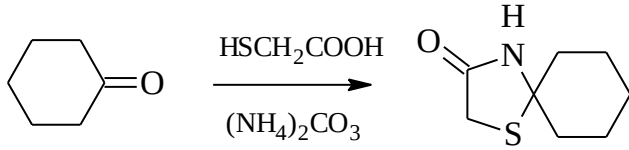


$R_2 = \text{H}; 4\text{-CH}_3; 2\text{-OH}; 3\text{-NO}_2; 4\text{-Br}$

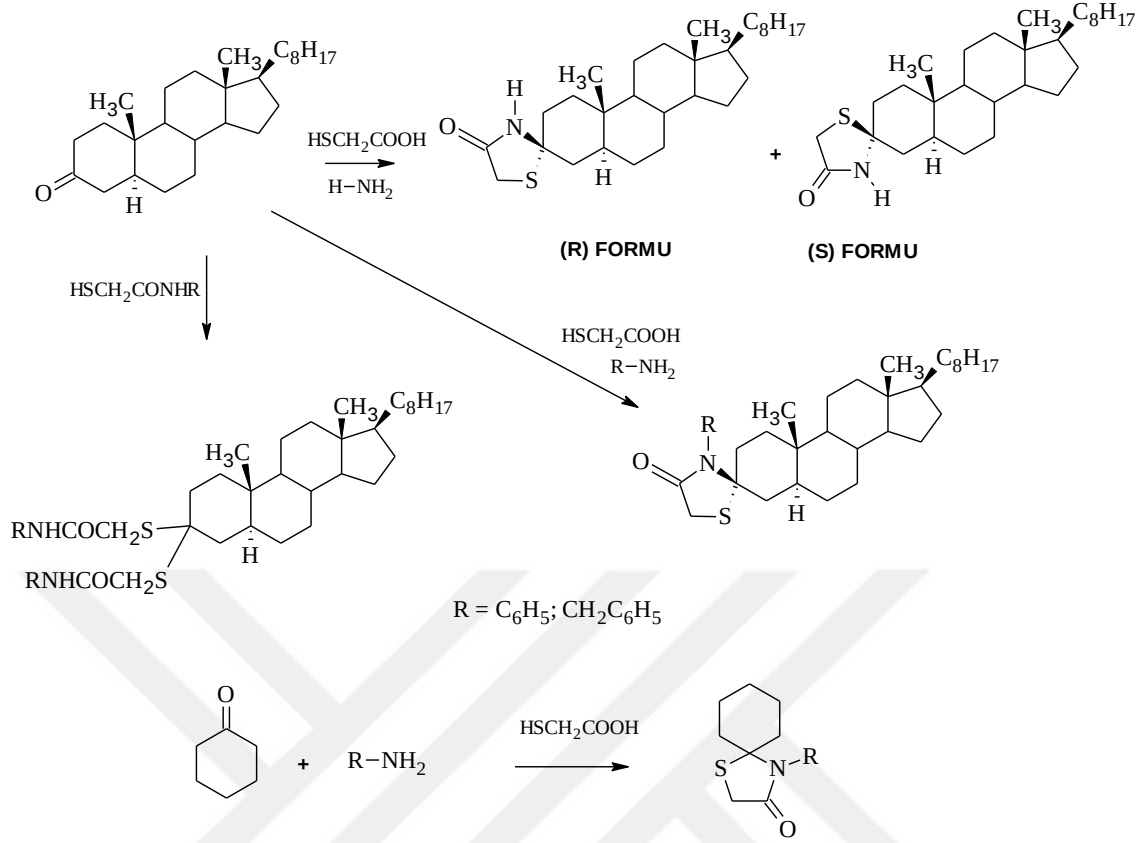
2.4. Spirotiyazolidinon türevleri

Araştırmamızın önemli bölümünün yoğunlaştığı, iki konumunda spiro olan 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiklere yönelik sentez ve biyolojik etki araştırmaları bu bölümde ele alınmaktadır.

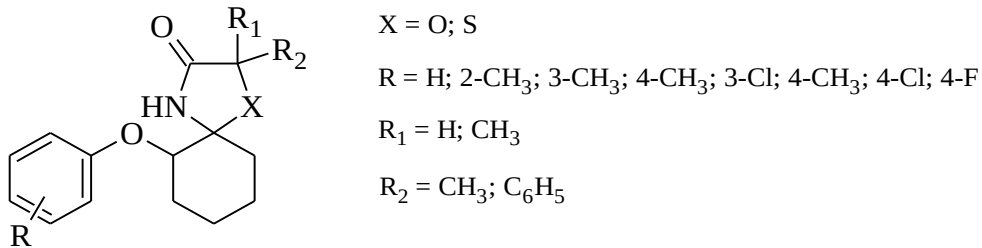
Spirotiyazolidinon yapısı Crossley ve arkadaşları tarafından, 5α -kolestan-3-on veya sikloheksanonun, merkптоasetik asit ve amonyum karbonat beraberliğindeki reaksiyonu sonucunda elde edilmiş ve sentez edilen spirotiyazolidinonların Raney nikeli ile desülfürizasyonları araştırılmıştır (Crossley ve ark. 1965).



5 α -Kolestan-3-on'un, merkaptasetik asit ve amonyak veya primer aminler ile oluşturduğu spiro türevler Paryzek ve Kielczewski tarafından da araştırılmış, siklokondensasyon reaksiyonu neticesinde amonyak ile epimerik türevlerin (*R* ve *S* formlar), primer aminlerle iki olası izomerik yapıdan birinin oluştuğu (*R* form), azot kaynağı olarak *N*-fenil veya *N*-benzilmerkaptasetamid kullanıldığında ise siklokondensasyonun gerçekleşmediği gösterilmiştir. Epimerik moleküllerde yapılan alkillenme ve açillenme reaksiyonları ile *S* epimerdeki sterik engellenme nedeniyle oluşmayan ürünler ve *R* epimerik yapıların konfigürasyonlarına açıklık getirilmiştir. Sikloheksanon, merkaptasetik asit ve aromatik amin ile oluşturulan spirotiyazolidinon bileşiklerinde ise, moleküler simetri nedeniyle tek izomer oluştuğu kaydedilmiştir (Paryzek ve Kielczewski 1975).

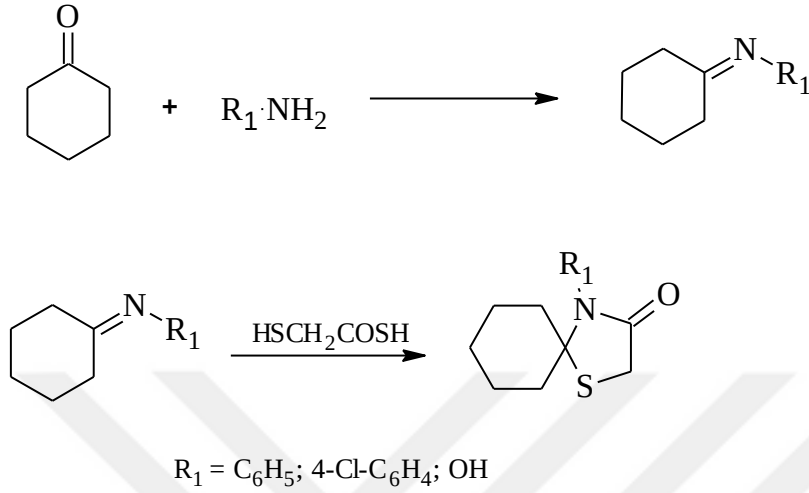


Mauvernay ve arkadaşları uyarıcı veya psikotonik etkili bileşikler elde etmek amacıyla yaptıkları çalışmada spirotiyazolidinon ve spirooksazolinon yapısında bileşikler elde etmişlerdir. Bu bileşikler 2-klorosikloheksanonun sübstitüe fenollerle olan reaksiyonundan oluşan 2-(sübstitüe fenoksi)sikloheksanonların, 2-hidroksi-2,2-disübstitüe asetik asit veya 2-merkapt-2,2-disübstitüe asetik asit ve amonyum karbonatla muamelesi sonucu sentezlenmişlerdir. Katalizör olarak *p*-toluensülfonik asit kullanılmıştır (Mauvernay ve ark. 1976).

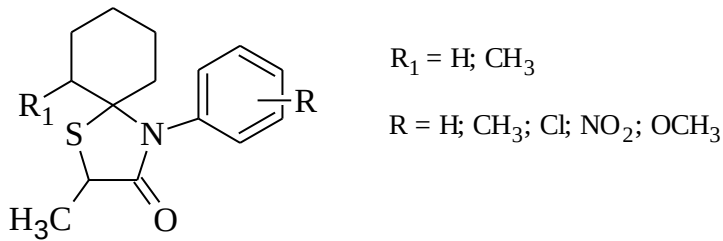


Kükürt kaynağı olarak merkaptotiyaoasetik asitin kullanıldığı Satsumabayashi ve arkadaşlarının çalışmasında sikloheksanondan hareketle çeşitli iminler ve oksim

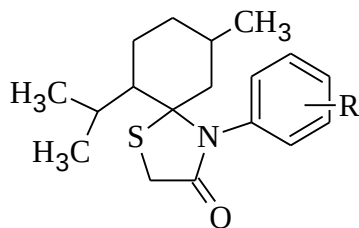
türevleri oluşturulmuştur. Bu bileşiklerin siklizasyonu ile karşı gelen 4-sübstitüe fenil veya 4-hidroksi spiro bileşikler meydana getirilmiştir (Satsumabayashi ve ark. 1977).



Mehta ve Parikh çalışmalarında, sübstitüe aromatik amin, sikloheksanon veya 2-metilsikloheksanon ve 2-merkaptopropanoik asidin siklokondensasyonu sonucu elde ettikleri 4-aril-2-metil-6-(nonsübstitüe / sübstitüe)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerin fungusit (*A. niger*) ve bakterisit (*S. aureus* ve *E. coli* vb.) etkileri olduğu belirlenmiştir (Mehta ve Parikh 1978).

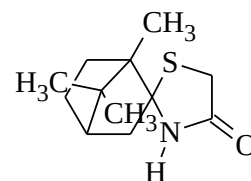
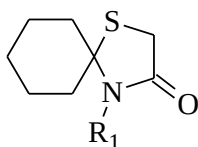
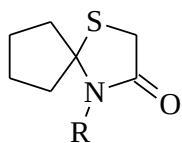


Khunt ve arkadaşları, kiral 4-(sübstitüe fenil)-6-isopropil-9-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerini, ketonik bileşik olarak (-)-mentonun, sübstitüe aromatik aminler ve merkaptasetik asit ile reaksiyonu sonucu kazanmışlardır. Bileşiklerin bakterisit ve fungusit aktivite gösterdiklerini açıklamışlardır (Khunt ve ark. 1979).



R = H; 2-CH₃; 3-CH₃; 4-CH₃; 2-OCH₃; 3-OCH₃; 4-OCH₃; 2-Cl; 3-Cl; 4-Cl

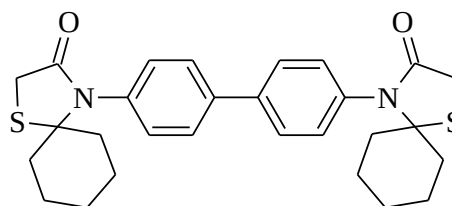
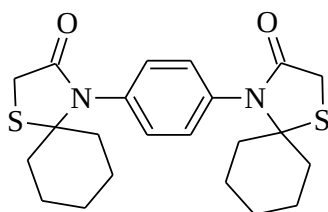
Aynı yıl Behara ve Nayak tarafından, amin veya diamin grubu içeren bileşiklerin, siklik ketonlar (siklopentanon, sikloheksanon ve kafur) ve merkaptasetik asit ile kondensasyon reaksiyonları araştırılmıştır. 2-Aminotiyazol veya 2-aminobenzotiyazol'un siklopentanon ile reaksiyonları gerçekleşmezken, sikloheksanonun kullanılan tüm amin bileşikleriyle spirotiyazolidinon türevlerini verdiği bildirilmiştir. Genişletilen çalışma kapsamında kafur'un, amonyak ve merkaptasetik asit ile reaksiyonunun % 12 gibi düşük bir verimle sonuçlandığı, diğer aminlerle ise saflaştırılamayan yağimsı ürünler oluşturduğu görülmüştür. Diamin türevleri ile gerçekleştirilen reaksiyonda kullanılan reaktiflerin ekimolar kullanımı ile düşük, yarım ekimolar kullanımıyla yüksek reaksiyon verimlerine ulaşılmıştır. Elde edilen moleküllerin fungusit (*A. nidlans*, *A. niger*, *P. ntelinii* ve *C. pseudotropicali*) ve bakterisit (*S. aureus* ve *E.coli*) aktiviteleri araştırılmıştır (Behara ve Nayak 1979).



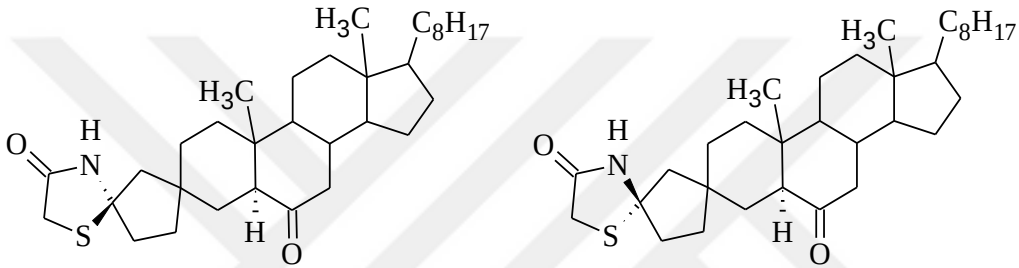
R = H; C₆H₅; 4-ClC₆H₄;
4-OCH₃C₆H₄; 2-C₅H₄N

R₁ = H; C₆H₅; 4-ClC₆H₄; 4-OCH₃C₆H₄;

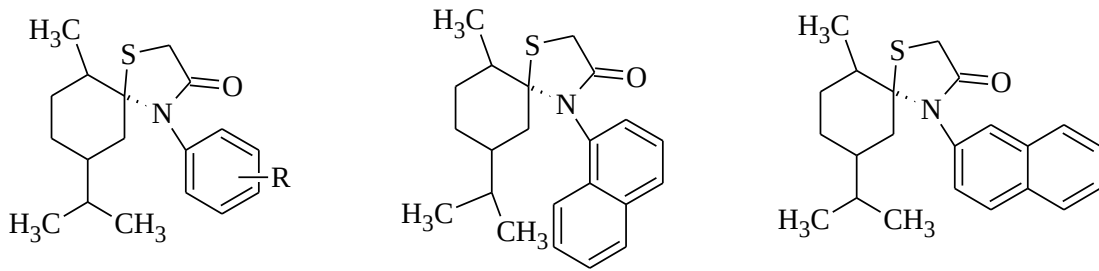
CH₂C₆H₅; benzotiyazol-2-il; 4-feniltiyazol-2-il; 2-C₅H₄N



Shafiullah ve Ansari, ketonik bileşik olarak 5α -kolestan-3,6-dion kullanmış, merkaptasetik asit, amonyum karbonat ile susuz benzenli ortamda Dean-Stark düzeneği kullanımıyla spiro(5α -kolestan-6-on-3,2')tiyazolidin-4'-on yapısında iki izomerik bileşik sentezlemiştir. Reaksiyonda katalizör olarak bortriflorür dietil eteratı ($\text{BF}_3\text{-O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) Lewis asit-baz kompleksi olarak kullandıklarını kaydetmişlerdir. Kolon kromatografisi ile ayrılan izomerik türevlerin spiro karbonlarındaki konfigürasyon *R* veya *S* olarak NMR aracılığı ile belirlenmiştir (Shafiullah ve Ansari 1981).

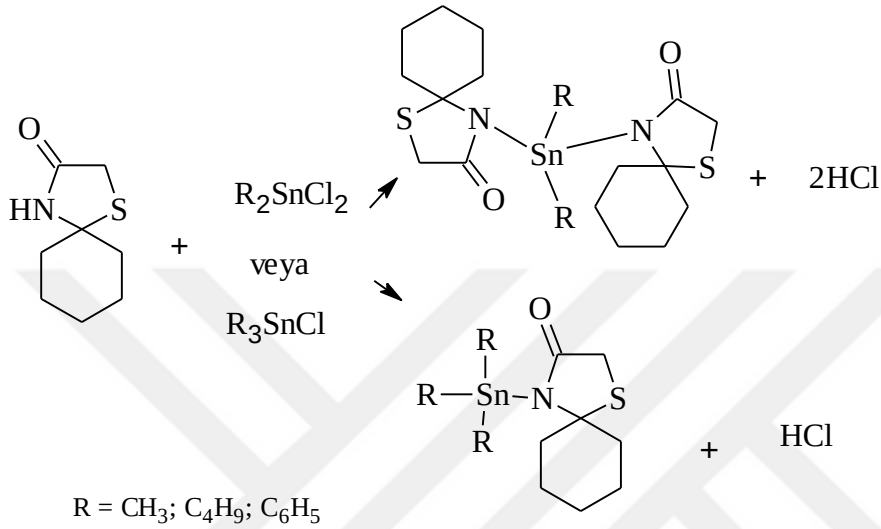


Jotani ve arkadaşları, (+)-isomenton ve aromatik aminlerin benzen içinde ısıtılması ve merkaptasetik asit ilavesini takiben reflüks edilmesi üzerinden 4-aril-6-isopropil-9-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerini elde etmişlerdir. Gram pozitif (*S. aureus*, *Staphylococcus albus*, *B. megaterium* ve *B. subtilis*) ve Gram negatif bakteriler (*E. coli*, *S. typhosapara B* ve *P. aeruginosa*) ile bazı mantarlara (*C. tropiels*, *C. albicans* ve *Saccharmycees cerevisiae*) karşı antibakteriyel etkinlikleri araştırılan bileşiklerden 1-naftil, 2-naftil, *o*-, *m*-, *p*-sübstitüe fenil spirotürevlerin aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Jotani ve ark. 1984).

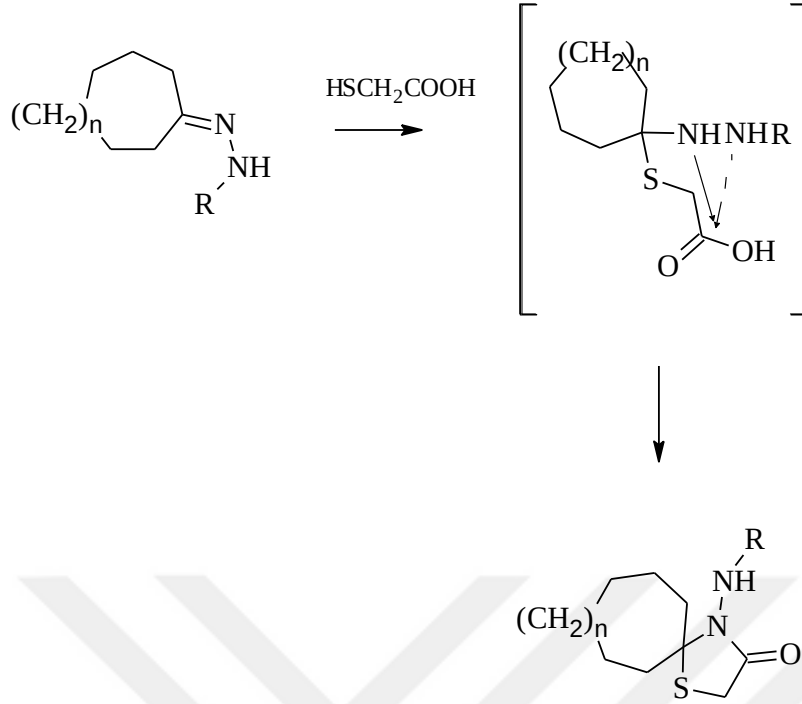


R = H; CH_3 ; OCH_3 ; NO_2

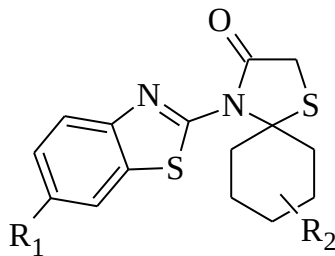
Siddiqi ve arkadaşları, sikloheksanon, merkaptasetik asit ve amonyum karbonatı benzen içinde reflüks ederek hazırladığı 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on'u etanolik çözeltide dialkilkalay diklorürler veya trialkilkalay klorürler ile etkileştirerek organometalik türevlerine geçmiştir (Siddiqi ve ark. 1985).



Aynı yıl Reddy ve arkadaşları, alisiklik keton hidrazonların merkaptasetik asit ile reaksiyonu neticesinde oluşabilecek olası ürünlerin yapılarına (4-tiyazolidinon veya 5-tiyadiazolidinon) yönelik bir araştırma yürütmüşlerdir. Araştırma tek ürün olarak spirotiyazolidinon oluşumunu doğrulamaktadır. Sikloheksanon, siklopentanon veya *N*-metilpiperidon ile yürütülen araştırmada, sübstitüe hidrazinler kullanılmış, hidrazon bileşiklerinde diğer azot atomu üzerinde yer alabilecek metil, fenil, sülfofenil, 2-piridil ve 2-kinolil sübstitüentlerden ve ketonik yapıdan bağımsız olarak her koşulda spirotiyazolidinon ürünlerin oluştuğunu kanıtlamışlardır (Reddy ve ark. 1985).



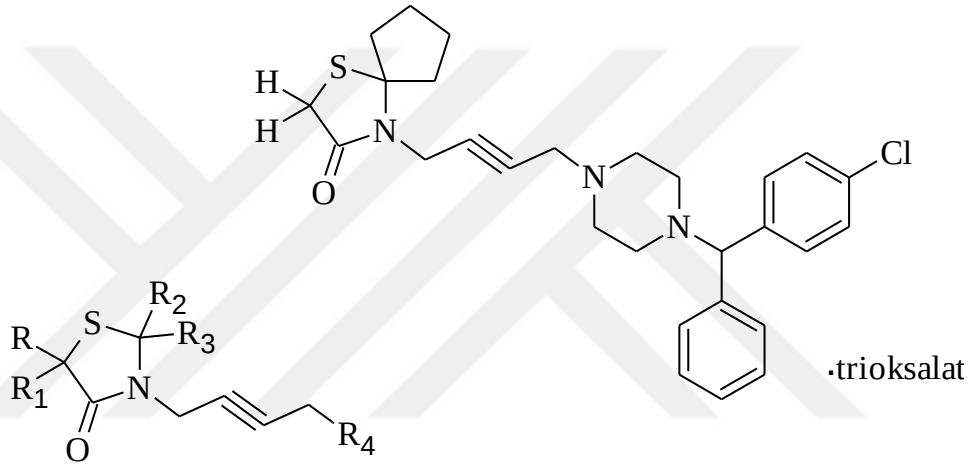
El-Telbany ve arkadaşları, antimikrobiyel bileşikler elde etmek amacı ile yürüttükleri çalışmada, 6-süstitüe-2-aminobenzotiyazol ile sikloheksanon, 3-metilsikloheksanon, 4-metil veya 4-*tert*-bütilsikloheksanonu, merkaptasetik asit ile toluen içinde ısıtarak yaptıkları tek aşamalı reaksiyonla, spirotiyazolidinon bileşiklerini oluşturmuşlardır. Gram pozitif bakteri (*S. albus*, *Micrococcus lutea*, *M. phlei*, *B. subtilis*), Gram negatif bakteri (*E. coli*, *P. aeruginose*) ve mantara (*C. albicans*) karşı 31 - 125 µg ml⁻¹ konsantrasyonlarda test edilen bileşikler içinde 4-(6-metilbenzotiyazo-2-il)-8-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on antimikrobiyel aktivitesi en yüksek türev olarak kaydedilmiştir (El-Telbany ve ark. 1987).



R₁ = CH₃; OCH₃; Cl; Br

R₂ = H; CH₃; C(CH₃)₃

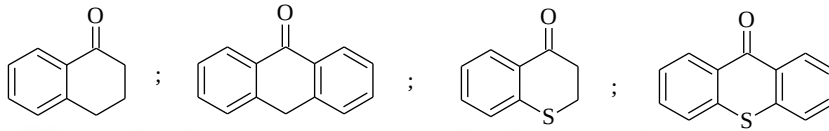
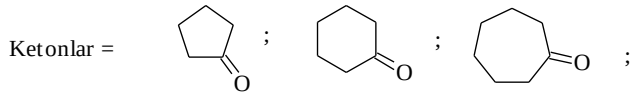
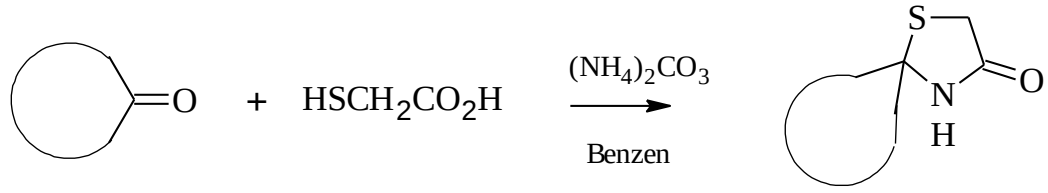
Hrib'in çalışmasında, 3-[4-(4-sübstitüe-1-piperazinil)-2-bütinil]tiyazolidin-4-on genel yapısına sahip bir seri bileşik arasında spirotiyazolidinon türevlerden 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on yapısını taşıyan bileşikleri de sentezlemiştir. Bileşiklerin antipsikotik, analjezik, antikonvulsant, antihipertansif ve anksiyolitik etkilerinin araştırıldığı türevler arasında 4-[4-[4-(4-klorobenzilhidril)piperazino]-2-butinil]-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-3-on trioksalatın analjezik aktivitesinin mevcut analjeziklere oranla düşük olduğu değerlendirilmiştir (20 mg kg⁻¹ ile % 30 inhibisyon, ibuprofen 10,4 mg kg⁻¹ ile % 50 inhibisyon ve pentazosin 1,3 mg kg⁻¹ ile % 50 inhibisyon) (Hrib 1991).



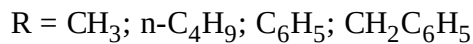
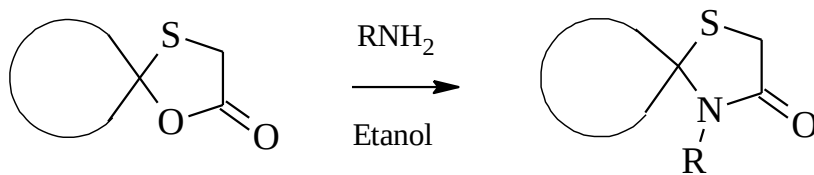
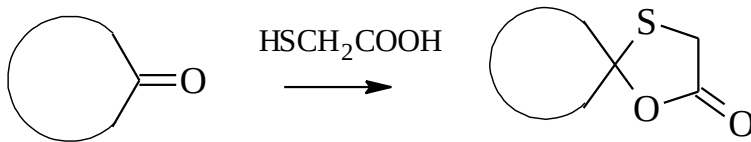
R, R₁ ve R₂, R₃ = H; alkil; sikloalkan

R₄ = 1-sübstitüe-piperazin-4-il

Spirotiyazolidinon türevlerinin oluşturulmasında halkalı karbonil bileşikleri olarak siklopentanon, sikloheksanon, sikloheptanon yanında alfa-tetralon, antron, tiyokromanon ve tiyoksanton bileşiklerini de kullanan El-Zohry, sentezleri benzen içinde Dean-Stark düzeneğinde karbonil bileşiklerini merkaptasetik asit ve amonyum karbonatla etkileştirerek yürütmüş, azot üzerinde süstitüent taşımayan spirotiyazolidinon türevlerini elde etmiştir (El-Zohry 1992).

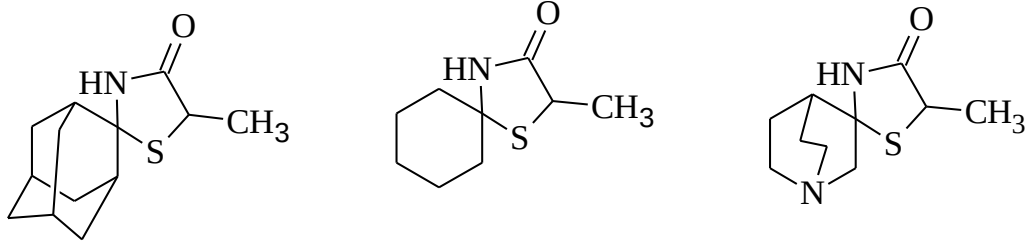


El-Zohry ve arkadaşları, spirotiyazolidinonların elde edilmesinde farklı bir yol da izlemiştir. İlk aşama olarak merkaptasetik asitle sikloalkanonlar *p*-toluensülfonik asit katalizörlüğünde ve benzen içinde reflüks edilerek oksatiaspiroalkanon yapısında ürünler sentez edilmiştir. Bu bileşiklerin primer alifatik veya aromatik aminler ile etanollü ortamda reaksiyonu spirotiyazolidinon bileşiklerini kazandırmıştır (El-Zohry ve ark. 1993).

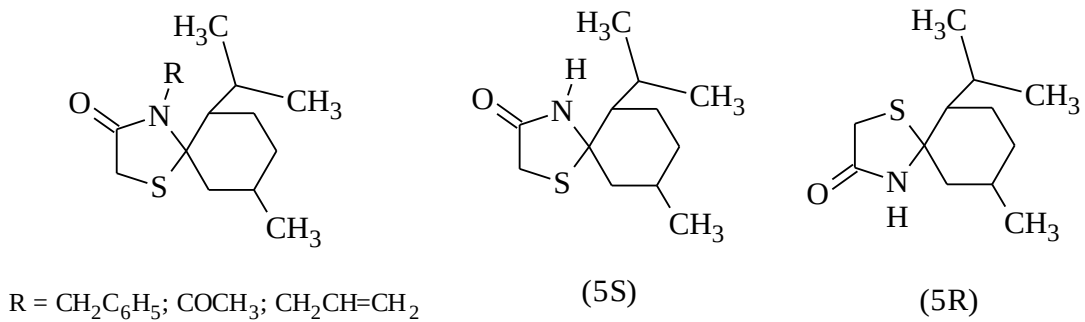


Farklı ve hacimli yapıdaki spirotiyazolidinon türevleri olarak 2-adamantan ve 3-küniklidin taşıyan spiro bileşikler Lavrova ve arkadaşları, 2-adamantanon veya 3-küniklidinon kullanarak sentez etmişlerdir. Merkaptopropoik asit varlığında

amonyum tuzları ile sürdürülen araştırmada karşı gelen spirotiyazolidinon türevleri elde edilmiştir (Lavrova ve ark. 1994).

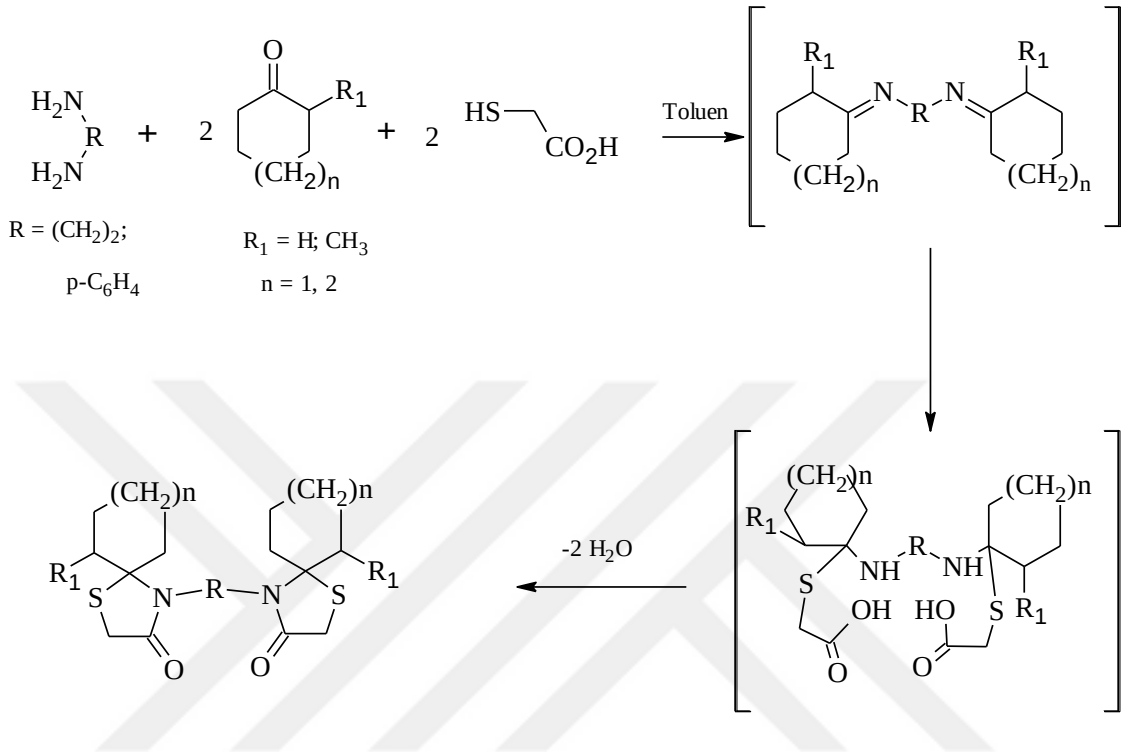


Altenbach ve arkadaşları, benzilamin, L-menton ve merkaptasetik asidin reaksiyonunun stereoselektif ilerlediğini, elde edilen spiro yapının diastomerik olarak saf olduğunu ve *N*-benzil grubunun ise ekvatoryel yer aldığını kristallografi çalışmalarına dayanarak bildirmişlerdir. Reaksiyonun amonyum karbonat ile gerçekleştirilmesi durumunda epimerik karışım (5*R* / 5*S*) elde edilmiştir. Epimerik karışımın asetik anhidritle asetillenmesi (5*S*) izomer *N*-asetil türevini verirken, (5*R*) izomer asetillendirilememiştir. Epimerik karışımın alil iyodür ile muamele edilmesinde *N*-alil bileşiğinin oluşması yine aynı stereoizomerde gözlenmiş ve bu durum hacimli *N*-süstitüe spirotiyazolidinonda reaksiyonların, 1,3-diaksiyel etkileşimden dolayı stereoselektif olduğu sonucuna varılmıştır (Altenbach ve ark. 1995).

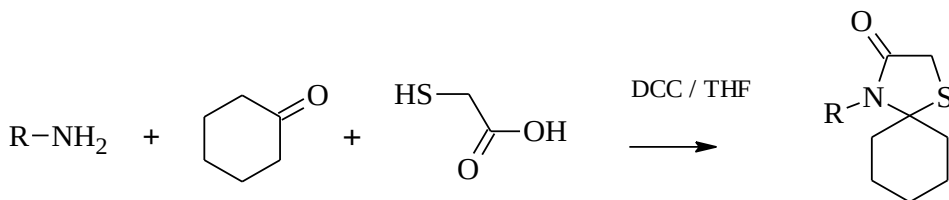


Shaker, bis-tiyazolidinon türevlerin sentez ve antimikrobiyel aktivitelerini değerlendirdiği araştırmasında, sentezlenen bis-spirotiyazolidinon türevlerin *P. aeruginosae* ve *B. cereus*'a karşı test edilen çeşitli düzeylerde etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir. Diamin bileşikler olarak etilendiamin veya 1,4-fenilendiamin, siklik ketonlar olarak sikloheptanon veya sikloheksanonun ve merkaptasetik asidin 1:2:2

oranında kullanıldığı çalışmada Dean-Stark düzeneği ve çözücü olarak tolüen kullanılmıştır (Shaker 1999).



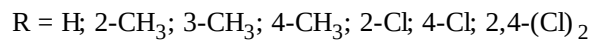
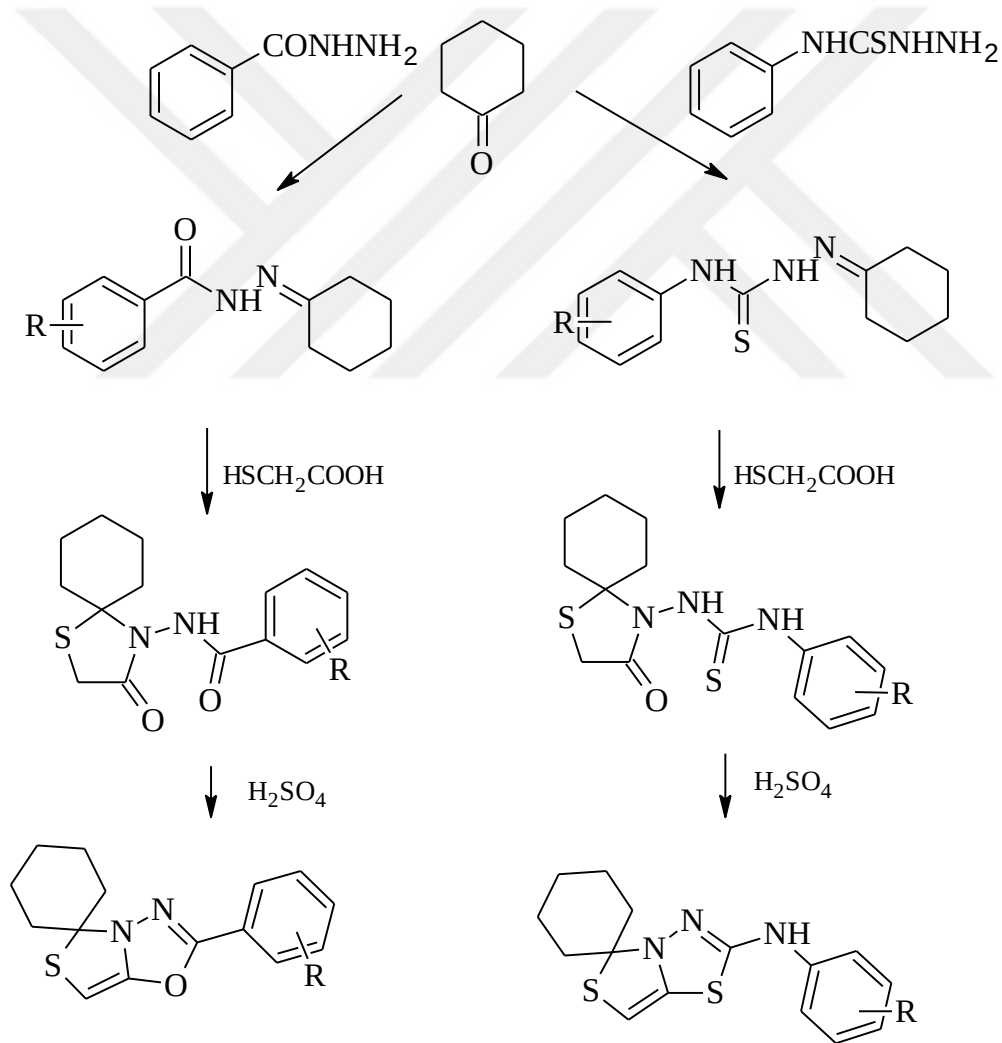
Srivastava ve arkadaşları, aldehid ve aminlerden 4-tiyazolidinon bileşiklerini oluşturmak amacı ile yürüttükleri araştırmada, karbonil komponenti olarak sikloheksanonu da kullanmış, benzil amin veya anilin ile birlikte merkaptosetik asitle disikloheksilkarbodiimid varlığında 0 °C'de spirotiyazolidinon türevlerini kazanmışlardır. Araştırmanın dikkat çekici yanı, disikloheksilkarbodiimid ile ketonlarla yapılan sentezlerde de verimler açısından artış olması ve aldehidlerle sentez edilen türevlerdeki verimler ile paralellik göstermesidir (Srivastava ve ark. 2002).



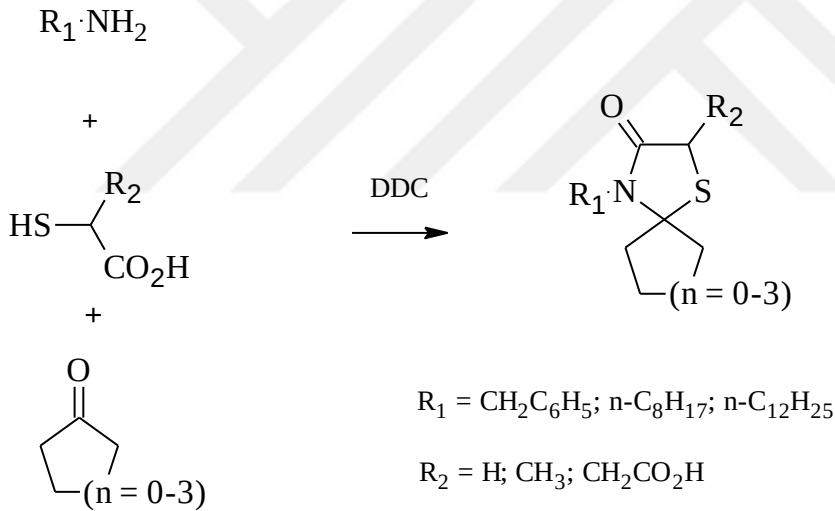
R = sikloheksil; n-bütül; n-oktil; izopropil; C₆H₅;

CH₂C₆H₅; CH(CH₂Ph)COOMe

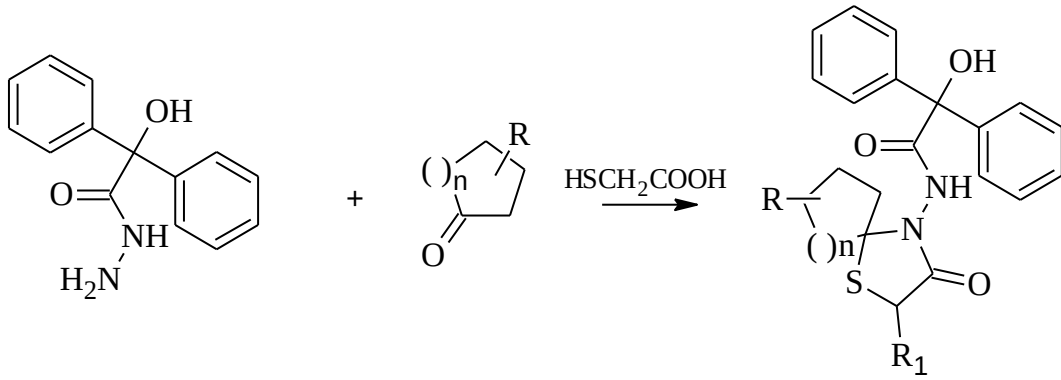
Mollusisidal aktiviteli bileşikler elde etmek amacıyla 1,3,4-oksadiazol[3,2-c]tiyazolin ve 1,3,4-tiyadiazol[3,2-c]tiyazolin sistemlerini temel alan bir grup bileşiğin sentezinde, sikloheksanonun uygun hidrazid veya semikarbazidler ile reaksiyonundan elde edilen türevlerin merkaptoasetik asitle muamelesi ile oluşturulan spirotiyazolidinonlar ara ürün olarak kullanılmıştır. Türevlerde orta düzeyden güçlüye değişen oranlarda mollusisidal etkinlik gözlemlendiği ve en aktif türevler olarak 2-(2-metilfenil)-spiro(sikloheksan)-1',5-[1,3,4]oksadiazol[3,2-c]tiyazolin ve 2-(2-metilfenil)-spiro(sikloheksan)-1',5-[1,3,4]tiyadiazol[3,2-c]tiyazolin bildirilmiştir (Singh ve Singh 2004).



İn siliko yapılan bir çalışma, tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiklerin bakteriyel polisakkaritlere ramnozun katılımını sağlayan yolaktaki enzimlerden RmlC enzimini inhibe etmek suretiyle aktif olabileceği ve bu farmakoforu bulunduran bileşiklerin sentezinin önemine işaret etmiştir (Babaoglu ve ark. 2003). Buradan hareketle Srivastava ve arkadaşları çalışmalarında, n-alkilaminler veya benzilamin, alisiklikketonlar, merkaptasetik asit veya merkaptosüksinik asit ve su çekici disikloheksilkarbodiimid beraberliğinde *N*-(n-alkil / benzil)-1-tiya-4-azaspiroalkan-3-on türevlerini sentezlediklerini bildirmişlerdir. Antimikobakteriyel aktivite yönünden karboksilik asit ve azot atomu üzerinde uzun n-alkil grupları bulunduran bileşiklerin 25 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonda % 97 oranında inhibisyon gösterdikleri kaydedilmiştir. Diğer türevler ise aynı konsantrasyonda % 8-96 arasında değişen etkinlik göstermektedir (Srivastava ve ark. 2005).



Güzel ve arkadaşları, 2-hidroksi-*N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-4-il)-2,2-difenilasetamid ve 2-hidroksi-*N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2,2-difenilasetamid türevlerini sentezledikleri çalışmalarında bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Rifampinin (% 97 inhibisyon, 0,125 $\mu\text{g ml}^{-1}$) kontrol bileşiği olarak kullanıldığı araştırmada bileşiklerin rifampine göre aktivitelerinin zayıf etki gösterdikleri, 2-hidroksi-*N*-(2-metil-8-fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2,2-difenilasetamid türevin 6,25 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonda bakteri büyümesini % 86 önlediği belirlenmiştir (Güzel ve ark. 2006).

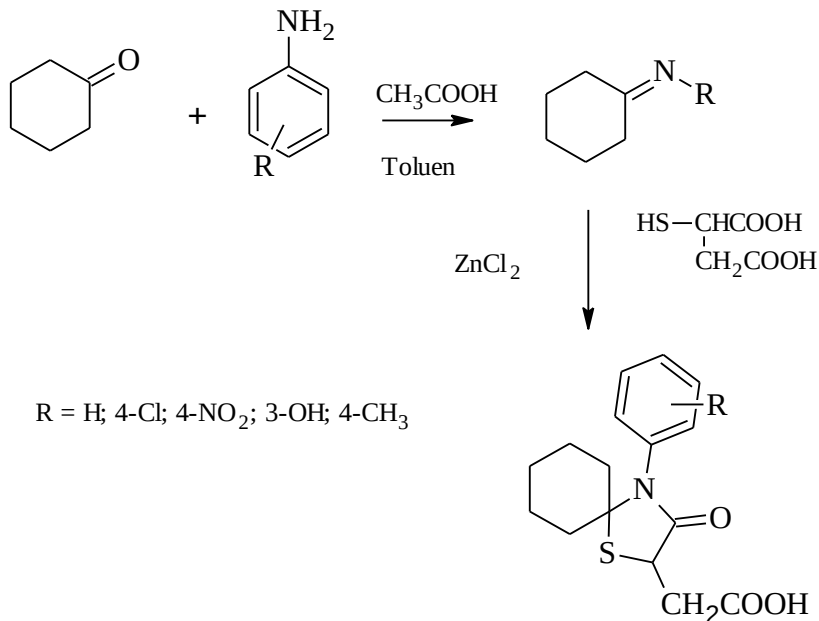


$$n = 1, 2$$

$$R = H; 6-CH_3; 7-CH_3; 8-CH_3; 8-C_2H_5; 8-C_3H_7; 8-C_6H_5$$

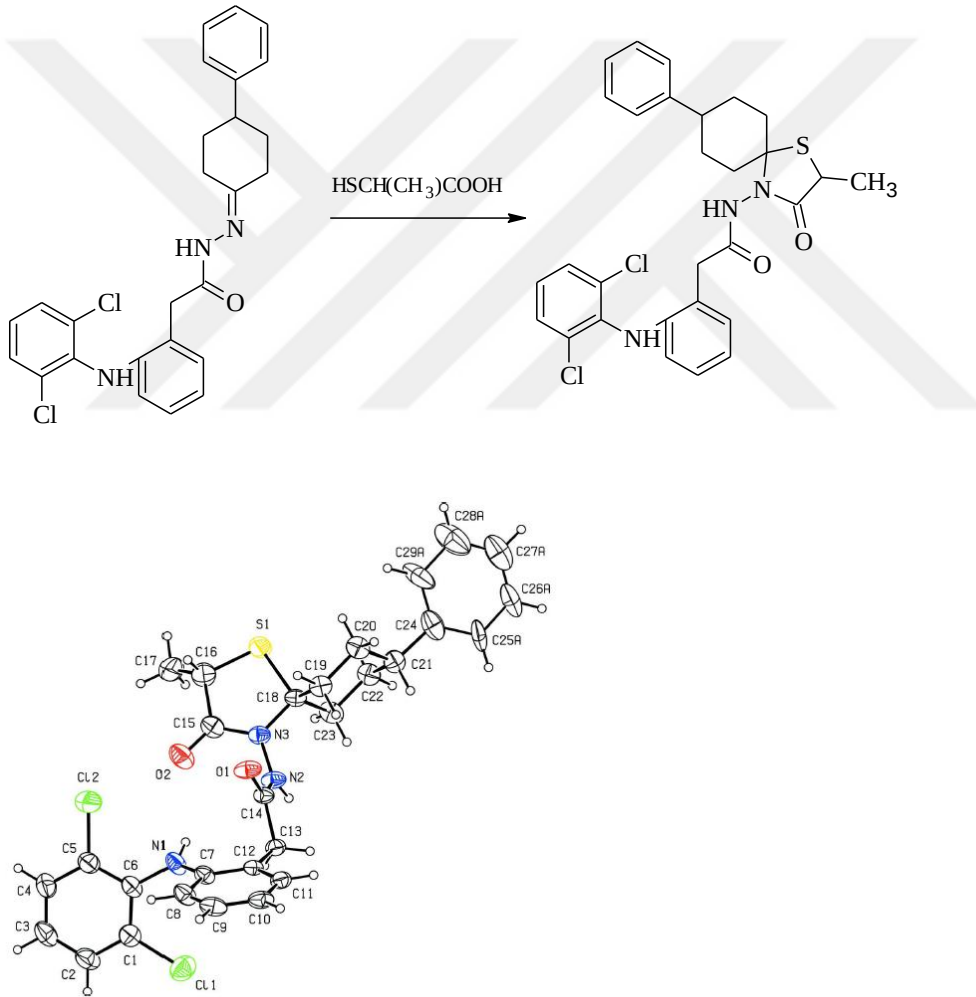
$$R_1 = H; CH_3$$

Srinivas ve arkadaşları, *N*-sikloheksiliden-*N*-arilamin türevi bileşikleri asetik asit varlığında, sikloheksanon ve arilamin reaktiflerini etkileştirmek suretiyle elde etmişlerdir. Bu bileşiklerin, susuz çinko klorür beraberliğinde merkaptosüksinik asit ile reaksiyonu 2-(3-okso-4-(süstitüe arıl)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-2-il)asetik asit türevlerinin sentezlenmesine, antimikrobiyel ve nematisidal aktivitelerinin araştırılmasına olanak sağlamıştır. Antibakteriyel aktiviteler siprofloksazin, antifungal aktiviteler nistatinin aktiviteleri ile kıyaslandığında zayıf ve nematisidal aktivite taramasında iki türev ümit verici, diğer türevler ise oksamile göre zayıf olarak değerlendirilmiştir (Srinivas ve ark. 2008).

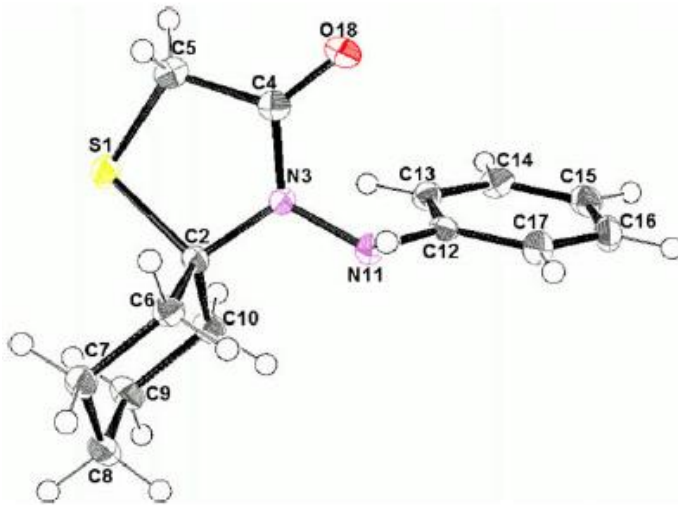
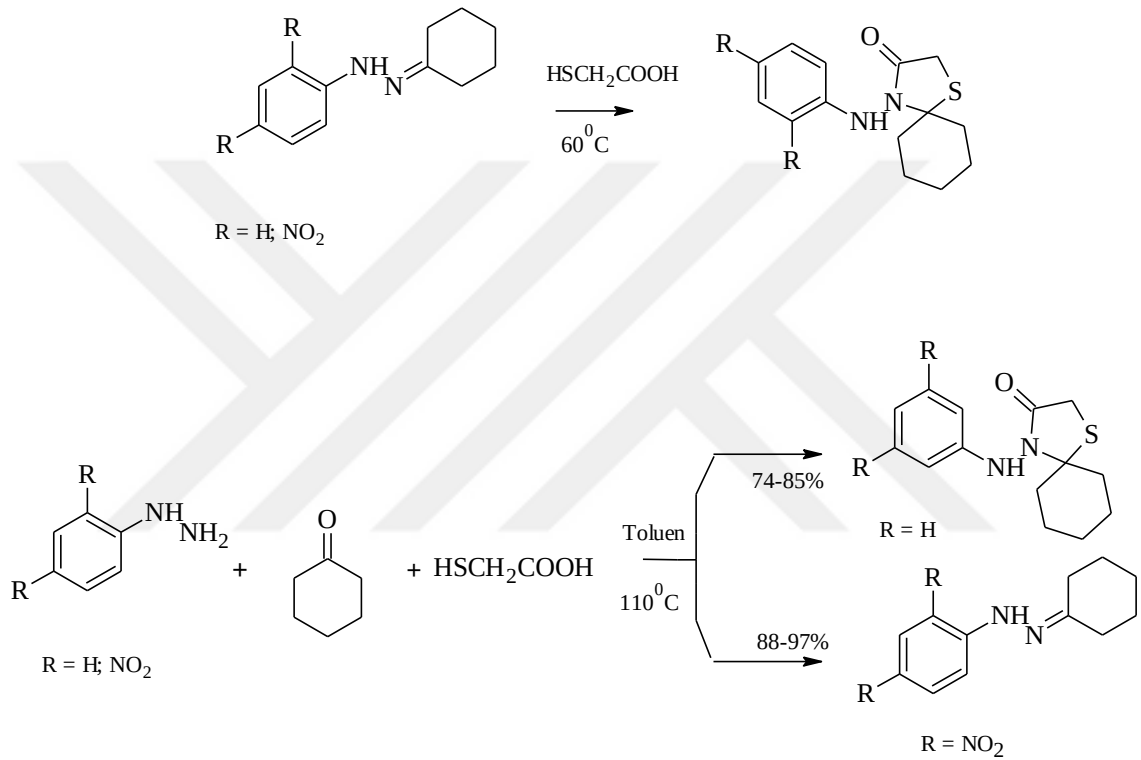


$$R = H; 4-Cl; 4-NO_2; 3-OH; 4-CH_3$$

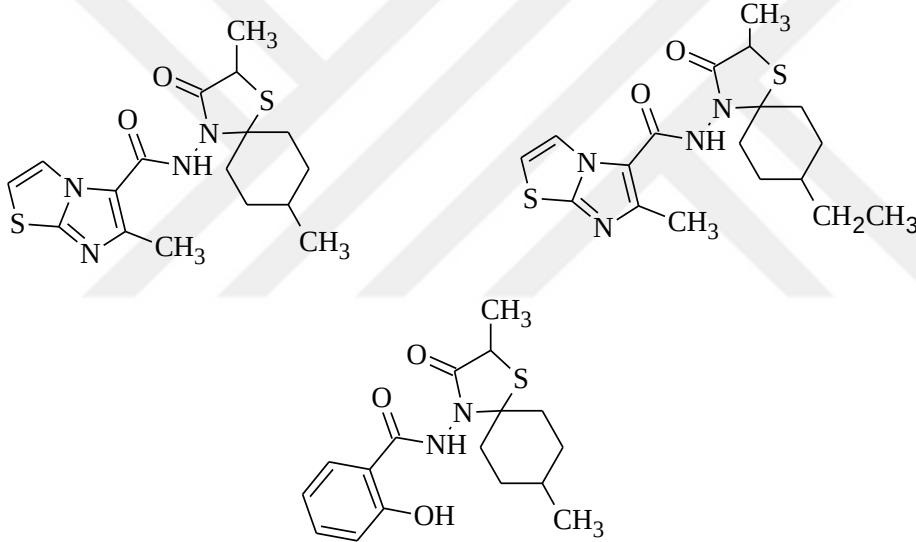
Anti inflamatuvar diklofenak, [2-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetik asit, çıkışlı 2-[2-(2,6-dikloroanilino)fenil]-*N'*-(4-fenilsikloheksiliden)asetohidrazit, 2-merkaptopropanoik asitle bir spirotiyazolidinon türevi olan 2-[2-(2,6-dikloroanilino)fenil]-*N*-[(2*S*)-2-metil-3-okso-8-fenil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il]asetamide dönüştürülerek bileşiğin kristal yapısı Akkurt ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Kristalin *c* eksenı boyunca sınırsız sayıdaki moleküller arası NH...O etkileşimi ile bağlanarak stabilize olduğu ve ayrıca zayıf CH...S ve CH... π etkileşimlerin varlığı da gösterilmiştir (Akkurt ve ark. 2010).



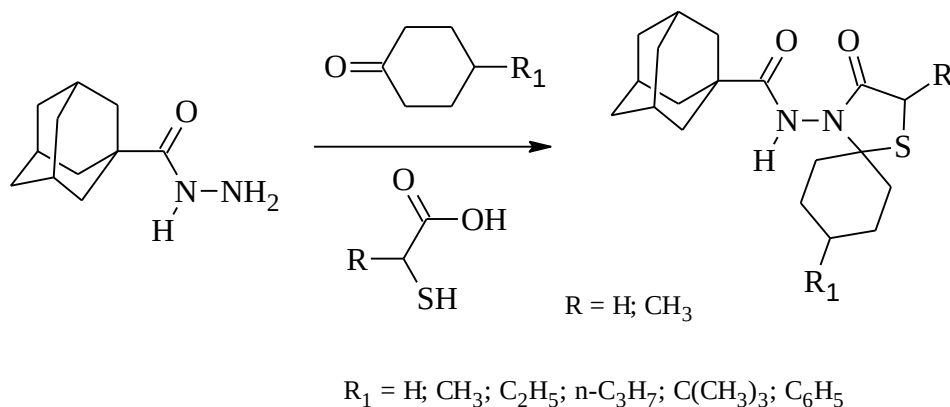
tiyazolidinon bileşiklerini meydana getirirken, 2,4-dinitrofenilhidrazin ile reaksiyon gerçekleşmemiştir. Fenilhidrazon türevlerinden hareket edildiğinde ve merkaptoasetik asid çözücü olarak kullanıldığında ise 60 °C’de yürütülen reaksiyonun beklenen tüm ürünleri verdiği kaydedilmiştir. X-ışınları kristallografisine de yer verilen araştırmada tiyazolidin-4-on halkasının bükülmüş, sikloheksan artığının ise sandalye konformasyonunu benimsediği bildirilmiştir (Neuenfeldt ve ark. 2010).



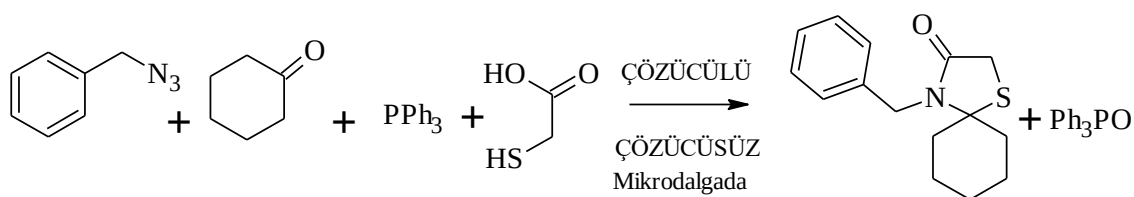
Vanderlinden ve arkadaşları, 2-hidroksibenzohidrazid ve 6-metil-imidazo[2,1-b][1,3]tiyazol-5-karbohidrazidin, alisiklik keton ile merkaptasetik asit veya 2-merkaptopropanoik asidin reaksiyonu neticesinde sentezledikleri *N*-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid yapısını taşıyan bileşiklerin, hemaglutinin membran füzyonunu önlemek suretiyle, farklı influenza A / H3N2 suşlarına karşı ($EK_{50} = 3 - 23 \mu M$) aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Moleküler modelleme ile aktivite gösteren türevin etkinliğini, hemaglutinin HA2 alt biriminde arjinin-54 ve glutamik asit-57 amino asitlerinin de rol oynadığı bir cebe yerleşerek gerçekleştirdiği ve amino asit dizilimlerinde farklılık gösteren suşlarda bu nedenle dirençle karşılaştığı ileri sürülmüştür (Vanderlinden ve ark. 2010).



Araştırmanın devamı olarak Göktaş ve arkadaşları, adamantilkarbohidrazid'ten çıkışla *N*-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid türevlerini mikrodalga radyasyonda (120 °C ve 400 W) toluen içinde tek basamakta elde etmişlerdir. *N*-(2,8-Dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)adamantan-1-karboksamid türevin önceki çalışmaya paralel olarak güçlü antiinfluenza H3N2 aktivite gösterdiğini ($EK_{50} = 1,4 \mu M$ ve $SK_{50} > 100 \mu M$; ribavirin $EK_{50} = 8,7 \mu M$ ve $SK_{50} > 100 \mu M$) ve etkiyi influenza virüs hemaglutinin üzerinden gerçekleştirdiği bildirilmiştir (Göktaş ve ark. 2012).

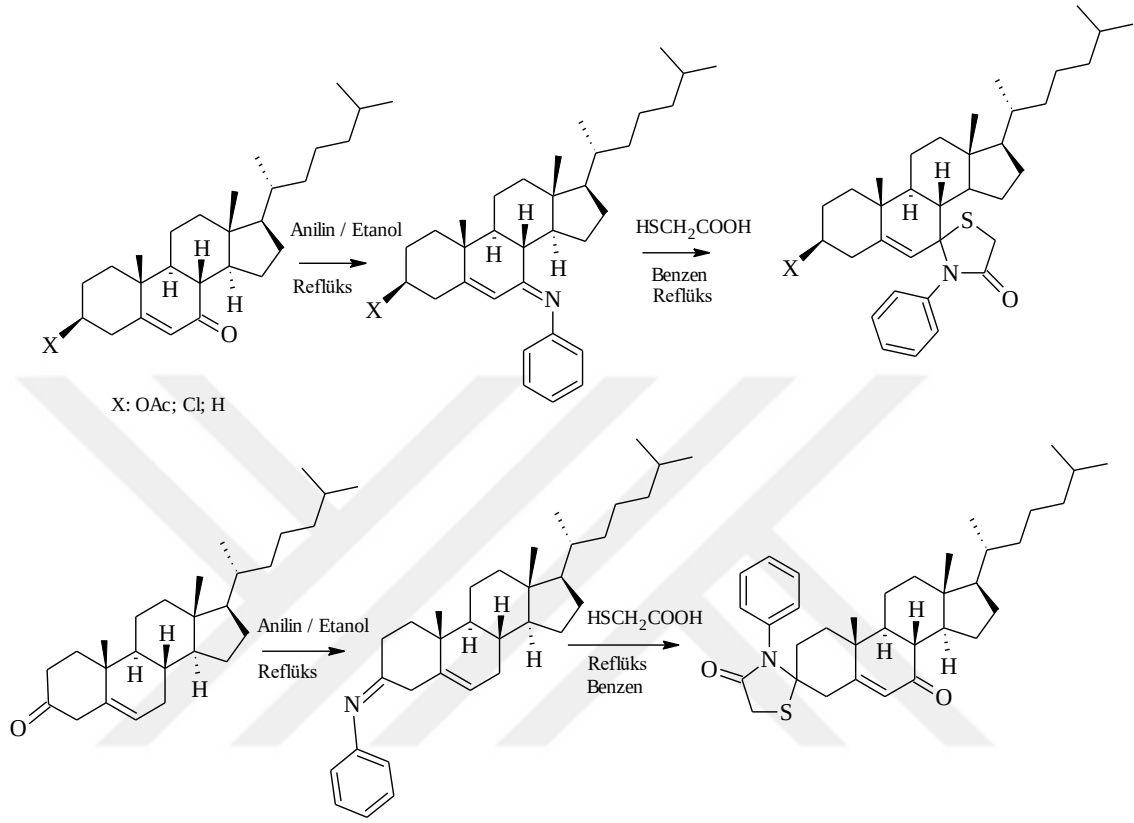


Spirotiyazolidinon türevlerinin elde edilişlerinde başka bir uygulama da azid bileşiklerinin azot kaynağı olarak kullanılmasıdır. Ponnuswamy ve arkadaşları, aza-Wittig reaksiyonu üzerinden azidometilbenzen, trifenilfosfin, sikloheksanon ve merkaptasetik asidin toluen içinde tek kap reaksiyonu ile 4-benzil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on bileşiğini elde etmişlerdir. Metil azidoasetat ve etil azidoasetat ile de yürütülen araştırmada karşı gelen spiro türevlerin elde edildiği, polar çözücülere (tetrahidrofuran ve asetonitril) göre nonpolar çözücülerde (toluen ve ksilen) reaksiyonun daha hızlı ve yüksek verimle gerçekleştiği, çözücüsüz ortam ve mikrodalga uygulamasının da 15 dakika gibi bir sürede spirotiyazolidinon verdiği bildirilmiştir (Ponnuswamy ve ark. 2012).

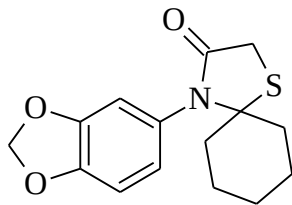


Benzer yapılu bileşiklerin influenza aktivitelerini araştırmak üzere süstitüe aromatik halkalara yönelik sentezler gerçekleştiren araştırmacılar, hareket maddeleri olarak 2-hidroksibenzohidrazid, 5-kloro-2-hidroksibenzohidrazid ve 2-hidroksinaftalen-1-karbohidrazid kullanmış, daha önce sentez edilen moleküllerin verilerini de göz önüne alarak özellikle spirotiyazolidinon halka yapısı ve halka yapısının iki ve sekiz pozisyonlarında bulunan küçük grupların viral hemaglutinin inhibisyonunda zorunluluk olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Aromatik yapıdaki halojenin aktivitede azalmaya neden olduğunu ($EK_{50} = 1,4 \mu\text{M}$ ve $SK_{50} > 50 \mu\text{M}$; halojenürlü türev $EK_{50} > 1,5 \mu\text{M}$ ve $SK_{50} >$

tiyazolidin-4'-on türevin ise ($İK_{50} = 0,35 \mu\text{M}$; takrin $İK_{50} = 0,29 \mu\text{M}$) antikolinesteraz etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Shamsuzzaman ve ark. 2015).

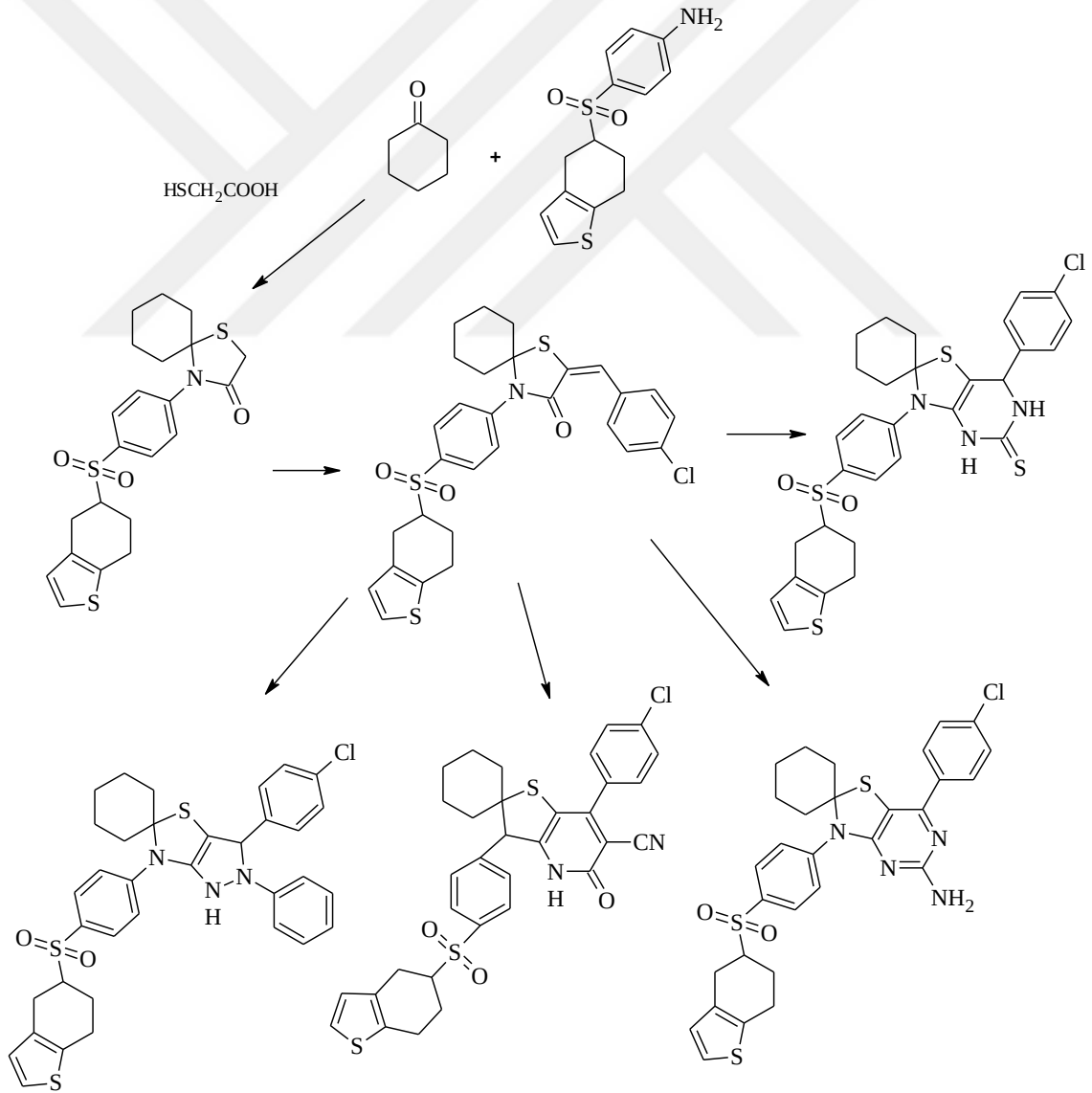


Masteloto ve arkadaşları, sübstitüe aromatik aldehydler, (3,4-metilendioksi)anilin ve merkaptoasetik asidin reaksiyonundan elde ettikleri 4-tiyazolidinon türevlerinin benzer reaksiyonunda sikloheksana da yer vererek 4-(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dekan-3-on türevini oluşturmuş, halka kapanışlarının mekanizmasına açıklık getirmiştir (Masteloto ve ark. 2015).



Patel N ve Patel S, iki konumunda nonsübstitüe spirotiyazolidinon türevlerinin aromatik aldehydler ile -iliden türevleri oluşturabileceğini, elde ettikleri bileşiklerin

tiyoüre, fenilhidrazin veya malanonitril ile reaksiyonlarının pirazol, piridin ve pirimidin içeren kondanse sistemlere dönüştürülebileceklerini göstermiştir. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin de araştırıldığı çalışmada pirazol kondanse türevin ($MİK_{50} = 16 - 27 \mu g\ ml^{-1}$), *B. subtilis*, *B. sphaericus*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella aerogenes* ve *Chromobacterium violaceum* bakterilerine karşı streptomisin ($MİK = 15 - 20 \mu g\ ml^{-1}$) kadar etkin olduğu kaydedilmiştir. Bütün bileşikler ($MİK = 16 - 52 \mu g\ ml^{-1}$) kontrol bileşiği amfoterisin B ($MİK = 15 - 22 \mu g\ ml^{-1}$) ile karşılaştırılabilir düzeyde *C. albicans*, *A. fumigatus*, *Trichophyton rubrum* ve *T. mentagrophytes*'e etkin bulunmuşlardır (Patel ve Patel 2015).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Benzoik asit (Merck), metanol (Merck), hidrazin hidrat (Fluka), metil 2-metoksibenzoat (Sigma-Aldrich), 2-fenilasetohidrazid (Aldrich), benzaldehid (Merck), 4-metilbenzaldehyd (Merck), 4-nitrobenzaldehyd (Bayer), sikloheptanon (Fluka), sikloheksanon (Merck), 4-metilsikloheksanon (Aldrich), 4-etilsikloheksanon (Merck), 4-*tert*-bütilsikloheksanon (Merck), 4-fenilsikloheksanon (Aldrich), kafur (Aldrich), merkaptasetik asit (Merck), 2-merkaptopropanoik asit (Merck).

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Ultraviyole Spektrofotometre*	Shimadzu UV-1601
İnfrared Spektrofotometre	Shimadzu IR Affinity-1 FTIR
Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre	Varian ^{UNITY} INOVA (500 MHz), Bruker Avance DPX 400 Bruker Avance III 500 MHz
Elemental Analiz Aygıtı	Termo Finnigan Flash EA 1112
Erime Derecesi Aleti **	Büchi Melting Point B-540
Mikrodalga Cihazı	Milestone Start S

*Spektrumlar 0,5 mg (benzaldehyd türevleri) ve 1 mg (keton türevleri) madde 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

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

3.2. Kromatografik Çalışmalar

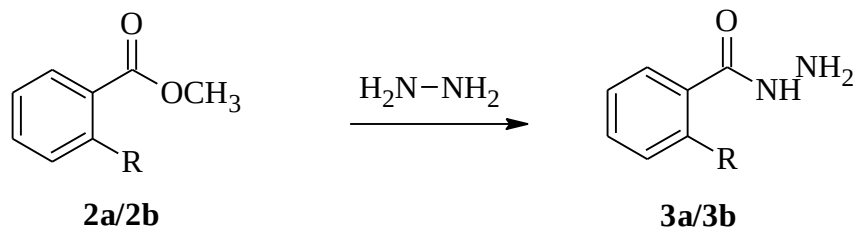
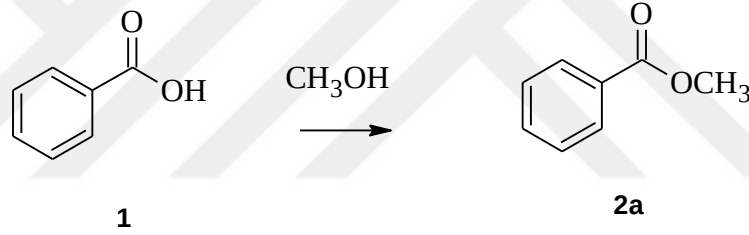
Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflık kontrolleri, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile, adsorban olarak 0,25 mm kalınlığındaki Silikajel 60 F₂₅₄ ile kaplanmış hazır plaklar (Merck 1.05554) ve aşağıda belirtilen çözücü sistemleri kullanılarak yapılmıştır. Maddelere ait lekeler UV (366 nm) ışık altında mor renkli olarak izlenilir.

Çözücü Sistemleri: S₁ : Toluen-Metanol (60 : 40)

S₂ : Benzen-Aseton (80 : 20)

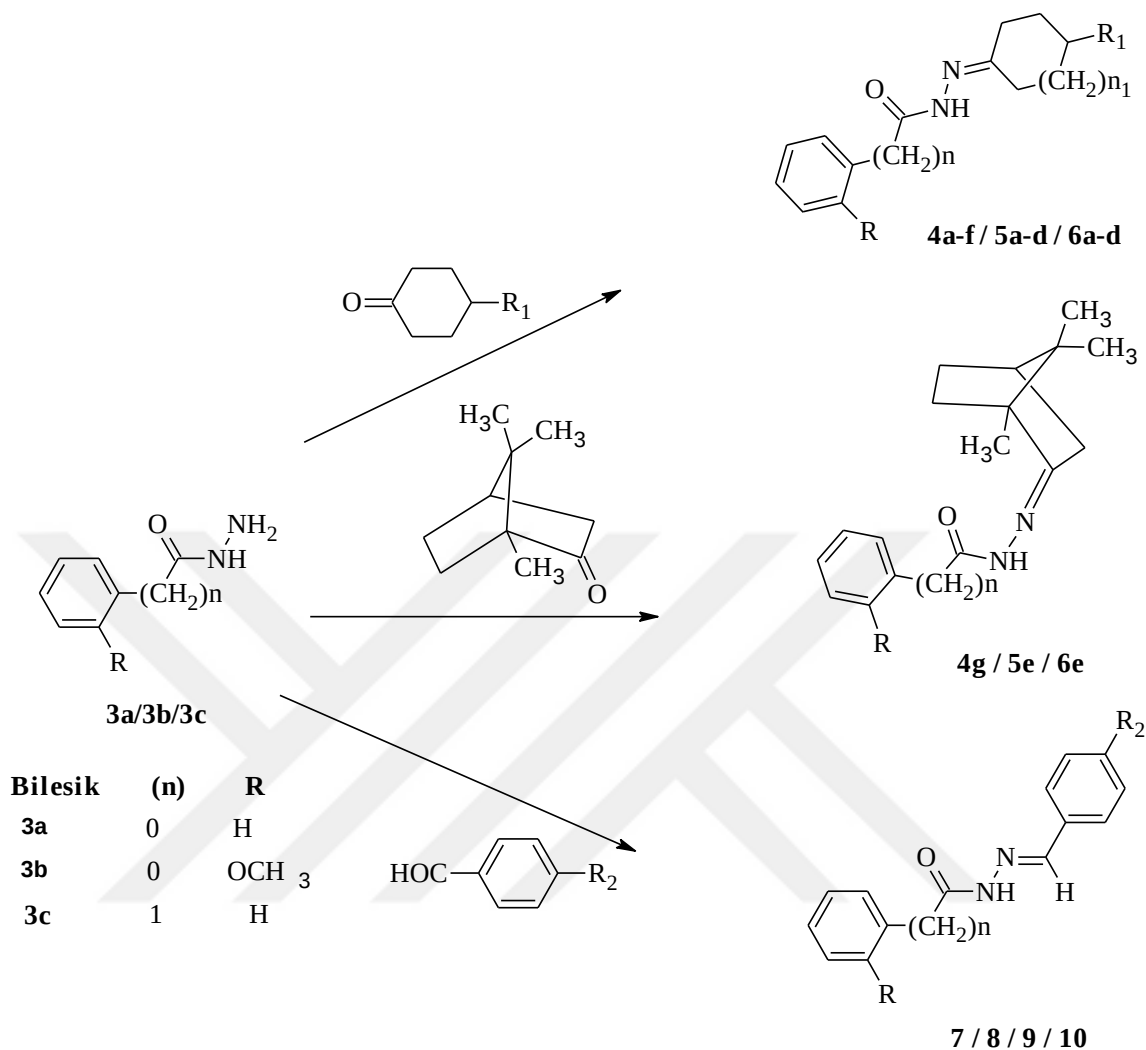
S₃ : Etil asetat

3.3. Genel Sentez Şeması I



Bileşik	R
2a	H
2b	OCH ₃
3a	H
3b	OCH ₃

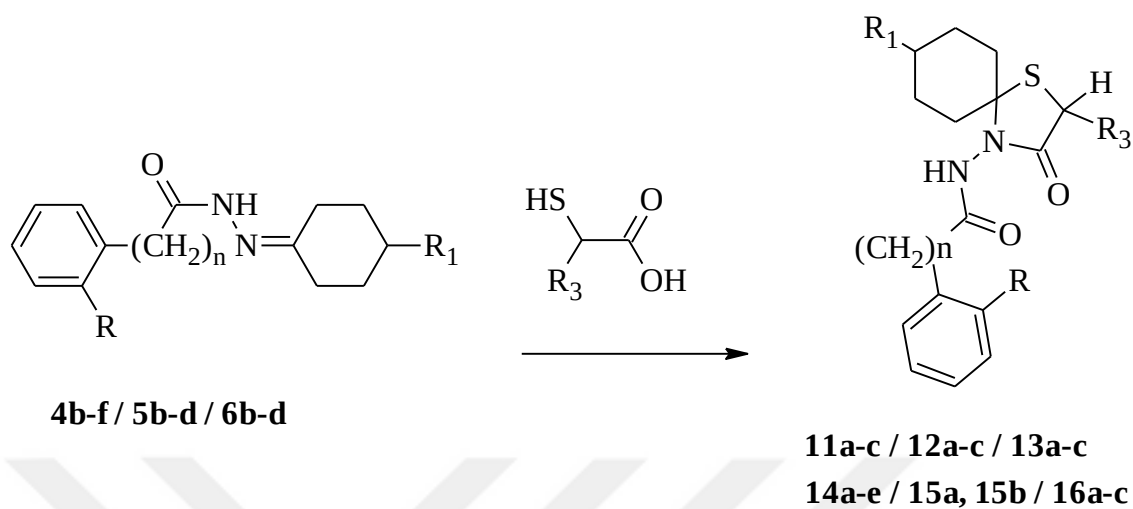
3.4. Genel Sentez Şeması II



Bileşik	(n)	(n ₁)	R	R ₁	R ₂
4a	0	2	H	H	-
4b	0	1	H	H	-
4c	0	1	H	CH ₃	-
4d	0	1	H	C ₂ H ₅	-
4e	0	1	H	C(CH ₃) ₃	-
4f	0	1	H	C ₆ H ₅	-
4g	0	-	H	-	-
5a	0	2	OCH ₃	H	-
5b	0	1	OCH ₃	CH ₃	-
5c	0	1	OCH ₃	C(CH ₃) ₃	-
5d	0	1	OCH ₃	C ₆ H ₅	-

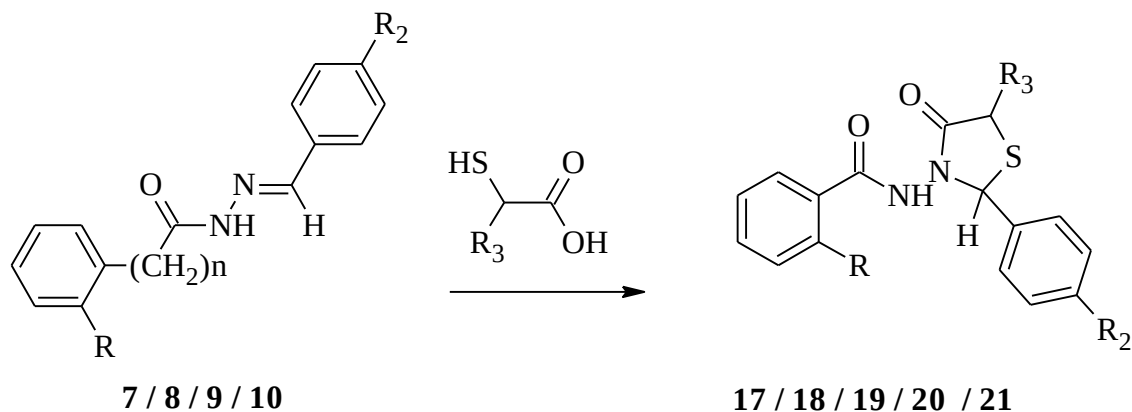
Bileşik	(n)	(n ₁)	R	R ₁	R ₂
5e	0	-	OCH ₃	-	-
6a	1	2	H	H	-
6b	1	1	H	CH ₃	-
6c	1	1	H	C(CH ₃) ₃	-
6d	1	1	H	C ₆ H ₅	-
6e	1	-	H	-	-
7	0	-	H	-	H
8	0	-	H	-	CH ₃
9	0	-	OCH ₃	-	H
10	0	-	OCH ₃	-	NO ₂

3.5. Genel Sentez Şeması III



Bileşik	(n)	R	R ₁	R ₃	Bileşik	(n)	R	R ₁	R ₃
11a	0	H	CH ₃	H	14b	0	H	CH ₃	CH ₃
11b	0	H	C(CH ₃) ₃	H	14c	0	H	C ₂ H ₅	CH ₃
11c	0	H	C ₆ H ₅	H	14d	0	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃
12a	0	OCH ₃	CH ₃	H	14e	0	H	C ₆ H ₅	CH ₃
12b	0	OCH ₃	C(CH ₃) ₃	H	15a	0	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
12c	0	OCH ₃	C ₆ H ₅	H	15b	0	OCH ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃
13a	1	H	CH ₃	H	16a	1	H	CH ₃	CH ₃
13b	1	H	C(CH ₃) ₃	H	16b	1	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃
13c	1	H	C ₆ H ₅	H	16c	1	H	C ₆ H ₅	CH ₃
14a	0	H	H	CH ₃					

3.6. Genel Sentez Şeması IV



Bileşik	(n)	R	R ₂	R ₃
17	0	H	H	CH ₃
18	0	H	CH ₃	CH ₃
19	0	OCH ₃	H	H
20	0	OCH ₃	NO ₂	H
21	0	OCH ₃	NO ₂	CH ₃

3.7. Sentez Yöntemleri

3.7.1. Metil benzoat (2a)

0,04 Mol benzoik asit (**1**) 25 ml metanolde çözülür. Buz banyosunda soğutulan çözeltiye 1,5 ml sülfürik asit (% 98) ilave edilir. Kaynama taşı ilave edildikten sonra geri soğutucu altında su banyosunda ısıtılır. Reaksiyonun tamamlanması İTK ile takip edilir. Reaksiyon sonunda çözelti soğutulur ve 25 ml su ihtiva eden ayırma hunisine alınır. 25 ml eter ile ekstrakte edilir. Su fazı uzaklaştırılır. Sırasıyla ikinci kez 25 ml su, 25 ml sodyum bikarbonat (% 10), doymuş sodyum klorür çözeltileri ile yıkama devam eder. Susuz kalsiyum klorür ilavesi ile kurutulur ve kalsiyum klorür süzülerek uzaklaştırılır. Eter fazı uçurulur geriye kalan yağimsı ürün saflaştırılmadan ham olarak kullanılır ((**2a**) k.n. : 198-200 °C; Furniss ve ark. 1989 p. 1077; Williamson 1994 p. 385).

3.7.2. Benzohidrazid (3a) ve 2-metoksibenzohidrazid (3b)

0,03 Mol ester (2a, 2b) üzerine 0,09 mol hidrazin hidrat ilave edilir. Literatürde yer alan su banyosunda termal ısıtma yerine mikrodalgada kuru kuruya ısıtma yöntemi ile (250 W, 80 °C'de) 45 dakika ısıtılır. Oluşan kristalize üründen hidrazin fazlası benzohidrazid için eterle yıkanarak, 2-metoksibenzohidrazid için ise önce vakum sonrasında eterle yıkamak suretiyle uzaklaştırılır. Kristaller açık havada kurutulur ((3a) e.d. : 110-112 °C, (Simons 1948); 108-110 °C, (Shailaja ve ark. 2010); (3b) e.d. : 85 °C, (Baker ve ark. 1950; Fox ve Gibas 1952; Szarvasi ve ark. 1978; Glatt ve ark. 1981); 83-85 °C, Hou ve ark. 2004).

3.7.3. N''-{Sikloheptiliden / [nonsüstitüe / 4-(alkil / aril)]sikloheksiliden / 1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden}-benzohidrazid türevleri (4a-g);

N''-{Sikloheptiliden / 4-(alkil / aril)sikloheksiliden / 1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden}-2-metoksibenzohidrazid türevleri (5a-e);

N''-{Sikloheptiliden / 4-(alkil / aril)sikloheksiliden / 1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden}-2-fenilasetohidrazid türevleri (6a-e)

0,006 Mol karbohidrazid (3a, 3b, 3c) 10 ml etanolde (% 96) çözülür. Buz banyosuna yerleştirilen bu çözelti üzerine 0,006 mol keton ve % 25'lik etanolik (% 96) sülfürik asit (% 98) çözeltisinden 10-15 damla ilave edilir. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edilir. Reaksiyon tamamlanınca etanol alçak basınç altında uzaklaştırılır ve artık, doymuş sodyum hidrojen karbonat çözeltisi ile muamele edilerek asid fazlası uzaklaştırılır. Oluşan ürün katılaşınca kadar buzdolabında bekletilir. Ham ürün süzülür, su ile yıkanır ve kurutulur, uygun bir çözücünden veya çözücü karışımından billurlandırılarak saflaştırılır (Okimoto ve Chiba 1990; Dos Santos Filho 2017; Srivastava ve ark. 2002).

3.7.4. N''-[(Fenil / süstitüe fenil)metiliden]benzohidrazid türevleri (7, 8, 9, 10)

0,006 Mol karbohidrazid (3a, 3b) 10 ml etanolde (% 96) çözülür. Buz banyosuna yerleştirilen bu çözelti üzerine 0,006 mol aldehid ve % 25'lik etanolik (% 96) sülfürik asit (% 98) çözeltisinden 10-15 damla ilave edilir. Bileşiklerden benzohidrazid türevleri oda ısısında, metoksibenzohidrazid türevleri su banyosunda ısıtılarak sentezlenir. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edilir. Reaksiyon bitiminde

etanol alçak basınç altında uzaklaştırılır ve ürün doymuş sodyum hidrojen karbonat çözeltisi ile muamele edilerek asid fazlası uzaklaştırılır. Oluşan ürün katılaşıncaya kadar buzdolabında bekletilir. Ham ürün süzülür, su ile yıkanır ve kurutulur, uygun bir çözücünden veya çözücü karışımından billurlandırılarak saflaştırılır (Kaushik ve ark. 2010; Struve 1894; Shailaja ve ark. 2010; Dos Santos Filho 2014).

3.7.5. 1-Tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevleri (11a-c; 12a-c; 13a-c); 2-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevleri (14a-e; 15a-b; 16a-c)

0,003 Mol karbohidrazid hidrazon türevi (**4b-f, 5b-d, 6b-d**) 20 ml susuz toluende çözülür. Buz banyosuna yerleştirilen bu çözelti üzerine 0,009 mol merkaptasetik asit veya 2-merkaptopropanoik asit ilave edilir. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edilir. Toluene alçak basınç altında uzaklaştırılır. Asidin aşırısı doymuş sodyum hidrojen karbonat çözeltisi ile nötralize edilir. Oluşan ürün katılaşıncaya kadar buzdolabında bekletilir, süzülür, su ile yıkanır, kurutulur ve uygun bir çözücünden veya çözücü karışımından billurlandırılarak saflaştırılır (Reddy ve ark. 1985; Srivastava ve ark. 2002; Neuenfeldt ve ark. 2010).

3.7.6. N-[2-(Fenil / sübstitüe fenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]benzamid türevleri (17; 18); N-[2-(fenil / sübstitüe fenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-metoksibenzamid türevleri (19; 20; 21)

0,003 Mol karbohidrazid hidrazon türevi (**7, 8, 9, 10**) 20 ml susuz toluende çözülür. Çözeltiye 0,009 mol merkaptasetik asit / 2-merkaptopropanoik asit ilave edilir. Çözelti Dean Stark apareyi kullanımıyla mantolu ısıtıcıda kaynatılır. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile takip edilir. Toluene alçak basınç altında uzaklaştırılır. Asidin aşırısı doymuş sodyum hidrojen karbonat çözeltisi ile muamele edilerek uzaklaştırılır. Oluşan ürün katılaşması için buzdolabında bekletilir, süzülür, su ile yıkanır, kurutulur ve uygun bir çözücünden veya çözücü karışımından billurlandırılarak saflaştırılır (Popiolek ve ark. 2015; Aydın 2014; Ilango ve Arunkumar 2010).

3.8. Antiviral Etki Araştırması

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antiviral etki araştırmaları Rega Katolik Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü, Leuven, Belçika’da yaptırılmıştır. Kullanılan metod ve hücre kültürlerine ait bilgi enstitünün yapmış olduğu benzer çalışmaların makalelerine dayandırılmaktadır.

Taramada kullanılan virüs ve hücre kültürleri Tablo 3.1’de verilmektedir.

Tablo 3-1: Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antiviral etkinliğinin araştırıldığı hücre kültürü ve virüsleri.

Hücre Kültürü	Virüs
HEL	Herpes simplex virüs-1 (KOS)
	Herpes simplex virüs-2 (G)
	Herpes simplex virüs-1 TK KOS ACV ¹
	Vaccinia virüs
	Adeno virüs-2
	Human corona virüs (229E)
HeLa	Vesiküler stomatitis virüs
	Koksaki virüs B4
	Respiratuvar sinsitiyal virüs
Vero	Para-influenza-3 virüs
	Reovirüs-1
	Sindbis virüs
	Koksaki virüs B4
	Punta toro virüs
	Yellow fever virüs
MT4	HIV-1 (strain IIIB)
	HIV-2 (strain ROD)
MDCK	İnfluenza A/H1N1 A/Ned/378/05
	İnfluenza A/H3N2 A/HK/7/87
	İnfluenza B B/Ned/537/05
CRFK	Feline korona virüs (FIPV)
	Feline herpes virüs

Tezde yer alan bileşiklerin canlı hücreye sitotoksik etkisi, minimum sitotoksik konsantrasyon (MSK) ve / veya % 50 sitotoksik konsantrasyon (SK₅₀) olarak ifade edilmiştir.

Minimum sitotoksik konsantrasyon (MSK); Kontrol bileşikleri ve sentezi gerçekleştirilen hidrazon, tiyazolidinon ve spirotiyazolidinon bileşiklerin normal hücre morfolojisinde mikroskop ile tanımlanabilir değişmeye yol açan minimum konsantrasyonlarını ifade eder. Bu amaçla HEL, HeLa, Vero ve MDCK hücre kültürleri kullanılmıştır.

% 50 sitotoksik konsantrasyon (SK₅₀); Canlı hücre sayısını yarıya indiren konsantrasyon miktarıdır. MT4, MDCK ve CRFK hücre kültürlerinde formazan (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfenil)-2H-tetrazolyum) oluşumuna dayalı kolorimetrik yöntemle (MTS deneyi) ölçülmüştür (Pannecouque ve ark. 2008).

Biyolojik aktivite % 50 etkili konsantrasyon (EK₅₀) olarak belirlenmiştir. Hücre kültüründe barınabilen virüsün canlı hücre üzerinde neden olduğu sitopatik etkinin (SPE) % 50'sini inhibe eden hidrazon, tiyazolidinon veya spirotiyazolidinon madde konsantrasyonlarını verir. Biyolojik aktivite HEL, HeLa, Vero ve MDCK kültürlerinde görsel olarak, MT4, MDCK ve CRFK hücre kültürlerinde kolorimetrik formazan esaslı MTS deneyi ile hesaplanmıştır.

Sitotoksik etki ve biyolojik aktivite çalışması paralel gerçekleştirilmiş olup uygulanan protokol kısaca şu şekilde özetlenmiştir (Naesens ve ark. 2009; Vanderlinden ve ark. 2010; Geisman ve ark. 2016; De Palma ve ark. 2007):

Antiviral aktivite: Değerlendirilmeye alınan hidrazon, tiyazolidinon ve spirotiyazolidinon bileşiklerinin biyolojik etkinlikleri hücre kültüründeki sitopatik etki (SPE) azalmasına dayandırılmaktadır. Hücre kültürü, viral enfeksiyondan önce 96-kuyucuklu plakalara kuyucuk başına 7500 hücre ekimini takiben 37 °C'de (rinovirüs için 35 °C) çoğaltılmak suretiyle oluşturulur. Plakada yer alan hücre kültürlerine sitopatik etki için hastalık etkeni virüs ekilir. İki saatlik adsorpsiyon süresi sonunda, sitopatik etkinin gözlemleneceği kontrol kuyucukları dışında diğerlerinden, virüs ortamdan uzaklaştırılır. Kontrol bileşikleri, hidrazon, tiyazolidinon ve spirotiyazolidinon bileşiklerinin seyreltmek suretiyle değişen konsantrasyonları (molar

konsantrasyon, μM) virüs ile enfekte edilmiş bu kuyucuklara ilave edilir. Kontrol kuyucuklarında sitopatik etkinin tamamlandığının gözlenmesi üzerine muhtemelen enfeksiyondan sonraki üçüncü gün veya sonrasında % 50 etkili konsantrasyon (EK_{50}) mikroskop veya formazan esaslı MTS deneyi ile tayin edilir. Görsel değerlendirmenin yapıldığı kültür ortamlarında spektrofotometrik veriler kullanılarak hesaplanan MTS deneyi, verilerin doğrulanması amacıyla taşımaktadır. MTS ilavesi sonrasında optik dansite 498 nm’de mikropolet okuyucu cihazda belirlenir. MTS metodu ile antiviral etkinlik (3-1) denkleminde göre hesaplanır.

$$\% \text{ Sitopatik etki} = [\text{EK} - \text{EBK}] / [\text{EOK} - \text{EK}] \quad (3-1)$$

EK : Virüs ile enfekte edilmiş kuyucuğun optik dansitesi; **EBK** : Virüs ile enfekte edilmiş ve belirli konsantrasyonda sentez bileşiği ihtiva eden kuyucuğun optik dansitesi; **EOK** : Virüs ile enfekte olmamış kuyucuğun optik dansitesi

Sitotoksikite tayini: Sentez bileşiklerinin sitotoksikitesi, minimum sitotoksik konsantrasyon (MSK) ve / veya % 50 sitotoksik konsantrasyon (SK_{50}) olarak mikroskop veya formazan esaslı MTS deneyi ile tayin edilir. Antiviral aktivite ile paralel yürütülen bu deneyde aynı ekperimental düzen kurulur. Farklı olarak enfekte edilmemiş hücre kültürleri üzerine değişen konsantrasyonlarda sentez bileşikleri ilave edilir. İnkübasyon süresi olarak üç gün 37 °C’de beklenilir. Sitotoksik aktivite (3-2) denkleminde göre hesaplanır:

$$\% \text{ Sitopatik etki} = [\text{EOK} - \text{EOBK}] / \text{EOK} \quad (3-2)$$

EOK : Virüs ile enfekte olmamış kuyucuğun optik dansitesi; **EOBK** : Virüs ile enfekte edilmemiş ve belirli konsantrasyonda sentez bileşiği ihtiva eden kuyucuğun optik dansitesi

4. BULGULAR

4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular

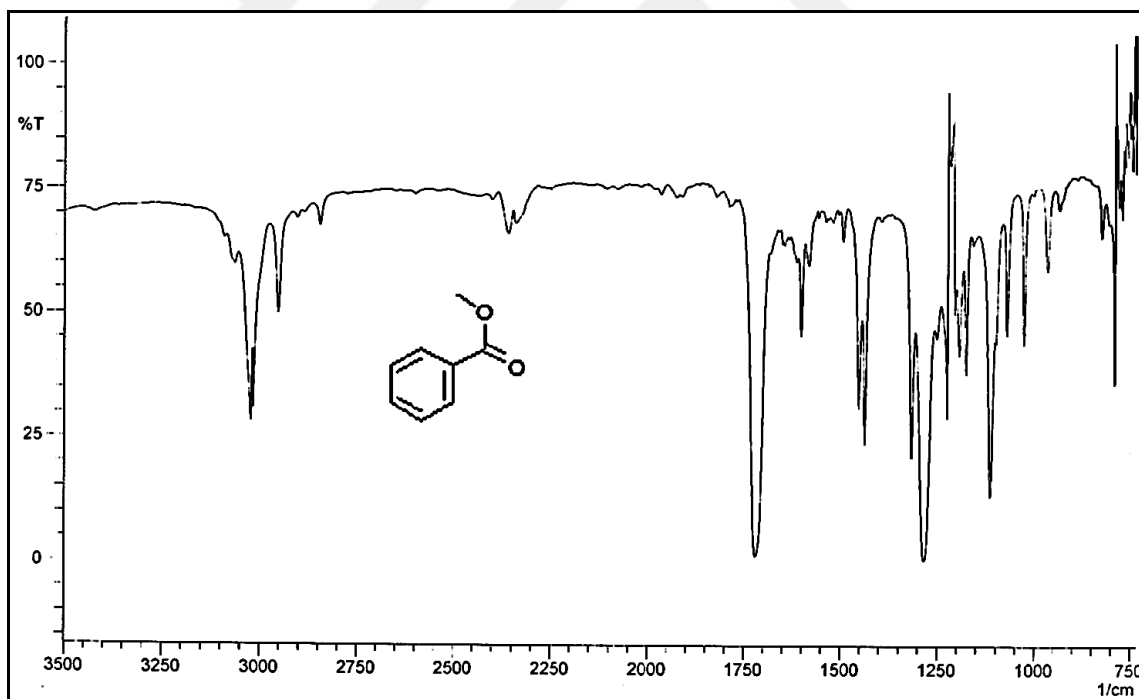
4.1.1. Metil benzoat (2a)

5,0 g benzoik asit (**1**) ve 25 ml metanol'den 3.7.1'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Verim 4,41 g (% 81). Metil benzoat 190 °C'de kaynayan renksiz bir sıvıdır.

Kromatografisi : Sistem S₁ R_f : 0,70 (**1**), R_f : 0,92 (**2a**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 202 (ϵ 6186); 228 (ϵ 13224); 273 (ϵ 1067)



Şekil 4-1: 2a'nın IR spektrumu (CHCl₃)

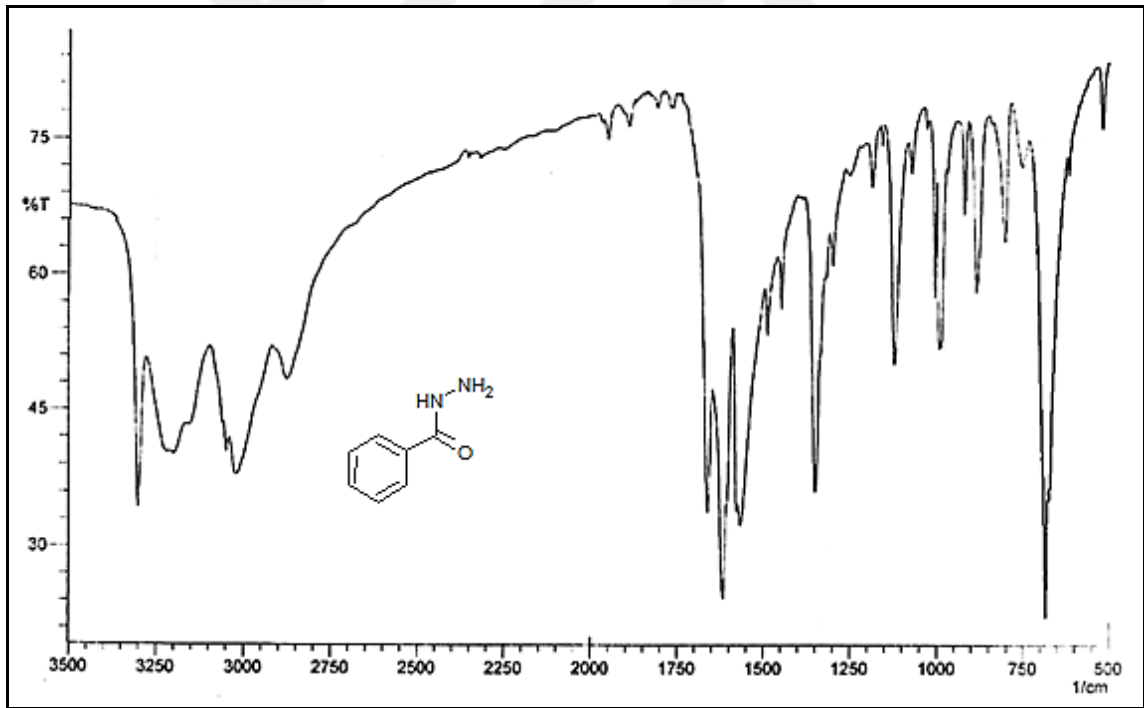
IR (CHCl₃) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3091, 3064, 3016, (aromatik C-H gerilme bandları – asimetrik, simetrik); 2953, 2845 (CH₃ grubu C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1720 (ester C=O gerilme bandı); 1600, 1581, 1452, 1436 (aromatik C=C gerilme

bandları); 1315, 1224, 1176, 1070, 1028 (CH₃ grubu C-H eğilme bandları ve C-O-C gerilme bandları); 1282, 1114 (ester C=C(C=O)-O gerilme bandları); 790 (aromatik C-H eğilme bandı) (Şekil 4-1).

4.1.2. Benzohidrazid (3a)

4,08 g metil benzoat (**2a**) ve 4,50 g hidrazin hidrat'dan 3.7.2'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 3,76 g (% 92). Beyaz renkli iğne şeklinde billurlar halinde olup, 101-104 °C'de erir. Toluen, hekzan ve karbon tetraklorürde çözünmez, etil asetat, etanol, metanol, su, n-propanol ve kloroformda çözünür.

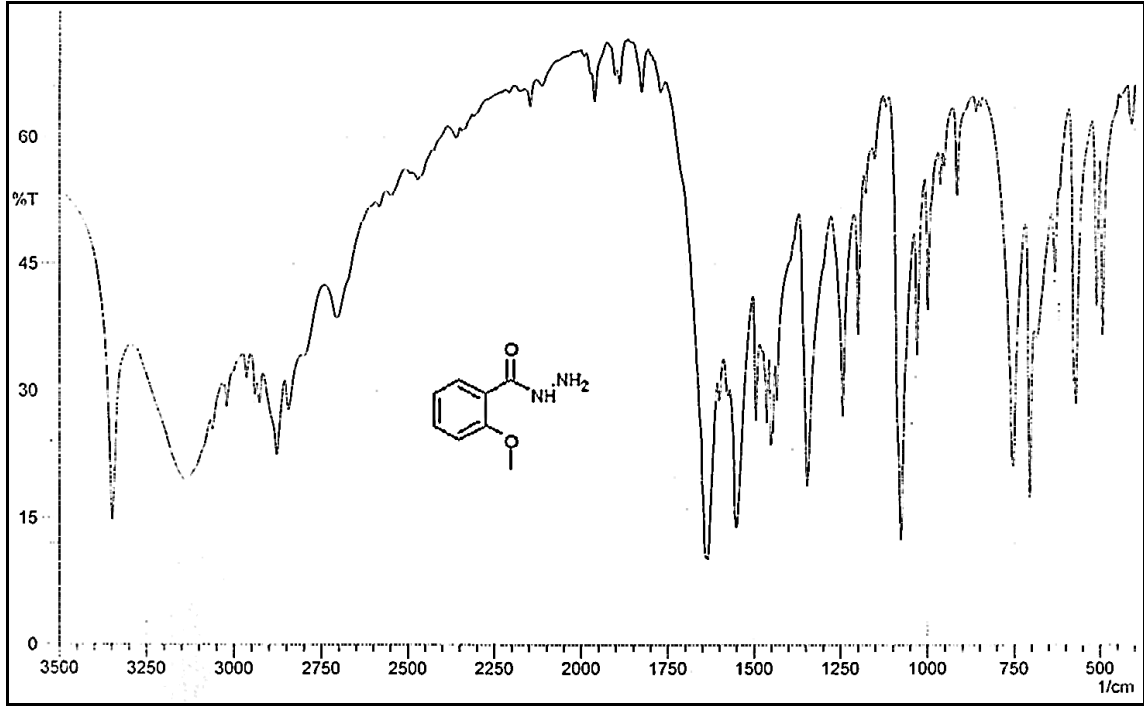
Kromatografisi : Sistem S₁ R_f : 0,56 (**3a**), R_f : 0,92 (**2a**)



Şekil 4-2: 3a'nın IR spektrumu (KBr)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 226 (ϵ 19535); 251 (ϵ 14642); 310 (ϵ 2270)



Şekil 4-3: 3b'nin IR spektrumu (KBr)

4.1.4. N'-Sikloheptilidenbenzohidrazid (4a)

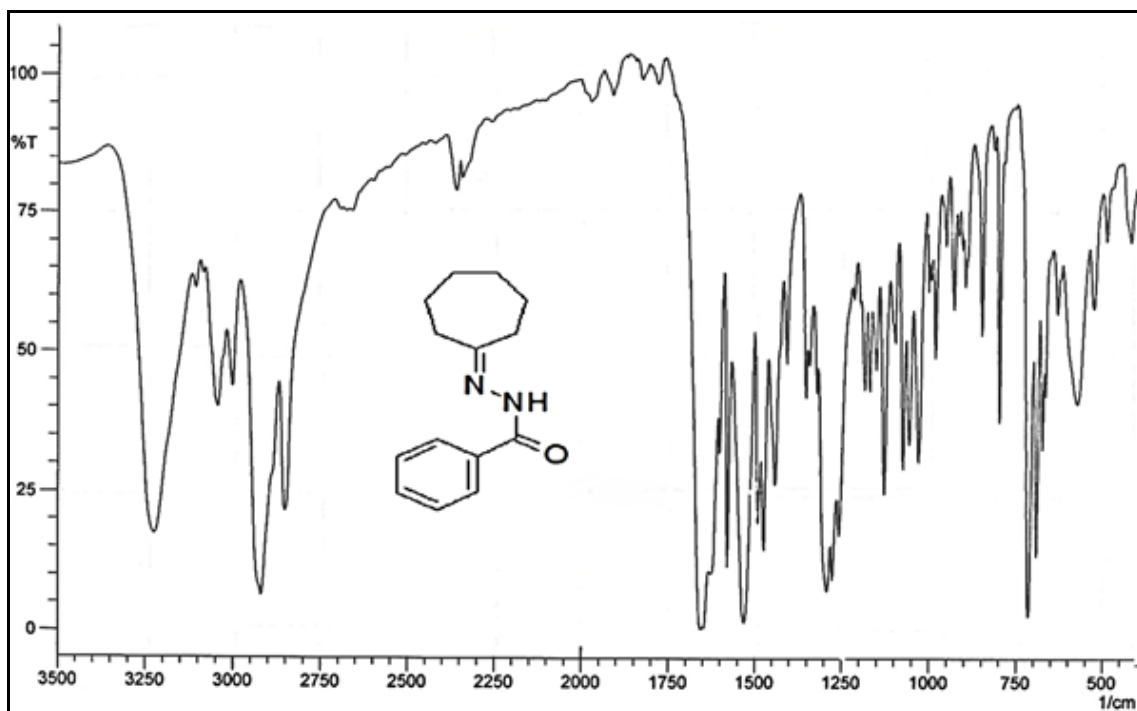
0,82 g benzohidrazid (**3a**) ve 0,67 g sikloheptanon'dan 3.7.3'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,33 g (% 96). Beyaz renkli tozdur, 144-145 °C'de erir. Kloroform ve dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,65 (**3a**), R_f : 0,72 (**4a**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 227 (ϵ 24549); 253 (ϵ 26065)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3224 (Hidrazid N-H gerilme bandı); 3107, 3086, 3043, 3003 (aromatik C-H gerilme bandları); 2920, 2852 (CH₂ grubu C-H gerilme bandları – asimetrik, simetrik); 1656 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1649, 1627, 1602, 1579, 1531, 1490, 1473 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1442, 1408, 1352, 1292, 1276, 1257 (CH₂ grubu C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 715, 692 (aromatik C-H eğilme bandları) (Şekil 4-4).



Şekil 4-4: 4a'nın IR spektrumu (KBr)

4.1.5. N'-Sikloheksilidenbenzohidrazid (4b)

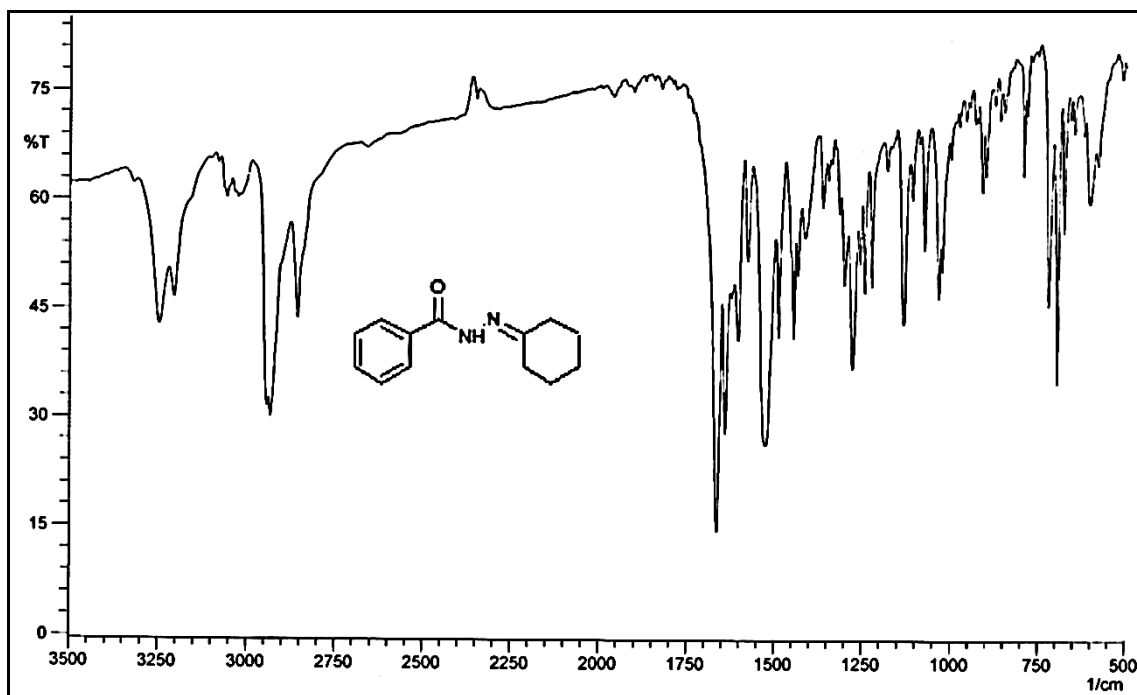
0,82 g benzohidrazid (**3a**) ve 0,59 g sikloheksanon'dan 3.7.3'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,18 g (% 91). Beyaz renkli tozdur, 156-164 °C'de erir. Su ve heksanda çözünmez, etanol ve metanolde az çözünür, toluen, etil asetatda çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,43 (**3a**), R_f : 0,57 (**4b**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 202 (ϵ 23865); 220 (ϵ 14986); 254 (ϵ 9757)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3246, 3205 (Hidrazid N-H gerilme bandları); 3057, 3024, 3016 (aromatik C-H gerilme bandları); 2943, 2933, 2856 (CH₂ grubu C-H gerilme bandları – asimetrik, simetrik); 1662 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1639, 1602, 1575, 1521, 1489 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1444, 1300, 1276, 1132, 1033 (CH₂ grubu C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik-); 721, 696 (aromatik C-H eğilme bandları) (Şekil 4-5).



Şekil 4-5: 4b'nin IR spektrumu (KBr)

4.1.6. N'-(4-Metilsikloheksiliden)benzohidrazid (4c)

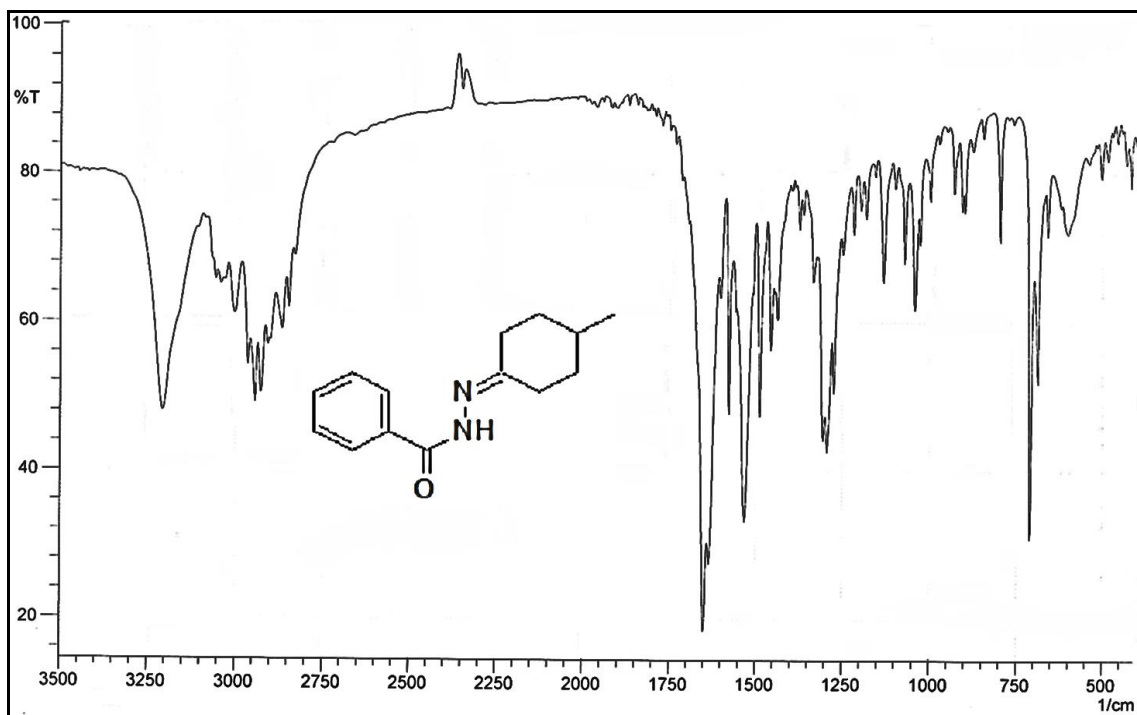
0,82 g benzohidrazid (3a) ve 0,67 g 4-metilsikloheksanon'dan 3.7.3'de verilen genel yönteme göre elde edilir.     en ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,31 g (% 95). Beyaz renkli tozdur, 115-119  C'de erir. Etil asetat, toluen, etanolde     n r.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,43 (3a), R_f : 0,74 (4c)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 228 (ε 19708); 253 (ε 19447)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3207 (Hidrazid N-H gerilme bandı); 3055, 3041, 3030, 3001 (aromatik C-H gerilme bandları); 2964, 2943, 2927, 2906, 2866, 2846 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1651 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1635, 1577, 1533, 1489 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1458, 1305, 1294, 1274 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 711, 688 (aromatik C-H eğilme bandı) (   il 4-6).



Şekil 4-6: 4c'nin IR spektrumu (KBr)

4.1.7. N'-(4-Etilsikloheksiliden)benzohidrazid (4d)

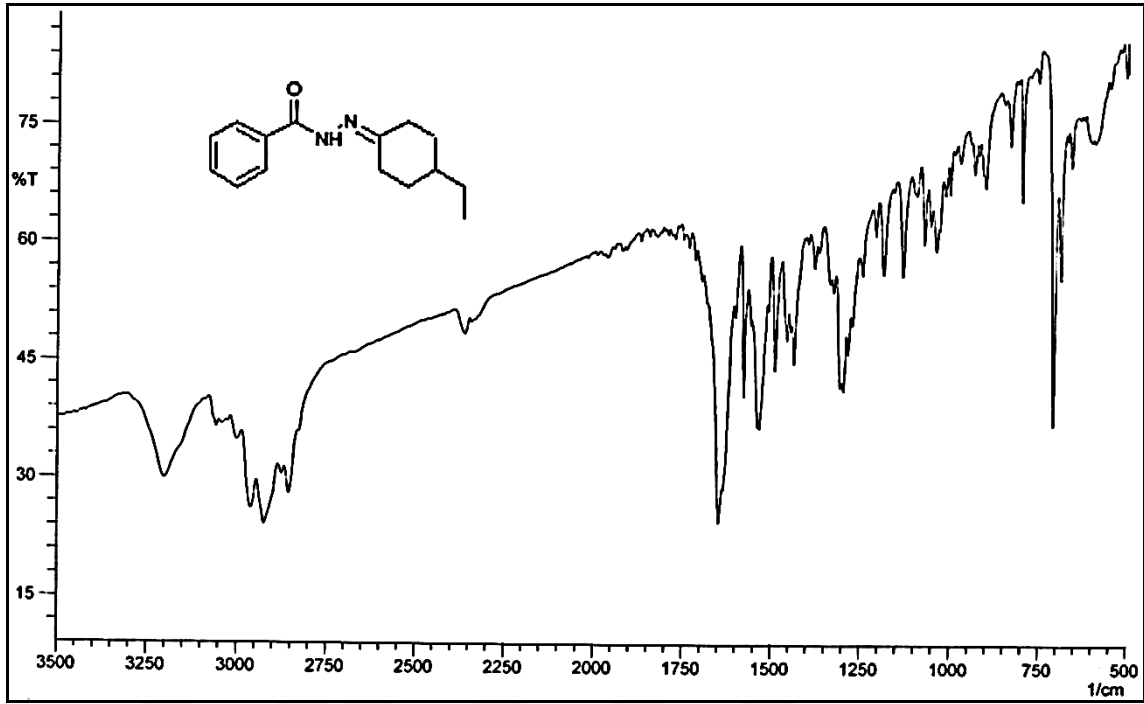
0,82 g benzohidrazid (**3a**) ve 0,76 g 4-etilsikloheksanon'dan 3.7.3'de verilen genel yöntemle elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 0,49 g (% 61). Beyaz renkli tozdur, 106-113 °C'de erir. Suda çözünmez, etanol, metanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,41 (**3a**), R_f : 0,74 (**4d**)

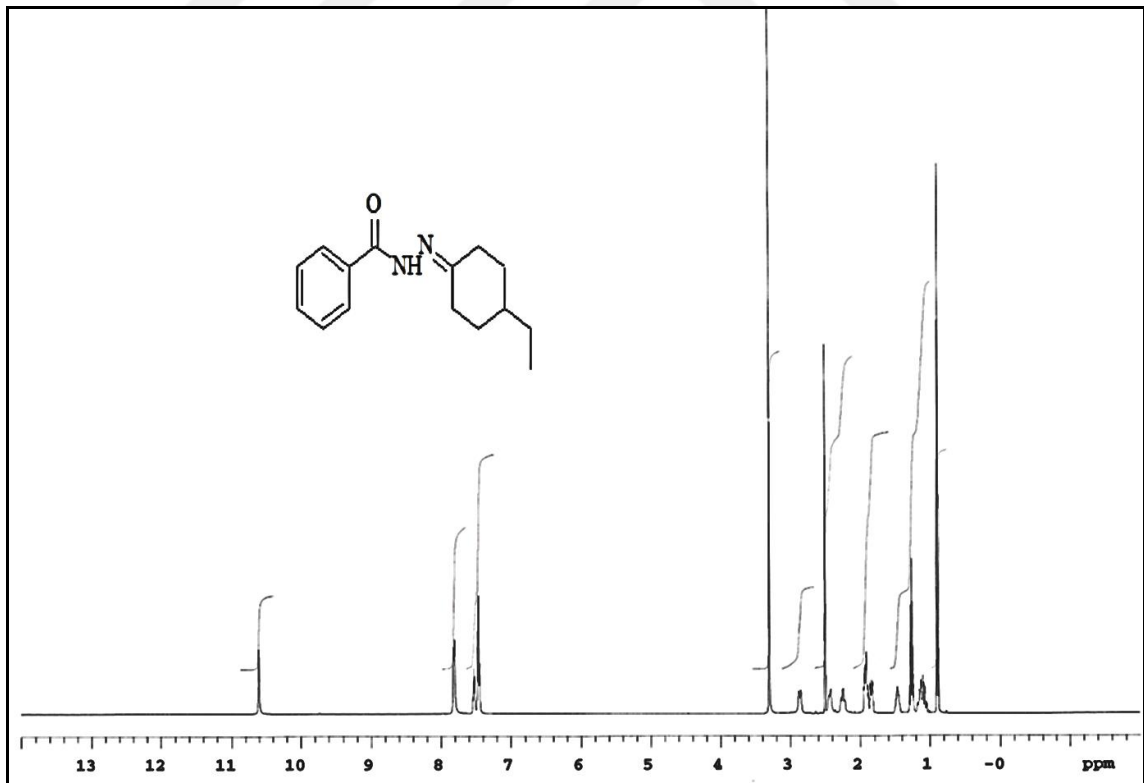
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 202 (ϵ 31203); 257 (ϵ 12895)

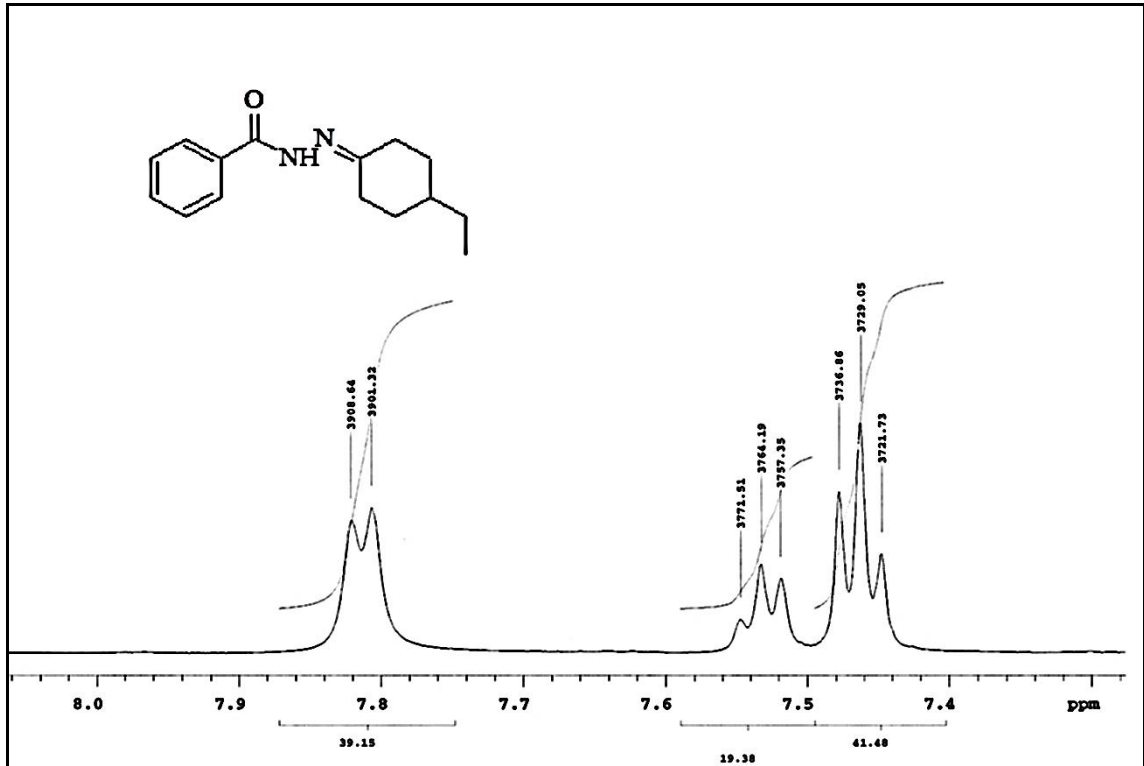
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3201 (Hidrazid N-H gerilme bandı); 3057, 3041, 2999 (aromatik C-H gerilme bandları); 2960, 2924, 2875, 2854 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1647 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1635, 1600, 1577, 1533, 1490 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1436, 1298, 1284, 1273, 1132, 1039 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 709, 685 (aromatik C-H eğilme bandları) (Şekil 4-7).



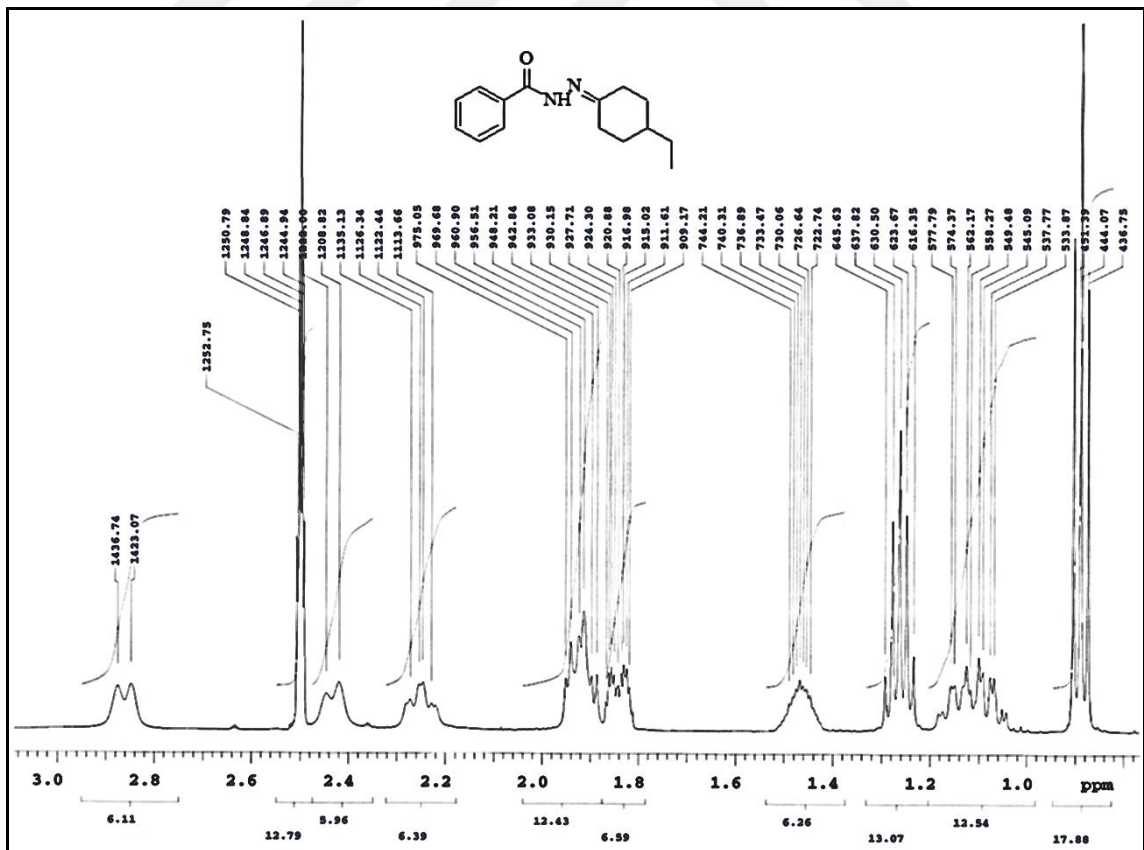
Şekil 4-7: 4d'nin IR spektrumu (KBr)



Şekil 4-8: 4d'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4-9: 4d'nin ¹H NMR spektrumu (7,3 - 8,0 ppm)



Şekil 4-10: 4d'nin ¹H NMR spektrumu (0 - 3 ppm)

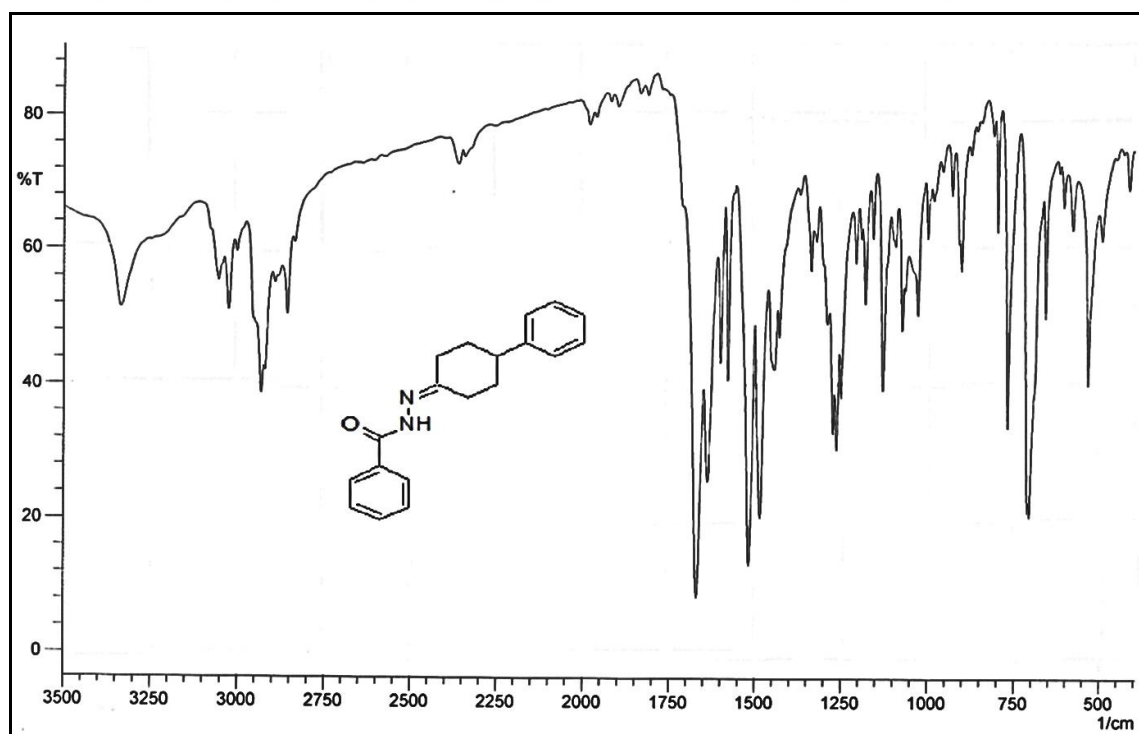
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 230 (ϵ 14613); 270 (ϵ 2977)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3205, 3161 (Hidrazid N-H gerilme bandları); 3051, 3007 (aromatik C-H gerilme bandları); 2966, 2943, 2868 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandları -asimetrik, simetrik); 1670 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1629, 1604, 1577, 1539, 1489 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1421, 1365, 1288 (CH_3 , CH_2 grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 705, 688 (aromatik C-H eğilme bandları) (Şekil 4-11).

4.1.9. *N'*-(4-Fenilsikloheksiliden)benzohidrazid (4f)

0,82 g benzohidrazid (**3a**) ve 1,04 g 4-fenilsikloheksanon'dan 3.7.3'de verilen genel yöntemle elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,70 g (% 98). Beyaz renkli tozdur, 182-184 °C'de erir. Dimetil sülfoksit ve etil asetatda çözünür.



Şekil 4-12: 4f'nin IR spektrumu (KBr)

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,33 (**3a**), R_f : 0,67 (**4f**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 214 (ϵ 14805); 252 (ϵ 4658)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3334 (Hidrazid N-H gerilme bandı); 3055, 3026, 3003 (aromatik C-H gerilme bandları); 2931, 2922, 2856 (CH₂ grubu C-H gerilme bandları - asimetrik, simetrik); 1670 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1639, 1600, 1579, 1517, 1485 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1446, 1336, 1273, 1263, 1130 (CH₂ grubu C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 769, 705 (aromatik C-H eğilme bandları) (Şekil 4-12).

4.1.10. *N'*-[1,7,7-Trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden]benzohidrazid (**4g**)

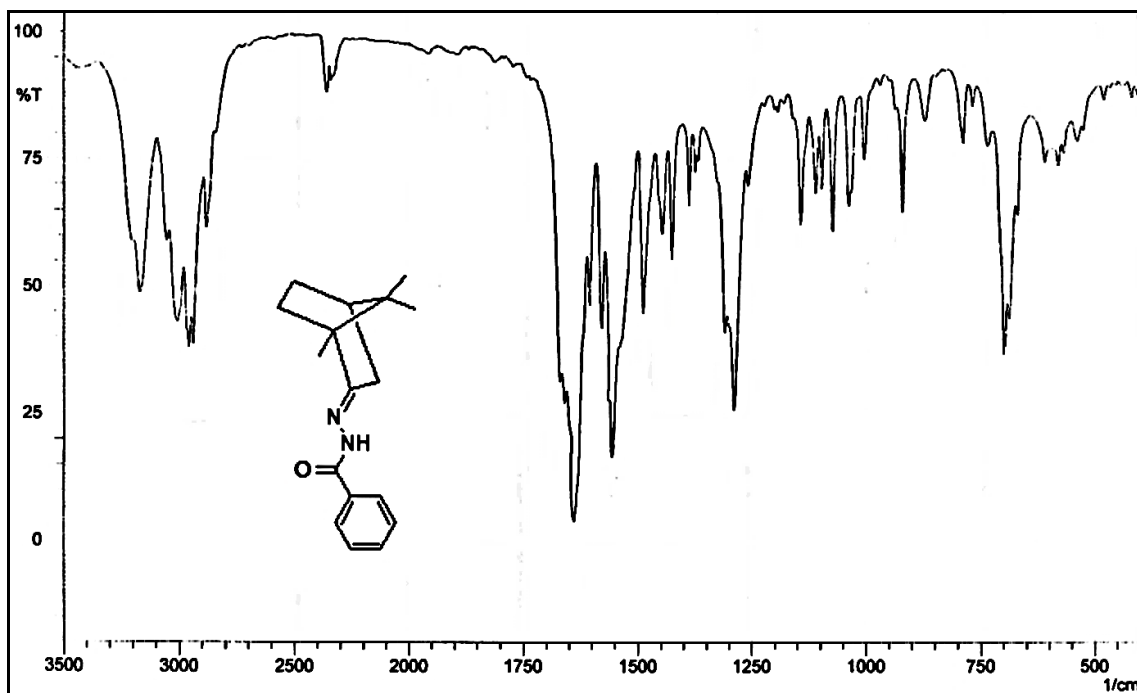
0,82 g benzohidrazid (**3a**) ve 0,91 g kafur'dan 3.7.3'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,20 g (% 74). Beyaz renkli tozdur, 196-197 °C'de erir. Kloroform ve dimetil sülfoksitte az çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₁ R_f : 0,61 (**3a**), R_f : 0,54 (**4g**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 229 (ϵ 9414); 258 (ϵ 11959)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3169 (Hidrazid N-H gerilme bandı); 3053, 3007 (aromatik C-H gerilme bandları); 2958, 2939, 2883 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandları - asimetrik, simetrik); 1668 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1660, 1639, 1604, 1577, 1556, 1537, 1489 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1446, 1425, 1309, 1290, 1143, 1072, 921 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 698, 688 (aromatik C-H eğilme bandları) (Şekil 4-13).



Şekil 4-13: 4g'nin IR spektrumu (KBr)

4.1.11. N'-(Sikloheptiliden-2-metoksibenzohidrazid (5a)

1,00 g 2-metoksibenzohidrazid (**3b**) ve 0,67 g sikloheptanon'dan 3.7.3'de verilen genel yönteme göre elde edilir.     en ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,47 g (% 94). Beyaz renkli tozdur, 150-151  C'de erir. Su ve heksanda     nmez, etil asetat, etanolde az     n r, kloroform ve dimetil sülfoksitte     n r.

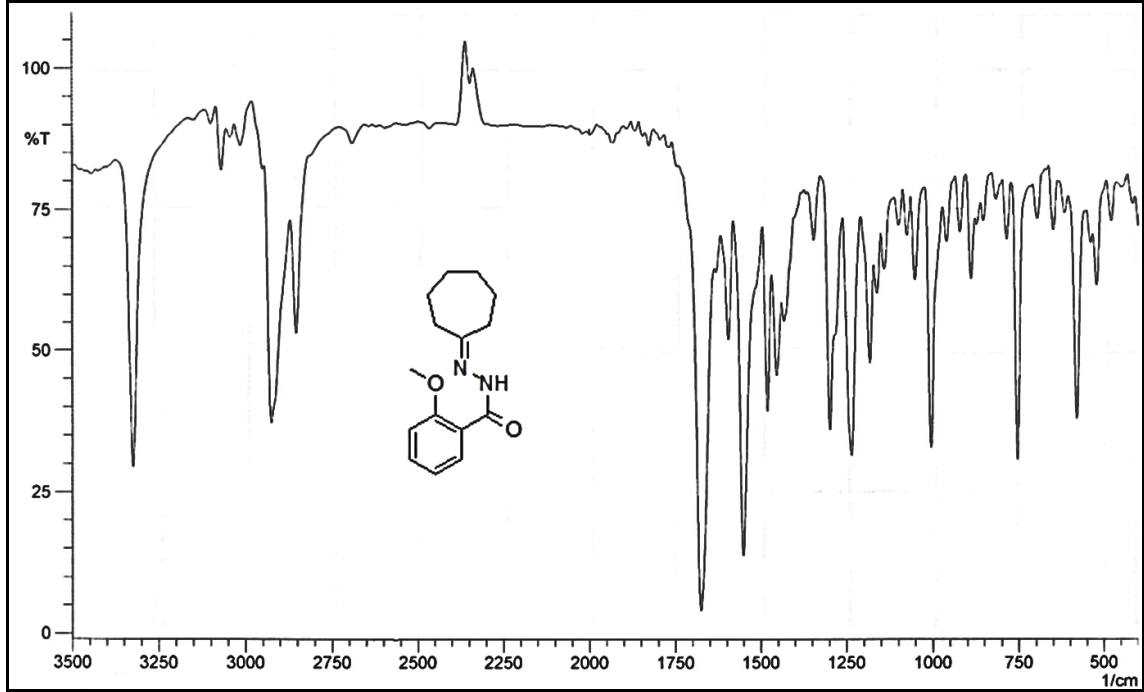
Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,40 (**3b**), R_f : 0,61 (**5a**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 213 (ϵ 33367); 245 (ϵ 27435); 254 (ϵ 28557); 304 (ϵ 11022)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3323 (Hidrazid N-H gerilme bandı); 3070, 3043, 3020, 3008 (aromatik C-H gerilme bandları); 2927, 2918, 2852 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1678 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1664, 1595, 1552, 1481 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1452, 1298, 1280, 1184 (CH₃, CH₂ grupları C-H

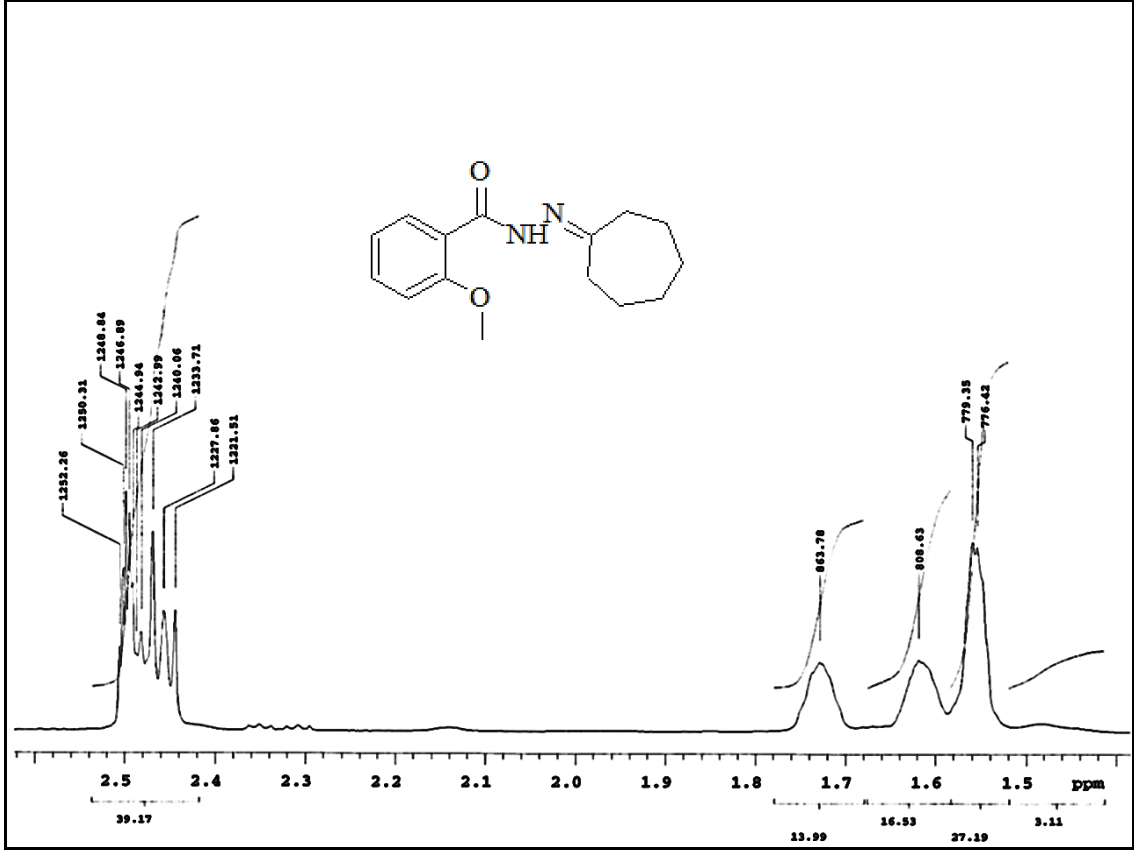
eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 1238, 1006 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 754 (aromatik C-H eğilme bandı) (Şekil 4-14).



Şekil 4-14: 5a'nın IR spektrumu (KBr)

¹H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

10,54 (1H, s, NH); 7,91 (1H, dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, C₆H₄-6-H); 7,53 (1H, td, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, C₆H₄-4-H); 7,20 (1H, d, $^3J = 7,8$ Hz, C₆H₄-3-H); 7,10 (1H, td, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, C₆H₄-5-H); 3,97 (3H, s, OCH₃); 2,49-2,40 (4H, m ve DMSO ile birlikte, 2-H ve 7-H); 1,73, 1,62 (2H, 2H, 2 yayvan s, 3-H ve 6-H); 1,59-1,52 (4H, m, 4-H ve 5-H) (Şekil 4-15, 4-16, 4-17).



Şekil 4-17: 5a'nın ^1H NMR spektrumu (1,4 - 2,6 ppm)

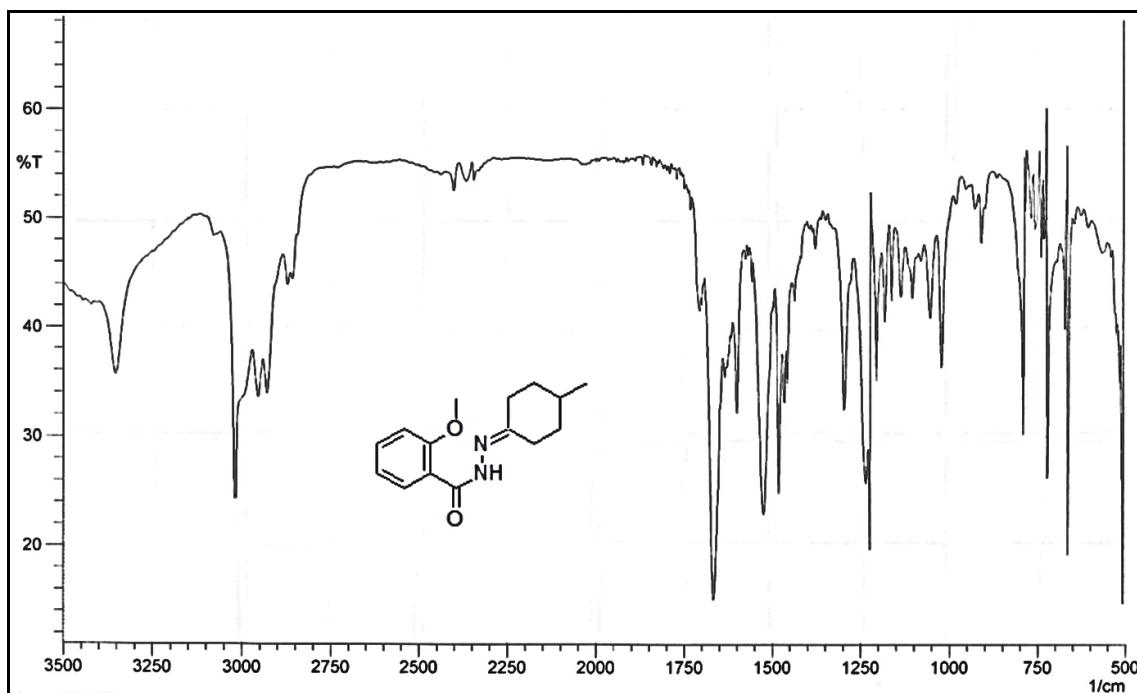
4.1.12. *N''*-(4-Metilsikloheksiliden)-2-metoksibenzohidrazid (5b)

1,00 g 2-metoksibenzohidrazid (**3b**) ve 0,67 g 4-metilsikloheksanon'dan 3.7.3'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,30 g (% 83). Beyaz renkli kristal tozdur, 210-212 °C'de erir. Etanol, etil asetat ve toluende az çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,36 (**3b**), R_f : 0,66 (**5b**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 202 (ϵ 18717)



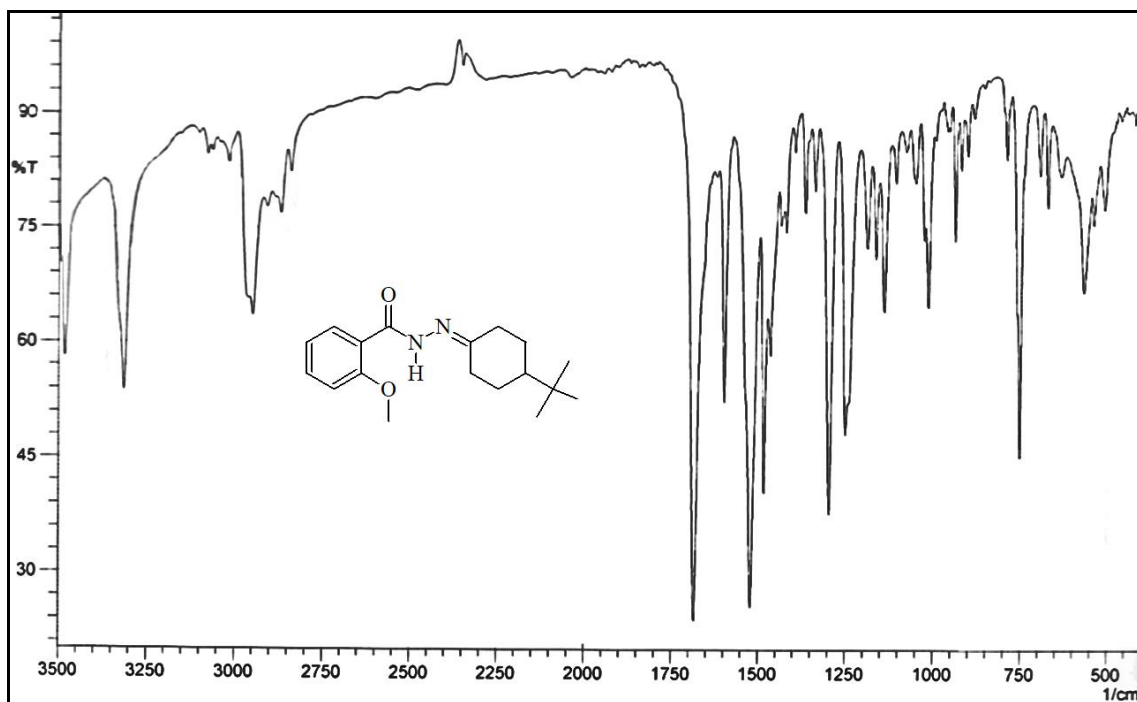
Şekil 4-18: 5b'nin IR spektrumu (CHCl₃)

IR (CHCl₃) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3352 (Hidrazid N-H gerilme bandı); 3020 (aromatik C-H gerilme bandı); 2954, 2929, 2872, 2858 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1668 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1627, 1600, 1525, 1483 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1465, 1298, 1236 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 1224, 1024 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 792 (C-O-CH₃ eğilme bandı); 725 (aromatik C-H eğilme bandı) (Şekil 4-18).

4.1.13. *N*''-(4-*tert*-Bütilsikloheksiliden)-2-metoksibenzohidrazid (5c)

1,00 g 2-metoksibenzohidrazid (**3b**) ve 0,92 g 4-*tert*-bütilsikloheksanon'dan 3.7.3'de verilen genel yöntemle elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,81 g (% 100). Beyaz renkli kristal tozdur, 171-175 °C'de erir. Etanol, etil asetat ve toluende az çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,44 (**3b**), R_f : 0,76 (**5c**)



Şekil 4-19: 5c'nin IR spektrumu (KBr)

Spektral Bulguları :

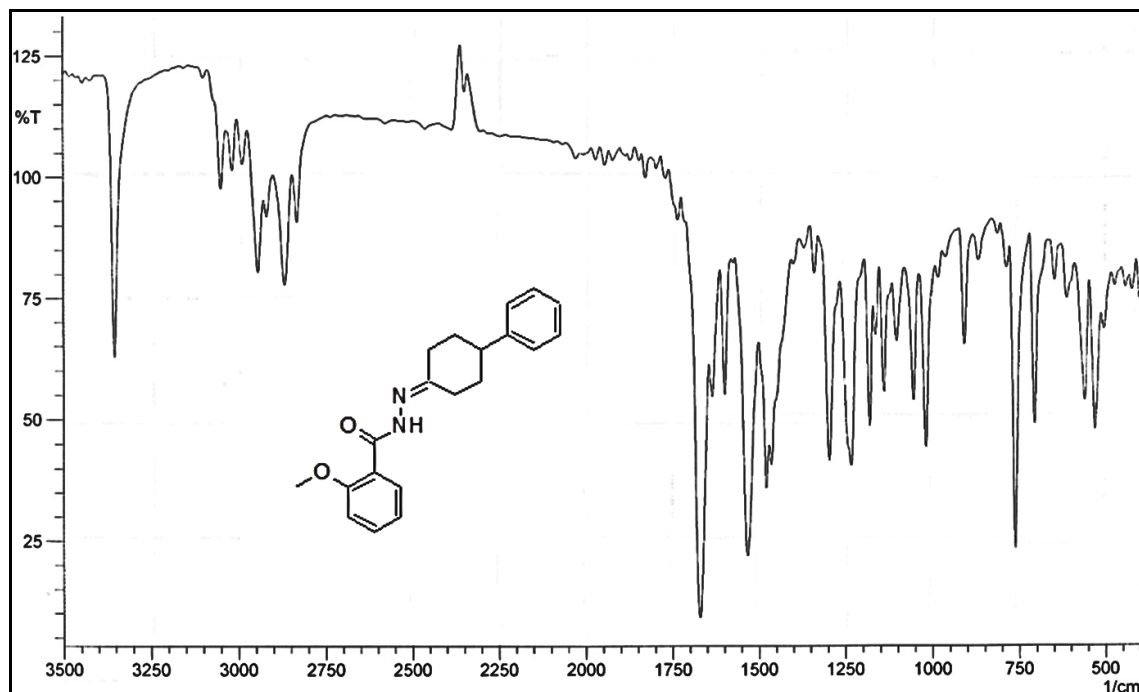
UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 210 (ϵ 30449); 228 (ϵ 11491)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3483, 3313 (Hidrazid N-H gerilme bandları, hidrojen bağı yapmış ve yapmamış); 3076, 3016 (aromatik C-H gerilme bandları); 2949, 2906, 2868, 2839 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1683 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1597, 1521, 1483 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1463, 1419, 1336, 1296, 1138, 937 (CH_3 , CH_2 grupları C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 1249, 1012 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 752 (aromatik C-H eğilme bandı) (Şekil 4-19).

4.1.14. N''-(4-Fenilsikloheksiliden)-2-metoksibenzohidrazid (5d)

1,00 g 2-metoksibenzohidrazid (**3b**) ve 1,04 g 4-fenilsikloheksanon'dan 3.7.3'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile

yıkılır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,93 g (% 100). Beyaz renkli tozdur, 133 °C’de erir. Etil asetat, etanol, metanolde az çözünür, toluende çözünür.



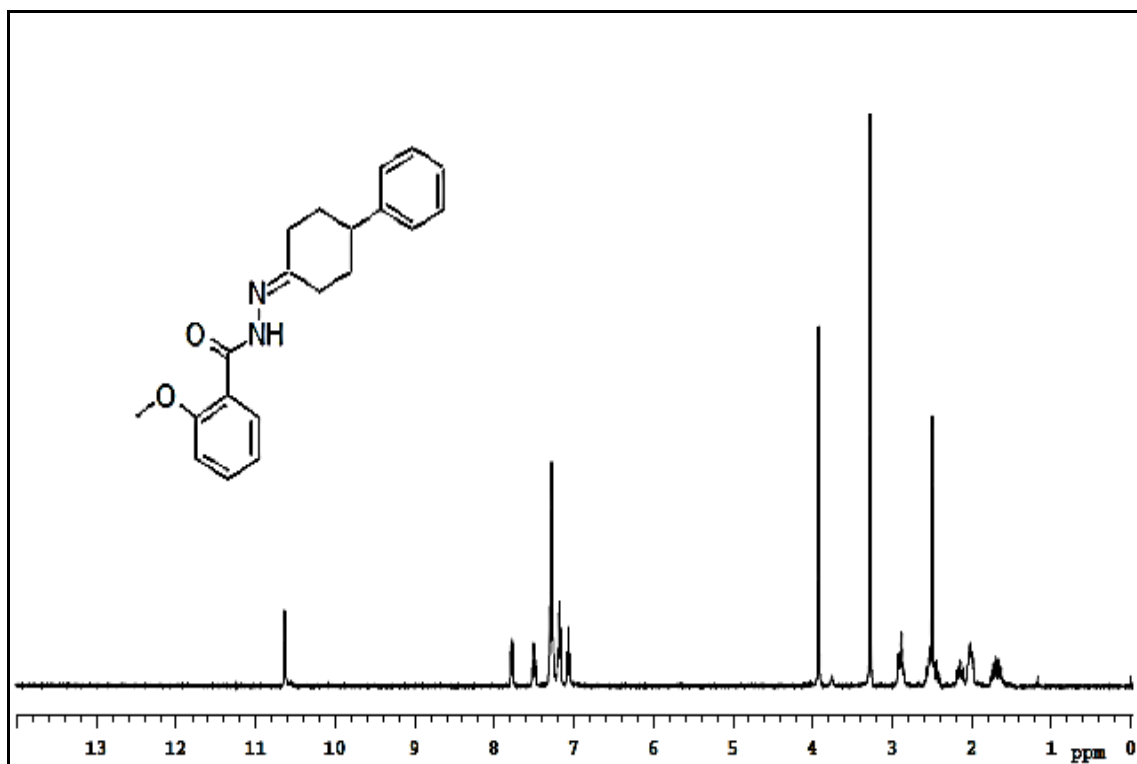
Şekil 4-20: 5d’nin IR spektrumu (KBr)

Kromatografisi : Sistem S₁ R_f : 0,58 (3b), R_f : 0,83 (5d)

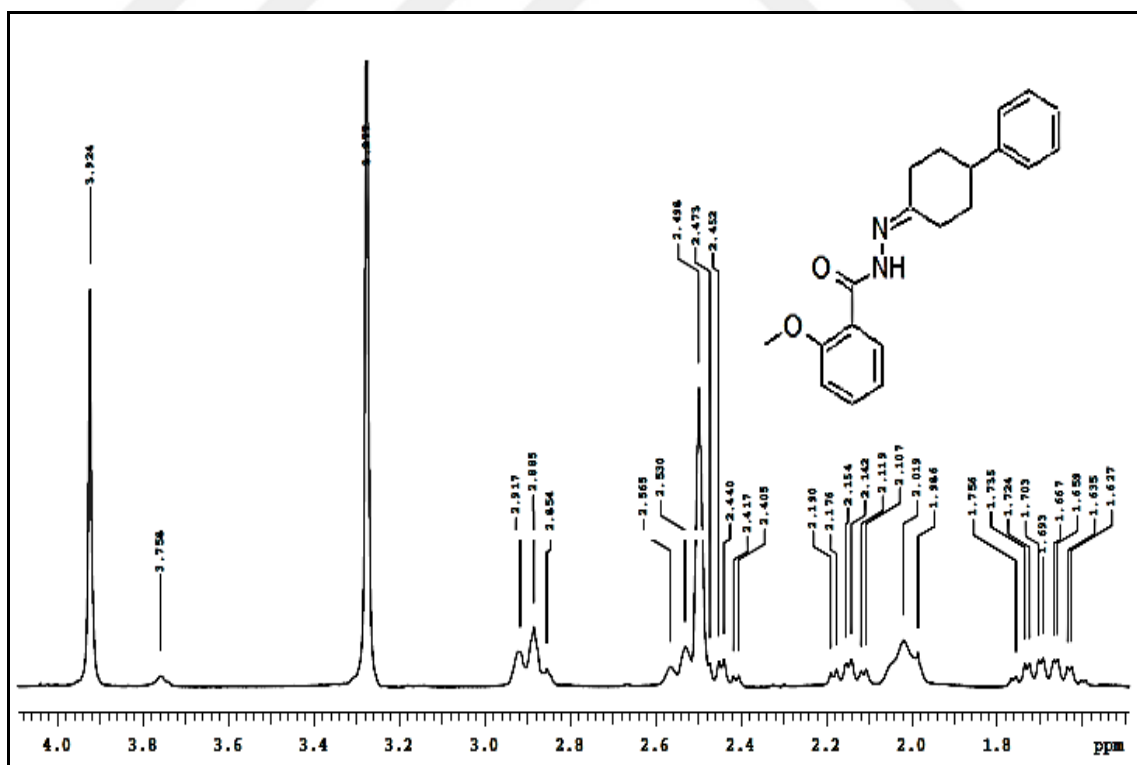
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 208 (ϵ 36323); 244 (ϵ 11064); 263 (ϵ 12323); 300 (ϵ 4516)

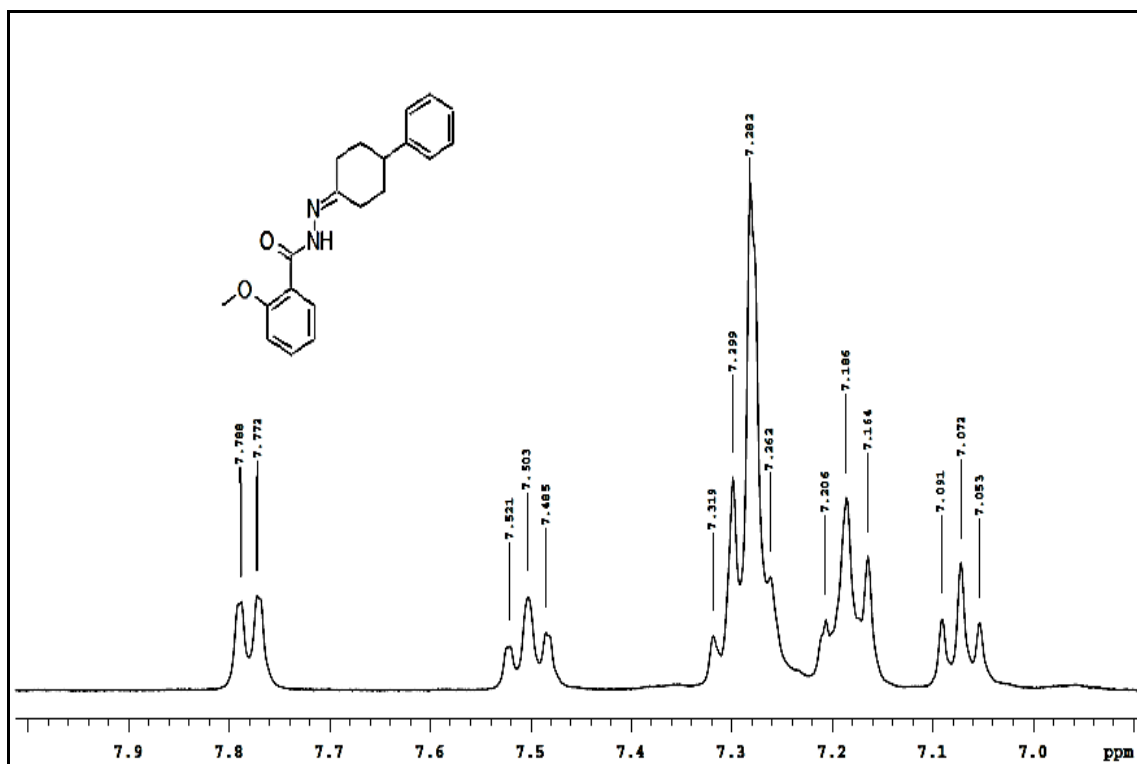
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3354 (Hidrazid N-H gerilme bandı); 3049, 3016, (aromatik C-H gerilme bandları); 2987, 2943, 2918, 2866, 2831 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1670 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1635, 1598, 1533, 1479 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1465, 1298, 1232, 1180, 1053, 908 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 1244, 1018 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 761 (aromatik C-H eğilme bandı) (Şekil 4-20).



Şekil 4-21: 5d'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-22: 5d'nin ¹H NMR spektrumu (1,5 - 4,0 ppm)



Şekil 4-23: 5d'nin ^1H NMR spektrumu (6,9 - 7,9 ppm)

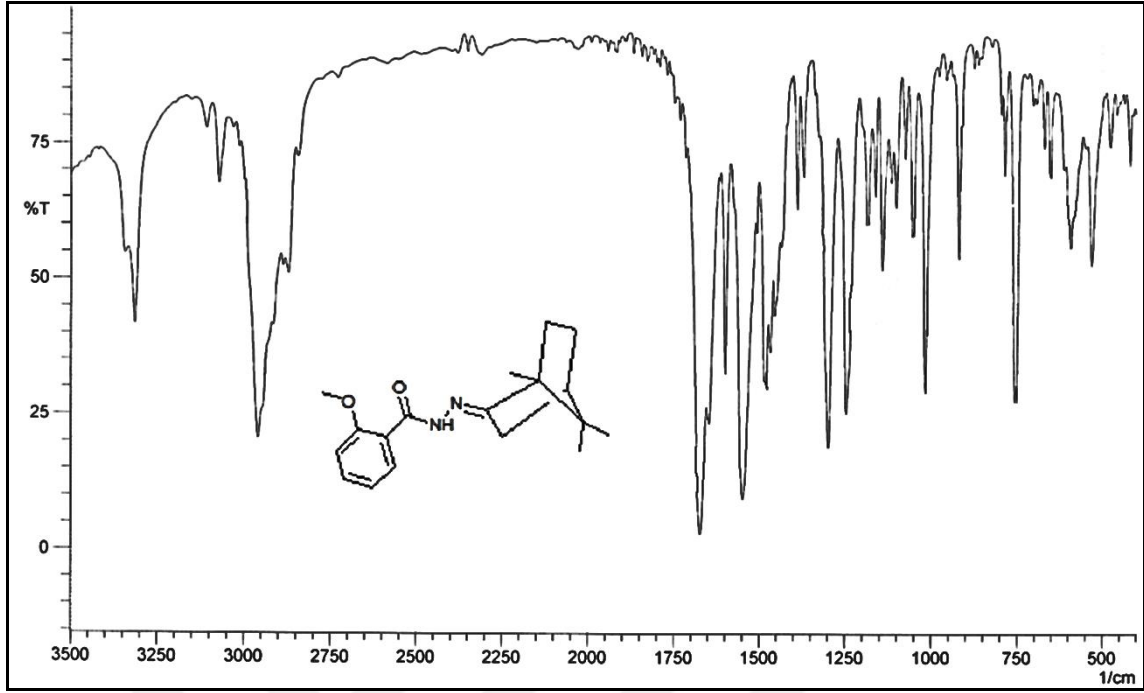
^1H NMR (400 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

10,64 (1H, s, NH); 7,78 (1H, d, $^3J = 7,0$ Hz, C_6H_4 -6-H); 7,50 (1H, t, $^3J = 7,0$ Hz, C_6H_4 -4-H); 7,34-7,23 (4H, m, C_6H_5 -2-H, 3-H, 5-H ve 6-H); 7,22-7,14 (2H, m, C_6H_4 -3-H ve C_6H_5 -4-H); 7,07 (1H, t, $^3J = 7,0$ Hz, C_6H_4 -5-H); 3,92 (3H, s, OCH_3); 2,88-2,80 (2H, m, 2_e -H ve 6_e -H); 2,60-2,38 (2H, m ve DMSO ile birlikte, 2_a -H ve 4_a -H); 2,15 (1H, td, $^2J = ^3J = 14,0$ Hz, $^3J = 5,1$ Hz, 6_a -H); 2,08-1,96 (2H, m, 3_e -H ve 5_e -H); 1,79-1,59 (2H, m, 3_a -H ve 5_a -H) (Şekil 4-21, 4-22, 4-23).

4.1.15. 2-Metoksi- N'' -[1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden]benzohidrazid (5e)

1,00 g 2-metoksibenzohidrazid (**3b**) ve 0,91 g kafur'dan 3.7.3'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 0,90 g (% 50). Beyaz renkli tozdur, 100 °C'de erir. Dimetil sülfoksit, kloroform, metanol, etanolde az çözünür, suda çözünmez.

Kromatografisi : Sistem S_3 R_f : 0,42 (**3b**), R_f : 0,74 (**5e**)

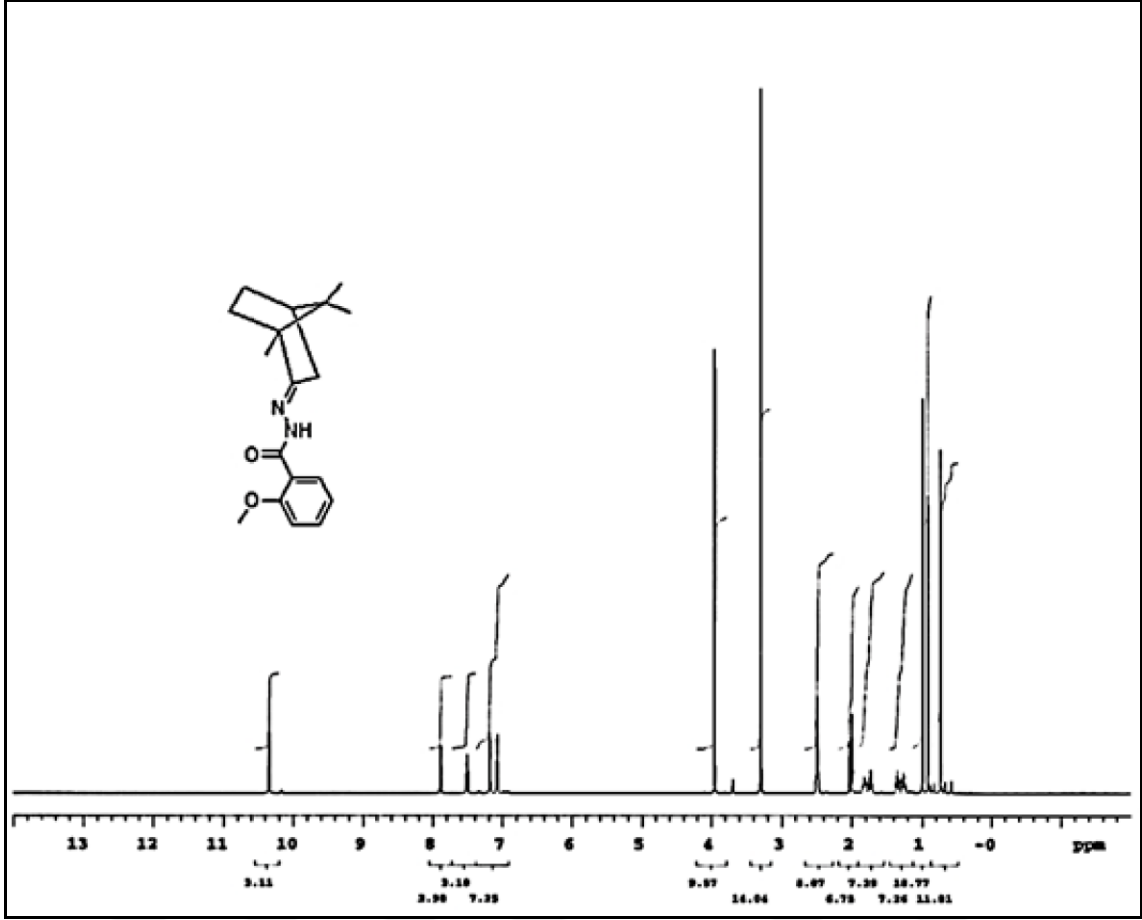


Şekil 4-24: 5e'nin IR spektrumu (KBr)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 212 (ϵ 25891); 244 (ϵ 19962); 253 (ϵ 20244); 300 (ϵ 8255)

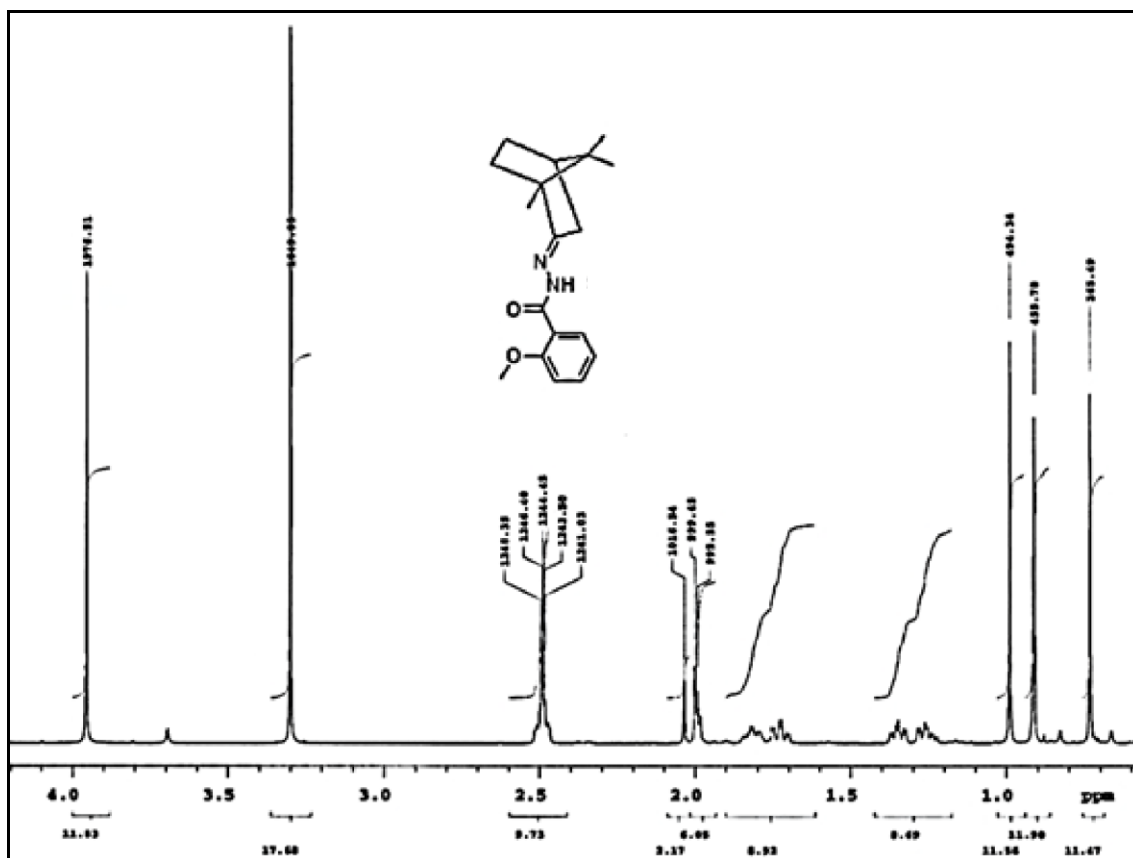
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3342, 3313 (Hidrazid N-H gerilme bandları); 3107, 3072, 3030 (aromatik C-H gerilme bandları); 2960, 2914, 2887, 2872, 2843 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1674 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1651, 1647, 1598, 1548, 1483 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1467, 1456, 1388, 1369, 1298, 1141, 1053, 920 (CH_3 , CH_2 grupları C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 1246, 1016 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 752 (aromatik C-H eğilme bandı) (Şekil 4-24).



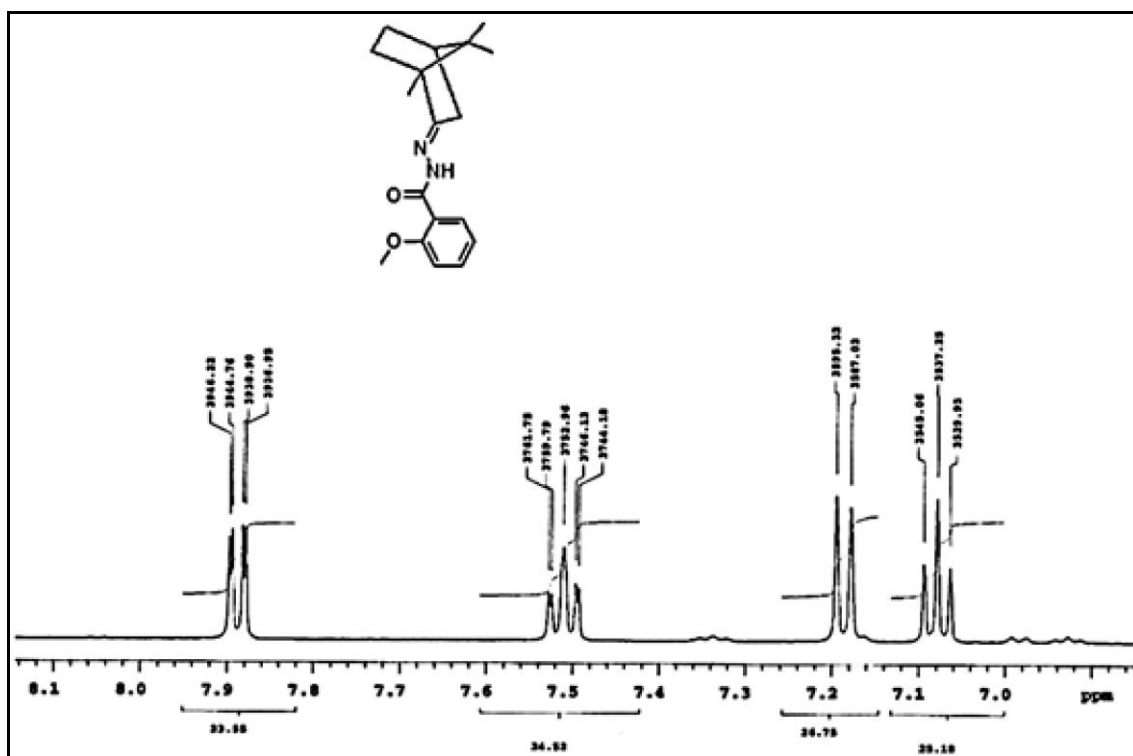
Şekil 4-25: 5e'nin ¹H NMR spektrumu

¹H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

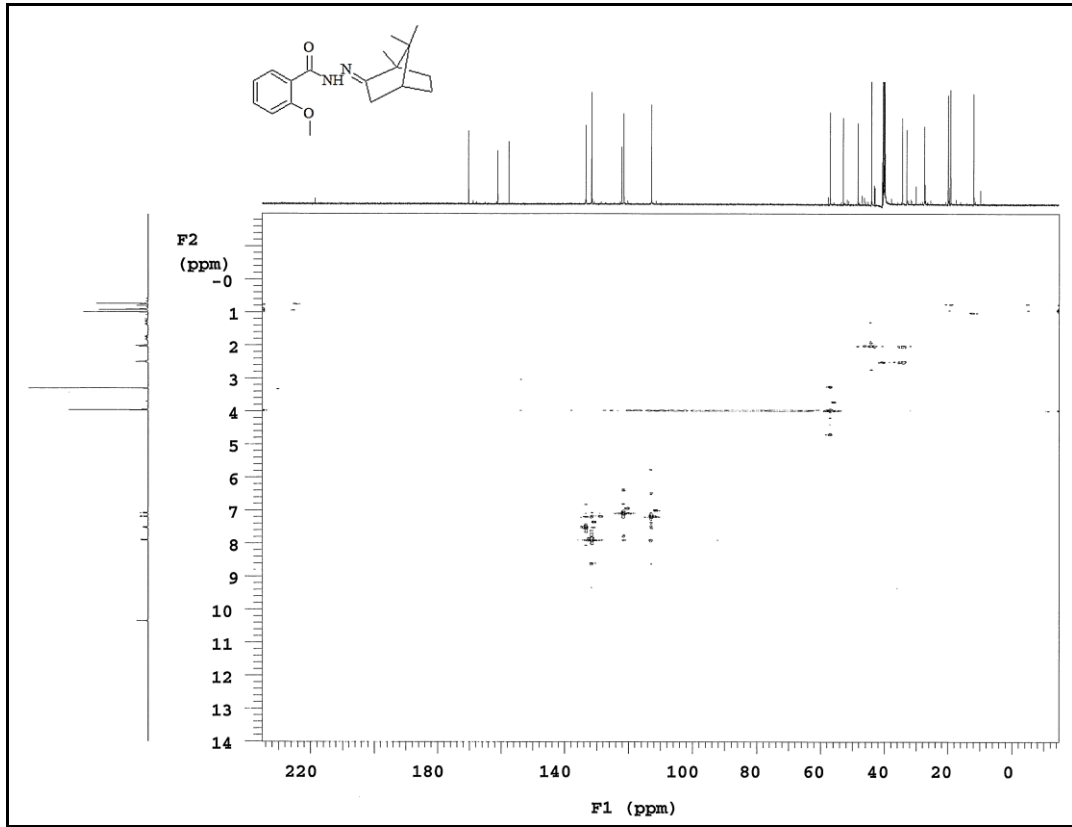
10,34 (1H, s, NH); 7,89 (1H, dd, ³J = 7,8 Hz, ⁴J = 1,7 Hz, C₆H₄-6-H); 7,51 (1H, ddd, ³J = 8,3 Hz, ³J = 7,8 Hz, ⁴J = 1,7 Hz, C₆H₄-4-H); 7,19 (1H, d, ³J = 8,3 Hz, C₆H₄-3-H); 7,08 (1H, t, ³J = 7,8 Hz, C₆H₄-5-H); 3,96 (3H, s, OCH₃); 2,53-2,45 (1H, m ve DMSO ile birlikte, C₇H₇-3_{exo}-H); 2,02 (1H, d, ²J = 16,9 Hz, C₇H₇-3_{endo}-H); 1,99 (1H, t, ³J = ³J = 4,0 Hz, C₇H₇-4-H); 1,82 (1H, tdd, ²J = ³J = 12,0 Hz, ³J = 4,0 Hz, ³J = 3,7 Hz, C₇H₇-5_{exo}-H); 1,73 (1H, td, ²J = ³J = 12,0 Hz, ³J = 3,7 Hz, C₇H₇-6_{exo}-H); 1,35 (1H, ddd, ²J = 12,0 Hz, ³J = 8,4 Hz, ³J = 3,7 Hz, C₇H₇-6_{endo}-H); 1,26 (1H, ddd, ²J = 12,0 Hz, ³J = 8,4 Hz, ³J = 3,7 Hz, C₇H₇-5_{endo}-H); 0,99 (3H, s, C₇H₇-8-CH₃); 0,91 (3H, s, C₇H₇-10-CH₃); 0,73 (3H, s, C₇H₇-9-CH₃) (Şekil 4-25, 4-26, 4-27).



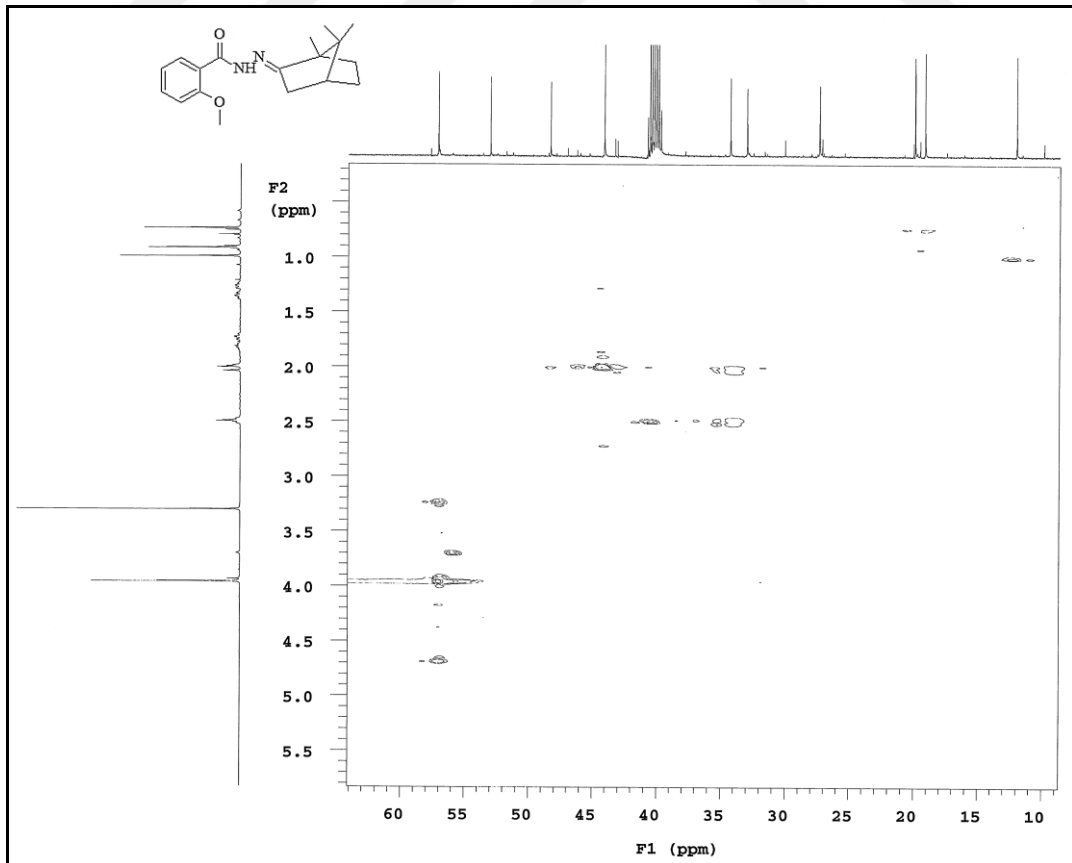
Şekil 4-26: 5e'nin ^1H NMR spektrumu (0,5 - 4,2 ppm)



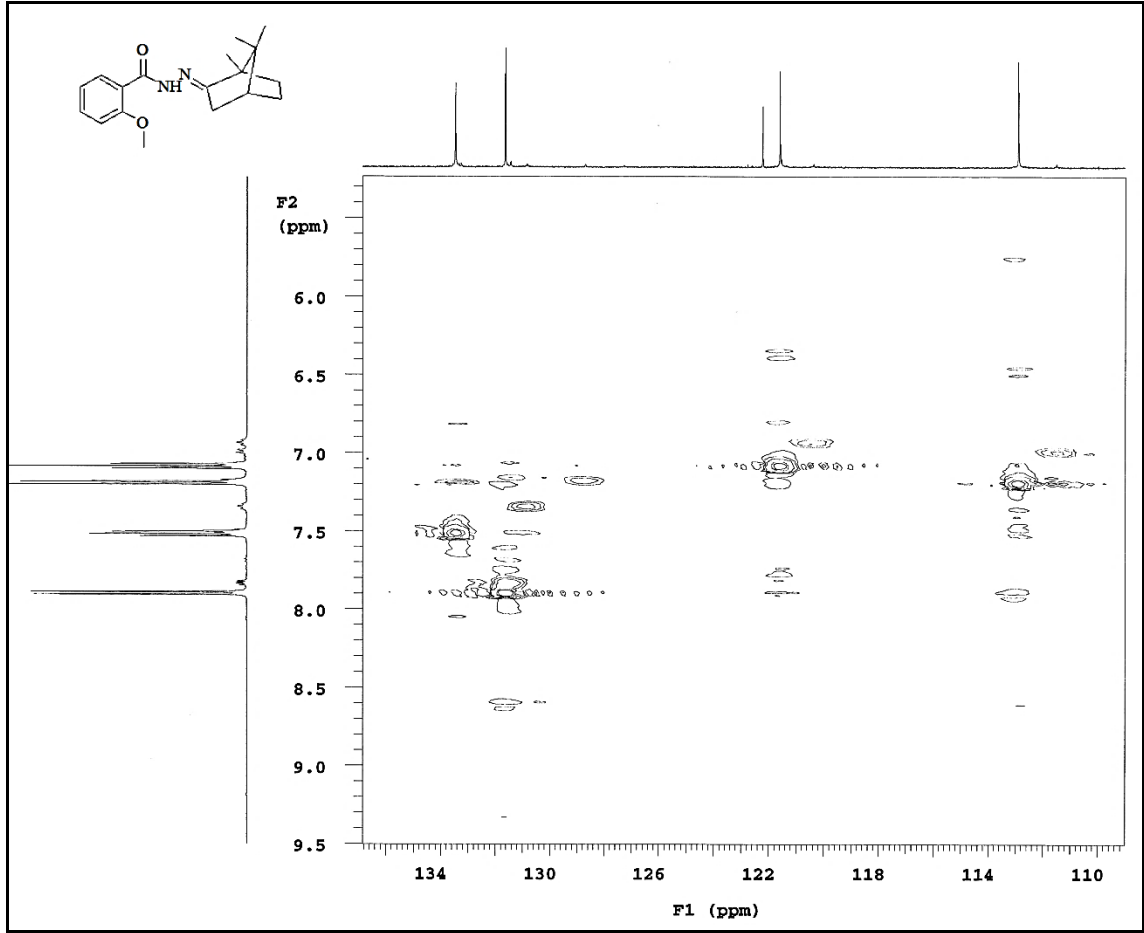
Şekil 4-27: 5e'nin ^1H NMR spektrumu (6,9 - 8,1 ppm)



Şekil 4-28: 5e'nin ^{13}C NMR (HSQC) spektrumu



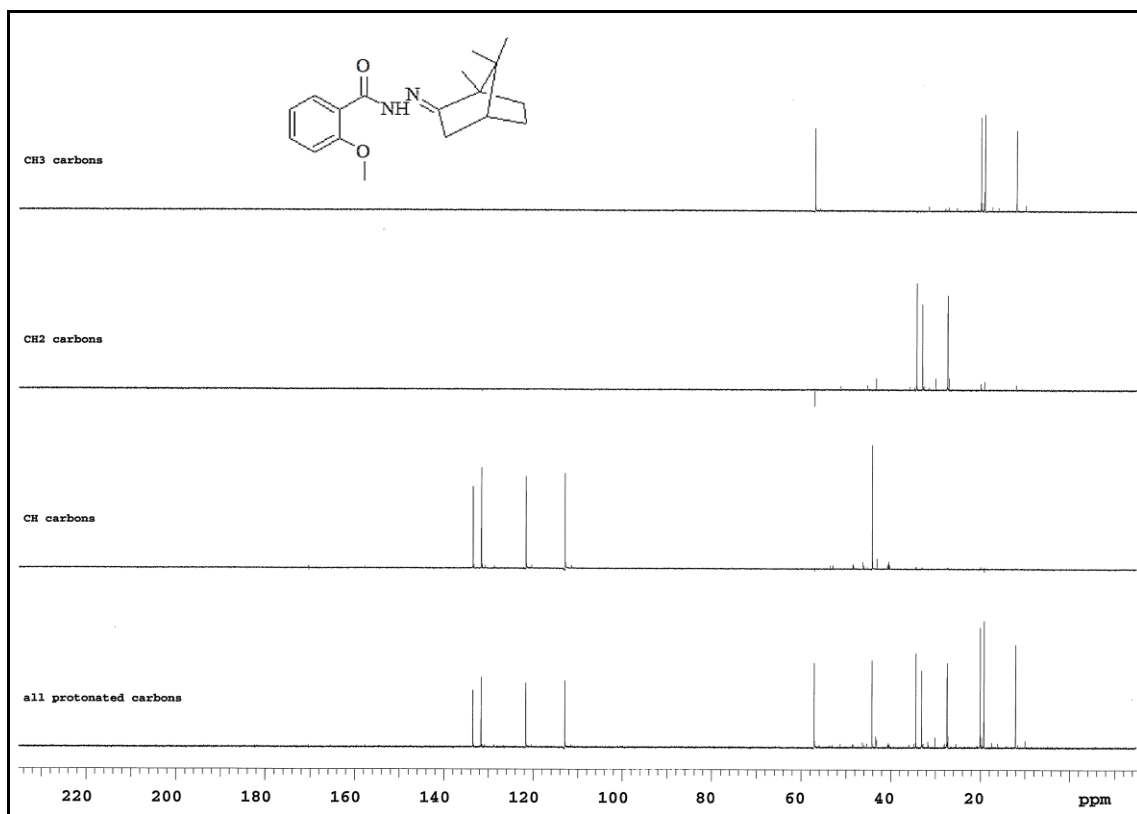
Şekil 4-29: 5e'nin ^{13}C NMR (HSQC) spektrumu (10 - 60 ppm)



Şekil 4-30: 5c'nin ^{13}C NMR (HSQC) spektrumu (110 - 135 ppm)

^{13}C NMR (HSQC) (125 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,35 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_2$); 161,12 (NHCO); 157,66 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_2$); 133,48 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_4$); 131,64 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6$); 122,25 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_1$); 121,62 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_5$); 112,91 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_3$); 57,11 (OCH_3); 53,04 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_1$); 48,38 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_7$); 44,17 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_4$); 34,36 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_3$); 33,06 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_6$); 27,40 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_5$); 20,00 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_9$); 19,20 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_{10}$); 12,06 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_8$) (Şekil 4-28, 4-29, 4-30).



Şekil 4-31: 5e'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

^{13}C NMR (DEPT) (125 MHz) (DMSO) δ (ppm)

133,48 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_4$); 131,64 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6$); 121,62 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_5$); 112,91 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_3$); 57,11 (OCH_3); 44,17 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_4$); 34,36 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_3$); 33,06 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_6$); 27,40 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_5$); 20,00 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_9$); 19,20 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_{10}$); 12,06 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{-C}_8$) (Şekil 4-31).

Elemental Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ için hesaplanan C: % 71,97; H: % 8,05; N: % 9,33. Bulunan C: % 72,20; H: % 8,75; N: % 9,19.

4.1.16. *N'*'-Sikloheptiliden-2-fenilasetohidrazid (6a)

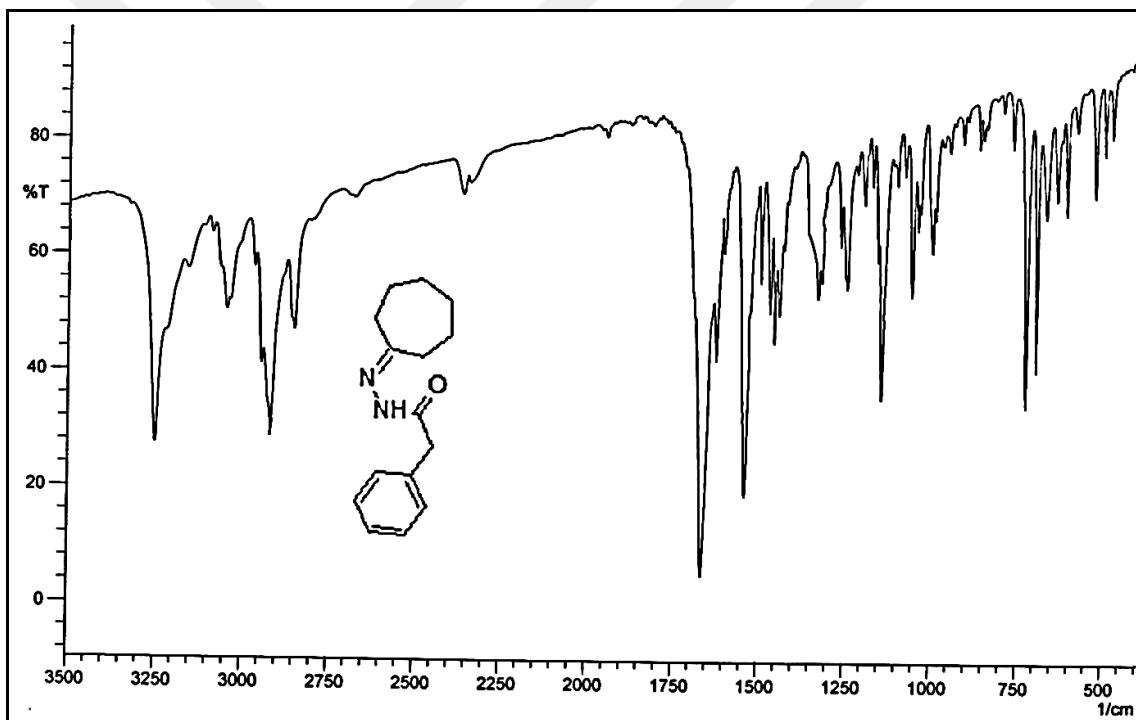
0,90 g 2-fenilasetohidrazid (**3c**) ve 0,67 g sikloheptanon'dan 3.7.3'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,17 g (% 80). Beyaz renkli tozdur, 110 °C'de erir. Su ve etanolde az çözünür, etil asetat, dimetil sülfoksit ve kloroformda çözünür.

Kromatografisi : Sistem S_3 R_f : 0,79 (**3c**), R_f : 0,86 (**6a**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 214 (ϵ 9190); 236 (ϵ 10321)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3248 (Hidrazid N-H gerilme bandı); 3086, 3043, 3034 (aromatik C-H gerilme bandları); 2964, 2943, 2918, 2848 (CH_2 grubu C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1662 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1624, 1539, 1494 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1467, 1454, 1328, 1317, 1246, 1143, 1056 (CH_2 grubu C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 725, 696 (aromatik C-H eğilme bandları) (Şekil 4-32).



Şekil 4-32: 6a'nın IR spektrumu (KBr)

4.1.17. 2-Fenil-*N''*-(4-metilsikloheksiliden)asetohidrazid (6b)

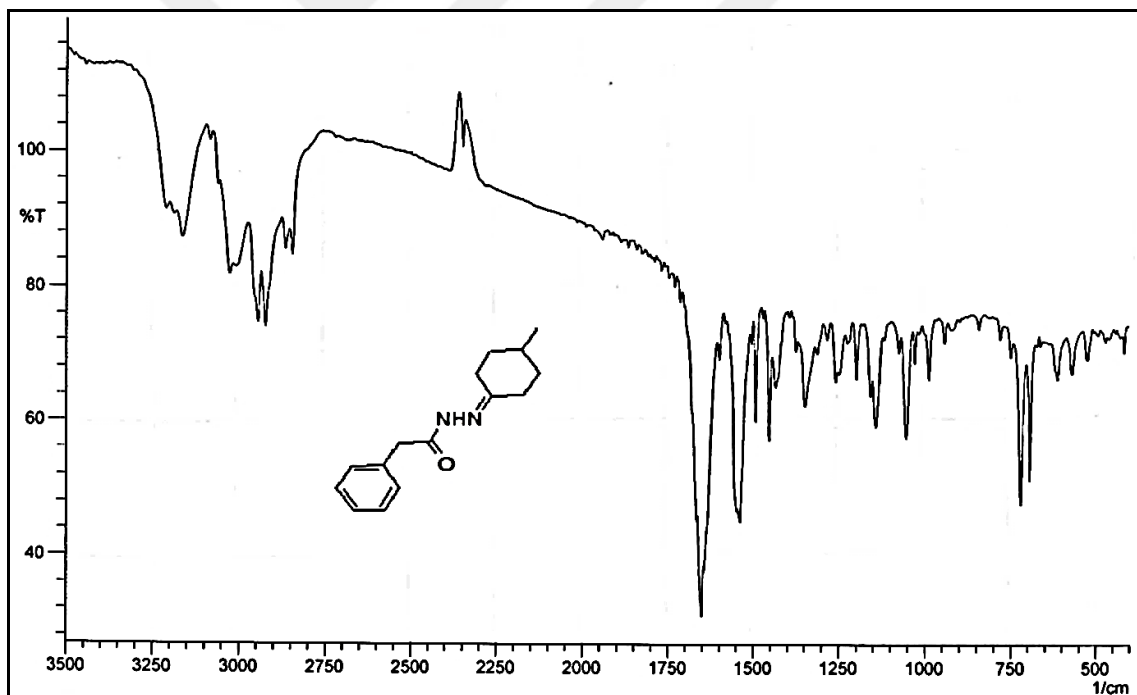
0,90 g 2-fenilasetohidrazid (**3c**) ve 0,92 g 4-metilsikloheksanon'dan 3.7.3'de verilen genel yöntemle elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,06 g (% 73). Beyaz renkli tozdur, 133-136 °C'de erir. Kloroform, etanol, etil asetatda çözünür, su ve heksanda çözünmez.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,73 (**3c**), R_f : 0,78 (**6b**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 213 (ϵ 13229); 234 (ϵ 12094)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3211, 3188, 3163 (Hidrazid N-H gerilme bandları); 3061, 3028, 3008 (aromatik C-H gerilme bandları); 2945, 2924, 2866, 2846 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1666 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1653, 1645, 1548, 1539, 1494 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1454, 1435, 1350, 1259, 1249, 1159, 1143, 1055 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 721, 696 (aromatik C-H eğilme bandları) (Şekil 4-33).



Şekil 4-33: 6b'nin IR spektrumu (KBr)

4.1.18. 2-Fenil-N''-(4-*tert*-bütilsikloheksiliden)asetohidrazid (**6c**)

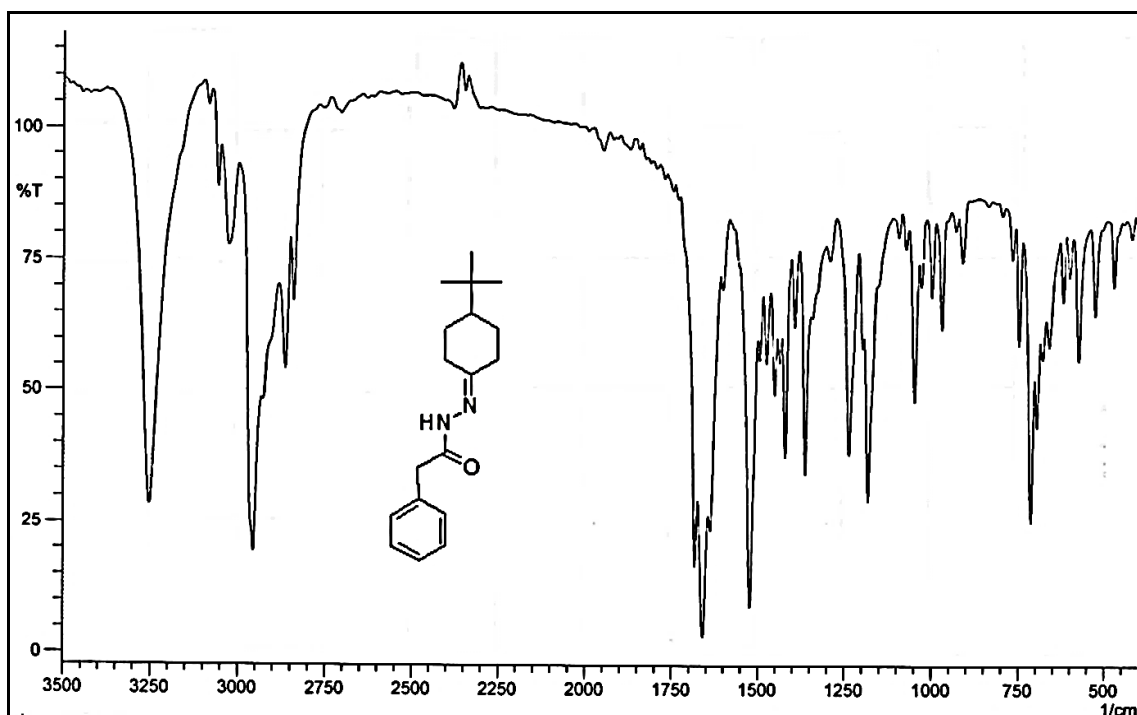
0,90 g 2-fenilasetohidrazid (**3c**) ve 0,92 g 4-*tert*-bütilsikloheksanon'dan 3.7.3'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile

yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,34 g (% 78). Beyaz renkli tozdur, 154-156 °C'de erir. Etil asetat, etanol, toluende çözünür; suda çözünmez.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,73 (**3c**), R_f : 0,91 (**6c**)

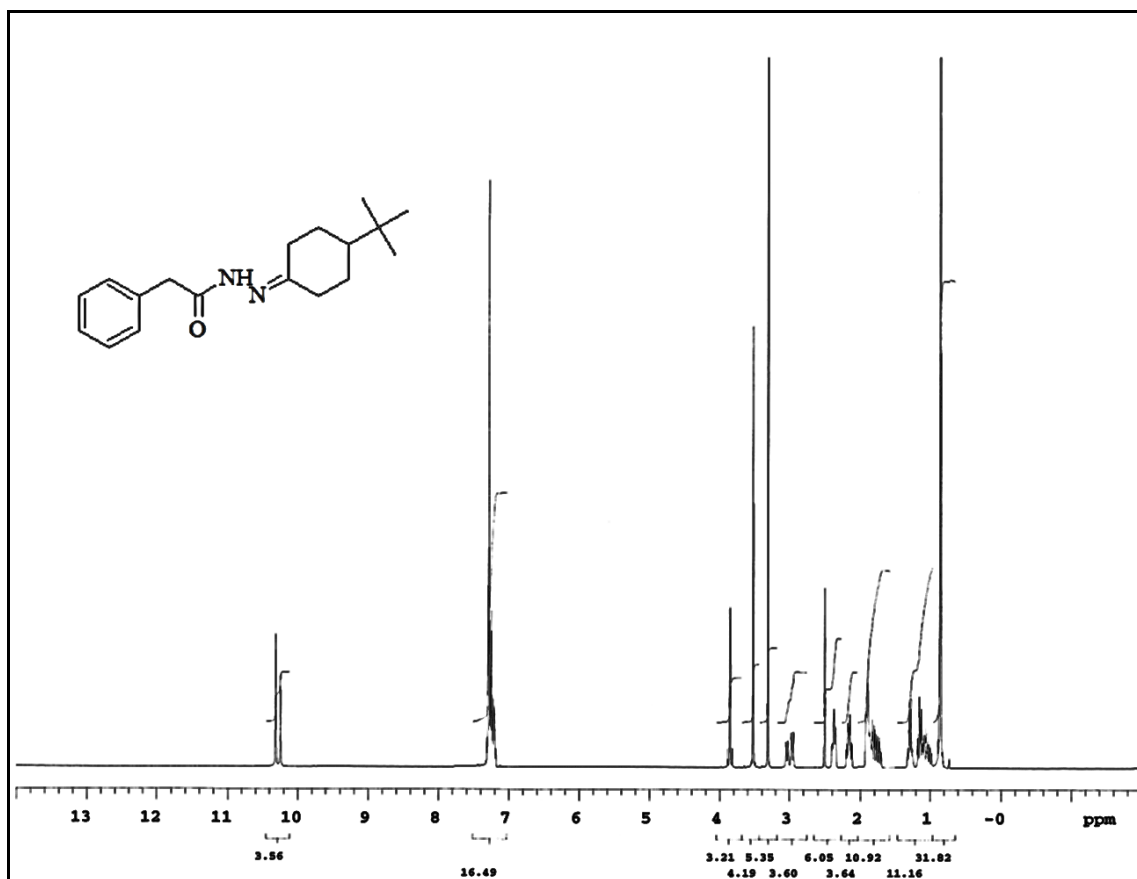
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 213 (ϵ 10391); 236 (ϵ 8646)



Şekil 4-34: 6c'nin IR spektrumu (KBr)

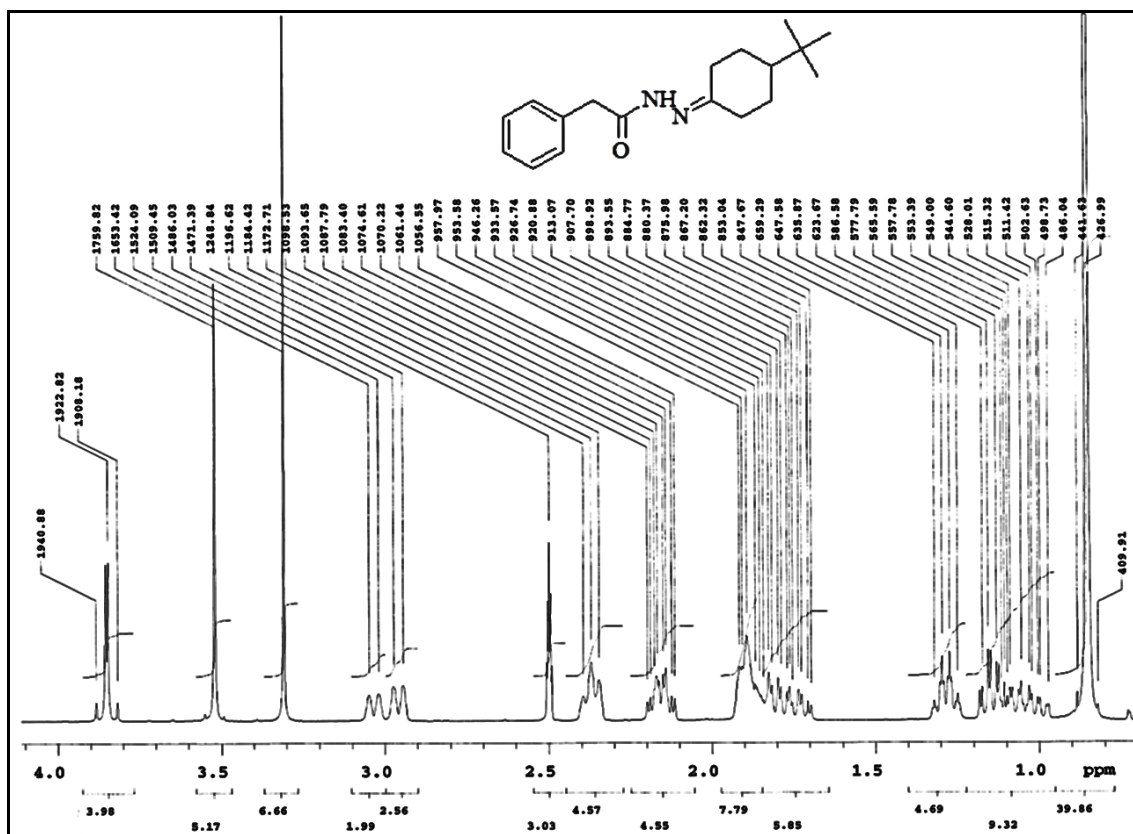
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3253 (Hidrazid N-H gerilme bandı); 3084, 3059, 3026 (aromatik C-H gerilme bandları); 2966, 2956, 2864, 2841 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1683 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1660, 1637, 1523, 1496, 1477 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1452, 1421, 1394, 1363, 1236, 1182, 1049 (CH_3 , CH_2 grupları C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 713, 696 (aromatik C-H eğilme bandları) (Şekil 4-34).



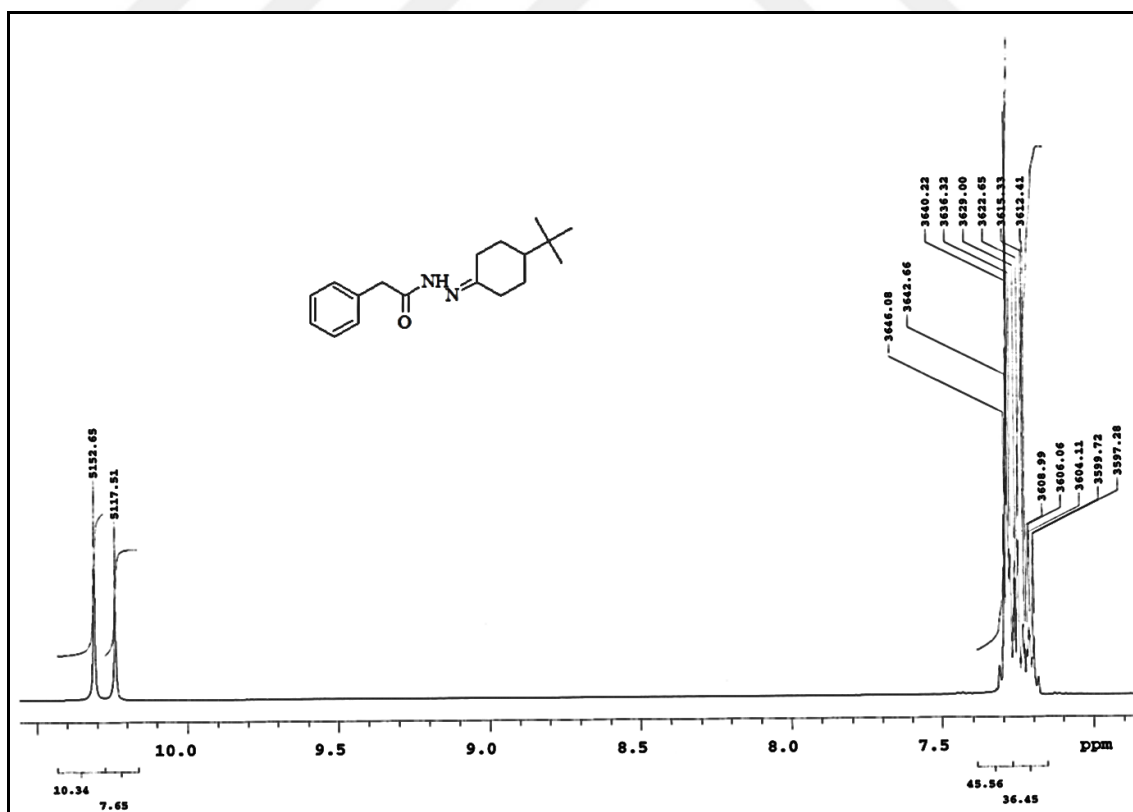
Şekil 4-35: 6c'nin ¹H NMR spektrumu

¹H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

10,31, 10,24 (1H, 2s, NH); 7,35-7,15 (5H, m, C₆H₅-2-H, 3-H, 4-H, 5-H ve 6-H); 3,86, 3,83, 3,52 (2H, 2d ve 1s, ²J = 14,5 Hz, C₆H₅-CH₂); 3,04, 2,96 (1H, 2d, ²J = 13,1 Hz, ²J = 12,7 Hz, 2e-H); 2,41-2,33 (1H, m, 6e-H); 2,19-2,08 (1H, m, 2a-H); 1,95-1,69 (3H, m, 3e-H, 5e-H ve 6a-H); 1,28 (1H, m, 4a-H); 1,18-0,96 (2H, m, 3a-H ve 5a-H); 0,85 (9H, s, (CH₃)₃) (Şekil 4-35, 4-36, 4-37).



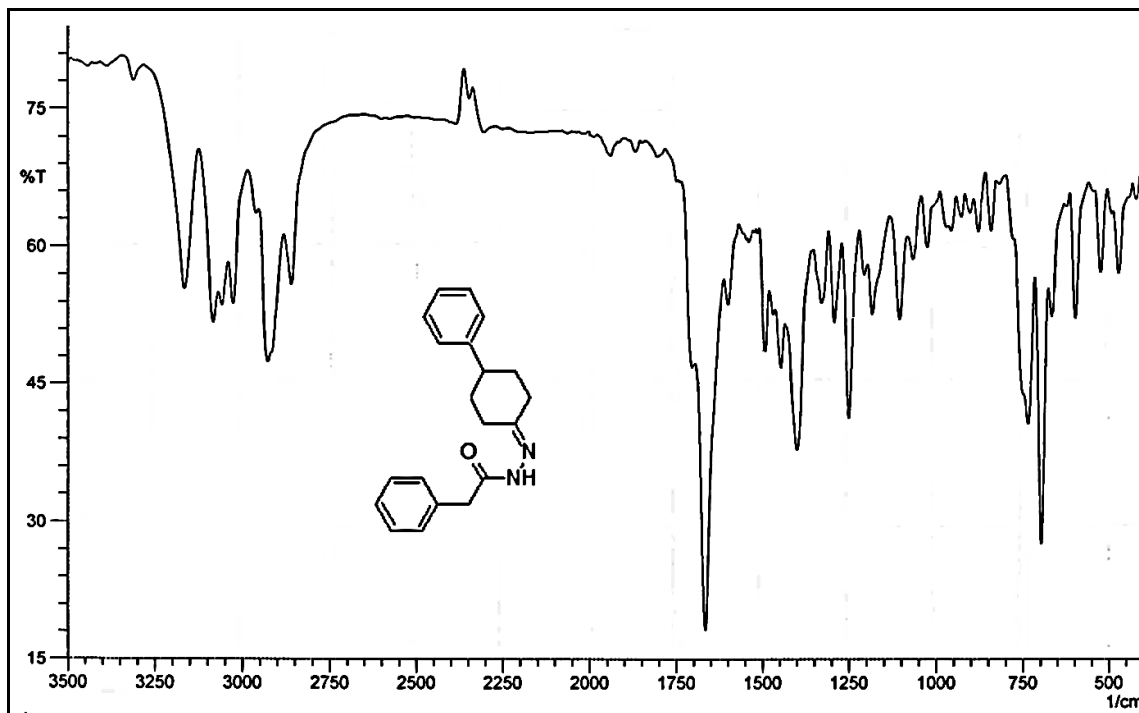
Şekil 4-36: 6c'nin ¹H NMR spektrumu (0,7 - 4,0 ppm)



Şekil 4-37: 6c'nin ¹H NMR spektrumu (7,0 - 10,5 ppm)

4.1.19. 2-Fenil-N''-(4-fenilsikloheksiliden)asetohidrazid (6d)

0,90 g 2-fenilasetohidrazid (3c) ve 1,04 g 4-fenilsikloheksanon'dan 3.7.3'de verilen genel yönteme göre elde edilir.     en ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,34 g (% 73). Beyaz renkli tozdur, 156-157  C'de erir. Tolu n, etanolde      n r, su, heksanda      nmez.



    il 4-38: 6d'nin IR spektrumu (KBr)

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,73 (3c), R_f : 0,80 (6d)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 214 (ϵ 12546); 237 (ϵ 6718)

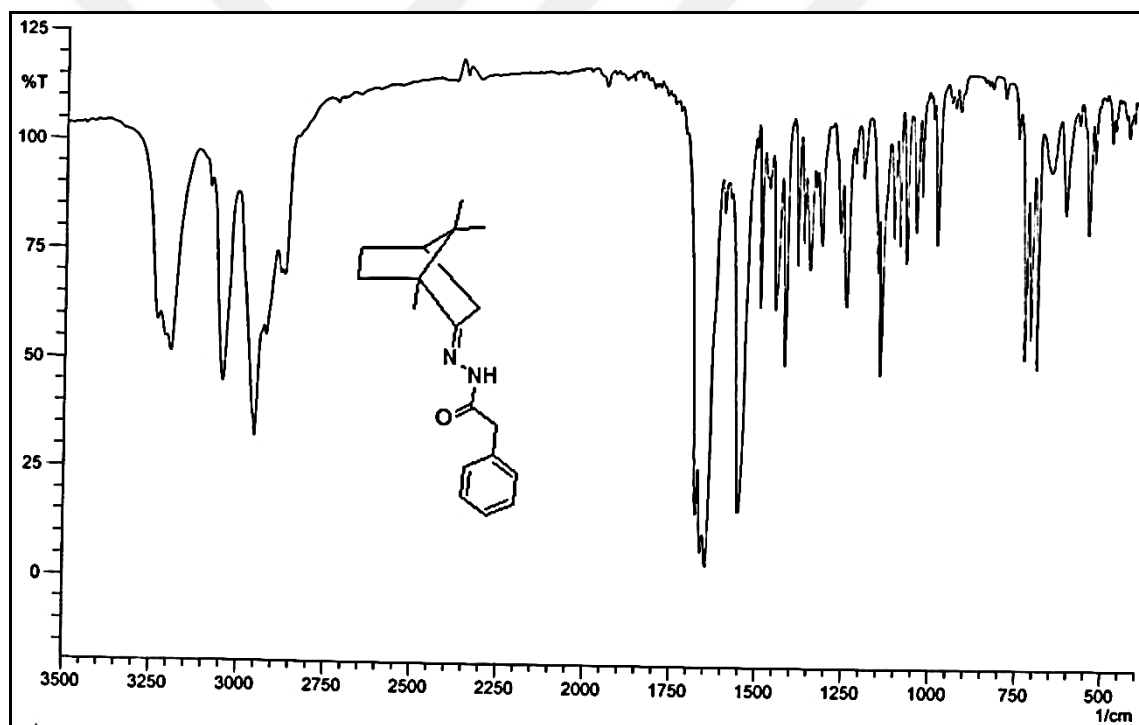
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3165 (Hidrazid N-H gerilme bandı); 3084, 3057, 3026 (aromatik C-H gerilme bandları); 2962, 2933, 2920, 2856 (CH₂ grubu C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1697 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1668, 1598, 1558, 1541, 1506, 1496, 1471 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1450, 1425, 1408, 1396, 1348, 1338,

1325, 1249 (CH₂ grubu C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 748, 732, 696 (aromatik C-H eğilme bandları) (Şekil 4-38).

4.1.20. 2-Fenil-N''-[1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden]asetohidrazid (6e)

0,90 g 2-fenilasetohidrazid (3c) ve 0,91 g kafur'dan 3.7.3'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,19 g (% 70). Beyaz renkli tozdur, 116-118 °C'de erir. Etanol, etil asetat, kloroform ve dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₂ R_f : 0,53 (3c), R_f : 0,88 (6e)



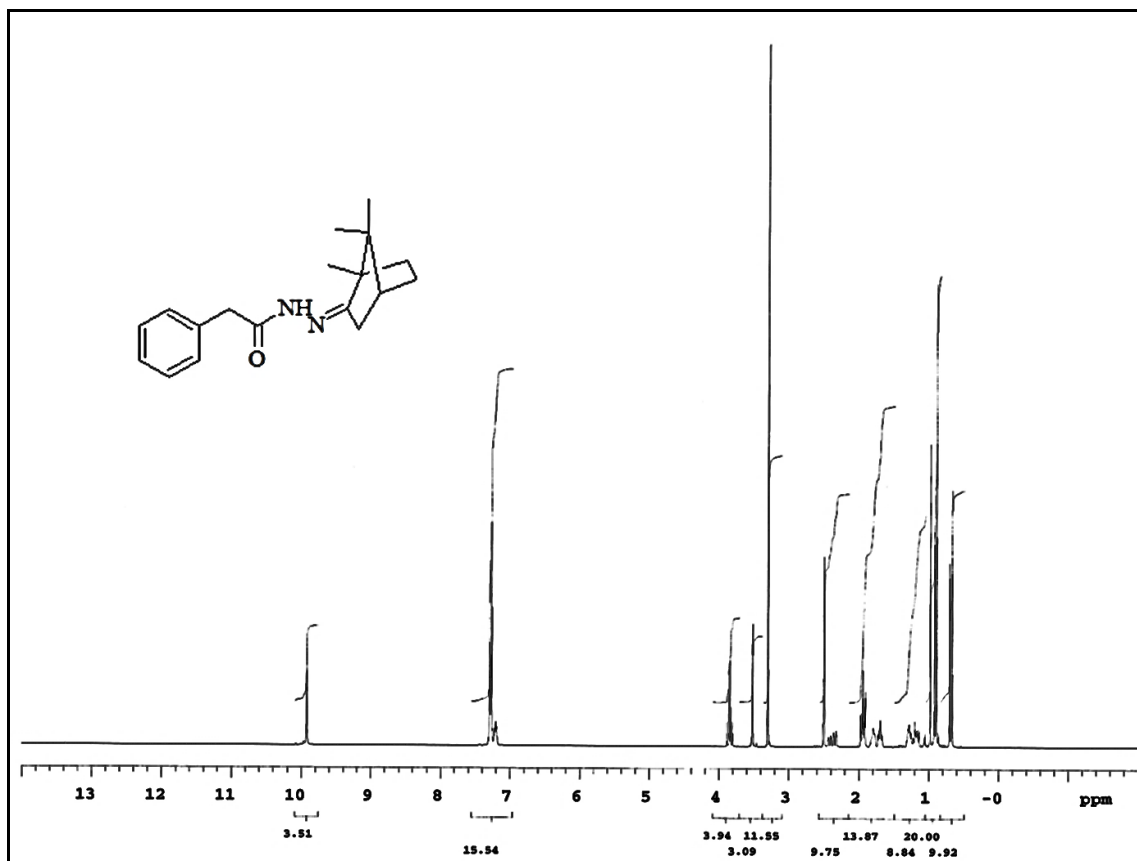
Şekil 4-39: 6e'nin IR spektrumu (KBr)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 212 (ϵ 9810); 232 (ϵ 7701)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3234, 3211, 3196 (Hidrazid N-H gerilme bandları); 3086, 3047 (aromatik C-H gerilme bandları); 2954, 2924, 2883, 2872 (CH₃, CH₂ grupları C-H

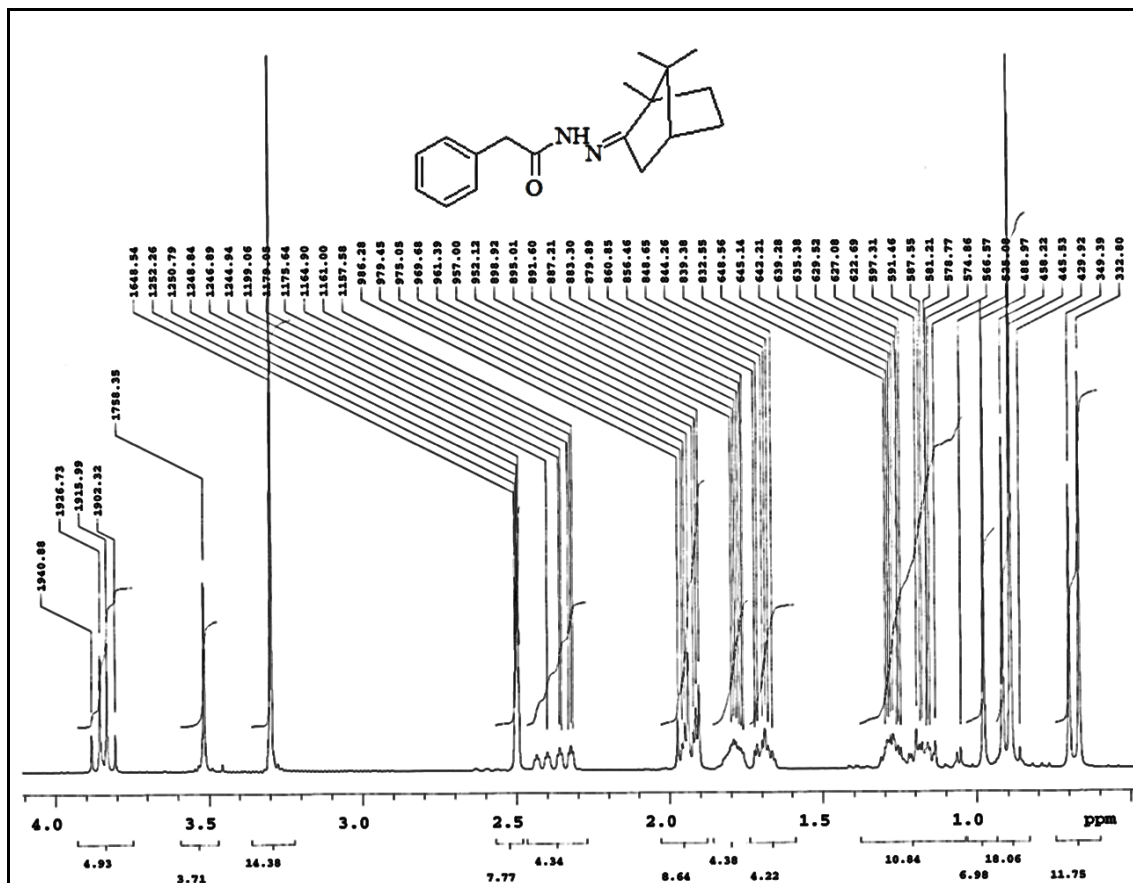
gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1678 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1662, 1647, 1556, 1496, (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1452, 1423, 1319, 1246, 1157, 1147 (CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 732, 715, 696 (aromatik C-H eğilme bandları) (Şekil 4-39).



Şekil 4-40: 6e'nin ¹H NMR spektrumu

¹H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

9,92 (1H, s, NH); 7,31-7,27 (4H, m, C₆H₅-2-H, 3-H, 5-H ve 6-H); 7,24-7,16 (1H, m, C₆H₅-4-H); 3,87, 3,82, 3,52 (2H, 2d ve 1s, ²J = 13,8 Hz, C₆H₅-CH₂); 2,42, 2,34 (1H, 2dt, ³J = 17,5 Hz, ³J = 3,5 Hz, C₇H₇-4-H); 2,00-1,88 (2H, m, C₇H₇-3-H); 1,86-1,74 (1H, m, C₇H₇-5_{exo}-H); 1,74-1,64 (1H, m, C₇H₇-6_{exo}-H); 1,33-1,11 (2H, m, C₇H₇-5_{endo}-H ve C₇H₇-6_{endo}-H); 0,91 ve 0,97 (3H, 2s, C₇H₇-8-CH₃); 0,89 (3H, s, C₇H₇-10-CH₃); 0,66 ve 0,70 (3H, 2s, C₇H₇-9-CH₃) (Şekil 4-40, 4-41).



Şekil 4-41: 6e'nin ^1H NMR spektrumu (0,5 - 4,0 ppm)

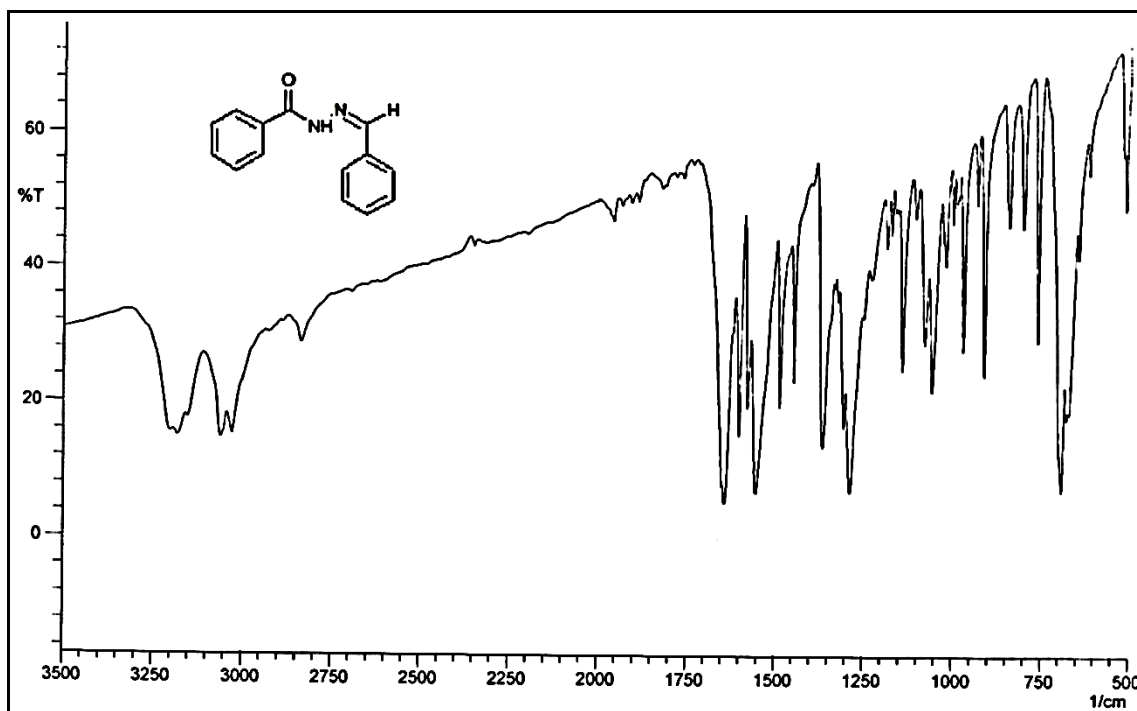
4.1.21. *N*'-(Fenilmetiliden)benzohidrazid (7)

0,82 g benzohidrazid (**3a**) ve 0,64 g benzaldehid'den 3.7.4'de verilen genel yöntemle elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,09 g (% 81). Beyaz renkli tozdur, 206-207 °C'de erir. Hekzan ve propanolde az çözünür, etanol, metanol, etil asetat, kloroform ve dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,40 (**3a**), R_f : 0,84 (**7**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 202 (ϵ 53722); 230 (ϵ 28296); 300 (ϵ 36726)



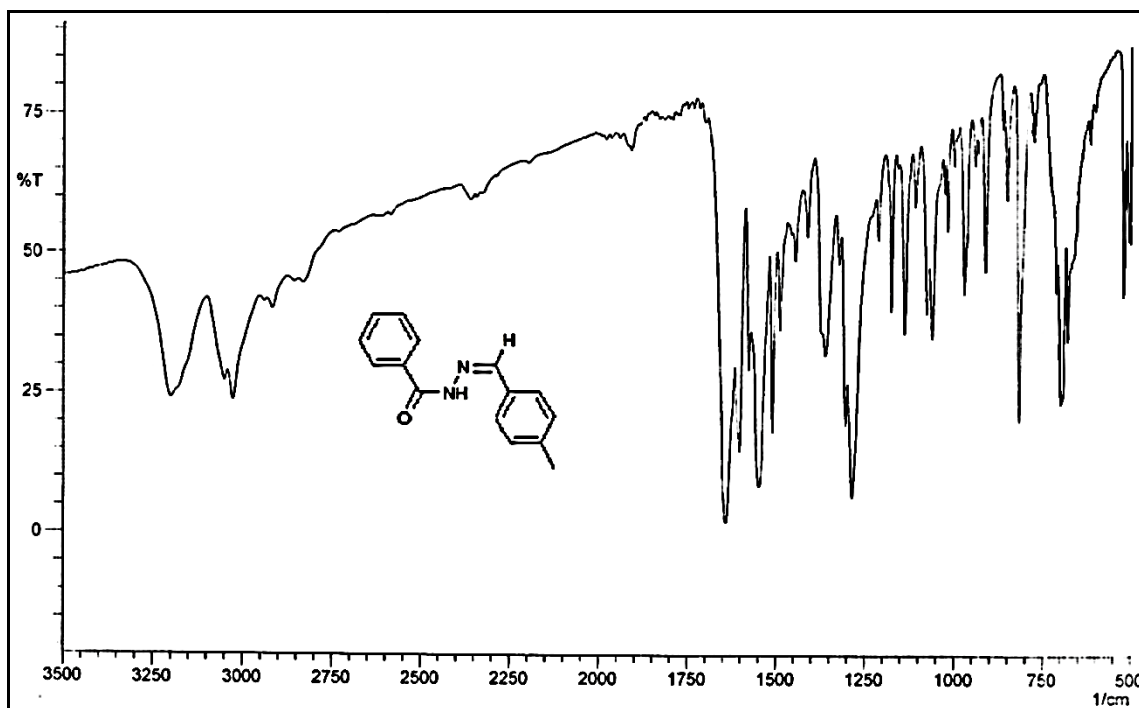
Şekil 4-42: 7'nin IR spektrumu (KBr)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3199, 3180, 3153 (Hidrazid N-H gerilme bandları); 3061, 3028 (aromatik C-H gerilme bandları); 2837 (CH=N gerilme bandı –asimetrik, simetrik); 1651 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1643, 1600, 1577, 1552, 1487 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1446, 1365, 1288, 1141, 1078, 1058, 972, 912 (CH=N eğilme bandları – asimetrik, simetrik); 761, 692, 673 (aromatik C-H eğilme bandları) (Şekil 4-42).

4.1.22. N'-(4-Metilfenilmetiliden)benzohidrazid (8)

0,82 g benzohidrazid (**3a**) ve 0,72 g 4-metilbenzaldehyd'den 3.7.4'de verilen genel yöntemle elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,42 g (% 99). Beyaz renkli tozdur, 216-217 °C'de erir. Hekzan ve propanolde az çözünür, toluen, etanol, metanol, etil asetat, kloroform ve dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₂ R_f : 0,25 (**3a**), R_f : 0,55 (**8**)



Şekil 4-43: 8'in IR spektrumu (KBr)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 202 (ϵ 31641); 222 (ϵ 23950); 306 (ϵ 23652)

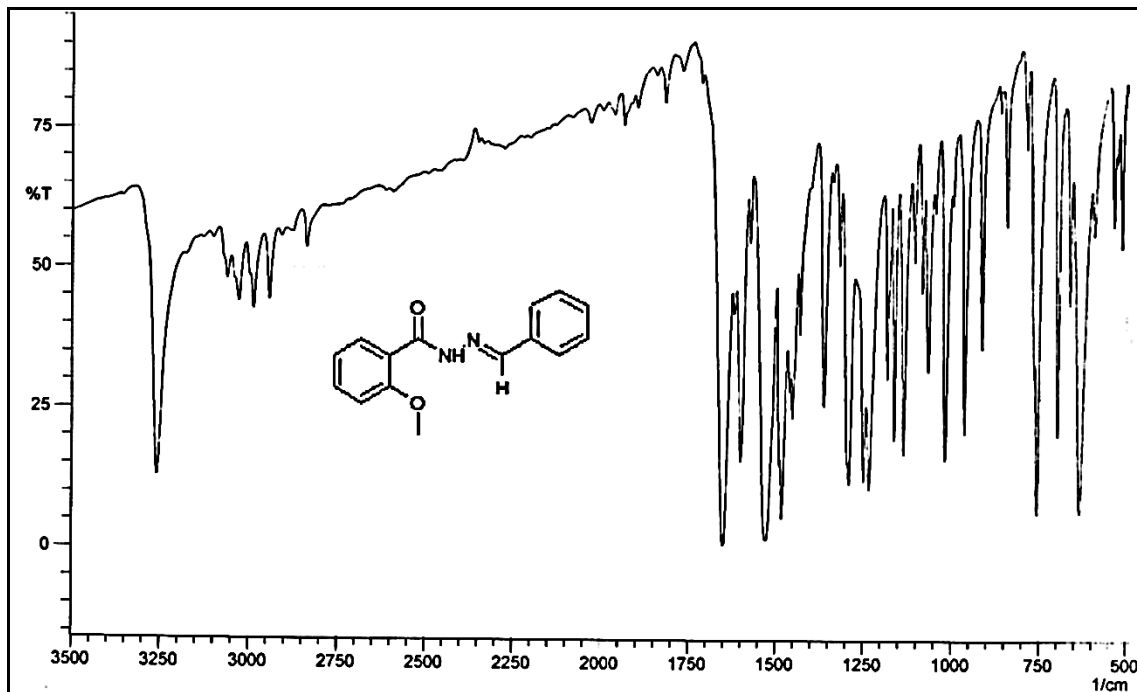
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3199 (Hidrazid N-H gerilme bandı); 3051, 3028 (aromatik C-H gerilme bandları); 2918, 2856 (CH=N ve CH₃ grubu C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1641 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1602, 1577, 1546, 1510 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1489, 1361, 1303, 1284, 1138, 1060, 817 (CH=N ve CH₃ grubu C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 694 (aromatik C-H eğilme bandı) (Şekil 4-43).

4.1.23. 2-Metoksi-N''-(fenilmetiliden)benzohidrazid (9)

1,00 g 2-metoksibenzohidrazid (**3b**) ve 0,64 g benzaldehid'den 3.7.4'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,44 g (% 95). Beyaz renkli kristal tozdur,

177-180 °C’de erir. Hekzan ve propanolde az çözünür, etanol, etil asetat ve toluende çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₂ R_f : 0,22 (**3b**), R_f : 0,55 (**9**)



Şekil 4-44: 9’un IR spektrumu (KBr)

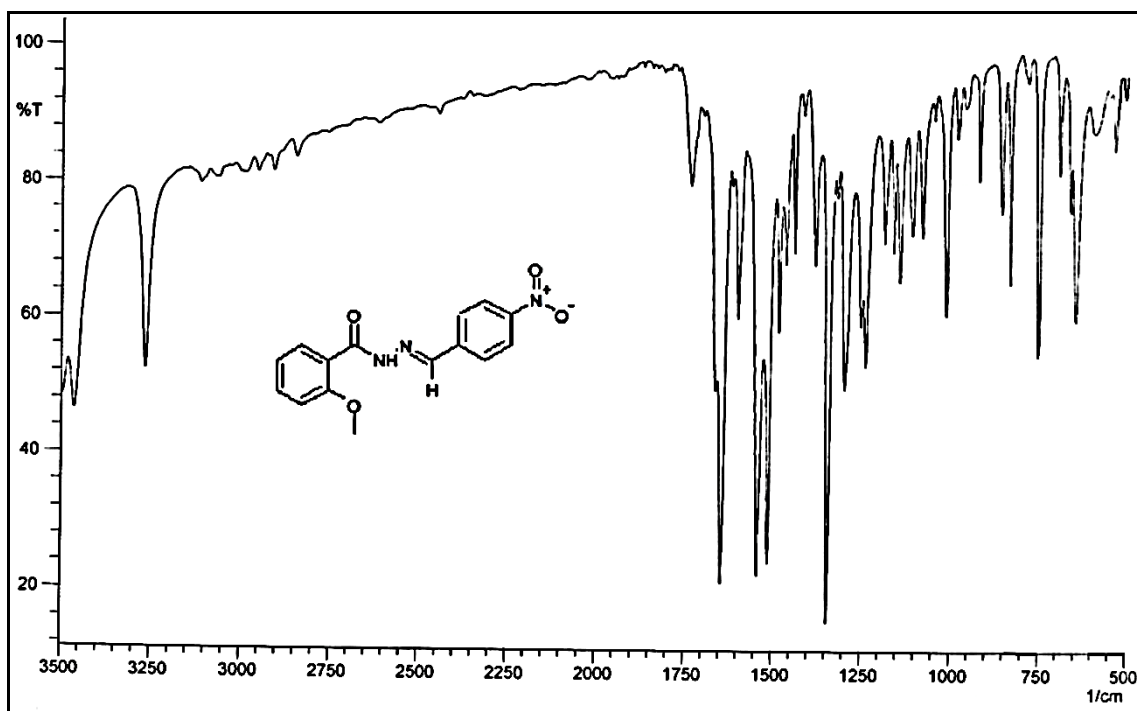
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 202 (ϵ 39194); 211 (ϵ 38285); 295 (ϵ 23356)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3259 (Hidrazid N-H gerilme bandı); 3062, 3030 (aromatik C-H gerilme bandları); 2987, 2943, 2837 (CH=N ve CH₃ grubu C-H gerilme bandları – asimetrik, simetrik); 1651 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1600, 1529, 1483 (C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1452, 1361, 1290, 1234, 1163, 1136, 1018, 964, 914 (CH=N ve CH₃ grubu C-H eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 1249, 1018 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 765, 756, 698 (aromatik C-H eğilme bandları) (Şekil 4-44).

4.1.24. 2-Metoksi-N''-[(4-nitrofenil)metiliden]benzohidrazid (10)

1,00 g 2-metoksibenzohidrazid (**3b**) ve 0,92 g 4-nitrobenzaldehyd'den 3.7.4'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 1,80 g (% 100). Sarı renkli tozdur, 181-182  C'de erir. Hekzan ve propanolde az çözünür, etanol, etil asetat ve toluende çözünür.



Şekil 4-45: 10'nun IR spektrumu (KBr)

Kromatografisi : Sistem S₂ R_f : 0,24 (**3b**), R_f : 0,53 (**10**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 204 (ϵ 59431); 214 (ϵ 53443); 326 (ϵ 27994)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3496, 3464, 3265 (Hidrazid N-H gerilme bandları); 3111, 3061, 3028 (aromatik C-H gerilme bandları); 2985, 2953, 2908, 2845 (CH=N ve CH₃ grubu gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1662 (hidrazid C=O gerilme bandı); 1643, 1598, 1541, 1512 (N=O asimetrik gerilme, C=N ve aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1483, 1463, 1381,

1296, 1251, 1143, 833 (CH=N ve CH₃ grubu eğilme bandları –asimetrik, simetrik); 1344 (N=O simetrik gerilme bandı); 1238, 1012 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 858 (nitro grubu C-N gerilme bandı); 754 (aromatik C-H eğilme bandı) (Şekil 4-45).

4.1.25. 8-Metil-4-[[[(fenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (11a)

0,91 g *N*'-(4-metilsikloheksiliden)benzohidrazid (**4c**) ve 1 ml merkaptosetik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,63 g (% 73). Beyaz renkli tozdur, 225-228 °C'de erir. Suda çözünmez, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f: 0,92 (**11a**), R_f: 0,70 (**4c**)

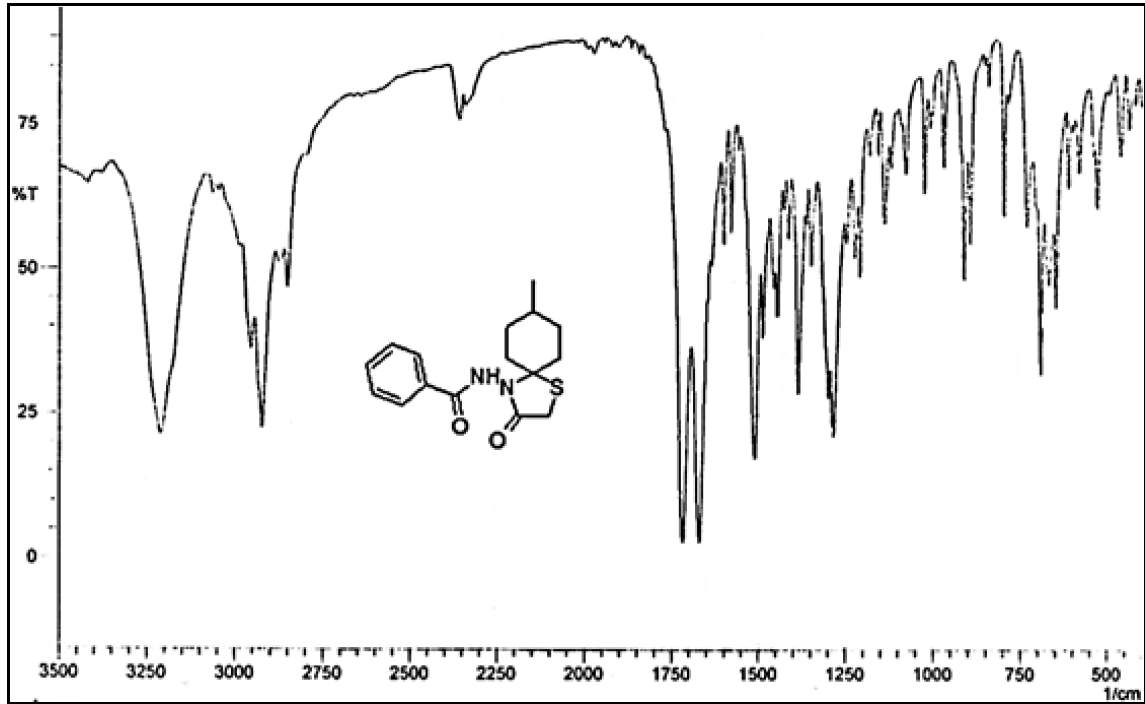
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 232 (ε 59848); 280 (ε 8249)

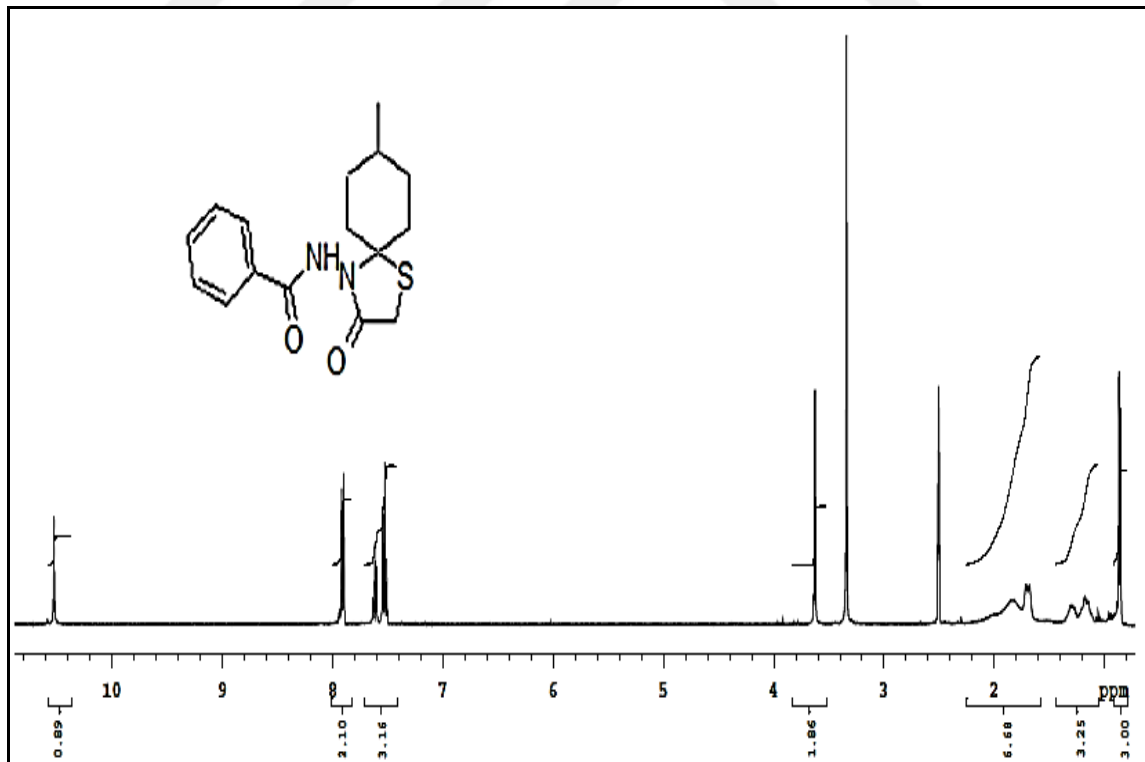
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3211 (N-H gerilme bandı); 3064, 3047 (aromatik C-H gerilme bandları); 2987, 2956, 2924, 2875, 2850 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandları – asimetrik, simetrik); 1716 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1670 (amid C=O gerilme bandı); 1635, 1600, 1579, 1510 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1446, 1386, 1298, 1286, 1209, 912 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 732, 692 (aromatik C-H eğilme bandları); 669 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-46).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

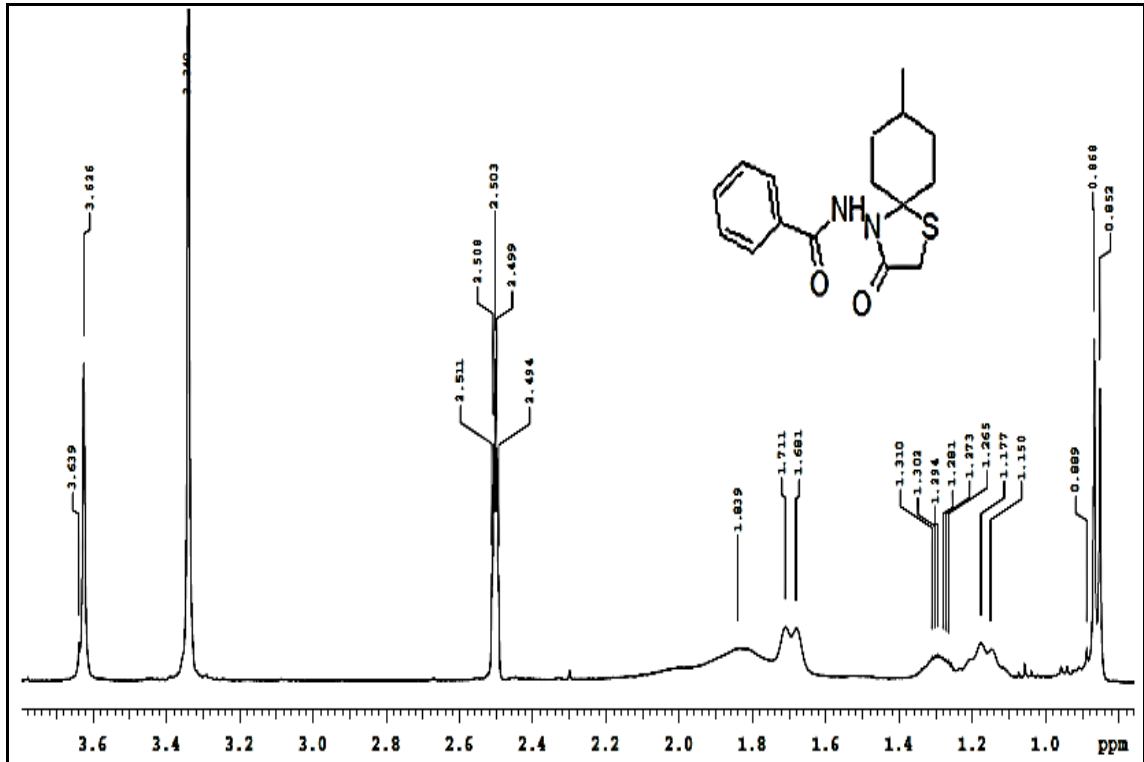
10,53 (1H, s, NH); 7,91 (2H, dd, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, C₆H₅-2-H ve 6-H); 7,62 (1H, tt, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, C₆H₅-4-H); 7,53 (2H, t, ³J = 7,6 Hz, C₆H₅-3-H ve 5-H); 3,63 (2H, s, SCH₂); 2,20-1,74 (4H, m, sd-6-H ve 10-H); 1,70 (2H, d, ²J = 12,0 Hz, sd-7_e-H ve 9_e-H); 1,36-1,24 (1H, m, sd-8_a-H); 1,16 (2H, q, ²J = ³J = ³J = 12,0 Hz, sd-7_a-H ve 9_a-H); 0,86 (3H, d, ³J = 6,4 Hz, sd-8_e-CH₃) (Şekil 4-47, 4-48).



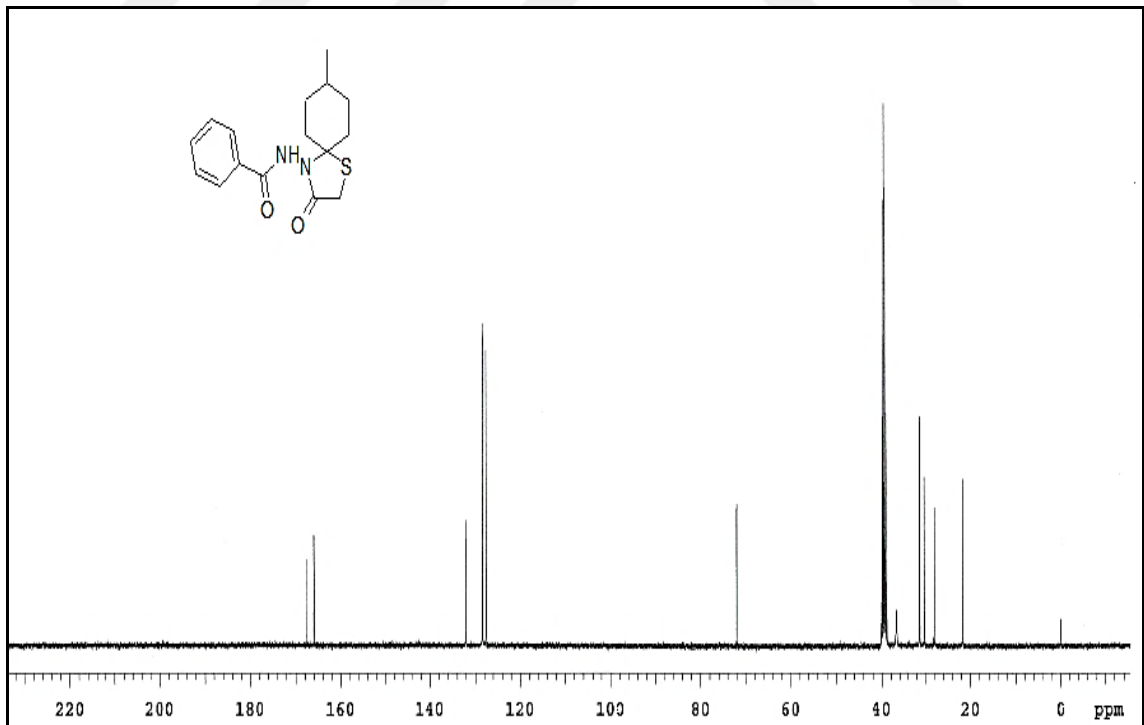
Şekil 4-46: 11a'nın IR spektrumu (KBr)



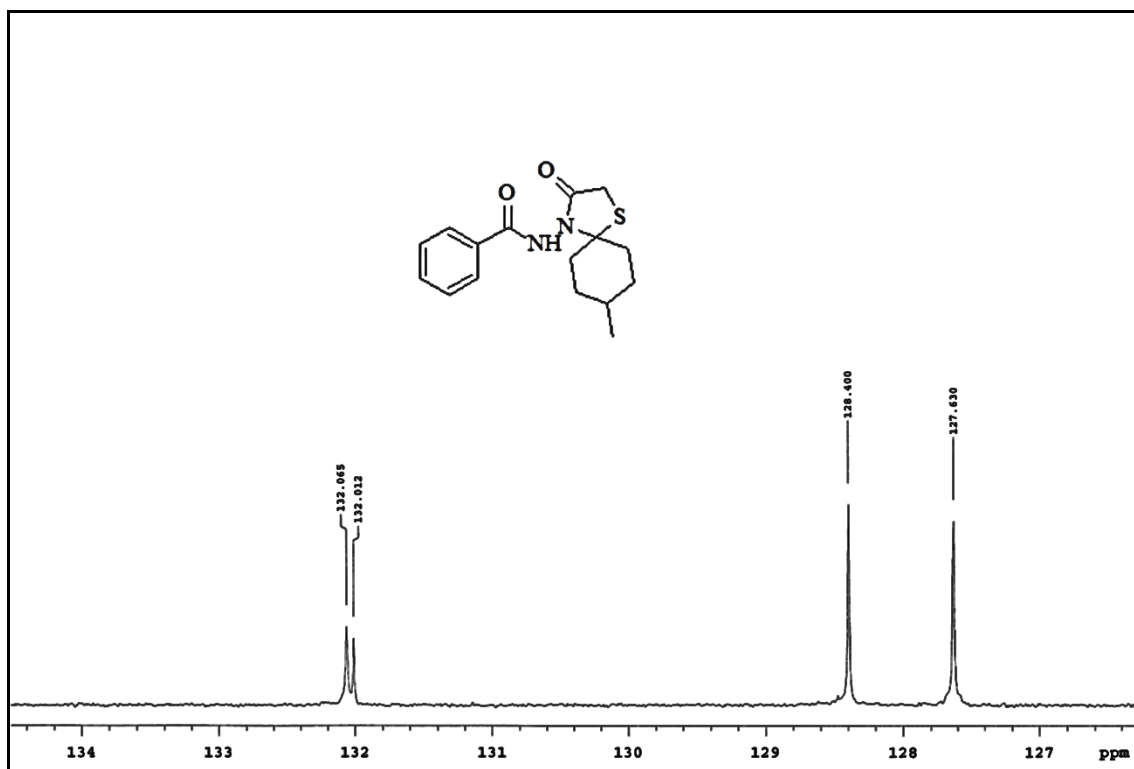
Şekil 4-47: 11a'nın ^1H NMR spektrumu



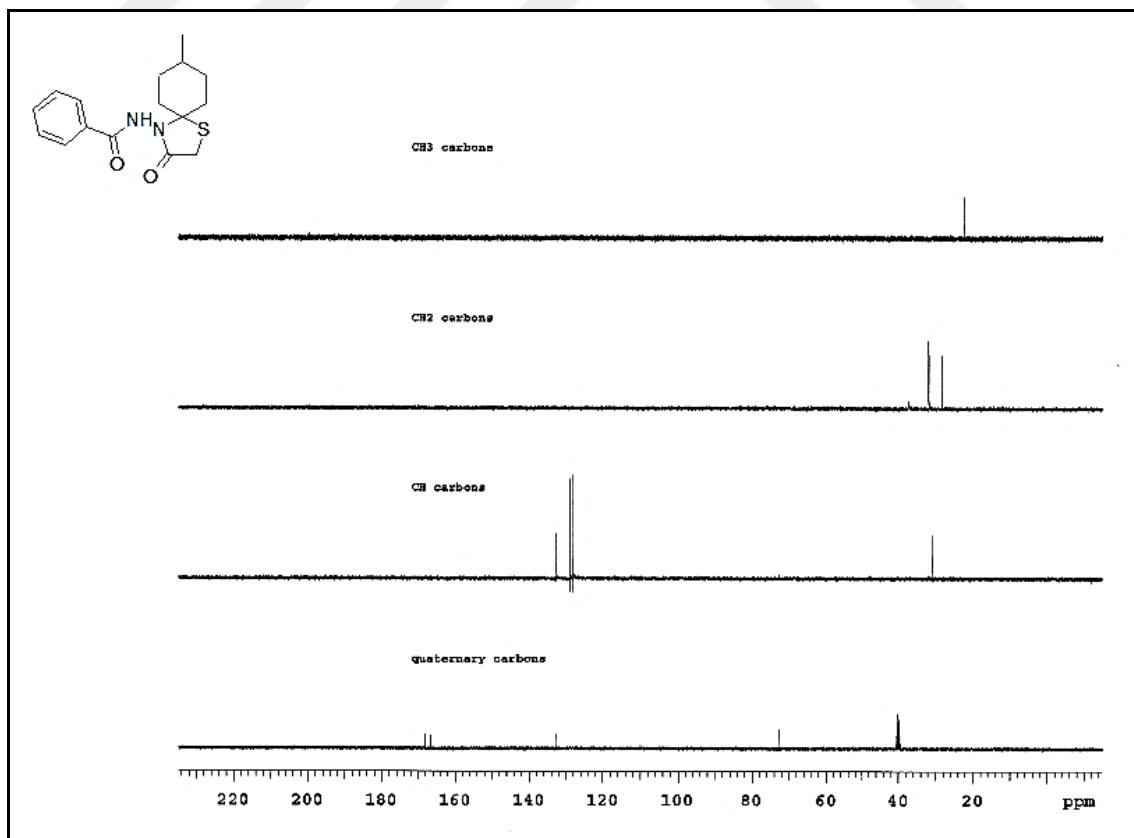
Şekil 4-48: 11a'nın ^1H NMR spektrumu (0,8 - 3,7 ppm)



Şekil 4-49: 11a'nın ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-50: 11a'nın ¹³C NMR spektrumu (127 - 134 ppm)



Şekil 4-51: 11a'nın ¹³C NMR (DEPT) spektrumu

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

167,62 (sd-C₃); 166,0 (NHCO); 132,06 (C₆H₅-C₄); 132,01 (C₆H₅-C₁); 128,40 (C₆H₅-C_{3,5}); 127,63 (C₆H₅-C_{2,6}); 72,15 (sd-C₅); 36,78 (sd-C_{6,10}); 31,33 (sd-C_{7,9}); 30,38 (sd-C₈); 27,86 (sd-C₂); 21,73 (sd-8-CH₃) (Şekil 4-49, 4-50).

¹³C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO/TMS) δ (ppm)

167,62 (sd-C₃); 166,0 (NHCO); 132,06 (C₆H₅-C₄); 132,01 (C₆H₅-C₁); 128,40 (C₆H₅-C_{3,5}); 127,63 (C₆H₅-C_{2,6}); 72,15 (sd-C₅); 36,78 (sd-C_{6,10}); 31,33 (sd-C_{7,9}); 30,38 (sd-C₈); 27,86 (sd-C₂); 21,73 (sd-8-CH₃) (Şekil 4-51).

Elemental Analiz: C₁₆H₂₀N₂O₂S için hesaplanan C: % 63,13; H: % 6,62; N: % 9,20. Bulunan C: % 63,46; H: % 6,63; N: % 8,99.

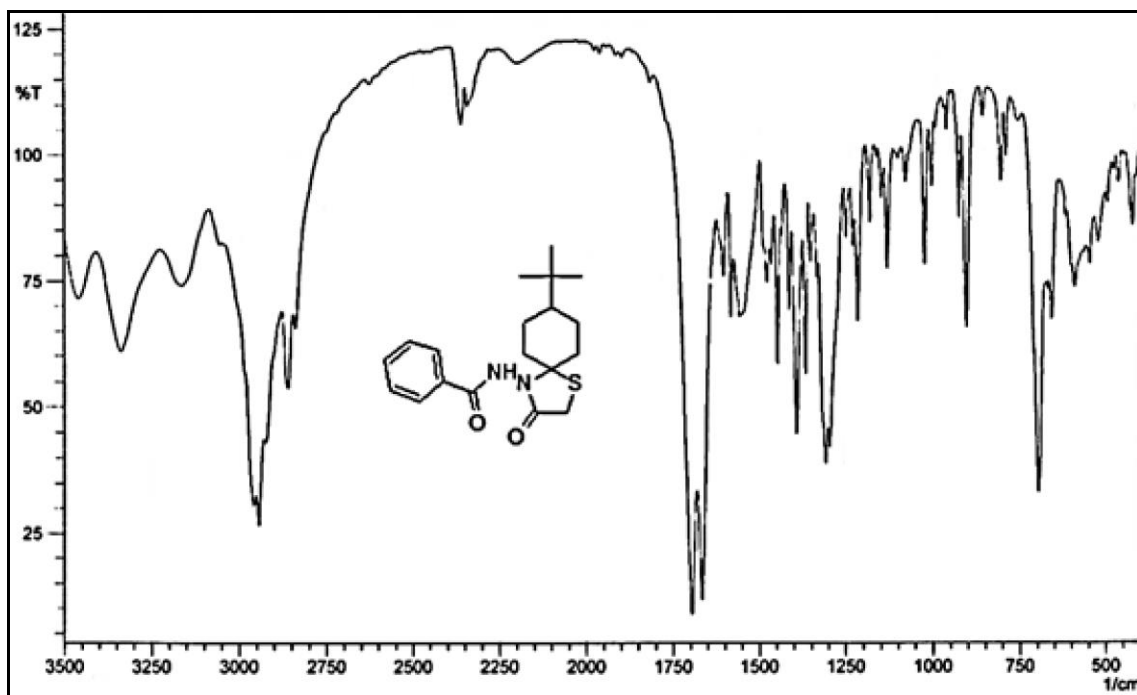
4.1.26. 8-*tert*-Bütil-4-[[*(fenil)*karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (11b)

0,82 g *N'*-(4-*tert*-bütilsikloheksiliden)benzohidrazid (**4e**) ve 1 ml merkaptosetik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,96 g (% 89). Beyaz renkli kristal toz, 208 °C'de erir. Suda çözünmez, etanolde az çözünür, toluen, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f: 0,77 (**11b**), R_f: 0,63 (**4e**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 228 (ϵ 32715); 253 (ϵ 21246); 311 (ϵ 6529)

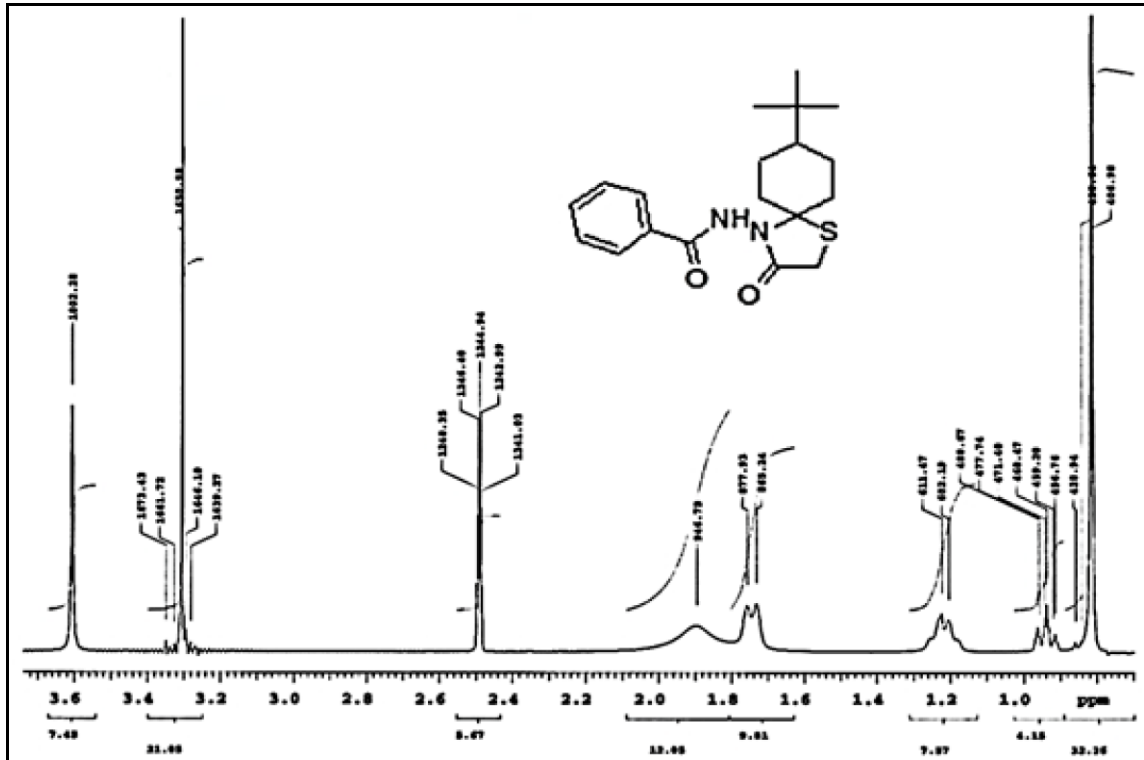


Şekil 4-52: 11b'nin IR spektrumu (KBr)

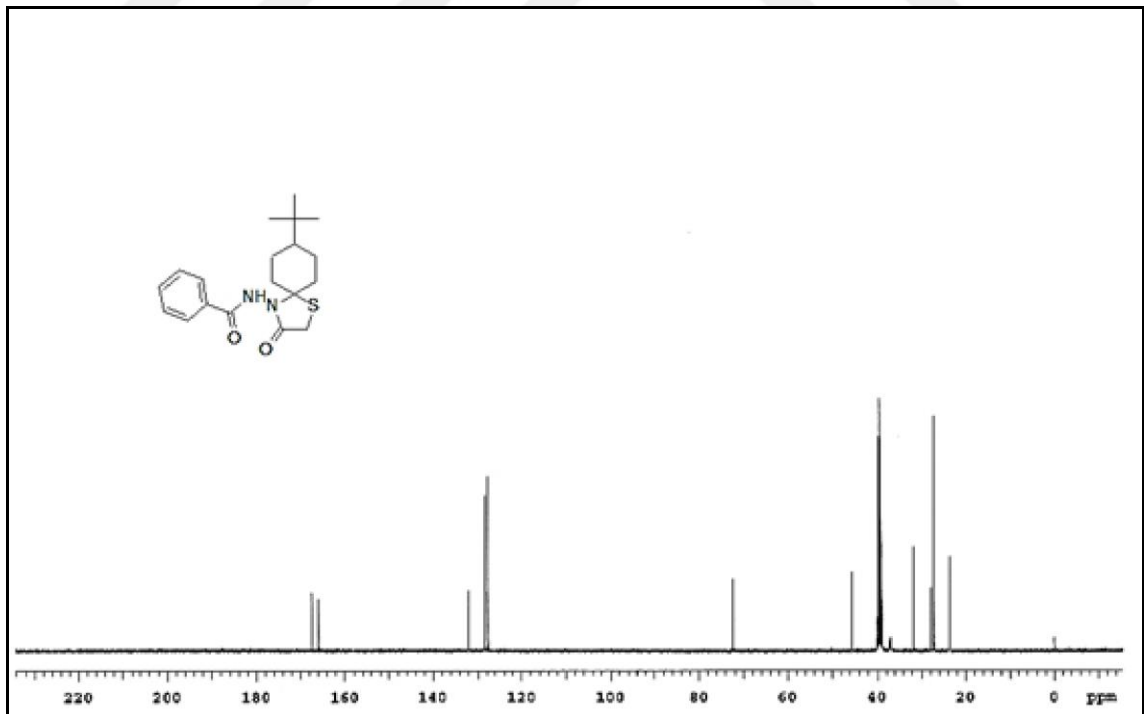
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3458, 3336, 3163 (OH ve N-H gerilme bandları); 3055 (aromatik C-H gerilme bandı); 2958, 2943, 2858, 2839 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1695 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1666 (amid C=O gerilme bandı); 1602, 1581, 1552 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1477, 1446, 1392, 1365, 1307, 1296, 1215, 902 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH_3 , CH_2 grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 788, 696 (aromatik C-H eğilme bandları); 657 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-52).

^1H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

10,50 (1H, s, NH); 7,90 (2H, dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, C_6H_5 -2-H ve 6-H); 7,60 (1H, tt, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, C_6H_5 -4-H); 7,51 (2H, t, $^3J = 7,6$ Hz, C_6H_5 -3-H ve 5-H); 3,61 (2H, s, SCH_2); 2,10-1,80 (4H, m, sd-6-H ve 10-H); 1,74 (2H, d, $^2J = 12,5$ Hz, sd-7_e-H ve 9_e-H); 1,21 (2H, q, $^2J = ^3J = ^3J = 12,5$ Hz, sd-7_a-H ve 9_a-H); 0,94 (1H, tt, $^3J = ^3J = 12,5$ Hz, $^3J = ^3J = 2,9$ Hz, sd-8_a-H); 0,83 (9H, s, sd-8_e-C(CH_3)₃) (Şekil 4-53, 4-54, 4-55).



Şekil 4-55: 11b'nin ¹H NMR spektrumu (0,7 - 3,7 ppm)



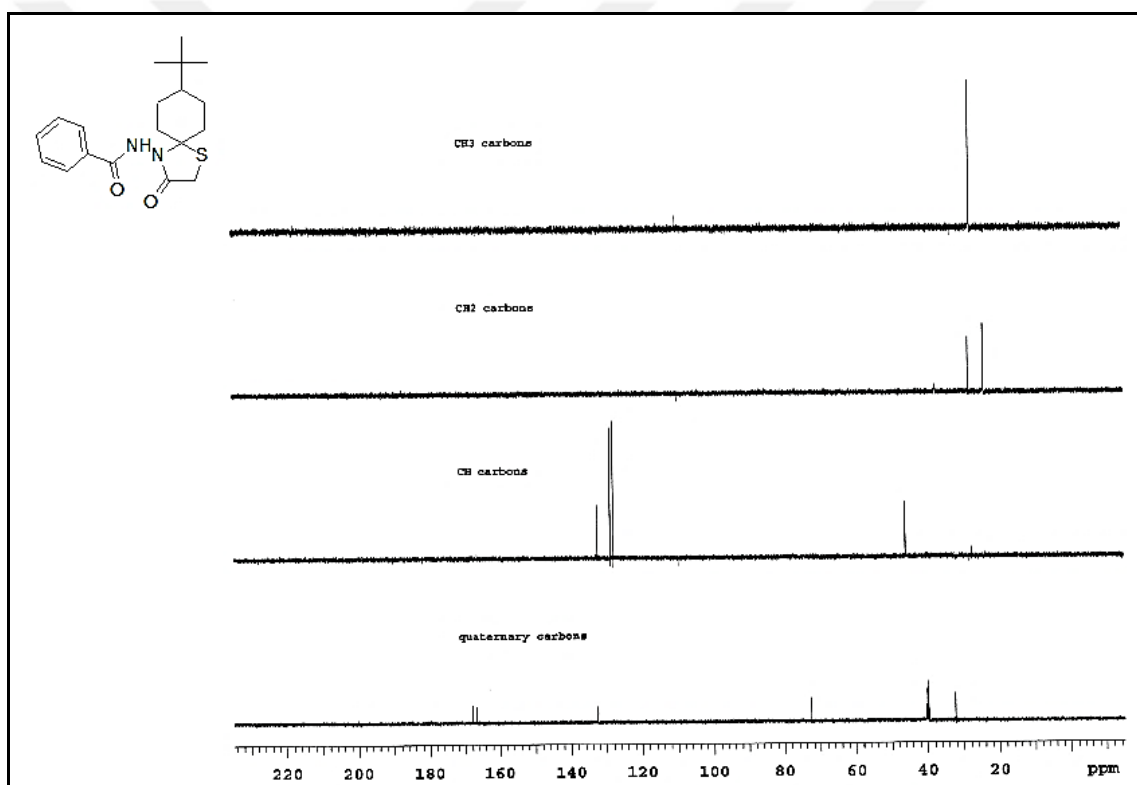
Şekil 4-56: 11b'nin ¹³C NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

167,62 (sd-C₃); 165,95 (NHCO); 132,06 (C₆H₅-C₄); 131,97 (C₆H₅-C₁); 128,38 (C₆H₅-C_{3,5}); 127,63 (C₆H₅-C_{2,6}); 72,30 (sd-C₅); 45,57 (sd-C₈); 37,09 (sd-C_{6,10}); 31,82 (sd-8-C(CH₃)₃); 27,84 (sd-C₂); 27,19 ((CH₃)₃); 23,63 (sd-C_{7,9}) (Şekil 4-56).

^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO/TMS) δ (ppm)

168,19 (sd-C₃); 166,50 (NHCO); 132,62 (C₆H₅-C₄); 132,50 (C₆H₅-C₁); 128,93 (C₆H₅-C_{3,5}); 128,18 (C₆H₅-C_{2,6}); 72,90 (sd-C₅); 46,14 (sd-C₈); 37,58 (sd-C_{6,10}); 32,36 (sd-8-C(CH₃)₃); 28,34 (sd-C₂); 27,72 ((CH₃)₃); 24,12 (sd-C_{7,9}) (Şekil 4-57).



Şekil 4-57: 11b'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

Elemental Analiz: C₁₉H₂₆N₂O₂S. H₂O için hesaplanan C: % 62,61; H: % 7,74; N: % 7,69. Bulunan C: % 62,92; H: % 8,24; N: % 7,72.

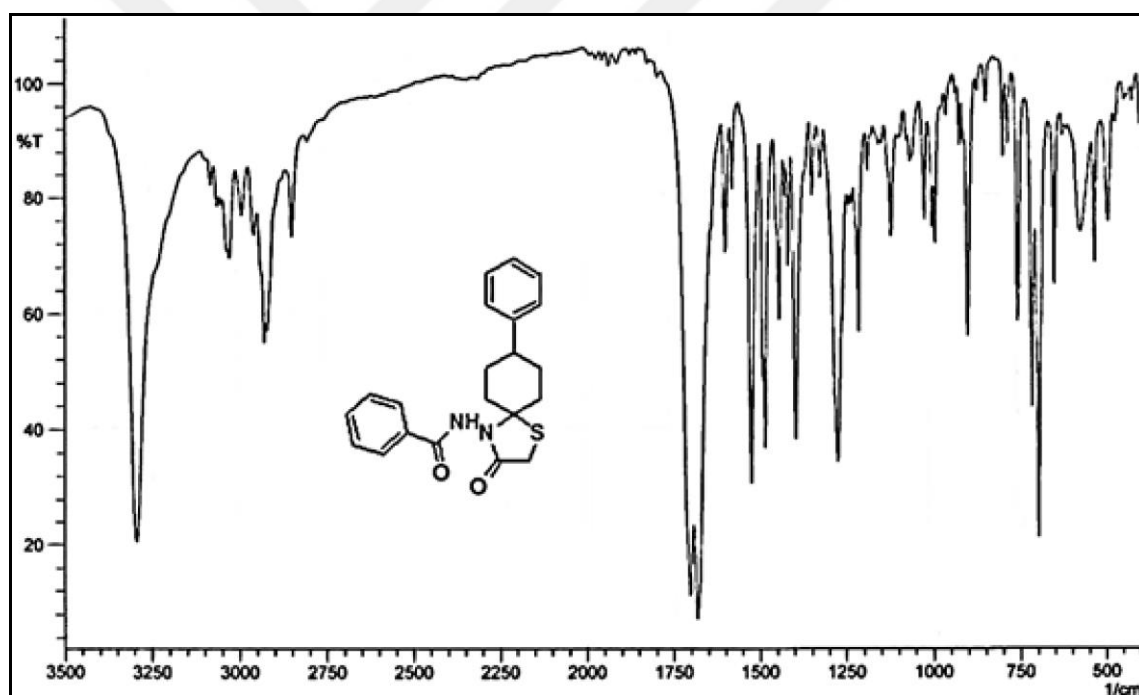
4.1.27. 8-Fenil-4-[[[(fenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (11c)

0,88 g *N'*-(4-fenilsikloheksiliden)benzohidrazid (**4f**) ve 1 ml merkaptosetik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,96 g (% 87). Beyaz renkli toz, 228-230 °C'de erir. Suda çözünmez, etanolde az çözünür, toluen, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f: 0,91 (**11c**), R_f: 0,74 (**4f**)

Spektral Bulguları :

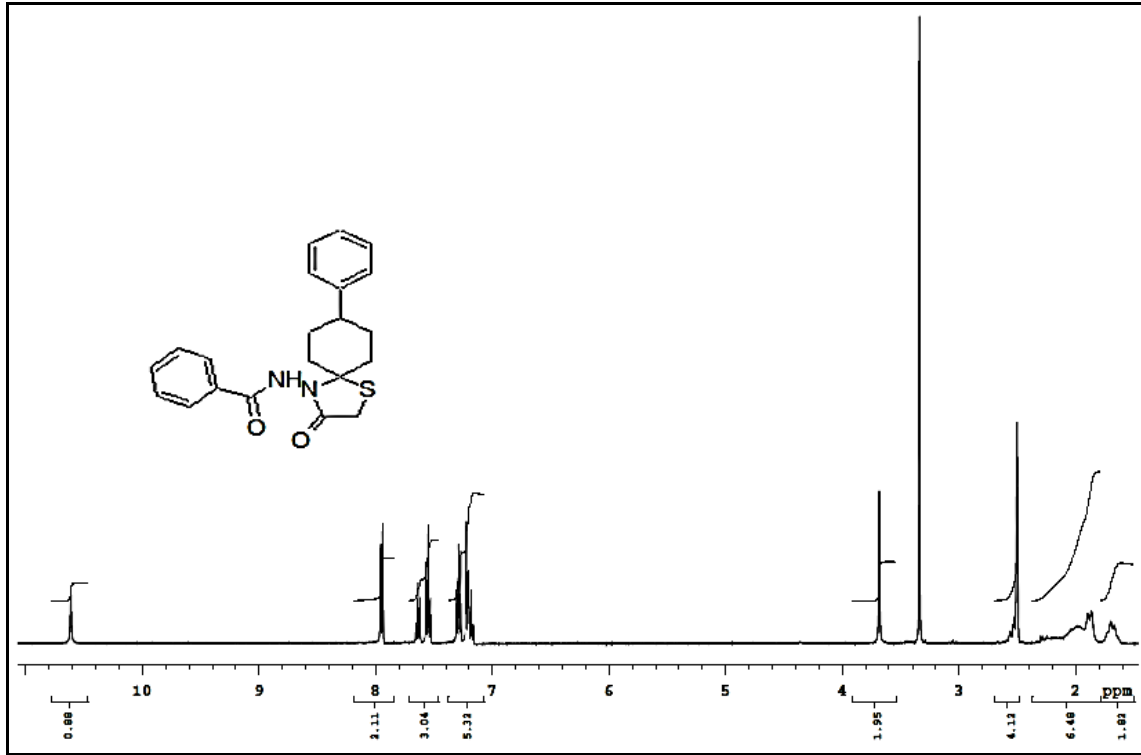
UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 212 (ϵ 12641); 230 (ϵ 20171); 252 (ϵ 13985); 284 (ϵ 6846)



Şekil 4-58: 11c'nin IR spektrumu (KBr)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3294 (N-H gerilme bandı); 3084, 3064, 3030 (aromatik C-H gerilme bandları); 2995, 2960, 2929, 2922, 2850 (CH₂ grubu C-H gerilme bandları – asimetrik, simetrik); 1703 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1681 (amid C=O gerilme bandı); 1600, 1581, 1525 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1487, 1444, 1398, 1274, 1215, 902

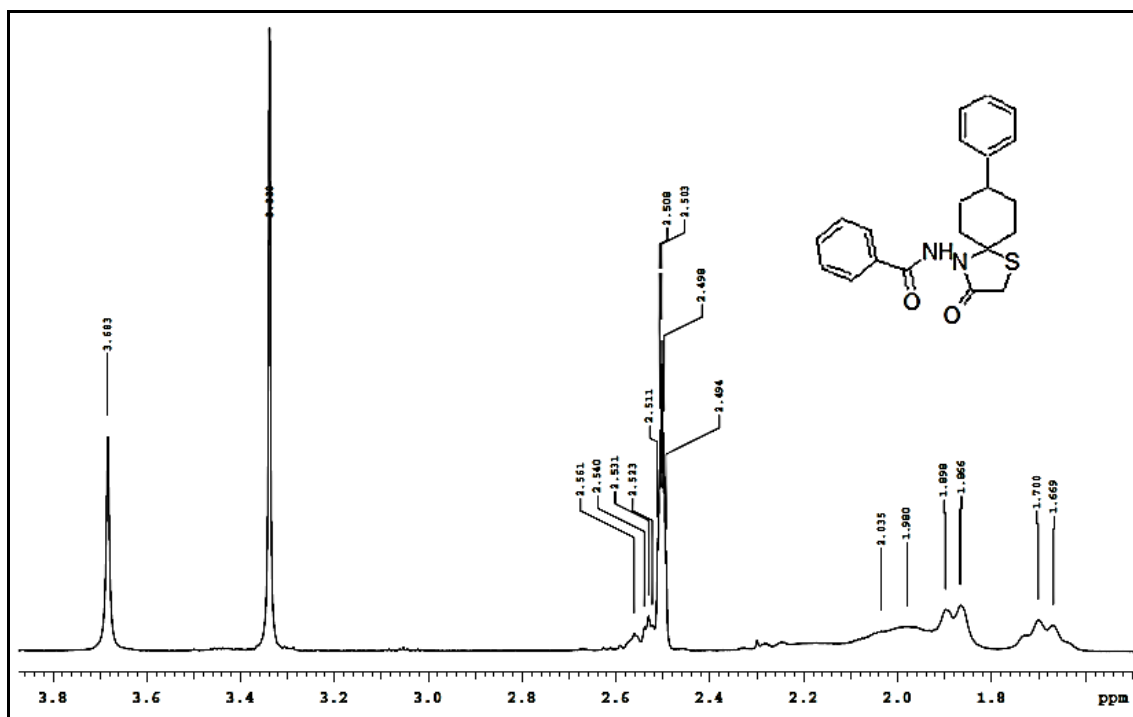
(tiyazolidinon C-N gerilme, CH₂ grubu C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 758, 717, 698 (aromatik C-H eğilme bandları); 651 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-58).



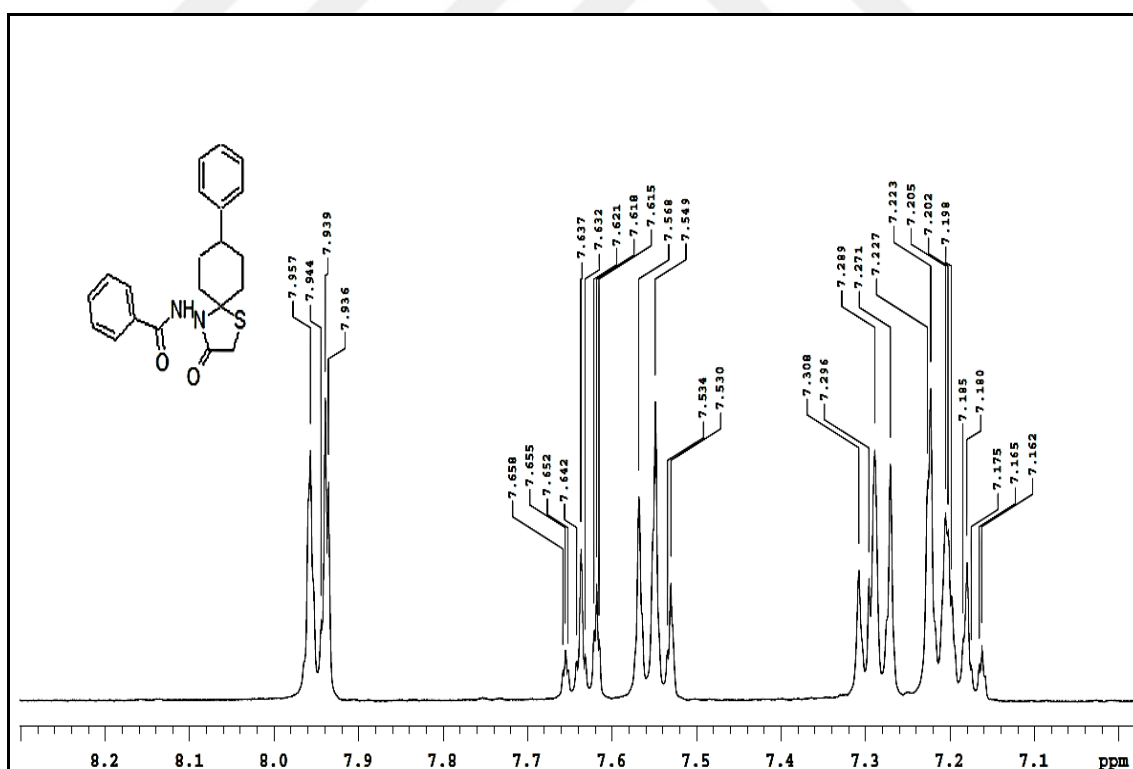
Şekil 4-59: 11c'nin ¹H NMR spektrumu

¹H NMR (400 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

10,61 (1H, s, NH); 7,95 (2H, dd, ³J = 7,5 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, C₆H₅-2-H ve 6-H); 7,64 (1H, tt, ³J = 7,5 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, C₆H₅-4-H); 7,55 (2H, t, ³J = 7,5 Hz, C₆H₅-3-H ve 5-H); 7,29 (2H, t, ³J = 7,3 Hz, sd-8-C₆H₅-3-H ve 5-H); 7,20 (2H, dd, ³J = 7,3 Hz, ⁴J = 1,4 Hz, sd-8-C₆H₅-2-H ve 6-H); 7,18 (1H, tt, ³J = 7,3 Hz, ⁴J = 1,4 Hz, sd-8-C₆H₅-4-H); 3,68 (2H, s, SCH₂); 2,53 (1H, tt ve DMSO ile birlikte, ³J = ³J = 12,0 Hz, ³J = ³J = 3,2 Hz, sd-8_a-H); 2,34-1,92 (4H, m, sd-6-H ve 10-H); 1,88 (2H, d, ²J = 12,0 Hz, sd-7_e-H ve 9_e-H); 1,68 (2H, q, ²J = ³J = ³J = 12,0 Hz, sd-7_a-H ve 9_a-H) (Şekil 4-59, 4-60, 4-61).



Şekil 4-60: 11c'nin ^1H NMR spektrumu (1,5 - 3,8 ppm)



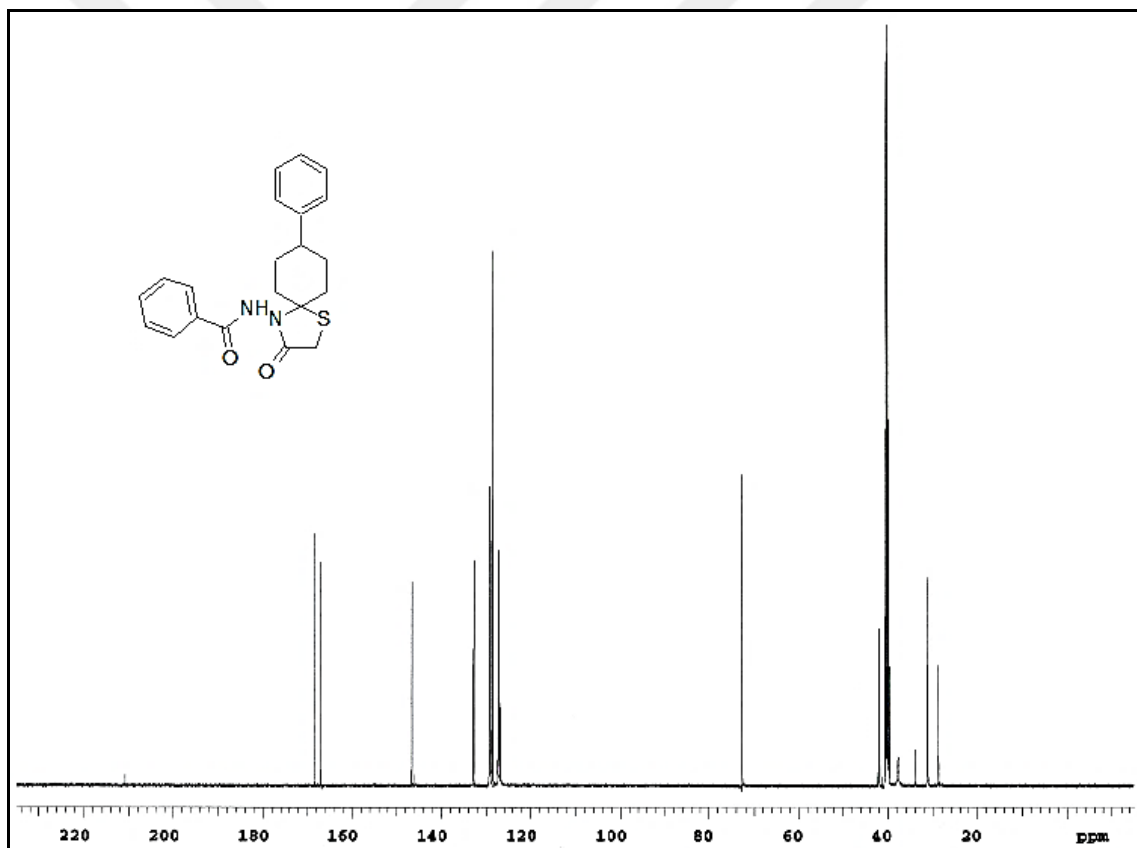
Şekil 4-61: 11c'nin ^1H NMR spektrumu (7,0 - 8,3 ppm)

^{13}C NMR (125 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

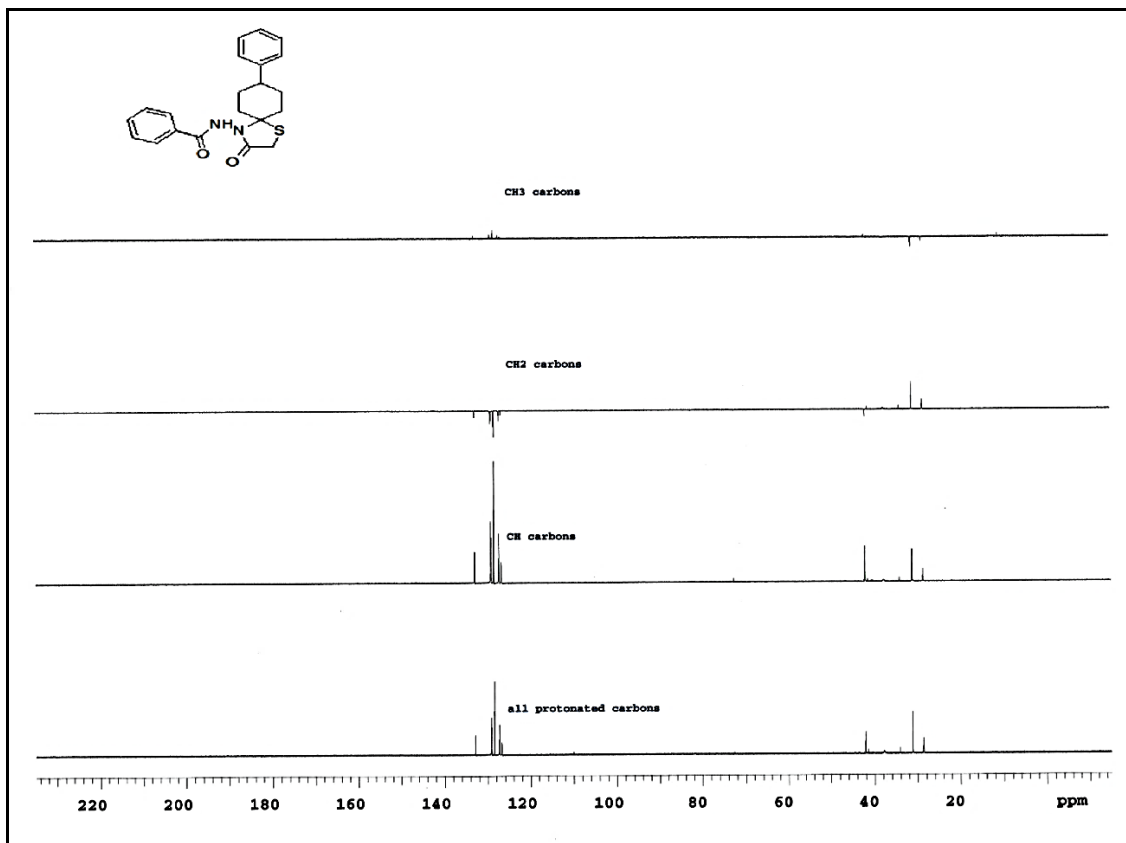
168,47 (sd- C_3); 166,83 (NHCO); 146,61 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 132,92 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 132,76 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 129,22 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 129,06 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 128,47 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 127,26 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 126,78 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 72,65 (sd- C_5); 42,08 (sd- C_8); 37,82 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 31,20 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 28,71 (sd- C_2) (Şekil 4-62).

^{13}C NMR (DEPT) (125 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

132,92 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 129,22 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 129,06 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 128,47 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 127,26 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 126,78 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 42,08 (sd- C_8); 37,81 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 31,20 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 28,71 (sd- C_2) (Şekil 4-63).



Şekil 4-62: 11c'nin ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-63: 11c'nin ¹³C NMR (DEPT) spektrumu

Elemental Analiz: C₂₁H₂₂N₂O₂S için hesaplanan C: % 68,82; H: % 6,05; N: % 7,64.
Bulunan C: % 69,03; H: % 5,87; N: % 7,38.

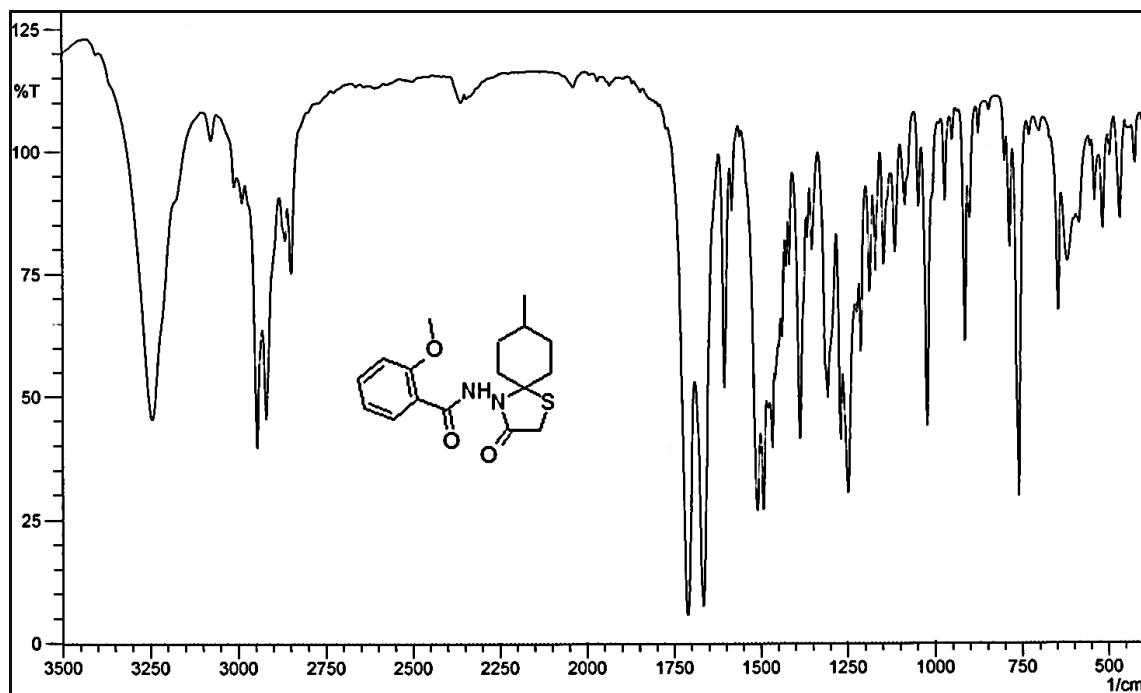
4.1.28. 8-Metil-4-[[2-(metoksifenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (12a)

0,78 g *N'*-(4-metilsikloheksiliden)-2-metoksibenzohidrazid (**5b**) ve 1 ml merkaptasetik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,99 g (% 99). Beyaz renkli tozdur, 189 °C'de erir. Suda çözünmez, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,88 (**12a**), R_f : 0,74 (**5b**)

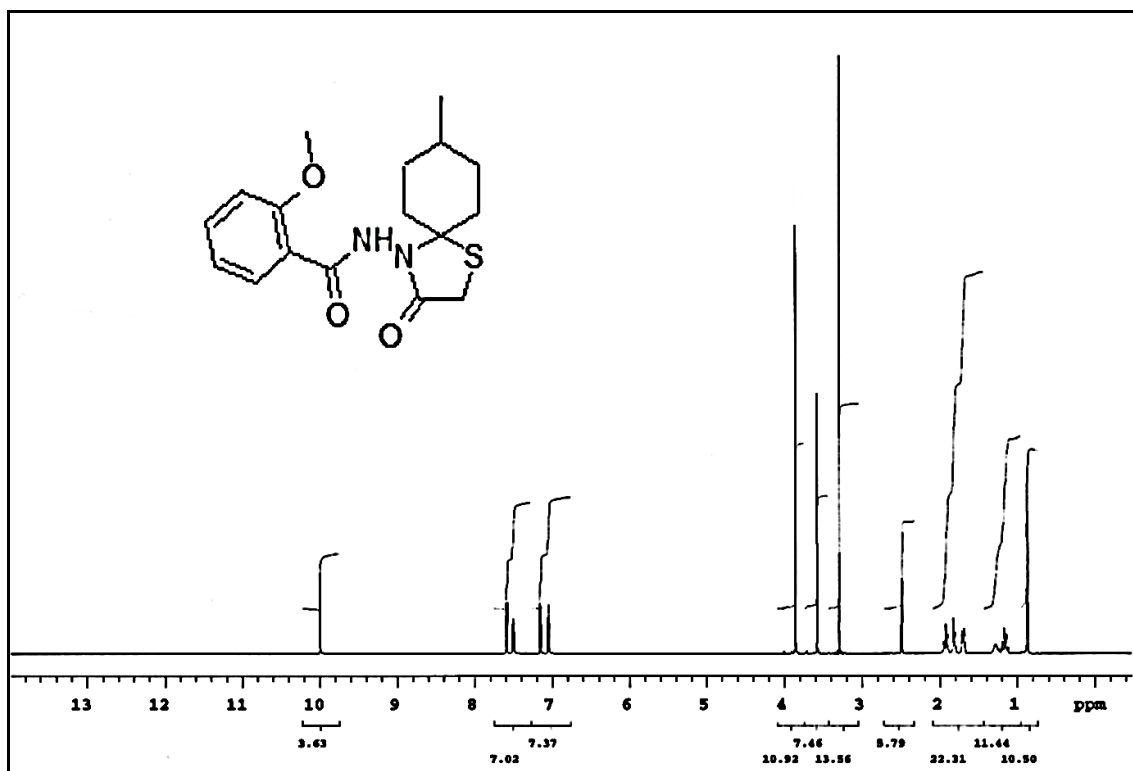
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 206 (ϵ 27781); 234 (ϵ 7386); 291 (ϵ 2827)



Şekil 4-64: 12a'nın IR spektrumu (KBr)

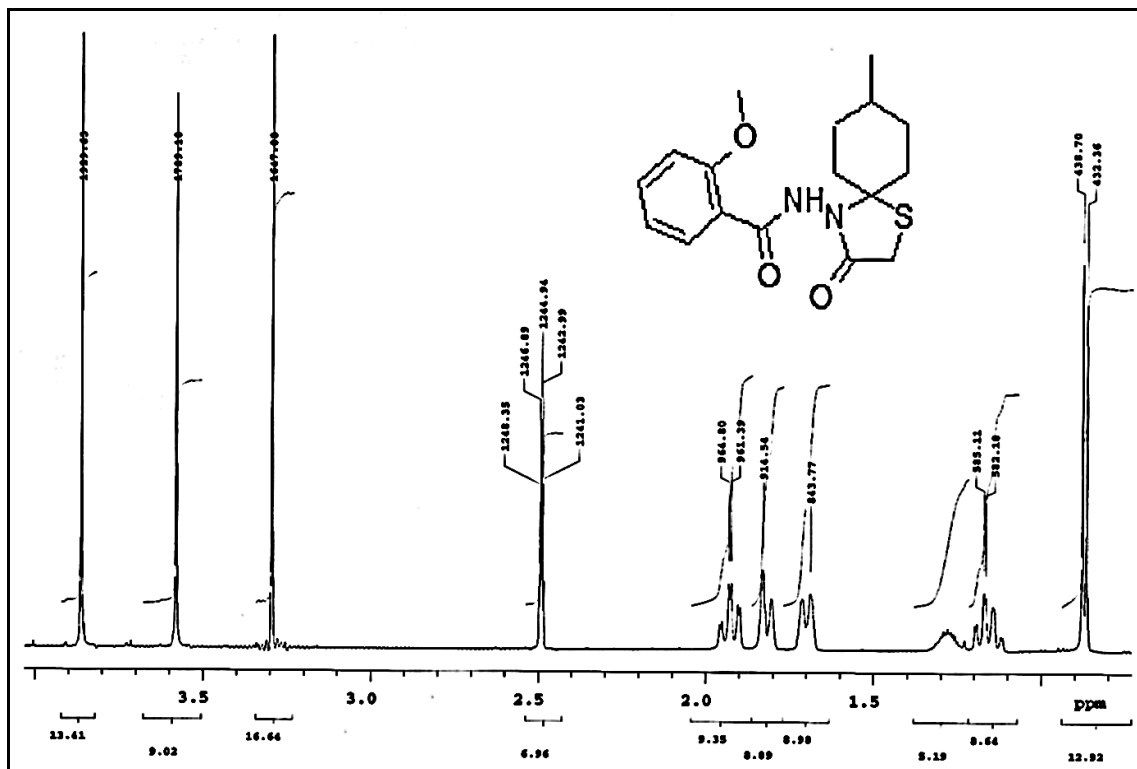
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3244 (N-H gerilme bandı); 3076, 3010 (aromatik C-H gerilme bandları); 2987, 2945, 2920, 2866, 2848 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandları – asimetrik, simetrik); 1710 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1666 (amid C=O gerilme bandı); 1604, 1581, 1510, 1492 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1465, 1458, 1386, 1305, 1269, 1211, 914 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH_3 , CH_2 grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1247, 1020 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 759 (aromatik C-H eğilme bandı); 646 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-64).



Şekil 4-65: 12a'nın ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

10,00 (1H, s, NH); 7,59 (1H, dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, C₆H₄-6-H); 7,51 (1H, ddd, $^3J = 7,6$ Hz, $^3J = 7,3$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, C₆H₄-4-H); 7,15 (1H, dd, $^3J = 7,3$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, C₆H₄-3-H); 7,05 (1H, td, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, C₆H₄-5-H); 3,86 (3H, s, OCH₃); 3,58 (2H, s, SCH₂); 1,93 (2H, td, $^2J = ^3J = 13,0$ Hz, $^3J = 3,0$ Hz, sd-6_a-H ve 10_a-H); 1,82 (2H, d, $^2J = 13,0$ Hz, sd-6_e-H ve 10_e-H); 1,70 (2H, d, $^2J = 13,0$ Hz, sd-7_e-H ve 9_e-H); 1,36-1,22 (1H, m, sd-8_a-H); 1,16 (2H, qd, $^2J = ^3J = ^3J = 13,0$ Hz, $^3J = 3,0$ Hz, sd-7_a-H ve 9_a-H); 0,87 (3H, d, $^3J = 6,3$ Hz, sd-8-CH₃) (Şekil 4-65, 4-66).



Şekil 4-66: 12a'nın ^1H NMR spektrumu (0,8 - 4,0 ppm)

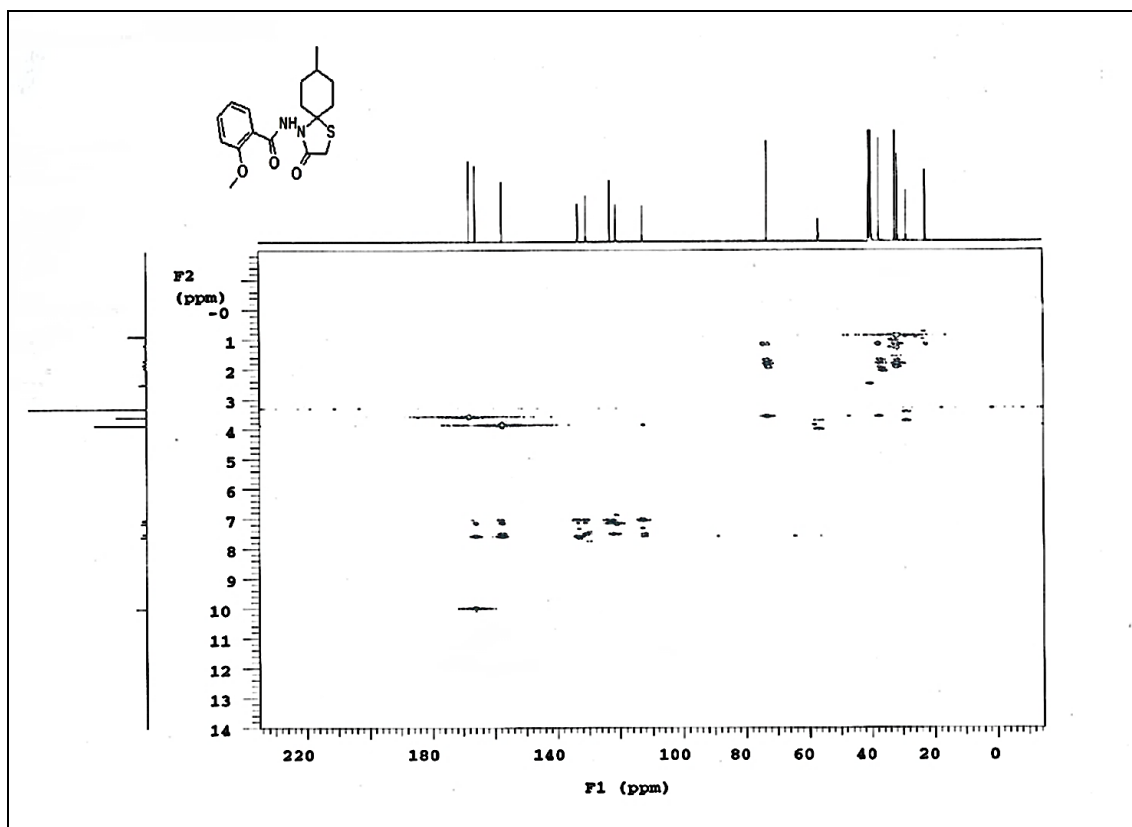
^{13}C NMR (HMBC) (125 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

168,15 (sd- C_3); 166,01 (NHCO); 157,66 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_2$); 133,33 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_4$); 130,78 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6$); 122,99 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_1$); 121,17 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_5$); 112,84 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_3$); 73,00 (sd- C_5); 56,66 (OCH_3); 37,41 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 32,12 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 31,46 (sd- C_8); 28,67 (sd- C_2); 22,55 (sd-8- CH_3) (Şekil 4-67).

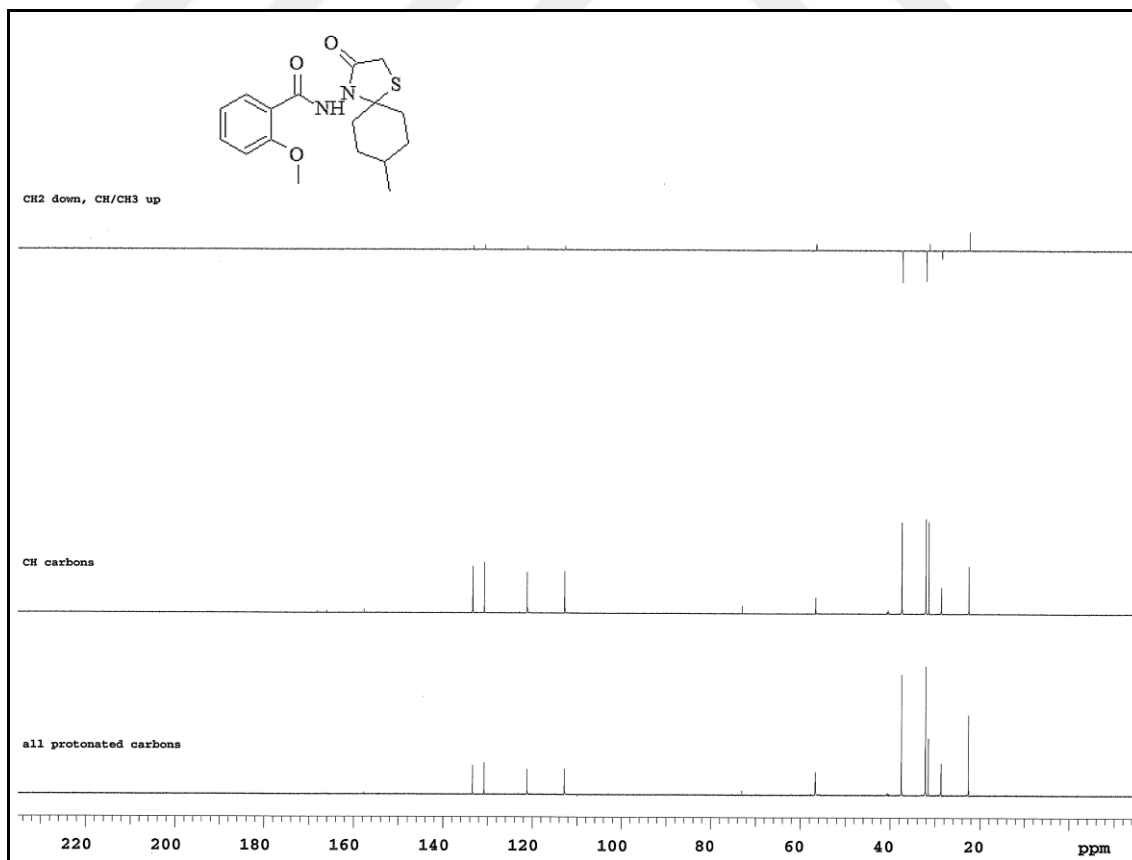
^{13}C NMR (DEPT) (125 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

133,33 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_4$); 130,78 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6$); 121,17 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_5$); 112,84 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_3$); 56,66 (OCH_3); 37,41 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 32,12 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 31,46 (sd- C_8); 28,67 (sd- C_2); 22,55 (sd-8- CH_3) (Şekil 4-68).

Elemental Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ için hesaplanan C: % 61,05; H: % 6,63; N: % 8,38. Bulunan C: % 61,18; H: % 6,60; N: % 8,44.



Şekil 4-67: 12a'nm ^{13}C NMR (HMBC) spektrumu



Şekil 4-68: 12a'nm ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

4.1.29. 8-*tert*-Bütil-4-[[*(2*-metoksifenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (12b)

0,91 g *N'*-(4-*tert*-bütilsikloheksiliden)-2-metoksibenzohidrazid (5c) ve 1 ml merkaptasetik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,71 g (% 63). Beyaz renkli tozdur, 214-215 °C'de erir. Suda çözünmez, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,93 (12b), R_f : 0,77 (5c)

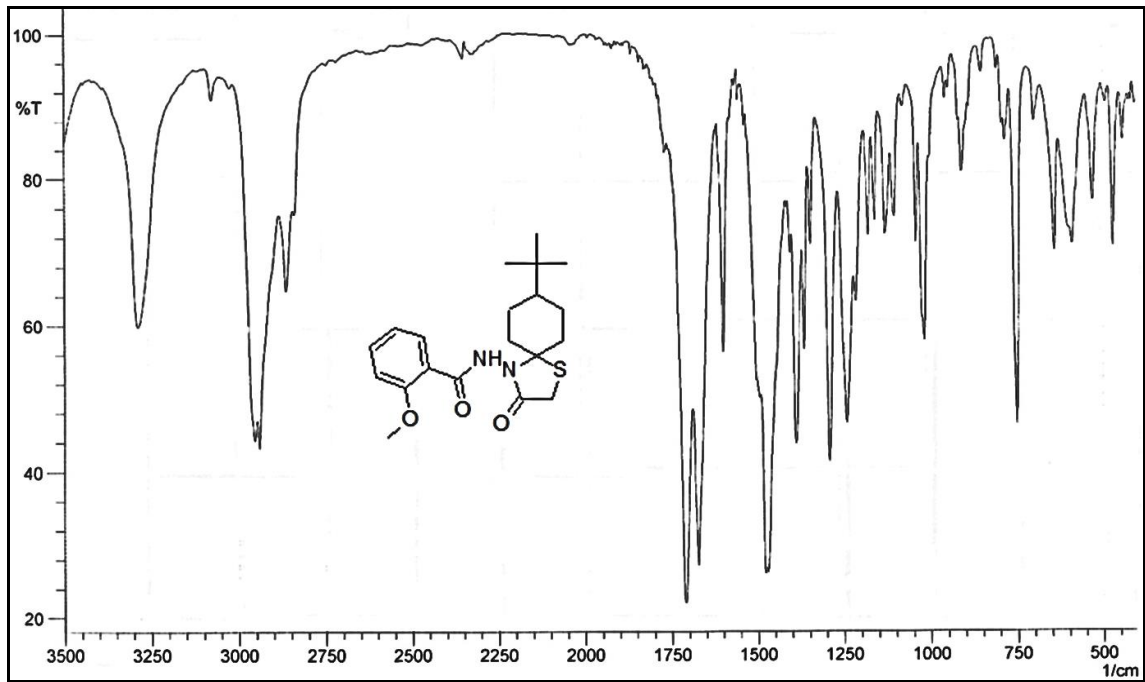
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 207 (ϵ 28960); 234 (ϵ 8186); 291 (ϵ 3120).

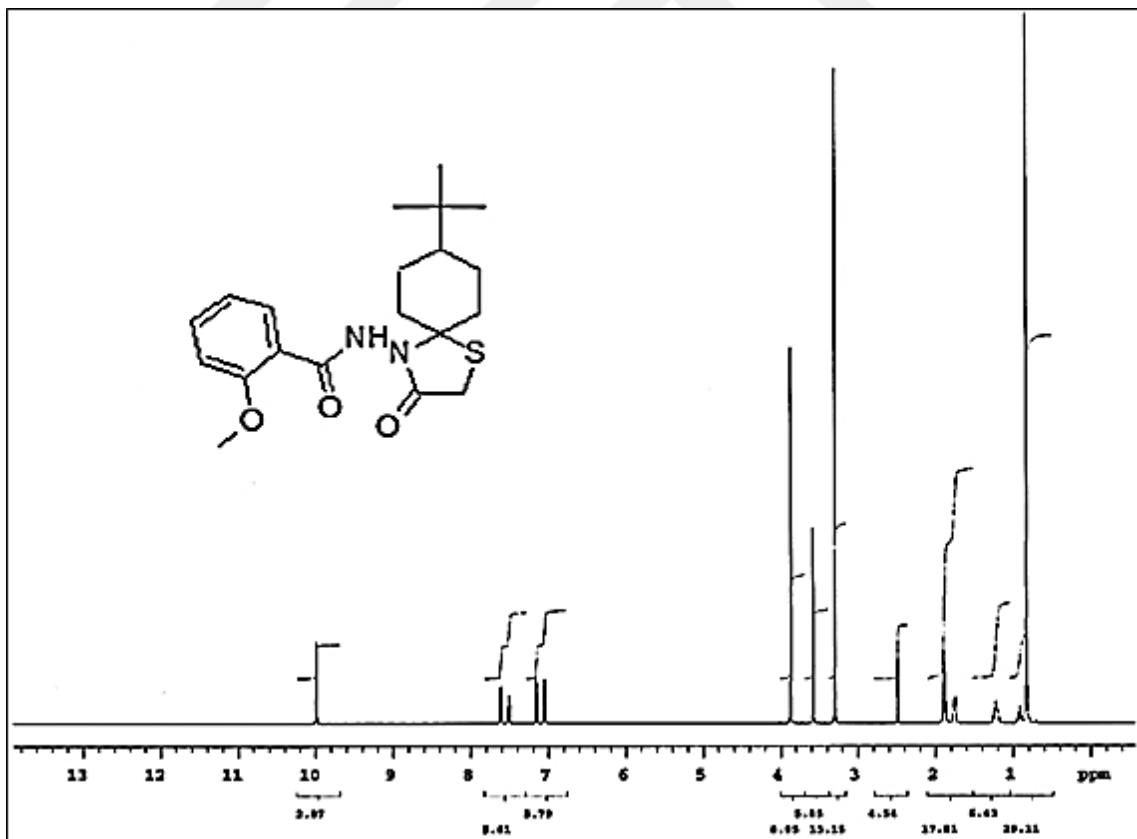
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3288 (N-H gerilme bandı); 3076 (aromatik C-H gerilme bandı); 2954, 2941, 2864 (CH₃, CH₂ grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1710 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1674 (amid C=O gerilme bandı); 1600, 1516, 1471 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1406, 1390, 1365, 1292, 1215, 910 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH₂ grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1242, 1018 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 752 (aromatik C-H eğilme bandı); 644 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-69).

¹H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

9,99 (1H, s, NH); 7,62 (1H, dd, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,7 Hz, C₆H₄-6-H); 7,51 (1H, ddd, ³J = 7,7 Hz, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,7 Hz, C₆H₄-4-H); 7,16 (1H, d, ³J = 7,7 Hz, C₆H₄-3-H); 7,05 (1H, td, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, C₆H₄-5-H); 3,87 (3H, s, OCH₃); 3,58 (2H, s, SCH₂); 1,95-1,83 (4H, m, sd-6-H ve 10-H); 1,76 (2H, d, ²J = 13,7 Hz, sd-7_e-H ve 9_e-H); 1,29-1,15 (2H, m, sd-7_a-H ve 9_a-H); 0,92 (1H, tt, ³J = ³J = 12,2 Hz, ³J = ³J = 3,0 Hz, sd-8_a-H); 0,83 (9H, s, sd-8-C(CH₃)₃) (Şekil 4-70, 4-71, 4-72).



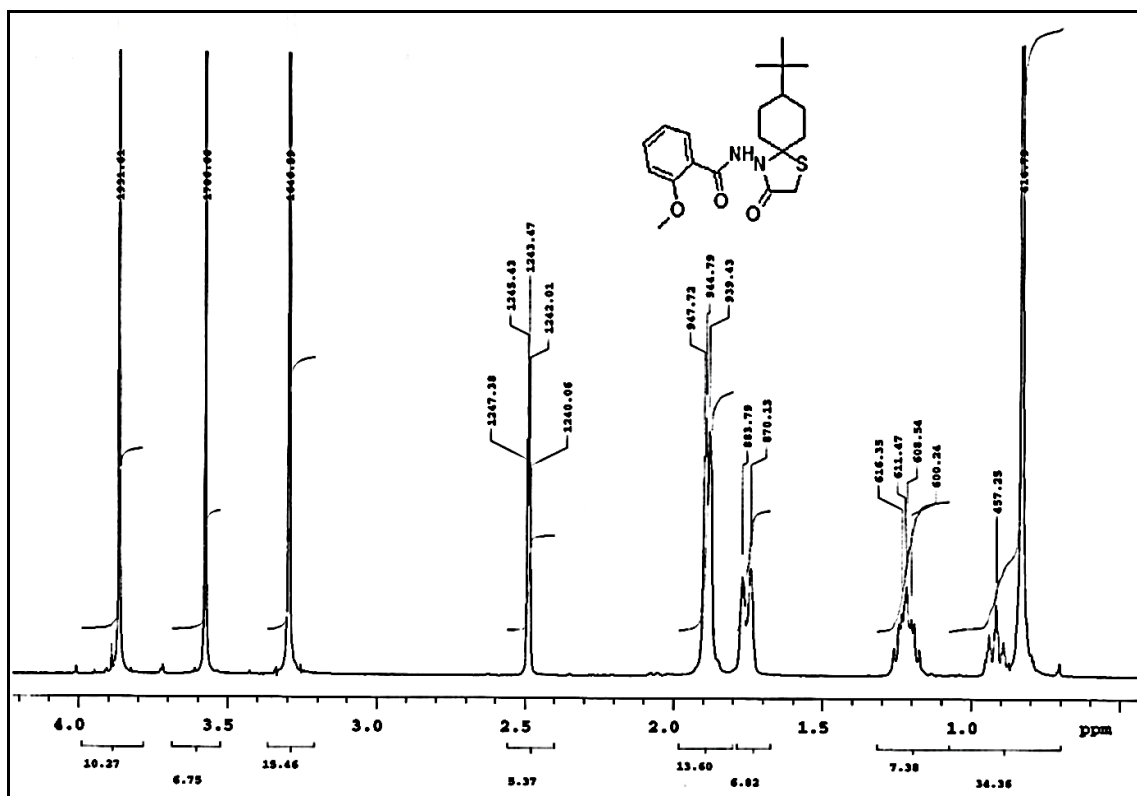
Şekil 4-69: 12b'nin IR spektrumu (KBr)



Şekil 4-70: 12b'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz) (HSQC) (DMSO / TMS) δ (ppm)

173,66, 168,15 (sd- C_3); 165,96 (NHCO); 157,71 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_2$); 133,41 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_4$); 130,88 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6$); 122,81 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_1$); 121,18 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_5$); 112,86 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_3$); 74,86, 73,17 (sd- C_5); 56,69 (OCH_3); 47,10, 46,72 (sd- C_8); 38,76, 37,73 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 32,76, 32,65 (sd-8- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 28,88, 28,66 (sd- C_2); 28,06, 28,02 ($(\text{CH}_3)_3$); 23,93, 24,46 (sd- $\text{C}_{7,9}$) (Şekil 4-73).

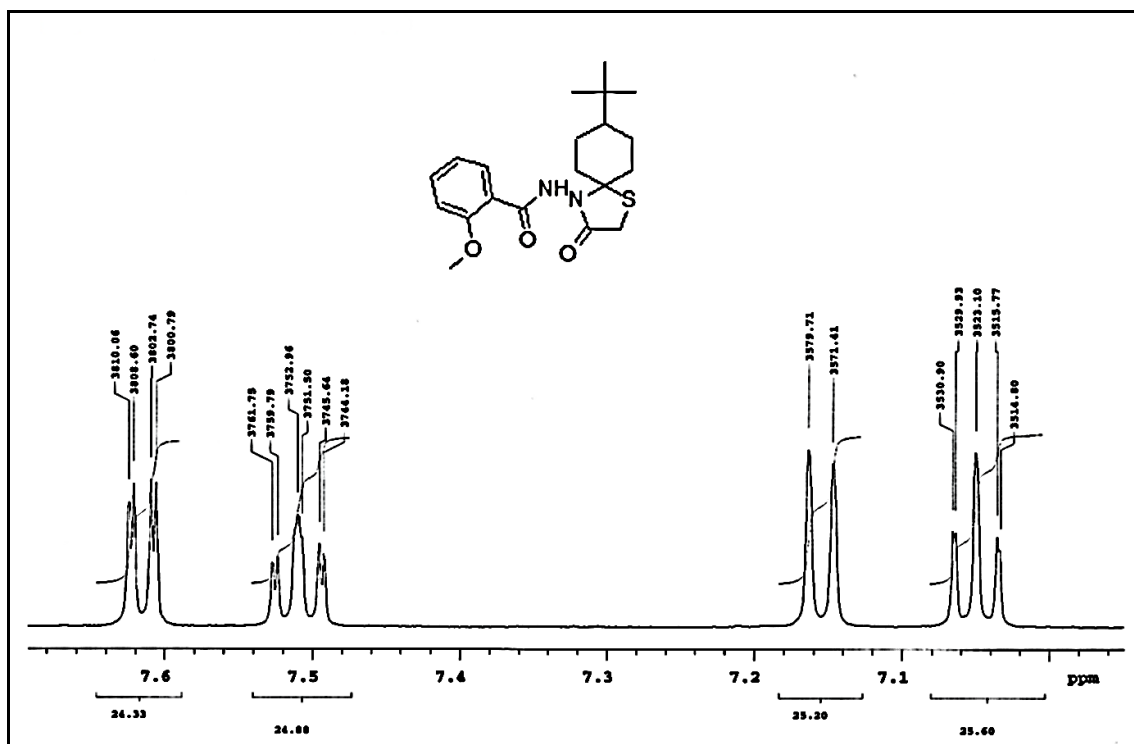


Şekil 4-71: 12b'nin ^1H NMR spektrumu (0,5 - 4,2 ppm)

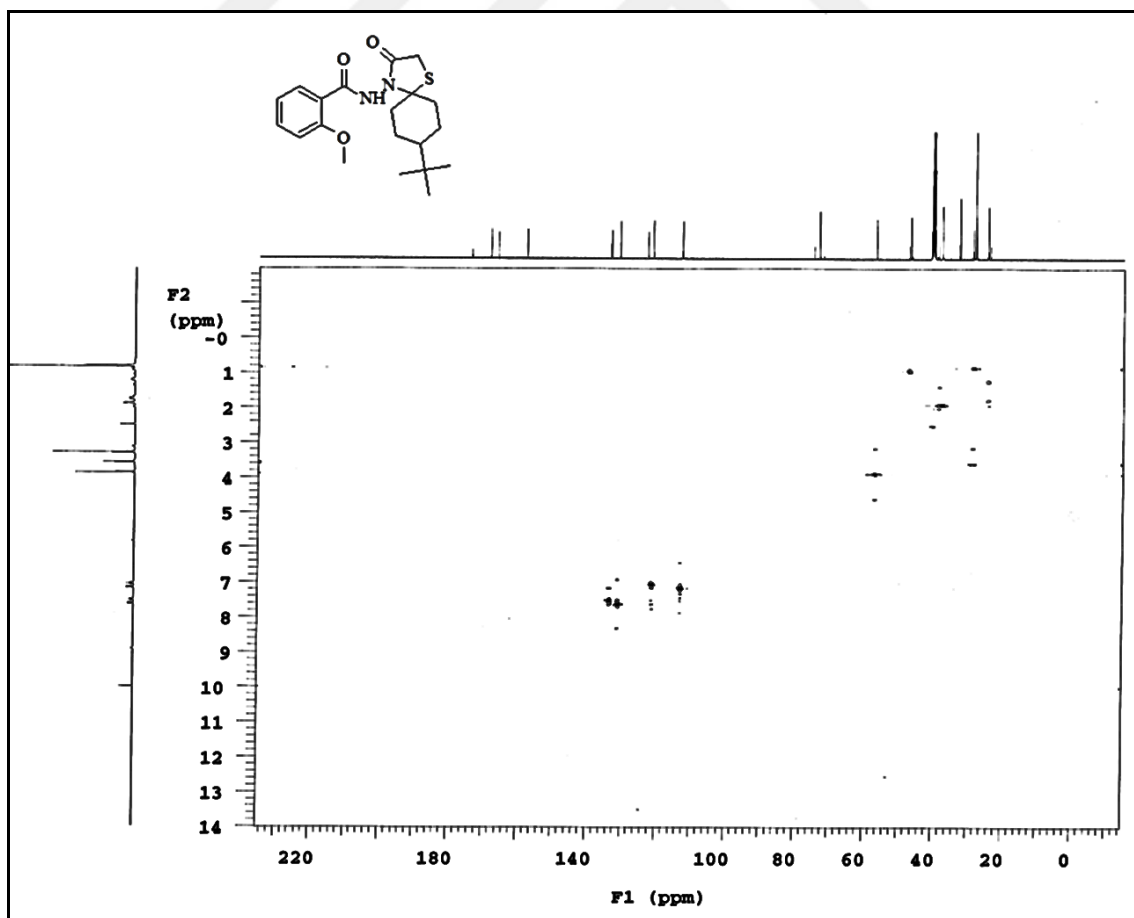
^{13}C NMR (DEPT) (125 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

133,41 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_4$); 130,88 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6$); 121,18 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_5$); 112,86 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_3$); 56,69 (OCH_3); 47,10, 46,72 (sd- C_8); 38,76, 37,73 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 28,88, 28,66 (sd- C_2); 28,06, 28,02 ($(\text{CH}_3)_3$); 23,93, 24,46 (sd- $\text{C}_{7,9}$) (Şekil 4-74).

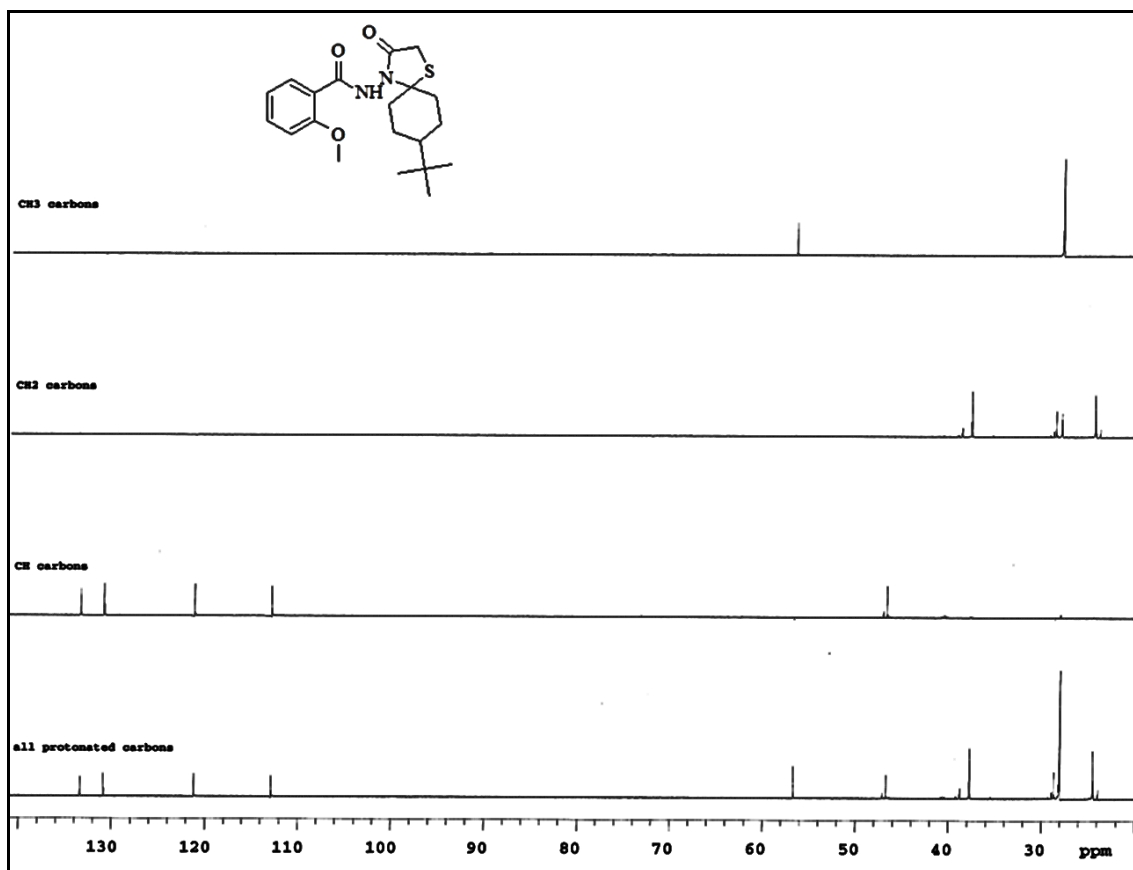
Elemental Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ için hesaplanan C: % 63,80; H: % 7,50; N: % 7,44. Bulunan C: % 63,05; H: % 7,51; N: % 7,50.



Şekil 4-72: 12b'nin ¹H NMR spektrumu (7,0 - 7,7 ppm)



Şekil 4-73: 12b'nin ¹³C NMR (HSQC) spektrumu



Şekil 4-74: 12b'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

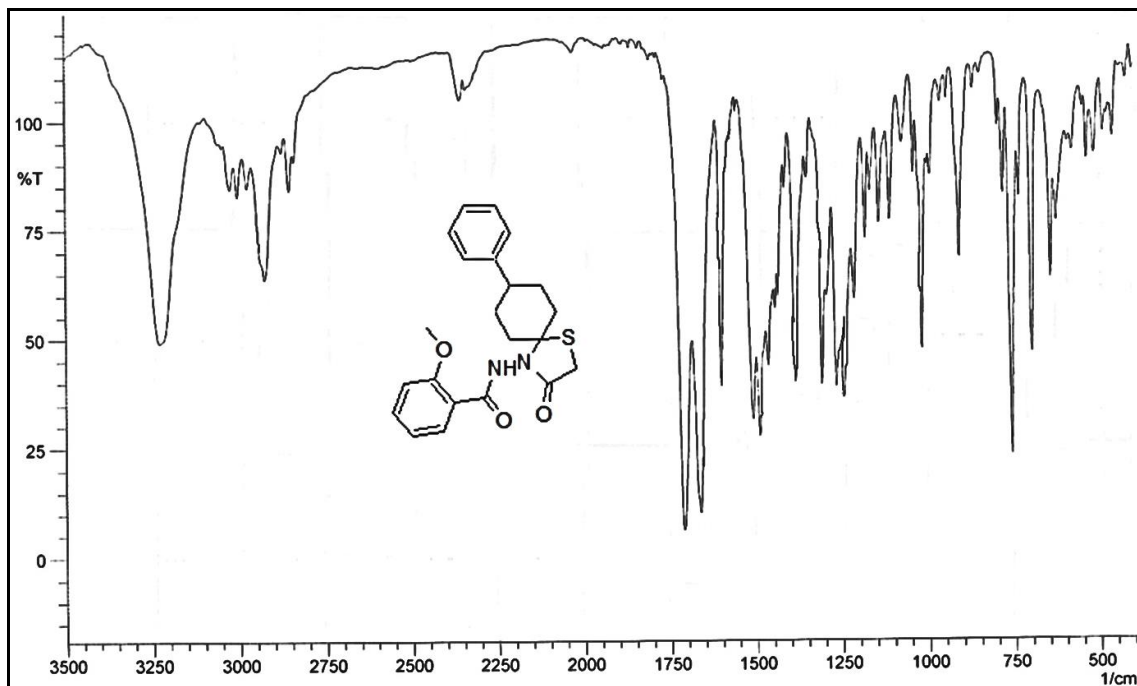
4.1.30. 8-Fenil-4-[[(2-metoksifenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (12c)

0,97 g *N*'-(4-fenilsikloheksiliden)-2-metoksibenzohidrazid (**5d**) ve 1 ml merkaptasetik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,71 g (% 60). Beyaz renkli tozdur, 188 °C'de erir. Suda çözünmez, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,82 (**12c**), R_f : 0,77 (**5d**)

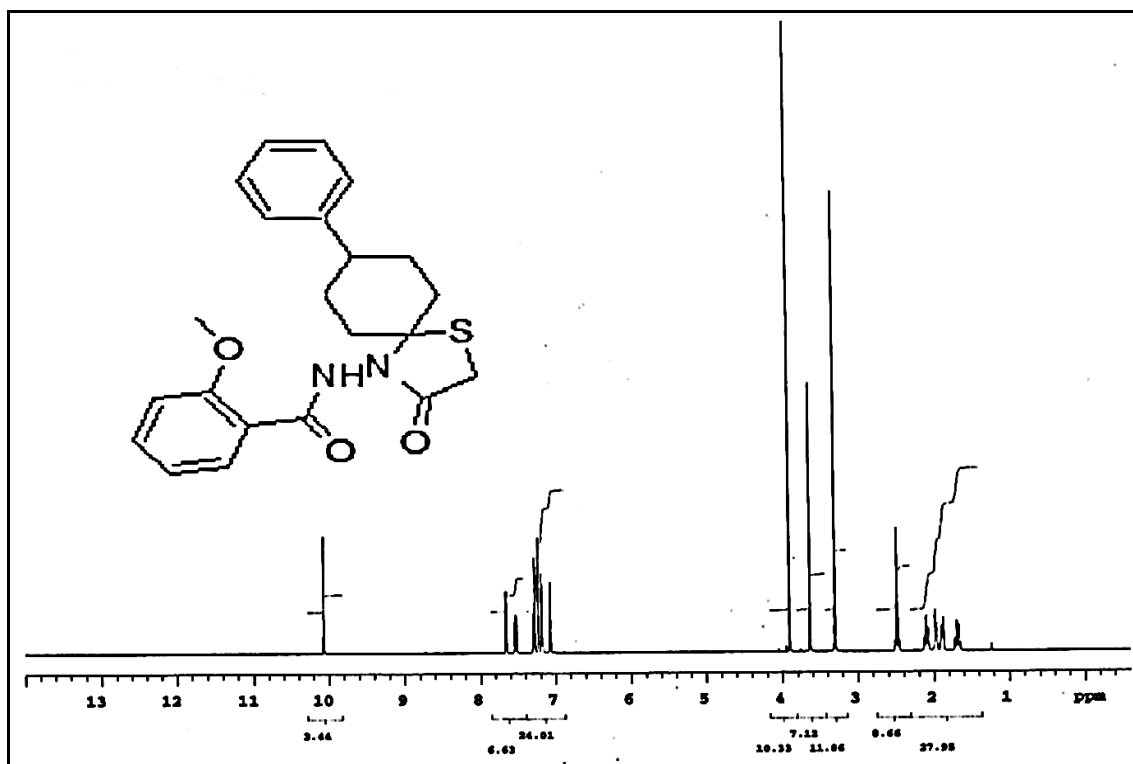
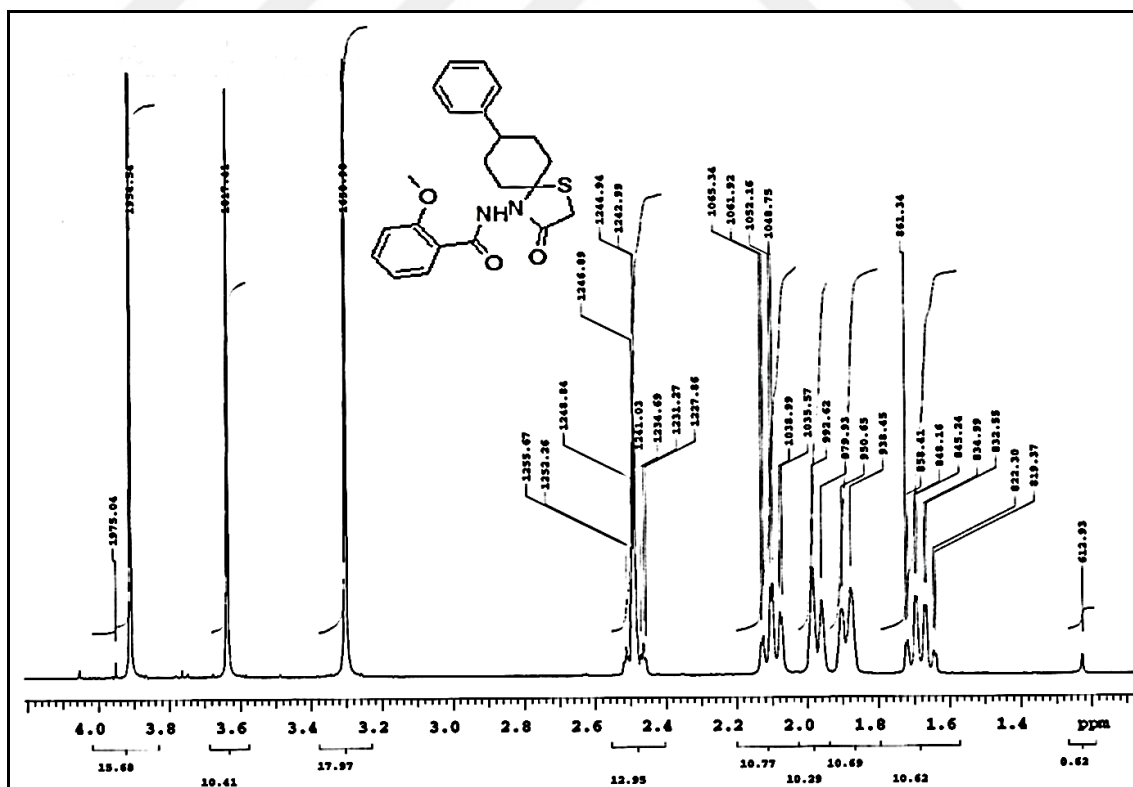
Spektral Bulguları :

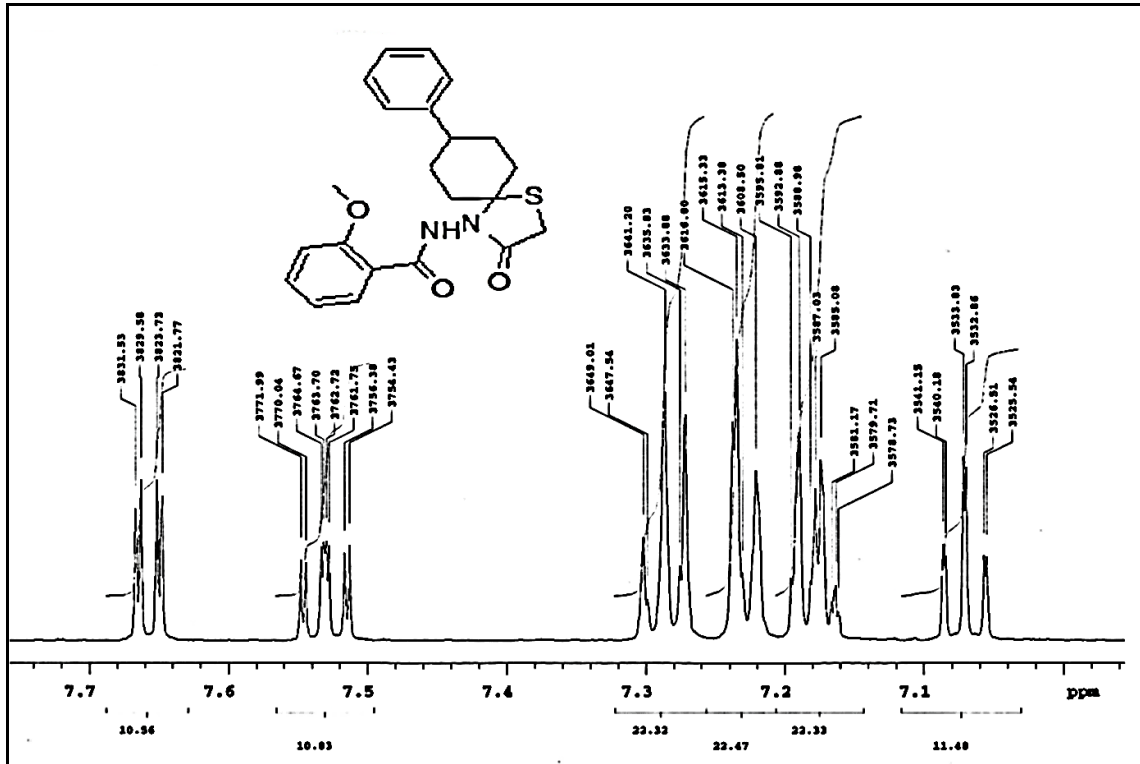
UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 206 (ϵ 28700); 234 (ϵ 6101); 266 (ϵ 1300); 291 (ϵ 2419)



Şekil 4-75: 12c'nin IR spektrumu (KBr)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3228 (N-H gerilme bandı); 3026, 3005 (aromatik C-H gerilme bandları); 2978, 2927, 2856 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1712 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1664 (amid C=O gerilme bandı); 1602, 1581, 1510, 1490 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1465, 1386, 1309, 1267, 1215, 910 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH_3 , CH_2 grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1246, 1018 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 759, 700 (aromatik C-H eğilme bandları); 646 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-75).

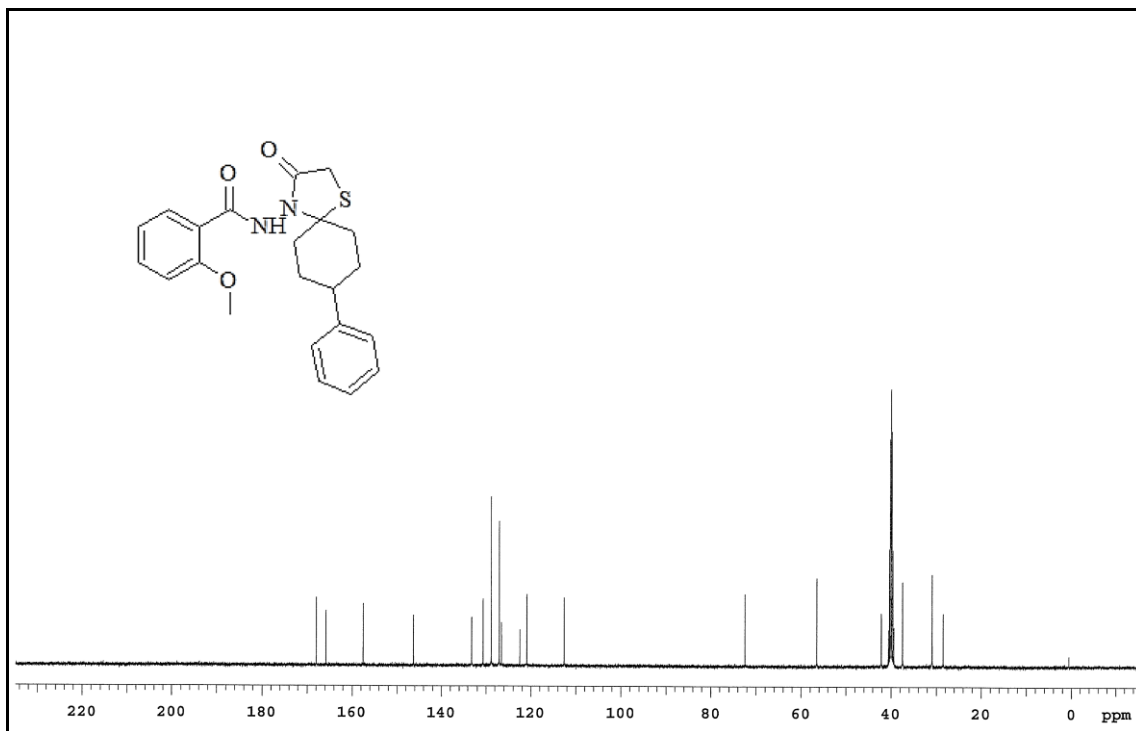
Şekil 4-76: 12c'nin ¹H NMR spektrumuŞekil 4-77: 12c'nin ¹H NMR spektrumu (1,2 - 4,2 ppm)



Şekil 4-78: 12c'nin ¹H NMR spektrumu (7,0 - 7,7 ppm)

¹H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

10,07 (1H, s, NH); 7,66 (1H, dd, ³J = 7,5 Hz, ⁴J = 2,0 Hz, C₆H₄-6-H); 7,53 (1H, ddd, ³J = 7,8 Hz, ³J = 7,5 Hz, ⁴J = 2,0 Hz, C₆H₄-4-H); 7,29 (2H, t, ³J = 7,5 Hz, sd-8-C₆H₅-3-H ve 5-H); 7,23 (2H, dd, ³J = 7,5 Hz, ⁴J = 1,3 Hz, sd-8-C₆H₅-2-H ve 6-H); 7,18 (1H, d, ³J = 7,8 Hz, C₆H₄-3-H); 7,17 (1H, tt, ³J = 7,5 Hz, ⁴J = 1,3 Hz, sd-8-C₆H₅-4-H); 7,07 (1H, td, ³J = 7,5 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, C₆H₄-5-H); 3,91 (3H, s, OCH₃); 3,64 (2H, s, SCH₂); 2,49 (1H, tt ve DMSO ile birlikte, ³J = ³J = 12,7 Hz, ³J = ³J = 3,2 Hz, sd-8_a-H); 2,10 (2H, td, ²J = ³J = 12,7 Hz, ³J = 3,2 Hz, sd-6_a-H ve 10_a-H); 1,97 (2H, d, ²J = 12,7 Hz, sd-6_e-H ve 10_e-H); 1,89 (2H, d, ²J = 12,7 Hz, sd-7_e-H ve 9_e-H); 1,68 (2H, qd, ²J = ³J = ³J = 12,7 Hz, ³J = 3,2 Hz, sd-7_a-H ve 9_a-H) (Şekil 4-76, 4-77, 4-78).



Şekil 4-79: 12c'nin ^{13}C NMR spektrumu

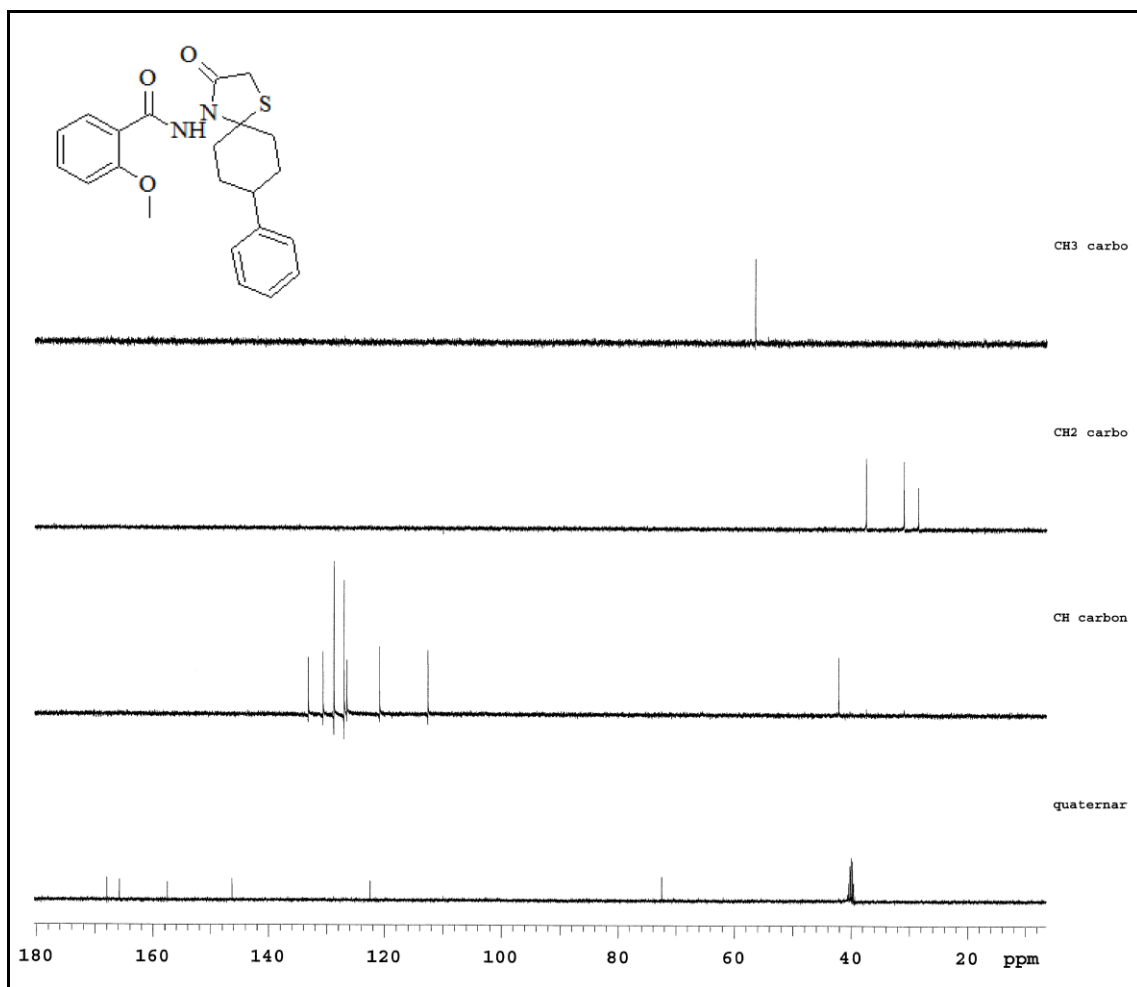
^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

167,96 (sd-C₃); 165,81 (NHCO); 157,51 (C₆H₄-C₂); 146,32 (sd-8-C₆H₅-C₁); 133,23 (C₆H₄-C₄); 130,69 (C₆H₄-C₆); 128,82 (sd-8-C₆H₅-C_{3,5}); 127,07 (sd-8-C₆H₅-C_{2,6}); 126,57 (sd-8-C₆H₅-C₄); 122,52 (C₆H₄-C₁); 120,94 (C₆H₄-C₅); 112,61 (C₆H₄-C₃); 72,46 (sd-C₅); 56,49 (OCH₃); 42,16 (sd-C₈); 37,46 (sd-C_{6,10}); 30,98 (sd-C_{7,9}); 28,50 (sd-C₂) (Şekil 4-79).

^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

167,95 (sd-C₃); 165,80 (NHCO); 157,52 (C₆H₄-C₂); 146,31 (sd-8-C₆H₅-C₁); 133,24 (C₆H₄-C₄); 130,69 (C₆H₄-C₆); 128,82 (sd-8-C₆H₅-C_{3,5}); 127,07 (sd-8-C₆H₅-C_{2,6}); 126,57 (sd-8-C₆H₅-C₄); 122,51 (C₆H₄-C₁); 120,94 (C₆H₄-C₅); 112,61 (C₆H₄-C₃); 72,46 (sd-C₅); 56,50 (OCH₃); 42,17 (sd-C₈); 37,47 (sd-C_{6,10}); 30,98 (sd-C_{7,9}); 28,50 (sd-C₂) (Şekil 4-80).

Elemental Analiz: C₂₂H₂₄N₂O₃S için hesaplanan C: % 66,64; H: % 6,10; N: % 7,07. Bulunan C: % 66,73; H: % 5,68; N: % 7,16.



Şekil 4-80: 12c'nin ¹³C NMR (DEPT) spektrumu

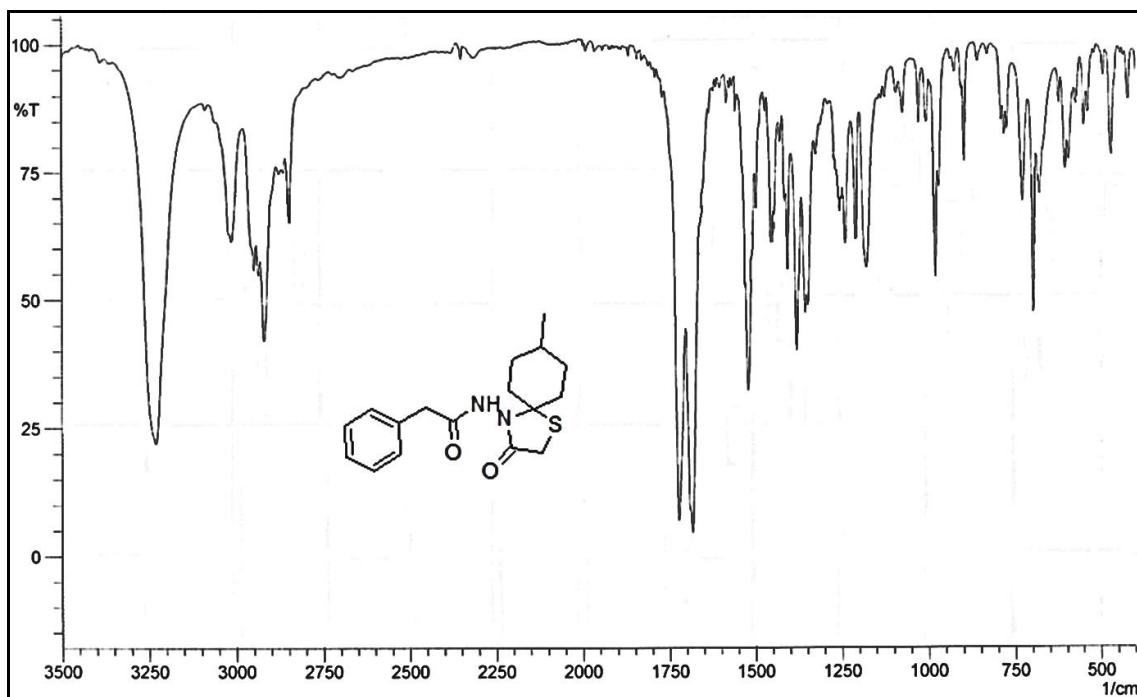
4.1.31. *N*-(8-Metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (13a)

0,73 g 2-fenil-*N*''-(4-metilsikloheksiliden)asetohidrazid (**6b**) ve 1 ml merkaptasetik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,74 g (% 78). Beyaz renkli tozdur, 228-230 °C'de erir. Suda çözünmez, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f: 0,83 (**13a**), R_f: 0,78 (**6b**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 210 (ε 26754); 250 (ε 18551); 273 (ε 9044); 307 (ε 5855)

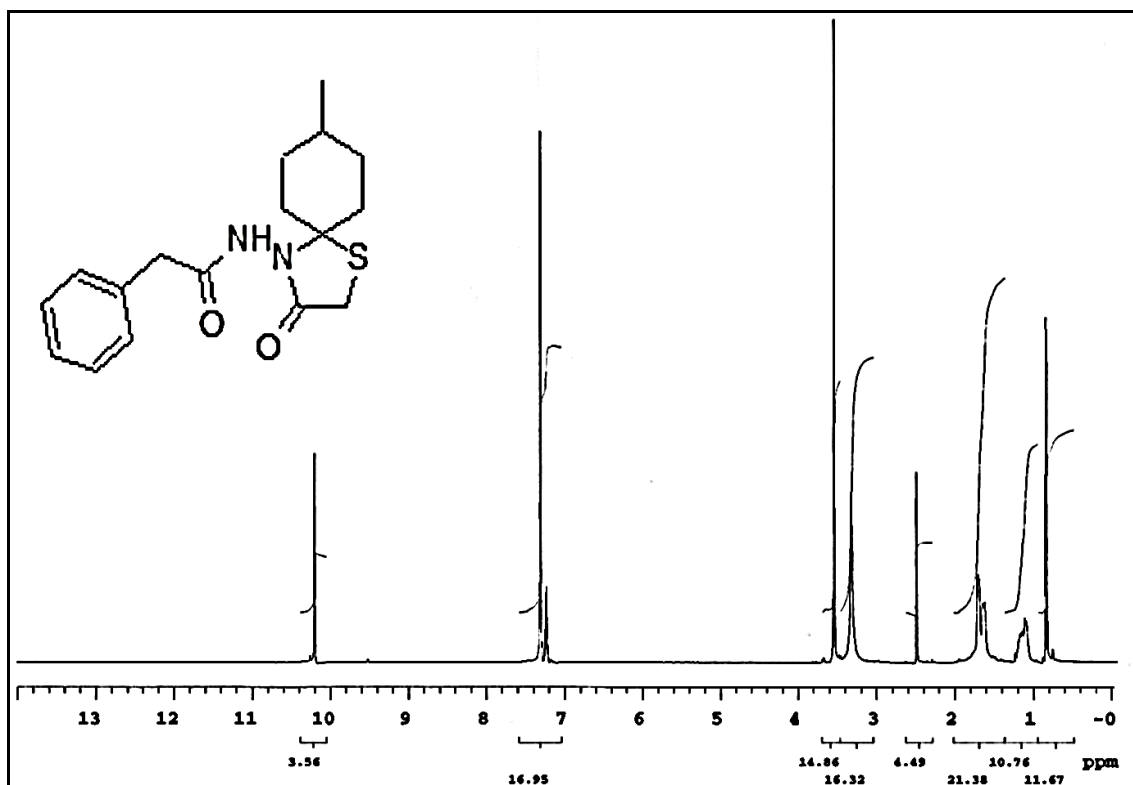


Şekil 4-81: 13a'nın IR spektrumu (KBr)

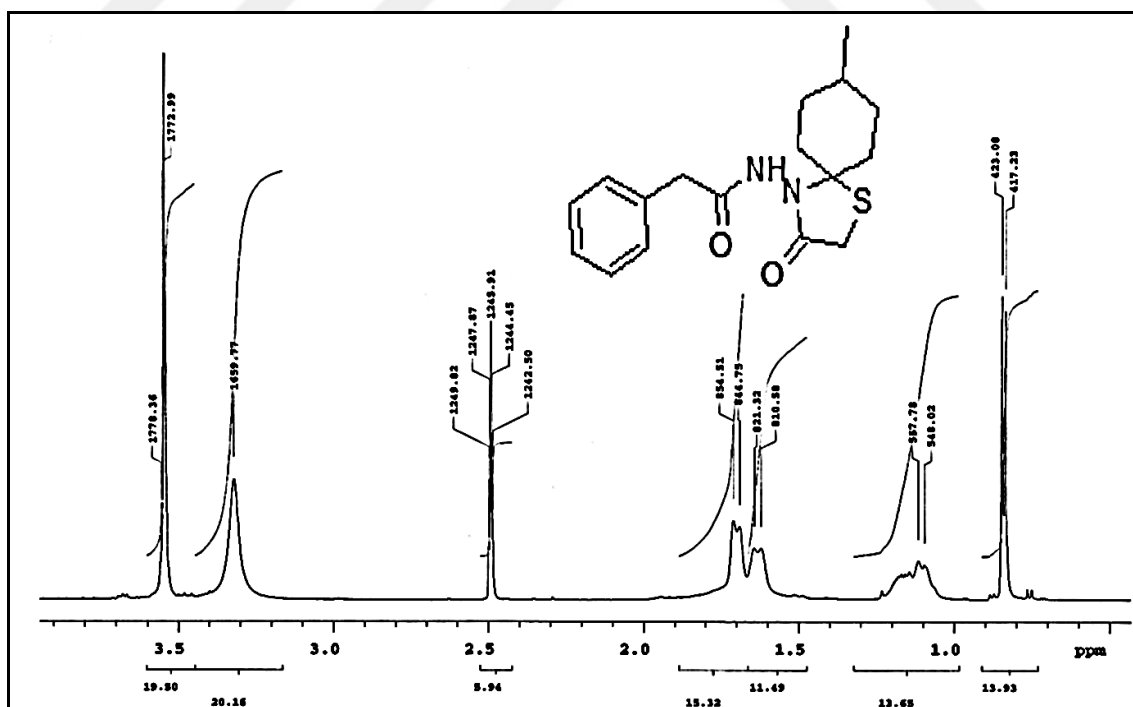
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3230 (N-H gerilme bandı); 3014 (aromatik C-H gerilme bandı); 2949, 2922, 2877, 2866, 2848 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1724 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1683 (amid C=O gerilme bandı); 1651, 1521, 1496 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1452, 1406, 1381, 1348, 1240, 1209, 1178, 979 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH_3 , CH_2 grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 729, 698 (aromatik C-H eğilme bandları); 678 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-81).

^1H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

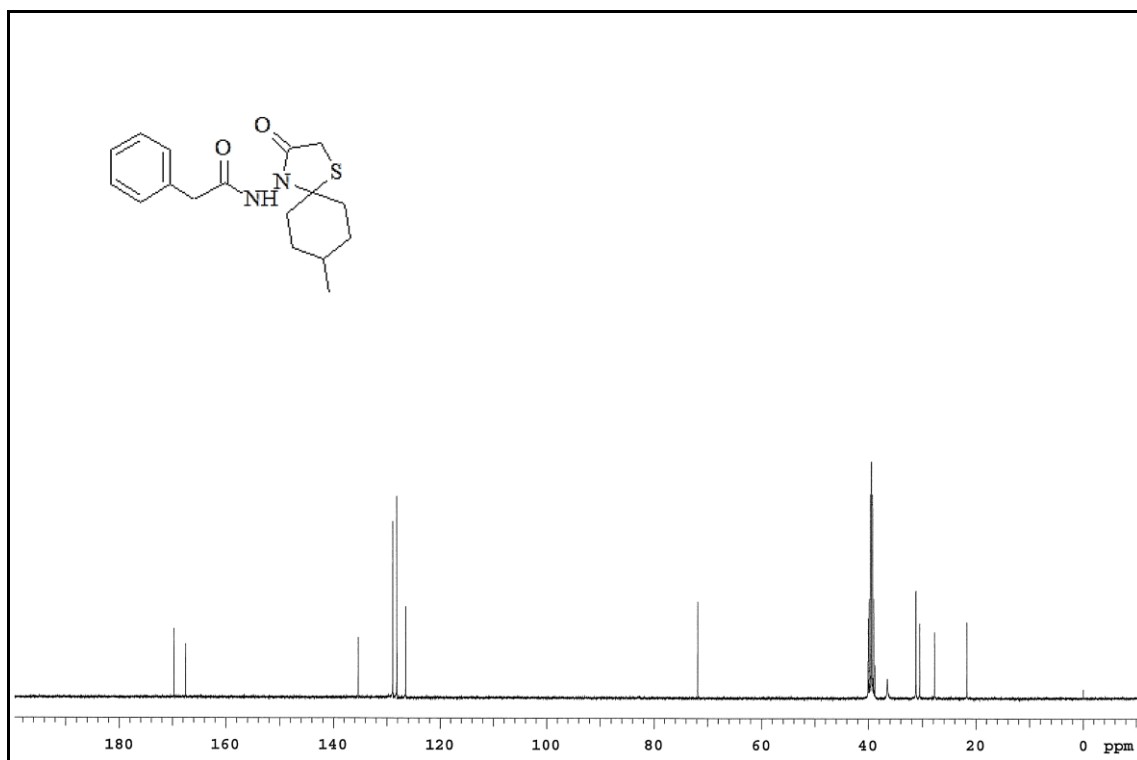
10,20 (1H, s, NH); 7,35-7,28 (4H, m, C_6H_5 -2-H, 3-H, 5-H ve 6-H); 7,26-7,20 (1H, m, C_6H_5 -4-H); 3,55 (4H, s, SCH_2 ve C_6H_5 - CH_2); 1,95-1,45 (6H, m, sd-6-H, 10-H, sd-7_e-H ve 9_e-H); 1,26-1,07 (3H, m, sd-8_a-H, 7_a-H ve 9_a-H); 0,84 (3H, d, $^3J = 5,8$ Hz, sd-8- CH_3) (Şekil 4-82, 4-83).



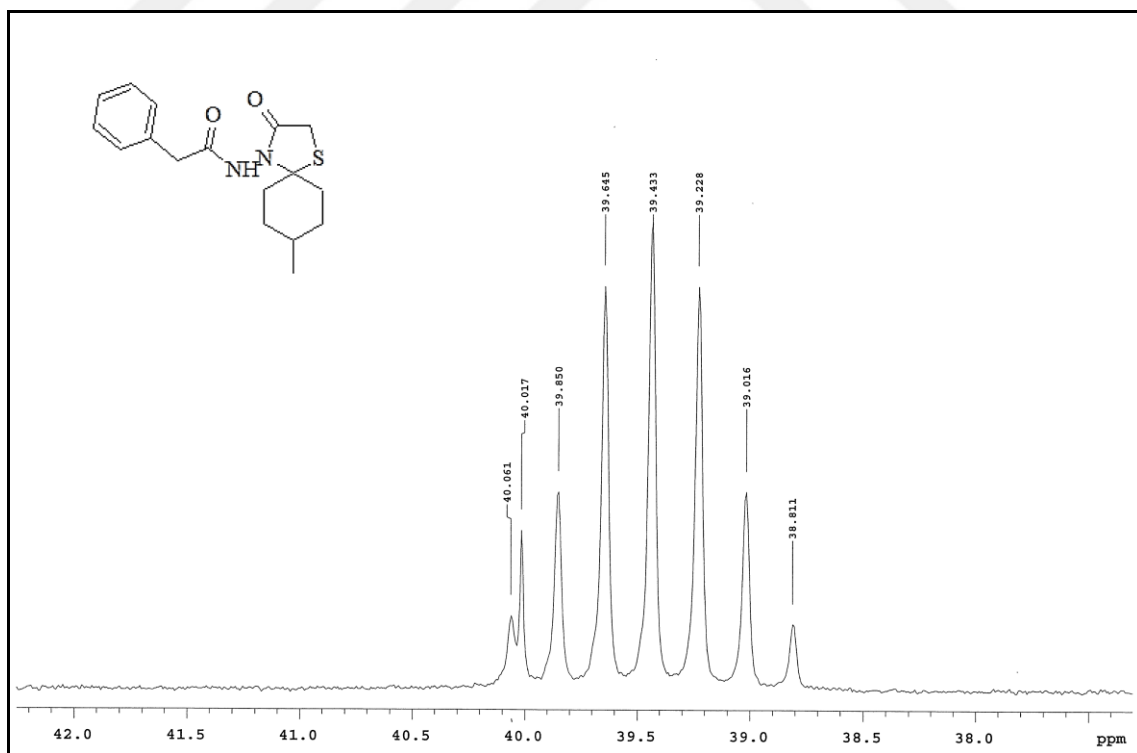
Şekil 4-82: 13a'nın ¹H NMR spektrumu



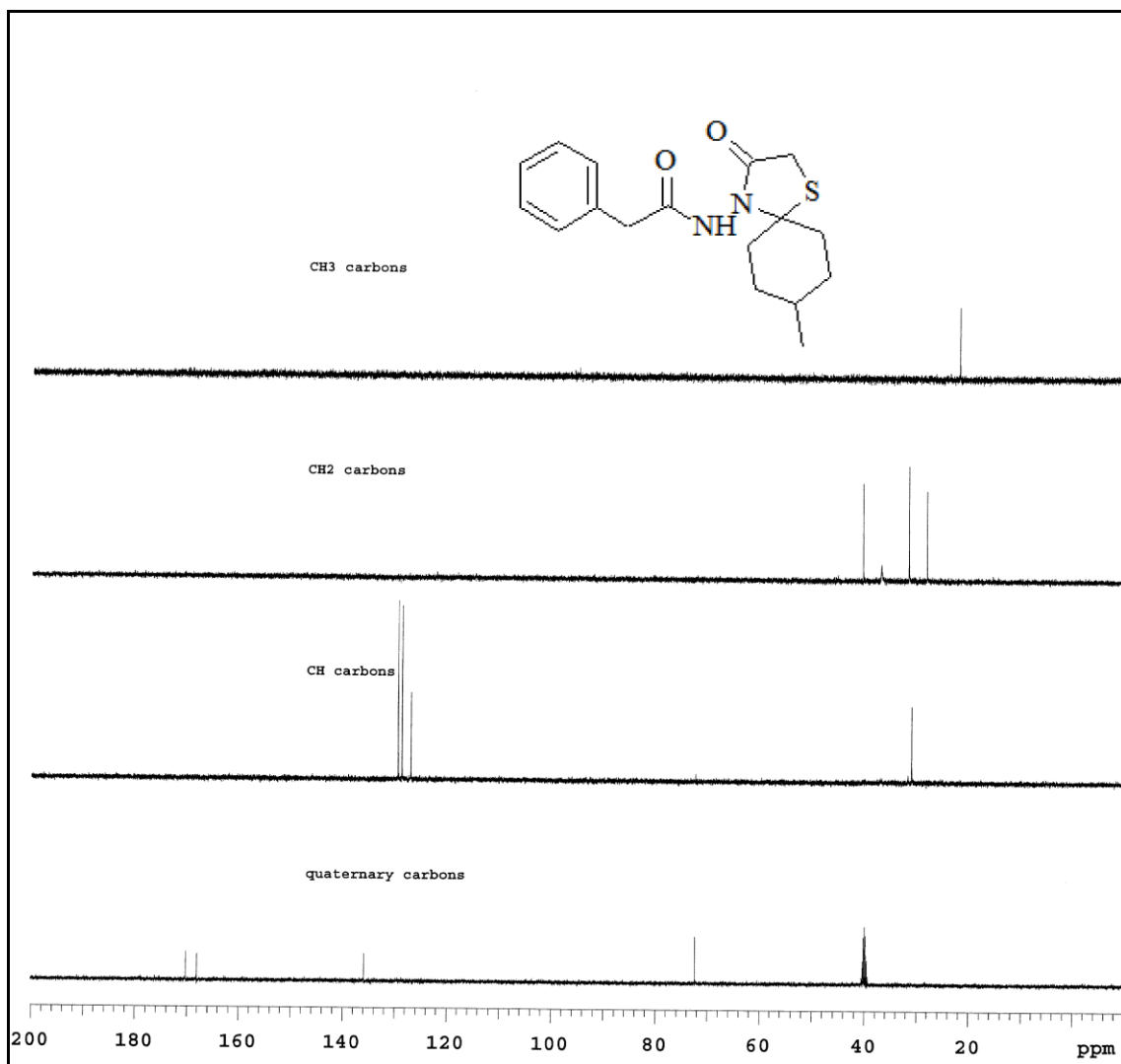
Şekil 4-83: 13a'nın ¹H NMR spektrumu (0,5 - 4,0 ppm)



Şekil 4-84: 13a'nın ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-85: 13a'nın ^{13}C NMR spektrumu (37,5 - 42,0 ppm)



Şekil 4-86: 13a'nın ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

169,70 (sd- C_3); 167,52 (NHCO); 135,34 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 128,92 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 128,16 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 126,47 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 71,85 (sd- C_5); 40,02 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$); 36,49 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 31,19 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 30,51 (sd- C_8); 27,73 (sd- C_2); 21,68 (sd-8- CH_3) (Şekil 4-84, 4-85).

^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,31 (sd- C_3); 168,14 (NHCO); 135,87 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 129,48 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 128,71 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 127,03 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 72,38 (sd- C_5); 40,50 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$); 37,00 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 31,76 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 31,06 (sd- C_8); 28,32 (sd- C_2); 22,23 (sd-8- CH_3) (Şekil 4-86).

Elemental Analiz: C₁₇H₂₂N₂O₂S için hesaplanan C: % 64,12; H: % 6,96; N: % 8,80. Bulunan C: % 63,96; H: % 7,31; N: % 8,86.

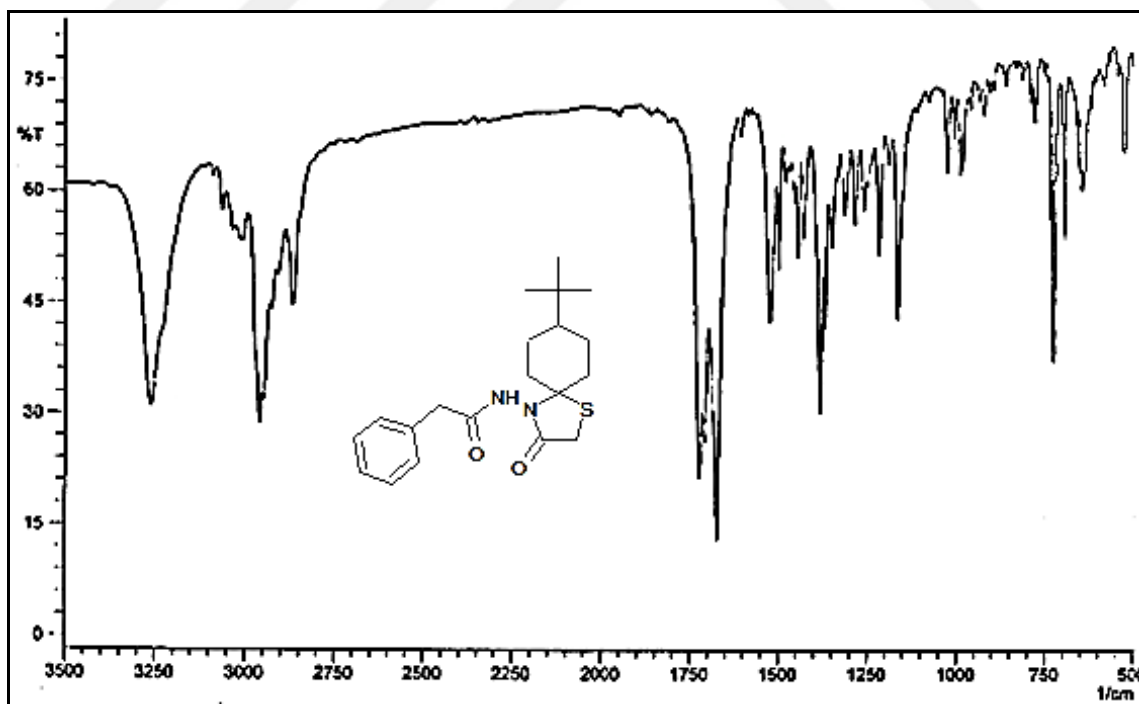
4.1.32. N-(8-*tert*-Bütil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (13b)

0,86 g 2-fenil-N''-(4-*tert*-bütilsikloheksiliden)asetohidrazid (**6c**) ve 1 ml merkaptasetik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1,07 g (% 99). Beyaz renkli kristal toz, 171 °C'de erir. Suda çözünmez, etanolde az çözünür, toluen, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,95 (**13b**), R_f : 0,86 (**6c**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 206 (ε 14204)

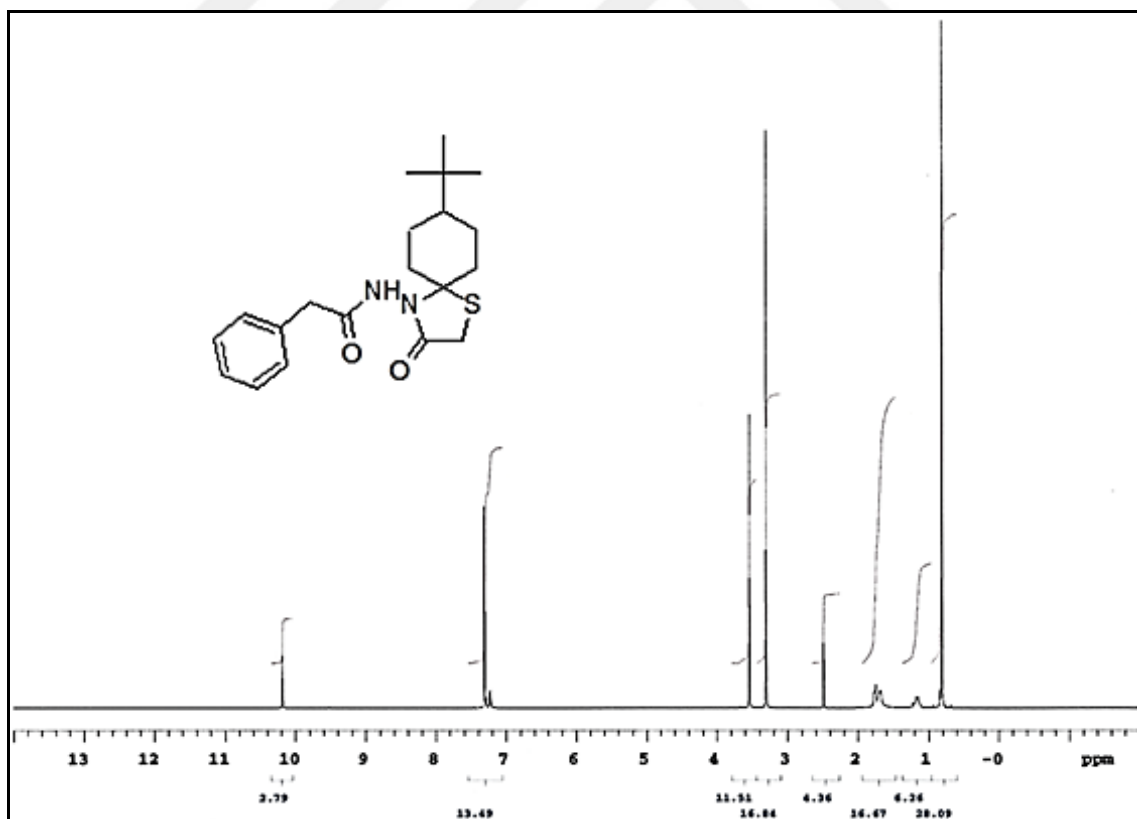


Şekil 4-87: 13b'nin IR spektrumu (KBr)

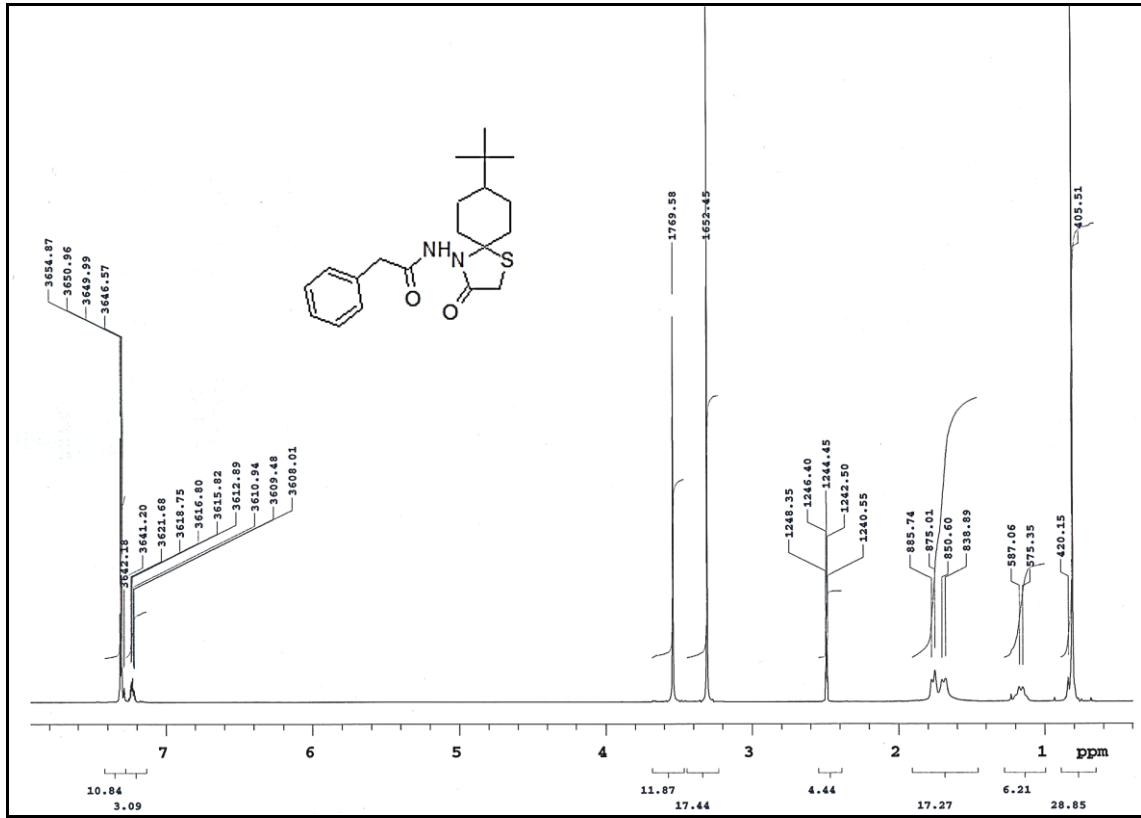
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3259 (N-H gerilme bandı); 3088, 3061, 3032, 3007 (aromatik C-H gerilme bandları); 2956, 2947, 2924, 2904, 2864 (CH_3 , CH_2 grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1722, 1707 (tiyazolidinon C=O gerilme bandları); 1672 (amid C=O gerilme bandı); 1604, 1521, 1498 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1442, 1429, 1379, 1365, 1215, 1163 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH_3 , CH_2 grupları C-H eğilme bandları - asimetrik, simetrik); 725, 694 (aromatik C-H eğilme bandları); 646 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-87).

^1H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

10,19 (1H, s, NH); 7,35-7,27 (4H, s, C_6H_5 -2-H, 3-H, 5-H ve 6-H); 7,27-7,19 (1H, m, C_6H_5 -4-H); 3,54 (4H, s, SCH_2 ve C_6H_5 - CH_2); 2,00-1,55 (6H, m, sd-6-H, 10-H, 7_e -H ve 9_e -H); 1,16 (2H, q, $^2J = ^3J = ^3J = 12,0$ Hz, sd- 7_a -H ve 9_a -H); 0,81 (10H, s, sd- 8_a -H ve 8-C(CH_3) $_3$) (Şekil 4-88, 4-89).



Şekil 4-88: 13b'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 4-89: 13b'nin ^1H NMR spektrumu (0,4 - 7,8 ppm)

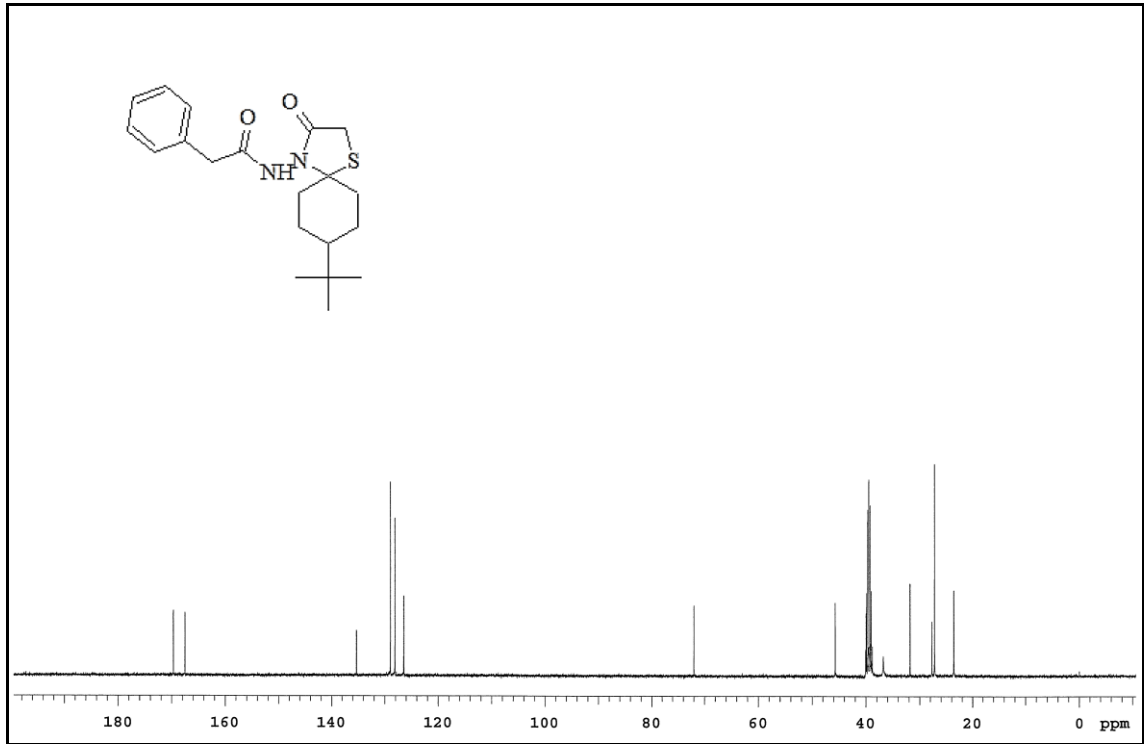
^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

169,70 (sd- C_3); 167,52 (NHCO); 135,32 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 128,99 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 128,14 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 126,46 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 72,02 (sd- C_5); 45,72 (sd- C_8); 39,96 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$); 36,80 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 31,81 (sd-8- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 27,72 (sd- C_2); 27,19 ($(\text{CH}_3)_3$); 23,55 (sd- $\text{C}_{7,9}$) (Şekil 4-90, 4-91).

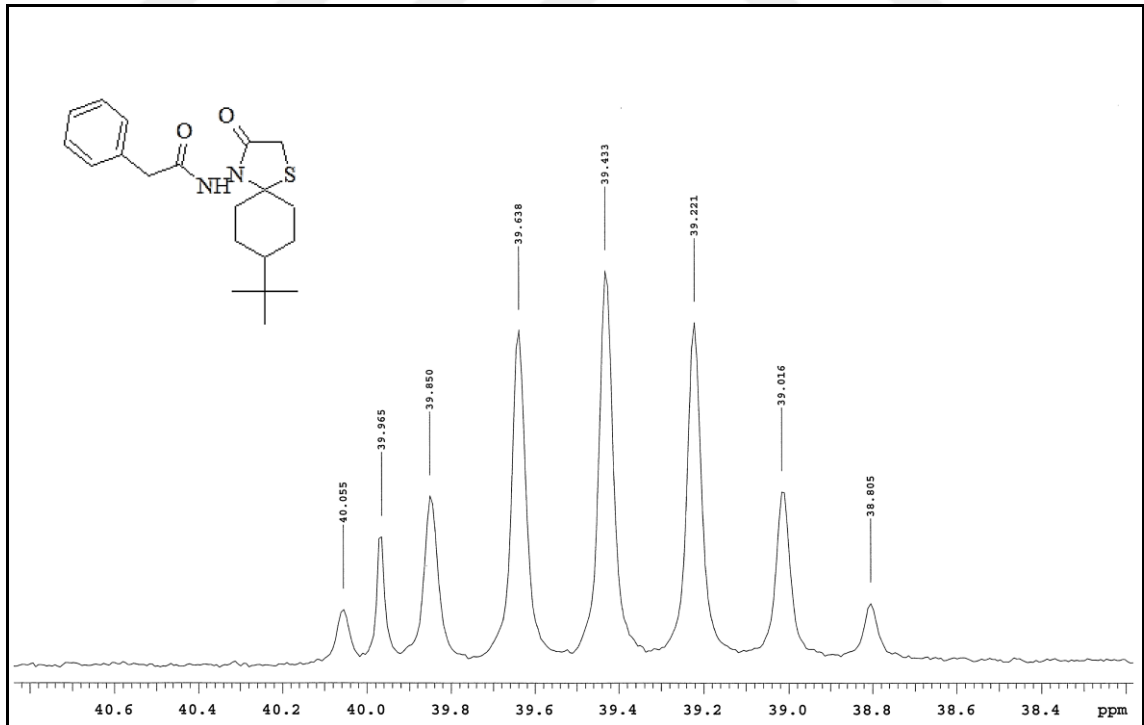
^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,24 (sd- C_3); 168,07 (NHCO); 135,87 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 129,54 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 128,69 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 127,01 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 72,57 (sd- C_5); 46,27 (sd- C_8); 40,52 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$); 37,34 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 32,39 (sd-8- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 28,28 (sd- C_2); 27,75 ($(\text{CH}_3)_3$); 24,11 (sd- $\text{C}_{7,9}$) (Şekil 4-92).

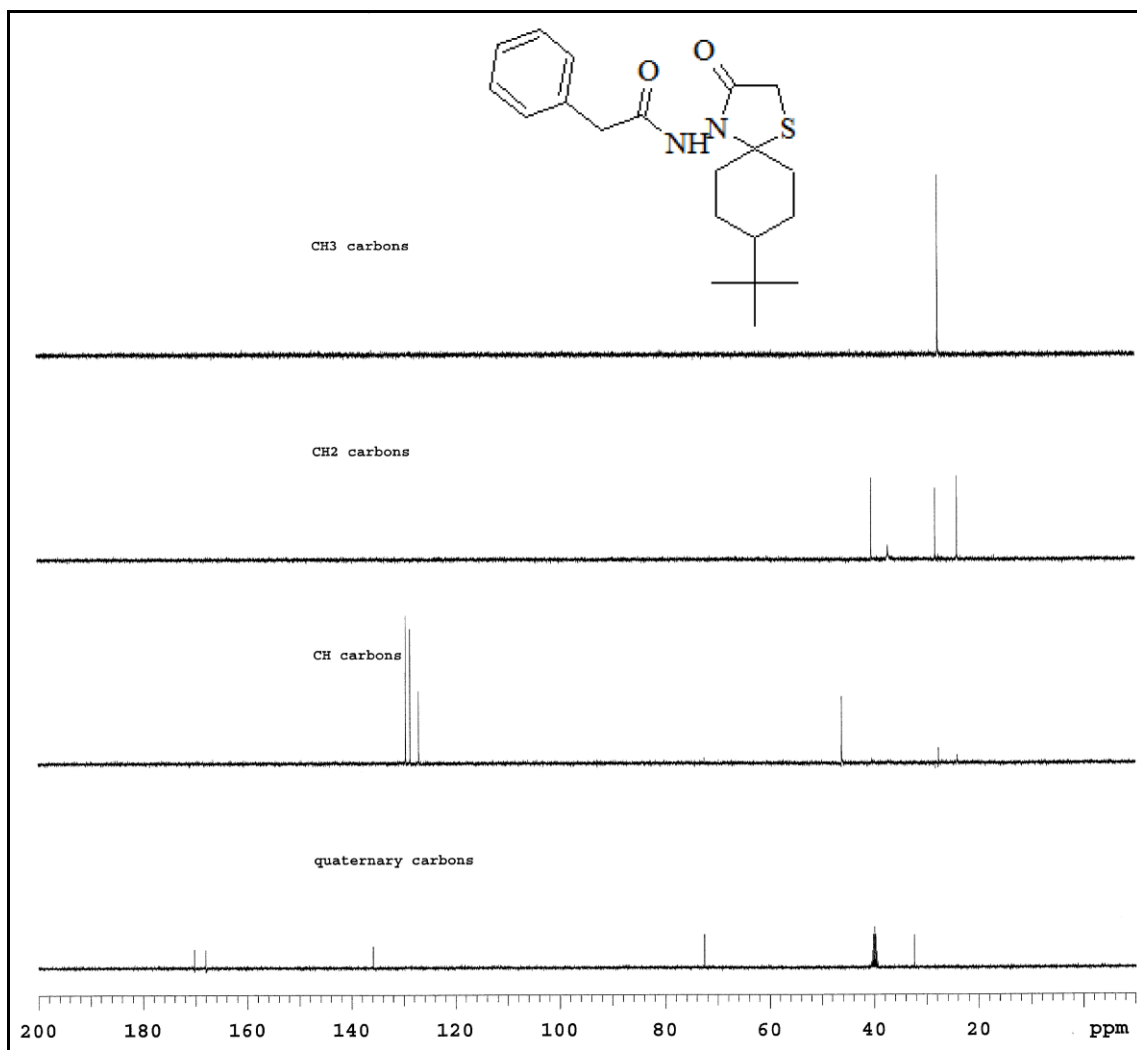
Elemental Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan C: % 66,63; H: % 7,83; N: % 7,77. Bulunan C: % 66,60; H: % 8,24; N: % 7,72.



Şekil 4-90: 13b'nin ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-91: 13b'nin ^{13}C NMR spektrumu (38,2 - 40,8 ppm)



Şekil 4-92: 13b'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

4.1.33. *N*-(8-Fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (13c)

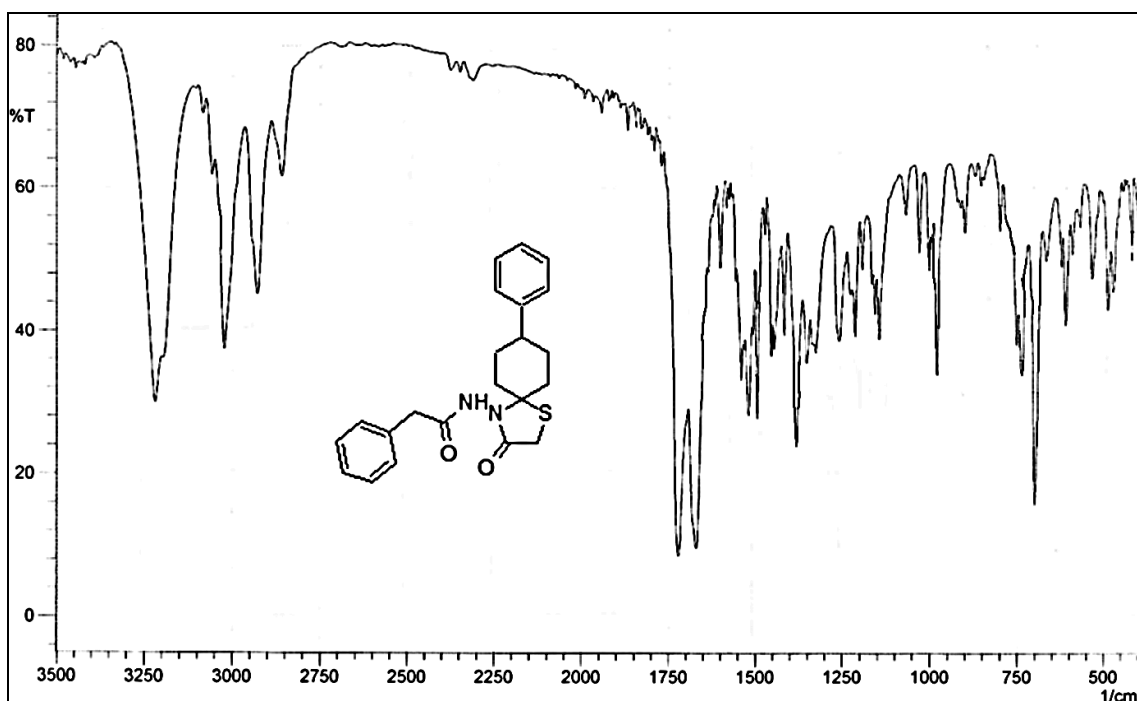
0,92 g 2-fenil-*N'*-(4-fenilsikloheksiliden)asetohidrazid (**6d**) ve 1 ml merkaptasetik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,66 g (% 58). Beyaz renkli toz, 196-197 °C'de erir. Suda çözünmez, etanolde az çözünür, toluen, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f: 0,97 (**13c**), R_f: 0,90 (**6d**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 212 (ϵ 32803); 251 (ϵ 21557); 293 (ϵ 8304)

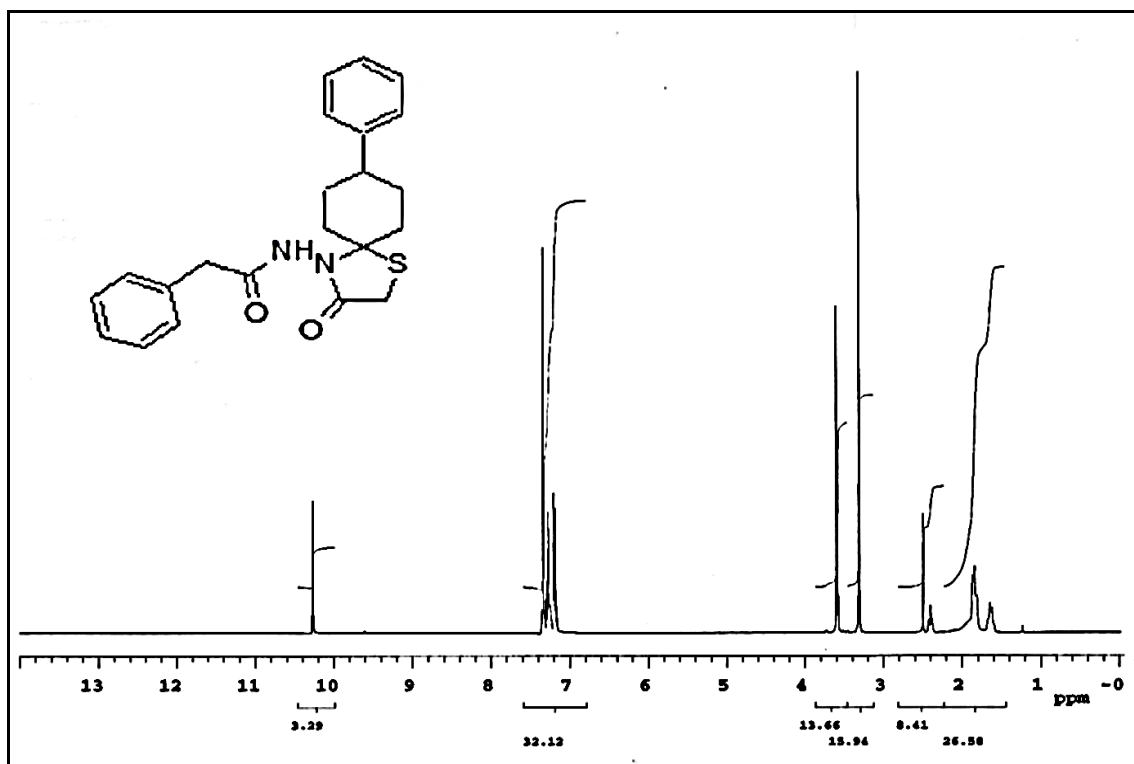
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3219, 3196 (N-H gerilme bandları); 3084, 3057, 3022 (aromatik C-H gerilme bandları); 2927, 2860 (CH_2 grubu C-H gerilme bandları – asimetrik, simetrik); 1722 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1670 (amid C=O gerilme bandı); 1645, 1637, 1602, 1541, 1519, 1494 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1454, 1446, 1417, 1382, 1354, 1327, 1259, 979 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH_2 grubu C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 752, 736, 700 (aromatik C-H eğilme bandları); 611 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-93).



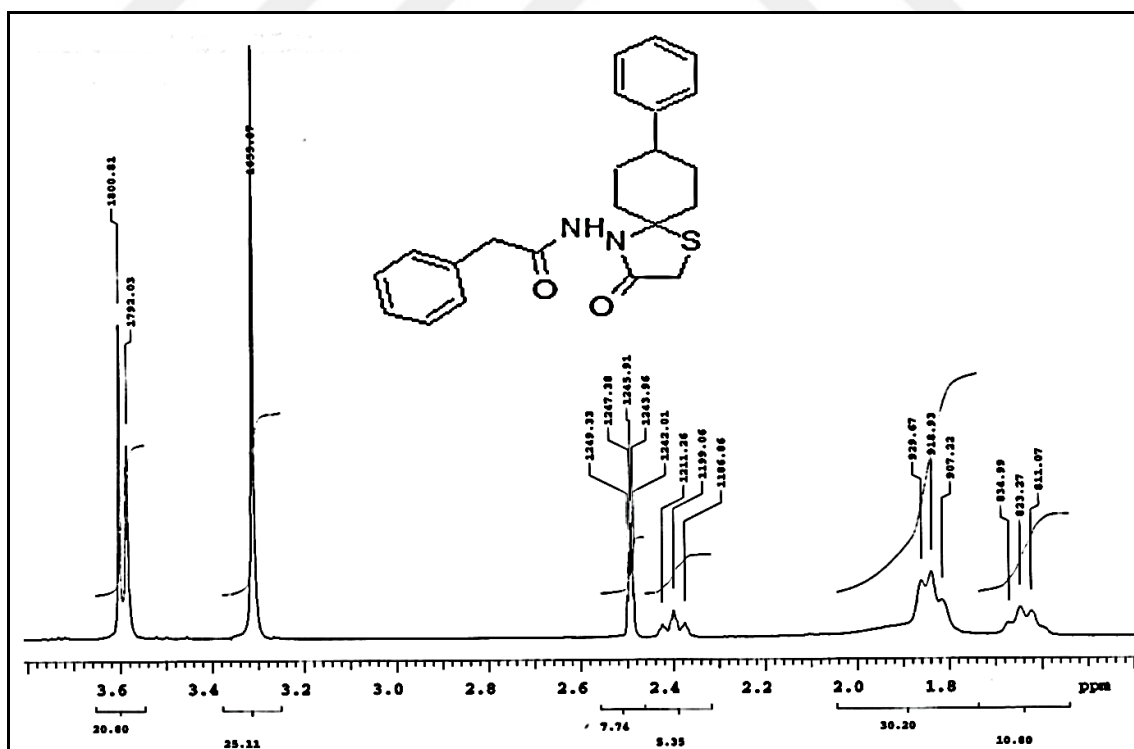
Şekil 4-93: 13c'nin IR spektrumu (KBr)

^1H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

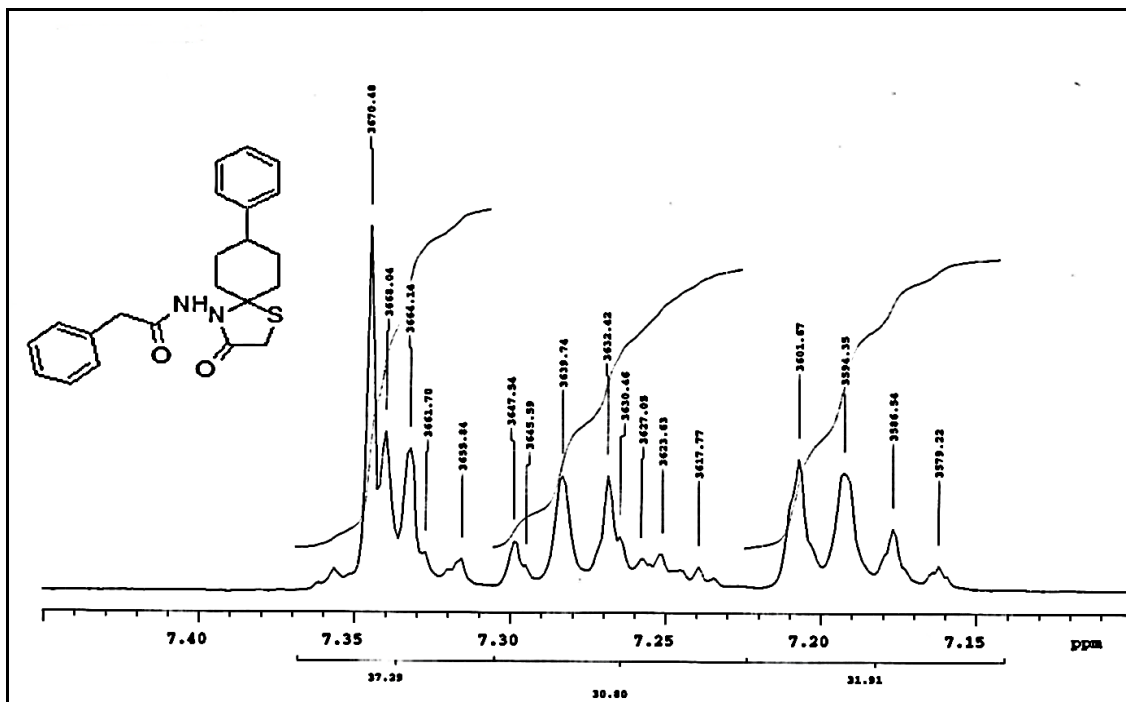
10,27 (1H, s, NH); 7,37-7,32 (4H, m, C_6H_5 -2-H, 3-H, 5-H ve 6-H); 7,31-7,23 (3H, m, C_6H_5 -4-H, sd- C_6H_5 -3-H ve 5-H); 7,20 (2H, d, $^3J = 7,3$ Hz, sd-8- C_6H_5 -2-H ve 6-H); 7,18 (1H, tt, $^3J = 7,3$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, sd-8- C_6H_5 -4-H); 3,60 (2H, s, SCH_2); 3,59 (2H, s, C_6H_5 - CH_2); 2,40 (1H, tt, $^3J = ^3J = 12,2$ Hz, $^3J = ^3J = 3,0$ Hz, sd-8_a-H); 2,20-1,72 (6H, m, sd-6-H, 10-H, 7_e-H ve 9_e-H); 1,63 (2H, q, $^2J = ^3J = ^3J = 12,2$ Hz, sd-7_a-H ve 9_a-H) (Şekil 4-94, 4-95, 4-96).



Şekil 4-94: 13c'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-95: 13c'nin ¹H NMR spektrumu (1,4 - 3,8 ppm)



Şekil 4-96: 13c'nin ^1H NMR spektrumu (7,1 - 7,5 ppm)

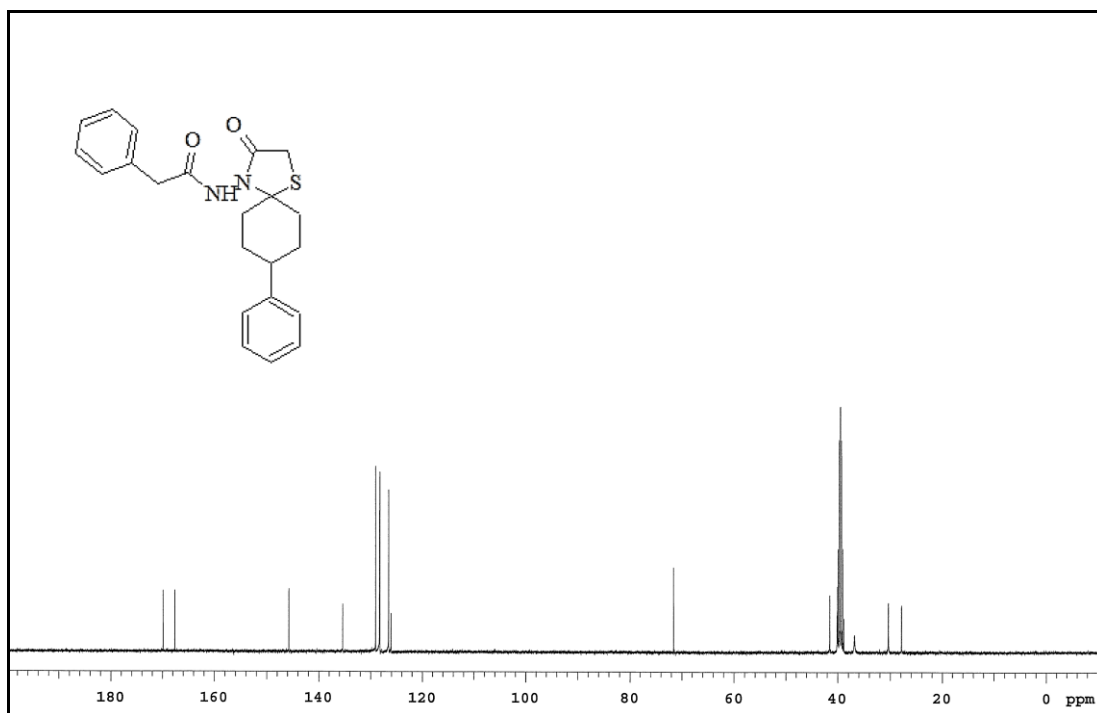
^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

169,88 (sd- C_3); 167,63 (NHCO); 145,72 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 135,37 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 129,09 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 128,35 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 128,26 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 126,57 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 126,54 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 126,10 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 71,62 (sd- C_5); 41,54 (sd- C_8); 40,05 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$); 36,82 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 30,38 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 27,86 (sd- C_2) (Şekil 4-97).

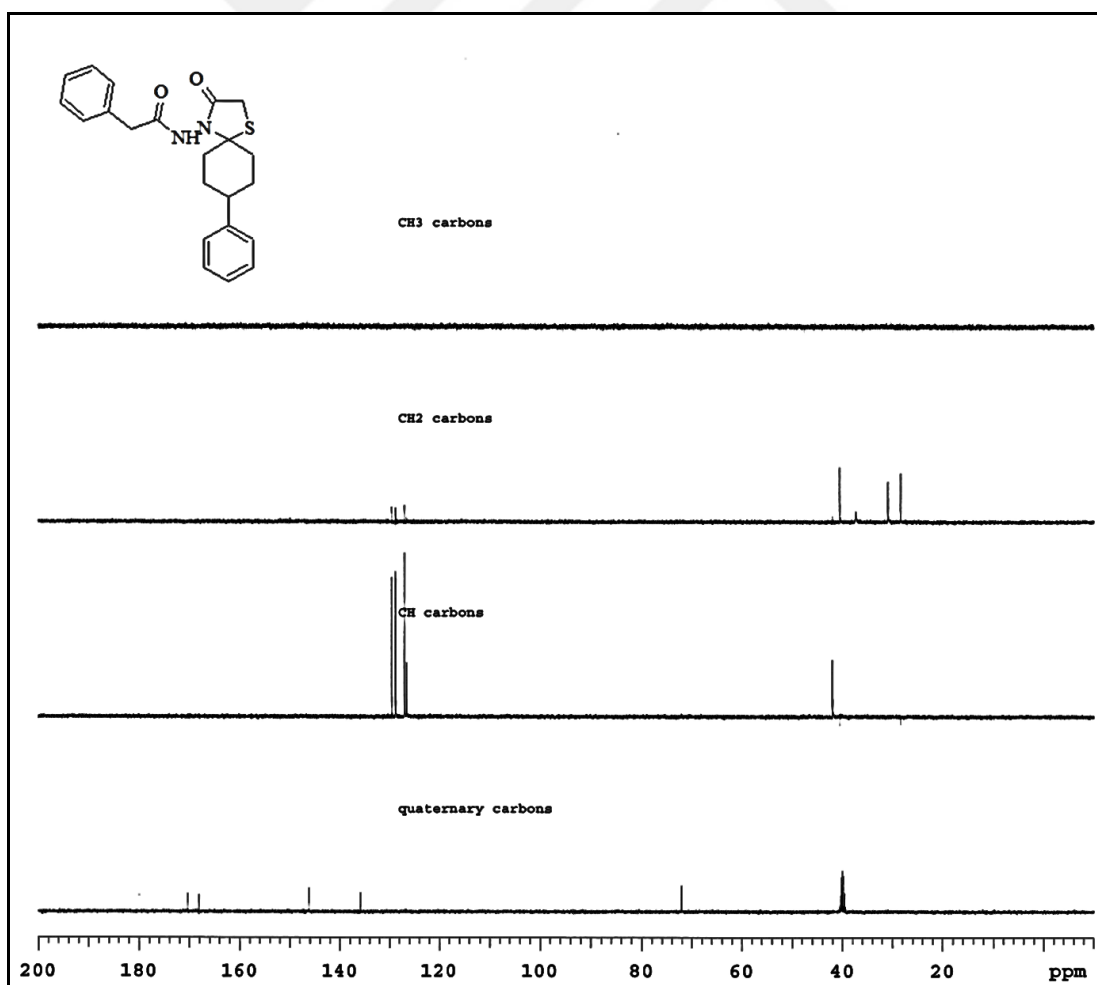
^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,35 (sd- C_3); 168,10 (NHCO); 146,21 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 135,85 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 129,57 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 128,83 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 128,74 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 127,05 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 127,02 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 126,60 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 72,10 (sd- C_5); 42,04 (sd- C_8); 40,54 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$); 37,30 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 30,87 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 28,35 (sd- C_2) (Şekil 4-98).

Elemental Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan C: % 69,44; H: % 6,36; N: % 7,36. Bulunan C: % 69,43; H: % 6,63; N: % 7,46.



Şekil 4-97: 13c'nin ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-98: 13c'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

4.1.34. 2-Metil-4-[[[(fenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (14a)

0,65 g *N*''-sikloheksilidenbenzohidrazid (**4b**) ve 1 ml 2-merkaptopropanoik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,47 g (% 52). Beyaz renkli tozdur, 176-180 °C'de erir. Suda çözünmez, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f: 0,74 (**14a**), R_f: 0,57 (**4b**)

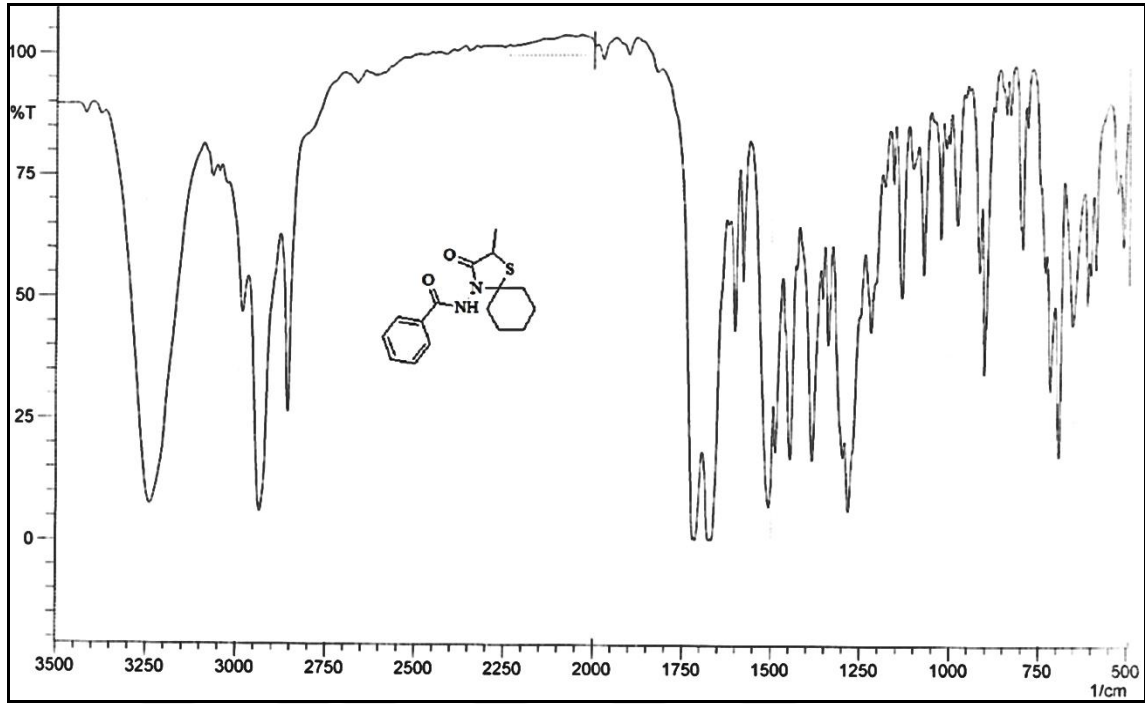
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 201 (ϵ 31507); 2216 (ϵ 22161)

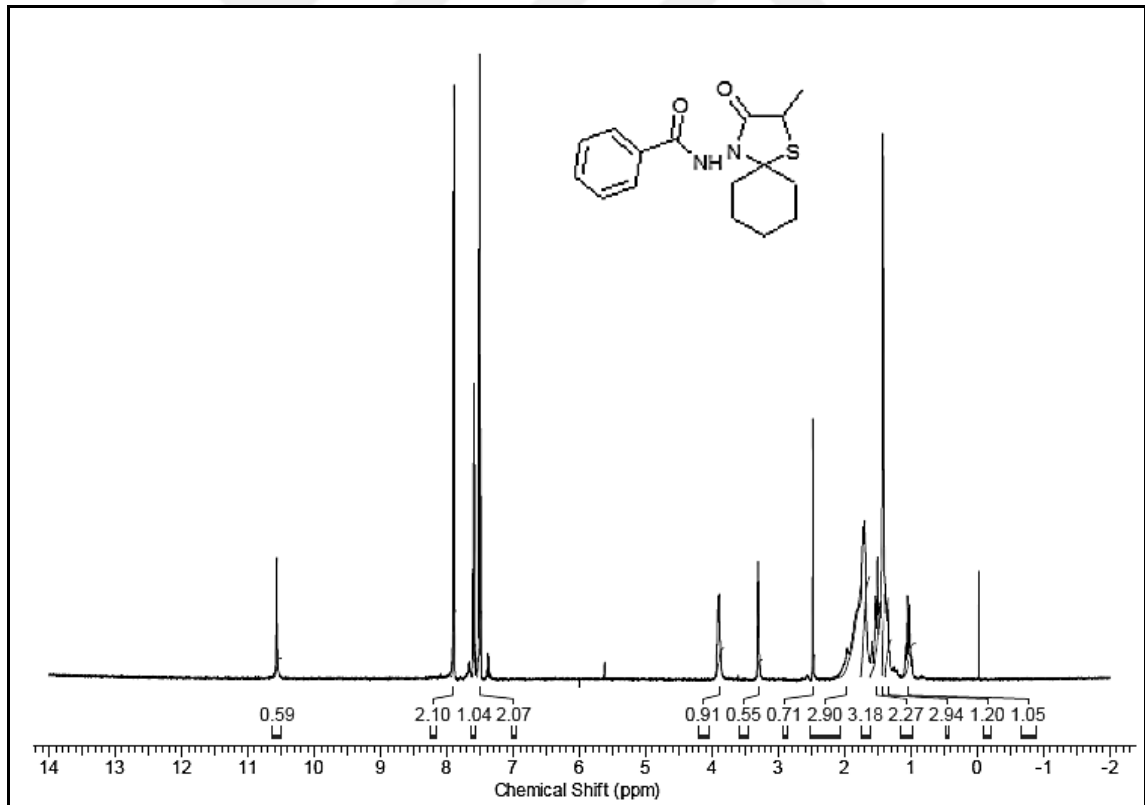
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3238 (N-H gerilme bandı); 3064, 3045 (aromatik C-H gerilme bandları); 2981, 2935, 2856 (CH₃, CH₂, CH grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1720 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1676 (amid C=O gerilme bandı); 1600, 1579, 1506, 1487 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1384, 1340, 1298, 1282, 904 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH₂, CH grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 717, 694 (aromatik C-H eğilme bandları); 655 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-99).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

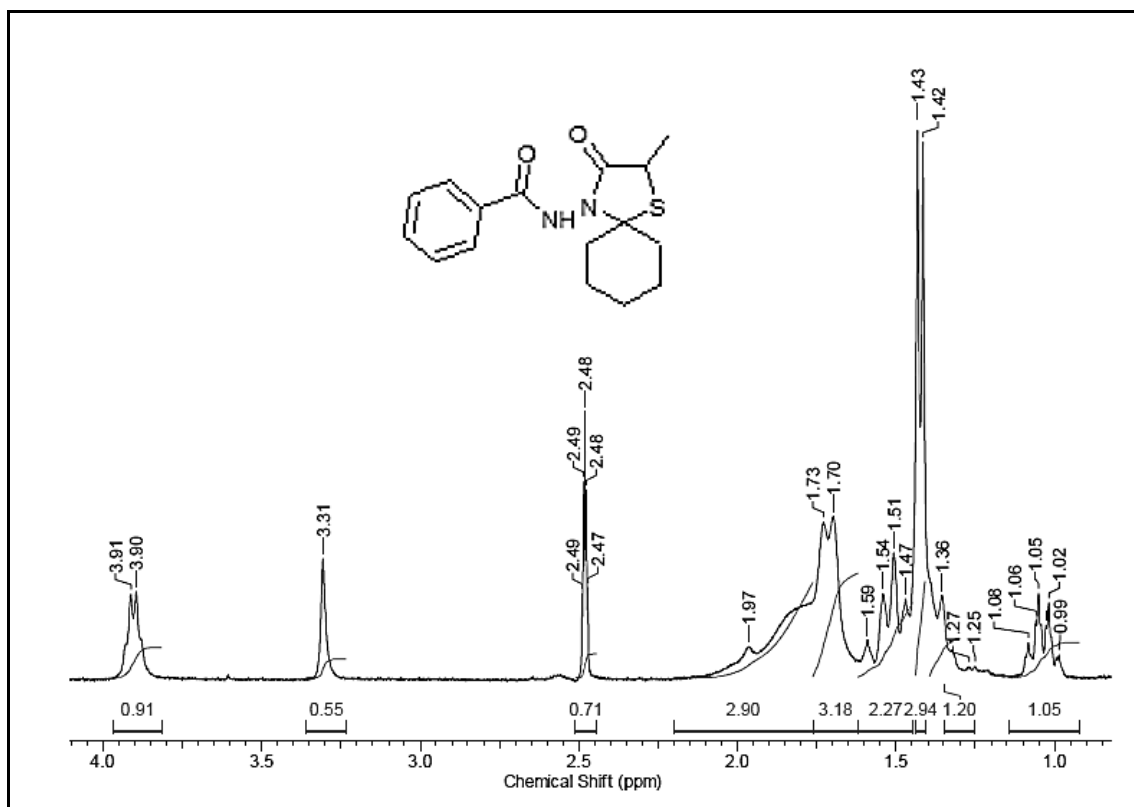
10,57 (1H, s, NH); 7,90 (2H, dd, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,4 Hz, C₆H₅-2-H ve 6-H); 7,60 (1H, tt, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,4 Hz, C₆H₅-4-H); 7,51 (2H, t, ³J = 7,6 Hz, C₆H₅-3-H ve 5-H); 3,90 (1H, d, ³J = 6,8 Hz, SCH); 2,20-1,65 (6H, m, sd-6-H, 10-H, 7_e-H ve 9_e-H); 1,65-1,30 (6H, m, sd-7_a-H, 9_a-H, 8_e-H ve sd-2-CH₃); 1,04 (1H, qt, ²J = ³J = ³J = 12,2 Hz, ³J = ³J = 3,3 Hz, sd-8_a-H) (Şekil 4-100, 4-101, 4-102).



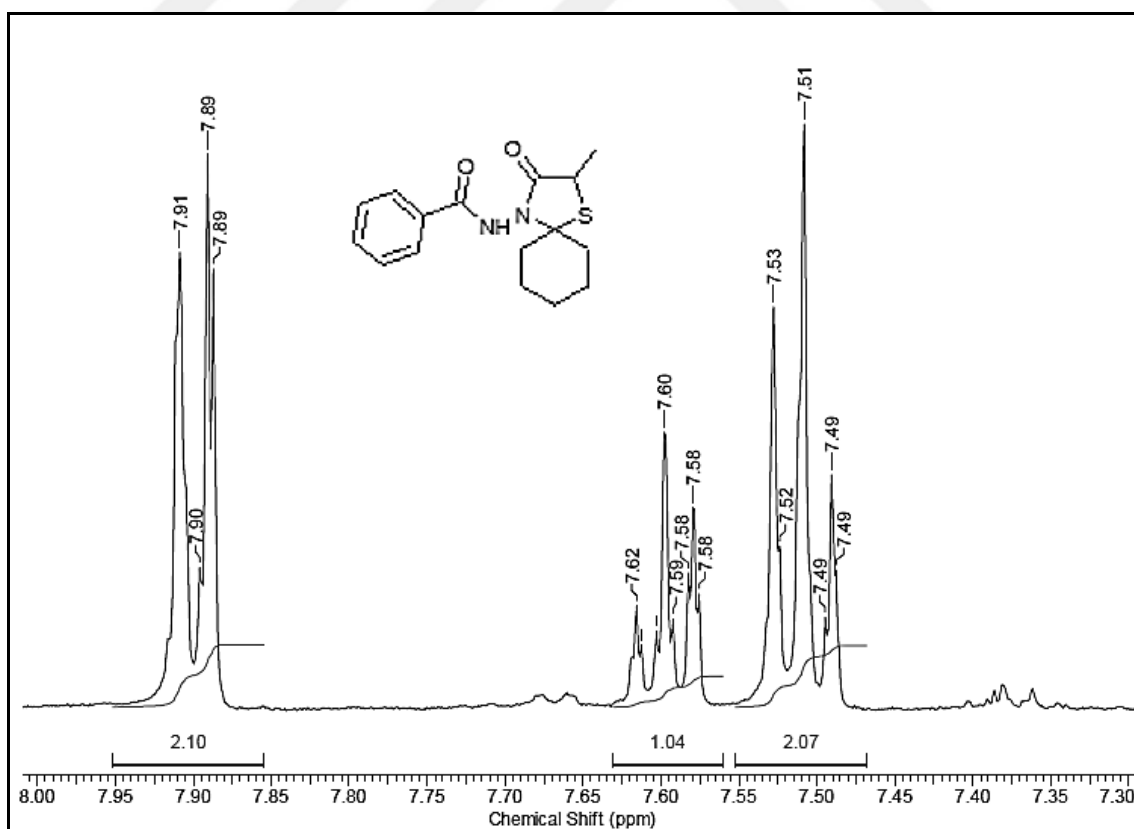
Şekil 4-99: 14a'nın IR spektrumu (KBr)



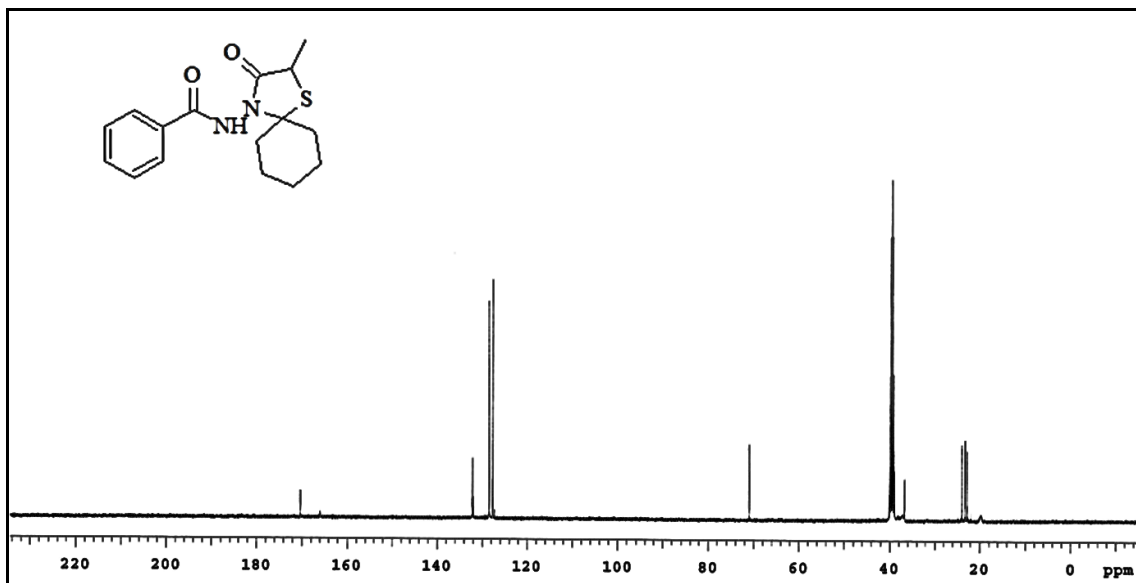
Şekil 4-100: 14a'nın ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-101: 14a'nın ¹H NMR spektrumu (0,8 - 4,1 ppm)



Şekil 4-102: 14a'nın ¹H NMR spektrumu (7,3 - 8,0 ppm)



Şekil 4-103: 14a'nın ^{13}C NMR spektrumu

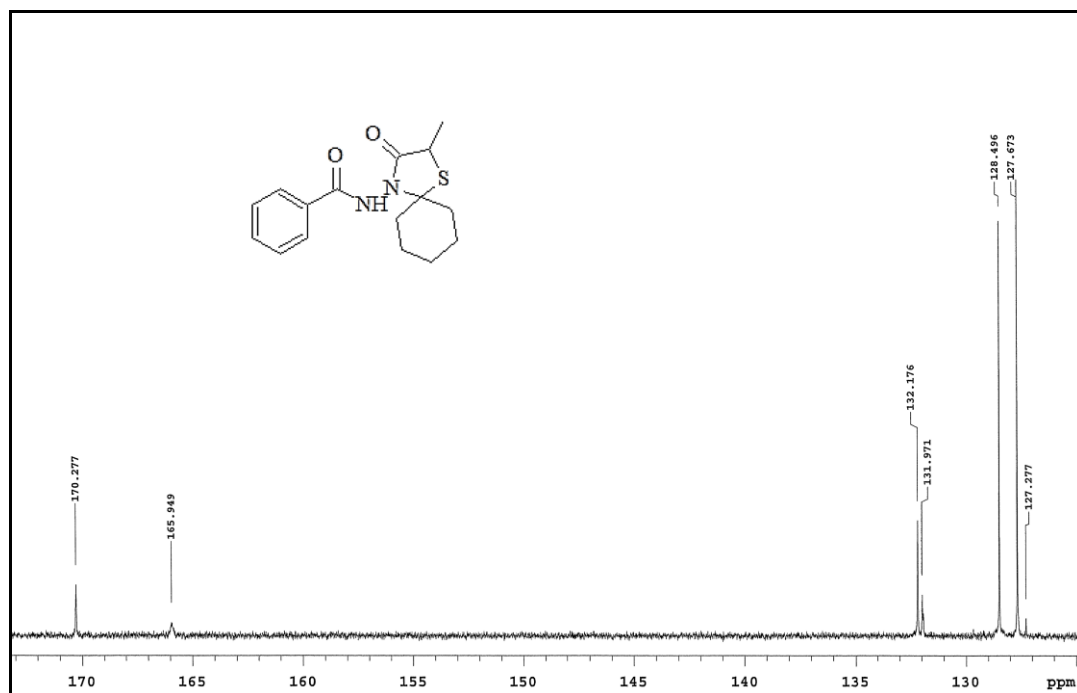
^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,28 (sd- C_3); 165,95 (NHCO); 132,18 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 131,97 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 128,50 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 127,67 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 70,98 (sd- C_5); 36,76 (sd- C_2); 23,90 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 23,17 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 22,74 (sd- C_8); 19,70 (sd-2- CH_3) (Şekil 4-103, 4-104).

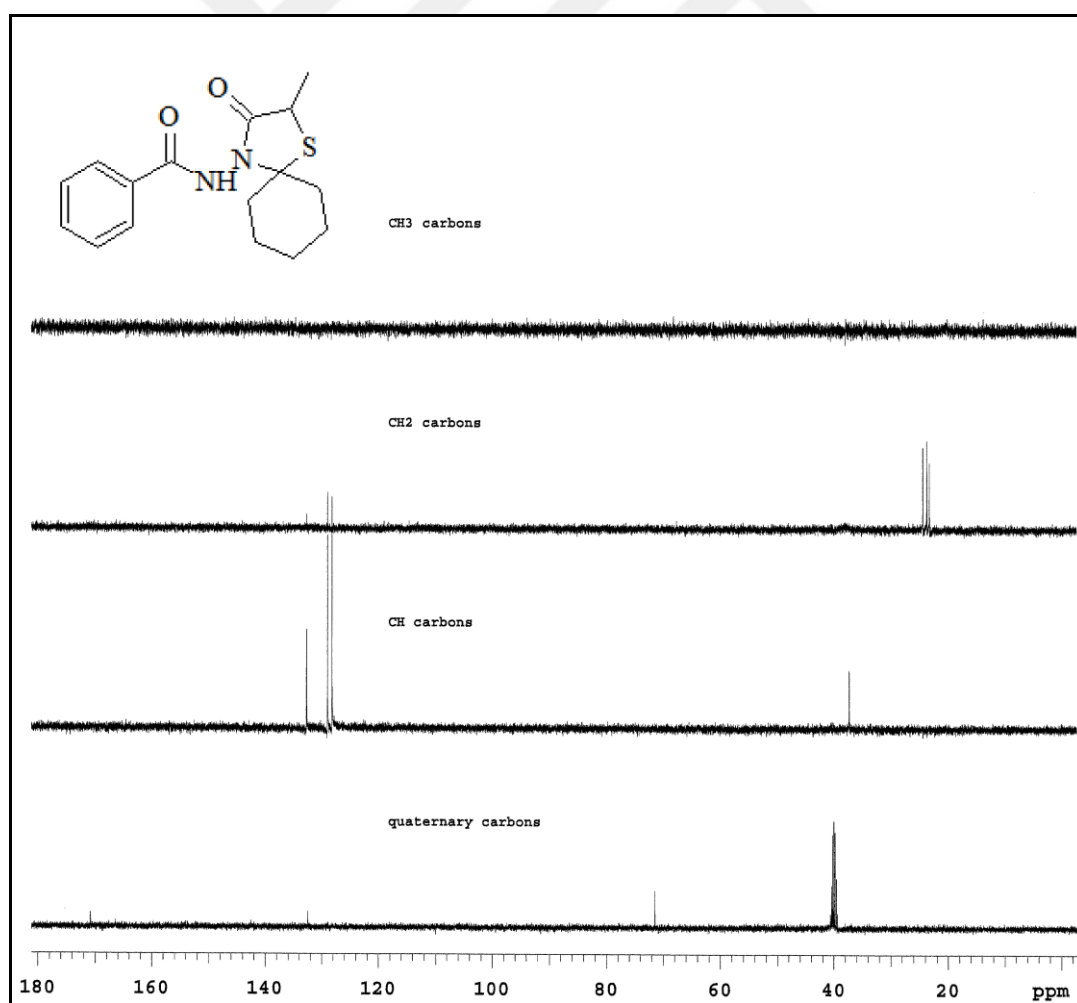
^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,69 (sd- C_3); 166,58 (NHCO); 132,65 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 132,29 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 128,96 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 128,14 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 71,45 (sd- C_5); 37,24 (sd- C_2); 24,38 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 23,65 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 23,21 (sd- C_8) (Şekil 4-105).

Elemental Analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan C: % 63,13; H: % 6,62; N: % 9,20.
Bulunan C: % 63,66; H: % 6,90; N: % 9,05.



Şekil 4-104: 14a'nın ¹³C NMR spektrumu (125 - 173 ppm)

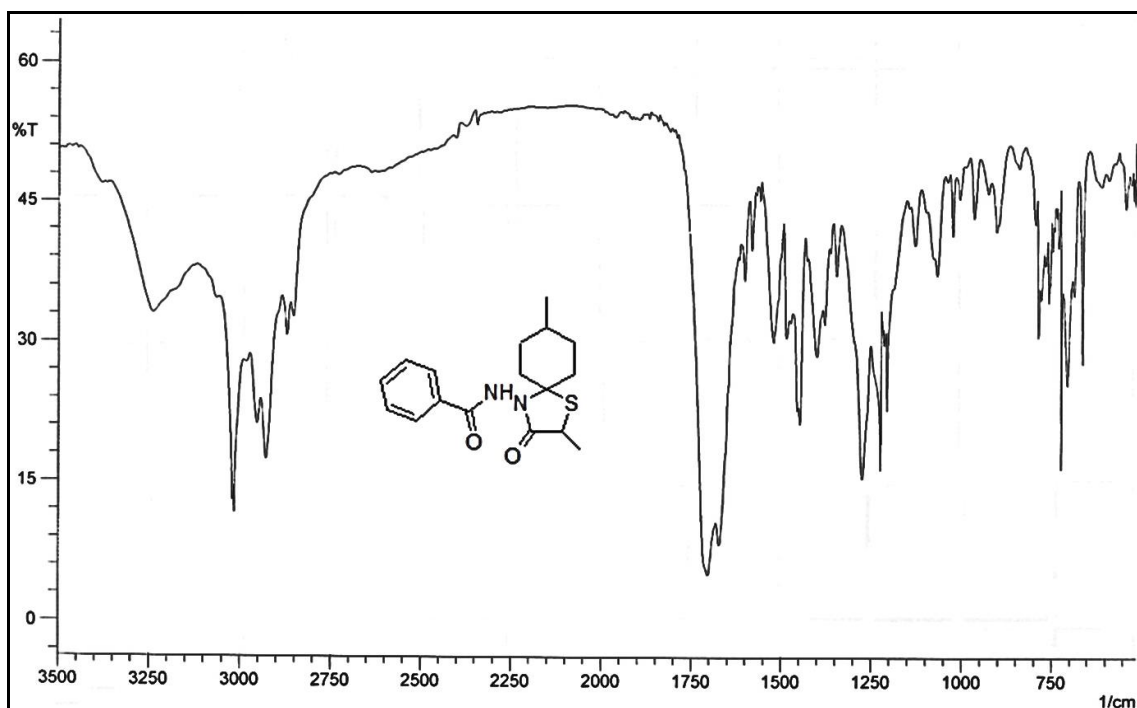


Şekil 4-105: 14a'nın ¹³C NMR (DEPT) spektrumu

4.1.35. 2,8-Dimetil-4-[[fenil]karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (14b)

0,69 g *N*'-(4-metilsikloheksiliden)benzohidrazid (**4c**) ve 1 ml 2-merkaptopropanoik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,51 g (% 53). Beyaz renkli tozdur, 172-173 °C'de erir. Suda çözünmez, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,91 (**14b**), R_f : 0,67 (**4c**)



Şekil 4-106: 14b'nin IR spektrumu (KBr)

Spektral Bulguları :

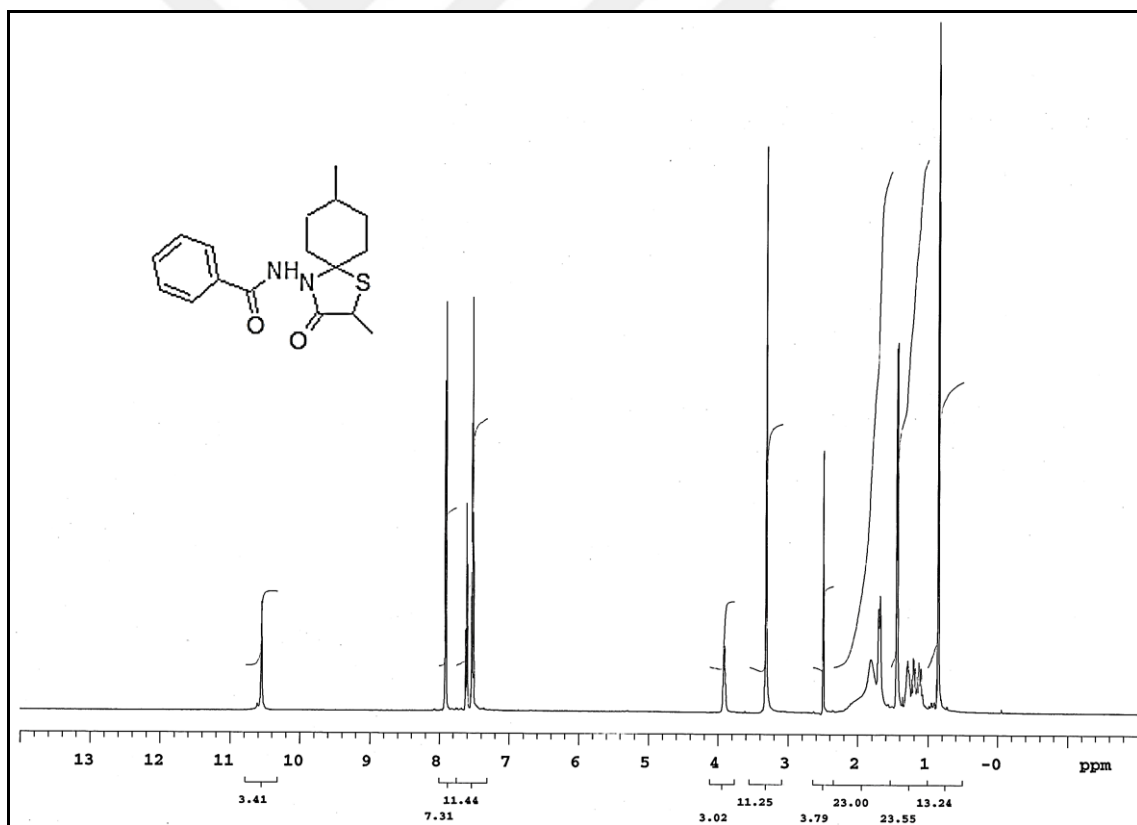
UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 200 (ϵ 36306); 216 (ϵ 25053)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3221 (N-H gerilme bandı); 3045, 3014 (aromatik C-H gerilme bandları); 2978, 2947, 2924, 2868, 2852 (CH₃, CH₂, CH grupları C-H gerilme bandları – asimetrik, simetrik); 1708 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1664 (amid C=O gerilme bandı); 1600, 1581, 1537, 1517, 1485 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme,

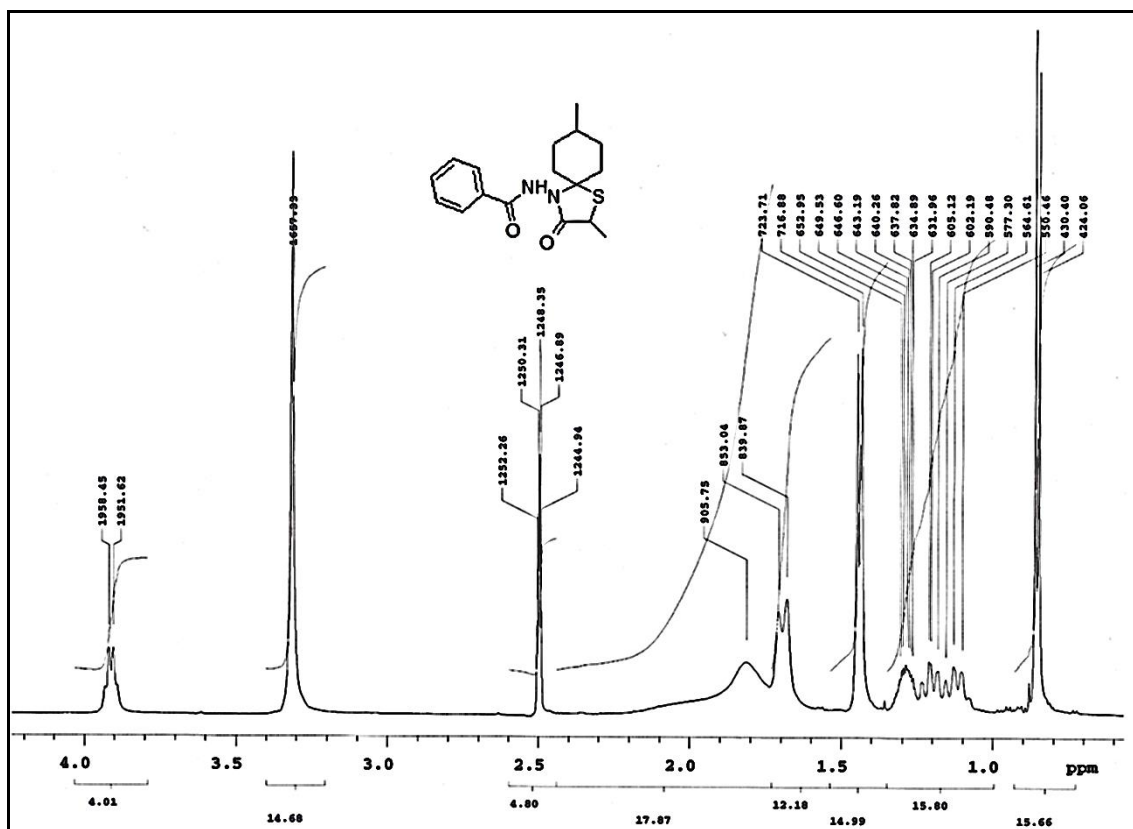
amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1446, 1406, 1377, 1348, 1273, 904 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH₂, CH grupları C-H eğilme bandları - asimetrik, simetrik); 707, 694 (aromatik C-H eğilme bandları); 613 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-106).

¹H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

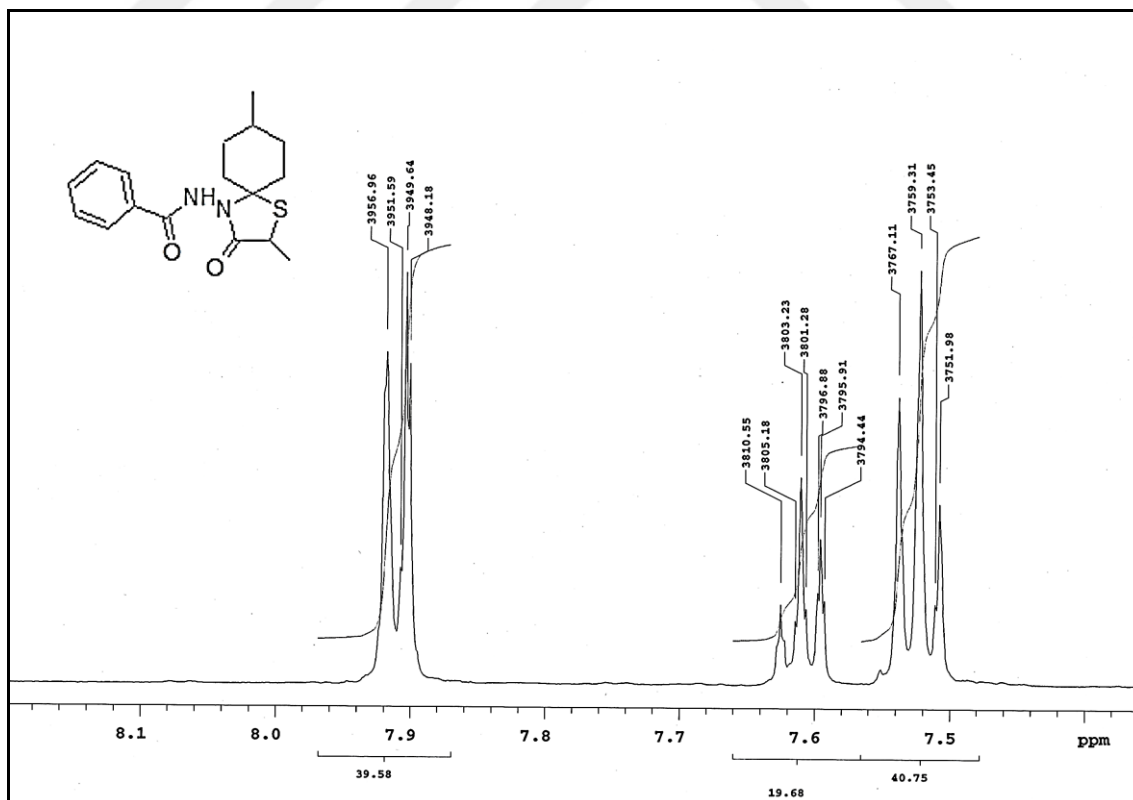
10,55 (1H, s, NH); 7,91 (2H, dd, ³J = 7,3 Hz, ⁴J = 1,6 Hz, C₆H₅-2-H ve 6-H); 7,62 (1H, tt, ³J = 7,3 Hz, ⁴J = 1,6 Hz, C₆H₅-4-H); 7,53 (2H, t, ³J = 7,3 Hz, C₆H₅-3-H ve 5-H); 3,91 (1H, q, ³J = 6,8 Hz, SCH); 2,20-1,71 (4H, m, sd-6-H ve 10-H); 1,69 (2H, d, ²J = 13,2 Hz, sd-7_e-H ve 9_e-H); 1,44 (3H, d, ³J = 6,8 Hz, sd-2-CH₃); 1,36-1,23 (1H, m, sd-8_a-H); 1,20 (1H, q, ²J = ³J = ³J = 13,2 Hz, sd-7_a-H); 1,12 (1H, q, ²J = ³J = ³J = 13,2 Hz, sd-9_a-H); 0,86 (3H, d, ³J = 6,3 Hz, sd-8-CH₃) (Şekil 4-107, 4-108, 4-109).



Şekil 4-107: 14b'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-108: 14b'nin ^1H NMR spektrumu (0,6 - 4,2 ppm)



Şekil 4-109: 14b'nin ^1H NMR spektrumu (7,4 - 8,1 ppm)

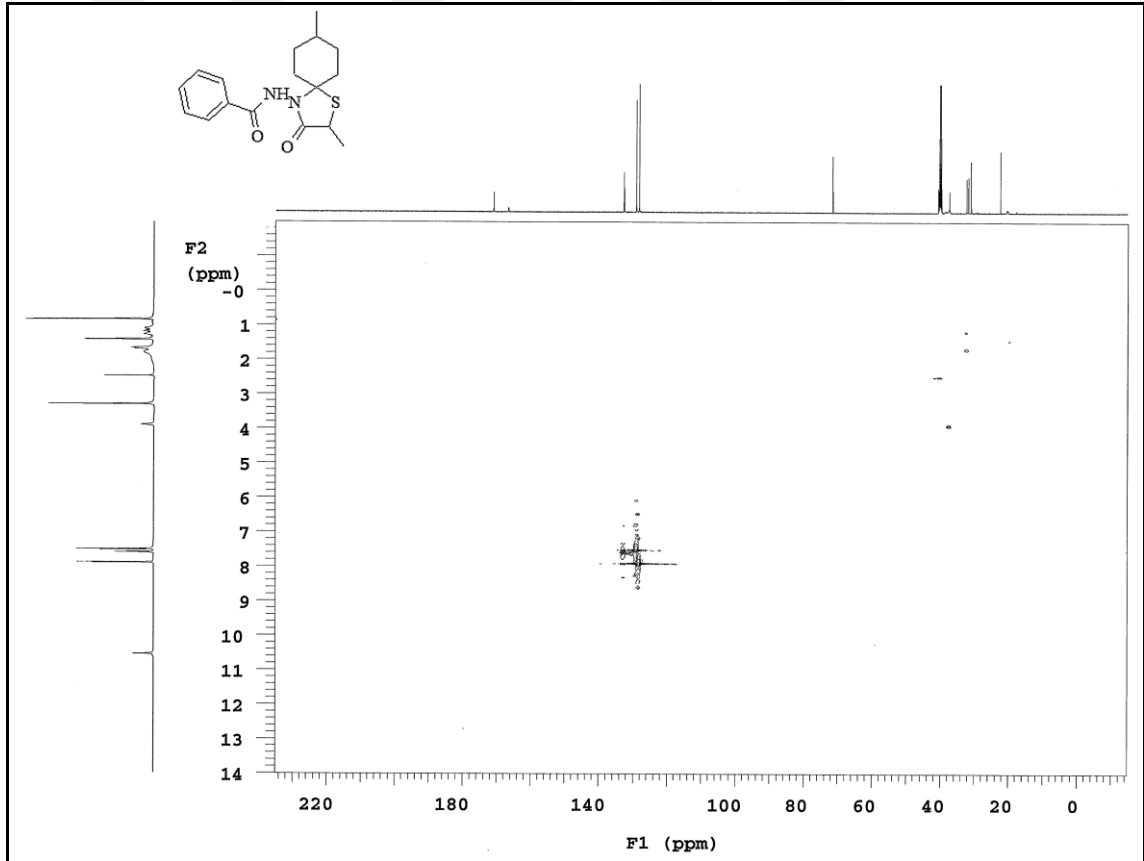
^{13}C NMR (125 MHz) (HSQC) (DMSO / TMS) δ (ppm)

171,06 (sd- C_3); 166,72 (NHCO); 132,88 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 132,75 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 129,21 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 128,40 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 71,58 (sd- C_5); 37,50 (sd- C_2); 32,42 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 31,94 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 31,13 (sd- C_8); 22,55 (sd-8- CH_3); 20,47 (sd-2- CH_3) (Şekil 4-110).

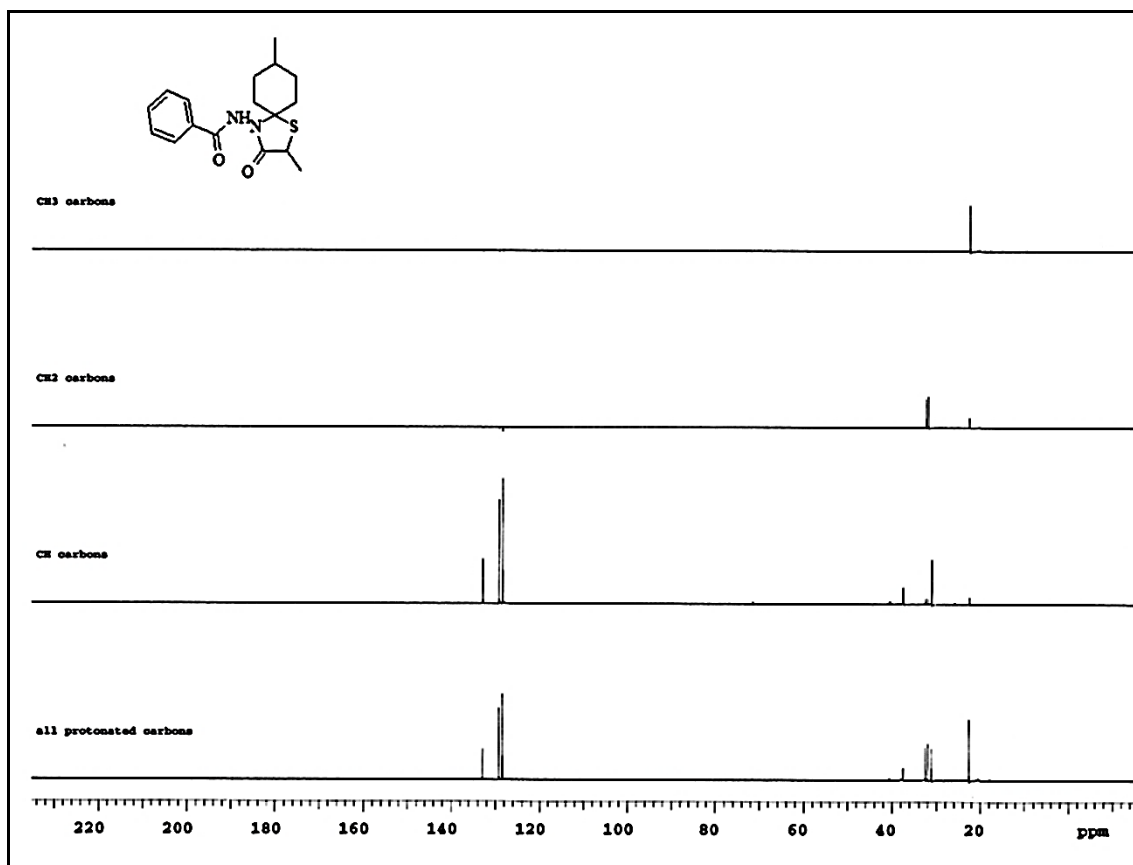
^{13}C NMR (DEPT) (125 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

132,88 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 129,21 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 128,40 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 37,50 (sd- C_2); 32,42 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 31,94 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 31,13 (sd- C_8); 22,55 (sd-8- CH_3); 20,47 (sd-2- CH_3) (Şekil 4-111).

Elemental Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan C: % 64,12; H: % 6,96; N: % 8,80. Bulunan C: % 64,31; H: % 6,32; N: % 8,68.



Şekil 4-110: 14b'nin ^{13}C NMR (HSQC) spektrumu



Şekil 4-111: 14b'nin ¹³C NMR (DEPT) spektrumu

4.1.36. 2-Metil-8-etil-4-[[fenil]karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (14c)

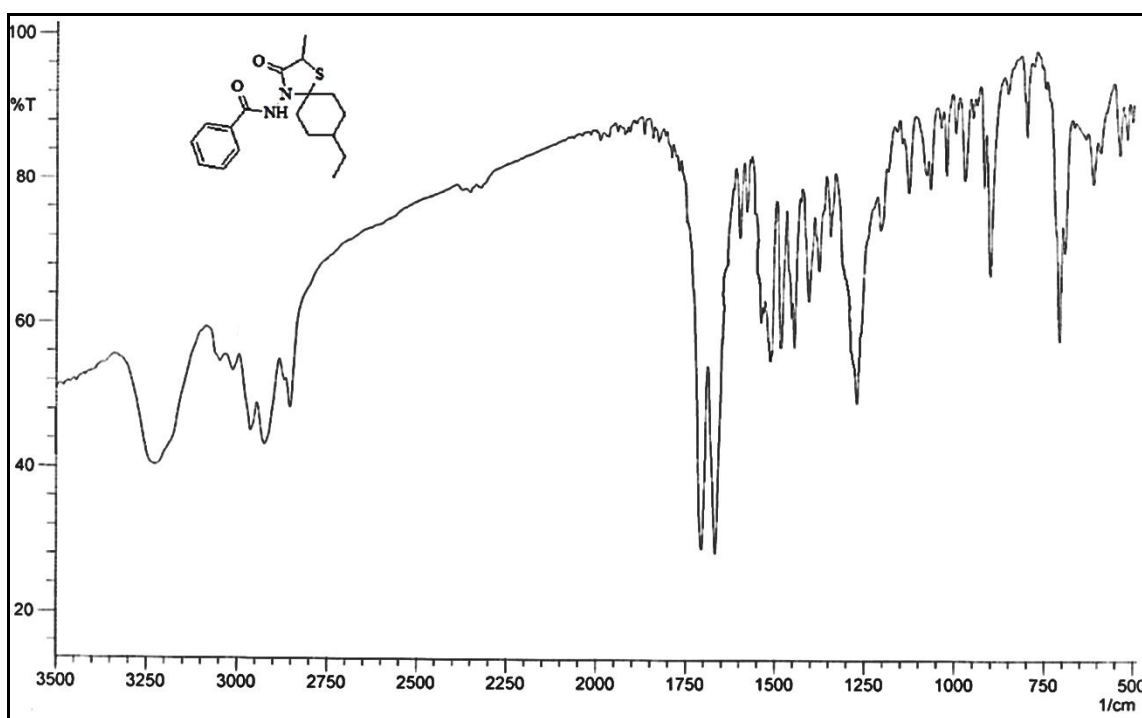
0,73 g N''-(4-etilsikloheksiliden)benzohidrazid (**4d**) ve 1 ml 2-merkaptopropanoik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,33 g (% 33). Krem renkli kristallerdir, 146-149 °C'de erir. Su ve heksanda çözünmez, toluen, etanol, metanol, etil asetat, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f: 0,90 (**14c**), R_f: 0,74 (**4d**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 202 (ε 35388); 218 (ε 23392)

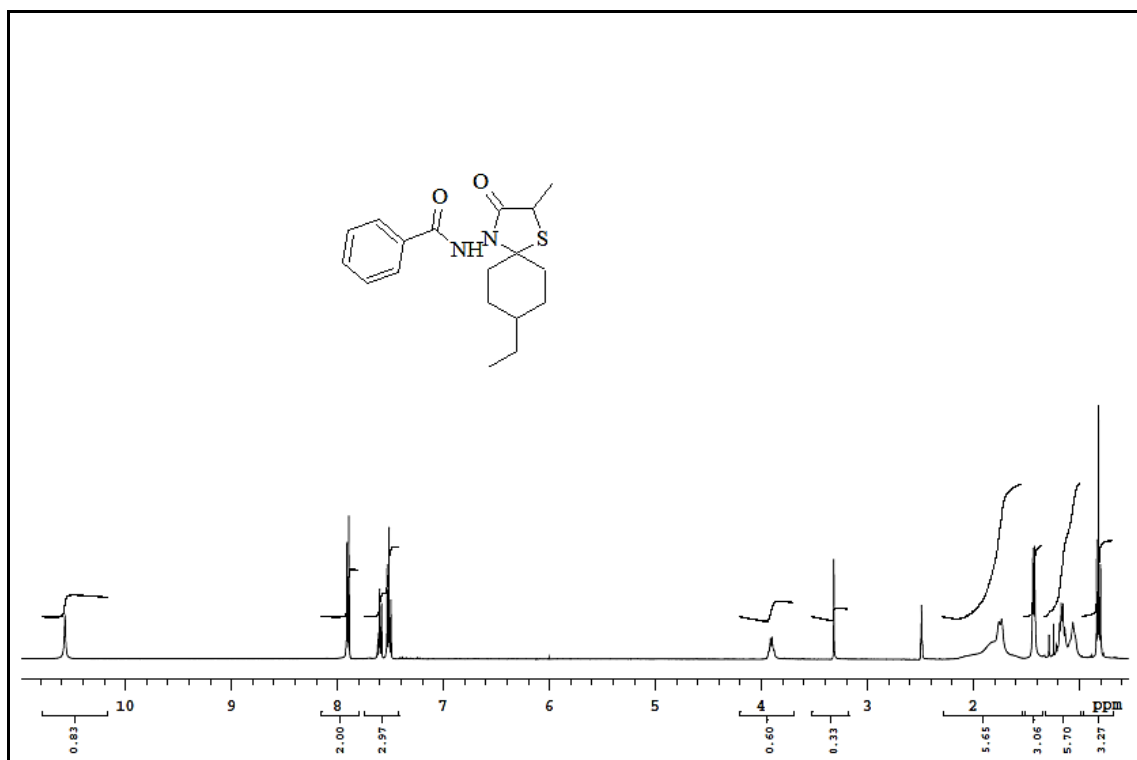
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3226 (N-H gerilme bandı); 3047, 3012 (aromatik C-H gerilme bandları); 2964, 2926, 2854 (CH_3 , CH_2 , CH grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1705 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1668 (amid C=O gerilme bandı); 1635, 1598, 1579, 1539, 1506, 1483 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1446, 1406, 1271, 902 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH_3 , CH_2 , CH grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 707, 694 (aromatik C-H eğilme bandları); 613 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-112).



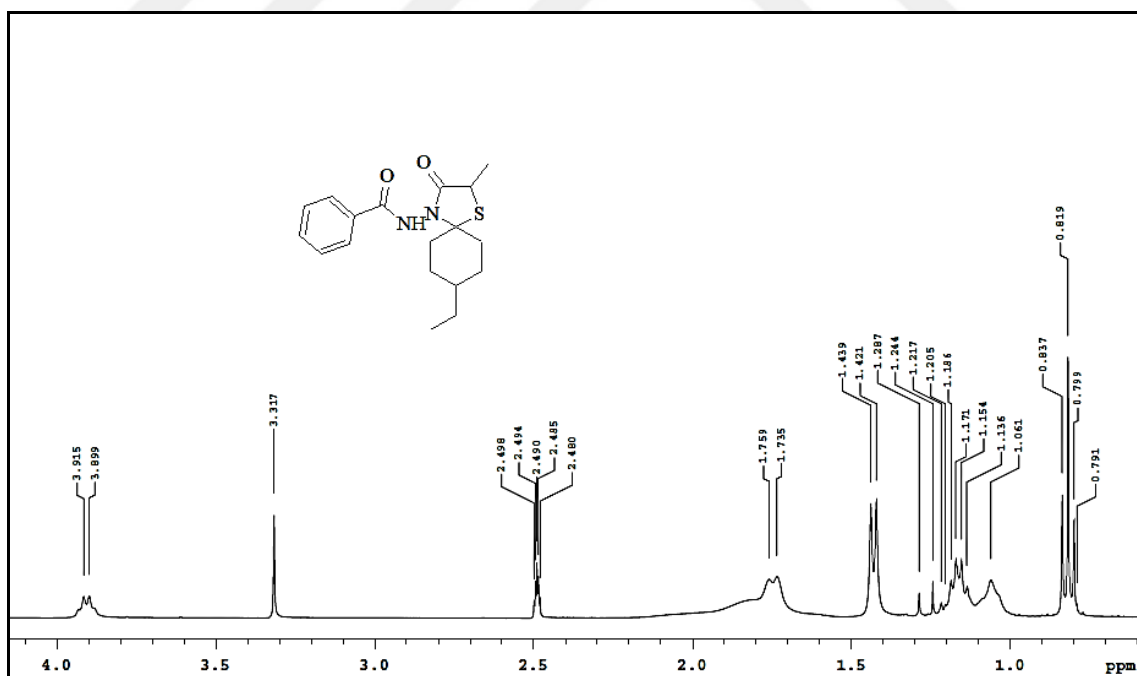
Şekil 4-112: 14c'nin IR spektrumu (KBr)

^1H NMR (400 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

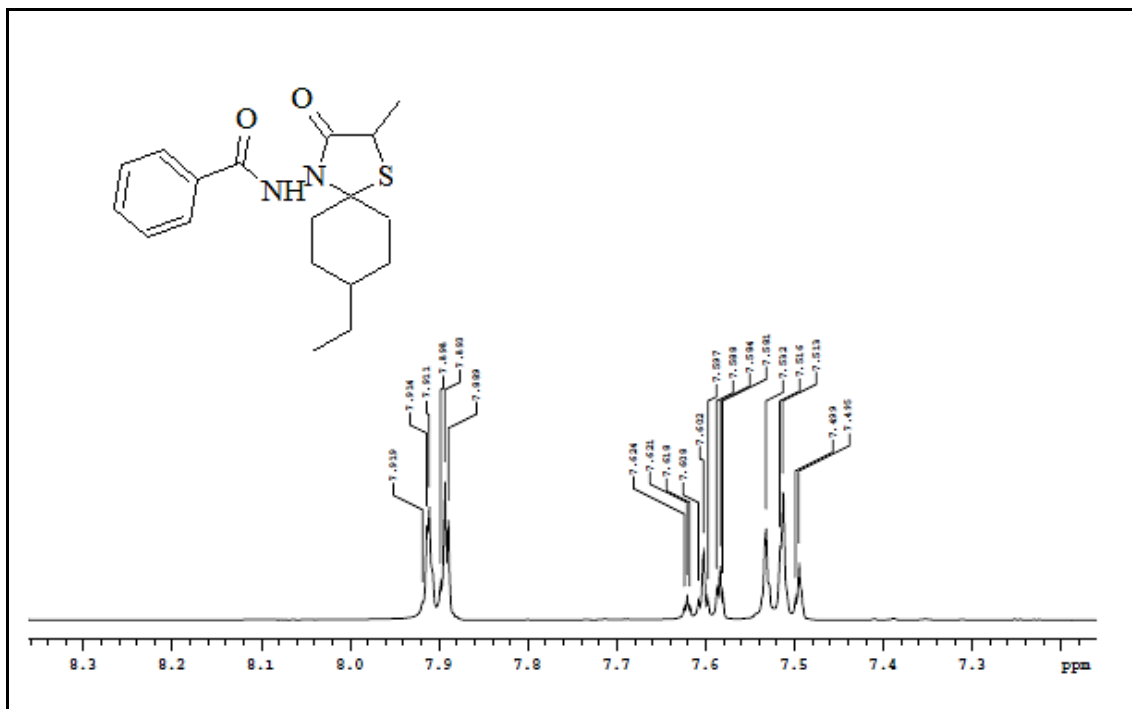
10,57 (1H, s, NH); 7,90 (2H, dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,3$ Hz, C_6H_5 -2-H ve 6-H); 7,60 (1H, tt, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,3$ Hz, C_6H_5 -4-H); 7,51 (2H, t, $^3J = 7,6$ Hz, C_6H_5 -3-H ve 5-H); 3,91 (1H, q, $^3J = 7,0$ Hz, SCH); 2,20-1,79 (4H, m, sd-6-H ve 10-H); 1,75 (2H, d, $^2J = 10,4$ Hz, sd-7_e-H ve 9_e-H); 1,43 (3H, d, $^3J = 7,0$ Hz, sd-2- CH_3); 1,16 (2H, q, $^3J = 7,4$ Hz, sd-8- CH_2CH_3); 1,11-0,99 (3H, m, sd-7_a-H, 8_a-H ve 9_a-H); 0,82 (3H, t, $^3J = 7,4$ Hz, sd-8- CH_2CH_3) (Şekil 4-113, 4-114, 4-115).



Şekil 4-113: 14c'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-114: 14c'nin ¹H NMR spektrumu (0,6 - 4,1 ppm)



Şekil 4-115: 14c'nin ^1H NMR spektrumu (7,2 - 8,3 ppm)

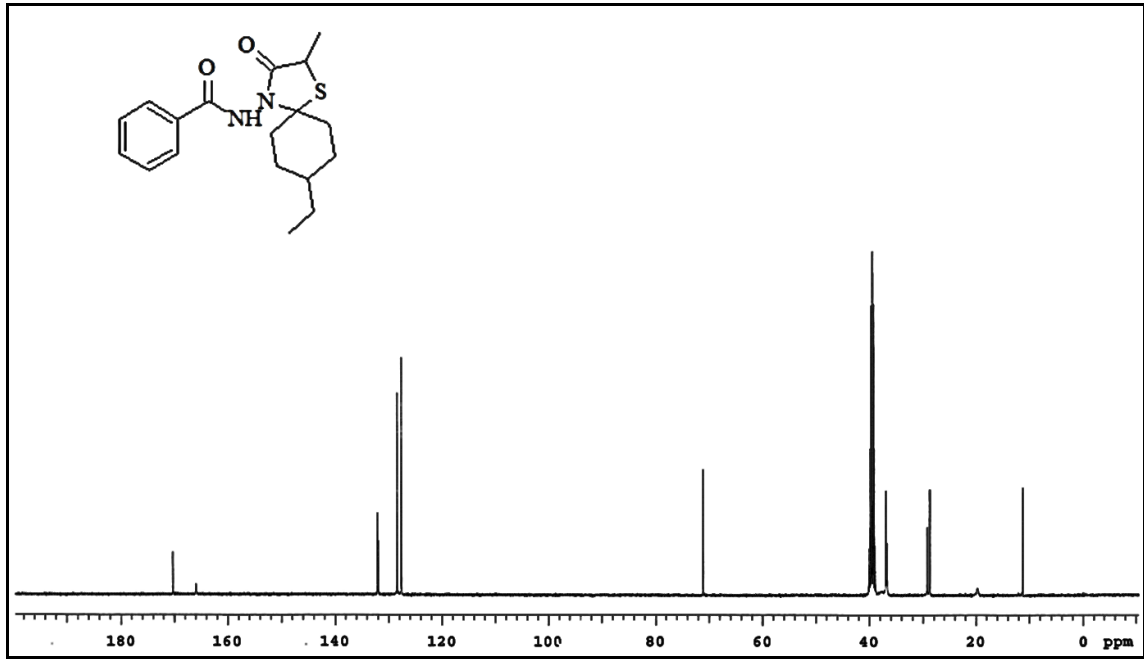
^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,30 (sd- C_3); 165,95 (NHCO); 132,14 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 131,99 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 128,46 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 127,67 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 71,12 (sd- C_5); 36,97 (sd- C_2); 36,76 (sd- C_8); 29,22 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 28,76 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 28,72 (sd-8- CH_2CH_3); 19,79 (sd-2- CH_3); 11,30 (sd-8- CH_2CH_3) (Şekil 4-116, 4-117, 4-118).

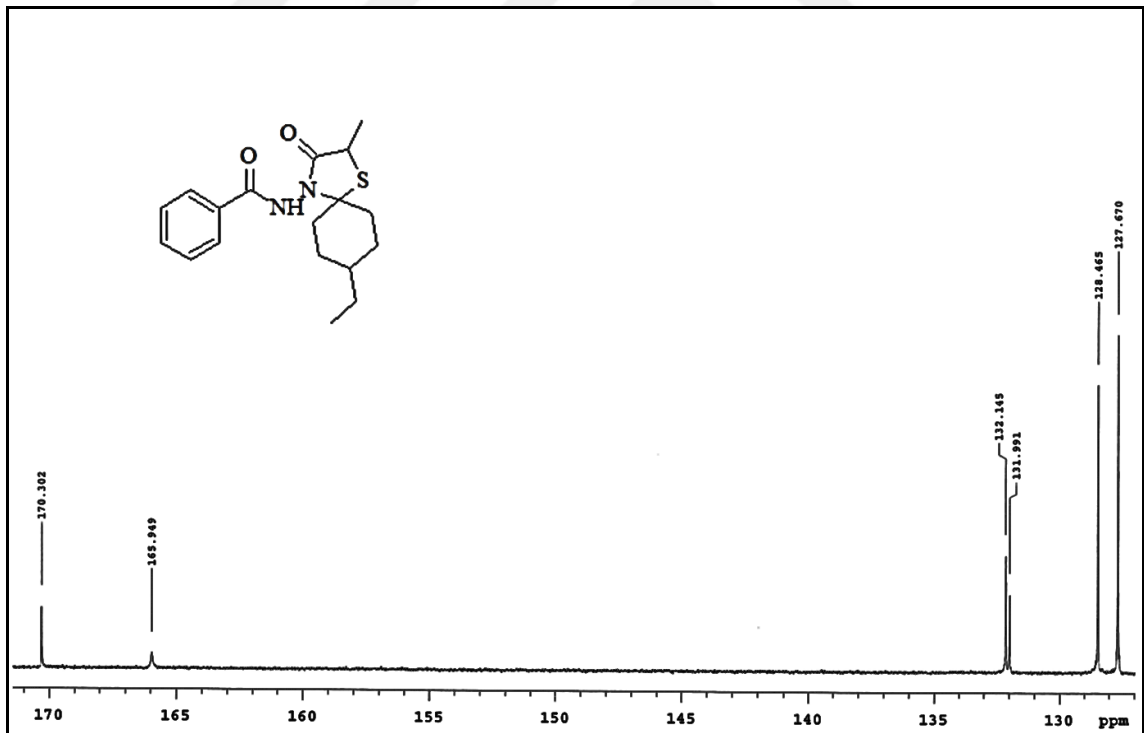
^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,78 (sd- C_3); 166,4 (NHCO); 132,62 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 132,47 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 128,95 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 128,15 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 71,61 (sd- C_5); 37,45 (sd- C_2); 37,25 (sd- C_8); 29,75 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 29,24 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 29,21 (sd-8- CH_2CH_3); 20,31 (sd-2- CH_3); 11,80 (sd-8- CH_2CH_3) (Şekil 4-119).

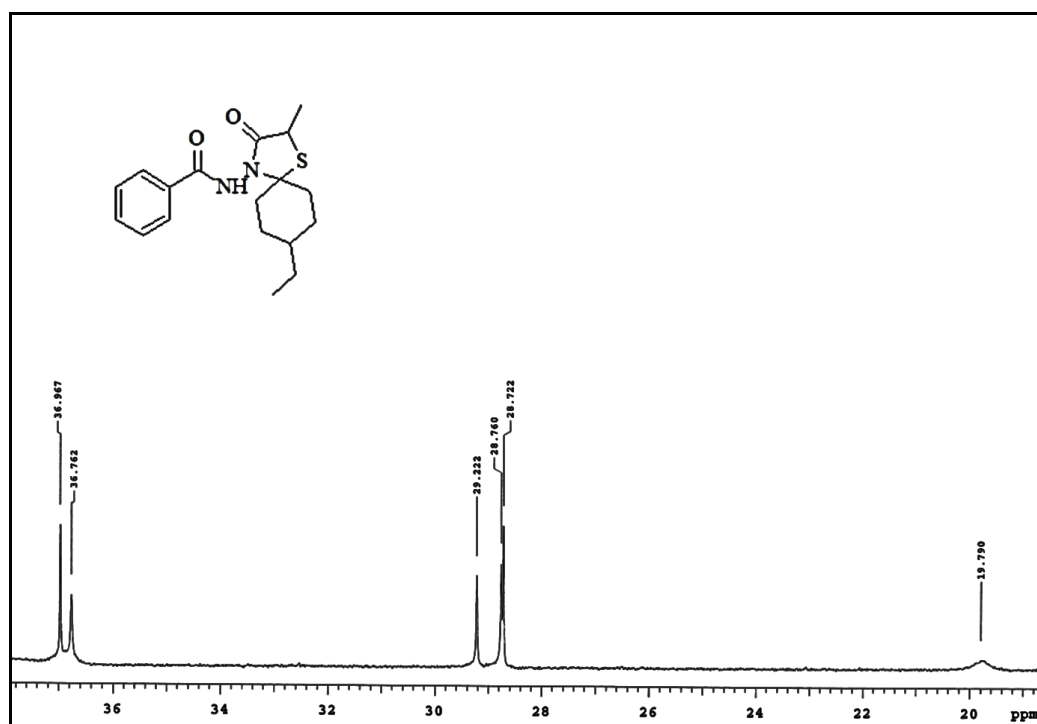
Elemental Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan C: % 65,03; H: % 7,28; N: % 8,43. Bulunan C: % 64,53; H: % 7,54; N: % 8,46.



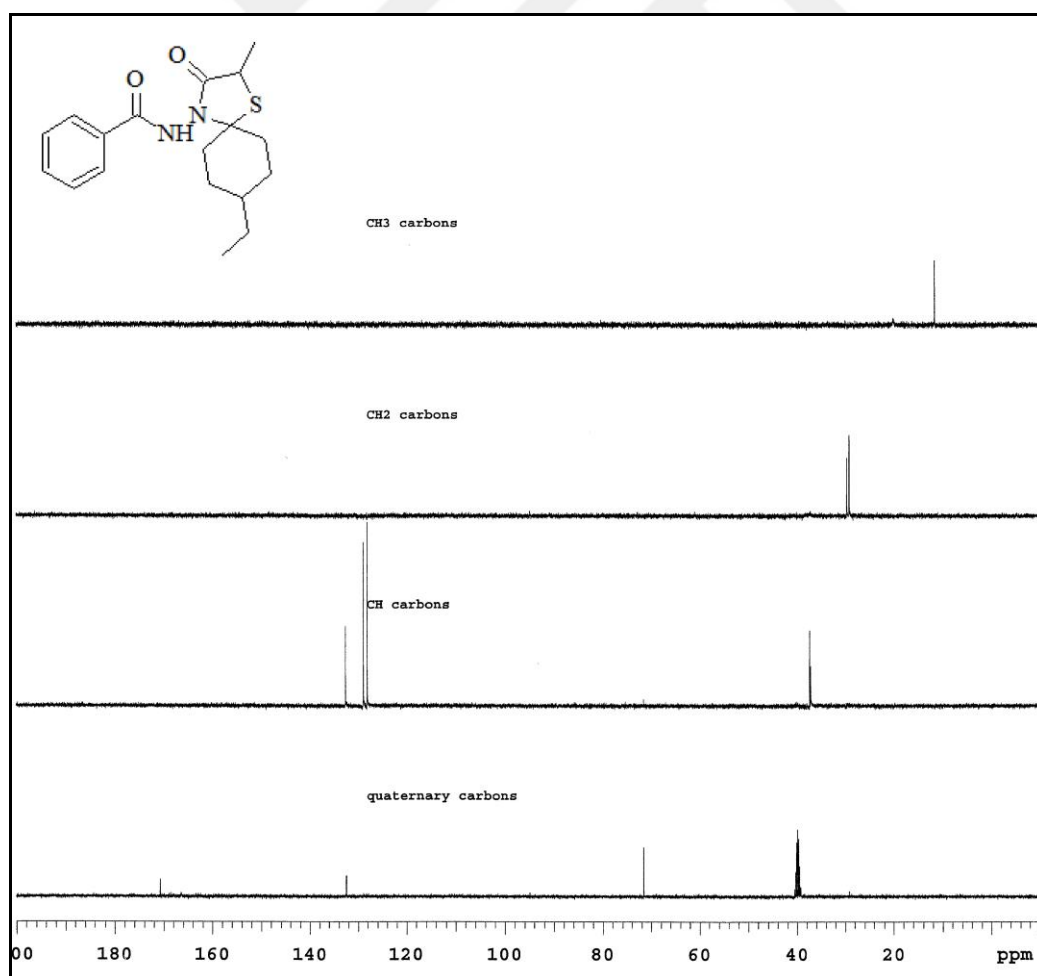
Şekil 4-116: 14c'nin ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-117: 14c'nin ^{13}C NMR spektrumu (127 - 171 ppm)



Şekil 4-118: 14c'nin ¹³C NMR spektrumu (19 - 38 ppm)



Şekil 4-119: 14c'nin ¹³C NMR (DEPT) spektrumu

4.1.37. 2-Metil-8-*tert*-bütıl-4-[[*(*fenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (14d)

0,82 g *N*'-(4-*tert*-bütilsikloheksiliden)benzohidrazid (**4e**) ve 1 ml 2-merkaptopropanoik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,88 g (% 81). Beyaz renkli kristal toz, 224 °C'de erir. Suda çözünmez, etanolde az çözünür, toluen, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f: 0,89 (**14d**), R_f: 0,68 (**4e**)

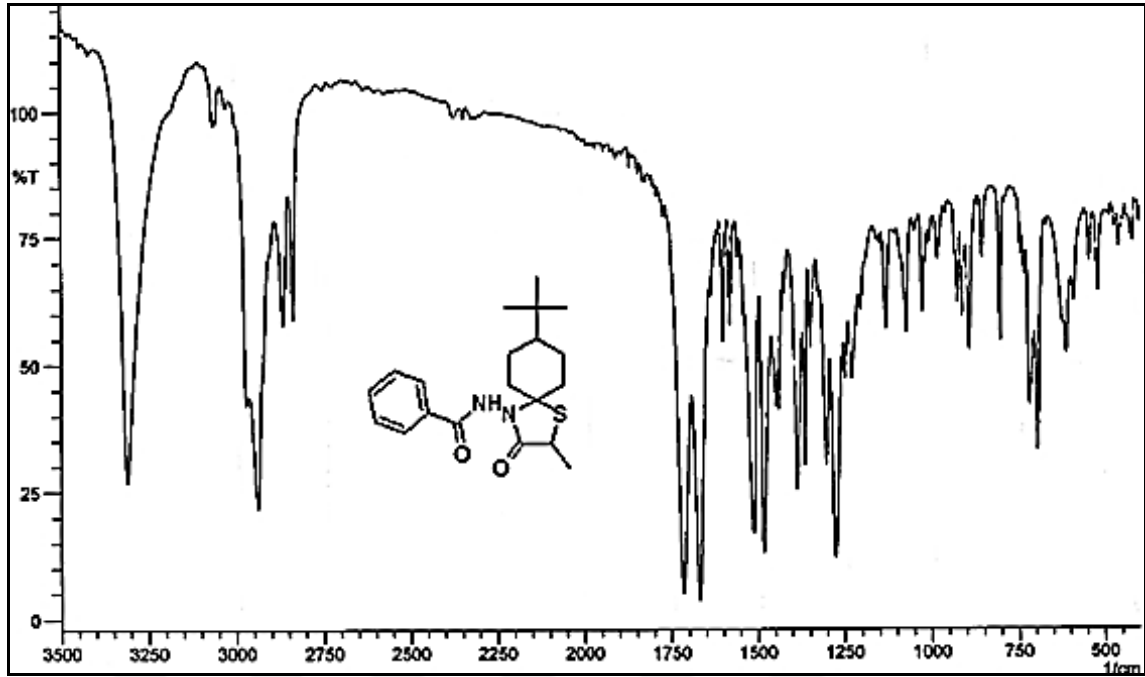
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 228 (ϵ 27898); 253 (ϵ 18829); 285 (ϵ 9610); 315 (ϵ 6006)

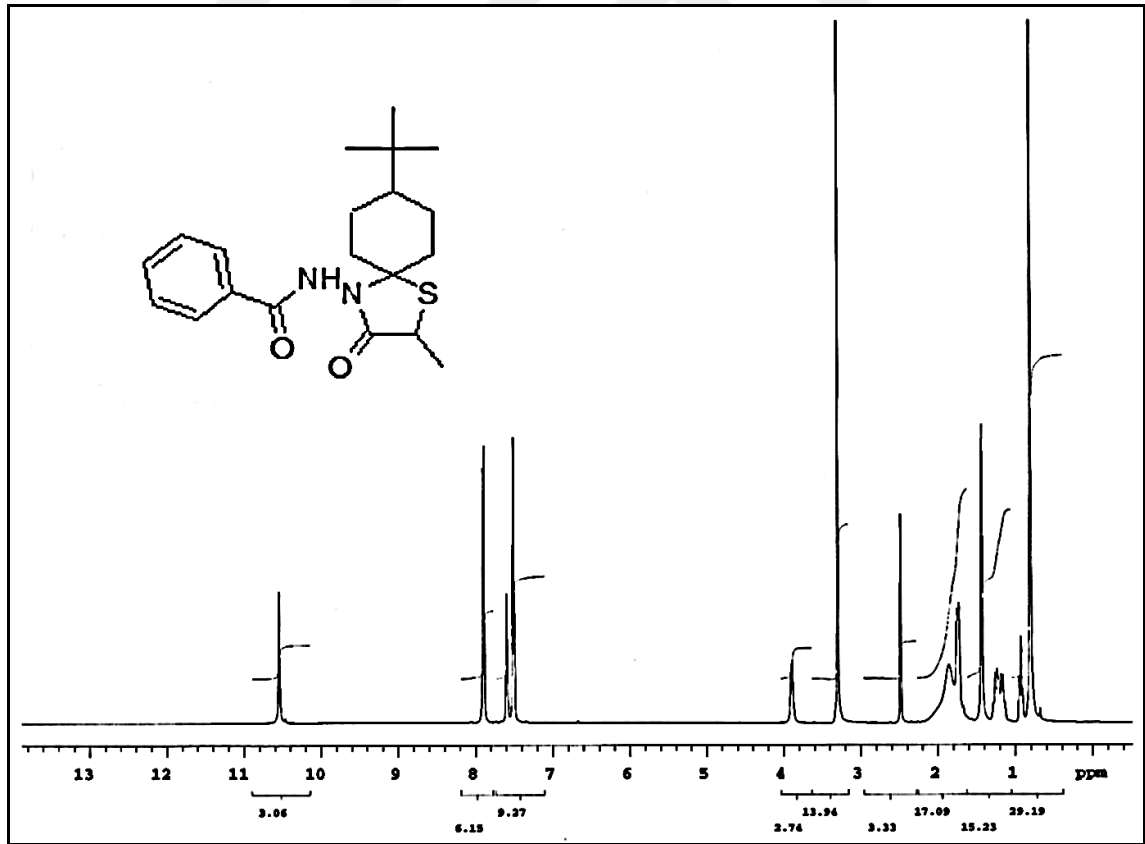
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3309 (N-H gerilme bandı); 3064, 3028 (aromatik C-H gerilme bandları); 2972, 2937, 2866, 2837 (CH₃, CH₂, CH grupları C-H gerilme bandları – asimetrik, simetrik); 1716 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1668 (amid C=O gerilme bandı); 1600, 1579, 1512, 1483 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1448, 1440, 1423, 1386, 1363, 1276 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH₂, CH grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 719, 696 (aromatik C-H eğilme bandları); 611 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-120).

¹H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

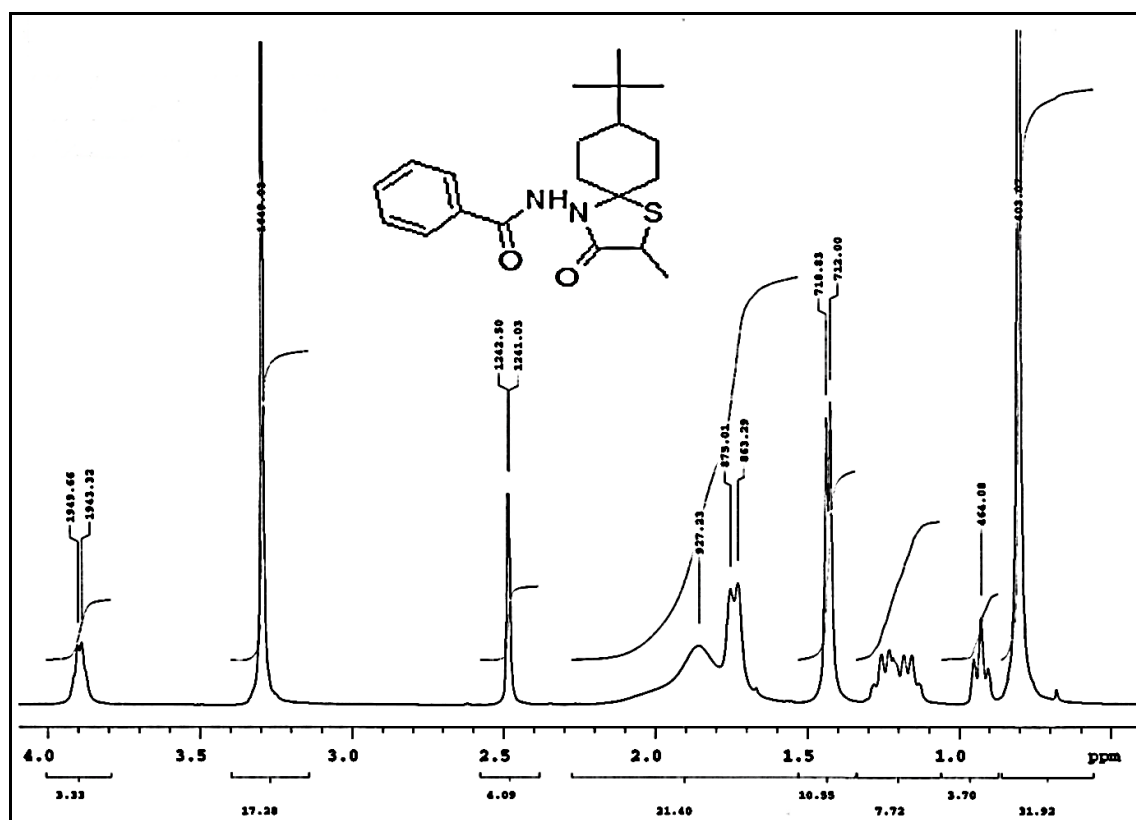
10,55 (1H, s, NH); 7,90 (2H, d, ³J = 7,6 Hz, C₆H₅-2-H ve 6-H); 7,60 (1H, t, ³J = 7,6 Hz, C₆H₅-4-H); 7,51 (2H, t, ³J = 7,6 Hz, C₆H₅-3-H ve 5-H); 3,90 (1H, d, ³J = 6,6 Hz, SCH); 2,20-1,78 (4H, m, sd-6-H ve 10-H); 1,74 (2H, d, ²J = 12,0 Hz, sd-7_e-H ve 9_e-H); 1,43 (3H, d, ³J = 6,6 Hz, sd-2-CH₃); 1,30-1,10 (2H, m, sd-7_a-H ve 9_a-H); 0,93 (1H, tt, ³J = ³J = 12,0 Hz, ³J = 2,7 Hz, sd-8_a-H); 0,81 (9H, s, sd-8-C(CH₃)₃) (Şekil 4-121, 4-122, 4-123).



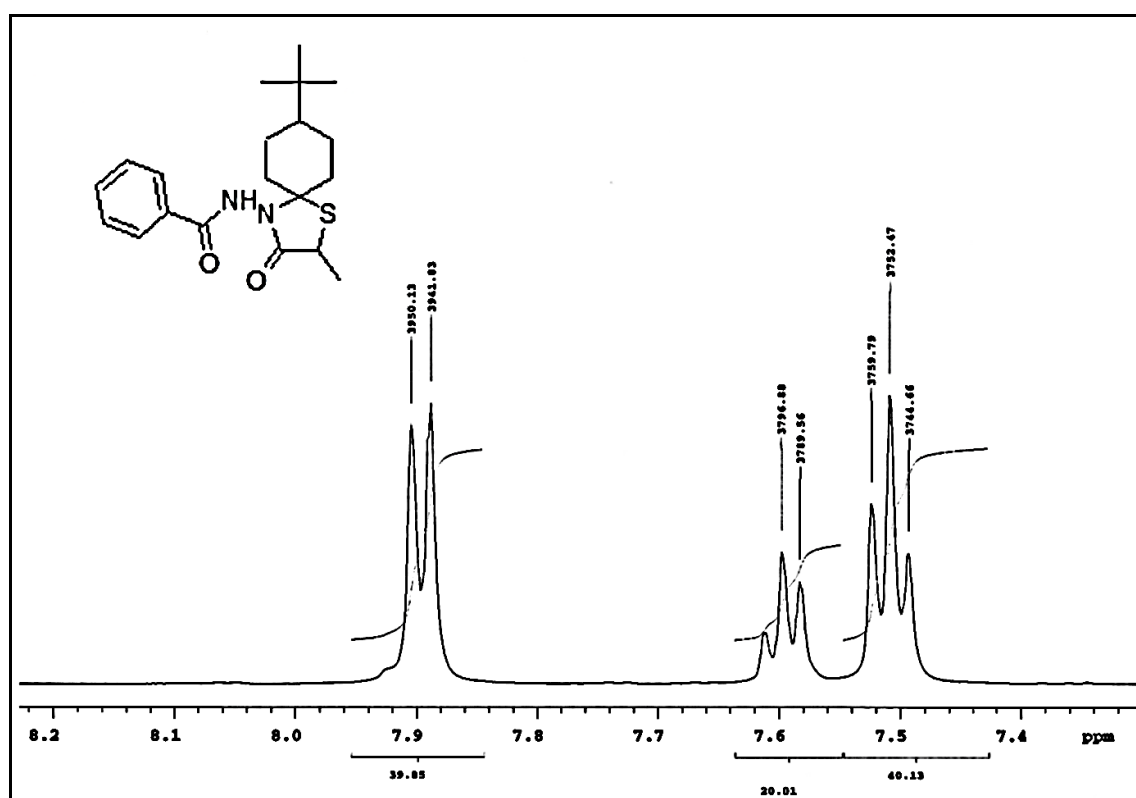
Şekil 4-120: 14d'nin IR spektrumu (KBr)



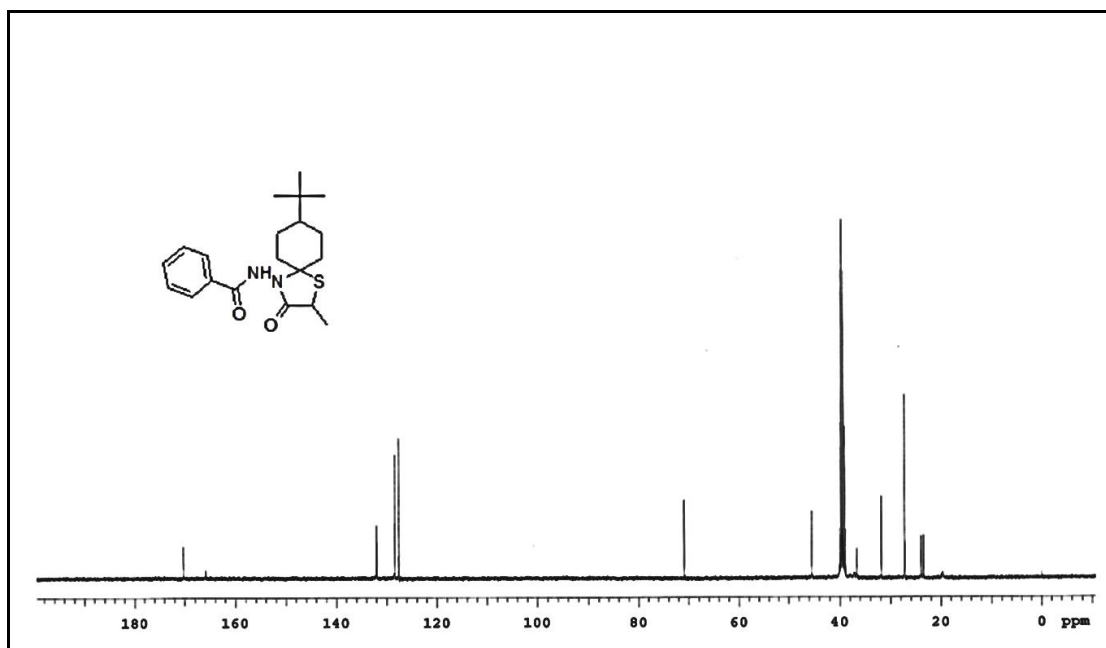
Şekil 4-121: 14d'nin ^1H NMR spektrumu



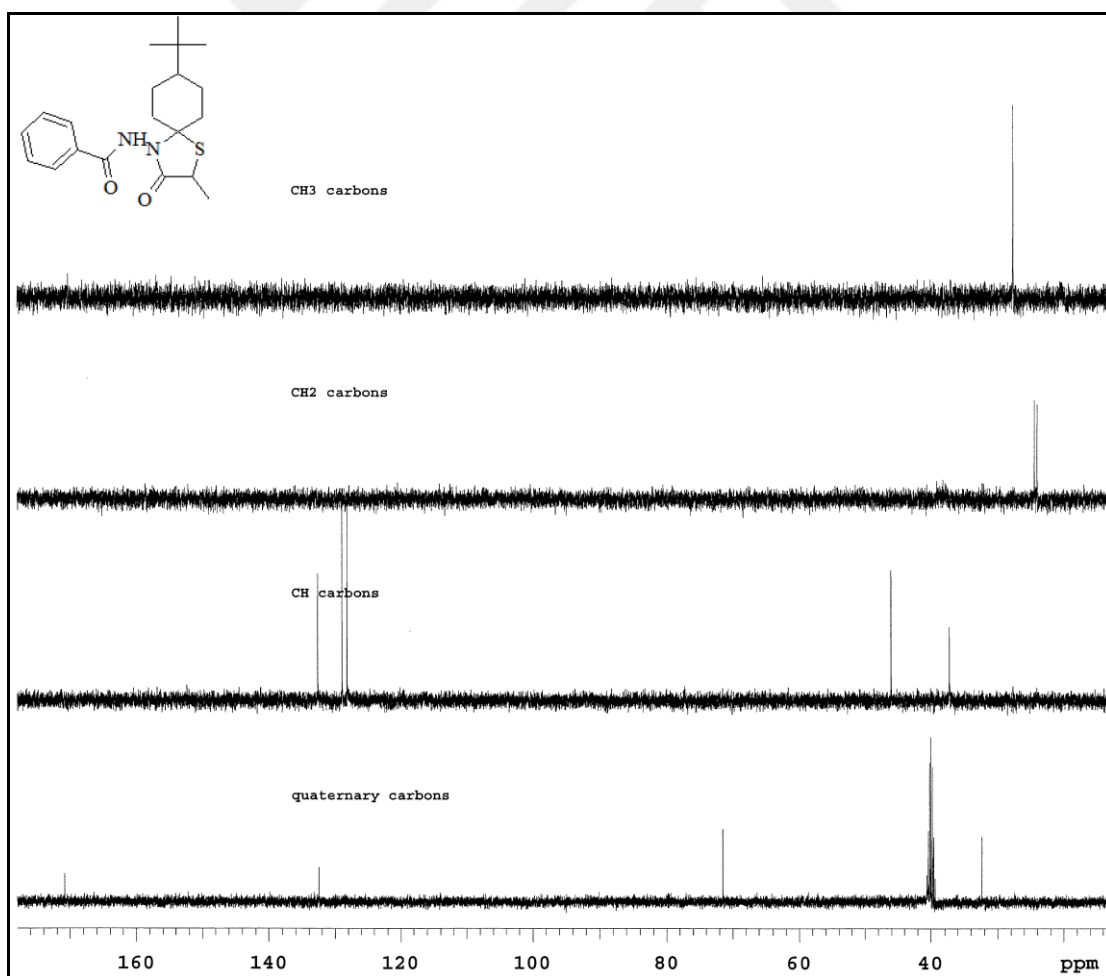
Şekil 4-122: 14d'nin ¹H NMR spektrumu (0,5 - 4,0 ppm)



Şekil 4-123: 14d'nin ¹H NMR spektrumu (7,3 - 8,2 ppm)



Şekil 4-124: 14d'nin ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-125: 14d'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,27 (sd-C₃); 165,86 (NHCO); 132,07 (C₆H₅-C₄); 131,93 (C₆H₅-C₁); 128,39 (C₆H₅-C_{3,5}); 127,60 (C₆H₅-C_{2,6}); 70,95 (sd-C₅); 45,49 (sd-C₈); 36,72 (sd-C₂); 31,82 (sd-8-C(CH₃)₃); 27,18 ((CH₃)₃); 23,89 (sd-C_{7,9}); 23,47 (sd-C_{6,10}); 19,56 (sd-2-CH₃) (Şekil 4-124).

¹³C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

171,02 (sd-C₃); 166,95 (NHCO); 132,63 (C₆H₅-C₄); 132,49 (C₆H₅-C₁); 128,95 (C₆H₅-C_{3,5}); 128,16 (C₆H₅-C_{2,6}); 71,50 (sd-C₅); 46,05 (sd-C₈); 37,28 (sd-C₂); 32,37 (sd-8-C(CH₃)₃); 27,73 ((CH₃)₃); 24,45 (sd-C_{7,9}); 24,03 (sd-C_{6,10}) (Şekil 4-125).

Elemental Analiz: C₂₀H₂₈N₂O₂S için hesaplanan C: % 66,63; H: % 7,83; N: % 7,77. Bulunan C: % 66,60; H: % 8,17; N: % 7,84.

4.1.38. 2-Metil-8-fenil-4-[[fenil]karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (14e)

0,88 g N''-(4-fenilsikloheksiliden)benzohidrazid (**4f**) ve 1 ml 2-merkaptopropanoik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1,11 g (% 98). Beyaz renkli toz, 186 °C'de erir. Suda çözünmez, etanolde az çözünür, toluen, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

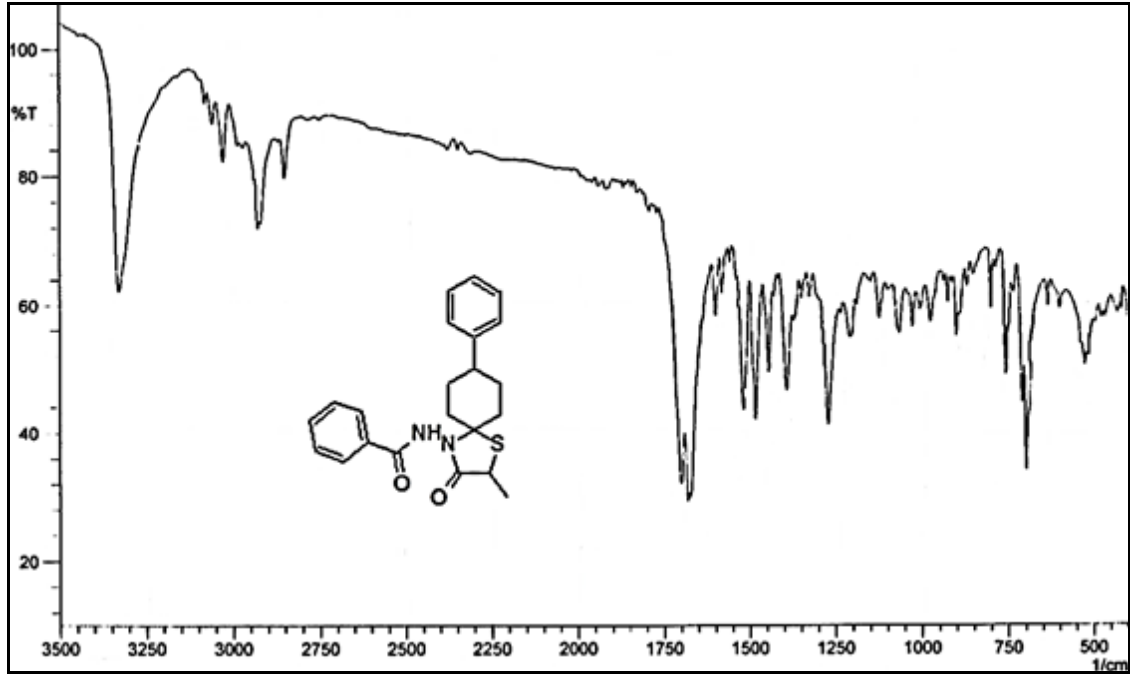
Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,86 (**14e**), R_f : 0,68 (**4f**)

Spektral Bulguları :

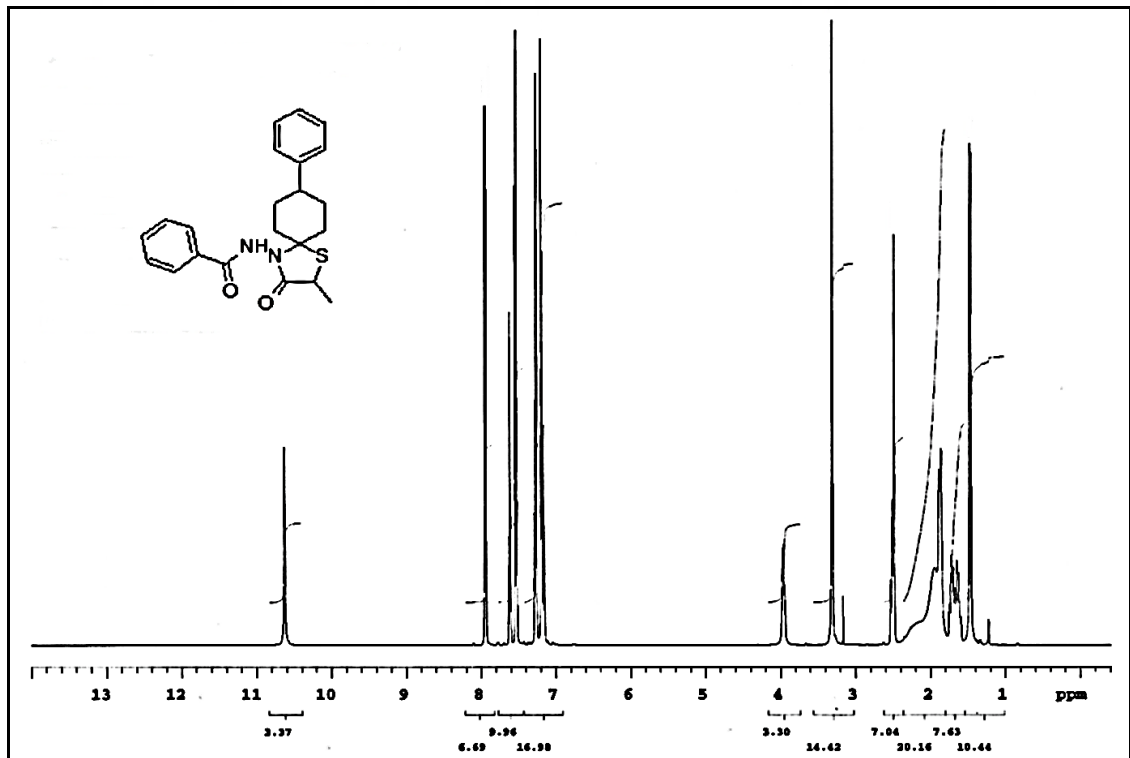
UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 212 (ϵ 29049); 228 (ϵ 28179); 255 (ϵ 15897); 282 (ϵ 8696)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3329 (N-H gerilme bandı); 3082, 3059, 3028 (aromatik C-H gerilme bandları); 2987, 2972, 2929, 2922, 2852 (CH₃, CH₂, CH grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1701 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1674 (amid C=O gerilme bandı); 1600, 1581, 1517, 1483 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1444,1392, 1271 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH₂, CH grupları C-H eğilme bandları -asimetrik,

simetrik); 758, 709, 698 (aromatik C-H eğilme bandları); 634 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-126).



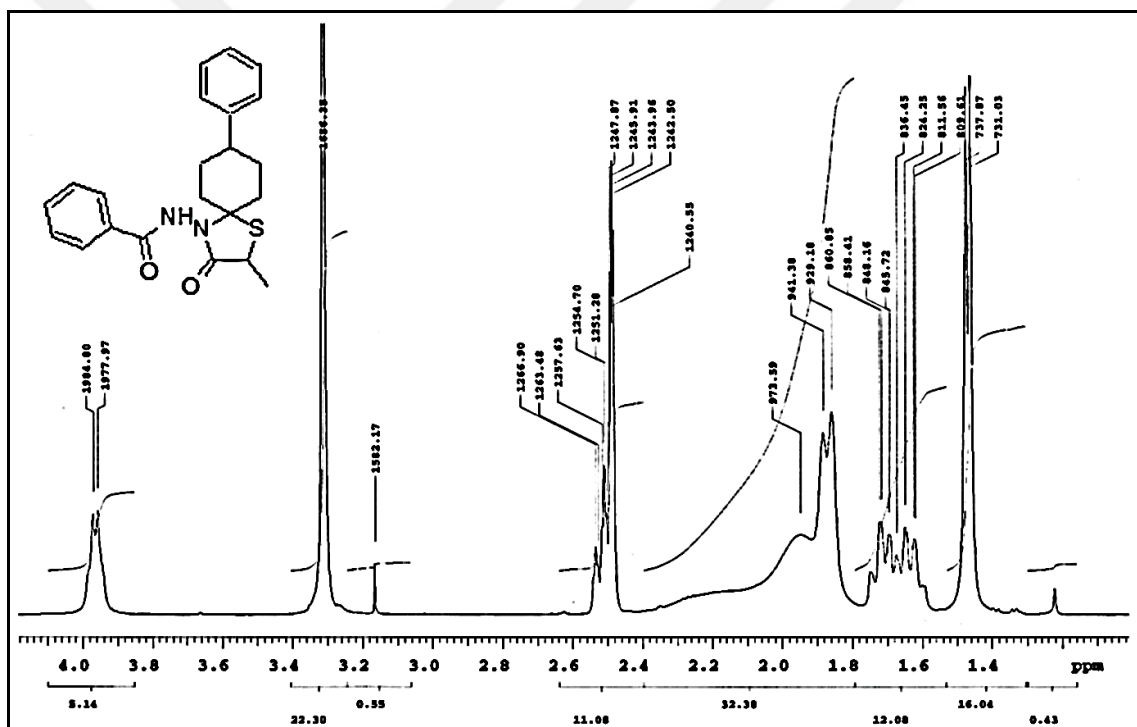
Şekil 4-126: 14e'nin IR spektrumu (KBr)



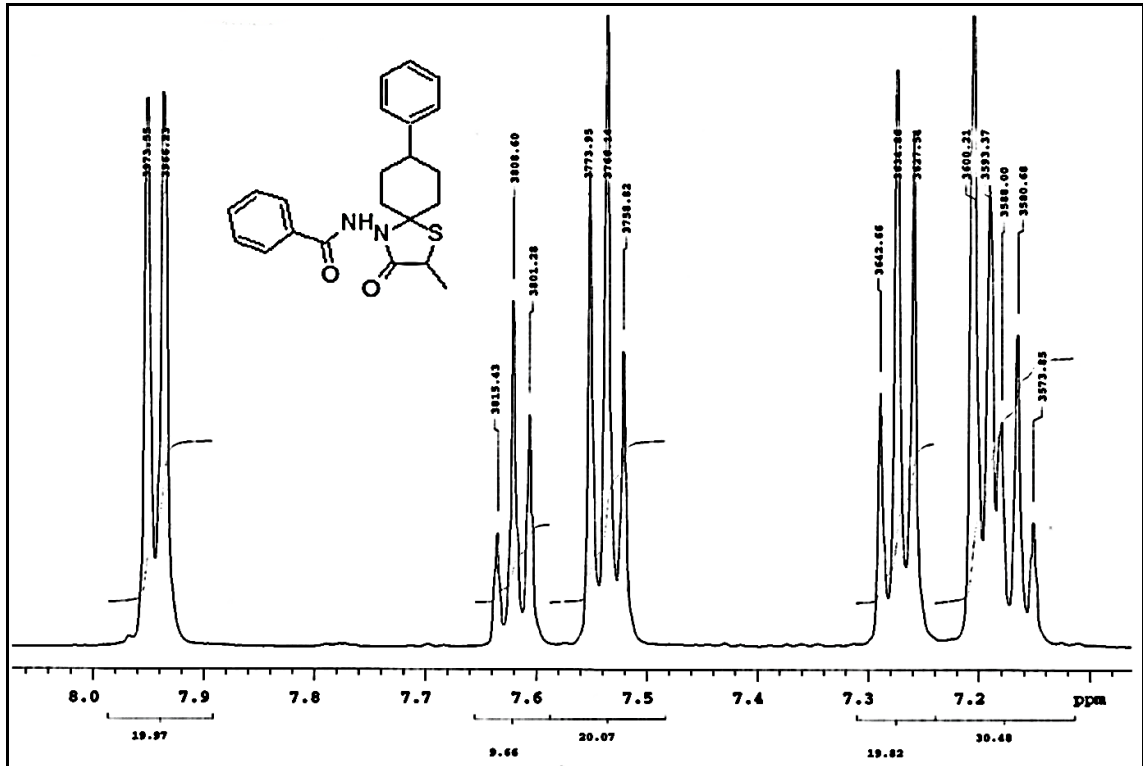
Şekil 4-127: 14e'nin ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

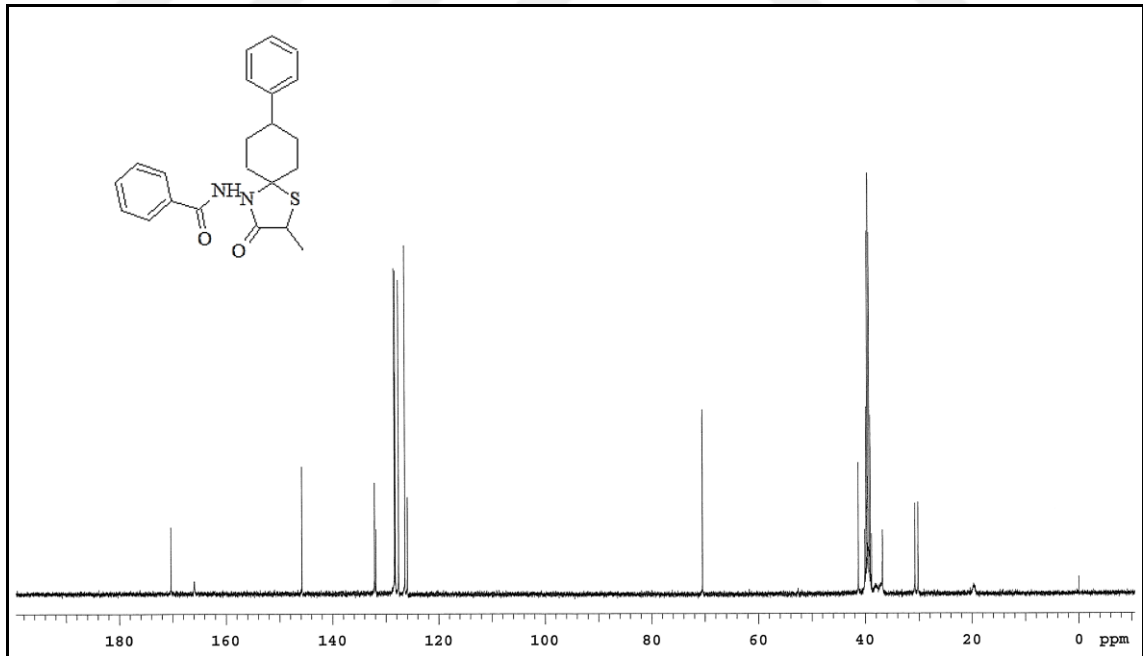
10,63 (1H, s, NH); 7,94 (2H, d, $^3J = 7,3$ Hz, C_6H_5 -2-H ve 6-H); 7,62 (1H, t, $^3J = 7,3$ Hz, C_6H_5 -4-H); 7,54 (2H, t, $^3J = 7,3$ Hz, C_6H_5 -3-H ve 5-H); 7,27 (2H, t, $^3J = 7,5$ Hz, sd-8- C_6H_5 -3-H ve 5-H); 7,19 (2H, d, $^3J = 7,5$ Hz, sd-8- C_6H_5 -2-H ve 6-H); 7,16 (1H, t, $^3J = 7,5$ Hz, sd-8- C_6H_5 -4-H); 3,97 (1H, d, $^3J = 6,8$ Hz, SCH); 2,51 (1H, tt ve DMSO ile birlikte, $^3J = ^3J = 12,2$ Hz, $^3J = ^3J = 3,4$ Hz, sd-8_a-H); 2,40-1,90 (4H, m, sd-6-H ve 10-H); 1,87 (2H, d, $^2J = 12,2$ Hz, sd-7_e-H ve 9_e-H); 1,72 (1H, qd, $^2J = ^3J = ^3J = 12,2$ Hz, $^3J = 3,4$ Hz, sd-7_a-H); 1,64 (1H, qd, $^2J = ^3J = ^3J = 12,2$ Hz, $^3J = 3,4$ Hz, sd-9_a-H); 1,47 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, sd-2- CH_3) (Şekil 4-127, 4-128, 4-129).



Şekil 4-128: 14e'nin ^1H NMR spektrumu (1,1 - 4,1 ppm)



Şekil 4-129: 14e'nin ^1H NMR spektrumu (7,1 - 8,0 ppm)



Şekil 4-130: 14e'nin ^{13}C NMR spektrumu

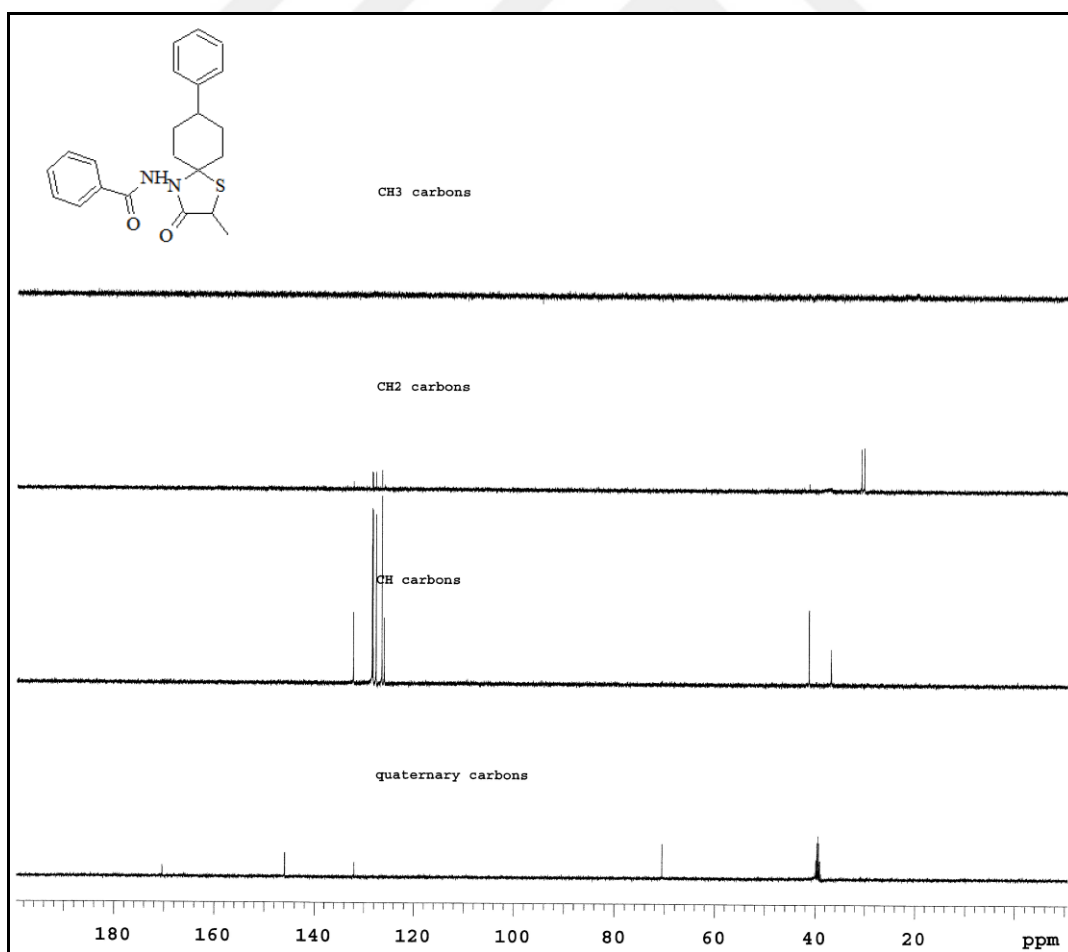
^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,30 (sd- C_3); 165,93 (NHCO); 145,81 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 132,14 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 131,90 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 128,44 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 128,26 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 127,65 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 126,45 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 125,98 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 70,49 (sd- C_5); 41,26 (sd- C_8); 36,80 (sd- C_2); 30,76 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 30,19 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 19,74 (sd-2- CH_3) (Şekil 4-130).

^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,86 (sd- C_3); 146,37 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 132,71 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 132,47 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 129,03 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 128,81 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 128,18 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 126,99 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 126,54 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 71,08 (sd- C_5); 41,86 (sd- C_8); 37,37 (sd- C_2); 31,31 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 30,79 (sd- $\text{C}_{6,10}$) (Şekil 4-131).

Elemental Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan C: % 69,44; H: % 6,36; N: % 7,36.
Bulunan C: % 69,32; H: % 6,66; N: % 7,43.



Şekil 4-131: 14e'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

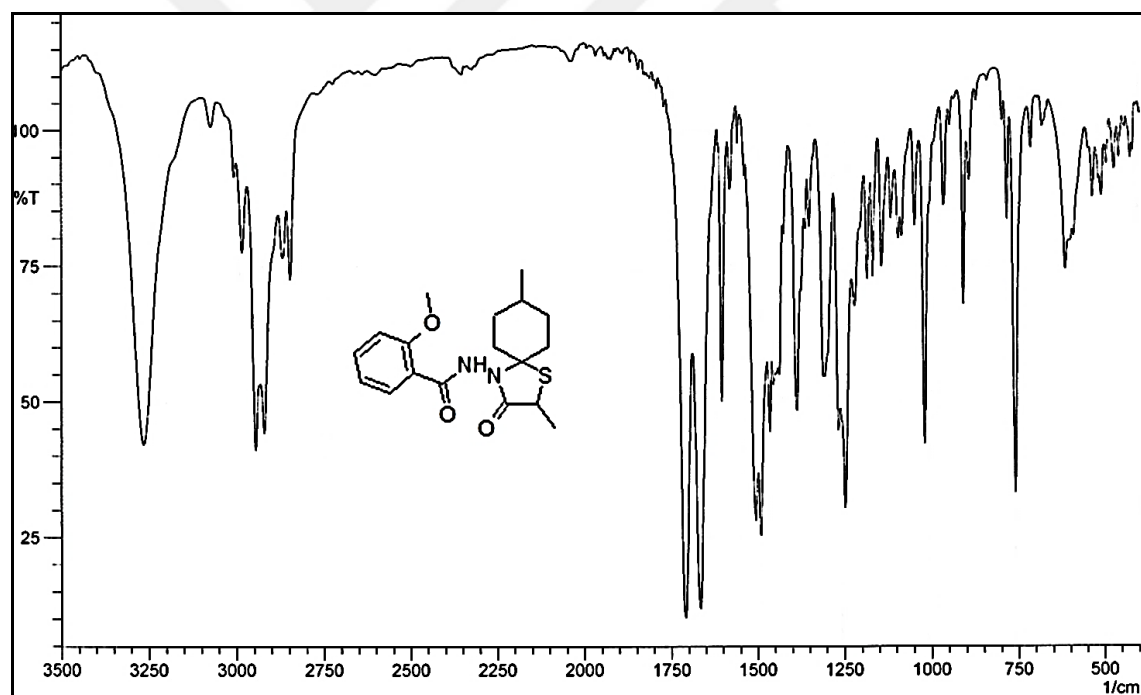
4.1.39. 2,8-Dimetil-4-[[[(2-metoksifenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (15a)

0,78 g *N*''-(4-metilsikloheksiliden)-2-metoksibenzohidrazid (**5b**) ve 1 ml 2-merkaptopropanoik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1,03 g (% 99). Beyaz renkli tozdur, 203-205 °C'de erir. Suda çözünmez, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,75 (**15a**), R_f : 0,66 (**5b**)

Spektral Bulguları :

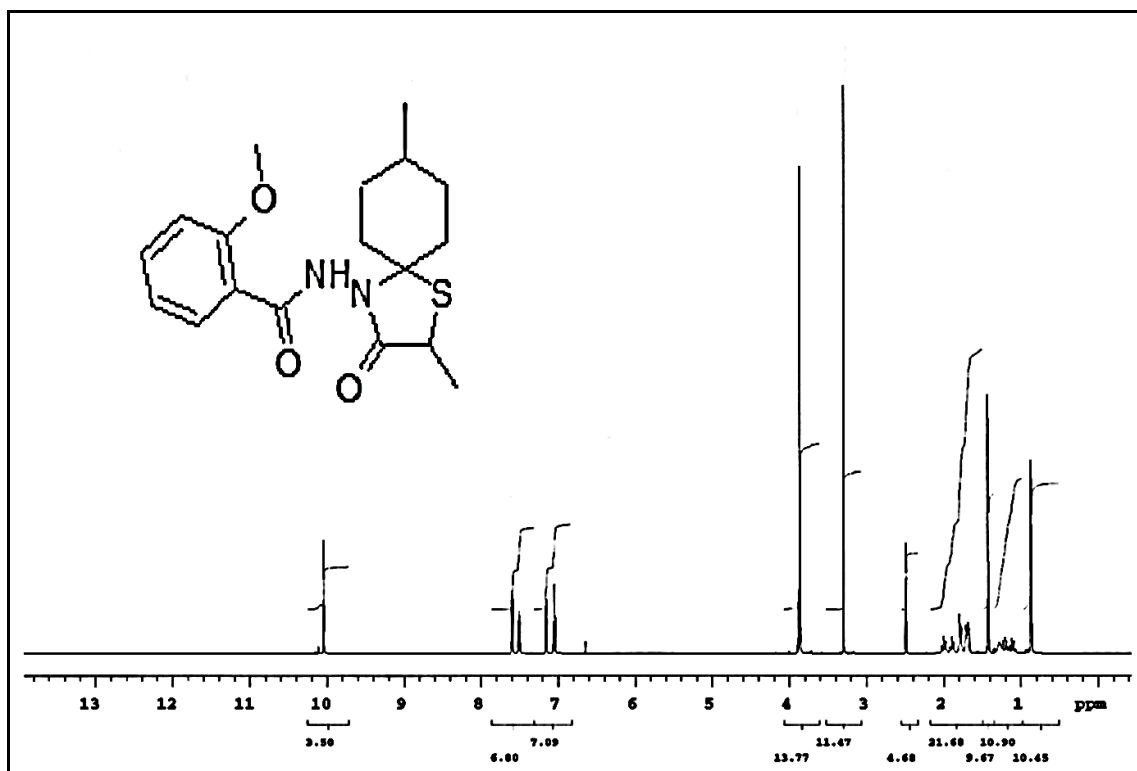
UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 206 (ϵ 10546); 234 (ϵ 8780); 291 (ϵ 3310)



Şekil 4-132: 15a'nın IR spektrumu (KBr)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3265 (N-H gerilme bandı); 3072 (aromatik C-H gerilme bandı); 2983, 2945, 2922, 2868, 2846 (CH₃, CH₂, CH grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1708 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1666 (amid C=O gerilme bandı); 1604, 1506, 1490 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-

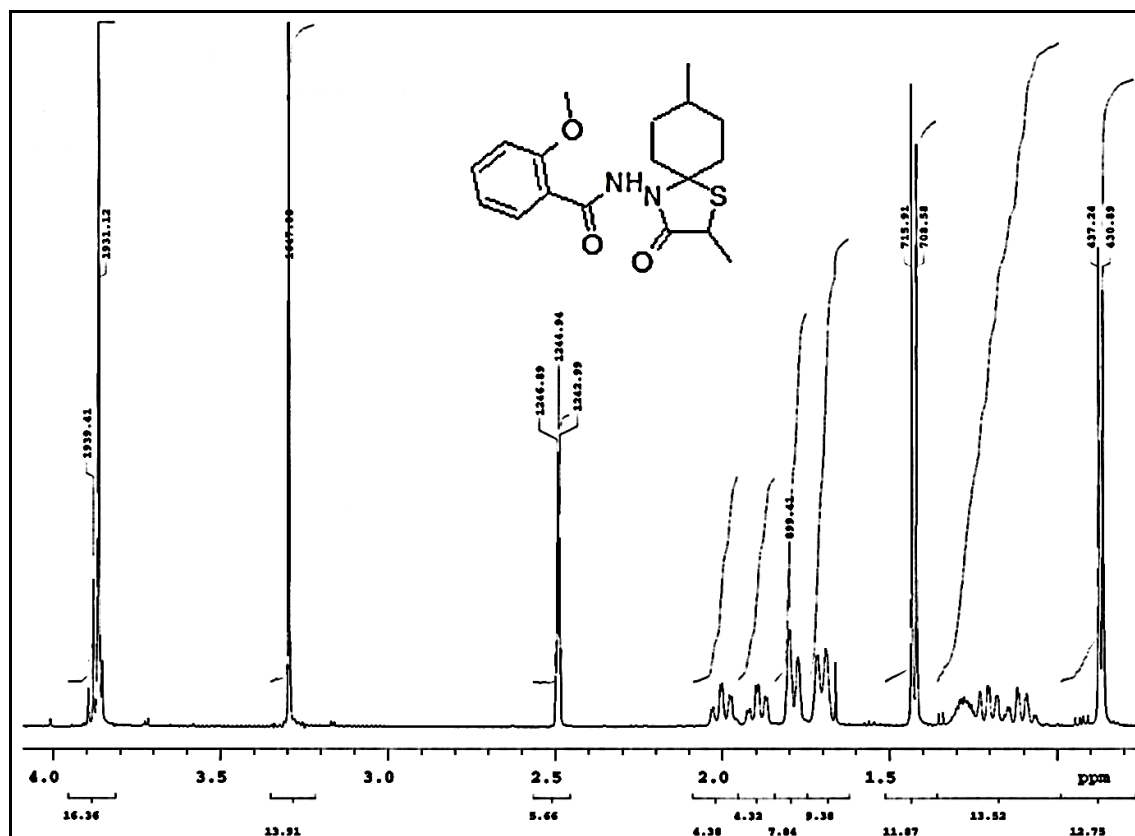
N gerilme kombinasyon bandları); 1465, 1438, 1386, 1311, 908 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH₂, CH grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1247, 1020 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 759 (aromatik C-H eğilme bandı); 615 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-132).



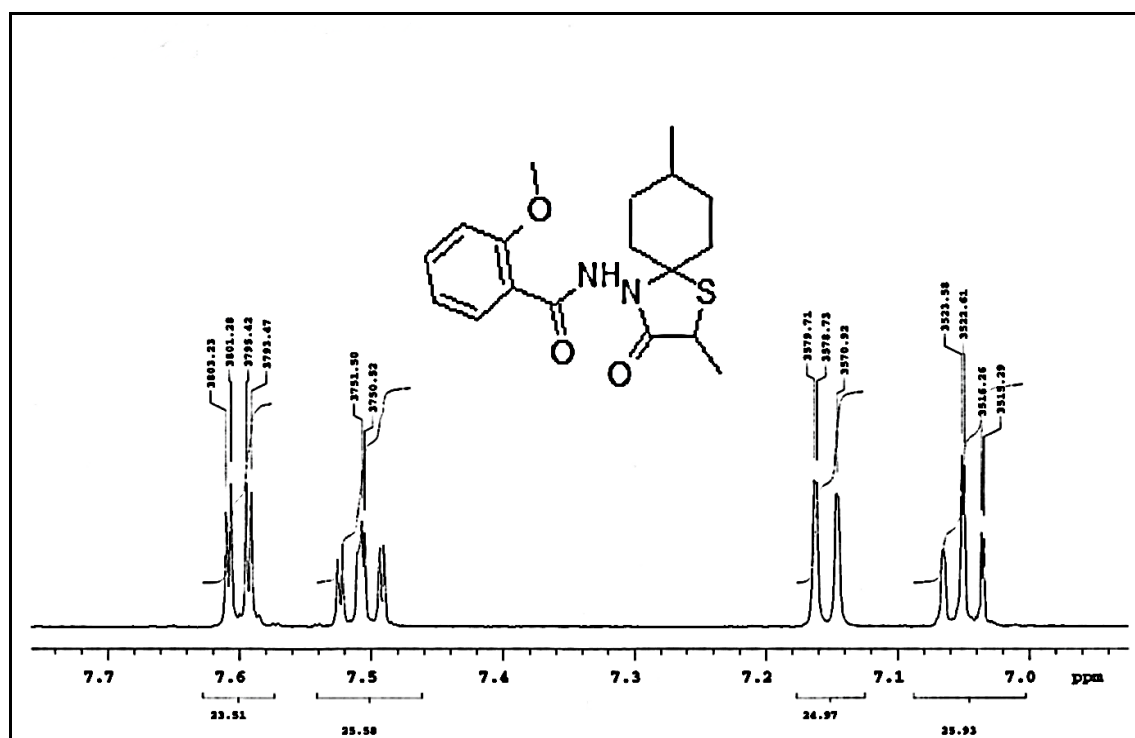
Şekil 4-133: 15a'nın ¹H NMR spektrumu

¹H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

10,11 (1H, s, NH); 7,60 (1H, dd, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,8 Hz, C₆H₄-6-H); 7,51 (1H, ddd, ³J = 7,8 Hz, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,8 Hz, C₆H₄-4-H); 7,17 (1H, dd, ³J = 7,8 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, C₆H₄-3-H); 7,05 (1H, td, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, C₆H₄-5-H); 3,88 (1H, q, ³J = 7,3 Hz, SCH); 3,86 (3H, s, OCH₃); 2,03 (1H, td, ²J = ³J = 13,4 Hz, ³J = 3,4 Hz, sd-6_a-H); 1,93 (1H, td, ²J = ³J = 13,4 Hz, ³J = 3,4 Hz, sd-10_a-H); 1,78 (2H, d, ²J = 13,4 Hz, sd-6_e-H ve 10_e-H); 1,70 (2H, d, ²J = 13,4 Hz, sd-7_e-H ve 9_e-H); 1,43 (3H, d, ³J = 7,3 Hz, sd-2-CH₃); 1,36-1,22 (1H, m, sd-8_a-H); 1,20 (1H, qd, ²J = ³J = ³J = 13,4 Hz, ³J = 3,4 Hz, sd-7_a-H); 1,10 (1H, qd, ²J = ³J = ³J = 13,4 Hz, ³J = 3,4 Hz, sd-9_a-H); 0,87 (3H, d, ³J = 6,4 Hz, sd-8-CH₃) (Şekil 4-133, 4-134, 4-135).



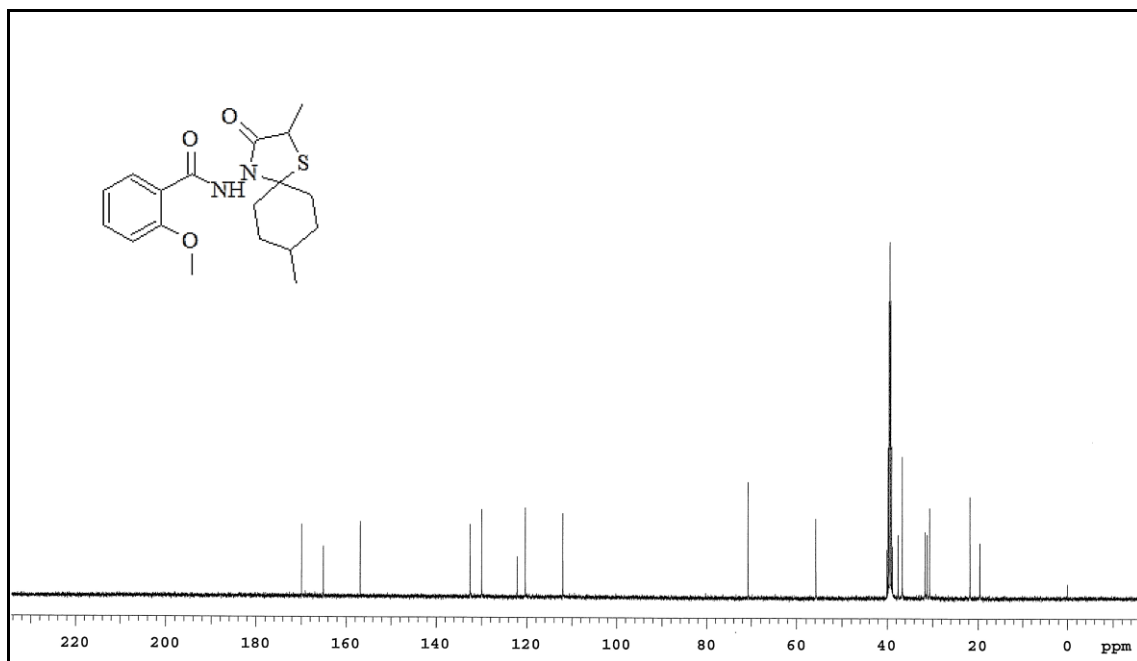
Şekil 4-134: 15a'nın ¹H NMR spektrumu (0,8 - 4,0 ppm)



Şekil 4-135: 15a'nın ¹H NMR spektrumu (7,0 - 7,7 ppm)

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

169,95 (sd-C₃); 165,11 (NHCO); 156,88 (C₆H₄-C₂); 132,55 (C₆H₄-C₄); 129,99 (C₆H₄-C₆); 122,11 (C₆H₄-C₁); 120,36 (C₆H₄-C₅); 112,02 (C₆H₄-C₃); 70,81 (sd-C₅); 55,86 (OCH₃); 37,56 (sd-C₆); 36,69 (sd-C₂); 36,50 (sd-C₁₀); 31,63 (sd-C₇); 31,15 (sd-C₉); 30,63 (sd-C₈); 21,78 (sd-8-CH₃); 19,60 (sd-2-CH₃) (Şekil 4-136).

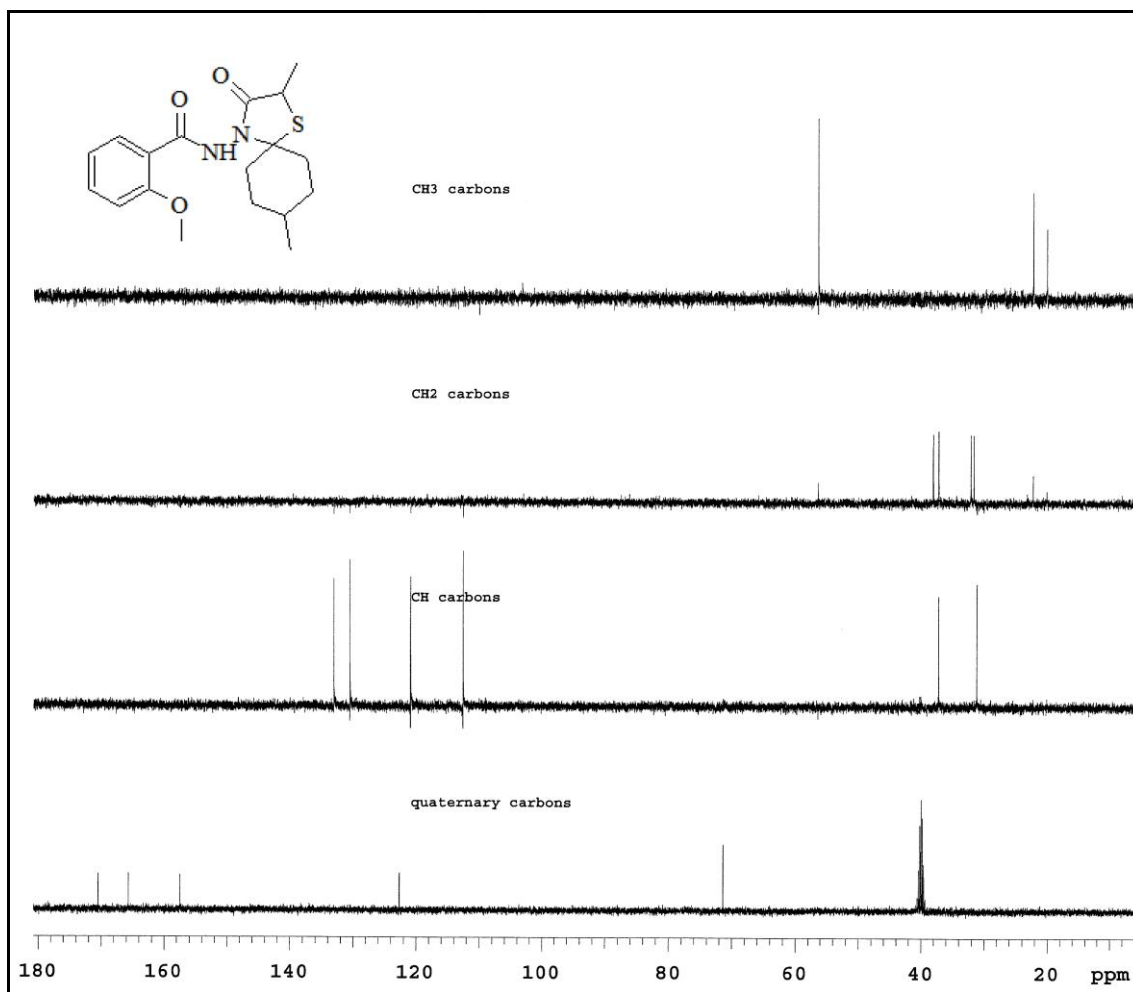


Şekil 4-136: 15a'nın ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

171,18 (sd-C₃); 165,67 (NHCO); 157,42 (C₆H₄-C₂); 133,12 (C₆H₄-C₄); 130,56 (C₆H₄-C₆); 122,61 (C₆H₄-C₁); 120,92 (C₆H₄-C₅); 112,57 (C₆H₄-C₃); 71,37 (sd-C₅); 56,42 (OCH₃); 38,13 (sd-C₆); 37,27 (sd-C₂); 37,08 (sd-C₁₀); 32,20 (sd-C₇); 31,72 (sd-C₉); 31,20 (sd-C₈); 22,34 (sd-8-CH₃); 20,16 (sd-2-CH₃) (Şekil 4-137).

Elemental Analiz: C₁₈H₂₄N₂O₃S için hesaplanan C: % 62,04; H: % 6,94; N: % 8,04. Bulunan C: % 61,98; H: % 7,07; N: % 8,14.



Şekil 4-137: 15a'nın ¹³C NMR (DEPT) spektrumu

4.1.40. 2-Metil-8-*tert*-bütil-4-[[2-metoksifenil]karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (15b)

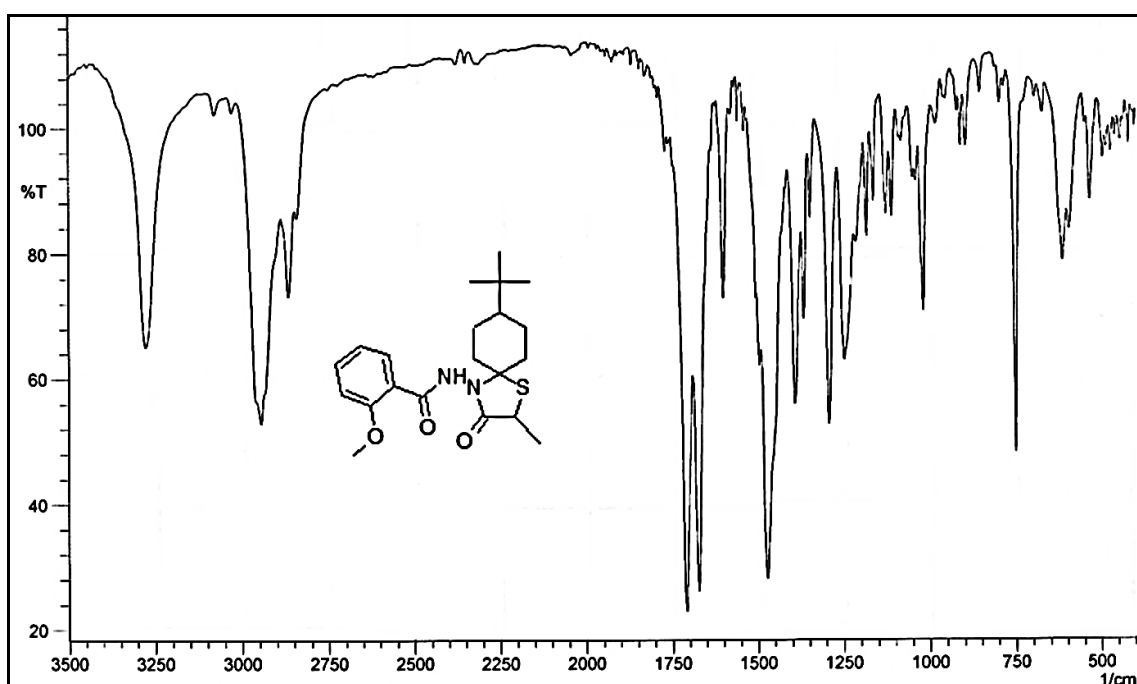
0,91 g *N*''-(4-*tert*-bütilsikloheksiliden)-2-metoksibenzohidrazid (5c) ve 1 ml 2-merkaptopropanoik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,55 g (% 47). Beyaz renkli tozdur, 191-193 °C'de erir. Suda çözünmez, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f : 0,85 (15b), R_f : 0,76 (5c)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 207 (ε 28354); 235 (ε 8189); 291 (ε 3086).

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3277 (N-H gerilme bandı); 3078, 3028 (aromatik C-H gerilme bandları); 2945, 2866, 2841 (CH_3 , CH_2 , CH grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1708 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1674 (amid C=O gerilme bandı); 1600, 1558, 1496 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1473, 1392, 1292 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH_3 , CH_2 , CH grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1247, 1018 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 750 (aromatik C-H eğilme bandı); 613 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-138).

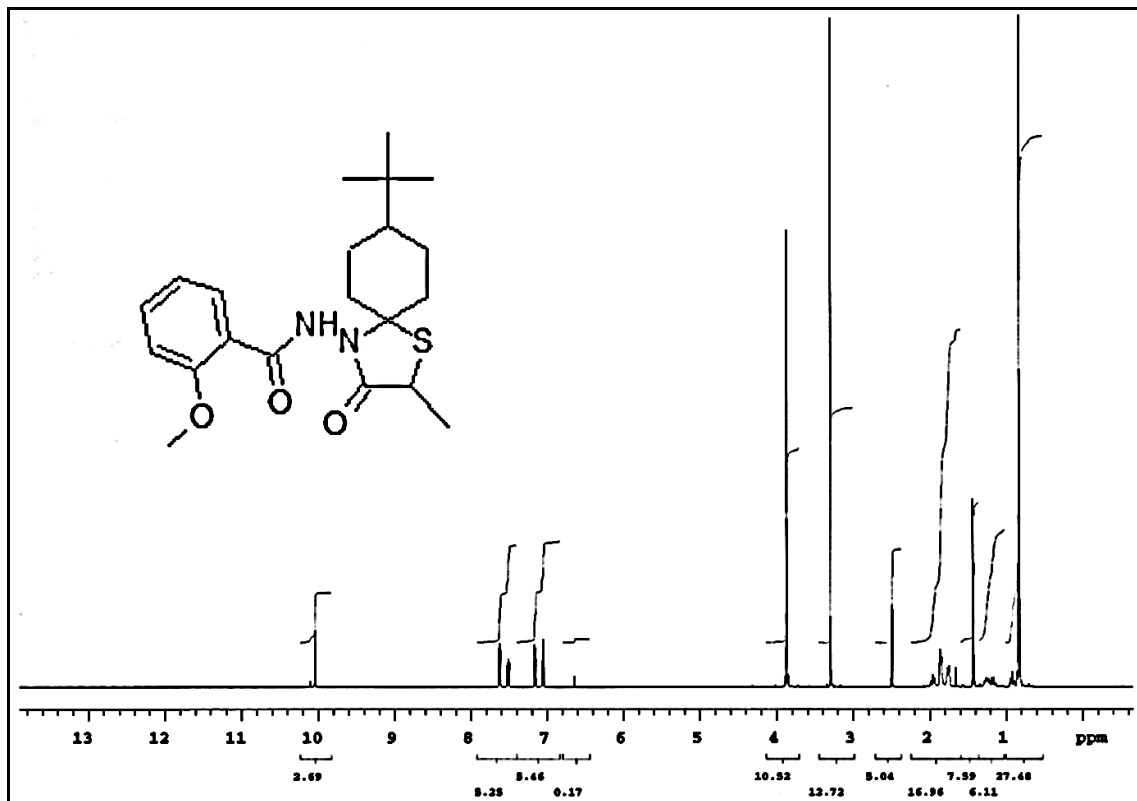


Şekil 4-138: 15b'nin IR spektrumu (KBr)

^1H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

10,04 (1H, s, NH); 7,62 (1H, dd, $^3J = 7,3$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, C_6H_4 -6-H); 7,51 (1H, ddd, $^3J = 7,6$ Hz, $^3J = 7,3$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, C_6H_4 -4-H); 7,16 (1H, d, $^3J = 7,6$ Hz, C_6H_4 -3-H); 7,05 (1H, td, $^3J = 7,3$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, C_6H_4 -5-H); 3,87 (3H, s, OCH_3); 3,86 (1H, q, $^3J = 7,0$ Hz, SCH); 1,96 (1H, td, $^2J = ^3J = 13,0$ Hz, $^3J = 3,0$ Hz, sd-6_a-H); 1,90-1,80 (3H, m, sd-6_e-H ve 10-H); 1,77 (2H, dd, $^2J = 13,0$ Hz, $^3J = 3,0$ Hz, sd-7_e-H ve 9_e-H); 1,43 (3H, d, $^3J = 7,0$ Hz, sd-2- CH_3); 1,32-1,22 (1H, m, sd-7_a-H); 1,17 (1H, qd, $^2J = ^3J = ^3J = 13,0$ Hz, $^3J =$

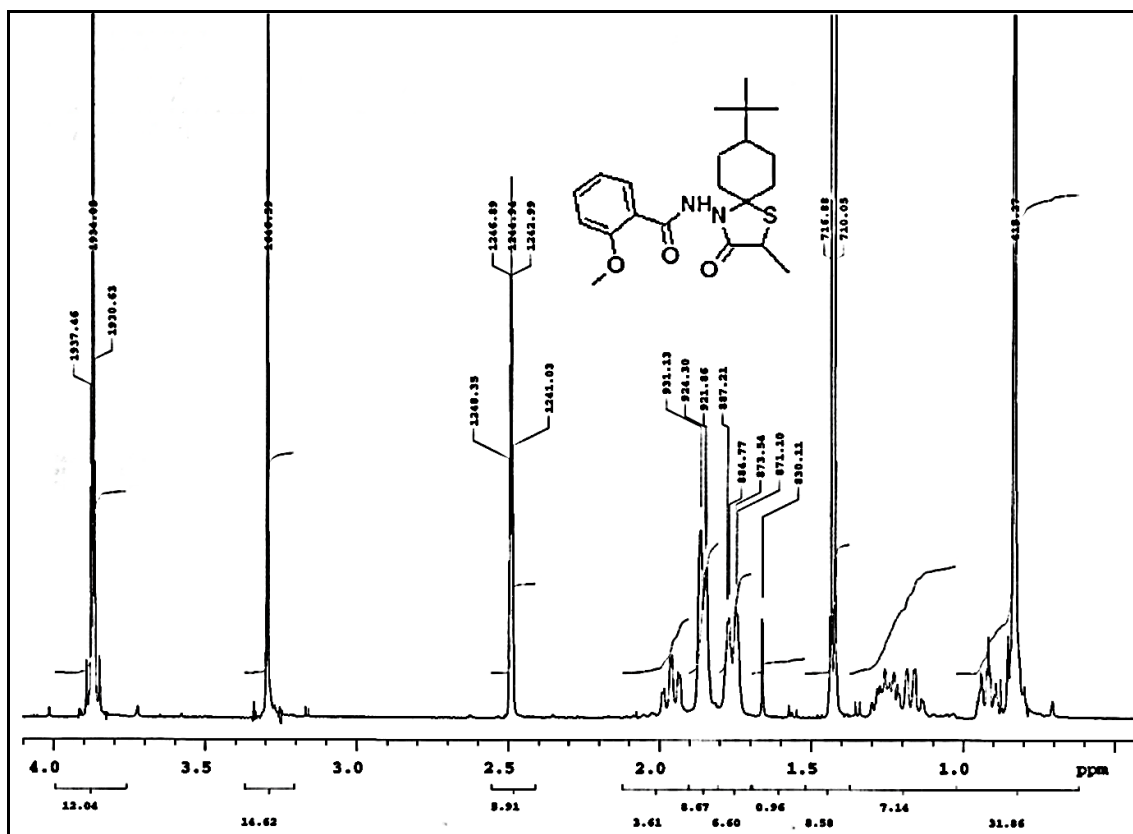
3,0 Hz, sd-9_a-H); 0,92 (1H, tt, $^3J = ^3J = 13,0$ Hz, $^3J = ^3J = 3,0$ Hz, sd-8_a-H); 0,83 (9H, s, sd-8-C(CH₃)₃) (Şekil 4-139, 4-140).



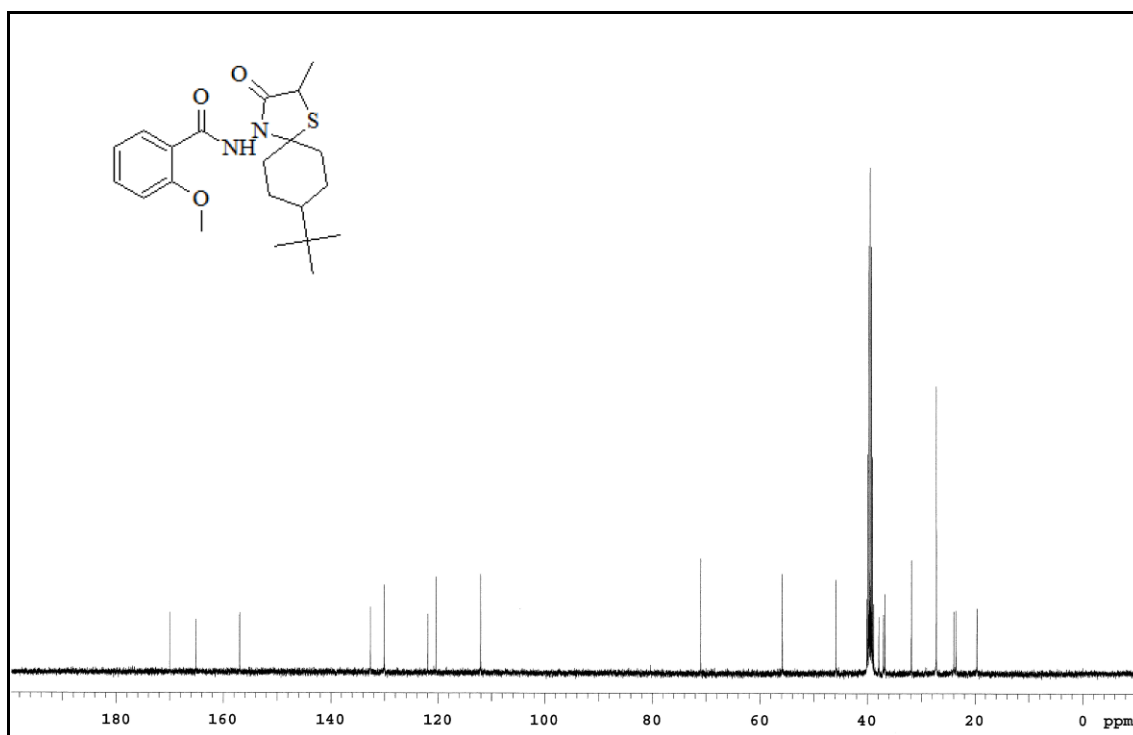
Şekil 4-139: 15b'nin ¹H NMR spektrumu

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

169,97 (sd-C₃); 165,06 (NHCO); 156,94 (C₆H₄-C₂); 132,63 (C₆H₄-C₄); 130,10 (C₆H₄-C₆); 121,95 (C₆H₄-C₁); 120,38 (C₆H₄-C₅); 112,05 (C₆H₄-C₃); 71,00 (sd-C₅); 55,89 (OCH₃); 45,84 (sd-C₈); 37,88 (sd-C₆); 37,00 (sd-C₁₀); 36,71 (sd-C₂); 31,85 (sd-8-C(CH₃)₃); 27,21 ((CH₃)₃); 23,93 (sd-C₇); 23,49 (sd-C₉); 19,62 (sd-2-CH₃) (Şekil 4-141).



Şekil 4-140: 15b'nin ^1H NMR spektrumu (0,5 - 4,0 ppm)

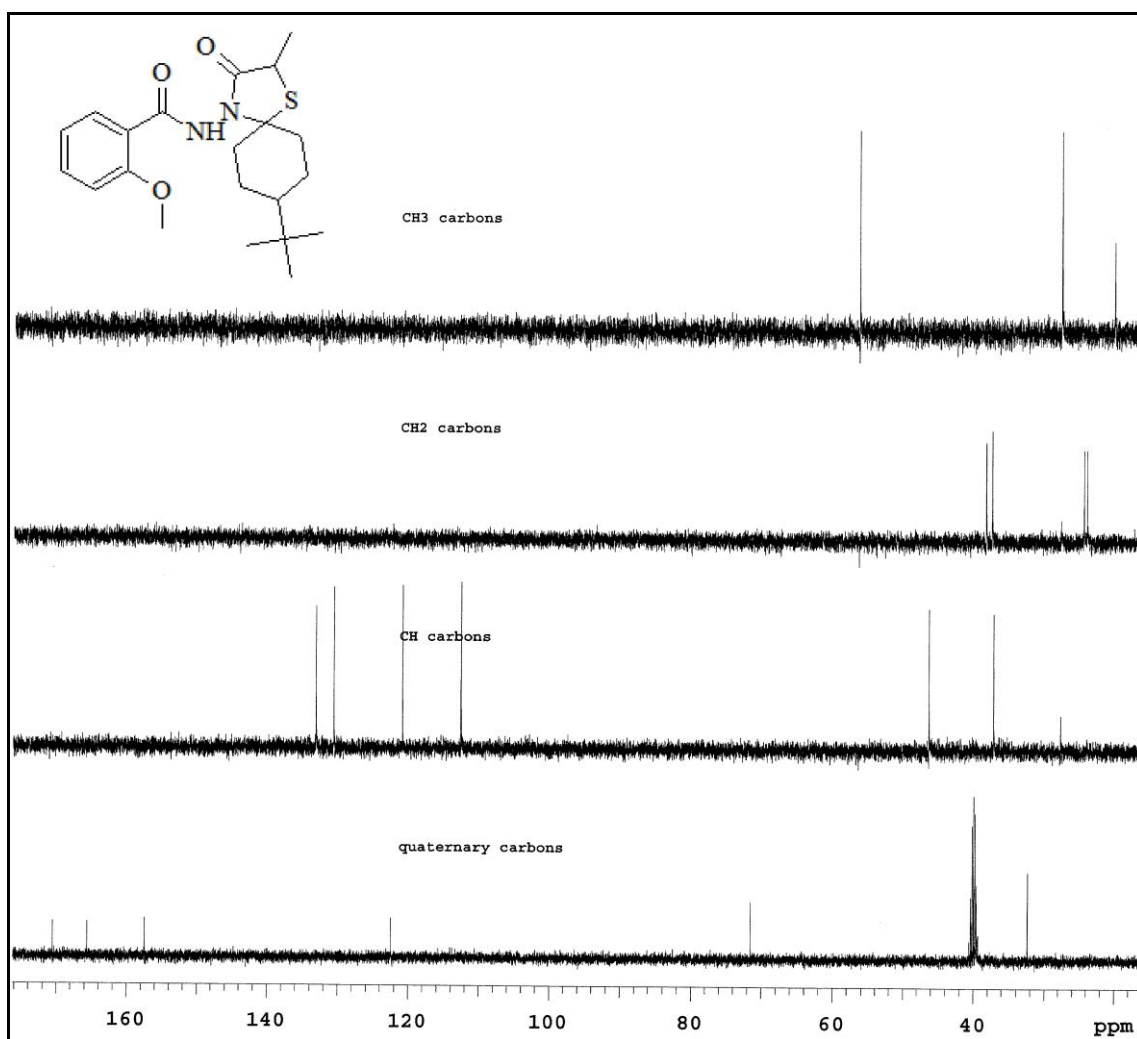


Şekil 4-141: 15b'nin ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,54 (sd- C_3); 165,61 (NHCO); 157,48 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_2$); 133,08 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_4$); 130,66 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6$); 122,47 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_1$); 120,93 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_5$); 112,61 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_3$); 71,56 (sd- C_5); 56,44 (OCH_3); 46,40 (sd- C_8); 38,44 (sd- C_6); 37,57 (sd- C_{10}); 37,29 (sd- C_2); 32,43 (sd-8- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 27,76 ($(\text{CH}_3)_3$); 24,43 (sd- C_7); 24,08 (sd- C_9); 20,18 (sd-2- CH_3) (Şekil 4-142).

Elemental Analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ için hesaplanan C: % 64,58; H: % 7,74; N: % 7,17. Bulunan C: % 64,42; H: % 8,05; N: % 7,15.



Şekil 4-142: 15b'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

4.1.41. *N*-(2,8-Dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (16a)

0,73 g 2-fenil-*N*''-(4-metilsikloheksiliden)asetohidrazid (**6b**) ve 1 ml 2-merkaptopropanoik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,36 g (% 37). Beyaz renkli tozdur, 182-183 °C'de erir. Suda çözünmez, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f: 0,85 (**16a**), R_f: 0,78 (**6b**)

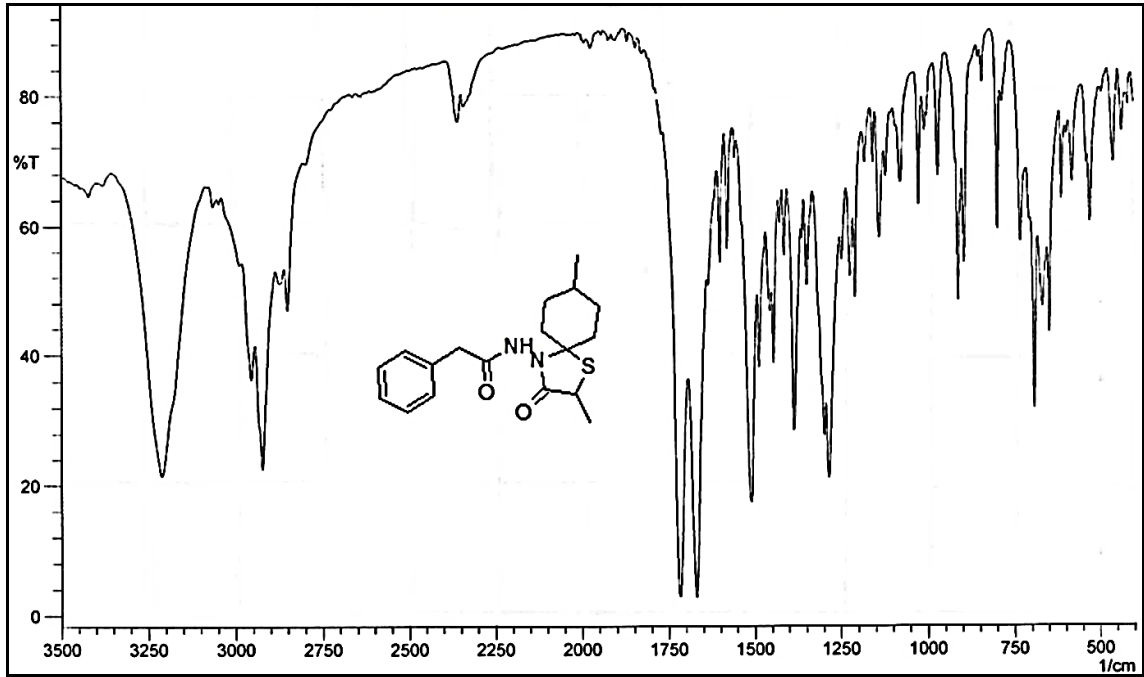
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 211 (ϵ 24764); 251 (ϵ 17313); 271 (ϵ 8809); 300 (ϵ 6039)

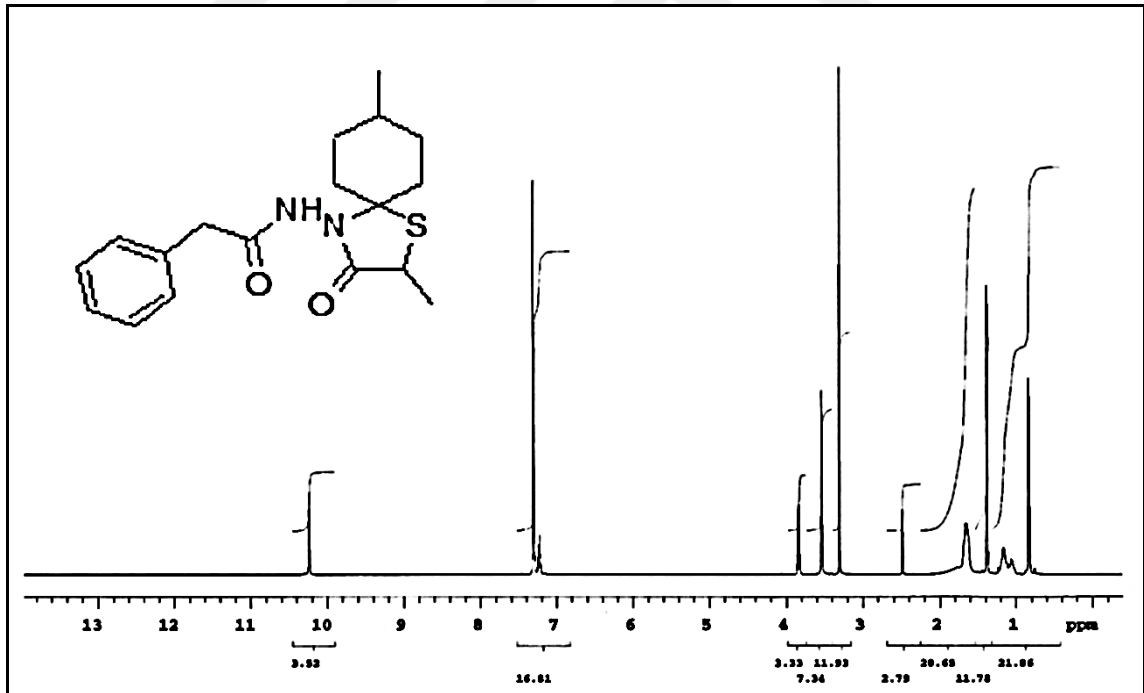
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3211 (N-H gerilme bandı); 3064, 3047 (aromatik C-H gerilme bandları); 2987, 2956, 2924, 2875, 2850 (CH₃, CH₂, CH grupları C-H gerilme bandları – asimetrik, simetrik); 1716 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1670 (amid C=O gerilme bandı); 1600, 1579, 1510, 1489 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1446, 1386, 1298, 1286, 1247, 912 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH₂, CH grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 732, 692 (aromatik C-H eğilme bandları); 650 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-143).

¹H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

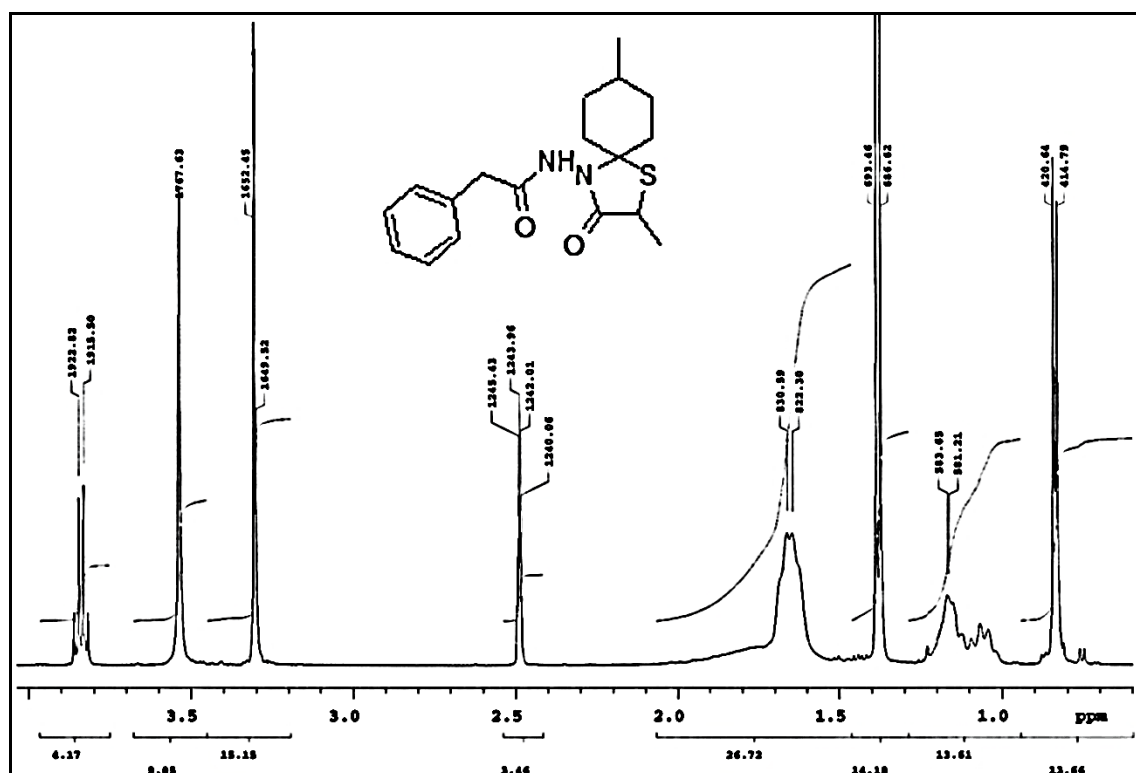
10,24 (1H, s, NH); 7,35-7,28 (4H, m, C₆H₅-2-H, 3-H, 5-H ve 6-H); 7,26-7,20 (1H, m, C₆H₅-4-H); 3,84 (1H, q, ³J = 7,1 Hz, SCH); 3,54 (2H, s, C₆H₅-CH₂); 2,20-1,50 (6H, m, sd-6-H, 10-H, 7_e-H ve 9_e-H); 1,38 (3H, d, ³J = 7,1 Hz, sd-2-CH₃); 1,24-1,00 (3H, m, sd-7_a-H, 9_a-H ve 8_a-H); 0,83 (3H, d, ³J = 5,8 Hz, sd-8-CH₃) (Şekil 4-144, 4-145, 4-146).



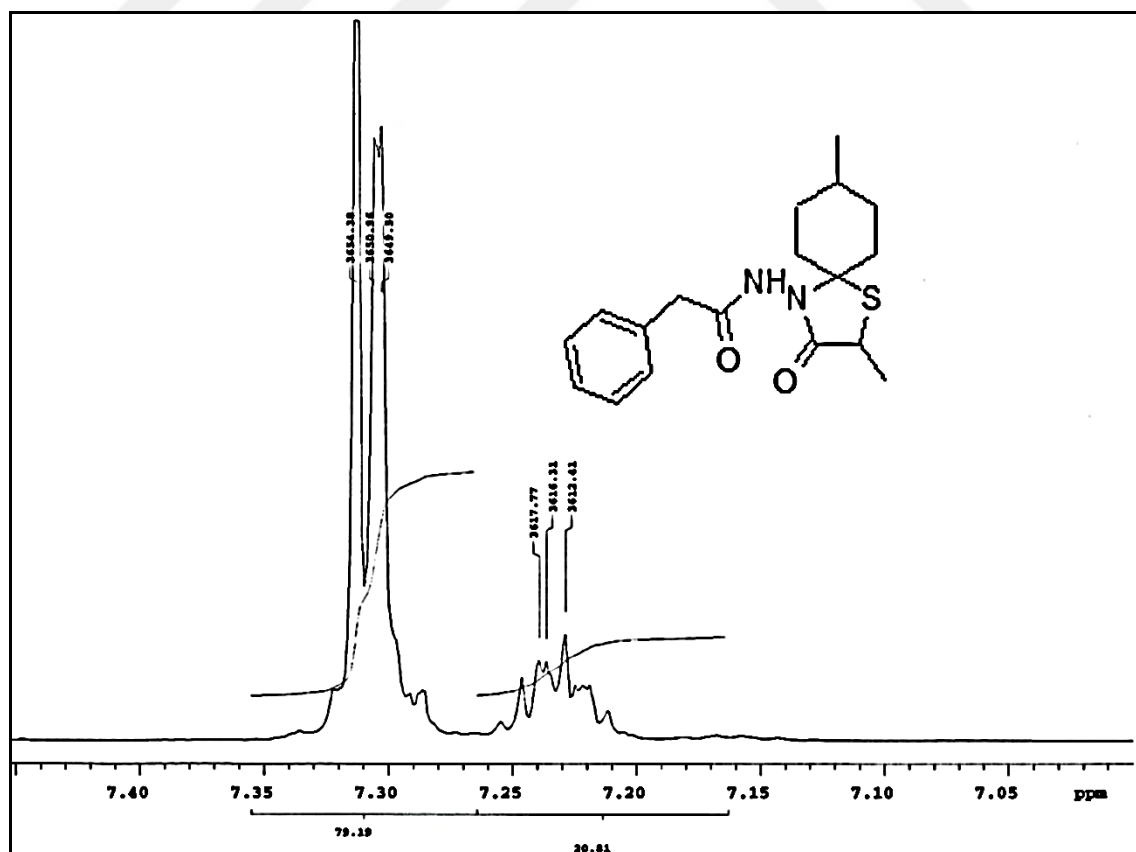
Şekil 4-143: 16a'nın IR spektrumu (KBr)



Şekil 4-144: 16a'nın ¹H NMR spektrumu



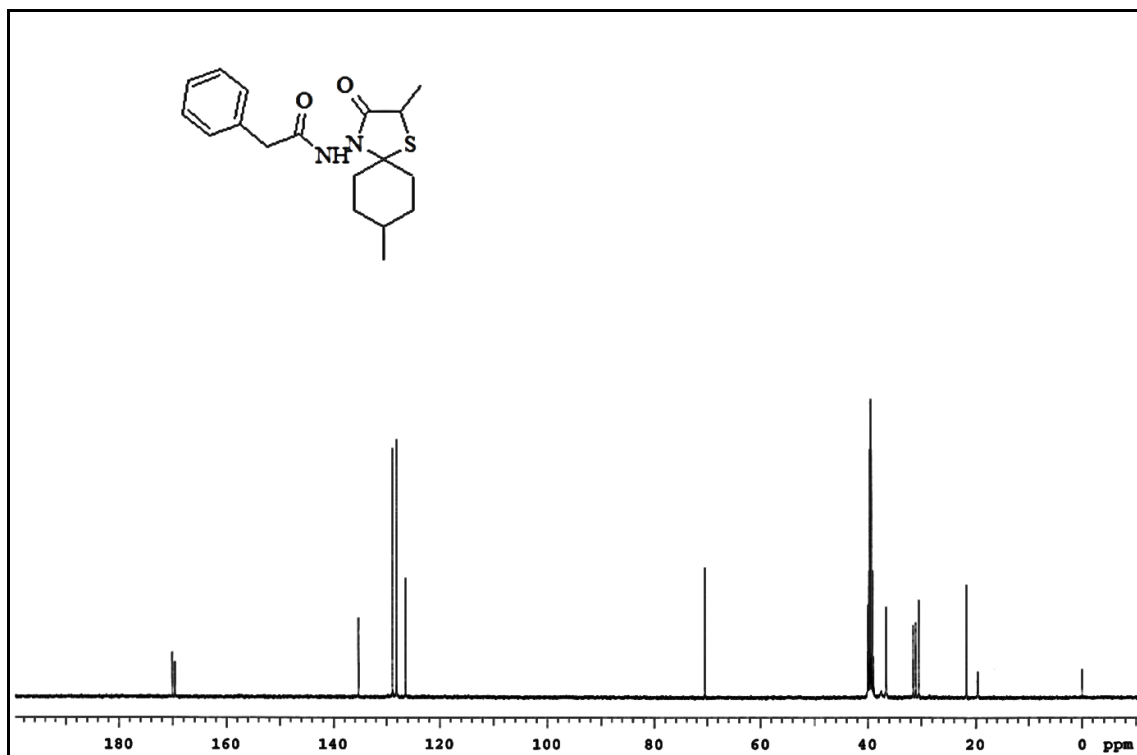
Şekil 4-145: 16a'nın ¹H NMR spektrumu (0,5 - 4,0 ppm)



Şekil 4-146: 16a'nın ¹H NMR spektrumu (7,0 - 7,4 ppm)

^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,13 (sd-C₃); 169,63 (NHCO); 135,32 (C₆H₅-C₁); 128,94 (C₆H₅-C_{2,6}); 128,15 (C₆H₅-C_{3,5}); 126,46 (C₆H₅-C₄); 70,49 (sd-C₅); 40,04 (C₆H₅-CH₂); 36,59 (sd-C₂); 31,53 (sd-C_{7,9}); 31,05 (sd-C_{6,10}); 30,48 (sd-C₈); 21,70 (sd-8-CH₃); 19,61 (sd-2-CH₃) (Şekil 4-147, 4-148).

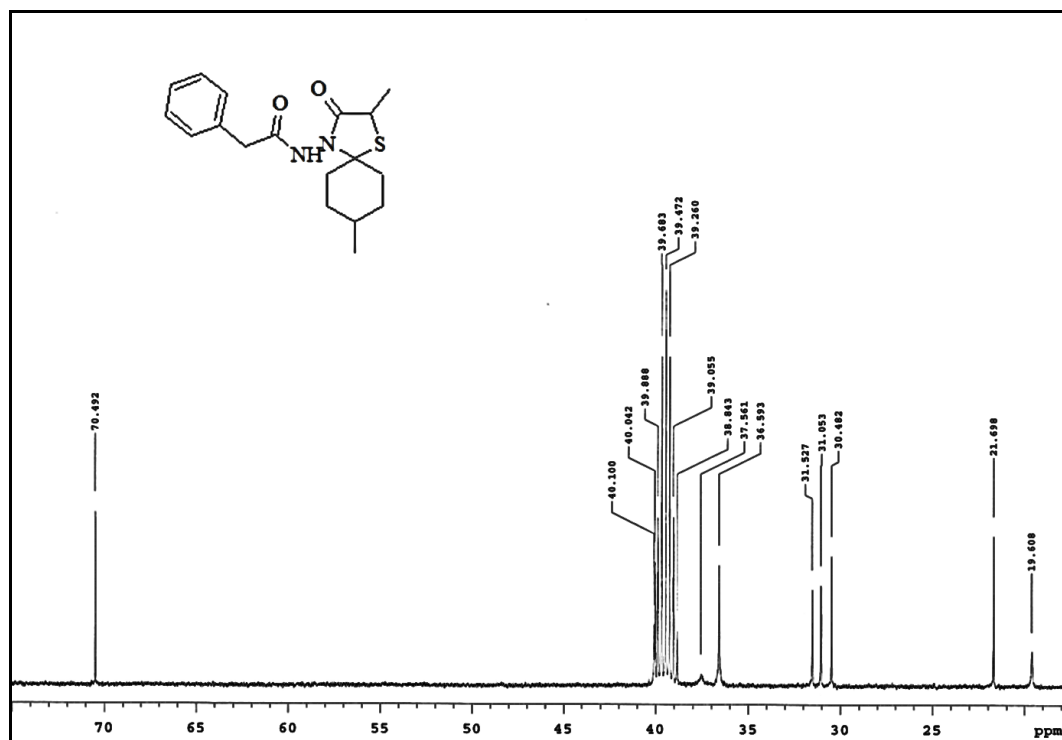


Şekil 4-147: 16a'nın ^{13}C NMR spektrumu

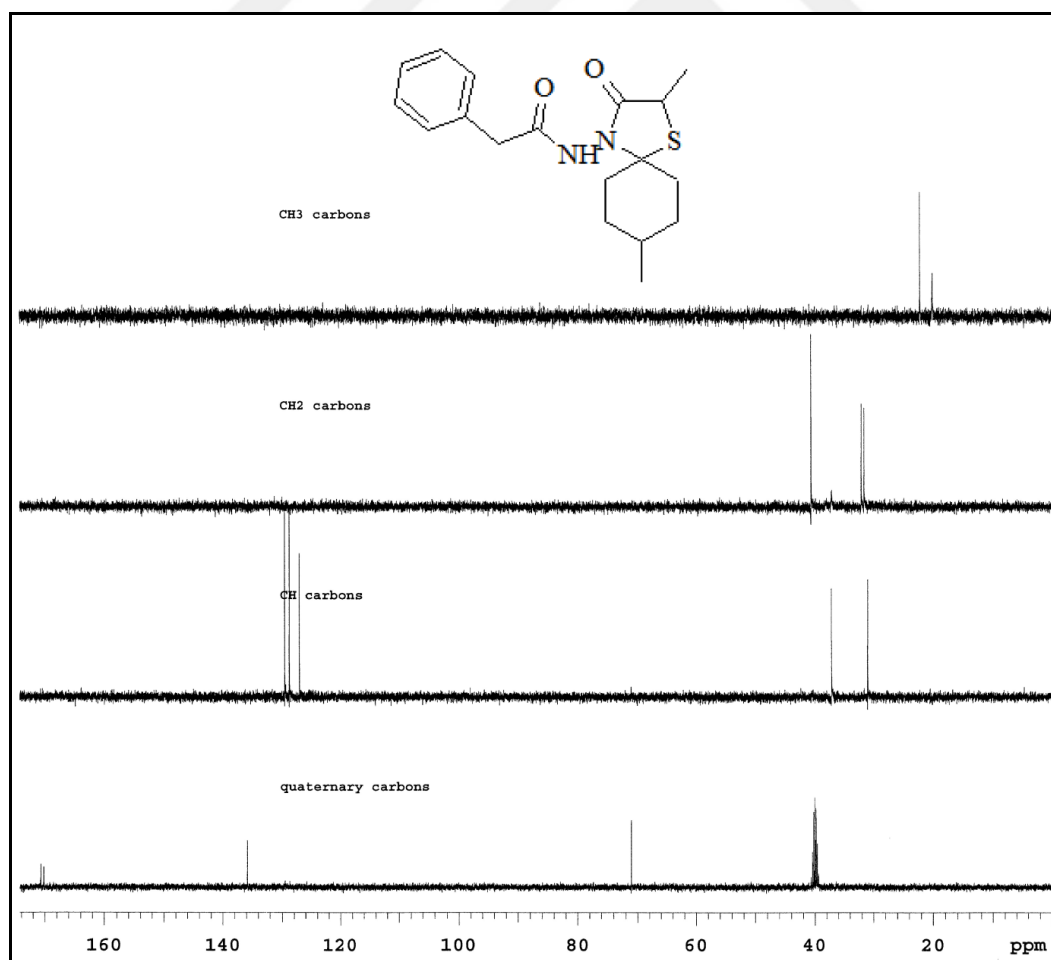
^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,64 (sd-C₃); 170,18 (NHCO); 135,87 (C₆H₅-C₁); 129,48 (C₆H₅-C_{2,6}); 128,69 (C₆H₅-C_{3,5}); 127,01 (C₆H₅-C₄); 71,02 (sd-C₅); 40,58 (C₆H₅-CH₂); 37,16 (sd-C₂); 32,09 (sd-C_{7,9}); 31,59 (sd-C_{6,10}); 31,02 (sd-C₈); 22,25 (sd-8-CH₃); 20,14 (sd-2-CH₃) (Şekil 4-149).

Elemental Analiz: C₁₈H₂₄N₂O₂S için hesaplanan C: % 65,03; H: % 7,28; N: % 8,43. Bulunan C: % 65,51; H: % 7,15; N: % 8,59.



Şekil 4-148: 16a'nın ¹³C NMR spektrumu (18 - 75 ppm)



Şekil 4-149: 16a'nın ¹³C NMR (DEPT) spektrumu

4.1.42. *N*-(2-Metil-8-*tert*-bütil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (16b)

0,86 g 2-fenil-*N*'-(4-*tert*-bütilsikloheksiliden)asetohidrazid (**6c**) ve 1 ml 2-merkaptopropanoik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,45 g (% 40). Beyaz renkli kristal toz, 106-108 °C'de erir. Suda çözünmez, toluen, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f: 0,92 (**16b**), R_f: 0,83 (**6c**)

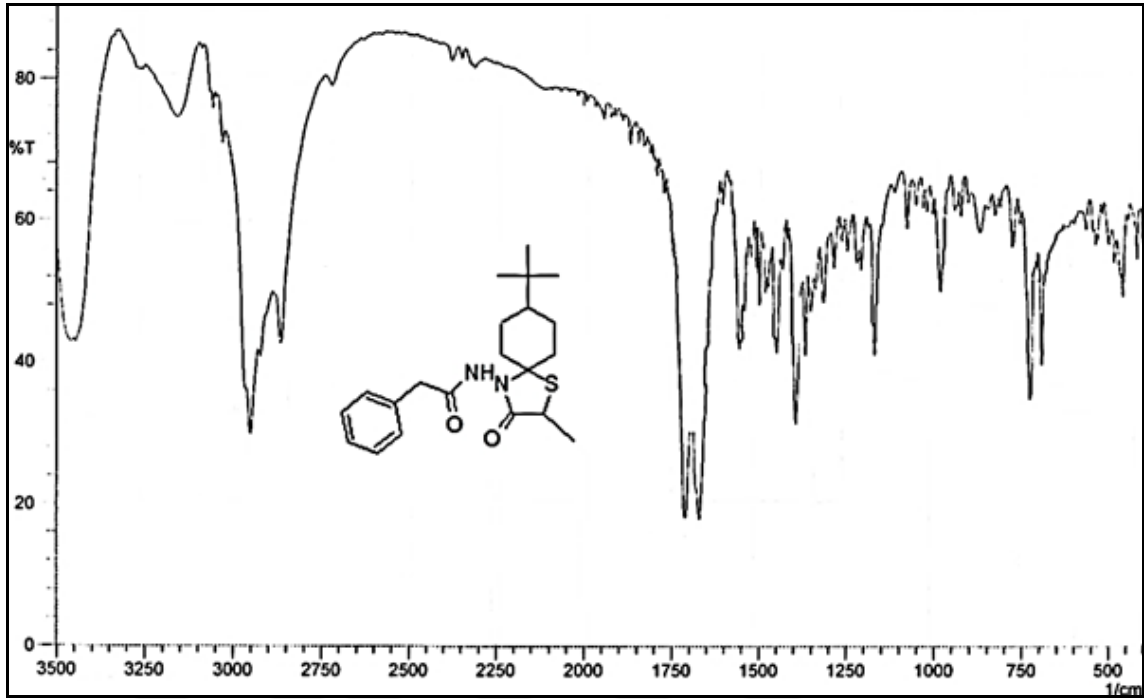
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 210 (ϵ 23312); 251 (ϵ 19375); 302 (ϵ 6875).

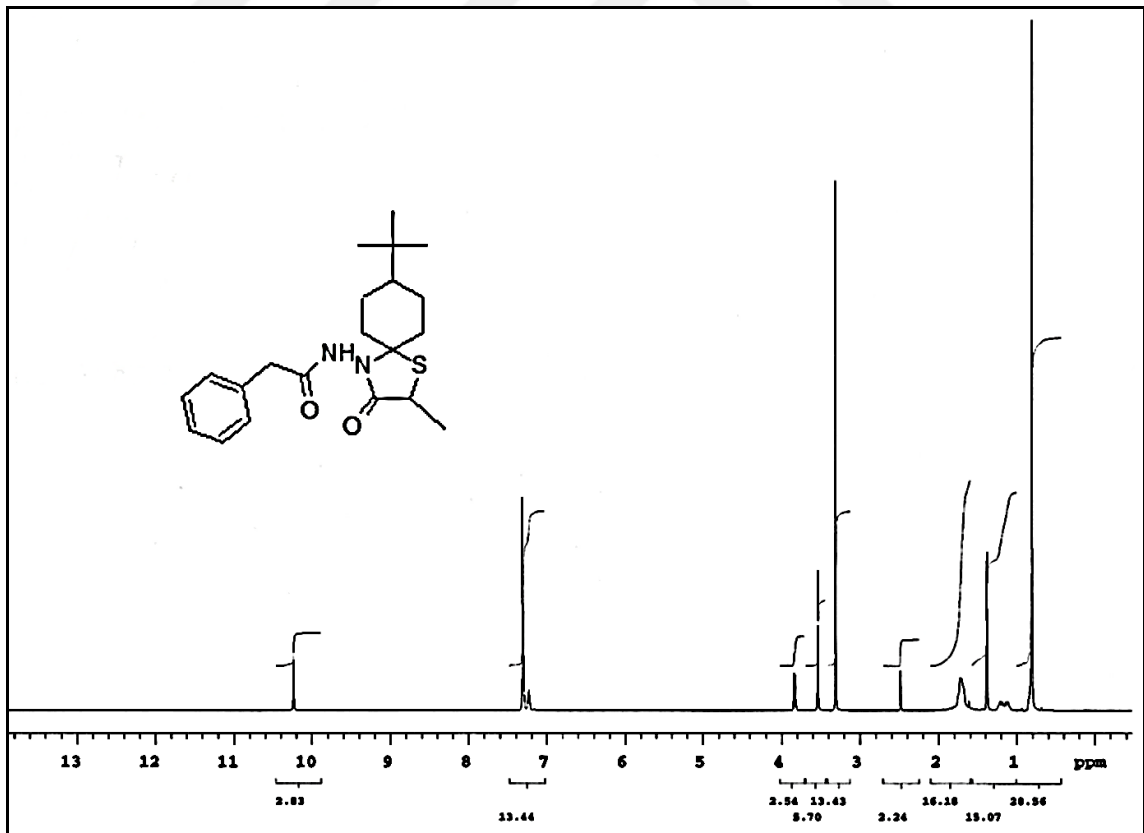
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3460, 3157 (OH ve N-H gerilme bandları); 3057, 3030 (aromatik C-H gerilme bandları); 2966, 2951, 2924, 2864 (CH₃, CH₂, CH grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1710 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1670 (amid C=O gerilme bandı); 1645, 1602, 1558, 1541, 1521, 1506 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1448, 1394, 1367, 1168, 981 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH₂, CH grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 727, 694 (aromatik C-H eğilme bandları); 613 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-150).

¹H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

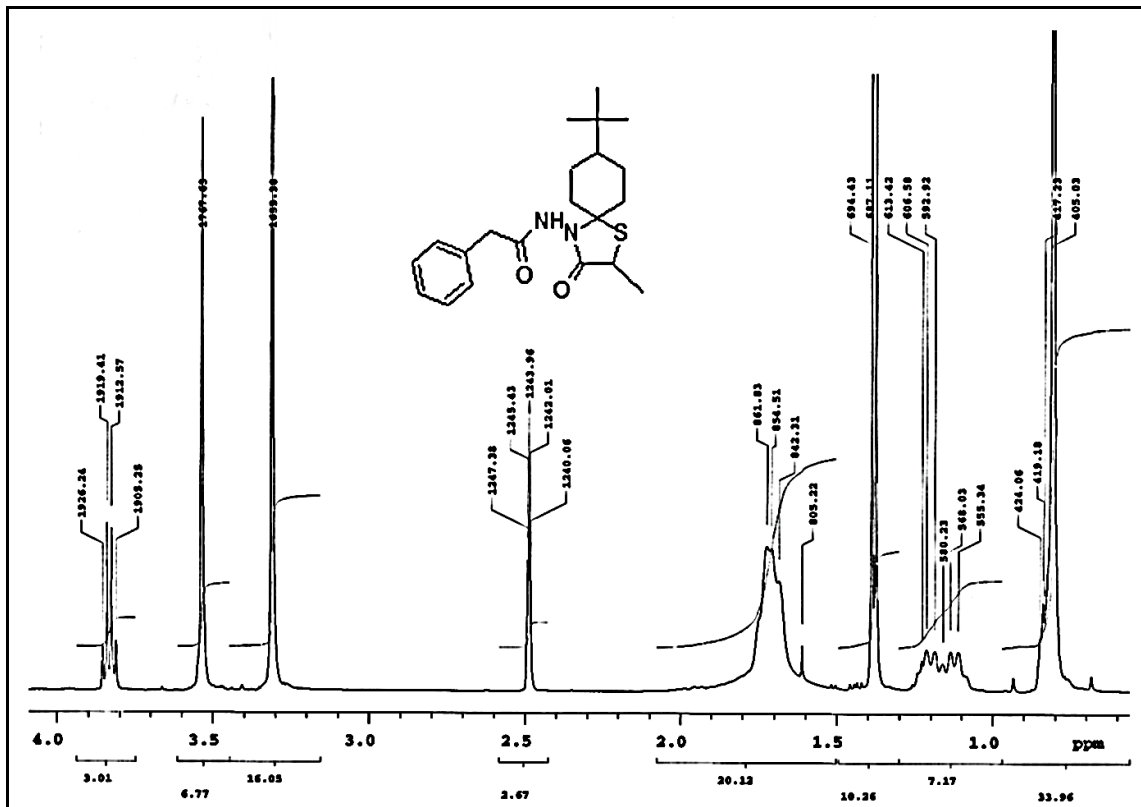
10,24 (1H, s, NH); 7,34-7,28 (4H, m, C₆H₅-2-H, 3-H, 5-H ve 6-H); 7,26-7,20 (1H, m, C₆H₅-4-H); 3,83 (1H, q, ³J = 7,1 Hz, SCH); 3,54 (2H, s, C₆H₅-CH₂); 2,05-1,55 (6H, m, sd-6-H, 10-H, 7_e-H ve 9_e-H); 1,38 (3H, d, ³J = 7,1 Hz, sd-2-CH₃); 1,28-1,05 (2H, m, sd-7_a-H ve 9_a-H); 0,81 (10H, s, sd-8_a-H ve 8-C(CH₃)₃) (Şekil 4-151, 4-152).



Şekil 4-150: 16b'nin IR spektrumu (KBr)



Şekil 4-151: 16b'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-152: 16b'nin ^1H NMR spektrumu (0,5 - 4,0 ppm)

^{13}C NMR (125 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

171,17 (sd- C_3); 170,70 (NHCO); 135,88 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 129,73 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 128,95 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 127,34 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 71,60 (sd- C_5); 46,44 (sd- C_8); 40,73 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$); 37,45 (sd- C_2); 32,51 (sd-8- $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 27,90 ($(\text{CH}_3)_3$); 24,56 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 24,14 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 20,33 (sd-2- CH_3) (Şekil 4-153, 4-154).

Elemental Analiz: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. CH_3OH için hesaplanan C: % 64,99; H: % 8,43; N: % 6,89. Bulunan C: % 65,42; H: % 8,63; N: % 7,33.

4.1.43. *N*-(2-Metil-8-fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (16c)

0,92 g 2-fenil-*N*'-(4-fenilsikloheksiliden)asetohidrazid (**6d**) ve 1 ml 2-merkaptopropanoik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.5'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün metanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,96 g (% 81). Beyaz renkli toz, 155-157 °C'de erir. Suda çözünmez, etanolde az çözünür, toluen, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₃ R_f: 0,95 (**16c**), R_f: 0,91 (**6d**)

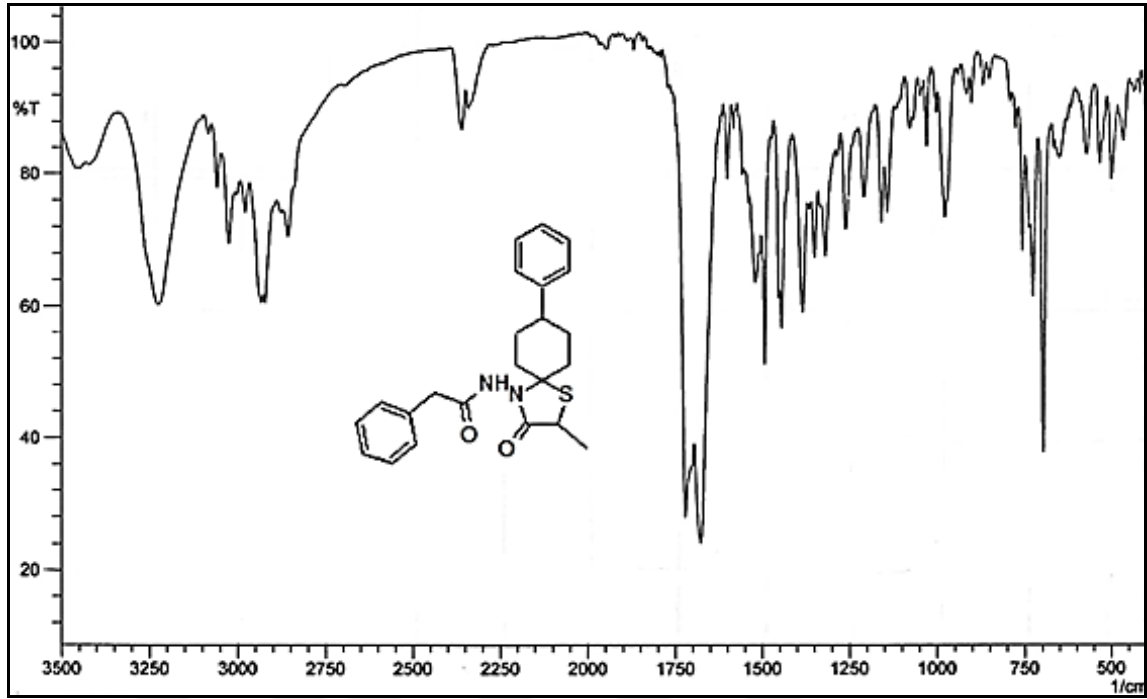
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 208 (ϵ 25658); 258 (ϵ 888).

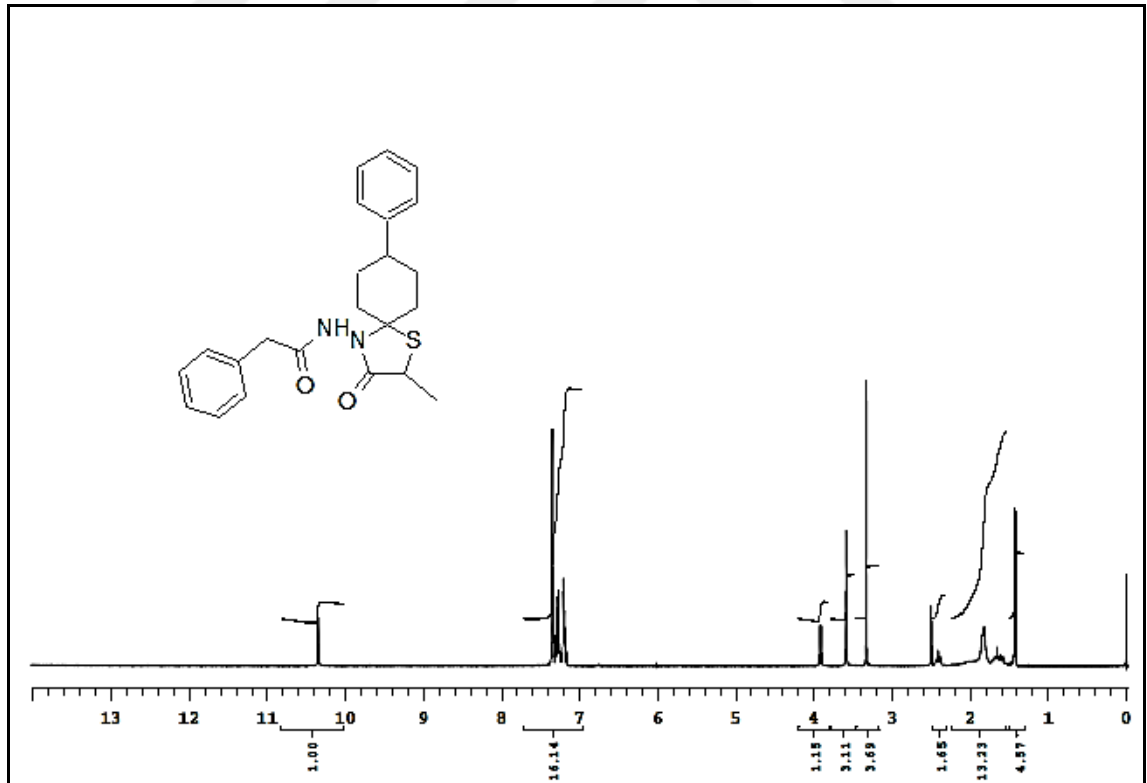
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3460, 3419, 3226 (OH ve N-H gerilme bandları); 3059, 3026, 3003 (aromatik C-H gerilme bandları); 2980, 2933, 2922, 2877, 2858 (CH₃, CH₂, CH grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1722, 1705 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1678 (amid C=O gerilme bandı); 1600, 1583, 1521, 1494 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1444, 1384, 1350, 1319, 1261, 1209, 1159, 979 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH₂, CH grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 758, 727, 698 (aromatik C-H eğilme bandları); 651 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-155).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

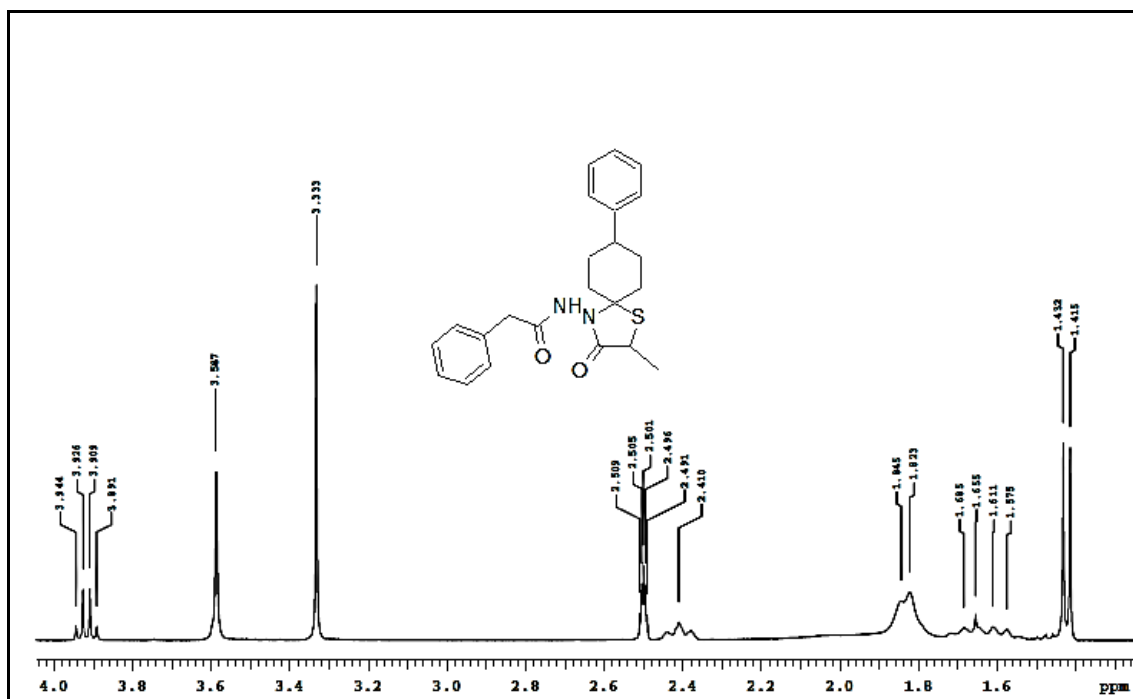
10,35 (1H, s, NH); 7,40-7,33 (4H, m, C₆H₅-2-H, 3-H, 5-H ve 6-H); 7,32-7,23 (3H, m, C₆H₅-4-H, sd-C₆H₅-3-H ve 5-H); 7,21 (2H, d, ³J = 7,3 Hz, sd-8-C₆H₅-2-H ve 6-H); 7,19 (1H, tt, ³J = 7,3 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, sd-8-C₆H₅-4-H); 3,92 (1H, q, ³J = 7,0 Hz, SCH); 3,59 (2H, s, C₆H₅-CH₂); 2,41 (1H, tt, ³J = ³J = 12,0 Hz, ³J = 3,0 Hz, sd-8_a-H); 2,20-1,74 (6H, m, sd-6-H, 10-H, 7_e-H ve 9_e-H); 1,72-1,50 (2H, m, sd-7_a-H ve 9_a-H); 1,42 (3H, d, ³J = 7,0 Hz, sd-2-CH₃) (Şekil 4-156, 4-157, 4-158).



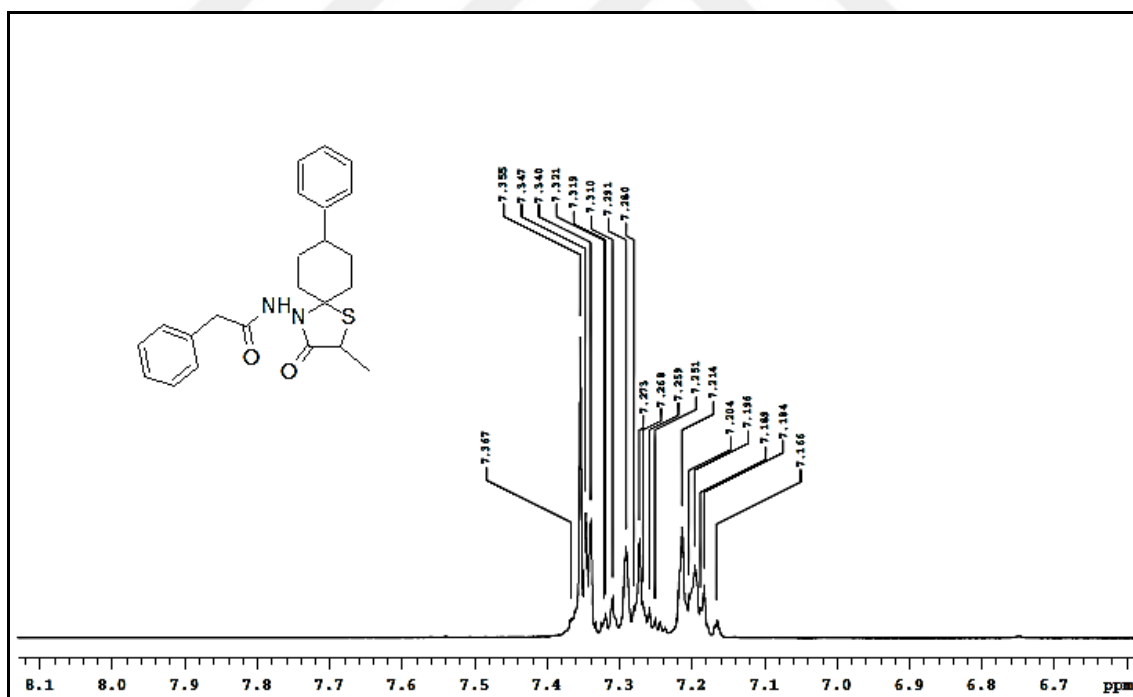
Şekil 4-155: 16c'nin IR spektrumu (KBr)



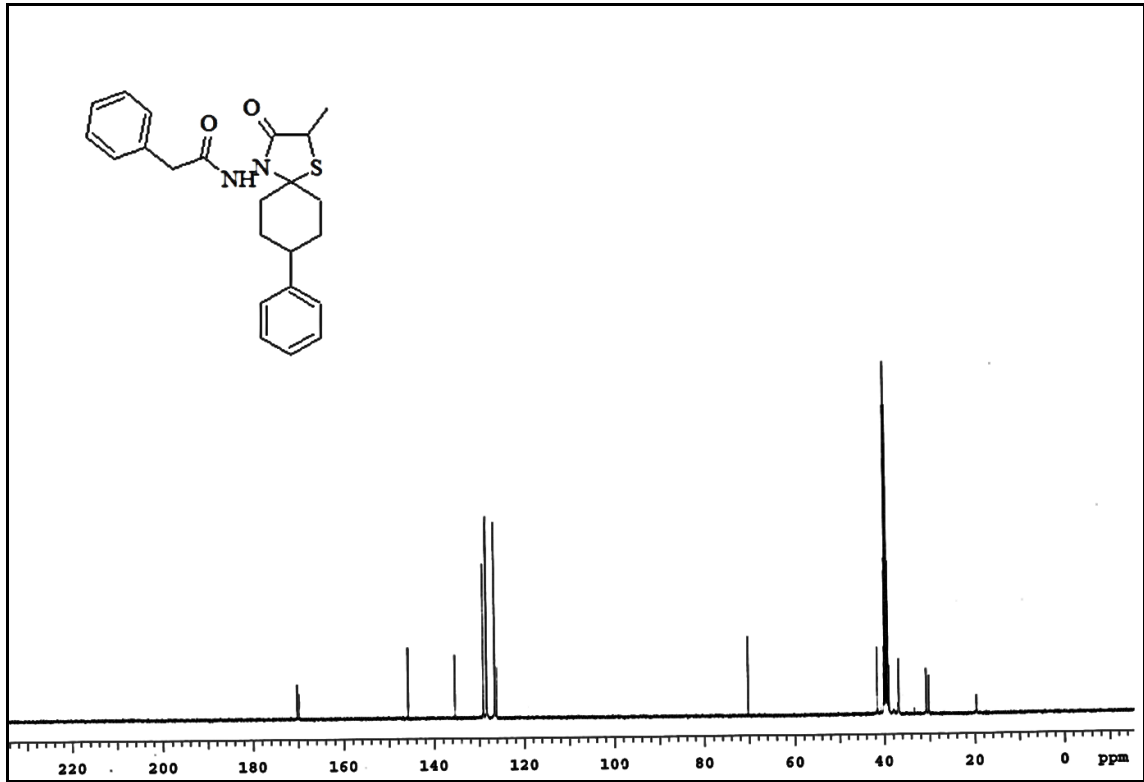
Şekil 4-156: 16c'nin ^1H NMR spektrumu



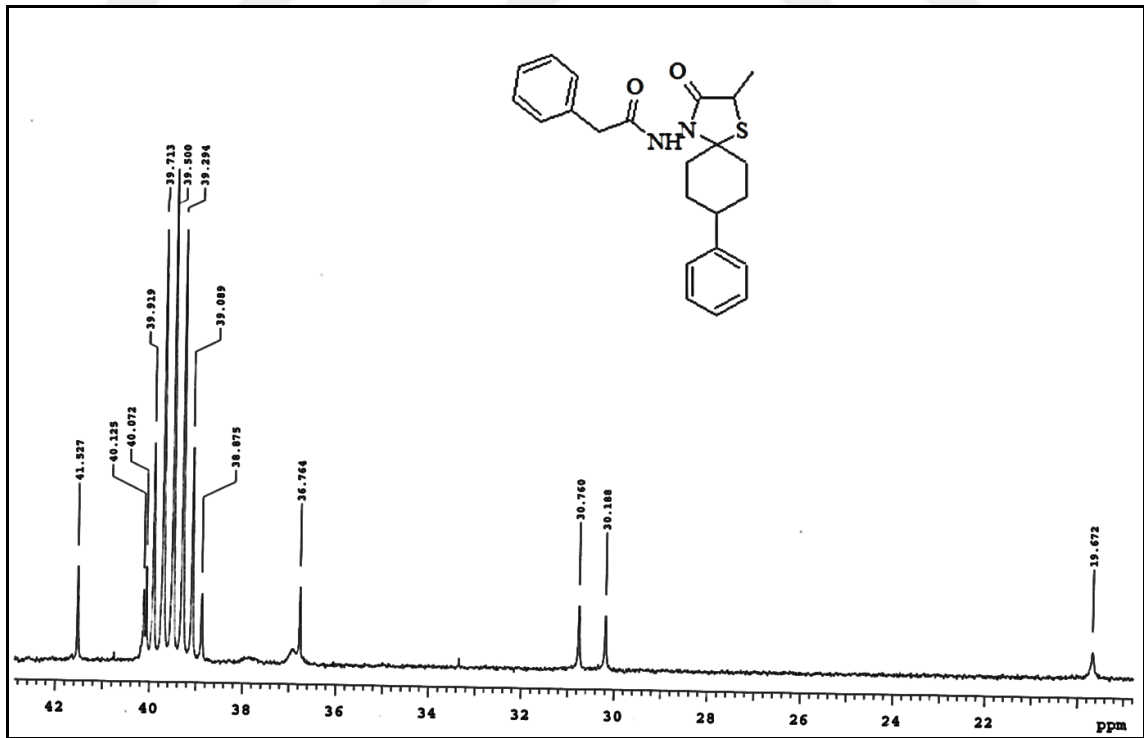
Şekil 4-157: 16c'nin ^1H NMR spektrumu (1,3 - 4,0 ppm)



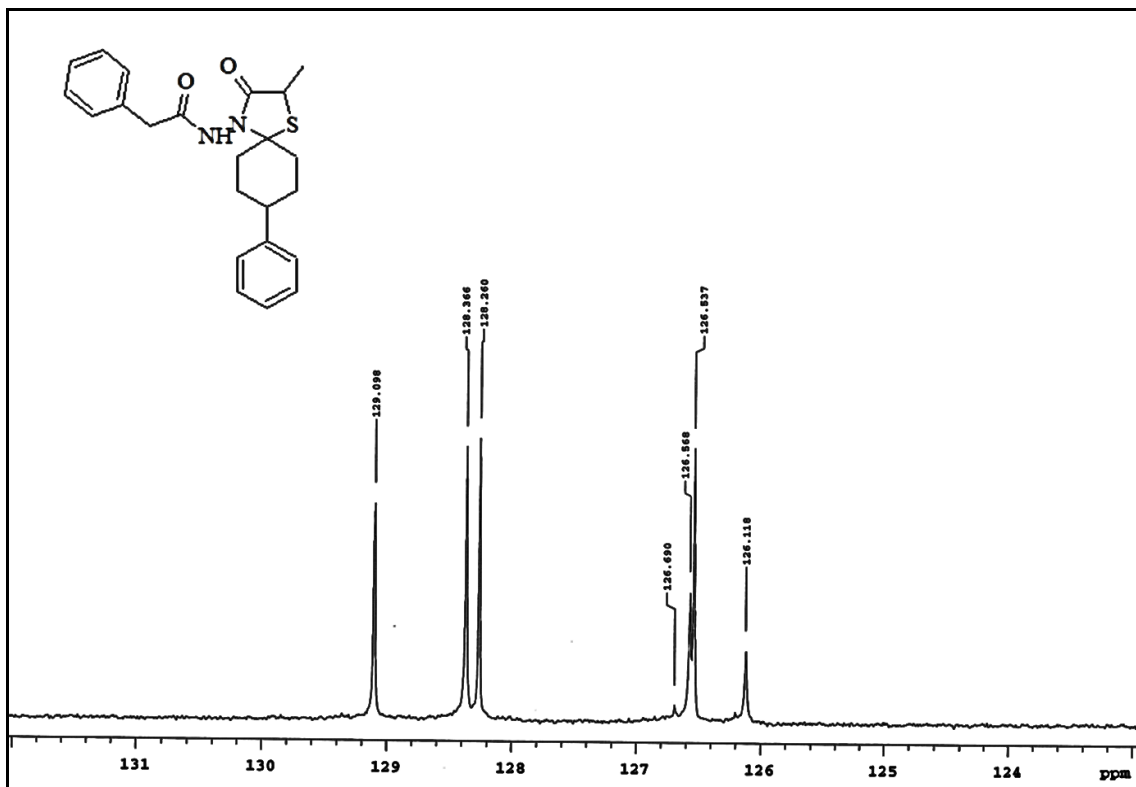
Şekil 4-158: 16c'nin ^1H NMR spektrumu (6,6 - 8,1 ppm)



Şekil 4-159: 16c'nin ¹³C NMR spektrumu



Şekil 4-160: 16c'nin ¹³C NMR spektrumu (19 42 ppm)



Şekil 4-161: 16c'nin ^{13}C NMR spektrumu (123 - 132 ppm)

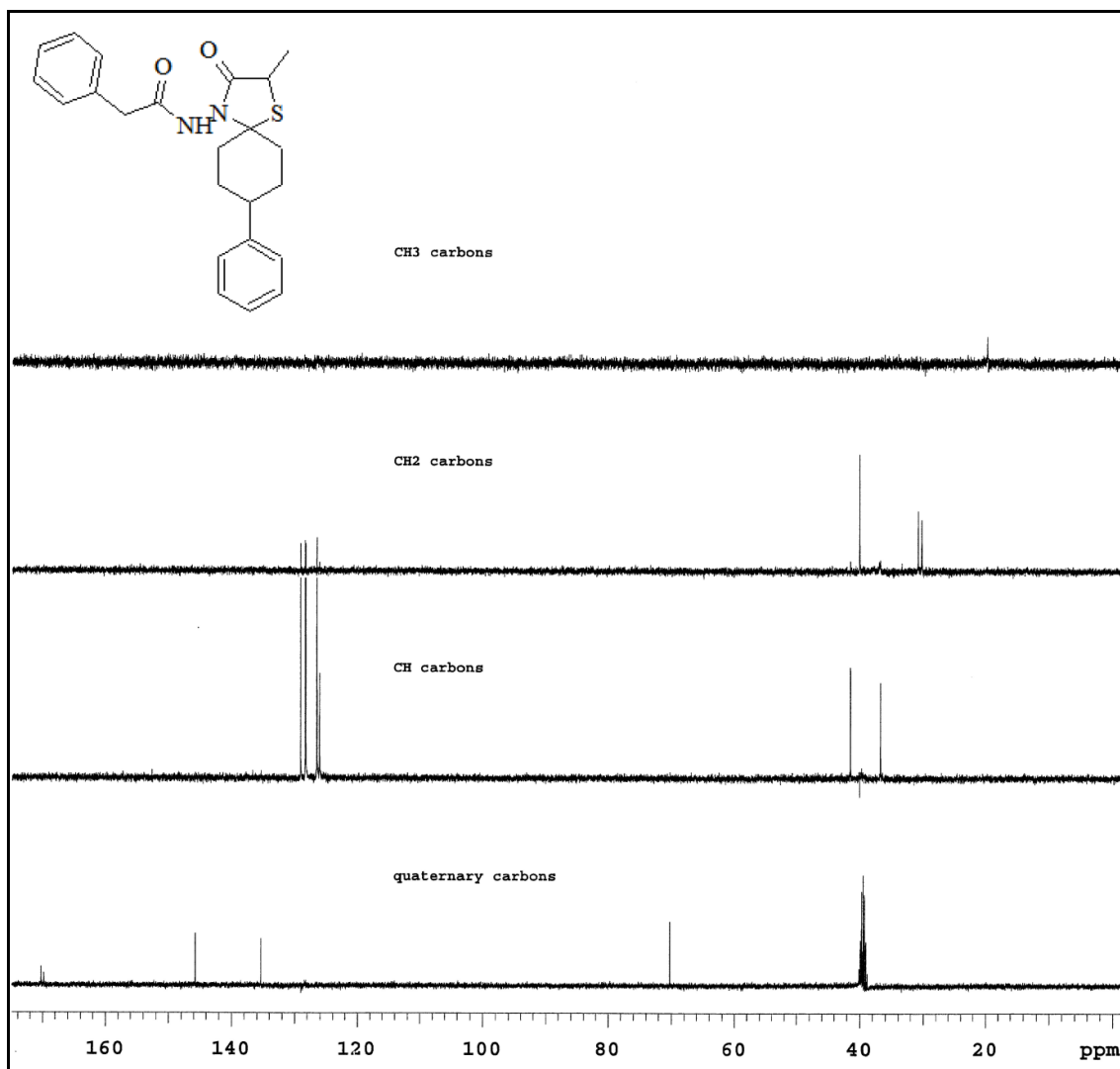
^{13}C NMR (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,24 (sd- C_3); 169,83 (NHCO); 145,75 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 135,36 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 129,10 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 128,37 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 128,26 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 126,57 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 126,54 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 126,12 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 70,26 (sd- C_5); 41,53 (sd- C_8); 40,07 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$); 36,76 (sd- C_2); 30,76 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 30,19 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 19,67 (sd-2- CH_3) (Şekil 4-159, 4-160, 4-161).

^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

170,70 (sd- C_3); 170,30 (NHCO); 146,23 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 135,86 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1$); 129,56 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 128,83 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 128,72 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{3,5}$); 127,03 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 127,00 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_{2,6}$); 126,58 (sd-8- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_4$); 70,72 (sd- C_5); 42,00 (sd- C_8); 40,54 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$); 37,23 (sd- C_2); 31,23 (sd- $\text{C}_{7,9}$); 30,66 (sd- $\text{C}_{6,10}$); 20,13 (sd-2- CH_3) (Şekil 4-162).

Elemental Analiz: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. CH_3OH için hesaplanan C: % 67,58; H: % 7,09; N: % 6,57. Bulunan C: % 67,46; H: % 7,17; N: % 6,95.



Şekil 4-162: 16c'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

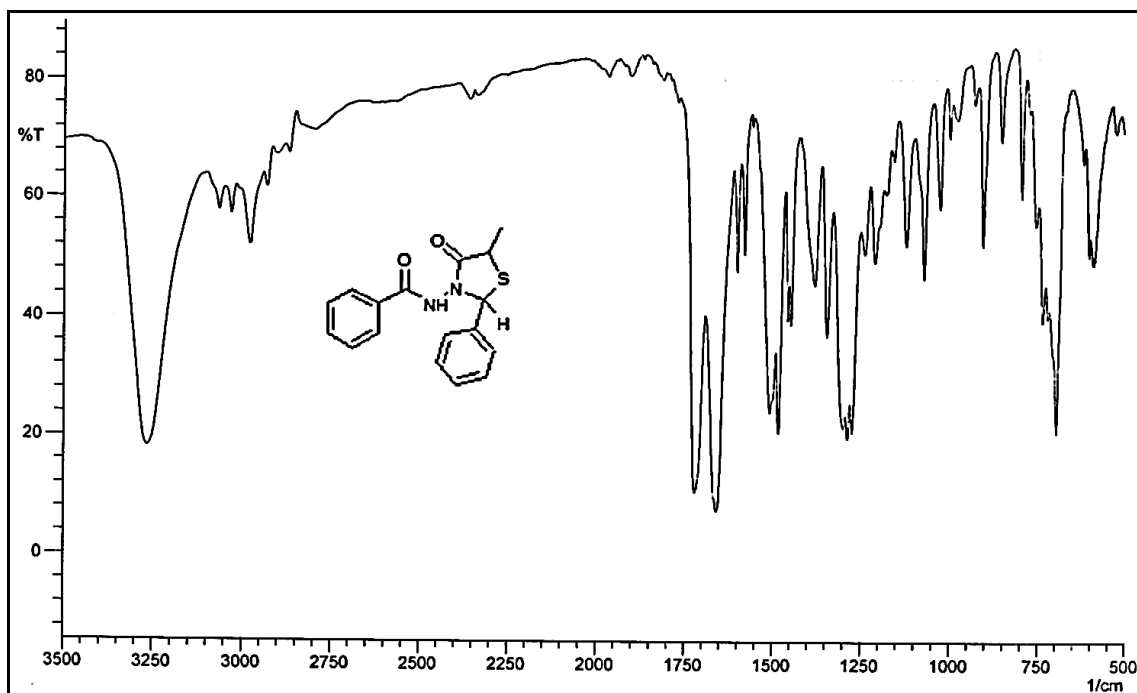
4.1.44. *N*-(5-Metil-4-okso-2-fenil-1,3-tiyazolidin-3-il)benzamid (17)

0,67 g *N*'-(fenilmetiliden)benzohidrazid (7) ve 1 ml 2-merkaptopropanoik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.6'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün propanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,86 g (% 92). Beyaz renkli tozdur, 143-145 °C'de erir. Suda çözünmez, etil asetat ve propanolde az çözünür, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S_2 R_f : 0,66 (17), R_f : 0,63 (7)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 200 (ϵ 70938); 280 (ϵ 8125)

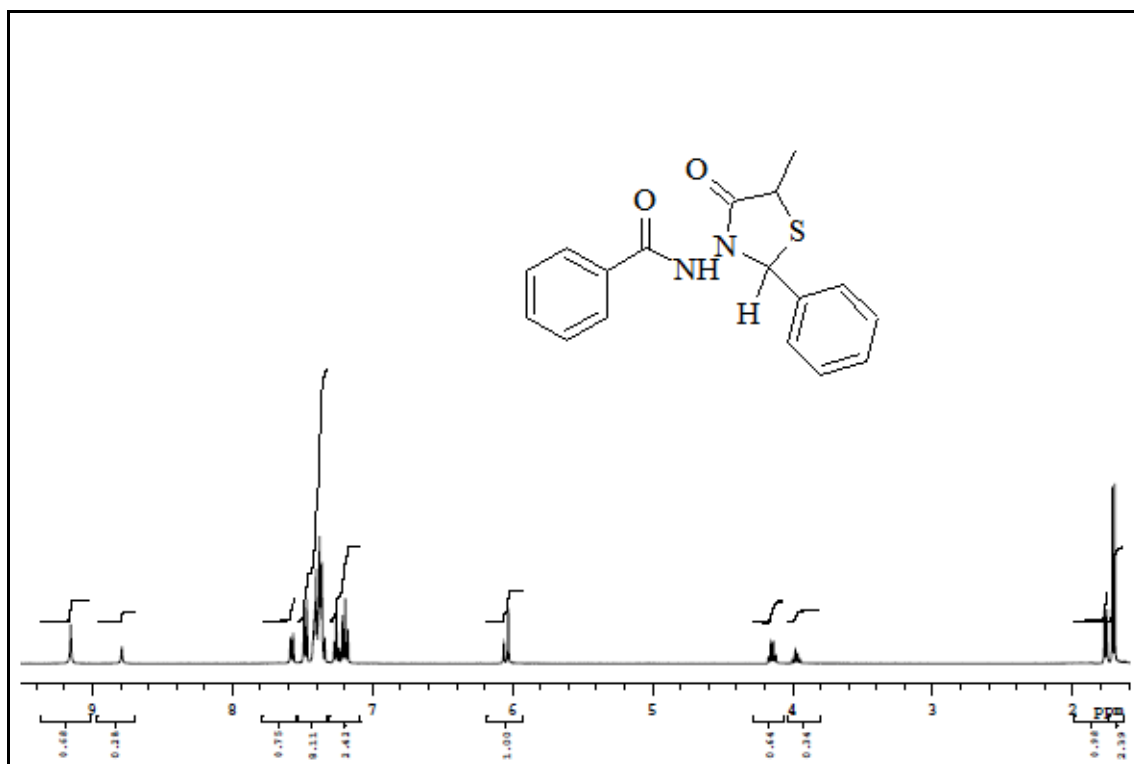


Şekil 4-163: 17'nin IR spektrumu (KBr)

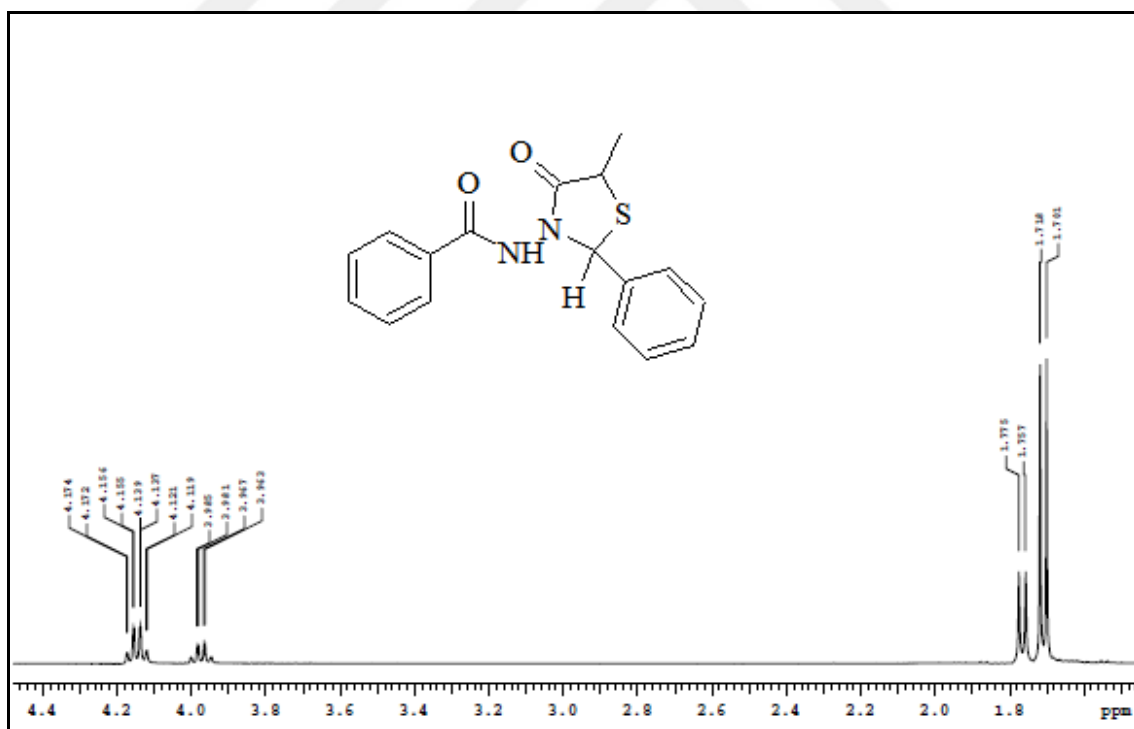
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3265 (N-H gerilme bandı); 3064, 3032 (aromatik C-H gerilme bandları); 2978, 2931, 2900, 2868 (CH_3 , CH grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1720 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1658 (amid C=O gerilme bandı); 1600, 1579, 1508, 1483 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1448, 1381, 1346, 1300 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH_3 , CH grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 758, 736, 698 (aromatik C-H eğilme bandları); 609 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-163).

^1H NMR (400 MHz) (CDCl_3 / TMS) δ (ppm)

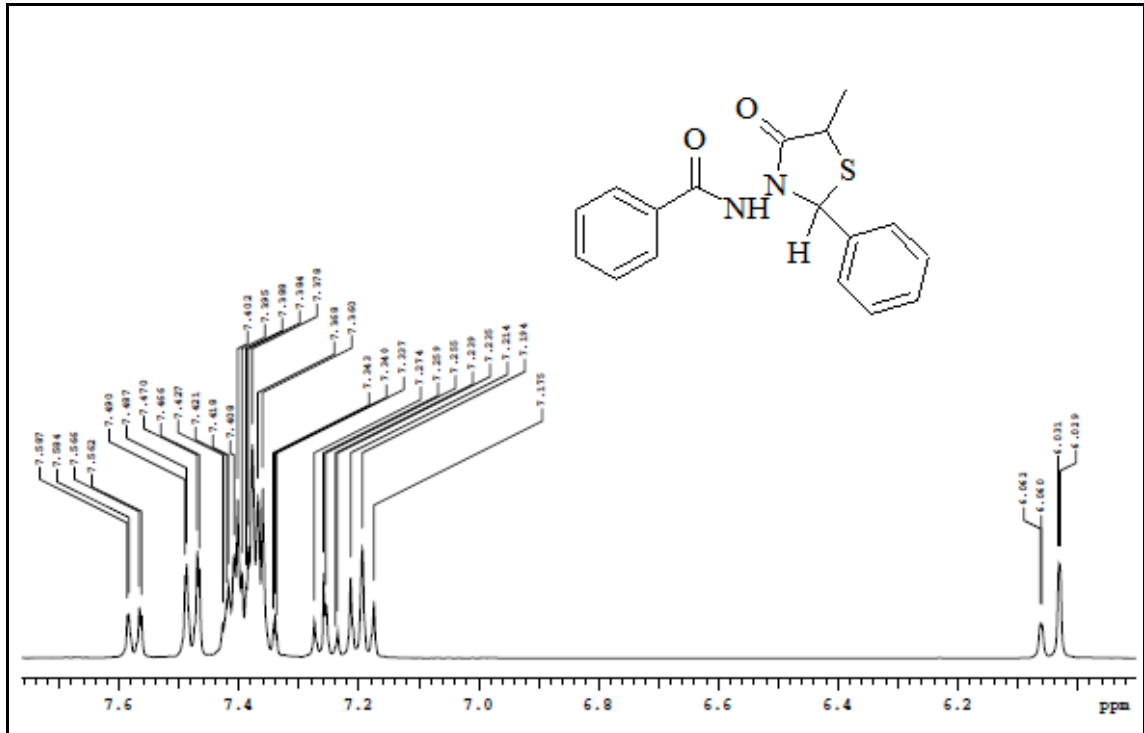
9,15, 8,79 (1H, s, NH); 7,58, 7,48 (2H, 2dd, $^3J = 8,1$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, C_6H_5 -2-H ve 6-H); 7,45-7,33 (6H, m, C_6H_5 -4-H ve tiya-2- C_6H_5 -2-H, 3-H, 4-H, 5-H ve 6-H); 7,26, 7,19 (2H, 2t, $^3J = 7,8$ Hz, C_6H_5 -3-H ve 5-H); 6,06, 6,03 (1H, 2d, $^4J = 1,1$ Hz, tiya-2-H); 4,15, 3,97 (1H, 2qd, $^3J = 7,0$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, tiya-5-H); 1,77, 1,71 (3H, 2d, $^3J = 7,0$ Hz, tiya-5- CH_3) (Şekil 4-164, 4-165, 4-166, 4-167).



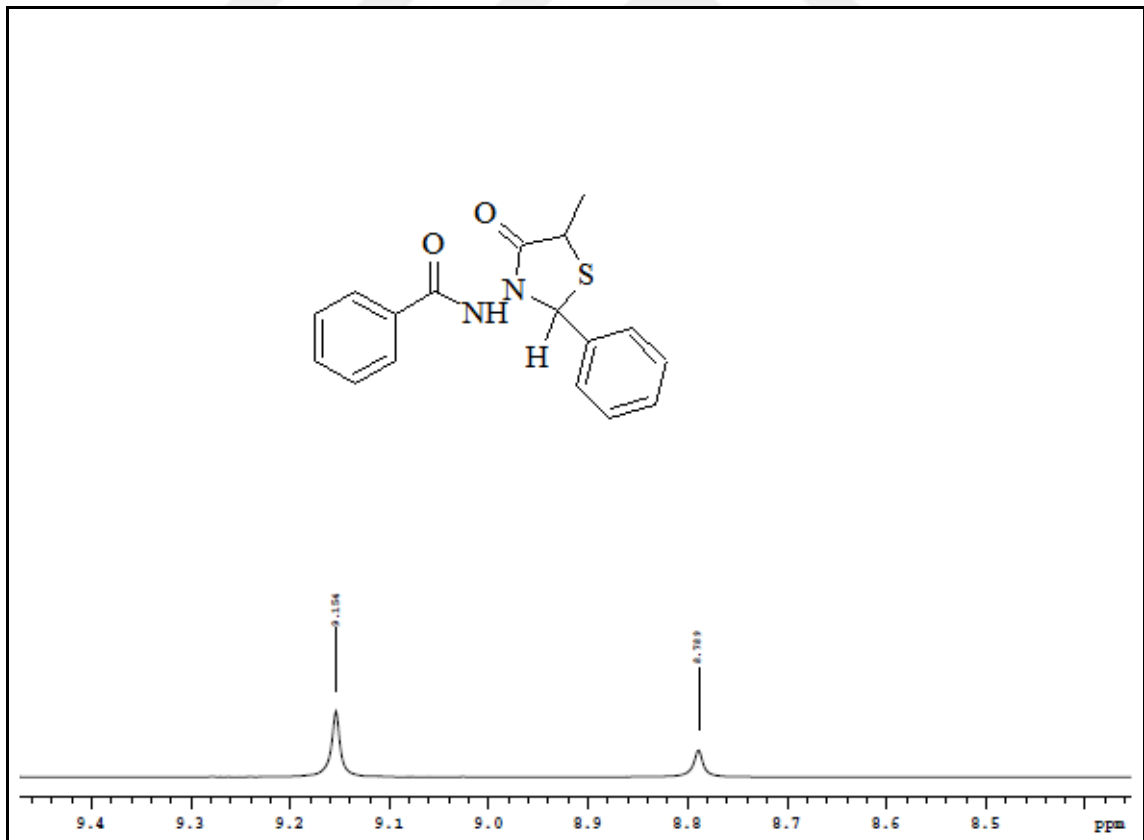
Şekil 4-164: 17'nin ¹H NMR spektrumu



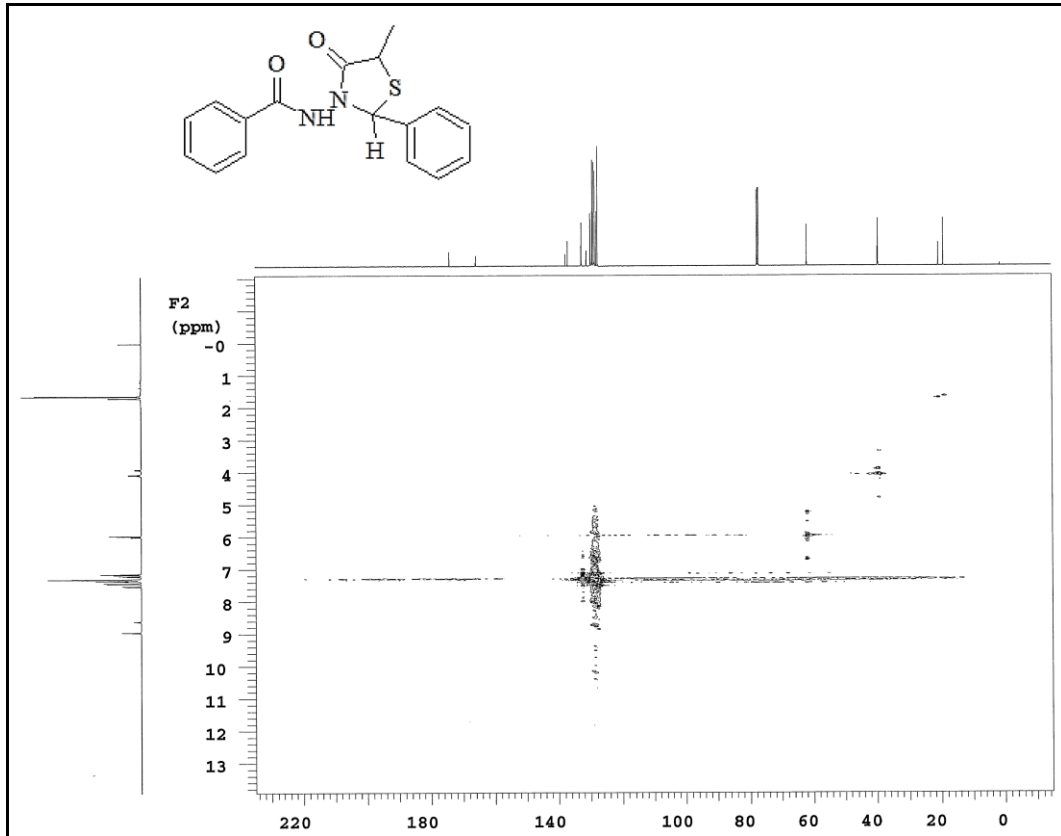
Şekil 4-165: 17'nin ¹H NMR spektrumu (1,5 - 4,4 ppm)



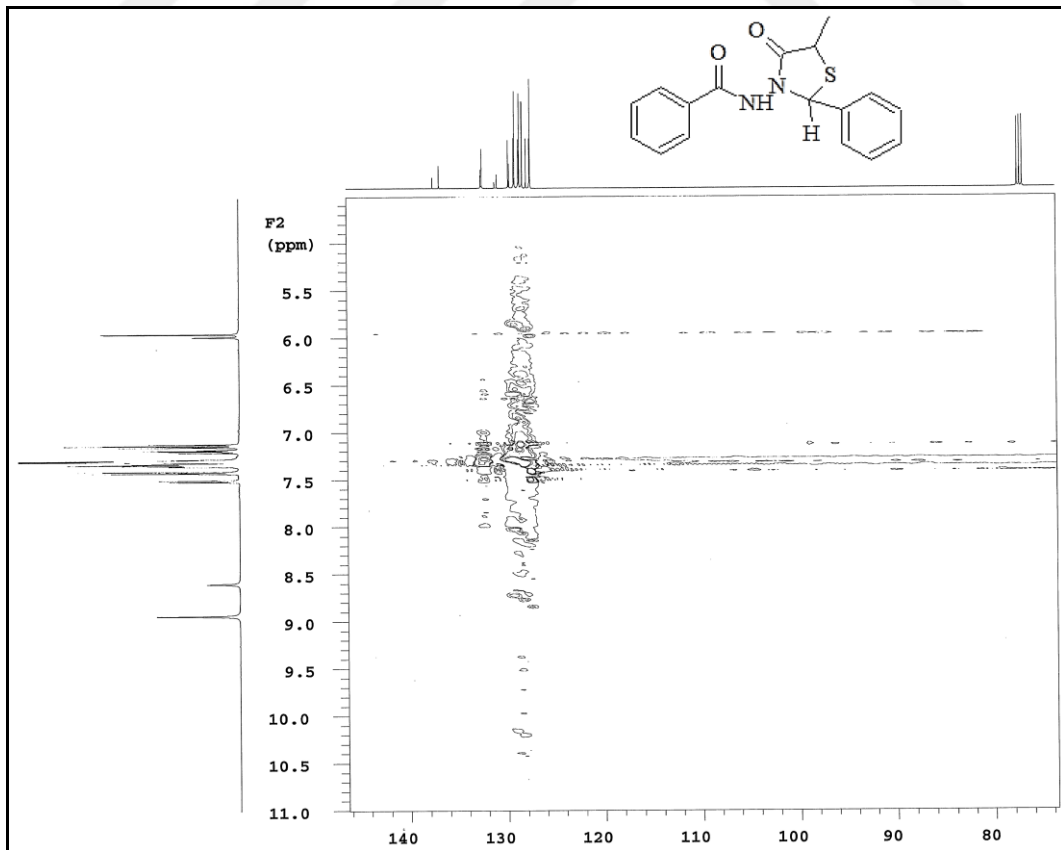
Şekil 4-166: 17'nin ¹H NMR spektrumu (5,9 - 7,7 ppm)



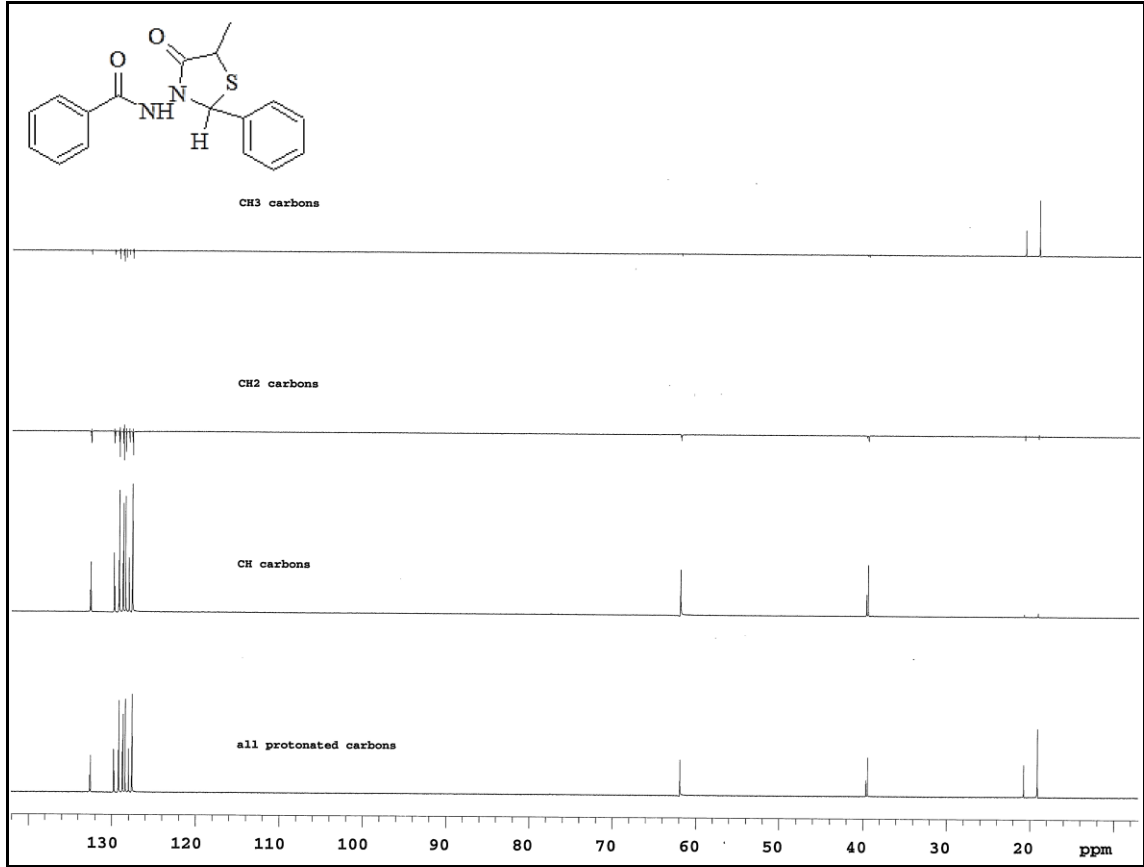
Şekil 4-167: 17'nin ¹H NMR spektrumu (8,4 - 9,4 ppm)



Şekil 4-168: 17'nin ^{13}C NMR (HSQC) spektrumu



Şekil 4-169: 17'nin ^{13}C NMR (HSQC) spektrumu (70 - 150 ppm)



Şekil 4-170: 17'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

^{13}C NMR (HSQC) (125 MHz) (CDCl_3 / TMS) δ (ppm)

174,15, 174,06 (tiya- C_4); 165,89, 165,76 (NHCO); 137,59, 136,91 (tiya-2- C_6H_5 - C_1); 132,63, 132,51 (C_6H_5 - C_4); 131,19, 130,96 (C_6H_5 - C_1); 129,78, 129,68 (tiya-2- C_6H_5 - C_4); 129,23, 129,14 (tiya-2- C_6H_5 - $\text{C}_{2,6}$); 128,76, 128,68 (tiya-2- C_6H_5 - $\text{C}_{3,5}$); 128,40, 128,00 (C_6H_5 - $\text{C}_{3,5}$); 127,63, 127,57 (C_6H_5 - $\text{C}_{2,6}$); 61,91, 61,86 (tiya- C_2); 39,63, 39,44 (tiya- C_5); 20,73, 19,09 (tiya-5- CH_3) (Şekil 4-168, 4-169).

^{13}C NMR (DEPT) (125 MHz) (CDCl_3 / TMS) δ (ppm)

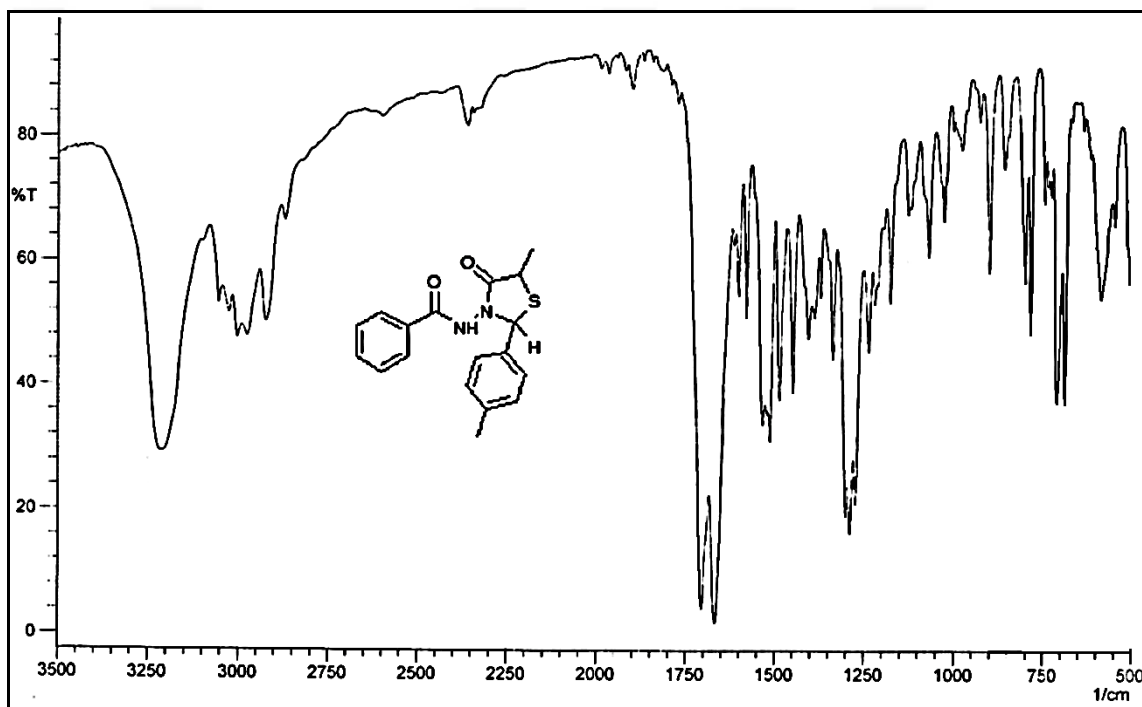
132,49, 132,62 (tiya-2- C_6H_5 - C_4); 129,78, 129,68 (C_6H_5 - C_4); 129,22, 129,13 (tiya-2- C_6H_5 - $\text{C}_{2,6}$); 128,75, 128,67 (tiya-2- C_6H_5 - $\text{C}_{3,5}$); 128,39, 127,99 (C_6H_5 - $\text{C}_{3,5}$); 127,63, 127,57 (C_6H_5 - $\text{C}_{2,6}$); 61,91, 61,86 (tiya- C_2); 39,63, 39,44 (tiya- C_5); 20,73, 19,10 (tiya-5- CH_3) (Şekil 4-170).

Elemental Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan C: % 65,36; H: % 5,16; N: % 8,97. Bulunan C: % 65,03; H: % 5,28; N: % 9,03.

4.1.45. *N*-[5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]benzamid (18)

0,71 g *N*''-[(4-metilfenil)metiliden]benzohidrazid (8) ve 1 ml 2-merkaptopropanoik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.6'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün propanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,81 g (% 83). Beyaz renkli tozdur, 161-164 °C'de erir. Suda çözünmez, etil asetat ve propanolde az çözünür, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi: Sistem S₂ R_f: 0,60 (18), R_f: 0,55 (8)



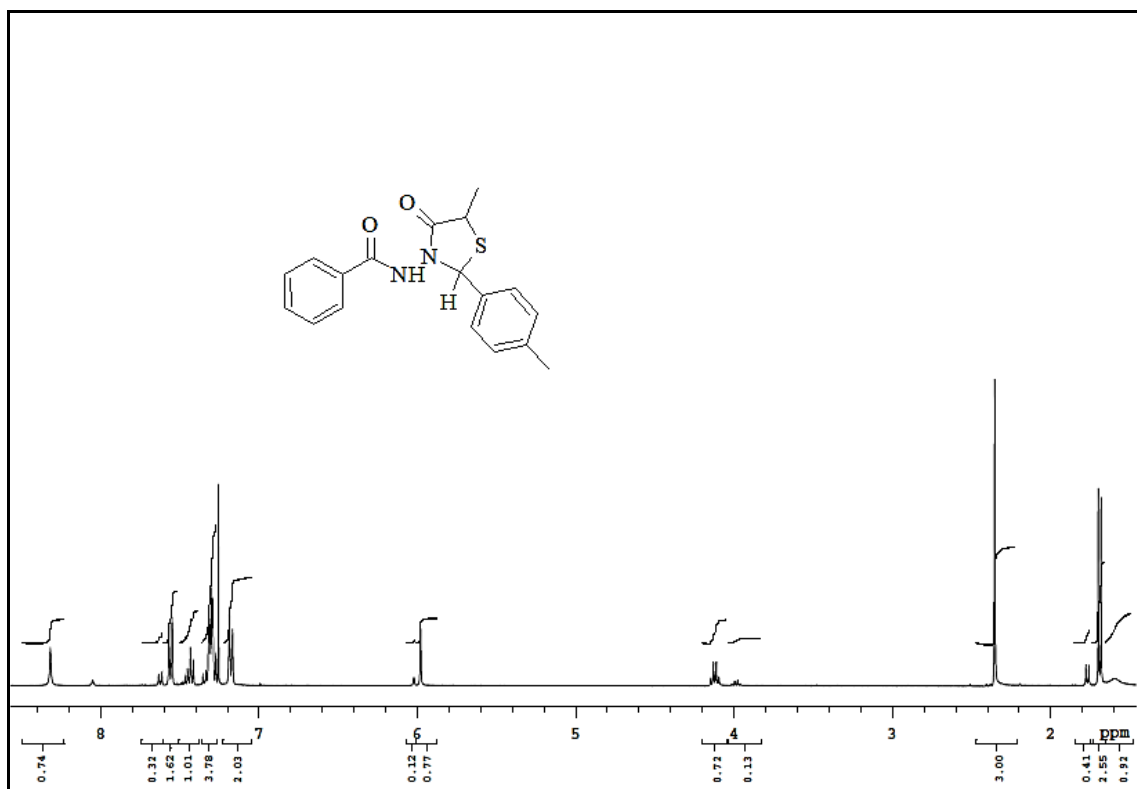
Şekil 4-171: 18'in IR spektrumu (KBr)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 201 (ϵ 70523); 280 (ϵ 9804)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3215 (N-H gerilme bandı); 3055, 3026, 3003 (aromatik C-H gerilme bandları); 2976, 2924, 2870 (CH₃, CH grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1705 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1666 (amid C=O gerilme bandı); 1600, 1579, 1533, 1512, 1487 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H

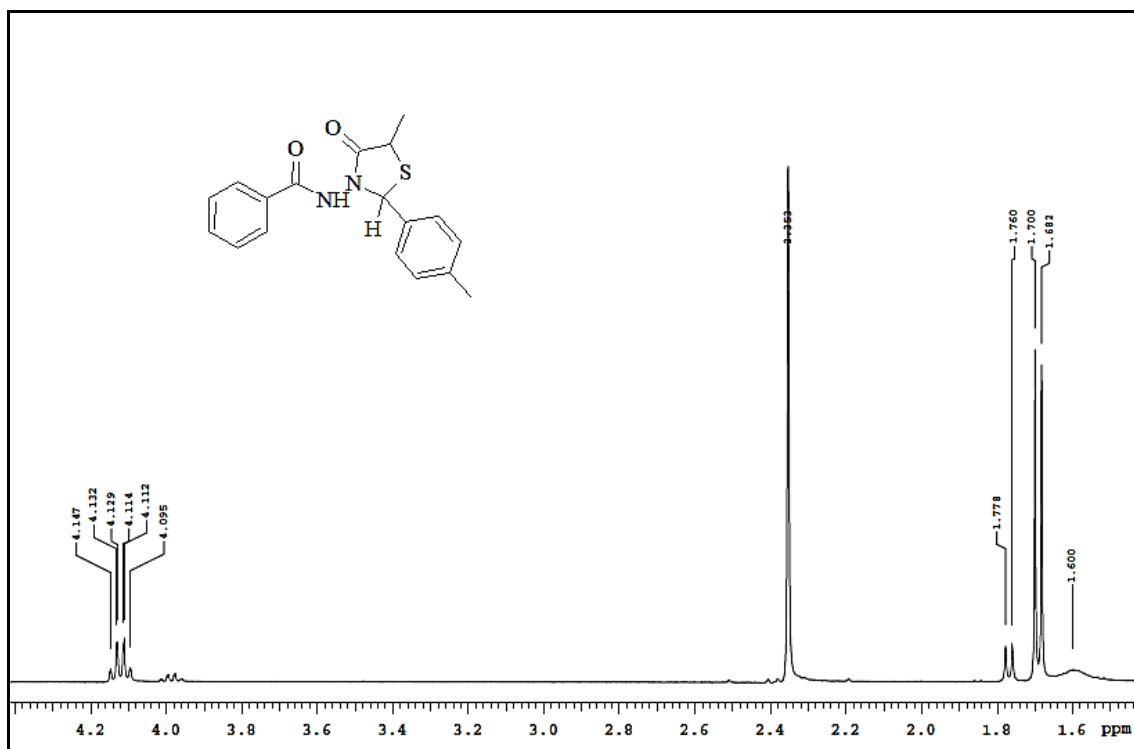
eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1448, 1406, 1386, 1336 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 785, 711, 688 (aromatik C-H eğilme bandları); 669 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-171).



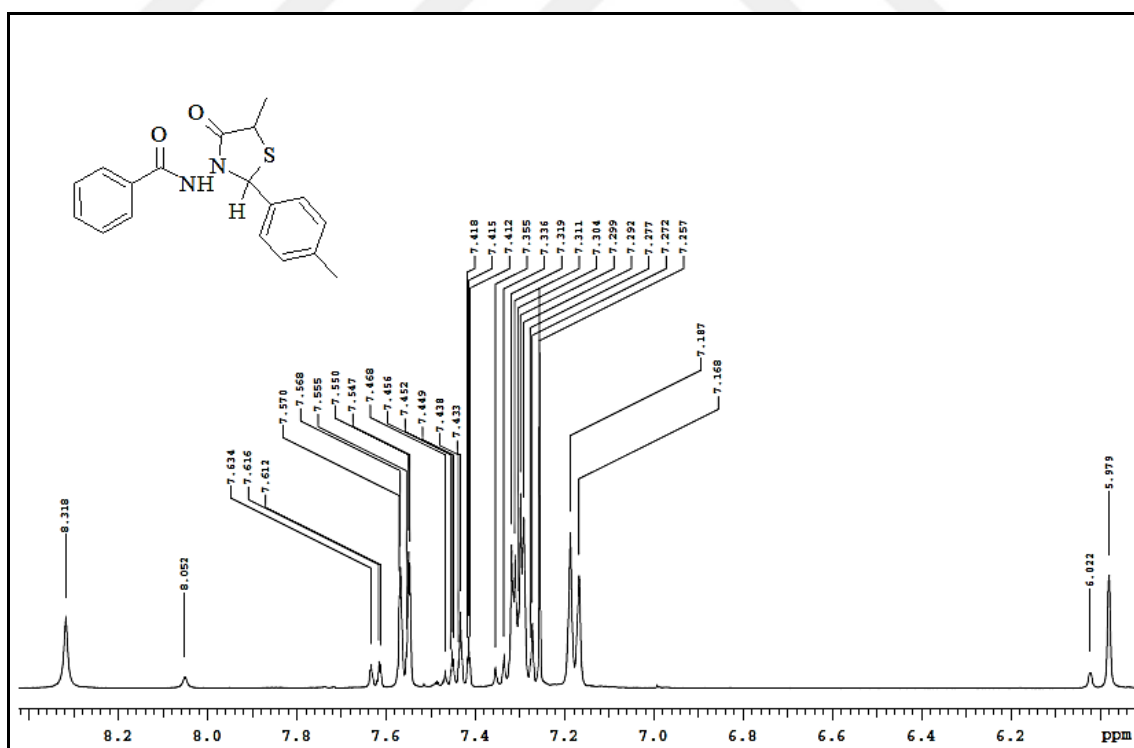
Şekil 4-172: 18'in ¹H NMR spektrumu

¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃ / TMS) δ (ppm)

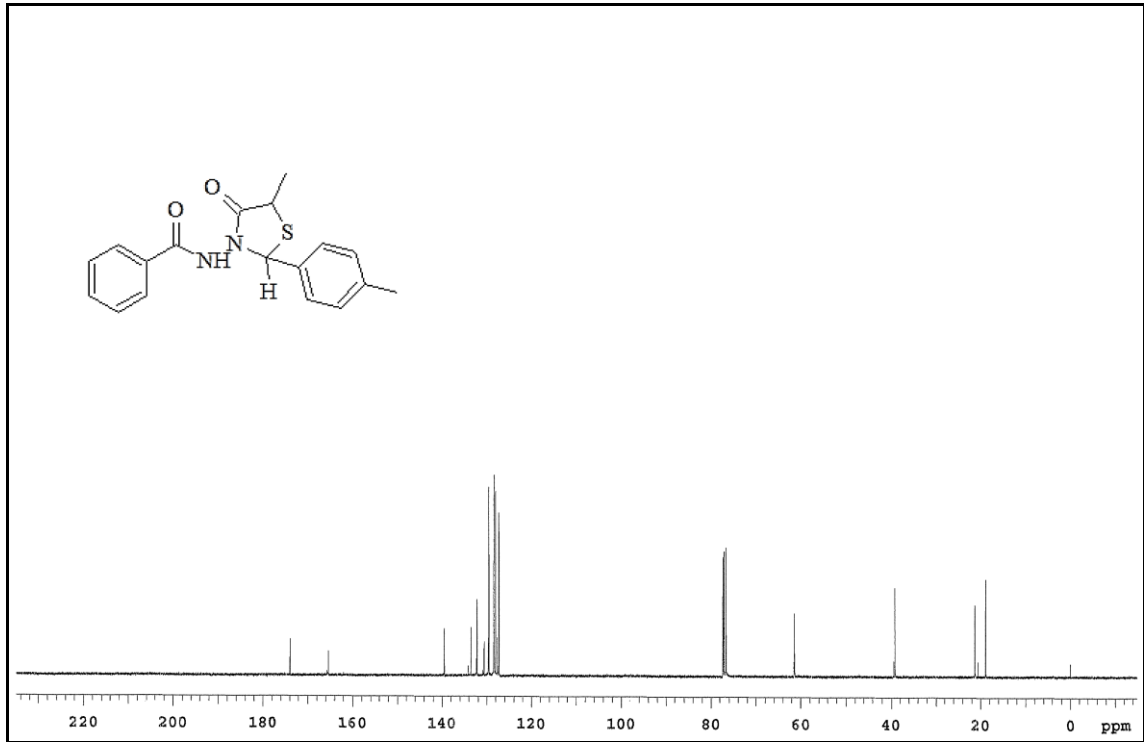
8,32, 8,0 (1H, s, NH); 7,62, 7,56 (2H, 2dd, ³J = 7,7 Hz, ⁴J = 1,3 Hz, C₆H₅-2-H ve 6-H); 7,47, 7,43 (1H, tt, ³J = 7,7 Hz, ⁴J = 1,3 Hz, C₆H₅-4-H); 7,36-7,27 (4H, m, C₆H₅-3-H, 5-H, tiya-2-C₆H₄-2-H ve 6-H); 7,18 (2H, d, ³J = 8,0 Hz, tiya-2-C₆H₄-3-H ve 5-H); 6,02, 5,98 (1H, 2d, ⁴J = 0,9 Hz, tiya-2-H); 4,12, 3,99 (1H, 2qd, ³J = 6,9 Hz, ⁴J = 0,9 Hz, tiya-5-H); 2,35 (3H, s, tiya-2-C₆H₄-4-CH₃); 1,77, 1,71 (3H, 2d, ³J = 6,9 Hz, tiya-5-CH₃) (Şekil 4-172, 4-173, 4-174).



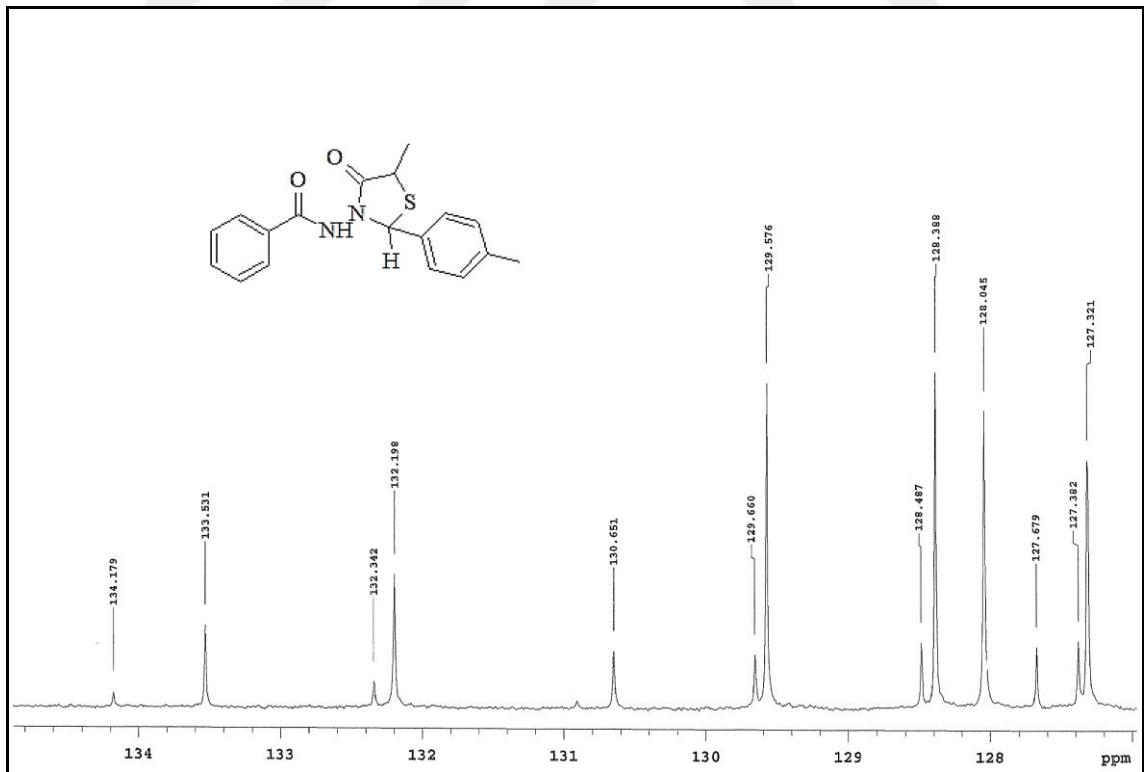
Şekil 4-173: 18'in ¹H NMR spektrumu (1,5 - 4,2 ppm)



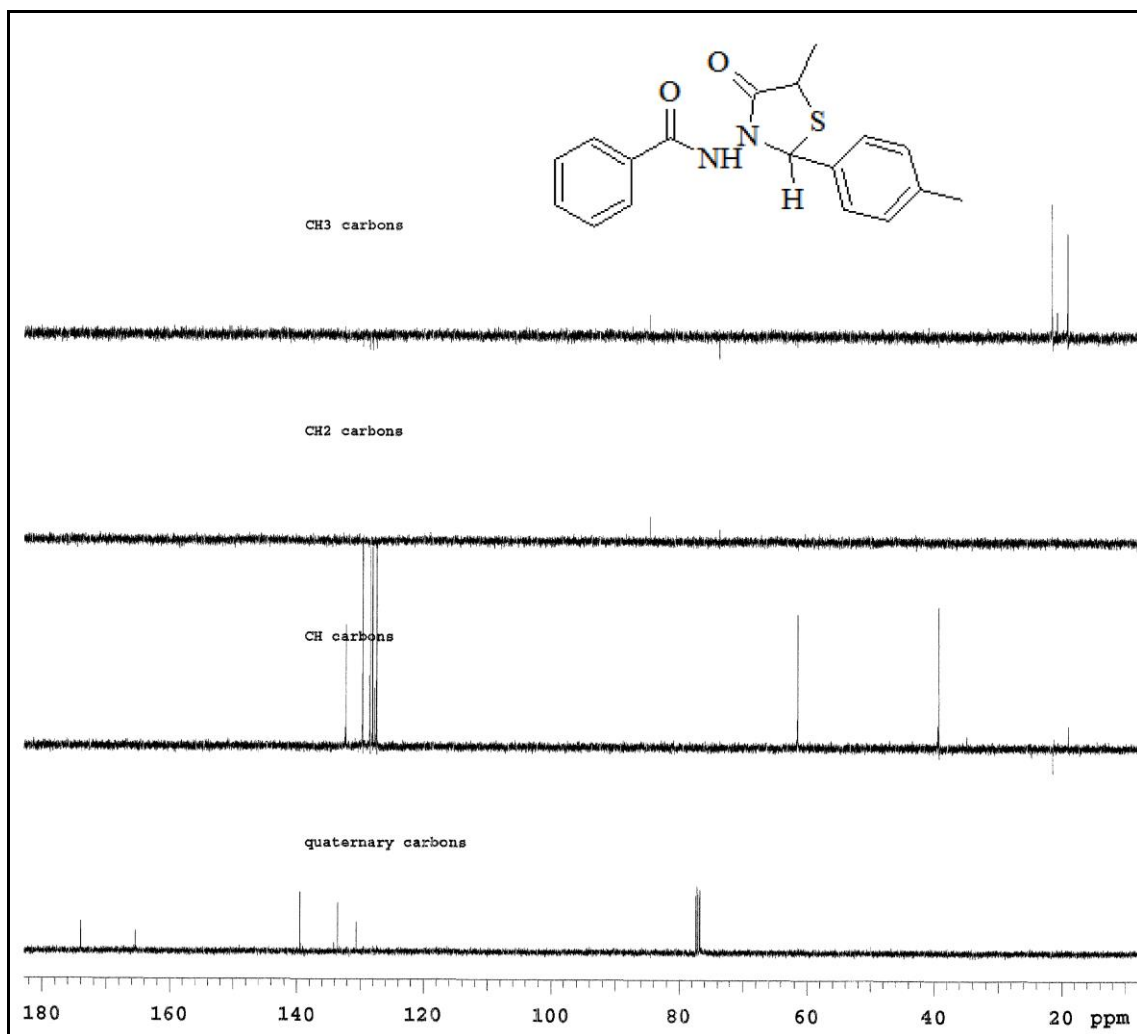
Şekil 4-174: 18'in ¹H NMR spektrumu (5,9 - 9,2 ppm)



Şekil 4-175: 18'in ¹³C NMR spektrumu



Şekil 4-176: 18'in ¹³C NMR spektrumu (127 - 135 ppm)



Şekil 4-177: 18'in ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz) (CDCl_3 / TMS) δ (ppm)

173,93 (tiya- C_4); 165,40 (NHCO); 139,52, 139,44 (tiya-2- C_6H_4 - C_4); 134,18, 133,53 (tiya-2- C_6H_4 - C_1); 132,34, 132,20 (C_6H_5 - C_4); 130,91, 130,65 (C_6H_5 - C_1); 129,66, 129,58 (tiya-2- C_6H_4 - $\text{C}_{3,5}$); 128,49, 128,39 (tiya-2- C_6H_4 - $\text{C}_{2,6}$); 128,04, 127,68 (C_6H_5 - $\text{C}_{3,5}$); 127,38, 127,32 (C_6H_5 - $\text{C}_{2,6}$); 61,51, 61,43 (tiya- C_2); 39,42, 39,18 (tiya- C_5); 21,26, 20,52 (tiya-2- C_6H_4 -4- CH_3); 18,88 (tiya-5- CH_3) (Şekil 4-175, 4-176).

^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (CDCl_3 / TMS) δ (ppm)

173,90 (tiya- C_4); 165,39 (NHCO); 139,50 (tiya-2- C_6H_4 - C_4); 133,51 (tiya-2- C_6H_4 - C_1); 132,18 (C_6H_5 - C_4); 130,63 (C_6H_5 - C_1); 129,56 (tiya-2- C_6H_4 - $\text{C}_{3,5}$); 128,37 (tiya-2- C_6H_4 - $\text{C}_{2,6}$); 127,66 (C_6H_5 - $\text{C}_{3,5}$); 127,30 (C_6H_5 - $\text{C}_{2,6}$); 61,41 (tiya- C_2); 39,17 (tiya- C_5); 21,26 (tiya-2- C_6H_4 -4- CH_3); 18,88 (tiya-5- CH_3) (Şekil 4-177).

Elemental Analiz: $C_{18}H_{18}N_2O_2S$ için hesaplanan C: % 66,23; H: % 5,56; N: % 8,58. Bulunan C: % 66,54; H: % 5,76; N: % 8,60.

4.1.46. 2-Metoksi-*N*-[4-okso-2-fenil-1,3-tiyazolidin-3-il]benzamid (19)

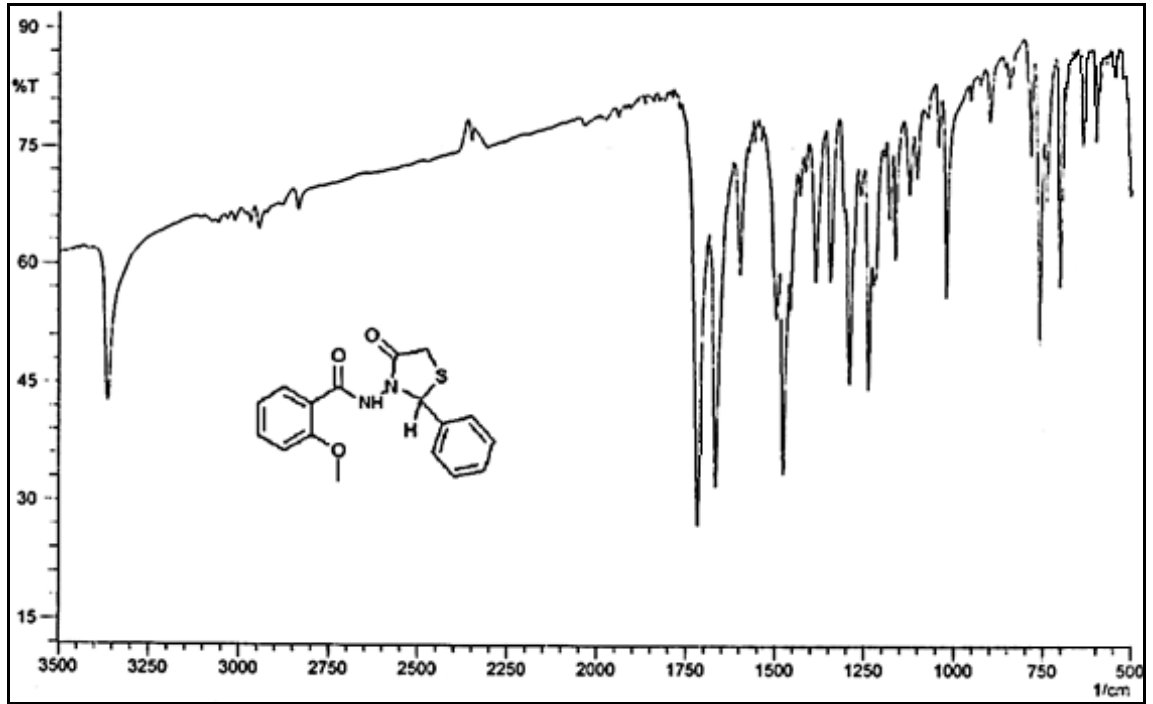
0,76 g 2-metoksi-*N*''-(fenilmetiliden)benzohidrazid (9) ve 1 ml merkaptasetik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.6'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün propanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,93 g (% 94). Sarı renkli tozdur, 169-170 °C'de erir. Suda çözünmez, etil asetat ve propanolde az çözünür, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi: Sistem S₂ R_f: 0,54 (19), R_f: 0,50 (9)

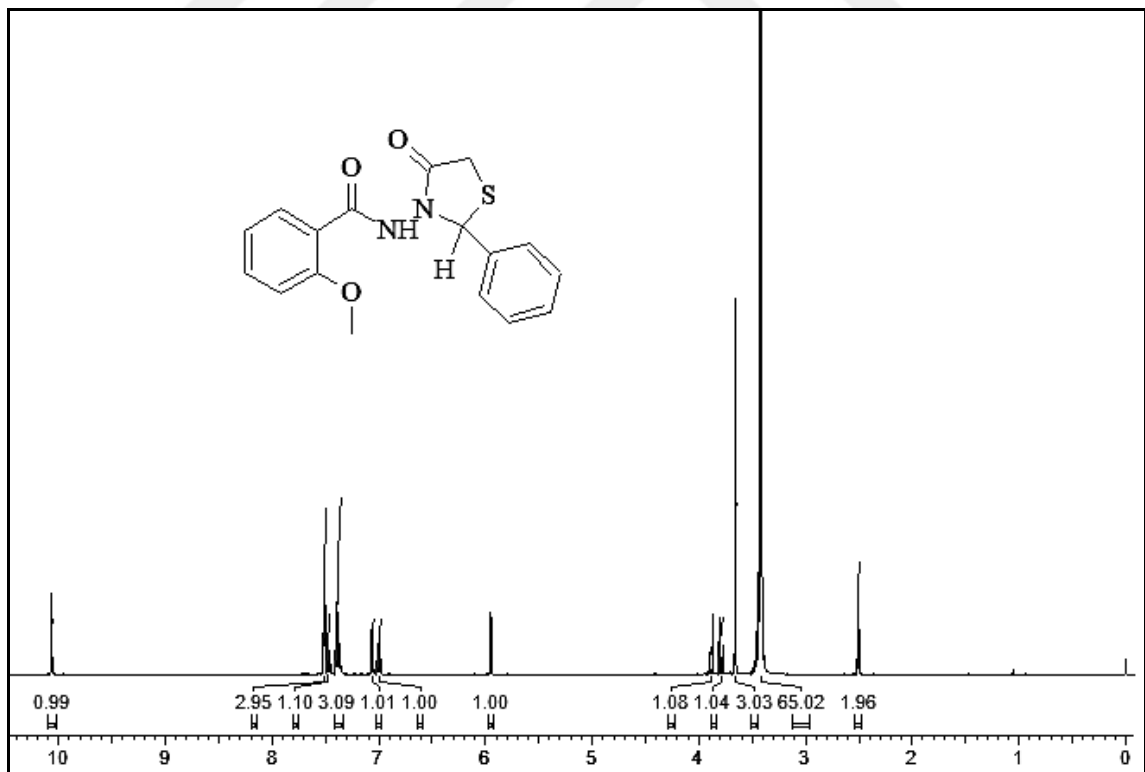
Spektral Bulguları:

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 204 (ϵ 68418); 291 (ϵ 8593)

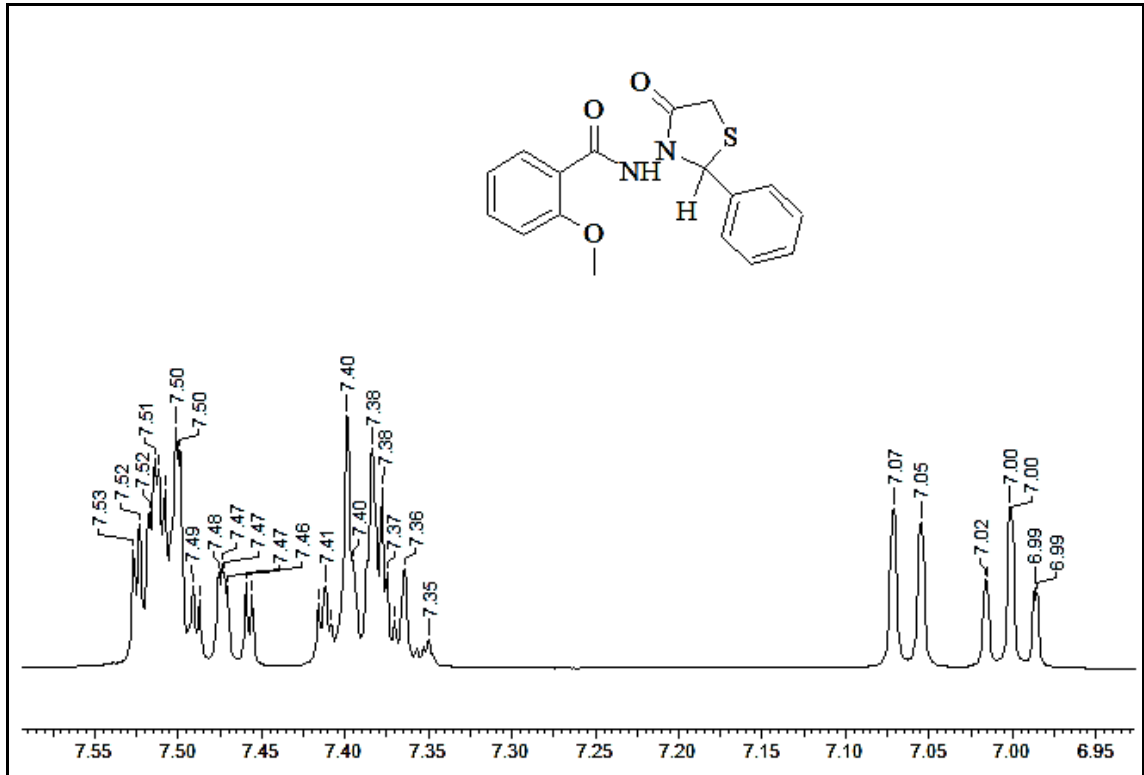
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3363 (N-H gerilme bandı); 3074, 3059, 3032, 3012 (aromatik C-H gerilme bandları); 2983, 2968, 2945, 2924, 2879, 2835 (CH₃, CH₂, CH grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1716 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1668 (amid C=O gerilme bandı); 1598, 1496, 1477 (aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1456, 1386, 1344, 1290 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH₂, CH grupları C-H eğilme bandları - asimetrik, simetrik); 1238, 1022 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 759, 740, 704 (aromatik C-H eğilme bandları); 615 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-178).



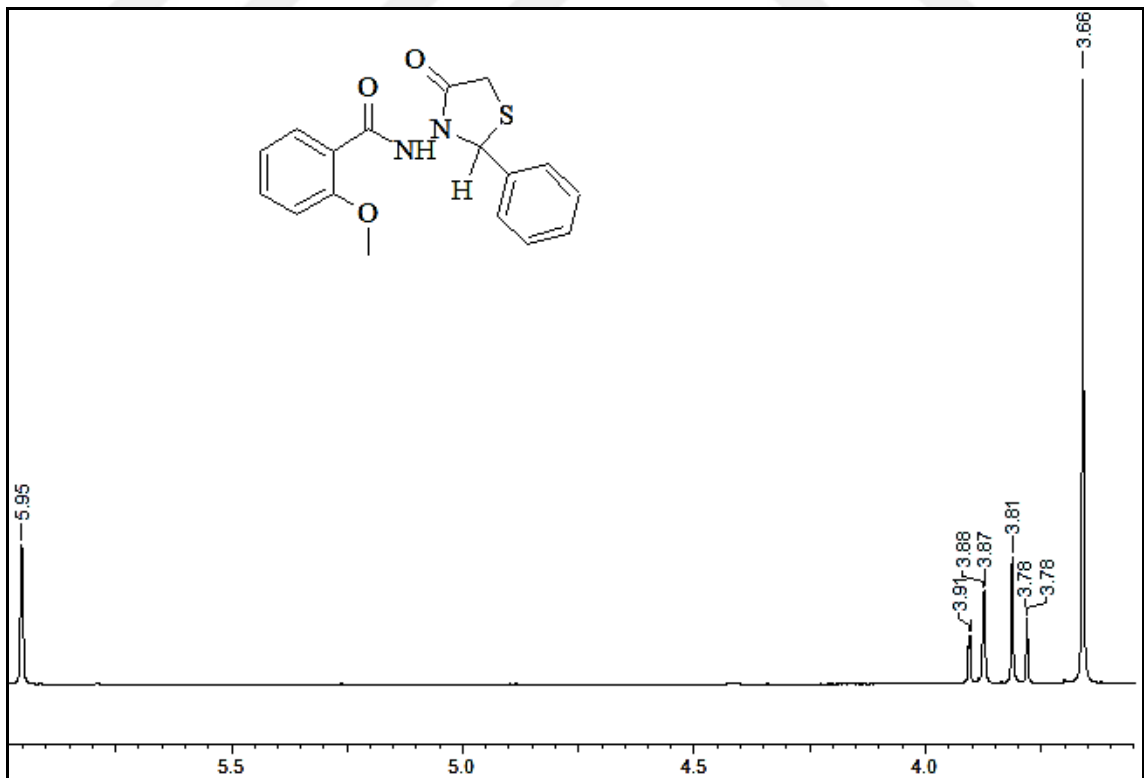
Şekil 4-178: 19'un IR spektrumu (KBr)



Şekil 4-179: 19'un ^1H NMR spektrumu



Şekil 4-180: 19'un ¹H NMR spektrumu (6,9 - 7,6 ppm)



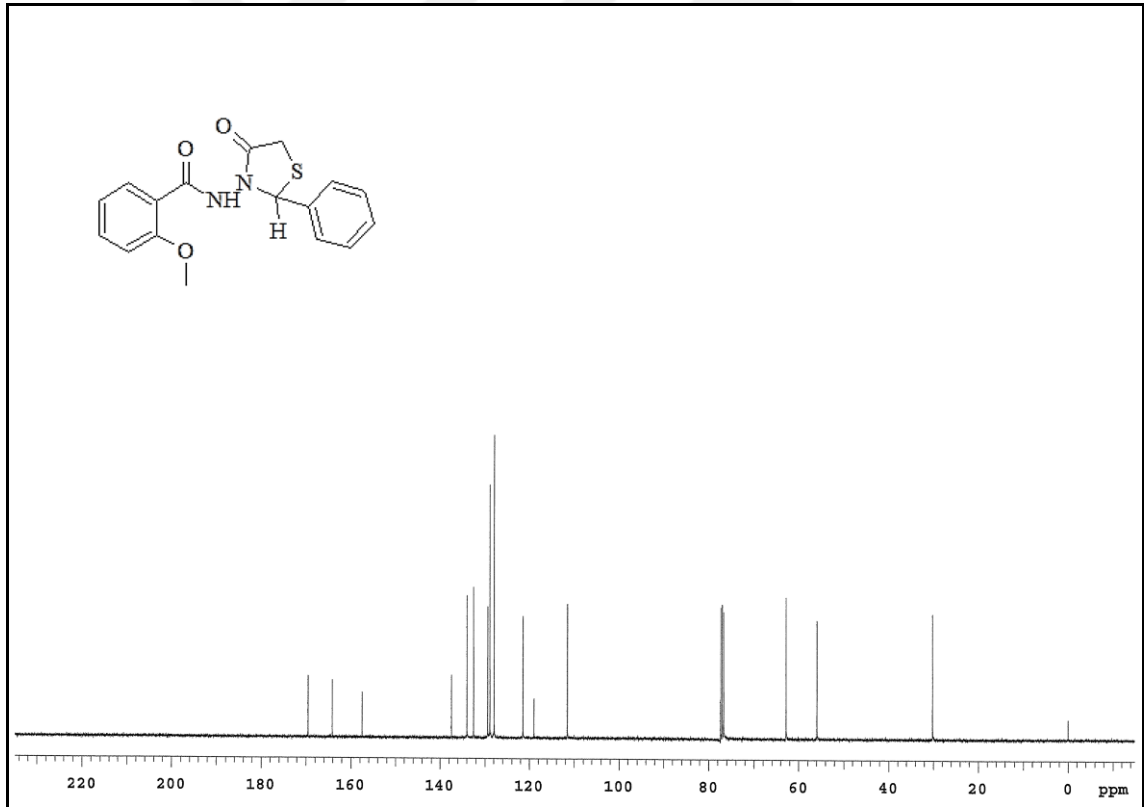
Şekil 4-181: 19'un ¹H NMR spektrumu (3,5 - 6,0 ppm)

^1H NMR (500 MHz) (DMSO / TMS) δ (ppm)

10,07 (1H, s, NH); 7,54-7,45 (4H, m, C_6H_4 -4-H, 6-H ve tiya-2- C_6H_5 -2-H, 6-H); 7,43-7,34 (3H, m, tiya-2- C_6H_5 -3-H, 4-H ve 5-H); 7,06 (1H, d, $^3\text{J} = 7,7$ Hz, C_6H_4 -3-H); 7,0 (1H, td, $^3\text{J} = 7,7$ Hz, $^4\text{J} = 1,0$ Hz, C_6H_4 -5-H); 5,95 (1H, s, tiya-2-H); 3,89 (1H, dd, $^2\text{J} = 16,1$ Hz, $^4\text{J} = 1,6$ Hz, tiya-5-H); 3,80 (1H, dd, $^2\text{J} = 16,1$ Hz, $^4\text{J} = 0,7$ Hz, tiya-5-H); 3,66 (3H, s, OCH_3) (Şekil 4-179, 4-180, 4-181).

^{13}C NMR (100 MHz) (CDCl_3 / TMS) δ (ppm)

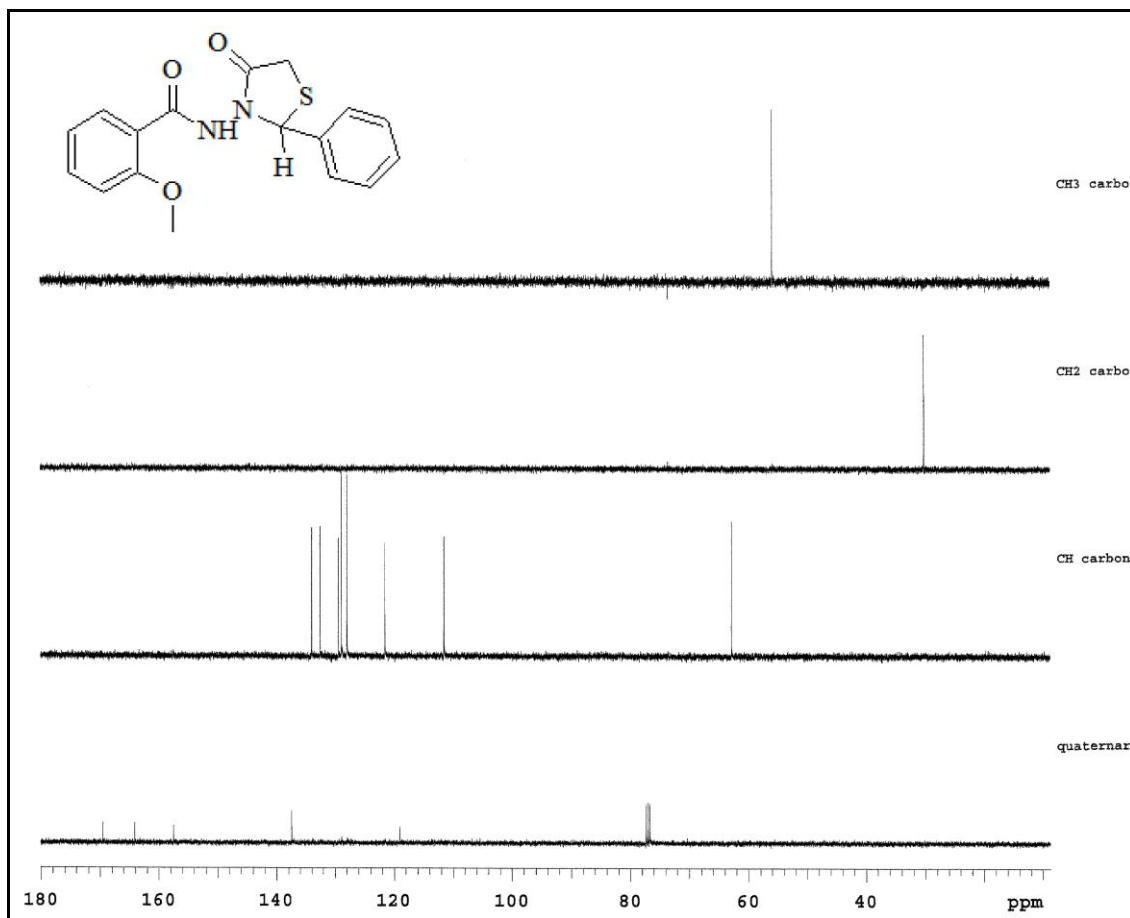
169,52 (tiya- C_4); 164,13 (NHCO); 157,50 (C_6H_4 - C_2); 137,44 (tiya-2- C_6H_5 - C_1); 134,0 (C_6H_4 - C_4); 132,52 (C_6H_4 - C_6); 129,42 (tiya-2- C_6H_5 - C_4); 128,93 (tiya-2- C_6H_5 - $\text{C}_{2,6}$); 127,95 (tiya-2- C_6H_5 - $\text{C}_{3,5}$); 121,50 (C_6H_4 - C_5); 119,02 (C_6H_4 - C_1); 111,53 (C_6H_4 - C_3); 62,83 (tiya- C_2); 55,93 (OCH_3); 30,19 (tiya- C_5) (Şekil 4-182).



Şekil 4-182: 19'un ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (CDCl_3 / TMS) δ (ppm)

169,51 (tiya- C_4); 164,12 (NHCO); 157,49 (C_6H_4 - C_2); 137,42 (tiya-2- C_6H_5 - C_1); 133,98 (C_6H_4 - C_4); 132,50 (C_6H_4 - C_6); 129,41 (tiya-2- C_6H_5 - C_4); 128,92 (tiya-2- C_6H_5 - $\text{C}_{2,6}$); 127,94 (tiya-2- C_6H_5 - $\text{C}_{3,5}$); 121,49 (C_6H_4 - C_5); 119,00 (C_6H_4 - C_1); 111,52 (C_6H_4 - C_3); 62,82 (tiya- C_2); 55,93 (OCH_3); 30,19 (tiya- C_5) (Şekil 4-183).



Şekil 4-183: 19'un ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

Elemental Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ için hesaplanan C: % 62,18; H: % 4,91; N: % 8,53.
Bulunan C: % 61,95; H: % 4,92; N: % 8,50.

4.1.47. 2-Metoksi-N-[2-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]benzamid (20)

0,90 g 2-metoksi-N''-[(4-nitrofenil)metiliden]benzohidrazid (**10**) ve 1 ml merkptoasetik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.6'da verilen genel

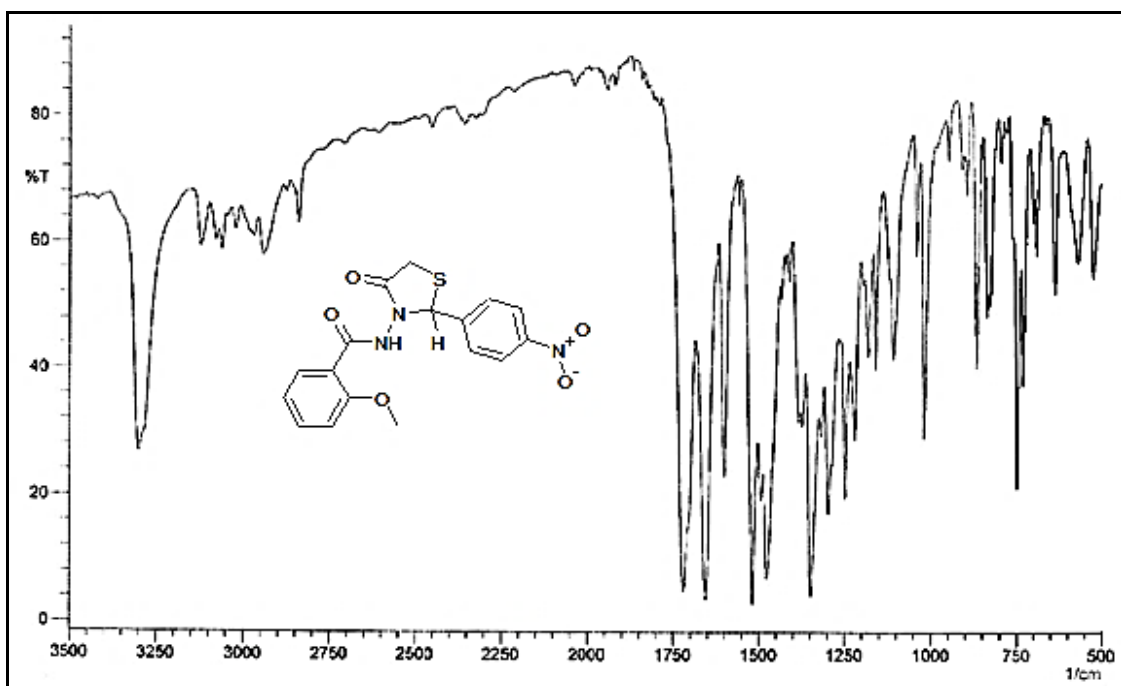
sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün propanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,78 g (% 70). Sarı renkli tozdur, 172-173 °C’de erir. Etil asetat ve propanolde az çözünür, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₂ R_f: 0,60 (20), R_f: 0,55 (10)

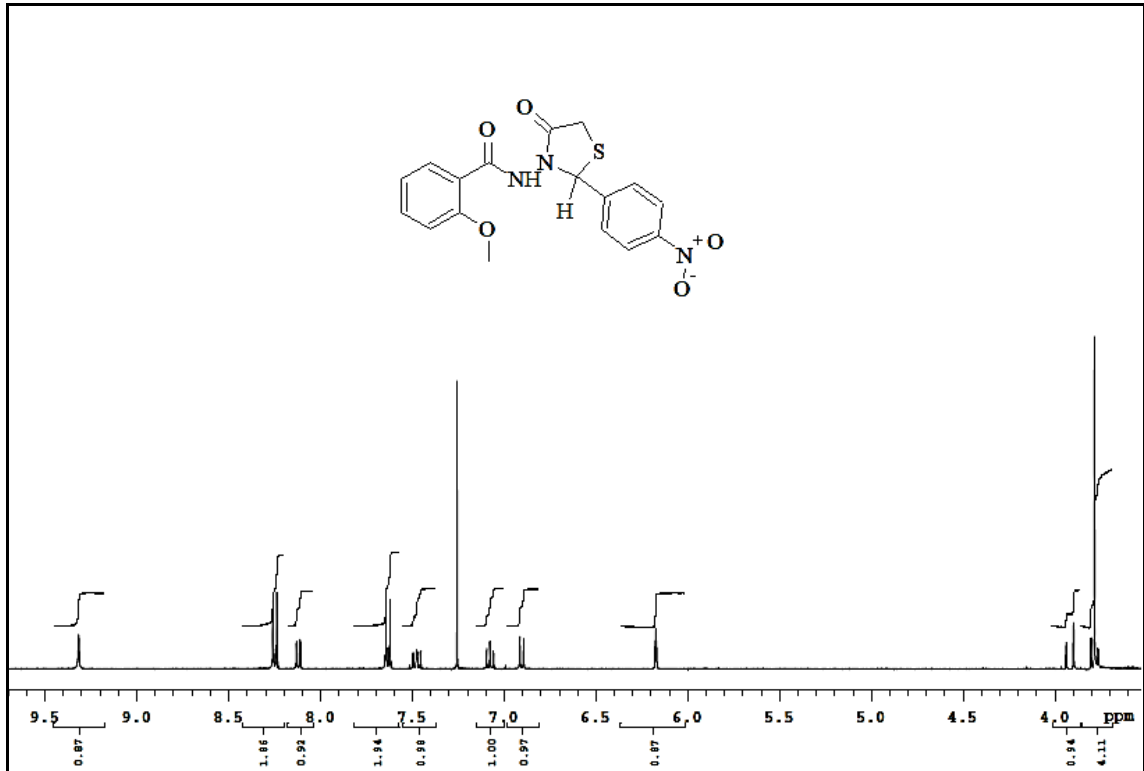
Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 205 (ϵ 87605); 290 (9946)

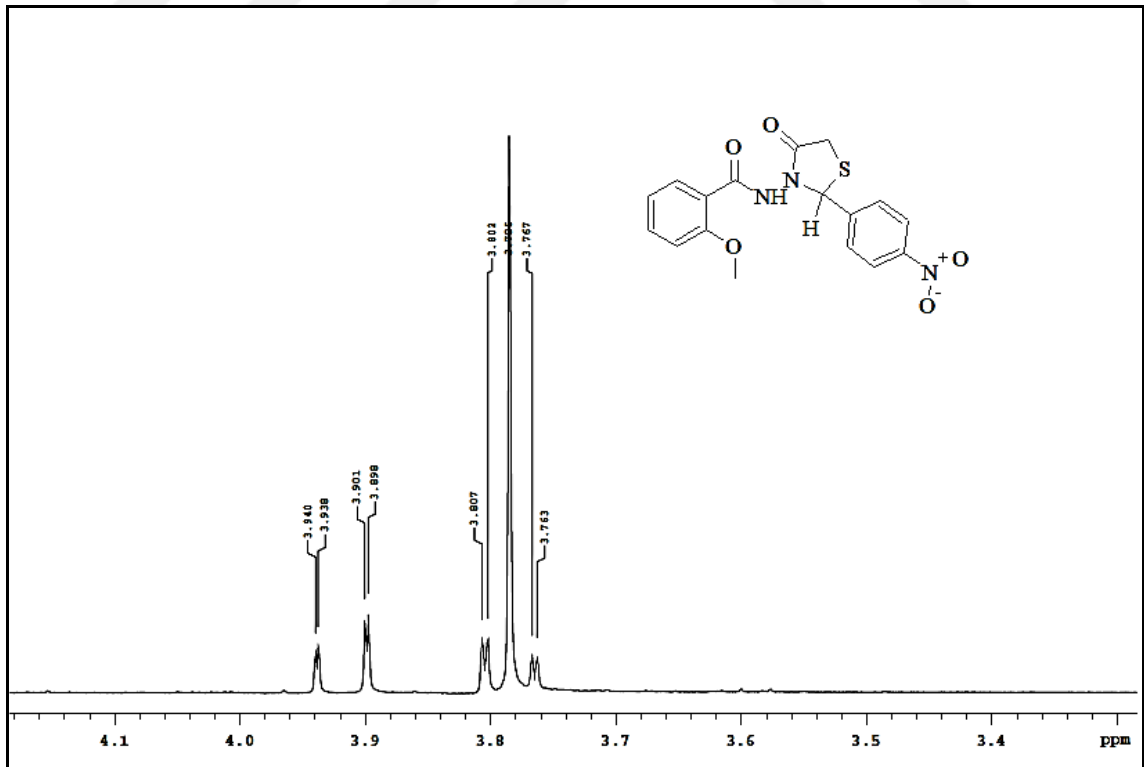
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3300 (N-H gerilme bandı); 3122, 3078, 3062, 3045, 3022 (aromatik C-H gerilme bandları); 2970, 2943, 2875, 2839 (CH₃, CH₂, CH grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1720 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1654 (amid C=O gerilme bandı); 1600, 1517, 1494 (N=O asimetrik gerilme, aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1477, 1382, 1373, 1298, (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH₂, CH grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1348 (N=O simetrik gerilme bandı); 1249, 1020 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 867 (aromatik nitro grubu C-N gerilme bandı); 750, 732 (aromatik C-H eğilme bandları); 640 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-184).



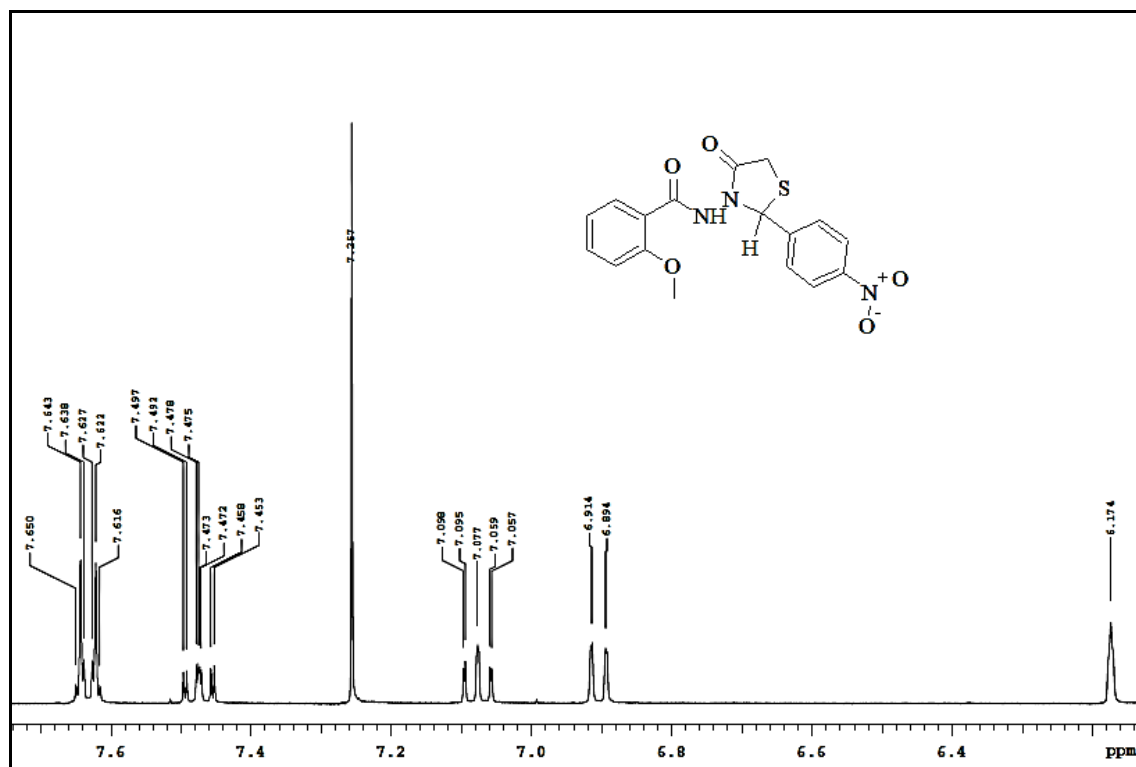
Şekil 4-184: 20'nin IR spektrumu (KBr)



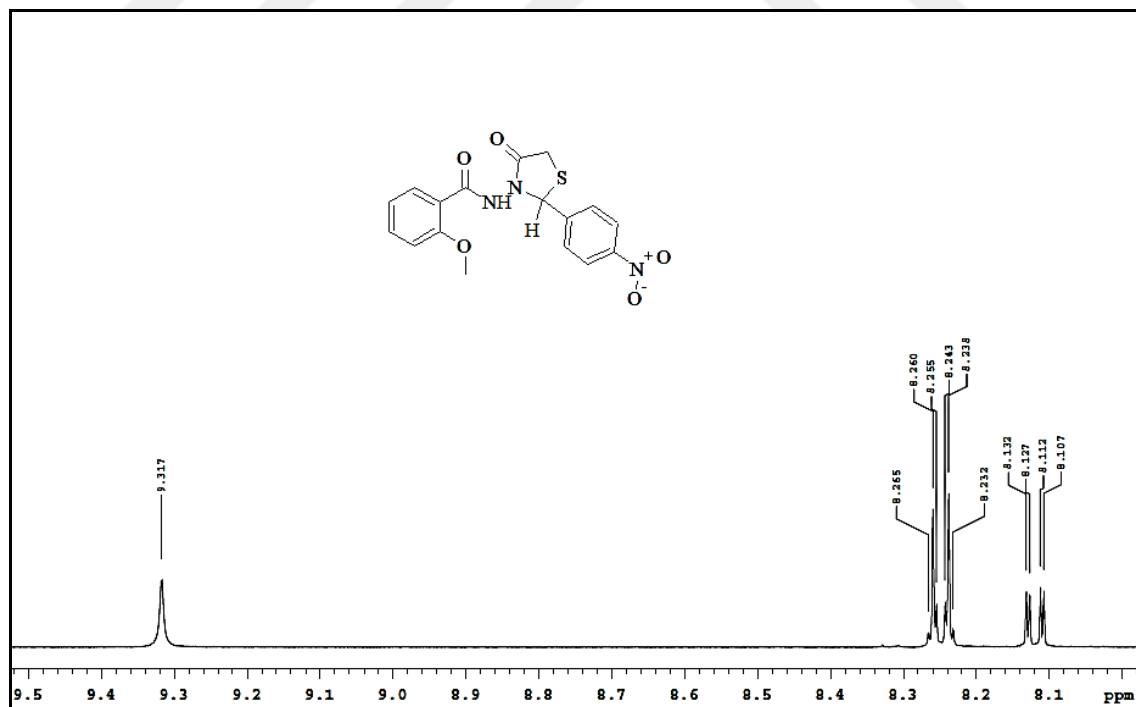
Şekil 4-185: 20'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-186: 20'nin ¹H NMR spektrumu (3,3 - 4,1 ppm)



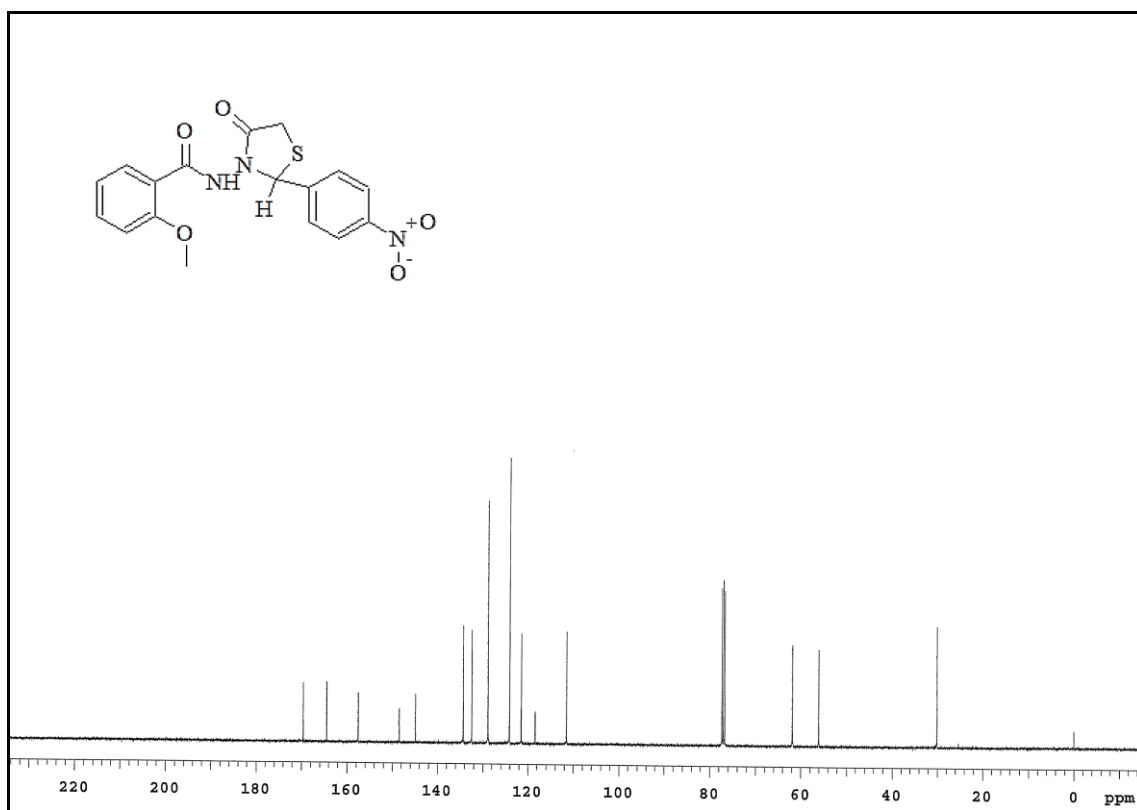
Şekil 4-187: 20'nin ¹H NMR spektrumu (6,3 - 7,7 ppm)



Şekil 4-188: 20'nin ¹H NMR spektrumu (8,0 - 9,5 ppm)

^1H NMR (400 MHz) (CDCl_3 / TMS) δ (ppm)

9,32 (1H, s, NH); 8,25 (2H, d, $^3J = 8,6$ Hz, tiya-2- C_6H_4 -3-H ve 5-H); 8,12 (1H, dd, $^3J = 7,7$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, C_6H_4 -6-H); 7,63 (2H, d, $^3J = 8,6$ Hz, tiya-2- C_6H_4 -2-H ve 6-H); 7,48 (1H, ddd, $^3J = 8,4$ Hz, $^3J = 7,7$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, C_6H_4 -4-H); 7,08 (1H, td, $^3J = 7,7$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, C_6H_4 -5-H); 6,90 (1H, d, $^3J = 8,4$ Hz, C_6H_4 -3-H); 6,17 (1H, s, tiya-2-H); 3,92 (1H, dd, $^2J = 15,9$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, tiya-5-H); 3,79 (1H, dd, $^2J = 15,9$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, tiya-5-H); 3,78 (3H, s, OCH_3) (Şekil 4-185, 4-186, 4-187, 4-188).



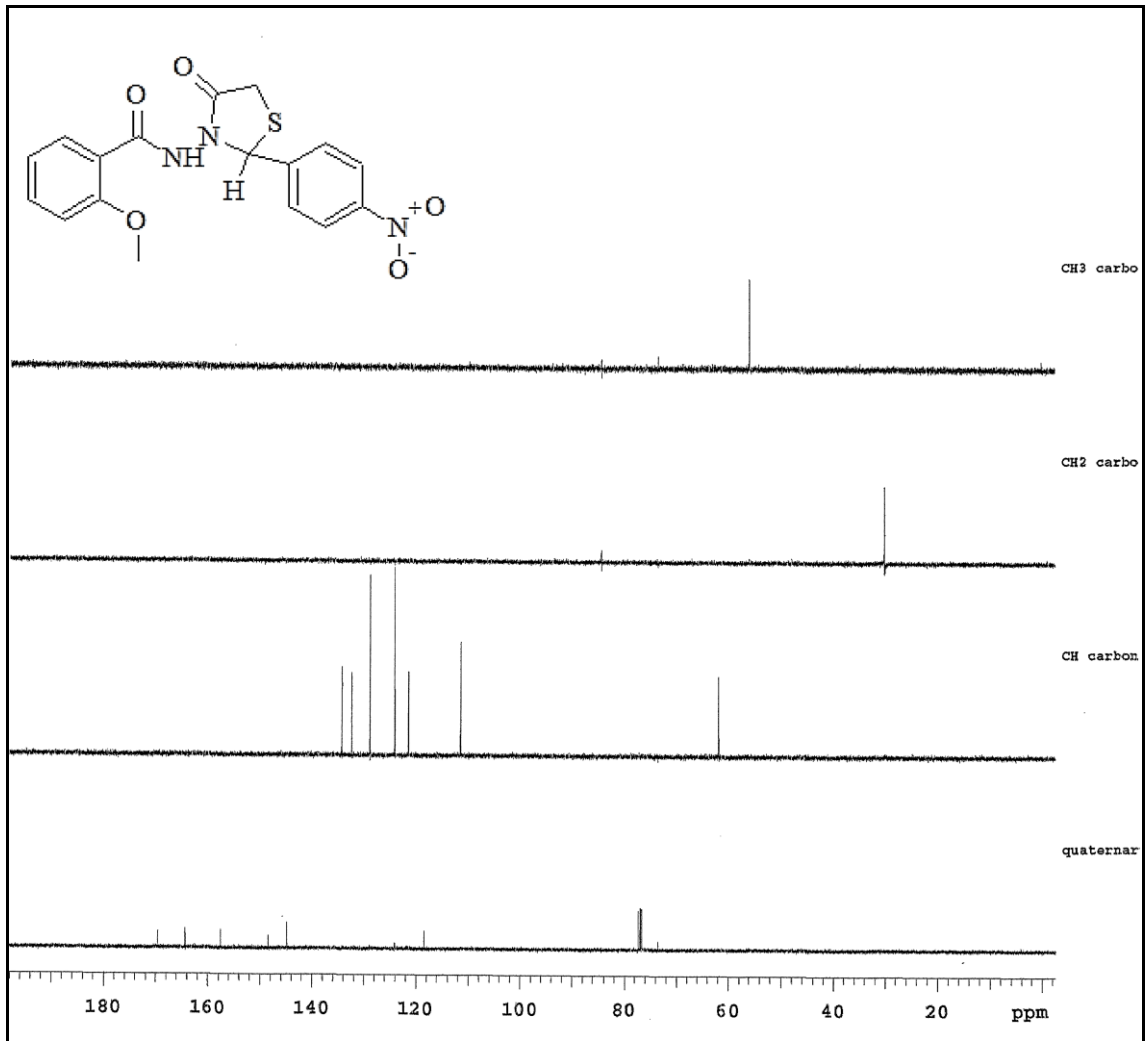
Şekil 4-189: 20'nin ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (100 MHz) (CDCl_3 / TMS) δ (ppm)

169,64 (tiya- C_4); 164,42 (NHCO); 157,56 (C_6H_4 - C_2); 148,44 (tiya-2- C_6H_4 - C_4); 144,87 (tiya-2- C_6H_4 - C_1); 134,35 (C_6H_4 - C_4); 132,47 (C_6H_4 - C_6); 128,91 (tiya-2- C_6H_4 - $\text{C}_{2,6}$); 124,14 (tiya-2- C_6H_4 - $\text{C}_{3,5}$); 121,53 (C_6H_4 - C_5); 118,44 (C_6H_4 - C_1); 111,51 (C_6H_4 - C_3); 61,87 (tiya- C_2); 56,07 (OCH_3); 30,08 (tiya- C_5) (Şekil 4-189).

^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (CDCl_3 / TMS) δ (ppm)

169,62 (tiya- C_4); 164,38 (NHCO); 157,57 (C_6H_4 - C_2); 148,44 (tiya-2- C_6H_4 - C_4); 144,85 (tiya-2- C_6H_4 - C_1); 134,33 (C_6H_4 - C_4); 132,45 (C_6H_4 - C_6); 128,89 (tiya-2- C_6H_4 - $\text{C}_{2,6}$); 124,12 (tiya-2- C_6H_4 - $\text{C}_{3,5}$); 121,50 (C_6H_4 - C_5); 118,42 (C_6H_4 - C_1); 111,49 (C_6H_4 - C_3); 61,86 (tiya- C_2); 56,05 (OCH_3); 30,07 (tiya- C_5) (Şekil 4-190).



Şekil 4-190: 20'nin ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

Elemental Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. 0,5 H_2O için hesaplanan C: % 53,40; H: % 4,22; N: % 10,99. Bulunan C: % 53,73; H: % 4,10; N: % 11,03.

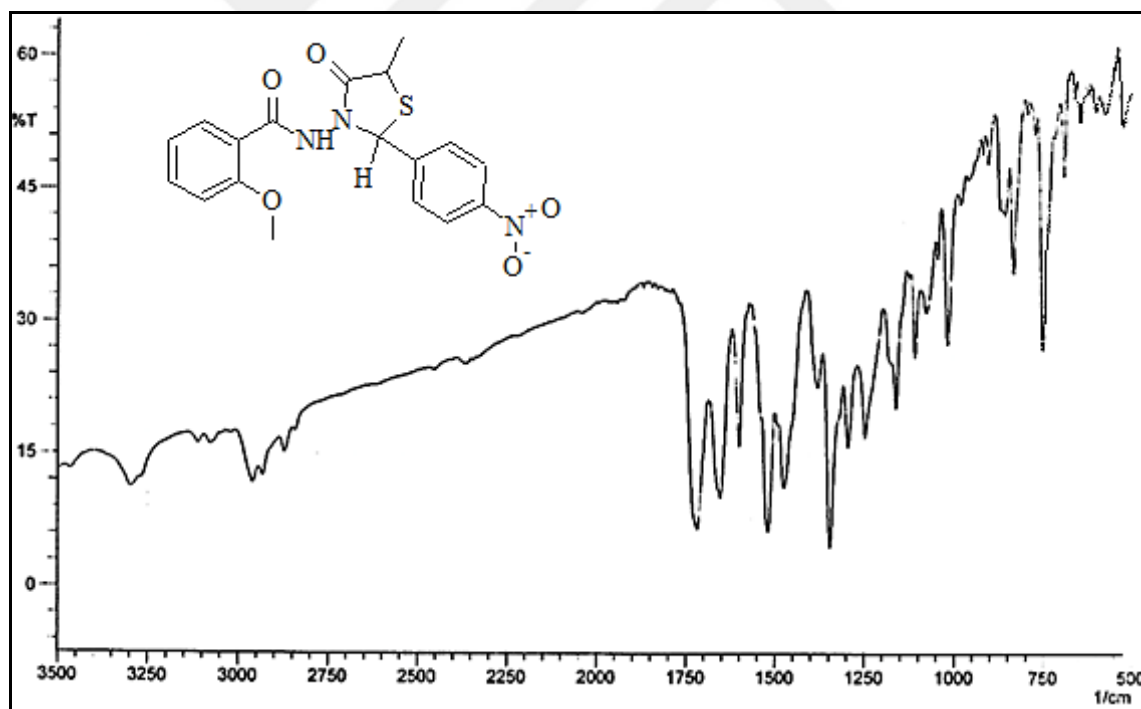
4.1.48. 2-Metoksi-N-[5-metil-2-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]benzamid (21)

0,90 g 2-metoksi-N'-[(4-nitrofenil)metiliden]benzohidrazid (**10**) ve 1 ml 2-merkaptopropanoik asit toluen çözeltisi (25 ml) içinde karıştırılır. 3.7.6'da verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün propanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,72 g (% 63). Açık sarı renkli tozdur, 187-189 °C'de erir. Suda çözünmez. Etil asetat ve propanolde az çözünür, toluen, etanol, kloroform, dimetil sülfoksitte çözünür.

Kromatografisi : Sistem S₂ R_f: 0,65 (**21**), R_f: 0,55 (**10**)

Spektral Bulguları :

UV(etanol) λ_{maks} (nm) : 203 (ϵ 85516); 290 (ϵ 14744)



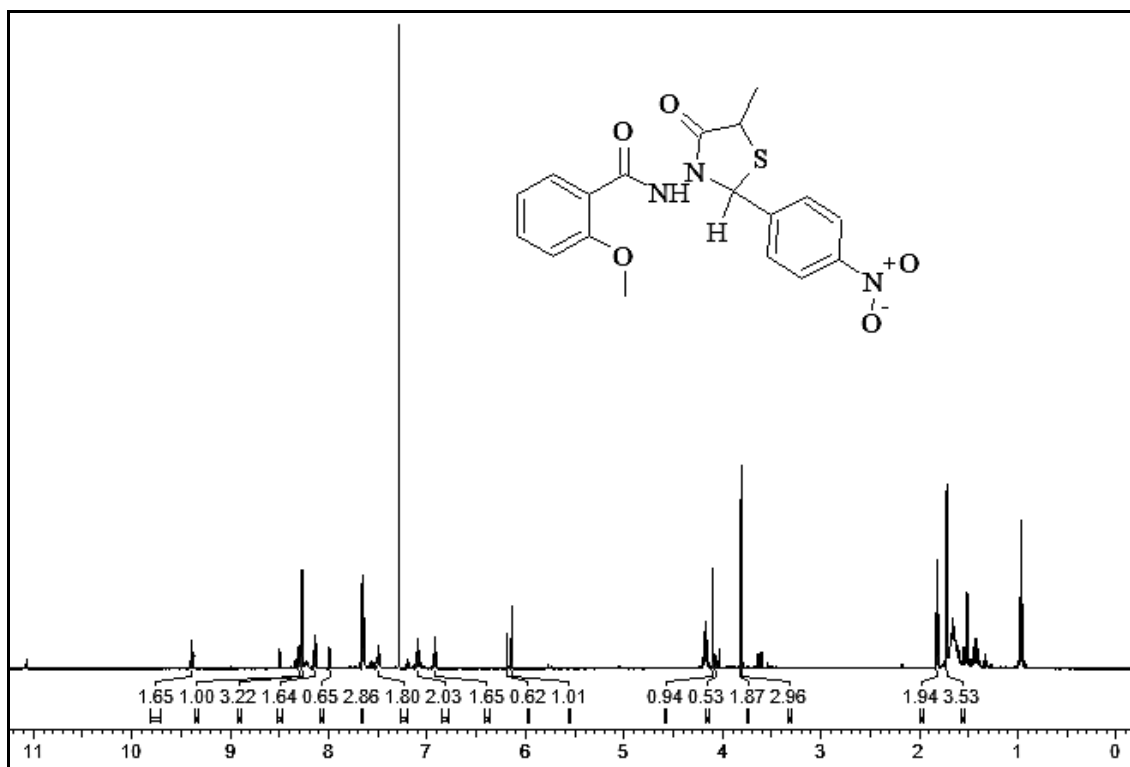
Şekil 4-191: 21'in IR spektrumu (KBr)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3298, 3269 (OH ve N-H gerilme bandları); 3111, 3078, 3045, 3020 (aromatik C-H gerilme bandları); 2960, 2933, 2872, 2843 (CH₃, CH grupları C-H gerilme bandları –asimetrik, simetrik); 1718 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1653

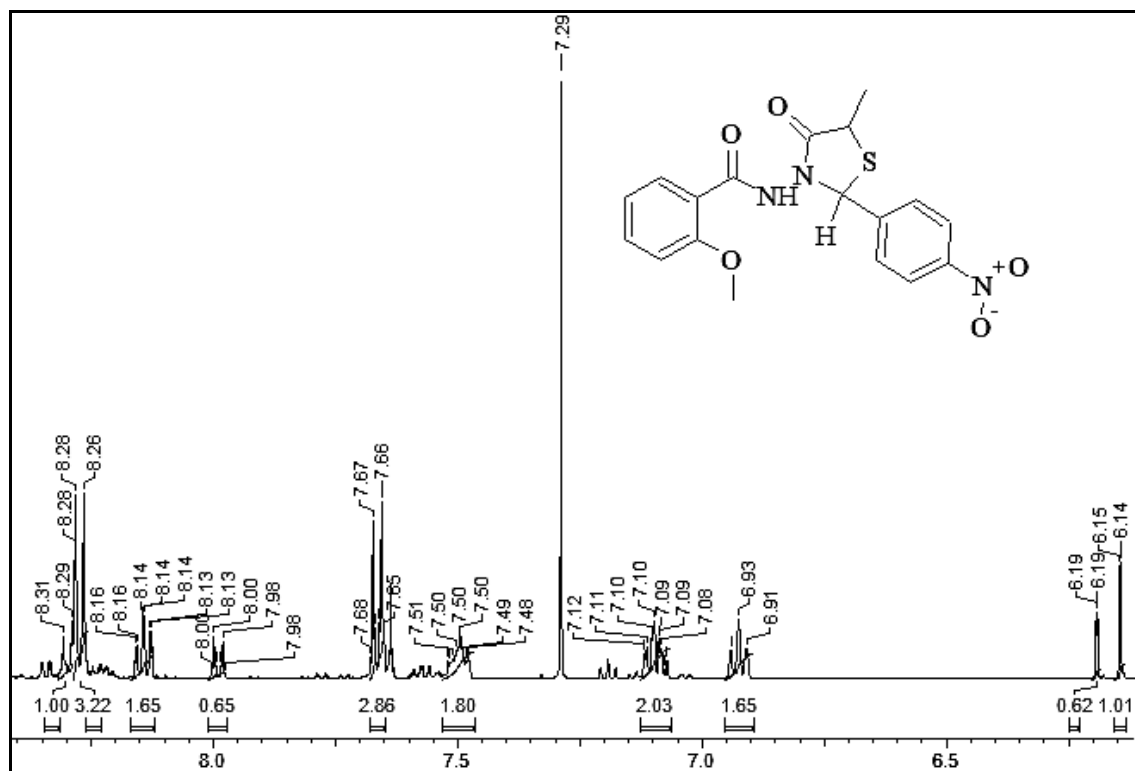
(amid C=O gerilme bandı); 1600, 1541, 1517 (N=O asimetrik gerilme, aromatik C=C gerilme, hidrazid NH eğilme, amid N-H eğilme ve C-N gerilme kombinasyon bandları); 1475, 1381, 1296 (tiyazolidinon C-N gerilme, CH₃, CH₂, CH grupları C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1346 (N=O simetrik gerilme bandı); 1247, 1018 (metoksi grubu C-O gerilme bandları); 835 (aromatik nitro grubu C-N gerilme bandı); 752, 694 (aromatik C-H eğilme bandları); 646 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı) (Şekil 4-191).

¹H NMR (500 MHz) (CDCl₃ / TMS) δ (ppm)

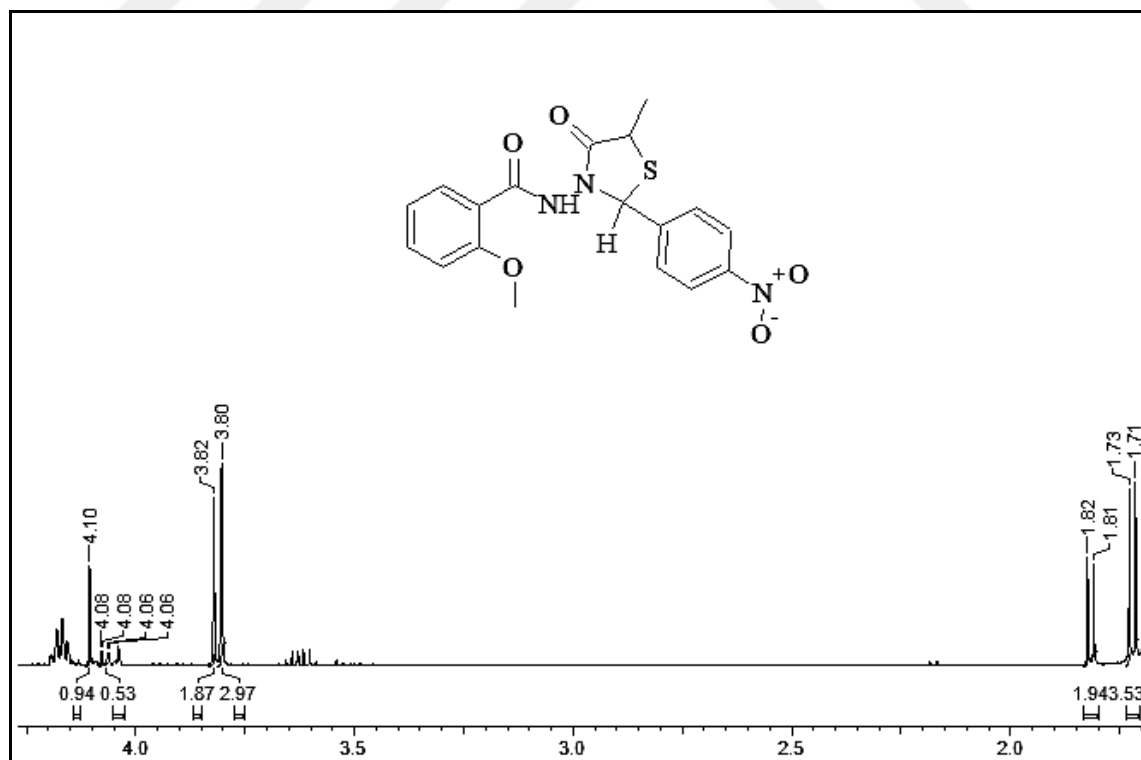
9,39 (1H, s, NH); 8,30, 8,27 (2H, 2d, ³J = 9,0 Hz, tiya-2-C₆H₄-3-H ve 5-H); 8,15, 8,13 (1H, 2dd, ³J = 8,1 Hz, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,8 Hz, C₆H₄-6-H); 7,67, 7,62 (2H, 2d, ³J = 9,0 Hz, tiya-2-C₆H₄-2-H ve 6-H); 7,53-7,47 (1H, m, C₆H₄-4-H); 7,11, 7,09 (1H, 2dd, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 2,4 Hz, C₆H₄-3-H); 7,19, 6,93 (1H, t, ³J = 8,1 Hz, C₆H₄-5-H); 6,19, 6,14 (1H, 2d, ⁴J = 1,6 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, tiya-2-H); 4,20-4,13 (2H, m, CH₃CH₂OH); 4,10, 4,07 (1H, s ve dd, ³J = 7,0 Hz, ⁴J = 1,4 Hz, tiya-5-H); 3,82, 3,80 (3H, s, OCH₃); 3,67-3,58 (CH₃CH₂OH); 1,82, 1,72 (3H, d, ³J = 7,0 Hz, tiya-5-CH₃) (Şekil 4-192, 4-193, 4-194, 4-195).



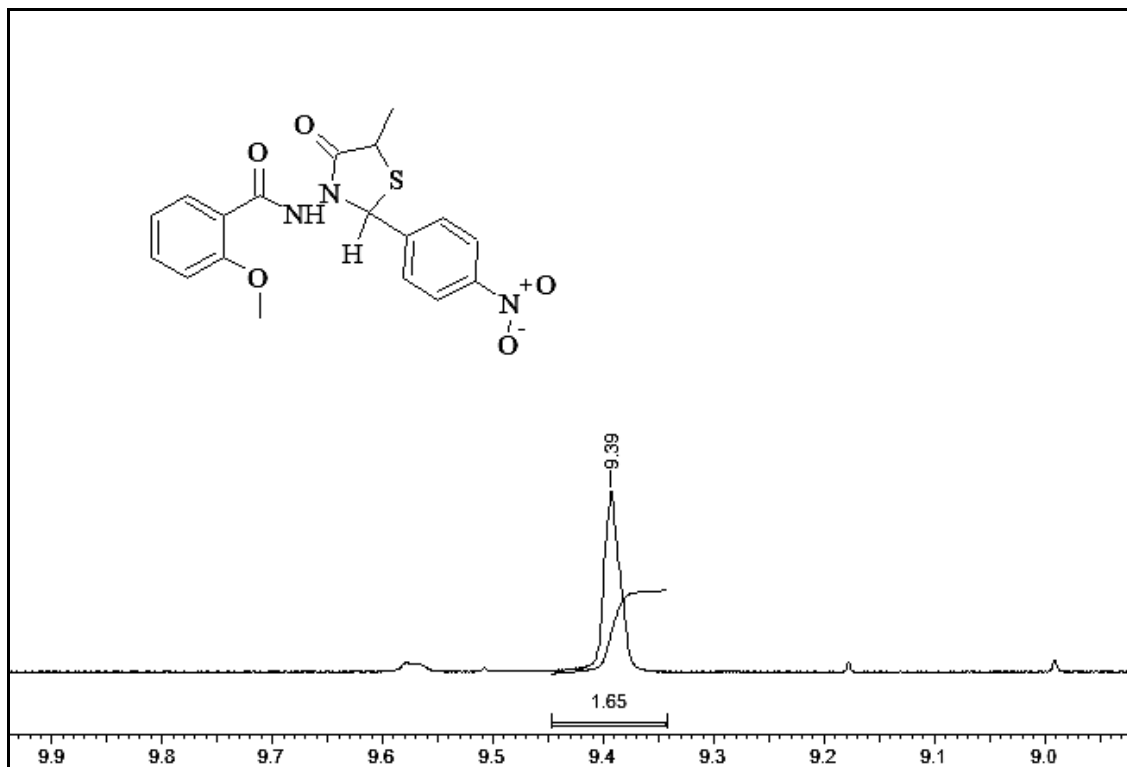
Şekil 4-192: 21'in ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-193: 21'in ¹H NMR spektrumu (6,1 - 8,4 ppm)



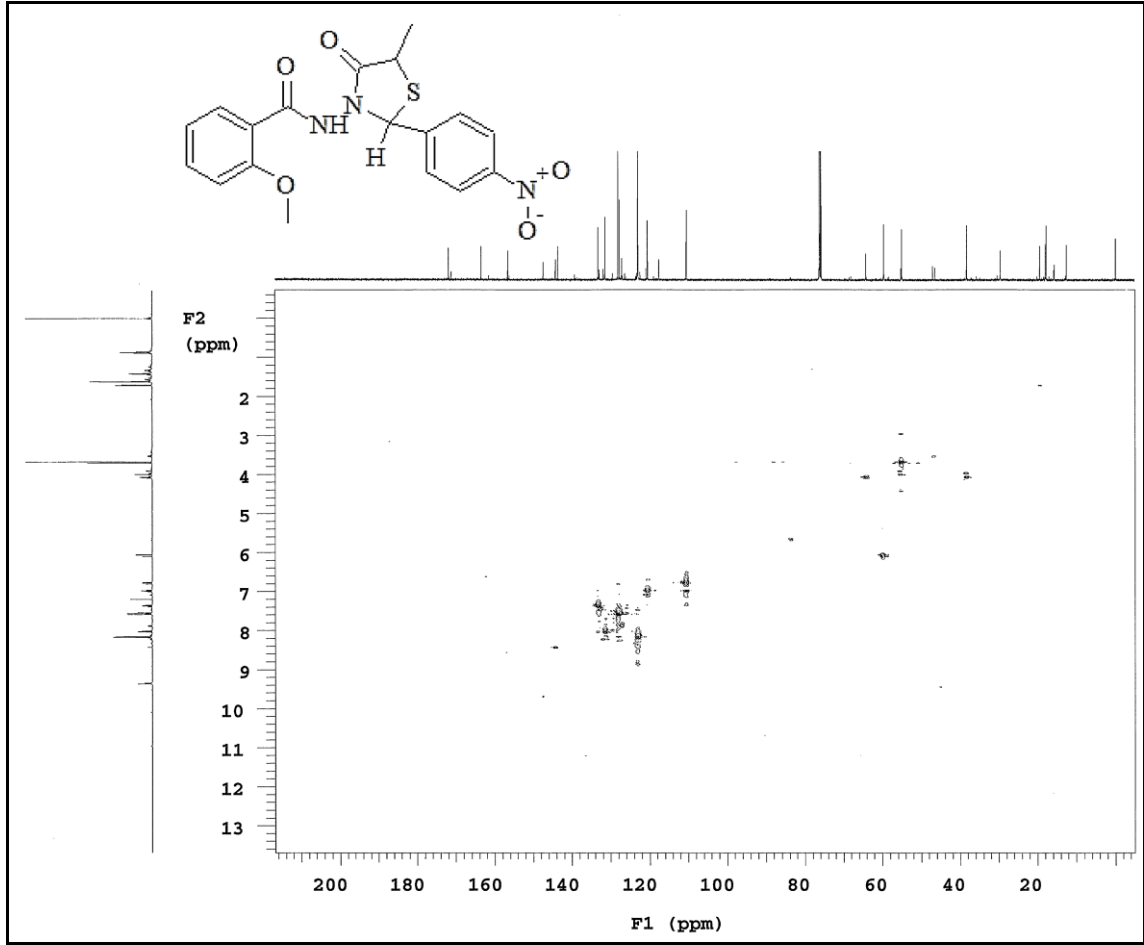
Şekil 4-194: 21'in ¹H NMR spektrumu (1,7 - 4,3 ppm)



Şekil 4-195: 21'in ^1H NMR spektrumu (8,9 - 9,9 ppm)

^{13}C NMR (HSQC) (100 MHz) (CDCl_3 / TMS) δ (ppm)

171,86, 171,82 (tiya- C_4); 163,51, 163,50 (NHCO); 156,61, 156,60 (C_6H_4 - C_2); 147,47, 147,40 (tiya-2- C_6H_4 - C_4); 144,21, 143,66 (tiya-2- C_6H_4 - C_1); 133,30, 133,28 (C_6H_4 - C_4); 131,46, 131,44 (C_6H_4 - C_6); 128,12, 127,73 (tiya-2- C_6H_4 - $\text{C}_{2,6}$); 123,14, 123,06 (tiya-2- C_6H_4 - $\text{C}_{3,5}$); 120,57, 120,52 (C_6H_4 - C_5); 117,62, 117,57 (C_6H_4 - C_1); 110,58, 110,57 (C_6H_4 - C_3); 59,69, 59,67 (tiya- C_2); 64,28 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$); 55,12, 55,08 (OCH_3); 38,37, 38,35 (tiya- C_5); 19,50, 17,89 (tiya- C_5 - CH_3); 15,80, 12,66 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) (Şekil 4-196).

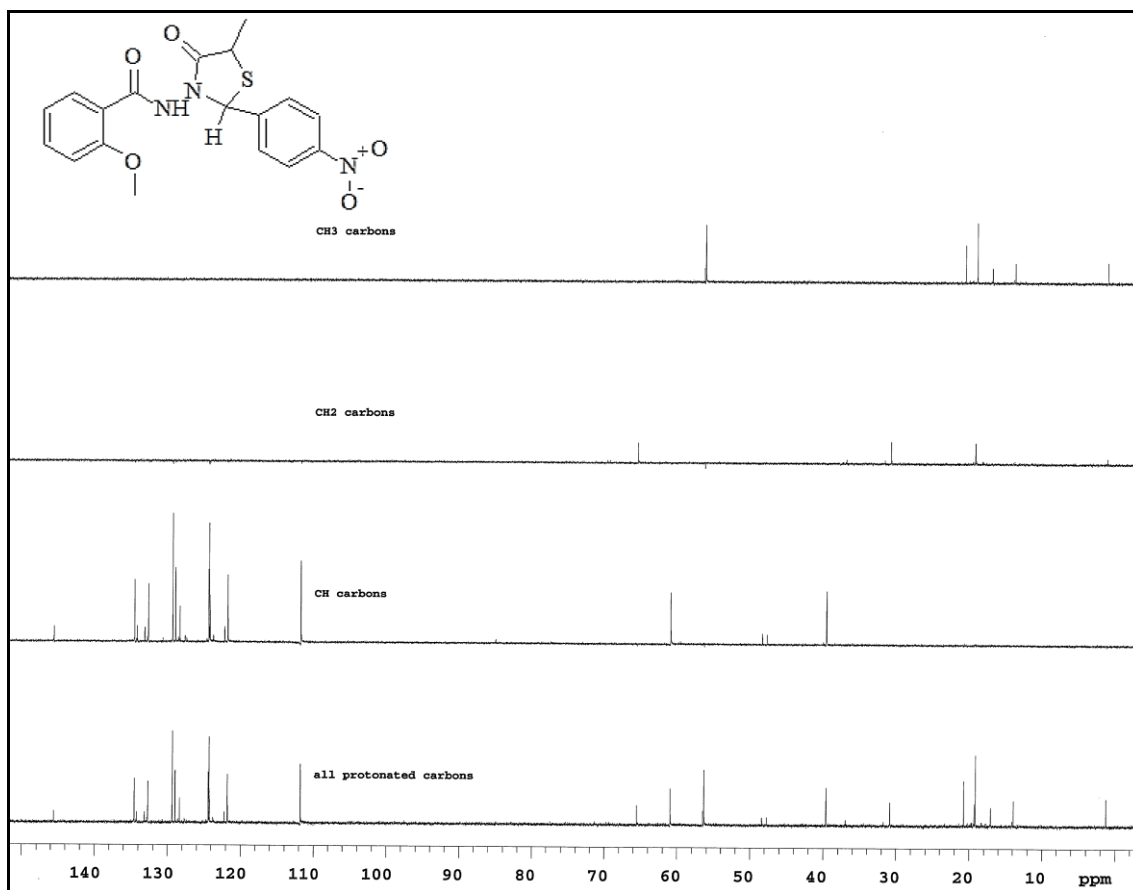


Şekil 4-196: 21'in ^{13}C NMR (HSQC) spektrumu

^{13}C NMR (DEPT) (100 MHz) (CDCl_3 / TMS) δ (ppm)

134,54, 134,52 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_4$); 132,69, 132,67 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6$); 129,35, 128,97 (tiya-2- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_{2,6}$); 124,37, 124,30 (tiya-2- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_{3,5}$); 121,80, 121,74 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_5$); 111,82, 111,80 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_3$); 65,52 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$); 60,92, 60,90 (tiya- C_2); 56,35, 56,31 (OCH_3); 39,61, 39,59 (tiya- C_5); 20,73, 19,13 (tiya- $\text{C}_5\text{-CH}_3$); 17,06, 13,90 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) (Şekil 4-197).

Elemental Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ için hesaplanan C: % 55,42; H: % 5,35; N: % 9,69. Bulunan C: % 55,87; H: % 5,02; N: % 9,43.



Şekil 4-197: 21'in ^{13}C NMR (DEPT) spektrumu

4.2. Antiviral Aktivite Bulguları

Ticari olarak satın alınan fenilasetohidrazid (**3c**), çalışmamız kapsamında sentezi gerçekleştirilen başlangıç maddeleri benzohidrazid (**3a**), 2-metoksibenzohidrazid (**3b**) ile bunlardan sentezlenen karbohidrazid hidrazon (**4a-g**, **5a-e**, **6a-e**, **7-10**), tiyazolidinon (**17-21**) ve spirotiyazolidinon (**11a-c**, **12a-c**, **13a-c**, **14a-e**, **15a**, **15b**, **16a-c**) türevleri Tablo 3-1'de yer alan hücre kültürlerinde, virüslere karşı Belçika'da bulunan Katolik Üniversitesi bünyesinde yer alan Rega Medikal Araştırmalar Enstitüsü Laboratuvarlarında antiviral aktiviteleri yönüyle değerlendirilmişlerdir.

Anti HIV özellikleri yönüyle test edilen tüm sentez bileşiklerin, anti HIV standartları Nevirapin, Lamivudin, Azidotimidin ve Didanosine kıyasla biyolojik etkinlikleri yoktur.

HEL ve HeLa hücre kültüründe virüslere karşı test edilen bütün sentez bileşiklerinin 100 μM konsantrasyonda biyolojik aktivite ve sitotoksisite

göstermedikleri bildirilmiştir. Ancak spirotiyazolidinon yapısı bulunduran 2-metil-8-*tert*-bütil-4-[[*(fenil)*karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (**14d**) bileşiğinin HEL hücrelerine 20 µM konsantrasyonda toksik olduğu ve 2-metoksibenzohidrazidten sentezlenen karbohidrazid hidrazonun, 2-metoksi-*N*''-[1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden]benzohidrazid'in (**5e**) ise, HeLa hücre kültüründe respiratuvar sinsitiyal virüse karşı ribavirine göre düşük biyolojik aktivite göstermekte olup, 100 µM konsantrasyonda sitotoksik olmadığı belirlenmiştir ((**5e**), $EK_{50} = 61$ µM, ribavirin, 15 µM).

Vero hücre kültüründe yürütülen antiviral test kapsamında test edilen tüm sentez bileşiklerinden *N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (**16a**) reovirus-1'e karşı mikofenolik aside göre düşük aktivite ((**16a**), $EK_{50} = 48$ µM ve mikofenolik asit, 2,8 µM), 2-metil-8-fenil-4-[[*(fenil)*karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (**14e**) ve *N*-(2-metil-8-*tert*-bütil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (**16b**) türevleri ise, punta toro virüse karşı mikofenolik asit ile kıyaslanabilir biyolojik aktivite göstermektedir ((**14e**), $EK_{50} = 7$ µM, (**16b**), 9,5 µM, mikofenolik asit, 8,9 µM).

CRFK hücre kültüründe Feline Korona Virus (FIPV) ve Feline Herpes virüse karşı 100 µM konsantrasyonda test edilen bileşikler, **3a-c**, **4a**, **4c**, **4f**, **4g**, **5a**, **5d**, **5e**, **6a-e**, **11a-c**, **12a**, **12c**, **13a**, **13c**, **14d**, **14e**, **15a**, **15b** ve **16a-c**, biyolojik olarak inaktiftir. Bileşiklerden 2-metil-8-fenil-4-[[*(fenil)*karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (**14e**), *N*-(8-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (**13a**), *N*-(2-metil-8-*tert*-bütil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (**16b**), *N*-(2-metil-8-fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (**16c**), 8-fenil-4-[[*(2-metoksifenil)*karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (**12c**) sırasıyla $SK_{50} = 41$ µM, 50 µM, 23 µM, 46,6 µM ve 44,3 µM konsantrasyonlarında CRFK hücrelerine sitotoksiteleri olduğu bildirilmektedir.

Araştırmamızın esas hedefi olan ve MDCK hücre kültüründe influenza A / H1N1, influenza A / H3N2 ve influenza B virüslerine karşı *N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (**16a**), influenza A / H3N2 virüsüne karşı zanamivir, ribavirin, amantadin ve rimantadin ile kıyaslanabilir derecede seçici biyolojik aktivite sergilemektedir (Tablo 4-1). Bileşiklerden 2-metil-8-fenil-4-[[*(fenil)*karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (**14e**) ve *N*-(2-metil-8-*tert*-

bütıl-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (**16b**) bileşiklerinin ise biyolojik aktif olmadıkları ve MDCK hücrelerine toksik olduğu bildirilmiştir (sırasıyla SK₅₀ = 31 µM ve 7,7 µM).

Tablo 4-1: Üç farklı zamanda MDCK hücre kültüründe gerçekleştirilen anti influenza aktif bileşikler

Bileşik	Konsantrasyon Birimi	Sitotoksosite		ANTİVİRAL EK ₅₀					
				İnfluenza A/H1N1		İnfluenza A/H3N2		İnfluenza B	
		SK ₅₀	MSK	Görsel SPE değeri	MTS	Görsel SPE değeri	MTS	Görsel SPE değeri	MTS
16a	µM	>100	>100	>100	>100	3,2	3,1	>100	>100
Zanamivir	µM	>100	>100	0,8	0,4	0,5	1,5	0,4	0,8
Ribavirin	µM	>100	>100	8,9	7	8,9	7,6	2,6	6,7
Amantadin	µM	>200	>200	40	13,7	0,8	0,8	>200	>200
Rimantadin	µM	>200	>200	1,6	0,8	0,8	0,7	>200	>200
15a	µM	>100	>100	>100	>100	5,5	2,2	>100	>100
Zanamivir	µM	>100	>100	0,4	0,1	20	12	2	0,8
Ribavirin	µM	>100	>100	8,9	4,4	9	8,1	2	1,3
Amantadin	µM	>100	>100	100	13,4	4	2,9	>100	>100
Rimantadin	µM	>200	>200	>200	>200	2	0,4	>200	>200
14a	µM	>100	>100	>100	>100	67,7	27,3	>100	>100
14b	µM	>100	>100	>100	>100	2,7	1,5	>100	>100
14c	µM	60	60	>100	>100	1,7	0,42	>100	>100
Zanamivir	µM	>100	>100	0,35	0,06	2,0	1,4	0,8	0,2
Ribavirin	µM	>100	≥100	20	7,1	20	12,3	6,8	1,4
Amantadin	µM	>100	>100	>100	35,0	1,8	0,9	>100	>100
Rimantadin	µM	>200	>200	>200	>200	0,14	0,12	>200	>200

Farklı zamanda gerçekleştirilen influenza aktivite çalışmalarında ise 2,8-dimetil-4-[[[(2-metoksifenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (**15a**) bileşiği test edilen bileşikler içinde influenza A / H3N2 virüsüne karşı en etkili türev olarak belirlenmiştir (Tablo 4-1). Spirotyazolidinon yapısı bulunduran *N*-(2-metil-8-fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-2-fenilasetamid (**16c**), 8-fenil-4-[[[(2-metoksifenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (**12c**) ve 2-metil-8-*tert*-bütıl-4-[[[(2-metoksifenil)karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (**15b**) bileşikleri (sırasıyla SK₅₀ = 42 µM, 44 µM, 9,5 µM) ile karbohidrazid hidrazon türevlerinden *N*''-[1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden]benzohidrazid (**4g**), 2-

metoksi-*N*''-[1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden]benzohidrazid (**5e**) ve 2-fenil-*N*''-[1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden]asetohidrazid (**6e**) (sırasıyla SK₅₀ = 30 µM, 9,7 µM, 9,8 µM) MDCK hücrelerine sitotoksiste göstermektedir.

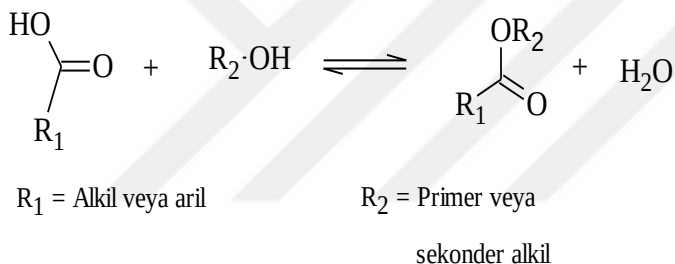
Farklı zamanlı diğer bir çalışmada ise influenza A / H1N1, influenza A / H3N2 ve influenza B virüslerine karşı 2,8-dimetil-4-[[fenil]karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (**14b**), 2-metil-8-etil-4-[[fenil]karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (**14c**) ve 2-metil-4-[[fenil]karbonil]amino]-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on (**14a**) türevleri influenza A / H3N2 virüsüne karşı zanamivir, ribavirin, amantadin ve rimantadine karşı kıyaslanabilir derecede seçici biyolojik aktivite sergilemiştir. Ancak en etkin anti-influenza bileşiği (**14c**) gösterdiği biyolojik aktivite ile birlikte 60 µM konsantrasyonda sitotoksiktir (Tablo 4-1).

Yukarıda söz konusu edilen bileşiklerin dışında araştırmamızda sentez edilen diğer türevler influenza A / H1N1, influenza A / H3N2 ve influenza B virüslerine karşı 100 µM konsantrasyonda biyolojik aktivite ve sitotoksiste göstermemektedir.

5. TARTIŞMA

5.1. Sentez başlangıç maddeleri olarak ester (2a, 2b) ve hidrazid (3a-c) bileşikleri

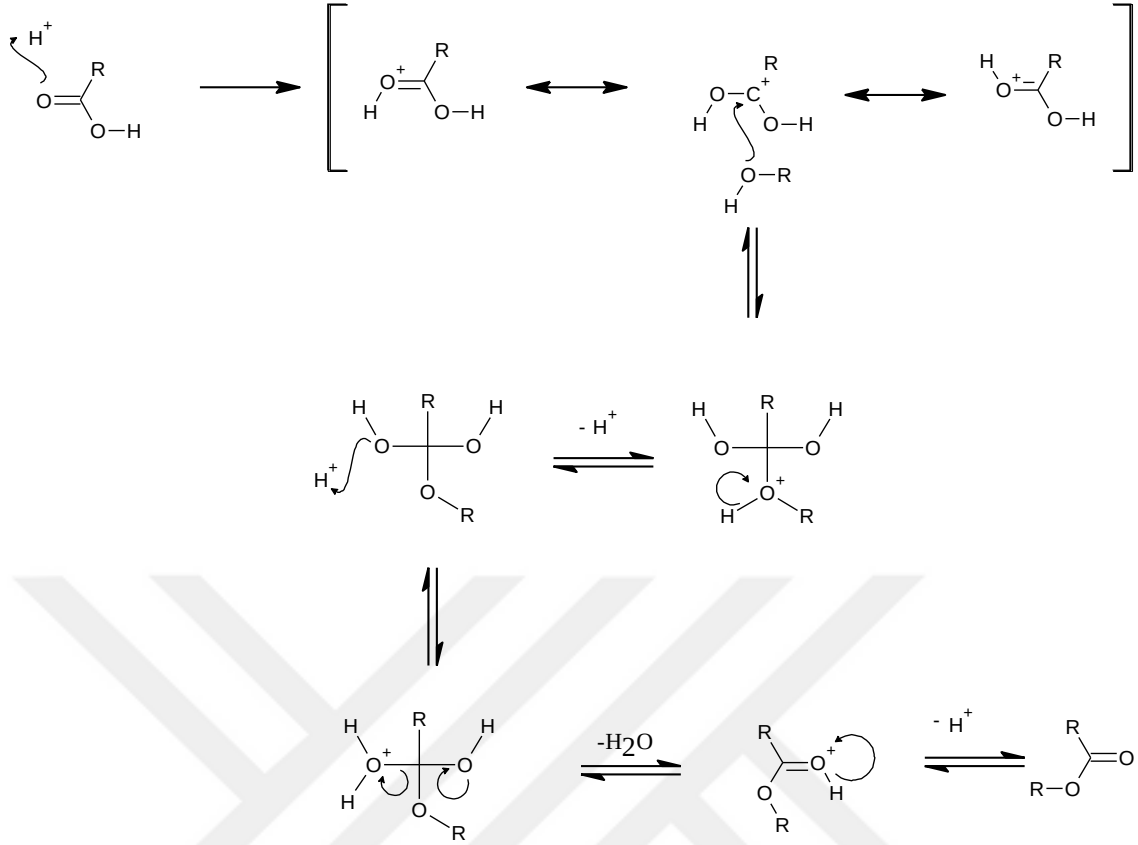
Benzohidrazid (3a) sentezinde kullanılan metil benzoat (2a), tez çalışması kapsamında sentezi gerçekleştirilen ilk maddedir. Aromatik asit esterlerin sentezinde kullanılan çok sayıda metod mevcuttur. Bu metodlardan biri olan doğrudan esterleşme reaksiyonu (Fischer Reaksiyonu) daha çok alifatik asitlerin esterleri için tercih edilen bir metoddur; ancak avantajları nedeniyle, başlangıç maddelerimizden biri olan 2a'nın sentezinde esterleşme reaksiyonu olarak kullanılmıştır. En önemli avantajları basit, tek aşamalı ve reaktiflerin çevre yönünden zararsız oluşudur.



(5-1)

Karboksilik asitler ile alkollerin ester oluşturması bir denge reaksiyonudur ve yavaş ilerler (5-1). Reflüks işlemi ile birkaç gün sonunda dengeye ulaşılır. Eğer kullanılan alkolün % 3'ü kadar derişik sülfürik asit veya derişik hidroklorik asit karışıma ilave edilirse, aynı dengeye birkaç saatte ulaşmak mümkündür. Dengeyi ester tarafına kaydırmak için reaktiflerden biri ve çoğunlukla da alkol aşırı miktarda ilave edilir.

Reaksiyonda asidin karbonil karbon atomu elektrofil ve alkol grubu nükleofil olarak davranır. Karboksilik asit karbonili ester karbonilinden daha az elektrofiledir ve asit katalizörü olmadan proton alarak elektrofil olarak davranması güçleşir. Katalizörsüz çok yavaş ilerleyen bu reaksiyon sonucunda oluşan ester (çoğu ester kararlıdır) ortamdaki suyun etkisiyle hidroliz olabilir. Dolayısıyla katalizör olmadan esterleşme reaksiyonundan iyi bir verim almak söz konusu değildir (Furniss ve ark. 1989 p. 695).



Şekil 5-1: Asit katalizörlü Fischer esterleşme reaksiyonuna ait genel mekanizma

Asit katalizörlü reaksiyonda, katalizörden karbonil oksijenine proton transferi karbonil karbonunun elektrofiliğini artırır. Alkole ait nükleofilik oksijen bu elektrofilik karbona hücum eder. Oluşan oksonyum iyonuna bağlı protonun kaybı aktif bir bileşik verir. İki hidroksil grubuna sahip bu aktif bileşiğe bir proton transferi yeni bir oksonyum iyonu oluşturur. Suyun ayrılması, ardından proton kaybı ester oluşumunu gerçekleştirir. Esterleşme reaksiyonunda ortamda oluşan su, karboksilli asitten gelen hidroksil grubunu barındırır. İzotop çalışmaları bunu doğrulamaktadır (Şekil 5-1) (Erdik ve ark. 1978 p. 464; Sykes 1985 p. 240).

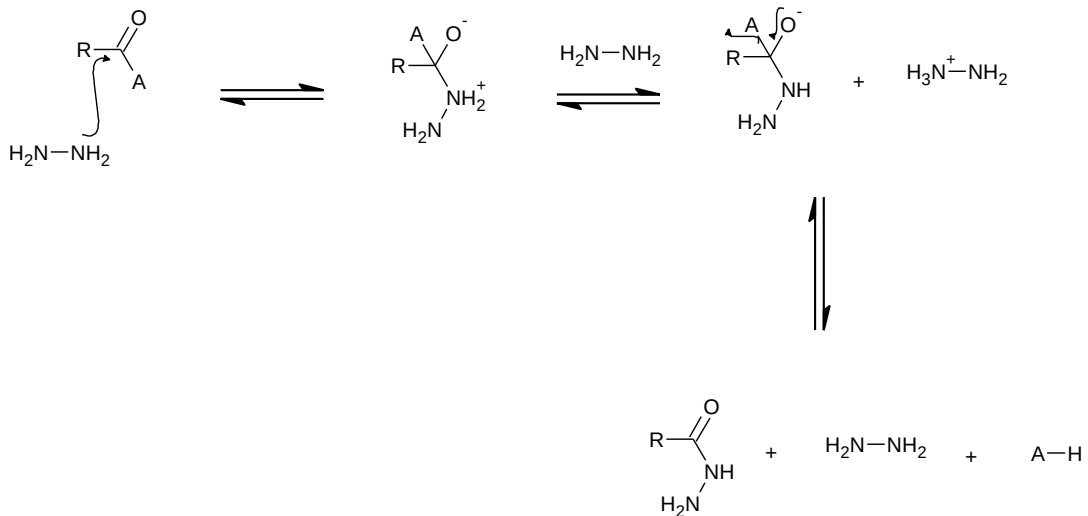
Bu yöntemle elde edilen metil benzoatın kaynama noktası laboratuvarında 190 °C olarak tespit edilmiş ve % 81 verim elde edilebilmiştir. Literatürde verilen değer ise 198-200 °C'dir (Furniss ve ark. 1989 p. 1077; Williamson 1994 p. 385). Sentezlerde ester saflaştırılmadan kullanılmıştır. Çalışmamızda ticari ürün olarak kullandığımız metil 2-metoksibenzoatın (**2b**) kaynama derecesinin ise 252 °C olduğu bildirilmiştir (Marshall ve ark. 1942).

Glatt'ın 1981 yılında uygulamış olduğu **2a**'nın hidrazin hidrat ile doğrudan reflüks edilmesi yönteminin mikrodalga radyasyonuna adaptasyonu ile elde edilen **3a** ve 2-metoksibenzohidrazid (**3b**) tarafımızdan sentez edilen diğer başlangıç ürünlerini oluşturmaktadır (Glatt ve ark. 1981). **3b** ise Szarvasi tarafından, benzer bir yöntemle etil benzoattan 1978 yılında elde edilmiştir (Szarvasi ve ark. 1978).

Hidrazidler genellikle karboksilik asit esterlerin hidrazin ile reaksiyonu sonucu esterin aktivitesine bağlı olarak oda ısısında ya da uygun süre ısıtma ile elde edilirler (5-2). Yan ürün olarak diaçilhidrazin oluşumu, ortamda hidrazin fazlası bulundurulmasıyla tamamen engellenebilir.



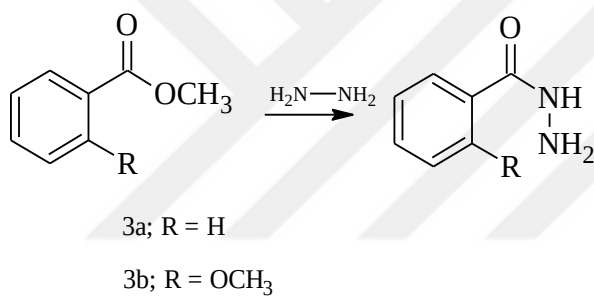
Ester aktivitesinin düşük olduğu durumlarda tercih edilen karboksilik asit anhidritleri veya halojenürleri de hidrazin ile karbohidrazidler oluşturabilir ancak bu yöntemin yan ürün olarak diaçilhidrazinler oluşturmaları mümkündür. Reaksiyon monoaçilasyon evresinde kalmayıp diaçilhidrazin ile sonuçlanabilir (Erdik ve ark. 1978 p. 568, 577). Çalışmamızda bu yöntemlerden karboksilik asit esterinin hidrazin ile olan reaksiyonu tercih edilmiştir.



Şekil 5-2: Hidrazinden karbohidrazid oluşum mekanizması

Karboksilik asit esteri ve hidrazin arasındaki reaksiyon, hidrazinin karbonil grubuna nükleofilik hücumu ile başlar. Reaksiyon mekanizması, tetrahedral ara ürün üzerinden yürüyen ve süstitüsyonla sonuçlanan nükleofilik katım / eliminasyon reaksiyonudur (Şekil 5-2) (Sykes 1985 p. 236; Carey ve Sundberg 2007 p. 665).

Bu çalışmada ilk denemeler **3a** ve **3b**'nin eldesi için sırasıyla **2a** ve **2b**'nin hidrazin hidratla etanollü ortamda su banyosunda dört ve oniki saati aşan süreyle ısıtılmasıyla yapılmıştır. Reaksiyon süresini kısaltmak amacıyla mikrodalga ile kuru kuruya ısıtma yöntemine geçilmiştir. Çözücüsüz ve katalizörsüz olarak gerçekleştirilen sentez hem çevreye duyarlı hem de reaksiyon süresi (**3a** için, kırk dakika ve **3b** için, doksan dakika) olarak avantajlı görülmüştür (Şekil 5-3) (Jain ve ark. 2007; Perreux ve ark. 2002).



Şekil 5-3: 3a ve 3b sentez şeması

Benzohidrazide ait erime derecesi literatürde 108-110 °C olarak kaydedilirken laboratuvarımızda 101-104 °C olarak ölçülmüştür (Shailaja ve ark. 2010). 2-Metoksibenzohidrazide ait erime derecesi 68-71 °C olarak tayin edilirken literatür bu değeri 83-85 °C olarak bildirmiştir (Hou ve ark. 2004). Reaksiyon verimleri açısından elde edilen sonuçlar (**3a** % 92, **3b** % 97) mikrodalga radyasyonu ile kuru kuruya ısıtma işleminin başarılı bir yöntem olduğunu doğrulamıştır. Başlangıç bileşiklerinden bir diğeri 2-fenilasetohidrazid (**3c**) olup, satın alınmıştır (erime derecesi 120-121 °C, Kudelko 2011).

5.1.1. Sentez başlangıç maddeleri olarak ester ve hidrazid bileşiklerinin spektral özellikleri

5.1.1.1. Ultraviyole Spektroskopisi Verileri

Bir bölümü sentez gerektiren başlangıç bileşiklerin spektroskopik analizlerine ultraviyole spektroskopisi ile başlanmıştır. Metil benzoatta (**2a**) elektronik geçişleri ayrıntılı olarak söylemek mümkündür. **2a**'ın metil grubuna ait moleküler orbitalde yer alan elektronlar σ elektronları olup $\sigma \rightarrow \sigma^*$ geçişi için gerekli olan enerji yüksek olduğundan çalışılan dalga boyu aralığında bu gruba ait absorpsiyon yapmazlar. Bileşiğin yapısında yer alan metoksi ve karbonil gruplarındaki oksijen atomları üzerinde ortaklanmamış elektronlar mevcuttur ve $n \rightarrow \sigma^*$ geçişi, $\sigma \rightarrow \sigma^*$ geçişlerinden daha az enerji gerektirse de yakın UV'de uyarılmazlar. $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri ise $n \rightarrow \sigma^*$ ve $\sigma \rightarrow \sigma^*$ geçişlerinden daha az enerji gerekliliğine sahip olması dolayısıyla yakın UV alanda izlenir, ancak düşük molar absorptivite gösterirler ($\epsilon < 100$). $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden ileri gelen söz konusu bandlar, R bandları olarak adlandırılır ve kromofor grupların bileşiklerde tek bulunma durumlarında diğer bandlardan ayrılarak gözlemlenebilen bandlardır.

Benzen bileşiğinin 204 nm'de ($\epsilon 7900$) gözlenen E bandı, etanol içinde metil benzoatın fenil grubu için metoksi (oksokrom grup) ve karbonil (kromofor grup) (COOR) gruplarının katkıları ile ($\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi) 202 nm'de ($\epsilon 6186$) kaydedilmiştir. E bandları etilenik bantlar olarak da isimlendirilmekte olup aromatik yapıların karakteristiğidir.

Bileşiğe ait UV spektrumunda 228 ($\epsilon 13224$) ve 273 nm'de ($\epsilon 1067$) gözlemlenen diğer iki banttan ilki K bandı ve diğeri B ve R bandlarının örtüşmesiyle oluşan bandlar olup, K bandı $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine aittir. K bandları konjuge bağlara sahip moleküllerin UV spektrumlarında görülür ve 10000 üstünde molar absorptivite değerlerine sahiptir. **2a**'da metoksikarbonil grubunun katkısıyla 228 nm'de gözlenen band K bandı olarak değerlendirilmiştir. Benzen bileşiğinde 255 nm'de ($\epsilon 204$) gözlemlenen B bandı, **2a**'da metoksikarbonil süstitüsüyonu ile batokromik kayma ve absorpsiyon şiddetinde artma ile 273 nm'de ($\epsilon 1067$) yer almaktadır. Karbonil kromoforuna ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklı R bandı, 273 nm'de B bandı ile örtüşmüştür. Bu sonuçlar literatür bilgisi ile uyumludur. Metil benzoatın etanol içinde alınan spektrumunda maksimum absorpsiyonlarının 276 ve 230 nm'de bulunduğu ve

ayrıca benzoik asidin UV spektrumu ile benzerlik gösterdiği kaydedilmiştir (Aleksiejew ve Heldt 2007; Schmid ve ark. 2008) (Tablo 5-1).

Tablo 5-1: Ester ve hidrazid türevlerin UV verileri

2a, 3a	2b, 3b	2c, 3c

Bileşikler	A	λ_{maks} nm (ϵ)	Çözücü
2a	OCH ₃	202 (6186)	Etanol
		228 (13224)	
		273 (1067)	
3a	NHNH ₂	226 (19535)	Etanol
		251* (14642)	
		310* (2270)	
2b^a	OCH ₃	208 (48126)	Etanol
		234 (42639)	
		298 (33575)	
3b	NHNH ₂	214 (9720)	Etanol
		234 (8906)	
		290 (4103)	
2c^b	OC ₂ H ₅	258 (204)	Metanol
3c^c	NHNH ₂	258 (698)	Dimetil sülfoksit

*Omuz; ^aAleksiejew ve Heldt 2007; ^bMalki ve ark. 2011; ^cAshiq ve ark. 2008.

Benzohidrazidin (**3a**) etanol içinde alınan UV spektrumu, maksimumu 226 nm'de olan, 251 ve 310 nm'de omuz oluşturmuş, bütün geçişlerin örtüştüğü geniş bir band halindedir. Literatürde metanol içinde kaydedilen **3a**'nın UV spektrumunda 232, 256 ve 267 nm olmak üzere üç maksimum absorbands bandı oluşturduğu bildirilmektedir (Arjunan ve ark. 2011). Sentezi gerçekleştirilen hidrazid türevlerinde fenil ve karbonil gruplarının varlığı nedeniyle izlenen bandların başlıca $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden oluştuğunu söylemek mümkündür. Hidrazid ve elde edildikleri ester türevlerinin UV

spektrumlarını, yapılarında yer alan konjüge sistem ve oksokrom grubu belirlemektedir (Tablo 5-1).

5.1.1.2. İnfrared Spektroskopisi Verileri

Ester fonksiyonel grupları infrared spektrumlarında C=O ve C-O gerilme titreşimlerine ait absorpsiyon bandları ile kolaylıkla tanınabilir. Doymuş alifatik esterlerin karbonil grubu $1750-1735\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gerilme titreşim bandı verir. Karbonile komşu karbondan çift bağ ya da fenil halkası bulunması durumu absorpsiyonu $1730-1715\text{ cm}^{-1}$ bölgesine kaydırır (Ergenç ve ark. 1989 p. 250). Sentez ettiğimiz **2a**'nın 1720 cm^{-1} 'de şiddetli absorpsiyon bandı göstermesi hem aromatik yapının hem de karbonil varlığını ortaya koymaktadır. Literatürde kloroformda alınan spektrumda bu değer 1730 cm^{-1} ve **2b** için karbonil grubu gerilme bandı 1728 cm^{-1} 'dedir. Fenil halkasının karbonilden uzaklaştığı etil 2-fenilasetat (**2c**)'de karbonil grubu gerilme bandı 1734 cm^{-1} (filmde) olarak kaydedilmiştir (Kim ve ark. 2004; Huang ve ark. 2006; Harker ve ark. 2010). Aromatik asit esterlerin ikinci önemli gerilme bandı olan C-O $1310-1250\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gözlenir (Silverstein ve ark. 2005 p. 98). **2a**'nın kloroform içinde alınan IR spektrumunda bu band 1282 cm^{-1} 'de izlenmektedir. 3000 cm^{-1} 'in hemen üzerindeki bölgede görülen aromatik C-H gerilme titreşim bandları aromatik yapının, bu bölgenin hemen altında belirlenebilen bandlar ise metil gruplarının varlığını doğrulamaktadır (Tablo 5-2).

Tablo 5-2: Sentez edilen metil benzoatın (2a) IR spektrum verileri (CHCl₃)

Band (cm ⁻¹)	C-H (aromatik) (g.b.)	C-H (alifatik) (g.b.) (asim-sim)	C=O (g.b.)	C-H (e.b.) ve C-O-C (g.b.)	C=C(C=O)-O (Ester) (g.b.)
2a	3091	2953	1720	1315	1282
	3064	2845		1224	
	3016			1176	
				1070	
				1028	

Çalışmamızda sentez edilen **3a** ve **3b** ile hazır alınan **3c** sahip oldukları karbonil ve N-H grupları nedeniyle hidrojen bağı oluşturlar (Ashiq, Jamal, Arshad ve ark.

2009). Literatürde, başlangıç maddesi olarak kullandığımız **3a**'ya ait NH gerilme bandları 3298 ve 3198 cm^{-1} , C=O gerilme bandı 1614 cm^{-1} olarak kaydedilmiştir (Shailaja ve ark. 2010; Khan ve ark. 2003). Çalışmamızda sentez edilen **3a**'nın potasyum bromür içinde alınan spektrumunda 3300 cm^{-1} 'de CONH gerilme bandı ve 3217, 3197 ve 3155 cm^{-1} 'de hidrazid NH_2 grubuna ait olduğu düşünülen NH gerilme bandları (asimetrik, simetrik, hidrojen bağı yapmış) belirlenmiştir. C=O gerilme bandı ise 1660 cm^{-1} olarak kaydedilmiştir. Amid C-N gerilme ve N-H eğilme bandlarından kaynaklanan sırasıyla 1446 cm^{-1} ve 1550 cm^{-1} üzeri bandlar benzohidrazid yapısını doğrulamaktadır (Tablo 5-3).

Tablo 5-3: Benzohidrazid (3a), 2-metoksibenzohidrazid (3b) ve 2-fenilasetohidrazide (3c)* ait IR spektrum verileri (KBr içinde)

Band (cm^{-1})	3a	3b	3c
NH₂ (g.b.)	3217	3140	3199
	3197		3178
	3155		
N-H (g.b.)	3300	3348	3292
C=O (amid) (g.b.)	1660	1633	1645
N-H (e.b.)	1577	1552	1527
	1566		
C-N (amid) (g.b.)	1446	1452	1454

*Ticari ürün, satın alınmıştır.

3b ve **3c**'ye ait IR spektrumlarında da benzer bandları görmekteyiz. **3a**, **3b** ve **3c** moleküllerine ait N-H gerilme bandları sırasıyla 3300, 3348 ve 3292 cm^{-1} 'de ve C=O bandları 1660, 1633 ve 1645 cm^{-1} 'de izlenmektedir (Tablo 5-3). Literatürde ise **3a**, **3b**

ve **3c** molekülüne ait IR spektrumunda N-H bandının sırasıyla 3325, 3331 ve 3305 cm^{-1} , C=O bandının 1614, 1633 ve 1643 cm^{-1} olarak farklılık göstermesi molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağı oluşumunu düşündürmektedir (Khan ve ark. 2003).

Amid C-N gerilme bandı, N-H eğilme bandları ve diğer eğilme bandlarının tespiti moleküldeki fonksiyonel grupların belirleyicisi olsa da, esterden hidrazidlere geçişte N-H gerilme bandlarının IR spektrumlarında belirlenmesi hidrazid oluşumunun en belirgin kanıtıdır.

5.1.1.3. ^1H Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Verileri

Sentez edilen **2a**, **3a** ve **3b** bileşiklerinin oluşumları ile ilgili destek UV ve IR verileri ve literatür kıyaslamaları yönüyle yeterli görüldüğünden bileşiklerin NMR spektrumları alınmamıştır. Bu bölümde ilgili literatür verileri yer almaktadır.

2a'nın spektrumunda aromatik yapı protonlarına ait üç ve metil protonu kaynaklı bir olmak üzere dört sinyal görmeyi bekleriz. Bileşiğin spektrumu incelendiğinde δ 3,92 ppm'de üç proton integral değerinde singlet, δ 7,43 ppm, 7,55 ppm ve 8,04 ppm'de sırasıyla 2:1:2 protona karşılık gelen integral değerlerinde multipletler gösterdiği görülür. Aromatik sahadaki piklerden δ 8,04 ppm'deki sinyalin ester grubuna yakın iki protondan, diğer üç sinyalin ise birbirine yakın rezonansa gelen diğer protonlardan kaynaklı olduğu bildirilmiştir (Kim ve ark. 2004). **2b** bileşiğinin aromatik protonlarının metoksi grubunun elektron verici etkisi nedeniyle **2a** bileşiğine göre yüksek alana kaydığı, **2c** bileşiğinde ise aynı durumun fenil halkası ile karbonil grubu arasına giren metilen grubundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Huang ve ark. 2006; Harker ve ark. 2010) (Tablo 5-4).

Literatürde dimetil sülfoksit içinde çekilen **3a** ^1H NMR spektrumunda, **2a** esterinin metil protonunun yerini δ 9,78-9,75 ppm aralığında N-H ve δ 4,56-4,48 ppm aralığında NH_2 protonlarından kaynaklanan singletler almıştır. Fenil halkasında yer alan elektron çekici karbonil grubunun etkisiyle beklenildiği gibi aromatik protonlardan en düşük alanda yer alan iki ve altı konumlu protonları δ 7,82-7,84 ppm, üç ve beş konumlu protonları δ 7,42-7,46 ppm ve dört konumlu protonu δ 7,48-7,52 ppm aralığında multiplet olarak rezonansa geldikleri bildirilmiştir (Klinge ve Brooker 2004; Li ve ark. 2011). Aynı bileşiğin iki farklı kaynaktan kloroform içinde alınan spektrumunda NH_2 protonları δ 4,29 ppm ve 4,52 ppm'de, N-H protonları δ 8,10 ppm

ve 10,01 ppm'de yayvan singlet olarak izlenmektedir (Khan ve ark. 2003; Husain ve ark. 2009; Erdik 2008 p. 235). Polar bir çözücü olan metanol içinde ise bileşiğe ait N-H ve NH₂ sinyalleri metanol protonları ile değişimleri sonucu izlenememiştir (Ashiq, Jamal, Mahroof-Tahir ve ark. 2009) (Tablo 5-4).

Tablo 5-4: Ester (2a-c) ve hidrazid (3a-c) bileşikleri ¹H NMR verileri (ppm)

Bileşikler	CONHNH ₂	CONH	OCH ₃ (-CH ₂ -)	Ar-H	Çözücü
2a	-	-	3,92	7,43-8,04	CDCl ₃ ^a
3a	-	-	-	7,39-7,72	CD ₃ OD ^b
	4,29	8,10		7,47-7,63	CDCl ₃ ^c
	4,52	10,01		7,01-7,56	CDCl ₃ ^d
	4,56	9,78		7,42-7,84	d ₆ -DMSO ^e
	4,48	9,75		7,40-7,82	d ₆ -DMSO ^f
2b	-	-	3,89	6,95-7,81	CDCl ₃ ^g
3b	4,27	9,46	3,74	6,90-8,11	CDCl ₃ ^h
	4,29	9,43		6,89-8,11	CDCl ₃ ⁱ
2c	-	-	3,68	7,25-7,49	CDCl ₃ ^j
3c	4,15	8,25	-	6,98-7,18	CDCl ₃ ^e
	-	-		7,20-7,30	CD ₃ OD ^k

^aKim ve ark. 2004; ^bKlinge ve Brooker 2004; ^cLi ve ark. 2011; ^dKhan ve ark. 2003; ^eHusain ve ark. 2009; ^fAshiq, Jamal, Mahroof-Tahir ve ark. 2009; ^gHuang ve ark. 2006; ^hHou ve ark. 2004; ⁱAshiq, Jamal, Arshad ve ark. 2009; ^jHarker ve ark. 2010; ^kAshiq ve ark. 2008.

3b bileşiğinin ise farklı iki kaynaktan yer alan kloroform içinde çekilen spektrumlarında protonların rezonanslarında belirgin bir fark görülmemektedir (Hou ve ark. 2004; Khan ve ark. 2003; Ashiq, Jamal, Arshad ve ark. 2009) (Tablo 5-4).

3c bileşiği için kloroform içinde alınan spektrumda molekül yapısında fenil halkası ile karbonil grubu arasına giren metilen grubunun etkisiyle moleküle ait tüm protonların **3a** ve **3b** molekül protonlarına göre yüksek alana kaydıkları izlenmiş, NH₂ protonları δ 4,15 ppm, N-H protonu δ 8,25 ppm ve aromatik protonlar δ 6,98-7,18 ppm aralığında rezonans göstermiştir (Husain ve ark. 2009). Metanol içinde alınan spektrumda ise çözücünün etkisiyle aromatik protonlar düşük alana (δ 7,20-7,30 ppm)

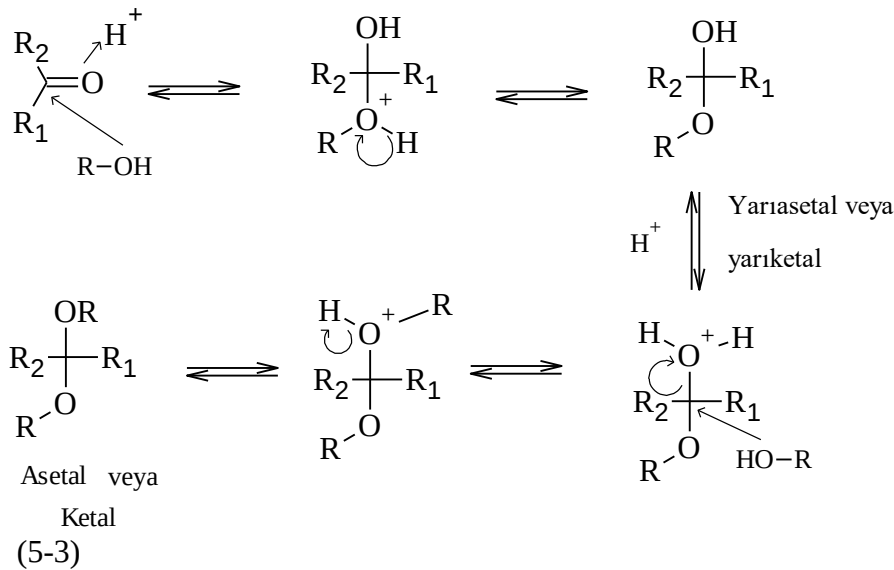
kayarken, azot atom protonları çözücü ile etkileşimleri dolayısıyla izlenememiştir (Ashiq ve ark. 2008) (Tablo 5-4).

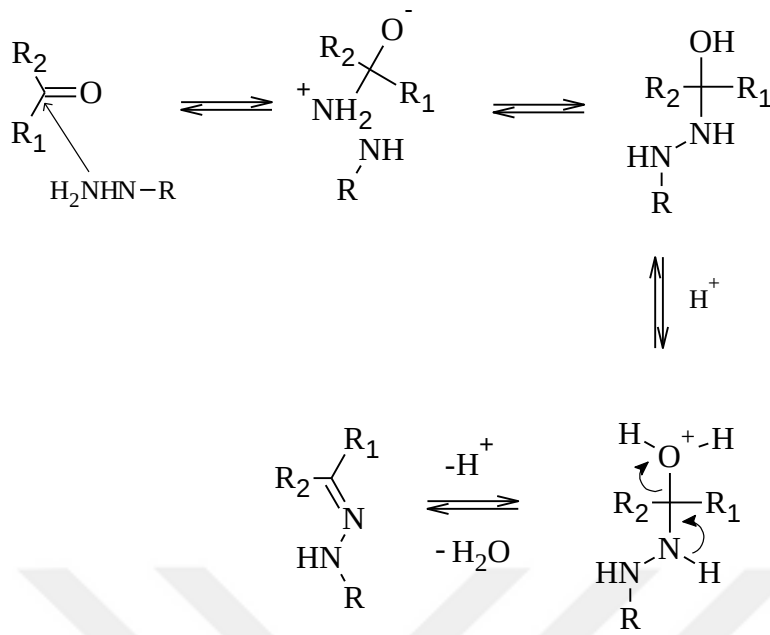
5.2. Hidrazid hidrazon (4a-g, 5a-e, 6a-e, 7-10) bileşikleri

Hidrazonlar, hidrazin veya türevlerinin aldehid veya keton fonksiyonel grupları taşıyan bileşikler ile reaksiyonu sonucu oluşan fonksiyonel gruplardır. Monoaçilhidrazinlerin (karbohidrazidlerin) oluşturduğu hidrazonlar hidrazid hidrazon yapısını taşır ve benzer mekanizmalar üzerinden meydana gelirler (Erdik ve ark. 1978 p. 572).

Aldehid veya ketonların elektrofilik karbon atomları hidrazinlerin nükleofilik saldırısı için hedef oluşturabilir. Önce katım sonra eliminasyon basamaklarını içeren bu reaksiyonda, ilk basamakta hidrazine ait azot nükleofil olarak davranır ve karbonil karbonuna saldırır. Bu yapı yariasetal ve yarıketal oluşumuna benzerdir (5-3).

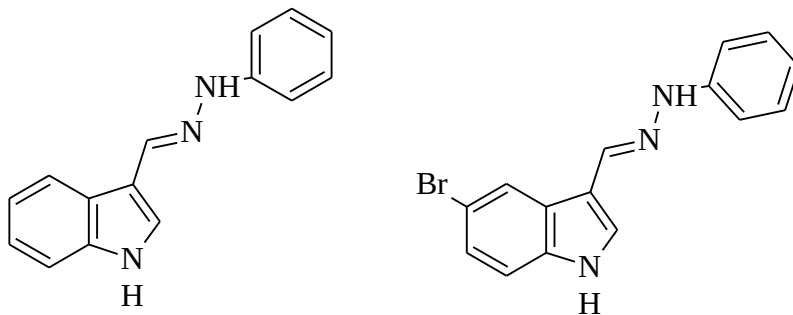
Asetal ve ketal oluşum mekanizmasına göre, sonraki basamakta ikinci bir hidrazin molekülünün hücumu ve karbon atomunun iki hidrazin molekülüne bağlanarak bir ketalin veya asetalin azot uyarlamasını oluşturabileceği düşünülebilir. Ancak bunun yerine azot atomuna bağlı hidrojen ayrılır ve NH bağındaki elektronlar karbona bağlı oksijeni iter. Sonuç olarak C=N çifte bağı ve aldehidler için azometin protonu (-NHN=CH-) içeren hidrazonlar oluşur, bir su molekülü açığa çıkar (5-4) (Ergenç ve ark. 1990 p. 240; Carey and Sundberg 2007 p. 645).





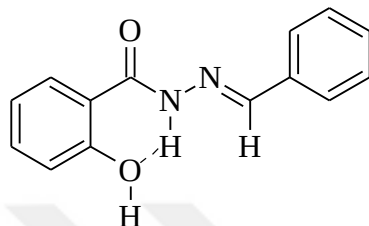
(5-4)

Reaksiyon mekanizmasının birinci basamağında oluşan tetrahedral ara ürünün sahip olduğu yapısal reaktivlik son ürünün hangi karbonil bileşiği olacağını belirler. İstenildiği üzere kondensasyon reaksiyonu ve bunun sonucunda hidrazon sentezi gerçekleşir. Tetrahedral ara ürün kararlı bir yapı değilse ortamdaki suyun etkisiyle başlangıca da dönülebilir (Soderberg 2016 p.71). Örneğin indol-3-karbaldehidin fenilhidrazin ile yapılan imin sentezi iyi bir verimle elde edilirken, 5-bromoindol-3-karbaldehidin fenilhidrazin ile olan imin türevi hemen bozunduğundan elde edilememiştir (Mashayekhi ve ark. 2013) (5-5).



(5-5)

Yapılan bir başka çalışmada salisiloil hidrazid ile sentezlenen hidrazonların benzohidrazid ve isonikotinik hidrazid ile sentezlenenlerden daha hızlı gerçekleştiği, bu durumun orto konumunda yer alan hidroksil grubunun azot ile molekül içi hidrojen bağı yapmak suretiyle daha kararlı bir hidrazon yapısı oluşturması kaynaklı olduğu bildirilmiştir (Andrade ve Barros 2010; Flegontov ve ark. 1979) (5-6).



(5-6)

Tez çalışmamızda karbonil bileşiği olarak siklik ketonlar (sikloheptanon, sikloheksanon, 4-metilsikloheksanon, 4-etilsikloheksanon, 4-*tert*-bütilsikloheksanon, 4-fenilsikloheksanon, kafur) ve nükleofil olarak hidrazid bileşiklerini (benzohidrazid (**3a**), 2-metoksibenzohidrazid (**3b**) ve 2-fenilasetohidrazid (**3c**)) kullanmak suretiyle hidrazon sentezleri (**4a-g**, **5a-e**, **6a-e**) gerçekleştirilmiştir. Hedef bileşiklerimiz olan 4-tiyazolidinon türevlerine ulaşmak amacı ile kullanılan diğer bir grup hidrazonların sentezinde karbonil bileşikleri olarak benzaldehid, 4-metilbenzaldehyd ve 4-nitrobenzaldehyd, hidrazid bileşiği olarak ise **3a** ve **3b** seçilmiş ve aldehid-hidrazon türevi **7**, **8**, **9** ve **10** türevlerine dönüştürülmüşlerdir. Ketonlardan türettiğimiz türevler 0 °C’de, aldehidlerden türetilenler ise **7** ve **8** oda sıcaklığında, **9** ve **10** ısı uygulaması ve asit katalize reaksiyonlar ile oluşturulmuştur.

Sentez ettiğimiz hidrazon türevlerinden *N*''-sikloheptilidenbenzohidrazide (**4a**) ait erime derecesi 144-145 °C (verim % 96) (145-147 °C, Seidlova ve ark. 1969), *N*''-sikloheksilidenbenzohidrazide (**4b**) ait erime derecesi 156-164 °C (verim % 91) (148 °C, Andrade ve Barros 2010), 1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-ilidenbenzohidrazide (**4g**) ait erime derecesi 196-197 °C (verim % 74) (171 °C, Forster ve ark. 1911), *N*''-fenilmetilidenbenzohidrazide (**7**) ait erime derecesi 206-207 °C (verim % 81) (208-209 °C, Al-Farkh ve ark. 1978), *N*''-(4-metilfenilmetiliden)benzohidrazide (**8**) ait erime derecesi 216-217 °C (verim % 99) (219-220 °C, Gao ve Wei 2013), 2-metoksi-*N*''-

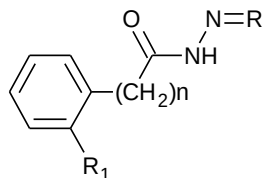
(fenilmetiliden)benzohidrazide (**9**) ait erime derecesi 177-180 °C (verim % 95) (168-172 °C, Flegontov ve ark. 1979) olarak belirlenmiştir (Tablo 5-5).

N''-(4-Metilsikloheksiliden)benzohidrazid (**4c**) ve *N*''-(4-*tert*-bütilsikloheksiliden)benzohidrazid (**4e**) (Ferwanah 2003), *N*''-(4-fenilsikloheksiliden)benzohidrazid (**4f**) (Lack ve ark. 2011), *N*''-sikloheptiliden-2-fenilasetohidrazid (**6a**) ve 2-fenil-*N*''-(4-metilsikloheksiliden)asetohidrazid (**6b**) (Yang ve Dai 1993, Goldfarb 2009), 2-metoksi-*N*''-[(4-nitrofenil)metiliden]benzohidrazid (**10**) (Taha ve ark. 2013) bileşiklerine ait erime dereceleri ve verimler ise Tablo 5-5'de verilmiş, ancak literatürde kayıtlı bu bileşiklerin erime dereceleri ile ilgili bilgi bulunmadığından karşılaştıramamıştır.

Sentez ettiğimiz karbohidrazid hidrazon bileşiklerinden 2-metoksi-*N*''-[1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden]benzohidrazid (**5e**) yeni bir moleküldür. **3b** molekülünden sentezini gerçekleştirdiğimiz türevler **5a-d**, **3a**'dan sentezlenen **4d** ve **3c** türevi **6c-e** SciFinder Scholar veri tabanında ticari satışı olan karbohidrazid hidrazon molekülleri olarak yer almakta, sentezleri, analitik ve spektroskopik özellikleri ile biyolojik aktiviteleri hakkında bir araştırma makalesi veya kaynak bulunmamaktadır. Diğer karbohidrazid türevleri olan **4a-c**, **4e-4g**, **6a**, **6b** ve **7-10** bileşiklerinin tüm analitik ve fiziksel verileri literatürde mevcut değildir. Sentezlenen hidrazon bileşiklerin (**4a-g**, **5a-e**, **6a-e**, **7-10**) fiziksel özellikleri ve reaksiyon verimleri Tablo 5.5'de verilmiştir.

Bir sonraki aşamada hedeflenen tiyazolidinon sisteminin kapatılması **4a**, **5a**, **6a**, **4g**, **5e** ve **6e** molekülleri için mümkün olmamış ancak tüm hidrazid hidrazonlar antiviral tarama panelinde yer alan virüslere olan etkinliklerinin araştırılmaları amacıyla değerlendirilmişlerdir (Bakınız 4.2).

Tablo 5-5: Bileşikler 4a-g, 5a-e, 6a-e, 7-10'a ait fiziksel özellikler ve reaksiyon verimleri



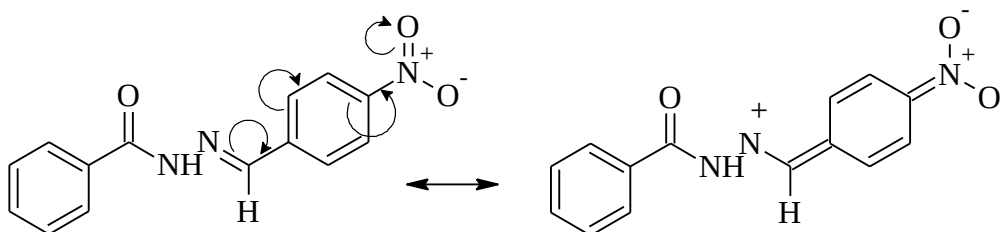
Bileşikler	R=	R ₁	n	Kapalı Formül (M.A.)	E.d. (°C)	Verim (%)
4a	Sikloheptiliden	H	0	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O (230,3)	144-145	96
4b	Sikloheksiliden	H	0	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O (216,3)	156-164	91
4c	4-Metilsikloheksiliden	H	0	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O (230,3)	115-119	95
4d	4-Etilsikloheksiliden	H	0	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O (244,3)	106-113	61
4e	4- <i>tert</i> -Bütil sikloheksiliden	H	0	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O (272,4)	237-238	98
4f	4-Fenilsikloheksiliden	H	0	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O (292,4)	182-184	98
4g	1,7,7-Trimetilbisiklo [2.2.1]hept-2-iliden	H	0	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O (270,4)	196-197	74
5a	Sikloheptiliden	OCH ₃	0	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ (260,3)	150-151	94
5b	4-Metilsikloheksiliden	OCH ₃	0	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ (260,3)	210-212	83
5c	4- <i>tert</i> -Bütil sikloheksiliden	OCH ₃	0	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂ (302,4)	171-175	100
5d	4-Fenilsikloheksiliden	OCH ₃	0	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ (322,4)	133	100
5e	1,7,7-Trimetilbisiklo [2.2.1]hept-2-iliden	OCH ₃	0	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ (300,4)	100	50
6a	Sikloheptiliden	H	1	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O (244,3)	110	80
6b	4-Metilsikloheksiliden	H	1	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O (244,3)	133-136	73
6c	4- <i>tert</i> -Bütil sikloheksiliden	H	1	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O (286,4)	154-156	78
6d	4-Fenilsikloheksiliden	H	1	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O (306,4)	156-157	73
6e	1,7,7-Trimetilbisiklo [2.2.1]hept-2-iliden	H	1	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O (284,4)	116-118	70
7	Fenilmetiliden	H	0	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O (224,3)	206-207	81
8	4-Metilfenilmetiliden	H	0	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O (238,3)	216-217	99
9	Fenilmetiliden	OCH ₃	0	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ (254,3)	177-180	95
10	4-Nitrofenilmetiliden	OCH ₃	0	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ (299,3)	181-182	100

5.2.1. Hidrazid hidrazon bileşikleri (4a-g, 5a-e, 6a-e, 7-10) spektral özellikleri

5.2.1.1. Ultraviyole Spektroskopisi Verileri

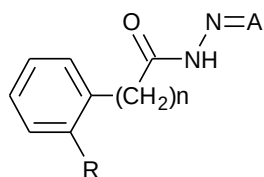
Alisikliketon türevi hidrazid hidrazon bileşiklerinin, farklı yapıya sahip oluşları, moleküller arası, molekül içi ve polar çözücülerde spektral karakteri etkileyen hidrojen bağı oluşturma özellikleri ve yapıda yer alan benzoil kromoforuna C=N kromoforunun da katılması sonucu, absorpsiyon maksimumlarında çeşitlilik gösteren spektrumlar oluşturmaktadır. **3a** bileşiğinin 310 nm’de gösterdiği bandın, hidrazon türevlerinde (**4a-g**) kaydedilmemesi dışında belirgin değişiklikler izlenmezken, **3b**’nin UV spektrumu ile bu bileşiğin hidrazonlarının (**5a**, **5d-e**) benzer spektruma sahip oldukları gözlemlenmektedir. **5b** ve **5c** bileşiklerinin, türevlerinden farklı bir UV spektrumu oluşturduğu görülmektedir. **3c** Bileşiğinden sentezlenen hidrazon türevlerini (**6a-e**) diğer hidrazon bileşiklerinden ayıran en belirgin değişiklik ise, karbonil kromoforu ile fenil halkası arasına giren metilen grubunun, konjugasyonu kesintiye uğratması sonucu örtüşmüş haldeki B ve R bandının hipsokromik kayma göstermesidir (Tablo 5-1, 5-6).

Aldehidlerden türetilen hidrazonlarda C=N kromoforuna bağlı aromatik halkanın konjugasyon arttırıcı etkisi, $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin daha kolay ve uzun dalga boylarında gerçekleşmesine yol açar (Iffland and ark. 1969; Ashiq ve ark. 2008). Söz konusu halkaya nitro grubunun gelişi ile E (59431 ϵ) ve K bandına (53443 ϵ) ait en yüksek absorpsiyonlar ile B ve R bandının görüldüğü en yüksek dalga boyu türevler içinde (**7-10**) madde **10**’da izlenmektedir (Tablo 5-7). Bu durumun nitro grubunun elektron çekici etkisi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (Şekil 5-4). Absorpsiyon maksimumları 204 nm ve 329 nm’de görülen 4-floro-*N*’-(4-nitrofenilmetiliden)benzohidrazid verileri ile uyumludur (Rollas ve ark. 2002).



Şekil 5-4: Elektron çekici grupların konjugasyon üzerine etkisi

Tablo 5-6: Bileşikler 4a-g, 5a-e, 6a-e'e ait UV spektrum verileri (etanol içinde)

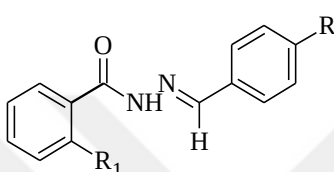


Bileşikler	A	R	n	λ_{maks} nm (ϵ)			
4a	Sikloheptiliden	H	0	227 (24549)	253 (26065)		
4b	Sikloheksiliden	H	0	202 (23865)	220* (14986)	254 (9757)	
4c	4-Metilsikloheksiliden	H	0	228 (19708)	253 (19447)		
4d	4-Etilsikloheksiliden	H	0	202 (31203)	257 (12895)		
4e	4-tert-Bütilsikloheksiliden	H	0	230 (14613)	270* (2977)		
4f	4-Fenilsikloheksiliden	H	0	214 (14805)	252 (4658)		
4g	1,7,7-Trimetilbisiklo [2.2.1]hept-2-iliden	H	0	229 (9414)	258 (11959)		
5a	Sikloheptiliden	OCH ₃	0	213 (33367)	245 (27435)	254 (28557)	304* (11022)
5b	4-Metilsikloheksiliden	OCH ₃	0	202 (18717)			
5c	4-tert-Bütilsikloheksiliden	OCH ₃	0	210 (30449)	228* (11491)		
5d	4-Fenilsikloheksiliden	OCH ₃	0	208 (36323)	244 (11064)	263 (12323)	300* (4516)
5e	1,7,7-Trimetilbisiklo [2.2.1]hept-2-iliden	OCH ₃	0	212 (25891)	244 (19962)	253 (20244)	300* (8255)
6a	Sikloheptiliden	H	1	214 (9190)	236 (10321)		
6b	4-Metilsikloheksiliden	H	1	213 (13229)	234 (12094)		
6c	4-tert-Bütilsikloheksiliden	H	1	213 (10391)	236 (8646)		
6d	4-Fenilsikloheksiliden	H	1	214 (12546)	237 (6718)		
6e	1,7,7-Trimetilbisiklo [2.2.1]hept-2-iliden	H	1	212 (9810)	232 (7701)		

*Omuz

Benzaldehid, 4-metilbenzaldehyd ve 4-nitrobenzaldehyd ile elde edilen hidrazon türevlerinde (**7-10**), yaklaşık 202-204 nm dalgaboyu aralığında $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklı E bandlarını görmekteyiz. N=C grubuna fenil halkasının bağlanması ile konjügasyondaki artış, K bandının omuz olarak görülmesi ile ilişkilendirilmiştir. **7-10** türevlerinde B bandının absorpsiyonları 295-326 nm aralığında yer almaktadır (Tablo 5-7).

Tablo 5-7: Bileşikler 7-10'a ait UV spektrum verileri (etanol içinde)



Bileşikler	R	R ₁	λ_{maks} nm (ϵ)
7	H	H	202 (53722) 230* (28296) 300 (36726)
8	CH ₃	H	202 (31641) 222* (23950) 306 (23652)
9	H	OCH ₃	202 (39194) 211* (38285) 295 (23356)
10	NO ₂	OCH ₃	204 (59431) 214* (53443) 326 (27994)

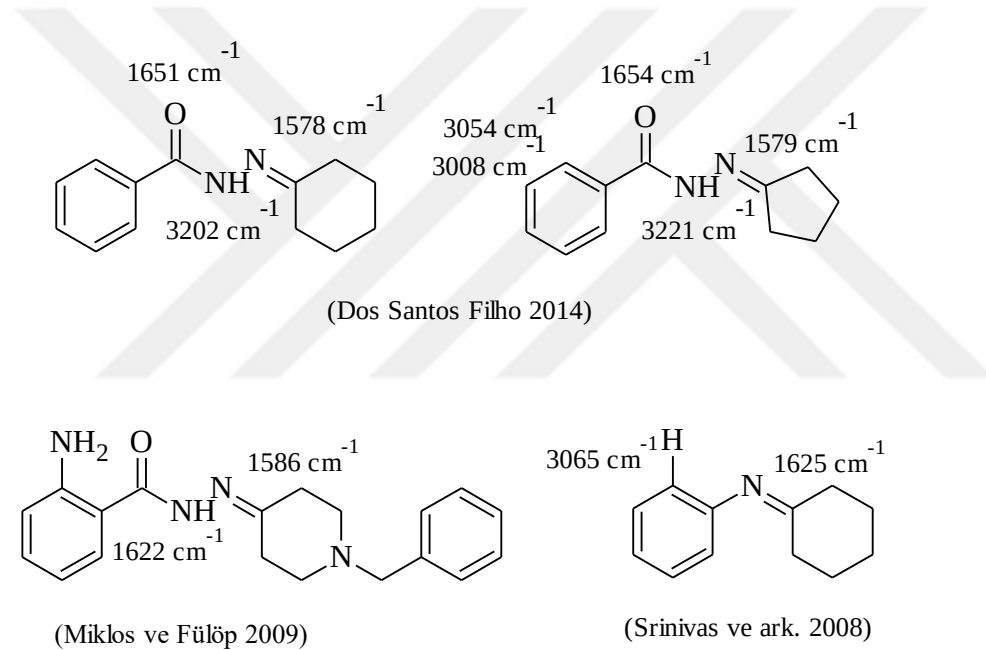
* Omuz

5.2.1.2. Infrared Spektroskopisi Verileri

3a, **3b** ve **3c** bileşiklerinin IR spektrumlarında NH₂ grubuna ait bandların, hidrazon türevlerinin (**4a-g**, **5a-e**, **6a-e** ve **7-10**) spektrumunda C=N grubuna dönüşümü 3500-3000 cm⁻¹ aralığında bir basitleşme oluşturmaları beklense de katı formda alınan spektrumlarda serbest CONH gerilme titreşimlerinin oluşmaması sonucu bölgede çoklu bandlar izlenmektedir. Bu bandlardan **5b**, **5c** ve **10** bileşikleri için 3400 cm⁻¹'in üzerinde yer alan bandlar molekül içi hidrojen bağının oluştuğunu, **4a**, **5a**, **5d**, **6c** ve **9** bileşiklerinde CONH gerilme bandlarında gözlenen absorpsiyon şiddetindeki artış moleküller arası hidrojen bağı nedeniyle C-O⁻ = N⁺-H karakterinin arttığını

düşündürmektedir (Alam ve Lee 2015; Arjunan ve ark. 2011; Ergenç ve ark. 1989 p. 235). Schiff bazları ve oksim gibi grupların C=N yapısı 1689-1471 bölgesinde şiddetleri değişik ve genellikle C=C gerilme titreşimlerinden daha şiddetli olarak yer alır ve bu bandlar hidrazid hidrazonlar için ayırt edici olmaktadır (Silverstein ve Webster 1998 p. 111).

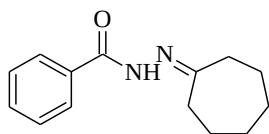
Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin (**4a-g**, **5a-d**, **6a-e**) hidrazon grubunun (C=N) absorpsiyon bandı $1597\text{--}1668\text{ cm}^{-1}$, fenil halkasına ait C=C halka gerilme bandı $1506\text{--}1664\text{ cm}^{-1}$, C=O gerilme bandları $1651\text{--}1683\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmüştür. Benzer yapıları literatür bileşiklerinin değerleri ile uyumludur (Şekil 5-5).



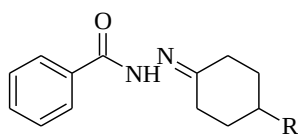
Şekil 5-5: Literatürdeki örnek C=O, C=N ve =C-H gruplarının titreşim frekansları

4a-g, **5a-d**, **6a-e**, **7**, **8**, **9** ve **10** literatürde kayıtlı olmalarına rağmen IR verileri ile ilgili ayrıntıya rastlanılmamış ve çalışmamızda kaydedilen ve değerlendirilen spektrumların verileri Tablo 5-8, 5-9, 5-10 ve 5-11'de yer almaktadır. **5e** ise tarafımızdan ilk olarak sentez edilmiştir.

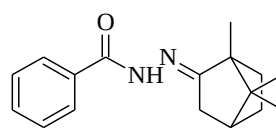
Tablo 5-8: 4a-g bileşiklerinin IR bulguları



4a



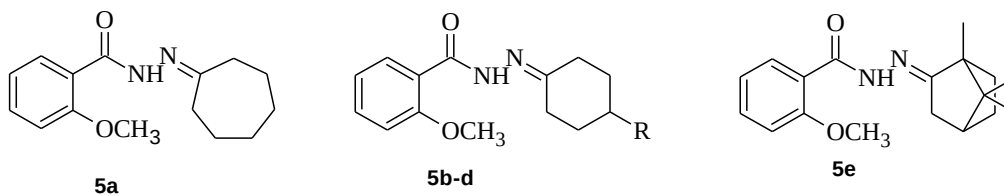
4b-f



4g

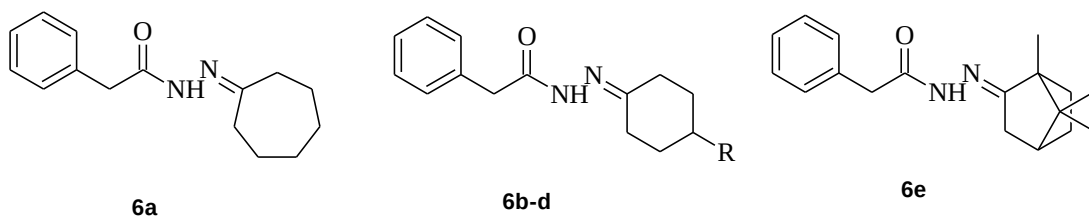
Band (cm ⁻¹)	4a	4b R=H	4c R=CH ₃	4d R=C ₂ H ₅	4e R=t-C ₄ H ₉	4f R=C ₆ H ₅	4g
N-H (g.b.)	3224	3246 3205	3207	3201	3205 3161	3334	3169
C-H (aromatik) (g.b.)	3107 3043 3003	3057 3024 3016	3055 3041 3030 3001	3057 3041 2999	3051 3007	3055 3026 3003	3053 3007
C-H (alifatik) (g.b.) (asim-sim)	2920 2852	2943 2933 2856	2964 2943 2927 2906 2866 2846	2960 2924 2875 2854	2966 2943 2868	2931 2922 2856	2958 2939 2883
C=O (amid) (g.b.)	1656	1662	1651	1647	1670	1670	1668
C=N (g.b.)	1649	1639	1635	1635	1629	1639	1660 1639
C=C (aromatik) (g.b.)	1627 1602	1602	1577	1600 1577	1604 1577	1600 1579	1604 1577
N-H (e.b.)	1579 1531 1490	1575 1521	1533	1533	1539	1517	1556 1537
C-H (alifatik) (e.b.) (asim-sim)	1442 1408 1352	1444 1300	1458 1305	1436	1421 1365	1446 1336	1446 1425 1309
C-N (amid) (g.b.)	1473	1489	1489	1490	1489	1485	1489

Tablo 5-9: 5a-e bileşiklerinin IR bulguları



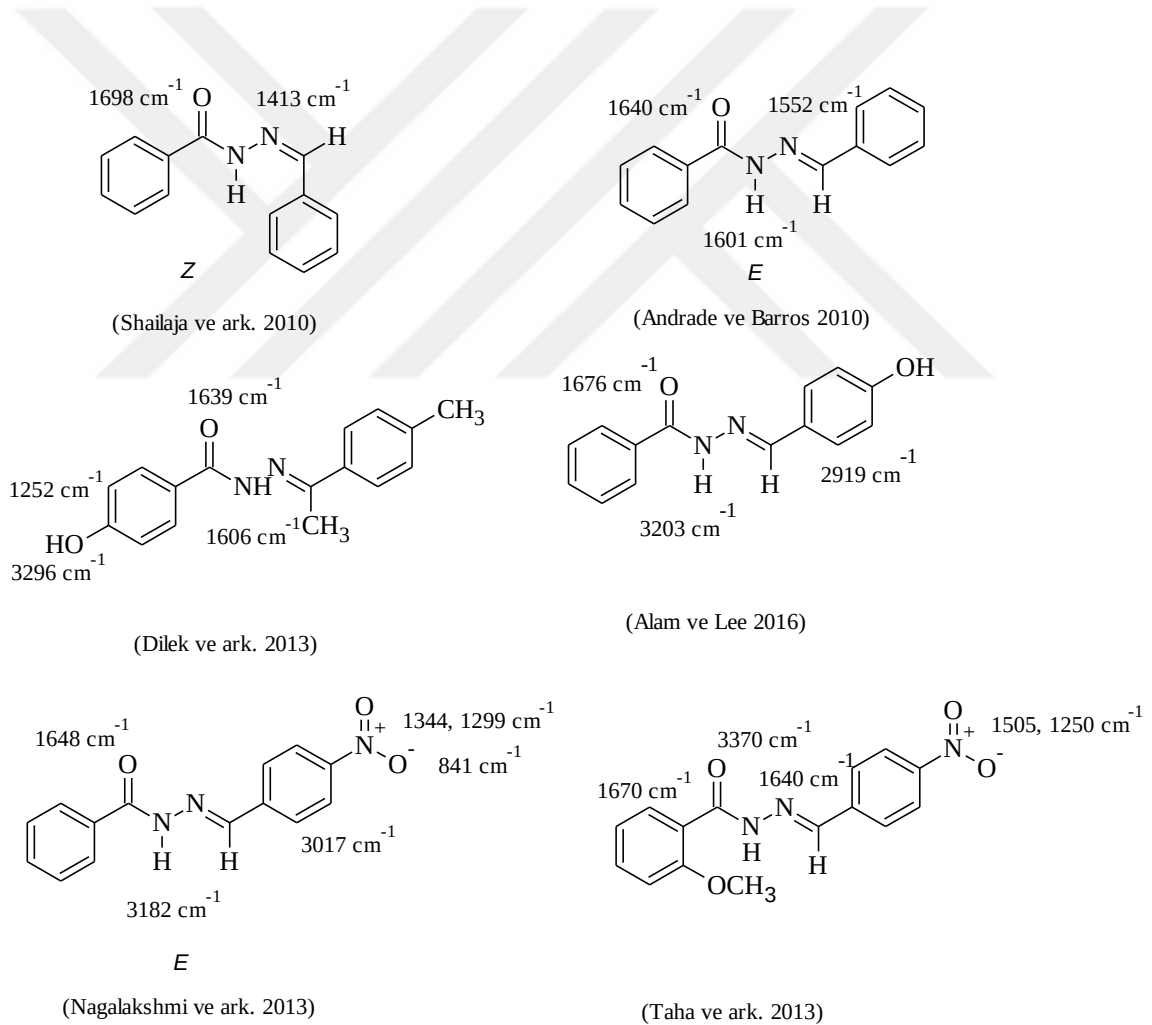
Band (cm ⁻¹)	5a	5b R=CH ₃	5c R=t-C ₄ H ₉	5d R=C ₆ H ₅	5e
N-H (g.b.)	3323	3352	3483 3313	3354	3342 3313
C-H (aromatik) (g.b.)	3070 3043 3020 3008	3020	3076 3016	3049 3016	3107 3072 3030
C-H (alifatik) (g.b.) (asim-sim)	2927 2918 2852	2954 2929 2872 2858	2949 2906 2868 2839	2987 2943 2918 2866 2831	2960 2914 2887 2872 2843
C=O (amid) (g.b.)	1678	1668	1683	1670	1674
C=N (g.b.)	1664	1627	1597	1635	1647
C=C (aromatik) (g.b.)	1595 1552	1600 1525	1521	1598 1533	1598 1548
N-H (e.b.)	1481	1483	1483	1479	1483
C-H (alifatik) (e.b.) (asim-sim)	1452	1465	1463 1419 1336	1465	1467 1456 1388 1369
C-N (amid) (g.b.)	1481	1483	1483	1479	1483

Tablo 5-10: 6a-e bileşiklerinin IR bulguları



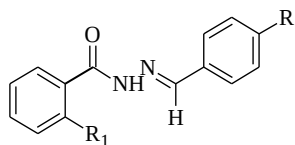
Band (cm ⁻¹)	6a	6b R=CH ₃	6c R=t-C ₄ H ₉	6d R=C ₆ H ₅	6e
N-H (g.b.)	3248	3211 3188 3163	3253	3165	3234 3211 3196
C-H (aromatik) (g.b.)	3086 3043 3034	3061 3028 3008	3084 3059 3026	3084 3057 3026	3086 3047
C-H (alifatik) (g.b.) (asim-sim)	2964 2943 2918 2848	2945 2924 2866 2846	2966 2956 2864 2841	2962 2933 2920 2856	2954 2924 2883 2872
C=O (amid) (g.b.)	1662	1666	1683	1697	1678 1651
C=N (g.b.)	1624	1653	1660	1668	1662
C=C (aromatik) (g.b.)	1539	1645	1637	1598 1558 1541 1506	1647
N-H (e.b.)	1494	1548 1539	1523 1477	1471	1556
C-H (alifatik) (e.b.) (asim-sim)	1467 1454 1328 1317	1454 1435 1350	1452 1421 1394 1363	1450 1425 1408 1396	1452 1423 1319
C-N (amid) (g.b.)	1494	1494	1496	1496	1496

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin (7-10) azometin grubunun ($\text{CH}=\text{N}$) absorpsiyon bandı ve fenil halkasına ait $\text{C}=\text{C}$ halka gerilme bandı $1600\text{-}1643\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmüştür. Aromatik C-H gerilme bandı $3028\text{-}3111\text{ cm}^{-1}$ ve CONH (sekonder amid) bandı da $3153\text{-}3496\text{ cm}^{-1}$ 'de görüntülenmiştir. $1641\text{-}1662\text{ cm}^{-1}$, $1512\text{-}1598$ ve $765\text{-}694\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen bandlar $\text{C}=\text{O}$ gerilme, amid I bandı, N-H eğilme, amid II bandı ve C-H aromatik eğilme bandları ile ilişkilidir. Belirgin olan bandlardan aromatik nitro grubunun -C-N gerilme titreşimi 858 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir (Tablo 5-11). Benzer yapıli bileşiklere ait veriler Şekil 5-6'da verilmiş olup, bileşiklerimizin verileri ile uyumludur (Shailaja ve ark. 2010; Alam ve Lee 2016; Dilek ve ark. 2013; Nagalakshmi ve ark. 2013; Taha ve ark. 2013; Andrade ve Barros 2010).



Şekil 5-6: Literatürdeki bazı süstitüe benzaldehid hidrazon türevlerin IR verileri

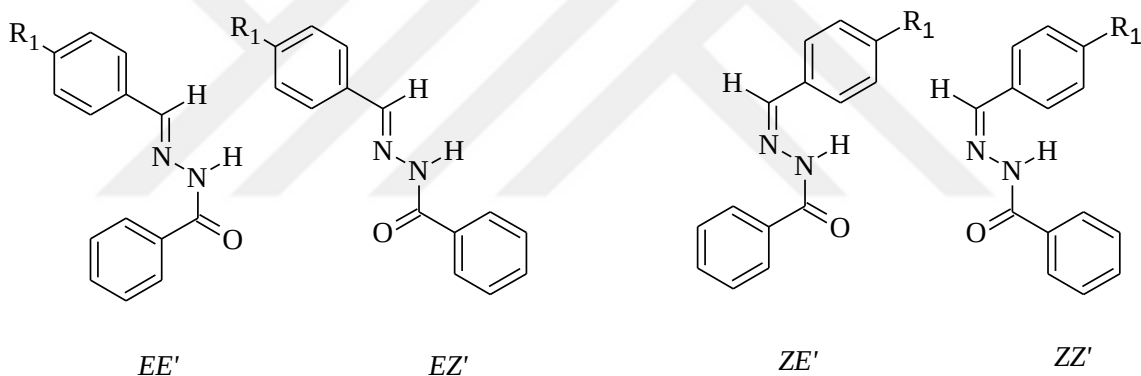
Tablo 5-11: 7-10 bileşiklerinin IR bulguları



Band (cm ⁻¹)	7 R=H R ₁ =H	8 R=CH ₃ R ₁ =H	9 R=CH ₃ R ₁ =OCH ₃	10 R=NO ₂ R ₁ =OCH ₃
N-H (g.b.)	3199 3180 3153	3199	3259	3496 3464 3265
C-H (aromatik) (g.b.)	3061 3028	3051 3028	3062 3030	3111 3061 3028
CH=N ve C-H (alifatik) (g.b.) (asim-sim)	2837	2918 2856	2987 2943 2837	2985 2953 2908 2845
C=O (amid) (g.b.)	1651	1641	1651	1662
C=N, N=O ve C=C (aromatik) (g.b.)	1643 1600	1602	1600	1643 1344
N-H (e.b.)	1577 1552	1577 1546	1529	1598 1541 1512
CH=N ve C-H (alifatik) (e.b.) (asim-sim)	1446 1365 1288 1141 1078 1058 972 912	1489 1361 1303 1284 1138 1060 817	1452 1361 1290 1234 1163 1136 1018 964 914	1463 1381 1296 1251 1143 833
C-N (amid) (g.b.)	1487	1510	1483	1483
C-O (OCH ₃ grubu) (g.b.)			1249 1018	1238 1012
NO ₂ -C (g.b.)			-	858
C-H (aromatik) (e.b.)	761 692 673	694	765 756 698	754

5.2.1.3. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Verileri

Benzaldehid ve türevlerinden elde edilen hidrazonların spektrumlarında izlenebilecek, C=N çifte bağından kaynaklı olası *E* / *Z* geometrik izomeri ve amid (CO-NH) bağının pozisyonundan kaynaklı konformasyonel izomeriden dolayı, dört farklı bileşikten söz etmek mümkündür (Şekil 5-7) (Syakaev ve ark. 2006; Gu ve ark. 2012). Ancak literatürde yer alan **7-10** maddelerin kloroform ve dimetil sülfoksit içinde alınan spektrumlarında δ 8,43-8,71 ppm aralığında değişen tek bir benziliden protonu kaydedilmektedir (Tablo 5-12) (Al-Farkh ve ark. 1978; Taha ve ark. 2013; Andrade ve Barros 2010; Garg ve Raghav 2016; Popiolek ve ark. 2015). Bu durum moleküler yapıda yer alan grupların sterik etkiler sonucu en kararlı yapı olan *EZ'* yapısını tercih etmesi nedeniyledir (Nakka ve ark. 2010; Ünsal Tan ve ark. 2010; Da Silva ve ark. 2015).



Şekil 5-7: Benzaldehid türevi hidrazid hidrazonların olası geometrik ve konformasyonel izomerleri

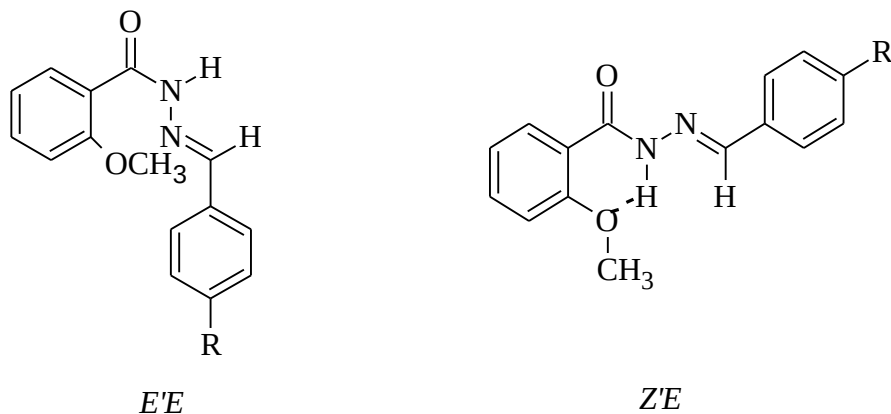
Aromatik aldehidlerle hidrazon türevlerinin sentez edildiği hidrazid hidrazon bileşiklerinde, aromatik halka hidrojen bağı yapmaya uygun bir sübstitüenti karbonil fonksiyonel grubuna göre orto konumunda taşınması durumunda, N-H protonu pozisyonuna göre iki farklı izomeriden söz edilebilir. Orto konumunda metoksi bulunduran bileşiğin, bu izomerlerden kararlı yapı olan (*E*)-izomeri oluşturması ve ^1H NMR spektrumunda tek bir N-H sinyali göstermesi beklenir. Literatürde metoksi oksijeni ve N-H hidrojeni arasında intra moleküler hidrojen bağının da yer aldığı (*E*)-izomer yapısının olduğu benzer moleküllerle yapılan çalışmalar mevcuttur. (*E*)-*N''*-benziliden-2-metoksibenzohidrazidin kristal yapısının incelenmesi neticesinde azometin

çifte bağına göre *E* konfigürasyonuna sahip, N-H ile karbonil pozisyonuna göre *Z'* olan, N-H ile metoksi grubu oksijen atomu arasında molekül içi hidrojen bağı içeren bu yapının sterik açıdan en uygun katı form olabileceği belirlenmiştir (Şekil 5-8) (Taha, Baharudin ve ark. 2014).

Tablo 5-12: Karbohidrazid (3a, 3b, 3c), hidrazid hidrazon bileşiklerinin ¹H NMR spektrumlarındaki ortak protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)

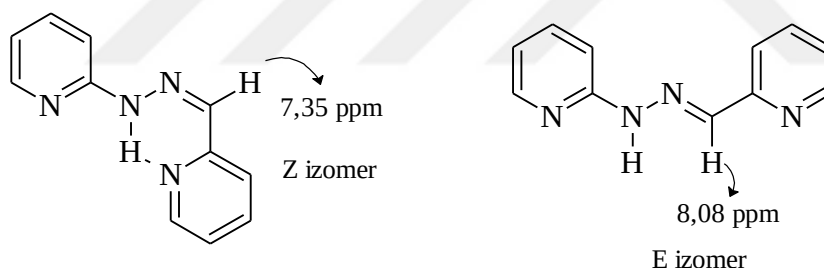
Bileşikler	CONHNH ₂	Alisiklik	-N=C-H	CONH	Aromatik	Çözücü
3a	-			-	7,39-7,72	CD ₃ OD ^a
	4,29			8,10	7,47-7,63	CDCl ₃ ^b
	4,52	-	-	10,01	7,01-7,56	CDCl ₃ ^c
	4,56			9,78	7,42-7,84	d ₆ -DMSO ^d
	4,48			9,75	7,42-7,82	d ₆ -DMSO ^e
4a	-	1,48-2,62	-	10,23	7,42-7,88	d ₆ -DMSO
4b	-	1,59-2,38	-	10,66	7,46-7,82	d ₆ -DMSO ^f
4d	-	1,08-2,86	-	10,61	7,46-7,81	d ₆ -DMSO
4g	-	1,21-2,61	-	10,20	7,45-7,80	d ₆ -DMSO ^g
3b	4,27			9,46	6,90-8,11	CDCl ₃ ^h
	4,29	-	-	9,43	6,89-8,11	CDCl ₃ ⁱ
5a	-	1,55-2,49	-	10,54	7,10-7,91	d ₆ -DMSO
5d	-	1,59-2,88	-	10,64	7,07-7,78	d ₆ -DMSO
5e	-	1,26-2,53	-	10,4	7,08-7,89	d ₆ -DMSO
3c	4,15			8,25	6,98-7,18	CDCl ₃ ^d
	-	-	-	-	7,20-7,30	CD ₃ OD ^j
6c	-	0,96-3,04	-	10,31; 10,24	7,15-7,35	d ₆ -DMSO
6e	-	1,11-2,42	-	9,92	7,16-7,31	d ₆ -DMSO
7	-	-	8,48	11,88	7,46-7,93	d ₆ -DMSO ^f
	-	-	8,77	10,1	7,22-8,01	CDCl ₃ ^k
8	-	-	8,71	9,01	7,24-8,20	CDCl ₃ ^k
	-	-	8,45	11,82	7,29-7,95	d ₆ -DMSO ^l
10	-	-	8,43	11,77	7,09-8,31	d ₆ -DMSO ^m

^a Klingele ve Brooker 2004; ^b Li ve ark. 2011; ^c Khan ve ark. 2003; ^d Husain ve ark. 2009; ^e Ashiq, Jamal, Tahir ve ark. 2009; ^f Andrade ve Barros 2010; ^g Dos Santos Filho 2017; ^h Hou ve ark. 2004; ⁱ Ashiq, Jamal, Arshad ve ark. 2009; ^j Ashiq ve ark. 2008; ^k Garg ve Raghav 2016; ^l Popiolek ve ark. 2015; ^m Taha ve ark. 2013.



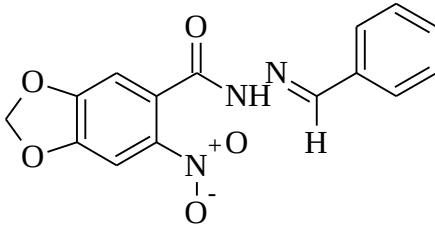
Şekil 5-8: *N''*-Benziliden-2-metoksibenzohidrazid olası izomerleri

Molekül içi hidrojen bağı oluşumuna bir diğer örnek (*E*)-piridin-2-karbaldehid-2'-piridilhidrazon verilebilir. Bu moleküle ait ^1H NMR spektrumunda azometin hidrojeni (*Z*)-izomerinden 0,73 ppm aşağı alanda pik vermiştir (Şekil 5-9) (Lima ve ark. 2000).



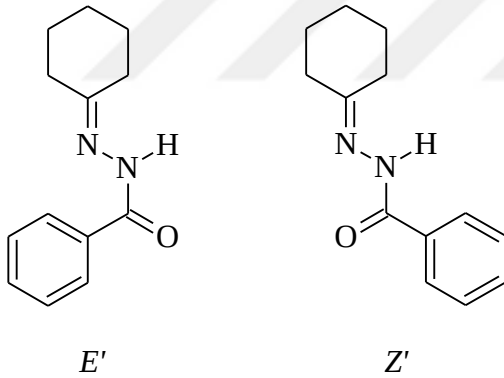
Şekil 5-9: (*E*)-Piridin-2-karbaldehid-2'-piridilhidrazon ve izomeri

Literatürde 6-nitro-*N''*-(fenilmetiliden)-1,3-benzodioksol-5-karbohidrazid ^1H NMR spektrumunda 70 : 30 oranında azometin hidrojenine ait iki singletin varlığı sırasıyla *E* ve *Z* geometrik izomerlerine işaret etmektedir. Altı konumunda bulunan nitro grubu ile N-H hidrojeni arasında molekül içi etkileşimin söz konusu olduğu ve nitro grubunun stereoelektronik etkisi ile *E* izomerin yüksek oranda oluşacağı bildirilmiştir (Şekil 5-10) (Duarte ve ark. 2007).



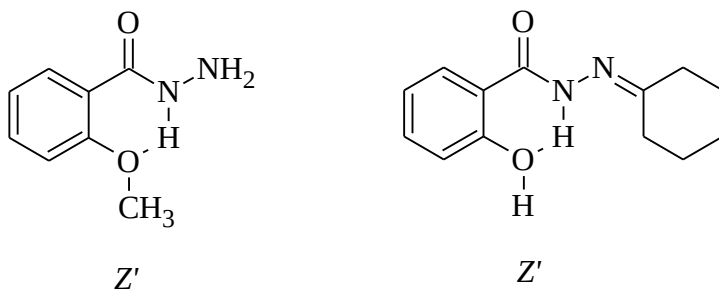
Şekil 5-10: Literatürde yer alan o-süstitüe benzaldehid-hidrazon türevi

Alisiklik ketonlardan türetilen bileşiklerde *E* / *Z* geometrik izomeri simetrik alisiklik grubun yer alması nedeniyle beklenilmezken, amid bağının dönmesiyle oluşan *E'* / *Z'* konformasyonel izomeri yine söz konusu olacaktır (Şekil 5-11). Literatürde *N''*-sikloheksilidenbenzohidrazid'e ait kristallografik çalışmada *Z'* yapısına sahip molekülün N-H protonlarının karbonil oksijeni ile moleküller arası hidrojen bağı oluşturduğu ve sikloheksan artığının sandalye konformasyonunda olduğu bildirilmiştir (Ju ve ark. 2010).



Şekil 5-11: *N''*-Sikloheksilidenbenzohidrazidin olası konformasyonel izomerleri

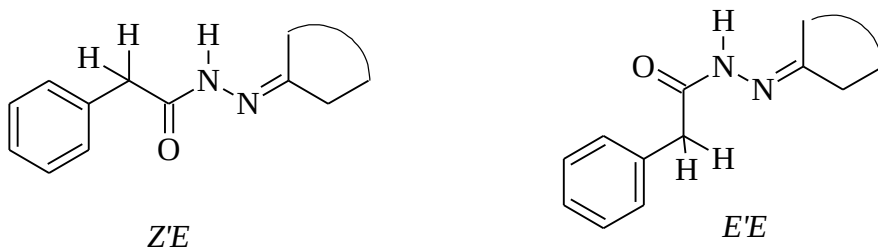
2-Metoksibenzohidrazid ve *N''*-sikloheksiliden-2-hidroksibenzohidrazid bileşiklerinin metoksi ve hidroksi grubu oksijen atomunun amid grubu hidrojeni ile hidrojen bağı yapma olasılığına dayanılarak, alisiklik ketonlardan elde edilen hidrazonlarda da *Z'* izomerin daha kararlı yapı oluşturabileceğini söylemek mümkündür (Şekil 5-12) (Ashiq, Jamal, Arshad ve ark. 2009; Liu 2009).



Şekil 5-12: 2-Metoksibenzohidrazid ve N''-sikloheksiliden-2-hidroksibenzohidrazidte molekül içi hidrojen bağları

Yukarıda değinilen örneklerin, literatürden alınan (**4b** ve **4g**) ve sentezini gerçekleştirdiğimiz bileşiklerin (**4a**, **4d**, **5a**, **5d** ve **5e**) ¹H NMR verilerine göre, spektrumunda tek bir CONH protonu izlenen bileşikler Z' izomerik formu tercih etmektedir.

2-Fenilasetohidrazid hidrazon (**6c**) bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda gözlemlenen iki N-H sinyali ve benzilik metilen hidrojenlere ait A₂ ve AB bölünme sistemleri diğer türevlerde olduğu gibi NH-C=O pozisyonuna bağlı Z' ve E' konformerlerini işaret etmekte ve C=O grubuna bağlı benzilik metilen grubunun konformasyonel farklılığı neticesinde iki farklı izomerden (Z'E ve E'E) kaynaklanan rezonanslar izlenmektedir (Şekil 5-13). **6c** molekülünde Z'E ve E'E izomerleri için N-H protonuna ait δ 10,31 ppm ve 10,24 ppm'de singlet ve benzilik metilen grubunun protonları ile ilişkili iki farklı sinyal oluşmaktadır (Şekil 4-36). **6e** molekülünde ise tek bir N-H pikinin gözlemlenmesine karşın, benzilik metilen grubunun protonlarına ait iki farklı rezonansın varlığı izomerik yapılanmanın olduğunu göstermektedir. **6e**'de gözlemlenen bu farklılık N-H proton çevrelerinin eşit olması muhtemel iki izomerin bu protonlarının spektrumda örtüşmelerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4-41, Tablo 5-12).



Şekil 5-13: 2-Fenilasetohidrazid hidrazonlarına ait konformasyonel izomerik yapılar

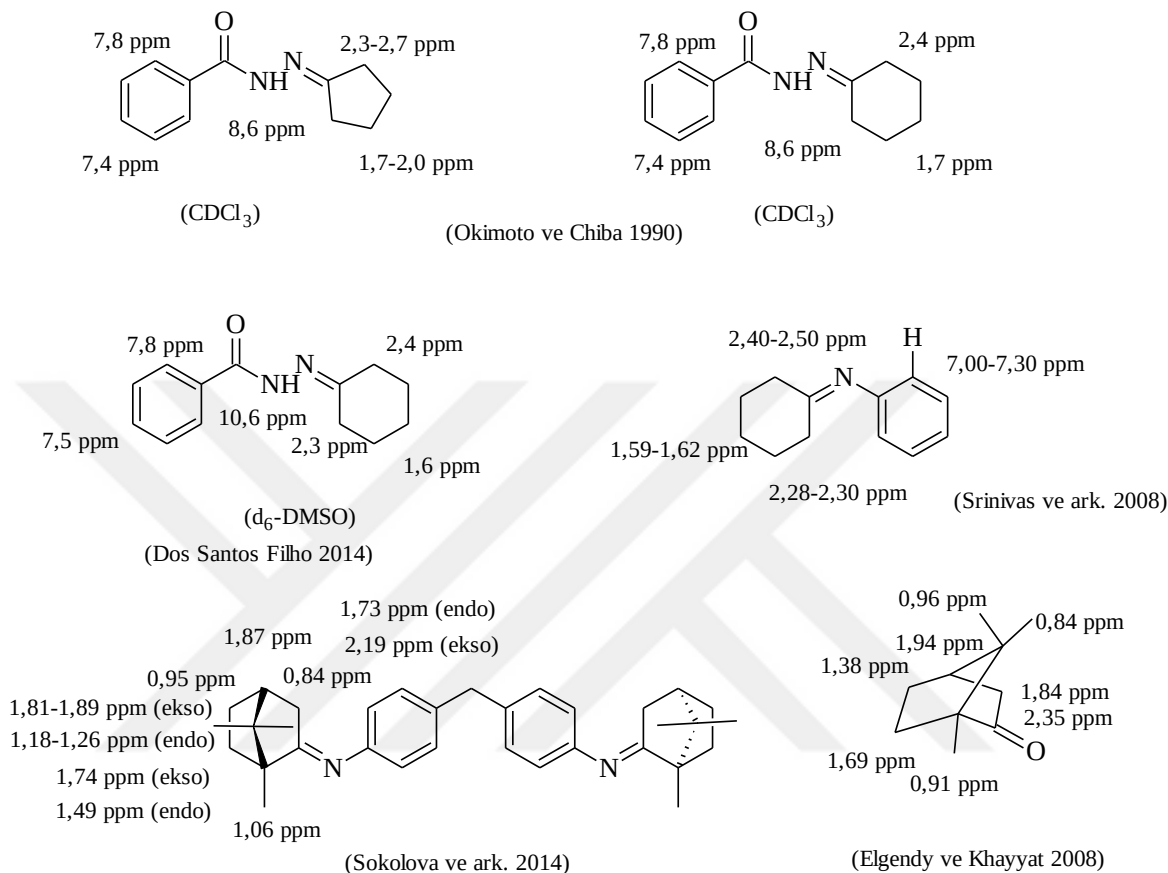
Hidrazon bileşiklerin yapılarındaki fenil grubu protonları, üzerinde taşıdığı süstitüentlere göre farklı sinyaller oluşturur. **6c** ve **6e** bileşiklerinin spektrumlarında üç farklı aromatik proton sinyalinin görülmesi beklensede birbirlerine yakın alanda rezonans olmaları sonucu δ 7,15-7,35 ppm aralığında beş protonluk integral değerine karşı gelen multipler oluşturmuşlardır (Şekil 4-37, 4-40).

4d'nin spektrumundaki aromatik bölgede karbonil grubunun elektronik etkisi (-I ve -R) dolayısıyla aromatik yapının iki, dört ve altı protonlarının, üç ve beş protonlarına göre daha aşağı alanda rezonansa gelmeleri beklenir. Beklenildiği gibi iki ve altı protonları visinal eşleşme sonucu $J = 7,3$ Hz 'lik eşleşme sabiti ile δ 7,81 ppm'de dublet, dört konumundaki protonu δ 7,53 ppm'de $J = 7,3$ Hz 'lik aynı eşleşme sabiti ile triplet, üç ile beş protonları ise $J = 7,3$ Hz'lik iki eşdeğer visinal proton etkileşmesi sonucu triplet olarak δ 7,46 ppm'de izlenmiştir (Şekil 4-9).

Aromatik halka üzerinde karbonil grubu ile beraber metoksi grubunun da yer aldığı 5 serisi bileşiklerde (**5a**, **5d** ve **5e**) metoksi grubunun elektronik etkisi ile aromatik protonlar dört farklı sinyal oluşturmaktadır. Bu türevlerde altı konumunda yer alan proton δ 7,8 ppm civarında visinal eşleşme ile dublet veya visinal ve uzak mesafe eşleşmeleri ile dublet dublet verir. Dört konumlu protonlar δ 7,5 ppm'de triplet dublet (**5a** molekülü için), triplet (**5d** molekülü için) veya dublet dublet dublet (**5e** molekülü için) meydana getirmektedir. Üç konumundaki proton δ 7,2 ppm civarında yaklaşık $^3J = 8$ Hz'lik eşleşme sabiti ile dublet şeklinde izlenir. En yüksek alanda rezonansa gelen proton yaklaşık δ 7 ppm ile beş konumundaki proton olup, triplet (**5e** molekülü için) veya uzun mesafe eşleşmeleri ile triplet dublet (**5a** molekülü için) sinyallerini oluşturmaktadır (Şekil 4-16, 4-23, 4-27).

^1H NMR spektroskopisinde hidrazon bileşiklerinin oluştuğunun en belirgin kanıtı, sentez edildikleri karbohidrazidlerin (**3a**, **3b**, **3c**) hidrazid grubuna ait NH_2 protonlarının spektrumda (δ 4,56 ppm, 4,27 ppm ve 4,15 ppm) yer almamalarıdır. Aldehidlerden sentezlenen hidrazonların ^1H NMR verileri bilinen moleküller olmaları nedeniyle literatürden alınmıştır. Spektrumlarında benziliden grubu protonunun rezonansı yapıyı doğrulamaktadır. Alisiklik ketonlardan türeyen bileşiklerin alifatik protonlarının rezonansları beklenildiği gibi δ 0,84-3,15 ppm aralığında yer almıştır (Tablo 5-12).

Literatürde karbohidrazid hidrazon yapısı taşıyan benzer bileşiklere ait ^1H NMR verileri kendi bileşiklerimiz için bulduğumuz değerler ile uyumludur (Şekil 5-14).



Şekil 5-14: Literatürde yer alan benzer hidrazon ^1H NMR verileri

^1H NMR spektrumunda yaklaşık δ 8,5 ppm'de gözlemlenen singlet ve ^{13}C NMR spektrumunda 145 ppm'de gözlenen sinyal aldehid karbonili ve hidrazid azotu arasında çifte bağ oluşumunu yani azometin yapısının oluştuğunu doğrulamak amacı ile kullanılmaktadır. Benziliden benzohidrazid (7) spektrumunda δ 8,47 ppm 'de singlet gözlenmiş ve kristallografik çalışmalar (E)-diastereomere işaret etmiştir (Tablo 5-12) (Lima ve ark. 2000).

Sentezleri laboratuvarımızda yapılan alisiklik ketonlardan türetilmiş olan hidrazid hidrazon bileşiklerinde (4d, 5a, 5d, 5e, 6c ve 6e) siklik yapıdaki karbon-karbon tek bağlarının oluşturduğu anizotropik etkiler nedeni ile halkalı sisteme ait protonların (ekvatoryel ve aksiyel konumlanmış) kimyasal kayma değerleri hakkında

detaylandırma yapılabilmektedir. Ekvatoryel protonların aksiyel protonlardan yaklaşık 0,5 ppm kadar aşağı alanda rezonans oldukları bilinmektedir (Balcı 2004 p. 76). Oluşan yapıda yer alan hidrazon grubuna daha yakın konumlanmış olan siklik protonlar aynı zamanda çift bağın elektronik yapısından da etkilendiklerinden çift bağa yakın iki ve altı numaralı karbonlara bağlı ekvatoryel protonlar diğer eşdeğer protonlardan daha aşağı alanda ve geminal eşleşme nedeniyle dublet, eşdeğerleri aksiyel protonlar ise geminal ve visinal eşleşmeler etkisiyle multiplet olarak daha yukarı alanda gözlemlenmektedir. Çifte bağa daha uzak aksiyel üç ve beş konumlu protonlar ise diğer halka protonlarından yüksek alanda rezonansa gelmektedir. Dört konumundaki aksiyel proton dört konumunda yer alan süstitüente bağlı olarak geniş bir kimyasal kayma aralığında rezonans göstermekte ve multipletler oluşturmaktadır. Visinal eşleşme sabitinin dihedral açığa bağlı olması, yapılar hakkında önemli bilgiler vermektedir. Visinal eşleşmelerde aksiyel-aksiyel protonlar 8,0-13,0 Hz, ekvatoryel-aksiyel ya da ekvatoryel-ekvatoryel protonlar 2,0-5,0 Hz değerleri göstermektedir (Balcı 2004 p. 124). Siklik sistemlerde halka gerginliğine göre değişiklik gösteren geminal protonların oluşturduğu açığa bağlı olarak geminal eşleşme sabitleri değişmektedir. Sentez ettiğimiz bileşiklerden bisiklik yapı (kafur) taşıyan hidrazonlarda (**5e**) geminal eşleşmeler $J = 17,5$ Hz gibi değerler alabiliyorken, sikloheksan taşıyan bileşiklerde bu değerler maksimum $J = 14$ Hz olarak belirlenmiştir.

Sikloheptanon türevi **5a** ve **4a**'da çifte bağ anizotropisinden etkilenen eşdeğer protonlar düşük alanda ve diğerleri daha yüksek alanda geniş singletler olarak rezonansa gelmektedir.

2-Metoksi-*N*'-(1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-ilidenbenzohidrazid (**5e**) detöro-dimetil sülfoksit içinde kaydedilen ^1H NMR spektrumunda CONH protonu 10,34 ppm'de singlet, aromatik protonlardan altı konumunda yer alan proton 7,89 ppm'de dublet dublet, dört konumlu proton δ 7,51 ppm'de dublet dublet dublet, üç konumlu proton δ 7,19 ppm'de dublet ve beş konumlu proton δ 7,08 ppm'de triplet olarak rezonansa gelmiştir. Metoksi grubu protonları δ 3,96 ppm'de singlet oluşturmuştur (Şekil 4-25, 4-26, 4-27).

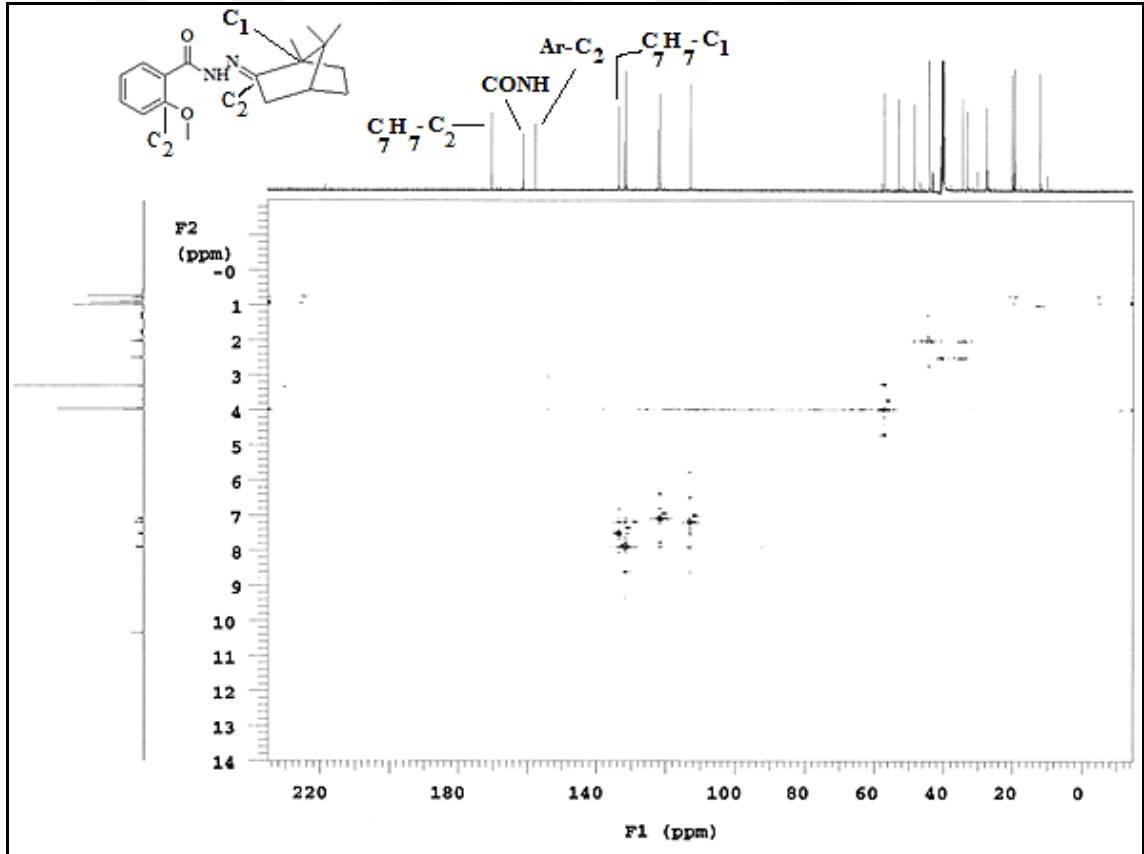
2-Fenil-*N*'-(1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-iliden)asetohidrazid (**6e**) molekülünün aynı çözücünde kaydedilen spektrumunda CONH protonu δ 9,92 ppm'de singlet, aromatik protonların dördü (iki, üç, beş ve altı protonları) δ 7,27-7,31 ppm

aralığında, dört konumlu protonu δ 7,16-7,24 ppm aralığında multiplerler olarak gözlemlenmiştir (Şekil 4-40). **6e** molekülünde **5e** molekülünden farklı olarak iki izomerin oluştuğu, sahip oldukları benzil grubu metilen protonlarına ait δ 3,87 ppm (dublet), δ 3,82 ppm (dublet) ve δ 3,52 (singlet) ppm'de görülen rezonanslar ile anlaşılmıştır (Şekil 4-41).

1,7,7-Trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-on (kafur) bileşiğinin detöro kloroform içinde kaydedilen spektrumunda metil grupları δ 0,84 ppm ($^9\text{CH}_3$), δ 0,91 ppm ($^{10}\text{CH}_3$) ve δ 0,96 ($^8\text{CH}_3$) ppm'lerde rezonansa gelmiştir. Bileşikteki beş konumlu protonları integral değeri iki protona karşı gelen δ 1,38 ppm'de multipler, altı konumlu protonları iki protona karşı gelen δ 1,69 ppm'de dublet dublet dublet ($J = 13, 9, 4$ Hz), üç konumlu protonları ayrı ayrı δ 1,84 ppm ve 2,35 ppm'lerde dublet ($J = 18$ Hz) ve dublet triplet ($J = 18, 4$ Hz) ve dört konumlu protonu δ 1,94 ppm'de multipler halinde izlenmektedir (Şekil 5-14) (Elgendy ve Khayyat 2008). **5e**'de metil gruplarının rezonansları δ 0,73 ppm ($^9\text{CH}_3$), 0,91 ($^{10}\text{CH}_3$) ppm ve 0,99 ($^8\text{CH}_3$) ppm'lere kaymıştır. Bu değerler **6e** molekülü için δ 0,66 ppm ve 0,70 ppm ($^9\text{CH}_3$), 0,89 ppm ($^{10}\text{CH}_3$) ve 0,91 ppm, 0,97 ($^8\text{CH}_3$) ppm olarak belirlenmiştir. **5e** bileşiğinin bisiklik yapısı üzerinde yer alan beş ve altı konumlu protonları integralleri birer protona karşı gelen ve δ 1,26 ppm ($5_{\text{endo-H}}$) 1,35 ppm ($6_{\text{endo-H}}$), 1,73 ppm ($6_{\text{exo-H}}$) ve 1,82 ppm ($5_{\text{exo-H}}$) değerleri ile dört ayrı sinyal olarak belirlenmiştir. Üç konumlu ekvatoryel olarak yerleşmiş proton çözücü piki ile birlikte δ 2,45-2,53 ppm aralığında kaydedilmiştir. Diğer üç konumlu protonu δ 2,02 ppm'de, dört konumlu protonu ise δ 1,99 ppm'de geminal ve / veya visinal eşleşmeyle bölünmüş sinyaller olarak izlenmektedir. İki izomerik molekülü içeren **6e**'de ise bisiklik yapıya ait dört konumlu proton δ 2,42 ppm ve 2,34 ppm'lerde dublet triplet olarak iki sinyal oluşturmuş, üç konumlu protonlar ise iki proton integral değerinde δ 1,88-2,00 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. Beş ve altı konumlu *exo* yerleşmiş protonlar sırasıyla δ 1,74-1,86 ppm ve δ 1,64-1,74 ppm'de multiplerler olarak kaydedilirken, aynı konumlu *endo* protonların δ 1,11-1,33 ppm aralığında aynı kimyasal kayma değerine sahip olarak rezonansa geldikleri görülmüştür. Protonların belirlenmesinde eşleşme sabitlerinden yararlanılmıştır (Şekil 4-41).

2-Metoksi-*N'*'-[1,7,7-trimetilbisiklo[2.2.1]hept-2-ilidenbenzohidrazid (**5e**)
bileşiğine ait karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri HSQC spektrumunda yer

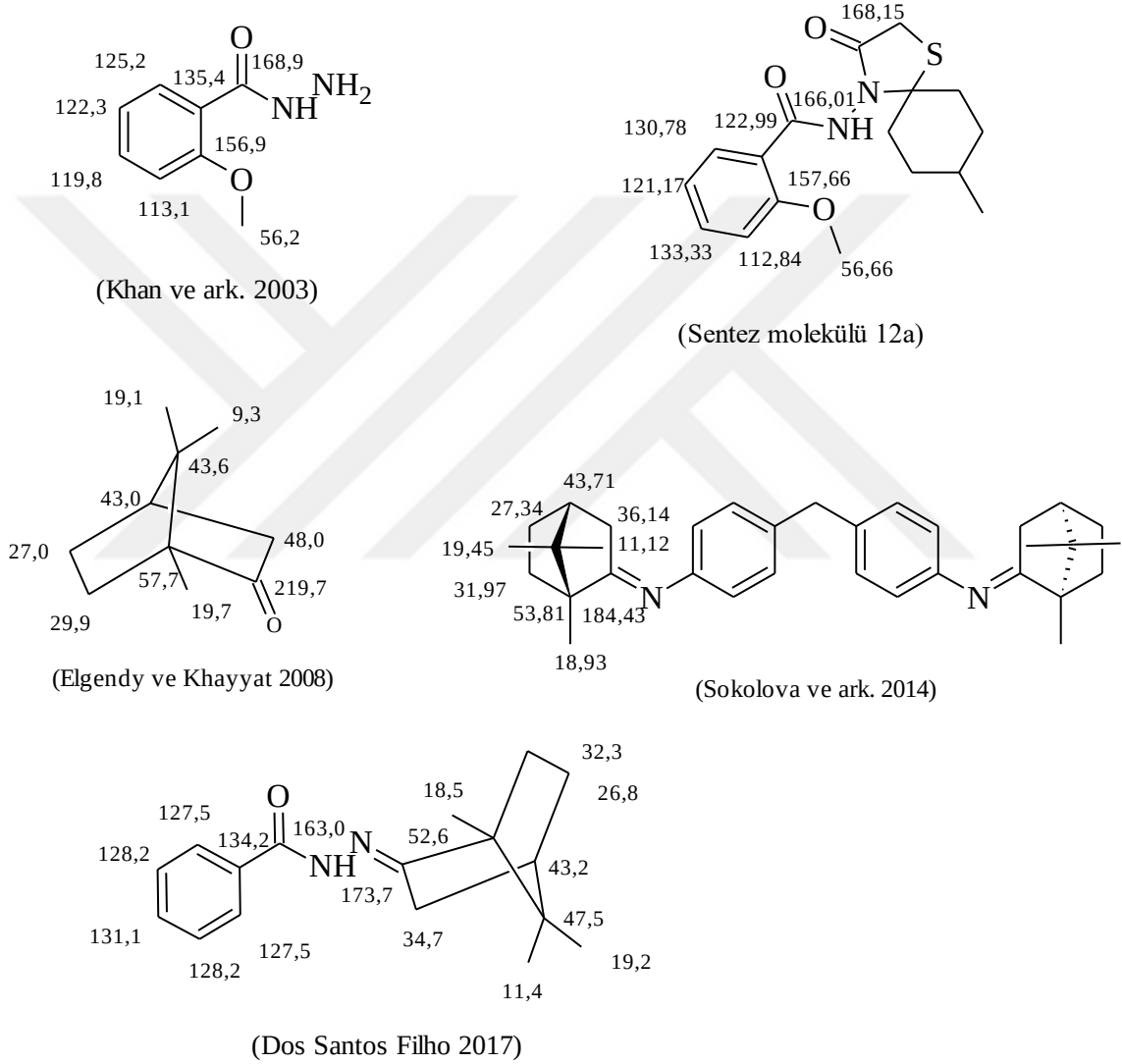
alan F_1 eksenindeki karbon NMR spektrumundan elde edilmiş ve veriler bileşiğe ait DEPT spektrumu ile desteklenmiştir (Şekil 4-28, 4-29, 4-30, 4-31). Molekül yapısında yer alan on sekiz karbon sinyalinin altısı aromatik karbon, biri metoksi grubu ve bir diğeri karbonil karbonu, diğer on sinyal bisikloalkiliden grubu karbonları kaynaklıdır. F_2 ekseninde yer alan 1H NMR spektrumundan δ 7-8 ppm aralığında rezonans olan aromatik protonların δ 110-135 ppm aralığında yer alan aromatik karbonlarla, aynı şekilde siklik halkaya ait δ 0,7-2,6 ppm aralığında yer alan protonların F_1 ekseninde δ 10-55 ppm aralığında yer alan karbonlarla ve δ 3,96 ppm'de rezonans olan metoksi protonlarının δ 57,11 ppm'de yer alan karbon atomuyla ilişki gösterdiği HSQC spektrumunun bütününe bakıldığında elde edilen ilk bilgilerdir (Şekil 5-15).



Şekil 5-15: 5e bileşiğine ait HSQC spektrumu

HSQC F_1 karbon ve DEPT spektrumundan δ 170,35 ppm, 161,12 ppm, 157,66 ppm ve 122,25 ppm'de yer alan karbon sinyallerinin katerner karbon oldukları görülmektedir. Bu sinyallerin hangi karbona ait oldukları literatürde yer alan 2-

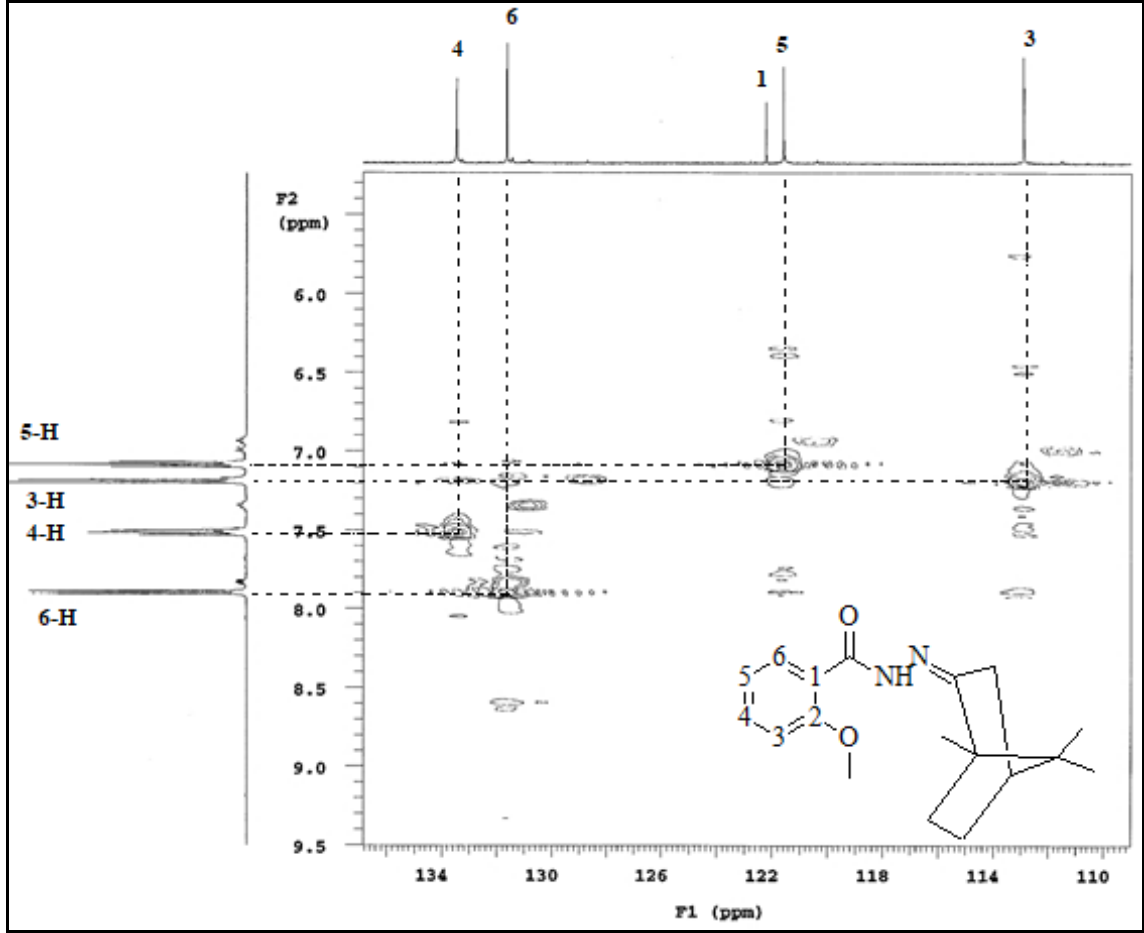
metoksibenzohidrazid (Khan ve ark. 2003), kafur (Elgendy ve Khayyat 2008) ve sentez bileşiğimizin (**12a**) verileri ile desteklenerek belirlenmiştir (Şekil 5-16). **5e** bileşiğinin karbonil karbonunun δ 161,12 ppm, C=N karbonunun δ 170,35 ppm, metoksi grubunun bağlı olduğu iki konumlu aromatik karbonunun δ 157,66 ppm ve bir konumlu karbonunun δ 122,25 ppm'deki sinyallerle eşleştiği belirlenmiştir (Şekil 5-15).



Şekil 5-16: 5e molekülünün yapı aydınlatılmasında kullanılan literatür ve sentez bileşikleri

HSQC spektrumunda diğer dört aromatik karbon atomundan δ 133,48 ppm'de yer alan karbon sinyali δ 7,51 ppm'deki dublet dublet dublet olarak izlenen dört konumlu proton ile ilişkili olduğundan dört konumlu karbon olarak belirlenmiştir.

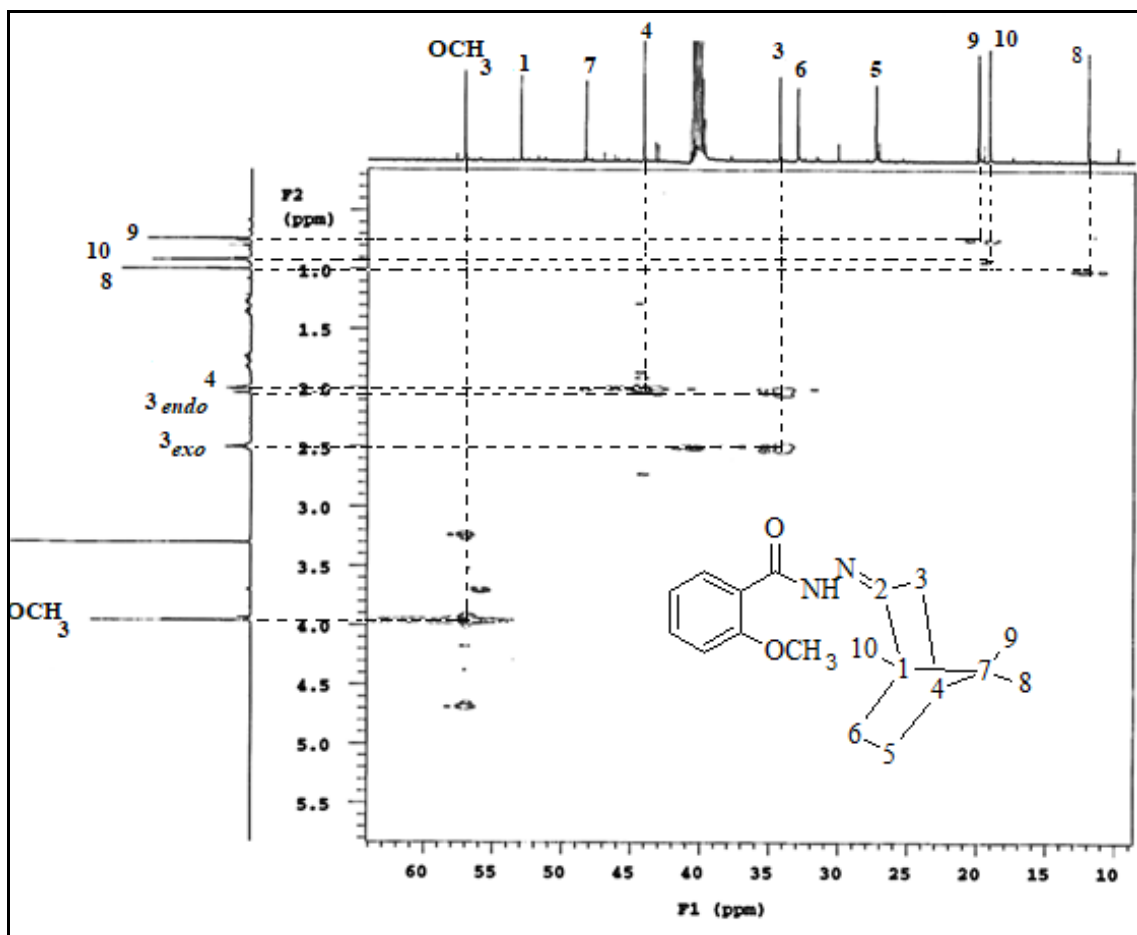
δ 131,64 ppm'deki karbon rezonansı δ 7,89 ppm'deki dublet dublet oluşturmuş protonla ilişkili olduğundan altı konumlu, δ 121,62 ppm'deki karbon δ 7,08 ppm'deki triplet ile çapraz pik oluşturduğundan beş konumlu ve δ 112,91 ppm'deki rezonans da δ 7,19 ppm'deki dublet ile ilişkili olması nedeniyle üç konumlu karbon rezonansları olarak değerlendirilmiştir (Şekil 5-17). Bu veriler literatür ile uyumludur (Şekil 5-16).



Şekil 5-17: 5e bileşiğinin 110 - 136 ppm aralığı HSQC spektrumu

Yukarı alanda rezonans olan δ 53,04 ppm ve 48,38 ppm'deki sinyallerin bisiklik yapıya ait katerner karbonlar, δ 44,17 ppm'deki sinyalin metin grubu tersiyer karbonu, δ 34,36 ppm, 33,06 ppm ve 27,40 ppm'dekilerin metilen grubu sekonder karbonları, δ 20,00 ppm, 19,20 ppm ve 12,06 ppm'deki sinyallerin ise metil grubu primer karbonları oldukları DEPT spektrumundan belirlenmiştir (Şekil 4-31). Yapıda bir tek metin grubu tersiyer karbonu olduğundan δ 44,17 ppm'deki karbon sinyali dört

konumlu karbon atomu olarak belirlenir. HSQC spektrumunda δ 1,99 ppm'de yer alan dört konumlu proton triplet sinyali ile ilişkili olduğundan bunu doğrulamaktadır. Literatür ve sentez molekül (**12a**) (Şekil 5-16) verilerine dayanılarak katerner karbonlardan δ 53,04 ppm'deki sinyalin C=N çift bağına yakın bir konumlu karbon ve δ 48,38 ppm'deki katerner karbon sinyalinin ise yedi konumlu karbon atomu olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 5-18: 5e bileşiğinin 10 - 65 ppm aralığı HSQC spektrumu

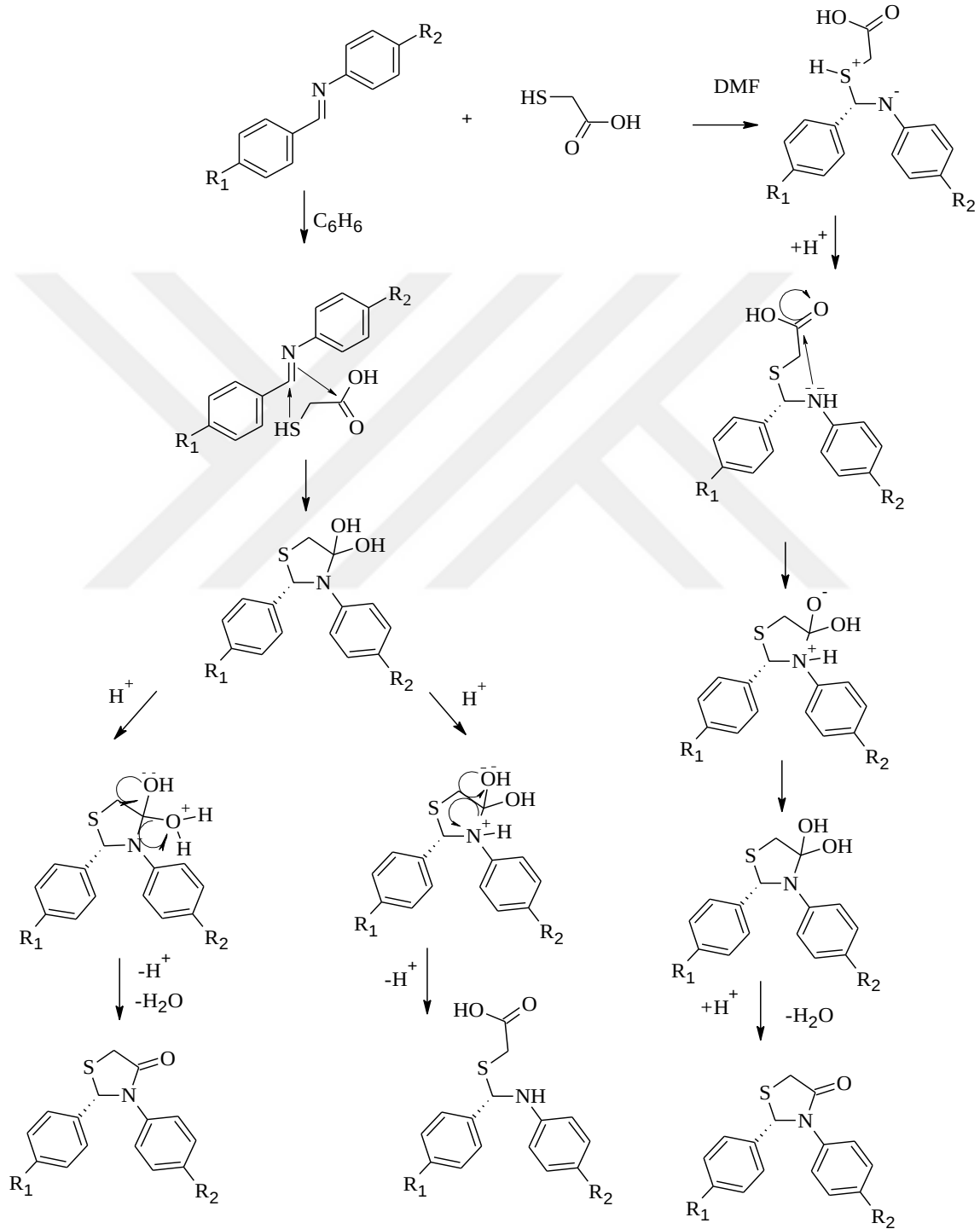
HSQC spektrumunda δ 34,36 ppm'de yer alan metilen grubu sekonder karbonunun δ 2,45-2,53 ppm aralığındaki 3_{exo} ve δ 2,02 ppm'deki 3_{endo} protonları ile ilişkili olması bu karbonun üç konumlu karbon atomu olarak belirlenmesini sağlamıştır (Şekil 5-18). Literatürde yer alan kafur molekülünde bu karbonun 48 ppm'de rezonans olduğu, Dos Santos Filho ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri **4g** bileşiğinde

ise δ 34,7 ppm’de görülmektedir (Elgendy ve Khayyat 2008, Dos Santos Filho ve ark. 2017) (Şekil 5-16). Bu kimyasal kaymada görülen farklılık çift bağ anizotropisinden kaynaklanır. Diğer iki metilen grubu sekonder karbonlarının HSQC’deki çapraz pikleri gözlemlenemediğinden δ 33,06 ppm ve 27,40 ppm’deki karbonların sırasıyla altı konumlu ve beş konumlu karbon atomlarına ait oldukları kafur molekülü ve bu yapıyı bulunduran moleküllere ait literatür verilerine dayandırılmıştır (Şekil 5-16). Metil grubu primer karbon atomlarından en yüksek alanda δ 12,06 ppm’de rezonans olan karbonun δ 0,99 ppm’deki metil protonları ile ilişkisi bu karbonun sekiz konumlu karbon olduğunu doğrulamıştır. Diğer iki metil grubu primer karbon atomlarından δ 20,00 ppm’dekinin C=N anizotropisi nedeniyle perdelenen δ 0,73 ppm’deki metil protonları ile, δ 19,20 ppm’deki karbonun ise δ 0,91 ppm’deki protonlar ile ilişkisi sonucu sırasıyla dokuz konumlu ve on konumlu karbon atomları tayin edilmiştir (Şekil 5-18).

5.3. Tiyazolidinon Türevleri

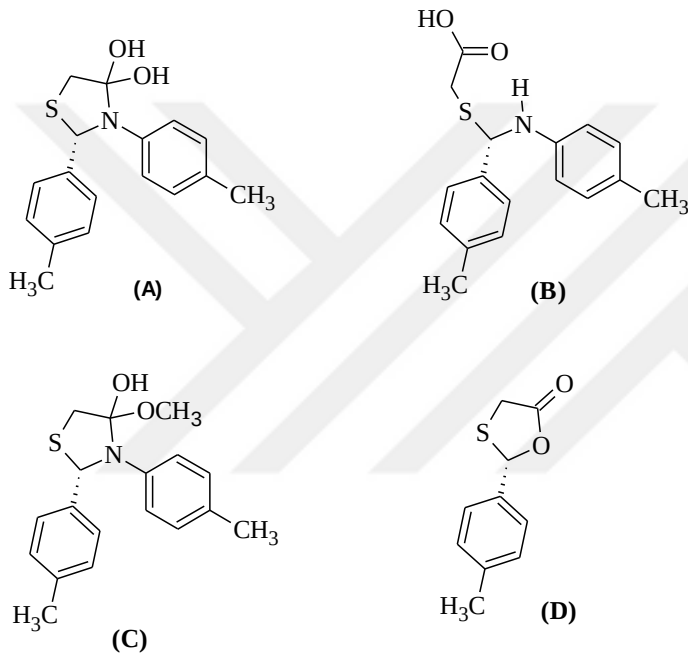
Çalışmamızda sentezlediğimiz 4-tiyazolidinonların literatür araştırmasında, bu yapının oluşturulmasında kullanılan birkaç metodun yer aldığı görülmektedir. Sübstitüe tiyoüreler, tiyosemikarbazit, tiyosemikarbazon gibi N, S-nükleofili bulunduran bileşiklerin halojeno asitler ile reaksiyonları 4-tiyazolidinon türevlerini oluşturmaktadır (Bulka ve ark. 1963; Akerblom 1967; Ottana ve ark. 2005; Ulusoy ve ark. 1996). Aromatik veya heteroaromatik aminlerin halojeno asitler ile oluşturdukları amid türevlerinin tiyosiyanat tuzları (amonyum, potasyum gibi) ile reaksiyonları üzerinden de 4-tiyazolidinon bileşiklerine geçiş söz konusu olmaktadır (Hui-Ling ve ark. 2000; Behbehani ve Hamada 2012; Vicini ve ark. 2006). Çok uygulanan yöntemlerden bir diğeri de tarafımızdan da araştırmamızda uygulanan alifatik, aromatik veya heteroaromatik bir primer aminin, bir aldehid veya bir keton ve 2-merkptoalkanoik asidin oluşturduğu üçlünün yer aldığı 4-tiyazolidinonların sentezine ilişkin olanıdır (Popiolek ve ark. 2015; Neuenfeldt ve ark. 2010). Bu reaksiyon tek basamakta gerçekleştirilebileceği gibi iki basamaklı olarak da yapılabilir. Çalışmamızda amin komponenti olarak karbohidrazid (benzohidrazid, 2-metoksibenzohidrazid ve 2-fenilasetohidrazid), karbonil bileşikleri olarak aromatik aldehidler veya halkalı keton bileşikleri kullanılarak hidrazid hidrazon yapısındaki bileşikler ilk basamakta elde edilmiştir (Bakınız 3.7.3 ve 3.7.4). İkinci aşamada merkptoalkanoik asit tiyol grubunun, hidrazondaki imin yapısına nükleofilik katımını izleyen su çıkışı ve oluşan

molekül içi siklizasyonla bileşikler elde edilmişlerdir (Bakınız 3.7.5 ve 3.7.6). İki basamaklı reaksiyon tercihimiz sentezlenen hidrazon türevlerinin biyolojik aktivitelerinin araştırılmasına imkan sağlamıştır.



Şekil 5-19: 4-Tiyazolidinon bileşiklerinin oluşum mekanizması

Reaksiyonun mekanizması polar ve apolar çözücüler içinde 4-metil-*N*-[(4-metilfenil)metiliden]anilin ve sülfanilasetik asit üzerinden araştırılmış, çözeltide tiyol grubunun imin çifte bağına saldırısı, polar çözücülerde kükürt üzerinde yer alan protonun negatif yüklenen azot atomuna kayması, molekül içi nükleofilik düzenlenme ile karbonil karbonu ile etkileşim, gem-diol yapısının meydana gelmesi ve asit katalize dehidrasyon ile halka yapısının oluşumu şeklinde Bolognese ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (Şekil 5-19) (Bolognese ve ark. 2004).

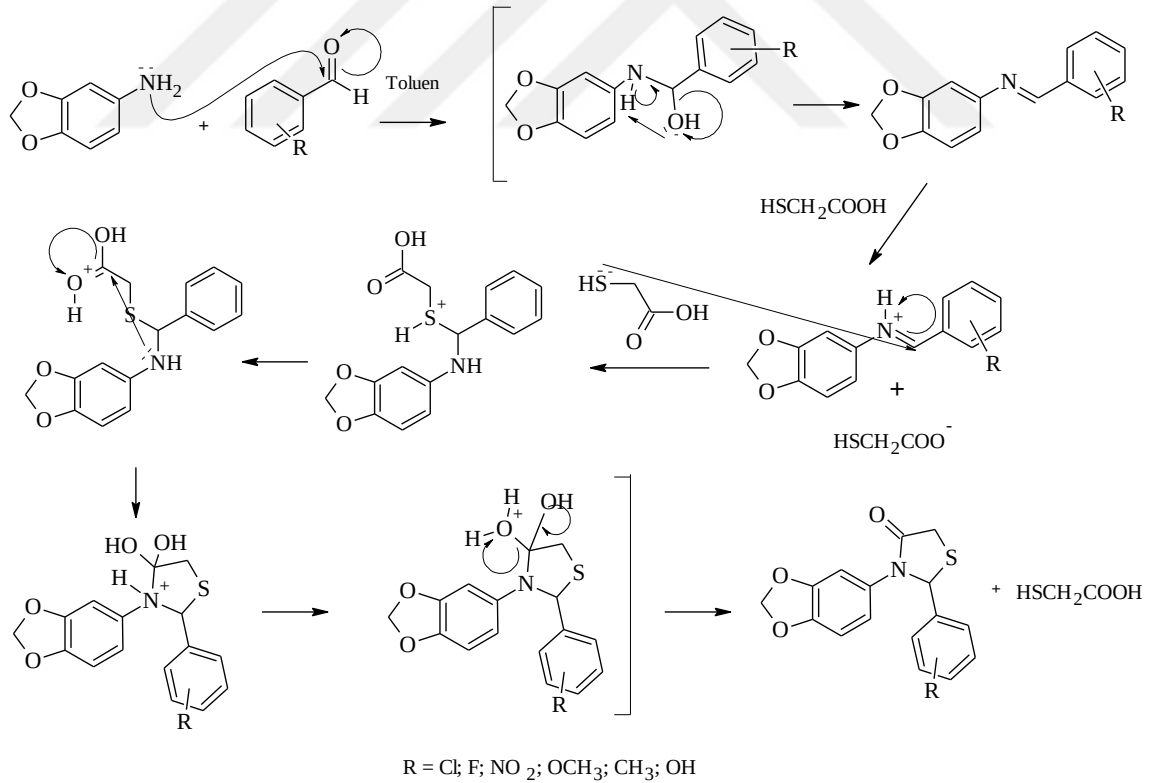


Şekil 5-20: 4-Tiyazolidinon oluşumunda olası yan ürünler

Bu çalışmanın devamında, reaksiyonun nasıl ilerlediğine yönelik yapılan araştırma reaksiyona katılmayan başlangıç bileşikleri ve tiyazolidinonlar yanında geçiş bileşiklerinin de oluştuğunu göstermekte, bu durum reaksiyon süresinin uzamasına ve verimin düşmesine neden olmaktadır. Reaksiyon geçiş bileşikleri ya da yan ürün olarak adlandırılan **A**, **B**, **C** ve **D** bileşiklerinin oluşumunu sağlamaktadır. **D** bileşiğinin oluşumu hidrazon bileşiği ile merkaptasetik asidin doğrudan karıştırılması ya da yüksek sıcaklık nedeni ile olabilmektedir. Bu durum imin grubu bulunduran bileşiğin reaksiyon koşullarında kararlı olmaması nedeniyle gerçekleşebilmekte, tiyazolidinon oluşumu ve verim olumsuz etkilenmektedir. Geçiş bileşiklerinin ortamda bulunan 4-tiyazolidinonun merkaptasetik asitten etkilenme kaynaklı olmadığı, 4-tiyazolidinon

türevin dötorohidroklorik asit ile oda koşullarında dekompozisyona uğramaması ile kanıtlanmıştır (Şekil 5-20). Tiyazolidinon halkasının kapanışının halkalı yapıya bağlı sübstitüentlerin elektron çekici veya elektron verici olmalarından da etkilendiği bildirilmiştir. Elektron verici grupların varlığı tiyazolidinon halka oluşumunu desteklerken, elektron çekici gruplar ara ürün konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır (Bolognese ve ark. 2004).

Bu mekanizma ile benzer bir yaklaşım Masteloto ve arkadaşları tarafından da önerilmiş, sübstitüe aromatik aldehid, (3,4-metilendioksi)anilin ve merkaptoasetik asidin reaksiyonundan elde ettikleri 4-tiyazolidinon verimlerinin, aromatik aldehid yapısında yer alan elektron çekici (nitro, halojen) ve elektron verici (metoksi, metil) sübstitüentlerden bağımsız, sadece elektron veren grubu taşıyan sübstitüe aromatik amin, söz konusu reaksiyon için (3,4-metilendioksi)anilin, yapısına bağlı olduğuna dikkat çekmişlerdir (Şekil 5-21) (Masteloto ve ark. 2015).



Şekil 5-21: Tiyazolidinon oluşum mekanizmasına benzer bir diğer yaklaşım

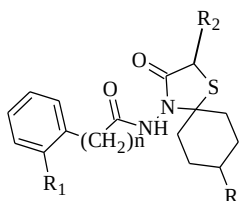
Literatür araştırmasında, 4-tiyazolidinon bileşiklerin tek kap yöntemiyle reaksiyon mekanizmasının detaylı çalışmasına yer verildiği görülmektedir. Spirotiyazolidinon bileşikleri ile ilgili böyle bir araştırmaya erişilememiştir. Spirotiyazolidinon türevlerinin de benzer mekanizma üzerinden oluştukları düşünülmektedir. Spiro türevlerin sentezi 4-tiyazolidinon sentezlerinde olduğu gibi tek kap yöntemiyle gerçekleştirilebileceği gibi, hidrazid hidrazon sentezi ve onu takip eden halka kapatma reaksiyonu ile iki kademeli olarak da sentezlenebilmektedir. Araştırmamızda söz konusu ikinci yöntem 4-tiyazolidinonların ve spirotiyazolidinonların sentezinde tercih edilmiştir. Sentez reaksiyonu çözücü içinde (etanol, tetrahidrofuran, dimetilformamid, benzen, iyonik sıvılar gibi), çözücüsüz, katalizörlü (fosforik asit, silika klorür, β -siklodekstrinsülfonik asit gibi), oda ısısında, su banyosunda, mikrodalga radyasyonu aracılığıyla yürütülebilmektedir (Neuenfeldt ve ark. 2010; Pratap ve ark. 2011; Mali ve ark. 2009; Bolognese ve ark. 2004). Çalışmamızda farklı yöntemlerin denenmesi sonunda spirotiyazolidinon türevlerinin (**11-16**) sentezi için buz banyosu, 0 °C sıcaklığı korumak için kullanılırken, 4-tiyazolidinon türevlerinin (**19-21**) sentezinde Dean-Stark düzeneğinde çözücünün kaynama derecesinde ısıtma gerekliliği olduğu görülmüştür (Bakınız 3.7.5 ve 3.7.6).

Spirotiyazolidinon bileşiklerin (**11a-c**, **12a-c**, **13a-c**, **14a-e**, **15a**, **15b**, **16a-c**) fiziksel özellikleri ve reaksiyon verimleri Tablo 5.13’de verilmektedir. 4-Tiyazolidinon bileşiklerinin (**17-21**) elemental analiz değerleri teorik değerlerin % 0,4 alt-üst aralığındadır. Erime dereceleri düzeltilmemiş ve verim % 55 üzerindedir (Tablo 5-14).

Değişik 4-tiyazolidinon türevleri halkanın iki, üç ve beş konumlarında sübstitüentlerde değişikliğe gidilmesi neticesinde elde edilmektedir. Tiyazolidinon halka yapısı ve özelliklerini etkileyen en büyük farklılığa ise iki konumundaki karbon atomuna bağlanan grup neden olmaktadır (Tripathi ve ark. 2014). Bundan hareketle 4-tiyazolidinon halkasının iki konumunda sikloalkan artığı taşıyan spirotiyazolidinon bileşiklerin yapısı ve özellikleri araştırma konumuzun temelini oluşturmaktadır.

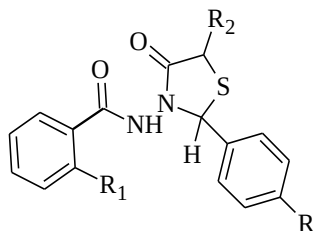
Sikloheptonon ve kafurdan elde edilen hidrazon türevlerinden, **4a**, **4g**, **5a**, **5e**, **6a** ve **6e**, spirotiyazolidinon bileşiklerine geçiş gerçekleştirilememiştir. Diğer hidrazon türevleri, **4b-e**, **5b-d** ve **6b-d**, merkaptasetik asit ve / veya 2-merkaptopropiyonik asit ile hedeflenen spirotiyazolidinon türevleri, **11a-c**, **12a-c**, **13a-c**, **14a-e**, **15a**, **15b** ve **16a-c**, oluşturmuştur.

Tablo 5-13: Spirotiyazolidinon bileşiklerine ait fiziksel özellikler, verim ve elemental analiz sonuçları



Bileşikler	R	R ₁	R ₂	n	Kapalı Formül (M.A.)	E.d. (°C)	Verim (%)	Elemental Analiz (Teorik/Pratik)		
								%C	%H	%N
11a	CH ₃	H	H	0	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ S (304,4)	225-228	73	63,13 63,46	6,62 6,63	9,20 8,99
11b	<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	H	0	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂ S. H ₂ O (364,5)	208	89	62,61 62,92	7,74 8,24	7,69 7,72
11c	C ₆ H ₅	H	H	0	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ S (366,5)	228-230	87	68,82 69,03	6,05 5,87	7,64 7,38
12a	CH ₃	OCH ₃	H	0	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ S (334,4)	189	99	61,05 61,18	6,63 6,60	8,38 8,44
12b	<i>t</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	H	0	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₃ S (376,5)	214-215	63	63,80 63,05	7,50 7,51	7,44 7,50
12c	C ₆ H ₅	OCH ₃	H	0	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃ S (396,5)	188	60	66,64 66,73	6,10 5,68	7,07 7,16
13a	CH ₃	H	H	1	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ S (318,4)	228-230	78	64,12 63,96	6,96 7,31	8,80 8,86
13b	<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	H	1	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ S (360,5)	171	99	66,63 66,60	7,83 8,24	7,77 7,72
13c	C ₆ H ₅	H	H	1	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ S (380,5)	196-197	58	69,44 69,43	6,36 6,63	7,36 7,46
14a	H	H	CH ₃	0	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ S (304,4)	176-180	52	63,13 63,66	6,62 6,90	9,20 9,05
14b	CH ₃	H	CH ₃	0	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ S (318,4)	172-173	53	64,12 64,31	6,96 6,32	8,80 8,68
14c	C ₂ H ₅	H	CH ₃	0	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ S (332,5)	146-149	33	65,03 64,53	7,28 7,54	8,43 8,46
14d	<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	CH ₃	0	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ S (360,5)	224	81	66,63 66,60	7,83 8,17	7,77 7,84
14e	C ₆ H ₅	H	CH ₃	0	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ S (380,5)	186	98	69,44 69,32	6,36 6,66	7,36 7,43
15a	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	0	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃ S (348,4)	203-205	99	62,04 61,98	6,94 7,07	8,04 8,14
15b	<i>t</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	CH ₃	0	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₃ S (390,5)	191-193	47	64,58 64,42	7,74 8,05	7,17 7,15
16a	CH ₃	H	CH ₃	1	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ S (332,5)	182-183	37	65,03 65,51	7,28 7,15	8,43 8,59
16b	<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	CH ₃	1	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂ S. CH ₃ OH (406,6)	106-108	40	64,99 65,42	8,43 8,63	6,89 7,33
16c	C ₆ H ₅	H	CH ₃	1	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ S. CH ₃ OH (426,6)	155-157	81	67,58 67,46	7,09 7,17	6,57 6,95

Tablo 5-14: 4-Tiyazolidinon bileşiklerine ait fiziksel özellikler, verim ve elemental analiz sonuçları



Bileşikler	R	R ₁	R ₂	Kapalı Formül (M.A.)	E.d. (°C)	Verim (%)	Elemental Analiz (Teorik/Pratik) %C %H %N		
17	H	H	CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S (312,4)	143-145	92	65,36 65,03	5,16 5,28	8,97 9,03
18	CH ₃	H	CH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ S (326,4)	161-164	83	66,23 66,54	5,56 5,76	8,58 8,60
19	H	OCH ₃	H	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (328,4)	169-170	94	62,18 61,95	4,91 4,92	8,53 8,50
20	NO ₂	OCH ₃	H	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅ S. 0,5 H ₂ O (382,4)	172-173	70	53,40 53,73	4,22 4,10	10,99 11,03
21	NO ₂	OCH ₃	CH ₃	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅ S. C ₂ H ₅ OH (433,5)	187-189	63	55,42 55,87	5,35 5,02	9,69 9,43

Spirotiyazolidinon bileşiklerinden **11b** yapısında 1 mol kristal suyu tutmuştur. Benzer şekilde **16b** ve **16c** bileşiklerine ait elemental analizler 1 mol metanol içeriğine işaret etmektedir. Bu bileşiklere ait infrared spektrumunda 3500 cm⁻¹ civarında OH grubundan kaynaklanan bandın gözlemlenmesi elemental analiz sonuçları ile uyumludur (Şekil 4-52, 4-150, 4-155).

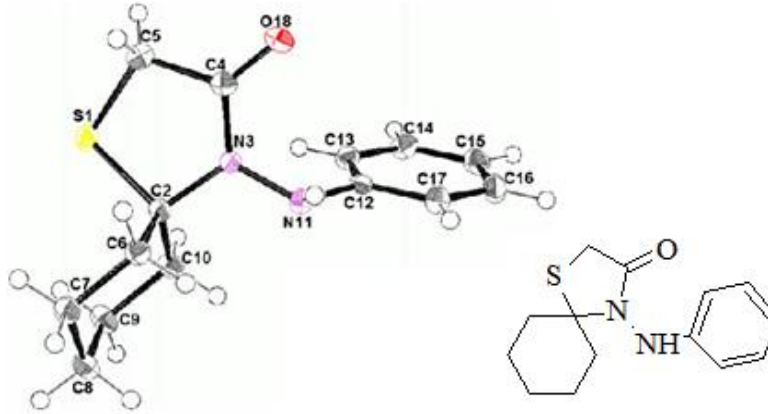
5.3.1. Tiyazolidinon (17-21) ve spirotiyazolidinon (11a-c, 12a-c, 13a-c, 14a-e, 15a, 15b, 16a-c) bileşikleri spektral özellikleri

Moleküllerin soğurdukları ışımaya türleri ve soğurma şiddetleri vasıtasıyla yani spektrumlarından molekül yapısı hakkında bilgi edindiğimiz düşünüldüğünde molekülün sahip olduğu konformasyonların ve izomerlerin bu spektrumları belirlediği ancak molekülün üç boyutlu yapısının tayininde X-ray kristallaografi çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu bilinmektedir. Sentezlediğimiz tiyazolidinon türevlerine ait yapılar UV, IR ve NMR (¹H, ¹³C, DEPT, HMBC ve HSQC) spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.

Fenilhidrazin, merkaptasetik asit ve sikloheksanon bileşiklerinin reaksiyonu ile elde edilen *N*-(fenilamino)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on molekülü üzerinde yapılan

kristallografi çalışmaları neticesinde 4-tiyazolidinon halkasının S1-C2 bağı üzerinde bükülmüş konformasyona sahip olduğu ve sikloheksanil halkasının da beklenildiği üzere sandalye konformasyonunda olduğu bildirilmiştir. Tiyazolidinon ve fenil halkası birbirlerine ortogonal pozisyona yakın konumda durmaktadır. (Neuenfeldt ve ark. 2010) (Şekil 5-22).

Molekül konformasyonu moleküler orbital enerji seviyelerini, atom çevresindeki elektron yoğunluğunu, moleküi içi ve moleküller arası hidrojen bağı oluşumunu etkilediklerinden spektral analizlerde önemli rol oynamaktadır. Bileşiğin en kararlı konformasyonu tercih edebileceği ya da birden fazla kararlı yapının olabileceği de gözlenmiştir.

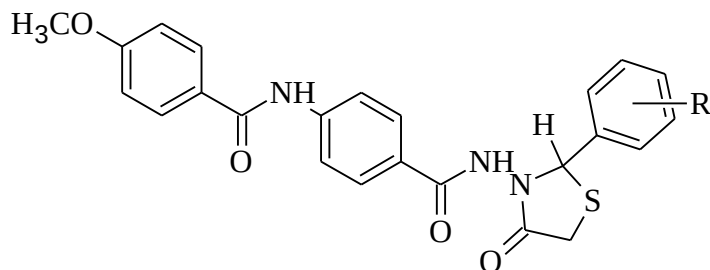


Şekil 5-22: N-(Fenilamino)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on molekülünün konformasyonel diyagramı

5.3.1.1. Ultraviyole Spektroskopisi Verileri

Aromatik aldehidlerden sentezlediğimiz karbohidrazid hidrazon türevlerinin (7-10) UV spektrumunda 295-326 nm'de gözlemlenen konjügasyon kaynaklı K bandının ($\pi \rightarrow \pi^*$) (Tablo 5-7), bileşik yapısındaki imin çifte bağının 4-tiyazolidinon halka yapısı ile yer değiştirmesi sonucu hipsokromik kaymaya uğradığı görülür (Tablo 5-15). 4-Tiyazolidinon bileşiklerinden **17** ve **18**'de band 280 nm'ye kayarken, **19-21** türevlerinde 290 nm'de yer almıştır. Küçüküz el ve arkadaşları çalışmalarında, başlangıç bileşiği seçtikleri hidrazonların 312-331 nm aralığında görülen absorpsiyon

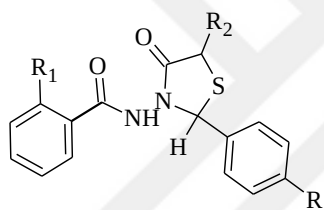
bandlarının, 4-tiyazolidinon halkaya dönüşümünde 292-294 nm dalga boylarına kaydığını bildirmektedir (Şekil 5-23) (Küçükgül ve ark. 2002).



(Küçükgül ve ark. 2002)

Şekil 5-23: Tiyazolidinon halka yapısının oluşumu ile hipsokromik kayma gözlenen türev

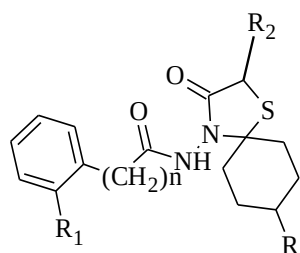
Tablo 5-15: 4-Tiyazolidinon bileşikleri (17-21)'a ait UV değerleri (etanol içinde)



Bileşikler	R	R ₁	R ₂	λ_{maks} nm (ϵ)	
17	H	H	CH ₃	200 (70938)	280 (8125)
18	CH ₃	H	CH ₃	201 (70523)	280 (9804)
19	H	OCH ₃	H	204 (68418)	291 (8593)
20	NO ₂	OCH ₃	H	205 (87605)	290 (9946)
21	NO ₂	OCH ₃	CH ₃	203 (85516)	290 (14744)

Spirotiyazolidinon türevlerinin tümünde aromatik halkadan kaynaklanan E bandları maksimum dalgaboyu 200-230 nm aralığında değişen 10,000-60,000 molar absorptivite değerleri ile yer almaktadır. Spiro bileşiklerin molar absorptivitesinde görülen bu farkları, fenil halkasına komşu karbonil kromoforunun oluşturduğu K bandlarının E bandı ile değişen oranlarda etkileşmesi ile açıklamak mümkün olabilir.

Tablo 5-16: Spirotiyazolidinon bileşiklerine ait UV spektrum verileri (etanol içinde)



Bileşikler	n	R ₁	R	R ₂	λ_{maks} nm (ϵ)			
11a	0	H	H	H	232 (59848)	280* (8249)	300* (4898)	
11b	0	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	228 (32715)	253* (21246)	311* (6530)	
11c	0	H	C ₆ H ₅	H	212 (12641)	230 (20171)	252* (13985)	284* (6846)
12a	0	OCH ₃	CH ₃	H	206 (27781)	234 (7386)	291 (2827)	
12b	0	OCH ₃	<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	207 (28960)	234 (8186)	291 (3120)	
12c	0	OCH ₃	C ₆ H ₅	H	206 (28700)	234 (6101)	266 (1300)	291 (2419)
13a	1	H	CH ₃	H	210 (26754)	250 (18551)	274* (9044)	307* (5855)
13b	1	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉	H	206 (14204)	259 (420)		
13c	1	H	C ₆ H ₅	H	212 (32803)	251 (21557)	293* (8304)	
14a	0	H	H	CH ₃	201 (31507)	216 (22161)		
14b	0	H	CH ₃	CH ₃	200 (36306)	216 (25053)		
14c	0	H	C ₂ H ₅	CH ₃	202 (35388)	218 (23392)		
14d	0	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	228 (27898)	253* (18829)	285* (9610)	315* (6006)
14e	0	H	C ₆ H ₅	CH ₃	212 (29049)	228 (28179)	255* (15897)	330* (5978)
15a	0	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	206 (10546)	234 (8780)	291 (3310)	
15b	0	OCH ₃	<i>t</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	207 (28354)	235 (8189)	291 (3086)	
16a	1	H	CH ₃	CH ₃	211 (24764)	251 (17313)	300* (6039)	
16b	1	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	210 (19375)	251 (23312)	302* (6875)	
16c	1	H	C ₆ H ₅	CH ₃	208 (27758)	258 (961)		

*Omuz

Spirotiyazolidinon türevleri sentezlendiği hidrazid hidrazonu ile karşılaştırıldığında ise K bandları arasında da molar absorptivite yönünden belirgin bir fark mevcuttur. Bu fark 4-tiyazolidinon bileşiklerinde görüldüğü gibi, türetildikleri hidrazon bileşiklerinde yer alan karbonile komşu imin grubunun, spiro türevlerde molekül yapısından kalkması ve yerine tiyazolidinon halkası ile ikinci bir karbonil grubunun daha gelmesi neticesinde $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin ve buna bağlı olarak K bandlarına ait molar absorptivite artışının şeklinde değerlendirilmiştir.

Spirotiyazolidinon türevlerinde K bandının E bandı ile kısmen örtüşmesi, E bandına ait absorpsiyon bandının genişliğini ve şiddetini artırırken K bandının omuz olarak 250-285 nm aralığında görülmesine neden olmuştur. Hidrazon türevlerinden farklı olarak 290-330 nm aralığında B ve R bandının örtüşmesiyle görülen molar absorptivitesi 2400-8400 aralığında değişen bir bandın, ikinci bir karbonil grubu ve bileşik yapısında bulunması halinde (**11c**, **12c**, **13c**, **14e** ve **16c**) ikinci bir fenil halkası ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür. İki fenil halkasına sahip **13c** bileşiğinde B ve R bandların örtüşmesiyle oluşturduğu bir band 293 nm'de izlenebilirken, **11c**, **12c** ve **14e** bileşiklerinde iki fenil halkasına ait B bandlarının ayrıldığı ve birinin hipsokromik kayma ile yaklaşık 251-255 nm'de transisyona uğradığı görülmüştür. **16c** molekülünde iki fenil halkası bulunması ile yüksek dalga boyunda beklenen band yerini 258 nm'de tek bir banda bırakmıştır (Tablo 5-6 ve Tablo 5-16). Sentez bileşikleri arasında yüksek dalga boyunda gözlenen B bandlarının molar absorptivite değeri yüksek ise, bu bileşiklerin konjüge sistem ihtiva etmeleri halinde K bandları ile örtüşmüş oldukları görülmektedir.

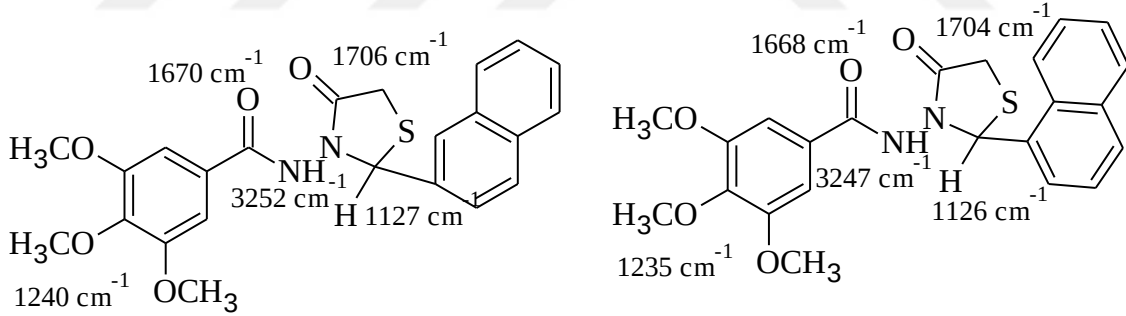
Türevlerin benzer yapıyı bulundurmalarına karşın UV spektrumlarının örtüşmemesi, moleküllerin sahip olduğu konformasyon ve elektriksel, vibrasyonel, rotasyonel enerjileri arasındaki farklardan kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir (Ergenç ve ark. 1989 p. 209).

5.3.1.2. Infrared Spektroskopisi Verileri

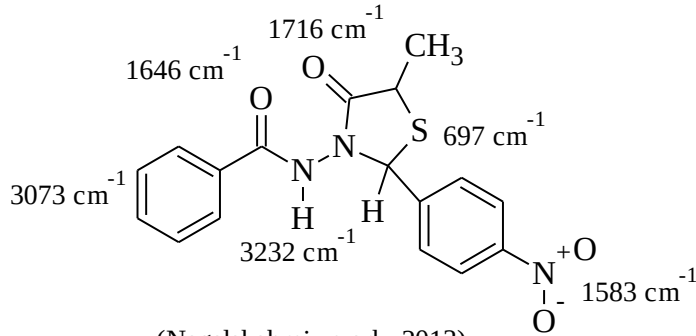
Sentezi gerçekleştirilen **17-21** bileşiklerinin hareket maddeleri olan hidrazid hidrazonların IR spektrumlarında $1641-1662\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde hidrazon grubuna ait tek bir karbonil gerilme bandı izlenir. İkinci bir bandın $1705-1720\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmesi, halka kapanışı için önemli bir destek oluşturmaktadır. 4-Tiyazolidinon halkasını bulunduran **17-21** bileşiklerinde hidrazid (amid) grubunun karbonil gerilme titreşiminden kaynağını

alan band ise $1653-1668\text{ cm}^{-1}$ 'de bulunmaktadır. Karbonil gruplarına ait bandların amid veya tiyazolidinon karbonil grupları olarak belirlenmesi bağlı oldukları grupların incelenmesi neticesinde gerçekleştirilmiştir. Fenil ve hidrazin gruplarına komşu amid karbonili, rezonans ve konjügasyon etkisi sonucu düşük frekansta çıkmaktadır. Tiyazolidinon karbonili ise metilen (veya metin) ve hidrazin grubu ile komşu olup bir halka yapısı içinde yer almaktadır. Dolayısıyla halka gerilimi ve karbonil bağ sisteminde çift bağ karakteri bandın yüksek frekansda görülmesine neden olmaktadır.

Salum ve arkadaşlarının çalışmalarında 2,3,4-trimetoksibenzohidrazid türevi 4-tiyazolidinon bileşiklerinde hidrazid grubu karbonil bandı $1668-1670\text{ cm}^{-1}$, halka karbonilinin gerilme titreşim bandı $1704-1706\text{ cm}^{-1}$ olarak bildirilmiştir (Salum ve ark. 2015). Nagalakshmi ve arkadaşları ise sentezledikleri *N*'-(5-metil-2-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)benzamid bileşiğine ait hidrazid grubu karbonil gerilme titreşim bandının 1646 cm^{-1} ve tiyazolidinon halka karbonil bandının 1716 cm^{-1} olarak belirlemişlerdir (Şekil 5-24) (Nagalakshmi ve ark. 2013). Bu değerler çalışmamızda verilenler ile paralellik göstermektedir (Tablo 5-17).



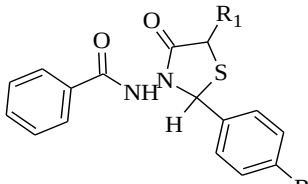
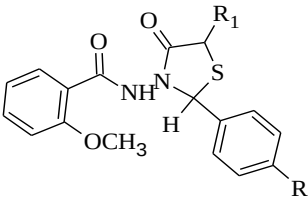
(Salum ve ark. 2015)



(Nagalakshmi ve ark. 2013)

Şekil 5-24: Tiyazolidinon yapısı ihtiva eden literatür bileşiklerine ait IR verileri (KBr içinde)

Tablo 5-17: Tiyazolidion türevlerinin (17-21) IR verileri (KBr içinde)

					
17-18	19-21				
Band (cm ⁻¹)	17 R = R ₁ =H	18 R=CH ₃ R ₁ = H	19 R = R ₁ =H	20 R=NO ₂ R ₁ = H	21 R= NO ₂ R ₁ = CH ₃
N-H (g.b.)	3265	3215	3363	3300	3298 3269
C-H (aromatik) (g.b.)	3064 3032	3055 3026 3003	3074 3059 3032 3012	3122 3078 3062 3045 3022	3111 3078 3045 3020
C-H (alifatik) (g.b.) (asim-sim)	2978 2931 2900 2868	2976 2924 2870	2983 2968 2945 2924 2879 2835	2970 2943 2875 2839	2960 2933 2872 2843
C=O (tiyazolidinon) (g.b.)	1720	1705	1716	1720	1718
C=O (amid) (g.b.)	1658	1666	1668	1654	1653
N=O ve C=C (aromatik) (g.b.)	1600 1579	1600 1579 1533	1598	1600 1517 1348	1600 1541 1517 1346
N-H (e.b.)	1508	1512	1496	1494	
C-H (alifatik) (e.b.) (asim-sim)	1448 1381 1346 1300	1448 1406 1386 1336	1456 1386 1344 1290	1382 1373 1298	1381 1296
C-N (amid) (g.b.)	1483	1487	1477	1477	1475
C-O (OCH ₃ grubu) (g.b.)			1238 1022	1249 1020	1247 1018
NO ₂ -C (g.b)			-	867	835
C-H (aromatik) (e.b.)	758 736 698	785 711 688	759 740 704	750 732	752 694
C-S-C (g.b.)	609	669	615	640	646

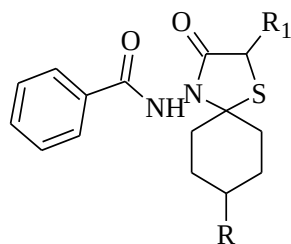
Hidrazid grubu artığına ait sekonder NH gerilme bandı ise 3215-3363 cm^{-1} aralığında izlenmektedir. Sentezlenen 4-tiyazolidinon bileşiklerinin (**17-21**) fonksiyonel gruplarına dair belirlenebilen absorpsiyon bandları Tablo 5-17’de verilmiştir. Bu karakteristik bandlar Salum ve arkadaşları ile Nagalakshmi ve arkadaşlarının benzer yapıli 4-tiyazolidinon türevleri için bildirdikleri absorpsiyon frekanslarına paralellik göstermektedir (Şekil 5-24).

Spiro bileşiklerin tümünün infrared spektrumlarında 3157-3329 cm^{-1} aralığında (NH), 1664-1683 cm^{-1} aralığında hidrazid (amid) karbonili ve 1695-1724 cm^{-1} aralığında halka karbonili genel karakteristik absorpsiyon bandlarının izlenmesi, bileşiklerin yapı analizini doğrularken, aynı zamanda hidrazon ile merkaptasetik asit ya da 2-merkaptopropiyonik asidin siklokondensasyona uğradığını kanıtlamaktadır (Tablo 5-18, 5-19, 5-20).

Spirotiyazolidinon bileşiklerinin NH gerilme bandının 3300-3500 cm^{-1} aralığında absorpsiyon göstermesi beklenirken, daha düşük 3157-3329 cm^{-1} frekans aralığında görölmektedir. Amid NH gerilme bandında görölen şiddet artışı ve / veya band genişlemesi ile beklenen frekansdan daha düşük frekansda bulunması hidrojen bağı oluşumunu desteklemektedir. **11b** bileşiğı için 3458 cm^{-1} ’de görölen OH gerilim bandı, **16b** ve **16c** bileşiklerinde 3460 cm^{-1} ’de görölen metanole ait OH gerilim bandı bu bileşiklerin elemental analiz sonuçları ile uyumludur (Tablo 5-13, 5-18, 5-20). NH ve OH gruplarını ihtiva eden benzer moleküllere ait IR spektrum verileri sentez molekülleri için belirlenen gerilim bandları ile uyumludur. Göktaş ve arkadaşlarının çalışmasında 2-hidroksibenzohidrazid türevi spirotiyazolidinon bileşikleri için 3209-3294 cm^{-1} aralığında OH ve NH gerilim bandları kayıtlı olup (Şekil 5-25), Güzel ve arkadaşlarının çalışmalarında bu frekansların 3230-3435 cm^{-1} aralığında olduğı bildirilmiştir (Şekil 5-26) (Göktaş ve ark. 2015, Güzel ve ark. 2006)

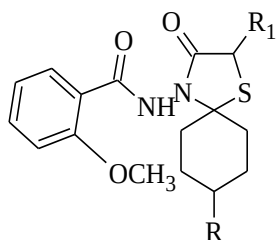
Spirotiyazolidinon bileşik yapısında yer alan karbonil gruplarına ait gerilme bandları iki ayrı band olarak izlenmişlerdir (Tablo 5-18, 5-19, 5-20). Çalışmamızdaki bileşiklerin spiro halkasında metil, *tert*-bütil ve fenil bulundurması nedeniyle, benzer sübstitüentleri yapısında bulunduran spiro bileşiklerin incelenmesi ile sahip oldukları tiyazolidinon karboniline ait gerilme bandının 1680-1708 cm^{-1} ve amid karbonilinin 1645-1656 cm^{-1} frekans aralığında bandlar vermesi kendi verilerimiz ile paralellik göstermektedir (Şekil 5-25) (Göktaş ve ark. 2015).

Tablo 5-18: Benzohidrazid türevi spirotiyazolidinon bileşikleri (11a-c, 14a-e) IR verileri (KBr içinde)



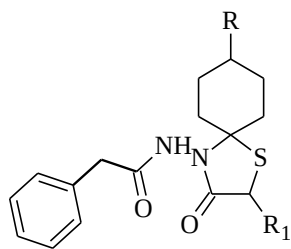
Band (cm ⁻¹)	R ₁ = H			R ₁ = CH ₃				
	11a	11b	11c	14a	14b	14c	14d	14e
	R = CH ₃	R = <i>t</i> -C ₄ H ₉	R = C ₆ H ₅	R = H	R = CH ₃	R = C ₂ H ₅	R = <i>t</i> -C ₄ H ₉	R = C ₆ H ₅
N-H (g.b.)	3211	3163	3294	3238	3221	3226	3309	3329
Aromatik C-H (g.b.)	3064 3047	3055	3084 3064 3030	3064 3045	3045 3014	3047 3012	3064 3028	3082 3059 3028
Alifatik C-H (g.b., asim-sim)	2987 2956 2924 2875 2850	2958 2943 2858 2839	2995 2960 2929 2922 2850	2981 2935 2856	2978 2947 2924 2868 2852	2964 2926 2854	2972 2937 2866 2837	2987 2972 2929 2922 2852
Tiyazolidinon C=O (g.b.)	1716	1695	1703	1720	1708	1705	1716	1701
Amid C=O (g.b.)	1670	1666	1681	1676	1664	1668	1668	1674
Aromatik C=C (g.b.)	1635 1600	1602	1600	1600	1600	1635 1598	1600	1600
N-H (e.b.)	1510	1581 1552	1581 1525	1579 1506 1487	1581 1537 1517 1485	1579 1539 1506 1483	1579 1512 1483	1581 1558 1517 1483
Alifatik C-H (e.b., asim-sim)	1386	1477 1392	1487 1398	1340	1406 1377 1348	1406	1440 1386	1392
Amid C-N (g.b.)	1446	1446	1444	1384	1446	1446	1448	1444
C-S-C (g.b.)	669	657	651	655	613	613	611	634

Tablo 5-19: 2-Metoksibenzohidrazid türevi spirotiyazolidinon bileşikleri (12a-c, 15a-b) IR verileri (KBr içinde)

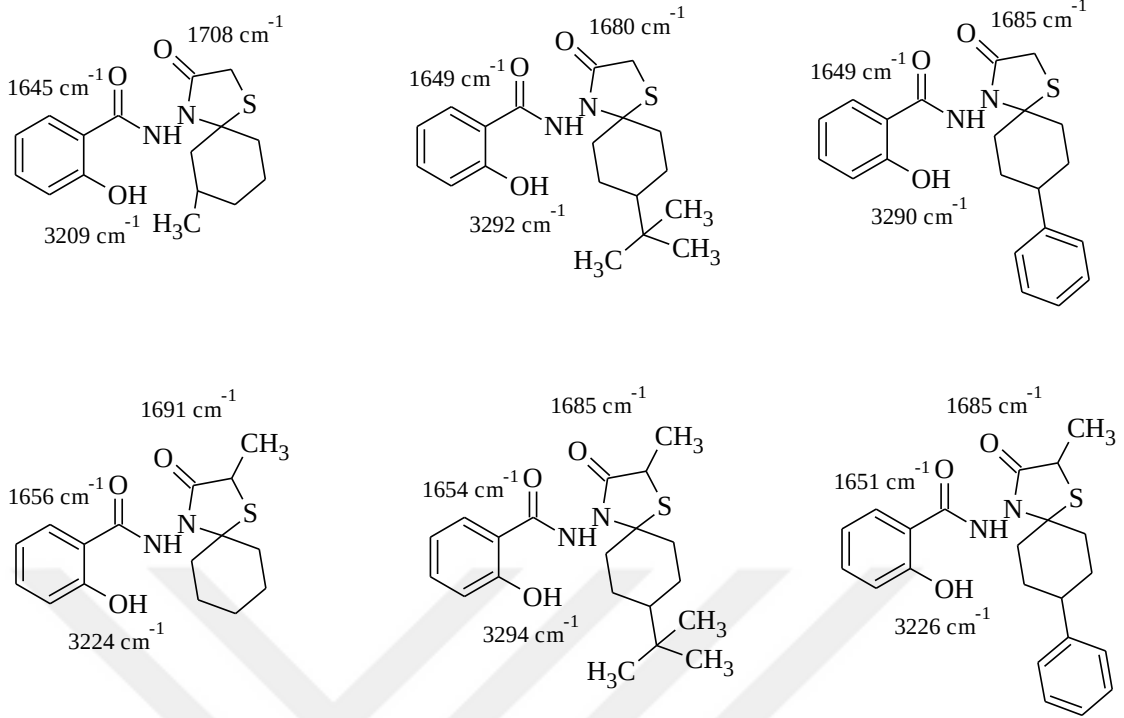


Band (cm ⁻¹)	R ₁ = H			R ₁ = CH ₃	
	12a R = CH ₃	12b R = <i>t</i> -C ₄ H ₉	12c R = C ₆ H ₅	15a R = CH ₃	15b R = <i>t</i> -C ₄ H ₉
N-H (g.b.)	3244	3288	3228	3265	3277
C-H (aromatik) (g.b.)	3076 3010	3076	3026 3005	3072	3078 3028
C-H (alifatik) (g.b.)	2987 2945	2954 2941	2978 2927	2983 2945	2945 2866
(asim-sim)	2920 2866 2848	2864	2856	2922 2868 2846	2841
C=O (tiyazolidinon) (g.b.)	1710	1710	1712	1708	1708
C=O (amid) (g.b.)	1666	1674	1664	1666	1674
C=C (aromatik) (g.b.)	1604	1600	1602	1604	1600
N-H (e.b.)	1581 1510 1492	1541	1581 1558 1510	1579 1548 1506	1558
C-H (alifatik) (e.b.) (asim-sim)	1465	1406 1390	1490 1465 1386	1490 1465 1438 1386	1496 1392
C-N (amid) (g.b.)	1458	1471	1444	1456	1473
C-O (metoksi) (g.b.)	1247 1020	1242 1018	1246 1018	1247 1020	1247 1018
C-S-C (g.b.)	646	644	646	615	613

Tablo 5-20: 2-Fenilasetohidrazid türevi spirotiyazolidinon bileşikleri (13a-c, 16a-c) IR verileri (KBr içinde)



Band (cm ⁻¹)	R ₁ = H			R ₁ = CH ₃		
	13a R = CH ₃	13b R = <i>t</i> -C ₄ H ₉	13c R = C ₆ H ₅	16a R = CH ₃	16b R = <i>t</i> -C ₄ H ₉	16c R = C ₆ H ₅
N-H (g.b.)	3230	3259	3219 3196	3257	3157	3226
C-H (aromatik) (g.b.)	3014	3088 3061 3032 3007	3084 3057 3022	3064 3047	3057 3030	3059 3026 3013
C-H (alifatik) (g.b.) (asim-sim)	2949 2922 2877 2866 2848	2956 2947 2924 2904 2864	2927 2860	2987 2956 2924 2875 2850	2966 2951 2924 2864	2980 2933 2922 2877 2858
C=O (tiyazolidinon) (g.b.)	1724	1722 1707	1722	1716	1710	1722 1705
C=O (amid) (g.b.)	1683	1672	1670	1670	1670	1678
C=C (aromatik) (g.b.)	1651	1604	1645 1637 1602	1600	1645 1602	1600 1583
N-H (e.b.)	1521 1496	1521 1498	1541 1519 1494	1579 1510 1489	1558 1541 1521 1506	1521 1494
C-H (alifatik) (e.b.) (asim-sim)	1406 1381	1429 1379 1365	1454 1446 1382	1386	1394 1367	1384 1350 1319
C-N (amid) (g.b.)	1452	1442	1417	1446	1448	1444
C-S-C (g.b.)	678	646	611	650	613	651

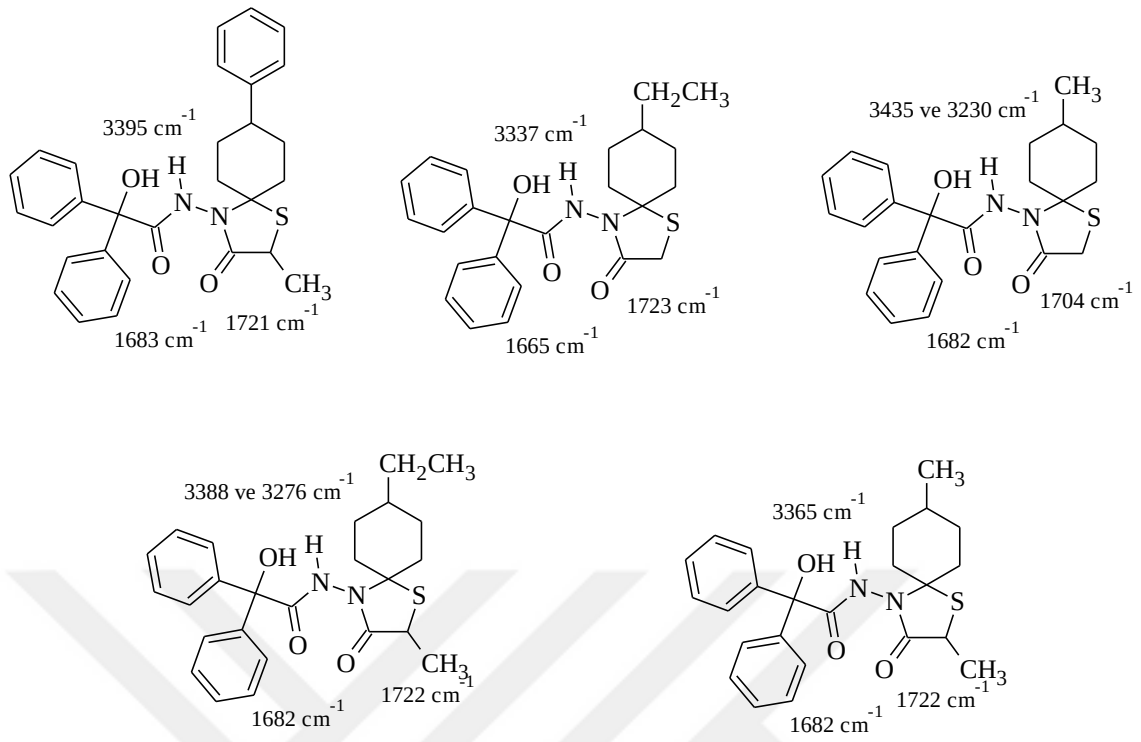


(Göktas ve ark. 2015)

Şekil 5-25: Literatürde spirotiyazolidinon yapısı taşıyan bileşiklere ait IR verileri (KBr içinde)

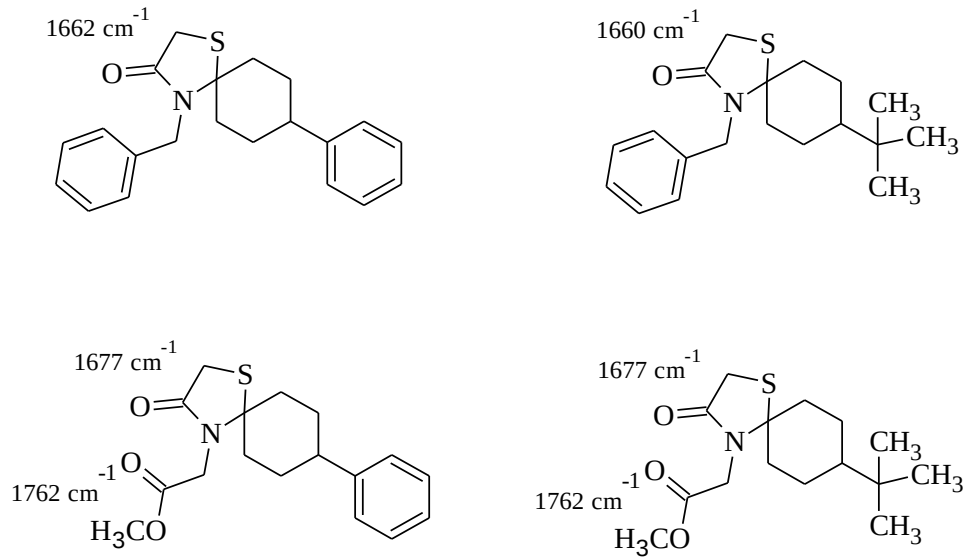
Benzer türevlerin yer aldığı Güzel ve arkadaşlarının çalışmalarında bu değerler tiyazolidinon karbonili için 1704-1723 cm⁻¹ ve amid için 1665-1683 cm⁻¹ olarak belirlenmiştir (Şekil 5-26) (Güzel ve ark. 2006). Sentezledikleri bileşiklerde sadece tiyazolidinon halka yapısını ihtiva eden Ponnuswamy ve arkadaşlarının çalışmalarında tiyazolidinon karbonili 1660-1677 cm⁻¹ olarak belirlenirken, bazı bileşiklerinde tiyazolidinon halka azotuna bağlı alifatik ester karbonilinin 1762 cm⁻¹'de beklenenden yüksek frekansa absorpsiyon gösterdiği görülmüştür (Şekil 5-11) (Ponnuswamy ve ark. 2012).

Sentez bileşiklerindeki aromatik yapıya ait metin grubu ve etilenik gerilme bandları sırasıyla 3005-3088 cm⁻¹ ve 1583-1651 cm⁻¹ aralığında beklenen bölgede yer alarak spirotiyazolidinon bileşiklerinde yer alan benzen halkasının varlığını kanıtlamaktadır.



(Güzel ve ark. 2006)

Şekil 5-26: Literatürde spirothiazolidinon yapısı taşıyan bileşiklere ait IR verileri (KBr içinde)

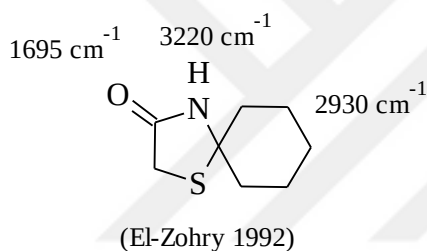


(Ponnuswamy ve ark. 2012)

Şekil 5-27: Literatürde spirothiazolidinon yapısı taşıyan bileşiklere ait IR verileri (KBr içinde)

Spirotiyazolidinon moleküllerinin yapısında yer alan sikloheksan kısmından ileri gelen C-H gerilme bandlarının $2837\text{--}2995\text{ cm}^{-1}$ aralığında olduğu belirlenmiştir. Diğer parmak izi bölgesinde yer alan bandların ait oldukları titreşimlerin belirlenmesinde kesin ayırt edici bir tanı mevcut olmayıp, olması en muhtemel bandlar ile eşleştirilmiştir.

Spirotiyazolidinon halkasında üç konumlu azot üzerinde sübstituent bulundurmeyen El-Zohry'nin çalışmasında 1695 cm^{-1} 'de karbonil, 3220 cm^{-1} 'de NH ve sikloheksan artığına ait 2930 cm^{-1} 'de bandların oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 5-28) (El-Zohry 1992). Sentez bileşikleri ile karşılaştırıldığında üç konumlu azot üzerinde yer alan sübstitüentin halka karbonili üzerinde belirgin rol üstlendiği, bu durumun diğer fonksiyonel grupların band frekanslarını etkilemediği düşünülebilir



Şekil 5-28: Literatürde üç konumlu azot üzerinde sübstituent içermeyen spiro bileşiğe ait IR verileri (KBr içinde)

Tüm bileşiklere ait titreşim bandlarının değerleri Tablo 5-17, 5-18, 5-19 ve 5-20'de yer almaktadır.

5.3.1.3. ^1H Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Verileri

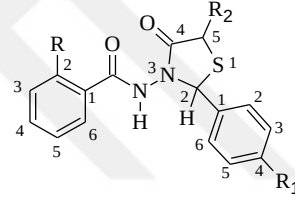
Sentez bileşiklerimizin yapı aydınlatılmasında en kapsamlı bilgiyi nükleer manyetik rezonans analizleri sunmaktadır. 4-Tiyazolidinon ve spirotiyazolidinon bileşiklerine ait spektrumlarda belirlenen sinyaller detaylı bir şekilde bu bölümde irdelenmiş, literatürde yer alan benzer moleküller ile karşılaştırılarak yapının doğruluğu tartışılmıştır.

4-Tiyazolidinon bileşiklerin (**17**, **18** ve **21**) diastereomerik olmaları nedeniyle sinyallerin çift oluşturması dikkat çekicidir. Tiyazolidinon halkasında iki ve beş konumlu iki kiral atomun neden olduğu bu diastereomerler, integral değerleri toplam

proton sayılarına uyan kimyasal kayma değerleri ile çift sinyalleri meydana getirmektedir (Tablo 5-21). Enantiomere sahip olduğunu düşündüğümüz **19** ve **20** bileşiklerinde ise protonlara ait tek sinyal kaydedilmektedir. Halkanın iki konumunda metil grubu bulunmayışı tek kiralite varlığını ve olası enantiomer oluşumunu sağlamaktadır. Diastereoizomer karışım oranı **17** ve **18** bileşikleri için % 70 ile 30, **21** için % 60 ile 40'tır. Spirotiyazolidinon bileşikleri ise diastereoizomerik olmadığından, ancak iki konumunda metil bulunduran **14-16** bileşikleri için enantiomeriden söz etmek mümkündür.

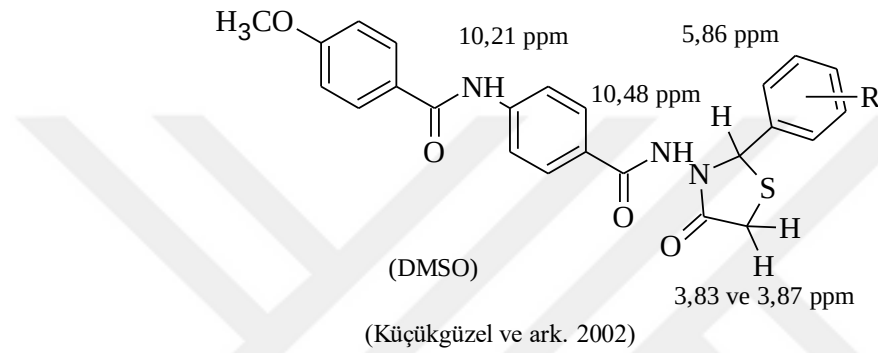
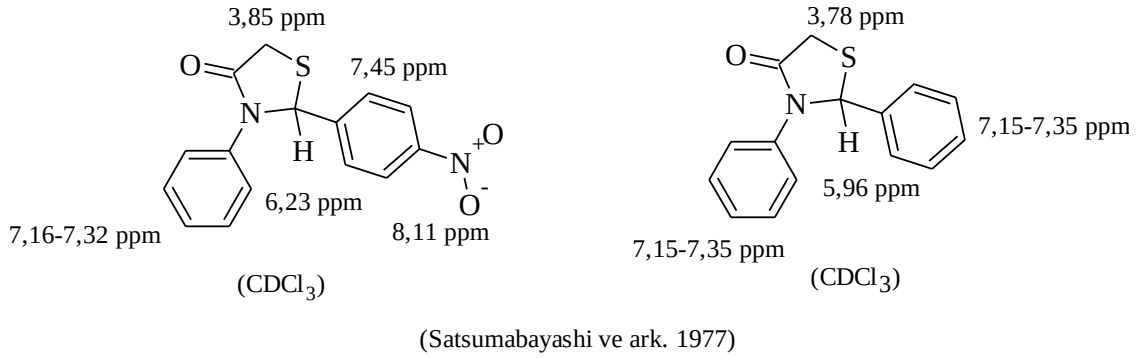
7-10 hidrazid hidrazon bileşiklerinden sentezlemiş olduğumuz tiyazolidinon türevlerinde halka yapısının oluşumuna dair ^1H NMR spektrumunda gözlenen en belirgin veri, hidrazon bileşiklerinde azometin grubu protonunun yaklaşık δ 8,5 ppm ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) veya δ 8,7 ppm'de (CDCl_3) (Tablo 5-12) singlet olarak yer almasına karşın tiyazolidinon bileşiklerinde (**17-21**) halka oluşumu ile iki konumunda yer alan hidrojen atomuna ait sinyalin δ 5,95-6,19 ppm aralığına, yüksek alana kayıyor olmasıdır. **17**, **18** ve **21** bileşiklerinde bu proton, beş konumlu protonla eşleşmesi sonucu dublet (δ 5,98-6,19 ppm, $^4J = 0,9\text{-}1,6$ Hz) olarak rezonansa gelmektedir. **19** ve **20** bileşiklerinde bu uzun mesafe eşleşmesi, söz konusu protonların düzlem dışı bulunmaları nedeniyle izlenememektedir. İki konumuna ait bu proton **19** bileşiği için δ 5,95 ppm ve **20** bileşiği için δ 6,17 ppm'de singlet olarak görülmektedir (Tablo 5-21).

Literatürde tiyazolidinon halkası azot atomunda farklı grupları barındıran bileşiklerin, iki konumlu protonu için δ 5,86 ppm (Küçükgüzel ve ark. 2002), δ 5,96 ppm ve δ 6,23 ppm (Satsumabayashi ve ark. 1977) değerleri kendi bulgularımız ile örtüşmektedir (Şekil 5-29). Sentez ettiğimiz bileşiklerdeki gibi halka azot atomuna bağlı benamid yapısı taşıyan literatür bileşiklerinde iki konumu protonları δ 6,06 ppm (Popiolek ve ark. 2015), δ 6,31 ppm (Nagalakshmi ve ark. 2013), δ 6,23 ppm ve 6,80 ppm (Salum ve ark. 2015)'de bildirilmektedir (Şekil 5-30).

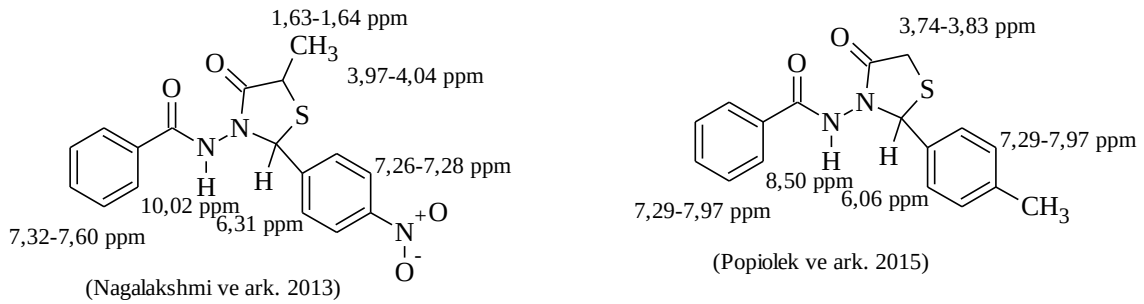
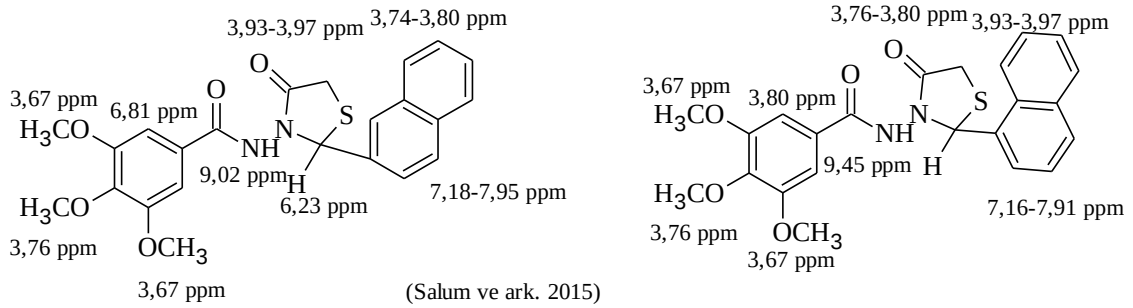
Tablo 5-21: Tiyazolidinon bileşiklerine (17-21) ait ¹H NMR spektrumlarındaki protonların kimyasal kaymaları (ppm)

Bileşikler	Benzamid artığındaki protonlar				4-Tiyazolidinon ve aromatik yapı protonları					
	R	NH	OCH ₃	C ₆ H ₅ /C ₆ H ₄	R ₁	R ₂	2-H	5-H	5-CH ₃	2- (C ₆ H ₅ /C ₆ H ₄)
17	H	8,79, 9,15 (1H, s)	-	7,48, 7,58 (2H, 2dd, ³ J=8,1 Hz, ⁴ J=1,2 Hz, 2-H, 6-H) *7,33-7,45 (1H, m, 4-H) 7,19, 7,26 (2H, 2t, ³ J=7,8 Hz, 3-H, 5-H)	H	CH ₃	6,03, 6,06 (1H, 2d, ⁴ J=1,1 Hz)	3,97, 4,15 (1H, 2qd, ³ J=7,0 Hz, ⁴ J=1,2 Hz)	1,71, 1,77 (3H, 2d, ³ J=7,0 Hz)	*7,33-7,45 (5H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H ve 6-H)
18	H	8,0, 8,32 (1H, s)	-	7,56, 7,62 (2H, 2dd, ³ J=7,7 Hz, ⁴ J=1,3 Hz, 2-H, 6-H) 7,43, 7,47 (1H, tt, ³ J=7,7 Hz, ⁴ J=1,3 Hz, 4-H) *7,27-7,36 (2H, m, 3-H, 5-H)	CH ₃	CH ₃	5,98, 6,02 (1H, 2d, ⁴ J=0,9 Hz)	3,99, 4,12 (1H, 2qd, ³ J=6,9 Hz, ⁴ J=0,9 Hz)	1,71, 1,77 (3H, 2d, ³ J=6,9 Hz)	*7,27-7,36 (2H, m, 2-H, 6-H) 7,18 (2H, d, ³ J=8,0 Hz, 3-H, 5-H)
19	OCH ₃	10,07 (1H, s)	3,66 (3H, s)	*7,45-7,54 (2H, m, 4-H, 6-H) 7,06 (1H, d, ³ J=7,7 Hz, 3-H) 7,00 (1H, td, ³ J=7,7 Hz, ⁴ J=1,0 Hz, 5-H)	H	H	5,95 (1H, s)	3,80 (1H, dd, ² J=16,1 Hz, ⁴ J=0,7 Hz) 3,89 (1H, dd, ² J=16,1 Hz, ⁴ J=1,6 Hz)	-	*7,45-7,54 (2H, m, 2-H, 6-H) 7,34-7,43 (3H, m, 3-H, 4-H, 5-H)
20	OCH ₃	9,32 (1H, s)	3,78 (3H, s)	8,12 (1H, dd, ³ J=7,7 Hz, ⁴ J=1,8 Hz, 6-H) 7,48 (1H, ddd, ³ J=8,4 Hz, ³ J=7,7 Hz, ⁴ J=1,8 Hz, 4-H) 7,08 (1H, td, ³ J=7,7 Hz, ⁴ J=1,0 Hz, 5-H) 6,90 (1H, d, ³ J=8,4 Hz, 3-H)	NO ₂	H	6,17 (1H, s)	3,79 (1H, dd, ² J=15,9 Hz, ⁴ J=1,6 Hz) 3,92 (1H, dd, ² J=15,9 Hz, ⁴ J=1,0 Hz)	-	8,25 (2H, d, ³ J=8,6 Hz, 3-H, 5-H) 7,63 (2H, d, ³ J=8,6 Hz, 2-H, 6-H)
21	OCH ₃	9,39 (1H, s)	3,80, 3,82 (3H, s)	8,15, 8,13 (1H, 2dd, ³ J=8,1 Hz, ³ J=7,6 Hz, ⁴ J=1,8 Hz, 6-H) 7,47-7,53 (1H, m, 4-H) 7,09, 7,11 (1H, 2dd, ³ J=7,6 Hz, ⁴ J=2,4 Hz, 3-H) 6,93, 7,19 (1H, t, ³ J=8,1 Hz, 5-H)	NO ₂	CH ₃	6,14, 6,19 (1H, 2d, ⁴ J=1,6 Hz, ⁴ J=1,0 Hz)	4,07, 4,10 (1H, s ve dd, ³ J=7,1 Hz, ⁴ J=1,4 Hz)	1,72, 1,82 (3H, d, ³ J=7,0 Hz)	8,27, 8,30 (2H, 2d, ³ J=9,0 Hz, 3-H, 5-H) 7,62, 7,67 (2H, 2d, ³ J=9,0 Hz, 2-H, 6-H)

*Çakışan proton sinyalleri

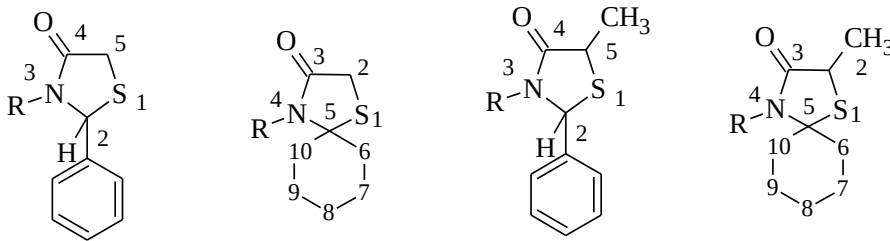


Şekil 5-29: Literatürde yer alan tiyazolidinon bileşiklerine ait ^1H NMR spektrum verileri



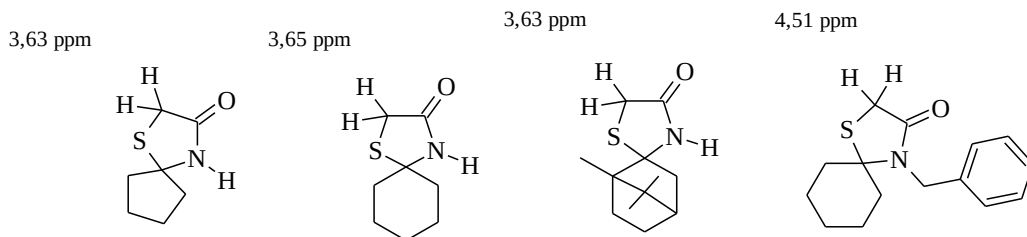
Şekil 5-30: Tiyazolidinon halkasının azot atomu üzerinde benzamid yapısı taşıyan literatür bileşikleri

4-Tiyazolidinon bileşiklerinde iki konumu, spiro bileşiklerde (**11-16**) beş konumuna takabül etmekte ve bu karbon atomu katerner olduğundan söz konusu destek ^1H NMR spektrumlarında tanı oluşturmazken, ^{13}C NMR spektrumunda katerner karbon olarak yapının tayininde etkin rol oynamaktadır (Şekil 5-31).

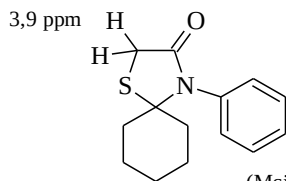


Şekil 5-31: Tiyazolidinon ve spiro yapılarının numaralandırılması

Spirotiyazolidinon bileşiklerin iki konumu protonlarının komşu karbonil grubunun dipolar karakterinden etkilendiği Behera ve arkadaşlarının çalışmalarında gözlemlenilmektedir. Azot atomu üzerinde bulunan süstitüsyonun benzil grubu olması durumunda alifatik metilen grubunun hiperkonjügasyon yeteneği ile karbonil dipolar karakterinin etkilendiği, bu nedenle iki konumlu protonların düşük alana kaymış olduğu ve IR spektrumunda da bu etkinin karbonil absorpsiyonunun 1730 cm^{-1} 'de gözlemlenmesi ile doğruluk kazandığı ileri sürülmektedir (Behera ve ark. 1979) (Şekil 5-32).



(Behera ve Nayak 1979)



(Mcintosh ve Leavitt 1985)

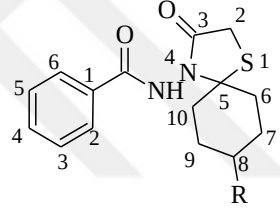
Şekil 5-32: Azot atomunda süstitüsyonun spiro tiyazolidinon bileşiklerin iki konumundaki protonların kimyasal kaymalarına etkisi

Benzer şekilde sübstitüentin fenil olması durumunda da düşük alana kayma görülmektedir (Mcintosh ve Leavitt 1985) (Şekil 5-32).

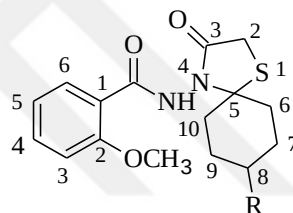
Sentez ettiğimiz bileşiklerden iki konumunda iki proton bulunduran **11-13** spiro bileşikleri için bu protonların sinyalleri δ 3,54-3,68 ppm aralığında, iki konumunda tek proton bulunduran **14-16** spiro bileşikleri için δ 3,83-3,97 ppm aralığında bulunmaktadır. Sentez ettiğimiz benzer yapıli bileşiklerin iki konumundaki protonların rezonanslarında belirgin bir farkın gözlemlenmemesi Behera ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumludur.

4-Tiyazolidinon bileşiklerinden **19** ve **20** ile spiro türevlerden **11-13** bileşiklerinin spektrumunda gözlenebilecek bir diğeri belirgin kanıt, tiyazolidinon için beş konumlu eşdeğeri protonların δ 3,79-3,92 ppm'de geminal eşleşme ve uzak mesafe eşleşmesi ile dublet dublet ($^2J = 15,9-16,1$ Hz, $^4J = 0,7-1,6$ Hz) ve spiro yapıdaki iki konumlu protonların δ 3,54-3,68 ppm aralığında singlet olarak görülmesidir (Tablo 5-21, 5-22, 5-23, 5-24). 4-Tiyazolidinon bileşiklerinden **17**, **18** ve **21** için beş konumunda ve spirobileşiklerden **14-16** için iki konumunda yer alan metil grubu etkisiyle, aynı konumda yer alan metin grubu protonu visinal eşleşme ile **17**, **18** ve **21** bileşikleri için δ 3,97-4,15 ppm aralığında ($^3J = 6,9-7,1$ Hz) ve **14-16** bileşikleri için δ 3,83-3,97 ppm aralığında ($^3J = 6,6-7,1$ Hz) kuartet olarak görülmektedir. **14-16** türevleri için iki konumlu metil protonlarının da aynı visinal eşleşme sabiti ile δ 1,30-1,47 ppm aralığında integral değeri üç protona karşılık gelen dublet ($^3J = 6,6-7,1$ Hz) (**14a** bileşiğı için δ 1,30-1,65 ppm aralığında diğeri alisiklik bileşiklerin protonları ile örtüştüğünden multipler olarak görülmüştür) ve **17**, **18** ile **21** bileşikleri için beş konumlu protonların δ 1,71-1,82 ppm aralığında dublet ($^3J = 6,9-7,0$ Hz) olarak görülmesi yapıyı doğrulamaktadır (Tablo 5-21, 5-25, 5-26, 5-27). Nagalakshmi ve arkadaşlarının çalışmasında azot üzerinde karboksamid artığı taşıyan benzer 4-tiyazolidinon bileşiğinin beş konumlu metil grubu protonları δ 1,63-1,64 ppm ve metin grubu protonu δ 3,97-4,04 ppm'de kimyasal kayma göstererek çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile paralellik göstermektedir (Şekil 5-30). Literatür bileşikleri incelendiğinde benzer yapıli spiro bileşiklerin iki konumlu protonları için benzer kimyasal kayma gösterdikleri görülmektedir (Şekil 5-33). Söz konusu bu veriler tiyazolidinon halka kapanmasına ilişkin en önemli kanıttır.

Tablo 5-22: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (11a-c) ait ^1H NMR spektrumlarındaki protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)

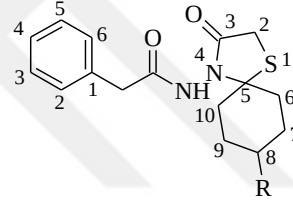


Bileşikler	Benzamid artığındaki protonlar		1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan artığındaki protonlar		
	NH	C ₆ H ₅	2-H	R	Diğer alisiklik (6,7,8,9,10)
11a	10,53	7,91 (2H, dd, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,2$ Hz, 2-H, 6-H)	3,63	0,86	1,74-2,20 (4H, m, 6-H, 10-H)
	(1H, s)	7,62 (1H, tt, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,2$ Hz, 4-H)	(2H, s)	(3H, d, $^3J=6,4$ Hz) (CH ₃)	1,70 (2H, d, $^2J=12,0$ Hz, 7 _e -H, 9 _e -H)
		7,53 (2H, t, $^3J=7,6$ Hz, 3-H, 5-H)			1,24-1,36 (1H, m, 8-H)
11b					1,16 (2H, q, $^2J=^3J=12,0$ Hz, 7 _a -H, 9 _a -H)
	10,50	7,90 (2H, dd, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,5$ Hz, 2-H, 6-H)	3,61	0,83	1,80-2,10 (4H, m, 6-H, 10-H)
	(1H, s)	7,60 (1H, tt, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,5$ Hz, 4-H)	(2H, s)	(9H, s) (t-C ₄ H ₉)	1,74 (2H, d, $^2J=12,5$ Hz, 7 _e -H, 9 _e -H)
		7,51 (2H, t, $^3J=7,6$ Hz, 3-H, 5-H)			1,21 (2H, q, $^2J=^3J=12,5$ Hz, 7 _a -H, 9 _a -H)
11c					0,94 (1H, tt, $^3J=^3J=12,5$ Hz, $^3J=^3J=2,9$ Hz, 8-H)
	10,61	7,95 (2H, dd, $^3J=7,5$ Hz, $^4J=1,2$ Hz, 2-H, 6-H)	3,68	7,29 (2H, t, $^3J=7,3$ Hz, 3-H, 5-H)	2,53 (1H, tt, $^3J=^3J=12,0$ Hz, $^3J=^3J=3,2$ Hz, 8-H)
	(1H, s)	7,64 (1H, tt, $^3J=7,5$ Hz, $^4J=1,2$ Hz, 4-H)	(2H, s)	7,20 (2H, dd, $^3J=7,3$ Hz, $^4J=1,4$ Hz, 2-H, 6-H)	1,92-2,34 (4H, m, 6-H, 10-H)
		7,55 (2H, t, $^3J=7,5$ Hz, 3-H, 5-H)		7,18 (1H, tt, $^3J=7,3$ Hz, $^4J=1,4$ Hz, 4-H)	1,88 (2H, d, $^2J=12,0$ Hz, 7 _e -H, 9 _e -H)
			(C ₆ H ₅)		1,68 (2H, q, $^2J=^3J=^3J=12,0$ Hz, 7 _a -H, 9 _a -H)

Tablo 5-23: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (12a-c) ait ^1H NMR spektrumlarındaki protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)

Bileşikler	2-Metoksibenzamid artığındaki protonlar			1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan artığındaki protonlar		
	NH	OCH ₃	CH ₃ OC ₆ H ₄ (2)	2-H	R	Diğer alisiklik (6,7,8,9,10)
12a	10,00	3,86	7,59 (1H, dd, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,8$ Hz, 6-H)	3,58	0,87	1,93 (2H, td, $^2J=^3J=13,0$ Hz, $^3J=3,0$ Hz, 6 _a -H, 10 _a -H)
	(1H, s)	(3H, s)	7,51 (1H, ddd, $^3J=7,6$ Hz, $^3J=7,3$ Hz, $^4J=1,8$ Hz, 4-H)	(2H, s)	(3H, d, $^3J=6,3$ Hz) (CH ₃)	1,82 (2H, d, $^2J=13,0$ Hz, 6 _e -H, 10 _e -H)
			7,15 (1H, dd, $^3J=7,3$ Hz, $^4J=1,0$ Hz, 3-H)			1,70 (2H, d, $^2J=13,0$ Hz, 7 _e -H, 9 _e -H)
			7,05 (1H, td, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,0$ Hz, 5-H)			1,22-1,36 (1H, m, 8-H)
						1,16 (2H, qd, $^2J=^3J=13,0$ Hz, $^3J=3,0$ Hz, 7 _a -H, 9 _a -H)
12b	9,99	3,87	7,62 (1H, dd, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,7$ Hz, 6-H)	3,58	0,83	1,83-1,95 (4H, m, 6-H, 10-H)
	(1H, s)	(3H, s)	7,51 (1H, ddd, $^3J=7,7$ Hz, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,7$ Hz, 4-H)	(2H, s)	(9H, s) (<i>t</i> -C ₄ H ₉)	1,76 (2H, d, $^2J=13,7$ Hz, 7 _e -H, 9 _e -H)
			7,16 (1H, d, $^3J=7,7$ Hz, 3-H)			1,15-1,29 (2H, m, 7 _a -H, 9 _a -H)
			7,05 (1H, td, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,0$ Hz, 5-H)			0,92 (1H, tt, $^3J=^3J=12,2$ Hz, $^3J=^3J=3,0$ Hz, 8-H)
12c	10,07	3,91	7,66 (1H, dd, $^3J=7,5$ Hz, $^4J=2,0$ Hz, 6-H)	3,64	7,29 (2H, t, $^3J=7,5$ Hz,	2,49 (1H, tt, $^3J=^3J=12,7$ Hz, $^3J=^3J=3,2$ Hz, 8-H)
	(1H, s)	(3H, s)	7,53 (1H, ddd, $^3J=7,8$ Hz, $^3J=7,5$ Hz, $^4J=2,0$ Hz, 4-H)	(2H, s)	$^4J=1,0$ Hz, 3-H, 5-H)	2,10 (2H, td, $^2J=^3J=12,7$ Hz, $^3J=3,2$ Hz, 6 _a -H, 10 _a -H)
			7,18 (1H, d, $^3J=7,8$ Hz, 3-H)		7,23 (2H, dd, $^3J=7,5$ Hz, $^4J=1,3$ Hz, 2-H, 6-H)	1,97 (2H, d, $^2J=12,7$ Hz, 6 _e -H, 10 _e -H)
			7,07 (1H, td, $^3J=7,5$ Hz, $^4J=1,0$ Hz, 5-H)		7,17 (1H, tt, $^3J=7,5$ Hz, $^4J=1,3$ Hz, 4-H) (C ₆ H ₅)	1,89 (2H, d, $^2J=12,7$ Hz, 7 _e -H, 9 _e -H)
						1,68 (2H, qd, $^2J=^3J=12,7$ Hz, $^3J=3,2$ Hz, 7 _a -H, 9 _a -H)

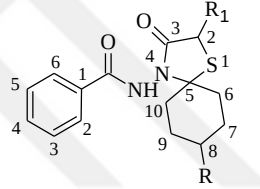
Tablo 5-24: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (13a-c) ait ^1H NMR spektrumlarındaki protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)



Bileşikler	Fenilasetamid artığındaki protonlar			1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan artığındaki protonlar		
	NH	CH ₂	C ₆ H ₅	2-H	R	Diğer alisiklik (6,7,8,9,10)
13a	10,20 (1H, s)	*3,55 (2H, s)	7,28-7,35 (4H, m, 2-H, 3-H, 5-H ve 6-H) 7,20-7,26 (1H, m, 4-H)	*3,55 (2H, s)	0,84 (3H, d, $^3J=5,8$ Hz) (CH ₃)	1,45-1,95 (6H, m, 6-H, 10-H, 7 _e -H ve 9 _e -H) 1,07-1,26 (3H, m, 8-H, 7 _a -H ve 9 _a -H)
13b	10,19 (1H, s)	*3,54 (2H, s)	7,27-7,35 (4H, s, 2-H, 3-H, 5-H ve 6-H) 7,19-7,27 (1H, m, 4-H)	*3,54 (2H, s)	*0,81 (9H, s) (<i>t</i> -C ₄ H ₉)	1,55-2,00 (6H, m, 6-H, 10-H, 7 _e -H ve 9 _e -H) 1,16 (2H, q, $^2J=^3J=^3J=12,0$ Hz, 7 _a -H ve 9 _a -H) *0,81 (1H, s, 8-H)
13c	10,27 (1H, s)	3,59 (2H, s)	7,32-7,37 (4H, m, 2-H, 3-H, 5-H ve 6-H) *7,23-7,31 (1H, m, 4-H)	3,60 (2H, s)	*7,23-7,31 (2H, m, 3-H ve 5-H) 7,20 (2H, d, $^3J=7,3$ Hz, 2-H, 6-H) 7,18 (1H, tt, $^3J=7,3$ Hz, $^4J=2,0$ Hz, 4-H) (C ₆ H ₅)	2,40 (1H, tt, $^3J=^3J=12,2$ Hz, $^3J=^3J=3,0$ Hz, 8-H) 1,72-2,20 (6H, m, 6-H, 10-H, 7 _e -H ve 9 _e -H) 1,63 (2H, q, $^2J=^3J=^3J=12,2$ Hz, 7 _a -H ve 9 _a -H)

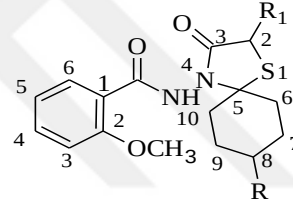
*Çakışan proton sinyalleri

Tablo 5-25: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (14a-e) ait ^1H NMR spektrumlarındaki protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)



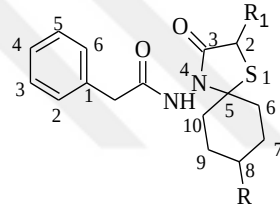
Bileşikler	Benzamid artığındaki protonlar		1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan artığındaki protonlar			
	NH	C ₆ H ₅	2-H	R	R ₁	Diğer alisiklik (6,7,8,9,10)
14a	10,57 (1H, s)	7,90 (2H, dd, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,4$ Hz, 2-H, 6-H) 7,60 (1H, tt, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,4$ Hz, 4-H) 7,51 (2H, t, $^3J=7,6$ Hz, 3-H, 5-H)	3,90 (1H,d, $^3J=6,8$ Hz)	H	*1,30-1,65 (3H, d)	1,65-2,20 (6H, m, 6-H, 10-H, 7 _e -H, 9 _e -H,) *1,30-1,65 (3H, m, 7 _a -H, 9 _a -H, 8 _e -H) 1,04 (1H, qt, $^2J=^3J=^3J=12,2$ Hz, $^3J=^3J=3,3$ Hz, 8 _a -H)
14b	10,55 (1H, s)	7,91 (2H, dd, $^3J=7,3$ Hz, $^4J=1,6$ Hz, 2-H, 6-H) 7,62 (1H, tt, $^3J=7,3$ Hz, $^4J=1,6$ Hz, 4-H) 7,53 (2H, t, $^3J=7,3$ Hz, 3-H, 5-H)	3,91 (1H,q, $^3J=6,8$ Hz)	0,86 (3H,d, $^3J=6,3$ Hz) (CH ₃)	1,44 (3H,d, $^3J=6,8$ Hz)	1,71-2,20 (4H, m, 6-H, 10-H) 1,69 (2H, d, $^2J=13,2$ Hz, 7 _e -H, 9 _e -H) 1,23-1,36 (1H, m, 8-H) 1,20 (1H, q, $^2J=^3J=^3J=13,2$ Hz, 7 _a -H) 1,12 (1H, q, $^2J=^3J=^3J=13,2$ Hz, 9 _a -H)
14c	10,57 (1H, s)	7,90 (2H, dd, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,3$ Hz, 2-H, 6-H) 7,60 (1H, tt, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,3$ Hz, 4-H) 7,51 (2H, t, $^3J=7,6$ Hz, 3-H, 5-H)	3,91 (1H,q, $^3J=7,0$ Hz)	1,16 (2H,q, $^3J=7,4$ Hz) (CH ₂ CH ₃) 0,82 (3H,t, $^3J=7,4$ Hz) (CH ₂ CH ₃)	1,43 (3H,d, $^3J=7,0$ Hz)	1,79-2,20 (4H, m, 6-H, 10-H) 1,75 (2H, d, $^2J=10,4$ Hz, 7 _e -H, 9 _e -H) 0,99-1,11 (3H, m, 7 _a -H, 8-H, 9 _a -H)
14d	10,55 (1H, s)	7,90 (2H, d, $^3J=7,6$ Hz, 2-H, 6-H) 7,60 (1H, t, $^3J=7,6$ Hz, 4-H) 7,51 (2H, t, $^3J=7,6$ Hz, 3-H, 5-H)	3,90 (1H,d, $^3J=6,6$ Hz)	0,81 (9H, s) (t-C ₄ H ₉)	1,43 (3H,d, $^3J=6,6$ Hz)	1,78-2,20 (4H, m, 6-H, 10-H) 1,74 (2H, d, $^2J=12,0$ Hz, 7 _e -H, 9 _e -H) 1,10-1,30 (2H, m, 7 _a -H, 9 _a -H) 0,93 (1H, tt, $^3J=^3J=12,0$ Hz, $^3J=2,7$ Hz, 8-H)
14e	10,63 (1H, s)	7,94 (2H, d, $^3J=7,3$ Hz, 2-H, 6-H) 7,62 (1H, t, $^3J=7,3$ Hz, 4-H) 7,54 (2H, t, $^3J=7,3$ Hz, 3-H, 5-H)	3,97 (1H,d, $^3J=6,8$ Hz)	7,27 (2H, t, $^3J=7,5$ Hz, 3-H, 5-H) 7,19 (2H, d, $^3J=7,5$ Hz, 2-H, 6-H) 7,16 (1H, t, $^3J=7,5$ Hz, 4-H) (C ₆ H ₅)	1,47 (3H,d, $^3J=6,8$ Hz)	2,51 (1H, tt, $^3J=^3J=12,2$ Hz, $^3J=^3J=3,4$ Hz, 8-H) 1,90-2,40 (4H, m, 6-H, 10-H) 1,87 (2H, d, $^2J=12,2$ Hz, 7 _e -H, 9 _e -H) 1,72 (1H, qd, $^2J=^3J=^3J=12,2$ Hz, $^3J=3,4$ Hz, 7 _a -H) 1,64 (1H, qd, $^2J=^3J=^3J=12,2$ Hz, $^3J=3,4$ Hz, 9 _a -H)

Tablo 5-26: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (15a-b) ait ^1H NMR spektrumlarındaki protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)



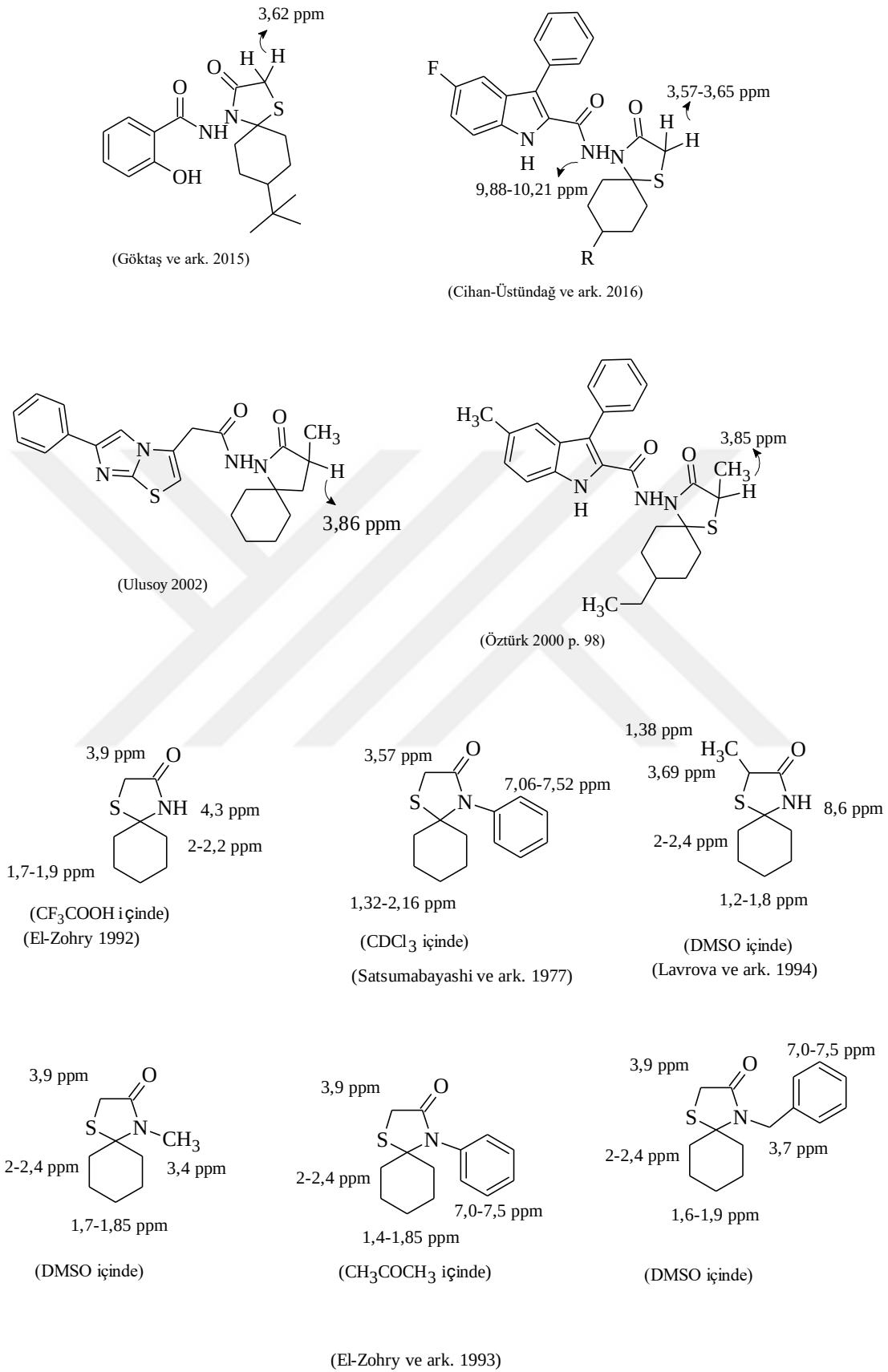
Bileşikler	2-Metoksibenzamid artığındaki protonlar			1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan artığındaki protonlar			
	NH	OCH ₃	CH ₃ OC ₆ H ₄ (2)	2-H	R	R ₁	Diğer alisiklik (6,7,8,9,10)
15a	10,11	3,86	7,60 (1H, dd, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,8$ Hz, 6-H)	3,88	0,87	1,43	2,03 (1H, td, $^2J=^3J=13,4$ Hz, $^3J=3,4$ Hz, 6 _a -H)
	(1H, s)	(3H, s)	7,51 (1H, ddd, $^3J=7,8$ Hz, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,8$ Hz, 4-H)	(1H, q, $^3J=7,3$ Hz)	(3H, d, $^3J=6,4$ Hz)	(3H, d, $^3J=7,3$ Hz)	1,93 (1H, td, $^2J=^3J=13,4$ Hz, $^3J=3,4$ Hz, 10 _a -H)
			7,17 (1H, dd, $^3J=7,8$ Hz, $^4J=1,0$ Hz, 3-H)		(CH ₃)	(CH ₃)	1,78 (2H, d, $^2J=13,4$ Hz, 6 _e -H, 10 _e -H)
			7,05 (1H, td, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,0$ Hz, 5-H)				1,70 (2H, d, $^2J=13,4$ Hz, 7 _e -H, 9 _e -H)
							1,22-1,36 (1H, m, 8-H)
15b	10,04	3,87	7,62 (1H, dd, $^3J=7,3$ Hz, $^4J=1,8$ Hz, 6-H)	3,86	0,83	1,43	1,96 (1H, td, $^2J=^3J=13,0$ Hz, $^3J=3,0$ Hz, 6 _a -H)
	(1H, s)	(3H, s)	7,51 (1H, ddd, $^3J=7,6$ Hz, $^3J=7,3$ Hz, $^4J=1,8$ Hz, 4-H)	(1H, q, $^3J=7,0$ Hz)	(9H, s) (t-C ₄ H ₉)	(3H, d, $^3J=7,0$ Hz)	1,80-1,90 (3H, m, 6 _e -H, 10-H)
			7,16 (1H, d, $^3J=7,6$ Hz, 3-H)			(CH ₃)	1,77 (2H, dd, $^2J=13,0$ Hz, $^3J=3,0$ Hz, 7 _e -H, 9 _e -H)
			7,05 (1H, td, $^3J=7,3$ Hz, $^4J=1,0$ Hz, 5-H)				1,22-1,32 (1H, m, 7 _a -H)
							1,17 (1H, qd, $^2J=^3J=13,0$ Hz, $^3J=3,0$ Hz, 9 _a -H)
							0,92 (1H, tt, $^3J=^3J=13,0$ Hz, $^3J=^3J=3,0$ Hz, 8-H)

Tablo 5-27: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (16a-c) ait ^1H NMR spektrumlarındaki protonlarının kimyasal kaymaları (ppm)



Bileşikler	Fenilasetamid artığındaki protonlar			1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan artığındaki protonlar			
	NH	CH ₂	C ₆ H ₅	2-H	R	R ₁	Diğer alisiklik (6,7,8,9,10)
16a	10,24 (1H, s)	3,54 (2H, s)	7,28-7,35 (4H, m, 2-H, 3-H, 5-H ve 6-H) 7,20-7,26 (1H, m, 4-H)	3,84 (1H, q, ³ J= 7,1 Hz)	0,83 (3H, d, ³ J= 5,8 Hz) (CH ₃)	1,38 (3H, d, ³ J= 7,1 Hz)	1,50-2,20 (6H, m, 6-H, 10-H, 7 _e -H ve 9 _e -H) 1,00-1,24 (3H, m, 8-H, 7 _a -H ve 9 _a -H)
16b	10,24 (1H, s)	3,54 (2H, s)	7,28-7,34 (4H, m, 2-H, 3-H, 5-H ve 6-H) 7,20-7,26 (1H, m, 4-H)	3,83 (1H, q, ³ J= 7,1 Hz)	*0,81 (9H, s) (t-C ₄ H ₉)	1,38 (3H, d, ³ J= 7,1 Hz)	1,55-2,05 (6H, m, 6-H, 10-H, 7 _e -H ve 9 _e -H) 1,05-1,28 (2H, m, 7 _a -H ve 9 _a -H) *0,81 (1H, s, 8-H)
16c	10,35 (1H, s)	3,59 (2H, s)	7,33-7,40 (4H, m, 2-H, 3-H, 5-H ve 6-H) *7,23-7,32 (1H, m, 4-H)	3,92 (1H, q, ³ J= 7,0 Hz)	*7,23-7,32 (2H, m, 3-H ve 5-H) 7,21 (2H, d, ³ J= 7,3 Hz, 2-H, 6-H) 7,19 (1H, tt, ³ J= 7,3 Hz, ⁴ J= 1,2 Hz, 4-H) (C ₆ H ₅)	1,42 (3H, d, ³ J= 7,0 Hz)	2,41 (1H, tt, ³ J= ³ J=12,0 Hz, ³ J=3,0 Hz, 8-H) 1,74-2,20 (6H, m, 6-H, 10-H, 7 _e -H ve 9 _e -H) 1,50-1,72 (2H, m, 7 _a -H ve 9 _a -H)

*Çakışan proton sinyalleri



Şekil 5-33: Spiro bileşiklerinde proton kimyasal kaymaları

Başlangıç bileşiklerimiz olan **3a**, **3b** ve **3c** bileşiklerindeki aromatik yapılara ilişkin eşleşen proton sinyalleri ve kimyasal kayma değerleri daha önce tartışılmış (bakınız 5.1.1.3), **3a** ^1H NMR spektrumunda, fenil halkasında yer alan elektron çekici karbonil grubunun etkisiyle aromatik protonlardan en düşük alanda yer alan iki ve altı konumlu protonları δ 7,82-7,84 ppm, üç ve beş konumlu protonları δ 7,42-7,46 ppm ve dört konumlu protonu δ 7,48-7,52 ppm aralığında multiplet olarak rezonansa geldikleri, **3b** bileşiğinin δ 6,90-8,11 ppm aralığında dört farklı rezonansla izlendiği ve **3c** bileşiğinin de molekül yapısında fenil halkası ile karbonil grubu arasına giren metilen grubunun etkisiyle moleküle ait tüm protonların **3a** ve **3b** molekül protonlarına göre yüksek alana kaydıkları ve multiplet halinde δ 6,98-7,18 ppm aralığında rezonans göstermekte oldukları bildirilmişti. Çalışmamızda yer alan 4-tiyazolidinon (**17-21**) ve spirotiyazolidinon türevlerinde (**11-16**) benzamid artığında yer alan söz konusu aromatik protonlar öncüllerinde olduğu gibi benzer eşleşme ve kimyasal kayma değerleri ile kaydedilmiş, ancak halka oluşumu ile yapıya dahil olan aromatik aldehid ve fenil sübstitüe alisiklik keton (4-fenilsikloheksanon) gruplarından kaynaklı protonlar ile aynı aralıkta spektrumlarda yer almıştır.

Amid grubuna ait proton **19-21** bileşiklerinde δ 8-10 ppm aralığında, spirotiyazolidinon türevlerinde (**11-16**) δ 10 ppm dolaylarında singlet oluşturmaktadır. **17** ve **18** kodlu 4-tiyazolidinon bileşiklerinde ise diastereoizomeri kaynaklı iki amid proton rezonansı görülmektedir. Benzer yapıya sahip bileşiklerin verileri ile uyumludur (Şekil 5-29, 5-30, 5-33).

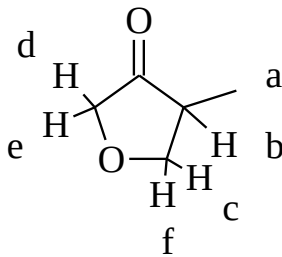
2-Metoksibenzamid artığı taşıyan **19**, **20**, **21**, **12a-c** ve **15a**, **15b** türevlerinin spektrumlarında iki pozisyonunda yer alan metoksi grubuna ilişkin sinyali δ 3,66-3,91 ppm aralığında integral değeri üç protona karşılık gelen singlet olarak görülmektedir (Tablo 5-21, 5-23, 5-26). Benzer şekilde fenilasetamid artığı taşıyan **13a-c** ve **16a-c** bileşiklerinde de fenil halkasına bağlı metilen protonlarını δ 3,54-3,59 ppm aralığında integral değeri iki protona karşılık gelen singlet olarak görülmesi moleküllerin yapı analizini doğrulamaktadır (Tablo 5-24, 5-27).

11-16 kodlu spirotiyazolidinon bileşiklerindeki rijid sikloalkan artığı üzerinde bulunan proton rezonansları δ 0,81-2,53 ppm aralığında görülmektedir. Yapıların öncülleri halkalı ketonlar sikloheksan yapısı barındırdıklarından aksiyel ve ekvatoryel yönelmek durumunda kalan protonları NMR spektrumlarında ayırt etmek mümkün

olabilmektedir. Sentez ettiğimiz hidrazid hidrazonların NMR analizlerinde olduğu gibi sikloheksanlarda sigma bağlarının oluşturduğu anizotropinin ekvatoryel protonlar üzerindeki gölgelemeyi azaltıcı etkisinin daha fazla olması rezonanslarını aksiyellere göre δ 0,5 ppm'lik bir paramanyetik kaymaya maruz bırakmaktadır. Ayrıca diaksiyel protonlar 10-13 Hz civarındaki bir eşleşme sabiti ile bölünürlerken diekvatoryel ve aksiyel-ekvatoryel protonlar ise 2-5 Hz'lik eşleşmelere sahiptir (Kemp 1987 p. 124).

Visinal olan bu eşleşmelerin yanında iki bağ üzerinden olan hidrojen hidrojen etkileşimleri, geminal eşleşmeleri de görmek mümkündür. Geminal eşleşmeler matematiksel olarak negatif işaretli olan ve spektrumun görünümü üzerinde bir etkisi olmayan eşleşmelerdir. Durum aynı karbona bağlı iki proton farklı manyetik alanda rezonansa geldiğinde değişir ve spektrumda görünürler.

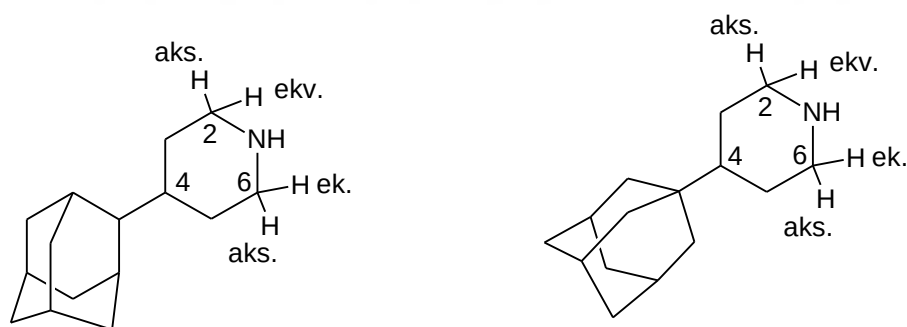
2-Metil-4-oksasiklopentanon, d ve e protonları arasında geminal eşleşme göstermektedir. Bu protonlar başka bir etkileşme göstermediklerinden basit bir AB sistemi ile δ 3,84 ppm ve 4,07 ppm'lerde görünürler. Komşusundaki karbonil grubu pi orbitalleri ile oluşturdukları orbital örtüşmesi ile -16 Hz'lik eşleşme sabitine sahiptirler. c ve f protonları da birbiri ile eşleşir ve aynı zamanda her birinin b ile de eşleşmeleri vardır. Hemen bütün bu eşleşmeleri gerçekleştirirlerken üç eşleşme sabiti sayısal büyüklük olarak hemen hemen eşit olduğundan $^2J_{cf} = ^3J_{bc} = ^3J_{bf} = 8,5$ Hz olup, b ve c protonları δ 3,73 ppm ve 4,49 ppm merkezli tripletler halinde görünürler. Eşleşme sabitindeki azalma komşusundaki metil grubu ve ortaklanmamış elektron içeren oksijen atomu ile orbital örtüşmesi sonucudur. b ise c ve f ile etkileşimle bir triplet oluşturacak ancak metil grubu protonları ile de 8,5 Hz'e yakın bir eşleşme sabiti ile etkileşeceğinden δ 2,55 ppm'de bir sekstet oluşturur (Şekil 5-34) (Williams ve Fleming 1989 p. 97).



Şekil 5-34: 2-Metil-4-oksasiklopentanon

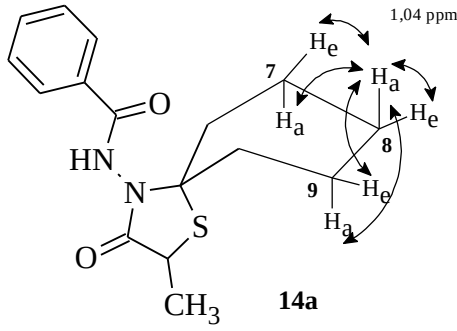
Aksiyel ve ekvatoryel protonların ^1H NMR spektrumlarındaki görünümünü (4-adamantan-2-il)piperidin hidroklorür'ün spektrumunda piperidin halkası iki ve altı konumlu aksiyel protonlarının δ 2,91 ppm merkezli triplet dublet ($J = 12,4$ Hz, $J = 3,2$ Hz) ve iki ile altı konumlu ekvatoryel protonlarının δ 3,34 ppm merkezli yaygın dublet ($J = 12,4$ Hz) olarak, üç ve beş aksiyel ve ekvatoryel protonlarının ve dört protonunun adamantil protonları ile birlikte kompleks sinyal oluşturmuş olarak görünmeleri alifatik artık üzerindeki değerlendirmelerimizi desteklemektedir.

Aynı araştırmada 4-(1-adamantil)piperidin hidroklorür'ün spektrumunda ise piperidin artığı dört konumlu protonu, δ 1,20 ppm merkezli triplet triplet ($J = 12,3$ Hz, $J = 3,2$ Hz), üç ve beş konumlu aksiyel protonlar δ 1,49 ppm merkezli kuartet dublet ($J = 14,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz), üç ve beş konumlu ekvatoryel protonlar, δ 1,94 ppm de yaygın singlet, iki ve altı konumlu aksiyel protonları δ 2,91 ppm merkezli dublet triplet ($J = 13,1$ Hz, $J = 2,9$ Hz) ve iki ile altı konumlu ekvatoryel protonları δ 3,42 ppm merkezli dublet triplet ($J = 12,4$ Hz, $J = 2,2$ Hz) oluşturmuşlardır (Şekil 5-35) (Barniol-Xicota ve ark. 2016).



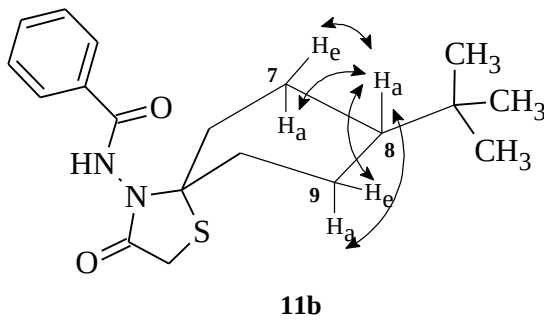
Şekil 5-35: 4-(Adamantan-2-il)piperidin ve 4-(1-adamantil)piperidin yapıları

14a kodlu bileşiğin sekiz konumlu aksiyel protonu δ 1,04 ppm'de rezonansa gelmektedir. Bu proton ekvatoryel konumlu diğer proton ile geminal, yedi ve dokuz konumla protonlar ile aksiyel-aksiyel ve aksiyel-ekvatoryel olmak üzere sayısal büyüklükleri hemen hemen eşit eşleşmeler sonucu bir kuartet triplet oluşturmaktadır ($^2J = ^3J = ^3J = 12,2$ Hz, $^3J = ^3J = 3,3$ Hz) (Şekil 5-36).



Şekil 5-36: 14a bileşiğinin sekiz konumlu protonlarının etkileşimleri

Sekiz konumunda sübstitüent bulunduran türevlerde aksiyel yönlenecek olan proton, aynı konumda metil taşıyan **11a**, **12a**, **13a**, **14b**, **15a** ve **16a** bileşiklerinde metil grubunun, **14c** bileşiğindeki etil grubu metileninin eşleşmelere katılması sonucu δ 1,0-1,36 ppm aralığında multipler halinde yer almaktadır. Sekiz konumunda *t*-bütil grubunu içeren **11b**, **12b**, **14d** ve **15b** türevlerinde aksiyel yönlenecek olan proton δ 0,81-0,94 ppm aralığında triplet triplet ($^3J = ^3J = 12-13$ Hz, $^3J = ^3J = 2,9-3$ Hz) olarak izlenmektedir. Aynı konumda *t*-bütil grubunu taşıyan diğer iki türevde (**13b** ve **16b**) söz konusu proton bütil grubu ile aynı kimyasal kayma değere sahip ve δ 0,81 ppm'de bütil protonlarının oluşturduğu singlet altında kalmaktadır. Sekiz konumundaki fenil grubunun elektron çekici etkisiyle rijid sikloheksan artığın protonları arasında en yüksek kimyasal kaymayı gösteren sekiz konumlu aksiyel proton, komşularındaki protonlar ile aksiyel aksiyel ve aksiyel ekvatoryel eşleşmeler ($^3J = ^3J = 12-12,7$ Hz, $^3J = ^3J = 3,0-3,4$ Hz) ile δ 2,40-2,53 ppm'de rezonansa gelerek yine bir triplet triplet meydana getirmektedir (Şekil 5-37).



Şekil 5-37: Sekiz konumunda *t*-bütil içeren bileşiğin sekiz konumunun proton eşleşmeleri

Spiro sistemin dört konumunda benzamid (**11a-c** ve **14a-e**), *o*-metoksibenzamid (**12b**) ve fenilasetamid taşıyan (**13a-c** ve **16a-c**) bileşiklerde altı ve on konumlu protonlar multipletler oluşturmaktadır. Komşu azot ve kükürt atomlarının elektronegatiflikleri bu multipletleri δ 1,45-2,40 ppm aralığına taşımaktadır. Bu aralıkta en yüksek kimyasal kaymalar beklenildiği üzere δ 1,72-2,40 ppm aralığı ile sekiz konumunda fenil sübstitüenti bulunduran türevlerde görülmektedir. **12a** ve **12c** kodlu bileşiklerde altı ve on konumlu aksiyel protonları aynı kimyasal kaymalar ile sırasıyla δ 1,93 ppm ve 2,10 ppm'de triplet dublet ($^2J = ^3J = 13,0$ Hz, $^3J = 3,0$ Hz ve $^2J = ^3J = 12,7$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz) oluşturmaktadır. Ekvatoryel protonlarının kimyasal kaymaları da aynı olmakla birlikte sırasıyla δ 1,82 ppm ve 1,97 ppm'de yaygın dubletleri ($^2J = 13$ Hz ve $^2J = 12,7$) meydana getirmektedir. Spirobileşiklerin siklohekzan artığına ait proton kimyasal kayma değerleri, eşleşme profilleri ve eşleşme sabitleri detaylı olarak Tablo 5-22, 5-23, 5-24, 5-25, 5-26, 5-27'de görülmektedir.

Spirotiyazolidinon türevlerindeki siklohekzan artığının sekiz konumundaki sübstitüentlerin yedi ve dokuz konumlu protonlarının eşleşmelerine etkisi vardır. Sekiz konumunda sübstitüent bulundurmayan **14a** bileşiğinde yedi ve dokuz aksiyel protonları 1,30-1,65 ppm'de gözlemlenirken, **14b** türevinde sekiz konumlu metil sübstitüsüyonu ile bu protonların 1,12-1,20 ppm'e kayarak gölgelendikleri görülmektedir. **14e** bileşiğinde sekiz konumlu fenil sübstitüsüyonu ise 1,64-1,72 ppm gibi düşük alana kaymalarına neden olmaktadır. Siklohekzan artığının sekiz konumlu metil protonları tüm türevler için 0,83-0,87 ppm aralığında üç protona karşılık gelen dublet ($^2J = 5,8-6,4$ Hz), sekiz konumlu etil protonları 1,16 ppm'de iki protona karşı gelen kuartet ($^3J = 7,4$ Hz) ve 0,82 ppm'de üç protona karşı gelen triplet ($^3J = 7,4$ Hz), sekiz konumlu *t*-bütil protonları dokuz protonluk integral değeri ile 0,81-0,83 ppm aralığında singlet olarak rezonans göstermektedir.

5.3.1.4. ^{13}C Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Verileri

Bileşiklerimizdeki yapısal analizler örnek olarak seçilen türevlerde ^{13}C NMR, DEPT, HSQC ve HMBC spektrumları ile desteklenmiş ve karbon atomlarının rezonansları ve karbon-proton ilişkileri incelenerek ^1H NMR analizleri güçlendirilmiştir. 2D spektrumlarda ^{13}C - ^1H ilişkilerinin açıklanmasında kolaylık sağlayacağı düşüncesi ile tartışmalarda nomenklatür numaralandırma sistemi gözardı edilerek yapılarda farklı numaralandırmaya gidilmiştir. **11a-c**, **12c**, **13a-c**, **14a**, **14c-e**,

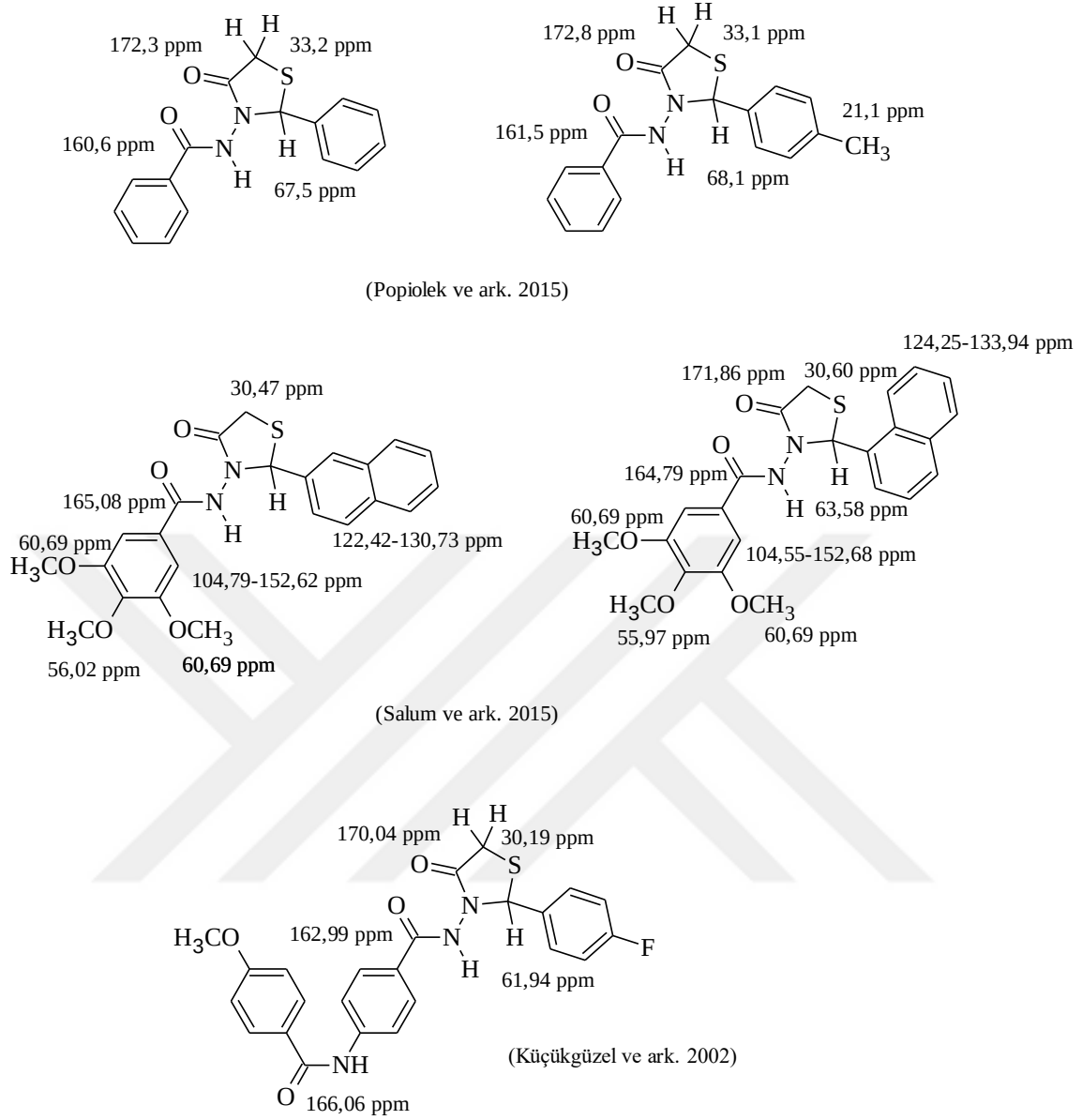
15a, 15b, 16a-c, 18-20 türevlerine ^{13}C NMR, **11a-c, 12a-c, 13a-c, 14a-e, 15a, 15b, 16a, 16c, 17-21** türevlerine DEPT, **12b, 14b, 17, 21** türevlerine HSQC ve **12a, 14e, 13a, 16a** türevlerine HMBC analizleri yapılmıştır.

4-Tiyazolidinon türevlerinde (**17-21**), **19** ve **20** bileşikleri dışında, spektrumlarda görülen ikili karbon atomu rezonansları yapıların diastereomerik oluşuna bağlıdır. Spirotiyazolidinon türevlerinden **12b** bileşiğinde ise konformasyonel izomeri olabileceği düşünülerek, karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri araştırılırken bu yapısal özellik dikkate alınmıştır.

Karbonil karbonlarındaki kaymalar δ 160-220 ppm gibi yüksek değerleri ile kolaylıkla tanımlanan rezonanslar olup (Williams ve Fleming 1986 p. 133), spektrumlarımızda spirotiyazolidinon bileşikleri için δ 165,06-171,17 ppm ve 4-tiyazolidinon bileşikleri için δ 163,50-174,15 ppm aralığındaki rezonanslar karbonil grubu karbon atomlarının rezonanslarını göstermektedir. Bileşiklerimizde yer alan iki karbonil grubu (amid karbonili ve halka içi karbonili) karbonlarının rezonanslarına ait sinyaller HMBC deneyi uyguladığımız benzamid artığı taşıyan **14e**, 2-metoksibenzamid artığı taşıyan **12a** ve fenilasetamid artığı taşıyan **15a** bileşiklerinin spektrumlarına göre belirlenmiş ve genel literatür verileri ile de paralellik göstermektedir.

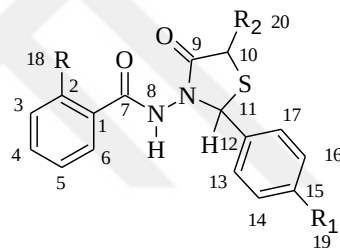
4-Tiyazolidinon türevlerinden benzamid (**17, 18**) ve 2-metoksibenzamid (**19-21**) artığı içeren bileşiklere ait karbonil gruplarının sinyalleri literatürde yer alan benzer bileşiklerin (Şekil 5-38) ve spiro bileşiklere ait HMBC spektrumlarında karbonil grubu karbonlarının rezonansları incelenerek, ^{13}C NMR ve DEPT spektrumlarında kimyasal kayma değerleri belirlenmiştir. Yüksek alanda (**17-21** bileşikleri için δ 163,50-165,76 ppm) oluşan rezonansın amid karbonil grubu ve düşük alanda (**17-21** bileşikleri için δ 169,52-174,15 ppm) oluşan rezonansın halka içi karbonil grubu karbon atomu kaynaklı olduğu sonucuna ulaşılmaktadır (Tablo 5-28).

Spirotiyazolidinon bileşiklerin karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri benzamid artığı taşıyan bileşikler için (**11a-c** ve **14a-e**) Tablo 5-29 ve 5-32, 2-metoksibenzamid artığı taşıyan bileşikler için (**12a-c** ve **15a, 15b**) Tablo 5-30 ve 5-33, 2-fenilasetamid artığı taşıyanların için (**13a-c** ve **16a-c**) Tablo 5-31 ve 5-34'de verilmektedir.



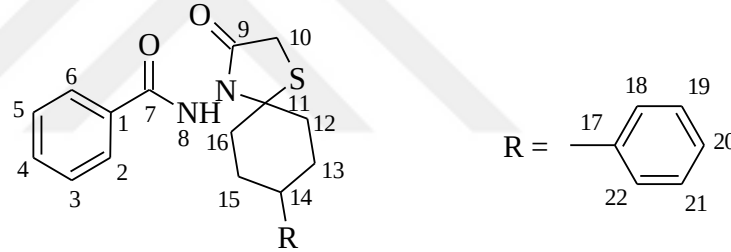
Şekil 5-38: 4-Tiyazolidinon literatür bileşiklerin karbon atomlarının kimyasal kaymaları

Tablo 5-28: Tiyazolidinon bileşiklerine (17-21) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm)



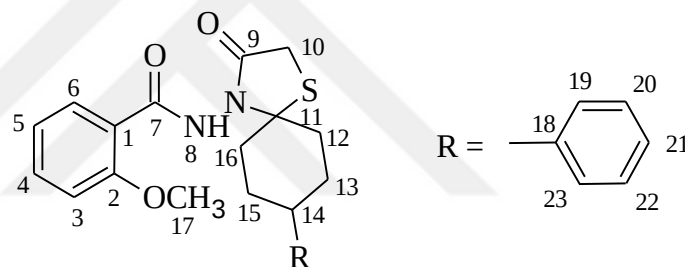
Bileşikler	Benzamid artığındaki karbonlar							4-Tiyazolidinon ve aromatik yapı karbonları						
	R	R ₁	R ₂	C ₇	C ₁₈	C ₆ H ₅ /C ₆ H ₄		C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₉	C ₂₀	2- (C ₆ H ₅ /C ₆ H ₄)	
17	H	H	CH ₃	165,89 165,76	-	130,96 / 131,19 (C ₁) 128,40 / 128,00 (C _{3,5}) 127,57 / 127,63 (C _{2,6})	132,51 / 132,63 (C ₄)	174,15 174,06	39,44 39,63	61,86 61,91	-	20,73 19,09	136,91 / 137,59 (C ₁₂) 129,14 / 129,23(C _{13,17})	129,78 / 129,68 (C ₁₅) 128,68 / 128,76 (C _{14,16})
18	H	CH ₃	CH ₃	165,40	-	130,91 / 130,65 (C ₁) 128,04 / 127,68 (C _{3,5}) 127,38 / 127,32 (C _{2,6})	132,34 / 132,20 (C ₄)	173,93	39,42 39,18	61,51 61,43	21,26 20,52	18,88	134,18 / 133,53 (C ₁₂) 129,66 / 129,58 (C _{14,16})	139,52 / 139,44 (C ₁₅) 128,49 / 128,39 (C _{13,17})
19	OCH ₃	H	H	164,13	55,93	157,50 (C ₂) 134,0 (C ₄) 132,52 (C ₆)	121,50 (C ₅) 119,02 (C ₁) 111,53 (C ₃)	169,52	30,19	62,83	-	-	137,44 (C ₁₂) 128,93 (C _{13,17})	129,42 (C ₁₅) 127,95 (C _{14,16})
20	OCH ₃	NO ₂	H	164,42	56,07	157,56 (C ₂) 134,35 (C ₄) 132,47 (C ₆)	121,53 (C ₅) 118,44 (C ₁) 111,51 (C ₃)	169,64	30,08	61,87	-	-	148,44 (C ₁₅) 144,87 (C ₁₂)	128,91 (C _{13,17}) 124,14 (C _{14,116})
21	OCH ₃	NO ₂	CH ₃	163,51 163,50	55,12 55,08	156,61 / 156,60 (C ₂) 133,30 / 133,28 (C ₄) 131,46 / 131,44 (C ₆)	120,52/ 120,57 (C ₅) 117,62/117,57 (C ₁) 110,58/110,57 (C ₃)	171,86 171,82	38,37 38,35	59,69 59,67	-	19,50 17,89	147,47/147,40 (C ₁₅) 144,21/143,66 (C ₁₂)	128,12/127,73 (C _{13,17}) 123,06/123,14 (C _{14,16})

Tablo 5-29: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (11a-c) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm)



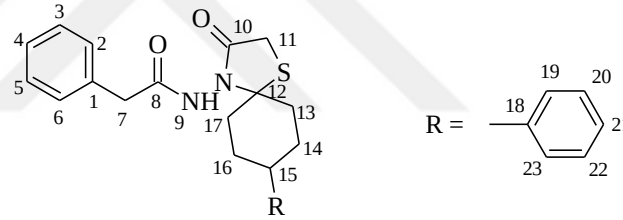
Bileşikler	Benzamid artığındaki karbonlar			1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan artığındaki karbonlar				
	C ₇	C ₆ H ₅		R	C ₉	C ₁₀	Diğer alisiklik (12,13,14,15,16)	
11a	166,0	132,06 (C ₄) 132,01 (C ₁)	128,40 (C _{3,5}) 127,63 (C _{2,6})	21,73 (CH ₃)	167,62	27,86	72,15 (C ₁₁) 36,78 (C ₁₂ ve C ₁₆)	31,33 (C ₁₃ ve C ₁₅) 30,38 (C ₁₄)
11b	165,95	132,06 (C ₄) 131,97 (C ₁)	128,38 (C _{3,5}) 127,63 (C _{2,6})	31,82 (C(CH ₃) ₃) 27,19 (C(CH ₃) ₃)	167,62	27,84	72,30 (C ₁₁) 37,09 (C ₁₂ ve C ₁₆)	23,63 (C ₁₃ ve C ₁₅) 45,57 (C ₁₄)
11c	166,83	132,92 (C ₄) 132,76 (C ₁)	129,06 (C _{3,5}) 128,47 (C _{2,6})	146,61 (C ₁₇) 129,22 (C _{19,21}) 127,26 (C _{18,22}) 126,78 (C ₂₀)	168,47	28,71	72,65 (C ₁₁) 37,82 (C ₁₂ ve C ₁₆)	31,20 (C ₁₃ ve C ₁₅) 42,08 (C ₁₄)

Tablo 5-30: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (12a-c) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm)



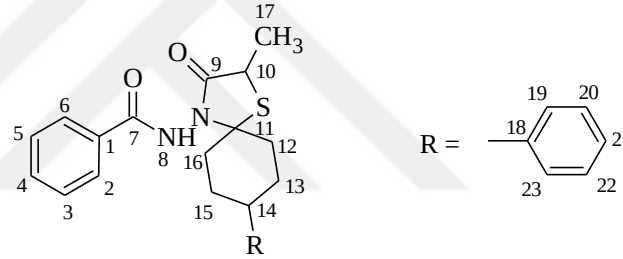
Bileşikler	2-Metoksibenzamid artığındaki karbonlar				1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan artığındaki karbonlar				
	C ₇	C ₁₇	CH ₃ OC ₆ H ₄ (2)		R	C ₉	C ₁₀	Diğer alisiklik (11,12,13,14,15,16)	
12a	166,01	56,66	157,66 (C ₂)	122,99 (C ₁)	22,55 (CH ₃)	168,15	28,67	73,00 (C ₁₁)	32,12 (C ₁₃ ve C ₁₅)
			133,33 (C ₄)	121,17 (C ₅)				37,41 (C ₁₂ ve C ₁₆)	31,46 (C ₁₄)
			130,78 (C ₆)	112,84 (C ₃)					
12b	165,96	56,69	157,71 (C ₂)	122,81 (C ₁)	32,76	173,66	28,88	74,86	23,93
			133,41 (C ₄)	121,18 (C ₅)	32,65 (C(CH ₃) ₃)	168,15	28,66	73,17 (C ₁₁)	24,26 (C ₁₃ ve C ₁₅)
			130,88 (C ₆)	112,86 (C ₃)	28,06			38,76	47,10
					28,02 (C(CH ₃) ₃)			37,73 (C ₁₂ ve C ₁₆)	46,72 (C ₁₄)
12c	165,81	56,49	157,51 (C ₂)	122,52 (C ₁)	146,32 (C ₁₈)	167,96	28,50	72,46 (C ₁₁)	30,98 (C ₁₃ ve C ₁₅)
			133,23 (C ₄)	120,94 (C ₅)	128,82 (C _{20,22})			37,46 (C ₁₂ ve C ₁₆)	42,16 (C ₁₄)
			130,69 (C ₆)	112,61 (C ₃)	127,07 (C _{19,23})				
					126,57 (C ₂₁)				

Tablo 5-31: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (13a-c) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm)



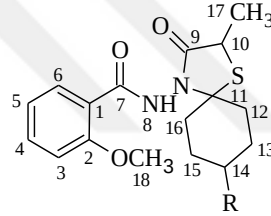
Bileşikler	Fenilasetamid artığındaki karbonlar				1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan artığındaki karbonlar				
	C ₇	C ₈	C ₆ H ₅		R	C ₁₀	C ₁₁	Diğer alisiklik (12,13,14,15,16,17)	
13a	40,02	167,52	135,34 (C ₁) 128,92 (C _{2,6})	128,16 (C _{3,5}) 126,47 (C ₄)	21,68 (CH ₃)	169,70	27,73	71,85 (C ₁₂) 36,49 (C ₁₃ ve C ₁₇)	31,19 (C ₁₄ ve C ₁₆) 30,51 (C ₁₅)
13b	39,96	167,52	135,32 (C ₁) 128,99 (C _{2,6})	128,14 (C _{3,5}) 126,46 (C ₄)	31,81 (C(CH ₃) ₃) 27,19 (C(C(CH ₃) ₃) ₃)	169,70	27,72	72,02 (C ₁₂) 36,80 (C ₁₃ ve C ₁₇)	23,55 (C ₁₄ ve C ₁₆) 45,72 (C ₁₅)
13c	40,05	167,63	135,37 (C ₁) 129,09 (C _{2,6})	128,35 (C _{3,5}) 126,57 (C ₄)	145,72 (C ₁₈) 128,26 (C _{20,22}) 126,54 (C _{19,23}) 126,10 (C ₂₁)	169,88	27,86	71,62 (C ₁₂) 36,82 (C ₁₃ ve C ₁₇)	30,38 (C ₁₄ ve C ₁₆) 41,54 (C ₁₅)

Tablo-5-32: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (14a-e) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm)



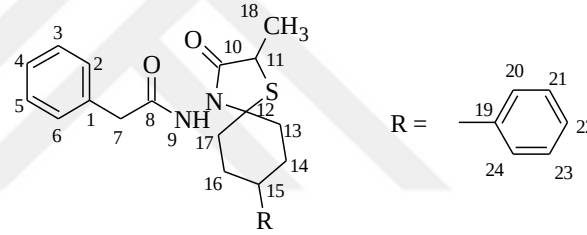
Bileşikler	Benzamid artığındaki karbonlar			1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan artığındaki karbonlar					
	C ₇	C ₆ H ₅		R	C ₉	C ₁₀	C ₁₇	Diğer alisiklik (11,12,13,14,15,16)	
14a	165,95	132,18 (C ₄) 131,97 (C ₁)	128,50 (C _{3,5}) 127,67 (C _{2,6})	-	170,28	36,76	19,70	70,98 (C ₁₁) 23,17 (C ₁₂ ve C ₁₆)	23,90 (C ₁₃ ve C ₁₅) 22,74 (C ₁₄)
14b	166,72	132,88 (C ₄) 132,75 (C ₁)	129,21 (C _{3,5}) 128,40 (C _{2,6})	22,55 (CH ₃)	171,06	37,50	20,47	71,58 (C ₁₁) 31,94 (C ₁₂ ve C ₁₆)	32,42 (C ₁₃ ve C ₁₅) 31,13 (C ₁₄)
14c	165,95	132,14 (C ₄) 131,99 (C ₁)	128,46 (C _{3,5}) 127,67 (C _{2,6})	28,72 (<u>C</u> H ₂ CH ₃) 11,30 (CH ₂ <u>C</u> H ₃)	170,30	36,97	19,79	71,12 (C ₁₁) 28,76 (C ₁₂ ve C ₁₆)	29,22 (C ₁₃ ve C ₁₅) 36,76 (C ₁₄)
14d	165,86	132,07 (C ₄) 131,93 (C ₁)	128,39 (C _{3,5}) 127,60 (C _{2,6})	31,82 (<u>C</u> (CH ₃) ₃) 27,18 (C(<u>C</u> H ₃) ₃)	170,27	36,72	19,56	70,95 (C ₁₁) 23,47 (C ₁₂ ve C ₁₆)	23,89 (C ₁₃ ve C ₁₅) 45,49 (C ₁₄)
14e	165,93	132,14 (C ₄) 131,90 (C ₁)	128,44 (C _{3,5}) 127,65 (C _{2,6})	145,81 (C ₁₈) 128,26 (C _{20,22}) 126,45 (C _{19,23}) 125,98 (C ₂₁)	170,30	36,80	19,74	70,49 (C ₁₁) 30,19 (C ₁₂ ve C ₁₆)	30,76 (C ₁₃ ve C ₁₅) 41,26 (C ₁₄)

Tablo 5-33: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (15a, 15b) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm)



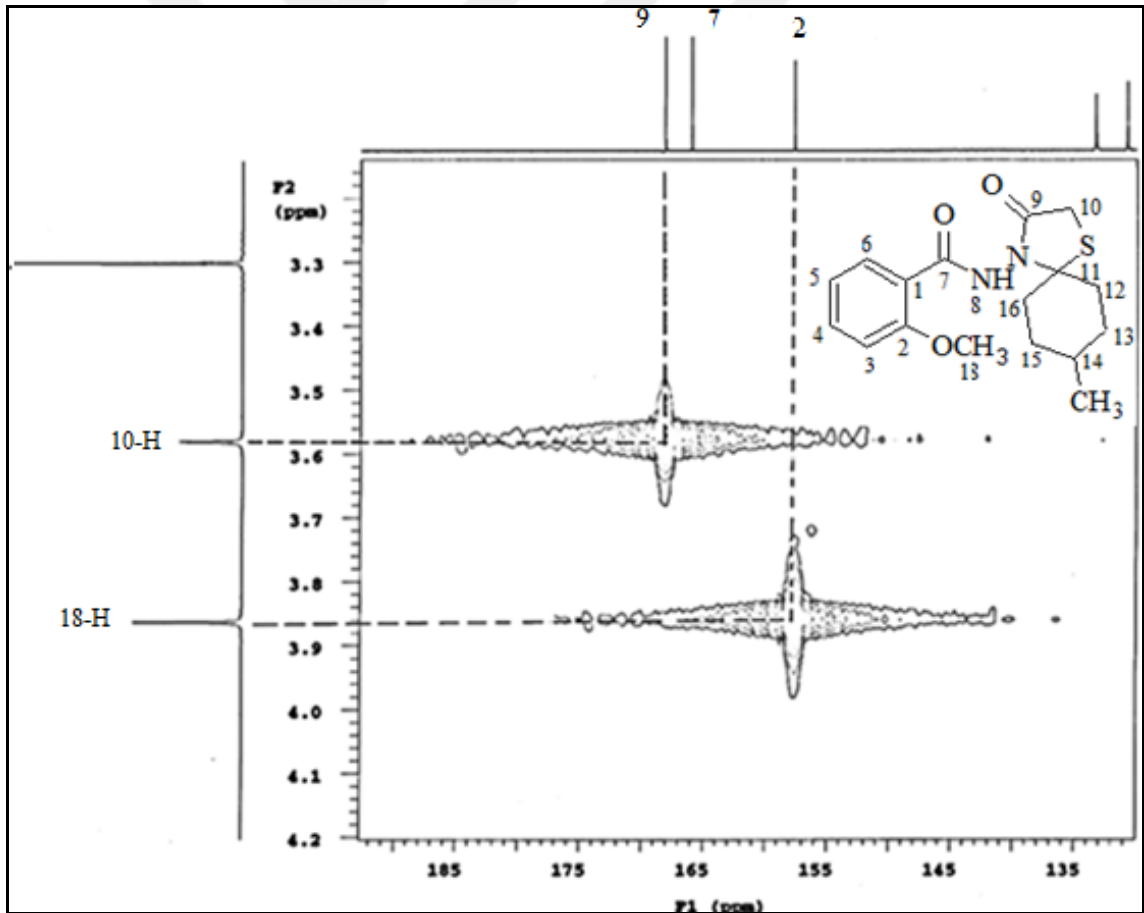
Bileşikler	2-Metoksibenzamid artığındaki karbonlar				1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan artığındaki karbonlar					
	C ₇	C ₁₈	CH ₃ OC ₆ H ₄ (2)		R	C ₉	C ₁₀	C ₁₇	Diğer alisiklik (11,12,13,14,15,16)	
15a	165,11	55,86	156,88 (C ₂)	122,11 (C ₁)	21,78 (CH ₃)	169,95	36,69	19,60	70,81 (C ₁₁)	31,63 (C ₁₃)
			132,55 (C ₄)	120,36 (C ₅)					37,56 (C ₁₂)	31,15 (C ₁₅)
			129,99 (C ₆)	112,02 (C ₃)					36,50 (C ₁₆)	30,63 (C ₁₄)
15b	165,06	55,89	156,94 (C ₂)	121,95 (C ₁)	31,85 (<u>C</u> (CH ₃) ₃)	169,97	36,71	19,62	71,00 (C ₁₁)	23,93 (C ₁₃)
			132,63 (C ₄)	120,38 (C ₅)	27,21 (C(<u>C</u> H ₃) ₃)				37,88 (C ₁₂)	23,49 (C ₁₅)
			130,10 (C ₆)	112,05 (C ₃)					37,00 (C ₁₆)	45,84 (C ₁₄)

Tablo 5-34: Spirotiyazolidinon bileşiklerine (16a-c) ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kaymaları (ppm)

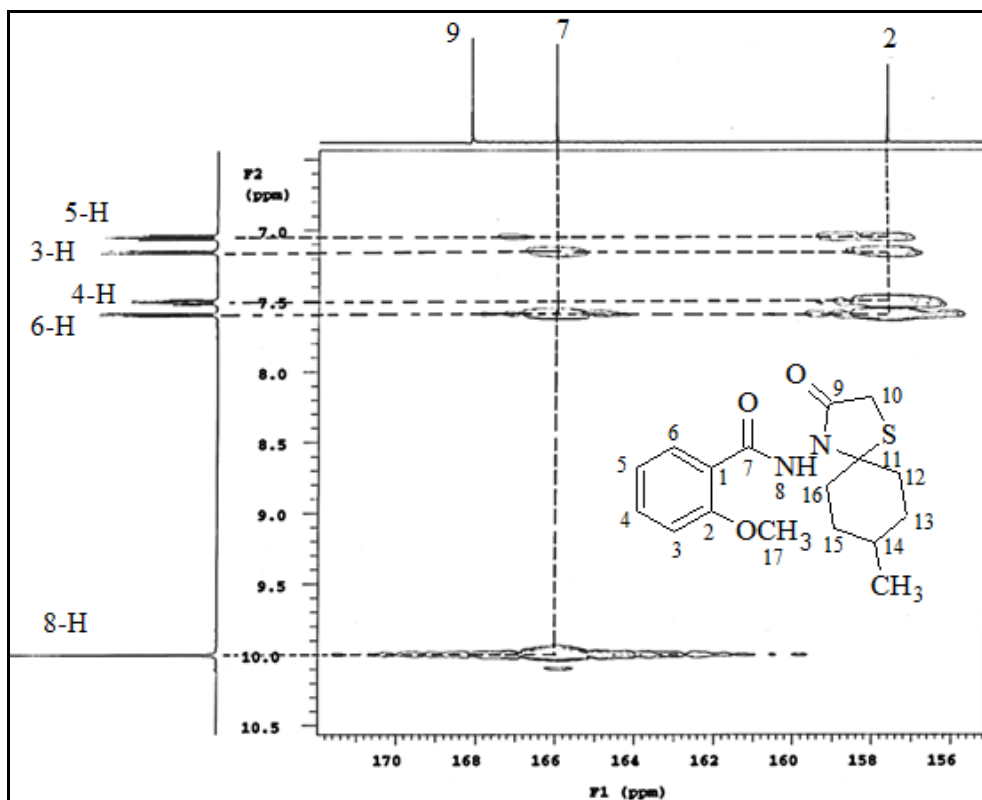


Bileşikler	Fenilasetamid artığındaki karbonlar				1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan artığındaki karbonlar					
	C ₇	C ₈	C ₆ H ₅		R	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₈	Diğer alisiklik (12,13,14,15,16,17)	
16a	40,04	169,63	135,32 (C ₁)	128,15 (C _{3,5})	21,70 (CH ₃)	170,13	36,59	19,61	70,49 (C ₁₂)	31,53 (C ₁₄ ve C ₁₆)
			128,94 (C _{2,6})	126,46 (C ₄)					31,05 (C ₁₃ ve C ₁₇)	30,48 (C ₁₅)
16b	40,73	170,70	135,88 (C ₁)	128,95 (C _{3,5})	32,51 (C(CH ₃) ₃)	171,17	37,45	20,33	71,60 (C ₁₂)	24,56 (C ₁₄ ve C ₁₆)
			129,73 (C _{2,6})	127,34 (C ₄)	27,90 (C(CH ₃) ₃)				24,14 (C ₁₃ ve C ₁₇)	46,44 (C ₁₅)
16c	40,07	169,83	135,36 (C ₁)	128,37 (C _{3,5})	145,75 (C ₁₉)	170,24	36,76	19,67	70,26 (C ₁₂)	30,76 (C ₁₄ ve C ₁₆)
			129,10 (C _{2,6})	126,57 (C ₄)	128,26 (C _{21,23})				30,19 (C ₁₃ ve C ₁₇)	41,53 (C ₁₅)
					126,54 (C _{20,24})					
					126,12 (C ₂₂)					

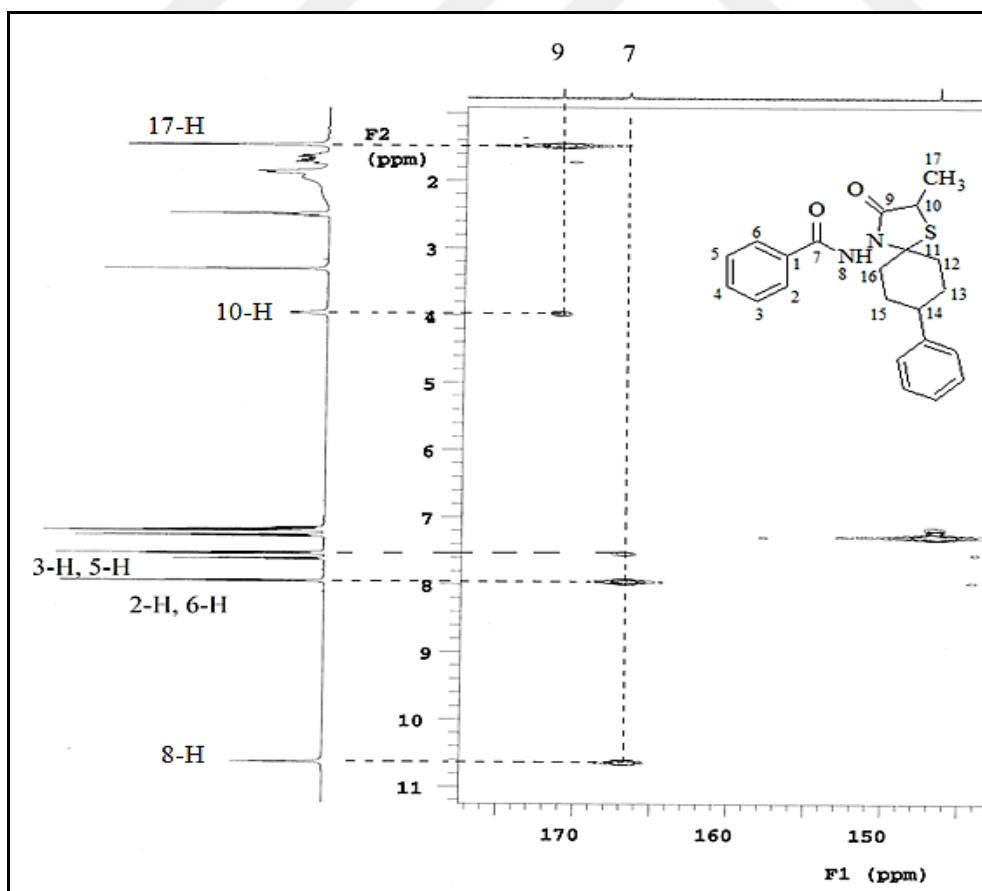
2-Metoksibenzamid artığı taşıyan **12a** bileşiğinin HMBC spektrumundan dokuz konumlu karbonil grubu karbon atomunun (δ 168,15 ppm) on konumlu protonlar (δ 3,58 ppm) ile, yedi konumlu karbonun (δ 166,01 ppm), amid protonu (δ 10,00 ppm) ve aromatik protonlardan üç (δ 7,15 ppm) ve altı (δ 7,59 ppm) konumlu olanlarla ilişkili olması bu karbonların kimyasal kayma değerlerini kesinleştirmektedir (**12a**'nın HMBC spektrumu örnek spektrum olarak alınmıştır Şekil 5-39, 5-40). Benzer şekilde benzamid (**14e**) ve fenilasetamid artığı taşıyan bileşiklerin (**13a** ve **16a**) HMBC spektrumlarından düşük alanda (sırasıyla δ 170,30 ppm, 169,70 ppm ve 170,13 ppm) çıkan rezonansların halka içi karbonil grubu ve yüksek alanda (sırasıyla δ 165,93 ppm, 167,52 ppm ve 169,63 ppm) çıkan rezonansın amid karbonil grubu karbon atomuna ait olduğu değerlendirilmektedir (Tablo 5-31, 5-32, 5-34) (Şekil 5-41, 5-42, 5-43).



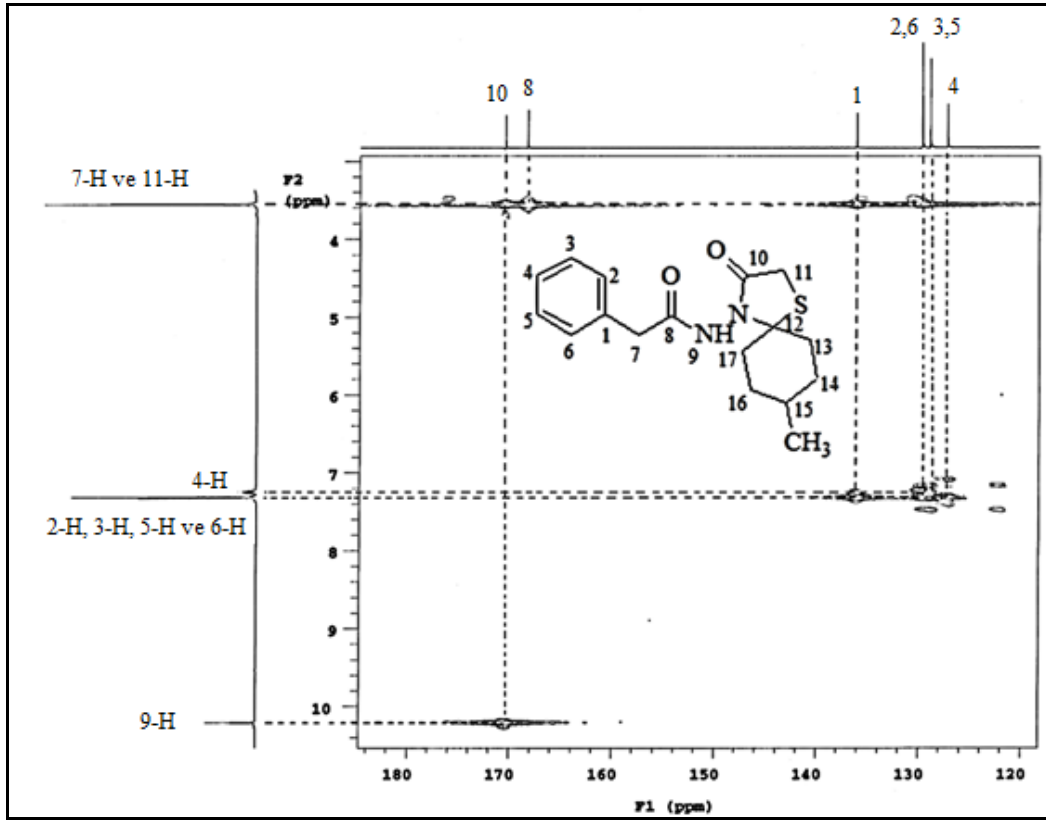
Şekil 5-39: **12a**'nın HMBC spektrumu (135 - 185 ppm)



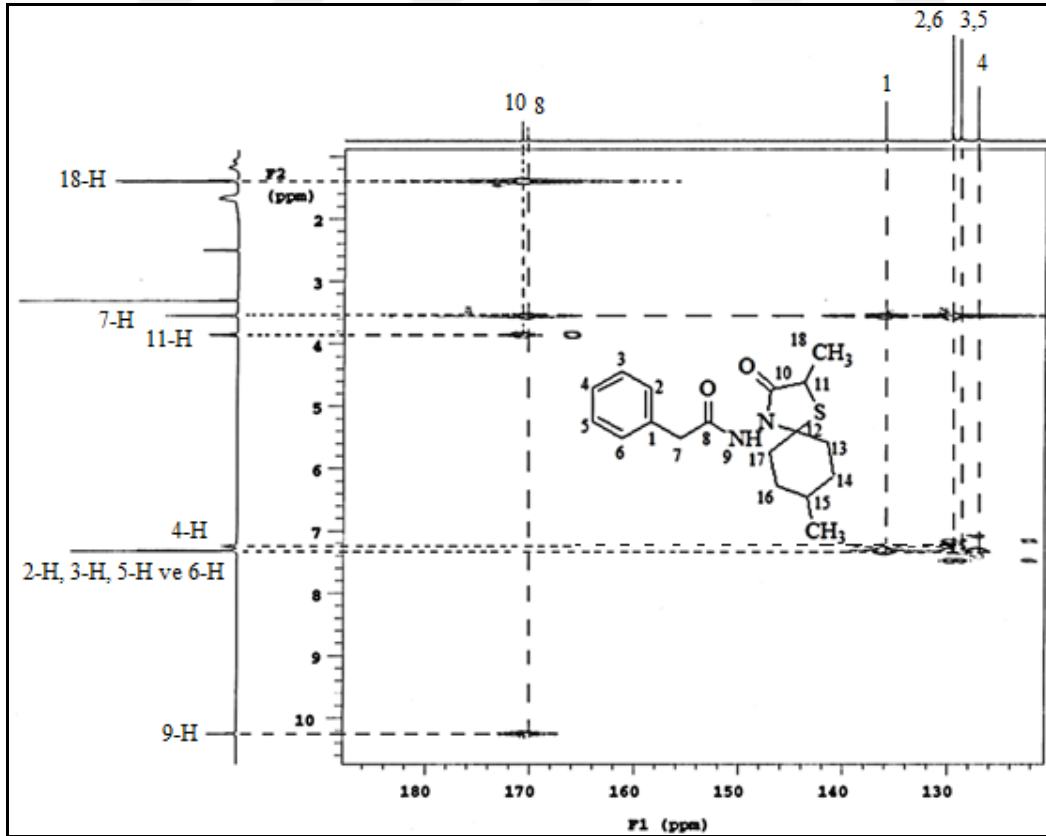
Şekil 5-40: 12a'nın HMBC spektrumu (156 - 170 ppm)



Şekil 5-41: 14e'nin HMBC spektrumu (150 - 175 ppm)

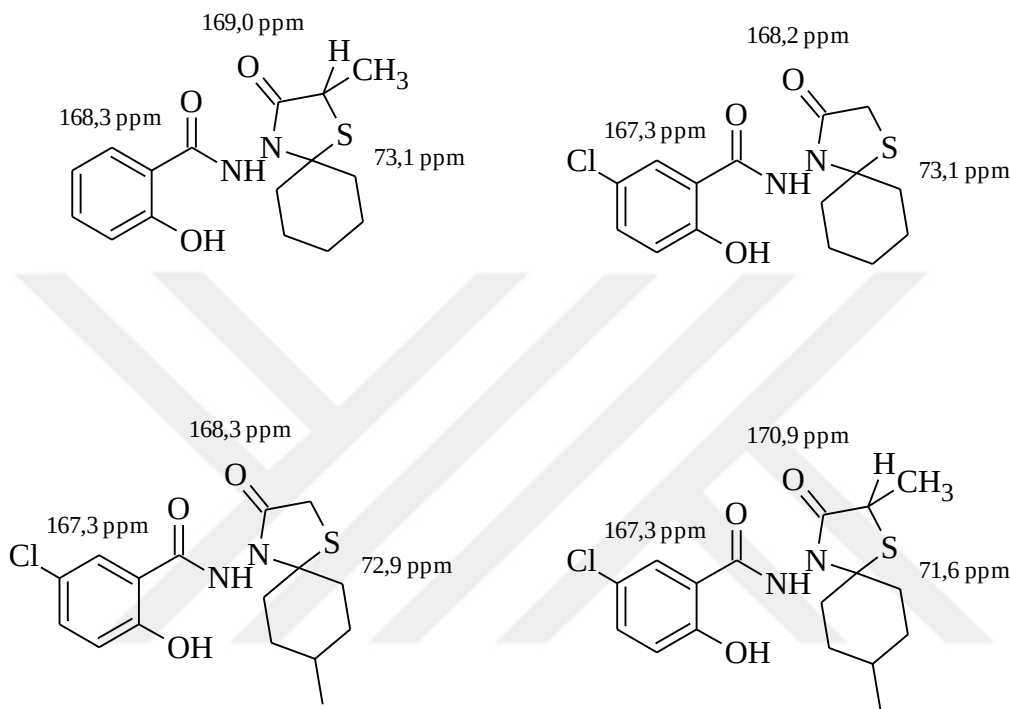


Şekil 5-42: 13a'nın HMBC spektrumu (120 - 180 ppm)



Şekil 5-43: 16a'nın HMBC spektrumu (125 - 185 ppm)

Literatürde yer alan benzer moleküllere ait karbonil gruplarının karbon rezonansları da bu veriler ile benzer yöndedir. Göktaş ve arkadaşlarının çalışmasındaki ^{13}C NMR spektrumlarında, δ 170,9-167,3 ppm aralığında karbonil grubu karbonlarına ait iki rezonans aynı şekilde değerlendirilmiştir (Şekil 5-44) (Göktaş ve ark. 2015).



(Göktaş ve ark. 2015)

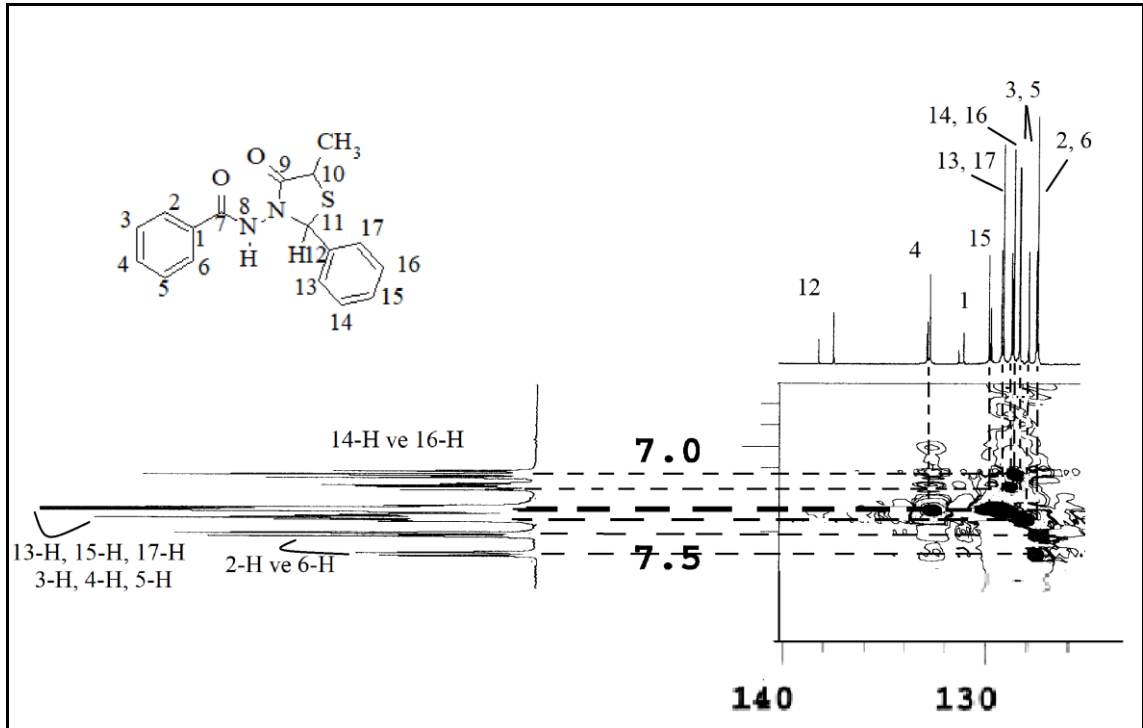
Şekil 5-44: Benzer spirotiyazolidinon bileşiklerine ait ^{13}C NMR verileri (DMSO içinde)

4-Tiyazolidinon bileşiklerinin (**17-21**) benzamid artığı karbonlarının δ 111,51-157,56 ppm ve diğer aromatik karbonlarının δ 124,14-148,44 ppm aralığında sinyalleri kaydedilmiştir (Tablo 5-28). Spiro bileşiklerinde yer alan aromatik halkalara ait karbon atomları (ondört veya onbeş konumunda fenil grubunu içeren bileşiklerdeki, **11c**, **12c**, **13c**, **14e** ve **16c**, aromatik karbon atomları da dahil) en yüksek δ 112,02 ppm ve en düşük δ 157,71 ppm olmak üzere spektrumda yer almaktadır. Aromatik karbon atomlarının rezonanslarının genel olarak dağıldığı δ 100-150 ppm'lik bir bölgeye denk gelen bu rezonanslar yapıyı desteklemektedir (Balcı 2004 p. 328).

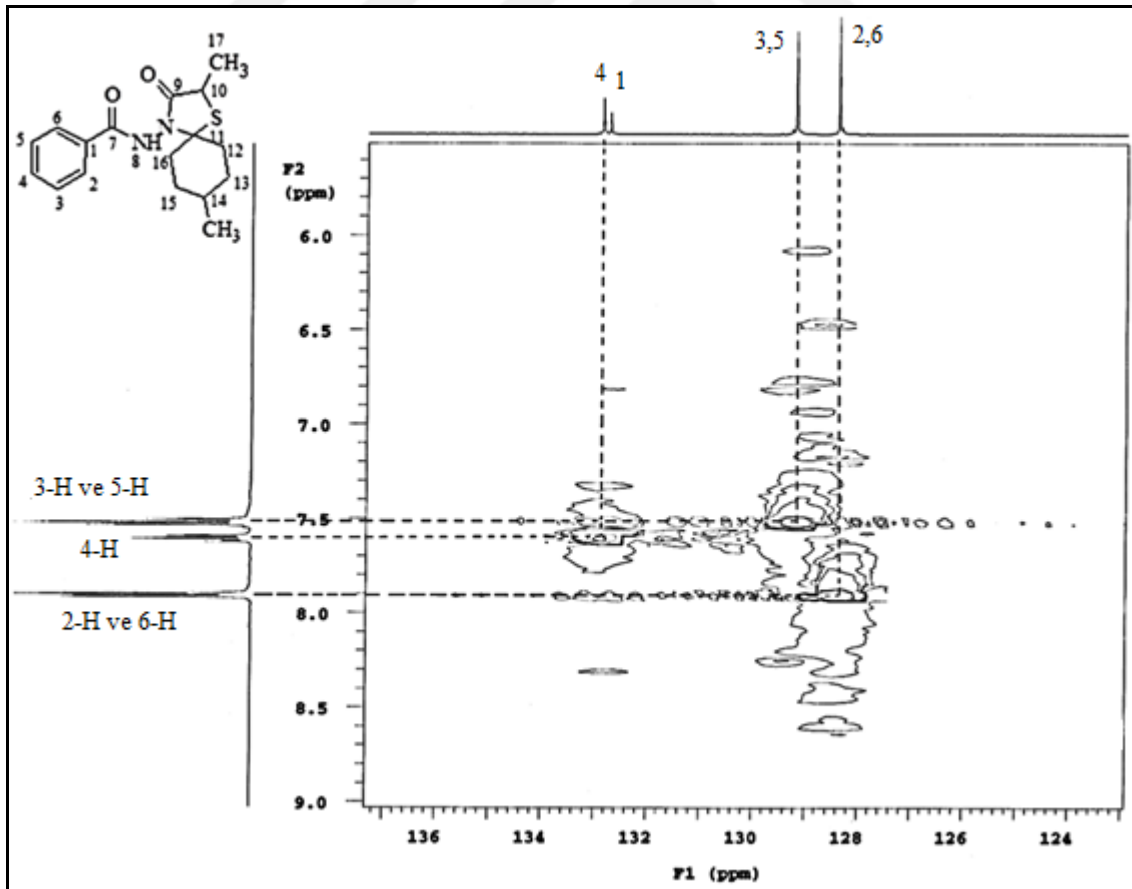
Benzamid artığı taşıyan bileşiklerin fenil karbonlarının rezonansları, 4-tiyazolidinonlarda (**17**, **18**) bileşiklerin DEPT spektrumlarından ve **17** bileşiğinin HSQC spektrumundan (Şekil 5-45), spiro bileşiklerinde (**11a-c** ve **14a-e**) ise bileşiklerin DEPT

spektrumlarından, **14b** bileşiğinin HSQC (Şekil 5-46) ve **14e** bileşiğinin HMBC spektrumlarından (Şekil 5-47) kesinleştirilmektedir. DEPT spektrumlarından tüm bileşikler için δ 130,65-132,75 ppm aralığında görülen rezonansların, bir konumlu katerner karbona ait olduğu belirlenmiştir, **14e** bileşiğine ait DEPT spektrumu örnek olarak incelenebilir (Şekil 4-131). **14e** bileşiğinin HMBC spektrumundan üç ve beş konumlu protonlarının oluşturduğu triplet triplet (δ 7,53 ppm) ile üç bağ üzerinden ilişkili olması ile, bir konumlu karbona ait olduğu şeklinde değerlendirilmektedir. DEPT spektrumlarına göre tek proton taşıyan (Şekil 4-169), **17** kodlu bileşiğin HSQC spektrumunda, dört konumlu protonunda yer aldığı multiplet olarak görülen sinyalle (δ 7,33-7,45 ppm) ve **14b**'nin HSQC spektrumunda dört konumlu protonları ile ilişkili, δ 132,06-132,92 ppm aralığında rezonans olan karbon atomları dört konumlu karbon kaynaklıdır. δ 127,32-128,50 ppm ve 127,68-129,21 ppm aralığında görülen iki, üç, beş ve altı konumlu karbonların belirlenmesinde **14b** HSQC spektrumunda sırasıyla iki ve altı konumlu protonlarının oluşturduğu dublet dublet (δ 7,91 ppm) ve üç, beş konumlu protonlarının oluşturduğu triplet (δ 7,53 ppm) ile çapraz pik oluşturmaları, **17** HSQC spektrumunda iki, altı konumlu karbonlarının iki, altı konumlu protonlarının dublet dublet (δ 7,48 ppm ve 7,58 ppm) sinyali ile ilişkileri belirleyici olmaktadır. **14e** bileşiğinin HMBC spektrumunda iki ve altı konumlu karbonlarının dört konumlu protonu ile üç bağ üzerinden oluşturduğu çapraz pik ve iki ile altı konumlu protonlarının oluşturduğu dublet (δ 7,94 ppm) ile tek bağ üzerinden böbrek şeklinde simetrik sinyal oluşturmaları kimyasal kayma değerlerini doğrulamaktadır.

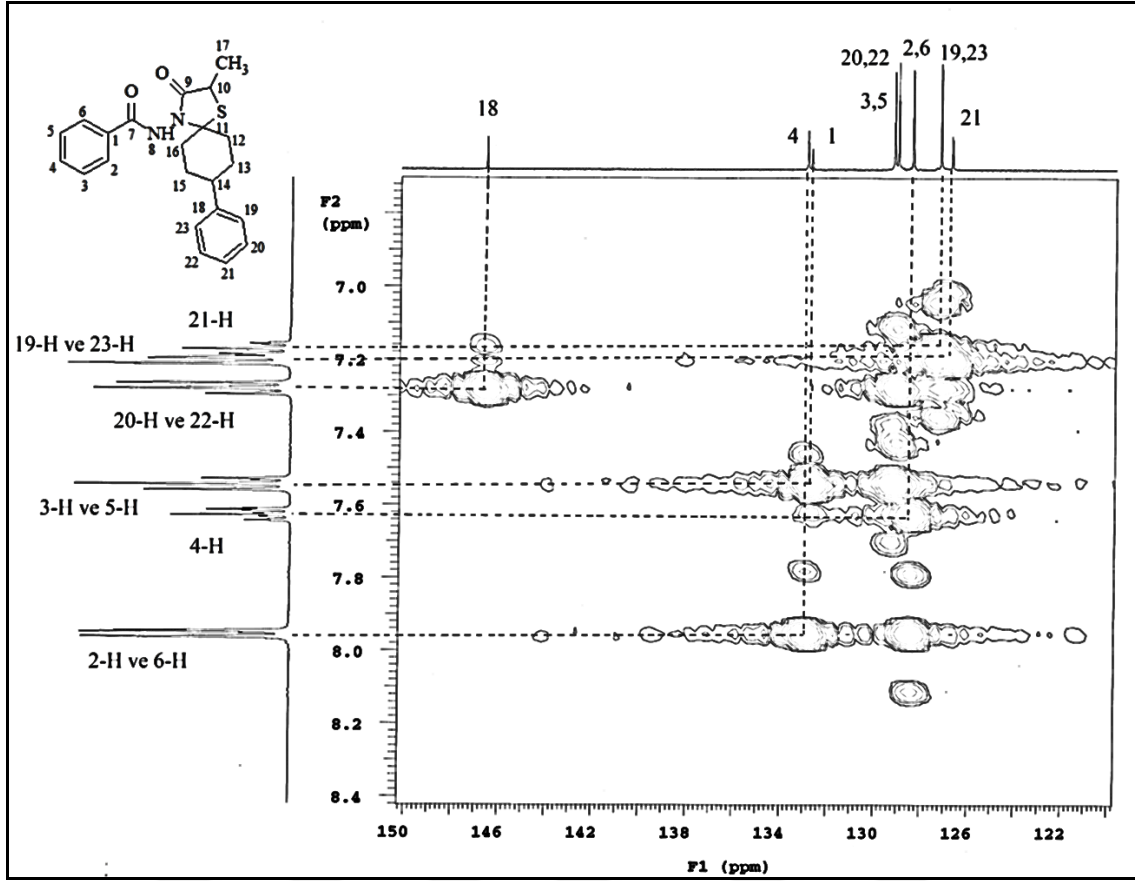
17 ve **18** bileşiklerinde DEPT spektrumlarından katerner olması ile tespit edilen on iki konumlu karbon atomu sırasıyla δ 136,91 / 137,59 ppm ve δ 134,18 / 133,53 ppm'lerde izlenmektedir. Cihan Üstündağ ve arkadaşlarının çalışmalarında benzer yapılu bileşiğin bu karbon atomuna ait rezonansı δ 135,83 ppm olarak bildirilmiştir (Şekil 5-48) (Cihan Üstündağ ve ark. 2016). Eşdeğer olan on üç ile on yedi konumlu karbon atom rezonansları, aynı kimyasal kaymayı gösterdiklerinden sinyallerin intensiteleri nedeniyle diğer karbon atomlarının sinyallerinden belirgin şekilde ayırt edilmekte, **17** bileşiğinin HSQC spektrumunda on üç ve on yedi konumlu protonlar ile ilişkili olduğundan δ 129,14 / 129,23 ppm'de değerlendirilmektedir (Şekil 5-45). Benzer şekilde diğer eşdeğer on dört ve on altı konumlu karbon atomu rezonansları δ 128,68 / 128,76 ppm'de yer almaktadır.



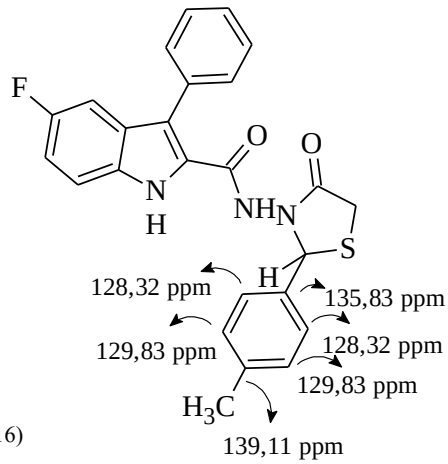
Şekil 5-45: 17'nin HSQC spektrumu (125 - 140 ppm)



Şekil 5-46: 14b'nin HSQC spektrumu (124 - 136 ppm)



Şekil 5-47: 14e'nin HMBC spektrumu (122 - 150 ppm)



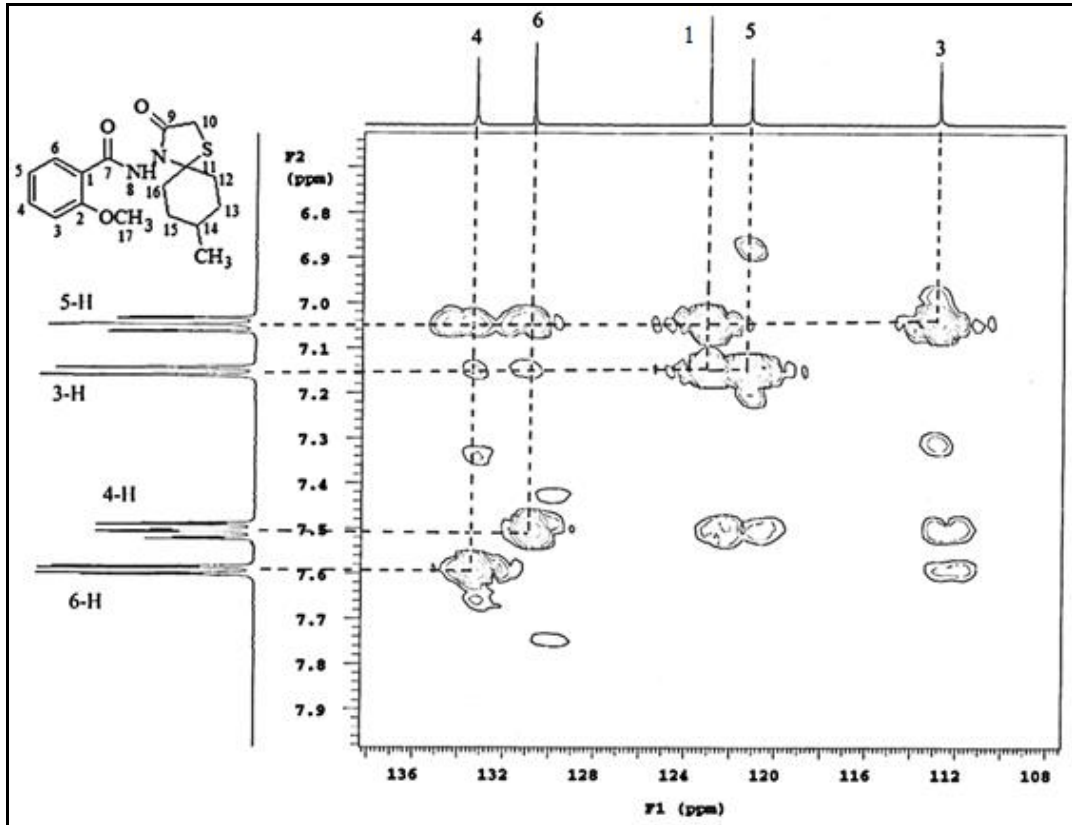
(Cihan-Üstündağ ve ark. 2016)

Şekil 5-48: 3-(5-Floro-3-fenil-1H-indol-2-karboksamido)-2-(4-metilfenil)-4-tiyazolidinon

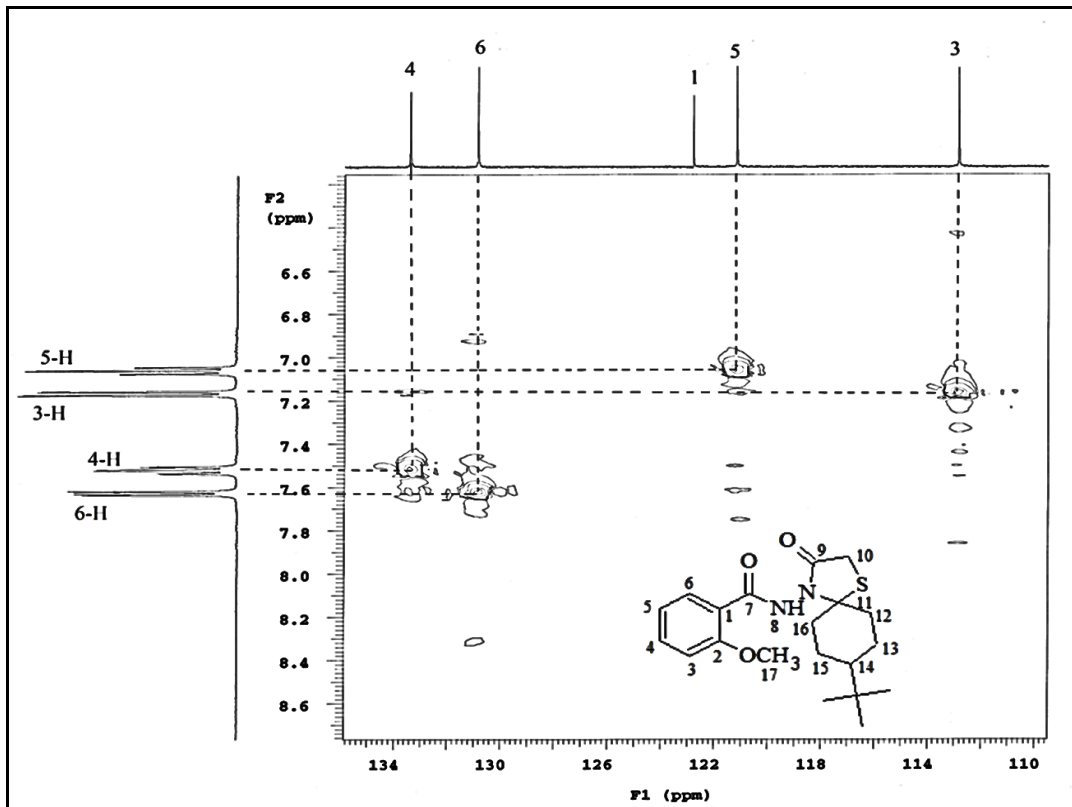
17 bileşiğinde on beş konumlu tersiyer karbon atomu δ 129,68 / 129,78 ppm'de yer alan sinyaller olarak izlenmektedir. **18** bileşiğinde aynı karbon atomu katerner karbon olarak ayırt edilmiş ve metil sübstitüsyonu nedeniyle düşük alana kayarak δ 139,44 / 139,52 ppm'de rezonans göstermektedir. Tüm bileşikler için karbonların sekonder, tersiyer veya katerner oldukları DEPT spektrumlarından belirlenmiştir. **18** kodlu bileşiğin on üç, on dört, on altı ve on yedi konumlu karbon atomlarının rezonansları **17** kodlu bileşiğin ve literatür bileşiğinin (Şekil 5-48) rezonansları baz alınarak çözümlenmiştir.

Spiro bileşiklerinden on dört konumunda fenil halkası taşıyan **14e** türevinde, δ 145,81 ppm'de görülen sinyalin DEPT spektrumunda katerner olması (Şekil 4-131), **14e** HMBC spektrumunda yirmi ve yirmi iki konumlu protonlarının oluşturduğu triplet (δ 7,27 ppm) ile ilişkisi on sekiz numaralı karbon olarak izlenmesini sağlamaktadır. Benzer şekilde δ 126,45 ppm'de rezonans olan karbonlar, yirmi bir konumlu protonlarının oluşturduğu triplet (δ 7,16 ppm) ile üç bağ üzerinden ve on dokuz, yirmi üç konumlu protonlarının dubleti ile (δ 7,19 ppm) tek bağ üzerinden ilişki göstermesi ile on dokuz ve yirmi üç konumlu karbon atomları olarak değerlendirilmektedir. δ 125,98 ppm'de görülen karbon sinyali yirmi bir konumlu karbon olarak belirlenmiştir. Yirmi bir konumlu karbonun kimyasal kayması (δ 125,98 ppm) on dokuz ve yirmi üç konumlu protonlarının oluşturduğu dublet (δ 7,19 ppm) ile olan ilişkisiyle tanımlanmaktadır. Aynı HMBC spektrumunda yirmi ve yirmi iki konumlu karbonların, triplet yirmi ve yirmi iki konumlu protonları (δ 7,27 ppm) ile tek bağ üzerinden böbrek şeklindeki simetrik sinyalleri oluşturdukları da görülmektedir. Bu ve yukarıda yer alan verilerin değerlendirilmesi ile, **14e** bileşiğine ait δ 128,26 ppm'de izlenen sinyalin yirmi ve yirmi iki numaralı karbon atomlarına ait oldukları kesinleştirilmektedir (Şekil 5-47). On dört konumunda aromatik halka bulunduran **11c** bileşiğinin söz konusu karbonlarının rezonanslarının belirlenmesi **14e** bileşiğine ait HMBC spektrumuna göre yapılmaktadır (Tablo 5-29, 5-32).

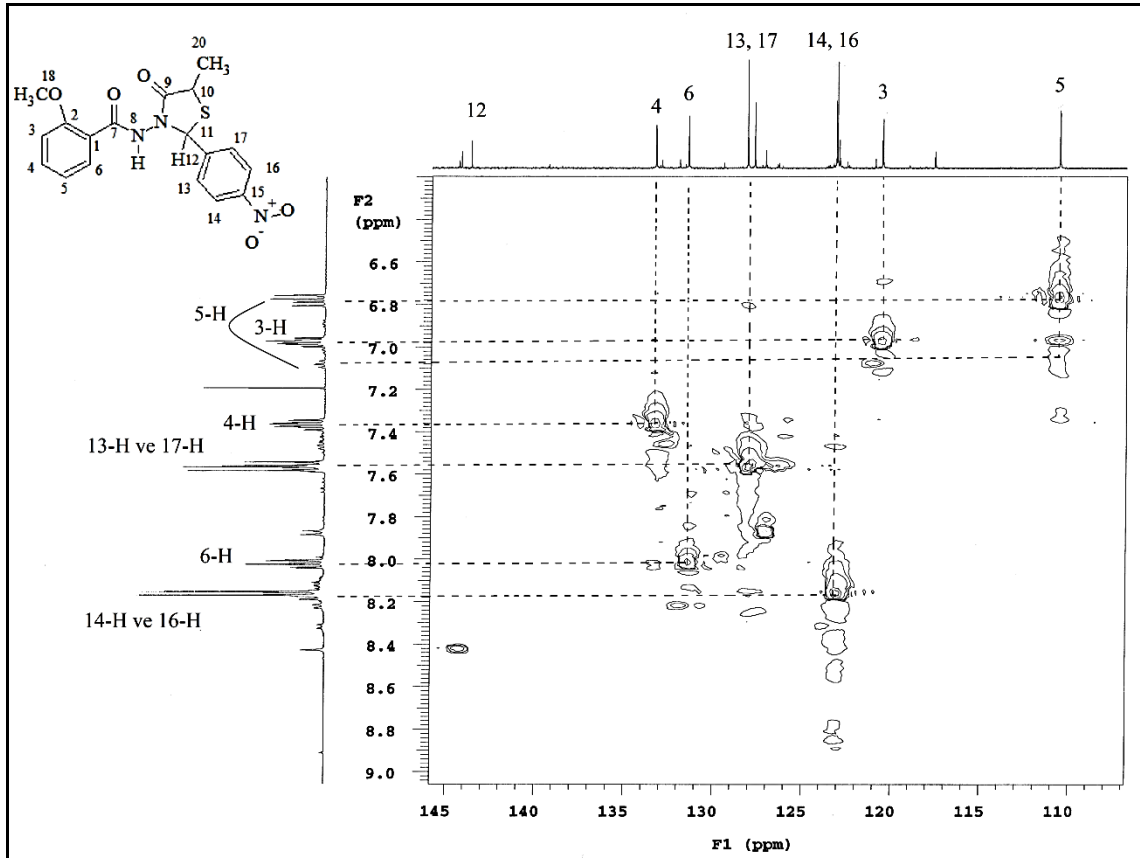
2-Metoksibenzamid artığı taşıyan bileşiklerin (**19-21**, **12a-c**, **15a**, **15b**) 2-metoksifenil grubu karbonlarının, **5e** kodlu hidrazon bileşiğimizin yapısında yer alan 2-metoksifenil grubunun karbonları ile benzer şekilde rezonans gösterdiği, **12a** bileşiğinin HMBC ve **12b**, **21** bileşiklerinin HSQC spektrumları ile doğrulanmaktadır (Şekil 5-39, 5-40, 5-49, 5-50, 5-51).



Şekil 5-49: 12a'nın HMBC spektrumu (108 - 136 ppm)



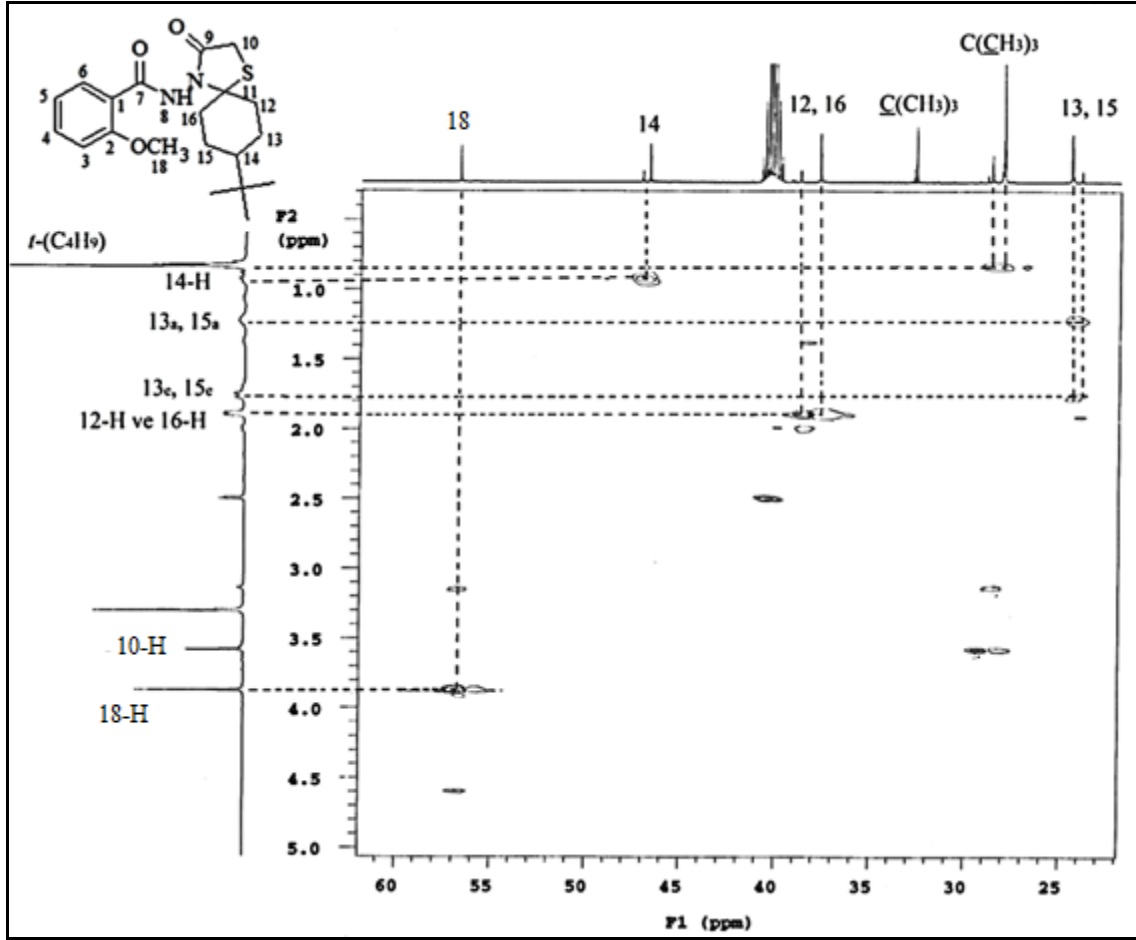
Şekil 5-50: 12b'nin HSQC spektrumu (110 - 134 ppm)



Şekil 5-51: 21'in HSQC spektrumu (107 - 145 ppm)

5e hidrazonuna ait karbonların rezonansları ise kendisine ait HSQC ve DEPT spektrumları ile belirlenmiştir (Bakınız 5.2.1.3, Şekil 4-31, 5-17, 5-18). **5e** bileşiği için δ 57,11 ppm olarak değerlendirdiğimiz 2-metoksifenil metoksi grubu karbon atomunun rezonansı **12a-c**, **15a**, **15b** ve **19-21** bileşikleri için δ 55,08-56,69 ppm aralığında yer almaktadır. Örneğin, **12b** HSQC spektrumunda δ 56,11 ppm ve 3,58 ppm metoksi grubu protonları arasında izlenen çapraz pik aynı karbon atomunun rezonansına karşı gelmektedir (Şekil 5-52).

12c bileşiğine ait on dört konumlu karbona bağlı fenil sübstitüentine ait karbonlar ise **14e** bileşiğinin HMBC spektrumundaki benzer konumlu fenil grubu karbon atom rezonansları esas alınarak belirlenmektedir (Şekil 5-47).

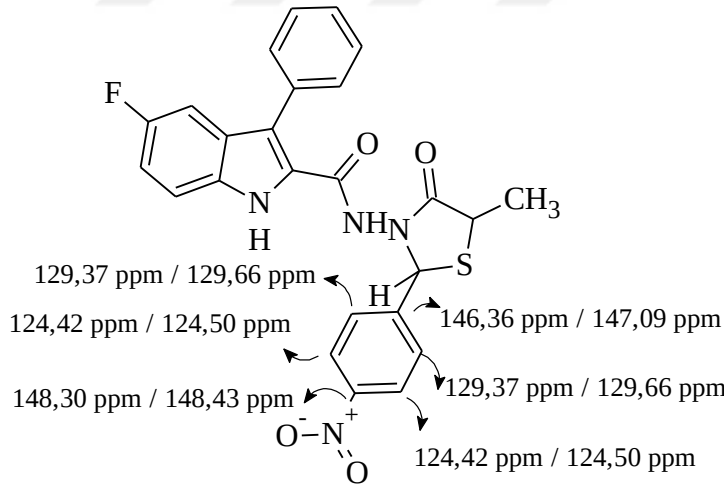


Şekil 5-52: 12b'nin HSQC spektrumu (22 - 60 ppm)

2-Metoksibenzamid artığı içeren **19-21** bileşiklerinin tiyazolidinon halkasına bağlı fenil grubu karbon atomlarının rezonansları **17** ve **21** kodlu bileşiklerin HSQC spektrumundan yararlanılarak belirlenmiştir (Şekil 5-45, 5-51). On üç, on yedi konumlu ve on dört, on altı konumlu karbonları eşdeğer olup aynı kimyasal kaymayı gösterirken, taşıdıkları protonları ile olan ilişkileriyle kimyasal kayma değerleri kesinleştirilmektedir. Bileşiklerin on iki konumlu karbon atomunun kimyasal kayması **19** bileşiğinin DEPT spektrumunda katerner olması nedeniyle ayrılmaktadır (Şekil 4-183). **20** ve **21** kodlu bileşiklerde nitro grubunun etkisi ile on iki konumlu katerner karbon atomu rezonansı sırasıyla δ 144,87 ppm ve δ 144,21 / 143,66 ppm ve on beş konumlu katerner karbon atomunun rezonansı ise sırasıyla δ 148,44 ve δ 147,47 / 147,40 ppm olarak bileşiklerin DEPT spektrumlarından belirlenebilmektedir (Şekil 4-190, 4-197). Literatürde yer alan nitro süstitüente sahip 4-tiyazolidinon bileşiğin

karbon atom rezonansları çalışmamızda yer alan **20** ve **21** kodlu bileşiklerinki ile paralellik göstermektedir (Şekil 5-53) (Cihan Üstündağ ve ark. 2016).

Fenilasetamid artığı taşıyan spiro bileşiklerin (**13a-c**, **16a-c**) fenil grubuna ait karbonların kimyasal kaymalarının belirlenmesinde **13a** ve **16a** bileşiklerine ait HMBC spektrumları kullanılmıştır (Şekil 5-42, 5-43). δ 135,32-135,88 ppm aralığında görülen sinyalin **13a** ve **16a**'ya ait HMBC spektrumlarında δ 7,28-7,35 ppm aralığında multiplet olarak görülen iki, üç, beş ve altı konumlu protonlar ile ilişkisi nedeniyle bir konumlu karbon atom rezonansı olarak belirlenmektedir. İki ile altı ve üç ile beş karbonları eşdeğer olup kimyasal kayma değerleri eşittir. Diğer karbon sinyallerinden intensitelerinin yüksek olması ile belirlenirler. Bu sinyallerden HMBC spektrumunda dört konumlu protonu ile kuvvetli üç bağ ilişkisi gösteren iki ve altı konumlu karbonları δ 128,92-129,73 ppm aralığında ve üç ile beş konumlu karbonları δ 128,14-128,95 ppm aralığında rezonansa gelmektedir. **13c** kodlu bileşiğin on beş konumlu karbonuna bağlı fenil grubu karbonlarının kimyasal kaymaları da **14e** bileşiğinin HMBC spektrumuna dayandırılmaktadır (Şekil 5-47).

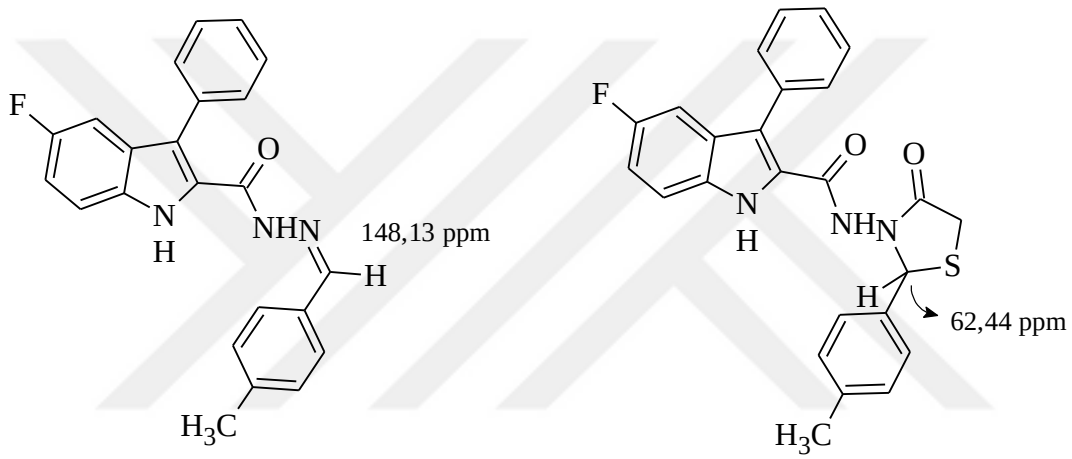


(Cihan-Üstündağ ve ark. 2016)

Şekil 5-53: Nitro süstitüe 4-tiyazolidinon türevi

4-Tiyazolidinon moleküllerinin oluşumuna ait destekleyici kanıtlardan bir diğeri de, hidrazon yapısında bulunan azometin grubu karbon atomunun rezonansı **7** ve **8** hidrazon bileşikleri için δ 148,3 ppm (Popiolek ve ark. 2015) olarak gözlemlenirken,

halka oluşumundan sonra, **17** ve **18** 4-tiyazolidinon bileşiklerinde on bir konumlu aynı karbon atom rezonansının (N-CH-S) δ 61,43-61,91 ppm aralığına kaymış olmasıdır. Benzer şekilde Cihan-Üstündağ ve arkadaşlarının çalışmalarında 3-(5-floro-3-fenil-1*H*-2-karbohidrazid 4-metilbenzalhid hidrazonundan sentez edilen 3-(5-floro-3-fenil-1*H*-indol-2-karboksamido)-2-(4-metilfenil)-4-tiyazolidinon bileşiğinde azometin grubu karbonu δ 148,13 ppm'de rezonans gösterirken, halka oluşumu sonrası aynı karbon atomuna ait kimyasal kayma değeri δ 62,44 ppm'de izlenmektedir (Şekil 5-54) (Cihan Üstündağ ve ark. 2016).



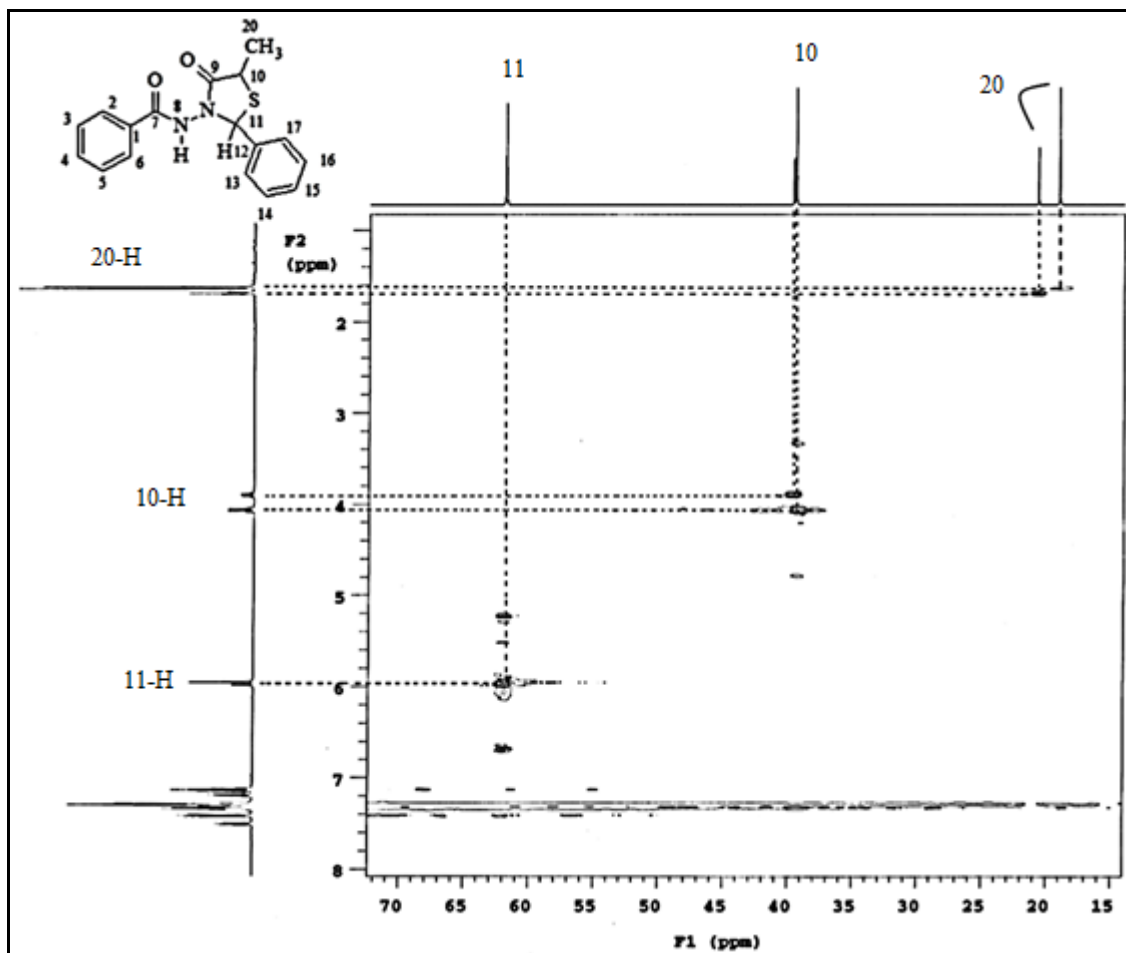
(Cihan Üstündağ ve ark. 2016)

Şekil 5-54: Hidrazon'dan 4-tiyazolidinon sentezinde ortak karbon atomunun rezonansı

19, **20** ve **21** bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumlarında da sp^3 hibridizasyonundan kaynaklanan aynı yüksek alana kaymayı ve ilgili sinyali δ 59,67-62,83 ppm aralığında görülmektedir. Bileşiklerin DEPT spektrumlarından bu aralıkta rezonans gösteren karbonların üzerlerinde tek proton taşıdıkları izlenmektedir (Şekil 4-183, 4-190, 4-197).

Diastomerik **17** ve **21** bileşikleri izomerlerini sırasıyla % 70 / 30 ve 60 / 40 oranında bulundurmaktadır. HSQC spektrumlarında kendilerine bağlı protonları ile çapraz pik oluşturmalarından yararlanılarak on bir konumlu karbon atomu rezonansı, sırasıyla δ 61,91 ppm ve 61,86 ppm ile δ 59,69 ppm ve 59,67 ppm olarak kesinleştirilmektedir (Şekil 5-55, 5-56). Popiolek ve arkadaşlarının çalışmalarında sentezledikleri türevlerde on bir konumlu karbondaki fenil veya 4-metilfenil grubunu taşıyan bileşiklerin bu karbon atomu kimyasal kayma değerlerini δ 67,5 ppm veya 68,1

ppm olarak bildirmişlerdir (Şekil 5-38) (Popiolek ve ark. 2015). Salum ve arkadaşları naftil grubunun bağlı olduğu, aynı karbon atomunun rezonansını δ 63,58 ppm’de (Salum ve ark. 2015), Küçükgülzel ve arkadaşları 4-florofenil grubu taşıyan on bir konumlu karbon atomunun rezonansını δ 61,94 ppm olarak gözlemlemişlerdir (Şekil 5-38) (Küçükgülzel ve ark. 2002).

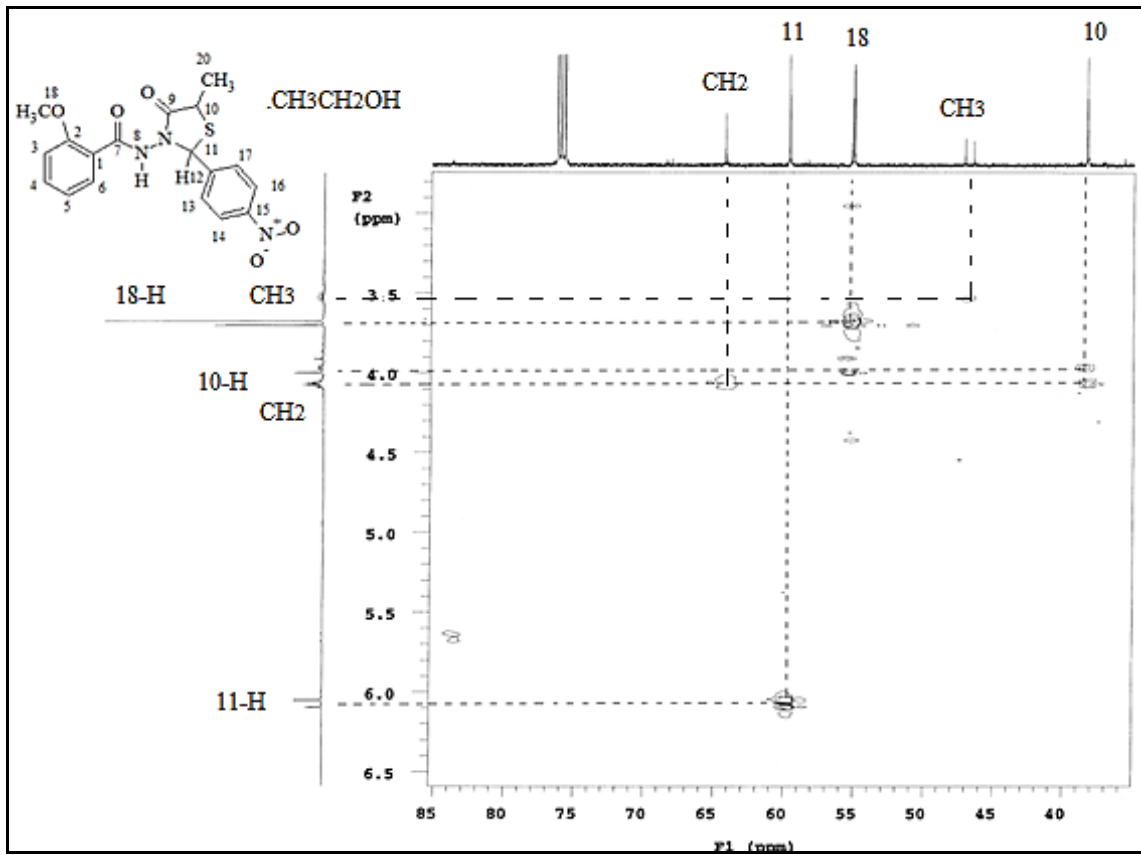


Şekil 5-55: 17’nin HSQC spektrumu (15 - 70 ppm)

4-Tiyazolidinon bileşiklerinde olduğu gibi, türetildikleri hidrazon bileşiklerindeki imin karbon atomunun rezonansı ile spiro bileşiklerin on bir konumlu karbon atomlarının rezonanslarının karşılaştırılması halka oluşumunu desteklemektedir. Örneğin **14a** spiro bileşiğini oluşturan hidrazon **4b** bileşiğinde imin karbonu δ 166,3 ppm’de izlenirken (Andrade ve Barros 2010), aynı karbonun halka oluşumu sonrası on

bir konumlu karbon (N-C-S) olarak δ 70,98 ppm'de rezonans göstermesi halka oluşumunu doğrulamaktadır.

^{13}C NMR spektrumlarında spirotiyazolidinon oluşumunu destekleyen spiro halka sisteminde on bir konumlu karbon atom rezonansları, benzamid artığı taşıyan (**11a-c**, **14a-e**) ve 2-metoksibenzamid artığı taşıyan (**12a-c**, **15a**, **15b**) türevleri için sırasıyla δ 70,49-72,65 ppm ve 71,62-74,86 ppm aralığında yer alan katerner sinyalleridir (örneğin **11a**'nın DEPT spektrumu Şekil 4-51).

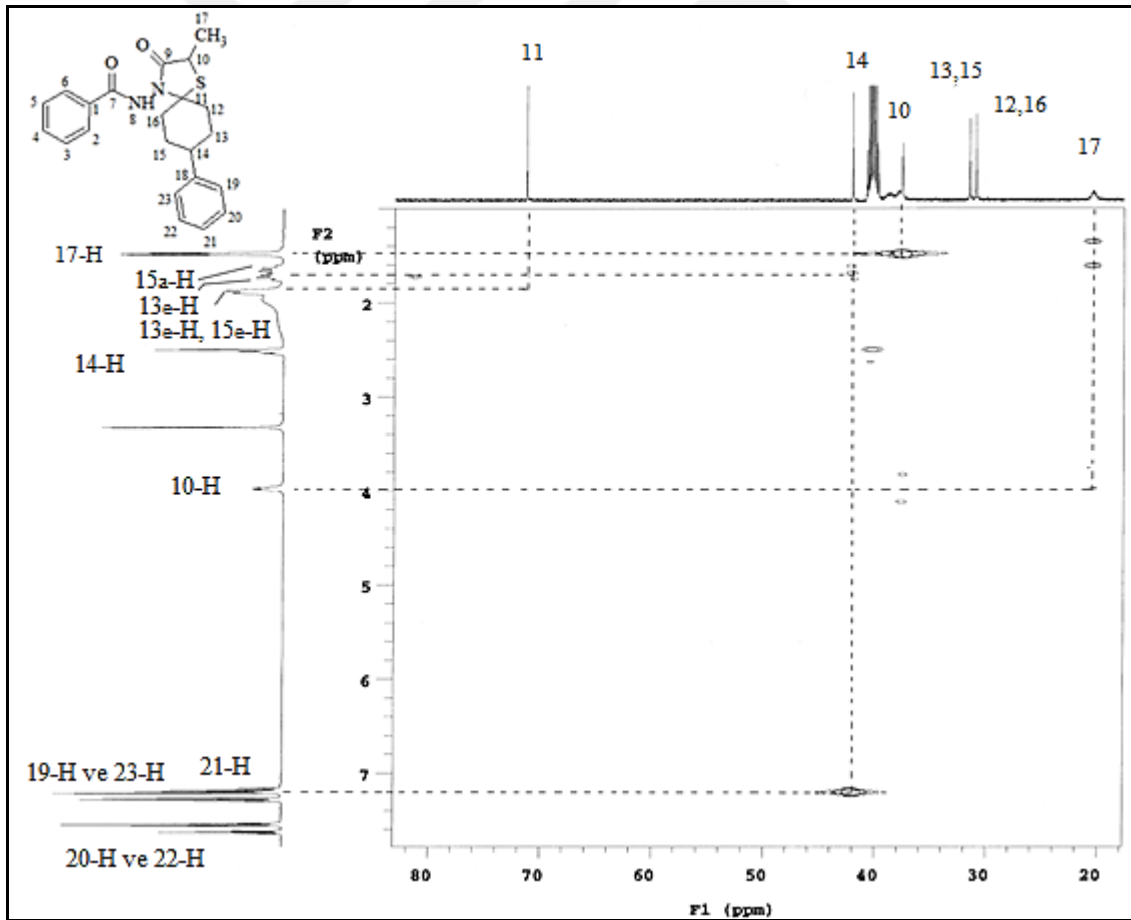


Şekil 5-56: 21'in HSQC spektrumu (35 - 85 ppm)

Moleküllere ait diğer karbon atomlarının rezonanslarından belirgin şekilde ayrılan bu sinyal **14e** bileşiğinin HMBC spektrumunda on üç ve on beş konumlu ekvatoryel hidrojenleriyle, **12a** bileşiğine ait HMBC spektrumunda on, on iki, on üç, on beş ve on altı konumlu protonlarla ilişkili olması sebebiyle kolaylıkla tanımlanabilmiştir (Şekil 5-57, 5-58). Fenilasetamid türevi bileşiklerinde bu karbon δ 70,26-72,02 ppm

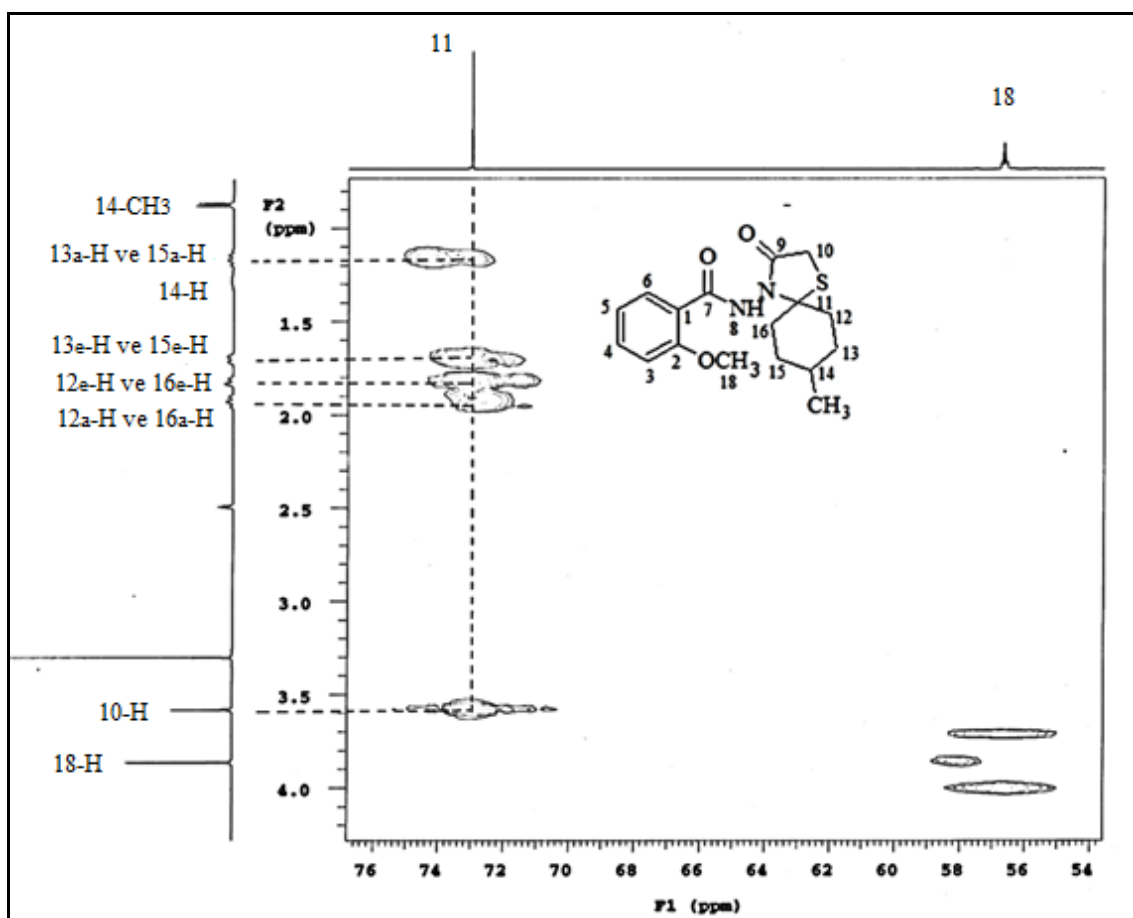
aralığında sinyal veren on iki konumlu katerner karbon olarak değerlendirilmektedir (Örneğin **13a**'nın DEPT spektrumu, Şekil 4-86).

13a bileşiğinde on iki konumundaki aynı karbon atomunun HMBC spektrumunda δ 71,85 ppm'de yer aldığı ve on bir, on üç, on yedi, on dört ekvatoryel ve on altı ekvatoryel protonları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Şekil 5-59). On bir konumunda metil grubu bulunduran **16a** fenilasetamid türevi bileşiğin HMBC spektrumunda δ 70,49 ppm'de rezonans olan bu katerner karbonun on bir, on üç, on yedi, on dört ekvatoryel ve on altı ekvatoryel protonları ile çapraz pikler oluşturduklarına dayanılarak bu karbonun kimyasal kayma değeri kesinleştirilmektedir (Şekil 5-60). Göktaş ve arkadaşlarının sentezledikleri benzer yapıli bileşiklerde aynı konumlu karbon atomunun rezonansları δ 73,1 ppm, 72,9 ppm ve 71,6 ppm olarak kaydedilmiştir (Şekil 5-44) (Göktaş ve ark. 2015).



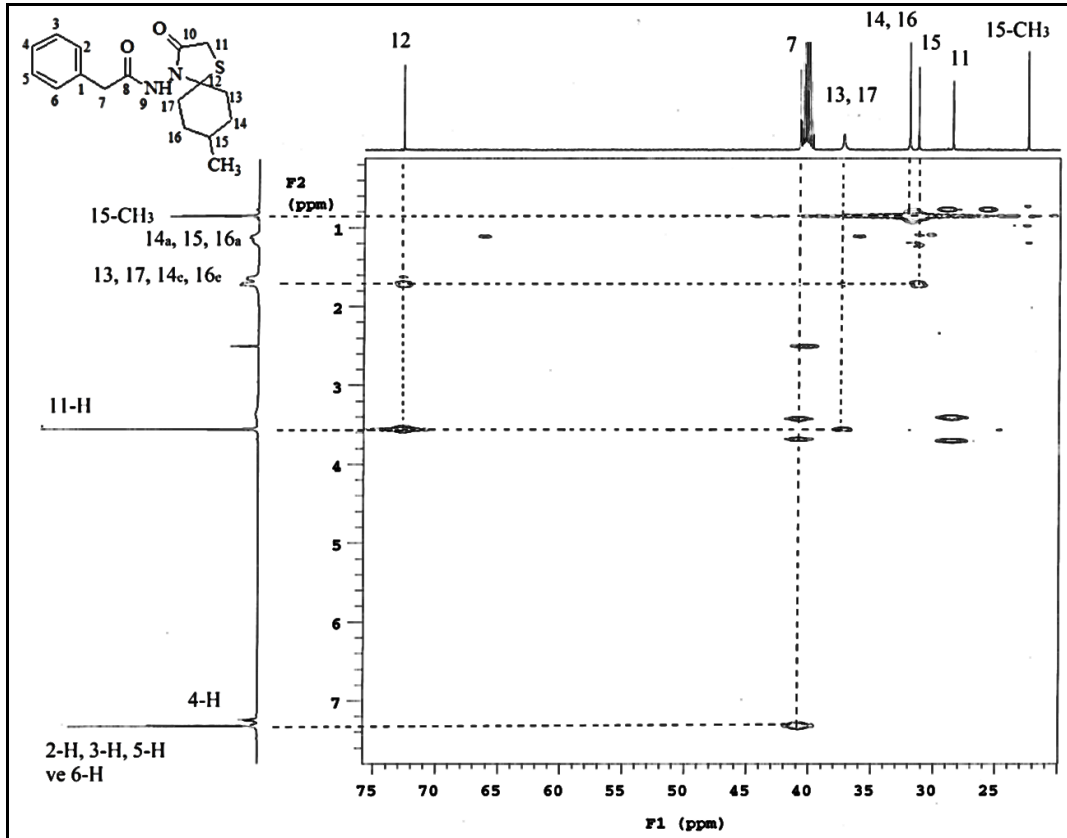
Şekil 5-57: 14e'nin HMBC spektrumu (20 - 80 ppm)

Spiro bileşiklerin benzamid (**11a-c**, **14a-e**), 2-metoksibenzamid (**12a-c**, **15a**, **15b**) ve fenilasetamid (**13a-c**, **16a-c**) artığı içeren tiyazolidinon halkası üzerinde (on veya on bir konumunda) metil grubu bulundurma durumlarına ve sikloheksan artığı üzerinde yer alan metil (**11a**, **14b**, **12a**, **15a**, **13a** ve **16a**), etil (**14c**), *t*-bütil (**11b**, **14d**, **12b**, **15b**, **13b** ve **16b**) ve fenil (**11c**, **12c**, **13c**, **14e** ve **16c**) gruplarının etkilerine bağlı olarak, spirodekan sistemindeki karbon atomların değişen kimyasal kayma değerlerine sahip olduğu izlenmektedir.

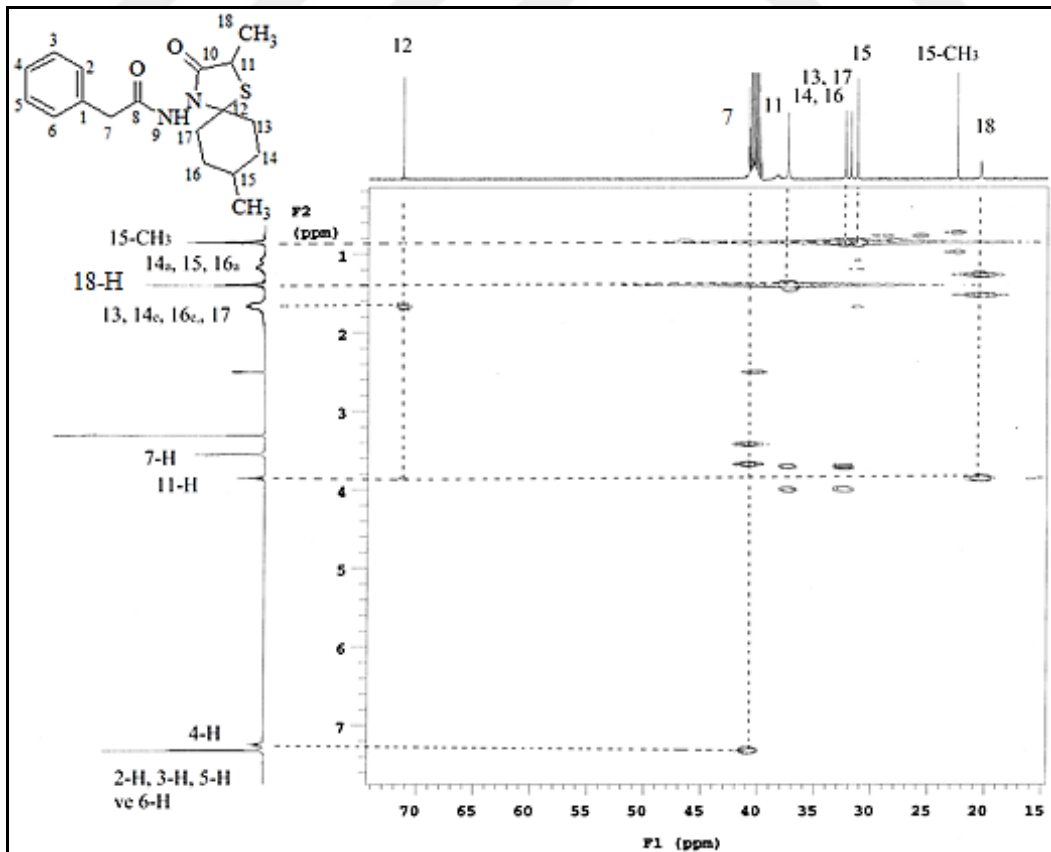


Şekil 5-58: 12a'nın HMBC spektrumu (54 - 76 ppm)

Spiro bileşiklerin tiyazolidinon halkasında metil grubu bulunduran bileşiklerin, **14a-e**, **15a**, **15b** ve **16a-c**, metil grubuna ait primer karbon atomu δ 19,56-20,47 ppm, metil grubunun bağlı olduğu tersiyer karbon atomu ise (**14a-e**, **15a** ve **15b** için on ve **16a-c**'nin on bir konumlu metin grubu) δ 36,59-37,50 ppm aralığında rezonans göstermektedir (Tablo 5-32, 5-33, 5-34).



Şekil 5-59: 13a'nın HMBC spektrumu (20 - 75 ppm)



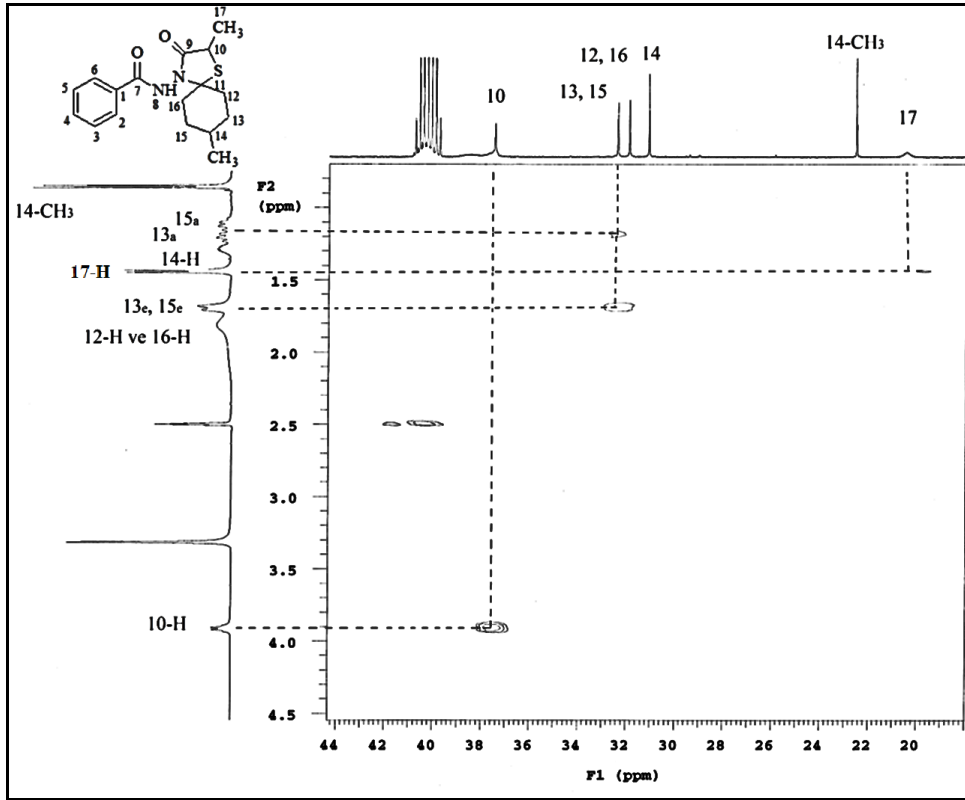
Şekil 5-60: 16a'nın HMBC spektrumu (15 - 75 ppm)

Tiyazolidinon halkasında metil grubu bulundurmayan **11a-c**, **12a-c**'nin on ve **13a-c**'nin on bir konumlu metilen grubu sekonder karbon atomu δ 27,72-28,88 ppm aralığında izlenmektedir (Tablo 5-29, 5-30, 5-31).

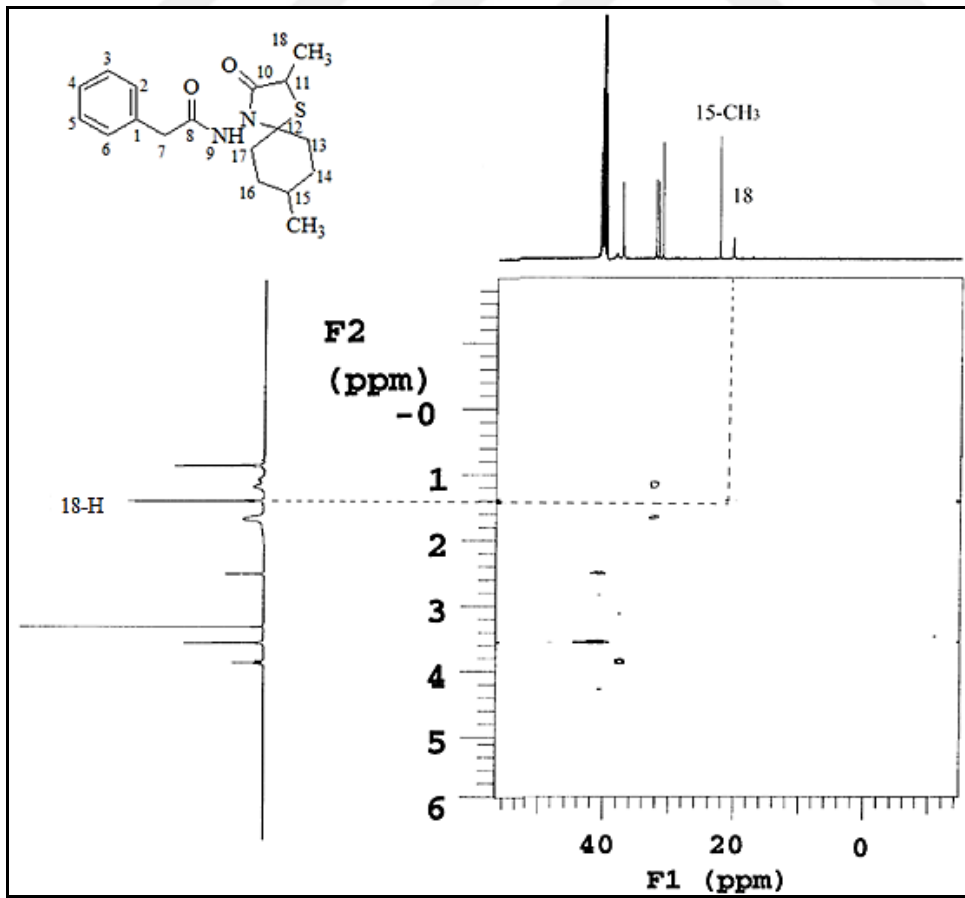
14b ve **16a** kodlu bileşiklerin HSQC ve DEPT spektrumlarının δ 15-25 ppm aralığında iki metil grubu karbon atomlarının rezonansı yer almaktadır (Şekil 4-110, 4-111, 4-149). Bu bileşiklerin HSQC spektrumlarında yüksek alanda (sırasıyla δ 20,47 ppm ve 19,61 ppm) rezonans olan karbon atomunun, kendi protonlarına ait dublet (δ 1,44 ppm ve 1,38 ppm) ile ilişkileri (Şekil 5-61, 5-62) ve **16a** HMBC spektrumunda δ 19,61 ppm'deki on sekiz konumlu karbon atomun komşu on bir konumlu metin grubu protonunun oluşturduğu kuartet (δ 3,84 ppm) ile ilişkisi tiyazolidinon halkasında yer alan on sekiz numaralı metil grubu karbon atomunun kimyasal kayma değerini kesinleştirmektedir (Şekil 5-60). Düşük alanda yer alan diğer sinyalin (sırasıyla δ 22,55 ppm ve 21,70 ppm) ise sikloheksan artığı üzerinde yer alan metil grubu tersiyer karbonundan (14-CH₃ veya 15-CH₃) kaynaklı olduğu bu şekilde belirlenmektedir.

Spirodekan yapısında metil grubunu tiyazolidinon halkası üzerinde taşıyan **14e** bileşiğinin HMBC spektrumunda δ 19,74 ppm'de rezonans gösteren metil karbonunun, **16a** HMBC spektrumundakine benzer şekilde komşu metin grubu protonlarına ait sinyalle (δ 3,97 ppm) çapraz pik oluşturması, tiyazolidinon metil grubu tersiyer karbonun rezonansını bu gruba sahip tüm bileşikler için δ 19,56-20,47 ppm (HSQC veya HMBC spektrumunda ortak ¹³C NMR sinyalleri) olarak belirlenmesini sağlamaktadır (Şekil 5-57).

14b kodlu bileşiğin HSQC spektrumunda, üzerinde metil grubu bulunan tiyazolidinon halka karbonu (on konumlu tersiyer karbon), kendi üzerindeki protonun δ 3,91 ppm'deki kuartet sinyali ile δ 37,50 ppm'de çapraz pik oluşturması sonucu ayırt edilmektedir (Şekil 5-61). Benzer şekilde **16a** HSQC spektrumunda δ 36,59 ppm'deki on bir konumlu bu karbonun δ 3,84 ppm'deki kendi protonları ile ilişkisi (Şekil 5-62) ve HMBC spektrumunda bu karbonun 1,38 ppm'deki komşu metil protonları ile çapraz pik oluşturması kimyasal kayma değerlerini doğrulamaktadır (Şekil 5-60). **14e** HMBC spektrumunda da benzer ilişki görülmektedir (Şekil 5-57).

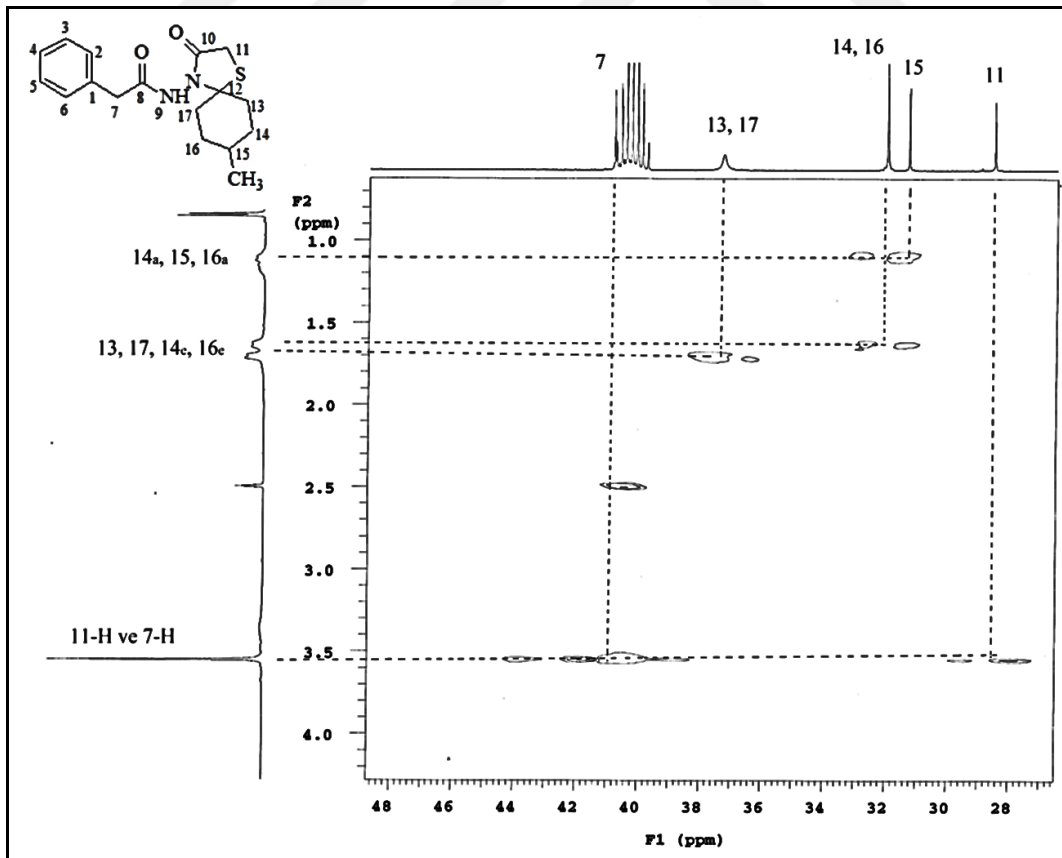


Şekil 5-61: 14b'nin HSQC spektrumu (19 - 44 ppm)



Şekil 5-62: 16a'nın HSQC spektrumu (0 - 40 ppm)

Spiro bileşiklerden tiyazolidinon halkasında metil grubu bulundurmayan **12b** HSQC spektrumunda, tiyazolidinon halkası metilen grubu karbon atomu ikili rezonans olarak δ 28,88 ppm ve 28,66 ppm'de kendilerine ait δ 3,58 ppm'deki singlet ile ilişkili olarak izlenmektedir (Şekil 5-52). Aynı konumlu karbon atomu **13a** kodlu bileşiğe ait HSQC spektrumunda kendi üzerindeki (on bir konumlu proton) ve fenilasetamid artığı metilen grubu (yedi konumlu) protonlarının integral değeri dört protona karşılık gelen singlet sinyali (δ 3,55 ppm) ile ilişkili olarak δ 27,73 ppm'de rezonans göstermektedir (Şekil 4-82, 4-83, 5-63). **13a** bileşiğine ait HMBC spektrumunda yedi konumlu metilen grubu karbonu (δ 40,02 ppm) fenil halka protonları (iki, üç, beş ve altı konumlu, δ 7,28-7,35 ppm) ile ilişkili olduğundan, yedi ve on bir konumlu karbon atomlarının kimyasal kayma değeri kesinleştirilmektedir (Şekil 5-39). **11a-c**, **12a-c** ve **13a-c** türevlerinde ortak karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri bileşiklerin DEPT ve ^{13}C NMR spektrumları, **12b** ile **13a** HSQC ve **12a** ile **13a** HMBC spektrumlarına dayandırılmaktadır.



Şekil 5-63: **13a**'nın HSQC spektrumu (28 - 48 ppm)

Benzer şekilde 4-tiyazolidinon bileşiklerin tiyazolidinon halkasında metil grubu bulunduran bileşikleri için, **17**, **18** ve **21**, yirmi konumlu metil grubu primer karbonu δ 17,89-20,73 ppm, metil grubunun bağlı olduğu on konumlu metin grubu karbonu δ 38,35-39,63 ppm aralığında, tiyazolidinon halkasında metil grubu bulundurmeyen bileşikler için, **19** ve **20**, on konumlu metilen grubu karbonu sırasıyla δ 30,08 ppm ve 30,19 ppm'de rezonans göstermektedir (Tablo 5-28).

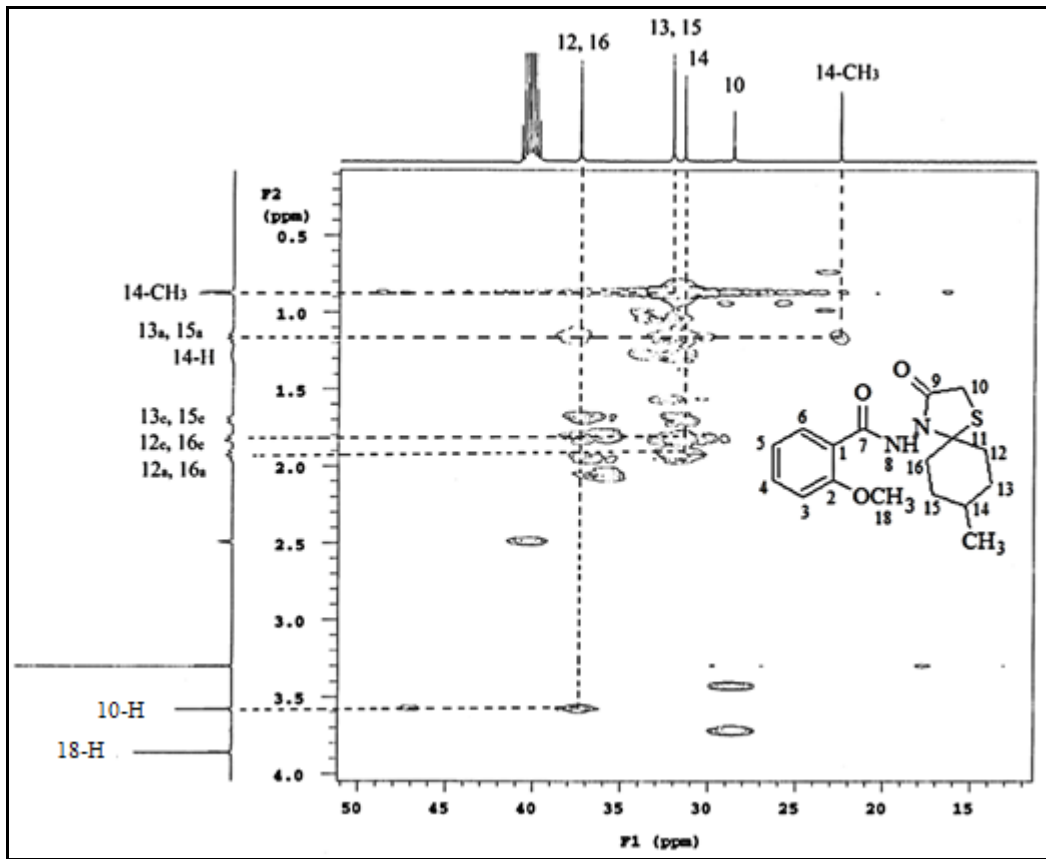
17 kodlu bileşiğin HSQC spektrumunda yirmi konumlu metil grubu karbon atomları ile kendilerine bağlı protonların büyük ve küçük intensiteli sinyalleri δ 20,73 ppm / 1,77 ppm ve 19,09 ppm / 1,71 ppm'lerde karşılıklı olarak ilişkilendirilmiştir. On konumlu metin grubu tiyazolidinon halka karbonu δ 39,44 ppm / 4,15 ppm ve δ 39,63 ppm / 3,97 ppm'lerde çapraz pik oluşumu ile kimyasal kayma değerleri belirlenmektedir (Şekil 5-55). **21** kodlu bileşiğe ait HSQC spektrumunda on konumlu karbon δ 38,37 ppm / 38,35 ppm'de taşıdığı protonlarla δ 4,07 ppm / 4,10 ppm çapraz pik oluşturduğundan rezonansı doğrulanmaktadır (Şekil 5-56). Yirmi konumlu karbon atom rezonansları (δ 17,89 ppm / 19,50 ppm) DEPT spektrumundan elde edilen veriler arasındadır (Şekil 4-197).

Benzer şekilde tiyazolidinon halkası üzerinde metil bulundurmeyen **19** ve **20**, bileşik yapısında yer alan tek metilen grubu karbonunun rezonansı (sırasıyla δ 30,19 ppm ve 30,08 ppm) DEPT spektrumlarından belirlenmektedir (Şekil 4-183, 4-190).

18 kodlu bileşiğin yirmi konumlu metil grubu karbon atomu rezonansı, türevi olan **17** ve **21** kodlu bileşiklerde yaklaşık δ 19 ppm'de rezonans gösterirken, fenil halkasına bağlı on dokuz konumlu metil grubu karbon atomunun daha düşük alana kayması beklenmektedir. δ 20,52 ppm ve 21,26 ppm kimyasal kayma değerlerine sahip iki sinyalin bu nedenle on dokuz konumlu metil karbon atomu distereomerlerine ait olduğu düşünülmektedir (Şekil 4-177).

Tiyazolidinon halkası üzerinde metil grubu bulundurmeyen ve benzamid (**11a-c**), 2-metoksibenzamid (**12a-c**) ve fenilasetamid artığı taşıyan (**13a-c**) bileşiklerin, sikloheksan artığında tiyazolidinon halka yapısına yakın metilen grubu karbonları eşdeğer olup üst üste δ 37,41-37,82 ppm aralığında rezonans gösterirken, süstitüe gruba uzak olan metilen grubu karbonların sikloheksan artığındaki metil, *t*-bütil ve fenil grubu bulunma durumuna göre yaklaşık δ 4-15 ppm farkla üst üste δ 23,55-32,12 ppm aralığına, daha yüksek alana kaydıkları gözlenmektedir (Tablo 5-29, 5-30, 5-31).

12a kodlu bileşiğin HMBC spektrumunda, sikloheksan artığında metil grubuna uzak on iki ve on altı konumlu metilen karbonların (δ 37,41 ppm), dört bağ üzerinden etkileşimi ile on konumlu metilen protonları (δ 3,58 ppm) ve metil gruba yakın on üç ve on beş konumlu metilen karbonların (32,12 ppm) metil grubu protonları ile ilişkisi izlenmektedir (Şekil 5-64). **13a** kodlu bileşiğin HMBC spektrumunda da aynı ilişki görülmektedir (Şekil 5-59). **13a** HSQC spektrumunda ise sikloheksan artığı metilen grubu karbon atomlarının kendi protonları ile ilişkili olmaları kimyasal kayma değerlerini doğrulamaktadır (Şekil 5-63).



Şekil 5-64: **12a**'nın HMBC spektrumu (15 - 50 ppm)

Sikloheksan artığında süstitüe grubun *t*-bütil olduğu **12b** kodlu bileşiğin HSQC spektrumunda on iki ve on altı konumlu karbonlar (δ 38,76 ppm ve 37,73 ppm'de iki sinyal) ile on üç ve on beş konumlu karbonların kimyasal kayma değerleri (δ 24,26 ppm ve 23,93 ppm'de iki sinyal) belirgin bir fark ile beraber ikili rezonans gösterirken, bu bileşiğin metil grubu türevi olan **12a** bileşiğinde aynı konumlu eşdeğer karbonların (on

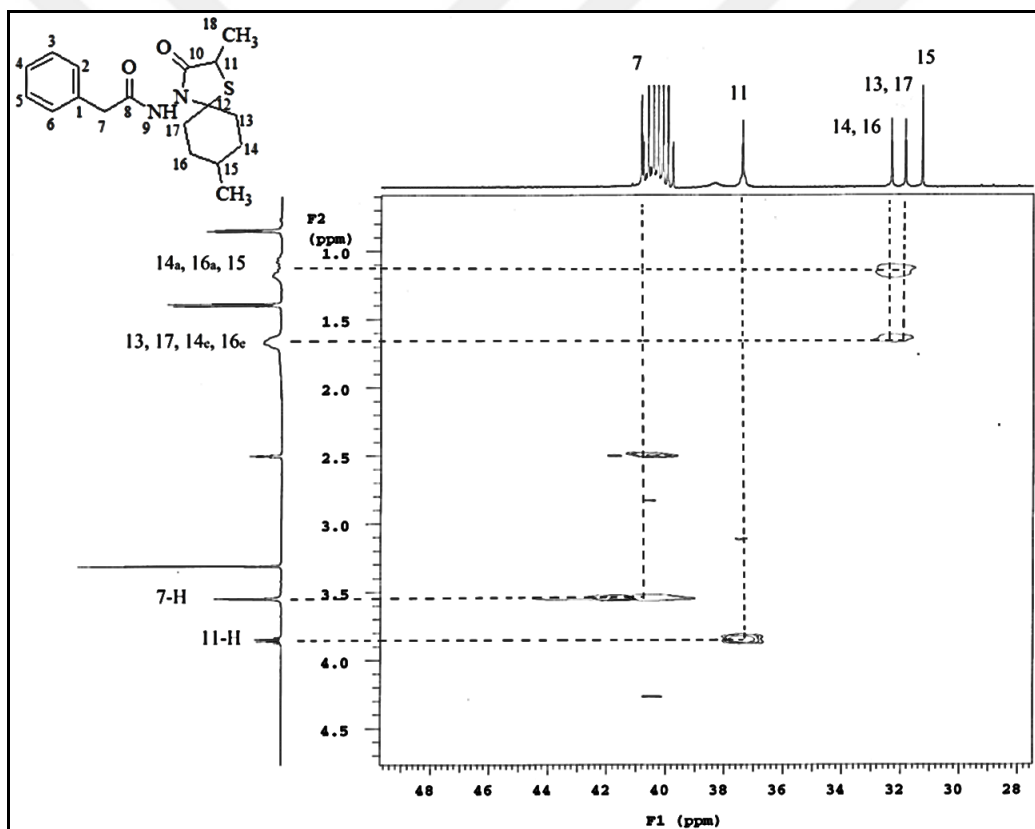
iki ve on altı konumlu karbon δ 37,41 ppm ile on üç ve on beş konumlu karbon 32,12 ppm) rezonanslarında belirgin bir fark görülmemektedir (Şekil 5-52) (Tablo 5-30). **12b** kodlu bileşiğin HSQC spektrumunda sikloheksan artığı karbon atomların kimyasal kayma değerleri kendi protonları ile olan ilişkileri sebebiyle kesinleştirilebilmektedir (Şekil 5-52). Bileşiklerden **12b**'nin 2-metoksibenzamid artığındaki karbon atomlarının tek sinyal oluşturmalarına karşılık, spirodekan artığındaki karbon atom sinyalleri ikili rezonanslar halinde izlenmektedir. ^1H NMR spektroskopisinde bu karbonları taşıyan protonların yakın değerlerdeki kimyasal kaymaları sonucu multipletler oluşturmalarına karşın karbon atom ikili rezonansların varlığı, büyük hacimli *t*-bütil grubunun ve bileşiğin açıl grubunun ($2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CONH}$) halka kapanışı sonucu oluşturduğu pozisyon izomerisi (karbon sinyalleri oranı 80 / 20) kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir.

2-Metoksibenzamid artığı taşıyan bileşiklerin, **12a-c**, **15a** ve **15b**, tiyazolidinon halkasında metil grubundan etkilenmeden, sikloheksan artığındaki metilen ve metin grubu karbon atomlarının kimyasal kayma değerlerinin (on iki, on altı konumlu karbonlar **15a** ve **15b** için δ 36,50-37,88 ppm, **12a-c** için δ 37,41- 38,76 ppm; on üç, on beş konumlu karbonlar **15a** ve **15b** için δ 23,49-31,63 ppm, **12a-c** için δ 23,93-32,12 ppm) benzer olduğu görülmüştür. Kimyasal kayma aralığı farklı olmamakla birlikte, **15a** ve **15b** bileşiklerinde metilen grubu karbonları **12** bileşiklerinde olduğu gibi eşdeğer olmayıp ayrı ayrı rezonans göstermektedir. DEPT spektrumunda fazladan görülen sekonder karbona ait iki sinyal sikloheksan artığı metilen grubu karbonların, türevlerinden farklı olarak, örtüşmemelerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 5-137, 5-142). Bileşiklerden **12b** için konformasyonel izomeriden söz edilirken, **15a** ve **15b** bileşiklerinde eşdeğer olmayan karbon atomlarının varlığı, özellikle bu karbon atomlarına bağlı aksiyel protonların ^1H NMR spektrumlarında tek proton integral değerine sahip dört farklı rezonans göstermeleri ile uyumludur.

Tiyazolidinon halkasında metil grubu sübstitüenti içeren benzamid ve fenilasetamid artığı taşıyan bileşiklerin (**14a-e** ve **16a-c**) spirodekan karbon atomları benzer kimyasal kayma gösterirken, 2-metoksibenzamid artığı taşıyan (**15a** ve **15b**) bileşiklerin spirodekan karbon atomlarının farklı kimyasal kayma değerlerine sahip oldukları görülmektedir. **14a-e** türevlerinde tiyazolidinon halkasına yakın sikloheksan metilen grubu karbon atomları δ 23,17-31,94 ppm aralığında, **16** türevlerinde δ 24,14-

31,05 ppm aralığında izlenmektedir. Diğer metilen karbonları ise **14** için δ 23,89-32,42 ppm ve **16** serisinde δ 24,56-31,53 ppm olarak görülmektedir.

14b kodlu bileşiğin HSQC spektrumunda on üç ve on beş konumlu (δ 32,42 ppm) karbon atomları, kendi protonları (δ 1,12 ppm, 1,20 ppm ve 1,69 ppm) ile çapraz pik oluşturmakta ve benzer durum **16a** kodlu bileşiğin HSQC spektrumunda da gözlenmektedir (Şekil 5-61, 5-65). **16a** kodlu bileşiğin HMBC spektrumunda on dört ile on altı konumlu (δ 31,53 ppm) karbon atomlarının on beş konumunda yer alan metil grubu protonlarının dublet sinyali (δ 0,83 ppm) ile ilişkili olması kimyasal kayma değerlerini doğrulamaktadır (Şekil 5-60).



Şekil 5-65: **16a**'nın HSQC spektrumu (28 - 48 ppm)

Tüm spirotiyazolidinon bileşikleri için, sübstitüe sikloheksan artığı üzerindeki tek metin karbonunun δ 30,38-47,10 ppm'de sübstitüe grubun etkili olduğu geniş bir aralıkta rezonans olduğu tespit edilmiştir. Metil grubu taşıyan karbonun δ 30,38-31,46 ppm, *t*-bütil grubu bulunduran karbonun δ 45,49-47,10 ppm ve fenil grubu bulunduran

karbonun δ 41,26-42,16 ppm aralığında metin grubu tersiyer karbon atomuna ait sinyal oluşturduğu görülmektedir.

12a kodlu bileşiğin HMBC spektrumunda on dört konumlu karbon atomu (δ 31,46 ppm)  zerindeki metil grubu (δ 0,87 ppm) ve on iki ile on altı konumlu sikloheksan artığına ait protonlarla (δ 1,82 ppm ve 1,93 ppm) ilişki göstermek suretiyle kimyasal kayma değerini doğrulamaktadır (şekil 5-64). *t*-Bütil s bstit entini bulunduran on dört konumlu karbon atomu rezonansı (δ 47,10 ppm ve 46,72 ppm, pozisyonel izomeri) **12b** kodlu bileşiğin HSQC spektrumunda kendi protonu (δ 0,92 ppm) ile ilişkisi sonucu belirlenmektedir (şekil 5-52). **14e** kodlu bileşiğe ait HMBC spektrumunda fenil grubu bağlı on dört konumlu karbonun diğer sikloheksan artığı karbon atomlarından düşük alana δ 41,26 ppm'e kaydığı, bağlı olan fenil halkasının uzak mesafe ilişkisi ile yirmi bir konumlu protonla (δ 7,16 ppm)  apraz pik oluşturmasıyla kanıtlanmaktadır. Aynı spektrumda söz konusu karbonun on üç ve on beş konumlu aksiyel protonları (1,64 ppm ve 1,72 ppm) ile de çapraz pik oluşurmaları karbon kimyasal kayma değerini doğrulamaktadır (şekil 5-57).

14a kodlu bileşiğin sikloheksan artığında on dört konumlu metil sübstitüe karbonun δ 22,74 ppm'de g r len sinyalinin, etil grubunun gelmesi ile düşük alana δ 36,76 ppm'e kaydığı izlenmektedir. **14a** kodlu bileşiğin on dört konumlu metilen grubu karbon atomunun (δ 22,74 ppm), tiyazolidinon halkasında yer alan hetero atomlara uzaklığı nedeniyle diğerlerinden (δ 23,90 ppm ve 23,17 ppm) yüksek alanda rezonans göstereceği düşünülmektedir. Kimyasal kayma değerleri yakın olan on dört ve on konumlu karbon atomları için, etil grubu bağlı on dört konumlu karbon atomunun (δ 36,76 ppm), sikloheksan artığı metilen grubu karbon atom rezonanslarına (δ 29,22 ppm ve 28,76 ppm) on konumlu karbon atomundan (δ 36,97 ppm) daha yakın olacağı düşünülerek kimyasal kayma değerleri belirlenmektedir.

13a ve **16a** bileşiklerine ait HMBC spektrumlarında sözü edilen on beş konumlu karbon atomunun (sirasıyla 30,51 ppm ve 30,48 ppm) kendisine komşu metil grubu protonları (0,84 ppm ve 0,83 ppm) ile ilişkili olduğu görülmektedir (şekil 5-59, 5-60). On beş konumlu karbonun    bağ mesafesinde yer alan on üç ve on yedi konumlu protonların da bu karbonla ilişkili olduğu **13a** bileşiğinin HMBC spektrumunda belirlenmektedir (şekil 5-59).

Sikloheksan artığı süstitüentin metil olması halinde, metil grubu karbon atomu rezonansı δ 21,68-22,55 ppm, *t*-bütil grubu durumunda katerner karbonu ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) δ 31,81-32,76 ppm ve metil grubu karbonları ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) δ 27,18-28,06 ppm, fenil grubu ise karbonları δ 125,98-146,61 ppm aralığında izlenmektedir (Bileşiklerin DEPT spektrumundan primer, sekonder, tersiyer ve katerner karbonları olduğu belirlenmiştir).

12a kodlu bileşiğe ait HMBC spektrumunda sikloheksan artığına bağlı metil grubu karbon atomunun (δ 22,55 ppm), on üç ve on beş konumlu aksiyel protonları (δ 1,16 ppm) ile ilişkisi kimyasal kayma değerini doğrulamaktadır (Şekil 5-64). Süstitüe grubun etil olması durumunda DEPT spektrumunda en yüksek alanda görülen metil grubu karbonu (δ 11,30 ppm) ve intensitesi diğer metilen karbonlarından düşük olan karbon atomu rezonansı (δ 28,72 ppm) etil süstitüe grubun metilen karbonuna ait rezonanslar olarak belirlenmektedir.

12b kodlu bileşiğin HSQC spektrumunda *t*-bütil grubu metil karbonların ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) (δ 28,06 ppm ve 28,02 ppm, pozisyonel izomeri), kendi protonları (δ 0,83 ppm) ile ilişkili oldukları izlenmektedir (Şekil 5-52). *t*-Bütil grubuna ait karbon atomu DEPT spektrumunda yüksek alanda (δ 32,76 ppm ve 32,65 ppm, pozisyonel izomeri) görülen tek katerner karbon rezonansı olarak dikkat çekmektedir.

2-Fenilasetamid artığındaki fenil grubuna bağlı metilen karbonlarının, **13a-c**, **16a-c** bileşikleri için δ 39,96-40,73 ppm aralığında, genellikle DMSO karbon atomlarının sinyalleri arasında izlenmektedir (Şekil 4-85, 4-91). **13a** ve **16a** bileşiklerine ait HMBC spektrumlarında sözü edilen yedi konumlu karbon atomunun (sırasıyla 40,02 ppm ve 40,04 ppm) fenil halkası protonları ile ilişkili olduğu görülmektedir (Şekil 5-59, 5-60).

Beklenildiği üzere sentezlenen tüm bileşikler için nükleer manyetik spektroskopik analizler aynı yapısal özellikleri barındıran bileşiklerin benzer kimyasal kayma değerlerine sahip olduğunu göstermekte ve rezonanslarda görülen bu uyum bileşiklerin sentezlendiğine dair kanıtları ortaya koymaktadır.

5.4. Spirotiyazolidinon türevlerin anti influenza aktivitelerinde yapısal ilişkiler

Çalışmamızda sentezlediğimiz spirotiyazolidinon moleküllerine ait aktivitelerin, literatürde yer almış benzer biyolojik aktivite gösteren molekül yapıları ile karşılaştırılmak suretiyle yapı-etki araştırmalarına katkı sağlaması hedeflenmektedir.

Amid köprüsü ile birbirine bağlanmış olan aromatik yapı ve tiyazolidinon yapısını bulunduran spiro sistemden oluşan bu moleküllerin, viral hemaglutinine bağlı membran füzyonunu engellemek suretiyle etki ettikleri bildirilmektedir (Vanderlinden ve ark. 2010). Spirotiyazolidinon yapısı antiviral aktivite yönünden önemli bir iskelet yapısıdır.

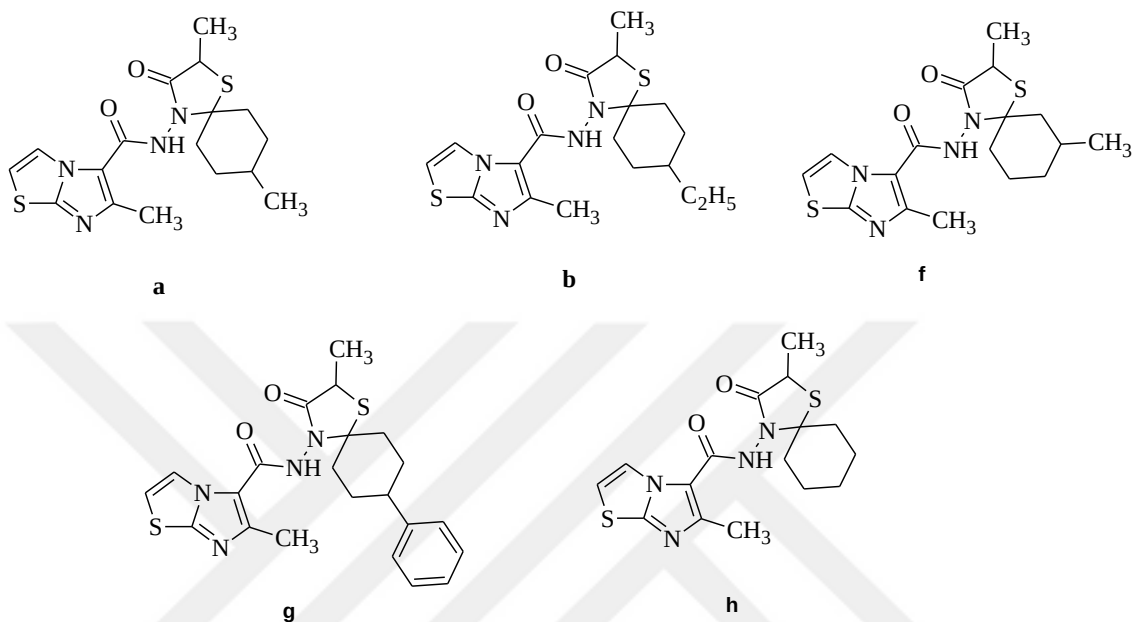
İnfluenza A / H3N2 virüsüne karşı etkinlikleri belirlenmiş ve anabilim dalı laboratuvarında sentezi gerçekleştirilmiş **a**, **b**, **c**, **d** ve **e** molekülleri, çalışmamız kapsamında sentezlenen analoglar ile anti influenza etkinliklerinin karşılaştırılması, heteroaromatik ve aromatik grupların antiviral aktivite üzerindeki etkisinin ilişkilendirilmesi amacı ile kullanılmaktadır (Şekil 5-66, 5-67).

İmidazo[2,1-b][1,3]tiyazol halkası bulunduran *N'*-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid türevleri influenza A / H3N2 virüsüne karşı test edilmiş, aralarında **a** ve **b** bileşikler en güçlü etki eden bileşikler olarak belirlenmiştir (Şekil 5-66). Spiro halka sisteminin sekiz konumunda yer alan sübstitüentin metil veya etil olması durumunda her iki bileşik ortalama EC_{50} 3,7 μ M konsantrasyonda aktivite göstermektedir. Toksik konsantrasyonun belirlenmesine yönelik çalışma kapsamında **a** bileşiğinin 100 μ M konsantrasyonda sitotoksikite göstermediği görülmüştür. Spiro halkasının yedi konumunda metil grubu ve sekiz konumunda sübstitüent içermeyen türev, **f**, ise **a** bileşiğine göre on bir kat daha az aktivite gösterirken, sekiz konumunda fenil halkası bulunduran, **g**, ya da sikloalkan artığında sübstitüent bulundurmayan, **h**, türevlerin aktivite gösterememeleri spirotiyazolidinon halka sisteminde sekiz konumunun önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Spiro halka sistemi iki konumundaki metil sübstitüentin de aktivite için gerekli olduğu, **a** ve **b** bileşiklerinin metil grubu taşıyan (EC_{50} = 3,2 μ M ve EC_{50} = 4,2 μ M) ve metil grubu taşımayan türevlerinin antiviral etkinliklerinin (EC_{50} >100 μ M) karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgular arasındadır. Kendilerini oluşturan hidrazon türevlerinin ise antiviral aktiviteye sahip olmamaları, antiviral aktivite için spiro yapının gerekliliğini göstermektedir.

Furan halkası taşıyan spirotiyazolidinon bileşiklerinde (**c**), sikloheksan artığı üzerinde bulunan grubun antiviral aktivite üzerine etkisi incelendiğinde etil grubu (EC_{50} = 0,9 μ M) ve propil (EC_{50} = 0,9 μ M) grubu bulunduranların biyolojik aktivite sergiledikleri görülmektedir. Sübstitüentin metil grubu ile değişmesi aktiviteyi

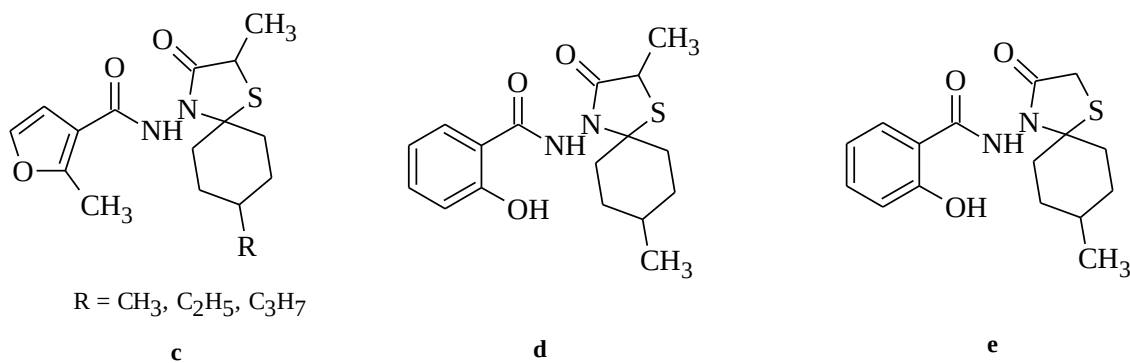
diğerlerine göre on kat azaltırken ($EK_{50} = 8,5 \mu M$), süstitüent taşımama veya fenil grubu taşıma durumunda aktivitenin tamamen kaybolduğu gözlemlenmiştir (Şekil 5-67) (Tansuyu 2010).



Şekil 5-66: İmidazo[2,1-b][1,3]tiyazol halkası taşıyan *N*-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid yapılı anti influenza etkili bileşikler

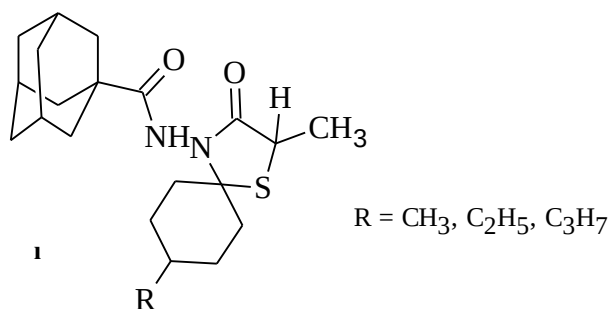
Karboksamid yapısına bağlı imidazo[2,1-b][1,3]tiyazol halkası (**a**, **b**) *o*-hidroksifenil halkası ile değiştirilen ve iki konumunda metil bulunduran bileşiğin (**d**), sitotoksitesindeki artışa rağmen antiviral aktiviteye olumlu yönde etki ettiği ($EK_{50} = 3,6 \mu M$) gözlenmiştir. Tiyazolidinon halka üzerinde iki konumunda metil içermeyen türev (**e**) ise influenza A / H3N2 üzerinde etkili değildir ($EK_{50} > 100 \mu M$) (Şekil 5-67) (Vanderlinden ve ark. 2010).

Aktivite gösteren **a**, **b**, **c** ve **d** bileşikleri influenza A / H3N2 üzerinde etkili, A / H1N1 ve B virüslerine karşı etkisizdir. Bileşiklerin influenza virüs suşlarına karşı seçici oldukları anlaşılmaktadır.



Şekil 5-67: Furil ve o-hidroksi fenil grubu taşıyan N-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid yapıları anti influenza etkili bileşikler

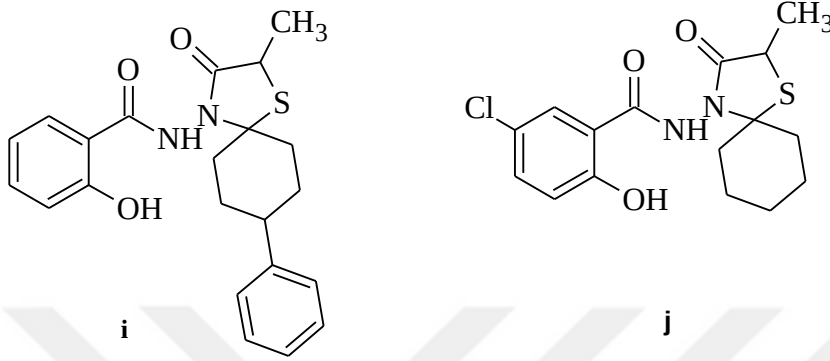
Bir diğer çalışmada karboksamid köprüsüne bağlı bulunan aromatik halka sisteminin büyük bir alifatik halka sistemi ile yer değiştirmesi, antiviral aktiviteyi olumlu etkilemektedir. M2 kanal inhibitör etkisini de bileşik yapısına dahil etmek amacıyla tasarlanan karboksamid yapısına bağlı adamantan artığı taşıyan hibrit bileşiğin (1), spiro halka sistemi iki konumunda metil grubu ve sekiz konumunda metil, etil ve propil grupları taşıyan türevlerinin de (sırasıyla EK_{50} = 1,4 μ M, 1,7 μ M ve 23 μ M) influenza A / H3N2'ye spesifik olarak etkili oldukları gösterilmiştir (Şekil 5-68) (Göktaş ve ark. 2012).



Şekil 5-68: Antiviral etkili hibrit bileşik

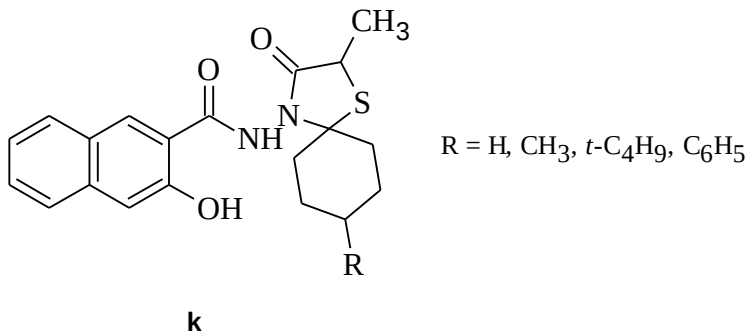
Literatür verilerine göre influenza virüsüne karşı füzyon inhibitörü olabilecek biyolojik aktiviteye sahip moleküller için spiro halka sisteminde iki ve sekiz konumlarında metil sübstitüentinin bulunması yapı-etki açısından gereklidir. İki ve sekiz konumlarında hacimli bir sübstitüent aktivitede azalmaya neden olurken, sekiz

konumunda fenil halkası bulunduran bileşiğin (i) ($EC_{50} = 1,7 \mu M$) aktif olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerde aromatik halka üzerinde yer alan klor atomunun (j) ($EC_{50} = 12 \mu M$) antiviral aktiviteyi azalttığı öne sürülmektedir (Şekil 5-69) (Göktaş ve ark. 2015).



Şekil 5-69: Halojen ve fenil grupları taşıyan spiro bileşikler

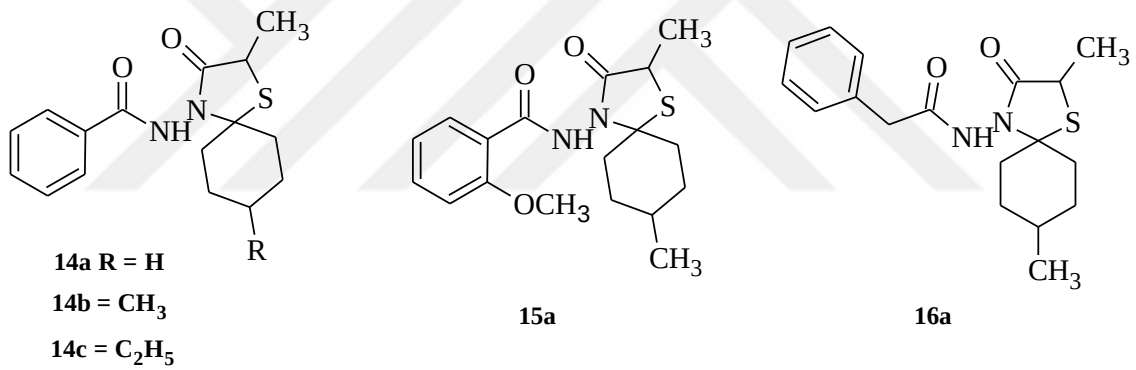
Aromatik halka yapısının naftil grubu ile büyütülmesi bileşiğin (k) anti influenza aktivitesine olumlu yansımış ($EC_{50} = 0,8 - 4 \mu M$), ancak sitotoksitede artışa neden olmuştur (Şekil 5-70).



Şekil 5-70: Naftil grubu taşıyan spiro bileşik

İmidazo[2,1-b][1,3]tiyazol (a, b), furil (c), hidroksifenil (d, e, i, j) ve naftil (k) gruplarının antiviral etkinlikleri ile karşılaştırılarak yapılan yapı-etki ilişkisi çalışmalarına katkı sağlamak amacıyla, fenil, 2-metoksifenil ve benzil grubu taşıyan spiro türevler çalışmamızda sentezlenmiş, karboksamid köprüsüne bağlı aromatik yapıların anti influenza aktiviteye etkileri değerlendirilmiştir. Karboksamid köprüsüne

bağlı spiro yapının aynı, aromatik yapının benzohidrazid (**14a-c**), 2-metoksibenzamid (**15a**) ve fenilasetamid (**16a**) olduğu bileşiklerin influenza A / H3N2 virüsüne karşı aktiviteleri incelendiğinde sırasıyla EC_{50} 27,3 μ M, 1,5 μ M, 0,42 μ M, 2,2 μ M ve 3,1 μ M (Tablo 4-1) olarak belirlenmiştir. Sitotoksikite göstermeyen bu moleküllerin spiro halkası iki ve sekiz konumlarında metil grupların yer alması yapı-etki açısından beklenen bir durumdur. Karbonil grubuna bağlı fenil, 2-metoksifenil ve benzil yapıları taşıyan bu aktif bileşiklerden hareketle, aromatik grubun süstitüe olmasının veya karbonil grubu ile arasında bir metilen grubun bulunmasının aktiviteyi artırabileceği söylenebilmektedir. Anti influenza etkili bileşiklerin tasarımında yapı-etki açısından değerlendirilme yapıldığında karboksamid köprüsüne bağlı 2,8-dimetil spirotiyazolidinon ve aromatik halka taşıyan bileşiklerin anti influenza aktivite potansiyeli taşıdıklarını söylemek mümkündür (Şekil 5-71).



Şekil 5-71: Sentez bileşiklerinde anti influenza aktivite gösteren bileşikler

KAYNAKLAR

Akerblom, E. (1967). 2-Aminothiazoline-4-one and 2-iminothiazolidine-4-one derivatives. Part I. The reaction of chloroacetic acid with *N*-monoalkylthiourea. *Acta Chemica Scandinavica*, 21(4), 843-848.

Akkurt, M., Nassozi, M., Kocabalkanlı, A., Khan, I. U. ve Sharif, S. (2010). 2-[2-(2,6-Dichloroanilino)phenyl]-N-[(2*S*)-2-methyl-3-oxa-8-phenyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl]acetamide. *Acta Crystallographica Section E: Structure Report*, 66(4), o882.

Alam, M. S. ve Lee, D-U. (2015). Syntheses, crystal structure, hirshfeld surfaces, fluorescence properties, and DFT analysis of benzoic acid hydrazone schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 145, 563-574.

Alam, M. S. ve Lee, D-U. (2016). Synthesis, biological evaluation, drug-likeness and in silico screening of novel benzylidene-hydrazone analogues as small molecule anticancer agents. *Archives of Pharmacal Research*, 39, 191-201.

Aleksiejew, M. ve Heldt, J. R. (2007). Experimental and theoretical studies of electronic energy states of methyl benzoate derivatives. *Journal of Luminescence*, 126, 665-676.

Al-Farkh, Y. A., Al-Hajjar, F. H. ve Hamoud, H. S. (1978). Synthesis and spectral properties of ω -aroylaceto-phenone, benzaldehyde, and acetophenone hydrazone derivatives. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 23(4), 345-349.

Altenbach, H-J., Roth, P. R. ve Brauer, D. J. (1995). Synthesis of epimeric pure spiro N,S-acetals of L-menthone. *Liebigs Annalen der Chemie*, (8), 1427-1431.

Andrade, M. M. ve Barros, M. T. (2010). Fast synthesis of *N*-acylhydrazones employing a microwave assisted neat protocol. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 12(2), 245-247.

Anouar, E. H., Raweh, S., Bayach, I., Taha, M., Baharudin, M. S., Di Meo, F. ve ark. (2013). Antioxidant properties of phenolic schiff bases: structure-activity

relationship and mechanism of action. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 27, 951-964.

Arjunan, V., Rani, T., Mythili, C. V., Mohan, S. (2011). Synthesis, FTIR, FT-Raman, UV-visible, ab initio and DFT studies on benzohydrazide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 79, 486-496.

Ashiq, U., Ara, R., Mahroof-Tahir, M., Maqsood, Z. T., Khan, K. M., Khan, S. N. ve ark. (2008). Synthesis, spectroscopy, and biological properties of vanadium(IV)-hydrazide complexes. *Chemistry and Biodiversity*, 5, 82-92.

Ashiq, U., Jamal, R. A., Arshad, M. N., Maqsood, Z. T. ve Khan, I. U. (2009). 2-Methoxybenzohydrazide. *Acta Crystallographica Section E: Structure Report*, 65, o2542.

Ashiq, U., Jamal, R. A., Mahroof-Tahir, M., Maqsood, Z. T., Khan, K. M., Omer, I. ve ark. (2009). Enzyme inhibition, radical scavenging, and spectroscopic studies of vanadium(IV)-hydrazide complexes. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(6), 1336-1343.

Aydın, S. ve Küçükgüzel, S. G. (2014). Hydrazones and thiazolidinones derived from diflunisal. WO 2014/137301 A1.

Awadallah, A. M., Ferwanah, A-R. S., El-haddad, M. R. ve Schrader, W. (2004). Synthesis of substituted 1,2,4-triazoles from reaction of nitrilimines with substituted hydrazones. *Asian Journal of Chemistry*, 16(3-4), 1691-1698.

Babaoglu, K., Page, M. A., Jones, V. C., McNeil, M. R., Dong, C., Naismith, J. H. ve ark. (2003). Novel inhibitors of an emerging target in mycobacterium tuberculosis; Substituted thiazolidinones as inhibitors of dTDP-rhamnose synthesis. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 13, 3227-3230.

Baker, W., Haksar, C. N. ve McOmie, J. F. W. (1950). Fluorescent reagents. Acyl chlorides and acyl hydrazides. *Journal of the Chemical Society*, 170-173.

Balcı, M. (2004). *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. (2nd ed.). Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş.

Barniol-Xicota, M., Gazzarrini, S., Torres, E., Hu, Y., Wang, J., Naesens, L. ve ark. (2017). Slow but steady wins the race: Dissimilarities among new dual inhibitors of

the wild-type and the V27A mutant M2 channels of influenza A virus. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60, 3727-3738.

Behbehani, H., Ibrahim, H.M. (2012). 4-Thiazolidinones in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Novel Enaminones, Azolopyrimidines and 2-Arylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Molecules*, 17, 6362-6385.

Behera, R. K. ve Nayak, A. (1979). Studies on thiazolidinones. Part VI. Synthesis of C₂- and C₅-spirothiazolidinones. *Indian Journal of Chemistry*, 18B(2), 141-143.

Bodian, D. L., Yamasaki, R. B., Buswell, R. L., Stearns, J. F., White, J. M. ve Kuntz, I. D. (1993). Inhibition of the fusion-inducing conformational change of influenza hemagglutinin by benzoquinones and hydroquinones. *Biochemistry*, 32, 2967-2978.

Bolognese, A., Correale, G., Manfra, M., Lavecchia, A., Novellino, E. ve Barone, V. (2004). Thiazolidin-4-one formation. Mechanistic and synthetic aspects of the reaction of imines and mercaptoacetic acid under microwave and conventional heating. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2, 2809-2813.

Bulka, E., Beyer, H., Zöllner, H. (1963). Synthese und reaktivität von thiazolidin-dion-(2.4)-hydrazonen-(2). *Chemische Berichte*, 96, 1986-1995.

Carey, F. A. ve Sundberg, R. J. (2007). *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*. (5th ed.). Virginia: Springer Science and Business Media LLC.

Chaudhari, M. A., Gujar, J. B., Kawade, D. S., Shinde, P. V. ve Shingare, M. S. (2015). β -Cyclodextrin-SO₃H-catalyzed facile and highly efficient synthesis of 4-thiazolidinones under solvent free conditions. *Research on Chemical Intermediates*, 41(12), 10027-10035.

Cihan Üstündağ, G., Şatana, D., Özhan, G., Çapan, G. (2016). Indole-based hydrazide-hydrazones and 4-thiazolidinones: synthesis and evaluation as antitubercular and anticancer agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(3), 369-380.

Crossley, N. S., Djerassi, C. ve Kielczewski, M. A. (1965). Studies in organic sulphur compounds. Part XVII. The synthesis of previously inaccessible acylated enamines by desulphurisation of thiazolidines. *Journal of the Chemical Society*, 6253-6264.

Curtius, T. ve Dedichen, G. M. (1894). Synthesen von benzolhydrazinen mittelst hydrazinhydrat. *Journal für Praktische Chemie*, 2(50), 241-274.

Da Silva, T. F., Junior, W. B., Alexandre-Moreira, M. S., Costa, F. N., Da Silva Monteiro, C. E., Ferreira, F. F. ve ark. (2015). Novel orally active analgesic and anti-inflammatory cyclohexyl-*N*-acylhydrazone derivatives. *Molecules*, 20, 3067-3088.

De Oliveira, C. S., Lira, B. F., Dos Santos Falcao-Silva, V., Siqueira-Junior, J. P., Barbosa-Filho, J. M. ve De Athayde-Filho, P. F. (2012). Synthesis, molecular properties prediction, and anti-staphylococcal activity of *N*-acylhydrazones and new 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Molecules*, 17, 5095-5107.

De Palma, A. M., Heggermont, W., Leyssen, P., Pürstinger, G., Wimmer, E., De Clercq, E. ve ark. (2007). Anti-enterovirus activity and structure-activity relationship of a series of 2,6-dihalophenyl-substituted 1*H*, 3*H*-thiazolo[3,4-*a*]benzimidazoles. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 353, 628-632.

Dilek, N., Güneş, B., Gökçe, C. ve Güp, R. (2013). 4-Hydroxy-*N'*-[(1*E*)-1-(4-methylphenyl)ethylidene]benzohydrazide: Synthesis, crystal structure, and spectroscopic studies. *Crystallography Reports*, 58(7), 1073-1078.

Dos Santos Filho, J. M. (2014). Mild, stereoselective, and highly efficient synthesis of *N*-acylhydrazones mediated by CeCl₃·7H₂O in a broad range of solvents. *European Journal of Organic Chemistry*, 6411-6417.

Dos Santos Filho, J. M. ve Pinheiro, S. M. (2017). Stereoselective, solvent free, highly efficient synthesis of aldo- and keto-*N*-acylhydrazones applying grindstone chemistry. *Green Chemistry*, 19, 2212-2224.

Duarte, C. D., Tributino, J. L. M., Lacerda, D. I., Martins, M. V., Alexandre-Moreira, M. S., Dutra, F. ve ark. (2007). Synthesis, pharmacological evaluation and electrochemical studies of novel 6-nitro-3,4-methylenedioxyphenyl-*N*-acylhydrazone derivatives: Discovery of LASSBio-881, a new ligand of cannabinoid receptors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15, 2421-2433.

Elgendy, E. M. ve Khayyar, S. A. (2008). Oxidation studies on some natural monoterpenes: Citral, Pulegone, and Camphene. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 44(6), 814-822.

El-Telbany, F. A., Essawy, M., Ismail, M. ve El-Kersh, T. (1987). A simple one-step synthesis of some new 4-(6-substituted benzothiazol-2-yl)-1-thia-4-azaspiro[5.4]decan-3-one derivatives as potential antimicrobial agents. *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(1-4), 33-40.

El-Zohry, M. F. (1992). One-pot synthesis of 2-spirothiazolidin-4-one derivatives. *Organic Preparations and Procedures International*, 24(1), 81-83.

El-Zohry, M. F., Awad, I. M. A ve Abdel-Hafez, A. A. (1993). Spiroheterocyclic systems I: Spiroheterocycles related to 1-oxa-4-thiaspiro[4,4]nonan-2-one and 1-oxa-4-thiospiro[4,5]decan-2-one. *Archiv der Pharmazie*, 326(2), 115-118.

Erdik, E., Obalı, M., Yüksekışık, N., Öktemer, A., Pekel, T., İhsanoğlu, E. ve ark. (1978). *Denel Organik Kimya*. Ankara: A. Ü. Fen Fakültesi Organik Kimya Araştırma Enstitüsü Yayınları.

Erdik, E. (2008). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. (5. Baskı). Ankara: Gazi Kitap Evi.

Ergenç, N., Gürsoy, A. ve Ateş, Ö. (1989). *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. (4. Baskı). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları.

Ergenç, N., Ateş, Ö. ve Gürsoy, A. (1990). *Eczacılar için Organik Kimya*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları.

Erlenmeyer, H. ve Oberlin, V. (1947). Zur kenntnis der thiazolidone-(4). *Helvetica Chimica Acta*, 30, 1329-1335.

Ferwanah, A-R. S. (2003). 1,3-Dipolar cycloaddition reaction of C-acetyl-N-arylnitrilimines with selected aliphatic benzoylhydrazones. *Synthetic Communications*, 33(2), 243-251.

Fischer, E. ve Speier, A. (1895). Darstellung der ester. *Chemische Berichte*, 28(3), 3252-3258.

Flegontov, S. A., Titova, Z. S., Stolyarov, A. P., Buzykin, B. I. ve Kitaev, Y. P. (1979). Hydrazones. 62. The structures of aroylhydrazones with intramolecular

hydrogen bonding. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Science*, 28, 948-953.

Foroughifar, N. ve Ebrahimi, S. (2013). One-pot synthesis of 1,3-thiazolidin-4-one using $\text{Bi}(\text{SCH}_2\text{COOH})_3$ as catalyst. *Chinese Chemical Letters*, 24, 389-391.

Forster, M. O., Trotter, J. R. ve Weintroub, J. (1911). CCXXV.-Studies in the camphane series. Part XXX. Constitution of pernitrosocamphor (Camphenylnitroamine). *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 99, 1982-1992.

Fox, H. H. ve Gibas, J. T. (1952). Synthetic tuberculostats. IV. Pyridine carboxylic acid hydrazides and benzoic acid hydrazides. *Journal of Organic Chemistry*, 17, 1653-1660.

Furniss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, G. W. P. ve Tatchell, A. R. (1989). *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. (5th ed). London: ALBS with Longman.

Gao, P. ve Wei, Y. (2013). Efficient oxidative cyclization of *N*-acylhydrazones for the synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles using *t*-BuOL under neutral conditions. *Heterocyclic Communications*, 19(2), 113-119.

Garg, S. ve Raghav, N. (2016). 2,5-Diaryloxadiazoles and their precursors as novel inhibitors of cathepsins B, H and L. *Bioorganic Chemistry*, 67, 64-74.

Geisman, A. N., Valuev-Elliston, V. T., Ozerov, A. A., Khandazhinskaya, A. L., Chizhov, A. O., Kochetkov, S. N. ve ark. (2016). 1,6-Bis[(benzyloxy)methyl]uracil derivatives-Novel antivirals with activity against HIV-1 and influenza H1N1 virus. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 24, 2476-2485.

Glatt, H. H., Bacaloglu, R., Csunderlik, C., Saleh, S., Szeibert, F. ve Szenasi, V. (1981). Heterocyclic syntheses with carbonic acid derivatives. III. 5-Substituted 2-amino-1,3,4-oxadiazole syntheses. *Buletinul Stiintific si Tehnic al Institutului Politehnic Traian Vuia Timisoara, Seria Chimie*, 26(2), 111-116.

Goldfarb, D. S. (2009). Method for altering the lifespan of eukaryotic organisms. US 20090163545.

Göktaş, F., Vanderlinden, E., Naesens, L., Cesur, N. ve Cesur, Z. (2012). 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 and Medicinal Chemistry*, 20, 7155-7159.

Göktaş, F., Vanderlinden, E., Naesens, L., Cesur, Z., Cesur, N. ve Taş, P. (2015). 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, and Silicon*, 190, 1075-1087.

Greaves, T. L., Drummond, C. J. (2008). Protic ionic liquids: Properties and applications. *Chemical Reviews*, 108(1), 206-237.

Gu, W., Wu, R., Qi, S., Gu, C., Si, F. ve Chen, Z. (2012). Synthesis and antibacterial evaluation of new N-acylhydrazone derivatives from dehydroabiatic acid. *Molecules*, 17, 4634-4650.

Güzel Ö., İlhan, E. ve Salman, A. (2006). 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*, 137, 795-801.

Harker, W. R. R., Carswell, E. L. ve Carbery, D. R. (2010). A practical protocol for the highly E-selective formation of aryl-substituted silylketene acetals. *Organic Letters*, 12(16), 3712-3715.

Horner, L. ve Fernekess, H. (1961). Preparative ergebnisse der umsetzung von hydrazinderivaten und hydrazonen mit peressigsäure. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 94(3), 712-724.

Hou, J-L., Shao, X-B., Chen, G-J., Zhou, Y-X., Jiang, X-K. ve Li, Z-T. (2004). Hydrogen bonded oligohydrazide foldamers and their recognition for saccharides. *Journal of the American Chemical Society*, 126, 12386-12394.

Hrib, N. J. (1991). 4-[3-(4-Oxothiazolidinyl)]butynylamines, a process for their preparation and their use as medicaments. EP 0 452 850 B1.

Huang, S-T., Hsei, I-J. ve Chen, C. (2006). Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14, 6106-6119.

Hui-Ling, L., Zongcheng, L., Thorleif, A. (2000). Synthesis and fungicidal activity of 2-imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and their 5-arylidene derivatives. *Molecules*, 5, 1055-1061.

Husain, A., Ahmad, A., Alam, M. M., Ajmal, M. ve Ahuja, P. (2009). Fenbufen based 3-[5-(substituted aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-(biphenyl-4-yl)propan-1-ones as safer anti-inflammatory and analgesic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3798-3804.

Iffland, D. C., McAneny, M. P., Weber, D. J. (1969). The ultraviolet spectra of hydrazones. Evidence for a steric effect in tetrasubstituted hydrazones. *Journal of the Chemical Society, (C)*, 1703-1706.

Ilango, K. ve Arunkumar, S. (2010). Synthesis and antitubercular activity of novel 2-aryl N-(3,4,5-trihydroxy benzamido)-4-thiazolidinone derivatives. *Rasayan Journal of Chemistry*, 3(3), 493-496.

Imramovsky, M., Polanc, S., Vinsova, J., Kocevar, M., Jampilek, J., Reckova, Z. ve ark. (2007). A new modification of anti-tubercular active molecules. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15, 2551-2559.

Jain, A. K., Gupta, P. K., Ganesan, K., Pande, A. ve Malhotra, R. C. (2007). Rapid solvent-free synthesis of aromatic hydrazides under microwave irradiation. *Defence Science Journal*, 57(2), 267-270.

Jain, A. K., Vaidya, A., Ravichandran, V., Kashaw, S. K. ve Agrawal, R. K. (2012). Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20, 3378-3395.

Jin, L., Chen, J., Song, B., Chen, Z., Yang, S., Li, Q. ve ark. (2006). Synthesis, structure, and bioactivity of N'-substituted benzylidene-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide and 3-acetyl-2-substitutedphenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16, 5036-5040.

Jotani, K. P., Khunt, V. N. ve Parikh, A. R. (1984). 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*, 10(4), 255-257.

Ju, X., Qiao, Y., Gao, Z. ve Kong, L. (2010). N'-Cyclohexylidenebenzohydrazide. *Acta Crystallographica Section E: Structure Report*, 66, o94.

Kalb, L. ve Groß, O. (1926). Über die darstellung von aldehyden durch oxydation primärer saure-hydrazide. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 59(4), 727-737.

Katritzky, A. R., Singh, S. K., Cai, C. ve Bobrov, S. (2006). Direct synthesis of esters and amides from unprotected hydroxyaromatic and aliphatic carboxylic acids. *Journal of Organic Chemistry*, 71, 3364-3374.

Kaushik, D., Khan, S. A., Chawla, G. ve Kumar, S. (2010). N'-[(5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methylene] 2/4-substituted hydrazides: Synthesis and anticonvulsant activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 3943-3949.

Kemp, W. (1987). *Organic Chemistry*. (2nd ed.). London: Macmillan Publishers LTD.

Khan, K. M., Rasheed, M., Ullah, Z., Hayat, S., Kaukab, F., Choudhary, M. I. ve ark. (2003). Synthesis and in vitro Leishmanicidal activity of some hydrazides and their analogues. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 11, 1381-1387.

Khunt, V. N., Parekh, K. S. ve Parikh, A. R. (1979). Studies on spiro compounds. Part 1. Preparation and antimicrobial activity of optically active L(+)-4-aryl-6-isopropyl-9-methyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-2-ones. *Journal of the Indian Chemical Society*, 56(4), 436-437.

Kim, J-J., Park, Y-D., Kweon, D-H., Kang, Y-J., Kim, H-K., Lee, S-G. ve ark. (2004). An efficient and convenient esterification of carboxylic acids using 4,5-dichloro-2-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]pyridazin-3(2*H*)-one. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 25(4), 501-505.

Kim, B-K., Ko, H., Jeon, E-S., Ju, E-S., Jeong, L. S. ve Kim, Y-C. (2016). 2,3,4-Trihydroxybenzyl-hydrazide analogues as novel potent coxsackievirus B3 3C protease inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 120, 202-216.

Klingele, M. H. ve Brooker, S. (2004). From N-substituted thioamides to symmetrical and unsymmetrical 3,4,5-trisubstituted 4*H*-1,2,4-triazoles: Synthesis and

characterization of new chelating ligands. *European Journal of Organic Chemistry*, 3422-3434.

Kudelko, A. (2011). The synthesis of bis(1,3,4-oxadiazol-2-yl-phenylmethyl) sulfides and other related 1,3,4-oxadiazoles from 1,1'-diphenylthiodiacetic acid dihydrazide and triethyl orthoesters. *Tetrahedron*, 67, 8502-8508.

Kumar, D., Judge, V., Narang, R., Sangwan, S., De Clercq, E., Balzarini, J. ve Narasimhan, B. (2010). Benzylidene/2-chlorobenzylidene hydrazides: Synthesis, antimicrobial activity, QSAR studies and antiviral evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 2806-2816.

Küçükgülzel Ş. G., Rollas, S., Küçükgülzel, I. ve Kiraz, M. (1999). Synthesis and antimycobacterial activity of some coupling products from 4-aminobenzoic acid hydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 34, 1093-1100.

Küçükgülzel, Ş. G., Oruç, E. E., Rollas, S., Şahin, F. ve Özbek, A. (2002). Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 197-206.

Küçükgülzel, S. G., Mazi, A., Sahin, F., Öztürk, S. ve Stables, J. (2003). Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide-hydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 1005-1013.

Lack, N. A., Axerio-Cilies, P., Tavassoli, P., Han, F. Q., Chan, K. H., Feau, C. ve ark. (2011). Targeting the binding function 3 (BF3) site of the human androgen receptor through virtual screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(24), 8563-8573.

Lakshman, A. B. ve Gupta, R. L. (2009). Microwave assisted synthesis of some 4-amino-5-substituted aryl-3-mercapto-(4H)-1,2,4-triazoles. *Asian Journal of Chemistry*, 21(1), 86-92.

Lavrova, L. N., Kurkovskaya, L. N. ve Yashunskii, V. G. (1994). 4-Thiazolidinones with cyclic substituents in the 2 position. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 30(7), 859-862.

Leneva, I. A., Russell, R. J., Boriskin, Y. S. ve Hay, A. J. (2009). Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: Implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Research*, 81, 132-140.

Li, L., Zhu, L., Chen, D., Hu, X. ve Wang, R. (2011). Use of acylhydrazine- and acylhydrazone- type ligands to promote CuI-catalyzed C-N cross-coupling reactions of aryl bromides with N-heterocycles. *European Journal of Organic Chemistry*, 2692-2696.

Li, F., Ma, C. ve Wang, J. (2015). Inhibitors targeting the influenza virus hemagglutinin. *Current Medicinal Chemistry*, 22, 1361-1382.

Lima, P. C., Lima, L. M., Da Silva, K. C. M., Leda, P. H. O., De Miranda, A. L. P., Fraga, C. A. M. ve ark. (2000). Synthesis and analgesic activity of novel N-acylarylhydrazones and isosters, derived from natural safrole. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 187-203.

Liu, D. (2009). N'-cyclohexylidene-2-hydroxybenzohydrazide. *Acta Crystallographica Section E: Structure Report*, 65, o691.

Luo, G., Torri, A., Harte, W. E., Danetz, S., Cianci, C., Tiley, L. ve ark. (1997). Molecular mechanism underlying the action of a novel fusion inhibitor of influenza A virus. *Journal of Virology*, 71(5), 4062-4070.

Mahesh, B., Belagali, S. L., Murali, M. ve Amruthesh, K. N. (2014). Synthesis, characterization and biological activities of hydrazide schiff's bases. *International Journal of Chemical and Physical Sciences*, 3(6), 82-90.

Mali, J. R., Pratap, U. R., Netankar, P. D. ve Mane, R. A. (2009). An efficient synthetic route for quinazoliny 4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*, 50, 5025-5027.

Malki, F., Touati, A., Rahal, S. ve Moulay, S. (2011). Total synthesis of monocyclic pyrimidinium betaines with fatty alkyl chains. *Asian Journal of Chemistry*, 23(3), 961-967.

Marshall, E. R., Kuck, J. A., Elderfield, R. C. (1942). Studies on lactones related to the cardiac aglycones. X. Synthesis of simple hydroxylated β -substituted $\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolides. *Journal of Organic Chemistry*, 7, 444-456.

Mashayekhi, V., Tehrani, K. H. M. E., Amidi, S. ve Kobarfard, F. (2013). Synthesis of novel indole hydrazone derivatives and evaluation of their antiplatelet aggregation activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 61(2), 144-150.

Masteloto, H. G., Drawanz, B. B., Berwaldt, G. A., Neuenfeldt, P. D., Siqueira, G. M. ve Cunico, W. (2015). 3,4-(Methylenedioxy)aniline as precursor to the synthesis of thiazolidin-4-ones. *Monatshefte für Chemie*, 146, 327-334.

Mauvernay, R. Y., Busch, N., Moleyre, J., Simond, J. ve Monteil, A. (1976). 6-Aryloxy-2-oxo-1-aza-4-oxa (oder -thia) -spiro[4,5]-decane, Verfahren zu ihrer herstellung und sie enthaltende arzneimittel. DE 2542154.

Mcintosh, J. M., Leavitt, R. K. (1985). A brief survey of the use of the pummerer rearrangement for the alkylation of 1,3-oxathiolan-5-ones and 1,3-thiazolidin-4-ones. *Canadian Journal of Chemistry*, 63, 3313-3316.

Mehta, K. J. ve Parikh, A. R. (1978). Preparation and antimicrobial activity of 1-aryl-2-methyl-10(H or methyl)-1-aza-4-thia-spiro[4.5]decan-2-ones. *Indian Journal of Chemistry*, 16B(9), 836-837.

Miklos, F. ve Fülöp, F. (2009). Preparation of spiropiperidines in water. *Acta Chimica Slovenica*, 56, 674-679.

Myers, K. P., Olsen, C. W. ve Gray, G. C. (2007). Cases of swine influenza in humans: A review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*, 44, 1084-1088.

Naesens, L., Vanderlinden, E., Röth, E., Jekö, J., Andrei, G., Snoeck, R. ve ark. (2009). Anti-influenza virus activity and structure-activity relationship of aglycoristocetin derivatives with cyclobutenedione carrying hydrophobic chains. *Antiviral Research*, 82, 89-94.

Nagalakshmi, G., Maity, T. K. ve Maiti, B. C. (2013). Synthesis, characterization and anti HIV evaluation of some novel N-[2-(substitutedphenyl)-5-methyl-4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]benzamides. *International Journal of ChemTech Reserch*, 5(5), 2057-2067.

Nakka, M., Begum, M. S., Varaprasad, B. F. M., Reddy, L. V., Bhattacharya, A., Helliwell, M. ve ark. (2010). Naproxen and ibuprofen based acyl hydrazine

derivatives: Synthesis, structure analysis and cytotoxicity studies. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2(6), 393-409.

Neuenfeldt, P. D., Drawanz, B. B., Siqueira, G. M., Gomes, C. R. B., Wardell, S. M. S. V., Flores, A. F. C. ve ark. (2010). Efficient solvent-free synthesis of thiazolidin-4-ones from phenylhydrazine and 2,4-dinitrophenylhydrazine. *Tetrahedron Letters*, 51, 3106-3108.

Nordfelth, R., Kauppi, A. M., Norberg, H. A., Wolf-watz, H. ve Elofsson, M. (2005). Small-molecule inhibitors specifically targeting type III secretion. *Infection and Immunity*, 73(5), 3104-3114.

Okimoto, M. ve Chiba, T. (1990). Electrochemical oxidation of ketone acylhydrazones and their HCN adducts in NaCN-MeOH. Transformation of ketones to nitriles. *Journal of Organic Chemistry*, 55, 1070-1076.

Ottano, R., Maccari, R., Barreca, M. L., Bruno, G., Rotondo, A., Rossi, A. ve ark. (2005). 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13, 4243-4252.

Öztürk, D. (2000). *Yeni 3-fenil-5-metil-1H-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul

Pannecouque, C., Daelemans, D. ve De Clercq, E. (2008). Tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of HIV replication inhibitors: revisited 20 years later. *Nature protocols*, 3, 427-434.

Paryzek, Z. ve Kielczewski, M. (1975). Spiro-thiazolidinones. II. 3'-Substituted spiro-2'-thiazolidin-4'-ones. Derivatives of cyclohexanone and 5 α -cholestan-3-one. *Bulletin of the Polish Academy of Sciences, Series of Chemistry Sciences*, 23(2), 91-100.

Patel, P. N. ve Patel, Y. S. (2015). Synthesis and some novel transformations of a spiro 4-thiazolinone derivative and its antimicrobial activities. *Cogent Chemistry*, 1, 1048558.

Perreux, L., Loupy, A. ve Volatron, F. (2002). Solvent-free preparation of amides from acids and primary amines under microwave irradiation. *Tetrahedron*, 58, 2155-2162.

Pitta, E., Tsolaki, E., Geronikaki, A., Petrovic, J., Glamoclija, J., Sokovic, M. ve ark. (2015). 4-Thiazolidinone derivatives as potent antimicrobial agents: microwave-assisted synthesis, biological evaluation and docking studies. *Medicinal Chemistry Communication*, 6, 319-326.

Ponnuswamy, A., Shanmugavelan, P., Nagarajan, S. ve Sathishkumar, M. (2012). The first one-pot, solvent-free, microwave-accelerated, three-component synthesis of spirothiazolidin-4-ones *via staudinger / aza-wittig* coupling / cyclization. *Helvetica Chimica Acta*, 95, 922-928.

Popiolek, L., Biernasiuk, A. ve Malm, A. (2015). Synthesis and antimicrobial activity of new 1,3-thiazolidin-4-one derivatives obtained from carboxylic acid hydrazides. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 190, 251-260.

Pratap, U. R., Jawale, D. V., Bhosle, M. R., Mane, R. A. (2011). *Saccharomyces cerevisiae* catalyzed one-pot three component synthesis of 2,3-diaryl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*, 52, 1689-1691.

Priewe, H. ve Pirner, K. (1956a). Verfahren zur herstellung neuer Thiazolidone-(4). DE 946140.

Priewe, H. ve Pirner, K. (1956b). Verfahren zur herstellung neuer Thiazolidone-(4). DE 951868.

Rawal, R. K., Tripathi, R. K., Katti, S. B., Pannecouque, C. ve De Clercq, E. (2007). Synthesis and biological evaluation of 2,3-diaryl substituted-1,3-thiazolidin-4-ones as anti HIV agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 3, 355-363.

Reddy, R. R., Iyengar, D. S. ve Bhalerao, U. T. (1985). The reaction of cycloalkanonhydrazones with mercaptoacetic acid. Synthesis of novel *N*-aminospirothiazolidinones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 22, 321-323.

Rollas, S., Gülerman, N. ve Erdeniz, H. (2002). Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. *Il Farmaco*, 57(2), 171-174.

Rollas, S. ve Küçükgüzel, Ş. G. (2007). Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*, 12, 1910-1939.

Salum, L. B., Mascarello, A., Canevarolo, R. R., Altei, W. F., Laranjeira, A. B. A., Neuenfeldt, P. D. ve ark. (2015). *N*-(1'-naphthyl)-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide as microtubule destabilizer: Synthesis, cytotoxicity, inhibition of cell migration and *in vivo* activity against acute lymphoblastic leukemia. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 96, 504-518.

Satsumabayashi, S., Motoki, S., Murata, K. ve Takahashi, A. (1977). Reaction of mercaptothiocarboxylic acid with compounds containing C=N-bonds; A convenient synthesis of some 4-oxotetrahydrothiazole derivatives. *Synthesis*, 12, 881-883.

Schmid, S., Macka, M. ve Hauser, P. C. (2008). UV-absorbance detector for HPLC based on a light-emitting diode. *Analyst*, 133, 465-469.

Seidlova, V., Vejdelek, Z. J., Rajsner, M., Jirkovsky, I. ve Protiva, M. (1969). Neurotropic and psychotropic substances. XXXVI. Cycloalkylhydrazines and aralkylhydrazines. *Cesko Slovenska Farmacie*, 18(4-5), 190-197.

Shafiullah, H. A. ve Ansari, M. R. (1981). Synthesis of steroidal spirothiazolidinones reaction of 5 α -cholestane-3,6-dione with β -mercaptoacetic acid. *Journal of the Indian Chemical Society*, 58(12), 1211-1212.

Shailaja, M., Anitha, M., Manjula, A. ve Rao, B. V. (2010). Synthesis and biological activity of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. *Indian Journal of Chemistry*, 49B, 1088-1097.

Shaker, R. M. (1999). One-pot synthesis of novel 1,1'- and 1,4-bridged bis-thiazolidinone derivatives and their antimicrobial activity. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 149, 7-14.

Shamsuzzaman, Abdul Baqi, K. A. A., Ali, A., Asif, M., Mashrai, A., Khanam, H. ve ark. (2015). Synthesis, characterization, biological evaluation and molecular docking of steroidal spirothiazolidinones. *Journal of Molecular Structure*, 1085, 104-114.

Siddiqi, K. S., Kureshy, R. I., Khan, N. H., Khan, L. A., Tabassum, S. ve Zaidi, S. A. A. (1985). Characterization and toxicity of organotin (IV) halide complexes of cyclohexanone spirothiazolidinone and 3-aminorhodanine. *Indian Journal of Chemistry, Section A: Inorganic, Physical, Theoretical and Analytical*, 24A(11), 954-956.

Silverstein, R. M., Webster, F.X. (1998). *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. (6th ed.). USA: John Wiley and Sons, Inc.

Silverstein, R. M., Webster, F.X. ve Kiemle, D. J. (2005). *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. (7th ed.). USA: John Wiley and Sons, Inc.

Simons, J. K. (1948). Preparation of novel dicyandiamide derivatives. US 2456090.

Singh, N. ve Singh, A. (2004). Synthesis and molluscicidal activity of (2-substituted)-spiro(cyclohexane)-1',5-[1,3,4]oxa/thiadiazolo[3,2-c]thiazolines. *Indian Journal of Chemistry*, 43B, 901-905.

Skehel, J. J. ve Wiley, D. C. (2002). Influenza haemagglutinin. *Vaccine*, 20, S51-S52.

Soderberg, T. (2016). *Organic Chemistry with a Biological Emphasis*, Volume 2, 71. Erişim 27.02.2018, http://chemwiki.ucdavis.edu/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_With_a_Biological_Emphasis.

Sokolova, A. S., Yarovaya, O. I., Korchagina, D. V., Zarubaev, V. V., Tretiak, T. S., Anfimov, P. M. ve ark. (2014). Camphor-based symmetric diimines as inhibitors of influenza virus reproduction. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22, 2141-2148.

Srinivas, A., Nagaraj, A. ve Reddy, C. S. (2008). Synthesis and nematocidal activity of 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-ylmethyl)-4-aryl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-3-one. *Indian Journal of Chemistry*, 47B, 787-791.

Srivastava, T., Haq, W. ve Katti, S. B. (2002). Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *Tetrahedron*, 58, 7619-7624.

Srivastava, T., Gaikwad, A. K., Haq, W., Sinha, S. ve Katti, S. B. (2005). Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents. *Archieve for Organic Chemistry*, 2, 120-130. Erişim 01.09.2018, <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0006.209>.

Struve, G. (1894). Ueber Benzhydrazid. *Journal für Praktische Chemie*, 50(1), 295-310.

Suzuki, Y., Ito, T., Suzuki, T., Holland, R. E., J, R., Chambers, T. M., Kiso, M. ve ark. (2000). Sialic acid species as a determinant of the host range of influenza A viruses. *Journal of Virology*, 74(24), 11825-31.

Syakaev, V. V., Podyachev, S. N., Buzykin, B. I., Latypov, S. K., Habicher, W. D. ve Konovalov, A. I. (2006). NMR study of conformation and isomerization of aryl- and heteroarylaldehyde 4-tert-butylphenoxyacetylhydrazones. *Journal of Molecular Structure*, 788, 55-62.

Sykes, P. (1985). *A Guidebook Mechanism in Organic Chemistry*. (6th ed.). Newyork: John Wiley and Sons, Inc.

Szarvasi, E., Grand, M., Depin, J. C., Betbeder-Matibet, A. (1978). 4H-5,6-dihydro-s-triazolo[4,3-a]benzo-1,5-diazepines having analgesic and antiinflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 13(2), 113-119.

Şenkardeş, S., Kaushik-Basu, N., Durmaz, İ., Manvar, D., Basu, A., Atalay, R. ve ark. (2016). Synthesis of novel diflunisal hydrazide-hydrazones as anti-hepatitis C virus agents and hepatocellular carcinoma inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 108, 301-308.

Taha, M., Baharudin, M. S., Ismail, N. H., Khan, K. M., Jaafar, F. M., Samreen, ve ark. (2013). Synthesis of 2-methoxybenzoylhydrazone and evaluation of their antileishmanial activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23, 3463-3466.

Taha, M., Baharudin, M. S., Zaki, H. M., Yamin, B. M. ve Naz, H. (2014). Crystal structure of (E)-N'-benzylidene-2-methoxybenzohydrazide. *Acta Crystallographica Section E: Structure Report*, 70, o1071-o1072.

Taha, M., Naz, H., Rasheed, S., Ismail, N. H., Rahman, A. A., Yousuf, S. ve ark. (2014). Synthesis of 4-methoxybenzoylhydrazones and evaluation of their antiglycation activity. *Molecules*, 19, 1286-1301.

Taha, M., Ismail, N. H., Baharudin, M. S., Lalani, S., Mehboob, S., Khan, K. M. ve ark. (2015). Synthesis crystal structure of 2-methoxybenzoylhydrazones and evaluation of their α -glucosidase and urease inhibition potential. *Medicinal Chemistry Research*, 24, 1310-1324.

Tansuyu, M. (2010). *2-Metilfuran-3-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Thakare, M. P., Kumar, P., Kumar, N. ve Pandey, S. K. (2014). Silica gel promoted environment-friendly synthesis of 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*, 55, 2463-2466.

Tripathi, A. C., Gupta, S. J., Fatima, G. N., Sonar, P. K., Verma, A. ve Saraf, S. K. (2014). 4-Thiazolidinones: The advances continue... *European Journal of Medicinal Chemistry*, 72, 52-77.

Ulusoy, N., Ergenç, N., Ekinci, A. C., Özer, H. (1996). Synthesis and anticonvulsant activity of some new arylidenehydrazides and 4-thiazolidinones. *Monatshefte für Chemie*, 127, 1197-1202.

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

Ünsal-Tan, O., Özden, K., Rauk, A. ve Balkan, A. (2010). Synthesis and cyclooxygenase inhibitory activities of some *N*-acylhydrazone derivatives of isoxazolo[4,5-d]pyridazin-4(5*H*)-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 2345-2352.

Vanderlinden, E., Göktaş, F., Cesur, Z., Froeyen, M., Reed, M., Russell, C., Cesur, N. ve Naesens, L. (2010). Novel inhibitors of influenza virus fusion: Structure-activity relationship and interaction with the viral hemagglutinin. *Journal of Virology*, 84(9), 4277-4288.

Vicini, P., Geronikaki, A., Anastasia, K., Incerti, M. ve Zani, F. (2006). Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14, 3859-3864.

Yadav, A. K., Kumar, M., Yadav, T. ve Jain, R. (2009). An ionic liquid mediated one-pot synthesis of substituted thiazolidinones and benzimidazoles. *Tetrahedron Letters*, 50, 5031-5034.

Yale, H. L., Losee, K., Martins, J., Holsing, M., Perry, F. M. ve Bernstein, J. (1953). Chemotherapy of experimental tuberculosis. VIII. The synthesis of acid hydrazides, their derivatives and related compounds. *Journal of the American Chemical Society*, 75(8), 1933-1942.

Yang, R-Y. ve Dai, L-X. (1993). Hypervalent iodine oxidation of *N*-acylhydrazones and *N*-phenylsemicarbazone: An efficient method for the synthesis of derivatives of 1,3,4-oxadiazoles and Δ^3 -1,3,4-oxadiazolines. *Journal of Organic Chemistry*, 58, 3381-3383.

Wang, X-L., Zhang, Y-B., Tang, J-F., Yang, Y-S., Chen, R-Q., Zhang, F. ve ark. (2012). Design, synthesis and antibacterial activities of vanillic acylhydrazone derivatives as potential β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH) inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 373-382.

Williams, D. H., Fleming, I. (1989). *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*. (4th ed.). London: Mcgraw-Hill Book Company.

Williamson, K. L. (1994). *Macroscale and Microscale Organic Experiments*. (2nd ed.). Boston: Houghton Mifflin.

Zhang, X., Li, X., Li, D., Qu, G., Wang, J., Loiseau, P. M. ve ark. (2009). Ionic liquid mediated and promoted eco-friendly preparation of thiazolidinone and pyrimidine nucleoside-thiazolidinone hybrids and their antiparasitic activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19, 6280-6283.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

YENİ TİYAZOLİDİNON VE SPIROTİYAZOLİDİNON TÜREVLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 5	% 5	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.freepatentsonline.com İnternet Kaynağı	% 1
2	eczacilik.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	% 1
4	aves.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	edoc.ub.uni-muenchen.de İnternet Kaynağı	<% 1
6	archiv.ub.uni-bielefeld.de İnternet Kaynağı	<% 1
7	www.google.co.in İnternet Kaynağı	<% 1
8	Andreas Zech, Thorsten Bach. " Photochemical Reaction Cascade from -Pent-4-enyl- Substituted Salicylates to Complex	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Serpil	Soyadı	Tiryakioğlu
Doğ.Yeri	Duisburg	Doğ.Tar.	23.11.1977
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	46402792082
Email	tiryakioğlu.serpil@gmail.com	Tel	0539 239 37 39

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	Sussex Üniversitesi	2004
Lisans	Marmara Üniversitesi	2000
Lise	Ahmet Şimşek Fen Lisesi	1995

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Ar-ge Uzman Analist	Abdiibrahim İlaç Firması	2006-2008
2.	Kalite kontrol Analist	Genzyme İlaç Firması	2004-2005
3.	Kalite kontrol Analist	Münir Şahin İlaç Firması	2000-2001

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	-	65
Almanca	Orta	Az	Orta	-	-

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	-	-	-
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Windows	İyi
Power point	İyi
Excel	Orta

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri Uyanık, C., Malay, A., Hanson, J. R., Hitchcock, P. B., Tiryakioğlu, S. (2006). Ring A aromatic steroids in the pregane series. *Journal of Chemical Research*, 7, 417-419.

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Yüzmek, trekking, belgesel izlemek