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

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ )**

# BAZI SİKLOPROPANKARBOHİDRAZİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

**KORAY TANRIVER**

**DANIŞMAN**
**PROF. DR. ZAFER CESUR**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI**
**FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI**

**İSTANBUL-2010**

# TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yülsek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

19 / 01 / 2010

Prof. Dr. Temel DİNÇKAL
Enstitü Müdürü

| | |
|---|---|
| Kurum | : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü |
| Program Adı | : Farmasötik Kimya |
| Programın seviyesi | : Yüksek Lisans ☒ Doktora ☐ |
| Anabilim Dalı | : Farmasötik Kimya |
| Tez Sahibi | : Koray Tanrıver |
| Tez Başlığı | : Bazı siklopropankarbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması |
| Sınav Yeri | : İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı |
| Sınav Tarihi | : 12 / 01 / 2010 |

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sumru Özkırımlı, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zafer Cesur (Danışman), İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gültaze Çapan, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. İlkay Küçükgüzel, 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 olmadığı beyan ederim.

Koray Tanrıver



# TEŞEKKÜR

Çalışmalarımda Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nın bütün olanaklarından yararlanma fırsatı sağlayan ve çalışma düzenime hoşgörü gösteren değerli hocam Prof. Dr. Sumru Özkırımlı'ya, bu zorlu dönemde yanımda olarak bilgi ve tecrübelerini büyük bir içtenlikle, sabırla ve özveri ile benimle paylaşan, her zaman birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve onur duyduğum değerli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Zafer Cesur'a yürekten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında samimiyet ve hoşgörü ile yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Gültaze Çapan başta olmak üzere Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, sorduğum tüm sorulara sabır ve içtenlikle yanıt veren Gökçe Cihan'a, bilgi, kaynak ve moral desteklerini eksik etmeyen Füsun Ur Göktaş'a, Özlen Güzel'e ve Handan Altıntaş'a candan teşekkür ederim.

Yüksek lisans dönemi boyunca her zaman yanımda olan, sabır ve hoşgörü gösteren, maddi ve manevi desteklerini daima hissettiğim değerli arkadaşlarım Hale Demir, Görkem Ermut, Özden Tunçer ve Tuncay Güçlü başta olmak üzere öğrenci arkadaşlarıma ve Anabilim Dalı çalışanlarına tüm içtenliğimle teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmam süresince beni her konuda destekleyen ve anlayış gösteren yöneticim Dr. Burak Özsöğüt'e, tecrübeleri ve bilgileri ile bana katkıda bulunan Nihat Toslu'ya ve Ali Fatih Türeli'ye, H. Gülben Yılmaz, Gürmen Kaynar, Begüm Pilatin, Ebru Aldemir Yapıcı, S. Pınar Şen, Zeynep Panayır, Hande Hamarat ve Esin Şen başta olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma, sevgilerini ve desteklerini eksik etmeyen sevgili Fatma Aydın, Murat Usman, Özge Karali, Tuğrul Peker ve Tuğrul Yaylalı başta olmak üzere tüm dostlarıma minnetle yürekten teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, anlayış ve sabır gösteren, bana inanan ve destek olan çok sevgili anneme, babama ve kız kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T - 3035

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
TEŞEKKÜR ..... İV
İÇİNDEKİLER ..... V
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİ
ÖZET ..... Xİİ
ABSTRACT ..... Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1. Hidrazid – Hidrazonlar (Keton Hidrazonlar) ..... 3
2.2. 4-Tiyazolidinonlar ..... 15
2.3. *N*-(2,5-disübstitüe-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)sübstitüe amidler ..... 17
2.4. 1-Tiya-4-azaspiro[4.4]nonan/[4.5]dekan-3-onlar ..... 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 42
3.1. Araç ve Gereçler ..... 42
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ..... 42
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ..... 42
3.2. Kromatografik Çalışmalar ..... 42
3.3. Sentez Yöntemi ..... 43
3.3.1. Genel Sentez Şeması ..... 43
3.3.2. Siklopropankarbohidrazid (2) ..... 43
3.3.3. *N*-{8-(non-sübstitüe/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il} siklopropankarboksamid (3a-f) ..... 44
4. BULGULAR ..... 45
4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular ..... 45
4.1.1. Siklopropankarbohidrazid (2) ..... 45
4.1.2. *N*-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropankarboksamid (3a) ..... 48

4.1.3. *N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropankarboksamid monohidrat (3b).....52
4.1.4. *N*-(8-etil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropan karboksamid (3c).....57
4.1.5. *N*-(2-metil-3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropan karboksamid (3d).....62
4.1.6. *N*-(8-*tert*-bütil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropan karboksamid (3e).....67
4.1.7. *N*-(8-fenil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropan karboksamid (3f).....72
5. TARTIŞMA.....77
5.1. Siklopropankarbohidrazid (2).....77
5.2. *N*-{8-(non-sübstitüe/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il} siklopropankarboksamid (3a-f).....78
5.3. Spektral Verilerin Tartışılması.....80
5.3.1. UV Verilerinin Tartışılması.....80
5.3.2. IR Verilerinin Tartışılması.....82
5.3.3. $^{1}$H-NMR Verilerinin Tartışılması.....91
5.3.4. $^{13}$C-NMR Verilerinin Tartışılması.....106
5.3.5. Kütle Spektroskopisi Verilerinin Tartışılması.....130
5.3.5.1. MS-1 Verilerinin Tartışılması.....131
5.3.5.2. MS-2 Verilerinin Tartışılması.....134
KAYNAKLAR.....137
ÖZGEÇMİŞ.....150

# TABLOLAR LİSTESİ

**Tablo 5-1**: Bileşik **3a-f**'nin fiziksel özellikleri ve reaksiyon verimleri..... 80
**Tablo 5-2:** Bileşik **3a-f**'nin UV verileri..... 82
**Tablo 5-3:** Bileşik **2** ve **3a-f**'nin IR verileri..... 85
**Tablo 5-4: 2** ve **3a-f** Bileşiklerinin ortak protonlarının kimyasal kaymaları (δ ppm) ... 93
**Tablo 5-5:** Ortak karbonlara ait $^{13}$C-NMR bulguları (HMBC) (δ ppm)..... 108
**Tablo 5-6:** Ortak karbonlara ait $^{13}$C-NMR bulguları (DEPT) (δ ppm)..... 109
**Tablo 5-7: 3a-f** Bileşiklerinin kütle spektrometri bulguları..... 132

# ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 4-1:** Madde **2**'nin IR spektrumu (KBr) ..... 46
**Şekil 4-2:** Madde **2**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0-8 ppm) ..... 46
**Şekil 4-3:** Madde **2**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0,65-1,35 ppm) ..... 47
**Şekil 4-4:** Madde **2**'nin $D_2O$ değişimli $^{1}$H-NMR spektrumu (0-8ppm) ..... 47
**Şekil 4-5:** Madde **3a**'nın IR spektrumu (KBr) ..... 49
**Şekil 4-6:** Madde **3a**'nın $^{1}$H-NMR spektrumu (0-8 ppm) ..... 50
**Şekil 4-7:** Madde **3a**'nın $^{1}$H-NMR spektrumu (0,6-2,2 ppm) ..... 50
**Şekil 4-8:** Madde **3a**'nın HMBC spektrumu (0-220 ppm) ..... 51
**Şekil 4-9:** Madde **3a**'nın kütle spektrumu (ESI-MS) ..... 51
**Şekil 4-10:** Madde **3a**'nın kütle spektrumu (ESI-MS2) ..... 52
**Şekil 4-11:** Madde **3b**'nin IR spektrumu (KBr) ..... 53
**Şekil 4-12:** Madde **3b**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0-9 ppm) ..... 54
**Şekil 4-13:** Madde **3b**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0,8-3,8 ppm) ..... 55
**Şekil 4-14:** Madde **3b**'nin HMBC spektrumu (0-180 ppm) ..... 55
**Şekil 4-15:** Madde **3b**'nin DEPT spektrumu (0-40 ppm) ..... 56
**Şekil 4-16:** Madde **3b**'nın kütle spektrumu (ESI-MS) ..... 57
**Şekil 4-17:** Madde **3b**'nin kütle spektrumu (ESI-MS2) ..... 57
**Şekil 4-18:** Madde **3c**'nin IR spektrumu (KBr) ..... 59
**Şekil 4-19:** Madde **3c**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0-9 ppm) ..... 59
**Şekil 4-20:** Madde **3c**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0,5-4 ppm) ..... 60
**Şekil 4-21:** Madde **3c**'nin HMBC spektrumu (0-220 ppm) ..... 60
**Şekil 4-22:** Madde **3c**'nin kütle spektrumu (ESI-MS) ..... 61
**Şekil 4-23:** Madde **3c**'nin kütle spektrumu (ESI-MS2) ..... 61
**Şekil 4-24:** Madde **3d**'nin IR spektrumu (KBr) ..... 63
**Şekil 4-25:** Madde **3d**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0-9 ppm) ..... 64
**Şekil 4-26:** Madde **3d**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0,5-4 ppm) ..... 64
**Şekil 4-27:** Madde **3d**'nin HMBC spektrumu (0-220 ppm) ..... 65
**Şekil 4-28:** Madde **3d**'nin DEPT spektrumu ..... 65
**Şekil 4-29:** Madde **3d**'nin kütle spektrumu (ESI-MS) ..... 66
**Şekil 4-30:** Madde **3d**'nin kütle spektrumu (ESI-MS2) ..... 66
**Şekil 4-31:** Madde **3e**'nin IR spektrumu (KBr) ..... 68

**Şekil 4-32:** Madde **3e**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0-9 ppm) ..... 69
**Şekil 4-33:** Madde **3e**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0,6-2,1 ppm) ..... 69
**Şekil 4-34:** Madde **3e**'nin HMBC spektrumu (0-180 ppm) ..... 70
**Şekil 4-35:** Madde **3e**'nin $^{13}$C-NMR spektrumu (DEPT)..... 70
**Şekil 4-36:** Madde **3e**'nin kütle spektrumu (ESI-MS) ..... 71
**Şekil 4-37:** Madde **3e**'nin kütle spektrumu (ESI-MS2) ..... 71
**Şekil 4-38:** Madde **3f**'nin IR spektrumu (KBr)..... 73
**Şekil 4-39:** Madde **3f**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0-9 ppm)..... 74
**Şekil 4-40:** Madde **3f**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (7-8,2 ppm)..... 74
**Şekil 4-41:** Madde **3f**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0,5-4 ppm)..... 75
**Şekil 4-42:** Madde **3f**'nin HMBC spektrumu (0-220 ppm)..... 75
**Şekil 4-43:** Madde **3f**'nin kütle spektrumu (ESI-MS)..... 76
**Şekil 4-44:** Madde **3f**'nin kütle spektrumu (ESI-MS2)..... 76
**Şekil 5-1:** Madde **3a**'nın IR spektrumu ($CHCl_3$)..... 91
**Şekil 5-2:** Siklopropanın açı ve bağ gerginliği..... 92
**Şekil 5-3: 3a** bileşiğinin HMBC spektrumu (160-205 ppm)..... 107
**Şekil 5-4: 3c** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-80 ppm)..... 111
**Şekil 5-5: 3d** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-40 ppm) ..... 112
**Şekil 5-6: 3d** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-40 ppm) ..... 114
**Şekil 5-7: 3b** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-70 ppm) ..... 116
**Şekil 5-8: 3d** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-40 ppm) ..... 116
**Şekil 5-9: 3f** bileşiğinin HMBC spektrumu (10-70 ppm) ..... 120
**Şekil 5-10: 3a** bileşiğinin HMBC spektrumu (10-80 ppm)..... 122
**Şekil 5-11: 3b** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-70 ppm) ..... 123
**Şekil 5-12: 3c** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-80 ppm)..... 124
**Şekil 5-13: 3d** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-40 ppm) ..... 126
**Şekil 5-14: 3e** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-50 ppm)..... 127
**Şekil 5-15: 3f** bileşiğinin HMBC spektrumu (175-125 ppm) ..... 129
**Şekil 5-16: 3a** ve **3b** bileşiklerinin MS-1 fragmantasyonu ..... 131
**Şekil 5-17: 3c** bileşiğinin MS-1 fragmantasyonu..... 133
**Şekil 5-18: 3f** bileşiğinin MS-1 fragmantasyonu ..... 133
**Şekil 5-19: 3a** ve **3b** bileşiklerinin MS-2 fragmantasyonu ..... 134
**Şekil 5-20: 3c** bileşiğinin MS-2 fragmantasyonu..... 135

**Şekil 5-21: 3e** bileşiğinin MS-2 fragmantasyonu ..... 135
**Şekil 5-22: 3f** bileşiğinin MS-2 fragmantasyonu ..... 136

# SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

## Kullanılan Semboller

δ ……...….. Kimyasal Kayma

$[M+H]^+$ ……..... Protonlanmış Moleküler İyon Katyonu

$[M-H]^-$ ……..... Proton Kaybetmiş Moleküler İyon Anyonu

## Kullanılan Kısaltmalar

DEPT ……..…. Distortionless Enhanced by Polarization Transfer

ESI ……...… Electrospray Ionisation

HMBC ……... Heteronuclear Multi Bond Coherence

IR ..... Infrared

MS …….. Mass Spectrometry

NMR ……... Nuclear Magnetic Resonance

UV ……... Ultraviolet

spp. ……. Siklopropan halkası

sty. ……. 2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan yapısı

g.b. ……. Gerilme Bandı

e.b. ……... Eğilme Bandı

# ÖZET

**Tanrıver K. Bazı Siklopropankarbohidrazid Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. (2009).**

Bu çalışmada, siklopropankarboksamid artığı taşıyan altı yeni spiroheterosiklik bileşik, *N*-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropankarboksamid (**3a**), *N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropankarboksamid (**3b**), *N*-(8-etil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropankarboksamid (**3c**), *N*-(2-metil-3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropankarboksamid (**3d**), *N*-(8-*tert*-bütil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropankarboksamid (**3e**), *N*-(8-fenil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropankarboksamid (**3f**) sentez edildi. Bunun için, metil siklopropankarboksilat (**1**) ve hidrazin hidratın reaksiyonundan elde edilen siklopropankarbohidrazid (**2**), 4-(nonsübstitüe/alkil/aril)siklohekzanonlar ile Dean-Stark su ayıracında *N'*-{4-(nonsübstitüe/alkil/aril)siklohekziliden}siklopropan karbohidrazid ara ürünlerini oluşturmak üzere reaksiyona sokuldu. Daha sonra siklokondensasyon reaksiyonu, istenen *N*-{8-(nonsübstitüteü/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il}siklopropankarboksamid'leri (**3a-f**) vermek üzere 2-sülfanilpropanoik asit ilavesi ile tamamlandı. **3a-f** bileşikleri %61,67-94,60 verimler ile elde edildi. Ürünlerin oluşumları ile ilgili mekanizmalar tartışıldı ve bileşiklerin yapıları elemental analiz ve UV, IR, $^{1}$H-NMR, HMBC, DEPT ve kütle spektrumlarından sağlanan veriler aracılığı ile doğrulandı.

**Anahtar Kelimeler :** Siklopropankarboksamid, siklopropankarbohidrazid, tiyazolidinon, spiro, siklokondensasyon.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. **Proje No:** T – 3035

## ABSTRACT

**Tanriver K. Synthesis and Structure Identification of Some Cyclopropanecarbohydrazide Derivatives. Istanbul University Institute of Health Science, Pharmaceutical Chemistry Department. M. Sc. Thesis. Istanbul. (2009).**

In this study, six new spiroheterocyclic compounds bearing a cyclopropanecarboxamide moiety; *N*-(2-methyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)cyclopropanecarboxamide (**3a**), *N*-(2,8-dimethyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)cyclopropanecarboxamide (**3b**), *N*-(8-ethyl-2-methyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)cyclopropanecarboxamide (**3c**), *N*-(2-methyl-3-oxo-8-propyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)cyclopropanecarboxamide (**3d**), *N*-(8-*tert*-butyl-2-methyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)cyclopropanecarboxamide (**3e**), *N*-(2-methyl-3-oxo-8-phenyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)cyclopropanecarboxamide (**3f**) were synthesized. Thus cyclopropanecarbohydrazide (**2**) obtained from the reaction of methyl cyclopropanecarboxylate (**1**) and hydrazine hydrate was reacted with 4-(nonsubstituted/alkyl/aryl)cyclohexanones to give *N'*-{4-(nonsubstituted/alkyl/aryl) cyclohexylidene}cyclopropanecarbohydrazides as intermediate compounds using a Dean-Stark water seperator. Then the cyclocondensation reaction were completed by the addition of 2-sulfanylpropanoic acid to afford the desired *N*-{8-(nonsubstituted/alkyl/aryl)-2-methyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl}cyclopropanecarboxamides (**3a-f**). The compounds **3a-f** were obtained with 61,67-94,60% yields. The reaction mechanisms involved in the formation of the products were discussed and the structures of the compounds were confirmed by means of elemental analysis and the data obtained from UV, IR, $^{1}$H-NMR, HMBC, DEPT and mass spectra.

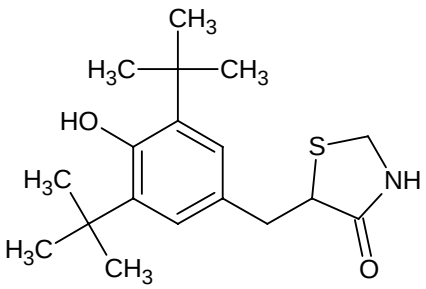
**Key Words:** Cyclopropanecarboxamide, cyclopropanecarbohydrazide, thiazolidinone, spiro, cyclocondensation.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. **Project No.** T – 3035

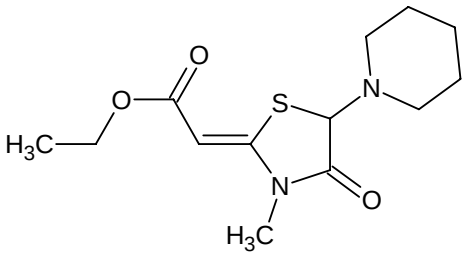
# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Farmasötik kimya alanında sübstitüe tiyazolidinon türevleri üzerindeki çalışmalar, farmakolojik aktivite potansiyellerinin bulunması nedeni ile yüz yılı aşkın bir süredir devam etmektedir.

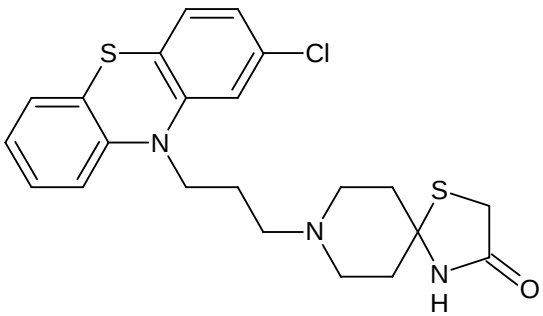
Antihipertansif etkili etozolin, antibakteriyel etkili fedmapt ve asidomisin, anti-HIV etkili piprozolin, antikanser etkili klospirazin ve antienflamatuvar etkili tazofelon çok sayıda sübstitüe tiyazolidinon türevi ilaçtan birkaç tanesidir.



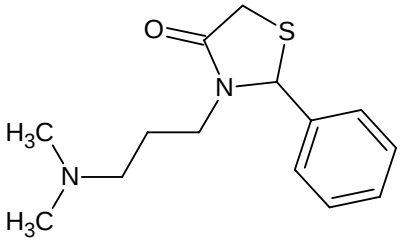
**Tazofelon**



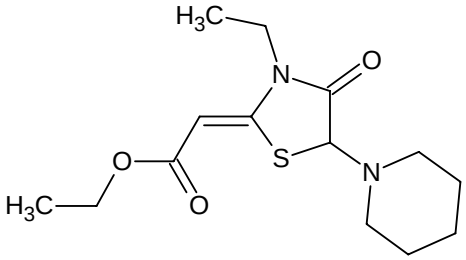
**Etozolin**



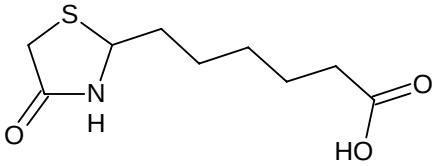
**Klospirazin**



**Fedmapt**



**Piprozolin**



**Asidomisin**

Hidrazidlerin (açilhidrazin türevlerinin) ketonlar ile reaksiyonu sonucu hidrazonlar oluşması ve bu hidrazonların merkaptoalkanoik asitler ile siklokondensasyonu sonucunda, seçilen asitlere ve ketonlara bağlı olarak tiyazolidinon yapısını spiro halka sistemleri içine taşıyan bileşikler elde edilmektedir.

2-alkil/aril sübstitüe 4-tiyazolidinonlar ve bu yapıların spiroheterosiklik homologları olan spiroalkanonlar (spirotiyazolidinonlar), çok geniş biyolojik aktivite spektrumu sergileyen yapılar olmaları ve kimyasal dayanıklılıkları nedeniyle üzerinde en çok çalışılan heterosiklik sistemlerden biridir. Yapılan çalışmalarda 4-tiyazolidinon ve spiroheterosiklik homologların antibakteriyel, antifungal, anti HIV ve antikanser etkilerinden sıklıkla sözedilmektedir.

Anabilim dalımızda yapılan bir çalışmada halka sistemi olarak imidazo[2,1-*b*]tiyazolü spirotiyazolidin-4-on sistemine amid bağı ile bağlayan bir bileşiğin influenza A H1N1 virüsünü bilinen antiviral bileşikler ile (tamiflu, oseltamivir) karşılaştırılabilir ölçüde inhibe ettiği ve bunu hemaglutinin (HA) proteinini doğrudan etkileyerek sağladığı belirlenmiştir.

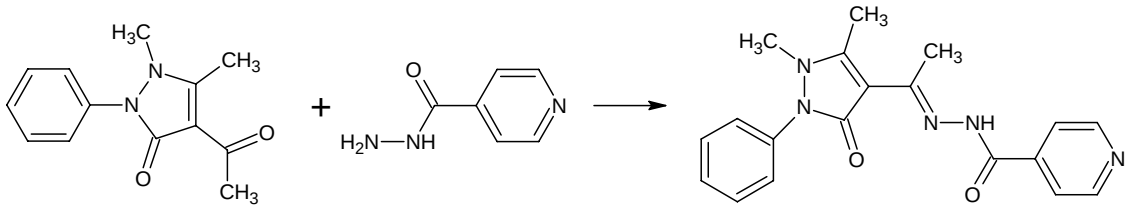
Yukarıda bahsedilen araştırmanın devamı niteliğindeki bu çalışmada; önceki çalışmalarda kullanılan büyük, mono- ve polisiklik halka sistemi sübstitüentlerden farklı olarak en küçük ve basit bir halka olan siklopropanı sübstitüent olarak üzerinde taşıyan spiroalkan yapıları sentez edilecektir. Bu amaçla siklopropankarbohidrazidin, 4-konumundan sübstitüe siklohekzanon türevleri olan ketonların ve 2-sülfanilpropanoik asidin tek basamak üzerinde yürüyen siklokondesasyon reaksiyonu sonucu *N*-{8-(non-sübstitüe/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il}siklopropankarboksa-mid yapısında bileşiklerin kazanılması, spektral özelliklerinin incelenmesi (UV, IR, NMR, kütle spektroskopileri) ve yapılarının aydınlatılması amaçlanmaktadır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Hidrazid – Hidrazonlar (Keton Hidrazonlar)

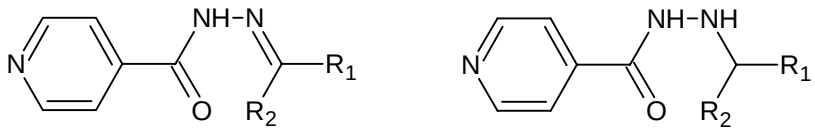
Literatüre bakıldığında hidrazid hidrazonlar açısından, yapılan araştırmaların büyük çoğunluğunun aldehitlerle yürütüldüğü, ancak çok az sayıda araştırmada ketonların kullanıldığı görülmektedir. Bu bölümde bazı hidrazid-hidrazon türevleri ile yürütülen araştırmalara yer verilecektir.

1957'de Amal ve Ergenç'in izonikotinik asit hidrazidi ile metil 4-antipiril ketonu reaksiyona sokarak metil 4-antipirilketon izonikotil hidrazonu elde etmeleri bu alandaki çalışmaların, anabilim dalımız açısından başlangıcını oluşturmaktadır (1).



Bu dönemdeki çalışmalar, antimikobakteriyel olarak tedaviye girmiş olan izonikotinik asit hidrazidinin türevleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

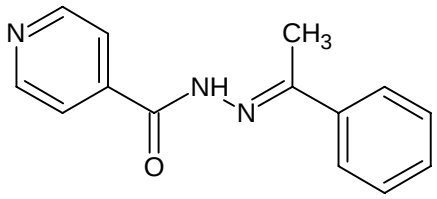
1953'te McMillan ve arkadaşları bir dizi $N^2$-sübstitüe $N^1$-izonikotinik hidrazid hidrazonları ve bunların redüklenmiş türevlerini kazanmışlar ve ürünlerin çoğunda izonikotinik hidrazide eşdeğer *in vivo* antitüberküloz aktivitesi olduğunu bildirmişlerdir (2).



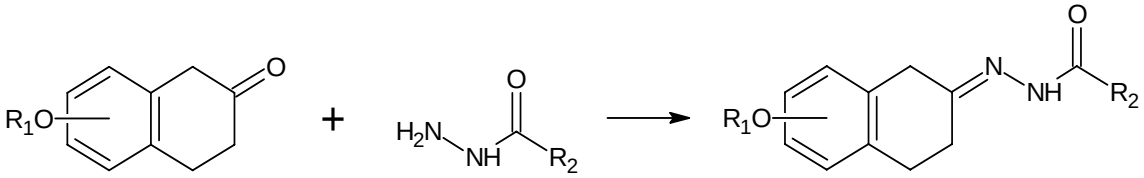
1954'te Sah ve Peoples izonikotinoilhidrazid ile çok sayıda aldehit ve ketonu reaksiyona sokarak izonikotinoil hidrazonlar elde etmişler ve bunlardan bazılarının *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı izonikotinoilhidrazide eşdeğer ve streptomisinden daha yüksek *in vivo* etkisi olduğunu bildirmişlerdir (3).

1964'te Chakravarty ve arkadaşları izonikotinik asit hidrazidini ve siyanoasetik asit hidrazidini çeşitli aldehit ve ketonlar ile reaksiyona sokarak izonikotinoil hidrazon

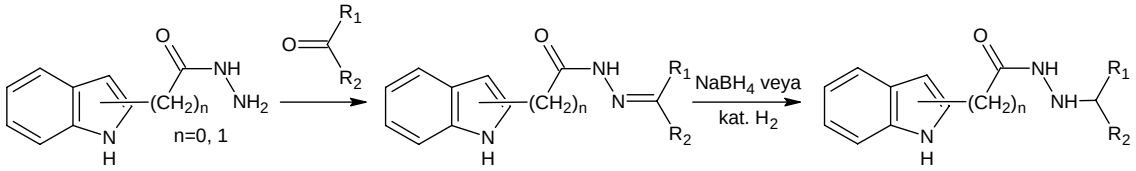
ve siyanoasetil hidrazon türevleri elde etmişlerdir. Çalışmada ketondan kazanılan tek hidrazon türevi olan aşağıdaki molekülün *M. tuberculosis*'in büyümesini kısmi olarak inhibe ettiğini bildirmişlerdir (4).



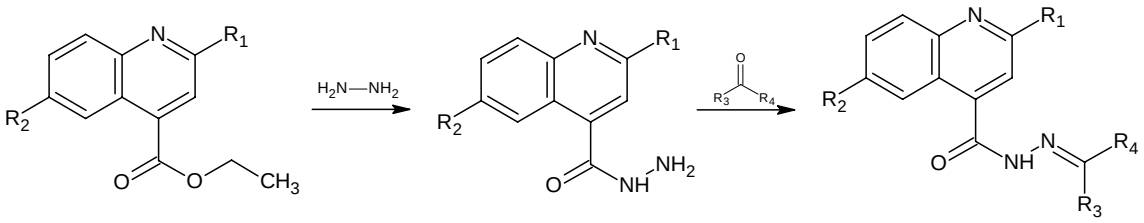

1965'te Evans ve Grey 5-, 7-, ve 8-alkoksi-2-tetralonlar ile bilinen çeşitli karboksihidrazidlerin kondensasyonundan yeni yapıları elde etmişlerdir (5).



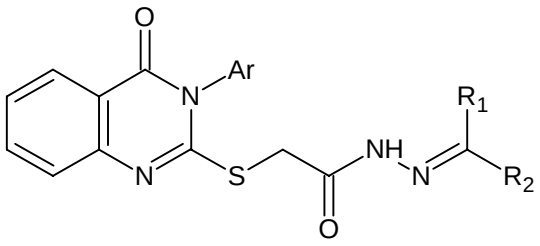

1966'da Alemany ve arkadaşları indol-2-karboksilik asit hidrazidi, indol-3-karboksilik asit hidrazidi ve indol-3-asetik asit hidrazidi ile çeşitli aldehit ve ketonları reaksiyona sokarak hidrazonlar elde etmişler ve bu hidrazonları sodyumborohidrür veya katalitik hidrojenasyon ile indirgeyerek kazandıkları türevlerin monoamin oksidaz inhibitör (MAOİ) etkilerini araştırmışlardır (6).



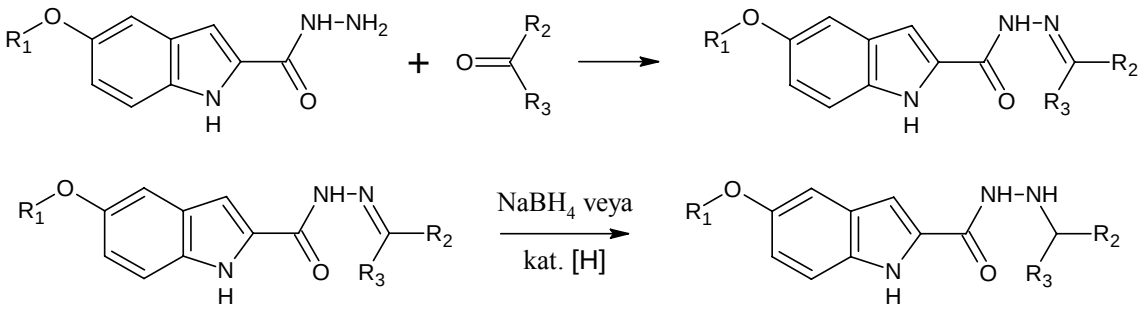

1975'te Roushdi ve arkadaşları 2,6-disübstitüe kinolin-4-karboksilik asit etil esterini ilk olarak hidrazin ile muamele etmiş, daha sonra elde ettikleri hidrazidleri çeşitli karbonil bileşikleri ile reaksiyona sokarak olası tüberkülostatik bileşikler olan çinkoninik asit hidrazid-hidrazonlarını sentezlemişlerdir (7).



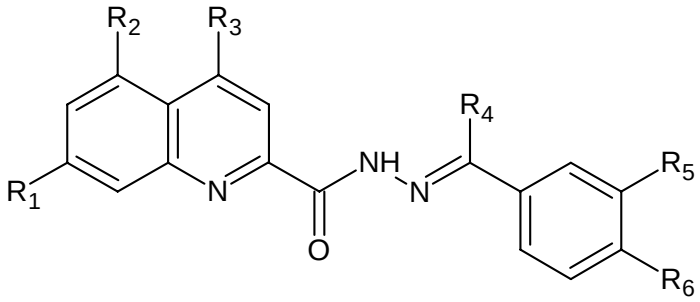
1974'te Husain ve Agarwal 2-[(3-aril-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)sülfanil]asetohidrazid ile çeşitli aldehit ve ketonu reaksiyona sokarak potansiyel antihelmintik etki gösterebilecek hidrazonlar elde etmişlerdir (8).



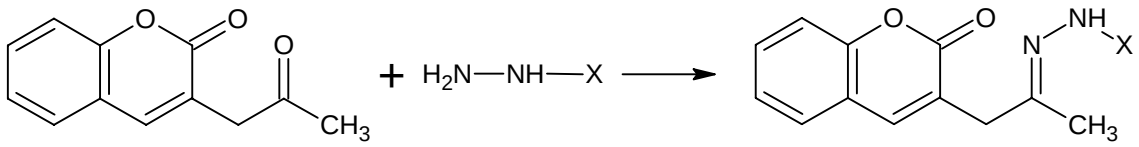
1975'te Fernandez Alvarez ve Monge Vega, 5-sübstitüe indol-2-karbohidrazidleri çeşitli aldehit ve keton ile reaksiyona sokmuş ve oluşan hidrazonları indirgemişlerdir. Elde ettikleri hidrazonların ve hidrazin türevlerinin bazılarında *in vitro* MAOİ ve *in vivo* antidepresan, analjezik ve antienflamatuvar etki tespit etmişlerdir (9).



Aynı yıl Koruncev ve arkadaşları 4,5,7-trisübstitüe kinolin-2-karboksilik asit hidrazidlerini çeşitli aldehit ve keton ile reaksiyona sokarak sentezledikleri hidrazid-hidrazonlarda bakteriostatik, tüberkülostatik ve antiviral etki tespit etmişlerdir. (10).

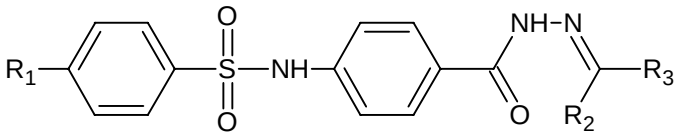



1978'de Gürsoy 3-(2-oksopropil)-2*H*-kromen-2-onu çeşitli hidrazin türevleri ile reaksiyona sokarak bunların tiyosemikarbazonlarını ve hidrazonlarını elde etmiştir (11).

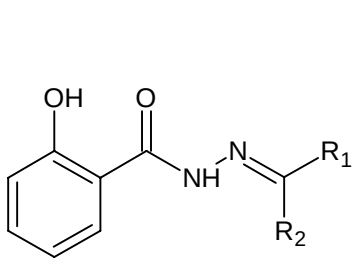


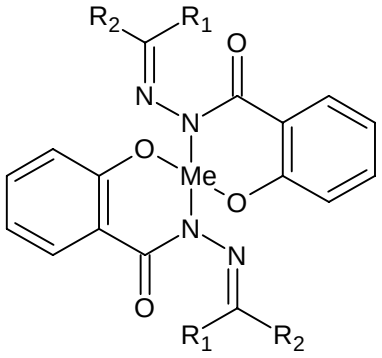

X = $CSNH_2$, $SO_2$-Aril veya CO-Aril

1983'te Husain ve arkadaşları *N*-[4-(hidrazinokarbonil)fenil]-4-sübstitüe benzensülfonamidleri değişik aldehit ve ketonlar ile kondensasyona sokarak çeşitli hidrazonlar sentezlemişler ve oluşturdukları bileşikleri oral olarak sıçanlar üzerinde denediklerinde kan şekeri düşürücü etkilerini tespit etmişlerdir (12).

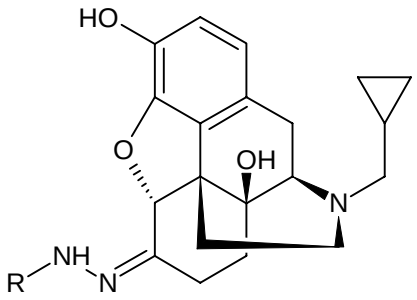



1987'de Johari ve arkadaşları etil metil ketonun ve asetonun salisiloil hidrazonlarını sentezlemiş ve bunların çeşitli metal komplekslerini oluşturmuşlardır. Ligandların ve bunların metal şelatlarının *Aspergillus niger* ve *Aspergillus flavus* mantarlarına karşı antifungal etkilerini araştırmışlardır (13).

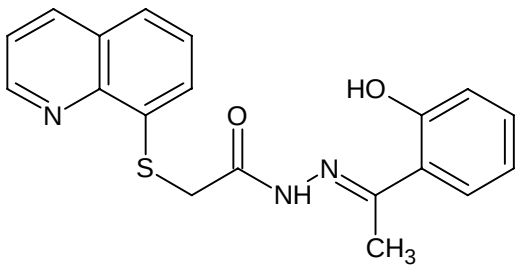



1988'de Luke ve arkadaşları naltreksonun hidrazon ve açil hidrazon türevlerini sentezlemişler ve bunların irreversibl opiat agonistik ve antagonistik etkileri üzerinde araştırma yapmışlardır (14).

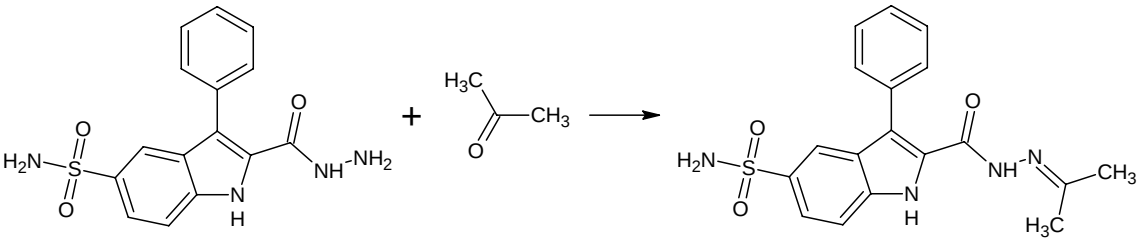



Aynı yıl Prakash ve Prasad etil (kinolin-8-ilsülfanil)asetat hidroklorürü hidrazin hidrat ile tepkimeye sokarak bileşiğin hidrazidini elde etmişler ve bu hidrazidi çeşitli aldehit ve ketonla muamele ederek hidrazonlar sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerden *N'*-[1-(2-hidroksifenil)etiliden]-2-(kinolin-8-ilsülfanil)asetohidrazid antibakteriyel etki göstermiştir (15).

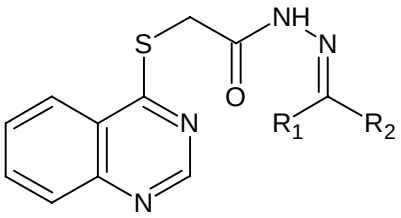



1990'da Ergenç ve arkadaşları sentezlemiş oldukları çeşitli indol türevlerinin yanı sıra 2-(hidrazinokarbonil)-3-fenil-1*H*-indol-5-sülfonamid ile asetonu reaksiyona

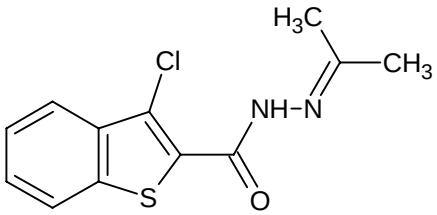
sokarak 3-fenil-2-{[2-(propan-2-iliden)hidrazino]karbonil}-1*H*-indol-5-sülfonamidi elde etmişler ve sentezini yaptıkları bileşiklerin bitki mantarlarına karşı antifungal etkilerini araştırmışlardır (16).



1991'de Prakash ve arkadaşları 2-(kinazolin-4-ilsülfanil)asetohidrazid ile aldehit ve ketonları reaksiyona sokarak çeşitli hidrazonlar kazanmış ve bunların antimikrobiyel aktivitelerini incelemişlerdir (17).

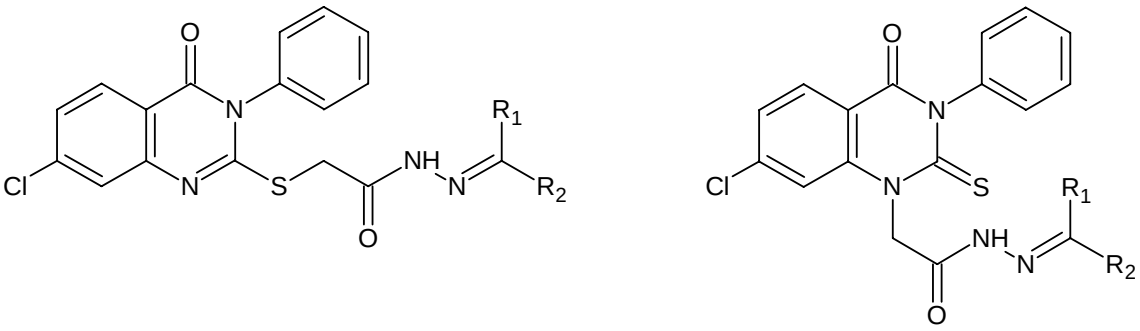


1992'de AboulWafa ve El-Metwalli çeşitli hidrazon, hidrazin ve 1,3,4-oksadiazol artığı taşıyan bir dizi benzo[*b*]tiyofen türevi potansiyel antidepresan bileşikleri sentezlemişler ve elde ettikleri ürünlerden biri olan aşağıdaki bileşiğin pargilin hidroklorürden daha yüksek MAO inhibitör etki gösterdiğini bildirmişlerdir (18).

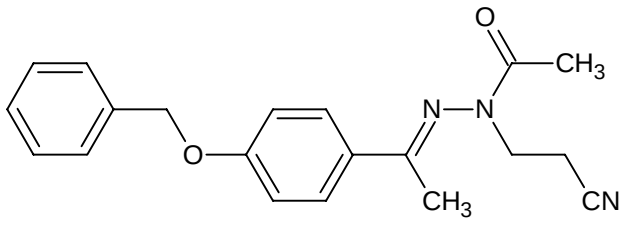


1993'te Al-Ashmawi ve arkadaşları 7-kloro-3-fenil-kinazolin-4-on-2-tiyonu etil kloroasetat ile reaksiyona sokmuş ve iki izomerik ester elde etmişlerdir. Oluşan esterleri değişik reaksiyon şartları altında hidrazin hidrat ile kondanse ederek bunların

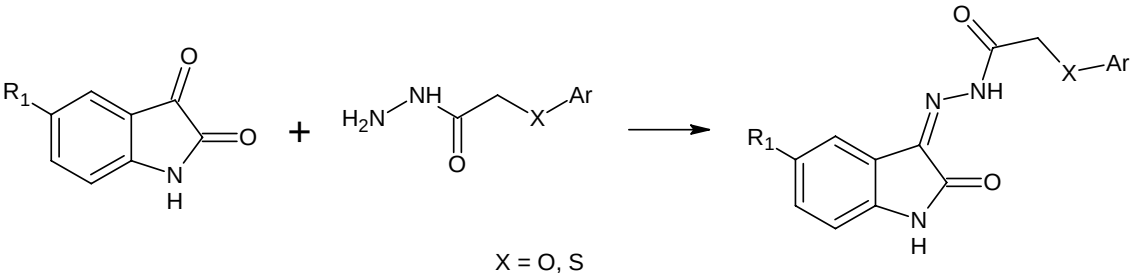
hidrazidleri kazanmışlar ve kazandıkları hidrazidleri çeşitli aldehit ve ketonla tepkimeye sokarak karşı gelen hidrazonları sentezlemişlerdir (19).



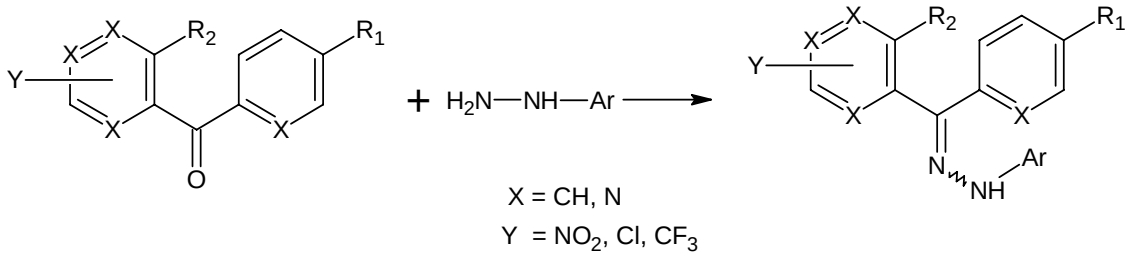
1995'te Bernard ve arkadaşları yürüttükleri çalışmada değişik aromatik aldehitlerin ve 4-(benziloksi)asetofenonun çeşitli açil hidrazon türevlerini ve benzaldehitin ve 4-(benziloksi)benzaldehitin 4-sübstitüe semikarbazonlarını sentezlemişlerdir. Kazandıkları bileşiklerin MAO A ve MAO B'ye inhibitör etkilerini incelemişler ve lipofilik katkısı sebebiyle 4-(benziloksi)fenil grubu taşıyan bileşiklerin en yüksek aktiviteyi gösterdiklerini tespit etmişlerdir (20).



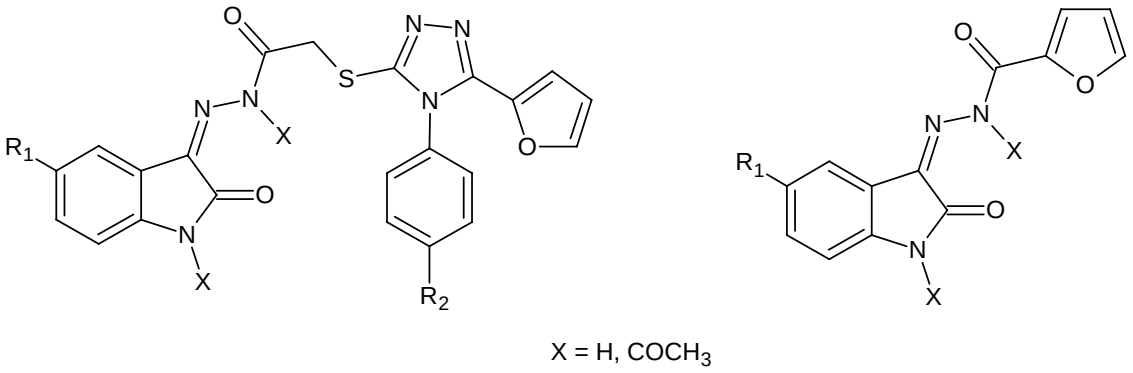
1996'da Gürsoy ve arkadaşları 5-sübstitüe izatinler ile 2-(ariloksi/arilsülfanil)asetohidrazidleri tepkimeye sokarak *N'*-(5-sübstitüe-2-okso-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)-2-(ariloksi/arilsülfanil)asetohidrazid türevlerini sentezlemiş ve bunların antikonvülsan aktivite potansiyellerini incelemişlerdir (21).



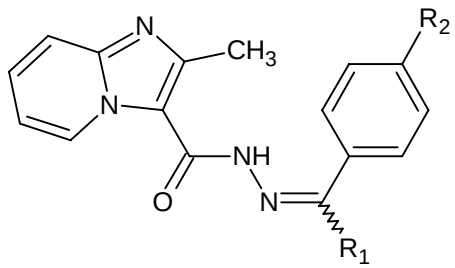
1997'de Easmon ve arkadaşları aril heteroaril keton veya bisheteroaril ketondan bir dizi *N*-heteroaril hidrazonu sentezlemiş ve elde ettikleri bileşiklerin antitümör ajanları olarak potansiyelleri üzerinde incelemelerde bulunmuşlardır (22).



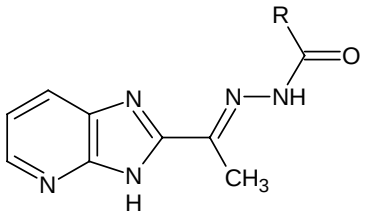

Aynı yıl Karalı ve arkadaşları 5-sübstitüe izatinler ile çeşitli hidrazidleri reaksiyona sokarak yeni hidrazonlar sentezlemişler ve bunların antikonvülsan etkilerini incelemişlerdir (23).



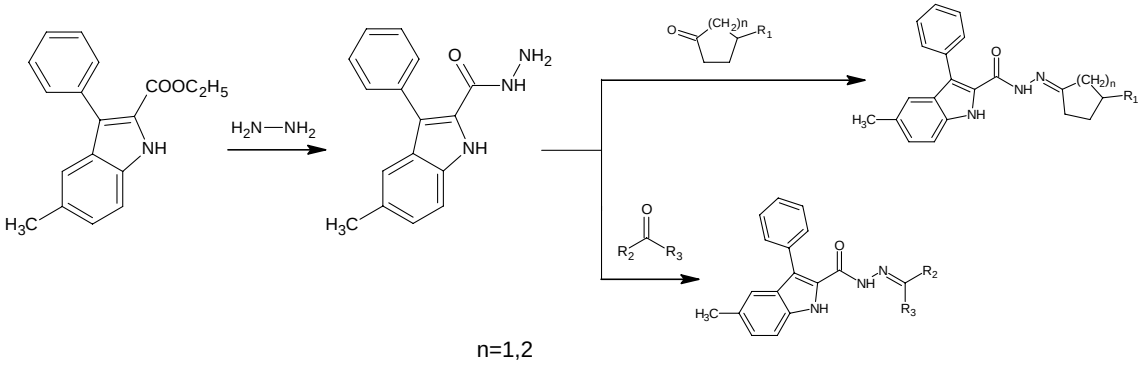

1998'de Ribeiro ve arkadaşları 3-[(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)karbonil]-1-aril-1-sübstitüe hidrazon bileşikleri sentezlemiş ve bazı türevlerde analjezik etki tespit etmişlerdir (24).



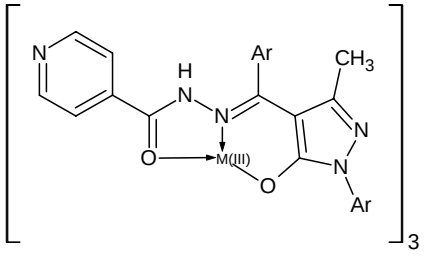
1999'da Bukowski ve arkadaşları 2-asetilimidazo[4,5-*b*]piridin hazırlamış ve bunu bazı karboksilik asit hidrazidleri ile reaksiyona sokarak çeşitli hidrazonlar sentezlemiş ve bu bileşikleri antitüberküloz aktivite yönünde test etmişlerdir (25).



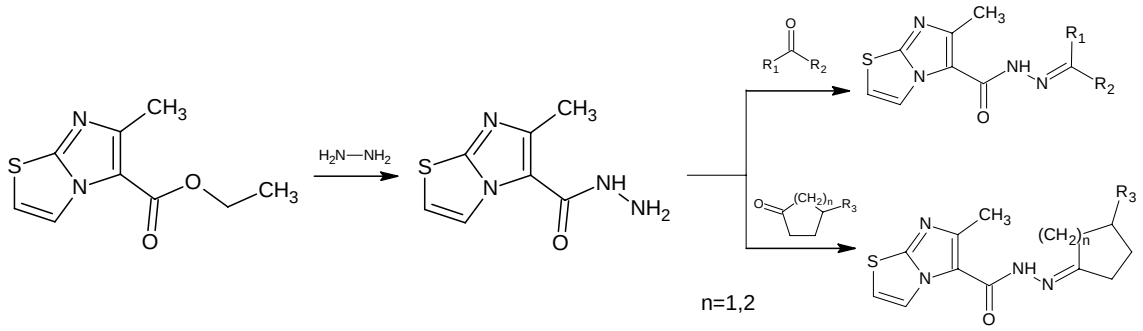
2000'de Öztürk yüksek lisans tezi kapsamında yürüttüğü çalışmalarda etil 3-fenil-5-metil-1*H*-indol-2-karboksilat ve hidrazin hidrattan kazandığı hidrazidi siklik ve asiklik keton bileşikleri ile reaksiyona sokarak karşı gelen hidrazonları elde etmiştir (26).



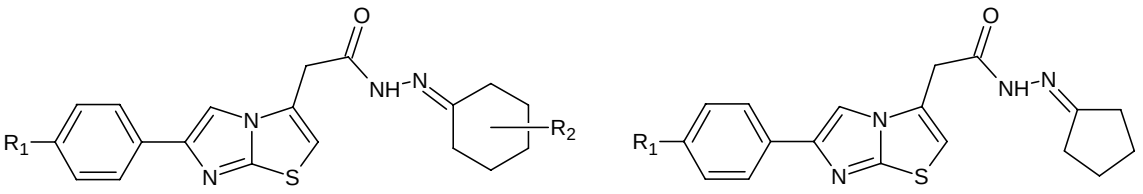

Aynı yıl Yang ve arkadaşları 1-fenil-3-metil-5-hidroksi-4-pirazolil fenil keton ile izonikotinik asit hidrazidini reaksiyona sokmuşlar ve oluşan hidrazonun valans elektron değeri +3 olan lantanit grubu metaller (La, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho ve Er) ile komplekslerini oluşturmuşlardır. Bunlardan La ve Eu komplekslerinde antitümöral aktivite tespit etmişlerdir (27).



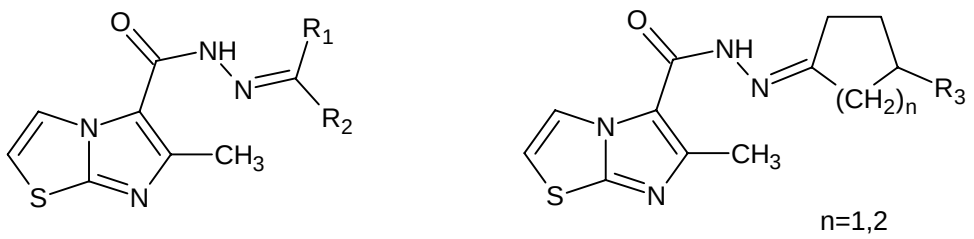
2001'de Ur yüksek lisans tezi kapsamında yürüttüğü çalışmalarda etil 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksilat ve hidrazin hidrattan elde ettiği hidrazidi siklik ve asiklik keton bileşikleri ile reaksiyona sokarak karşı gelen hidrazonları sentezlemiştir (28).



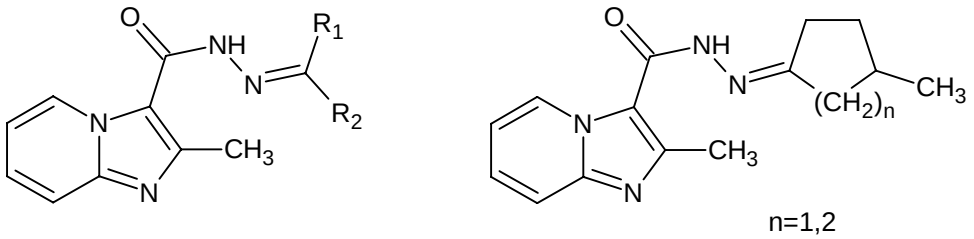

2002'de Ulusoy 2-{6-arilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il}asetohidrazid ile sübstitüe siklohekzanonlar ve siklopentanonu reaksiyona sokarak çeşitli hidrazonlar elde etmiş ve bunlardan bazılarının *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ suşunun üremesini inhibe ettiğini belirtmiştir (29).



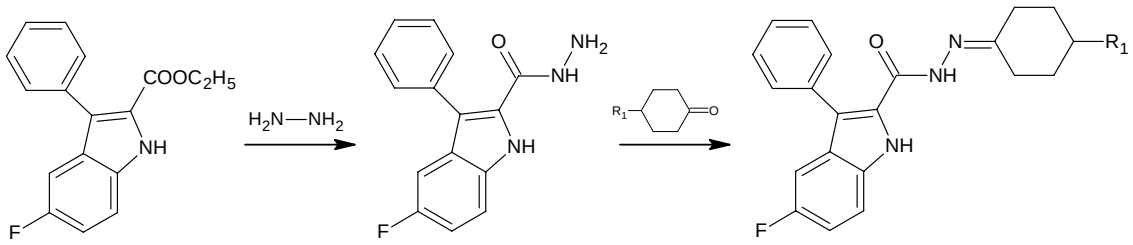
2004'te Ur ve arkadaşları 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid ile alifatik ve alisiklik ketonları reaksiyona sokarak çeşitli hidrazonlar sentezlemiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyel etkilerini incelemişlerdir (30).



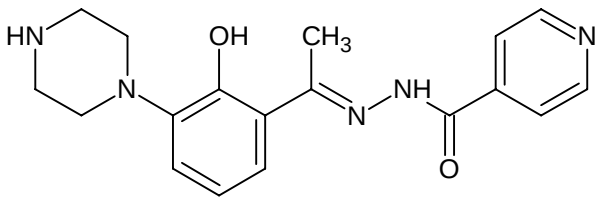
Aynı yıl Kasımoğulları ve Cesur 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksilik asit hidrazidi ile alifatik ve alisiklik ketonları reaksiyona sokarak çeşitli hidrazonlar sentezlemiş ve bu bileşiklerin antitüberküloz aktivitelerini incelemişlerdir (31).




2005'te Cihan yüksek lisans tezi kapsamında yürüttüğü çalışmalarda etil 3-fenil-5-floro-1*H*-indol-2-karboksilat ve hidrazin hidrattan elde ettiği hidrazidi siklohekzanon türevleri ile reaksiyona sokarak karşı gelen hidrazonları kazanmıştır (32).

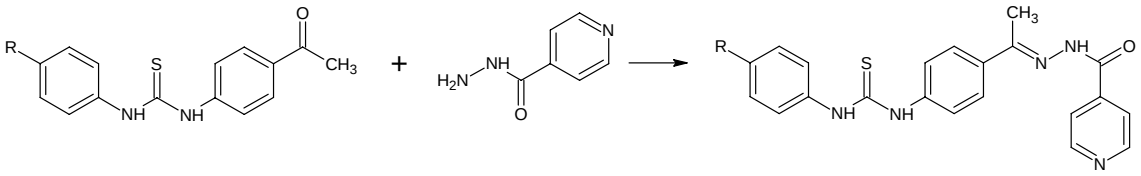



Aynı yıl Sriram ve arkadaşları izoniazid farmakoforunu birkaç molekül içine yerleştirerek çeşitli izoniazid türevleri hazırlamışlar ve elde ettikleri bileşikleri antimikobakteriyel etki bakımından incelemişlerdir. İnceleme sonucunda *N'*-{1-[2-hidroksi-3-(piperazin-1-il)fenil]etiliden}piridin-4-karbohidrazid adlı bileşiğin *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ suşuna karşı izoniazidden daha aktif olduğunu saptamışlardır (33).

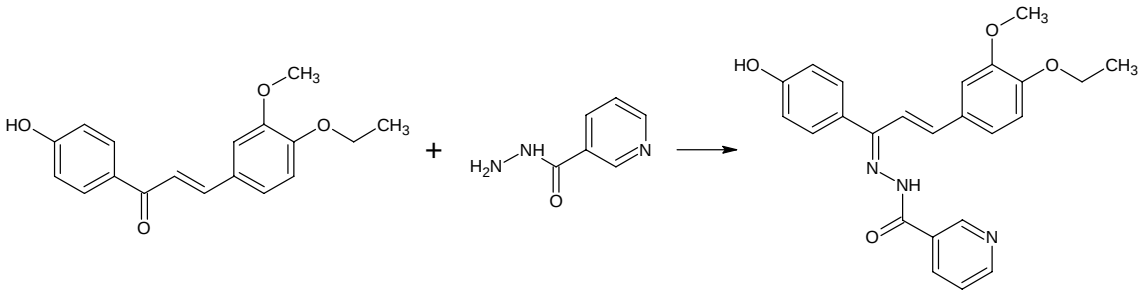



2006'da yine Sriram ve arkadaşları izoniazid ile 1-(4-asetilfenil)-3-[(4-sübstitüe)fenil]tiyoüreyi reaksiyona sokarak çeşitli izonikotinil hidrazon sentezlemişler

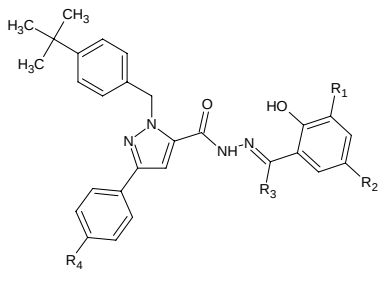
ve elde ettikleri bileşiklerin *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ suşuna ve izoniazid dirençli *M. tuberculosis*'e karşı etkilerini incelemişlerdir. İnceleme sonucunda 1-(4-florofenil)-3-(4-{1-[(piridin-4-karbonil)hidrazono]etil}fenil)tiyoüre, *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ suşuna ve izoniazid dirençli *M. tuberculosis*'e karşı etkili bulunmuştur (34).



2008'de Acharya ve arkadaşları (*E*)-3-(4-etoksi-3-metoksifenil)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on ile nikotinik asit hidrazidini reaksiyona sokarak nikotinik asit [trans-3-(4-etoksi-3-metoksifenil)-1-(4-hidroksifenil)alliliden] hidrazidi sentezlemiş ve antimaleryal etkilerini incelemişlerdir (35).

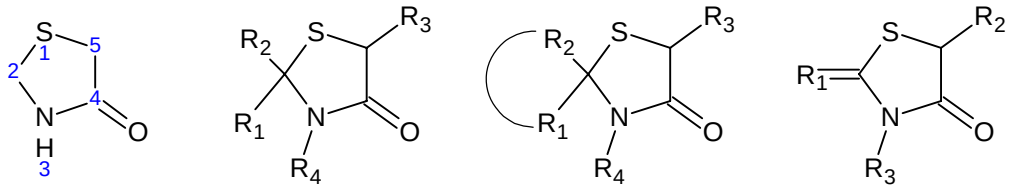


2009'da Zheng ve arkadaşları bir dizi 3-aril-1-(4-*tert*-bütilbenzil)-1*H*-pirazol-5-karbohidrazid hidrazon türevlerini sentezlemiş ve A549 tipi akciğer kanseri hücre çoğalması üzerine etkilerini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda (*E*)-1-(4-*tert*-bütilbenzil)-*N'*-(1-(5-kloro-2-hidroksifenil)etiliden)-3-(4-klorofenil)-1*H*-pirazol-5-karbohidrazidin en yüksek inhibitör etkiyi gösterdiğini bildirmişlerdir (36).



## 2.2. 4-Tiyazolidinonlar

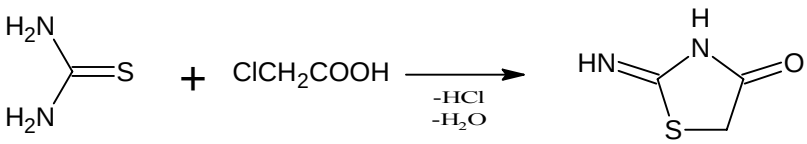
4-tiyazolidinonlar, genel yapısı aşağıda gösterilen, 2-, 3- ve 5- konumlarına çeşitli sübstitüentler alabilen, 4- konumunda okso bulunan, 1- konumunda kükürt ve 3-konumunda azot atomu taşıyan, doymuş 5 üyeli halkalardır.



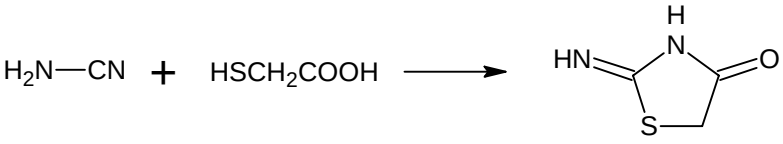

(I) (II) (III) (IV)

2- konumundaki karbon atomu mono veya disübstitüe olabileceği gibi bir spiro sisteminin spiro karbonunu da oluşturabilir.

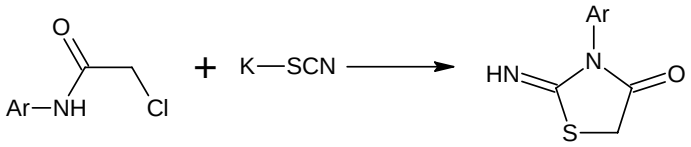
Literatürde 4-tiyazolidinon yapısındaki ilk bileşik 1873 yılında kloroasetik asit ve tiyoürenin tepkimesinden kazanılan 2-imino-4-tiyazolidinon molekülüdür. Bu bileşiğin diğer ismi psödohidantoindir (37).



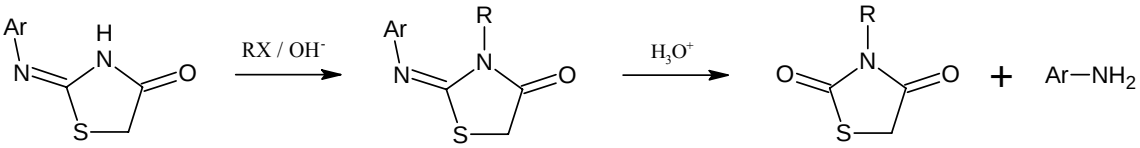

1881'de Liebermann psödohidantioni merkaptoasetik asit ve siyanamid kullanarak elde etmiştir (38).



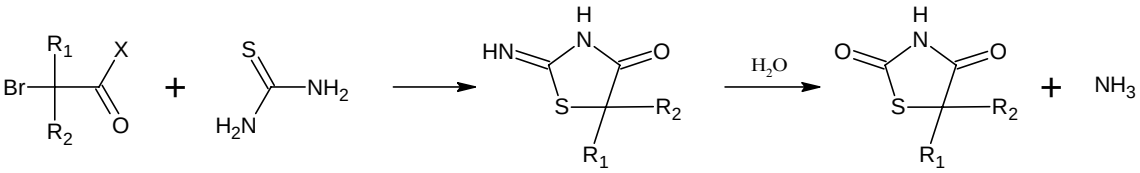

1915'da Beckurts ve Frerichs potasyum tiyosiyanat ile *N*-arilkloroasetamidleri reaksiyona sokarak *N*-tiyosiyanatoasetamidleri elde etmişler ve bunları sulu veya asetik asitli ortamda ısıtarak 2-imino-3-aril-4-tiyazolidinonları sentezlemişlerdir (39).



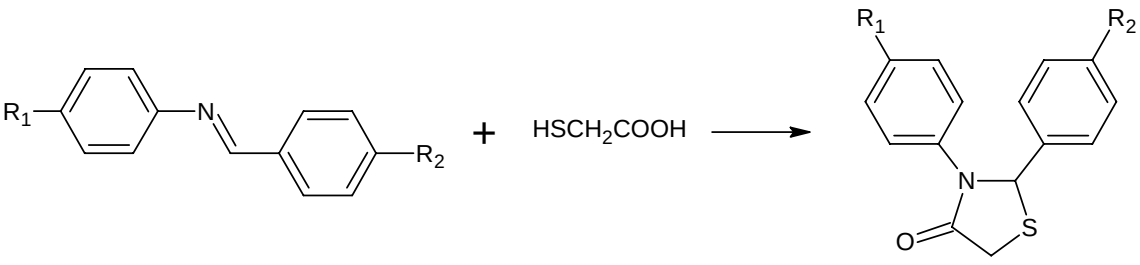
1935'te Davis ve Dain, Beckurts ve Frerichs'in metodunu uygulayarak sentezledikleri tiyazolidinonları önce alkilleyerek sonra da hidrolize uğratarak tiyazolidin-2,4-dion ve aril aminleri elde etmişlerdir (40).



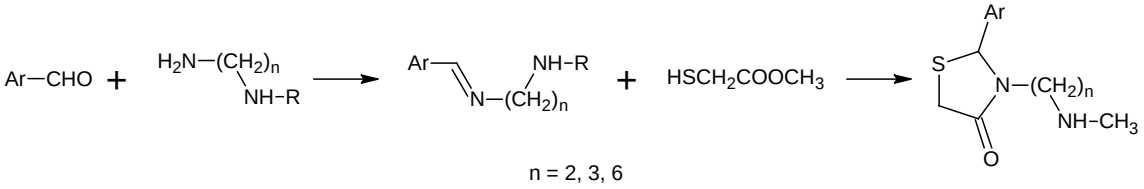
1938'de Doran ve Shonle 2-alkil/aril-2-bromoalkanoik asitler veya bunların asit klorürleri ile tiyoürenin reaksiyonundan 5-alkil/aril-2-imino-4-tiyazolidinonları sentezlemişler ve daha sonra bunların hidrolizi ile 5,5-alkil/aril tiyazolidin-2,4-dionları elde etmişlerdir (41).



Çalışmamızda kullanılan ve C=N grubu ve merkaptoalkanoik asit reaksiyonuyla 4-tiyazolidinon halka yapısının oluşturulması ile ilgili ulaşılabilen en eski literatür; 1947'de Erlenmeyer ve Oberlin'in aromatik aminler ile aromatik aldehitlerin reaksiyonu sonucu oluşturdukları Schiff bazlarına merkaptoasetik asit katımı ile elde ettikleri 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikler ile ilgili çalışmadır. Bu çalışmada Erlenmeyer ve Oberlin, tüberkülostatik bileşikler elde etme amacı gütmüştür (42).

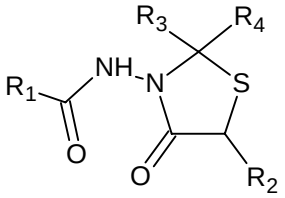


1949'da Surrey, aromatik aldehitlere etandiamin, propandiamin ve n-hekzandiamin türevleri ekleyerek hazırladığı Schiff bazlarına merkaptoasetik asit metil esteri katımı ile 4-tiyazolidinon halka sistemini kazanmış ve bunlardan bazılarının iyi anestezik aktivite gösterdiğini bildirmiştir (43).

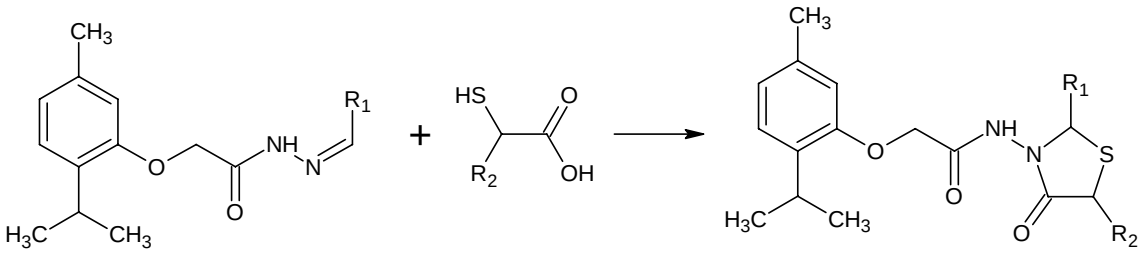



## 2.3. *N*-(2,5-disübstitüe-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)sübstitüe amidler

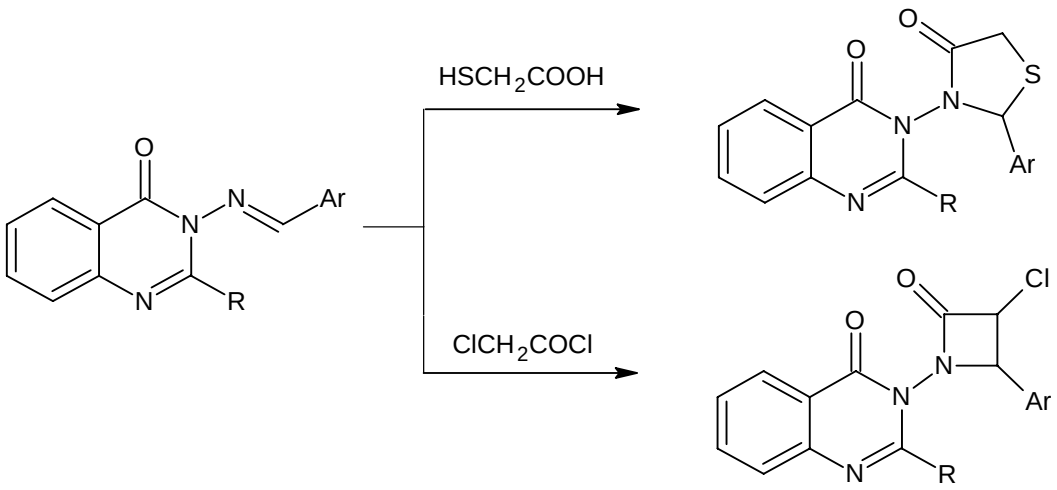
Çalışmamız kapsamındaki bileşiklerin iskelet yapısını oluşturan bu 4-tiyazolidinon türevleri, aşağıda şekli verilen 3- konumunda amid grubu taşıyan bileşiklerdir. Bu iskelet yapıyı taşıyan maddelerle ilgili çalışmalar, özellikle 4-tiyazolidinon çekirdeğine 3- konumundan bağlı amid artığının yapıya kazandırdığı farmakolojik aktivite potansiyeli çeşitliliğinden dolayı oldukça fazladır.



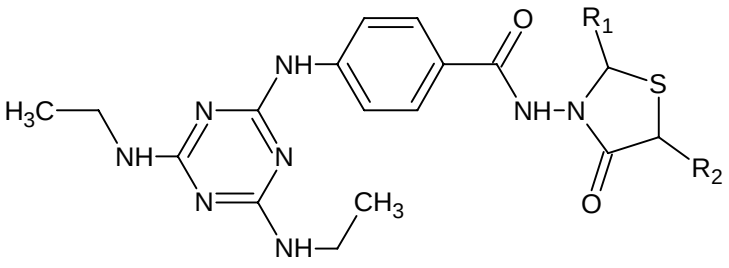

Roda ve arkadaşları 1986 yılında yürüttükleri bir çalışmada, 2-(2-izopropil-5-metilfenoksi)asetohidrazidin tiyolaktik ve tiyoglikolik asitler ile siklokondensasyonu sonucu bu iskelete sahip bileşikler elde etmişlerdir (44).



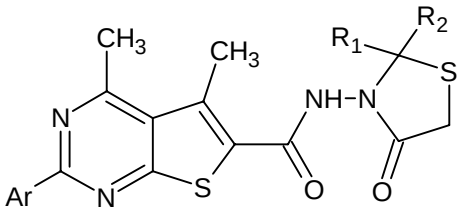
1987'de Srivastava ve arkadaşları 2-alkil-3-arilidenamino-4-kinazolinonların tiyoglikolik asit ve kloroasetil klorür ile siklokondensasyonu sonucu karşı gelen tiyazolidinonları ve azetidinonları sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bazı bileşiklerle sıçan ve fareler üzerinde yapılan *in vivo* denemelerde önemli antiparkinson aktivite bulduklarını bildirmişlerdir (45).



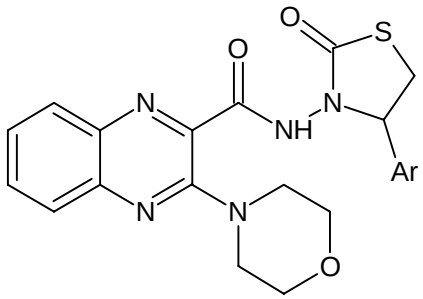

1988'de Patel ve Parekh, 4-{[4,6-bis(etilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino}benzohidrazidi kullanarak elde ettikleri Schiff bazlarını tiyoglikolik ve tiyolaktik asitler ile siklokondensasyona sokarak yeni bileşikler kazanmışlardır. Bunları antimikrobiyel aktivite bakımından incelemişler ve sentezledikleri bileşiklerin çoğunda orta derecede aktiviteye rastladıklarını bildirmişlerdir (46).



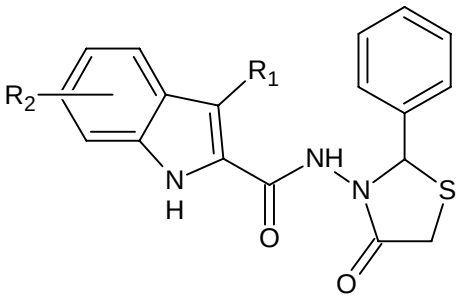

Aynı yıl El-Bahaie ve arkadaşları bazı hidrazid türevlerini çeşitli aldehit ve ketonla reaksiyona sokarak bunlara karşılık gelen hidrazonlar elde etmişler ve hidrazonları tiyoglikolik asit ile siklokondensasyona sokarak 2-aril-*N*-(2,2-disübstitüe-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-4,5-dimetiltiyeno[2,3-*d*]pirimidin-6-karboksamid türevleri sentezlemişlerdir (47).



Yine 1988'de Fernandes ve Sonar $N^2$-ariliden-2-morfolinokinoksalin-3-karbohidrazidlerini merkaptoasetik asit ile siklokondensasyona sokarak yeni 4-tiyazolidinon bileşikleri sentezlemiş ve bunlardan bazılarının antitüberküloz aktivitesi gösterdiklerini bildirmişlerdir (48).

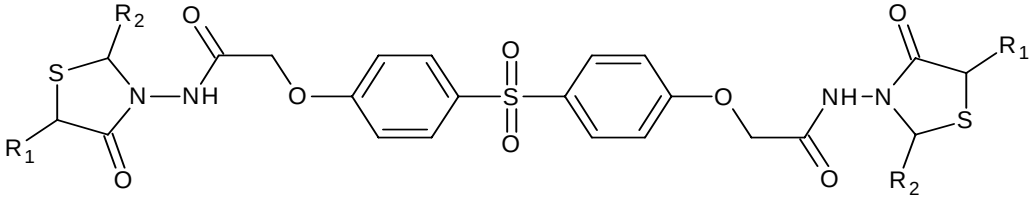


Aynı yıl içinde Hiremath ve arkadaşları indol-2-karbohidrazidlerin benzaldehit ile reaksiyonu sonucu elde ettikleri Schiff bazlarını tiyoglikolik asit ile siklokondensasyona sokarak yeni bileşikler elde etmiş ve bunların *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* ve *Bacillus subtilis*'e karşı antimikrobiyel etkilerini incelemişlerdir (49).

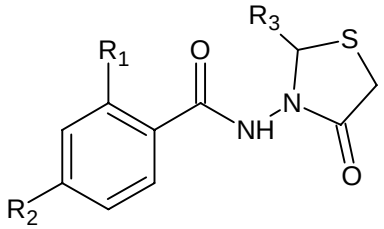


1989'da Vansdadia ve arkadaşları *p,p'*-bis(hidrazinokarbonilmetoksi)difenil sülfondan türetilmiş Schiff bazlarını tiyolaktik ve tiyoglikolik asitler ile siklokondensasyona sokarak *p,p'*-dihidroksidifenilsülfon artığı taşıyan 4-

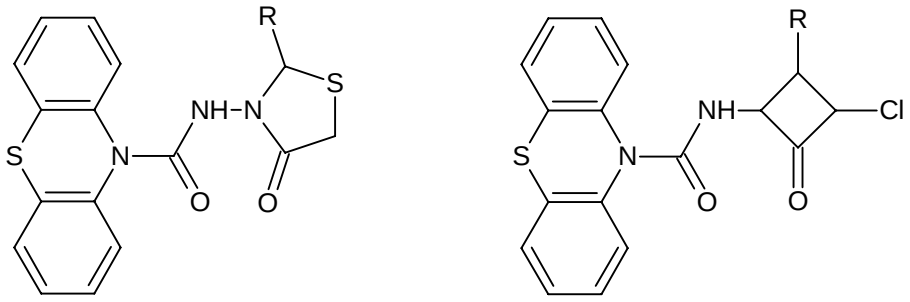
tiyazolidinonlar elde etmişler ve tüm bileşiklerin orta derecede antimikrobiyel aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir (50).



1990'da Dutta ve arkadaşları 2,4-disübstitüe benzoik asit hidrazidini aril/alkil aldehitlerle reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazonları merkaptoasetik asit ile siklize ederek yeni 4-tiyazolidinon türevleri sentezlemiş ve bunları antibakteriyel aktivite bakımından incelemişlerdir (51).

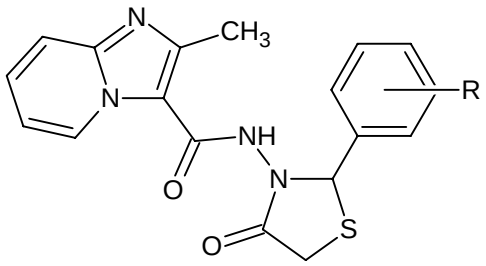


1991'de Hogale ve arkadaşları fenotiyazin-10-karbohidrazid bileşiğini çeşitli aldehitler ile reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazonlara merkaptoasetik asit ve kloroasetil klorür ile siklo katımı yaparak değişik 4-tiyazolidinon ve 2-azetidinon bileşikleri sentezlemişler ve bunlarda orta dereceden iyi dereceye kadar antibakteriyel ve antifungal aktivite gördüklerini belirtmişlerdir (52).

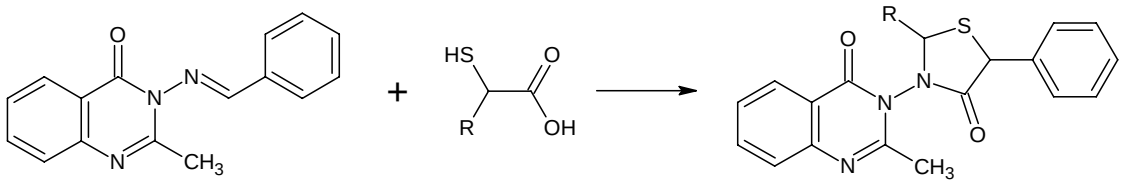


1994'te Cesur ve arkadaşları 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karbohidrazid ile sübstitüe benzaldehitleri reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazonları merkaptoasetik

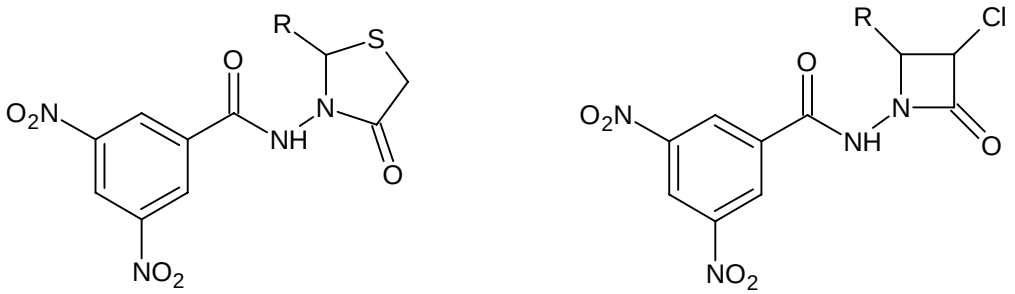
asit ile siklize ederek *N*- konumunda 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin artığı taşıyan 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişler ve bunları antifungal aktivite bakımından incelemişlerdir (53).



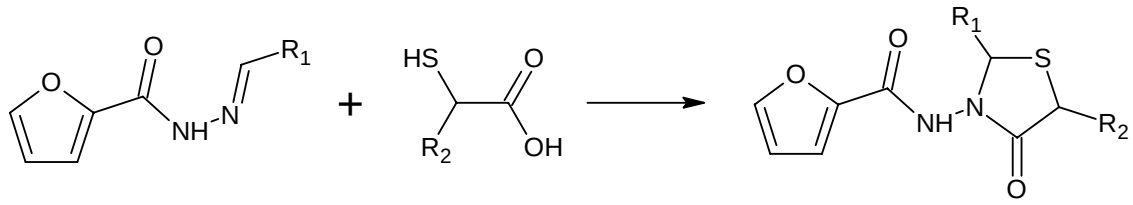

Aynı yıl Yassin ve arkadaşları 3-benzilidenamino-2-metil-4(3*H*)-kinazolinon ile merkaptoasetik ve merkaptosüksinik asitlerin siklokondensasyonu sonucu *N*-konumunda 2-metilkinazolinon çekirdeği taşıyan 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişlerdir (54).



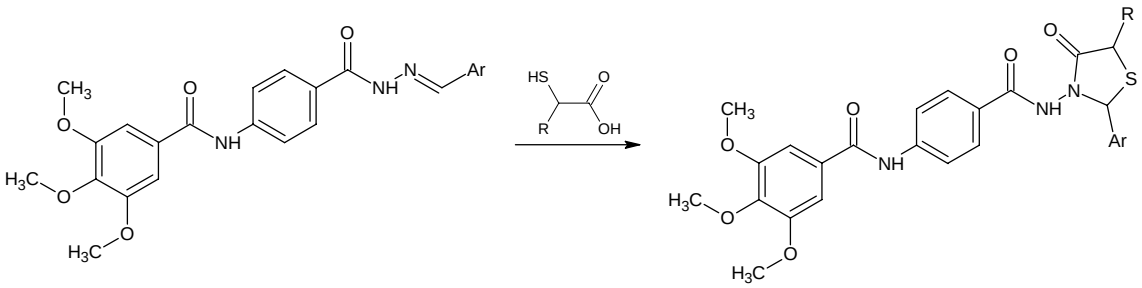

1995'te Kidwai ve arkadaşları çeşitli aromatik aldehitleri kullanarak oluşturdukları 2-(3',5'-dinitrobenzoil)hidrazonları tiyoglikolik asit ve kloroasetil klorür ile siklokondensasyona sokarak bir dizi 2-aril-3-(3',5'-dinitrobenzamido)-tiyazolidin-4-onlar ve *N*-(3',5'-dinitrobenzamido)-3-kloro-4-arilazetidin-2-onlar sentezlemiş ve bunların antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir (55).



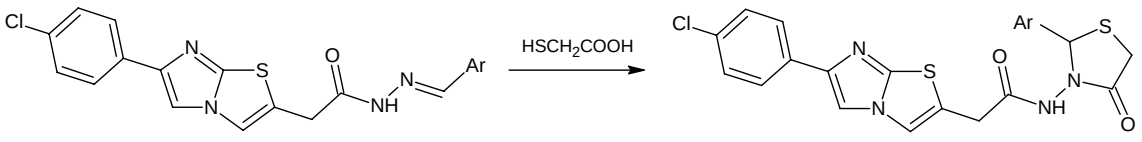
1996'da Çapan ve arkadaşları bir dizi 2-aril-3-{[(2-furil)karbonil]amino}-5-(non)sübstitüe-4-tiyazolidinon türevi elde etmiş ve bu bileşiklerin bazılarının antikonvülsan etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (56).



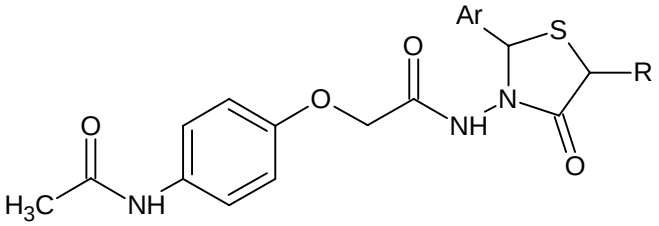
Aynı yıl Joshi ve arkadaşları, *N*-sübstitüe benzal-4-(3,4,5-trimetoksibenzamido)benzoilhidrazinler ile tiyolaktik, tiyoglikolik ve tiyomalik asitlerin siklokondensasyonu sonucu elde ettikleri 2-aril-5-H/metil/karboksimetil-3-[4-(3,4,5-trimetoksibenzamido)benzoilamino]tiyazolidin-4-onların *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Klebsiella aerogenes* ve *A. niger*'e karşı antimikrobiyel etkilerini incelemişlerdir (57).



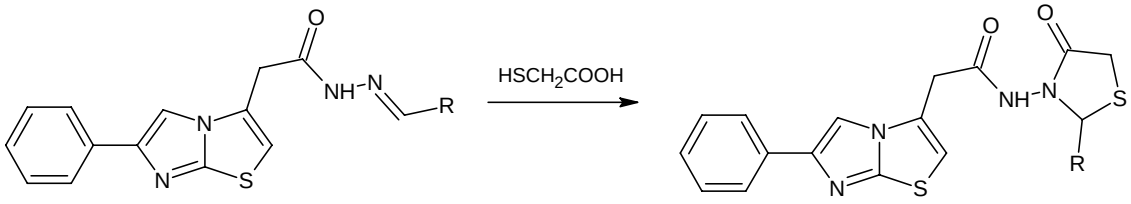
1997'de Ulusoy ve arkadaşlarının imidazo[2,1-*b*]tiyazol çekirdeğini taşıyan birçok bileşiği elde ettikleri çalışmada *N*-(non)sübstitüebenziliden-6-[(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asit hidrazidleri ile merkaptoasetik asidi siklokondensasyona sokarak yeni 4-tiyazolidinon türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerden bazılarında *Trichophyton tonsurans* ve *Trichophyton rubrum*'a karşı antifungal etki saptamışlardır (58).



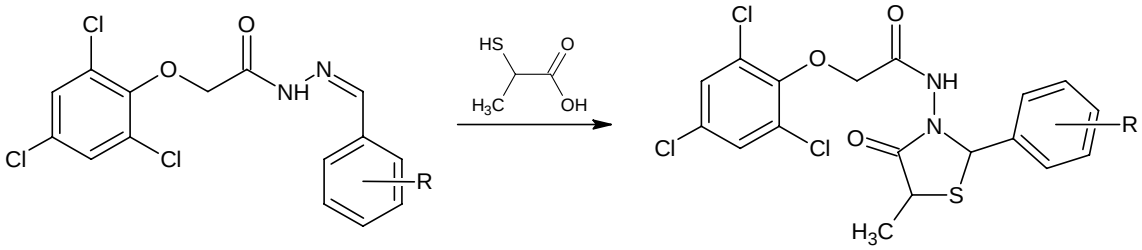
1998'de Oza ve arkadaşları *N*-(non)sübstitüebenziliden-2-[4-(asetilamino)fenoksi]asetik asit hidrazidlerinin tiyolaktik ve tiyoglikolik asitler ile siklizasyonu sonucunda sentezledikleri 4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ suşuna karşı antimikobakteriyel etkilerini incelemişlerdir (59).




1999'da Çapan ve arkadaşları 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-asetik asit hidrazidi ile aromatik aldehitleri reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazonlar ile tiyoglikolik asidin siklokondensasyonu sonucunda çeşitli 4-tiyazolidinon türevleri sentezlemiş ve bunların *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* ve *Microsporum audouinii*'ye karşı antifungal aktivitelerini incelemişlerdir (60).

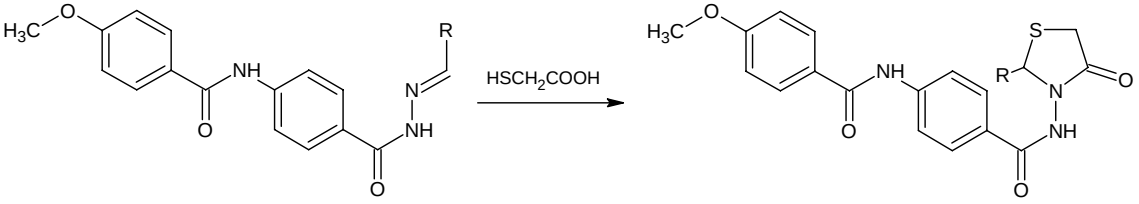



2000'de Patel ve arkadaşları *N'*-(sübstitüe benzal)-2-(2,4,6-triklorofenoksi)asetohidrazidler ile tiyolaktik asidi siklize ederek sentezlediği 4-tiyazolidinon yapılarının antimikrobiyel aktivitelerini araştırmıştır (61).

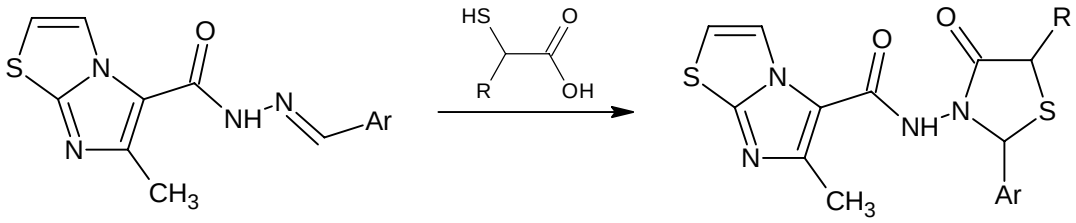



2002'de Küçükgüzel ve arkadaşları sentezledikleri birçok bileşiğin yanı sıra *N*-{4-[(2-sübstitüe metilidenhidrazino)karbonil]fenil}-4-metoksibenzamidler ile

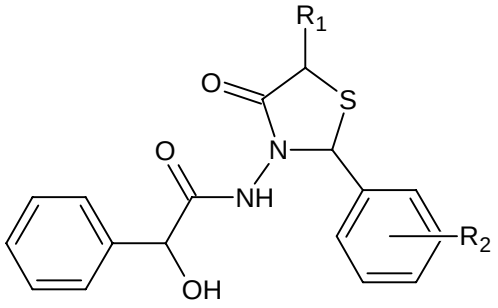
merkaptoasetik asidin siklokondensasyonu sonucunda 4-tiyazolidinon türevi bileşikler kazanmış ve bunların antimikrobiyel etkilerini araştırmışlardır (62).




Aynı yıl Cesur ve arkadaşları 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidi aromatik aldehitler ile reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazonları merkaptoalkanoik asitler ile siklize ederek bir dizi 4-tiyazolidinon türevi kazanmış ve sentezledikleri bileşiklerin *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ suşuna karşı etkilerini araştırmışlardır (63).

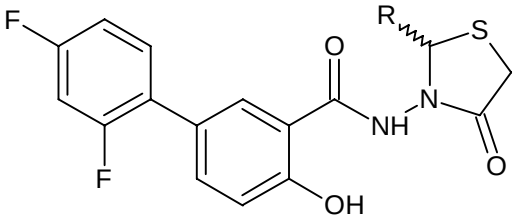



2003'te Güzel ve arkadaşları tek aşamada 2-hidroksi-2-fenilasetohidrazidi çeşitli aromatik aldehitler ile reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazonları merkaptoalkanoik asitler ile siklokondensasyona sokmuş ve 4-tiyazolidinon türevi bir dizi yeni bileşik sentezlemişlerdir (64).

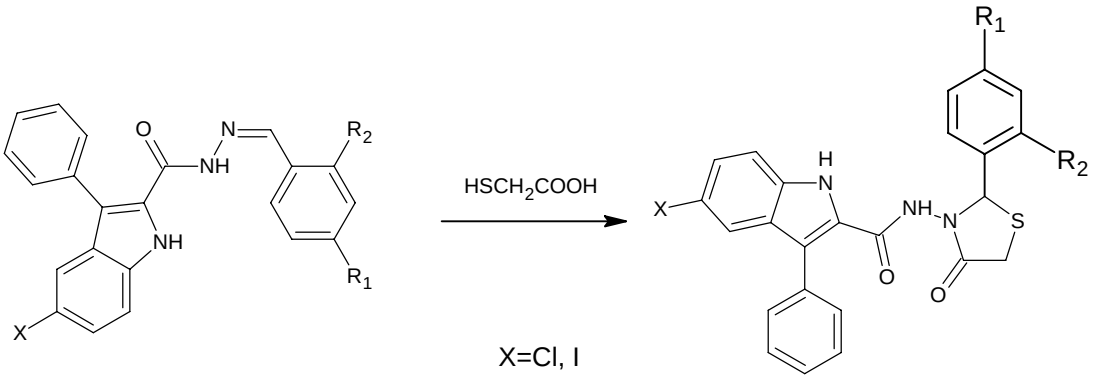



2006'da Küçükgüzel ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada elde edilen ve üzerlerinde antimikobakteriyel, antiviral, antibakteriyel ve antifungal araştırmalar

yapılan bileşiklerden bazılarını *N*-(2-(non)sübstitüe-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karboksamid türevleri oluşturmaktadır (65).

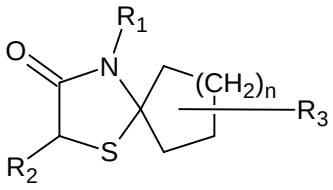



2008'de Kazan Gürbüzel, doktora tezi kapsamında yürüttüğü çalışmalarda 3-fenil-5-(iyodo/kloro)-1*H*-indol-2-karbohidrazid ve sübstitüe benzaldehit türevlerinden elde ettiği 3-fenil-5-(iyodo/kloro)-*N*'-[4-sübstitüe fenilmetilen]-1*H*-indol-2-karbohidrazidleri merkaptoasetik asit ile reaksiyona sokarak 3-fenil-5-(iyodo/kloro)-*N*-[4-okso-2-sübstitüefenil-1,3-tiyazolidin-3-il]-1*H*-indol-2-karboksamidleri sentezlemiş ve kazandığı bileşiklerin antiviral, antikanser ve antioksidan etkilerini araştırmıştır (66).



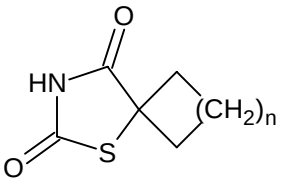

## 2.4. 1-Tiya-4-azaspiro[4.4]nonan/[4.5]dekan-3-onlar

Tez kapsamındaki bileşiklerin genel yapısını oluşturan bu tiyazolidinon türevleri, aşağıda verilen 2- ve *N*- konumlarında ve sikloalkan grubu üzerinde sübstitüent taşıyabilen spirotiyazolidinon çekirdeğini içeren bileşiklerdir. Genel yapının farmakolojik aktivite potansiyeli çeşitliliği göstermesinden dolayı, bu çekirdeği taşıyan maddelerle ilgili çalışmaların sayısı oldukça fazladır.



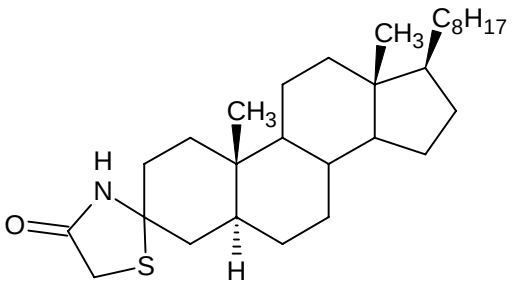

n=1, 2

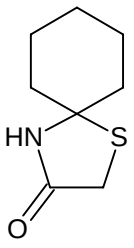
Spirotiyazolidinon yapısıyla ilgili ulaşılabilen en eski kayıt 1946 yılında Jones ve arkadaşlarının yürüttüğü 5-spirosikloalkiltiyazolidin-2,4-dionlar ile ilgili olan çalışmadır. Jones, bu çalışmada sentez edilen bileşiklerden 5-spirosiklohekziltiyazolidin-2,4-dionun fareler üzerinde narkotik ve analjezik etkilerinin tespit edildiğini bildirmiştir (67).



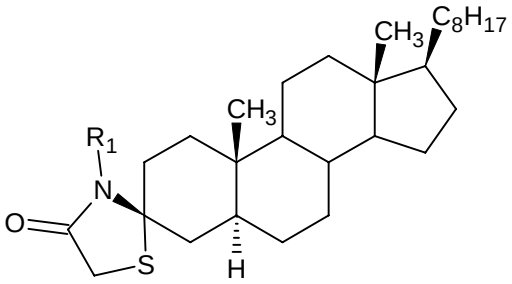

n=2, 3

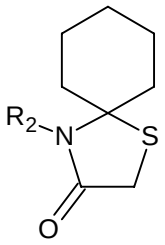
1965'te Crossley ve arkadaşları toluen-*p*-sülfonik asit varlığında 5α-kolestan-3-on ile tiyoglikolik asit ve amonyum karbonatı reaksiyona sokarak 2-spirotiyazolidin-4-on türevlerini elde etmişlerdir. Aynı çalışmada siklohekzanon ile tiyoglikolik asit ve amonyum karbonat kondanse edilerek hazırlanan 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on da sentezlenen maddeler arasında yer almaktadır (68).



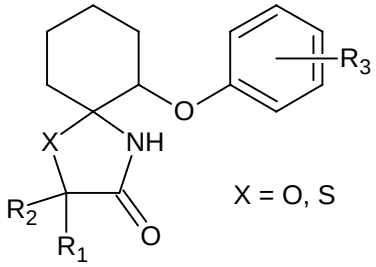




1975'te Paryzek ve Kielczewski 5α-kolestan-3-on veya siklohekzanon ile merkaptoasetik asidi ve bir primer alkilamini kondanse ederek bunların 3'-sübstitüe spiro-2'-tiyazolidin-4'-on türevlerini kazanmışlardır (69).

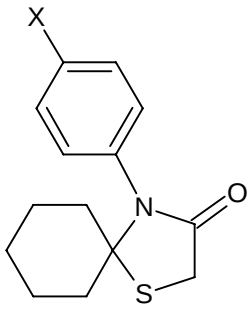


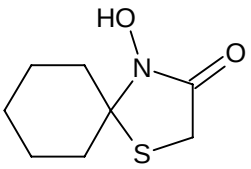




1976'da Mauvernay ve Riom 2-klorosiklohekzanon ile sübstitüe fenolü reaksiyona sokarak elde ettikleri sübstitüe-2-feniloksisiklohekzanonların 2-hidroksi/merkaptoalkanoik asitlerle siklokondensasyonu sonucunda aşağıdaki genel yapıya sahip spirooksazolinon/spirotiyazolidinon bileşikleri sentezlemişlerdir (70).

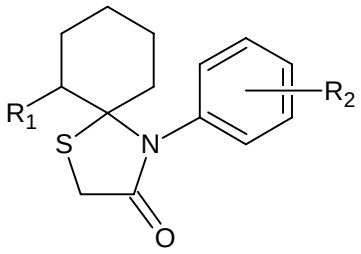



1977'de Satsumabayashi ve arkadaşları ketiminleri tiyoglikolik asit ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon türevlerini; oksimleri ve azinleri tiyoglikolik asit ile reaksiyona sokarak 3-hidroksi-4-tiyazolidinon türevi bileşikleri kazanmışlardır (71).

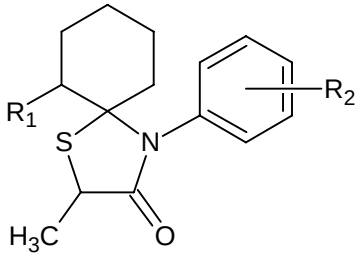


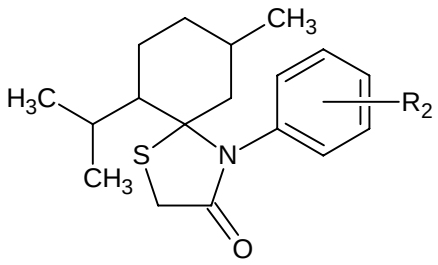

1978'de Mehta ve arkadaşları 2-(non)sübstitüe siklohekzanon ile 4-tiyazolidinon bazlarını kondanse ederek elde ettikleri bileşiklerin bazılarının *S. aureus*'a, *E. coli*'ye ve *A. niger*'e karşı antimikrobiyel etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (72).




Aynı yıl Mehta ve Parikh bir başka çalışmada sübstitüe anilinin ve 2-(non)sübstitüesiklohekzanonun tiyolaktik asit ile siklokondensasyonu sonucu 4-aril-2-metil-6-(non)sübstitüe-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerini elde etmiş ve sentezledikleri bileşiklerin antimikrobiyel etkilerini araştırmıştır (73).

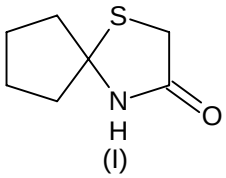



1979'da Khunt ve arkadaşları (-)-mentonu merkaptoasetik asit ve sübstitüe anilin türevleri ile muamele ederek optik olarak aktif L(+)-4-aril-6-izopropil-9-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerini elde etmişler ve bunların antimikrobiyel etkilerini araştırmışlardır (74).

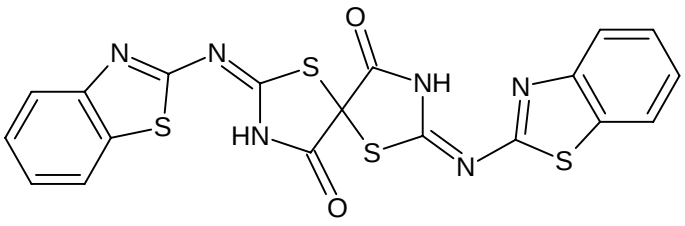



Aynı yıl Behara ve Nayak, 2 farklı spirotiyazolidinon sentezleme amacı ile yürüttükleri bir çalışmada, siklik ketonları (siklopentanon, siklohekzanon ve kamfor) merkaptoasetik asit ve çeşitli amin ve diaminlerle kondanse ederek (I) örneğindeki gibi spiro merkezi, tiyazolidin-4-on halkasının 2- konumunda bulunan birinci tür spirotiyazolidinonları; heterosiklik tiyoüreler ile dibromomalonik asidi etanolde ve

NaOH varlığında kondanse ederek (II) örneğindeki gibi spiro merkezi, tiyazolidin-4-on halkasının 5- konumunda bulunan ikinci tür spirotiyazolidinonları elde etmişler ve kazandıkları bu bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel etkilerini araştırmışlardır (75).

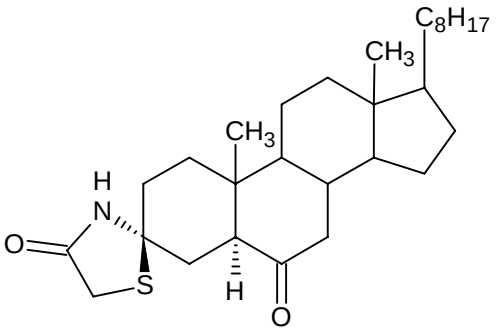


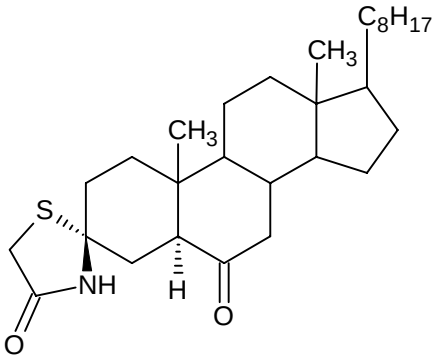

(I)



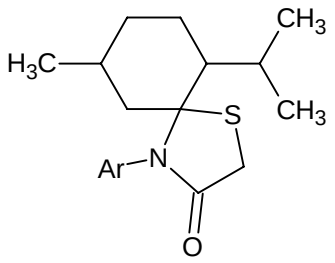

(II)

1981'de Shafiullah ve arkadaşları, 5α-kolestan-3,6-dion'u tiyoglikolik asit ve amonyum karbonat ile susuz benzenli ortamda $BF_3$-eterat katalizörlüğünde Dean-Stark tuzağı içeren bir düzenek kullanarak ısıtmış ve S/R-spiro(5α-kolestan-6-on-3,2')tiyazolidin-4'-onları elde etmiş ve bileşiklerdeki spiro karbonun konfigürasyonunu $^1$H-NMR verilerine dayanarak açıklamışlardır (76).

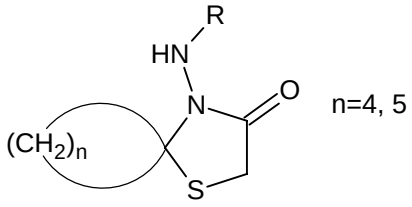


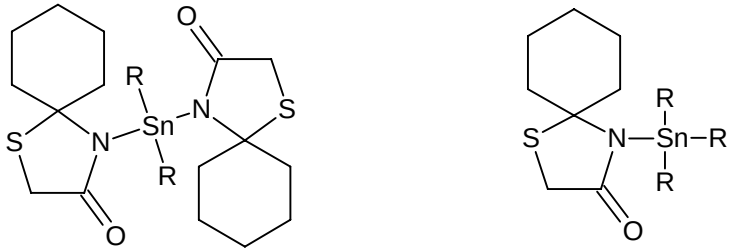

1984'te Jotani ve arkadaşları (+)-izometonu ilk olarak aromatik amin bileşiği ile benzen ortamında ısıtmış, daha sonra elde ettikleri yeni reaksiyon ortamına merkaptoasetik asit eklemişler ve ısıtarak optik olarak aktif D-(-)-4-aril-6-izopropil-9-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-onları hazırlamışlar ve bu bileşiklerin bazılarının gram (+), gram(-) bakterilere ve *Candida albicans*'a karşı etkili olduklarını tespit etmişlerdir (77).



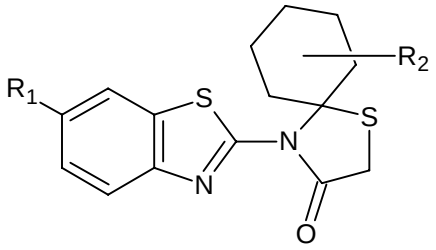

1985'te Reddy ve arkadaşları 1-sikloalkiliden-2-sübstitüehidrazin ile tiyoglikolik asidi susuz benzen içinde reaksiyona sokarak veya keton, hidrazin türevi ve tiyoglikolik asidi aynı reaksiyon ortamında tepkimeye sokarak spirotiyazolidinon yapısındaki bileşikleri sentezlemişler ve elde ettikleri bu bileşiklerde yapılan tetkiklerde antibakteriyel ve antifungal etkiler tespit etmişlerdir (78).



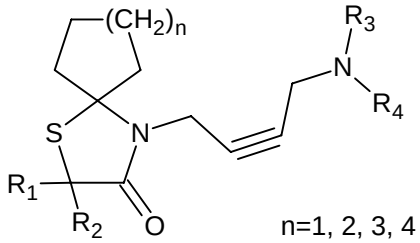

Aynı yıl Siddiqi ve arkadaşları tiyoglikolik asit, siklohekzanon ve amonyum karbonat kullanarak sentezledikleri spirotiyazolidinonları organo kalay (IV) halojenürler ile reaksiyona sokarak bunların kalay komplekslerini oluşturmuşlardır. Elde ettikleri komplekslerin balık ve hamamböceğine toksisitelerini incelemişlerdir (79).



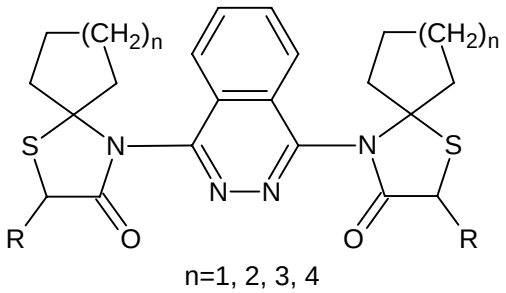

1987'de El-Telbany ve arkadaşları 6-sübstitüe-2-aminobenzotiyazolleri siklohekzanon ve merkaptoasetik asit ile ısıtarak benzotiyazolilspirotiyazolidinon türevi bileşikler elde etmişler ve bunların çoğunda bakterisit ve fungisit aktivite gözlemlemişlerdir (80).




1991'de Hrib, bir patent çalışması için oluşturduğu tiyazolidinon türevleri arasında spirotiyazolidinonları da sentezlemiş ve bunların antihipertansif ve analjezik olarak kullanılabilecek ajanlar olduklarını kaydetmiştir (81).

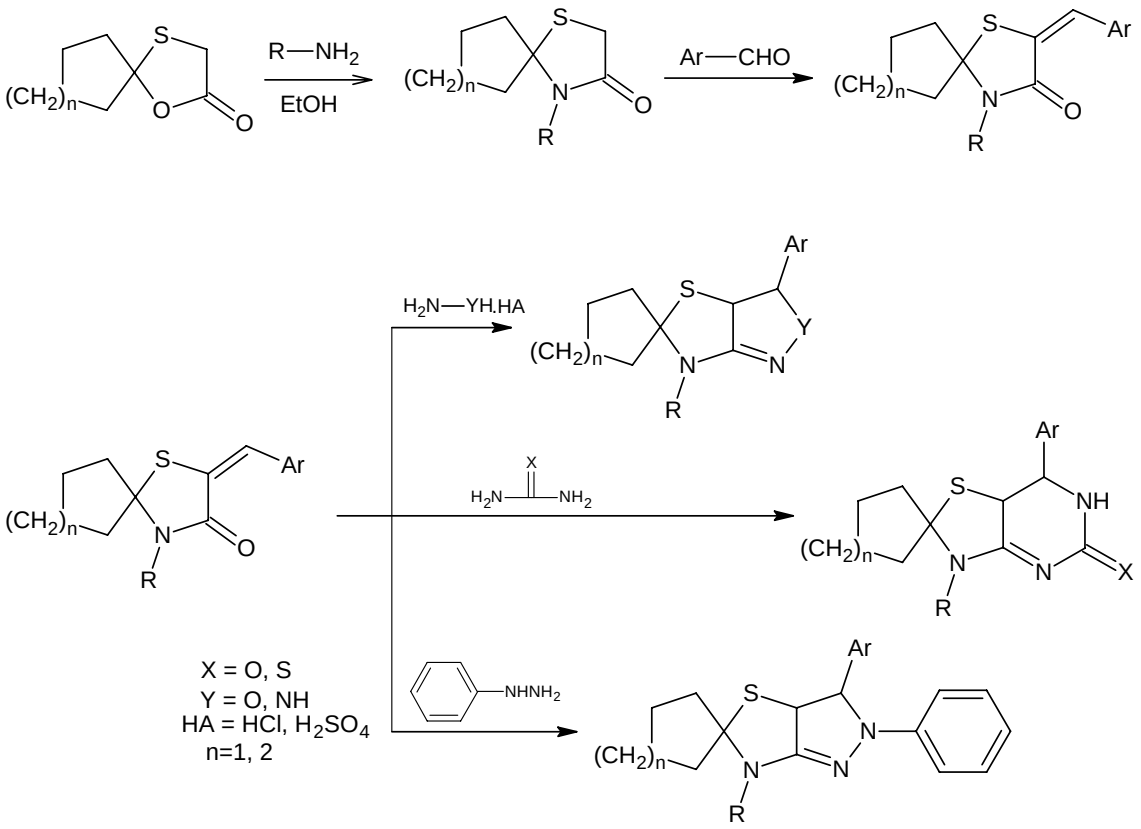



1992'de Upadhyay ve arkadaşları ftalazin ve siklik ketonlardan oluşturdukları hidrazonları sübstitüe merkaptoasetik asit ile siklokondensasyona sokarak çeşitli spirotiyazolidin-4-on türevleri elde etmiş ve bunları antibakteriyel, antifungal ve antihipertansif aktivite bakımından incelemişlerdir (82).

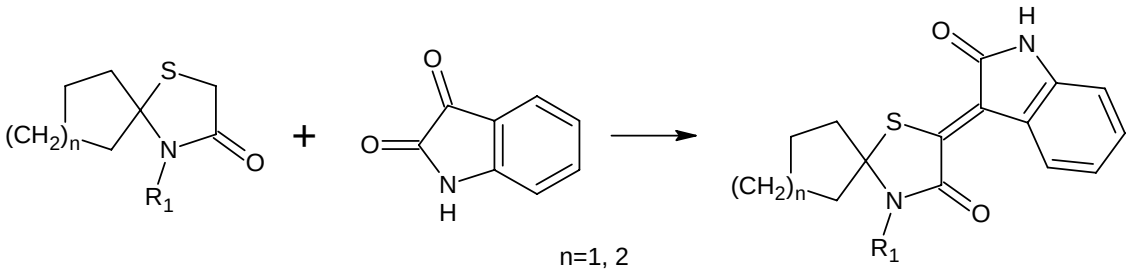


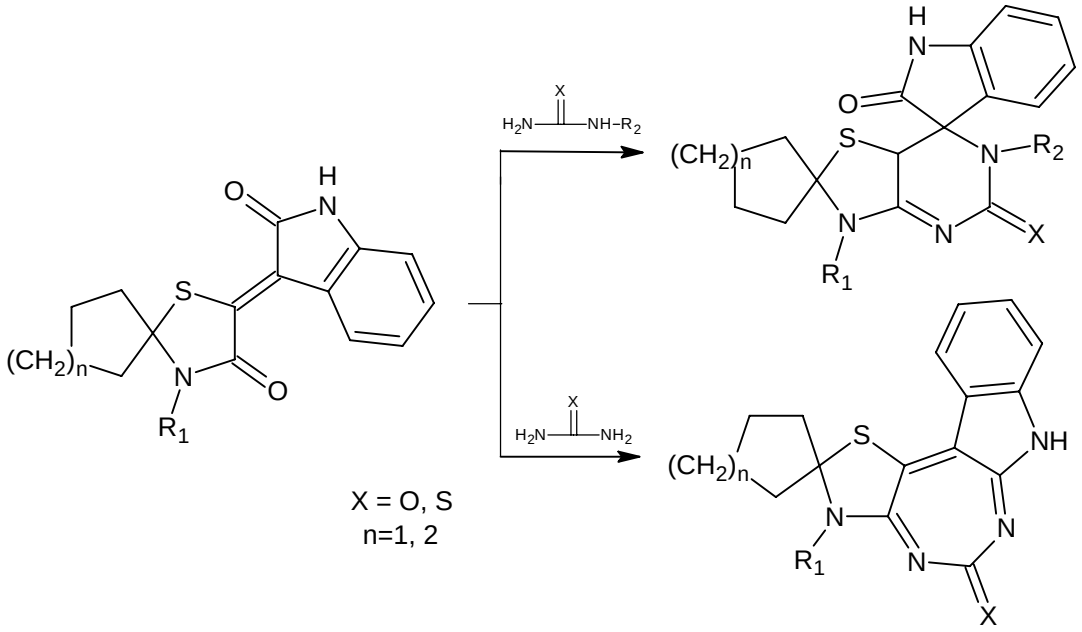

1993'te El-Zohry ve arkadaşları siklopentanon veya siklohekzanonu tiyoglikolik asit ve *p*-toluen sülfonik asit ile reaksiyona sokarak oluşturdukları oksatiyaspiroalkanonları önce primer aminlerle muamele etmiş daha sonra da bu bileşikleri, *p*-sübstitüe benzaldehit ile tepkimeye sokarak 5-ariliden türevlerini sentezlemişlerdir. Son olarak kazandıkları bu türevleri hidrazin sülfat, hidroksil amin

hidroklorür, üre, tiyoüre ve fenilhidrazin ile etkileştirerek spiroheterosiklik halka sistemi içeren çeşitli bileşikleri elde etmişlerdir (83).

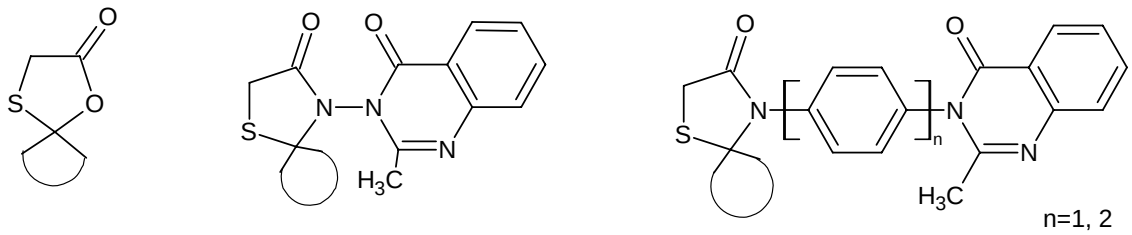



Aynı yıl bir başka çalışmada El-Zohry ve arkadaşları 1-tiya-4-sübstitüe-4-azaspiro[4.4]nonan-3-on ve 1-tiya-4-sübstitüe-4-azaspiro[4.5]dekan-3-onun izatin ile reaksiyonundan elde ettikleri ürünleri, üre, tiyoüre ve türevleri ile etkileştirerek çeşitli spiroheterosiklik sistemler sentezlemiş ve bunların yapılarını spektroskopik veriler ile ortaya çıkarmışlardır (84).

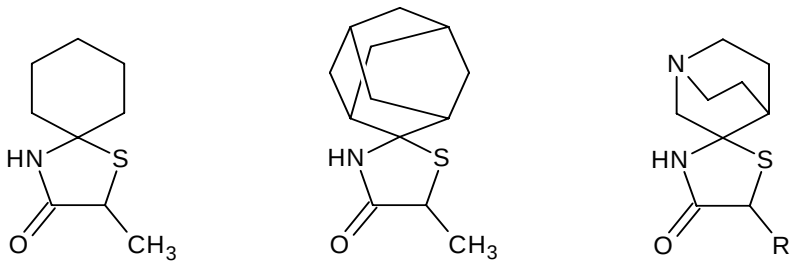




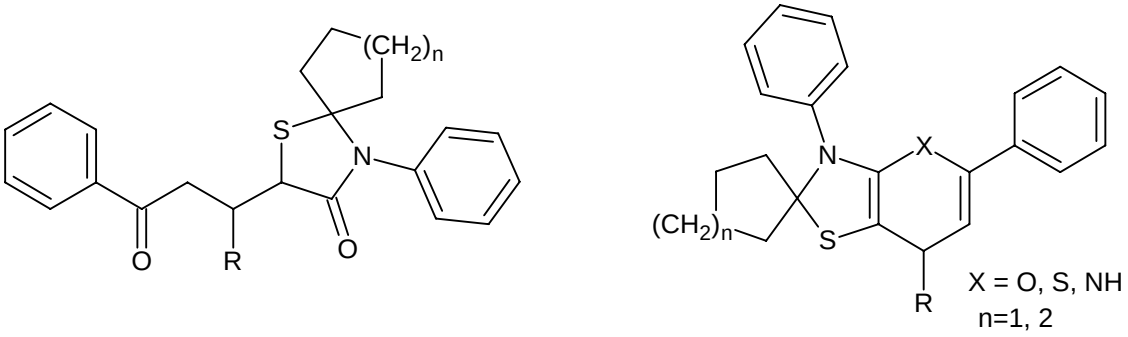

Aynı yıl Hozien ve arkadaşları siklopentanon, siklohekzanon, 1-tetralon, florenon ve antron gibi siklik ketonları tiyoglikolik asit ile muamele ederek spirooksatiyolanonlar elde etmiş, daha sonra bunları *p*-diaminobenzen, benzidin ve 3-amino-2-metilkinazolin-4-on ile siklize ederek karşılık gelen spirotiyazolidinonları sentezlemişlerdir (85).



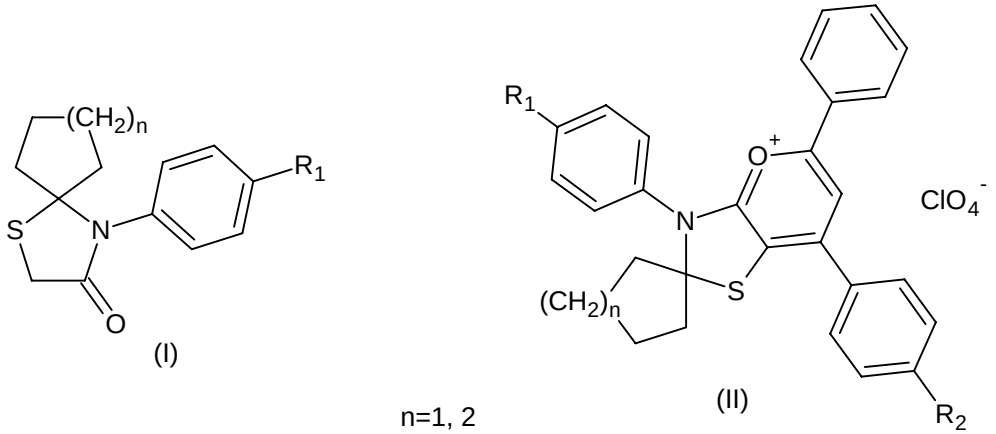

1994'te Lavrova ve arkadaşları siklik ketonları tiyoglikolik veya tiyolaktik asit ile amonyum tuzları varlığında reaksiyona sokarak bir dizi spirotiyazolidinon türevi sentezlemişlerdir (86).



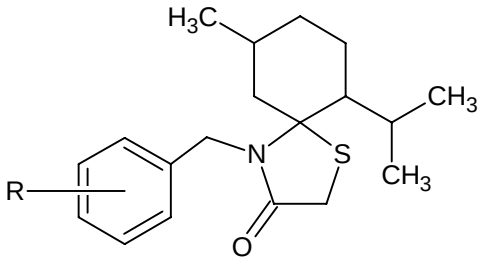
Aynı yıl Al-Ahmadi ve arkadaşları 4-fenil-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-3-on ve 4-fenil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-onları şalkonlar ($C_6H_5COCH=CHR$) ile reaksiyona sokarak elde ettikleri bileşikleri asetik anhidrit, fosforpentasülfit veya amonyum asetat ile etkileştirerek spirotiyazolopiran, -tiyopiran ve –dihidropiridin türevleri kazanmış ve sentezledikleri bu ürünlerin antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir (87).



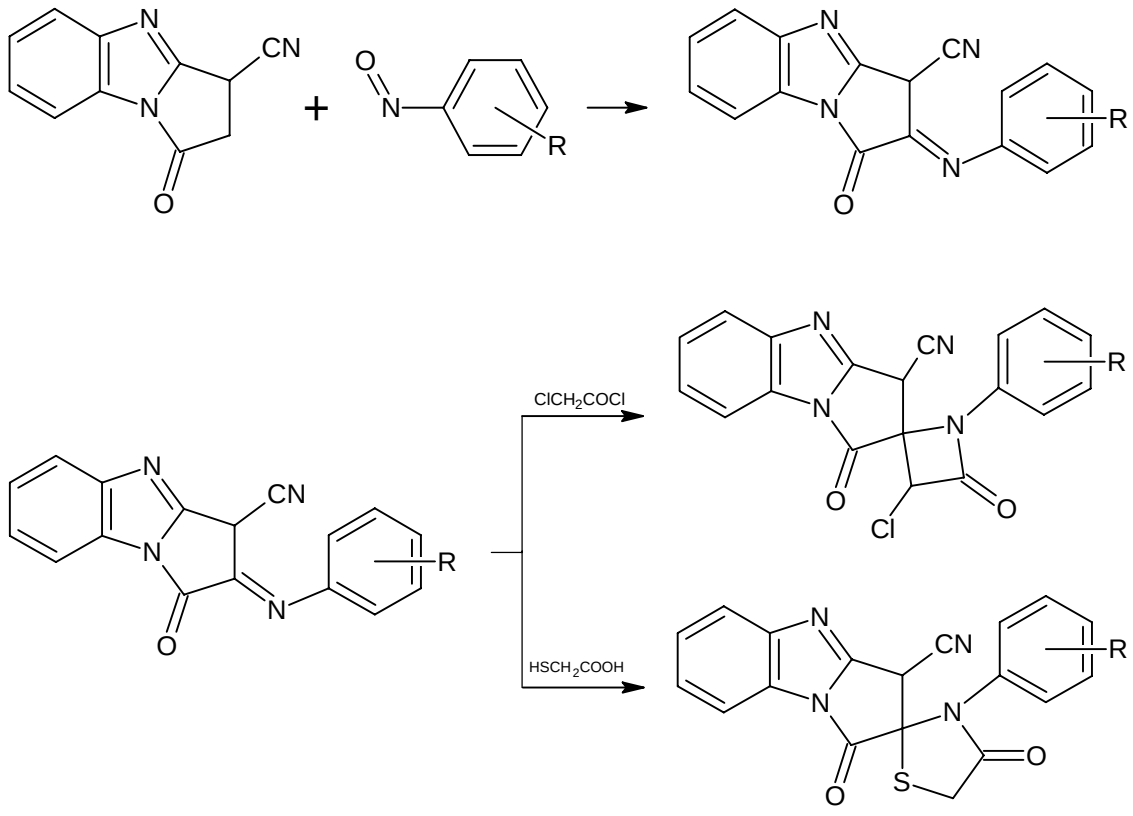

1995'te Al-Ahmadi ve arkadaşları 1-oksa-4-tiyaspiro[4.4]nonan-2-on ve 1-oksa-4-tiyaspiro[4.5]dekan-2-onu anilin ve *p*-kloroanilin ile reaksiyona sokarak karşılık gelen spirotiyazolidinonları (I) kazanmışlardır. Daha sonra sentezledikleri bu bileşikleri şalkonlar ile etkileştirerek 2-(α-fenaçilbenzil)-4-aril-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-3-on ve 2-(α-fenaçilbenzil)-4-aril-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on elde etmiş ve müteakiben bunları asetik anhidrit ve perklorik asit ile muamele ederek spiroheterosiklik pirilyum tuzlarını (II) sentezlemişlerdir. Hazırladıkları tüm bileşiklerin, tetrasiklinleri referans alarak antimikrobiyel aktivitelerini incelemişlerdir (88).



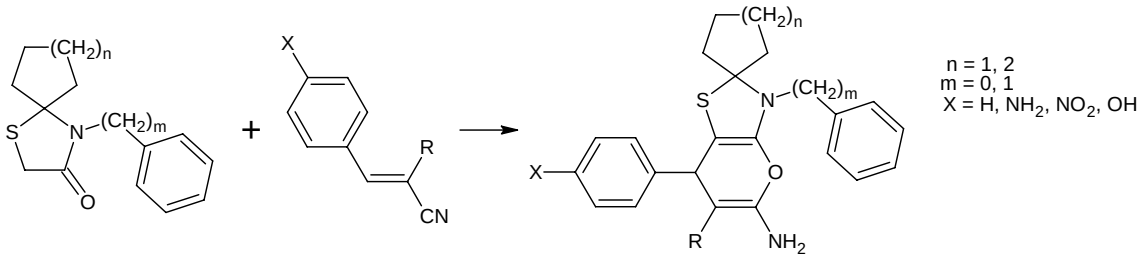
Aynı yıl Altenbach ve arkadaşları L-mentonun, tiyoglikolik asit ve benzilamin türevleri ile asetilizasyonundan kendilerinin spirosiklik N,S-asetaller olarak tanımladıkları spirotiyazolidinonları kazanmışlardır (89).



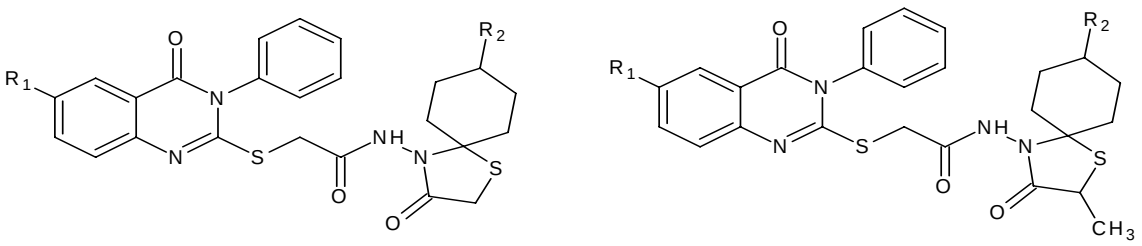

Aynı yıl bir başka çalışmada Khalafallah ve arkadaşları 2-siyanometilbenzimidazol ve kloroasetil klorürü reaksiyona sokarak 3-siyano-2,3-dihidropirolo[1,2-*a*]benzimidazol-1(*H*)-onu elde etmişler ve bu bileşiği aromatik nitrozo bileşikleri ile kondanse ederek oluşturdukları 2-arilimino fonksiyonuna kloroasetil klorür veya tiyoglikolik asit katımı yapmak suretiyle spiroazetidinon ve spirotiyazolidinonları sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bu ürünleri antibakteriyel ve antifungal aktivite bakımından incelemişlerdir (90).



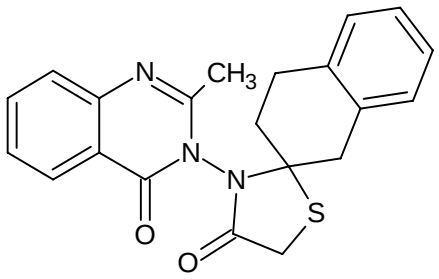
Aynı yıl diğer bir çalışmada Hozien, 1-tiya-4-fenil(benzil)-4-azaspiro[4.4]nonan-3-on ve 1-tiya-4-fenil(benzil)-4-azaspiro[4.5]dekan-3-onu arilidenmalononitril ve etil arilidensiyanoasetatı absolü etanol içinde morfolin varlığında reaksiyona sokarak piranotiyazoller elde etmiş ve daha sonra bunların da türevlerini hazırlamıştır. Sentezlediği bileşiklerin antimikrobiyel aktivitelerini *in vitro* ve tetrasiklinlerle mukayese ederek incelemiştir (91).

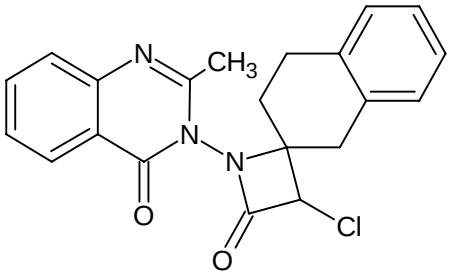



1998'de Karalı ve arkadaşları 2-[(6-(non)sübstitüe-4-okso-3-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il)sülfanil]asetohidrazid ile 4-(non)sübstitüesiklohekzanonu reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazonları tiyoglikolik ve tiyolaktik asitler ile siklize ederek 2-(3-fenil-4-okso-6-(non)sübstitüe-3,4-dihidrokinazolin-2-iltiyo)-*N*-(2-(non)sübstitüe-3-okso-8-(non)sübstitüe-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)asetamid yapısında bileşikleri sentezlemiş ve kazandıkları bu bileşiklerin çoğunda *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*, *T. mentagrophytes* ve *T. rubrum*'a karşı antifungal aktivite tespit etmişlerdir (92).

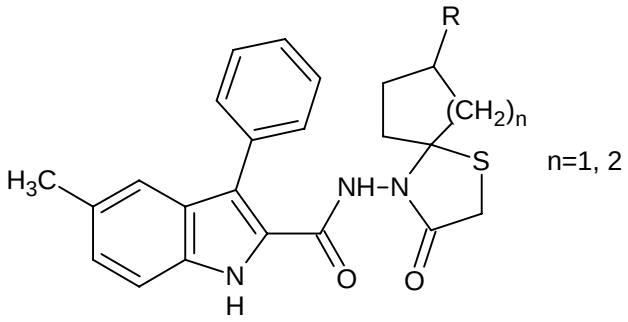


Aynı yıl Al-Thebeiti ve El-Zohry 3-amino-2-metil-4(3*H*)-kinazolinon ile 1-indanon, 1-tetralon, florenon ve antronu reaksiyona sokmuş ve elde ettikleri bileşikleri tiyoglikolik asit ve kloroasetil klorür ile siklokondensasyona sokarak bunlara karşılık gelen spiro yapıları kazanmışlardır (93).

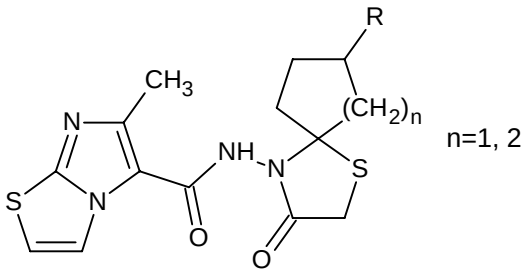



2000'de Öztürk, 3-fenil-5-metil-*N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid ve 3-fenil-5-metil-*N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid yapısında bileşikler sentezlemiş ve bileşiklerden bazılarının *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* ve *M. canis*'in çoğalmasını inhibe ettiğini kaydetmiştir (26).

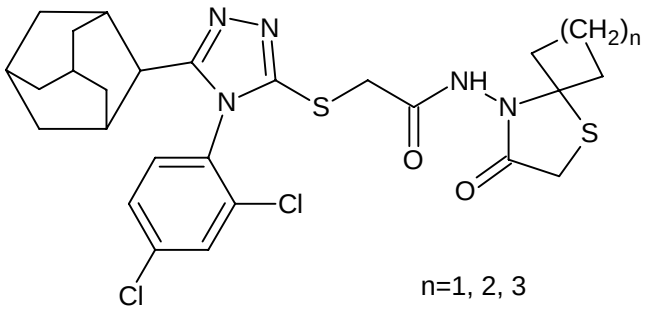



2001'de Ur, 6-metil-*N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksamid ve 6-metil-*N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksamid yapısında bileşikler elde etmiş ve bileşiklerden bazılarının *Staphylococcus epidermidis*'e karşı değişen düzeyde etki gösterdiğini bildirmiştir (28).

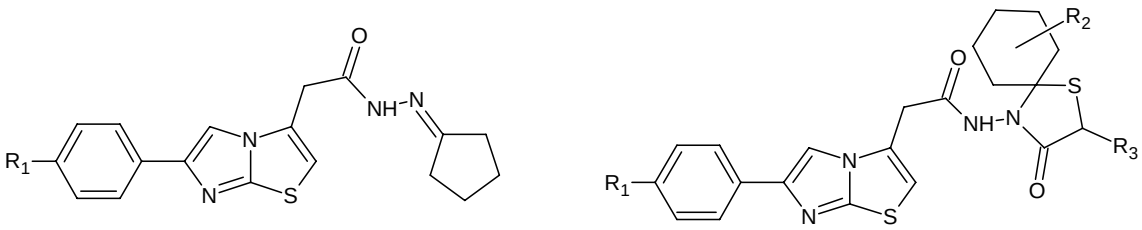



2002'de Papakonstantinou-Garoufalias ve arkadaşları *N*-[4-(2,4-diklorofenil)-5-adamantil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]merkaptoasetik asit hidrazidinden başlayarak bir dizi

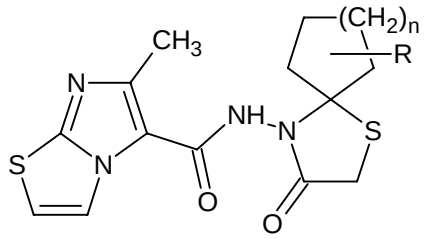
sübstitüe hidrazon ve tiyazolidinon sentezlemiş ve bunları antimikrobiyel ve antifungal aktivite bakımından test etmişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerin bazılarının *C. albicans*'a karşı orta mertebede aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (94).




Aynı yıl Ulusoy [6-(4-sübstitüefenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il]asetik asit hidrazidini siklopentanon ve sübstitüe siklohekzanonlar ile reaksiyona sokarak çeşitli hidrazonlar oluşturmuş, bunlardan sübstitüe siklohekziliden artığı taşıyan bileşikleri tiyolaktik ve tiyoglikolik asitler ile siklize ederek imidazo[2,1-*b*]tiyazol çekirdeği taşıyan spirotiyazolidinon türevlerini sentezlemiş ve elde ettiği bileşiklerin *M. tuberculosis* $H_{37}$Rv suşunun çoğalmasını inhibe ettiğini bildirmiştir (29).

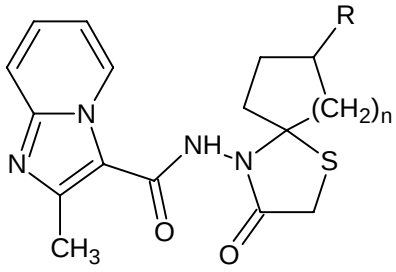



2004'te Ur ve arkadaşlarının 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid türevleri üzerinde yürüttüğü çalışma kapsamında sentezledikleri bazı bileşiklerden imidazo[2,1-*b*]tiyazol çekirdeği taşıyan spirotiyazolidinon yapılarını, hidrazid ile (non)sübstitüe sikloalkanonları reaksiyona sokarak oluşturduğu hidrazonlara merkaptoasetik asit katımı yaparak kazanmış ve bunlar üzerinde antimikrobiyel aktivite testleri yapmışlardır. Yapılan testlerde 6-metil-*N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksamid türevinin *S. epidermidis* ATCC 12228 suşunun üremesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir (30).



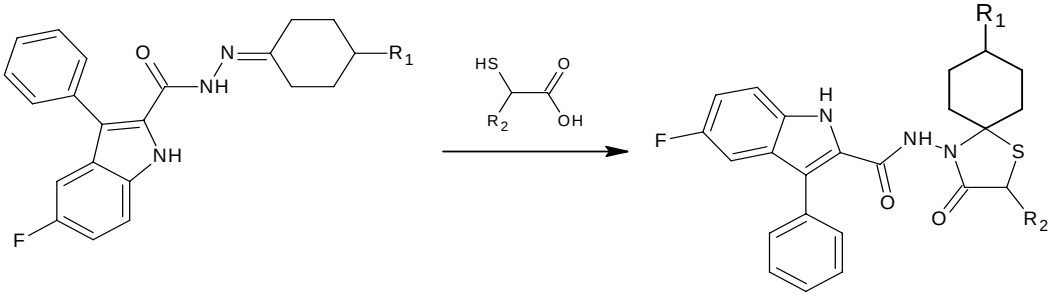
n=1, 2

Aynı yıl bir başka çalışmada Kasımoğulları ve Cesur, 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksilik asit hidrazidi ile (non)sübstitüe sikloalkanonları reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazonları tiyoglikolik asit katımıyla siklize ederek *N*-{7/8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non/[4.5]des-4-il}-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksamidleri sentezlemiş ve elde ettikleri bileşiklerin antimikrobiyel etkilerini incelemişlerdir (31).

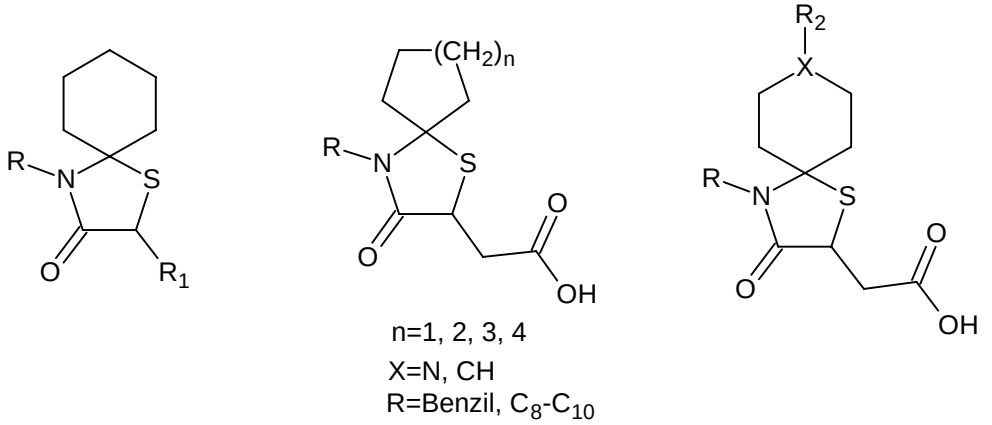


n=1, 2

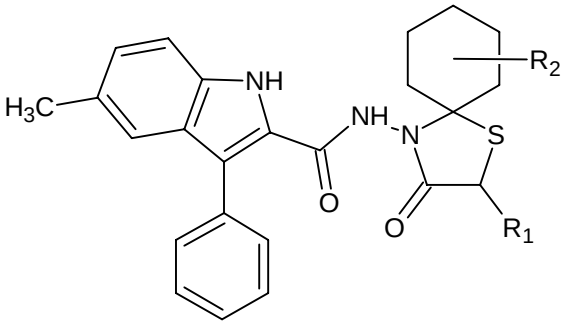
2005'te Cihan, yüksek lisans çalışması kapsamında elde ettiği 3-fenil-5-floro-$N^2$-[4-(non)sübstitüe siklohekziliden]-1*H*-indol-2-karbohidrazidlere tiyoglikolik asit ve tiyolaktik asit katımı yaparak 3-fenil-5-floro-*N*-[2/8-(non)sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il]-1*H*-indol-2-karboksamidleri sentezlemişlerdir ve bileşiklerin antifungal, antibakteriyel ve antikanser etkilerini araştırmıştır (32).



Aynı yıl Srivastava ve arkadaşları, uzun zincirli ($C_8$-$C_{12}$) aminleri, benzilamini, (hetero)siklik ketonları ve merkaptoalkanoik asitleri, su çekici ajan olarak disiklohekzilkarbodiimid varlığında tepkimeye sokmuşlar ve çeşitli spiroheterosiklik bileşikler sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bazı bileşiklerin *M. tuberculosis*'in çoğalmasını inhibe ettiğini saptamışlardır. (95).

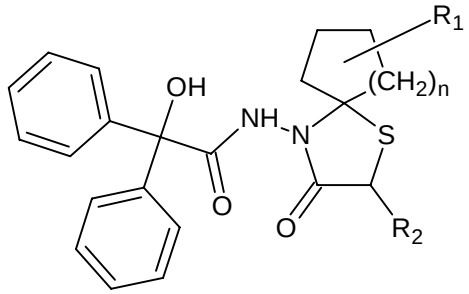



2006'da Güzel ve arkadaşları 3-fenil-5-metil-1*H*-indol-2-karboksilik asit hidrazidini (non)sübstitüe siklohekzanonlar ile reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazonları tiyoglikolik ve tiyolaktik asitler ile siklize ederek çeşitli spirotiyazolidinonlar sentezlemiş ve elde ettikleri bu bileşiklerin antikanser etkilerini araştırmışlardır (96).




Aynı yıl bir başka çalışmada Güzel ve arkadaşları 2-hidroksi-*N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il)/(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2,2-difenilasetamid türevlerini tek aşamada sentezlemiş ve elde ettikleri bileşiklerin *M. tuberculosis* $H_{37}$Rv

suşuna karşı antimikobakteriyel etkilerini incelemişler ve mikobakteriyel üremeyi inhibe ettiklerini bildirmişlerdir (97).




n=1, 2

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Araç ve Gereçler

### 3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Metil siklopropankarboksilat (Aldrich), hidrazin hidrat (Merck), siklohekzanon (Sigma-Aldrich), 4-metilsiklohekzanon (Aldrich), 4-etilsiklohekzanon (ABCR GmbH&Co. KG), 4-propilsiklohekzanon (Fluka), 4-*tert*-bütilsiklohekzanon (Aldrich), 4-fenilsiklohekzanon (Aldrich), 2-sülfanilpropanoik asit (Aldrich).

### 3.1.2. Kullanılan Cihazlar

| | |
|---|---|
| Ultraviyole Spektrofotometre* | Shimadzu UV-1601, |
| İnfrared Spektrofotometre | Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer<br>Shimadzu IRAffinity-1 FTIR Spectrophotometer |
| Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre | Varian$^{UNITY}$ INOVA (500 MHz) |
| Kütle Spektrometre | Finnigan LCQ Advantage Max |
| Elemental Analiz Aygıtı | Thermo Finnigan Flash EA 1112 |
| Erime Derecesi Aleti** | Büchi Melting Point B-540 |

## 3.2. Kromatografik Çalışmalar

Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile, adsorban olarak 0,25 mm kalınlığındaki Silica gel 60 $F_{254}$ ile kaplanmış alüminyum plaklarda (Merck 1.05554.) çözücü olarak etil asetat kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

---

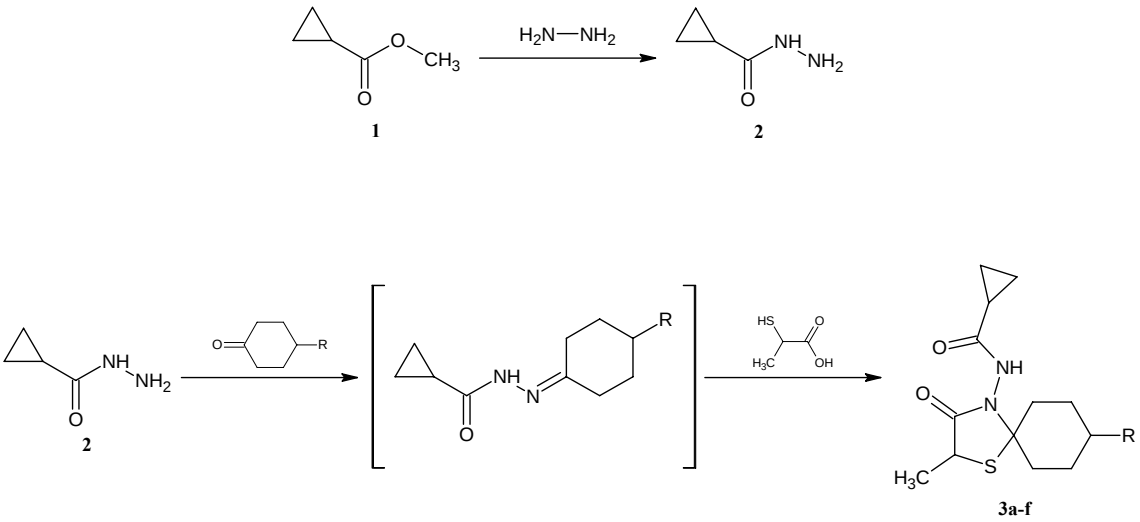
* Spektrumlar 5 mg madde 100 ml çözülerek alınmıştır.

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

**Lekelerin belirlenmesi:** UV ışık (254 nm) altında maddelere ait lekeler mor renkli olarak görülmüştür.

### 3.3. Sentez Yöntemi

#### 3.3.1. Genel Sentez Şeması




R = H, $CH_3$, $C_2H_5$, $C_3H_7$, $(CH_3)_3C$, $C_6H_5$

#### 3.3.2. Siklopropankarbohidrazid (2)

0,01 mol metil siklopropankarboksilat **(1)** 30 ml etanolde çözülür ve üzerine 0,1 mol hidrazin hidrat eklenir. Geri çeviren soğutucu altında erlen meyer içinde manyetik karıştırıcılı ısıtıcıda 6 saat reflüks edilerek ısıtılır. Bu işlemin ardından metanol, etanol ve suyun tamamı ve fazla hidrazinin az bir kısmı alçak basınçta rotavaporda uzaklaştırılır ve ardından reaksiyon karışımı erlen meyer içinde soğumaya bırakılır. Erlen meyerdeki hidrazin ve soğudukça katılaşıp çöken hidrazid **(2)** karışımı üzerine etil asetat eklenerek berrak çözelti elde edilene kadar karışım kaynatılır. Son olarak çözelti kesik saplı huni yardımı ile pileli süzgeç kağıdından süzülerek temiz bir erlen içine alınır ve oda sıcaklığında soğumaya bırakılır. Çöken hidrazid kristalleri süzülerek alınır, dietil eter ile yıkanarak temizlenir ve kurutulur.

### 3.3.3. *N*-{8-(non-sübstitüe/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il} siklopropankarboksamid (3a-f)

0,01 mol siklopropankarbohidrazid'in **(2)** 30 ml susuz benzendeki çözeltisine 0,011 mol 4-(non-sübstitüe/aril/alkil)siklohekzanon bileşiği eklenir. Dean-Stark tuzağı ve geri çeviren soğutucu altında erlen meyer içinde manyetik karıştırıcılı ısıtıcıda 6 saat reflüks edilerek ısıtılır. Bu işlemin ardından reaksiyon karışımına 0,15 mol 2-sülfanilpropanoik asit ilave edilir ve ısıtıcıda 12 saat daha reflüks edilerek ısıtılır. Reaksiyon sona erdiğinde benzen alçak basınçta rotavaporda uzaklaştırılır ve asit fazlası doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ile nötralize edilir. Oluşan ürün **(3a-f)** katılaşıncaya kadar buzdolabında bekletilir. Ham ürün süzülür, su ile yıkanarak temizlenir, kurutulur ve uygun çözücüden billurlandırılarak saflaştırılır.

# 4. BULGULAR

## 4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular

### 4.1.1. Siklopropankarbohidrazid (2)

1 g (0,01 mol) madde **1** ve 5 g (0,1 mol) hidrazin hidrattan 3.3.2'de verilen sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün etil asetattan kristallendirilir ve dietil eter ile yıkanarak saflaştırılır. Verim 0,99 g (%99,0).

Beyaz renkli iğne şeklinde kristal yapısı olan katı bir maddedir ve 96-99$^{o}$C'de erir. Eterde çözünmez; etil asetatta az çözünür; su, etanol ve kloroformda iyi çözünür.

**Kromatografi:** Etil asetat; **2**-$R_f$: 0,35

**Spektral Bulgular:**

**UV λ(EtOH) maks:**

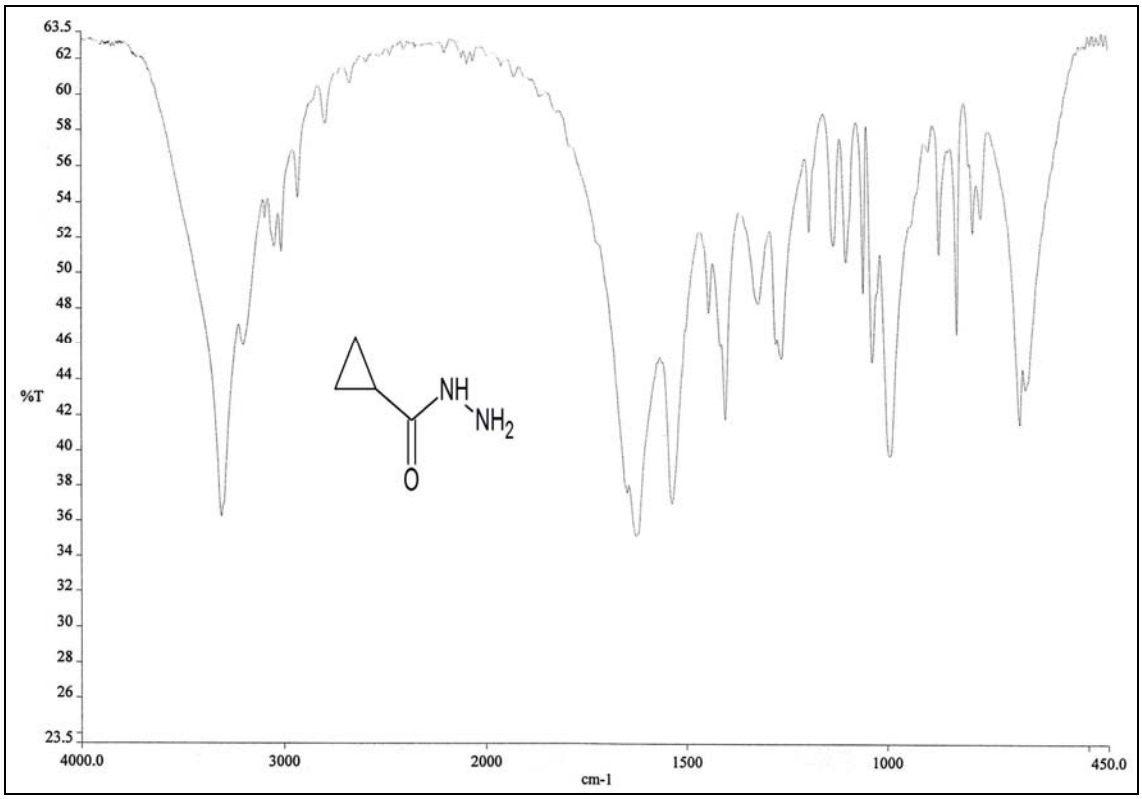
204,8 nm (ε 4065); 281,6 nm (ε 7)

**IR (KBr) ν ($cm^{-1}$)**

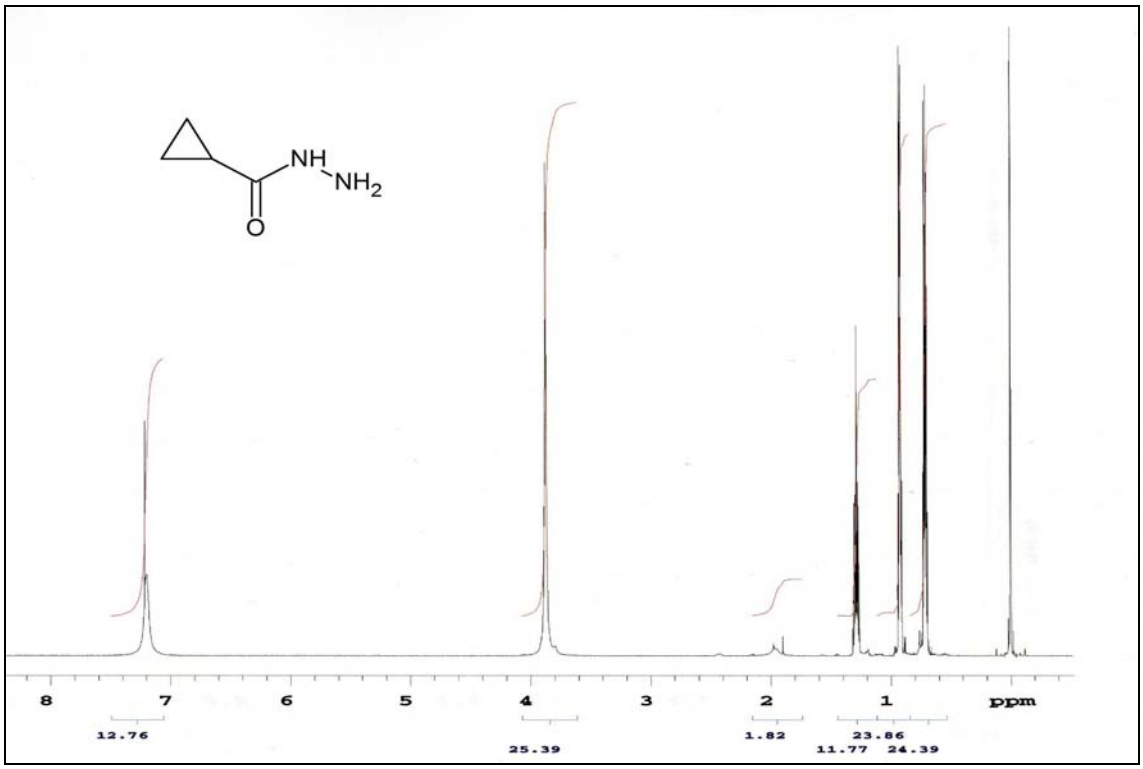
3311, 3201 (N-H gerilme bantları); 3093, 3012 (siklopropan halkasının karakteristik bantları); 2929 (alifatik C-H gerilme bandı); 1646 (amid C=O gerilme bandı); 1535 (N-H eğilme bandı); 1444 (alifatik C-H eğilme bandı); 1403 (amit C-N gerilme bandı).

**$^{1}$H-NMR (500 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)**

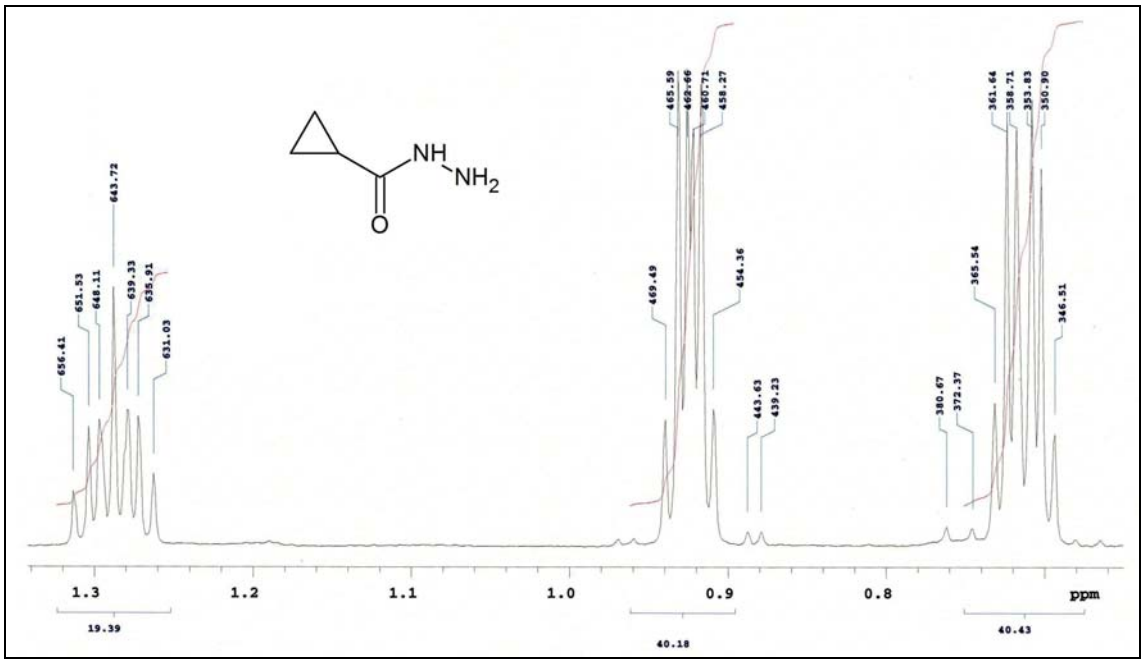
7,21 (1H, s, NH); 7,20 ($CDCl_3$); 3,87 (2H, s, $NH_2$); 1,31-1,26 (1H, m, spp-$C_1$-H); 0,97-0,88 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *cis* H'ler); 0,76-0,67 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *trans* H'ler).




**Şekil 4-1:** Madde **2**'nin IR spektrumu (KBr)



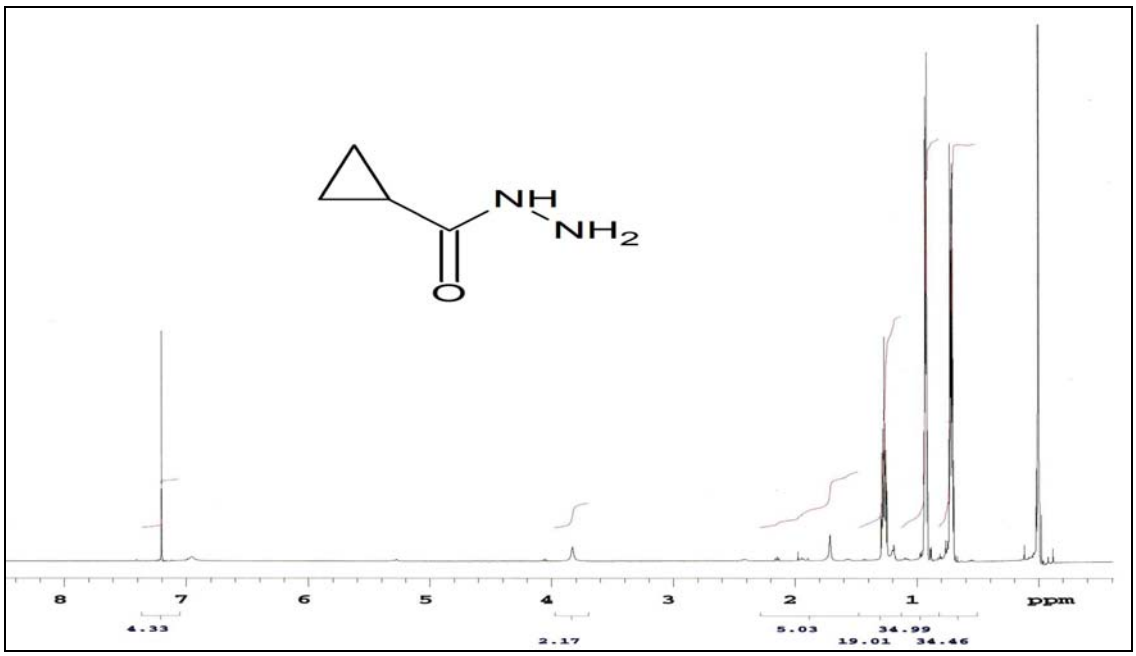

**Şekil 4-2:** Madde **2**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0-8 ppm)




**Şekil 4-3:** Madde **2**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0,65-1,35 ppm)

## $^{1}$H-NMR ($D_2O$ Değişimli) (500 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)

7,20 ($CDCl_3$); 1,29-1,24 (1H, m, spp-$C_1$-H); 0,94-0,91 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *cis* H'ler); 0,73-0,70 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *trans* H'ler'ler).




**Şekil 4-4:** Madde **2**'nin $D_2O$ değişimli $^{1}$H-NMR spektrumu (0-8ppm)

**Elemental Analiz:** $C_4H_8N_2O$ için hesaplanan C: %47,99; H: % 8,05; N: %27,98. Bulunan C: %48,04; H: % 8,08; N: %28,21.

### 4.1.2. *N*-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropankarboksamid (3a)

1 g (0.01 mol) madde **2**, 1,08 g (0,011 mol) siklohekzanon ve 15,92 g (0,15 mol) 2-sülfanilpropanoik asitten 3.3.3'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün asetondan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 1,66 g (%61,67).

Beyaz renkli dikdörtgen prizma şeklinde kristal yapısı olan katı bir maddedir ve 151,6-152,1$^oC$'de erir. Suda ve dietil eterde çözünmez; etil asetat ve asetonda az çözünür; etanol ve kloroformda iyi çözünür.

**Kromatografi:** Etil asetat; **2**-$R_f$: 0,26, **3a**-$R_f$: 0,77

**Spektral Bulgular:**

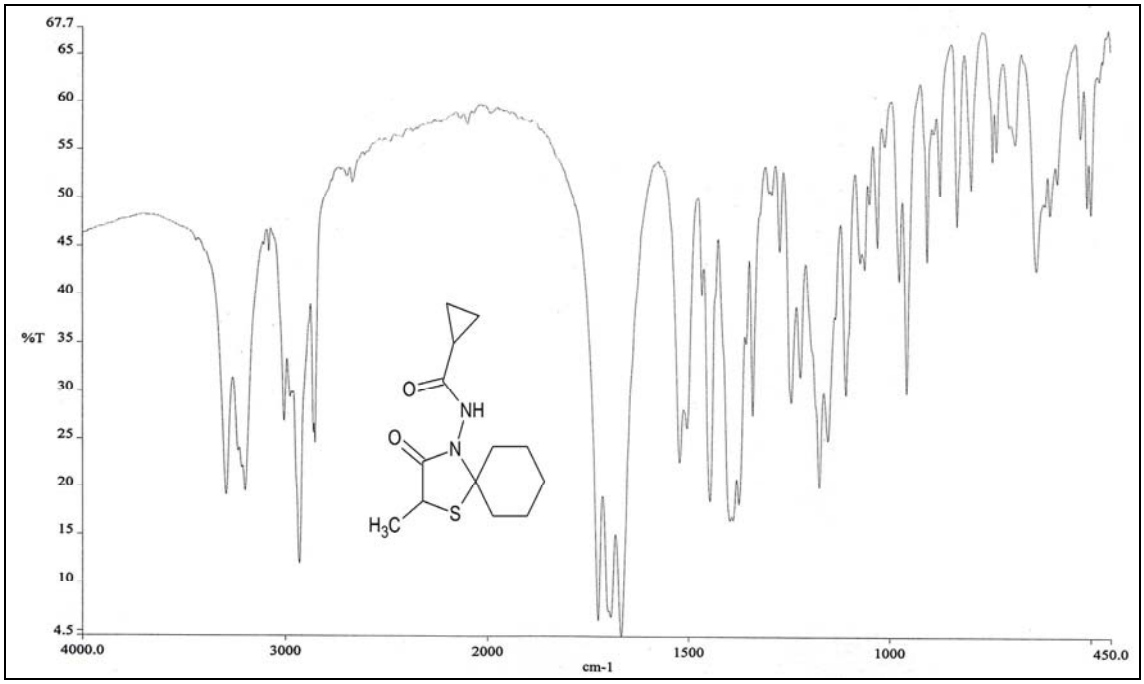
**UV λ(EtOH) maks:**

205,6 nm (ε 4666); 292,0 nm (ε 10)

**IR (KBr) ν ($cm^{-1}$)**

3293, 3199 (N-H gerilme bantları); 3080, 3005 (siklopropan halkasının karakteristik bantları); 2973, 2929, 2860, 2851 (alifatik C-H gerilme bantları); 1725, 1702 (tiyazolidinon C=O gerilme bantları); 1694, 1668 (amid C=O gerilme bantları); 1522 (N-H eğilme bandı); 1465 (alifatik C-H eğilme bandı); 1446, 1375 ($CH_3$ grubunun karakteristik C-H eğilme bantları); 1396 (amid C-N gerilme bandı); 1340, 1244, 1221, 1175, 1153 (düzlem içi simetrik C-H eğilme bantları); 1109 (tiyazolidinon halka içi C-N-C gerilme bandı); 1062, 1030, 1012, 976, 958, 906, 874, 831, 796, 743, 733 (düzlem

dışı C-H eğilme bantları); 687 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı); 601 (C-S gerilme bandı).



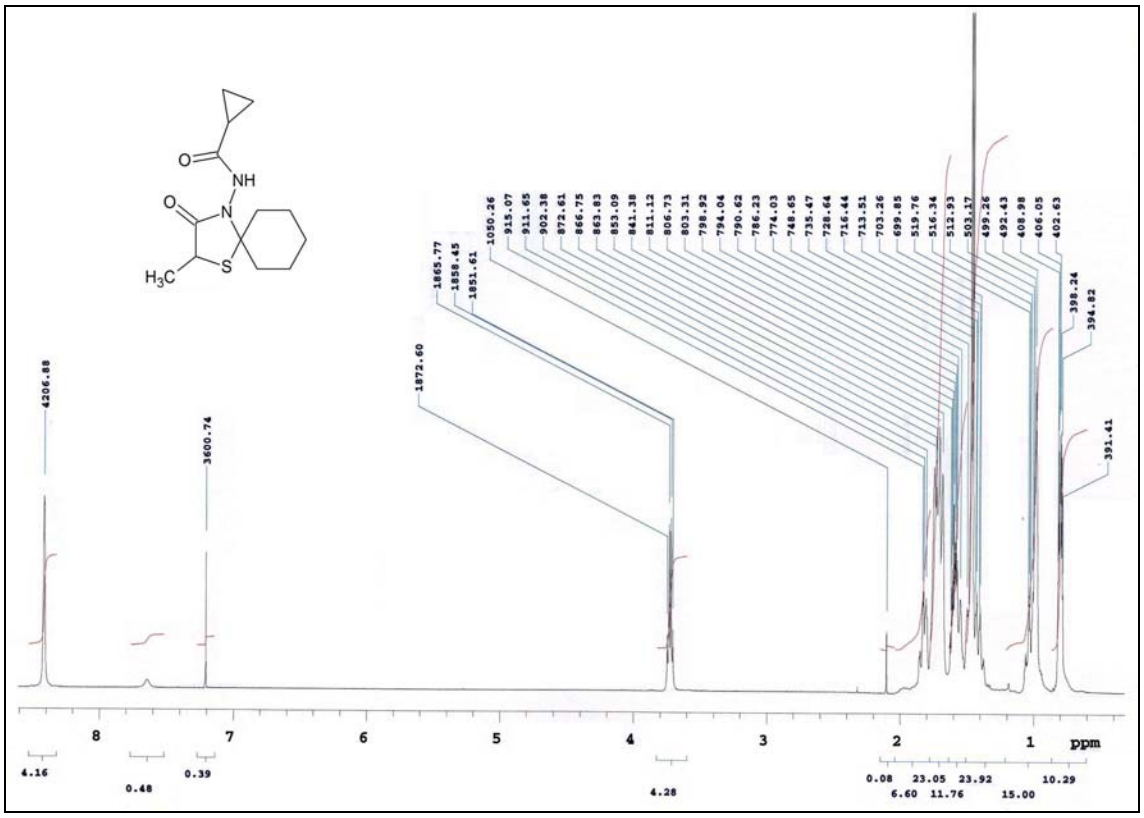

**Şekil 4-5:** Madde **3a**'nın IR spektrumu (KBr)

## $^{1}$H-NMR (500 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)

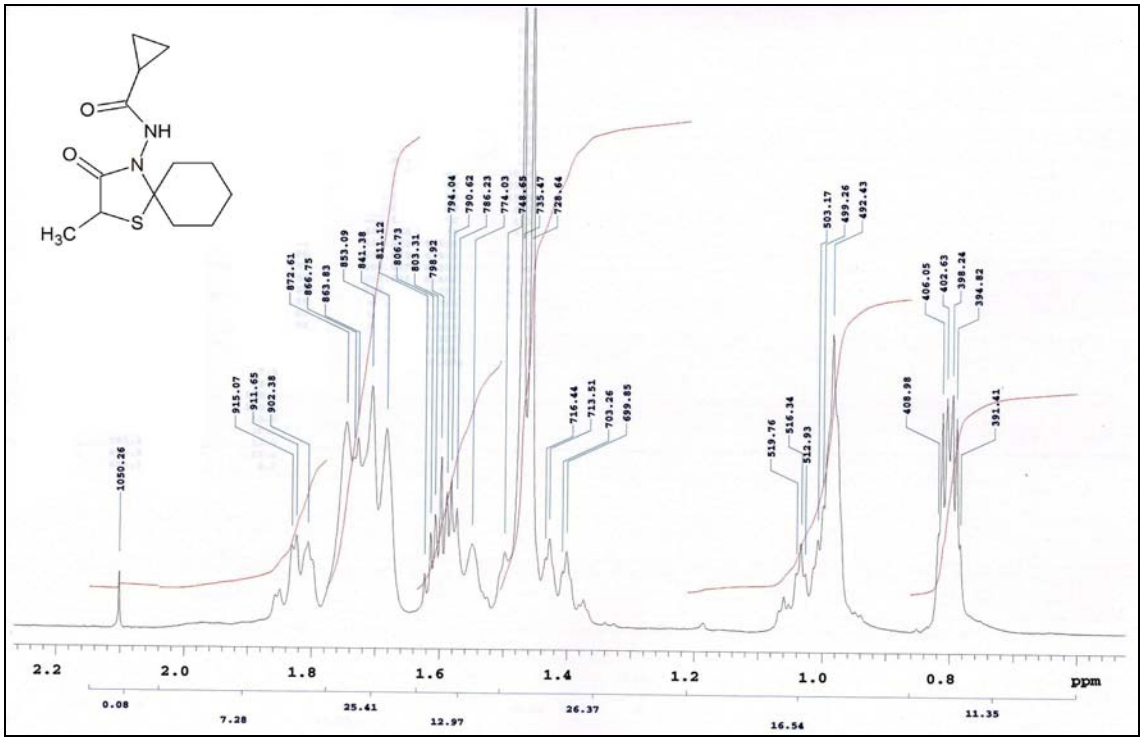
8,42 (1H, s, NH); 7,20 ($CDCl_3$); 3,73 (1H, k, J=7 Hz, S<u>CH</u>); 1,81-1,86 (1H, m, sty-$C_6$/$C_{10}$-ekvatoryal H); 1,75-1,68 (5H, m, sty-$C_6$/$C_{10}$-ekvatoryal H, sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$-aksiyel H'ler, sty-$C_7$ ve sty-$C_9$-ekvatoryal H'ler); 1,62-1,58 (1H, m, spp-$C_1$-H); 1,60-1,56 (1H, m, sty-$C_8$-ekvatoryal H); 1,50-1,38 (2H, m, sty-$C_7$ ve sty-$C_9$-aksiyel H'ler); 1,46 (3H, d, J=6,8 Hz, sty-$C_2$-<u>$CH_3$</u>); 1,06-0,95 (1H, m, sty-$C_8$-aksiyel H); 1,00-0,98 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *cis* H'ler); 0,82-0,78 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *trans* H'ler).

## $^{13}$C-NMR (HMBC) (125 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)

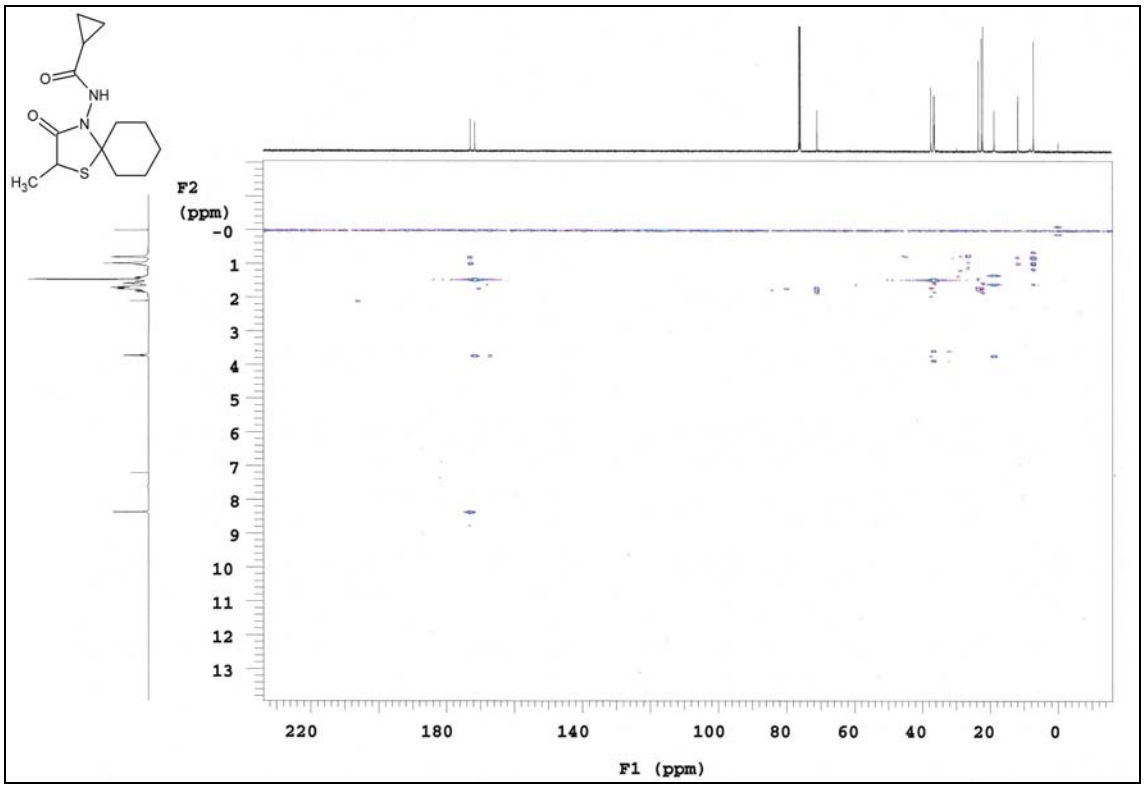
172,89 (NH<u>C</u>O); 171,58 (sty-$C_3$); 76,29, 76,04 ve 75,78 (t, $CDCl_3$); 70,96 (sty-$C_5$); 37,39 ve 36,35 (sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$); 36,55 (sty-$C_2$); 23,42 (sty-$C_8$); 22,48 ve 22,04 (sty-$C_7$ ve sty-$C_9$); 18,78 (sty-$C_2$-<u>C</u>$H_3$); 11,78 (spp-$C_1$); 7,21 (spp-$C_2$ ve spp-$C_3$).




**Şekil 4-6:** Madde **3a**'nın $^{1}$H-NMR spektrumu (0-8 ppm)




**Şekil 4-7:** Madde **3a**'nın $^{1}$H-NMR spektrumu (0,6-2,2 ppm)

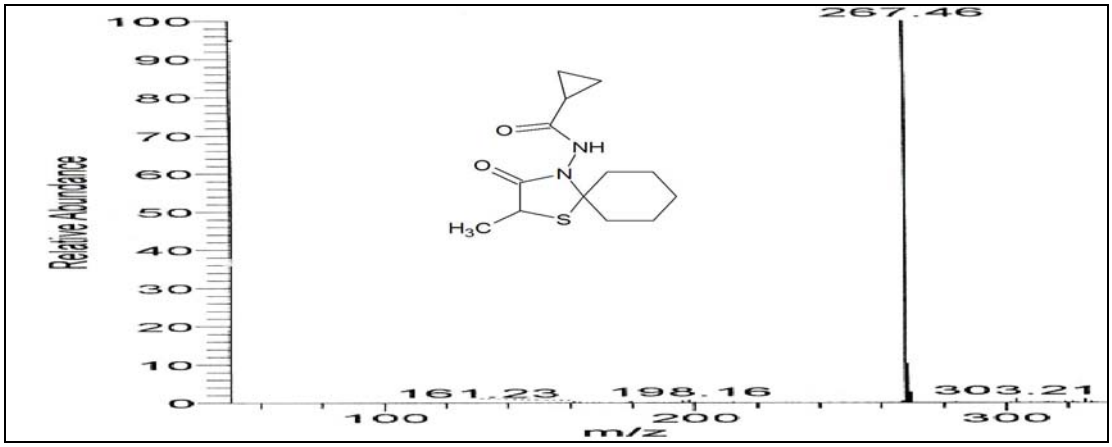



**Şekil 4-8:** Madde **3a**'nın HMBC spektrumu (0-220 ppm)

## Kütle Spektrumu

## ESI (-) MS m/z (%)

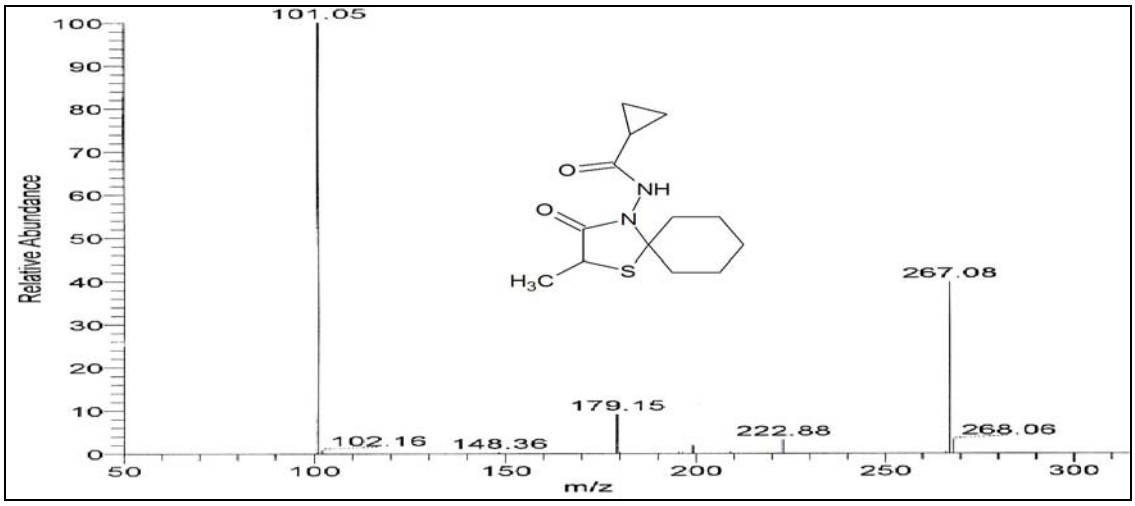
267 ([M-H]$^-$, 100); 198 (1,0).




**Şekil 4-9:** Madde **3a**'nın kütle spektrumu (ESI-MS)

**ESI (-) MS2 m/z (%)**

267 ([M-H]$^-$, 39,8); 179 (9,0); 101 (100).




**Şekil 4-10:** Madde **3a**'nın kütle spektrumu (ESI-MS2)

**Elemental Analiz:** $C_{13}H_{20}N_2O_2S$ için hesaplanan C: %58,18; H: % 7,51; N: %10,44. Bulunan C: %58,32; H: %8,08; N: %10,31.

### 4.1.3. *N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropankarboksamid monohidrat (3b)

1 g (0.01 mol) madde **2**, 1,23 g (0,011 mol) 4-metilsiklohekzanon ve 15,92 g (0,15 mol) 2-sülfanilpropanoik asitten 3.3.3'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün etil asetattan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 2,79 g (%92,8).

Beyaz renkli dikdörtgen prizma şeklinde kristal yapısı olan katı bir maddedir ve 92,3-92,8$^oC$'de erir. Suda çözünmez; dietil eter ve etil asetatta az çözünür; aseton, etanol ve kloroformda iyi çözünür.

**Kromatografi:** Etil asetat; **2**-$R_f$: 0,28, **3b**-$R_f$: 0,76

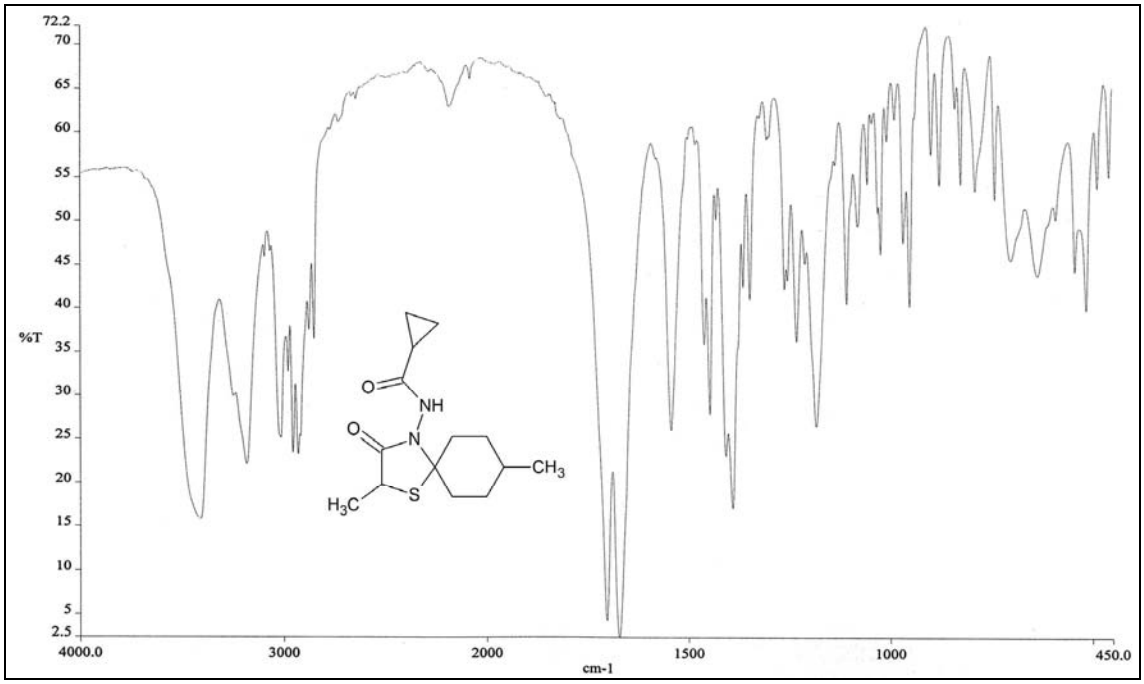
**Spektral Bulgular:**

**UV λ(EtOH) maks:**

206,0 nm (ε 4482); 292,8 nm (ε 6)

**IR (KBr) ν ($cm^{-1}$)**

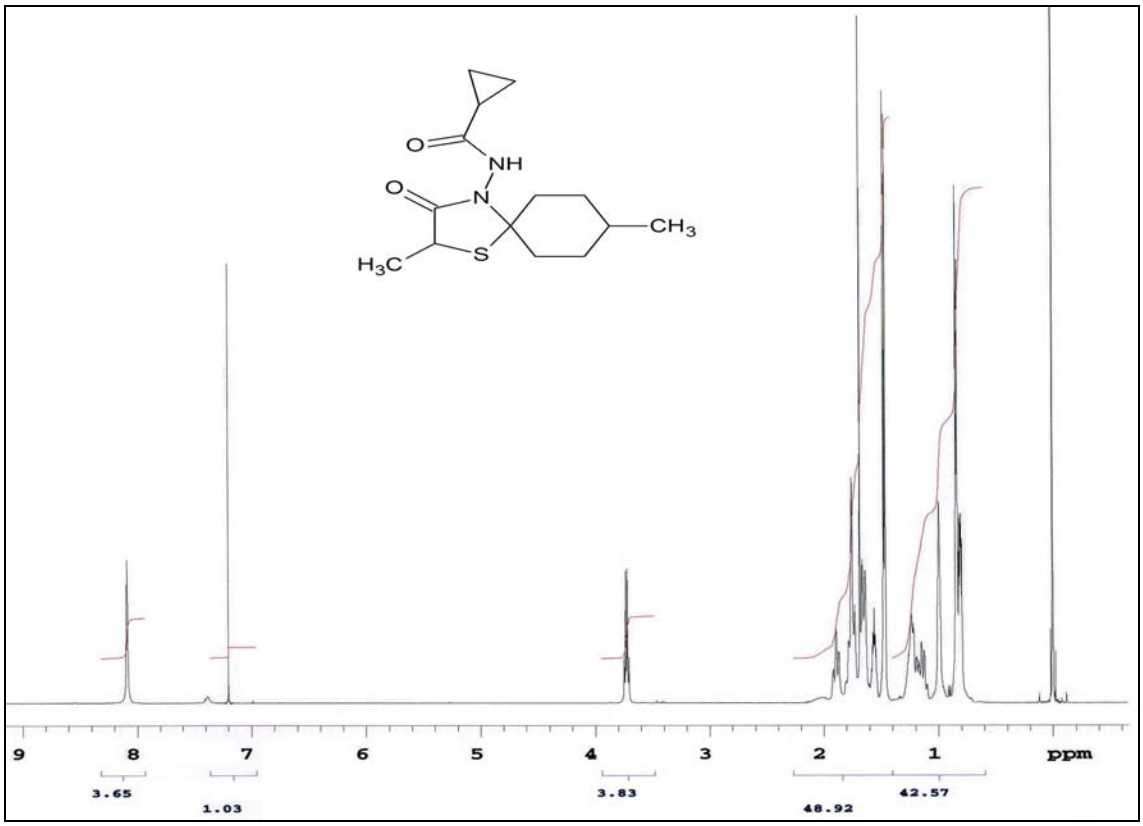
3414 (O-H gerilme bandı); 3184 (N-H gerilme bandı); 3094, 3013 (siklopropan halkasının karakteristik bantları); 2955, 2929, 2875, 2849 (alifatik C-H gerilme bantları); 2728 (siklohekzan üzerindeki $CH_3$ grubunun C-H gerilme bandı); 1703 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1672 (amid C=O gerilme bandı); 1543 (N-H eğilme bandı); 1461 (alifatik C-H eğilme bandı); 1447, 1364 (-$CH_3$ gruplarının karakteristik C-H eğilme bantları); 1407 (amid C-N gerilme bandı); 1348, 1305, 1254, 1232, 1184 (düzlem içi simetrik C-H eğilme bantları); 1109 (tiyazolidinon halka içi C-N-C gerilme bandı); 1082, 1057, 1025, 990, 969, 953, 899, 878, 825, 790, 741 (düzlem dışı C-H eğilme bantları); 702 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı); 636 (C-S gerilme bandı).




**Şekil 4-11:** Madde **3b**'nin IR spektrumu (KBr)

**$^{1}$H-NMR (500 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)**

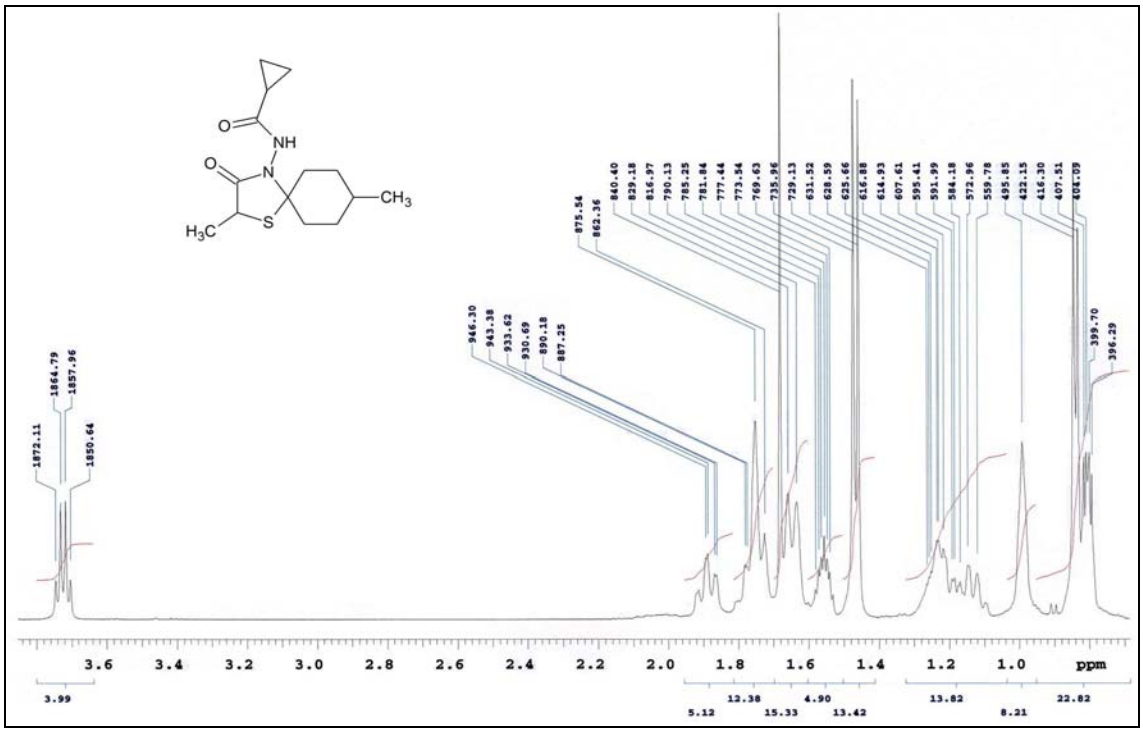
8,09 (1H, s, NH); 7,20 ($CDCl_3$); 3,72 (1H, k, J=7,2 Hz, S<u>CH</u>); 1,92-1,86 (1H, m, sty-$C_6$/$C_{10}$-ekvatoryal H); 1,81-1,75 (1H, m, sty-$C_6$/$C_{10}$-ekvatoryal H); 1,77-1,70 (2H, m, sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$-aksiyel H'ler); 1,70-1,60 (2H, m, sty-$C_7$ ve sty-$C_9$-ekvatoryal H'ler); 1,58-1,54 (1H, m, spp-$C_1$-H); 1,47 (3H, d, J=6,8 Hz, sty-$C_2$-<u>$CH_3$</u>); 1,26-1,09 (3H, m, sty-$C_7$ ve sty-$C_9$-aksiyel H'ler, sty-$C_8$-H); 1,01-0,97 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *cis* H'ler); 0,84 (3H, d, J=5,8 Hz, sty-$C_8$-<u>$CH_3$</u>); 0,82-0,79 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *trans* H'ler).



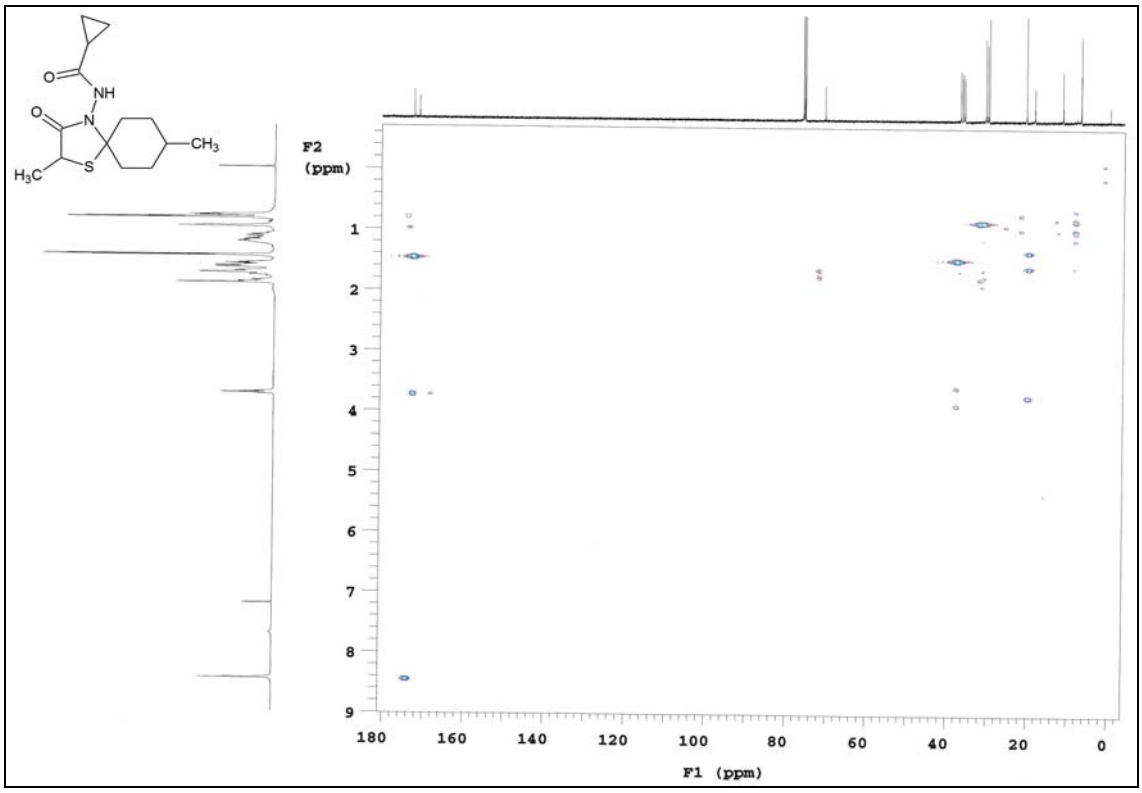

**Şekil 4-12:** Madde **3b**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0-9 ppm)

**$^{13}$C-NMR (HMBC) (125 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)**

172,94 (NH<u>C</u>O); 171,66 (sty-$C_3$); 76,30, 76,05 ve 75,80 (t, $CDCl_3$); 70,86 (sty-$C_5$); 37,11 ve 36,07 (sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$); 36,57 (sty-$C_2$); 30,93 (sty-$C_8$); 30,47 ve 30,10 (sty-$C_7$ ve sty-$C_9$); 20,81 (sty-$C_8$-<u>C</u>$H_3$); 18,76 (sty-$C_2$-<u>C</u>$H_3$); 11,76 (spp-$C_1$); 7,21 (spp-$C_2$ ve spp-$C_3$).



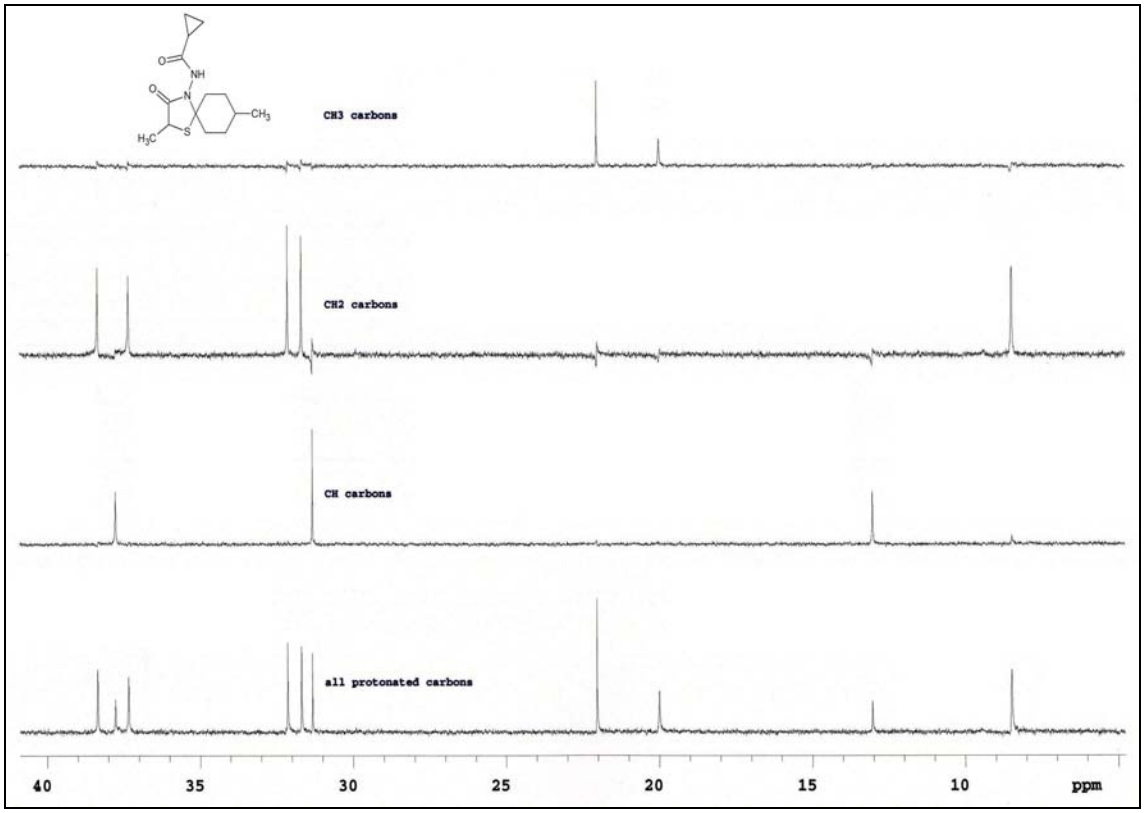

**Şekil 4-13:** Madde **3b**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0,8-3,8 ppm)




**Şekil 4-14:** Madde **3b**'nin HMBC spektrumu (0-180 ppm)

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

38,35 ve 37,34 (sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$); 37,76 (sty-$C_2$); 32,14 ve 31,69 (sty-$C_7$ ve sty-$C_9$); 31,33 (sty-$C_8$); 22,03 (sty-$C_8$-$\underline{C}H_3$); 19,99 (sty-$C_2$-$\underline{C}H_3$); 13,04 (spp-$C_1$); 8,47 (spp-$C_2$ ve spp-$C_3$).




**Şekil 4-15:** Madde **3b**'nin DEPT spektrumu (0-40 ppm)

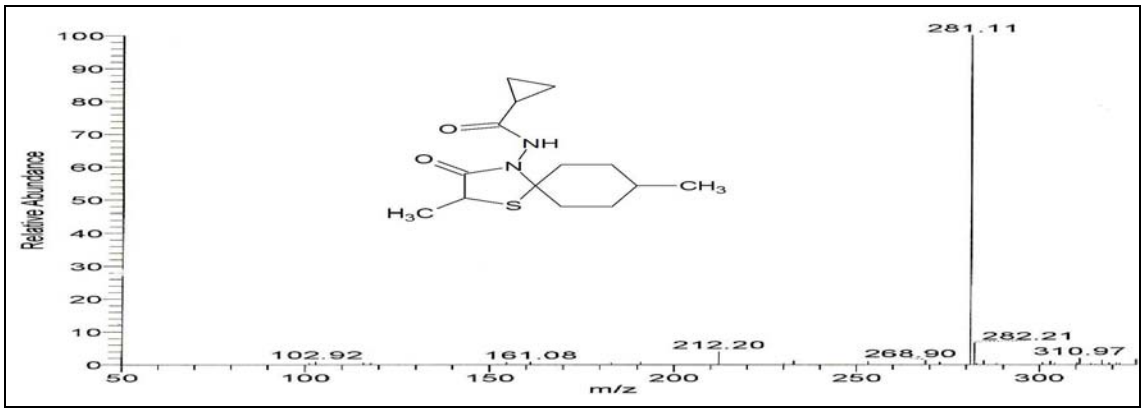
**Kütle Spektrumu**

**ESI (-) MS m/z (%)**

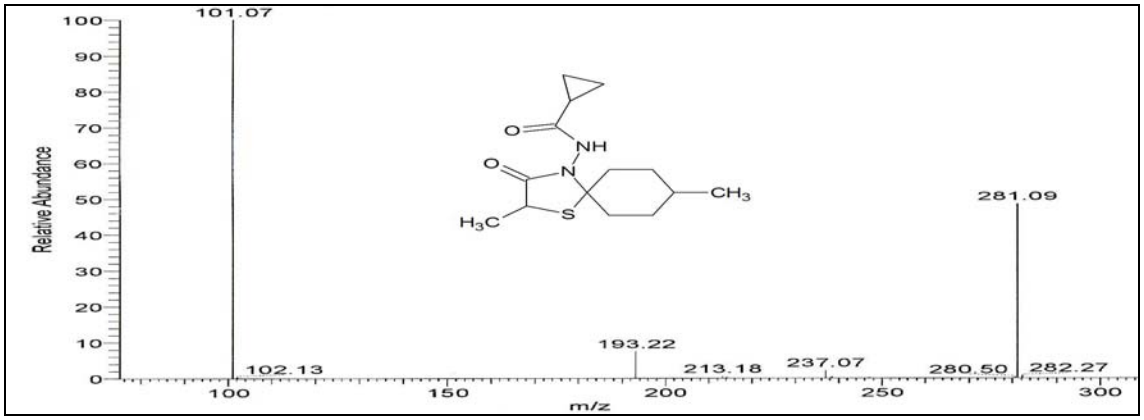
281 ([M-H]$^-$, 100); 212 (4,0).

**ESI (-) MS2 m/z (%)**

281 ([M-H]$^-$, 48,5), 193 (7,4), 101 (100).




**Şekil 4-16:** Madde **3b**'nın kütle spektrumu (ESI-MS)




**Şekil 4-17:** Madde **3b**'nin kütle spektrumu (ESI-MS2)

**Elemental Analiz:** $C_{14}H_{22}N_2O_2S.H_2O$ için hesaplanan C: %55,97; H: % 8,05; N: %9,32. Bulunan C: %56,27; H: %8,10; N: %9,46.

### 4.1.4. *N*-(8-etil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropan karboksamid (3c)

1 g (0.01 mol) madde **2**, 1,39 g (0,011 mol) 4-etilsiklohekzanon ve 15,92 g (0,15 mol) 2-sülfanilpropanoik asitten 3.3.3'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün dietil eterden kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 2,69 g (%90,86).

Beyaz renkli pul şeklinde kristal yapısı olan katı bir maddedir ve 141,0-141,5$^{o}$C'de erir. Suda çözünmez; dietil eterde az çözünür; aseton, etil asetat, etanol ve kloroformda iyi çözünür.

**Kromatografi:** Etil asetat; **2**-$R_f$: 0,30, **3c**-$R_f$: 0,77

**Spektral Bulgular:**

**UV λ(EtOH) maks:**

206,0 nm (ε 4650); 290,2 nm (ε 102)

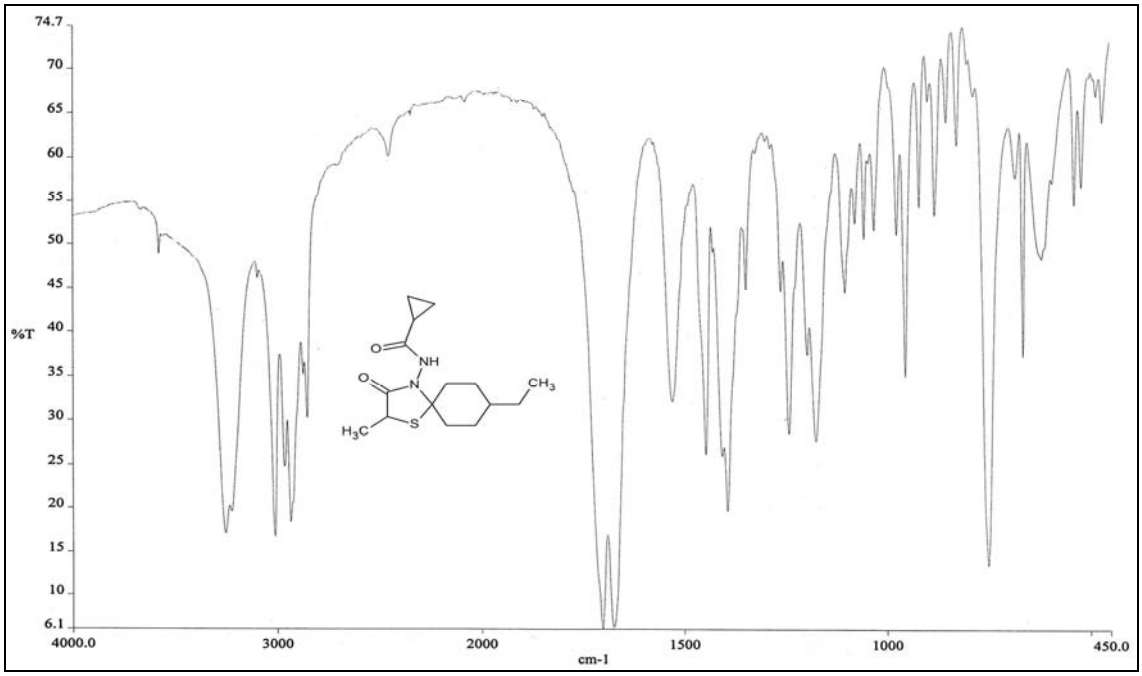
**IR (KBr) ν ($cm^{-1}$)**

3256 (N-H gerilme bandı); 3093, 3012 (siklopropan halkasının karakteristik bantları); 2965, 2935, 2873, 2853 (alifatik C-H gerilme bantları); 2703 (siklohekzan üzerindeki etilin $CH_3$ grubunun C-H gerilme bandı); 1701 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1675 (amid C=O gerilme bandı); 1529 (N-H eğilme bandı); 1447, 1366 (-$CH_3$ gruplarının karakteristik C-H eğilme bantları); 1394 (amid C-N gerilme bandı); 1348, 1262, 1242, 1197, 1176 (düzlem içi simetrik C-H eğilme bantları); 1104 (tiyazolidinon halka içi C-N-C gerilme bandı); 1080, 1057, 1033, 990, 977, 956, 921, 882, 854, 828, 751 (düzlem dışı C-H eğilme bantları); 683 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı); 619 (C-S gerilme bandı).

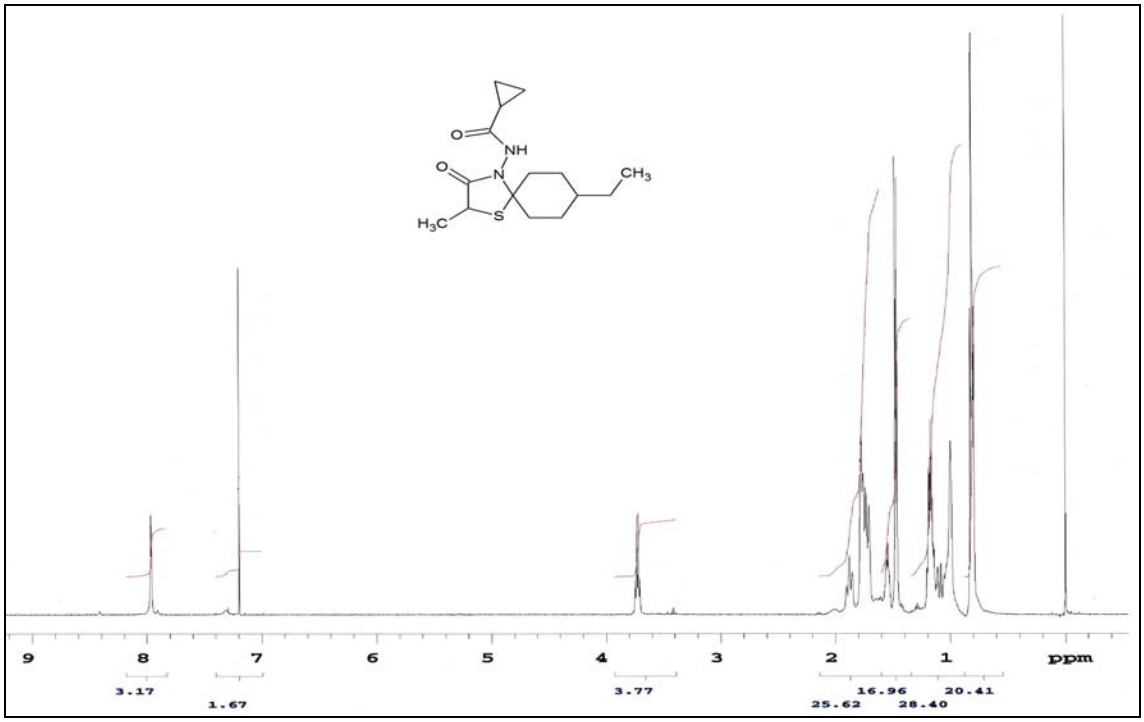
**$^{1}$H-NMR (500 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)**

7,97 (1H, s, NH); 7,20 ($CDCl_3$); 3,72 (1H, k, J=7 Hz, S<u>CH</u>); 1,90-1,86 (1H, m, sty-$C_6$/$C_{10}$-ekvatoryal H); 1,77-1,70 (5H, m, sty-$C_6$/$C_{10}$-ekvatoryal H, sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$-aksiyel H'ler, sty-$C_7$ ve sty-$C_9$-ekvatoryal H'ler); 1,57-1,52 (1H, m, spp-$C_1$-H); 1,47 (3H, d, J=6,8 Hz, sty-$C_2$-<u>$CH_3$</u>); 1,17 (2H, kuin., J=7,1 Hz, sty-$C_8$-$CH_2$); 1,21-0,97 (2H, m, sty-$C_7$ ve sty-$C_9$-aksiyel H'ler); 1,06-0,97 (1H, m, sty-$C_8$-H); 1,01-0,97 (2H, m, spp-

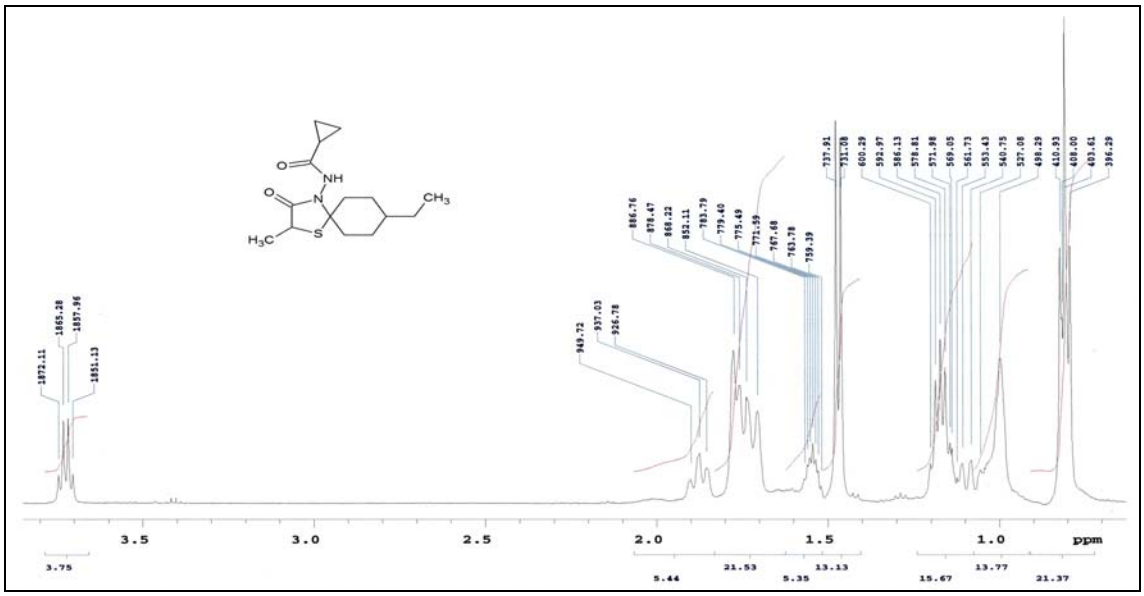
$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *cis* H'ler); 0,80-0,77 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *trans* H'ler); 0,81 (3H, t, J=7,3 Hz, sty-$C_8$-$CH_2\underline{CH_3}$).




**Şekil 4-18:** Madde **3c**'nin IR spektrumu (KBr)



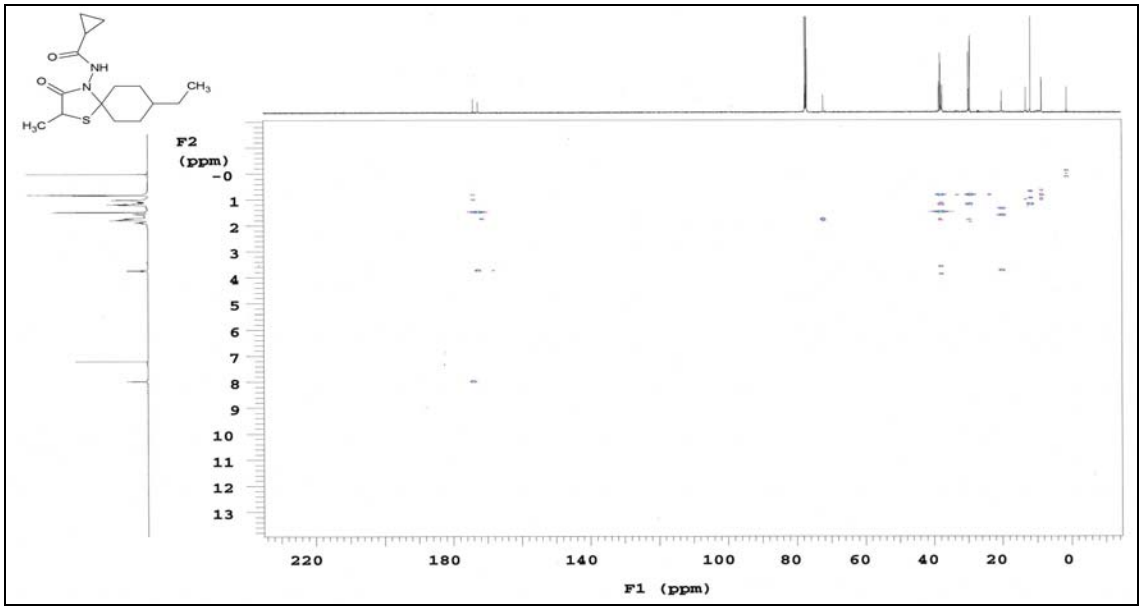

**Şekil 4-19:** Madde **3c**'nin $^1$H-NMR spektrumu (0-9 ppm)




**Şekil 4-20:** Madde **3c**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0,5-4 ppm)

## $^{13}$C-NMR (HMBC) (125 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)

174,10 (NH<u>C</u>O); 172,63 (sty-$C_3$); 77,48, 77,23 ve 76,98 (t, $CDCl_3$); 72,19 (sty-$C_5$); 38,35 (sty-$C_8$); 37,97 (sty-$C_2$); 37,74 ve 37,37 (sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$); 29,75 (sty-$C_8$-<u>C</u>$H_2$); 29,34 ve 29,30 (sty-$C_7$ ve sty-$C_9$); 20,02 (sty-$C_2$-<u>C</u>$H_3$); 13,06 (spp-$C_1$); 11,68 (sty-$C_8$-$CH_2$<u>C</u>$H_3$); 8,49 (spp-$C_2$ ve spp-$C_3$).

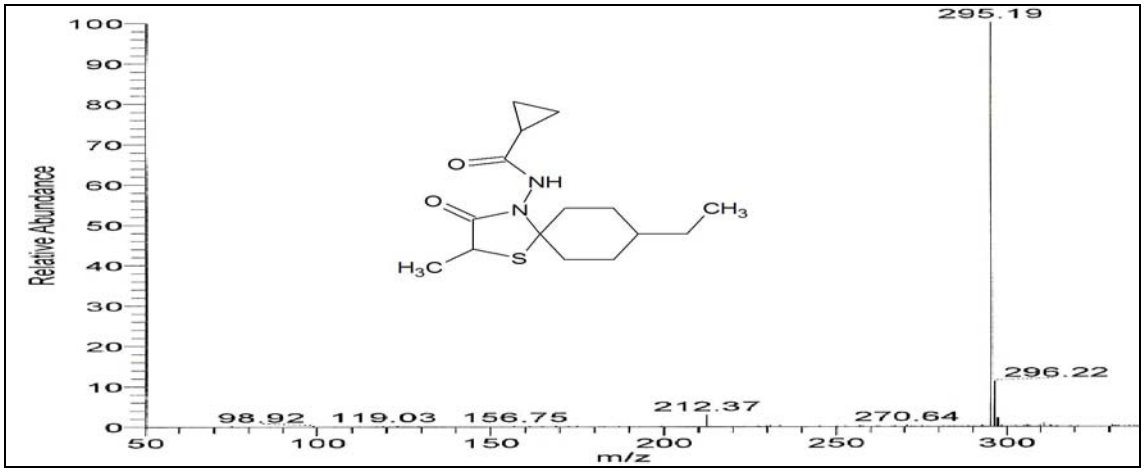



**Şekil 4-21:** Madde **3c**'nin HMBC spektrumu (0-220 ppm)

**Kütle Spektrumu**

**ESI (-) MS m/z (%)**

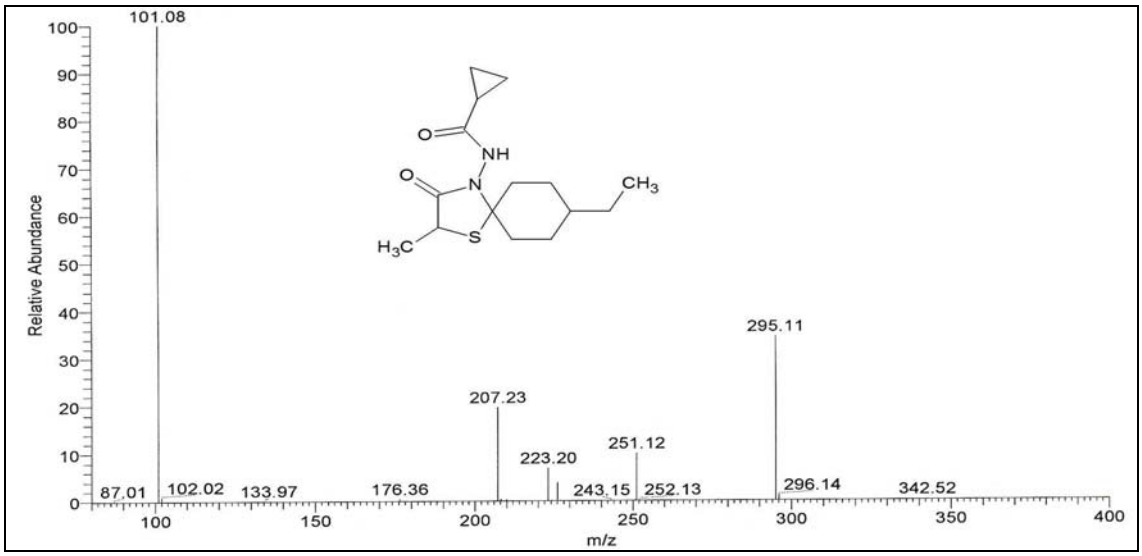
295 ([M-H]$^-$, 100); 212 (3,0).




**Şekil 4-22:** Madde **3c**'nin kütle spektrumu (ESI-MS)

**ESI (-) MS2 m/z (%)**

295 ([M-H]$^-$, 34,3); 226 (4,4); 207 (19,6); 101 (100); 87 (0,1).




**Şekil 4-23:** Madde **3c**'nin kütle spektrumu (ESI-MS2)

**Elemental Analiz:** $C_{15}H_{24}N_2O_2S$ için hesaplanan C: %60,78; H: % 8,16; N: %9,45. Bulunan C: %60,82; H: %8,02; N: %9,65.

### 4.1.5. *N*-(2-metil-3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropan karboksamid (3d)

1 g (0.01 mol) madde **2**, 1,54 g (0,011 mol) 4-propilsiklohekzanon ve 15,92 g (0,15 mol) 2-sülfanilpropanoik asitten 3.3.3'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün petrol eterinden kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 2,94 g (%94,6).

Beyaz renkli pul şeklinde kristal yapısı olan katı bir maddedir ve 128,3-128,8$^oC$'de erir. Suda çözünmez; petrol eterinde az çözünür; dietil eter, aseton, etil asetat, etanol ve kloroformda iyi çözünür.

**Kromatografi:** Etil asetat; **2**-$R_f$: 0,32, **3d**-$R_f$: 0,56

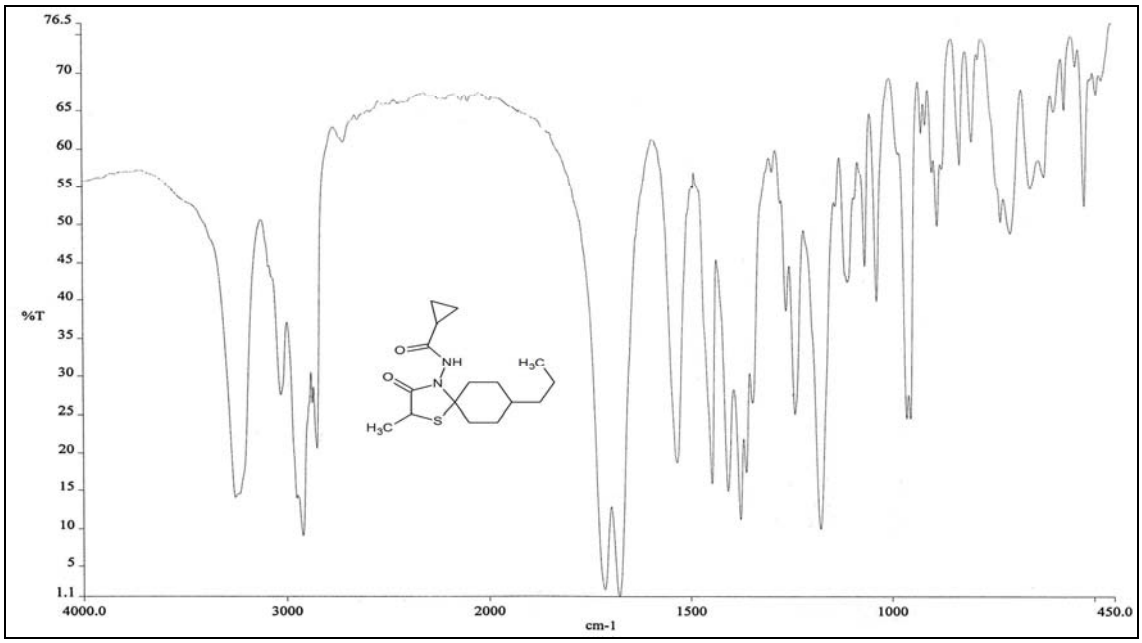
**Spektral Bulgular:**

**UV λ(EtOH) maks:**

205,8 nm (ε 4601); 290,6 nm (ε 111)

**IR (KBr) ν ($cm^{-1}$)**

3254 (N-H gerilme bandı); 3026 (siklopropan halkasının karakteristik bandı); 2965, 2920, 2870, 2849 (alifatik C-H gerilme bantları); 2714 (siklohekzan üzerindeki propilin $CH_3$ grubunun C-H gerilme bandı); 1714 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1679 (amid C=O gerilme bandı); 1533 (N-H eğilme bandı); 1446, 1376 (-$CH_3$ gruplarının karakteristik C-H eğilme bantları); 1407 (amid C-N gerilme bandı); 1345, 1240, 1177 (düzlem içi simetrik C-H eğilme bantları); 1110 (tiyazolidinon halka içi C-N-C gerilme bandı); 1066, 1037, 964, 954, 886, 829, 799, 728, 704 (düzlem dışı C-H eğilme bantları); 654 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı); 620 (C-S gerilme bandı).



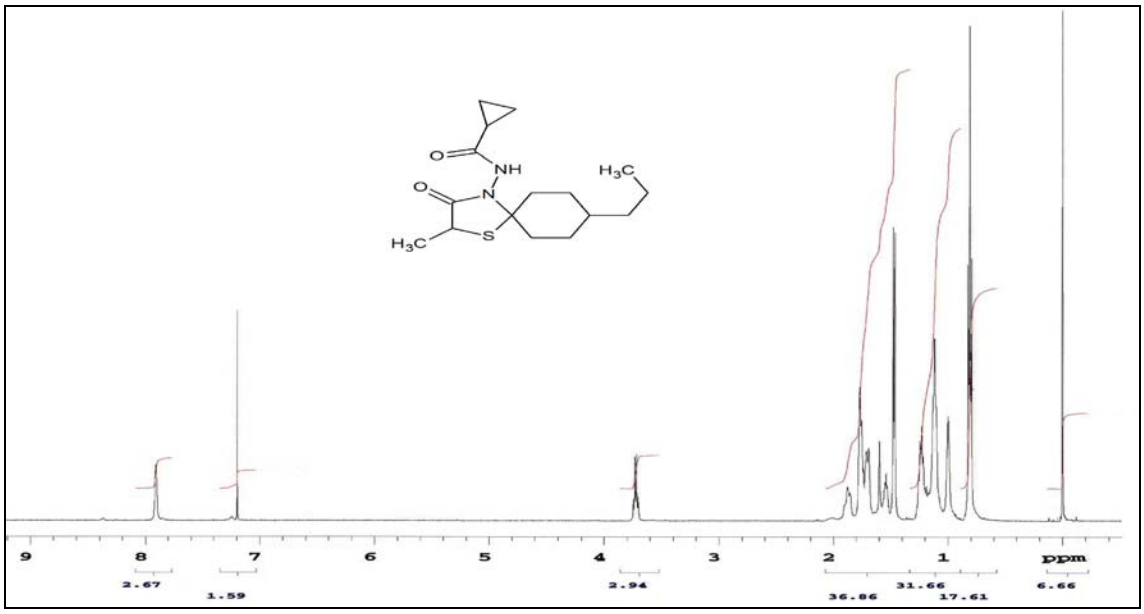

**Şekil 4-24:** Madde **3d**'nin IR spektrumu (KBr)

## $^{1}$H-NMR (500 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)

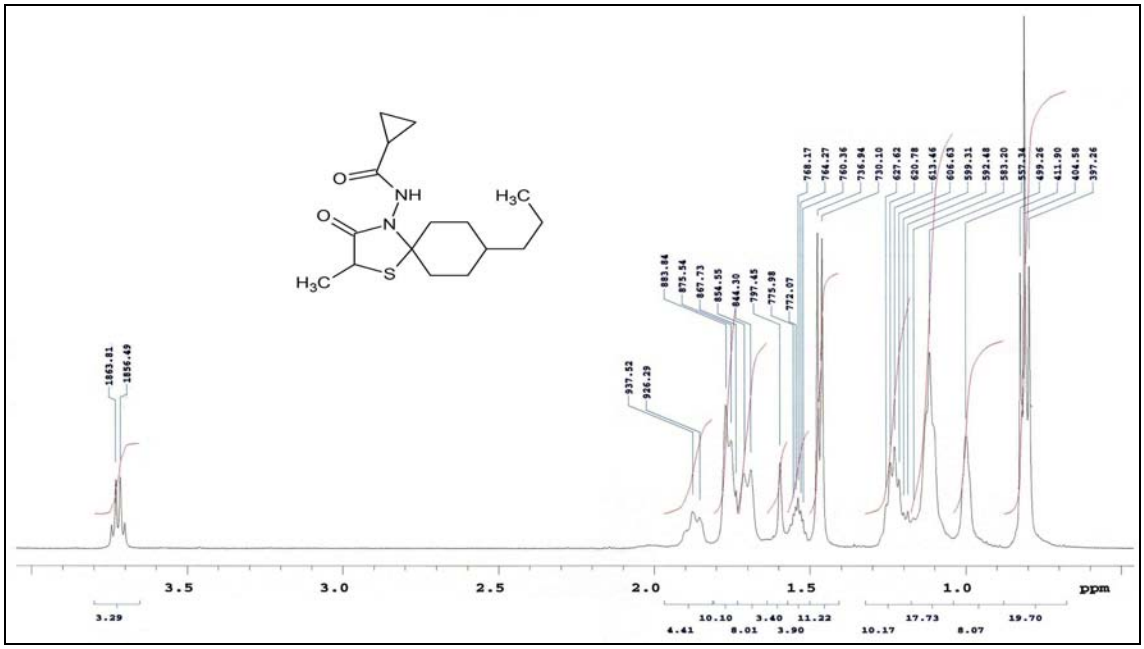
7,91 (1H, s, NH); 7,19 ($CDCl_3$); 3,72 (1H, k, J=7 Hz, S<u>CH</u>); 1,90-1,85 (1H, m, sty-$C_6$/$C_{10}$-ekvatoryal H); 1,78-1,66 (5H, m, sty-$C_6$/$C_{10}$-ekvatoryal H, sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$-aksiyel H'ler, sty-$C_7$ ve sty-$C_9$-ekvatoryal H'ler); 1,56-1,51 (1H, m, spp-$C_1$-H); 1,47 (3H, d, J=6,8 Hz, sty-$C_2$-<u>$CH_3$</u>); 1,24 (2H, sek., J=7,1 Hz, sty-$C_8$-$CH_2$<u>$CH_2$</u>); 1,22-1,07 (2H, m, sty-$C_7$ ve sty-$C_9$-aksiyel H'ler); 1,18-1,07 (1H, m, sty-$C_8$-H); 1,12 (2H, k, J=6,6 Hz, sty-$C_8$-<u>$CH_2$</u>); 1,02-0,98 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *cis* H'ler); 0,82-0,77 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *trans* H'ler); 0,81 (3H, t, J=7,3 Hz, sty-$C_8$-$CH_2CH_2$<u>$CH_3$</u>).

## $^{13}$C-NMR (HMBC) (125 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)

172,87 (NH<u>C</u>O); 171,50 (sty-$C_3$); 76,27, 76,01 ve 75,76 (t, $CDCl_3$); 71,04 (sty-$C_5$); 37,72 (sty-$C_8$-<u>C</u>$H_2$); 37,13 ve 36,13 (sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$); 36,54 (sty-$C_2$); 34,68 (sty-$C_8$); 28,89 ve 28,44 (sty-$C_7$ ve sty-$C_9$); 19,00 (sty-$C_8$-$CH_2$<u>C</u>$H_2$); 18,80 (sty-$C_2$-<u>C</u>$H_3$); 13,23 (sty-$C_8$-$CH_2CH_2$<u>C</u>$H_3$); 11,81 (spp-$C_1$); 8,49 (spp-$C_2$ ve spp-$C_3$).



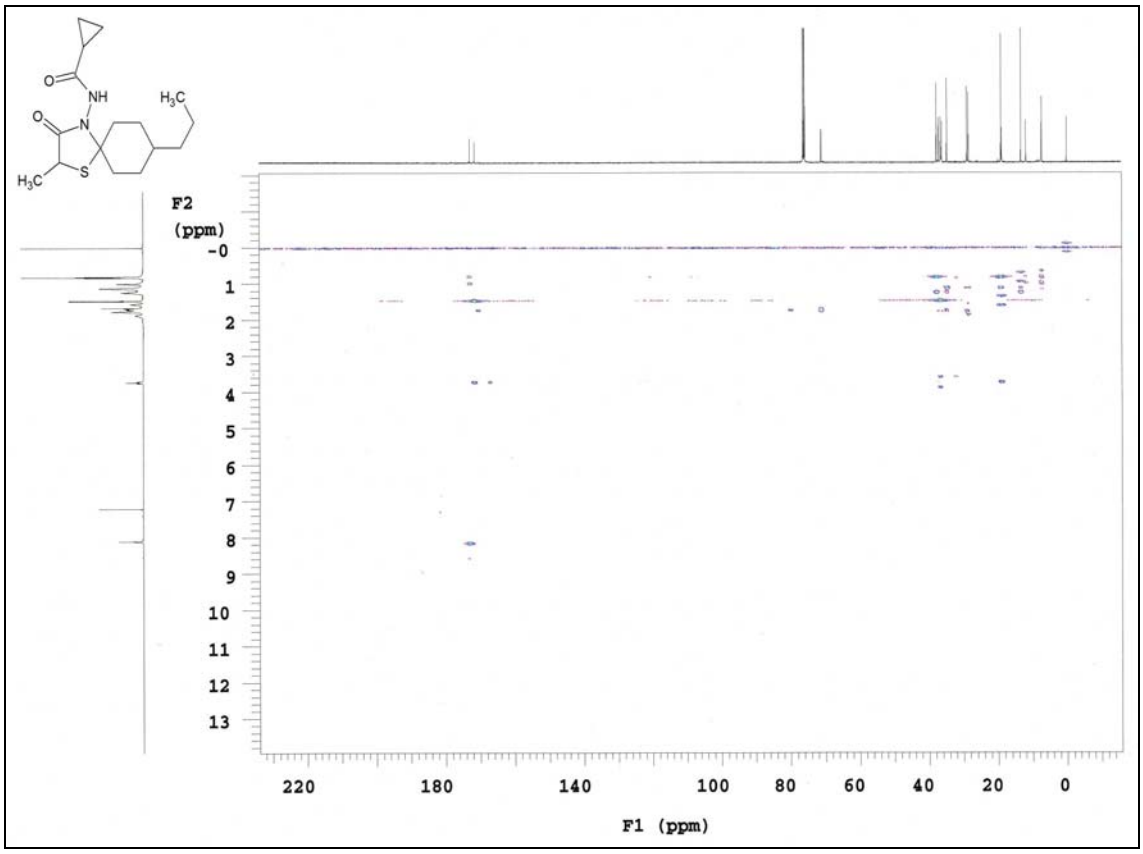

**Şekil 4-25:** Madde **3d**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0-9 ppm)



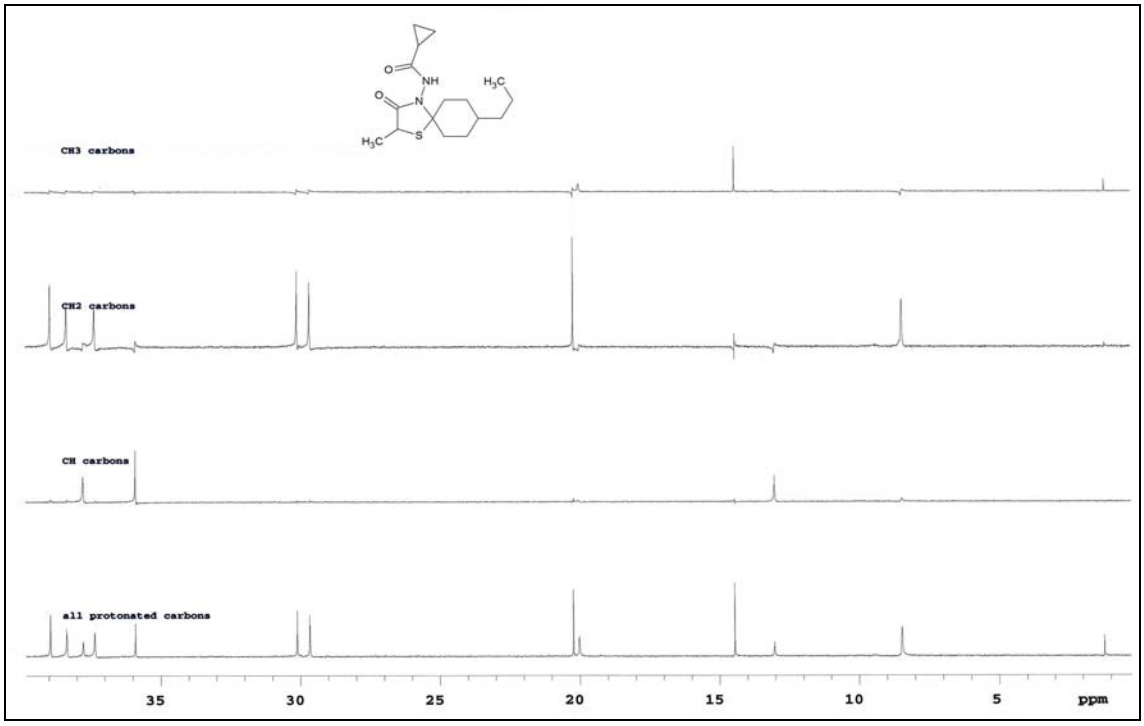

**Şekil 4-26:** Madde **3d**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0,5-4 ppm)

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

38,93 (sty-$C_8$-$\underline{C}H_2$); 38,35 ve 37,35 (sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$); 37,76 (sty-$C_2$); 35,89 (sty-$C_8$); 30,10 ve 29,66 (sty-$C_7$ ve sty-$C_9$); 20,23 (sty-$C_8$-$CH_2\underline{C}H_2$); 20,02 (sty-$C_2$-$\underline{C}H_3$); 14,45 (sty-$C_8$-$CH_2CH_2\underline{C}H_3$); 13,06 (spp-$C_1$); 8,47 (spp-$C_2$ ve spp-$C_3$).




**Şekil 4-27:** Madde **3d**'nin HMBC spektrumu (0-220 ppm)

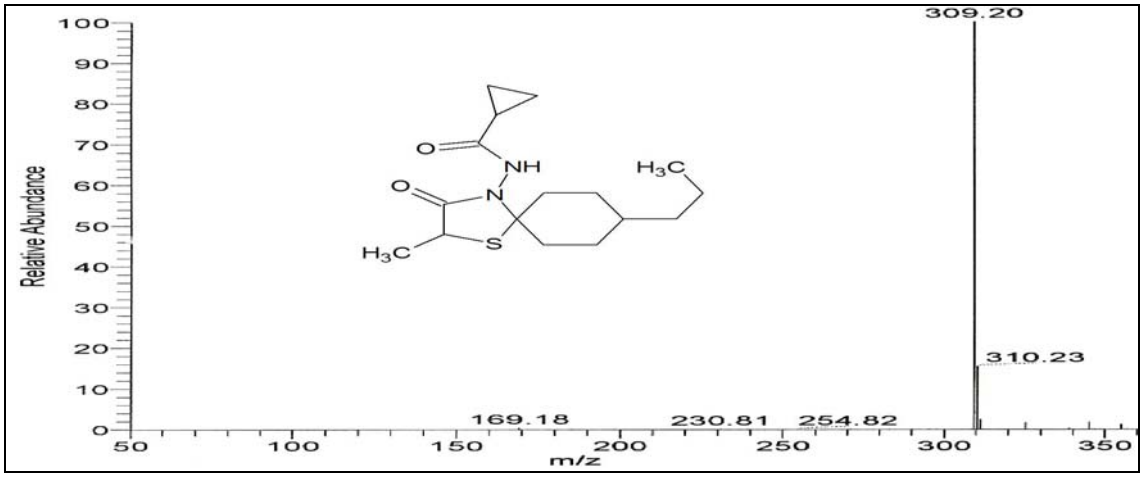



**Şekil 4-28:** Madde **3d**'nin DEPT spektrumu

**Kütle Spektrumu (-cESI) m/z (%)**

**ESI (-) MS m/z (%)**

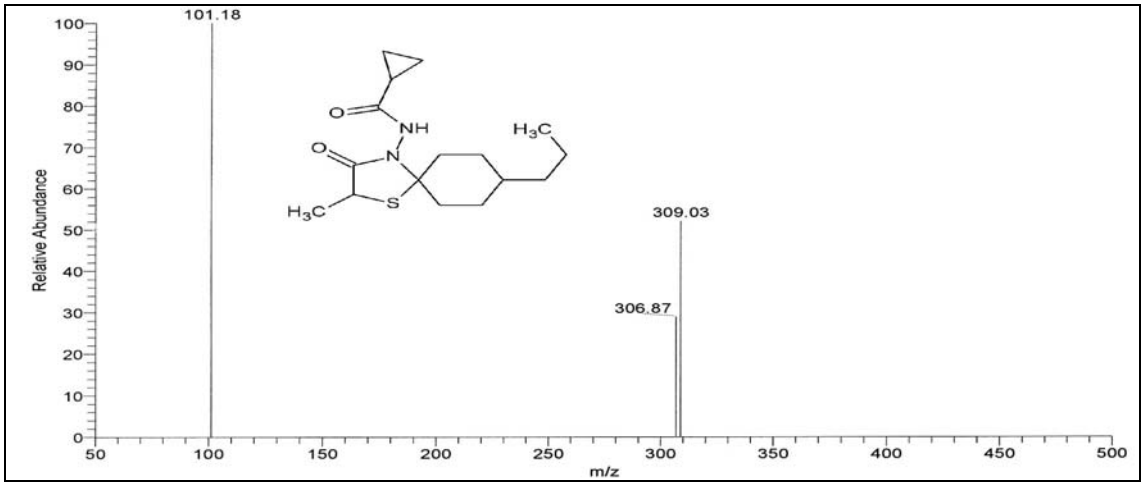
309 ([M-H]$^-$, 100).




**Şekil 4-29:** Madde **3d**'nin kütle spektrumu (ESI-MS)

**ESI (-) MS2 m/z (%)**

309 ([M-H]$^-$, 52,0); 101 (100).




**Şekil 4-30:** Madde **3d**'nin kütle spektrumu (ESI-MS2)

**Elemental Analiz:** $C_{16}H_{26}N_2O_2S$ için hesaplanan C: %61,90; H: % 8,44; N: %9,02. Bulunan C: %61,96; H: %8,52; N: %9,00.

### 4.1.6. *N*-(8-*tert*-bütil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropan karboksamid (3e)

1 g (0.01 mol) madde **2**, 1,70 g (0,011 mol) 4-*tert*-bütilsiklohekzanon ve 15,92 g (0,15 mol) 2-sülfanilpropanoik asitten 3.3.3'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün asetondan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 2,87 g (%88,6).

Beyaz renkli kaya tuzu şeklinde kristal yapısı olan katı bir maddedir ve 181,0-181,5$^{o}$C'de erir. Suda, etil asetatta ve dietil eterde çözünmez; asetonda az çözünür; etanol ve kloroformda iyi çözünür.

**Kromatografi:** Etil asetat; **2**-$R_f$: 0,33, **3e**-$R_f$: 0,77

**Spektral Bulgular:**

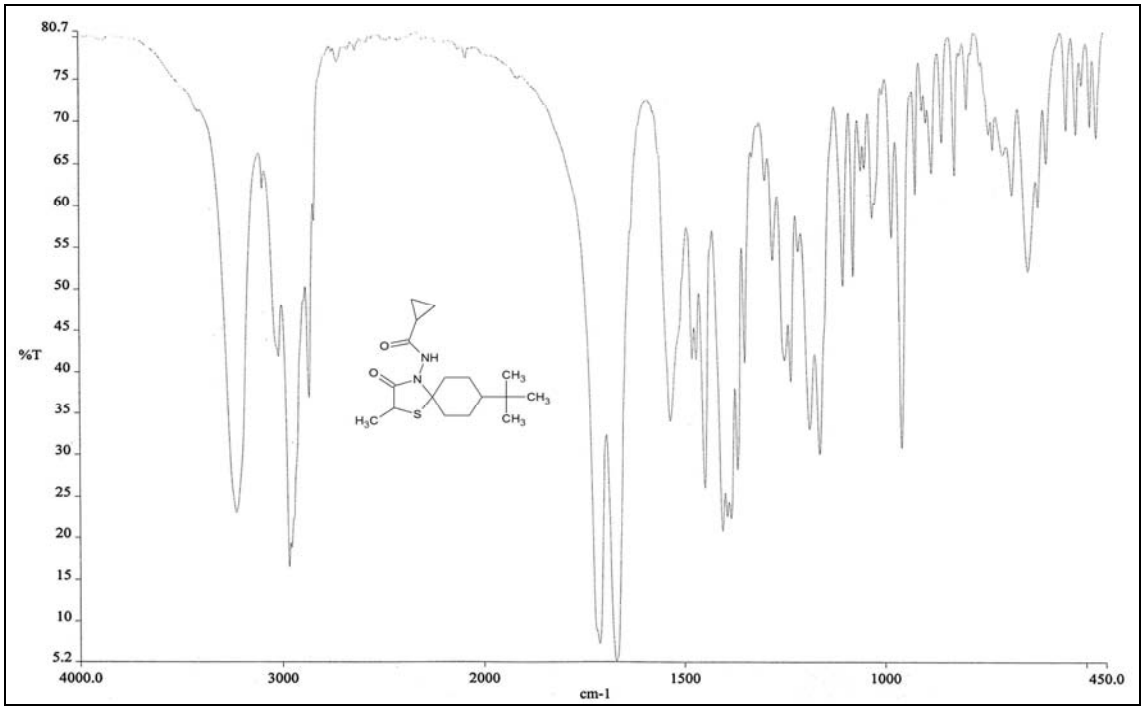
**UV λ(EtOH) maks:**

205,6 nm (ε 4973); 294,0 nm (ε 106)

**IR (KBr) ν ($cm^{-1}$)**

3228 (N-H gerilme bandı); 3095, 3015 (siklopropan halkasının karakteristik bantları); 2966, 2864, 2837 (alifatik C-H gerilme bantları); 2720 (siklohekzan üzerindeki tert-bütilin $CH_3$ gruplarının C-H gerilme bandı); 1713 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1671 (amid C=O gerilme bandı); 1534 (N-H eğilme bandı); 1449, 1383 (-$CH_3$ gruplarının karakteristik C-H eğilme bantları); 1405 (amid C-N gerilme bandı); 1348, 1249, 1234, 1187, 1162 (düzlem içi simetrik C-H eğilme bantları); 1104 (tiyazolidinon halka içi C-N-C gerilme bandı); 1078, 1030, 959, 922, 881, 854, 823, 792, 702 (düzlem

dışı C-H eğilme bantları); 680 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı); 616 (C-S gerilme bandı).




**Şekil 4-31:** Madde **3e**'nin IR spektrumu (KBr)

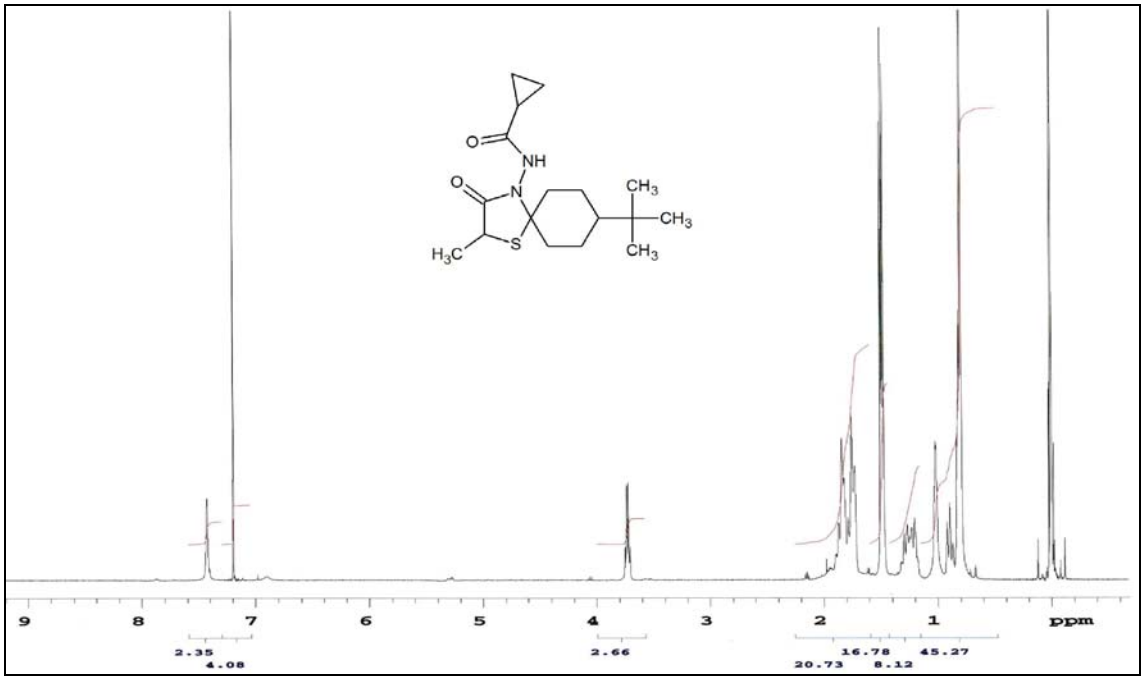
## $^{1}$H-NMR (500 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)

7,42 (1H, s, NH); 7,19 ($CDCl_3$); 3,73 (1H, k, J=7 Hz, SCH); 1,90-1,84 (1H, m, sty-$C_6$/$C_{10}$-ekvatoryal H); 1,81-1,75 (1H, m, sty-$C_6$/$C_{10}$-ekvatoryal H); 1,86-1,80 (2H, m, sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$-aksiyel H'ler); 1,77-1,71 (2H, m, sty-$C_7$ ve sty-$C_9$-ekvatoryal H'ler); 1,51-1,49 (1H, m, spp-$C_1$-H); 1,48 (3H, d, J=6,8 Hz, sty-$C_2$-$CH_3$); 1,32-1,17 (2H, m, sty-$C_7$ ve sty-$C_9$-aksiyel H'ler); 1,04-0,99 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *cis* H'ler); 0,93-0,85 (1H, m, sty-$C_8$-H); 0,83-0,80 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *trans* H'ler); 0,79 (9H, s, sty-$C_8$-C($CH_3$)$_3$).

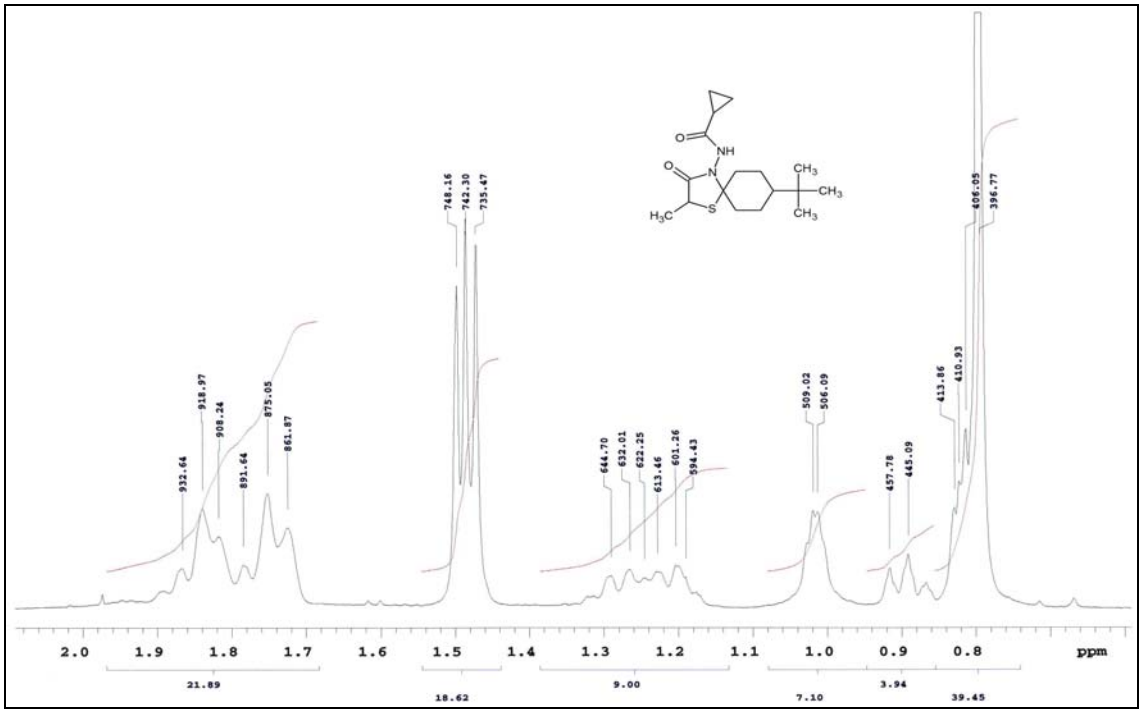
## $^{13}$C-NMR (HMBC) (125 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)

172,89 (NHCO); 171,21 (sty-$C_3$); 76,25, 76,00 ve 75,75 (t, $CDCl_3$); 70,70 (sty-$C_5$); 45,44 (sty-$C_8$); 37,50 ve 36,50 (sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$); 36,55 (sty-$C_2$); 31,27 (sty-$C_8$-C);

26,48 (sty-$C_8$-C($\underline{C}H_3)_3$); 23,34 ve 22,92 (sty-$C_7$ ve sty-$C_9$); 18,83 (sty-$C_2$-$\underline{C}H_3$); 11,88 (spp-$C_1$); 7,32 (spp-$C_2$ ve spp-$C_3$).



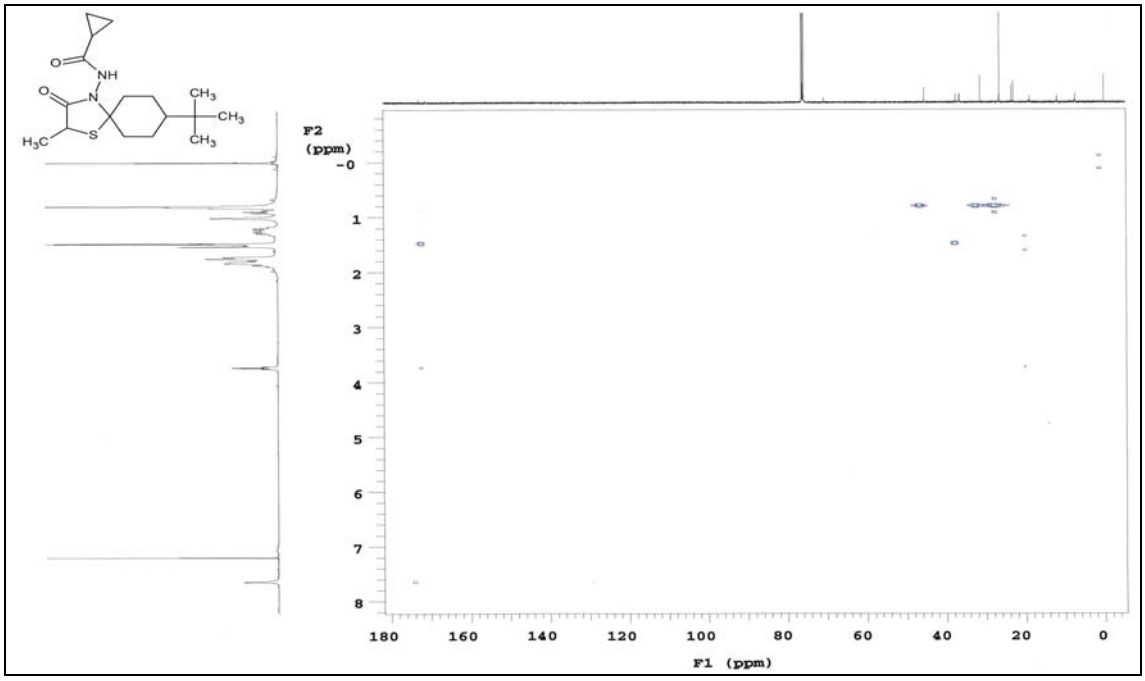

**Şekil 4-32:** Madde **3e**'nin $^1$H-NMR spektrumu (0-9 ppm)



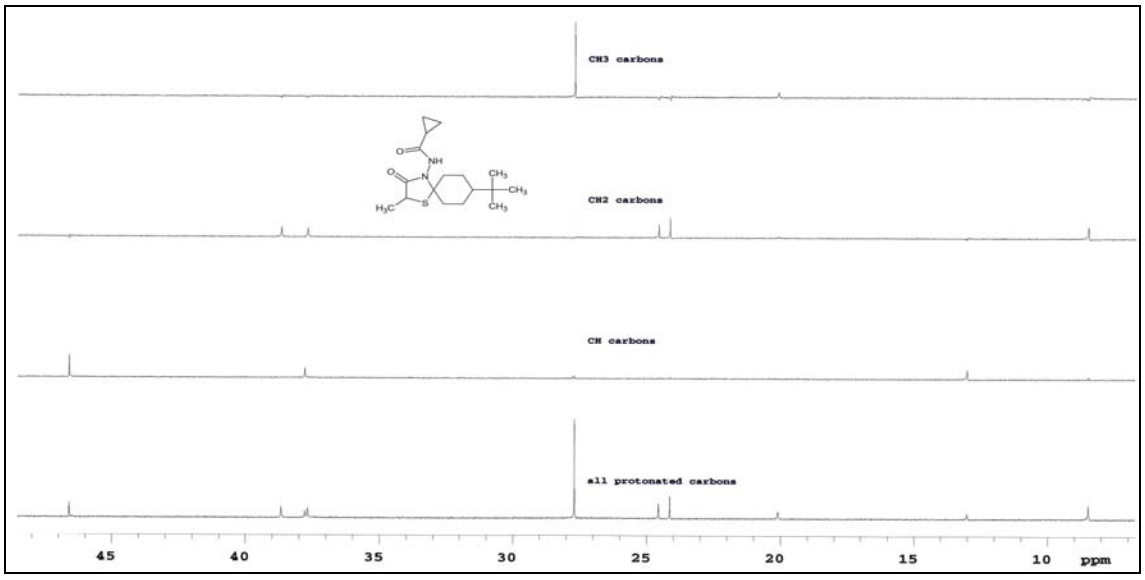

**Şekil 4-33:** Madde **3e**'nin $^1$H-NMR spektrumu (0,6-2,1 ppm)

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

46,60 (sty-$C_8$); 38,67 ve 37,68 (sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$); 37,79 (sty-$C_2$); 27,70 (sty-$C_8$-$C(\underline{C}H_3)_3$); 24,56 ve 24,14 (sty-$C_7$ ve sty-$C_9$); 20,09 (sty-$C_2$-$\underline{C}H_3$); 13,01 (spp-$C_1$); 8,48 (spp-$C_2$ ve spp-$C_3$).




**Şekil 4-34:** Madde **3e**'nin HMBC spektrumu (0-180 ppm)

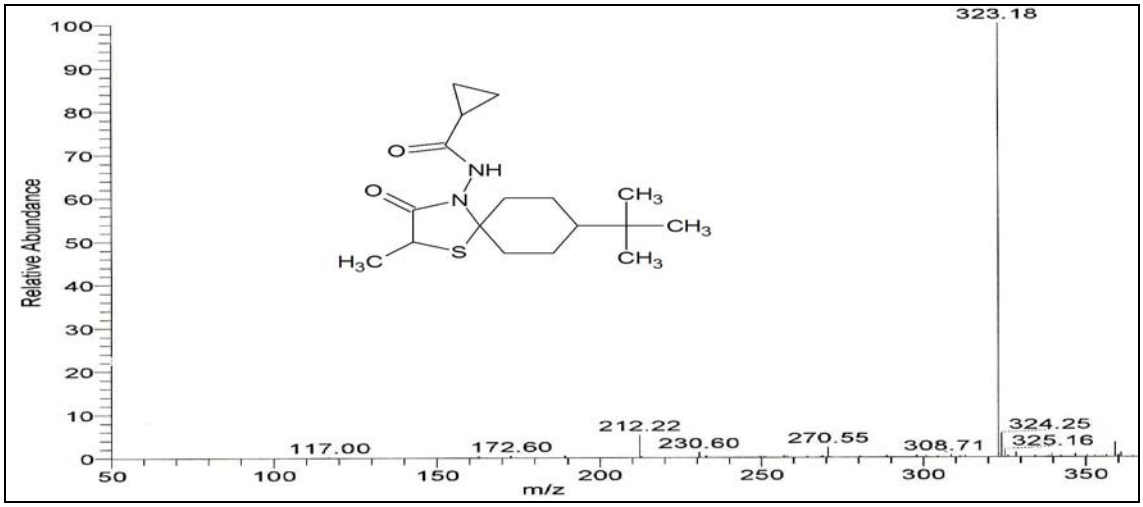



**Şekil 4-35:** Madde **3e**'nin $^{13}$C-NMR spektrumu (DEPT)

**Kütle Spektrumu**

**ESI (-) MS m/z (%)**

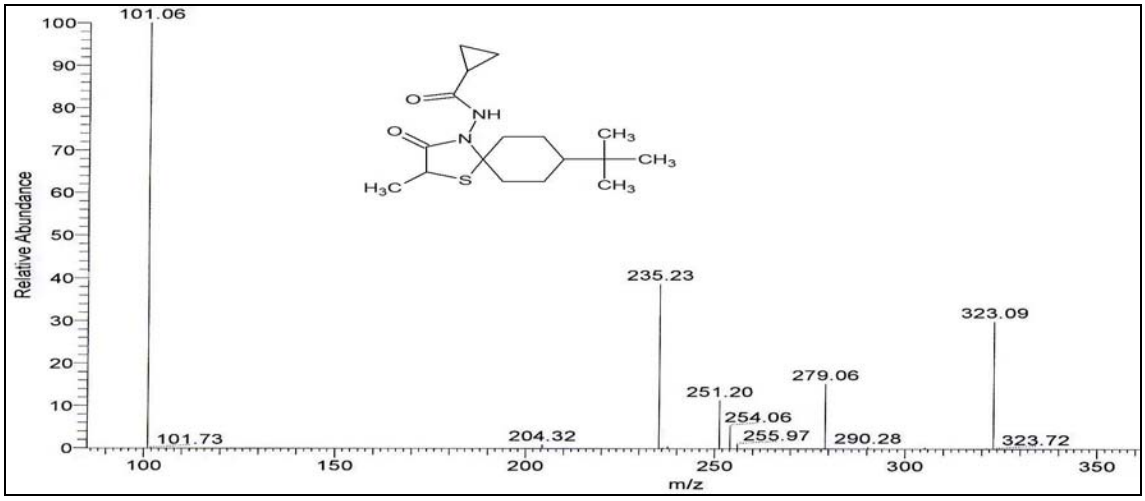
323 ([M-H]$^-$, 100).




**Şekil 4-36:** Madde **3e**'nin kütle spektrumu (ESI-MS)

**ESI (-) MS2 m/z (%)**

323 ([M-H]$^-$, 29,6); 254 (6,6); 235 (30,4); 101 (100).




**Şekil 4-37:** Madde **3e**'nin kütle spektrumu (ESI-MS2)

**Elemental Analiz:** $C_{17}H_{28}N_2O_2S$ için hesaplanan C: %62,93; H: % 8,70; N: %8,63. Bulunan C: %63,07; H: %8,69; N: %8,52.

### 4.1.7. *N*-(8-fenil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)siklopropan karboksamid (3f)

1 g (0.01 mol) madde **2**, 1,92 g (0,011 mol) 4-fenilsiklohekzanon ve 15,92 g (0,15 mol) 2-sülfanilpropanoik asitten 3.3.3'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 3,05 g (%88,62).

Beyaz renkli iğne şeklinde kristal yapısı olan katı bir maddedir ve 164,7-165,4$^oC$'de erir. Suda çözünmez; dietil eterde eser miktarda çözünür; aseton, etil asetat, etanol ve kloroformda iyi çözünür.

**Kromatografi:** Etil asetat; **2**-$R_f$: 0,30, **3f**-$R_f$: 0,74

**Spektral Bulgular:**

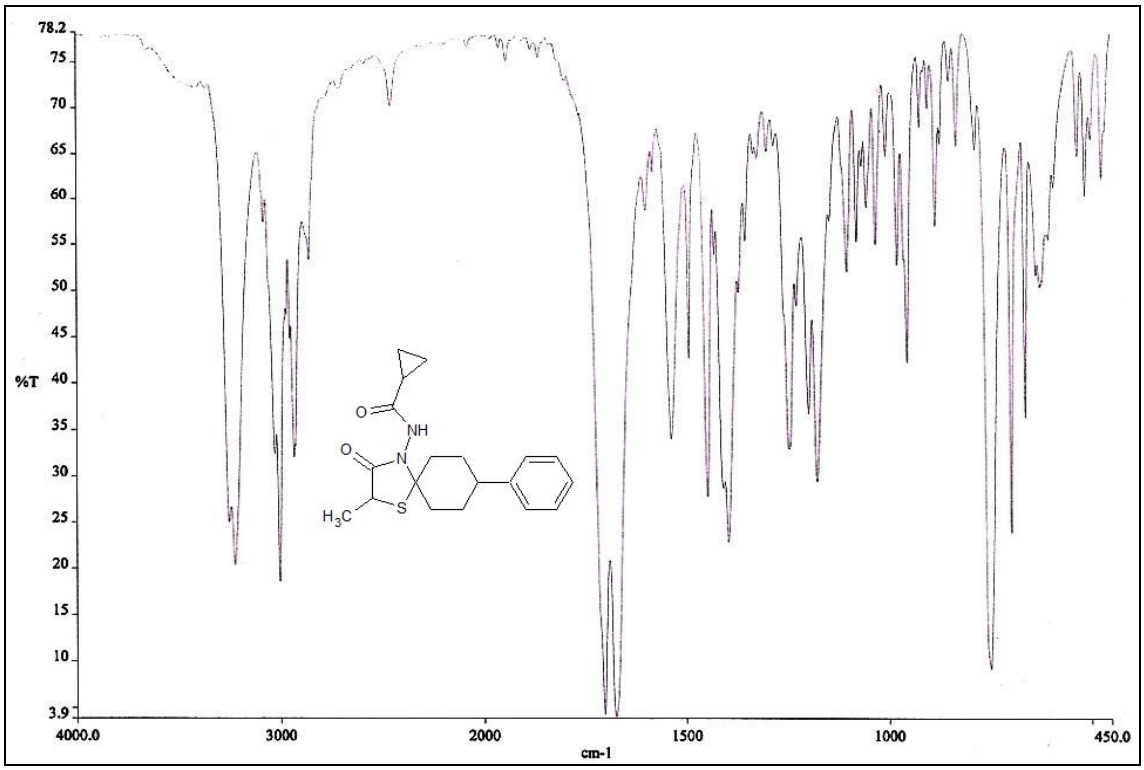
**UV λ(EtOH) maks:**

210,0 nm (ε 12890); 252,2 nm (ε 410); 258,4 nm (ε 403); 291,6 nm (ε 125)

**IR (KBr) ν ($cm^{-1}$)**

3226 (N-H gerilme bandı); 3085 (siklopropan halkasının karakteristik bandı); 3029, 3005 (aromatik C-H gerilme bantları); 2954, 2934, 2860 (alifatik C-H gerilme bantları); 1944, 1866 (mono sübstitüentli benzene ait C-H düzlem dışı eğilme bantları); 1703 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1677 (amid C=O gerilme bandı); 1601, 1583, 1494, 1448 (aromatik C=C gerilme bantları); 1538 (N-H eğilme bandı); 1448, 1371 (-$CH_3$ grubunun karakteristik C-H eğilme bantları); 1406 (amid C-N gerilme bandı); 1353.92

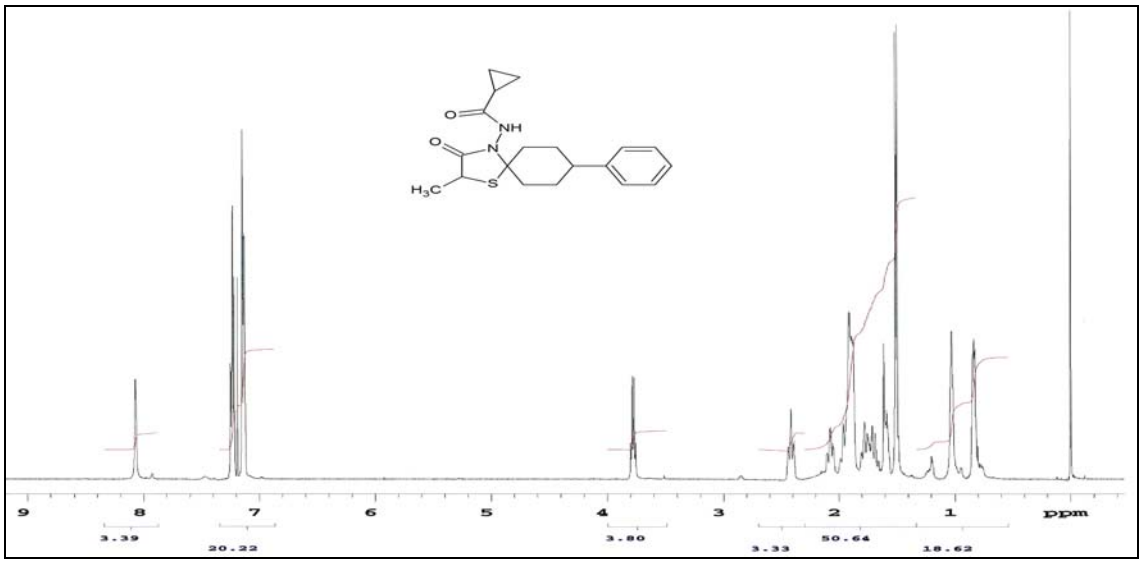
1325, 1247, 1228, 1198 (düzlem içi simetrik C-H eğilme bantları); 1140 (tiyazolidinon halka içi C-N-C gerilme bandı); 1079, 1055, 1033, 1007, 980, 955, 924, 884, 832, 786 (düzlem dışı C-H eğilme bantları); 748, 698 (Benzen halkasının monosübstitüsyon bantları); 663 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı); 627 (C-S gerilme bandı).




**Şekil 4-38:** Madde **3f**'nin IR spektrumu (KBr)

## $^1$H-NMR (500 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)

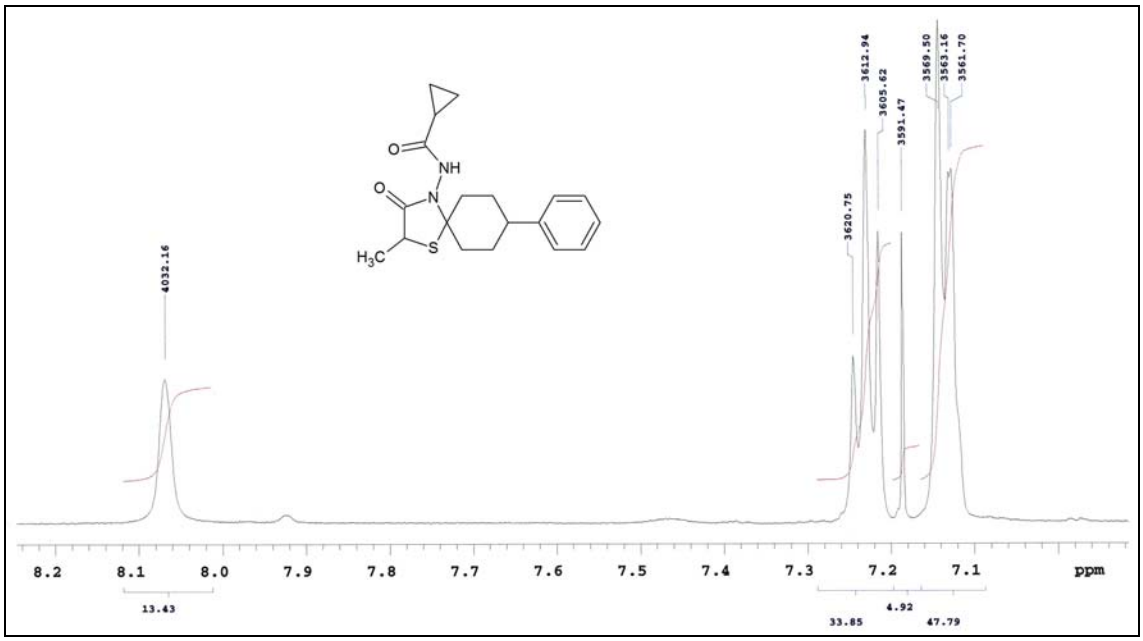
8,07 (1H, s, NH); 7,23 (2H, t, J=7,6 Hz, fenil-$C_3$-H ve fenil-$C_5$-H); 7,19 ($CDCl_3$); 7,14 (1H, t, J=6,3 Hz, fenil-$C_4$-H); 7,13 (2H, d, J=7,8 Hz, fenil-$C_2$-H ve fenil-$C_6$-H); 3,78 (1H, k, J=7 Hz, S<u>CH</u>); 2,44-2,39 (1H, m, sty-$C_8$-H); 2,10-2,05 (1H, m, sty-$C_6$/$C_{10}$-ekvatoryal H); 1,98-1,93 (1H, m, sty-$C_6$/$C_{10}$- ekvatoryal H); 1,95-1,85 (4H, m, sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$-aksiyel H'ler, sty-$C_7$ ve sty-$C_9$-ekvatoryal H'ler); 1,80-1,64 (2H, m, sty-$C_7$ ve sty-$C_9$-aksiyel H'ler); 1,60-1,56 (1H, m, spp-$C_1$-H); 1,50 (3H, d, J=6,8 Hz, sty-$C_2$-<u>$CH_3$</u>); 1,05-0,99 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *cis* H'ler); 0,85-0,80 (2H, m, spp-$C_2$ ve spp-$C_3$ karbonil ile *trans* H'ler).



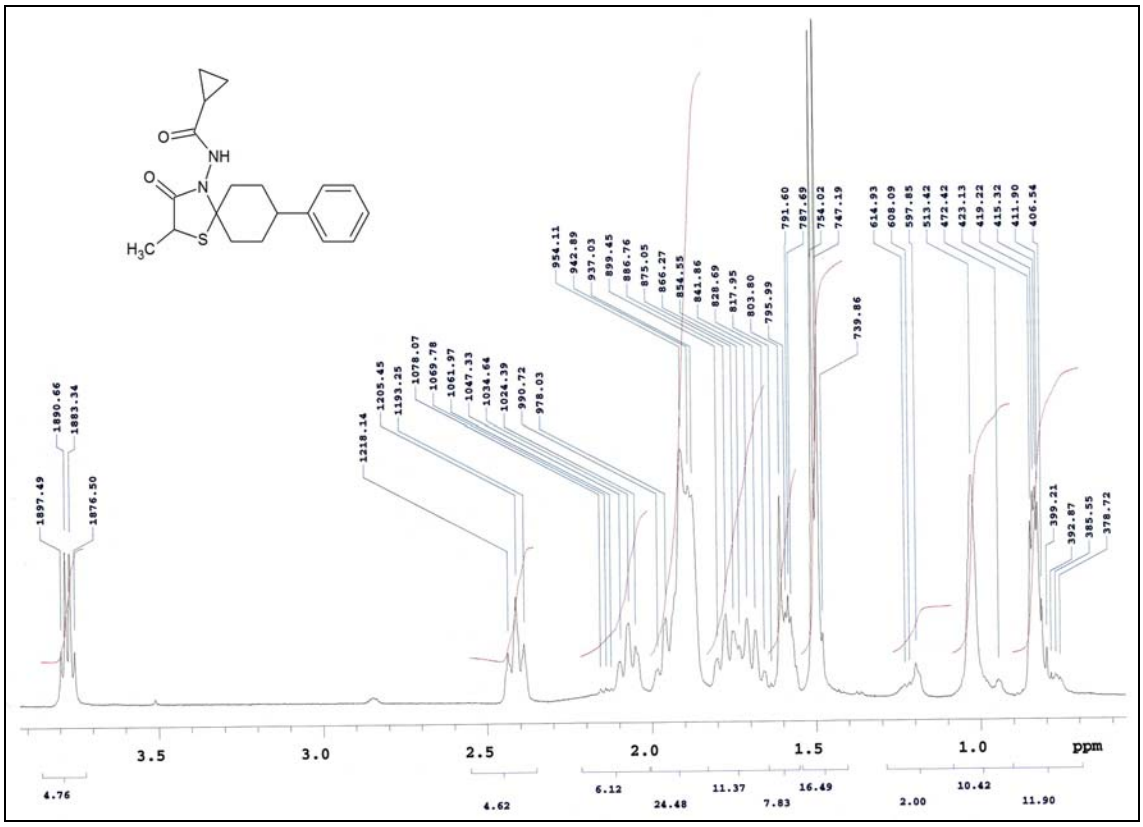

**Şekil 4-39:** Madde **3f**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0-9 ppm)

## $^{13}$C-NMR (HMBC) (125 MHz) ($CDCl_3$/TMS) δ (ppm)

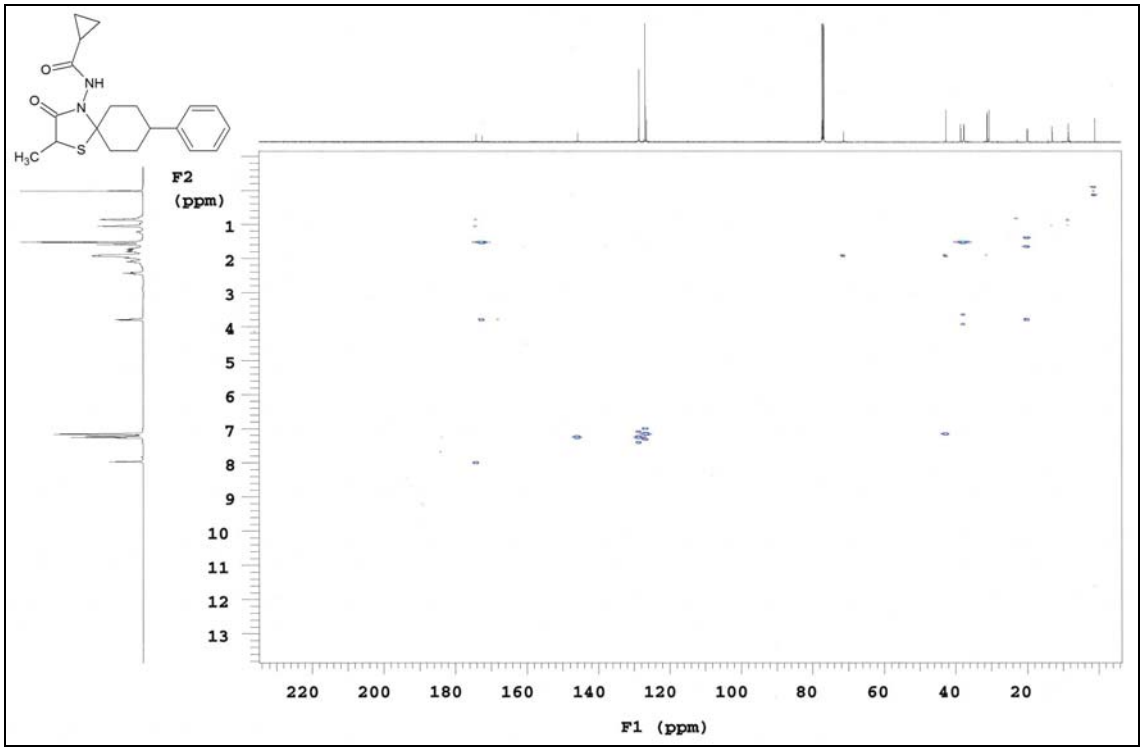
173,05 (NH<u>C</u>O); 171,35 (sty-$C_3$); 144,69 (fenil-$C_1$); 127,48 (fenil-$C_3$ ve fenil-$C_5$); 125,71 (fenil-$C_2$ ve fenil-$C_6$); 125,36 (fenil-$C_4$); 76,26, 76,01 ve 75,75 (t, $CDCl_3$); 70,22 (sty-$C_5$); 41,56 (sty-$C_8$); 37,43 ve 36,47 (sty-$C_6$ ve sty-$C_{10}$); 36,62 (sty-$C_2$); 30,04 ve 29,55 (sty-$C_7$ ve sty-$C_9$); 18,80 (sty-$C_2$-<u>C</u>$H_3$); 11,89 (spp-$C_1$); 7,38 (spp-$C_2$ ve spp-$C_3$).




**Şekil 4-40:** Madde **3f**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (7-8,2 ppm)




**Şekil 4-41:** Madde **3f**'nin $^{1}$H-NMR spektrumu (0,5-4 ppm)

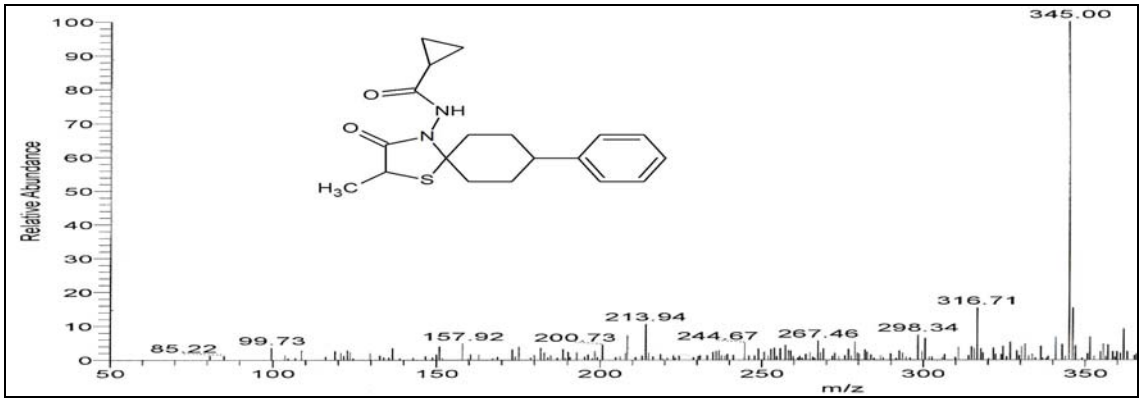



**Şekil 4-42:** Madde **3f**'nin HMBC spektrumu (0-220 ppm)

**Kütle Spektrumu**

**ESI (+) MS m/z (%)**

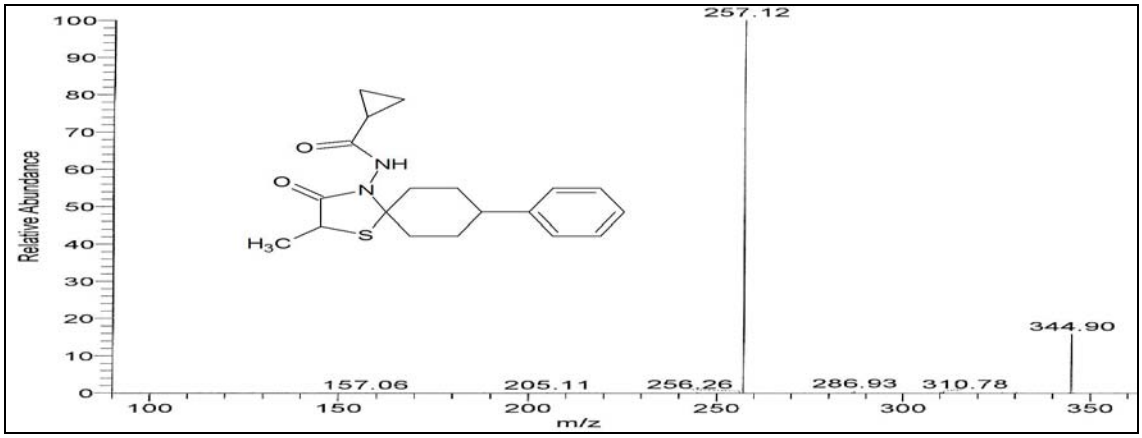
345 ($[M+H]^+$, 100); 317 (15,4); 257 (4,5); 213 (10,6); 85 (1,6).




**Şekil 4-43:** Madde **3f**'nin kütle spektrumu (ESI-MS)

**ESI (+) MS2 m/z (%)**

345 ($[M+H]^+$, 15,9); 257 (100).



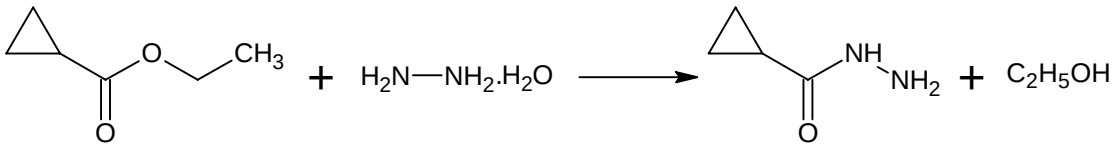

**Şekil 4-44:** Madde **3f**'nin kütle spektrumu (ESI-MS2)

**Elemental Analiz:** $C_{19}H_{24}N_2O_2S$ için hesaplanan C: %66,25; H: % 7,02; N: %8,13. Bulunan C: %66,56; H: % 7,16; N: %7,94.

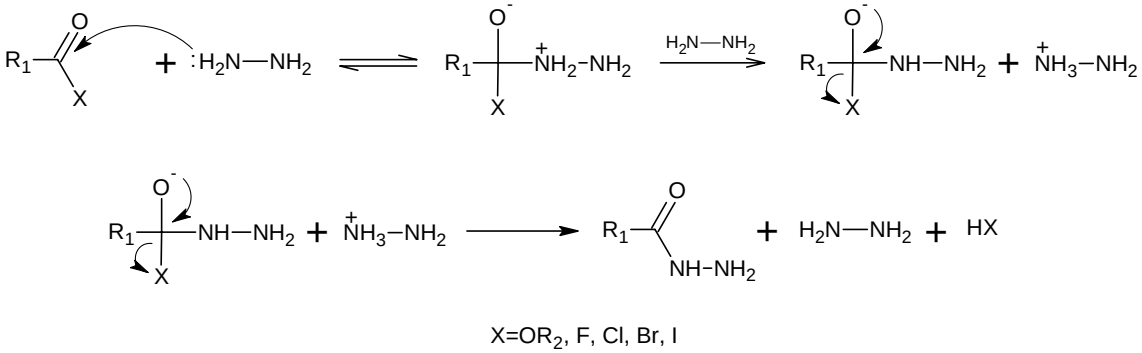
# 5. TARTIŞMA

## 5.1. Siklopropankarbohidrazid (2)

Tez çalışmasında başlangıç maddesi olarak kullanılan siklopropankarbohidrazid ilk kez 1950'de J.D. Roberts tarafından 30 g etil siklopropankarboksilatın 30 g hidrazin hidrat ile 12 saat reflüks edilmesi ve reaksiyon karışımının daha sonra sülfürik asitli vakum desikatör üzerine yerleştirilerek birkaç gün bekletilmesi ile elde edilmiştir. Sentezlenen ham hidrazid çok az miktarda etanol içeren benzenden kristallendirilerek saflaştırılmış ve billurların erime derecesi 96-99$^{o}$C olarak saptanmıştır (98).



Hidrazidler çoğunlukla karboksilik asit esterlerinin hidrazin hidrat ile reaksiyona sokulması ile elde edilirler. Ester ile hidrazin arasında reaksiyon, hidrazinin karbonil grubuna nükleofilik atak yapması ile başlar. Hidrazin en az iki ekivalan mol kullanılır. Bir molü nükleofilik atak yaparak, diğer molü proton transferi sırasında baz olarak görev alır (99).



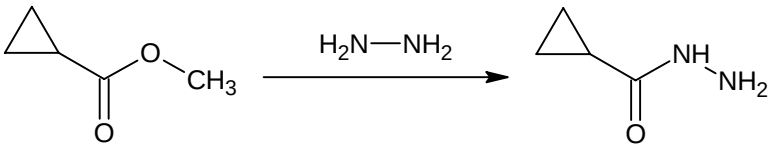
Hidrazinin açillenmesi, karbonil grubunu taşıyan azot ile birlikte diğer azotun da nükleofilliğini azaltır. Diaçilhidrazin oluşumu ancak çok uzun süreli ısıtmalarda veya

daha şiddetli şartlar uygulandığında görülür. Yan ürün olarak diaçilhidrazin (sekonder hidrazid) oluşumu ortamda hidrazin fazlası bulundurularak tamamen engellenebilir.

Reaksiyon, çözücüsüz ortamda veya etanol, dimetilformamid ve diğer organik çözücüler içinde yürütülebilir. Esterin aktivitesine bağlı olarak reaksiyon, oda sıcaklığında kendiliğinden veya uygun bir süre ısı uygulanarak gerçekleştirilebilir.

Esterin aktivitesi çok düşük olduğunda karbonil bileşiği olarak asit anhidritleri veya asit halojenürleri kullanılabilir, ancak bu bileşikler ile hidrazinin reaksiyonu güvenli değildir. Reaksiyon, mono açilasyon aşamasında kalmaz ve diaçilhidrazin oluşumu ile sonuçlanır. Diaçilhidrazin oluşumu, açilleme ajanını dietil eter, benzen ya da n-hekzan ile seyrelterek ya da soğukta hidrazin üzerine damla damla ilave ederek yavaşlatılabilir.

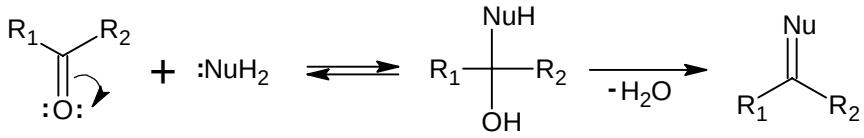
Bu çalışmada kullanılan hidrazid (**2**), metil siklopropankarboksilatın (**1**) hidrazin hidrat ile etanollü ortamda 6 saat ısıtılmasıyla ve %99 verimle sentezlenmiştir.




**1** **2**

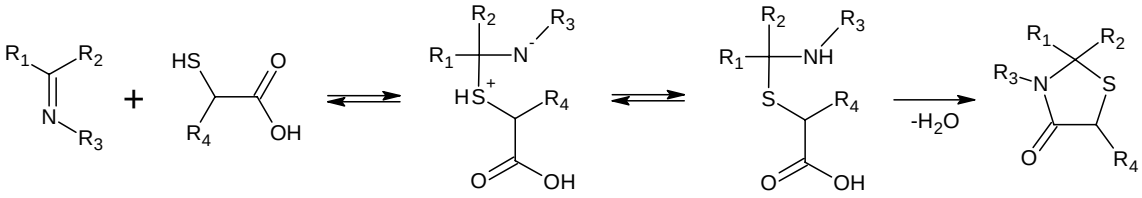
## 5.2. *N*-{8-(non-sübstitüe/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il} siklopropankarboksamid (3a-f)

Hidrazidler, keton yapısındaki bileşiklerle reaksiyona girerek hidrazonları oluştururlar (100). Başlangıçta C=O bağına katım reaksiyonu gerçekleşir. C=O bağı polardır ve nükleofil grup karbon atomuna hücum eder. Katım ürünü su kaybederek son ürünü oluşturur. Ortama katalitik miktarda asit ilavesi karbonun pozitifliğini arttırarak nükleofilin bağlanmasını ve suyun ayrılmasını kolaylaştırır.



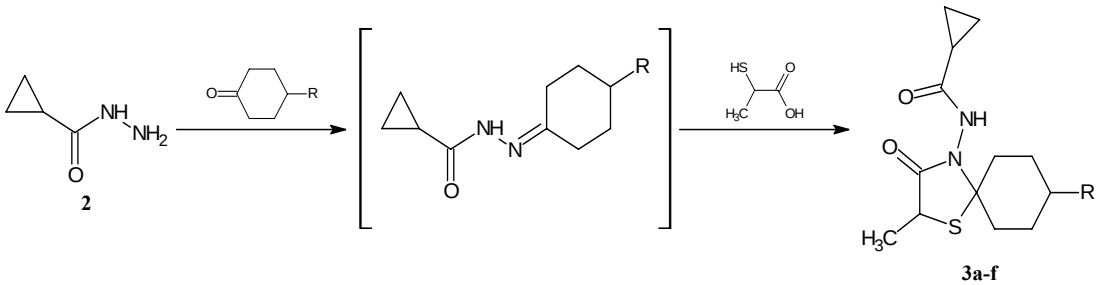
Nu= Nükleofil

Hidrazidler ve ketonların reaksiyonu sonucu oluşan hidrazonlar imin yapısında bileşiklerdir. İmin yapısındaki bileşiklerle merkaptoalkanoik asitler veya türevleri arasındaki reaksiyon, tiyol grubunun azometin karbonuna katılımıyla başlar, azotun protonlanmasını takiben su çıkışı ile siklizasyon gerçekleşir.



Reaksiyona giren bileşiklerdeki elektrofilik ve nükleofilik sübstitüentler, imin bağındaki karbonun pozitif karakterinde ve azotun negatif karakterinde değişikliğe neden olarak ve pozitif yüklü karbonun merkaptoalkanoik asit anyonu ile reaksiyon kabiliyetini değiştirebilir, dolayısıyla reaksiyon hızını ve verimini etkileyebilirler.

Bu çalışmada, benzen içinde siklopropankarbohidrazid (**2**) ile 4-(non-sübstitüe/aril/alkil)siklohekzanon 6 saat ısıtılarak karşı gelen hidrazon ara bileşikleri sentezlenmiştir. Reaksiyon karışımına 2-sülfanilpropanoik asit ilavesiyle 12 saat daha ısıtılarak karşı gelen hidrazon ara bileşiklerinin asit ile siklokondensasyonu sonucu bu çalışmada ilk kez sentezi bildirilen **3a-f** maddeleri %61,67-94,60 verimle kazanılmışlardır.

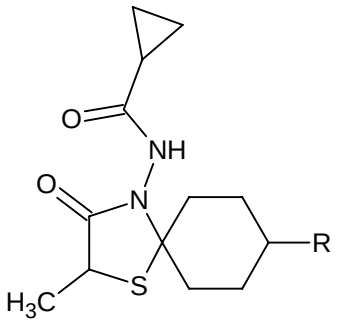


**2** **3a-f**

R = H, $CH_3$, $C_2H_5$, $C_3H_7$, $(CH_3)_3C$, $C_6H_5$

Sentezlenen bileşiklerin (**3a-f**) fiziksel özellikleri ve reaksiyon verimleri Tablo 5-1'de verilmiştir.

**Tablo 5-1:** Bileşik **3a-f**'nin fiziksel özellikleri ve reaksiyon verimleri




| Bileşik | R | Kapalı Formül (M.A.) | Verim (%) | E. d. (°C) | Elemental Analiz Hesaplanan/Bulunan | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | % C | % H | % N |
| **3a** | H | $C_{13}H_{20}N_2O_2S$ (268,375) | 61,67 | 151,6-152,1 | 58,18<br>58,32 | 7,51<br>8,08 | 10,44<br>10,31 |
| **3b** | $CH_3$ | $C_{14}H_{22}N_2O_2S.H_2O$ (300,417) | 92,80 | 92,3-92,8 | 55,97<br>56,27 | 8,05<br>8,10 | 9,32<br>9,46 |
| **3c** | $C_2H_5$ | $C_{15}H_{24}N_2O_2S$ (296,428) | 90,86 | 141,0-141,5 | 60,78<br>60,82 | 8,16<br>8,02 | 9,45<br>9,65 |
| **3d** | $C_3H_7$ | $C_{16}H_{26}N_2O_2S$ (310,455) | 94,60 | 128,3-128,8 | 61,90<br>61,96 | 8,44<br>8,52 | 9,02<br>9,00 |
| **3e** | $C(CH_3)_3$ | $C_{17}H_{28}N_2O_2S$ (324,481) | 88,60 | 181,0-181,5 | 62,93<br>63,07 | 8,70<br>8,69 | 8,63<br>8,52 |
| **3f** | $C_6H_5$ | $C_{19}H_{24}N_2O_2S$ (344,471) | 88,62 | 164,7-165,4 | 66,25<br>66,56 | 7,02<br>7,16 | 8,13<br>7,94 |

## 5.3. Spektral Verilerin Tartışılması

### 5.3.1. UV Verilerinin Tartışılması

Morötesi spektrumları, fotonların bileşiklerdeki elektronları uyarması sonucu oluşur. Soğurulan enerji, elektronların türüne göre çeşitli geçişlere yol açar. Molekülü

oluşturan atom gruplarında soğurma yapan elektronlar üç türdür: Bağ yapmış σ (sigma), π (pi) ve bağ yapmamış n elektronları. Uyarılmış düzeyler yıldız (*) ile işaretlenirse; σ bağı yapmış elektronlar için σ temel ve σ* uyarılmış enerji düzeyleri ve π bağı yapmış elektronlar için π temel ve π* uyarılmış enerji düzeyleri olacaktır. $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \sigma^*$ geçişleri 180 nm dalga boyunun altında gerçekleştiği için yakın UV bölgesinde izlenememektedir.

**3a-f** bileşiklerinin yapılarında bulunan ortak kromofor grup, ikisi uzak UV bölgesinde olmak üzere üç absorpsiyon yapan C=O gruplarıdır. **3f** bileşiğinde ise bu geçişlere ek olarak fenil kromoforundaki konjügasyondan dolayı etilenik ($E_2$ bandı) ve benzenoid (B bandı) $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri beklenmelidir.

Doymuş C-S-C grubunun neden olduğu $n \rightarrow \sigma^*$ geçişi 200-210 nm dalga boyu aralığında izlenir ve $\varepsilon_{max}$ değeri 1585 civarındadır (102). Amid ve laktamların C=O gruplarının $n \rightarrow \pi^*$ geçişinin (R bandı) neden olduğu bantlardan ilki 205-215 nm dalga boyları arasında gözlenir ve $\varepsilon_{max}$ değeri 10000'nin altındadır (103). C=O gruplarının ikinci R bantları ise 270-300 nm dalga boyu aralığında izlenir ve $\varepsilon_{max}$ değeri 30'un altında kalır (103).

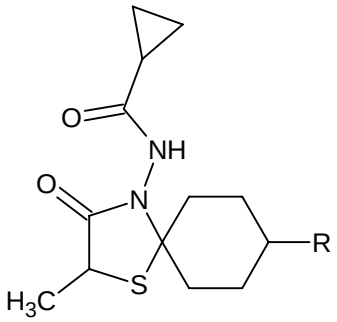
**3a-e** bileşiklerinin UV spektrumlarında 205,6–206,0 nm dalga boyu aralığında izlenen ve $\varepsilon_{max}$ değerleri 4482-4973 aralığında (Tablo 5-2) değişen bantların; C-S-C grubunun $n \rightarrow \sigma^*$ geçişinin ve N-C=O gruplarının $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin bileşimi olduğu düşünülmektedir. **3f** bileşiğinde C-S-C ve N-C=O gruplarına ait soğurma bantları, fenil sübstitüentinden kaynaklanan ve 210 nm dalga boyunda izlenen $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinin sebep olduğu $E_2$ bandının altında kalmıştır. Gözlenen $E_2$ bandının $\varepsilon_{max}$ değerinin, 8000 civarında (104) beklendiği halde 12890 olarak ölçülmesi, bu düşüncemizi destekler niteliktedir.

C=O gruplarının $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden ileri gelen ikinci R bantları, **3a-f** bileşiklerinin spektrumlarında 290,2–294,0 nm dalga boyu aralığında izlenmiştir ve $\varepsilon_{max}$ değerleri 6-125 aralığında (Tablo 5-2) değişmektedir.

**3f** bileşiği yapısında fenil sübstitüenti taşıdığı için morötesi spektrumunda $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri göstermektedir. Benzenin UV spektrumunda; 184 nm'de ve $\varepsilon_{max}$ 60000 değerinde $E_1$ bandı, 204 nm'de ve $\varepsilon_{max}$ 8000 değerinde $E_2$ bandı ve 256 nm'de ve

$\varepsilon_{max}$ 200 olan B bandı gözlenmektedir (104). **3f** bileşiğinin UV spektrumunda $E_2$ bandı, 210 nm dalga boyunda izlenmiştir ve $\varepsilon_{max}$ değeri 12890'dır (Tablo 5-2). Spektrumda B bantları 252,2 nm ve 258,4 nm dalga boylarında gözlenmiştir ve $\varepsilon_{max}$ değerleri sırasıyla 410 ve 403'tür (Tablo 5-2).

**Tablo 5-2:** Bileşik **3a-f**'nin UV verileri




| Bileşik | R | n → σ* λmaks (ε) | n → π* λmaks (ε) | π → π* λmaks (ε) |
|---|---|---|---|---|
| **3a** | H | 205,6 (4666) | 292,0 (10) | - |
| **3b** | $CH_3$ | 206,0 (4482) | 292,8 (6) | - |
| **3c** | $C_2H_5$ | 206,0 (4650) | 290,2 (102) | - |
| **3d** | $C_3H_7$ | 205,8 (4601) | 290,6 (111) | - |
| **3e** | $C(CH_3)_3$ | 205,6 (4973) | 294,0 (106) | - |
| **3f** | $C_6H_5$ | - | 291,6 (125) | 210,0 (12890)<br>252,2 (410)<br>258,4 (403) |

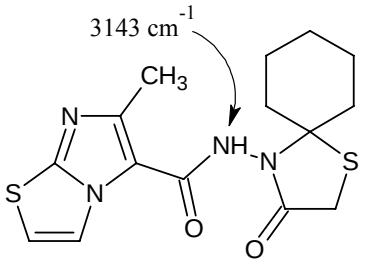
### 5.3.2. IR Verilerinin Tartışılması

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin hareket maddesi olan siklopropankarbohidrazid (**2**), yapı itibarı ile bir hidrazid türevidir. Hidrazid fonksiyonel grubu, amid azotu bir primer amin ile sübstitüe olmuş bir sekonder amid olarak nitelendirilebilir. Basit sekonder amidlerde, katı fazda karbonil absorbsiyonu

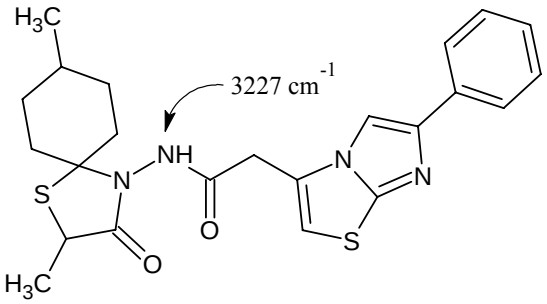
(amid I bandı) 1640 $cm^{-1}$ civarındadır (105). Primer aminlerin N-H eğilme titreşimleri ise 1650-1580 $cm^{-1}$ civarında yer alır ve şiddetli olabilir. Primer ve sekonder amidler (katı fazda 1570-1515 $cm^{-1}$ bölgesi (105)) ve bazı laktamlar 1650-1515 $cm^{-1}$ arasındaki bölgede tek bir bant veya bantlar gösterebilmektedir (106). Bu bant veya bantların kökeni $NH_2$ veya NH eğilme titreşimleridir (amid II bandı) ve bu absorbsiyonlar, N-H eğilme bandı ile diğer temel titreşimlerin etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır.

Siklopropankarbohidrazid'in (**2**) $NH_2$ ve NH gerilme bantları 3311 ve 3201 $cm^{-1}$'de gözlenmektedir. Katı fazda alınmış IR spektrumunda 1646 ve 1624 $cm^{-1}$'de birbiri üzerinde çakışık olarak izlenen bantların karbonil grubu C=O gerilme titreşimi ile $NH_2$ grubu eğilme titreşimlerinden oluştuğu düşünülmektedir. 1535 $cm^{-1}$'de sekonder amine ait NH eğilme ve 1444 $cm^{-1}$'de alifatik CH eğilme bantları yer almaktadır. Amid grubu C-N gerilme titreşimi ise 1403 $cm^{-1}$'de absorbsiyon yapmaktadır.

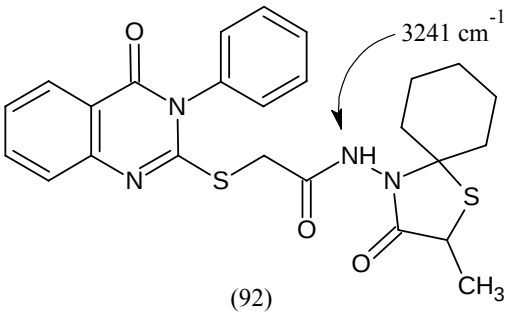
**3a-f** bileşiklerinin amid grubundan ileri gelen N-H gerilme bantları 3184-3293 $cm^{-1}$ aralığında, **3a** bileşiğinde çift bant, **3b-f** bileşiklerinde tek bant olarak görülmektedir (Tablo 5-3). Benzer yapıdaki bileşiklerin kazanıldığı bazı makalelerde spirotiyazolidinon yapısına 4 konumundan bağlı amid grubuna ait N-H gerilme bandının 3500 $cm^{-1}$ ile 3125 $cm^{-1}$ arasında gözlemlendiği bildirilmiştir (26, 28-30, 32, 78, 92, 94, 96, 97). Bu verilerin yanı sıra **3a-f** bileşiklerin IR spektrumlarında izlenen değerlerin, N-H gerilme bandının beklendiği 3400-3200 $cm^{-1}$ aralığında (107) elde edilmesi, yapıların doğruluğunu desteklemektedir.



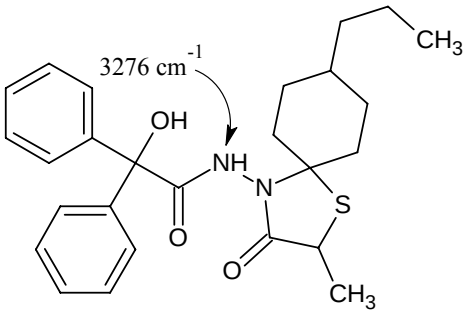

(28)




(29)




(92)



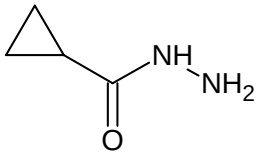

(97)

**2** ve **3a-e** bileşikleri, yapılarında aromatik hidrojen içermedikleri halde IR spektrumlarında 3100–3000 $cm^{-1}$ aralığında bantlar göstermektedirler. Bu bantlar yapılarında taşıdıkları siklopropan halkasının karakteristik bantlarıdır. Siklopropan halkasının 3103 $cm^{-1}$ ve 3024 $cm^{-1}$ civarlarında olmak üzere iki adet karakteristik bandı vardır (108). **2** ve **3a-f** bileşiklerinin IR spektrumlarında bu bantlar 3095-3080 $cm^{-1}$ ve 3026-3005 $cm^{-1}$ aralıklarında izlenmektedir (Tablo 5-3).

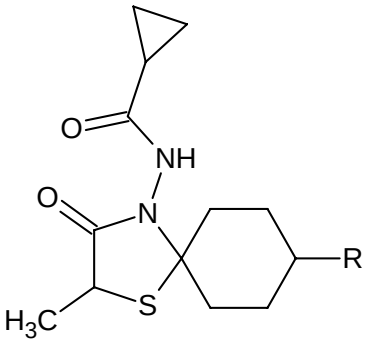
**3f** bileşiğine ait aromatik C-H gerilme bantları 3029 $cm^{-1}$ ve 3005 $cm^{-1}$'de gözlenmektedir. İzlenen bantlar, fenil grubuna ait aromatik C-H gerilme bantlarının beklendiği 3040-3030 $cm^{-1}$ aralığı (109) civarında ve etilenik (CH=CH) bağ için tanımlanan C-H gerilme bantlarının beklendiği 3040-3010 aralığı (110) içinde olması yapıdaki fenil grubunun varlığını doğrulamaktadır. 2000'de Öztürk yüksek lisans tezi kapsamında elde ettiği bileşiklerin IR bulgularında, aromatik C-H gerilme bandlarını 3063-3020 $cm^{-1}$ aralığında gözlemlemiştir (26). 2001'de Ur, sentezlediği bileşiklerdeki aromatik C-H gerilme bandlarını 3114-3048 $cm^{-1}$ aralığında tespit etmiştir (28). Cihan ise 2005'te yürüttüğü çalışmasında kazandığı bileşiklerin aromatik C-H gerilme bandlarını 3062-3028 $cm^{-1}$ aralığında izlemiştir (32).

**2** ve **3a-f** bileşiklerinin yapılarında bulunan alifatik C-H gerilme bantları 2973 $cm^{-1}$ ile 2837 $cm^{-1}$ arasında gözlemlenmiştir (Tablo 5-3). İzlenen C-H gerilme bantları $-CH_3$ gruplarına ait olanlar ve $-CH_2-$ gruplarına ait olanlar şeklinde ikiye ayrıldığında, $-CH_3$ gruplarına ait olan bantlar 2973-2954 $cm^{-1}$ ve 2873-2860 $cm^{-1}$ aralıklarında, $-CH_2-$ gruplarına ait olan bantlar ise 2935-2920 $cm^{-1}$ ve 2853-2837 $cm^{-1}$ aralıklarında saptanmıştır. Yürüttükleri çalışmalar çerçevesinde, 2000'de Öztürk bu bandı 2973-2849 $cm^{-1}$ aralığında (26) tespit ettiğini, 2001'de Ur 2959-2850 $cm^{-1}$ aralığında (28) gözlemlediğini ve 2005'te Cihan 2982-2848 $cm^{-1}$ aralığında (32) izlediğini bildirmiştir.

**Tablo 5-3:** Bileşik **2** ve **3a-f**'nin IR verileri



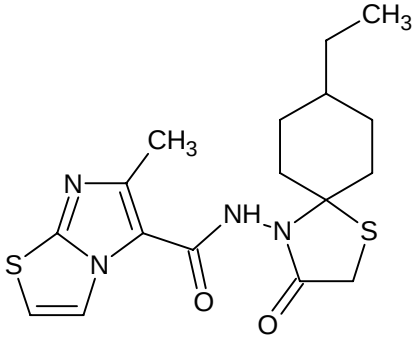

**2**




**3a-f**

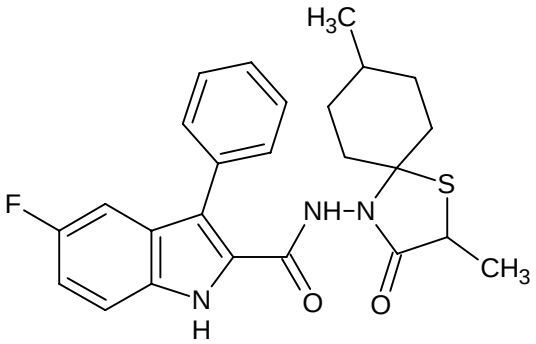
| **Band** | **2** | **3a** | **3b** | **3c** | **3d** | **3e** | **3f** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **R = H** | **R = $CH_3$** | **R = $C_2H_5$** | **R = $C_3H_7$** | **R = $C(CH_3)_3$** | **R = $C_6H_5$** |
| **N-H g.b.** | 3311<br>3201 | 3293<br>3199 | 3184 | 3256 | 3254 | 3228 | 3226 |
| **Siklopropan karakteristik bantları** | 3093<br>3012 | 3080<br>3005 | 3094<br>3013 | 3093<br>3012 | 3026 | 3095<br>3015 | 3085 |
| **Alifatik C-H g.b.** | 2929 | 2973<br>2929<br>2860<br>2851 | 2955<br>2929<br>2875<br>2849 | 2965<br>2935<br>2873<br>2853 | 2965<br>2920<br>2870<br>2849 | 2966<br>2864<br>2837 | 2954<br>2934<br>2860 |
| **Tiyazolidinon C=O g.b.** | - | 1725<br>1702 | 1703 | 1701 | 1714 | 1713 | 1703 |
| **Amid C=O g.b.** | 1646 | 1694<br>1668 | 1672 | 1675 | 1679 | 1671 | 1677 |
| **N-H e.b.** | 1535 | 1522 | 1543 | 1529 | 1533 | 1535 | 1538 |
| **Amid C-N g.b** | 1403 | 1396 | 1407 | 1394 | 1407 | 1405 | 1406 |
| **Tiyazolidinon C-N-C g.b.** | - | 1109 | 1109 | 1104 | 1110 | 1104 | 1140 |
| **C-S-C g.b** | - | 687 | 702 | 683 | 654 | 680 | 663 |
| **HC-S g.b.** | - | 601 | 636 | 619 | 620 | 616 | 627 |

Bunun yanı sıra bulguların, C-H gerilme bantlarından -$CH_3$ gerilme titreşimlerinin beklendiği 2972-2952 $cm^{-1}$ ve 2880-2860 $cm^{-1}$ aralıklarında, -$CH_2$- gerilme titreşimlerinin beklendiği 2935-2925 $cm^{-1}$ ve 2855-2845 $cm^{-1}$ aralıklarında (111) gözlenmesi, analiz verilerinin doğruluğu ve tutarlığı desteklemektedir.




2959 $cm^{-1}$, 2917 $cm^{-1}$, 2851 $cm^{-1}$

(28)



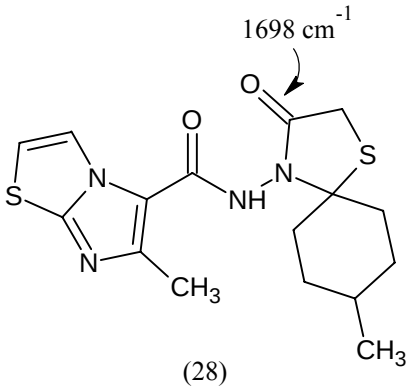

2947 $cm^{-1}$, 2912 $cm^{-1}$, 2866 $cm^{-1}$, 2849 $cm^{-1}$

(32)

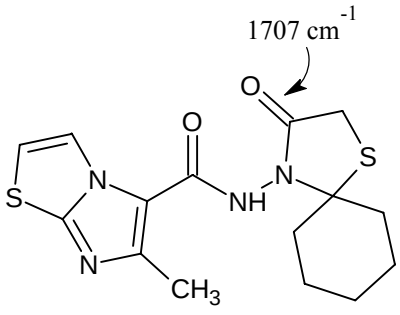
Siklohekzana doğrudan veya bir zincir ile bağlı –$CH_3$ grupları karakteristik olarak 2700 $cm^{-1}$'de zayıf bir bant şeklinde izlenirler (111). **3b-e** maddelerinde bu bant 2728-2703 $cm^{-1}$ aralığında gözlenmiştir.

**3f** bileşiğinde bulunan fenil grubuna ait ve 2000-1600 $cm^{-1}$ aralığında (109) izlenmesi gereken C-H düzlem dışı eğilme bantları 1944 $cm^{-1}$ ve 1866 $cm^{-1}$'de gözlenmiştir. Aromatik halkaya ait ve 1600 ± 5 $cm^{-1}$, 1580 ± 5 $cm^{-1}$, 1500 ± 5 $cm^{-1}$ ve 1450 ± 5 $cm^{-1}$'te (109) izlenmesi gereken C=C gerilme bantları sırasıyla 1601 $cm^{-1}$, 1583 $cm^{-1}$, 1494 $cm^{-1}$ ve 1448 $cm^{-1}$'de gözlenmiştir. Yapıdaki benzene ait ve 770-730 $cm^{-1}$ ve 710-690 $cm^{-1}$ aralıklarında (112) izlenmesi gereken mono sübstitüsyon bantları ise 748 $cm^{-1}$ ve 698 $cm^{-1}$'de gözlenmiştir.

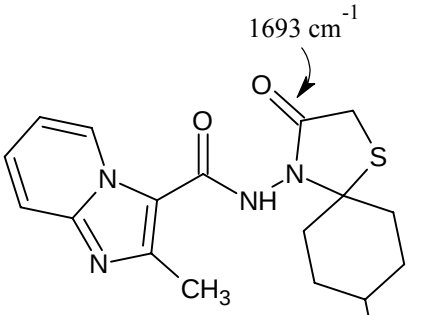
**3a-f** bileşiklerinin yapılarında bulunan tiyazolidinon üzerindeki karbonil grubuna ait ve 1700 $cm^{-1}$ civarında (113) izlenmesi gereken C=O gerilme bantları 1725-1701 $cm^{-1}$ aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3). Yapıca benzer bileşiklerin kazanıldığı bazı yayınlar incelendiğinde, spirotiyazolidinon yapısında 3 konumundaki karbonile ait C=O gerilme bandının 1738 $cm^{-1}$ ile 1680 $cm^{-1}$ arasında değişen değerlerde gözlendiği bildirilmektedir (26-29, 31, 32, 74, 75, 88, 91, 94, 95).



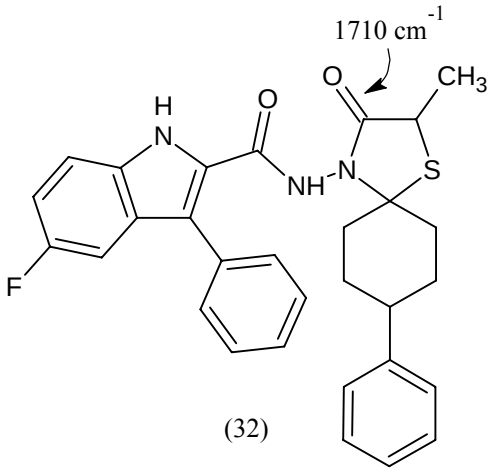

(28)




(30)

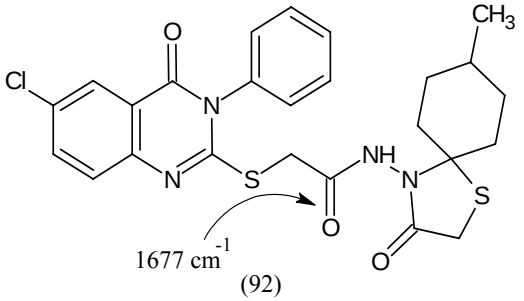



(31)

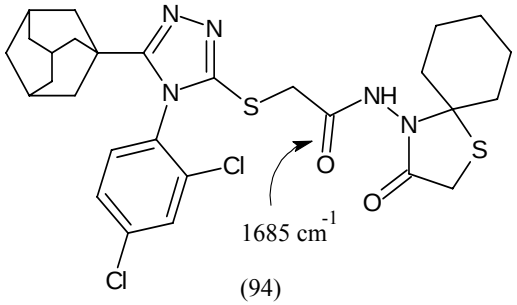



(32)

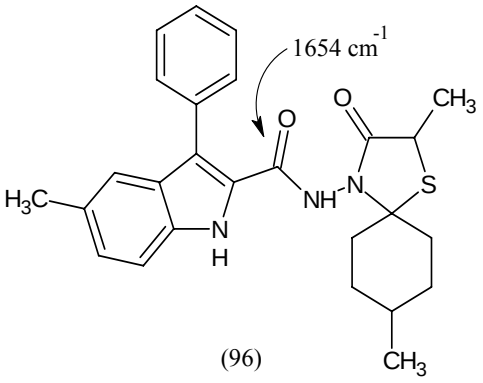
**3a-f** bileşiklerinin yapılarında bulunan NHCO grubuna ait ve 1660 $cm^{-1}$ civarında (107) izlenmesi gereken C=O gerilme bantları 1694-1668 $cm^{-1}$ aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3). Spirotiyazolidinon yapısına 4 konumundan bağlı amid grubuna ait C=O gerilme bandını Shafiullah ve Ansari 1981'de yürüttükleri çalışmada 1690 $cm^{-1}$'de gözlemlediklerini kaydetmişlerdir (76). Amid karboniline ait gerilme bandını; 1998'de Karalı ve arkadaşları 1694-1677 $cm^{-1}$ aralığında (92), 2002'de Papakonstantinou-Garoufalias ve arkadaşları 1685-1680 $cm^{-1}$ aralığında (94) ve 2006'da Güzel ve arkadaşları 1678-1651 $cm^{-1}$ aralığında (96) gözlemlemişlerdir. 2006'da Güzel ve arkadaşları, yürüttükleri bir başka çalışmada amid C=O gerilme bandını 1685-1665 $cm^{-1}$ aralığında tespit etmişlerdir (97).



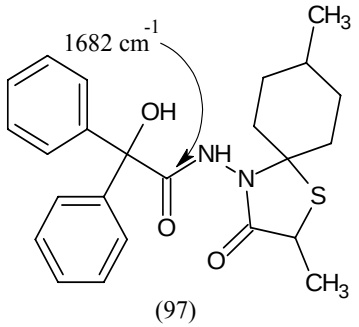

(92)




(94)




(96)




(97)

**3a-f** bileşiklerinin taşıdıkları amid grubundan ileri gelen ve 1540 $cm^{-1}$ civarında (107) izlenmesi gereken N-H eğilme bantları 1543-1522 $cm^{-1}$ aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3).

**2**, **3a** ve **3b** bileşiklerine ait ve 1480-1430 $cm^{-1}$ aralığında (111) izlenmesi gereken alifatik C-H eğilme bantları sırası ile 1444 $cm^{-1}$, 1465 $cm^{-1}$ ve 1461 $cm^{-1}$'de gözlenmiştir. **3c-f** bileşiklerine ait zayıf alifatik C-H eğilme bantlarının, bileşiklerin şiddetli N-H eğilme bantları içinde kaybolduğu düşünülmektedir.

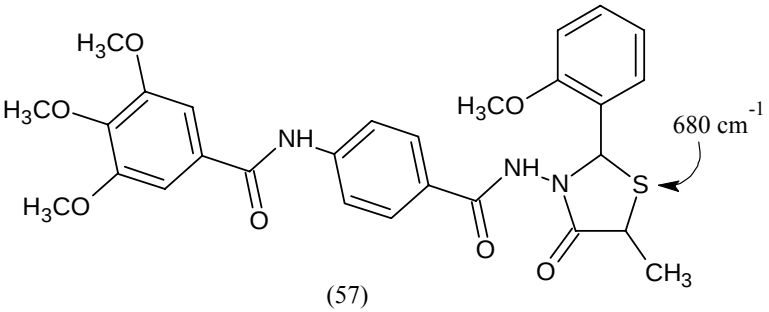
**3a-f** bileşiklerinin taşıdıkları $-CH_3$ gruplarına ait karakteristik olarak 1450 $cm^{-1}$ ve 1375 $cm^{-1}$'de izlenmesi (107) gereken bantlar 1449-1446 $cm^{-1}$ ve 1383-1364 $cm^{-1}$'de tespit edilmişlerdir.

**2** ve **3a-f** bileşiklerinin taşıdıkları amid grubundan ileri gelen ve 1420-1405 $cm^{-1}$ aralığında (113) izlenmesi gereken C-N gerilme bantları 1407-1394 $cm^{-1}$ aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3).

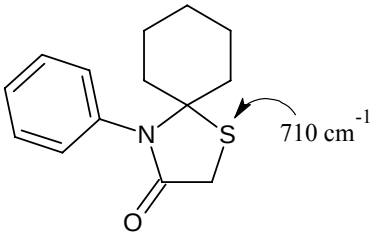
**3a-f** bileşiklerinin taşıdıkları tiyazolidinon yapısından ileri gelen ve 1150-1100 $cm^{-1}$ aralığında (114) izlenmesi gereken C-N-C gerilme bantları 1140-1104 $cm^{-1}$ aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3). 1996'te Joshi ve arkadaşlarının yürüttüğü bir

çalışmada, sentezi gerçekleştirilen tiyazolidinon çekirdeği içeren bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde C-N-C gerilme bantlarının 1160-1080 $cm^{-1}$ aralığında görüldüğü bildirilmiştir (57).

**3a-f** bileşiklerinin taşıdıkları tiyazolidinon çekirdeğinden ileri gelen ve 695-655 $cm^{-1}$ aralığında (115) izlenmesi gereken C-S-C gerilme bantları 702-654 $cm^{-1}$ aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3). Patel ve Parekh 1988'de yürüttükleri bir çalışmada sentezledikleri bileşiklere ait C-S-C gerilme bantlarını 700-690 $cm^{-1}$ aralığında gözlemlemişlerdir (46). Tiyazolidinon yapısından kaynaklanan bu C-S-C gerilme bantlarını 1989'da Vansdadia ve arkadaşları 720-700 $cm^{-1}$ aralığında (50), 1996'da Joshi ve arkadaşları 680-670 $cm^{-1}$ aralığında (57) ve 1993'te El-Zohry ve arkadaşları 720-675 $cm^{-1}$ aralığında (83) tespit etmişlerdir.




(57)



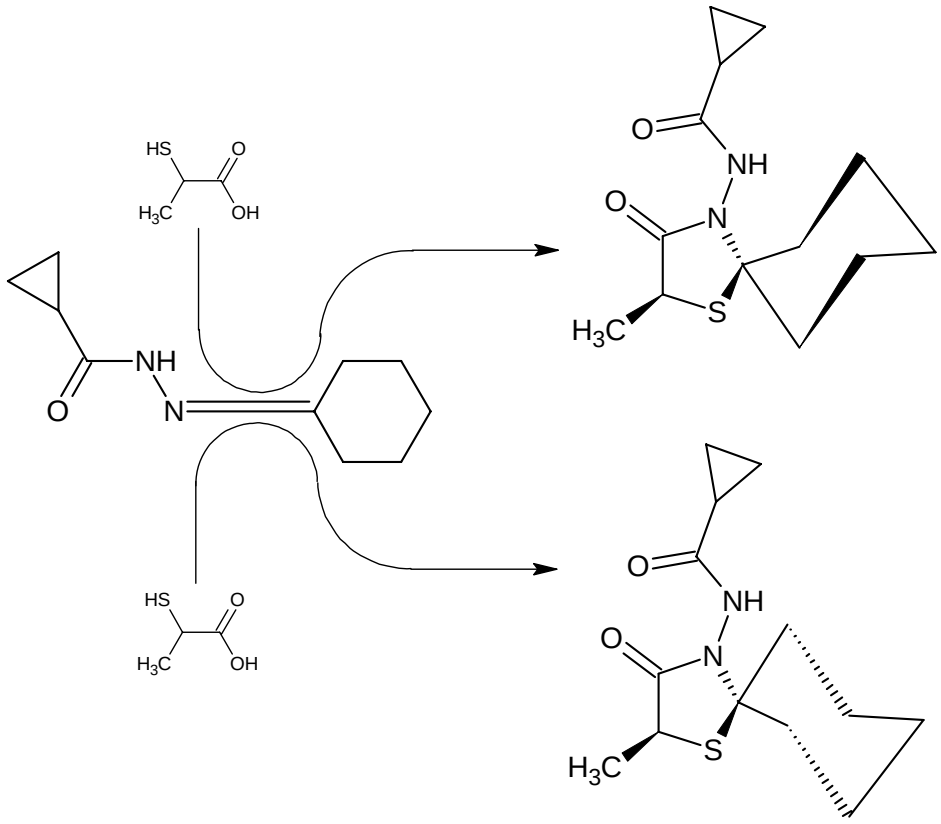

(83)

**3a-f** bileşiklerinin taşıdıkları tiyazolidinon çekirdeğinden ileri gelen ve 630-600 $cm^{-1}$ aralığında (115) izlenmesi gereken HC-S gerilme bantları 636-601 $cm^{-1}$ aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3).

**3b** bileşiği, 1 mol billur suyu ile kristallenmektedir ve bileşiğin IR spektrumunda 3414 $cm^{-1}$'de gözlenen geniş pik, kristal suyundan kaynaklanan O-H bandına aittir.

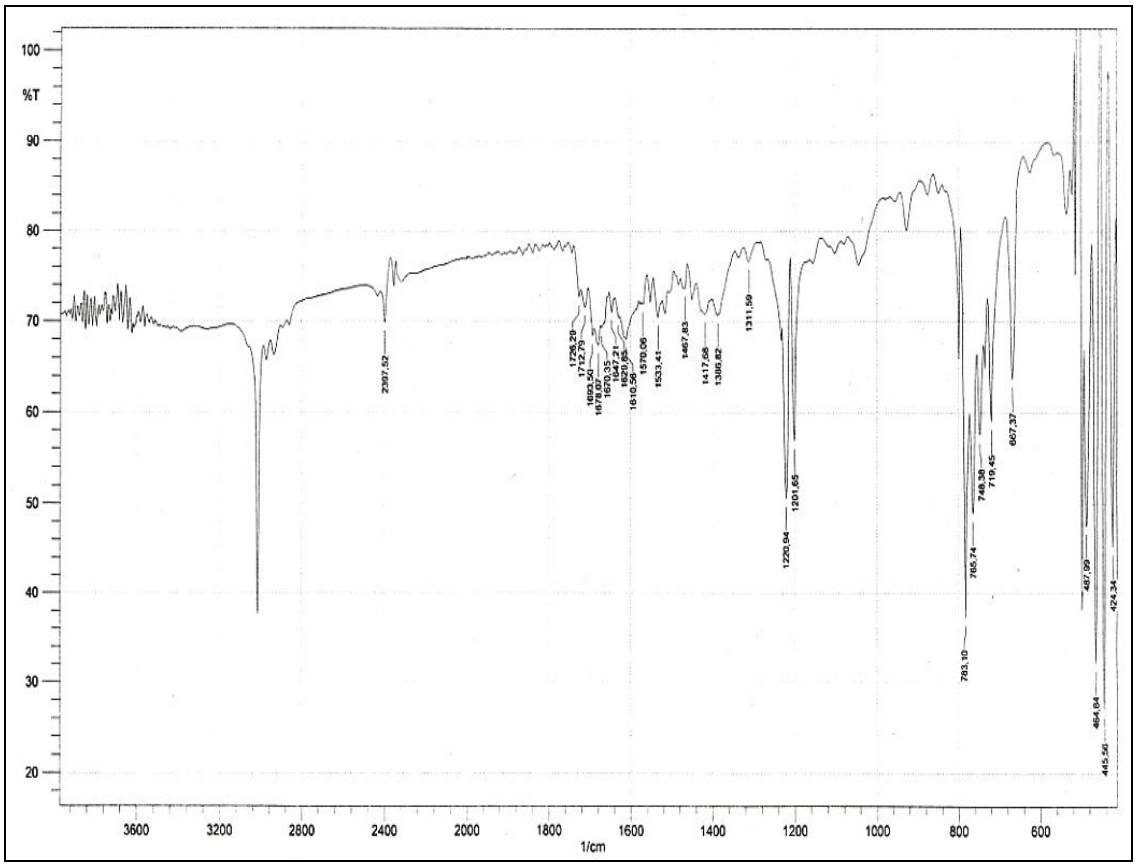
**3a** bileşiğinin IR spektrumunda N-H gerilme, tiyazolidinon C=O gerilme ve amid C=O gerilme bantları beklenin aksine ikişer adet gözlenmektedir. Bileşiğin $CHCl_3$'da alınan spektrumunda (Şekil 5-1) da aynı bantların izlenmesi, durumun, moleküller arasında oluşması beklenen hidrojen bağlarının etkilerinden kaynaklanmadığını göstermektedir. Bu duruma, bileşiğin sentezi esnasında ürünün diastomer şeklinde oluşmasının sebebiyet verdiği düşünülmektedir.

Sentez esnasında oluşan hidrazona, 2-sülfanilpropanoik asit katımını oluşturan siklizasyon aşamasında; C=N bağına asidin katımının iki farklı yönden gerçekleşebileceği ve asidin, yaklaşım yönüne göre 2 diastomerik bileşik oluşturabileceği söylenilebilir.




Buna karşılık, sentezlerinde sübstitüe siklohekzanonların kullanıldığı **3b-f** bileşiklerinde N-H gerilme, tiyazolidinon C=O gerilme ve amid C=O gerilme bantlarının tek bantlar olarak izlenmesi, sentez sırasında sübstitüentin sterik etki gösterek C=N bağına asit katımını tek yönlü olmaya zorlaması ile açıklanabilir.

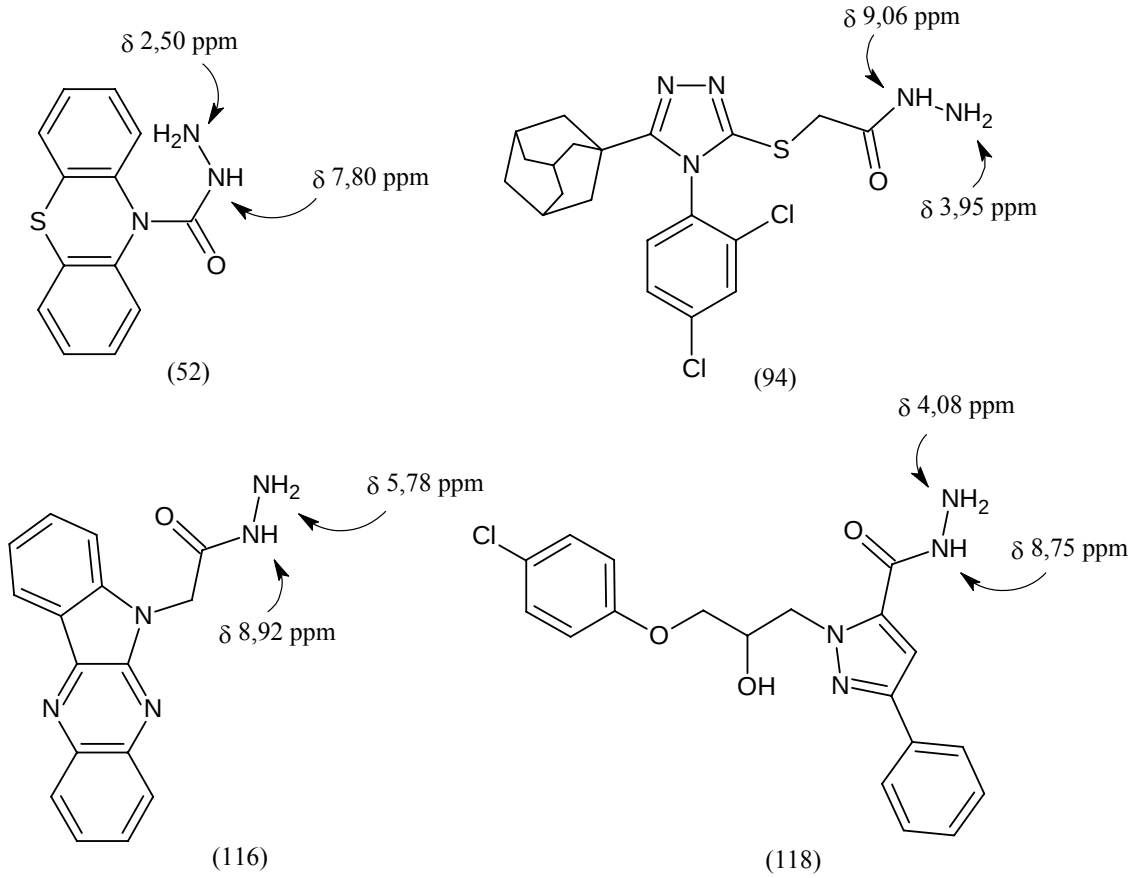
**3a** bileşiğinin $^{1}$H-NMR ve HMBC spektrumlarında (Şekil 4-6, Şekil 4-7 ve Şekil 5-10); özellikle S<u>CH</u> protonuna ait kuvartet ve metil protonlarına ait dublette de bu çiftleşmenin görülmesi düşüncemizi destekler yöndedir.



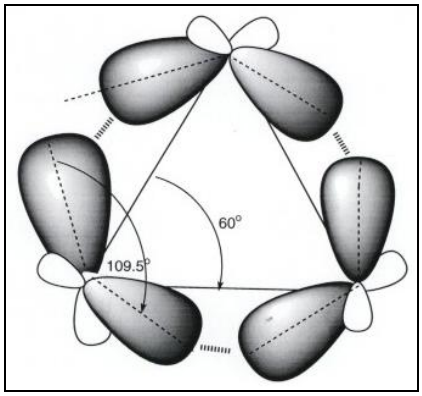

**Şekil 5–1:** Madde **3a**'nın IR spektrumu ($CHCl_3$)

### 5.3.3. $^1$H-NMR Verilerinin Tartışılması

Tez kapsamında sentezlenen **3a-f** bileşiklerinin hareket maddesi olan siklopropankarbohidrazidin (**2**) $^1$H-NMR verileri incelendiğinde, NH protonuna ait pik δ 7,21 ppm'de (Tablo 5-4) ve $NH_2$ grubuna ait pik δ 3,87 ppm'de izlenmiştir. Her iki pik singlet şeklinde gözlemlenmiştir. Bileşik **2**'nin $D_2O$ değişimli $^1$H-NMR spektrumu (Şekil 4-4) incelendiğinde; önceki spektrumda (Şekil 4-2) izlenen δ 7,21 ppm'deki ve δ 3,87 ppm'deki singletlerin kalkması, bu kimyasal kayma değerlerine sahip protonların hetero atomlar üzerinde bulunduklarına kanıt oluşturmaktadır. Yapısında karbohidrazid artığı taşıyan bileşiklerin kazanıldığı bazı makaleler incelendiğinde, çözücü olarak $CDCl_3$ seçildiğinde NH protonuna ait pikin δ 7,25-9,61 ppm ve $NH_2$ grubuna ait pikin δ 2,49-5,78 ppm arasında değiştiği gözlenmiştir (50, 52, 94, 116-119). Rezonansların bu kadar geniş aralıklarda oluşmasının, karbohidrazid artığının bağlı bulunduğu yapıların elektronik farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır.

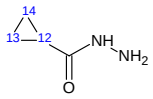



Alkanların karbon atomları $sp^3$ hibritleşmesi yaparlar ve $sp^3$ hibritleşmesi yapan bir atomun tetrahedral bağ açısı 109,5$^o$ 'dir. Ancak siklopropan halkası, doğası gereği iç açılarının her biri $60^0$ olan eşkenar üçgen şeklinde bir düzlemdir (120). Diğer alkanlarda gözlenenin tersine, C-C bağlarını oluşturan karbonların $sp^3$ orbitalleri etkin bir şekilde örtüşmemektedir ve bu sebeple siklopropan daha zayıf karbon-karbon bağlarına sahip olmaktadır (121).

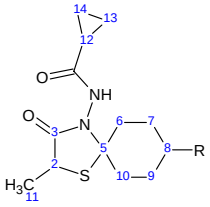



**Şekil 5-2:** Siklopropanın açı ve bağ gerginliği

**Tablo 5-4: 2** ve **3a-f** Bileşiklerinin ortak protonlarının* kimyasal kaymaları (δ ppm)




**2**



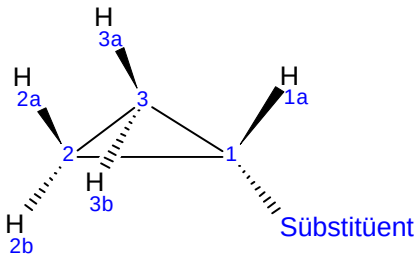

**3a-f**

| **Proton Konumu** | **2** | **3a** | **3b** | **3c** | **3d** | **3e** | **3f** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **R = H** | **R = $CH_3$** | **R = $C_2H_5$** | **R = $C_3H_7$** | **R = $C(CH_3)_3$** | **R = $C_6H_5$** |
| **CONH (s, 1H)** | 7,21 | 8,42 | 8,09 | 7,97 | 7,91 | 7,42 | 8,07 |
| **SCH (k, 1H)** | - | 3,73 | 3,72 | 3,72 | 3,72 | 3,73 | 3,78 |
| **6 ve 10 (ekv.) (m, 2H)** | - | 1,81-1,86<br>1,68-1,75 | 1,86-1,92<br>1,75-1,81 | 1,86-1,90<br>1,70-1,77 | 1,85-1,90<br>1,66-1,78 | 1,84-1,90<br>1,75-1,81 | 2,05-2,10<br>1,93-1,98 |
| **6 ve 10 (aks.) (m, 2H)** | - | 1,68-1,75 | 1,70-1,77 | 1,70-1,77 | 1,66-1,78 | 1,80-1,86 | 1,85-1,95 |
| **7 ve 9 (ekv.) (m, 2H)** | - | 1,68-1,75 | 1,60-1,70 | 1,70-1,77 | 1,66-1,78 | 1,71-1,77 | 1,85-1,95 |
| **7 ve 9 (aks.) (m, 2H)** | - | 1,38-1,50 | 1,09-1,26 | 0,97-1,21 | 1,07-1,22 | 1,17-1,32 | 1,64-1,80 |
| **12 (m, 1H)** | 1,26-1,31 | 1,58-1,62 | 1,54-1,58 | 1,52-1,57 | 1,51-1,56 | 1,49-1,51 | 1,56-1,60 |
| **11 (d, 3H)** | - | 1,46 | 1,47 | 1,47 | 1,47 | 1,48 | 1,50 |
| **8 (m, 1H)** | - | 0,95-1,06 | 1,09-1,26 | 0,97-1,06 | 1,07-1,18 | 0,85-0,93 | 2,39-2,44 |
| **13 ve 14 (karbonil ile *cis*) (m, 2H)** | 0,88-0,97 | 0,98-1,00 | 0,97-1,01 | 0,97-1,01 | 0,98-1,02 | 0,99-1,04 | 0,99-1,05 |
| **13 ve 14 (karbonil ile *trans*) (m, 2H)** | 0,67-0,76 | 0,78-0,82 | 0,79-0,82 | 0,77-0,80 | 0,77-0,82 | 0,80-0,83 | 0,80-0,85 |

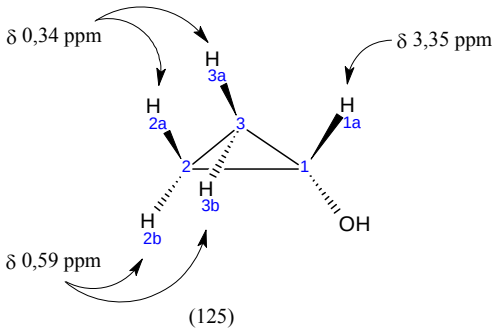
* Numaralandırmada nomenklatür kuralları göz önüne alınmamıştır.

Bu durum, halkaya oldukça yüksek bir potansiyel enerji (115 kJ/mol) (120) kazandırmaktadır. 3-6 karbonlu sikloalkanlarda, halka gerginliği arttıkça halkaya bağlı protonların kimyasal kayma değerlerinin de artığı gözlenmektedir. Oda şartlarında siklohekzan protonları δ 1,44 ppm'de, siklopentan protonları δ 1,51 ppm'de ve siklobütan protonları δ 1,96 ppm'de rezonansa gelmektedir (122). Ancak en gergin halka olan siklopropana ait protonlar ve karbonlar ayrıcalıklı bir şekilde metilen gruplarından, hatta birçok metil grubundan daha yukarı alanda rezonansa gelmektedir.

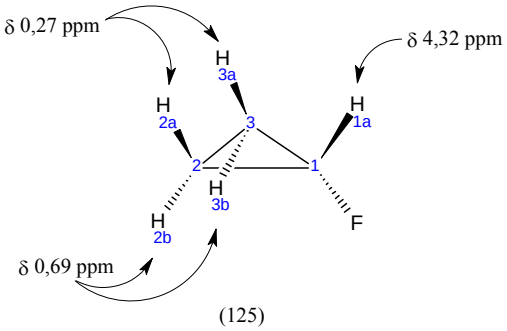
Siklopropanda, tıpkı *p* orbitalleri gibi birbiri ile konjügasyon yapabilen üç tane *cis* visinal C-H bağı vardır. Bu siklik altı-elektron konjügasyon sistemi, bir halka akımı oluşmasına sebebiyet vermektedir. Hem protonlar hem de karbonlar, halka akımının indüklediği manyetik alanın gölgeleyici bölgesinin altında bulunmaktadırlar. Bu sebeple siklopropan protonları δ 0,22 ppm'de ve karbonları δ –2,8 ppm'de rezonansa gelmektedir (123).



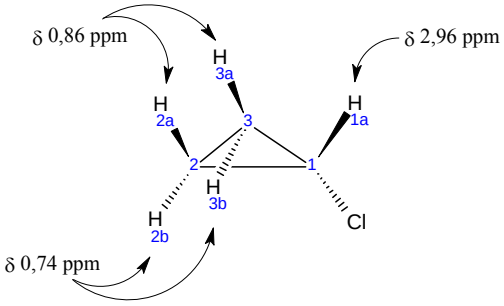

Sübstitüe siklopropan bileşiklerinde, sübstitüent etkisiyle yukarıda bahsedilen manyetik eşdeğerlik bozulmakta ve sübstitüentin elektronik davranışı halka protonlarına ait rezonans değerlerini farklı alanlara kaydırmaktadır. Protonlara ait pikler, *cis*-visinal, *trans*-visinal ve geminal etkileşmelerden dolayı multipletler şeklinde oluşmaktadır. Sübstitüent ile halka düzleminin aynı tarafında bulunan $H_{2b}$ ve $H_{3b}$ *cis*-visinal protonları bir multiplet ve sübstitüent ile halka düzleminin ters tarafında bulunan $H_{2a}$ ve $H_{3a}$ *trans*-visinal protonları ise ayrı bir multiplet şeklinde gözlenmektedir (124-132). Sübstitüentin elektron çekiciliği arttıkça $H_{2b}$ ve $H_{3b}$ protonlarına ait multiplet, $H_{2a}$ ve $H_{3a}$ protonlarına ait multiplete göre daha aşağı alanda gözlenmektedir (124, 125, 130-132). Sübstitüent elektron verici olduğunda ise bu durumun tam tersi gözlenmektedir (124-129).



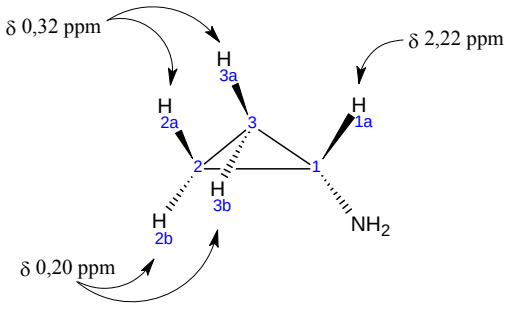

(125)



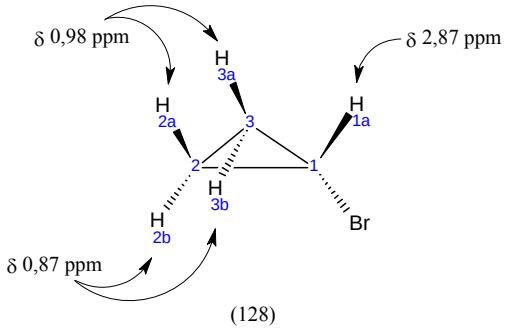

(125)



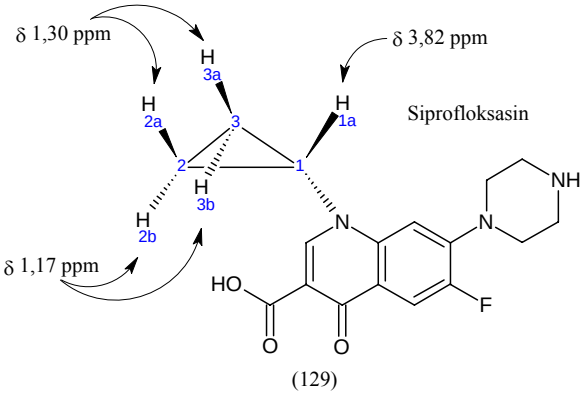

(126)




(127)

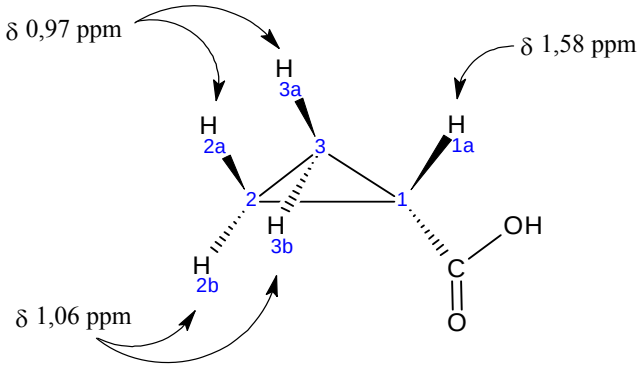



(128)



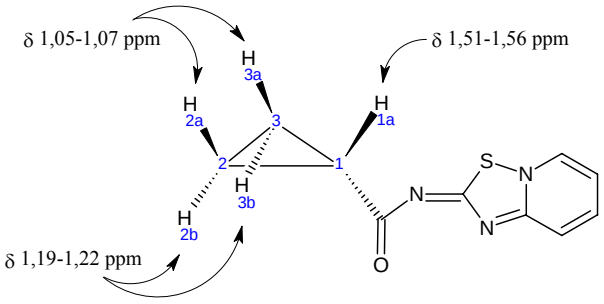

(129)

Örneğin; bileşik **1**'in ilkel maddesi siklopropankarboksilik asit molekülünde, elektron çeken gruba *cis* olan protonların kimyasal kaymaları, bu gruba *trans* konumunda olanlardan daha büyüktür. Karboksil grubu ile *cis* yönlenmiş protonların kimyasal kayması δ 1,06 ppm, *trans* yönlenmiş protonların kimyasal kayması ise δ 0,97 ppm olarak ölçülmüştür. α-konumundaki proton ise δ 1,58 ppm'de rezonansa gelmektedir (124).

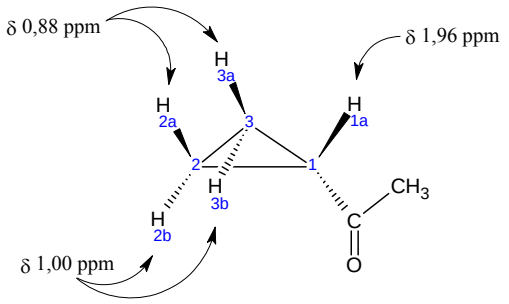



(124)

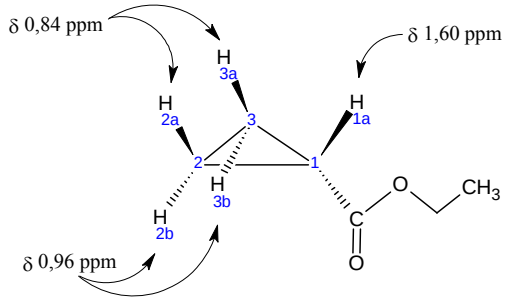
Yapısında siklopropilkarbonil artığı taşıyan bazı bileşiklerin $^{1}$H-NMR spektrumları incelendiğinde, $H_{1a}$ protonuna ait pikin δ 1,24-2,45 ppm (124, 130-137), karbonil grubuyla düzlemin aynı tarafında olan protonlara ($H_{2b}$ ve $H_{3b}$) ait piklerin δ 0,81-1,69 ppm ve karbonil grubuyla düzlemin ters tarafında olan protonlara ($H_{2a}$ ve $H_{3a}$) ait piklerin ise δ 0,67-1,36 ppm aralığında yer aldığı gözlenmiştir (124, 130-133, 135, 137).



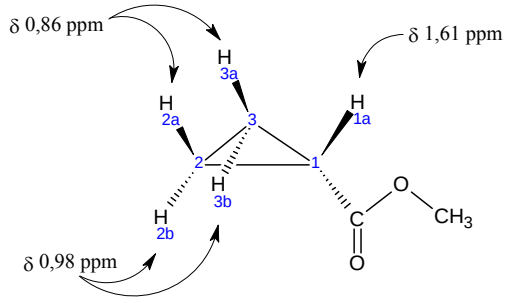

(135)



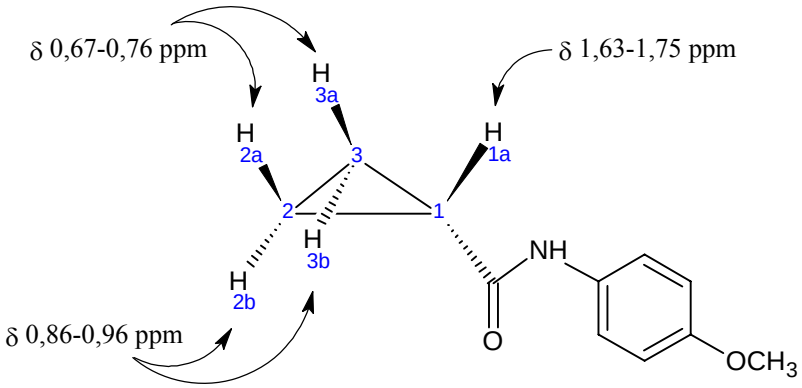

(130)




(131)

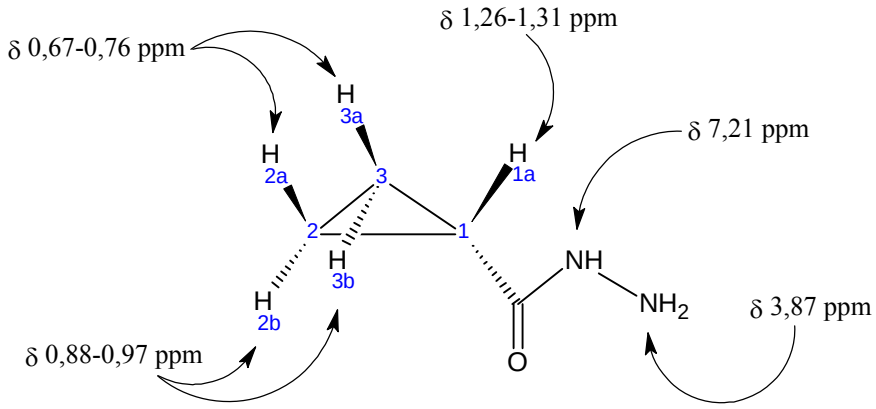



(132)

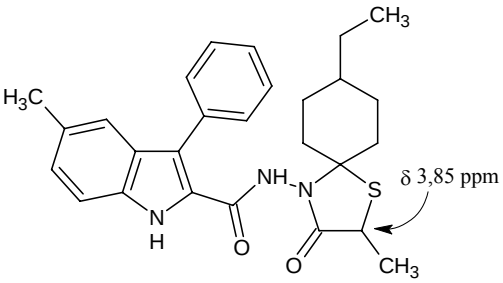



(136)

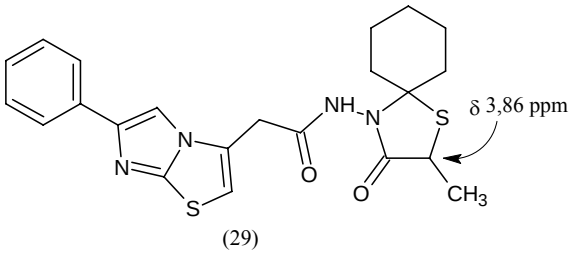
Bileşik **2**, temelde karbohidrazid artığını monosübstitüent olarak üzerinde taşıyan bir siklopropan halkasıdır. Bileşik **2**'nin $H_{1a}$ hidrojenine ait pik, multiplet olarak δ 1,26-1,31 ppm aralığında saptanmıştır. $H_{1a}$ protonuna ait multiplet ve diğer proton çiftlerine ait iki multiplet incelendiğinde; $H_{1a}$ protonu ile aşağı alanda multiplet veren proton çiftinin arasındaki visinal etkileşme değeri $J$=4,39 Hz olarak; $H_{1a}$ protonu ile yukarı alanda multiplet veren proton çiftinin arasındaki visinal etkileşme değeri ise $J$=7,81 Hz olarak saptanabilmektedir. Siklopropan halkasında *cis*-visinal etkileşme değerinin 7,0–13,0 Hz arasında, *trans*-visinal etkileşme değerinin ise 4,0–9,0 Hz arasında gözlendiği ve sübstitüent taşıyan siklopropandaki protonlara ait etkileşme değerleri için $J_{cis}>J_{trans}$ olduğu bildirilmektedir (138). Bu durum göz önüne alındığında; δ 0,67-0,76 ppm aralığında gözlenen multipletlerin karbohidrazid artığıyla düzlemin ters tarafında olan $H_{2a}$ ve $H_{3a}$ protonlarına ait olduğu ve δ 0,88-0,97 ppm aralığında gözlenen multipletlerin ise karbohidrazid artığıyla düzlemin aynı tarafında olan $H_{2b}$ ve $H_{3b}$ protonlarına ait olduğu ortaya çıkmaktadır (Tablo 5-4).



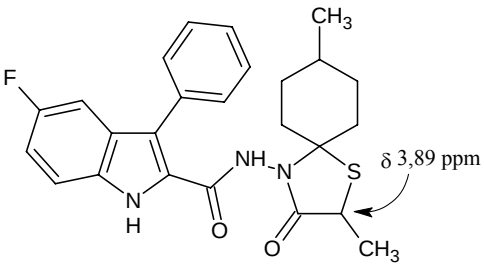
**3a-f** bileşiklerinin $^{1}$H-NMR spektrumları incelendiğinde 2 konumundaki (konumlandırmalarda, sayfa 93'teki sistem izlenmektedir) protona ait kuvartet şeklindeki pikin δ 3,72-3,78 ppm arasında değiştiği saptanmıştır (Tablo 5-4). 1998'de Karalı ve arkadaşları, sentezledikleri bileşiklerde bu protona ait kimyasal kayma değerlerini δ 3,84-3,86 ppm aralığında izlemişlerdir (92). Elde ettikleri bileşiklerin aynı konumlarındaki protonun kimyasal kayma değerlerini, 2000'de Öztürk δ 3,84-3,85 ppm arasında (26), 2002'de Ulusoy δ 3,86'da (29) ve 2005'te Cihan δ 3,87-3,94 ppm arasında (32) değiştiğini bildirmişlerdir.



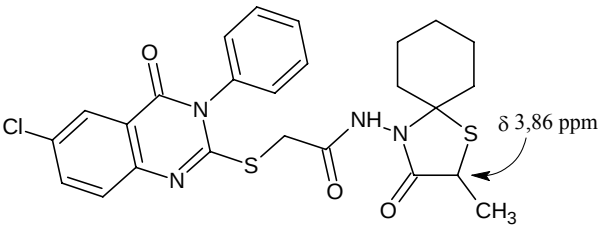

(26)




(29)



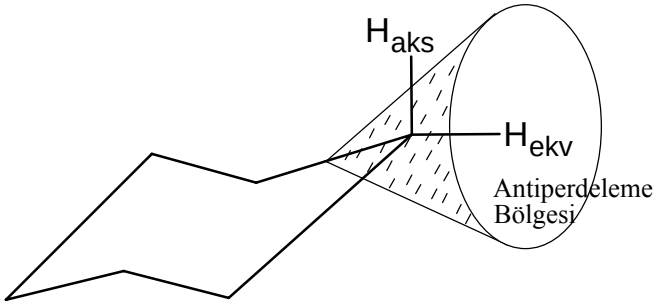

(32)



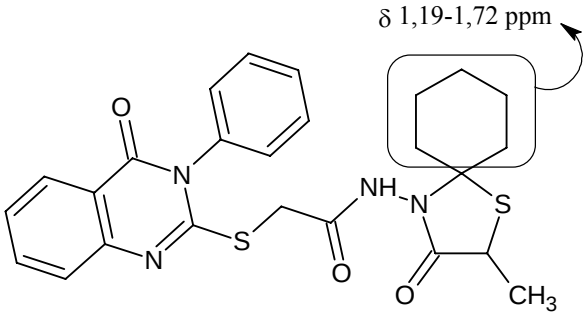

(92)

Bünyesinde siklohekzan yapısını bulunduran bileşiklerin $^{1}$H-NMR spektrumları incelendiğinde, siklohekzanın yapısındaki karbon-karbon bağlarının oluşturduğu bağ anizotropisinin etkisi görülmektedir. Bu etki sebebiyle siklohekzana ait protonlar ekvatoryal ve aksiyel olmak üzere ayrı pikler şeklinde rezonansa gelirler (139). Ekvatoryal protonlara ait pikler aşağı alanda, aksiyel protonlara ait pikler yukarı alanda izlenir.

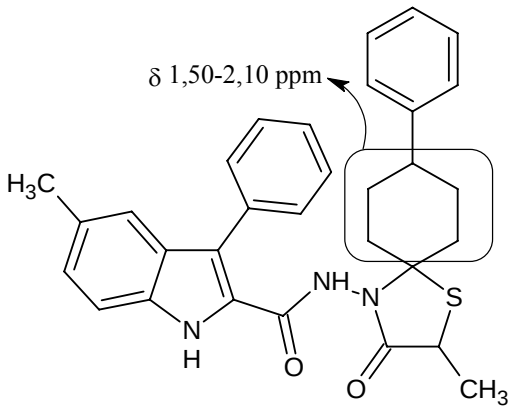
Gözlenen pikler arasında yaklaşık δ 0,5 ppm fark vardır. Bu fark, ekvatoryal protonların, karbon-karbon tek bağlarının oluşturduğu antiperdeleme bölgesinde bulunmasından kaynaklanmaktadır (139).



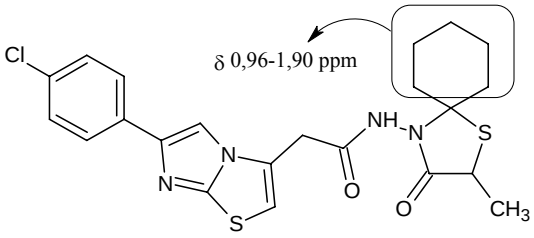

Yapısında 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on sistemini taşıyan benzer bileşiklerin elde edildiği bazı çalışmalar incelendiğinde; çözücü olarak DMSO-$d_6$ kullanıldığında, bileşiklerin siklohekzan kısımları üzerindeki protonların tamamının δ 0,92-2,54 ppm arasında tespit edildiği bildirilmektedir (26, 28-32, 94, 96, 97). **3a-f** bileşiklerinin yapısındaki siklohekzan artığının taşıdığı tüm protonlar δ 0,85-2,44 ppm aralığında bulunmuştur (Tablo 5-4). Atıfta bulunulan çalışmalarda (26, 28-32, 94, 96, 97) alınan sonuçlar göz önüne alındığında, bulunan değerler beklenen sınırlar içerisindedir. **3f** bileşiğinde izlenen kimyasal kayma farklılıklarının diğer bileşiklerin kimyasal kayma değerlerinden yüksek olması, 8 konumundaki aromatik halkanın, spiro sistemin siklohekzan kısmı üzerindeki elektron çekici indüktif etkisinden kaynaklanması şeklinde açıklanabilir.



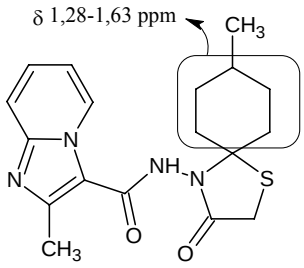

(92)




(96)



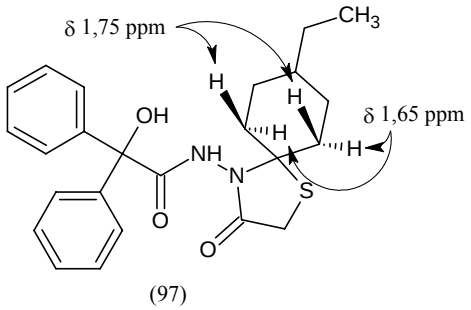

(29)



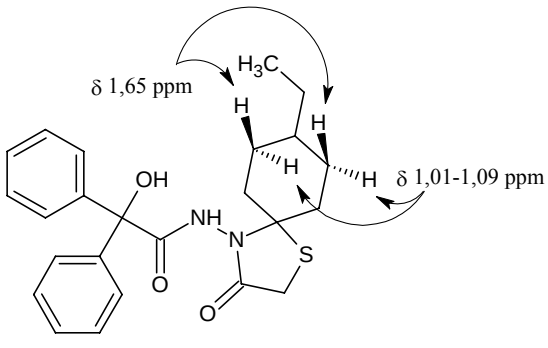

(31)

Bileşiklerin $^{1}$H-NMR spektrumları incelendiğinde 6 ve 10 konumlarındaki ekvatoryal protonlara ait pikler, **3a-e** maddeleri için δ 1,66-1,92 ppm aralığında, **3f** maddesi için δ 1,93-2,10 ppm aralığında multipletler olarak saptanmışlardır (Tablo 5-4). 6 ve 10 konumlarındaki aksiyel protonlara ait pikler ise **3a-e** maddeleri için δ 1,66-1,86 ppm aralığında, **3f** maddesi için δ 1,85-1,95 ppm'de multipletler şeklinde gözlemlenmiştir (Tablo 5-4). 7 ve 9 konumlarındaki hidrojenlere ait veriler incelendiğinde; ekvatoryal protonlara ait pikler **3a-e** bileşikleri için δ 1,60-1,78 ppm aralığında, **3f** bileşiği için δ 1,85-1,95 ppm aralığında multipletler olarak tespit edilmişlerdir (Tablo 5-4). 7 ve 9 konumlarındaki aksiyel protonlara ait pikler ise **3a-e** maddeleri için δ 0,97-1,50 ppm aralığında, **3f** maddesi için δ 1,64-1,80 ppm aralığında multipletler olarak gözlemlenmiştir (Tablo 5-4).

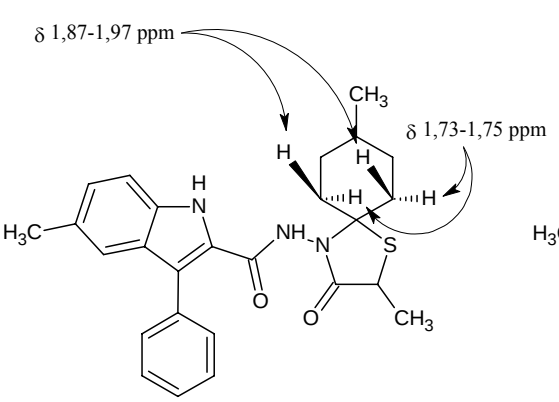
2006'da Güzel ve arkadaşlarının yürüttüğü iki ayrı çalışmada 6 ve 10 konumlarındaki ekvatoryal protonların δ 1,75-1,97 ppm aralığında, aksiyel protonların ise δ 1,65-1,85 ppm aralığında izlendiği bildirilmiştir (96, 97). Güzel ve arkadaşları aynı çalışmalarda 7 ve 9 konumlarındaki hidrojenlerle ilgili olarak, ekvatoryal protonların δ 1,65-1,67 ppm aralığında, aksiyel protonların ise δ 1,01-1,20 ppm aralığında gözlendiğini kaydetmişlerdir (96, 97).



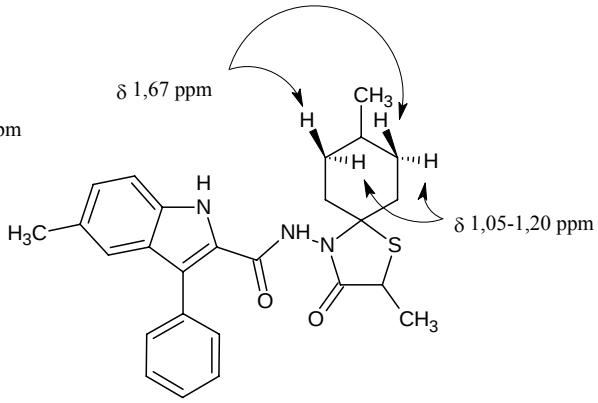

(97)




(97)

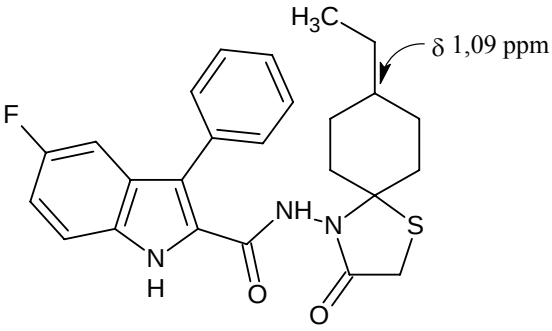



(96)

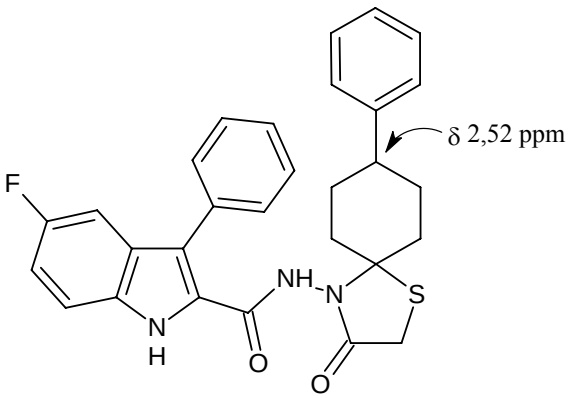



(96)

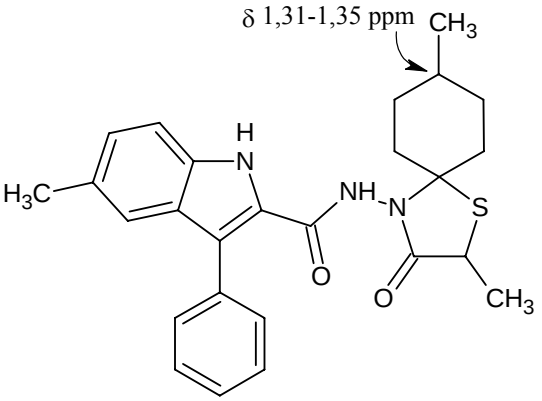
$^{1}$H-NMR spektrumlarında **3a** bileşiğinin 8 konumundaki ekvatoryal protona ait pik δ 1,56-1,60 ppm aralığında ve aksiyel protona ait pik δ 0,95-1,06 ppm aralığında multipletler şeklinde tespit edilmiştir (Tablo 5-4). 8 konumunda sübstitüent taşıyan bileşiklere bakıldığında; buradaki sübstitüent ekvatoryal pozisyona yerleşeceği için 8 protonu aksiyel pozisyonda konumlanmış olacaktır. 8 protonu **3b-e** bileşiklerinde δ 0,85-1,26 ppm aralığında ve **3f** bileşiği için 2,39-2,44 ppm aralığında multipletler olarak gözlenmiştir (Tablo 5-4). 2005'te Cihan, sentezlediği bileşiklerin $^{1}$H-NMR spektrumlarında 8 konumundaki protonun kimyasal kayma değerinin, aynı konumda alifatik sübstitüent taşıyan bileşiklerde δ 1,00-1,38 ppm aralığında, aromatik sübstitüent taşıyan bileşiklerde ise δ 2.52 ppm'de gözlendiğini bildirmiştir (32). 2006'da Güzel ve arkadaşları çalışmalarında kazandıkları bileşiklerde, 8 konumundaki protonun δ 0,83-2,10 ppm aralığında rezonansa geldiğini tespit etmiştir (96, 97).



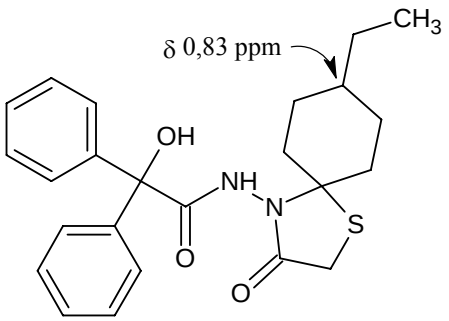

(32)




(32)

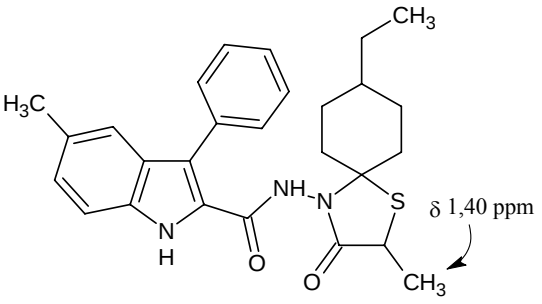



(96)

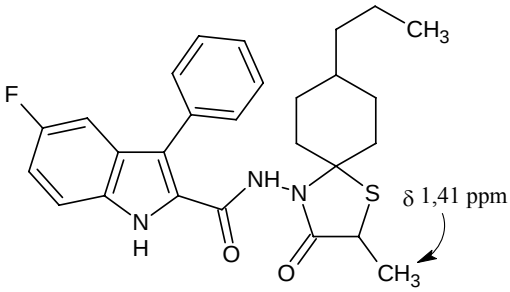



(97)

Sentezi yapılan **3a-f** bileşiklerinin $^{1}$H-NMR spektrumları incelendiğinde 11 konumlarındaki (metil) protonlara ait pikler δ 1,46-1,50 ppm aralığında dublet şeklinde kaydedilmiştir (Tablo 5-4). Bünyesinde 2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan çekirdeğini taşıyan bileşiklerin kazanıldığı bazı yayınlarda, 11 konumlarındaki (metil) protonlara ait piklerin δ 1,39-1,59 ppm aralığında dublet şeklinde gözlemlendiği bildirilmiştir (26, 32, 96, 97).



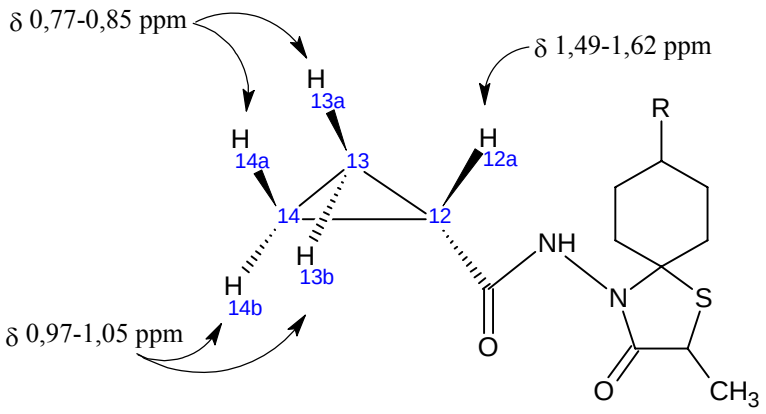

(26)



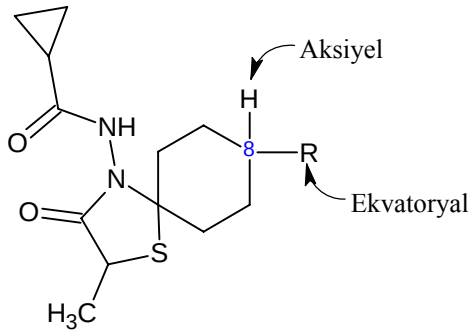

(32)

**3a-f** bileşiklerinin $^{1}$H-NMR spektrumlarında 12 konumundaki protona ait pikler δ 1,49-1,62 ppm aralığında multipletler olarak gözlenmiştir. Karboksamid artığıyla siklopropan halka düzleminin ters tarafında olan 13a ve 14a protonlarına ait pikler multiplet olarak δ 0,77-0,85 ppm aralığında ve karboksamid artığıyla siklopropan halka düzleminin aynı tarafında olan 13b ve 14b hidrojenlerine ait pikler ise multiplet olarak δ 0,97-1,05 ppm aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-4). Siklopropan üzerindeki protonların

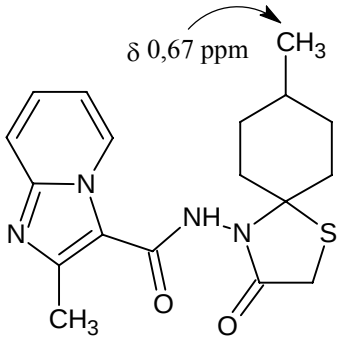
kimyasal kayma değerleri ve protonların yerleşimi ile ilgili tartışma, bileşik **2**'ye ait $^{1}$H-NMR spektrumunun incelendiği kısımda yer almaktadır (Bkz. s.92 ve s.94-97).



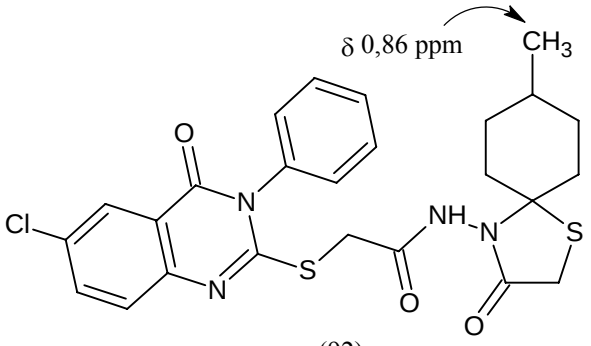

Bileşiklerinin sahip oldukları ortak protonların yanı sıra **3b-f** maddelerinin 8 konumunda taşıdıkları sübstitüentlere ait protonların $^{1}$H-NMR spektrumlarındaki yerleri, sübstitüentin yapısının alifatik, aromatik, düz zincirli veya dallanmış zincirli oluşuna göre değişiklik göstermektedir.




**3b** bileşiğinin 8 konumundaki metil grubuna ait pikler δ 0,84 ppm'de dublet şeklinde kaydedilmiştir. Sentezledikleri bileşiklerin 8 konumlarındaki metil grubuna ait pikleri; 1998'de Karalı ve arkadaşları δ 0,86 ppm'de (92), 2001'de Ur δ 0,90 ppm'de (28), 2004'te Kasımoğulları ve Cesur δ 0,67 ppm'de (31) ve 2005'te Cihan δ 0,89-0,97 ppm aralığında (32) izlemişlerdir.

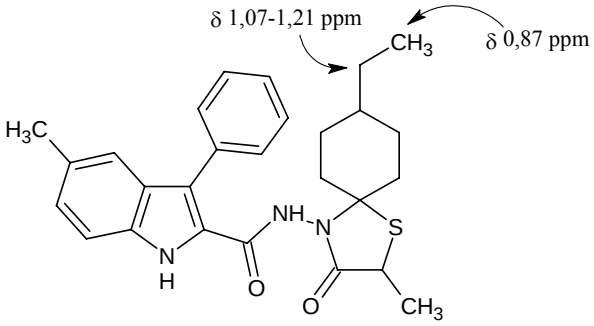



(31)

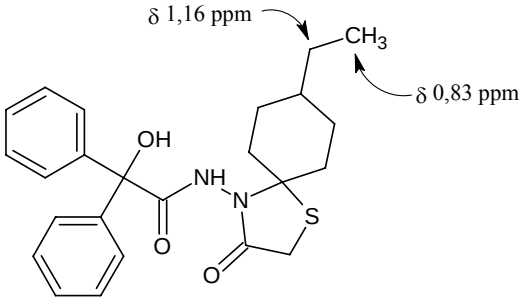



(92)

**3c** bileşiğinin 8 konumundaki etil grubunun -$CH_2$- protonlarına ait pikler δ 1,17 ppm'de multiplet şeklinde, -$CH_3$ protonlarına ait pikler ise δ 0,81 ppm'de triplet şeklinde izlenmiştir. 2000'de Öztürk, yürüttüğü çalışmada elde ettiği maddelerden 8 konumunda etil grubu taşıyan bileşiklerde, -$CH_2$- protonlarına ait pikleri δ 1,07-1,21 ppm aralığında multiplet olarak, metil protonlarına ait pikleri ise δ 0,87 ppm'de triplet şeklinde izlemiştir (26). 2006'da Güzel ve arkadaşlarının sentezledikleri 8 konumunda etil grubu taşıyan bileşikte -$CH_2$- protonlarına ait pikler δ 1,16 ppm'de kuintet olarak, metil protonlarına ait pikler ise δ 0,83 ppm'de triplet şeklinde bildirilmiştir (97).



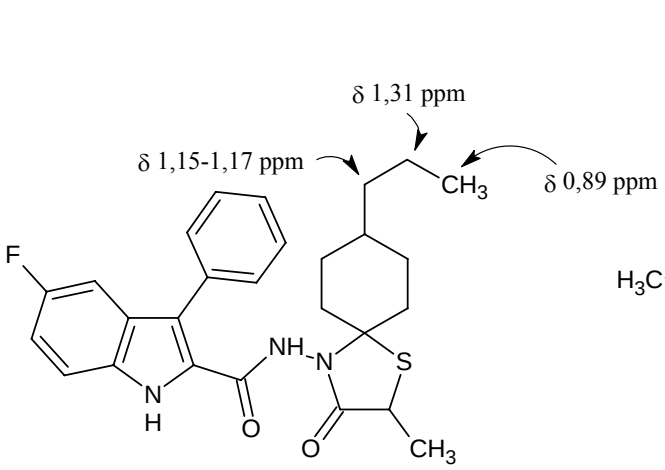

(26)



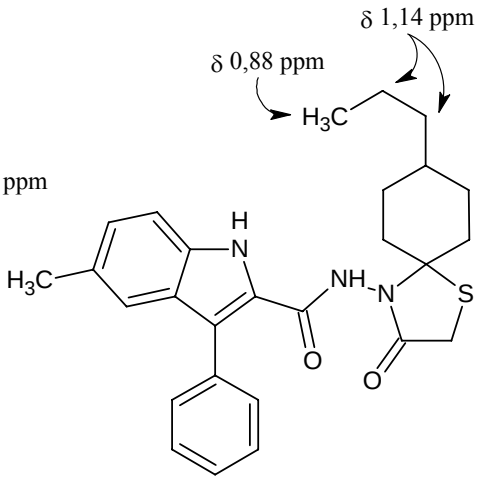

(97)

**3d** bileşiğinin 8 konumundaki propil uzantısının -$\underline{CH_2}CH_2CH_3$ protonlarına ait pikler δ 1,12 ppm'de kuvartet şeklinde, -$CH_2\underline{CH_2}CH_3$ protonlarına ait pikler δ 1,24 ppm'de sekstet şeklinde ve -$CH_2CH_2\underline{CH_3}$ protonlarına ait pikler δ 0,81 ppm'de triplet şeklinde gözlemlenmiştir. Benzer bileşiklerin kazanıldığı bazı çalışmalarda, propil uzantısının -$\underline{CH_2}CH_2CH_3$ protonlarına ait piklerin δ 1,10-1,17 ppm aralığında kuvartet

şeklinde, -$CH_2\underline{CH_2}CH_3$ protonlarına ait piklerin δ 1,14-1,32 ppm aralığında multiplet şeklinde ve -$CH_2CH_2\underline{CH_3}$ protonlarına ait piklerin δ 0,75-0,89 ppm' aralığında triplet şeklinde görüldüğü bildirilmiştir (32, 96, 97).

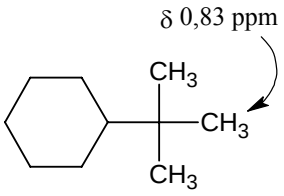



(32)

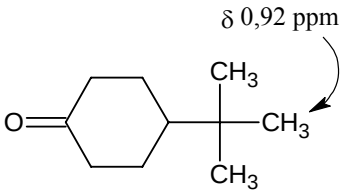



(96)

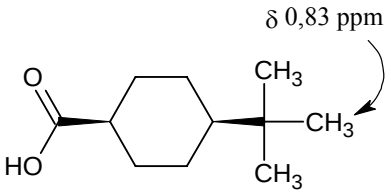
**3e** bileşiğinin 8 konumundaki *tert*-bütil grubunun metil protonlarına ait pik δ 0,79 ppm'de keskin bir singlet olarak saptanmıştır. Üzerlerinde *tert*-bütilsiklohekzan yapısı taşıyan *tert*-bütilsiklohekzan, *tert*-bütilsiklohekzanon ve *cis*-4-*tert*-bütilsiklohekzankarboksilik asit bileşiklerinin kayıtlı $^1$H-NMR spektrumları incelendiğinde 8 konumundaki *tert*-bütil grubunun metil protonlarına ait pikler δ 0,83-0,92 ppm aralığında gözlenmiştir (140-142).




(140)



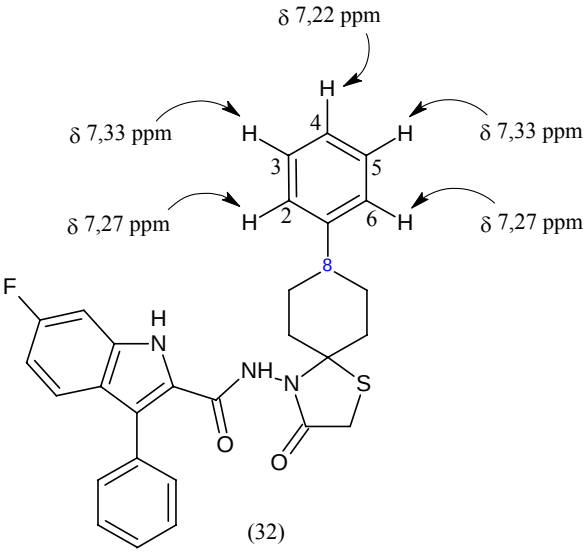

(141)

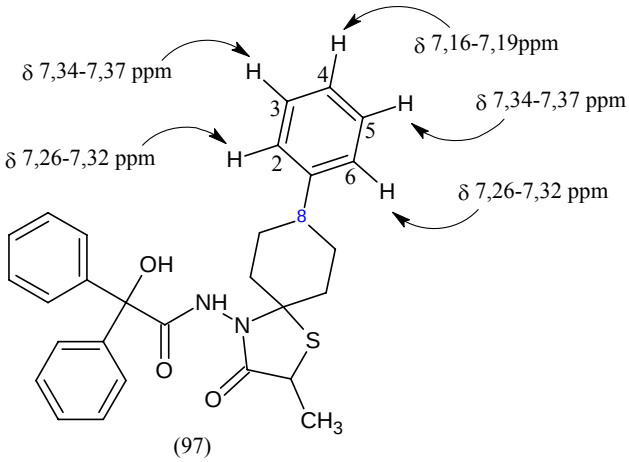



(142)

**3f** bileşiğinin 8 konumundaki fenil sübstitüentinin $C_3$-H ve $C_5$-H protonlarına ait pikler δ 7,23 ppm'de triplet şeklinde, $C_2$-H ve $C_6$-H protonlarına ait pikler δ 7,13 ppm'de dublet şeklinde ve $C_4$-H protonuna ait pik δ 7,14 ppm'de triplet şeklinde tespit edilmiştir. 8 konumunda fenil sübstitüentini taşıyan bileşiklerin kazanıldığı bazı çalışmalarda $C_3$-H ve $C_5$-H protonlarına ait pikler δ 7,33-7,37 ppm aralığında triplet

şeklinde, $C_2$-H ve $C_6$-H protonlarına ait pikler δ 7,26-7,32 ppm aralığında dublet şeklinde ve $C_4$-H protonuna ait pik δ 7,16-7,22 ppm aralığında triplet şeklinde gözlendiği bildirilmiştir (32, 97).



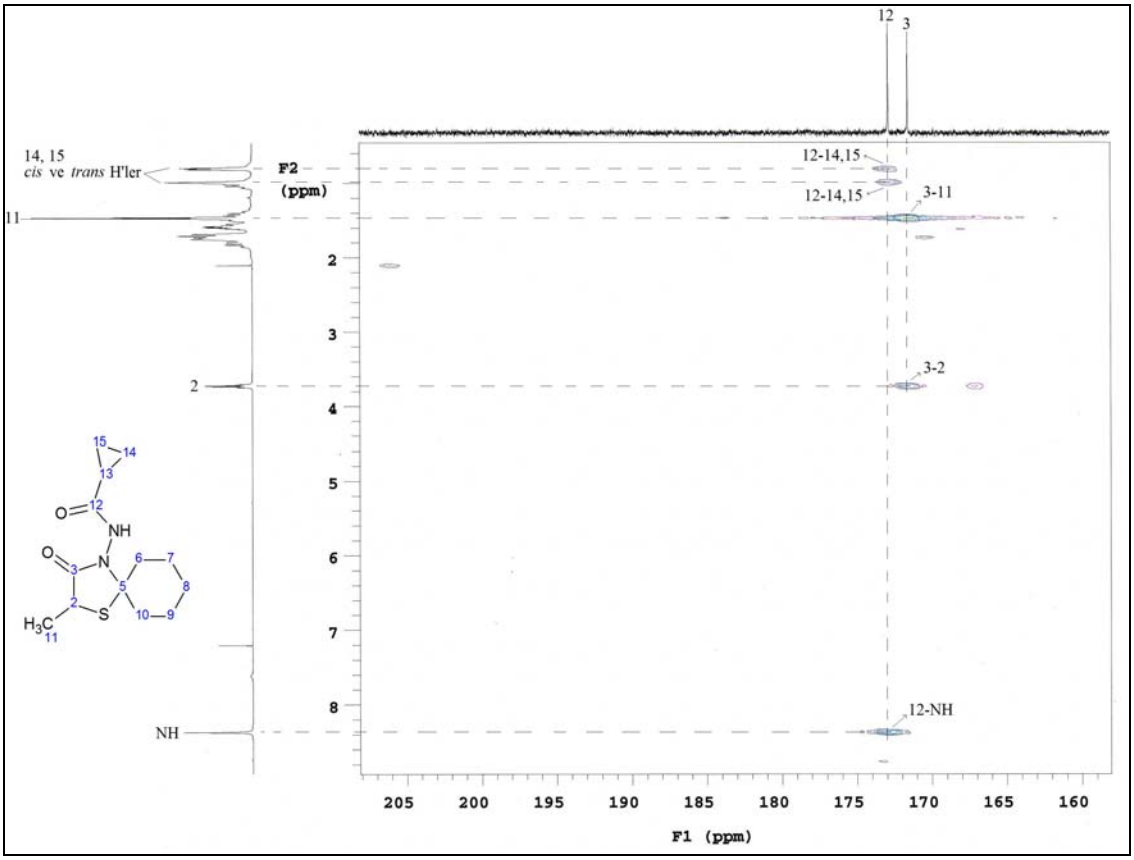

### 5.3.4. $^{13}$C-NMR Verilerinin Tartışılması

Tek bağ üzerinden olan ilişkilerin ortadan kaldırıldığı ve yalnız iki ve üç bağ üzerinden olan ilişkilerin gösterildiği NMR ölçüm tekniğine HMBC (**H**eteronuclear **M**ulti **B**ond **C**oherence) denmektedir. Bu ölçüm tekniği ile uzun mesafe proton ve karbon etkileşmelerinin ilişkileri elde edilir. İki veya üç bağ üzerinden olan etkileşmelerin ilişkilendirildiği bir spektrum, yapı hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Doğrudan doğruya olmasa dahi böyle bir spektrum aracılığı ile bir molekülde bulunan karbon-karbon ilişkileri ortaya konmaktadır.

HMBC ölçüm tekniğinin dışında, başka ölçüm yöntemleri de kullanılarak bir molekülde bulunan primer, sekonder, tersiyer ve katerner karbonlar arasında ayrım yapmak ve bunları alt spektrumlar olarak kaydetmek mümkündür. Son yıllarda geliştirilen ve önemli bir uygulama alanı olan bu ölçüm yöntemlerinden birisi de DEPT (**D**istortionless **E**nhanced by **P**olarization **T**ransfer) ölçüm tekniğidir. DEPT ölçümünde bir karbona ait sinyallerin hangi tür (primer, sekonder veya tersiyer) karbon atomuna ait olduğu belirlenir ve bu spektrumlar ayrı ayrı kaydedilir.

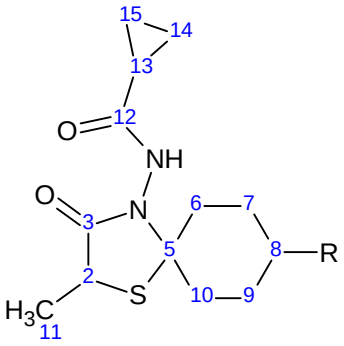
Bu bölümde, tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri; **3a-f** bileşiklerinin HMBC spektrumları ve **3b**, **3d** ve **3e** bileşiklerinin DEPT spektrumlarından yararlanılarak açıklanacaktır. Tartışmaya **3a-f** bileşiklerinin yapılarında taşıdıkları ortak karbon atomlarına ait kimyasal kayma değerleri ile başlanacak, daha sonra **3b-f** bileşiklerinin 8 numaralı karbon üzerinde taşıdıkları sübstitüentlere ait bulgular değerlendirilecektir. HMBC spektrumlarından elde edilen ortak $^{13}$C-NMR kimyasal kayma değerleri Tablo 5-5'te, DEPT spektrumlarından elde edilenler ise Tablo 5-6'da verilmiştir.

**3a-f** bileşiklerinin HMBC $^{13}$C-NMR bulguları incelendiğinde, 12 numaralı karbonun (konumlandırmalarda, sayfa 108'teki sistem izlenmektedir) kimyasal kayma değerlerinin δ 172,87-174,10 ppm aralığında değiştiği görülmektedir (Tablo 5-5). 12 numaralı karbonunun kimyasal kayma değeri; F1 skalasında bu karbona ait pikin, F2 skalasında 14 ve 15 konumlarındaki protonların ve NH protonunun pikleri ile kesiştiği yerlerde lekeler vermesiyle tespit edilmiştir (Şekil 5-3).




**Şekil 5-3: 3a** bileşiğinin HMBC spektrumu (160-205 ppm)

**Tablo 5-5:** Ortak karbonlara* ait $^{13}$C-NMR bulguları (HMBC) (δ ppm)

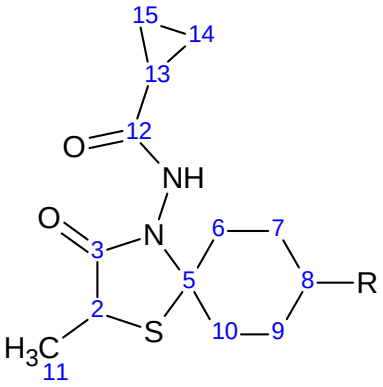



| Karbon Konumu | 3a (R = H) | 3b (R = $CH_3$) | 3c (R = $C_2H_5$) | 3d (R = $C_3H_7$) | 3e (R = $C(CH_3)_3$) | 3f (R = $C_6H_5$) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **12** | 172,89 | 172,94 | 174,10 | 172,87 | 172,89 | 173,05 |
| **3** | 171,58 | 171,66 | 172,63 | 171,50 | 171,21 | 171,35 |
| **5** | 70,96 | 70,86 | 72,19 | 71,04 | 70,70 | 70,22 |
| **2** | 36,55 | 36,57 | 37,97 | 36,54 | 36,55 | 36,62 |
| **6 ve 10** | 37,39<br>36,35 | 37,11<br>36,07 | 37,74<br>37,37 | 37,13<br>36,13 | 37,50<br>36,50 | 37,43<br>36,47 |
| **7 ve 9** | 22,48<br>22,04 | 30,47<br>30,10 | 29,34<br>29,30 | 28,89<br>28,44 | 23,34<br>22,92 | 30,04<br>29,55 |
| **8** | 23,42 | 30,93 | 38,35 | 34,68 | 45,44 | 41,56 |
| **11** | 18,78 | 18,76 | 20,02 | 18,80 | 18,83 | 18,80 |
| **13** | 11,78 | 11,76 | 13,06 | 11,81 | 11,88 | 11,89 |
| **14 ve 15** | 7,21 | 7,21 | 8,49 | 8,49 | 7,32 | 7,38 |

* Numaralandırmada nomenklatür kuralları dikkate alınmamıştır.

**3a-f** bileşiklerinin yapısında bulunan diğer karbonil grubundaki 3 numaralı karbonunun rezonans değerlerinin δ 171,21-171,66 ppm aralığında değiştiği saptanmıştır (Tablo 5-5). 3 numaralı karbonunun kimyasal kayma değeri; F1 skalasında karbona ait pikin, F2 skalasında 2 ve 11 konumlarındaki protonların pikleri ile kesiştiği yerlerde lekeler vermesiyle saptanmıştır (Şekil 5-3).

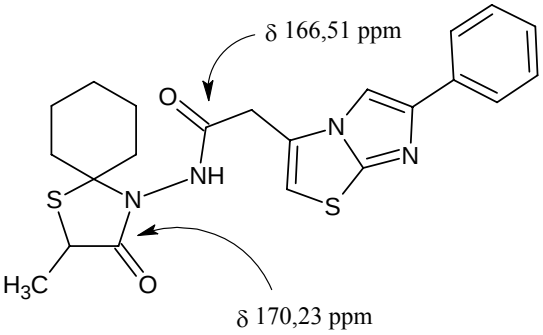
**Tablo 5-6:** Ortak karbonlara* ait $^{13}$C-NMR bulguları (DEPT) (δ ppm)



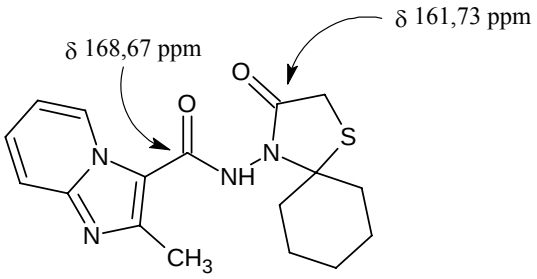

| Karbon Konumu | 3b (R=$CH_3$) | 3d (R = $C_3H_7$) | 3e (R = $C(CH_3)_3$) |
|---|---|---|---|
| **2** | 37,76 | 37,76 | 37,79 |
| **6 ve 10** | 38,35<br>37,34 | 38,35<br>37,35 | 38,67<br>37,68 |
| **7 ve 9** | 32,14<br>31,69 | 30,10<br>29,66 | 24,56<br>24,14 |
| **8** | 31,33 | 35,89 | 46,60 |
| **11** | 19,99 | 20,02 | 20,09 |
| **13** | 13,04 | 13,06 | 13,01 |
| **14 ve 15** | 8,47 | 8,47 | 8,48 |

* Numaralandırmada nomenklatür kuralları dikkate alınmamıştır.

Benzer yapıdaki bileşiklerin kazanıldığı yayınlarda; CONH karbonunun kimyasal kayma değerinin δ 160,30-170,67 ppm aralığında, tiyazolidinon çekirdeğindeki karbonil karbonuna ait rezonans değerlerinin ise δ 158,13-173,40 ppm aralığında değiştiği bildirilmektedir (26, 28-32, 92, 96, 97).



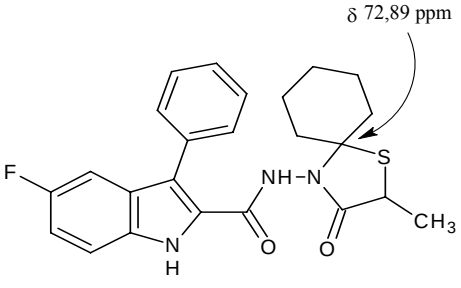

(29)



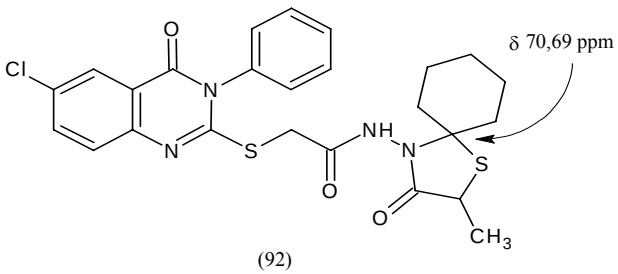

(31)

Spiro karbon atomunun kimyasal kayma değeri δ 70,22-72,19 ppm aralığında gözlenmektedir (Tablo 5-5). Yapılarımızda 5 numara ile işaretlediğimiz bu karbon atomunun $^{13}C$ skalasındaki sinyalinin, $^{1}H$ skalasında 6, 7, 9 ve 10 konumundaki protonların pikleriyle ilişkili olduğu izlenmektedir (Şekil 5-4).

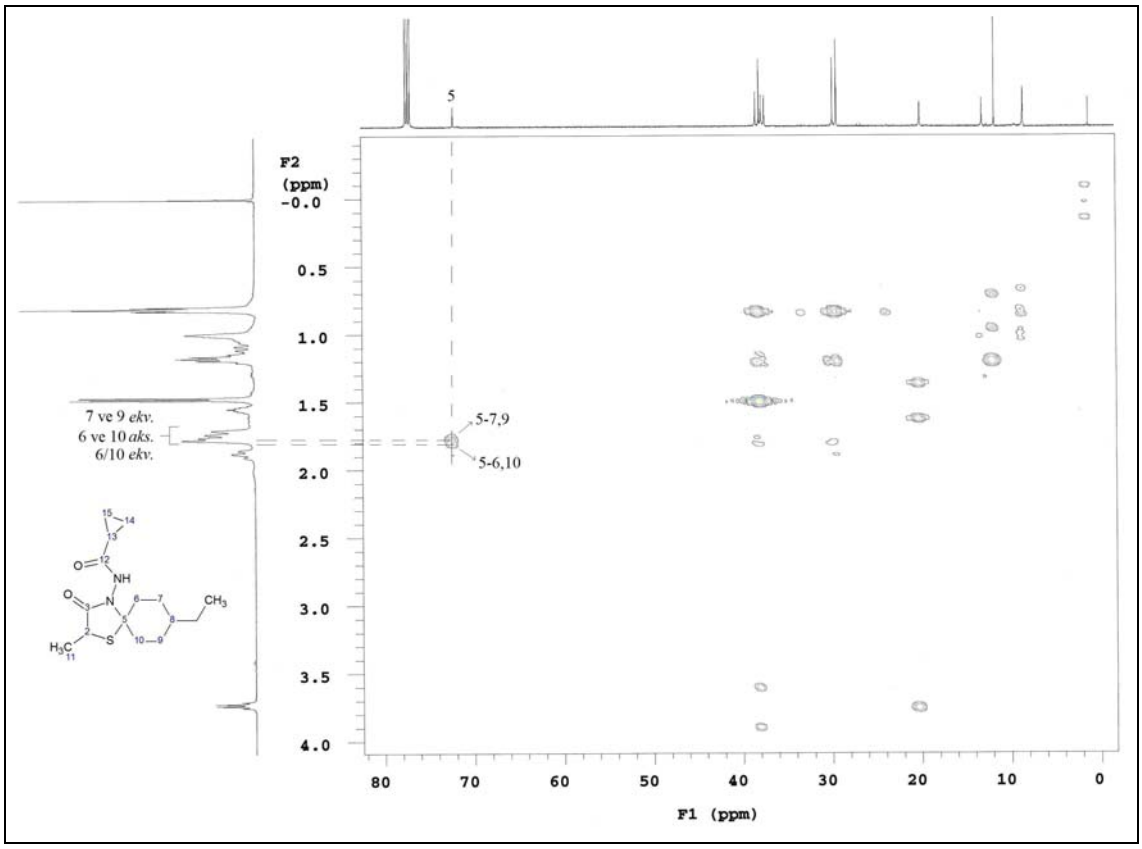
1998'de Karalı ve arkadaşları, sentezledikleri bileşiklerde spiro karbonunun δ 70,69-72,01 ppm aralığında rezonansa geldiğini gözlemlemişlerdir (92). 2005 yılında Cihan ise, spiro karbonunun kimyasal kayma değerlerinin δ 71,03-72,89 ppm aralığında değiştiğini bildirmiştir (32).




(32)

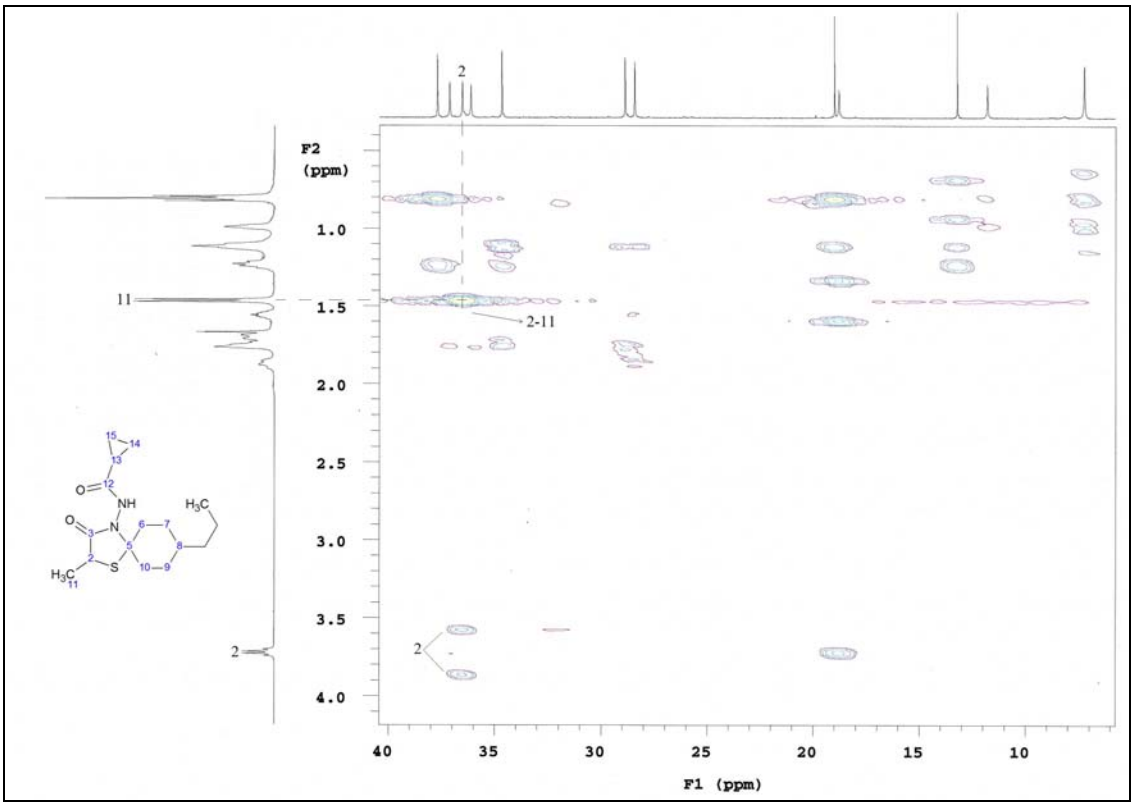



(92)



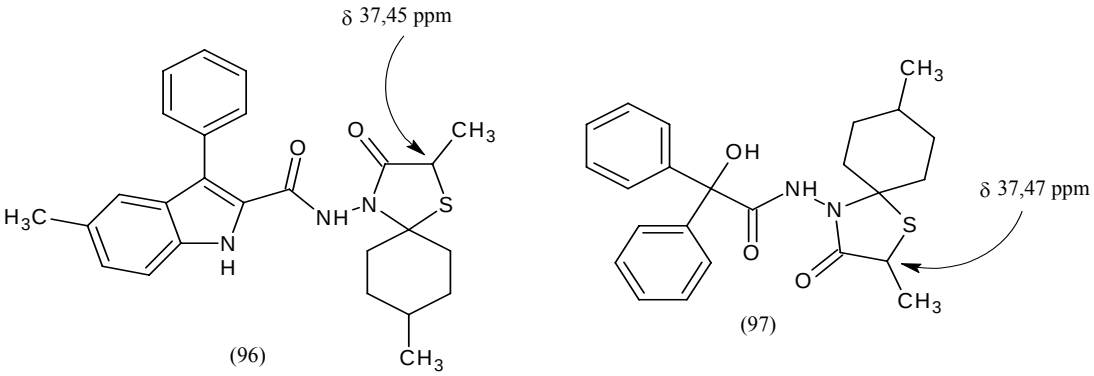

**Şekil 5-4: 3c** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-80 ppm)

**3a-f** bileşiklerinin tiyazolidinon halkasında metil grubunun bağlı olduğu 2 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri; HMBC spektrumlarında δ 36,55-37,97 ppm (Tablo 5-5), DEPT spektrumlarında ise δ 37,76-37,79 ppm aralığında tespit edilmiştir (Tablo 5-6). HMBC spektrumunda 2 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri; F1 skalasında karbona ait pikin, F2 skalasında 11 konumundaki protonların piki ile kesiştiği yerde lekeler vermesiyle ve F2 skalasında kendi protonu ile kesişim noktasına eşit uzaklıkta bulunan simetrik iki leke vermesiyle tespit edilmiştir (Şekil 5-5).

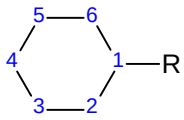



**Şekil 5-5: 3d** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-40 ppm)

2006'da Güzel ve arkadaşları, yürüttükleri iki ayrı çalışmada sentezledikleri bileşiklerin 2 konumundaki karbona ait kimyasal kayma değerlerini δ 37,45-37,47 ppm'de izlemişlerdir (96, 97).




Siklohekzan molekülündeki karbonların kimyasal kayma değeri δ 27,60 ppm'dir (143).



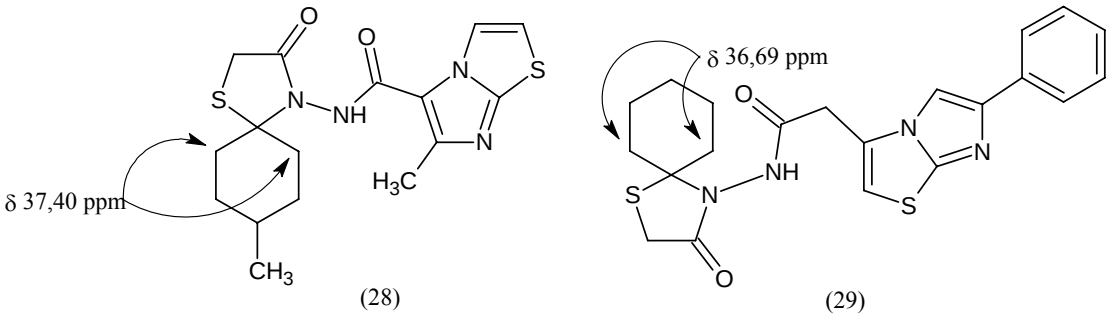

Yukarıdaki gibi numaralandırılmış bir siklohekzan halkasına 1 konumundan bağlı bir sübstitüent, 1-4 karbonlu alkil veya fenil radikalleri arasından seçildiğinde; kimyasal kayma değerlerindeki değişim 1 numaralı karbon için δ 5,8-21,2 ppm, 2 ve 6 numaralı karbonlar için δ 0,5-8,4 ppm, 3 ve 5 karbonları için δ (–0,5)-0,1 ppm ve 4 numaralı karbon için δ (–0,9)- (–0,2) ppm aralıklarında beklenmektedir (144).

Yapısında siklohekzan halkasını taşıyan **3a-f** bileşiklerinde; 6 ve 10 numaralı (konumlandırmalarda, sayfa 108'teki sistem izlenmektedir) karbonların kimyasal kayma değerleri 8 konumundaki sübstitüentten δ 1 ppm'den az etkilenirken, 7 ve 9 numaralı karbonlar δ 7-8 ppm etkilenmiştir. Sübstitüentin bağlı bulunduğu 8 numaralı karbona ait kimyasal kayma değerleri sübstitüentin cinsine bağlı olmakla birlikte, karbonun non-sübstitüe haline kıyasla δ 20 ppm'e kadar değişikliğe uğrayabilmektedir.

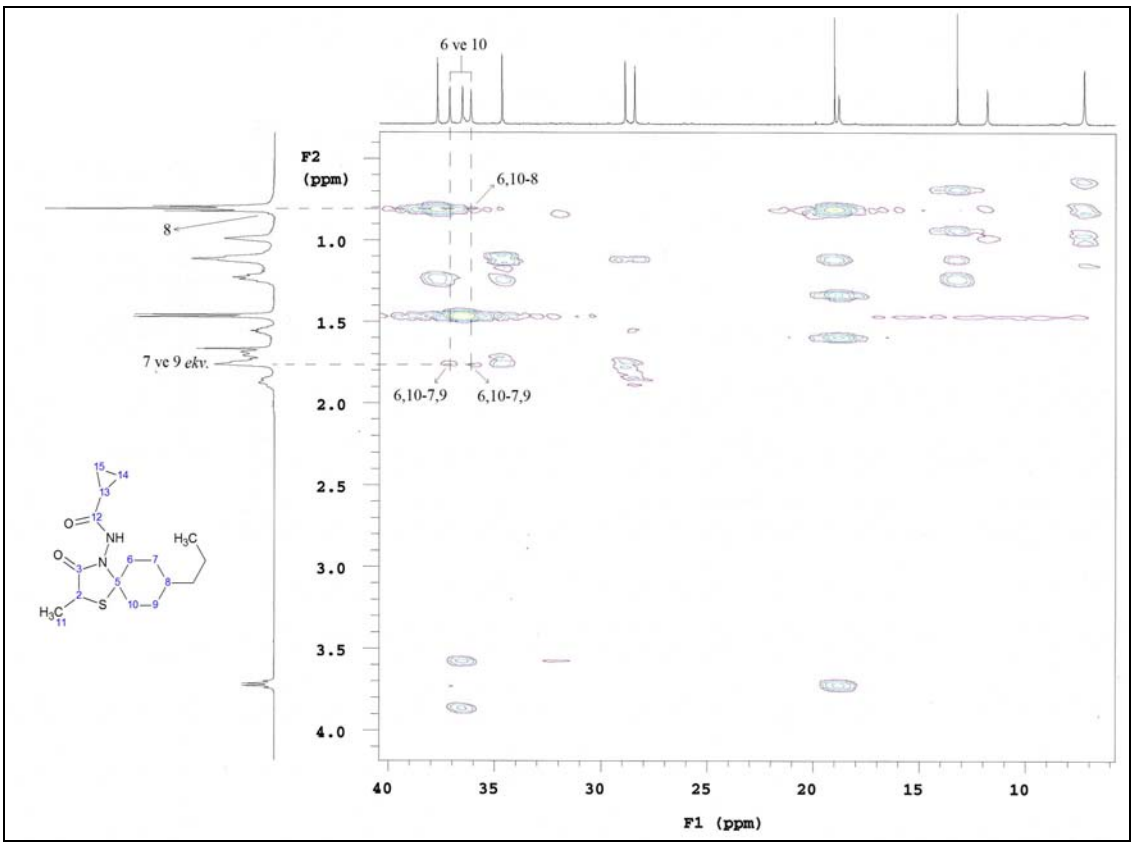
**3a-f** bileşiklerinin HMBC ve **3b**, **3d** ve **3e** bileşiklerinin DEPT $^{13}$C-NMR bulguları incelendiğinde; 6 ve 10 numaralı karbonların aralarında δ 1 ppm fark bulunan iki pik vererek rezonansa geldikleri gözlenmiştir. HMBC spektrumlarında bu piklerin ilki δ 37,11-37,74 ppm aralığında, ikincisi δ 36,07-37,37 ppm aralığında kaydedilmiştir (Tablo 5-5). DEPT spektrumlarında ise, ilk pikler δ 38,67-38,35 ppm aralığında, ikinci pikler δ 37,68-37,34 ppm aralığında izlenmiştir (Tablo 5-6). 2005'te Cihan ve 2006'da Güzel ve arkadaşları, yapıca benzer molekülleri elde etmiş ve bileşiklerindeki 6 ve 10 numaralı karbonların iki ayrı pik şeklinde görüldüğünü bildirmişlerdir (32, 96, 97).

Bileşiklerimizde 6 ve 10 numaraları ile işaretlediğimiz bu karbon atomlarının HMBC spektrumunda F1 skalasındaki sinyallerinin, F2 skalasında 6, 7, 9 ve 10 konumundaki protonların pikleriyle ilişkili olduğu izlenmektedir (Şekil 5-6).

Yapılarında 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on sistemini taşıyan bileşiklerin kazanıldığı bazı yayınlar incelendiğinde; 6 ve 10 numaralı karbonların kimyasal kayma değerlerinin δ 36,50-39,76 ppm aralığında izlendiği görülmüştür (26, 28, 29, 32, 96, 97).




(28) (29)

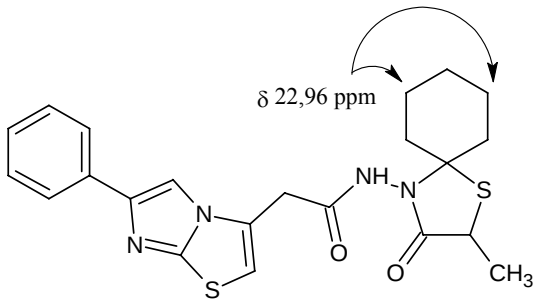



**Şekil 5-6: 3d** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-40 ppm)

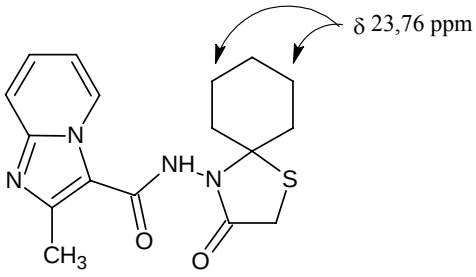
Bileşiklerin HMBC ve DEPT spektrumları incelendiğinde 7 ve 9 numaralı karbonların, aralarında δ 0,5 ppm fark bulunan iki pik vererek rezonansa geldikleri görülebilir. 7 ve 9 numaralı karbonların kimyasal kayma değerleri; HMBC spektrumlarında δ 22,04-30,47 ppm aralığında (Tablo 5-5), DEPT spektrumlarında δ 24,14-32,14 ppm aralığında değişmektedir (Tablo 5-6). 2006'da Güzel ve arkadaşları, yürüttükleri iki ayrı çalışmada elde ettikleri benzer yapıdaki bileşiklerdeki 7 ve 9 numaralı karbonların ayrı ayrı sinyaller olarak izlendiğini bildirmişlerdir (96, 97).

HMBC spektrumlarından yararlanılarak; 7 ve 9 karbonlarının kimyasal kayma değerleri; F1 skalasında bu karbonlara ait piklerin, F2 skalasında 6, 8 ve 10 konumlarındaki protonların pikleriyle ve **3b-f** bileşiklerinde 8 numaralı karbona bağlı bulunan sübstitüentin 16 numaralı karbonu üzerindeki protonların piki ile kesiştiği yerlerde lekeler vermeleriyle saptanmıştır (Şekil 5-7). **3a** bileşiğinde ise, 7 ve 9 numaralı karbonlara ait piklerin 8-ekvatoryal proton ile ilişkili olduğu görülmüş, ancak 8-aksiyel proton ile bir ilişki izlenememiştir.

7 ve 9 numaralı karbonların kimyasal kayma değerleri, bileşiklerin 8 konumundaki sübstitüentlerin farklı özelliklere sahip olmasından dolayı yaklaşık δ 8 ppm'e kadar değişikliğe uğrayabilmektedir. Ulusoy 2002'de yürüttüğü çalışma kapsamında elde ettiği bileşiklerde, 7 ve 9 numaralı karbonların rezonansa geldiği değerleri δ 22,96-23,70 ppm aralığında izlemiştir (29). 2004'te Kasımoğulları ve Cesur ise sentezledikleri bileşiklerde 7 ve 9 numaralı karbonların kimyasal kayma değerlerini δ 23,76 ppm gözlemlemişlerdir (31).

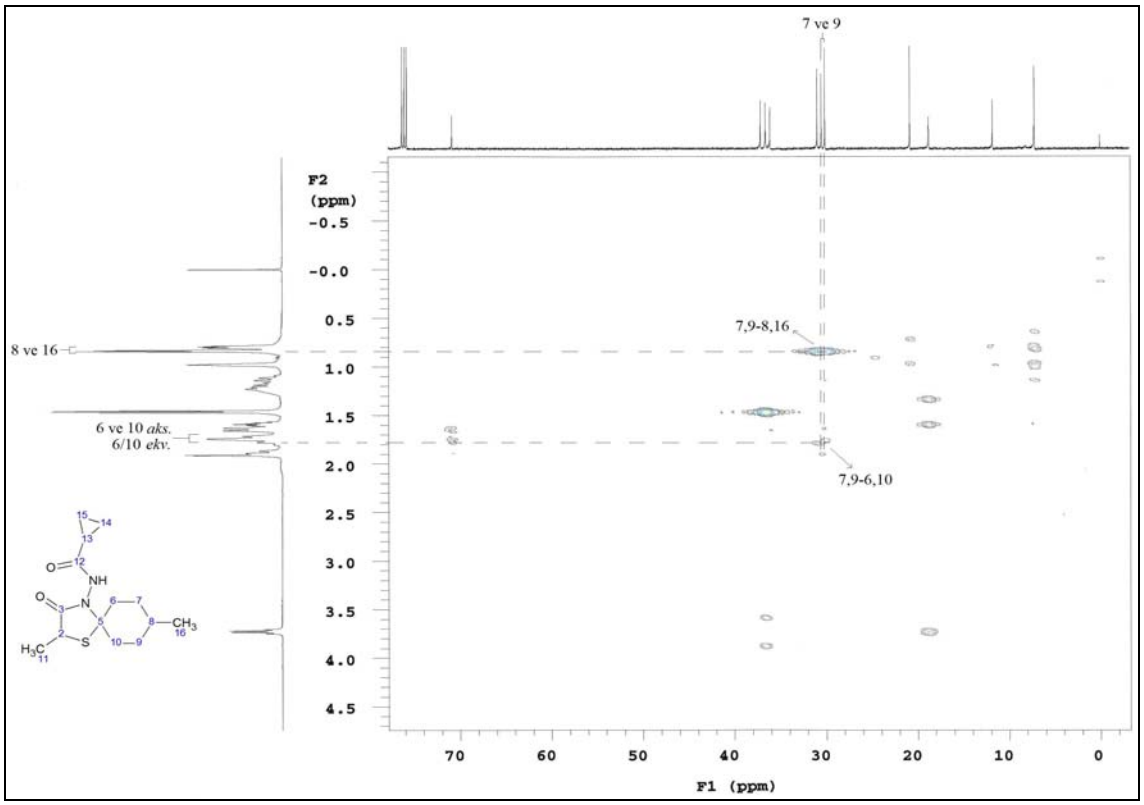



(29)

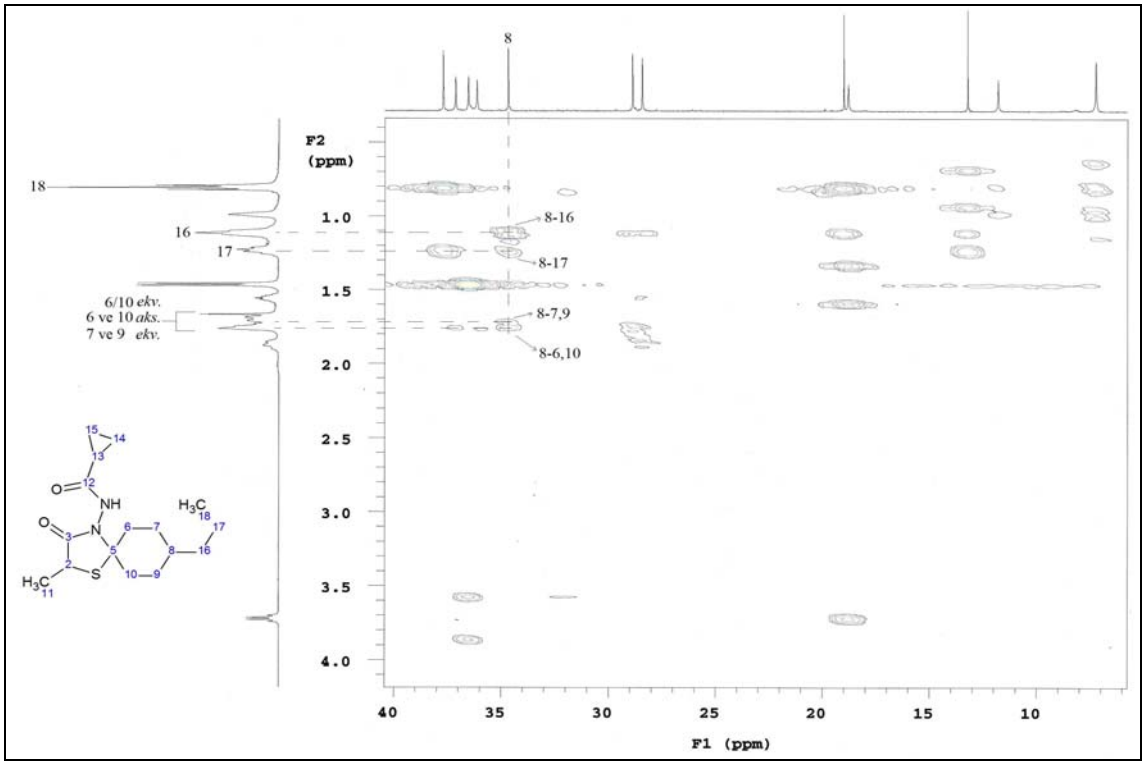



(31)

Bileşiklere ait $^{13}$C-NMR bulguları değerlendirildiğinde 8 numaralı karbonun HMBC spektrumlarında δ 23,42-45,44 ppm aralığında (Tablo 5-5), DEPT spektrumlarında δ 31,33-46,60 ppm aralığında rezonansa geldiği gözlenmiştir (Tablo 5-6). HMBC spektrumlarından yararlanılarak; 8 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri, $^{13}$C skalasında karbona ait pikin, $^{1}$H skalasında 6, 7, 9 ve 10 konumlarındaki protonların pikleriyle ilişkilerine dayanarak saptanmıştır (Şekil 5-8). **3b-f** bileşiklerinde 8 numaralı karbon, kendisine bağlı bulunan sübstitüentin 16 ve/veya 17 numaralı karbonlarına bağlı protonların pikleriyle de ilişki göstermektedir (Şekil 5-8).



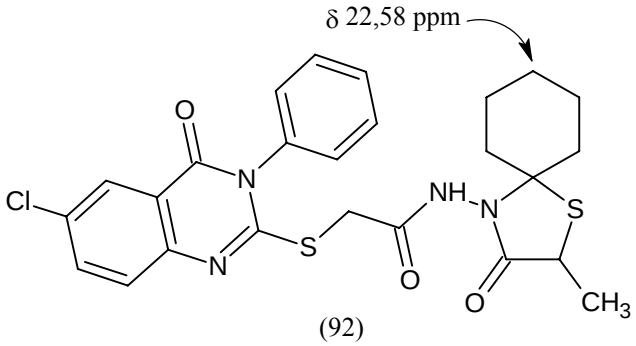

**Şekil 5-7: 3b** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-70 ppm)



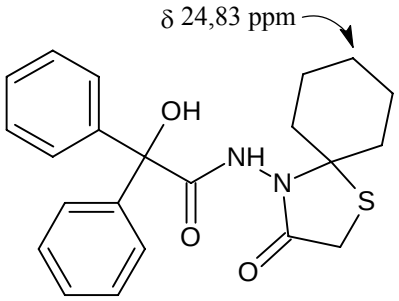

**Şekil 5-8: 3d** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-40 ppm)

8 numaralı karbon, taşıdığı sübstitüente göre farklı kimyasal kayma değerleri aldığından, analiz sonuçları her bir bileşik için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Bu konumda sübstitüent taşımayan **3a** bileşiğinde 8 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri δ 23,42 ppm olarak bulunmuştur (Tablo 5-5). 8 konumunda sübstitüent içermeyen, yapıca benzer bileşiklerin kazanıldığı yayınlar incelendiğinde bu karbonun δ 22,53-24,90 ppm aralığında rezonansa geldiği gözlenmiştir (29, 31, 32, 92, 97).

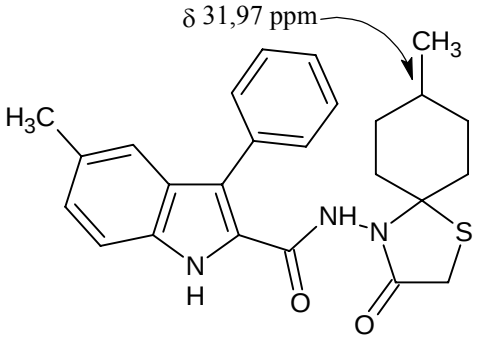



(92)

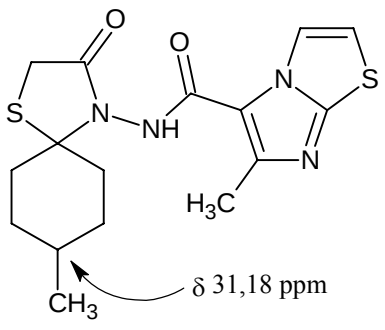



(97)

**3b** bileşiğinde 8 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri; HMBC spektrumunda δ 30,93 ppm (Tablo 5-5), DEPT spektrumunda δ 31,33 ppm olarak saptanmıştır (Tablo 5-6). 2000'de Öztürk, sentezlediği 4-{[(3-fenil-5-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil]amino}-8-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on bileşiğinin 8 konumundaki karbona ait kimyasal kayma değerini δ 31,97 ppm olarak bildirmiştir (26). 2001'de Ur, tez çalışması kapsamında kazandığı maddelerden 8 konumunda metil taşıyan bileşiğin 8 numaralı karbonuna ait kimyasal kayma değerini δ 31,18 ppm'de tespit etmiştir (28).

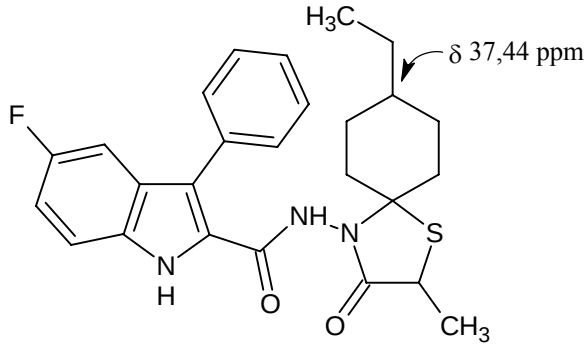



(26)

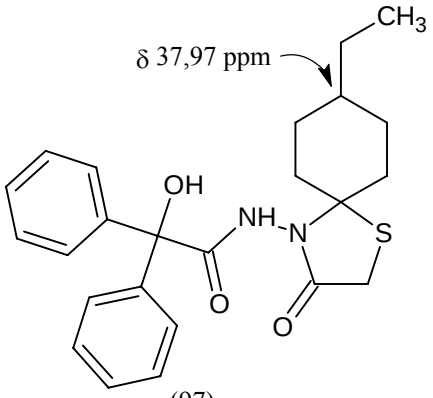



(28)

**3c** bileşiğinde 8 konumundaki karbonun kimyasal kayma değeri δ 38,35 ppm olarak tespit edilmiştir (Tablo 5-5). 2005'te Cihan, 8 konumunda etil artığı bulunduran bileşikleri sentezlendiği çalışmasında, 8 numaralı karbona ait piki δ 37,44-37,69 ppm aralığında izlemiştir (32). Güzel ve arkadaşları 2006'da yürüttükleri bir çalışmada, elde ettikleri maddelerden 8 konumunda etil sübstitüentini taşıyan bileşikte, 8 numaralı karbonunun kimyasal kayma değerini δ 37,97 ppm'de tespit etmişlerdir (97).

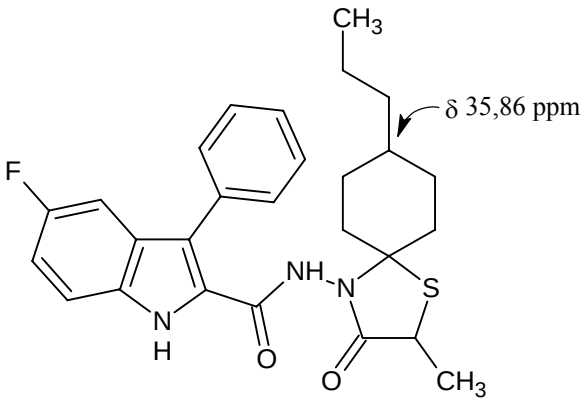



(32)

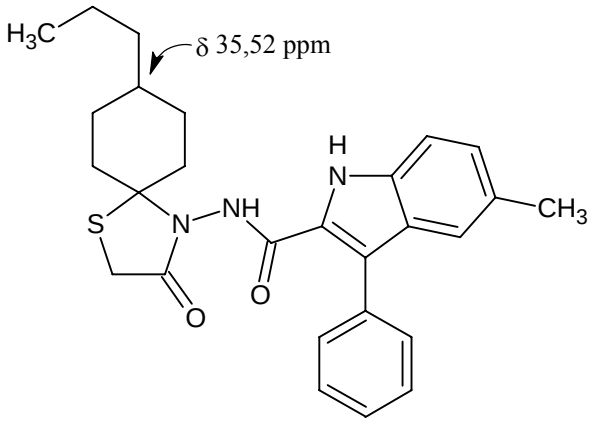



(97)

**3d** bileşiğinde 8 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri; HMBC spektrumunda δ 34,68 ppm (Tablo 5-5), DEPT spektrumunda δ 35,89 ppm olarak kaydedilmiştir (Tablo 5-6). 8 konumunda n-propil grubu bulunduran spirotiyazolidinon sistemine sahip maddelerin kazanıldığı yayınlarda, 8 konumundaki karbonun kimyasal kayma değerinin δ 35,52-35,89 ppm aralığında değiştiği bildirilmektedir (32, 96, 97).

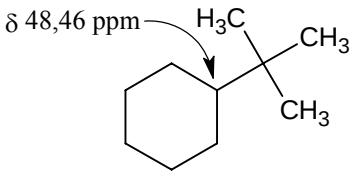



(32)

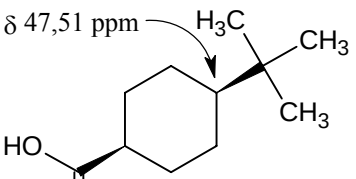



(96)

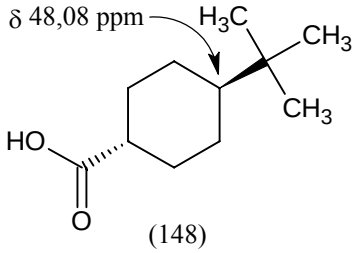
**3e** bileşiğinde 8 konumdaki karbonun kimyasal kayma değeri; HMBC spektrumunda δ 45,44 ppm (Tablo 5-5), DEPT spektrumunda δ 46,60 ppm olarak kaydedilmiştir (Tablo 5-6). Üzerlerinde *tert*-bütilsiklohekzan yapısı taşıyan *tert*-bütilsiklohekzan, *tert*-bütilsiklohekzanon, *cis* ve *trans*-4-*tert*-bütilsiklohekzankarboksilik asit bileşiklerinin kayıtlı $^{13}$C-NMR spektrumları incelendiğinde 8 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri δ 46,72-48,46 ppm aralığında gözlenmiştir (145-148).



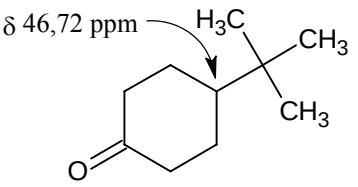

(145)




(147)

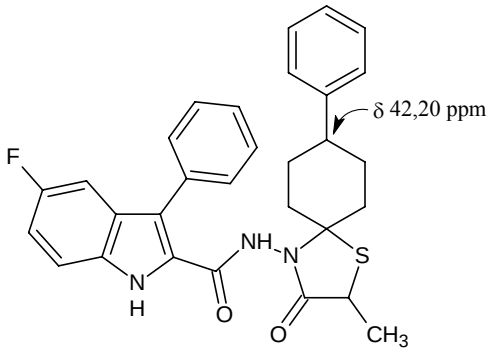



(148)

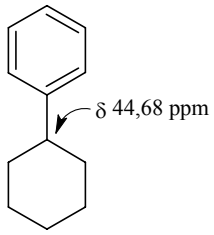



(146)

**3f** bileşiğinde 8 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri δ 41,56 ppm olarak saptanmıştır (Tablo 5-5). 2005'te Cihan, yüksek lisans tezi kapsamında yürüttüğü çalışmalarda 8 konumunda fenil sübstitüenti taşıyan benzer yapıda bileşikler kazanmış, ve bu karbonun kimyasal kayma değerinin δ 42,01-42,20 ppm arasında değiştiğini bildirmiştir (32). Ayrıca sikloheksilbenzen bileşiğinin $^{13}$C-NMR spektrumu incelendiğinde 8 konumundaki karbonun kimyasal kayma değeri δ 44,68 ppm'de gözlenmektedir (149).

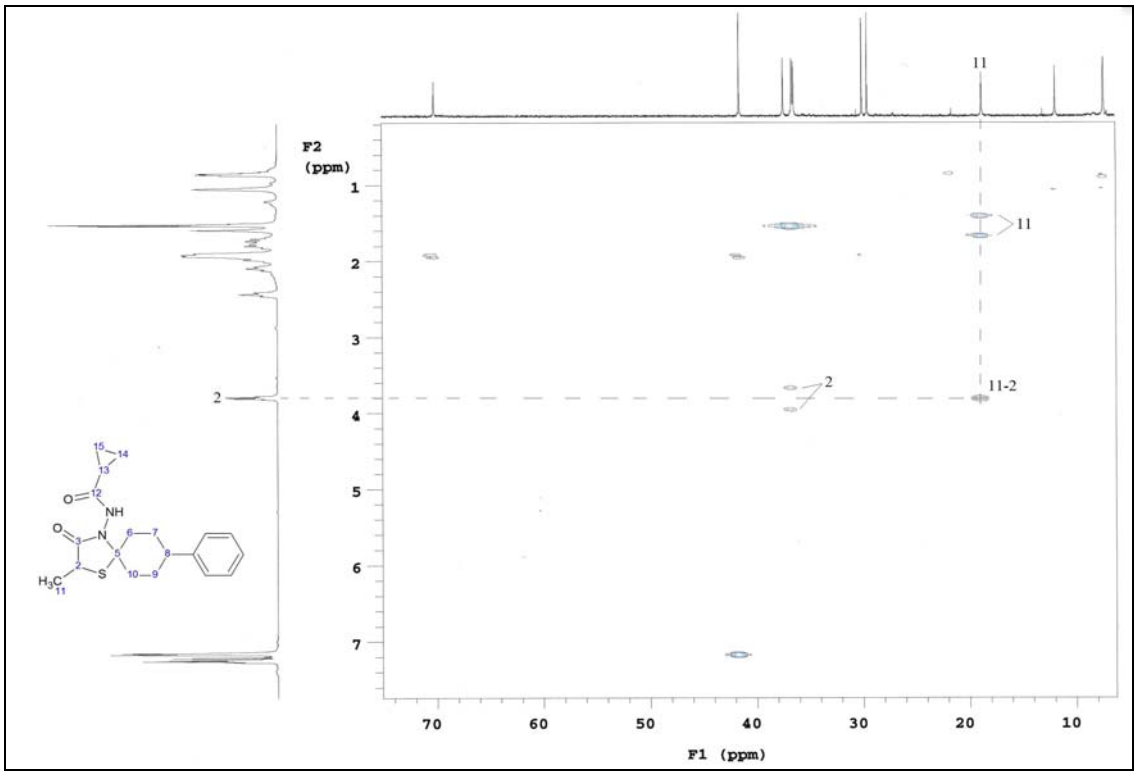



(32)



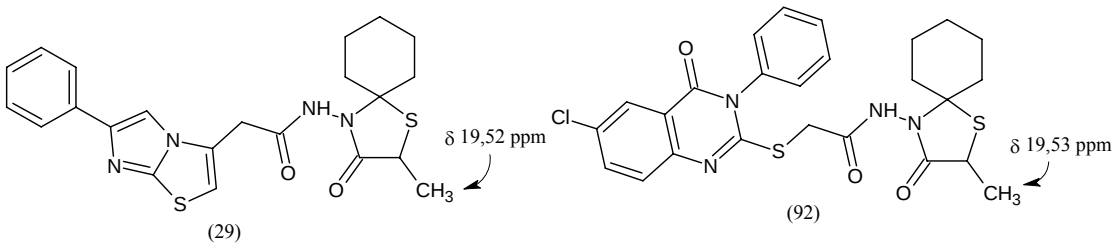

(149)

Bileşiklerinin $^{13}$C-NMR bulguları değerlendirildiğinde; 11 numaralı karbonunun kimyasal kayma değerinin HMBC spektrumlarında δ 18,76-20,02 ppm aralığında (Tablo 5-5), DEPT spektrumlarında δ 19,99-20,09 ppm aralığında değiştiği gözlenmiştir (Tablo 5-6). HMBC spektrumundan yararlanılarak; 11 konumundaki karbonun kimyasal kayma değeri, F1 skalasında karbona ait pikin, F2 skalasında 2 konumundaki protonla ve kendi protonlarıyla ilişkisini gösteren çapraz piklerle ilişkili olmasıyla tespit edilmiştir (Şekil 5-9).




**Şekil 5-9: 3f** bileşiğinin HMBC spektrumu (10-70 ppm)

1998'de Karalı ve arkadaşları elde ettikleri bileşiklerde 11 numaralı karbonun kimyasal kayma değerini δ 19,53 ppm'de izlemişlerdir (92). 2002'de Ulusoy, yürüttüğü çalışma kapsamında sentezlediği bileşiklerde 11 konumundaki karbonun kimyasal kayma değerini δ 19,52 ppm'de izlemiştir (29).



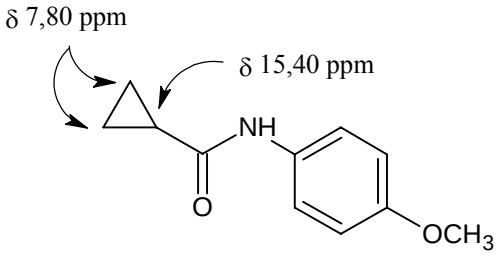

(29) (92)

13 numaralı karbonun $^{13}C$ kimyasal kayma değerinin, HMBC spektrumlarında δ 11,76-13,06 ppm aralığında (Tablo 5-5), DEPT spektrumlarında δ 13,01-13,06 ppm aralığında değiştiği gözlenmiştir (Tablo 5-6). HMBC spektrumundan yararlanılarak; 13 konumundaki karbonun kimyasal kayma değeri, F1 skalasında karbona ait pikin, F2 skalasında 14 ve 15 konumlarındaki protonların pikleriyle oluşturduğu çapraz pikler ile kesinleştirilmiştir (Şekil 5-10).

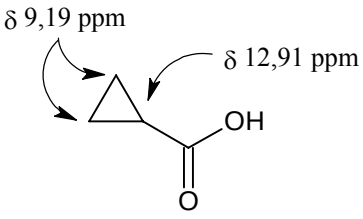
Bileşiklerinin HMBC ve DEPT bulgularına bakıldığında, 14 ve 15 numaralı karbonların kimyasal kayma değerinin HMBC spektrumlarında δ 7,21-8,49 ppm aralığında (Tablo 5-5), DEPT spektrumlarında δ 8,47-8,48 ppm aralığında değiştiği gözlenmektedir (Tablo 5-6). Bileşiklerimizde 14 ve 15 numaraları ile işaretlediğimiz karbonlara ait F1 skalasında piklerin, F2 skalasında 13 konumundaki protonun pikleriyle ilişkili olduğu gözlenmiş ve **3a-d** bileşiklerinde F2 skalasında kendi protonları ile kesişim noktalarına eşit uzaklıkta bulunan simetrik ikişer leke vermeleriyle tespit edilmişlerdir (Şekil 5-10).

2008'de Yadav ve arkadaşları yürüttükleri bir çalışmada, yapısında siklopropankarboksamid grubunu taşıyan bileşikler kazanmış ve bu bileşiklerdeki 13 numaralı karbonun δ 15,40 ppm civarında, 14 ve 15 numaralı karbonların ise δ 7,80 ppm civarında rezonansa geldiklerini bildirmişlerdir (136). Siklopropankarboksilik asidin $^{13}C$-NMR spektrumu incelendiğinde; karbonile bağlı siklopropan karbonunun

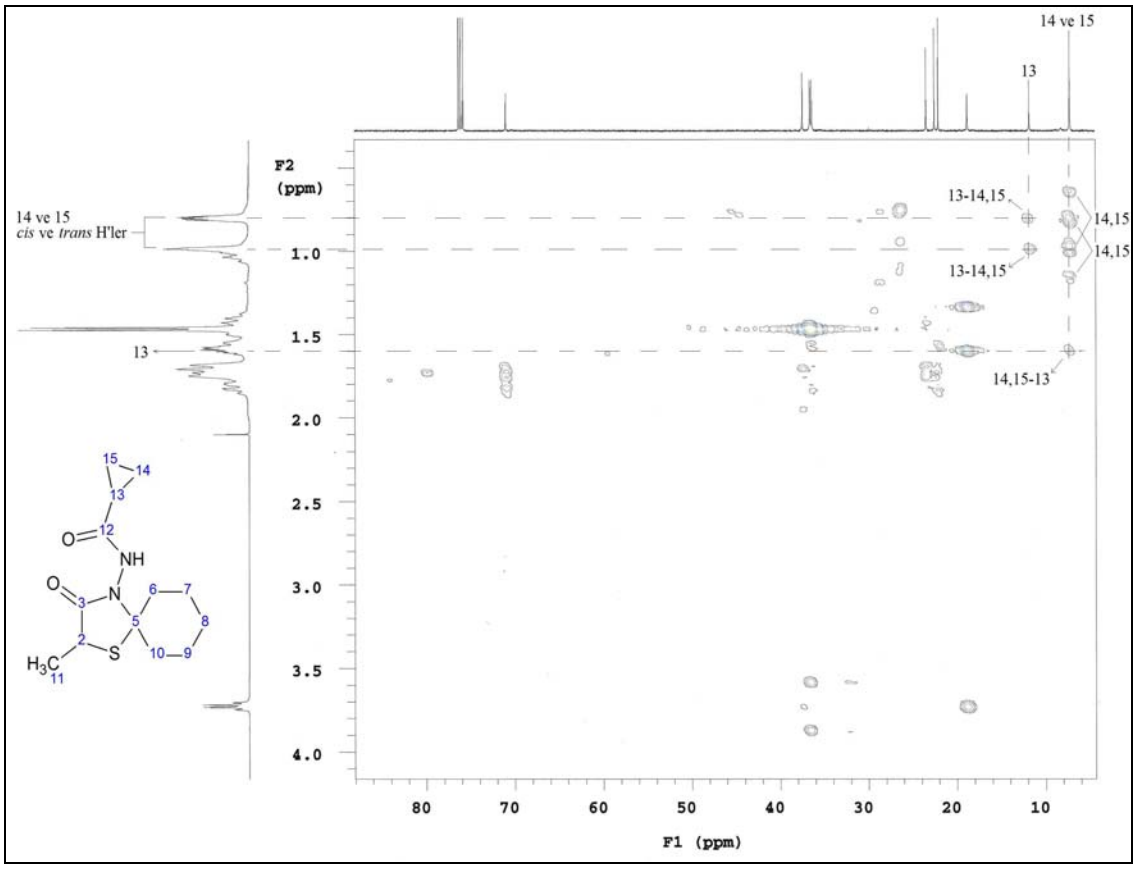
kimyasal kayma değerinin δ 12,91 ppm olduğu, karbonile bağlı olmayan karbonlarının kimyasal kayma değerinin ise δ 9,19 ppm olduğu izlenmektedir (150).




(136)



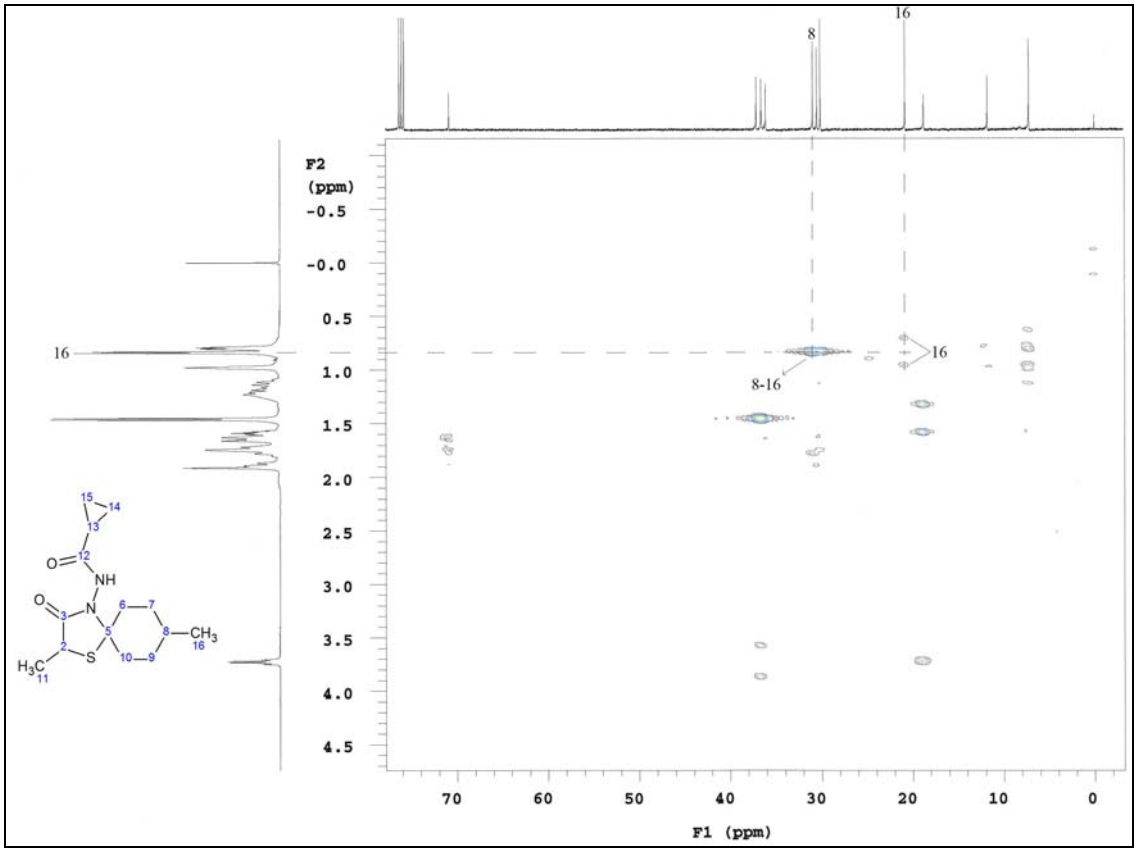

(150)




**Şekil 5-10: 3a** bileşiğinin HMBC spektrumu (10-80 ppm)

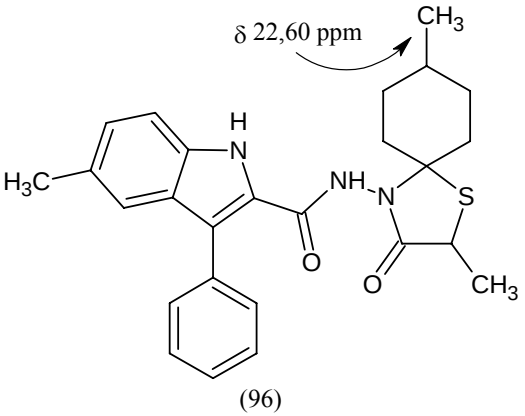
**3b** bileşiğinde, 8 numaralı karbona bağlı olan 16 numaralı karbon, HMBC ölçümünde δ 20,81 ppm'de, DEPT ölçümünde ise δ 22,03 ppm'de izlenmektedir. HMBC spektrumundan yararlanılarak; 16 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri;

F1 skalasında karbona ait pikin, F2 skalasında kendi protonları ile kesişim noktasına eşit uzaklıkta bulunan simetrik kontur pikleriyle tespit edilmiştir (Şekil 5-11).

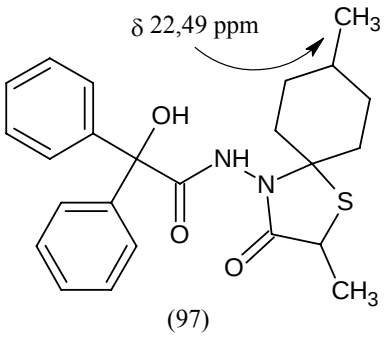



**Şekil 5-11: 3b** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-70 ppm)

Benzer bileşiklerde söz konusu karbonun kimyasal kayma değerinin δ 21,80-22,60 ppm aralığında değiştiği gözlenmiştir (26, 28, 96, 97).

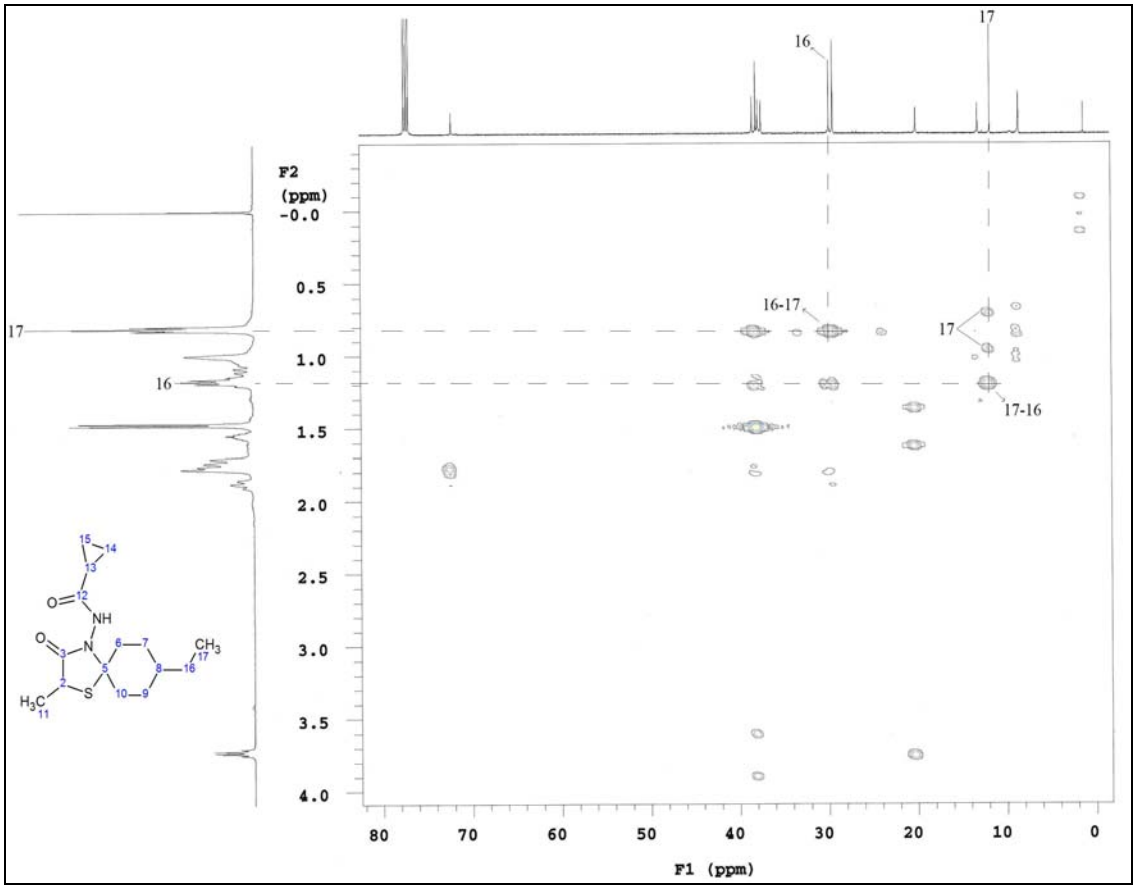



(96)




(97)

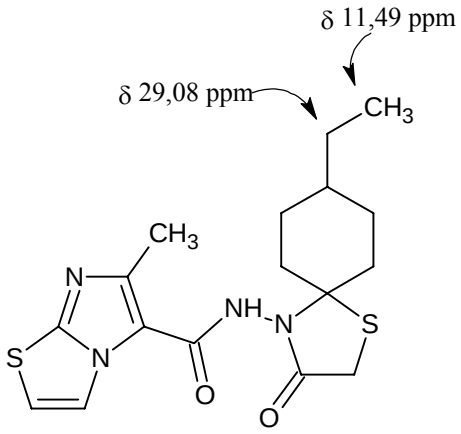
**3c** bileşiğinde, 8 numaralı karbona bağlı olan 16 konumundaki karbon δ 29,75 ppm'de, 17 konumundaki karbon ise δ 11,86 ppm'de izlenmiştir. HMBC spektrumundan yararlanılarak; 16 konumundaki karbonun kimyasal kayma değeri; F1 skalasında karbona ait pikin, F2 skalasında 17 konumundaki protonlar ile ilişkilerinden tespit edilmiştir (Şekil 5-12). 17 konumundaki karbonun kimyasal kayma değeri ise; F1 skalasında karbona ait pikin, F2 skalasında 16 konumundaki protonların pikiyle ve F2 skalasında kendi protonları ile kesişim noktasına eşit uzaklıkta bulunan simetrik lekelerle saptanmıştır (Şekil 5-12).



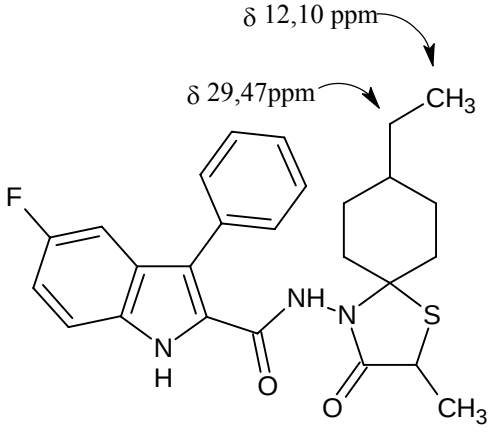

**Şekil 5-12: 3c** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-80 ppm)

2001'de Ur, 8 konumunda etil taşıyan benzer yapıda bir bileşik sentezlemiş ve bu bileşikte, 16 numaralı karbonun kimyasal kayma değerini δ 29,08 ppm'de, 17 numaralı karbonun kimyasal kayma değerini ise δ 11,49 ppm'de izlemiştir (28). 2005'te Cihan, yürüttüğü çalışma kapsamında 8 numaralı karbonunda etil grubu taşıyan

maddeler elde etmiş ve bu bileşiklerde, 16 konumundaki karbonun kimyasal kayma değerini δ 29,45-29,47 ppm aralığında, 17 konumundaki karbonun kimyasal kayma değerini δ 12,10-12,75 ppm aralığında gözlemlemiştir (32).



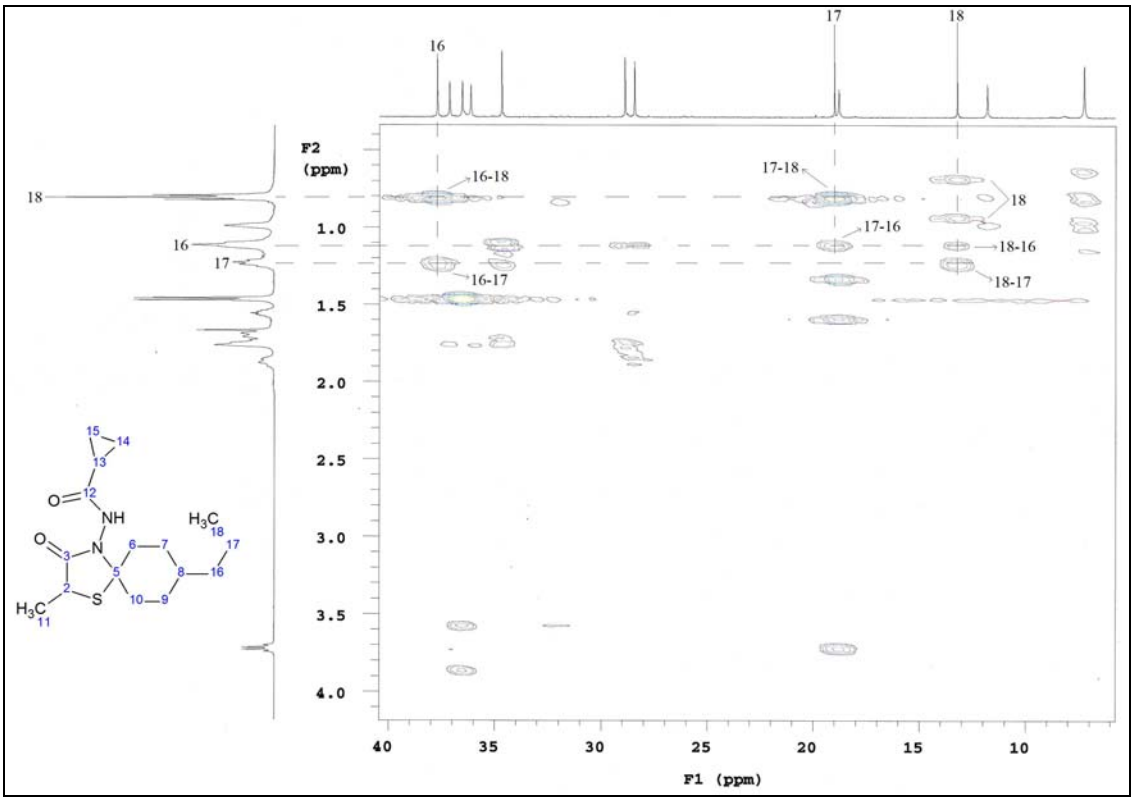

(28)




(32)

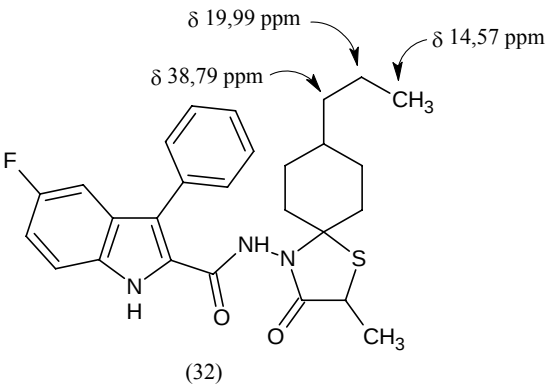
**3d** bileşiğinde, HMBC spektrumunda, 16 konumundaki karbon δ 37,72 ppm'de, 17 konumundaki karbon δ 19,00 ppm'de ve 18 konumundaki karbon ise δ 13,23 ppm'de izlenmiştir. Bileşiğin DEPT spektrumundaki kimyasal kayma değerleri, 16 numaralı karbon için δ 38,93 ppm, 17 numaralı karbon için δ 20,23 ppm ve 18 numaralı karbon için δ 14,45 ppm olarak gözlenmiştir.

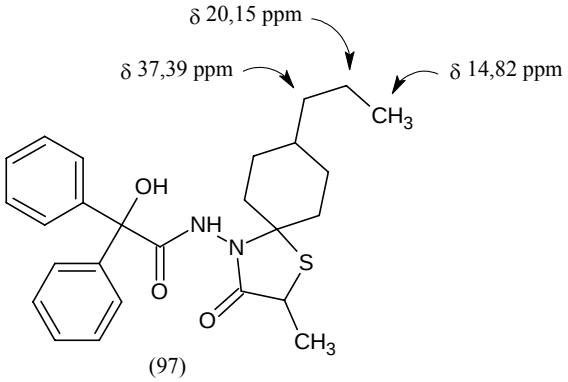
**3d** bileşiğinin HMBC spektrumundan yararlanılarak 16 konumundaki karbonun kimyasal kayma değeri; F1 skalasında karbona ait pikin, F2 skalasında 17 ve 18 konumlarındaki protonların pikleriyle ilişkilerinden tespit edilmiştir (Şekil 5-13). Benzer şekilde 17 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri; $^{13}C$ skalasında karbona ait pikin, $^{1}H$ skalasında 16 ve 18 konumlarındaki protonların pikleriyle kesiştiği yerlerde konturlar oluşturmasıyla saptanmıştır (Şekil 5-13). 18 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri ise; F1 skalasında bu karbona ait pikin, F2 skalasında 16 ve 17 konumundaki protonların pikleriyle lekeler vermesiyle ve F2 skalasında kendi protonları ile kesişim noktasına eşit uzaklıkta bulunan simetrik iki leke vermesiyle gözlenmiştir (Şekil 5-13).




**Şekil 5-13: 3d** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-40 ppm)

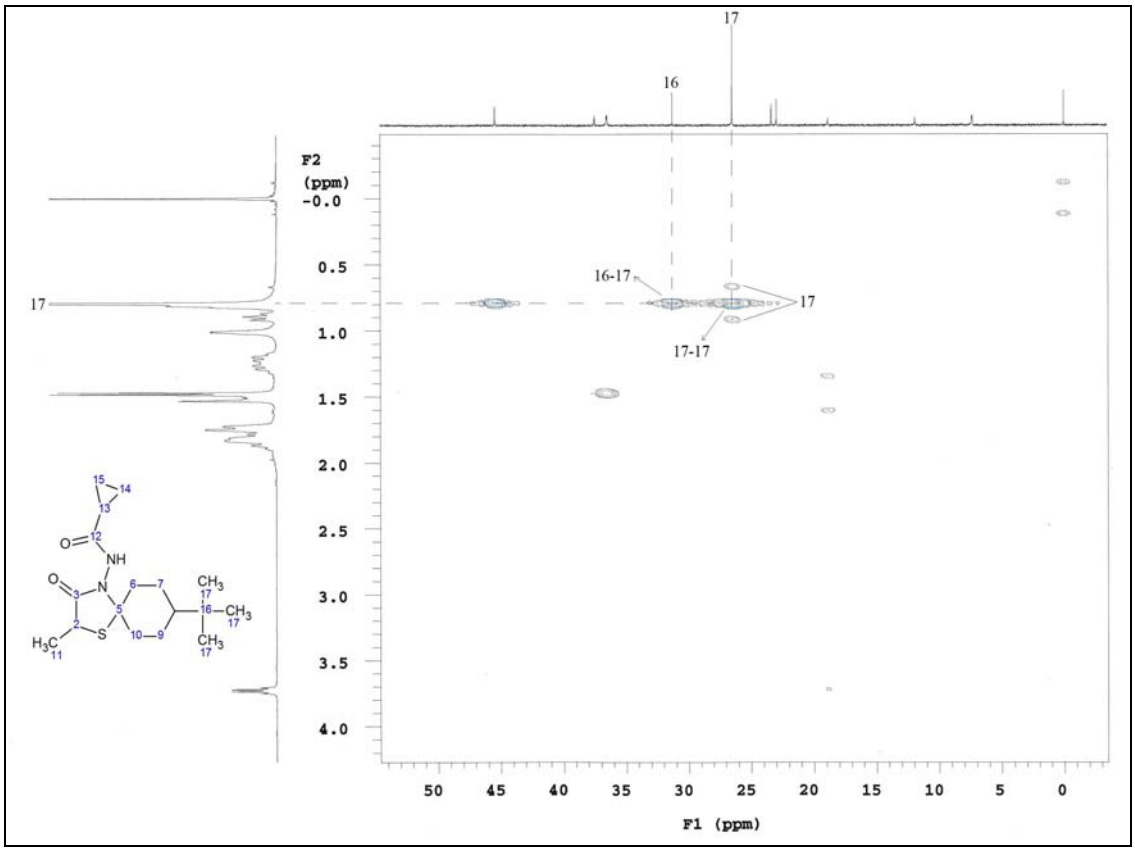
8 konumunda n-propil sübstitüenti taşıyan bazı bileşiklerde, 16 numaralı karbonun kimyasal kayma değerinin δ 37,39-39,04 ppm aralığında, 17 numaralı karbonun kimyasal kayma değerinin δ 19,99-20,24 ppm aralığında ve 18 numaralı karbonun kimyasal kayma değerinin δ 14,57-14,82 ppm aralığında izlendiği bildirilmektedir (32, 96, 97).



**3e** bileşiğinin HMBC spektrumunda, 16 konumundaki karbonun kimyasal kayma değeri δ 31,27 ppm'de, 17 karbonlarının kimyasal kayma değerleri δ 26,48 ppm'de izlenmiştir. DEPT spektrumunda ise 17 karbonlarının kimyasal kayma değerleri δ 27,70 ppm'de saptanmıştır.

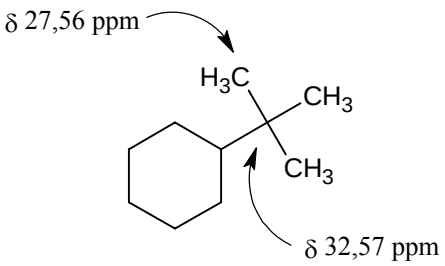
HMBC spektrumundan yararlanılarak 16 konumundaki karbonun kimyasal kayma değeri; F1 skalasında karbona ait pikin, F2 skalasında 17 konumlarındaki protonların pikiyle ilişki göstermesiyle belirlenmiştir (Şekil 5-14). 17 konumlarındaki karbonların kimyasal kayma değeri ise; F2 skalasında kendi protonları ile kesişim noktasına eşit uzaklıkta bulunan simetrik kontur pikleri oluşturmalarıyla izlenmişlerdir (Şekil 5-14).



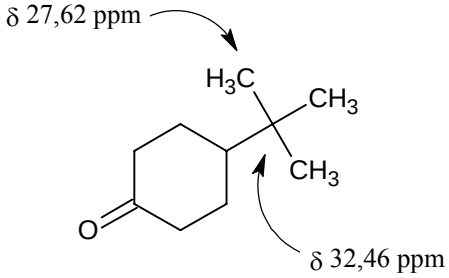

**Şekil 5-14: 3e** bileşiğinin HMBC spektrumu (0-50 ppm)

Üzerlerinde *tert*-bütilsiklohekzan yapısı taşıyan *tert*-bütilsiklohekzan, *tert*-bütilsiklohekzanon, *cis* ve *trans*-4-*tert*-bütilsiklohekzankarboksilik asit bileşiklerinin $^{13}$C-NMR spektrumları incelendiğinde; 16 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri

δ 32,46-32,57 ppm aralığında, 17 numaralı karbonların kimyasal kayma değerleri ise δ 27,49-27,62 ppm aralığında gözlenmiştir (145-148).



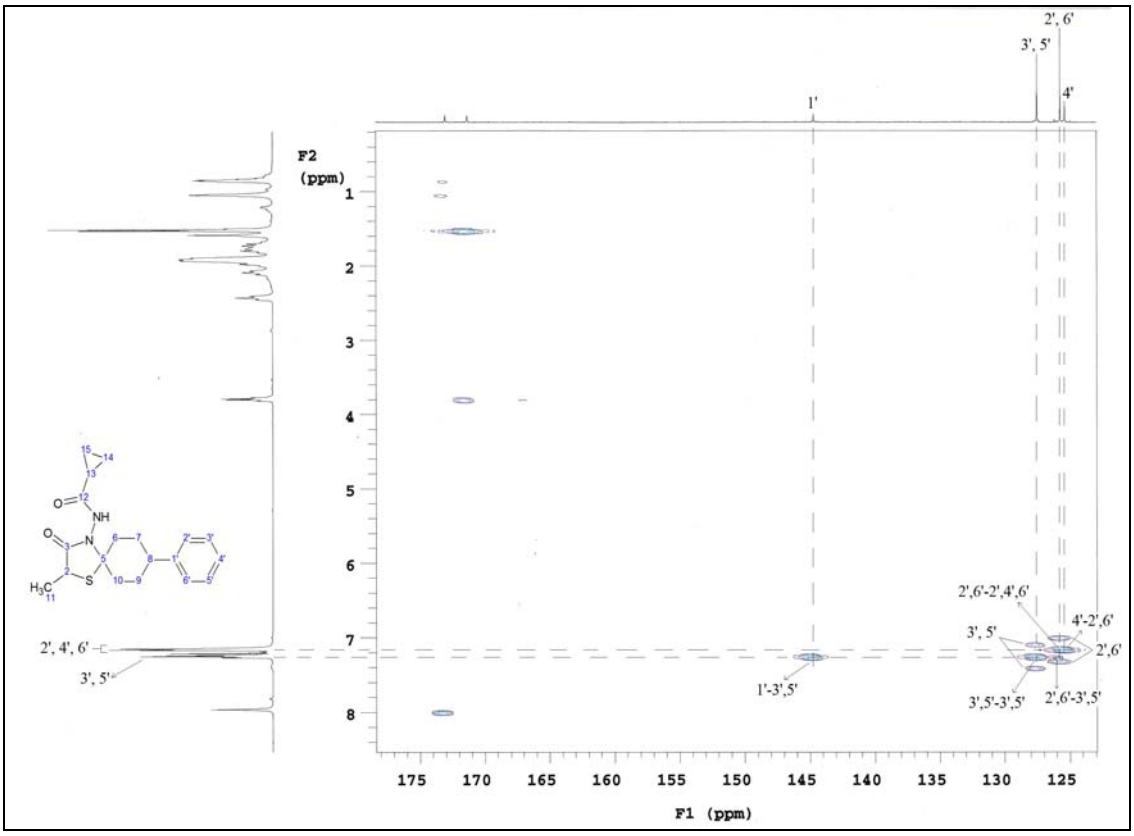

(145)




(146)

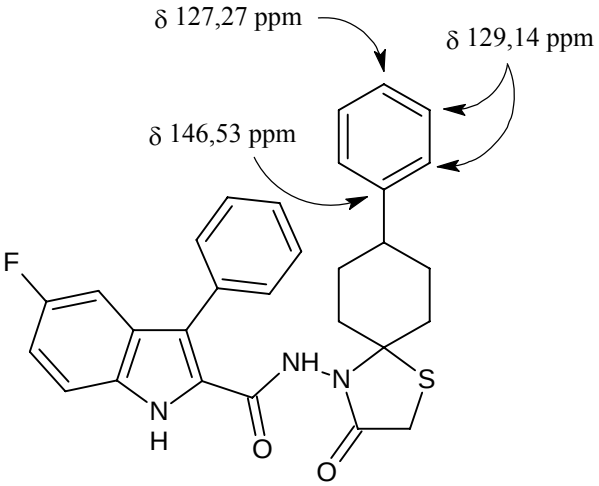
**3f** bileşiğinin HMBC spektrumunda, 1' numaralı karbonun kimyasal kayma değeri δ 144,69 ppm'de, 2' ve 6' numaralı karbonların kimyasal kayma değerleri δ 125,71 ppm'de, 3' ve 5' numaralı karbonların kimyasal kayma değerleri δ 127,48 ppm'de ve 4' numaralı karbonun kimyasal kayma değeri δ 125,26 ppm'de değerlendirilmiştir.

1' konumundaki karbonunun kimyasal kayma değeri; F1 skalasında bu karbona ait pikin, F2 skalasında 3' ve 5' konumlarındaki protonların pikleriyle kesiştiği yerde kontur oluşturmasıyla saptanmıştır (Şekil 5-15). 2' ve 6' numaralı karbonların kimyasal kayma değerleri ise; F1 skalasında bu karbonlara ait pikin, F2 skalasında 2', 3', 4', 5' ve 6' konumlarındaki protonların pikiyle ilişki göstermeleriyle ve F2 skalasında kendi protonları ile kesişim noktasına eşit uzaklıkta bulunan simetrik iki leke vermeleriyle tespit edilmişlerdir (Şekil 5-15). Benzer şekilde, 3' ve 5' konumlarındaki karbonların kimyasal kayma değerleri; $^{13}C$ skalasında bu karbonlara ait pikin, $^{1}H$ skalasında 3' ve 5' konumlarındaki protonların pikleriyle kesiştiği yerde kontur oluşturmalarıyla ve $^{1}H$ skalasında kendi protonları ile kesişim noktasına eşit uzaklıkta bulunan simetrik iki leke vermeleriyle tespit edilmiştir (Şekil 5-15). 4' numaralı karbonun kimyasal kayma değeri ise; F1 skalasında bu karbona ait pikin, F2 skalasında 2', ve 6' konumlarındaki protonların pikleriyle ilişki göstermesiyle tespit edilmiştir (Şekil 5-15).

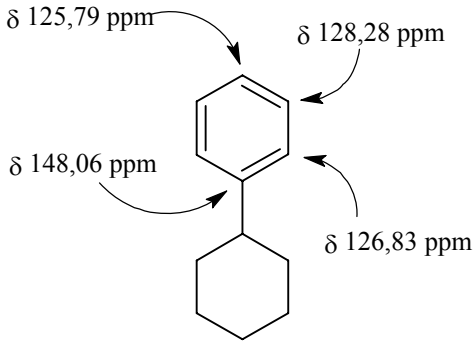



**Şekil 5-15: 3f** bileşiğinin HMBC spektrumu (175-125 ppm)

2005'te Cihan, yüksek lisans tezi kapsamında yürüttüğü çalışmalarda 8 konumunda fenil sübstitüenti taşıyan benzer yapıda bileşikler kazanmış; 1' numaralı karbonun kimyasal kayma değerinin δ 146,53-146,54 ppm arasında, 2' ve 6' numaralı karbonların kimyasal kayma değerinin δ 127,27-129,14 ppm arasında, 3' ve 5' numaralı karbonların kimyasal kayma değerinin δ 129,14-129,15 ppm arasında değiştiğini ve 4' konumundaki karbonun kimyasal kayma değerinin δ 127,27 ppm'de izlendiğini bildirmiştir (32). Sikloheksilbenzen'in $^{13}$C-NMR spektrumunda; 1' karbonunun kimyasal kayma değeri δ 148,06 ppm, 2' ve 6' karbonlarının kimyasal kayma değeri δ 126,83 ppm, 3' ve 5' karbonlarının kimyasal kayma değeri δ 128,28 ppm ve 6' karbonunun kimyasal kayma değeri δ 125,79 ppm olarak belirtilmiştir (149).




(32)

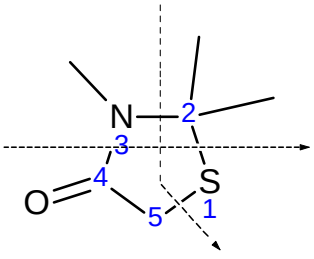



(149)

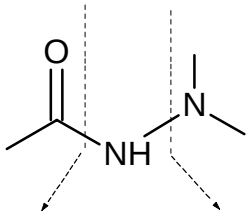
### 5.3.5. Kütle Spektroskopisi Verilerinin Tartışılması

**3a-e** bileşiklerinin molekül ağırlıklarının doğrulanması için, "elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometrisi" (ESI-MS) negatif iyonizasyon yöntemi, **3f** bileşiği için ise pozitif iyonizasyon yöntemi ile kütle spektrumları alınmıştır. Kütle spektrumları alınırken, tandem MS-MS uygulanarak moleküler iyonun daha ileri mertebede parçalanması sağlanmıştır. MS-MS uygulamasında dört kutuplu (quadrupole) ilk iyon analizörü (MS-1) sadece belli iyonların geçişi için ayarlanır. Bu iyonlar daha sonra çarpışma hücresinde helyum ile parçalanır ve oluşan parça iyonlar ikinci MS analizöründe ayrılıp (MS-2) saptanır. Uygulanan yöntem gereği **3a-e** bileşiklerinin kütle spektrumlarında izlenen $[M-H]^-$ pikleri ve **3f** bileşiğinin kütle spektrumlarında izlenen $[M+H]^+$ piki bileşiklerin molekül ağırlıklarını doğrulamıştır.

2-Alkil/sikloalkil/aril sübstitüe 4-tiyazolidinon sisteminin başlıca parçalanma ürünlerinin; 1,2 ve 3,4 bağlarının kırılması ile oluşabileceği 1996'da Çapan ve arkadaşları tarafından (56) veya 2, 3 ve 5, 1 bağlarının kırılması ile oluşabileceği 1999'da Kasımoğulları tarafından (151) bildirilmiştir.



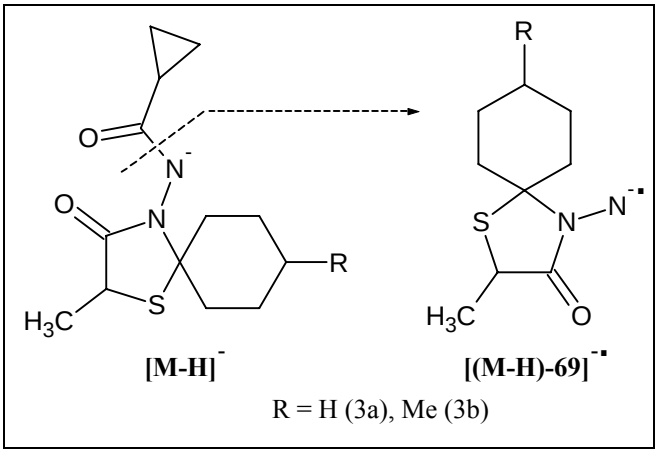
1970'de Kingston ve arkadaşları yapısında (CO-NH-N) fonksiyonu taşıyan hidrazid-hidrazon bileşiklerinde başlıca parçalanma yollarını CO-N bağının veya NH-N bağının kırılması şeklinde gerçekleştiğini bildirmişlerdir (152).




### 5.3.5.1. MS-1 Verilerinin Tartışılması

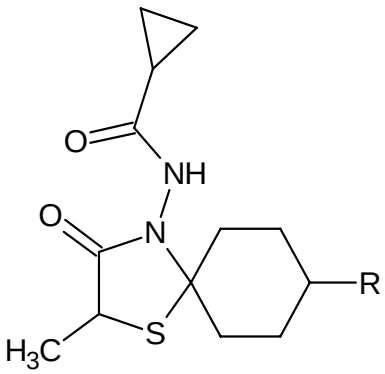
ESI-MS negatif iyonizasyon yöntemi ile kütle ölçümleri yapılan **3a-e** bileşiklerinde moleküler iyon $[M-H]^-$, bileşiklerin yapısındaki azota bağlı hidrojenin kopması ile oluşmuştur. **3a-e** bileşiklerinin birinci kütle spektrumlarında (MS-1), moleküler iyon $[M-H]^-$ pikinin temel piki oluşturduğu gözlenmiştir (Tablo 5-7).

MS-1 spektrumları incelendiğinde **3d** ve **3e** bileşiklerinde fragmantasyon ürünleri oluşmazken, **3a** ve **3b** bileşiklerinde fragmantasyon ürünleri CO-NH bağının homolitik olarak parçalanması ile (Şekil 5-16), **3c** bileşiğinde ise fragmantasyon ürünü NH-N bağının heterolitik olarak parçalanması ile oluşmuştur (Şekil 5-17).

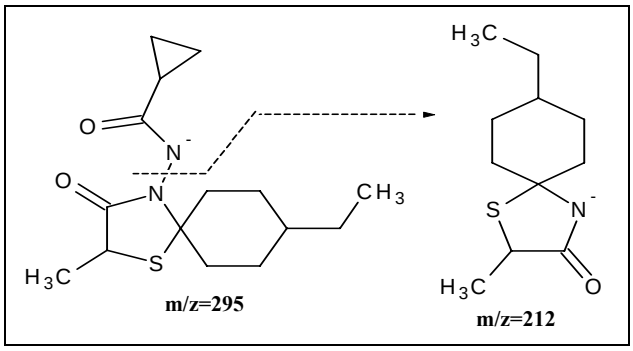



**Şekil 5-16: 3a** ve **3b** bileşiklerinin MS-1 fragmantasyonu

**Tablo 5-7: 3a-f** Bileşiklerinin kütle spektrometri bulguları

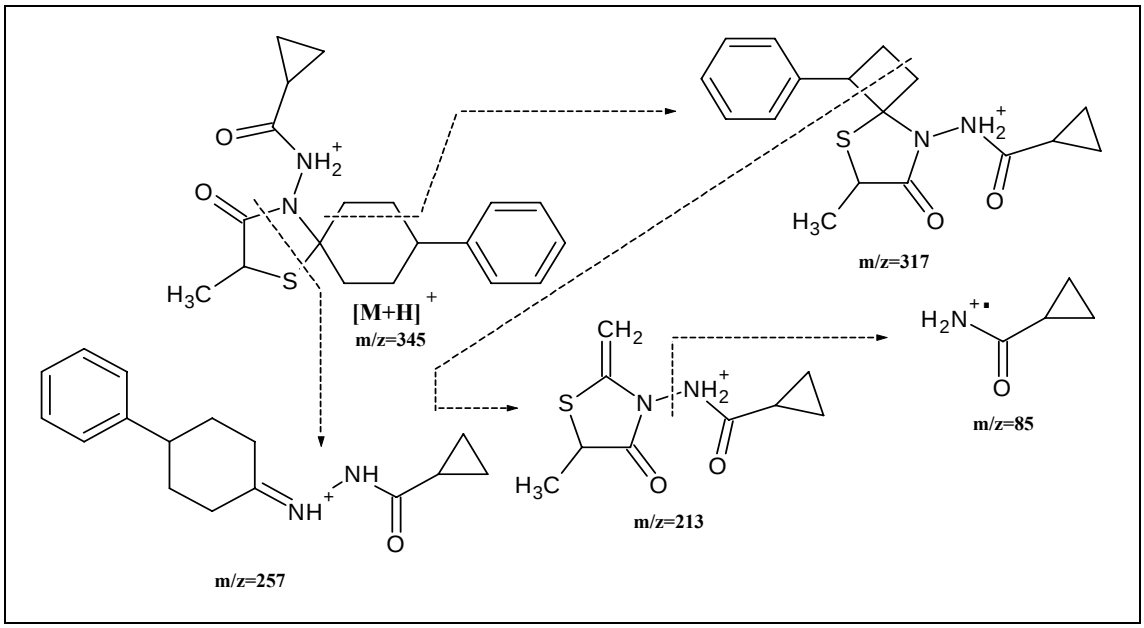



| | | MS-1 Spektrumu | | MS-2 Spektrumu | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Bileşik** | **R** | **Moleküler İyon (Bağıl Bolluk)** | **Fragmantlar (Bağıl Bolluk)** | **Moleküler İyon (Bağıl Bolluk)** | **Fragmantlar (Bağıl Bolluk)** |
| **3a** | H | 267 (100) | 198 (1,0) | 267 (39,8) | 179 (9,0)<br>101 (100) |
| **3b** | $CH_3$ | 281 (100) | 212 (4,0) | 281 (48,5) | 193 (7,4)<br>101 (100) |
| **3c** | $C_2H_5$ | 295 (100) | 212 (3,0) | 295 (34,3) | 226 (4,4)<br>207 (19,6)<br>101 (100)<br>87 (0,1) |
| **3d** | $C_3H_7$ | 309 (100) | izlenmedi | 309 (52,0) | 101 (100) |
| **3e** | $C(CH_3)_3$ | 323 (100) | izlenmedi | 323 (29,6) | 254 (6,6)<br>235 (30,4)<br>101 (100) |
| **3f** | $C_6H_5$ | 345 (100) | 317 (15,4)<br>257 (4,5)<br>213 (10,6)<br>85 (1,6) | 345 (15,9) | 257 (100) |




**Şekil 5-17: 3c** bileşiğinin MS-1 fragmantasyonu

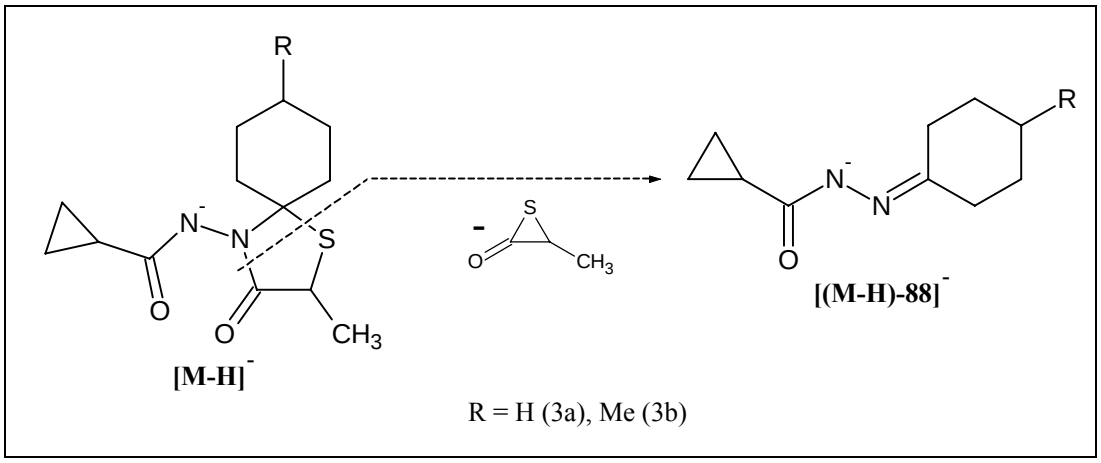
ESI-MS pozitif iyonizasyon yöntemi ile kütle ölçümü yapılan **3f** bileşiğinde moleküler iyonun $[M+H]^+$, bileşiğin yapısındaki amid azotlarına hidrojen bağlanması ile oluştuğu düşünülmektedir. **3f** bileşiğinin birinci kütle spektrumunda (MS-1), moleküler iyon $[M+H]^+$ piki m/z=345 temel piki oluşturmaktadır (Tablo 5-7). Bileşiğin MS-1 spektrumu incelendiğinde; fragmantasyon ürünleri olan katyonlar m/z=317, m/z=257, m/z=213 ve m/z=85'de gözlenmiştir. Moleküler iyonun parçalanma yolu, Şekil 5-18'da verilmiştir. Fragmantlardan m/z=317'nin, Cihan'ın 2005'te yürüttüğü çalışma kapsamında kazandığı benzer yapıdaki bileşikleri için önerdiği parçalanma şekline göre oluştuğu düşünülmektedir (32).




**Şekil 5-18: 3f** bileşiğinin MS-1 fragmantasyonu

### 5.3.5.2. MS-2 Verilerinin Tartışılması

ESI-MS negatif iyonizasyon yöntemi ile kütle ölçümleri yapılan **3a-e** bileşiklerinde ilk iyon analizöründen çıkan $[M-H]^-$ moleküler iyonları çarpışma hücresinde helyum ile parçalanmış ve bileşiklerin ikinci kütle spektrumları (MS-2) elde edilmiştir. **3a** ve **3b** bileşiklerinin MS-2 spektrumları incelendiğinde; bileşiklerden 3-metiltiyiran-2-on atımı ile (Şekil 5-19), maddelerin karşı gelen hidrazon anyonlarının oluştuğu gözlenmektedir.

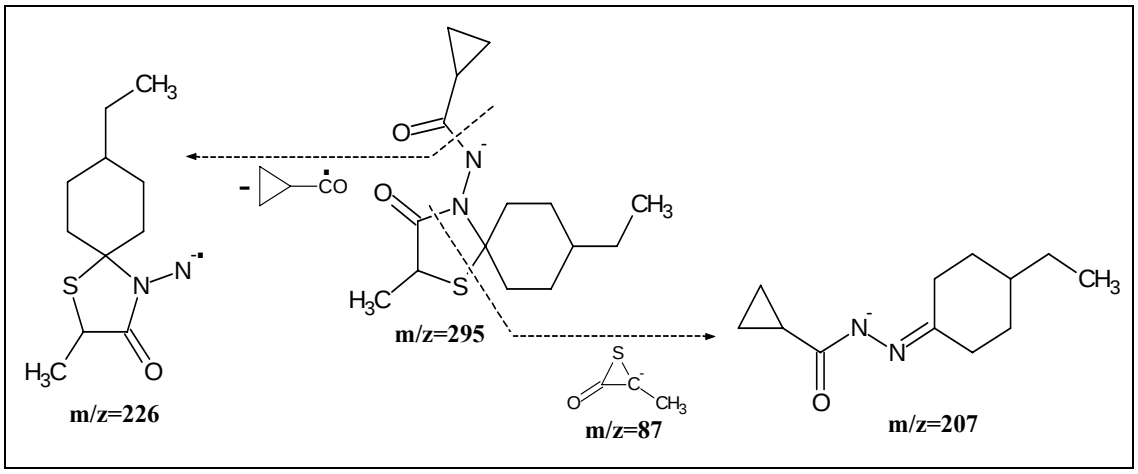



**Şekil 5-19: 3a** ve **3b** bileşiklerinin MS-2 fragmantasyonu

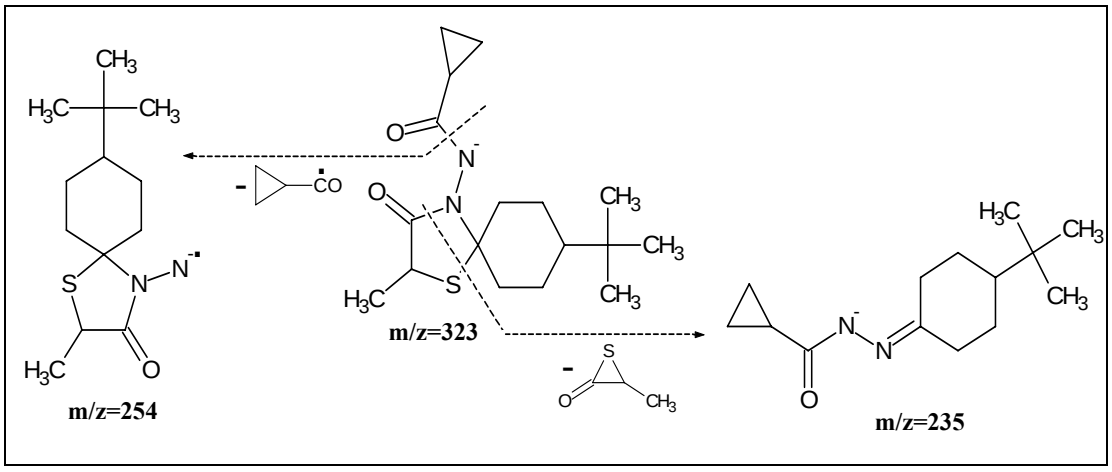
**3c** ve **3e** bileşiklerinde ise 3-metiltiyiran-2-on atımına ek olarak, siklopropilkarbonil radikalinin atımı ile maddelerin karşı gelen radikal anyonları da gözlenmiştir (Şekil 5-20 ve Şekil 5-21). **3c** bileşiğinin MS-2 spektrumunda 3-metiltiyiran-2-on parçası, bir proton kopması ile m/z=87'de izlenebilmiştir (Şekil 4-23). Oluşan fragmantlar ve bağıl bollukları Tablo 5-7'te verilmiştir. **3d** bileşiğinde m/z=101 fragmantasyonu dışında herhangi bir parçalanma izlenmemiştir.

**3a-e** bileşiklerinin MS-2 spektrumlarında temel pik m/z=101'de fragmant bir iyon olarak izlenmektedir. m/z=101 fragmantının **3a-e** bileşiklerinin hepsinde ortak pik olarak gözlenmesi, temel piki oluşturan bu anyonda, bileşiklerin 8 konumlarındaki (konumlandırmalarda, sayfa 108'teki sistem izlenmektedir) sübstitüentin olmadığını göstermektedir. Bunun yanı sıra temel pike ait izotop pikinin bağıl bolluğunun %1 civarında seyretmesi ise temel piki oluşturan anyonun kükürt atomu içermediğini

göstermektedir. Ancak, **3a-e** bileşiklerinin yapılarından hareket edilerek; üzerinde, bileşiklerin 8 konumundaki sübstitüenti taşımayan, kükürt atomu içermeyen ve m/z=101'de pik verebilecek bir parçalanma ürünü anyon için bir formül önerilememektedir.



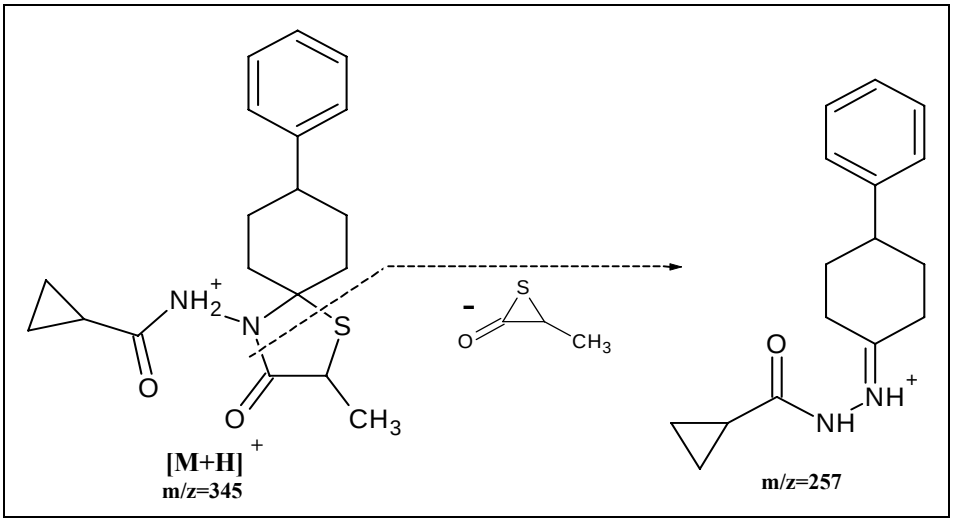

**Şekil 5-20: 3c** bileşiğinin MS-2 fragmantasyonu




**Şekil 5-21: 3e** bileşiğinin MS-2 fragmantasyonu

ESI-MS pozitif iyonizasyon yöntemi ile kütle ölçümleri yapılan **3f** bileşiğinde ilk iyon analizöründen çıkan $[M+H]^+$ moleküler iyonu çarpışma hücresinde helyum ile parçalanmış ve bileşiğin ikinci kütle spektrumu (MS-2) elde edilmiştir. Bileşiğin MS-2

spektrumu incelendiğinde; maddeden 3-metiltiyiran-2-on atımı ile (Şekil 5-22), temel piki oluşturan hidrazon anyonunun oluştuğu gözlenmektedir.




**Şekil 5-22: 3f** bileşiğinin MS-2 fragmantasyonu

**3a-f** bileşiklerinin MS-1 ve MS-2 spektrumları değerlendirildiğinde; parçalanma ürünleri oluşurken kırılan bağların, genel olarak bileşiklerin sentezi aşamasında oluşan bağlar olduğu göze çarpmaktadır. Sıklıkla kırılan CO-NH bağı madde **2**'nin sentezi sırasında oluşan bağdır. 3-metiltiyiran-2-on atımı ile kırılan bağlar ise, tiyazolidinon halkası kapatılırken reaksiyon ortamındaki hidrazon ara bileşiklerine 2-sülfanilpropanoik asit katımı ile oluşturulan bağlardır. Bu durum göz önüne alındığında; kütle spektroskopisi verileri, sadece **3a-f** bileşiklerinin molekül ağırlıklarını doğrulamakla kalmamakta, hidrazid oluşum ve siklokondensasyon reaksiyonlarının gerçekleşme şekline bir diğer kanıt oluşturmaktadır.

## KAYNAKLAR


1- Amal H, Ergenç N. Bazı İzonikotinil-Hidrazonlar. *Fen Fak Mec* **Seri C XXII**, 390-392 (1957).

2- McMillan FH, Leonard F, Meltzer RI, King JA. Antitubercular Substances. II. Substitution Products of Isonicotinic Hydrazide. *J Am Pharm Assoc* **Vol. XLII, No. 8**, 457-464 (1953).

3- Sah PPT, Peoples SA. Isonicotinoylhydrazones as antitubercular agents and derivatives for identification of aldehydes and ketones. *J Am Pharm Assoc* **43**, 513-524 (1954).

4- Chakravarty D, Bose A, Bose S. Synthesis and Antitubercular Activity of Isonicotinoyl and Cyanoacetyl Hydrazones. *J Pharm Sci* **53** (9), 1036-1039 (1964).

5- Evans D, Grey TF. The Synthesis of Alkoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalene Derivatives. Part II. 2-Carboxy Hydrazides. *J Chem Soc*, 3006-3007 (1965).

6- Alemany A, Bernabé M, Elorriaga C, Alvarez EF, Lora-Tamayo M, Nieto MO. Synthese d'(indolyl-2-carbonyl)-1-alkyl-2 hydrazines, (indolyl-3-carbonyl)-1-alkyl-2 hydrazindes et (indolyl-3-acétyl)-1-alkyl-2 hydrazines, et mesure, «in vitro», de leur activité inhibitrice de la monoamineoxydase. *Bull Soc Chim France* **No. 8**, 2486-2497 (1966).

7- Roushdi IM, İbrahim EA, Farghaly AM. Synthesis of N-cinchonyl-$N^1$-aralkylidene hydrazines as possible tuberculostatics. *Egypt J Chem* **16**, 449-453 (1973). Ref CA **82**, 31227b (1975).

8- Husain MI, Agarwal SK. Search for potent antihelmintics. IV. 2-(Benzimidazolylmethylthio)-aryl or cyclohexyl-4-quinazolones and N-(4-quinozolone-2-ylmercaptoacetyl)hydrazones. *J Indian Chem Soc* **51**, 1015-1017 (1974). Ref CA **83**, 131542q (1975).

9- Fernandez Alvarez E, Monge Vega A. Procedimiento para la preparacion de 5-alkoxyindole-2-carbohydracidas. *ES Pat. ES* 400436 (1975).

10- Koruncev D, Babic I, Cvetnic S, Deljac A. Antibacterial and antiviral effects in a series of hydrazides and hydrazones derived from quinoline-2-carboxylic acid. *Acta Pharm Jugosl* **25**, 241-246 (1975). Ref CA **85**, 21050m (1976).

11- Gürsoy A. Asetonilkumarinin Bazı Hidrazonları ve Tiyosemikarbazonları. *İstanbul Ecz Fac Mec* **14**, 105-110 (1978).

12- Husain MI, Srivastava VP, Srivastava GC, Srivastava RC. Synthesis and hypoglycemic activity of some new N-p-(hydrazonocarbonyl)phenyl 4-substituted-benzensulfonamides. *J Indian Chem Soc* **60**, 578-579 (1983). Ref CA **100**, 120632n (1984).

13- Johari RB, Nagar R, Sharma RC. Studies on copper (II), nickel (II), colbalt (II) and zinc (II) complexes of acetone salicyloylhydrazone and ethyl methyl ketone salicyloyl hydrazone. *Indian J Chem* **26A**, 962-963 (1987). Ref CA **108**, 179013e (1988).

14- Luke MC, Hahn EF, Price M, Pasternak GW. Irreversible opiate agonists and antagonists: V. Hydrazone and acylhyrazono derivatives of naltrexone. *Life Sci* **43**, 1249-1256 (1988). Ref CA **109**, 204402m (1988).

15- Prakash D, Prasad SM. Synthesis and antibacterial activities of new quinoline 8-thioglycollyhydrazones. *J Indian Chem Soc* **65**, 673-675 (1988).

16- Ergenç N, Salman A, Gürsoy A, Bankaoğlu G. Synthesis and antifungal evaluation of some 3-fenil-2,5-disubstituted indoles derived from new ethyl-2-benzyl-2-[N-(aryl)hydrazono]ethanoates. *Pharmazie* **45**, 346-347 (1990).

17- Prakash D, Prasad SM, Kumar S, Gupta AK. Synthesis and Biological Activities of Quinazoline-4-thioglycolic acid Hydrazones. *J Indian Chem Soc* **68**, 301-302 (1991).

18- AboulWafa OM, El-Metwalli MAE. Novel Benzo[*b*]thienylhydrazine and 1,3,4-Oxadiazole Derivatives as Potential Antidepressant Agents. *Arch Pharm* **325**, 603-608 (1992).

19- Al-Ashmawi MI, Shabaan MA, Omar RH. Synthesis of certain substituted 7-chloro-4-quinazolones of pharmaceutical interest. *Zagazig J Pharm Sci* **2**, 158-168 (1993). Ref CA **121**, 83267h (1994).

20- Bernard S, Pillat C, Oddos T, Seman M, Milcent R. Selective and potent monoamine oxidase type B inhibitors: substituted semicarbazones and acylhydrazones of aromatic aldehydes and ketones. *Eur J Med Chem* **30**, 471-482 (1995).

21- Gürsoy A, Karalı N, Büyüktimkin S, Ekinci AC, Özer H. Some 3-hydrazono-2-indolinones and N-Mannich bases as potential anticolvulsants. *IL Farmaco* **51**, 437-442 (1996).

22- Easmon J, Heinisch G, Pürstinger G, Langer T, Österreicher JK. Azinyl and Diazinyl Hydrazones Derived from Aryl *N*-Heteroaryl Ketones: Synthesis and Antiproliferative Activity. *J Med Chem* **40**, 4420-4425 (1997).

23- Karalı N, Çapan G, Ergenç N, Gürsoy A. Synthesis, Characterization and Preliminary Anticolvulsant Evaluation of New Indoline-2,3-dione Derivatives. *Sci Pharm* **65**, 277-287 (1997).

24- Ribeiro IG, da Silva KCM, Parrini SC, de Miranda ALP, Fraga CAM, Barreiro EJ. Synthesis and antinociceptive properties of new structurally planned imidazo[1,2-*a*]pyridine 3-acylarylhydrazone derivatives. *Eur J Med Chem* **33**, 225-235 (1998).

25- Bukowski L, Janowiec M, Zwolska-Kwiek Z, Andrzejczyk Z. Synthesis and some reactions of 2-acetylimidazo[4,5-*b*]pyridine. Antituberculotic activity of the obtained compounds. *Pharmazie* **54**, 651-654 (1999).

26- Öztürk D. Yeni 3-fenil-5-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. (2000).

27- Yang Z, Yang R, Li F, Yu K. Crystal structure and antitumor activity of some rare earth metal complexes with Schiff base. *Polyhedron* **19**, 2599-2604 (2000).

28- Ur F. Yeni 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapı aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. (2001).

29- Ulusoy N. Synthesis and Antituberculosis Activity of Cycloalkylidenehydrazide and 4-Aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one Derivatives of Imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Arzneim.-Forsch./Drug Res* **52**, 565-571 (2002).

30- Ur F, Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis of Some New-6-Methylimidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carbohydrazide Derivatives and their Antimicrobial Activities. *Arzneim.-Forsch./Drug Res* **54**, 125-129 (2004).

31- Kasımoğulları BÖ, Cesur Z. Fused Heterocycles: Synthesis of Some New Imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives. *Molecules* **9**, 894-901 (2004).

32- Cihan G. İndol türevi spiroheterosiklik bileşikler üzerinde çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. (2005).

33- Sriram D, Yogeeswari P, Madhu K. Synthesis and in vitro and in vivo antimycobacterial activity of isonicotinoyl hydrazones. *Bioorg Med Chem Lett* **15**, 4502-4505 (2005).

34- Sriram D, Yogeeswari P, Madhu K. Synthesis and in vitro antitubercular activity of some 1-[(4-sub)phenyl]-3-(4-{1-[pyridine-4-carbonyl)hydrazonon]ethyl}phenyl) thiourea. *Bioorg Med Chem Lett* **16**, 876-878 (2006).

35- Acharya BN, Saraswat D, Kaushik MP. Pharmacophore based discovery of potential antimalarial agent targeting hame detoxification pathway. *Eur J Med Chem* **43**, 2840-2852 (2008).

36- Zheng L, Wu L, Zhao B, Dong W, Miao J. Synthesis of novel substituted pyrazole-5-carbohydrazide hydrazone derivatives and discovery of a potent apoptosis inducerin A549 lung cancer cells. *Bioorg Med Chem* **17**, 1957-1962 (2009).

37- Volhard J. Pseudohydantoine. *Ann* **166**, 383 (1873).

38- Liebermann C. Zur Constitution der Sulfhydantoine und Sulfurethane. *Ann* **207**, 121-167 (1881).

39- Beckurts H, Frerichs G. Arylamides of thiocyanoacetic acid and arylthiohydantoins. *Arch Pharm* **253**, 233-265 (1915). Ref CA **10**, $888^{7}$ (1916)

40- Davis JA, Dain FB. Some Alkyl Derivatives of Certain Aryl Substituted Thiazolidones. *J Am Chem Soc* **57**, 2627-2630 (1935).

41- Doran WJ, Shonle HA. Dialkyl Thiazolidiones. *J Org Chem* **3**, 193-197 (1938).

42- Erlenmeyer H, Oberlin V. Zur Kenntnis der Thiazolidone-(4). *Helv Chim Acta* **30**, 1329-1335 (1947).

43- Surrey AR. 4-Thiazolidones. IV. The Preparation of Some 3-Alkylaminoalkyl-2-aryl Derivatives. *J Am Chem Soc* **71**, 3354-3355 (1949).

44- Roda KP, Vansdadia RN, Parekh H. Studies on 4-Thiazolidinones. Part-I. Preparation of 2-Aryl-3-[2'-isopropyl-5'-methylphenoxyacetylamino]-5*H*/methyl-4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc* **Vol. LXIII**, 594-595 (1986).

45- Srivastava V, Singh S, Gulati A, Shanker K. Antiparkinsonian Agents from Quinazolinylthiazolidinones & Azetidinones. *Indian J Chem* **26B**, 652-656 (1987).

46- Patel CL, Parekh H. Studies on Thiazolidinones. Part-XII. Preparation and Antimicrobial Activity of 2-Aryl-3-*p*-(2',4'-diethylamino-*s*-triazin-6'-ylaminobenzoylamino-5*H*/methyl-4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc* **Vol. LXV**, 574-576 (1988).

47- El-Bahaie S, Bayoumy EE, Youssif SH. Synthesis of some New Thienopyrimidines containing 4-Thiazolidinone Moiety. *J Indian Chem Soc* **Vol. LXV**, 695-698 (1988).

48- Fernandes PS, Sonar TM. Studies on potential antitubercular agents. Synthesis of 1-(2'-morpholino-3'-quinoxalinoyl)-2-benzalhydrazine and 2-aryl-(2'-morpholino-3'-quinoxalimido)4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc* **65**, 46-48 (1988). Ref CA **109**, 54717b (1988).

49- Hiremath SP, Ullagaddi A, Purohit MG. Synthesis of Substituted Pyrimidinediones, Thiazolidinones & Triazinoindoles. *Indian J Chem* **27B**, 1102-1105 (1988).

50- Vansdadia RN, Roda KP, Parekh H. Studies on 4-Thiazolidinones. Part-IX. Preparation and Antimicrobial Activity of *p*,*p*-Bis(2-aryl-5*H*/methyl-4-thiazolidinon-3-ylmethoxy)diphenyl Sulphones. *J Indian Chem Soc* **66**, 113-115 (1989).

51- Dutta MM, Goswami BN, Kataky JC. Studies on Biologically Active Heterocycles. Part-III. Synthesis and Antibacterial Activity of some 2-Aryl/Aralkyl-3-substituted-4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc* **67**, 332-334 (1990). Ref CA **113**, 211892g (1990).

52- Hogale MB, Uthale AC, Nikam BP. Synthesis and antimicrobial activity of $N^{10}$-arylidenehydrazidophenothiazine and their 4-thiazolidinones and 2-azetidinones. *Indian J Chem* **30B**, 717-720 (1991).

53- Cesur N, Cesur Z, Ergenç N, Uzun M, Kiraz M, Kasimoğlu Ö, ve ark. Synthesis and Antifungal Activity of Some 2-Aryl-3-substituted 4-Thiazolidinones. *Arch Pharm* **327**, 271-272 (1994).

54- Yassin FA, Eissa AMF, Wasfy AAF. Synthesis and reactions of 3-amino-2-methyl-4(3*H*)-quinazolinone derivatives. *Indian J Chem* **33B**, 1193-1196 (1994).

55- Kidwai M, Bala R, Kumar K. Synthesis of new 4-thiazolidinones and 2-azitidinones with their in vitro biological activities. *Indian J Pharm Sci* **57**, 252-259 (1995).

56- Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N. Synthesis and anticonvulsant activity of new 3-[(2-furyl)carbonyl]amino-4-thiazolidinone and 2-[(2-furyl)carbonyl]hydrazono-4-thiazoline derivatives. *IL Farmaco* **51**, 729-732 (1996).

57- Joshi N, Patel P, Parekh H. Studies on thiazolidin-4-ones: Part XX-Synthesis and antimicrobial activity of 2-aryl-5*H*/methyl/carboxymethyl-3-[4-(3,4,5-trimethoxybenzamido)-benzoylamino]thiazolidin-4-ones. *Indian J Chem* **35B**, 867-870 (1996).

58- Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Sanış GÖ, Kiraz M, Kaya D. Synthesis and antimicrobial activity of novel imidazo[2,1-*b*]thiazolylacetyl amino/hydrazono 4-thiazolidinones. *Acta Pharm Turc* **Vol. XXXIX**, 181-186 (1997).

59- Oza H, Joshi D, Parekh H. Synthesis and antitubercular activity of novel thiazolidinone derivatives. *Indian J Chem Sect B: Org Chem Incl Med Chem* **37**, 822-824 (1998). Ref CA **130**, 110191 (1999).

60- Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Kiraz M. New 6-Phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole Derivatives: Synthesis and Antifungal Activity. *Monatsh Chem* **130**, 1399-1407 (1999).

61- Patel KD, Mistryi BD, Desal KR. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-thiazolidinones. *Orient J Chem* **16**, 171-172 (2000).

62- Küçükgüzel ŞG, Oruç EE, Rollas S, Şahin F, Özbek A. Synthesis, characterization and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *Eur J Med Chem* **37**, 197-206 (2002).

63- Cesur N, Cesur Z, Güner H, Kasımoğulları BÖ. Fused heterocycles: Synthesis of some new imidazothiazoles. *Heterocycl Commun* **8**, 433-438 (2002).

64- Güzel Ö, Salman A, Çapan G. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of New 2-Hydroxy-N-(4-oxo-2-Substituted Phenyl-1,3-Thiazolidin-3-yl)-2-Phenylacetamide Derivatives. 4$^{th}$ International Symposium on Pharmaceutical Chemistry. P-50. Eylül 17-19 İstanbul. (2003).

65- Küçükgüzel G, Kocatepe A, De Clercq E, Şahin F, Güllüce M. Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. *Eur J Med Chem* **41**, 353-359 (2006).

66- Kazan Gürbüzel F. Bazı yeni 1*H*-indol-2-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Doktora Tezi. İstanbul. (2008).

67- Jones ERH, Robinson FA, Strachan MN. Some 5-spiroThiazolidiones. *J Chem Soc*, 91-92 (1946).

68- Crossley NS, Djerassi C, Kielczewski MA. Studies in Organic Sulphur Compounds. Part XVII. The Synthesis of Previously Inaccessible Acylated Enamines by Desulphurisation of Thiazolidines. *J Chem Soc*, 6253-6264 (1965).

69- Paryzek Z, Kielczewski M. Spiro-thiazolidinones. II. 3'-Substituted spiro-2'-thiazolidin-4'-ones. Derivatives of cyclohexanone and 5α-cholestan-3-one. *Bull Acad Pol Sci Ser Sci Chim* **23**, 91-100 (1975). Ref CA **83**, 114737q (1975).

70- Mauvernay RY, Riom PD. 6-Aryloxy-2-oxo-1-aza-oxa(oder –thia)spiro[4.5]decane, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel. *DE pat. DE* 2 542 154 (1976).

71- Satsumabayashi S, Motoki S, Murata K, Takahashi A. Reaction of Mercaptothiocarboxylic Acid with Compounds Containing C=N-Bonds; A Convenient Synthesis of Some 4-Oxotetrahydrothiazole Derivatives. *Synthesis* **12**, 881-883 (1977).

72- Mehta KJ, Parekh KS, Parikh AR. Studies on spiro compounds. Part II: Preparation and antimicrobial activity of 1-aryl-4-thia-6-H-/methyl spiro-(4.5)-decan-2-ones. *J Inst Chem* (*India*) **50**, 81-82 (1978). Ref CA **89**, 191678x (1978).

73- Mehta KJ, Parikh AR. Preparation and antimicrobial activity of 1-aryl-2methyl-10(H or methyl)-1-aza-4-thiaz-spiro[4.5]decan-2-ones. *Indian J Chem Sect B* **16B**, 836-837 (1978). Ref CA **90**, 168497z (1979).

74- Khunt VN, Parekh KS, Parikh AR. Studies on spiro compounds. Part I. Preparation and antimicrobial activity of optically active L(+)-4-aryl-6-isopropyl-9-methyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-2-ones. *J Indian Chem Soc* **56**, 436-437 (1979). Ref CA **92**, 76377y (1980).

75- Behera RK, Nayak A. Studies on thiazolidinones. Part VI. Synthesis of $C_2$- and $C_5$-spirothiazolidinones. *Indian J Chem Sect B* **18B**, 141-143 (1979). Ref CA **92**, 94287y (1980).

76- Shafiullah HA, Ansari MR. Synthesis of Steroidal Spirothiazolidinones : Reaction of 5α-Cholestan-3,6-dione with β-Mercapto Acid. *J Indian Chem Soc* **Vol. LVIII**, 1211-1212 (1981).

77- Jotani KP, Khunt VN, Parikh AR. Studies on spiro compounds: preparation and antimicrobial activity of optically active D-(-)-1-arylaza-4-thia-10-isopropyl-7-methylspiro[4.5]decan-2-ones. *Acta Cienc Indica [Ser.] Chem* **10**, 255-257 (1984). Ref CA **104**, 69018v (1986).

78- Reddy RR, Iyengar DS, Bhalerao UT. The Reaction of Cycloalkanonhydrazones with Mercaptoacetic Acid. Synthesis of Novel *N*-Aminospirothiazolidinones. *J. Heterocyclic Chem* **22**, 321-323 (1985).

79- Siddiqi KS, Kureysh RI, Khan NH, Khan LA, Tabassum S, Zaidi SAA. Characterization & Toxicity of Organon (IV) Halide Complexes of Cyclohexanone Spirothiazolidinone & 3-Aminorhodanine. *Indian J Chem* **24A**, 954-956 (1985).

80- El-Telbany FA, Essawy M, Ismail M, El-Kersh T. 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. *Egypt J Pharm Sci* **28**, 33-40 (1987). Ref CA **108**, 150360e (1988).

81- Hrib NJ. 4-[3-(4-Oxothiazolidinyl)]butynylamines, a process for their preparation and their use as medicaments. *EPO Pat. EP* 0 452 850 B1 (1991)

82- Upadhyay PS, Joshi HD, Baxi AJ. Studies on spiroheterocycles: Synthesis of new spiro 4-thiazolidinones as possible biodynamics. *J Sci Islamic Repub Iran* **3**, 30-33 (1992). Ref CA **121**, 83144r (1994).

83- El-Zohry MF, Awad IMA, Abdel-Hafez AA. Spiroheterocycles Related to 1-Oxa-4-thiaspiro[4,4]nonan-2-one and 1-Oxa-4-thiaspiro[4,5]decan-2-one. *Arch Pharm* **326**, 115-118 (1993).

84- El-Zohry MF, Awad IMA, Hozien ZA, Abdel-Hafez, AA. Spiroheterocyclic systems: Part III-Reaction of 4-alkyl/aryl-2-(2'-oxo-3'-indolydene)-1-thia-4-azaspiro[4.4]nonan-3-one and/or [4.5]decan-3-one with thiourea and urea derivatives. *Indian J Chem* **32B**, 1109-1112 (1993).

85- Hozien ZA, Ahmed AEHN, El-Zohry MF. Synthesis of some new spirothiazolidinones in corporated with quinazoline moiety. *Collect Czech Chem Commun* **58**, 1944-1952 (1993). Ref CA **120**, 217520a (1994).

86- Lavrova LN, Kurkovskaya LN, Yashunsky GG. Thiazolidin-4-ones containing cyclic substituents in position 2. *Khim Geterotsikl Soedin* **7**, 991-994 (1994). Ref CA **123**, 9368s (1995).

87- Al-Ahmadi AA, El-Zohry MF. Synthesis of some new fused spiroheterocyclic systems related to thiazolopyrans, thiazolothiopyrans and thiazolopyridines. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem* **97**, 35-46 (1994). Ref CA **123**, 55752k (1995).

88- Al-Ahmadi AA, El-Zohry MF. Synthesis of some new spiroheterocyclic pyrylium salts related to 1-oxa-4-thiaspiro[4.4]nonan-2-one and/or -[4.5]decan-2-one as antimicrobial agents. *J Chem Technol Biotechnol* **62**, 366-372 (1995). Ref CA **123**, 55753m (1995).

89- Altenbach H, Roth PR, Brauer DJ. Synthesis of epimeric pure spiro N,S-acetals of L-menthone. *Liebigs Ann* **8**, 1427-1431 (1995). Ref CA **123**, 169613u (1995).

90- Khalafallah AK, Selim MA, Abu El-hamd RM, Elmaghraby MA, Soleiman HA, Raslan MA. Novel synthesis of some new fused/spiro heterocyclic compounds and their biological activity. *Indian J Chem* **34B**, 1066-1070 (1995).

91- Hozien, Z.A. Synthesis and application of some new spiro heterocyclic derivatives. *Bull Fac Sci Assiut Univ. B*, ***24***, 197-214 (1995). Ref CA **124**, 289323u (1996).

92- Karalı N, İlhan E, Gürsoy A, Kiraz M. New cyclohexylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of 3-phenyl-4(3*H*)-quinazolinones. *IL Farmaco* **53**, 346-349 (1998).

93- Al-Thebeiti MS, El-Zohry MF. Synthesis of some new spirothiazolidinone and spiroazetidinone derivatives incorporated with quinazoline. *Indian J Chem Sect B: Org Chem Incl Med Chem* **37B**, 804-809 (1998). Ref CA **130**, 110231 (1999).

94- Papakonstantinou-Garoufalias S, Pouli N, Marakos P, Chytyroglou-Ladas A. Synthesis antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dicholorophenyl)-5-adamantyl-1*H*-1,2,4-triazole. *IL Farmaco* **57**, 973-977 (2002).

95- Srivastava T, Gaikwad AK, Haq W, Sinha S, Katti SB. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents. *Arkivoc* **2**, 120-130 (2005).

96- Güzel Ö, Terzioğlu N, Çapan G, Salman A. Synthesis and biological evaluation of new 5-methyl-*N*-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]-dec-4-yl)-3-phenyl-1*H*-indole-2-carboxamide derivatives. *Arkivoc* **12**, 98-110 (2006).

97- Güzel Ö, İlhan E, Salman A. Synthesis and Antimycobacterial Activity of New 2-Hydroxy-*N*-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.4]non-4-yl)/(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-2,2-diphenylacetamide Derivatives. *Monatsh Chem* **137**, 795-801 (2006).

98- Roberts JD. Small-Ring Compounds. V. Synthesis of Cyclopropanecarboxaldehyde by the MacFadyen Stevens Reduction. *J Am Chem Soc* **73**, 2959 (1951).

99- Loudon GM. *Organic Chemistry*. 3rd ed. California, USA: The Benjamin/Cummings Publishing Company; 1995. s.1001.

100- March J. *Advanced Organic Chemistry*. 3rd ed. New York, USA: John Wiley & Sons Inc.; 1985. s.782.

101- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 5. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2008. s.15.

102- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 5. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2008. s.16.

103- Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini. 5. baskı. İstanbul, TR: İstanbul Eczacılık Fakültesi yayınları no:71; 1999. s.220-221

104- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 5. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2008. s.31. Çizelge 2.11.

105- Silverstein RM, Morrill TC, Bassler C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. New York, USA: John Wiley & Sons Inc.; 1981. s.126

106- Silverstein RM, Morrill TC, Bassler C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. New York, USA: John Wiley & Sons Inc.; 1981. s.125

107- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 5. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2008. s.104-108. Çizelge 3.4.

108- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 5. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2008. s.128. Çizelge 3.7.

109- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 5. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2008. s.110-111. Çizelge 3.5.3.

110- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 5. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2008. s.110. Çizelge 3.5.2.

111- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 5. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2008. s.109. Çizelge 3.5.1.

112- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 5. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2008. s.112. Çizelge 3.5.3 Ek 3.

113- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 5. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2008. s.119-123. Çizelge 3.5.10.

114- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 5. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2008. s.118-119. Çizelge 3.5.9.

115- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 5. baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2008. s.123-124. Çizelge 3.5.11.

116- Manna K, Agrawal YK. Microwavw assisted synthesis of new indophenazine 1,3,5-trisubstruted pyrazoline derivatives of benzofuran and their antimicrobial activity. *Bioorg Med Chem Lett* **19**, 2688-2692 (2009).

117- Xia Y, Dong Z, Zhao B, Ge X, Meng N, Shin D, ve ark. Synthesis and structure-activity relationships of novel 1-arylmethyl-3-aryl-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazide derivatives as potent agents against A549 lung cancer cells. *Bioorg Med Chem* **15**, 6893-6899 (2007).

118- Fan C, Zhao B, Wei F, Zhang G, Dong W, Miao J. Synthesis and discovery of autophagy inducers for A549 and H460 lung cancer cells, novel 1-(2'-hydroxy-3'-aroxypropyl)-3-aryl-1*H*-pyrazole-5-carbohydrazide derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* **18**, 3860-3864 (2008).

119- Zia-ur-Rehman M, Choudary JA, Elsegood MRJ, Siddiqui HL, Khan KM. A facile synthesis of novel biologically active 4-hydroxy-*N'*-(benzylidene)-2*H*-benzo[1,2]thiazine-3-carbohydrazide 1,1-dioxides. *Eur J Med Chem* **44**, 1311-1316 (2009).

120- Solomons TWG, Fryhle CB. *Organic Chemisty*. 7th ed. New York, USA: John Wiley & Sons Ltd.: 1998. s.155

121- Solomons TWG, Fryhle CB. *Organic Chemisty*. 7th ed. New York, USA: John Wiley & Sons Ltd.: 1998. s.156

122- Balcı, M. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. 2. basım. Ankara, TR: ODTÜ Yayıncılık; 2004. s.78

123- Williams DH, Fleming I. *Spectroscopic Methods in Organic Chemisty*. 4th ed. London, UK: McGraw-Hill International (UK) Limited; 1989. s.74

124- Wiberg KB, Nist BJ. The Nuclear Magnetic Resonans Spectra of Cyclopropane Derivatives. *J Am Chem Soc* **85**(18), 2788-2790 (1963).

125- Scherr PA, Oliver JP. Proton Magnetic Resonans Spectra of Monosubstituted Cyclopropanes. *J Mol Spectrosc* **31**, 109-117 (1969).

126- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 8896 ($^1$H-NMR).

127- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 8895 ($^1$H-NMR).

128- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 8897 ($^1$H-NMR).

129- Zieba A, Maślankiewicz A, Sitkowski J. Spectral Assignments and Reference Data. *Magn Reson Chem* **42**, 903-904 (2004).

130- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 8901 ($^1$H-NMR).

131- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 15380 ($^1$H-NMR).

132- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 22839 ($^1$H-NMR).

133- Sereni L, Tató M, Sola F, Brill WKD. Solid phase synthesis of 6-acylamino-1-alkyl/aryl-4-oxo-1,4-dihydrocinnoline-3-carboxamides. *Tetrahedron* **60**, 8561-8577 (2004).

134- Seyedi SM, Jafari Z, Attaran N, Sadeghian H, Saberi MR, Riazi MM. Design, synthesis and SAR studies of 4-allyoxyaniline amides as potent 15-lipoxygensae inhibitors. *Bioorg Med Chem* **17**, 1614-1622 (2009).

135- Tian L, Song J, Wang J, Liu B. Synthesis and bioactivity of *N*-cyclopropanecarboxyl-*N'*-pyridin-2-yl thiourea derivatives and related fused ring compounds. *Chin Chem Lett* **20**, 288-291 (2009).

136- Yadav JS, Subba Reddy BV, Subba Reddy UV, Praneeth K. Azido-Schmidt reaction for the formation of amides, imides and lactams from ketones in the presence of $FeCl_3$. *Tetrahedron Lett* **49**, 4742-4745 (2008).

137- Liu X, Shi Y, Ma Y, Zhang C, Dong W, Pan L, ve ark. Synthesis, antifungal activities and 3D-QSAR study of *N*-(5-substituted-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamides. *Eur J Med Chem* **44**, 2782-2786 (2009).

138- Balcı, M. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. 2. basım. Ankara, TR: ODTÜ Yayıncılık; 2004. s.126.

139- Balcı, M. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. 2. basım. Ankara, TR: ODTÜ Yayıncılık; 2004. s.76.

140- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 4328 ($^1$H-NMR).

141- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 843 ($^1$H-NMR).

142- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 11786 ($^1$H-NMR).

143- Balcı, M. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. 2. basım. Ankara, TR: ODTÜ Yayıncılık; 2004. s.318. Tablo V.5.

144- Balcı, M. *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. 2. basım. Ankara, TR: ODTÜ Yayıncılık; 2004. s.319. Tablo V.6.

145- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 4328 ($^{13}$C-NMR).

146- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 843 ($^{13}$C-NMR).

147- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 11786 ($^{13}$C-NMR).

148- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 11787 ($^{13}$C-NMR).

149- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 1265 ($^{13}$C-NMR).

150- SDBS web: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi, spectrum no: 5317 ($^{13}$C-NMR).

151- Kasımoğulları BÖ. Bazı yeni imidazo[1,2-*a*]piridin türevlerinin sentezleri ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. (1999).

152- Kingston DG, Tannenbaum HP, Buker GB, Dimmock JR, Taylor WG. Spectrometry of organic compounds. Part V[1]. Mass spectra of substituted aroylhydrazones. *J Chem Soc* **C**, 2574-2577 (1970).

# ÖZGEÇMİŞ

## Kişisel Bilgiler

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Adı** | KORAY | **Soyadı** | TANRIVER |
| **Doğ.Yeri** | FATİH / İSTANBUL | **Doğ.Tar.** | 02.06.1982 |
| **Uyruğu** | T.C. | **TC Kim No** | 13526460388 |
| **Email** | koray.tanriver@gmail.com | **Tel** | - |

## Eğitim Düzeyi

| | **Mezun Olduğu Kurumun Adı** | **Mez. Yılı** |
|---|---|---|
| **Yük.Lis.** | İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ | 2010 |
| **Lisans** | BOĞAZİÇİ ÜNİVERSİTESİ | 2006 |
| **Lise** | ÜSKÜDAR FEN LİSESİ | 2000 |

## İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

| | **Görevi** | **Kurum** | **Süre (Yıl - Yıl)** |
|---|---|---|---|
| **1.** | Ar-Ge Sorumlusu | BASEL İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş. | 2006-2009 |
| **2.** | | | - |
| **3.** | | | - |

| **Yabancı Dilleri** | **Okuduğunu Anlama*** | **Konuşma*** | **Yazma*** | **KPDS/ÜDS Puanı** | **(Diğer) Puanı** |
|---|---|---|---|---|---|
| **İngilizce** | Çok iyi | Çok iyi | Çok iyi | - | - |
| **Almanca** | İyi | Zayıf | Zayıf | - | - |

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

| | **Sayısal** | **Eşit Ağırlık** | **Sözel** |
|---|---|---|---|
| **ALES Puanı** | 92,216 | 89,550 | 85,584 |

## Bilgisayar Bilgisi

| **Program** | **Kullanma becerisi** |
|---|---|
| MS Office Uygulamaları | Çok iyi |
| Genel Mühendislik Programları | Çok iyi |
| Genel Kimya / Farmasötik Kimya Programları | Çok iyi |

## Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

ISO 9001:2000 KYS; ISO 9001:2000 KYS İç Tetkiçi; ISO 18001:2005 OHSAS; ve ISO 22000:2005 HACCP Sertifikaları

## Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Bilgisayar, müzik, seyahat ve spor.