T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

FENOKSİASETAMİD YAPISI TAŞIYAN TİYAZOLİDİNONLAR ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

ÇAĞLA BEGÜM APAYDIN

DANIŞMAN
PROF.DR. ZAFER CESUR

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

İSTANBUL-2018

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Farmasötik Kimya Doktora Programında Doktora öğrencisi Çağla Begüm Apaydın tarafından Prof.Dr. Zafer Cesur 'un danışmanlığında hazırlanan "FENOKSİASETAMİD YAPISI TAŞIYAN TİYAZOLİDİNONLAR ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 08/05/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

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

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

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

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

Jüri
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.

Çağla Begüm Apaydın



İTHAF

Her zaman ve her koşulda yanımda olan canım aileme…

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak bana yol gösteren, kendisiyle çalışmaktan mutluluk duyduğum Sayın Hocam Prof. Dr. Zafer Cesur'a, tezimin her aşamasında büyük emeği olan, beni herzaman güleryüzüyle karşılayan Sayın Hocam Prof. Dr. Nesrin Cesur'a; çalışmalarım esnasında Anabilim Dalının olanaklarından yararlanma imkanı sunan Sayın Hocam Prof. Dr. Nuray Ulusoy Güzeldemirci'ye; tez çalışmam boyunca samimiyet ve hoşgörülerini eksik etmeyen Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma; spektral analizlerimin yapılmasında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Durişehvar Özer Ünal'a ve Prof. Dr. Hakan Göker'e; antikanser aktivite araştırmalarındaki yardımlarından ötürü Prof. Dr. Zafer Gören'e teşekkürlerimi sunarım.

Farmasötik Kimya ailesinin bir üyesi olmama ışık tutan, yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Hocam Prof. Dr. Nilgün Karalı'ya ayrıca teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen Sevgili Hocalarım Yrd. Doç. Dr. Füsun Göktaş ve Yrd. Doç. Dr. Gökçe Cihan Üstündağ'a; destekleri ve anlayışlarından dolayı sevgili çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Pınar Eraslan Elma, Arş. Gör. Şeyma Sevinçli, Arş. Gör. Özge Soylu ve Ecz. Kübra Demir'e canı gönülden teşekkür ederim.

Hayatımın her evresinde bana destek olan canım aileme; annem İlkay Apaydın; babam Mehmet Ertan Apaydın ve kardeşim Alper Utku Apaydın'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2016-20602

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... Xİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... XXİİ
ÖZET ..... XXİV
ABSTRACT XXV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Fenoksiasetik Asit 3
2.2. Fenoksiasetik Asit Türevleri 4
2.2.1. Metil fenoksiasetat 4
2.2.2. 2-Fenoksiasetohidrazid 5
2.2.3. 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevleri 6
2.3. 4-Tiyazolidinonlar 8
3. GEREÇ VE YÖNTEM 33
3.1. Araç ve Gereçler 33
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 33
3.1.2. Kullanılan Analitik Cihazlar 33
3.2. Kromatografik Çalışmalar 33
3.3. Sentez Yöntemleri 34
3.3.1. Genel Sentez Şeması 34
3.3.2. Metil fenoksiasetat (1) 35
3.3.3. 2-Fenoksiasetohidrazid (2) 35
3.3.4. 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevleri (3 ve 4) 35
3.3.5. *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid ve *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevleri (5 ve 6) 35

3.4. Biyolojik Etki Araştırma Yöntemleri....36
3.4.1. Antiviral Etki Araştırma Yöntemi....36
3.4.2. Antikanser Etki Araştırma Yöntemi....37
4. BULGULAR....38
4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular....38
4.1.1. Metil fenoksiasetat (1)....38
4.1.2. 2-Fenoksiasetohidrazid (2)....39
4.1.3. 2-Fenoksi-*N'*-(propan-2-iliden)asetohidrazid (3a)....41
4.1.4. *N'*-(Butan-2-iliden)-2-fenoksiasetohidrazid (3b)....42
4.1.5. *N'*-(Pentan-3-iliden)-2-fenoksiasetohidrazid (3c)....44
4.1.6. 2-Fenoksi-*N'*-(fenilmetiliden)asetohidrazid (3d)....46
4.1.7. *N'*-[(2-Metilfenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3e)....48
4.1.8. *N'*-[(4-Metilfenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3f)....49
4.1.9. *N'*-[(4-Bromofenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3g)....51
4.1.10. *N*'-[(4-Klorofenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3h)....52
4.1.11. *N'*-[(4-Florofenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3ı)....54
4.1.12. *N'*-[(2-Metoksifenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3i)....55
4.1.13. *N'*-[(3-Metoksifenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3j)....57
4.1.14. *N'*-[(4-Metoksifenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3k)....59
4.1.15. *N'*-(Siklopentililiden)-2-fenoksiasetohidrazid (4a)....60
4.1.16. *N'*-(Siklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (4b)....62
4.1.17. *N'*-(3-Metilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (4c)....64
4.1.18. *N'*-(4-Metilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (4d)....66
4.1.19. *N*'-(4-Etilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (4e)....67
4.1.20. 2-Fenoksi-*N'*-(4-propilsiklohekziliden)asetohidrazid (4f)....69
4.1.21. *N'*-(4-*Ter*-butilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (4g)....71
4.1.22. 2-Fenoksi-*N*'-[4-(triflorometil)siklohekziliden]asetohidrazid (4h)....73
4.1.23. 2-Fenoksi-*N'*-(4-fenilsiklohekziliden)asetohidrazid (4ı)....77
4.1.24. *N'*-(Sikloheptiliden)-2-fenoksiasetohidrazid (4i)....79
4.1.25. *N*-(2,2-Dimetil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5a)....80
4.1.26. *N*-(2-Etil-2-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5b)....83
4.1.27. *N*-(2,2-Dietil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5c)....87
4.1.28. *N*-(4-Okso-2-fenil-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5d)....90

4.1.29. *N*-[2-(2-Metilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5e).....94
4.1.30. *N*-[2-(4-Metilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5f) 97
4.1.31. *N*-[2-(4-Bromofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5g) ..101
4.1.32. *N*-[2-(4-Klorofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5h)....105
4.1.33. *N*-[2-(4-Florofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5ı) 109
4.1.34. *N*-[2-(2-Metoksifenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5i) .112
4.1.35. *N*-[2-(4-Metoksifenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5j) .116
4.1.36. 2-Fenoksi-*N*-(2,2,5-trimetil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)asetamid (5k).....119
4.1.37. *N*-(2,2-Dietil-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5l) ..123
4.1.38. *N*-(5-Metil-4-okso-2-fenil-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5m).....126
4.1.39. *N*-[5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5n).....130
4.1.40. *N*-[2-(4-Bromofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5o).....133
4.1.41. *N*-[2-(4-Klorofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5ö).....137
4.1.42. *N*-[2-(4-Florofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5p).....141
4.1.43. *N*-[2-(2-Metoksifenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5r).....144
4.1.44. *N*-[2-(3-Metoksifenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5s) 149
4.1.45. *N*-(3-Okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il)-2-fenoksiasetamid (6a).....153
4.1.46. *N*-(7-Metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6b) 157
4.1.47. *N*-(8-Metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6c).161
4.1.48. *N*-(8-*Ter*-butil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6d) 166
4.1.49. *N*-[3-Okso-8-(triflorometil)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]-2-fenoksiasetamid (6e) 170
4.1.50. 2-Fenoksi-*N*-(8-fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)asetamid (6f)..173
4.1.51. *N*-(3-Okso-1-tiya-4-azaspiro[4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6g).....177
4.1.52. *N*-(2-Metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il)-2-fenoksiasetamid (6h) 180
4.1.53. *N*-(2-Metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6ı) .183

4.1.54. *N*-(2,7-Dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6i) 186
4.1.55. *N*-(2,8-Dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6j) 190
4.1.56. *N*-(2-Metil-8-*ter*-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6k) 195
4.1.57. *N*-[2-Metil-3-okso-8-(triflorometil)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]-2-fenoksi asetamid (6l) 199
4.1.58. *N*-(2-Metil-8-fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6m) 202
4.2. 2-Fenoksi-*N*'-(fenoksiasetil)asetohidrazid 206
4.3. Biyolojik Etki Araştırmalarına Ait Bulgular 208
4.3.1. Antikanser Etki Araştırma Bulguları 208
4.3.2. Antiviral Etki Araştırma Bulguları 208
5. TARTIŞMA 212
5.1. Metil fenoksiasetat (1) 212
5.2. 2-Fenoksiasetohidrazid (2) 214
5.3. 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevleri (3 ve 4) 215
5.3.1. 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin (3 ve 4) UV verileri 219
5.3.2. 2-Fenoksiasetohidrazid (2) ve 2-fenoksi-*N'*-(alkil/sikloalkil/ariliden) asetohidrazid türevlerinin (3 ve 4) IR verileri 222
5.3.3. 2-Fenoksiasetohidrazid (2) ve 2-fenoksi-*N'*-(alkil/sikloalkil/ariliden) asetohidrazid türevlerinin (3 ve 4) ^{1}H-NMR verileri 232
5.4. *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid ve *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevleri (5 ve 6) 238
5.4.1. *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid ve *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (5 ve 6) UV verileri 248
5.4.2. *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid ve *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (5 ve 6) IR verileri 251

5.4.3. *N*-(2-sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid ve *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksi asetamid türevlerinin (5 ve 6) ^{1}H-NMR verileri 258

5.4.4. *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5) ve *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksi asetamid türevlerinin (6) ^{13}C-NMR Verileri 292

5.4.5. Kütle Verileri 313

5.5. Biyolojik Aktivite Çalışmaları 320

5.5.1. Antiviral etkinlikler 320

5.5.2. HepG2/C3A hücre hatlarındaki biyolojik etkinlikleri 322

KAYNAKLAR 323

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 337

ÖZGEÇMİŞ 338

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Bileşiklerin Hepcg3a hücre büyümesi üzerindeki IC_{50} değerleri: 208
Tablo 4-2: Bileşiklerin HEL hücrelerinde araştırılan antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri 209
Tablo 4-3: Bileşiklerin Vero hücrelerinde araştırılan antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri 210
Tablo 4-4: Bileşiklerin MDCK hücrelerinde araştırılan anti-influenza virüs aktiviteleri ve sitotoksisiteleri 211
Tablo 5-1: Hidrazon türevleri (3a-k), erime dereceleri ve verimleri 217
Tablo 5-2: Hidrazon türevleri (4a-i), erime dereceleri ve verimleri 218
Tablo 5-3: 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin UV verileri 220
Tablo 5-4: 2-Fenoksi-*N'*-(sikloalkil)asetohidrazid türevlerinin UV verileri..... 221
Tablo 5-5: Prototip olarak seçilen maddelerin KBr ve $CHCl_3$ içinde alınan IR spektrumunda gözlenen N-H ve C=O bandlarının kıyaslanması..... 228
Tablo 5-6: 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin (3a-k) IR verileri . 230
Tablo 5-7: 2-Fenoksi-*N'*-(sikloalkil)asetohidrazid türevlerinin (4a-i) IR verileri 231
Tablo 5-8: 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin (3a-k) ^{1}H-NMR verileri 234
Tablo 5-9: 2-Fenoksi-*N*'-(sikloalkil)asetohidrazid türevlerinin (4a-i) ^{1}H-NMR verileri 235
Tablo 5-10: Tiyazolidinon bileşiklerinin (5a-s) bazı analitik verileri ve verimleri 245
Tablo 5-11: Tiyazolidinon bileşiklerinin (6a-m) bazı analitik verileri ve verimleri..... 247
Tablo 5-12: *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (5a-s) UV verileri..... 249
Tablo 5-13: *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/ [4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (6a-m) UV verileri 250
Tablo 5-14: *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (5a-s) IR verileri..... 255
Tablo 5-15: *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/ [4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (6a-m) IR verileri 257

Tablo 5-16: *N*-(2-sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (5a-s) ^{1}H-NMR verileri 284
Tablo 5-17: *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6] undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (6a-m) ^{1}H-NMR verileri 289
Tablo 5-18: *N*-(2-sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (5a-s) ^{13}C-NMR verileri 306
Tablo 5-19: *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6] undek4-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (6a-m) ^{13}C-NMR verileri 310
Tablo 5-20: 5a-s bileşiklerinin ESI kütle spektrumlarında izlenen moleküler ve ortak iyonlar 318
Tablo 5-21: 6a-m bileşiklerinin ESI kütle spektrumlarında izlenen moleküler ve ortak iyonlar 319

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Madde 1'in IR Spektrumu 38
Şekil 4-2: Madde 2'nin IR Spektrumu 39
Şekil 4-3: Madde 2'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$) 40
Şekil 4-4: Madde 2'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 40
Şekil 4-5: Madde 3a'nın IR Spektrumu 41
Şekil 4-6: Madde 3a'nın ^{1}H-NMR Spektrumu 42
Şekil 4-7: Madde 3b'nin IR Spektrumu 43
Şekil 4-8: Madde 3b'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 43
Şekil 4-9: Madde 3c'nin IR Spektrumu 44
Şekil 4-10: Madde 3c'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$) 45
Şekil 4-11: Madde 3c'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 45
Şekil 4-12: Madde 3d'nin IR Spektrumu 46
Şekil 4-13: Madde 3d'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (30 ^{o}C) 47
Şekil 4-14: Madde 3d'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (102 ^{o}C) 47
Şekil 4-15: Madde 3e'nin IR Spektrumu 48
Şekil 4-16: Madde 3e'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 49
Şekil 4-17: Madde 3f'nin IR Spektrumu 50
Şekil 4-18: Madde 3f'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 50
Şekil 4-19: Madde 3g'nin IR Spektrumu 51
Şekil 4-20: Madde 3g'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 52
Şekil 4-21: Madde 3h'nin IR Spektrumu 53
Şekil 4-22: Madde 3h'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 53
Şekil 4-23: Madde 3ı'nın IR Spektrumu 54
Şekil 4-24: Madde 3ı'nın ^{1}H-NMR Spektrumu 55
Şekil 4-25: Madde 3i'nin IR Spektrumu 56
Şekil 4-26: Madde 3i'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$) 56
Şekil 4-27: Madde 3i'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 57
Şekil 4-28: Madde 3j'nin IR Spektrumu 58
Şekil 4-29: Madde 3j'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 58
Şekil 4-30: Madde 3k'nın IR Spektrumu 59
Şekil 4-31: Madde 3k'nın ^{1}H-NMR Spektrumu 60

Şekil 4-32: Madde 4a'nın IR Spektrumu 61
Şekil 4-33: Madde 4a'nın IR Spektrumu ($CHCl_3$) 61
Şekil 4-34: Madde 4a'nın ^{1}H-NMR Spektrumu 62
Şekil 4-35: Madde 4b'nin IR Spektrumu 63
Şekil 4-36: Madde 4b'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$) 63
Şekil 4-37: Madde 4b'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 64
Şekil 4-38: Madde 4c'nin IR Spektrumu 65
Şekil 4-39: Madde 4c'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$) 65
Şekil 4-40: Madde 4c'nin 1H-NMR Spektrumu 66
Şekil 4-41: Madde 4d'nin IR Spektrumu 67
Şekil 4-42: Madde 4d'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 67
Şekil 4-43: Madde 4e'nin IR Spektrumu 68
Şekil 4-44: Madde 4e'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$) 69
Şekil 4-45: Madde 4e'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 69
Şekil 4-46: Madde 4f'nin IR Spektrumu 70
Şekil 4-47: Madde 4f'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 71
Şekil 4-48: Madde 4g'nin IR Spektrumu 72
Şekil 4-49: Madde 4g'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 72
Şekil 4-50: Madde 4h'nin IR Spektrumu 73
Şekil 4-51: Madde 4h'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$) 74
Şekil 4-52: Madde 4h'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (30 ^{o}C) 74
Şekil 4-53: Madde 4h'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (102 ^{o}C) 75
Şekil 4-54: Madde 4h'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 76
Şekil 4-55: Madde 4h'nin DEPT NMR Spektrumu 76
Şekil 4-56: Madde 4h'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 77
Şekil 4-57: Madde 4ı'nın IR Spektrumu 78
Şekil 4-58: Madde 4ı'nın ^{1}H-NMR Spektrumu 78
Şekil 4-59: Madde 4i'nin IR Spektrumu 79
Şekil 4-60: Madde 4i'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 80
Şekil 4-61: Madde 5a'nın IR Spektrumu 81
Şekil 4-62: Madde 5a'nın ^{1}H-NMR Spektrumu 82
Şekil 4-63: Madde 5a'nın ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 82
Şekil 4-64: Madde 5a'nın Kütle Spektrumu ESI (+) 83

Şekil 4-65: Madde 5b'nin IR Spektrumu 84
Şekil 4-66: Madde 5b'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 84
Şekil 4-67: Madde 5b'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 85
Şekil 4-68: Madde 5b'nin DEPT NMR Spektrumu 85
Şekil 4-69: Madde 5b'nin HSQC spektrumu 86
Şekil 4-70: Madde 5b'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 86
Şekil 4-71: Madde 5c'nin IR Spektrumu 87
Şekil 4-72: Madde 5c'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 88
Şekil 4-73: Madde 5c'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 89
Şekil 4-74: Madde 5c'nin APT NMR Spektrumu 89
Şekil 4-75: Madde 5c'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 90
Şekil 4-76: Madde 5d'nin IR Spektrumu 91
Şekil 4-77: Madde 5d'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 91
Şekil 4-78: Madde 5d'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (D_2O spektrumu) 92
Şekil 4-79: Madde 5d'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 92
Şekil 4-80: Madde 5d'nin DEPT NMR Spektrumu 93
Şekil 4-81: Madde 5d'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 93
Şekil 4-82: Madde 5e'nin IR Spektrumu 94
Şekil 4-83: Madde 5e'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 95
Şekil 4-84: Madde 5e'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 96
Şekil 4-85: Madde 5e'nin APT NMR Spektrumu 96
Şekil 4-86: Madde 5e'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 97
Şekil 4-87: Madde 5f'nin IR Spektrumu 98
Şekil 4-88: Madde 5f'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 99
Şekil 4-89: Madde 5f'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 99
Şekil 4-90: Madde 5f'nin APT NMR Spektrumu 100
Şekil 4-91: Madde 5f'nin HSQC Spektrumu 100
Şekil 4-92: Madde 5f'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 101
Şekil 4-93: Madde 5g'nin IR Spektrumu 102
Şekil 4-94: Madde 5g'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 103
Şekil 4-95: Madde 5g'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 103
Şekil 4-96: Madde 5g'nin APT NMR Spektrumu 104
Şekil 4-97: Madde 5g'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 104

Şekil 4-98: Madde 5h'nin IR Spektrumu 105
Şekil 4-99: Madde 5h'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 106
Şekil 4-100: Madde 5h'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (3,70-5,90 ppm) 106
Şekil 4-101: Madde 5h'nin 1H-NMR Spektrumu (6,35-7,95 ppm) 107
Şekil 4-102: Madde 5h'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 107
Şekil 4-103: Madde 5h'nin HSQC Spektrumu 108
Şekil 4-104: Madde 5h'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 108
Şekil 4-105: Madde 5ı'nın IR Spektrumu 109
Şekil 4-106: Madde 5ı'nın ^{1}H-NMR Spektrumu 110
Şekil 4-107: Madde 5ı'nın ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 111
Şekil 4-108: Madde 5ı'nın APT NMR Spektrumu 111
Şekil 4-109: Madde 5ı'nın Kütle Spektrumu ESI (-) 112
Şekil 4-110: Madde 5i'nin IR Spektrumu 113
Şekil 4-111: Madde 5i'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 114
Şekil 4-112: Madde 5i'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (3,60-4,65 ppm) 114
Şekil 4-113: Madde 5i'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (6,70-7,55 ppm) 114
Şekil 4-114: Madde 5i'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 115
Şekil 4-115: Madde 5i'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 115
Şekil 4-116: Madde 5j'nin IR Spektrumu 116
Şekil 4-117: Madde 5j'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 117
Şekil 4-118: Madde 5j'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 118
Şekil 4-119: Madde 5j'nin APT NMR Spektrumu 118
Şekil 4-120: Madde 5j'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 119
Şekil 4-121: Madde 5k'nın IR Spektrumu 120
Şekil 4-122: Madde 5k'nın ^{1}H-NMR Spektrumu 121
Şekil 4-123: Madde 5k'nın ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 121
Şekil 4-124: Madde 5k'nın DEPT NMR Spektrumu 122
Şekil 4-125: Madde 5k'nın Kütle Spektrumu ESI (+) 122
Şekil 4-126: Madde 5l'nin IR Spektrumu 123
Şekil 4-127: Madde 5l'nın 1H-NMR Spektrumu 124
Şekil 4-128: Madde 5l'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 125
Şekil 4-129: Madde 5l'nin APT NMR Spektrumu 125
Şekil 4-130: Madde 5l'nin Kütle Spektrumu ESI (-) 126

Şekil 4-131: Madde 5m'nin IR Spektrumu 127
Şekil 4-132: Madde 5m'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 127
Şekil 4-133: Madde 5m'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (4,00-5,80 ppm) 128
Şekil 4-134: Madde 5m'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 128
Şekil 4-135: Madde 5m'nin DEPT NMR Spektrumu 129
Şekil 4-136: Madde 5m'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 129
Şekil 4-137: Madde 5n'nin IR Spektrumu 130
Şekil 4-138: Madde 5n'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 131
Şekil 4-139: Madde 5n'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 132
Şekil 4-140: Madde 5n'nin APT NMR Spektrumu 132
Şekil 4-141: Madde 5n'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 133
Şekil 4-142: Madde 5o'nun IR Spektrumu 134
Şekil 4-143: Madde 5o'nun ^{1}H-NMR Spektrumu 135
Şekil 4-144: Madde 5o'nun ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 135
Şekil 4-145: Madde 5o'nun APT NMR Spektrumu 136
Şekil 4-146: Madde 5o'nun Kütle Spektrumu ESI (+) 136
Şekil 4-147: Madde 5ö'nün IR Spektrumu 138
Şekil 4-148: Madde 5ö'nün ^{1}H-NMR Spektrumu 138
Şekil 4-149: Madde 5ö'nün ^{1}H-NMR Spektrumu (3,90-5,90 ppm) 139
Şekil 4-150: Madde 5ö'nün ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 139
Şekil 4-151: Madde 5ö'nün DEPT NMR Spektrumu 140
Şekil 4-152: Madde 5ö'nün Kütle Spektrumu ESI (+) 140
Şekil 4-153: Madde 5p'nin IR Spektrumu 142
Şekil 4-154: Madde 5p'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 142
Şekil 4-155: Madde 5p'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 143
Şekil 4-156: Madde 5p'nin APT NMR Spektrumu 143
Şekil 4-157: Madde 5p'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 144
Şekil 4-158: Madde 5r'nin IR Spektrumu 145
Şekil 4-159: Madde 5r'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 146
Şekil 4-160: Madde 5r'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (3,75-4,70 ppm) 146
Şekil 4-161: Madde 5r'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (6,70-7,60 ppm) 146
Şekil 4-162: Madde 5r'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 147
Şekil 4-163: Madde 5r'nin APT NMR Spektrumu 148

Şekil 4-164: Madde 5r'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 148
Şekil 4-165: Madde 5s'nin IR Spektrumu 150
Şekil 4-166: Madde 5s'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 150
Şekil 4-167: Madde 5s'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (4,00-4,60 ppm) 151
Şekil 4-168: Madde 5s'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (6,80-7,40 ppm) 151
Şekil 4-169: Madde 5s'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 152
Şekil 4-170: Madde 5s'nin APT NMR Spektrumu 152
Şekil 4-171: Madde 5s'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 153
Şekil 4-172: Madde 6a'nın IR Spektrumu 154
Şekil 4-173: Madde 6a'nın 1H-NMR Spektrumu 155
Şekil 4-174: Madde 6a'nın ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 155
Şekil 4-175: Madde 6a'nın APT NMR Spektrumu 156
Şekil 4-176: Madde 6a'nın HSQC Spektrumu 156
Şekil 4-177: Madde 6a'nın Kütle Spektrumu ESI (+) 157
Şekil 4-178: Madde 6b'nin IR Spektrumu 158
Şekil 4-179: Madde 6b'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 159
Şekil 4-180: Madde 6b'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 159
Şekil 4-181: Madde 6b'nin APT NMR Spektrumu 160
Şekil 4-182: Madde 6b'nin HSQC Spektrumu 160
Şekil 4-183: Madde 6b'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 161
Şekil 4-184: Madde 6c'nin IR Spektrumu 162
Şekil 4-185: Madde 6c'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 163
Şekil 4-186: Madde 6c'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 163
Şekil 4-187: Madde 6c'nin COSY Spektrumu 164
Şekil 4-188: Madde 6c'nin HMBC Spektrumu 164
Şekil 4-189: Madde 6c'nin HSQC Spektrumu 165
Şekil 4-190: Madde 6c'nin Kütle Spektrumu ESI (-) 165
Şekil 4-191: Madde 6d'nin IR Spektrumu 167
Şekil 4-192: Madde 6d'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 167
Şekil 4-193: Madde 6d'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 168
Şekil 4-194: Madde 6d'nin APT NMR Spektrumu 169
Şekil 4-195: Madde 6d'nin Kütle Spektrumu ESI (-) 169
Şekil 4-196: Madde 6e'nin IR Spektrumu 171

Şekil 4-197: Madde 6e'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 172
Şekil 4-198: Madde 6e'nin APT spektrumu 172
Şekil 4-199: Madde 6e'nin Kütle Spektrumu ESI (-) 173
Şekil 4-200: Madde 6f'nin IR Spektrumu 174
Şekil 4-201: Madde 6f'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 175
Şekil 4-202: Madde 6f'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 175
Şekil 4-203: Madde 6f'nin APT NMR Spektrumu 176
Şekil 4-204: Madde 6f'nin Kütle Spektrumu ESI (-) 176
Şekil 4-205: Madde 6g'nin IR Spektrumu 177
Şekil 4-206: Madde 6g'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 178
Şekil 4-207: Madde 6g'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 178
Şekil 4-208: Madde 6g'nin APT NMR Spektrumu 179
Şekil 4-209: Madde 6g'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 179
Şekil 4-210: Madde 6h'nin IR Spektrumu 180
Şekil 4-211: Madde 6h'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 181
Şekil 4-212: Madde 6h'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 182
Şekil 4-213: Madde 6h'nin APT NMR Spektrumu 182
Şekil 4-214: Madde 6h'nin Kütle Spektrumu ESI (-) 183
Şekil 4-215: Madde 6ı'nın IR Spektrumu 184
Şekil 4-216: Madde 6ı'nın ^{1}H-NMR Spektrumu 184
Şekil 4-217: Madde 6ı'nın ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 185
Şekil 4-218: Madde 6ı'nın DEPT NMR Spektrumu 185
Şekil 4-219: Madde 6ı'nın Kütle Spektrumu ESI (+) 186
Şekil 4-220: Madde 6i'nin IR Spektrumu 187
Şekil 4-221: Madde 6i'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 188
Şekil 4-222: Madde 6i'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 188
Şekil 4-223: Madde 6i'nin APT NMR Spektrumu 189
Şekil 4-224: Madde 6i'nin HSQC Spektrumu 189
Şekil 4-225: Madde 6i'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 190
Şekil 4-226: Madde 6j'nin IR Spektrumu 191
Şekil 4-227: Madde 6j'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 192
Şekil 4-228: Madde 6j'nin COSY Spektrumu 192
Şekil 4-229: Madde 6j'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 193

Şekil 4-230: Madde 6j'nin DEPT NMR Spektrumu 193
Şekil 4-231: Madde 6j'nin HMBC Spektrumu 194
Şekil 4-232: Madde 6j'nin HSQC Spektrumu 194
Şekil 4-233: Madde 6j'nin Kütle Spektrumu ESI (-) 195
Şekil 4-234: Madde 6k'nin IR Spektrumu 196
Şekil 4-235: Madde 6k'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 197
Şekil 4-236: Madde 6k'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 197
Şekil 4-237: Madde 6k'nin DEPT NMR Spektrumu 198
Şekil 4-238: Madde 6k'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 198
Şekil 4-239: Madde 6l'nin IR Spektrumu 200
Şekil 4-240: Madde 6l'nin ^{1}H-NMR Spektrumu 200
Şekil 4-241: Madde 6l'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 201
Şekil 4-242: Madde 6l'nin DEPT NMR Spektrumu 201
Şekil 4-243: Madde 6l'nin Kütle Spektrumu ESI (+) 202
Şekil 4-244: Madde 6m'nin IR Spektrumu 203
Şekil 4-245: Madde 6m'nin 1H-NMR Spektrumu 204
Şekil 4-246: Madde 6m'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled) 204
Şekil 4-247: Madde 6m'nin DEPT NMR Spektrumu 205
Şekil 4-248: Madde 6m'nin Kütle Spektrumu ESI (-) 205
Şekil 4-249: Madde 2-Fenoksi-*N*'-(fenoksiasetil)asetohidrazid'in IR Spektrumu 206
Şekil 4-250: Madde 2-Fenoksi-*N*'-(fenoksiasetil)asetohidrazid'in ^{1}H-NMR Spektrumu 207
Şekil 4-251: Madde 2-Fenoksi-*N*'-(fenoksiasetil)asetohidrazid'in Kütle Spektrumu ESI (-) 207
Şekil 5-1: 4-*ter*-butilfenoksiasetohidrazidin KBr (a) ve CCl_4 (b) içinde alınan IR spektrumları 224
Şekil 5-2: 4-*ter*-butilfenoksiasetohidrazidin X-ışınları kristallografik verilerine göre yaptığı hidrojen bağları 225
Şekil 5-3: 2-Fenoksi-*N'*-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin olası izomerleri 236
Şekil 5-4: 5ö bileşiğine ait IR spektrumu (KBr) 253
Şekil 5-5: 5ö bileşiğine ait IR spektrumu ($CHCl_3$) 253
Şekil 5-6: 5m-s bileşiklerinin stereoizomerleri 261

Şekil 5-7: 6ı bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu (0,75-1,85 ppm) 274
Şekil 5-8: 2-[([1,1'-bifenil]-4-il)metiliden]-5-metilsiklohekzan-1-on'un ^{1}H-NMR spektrumu (0,9-2,9 ppm) 276
Şekil 5-9: Madde 6c'nin δ 0,7-1,9 ppm arası COSY spektrumu 277
Şekil 5-10: Madde 6j'nin δ 0,5-5,0 ppm arası COSY spektrumu 278
Şekil 5-11: Madde 6f'nin δ 1,30-2,40 ppm arası ^{1}H-NMR Spektrumu 281
Şekil 5-12: Madde 6m'nin δ 1,30-2,40 ppm arası ^{1}H-NMR Spektrumu 282
Şekil 5-13: Madde 6j'nin HMBC spektrumu (156-172 ppm) 294
Şekil 5-14: Madde 6c'nin HMBC spektrumu (146-180 ppm) 295
Şekil 5-15: Madde 5b'nin HSQC Spektrumu (106-138 ppm) 297
Şekil 5-16: Madde 5f'nin HSQC Spektrumu (105-175 ppm) 298
Şekil 5-17: Madde 5h'nin HSQC Spektrumu (95-165 ppm) 299
Şekil 5-18: Madde 5b'nin HSQC Spektrumu (0-80 ppm) 302
Şekil 5-19: 5a-s ve 6a-m bileşiklerinde iyonlaşmalar (ESI) 317
Şekil 5-20: Corona ve İnfluenza virüslerinin yapısı 321

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Kullanılan Semboller

λ……Dalga boyu

ε…….....Molar Absorbtivite

δ……...Kimyasal Kayma

R_f…….. Retensiyon faktörü

J……...……..Eşleşme sabiti

Kullanılan Kısaltmalar

İTK……İnce Tabaka Kromatografisi

UV……Ultraviyole

IR……... Infrared

NMR……Nuclear Magnetic Resonance

APT……..... Attached Proton Test

DEPT……..Distortionless Enhanced by Polarization Transfer

HMBC…… Heteronuclear Multi Bond Coherence

HSQC……. Heteronuclear Single Quantum Coherence

MS …….. Mass Spectrometry

ESI ……..……...… Electrospray Ionisation

DMSO…….……Dimetilsülfoksit

THF.....Tetrahidrofuran

D_2O……...…Döteryum oksit

tyz……....……Tiyazolidinon

spd……..…...…Spirodekan

spu…….……...Spiroundekan

E. D. ……Erime derecesi

g. b. .....Gerilme bandı

e. b. .....Eğilme bandı

asim ..... asimetrik

sim ..... simetrik

UDA……...Urtica dioica agglutinin

ATCC…….. American Type Culture Collection

EC_{50}……%50 etkili olduğu konsantrasyon

MCC……Minimum sitotoksik konsantrasyon

$CCID_{50}$……Hücre kültürü enfektif dozu

MOI…….Enfeksiyon çokluğu

CPE…….……..…….……...…..Sitopatik etki

ÖZET

Apaydın, Ç.B. (2018). Fenoksiasetamid Yapısı Taşıyan Tiyazolidinonlar Üzerinde Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada *N*-(2-sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (**5a-s**) ve *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il-2-fenoksi asetamid (**6a-m**) yapısında otuz dört yeni bileşik sentez edilmiş ve bileşiklerin antiviral ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Bu amaçla fenoksiasetik asitten metil estere geçilmiş (**1**), metil fenoksiasetatın hidrazin ile reaksiyonundan 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) kazanılmıştır. 2-Fenoksiasetohidrazidin uygun karbonil bileşikleri, aldehit veya ketonlar, ile reaksiyonu ile elde edilen 2-fenoksi-*N*'-(alkil/sikloalkil/ariliden) asetohidrazid türevlerinin (**3a-k** ve **4a-i**) susuz toluen içerisinde sülfanilasetik asit veya 2-sülfanilpropanoik asit ile siklizasyonu ile **5a-s** ve **6a-m** bileşikleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları spektral analizler (UV, IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, DEPT, APT, COSY, HSQC, HMBC ve ESI-MS) ve mikroanaliz ile doğrulanmıştır. Hedeflenen bir kısım türevde siklizasyonun gerçekleşmediği ve reaksiyonun hedef moleküller yerine beklenmedik bir ürün olan 2-fenoksi-*N*'-(fenoksiasetil)asetohidrazid ile sonuçlandığı görülmüştür. Spektral analizler ve mikroanaliz ile yapısı doğrulan bileşiğin, oluşumu kimyasal olarak da araştırılmış ve olası mekanizma tartışılmıştır. Tüm bileşiklerin MDCK, HEL ve Vero hücre kültürlerinde seçilmiş DNA ve RNA virüslerine karşı antiviral etkinlikleri araştırılmış, **6l** ($45x10^{-3}$ mM) ve **6m** ($8,9x10^{-3}$ mM) bileşiklerinin Coronavirüse karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Diğer bileşikler aktivite test konsantrasyonunda aktif olmadıkları görülmüştür. Sentezlenen yeni bileşiklerin ayrıca HepG2/C3A hücreleri üzerinde antikanser aktiviteleri araştırılmış, dört bileşik, **6b** (6,59±0,98 mM); **6c (**2,53±1,02 mM); **6d (**1,75±1,05 mM) ve **6f (**1,68±0,51 mM**)** HepG2/C3A hücreleri üzerinde sitostatik etki göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: 4-tiyazolidinon, spirotiyazolidinon, fenoksiasetik asit, antiviral, antikanser

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2016-20602

ABSTRACT

Apaydın, Ç.B. (2018). Studies On Thiazolidinones With A Phenoxyacetamide Structure. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmaceutical Chemistry. PhD Thesis. Istanbul.

In this study some new compounds, bearing *N*-(2-substituted 4-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl) -2-phenoxyacetamide (**5a-s**) or *N*-(substituted 3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.4]non-4-yl/ [4.5]dec-4-yl/[4.6]undec-4-yl-2-phenoxyacetamide (**6a-m**) structures were synthesized and their antiviral and anticancer activities were investigated. For this purpose, phenoxyacetic acid was converted to its methyl ester (**1**). Reaction of **1** with hydrazine afforded 2-phenoxyacetohydrazide (**2**). 2-Phenoxy-*N*'-(alkyl/cycloalkyl/arylidene) acetohydrazide derivatives (**3** and **4**) were obtained by the reaction of hydrazide **(2)** with appropriate ketones or aldehydes. Cyclization of **3** or **4** with sulphanylacetic acid or 2-sulphanylpropanoic acid in anhydrous toluene led to **5a-s** and **6a-m**. The structures of the compounds were confirmed by spectral analyses (UV, IR, ^{1}H-NMR,^{13}C-NMR, DEPT, APT, COSY, HSQC, HMBC and ESI-MS) and microanalysis. In the course of the cyclization of some targeted derivatives, an unexpected product, being characterized as 2-phenoxy-*N*'-(phenoxyacetyl)acetohydrazine was isolated. The formation mechanism of the unexpected product was investigated and discussed. All the compounds were screened for antiviral activity against selected DNA and RNA viruses in MDCK, HEL or Vero cell cultures. Compounds **6l** ($45x10^{-3}$ mM) and **6m** ($8,9x10^{-3}$ mM) were found to be effective against Coronavirus. The rest of the compounds were found inactive at the tested concentrations. Anticancer activity was evaluated using HepG2/C3A cells. Four compounds (**6b**, 6,59±0,98 mM; **6c,** 2,53±1,02 mM; **6d,** 1,75±1,05 mM; **6f,** 1,68±0,51 mM**)** showed cytostatic activity.

Key Words: 4-thiazolidinone, spirothiazolidinone, phenoxyacetic acid, antiviral activity, anticancer activity

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. TDK-2016-20602

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Heterosiklik yapılar yaşam ve kimya biliminin ayrılmaz bir parçası olup günümüzde dünya çapında sürdürülmekte olan bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Heterosiklik bileşikler içerisinde önemli bir yere sahip olan 4-tiyazolidinon türevleri ise antiinflamatuvar, antiproliferatif, antiviral, antikonvülsan, antidiyabetik, antihiperlipidemik, kardiyovasküler, antitüberküler, antifungal ve antibakteriyel gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle yıllar boyunca sürekli ilgi çekmiştir. Akciğer, kolon, santral sinir sistemi, yumurtalık, böbrek, prostat ve meme kanserleri, lösemi ve melanoma hücre dizileri üzerinde sitostatik etki gösterebilen 4-tiyazolidinon türevlerinin bulunması kanser tedavisinde umut verici bir araştırma alanı halindedir. Bu çeşitlilik nedeniyle tiyazolidinonlar üzerinde yapılan araştırmalar güncelliğini korumaktadır (Tripathi ve ark. 2004).

Tiyazolidinon türevlerinin antiviral etkinlikleri ile ilgili çok sayıda kayıt bulunmaktadır. Viral hastalıklar; tedavi edilemeyen soğuk algınlığından ölümle sonuçlanabilen insan immün yetmezliği virüsünün yol açtığı sendroma kadar dağılmış, insan topluluklarını tehdit eden geniş bir hastalıklar grubunu meydana getirmektedir. Örneğin influenza A virüsü zaman zaman salgınlar yapabilen ve normal günlük yaşamın sürdürülmesine engel olucu ve bazen de öldürücü olabilen gribal enfeksiyonların etmenidir.

Anabilim dalımızda yapılan çalışmalarda 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan iskeletine sahip ve bu iskelete amid bağı ile bağlanmış aromatik, heteroaromatik ve alisiklik yapılar olarak sentez edilen küçük moleküler yapılı bileşiklerin bir bölümünün influenza A/H3N2 virüslerini inhibe ettikleri ve bu inhibisyonu virüsün konakçı hücre içine girişi sağlayan viral protein hemagglutinini doğrudan etkileyerek sağladıkları gösterilmişti (Vanderlinden ve ark. 2010; Tansuyu 2010; Göktaş ve ark. 2012). Ana iskeletin korunduğu ve amid üzerinde elektron çekici fenoksi grubunun yer aldığı fenoksiasetamid fonksiyonu taşıyan 4-tiyazolidinon ve 3-okso-1-tiya-4-azaspiroalkan temel yapılı bileşiklerin influenza A ve diğer bazı DNA ve RNA virüslerinde oluşturabilecekleri etkilerin araştırılmasının yararlı olacağı düşünüldü.

Diğer taraftan fenoksiasetik yapısı bulunduran türevlerin de hipolipidemik, analjezik, antiinflamatuar, antimikobakteriyal, antibakteriyal, herbisid ve antifungal aktiviteleri (Begum ve ark. 2016) yanında antiviral (Yar ve ark. 2009) ve antikanser (Adimule ve ark. 2014) aktivite gösterebilecekleri ile ilgili araştırmalar da literatürde bulunmaktadır.

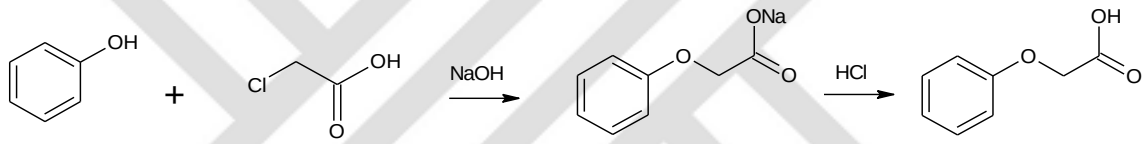
Bu çalışmada tiyazolidinon sisteminin korunduğu ve azot atomu üzerinde fenoksiasetamid fonksiyonu taşıyan 4-tiyazolidinon veya 3-okso-1-tiya-4-azaspiroalkan temel yapısına sahip yeni bileşiklerin sentezlerinin gerçekleştirilmeleri, bileşiklerin oluşum mekanizmalarının ve spektral özelliklerinin incelenmesi, bileşiklerin influenza A ve diğer bazı DNA ve RNA virüslerinde ve HepG2/C3A hücre dizisi üzerindeki oluşturabilecekleri etkilerin araştırılması hedef olarak alınmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fenoksiasetik Asit

Çalışmamızda ilkel madde olarak kullandığımız fenoksiasetik asit ile ilgili ilk kaydı 1879'da görmekteyiz. Fenoksiasetik asidin sentezi ile ilgili diğer kaynaklar ise 1927, 1957 ve 2004 yıllarında bulunmaktadır.

Fenoksiasetik asit ilk kez 1879 yılında Giacosa tarafından sentezlenmiştir. Giacosa eşit miktarlarda fenol ve kloroasetik asidin su banyosunda eriyinceye kadar ısıtılması ve üzerine dört katı kadar sodyum hidroksit çözeltisinin karıştırılarak yavaşça eklenmesiyle güçlü bir reaksiyonla ilk aşamada fenoksiasetik asit sodyum tuzu elde edildiğini bu bileşiğin hidroklorik asit ile reaksiyonundan fenoksiasetik asidin kazanıldığını bildirmiştir (Giacosa 1879).



Van Alphen fenoksiasetik asiti aynı yöntemle 1 mol kloroasetik asite karşılık 2 mol fenol kullanarak sentezlemiş, sudan billurlandırarak saflaştırmış ve erime derecesini 97 ^{o}C olarak bildirmiştir (Van Alphen 1927).

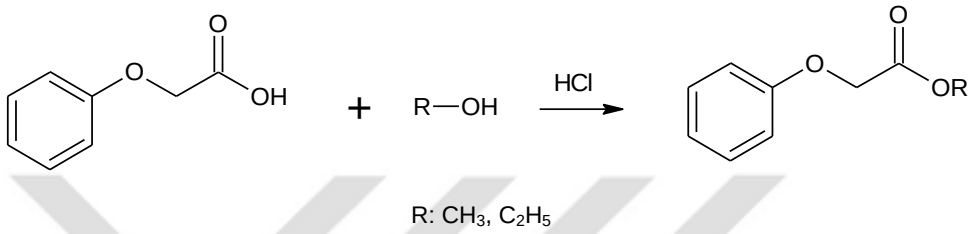
Essen ve Beets ise fenol ve kloroasetik asidi sodyum hidroksit çözeltisi içerisinde önce 45 ^{o}C de 20-30 dakika, sonra 80 ^{o}C de iki saat karıştırarak fenoksiasetik asit elde ettiklerini kaydetmişlerdir. Erime derecesini 98,2-9 ^{o}C, verimi ise %80 olarak bildirmişlerdir (Van Essen ve Beets 1957).

Hamid ve ark. ariloksiasetik asit türevlerini elde etmek için mikrodalga enerjisini kullanmışlardır. Fenolik bileşik, sodyum hidroksit çözeltisi ve kloroasetik asidi mikrodalga cihazda (800 watt) reaksiyona sokarak beş dakikada ariloksiasetik asit türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir. Fenoksiasetik asitin 98–99 ^{o}C de eridiğini ve %66 verimle kazanıldığını kaydetmişlerdir (Abdel Hamid ve ark. 2004).

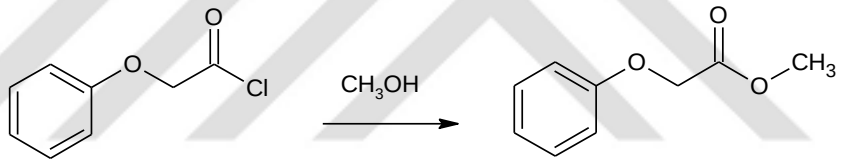
2.2. Fenoksiasetik Asit Türevleri

2.2.1. Metil fenoksiasetat

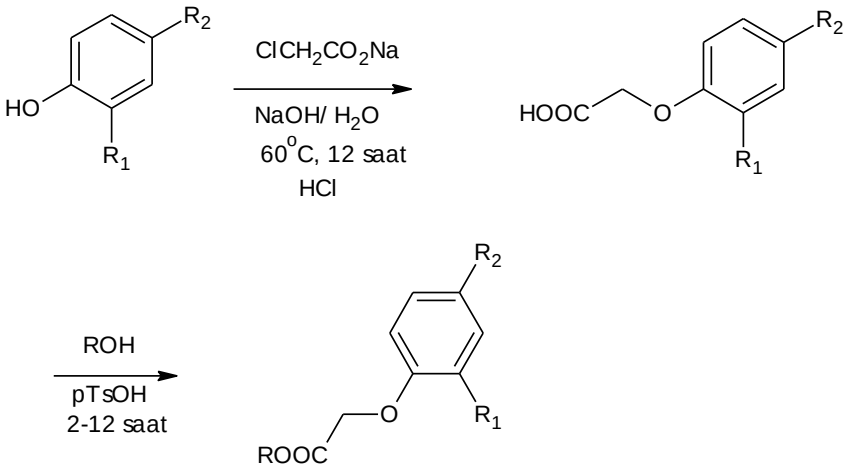
Diğer bir ilkel maddemiz metil fenoksiasetat tarafımızdan sentezlenmiştir. 1879 yılında Fritzsche, fenoksiasetik asidin metil alkol veya etil alkolle ısıtılması ile kolaylıkla esterine dönüştüğünü ve reaksiyon esnasında hidroklorik asit ilavesinin reaksiyon süresini kısalttığını bildirmiştir. Reaksiyon sonrası elde edilen ester kaynama noktası 245 ^{o}C olan bir sıvıdır (Fritzsche 1879).



1966'da Ogibin ve Nikishin fenoksiasetil klorür ile metanolün reaksiyonu ile metil fenoksiasetatı kazanmışlardır (Ogibin ve Nikish 1966).



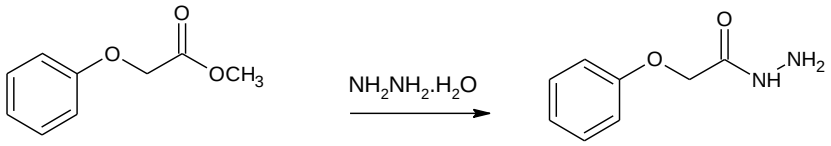
2010 yılında Jiménez ve ark. yaptıkları çalışmada 2,4-disübstitüe fenollerle sodyum kloroasetat'ın reaksiyonuyla ariloksiasetik ester yapısı taşıyan bir seri bileşik sentezlemişler ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Etki araştırmaları sonucunda benzen halkasındaki diğer gruplardan bağımsız olarak, fenoksiasetik kısmının yüksek farmakofor değere sahip olduğunu ve *Cryptococcus* türlerine karşı en güçlü etkinin 4-klorofenil (2-metoksi-4-metilfenoksi)asetat türevinde olduğunu bildirmişlerdir (Jiménez ve ark. 2010).



R: *i*-Pr, *n*-Pr, *n*-amil, *n*-dodesil, C_6H_4-4-Cl; R_1: H, OMe; R_2: Me

2.2.2. 2-Fenoksiasetohidrazid

Çalışmamızda diğer bir ilkel maddemiz olan 2-fenoksiasetohidrazidin sentezine ait ilk literatür Baltazzi ve Delavigne 1955 yılında yapmış olduğu çalışmadır. Araştırmacılar metil veya etil fenoksiasetatın eşit miktarda %98'lik hidrazin hidrat ile soğukta reaksiyonuyla 2-fenoksiasetohidrazidi %95 verim ile kazandıklarını ve erime derecesinin 113 ^oC olduğunu kaydetmişlerdir (Baltazzi ve Delavigne 1955).

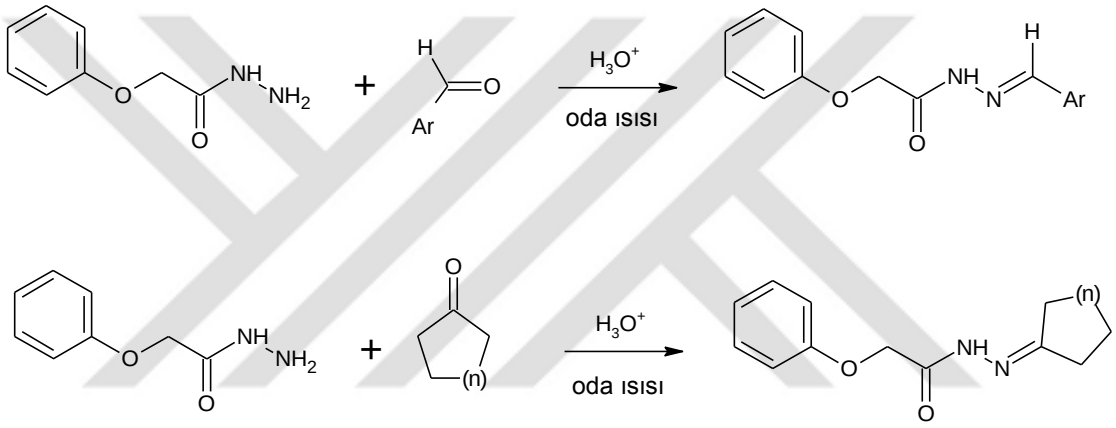


1958'de Mirek'in karbamik asit esterlerini elde etmek için izlediği yöntemde başlangıç maddesi olarak fenoksiasetik asidin metil veya etil esterini kullanmış, esterin etanollü ortamda hidrazin hidratın aşırısı ile reaksiyonuyla %50-60 verimle 2-fenoksiasetohidrazidi elde ettiğini ve erime derecesinin 108 ^oC olduğunu kaydetmiştir (Mirek 1958).

Wei ve ark. ise benzer yöntemi mikrodalga cihazında denemiş, metil fenoksiasetat ve hidrazin hidratın etanollü ortamda reaksiyonunun mikrodalga cihazda (500 watt) bir dakika gibi kısa bir sürede gerçekleştiğini ve %81 gibi iyi bir verimle kazanıldığını bildirmişlerdir (Wei ve ark. 2005).

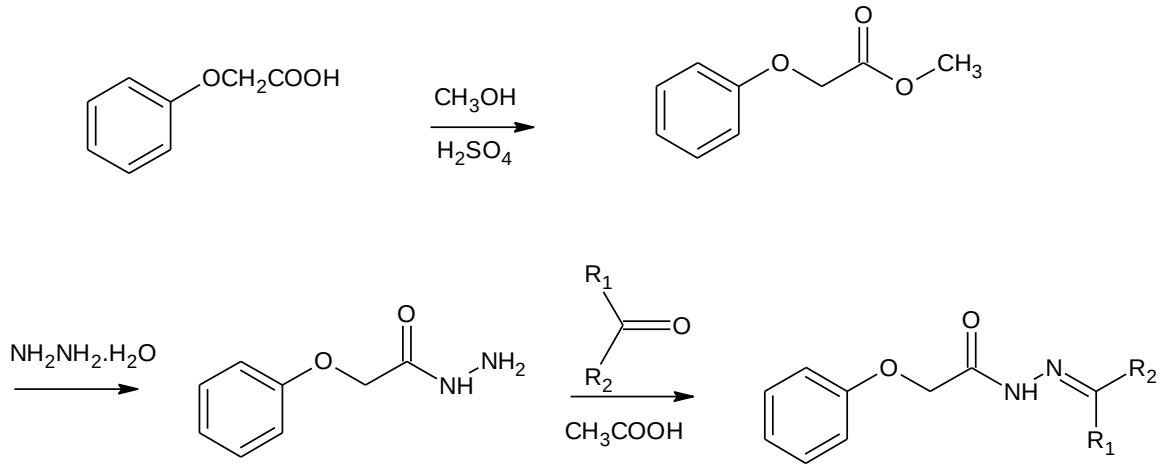
2.2.3. 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevleri

Baltazzi ve Delavigne 2-fenoksiasetohidrazidi sentezlediği çalışmasının devamında 2-fenoksiasetohidrazidin anisaldehit, furfural, piperonal gibi aldehitlerle kondensasyonun az bir miktar %50 lik sulu asetik asit ile oda sıcaklığında yapıldığını, ya da 60-70 ^{o}C de kısa bir süre ısı verilerek solüsyonun homojen hale getirildiğini, oda ısısında bir saat bırakıldığında kristaller halinde türevin kazanıldığını, aynı işlem ketonlarla denendiği zaman siklopentan, siklohekzan gibi siklik ketonlarla veya bazı aralifatik ketonlarla kolaylıkla hidrazon türevini kazadıklarını bildirmişlerdir (Baltazzi ve Delavigne 1955).



n: 1,2

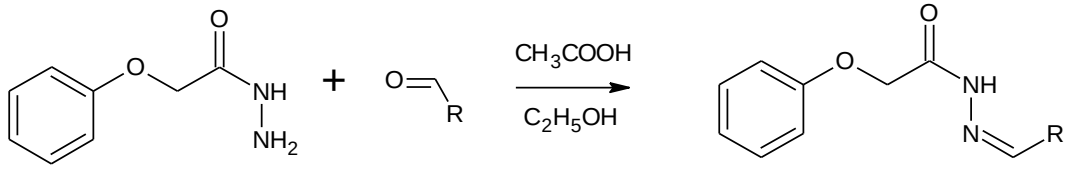
Pandeya ve ark. fenoksiasetik asitten önce metil esterini kazanmış daha sonra asitin hidrazitine geçmiş ve son olarak da hidrazon türevlerini elde etmişlerdir. Elde ettikleri hidrazon türevlerinde antikonvülsan etki araştırmışlar, ancak etki görmediklerini bildirmişlerdir (Pandeya 2003).



R_1: H, CH_3

R_2: C_6H_4(2-OH), C_6H_5, C_6H_4(4-OCH_3), C_6H_4(2-Cl), C_6H_4(4-Cl), C_6H_4(4-NH_2), C_6H_4(4-$OCH_2C_6H_5$), C_6H_4(4-NO_2)

Niazi ve ark. 2-fenoksiasetohidrazidi aldehitlerle reaksiyona sokarak Schiff bazlarını elde elde etmişler ve *N*'-[(4-klorofenil)metiliden]-2-fenoksiasetohidrazid bileşiğinde ketakonazolün etkisine yakın antifungal aktivite gözlemlemişlerdir (Niazi ve ark 2010).

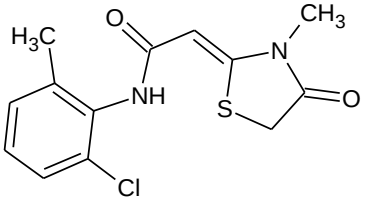


R: C_6H_5, C_6H_4(4-Cl), C_6H_4(2-OH)

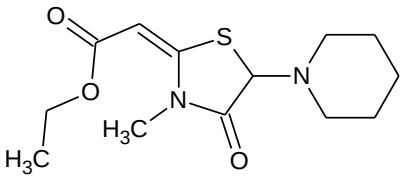
2.3. 4-Tiyazolidinonlar

4-Tiyazolidinon türevleri, çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle yıllar boyunca sürekli ilgi çekmiştir. Çeşitli kaynaklarda 4-tiyazolidinon türevlerinin antiinflamatuar, antiproliferatif, antiviral, antikanser, antikonvulsan, antidiyabetik, antihiperlipidemik, kardiyovasküler, antitüberküloz, antifungal ve antibakteriyel etkilerinden bahsedilmektedir.

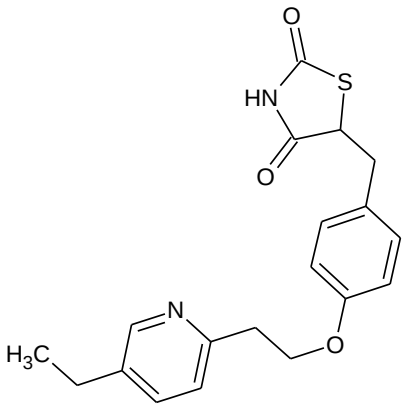
Ralitolin (antikonvülsan), etozolin (antihipertansif), pioglitazon (hipoglisemik) ve tiyazolidomisin (*Streptomyces* türlerine karşı aktivite) bu farmakofor gruba sahip tedavide kullanılan bileşiklere örnek olarak verilebilir (Tripathi 2014).



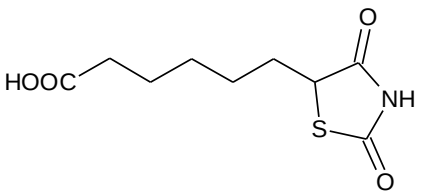
Ralitolin



Etozolin

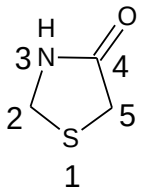


Pioglitazon



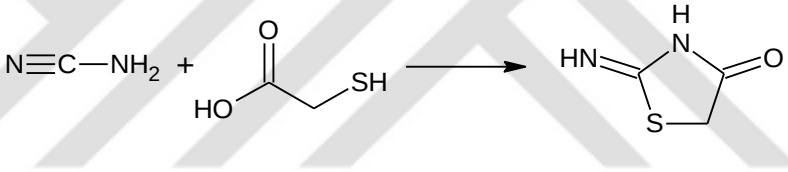
Tiyazolidomisin

Genel formülü aşağıda verilen 4-tiyazolidinonlar dört konumunda karbonil grubu taşıyan doymuş 1,3-tiyazol türevleridir. Halka sistemi 2-, 3-, 5- konumlarında değişik sübstitüentler taşıyabilir. Molekülün yapısı ve özellikleri en çok 2-konumunda taşıdığı gruptan etkilenir (Tripathi 2014).

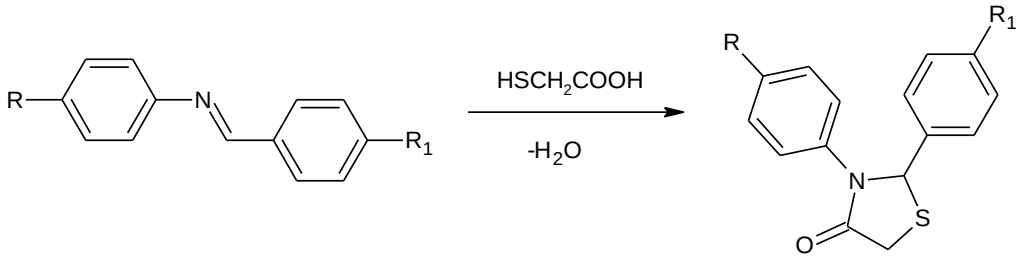


Literatür incelendiğinde 4-tiyazolidinonlarla ilgili birçok sentez yönteminden bahsedilmekle birlikte, esas olarak iki temel sentez yolu izlenmektedir. Bunlardan ilki kükürt ve azot içeren bir yapının (tiyoüre, tiyosemikarbazon, tiyokarbamat, tiyosiyanat) α-karbon atomunda halojen atomu, hidroksil grubu veya çifte bağ içeren asit veya türevleriyle reaksiyona sokulması sonucu 4-tiyazolidinon halkası kapanması ile gerçekleşir. Diğeri ise α-merkaptoalkanoik asit veya türevlerinin izosiyanatlar, siyanamid veya Shiff bazlarıyla reaksiyona girmesi sonucu 4-tiyazolidinon yapısının elde edilmesidir (Brown 1961).

4-tiyazolidinon yapısındaki ilk bileşik 1881 yılında Liebermann tarafından siyanamid ve merkaptoasetik asit kullanılarak sentezlenmiştir (Liebermann 1881).



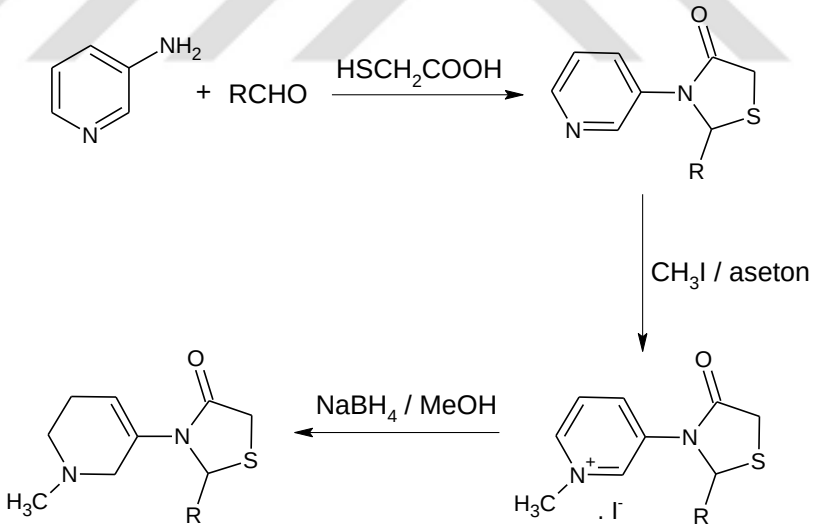
1947’de Erlenmeyer ve Oberlin’in tüberkülostatik bileşikler elde etmek amacıyla yapmış oldukları araştırma, çalışmamız kapsamında sentezlenen 4-tiyazolidinon halka sistemine sahip bileşiklerin halka sisteminin oluşturulmasında kullanılan sentez yöntemiyle ilgili ilk kaynaktır. Bu çalışmada araştırmacılar aromatik aminleri aromatik aldehidlerle reaksiyona sokarak Schiff bazlarını oluşturmuşlar ve bu yapılara merkaptoasetik asid (tiyoglikolik asid, sülfanilasetik asit) katarak 4-tiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmışlardır (Erlenmeyer ve Oberlin 1947).



İmin fonksiyonel grubu taşıyan bileşiklere merkaptoalkanoik asitlerin katımı reaksiyonu ile meydana gelen 4-tiyazolidinon halka sistemi taşıyan bileşiklerle ilgili literatür incelendiğinde, imin yapısını oluşturmak üzere amin komponenti olarak primer aminler, hidroksil aminler, hidrazidler, hidrazinler, semikarbazidler ve tiyosemikarbazidlerin, karbonil bileşiği olarak ise alifatik/aromatik aldehitler veya siklik/asiklik ketonların kullanıldığı görülmektedir. Reaksiyon esnasında karbonil komponenti olarak siklik keton kullanılması durumunda spiro bileşikler oluşmaktadır.

Bu bölümde son on yıl içerisinde bu yöntemlerle yapılan araştırmalar detaylı olarak yer alacaktır.

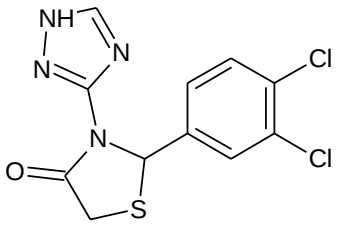
2008 yılında Chandra ve ark. 3-aminopiridini çeşitli aril/alkil aldehitlerle susuz benzen içerisinde yarım saat ısıtmanın ardından, tiyoglikolik asit ile reaksiyona sokarak elde ettikleri 4-tiyazolidinon türevlerini metilasyona uğratıp, redükleyerek elde ettikleri tiyazolidinon bileşiklerinde muskarinik reseptör 1 agonist etkiyi incelemişlerdir. Sübstitüent olarak CH_2CH_3, $CH_2CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_8CH_3$, $C_6H_4CH_3$ taşıyan dört türevde Alzheimer türü demansta dikkate değer bir *in vitro* muskarinik 1 reseptör agonist etki gözlendiğini bildirmişlerdir (Chandra ve ark. 2008).

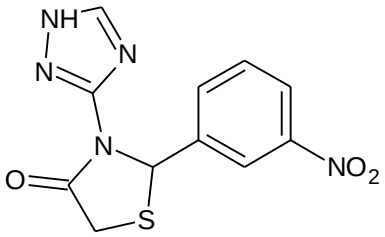


R: $-CH_2CH_3$; $-CH_2CH(CH_3)_2$; $-(CH_2)_8-CH_3$; $-C_6H_5$; $-C_6H_4CH_3$; $-C_6H_4OH$; $-C_6H_4OCH_3$; $-C_6H_3-(OH)(OCH_3)$;$-C_6H_4N(CH_3)_2$; $-C_6H_4NO_2$

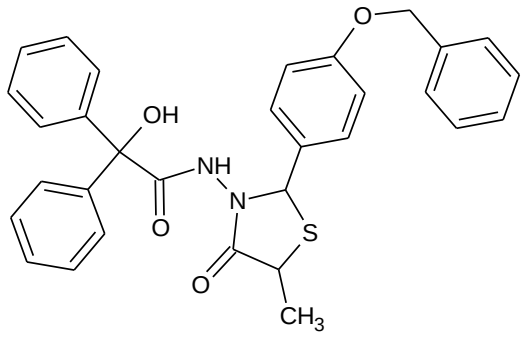
2009 yılında Özkırımlı ve ark. sübstitüe 3-amino-1,2,4-triazolleri çeşitli aldehit türevlerle reaksiyona sokarak kazandıkları hidrazon türevlerini merkaptoasetik asid veya 2-merkaptopropanoik asid ile kondanse ederek 3-(1,2,4-triazol-3-il)-4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişlerdir. Bu türevlerin *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Candida albicans* ve *Candida glabrata*'ya karşı

antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmışlardır. Aşağıda formülleri verilen bileşiklerde *C. albicans*' a karşı antifungal aktivite gözlenmiştir (Özkırımlı ve ark. 2009).

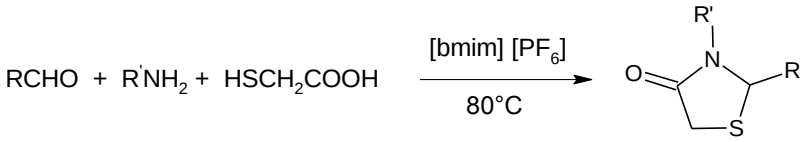




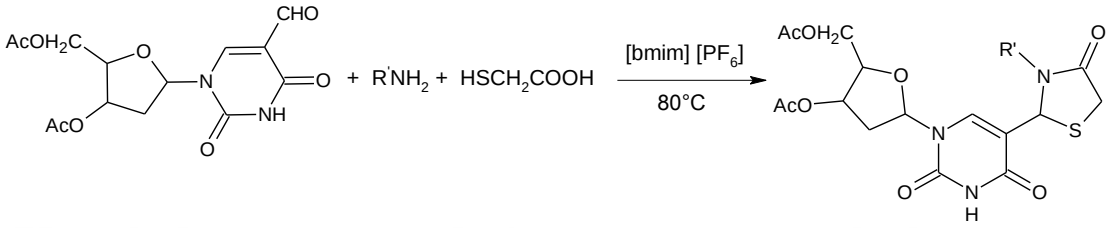
Aynı yıl yapılmış diğer bir çalışmada Güzel ve Salman 2-hidroksi-2,2-difenil-*N*'-[(sübstitüe fenil)metilen]asetohidrazid türevlerini merkaptoasetik asit veya 2-merkaptopropiyonik asit ile kondanse ederek bir seri 2-aril-4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlar; bu bileşiklerin antitümör aktivitelerini incelemişler ve aşağıda yapısı verilen türevin tümör hücrelerini güçlü bir şekilde inhibe ettiğini bildirmişlerdir (Güzel ve Salman 2009).



Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada ise Zhang ve ark. herhangi bir katalizöre ihtiyaç duymadan üç bileşeni tek kap yöntemi ile bir araya getirerek aldehit, amin ve merkaptoasetik asidin [bmim][PF_6] (1-butil-3-metilimidazolyum hekzaflorofosfat) içerisinde reaksiyonu ile 4-tiyazolidinonları kazandıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca pirimidin nükleozidi taşıyan bir seri 4-tiyazolidinon türevini de sentez ederek bileşiklerin antiparaziter aktivitelerini araştırmışlar ancak dikkate değer bir aktivite gözlememişlerdir (Zhang ve ark. 2009).

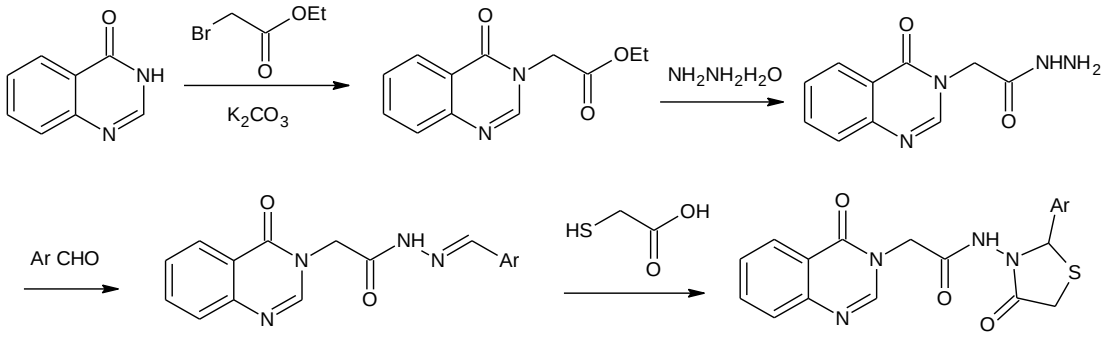


R: 4-$NO_2C_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-$CH_3C_6H_4$, 4-BrC_6H_4, 4-FC_6H_4, 2-ClC_6H_4, 2-BrC_6H_4, 2-$NO_2C_6H_4$
R': 4-$CH_3C_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 2-piridil, 4-BrC_6H_4



R': C_6H_5, 4-$CH_3C_6H_4$, 4-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4 , 3-$NO_2C_6H_4$, 2-piridil, 6-Br-2-piridil

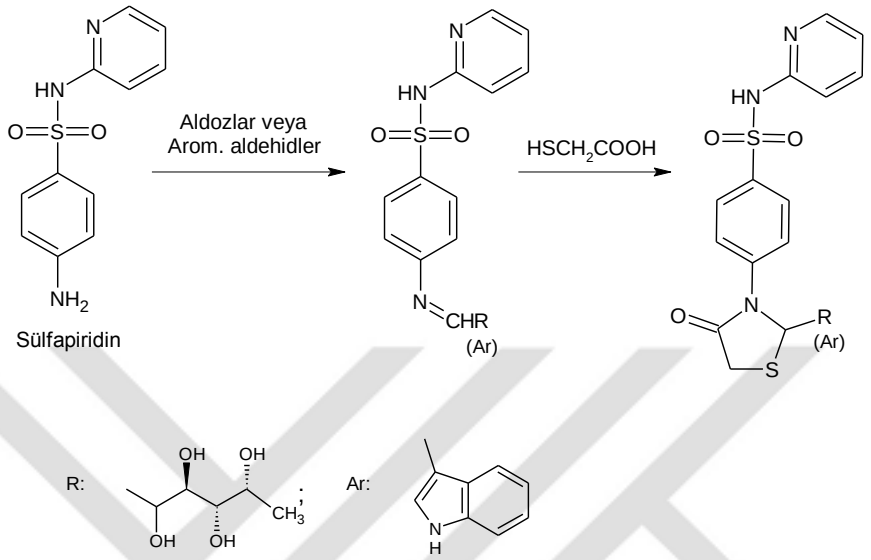
2009 yılında Mali ve ark. yaptıkları çalışmada ise kinazolin-4-(3*H*)-on bileşiğinden hareketle elde ettikleri 2-(4-oksokinazolin-3(4*H*)-il)asetohidrazidi çeşitli aldehitlerle etanol içerisinde reaksiyona koyarak hidrazon türevlerini elde etmişler, bu bileşikleri merkaptoasetik asid ile solventsiz ve katalizör silisyum klorür aracılığıyla kondanse ederek 3-kinazolinilsübstitüe-asetamido-4-tiyazolidinonları sentezlemişlerdir. Bu yöntemin hızlı, ekonomik ve doğa dostu olduğunu bildirmişlerdir (Mali ve ark. 2009).



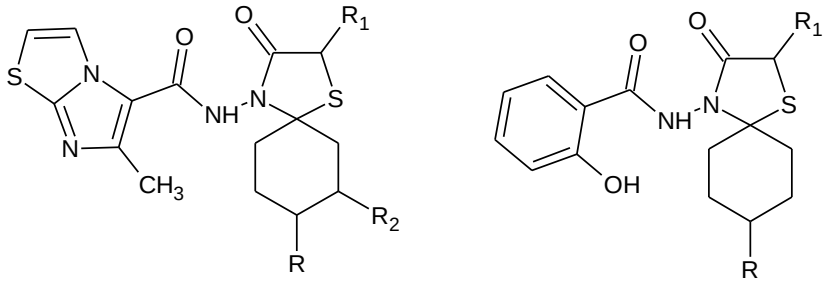
Ar: H, 4-OCH_3, 4-CH_3, 4-F, 4-NO_2, 4-Cl, 2,3-Cl, 3,4-OCH_3

2010 yılında Kamel ve ark. sülfapiridini farklı monosakkaritler veya aromatik aldehitlerle kondanse ederek bir seri polihidroksialkiliden/arilidenimino bileşiğini sentezlemişler ve bunların tiyoglikolik asidle kondensasyonundan tiyazolidin-4-on ve

benzotiyazin-4-on türevlerini kazanmışlardır. Moleküler docking çalışmaları ile seçilen altı türevin antikanser aktiviteleri incelenmiş ve iki türevde dikkate değer ölçüde sitotoksik etki gözlenmiştir (Kamel ve ark. 2010).

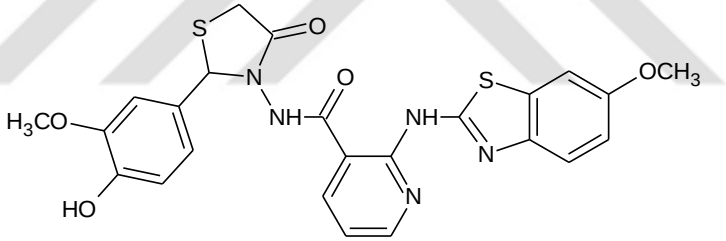


Vanderlinden ve ark. aynı yıl *N*-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksamid ve 2-hidroksi-*N*-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)benzamid türevlerini sentezleyerek insan influenza virüsüne karşı antiviral etkinliklerini araştırmışlardır. Aşağıda formülü verilen bileşiklerin viral hemagglutinin proteinine bağlanarak, influenza virüslerinin çoğalmasını engellediğini bildirmişlerdir. Özellikle 6-metil-*N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-karboksamid bileşiğinin minimal sitotoksisite ve yüksek selektivite ile influenza A/H3N2 virüslerine karşı en güçlü antiviral etkiyi gösterdiğini bildirmişlerdir (Vanderlinden ve ark. 2010).

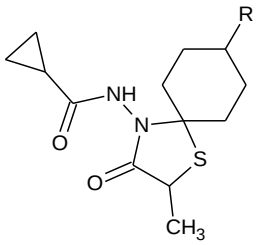


R: H, CH_3, C_2H_5, C_6H_5; R_1: H, CH_3; R_2: H, CH_3

Yine aynı yıl Patel ve Shaikh yaptıkları çalışmada 2-[*N*-(6-metoksibenzotiyazolil)amino]piridin-3-karboksilik asidden hareketle 2-[*N*-(6-metoksibenzotiyazolil)amino]piridin-3-[(2-sübstitüefenil/furil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]karboksamid yapısında bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezledikleri 6-[(6-metoksi-1,3-benzotiyazol-2-il)amino]-*N*-[4-okso-2-(3-metoksi-4-hidroksifenil)-1,3-tiyazolidin-3-il]piridin-2-karboksamid bileşiğinin *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı antibakteriyel aktivite gösterdiklerini kaydetmişlerdir (Patel ve Shaikh 2010).

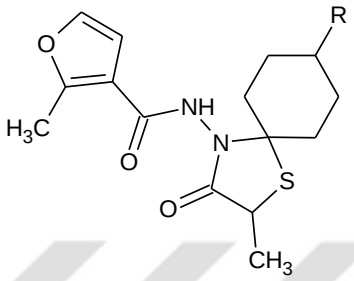


Yine 2010 yılında Tanrıver yapmış olduğu çalışmada, siklopropankarbohidrazid ile 4-(nonsübstitüe/alkil/aril)siklohekzanonların reaksiyondan elde ettiği ara ürünlerin 2-sülfanilpropanoik asid ile reaksiyonu sonrası *N*-[8-(nonsübstitüe/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]siklopropankarboksamid türevlerini kazanmıştır (Tanrıver 2010).



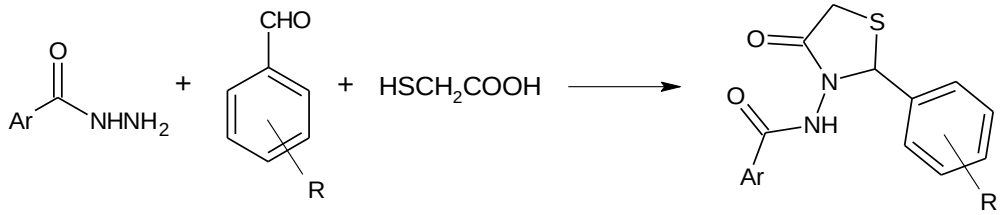
R: H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, $C(CH_3)_3$, C_6H_5

Aynı yıl Tansuyu 2-metilfuran-3-karbohidrazid, siklik ketonlar ve tiyolaktik asidi tek kap yöntemi ile bir araya getirerek 2-metilfuran-3-karboksamid artığı taşıyan spiroheterosiklik bileşikler sentezlemiş ve bunların antiviral etkilerini araştırmıştır. Aşağıda formülü verilen türevlerde antiinfluenza etki gözlemlediğini bildirmiştir (Tansuyu 2010).



R: CH_3, C_2H_5, C_3H_7

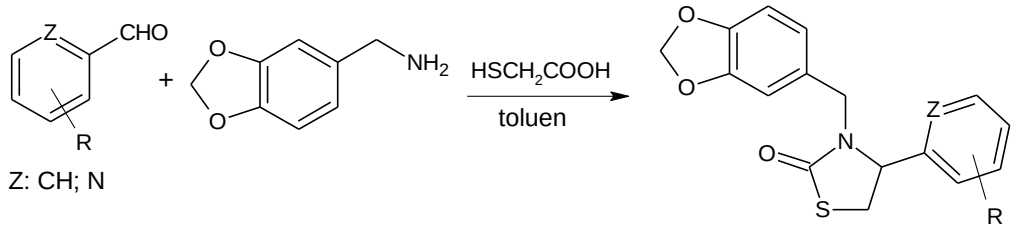
2011 yılında Ebrahimi ve ark. arilkarbohidrazid, aromatik aldehid ve merkaptoasetik asid komponentlerini aynı ortamda bir araya getirerek, 4-tiyazolidinon türevlerini solvent kullanmadan ve katalize ihtiyaç olmadan iyi bir verimle sentezlediklerini bildirmişlerdir (Ebrahimi ve ark. 2011).



Ar: 3-piridil; 4-piridil

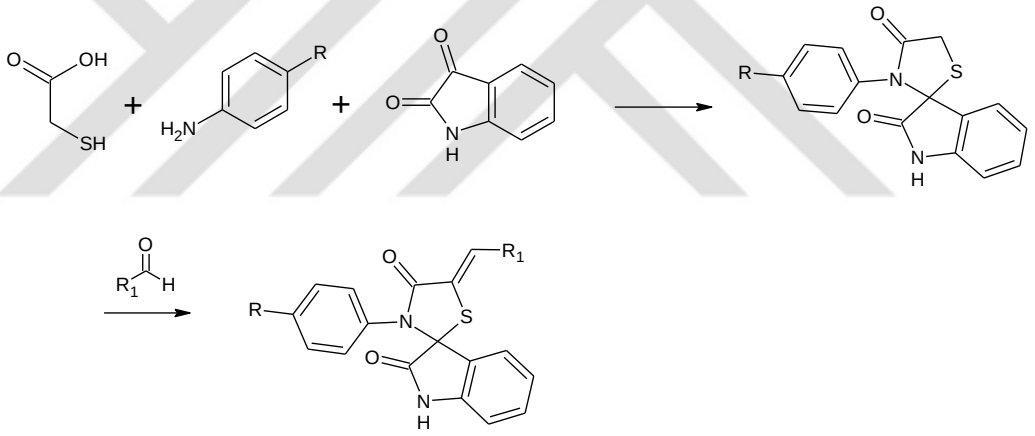
R: H, 4-CH_3, 3-Br, 2-Cl, 4-Cl, 2-NO_2, 3-NO_2, 4-NO_2

Neuenfeldt ve ark. ultrasonik ses dalgalarını kullanarak aromatik aldehitler, merkaptoasetik asit ve piperonilaminden beş dakika gibi kısa bir sürede, iyi verimlerle 2-aril-3-(piperonilmetil)-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemişlerdir (Neuenfeldt ve ark. 2011).



R: 2-NO_2, 3-NO_2, 4-NO_2, 2-F, 3-F, 4-F, 2-OCH_3, 3-OCH_3, 4-OCH_3, 4-CN, H

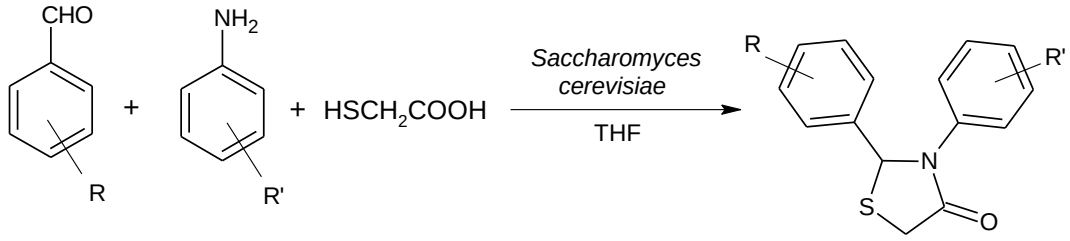
Aynı yıl yapılmış başka bir çalışmada Kaminskyy ve ark. geniş biyolojik aktiviteye sahip iki farmakofor grup olan isatin ve 4-tiyazolidinon halkalarını bir araya getirerek 3'-aril-5'-arilidenspiro[3*H*-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'(1*H*)-dion ve spiro[3*H*-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'(1*H*)-dion-3'-alkanoik asid esterlerini sentezlemişler ve bu türevlerde antikanser aktiviteleri incelemişlerdir. R sübstitüentini klor, R_1 sübstitüentini fenil veya 4-isopropilfenil taşıyan türevlerin lösemi hücrelerinde etkili olduğunu kaydetmişlerdir (Kaminskyy ve ark. 2011).



R: Cl, OH

R_1: Ph, 4-*i*-Pr-C_6H_4, 4-(Me_2N)-C_6H_4, C_6H_4-CH=CH-, 3-MeO-4-$HOOCCH_2$-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4

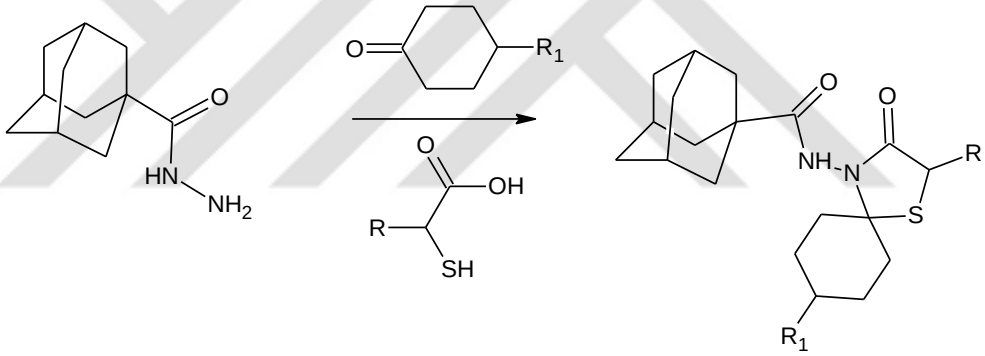
Yapılan başka bir çalışmada ise Pratap ve ark. 2,3-diaril-4-tiyazolidinon türevlerini aril aldehit, amin ve tiyoglikolik asidin siklokondensasyonu ile kazanmışlar, 4-tiyazolidinon halkasını elde ederken biyokatalizör olarak ilk kez bir maya türü olan *Saccharomyces cerevisiae*'ı kullanmışlar ve bu yöntemin maliyeti az ve çevre dostu bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (Pratap ve ark. 2012).



R: H; 4-OCH_3; 3-Cl; 4-Cl; 4-OH; 3-NO_2

R': H; 4-CH_3; 4-Cl

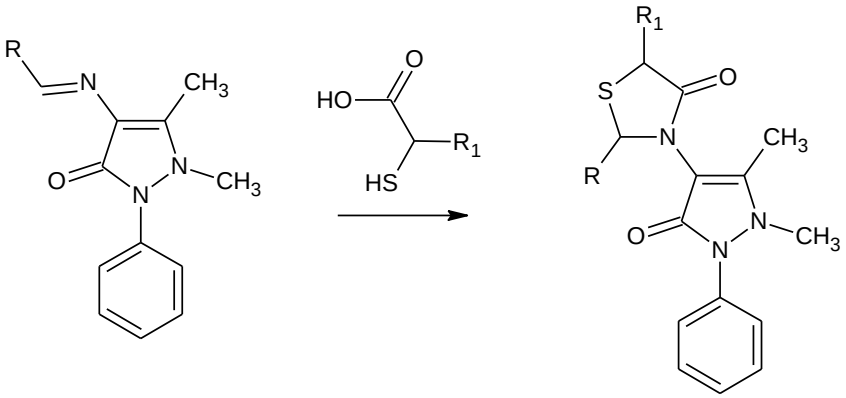
Göktaş ve ark. 2012 yılında antiinfluenza özellikli bileşikler elde etmek için yapmış oldukları çalışmada üç komponenti tek kap yöntemi ile bir araya getirerek siklokondensasyon gerçekleştirmiş ve 1-adamantil sübstitüe *N*-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid türevi bileşikler sentezlemiştir. İnfluenza A/H3N2 virüsüne karşı en etkili bileşiğin spirotiyazolidinon halka sisteminin 2 ve 8 konumlarında metil taşıyan türev olduğunu bildirmişlerdir (Göktaş ve ark. 2012).



R: H, CH_3

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

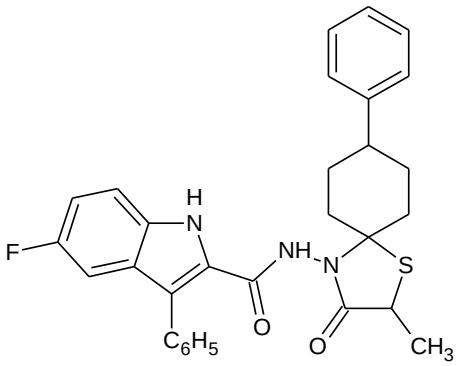
Aynı yıl yapılan başka bir çalışmada Solankee ve ark. 4-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on türevlerini çeşitli aromatik ve heterosiklik aldehitlerle reaksiyona sokarak Schiff bazlarını elde etmişler, bu türevlerin susuz toluen içerisinde tiyoglikolik asit ve tiyolaktik asit ile reaksiyonu sonrası 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinon ve 2,3-disübstitüe-5-metil-4-tiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmışlardır. Yapısında hidroksi, metoksi, flor ve brom gruplarını taşıyan türevlerin diğerlerine kıyasla daha iyi antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Solankee ve ark. 2012).



R: 2,5-OCH_3-C_6H_3; 2,4-Cl-C_6H_3; 4-F-C_6H_4; 2-OH-C_6H_4; 4-N,N-(C_2H_5)N-2OH-C_6H_4; 3-Br-4-OH-5-OCH_3-C_6H_4; 6-kinolin

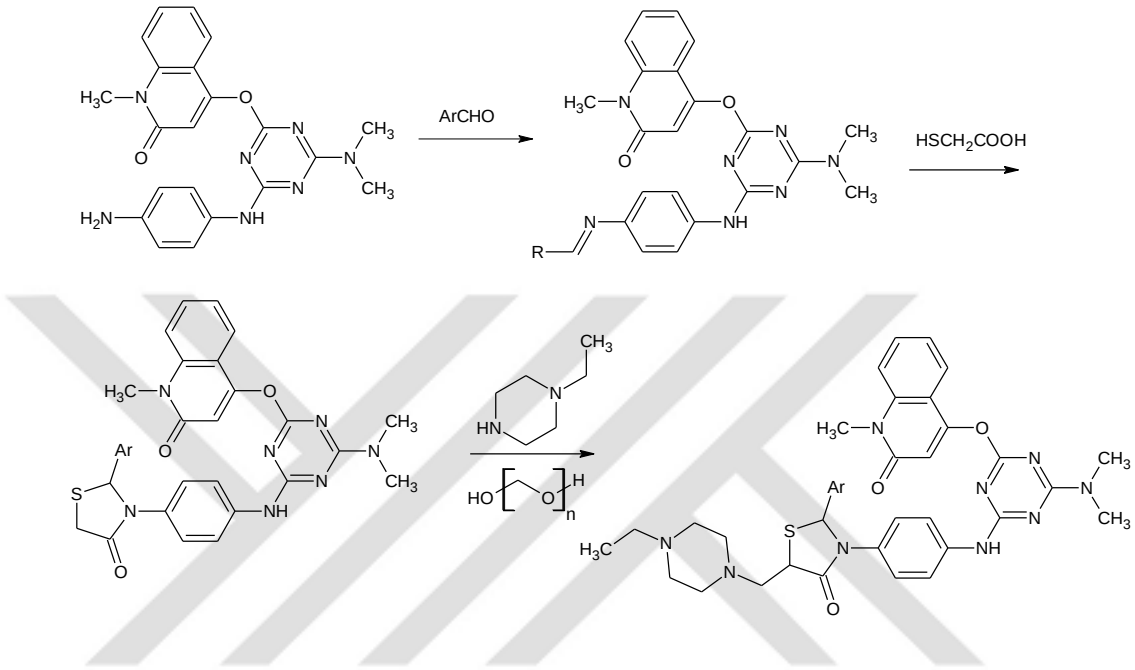
R_1: H; CH_3

Yine aynı yıl Cihan-Üstündağ ve Çapan yapmış oldukları çalışmada 5-floro-3-fenil-1*H*-indol-2-karbohidrazidi uygun siklohekzanon türevleriyle reaksiyona sokarak 5-floro-*N*'-[4-(non)sübstitüe siklohekziliden]-3-fenil-1*H*-indol-2-karbohidrazid türevlerini kazanmışlar, bu hidrazon türevlerini tiyoglikolik asit veya tiyolaktik asit ile siklize ederek spirotiyazolidinon halka sistemine sahip 5-floro-*N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-karboksamid türevlerini sentezlemiş ve antikanser ve antimikobakteriyel etkilerini araştırmışlardır. Aşağıda formülü verilen türevde en yüksek antitümör aktivite gözlenmiştir (Cihan-Üstündağ ve Çapan 2012).

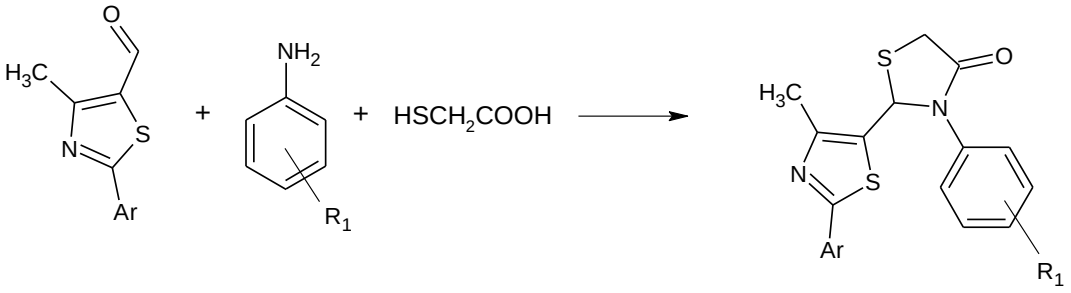


2012'de Patel ve ark. tarafından yapılan çalışmada 4-[4-(4-aminofenilamino)-6-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-iloksi]-1-metil-1*H*-kinolin-2-on çeşitli aromatik aldehitlerle kondanse edilerek Schiff bazları kazanılmış, bu türevlerin benzen içerisinde tiyoglikolik asit ile siklizasyonu ile tiyazolidinon halka sistemine sahip türevler elde edilmiş, son basamakta yapıya paraformaldehit ve *N*-etilpiperazin katılarak sentezlenen

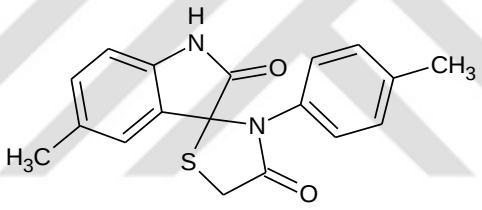
Mannich bazı türevlerde antimikrobiyal etkiler araştırılmıştır. Sübstitüent olarak 2,4-diklorofenil, 4-florofenil, 3-florofenil, 4-klorofenil, 4-metoksifenil taşıyan türevlerde gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etki gözlediklerini bildirmişlerdir (Patel ve ark. 2012).



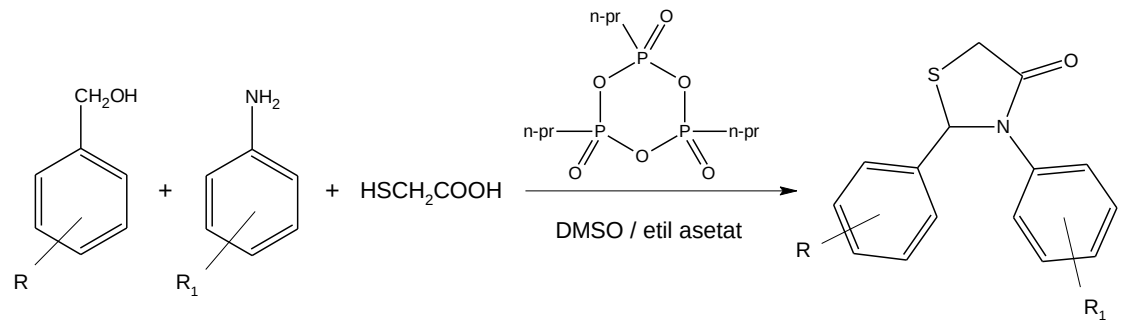
Yine 2012'de Shelke ve ark. yaptıkları çalışmada 2-aril/benzil-4-metiltiyazol-5-karbaldehid, aromatik amin ve tiyoglikolik asit komponentlerini aynı ortamda bir araya getirerek 3-aril-2-(2-aril/benzil-4-metiltiyazol-5-il)tiyazolidin-4-on yapısında bileşikler elde etmişler, bu bileşiklerin antiinflamatuar ve antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar tiyazol üzerinde 4-klorofenil, aromatik amin üzerinde 4-konumunda flor, metoksi ve metil gruplarını taşıyan türevlerin gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı iyi aktivite gösterdikleri, tiyazol üzerinde 4-klorobenzil, aromatik amin üzerinde 4-flor, 4-metoksi ve 4-metil gruplarını taşıyan türevlerin ise yüksek antifungal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Shelke ve ark. 2012).



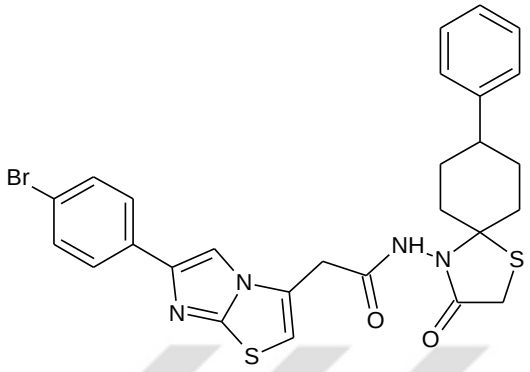
Aynı yıl Arya ve ark. yapmış oldukları çalışmada mikrodalga ışınımı kullanarak sübstitüe anilin, tiyoglikolikasit ve organik çözücü yerine iyonik sıvı olarak 1-metilimidazolyum tetrafloroborat ($[MIM]^+BF_4^-$) kullanarak spiro[3*H*-indol-3,2'-tiyazolidin]-2,4'-(1*H*)-dion ve spiro[3*H*-indol-2'-tetrahidro-1,3-tiyazin]-2,4'-(1*H*)dionları sentezlemişler ve bu bileşiklerin antihistaminik etkilerini araştırmışlardır. Aşağıda formülü verilen türev en yüksek antihistaminik aktiviteyi göstermiştir (Arya ve ark. 2012).



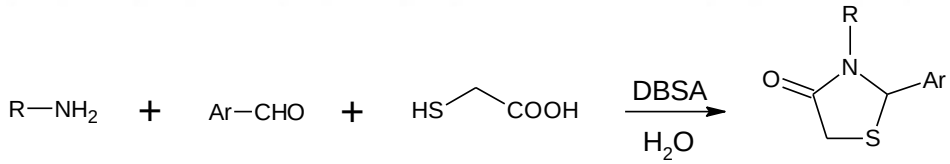
Yine 2012 yılında yapılan başka bir çalışmada Kumar ve ark. başlangıç maddesi olarak primer alkolleri kullanmışlar, alkollerin propilfosfonik anhidrid – dimetilsülfoksid içeren ortamda oksidasyona uğraması ile karbonil bileşiklerini kazanmışlar, bu bileşiklerin aril/heteroaril aminler ve tiyoglikolik asidle tek basamakta gerçekleşen siklizasyonları sonrası elde ettikleri 4-tiyazolidinon türevlerini kısa sürede ve yüksek verimlerle sentezlediklerini bildirmişlerdir (Kumar ve ark. 2012).



Aynı yıl Gürsoy, bir seri spirotiyazolidinon türevi sentezlemiş, bileşiklerde antikanser ve antimikobakteriyel etki araştırmıştır. Araştırmacı aşağıdaki bileşiğin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşunun üremesini engelleyen en etkin yapı olduğunu bildirmiştir (Gürsoy 2012).



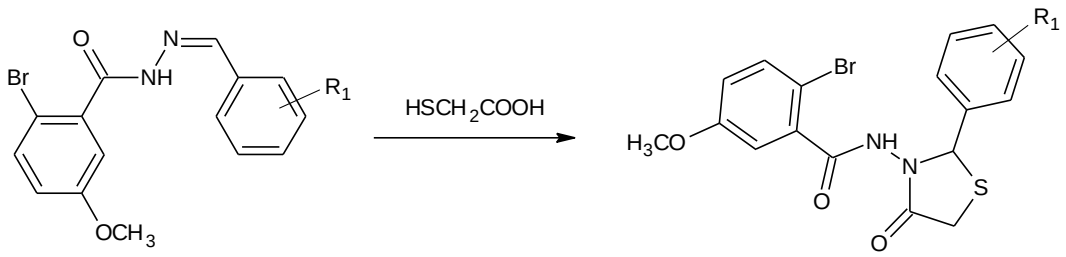
Bu yıl içerisinde yapılan bir başka çalışmada Prasad ve ark. katalizör olarak p-dodesilbenzensülfonik asid (DBSA) kullanarak alifatik veya aromatik pirimer aminleri tiyoglikolik asit ve aromatik aldehitlerle su içerisinde tek adımda sentezledikleri bu yöntemin basit, ekonomik ve çevre dostu olduğunu bildirmişlerdir (Prasad ve ark. 2012).



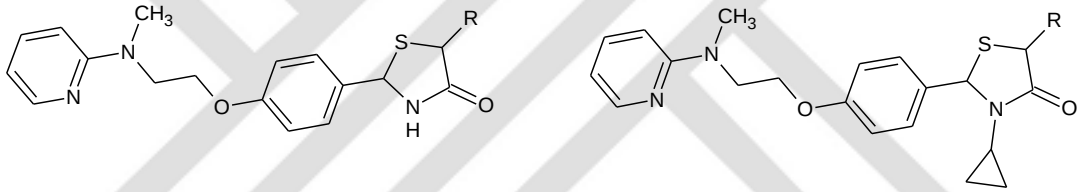
R: 3,4-F-C_6H_3, $CH_2C_6H_5$

Ar: C_6H_5, 4-Cl-C_6H_4, 4-F-C_6H_4,4-Br- C_6H_4, 2-Cl-C_6H_4, 3-Cl-C_6H_4, 4-CH_3- C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4, 2-CF_3-C_6H_4

2013 yılında Nandagokula ve ark. sübstitüe 2-bromo-*N*'-[(1E)-(sübstitüe fenil) metilen]-5-metoksibenzohidrazid türevlerinin merkaptoasetik asit ile kondensasyonu sonucu 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidion yapısında bileşikler sentezlediklerini bildirmişlerdir. Bileşiklerin antioksidan, antiinflamatuar, analjezik, antifungal ve antibakteriyel aktivitelerini incelemişler, fenil halkasının 3-konumunda klor taşıyan türevde antifungal aktivite, 2-klor, 3-klor, 4-klor, 4-metoksi, 4-hidroksi taşıyan türevlerde ise antioksidan etki gözlemişlerdir (Nandagokula ve ark. 2013).

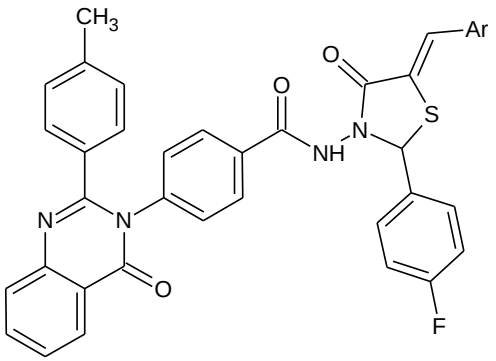


Raza ve ark. aynı yıl içerisinde 4-[2-[metil(piridin-2-il)amino] etoksi]benzaldehid'i sübstitüe aminlerle kondanse ederek elde ettikleri imin türevlerini merkaptoasetik asid veya merkaptopropiyonik asit ile muamele ederek 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin antihiperglisemik ve antidislipidemik aktivitelerini araştırmışlar, aşağıda yapısı görülen türevlerin en fazla etkinliğe sahip olduklarını bildirmişlerdir (Raza ve ark. 2013).



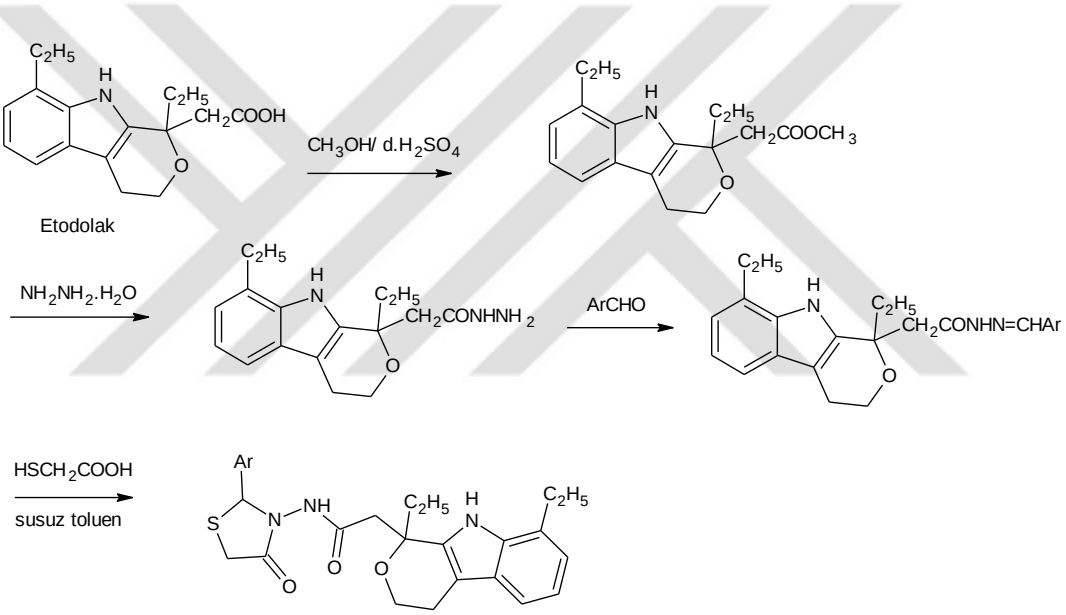
R: H, CH_3

Yine 2013 yılında Desai ve ark.'ı yaptıkları çalışmalarında *N*-(5-(ariliden)-2-(4-florofenil)-4-oksotiyazolidin-3-il)-4-(4-okso-2-p-tolilkinazolin-3(4*H*)-il)benzamid yapısında bileşikler sentezleyip, *in vitro* şartlarda antimikrobiyal etkinliklerini araştırmışlardır. Ariliden artığının 4-konumunda klor taşıyan türevin diğerlerine kıyasla *Streptococcus pyogenes* türüne karşı en yüksek inhibitör aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (Desai ve ark. 2013).



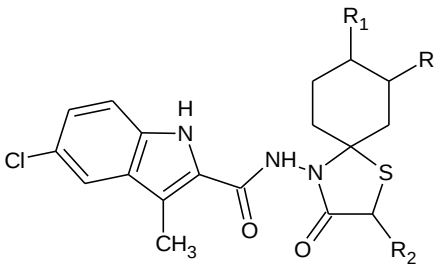
Ar: 4-Cl-C_6H_4; 2,6-Cl-C_6H_3; 4-F-C_6H_4; 2-Cl-C_6H_4

Yine aynı yıl Çıkla ve ark. derişik sülfürik asit katalizörlüğünde etodolak ve metanolun reaksiyonundan elde ettikleri metil 2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-*b*]indol-1-il)asetatın hidrazin hidrat ile reaksiyonundan 2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-*b*]indol-1-il)asetohidrazidi kazanmışlardır. Bu bileşiğin aromatik aldehidler ve merkaptoasetik asid ile kondensasyonundan 3-(2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidro[3,4-*b*]indol-1-il)asetohidrazono-2-alkil/aril-4-tiyazolidinonları sentezlemişler ve antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerden 2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-*b*]indol-1-il)asetohidrazid ile 4-klorbenzaldehitin reaksiyonuyla meydana gelen hidrazon türevinin prostat kanser hücreleri üzerine oldukça etkili olduğunu bildirmişlerdir (Çıkla ve ark. 2013).



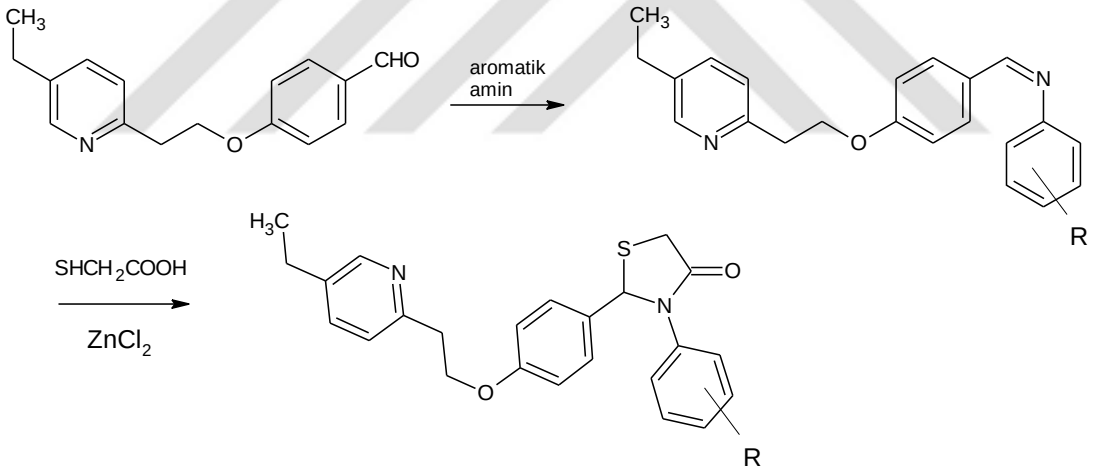
Ar: 5-nitro-2-furil, 2-OHC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 4-FC_6H_4, 2,6-$(F)_2C_6H_3$, 4-ClC_6H_4, 4-$OCH_3C_6H_4$, 2-Cl-6-FC_6H_3, 4-piridinil

2013 yılındaki bir başka çalışmada Zopun 5-kloro-3-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazid ile uygun siklohekzanonların kondensasyonundan *N*-(siklohekziliden/ sübstitüe siklohekziliden)-5-kloro-3-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazidleri kazanmış; bunların merkaptoasetik asit veya 2-merkaptopropiyonik asit ile siklizasyonu sonucu 5-kloro-3-metil-*N*-(8-nonsübstitue/sübstitüe-2-nonsübstitue/sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-1*H*-indol-karboksamid yapısında bileşikleri elde etmiştir (Zopun 2013).



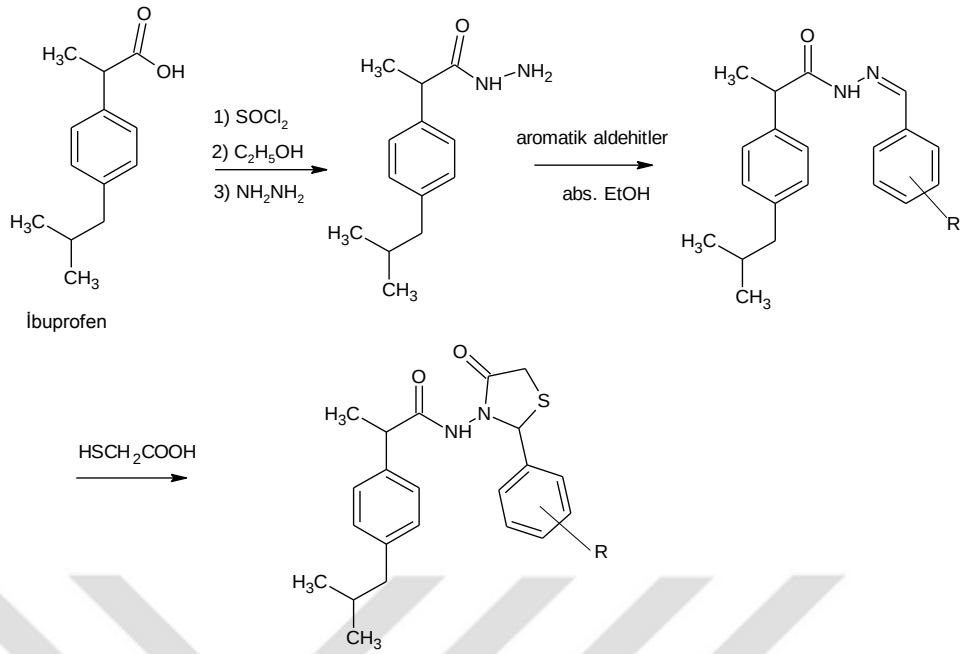
R, R_1, R_2: H, CH_3

Aynı yıl yapılan başka bir çalışmada Patel ve ark. 4-[2-(5-etilpiridin-2-il)etoksi]benzaldehit'in absolü etanol içerisinde aromatik aminlerle reaksiyonu ile kazandıkları Shiff bazlarını $ZnCl_2$ katalizörlüğünde tiyoglikolik asit ile kondanse ederek 3-(3,5-sübstitüe fenil)-2-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)etoksi)fenil)tiyazolidin-4-on türevlerini kazanmış, sentezledikleri bileşiklerin bir çoğunda yüksek antifungal ve antibakteriyel etki gözlemlediklerini bildirmişlerdir (Patel ve ark. 2014).



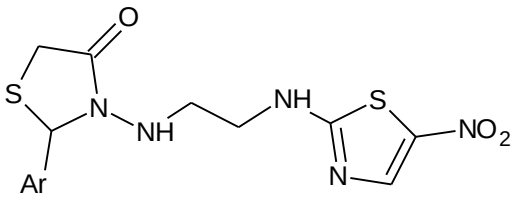
R: 4-F, 3,5-F, 4-Cl, 3,4-Cl, 2,4-Cl, 3,4-F, 2,5-Cl, 2-F, 3,5-Cl, 2-Cl, 3-Cl, 4-CH_3

Aynı yıl Vasincu ve ark. ibuprofenden hareketle 2-(4-izobutilfenil)propiyonik asid hidrazid türevini hazırlamış; türevin aromatik aldehidlerle kondansasyonundan elde ettikleri Schiff bazlarını merkaptoasetik asidle kondanse ederek 4-tiyazolidinon halka sistemine sahip bileşikleri iyi bir verimle (%38-90) sentezlemişlerdir (Vasincu ve ark. 2014).



R: H, 2-Cl, 4-Cl, 4-Br, 4-F, 2-NO_2, 3-NO_2, 4-NO_2, 4-CH_3, 3-CF_3, 4-CN, 4-NH_2

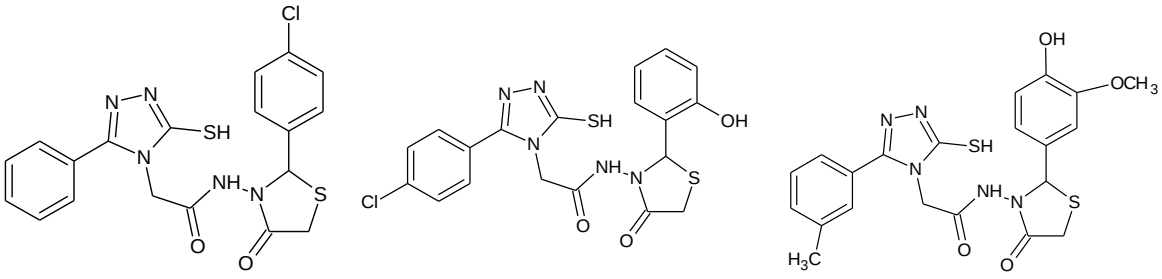
Yine aynı yıl Samadhiya ve ark. çalışmalarında başlangıç maddesi olarak 2-amino-5-nitrotiyazol'ü kullanarak N-[2-(hidrazino)etil]-2-amino-5-nitrotiyazol türevini kazanmış, aromatik aldehitler reaksiyonundan elde ettikleri 2-sübstitüe-3-[(2-[[(5-nitro-1,3-tiyazol-2-il)amino]etil]amino]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini tiyoglikolik asitle reaksiyona sokarak elde ettikleri 4-tiyazolidinonlarda antütüberküloz ve antimikrobiyal aktiviteyi araştırmışlar, bu türevlerde belirgin bir etki gözlemediklerini bildirmişlerdir (Samadhiya ve ark. 2014).



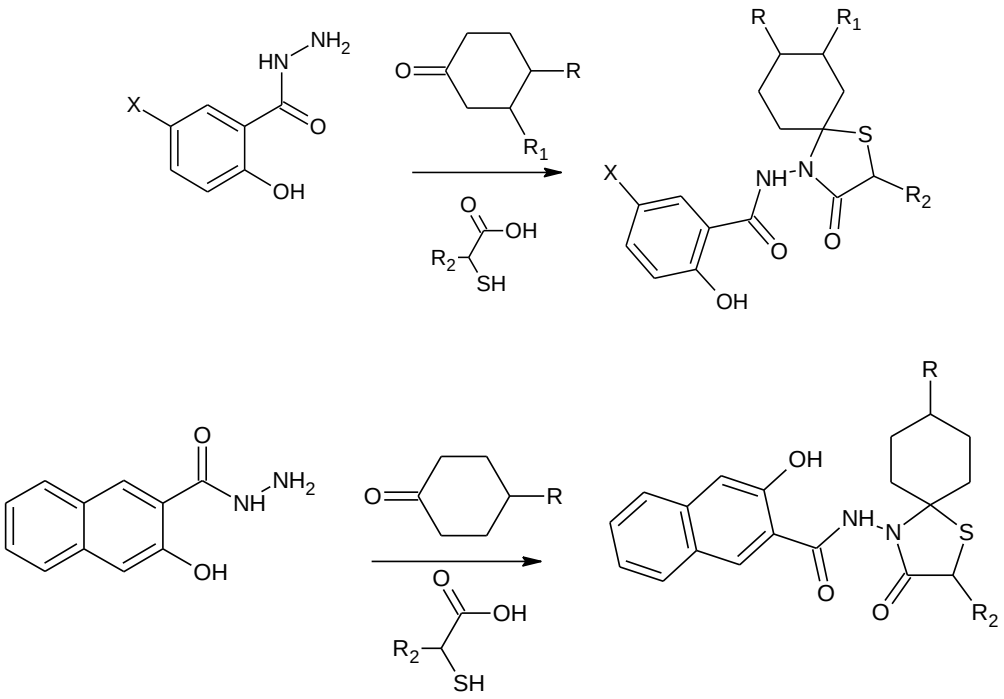
Ar: C_6H_5, 2-ClC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2-BrC_6H_4, 3-BrC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 2-$NO_2C_6H_4$, 3-$NO_2C_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-$CH_3OC_6H_4$, 4-$CH_3C_6H_4$, 4-OHC_6H_4

Kumudha ve ark. 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada 2-[(3-merkapto-5-sübstitüe fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)]-*N*-((1*E*)-sübstitüe fenilmetilen)asetohidrazidin etanol içerisinde tiyoglikolik asitle reaksiyonu ile 2-(3-merkapto-5-sübstitüe fenil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-*N*-(4-okso-2-sübstitüe fenil-1,3-tiyazolidin-3-il)asetamid yapısındaki

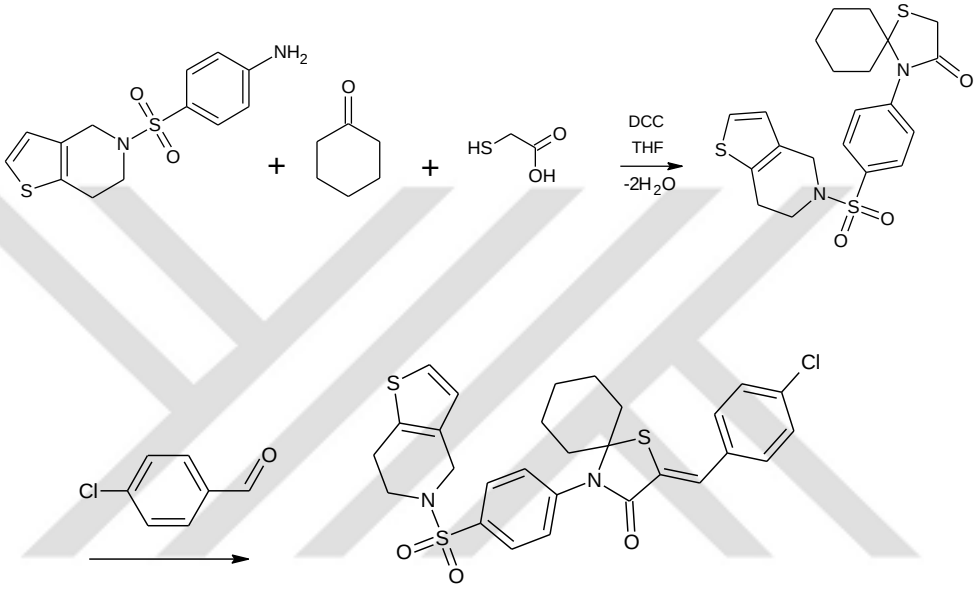
bileşikleri yüksek verimle kazanmışlar ve aşağıdaki üç türevde yüksek antikonvülsan etki gözlemlediklerini bildirmişlerdir (Kumudha ve ark. 2015).



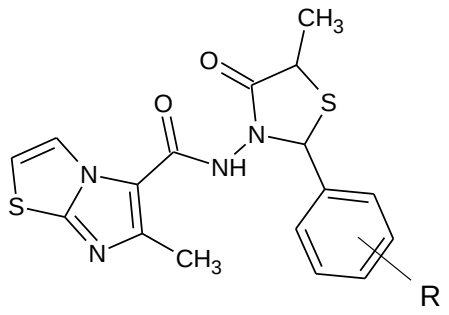
Göktaş ve ark. 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada 2-hidroksibenzohidrazid, 5-kloro-2-hidroksibenzohidrazid veya 3-hidroksinaftalen-2-karbohidrazidi uygun karbonil bileşiği ve sülfanil asidlerle (sülfanilasetik asid veya 2-sülfanilpropanoik asit) reaksiyona sokarak *N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid türevlerini sentezlemişlerdir. 2- ve 8- konumunda metil grubu taşıyan spirotiyazolidinon yapılarında influenza virüslerine karşı optimum antiviral aktiviteyi gözlemlemişlerdir (Göktaş ve ark. 2015).



Aynı yıl yapılan bir diğer araştırmada spirotiyazolidinon halka sistemine sahip 4-(4-(6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-5(4*H*)-ilsülfonil)fenil)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on bileşiği sentezlenmiş, bu bileşik 4-klorobenzaldehit ile reaksiyona sokularak 2-(4-klorobenziliden)-4-(4-(6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin-5(4*H*)-ilsülfonil)fenil)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on bileşiği kazanılmış ve her iki bileşiğin antimikrobiyal etki gösterdiklerini bildirilmiştir (Patel ve Patel 2015).

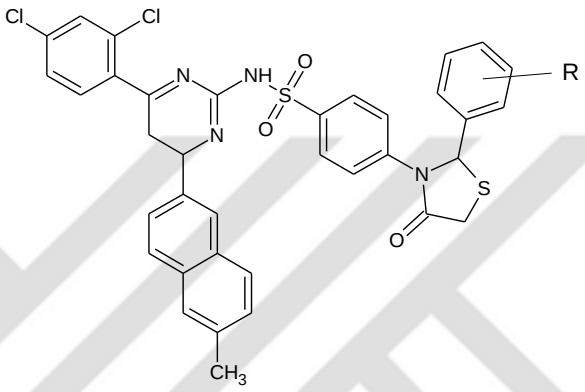


Yine aynı yıl İsaoğlu 2-aminotiyazolden hareketle elde etmiş olduğu hidrazid türevini çeşitli aromatik aldehitlerle reaksiyona sokarak hidrazon türevlerini kazanmış ve bu hidrazon türevlerinin tiyolaktik asitle reaksiyonu sonrası tiyazolidinon halka sistemine sahip türevleri sentezlediğini bildirmiştir (İsaoğlu 2015).

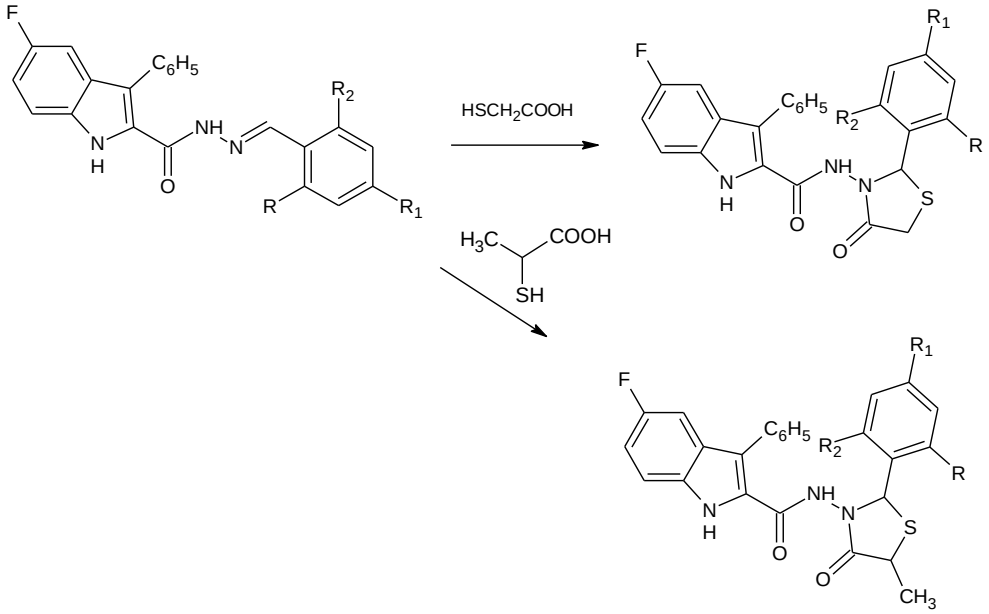


R: H, 2-CH_3, 2-OCH_3, 4-SCH_3, 2-S(4-ClC_6H_4), 3-Br, 2,6-Cl

2015 yılında yapılan başka bir çalışmada Parmar ve ark. 4-amino-N-[4-(2,4-diklorofenil)-6-(6-metilnaftalen-2-il)pirimidin-2-il]benzensülfonamidlerin sübstitüe benzaldehitlerle absolü etanol içerisinde reaksiyonuyla Schiff bazlarını kazanmışlar, bu Schiff bazlarının tetrahidrofuran içerisinde merkaptoasetik asit ile reaksiyonuyla 4-tiyazolidinon halkasını kazandıklarını bildirmişlerdir. Fenil halkasında 2-hidroksil, 4-metil, 4-hidroksi-3-metoksi, 3,4-dietil taşıyan türevlerde yüksek antimikrobiyal aktivite gözlendiğini bildirmişlerdir (Parmar ve ark. 2015).



2016 yılında Cihan-Üstündağ ve ark. yaptıkları bir çalışmada indol halkası taşıyan hidrazon türevlerini merkaptoasetik asit ve 2-merkaptopropanoik asit ile muamele ederek tiyazolidinon halka sistemini elde etmişler ve antitüberküloz ve antikanser etkilerini araştırmışlardır (Cihan-Üstündağ ve ark. 2016).

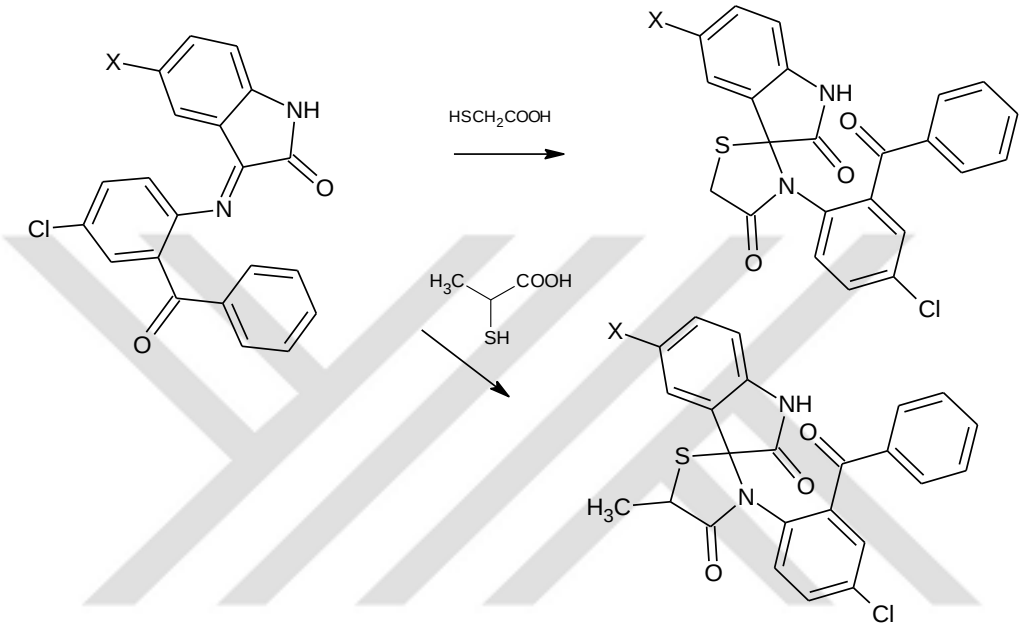


R: H, Cl

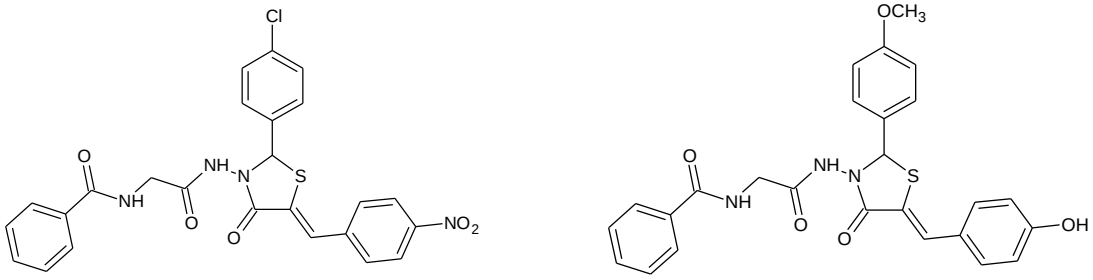
R_1: H, CH_3, OCH_3, Cl, Br, F, CN, NO_2, CF_3, $COOCH_3$

R_2: H, Cl, F

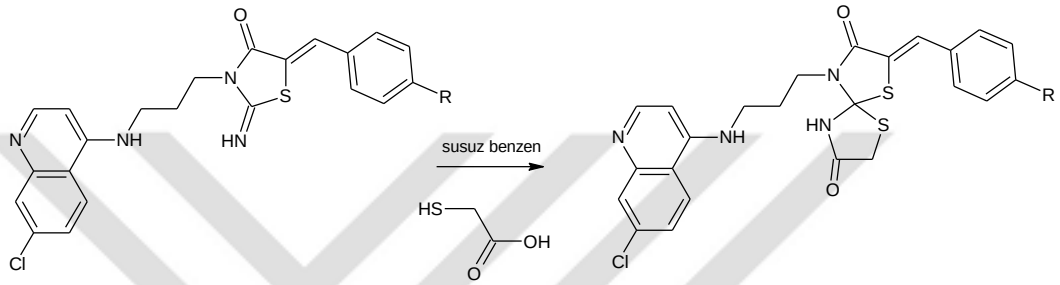
Hussain ve ark. 5-sübstitüe indol-2,3-dionların 2-benzoil-4-kloroanilin ile reaksiyonu sonrası elde edilen Schiff bazlarının tiyoglikolik asit ve tiyolaktik asit ile reaksiyonu sonucu elde ettikleri 4-tiyazolidinonlarda antimikrobiyal aktiviteyi araştırmışlardır. Ancak kayda değer bir etki gözlenmediğini bildirmişlerdir (Hussain 2016).



Aynı yıl yapılmış bir başka çalışmada Deep ve ark. 2,5-disübstitüe-4-tiyazolidinon yapısında bir seri bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal ve antikanser etkilerini araştırmışlardır. *N*-[2-[5-(4-nitrobenziliden)-2-(4-klorofenil)-4-oksotiyazolidin-3-ilamino]-2-oksoetil]benzamid türevinde en yüksek antimikrobiyal aktivite görülmüş, *N*-[2-[5-(4-hidroksibenziliden)-2-(4-metoksifenil)-4-oksotiyazolidin-3-ilamino]-2-oksoetil]benzamid türevinde ise en yüksek antikanser aktivite kaydedilmiştir (Deep ve ark. 2016).

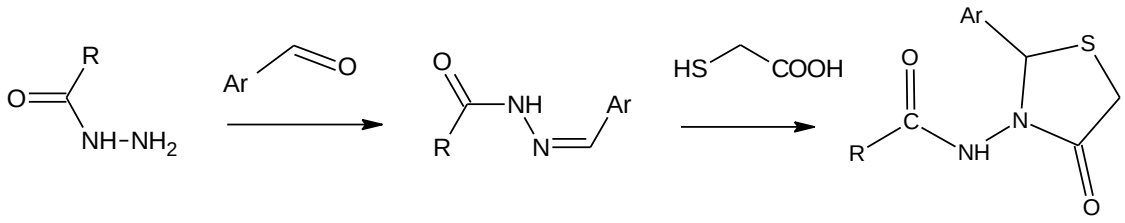


Dwivedi ve ark. bir seri 5-(4-sübstitüe benziliden)-3-[4-(7-klorokinolin-4-ilamino)propil]-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinden hareketle 2-(4-sübstitüe benziliden)-4-[2-(7-klorokinolin-4-ilamino)propil]-1,6-ditiya-4,9-diazaspiro[4,4]nonan-3,8-dion yapılarını sentezlemişler ve bu türevlerin antibakteriyel ve antiepileptik aktivitelerini incelemişlerdir. R sübstitüentinin klor olduğu yüksek lipofiliteye sahip türevin içlerinde en güçlü antibakteriyel ve antiepileptik aktiviteye sahip olduğunu kaydetmişlerdir (Dwivedi ve ark. 2016).



R: Cl, NO_2, OCH_3

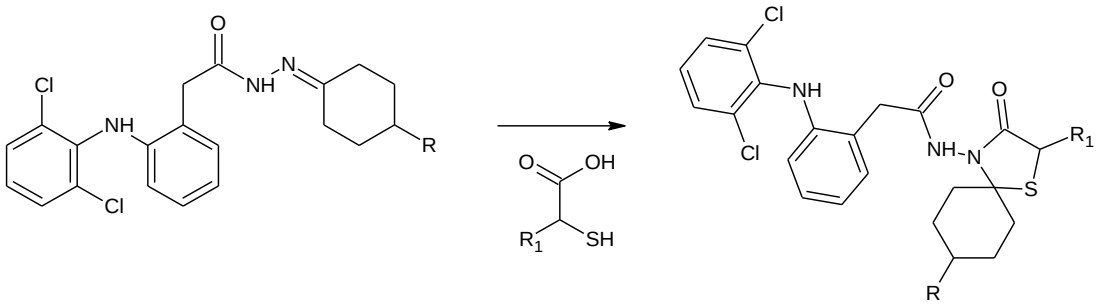
Yine 2016 yılında yapılan bir çalışmada Jain ve ark. uzun zincirli yağ asidlerinin hidrazid türevlerini kullanarak çeşitli aromatik aldehitlerle bu bileşiklerin hidrazon türevlerini sentezlemiş, susuz çinko klorür katalizörlüğünde tiyoglikolik asitle reaksiyonundan 2-aril-3-alkilkarboksamido-4*H*-tiyazolidin-4-on türevlerini kazanmışlar ve bunların antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir. Ancak bu bileşiklerde beklenen antibakteriyel etki gözlenmemiştir (Jain ve ark. 2016).



R: $CH_3(CH_2)_{12}$, $CH_3(CH_2)_{14}$

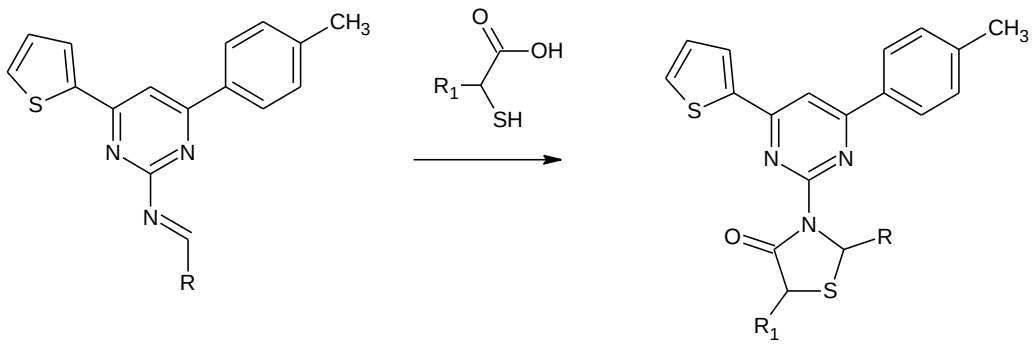
Ar: C_6H_5 , p-$CH_3C_6H_4$, p-$CH_3OC_6H_4$, p-OHC_6H_4 , p-ClC_6H_4 , p-BrC_6H_4 , p-FC_6H_4 , p-$NO_2C_6H_4$

2017 yılında Kocabalkanlı ve ark. yan zincirinde diklofenak artığı taşıyan bir seri hidrazon ve spirotiyazolidinon türevi bileşik sentezlemiş ve bunların antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlar, ancak belirgin bir aktiviteye rastlanmadığını bildirmişlerdir (Kocabalkanlı ve ark. 2017).



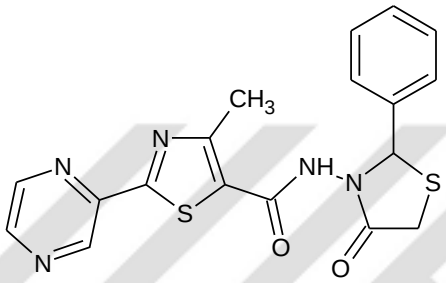
R: H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, $C(CH_3)_3$, 4-C_6H_4(OH)
R_1: H, CH_3

Aynı yıl Patel ve Patel, *N*-sübstitüe benziliden-4-(4-metilfenil)-6-(tiyofen-2-il)pirimidin-2-amin türevlerinin aromatik aldehitlerle reaksiyonu sonrası elde edilen hidrazon türevlerini tiyoglikolik asit veya tiyolaktik asit ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon halka sistemine sahip bir seri bileşik sentezlemişler; sentezlenen bu türevlerin antifungal etkileri ve çeşitli gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkilerini araştırmışlardır. 4-metoksi, 2-kloro, 3-metoksi-4-hidroksi ve 4-floro sübstitüentleri taşıyan türevlerin *E. coli*, 3-nitro ve 4-floro sübstitüentleri taşıyanların *P. aeruginosa*, 2-hidroksi grubu taşıyan türevin *S. aureus*, 2-kloro grubu taşıyan türevin *ise S. pyogenes* türlerine karşı yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca 4-metoksi sübstitüenti taşıyan türevin *C. albicans* türüne karşı oldukça etkili antifungal aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (Patel ve Patel 2017).



R: 2-OHC_6H_4, 4-$OCH_3C_6H_4$, 2-ClC_6H_4, 3-$NO_2C_6H_4$, C_4H_4S, C_5H_5N, 4-FC_6H_4, 4-OH 3-$OCH_3C_6H_4$, $N(CH_3)_2C_6H_4$, 3-BrC_6H_4
R_1: H, CH_3

2017’de yapılan diğer bir çalışmada Dhumal ve ark. 4-metil-2-(pirazin-2-il)tiyazol-5-karbohidrazid’i aromatik aldehitlerle reaksiyona sokarak *N*-ariliden-4-metil-2-(pirazin-2-il)tiyazol-5-karbohidrazidleri sentezlemiş, elde ettikleri bu Schiff bazlarını gliserol içerisinde merkaptoasetik asit ile kondanse ederek 4-tiyazolidinon halka sistemi taşıyan türevlerini kazanmışlar, bu türevlerde antitüberküloz aktiviteyi incelemişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşiğin *M.tuberculosis*’e karşı en etkili türev olduğunu bildirmişlerdir (Dhumal ve ark. 2017).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Aseton, benzaldehit (Merck), 4-brombenzaldehit (Merck), etil metil keton, 4-etilsiklohekzanon (Aldrich), 4-fenilsiklohekzanon (Aldrich), fenoksiasetik asid (Aldrich), 4-florbenzaldehit (Merck), hidrazin hidrat % 98 (Merck), 3-metilsiklohekzanon (Merck), 4-metilsiklohekzanon (Aldrich), 4-klorbenzaldehit (Merck), 2-metilbenzaldehit (Merck), 4-metilbenzaldehit (Merck), 2-metoksi benzaldehit (Merck), 3-metoksibenzaldehit (Merck), 4-metoksibenzaldehit (Merck), 3-pentanon (Merck), 4-propilsiklohekzanon (Aldrich), siklohekzanon (Aldrich), sikloheptanon (Merck), siklopentanon (Merck), toluen (Merck), 2-sülfanilpropanoik asit (Aldrich), sülfanilasetik asit (Merck), 4-*ter*-butilsiklohekzanon (Aldrich), 4-triflorometilsiklohekzanon (Aldrich).

3.1.2. Kullanılan Analitik Cihazlar

Ultraviyole Spektrofotometre* (Shimadzu UV-1601), İnfrared Spektrofotometre (Shimadzu IRAffinity-1 FTIR), Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometre (Varian UNITY INOVA 500MHz, Varian Mercury-400MHz, PULSAR NMR Spectrometer-60MHz), Elementel Analiz Cihazı (Thermo Finnigan Flash EA 1112), Kütle Spektrometresi (Agilent 6460 TripQuad LC-MS/MS, Waters 2695 Alliance Micromass ZQ LC/MS) , Erime Derecesi Aleti** (Büchi Melting Point B-540).

3.2. Kromatografik Çalışmalar

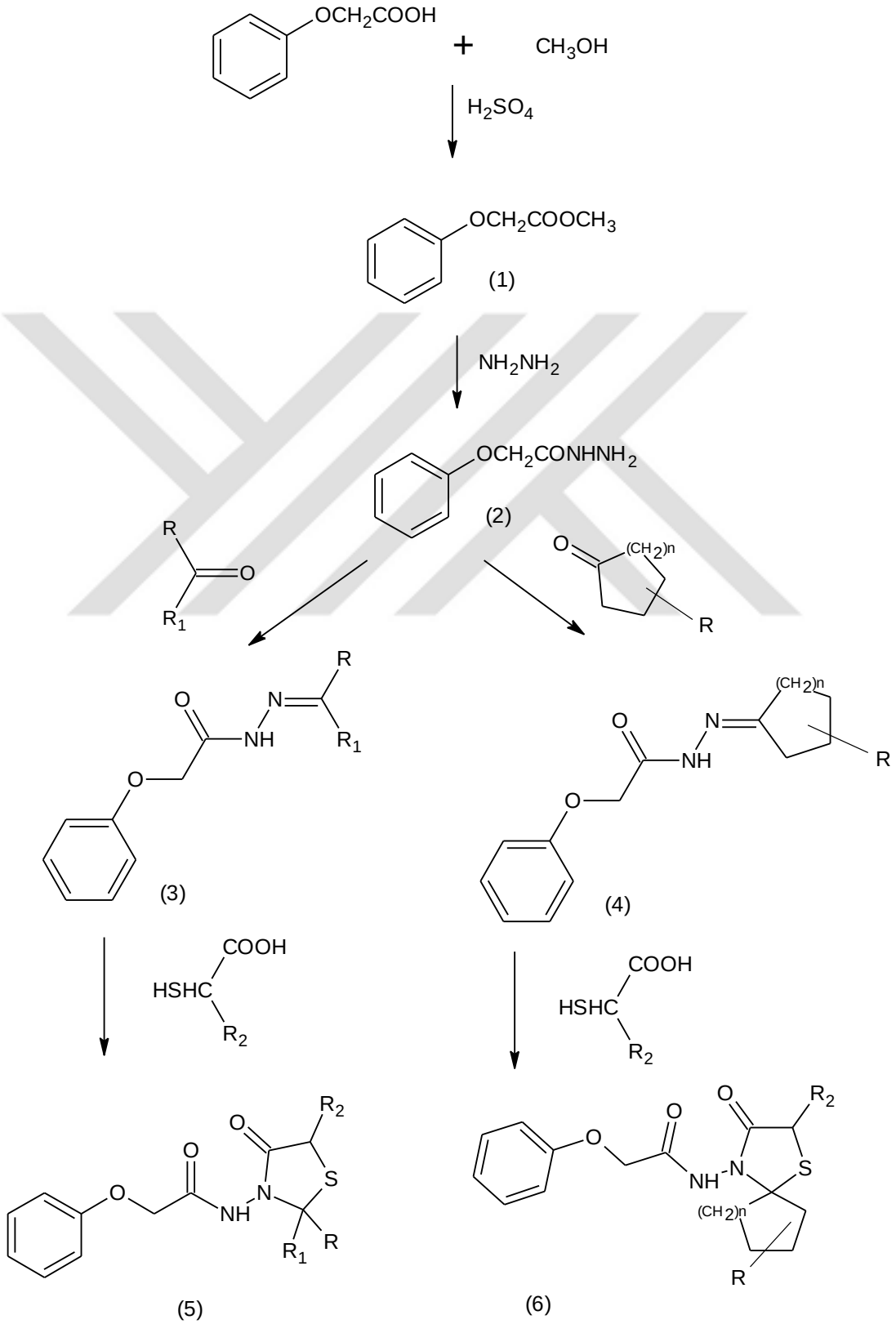
Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları, İTK (ince tabaka kromatografisi) ile, absorban olarak 0,25 mm kalınlıktaki Silikajel 60 F_{254} ile kaplanmış plaklarda; 1:1 etil asetat-siklohekzan (sistem $\mathbf{S_1}$), 2:1 etil asetat-siklohekzan (sistem $\mathbf{S_2}$), 1:2 benzen-kloroform (sistem $\mathbf{S_3}$) çözücü sistemleri kullanılarak kontrol edilmiştir. Kromatogramlar UV ışık altında incelendiğinde lekeler mor renk olarak gözlenmiştir.

*Spektrumlar 1 mg madde 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

**Maddelerin erime dereceleri düzeltilmemiştir.

3.3. Sentez Yöntemleri

3.3.1. Genel Sentez Şeması



3.3.2. Metil fenoksiasetat (1)

0,01 Mol fenoksiasetik asit metanolde çözülür, 0,1 ml derişik sülfürik asit ilave edilir ve yirmidört saat su banyosunda ısıtılır. Soğuduktan sonra 0,01 M sodyum bikarbonat çözeltisi ile nötralize edilir. Dietil eter ile ektraksiyonla ester kazanılır ve ham olarak kullanılır.

3.3.3. 2-Fenoksiasetohidrazid (2)

0,01 Mol metil fenoksiasetat 50 ml etanolde çözülür. Üzerine 0,0125 mol hidrazin hidrat ilave edilir. Bir saat elektrikli mantoda geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Soğuduktan sonra çöken madde süzülür, buzlu su ile yıkanır ve ham olarak kullanılır.

3.3.4. 2-Fenoksi-*N'*-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevleri (3 ve 4)

0,01 Mol 2-fenoksiasetohidrazid etanolde çözülür. 0,01 mol uygun karbonil bileşiği ilave edilir. Elektrikli mantoda geri çeviren soğutucu altında İTK ile kontrol edilerek yeterli ısıtma işlemi gerçekleştirilir. Çöken ham ürün süzülür, uygun çözücüden billurlandırılarak saflaştırılır.

3.3.5. *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid ve *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevleri (5 ve 6)

0,005 Mol 2-fenoksi-*N'*-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevi 30 ml susuz toluende çözülür. Üzerine 1,5 ml sülfanilasetik asit veya 2-sülfanilpropanoik asit ilave edilir. Reaksiyon karışımı Dean-Stark tuzağı kullanılarak geri çeviren soğutucu altında dört-on saat ısıtılır. Toluen alçak basınçta uzaklaştırılır ve asit fazlası doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile nötralize edilir. Oluşan ürün katılaşıncaya kadar bekletilir, su ile yıkanır, kurutulur ve tartılır. Uygun çözücüden billurlandırılarak analitik olarak saflaştırılır.

3.4. Biyolojik Etki Araştırma Yöntemleri

3.4.1. Antiviral Etki Araştırma Yöntemi

Sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin (**4h**, **5a-s**, **6a-m**) antiviral etki araştırmaları Rega Katolik Üniversitesi, Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü Leuven Belçika'da aşağıda belirtilen metodoloji üzerinden yapılmıştır:

Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonundan (American Type Culture Collection, ATCC) elde edilen insan koronavirüsü 229E (HCoV-229E) stoğu insan embriyonik akciğer (HEL) 299 fibroblast hücrelerinde (ATCC) çoğaltılmıştır. Antiviral aktiviteyi belirlemek için sitopatik etki (CPE) azaltma testleri yapılmıştır (Rogolino ve ark. 2015). CPE azaltma yönteminde, HEL 299 hücreleri, 96 kuyucuklu plakalara ekilmiş ve altı gün boyunca büyütülmüştür. Hücreler, test bileşikleri varlığında HCoV-229E [enfeksiyon çokluğu (MOI): 100 (% 50 hücre kültürü enfektif dozu) ($CCID_{50}$)] ile enfekte edilmiş ve beş gün boyunca 35 °C'de inkübe edilmiştir. Virüsun indüklediği sitopatik etki (CPE) ve bileşik sitotoksisitesinin mikroskopik olarak değerlendirilmesinden sonra, sonuçlar formazan esaslı MTS hücre canlılığı testi ile doğrulanmıştır. Antiviral aktivite, EC_{50} veya mikroskopik CPE azalmasındaki veya MTS ölçümündeki etkinliliğin %50 sini gösteren konsantrasyon olarak ifade edilmektedir. Sitotoksisite, MCC (hücre morfolojisinin mikroskobik analizi ile belirlenen minimum sitotoksik konsantrasyon) veya CC_{50} (MTS hücre canlılığı testinde %50 sitotoksisite üreten konsantrasyon) olarak ifade edilir. Referans bileşik olarak bir lektin bileşiği olan UDA (*Urtica dioica* agglutinin) kullanılmıştır (Van der Meer ve ark. 2007).

Ayrıca sitopatik etki (CPE) azaltma testleri geniş ve çeşitli virüs panelinde antiviral aktiviteyi belirlemek için uygulanmıştır (Rogolino ve ark. 2015). Antiviral etki HEL 299 fibroblast hücrelerinde herpes simpleks virüs tip 1 (HSV-1) KOS suşu, herpes simpleks virüs tip 2 (HSV-2) G suşu, asiklovire dirençli timidin kinaz yoksun (TK) HSV-1 KOS suşu, vaccinia virüs (Lederle suşu) için değerlendirilmiştir. Para influenza 3, reo, sindbis, koksaki B4, punta toro ve sarı humma (17D suşu) virüsleri için Afrika Yeşil Maymun Vero hücreleri kullanılmıştır. İnsan influenza A/H1N1, A/H3N2 ve B virüsleri Madin-Darby köpek böbrek (MDCK) hücrelerinde değerlendirilmiştir (Vanderlinden ve ark. 2010). Ölçümler hücre kültürlerini içeren 96 kuyucuklu plakalara yapılmış, referans ve test bileşikleri seyreltilmiş konsantrasyonlarda virüsler ile birlikte (MOI: 100 $CCID_{50}$ veya 20 plak oluştucu birim (PFU) herbir kuyucuk için] ilave

edilmiştir. Üç ile altı gün süreyle net bir sitopatik etkiye ulaşılana kadar (insan adenovirüs tip 2 (Ad2) için on gün) plaklar 37 °C'de (influenza viruslarda 35 °C) inkübe edilmiştir. Antiviral aktiviteyi (etkili konsantrasyonun %50, EC_{50}] ve sitotoksisiyeyi (minum sitotoksik konsantrasyon, MCC] belirlemek için mikroskopik sayım yapılmıştır.

3.4.2. Antikanser Etki Araştırma Yöntemi

Sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin (**4h, 5a-s, 6a-m**) antikanser etki araştırmaları Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dallarında yapılmıştır.

Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonundan sağlanan HepG2/C3A hücreleri %10'luk ısı ile inaktive edilen fötal sığır serumu (fetal bovine serum, FBS), 100 ünite/ml penisilin ve 100 mg/ml streptomisin içeren RPMI-1640 medyumunda (Sigma) çoğaltılmış, karbojen (%5 CO_2 ve %95 O_2) ve nem içeren inkübatörde 37 ^oC'de yaşatılmıştır. Besi yerleri her 3-4 günde bir değiştirilmiş ve hücre proliferasyonu MTS analiziyle belirlenmiştir. Pasajlanmış 200 ml HepG2/C3A hücreleri, içerisinde RPMI-1640 vasatı (%10 FBS içeren) bulunan 96 kuyucuğa ekilmişlerdir. Yirmidört saat sonra bileşikler (**4h, 5a-s, 6a-m**) yedi farklı konsantrasyonda kuyucuklara eklenmiştir. Konsantrasyon aralığı 10^{-8}-$3x10^{-5}$ M olarak kullanılmış ve kontrol kuyucuklarına bileşik eklenmemiştir. 24 saat sonra, hücre proliferasyonunun ölçümü hücre sayım kiti üretici firmasının talimatlarına göre yapılmıştır. 10 µl MTS reaktifi (Abcam) doğrudan kuyucuklara eklenmiş ve 37 °C'de iki saat inkübe edilmiştir. Absorbans, 490 nm'de Synergy H1 Multi-Mode H1 okuyucuda (BioTek) ölçülmüştür. Arka plan absorbansı sadece vasat içeren kuyucukların verileri çıkarılarak düzeltilerek kontrole göre azalma aşağıdaki gösterilen formüle göre hesaplanmıştır:

% İnhibisyon= 100 - ($Aborbans_{Test}$/$Absorbans_{Kontrol}$)x100

4. BULGULAR

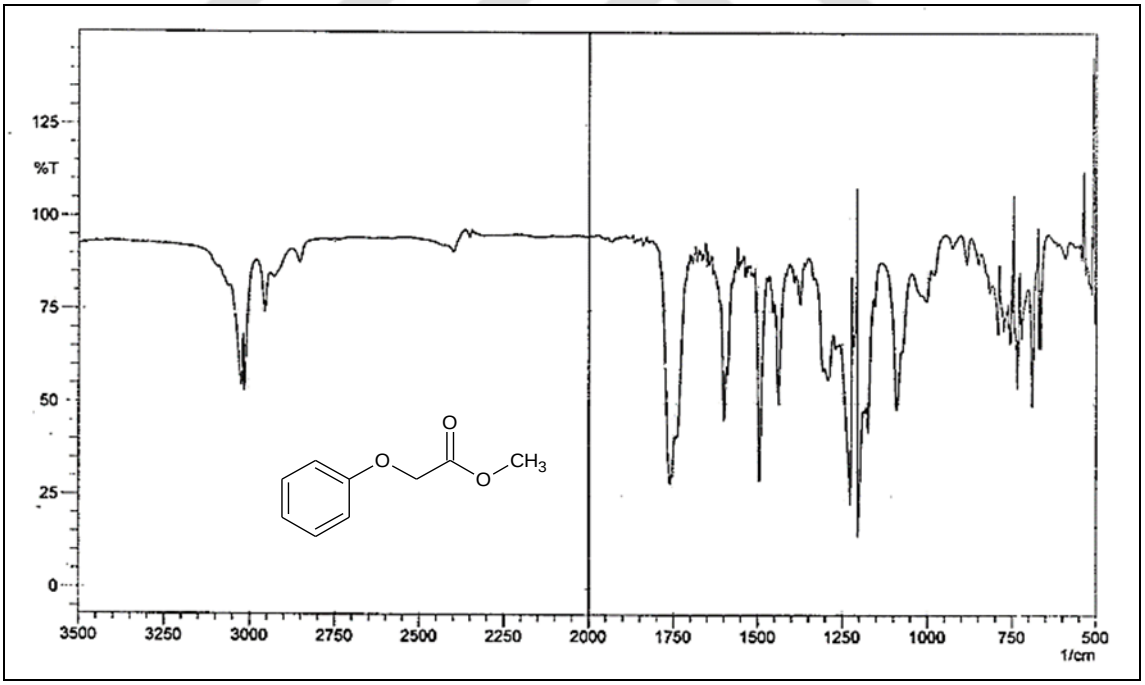
4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular

4.1.1. Metil fenoksiasetat (1)

0,01 Mol (15,21 g) fenoksiasetik asit metanolde çözülür, 0,1 ml derişik sülfürik asit ilave edilerek **3.3.2**'de verilen yönteme göre sentez edilir (Verim % 84).

Hoş kokulu renksiz sıvı madde.

IR ($CHCl_3$) υ (cm^{-1}): 3016 (aromatik C-H gerilme bandı), 2956, 2852 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1759 (C=O gerilme bandı), 1600, 1494 (aromatik C=C gerilme bandları), 1438, 1375 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1226, 1091 (eter C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1205 (ester C-O gerilme bandı) , 734 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-1: Madde 1'in IR Spektrumu

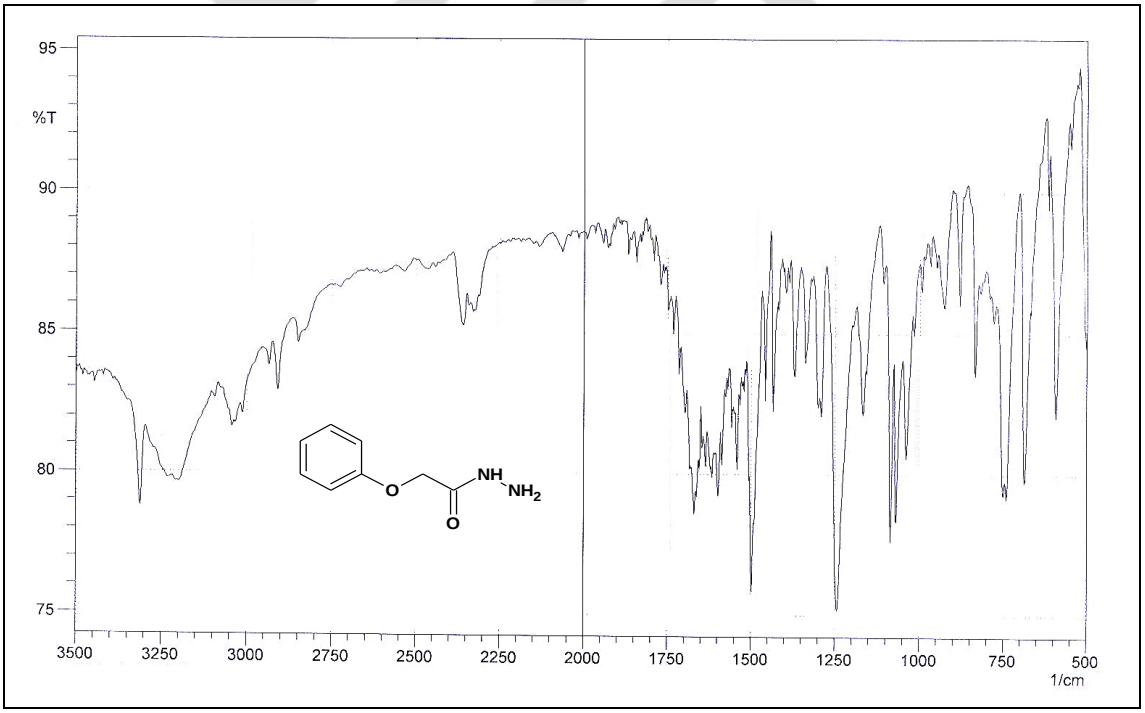
4.1.2. 2-Fenoksiasetohidrazid (2)

0,01 Mol (1,66 g) metil fenoksiasetat (**1**) 50 ml etanolde çözülür, üzerine 0,0125 mol (0,6 g) hidrazin hidrat ilave edilerek **3.3.3**'de verilen yönteme göre sentez edilir. 1,29 g (Verim % 81).

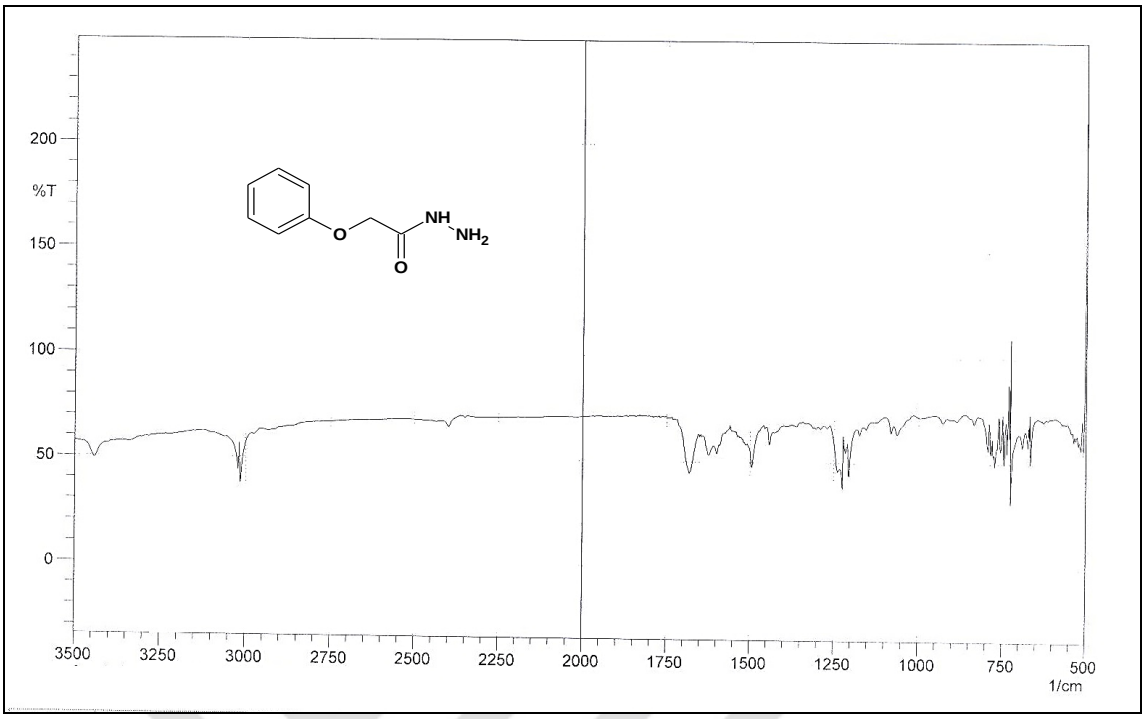
Beyaz renkli toz madde, 111-115 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 2-R_f: 0,18, **1-**R_f: 0,76

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3311, 3228, 3197 (hidrazid grubu N-H gerilme bandı), 3043 (aromatik C-H gerilme bandı), 2908, 2848 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1670 (C=O gerilme bandı), 1598, 1496 (aromatik C=C gerilme bandları), 1435, 1369 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1244, 1085 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 752 (aromatik C-H eğilme bandı).

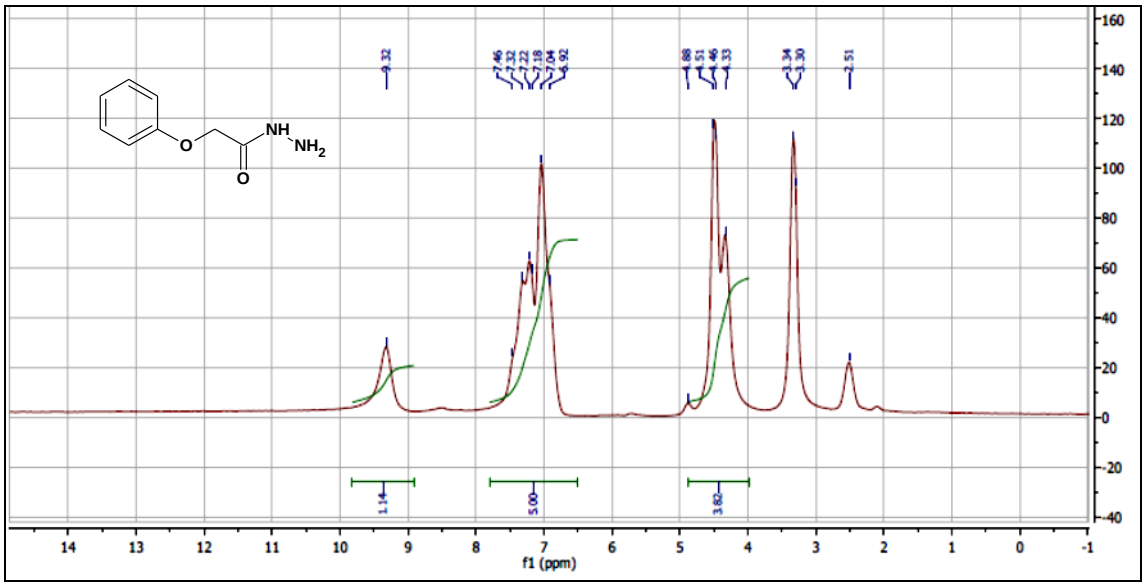


Şekil 4-2: Madde 2'nin IR Spektrumu



Şekil 4-3: Madde 2'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,33-4,51 (4H, m, OCH_2 ve NH_2), 6,92-7,46 (m, 5H, m, fenil C_{2-6}-H), 9,32 (1H, s, NH).



Şekil 4-4: Madde 2'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.3. 2-Fenoksi-*N'*-(propan-2-iliden)asetohidrazid (3a)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) üzerine asetonun aşırısı ilave edilir ve **3.3.4**'de verilen yönteme göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. 1,31 g (Verim % 64).

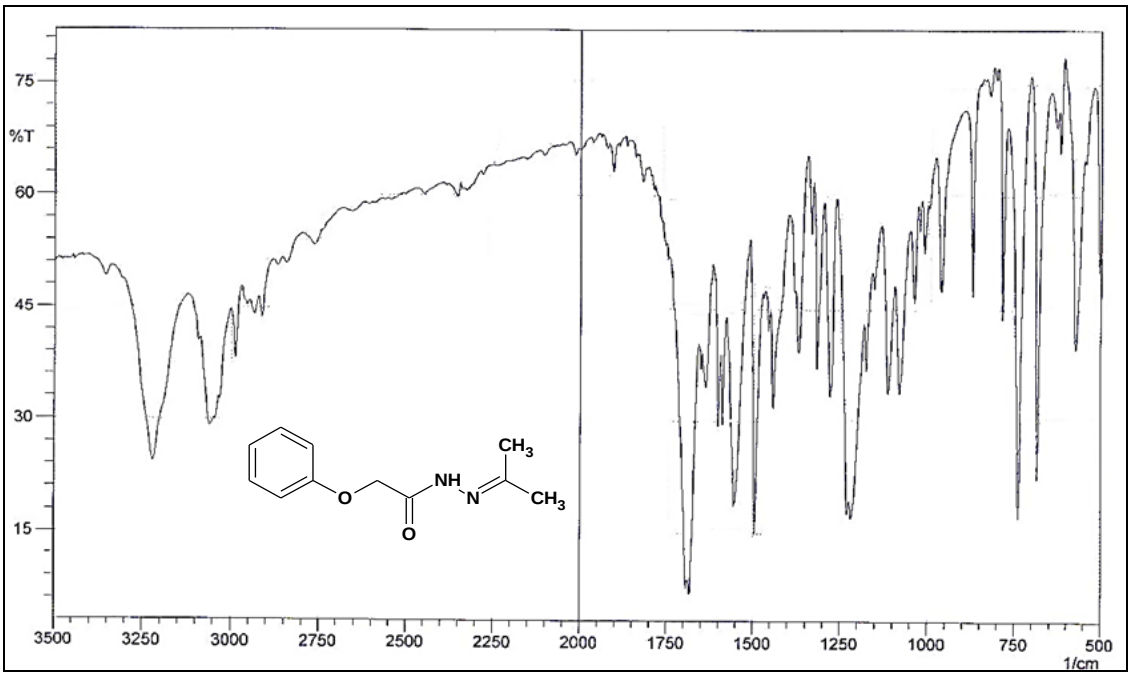
Beyaz renkli toz madde, 78-84 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_2; 3a-R_f: 0,46, **2**-R_f: 0,32

Spektral Bulgular:

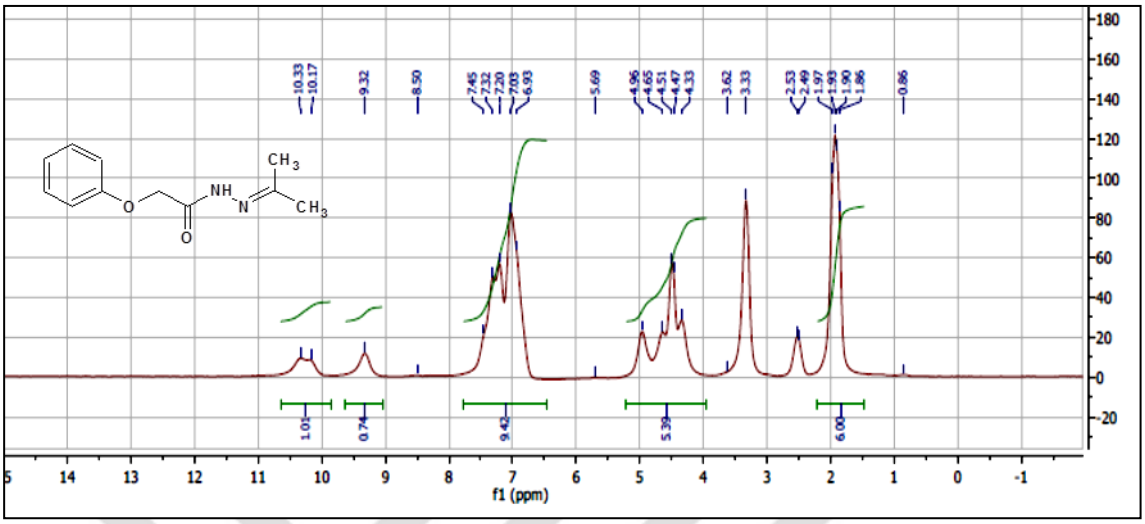
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1773); 269 nm (ε 2289); 236 nm (ε 7053); 218 nm (ε 17076).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3361, 3209, 3115 (N-H gerilme bandı), 3061 (aromatik C-H gerilme bandı), 2912, 2860 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1697 (C=O gerilme bandı), 1635, 1598, 1496 (aromatik C=C gerilme bandları ve C=N gerilme bandı), 1552 (amid II bandı), 1456, 1369 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1211, 1070 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 750 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-5: Madde 3a'nın IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,93 (6H, s, $2CH_3$), 4,43, 4,47, 4,65, 4,96 (4s, OCH_2), 6,93-7,46 (m, fenil C_{2-6}-H), 9,32, 10,17, 10,34 (3s, NH).



Şekil 4-6: Madde 3a'nın ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.4. *N'*-(Butan-2-iliden)-2-fenoksiasetohidrazid (3b)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) üzerine etil metil ketonun aşırısı ilave edilir ve **3.3.4**'de verilen yönteme göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. 1,49 g (Verim % 68).

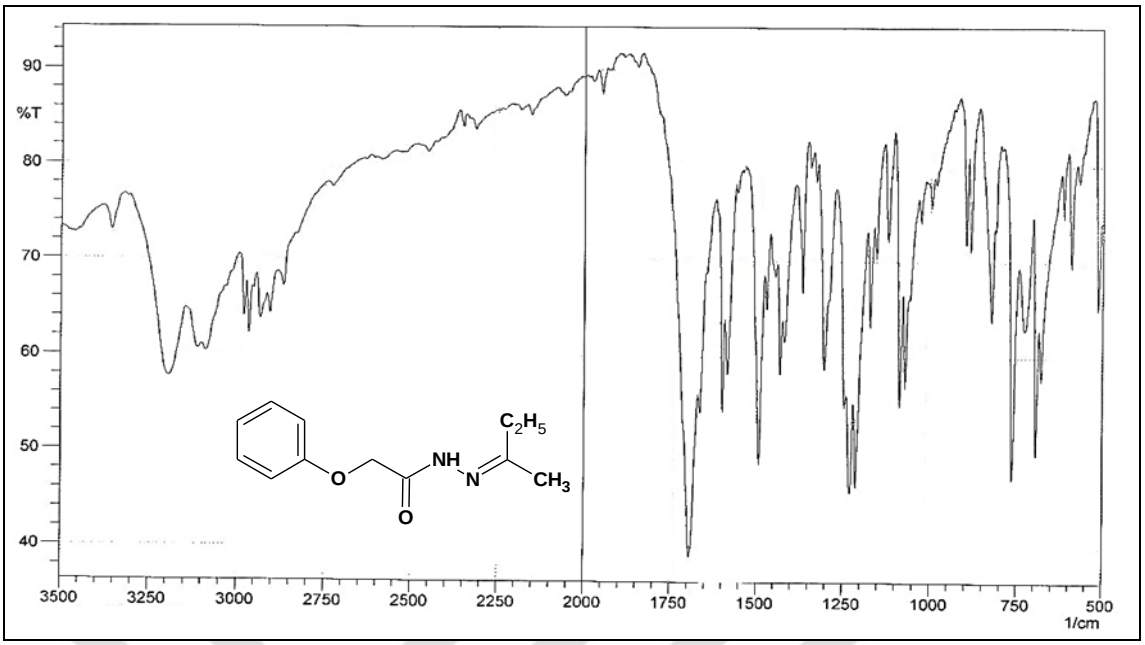
Beyaz renkli madde, 70-72 °C erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 3b-R_f: 0,56, **2**-R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

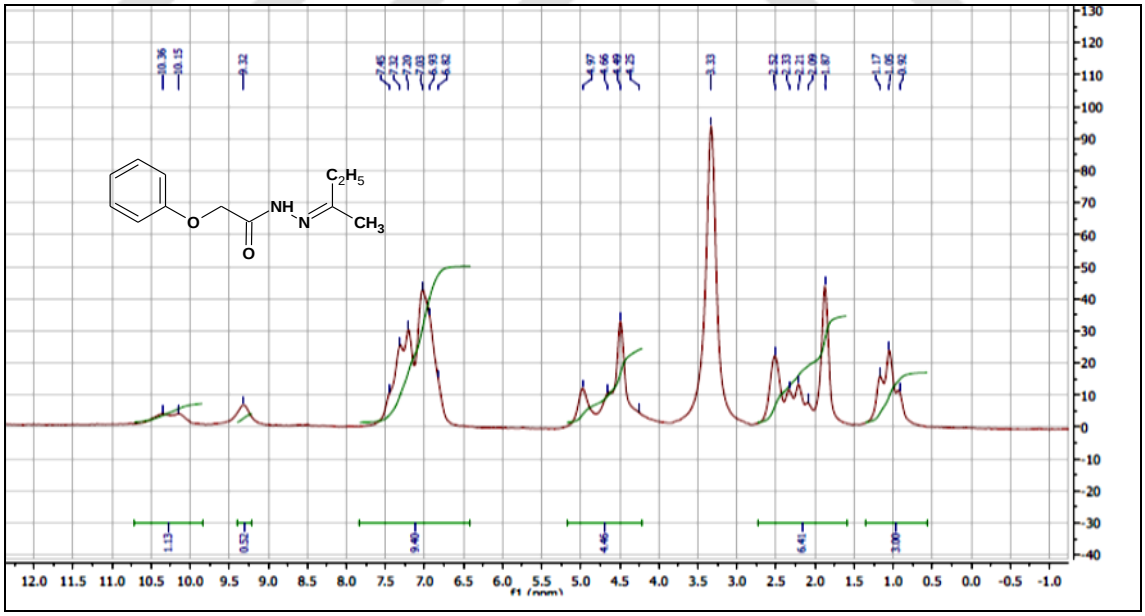
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1938); 269 nm (ε 2268); 217 nm (ε 13744).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3356, 3194, 3111 (N-H gerilme bandı), 3088 (aromatik C-H gerilme bandı), 2980, 2868 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1693 (C=O gerilme bandı), 1643, 1585, 1492 (aromatik C=C gerilme bandları ve C=N gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1431, 1367 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1228, 1087 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 763 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-7: Madde 3b'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,05 (t, etil C**H$_3$**CH$_2$), 1,87 (s, CH$_3$), 2,25 (q, CH$_3$C**H$_2$**), 4,25, 4,49, 4,66 ,4,96 (4s, OCH$_2$), 6,82-7,45 (m, fenil C$_{2-6}$-H), 9,32, 10,15, 10,36 (3s, NH).



Şekil 4-8: Madde 3b'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.5. *N'*-(Pentan-3-iliden)-2-fenoksiasetohidrazid (3c)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (0,86 g) 3-pentanon ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. 1,82 g (Verim % 78).

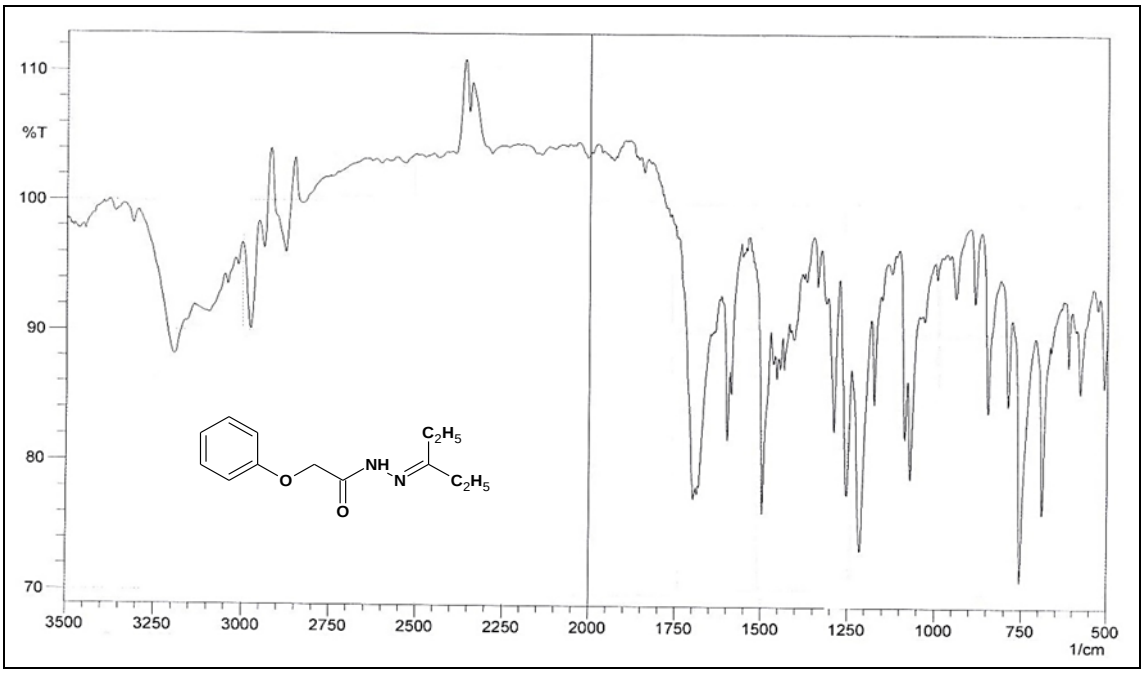
Beyaz renkli toz madde, 100-103 ^{o}C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 3c-R_f: 0,61, **2-**R_f: 0,18

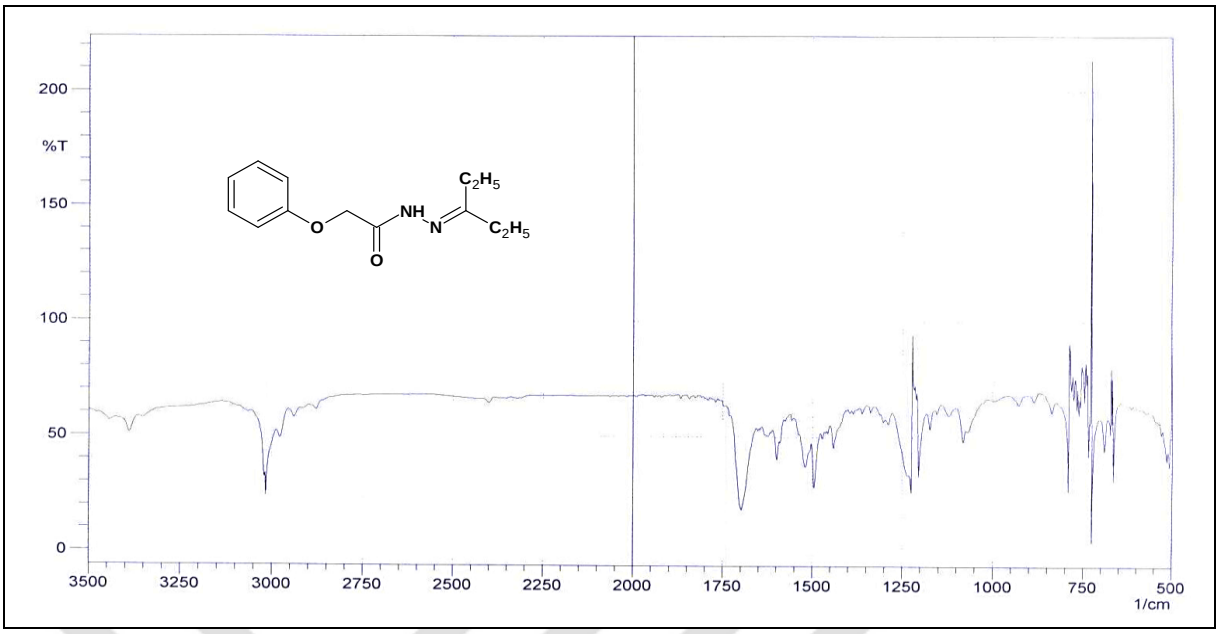
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 2460); 269 nm (ε 3233); 239 nm (ε 13096); 218 nm (ε 25186).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3361, 3192, 3093 (N-H gerilme bandı), 3043 (aromatik C-H gerilme bandı), 2976, 2877 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1697, 1681 (C=O gerilme bandı), 1645, 1587, 1496 (aromatik C=C gerilme bandı ve C=N gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1431, 1371 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1215, 1070 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 746 (aromatik C-H eğilme bandı).

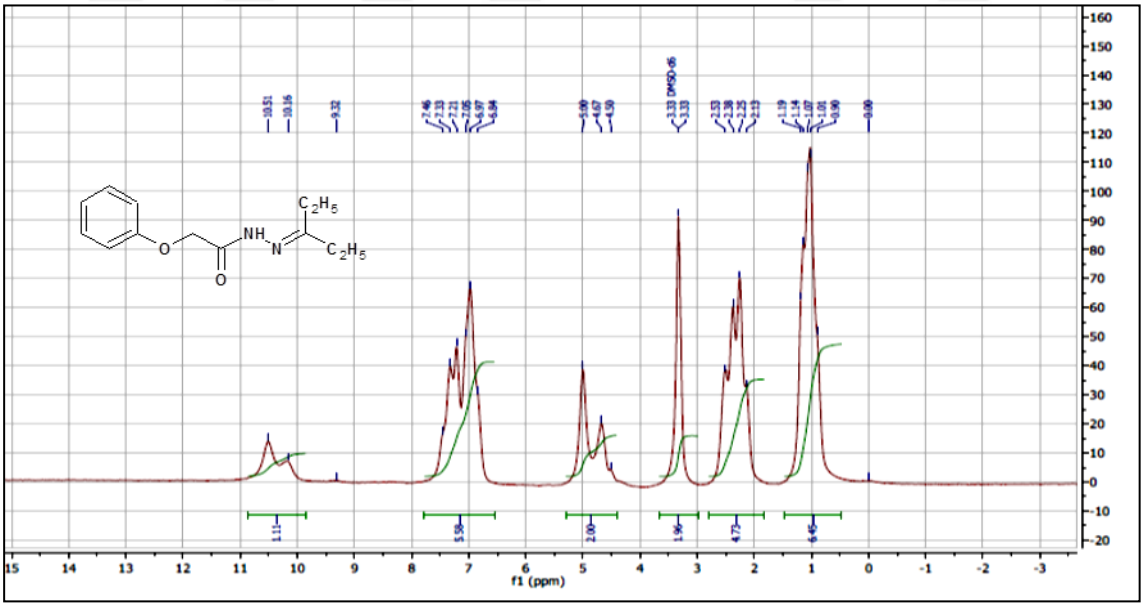


Şekil 4-9: Madde 3c'nin IR Spektrumu



Şekil 4-10: Madde 3c'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,90-1,19 (6H, m, 2C**H**$_3$CH$_2$), 2,13-2,53 (m, CH$_3$C**H$_2$** ve DMSO-d_6), 4,67, 5,00 (2H, 2s, OCH$_2$), 6,84-7,46 (5H, m, fenil C_{2-6}-H), 10,16, 10,51 (1H, 2ys, NH).



Şekil 4-11: Madde 3c'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.6. 2-Fenoksi-*N*'-(fenilmetiliden)asetohidrazid (3d)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (1,06 g) benzaldehit ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre yarım saat ısıtılarak elde edilir. 2,28 g (Verim % 90).

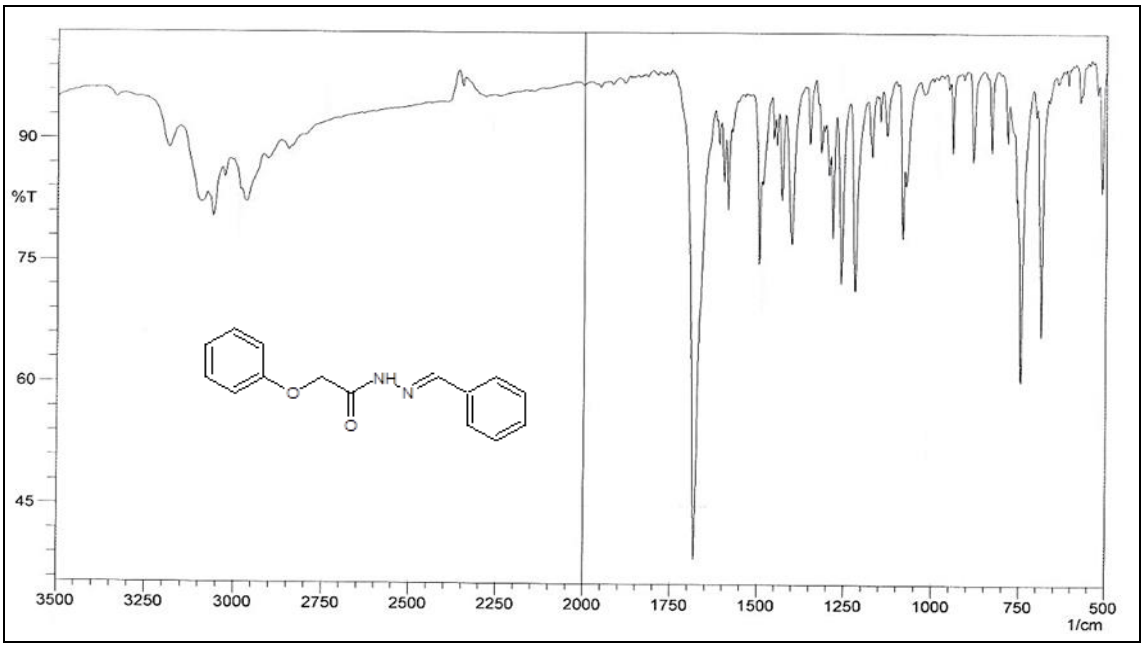
Beyaz renkli toz madde, 150-155 ^{o}C de erir. (Lit E.D. 155 ^{o}C) (Baltazzi ve Delavigne 1955).

Kromatografi: Sistem S_1; 3d-R_f: 0,55, 0,82 (çift leke), **2-**R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

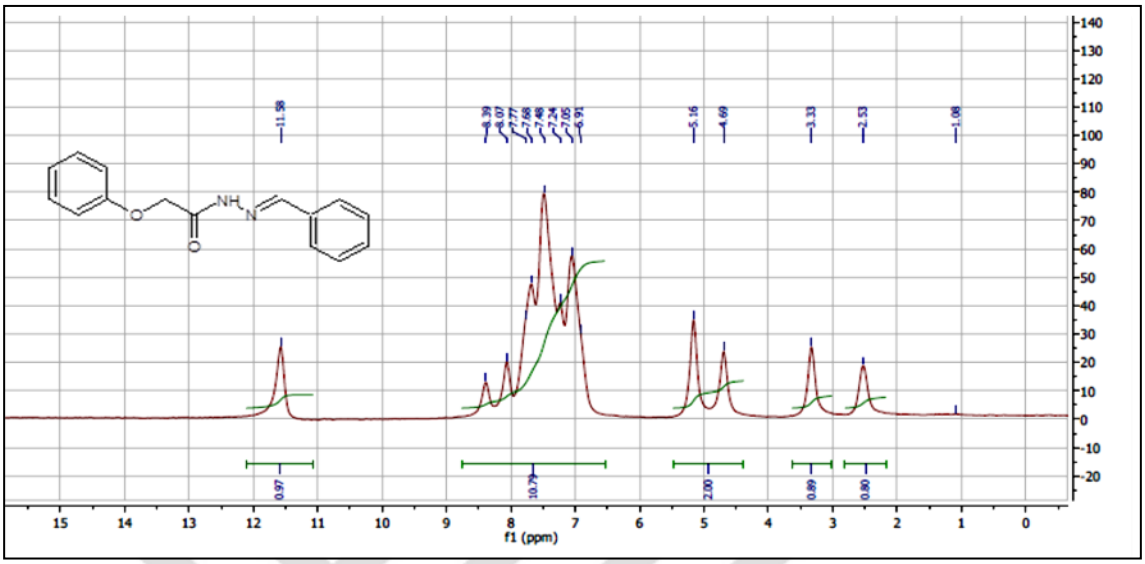
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 300 nm (ε 19528); 288 nm (ε 29572); 282 nm (ε 30666); 217 nm (ε 30895).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3334, 3186, 3093 (N-H gerilme bandı), 3061 (aromatik C-H gerilme bandı), 2966, 2848 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1681 (C=O gerilme bandı), 1612, 1598, 1496 (aromatik C=C gerilme bandı ve C=N gerilme bandı), 1587 (amid II bandı), 1431, 1352 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1220, 1076 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 746 (aromatik C-H eğilme bandı).



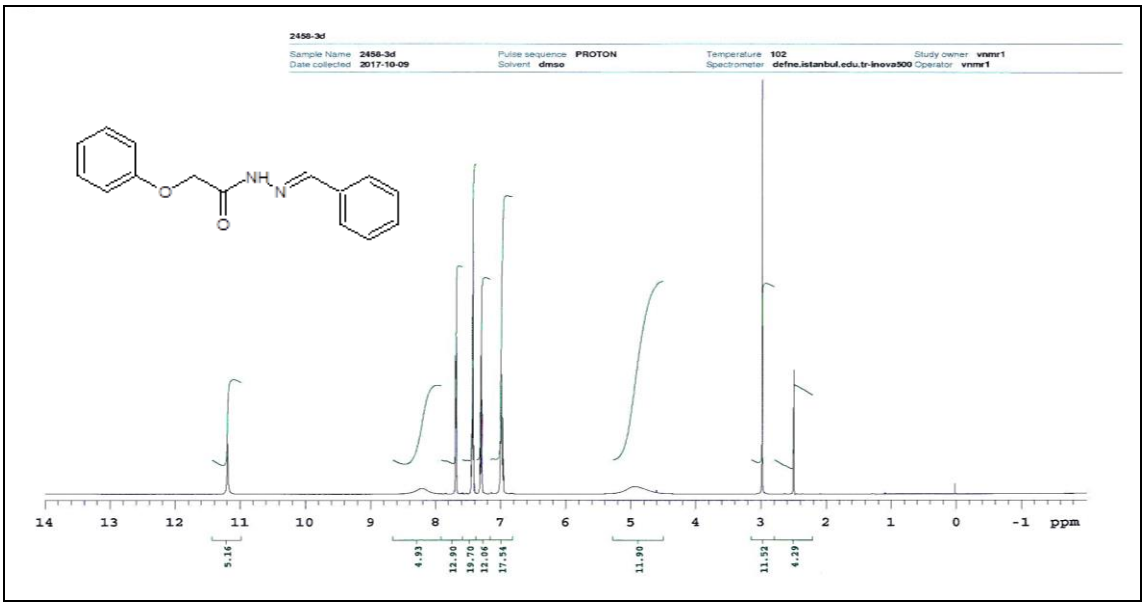
Şekil 4-12: Madde 3d'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) (30 ^{o}C) δ (ppm): 4,69, 5,16 (2H, 2s, OCH_2), 6,54-8,00 (10H, m, aromatik hidrojenler), 8,07, 8,39 (1H, 2s, N=C**H**), 11,58 (1H, s, NH).



Şekil 4-13: Madde 3d'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (30 ^{o}C)

^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) (102 ^{o}C) δ (ppm): 4,94 (2H, yaygın s, OCH_2), 6,96-7,01 (3H, m, fenoksi $C_{2,4,6}$-H), 7,31 (2H, t, J=8 Hz, fenoksi $C_{3,5}$-H), 7,41-7,46 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,68-7,70 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 8,23 (1H, yaygın s, N=C**H**), 11,20 (1H, s, NH).



Şekil 4-14: Madde 3d'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (102 ^{o}C)

4.1.7. *N'*-[(2-Metilfenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3e)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (1,2 g) 2-metilbenzaldehit ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre yarım saat ısıtılarak elde edilir. 2,19 g (Verim % 82).

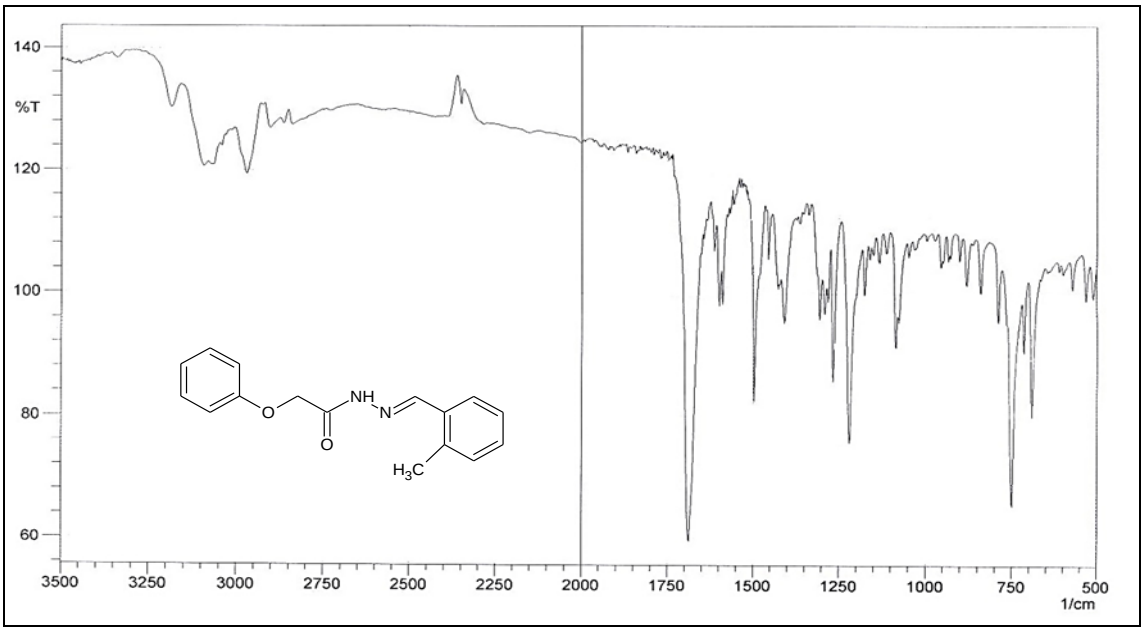
Beyaz renkli toz madde, 135-137 ^{o}C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 3e-R_f: 0,72, 0,89 (çift leke), **2-**R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

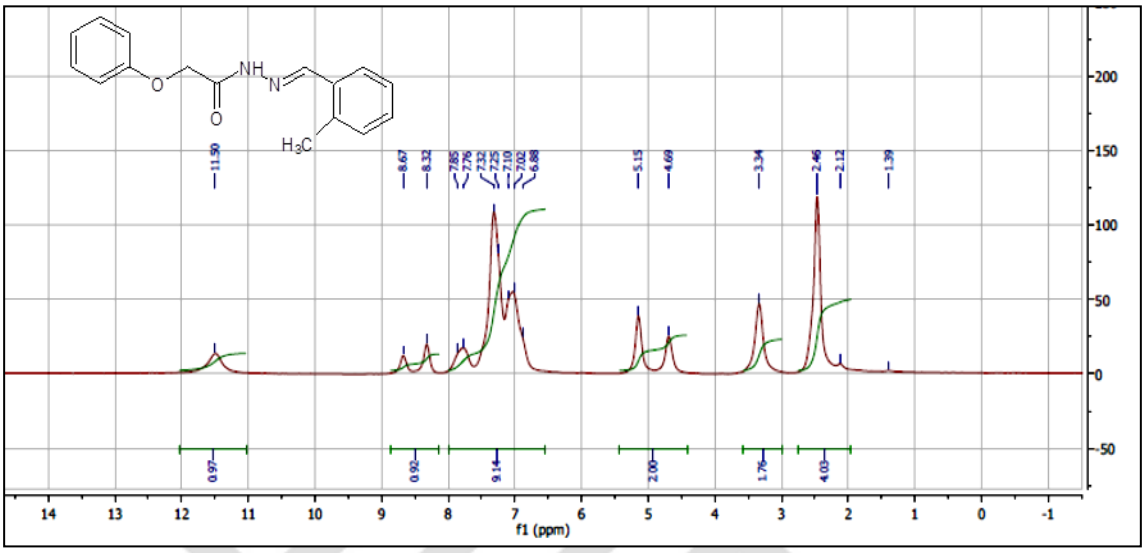
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 311 nm (ε 9981); 295 nm (ε 22028); 283 nm (ε 25167); 270 nm (ε 21223); 217 nm (ε 25650).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3334, 3184, 3095 (N-H gerilme bandı), 3064 (aromatik C-H gerilme bandı), 2970, 2864 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1687 (C=O gerilme bandı), 1614, 1598, 1496 (aromatik C=C gerilme bandı ve C=N gerilme bandı), 1589 (amid II bandı), 1427, 1363 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1220, 1085 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 748 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-15: Madde 3e'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,46 (s, CH_3 ve DMSO-d_6), 4,69, 5,15 (2H, 2s, OCH_2), 6,64-8,03 (9H, m, aromatik hidrojenler), 8,32, 8,67 (1H, 2s, N=C**H**), 11,50 (1H, s, NH).



Şekil 4-16: Madde 3e'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.8. *N*'-[(4-Metilfenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3f)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (1,2 g) 4-metilbenzaldehit ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. 2,19 g (Verim % 82).

Beyaz renkli toz madde, 175-177 ^oC de erir.

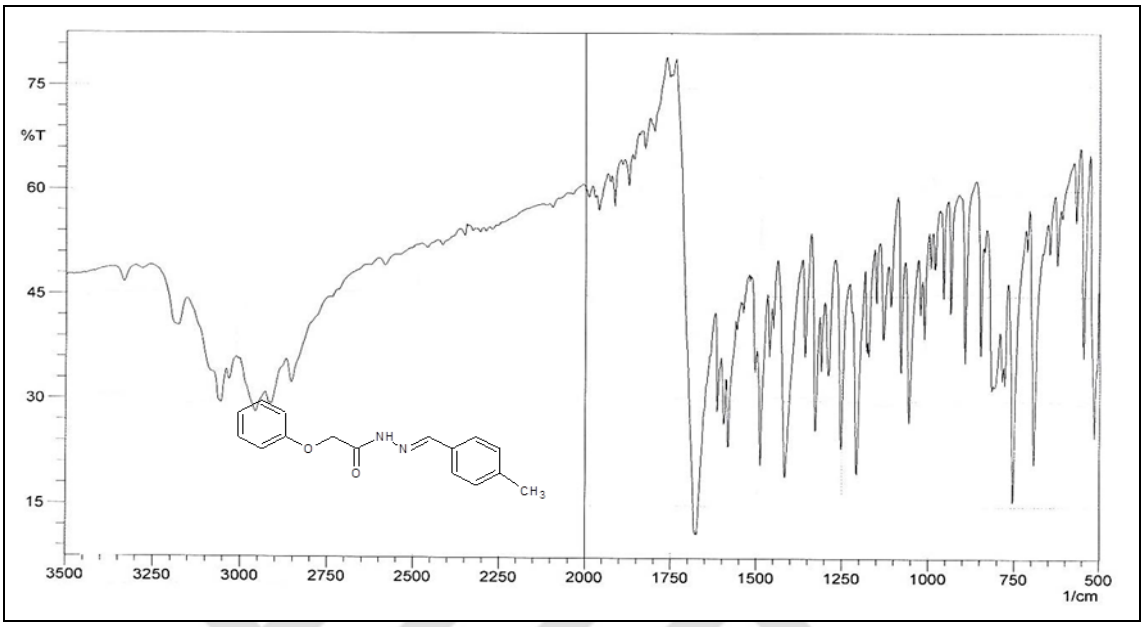
Kromatografi: Sistem S_1; 3f-R_f: 0,68, 0,86 (çift leke), **2-R_f**: 0,18

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 304 nm (ε 19264); 294 nm (ε 27689); 285 nm (ε 28977); 278 nm (ε 26213); 220 nm (ε 27045).

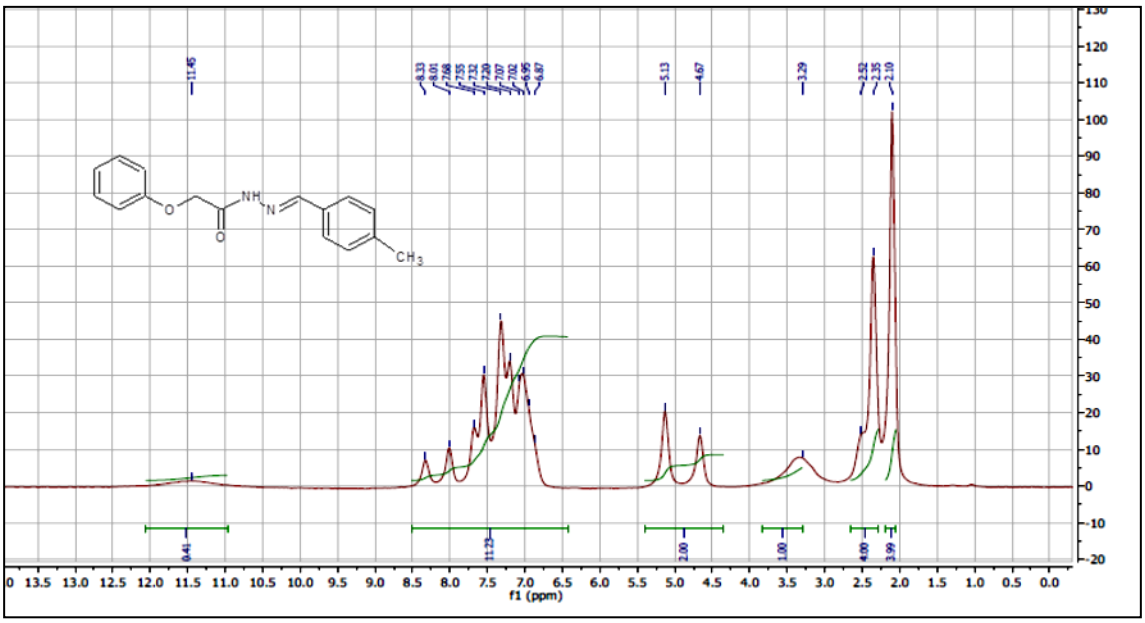
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3334, 3176, 3057 (N-H gerilme bandı), 3040 (aromatik C-H gerilme bandı), 2970, 2833 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1678 (C=O gerilme bandı), 1614, 1595, 1489 (aromatik C=C gerilme bandı ve C=N gerilme bandı), 1583 (amid II bandı),1450, 1357 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik),

1207, 1056 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 756 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-17: Madde 3f'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,10 (s, CH_3 ve DMSO-d_6), 4,67, 5,13 (2H, 2s, OCH_2), 6,61-7,82 (9H, m, aromatik hidrojenler), 8,01, 8,33 (1H, 2s, N=C**H**), 11,45 (1H, s, NH).



Şekil 4-18: Madde 3f'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.9. *N'*-[(4-Bromofenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3g)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (1,85 g) 4-brombenzaldehit ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre yarım saat ısıtılarak elde edilir. 2,89 g (Verim % 87).

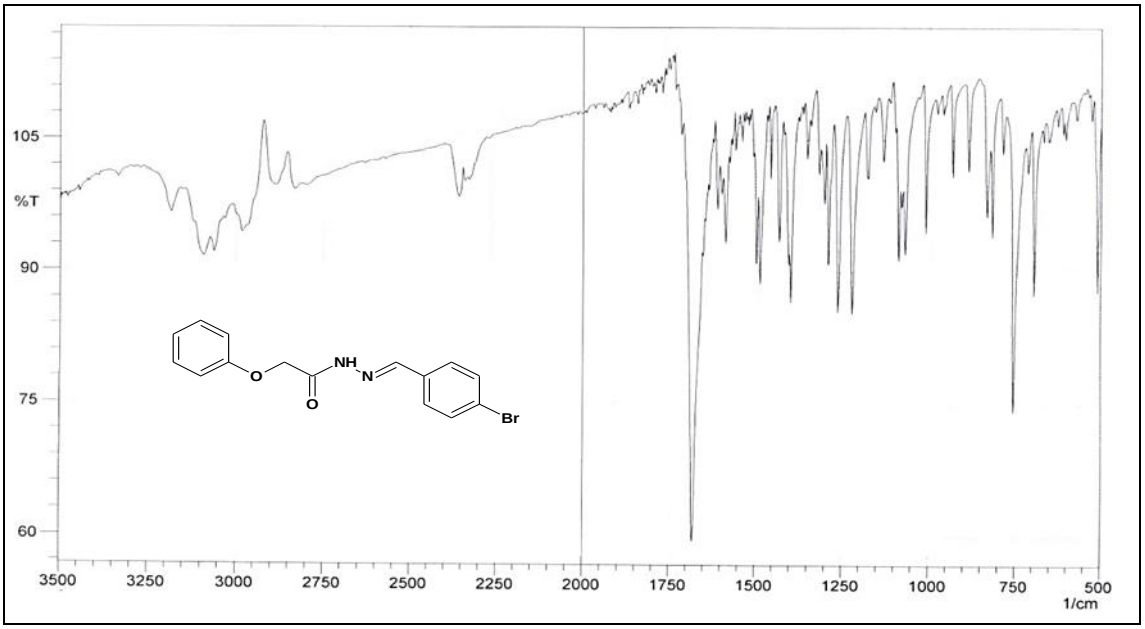
Beyaz renkli toz madde, 179-180 ^{o}C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 3g-R_f: 0,65, 0,89 (çift leke), **2**-R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

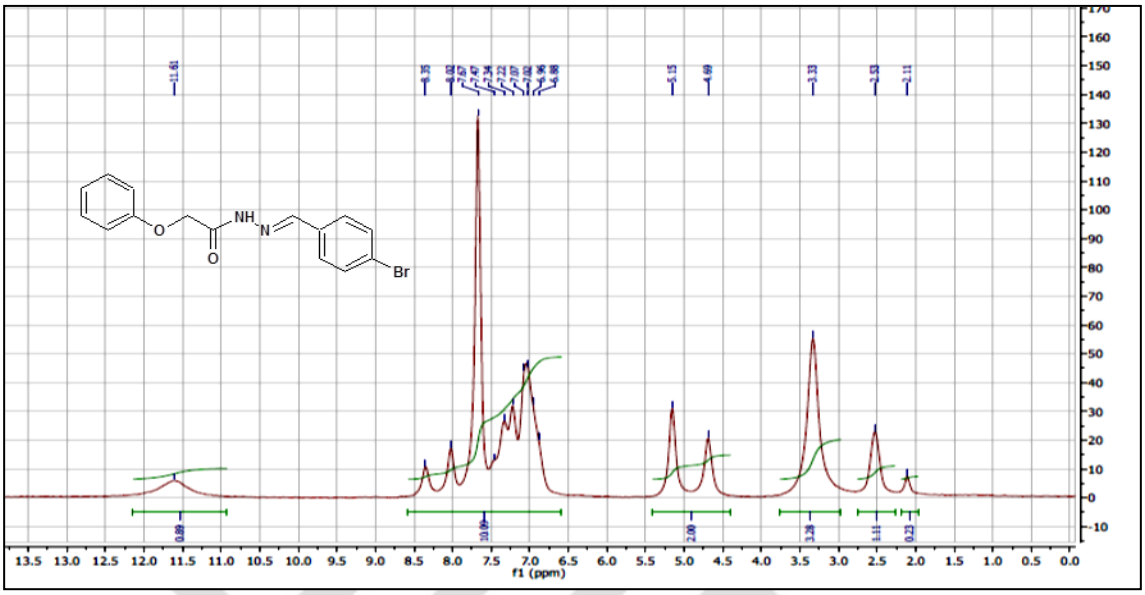
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 308 nm (ε 24121); 294 nm (ε 34383); 287 nm (ε 35882); 278 nm (ε 31684); 220 nm (ε 29418).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3334, 3184, 3091 (N-H gerilme bandı), 3062 (aromatik C-H gerilme bandı), 2983, 2885 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1681 (C=O gerilme bandı), 1610, 1558, 1487 (aromatik C=C gerilme bandı ve C=N gerilme bandı), 1587 (amid II bandı), 1431, 1398 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1220, 1087 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 756 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-19: Madde 3g'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,69, 5,15 (2H, 2s, OCH_2), 6,59-7,88 (9H, m, aromatik hidrojenler), 8,02, 8,35 (1H, 2s, N=C**H**), 11,61 (1H, s, NH).



Şekil 4-20: Madde 3g'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.10. *N*'-[(4-Klorofenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3h)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (1,4 g) 4-klorbenzaldehit ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre yarım saat ısıtılarak elde edilir. 2,59 g (Verim % 90).

Beyaz renkli toz madde, 165-167 ^oC de erir. (Lit E.D. 215 ^oC) (Niazi ve ark 2010).

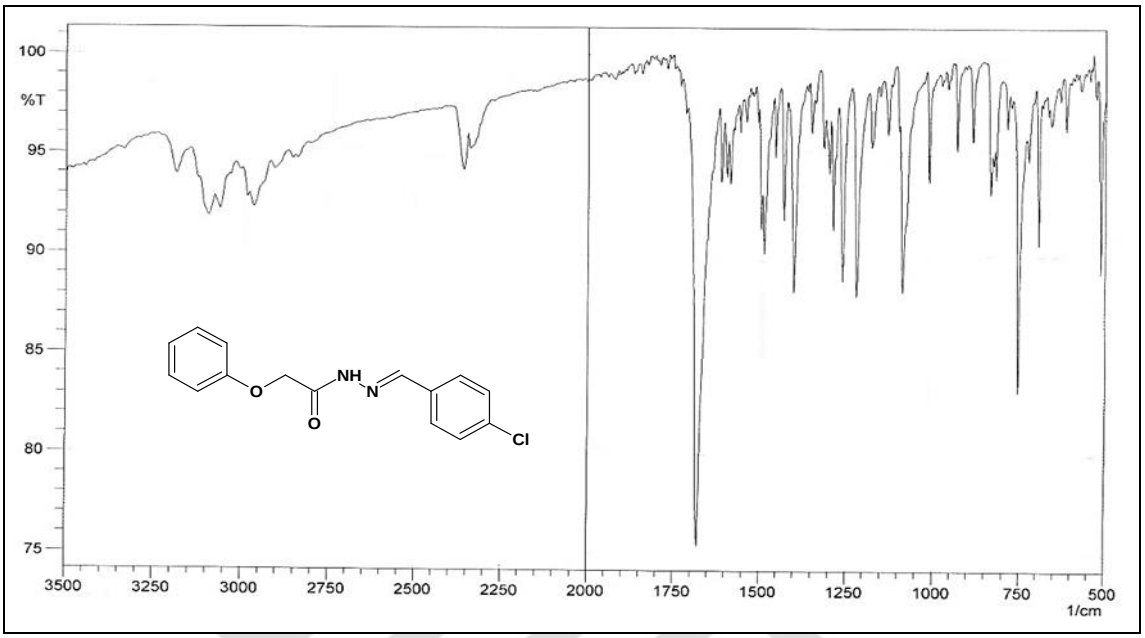
Kromatografi: Sistem S_1; 3h-R_f: 0,60, 0,88 (çift leke), **2-**R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 307 nm (ε 22000); 295 nm (ε 32538); 287 nm (ε 34790); 278 nm (ε 31643); 219 nm (ε 29998).

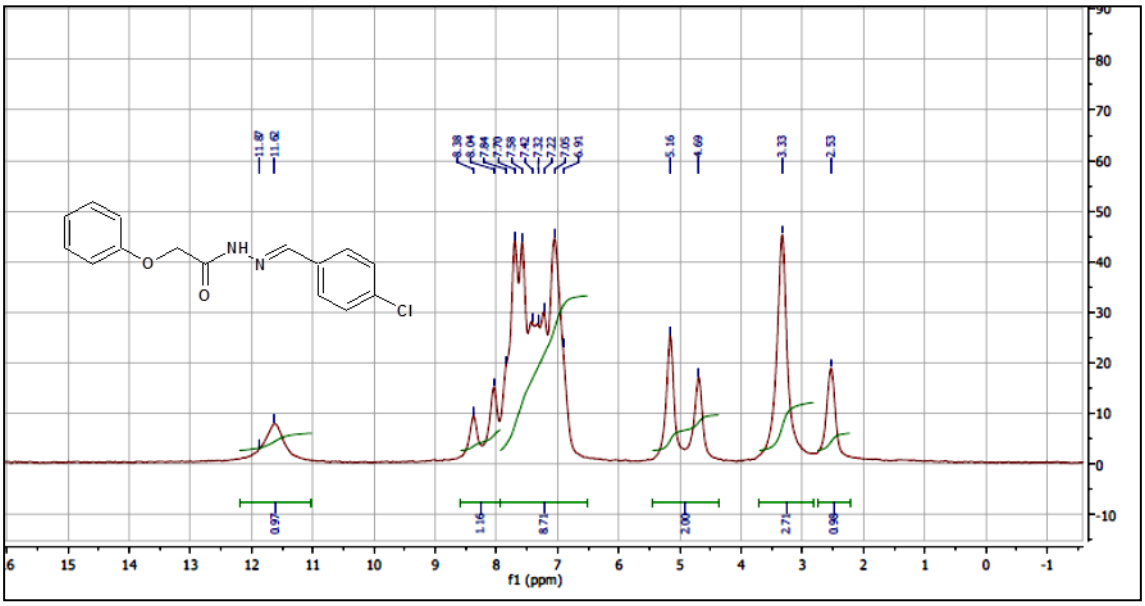
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3334, 3186, 3093 (N-H gerilme bandı), 3062 (aromatik C-H gerilme bandı), 2966, 2854 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1680 (C=O gerilme bandı), 1614, 1558, 1489 (aromatik C=C gerilme bandı ve C=N gerilme bandı), 1587 (amid II bandı), 1431, 1350 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik),

1220, 1089 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-21: Madde 3h'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,69, 5,16 (2H, 2s, OCH_2), 6,58-7,93 (9H, m, aromatik hidrojenler), 8,04, 8,38 (1H, 2s, N=C**H**), 11,62 (1H, s, NH).



Şekil 4-22: Madde 3h'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.11. *N*'-[(4-Florofenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3ı)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (1,24 g) 4-florbenzaldehit ilave ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre yarım saat ısıtılarak elde edilir. 2,33 g (Verim % 86).

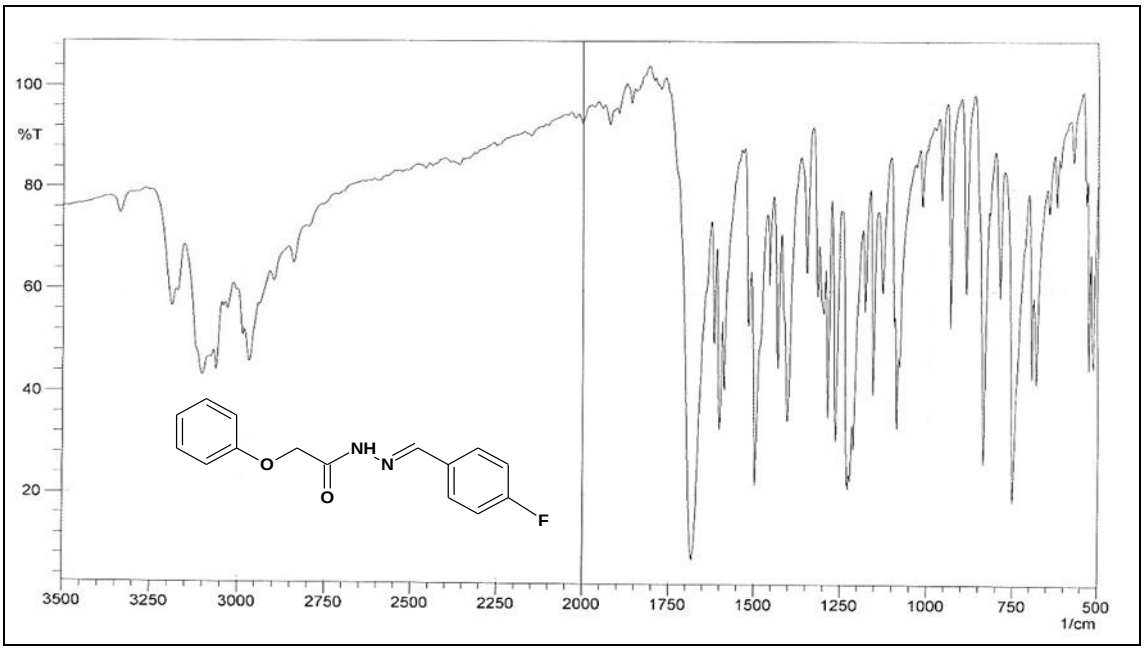
Beyaz renkli toz madde, 162-164 ^{o}C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 3ı-R_f: 0,66, 0,83 (çift leke), **2-**R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

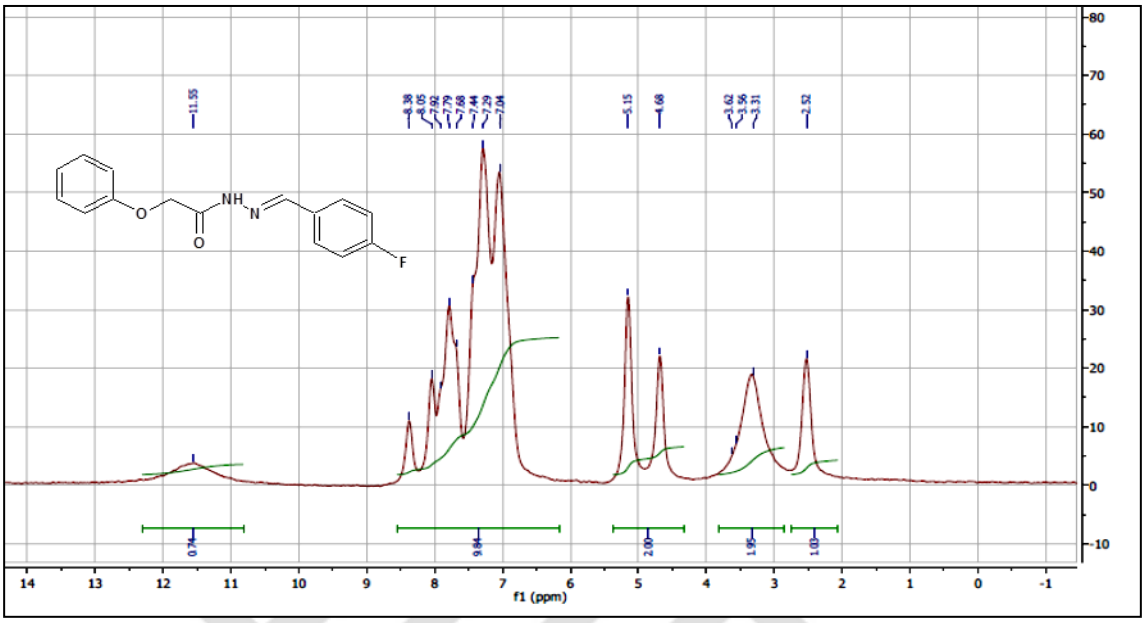
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 303 nm (ε 10863); 292 nm (ε 17234); 281 nm (ε 21100); 277 nm (ε 21100); 218 nm (ε 21672).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3334, 3188, 3101 (N-H gerilme bandı), 3062 (aromatik C-H gerilme bandı), 2937, 2897 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1681 (C=O gerilme bandı), 1616, 1517, 1496 (aromatik C=C gerilme bandı ve C=N gerilme bandı), 1587 (amid II bandı), 1431, 1346 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1228, 1085 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 750 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-23: Madde 3ı'nın IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 4,68, 5,15 (2H, 2s, OCH_2), 6,53-7,97 (9H, m, aromatik hidrojenler), 8,05, 8,38 (1H, 2s, N=C**H**), 11,55 (1H, s, NH).



Şekil 4-24: Madde 3ı'nın ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.12. *N*'-[(2-Metoksifenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3i)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (1,36 g) 2-metoksibenzaldehit ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre yarım saat ısıtılarak elde edilir. 2,84 g (Verim % 100).

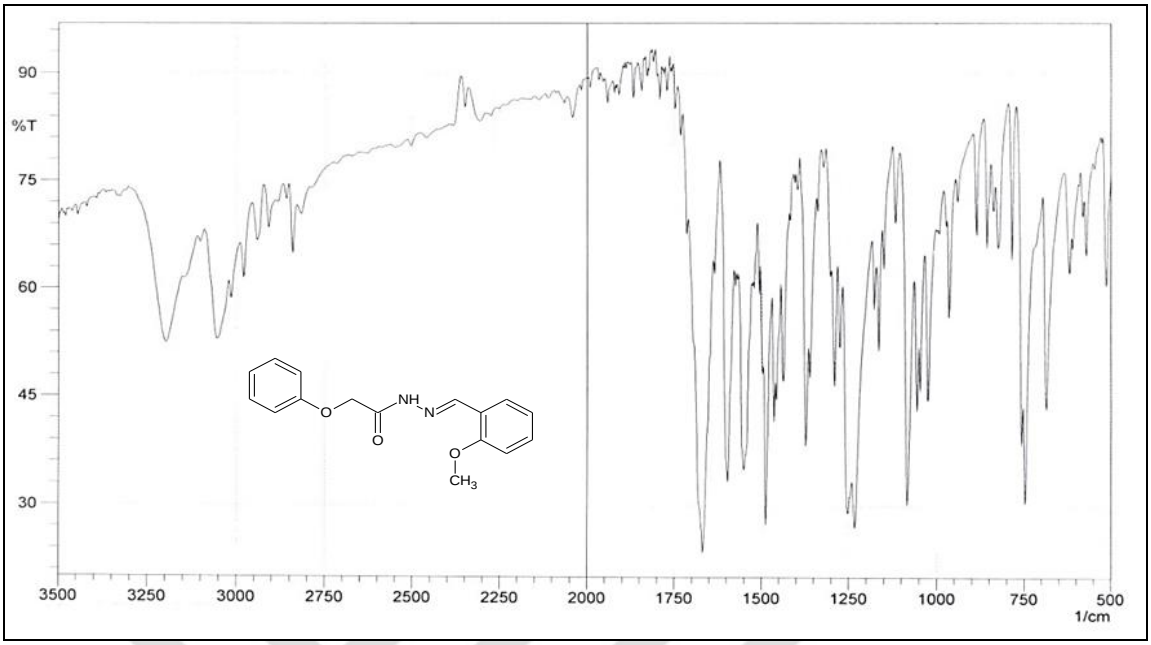
Beyaz renkli toz madde, 143-146 ^oC de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 3i-R_f: 0,72, **2-**R_f: 0,18

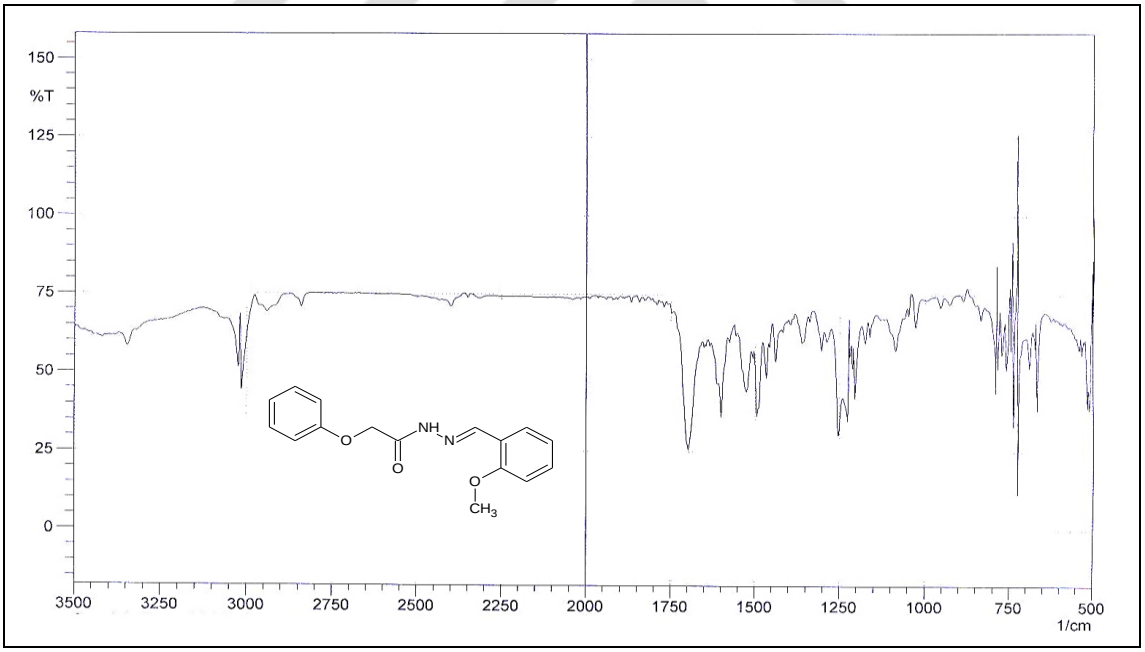
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 317 nm (ε 15266); 289 nm (ε 15266); 277 nm (ε 19076); 269 nm (ε 17370); 215 nm (ε 23852).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3327, 3197, 3055 (N-H gerilme bandı), 3014 (aromatik C-H gerilme bandı), 2980, 2841 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1668 (C=O gerilme bandı), 1597 (amid II bandı), 1550, 1487 (aromatik C=C gerilme bandı ve C=N gerilme bandı), 1436, 1373 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1232, 1083 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 748 (aromatik C-H eğilme bandı).

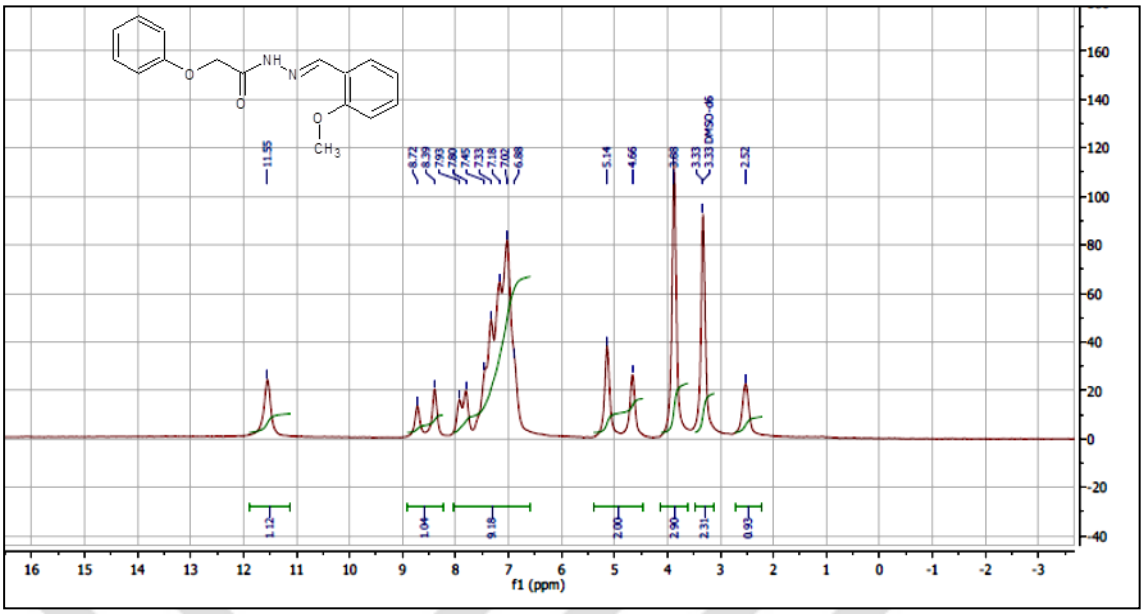


Şekil 4-25: Madde 3i'nin IR Spektrumu



Şekil 4-26: Madde 3i'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,88 (3H, s, OCH_3), 4,66, 5,14 (2H, 2s, OCH_2), 6,58-8,13 (9H, m, aromatik hidrojenler), 8,39, 8,72 (1H, 2s, N=C**H**), 11,55 (1H, s, NH).



Şekil 4-27: Madde 3i'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.13. *N*'-[(3-Metoksifenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3j)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol 3-metoksibenzaldehit (1,36 g) ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre yarım saat ısıtılarak elde edilir. 2,84 g (Verim % 100).

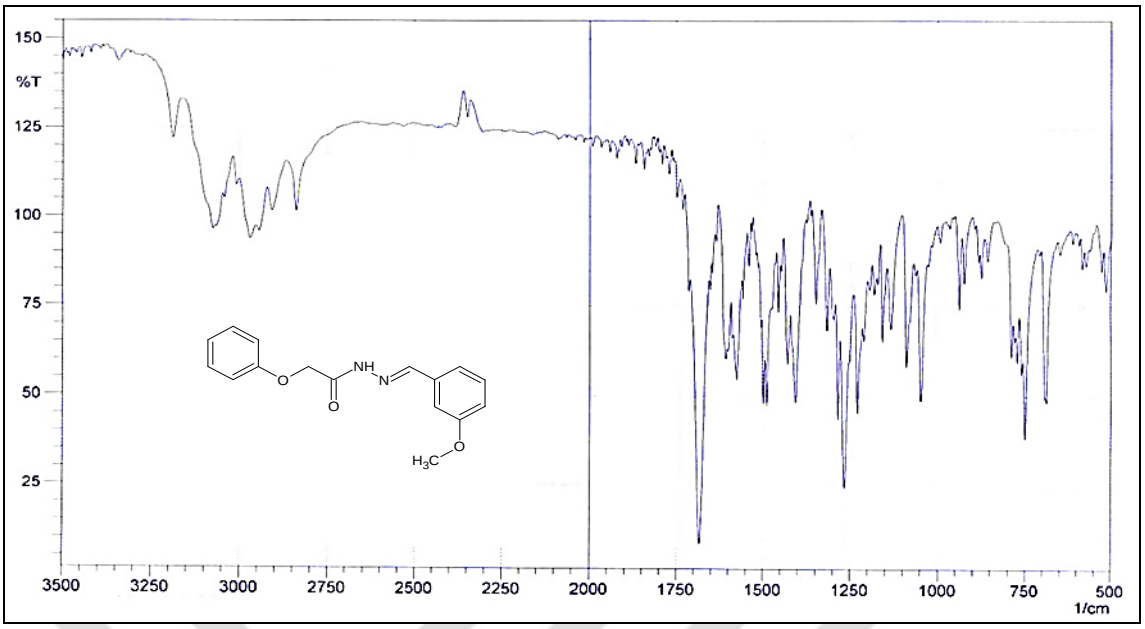
Beyaz renkli billurlar, 108-110 ^{o}C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 3j-R_f: 0,51, **2-**R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

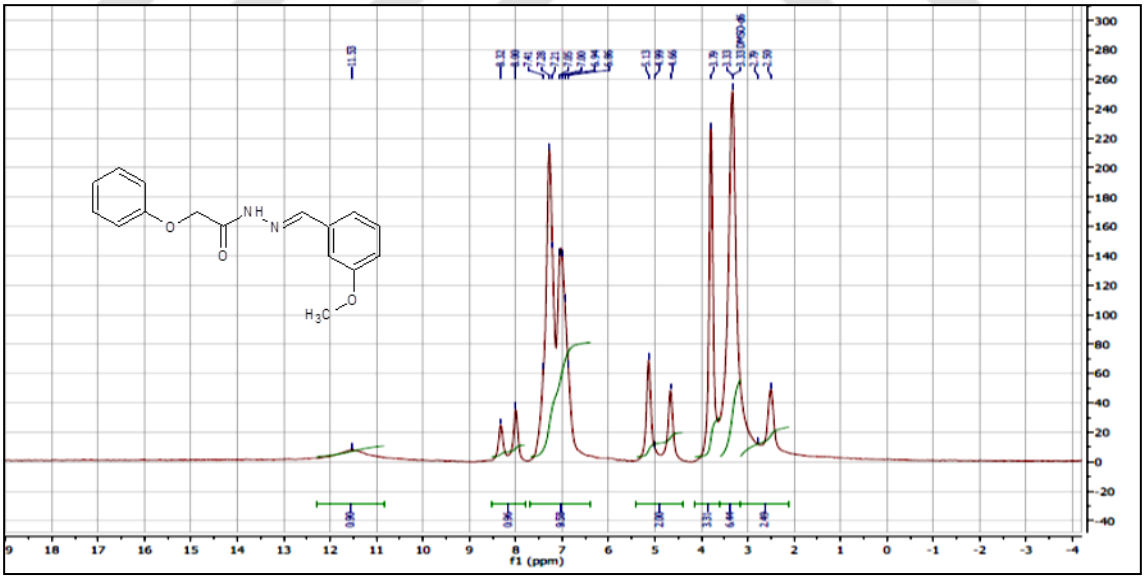
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 311 nm (ε 9666); 291 nm (ε 19446); 281 nm (ε 22175); 270 nm (ε 19048); 217 nm (ε 25018).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3342, 3188, 3074 (N-H gerilme bandı), 3040 (aromatik C-H gerilme bandı), 2970, 2839 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1683 (C=O gerilme bandı), 1598, 1498 (aromatik C=C gerilme bandı ve C=N gerilme bandı), 1575 (amid II bandı), 1429, 1348 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1228, 1089 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 750 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-28: Madde 3j'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,79 (3H, s, OCH_3), 4,66, 5,13 (2H, 2s, OCH_2), 6,44-7,68 (9H, m, aromatik hidrojenler), 8,00, 8,32 (1H, 2s, N=C**H**), 11,53 (1H, s, NH).



Şekil 4-29: Madde 3j'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.14. *N*'-[(4-Metoksifenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3k)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 mol (1,36 g) 4-metoksibenzaldehit ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre yarım saat ısıtılarak elde edilir. 2,35 g (Verim % 83).

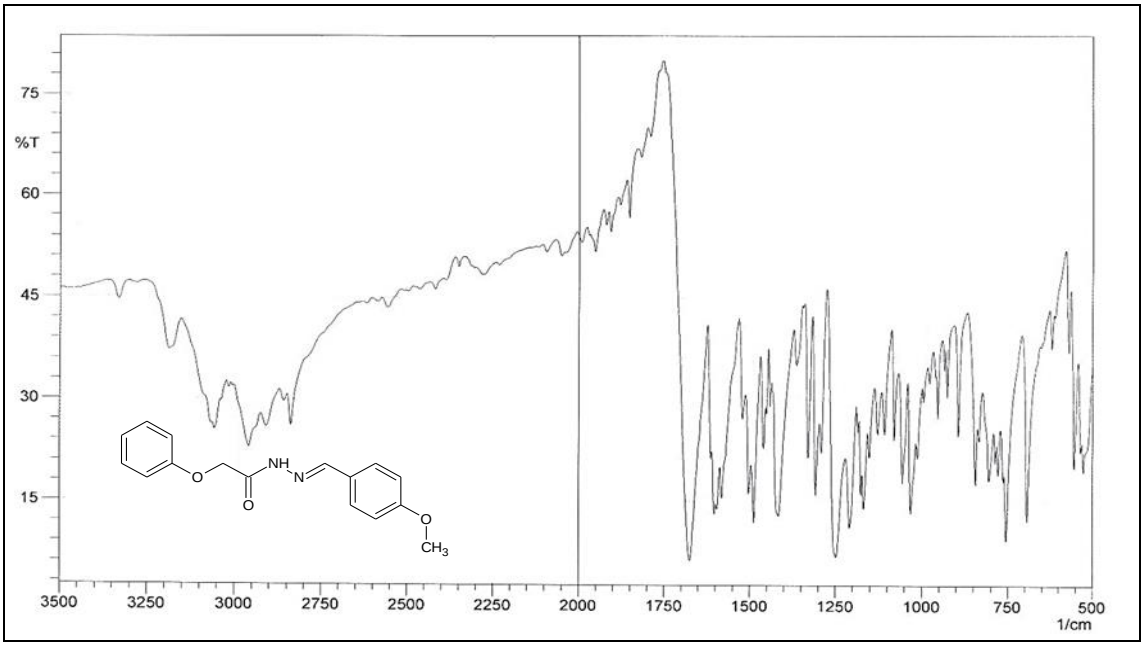
Beyaz renkli billurlar, 135-136 ^{o}C de erir. (Lit E.D. 131 ^{o}C) (Baltazzi ve Delavigne 1955).

Kromatografi: Sistem S_1; 3k-R_f: 0,60, **2**-R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

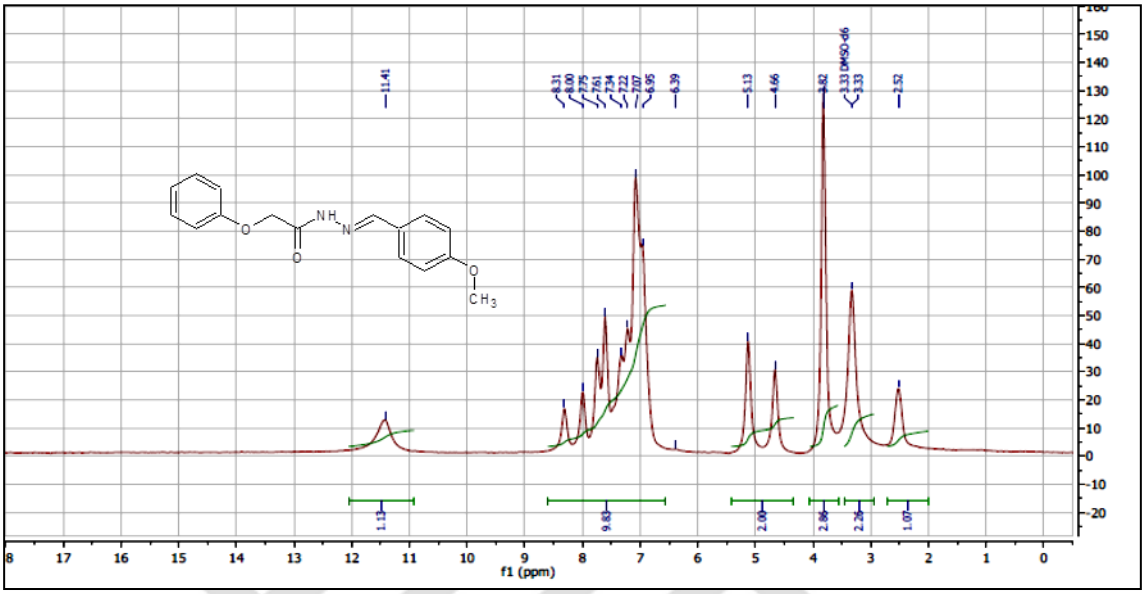
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 303 nm (ε 25387); 290 nm (ε 27122); 270 nm (ε 15323); 220 nm (ε 22289).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3331, 3186, 3057 (N-H gerilme bandı), 3037 (aromatik C-H gerilme bandı), 2958, 2837 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1674 (C=O gerilme bandı), 1595 (amid II bandı), 1581, 1489 (aromatik C=C gerilme bandı ve C=N gerilme bandı), 1440, 1363 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1247, 1080 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 756 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-30: Madde 3k'nın IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 3,82 (3H, s, OCH_3), 4,66, 5,13 (2H, 2s, OCH_2), 6,47-7,86 (9H, m, aromatik hidrojenler), 8,00, 8,31 (1H, 2s, N=C**H**), 11,41 (1H, s, NH).



Şekil 4-31: Madde 3k'nın ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.15. *N'*-(Siklopentililiden)-2-fenoksiasetohidrazid (4a)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (0,84 g) siklopentanon ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. 1,39 g (Verim % 60).

Beyaz renkli toz madde, 125-132 °C de erir. (Lit E.D. 131 °C) (Baltazzi ve Delavigne 1955).

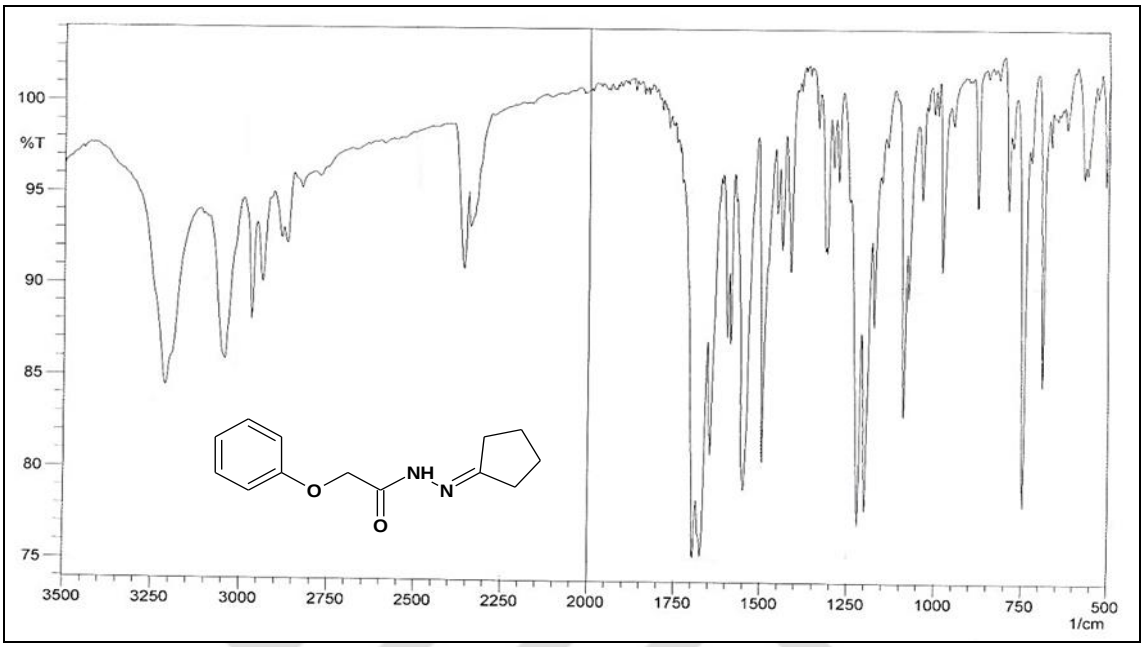
Kromatografi: Sistem S_1; 4a-R_f: 0,50, **2**-R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

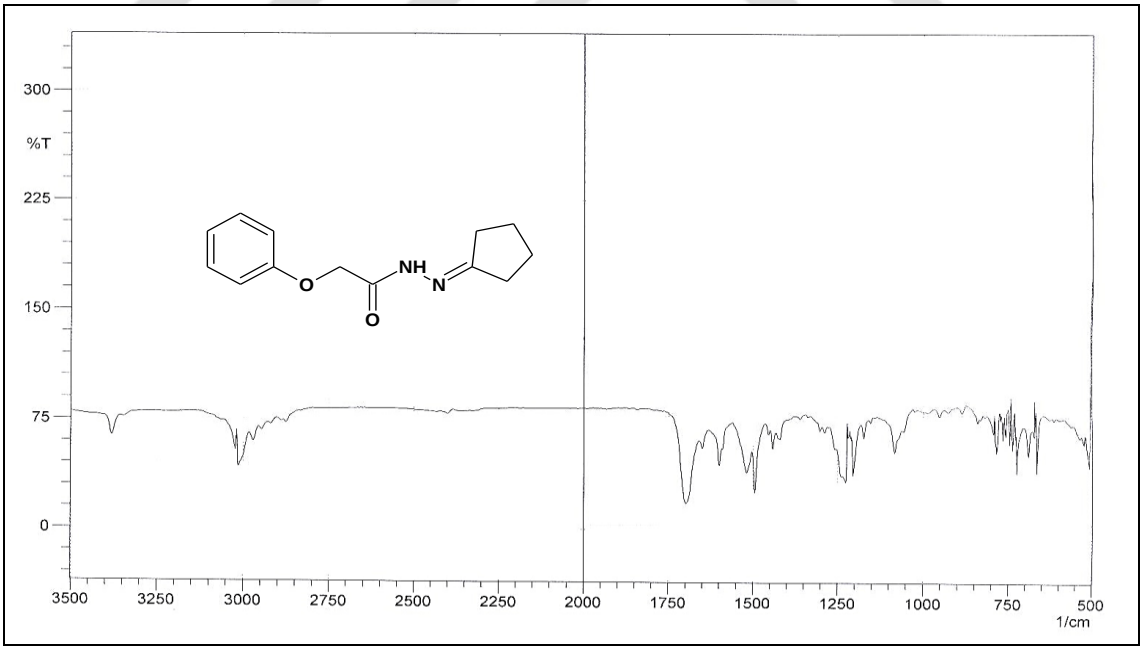
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 1788); 268 nm (ε 2438); 237 nm (ε 13332); 219 nm (ε 18349).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3350, 3213, 3045 (N-H gerilme bandı), 3030 (aromatik C-H gerilme bandı), 2968, 2883 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1697, 1674 (C=O gerilme bandı), 1647, 1598, 1496 (aromatik C=C gerilme bandları ve C=N gerilme bandı), 1550 (amid II bandı), 1440, 1311 (alifatik C-H eğilme bandları –

asimetrik ve simetrik), 1220, 1091 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 746 (aromatik C-H eğilme bandı).

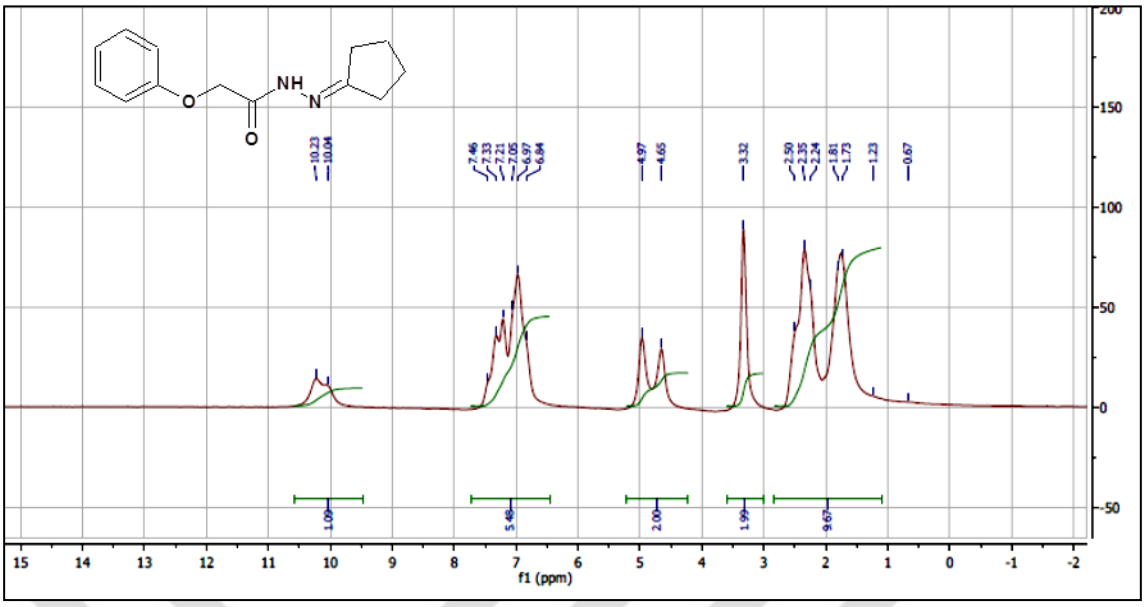


Şekil 4-32: Madde 4a'nın IR Spektrumu



Şekil 4-33: Madde 4a'nın IR Spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,73-2,50 (m, siklopentan $C_{2\text{-}5}$-H ve DMSO-d_6), 4,65, 4,97 (2H, 2s, OCH_2), 6,49-7,63 (5H, m, fenil $C_{2\text{-}6}$-H), 10,04, 10,23 (1H, 2 yaygın s, NH).



Şekil 4-34: Madde 4a'nın ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.16. *N'*-(Siklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (4b)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (0,98 g) siklohekzanon ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. 1,88 g (Verim % 76).

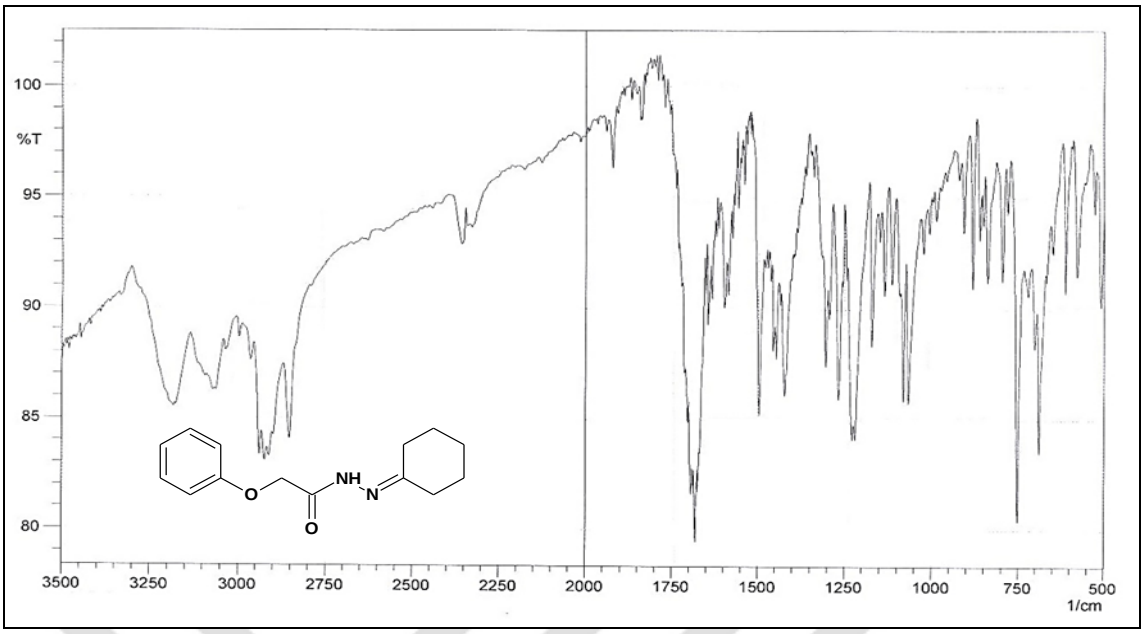
Beyaz renkli toz madde, 124-126 °C de erir. (Lit E.D. 120 °C) (Baltazzi ve Delavigne 1955).

Kromatografi: Sistem S_1; 4b-R_f: 0,43, **2**-R_f: 0,18

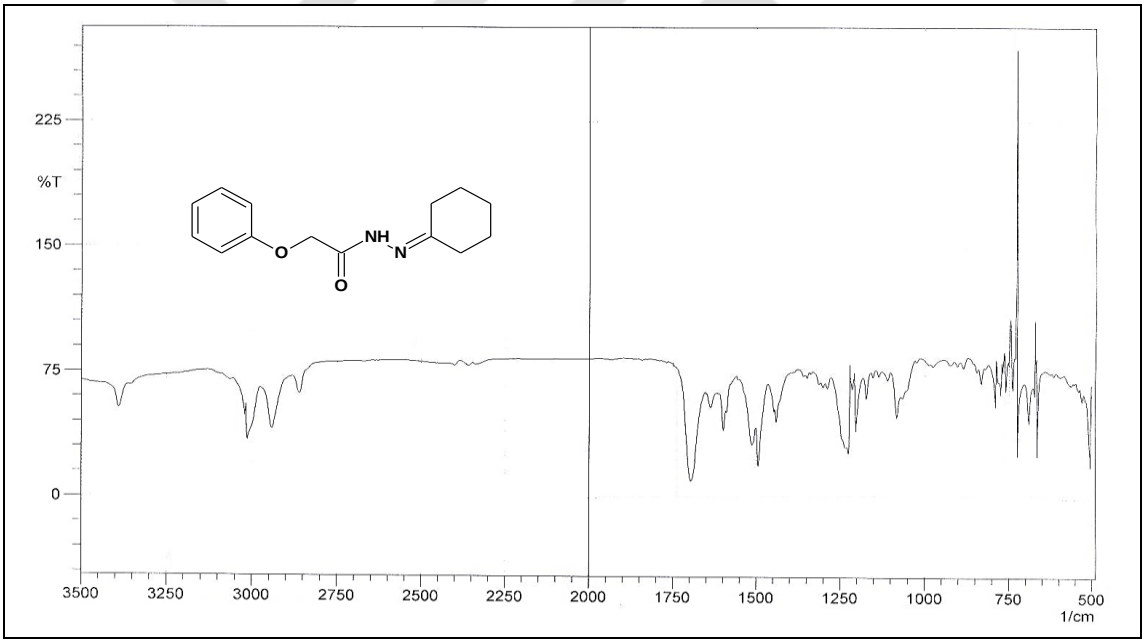
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 1674); 268 nm (ε 2610); 237 nm (ε 11920); 218 nm (ε 17585).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3332, 3176, 3070 (N-H gerilme bandı), 3035 (aromatik C-H gerilme bandı), 2939, 2852 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1693, 1687 (C=O gerilme bandı), 1645, 1585, 1496 (aromatik C=C gerilme bandları ve C=N gerilme bandı), 1597 (amid II bandı), 1423, 1303 (alifatik C-H eğilme bandları – asimetrik ve simetrik), 1219, 1066 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 752 (aromatik C-H eğilme bandı).

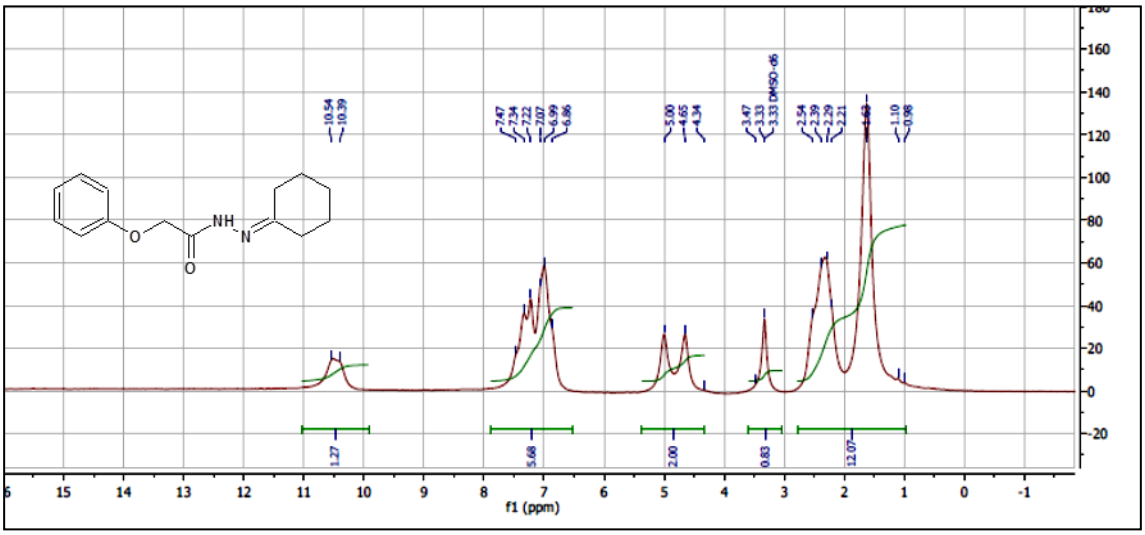


Şekil 4-35: Madde 4b'nin IR Spektrumu



Şekil 4-36: Madde 4b'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,63-2,54 (m, siklohekzan $C_{2\text{-}6}$-H ve DMSO-d_6), 4,65, 5,00 (2H, 2s, OCH_2), 6,58-7,83 (5H, m, fenil $C_{2\text{-}6}$-H), 10,39, 10,54 (1H, 2 yaygın s, NH).



Şekil 4-37: Madde 4b'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.17. *N'*-(3-Metilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (4c)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (1,12 g) 3-metilsiklohekzanon ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. 1,82 g (Verim % 70).

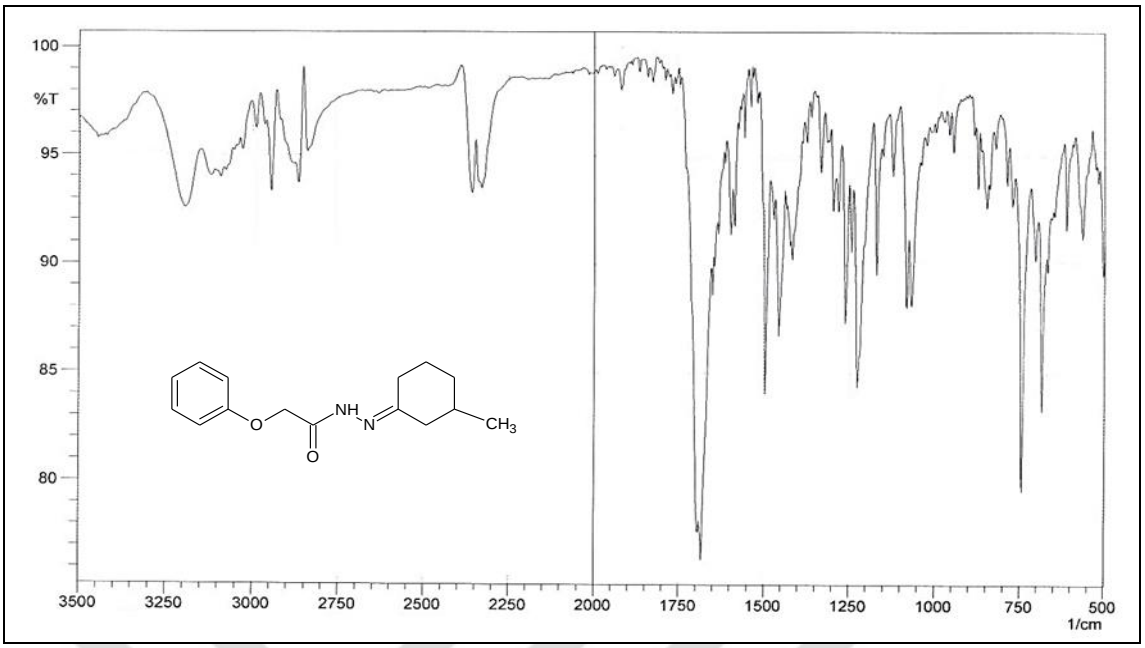
Beyaz renkli toz madde, 101-103 ^{o}C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 4c-R_f: 0,39, **2**-R_f: 0,18

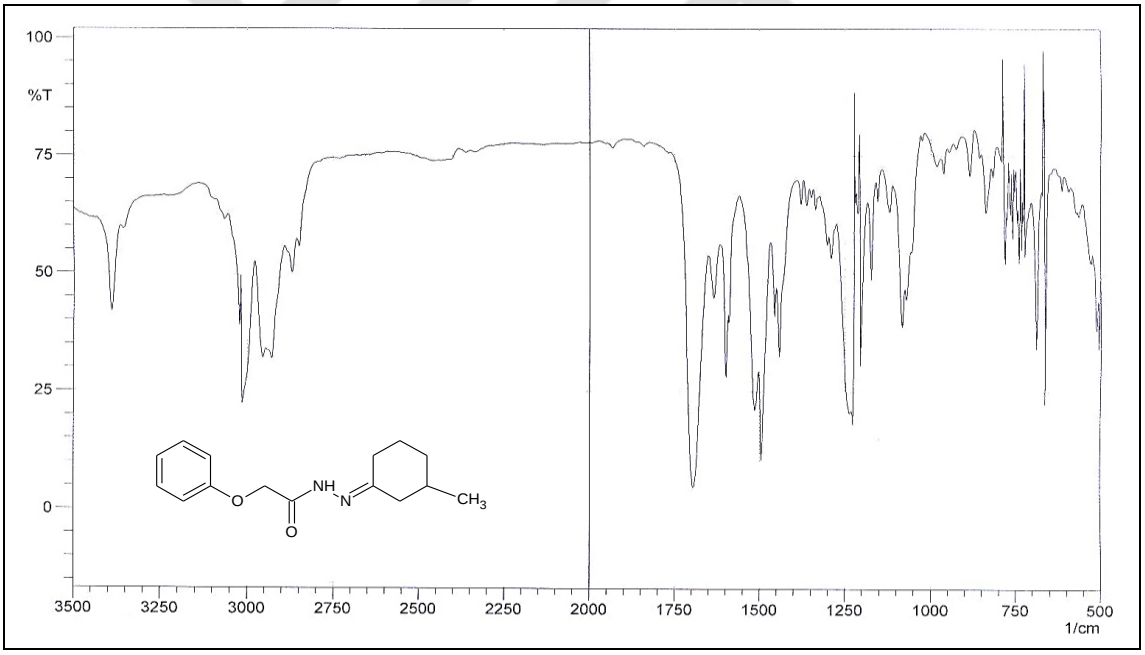
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 2421); 269 nm (ε 3592); 236 nm (ε 16478); 218 nm (ε 24497).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3419, 3196, 3091 (N-H gerilme bandı), 3028 (aromatik C-H gerilme bandı), 2947, 2866 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1693, 1683 (C=O gerilme bandı), 1635, 1587, 1496 (aromatik C=C gerilme bandları ve C=N gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1437, 1375 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1226, 1082 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 744 (aromatik C-H eğilme bandı).

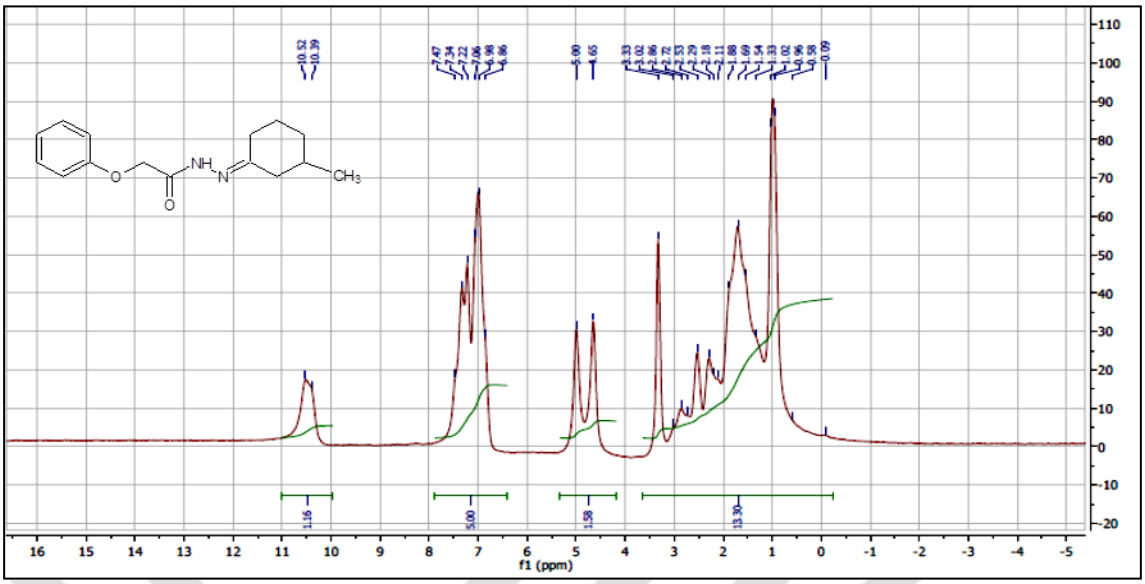


Şekil 4-38: Madde 4c'nin IR Spektrumu



Şekil 4-39: Madde 4c'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,58-3,02 (m, siklohekzan C_{2-6}-H, CH_3 ve DMSO-d_6), 4,56, 5,00 (2H, 2s, OCH_2), 6,62-7,93 (5H, m, fenil C_{2-6}-H), 10,39, 10,52 (1H, 2 yaygın s, NH).



Şekil 4-40: Madde 4c'nin 1H-NMR Spektrumu

4.1.18. *N*'-(4-Metilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (4d)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (1,12 g) 4-metilsiklohekzanon ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. 1,32 g (Verim % 51).

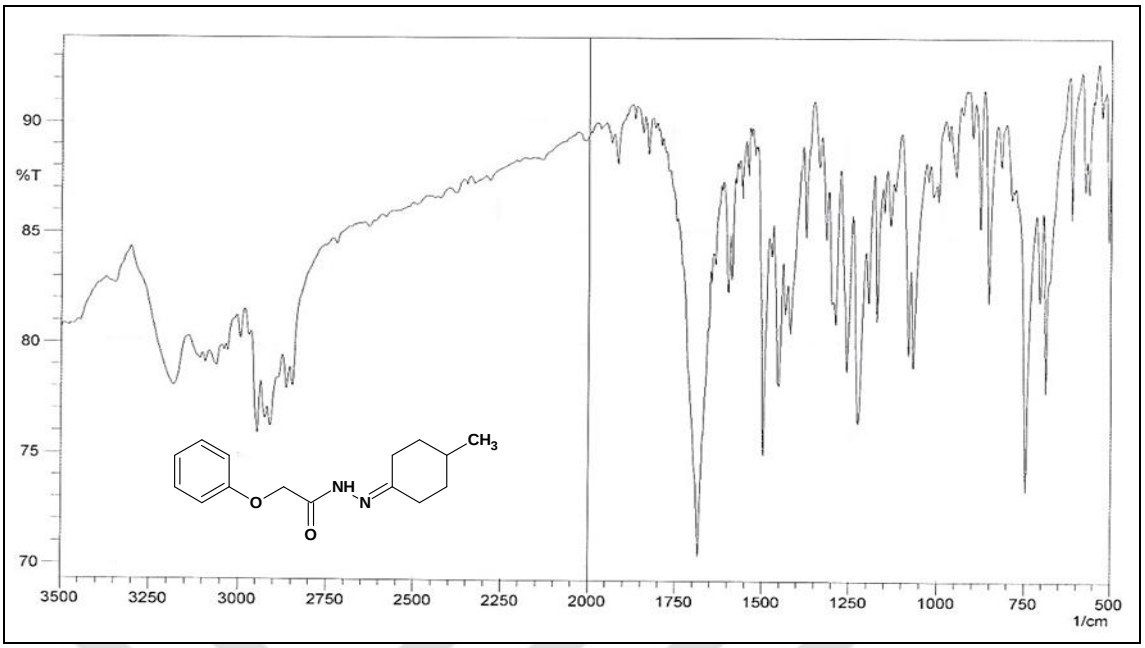
Beyaz renkli toz madde, 96-100 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 4d-R_f: 0,41, **2**-R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

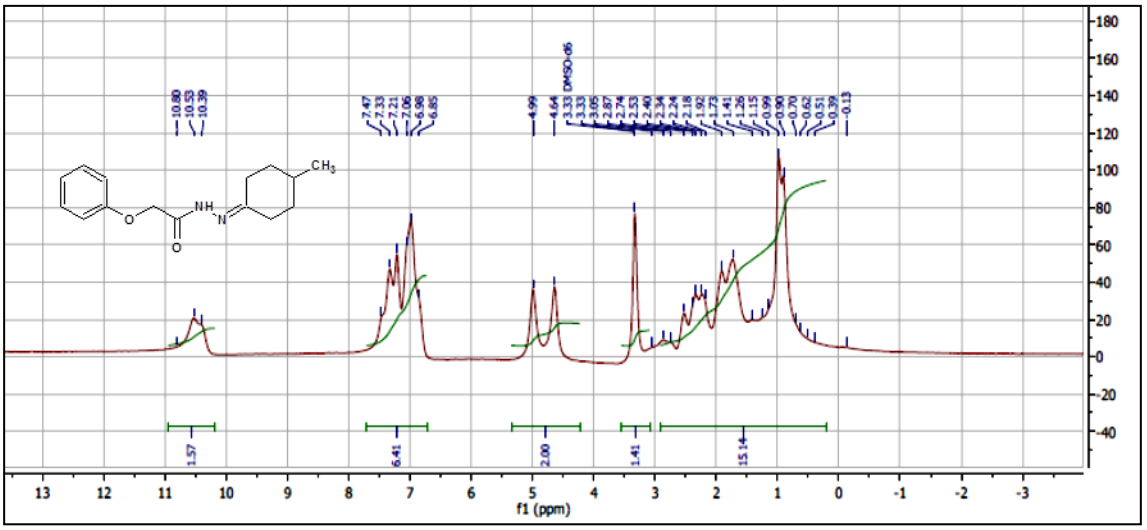
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 2056); 268 nm (ε 2941); 237 nm (ε 11766); 218 nm (ε 18118).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3346, 3184, 3093 (N-H gerilme bandı), 3032 (aromatik C-H gerilme bandı), 2947, 2889 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1683 (C=O gerilme bandı), 1635, 1587, 1496 (aromatik C=C gerilme bandları ve C=N gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1435, 1375 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1224, 1068 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 746 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-41: Madde 4d'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,90-3,05 (m, siklohekzan C_{2-6}-H, CH_3 ve DMSO-d_6), 4,64, 4,99 (2H, 2s, OCH_2), 6,62-7,76 (5H, m, fenil C_{2-6}-H), 10,39, 10,53 (1H, 2 yaygın s, NH).



Şekil 4-42: Madde 4d'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.19. *N*'-(4-Etilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (4e)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (1,26 g) 4-etilsiklohekzanon ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre 1 saat ısıtılarak elde edilir. 1,97 g (Verim % 72).

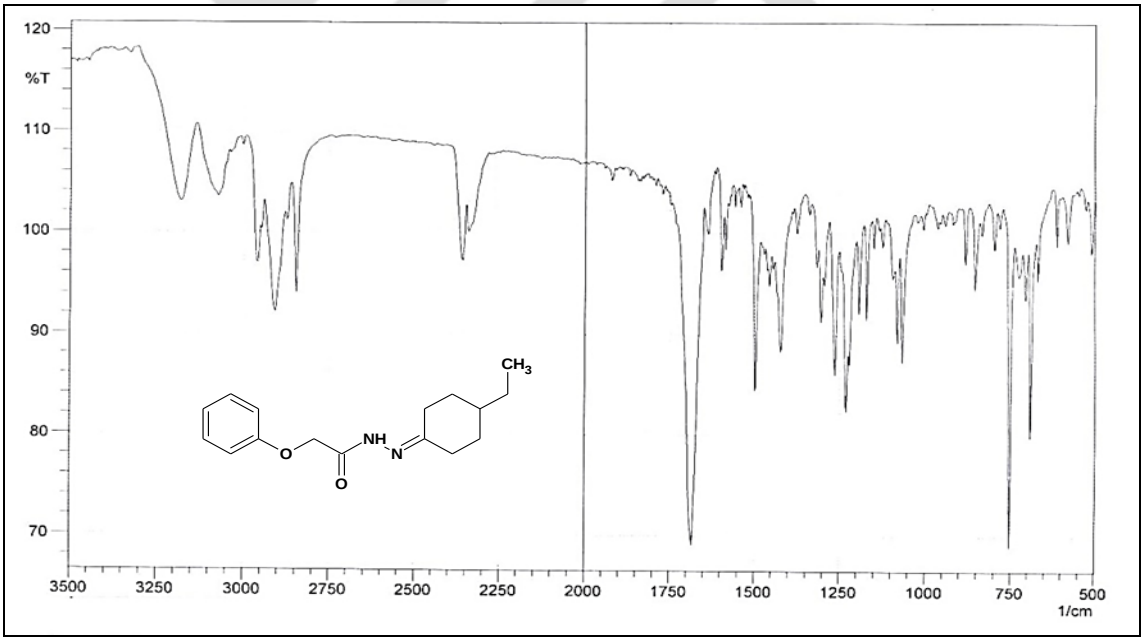
Beyaz renkli madde, 113-115 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 4e-R_f: 0,30, **2-**R_f: 0,18

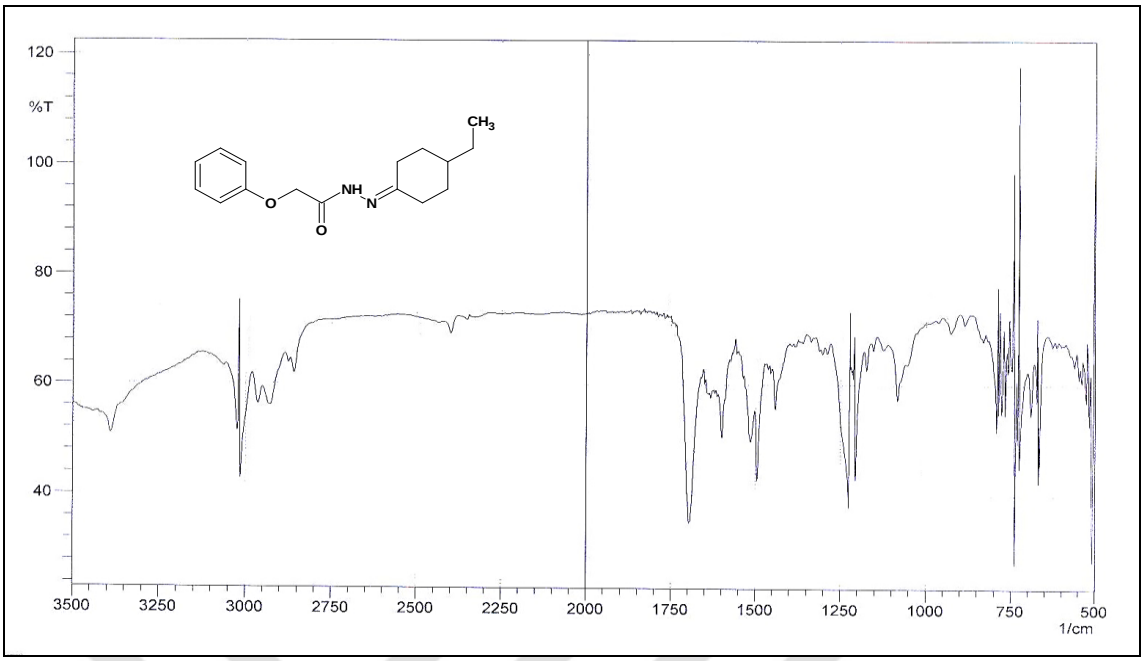
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 1700); 269 nm (ε 2633); 237 nm (ε 11961); 218 nm (ε 17969).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3327, 3180, 3072 (N-H gerilme bandı), 3040 (aromatik C-H gerilme bandı), 2958, 2873 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1683 (C=O gerilme bandı), 1637, 1587, 1498 (aromatik C=C gerilme bandları ve C=N gerilme bandı), 1597 (amid II bandı), 1423, 1317 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1230, 1068 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 752 (aromatik C-H eğilme bandı).

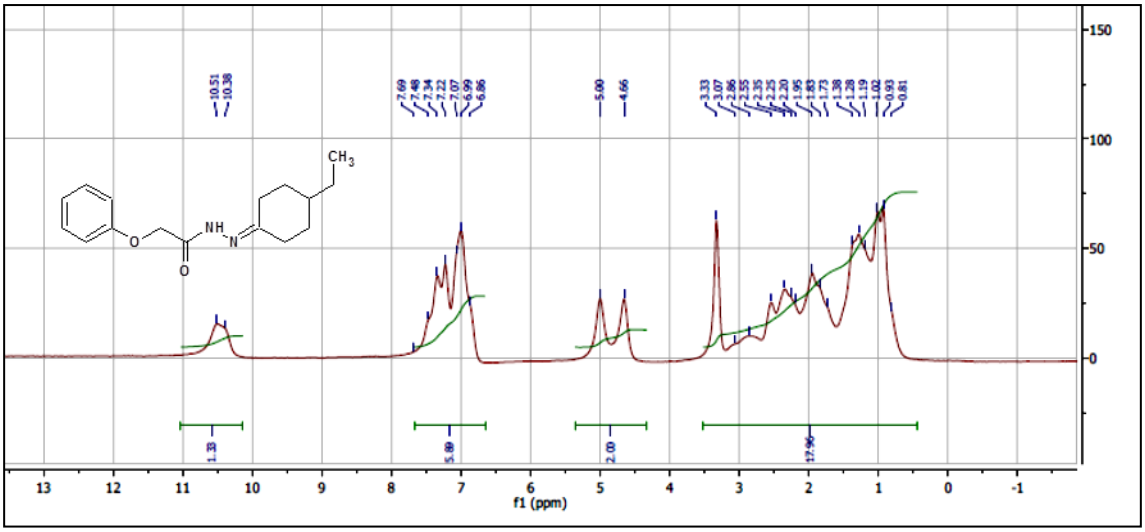


Şekil 4-43: Madde 4e'nin IR Spektrumu



Şekil 4-44: Madde 4e'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,81-3,07 (m, siklohekzan C_{2-6}-H, C_2H_5 ve DMSO-d_6), 4,66, 5,00 (2H, 2s, OCH_2), 6,65-7,80 (5H, m, fenil C_{2-6}-H), 10,38, 10,51 (1H, 2 yaygın s, NH).



Şekil 4-45: Madde 4e'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.20. 2-Fenoksi-*N*'-(4-propilsiklohekziliden)asetohidrazid (4f)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (1,4 g) 4-propilsiklohekzanon ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. 1,44 g (Verim % 50).

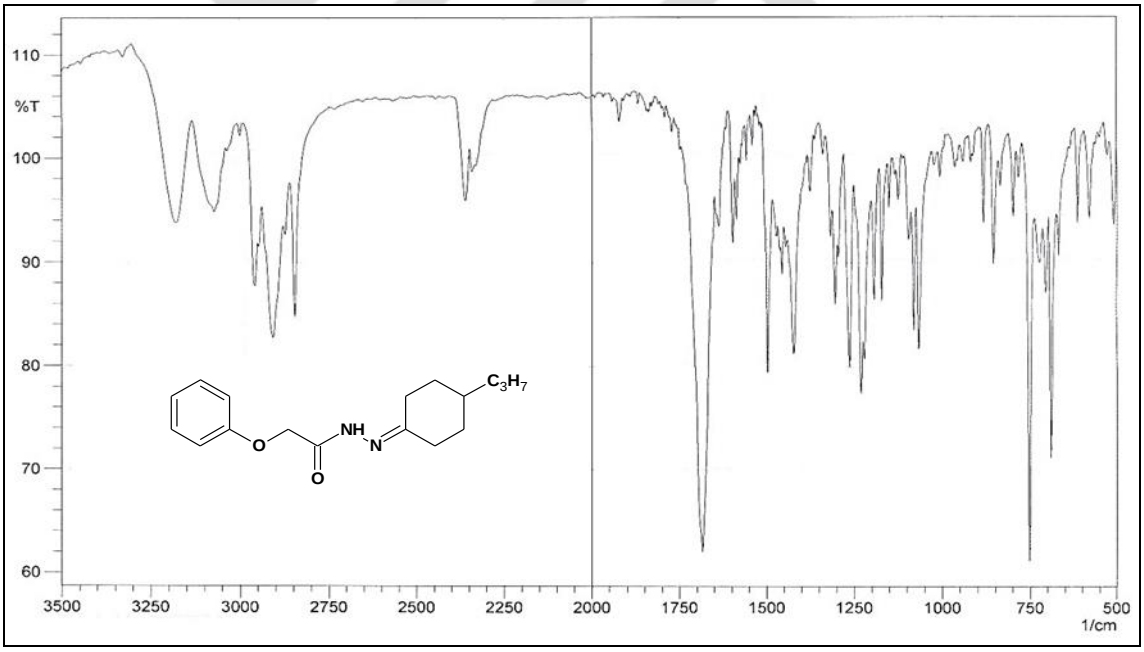
Beyaz renkteki madde, 105-107 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 4f-R_f: 0,29, **2-**R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

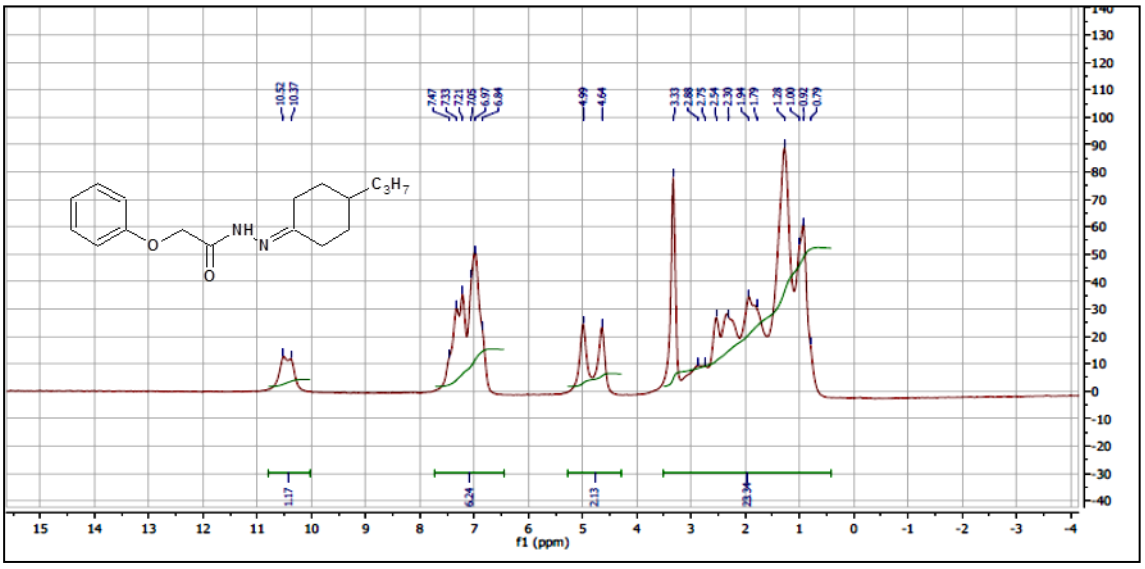
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 3691); 268 nm (ε 4988); 236 nm (ε 18283); 217 nm (ε 26242).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3327, 3176, 3072 (N-H gerilme bandı), 3037 (aromatik C-H gerilme bandı), 2953, 2870 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1683 (C=O gerilme bandı), 1635, 1587, 1498 (aromatik C=C gerilme bandları ve C=N gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1423, 1305 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1222, 1066 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 752 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-46: Madde 4f'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,79-2,88 (m, siklohekzan C_{2-6}-H, C_3H_7 ve DMSO-d_6), 4,64, 4,99 (2H, 2s, OCH_2), 6,67-7,68 (5H, m, fenil C_{2-6}-H), 10,37, 10,52 (1H, 2 yaygın s, NH).



Şekil 4-47: Madde 4f'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.21. *N'*-(4-*Ter*-butilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (4g)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol 4-*ter*-butilsiklohekzanon (1,54 g) ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. 2,11 g (Verim % 75).

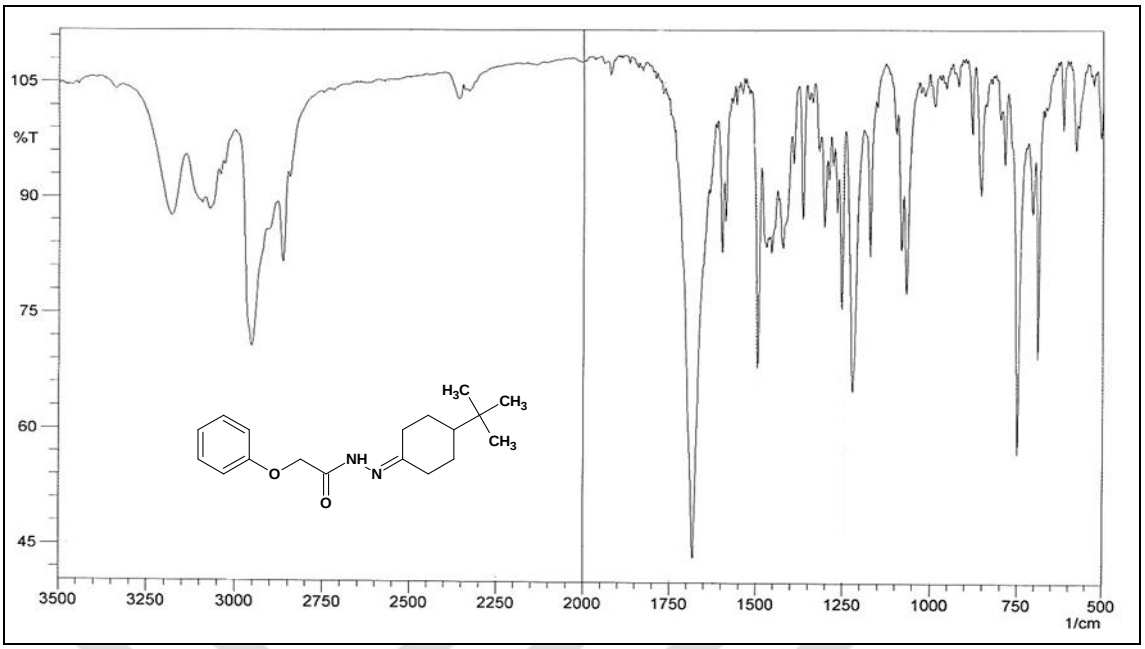
Beyaz renkli toz madde, 143-145 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 4g-R_f: 0,31, **2**-R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

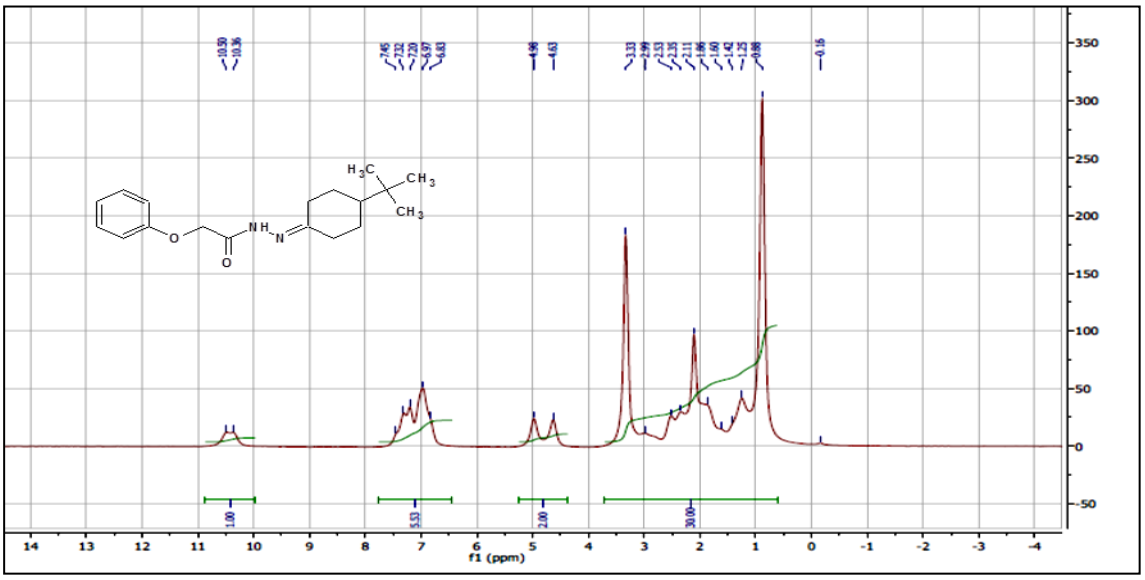
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 2691); 268 nm (ε 3749); 236 nm (ε 15725); 218 nm (ε 22801).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3337, 3180, 3093 (N-H gerilme bandı), 3050 (aromatik C-H gerilme bandı), 2953, 2864 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1681 (C=O gerilme bandı), 1635, 1589, 1496 (aromatik C=C gerilme bandları ve C=N gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1456, 1356 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1222, 1068 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 748 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-48: Madde 4g'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 0,88-2,99 (m, siklohekzan C_{2-6}-H, *ter*-butil-CH_3 ve DMSO-d_6), 4,63, 4,98 (2H, 2s, OCH_2), 6,55-7,63 (5H, m, fenil C_{2-6}-H), 10,36, 10,50 (1H, 2 yaygın s, NH).



Şekil 4-49: Madde 4g'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.22. 2-Fenoksi-*N*'-[4-(triflorometil)siklohekziliden]asetohidrazid (4h)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 mol 4-(triflorometil)siklohekzanon (1,66 g) ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre 2 saat ısıtılarak elde edilir. 2,51 g (Verim % 80).

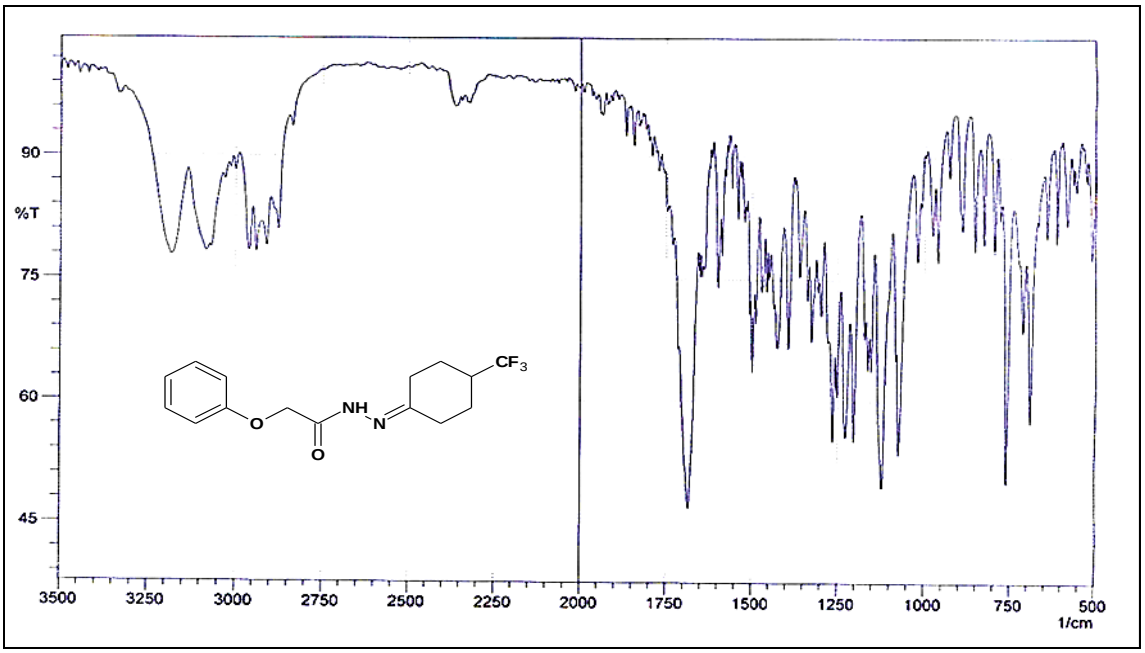
Beyaz renkli toz madde, 140-142 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 4h-R_f: 0,52, **2-**R_f: 0,18

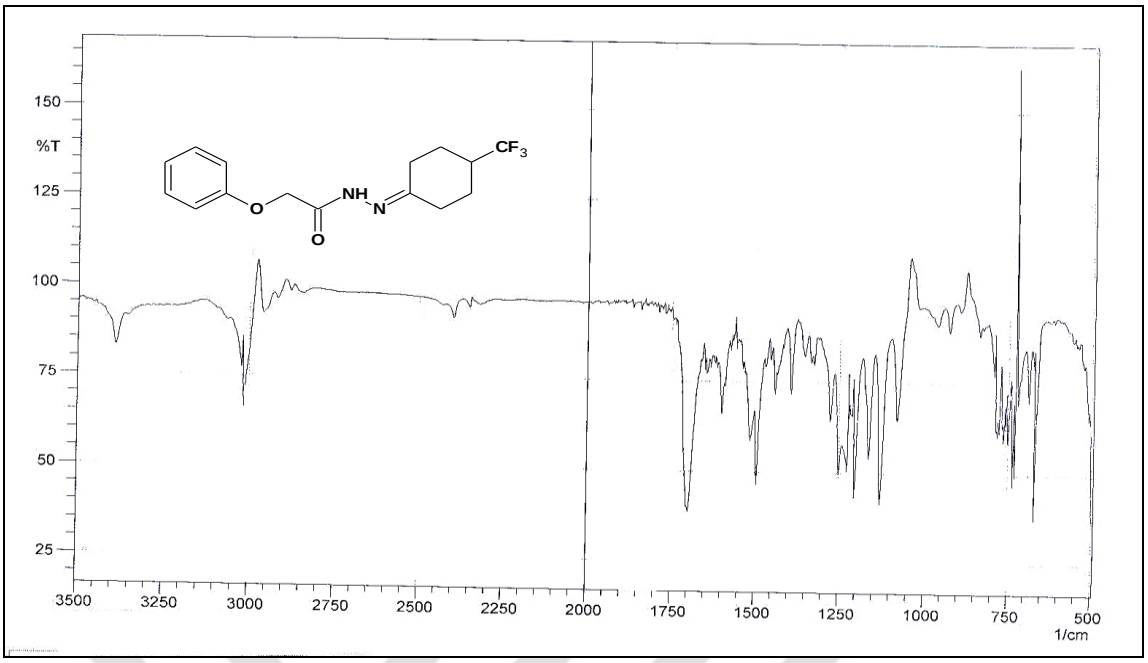
Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 2011); 269 nm (ε 2985); 236 nm (ε 14394); 218 nm (ε 20869).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3331, 3184, 3082 (N-H gerilme bandı), 3030 (aromatik C-H gerilme bandı), 2960, 2877 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1683 (C=O gerilme bandı), 1635, 1598, 1498 (aromatik C=C gerilme bandı ve C=N gerilme bandı), 1537 (amid II bandı), 1425, 1394 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1226, 1074 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 759 (aromatik C-H eğilme bandı).

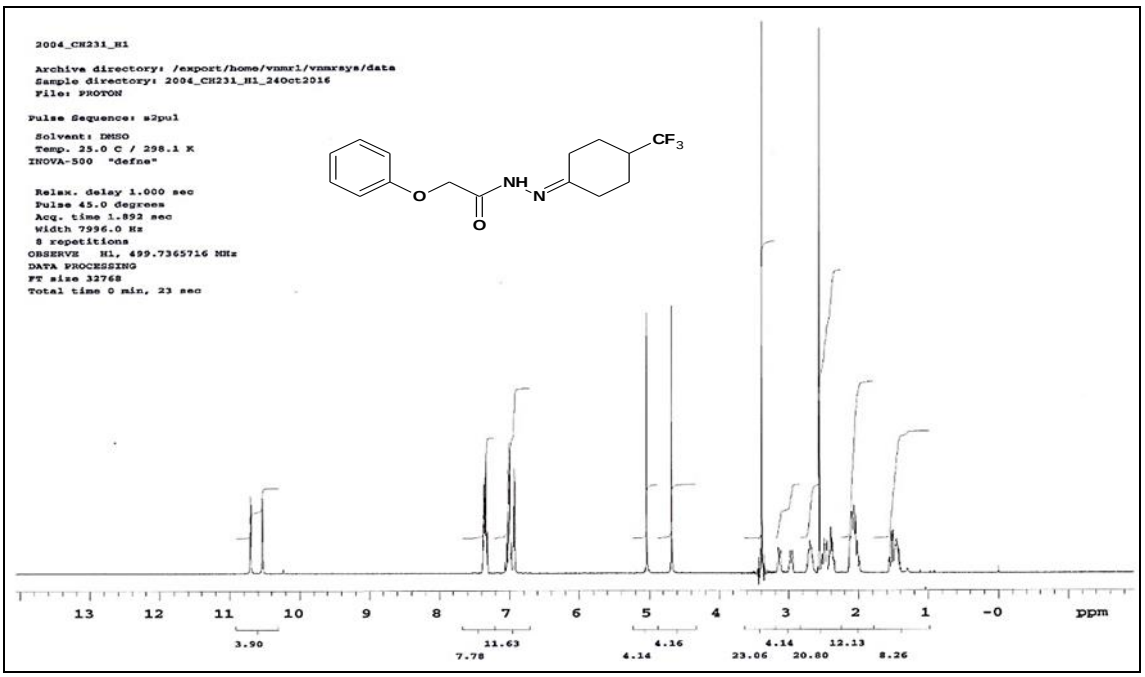


Şekil 4-50: Madde 4h'nin IR Spektrumu



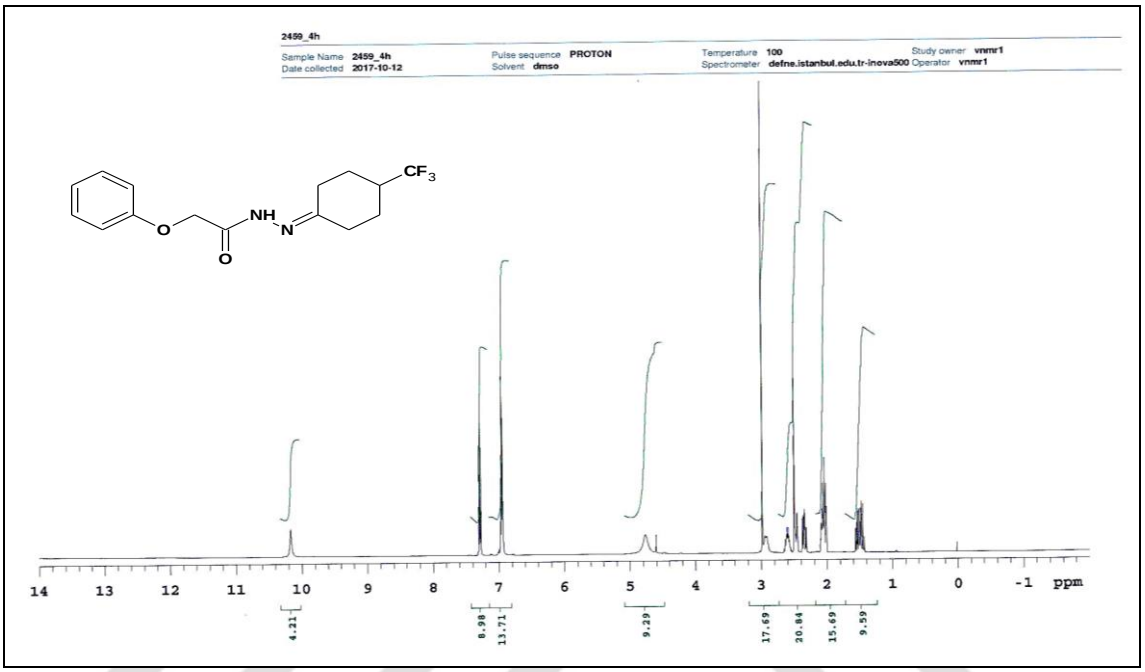
Şekil 4-51: Madde 4h'nin IR Spektrumu ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) (30 ^{o}C) δ (ppm): 1,27-1,53 (2H, m, siklohekzan $C_{2,6\text{-aks}}$-H), 1,86-2,10, 2,23-2,46, 2,51-2,72 (6H, 3m, $C_{2,6\text{-ekv}}$-H, $C_{3,5}$-H), 2,86-2,90, 3,03-3,07 (1H, 2m, C_4-H), 4,59, 4,95 (2H, 2s, OCH_2), 6,90-7,00 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,20-7,40 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,45, 10,62 (1H, 2s, NH).



Şekil 4-52: Madde 4h'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (30 ^{o}C)

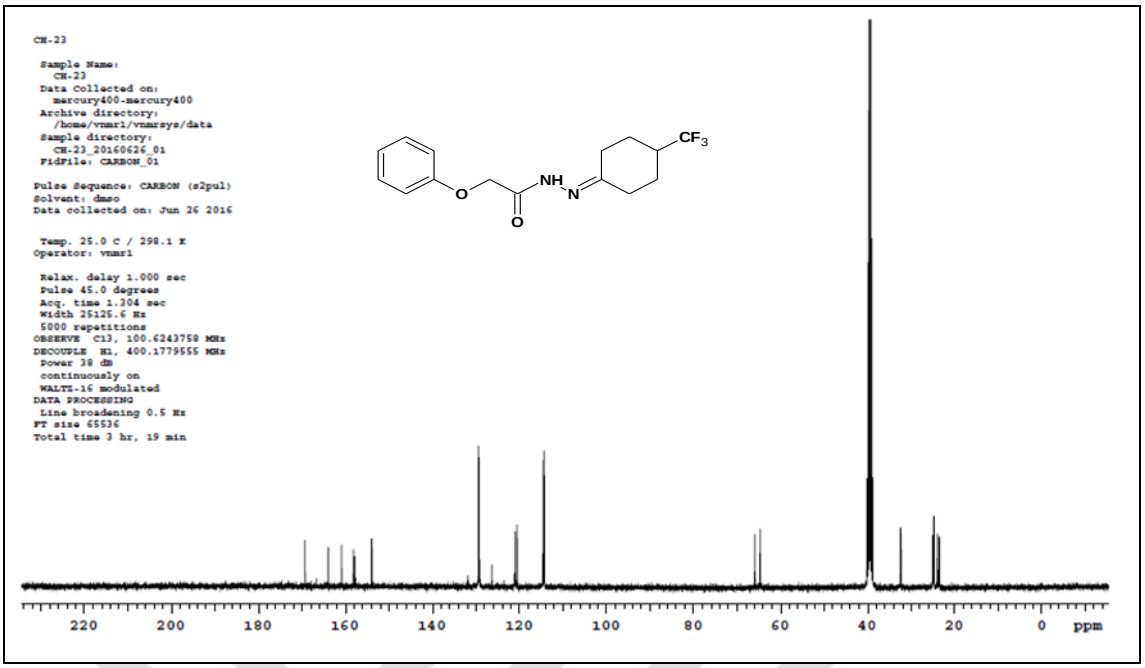
^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) (102 ^{o}C) δ (ppm): 1,43-1,57 (2H, m, siklohekzan $C_{2,6\text{-aks}}$-H), 1,99-2,10, 2,31-2,38, 2,57-2,64 (6H, 3m, $C_{2,6\text{-ekv}}$-H, $C_{3,5}$-H), 2,94 (1H, yaygın s, C_4-H), 4,77 (2H, yaygın s, OCH_2), 6,94-6,97 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,27-7,31 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,17 (1H, s, NH).



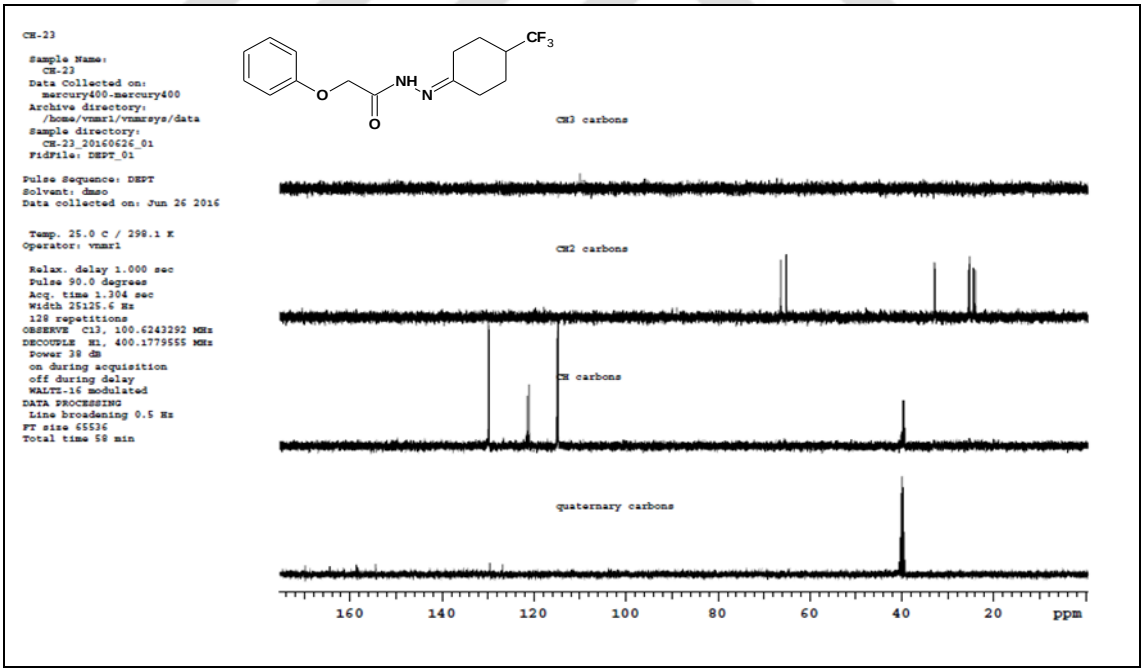
Şekil 4-53: Madde 4h'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (102 ^{o}C)

^{13}C-NMR (proton decoupled) (100MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 23,56, 24,01, 24,79, 25,03, 32,34, 32,45 (siklohekzan $C_{2,3,5,6}$), 38,87-40,12 (**C**-CF_3 ile $(CD_3)_2SO$ birlikte), 64,70, 65,91 (OCH_2), 114,35, 114,50, 114,69, 120,59, 121,01, 121,20, 129,33, 129,43 (fenil $C_{2\text{-}6}$), 124,98 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$=277 Hz, CF_3), 153,97, 157,70, 157,87, 158,18 (fenil C_1), 160,90, 163,97 (siklohekzan C_1), 166,69, 169,29 (CO).

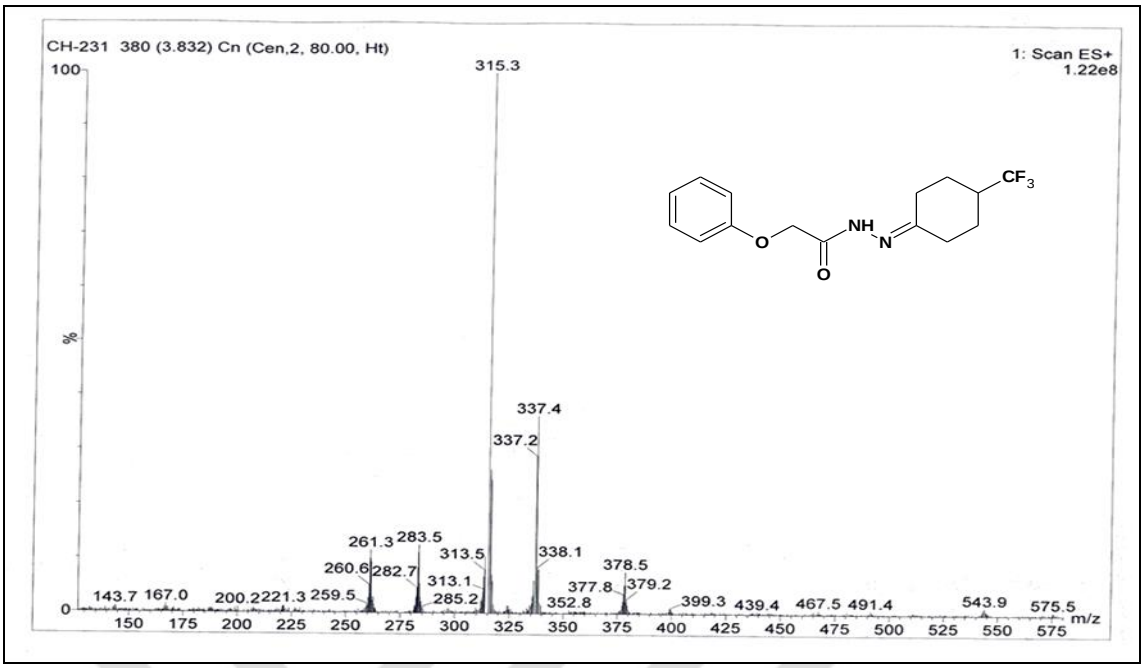
(ESI+) MS m/z (%): 337 ($[M+Na]^+$,40), 315 ($[M+H]^+$, 100).



Şekil 4-54: Madde 4h'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-55: Madde 4h'nin DEPT NMR Spektrumu



Şekil 4-56: Madde 4h'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{15}H_{17}F_3N_2O_2$ için hesaplanan C: 57,32, H: 5,45, N: 8,91. Bulunan C: 57,19, H: 5,40, N: 8,94.

4.1.23. 2-Fenoksi-*N'*-(4-fenilsiklohekziliden)asetohidrazid (4ı)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol 4-fenilsiklohekzanon (1,74 g) ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre 8 saat ısıtılarak elde edilir. 2,67 g (Verim % 83).

Beyaz renkteki toz madde, 149-151 °C de erir.

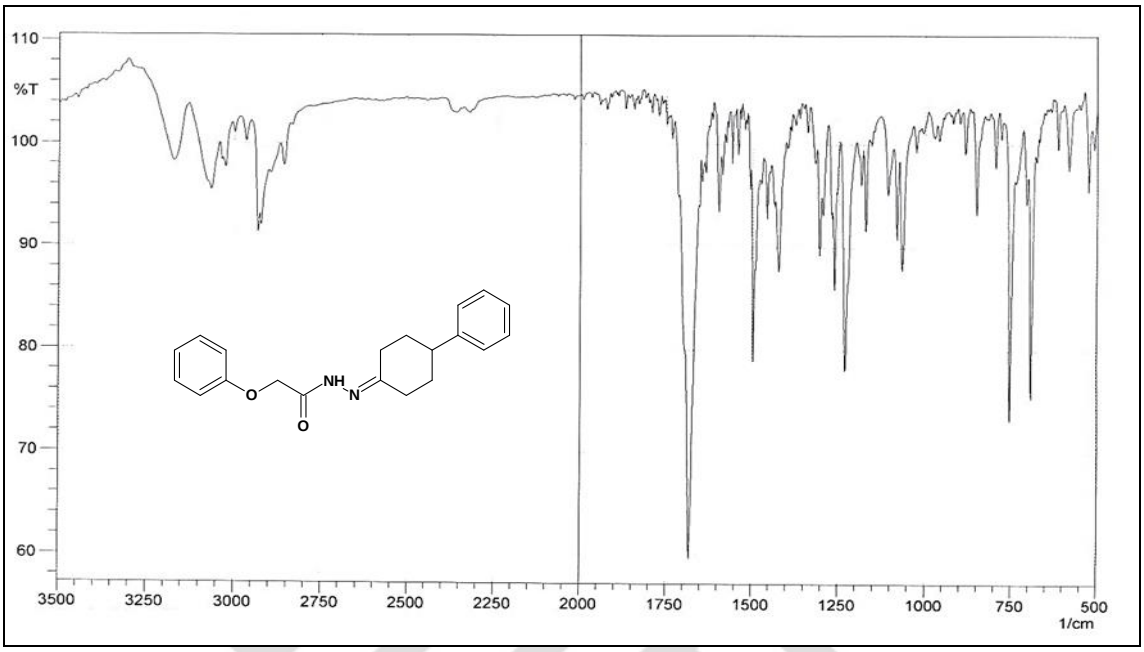
Kromatografi: Sistem S_1; 4ı-R_f: 0,36, **2-**R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 3224); 268 nm (ε 4513); 237 nm (ε 15120); 218 nm (ε 29628).

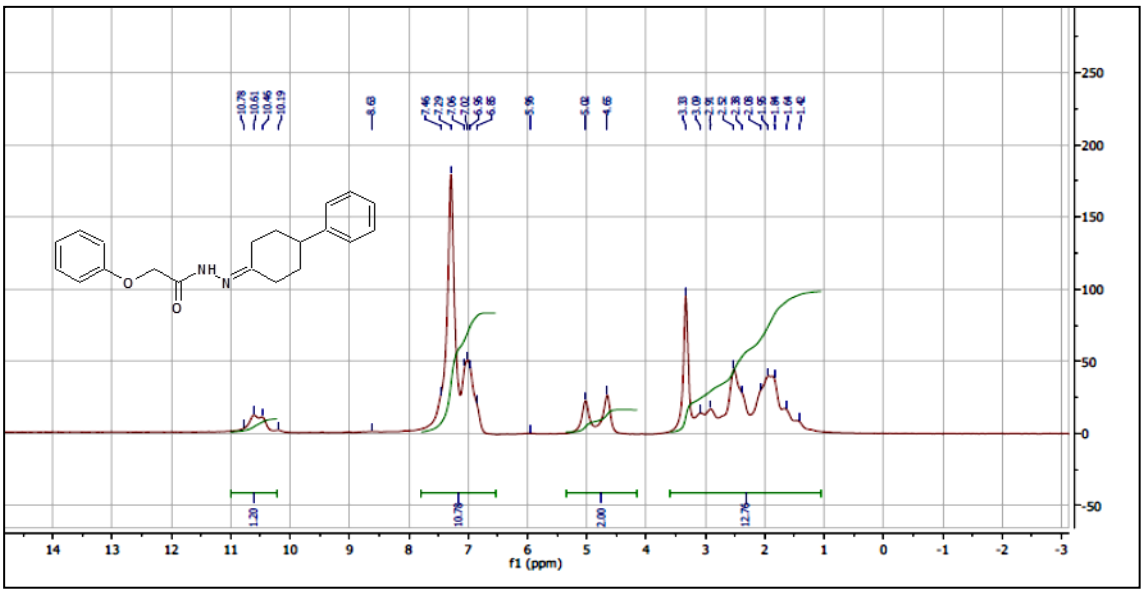
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3329, 3172, 3064 (N-H gerilme bandı), 3030 (aromatik C-H gerilme bandı), 2931, 2897 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1681 (C=O gerilme bandı), 1640, 1558, 1496 (aromatik C=C gerilme bandları ve C=N gerilme bandı), 1597 (amid II bandı), 1431, 1305 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve

simetrik), 1230, 1066 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-57: Madde 4ı'nın IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,42-3,09 (m, siklohekzan $C_{2\text{-}6}$-H ve DMSO-d_6), 4,65, 5,02 (2H, 2s, OCH_2), 6,69-7,74 (10H, m, aromatik hidrojenler), 10,46, 10,61 (1H, 2 yaygın s, NH).



Şekil 4-58: Madde 4ı'nın ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.24. *N'*-(Sikloheptiliden)-2-fenoksiasetohidrazid (4i)

0,01 Mol (1,66 g) 2-fenoksiasetohidrazid (**2**) etanolde çözülür. 0,01 Mol (1,12 g) sikloheptanon ilave edilerek **3.3.4**'de verilen yönteme göre yarım saat ısıtılarak elde edilir.1,85 g (Verim % 71).

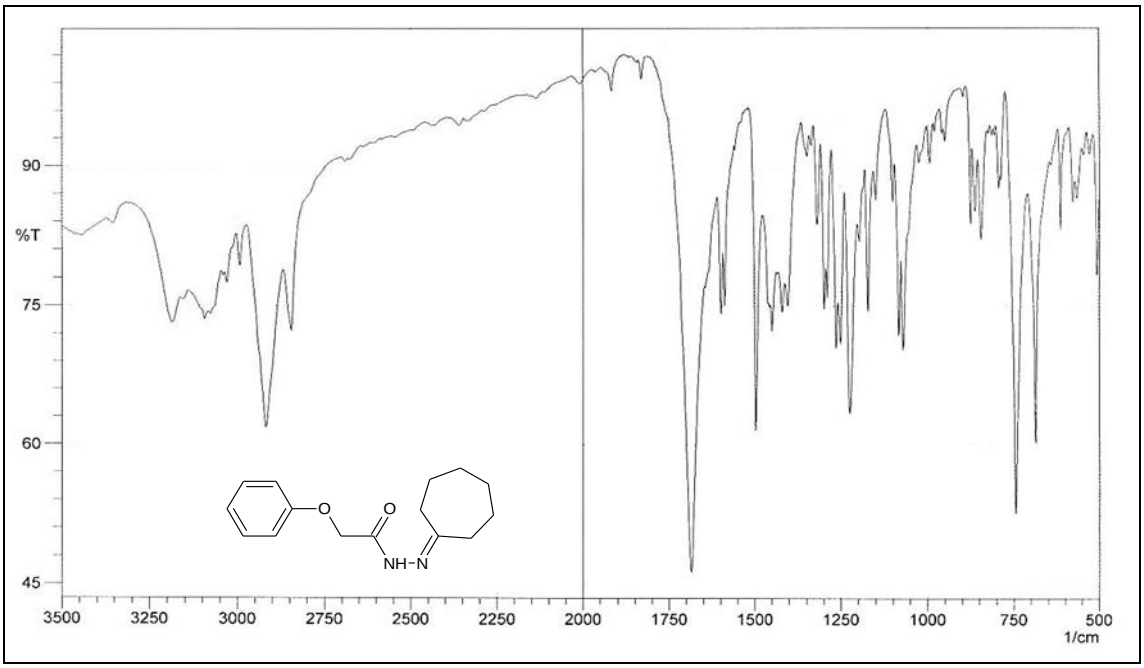
Beyaz renkli toz madde, 116-117 ^{o}C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 4i-R_f: 0,42, **2-**R_f: 0,18

Spektral Bulgular:

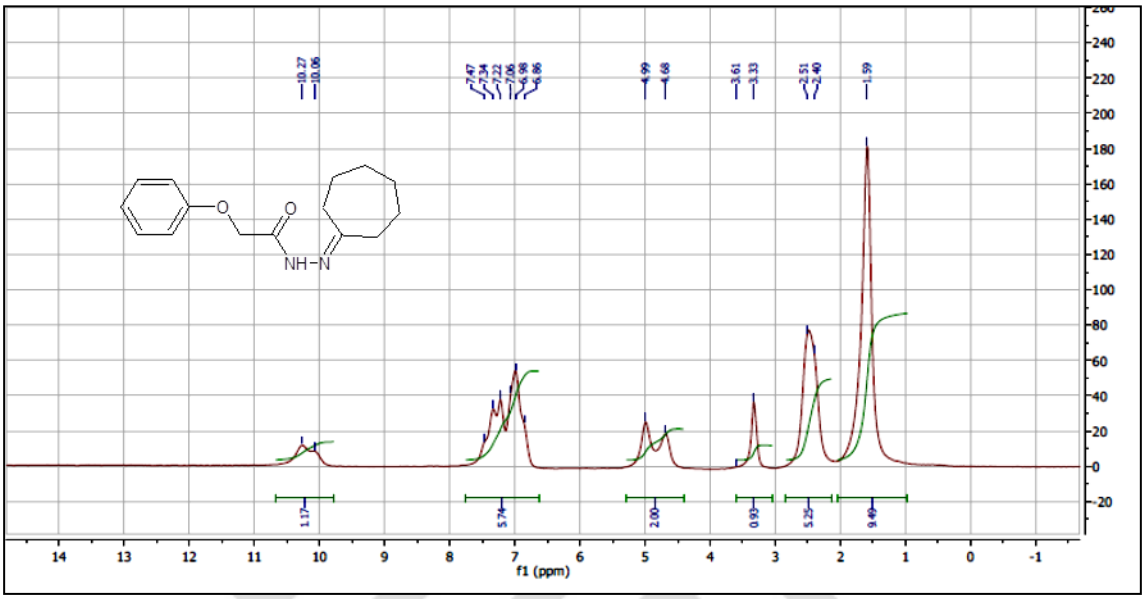
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 3123); 268 nm (ε 3878); 236 nm (ε 18014); 219 nm (ε 23637).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3354, 3186, 3093 (N-H gerilme bandı), 3030 (aromatik C-H gerilme bandı), 2918, 2845 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1685 (C=O gerilme bandı), 1643, 1589, 1496 (aromatik C=C gerilme bandları ve C=N gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1450, 1319 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1224, 1083 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 744 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-59: Madde 4i'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (60MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1,59-2,51 (m, siklohеptan C_{2-7}-H ve DMSO-d_6), 4,68, 4,99 (2H, 2s, OCH_2), 6,64-7,63 (5H, m, fenil C_{2-6}-H), 10,06, 10,27 (1H, 2 yaygın s, NH).



Şekil 4-60: Madde 4i'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

4.1.25. *N*-(2,2-Dimetil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5a)

0,005 Mol (1,03 g) 2-fenoksi-*N'*-(propan-2-iliden)asetohidrazid (**3a**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 7 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 0,84 g (Verim % 60).

Beyaz renkli toz madde, 124-126 ^oC de erir.

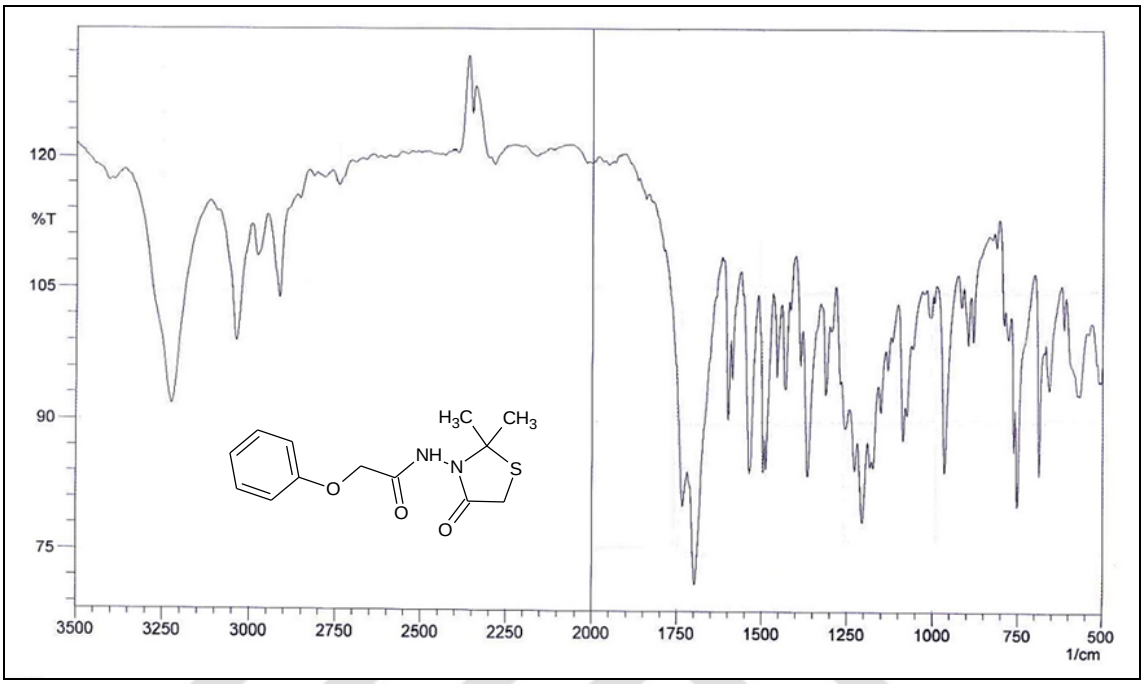
Kromatografi: Sistem S_1; 5a-R_f: 0,62, **3a**-R_f: 0,27

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1261); 269 nm (ε 1485); 262 nm (ε 1093); 218 nm (ε 9811).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3404, 3224 (N-H gerilme bandı), 3037 (aromatik C-H gerilme bandı), 2980, 2881 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1734 (tyz C=O gerilme bandı), 1697 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587, 1537 (aromatik C=C gerilme bandları), 1431, 1365 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik

ve simetrik), 1228, 1087 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).

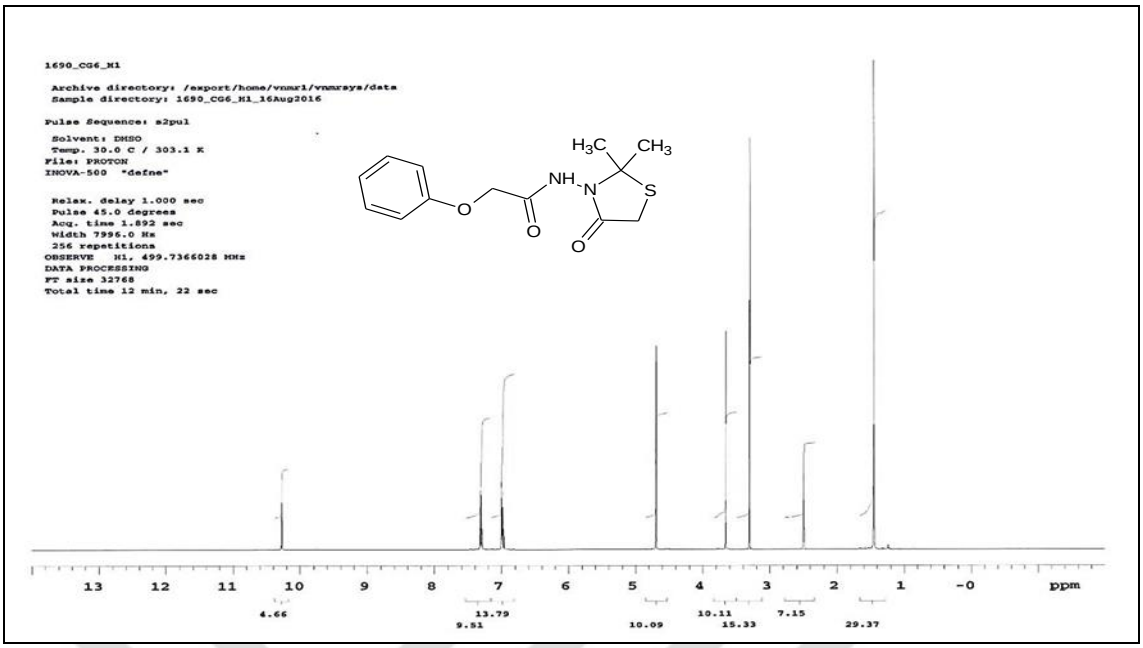


Şekil 4-61: Madde 5a'nın IR Spektrumu

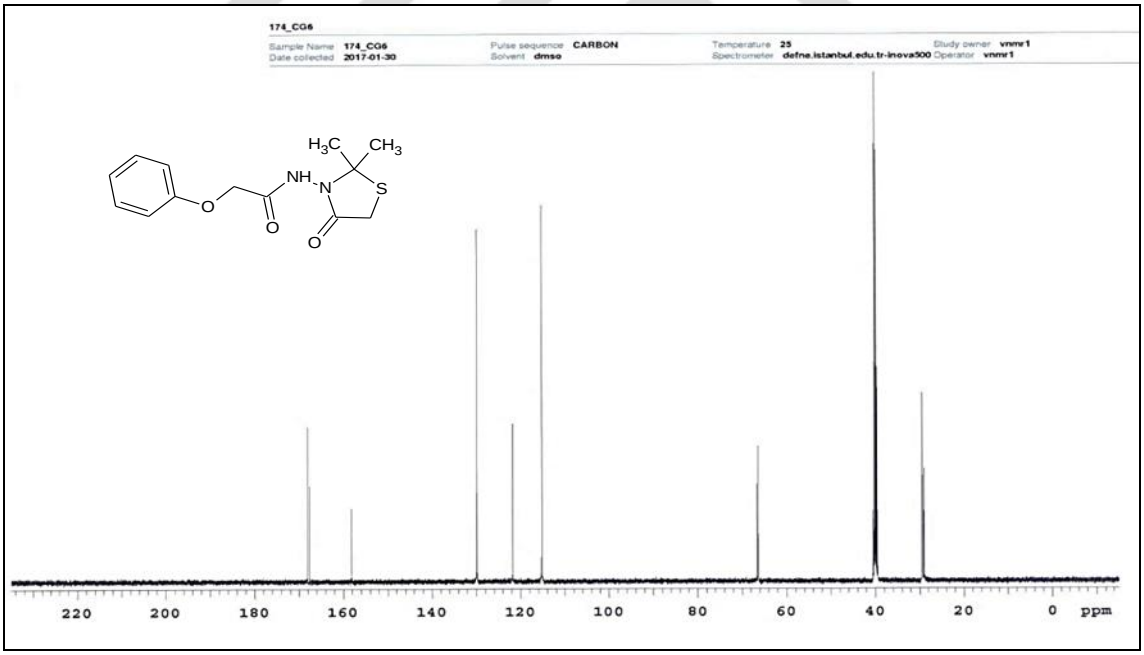
^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,45 (6H, s, $2C_2$-CH_3), 3,66 (2H, s, tyz C_5-H), 4,70 (2H, s, OCH_2), 6,98-7,01 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,29-7,33 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,28 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (Proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 29,06 ($2CH_3$), 29,45 (tyz C_5), 66,42 (OCH_2), 66,73 (tyz C_2), 115,22, 121,79, 129,91 (fenil C_{2-6}), 158,08 (fenil C_1), 167,57 (amid CO), 168,04 (tyz CO).

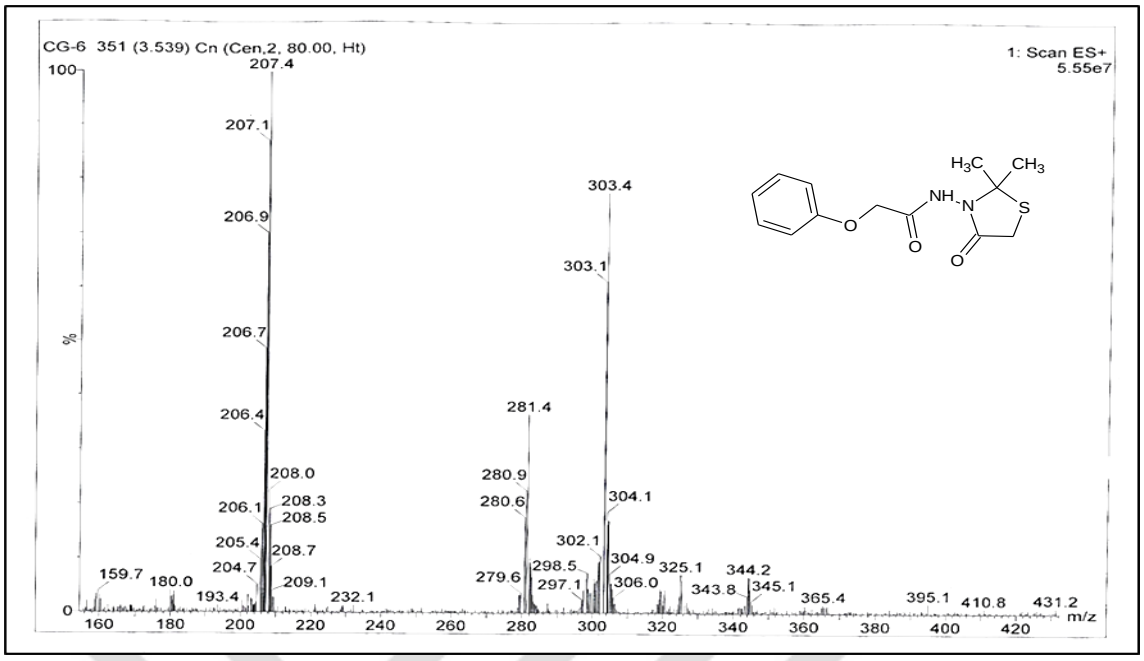
(ESI+) MS m/z (%): 303 ([M+Na], 80), 281 ($[M+H]^+$, 35), 207 (100).



Şekil 4-62: Madde 5a'nın ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4-63: Madde 5a'nın ^{13}C- NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-64: Madde 5a'nın Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{13}H_{16}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 55,70, H: 5,75, N: 9,99. Bulunan C: 55,69, H: 5,72, N: 9,96.

4.1.26. *N*-(2-Etil-2-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5b)

0,005 Mol (1,1 g) 2-fenoksi-*N*'-(butan-2-iliden)asetohidrazid (**3b**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 4 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 0,99 g (Verim % 64).

Beyaz renkli toz madde, 78-80 ^{o}C de erir.

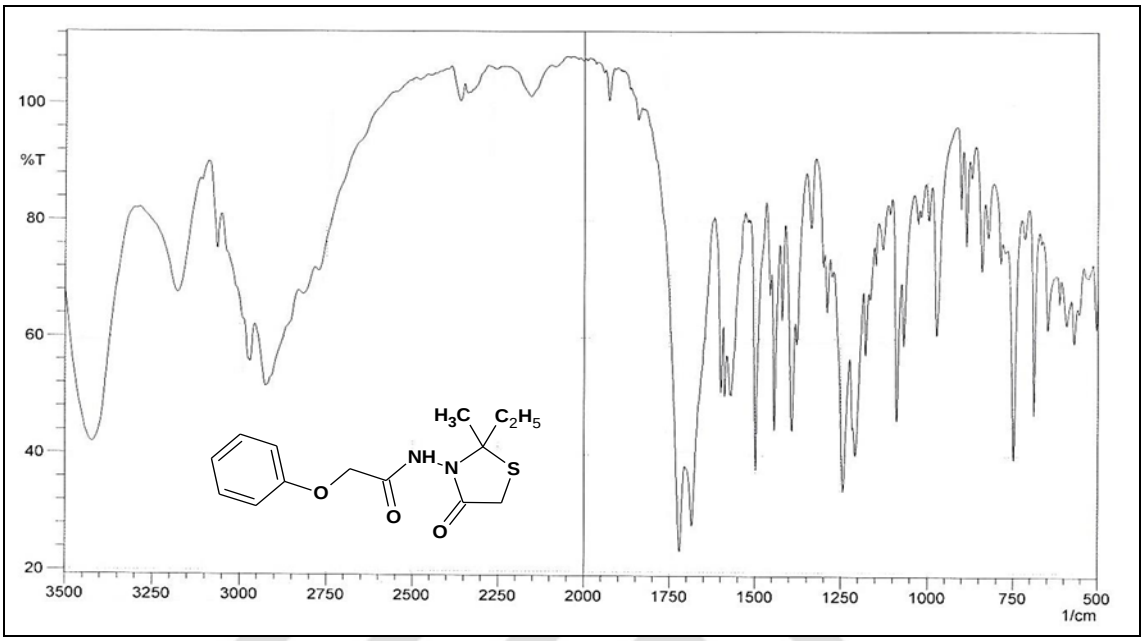
Kromatografi: Sistem S_1; 5b-R_f: 0,65, **3b**-R_f: 0,56

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1295); 269 nm (ε 1560); 263 nm (ε 1206); 217 nm (ε 8830).

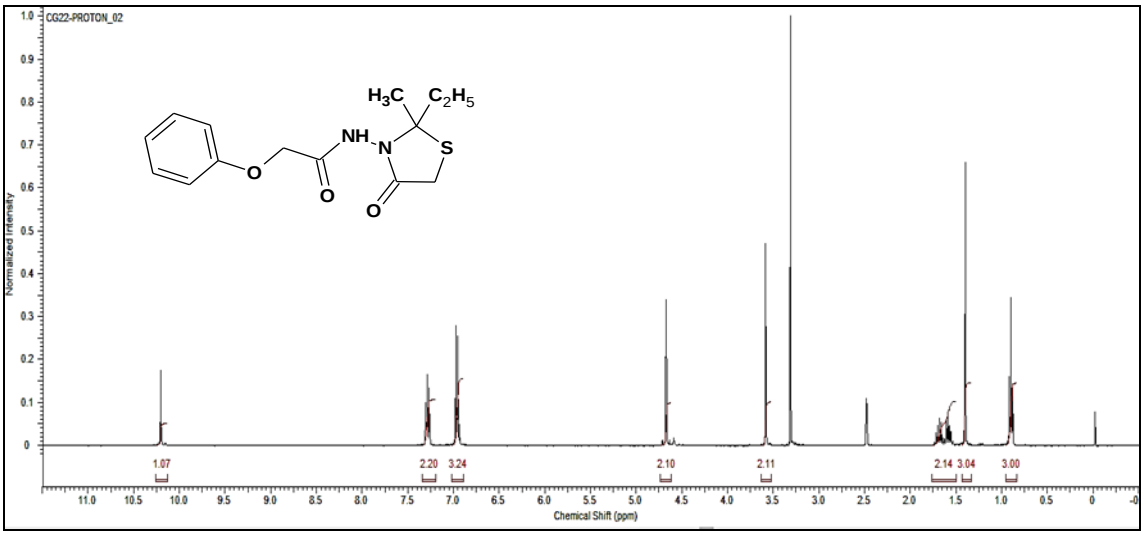
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3421, 3178 (O-H ve N-H gerilme bandları), 3064 (aromatik C-H gerilme bandı), 2970, 2881 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1720 (tyz C=O gerilme bandı), 1685 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587,

1498 (aromatik C=C gerilme bandları), 1444, 1379 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1207, 1087 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 748 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-65: Madde 5b'nin IR Spektrumu

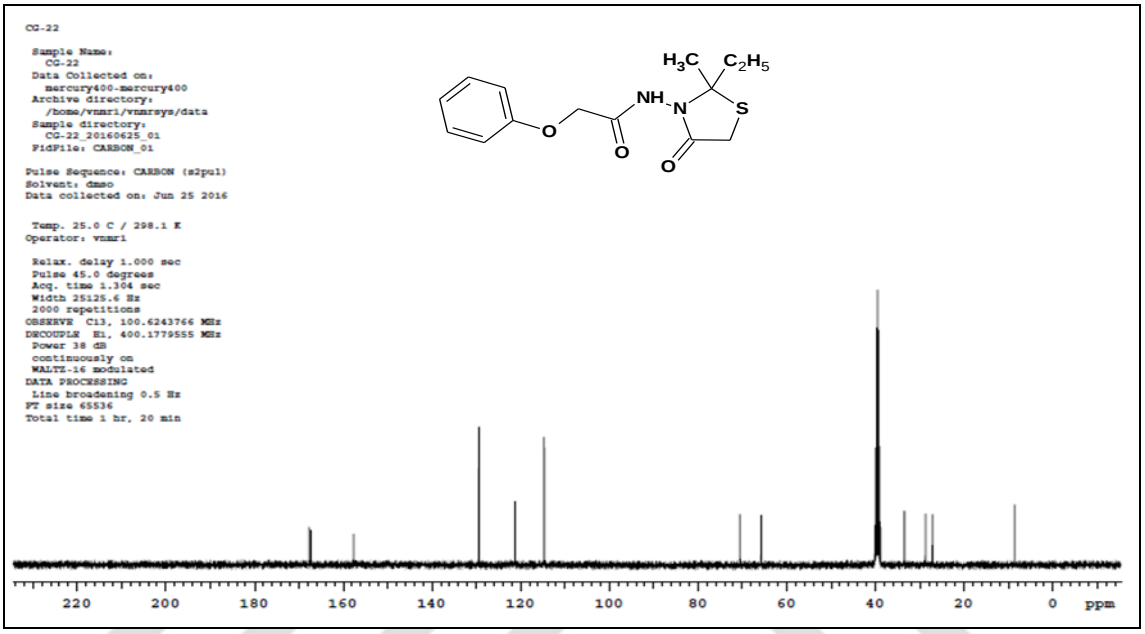
^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J=7 Hz, etil-CH_3), 1,40 (3H, s, CH_3), 1,53-1,62; 1,64-1,73 (1H, 1H, 2m, etil-CH_2), 3,58 (2H, s, tyz C_5-H), 4,65, 4,69 (2H, 2d, J=15 Hz, OCH_2), 6,93-6,97 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,27-7,30 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,20 (1H, s, NH).



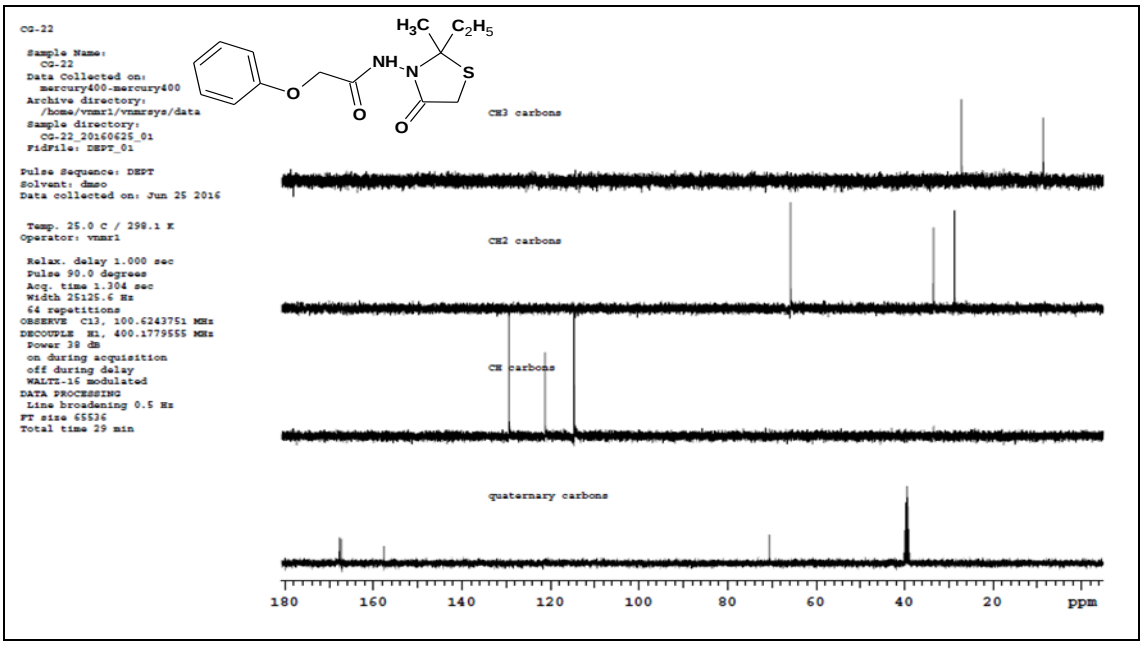
Şekil 4-66: Madde 5b'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

^{13}C-NMR (proton decoupled) (100MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,64 (etil CH_3), 27,11 (CH_3), 28,71 (tyz C_5), 33,47 (etil CH_2), 65,77 (OCH_2), 70,56 (tyz C_2), 114,70, 121,26, 129,41 (fenil C_{2-6}), 157,63 (fenil C_1), 167,29 (amid CO), 167,71 (tyz CO).

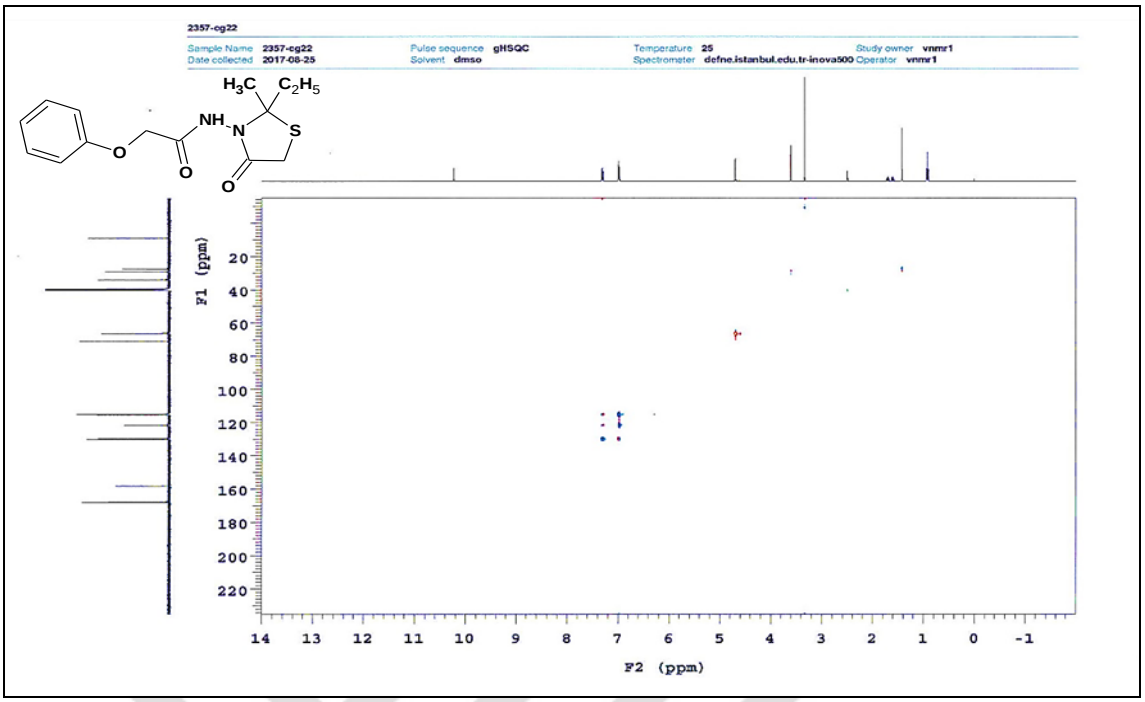
(ESI+) MS m/z (%): 317 ($[M+Na]^+$, 70), 295 ($[M+H]^+$, 100), 221 (65).



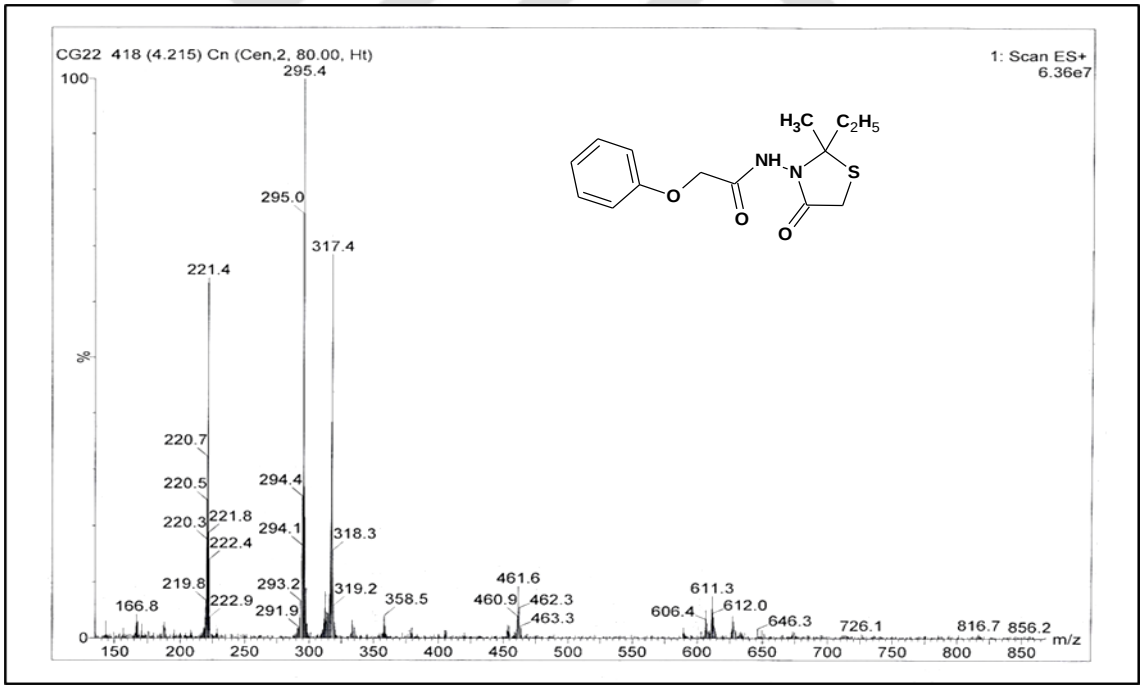
Şekil 4-67: Madde 5b'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-68: Madde 5b'nin DEPT NMR Spektrumu



Şekil 4-69: Madde 5b'nin HSQC spektrumu



Şekil 4-70: Madde 5b'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{14}H_{18}N_2O_3S$. H_2O için hesaplanan C: 53,83, H: 6,45, N: 8,97. Bulunan C: 53,89, H: 6,66, N: 9,12.

4.1.27. *N*-(2,2-Dietil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5c)

0,005 Mol (1,17 g) *N'*-(pentan-3-iliden)-2-fenoksiasetohidrazid (**3c**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 7 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,04 g (Verim % 64).

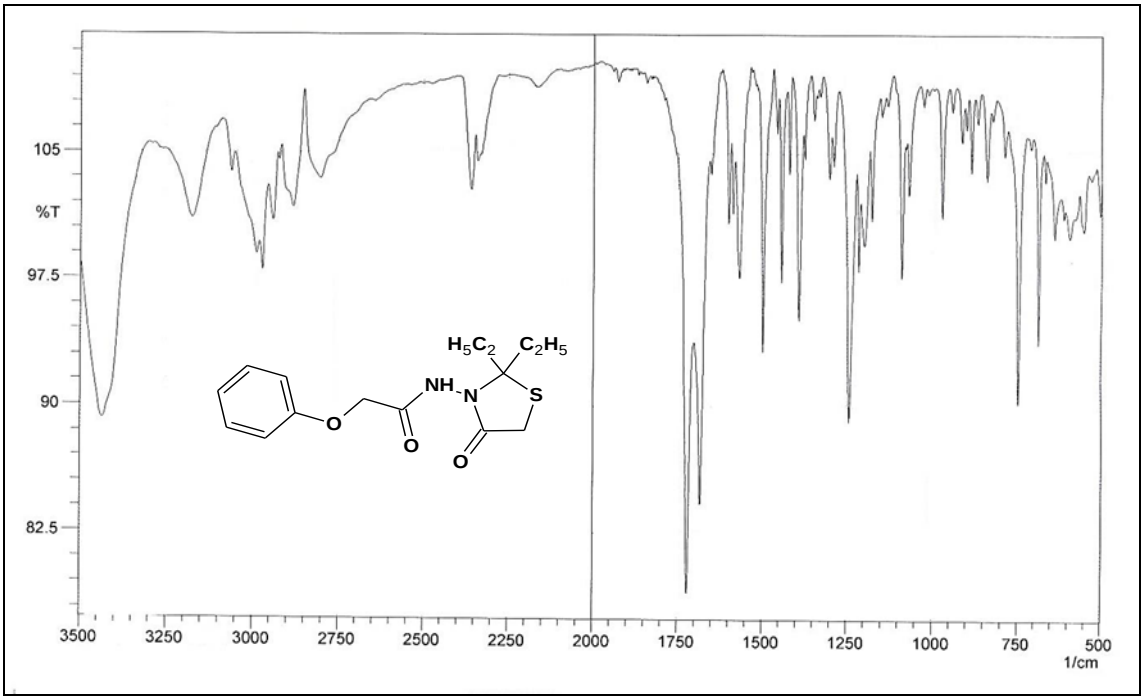
Beyaz renkli toz madde, 102-104 ^{o}C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 5c-R_f: 0,51, **3c**-R_f: 0,61

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1726); 269 nm (ε 2127); 263 nm (ε 1757); 217 nm (ε 10855).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3435, 3176 (O-H ve N-H gerilme bandları), 3062 (aromatik C-H gerilme bandı), 2972, 2883 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1720 (tyz C=O gerilme bandı), 1683 (amid C=O gerilme bandı), 1600 (amid II bandı), 1585, 1568 (aromatik C=C gerilme bandları), 1444, 1392 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1244, 1091 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 748 (aromatik C-H eğilme bandı).

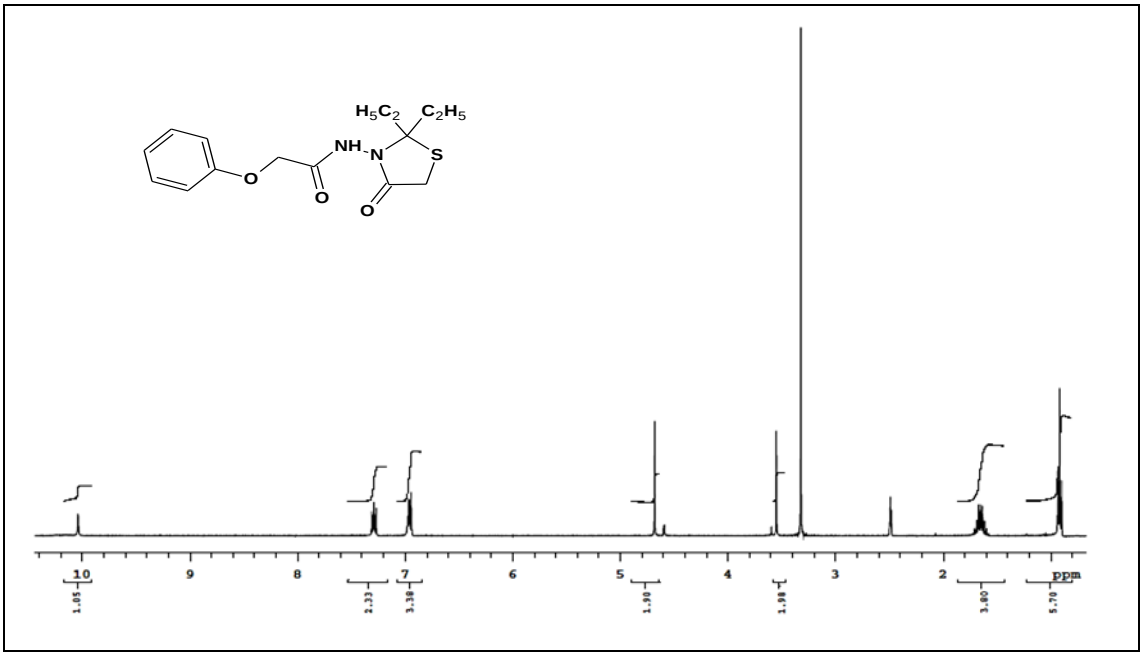


Şekil 4-71: Madde 5c'nin IR Spektrumu

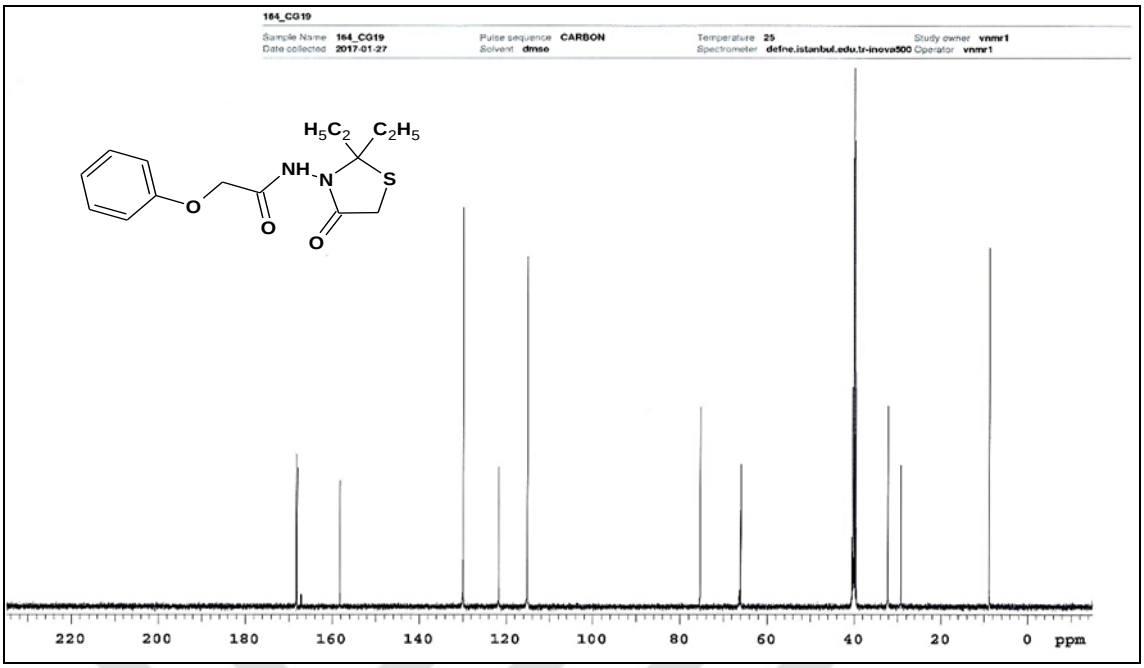
^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 0,92 (6H, t, J=7 Hz, etil grubu $2CH_3$), 1,59-1,71 (4H, m, etil grubu $2CH_2$), 3,55 (2H, s, tyz C_5-H), 4,68 (2H, s, OCH_2), 6,94-6,97 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,27-7,31 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,04 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,87 (etil grubu $2CH_3$), 29,25 (etil grubu $2CH_2$), 32,21 (tyz C_5), 66,01 (OCH_2), 75,38 (tyz C_2), 115,11, 121,68, 129,88 (fenil $C_{2,6}$), 158,17 (fenil C_1), 168,05 (amid CO), 168,30 (tyz CO).

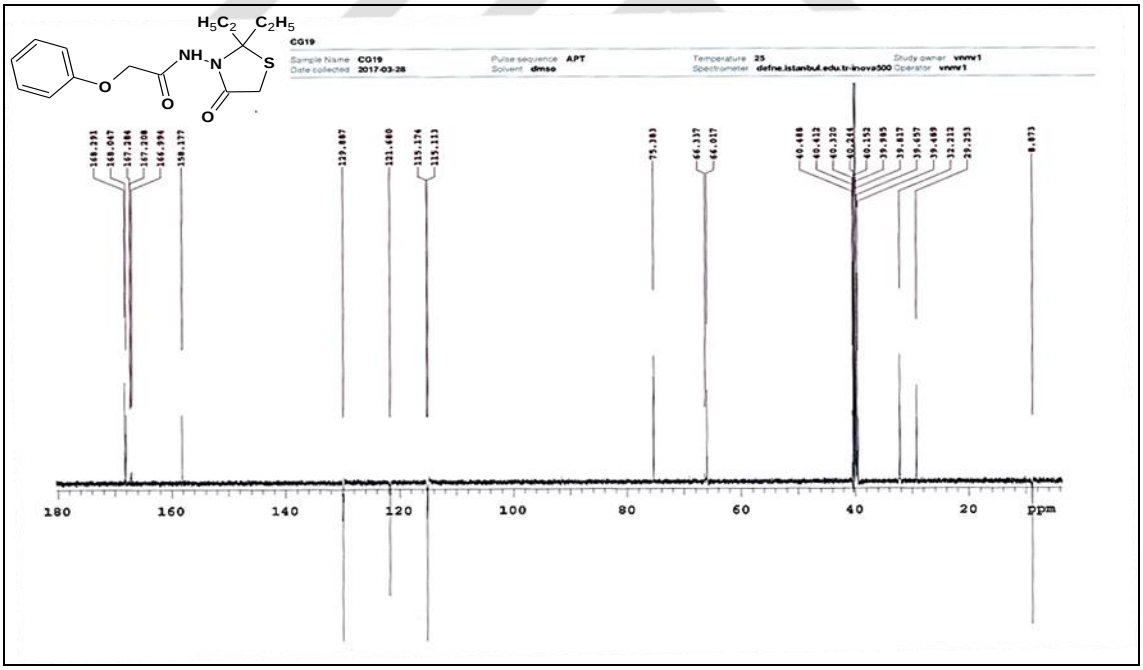
(ESI+) MS m/z (%): 331 ($[M+Na]^+$, 100), 309 ($[M+H]^+$, 60), 235 (59).



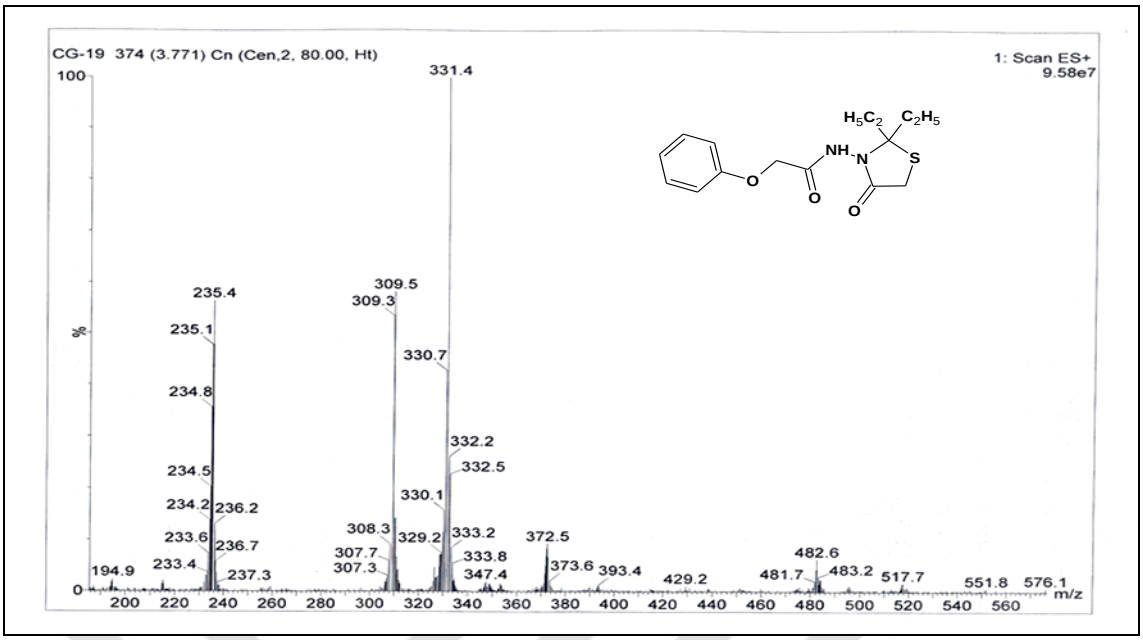
Şekil 4-72: Madde 5c'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4-73: Madde 5c'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-74: Madde 5c'nin APT NMR Spektrumu



Şekil 4-75: Madde 5c'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{15}H_{20}N_2O_3S.H_2O$ için hesaplanan C: 55,14, H: 6,93, N: 8,82. Bulunan C: 54,74, H: 6,68, N: 8,95.

4.1.28. *N*-(4-Okso-2-fenil-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5d)

0,005 Mol (1,27 g) 2-fenoksi-*N*'-(fenilmetiliden)asetohidrazid (**3d**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 8 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,68 g (Verim % 100).

Parlak beyaz renkli kristaller, 100-105 ^oC de erir.

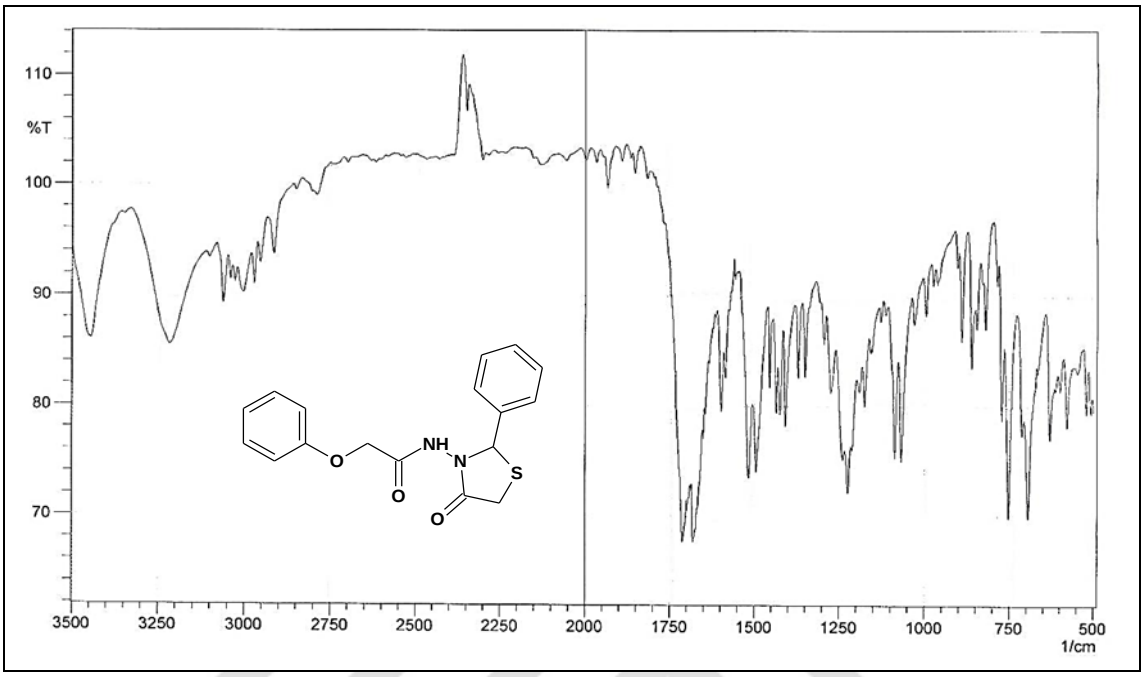
Kromatografi: Sistem S_3; 5d-R_f: 0,32, **3d**-R_f: 0,20

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1182); 269 nm (ε 1576); 263 nm (ε 1871); 217 nm (ε 14875).

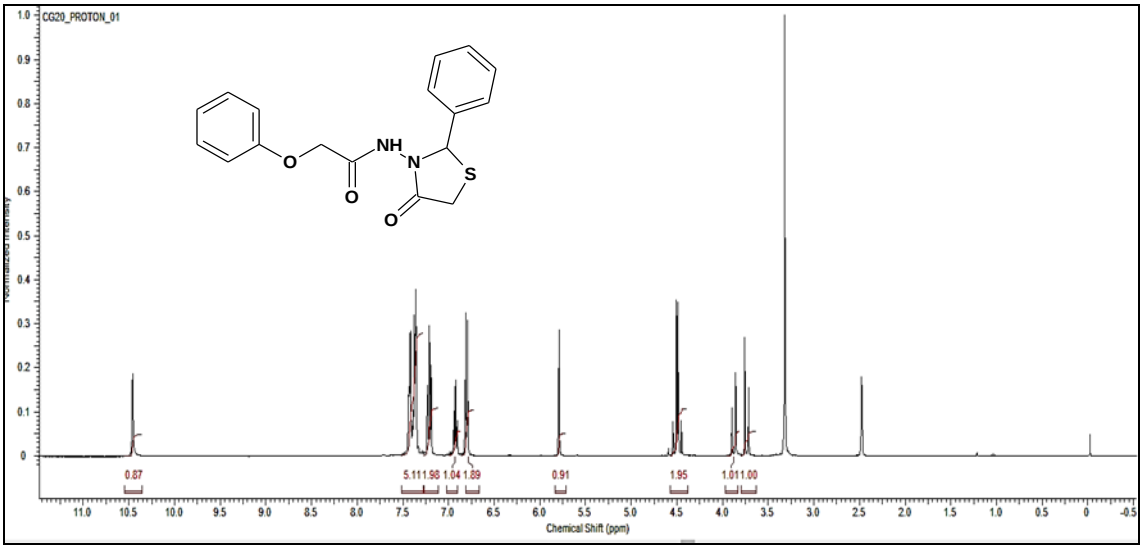
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3452, 3213 (O-H ve N-H gerilme bandları), 3062 (aromatik C-H gerilme bandı), 2954, 2883 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1710 (tyz C=O gerilme bandı), 1678 (amid C=O gerilme bandı), 1597 (amid II bandı), 1585, 1516 (aromatik C=C gerilme bandları), 1454, 1371 (alifatik C-H eğilme bandları –

asimetrik ve simetrik), 1224, 1085 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 752 (aromatik C-H eğilme bandı).

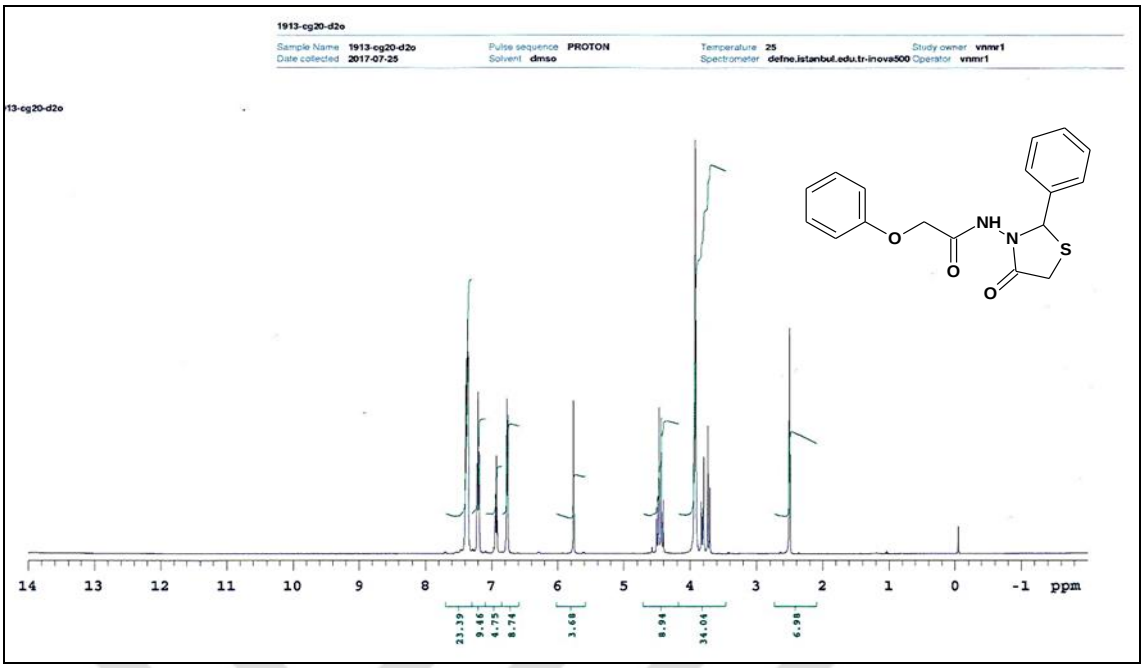


Şekil 4-76: Madde 5d'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,74 (1H, d, J=16 Hz, C_5-H_a), 3,88 (1H, dd, J= 16 Hz, 1 Hz, C_5-H_b), 4,47, 4,52 (2H, 2d, J=15 Hz, OCH_2), 5,79 (1H, s, C_2-H), 6,80 (2H, d, J=8 Hz, fenil $C_{2,6}$-H), 6,92 (1H, td, J= 7,4 Hz, 1 Hz, fenil C_4-H), 7,21 (2H, t, J=7,8 Hz, fenil $C_{3,5}$-H), 7,33-7,44 (5H, m, fenil $C_{2'-6'}$-H), 10,46 (1H, s, NH).

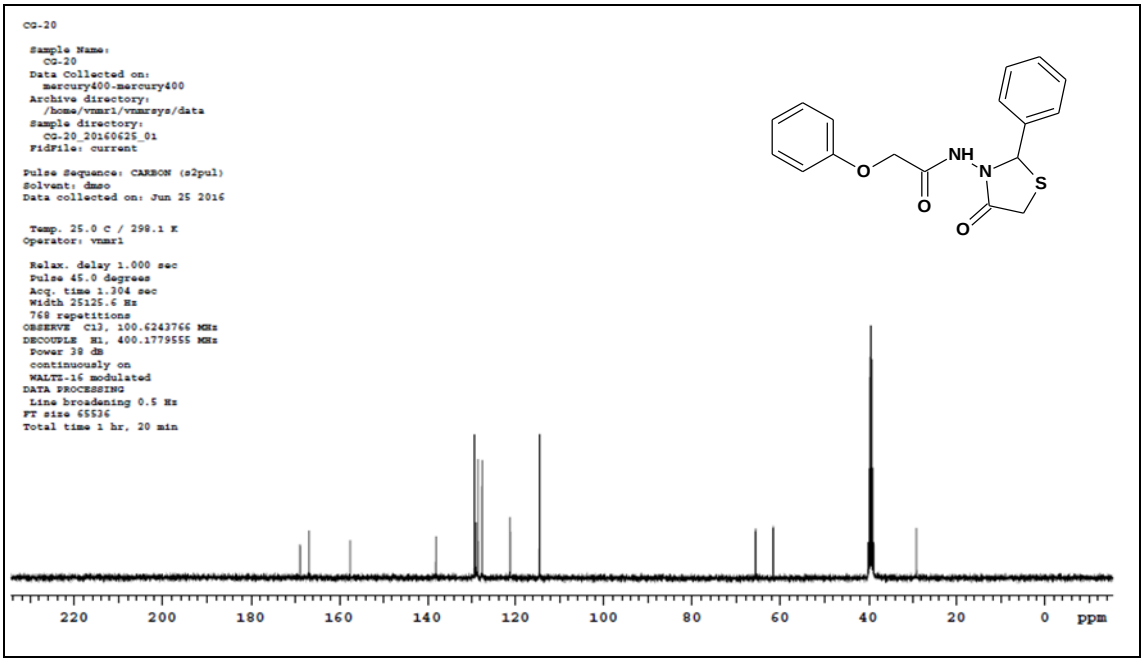


Şekil 4-77: Madde 5d'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

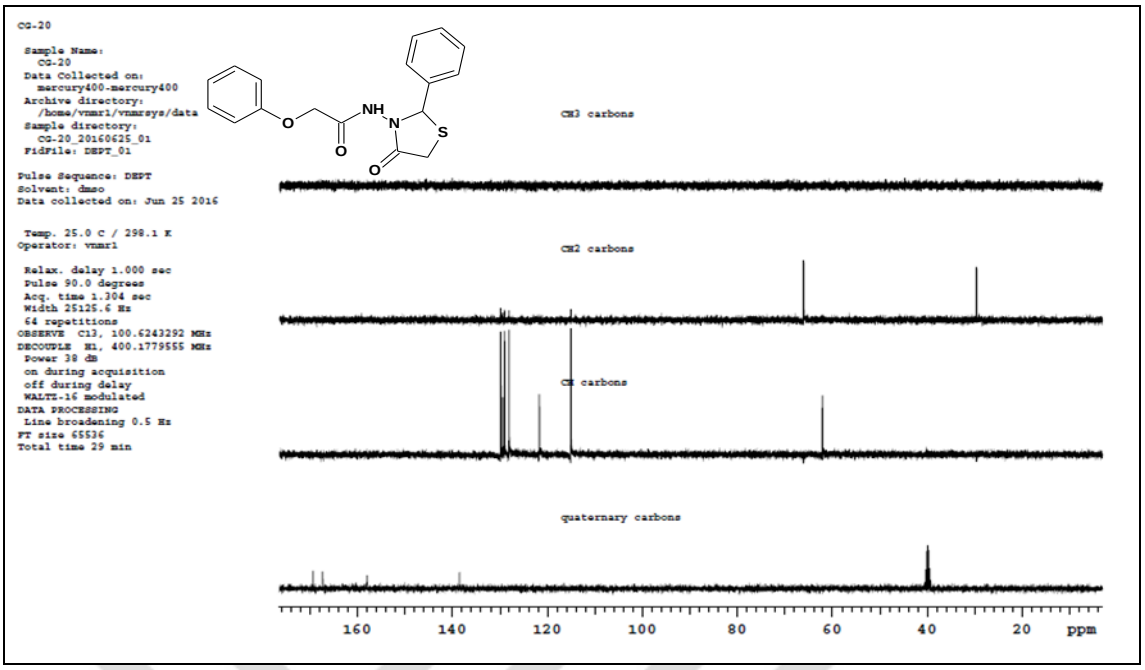


Şekil 4-78: Madde 5d'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (D_2O spektrumu)

^{13}C-NMR (proton decoupled) (100MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 29,20 (tyz C_5), 61,50 (tyz C_2), 65,70 (OCH_2), 114,62, 121,26, 129,38 (fenoksi C_{2-6}), 127,64, 128,58, 128,99 (fenil $C_{2'-6'}$), 138,09 (fenil C_1'), 157,52 (fenoksi C_1), 166,86 (amid CO), 168,88 (tyz CO).

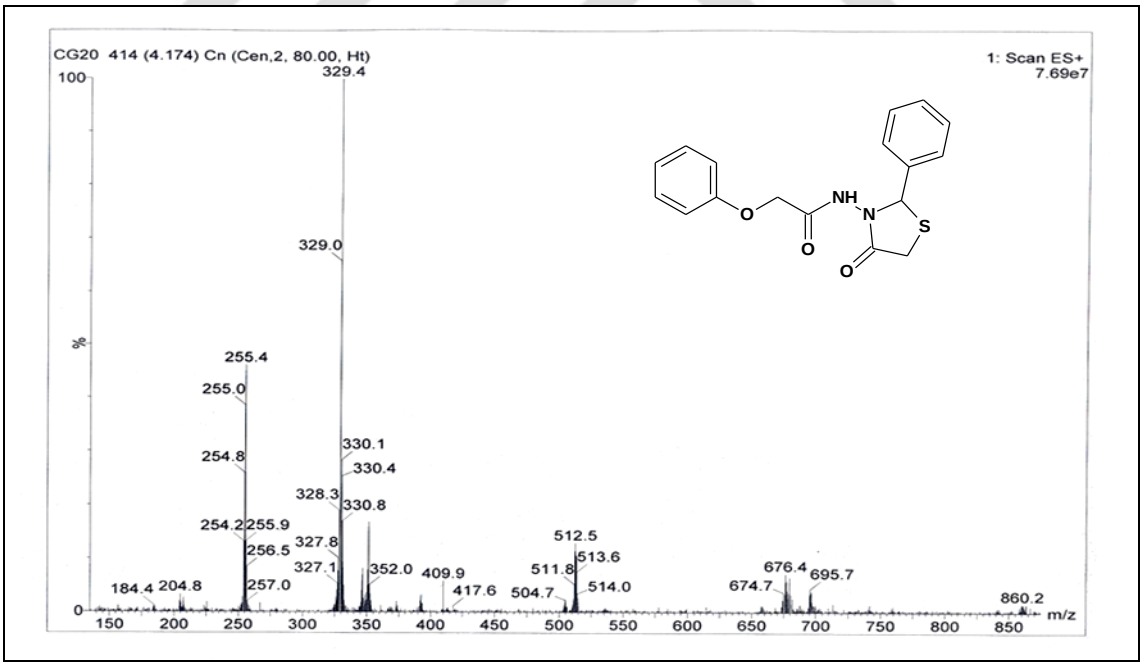


Şekil 4-79: Madde 5d'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-80: Madde 5d'nin DEPT NMR Spektrumu

(ESI+) MS m/z (%) : 351 ($[M+Na]^+$, 18), 329 ($[M+H]^+$, 100), 255 (45).



Şekil 4-81: Madde 5d'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{17}H_{16}N_2O_3S.1/2\ H_2O$ için hesaplanan C: 60,46, H: 5,17, N: 8,52. Bulunan C: 60,86, H: 4,96, N: 8,39.

4.1.29. *N*-[2-(2-Metilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5e)

0,005 Mol (1,34 g) *N'*-[(2-metilfenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (**3e**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 10 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,71 g (Verim % 100).

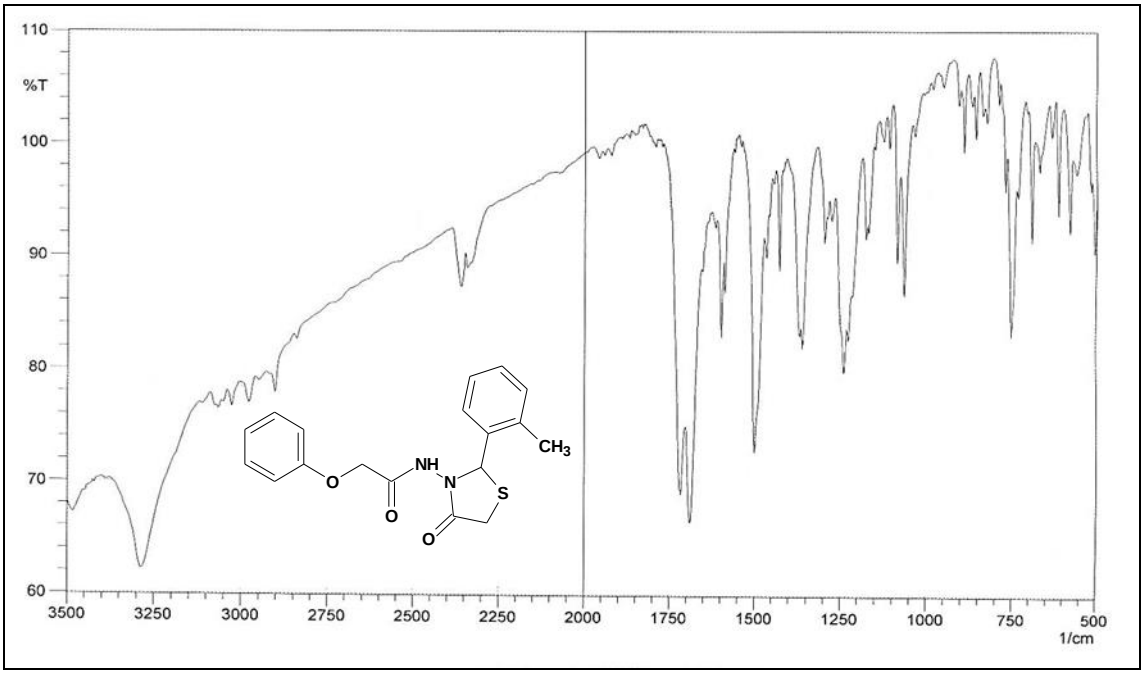
Beyaz renkli billurlar, 105-106 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 5e-R_f: 0,50, **3e-**R_f: 0,72, 0,89

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1746); 268 nm (ε 2054); 263 nm (ε 1643); 217 nm (ε 17805).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3421, 3286 (O-H ve N-H gerilme bandları), 3028 (aromatik C-H gerilme bandı), 2978, 2841 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1716 (tyz C=O gerilme bandı), 1689 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587, 1500 (aromatik C=C gerilme bandları), 1429, 1361 (alifatik C-H eğilme bandları– asimetrik ve simetrik), 1168, 1064 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 752 (aromatik C-H eğilme bandı).

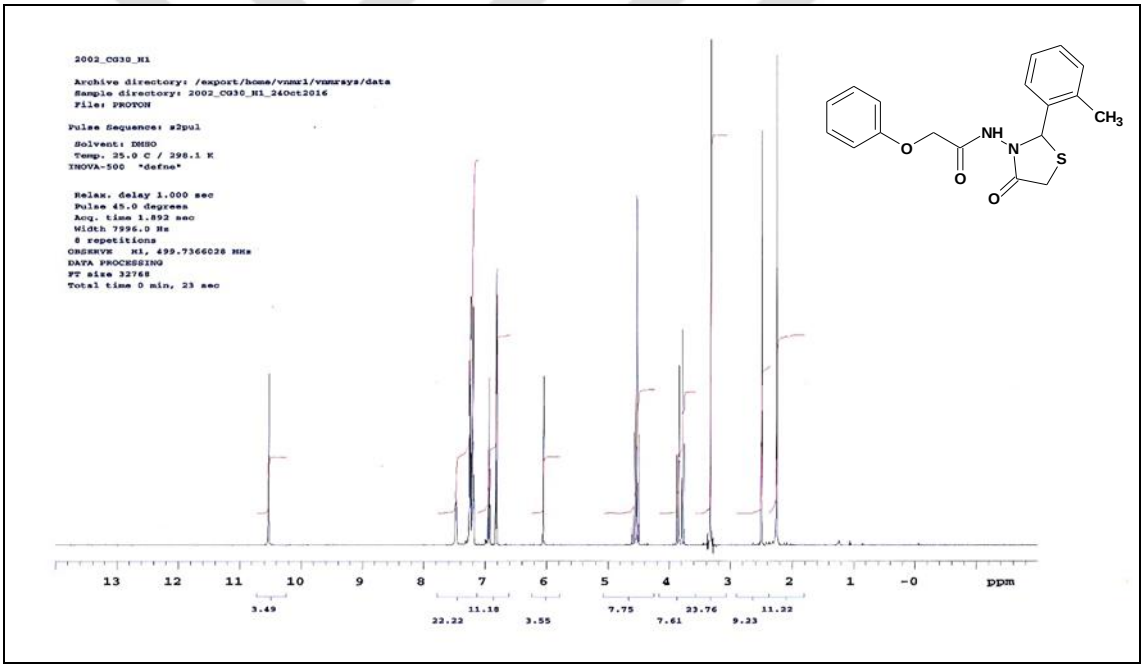


Şekil 4-82: Madde 5e'nin IR Spektrumu

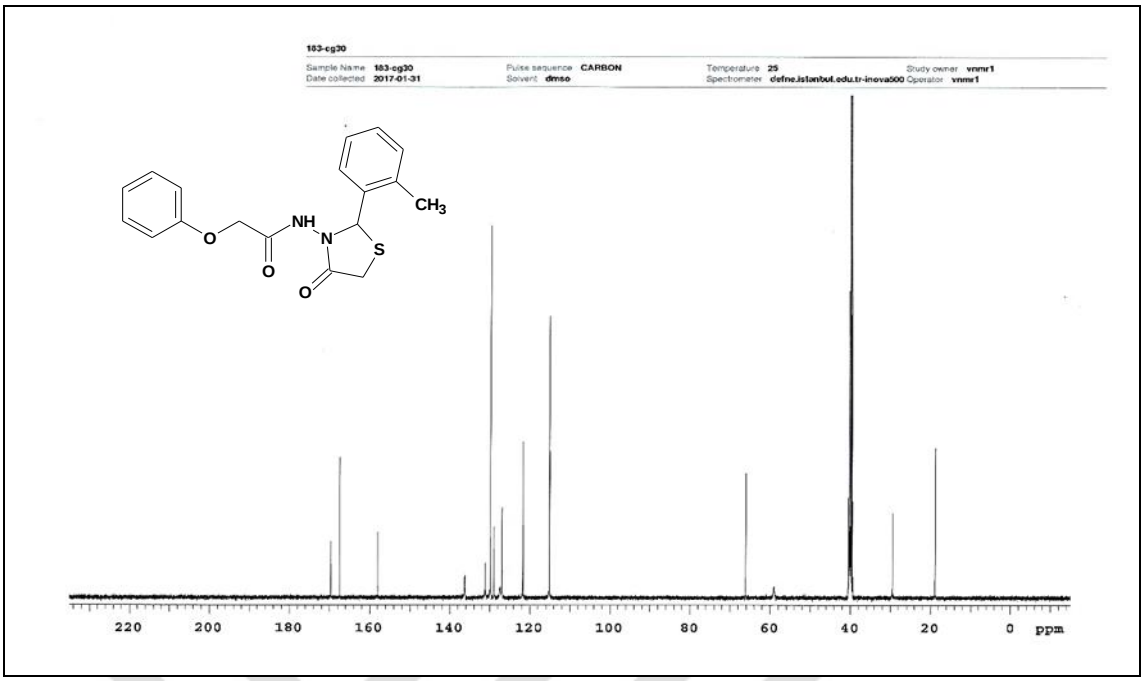
^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,25 (3H, s, CH_3), 3,77 (1H, d, J=16 Hz, C_5-H_a), 3,86 (1H, dd, J=16 Hz, 2 Hz, C_5-H_b), 4,50, 4,55 (2H, 2d, J=15 Hz, OCH_2), 6,05 (1H, s, C_2-H), 6,82 (2H, dd, J=8 Hz, 1 Hz, fenil $C_{2,6}$-H), 6,93-6,96 (1H, m, fenil C_4-H), 7,18-7,27 (5H, m, fenil $C_{3,5}$-H ve 2-metilfenil $C_{4,5,6}$-H), 7,47-7,49 (1H, m, 2-metilfenil C_3-H), 10,53 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (Proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 18,84 (CH_3), 29,50 (tyz C_5), 58,99 (tyz C_2), 66,10 (OCH_2), 115,08, 121,75, 129,85 (fenil $C_{2,6}$), 126,97 (2-metilfenil C_5), 128,99 (2-metilfenil $C_{4,6}$), 131,14 (2-metilfenil C_3), 136,18 (2-metilfenil C_2), 136,34 (2-metilfenil C_1), 157,98 (fenil C_1), 167,47 (amid CO), 169,68 (tyz CO).

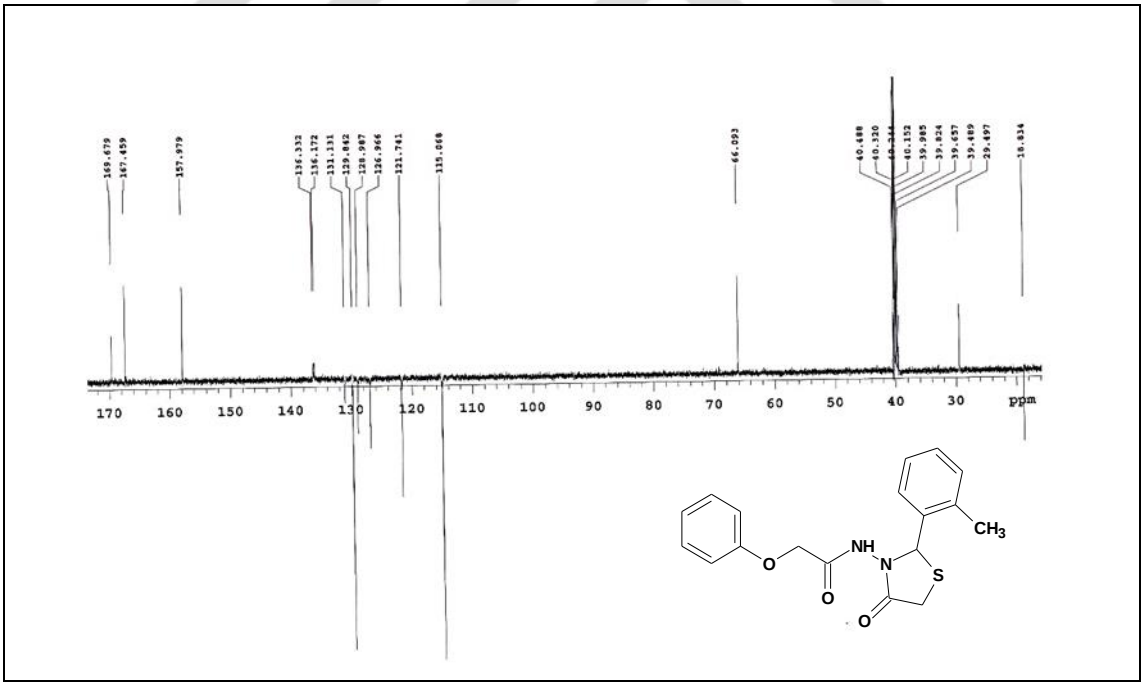
(ESI+) MS m/z (%): 365 ($[M+Na]^+$, 100), 343 ($[M+H]^+$, 70), 269 (95).



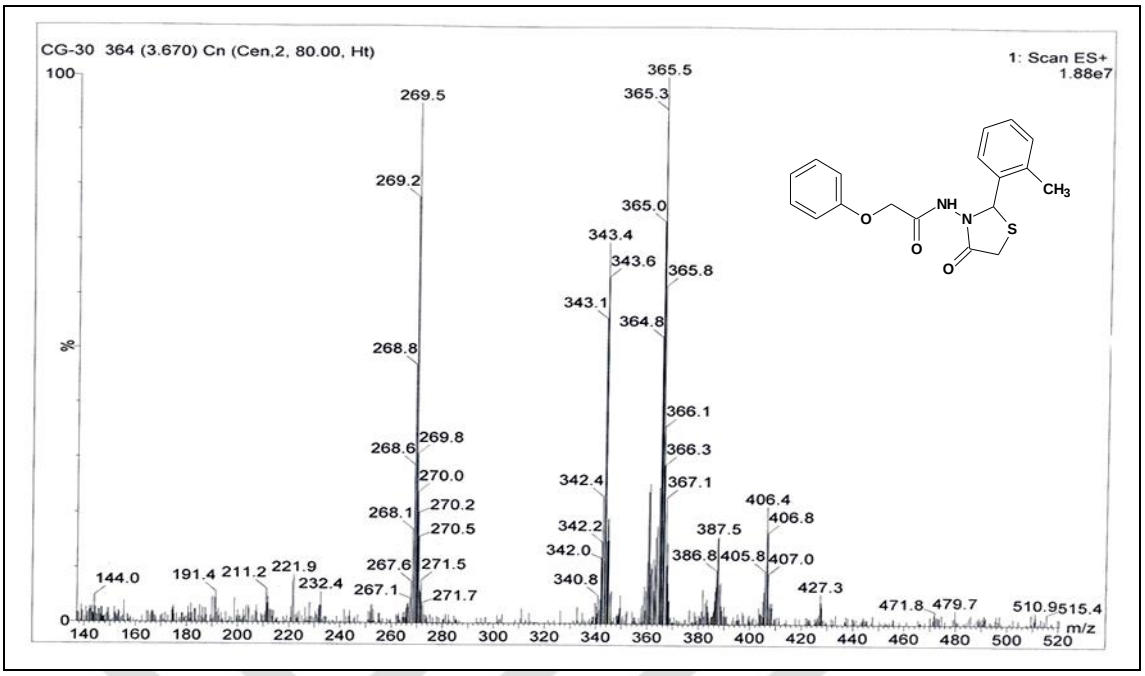
Şekil 4-83: Madde 5e'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4-84: Madde 5e'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-85: Madde 5e'nin APT NMR Spektrumu



Şekil 4-86: Madde 5e'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{18}H_{18}N_2O_3S.1/2C_2H_5OH$ için hesaplanan C: 62,39, H: 5,74, N: 7,66. Bulunan C: 62,42, H: 5,50, N: 8,22.

4.1.30. *N*-[2-(4-Metilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5f)

0,005 Mol (1,34 g) *N'*-[(4-metilfenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (**3f**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 8 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,45 g (Verim % 85).

Beyaz renkli kristaller, 78-80 °C de erir.

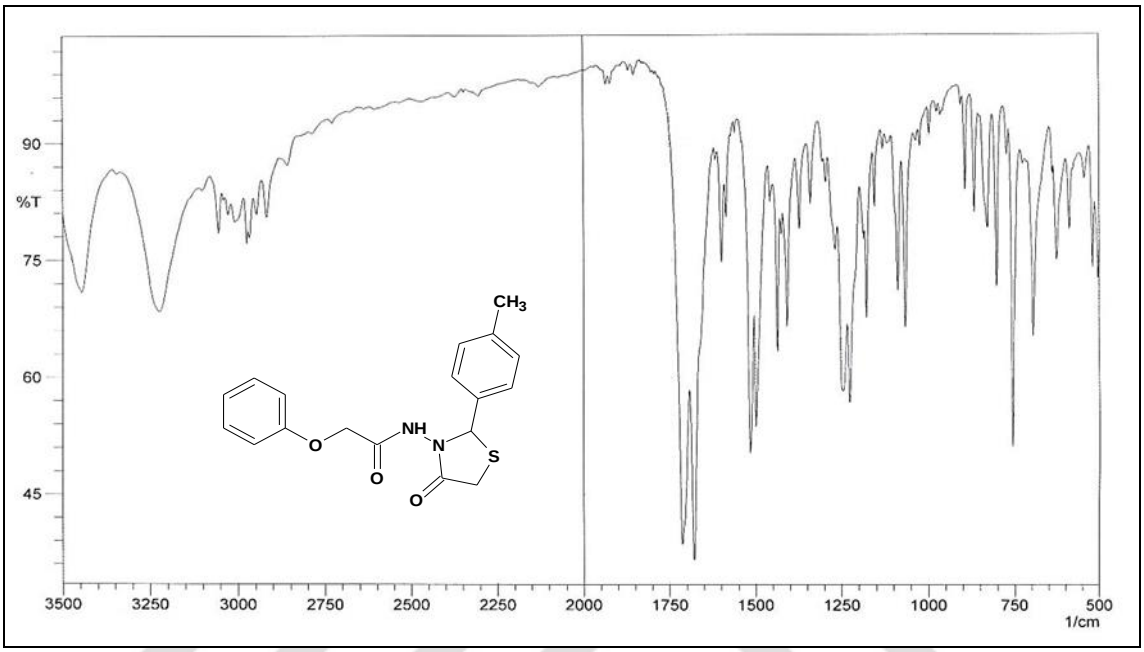
Kromatografi: Sistem S_1; 5f-R_f: 0,78, **3f-**R_f: 0,68, 0,86

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1746); 269 nm (ε 2054); 263 nm (ε 1643); 219 nm (ε 17120).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3446, 3223 (O-H ve N-H gerilme bandları), 3055 (aromatik C-H gerilme bandı), 2968, 2877 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1712

(tyz C=O gerilme bandı), 1678 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587, 1514 (aromatik C=C gerilme bandları), 1435, 1371 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1160, 1066 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).

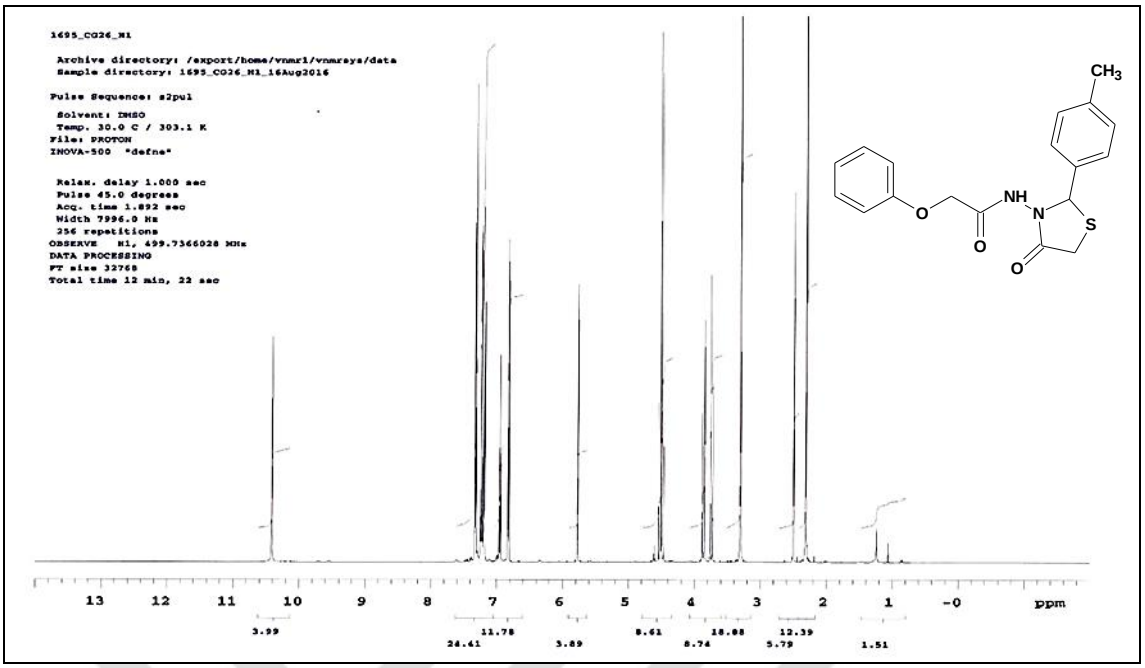


Şekil 4-87: Madde 5f'nin IR Spektrumu

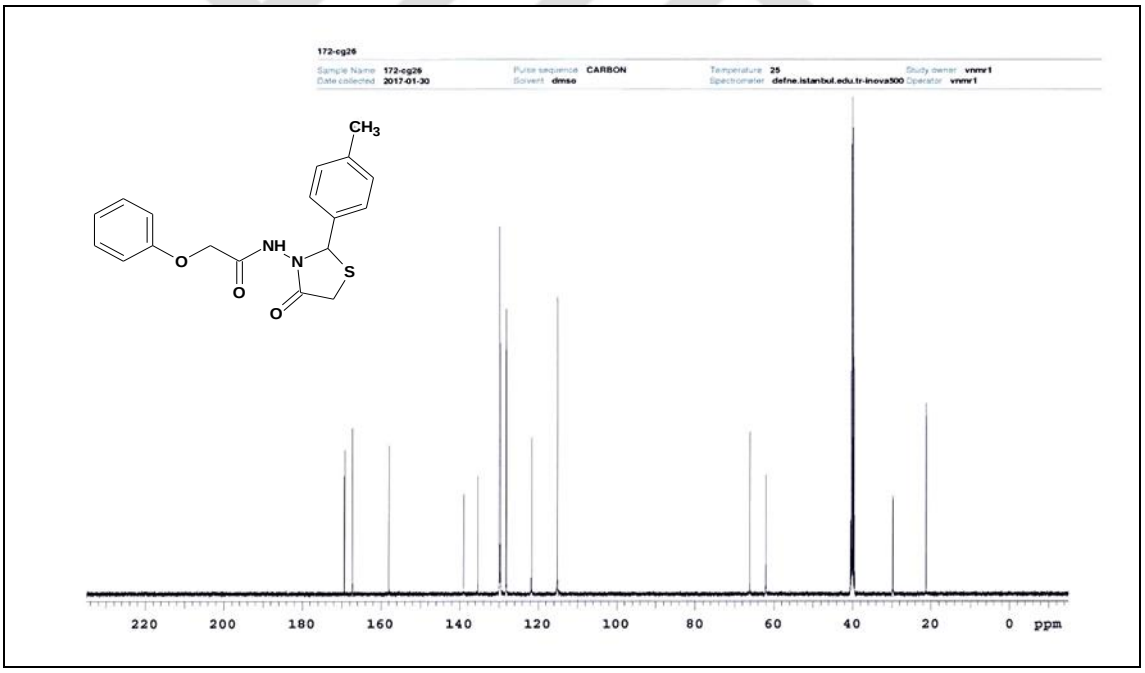
^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 2,31 (3H, s, CH_3), 3,75 (1H, d, J=16 Hz, C_5-H_a), 3,87 (1H, dd, J=16 Hz, 2 Hz, C_5-H_b), 4,48, 4,53 (2H, 2d, J=15 Hz, OCH_2), 5,77 (1H, s, C_2-H), 6,82 (2H, d, J=7,8 Hz, fenil $C_{2,6}$-H), 6,95 (1H, t, J=7,5 Hz, fenil C_4-H), 7,19 (2H, d, J=8,3 Hz, 4-metilfenil $C_{3,5}$-H), 7,22-7,25 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 7,32 (2H, d, J=8,3 Hz, 4-metilfenil $C_{2,6}$-H), 10,41 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 21,27 (CH_3), 29,72 (tyz C_5), 62,01 (tyz C_2), 66,08 (OCH_2), 115,10, 121,73, 129,85 (fenil C_{2-6}), 128,16 (4-metilfenil $C_{2,6}$), 129,61 (4-metilfenil $C_{3,5}$), 135,42 (4-metilfenil C_1), 138,96 (4-metilfenil C_4), 158,00 (fenil C_1), 167,28 (amid CO), 169,30 (tyz CO).

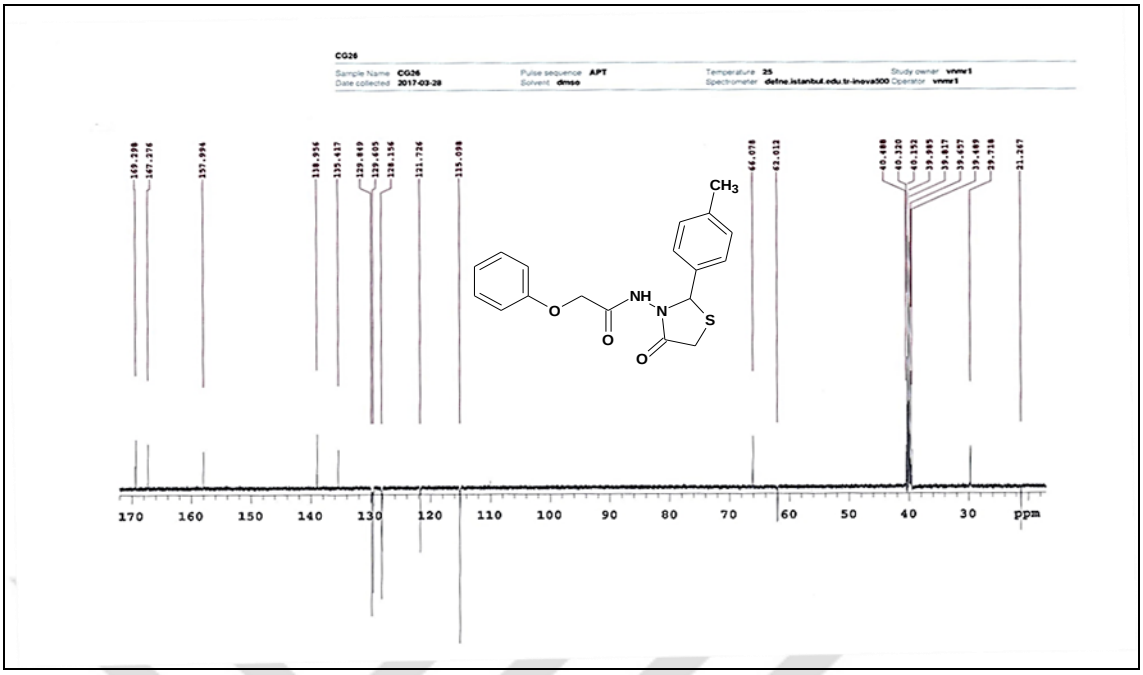
(ESI+) MS m/z (%) : 365 ($[M+Na]^+$, 40), 343 ($[M+H]^+$, 100), 269 (42).



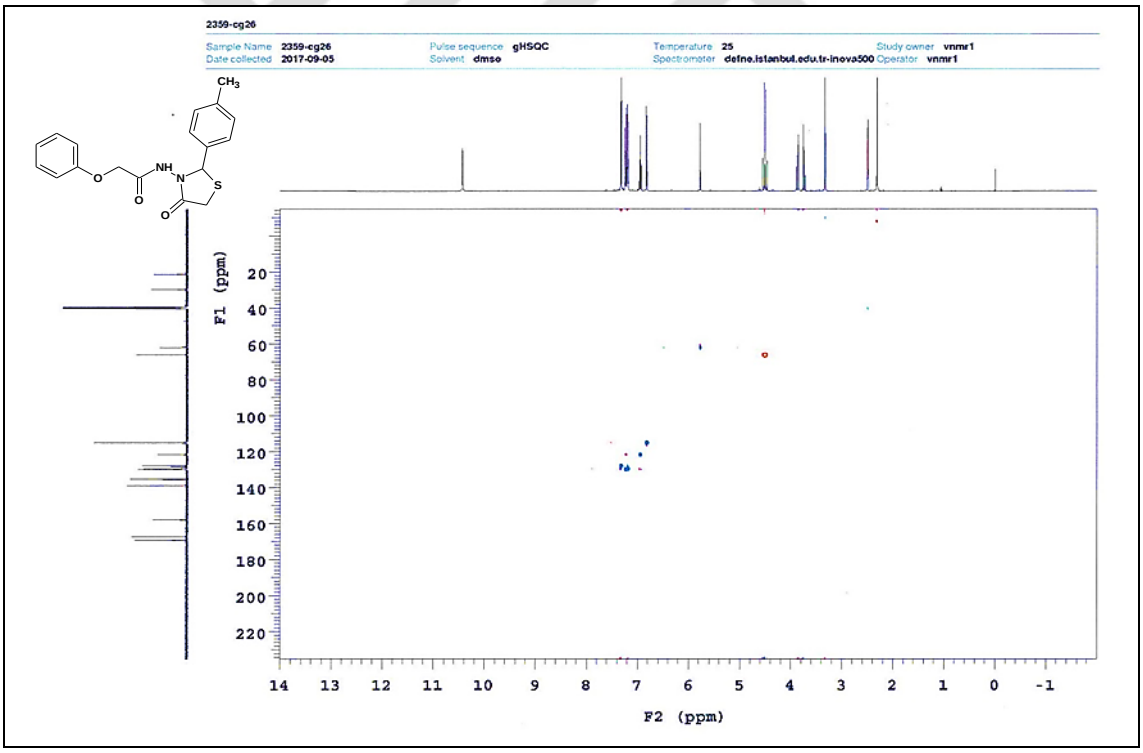
Şekil 4-88: Madde 5f'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



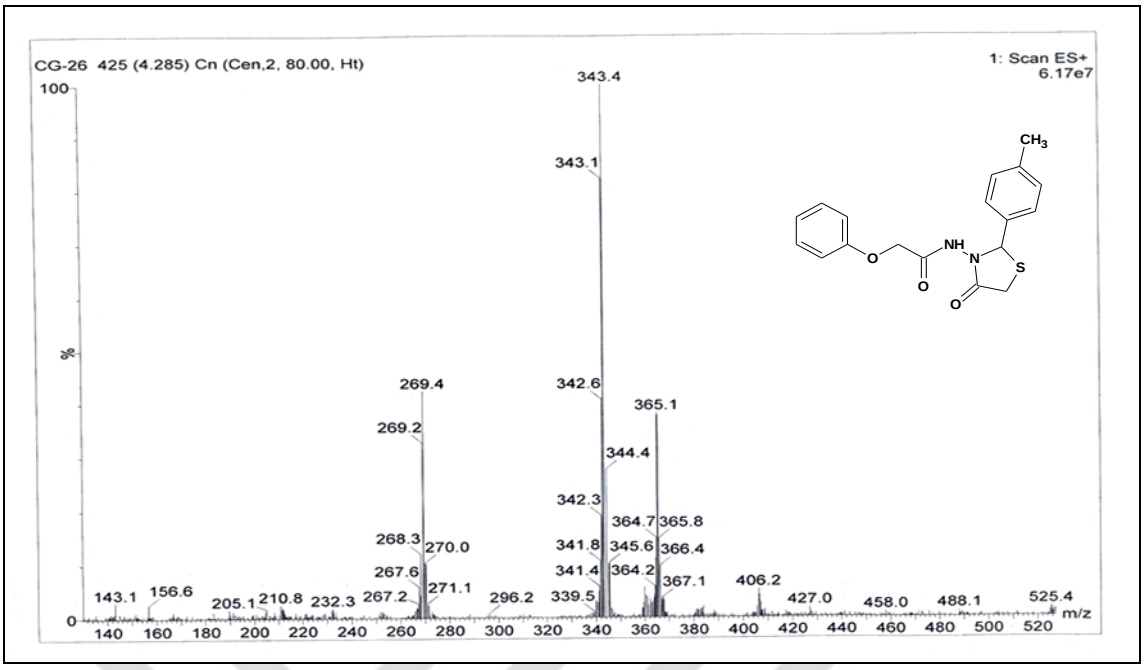
Şekil 4-89: Madde 5f'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-90: Madde 5f'nin APT NMR Spektrumu



Şekil 4-91: Madde 5f'nin HSQC Spektrumu



Şekil 4-92: Madde 5f'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{18}H_{18}N_2O_3S.H_2O$ için hesaplanan C: 59,98, H: 5,59, N: 7,77. Bulunan C: 60,63, H: 5,34, N: 7,95.

4.1.31. *N*-[2-(4-Bromofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5g)

0.005 Mol (1,66 g) *N'*-[(4-bromofenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (**3g**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 7 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 2,03 g (Verim % 100).

Beyaz renkli, iğne şeklindeki billurlar, 113-115 ^oC de erir.

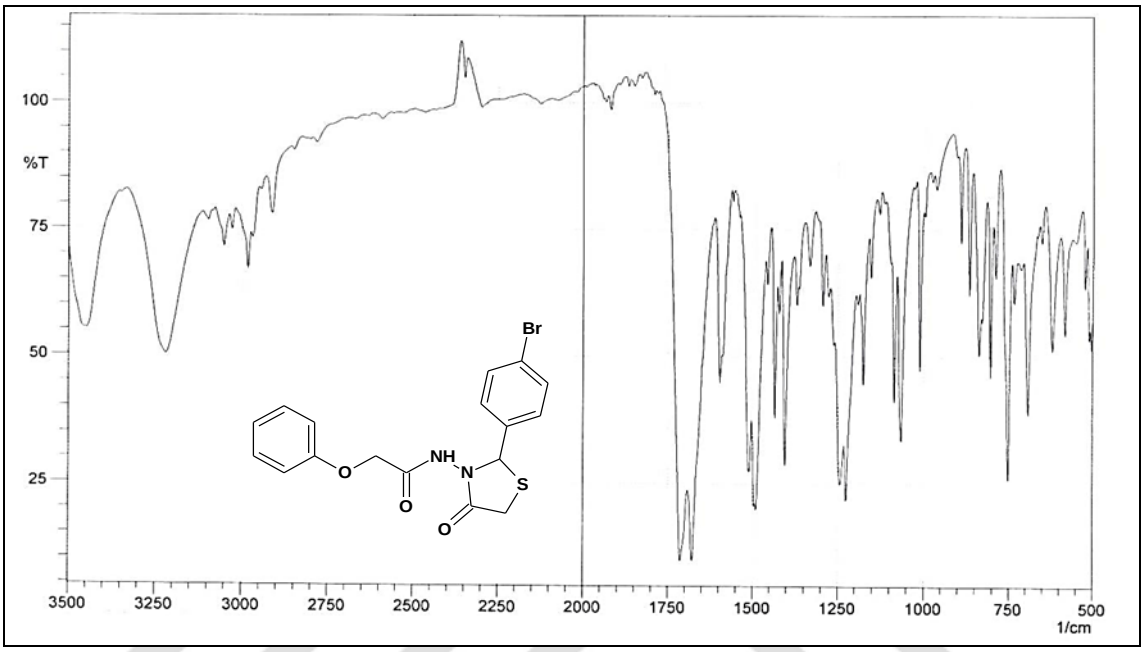
Kromatografi: Sistem S_1; 5g-R_f: 0,44, **3g**-R_f: 0,65, 0,89

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1873); 268 nm (ε 2280); 262 nm (ε 1995); 233 nm (ε 12096), 218 nm (ε 20852).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3446, 3221 (N-H gerilme bandı), 3051 (aromatik C-H gerilme bandı), 2983, 2870 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1712 (tyz

C=O gerilme bandı), 1680 (amid C=O gerilme bandı), 1597 (amid II bandı), 1575, 1490 (aromatik C=C gerilme bandları), 1435, 1373 (alifatik C-H eğilme bandları–asimetrik ve simetrik), 1226, 1066 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 752 (aromatik C-H eğilme bandı).

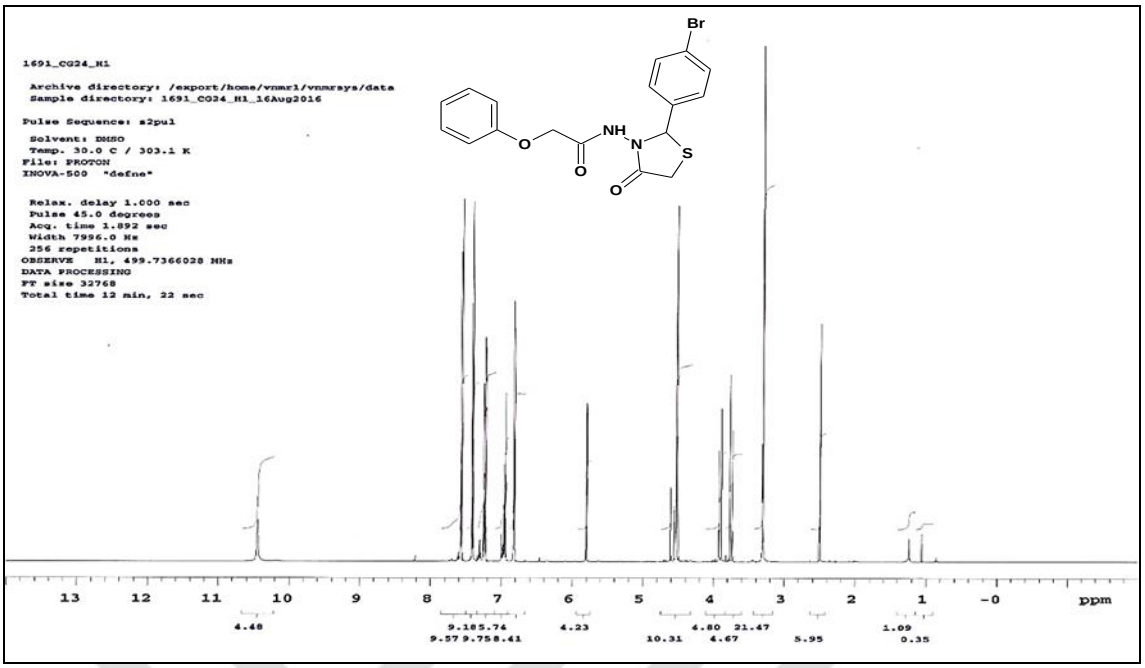


Şekil 4-93: Madde 5g'nin IR Spektrumu

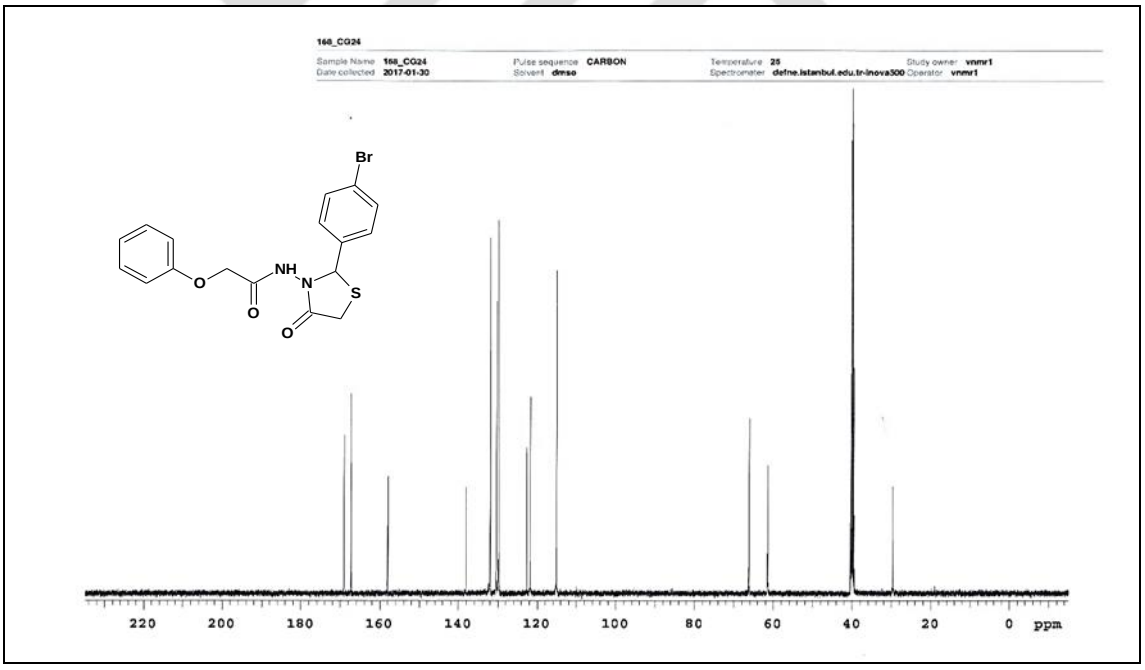
^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,75 (1H, d, J=16 Hz, C_5-H_a), 3,91 (1H, dd, J=16 Hz, 2 Hz, C_5-H_b), 4,50, 4,54 (2H, 2d, J=15 Hz, OCH_2), 5,80 (1H, s, C_2-H), 6,82 (2H, d, J=8 Hz, fenil $C_{2,6}$-H), 6,95 (1H, t, J=8 Hz, fenil C_4-H), 7,21-7,26 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 7,41 (2H, d, J=8,3 Hz, 4-bromofenil $C_{2,6}$-H), 7,57 (2H, d, J=8,3 Hz, 4-bromofenil $C_{3,5}$-H), 10,44 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 29,62 (tyz C_5), 61,46 (tyz C_2), 66,18 (OCH_2), 115,10, 121,76, 129,84 (fenil C_{2-6}), 122,67 (4-bromofenil C_4), 130,42 (4-bromofenil $C_{2,6}$), 131,96 (4-bromofenil $C_{3,5}$), 138,14 (4-bromofenil C_1), 157,96 (fenil C_1), 167,35 (amid CO), 169,15 (tyz CO).

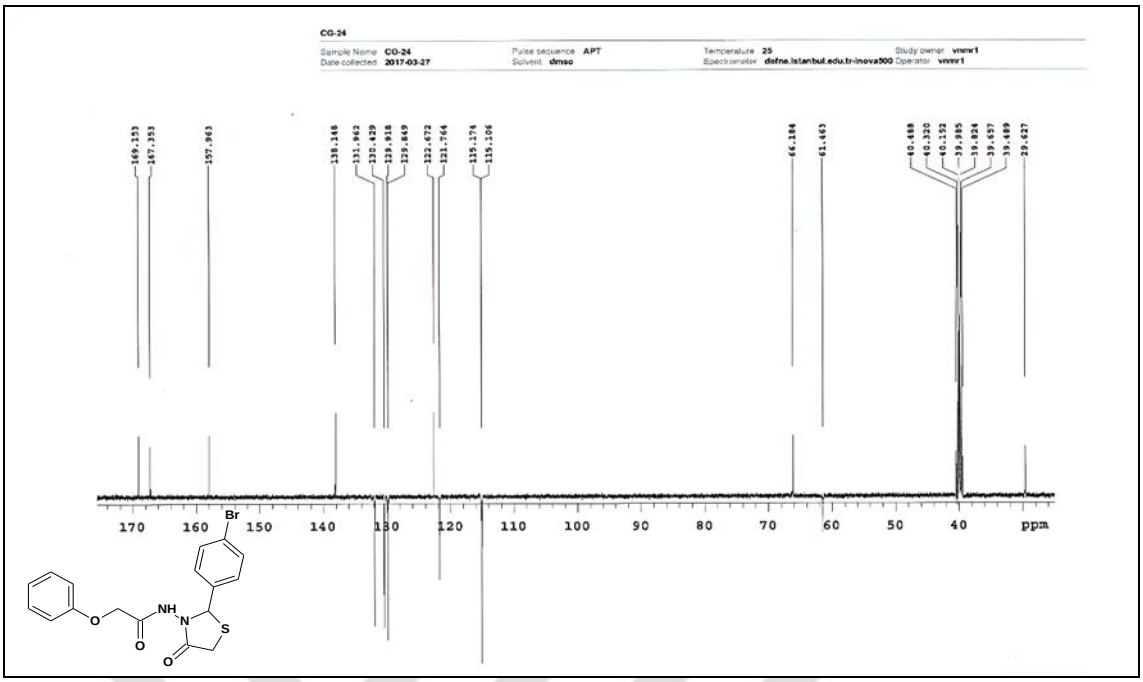
(ESI+) MS m/z (%): 432 ($[M+2+Na]^+$, 10), 429 ($[M+Na]^+$, 40), 409 ($[M+2+H]^+$, 42), 407 ($[M+H]^+$, 37), 335 (40), 333 (48).



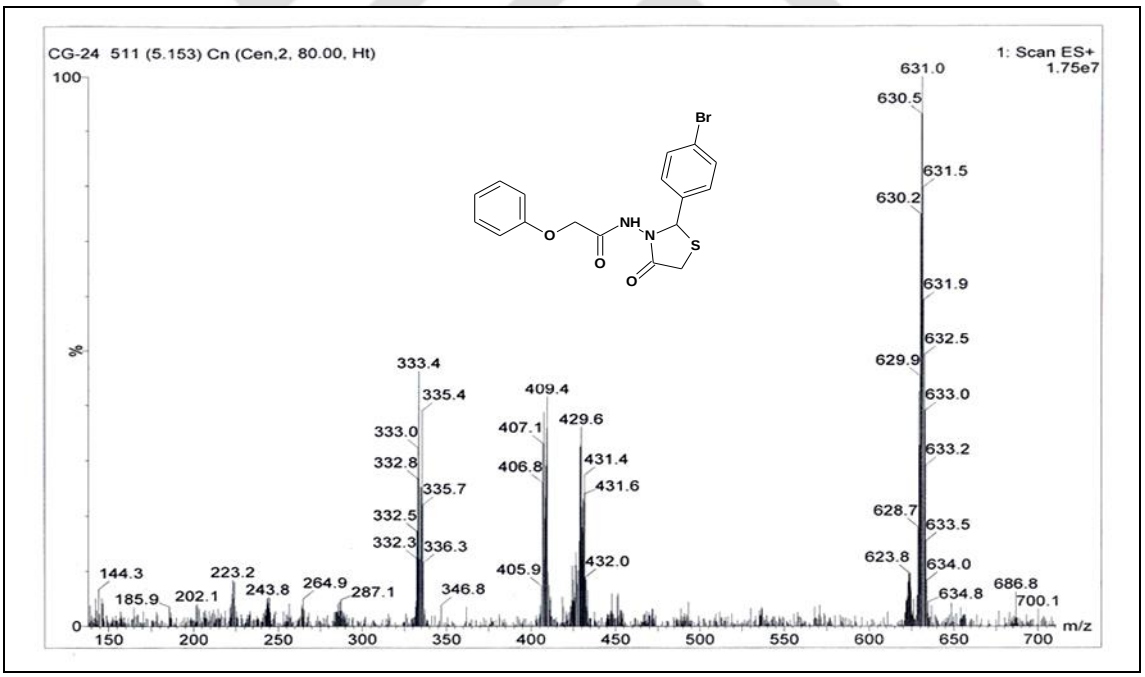
Şekil 4-94: Madde 5g'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4-95: Madde 5g'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-96: Madde 5g'nin APT NMR Spektrumu



Şekil 4-97: Madde 5g'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{17}H_{15}BrN_2O_3S$ için hesaplanan C: 50,13, H: 3,71, N: 6,88. Bulunan C: 49,60, H: 3,90, N: 6,92.

4.1.32. *N*-[2-(4-Klorofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5h)

0,005 Mol (1,44 g) *N*'-[(4-klorofenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (**3h**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 10 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,69 g (Verim % 91).

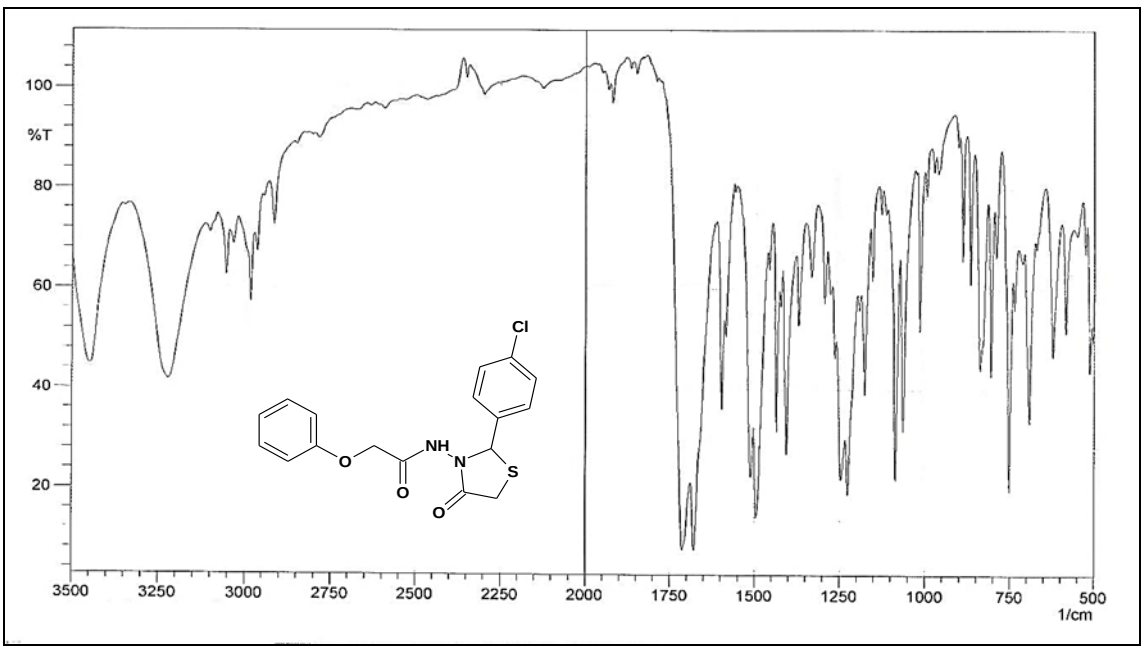
Beyaz renkli iğne şeklinde ince billurlar, 120-122 ^{o}C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 5h-R_f: 0,55, **3h-**R_f: 0,60, 0,88

Spektral Bulgular:

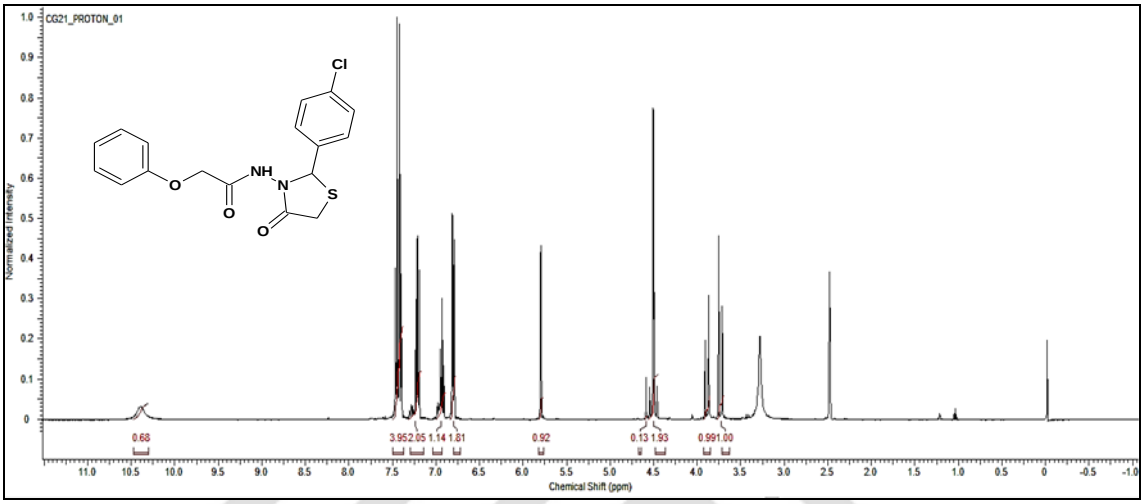
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 2249); 268 nm (ε 2684); 263 nm (ε 1995); 217 nm (ε 25543).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3444, 3226 (O-H ve N-H gerilme bandları), 3055 (aromatik C-H gerilme bandı), 2983, 2879 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1714 (tyz C=O gerilme bandı), 1681 (amid C=O gerilme bandı), 1597 (amid II bandı), 1575, 1506 (aromatik C=C gerilme bandları), 1456, 1371 (alifatik C-H eğilme bandları– asimetrik ve simetrik), 1226, 1085 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 752 (aromatik C-H eğilme bandı).

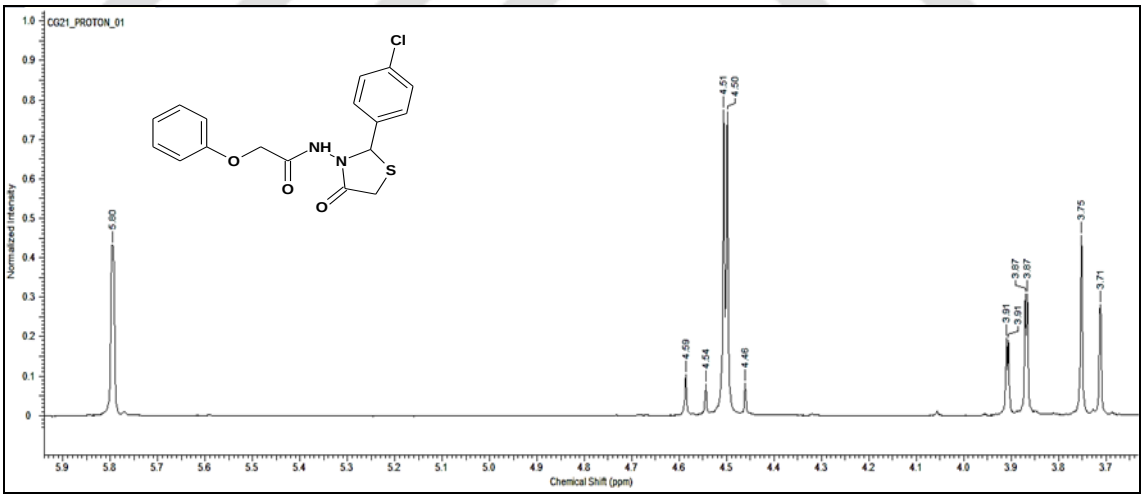


Şekil 4-98: Madde 5h'nin IR Spektrumu

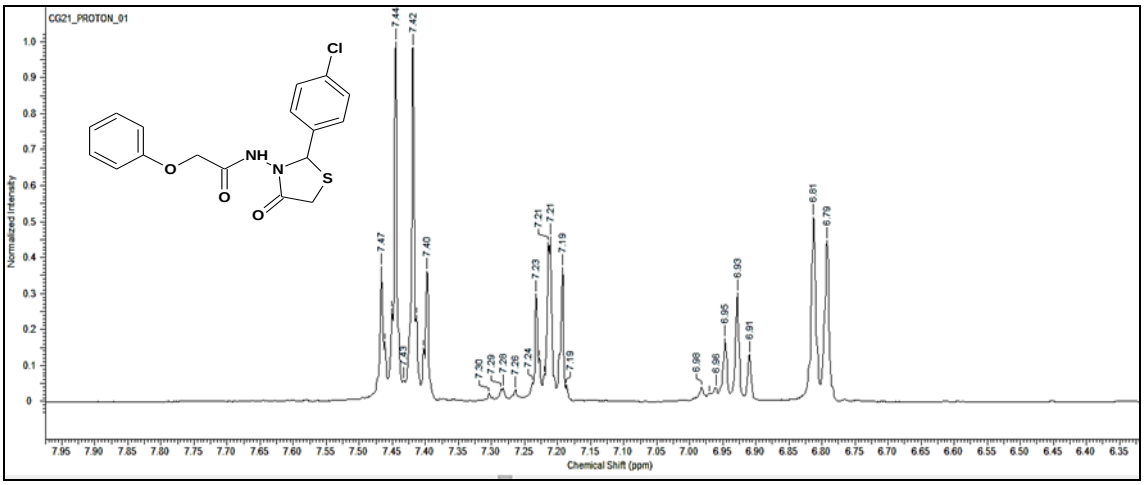
^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,73 (1H, d, J=16 Hz, C_5-H_a), 3,89 (1H, dd, J= 16 Hz, 2 Hz, C_5-H_b), 4,48, 4,52 (2H, 2d, J=15 Hz, OCH_2), 5,80 (1H, s, C_2-H), 6,80 (2H, d, J=7 Hz, fenil $C_{2,6}$-H), 6,93 (1H, t, J= 7 Hz, fenil C_4-H), 7,21 (2H, t, J=7 Hz, fenil $C_{3,5}$-H), 7,41 (2H, d, J=8,5 Hz, 4-klorofenil $C_{2,6}$-H), 7,46 (2H, d, J=8,5 Hz, 4-klorofenil $C_{3,5}$-H), 10,39 (1H, s, NH).



Şekil 4-99: Madde 5h'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



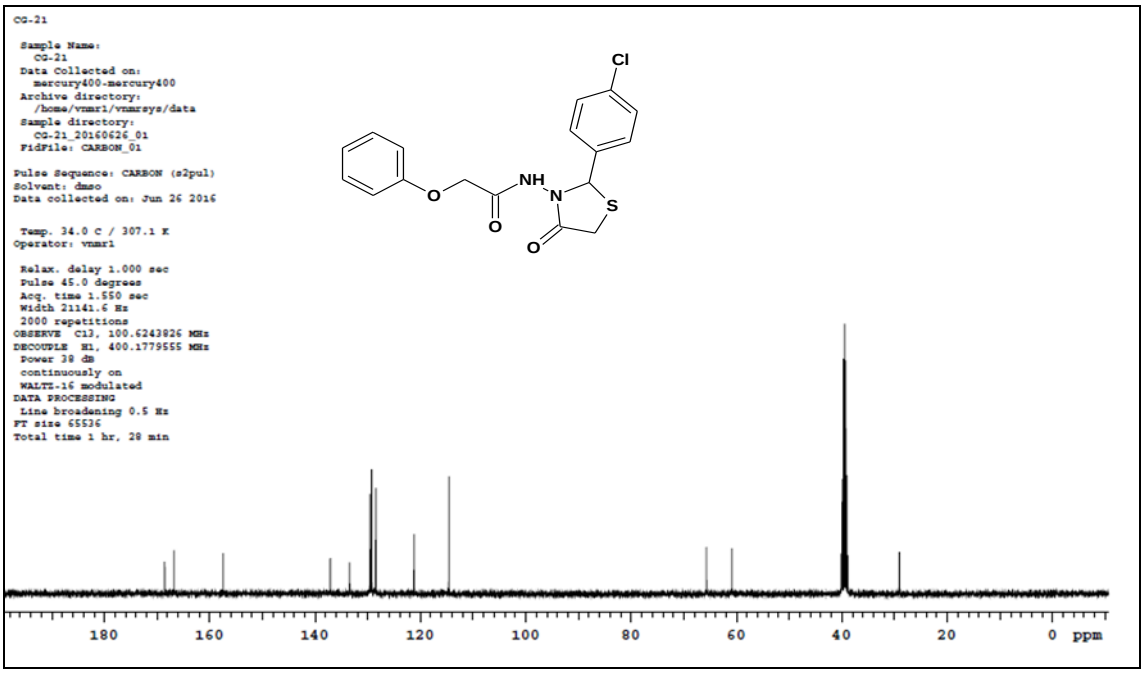
Şekil 4-100: Madde 5h'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (3,70-5,90 ppm)



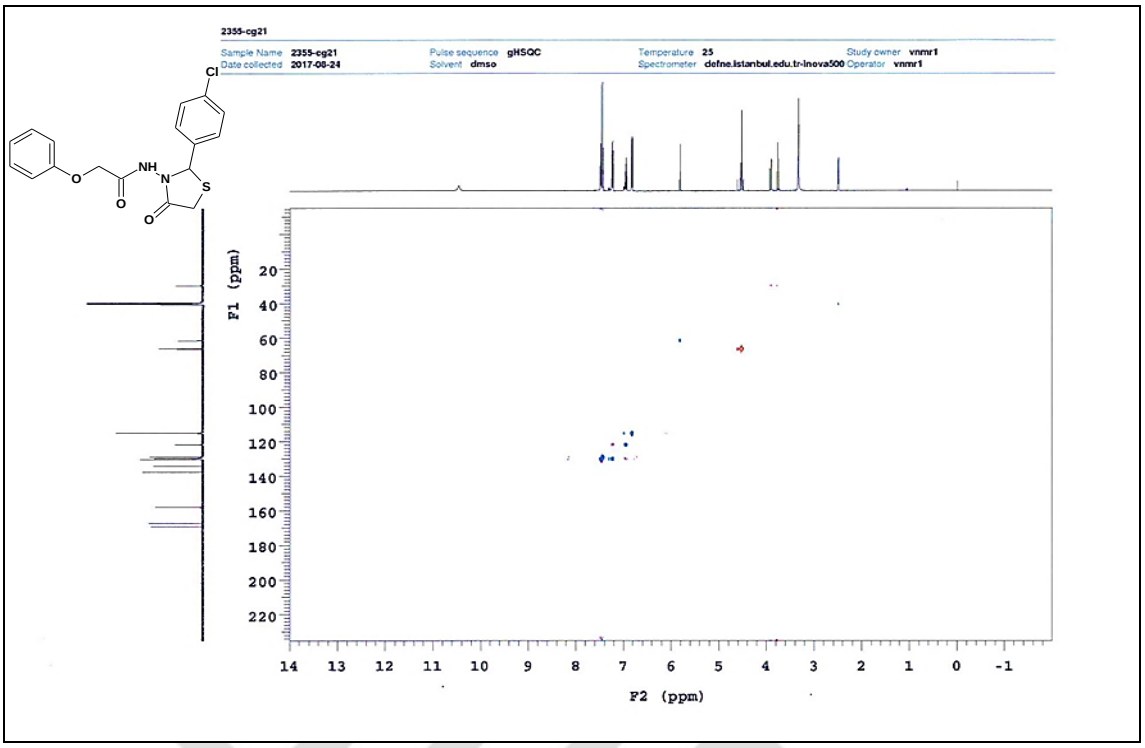
Şekil 4-101: Madde 5h'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (6,35-7,95 ppm)

^{13}C-NMR (proton decoupled) (100MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 29,08 (tyz C_5), 60,86 (tyz C_2), 65,71 (OCH_2), 114,60, 121,22, 129,28 (fenil C_{2-6}), 128,47 (4-klorofenil $C_{3,5}$), 129,59 (4-klorofenil $C_{2,6}$), 133,47 (4-klorofenil C_4), 137,15 (4-klorofenil C_1), 157,47 (fenil C_1), 166,78 (amid CO), 168,55 (tyz CO).

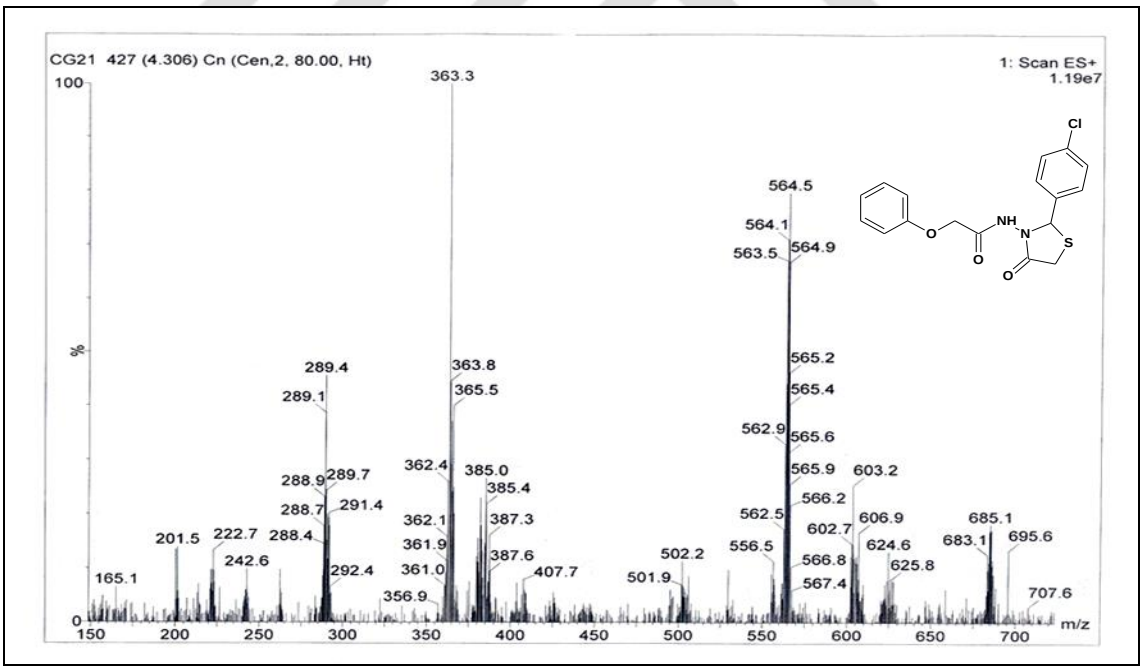
(ESI+) MS m/z (%): 387 ($[M+2+Na]^+$, 20), 385 ($[M+Na]^+$, 30), 365 ($[M+2+H]^+$, 33), 363 ($[M+H]^+$, 100), 291 (45), 289 (25).



Şekil 4-102: Madde 5h'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-103: Madde 5h'nin HSQC Spektrumu



Şekil 4-104: Madde 5h'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{17}H_{15}ClN_2O_3S.1/2\ H_2O$ için hesaplanan C: 54,86, H: 4,57, N: 7,53. Bulunan C: 54,79, H: 4,12, N: 7,64.

4.1.33. *N*-[2-(4-Florofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5ı)

0,005 Mol (1,36 g) *N'*-[(4-Florofenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (**3ı**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 4 saat ısıtılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 1,77 g (Verim % 100).

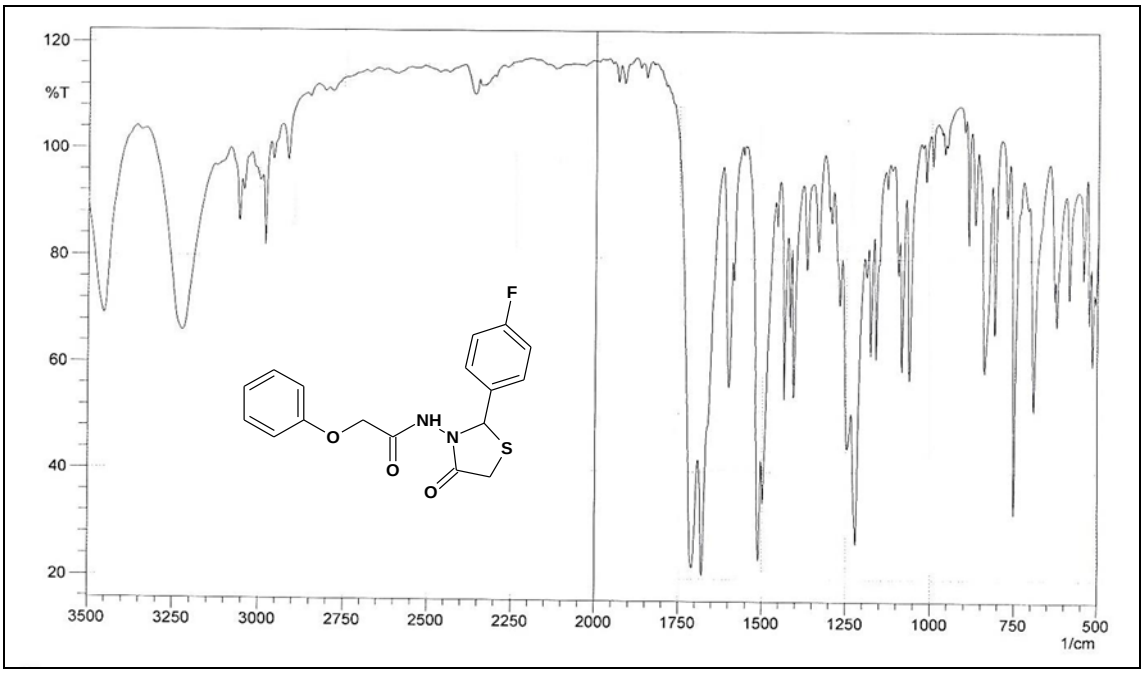
Beyaz renkli billurlar, 98-101 ^{o}C de erir.

Kromatografi: Sistem S_3; 5ı-R_f: 0,44, **3ı-**R_f: 0,32

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1524); 269 nm (ε 1939); 263 nm (ε 1627); 215 nm (ε 14616).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3454, 3221 (O-H ve N-H gerilme bandları), 3057 (aromatik C-H gerilme bandı), 2981, 2870 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1708 (tyz C=O gerilme bandı), 1681 (amid C=O gerilme bandı), 1600 (amid II bandı), 1587, 1498 (aromatik C=C gerilme bandları), 1453, 1369 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1220, 1085 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 752 (aromatik C-H eğilme bandı).

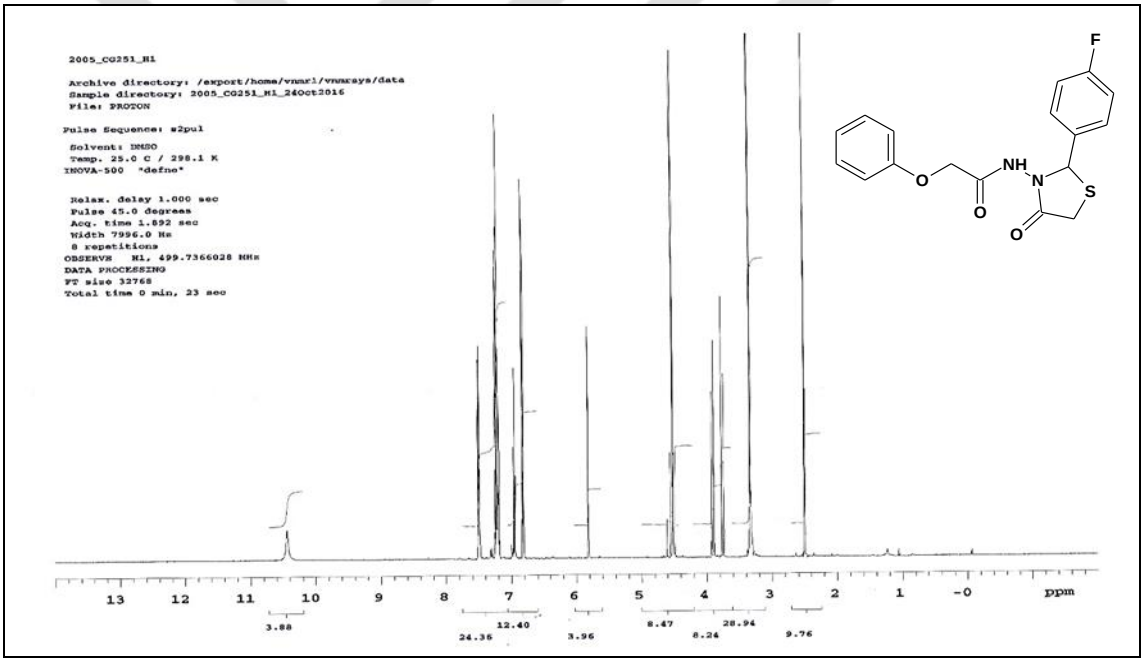


Şekil 4-105: Madde 5ı'nın IR Spektrumu

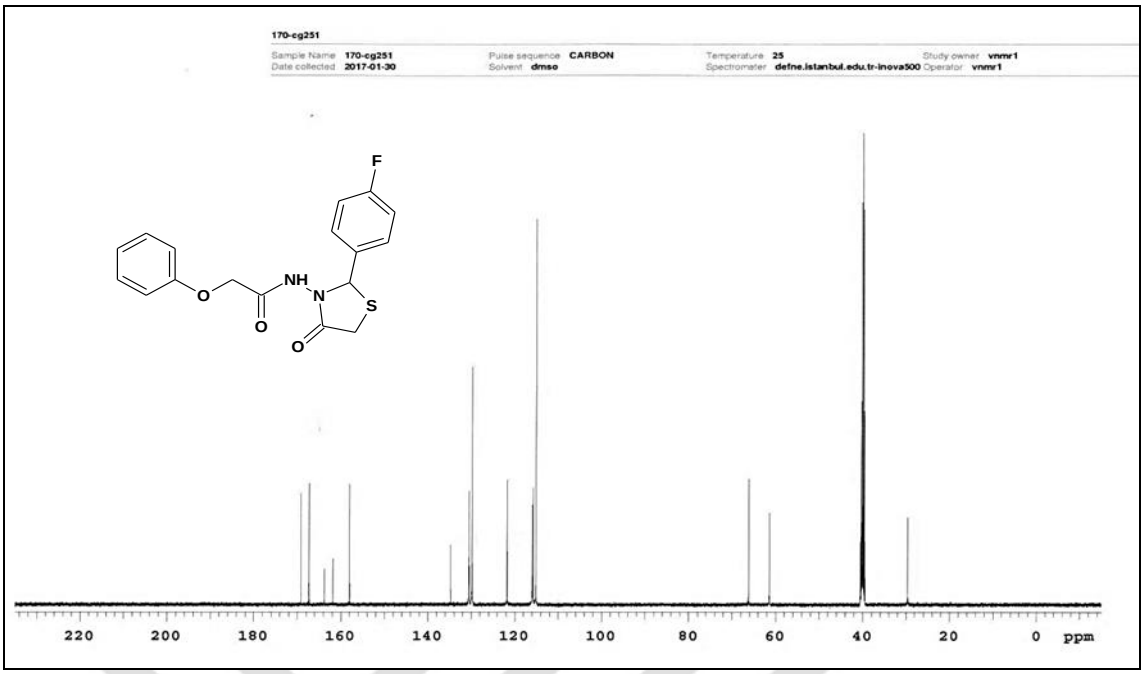
^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,76 (1H, d, J=16 Hz, C_5-H_a), 3,90 (1H, dd, J=16 Hz, 2 Hz, C_5-H_b), 4,49, 4,55 (2H, 2d, J=15 Hz, OCH_2), 5,81 (1H, s, C_2-H), 6,81-6,84 (2H, m, fenil $C_{2,6}$-H), 6,93-6,97 (1H, m, fenil C_4-H), 7,18-7,52 (6H, m, 4-florofenil $C_{2,3,5,6}$-H ve fenil $C_{3,5}$-H), 10,44 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 29,65 (tyz C_5), 61,43 (tyz C_2), 66,17 (OCH_2), 115,10, 121,75, 129,84 (fenil C_{2-6}), 115,88 (d, $^{2}J_{C-F}$= 20 Hz, 4-florofenil $C_{3,5}$), 130,52 (d, $^{3}J_{C-F}$= 7,5 Hz, 4-florofenil $C_{2,6}$), 134,79 (4-florofenil C_1), 157,98 (fenil C_1), 162,81 (d, $^{1}J_{C-F}$= 243 Hz, 4-florofenil C_4), 167,33 (amid CO), 169,13 (tyz CO).

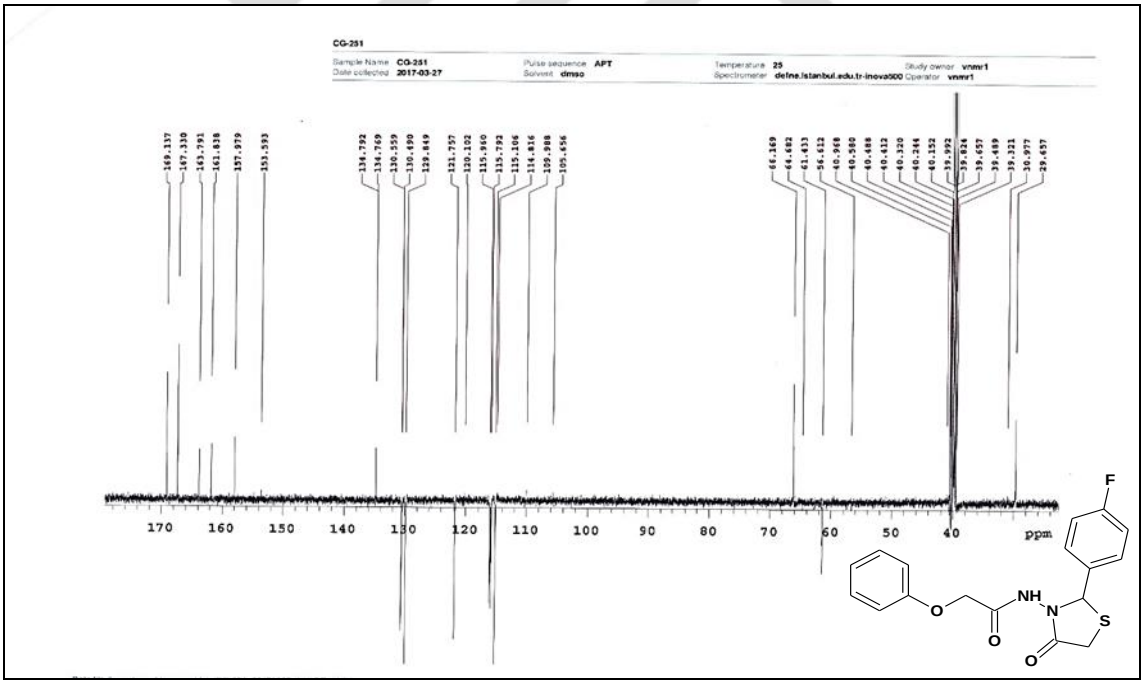
(ESI-) MS m/z (%): 381 ($[M+Cl]^-$, 8), 345 ($[M-H]^-$, 100), 271 (62).



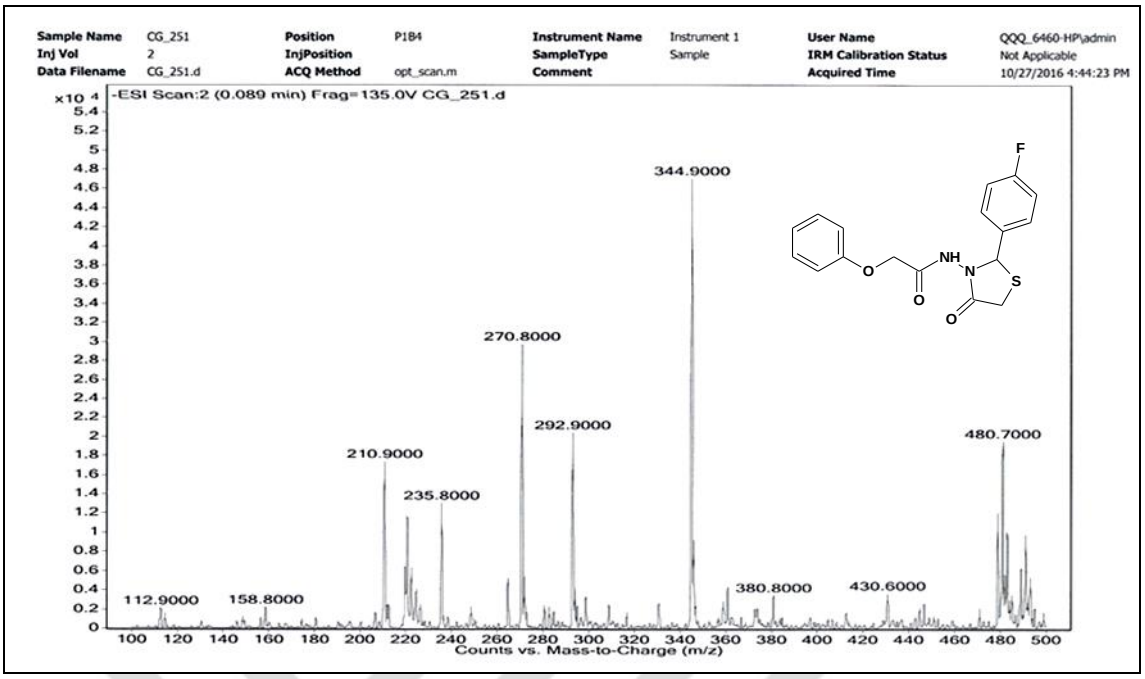
Şekil 4-106: Madde 5ı'nın ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4-107: Madde 5ı'nın ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-108: Madde 5ı'nın APT NMR Spektrumu



Şekil 4-109: Madde 5ı'nın Kütle Spektrumu ESI (-)

Analiz: $C_{17}H_{15}FN_2O_3S.1/2H_2O$ için hesaplanan C: 57,40, H: 4,50, N: 7,87. Bulunan C: 57,29, H: 4,76, N: 7,98.

4.1.34. *N*-[2-(2-Metoksifenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5i)

0,005 Mol (1,42 g) *N'*-[(2-metoksifenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (**3i**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 8 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,41 g (Verim % 79).

Beyaz renkte billurlar, 115-118 °C de erir.

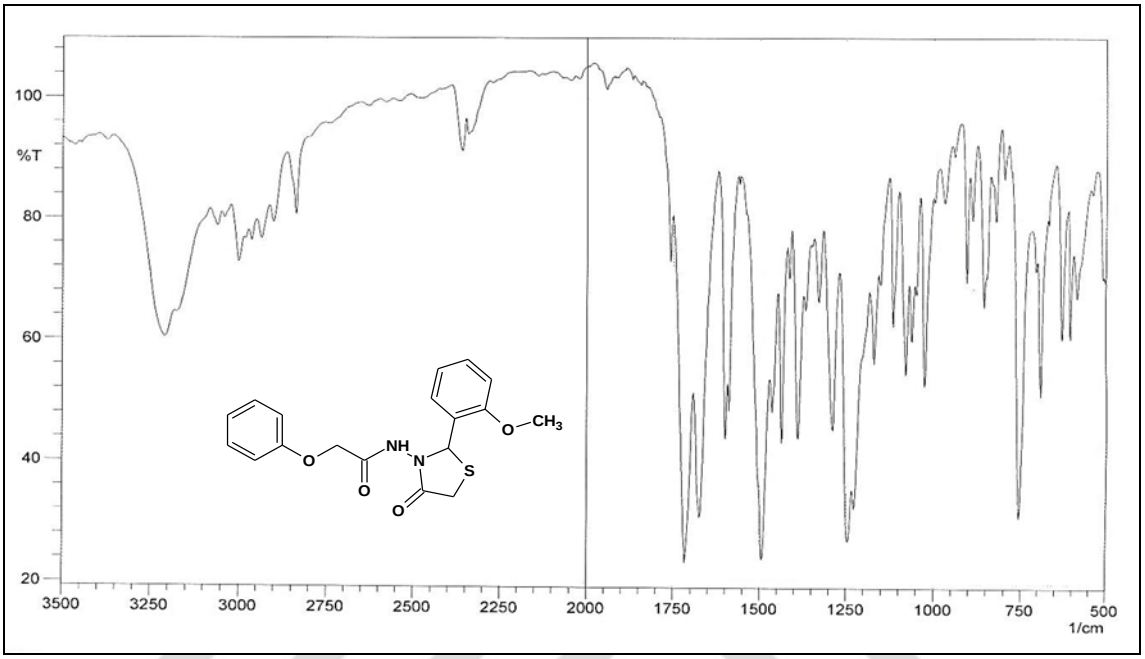
Kromatografi: Sistem S_1; 5i-R_f: 0,60, **3i-**R_f: 0,72

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 5125); 269 nm (ε 4444); 263 nm (ε 3727); 218 nm (ε 23224).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3373, 3209 (N-H gerilme bandı), 3061 (aromatik C-H gerilme bandı), 2964, 2837 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1716 (tyz

C=O gerilme bandı), 1674 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587, 1492 (aromatik C=C gerilme bandları), 1436, 1388 (alifatik C-H eğilme bandları–asimetrik ve simetrik), 1170, 1080 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).

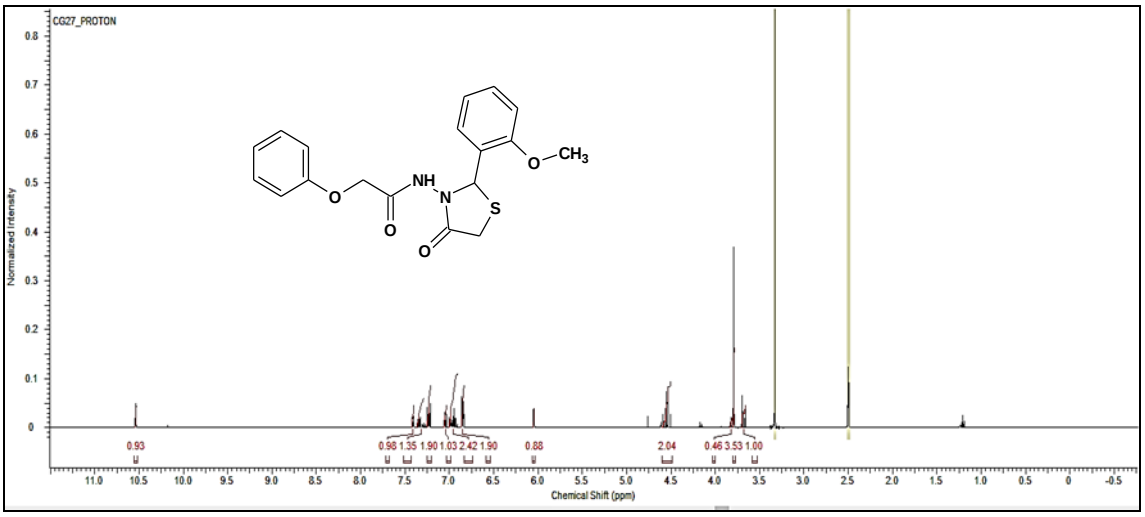


Şekil 4-110: Madde 5i'nin IR Spektrumu

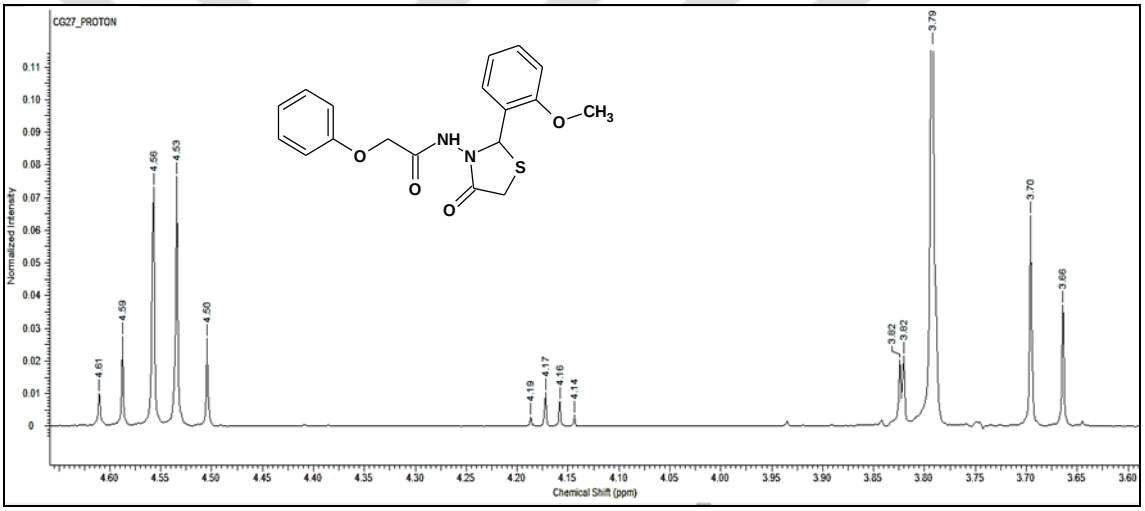
^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,68 (1H, d, J=16 Hz, C_5-H_a), 3,79 (3H, s, OCH_3), 3,80 (1H, dd, J=16 Hz, 2 Hz, C_5-H_b), 4,52, 4,57 (2H, 2d, J=15 Hz, OCH_2), 6,05 (1H, s, C_2-H), 6,84-6,86 (2H, m, 2-metoksifenil $C_{3,5}$-H), 6,92-7,05 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$ -H), 7,21-7,25 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 7,29-7,36 (1H, m, 2-metoksifenil C_4-H), 7,41 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz, 2-metoksifenil C_6-H), 10,54 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (Proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 29,32 (tyz C_5), 56,16 (OCH_3), 56,77 (tyz C_2), 66,10 (OCH_2), 111,73 (2-metoksifenil C_3), 114,93 (2-metoksifenil C_5), 115,11, 121,72, 129,85 (fenil C_{2-6}), 121,00 (2-metoksifenil C_1), 130,31 (2-metoksifenil $C_{4,6}$), 157,33 (2-metoksifenil C_2), 158,02 (fenil C_1), 167,40 (amid CO), 169,72 (tyz CO).

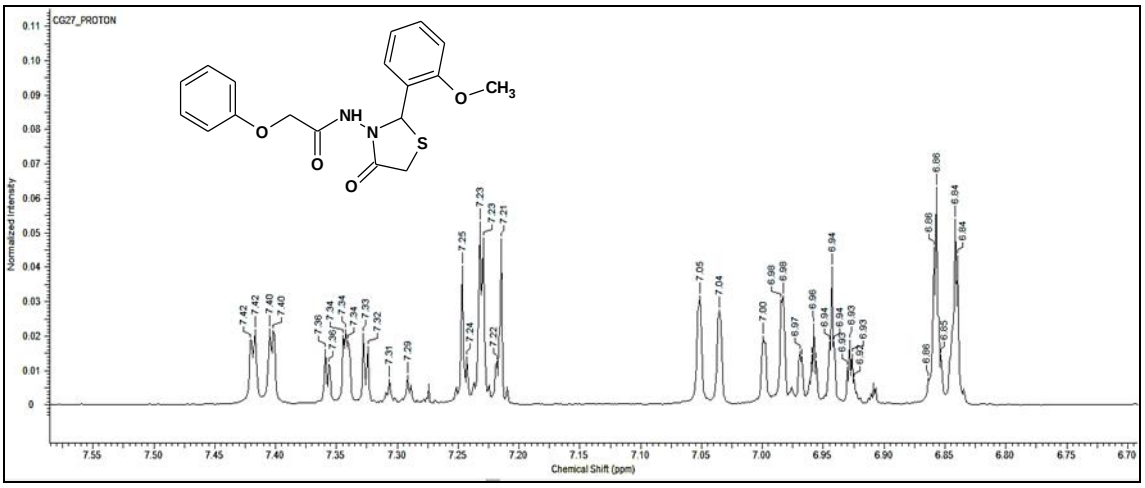
(ESI+) MS m/z (%): 381 ($[M+Na]^+$, 60), 359 ($[M+H]^+$, 100), 285 (100).



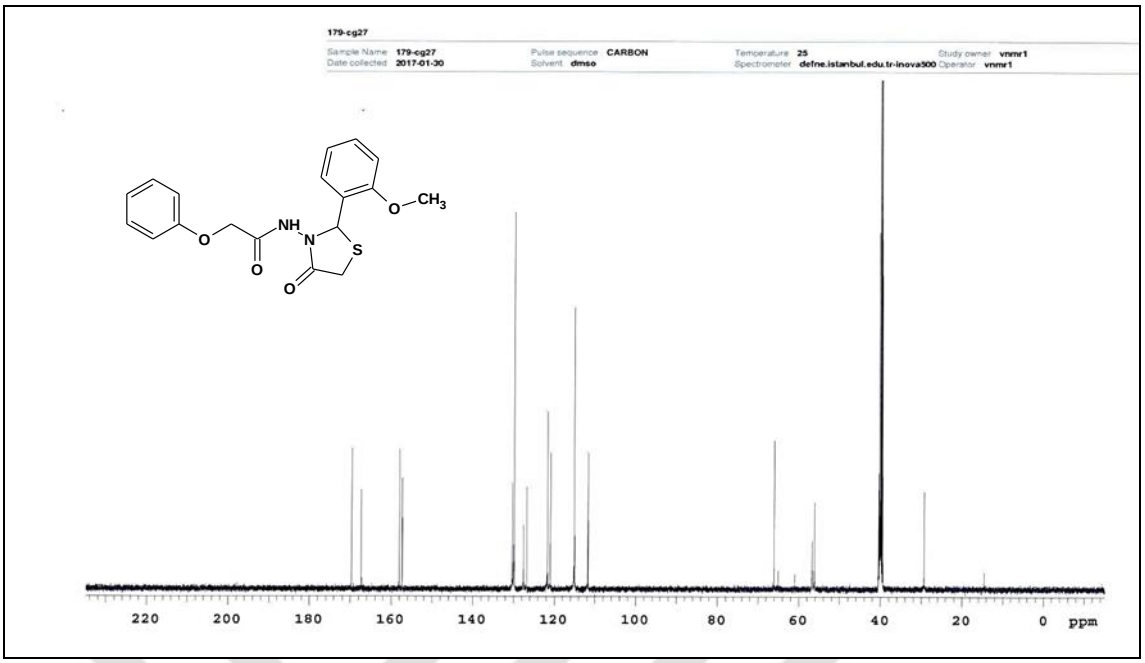
Şekil 4-111: Madde 5i'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



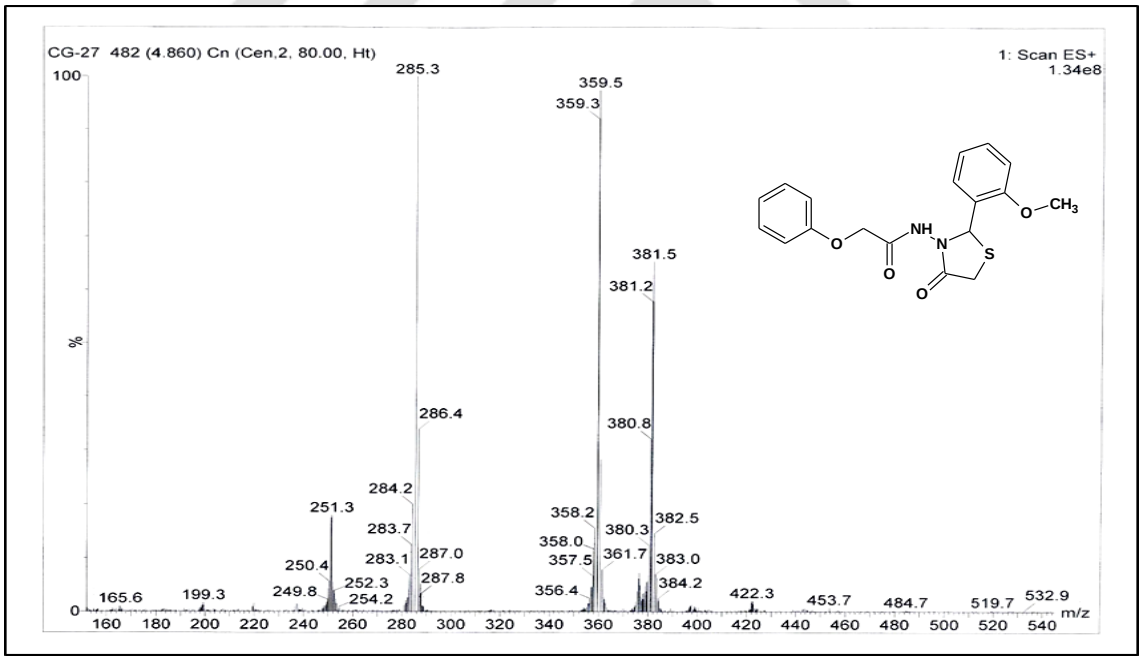
Şekil 4-112: Madde 5i'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (3,60-4,65 ppm)



Şekil 4-113: Madde 5i'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (6,70-7,55 ppm)



Şekil 4-114: Madde 5i'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-115: Madde 5i'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{18}H_{18}N_2O_4S$ için hesaplanan C: 60,32, H: 5,06, N: 7,82. Bulunan C: 60,51, H: 5,38, N: 7,48.

4.1.35. *N*-[2-(4-Metoksifenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5j)

0,005 Mol (1,42 g) *N'*-[(4-metoksifenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (**3k**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 9 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,54 g (Verim % 83).

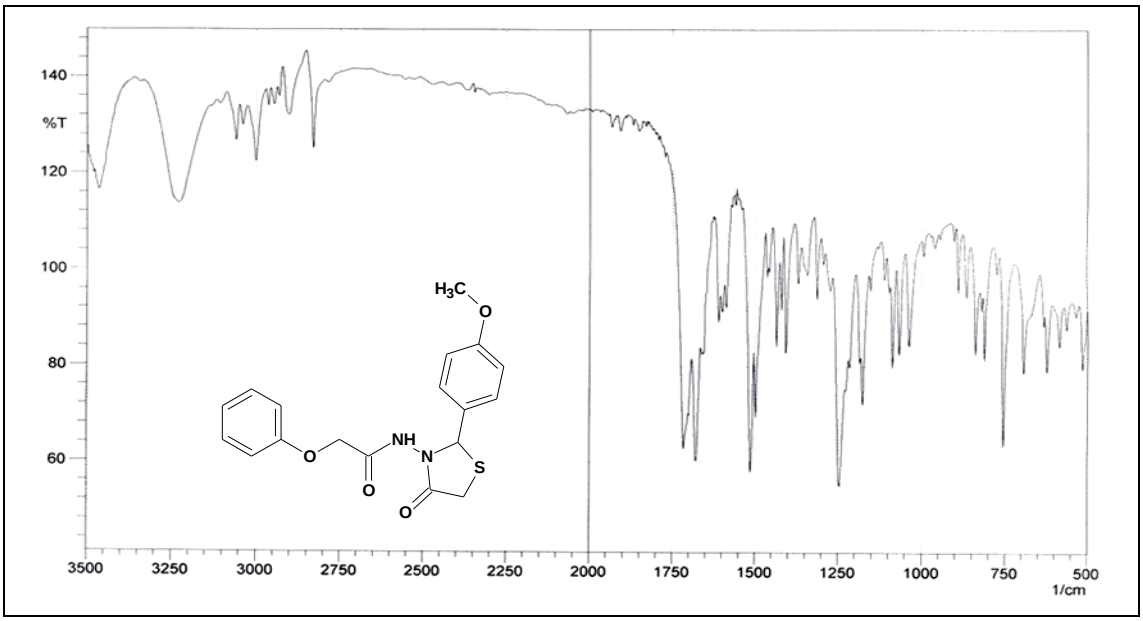
Beyaz renkli billur, 118-120 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 5j-R_f: 0,51, **3k-**R_f: 0,60

Spektral Bulgular:

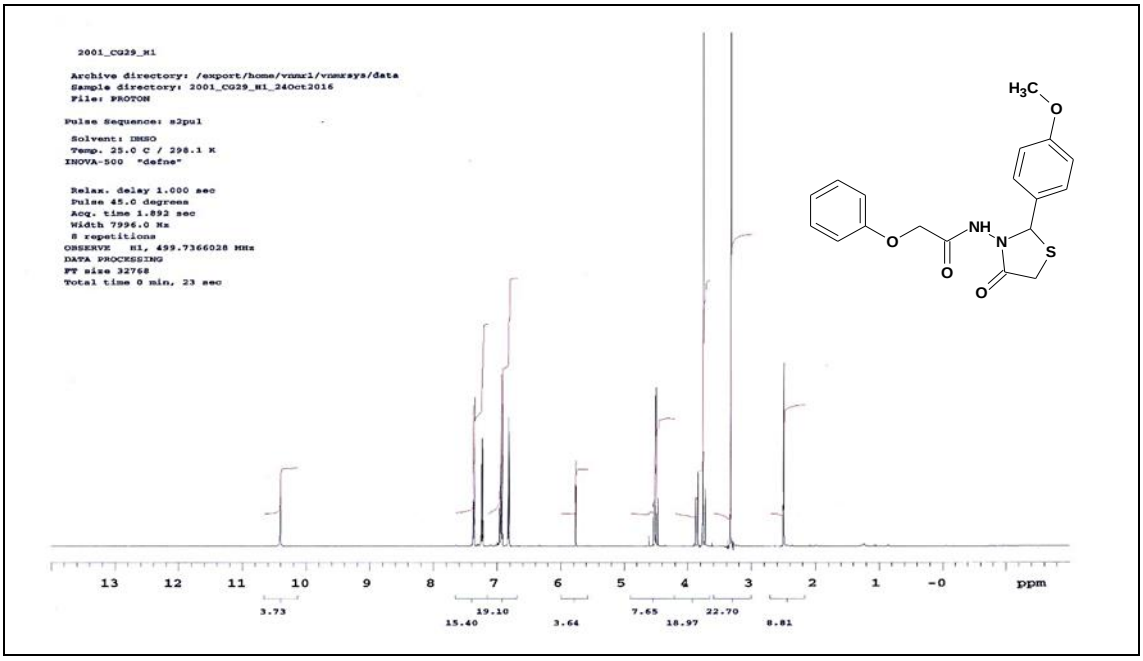
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 281 nm (ε 1867); 275 nm (ε 2903); 269 nm (ε 3046); 263 nm (ε 2508); 233 nm (ε 15913); 218 nm (ε 18673).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3466, 3228 (N-H gerilme bandı), 3059 (aromatik C-H gerilme bandı), 3001, 2831 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1716 (tyz C=O gerilme bandı), 1678 (amid C=O gerilme bandı), 1600 (amid II bandı), 1610, 1514 (aromatik C=C gerilme bandları), 1435, 1371 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1246, 1087 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 756 (aromatik C-H eğilme bandı).



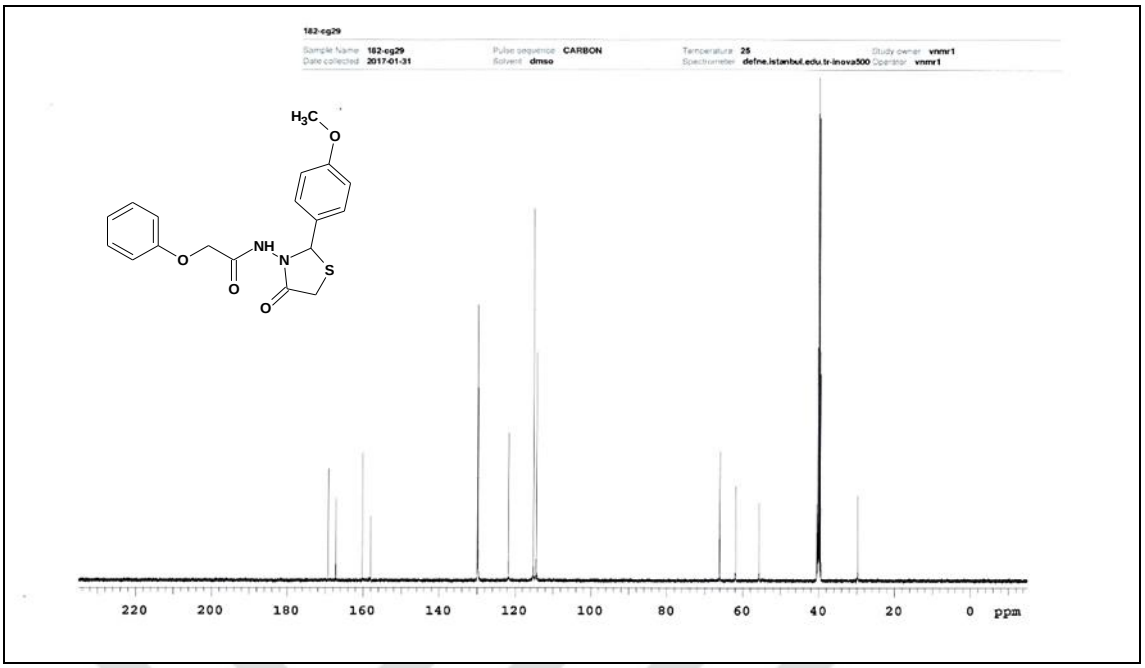
Şekil 4-116: Madde 5j'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 3,74 (1H, dd, J=16 Hz, 1 Hz, C_5-H_a), 3,77 (3H, s, OCH_3), 3,87 (1H, dd, J=16 Hz, 2 Hz, C_5-H_b), 4,48, 4,53 (2H, 2d, J=15 Hz, OCH_2), 5,77 (1H, s, C_2-H), 6,81-6,83 (2H, m, 4-metoksifenil $C_{3,5}$-H), 6,92-6,96 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,22-7,25 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 7,36-7,38 (2H, m, 4-metoksifenil $C_{2,6}$-H), 10,40 (1H, s, NH).

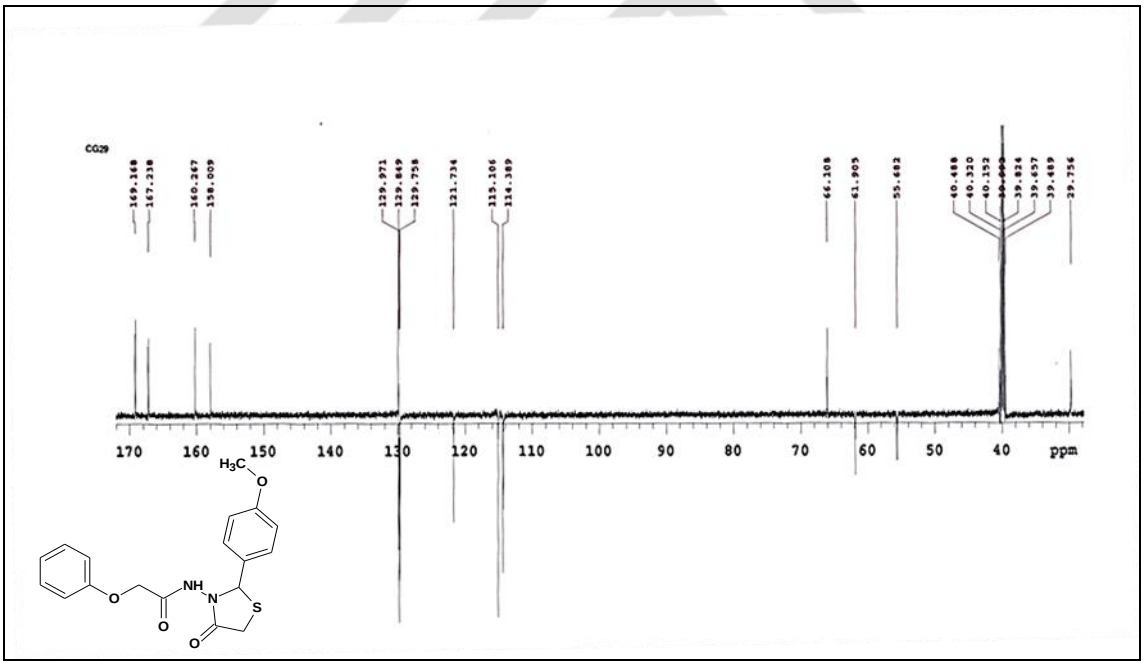


Şekil 4-117: Madde 5j'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 29,75 (tyz C_5), 55,68 (OCH_3), 61,90 (tyz C_2), 66,10 (OCH_2), 114,38 (4-metoksifenil $C_{3,5}$), 115,10, 121,73, 129,84 (fenil C_{2-6}), 129,76 (4-metoksifenil $C_{2,6}$), 129,97 (4-metoksifenil C_1), 158,00 (fenil C_1), 160,26 (4-metoksifenil C_4), 167,23 (amid CO), 169,16 (tyz CO).

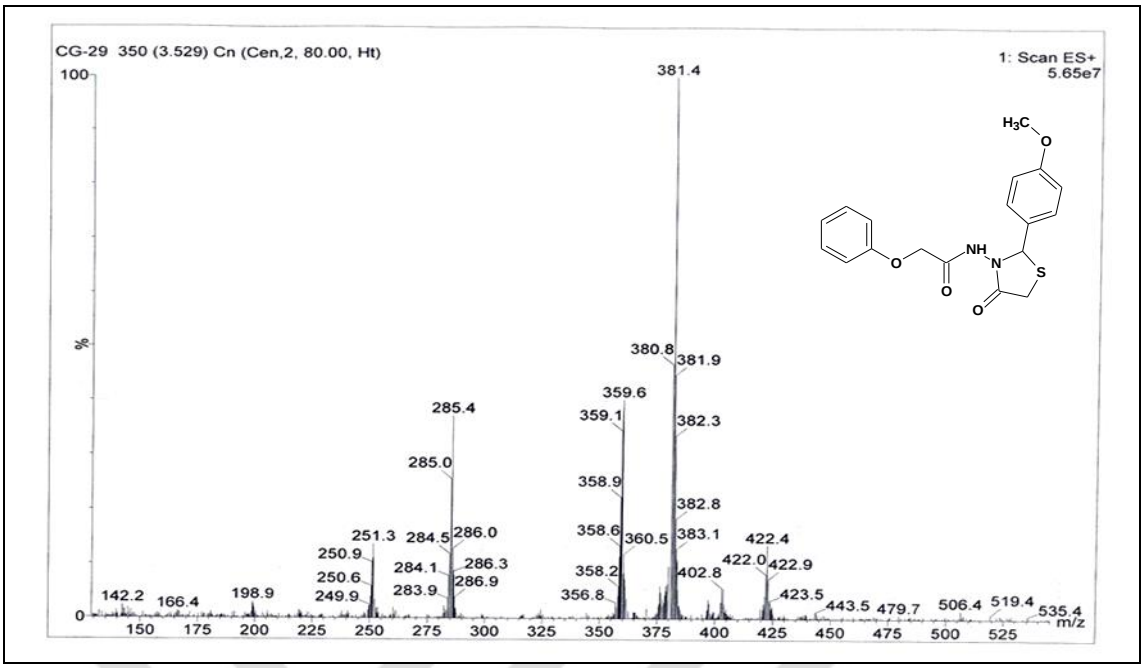


Şekil 4-118: Madde 5j'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-119: Madde 5j'nin APT NMR Spektrumu

(ESI+) MS m/z (%): 381 ($[M+Na]^+$, 100), 359 ($[M+H]^+$, 40), 285 (40).



Şekil 4-120: Madde 5j'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{18}H_{18}N_2O_4S$ için hesaplanan C: 60,32, H: 5,06, N: 7,82. Bulunan C: 60,59, H: 5,30, N: 7,94.

4.1.36. 2-Fenoksi-*N*-(2,2,5-trimetil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)asetamid (5k)

0,005 Mol (1,03 g) 2-fenoksi-*N'*-(propan-2-iliden)asetohidrazid (**3a**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 8 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,00 g (Verim % 68).

Beyaz renkli katı madde, 115-117 °C de erir.

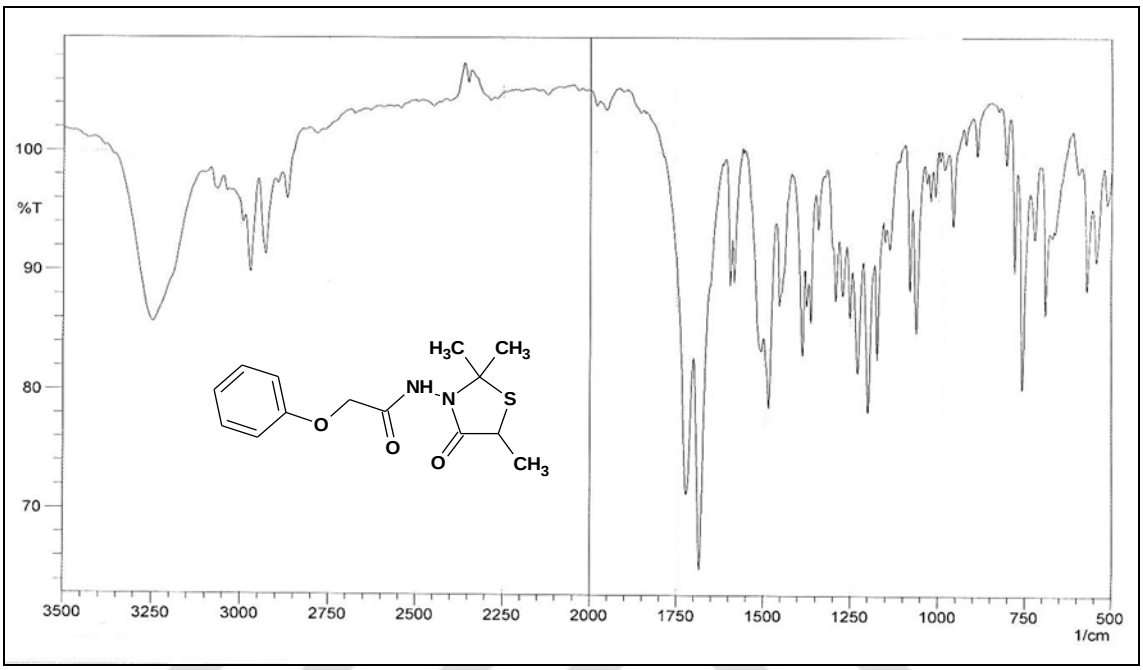
Kromatografi: Sistem S_1; 5k-R_f: 0,67, **3a-**R_f: 0.24

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1412); 269 nm (ε 1648); 262 nm (ε 1177); 217 nm (ε 10920).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3383, 3246 (N-H gerilme bandı), 3064 (aromatik C-H gerilme bandı), 2972, 2868 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1724 (tyz C=O gerilme bandı), 1683 (amid C=O gerilme bandı), 1597 (amid II bandı), 1585, 1485

(aromatik C=C gerilme bandları), 1456, 1388 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1230, 1062 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 759 (aromatik C-H eğilme bandı).

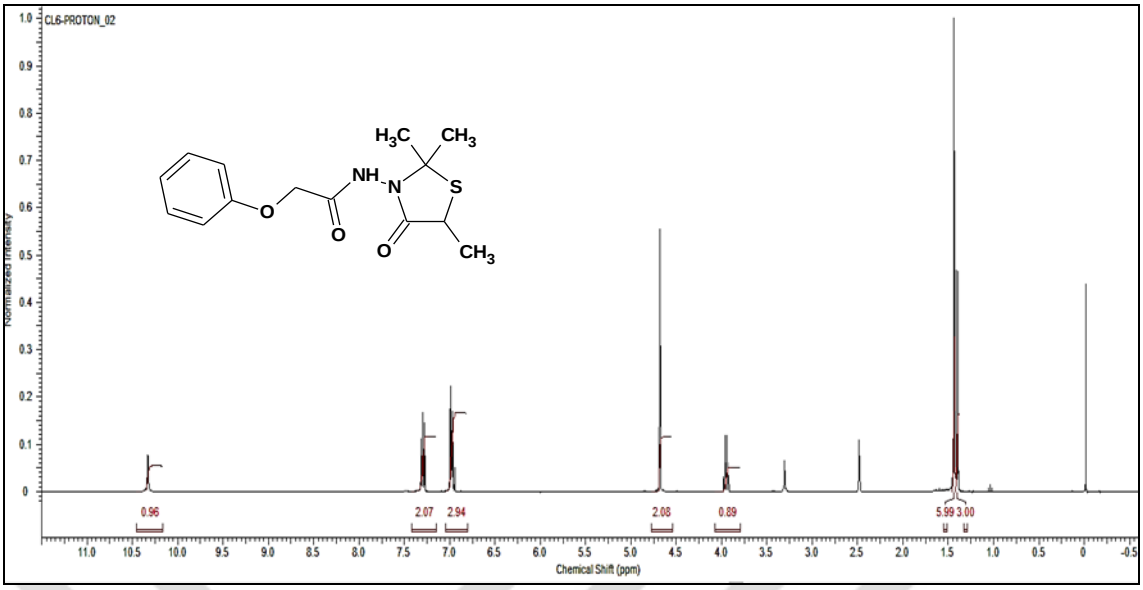


Şekil 4-121: Madde 5k'nın IR Spektrumu

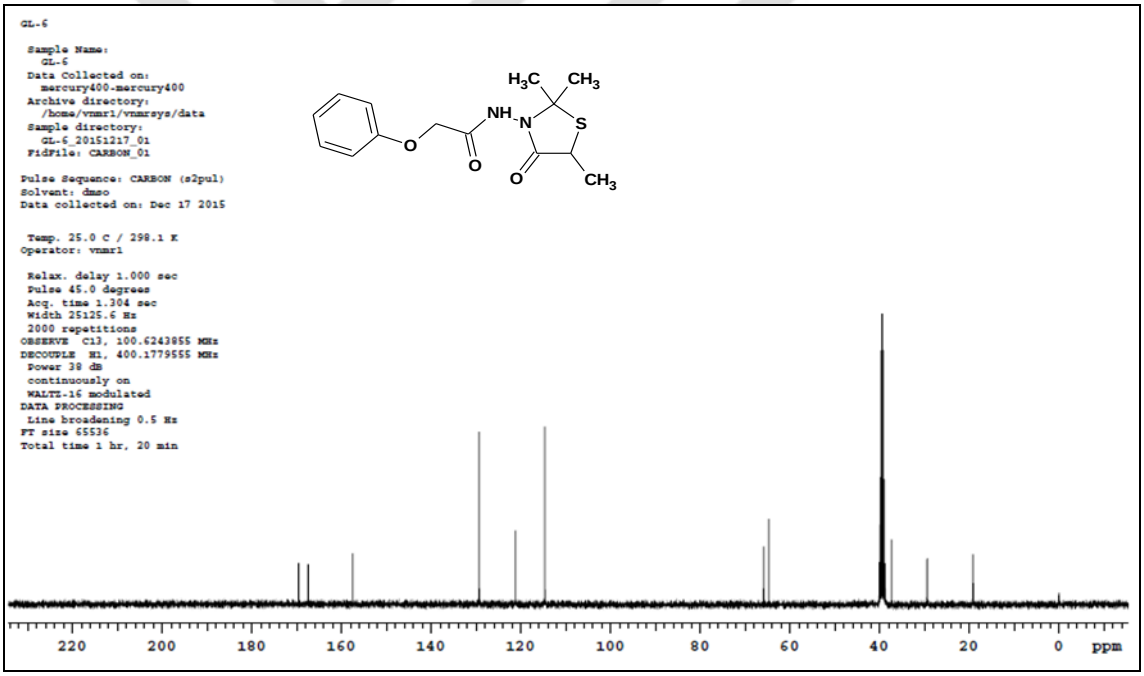
^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,40 (3H, d, J=7 Hz, C_5-CH_3),1,44 (6H, s, 2C_2-CH_3), 3,95 (1H, q, J=7 Hz, tyz C_5-H), 4,68 (2H, s, OCH_2), 6,94-6,99 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,28-7,31 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,33 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (proton decoupled) (100MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 19,17 (tyz C_5-CH_3), 29,34, 29,42 (tyz 2C_2-CH_3), 37,36 (tyz C_5), 64,74 (tyz C_2), 65,84 (OCH_2), 114,65, 121,21, 129,34 (fenil C_{2-6}), 157,52 (fenil C_1), 167,43 (amid CO), 169,61 (tyz CO).

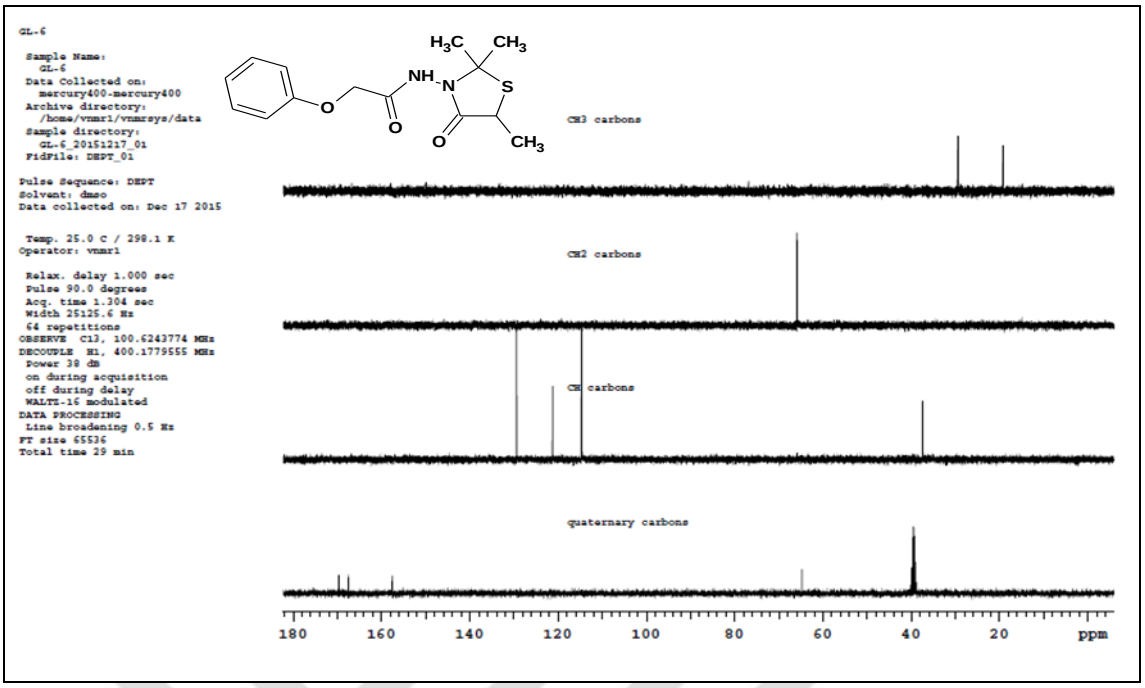
(ESI+) MS m/z (%): 317 ($[M+Na]^+$, 88), 295 ($[M+H]^+$, 100), 207 (98).



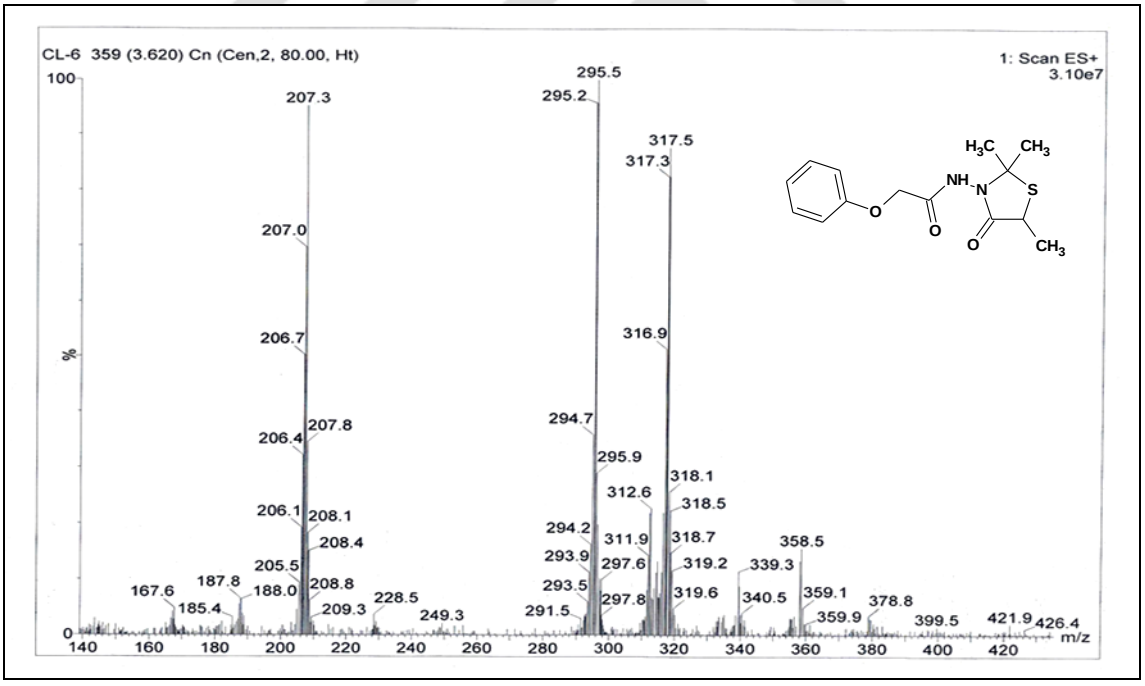
Şekil 4-122: Madde 5k'nın ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4-123: Madde 5k'nın ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-124: Madde 5k'nın DEPT NMR Spektrumu



Şekil 4-125: Madde 5k'nın Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{14}H_{18}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 57,12, H: 6,16, N: 9,52. Bulunan C: 56,97, H: 6,53, N: 9,23.

4.1.37. *N*-(2,2-Dietil-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5l)

0,005 Mol (1,17 g) *N'*-(pentan-3-iliden)-2-fenoksiasetohidrazid (**3c**) 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5** de verilen genel sentez yöntemine göre 6 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,20 g (Verim % 75).

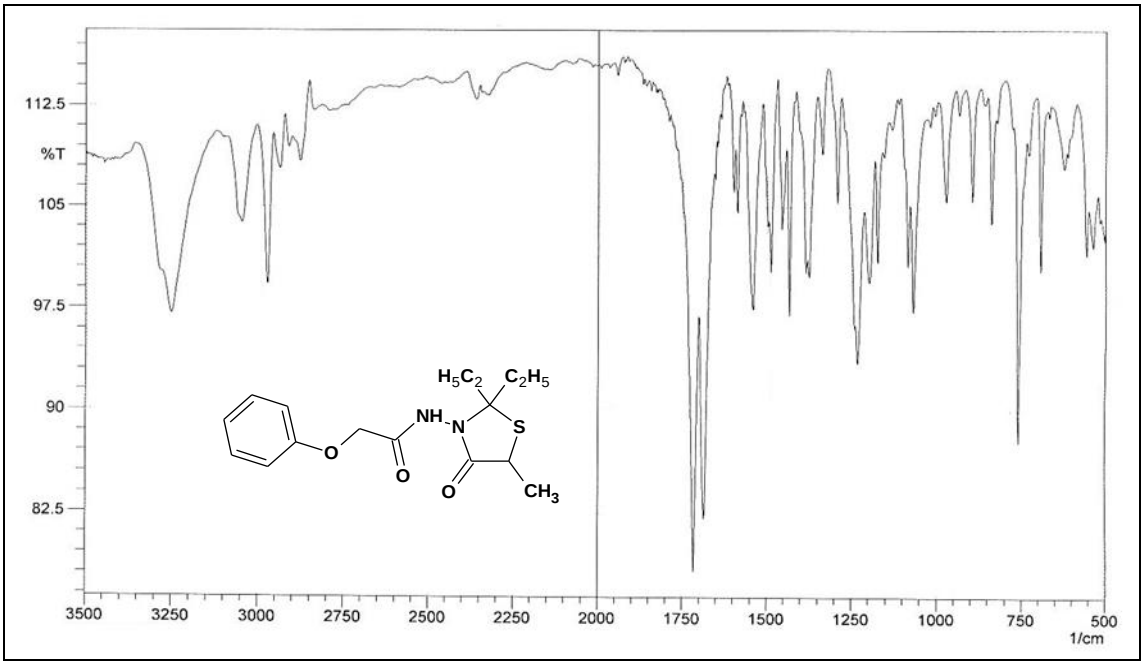
Parlak beyaz renkli kristaller, 102-105 ^{o}C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 5l-R_f: 0,71, **3c-**R_f: 0,61

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 1386); 269 nm (ε 1644); 262 nm (ε 1096); 217 nm (ε 10607).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3444, 3251 (N-H gerilme bandı), 3045 (aromatik C-H gerilme bandı), 2972, 2875 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1716 (tyz C=O gerilme bandı), 1689 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587, 1541 (aromatik C=C gerilme bandları), 1453, 1375 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1232, 1070 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 759 (aromatik C-H eğilme bandı).

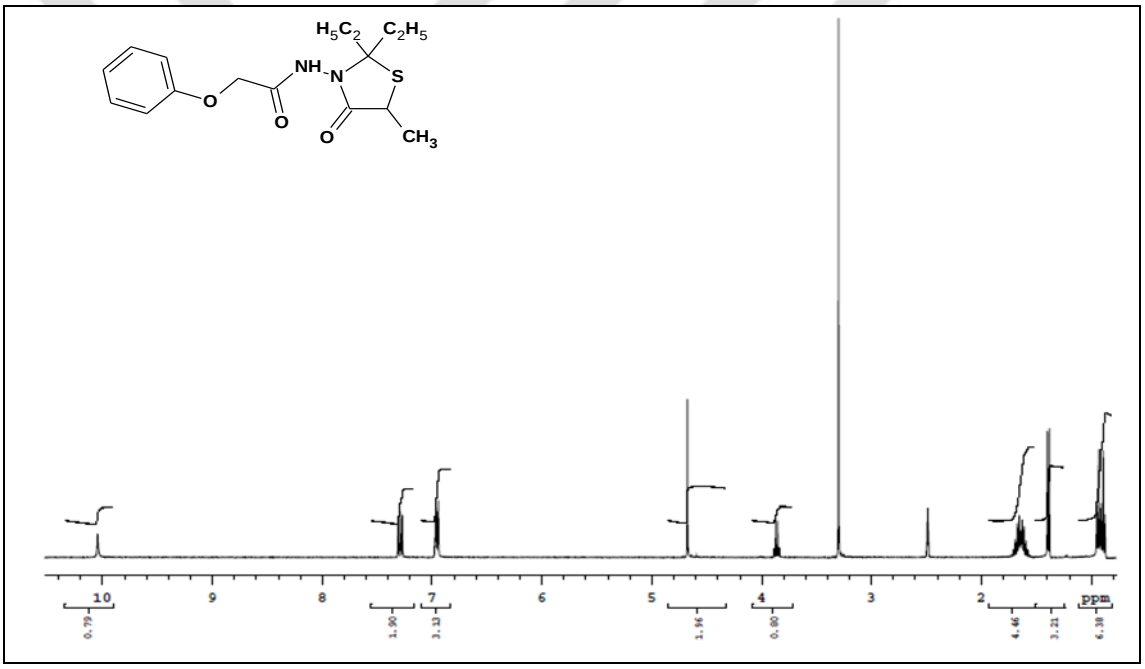


Şekil 4-126: Madde 5l'nin IR Spektrumu

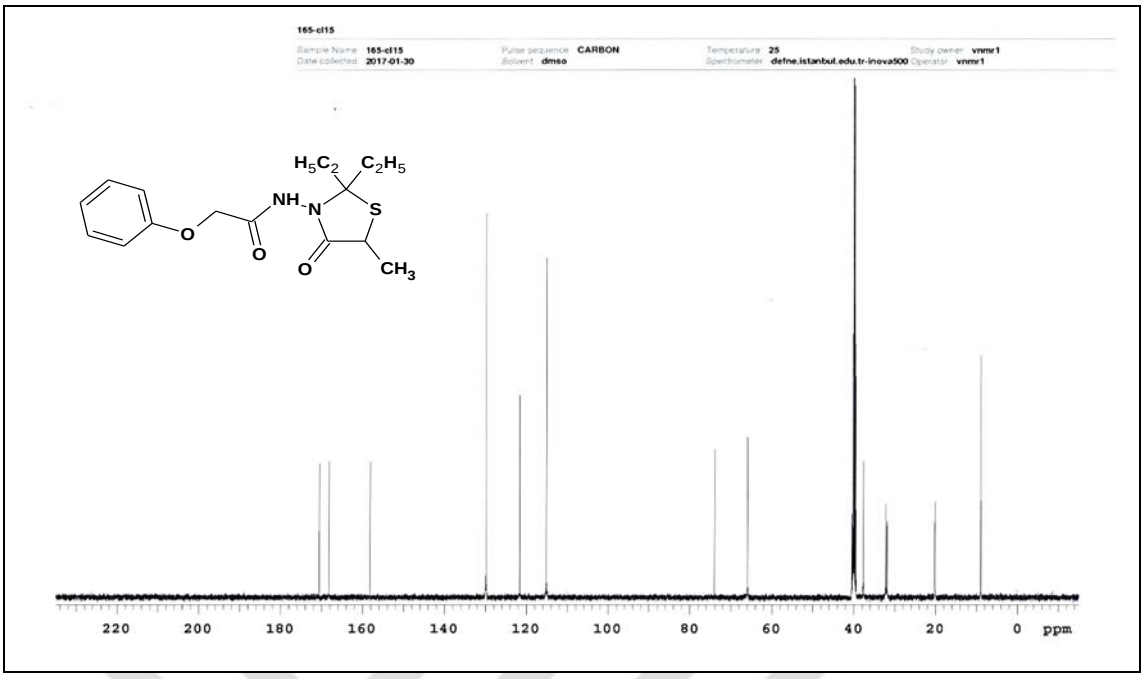
^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 0,89, 0,93 (6H, 2t, J=7 Hz, etil grubu $2CH_3$), 1,39 (3H, d, J=7 Hz, C_5-CH_3), 1,56-1,73 (4H, m, etil grubu $2CH_2$), 3,86 (1H, q, J=7 Hz, tyz C_5-H), 4,67 (2H, s, OCH_2), 6,94-6,97 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,27-7,31 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,04 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,03 (etil grubu $2CH_3$), 20,23 (tyz C_5-CH_3), 31,93, 32,26 (etil grubu $2CH_2$), 37,73 (tyz C_5), 65,96 (OCH_2), 74,05 (tyz C_2), 115,09, 121,65, 129,88 (fenil C_{2-6}), 158,18 (fenil C_1), 168,23 (amid CO), 170,59 (tyz CO).

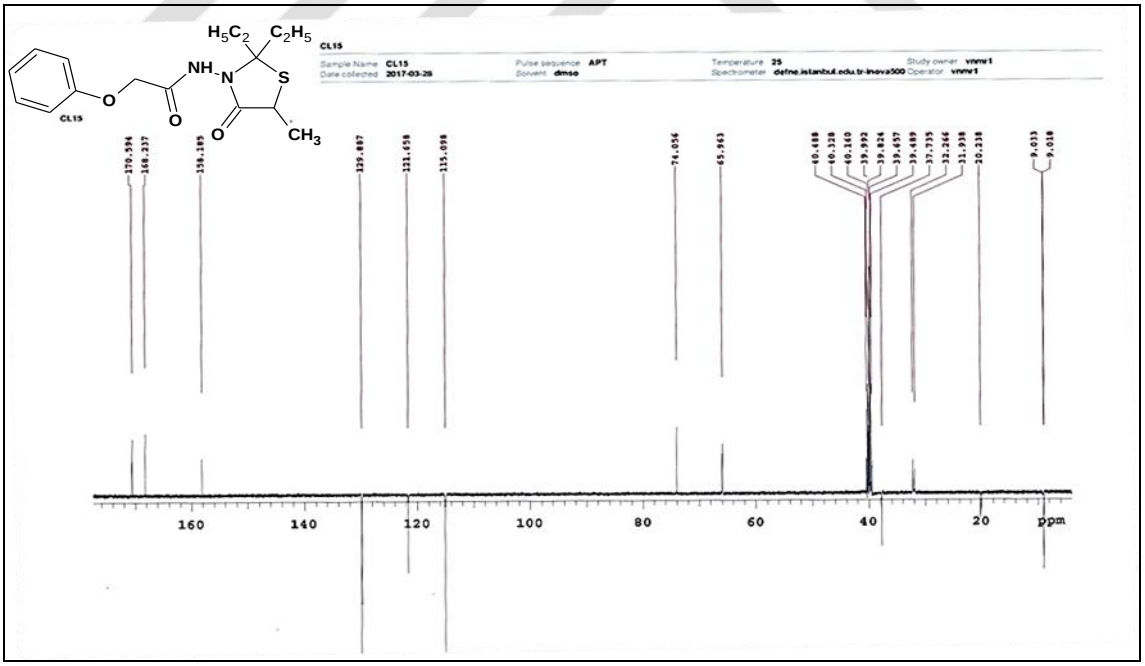
(ESI-) MS m/z (%): 357 ($[M+Cl]^-$,6), 321 ($[M-H]^-$, 100), 233 (31).



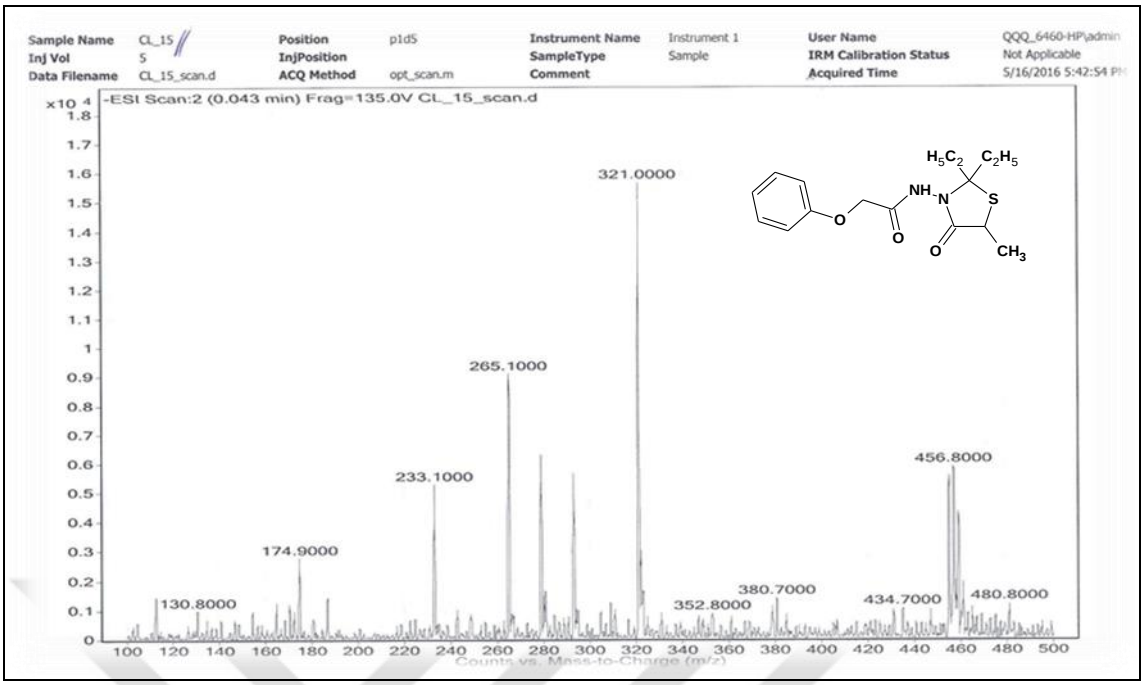
Şekil 4-127: Madde 5l'nın ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4-128: Madde 5l'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-129: Madde 5l'nin APT NMR Spektrumu



Şekil 4-130: Madde 5l'nin Kütle Spektrumu ESI (-)

Analiz: $C_{16}H_{22}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 59,60, H: 6,88, N: 8,69. Bulunan C: 59,52, H: 6,85, N: 8,64.

4.1.38. *N*-(5-Metil-4-okso-2-fenil-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5m)

0,005 Mol (1,27 g) 2-fenoksi-*N*'-(fenilmetiliden)asetohidrazid (**3d**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 6 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,71 g (Verim % 100).

Beyaz renkli toz madde, 103-106 ^oC de erir.

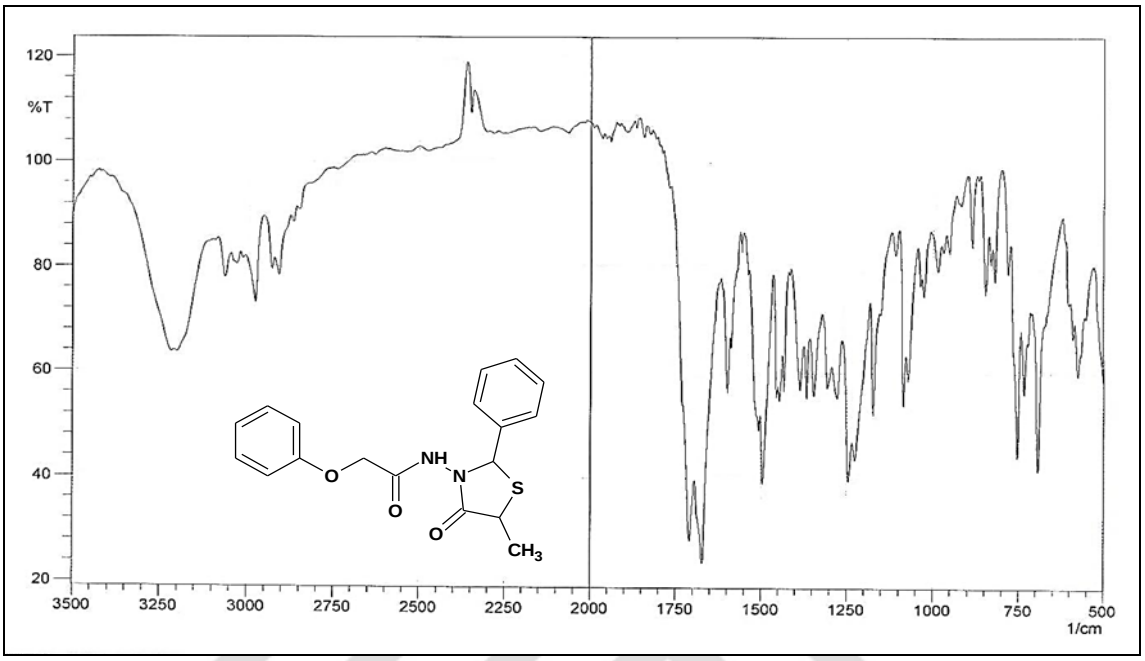
Kromatografi: Sistem S_3; 5m-R_f: 0,53, **3d-**R_f: 0,20

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 290 nm (ε 5273); 276 nm (ε 5375); 269 nm (ε 5067); 263 nm (ε 4451); 217 nm (ε 17017).

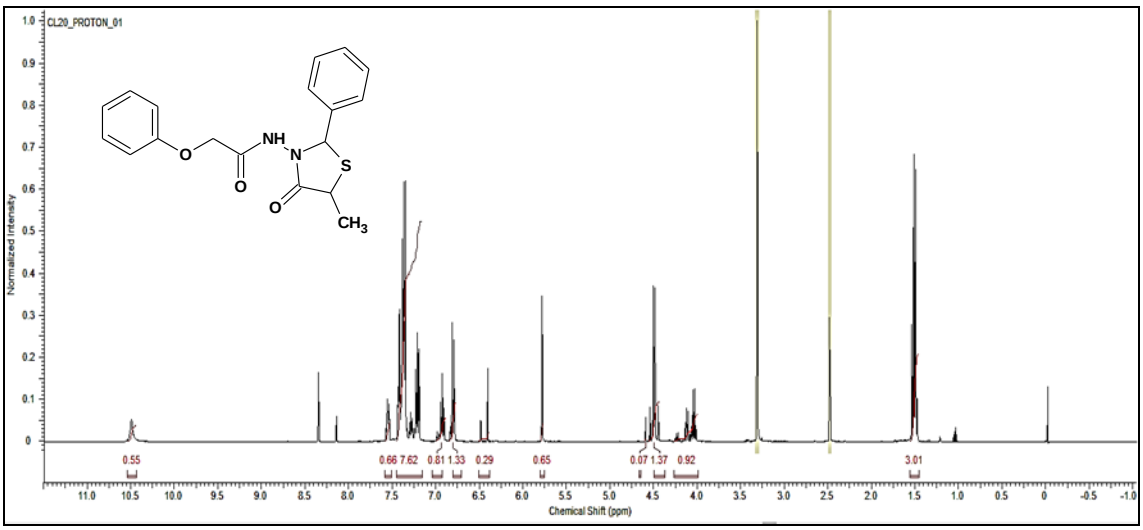
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3444, 3213 (N-H gerilme bandı), 3062 (aromatik C-H gerilme bandı), 2906, 2883 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1708 (tyz C=O gerilme bandı), 1670 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587, 1506

(aromatik C=C gerilme bandları), 1456, 1348 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1246, 1087 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).

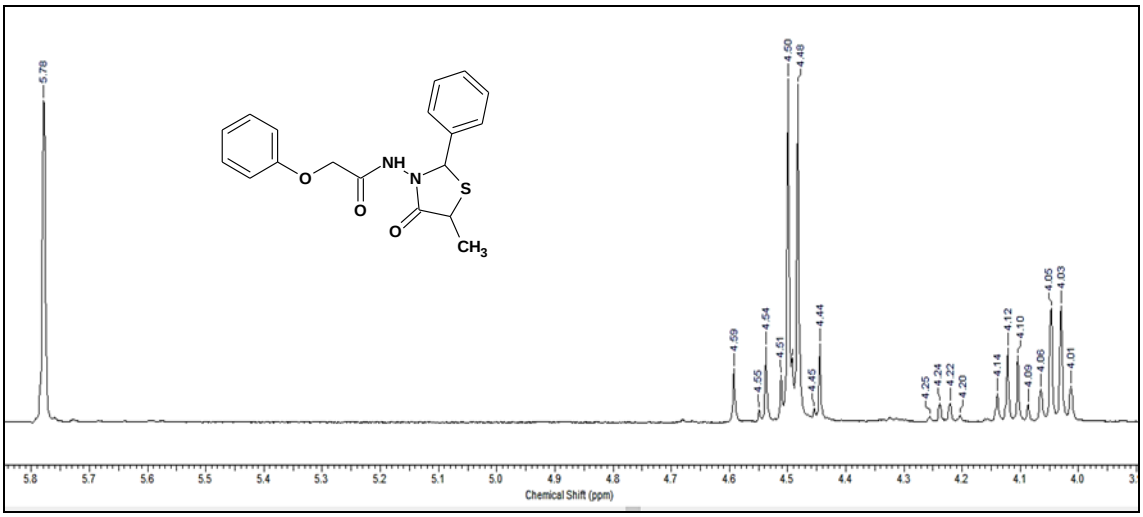


Şekil 4-131: Madde 5m'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,47-1,54 (3H, m, tyz C_5-CH_3), 4,04, 4,11, 4,22 (1H, 3q, J=7 Hz, C_5-H), 4,46, 4,47, 4,52, 4,53 (2H, 4d, J=15 Hz ,OCH_2), 5,78 (1H, s, C_2-H), 6,80 (2H, d, J=7 Hz, fenil $C_{2,6}$-H), 6,92 (1H, t, J=7,3 Hz, fenil C_4-H), 7,19-7,23 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 7,35-7,57 (5H, m, fenil $C_{2'-6'}$-H), 10,49 (1H, s, NH).



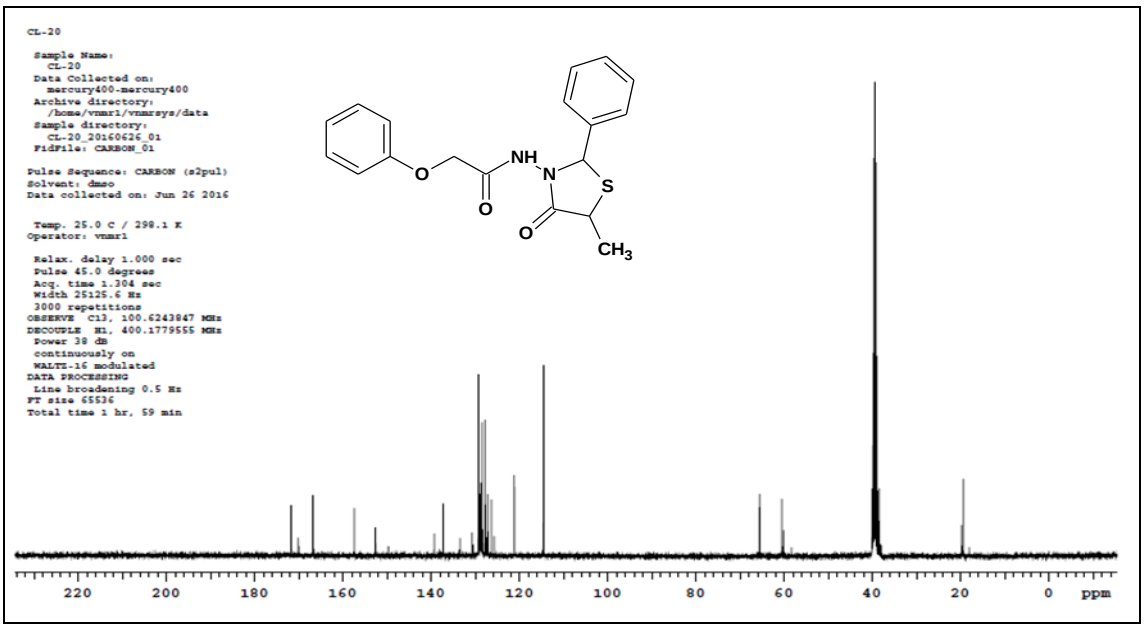
Şekil 4-132: Madde 5m'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



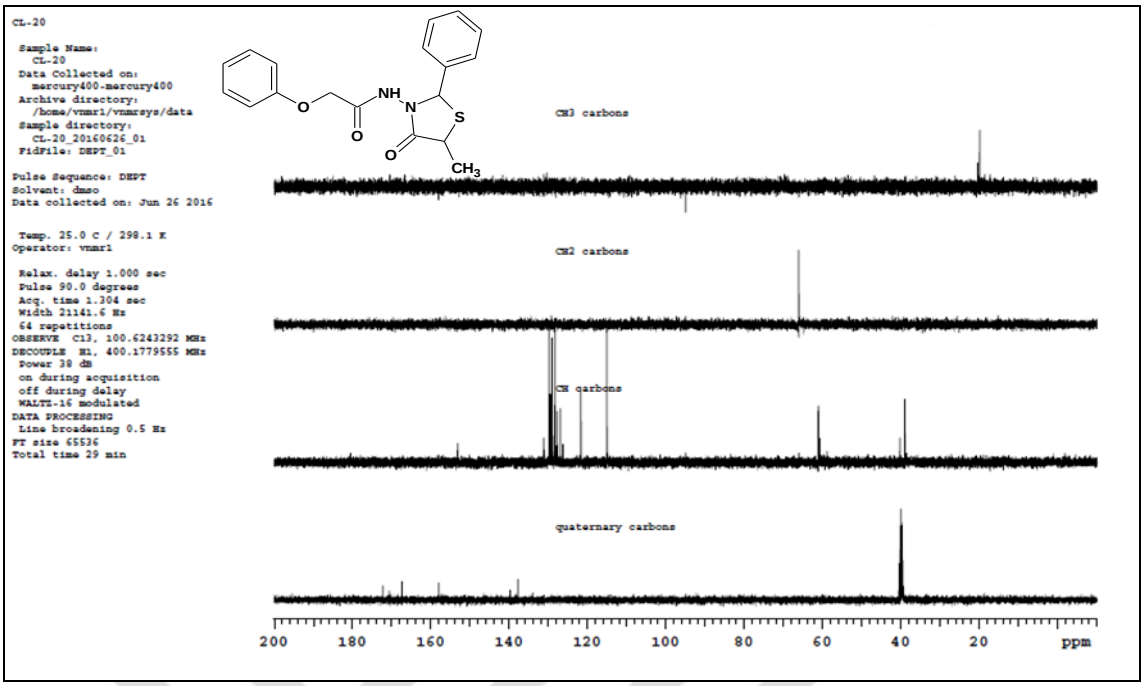
Şekil 4-133: Madde 5m'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (4,00-5,80 ppm)

^{13}C-NMR (proton decoupled) (100MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 19,36, 19,83 (tyz C_5-CH_3), 38,10, 38,45 (tyz C_5), 60,16, 60,51 (tyz C_2), 65,54 (OCH_2), 114,54, 114,61, 121,18, 129,29, 129,35 (fenil $C_{2\text{-}6}$), 125,74, 126,36, 127,18, 127,23, 127,48, 127,80, 128,27, 128,38, 128,52, 128,75, 128,87, 128,97, 130,73, 133,47 (fenil $C_{2'\text{-}6'}$), 137,29, 139,28 (fenil $C_{1'}$), 152,65, 157,44 (fenil C_1), 166,84, 166,94 (amid CO), 170,12, 171,77 (tyz CO).

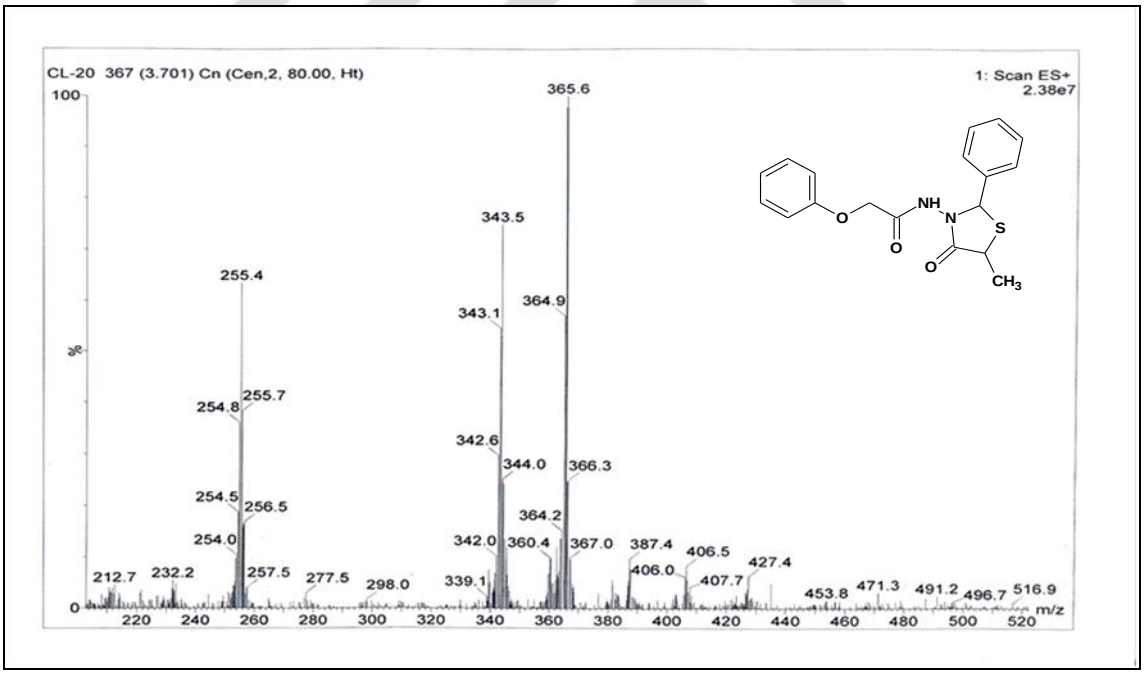
(ESI+) MS m/z (%): 365 ($[M+Na]^+$, 100), 343 ($[M+H]^+$, 80), 255 (65).



Şekil 4-134: Madde 5m'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-135: Madde 5m'nin DEPT NMR Spektrumu



Şekil 4-136: Madde 5m'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{18}H_{18}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 63,14, H: 5,30, N: 8,18. Bulunan C: 63,47, H: 5,39, N: 8,35.

4.1.39. *N*-[5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5n)

0,005 Mol (1,34 g) *N'*-[(4-metilfenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (3f) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten 3.3.5'de verilen genel sentez yöntemine göre 7 saat ısıtılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 1,42 g (Verim % 80).

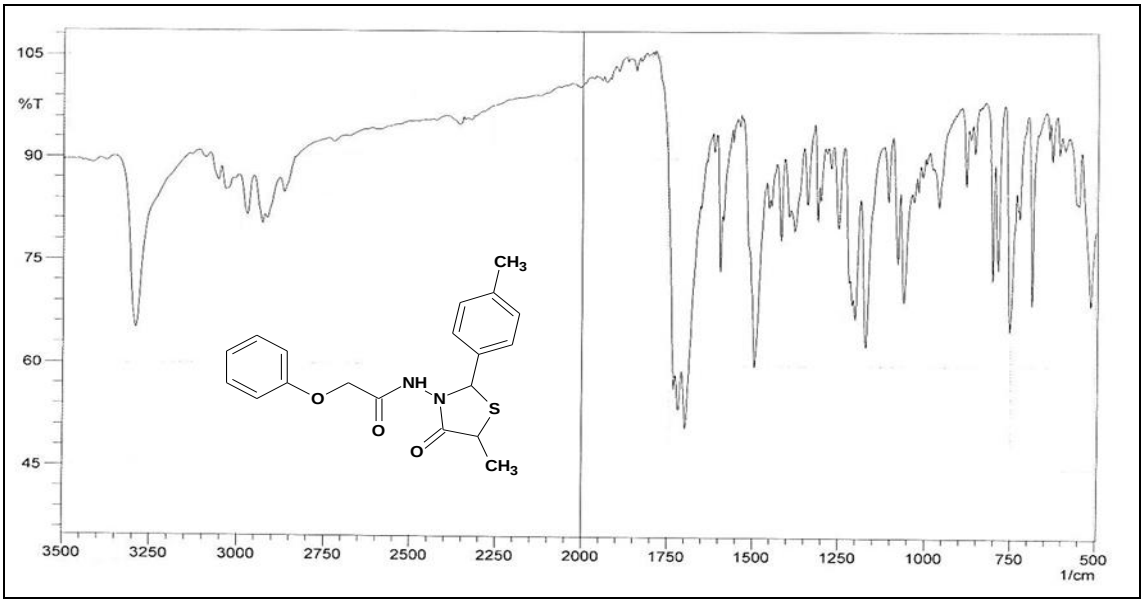
Beyaz renkli billurlar, 100-105 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_3; 5n-R_f: 0,42, **3f-**R_f: 0,82

Spektral Bulgular:

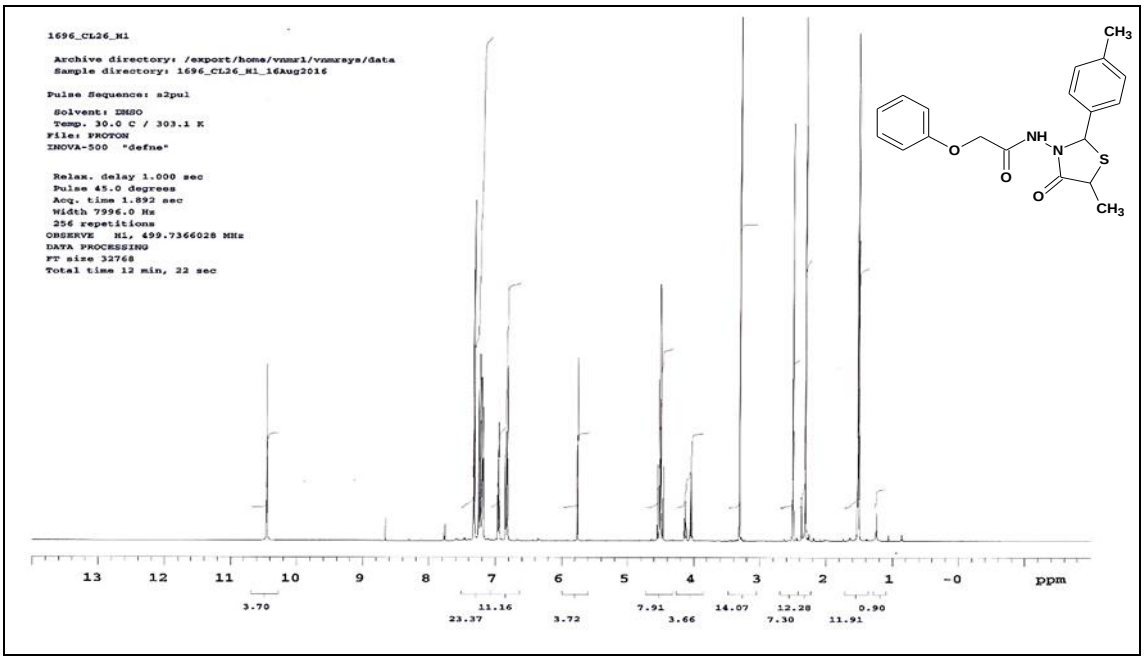
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 2174); 269 nm (ε 2423); 263 nm (ε 1924); 218 nm (ε 21884).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3377, 3290 (N-H gerilme bandı), 3055 (aromatik C-H gerilme bandı), 2974, 2868 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1732, 1718 (tyz C=O gerilme bandı), 1699 (amid C=O gerilme bandı), 1597 (amid II bandı), 1585, 1494 (aromatik C=C gerilme bandları), 1417, 1379 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1170, 1062 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-137: Madde 5n'nin IR Spektrumu

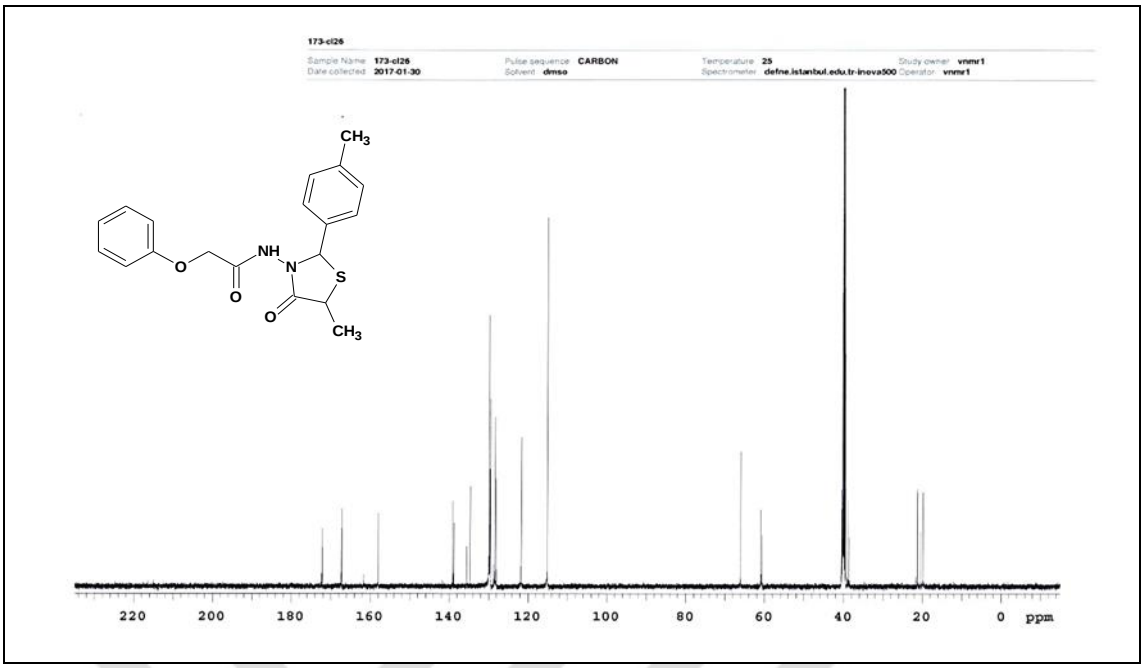
^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,50, 1,51 (3H, 2d, J=7 Hz, tyz C_5-CH_3), 2,32 (3H, s, CH_3), 4,04, 4,13 (1H, q, qd, J=7 Hz, 2Hz, C_5-H), 4,48, 4,49, 4,52, 4,53 (2H, 4d, J=15 Hz, OCH_2), 5,76, 5,77 (1H, s, d, J=2 Hz, C_2-H), 6,81-6,86 (2H, m, fenil $C_{2,6}$-H), 6,94-6,97 (1H, m, fenil C_4-H), 7,18-7,20 (2H, m, 4-metilfenil $C_{3,5}$-H), 7,21-7,26 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 7,32 (2H, d, J=8 Hz, 4-metilfenil $C_{2,6}$-H), 10,45 (1H, s, NH).



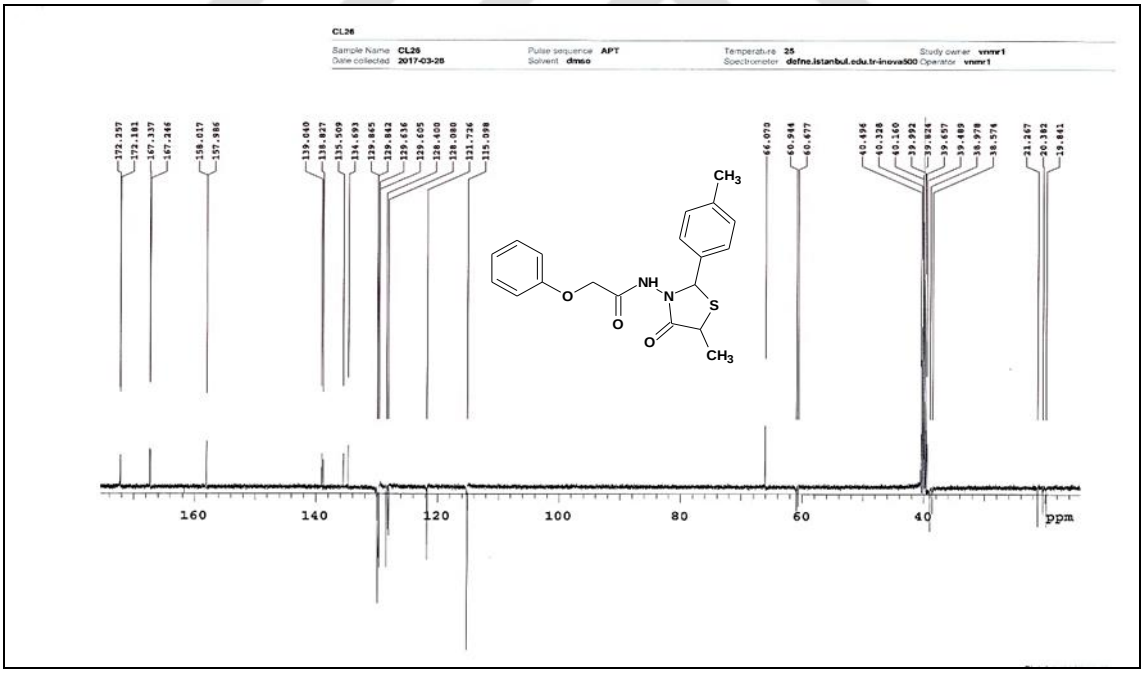
Şekil 4-138: Madde 5n'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 19,84, 20,38 (tyz C_5-CH_3), 21,26 (fenil CH_3), 38,57, 38,97 (tyz C_5), 60,67, 60,94 (tyz C_2), 66,07 (OCH_2), 115,09, 121,72, 129,84 (fenil C_{2-6}), 128,08, 128,40 (4-metilfenil $C_{2,6}$), 129,63, 129,87 (4-metilfenil $C_{3,5}$), 134,69, 135,51 (4-metilfenil C_1), 138,83, 139,04 (4-metilfenil C_4), 157,98, 158,01 (fenil C_1), 167,24, 167,33 (amid CO), 172,18, 172,25 (tyz CO).

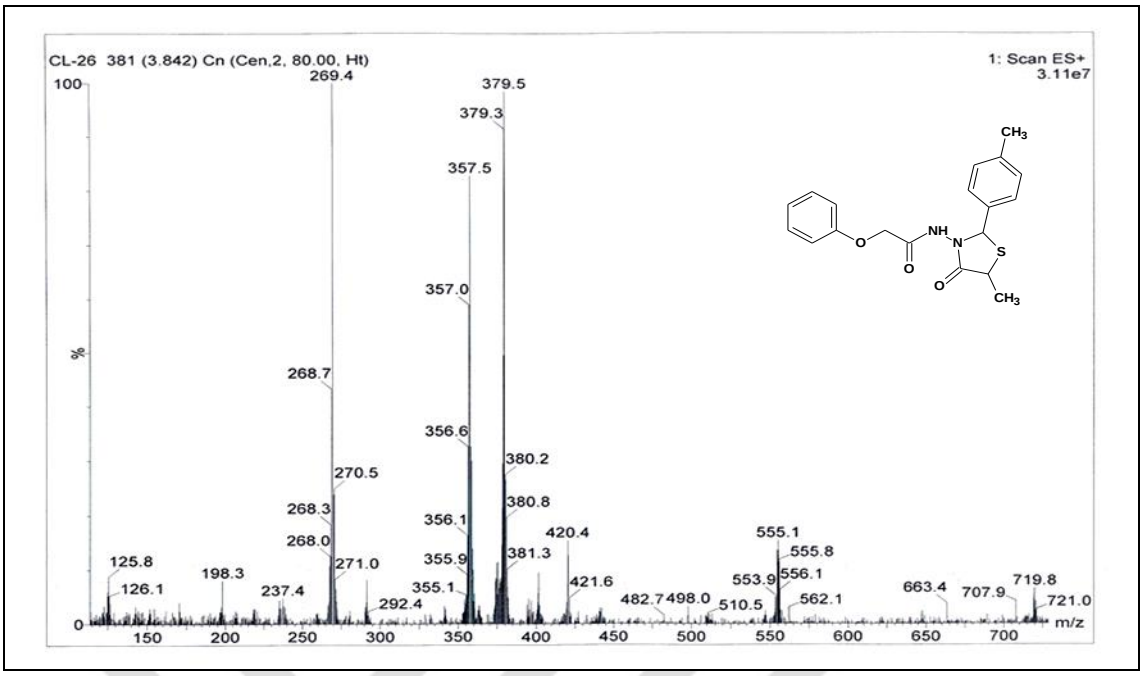
(ESI+) MS m/z (%): 379 ($[M+Na]^+$, 95), 357 ($[M+H]^+$, 85), 269 (100).



Şekil 4-139: Madde 5n'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-140: Madde 5n'nin APT NMR Spektrumu



Şekil 4-141: Madde 5n'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{19}H_{20}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 64,02, H: 5,66, N: 7,86. Bulunan C: 63,94, H: 5,54, N: 7,95.

4.1.40. *N*-[2-(4-Bromofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5o)

0,005 Mol (1,66 g) *N'*-[(4-bromofenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (**3g**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 8 saat ısıtılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 2,10 g (Verim % 100).

Beyaz renkli toz madde, 157-159 ^{o}C de erir.

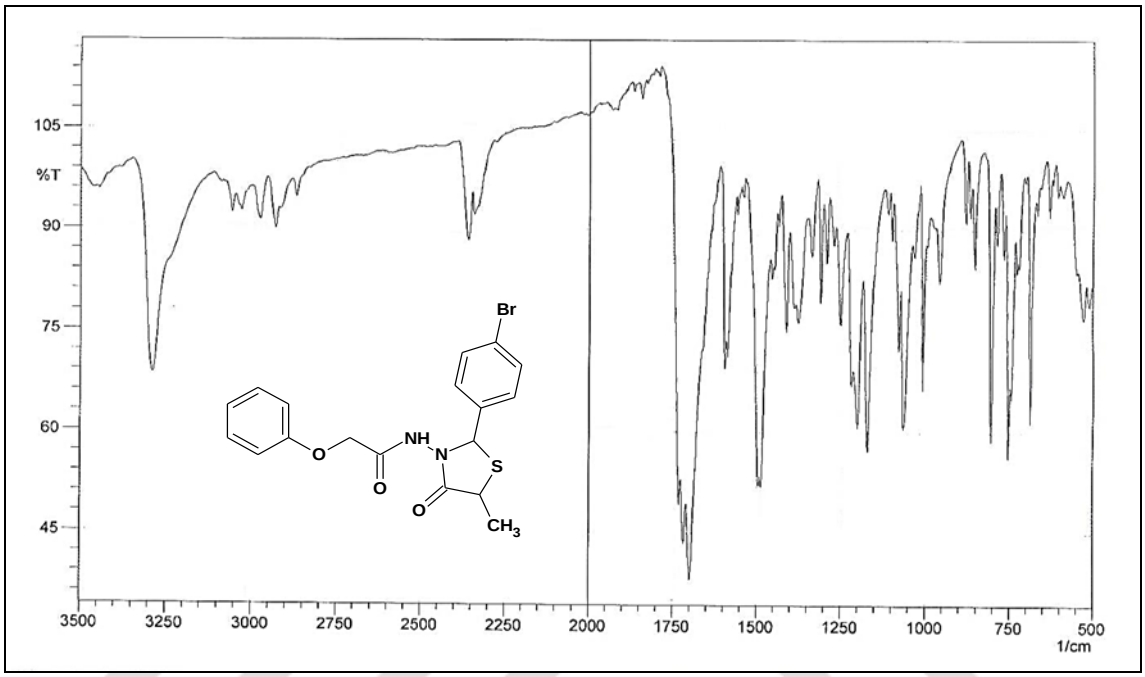
Kromatografi: Sistem S_3; 5o-R_f: 0,35, **3g-**R_f: 0,25

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 2780); 268 nm (ε 3117); 262 nm (ε 2738); 233 nm (ε 16220); 218 nm (ε 27510).

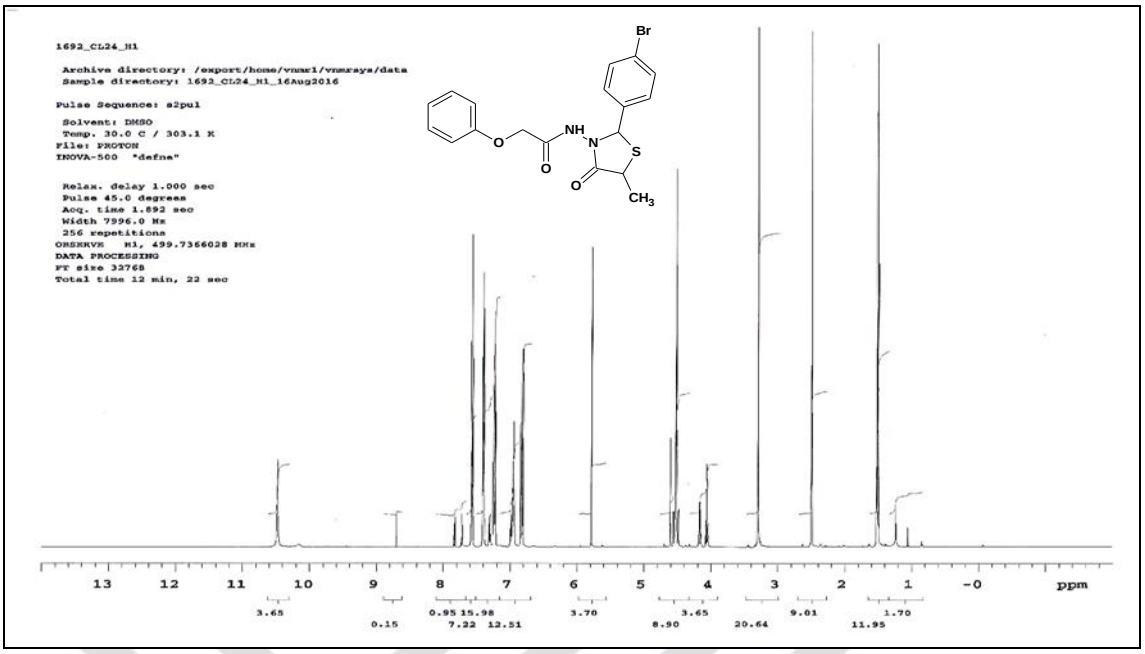
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3421, 3288 (N-H gerilme bandı), 3030 (aromatik C-H gerilme bandı), 2978, 2870 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1734, 1718

(tyz C=O gerilme bandı), 1701 (amid C=O gerilme bandı), 1595 (amid II bandı), 1587, 1485 (aromatik C=C gerilme bandları), 1411, 1373 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1170, 1068 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).



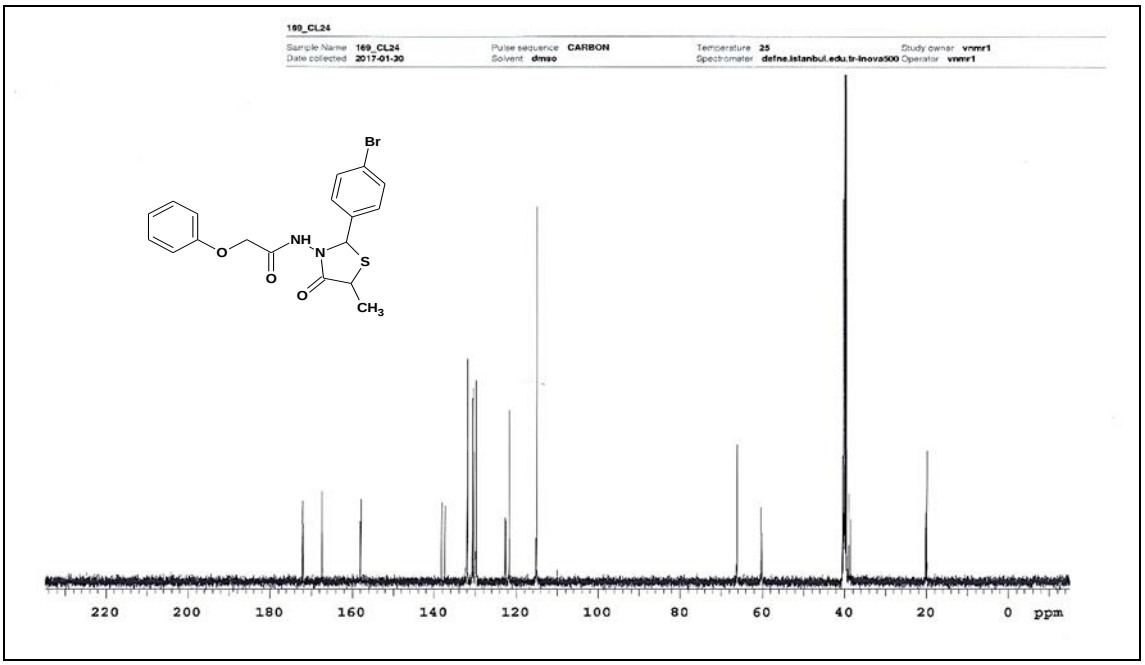
Şekil 4-142: Madde 5o'nun IR Spektrumu

^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,50, 1,52 (3H, 2d, J=7 Hz, tyz C_5-CH_3), 4,06, 4,17 (1H, q, qd, J=7 Hz, 2 Hz, C_5-H), 4,50, 4,51, 4,53, 4,54 (2H, 4d, J=15 Hz, OCH_2), 5,79 (1H, s, C_2-H), 6,80-6,85 (2H, m, fenil $C_{2,6}$-H), 6,93-7,00 (1H, m, fenil C_4-H), 7,21-7,27 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 7,40, 7,41 (2H, 2d, J=8 Hz, 4-bromofenil $C_{2,6}$-H), 7,56, 7,58 (2H, d, J=8 Hz, 4-bromofenil $C_{3,5}$-H), 10,48 (1H, s, NH).

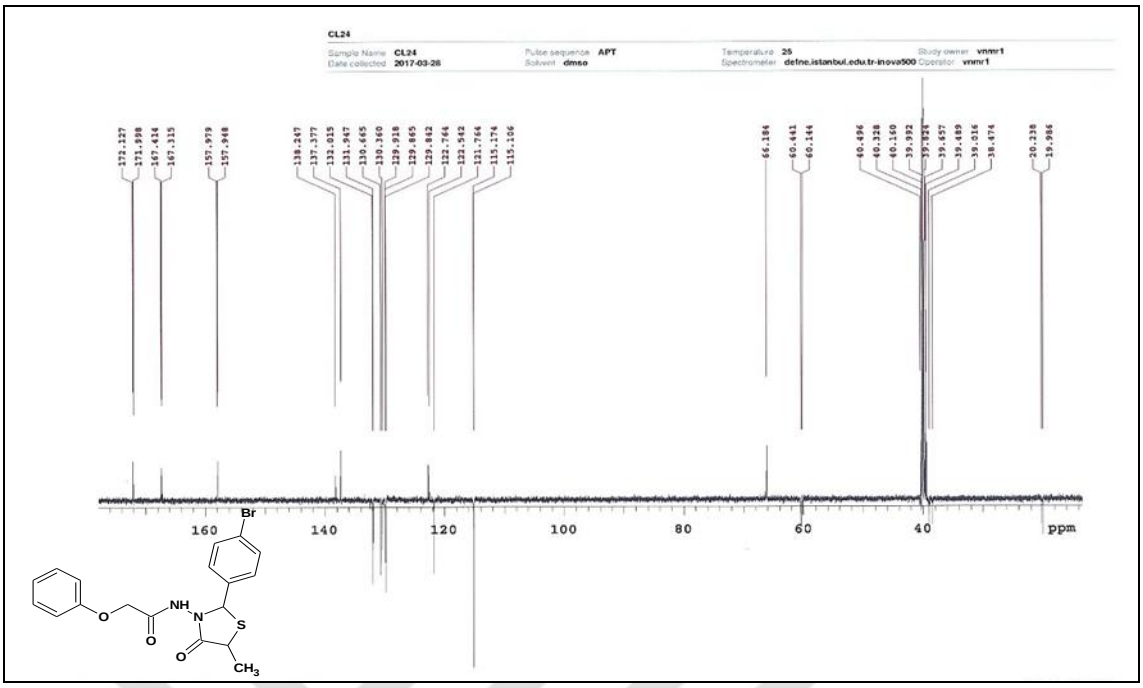


Şekil 4-143: Madde 5o'nun ^{1}H-NMR Spektrumu

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 19,98, 20,23 (tyz C_5-CH_3), 38,47, 39,01 (tyz C_5), 60,14, 60,44 (tyz C_2), 66,18 (OCH_2), 115,10, 115,17, 121,76, 129,84, 129,86 (fenil $C_{2\text{-}6}$), 122,54, 122,76 (4-bromofenil C_4), 130,36, 130,66 (4-bromofenil $C_{2,6}$), 131,94, 132,01 (4-bromofenil $C_{3,5}$), 137,37, 138,24 (4-bromofenil C_1), 157,94, 157,97 (fenil C_1), 167,31, 167,41 (amid CO), 172,12, 172,99 (tyz CO).

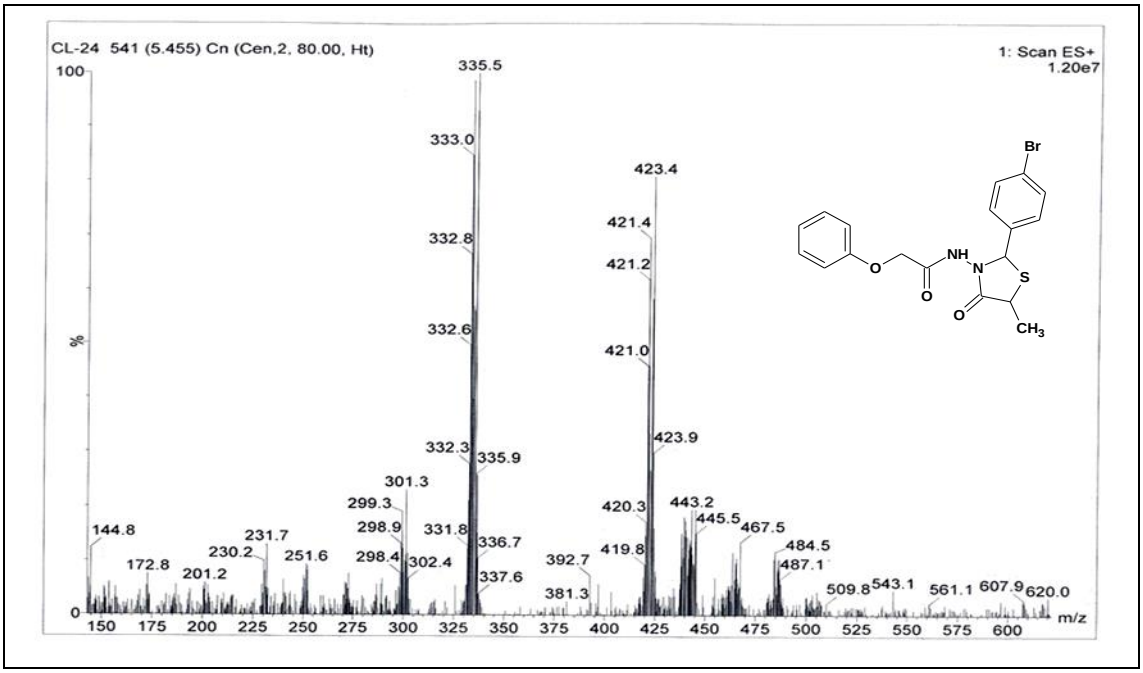


Şekil 4-144: Madde 5o'nun ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-145: Madde 5o'nun APT NMR Spektrumu

(ESI+) MS m/z (%): 445 ($[M+2+Na]^+$, 20), 443 ($[M+Na]^+$, 20), 423 ($[M+2+H]^+$, 80), 421 ($[M+H]^+$, 70), 335 (100), 333 (85).



Şekil 4-146: Madde 5o'nun Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{18}H_{17}BrN_2O_3S$ için hesaplanan C: 51,31, H: 4,07, N: 6,65. Bulunan C: 51,12, H: 3,95, N: 6,80.

4.1.41. *N*-[2-(4-Klorofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5ö)

0,005 Mol (1,44 g) *N*'-[(4-klorofenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (**3h**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 6 saat ısıtılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 1,88 g (Verim % 100).

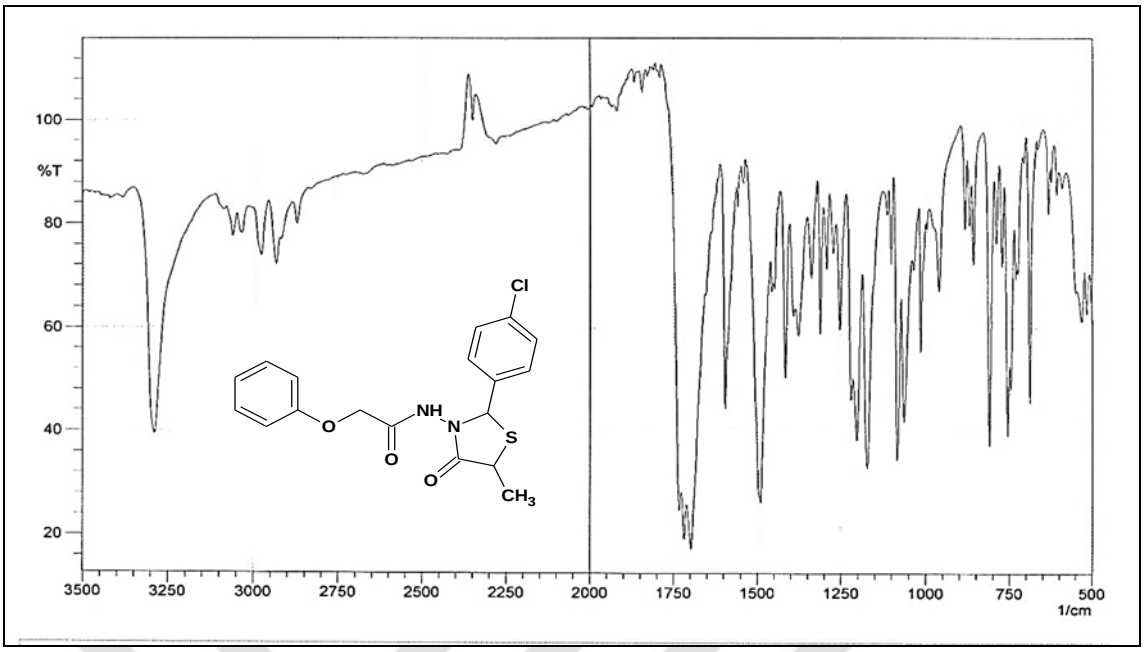
Beyaz renkli kristaller, 156-160 ^oC de erir.

Kromatografi: Sistem S_3; 5ö-R_f: 0,73, **3h**-R_f: 0,60, 0,88

Spektral Bulgular:

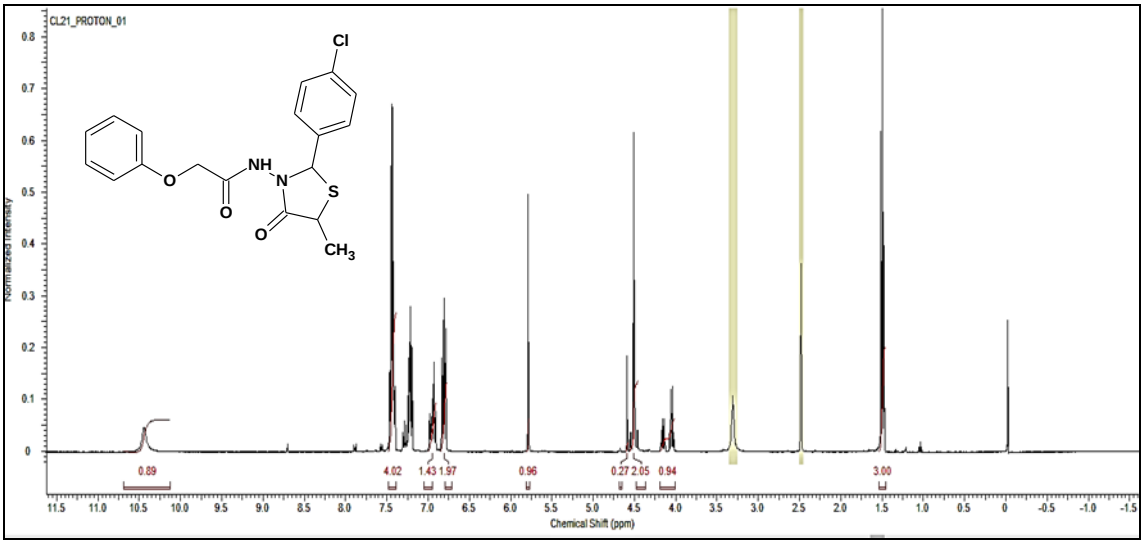
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1620); 268 nm (ε 1921); 262 nm (ε 1658); 218 nm (ε 18541).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3419, 3290 (N-H gerilme bandı), 3059 (aromatik C-H gerilme bandı), 2931, 2870 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1732, 1718 (tyz C=O gerilme bandı), 1697 (amid C=O gerilme bandı), 1595 (amid II bandı), 1587, 1489 (aromatik C=C gerilme bandları), 1456, 1377 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1220, 1083 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 756 (aromatik C-H eğilme bandı).

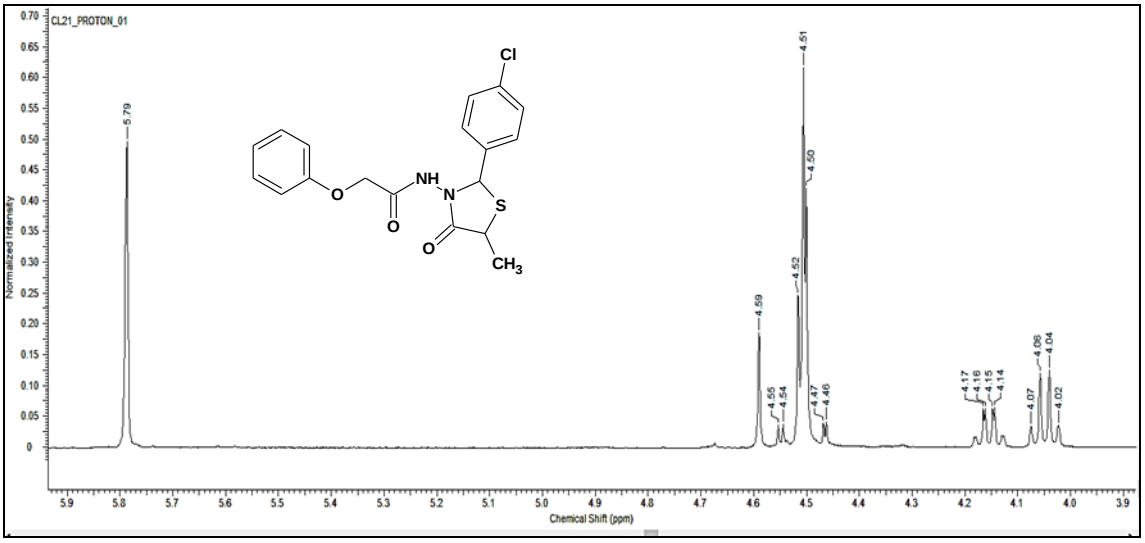


Şekil 4-147: Madde 5ö'nün IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO- d_6/TMS) δ (ppm): 1,46-1,54 (3H, m, tyz C_5-CH_3), 4,05, 4,15 (1H, q, qd, J=7 Hz, 2 Hz, C_5-H), 4,48, 4,49, 4,53, 4,54 (2H, 4d, J=15 Hz, OCH_2), 5,79 (1H, s, C_2-H), 6,79-6,83 (2H, m, fenil $C_{2,6}$-H), 6,91-6,98 (1H, m, fenil C_4-H), 7,18-7,25 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 7,40-7,47 (4H, m, 4-klorofenil $C_{2,3,5,6}$-H), 10,44 (1H, s, NH).

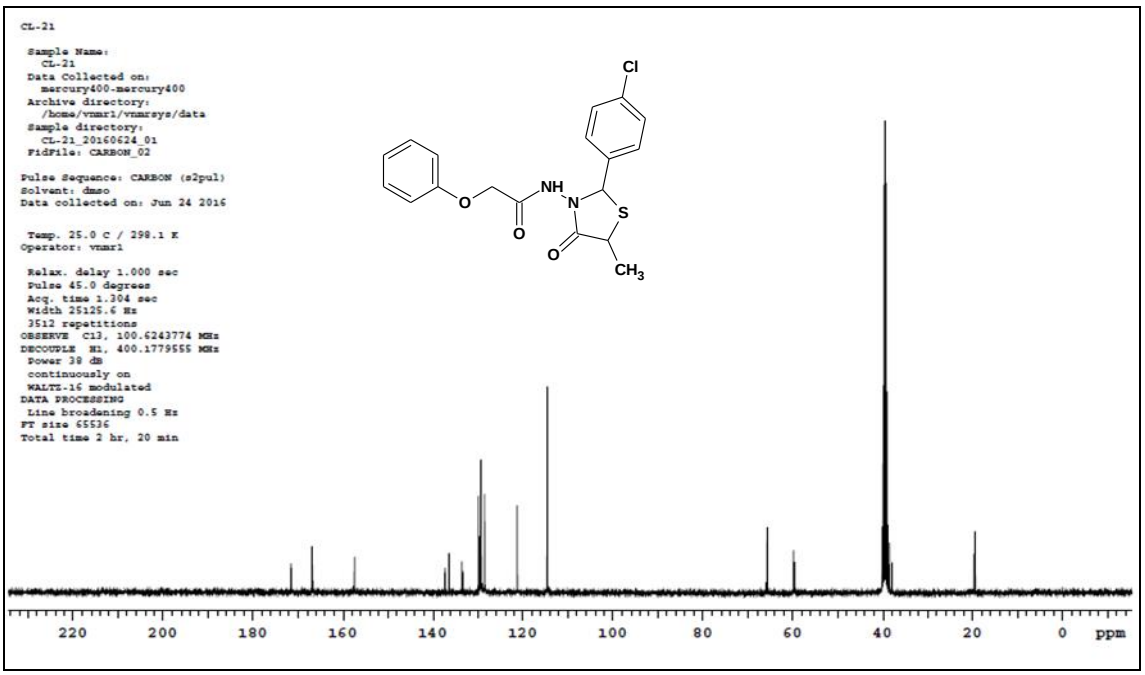


Şekil 4-148: Madde 5ö'nün ^{1}H-NMR Spektrumu

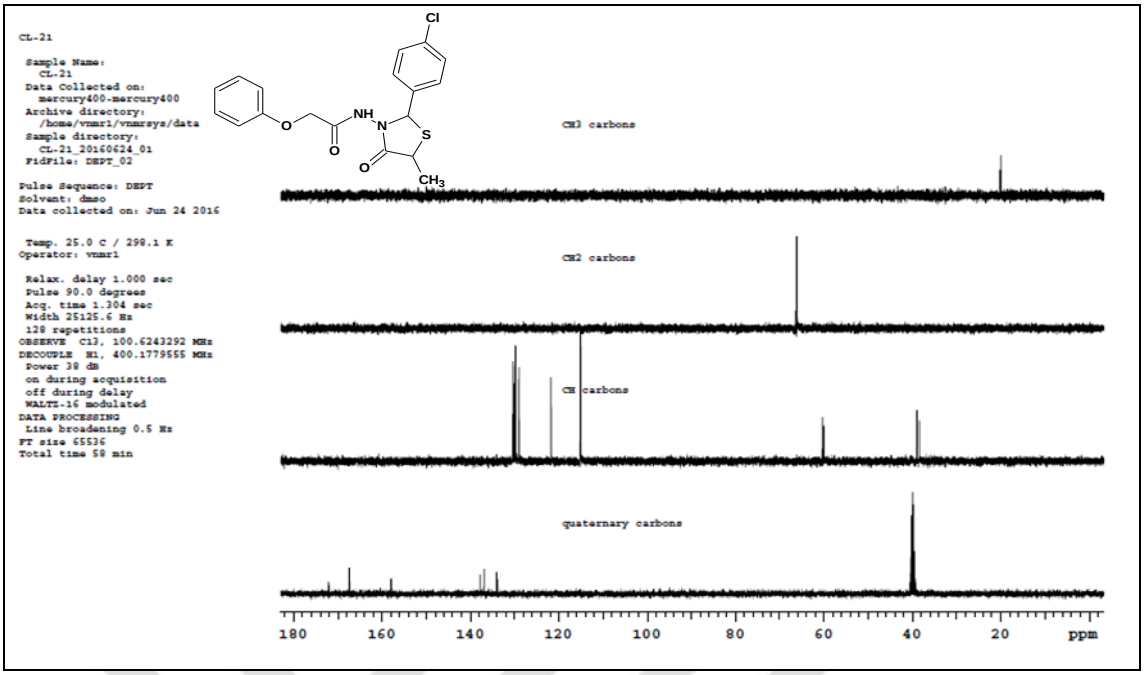


Şekil 4-149: Madde 5ö'nün ^{1}H-NMR Spektrumu (3,90-5,90 ppm)

^{13}C-NMR (proton decoupled) (100MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 19,48, 19,74 (tyz C_5-CH_3), 37,99, 38,52 (tyz C_5), 59,57, 59,87 (tyz C_2), 65,69, 65,96 (OCH_2), 114,61, 114,68, 121,20, 121,27, 129,34, 129,37/129,58, 129,89 (fenil C_{2-6}), 128,53, 128,56 (4-klorofenil $C_{3,5}$), 129,34, 129,37/129,58, 129,89 (4-klorofenil $C_{2,6}$), 133,41, 133,60 (4-klorofenil C_4), 136,45, 137,32 (4-klorofenil C_1), 157,46, 157,68 (fenil C_1), 166,83, 166,93 (amid CO), 171,50, 171,63 (tyz CO).

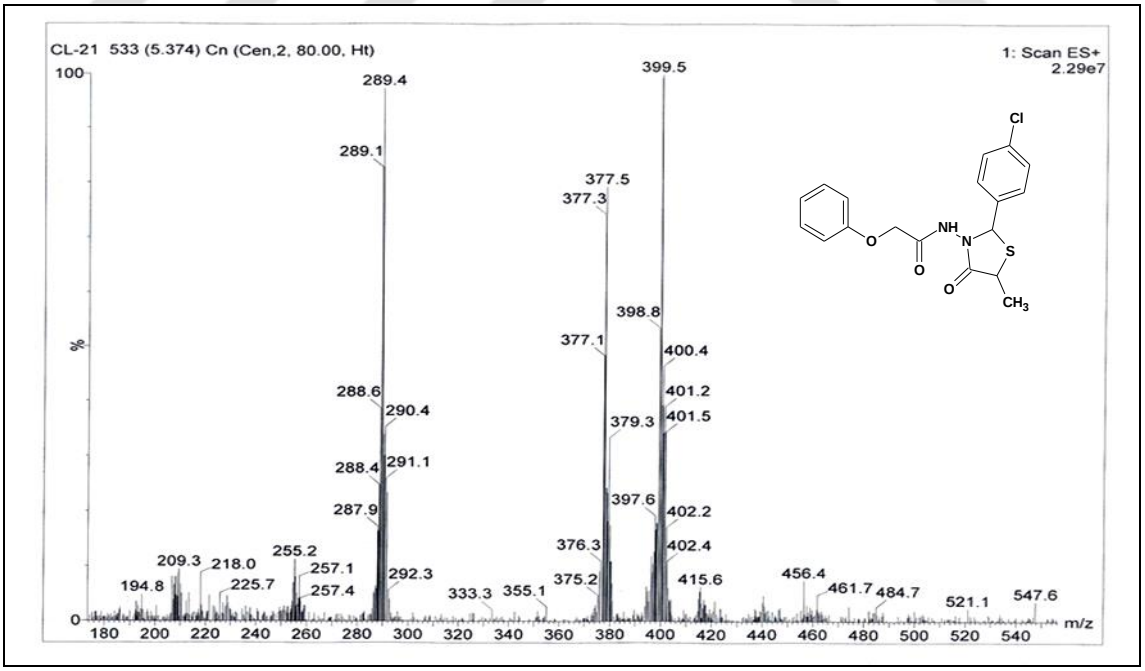


Şekil 4-150: Madde 5ö'nün ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-151: Madde 5ö'nün DEPT NMR Spektrumu

(ESI+) MS m/z (%): 402 ($[M+2+Na]^+$, 22), 400 ($[M+Na]^+$, 50), 379 ($[M+2+H]^+$, 35), 377 ($[M+H]^+$, 80), 291 (30), 289 (100).



Şekil 4-152: Madde 5ö'nün Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{18}H_{17}ClN_2O_3S$ için hesaplanan C: 57,37, H: 4,55, N: 7,43. Bulunan C: 57,89, H: 4,39, N: 7,64.

4.1.42. *N*-[2-(4-Florofenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5p)

0,005 Mol (1,36 g) *N'*-[(4-florofenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (**3ı**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 4 saat ısıtılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 1,76 g (Verim % 98).

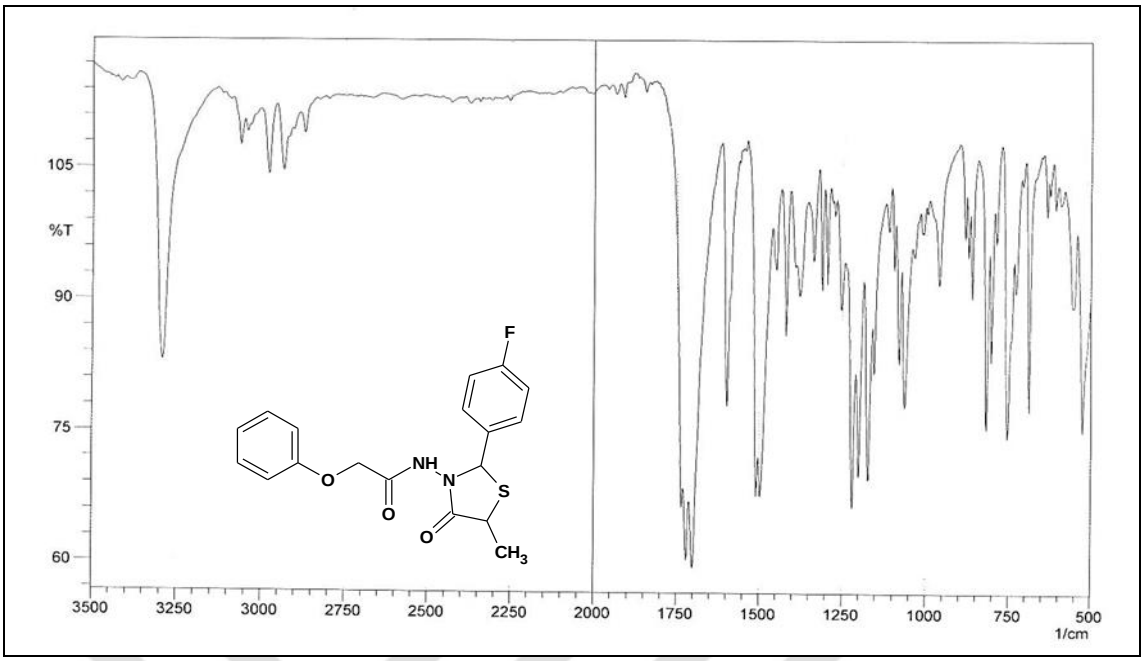
Parlak beyaz billurlar, 123-125 ^{o}C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 5p-R_f: 0,71, 0,91 **3ı**-R_f: 0,66, 0,83

Spektral Bulgular:

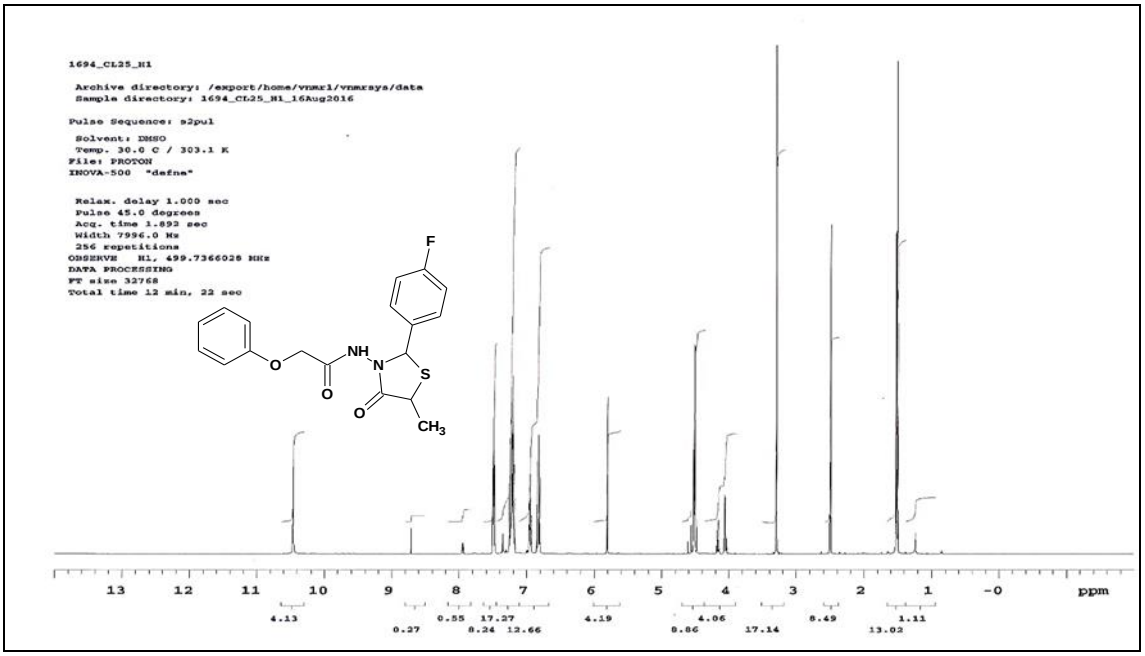
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1524); 269 nm (ε 1939); 263 nm (ε 1627); 217 nm (ε 16001).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3385, 3292 (N-H gerilme bandı), 3062 (aromatik C-H gerilme bandı), 2978, 2872 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1732, 1720 (tyz C=O gerilme bandı), 1699 (amid C=O gerilme bandı), 1597 (amid II bandı), 1585, 1496 (aromatik C=C gerilme bandları), 1419, 1379 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1219, 1064 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).



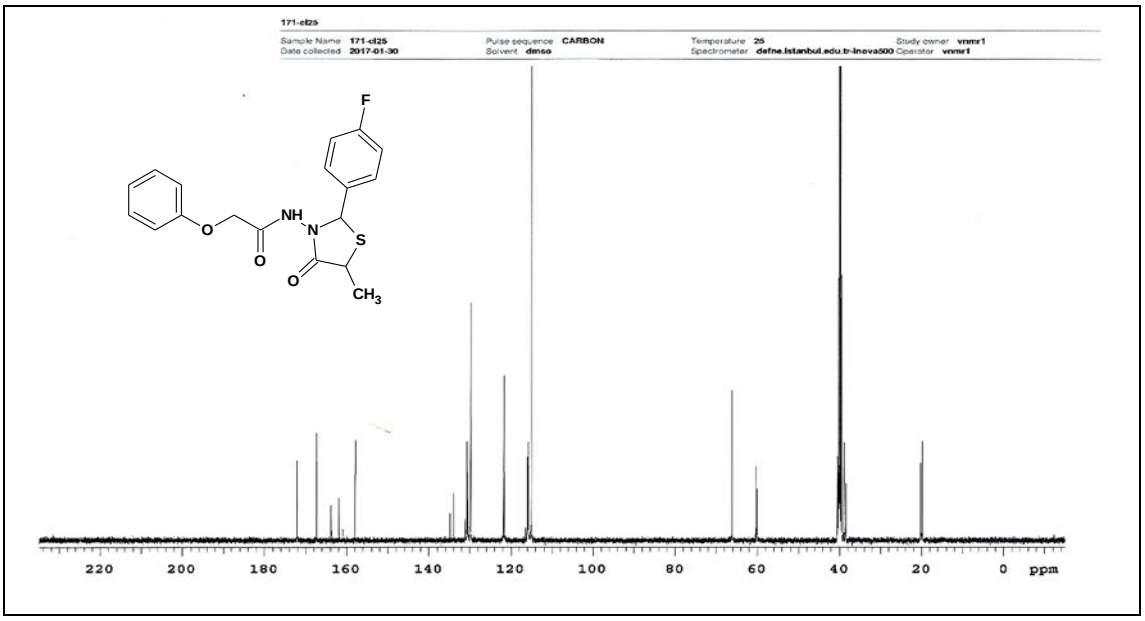
Şekil 4-153: Madde 5p'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,51, 1,52 (3H, 2d, J=7 Hz, tyz C_5-CH_3), 4,06, 4,16 (1H, q, qd, J=7 Hz, 2 Hz, C_5-H), 4,49, 4,50, 4,54, 4,55 (2H, 4d, J=15 Hz, OCH_2), 5,81 (1H, s, C_2-H), 6,80-6,85 (2H, m, fenil $C_{2,6}$-H), 6,93-6,97 (1H, m, fenil C_4-H), 7,18-7,51 (6H, m, 4-florofenil $C_{2,3,5,6}$-H ve fenil $C_{3,5}$-H), 10,46 (1H, s, NH).

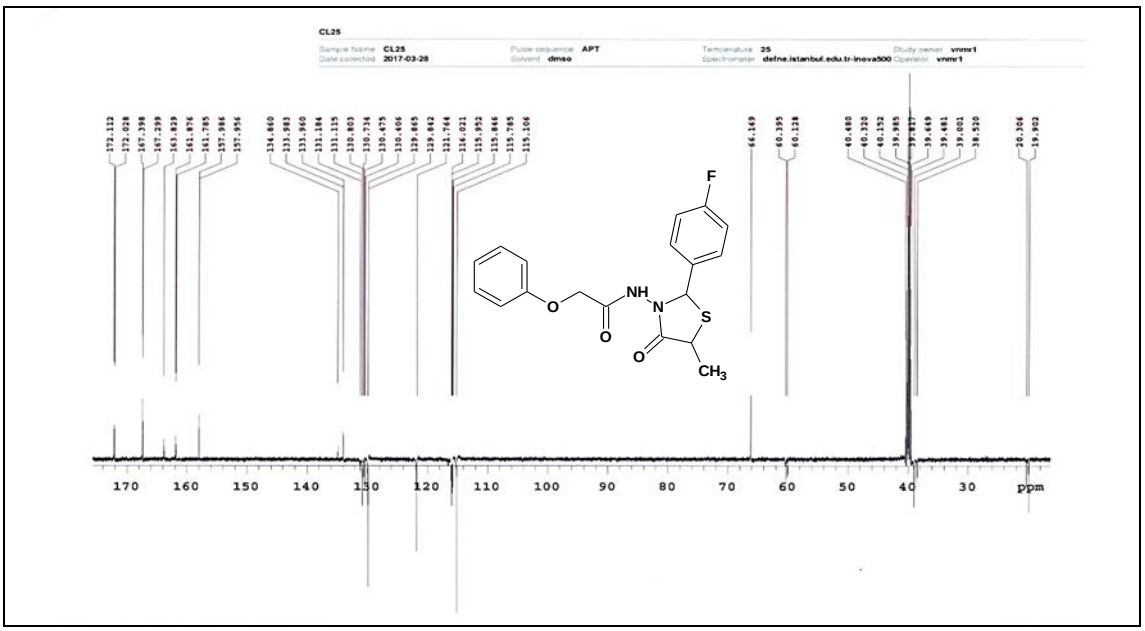


Şekil 4-154: Madde 5p'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 19,90, 20,30 (tyz C_5-CH_3), 38,52, 39,00 (tyz C_5), 60,12, 60,39 (tyz C_2), 66,18 (OCH_2), 115,10, 115,84, 116,02, 121,76, 129,84, 129,86, 130,73 (fenil $C_{2\text{-}6}$), 115,86, 115,93 (d, $^2J_{C\text{-}F}$= 21 Hz, 4-florofenil $C_{3,5}$), 130,43, 130,76 (d, $^3J_{C\text{-}F}$= 8,7 Hz, 4-florofenil $C_{2,6}$), 133,96, 134,86 (4-florofenil C_1), 157,95, 157,98 (fenil C_1), 162,84, 162,75 (d, $^1J_{C\text{-}F}$= 243 Hz, 4-florofenil C_4), 167,30, 167,39 (amid CO), 172,02, 172,11 (tyz CO).

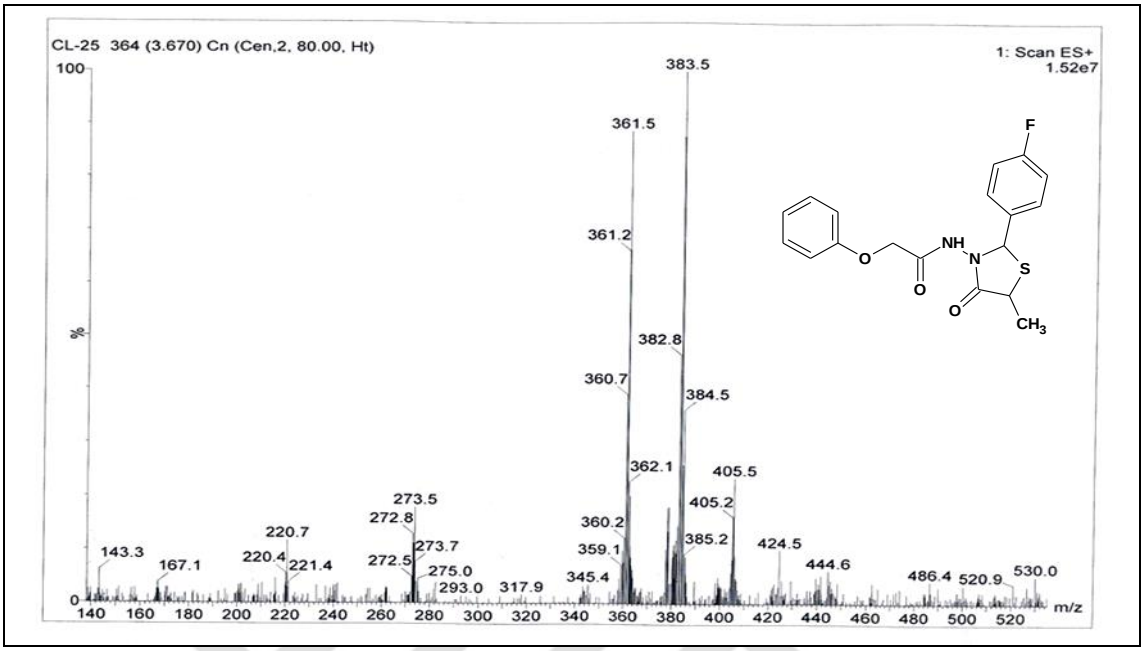


Şekil 4-155: Madde 5p'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-156: Madde 5p'nin APT NMR Spektrumu

(ESI+) MS m/z (%): 383 ($[M+Na]^+$, 100), 361 ($[M+H]^+$, 90), 273 (20).



Şekil 4-157: Madde 5p'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{18}H_{17}FN_2O_3S$ için hesaplanan C: 59,99, H: 4,75, N: 7,77. Bulunan C: 59,40, H: 4,74, N: 7,85.

4.1.43. *N*-[2-(2-Metoksifenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5r)

0,005 Mol (1,42 g) *N'*-[(2-metoksifenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (**3i**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 8 saat ısıtılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 1,86 g (Verim % 100).

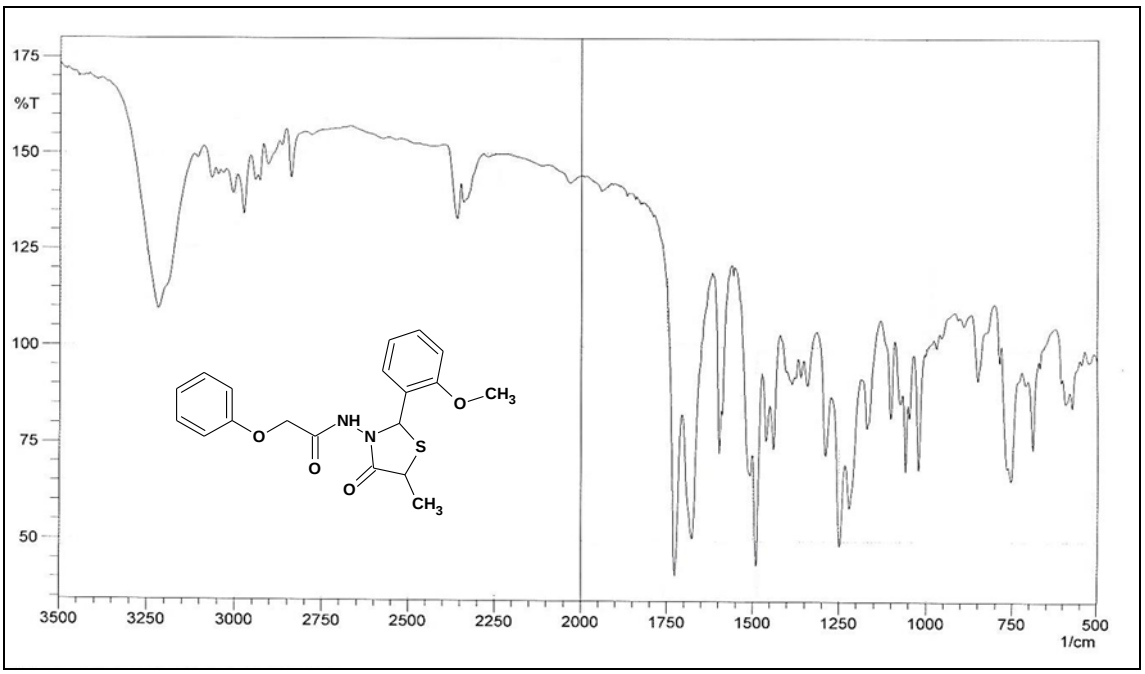
Beyaz renkli billurlar, 149-152 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 5r-R_f: 0,55, **3i**-R_f: 0,72

Spektral Bulgular:

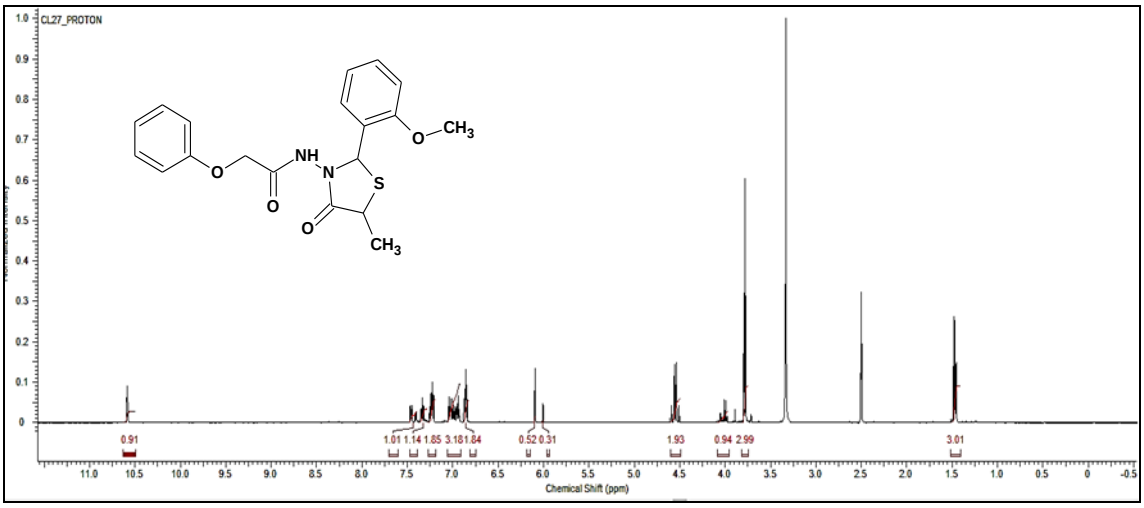
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 285 nm (ε 2867); 276 nm (ε 4059); 269 nm (ε 3426); 263 nm (ε 2160); 218 nm (ε 16275).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3396, 3219 (O-H ve N-H gerilme bandları), 3066 (aromatik C-H gerilme bandı), 2976, 2839 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1728 (tyz C=O gerilme bandı), 1678 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587, 1490 (aromatik C=C gerilme bandları), 1462, 1342 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1101, 1020 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).

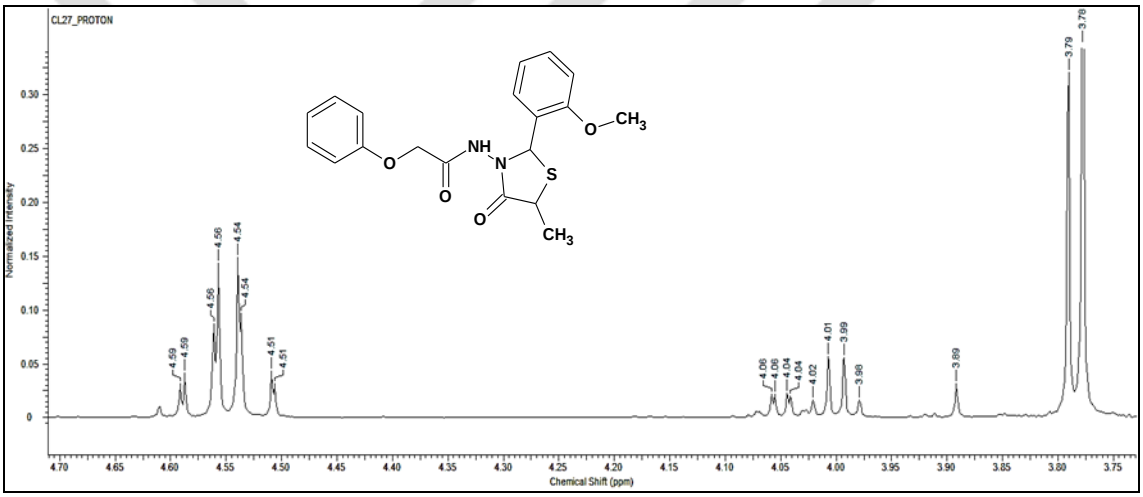


Şekil 4-158: Madde 5r'nin IR Spektrumu

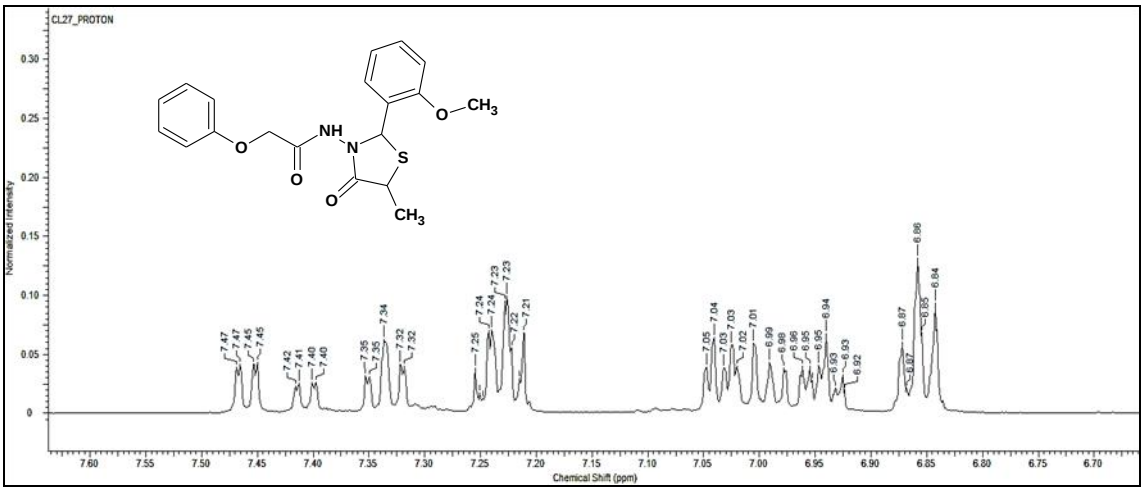
^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,45, 1,47 (3H, 2d, J=7 Hz, tyz C_5-CH_3), 3,78, 3,79 (3H, 2s, OCH_3), 4,00, 4,05 (1H, q, qd, J=7 Hz, 1,5 Hz, tyz C_5-H), 4,52, 4,53, 4,57, 4,58 (2H, 4d, J=15 Hz, OCH_2), 6,00, 6,10 (1H, s, d, J=1,5 Hz, C_2-H), 6,84-6,88 (2H, m, 2-metoksifenil $C_{3,5}$-H), 6,92-7,05 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$ -H), 7,21-7,26 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 7,31-7,36 (1H, m, 2-metoksifenil C_4-H), 7,41, 7,46 (1H, 2dd, J=8 Hz, 2 Hz, 2-metoksifenil C_6-H), 10,59 (1H, s, NH).



Şekil 4-159: Madde 5r'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



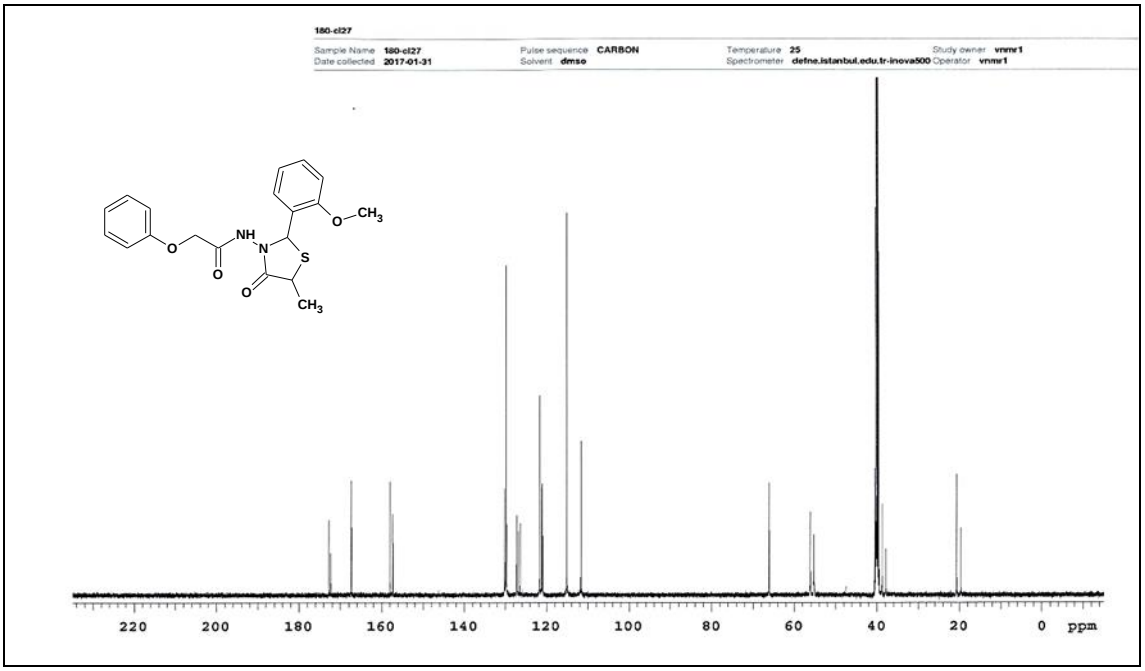
Şekil 4-160: Madde 5r'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (3,75-4,70 ppm)



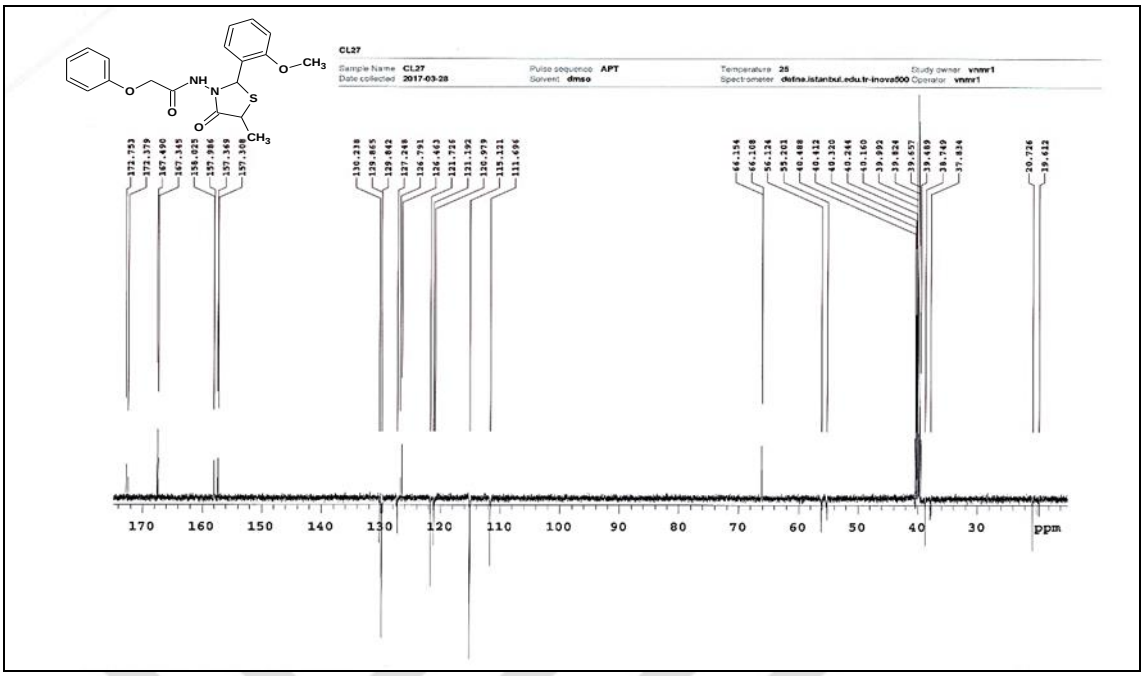
Şekil 4-161: Madde 5r'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (6,70-7,60 ppm)

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 19,61, 20,72 (tyz C_5-CH_3), 37,83, 38,74 (tyz C_5), 55,20, 55,33 (OCH_3), 56,12, 56,13 (tyz C_2), 66,10, 66,15 (OCH_2), 111,69 (2-metoksifenil C_3), 115,12, 121,19, 121,72, 129,84, 129,86 (fenil C_{2-6}), 120,97 (2-metoksifenil C_5), 126,79, 127,25 (2-metoksifenil C_1), 130,23 (2-metoksifenil $C_{4,6}$), 157,30, 157,37 (2-metoksifenil C_2), 157,98, 158,02 (fenil C_1), 167,34, 167,49 (amid CO), 172,37, 172,75 (tyz CO).

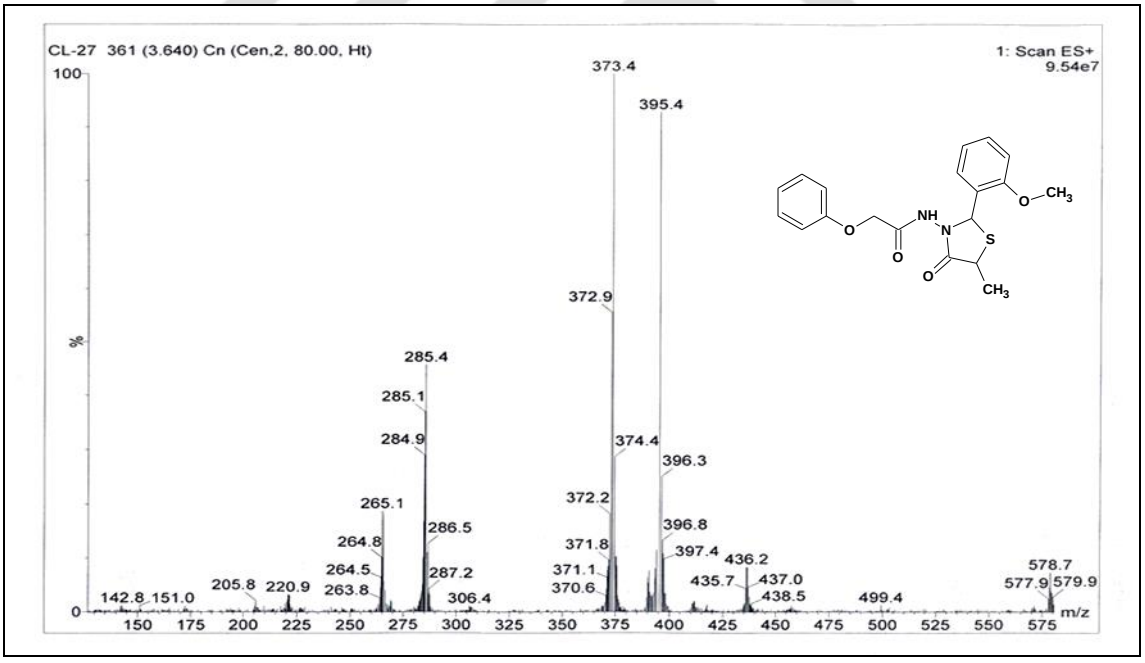
(ESI+) MS m/z (%): 395 ($[M+Na]^+$, 90), 373 ($[M+H]^+$, 100), 285 (50).



Şekil 4-162: Madde 5r'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-163: Madde 5r'nin APT NMR Spektrumu



Şekil 4-164: Madde 5r'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{19}H_{20}N_2O_4S.1/2C_2H_5OH$ için hesaplanan C: 60,69, H: 5,81, N: 7,08. Bulunan C: 60,65, H: 5,52, N: 7,61.

4.1.44. *N*-[2-(3-Metoksifenil)-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il]-2-fenoksiasetamid (5s)

0,005 Mol (1,42 g) *N'*-[(3-metoksifenil)metiliden)]-2-fenoksiasetohidrazid (**3j**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 6 saat ısıtılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 1,20 g (Verim % 65).

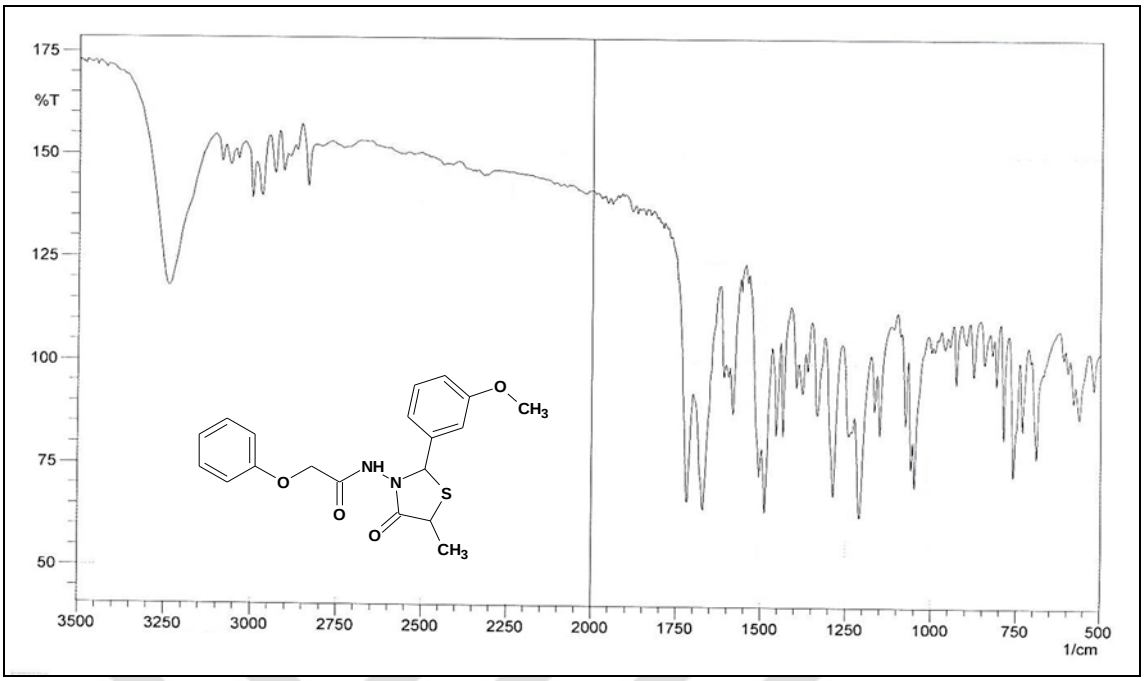
Beyaz renkli toz, 104-107 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 5r-R_f: 0,74, **3j**-R_f: 0,51

Spektral Bulgular:

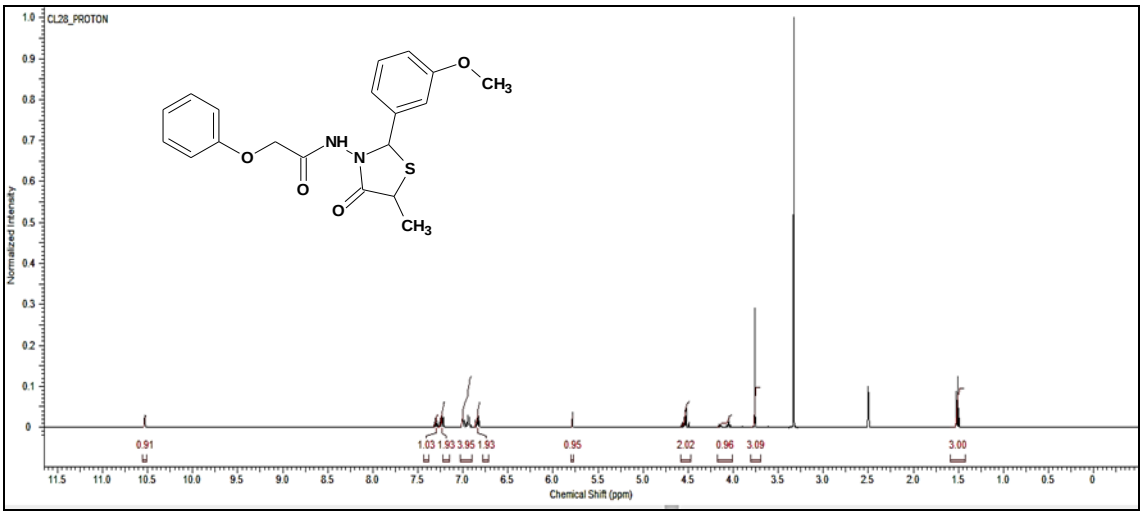
UV λ $(EtOH)_{maks}$: 285 nm (ε 2383); 276 nm (ε 3687); 269 nm (ε 3128); 263 nm (ε 2569); 218 nm (ε 19142).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3377, 3238 (N-H gerilme bandı), 3061 (aromatik C-H gerilme bandı), 2997, 2835 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1720 (tyz C=O gerilme bandı), 1672 (amid C=O gerilme bandı), 1597 (amid II bandı), 1583, 1489 (aromatik C=C gerilme bandları), 1435, 1396 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1151, 1049 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 759 (aromatik C-H eğilme bandı).

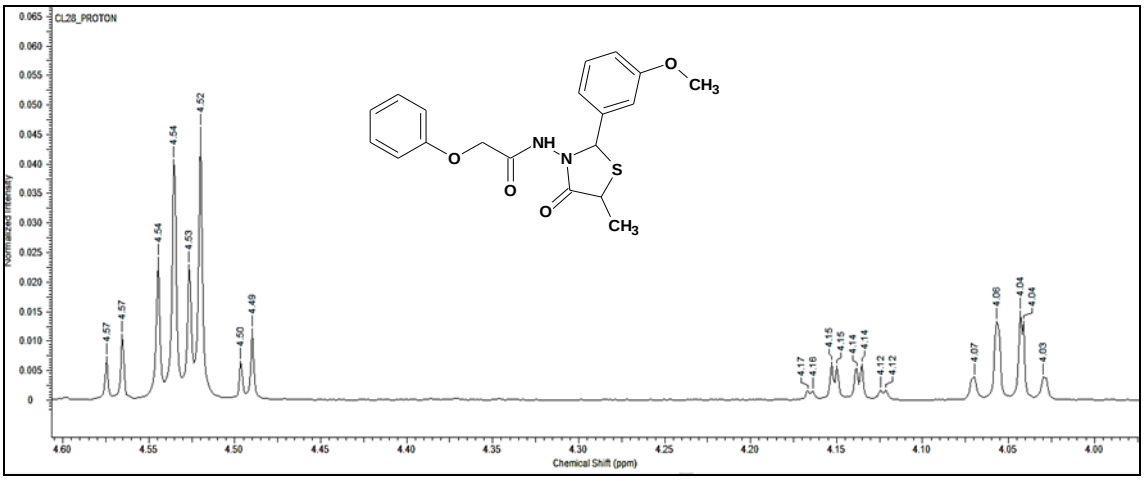


Şekil 4-165: Madde 5s'nin IR Spektrumu

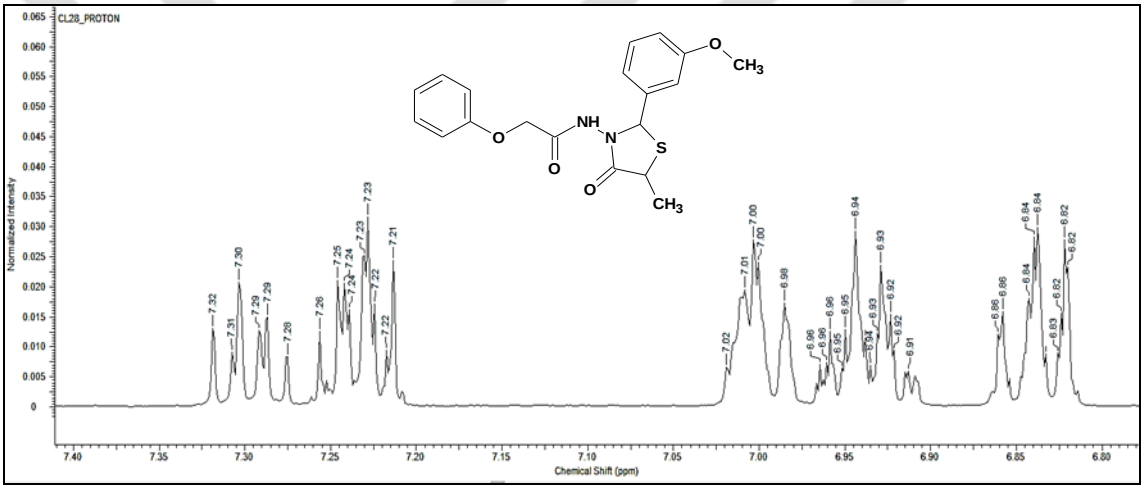
^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,51 (3H, t, J=7 Hz, tyz C_5 -CH_3), 3,76 (3H, s, OCH_3), 4,05, 4,14 (1H, q, qd, J=7 Hz, 1,6 Hz, tyz C_5 -H), 4,50, 4,51, 4,55, 4,56 (2H, 4d, J=15 Hz, OCH_2), 5,78, 5,79 (1H, s, d, J=1,6 Hz, C_2 -H), 6,82-6,86 (2H, m, 3-metoksifenil C_{4-5}-H), 6,91-7,02 (4H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H ve 3-metoksifenil C_2-H), 7,21-7,25 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 7,28-7,32 (1H, m, 3-metoksifenil C_6-H), 10,53 (1H, s, NH).



Şekil 4-166: Madde 5s'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

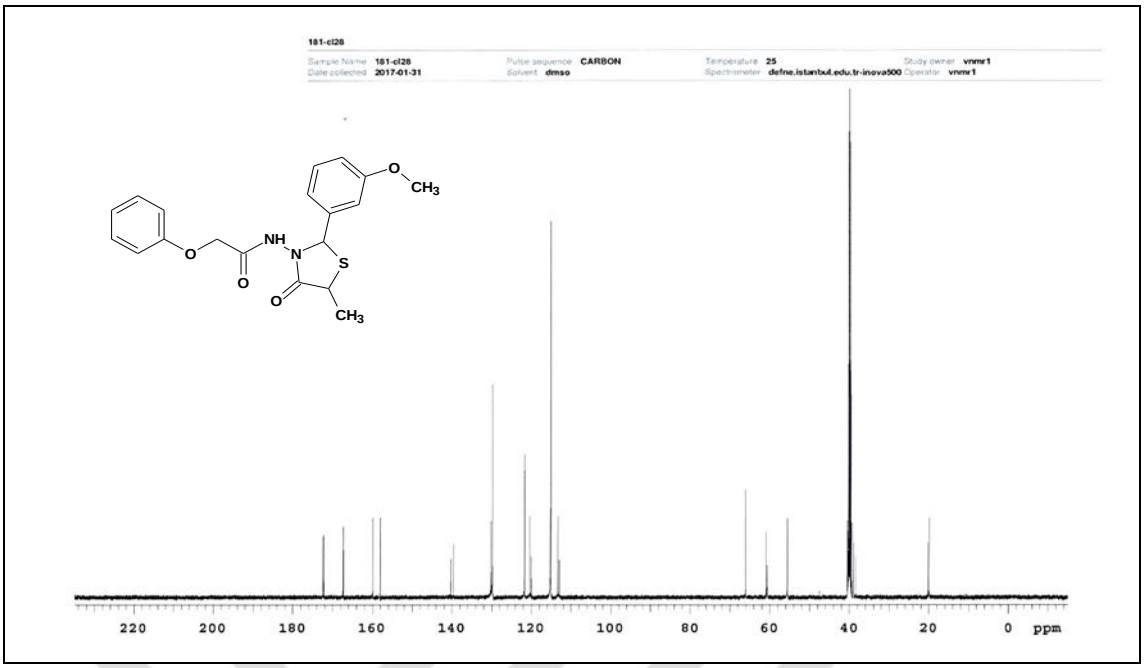


Şekil 4-167: Madde 5s'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (4,00-4,60 ppm)

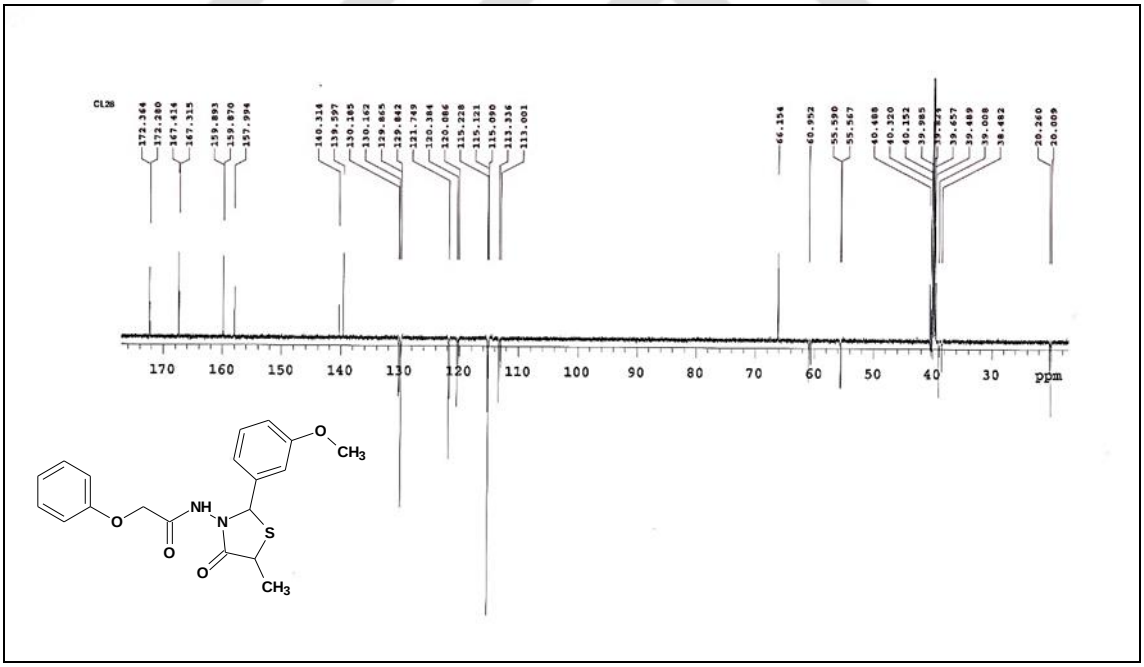


Şekil 4-168: Madde 5s'nin ^{1}H-NMR Spektrumu (6,80-7,40 ppm)

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 20,00, 20,26 (tyz C_5-CH_3), 38,48, 39,00 (tyz C_5), 55,58 (OCH_3), 60,86, 60,95 (tyz C_2), 66,15 (OCH_2), 113,00, 113,33 (3-metoksifenil C_2), 115,09, 115,12, 121,74, 129,84 (fenil C_{2-6}), 120,08, 120,38 (3-metoksifenil $C_{4,6}$), 130,16, 130,18 (3-metoksifenil C_5), 139,60, 140,31 (3-metoksifenil C_1), 157,99 (fenil C_1), 159,89 (3-metoksifenil C_3), 167,31, 167,41 (amid CO), 172,28, 172,36 (tyz CO).

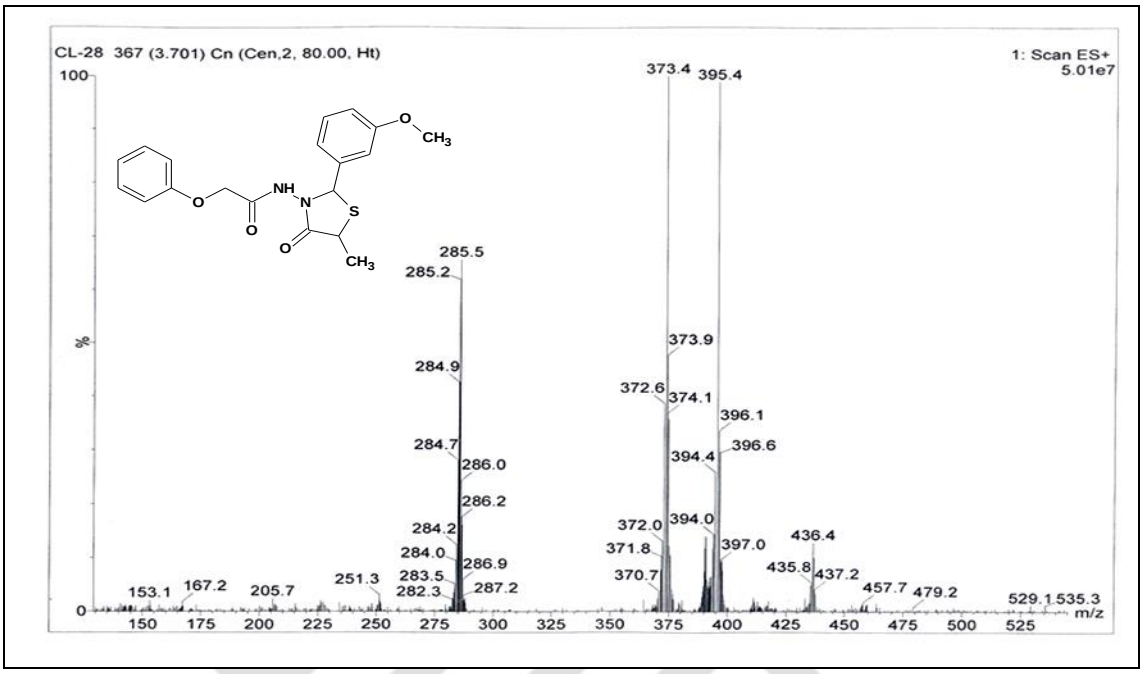


Şekil 4-169: Madde 5s'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-170: Madde 5s'nin APT NMR Spektrumu

(ESI+) MS m/z (%): 395 ($[M+Na]^+$, 98), 373 ($[M+H]^+$, 100), 285 (60).



Şekil 4-171: Madde 5s'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{19}H_{20}N_2O_4S$ için hesaplanan C: 61,27, H: 5,41, N: 7,52. Bulunan C: 61,53, H: 5,60, N: 7,67.

4.1.45. *N*-(3-Okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il)-2-fenoksiasetamid (6a)

0,005 Mol (1,16 g) *N'*-(siklopentililiden)-2-fenoksiasetohidrazid (**4a**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 4 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 0,99 g (Verim % 65).

Beyaz renkli billurlar, 113-117 °C de erir.

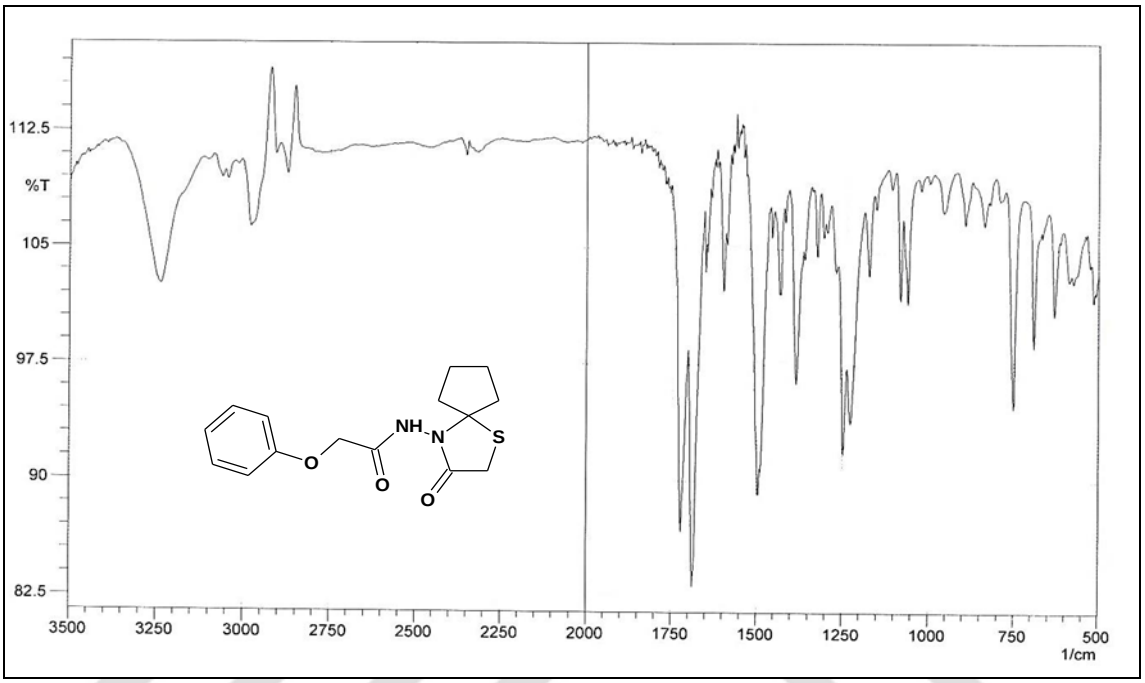
Kromatografi: Sistem S_1; 6a-R_f: 0,72, **4a-**R_f: 0,50

Spektral Bulgular:

UV λ $(EtOH)_{maks}$: 275 nm (ε 1348); 269 nm (ε 1623); 263 nm (ε 1225); 218 nm (ε 10692).

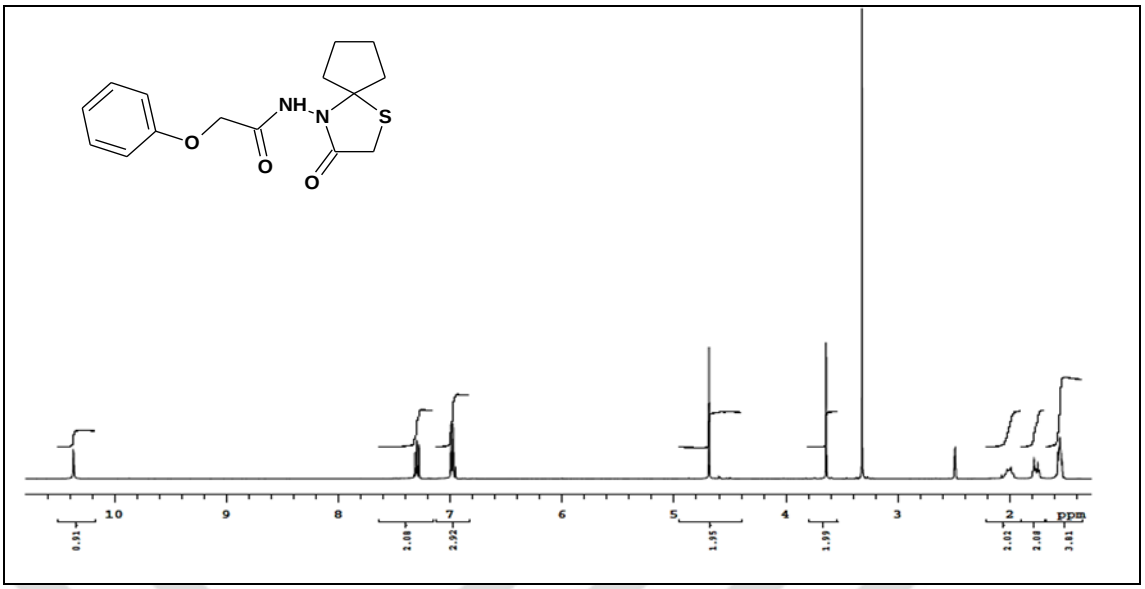
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3383, 3238 (N-H gerilme bandı), 3062 (aromatik C-H gerilme bandı), 2980, 2873 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1722 (spiro

halka C=O gerilme bandı), 1687 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587, 1489 (aromatik C=C gerilme bandları), 1435, 1384 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1226, 1060 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 752 (aromatik C-H eğilme bandı).



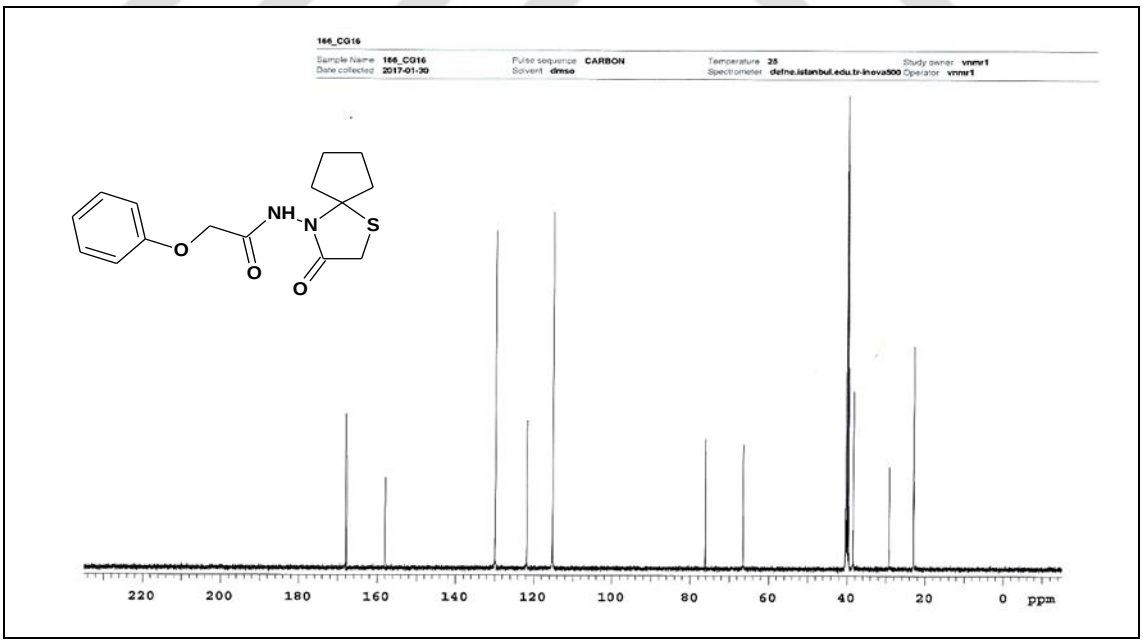
Şekil 4-172: Madde 6a'nın IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,52-1,62 (4H, m, spn $C_{7,8}$-H), 1,76 (2H, dt, J=13 Hz, 6 Hz, $C_{6,9}$-H); 1,95-2,07 (2H, m, $C_{6,9}$-H), 3,64 (2H, s, spn C_2-H), 4,68 (2H, s, OCH_2), 6,95-6,99 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,27-7,32 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,36 (1H, s, NH).

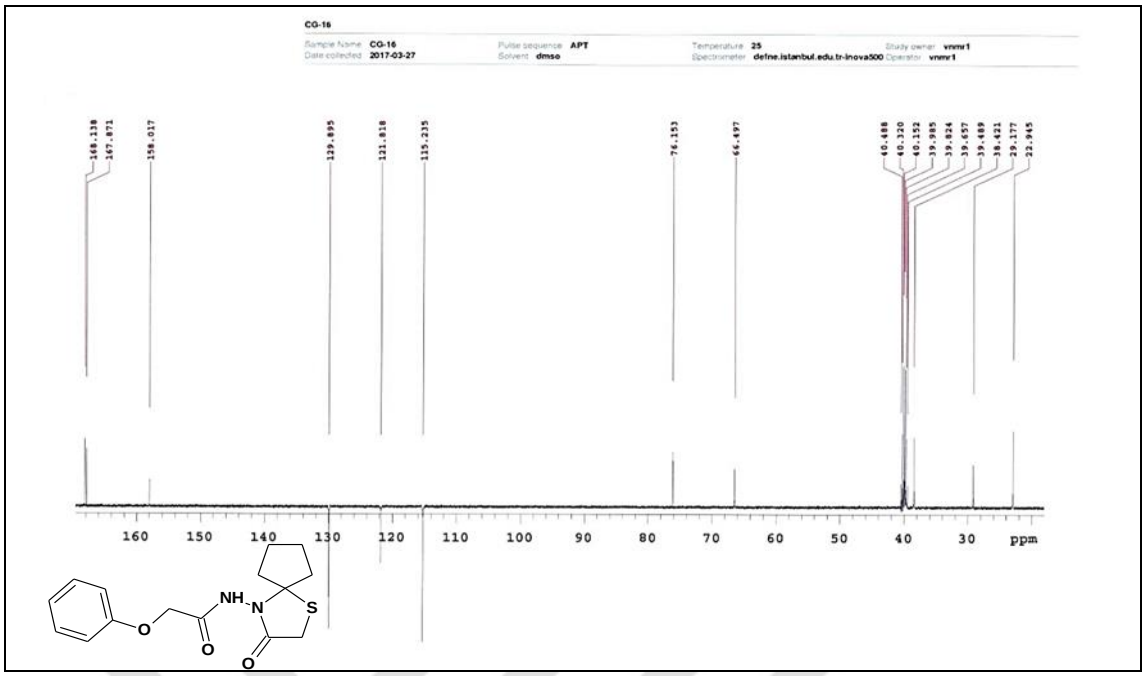


Şekil 4-173: Madde 6a'nın ^{1}H-NMR Spektrumu

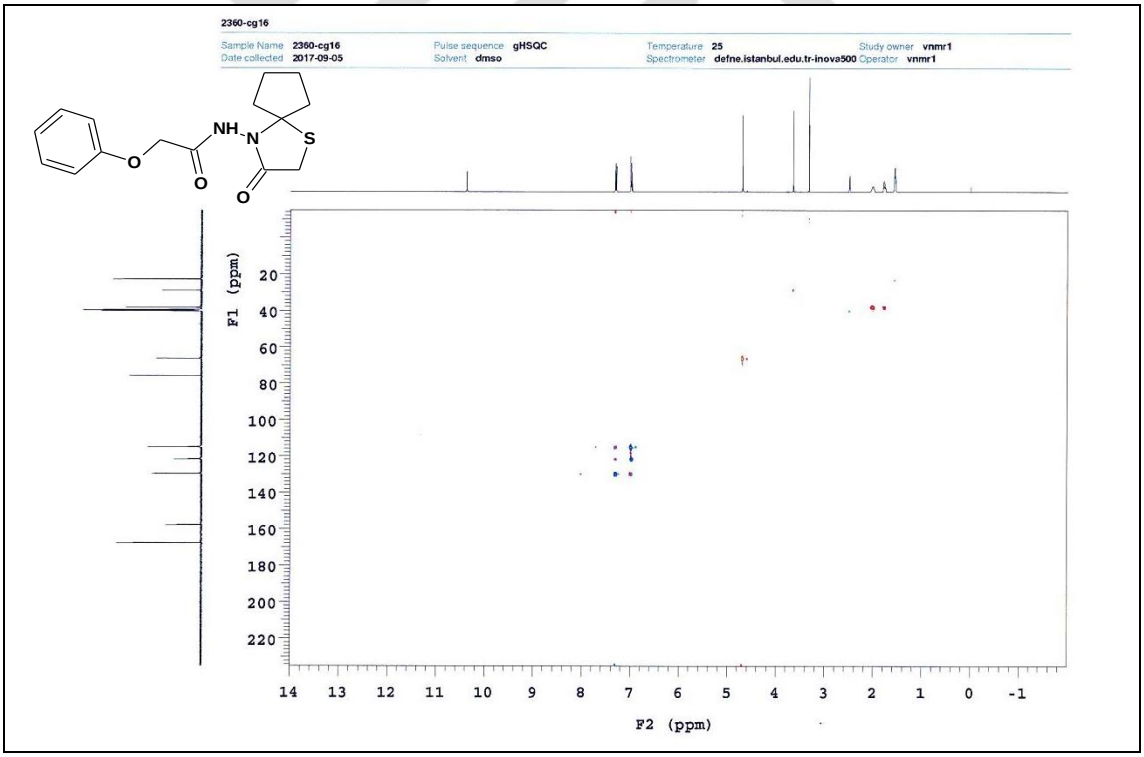
^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 22,94 (spn $C_{7,8}$), 29,17 (spn C_2), 38,42 (spn $C_{6,9}$), 66,49 (OCH_2), 76,15 (spn C_5), 115,23, 121,81, 129,89 (fenil C_{2-6}), 158,01 (fenil C_1), 167,87 (amid CO), 168,13 (tyz CO).



Şekil 4-174: Madde 6a'nın ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)

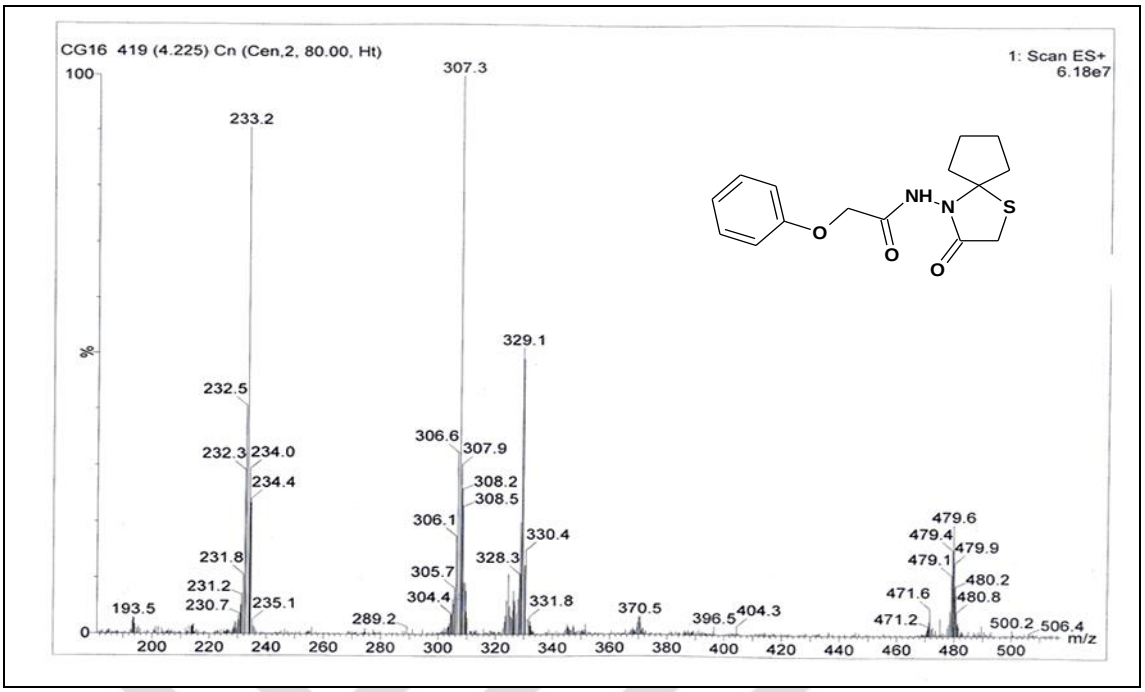


Şekil 4-175: Madde 6a'nın APT NMR Spektrumu



Şekil 4-176: Madde 6a'nın HSQC Spektrumu

(ESI+) MS m/z (%): 329 ($[M+Na]^+$, 50), 307 ($[M+H]^+$, 100), 233 (90).



Şekil 4-177: Madde 6a'nın Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{15}H_{18}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 58,80, H: 5,92, N: 9,14. Bulunan C: 58,28, H: 6,43, N: 9,18.

4.1.46. *N*-(7-Metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6b)

0,005 Mol (1,3 g) *N'*-(3-metilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (**4c**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 8 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,56 g (Verim % 91).

Beyaz renkli iğne şeklindeki billurlar, 78-80 ^oC de erir.

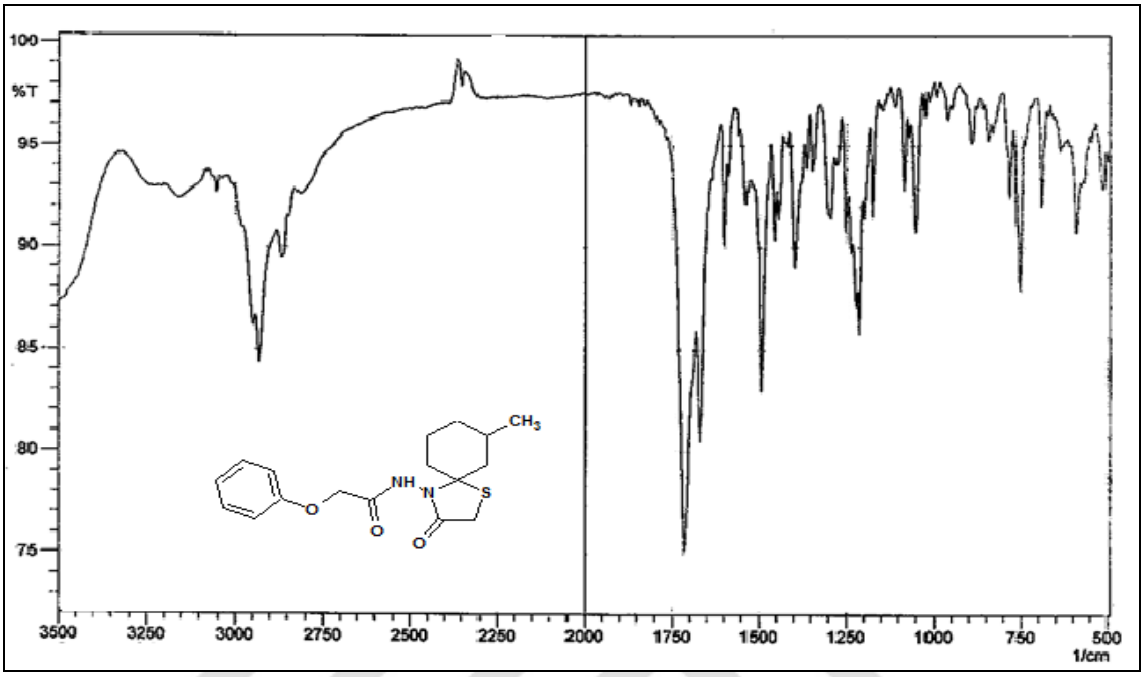
Kromatografi: Sistem S_2; 6b-R_f: 0,81, **4c-**R_f: 0,70

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 1103); 269 nm (ε 1304); 263 nm (ε 969); 218 nm (ε 8695).

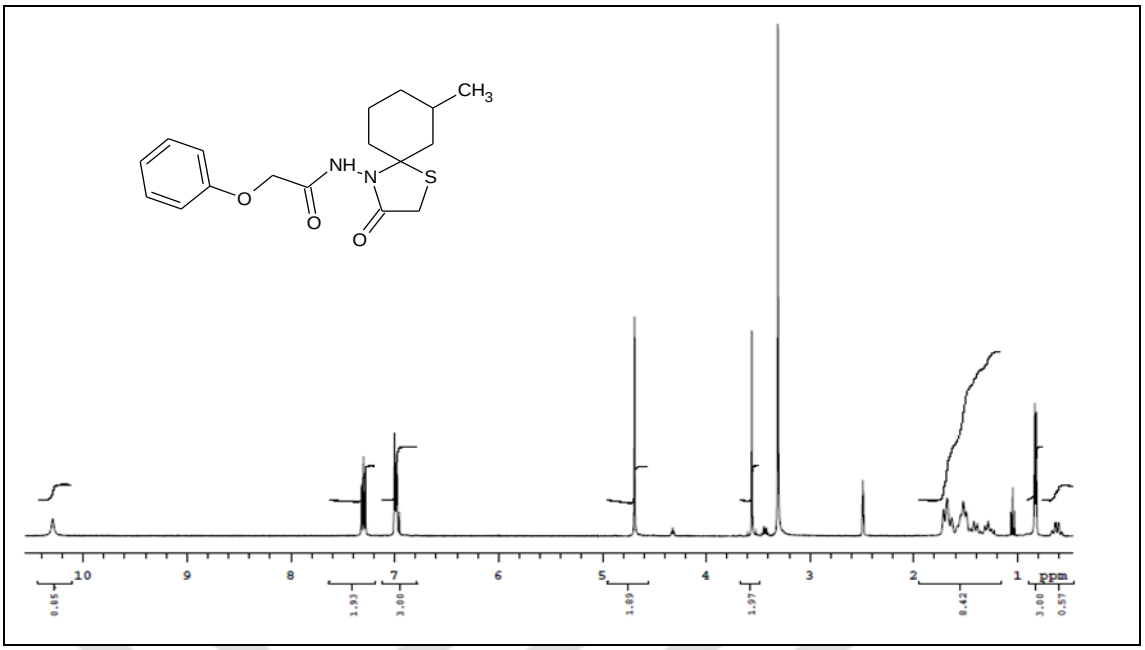
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3487, 3224 (O-H ve N-H gerilme bandları), 3055 (aromatik C-H gerilme bandı), 2929, 2866 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1714 (spiro halka C=O gerilme bandı), 1668 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587, 1539 (aromatik C=C gerilme bandları), 1444, 1363 (alifatik C-H eğilme

bandları –asimetrik ve simetrik), 1215, 1083 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 756 (aromatik C-H eğilme bandı).



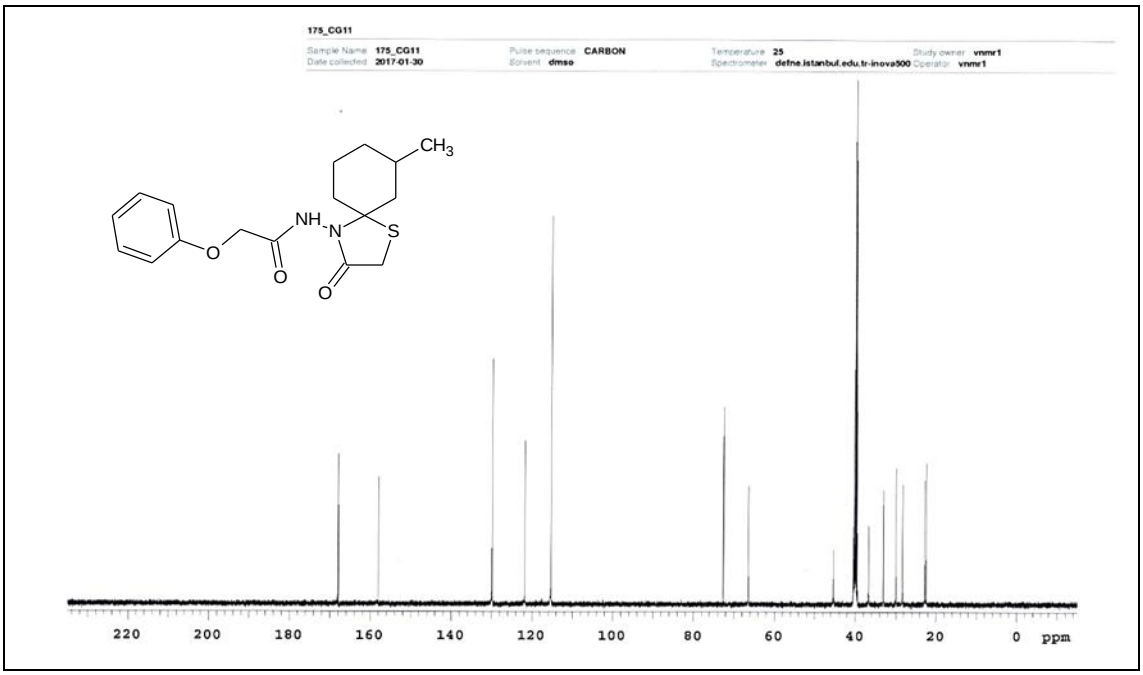
Şekil 4-178: Madde 6b'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 0,62 (1H, qd, J=13 Hz, 3 Hz, $C_{8\text{-aks}}$-H), 0,83 (3H, d, J=6 Hz, spd C_7-CH_3), 1,21-1,74 (8H, m, C_6-H, C_7-H, $C_{8\text{-ekv}}$-H, C_9-H ve C_{10}-H), 3,56 (2H, s, spd C_2-H), 4,69 (2H, s, OCH_2), 6,95-7,00 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,27-7,32 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,29 (1H, s, NH).

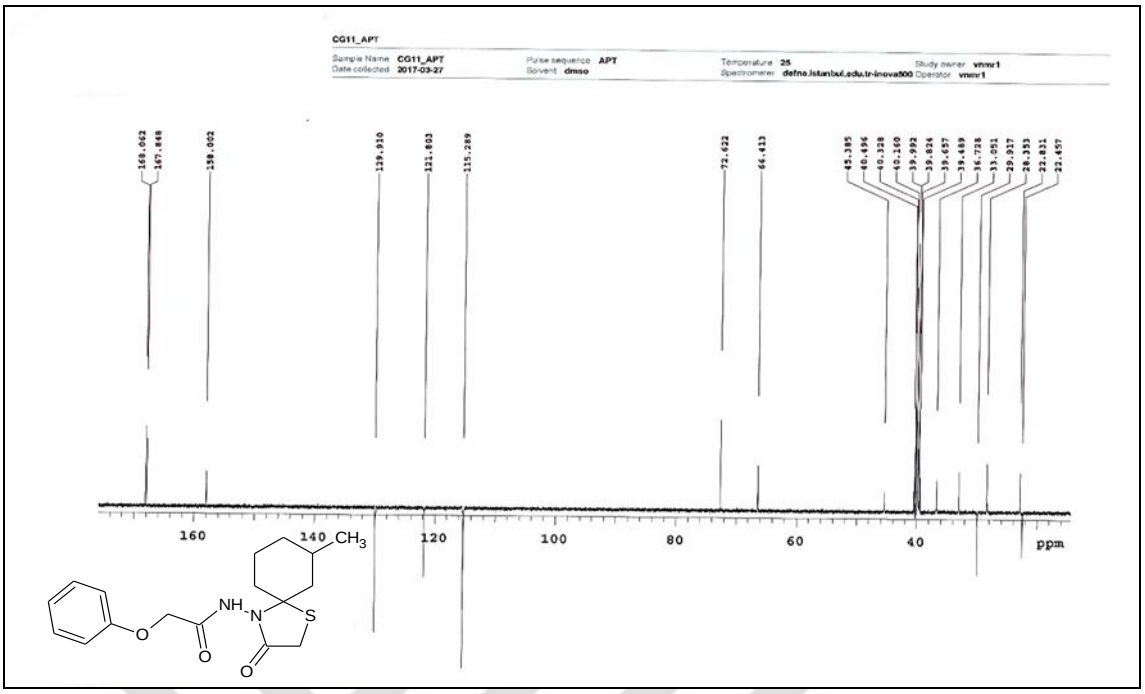


Şekil 4-179: Madde 6b'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

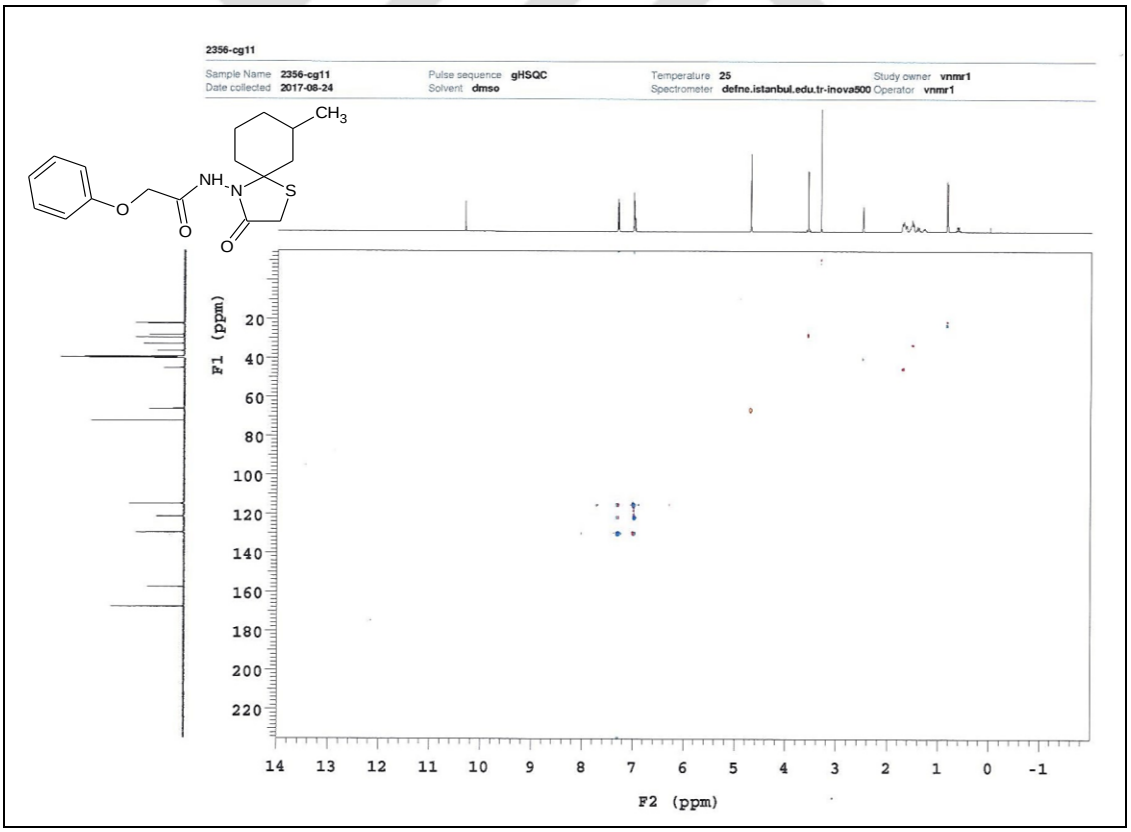
^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 22,45 (spd C_7-CH_3), 22,83 (spd C_9), 28,35 (spd C_2), 29,92 (spd C_7), 33,06 (spd C_8), 36,73 (spd C_{10}), 45,39 (spd C_6), 66,41 (OCH_2), 72,62 (spd C_5), 115,29, 121,80, 129,91 (fenil $C_{2\text{-}6}$), 158,00 (fenil C_1), 167,84 (amid CO), 168,06 (spd CO).



Şekil 4-180: Madde 6b'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)

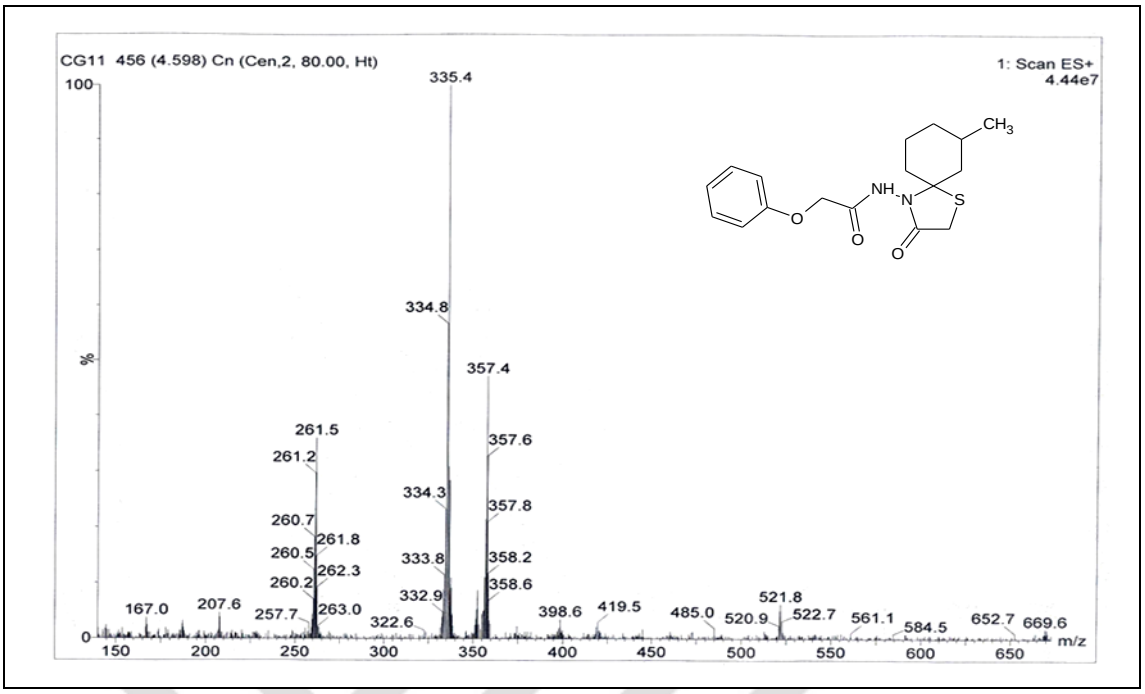


Şekil 4-181: Madde 6b'nin APT NMR Spektrumu



Şekil 4-182: Madde 6b'nin HSQC Spektrumu

(ESI+) MS m/z (%): 357 ([M+Na]$^+$, 50), 335 ([M+H]$^+$, 100), 261 (40).



Şekil 4-183: Madde 6b'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{17}H_{22}N_2O_3S.1/2H_2O$ için hesaplanan C: 59,40, H: 6,70, N: 8,16. Bulunan C: 59,31, H: 6,36, N: 8,03.

4.1.47. *N*-(8-Metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6c)

0,005 Mol (1,3 g) *N'*-(4-metilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (**4d**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 8 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,63 g (Verim % 98).

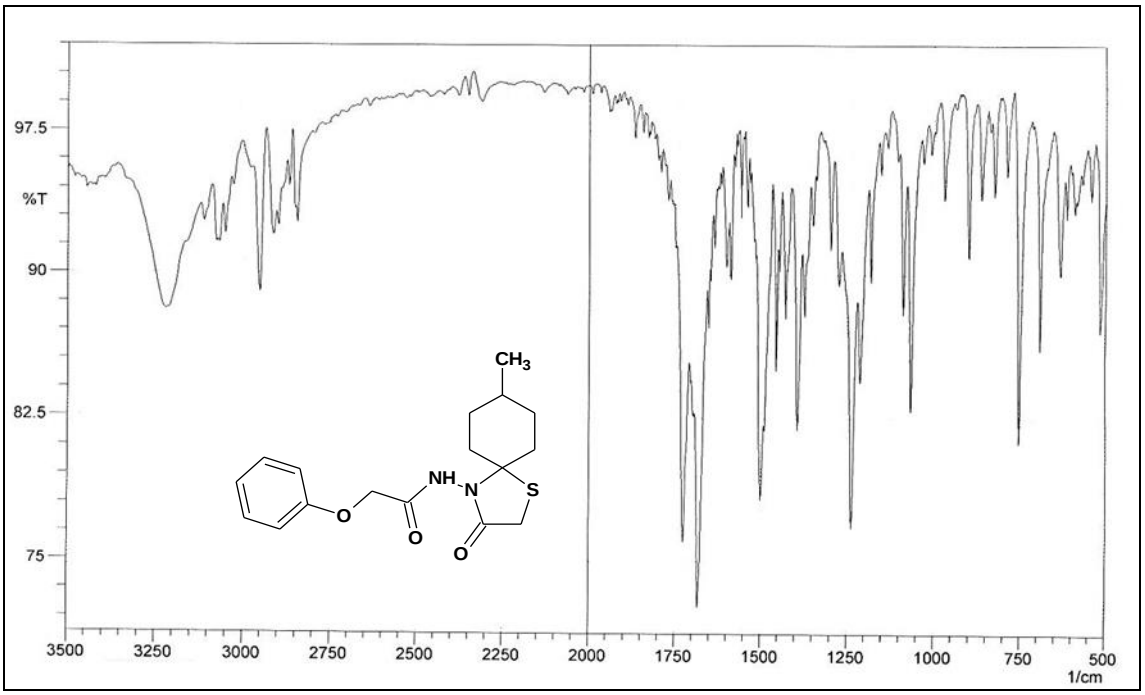
Beyaz renkli billurlar, 122-124 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_2; 6c-R_f: 0,81, **4d-**R_f: 0,70

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1304); 269 nm (ε 1571); 262 nm (ε 1103); 218 nm (ε 10267).

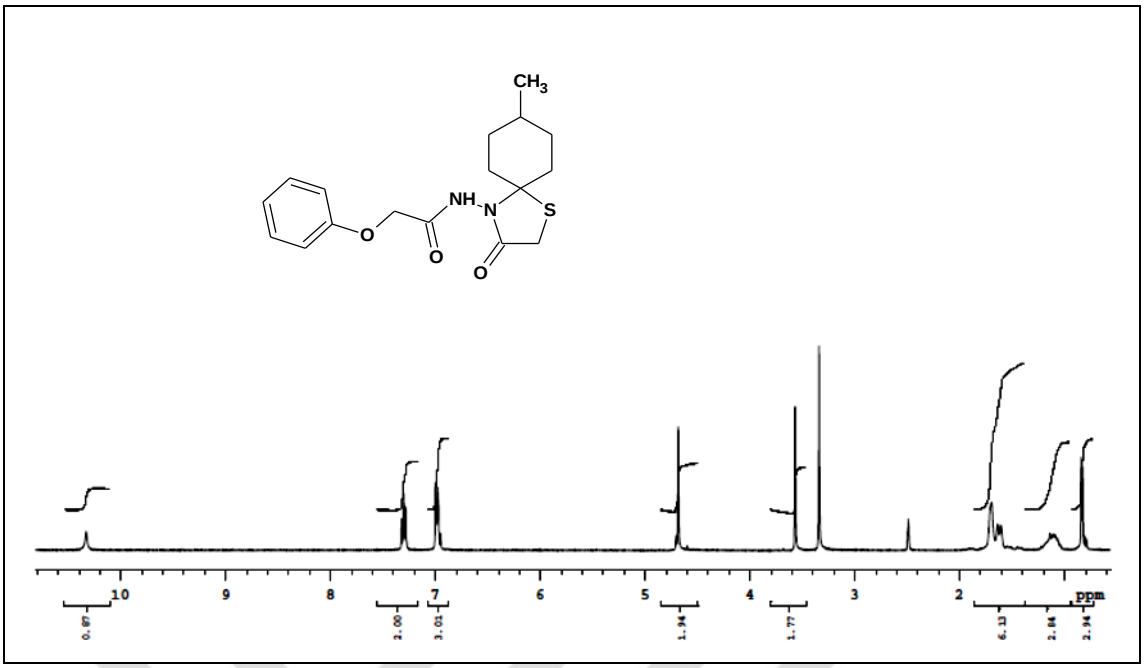
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3446, 3221 (N-H gerilme bandı), 3051 (aromatik C-H gerilme bandı), 2912, 2889 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1726 (spiro halka C=O gerilme bandı), 1681 (amid C=O gerilme bandı), 1587 (amid II bandı), 1600, 1500 (aromatik C=C gerilme bandları), 1429, 1384 (alifatik C-H eğilme bandları – asimetrik ve simetrik), 1236, 1066 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).



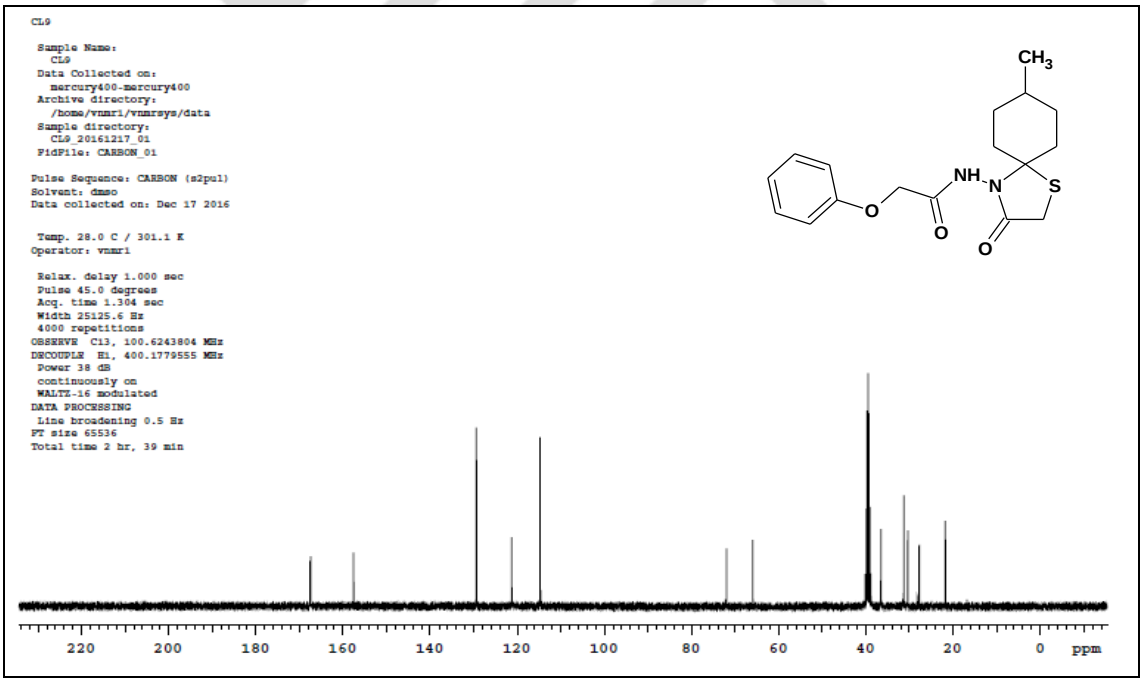
Şekil 4-184: Madde 6c'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 0,83 (3H, d, J=6 Hz, CH_3), 1,03-1,22 (3H, m, spd $C_{7\text{-aks}}$-H, C_8-H ve $C_{9\text{-aks}}$-H), 1,63 (2H, d, J=13 Hz, $C_{7,9\text{-ekv}}$-H), 1,66-1,75 (2H, m, $C_{6,10}$-H), 3,57 (2H, s, spd C_2-H), 4,68 (2H, s, OCH_2), 6,95-7,00 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,27-7,32 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,33 (1H, s, NH).

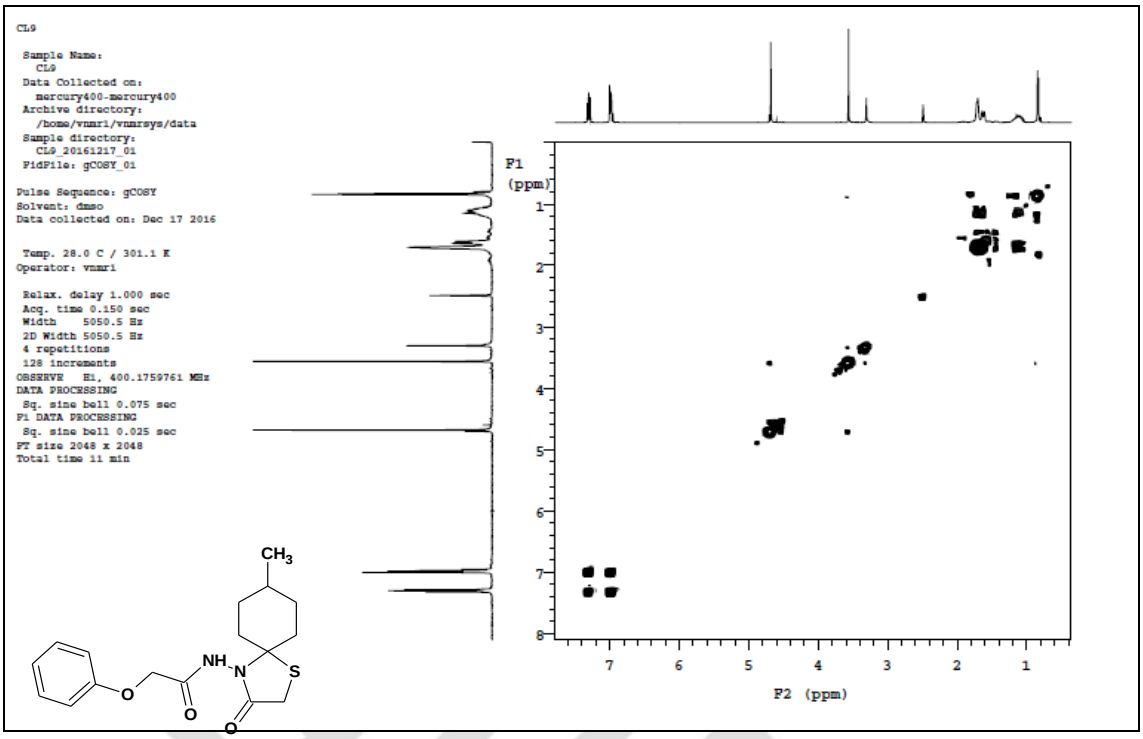
^{13}C-NMR (proton decoupled) (100MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 21,76 (C_8-CH_3), 27,76 (spd C_2), 30,38 (spd C_8), 31,28, 36,54 (spd $C_{6,7,9,10}$), 65,95 (OCH_2), 71,99 (spd C_5), 114,77, 121,27, 129,38 (fenil $C_{2\text{-}6}$), 157,56 (fenil C_1), 167,45 (amid CO), 167,59 (spd CO).



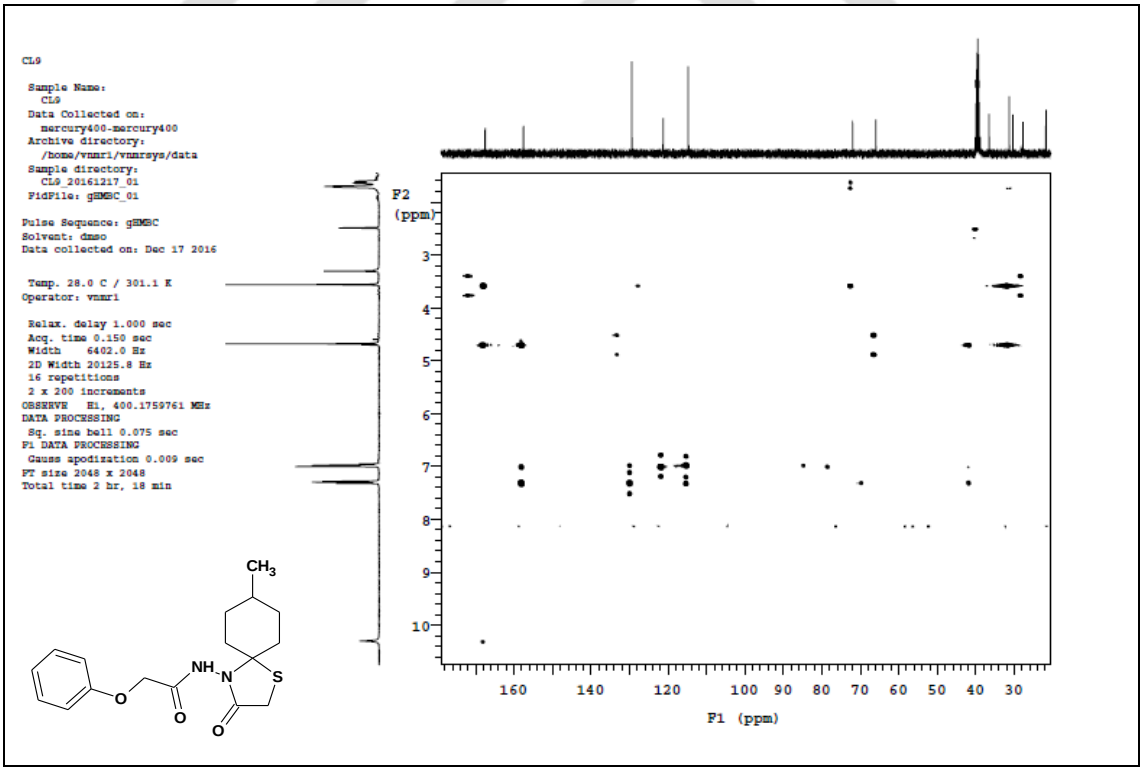
Şekil 4-185: Madde 6c'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



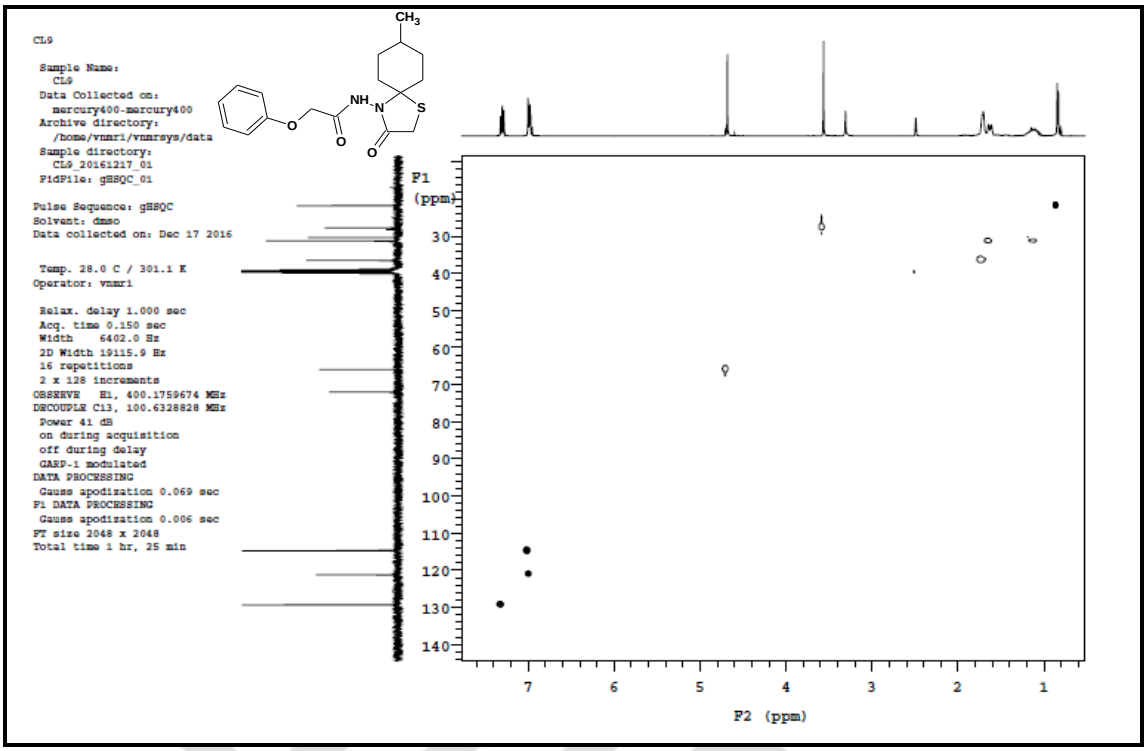
Şekil 4-186: Madde 6c'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-187: Madde 6c'nin COSY Spektrumu

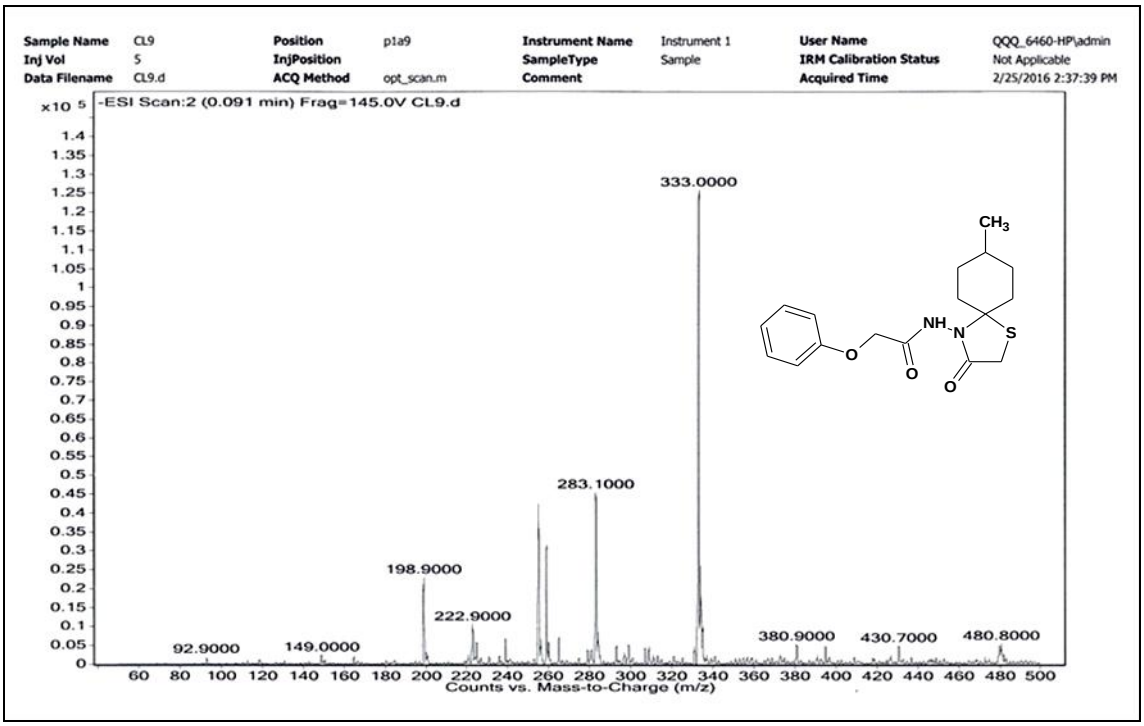


Şekil 4-188: Madde 6c'nin HMBC Spektrumu



Şekil 4-189: Madde 6c'nin HSQC Spektrumu

(ESI-) MS m/z (%): 333 ([M-H]$^-$, 100), 259 (32).



Şekil 4-190: Madde 6c'nin Kütle Spektrumu ESI (-)

Analiz: $C_{17}H_{22}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 61,05, H: 6,63, N: 8,38. Bulunan C: 60,86, H: 6,56, N: 8,32.

4.1.48. *N*-(8-*Ter*-butil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6d)

0,005 Mol (1,51 g) *N'*-(4-*ter*-butilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (**4g**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 10 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,48 g (Verim % 79)

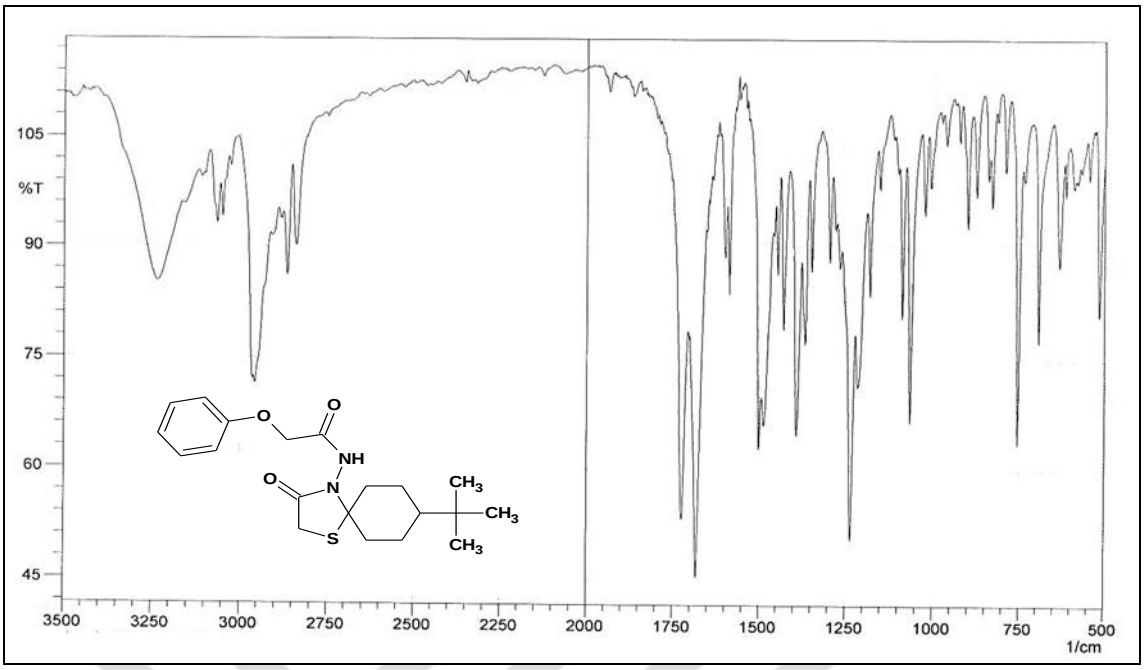
Beyaz renkli toz madde, 166-170 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 6d-R_f: 0,4, **4g-**R_f: 0,31

Spektral Bulgular:

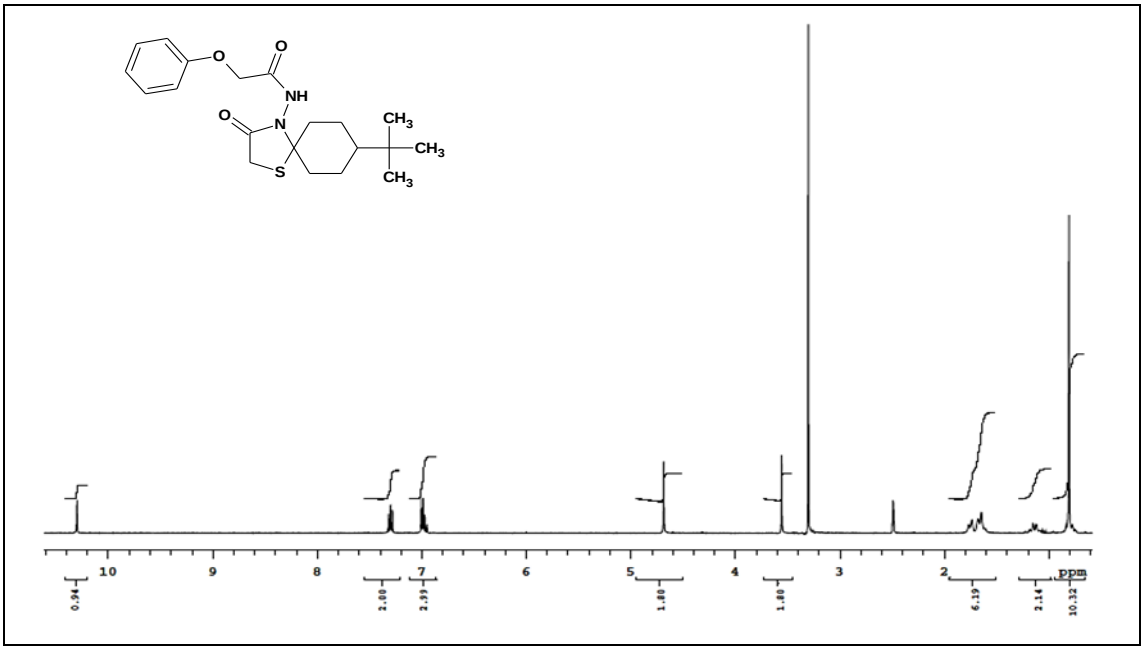
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 1280); 269 nm (ε 1543); 262 nm (ε 1129); 218 nm (ε 10052).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3466, 3234 (N-H gerilme bandı), 3064 (aromatik C-H gerilme bandı), 2956, 2864 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1724 (spiro halka C=O gerilme bandı), 1681 (amid C=O gerilme bandı), 1587 (amid II bandı), 1598, 1500 (aromatik C=C gerilme bandları), 1435, 1363 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1234, 1064 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).



Şekil 4-191: Madde 6d'nin IR Spektrumu

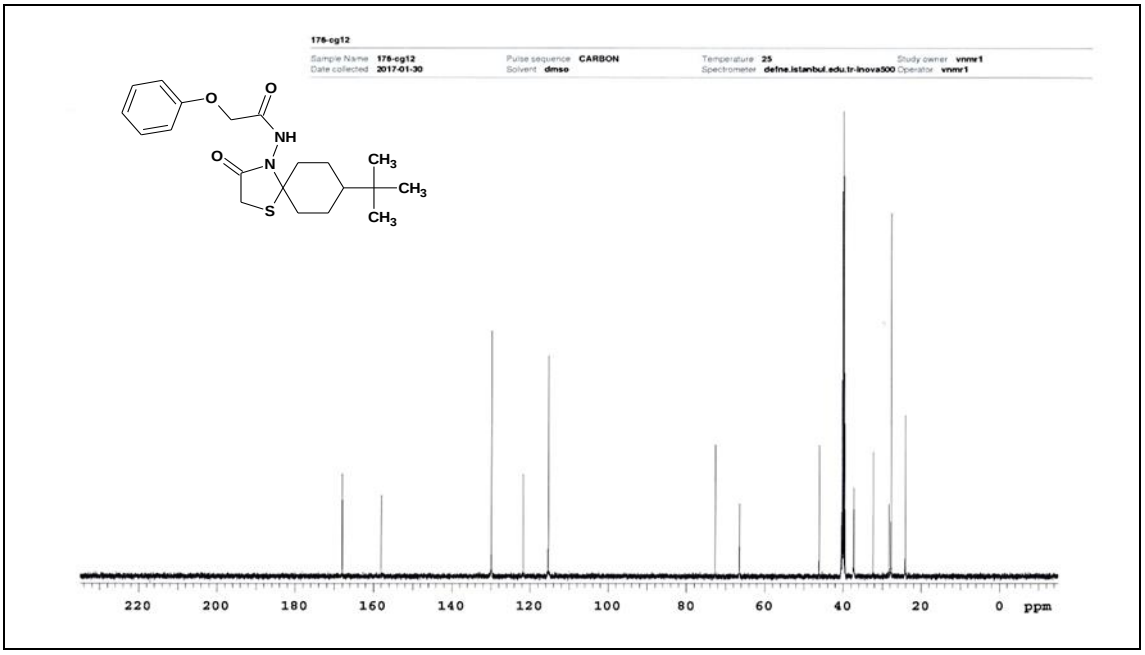
^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 0,70-0,90 (1H, m, C_8-H), 0,81 (9H, s, *ter*-butil CH_3), 1,07-1,23 (2H, m, spd $C_{7,9\text{-aks}}$-H), 1,54-1,71 (6H, m, $C_{7,9\text{-ekv}}$-H ve $C_{6,10}$-H), 3,55 (2H, s, spd C_2-H), 4,68 (2H, s, OCH_2), 6,95-7,00 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,27-7,32 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,30 (1H, s, NH).



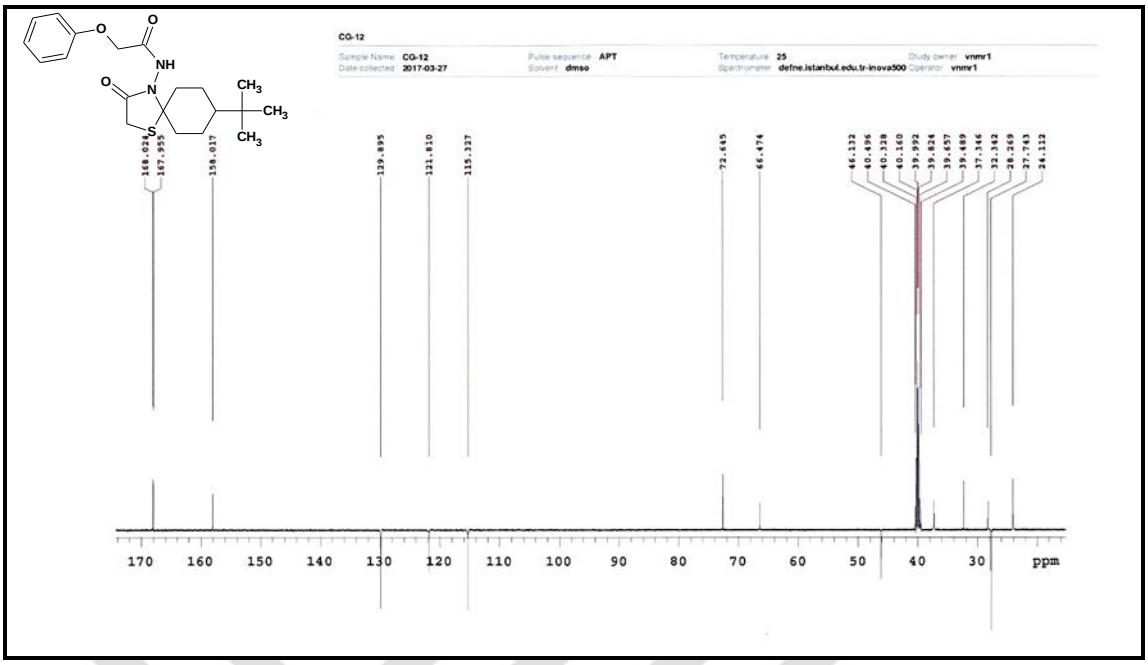
Şekil 4-192: Madde 6d'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 24,11 (spd $C_{7,9}$), 27,74 (*ter*-butil CH_3), 28,27 (spd C_2), 32,34 (spd C_8-C), 37,35 (spd $C_{6,10}$), 46,13 (spd C_8), 66,47 (OCH_2), 72,64 (spd C_5), 115,32, 121,81, 129,89 (fenil C_{2-6}), 158,01 (fenil C_1), 167,95 (amid CO), 168,02 (spd CO).

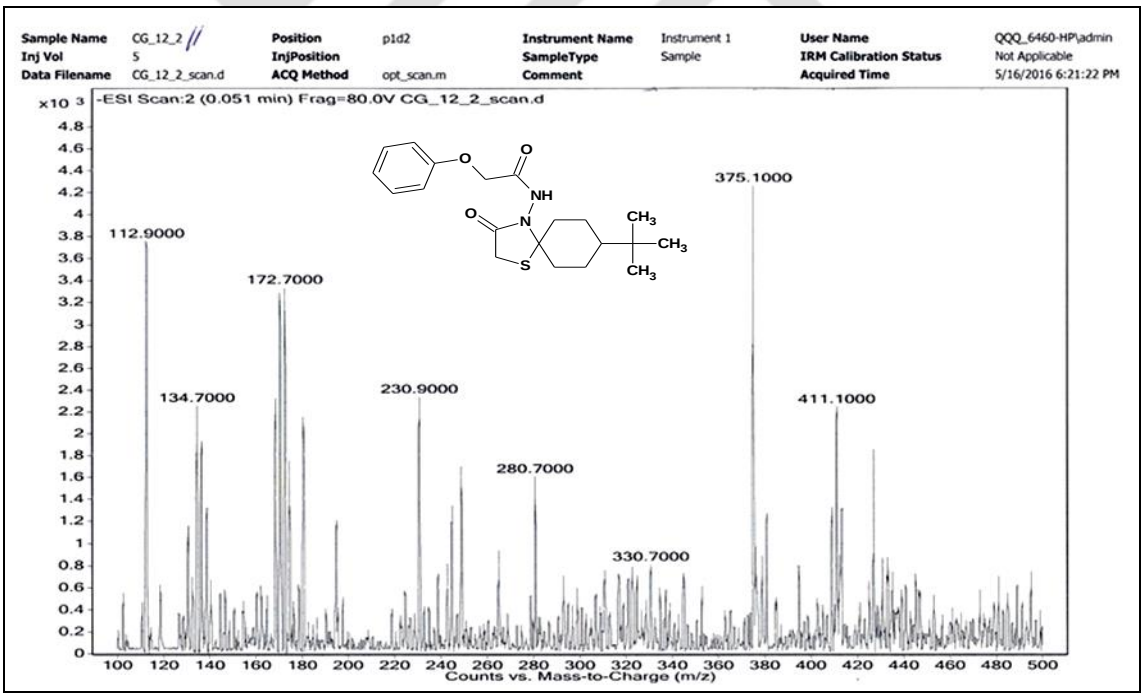
(ESI-) MS m/z (%): 411 ($[M+Cl]^-$, 52), 375 ($[M-H]^-$, 100), 301 (22).



Şekil 4-193: Madde 6d'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-194: Madde 6d'nin APT NMR Spektrumu



Şekil 4-195: Madde 6d'nin Kütle Spektrumu ESI (-)

Analiz: $C_{20}H_{28}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 63,80, H: 7,50, N: 7,44. Bulunan C: 63,86, H: 8,00, N: 7,41.

4.1.49. *N*-[3-Okso-8-(triflorometil)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]-2-fenoksiasetamid (6e)

0,005 Mol (1,57 g) 2-fenoksi-*N'*-[4-(triflorometil)siklohekziliden]asetohidrazid (**4h**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 6 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,94 g (Verim % 100).

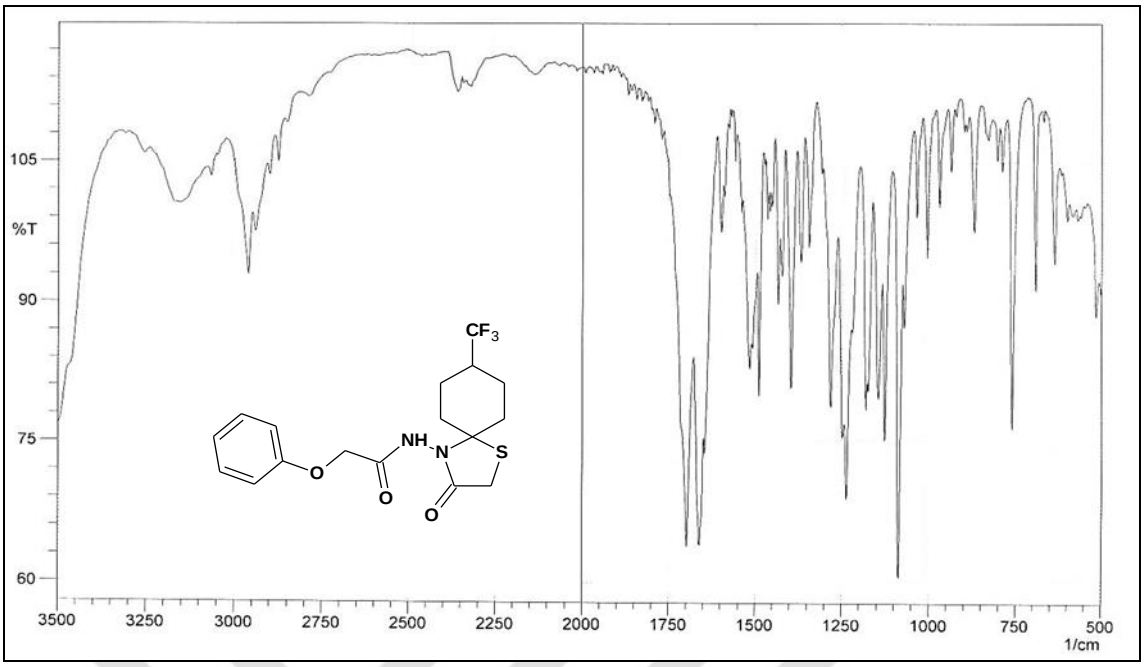
Beyaz renkli pamuk görünümlü madde, 131-135 ^{o}C de erir.

Kromatografi: Sistem S_2; 6e-R_f: 0,81, **4h-**R_f: 0,70

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 1242); 269 nm (ε 1514); 262 nm (ε 1165); 217 nm (ε 10137).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3468, 3167 (O-H ve N-H gerilme bandları), 3066 (aromatik C-H gerilme bandı), 2960, 2875 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1697 (spiro halka C=O gerilme bandı), 1660 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587, 1558 (aromatik C=C gerilme bandları), 1463, 1396 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1236, 1085 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 759 (aromatik C-H eğilme bandı).

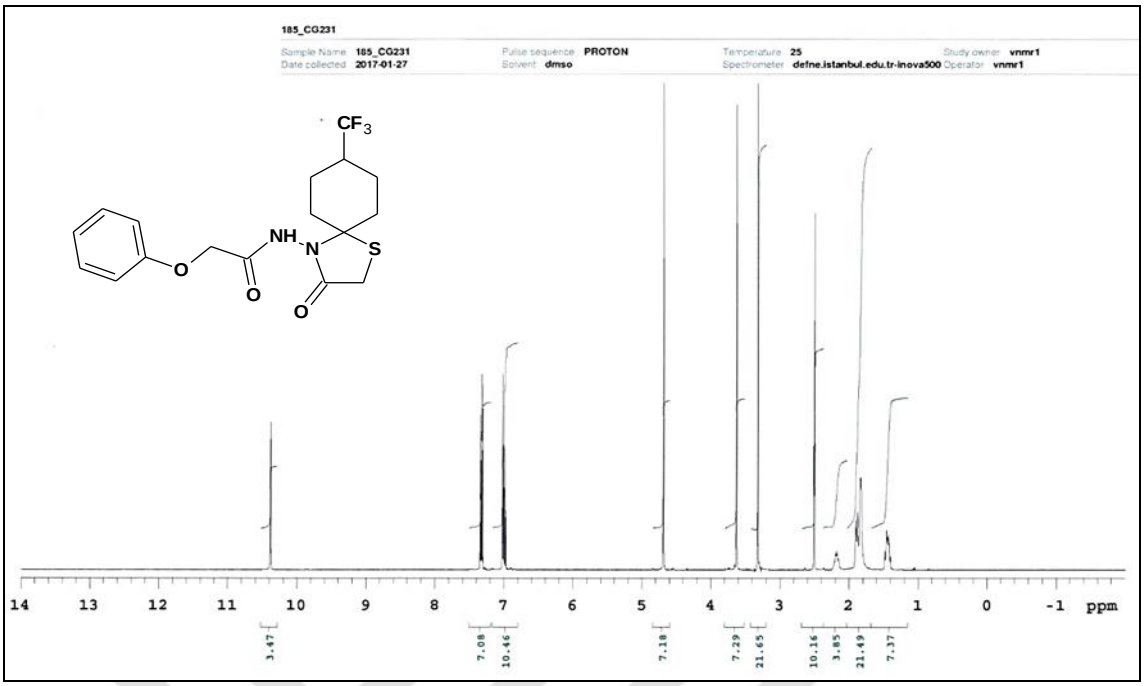


Şekil 4-196: Madde 6e'nin IR Spektrumu

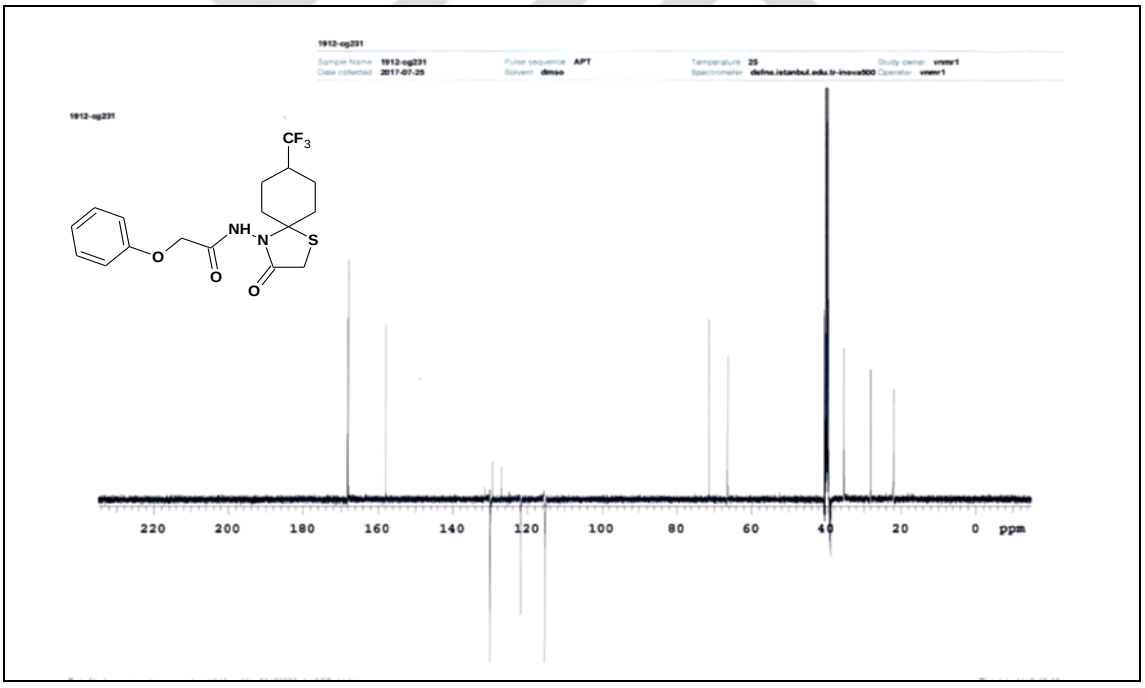
^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,36-1,52 (2H, m, spd $C_{6,10\text{-aks}}$-H), 1,69-1,95 (6H, m, $C_{6,10\text{-ekv}}$-H ve $C_{7,9}$-H), 2,10-2,25 (1H, m, $C_{8\text{-aks}}$-H), 3,63 (2H, s, spd C_2-H), 4,69 (2H, s, OCH_2), 6,97-7,03 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,31-7,35 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,38 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (APT) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 22,06, 35,25 (spd $C_{6,7,9,10}$), 28,23 (spd C_2), 39,00 (q, $^{2}J_{C\text{-}F}$= 26 Hz, C_8), 66,46 (OCH_2), 71,47 (spd C_5), 115,31, 121,79, 129,94 (fenil $C_{2\text{-}6}$), 124,80, 128,13 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$= 277 Hz, CF_3), 158,04 (fenil C_1), 167,93 (amid CO), 168,19 (spd CO).

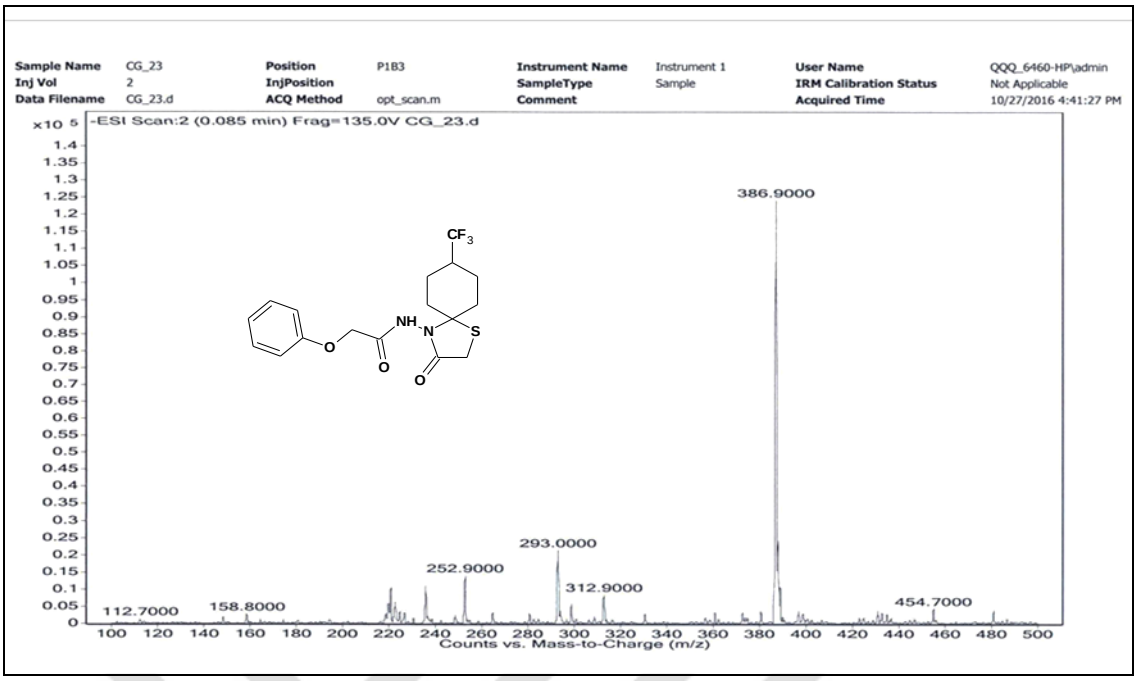
(ESI-) MS m/z (%): 387 ([M-H]$^-$, 100), 313 (20).



Şekil 4-197: Madde 6e'nin ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 4-198: Madde 6e'nin APT spektrumu



Şekil 4-199: Madde 6e'nin Kütle Spektrumu ESI (-)

Analiz: $C_{17}H_{19}F_3N_2O_3S.2H_2O$ için hesaplanan C: 48,11, H: 5,46, N: 6,60. Bulunan C: 48,39, H: 5,13, N: 6,79.

4.1.50. 2-Fenoksi-*N*-(8-fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)asetamid (6f)

0,005 Mol (1,61 g) 2-fenoksi-*N'*-(4-fenilsiklohekziliden)asetohidrazid (**4ı**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 4 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,83 g (Verim % 93).

Beyaz renkli toz madde, 165-169 °C de erir.

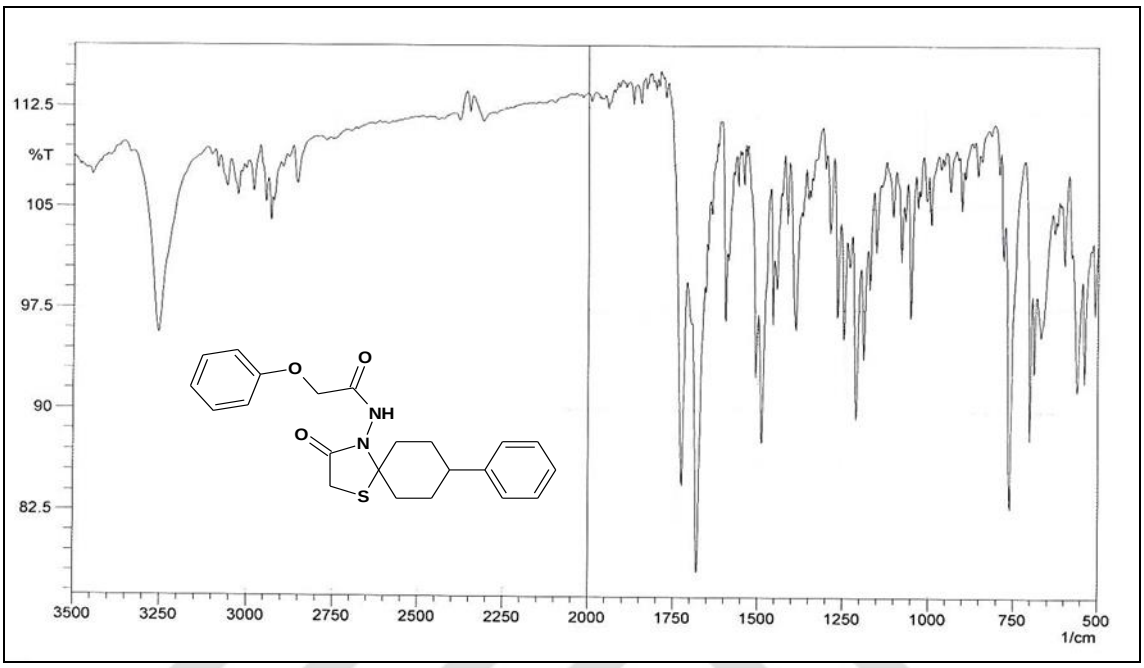
Kromatografi: Sistem S_1; 6f-R_f: 0,42, **4ı-**R_f: 0,36

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 1546); 268 nm (ε 1903); 263 nm (ε 1625); 216 nm (ε 16930).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3460, 3253 (N-H gerilme bandı), 3050 (aromatik C-H gerilme bandı), 2929, 2822 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1724 (spiro halka C=O gerilme bandı), 1680 (amid C=O gerilme bandı), 1595 (amid II bandı), 1587,

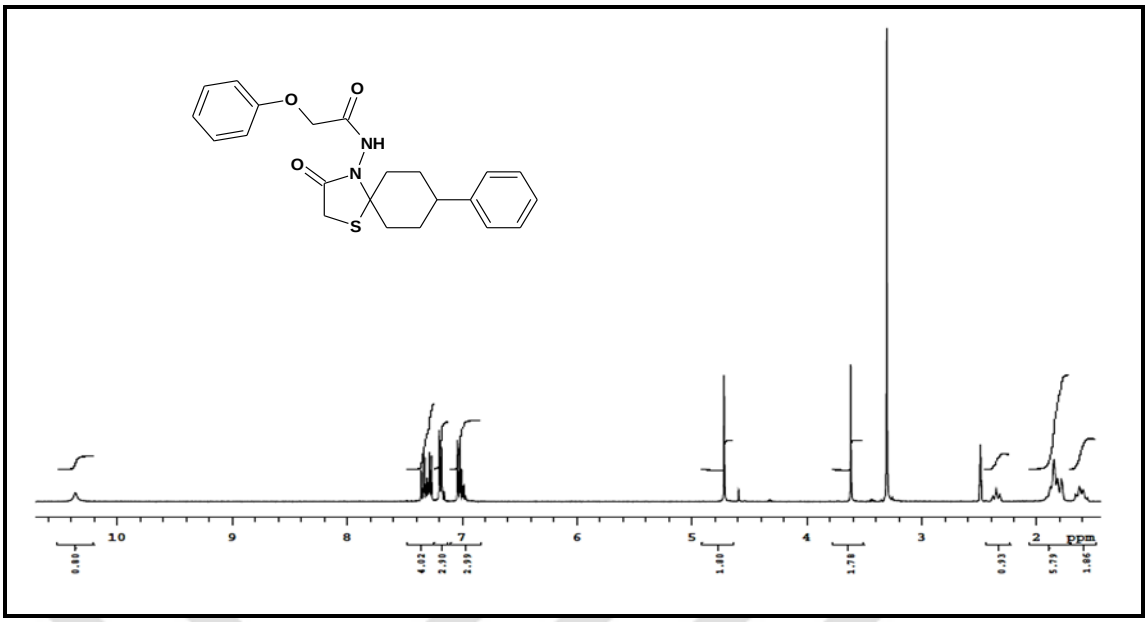
1489 (aromatik C=C gerilme bandları), 1440, 1388 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1211, 1053 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 761 (aromatik C-H eğilme bandı).



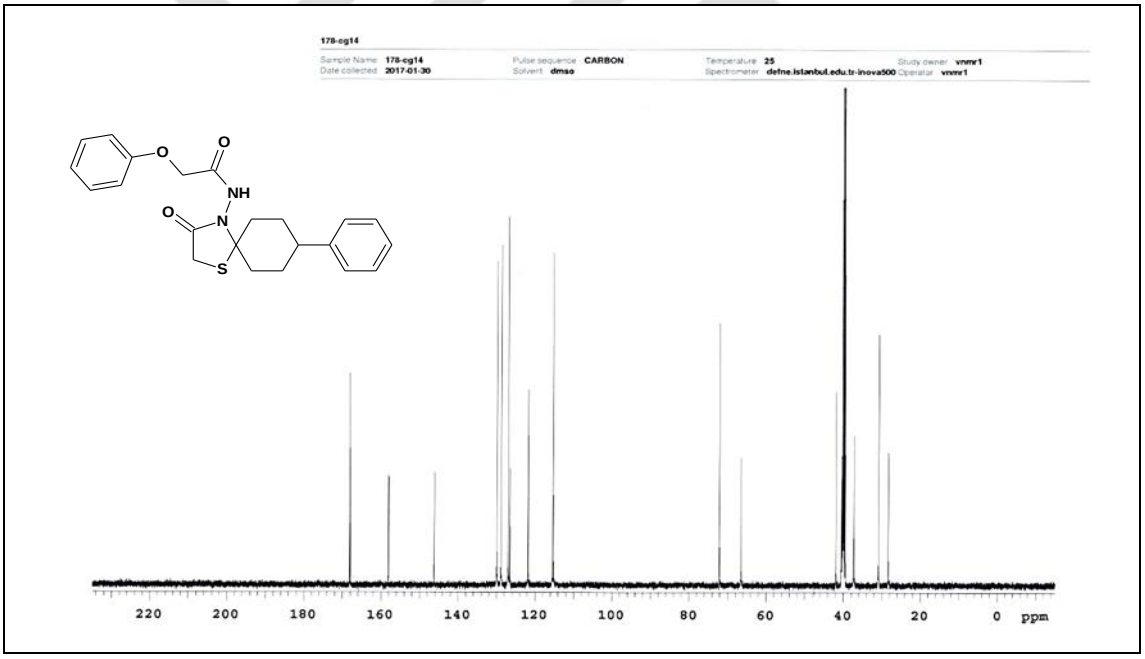
Şekil 4-200: Madde 6f'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,55-1,70 (2H, m, spd $C_{7,9\text{-aks}}$-H), 1,74-1,94 (6H, m, spd $C_{7,9\text{-ekv}}$-H ve $C_{6,10}$-H), 2,35 (1H, tt, J=13 Hz, 3 Hz, spd C_8-H), 3,61 (2H, s, spd C_2-H), 4,72 (2H, s, OCH_2), 6,96-7,07 (3H, m, fenoksifenil $C_{2,4,6}$-H), 7,14-7,22 (3H, m, fenil C_8-H ve fenoksifenil $C_{3,5}$-H), 7,25-7,37 (4H, m, fenil hidrojenleri), 10,36 (1H, s, NH).

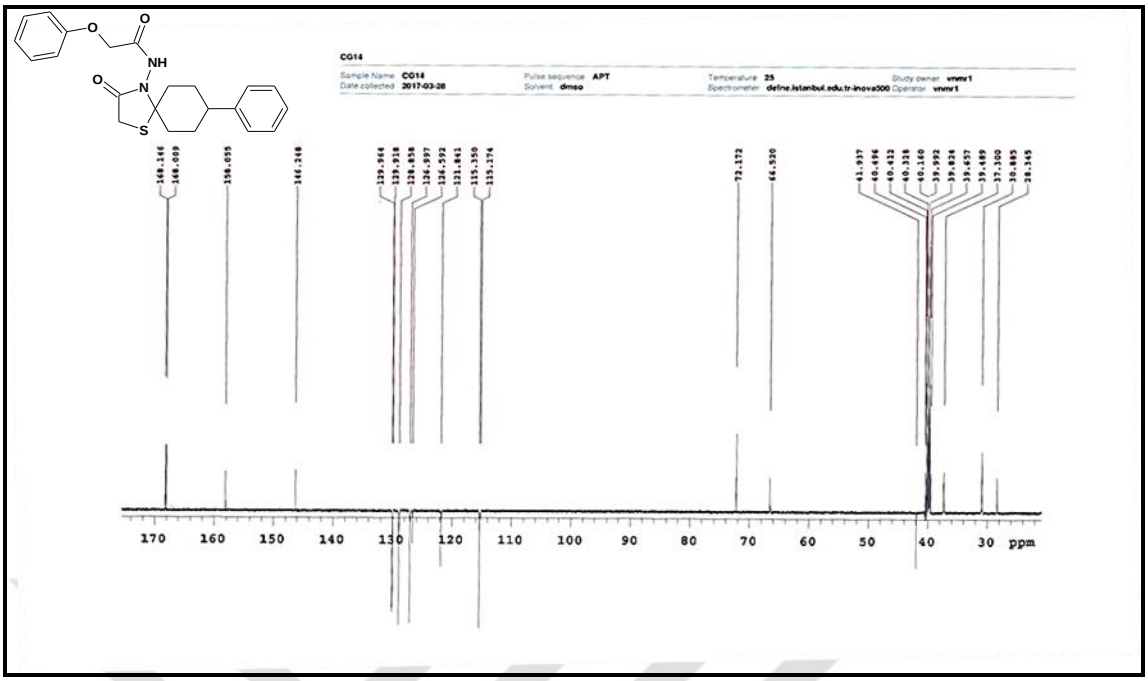
^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 28,34, 30,88 (spd $C_{6,7,9,10}$), 37,30 (spd C_2), 41,93 (spd C_8), 66,52 (OCH_2), 72,17 (spd C_5), 115,17, 115,35, 121,84, 129,91, 129,96 (fenoksifenil $C_{2\text{-}6}$), 126,59, 127,00, 128,85, (spd fenil $C_{2\text{-}6}$), 146,24 (spd fenil C_1), 158,05 (fenoksifenil C_1), 168,00 (amid CO), 168,14 (spd CO).



Şekil 4-201: Madde 6f'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

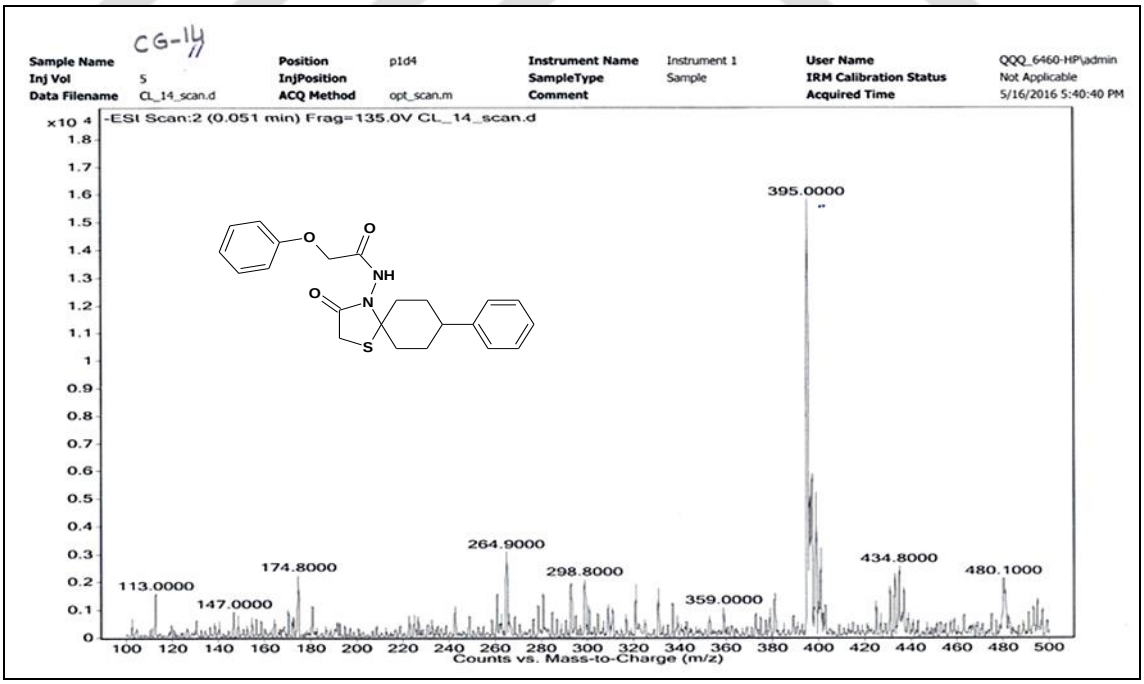


Şekil 4-202: Madde 6f'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-203: Madde 6f'nin APT NMR Spektrumu

(ESI-) MS m/z (%): 431([M+Cl]$^-$, 12), 395 ([M-H]$^-$, 100), 321 (12).



Şekil 4-204: Madde 6f'nin Kütle Spektrumu ESI (-)

Analiz: $C_{22}H_{24}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 66,64, H: 6,10, N: 7,07. Bulunan C: 66,55, H: 5,99, N: 7,05.

4.1.51. *N*-(3-Okso-1-tiya-4-azaspiro[4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6g)

0,005 Mol (1,3 g) *N'*-(sikloheptiliden)-2-fenoksiasetohidrazid (**4i**) ve 1,5 ml sülfanilasetik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 8 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 2,00 g (Verim % 60).

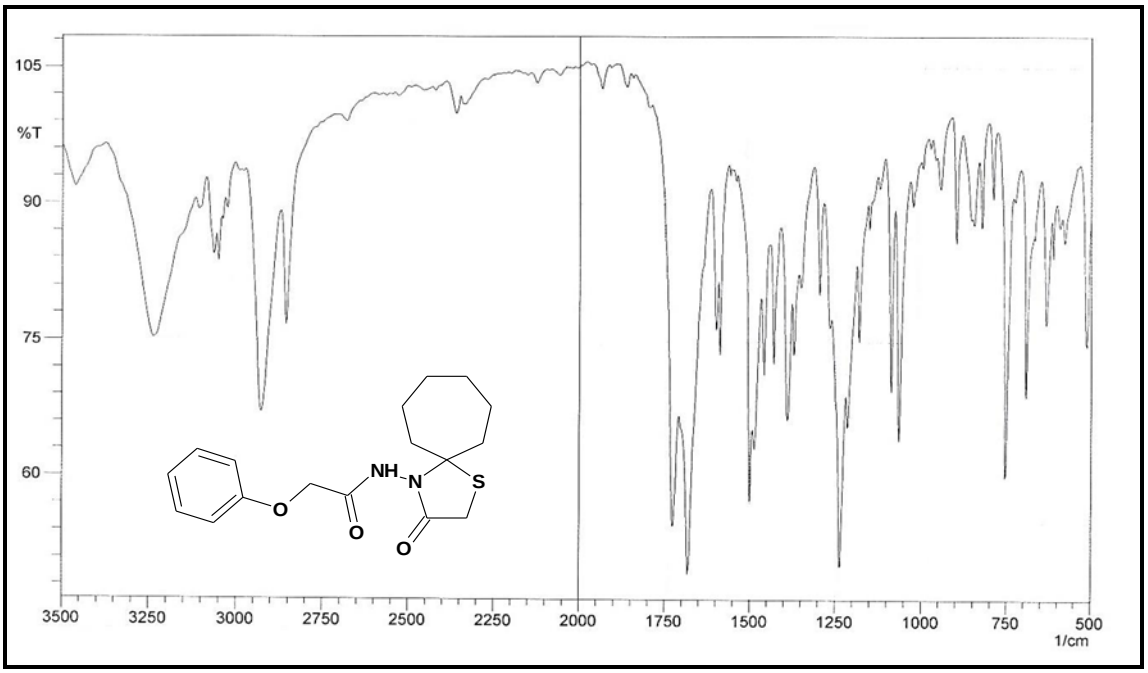
Beyaz renkli billurlar, 115-119 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 6g-R_f: 0,29, **4i**-R_f: 0,42

Spektral Bulgular:

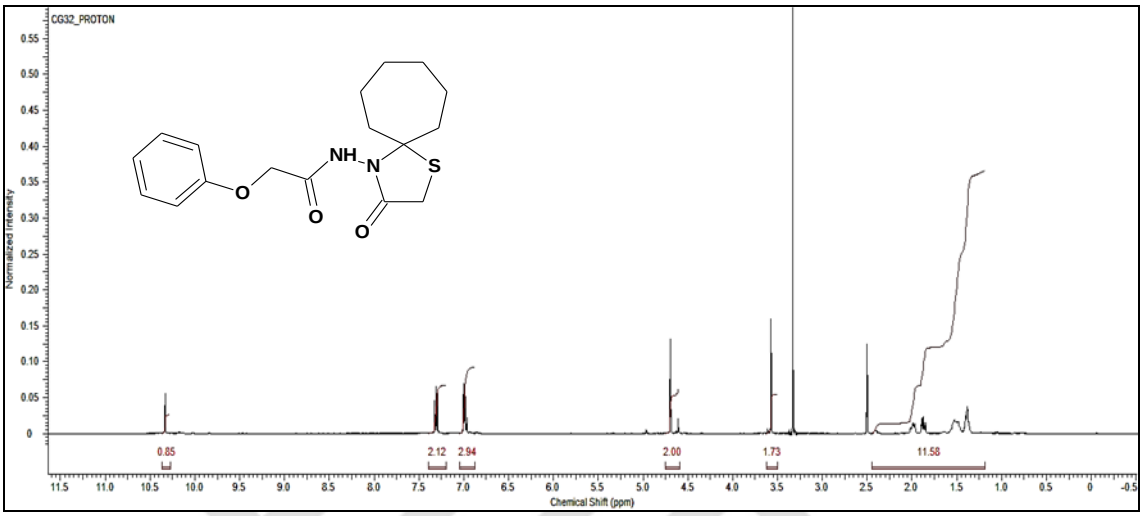
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 276 nm (ε 1471); 269 nm (ε 1973); 262 nm (ε 2140); 217 nm (ε 12407).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3462, 3236 (N-H gerilme bandı), 3064 (aromatik C-H gerilme bandı), 2927, 2856 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1726 (spiro halka C=O gerilme bandı), 1681 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587, 1487 (aromatik C=C gerilme bandları), 1458, 1388 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1180, 1064 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).



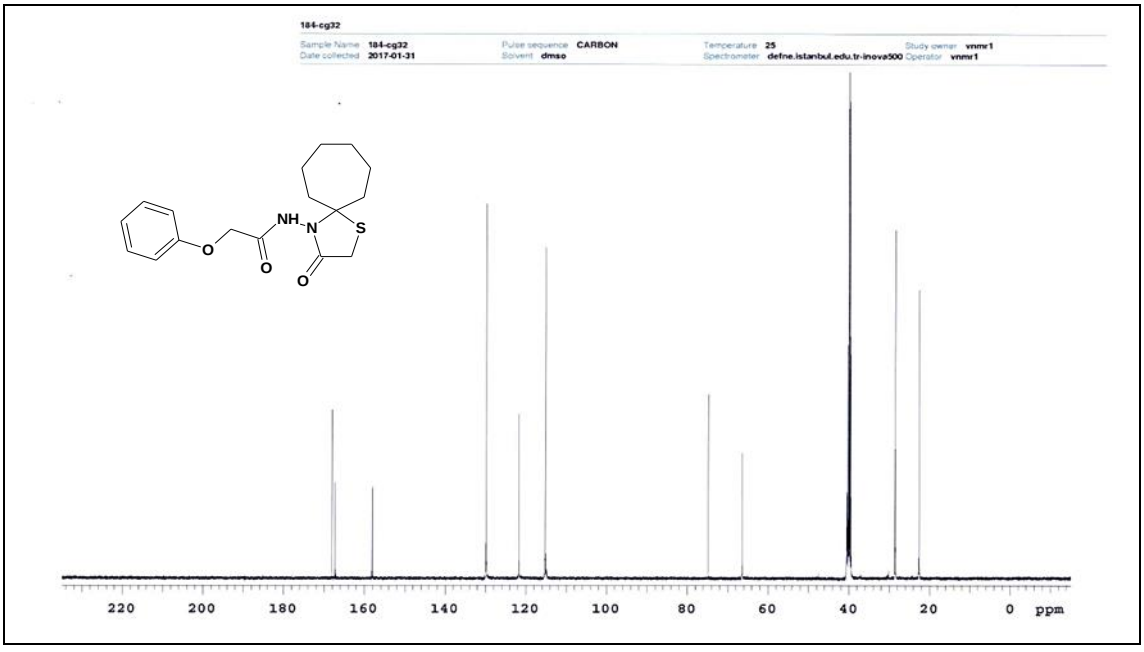
Şekil 4-205: Madde 6g'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (500MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,32-1,43 (4H, m, $C_{8,9}$-H), 1,43-1,68 (4H, m, $C_{7,10}$-H), 1,87 (2H, dd, J= 11,5 Hz, 8 Hz, $C_{6/11}$-H), 1,99 (2H, yaygın dd, J= 11,5 Hz, 8 Hz, $C_{6/11}$-H), 3,57 (2H, s, C_2-H), 4,70 (2H, s, OCH_2), 6,96-7,01 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,29-7,33 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,33 (1H, s, NH).

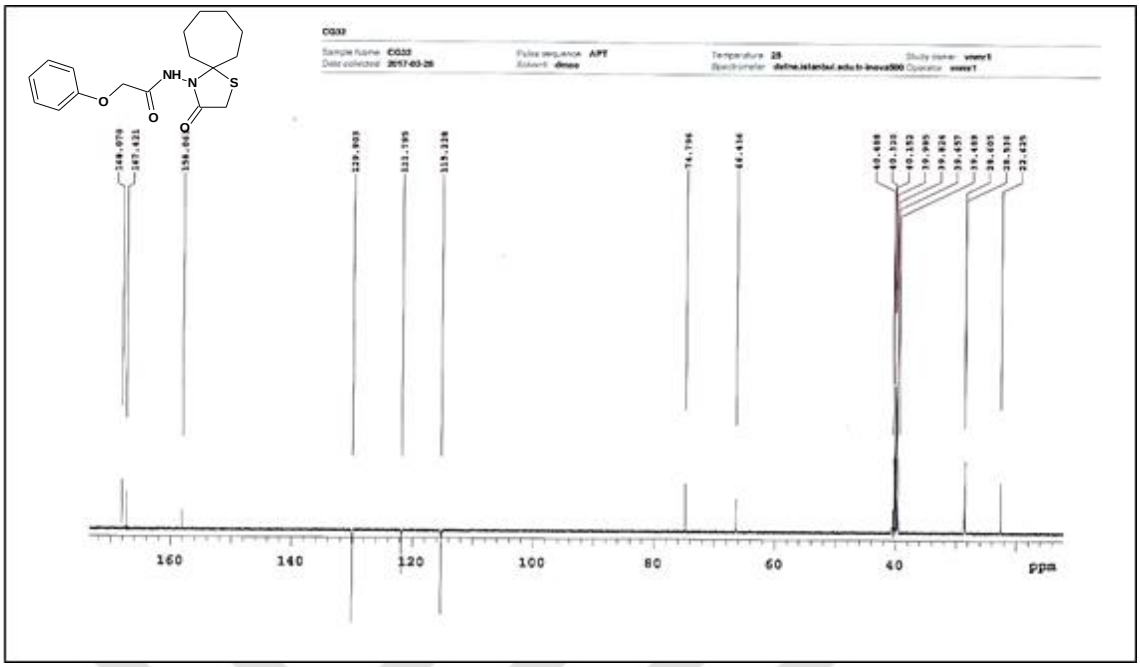


Şekil 4-206: Madde 6g'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 22,62, 28,53 (spu $C_{6\text{-}11}$), 28,60 (spu C_2), 66,43 (OCH_2), 74,79 (spu C_5), 115,22, 121,79, 129,90 (fenil $C_{2\text{-}6}$), 158,06 (fenil C_1), 167,42 (amid CO), 168,07 (spu CO).

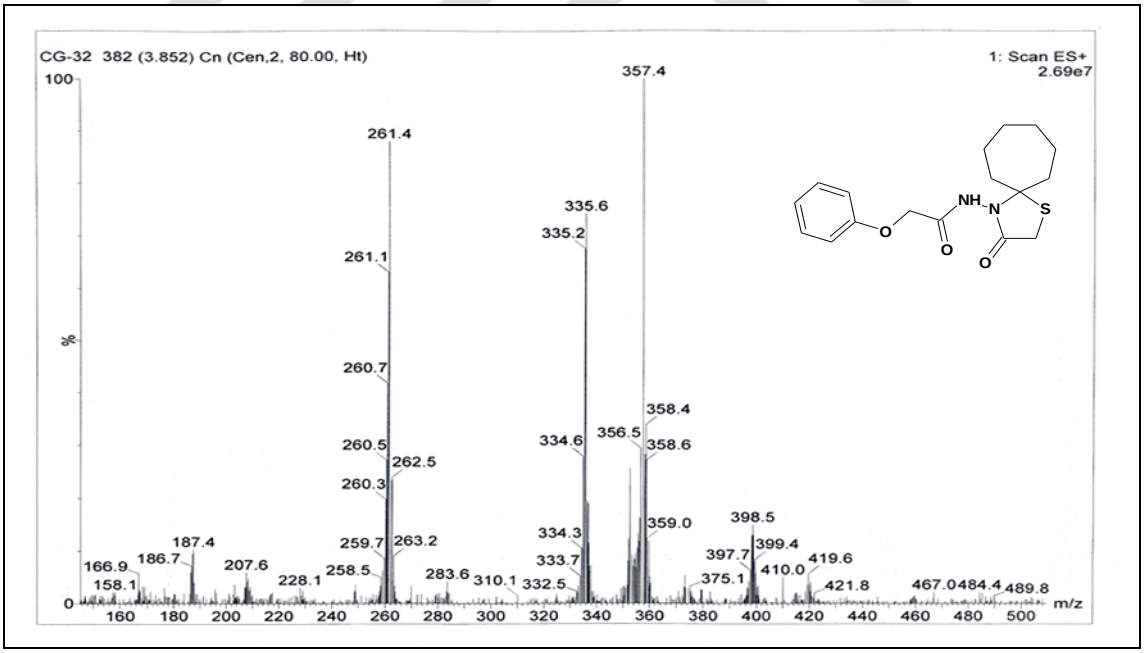


Şekil 4-207: Madde 6g'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-208: Madde 6g'nin APT NMR Spektrumu

(ESI+) MS m/z (%): 357 ($[M+Na]^+$, 100), 335 ($[M+H]^+$, 80), 261 (90).



Şekil 4-209: Madde 6g'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{17}H_{22}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 61,05, H: 6,63, N: 8,38. Bulunan C: 61,15, H: 6,59, N: 8,72.

4.1.52. *N*-(2-Metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il)-2-fenoksiasetamid (6h)

0,005 Mol (1,16 g) *N'*-(siklopentililiden)-2-fenoksiasetohidrazid (**4a**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 1,28 g (Verim % 80).

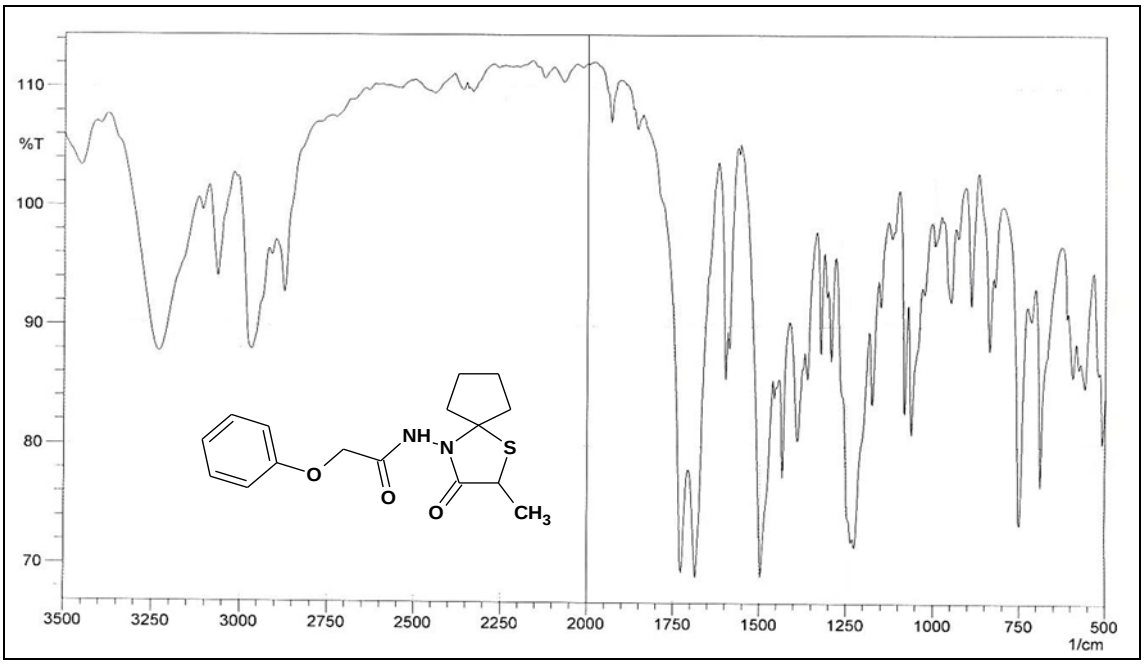
Parlak beyaz kristaller, 121-125 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 6h-R_f: 0,71, **4a-**R_f: 0,50

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1057); 269 nm (ε 1281); 262 nm (ε 897); 217 nm (ε 8714).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3448, 3230 (N-H gerilme bandı), 3064 (aromatik C-H gerilme bandı), 2968, 2873 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1728 (spiro halka C=O gerilme bandı), 1685 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1589, 1496 (aromatik C=C gerilme bandları), 1453, 1390 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1226, 1062 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 750 (aromatik C-H eğilme bandı).

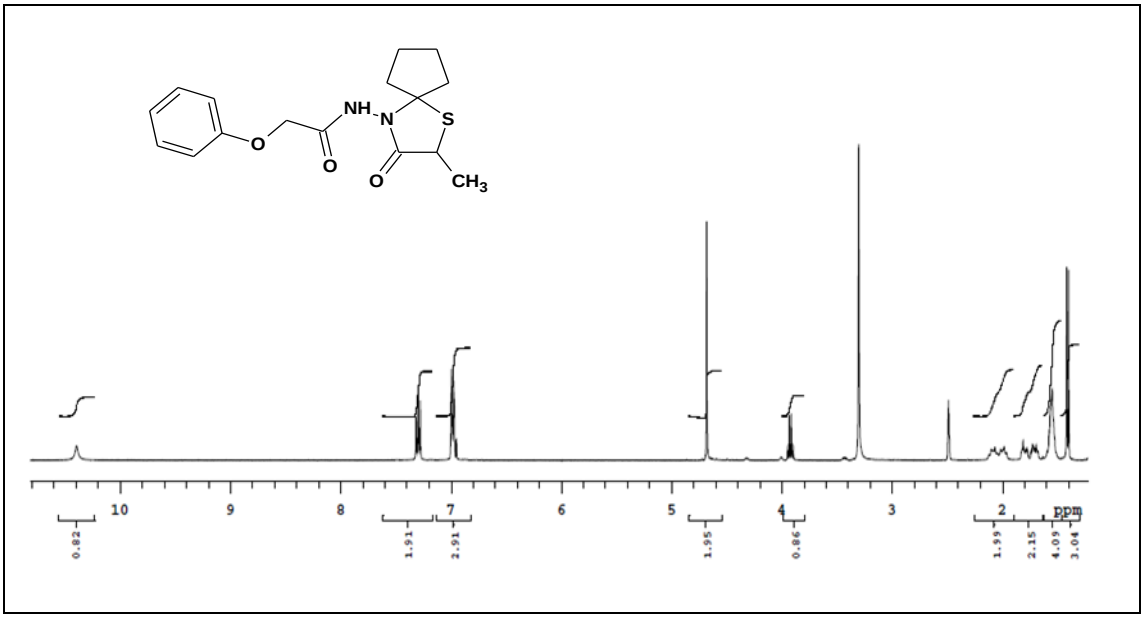


Şekil 4-210: Madde 6h'nin IR Spektrumu

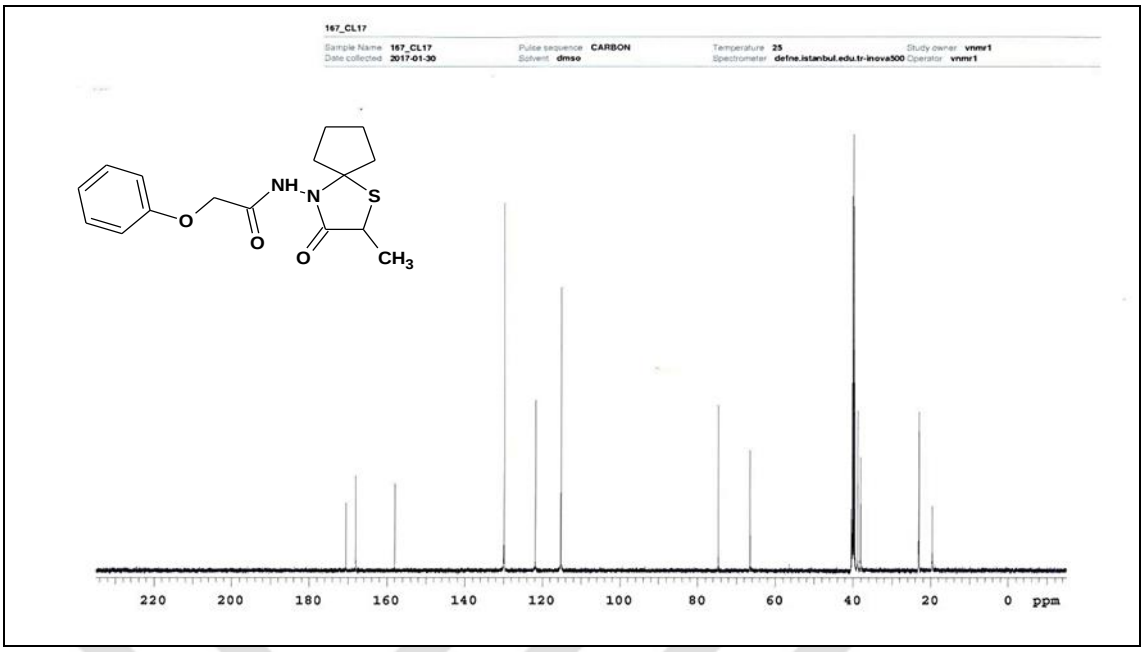
^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,41 (3H, d, J=7 Hz, CH_3), 1,49-1,62 (4H, m, spn $C_{7,8}$-H), 1,72, 1,80 (1H, 1H, dt, J= 13 Hz, 6 Hz, $C_{6,9}$-H); 1,95-2,15 (2H, m, $C_{6,9}$-H), 3,92 (1H, q, J=7 Hz, spn C_2-H), 4,68 (2H, s, OCH_2), 6,95-6,99 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,28-7,32 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,39 (1H, s, NH).

^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 19,62 (CH_3), 23,03, 23,10, 38,80 (spn C_{6-9}), 38,08 (spn C_2), 66,50 (OCH_2), 74,68 (spn C_5), 115,23, 121,81, 129,89 (fenil C_{2-6}), 158,02 (fenil C_1), 168,10 (amid CO), 170,57 (tyz CO).

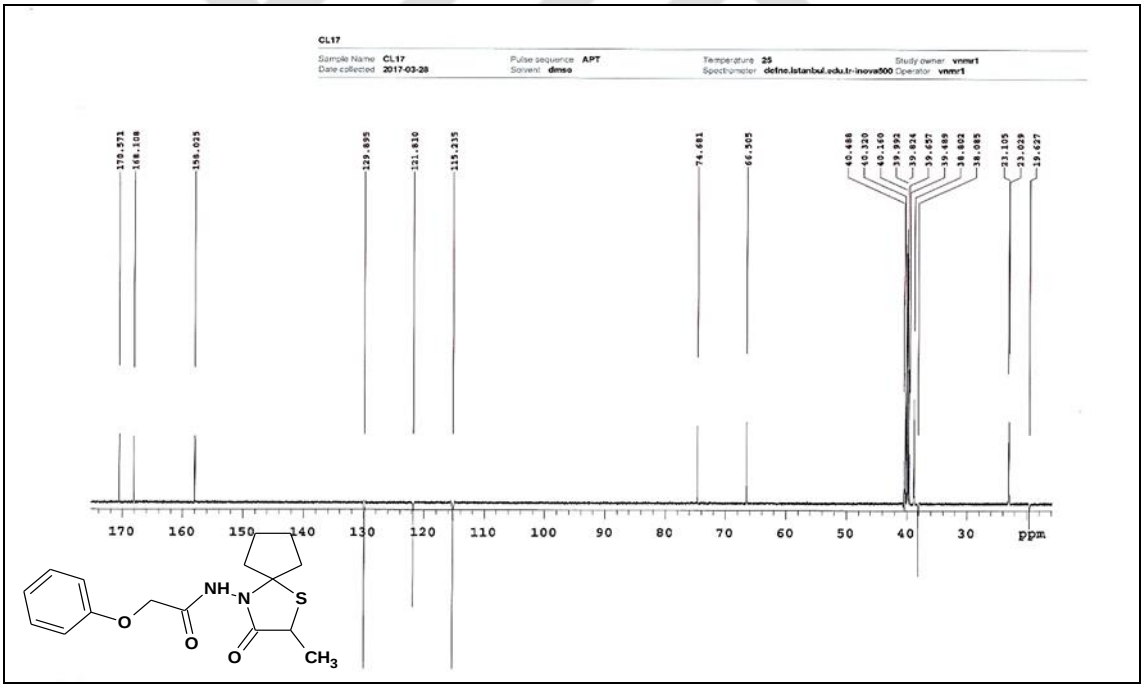
(ESI-) MS m/z (%): 319 ([M-H]$^-$, 100), 245 (8).



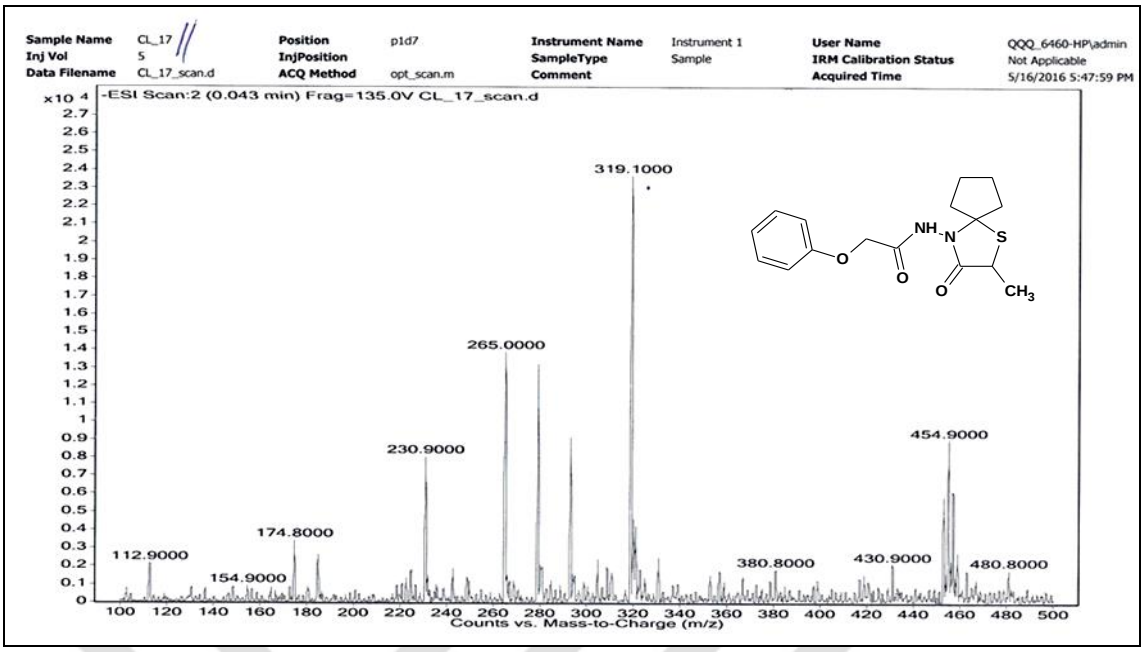
Şekil 4-211: Madde 6h'nin 1H-NMR Spektrumu



Şekil 4-212: Madde 6h'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-213: Madde 6h'nin APT NMR Spektrumu



Şekil 4-214: Madde 6h'nin Kütle Spektrumu ESI (-)

Analiz: $C_{16}H_{20}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 59,98, H: 6,29, N: 8,74. Bulunan C: 59,88, H: 6,21, N: 8,56.

4.1.53. *N*-(2-Metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6ı)

0,005 Mol (1,23 g) *N'*-(siklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (**4b**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 4 saat ısıtılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 1,57 g (Verim % 94).

Beyaz renkli billuri toz, 134-136 °C de erir.

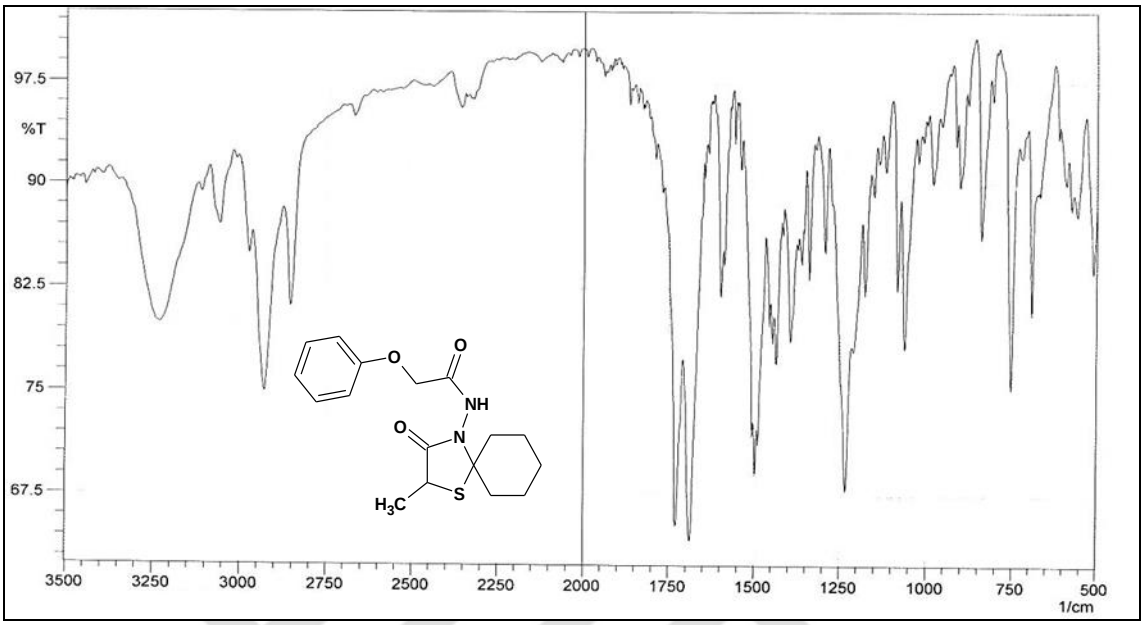
Kromatografi: Sistem S_1; 6ı-R_f: 0,72, **4b-**R_f: 0,43

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1404); 269 nm (ε 1672); 263 nm (ε 1371); 217 nm (ε 11103).

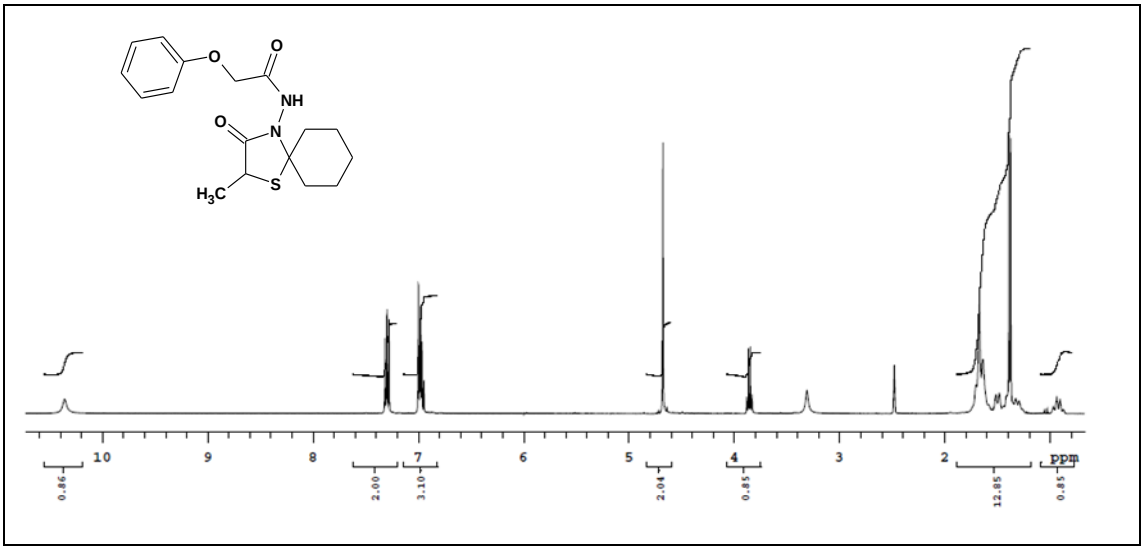
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3444, 3230 (N-H gerilme bandı), 3059 (aromatik C-H gerilme bandı), 2929, 2856 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1728 (spiro halka C=O gerilme bandı), 1687 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587, 1496 (aromatik C=C gerilme bandları), 1435, 1394 (alifatik C-H eğilme bandları –

asimetrik ve simetrik), 1234, 1062 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 750 (aromatik C-H eğilme bandı).



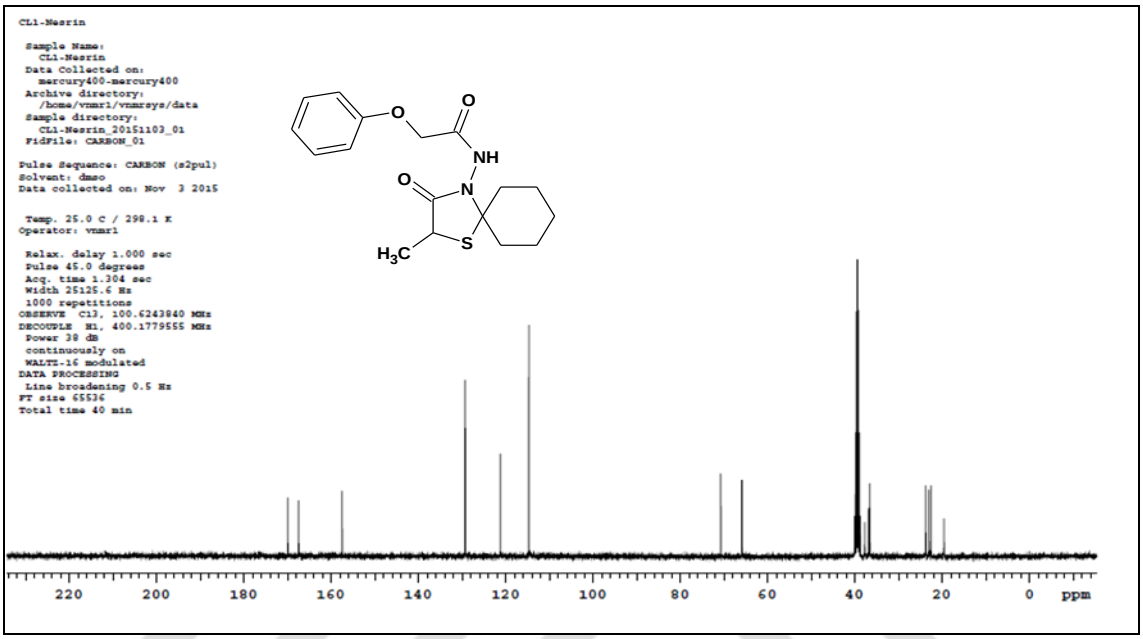
Şekil 4-215: Madde 6ı'nın IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 0,92 (1H, yaygın q, J=13 Hz, spd $C_{8\text{-aks}}$-H), 1,39 (3H, d, J=7 Hz, CH_3), 1,24-1,45 (2H, m, spd $C_{7,9\text{-aks}}$-H), 1,50 (1H, yaygın d, J=13 Hz, spd $C_{8\text{-ekv}}$-H), 1,56-1,78 (6H, m, $C_{6,10}$-H, $C_{7,9\text{-ekv}}$-H), 3,87 (1H, q, J=7 Hz, spd C_2-H), 4,69 (2H, s, OCH_2), 6,96-7,02 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,29-7,34 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,37 (1H, s, NH).

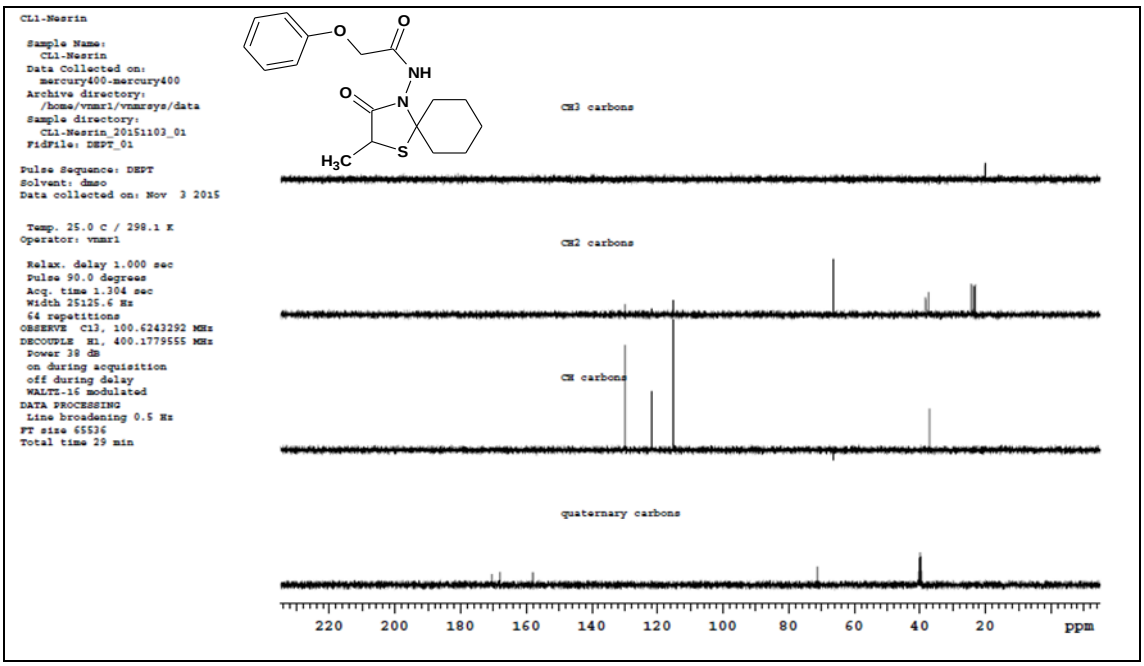


Şekil 4-216: Madde 6ı'nın ^{1}H-NMR Spektrumu

^{13}C-NMR (proton decoupled) (100MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 19,58 (CH_3), 22,59, 23,03, 23,80, 36,57 ve 36,86 (spd $C_{6\text{-}10}$), 37,75 (spd C_2), 65,90 (OCH_2), 70,73 (spd C_5), 114,72, 121,23, 129,35 (fenil $C_{2\text{-}6}$) , 157,50 (fenil C_1), 167,52 (amid CO), 169,97 (spd CO).

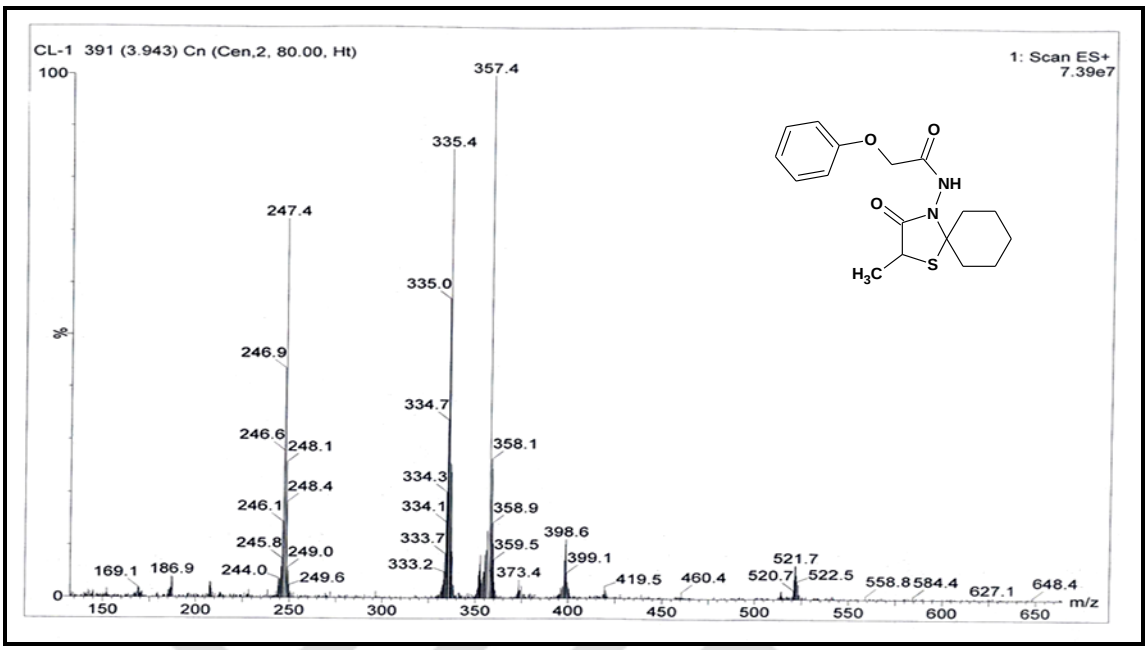


Şekil 4-217: Madde 6ı'nın ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-218: Madde 6ı'nın DEPT NMR Spektrumu

(ESI+) MS m/z (%): 357 ($[M+Na]^+$, 100), 335 ($[M+H]^+$, 85), 247 (75).



Şekil 4-219: Madde 6ı'nın Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{17}H_{22}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 61,05, H: 6,63, N: 8,38. Bulunan C: 61,24, H: 6,46, N: 8,50.

4.1.54. *N*-(2,7-Dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6i)

0,005 Mol (1,3 g) *N'*-(3-metilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (**4c**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 8 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,60 g (Verim % 92).

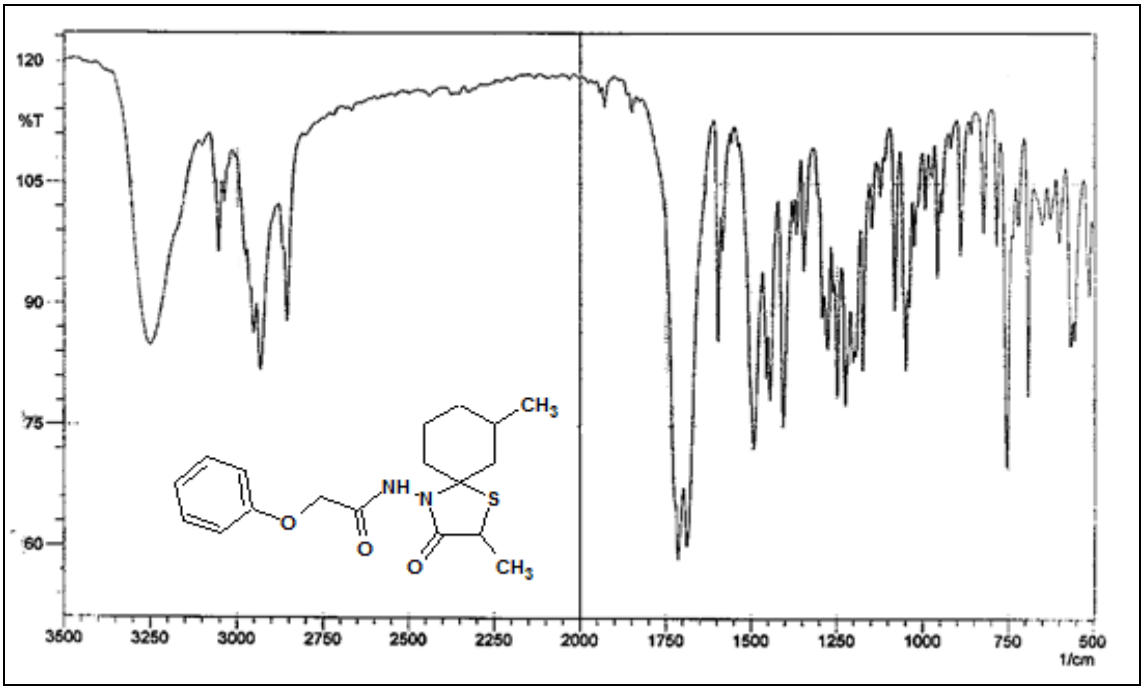
Beyaz renkli billurlar, 132-138 ^oC de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 6i-R_f: 0,68, **4c**-R_f: 0,39

Spektral Bulgular:

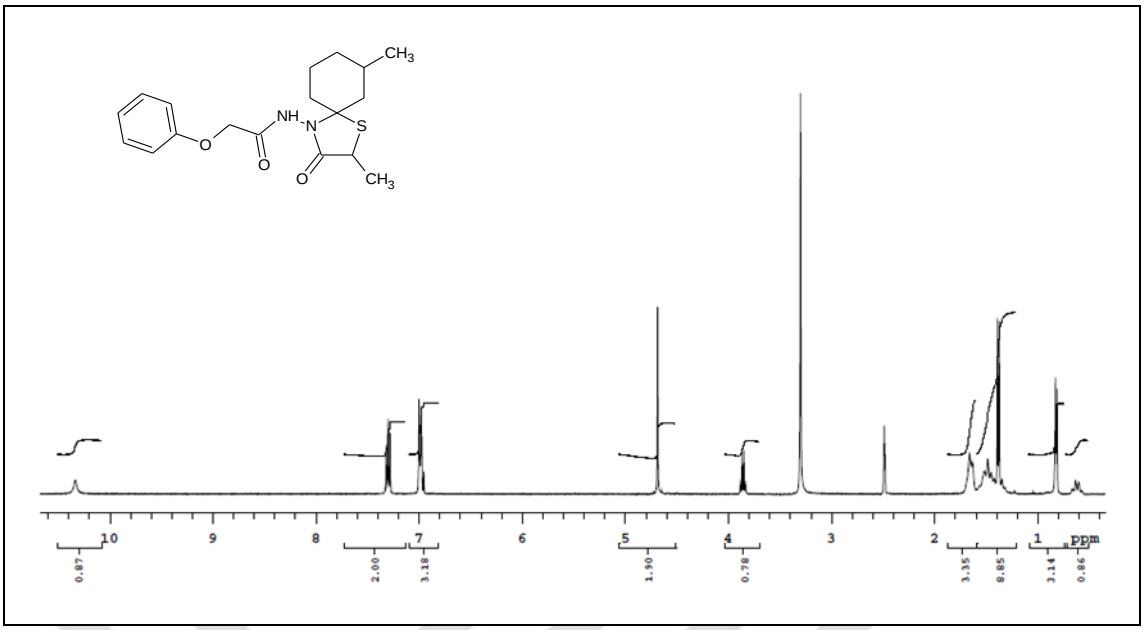
UV λ $(EtOH)_{maks}$: 276 nm (ε 1568); 268 nm (ε 2021); 263 nm (ε 1986); 217 nm (ε 18293).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3383, 3251 (N-H gerilme bandı), 3053 (aromatik C-H gerilme bandı), 2931, 2856 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1712 (spiro halka C=O gerilme bandı), 1687 (amid C=O gerilme bandı), 1597 (amid II bandı), 1585, 1490 (aromatik C=C gerilme bandları), 1444, 1346 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1224, 1082 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 754 (aromatik C-H eğilme bandı).



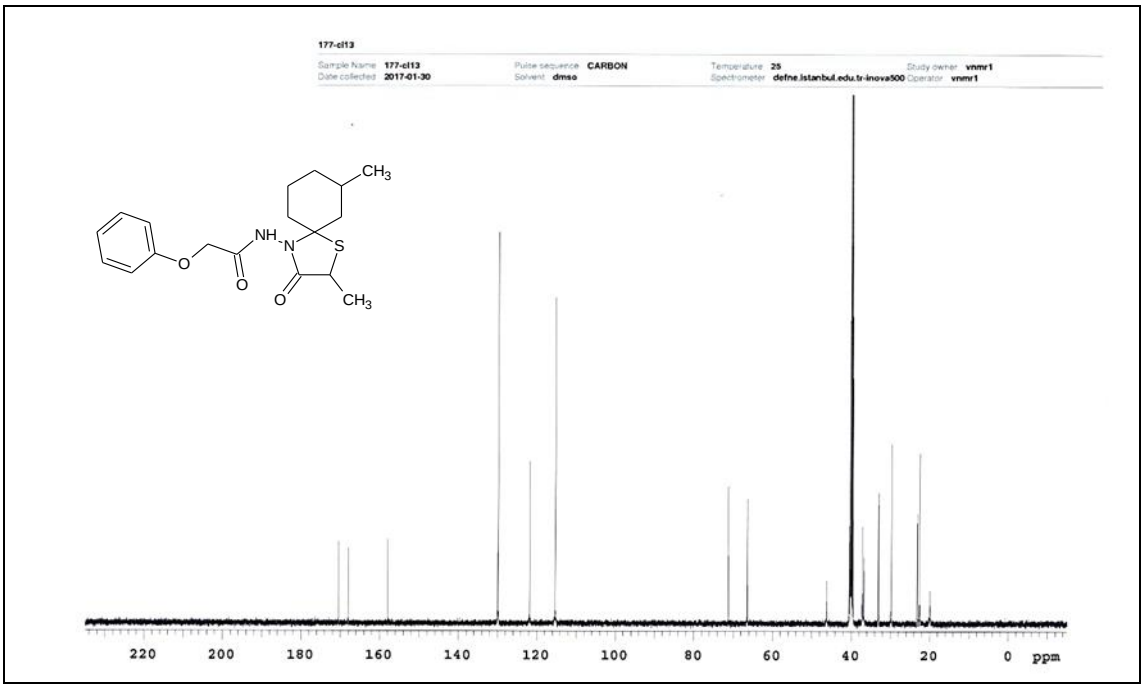
Şekil 4-220: Madde 6i'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 0,62 (1H, qd, J=13 Hz, 3 Hz, spd $C_{8\text{-aks}}$-H), 0,82 (3H, d, J=7 Hz, C_7-CH_3), 1,29-1,73 (8H, m, spd C_6-H, C_7-H, $C_{8\text{-ekv}}$-H, C_9-H ve C_{10}-H), 1,39 (3H, d, J=7 Hz, spd C_2-CH_3), 3,86 (1H, q, J=7 Hz, spd C_2-H), 4,68 (2H, s, OCH_2), 6,95-7,00 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,27-7,32 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,33 (1H, s, NH).

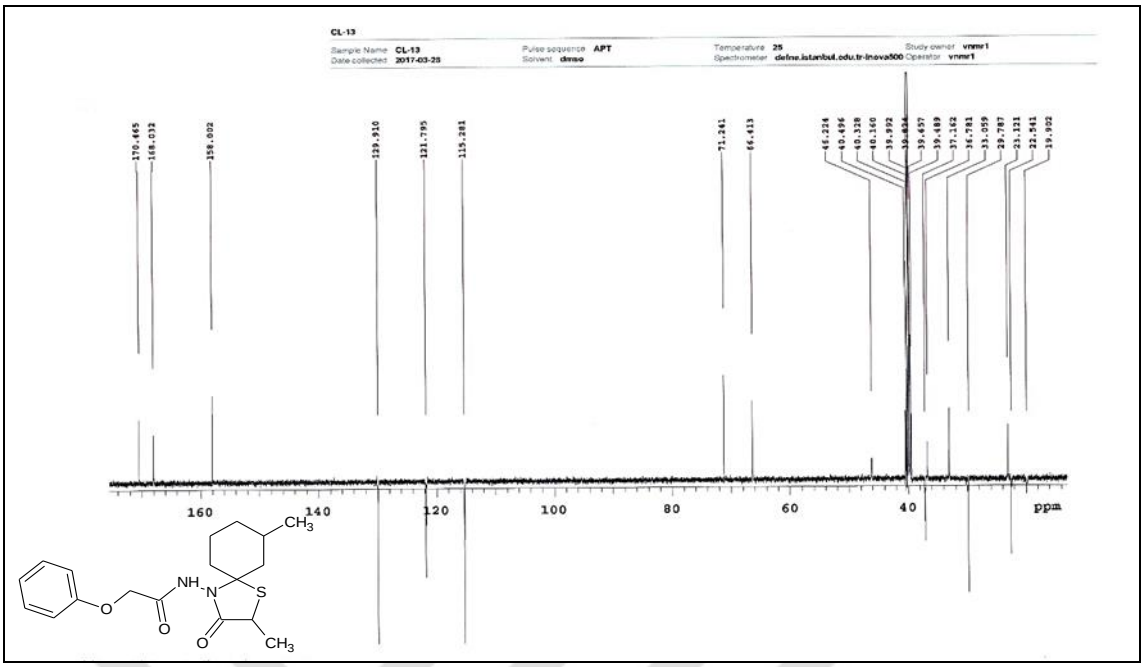


Şekil 4-221: Madde 6i'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

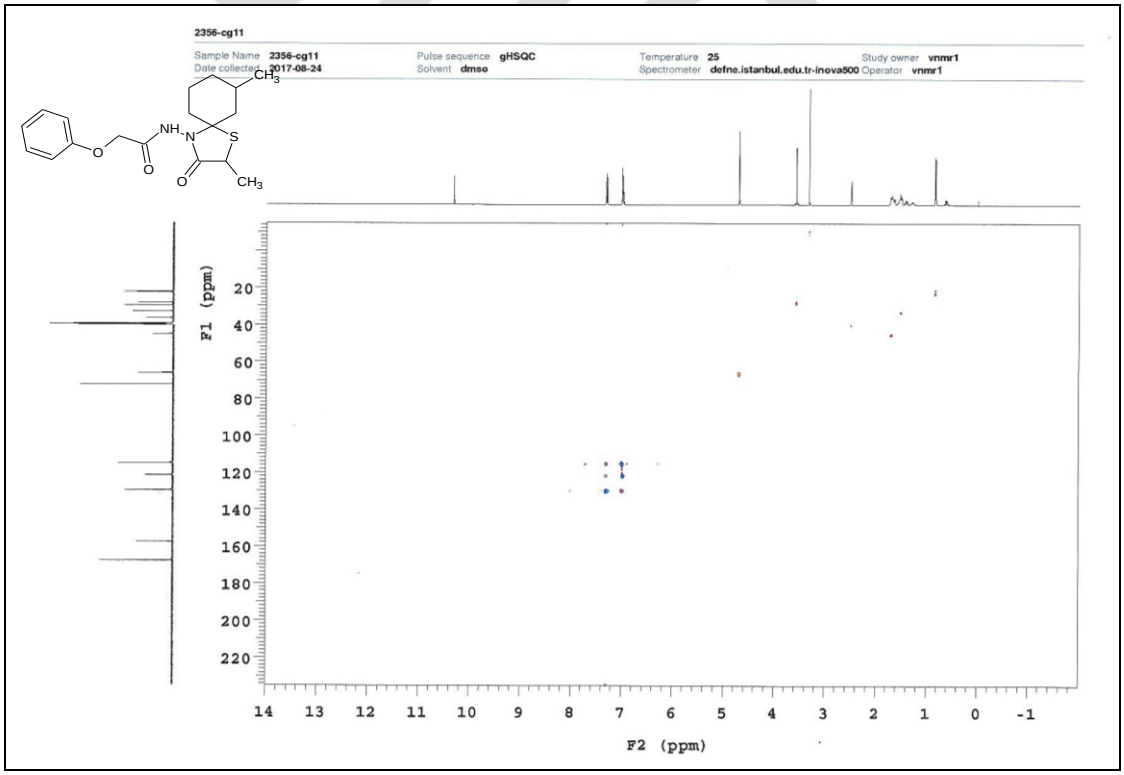
^{13}C-NMR (proton decoupled) (125MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 19,90 (spd C_2-CH_3), 22,54 (spd C_7-CH_3), 23,12 (spd C_9), 29,78 (spd C_7), 33,06 (spd C_8), 36,78 (spd C_{10}), 37,16 (spd C_2), 46,22 (spd C_6), 66,41 (OCH_2), 71,24 (spd C_5), 115,28, 121,79, 129,91 (fenil C_{2-6}), 158,00 (fenil C_1), 168,03 (amid CO), 170,46 (spd CO).



Şekil 4-222: Madde 6i'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)

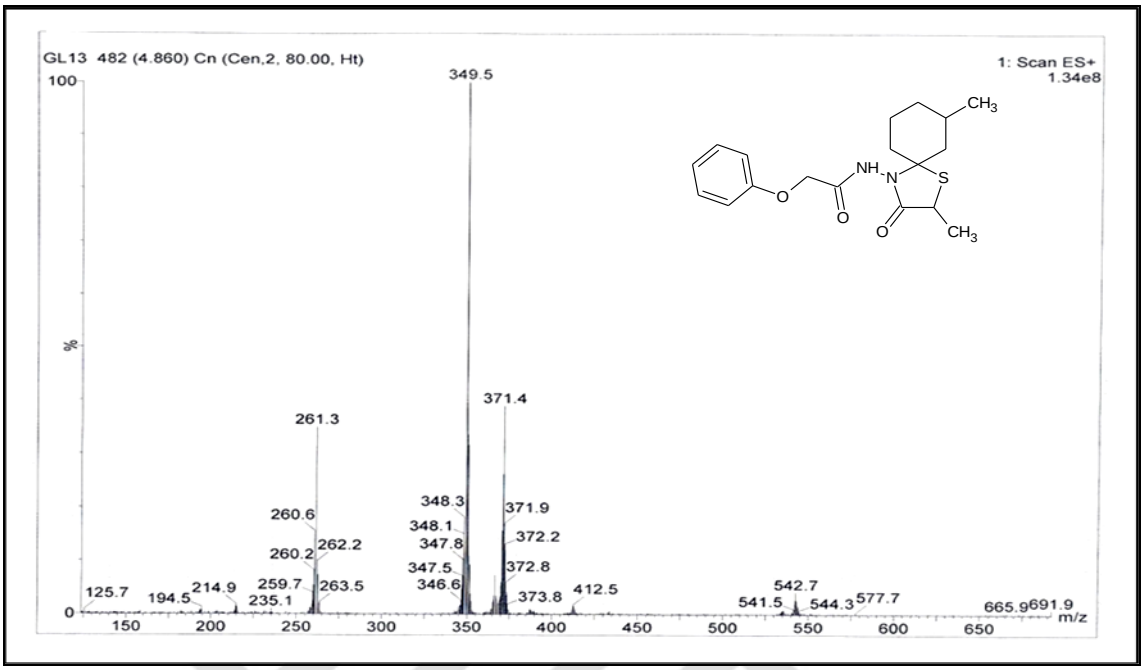


Şekil 4-223: Madde 6i'nin APT NMR Spektrumu



Şekil 4-224: Madde 6i'nin HSQC Spektrumu

(ESI+) MS m/z (%): 371 ($[M+Na]^+$, 40), 349 ($[M+H]^+$, 100), 261 (38).



Şekil 4-225: Madde 6i'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{18}H_{24}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 62,04, H: 6,94, N: 8,04. Bulunan C: 62,26, H: 6,92, N: 8,56.

4.1.55. *N*-(2,8-Dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6j)

0,005 Mol (1,3 g) *N'*-(4-metilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (**4d**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 7 saat ısıtılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 1,74g (Verim % 100).

Beyaz renkli kristaller, 147-152 °C de erir.

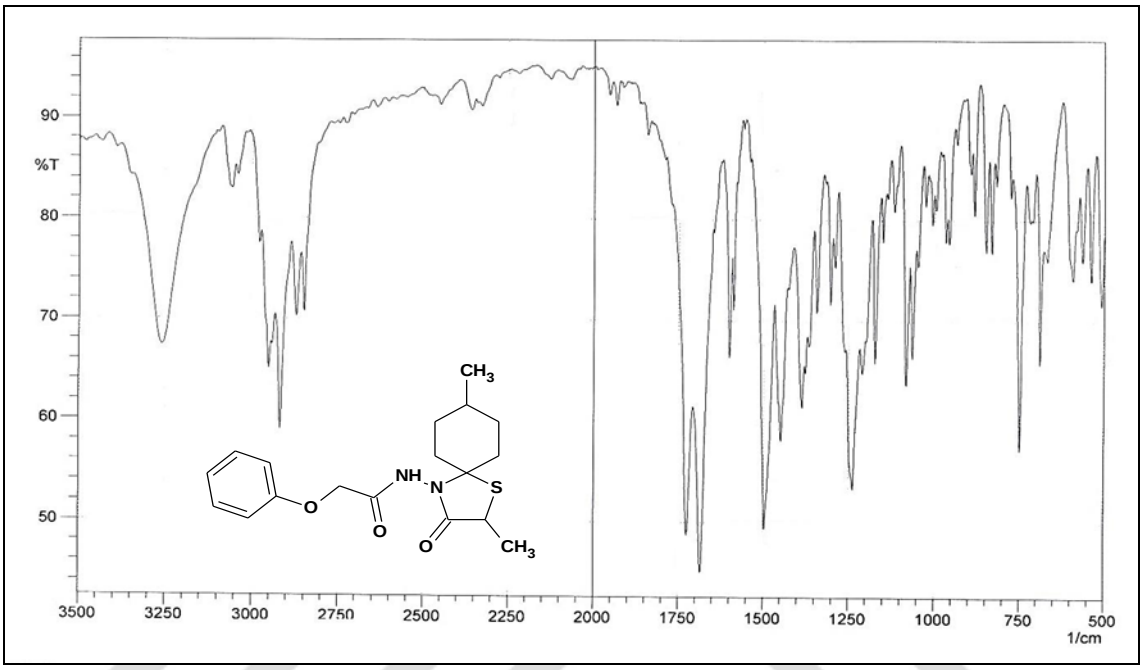
Kromatografi: Sistem S_2; 6j-R_f: 0,82, **4d-**R_f: 0,72

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1672); 269 nm (ε 1986); 262 nm (ε 1463); 217 nm (ε 12683).

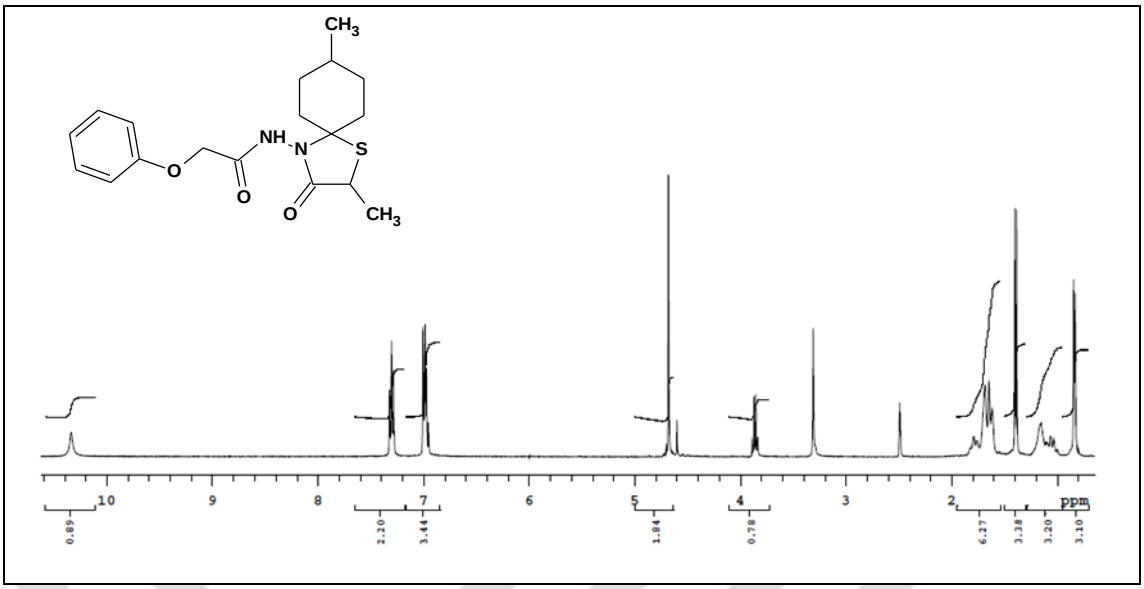
IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3390, 3259 (N-H gerilme bandı), 3059 (aromatik C-H gerilme bandı), 2951, 2872 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1726 (spiro

halka C=O gerilme bandı), 1685 (amid C=O gerilme bandı), 1600 (amid II bandı), 1589, 1496 (aromatik C=C gerilme bandları), 1448, 1366 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1238, 1082 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 750 (aromatik C-H eğilme bandı).

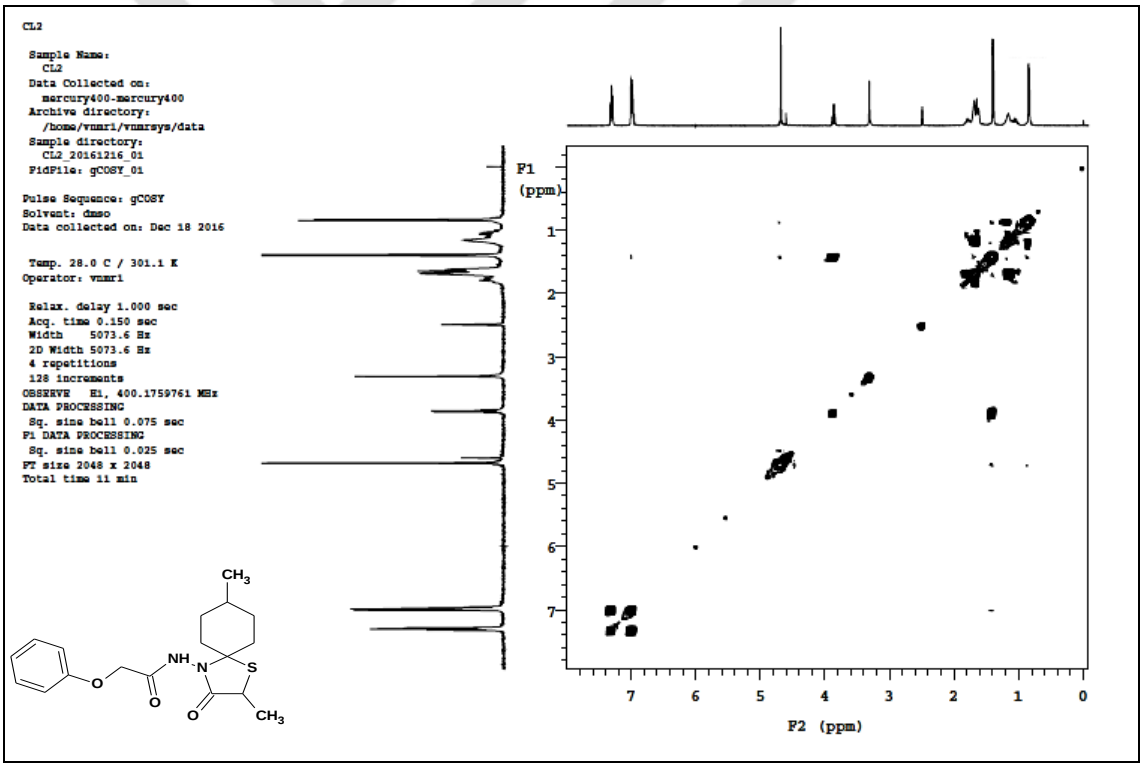


Şekil 4-226: Madde 6j'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 0,82 (3H, d, J=6 Hz, spd C_8-CH_3), 0,96-1,25 (3H, m, spd $C_{7,9\text{-aks}}$-H ve C_8-H), 1,38 (3H, d, J=7 Hz, spd C_2-CH_3), 1,56-1,85 (6H, m, spd $C_{6,10}$-H, $C_{7,9\text{-ekv}}$-H), 3,86 (1H, q, J= 7 Hz, spd C_2-H), 4,68 (2H, s, OCH_2), 6,93-6,99 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,26-7,32 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,31 (1H, s, NH).

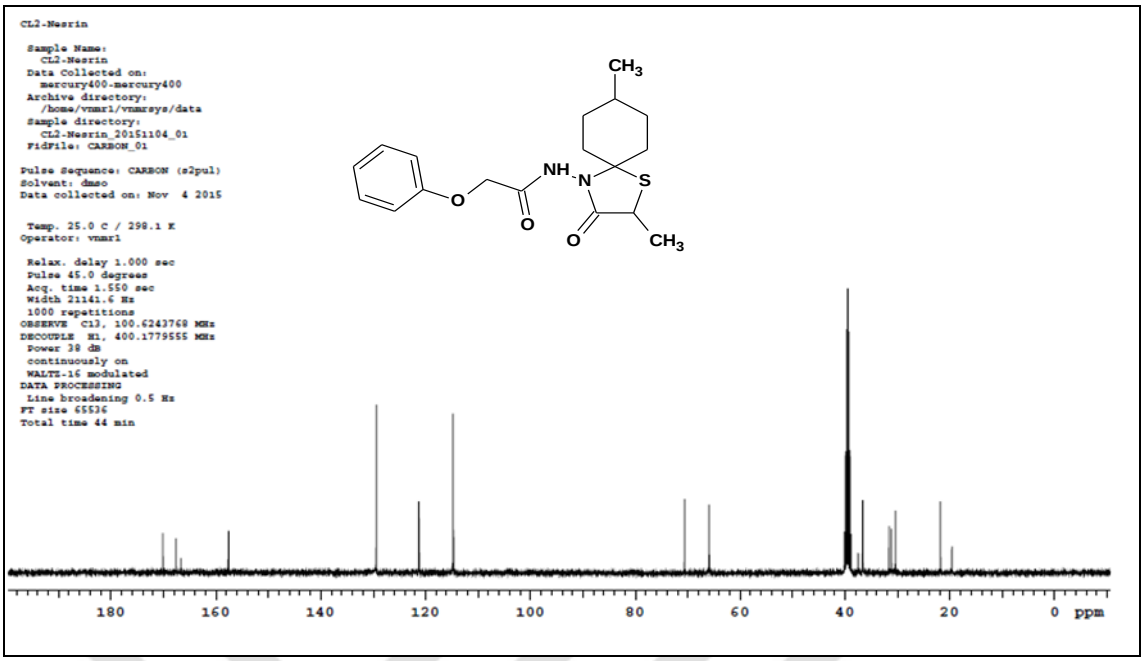


Şekil 4-227: Madde 6j'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

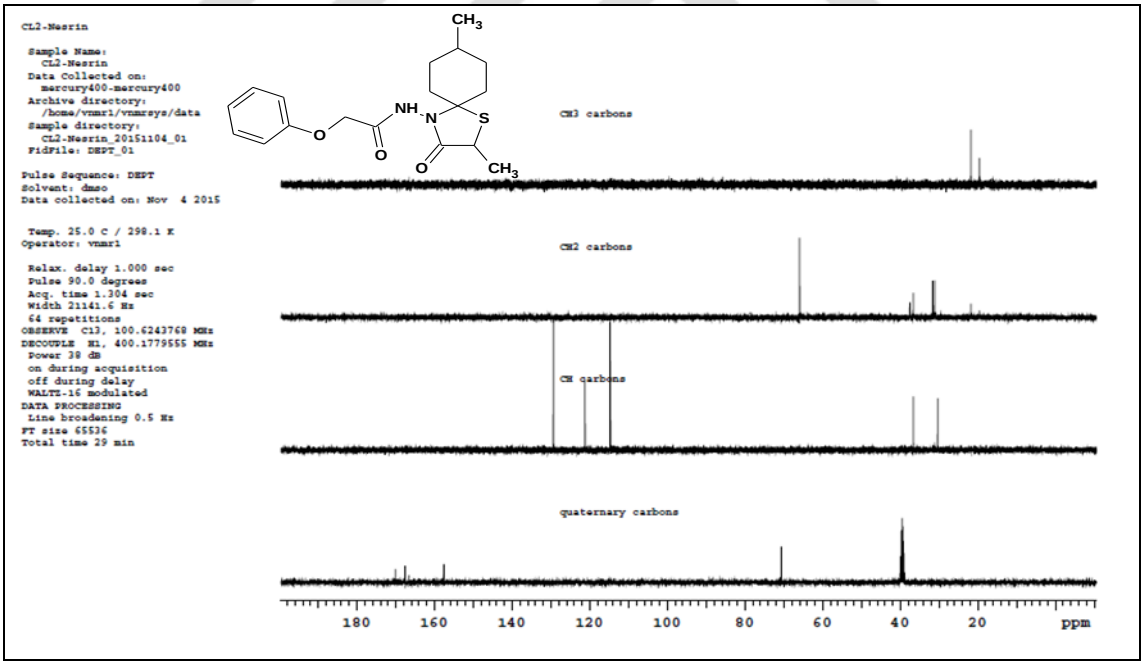


Şekil 4-228: Madde 6j'nin COSY Spektrumu

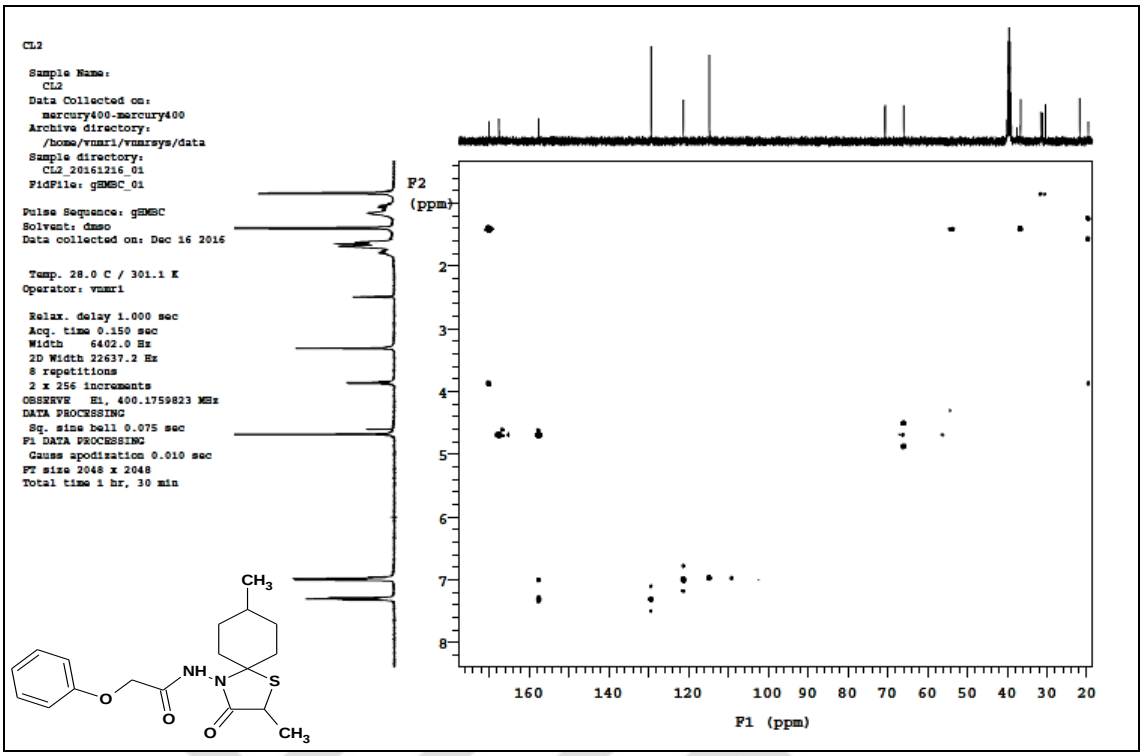
^{13}C-NMR (proton decoupled) (100MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 19,65 (spd C_2-CH_3), 21,81 (spd C_8-CH_3), 30,38 (spd C_8), 31,13, 31,62, 37,53 (spd $C_{6,7,9,10}$), 36,65 (spd C_2), 65,96 (OCH_2), 70,65 (spd C_5), 114,69, 114,78, 121,20, 121,29, 129,42 (fenil $C_{2\text{-}6}$), 157,58 (fenil C_1), 166,69, 167,59 (amid CO), 170,11 (spd CO).



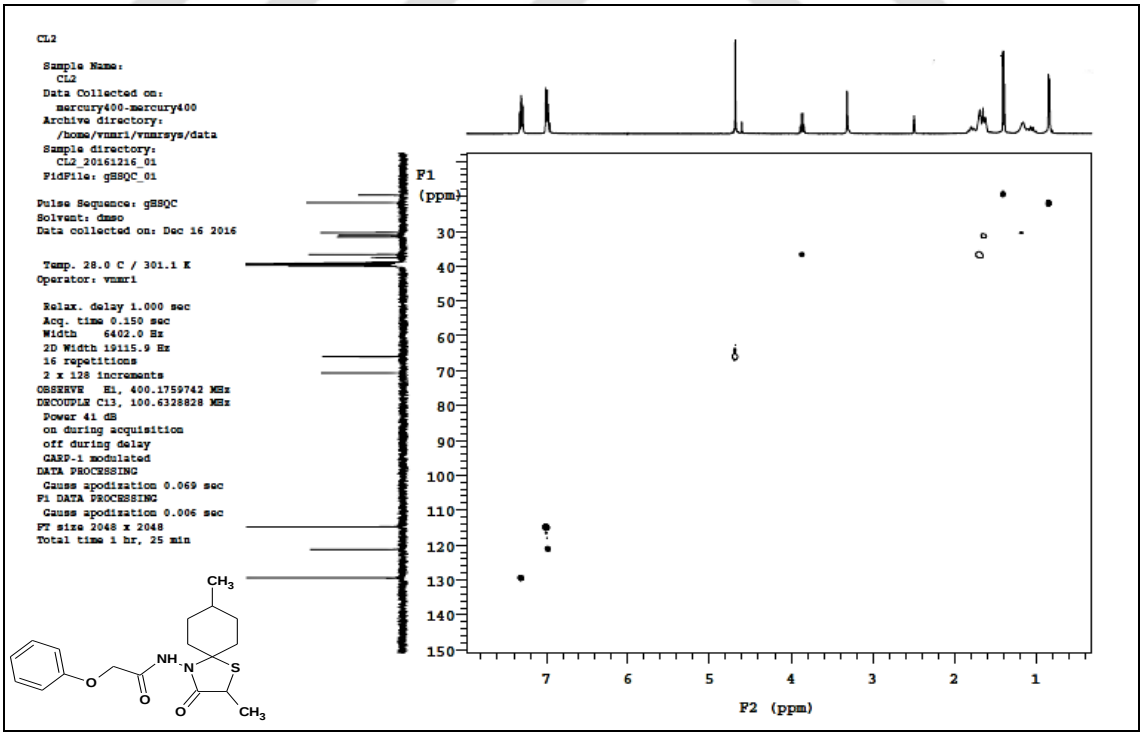
Şekil 4-229: Madde 6j'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-230: Madde 6j'nin DEPT NMR Spektrumu

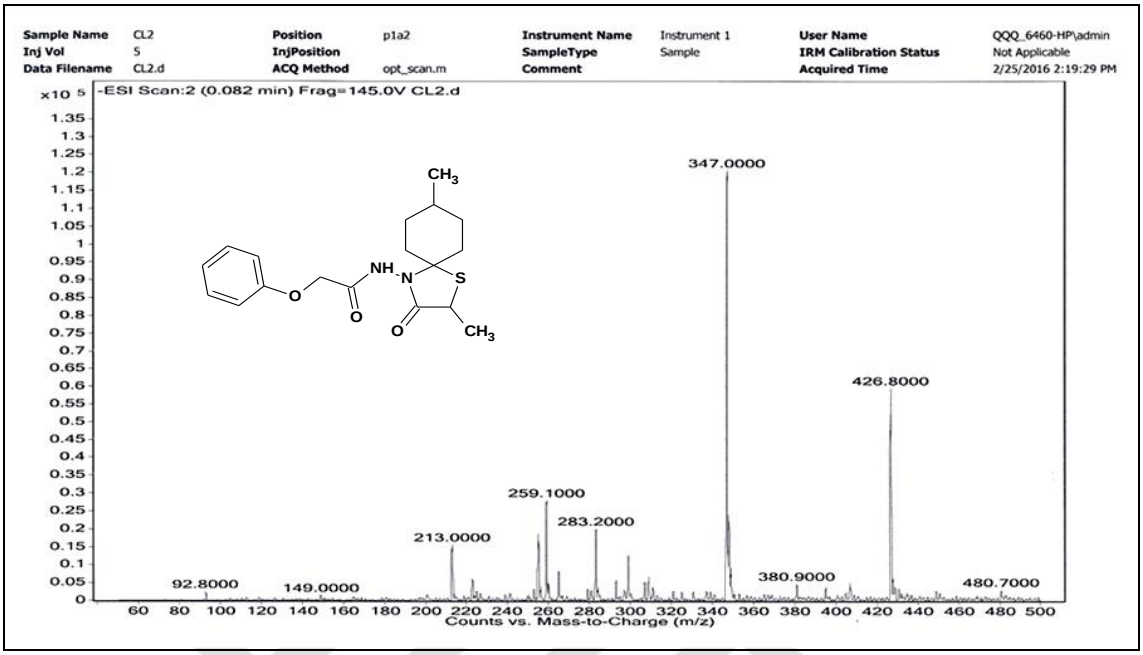


Şekil 4-231: Madde 6j'nin HMBC Spektrumu



Şekil 4-232: Madde 6j'nin HSQC Spektrumu

(ESI-) MS m/z (%): 347 ([M-H]$^-$, 100), 259 (25).



Şekil 4-233: Madde 6j'nin Kütle Spektrumu ESI (-)

Analiz: $C_{18}H_{24}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 62,04, H: 6,94, N: 8,04. Bulunan C: 61,61, H: 6,89, N: 8,15.

4.1.56. *N*-(2-Metil-8-*ter*-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6k)

0,005 Mol (1,51 g) *N'*-(4-*ter*-butilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid (**4g**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 3 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 1,95 g (Verim % 100).

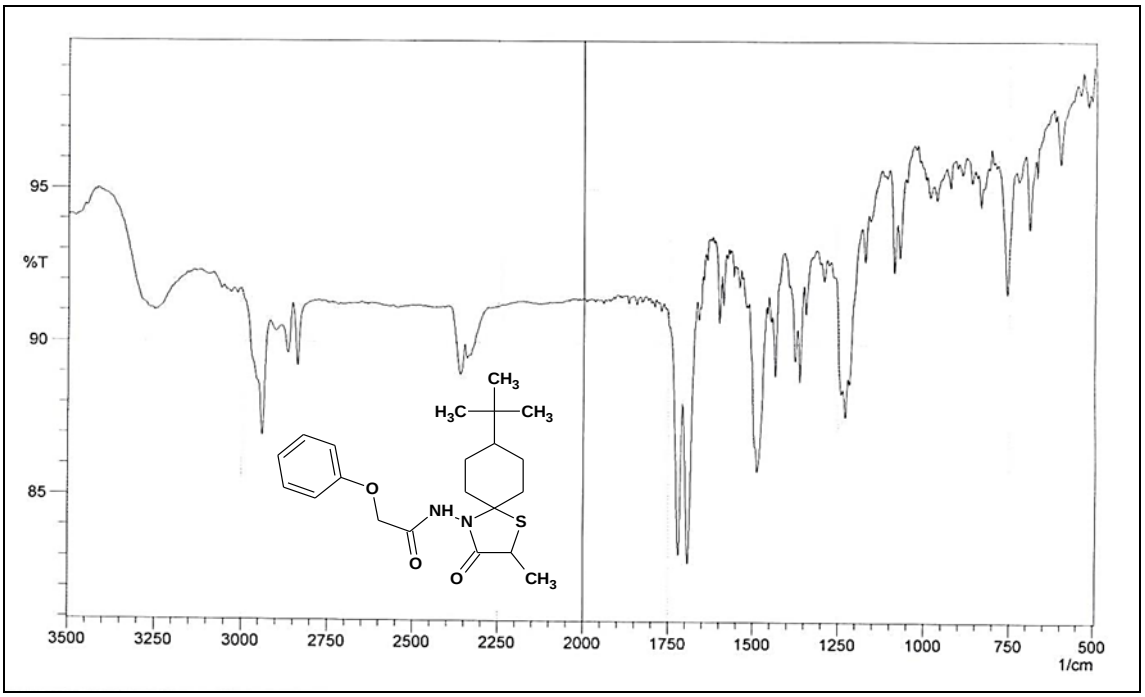
Parlak beyaz renkli kristaller, 155-158 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 6k-R_f: 0,70, **4g**-R_f: 0,31

Spektral Bulgular:

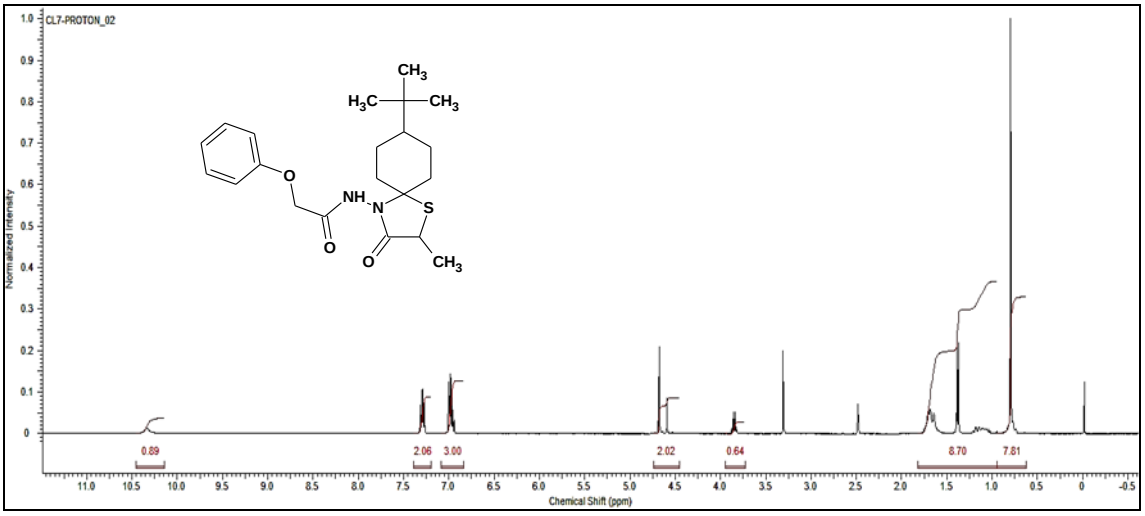
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1190); 269 nm (ε 1543); 262 nm (ε 1249); 217 nm (ε 12067).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3444, 3251 (N-H gerilme bandı), 3059 (aromatik C-H gerilme bandı), 2939, 2866 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1722 (spiro halka C=O gerilme bandı), 1693 (amid C=O gerilme bandı), 1600 (amid II bandı), 1589, 1487 (aromatik C=C gerilme bandları), 1435, 1363 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1244, 1087 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 759 (aromatik C-H eğilme bandı).



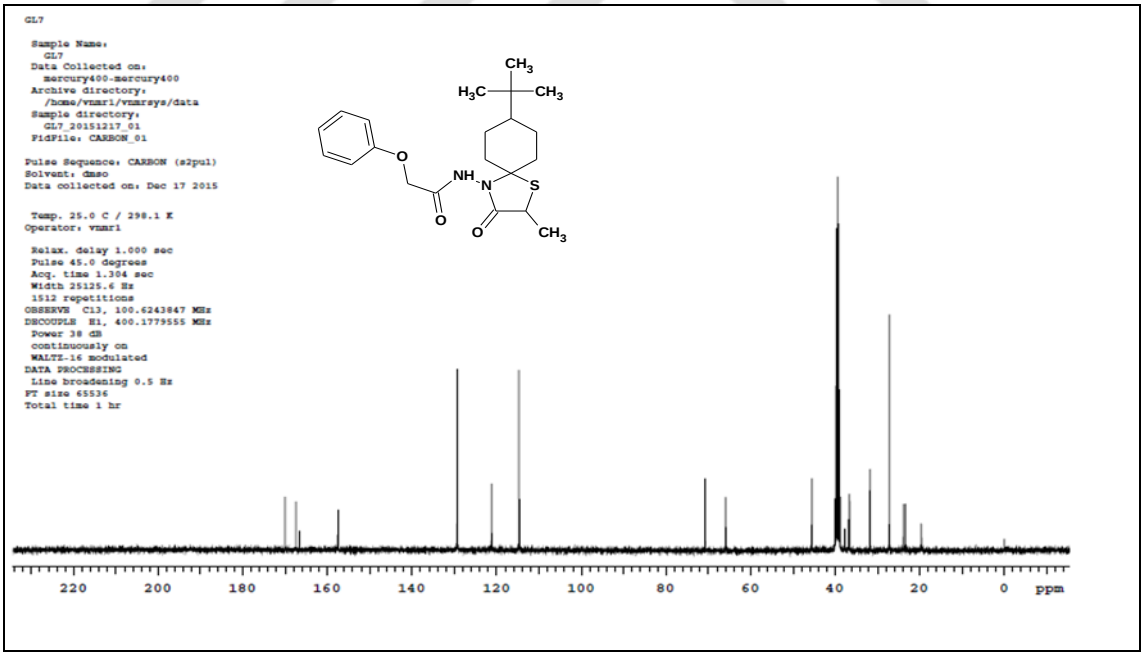
Şekil 4-234: Madde 6k'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 0,70-0,89 (1H, m, spd C_8-H), 0,80 (9H, s, *ter*-butil-CH_3), 1,04-1,24 (2H, m, spd $C_{7,9\text{-aks}}$-H), 1,38 (3H, d, J=7 Hz, spd CH_3), 1,54-1,79 (6H, m, spd $C_{7,9\text{-ekv}}$-H, $C_{6,10}$-H), 3,85 (H, q, J=7 Hz, spd C_2-H), 4,68 (2H, s, OCH_2), 6,94-7,00 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,27-7,31 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,34 (1H, s, NH).

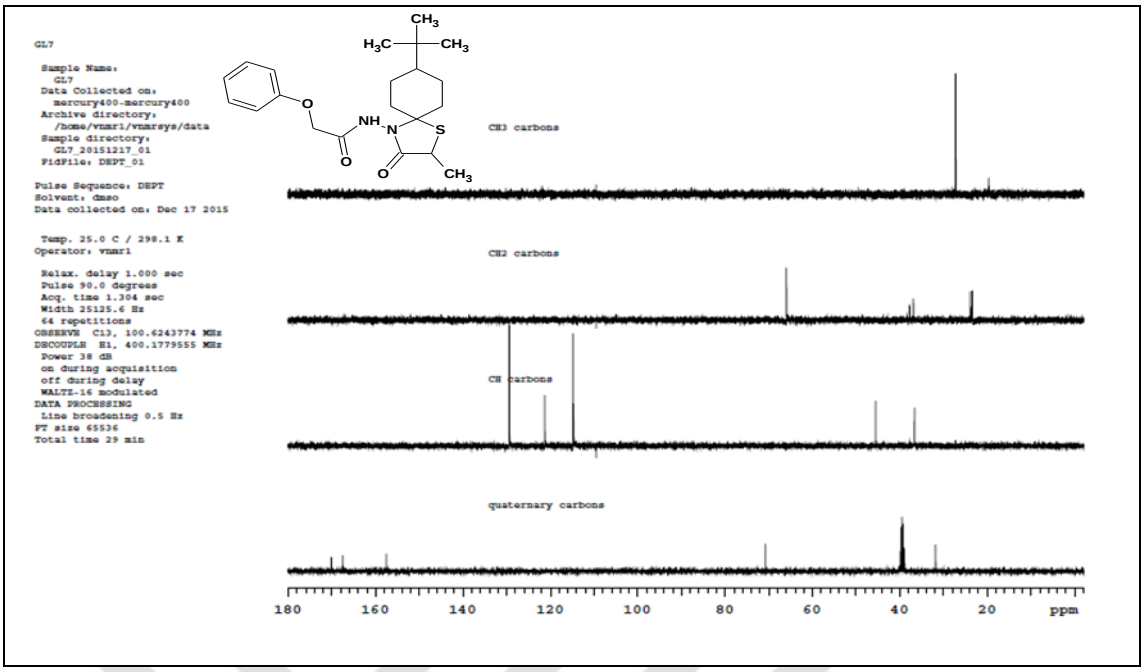


Şekil 4-235: Madde 6k'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

^{13}C-NMR (proton decoupled) (100MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 19,50 (spd C_2-CH_3), 23,38, 23,82, 36,90 ve 37,60 (spd $C_{6,7,9,10}$), 27,16 (*ter*-butil CH_3), 31,77 (C_8-C), 36,60 (spd C_2) 45,50 (spd C_8), 65,90 (OCH_2), 70,73 (spd C_5), 114,61, 114,76, 121,24, 129,33 (fenil C_{2-6}), 157,47, 157,50 (fenil C_1), 166,50, 167,43 (amid CO), 170,04 (spd CO).

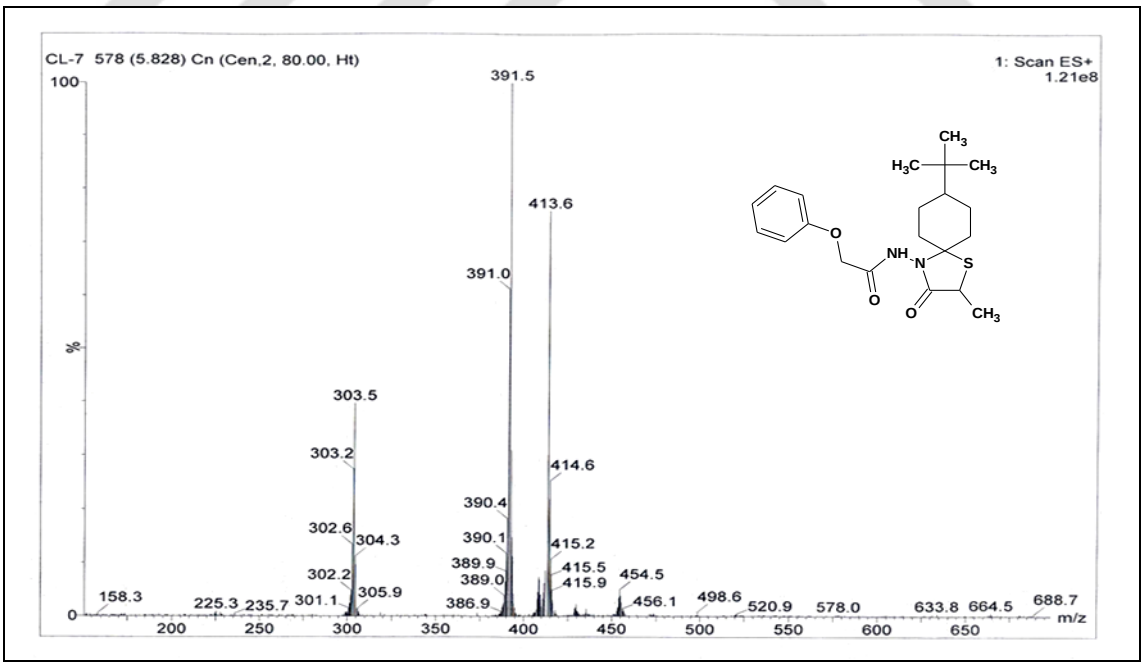


Şekil 4-236: Madde 6k'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-237: Madde 6k'nin DEPT NMR Spektrumu

(ESI+) MS m/z (%): 413 ($[M+Na]^+$, 75), 391 ($[M+H]^+$, 100), 303 (40).



Şekil 4-238: Madde 6k'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{21}H_{30}N_2O_3S$ için hesaplanan C: 64,58, H: 7,74, N: 7,17. Bulunan C: 64,04, H: 7,75, N: 7,27.

4.1.57. *N*-[2-Metil-3-okso-8-(triflorometil)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il]-2-fenoksiasetamid (6l)

0,005 Mol (1,57 g) 2-fenoksi-*N'*-[4-(triflorometil)siklohekziliden]asetohidrazid (**4h**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 6 saat ısıtılarak elde edilir. Etanol-su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. 2,05 g (Verim % 100).

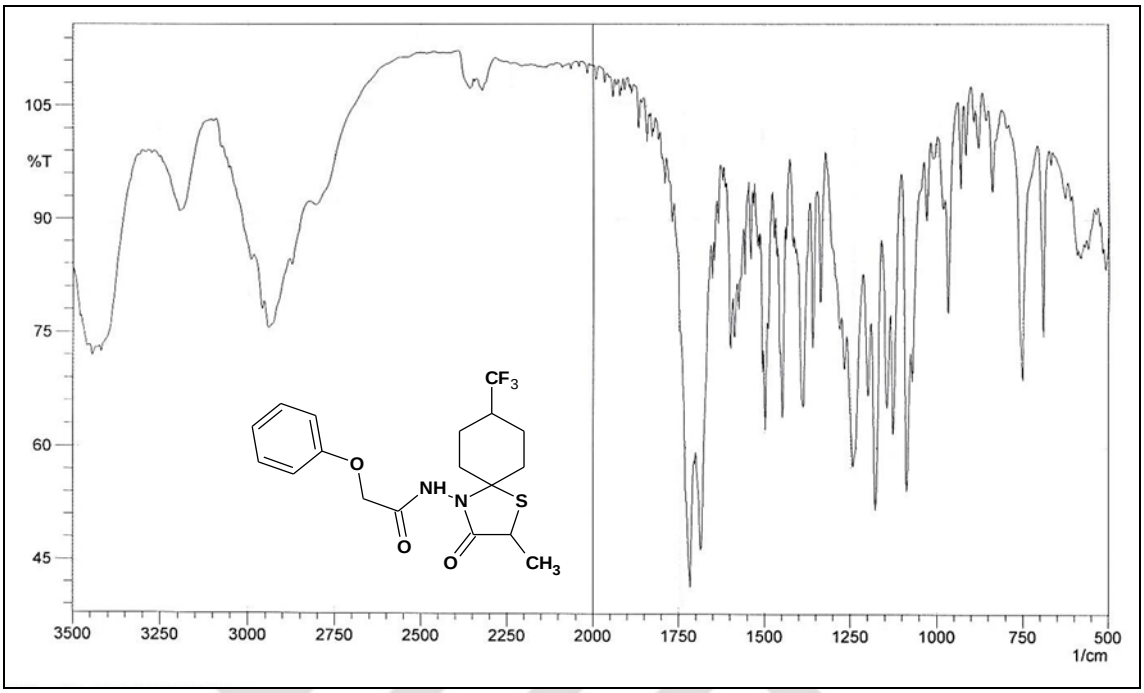
Beyaz renkli toz madde, 78-81 ^oC de erir.

Kromatografi: Sistem S_2; 6l-R_f: 0,84, **4h**-R_f : 0,72

Spektral Bulgular:

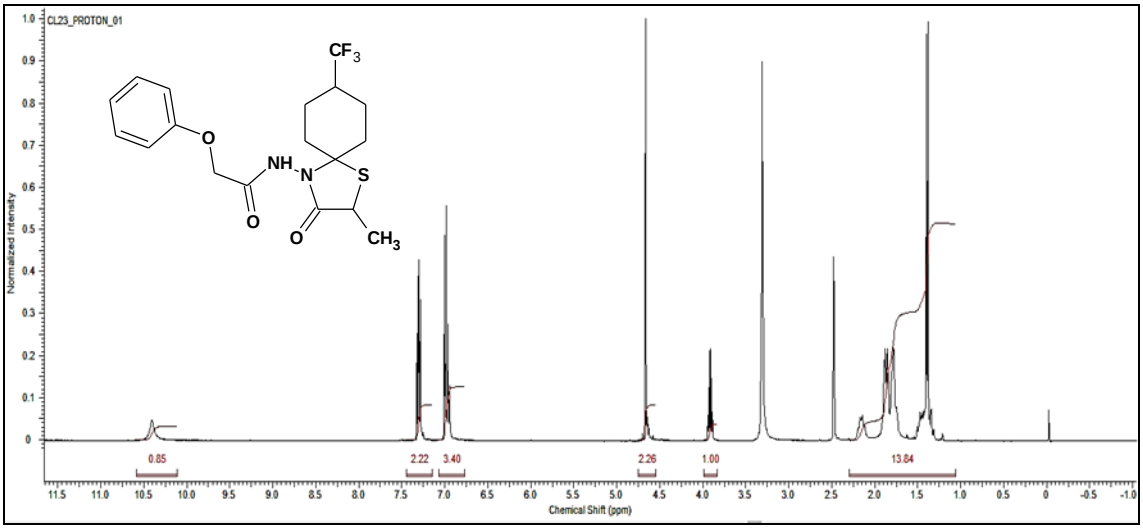
UV λ (EtOH)$_{maks}$: 275 nm (ε 1368); 269 nm (ε 1609); 263 nm (ε 1207); 217 nm (ε 9658).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3444, 3196 (O-H ve N-H gerilme bandları), 3014 (aromatik C-H gerilme bandı), 2941, 2802 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1716 (spiro halka C=O gerilme bandı), 1685 (amid C=O gerilme bandı), 1600 (amid II bandı), 1589, 1541 (aromatik C=C gerilme bandları), 1448, 1388 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1244, 1087 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 752 (aromatik C-H eğilme bandı).



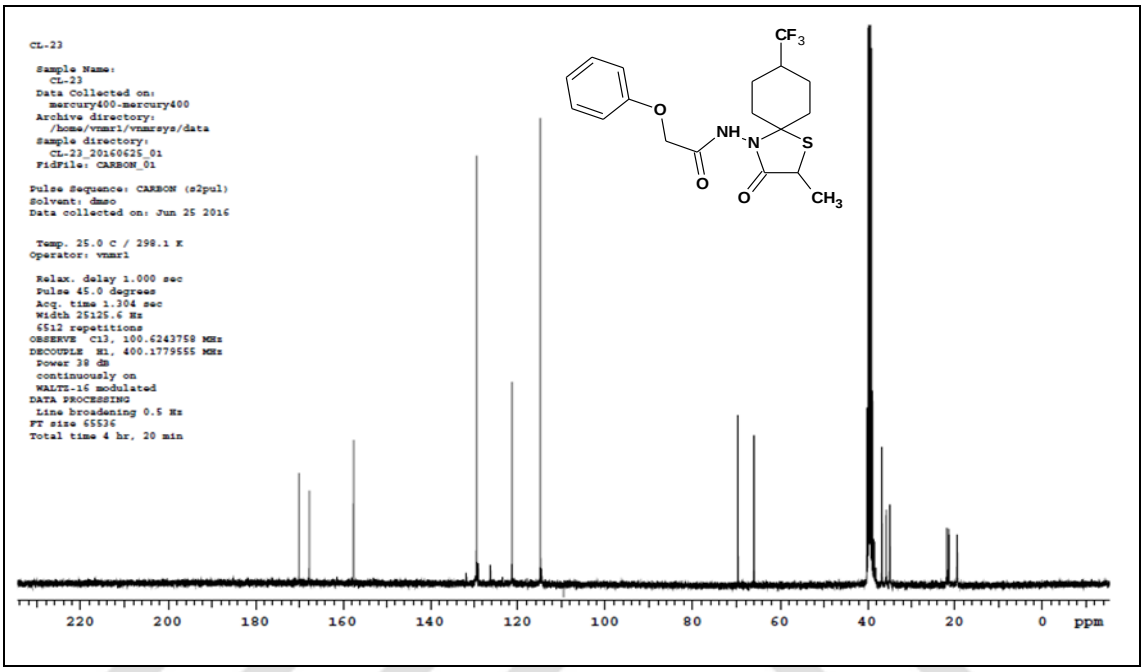
Şekil 4-239: Madde 6l'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,29-1,53 (2H, m, spd $C_{6,10\text{-aks}}$-H), 1,39 (3H, d, J=7 Hz, spd C_2-CH_3), 1,66-1,99 (6H, m, spd $C_{6,10\text{-ekv}}$-H ve $C_{7,9}$-H), 2,08-2,25 (1H, m, C_8-H), 3,92 (1H, q, J=7 Hz, spd C_2-H), 4,66 (2H, s, OCH_2), 6,94-7,00 (3H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,28-7,32 (2H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,40 (1H, s, NH).

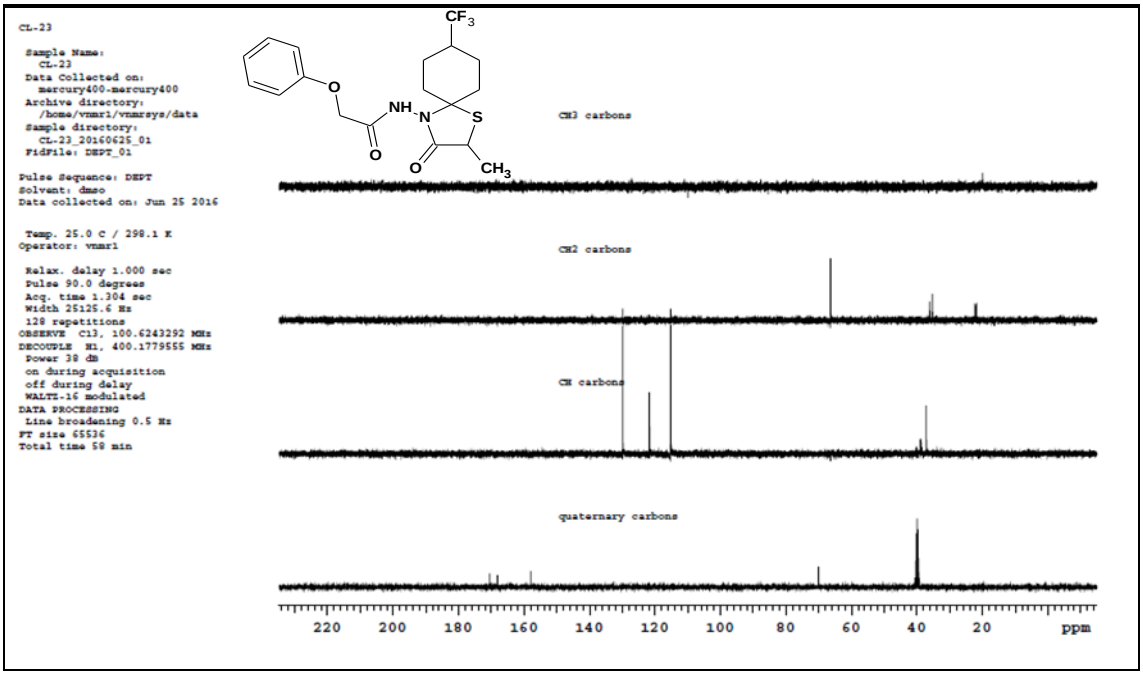


Şekil 4-240: Madde 6l'nin ^{1}H-NMR Spektrumu

^{13}C-NMR (proton decoupled) (100MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 19,51 (CH_3), 21,43, 21,86, 34,90, 35,71 (spd $C_{6,7,9,10}$), 36,73 (spd C_2), 39,49 (q,$^2J_{C-F}$=26 Hz, spd C_8), 65,99 (OCH_2), 69,67 (spd C_5), 114,83, 121,32, 129,47 (fenil C_{2-6}) , 127,65 (q,$^1J_{C-F}$= 277 Hz, CF_3), 157,57 (fenil C_1), 167,71 (amid CO), 170,08 (spd CO).

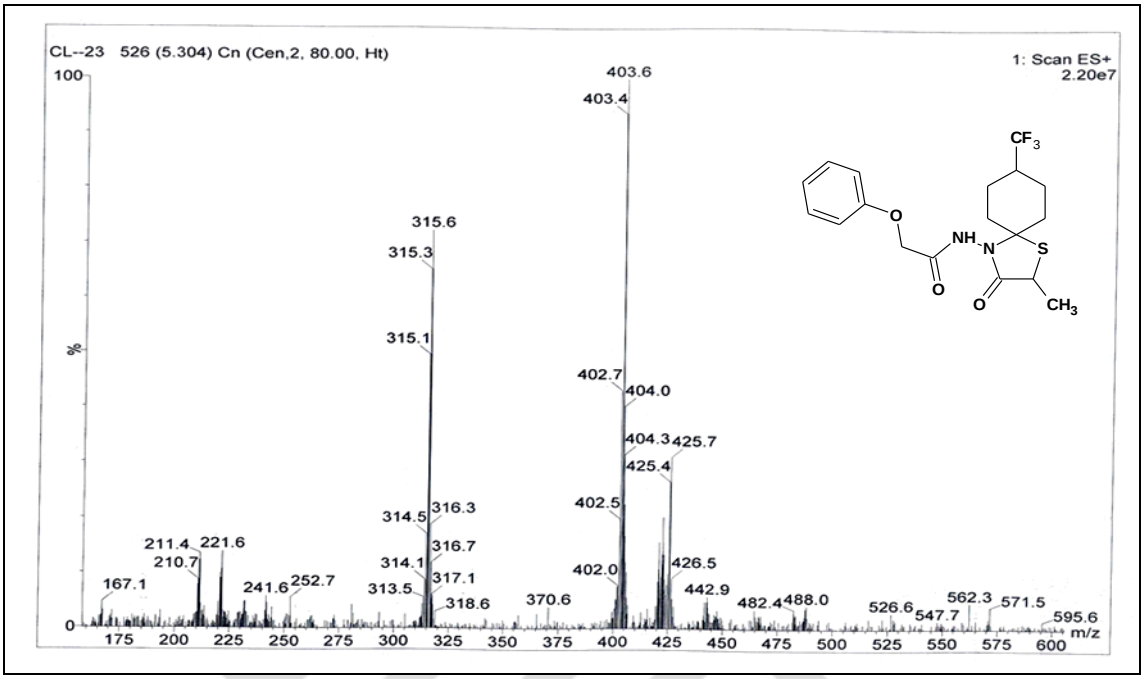


Şekil 4-241: Madde 6l'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-242: Madde 6l'nin DEPT NMR Spektrumu

(ESI+) MS m/z (%): 425 ($[M+Na]^+$, 32), 403 ($[M+H]^+$, 100), 315 (72).



Şekil 4-243: Madde 6l'nin Kütle Spektrumu ESI (+)

Analiz: $C_{18}H_{21}F_3N_2O_3S.1/2H_2O$ için hesaplanan C: 52,49, H: 5,34, N: 6,80. Bulunan C: 52,34, H: 5,52, N: 6,75.

4.1.58. *N*-(2-Metil-8-fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (6m)

0,005 Mol (1,61 g) 2-fenoksi-*N'*-(4-fenilsiklohekziliden)asetohidrazid (**4ı**) ve 1,5 ml 2-sülfanilpropanoik asitten **3.3.5**'de verilen genel sentez yöntemine göre 5 saat ısıtılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 2,05 g (Verim % 100)

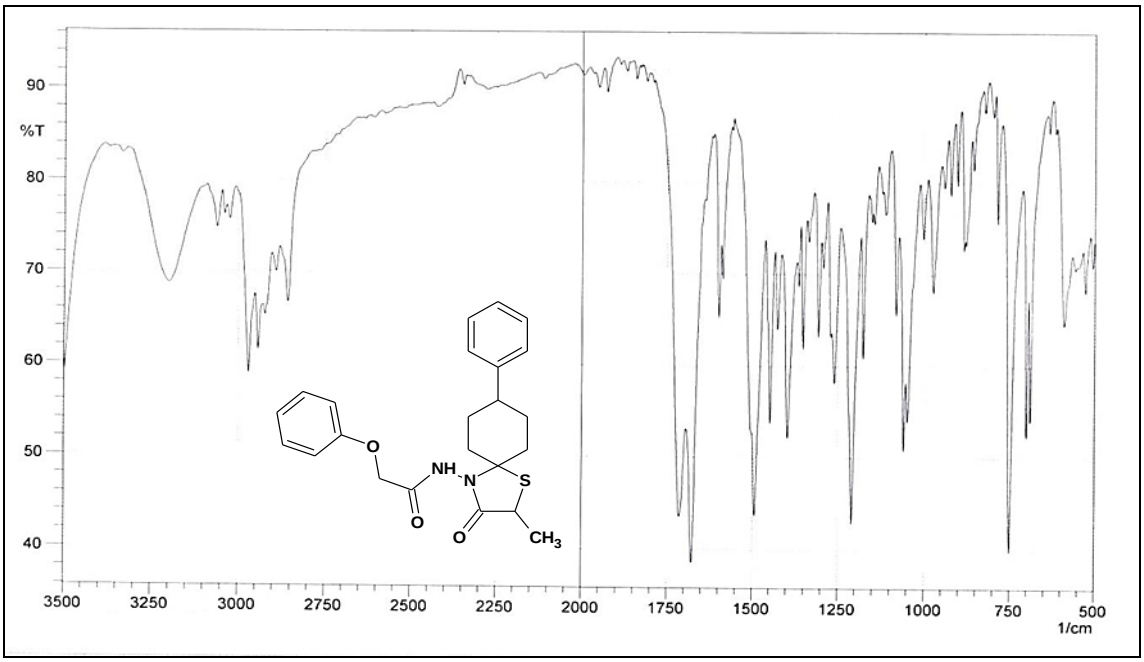
Beyaz renkli billurlar, 78-80 °C de erir.

Kromatografi: Sistem S_1; 6m-R_f: 0,71**, 4ı-**R_f: 0,36

Spektral Bulgular:

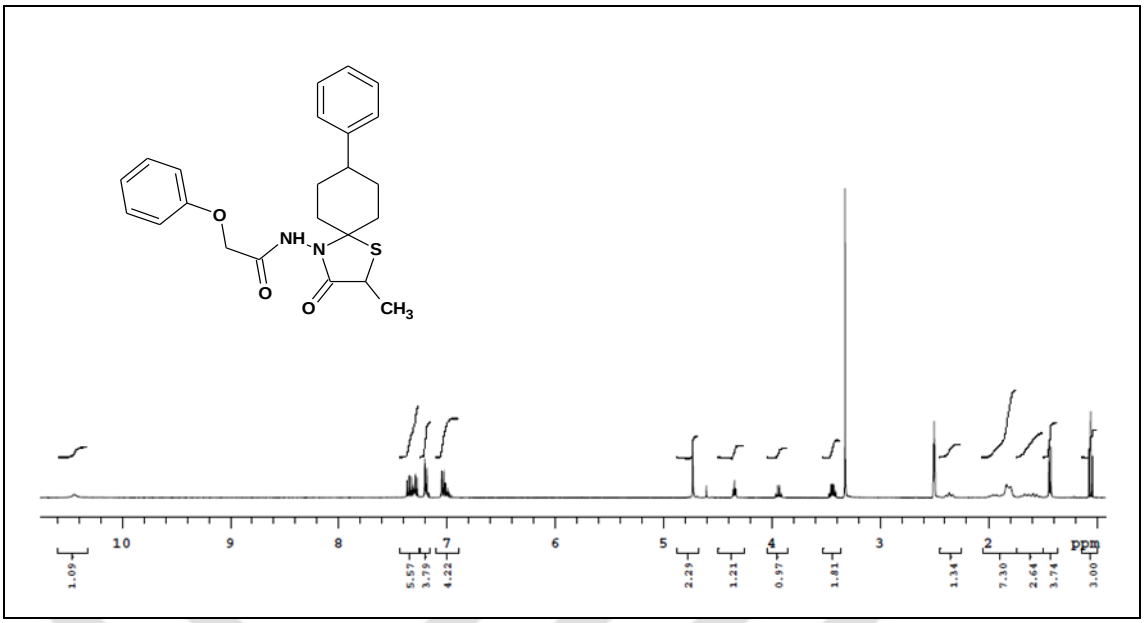
UV λ $(EtOH)_{maks}$: 276 nm (ε 1190); 268 nm (ε 1477); 262 nm (ε 1129); 216 nm (ε 12849).

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3334, 3197 (N-H gerilme bandı), 3062 (aromatik C-H gerilme bandı), 2970, 2858 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1712 (spiro halka C=O gerilme bandı), 1676 (amid C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1587, 1492 (aromatik C=C gerilme bandları), 1448, 1396 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1209, 1058 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 750 (aromatik C-H eğilme bandı).



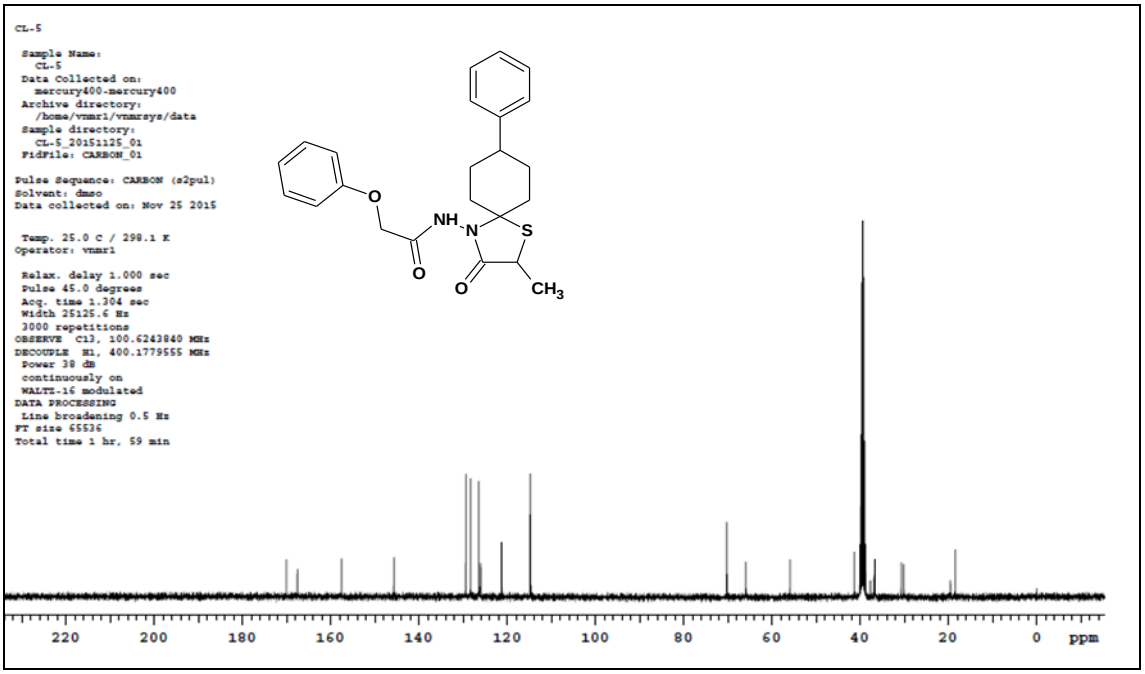
Şekil 4-244: Madde 6m'nin IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 1,43 (3H, d, J=8 Hz, spd C_2-CH_3), 1,48-1,71 (2H, m, spd $C_{7,9\text{-aks}}$-H), 1,73-2,03 (6H, m, spd $C_{7,9\text{-ekv}}$-H, $C_{6,10}$-H), 2,35 (1H yaygın t, J=13 Hz, spd C_8-H), 3,93 (1H, q, J=8 Hz, spd C_2-H), 4,73 (2H, s, OCH_2), 6,95-7,06 (3H, m, fenoksifenil $C_{2,4,6}$-H), 7,14-7,21 (3H, m, fenoksifenil $C_{3,5}$-H ve spd C_8-fenil hidrojenleri), 7,25-7,37 (4H, m, fenil hidrojenleri), 10,44 (1H, s, NH).

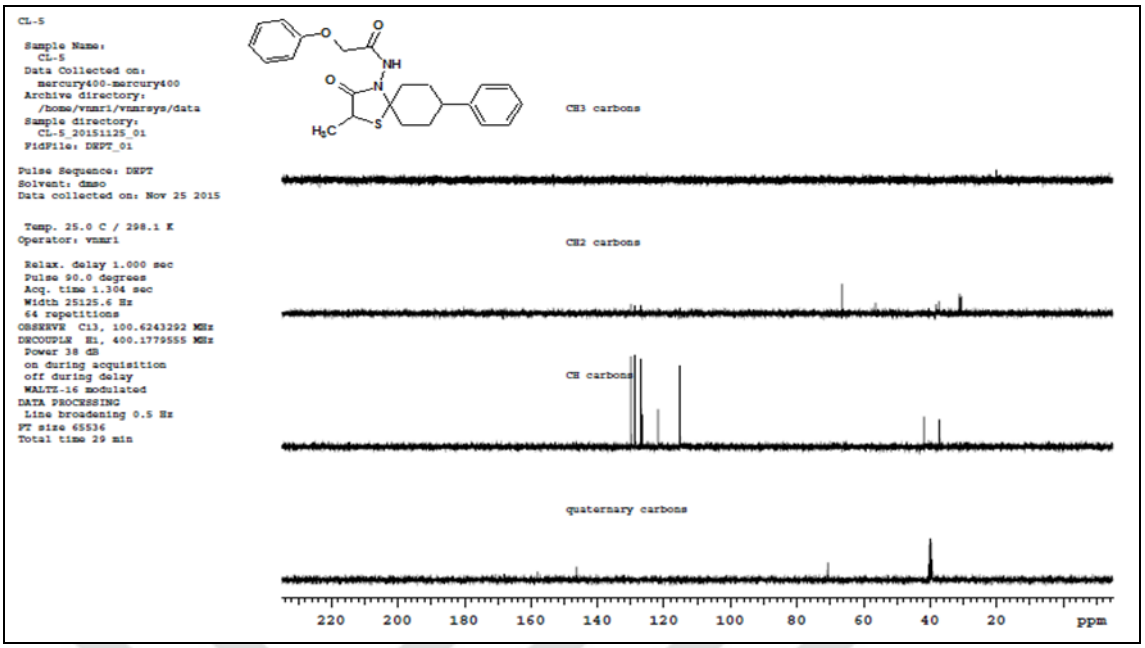


Şekil 4-245: Madde 6m'nin 1H-NMR Spektrumu

^{13}C-NMR (proton decoupled) (100MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 18,46 (spd C_2-CH_3), 30,12, 30,68, 36,85, 37,71 (spd $C_{6,7,9,10}$), 36,69 (spd C_2), 41,36 (spd C_8), 65,96 (OCH_2), 70,26 (spd C_5), 114,79, 121,28, 129,40 (fenoksifenil $C_{2\text{-}6}$), 126,03, 128,30 (spd fenil $C_{2\text{-}6}$), 145,72 (spd fenil C_1), 157,52 (fenoksi C_1), 167,57 (amid CO), 170,07 (spd CO).

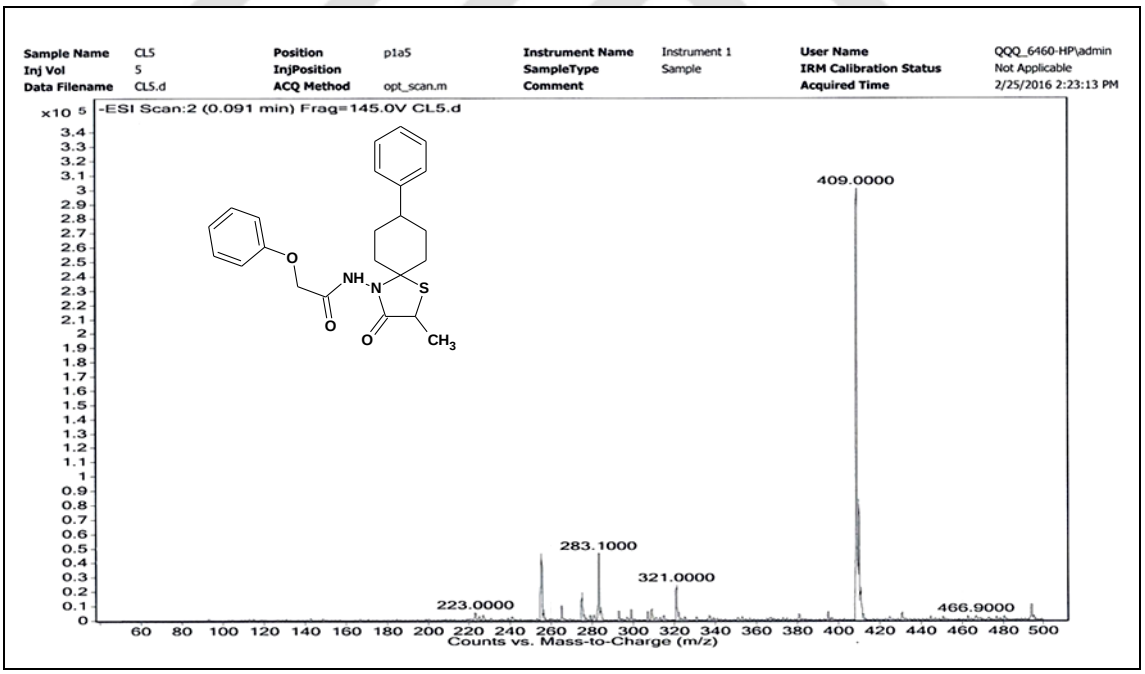


Şekil 4-246: Madde 6m'nin ^{13}C-NMR Spektrumu (Proton decoupled)



Şekil 4-247: Madde 6m'nin DEPT NMR Spektrumu

(ESI-) MS m/z (%) : 409 ([M-H]$^-$, 100), 321 (10).



Şekil 4-248: Madde 6m'nin Kütle Spektrumu ESI (-)

Analiz: $C_{23}H_{26}N_2O_3S$. C_2H_5OH için hesaplanan C: 65,76, H: 7,06, N: 6,14. Bulunan C: 65,48, H: 6,79, N: 6,50.

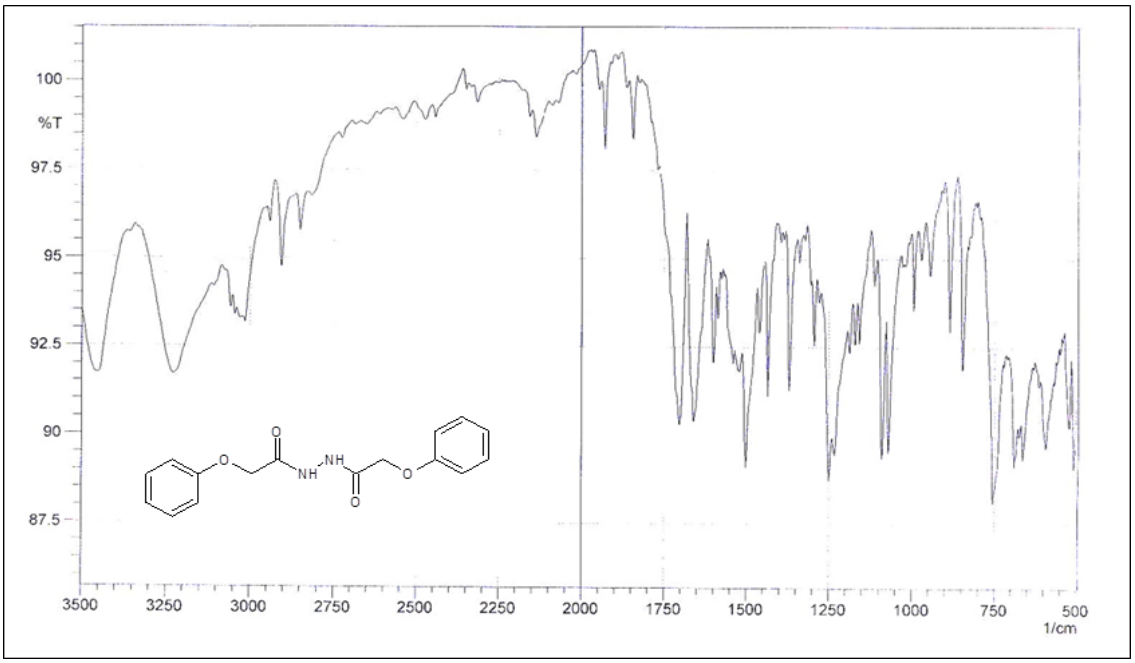
4.2. 2-Fenoksi-*N*'-(fenoksiasetil)asetohidrazid

0,005 Mol (1,37 g) *N*'-(4-etilsiklohekziliden)-2-fenoksiasetohidrazid **(4e)** ve 0,005 mol (0,86 g) p-toluensülfonik asitin 30 ml susuz toluen içindeki çözeltisi geri çeviren soğutucu altında elektrikli mantoda dört saat kaynatılır. Toluen vakumda uzaklaştırılır. Artık doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile muamele edilerek p-toluensülfonik asit uzaklaştırılır, süzülür, su ile yıkanır ve kurutulur. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 1,70 g (Verim % 56).

Beyaz renkli billurlar, 168-170 °C de erir. (164 °C, Baltazzi ve Delavigne 1955).

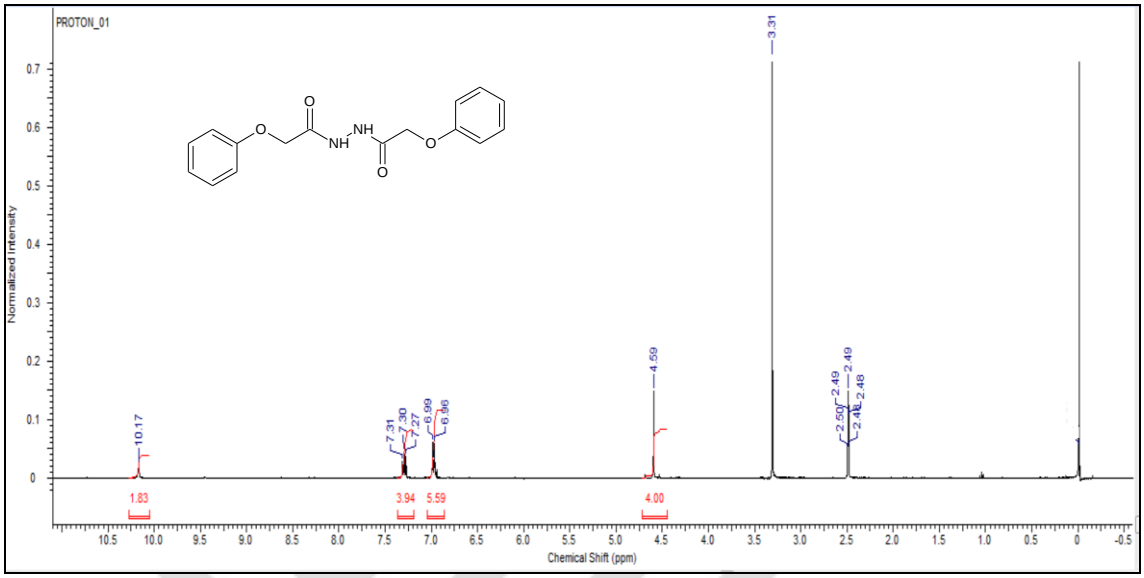
Spektral Bulgular:

IR (KBr) υ (cm^{-1}): 3450 (O-H gerilme bandı), 3228 (N-H gerilme bandı), 3057 (aromatik C-H gerilme bandı), 2906, 2850 (alifatik C-H gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1703, 1660 (C=O gerilme bandı), 1598 (amid II bandı), 1598, 1500 (aromatik C=C gerilme bandları), 1435, 1369 (alifatik C-H eğilme bandları –asimetrik ve simetrik), 1294, 1089 (C-O gerilme bandları –asimetrik ve simetrik), 756 (aromatik C-H eğilme bandı).



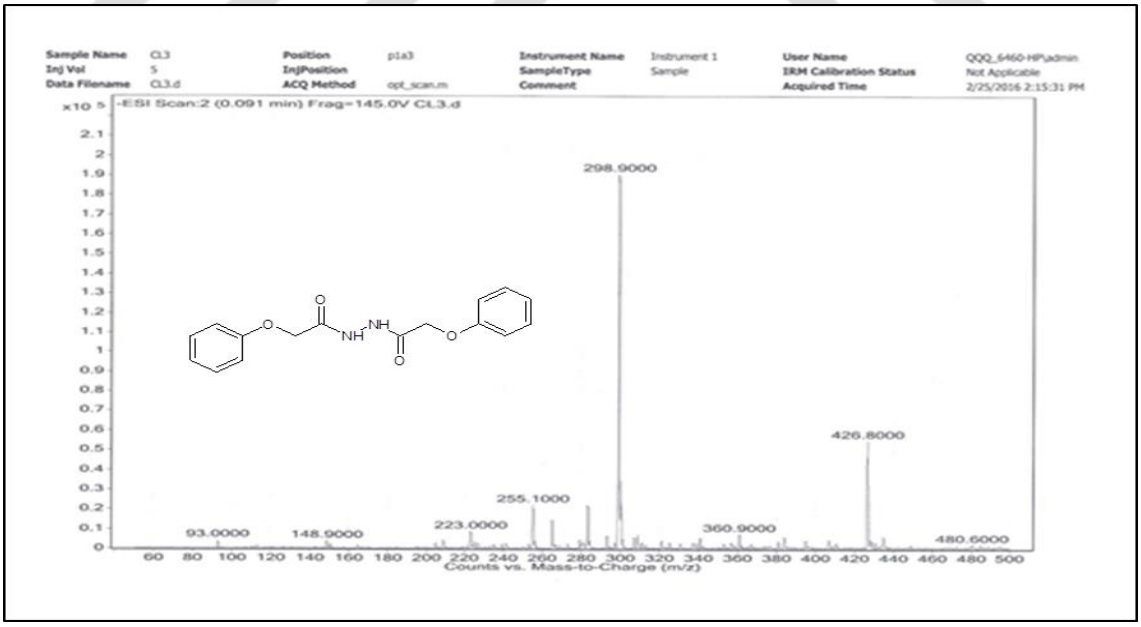
Şekil 4-249: Madde 2-Fenoksi-*N*'-(fenoksiasetil)asetohidrazid'in IR Spektrumu

^{1}H-NMR (400MHz) (DMSO-d_6/TMS) δ (ppm): 4,60 (4H, s, OCH_2), 6,95-7,00 (6H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H), 7,28-7,32 (4H, m, fenil $C_{3,5}$-H), 10,18 (2H, s, NH).



Şekil 4-250: Madde 2-Fenoksi-*N*'-(fenoksiasetil)asetohidrazid'in ^{1}H-NMR Spektrumu

(ESI-) MS m/z (%) : 299 ([M-H]$^-$, 100).



Şekil 4-251: Madde 2-Fenoksi-*N*'-(fenoksiasetil)asetohidrazid'in Kütle Spektrumu ESI (-)

Analiz: $C_{16}H_{16}N_2O_4.H_2O$ için hesaplanan C: 60,37, H: 5,70, N: 8,80. Bulunan C: 59,82, H: 5,72, N: 8,80.

4.3. Biyolojik Etki Araştırmalarına Ait Bulgular

4.3.1. Antikanser Etki Araştırma Bulguları

Otuz dört bileşikten dört bileşik (**6b**, **6c**, **6d** ve **6f**) Hepcg3a hücre büyümesinde inhibisyon sağlamıştır. Logaritmik konsantrasyonların ve cevap verilerinin edinilmesini takiben GraphPad Prism 5 Software kullanılarak lineer regresyon uygulanmıştır. Her konsantrasyon serisi için medyan inhibitör konsantrasyon (IC_{50}) değeri hesaplanmış, dört deneye göre hesaplanan IC_{50} değerlerinin ortalama ve ortalamanın standart hatası Tablo 4-1'de verilmiştir.

Tablo 4-1: Bileşiklerin Hepcg3a hücre büyümesi üzerindeki IC_{50} değerleri:

Bileşik	**IC_{50} (mM)**
6b	6,59±0,98
6c	2,53±1,02
6d	1,75±1,05
6f	1,68±0,51
5-FU*	0,323

*Pascale ve ark. 2015

4.3.2. Antiviral Etki Araştırma Bulguları

Rega Katolik Üniversitesi, Tıbbi Arastırmalar Enstitüsü'nde **4h**, **5a-s** ve **6a-m** bileşiklerinin HEL hücre kültürlerinde herpes simpleks virüs-1 (KOS), herpes simpleks virüs-2 (G), herpes simpleks virüs-1 TK KOS ACVr, vaccinia virüs, adeno virüs, insan korona virüsü (referans bilesikler: biruvidin, sidofovir, asiklovir, gansiklovir, zalsitabin, alovudin ve UDA kullanılarak) etkileri araştırılmış ve bulgular Tablo 4-2'de verilmiştir.

Bunun yanı sıra Vero hücre kültürlerinde para-influenza virüs-3, reovirüs-1, sindbis virüs, koksaki virüs B4, punta toro virüs ve sarı humma virüslerine (referans bilesikler: bruvidin, S-DHPA, ribavirin kullanılarak) araştırılmış; influenza A H1N1 alt tipi, influenza A H3N2 alt tipi ve influenza B virüslerine karşı antiviral etkileri MDCK (Mardin Darby köpek böbrek hücreleri) hücre kültürlerinde denenmiş ve zanamivir, ribavirin, amantadin ve rimantadin ile antiviral etkileri kıyaslanmış ve bulgular Tablo 4-3 ve Tablo 4-4'de verilmiştir.

Tablo 4-2: Bileşiklerin HEL hücrelerinde araştırılan antiviral aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

	EC_{50}						
Bileşik	**Minimum sitotoksik konsantrasyon (µM)**	**Herpes simplex virus-1 (KOS)**	**Herpes simplex virus-2 (G)**	**Herpes simplex virus-1 TKKOS ACV^r**	**Vaccinia virus**	**Adeno virus-2**	**İnsan Corona virus (229E)**
4h	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5a	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5b	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5c	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5d	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5e	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5f	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5g	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5h	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5ı	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5i	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5j	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5k	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5l	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5m	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5n	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5o	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5ö	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5p	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5r	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5s	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6a	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6b	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6c	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6d	≥100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6e	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6f	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6g	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6h	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6ı	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6i	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6j	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6k	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6l	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	**45** **45**
6m	100 100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	**14** **15**	**8,9** **8,9**
Brivudin	>250	0,03	50	0,2	0,2	-	-
Cidofovir	>250	1,5	2	0,4	69	22	-
Asiklovir	>250	0,2	0,4	0,4	>250	-	-
Gansiklovir	>100	0,01	0,08	0,4	>100	-	-
Zalsitabin	>250	-	-	-	-	19	-
Alovudin	>250	-	-	-	-	10	-
UDA	>100	-	-	-	-	-	2,3

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

	EC_{50}*							
Bileşik	**Konsantrasyon birimi**	**MCC****	**Para influenza -3 virüs**	**Reo virüs-1**	**Sindbis virüs**	**Koksaki virüs B4**	**Punta Toro virüs**	**Sarıhumma virüsü**
4h	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5a	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5b	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5c	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5d	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5e	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5f	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5g	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5h	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5ı	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5i	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5j	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5k	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5l	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5m	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5n	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5o	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5ö	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5p	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5r	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5s	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6a	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6b	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6c	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6d	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6e	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6f	µM	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6g	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6h	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6ı	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6i	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6j	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6k	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6l	µM	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6m	µM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DS-10.000	µg/ml	>100	>100	>100	20	1,8	72	0,4
Ribavirin	µM	>250	112	>250	>250	>250	>250	>250
Miko fenolik asid	µM	>100	0,4	6,0	8,9	>100	14	2,3

*EC_{50}: %50 etkili olduğu konsantrasyon

*****MCC: Minimum sitotoksik konsantrasyon

Tablo 4-4: Bileşiklerin MDCK hücrelerinde araştırılan anti-influenza virüs aktiviteleri ve sitotoksisiteleri

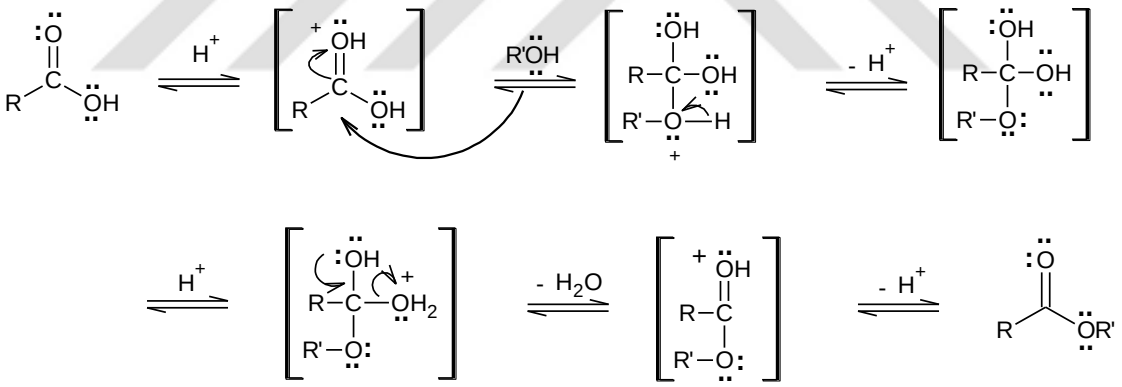
Bileşik	Sitotoksisite		EC_{50}					
	CC_{50}[a]	MCC (μM)	İnfluenza A/H1N1		İnfluenza A/H3N2		İnfluenza B	
			Görsel SPE sayısı	MTS	Görsel SPE sayısı	MTS	Görsel SPE sayısı	MTS
4h	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5a	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5b	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5c	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5d	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5e	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5f	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5g	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5h	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5ı	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5i	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5j	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5k	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5l	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5m	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5n	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5o	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5ö	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5p	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5r	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5s	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6a	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6b	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6c	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6d	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6e	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6f	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6g	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6h	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6ı	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6i	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6j	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6k	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6l	25,9	20	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6m	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Zanamivir	>100	>100	0,09	0,002	>100	>100	0,6	0,2
Ribavirin	>100	100	10	8,5	8,9	11,5	8,0	2,3
Amantadin	>100	>100	>100	>100	4	0,2	>100	>100
Rimantadin	>200	200	>200	>200	0,7	0,01	>200	>200

5. TARTIŞMA

5.1. Metil fenoksiasetat (1)

Ester elde edilişi için alkollerin karboksilik asitler, asit halojenürleri ve asit anhidritleri ile reaksiyonu ya da esterlerin asit katalizli ortamda alkollerle ester değişimine uğratılarak veya karboksilik asitlerin diazometan ile reaksiyonundan metil esterlerinin elde edilişi gibi farklı yöntemler kullanılabilir.

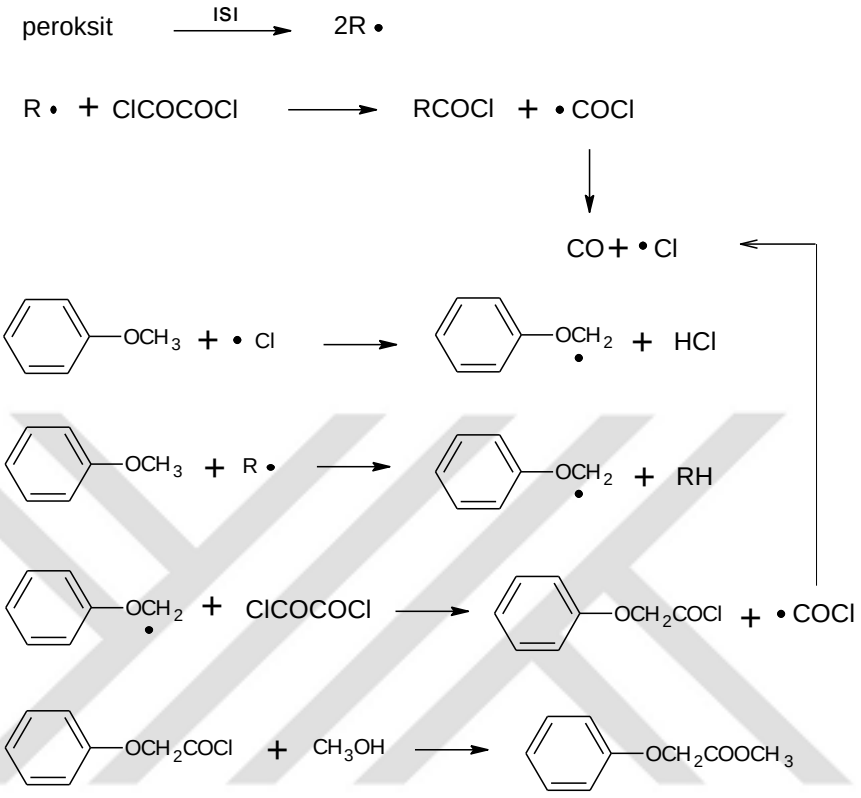
Ancak en çok kullanılan yöntem, bir karboksilik asit ile alkolün asit katalizörlüğünde reaksiyonu ile ester kazanılmasıdır. Bu reaksiyon bir dizi proton alma ve proton verme basamaklarından meydana gelir. İlk aşamada karboksilik asit, kuvvetli asit katalizörden proton alır. Sonra alkol, nükleofil olarak davranır ve protonlanmış karbonil grubuna atak yapar. Yapıdan su molekülünün ayrılması sonucu ester oluşumu gerçekleşir (Fessenden ve ark. 2001 pp. 612-613; Solomons ve Fryhle 2002 pp. 829).



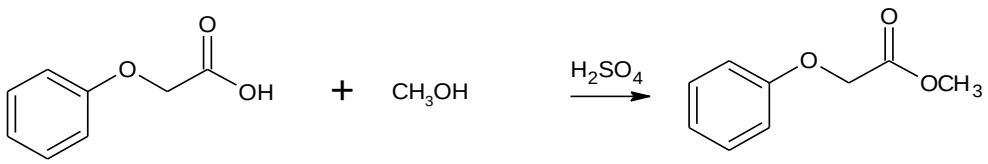
Tez kapsamında, sentez yolağında ara ürün olarak kullanılan metil fenoksiasetat, ilk kez Fritzsche tarafından 1879 yılında elde edilmiştir. Fritzsche fenoksiasetik asidi metanolle ısıtarak metil fenoksiasetat'ı elde etmiş, reaksiyon ortamına katalizör olarak hidroklorik asit ilavesi ile reaksiyon süresinin kısaldığını bildirmiştir (Fritzsche 1879).

1966 yılında Ogibin ve Nikishin metil fenoksiasetat'ı anisolden hareketle elde ettikleri fenoksiasetil klorürün metanolle reaksiyonuyla kazanmışlardır. Anisolü di-ter-butil peroksitli ortamda oksalil klorür ile radikal mekanizması üzerinden yürüyen bir

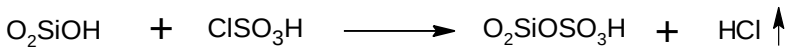
reaksiyonla formilleyerek, fenoksiasetil klorürü aşağıdaki mekanizmaya göre elde ettiklerini bildirmişlerdir (Ogibin ve Nikishin 1966).



Pandeya ve ark. ise metil fenoksiasetat'ı fenoksiasetik asit ve metanolü derişik sülfürik asit katalizörlüğünde 24 saat süre ile ısıtarak elde etmişlerdir (Pandeya ve ark. 2003).



2004 yılında Li ve ark. katalizör olarak daha ılımlı, çevre dostu, ucuz ve yeniden kullanılabilir olması nedeniyle silikaya tutturulmuş sülfürik asit kullanmışlardır. Metil fenoksiasetat bu yöntemle 20 dakika sürede, % 90 verimle elde edilmiştir (Li ve ark. 2004).



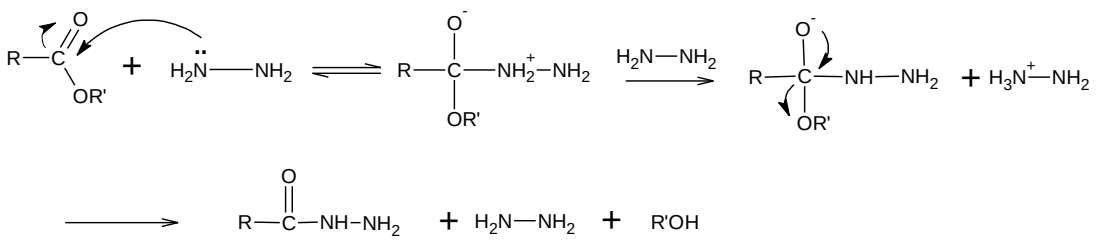
2008 yılında Yang ve ark. reaksiyon zamanını kısaltmak için esterlerin eldesinde mikrodalga ışınımını kullanmışlardır. Çeşitli karboksilik asit ve alkollerden asit katalizör varlığında mikrodalga cihazda 70 Watt, 100 ^{o}C de beş dakika gibi kısa bir sürede ester türevleri elde edilmiştir. Metil fenoksiasetat eldesinde katalizör olarak sülfürik asit kullanılmış ve % 98 gibi iyi bir verimle ester kazanılmıştır (Yang ve ark. 2008).

Çalışmanın ilk basamağını oluşturan metil fenoksiasetat laboratuvarımızda Pandeya ve ark. sentez yöntemiyle, fenoksiasetik asidin derişik sülfürik asit katalizörlüğünde metanol içerisinde 24 saat su banyosunda ısıtılması ile elde edilmiştir (Pandeya ve ark. 2003).

5.2. 2-Fenoksiasetohidrazid (2)

Hidrazid elde edilişinde en sık kullanılan metod, karboksilik asit esterlerinin hidrazin ile reaksiyona sokulmasıdır. Reaksiyon, oda ısısında kendiliğinden gerçekleşebileceği gibi kullanılan esterin reaktivitesine bağlı olarak, iyi bir verime ulaşılıncaya kadar değişen sürelerde ısıtılarak da yürütülebilir.

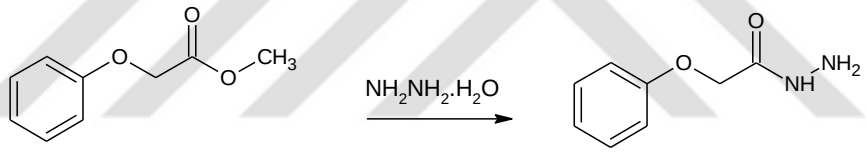
Esterlerin hidrazin ile verdiği reaksiyonun, karbonil bileşiklerinin amonyak ile amit oluşturmak üzere reaksiyona girdiği mekanizmaya benzer şekilde, hidrazinin karbonil grubuna nükleofilik atağı ile başladığı düşünülebilir (Solomons ve Fryhle 2002 pp. 838).



Açilleme reaksiyonu, açil grubunun bağlı olduğu azot atomunun yanında bulunan diğer azot atomunun da nükleofilliğini azaltır ve diaçilhidrazin oluşumu ancak uzun süreli ısıtma gibi daha şiddetli koşullar altında gerçekleşir. Diaçilhidrazin (sekonder hidrazid) yan ürününün oluşumu ortamda ancak fazla miktarda hidrazin bulunmasıyla tamamen engellenebilir.

Esterin reaktivitesine bağlı olarak amid sentezinde diğer açilleme ajanları da kullanılabilir (asid anhidridleri ve asit klorürleri gibi). Fakat bu ajanların hidrazin ile reaksiyonu, olması gereken monoaçilasyon reaksiyonuyla sınırlı kalmaz ve diaçilhidrazin oluşumuyla sonlanır. Sekonder amid oluşumu açilasyon ajanı benzen, eter, hekzan gibi çözücülerle seyreltilerek ya da soğukta hidrazin üzerine yavaş yavaş dökülerek engellenebilir.

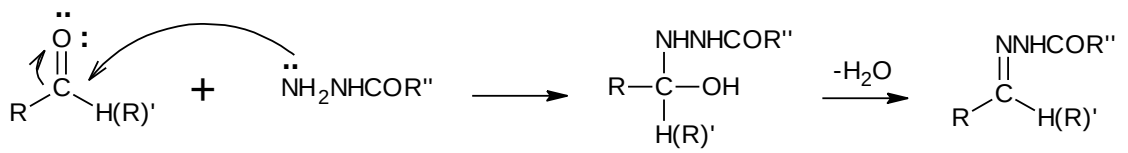
Bu çalışmada başlangıç maddesi olarak kullanılan 2-fenoksiasetohidrazid, metil fenoksiasetatın hidrazin hidratın aşırısı ile etanol içerisinde bir saat ısıtılmasıyla elde edilmiştir (Pandeya 2003).



5.3. 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevleri (3 ve 4)

Aldehit ve ketonlar ile hidrazin, fenilhidrazin ve hidrazid gibi azot atomuna bağlı elektronegatif grup taşıyan bileşikler arasındaki reaksiyonla oluşan imin tipi bileşikler hidrazon adını alır. Hidrazidlerin aldehid veya ketonlarla kondensasyonu ile ortamdan bir su molekülü ayrılarak hidrazon bileşikleri oluşur. Reaksiyon oluşum aşaması iki basamaklıdır. İlk basamakta nükleofilik azot atomu pozitif yük taşıyan karbonil grubuna katılır, ikinci basamakta ise yapıdan bir su molekülü ayrılarak reaksiyon tamamlanır.

Aromatik aldehitlerle kolay ve yüksek verimle yürüyen bu reaksiyonlar, ketonlarla çalışıldığı zaman daha yüksek reaksiyon sıcaklığı ve daha uzun reaksiyon süresi gerektirebilir. Reaksiyonun zor yürüdüğü koşullarda ortama asid ilavesi ile keton karbonili üzerindeki pozitif yük arttırılarak, nükleofilik katım ve su çıkışı kolaylaştırılabilir (Clayden ve ark. 2001 pp. 350; Fessenden ve ark. 2001 pp. 563-565; March 2007 pp. 797).

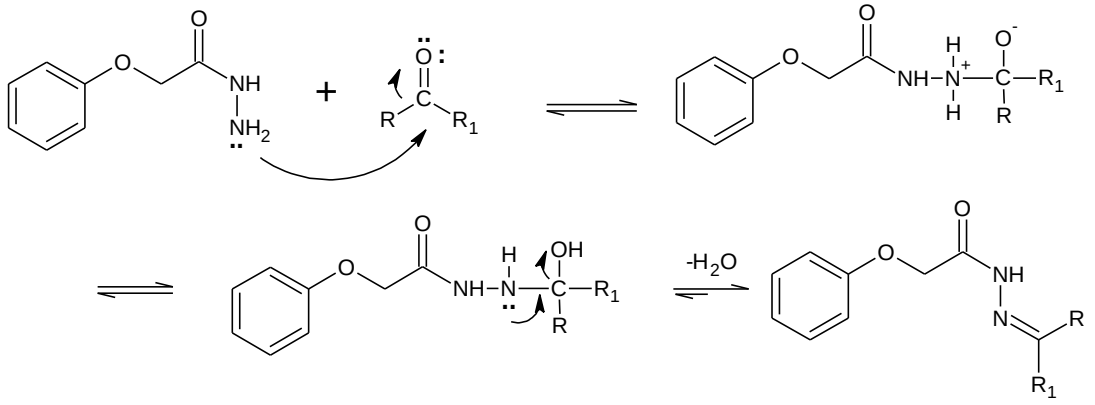


Çalışmamızda 2-fenoksi-*N*'-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinden **3a** ve **3b** dışındakiler, 2-fenoksiasetohidrazidin etanollü ortamda elektrikli mantoda geri çeviren soğutucu altında uygun karbonil bileşiği ile 1-3 saat arasında ısıtılması sonucu elde edilmiştir. **3a** ve **3b** sırasıyla aseton ve etil metil ketonun aşırısında 1 saat ısıtılarak elde edilmiştir.

Tez kapsamında hazırlanan 2-fenoksi-*N'*-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevleri, erime dereceleri ve verimleri Tablo 5.1 ve Tablo 5.2'de verilmektedir. Bu türevlerden **3d**, **3h**, **3k**, **4a** ve **4b** literatürde kayıtlıdır. **3a-c**, **3e-g**, **3ı-j**, **4c-g**, **4ı** ve **4i** bileşikleri ise SciFinder Scholar veri tabanında tarandığında ilgili akademik herhangi bir verinin yer almadığı ticari ürünler olarak görülmektedir. Yalnızca **4h** bileşiği yeni üründür (Tablo 5-1, 5-2).

İlgili literatürde yalnız **3d**, **3h** ve **3k** moleküllerinin IR ve ^{1}H-NMR verilerinin bulunduğu, diğer hiçbir madde ile ilgili spektral bulgu literatürde kayıtlı olmadığı için, çalışmamızın bütünlüğünü sağlamak amacıyla sentez edilen tüm 2-fenoksi-*N'*-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin UV, IR, ^{1}H-NMR spektrumları alınarak incelenmiştir.

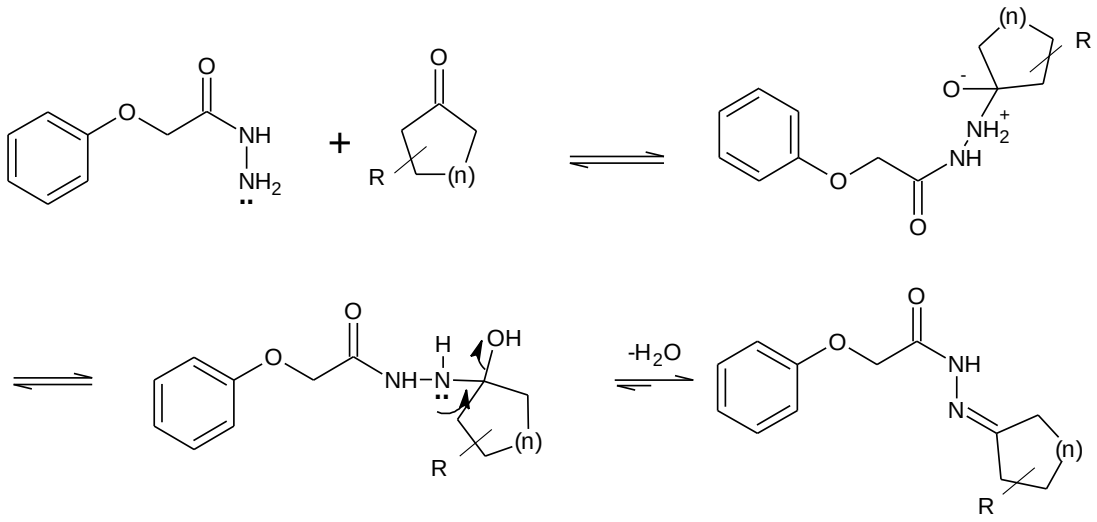
3a-k ve **4a-i** türevlerinin oluşum mekanizmalarının aşağıdaki gibi olduğu düşünülmektedir:



(3a-k)

Tablo 5-1: Hidrazon türevleri (3a-k), erime dereceleri ve verimleri

Bileşik	R	R_1	E.D. (^oC)	Verim (%)
3a	CH_3	CH_3	78-84	64
3b	CH_3	C_2H_5	70-72	68
3c	C_2H_5	C_2H_5	100-103	78
3d	H	C_6H_5	150-155	90
3e	H	C_6H_4(2-CH_3)	135-137	82
3f	H	C_6H_4(4-CH_3)	175-177	82
3g	H	C_6H_4(4-Br)	179-180	87
3h	H	C_6H_4(4-Cl)	165-167	90
3ı	H	C_6H_4(4-F)	162-164	86
3i	H	C_6H_4(2-OCH_3)	143-146	100
3j	H	C_6H_4(3-OCH_3)	108-110	100
3k	H	C_6H_4(4-OCH_3)	135-136	83



(4a-i)

Tablo 5-2: Hidrazon türevleri (4a-i), erime dereceleri ve verimleri

Bileşik	R	n	E.D. (^{o}C)	Verim (%)
4a	H	1	125-132	60
4b	H	2	124-126	76
4c	3-CH_3	2	101-103	70
4d	4-CH_3	2	96-100	51
4e	4-C_2H_5	2	113-115	72
4f	4-C_3H_7	2	105-107	50
4g	4-$C(CH_3)_3$	2	143-145	75
4h	4-CF_3	2	140-142	80
4ı	4-C_6H_5	2	149-151	83
4i	H	3	116-117	71

5.3.1. 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin (3 ve 4) UV verileri

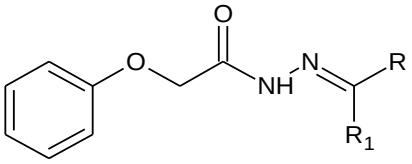
Çalışma kapsamındaki **3a-k** ve **4a-i** numaralı bileşiklerin sentezinde ilkel madde olarak kullanılan 2-fenoksiasetohidrazid'in etanol içinde alınan UV spektrumunda 263 nm'de omuz, 217, 269, 275 nm'lerde maksimum olmak üzere 4 band gözlenmektedir.

Açık ketonlarla 2-fenoksiasetohidrazid'in reaksiyonu sonrası kazanılan **3a-c** numaralı hidrazon türevlerinde ilkel madde ile benzer şekilde 217 – 218 nm, 269 nm ve 275 – 276 nm aralığında 3 band olarak gözlenirken; C=N kromoforundan kaynaklanan bandlar ise 236 ve 239 nm de omuz şeklinde görülmektedir (Tablo 5-3).

Aldehitlerin 2-fenoksiasetohidrazid ile reaksiyonuyla kazanılan **3d-k** numaralı hidrazon türevlerinde 2-fenoksiasetohidrazidde 275 nm de izlenen pikte kırmızıya kayma (277 - 283 nm) ve 281 – 289; 290 – 295 ve 300 – 317 nm' lerde gözlenen yeni absorpsiyonlar, moleküle eklenen sübstitüe benziliden artığının konjugasyona katkısıyla açıklanabilir.

2-Fenoksiasetohidrazid'in siklik ketonlarla reaksiyonuyla elde edilen hidrazon türevlerinde (**4a-i**) ise ilkel madde ile benzer olarak 217 – 219 nm, 268 – 269 nm ve 275 – 276 nm aralığında 3 band gözlenmektedir. 2-Fenoksiasetohidrazidden farklı olarak 236 – 237 nm' de görülen omuzun yapıya katılan C=N kromofor grubunun n-π^* geçişlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Erdik 2008 pp 17) (Tablo 5-4).

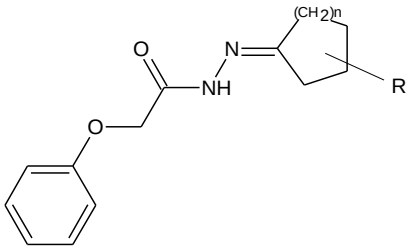
Tablo 5-3: 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin UV verileri



Bileşik	**R**	**R_1**	**λ_{maks} nm (ε)**						
3a	CH_3	CH_3	218 (17076)	236* (7053)	269 (2289)	275 (1773)	-	-	-
3b	CH_3	C_2H_5	217 (13744)	-	269 (2268)	275 (1938)	-	-	-
3c	C_2H_5	C_2H_5	218 (25186)	239* (13096)	269 (3233)	276 (2460)	-	-	-
3d	H	C_6H_5	217 (30895)	-	-	282 (30666)	288 (29572)	-	300* (19528)
3e	H	C_6H_4(2-CH_3)	217 (25650)	-	270* (21223)	283 (25167)	-	295* (22028)	311* (9981)
3f	H	C_6H_4(4-CH_3)	220 (27045)	-	-	278* (26213)	285 (28977)	294* (27689)	304* (19264)
3g	H	C_6H_4(4-Br)	220 (29418)	-	-	278* (31684)	287 (35882)	294 (34383)	308* (24121)
3h	H	C_6H_4(4-Cl)	219 (29998)	-	-	278* (31643)	287 (34790)	295* (32538)	307* (22000)
3ı	H	C_6H_4(4-F)	218 (21672)	-	-	277 (21100)	281 (21100)	292* (17234)	303* (10863)
3i	H	C_6H_4(2-OCH_3)	215 (23852)	-	269* (17370)	277 (19076)	289* (15266)	-	317 (15266)
3j	H	C_6H_4(3-OCH_3)	217 (25018)	-	270* (19048)	281 (22175)	-	291* (19446)	311* (9666)
3k	H	C_6H_4(4-OCH_3)	220 (22289)	-	270* (15323)	-	-	290 (27122)	303 (25387)

*Bandlar omuz şeklinde izlenmiştir.

Tablo 5-4: 2-Fenoksi-*N'*-(sikloalkil)asetohidrazid türevlerinin UV verileri



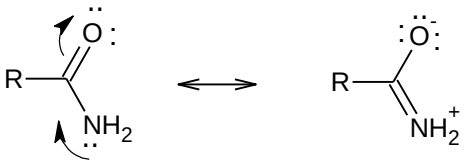
Bileşik	**R**	**n**	**λ_{maks} nm (ε)**			
4a	H	1	219 (18349)	237***** (13332)	268 (2438)	276 (1788)
4b	H	2	218 (17585)	237* (11920)	268 (2610)	276 (1674)
4c	3-CH_3	2	218 (24497)	236* (16478)	269 (3592)	276 (2421)
4d	4-CH_3	2	218 (18118)	237* (11766)	268 (2941)	275 (2056)
4e	4-C_2H_5	2	218 (17969)	237* (11961)	269 (2633)	276 (1700)
4f	4-C_3H_7	2	217 (26242)	236* (18283)	268 (4988)	276 (3691)
4g	4-$C(CH_3)_3$	2	218 (22801)	236* (15725)	268 (3749)	275 (2691)
4h	4-CF_3	2	218 (20869)	236* (14394)	269 (2985)	276 (2011)
4ı	4-C_6H_5	2	218 (29628)	237* (15120)	268 (4513)	276 (3224)
4i	H	3	219 (23637)	236 * (18014)	268 (3878)	276 (3123)

*Bandlar omuz şeklinde izlenmiştir.

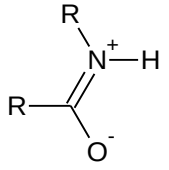
5.3.2. 2-Fenoksiasetohidrazid (2) ve 2-fenoksi-*N'*-(alkil/sikloalkil/ariliden) asetohidrazid türevlerinin (3 ve 4) IR verileri

Başlangıç maddemiz 2-fenoksiasetohidrazidin dikkat çeken yapısal bir özelliği eter oksijen atomunun ve konformasyonel olarak kararsız C-C ve C-O bağlarının varlığıdır. Bu durum 2-fenoksiasetohidrazid ve 2-fenoksi-*N'*-(alkil/sikloalkil/ariliden) asetohidrazid türevlerinde çok sayıda konformerin oluşma olasılığını ve hidrojen bağı oluşumlarını arttıracaktır. IR spektrumlarında, NH_2, NH ve C=O gruplarının absorpsiyon bantları, hidrojen bağlarına bağlı olarak oluşturacakları moleküller arası ve molekül içi etkileşimler, konformasyonel özelliklerin incelenmesi için bilgilendirici niteliktedir. Sentezlediğimiz başlangıç bileşiklerinde bu türden etkileşimleri incelemek için **2**, **3** ve **4** bileşiklerinin IR spektrumları katı formda (potasyum bromür içinde) alınmış ve ayrıca **2**, **3c**, **3i**, **4a-c**, **4e** ve **4h** bileşiklerinin çözeltide ($CHCl_3$ içinde) IR spektrumları kaydedilmiştir. (Şekil 4-2; 4-3; 4-9; 4-10; 4-25; 4-26; 4-32; 4-33; 4-35; 4-36; 4-38; 4-39; 4-43; 4-44; 4-50 ve 4-51)

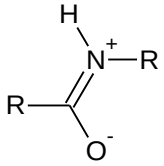
Karbohidrazidlerin, $X(CO)NHNH_2$ (X=alkil, aril) IR spektrumlarında NH_2 ve NH gruplarının serbest N-H gerilme bantları 3500-3400 cm^{-1} bölgesinde gözlenirler. Ayrıca sekonder amid olarak nitelendirilebilecek karboksamid kısmı amitler gibi mezomerizm yoluyla *cis* ($E_{N\text{-}C(O)}$) ve *trans* ($Z_{N\text{-}C(O)}$) konformerler oluşturarak, monomer ya da dimer, dimer zincirleri veya polimerler oluşturabilirler. Bu nedenle katı fazda ya da konsantre çözeltilerde N-H gerilme bantları 3330-3060 cm^{-1} bölgesine kayabilir (Kemp 1987 pp. 62; Silverstein ve ark. 2005 pp. 99-100).



Amidlerdeki mezomeri

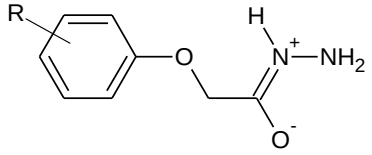


cis ($E_{N\text{-}C(O)}$) konformer

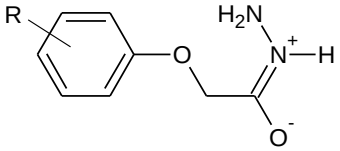


Trans ($Z_{N\text{-}C(O)}$) konformer

Sübstitüe 2-fenoksiasetohidrazidlerin de aynı şekilde iki konformer halinde bulunduğu literatürde kayıtlıdır (Himmelreich ve ark. 1993; Podyachev ve ark. 2007; Dinh ve ark. 2012).

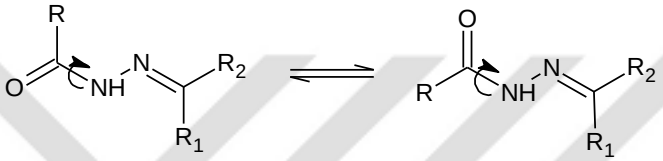


$Z_{N\text{-}C(O)}$ konformer



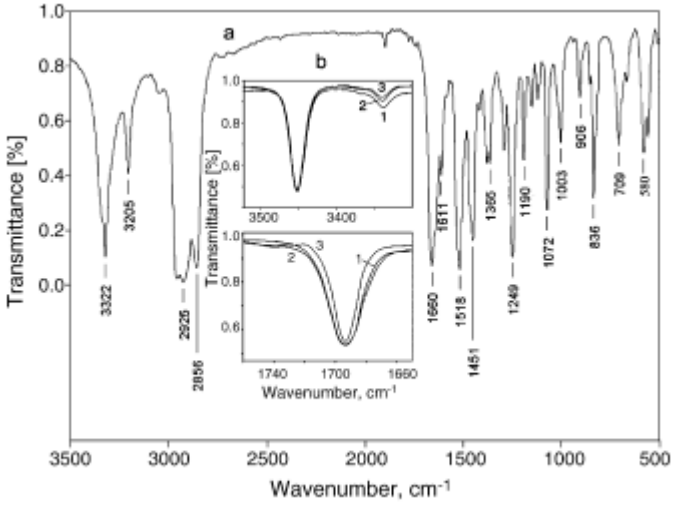
$E_{N\text{-}C(O)}$ konformer

Benzer durum karbohidrazid hidrazonlar için de söz konusudur.



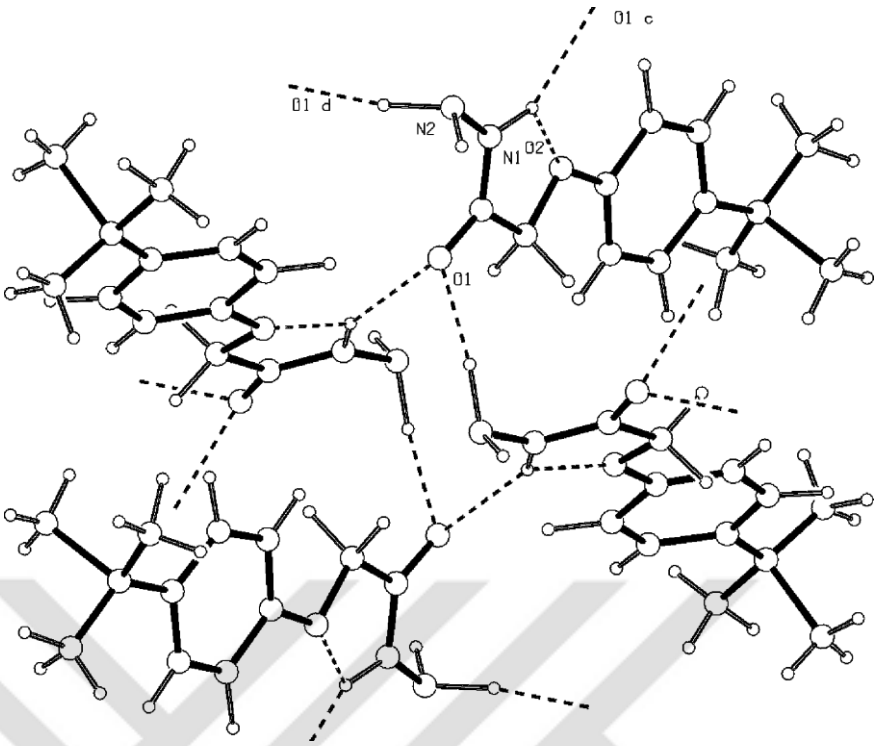
$\mathbf{E}_{N\text{-}C(O)}$ $\mathbf{Z}_{N\text{-}C(O)}$

Podyachev ve ark. 4-*ter*-butilfenoksiasetohidrazidin ve bazı hidrazonlarının yapı ve spektroskopik özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında 4-*ter*-butil fenoksiasetohidrazidin katı fazda IR spektrumunda NH_2 asimetrik gerilme bantlarını, 3322 cm^{-1}'deki pik üzerinde 3340 cm^{-1}'de omuz, NH_2 simetrik gerilme bantlarını, 3205 cm^{-1}'de orta şiddetli, NH gerilme bandını 3322 cm^{-1}'de kuvvetli ve C=O gerilme bandını ise 1660 cm^{-1} yine kuvvetli bantlar halinde izlediklerini kaydetmektedirler. Çözeltide (CCl_4 içinde) alınan spektrumda ise söz konusu bantlar önemli derecede değişikliğe uğramışlar, 10^{-2} molar konsantrasyonda NH_2 ve NH ile bağlantılı bu bantlar hemen hemen kaybolmuş, bunların yerine NH gerilme titreşimi 3452 cm^{-1}'de, yaklaşık 3445 cm^{-1}'deki omuz NH_2 grubu asimetrik gerilme titreşimi ile birlikte güçlü bir pik ve üzerindeki 3367 cm^{-1} ve 3292 cm^{-1}'deki omuzlar ile birlikte NH_2 grubu simetrik gerilme titreşimi 3338 cm^{-1} de zayıf bir pik olarak gözlenmiştir. Amid grubu C=O gerilme bandı dalga sayısı ise 1693 cm^{-1}'e yükselmiştir (Şekil 5-1). Bu durumun sisteme karışmış olan bütün bu grupların hidrojen bağı oluşumuna katıldıklarını ve sonuç olarak moleküller arası hidrojen bağlarının ortadan kalktığını ve olası molekül içi hidrojen bağı yapabilen monomerlerin varlığına işaret ettiğini bildirmişlerdir (Podyachev ve ark. 2007).



Şekil 5-1: 4-*ter*-butilfenoksiasetohidrazidin KBr (a) ve CCl_4 (b) içinde alınan IR spektrumları

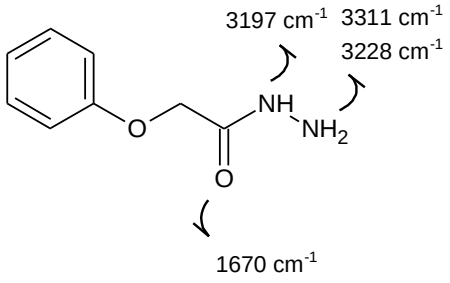
Araştırmacılar 4-*ter*-butilfenoksiasetohidrazitin X-ışınları kristallografik verilerine göre kristal formda sadece $Z_{N\text{-}C(O)}$ konformeri benimsediğini ve bu konformasyonun amid hidrojen atomu ile fenoksi grubu oksijeni arasındaki hidrojen bağları ile dayanıklı kılındığını, bu durumda fenil halkası ile hidrazit fragmenti ve OCH_2 köprüsünü kapsayan düzlemin hemen hemen koplanar olacağını, amid hidrojen atomunun intramoleküler bağlara ilave olarak yakınlarındaki diğer moleküllerin C=O grupları ile, ve terminal amino grubu NH_2 hidrojenlerinin diğer bir molekülün karbonil grubu oksijeni ile hidrojen bağı oluşumuna karışmakta olduğunu ileri sürmüşlerdir (Şekil 5-2) (Podyachev ve ark. 2007).



Şekil 5-2: 4-*ter*-butilfenoksiasetohidrazidin X-ışınları kristallografik verilerine göre yaptığı hidrojen bağları

4-*ter*-Butilfenoksiasetohidrazidin sekonder amid olarak nitelendirilebilecek olan fonksiyonel grubunun NH eğilme bandı absorpsiyonlarının (amid II bandı), katı fazda 1540 ve çözeltide 1545 cm^{-1}'de bulunduğunu ve X-ışınları kristallografik verilerine dayanarak $Z_{N\text{-}C(O)}$ konformerinden kaynaklandığını bildirmişlerdir (Podyachev ve ark. 2007).

İlgili literatür ışığında 2-fenoksiasetohidrazidin (**2)** potasyum bromür içerisinde alınan spektrumunda karakteristik NH_2 asimetrik gerilme bandları 3311 cm^{-1}, NH_2 simetrik gerilme bandları 3228 cm^{-1}'de, NH gerilme bandı 3197 cm^{-1}'de ve C=O gerilme bandının ise 1670 cm^{-1}'de yer aldıkları görülmektedir (Şekil 4-2).

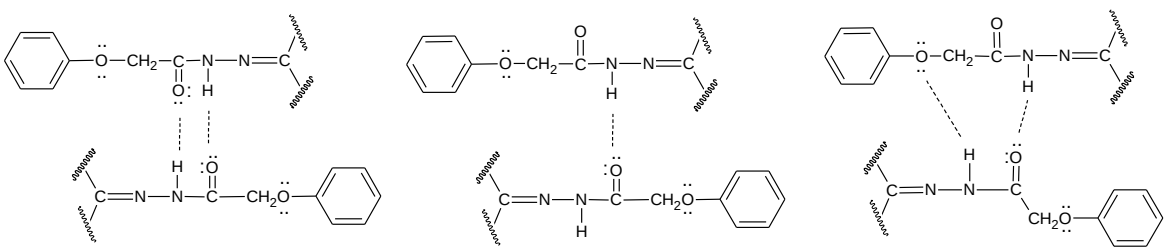


2-Fenoksiasetohidrazitin **(2)** söz konusu absorpsiyon bandları da katı fazda önemli ölçüde düşük frekanslardadır. Bu durum sisteme karışmış olan bütün bu grupların da 4-*ter*-butilfenoksiasetohidrazitte olduğu gibi, hidrojen bağı oluşumuna katıldıklarını ortaya koymaktadır. 2-Fenoksiasetohidrazitin kloroform içinde alınan spektrumunda ise (Şekil 4-3) yukarıda değindiğimiz hemen bütün bantlar, 4-*ter*-butilfenoksiasetohidrazit spektrumunda görüldüğüne benzer davranışla, seyreltme ile pratik olarak kalkmış durumda olup 3442 cm^{-1} de yer almaktadır. Benzer şekilde C=O gerilme bandı dalga sayısı ise 1681 cm^{-1}'e yükselmiştir. Amid II absorpsiyonları ise katı fazda 1490 cm^{-1} ve çözeltide 1496 cm^{-1}'de gözlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak 2-fenoksiasetohidrazitin $Z_{N\text{-}C(O)}$ konformeri tercih ettiğini değerlendirmekteyiz.

Hidrazid hidrazon yapısında olan **3a-k** ve **4a-i** bileşiklerinin yapılarında NH_2 grubu yer almadığı için IR spektrumlarında NH gerilme bölgeleri basitleşmiş, ancak C=N gerilme titreşimlerinden dolayı C=O gerilimi bölgesi daha karmaşık hale gelmiştir.

3a-k ve **4a-i** bileşiklerinde katı fazdaki N-H gerilme bandları 3419-3327 cm^{-1}, 3213-3172 cm^{-1} ve 3115-3045 cm^{-1} aralığında üç band olarak, C=O gerilme bandları ise 1697-1668 cm^{-1} aralığında tek band olarak (bu alanda iki band içeren **3c**, **4a-c** hariç) gözlenmektedir. NH eğilme bandları (amid II bantları) ise 1598-1537 cm^{-1} bölgesindedir. Bu veriler bize 2-fenoksi-*N'*-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin, sekonder amid grubunun hem *trans* ($Z_{N\text{-}C(O)}$) ve *cis* ($E_{N\text{-}C(O)}$) konformasyonlar nedeniyle, moleküller arası hidrojen bağları yaptığını, hem de $Z_{N\text{-}C(O)}$ konformerden kaynaklanan, yapıdaki fenoksi grubunun oksijeninin moleküldeki amid hidrojeni ile molekül içi (intramoleküler) hidrojen bağı yaptığını düşündürmektedir (Silverstein ve ark. 2005 pp. 101, Ergenç ve ark. 1999 pp. 270).

Bu nedenle molekülün yapacağı hidrojen bağları için farklı kombinasyonlar yazılabilir:



Bu hidrojen bağlarının yapılanmalarını anlamak amacıyla prototip olarak seçilen **3c, 3i, 4a-c, 4e** ve **4h** maddelerinin kloroformda IR spektrumları alındığında, katı fazda üç band olarak gözlenen N-H gerilme titreşim bandlarının intermoleküler hidrojen bağlarının kalkması sonucu beklendiği üzere 3390-3346 cm^{-1} aralığına, karbonil bandının ise 1697-1693 cm^{-1}'e kaydığı gözlenmiştir.

Literatüre göre, hidrojen bağı oluşturmamış trans ve cis konformasyonlarda sekonder amid N-H gerilimleri sırası ile 3460-3440 cm^{-1} ve 3440-3420 cm^{-1} değerlerinde izlenir. Bu bandlar derişik çözeltilerde ve katı fazda, artan moleküller arası hidrojen bağı nedeniyle 3330-3270 cm^{-1} (trans) ve 3180-3140 cm^{-1} (cis) değerlerine kayar (Kemp 1987 pp. 64; Silverstein ve ark. 2005 pp. 100). Hidrazon türevlerinin kloroform içinde alınan spektrumlarında da N-H bandlarının en fazla 3390 cm^{-1} değerine kayabilmesi moleküller arası hidrojen bağlarının açıldığını ancak, yapılardaki $Z_{N\text{-}C(O)}$ konformerden kaynaklanan, fenoksi grubunun oksijeni ile moleküldeki amid hidrojeni arasındaki molekül içi (intramoleküler) hidrojen bağının açılmadığını kanıtlamaktadır.

KBr spektrumunda çift karbonil piki gözlenen **3c** ve **4a-c** bileşiklerinin kloroformda alınan spektrumlarında da düşük dalga sayısındaki band kalkarak tek bir karbonil piki görülmüştür. Bu veriler ışığında 2-fenoksi-*N'*-(alkil/sikloalkil/ariliden) asetohidrazid türevlerinin katı fazda hem intramoleküler hem de intermoleküler hidrojen bağları yaptığı düşünülebilir (Tablo 5-5).

Tablo 5-5: Prototip olarak seçilen maddelerin KBr ve $CHCl_3$ içinde alınan IR spektrumunda gözlenen N-H ve C=O bandlarının kıyaslanması

Bileşik	N-H KBr içinde	N-H $CHCl_3$ içinde	C=O KBr içinde	C=O $CHCl_3$ içinde
3c	3361, 3197, 3093	3390	1697, 1681	1697
3i	3327, 3197, 3055	3346	1668	1697
4a	3350, 3213, 3045	3381	1697, 1674	1697
4b	3332,3176, 3070	3390	1683, 1674	1697
4c	3419, 3196, 3091	3390	1693, 1683	1693
4e	3327, 3180, 3072	3390	1683	1697
4h	3331, 3184, 3082	3388	1683	1697

Hidrazon türevlerinin IR spektrumlarında gözlenen diğer bandlar literatüre uygun olarak beklenen alanlarda gözlenmişlerdir:

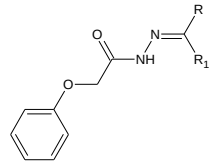
Aromatik C-H gerilme bandı 3088-3014 cm^{-1} bölgesinde, alifatik C-H gerilme bandları ise asimetrik ve simetrik olmak üzere sırasıyla 2983-2912 cm^{-1} ve 2897-2833 cm^{-1} aralığında izlenmektedir.

Hidrazon yapısının oluşumuyla yapıya katılan C=N grubuna ait absorpsiyon bandları ile ilgili, literatürde değişik değerler yer almakta (1689-1471 cm^{-1}), şiddetlerinin değişebilir ve C=C bandlarından daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Ergenç ve ark. 1999 pp. 257). Aromatik C=C ve C=N gerilme bölgesinin birbirine yakınlığından dolayı, bu bandlar ayrı pik olarak saptanamamış; 1647-1487 cm^{-1} bölgesinde birlikte değerlendirilmiştir.

3a-k ve **4a-i** bileşiklerinde sekonder amid N-H eğilme bandı (amid II) bandı 1598-1537 cm^{-1} aralığında ve 1475-1450 cm^{-1} civarında beklenen alifatik asimetrik C-H eğilme bandı 1456-1423 cm^{-1} aralığında; 1383-1377 cm^{-1} civarında beklenen simetrik C-H eğilme bandı ise 1398-1303 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir (Ergenç ve ark. 1999 pp. 262).

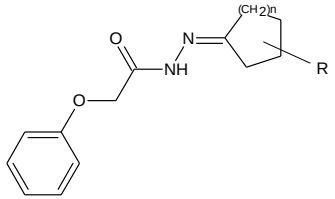
3a-k ve **4a-i** bileşiklerinin fenoksimetil artığından ileri gelen asimetrik ve simetrik C-O gerilme bandları sırasıyla 1247-1207 cm^{-1} ve 1091-1056 cm^{-1} aralıklarında, aromatik C-H eğilme bandları ise 763-744 cm^{-1}'de gözlenmiştir. Bu değerler 2010 yılında Jiménez ve ark. yapmış oldukları çalışmada gözlemledikleri fenoksiasetik asit bileşiğine ait 1231, 1094 cm^{-1}'de gözlenen C-O gerilme bandları ve 754 cm^{-1}'de gözlenen aromatik C-H eğilme bandları ile uyumludur (Jiménez ve ark. 2010).

Tablo 5-6: 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin (3a-k) IR verileri



Bileşik	R	R_1	N-H g.b.	Aromatik C-H g.b.	Alifatik C-H g.b. (asim-sim)	C=O g.b. (Amid I bandı)	Aromatik C=C ve C=N g.b.	N-H e.b. (Amid II bandı)	C-H e.b. (asim-sim)	C-O g.b. (asim-sim)	Aromatik C-H e.b.
3a	CH_3	CH_3	3361, 3209, 3115	3061	2912, 2860	1697	1635, 1598, 1496	1552	1456, 1369	1211, 1070	750
3b	CH_3	C_2H_5	3356, 3194, 3111	3088	2980, 2868	1693	1643, 1585, 1492	1598	1431, 1367	1228, 1087	763
3c	C_2H_5	C_2H_5	3361, 3192, 3093	3043	2976, 2877	1697, 1681	1645, 1587, 1496	1598	1431, 1371	1215, 1070	746
3d	H	C_6H_5	3334, 3186, 3093	3061	2966, 2848	1681	1612, 1598, 1496	1587	1431, 1352	1220, 1076	746
3e	H	C_6H_4(2-CH_3)	3334, 3184, 3095	3064	2970, 2864	1687	1614, 1598, 1496	1589	1427, 1363	1220, 1085	748
3f	H	C_6H_4(4-CH_3)	3334, 3176, 3057	3040	2970, 2833	1678	1614, 1595, 1489	1583	1450, 1357	1207, 1056	756
3g	H	C_6H_4(4-Br)	3334, 3184, 3091	3062	2983, 2885	1681	1610, 1558, 1487	1587	1431, 1398	1220, 1087	756
3h	H	C_6H_4(4-Cl)	3334, 3186, 3093	3062	2966, 2854	1680	1614, 1558, 1489	1587	1431, 1350	1220, 1089	754
3ı	H	C_6H_4(4-F)	3334, 3188, 3101	3062	2937, 2897	1681	1616, 1517, 1496	1587	1431, 1346	1228, 1085	750
3i	H	C_6H_4(2-OCH_3)	3327, 3197, 3055	3014	2980, 2841	1668	1550, 1487	1597	1436, 1373	1232, 1083	748
3j	H	C_6H_4(3-OCH_3)	3342, 3188, 3074	3040	2970, 2839	1683	1598, 1498	1575	1429, 1348	1228, 1089	750
3k	H	C_6H_4(4-OCH_3)	3331, 3186, 3057	3037	2958, 2837	1674	1581, 1489	1595	1440, 1363	1247, 1080	756

Tablo 5-7: 2-Fenoksi-*N'*-(sikloalkil)asetohidrazid türevlerinin (4a-i) IR verileri



Bileşik	R	n	N-H g.b.	Aromatik C-H g.b.	Alifatik C-H g.b. (asim-sim)	C=O g.b. (Amid I bandı)	Aromatik C=C ve C=N g.b.	N-H e.b. (Amid II bandı)	C-H e.b. (asim-sim)	C-O g.b. (asim-sim)	Aromatik C-H e.b.
4a	H	1	3350, 3213, 3045	3030	2968, 2883	1697, 1674	1647, 1598, 1496	1550	1440, 1311	1220, 1091	746
4b	H	2	3332, 3176, 3070	3035	2939, 2852	1693, 1687	1645, 1585, 1496	1597	1423, 1303	1219, 1066	752
4c	3-CH_3	2	3419, 3196, 3091	3028	2947, 2866	1693, 1683	1635, 1587, 1496	1598	1437, 1375	1226, 1082	744
4d	4-CH_3	2	3346, 3184, 3093	3032	2947, 2889	1683	1635, 1587, 1496	1598	1435, 1375	1224, 1068	746
4e	4-C_2H_5	2	3327, 3180, 3072	3040	2958, 2873	1683	1637, 1587, 1498	1597	1423, 1317	1230, 1068	752
4f	4-C_3H_7	2	3327, 3176, 3072	3037	2953, 2870	1683	1635, 1587, 1498	1598	1423, 1305	1222, 1066	752
4g	4-$C(CH_3)_3$	2	3337, 3180, 3093	3050	2953, 2864	1681	1635, 1589, 1496	1598	1456, 1356	1222, 1068	748
4h	4-CF_3	2	3331, 3184, 3082	3030	2960, 2877	1683	1635, 1598, 1498	1537	1425, 1394	1226, 1074	759
4ı	4-C_6H_5	2	3329, 3172, 3064	3030	2931, 2897	1681	1640, 1558, 1496	1597	1431, 1305	1230, 1066	754
4i	H	3	3354, 3186, 3093	3030	2918, 2845	1685	1643, 1589, 1496	1598	1450, 1319	1224, 1083	744

5.3.3. 2-Fenoksiasetohidrazid (2) ve 2-fenoksi-*N*'-(alkil/sikloalkil/ariliden) asetohidrazid türevlerinin (3 ve 4) ^{1}H-NMR verileri

Çalışmamızda **3a-k** ve **4a-i** bileşiklerinin hareket maddesi olan 2-fenoksiasetohidrazid'in (**2**) 60Mz NMR cihazında DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda, NH_2 ve OCH_2 hidrojenleri, toplam 4H integral değerinde δ 4,33 (NH_2) ve 4,51 ppm'de iki tepe noktası içeren bir multiplet halinde gözlenmektedir (Şekil 4-4). 2-Fenoksiasetohidrazid'in (**2**) aseton ve etil metil keton ile kondensasyonu ile kazanılan **3a** ve **3b** bileşiklerinin saflaştırma çalışmalarında, oluşan ürünlerin hidroliz olması nedeni ile **3a** ve **3b** nin NMR spektrumlarında 2-fenoksiasetohidrazide ait ilave sinyaller izlenmekle birlikte (Şekil 4-6 ve 4-8), **3a-k** ve **4a-i** türevlerinde NH_2 protonlarının gözlenmemesi ve başlangıç maddesi olan 2-fenoksiasetohidrazid'in (**2**) δ 9,32 ppm'de gözlenen CONH protonunun **3a-k** ve **4a-i** numaralı hidrazon türevlerinde δ 10,04-11,62 ppm aralığına kaymış olması beklenen yapıların oluştuğunu doğrulamaktadır (Tablo 5-8 ve 5-9).

3a-k ve **4a-i** türevlerine ait OCH_2 protonları sırasıyla δ 4,66-5,16 ve 4,59-5,02 ppm aralıklarında, iki protona karşı gelen integral değerinde, iki ayrı singlet olarak gözlenmesi moleküldeki olası izomerik yapılanmaya işaret etmektedir.

3a bileşiğinin keton artığına ait CH_3 protonları δ 1,93 ppm'de singlet oluştururken bileşik **3b'**nin etil grubuna ait CH_3 protonu δ 1,05 ppm'de triplet olarak izlenmiş, metil grubunun CH_3 protonu ve etil grubuna ait CH_2 protonları ise birbirine çok yakın rezonansa gelerek ve beklendiği üzere δ 1,87 ve 2,25 ppm'de bir singlet ve bir quartet olarak değerlendirilmiştir.

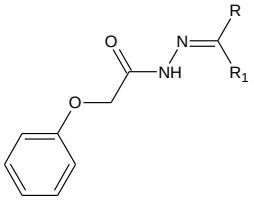
2-Fenoksiasetohidrazid'in **(2)** simetrik bir keton olan 3-pentanon ile kondensasyonundan elde edilen **3c** de etil gruplarının CH_2 protonları δ 2,13-2,53 ppm aralığında ve CH_3 protonları ise δ 0,90-1,19 ppm aralığında izlenmektedir.

Yapısında iki fenil halkası taşıyan **3d-k** bileşiklerinde aromatik hidrojenler δ 6,44-8,13 ppm aralığında multipletler olarak değerlendirilmiştir.

Aldehidler ile kondensasyon ile yapıya katılan benziliden (N=C<u>H</u>) protonlarının ise δ 8,00-8,72 ppm aralığında iki singlet halinde gözlenmesi de **3c-k** ve **4a-i** türevlerine ait OCH_2 protonların δ 4,66-5,16 ve 4,59-5,02 ppm aralıklarında iki protona karşı gelen integral değerinde iki ayrı singlet olarak gözlenmesine paralel olarak, yine moleküldeki olası izomerik yapılanmayı göstermektedir.

3e, **3f**, **3i**, **3j** ve **3k** numaralı türevlerde benziliden artığına farklı konumlardan bağlanmış metil ve metoksi sübstitüentlerinin (2-CH_3, 4-CH_3, 2-CH_3O, 3-CH_3O, 4-CH_3O) protonları sırasıyla δ 2,46, 2,10, 3,88, 3,79 ve 3,82 ppm'de, literatürle uyumlu olarak rezonansa gelmişlerdir (Abraham ve ark. 2003; Cihan-Üstündağ ve ark. 2016; SDBS 1293; SDBS 1678; SDBS 2338).

Tablo 5-8: 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin (3a-k) ^{1}H-NMR verileri

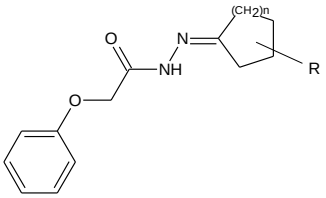


Bileşik	R	R_1	NH	N=C-H	Aromatik	OCH_2	Alifatik
3a	CH_3	CH_3	9,32 (s)*, 10,17 (s), 10,34 (s)	-	6,93-7,46 (m)	4,43 (s)*, 4,47 (s)*, 4,65 (s), 4,96 (s)	1,93 (s, $2CH_3$)
3b	CH_3	C_2H_5	9,32 (s)*, 10,15 (s), 10,36 (s),	-	6,82-7,45 (m)	4,25 (s)*, 4,49 (s)*, 4,66 (s), 4,96 (s)	1,05 (t, CH_3CH_2), 1,87 (s, CH_3), 2,25 (q, CH_3CH_2)
3c	C_2H_5	C_2H_5	10,16, 10,51 (1H, 2ys)	-	6,84-7,46 (5H, m)	4,67, 5,00 (2H, 2s)	0,90-1,19 (6H, m, $2CH_3CH_2$), 2,13-2,53** (m, CH_3CH_2)
3d	H	C_6H_5	11,58 (1H, s)	8,07, 8,39 (1H, 2s)	6,54-8,00 (10H, m)	4,69, 5,16 (2H, 2s)	-
3e	H	C_6H_4(2-CH_3)	11,50 (1H, s)	8,32, 8,67 (1H, 2s)	6,64-8,03 (9H, m)	4,69, 5,15 (2H, 2s)	2,46** (s, CH_3)
3f	H	C_6H_4(4-CH_3)	11,45 (1H, s)	8,01, 8,33 (1H, 2s)	6,61-7,82 (9H, m)	4,67, 5,13 (2H, 2s)	2,10** (s, CH_3)
3g	H	C_6H_4(4-Br)	11,61 (1H, s)	8,02, 8,35 (1H, 2s)	6,59-7,88 (9H, m)	4,69, 5,15 (2H, 2s)	-
3h	H	C_6H_4(4-Cl)	11,62 (1H, s)	8,04, 8,38 (1H, 2s)	6,58-7,93 (9H, m)	4,69, 5,16 (2H, 2s)	-
3ı	H	C_6H_4(4-F)	11,55 (1H, s)	8,05, 8,38 (1H, 2s)	6,53-7,97 (9H, m)	4,68, 5,15 (2H, 2s)	-
3i	H	C_6H_4(2-OCH_3)	11,55 (1H, s)	8,39, 8,72 (1H, 2s)	6,58-8,13 (9H, m)	4,66, 5,14 (2H, 2s)	3,88 (3H, s, OCH_3)
3j	H	C_6H_4(3-OCH_3)	11,53 (1H, s)	8,00, 8,32 (1H, 2s)	6,44-7,68 (9H, m)	4,66, 5,13 (2H, 2s)	3,79 (3H, s, OCH_3)
3k	H	C_6H_4(4-OCH_3)	11,41 (1H, s)	8,00, 8,31 (1H, 2s)	6,47-7,86 (9H, m)	4,66, 5,13 (2H, 2s)	3,82 (3H, s, OCH_3)

* 2-Fenoksiasetohidrazide ait protonlar.

**Analiz 60 MHz cihazda yapıldığı için çözücü piki ile birlikte gözlenmektedir.

Tablo 5-9: 2-Fenoksi-*N*'-(sikloalkil)asetohidrazid türevlerinin (4a-i) ^{1}H-NMR verileri



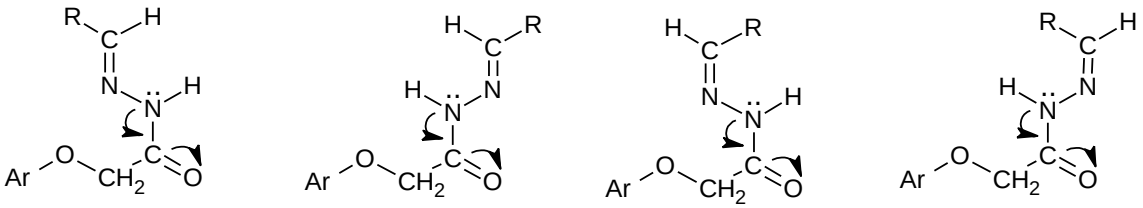
Bileşik	R	n	NH	Aromatik hidrojenler	OCH_2	Alifatik Hidrojenler
4a	H	1	10,04, 10,23 (1H, 2ys)	6,49-7,63 (5H, m)	4,65, 4,97 (2H, 2s)	1,73-2,50 (m)*
4b	H	2	10,39, 10,54 (1H, 2ys)	6,58-7,83 (5H, m)	4,65, 5,00 (2H, 2s)	1,63-2,54 (m)*
4c	3-CH_3	2	10,39, 10,52 (1H, 2ys)	6,62-7,93 (5H, m)	4,56, 5,00 (2H, 2s)	0,58-3,02 (m)*
4d	4-CH_3	2	10,39, 10,53 (1H, 2ys)	6,62-7,76 (5H, m)	4,64, 4,99 (2H, 2s)	0,90-3,05 (m)*
4e	4-C_2H_5	2	10,38, 10,51 (1H, 2ys)	6,65-7,80 (5H, m)	4,66, 5,00 (2H, 2s)	0,81-3,07 (m)*
4f	4-C_3H_7	2	10,37, 10,52 (1H, 2ys)	6,67-7,68 (5H, m)	4,64, 4,99 (2H, 2s)	0,79-2,88 (m)*
4g	4-$C(CH_3)_3$	2	10,36, 10,50 (1H, 2ys)	6,55-7,63 (5H, m)	4,63, 4,98 (2H, 2s)	0,88-2,99 (m)*
4h	4-CF_3	2	10,45, 10,62 (1H, 2s)	6,90-7.00 (3H, m), 7,20-7,40 (2H, m)	4,59, 4,95 (2H, 2s)	1,27-1,53 (2H, m, $C_{2,6\text{-aks}}$-H),1,86-2,10, 2,23-2,46, 2,51-2,72 (6H, 3m, $C_{2,6\text{-ek}}$ -H, $C_{3,5}$-H), 2,89, 3,05 (1H, 2d, J= 16 Hz, C_4-H)
4ı	4-C_6H_5	2	10,46, 10,61 (1H, 2ys)	6,69-7,74 (10H, m)	4,65, 5,02 (2H, 2s)	1,42-3,09 (m)*
4i	H	3	10,06, 10,27 (1H, 2ys)	6,64-7,63 (5H, m)	4,68, 4,99 (2H, 2s)	1,59-2,51 (m)*

*Analiz 60 MHz cihazda yapıldığı için çözücü piki ile birlikte gözlenmektedir.

2-Fenoksi-*N*'-(sikloalkililiden)asetohidrazid genel yapısındaki başlangıç bileşiklerinden **4h** bileşiği literatürde kaydı olmayan bir bileşik olduğundan, yapısı ^{1}H-NMR (400 MHz), ^{13}C-NMR (100 MHz) spektrumu, DEPT ve kütle spektrum analizleri ile daha ayrıntılı olarak incelenmiştir. (Şekil 4-52; 4-54; 4-55; 4-56) Bileşiğin sikloalkil bölümü protonları δ 1,27-1,53 ppm (2H, m, $C_{2,6\text{-aks}}$-H), δ 1,86-2,10, 2,23-2,46, 2,51-2,72 ppm (6H, 3m, $C_{2,6\text{-ek}}$-H, $C_{3,5}$-H), δ 2,86-2,90, 3,03-3,07 ppm (1H, 2m, C_4-H) olarak değerlendirilmiştir. Aromatik protonlar da δ 6,90-7,00 ve 7,20-7,40 ppm de üç ve iki protona karşı gelen iki ayrı multiplet halinde kaydedilmiştir. İzometrik yapılanmanın varlığı bileşiğin ^{13}C spektrumuna da yansımış olup, hemen bütün karbon atomlarının rezonanslarının çoklu pikler oluşturdukları görülmektedir. DEPT spektrumu yardımı ile karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri belirlenmiştir. Analitik verileri (C, H, N) beklenen değerler ile uyumlu olup, kütle spektrumundaki 315 m/z moleküler iyon piki ile molekül ağırlığı doğrulanmıştır (Şekil 4-56).

Diğer türevlerde (**4a-g, ı** ve **i**) aromatik protonlar 60Mz NMR da yapılan ölçümlerde 6,83-7,47 ppm aralığında rezonansa gelmekte, alifatik hidrojenler ise δ 0,58-3,09 ppm aralığında DMSO-d_6 piki ile birlikte izlenmektedir.

İncelenen hidrazid-hidrazonların ^{1}H-NMR (**4h** için ayrıca ^{13}C-NMR) spektrumunda gözlenen iki rezonans sinyali seti, maddelerin iki izomerik yapının karışımı olduğunu düşündürmekte olup, bu izomerlerin hidrazid-hidrazonların yapısındaki N=C çift bağlarından kaynaklanan geometrik izomerler veya Şekil 5-3 de gösterildiği gibi N-C(O) bağı nedeniyle oluşan konformerlerden kaynaklanan izomerler olması mümkündür.



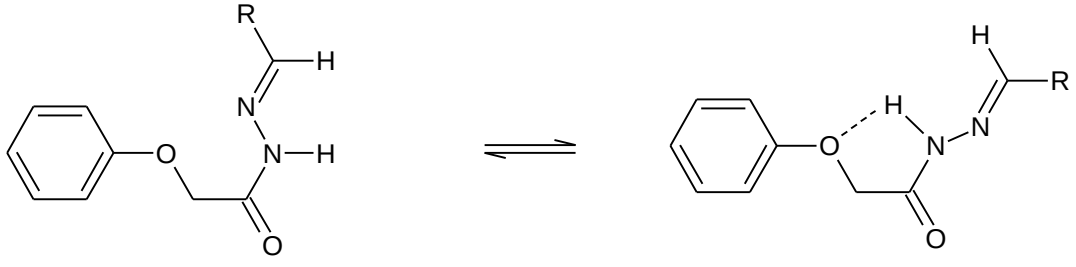
$\mathbf{E}_{N\text{-}C(O)}\mathbf{E}_{N=C}$ $\mathbf{Z}_{N\text{-}C(O)}\mathbf{E}_{N=C}$ $\mathbf{E}_{N\text{-}C(O)}\mathbf{Z}_{N=C}$ $\mathbf{Z}_{N\text{-}C(O)}\mathbf{Z}_{N=C}$

Şekil 5-3: 2-Fenoksi-*N*'-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin olası izomerleri

Aldehidlerden türeyen hidrazid-hidrazonların çözeltide *E*-konfigürasyonda oldukları bilinmektedir (Levrand ve ark. 2007). Ketonlardan türeyen hidrazonlar da dahil olmak üzere izomerik yapılanmanın hidrazid grubu N-C(O) tek bağı etrafında dönüşü kısıtlanmış olan konformerden kaynaklandığını ve C=NH bağının oluşturduğu geometrik izomerlerlerden ötürü olmadığını ve NMR spektrumlarında izlenen rezonans çiftlerinin $E_{N-C(O)}E_{N=C}$ ve $Z_{N-C(O)}E_{N=C}$ izomerlerden kaynaklanmakta olduğu söylemek mümkündür.

Hangi tip izomerin olduğunu aydınlatmak amacıyla **3d** ve **4h** bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumları 102 ^{o}C sıcaklıkta tekrar kaydedildi. Sıcaklık arttığında, ikili sinyallerinin genişleyip genişlemediği ve sonra birleşip birleşmedikleri ve böylelikle rezonans sinyali setinin bir araya gelmesi yani yukarıda adı geçen iki izomerin (N-C(O)) bir kimyasal denge ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı. 102 ^{o}C de spektrumlarda genel bir sadeleşmenin izlendiği, **4h** bileşiğinin oda ısısında çekilen ^{1}H-NMR spektrumunda 4,59, 4,95 ppm'de rezonansa gelen OCH_2 piklerinin 102 ^{o}C de alınan spektrumda 4,77 ppm'de yaygın singlet, 10,45, 10,62 ppm'de rezonansa gelen NH pikinin ise benzer şekilde 10,17 ppm'de singlet olarak izlenmesi iki izomerin bir kimyasal denge ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde 60 MHz de kaydedilen **3d** bileşiğinin 4,69, 5,16 ppm'de rezonansa gelen OCH_2 piklerinin 500 MHz cihazda 102 ^{o}C de alınan spektrumunda 4,94 ppm de yaygın singlet, 8,07, 8,39 ppm de iki singlet olarak gözlenen metiliden hidrojeni ise 8,22 ppm de yine yaygın singlet olarak gözlenmektedir (Şekil 4-14 ve 4-53).

Bu hidrazid-hidrazon serisinin yapısı göz önüne alındığında, hidrazid NH'nin yapacağı molekül içi hidrojen bağının da bu farkın nedeni olabileceği düşünülebilir. Bileşiklerin IR spektrumlarında 3419-3327 cm^{-1}, 3213-3172 cm^{-1} ve 3115-3045 cm^{-1} aralığında gözlenen molekül içi (intramoleküler) hidrojen bağı yapmış N-H gerilme bandlarının izlenmesi düşüncemizi desteklemektedir.



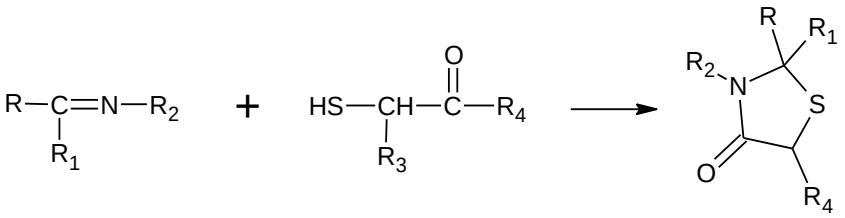
E$_{N-C(O)}$**E**$_{N=C}$ **Z**$_{N-C(O)}$**E**$_{N=C}$

Literatürde bileşiklerimize yapıca benzerliği olan bazı hidrazid hidrazon serilerinde bu türden bir yapılanma görülmektedir. Molekül içi hidrojen bağı yapabilecek olan 4-*ter*-butilfenoksiasetik asit (Podyachev ve ark. 2007), 2,4-diklorofenoksiasetik asit (Himmelreich ve ark. 1993), hidrazid hidrazonlarında ve 2-piridinkarboksilik asit hidrazidinde (Garric ve ark. 2003) ikili pikler kaydedilmiştir. Bununla birlikte NMR sinyallerinin tek izlendiği hidrazid hidrazon türevler de bildirilmektedir (Jain 2011).

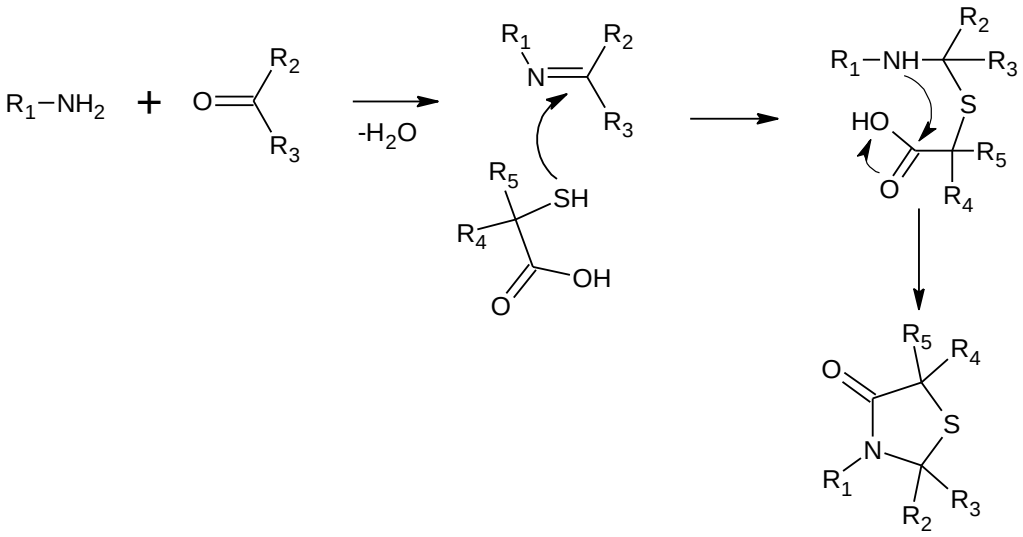
5.4. *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid ve *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksi asetamid türevleri (5 ve 6)

Çalışmamızda hedeflenen bileşikler olan *N*-(4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (**5**) ve *N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6] undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (**6**) sentez edilebilmeleri için susuz toluen içinde sülfanilalkanoik asitler ile 2-fenoksi-*N*'-(alkil/sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin (**3** ve **4**) Dean-Stark su tuzağında ısıtılmaları yolu izlenmiştir.

Yöntem aldehit veya ketonlar ile oluşturulan imin yapısında bileşiklere merkaptoalkanoik asidler veya türevlerinin katımıyla 4-tiyazolidinon halka sisteminin oluşturulmasıdır.



İmin yapısı taşıyan bileşiklerle merkapto asitler arasındaki reaksiyonun ilk basamağı sülfür nükleofilinin imin karbonuna atağıdır. Ardından yapıdan bir su molekülünün ayrılması ile molekül içi siklizasyon gerçekleşir (Tripathi ve ark. 2014).

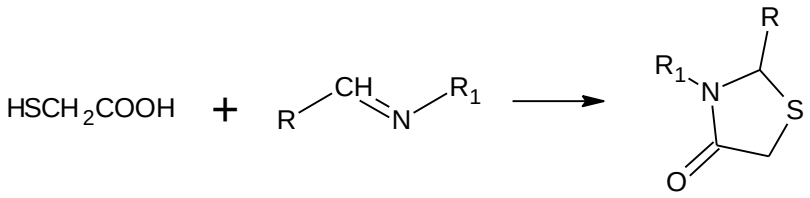


Erlenmeyer ve Oberlin benzilidenanilin ve tiyoglikolik asiti etanollü ortamda 30 dakika su banyosunda ısıtmış ve reaksiyonun çok düşük bir verimle (% 0,1) sonuçlandığını bildirmiştir. Daha sonra reaksiyonu susuz eterle tekrarlamış, verimi %60'a çıkarmışlardır. Benzaldehit, tiyoglikolik asit ve anilini birlikte eterde çözerek reaksiyonu tekrarladıklarında ise %38'lik verimle 2,3-difenil-4-tiyazolidinonu elde etmişlerdir (Erlenmeyer ve Oberlin 1947).

Aynı yıl Surrey yaptığı çalışmada farklı çözücüler içerisinde Schiff bazları ile tiyoglikolik asidin reaksiyonunu incelemiştir. Reaksiyon ortamında meydana gelen suyun devamlı uzaklaştırılmasının ve reaksiyonda çözücü olarak susuz benzen kullanılmasının en iyi sonucu verdiğini saptamıştır. Araştırmacı, 2,3-difenil-4-tiyazolidinonun eldesinde birçok farklı yolu denemiş, oda ısısında ve solventsiz çalıştığında %35 verim, alkol veya glasiyel asetik asit ile %12 verim elde ettiğini, benzilidenanilini tiyoglikolik asit etil esteri ile oktan karışımı içinde on altı saat süre ile ısıttığında ise 2,3-difenil-4-tiyazolidinon'u ancak % 8 verimle elde ettiğini kaydetmiştir (Surrey 1947).

1989 yılında Tierney benzilidenanilinlerin merkaptoasetik asitle olan reaksiyonunun Surrey'in çalışmasına paralellik gösterdiği, ancak asetaldehit, hekzanal ve oktanal gibi aldehitler kullanılarak oluşturulan iminlerde siklizasyonun gerçekleşmediği belirlenmiştir. Araştırmacı, azot atomuna bağlı aril gruplarının alkil ya da siklohekzil ile yer değiştirdiği durumlarda ise reaksiyon hızının son derece yüksek olduğunu bildirmiş, bu durumu alkil artığının azottaki ortaklanmamış elektron

çiftlerinin kullanabilirliğini ve buna bağlı olarak iminin bazikliğinin artmasına bağlamaktadır (Tierney 1989).



Halka kapanışı reaksiyonu önce bir kondensasyon reaksiyonu ile imin grubunun oluşturulması ve ardından oluşan bileşiğin merkaptoalkanoik asidle siklizasyonu ile iki aşamada (Hiremath ve ark. 1989; Hogale ve ark. 1991; Chary ve ark. 1992; El-Zahar ve ark. 1994) ya da reaksiyon ortamına primer amin bileşiği ve bir karbonil grubu içeren bileşiğin ilavesinin ardından aynı ortama merkaptoalkanoik asid ilavesi ile tek aşamada (tek kap yöntemi) gerçekleştirilebilmektedir (Diurno ve ark. 1992; Kato ve ark. 1998; Rao ve ark. 2003; Rawal ve ark. 2007).

Çözücüsüz olarak yürütülen reaksiyonlar olmakla birlikte (Kulkarni ve Save 1988; Joshi ve ark. 1996; Mali ve ark. 2009; Neuenfeldt ve ark. 2010), reaksiyonlarda çözücü olarak benzen, toluen, eter ve tetrahidrofuran kullanılmakta; oluşan suyu uzaklaştırmak için su çekici ajanlar (çinko klorür, sodyum sülfat, fosforik asit) kullanılabildiği gibi Dean-Stark su tuzağından da yararlanılmaktadır (Hiremath ve ark. 1989; Çapan ve ark. 1999). Bazı reaksiyonlarda ise katalizör olarak p-toluensülfonik asit kullanılmaktadır (El-Zohry ve ark. 1993).

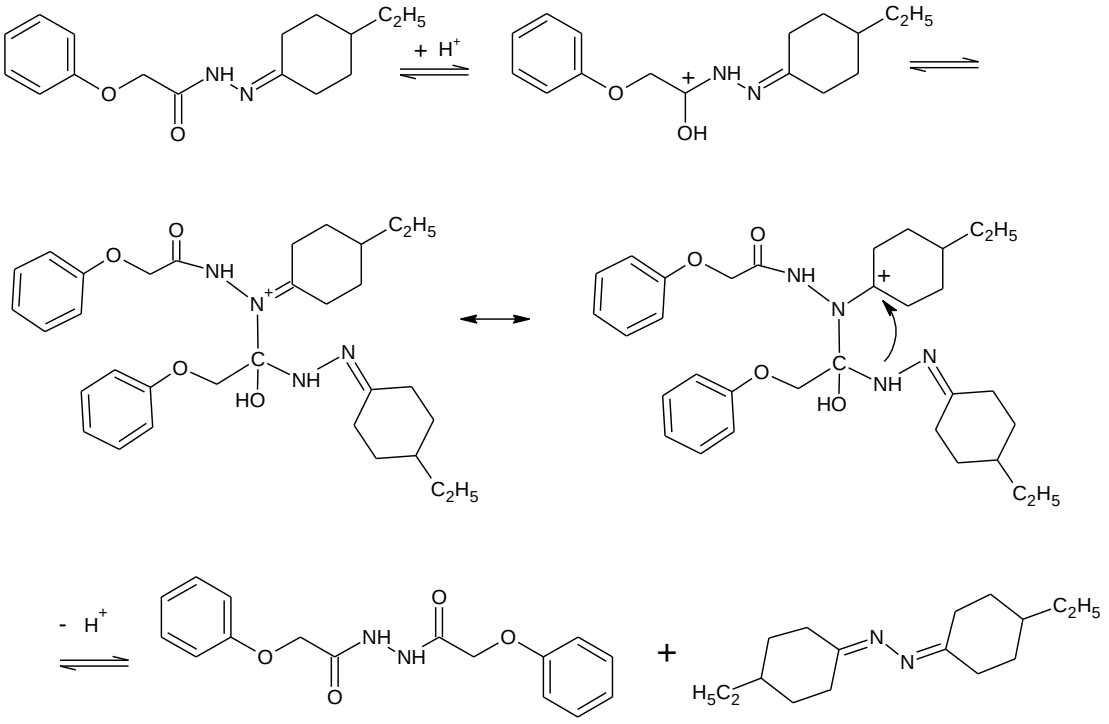
Son yıllarda 4-tiyazolidinonlar yukarıda bahsedilen yöntemlerin yanında; katı fazda, organik çözücü yerine iyonik sıvılar kullanılarak, mikrodalga cihazında çözücüsüz ortamda DCC (N,N'-disiklohekzilkarbodiimid), HBTU (N,N,N',N'-tetrametil-2-(1*H*-benzotriazol-1-il)üronyum hekzaflorofosfat), silisyum klorür gibi su çekici ajanlar kullanılarak da elde edilmektedir (Srivastava ve ark. 2002; Rawal ve ark. 2004; Thakare ve ark. 2014).

Yine son yıllarda uçucu, yanıcı-patlayıcı organik çözücüler yerine, ucuz, çevre dostu ve tekrar kullanılabilir özellikteki iyonik sıvıların sentezlerde kullanılmakta olduğu görülmektedir (Yadav ve ark. 2009; Zhang ve ark. 2009).

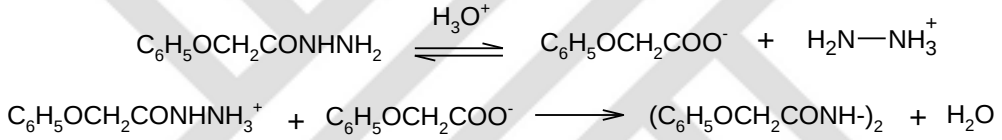
Hedeflediğimiz 4-tiyazolidinon yapılarının bir bölümünün sentezinin gerçekleşmemesi ve hedef moleküller yerine beklenmedik bir ürün 2-fenoksi-*N*'-(fenoksiasetil)asetohidrazid (Bkz. Sayfa 206) bileşiğinin elde edilmesi dikkate değer bir bulgu olarak kayda değerdir.

N'-(4-Etilsiklohekziliden) 2-fenoksiasetohidrazitin (**4e**) hem sülfanilasetik asit ve hem de 2-sülfanilpropanoik asit ile genel reaksiyon koşullarında oluşturduğu bileşiğin spektroskopik ve analitik verileri, hedeflenen spirotiyazolidinon yapıları yerine 2-fenoksi-*N*'-(fenoksiasetil)asetohidrazid oluştuğunu karakterize etmektedir.

Araştırmamızda *N*,*N*'-bis-fenoksiasetilhidrazin, genel reaksiyon koşullarımızda hidrazid-hidrazon türevleri üzerinden meydana gelmektedir. Susuz toluen içinde kullandığımız sülfanilalkanoik asitlerin asit özelliklerinin reaksiyonu halka kapanması şeklinde ilerletmediği, ve buna karşılık bis türevi oluşturmaları olasıdır. Reaksiyonun aynı koşullarda p-toluensülfonik asit ile tekrarlanmasının yine aynı türevi vermesi, olası mekanizmanın iki molekül 2-fenoksiasetohidrazit-hidrazon üzerinden oluştuğunu doğrular niteliktedir. Fenoksiasetil artığındaki oksijen atomunun indüktif etki ile elektron çekerek hidrazid-hidrazon karbonil karbon atomunun elektrofilik özelliğini arttırdığı ve diğer bir moleküldeki hidrazon grubunun imin azotuna saldırmasına yol açtığı, bir geçiş ara ürünü ve elektron kaymaları üzerinden *N*,*N*'-bis-fenoksiasetilhidrazinin meydana gelmesine neden olduğu düşünülebilir. Oluşması muhtemel azin türevi ise izole edilmemiştir.

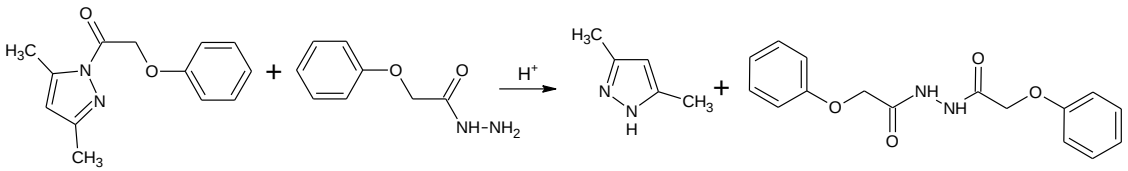


2-Fenoksi-*N*'-(fenoksiasetil)asetohidrazit ile ilgili literatür araştırıldığında bileşik ile ilgili benzer kayıtların olduğu görülmektedir. 2-Fenoksi-*N*'-(fenoksiasetil)asetohidraziti, literatür 1955 yılında Baltazzi ve Delavigne'nin 2-fenoksiasetohidrazid hidrazon yaparken bir yan ürün olarak elde ettiklerini kaydetmiştir. Araştırmacılar 2-fenoksiasetohidrazidin aldehit ve keton hidrazonlarının hazırlandığı çalışmada aldehitler ve bazı siklik ketonlarla kolaylıkla sulu asetik asit içinde ve soğukta hidrazon türevleri kazanılırken; alifatik ketonlarla (örneğin dimetil keton, metil propil keton, diisopropil keton ve metil nonil keton) kondensasyon reaksiyonunun gerçekleşmediğini bildirmektedir. Araştırmacılar 2-fenoksiasetohidrazidin ketonlarla reaksiyon vermediği durumlarda reaksiyonu ısıtarak zorladıklarında erime derecesi 164 ^{o}C olan beklenmedik bir ürünü, *N*,*N*'-difenoksiasetilhidrazin bileşiğini kazanmış ve bileşiğin tahmini oluşum mekanizmasını da aşağıdaki gibi önermişlerdir (Baltazzi ve Delavigne 1955).

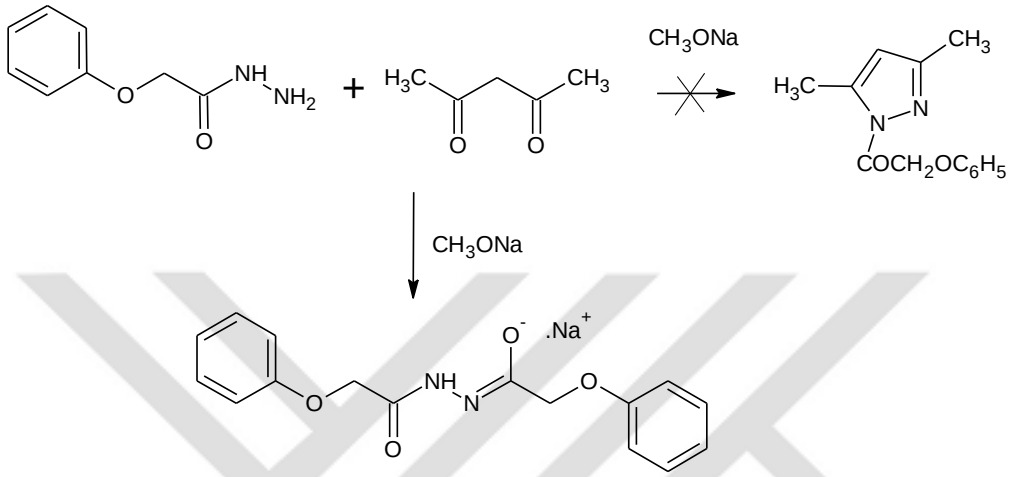


1958'de Mirek 2-fenoksiasetik asit esterlerini (metil veya etil) etanollü ortamda hidrazin hidratın aşırısı ile reaksiyonuyla 2-fenoksiasetohidrazidi elde ederken, çözücü kullanmadan (etanolsüz ortamda) reaksiyon tekrarlandığında ise beklenmedik bir ürün olan *N*,*N*'-bis-fenoksiasetilhidrazin bileşiğini elde ettiğini bildirmiştir. Aynı çalışma 1:1 molar oranda çalışıldığında ise hidrazid verimi %90'lara çıkmıştır. Bileşikler karışımı hidrazidin hidroklorik asit ile çözünmesi, bis türevin çözünmemesinden faydalanılarak ekstraksiyon ile ayrılabilmiştir (Mirek 1958).

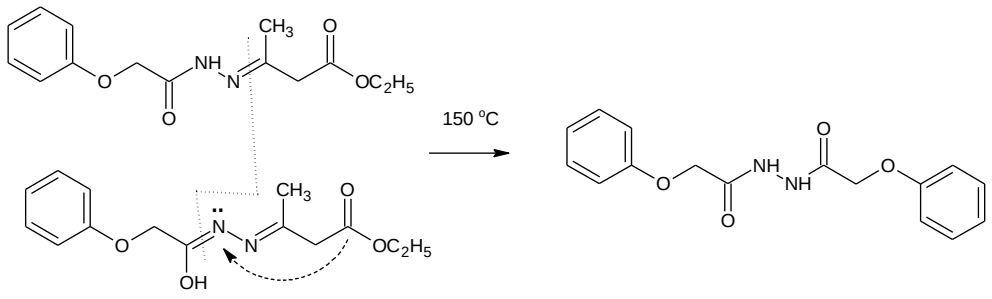
N,*N*'-bis-fenoksiasetilhidrazin, 1959'da Ried ve Schleimer 1-fenoksiasetil-3,5-dimetilpirazolün fenoksiasetilhidrazinle yaptığı aminoliz reaksiyonun ürünü olarak da görülmekte ve %93 gibi yüksek bir verimle elde edilmektedir (Ried ve Schleimer 1959).



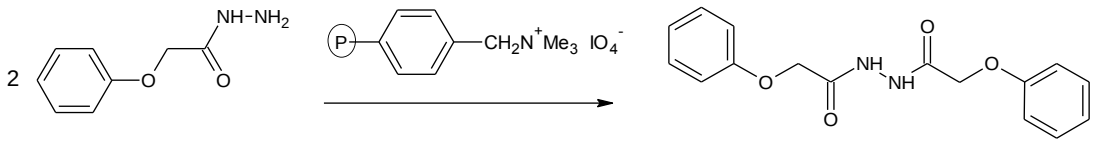
1960 yılında Ried ve Köcher, 1,3-diketonların karboksilik asit hidrazidleri ile olan reaksiyonlarını araştırdıkları çalışmada fenoksiasetohidrazidin asetilaseton ile metanolik sodyum metoksit içerisinde reaksiyonundan beklemedikleri ürün olarak *N*, *N'*-bis-fenoksiasetilhidrazin sodyum tuzunu kazandıklarını kaydetmişlerdir (Ried ve Köcher 1960).



1961 yılında Zawadowska ise fenoksiasetohidrazidin etil asetoasetat ile reaksiyonuyla kazanılan hidrazonun 150 ^{o}C 'ye ısıtılması ile %70 verimle *N*, *N'*-bis-fenoksiasetilhidrazine dönüştüğünü ve tahmini oluşum mekanizmasının aşağıdaki gibi olduğunu kaydetmiştir (Zawadowska 1961).

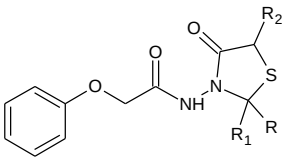


N,N'-bis(fenoksiasetil)hidrazinin, reçineye (Amberlit A26) tuturulmuş periyodatlar ile 2-fenoksiasetohidrazitten oksidasyon ile elde edilebileceği Salunkhe ve ark. tarafından gösterilmiştir (Salunkhe ve ark. 1986).



4e ve **4f** türevlerinden hedeflenen tiyazolinon yapıları yerine tamamen *N*,*N*′-bis-fenoksiasetilhidrazin oluşumu ile sonuçlanan sentez yöntemi, benzer şekilde **3b**, **3e**, **3k** ve **4i** nin tiyolaktikasit ve **3j** nin tiyoglikolik asitle reaksiyonları hedeflenen tiyazolidinon sistemlerini kapatmamış, reaksiyonlar *N*,*N*′-bis-fenoksiasetilhidrazin ile sonuçlanmıştır. Hedef bileşiklere ulaşılan diğer reaksiyonlarda ise *N*,*N*′-bis-fenoksiasetilhidrazinin oluştuğu görülmekle birlikte fraksiyonlu kristallendirme üzerinden hedef bileşikler elde edilebilmiştir.

Tablo 5-10: Tiyazolidinon bileşiklerinin (5a-s) bazı analitik verileri ve verimleri



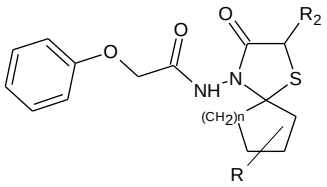
Bileşik	R	R_1	R_2	Molekül formülü (M.A.)	Verim (%)	E.D. (^oC)	Elementel Analiz Hesaplanan/Bulunan		
							%C	%H	%N
5a	CH_3	CH_3	H	$C_{13}H_{16}N_2O_3S$ 280,34	60	124-126	55,70 55,69	5,75 5,72	9,99 9,96
5b	CH_3	C_2H_5	H	$C_{14}H_{18}N_2O_3S.H_2O$ 312,36	64	78-80	53,83 53,89	6,45 6,66	8,97 9,12
5c	C_2H_5	C_2H_5	H	$C_{15}H_{20}N_2O_3S.H_2O$ 326,39	64	102-104	55,14 54,74	6,93 6,68	8,82 8,95
5d	H	C_6H_5	H	$C_{17}H_{16}N_2O_3S.1/2\ H_2O$ 337,38	100	100-105	60,46 60,86	5,17 4,96	8,52 8,39
5e	H	C_6H_4(2-CH_3)	H	$C_{18}H_{18}N_2O_3S.1/2C_2H_5OH$ 365,41	100	105-106	62,39 62,42	5,74 5,50	7,66 8,22
5f	H	C_6H_4(4-CH_3)	H	$C_{18}H_{18}N_2O_3S.H_2O$ 360,41	85	78-80	59,98 60,63	5,59 5,34	7,77 7,95
5g	H	C_6H_4(4-Br)	H	$C_{17}H_{15}BrN_2O_3S$ 407,28	100	113-115	50,13 49,60	3,71 3,90	6,88 6,92
5h	H	C_6H_4(4-Cl)	H	$C_{17}H_{15}ClN_2O_3S.1/2\ H_2O$ 371,83	91	120-122	54,86 54,79	4,57 4,12	7,53 7,64
5ı	H	C_6H_4(4-F)	H	$C_{17}H_{15}FN_2O_3S.1/2H_2O$ 355,37	100	98-101	57,40 57,29	4,50 4,76	7,87 7,98
5i	H	C_6H_4(2-OCH_3)	H	$C_{18}H_{18}N_2O_4S$ 358,41	79	115-118	60,32 60,51	5,06 5,38	7,82 7,48
5j	H	C_6H_4(4-OCH_3)	H	$C_{18}H_{18}N_2O_4S$ 358,41	83	118-120	60,32 60,59	5,06 5,30	7,82 7,94
5k	CH_3	CH_3	CH_3	$C_{14}H_{18}N_2O_3S$ 294,36	68	115-117	57,12 56,97	6,16 6,53	9,52 9,23
5l	C_2H_5	C_2H_5	CH_3	$C_{16}H_{22}N_2O_3S$ 322,42	75	102-105	59,60 59,52	6,88 6,85	8,69 8,64

Tablo 5-10 (devam)

Bileşik	R	R_1	R_2	Molekül formülü (M.A.)	Verim* (%)	E.D. (^oC)	Elementel Analiz Hesaplanan/Bulunan		
							%C	%H	%N
5m	H	C_6H_5	CH_3	$C_{18}H_{18}N_2O_3S$ 342,41	100	103-106	63,14 63,47	5,30 5,39	8,18 8,35
5n	H	C_6H_4(4-CH_3)	CH_3	$C_{19}H_{20}N_2O_3S$ 356,43	80	100-105	64,02 63,94	5,66 5,54	7,86 7,95
5o	H	C_6H_4(4-Br)	CH_3	$C_{18}H_{17}BrN_2O_3S$ 421,30	100	157-159	51,31 51,12	4,07 3,95	6,65 6,80
5ö	H	C_6H_4(4-Cl)	CH_3	$C_{18}H_{17}ClN_2O_3S$ 376,85	100	156-160	57,37 57,89	4,55 4,39	7,43 7,64
5p	H	C_6H_4(4-F)	CH_3	$C_{18}H_{17}FN_2O_3S$ 360,40	98	123-125	59,99 59,40	4,75 4,74	7,77 7,85
5r	H	C_6H_4(2-OCH_3)	CH_3	$C_{19}H_{20}N_2O_4S.1/2C_2H_5OH$ 395,43	100	149-152	60,69 60,65	5,81 5,52	7,08 7,61
5s	H	C_6H_4(3-OCH_3)	CH_3	$C_{19}H_{20}N_2O_4S$ 372,43	65	104-107	61,27 61,53	5,41 5,60	7,52 7,67

*****Verimler ham ürünler üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 5-11: Tiyazolidinon bileşiklerinin (6a-m) bazı analitik verileri ve verimleri



Bileşik	R	R_2	n	Molekül formülü (M.A.)	Verim* (%)	E.D. (^oC)	Elementel Analiz Hesaplanan/Bulunan		
							%C	%H	%N
6a	H	H	1	$C_{15}H_{18}N_2O_3S$ 306,38	65	113-117	58,80 58,28	5,92 6,43	9,14 9,18
6b	3-CH_3	H	2	$C_{17}H_{22}N_2O_3S.1/2H_2O$ 343,43	91	78-80	59,40 59,31	6,70 6,36	8,16 8,03
6c	4-CH_3	H	2	$C_{17}H_{22}N_2O_3S$ 334,43	98	122-124	61,05 60,86	6,63 6,56	8,38 8,32
6d	4-$C(CH_3)_3$	H	2	$C_{20}H_{28}N_2O_3S$ 376,51	79	166-170	63,80 63,86	7,50 8,00	7,44 7,41
6e	4-CF_3	H	2	$C_{17}H_{19}F_3N_2O_3S.2H_2O$ 424,43	100	131-135	48,11 48,39	5,46 5,13	6,60 6,79
6f	4-C_6H_5	H	2	$C_{22}H_{24}N_2O_3S$ 396,50	93	165-169	66,64 66,55	6,10 5,99	7,07 7,05
6g	H	H	3	$C_{17}H_{22}N_2O_3S$ 334,43	60	115-119	61,05 61,15	6,63 6,59	8,38 8,72
6h	H	CH_3	1	$C_{16}H_{20}N_2O_3S$ 320,40	80	121-125	59,98 59,88	6,29 6,21	8,74 8,56
6ı	H	CH_3	2	$C_{17}H_{22}N_2O_3S$ 334,43	94	134-136	61,05 61,24	6,63 6,46	8,38 8,50
6i	3-CH_3	CH_3	2	$C_{18}H_{24}N_2O_3S$ 348,45	92	132-138	62,04 62,26	6,94 6,92	8,04 8,56
6j	4-CH_3	CH_3	2	$C_{18}H_{24}N_2O_3S$ 348,45	100	147-152	62,04 61,61	6,94 6,89	8,04 8,15
6k	4-$C(CH_3)_3$	CH_3	2	$C_{21}H_{30}N_2O_3S$ 390,53	100	155-158	64,58 64,04	7,74 7,75	7,17 7,27
6l	4-CF_3	CH_3	2	$C_{18}H_{21}F_3N_2O_3S.1/2H_2O$ 411,43	100	78-81	52,49 52,34	5,34 5,52	6,80 6,75
6m	4-C_6H_5	CH_3	2	$C_{23}H_{26}N_2O_3S.C_2H_5OH$ 456,59	100	78-80	65,76 65,48	7,06 6,79	6,14 6,50

*****Verimler ham ürünler üzerinden hesaplanmıştır.

5.4.1. *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid ve *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (5 ve 6) UV verileri

2-Fenoksiasetohidrazid'in aseton, etil metil keton ve 3-pentanon gibi asiklik ketonlarla reaksiyonuyla kazanılan hidrazon türevlerinin (**3a-c**) sülfanilasetik asit ve/veya 2-sülfanilpropanoik asit ile siklize edilmesi ile oluşan tiyazolidinon türevlerinin (**5a-c**) UV spektrumlarında 217–218 nm, 262–263 nm, 269 nm ve 275 nm alanlarında 4 adet band gözlenmektedir (Tablo 5-10).

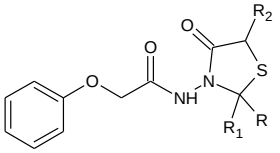
Bu bileşiklerin hareket maddesi olan **3a-c** numaralı bileşiklerin spektrumlarında 236 ve 239 nm' de kaydedilen omuzun yerini **5a-c** maddelerinin UV spektrumunda 262–263 nm aralığında bir bandın aldığı görülmektedir. Bu alanda izlenen 24 ve 26 nm lik batokromik kaymanın, hidrazon türevlerindeki C=N bağının kalkması ve yapıya yeni bir karbonil kromoforunun girmesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Diğer 3 bandın yeri 2-fenoksiasetohidrazid ve **3a-c** türevleriyle benzerlik göstermektedir.

Sübstitüe/nonsübstitüe aldehitlerden hareketle sentezlenen 2-fenoksi-*N*'-(alkil /sikloalkiliden)asetohidrazid türevlerinin (**3d-k**) merkaptoasetik asit ve/veya 2-merkaptopropiyonik asit ile kondensasyonu sonrası kazanılan **5d-s** bileşiklerinin UV spektrumlarında da 215-220 nm, 262–263 nm, 268–269 nm ve 275–276 nm'lerde 4 band gözlenmektedir. 4-Br ve 4-OCH_3 sübstitüenti taşıyan türevlerin UV spektrumlarında bu bandların yanı sıra 233 nm' de, **5j**, **5m**, **5r** ve **5s** türevlerinde ise 281–290 nm' de ilave absorpsiyonlar izlenmektedir (Tablo 5-10).

3d-k Türevlerinde aromatik halkanın konjugasyona katkısı nedeniyle gözlenen 280 nm nin üzerindeki absorbsiyonların spektrumlarda gözlenmemesi (**5j**, **5m**, **5r** ve **5s** hariç), konjugasyonun kalktığını ve tiyazolidinon halkasının kapandığını düşündürmektedir.

Siklik keton hidrazonlarının siklizasyonu ile elde edilen ve spiro halka taşıyan **6a-m** bileşiklerinin UV spektrumlarında da **5a-s** moleküllerinin spektrumlarına benzer alanlarda 4 band görülmektedir (Tablo 5-11). Asiklik keton hidrazonlarından hareketle kazanılan tiyazolidinon türevlerinin (**3a-c**) spektrumlarına benzer şekilde, bu bileşiklerde de hidrazon türevi hareket maddelerinin (**4a-i**) UV spektrumlarında 236-327 nm de omuz olarak izlenen bandın 262– 263nm' ye kaydığı görülmektedir. 216-218 nm, 268–269 nm ve 275–276 nm'lerde gözlenen diğer üç band **4a-i** türevleriyle benzerlik göstermektedir.

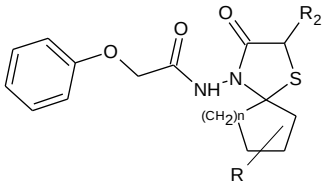
Tablo 5-12: *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (5a-s) UV verileri



Bileşik	R	R_1	R_2	λ_{maks} nm (ε)					
5a	CH_3	CH_3	H	218 (9811)	-	262 (1093)	269 (1485)	275 (1261)	-
5b	CH_3	C_2H_5	H	217 (8830)	-	263 (1206)	269 (1560)	275 (1295)	-
5c	C_2H_5	C_2H_5	H	217* (10855)	-	263 (1757)	269 (2127)	275 (1726)	-
5d	H	C_6H_5	H	217* (14875)	-	263 (1871)	269 (1576)	275 (1182)	-
5e	H	C_6H_4(2-CH_3)	H	217* (17805)	-	263 (1643)	268 (2054)	275 (1746)	-
5f	H	C_6H_4(4-CH_3)	H	219* (17120)	-	263 (1643)	269 (2054)	275 (1746)	-
5g	H	C_6H_4(4-Br)	H	218* (20852)	233* (12096)	262 (1995)	268 (2280)	275 (1873)	-
5h	H	C_6H_4(4-Cl)	H	217* (25543)	-	263 (1995)	268 (2684)	275 (2249)	-
5ı	H	C_6H_4(4-F)	H	215 (14616)	-	263 (1627)	269 (1939)	275 (1524)	-
5i	H	C_6H_4(2-OCH_3)	H	218* (23224)	-	263 (3727)	269 (4444)	276 (5125)	-
5j	H	C_6H_4(4-OCH_3)	H	218* (18673)	233 (15913)	263 (2508)	269 (3046)	275 (2903)	281* (1867)
5k	CH_3	CH_3	CH_3	217* (10920)	-	262 (1177)	269 (1648)	275 (1412)	-
5l	C_2H_5	C_2H_5	CH_3	217* (10607)	-	262 (1096)	269 (1644)	276 (1386)	-
5m	H	C_6H_5	CH_3	217 (17017)	-	263 (4451)	269 (5067)	276 (5375)	290 (5273)
5n	H	C_6H_4(4-CH_3)	CH_3	218 (21884)	-	263 (1924)	269 (2423)	275 (2174)	-
5o	H	C_6H_4(4-Br)	CH_3	220* (27510)	233* (16220)	262 (2738)	268 (3117)	275 (2780)	-
5ö	H	C_6H_4(4-Cl)	CH_3	218 (18541)	-	262 (1658)	268 (1921)	275 (1620)	-
5p	H	C_6H_4(4-F)	CH_3	217* (16001)	-	263 (1627)	269 (1939)	275 (1524)	-
5r	H	C_6H_4(2-OCH_3)	CH_3	218* (16275)	-	263 (2160)	269 (3426)	276 (4059)	285* (2867)
5s	H	C_6H_4(3-OCH_3)	CH_3	218* (19142)	-	263 (2569)	269 (3128)	276 (3687)	285 (2383)

*Bandlar omuz şeklinde izlenmiştir.

Tablo 5-13: *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (6a-m) UV verileri



Bileşik	R	R_2	n	λ_{maks} nm (ε)			
6a	H	H	1	218 (10692)	263 (1225)	269 (1623)	275 (1348)
6b	3-CH_3	H	2	218 (8695)	263 (969)	269 (1304)	276 (1103)
6c	4-CH_3	H	2	218 (10267)	262 (1103)	269 (1571)	275 (1304)
6d	4-$C(CH_3)_3$	H	2	218 (10052)	262 (1129)	269 (1543)	276 (1280)
6e	4-CF_3	H	2	217 (10137)	262 (1165)	269 (1514)	276 (1242)
6f	4-C_6H_5	H	2	216 (16930)	263 (1625)	268 (1903)	276 (1546)
6g	H	H	3	217 (12407)	262* (2140)	269 (1973)	276 (1471)
6h	H	CH_3	1	217* (8714)	262 (897)	269 (1281)	275 (1057)
6ı	H	CH_3	2	217* (11103)	263 (1371)	269 (1672)	275 (1404)
6i	3-CH_3	CH_3	2	217* (18293)	263 (1986)	268 (2021)	276 (1568)
6j	4-CH_3	CH_3	2	217* (12683)	262 (1463)	269 (1986)	275 (1672)
6k	4-$C(CH_3)_3$	CH_3	2	217* (12067)	262 (1249)	269 (1543)	275 (1190)
6l	4-CF_3	CH_3	2	217* (9658)	263 (1207)	269,00 (1609)	275 (1368)
6m	4-C_6H_5	CH_3	2	216* (12849)	262 (1129)	268 (1477)	276 (1190)

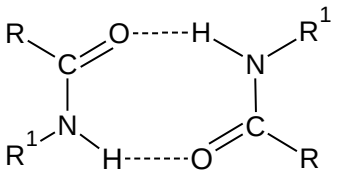
*Bandlar omuz şeklinde izlenmiştir.

5.4.2. *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid ve *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (5 ve 6) IR verileri

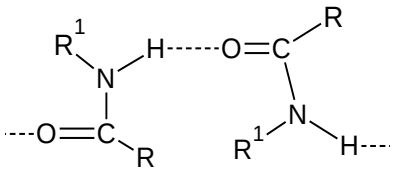
Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin ilkel maddesi olan 2-fenoksi-*N*'-(alkil /sikloalkil/ariliden)asetohidrazid türevlerinin (**3a-k**, **4a-i**) sülfanilasetik asit ve/veya 2-sülfanilpropanoik asit ile reaksiyonuyla tiyazolidin-4-on (**5a-c**) veya 3-oksospiroalkan halkalarının (**6a-m**) oluşmasının IR spektrumlarındaki en önemli kanıtı, yapıya eklenen yeni karbonil grubuna ait bandın gözlenmesidir. **5a-c** ve **6a-m** bileşiklerinde amid karbonilinden kaynaklanan C=O gerilme bandı (amid I bandı) 2-fenoksi-*N*'-(alkil/sikloalkiliden)asetohidrazid türevlerininkine benzer alanda 1701-1670 cm^{-1} de gözlenirken, halka karbonilinin gerilme titreşim bandı ise daha yüksek dalga sayısında, 1734-1708 cm^{-1}de gözlenmiştir.

5a-c ve **6a-m** bileşiklerinde N-H gerilme bandı 3487-3334 cm^{-1} ve 3292-3167 cm^{-1} aralıklarında ilki zayıf, ikincisi kuvvetli iki band olarak izlenmesi bu türevlerin de hidrazon türevleri gibi hidrojen bağı oluşturabileceklerini düşündürmektedir. Literatürde sekonder amidlerin serbest N-H gerilme titreşimlerinin 3500-3400 cm^{-1} aralığında tek band olarak gözlenirken, hidrojen bağı yapmış olanlarının 3330-3060 cm^{-1} değerlerine kayabildiği bildirilmektedir (Silverstein ve ark. 2005 pp 99-100).

5a-c ve **6a-m** bileşiklerinin N-H gerilme titreşimi değerlerinin düşük dalga sayısı değerlerinde izlenmesi, literatürle uyumlu olarak taşıdığı sekonder amid grubunun trans ve cis konformasyonlarda moleküler arası hidrojen bağı oluşturdukları şeklinde değerlendirilmiştir.

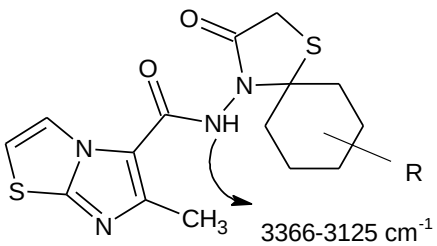


Cis

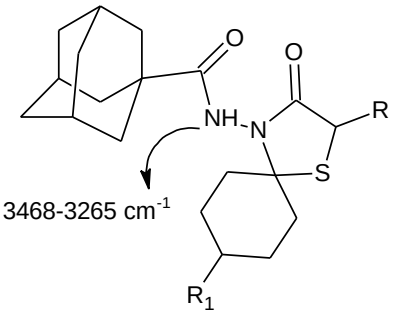


Trans

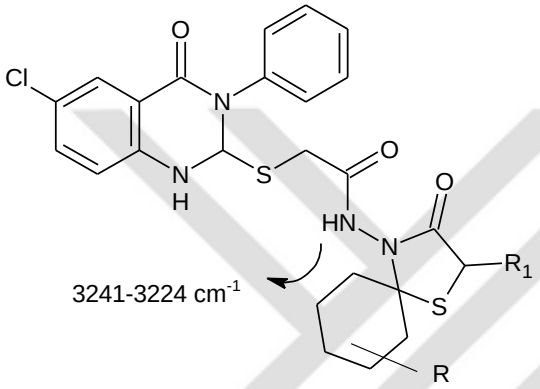
Benzer yapıdaki bileşiklerin kazanıldığı bazı çalışmalarda tiyazolidinon yapısına 3 konumundan, spiroalkan yapısına ise 4 konumundan bağlı olan amid grubuna ait N-H gerilme bandlarının 3468 cm^{-1} ve 3125 cm^{-1} arasında gözlendiği bildirilmektedir (Karalı ve ark. 1998; Ur 2001; Göktaş ve ark. 2012; Cihan-Üstündağ ve ark. 2016).



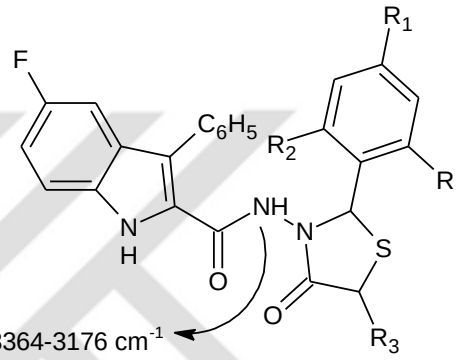
(Ur 2001)



(Göktaş ve ark. 2012)



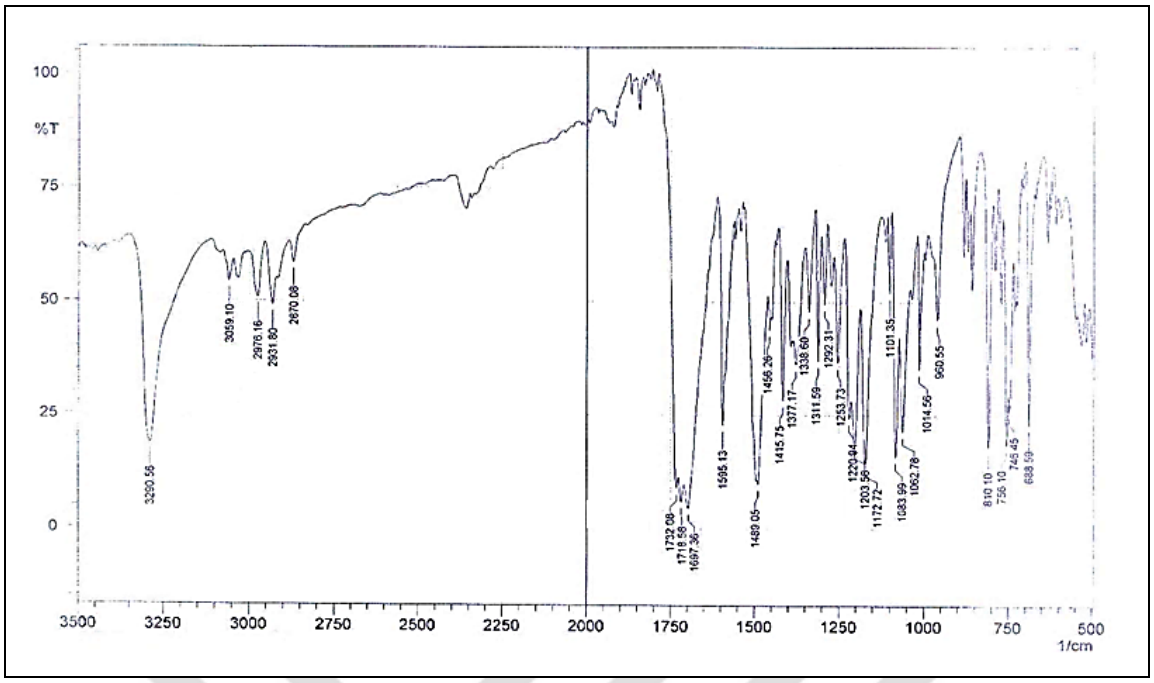
(Karalı ve ark. 1998)



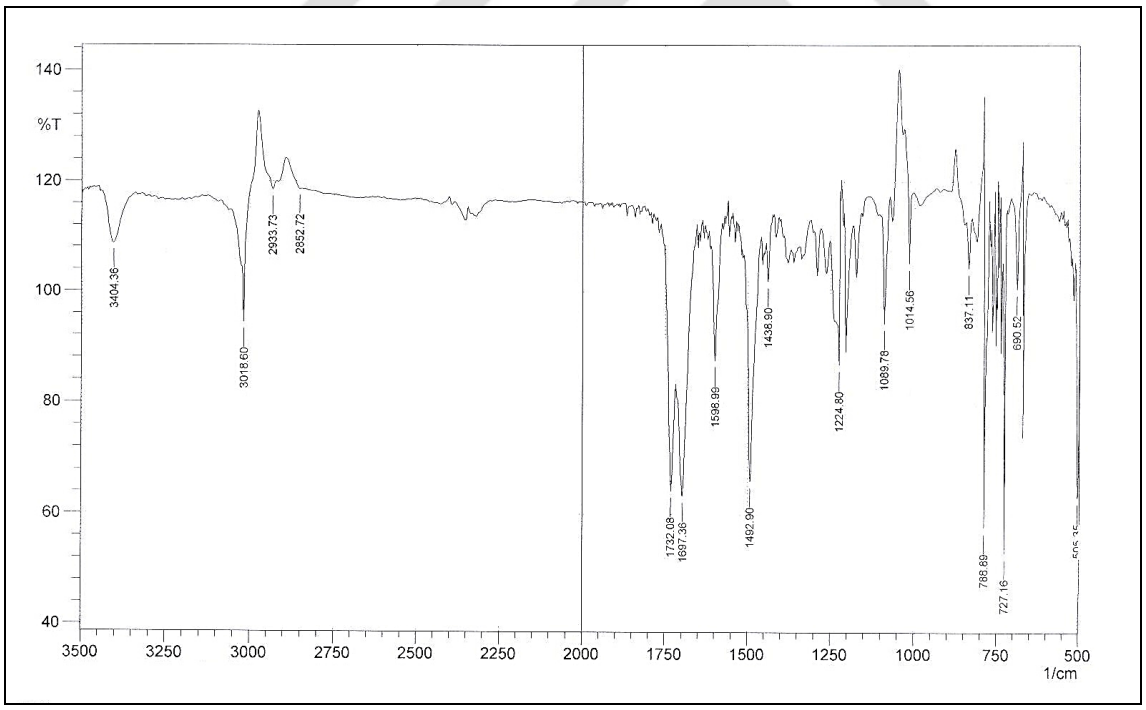
(Cihan-Üstündağ ve ark. 2016)

Bu yapılardaki hidrojen bağının cinsini saptamak için prototip olarak seçilen **5ö** maddesinin kloroform içindeki IR spektrumu alınmış ve moleküller arası hidrojen bağlarının açılması sonucu N-H gerilme bandının yüksek frekansa kaydığı, C=O gerilme bandlarının ikiye düştüğü gözlenmiştir. NH gerilme bandı KBr spektrumunda 3419 ve 3290 cm^{-1} de izlenirken, $CHCl_3$ çözeltisinde 3404 cm^{-1} 'e kaymış; KBr spektrumunda 1732, 1718 ve 1697 cm^{-1} de gözlenen karbonil gerilme titreşimleri $CHCl_3$ içinde alınan spektrumda 1732 ve 1697 cm^{-1} de gözlenmiş, 1718 cm^{-1} bandı spektrumdan kalkmıştır (Şekil 5-4 ve 5-5).

Diğer türevlerden farklı olarak **5n**, **5o, 5ö** ve **5p** bileşiklerinde üç adet C=O gerilme bandı gözlenmektedir. Bu band fazlalığının molekülde bulunan iki kiral merkez nedeniyle farklı izomerlere ait oldukları düşünülebilir ancak, **5ö** bileşiğinin $CHCl_3$ çözeltisinde alınan IR spektrumunda karbonil bandı sayısının ikiye düşmesi, molekülün yaptığı hidrojen bağının açıldığını düşündürmektedir.



Şekil 5-4: 5ö bileşiğine ait IR spektrumu (KBr)



Şekil 5-5: 5ö bileşiğine ait IR spektrumu ($CHCl_3$)

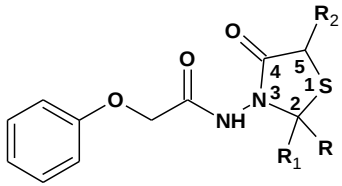
Tez kapsamında sentezlenen **5a-c** ve **6a-m** bileşiklerine ait aromatik C-H gerilme bandları 3066-3014 cm^{-1}, C=C gerilme bandları 1610-1485 cm^{-1}, C-H eğilme bandları ise 771-748 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir. Bu bandlarda fenil halkasına ait aromatik C-H gerilme bandlarının beklendiği 3066-3014 cm^{-1} aralığına uygundur (Badawi 2010a; 2010b).

Alifatik CH_3 ve CH_2 grupları asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları literatüre uygun olarak, sırasıyla 3001-2912 cm^{-1} ile 2889-2802 cm^{-1} alanlarında izlenirken, C-H eğilme bandları asimetrik ve simetrik olarak 1463-1411 ve 1396-1342 cm^{-1} aralıklarında gözlenmektedir (Ergenç ve ark. 1999 pp. 262; Silverstein ve ark. 2005 pp. 83-85).

Literatür verilerine uygun olarak 1260-1000 cm^{-1} bölgesinde izlenmesi beklenen, **5a-c** ve **6a-m** bileşiklerinin taşıdığı fenoksi artığından ileri gelen asimetrik ve simetrik C-O gerilme bandları sırasıyla, 1246-1101 ve 1091-1020 cm^{-1} aralıklarında görülmektedir (Silverstein ve ark. 2005 pp. 91).

Amid grubu N-H eğilme bandı (Amid II bandı) ise 1600-1595 cm^{-1}de izlenmektedir.

Tablo 5-14: *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (5a-s) IR verileri

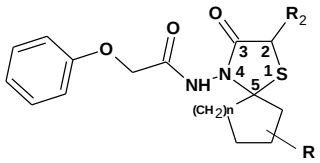


Madde	R	R_1	R_2	N-H g.b.	Aromatik C-H g.b.	Alifatik C-H g.b. (asim-sim)	Spiro halka C=O g.b.	Amid C=O g.b. (Amid I bandı)	N-H e.b. (Amid II Bandı)	Aromatik C=C g.b.	Alifatik C-H e.b. (asim-sim)	C-O g.b. (asim-sim)	Aromatik C-H e.b.
5a	CH_3	CH_3	H	3404, 3224	3037	2980, 2881	1734	1697	1598	1587, 1537	1431, 1365	1228, 1087	754
5b	CH_3	C_2H_5	H	3421, 3178	3064	2970, 2881	1720	1685	1598	1587, 1498	1444, 1379	1207, 1087	748
5c	C_2H_5	C_2H_5	H	3435, 3176	3062	2972, 2883	1720	1683	1600	1585, 1568	1444, 1392	1244, 1091	748
5d	H	C_6H_5	H	3452, 3213	3062	2954, 2883	1710	1678	1597	1585, 1516	1454, 1371	1224, 1085	752
5e	H	C_6H_4(2-CH_3)	H	3421, 3286	3028	2978, 2841	1716	1689	1598	1587, 1500	1429, 1361	1168, 1064	752
5f	H	C_6H_4(4-CH_3)	H	3446, 3223	3055	2968, 2877	1712	1678	1598	1587, 1514	1435, 1371	1160, 1066	754
5g	H	C_6H_4(4-Br)	H	3446, 3221	3051	2983, 2870	1712	1680	1597	1575, 1490	1435, 1373	1226, 1066	752
5h	H	C_6H_4(4-Cl)	H	3444, 3226	3055	2983, 2879	1714	1681	1597	1575, 1506	1456, 1371	1226, 1085	752
5ı	H	C_6H_4(4-F)	H	3454, 3221	3057	2981, 2870	1708	1681	1600	1587, 1498	1453, 1369	1220, 1085	752

Tablo 5-14 (devam)

Madde	R	R_1	R_2	N-H g.b.	Aromatik C-H g.b.	Alifatik C-H g.b. (asim-sim)	Spiro halka C=O g.b.	Amid C=O g.b. (Amid I bandı)	N-H e.b. (Amid II Bandı)	Aromatik C=C g.b.	Alifatik C-H e.b. (asim-sim)	C-O g.b. (asim-sim)	Aromatik C-H e.b.
5i	H	C_6H_4(2-OCH_3)	H	3373, 3209	3061	2964, 2837	1716	1674	1598	1587, 1492	1436, 1388	1170, 1080	754
5j	H	C_6H_4(4-OCH_3)	H	3466, 3228	3059	3001, 2831	1716	1678	1600	1610, 1514	1435, 1371	1246, 1087	756
5k	CH_3	CH_3	CH_3	3383, 3246	3064	2972, 2868	1724	1683	1597	1585, 1485	1456, 1388	1230, 1062	759
5l	C_2H_5	C_2H_5	CH_3	3444, 3251	3045	2972, 2875	1716	1689	1598	1587, 1541	1453, 1375	1232, 1070	759
5m	H	C_6H_5	CH_3	3444, 3213	3062	2906, 2883	1708	1670	1598	1587, 1506	1456, 1348	1246, 1087	754
5n	H	C_6H_4(4-CH_3)	CH_3	3377, 3290	3055	2974, 2868	1732, 1718	1699	1597	1585, 1494	1417, 1379	1170, 1062	754
5o	H	C_6H_4(4-Br)	CH_3	3421, 3288	3030	2978, 2870	1734, 1718	1701	1595	1587, 1485	1411, 1373	1170, 1068	754
5ö	H	C_6H_4(4-Cl)	CH_3	3419, 3290	3059	2931, 2870	1732, 1718	1697	1595	1587, 1489	1456, 1377	1220, 1083	756
5p	H	C_6H_4(4-F)	CH_3	3385, 3292	3062	2978, 2872	1732, 1720	1699	1597	1585, 1496	1419, 1379	1219, 1064	754
5r	H	C_6H_4(2-OCH_3)	CH_3	3396, 3219	3066	2976, 2839	1728	1678	1598	1587, 1490	1462, 1342	1101, 1020	754
5s	H	C_6H_4(3-OCH_3)	CH_3	3377, 3238	3061	2997, 2835	1720	1672	1597	1583, 1489	1435, 1396	1151, 1049	759

Tablo 5-15: *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (6a-m) IR verileri



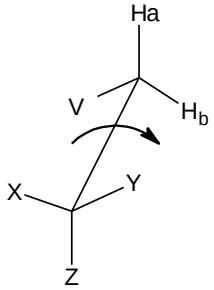
Madde	R	R_2	n	N-H g.b.	Aromatik C-H g.b.	Alifatik C-H g.b. (asim-sim)	Spiro halka C=O g.b.	Amid C=O g.b. (Amid I bandı)	N-H e.b. (Amid II Bandı)	Aromatik C=C g.b.	Alifatik C-H e.b. (asim-sim)	C-O g.b. (asim-sim)	Aromatik C-H e.b.
6a	H	H	1	3383, 3238	3062	2980, 2873	1722	1687	1598	1587, 1489	1435, 1384	1226, 1060	752
6b	3-CH_3	H	2	3487, 3224	3055	2929, 2866	1714	1668	1598	1587, 1539	1444, 1363	1215,1083	756
6c	4-CH_3	H	2	3446, 3221	3051	2912, 2889	1726	1681	1587	1600, 1500	1429, 1384	1236, 1066	754
6d	4-$C(CH_3)_3$	H	2	3466, 3234	3064	2956, 2864	1724	1681	1587	1598, 1500	1435, 1363	1234, 1064	754
6e	4-CF_3	H	2	3468, 3167	3066	2960, 2875	1697	1660	1598	1587, 1558	1463, 1396	1236, 1085	759
6f	4-C_6H_5	H	2	3460, 3253	3050	2929, 2822	1724	1680	1595	1587, 1489	1440, 1388	1211, 1053	761
6g	H	H	3	3462, 3236	3064	2927, 2856	1726	1681	1598	1587, 1487	1458, 1388	1180, 1064	754
6h	H	CH_3	1	3448, 3230	3064	2968, 2873	1728	1685	1598	1589, 1496	1453, 1390	1226, 1062	750
6ı	H	CH_3	2	3444, 3230	3059	2929, 2856	1728	1687	1598	1587, 1496	1435, 1394	1234, 1062	750
6i	3-CH_3	CH_3	2	3383, 3251	3053	2931, 2856	1712	1687	1597	1585, 1490	1444, 1346	1224,1082	754
6j	4-CH_3	CH_3	2	3390, 3259	3059	2951, 2872	1726	1685	1600	1589, 1496	1448, 1366	1238, 1082	750
6k	4-$C(CH_3)_3$	CH_3	2	3444, 3251	3059	2939, 2866	1722	1693	1600	1589, 1487	1435, 1363	1244, 1087	759
6l	4-CF_3	CH_3	2	3444, 3196	3014	2941, 2802	1716	1685	1600	1589, 1541	1448, 1388	1244, 1087	752
6m	4-C_6H_5	CH_3	2	3334, 3197	3062	2970, 2858	1712	1676	1598	1587, 1492	1448, 1396	1209, 1058	750

5.4.3. *N*-(2-sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid ve *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksi asetamid türevlerinin (5 ve 6) ^{1}H-NMR verileri

2-Fenoksiasetohidrazid'in asiklik ketonlarla reaksiyonuyla hazırlanan hidrazon türevlerinin (**3a-c**) sülfanilasetik asit (tiyoglikolik asit) ile reaksiyonu sonrası kazanılan 4-tiyazolidinon türevlerinin **(5a-c)** ^{1}H-NMR spektrumunda δ 3,55-3,66 ppm' de singlet olarak 2-konumundaki CH_2 protonuna ait pikin izlenmesi; **3a-c** bileşiklerinin 2-sülfanilpropanoik asit (tiyolaktik asit) ile reaksiyonu sonrası kazanılan 4-tiyazolidinon türevlerinin **(5k ve 5l)** 5-konumundaki CH protonuna ait pikin sırasıyla ^{1}H-NMR spektrumlarında δ 3,95 ve 3,86 ppm'de quartet, 5-konumundaki metil protonlarına ait sinyallerin ise δ 1,40 ve 1,39 ppm'lerde dublet olarak gözlenmesi, halkaların kapandığını destekleyen en önemli bulgulardır.

2-Fenoksiasetohidrazid'in aromatik aldehidlerle reaksiyonuyla hazırlanan **3d-k** bileşiklerindeki C=N bağına tiyoglikolik asit katımıyla kazanılan 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin (**5d-j)** oluşumuna dair en önemli bulgular, δ 5,77-6,05 ppm'de 1H integral değerinde, singlet olarak gözlenen 4-tiyazolidinon halkasına 2 konumundan bağlı proton ve δ 3,68-3,77 ppm'de dublet (1H), δ 3,80-3,91 ppm'de dubletin dubleti (1H) olarak gözlenen 5-konumuna bağlı metilen hidrojenlerine ait sinyallerdir.

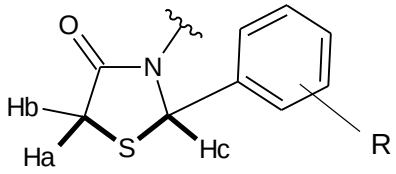
Aynı karbon üzerindeki protonların eşleşmesi olarak tanımlanan geminal etkileşme genellikle karbon bağlarının serbest dönme hareketinin engellendiği doymamış yapılar veya rijid siklik sistemlerde gözlenmektedir. Molekülde kiral bir merkezin bulunması yapıdaki herhangi bir CH_2 grubu protonlarının diastereotopik olmasına neden olur. Diastereotopik protonlar magnetik eşdeğer olmadıkları için farklı kimyasal kaymalar gösterirler ve AB bölünmesine neden olurlar (Erdik 2008 pp. 225).



diastereotopik protonlar, $H_a \neq H_b$

$^2J_{HH}$= 12-15 Hz

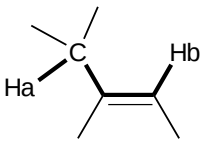
5d-j numaralı bileşiklerde tiyazolidinon halkası 5-konumundaki metilen hidrojenleri halkada kiral merkez olması nedeniyle ekivalan olmadıkları için birbirleri ile geminal etkileşime girerek AB bölünmesi gösterirler. Bu hidrojenlerden biri 16 Hz lik dublet olarak spektrumda izlenirken, diğeri hem geminal hidrojenle etkileşir hem de halkanın 2-konumunda bulunan hidrojenle uzun alan etkileşimine girer (W etkileşimi) ve etkileşme değerleri 16 Hz ve 2 Hz olan dubletin dubleti olarak izlenir.



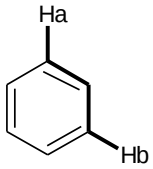
5d-j

$^{2}J_{ab}$=16 Hz, $^{4}J_{ac}$= 1-2 Hz

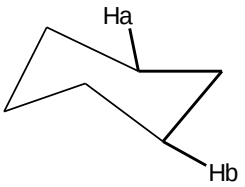
Proton-proton etkileşimleri genellikle üç bağdan sonrasında (^{3}J) 1 Hz'den daha düşük izlenmektedir. Ancak bazı rijid alken, alkin, aromatik, heteroaromatik bileşikler ve gergin halkalı sistemlerde uzun alan etkileşimleri gözlenebilir. Bu uzun alan etkileşimleri hidrojen atomları arasındaki dört σ bağının W konformasyonunda yerleşiminden kaynaklanmaktadır. ^{4}J değerleri siklik sistemin yapısına bağlı olarak değişmektedir. Örneğin; bu değerler benzen halkasına ait meta protonlarında 1-3 Hz gözlenirken; allilik etkileşimlerde 0-3 Hz, siklohekzan protonlarında 1-2 Hz, bisiklo[2.1.1]hekzan sistemi protonları ise yaklaşık 7 Hz'lik etkileşimler olarak görülmektedir (Silverstein ve ark. 2005 pp. 173; Erdik 2008 pp. 226-231).



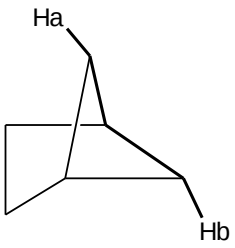
$^{4}J_{ab}$= 0-3 Hz



$^{4}J_{ab}$= 1-3 Hz

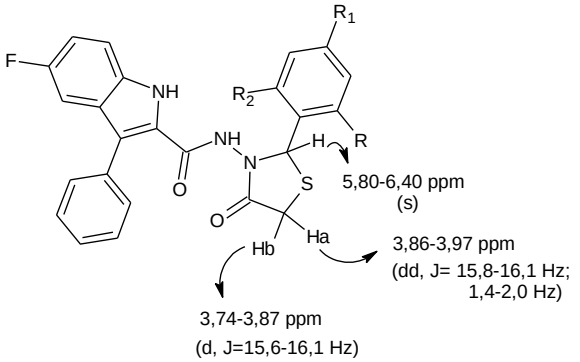


$^{4}J_{ab}$= 1-2 Hz

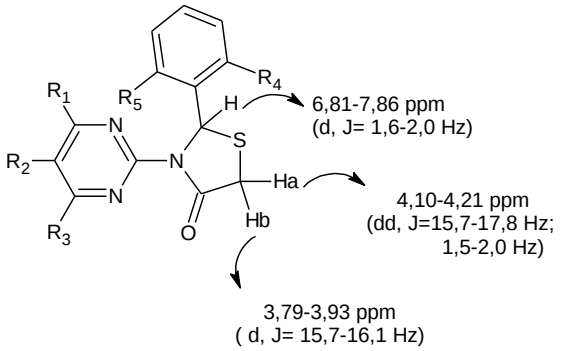


$^{4}J_{ab}$= 7 Hz

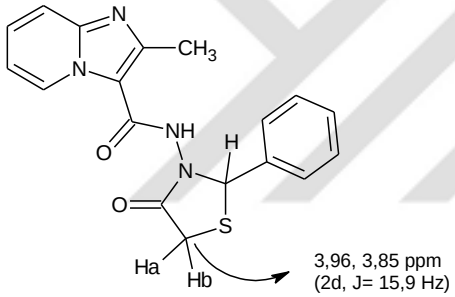
Literatürde halkada bir kiral merkez olması durumunda metilen protonlarının AB bölünmesi gösterdiklerini belirten birçok çalışma mevcuttur (Cesur ve ark. 1994; 2002; Rawal ve ark. 2007; Kunzler ve ark. 2013; Cihan-Üstündağ ve ark. 2016).



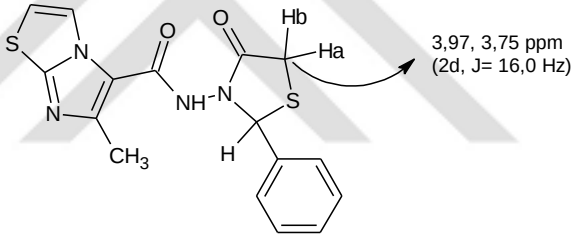
(Cihan-Üstündağ ve ark. 2016)



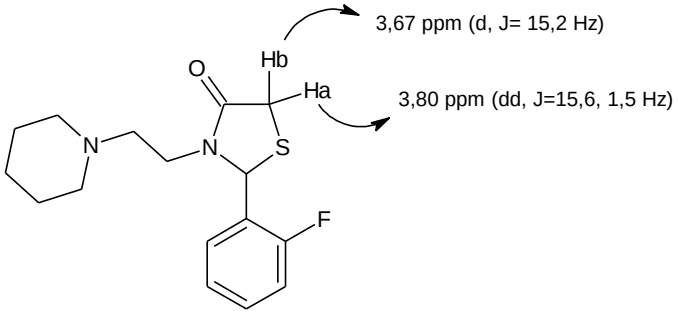
(Rawal ve ark. 2007)



(Cesur ve ark. 1994)

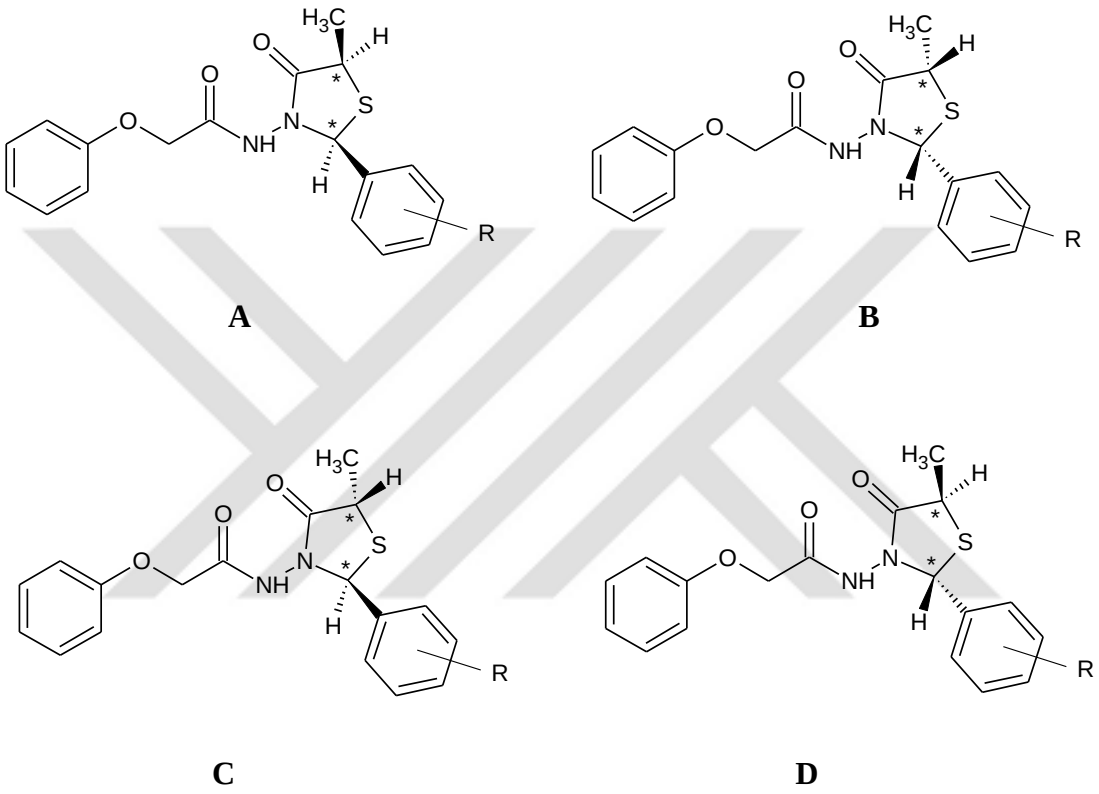


(Cesur ve ark. 2002)



(Kunzler ve ark. 2013)

2-Fenoksi-*N'*-(nonsübstitüe/sübstitüe ariliden)asetohidrazid türevlerinin (**3d-k**) 2-sülfanilpropanoik asit (tiyolaktik asit) ile reaksiyonuyla kazanılan **5m-s** bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumlarında ise çoklu pikler gözlenmektedir. Bu durum yapılarında iki kiral karbon atomu (C_2 ve C_5) bulunması nedeniyle gösterdikleri diastereoizomeriden kaynaklanmaktadır. **5m-s** maddelerinin stereoizomerlerinin olası yapıları Şekil 5-6'da verilmiştir.

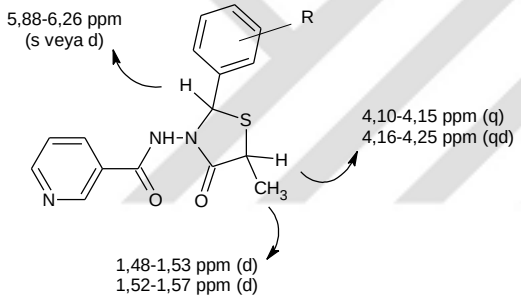


Şekil 5-6: 5m-s bileşiklerinin stereoizomerleri

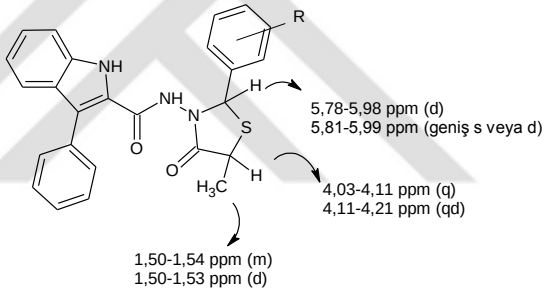
N-(2-nonsübstitüe/sübstitüe fenil-5-metil-4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksi asetamid (**5m-s)** maddelerinin **^{1}**H-NMR spektrumlarında, 4-tiyazolidinon halkasının 5-konumuna eklenen CH_3 grubuna ait pikler 3H integral değerinde δ 1,45-1,54 ppm'de, izomeri sebebiyle çoğunlukla iki dublet, **5m, 5ö** ve **5s** bileşiklerinde kimyasal kaymalarının çok yakın olması nedeniyle dubletlerin örtüşmesiyle, multiplet (psödo triplet) olarak gözlenmiştir.

5m-s bileşiklerinin çoğunda 4-tiyazolidinon halkasının C_5-H protonu C_5-CH_3 grubu protonları ile etkileşmekte; δ 4,00-4,17 ppm'de quartet (J=7 Hz) ve quartetin dubleti (J=7 Hz, 1,5-2 Hz) olmak üzere iki sinyal şeklinde izlenmektedir. **5m** numaralı bileşikte ise δ 4,04, 4,11, 4,22 ppm değerlerinde üç quartet (J=7 Hz) olarak değerlendirilmiştir. Bu durum diastereomer çiftlerinden birinde C_2-H ve C_5-H protonunun aynı düzlemde yer alarak W etkileşmesi göstermesi sonucu tekrar bölündüğünü düşündürmektedir. Bundan dolayı 4-tiyazolidinon halkasının 2-konumundaki protonlar da **5n**, **5r** ve **5s** moleküllerinde δ 5,76-6,10 ppm'de singlet ve dublet (J= 1,5-2,0 Hz) şeklinde iki sinyal olarak gözlenmiş, **5m**, **5o**, **5ö** ve **5p** moleküllerinde ise aynı hidrojen δ 5,78-5,81 ppm'de singlet olarak izlenmiştir.

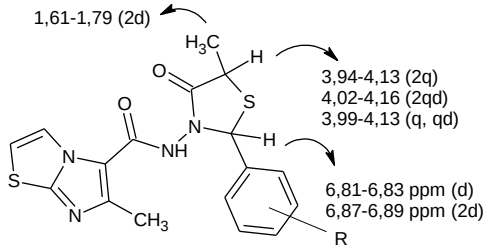
Literatürde iki kiral merkez taşıyan 4-tiyazolidinon türevlerinin ^{1}H-NMR spektrumlarında diastereomeriden kaynaklı çift piklerin gözlendiği çalışmalar mevcuttur (Cihan 2010; Demir 2010; İsaoğlu 2015).



(Demir 2010)



(Cihan 2010)



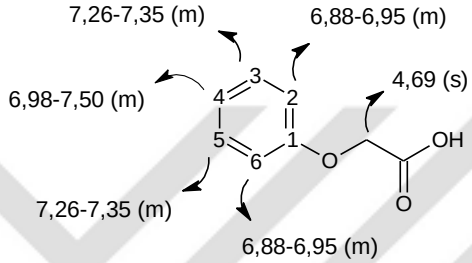
(İsaoğlu 2015)

Çalışmada sentezlenen **5a-s** ve **6a-m** türevlerinin yapısında ortak olarak bulunan fenoksiasetamid artığındaki CONH protonları δ 10,04-10,59 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Bu hidrojenin döteryum ile kolayca değişebileceğini kanıtlamak amacıyla

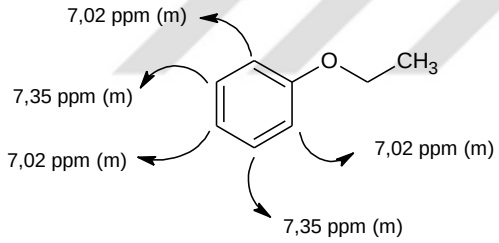
prototip olarak seçilen **5d** bileşiğinin D_2O içinde de ^{1}H-NMR spektrumu alınmış ve DMSO-d_6 içinde alınan spektrumda δ 10,46 ppm de gözlenen NH pikinin kalktığı saptanmıştır (Şekil 4-78).

Aromatik hidrojenlerin kimyasal kaymalarının değerlendirilmesinde yapıca benzeyen örnekler temel alınarak hareket edilmiştir.

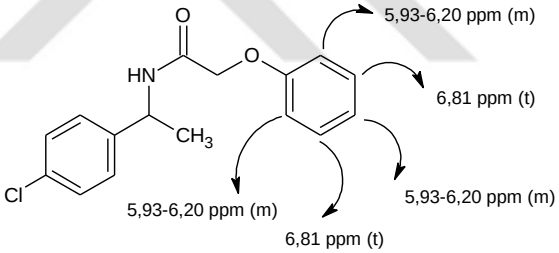
Fenoksiasetik asit ve türevlerinin $CDCl_3$ içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibi bildirilmiştir (Weidlich ve ark. 2007; Jiménez ve ark. 2010; Rani ve ark. 2014):



(Jiménez ve ark. 2010)



(Weidlich ve ark. 2007)

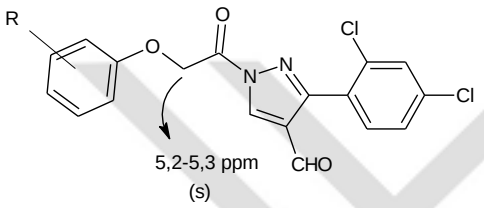


(Rani ve ark. 2014)

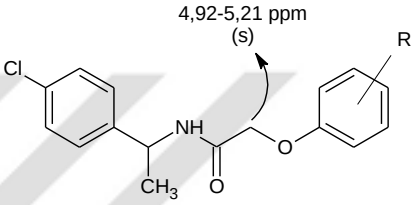
Halkaya bağlı olan oksijen atomunun halkaya rezonans ile elektron verici etkisinden dolayı fenil halkasının orta ve para konumları daha fazla gölgelenmekte ve bu konumlardaki protonlara ait sinyaller daha yukarı alanda gözlenmektedir. Buna göre asiklik/siklik ketonlarla elde edilen hidrazonların sülfanilasetik asit ve/veya 2-sülfanilpropanoik asit ile siklize edilmesi ile oluşan tiyazolidinon türevlerinin (**5a-c , 5k, 5l** ve **6a-m**) ^{1}H-NMR spektrumlarında fenil halkasının 2-, 4- ve 6-konumundaki protonları δ 6,98-7,35 ppm'de 3H integralde multiplet, 3- ve 5-konumlarındaki protonları ise δ 7,27-7,35 ppm'de 2H integralde multiplet olarak gözlenirken; aldehithidrazonları ile kazanılan tiyazolidinonlarda (**5d-j**, **5m-s**) ise fenil halkasının 4-

konumundaki protonları diğer protonlardan ayrı olarak δ 6,91-7,05 ppm'de 1H integralde çoğunlukla multiplet olarak izlenmektedir.

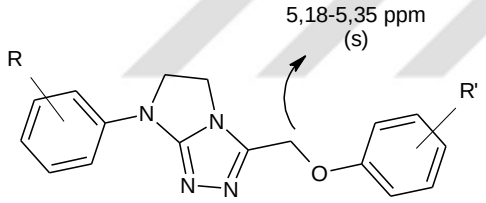
Diğer bir ortak yapısal grubun OCH_2 protonlarına ait sinyaller ise tiyazolidinon halkası 2-konumunun kiral olmadığı **5a, 5c, 5k** ve **5l** ile siklik keton hidrazonlarından hareketle kazanılan spiroalkan-3-on türevlerinde **(6a-m)** δ 4,67-4,73 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Benzer şekilde fenoksi metil grubu taşıyan bileşiklerin kazanıldığı bazı çalışmalarda, OCH_2 protonlarının kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibi kaydedilmiştir (Himmelreich ve ark. 1993; Sztanke ve ark. 2008; Jiménez ve ark. 2009; Dinh ve ark. 2010; Kumar ve ark. 2013; Rani ve ark. 2014):



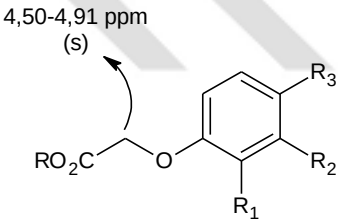
(Kumar ve ark. 2013)



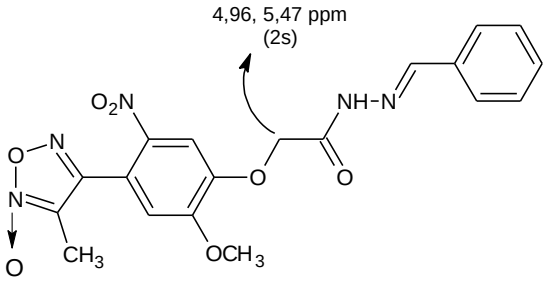
(Rani ve ark. 2014)



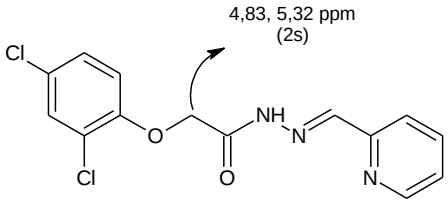
(Sztanke ve ark. 2008)



(Jiménez ve ark. 2009)



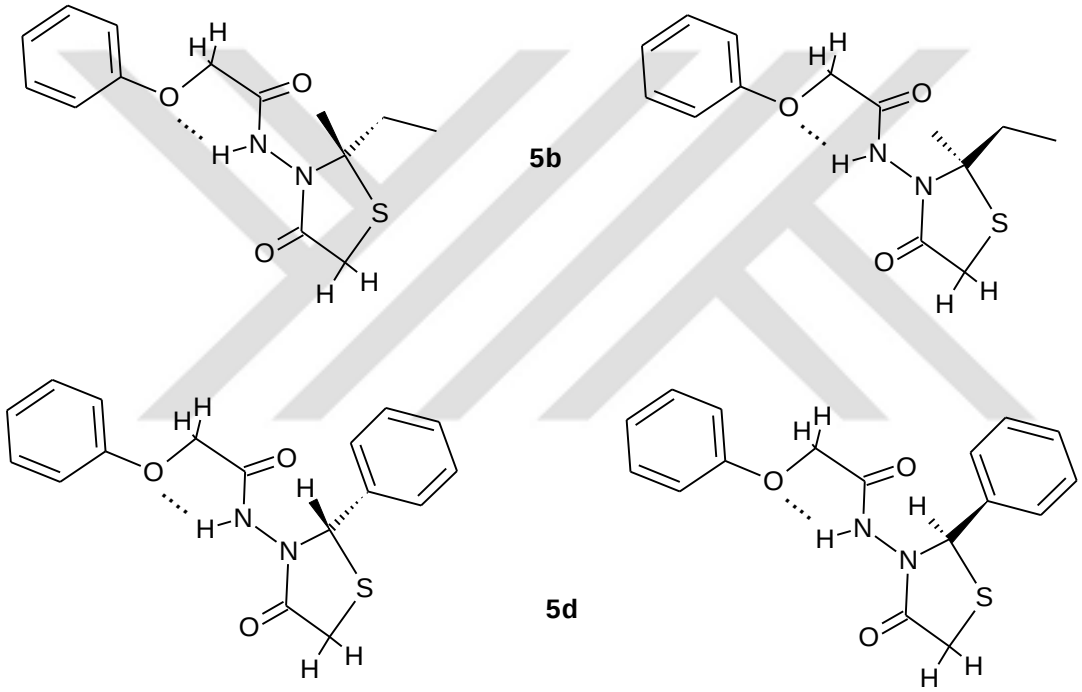
(Dinh ve ark. 2010)



(Himmelreich ve ark. 1993)

Etil metil keton hidrazon türevi (**5b)** ve aldehit hidrazon türevlerinden (**5d-j**, **5m-s**) hareketle sentezlenen 4-tiyazolidinon türevlerinde OCH_2 protonları δ 4,46-4,69 ppm'de, etkileşme değişmezleri 15 Hz olan (AB bölünmesi), iki veya dört dublet olarak gözlenmiştir.

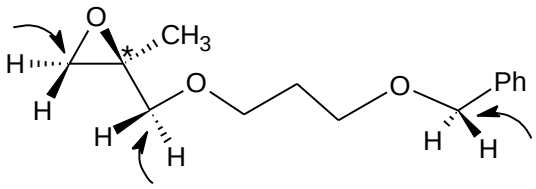
5b, 5d-j ve **5m-s** bileşiklerinde metilen hidrojenlerinin geminal etkileşime girerek AB bölünmesi göstermesi, yapılarda bulunan kiral merkez ya da merkezlerden dolayı molekülün simetrisinin bozulması nedeniyle, her iki hidrojenin diasteretopik olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda NH-C(O) grubu nedeniyle oluşan konformerden kaynaklanan izomerin yapacağı molekül içi hidrojen bağının da molekülün simetrisinin bozulmasına neden olabileceği düşünülebilir.



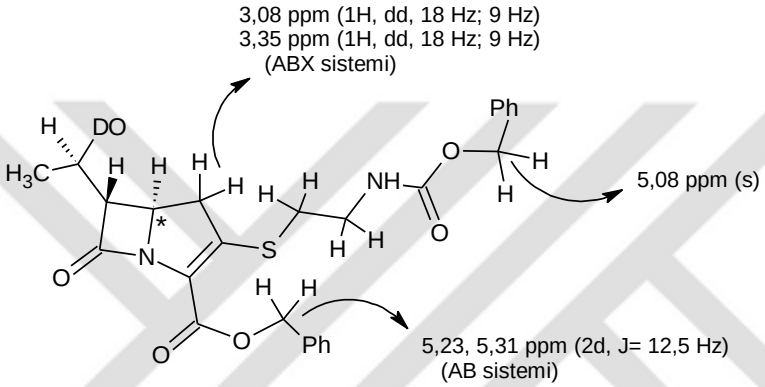
5b

5d

Literatürde diasterotopik metilen hidrojenlerin etkileşimleri bazı durumlarda AB sistemi gösterirken, bazı durumlarda A_2 sistemi gösterdiği bildirilmektedir. Aşağıdaki örnek molekülde, işaretlenmiş üç CH_2 grubunun tümü diastereotopiktir, ancak ister halkada ister açık zincirde bulunsunlar, stereojenik merkeze daha yakın olanların NMR'da AB sistemleri ile bölünerek görünmesini bekleyebiliriz. Zincirin sonunda yer alan, uzaktaki CH_2 grubunun ise A_2 sistemi gösterme olasılığı daha yüksektir. Ancak, bundan emin olamayız. Diastereotopik CH_2 grupları NMR'da AB, ABX, A_2 veya A_2X sistemleri ile görülebilir (Clayden ve ark. 2001 pp. 841).



Örneğin, amin ve karboksilli asit grupları koruyucu gruplar ile kapatılmış tienamisin molekülünün ^{1}H-NMR spektrumunda stereojenik merkeze farklı uzaklıklarda olan üç CH_2 grubundan birinin hidrojenleri AB bölünmesi ile izlenirken, diğerinin hidrojenleri ABX, bir diğeri singlet (A_2) olarak gözlenmiştir. Yapıda bulunan birbirine komşu metilen protonları da multiplet oluşturmuşlardır (Clayden ve ark. 2001 pp. 831).



5a-s bileşiklerinde ortak protonlar dışında 4-tiyazolidinon halkasının 2 konumunda bulunan sübstitüentler ^{1}H-NMR spektrumlarında literatürle uyumlu olarak rezonansa gelmişlerdir.

4-Tiyazolidinon halkasının 2-konumunda iki metil içeren **5a** ve **5k** bileşiklerinin spektrumlarında CH_3 sübstitüentleri sırasıyla δ 1,45 ppm ve δ 1,44 ppm'de singlet olarak; etil ve metil sübstitüentleri içeren **5b** bileşiği etil grubu CH_3 protonları δ 0,90 ppm'de triplet; C-CH_3 protonları δ 1,40 ppm'de singlet ve etil grubu CH_2 protonları δ 1,53-1,62; 1,64-1,73 ppm'de iki multiplet olarak gözlenmektedir (Ur 2001; Braga ve ark. 2006).

5c bileşiğinde CH_3 protonları 6H integral değerinde δ 0,92 ppm'de triplet olarak izlenirken; **5l** bileşiğinin taşıdığı kiral merkezden dolayı protonlar δ 0,89 ve 0,93 ppm'de iki triplet olarak rezonansa gelmiştir, **5c** ve **5l** bileşiklerinin etil grubuna ait CH_2 protonları ise 4H integral değerlerinde sırasıyla δ 1,59-1,71 ppm'de ve δ 1,56-1,73 ppm'de multiplet olarak gözlenmiştir.

5d-j bileşiklerinin C_2 konumuna bağlı aromatik halka protonları **5m-s** bileşikleriyle büyük oranda benzerlik göstermektedir. Bu bileşiklerin 2-konumlarında

taşıdıkları aromatik halka protonlarındaki kimyasal kayma değerleri Mestra Nova 12.0.1 programı ve literatür bilgileri dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

5d ve **5m** bileşiklerinin C_2 konumuna bağlı fenil grubu $C_{2'-6'}$-H protonları δ 7,33-7,57 ppm'de birlikte multiplet olarak değerlendirilmiştir.

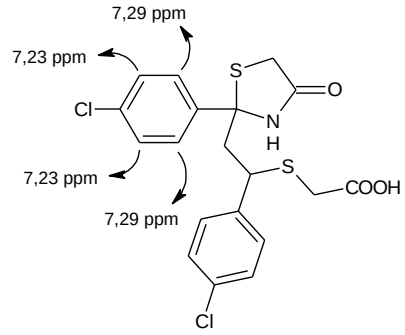
5e, **5i** ve **5r** türevlerinde C_2 konumuna bağlı aromatik halkaların hidrojenleri metil/metoksi ve tiyazolidinon halkasının elektronik etkileri altında kalmaktadır. Monosübstitüe benzenlerde metil ve metoksi grupları elektron verici özelliklerinden dolayı kendilerine göre o- ve p- konumundaki protonların daha fazla gölgelenmelerine yol açmaktadır. Tiyazolidinon halkası da elektron çekici özelliği ile rezonanslara katkıda bulunmaktadır. Her iki grubun etkileri **5e** bileşiği dışında paralellik göstermekte ve kimyasal kayma değerleri Mestra Nova 12.0.1 programı yardımıyla yorumlanmıştır. Buna göre δ 7,18-7,27 ppm'de gözlenen 5H integrallik multiplet 2-metilfenil halkası $C_{4,5,6}$-H ve fenoksifenil $C_{3,5}$-H ve δ 7,47-7,49 ppm'de 1H lık multiplet ise C_3-H olarak değerlendirilmiştir. **5i** ve **5r** bileşiklerinde metoksifenil halkasına ait hidrojenler sırasıyla, δ 6,84-6,86 ppm, δ 6,84-6,88 ppm'deki multipletler $C_{3,5}$-H, δ 7,29-7,36 ppm, δ 7,31-7,36 ppm'deki multipletler C_6-H ve δ 7,41 ppm'deki dubletin dubleti (J=8 Hz, 2 Hz), δ 7,41, 7,46 ppm'deki iki dubletin dubleti (J=8 Hz, 2 Hz) C_4-H protonu olarak değerlendirilmiştir.

Aromatik halkanın 4-konumunda metil ve metoksi sübstitüenti taşıyan **5f**, **5j** ve **5n** bileşiklerinde sırasıyla δ 7,19 ppm'deki dublet (J=8,3 Hz), δ 6,81-6,83 ppm ve δ 7,18-7,20 ppm'deki multipletler $C_{3,5}$-H; δ 7,32 ppm'de dublet, δ 7,36-7,38 ppm'de multiplet ve δ 7,32 ppm'deki dublet $C_{2,6}$-H protonları olarak yorumlanmıştır.

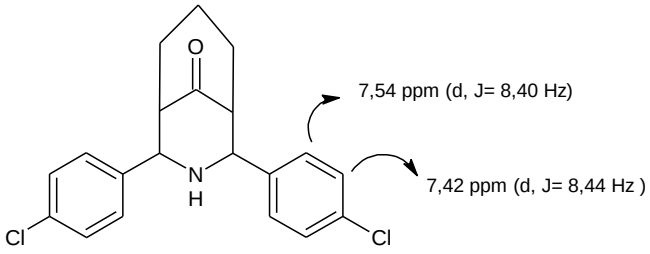
5g-ı ve **5o-p** türevlerinde C_2 konumuna bağlı fenil grubunun 4-konumunda flor, brom, klor, gibi rezonansla elektron verici gruplar taşıdığı göz önüne alındığında halojenlere göre o-konumlarındaki protonlarının daha yukarı alanda yer almaları beklenir. Tiyazolidinon halkasının katkısı da göz önüne alındığında 1,4-sübstitüe türevlerin rezonansları hakkında literatürde farklı değerlendirilmelerin yapıldığı görülmektedir. Bir kısım kaynak halojen gruplarının etkilerini öne çıkarırken başka araştırmalarda diğer grubun etkisinin daha baskın olduğunu kaydetmektedir.

Araştırmamızda **5g**, **5h** ve **5o** bileşiklerinde $C_{2,6}$-H protonlarının δ 7,40-7,41 ppm'de; $C_{3,5}$-H protonlarının ise δ 7,46-7,58 ppm'de rezonansa geldikleri değerlendirilmiştir (AA'BB' bölünmesi). Tek bir kiral karbon atomu taşıyan **5g** ve **5h** bileşiklerinin $C_{2,6}$-H protonlarına ait sinyal dublet (sırasıyla J= 8,3 ve J=8,5 Hz) olarak

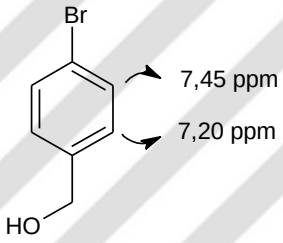
gözlenirken **5o** bileşiğinin $C_{2,6}$-H protonları diastereomeriden kaynaklı iki dublet halinde (J= 8 Hz) izlenmiştir (Mukhtar ve ark. 1999; Parthiban ve ark. 2010; SDBS 12586).



(Mukhtar ve ark. 1999)



(Patrihan ve ark. 2010)



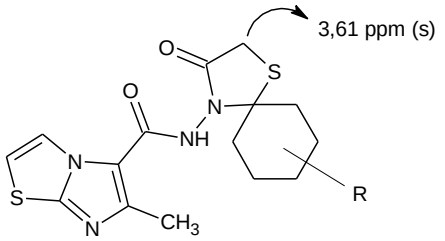
(SDBS 12586)

4-konumunda flor taşıyan **5ı**, **5p** türevlerinde ve 4-konumunda klor taşıyan **5ö** bileşiğinde kimyasal kayma değerlerinin çok yakın olması nedeniyle bu protonların ayrımı yapılamamış ve bu protonlara ait sinyaller δ 7,18-7,52 ppm'de birlikte multiplet değerlendirilmiştir.

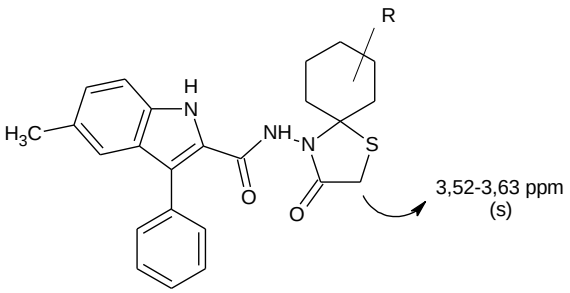
5e, **5f** ve **5n** türevlerinin CH_3 sübstitüentine ait protonların sinyalleri δ 2,25-2,32 ppm'de; **5i**, **5j** ve **5s** bileşiklerinin taşıdığı OCH_3 sübstitüentine ait protonlar ise δ 3,76-3,79 ppm'de 3H integral değerinde singlet olarak izlenmiştir. **5r** bileşiğinin OCH_3 sübstitüentine ait protonlar ise δ 3,78 ve 3,79 ppm'de iki singlet olarak gözlenmektedir (Cihan-Üstündağ ve ark. 2016, Kemp 1987 pp. 137).

4a-i türevlerinin tiyoglikolik asit ile reaksiyonu sonrası kazanılan spiroalkan-3-on türevlerinin (**6a-g**) 2-konumundaki metilen protonları δ 3,55-3,64 ppm aralığında 2H integralde singlet olarak gözlenmiştir. Yaptıkları çalışmalarda benzer şekilde sentezlenen spirotiyazolidinon bileşiklerinin metilen protonlarının kimyasal kayma değerlerini, 2001'de Ur δ 3,61 ppm'de, 2006'da Güzel ve ark. δ 3,52-3,63 ppm'de,

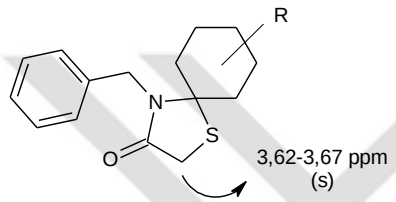
2012'de Ponnuswamy ve ark. δ 3,62-3,67 ppm'de ve 2017'de Kocabalkanlı ve ark. ise δ 3,56-3,62 ppm'de singlet olarak bildirmişlerdir.



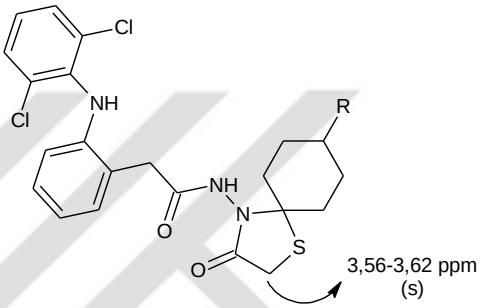
(Ur 2001)



(Guzel ve ark. 2006b)

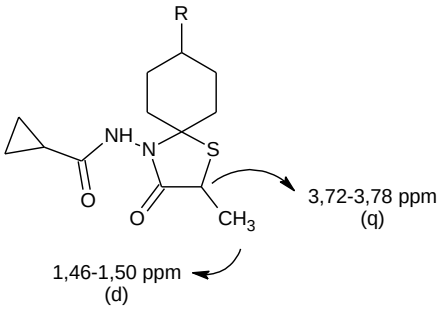


(Ponnuswamy ve ark. 2012)

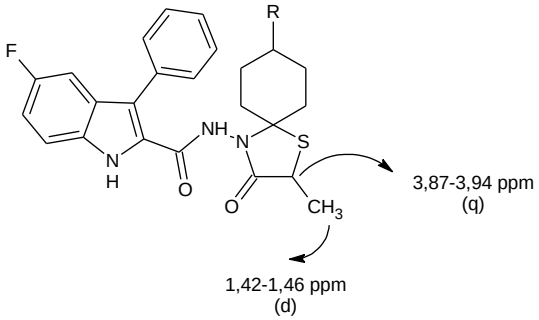


(Kocabalkanlı ve ark. 2017)

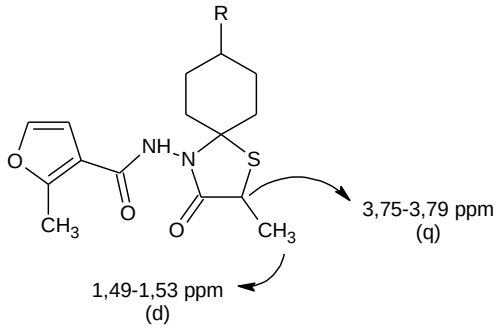
Benzer yöntemle tiyolaktik asit ile reaksiyonla kazanılan spiroalkan-3-on türevlerinde (**6h-m**) ise 2-konumundaki C_2-H protonları δ 3,85-3,93 ppm'de komşu CH_3 protonları ile etkileşerek quartet (J=7-8 Hz) oluşturmuşlardır. C_2-CH_3 protonları ise δ 1,38-1,43 ppm aralığında 3H integral değerindeki dubletler (J=7-8 Hz) olarak izlenmektedir (Cihan 2005; Tanrıver 2010; Tansuyu 2010).



(Tanrıverdi 2010)



(Cihan 2005)



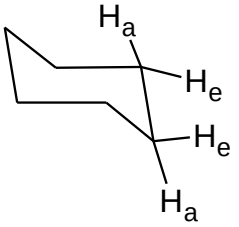
(Tansuyu 2010)

2-Fenoksi-*N*'-sikloalkilidenasetohidrazid türevlerinin (**4a**-**i**) sülfanilasetik asit ve/veya 2-sülfanilpropanoik asit ile reaksiyonuyla kazanılan spiroalkan-3-on türevlerinin (**6a**-**m**) ^{1}H-NMR spektrumlarında alifatik halka hidrojenlerini ayrıntılı yorumlayabilmek için sikloalkanlar hakkındaki bazı bilgileri gözden geçirmek yardımcı olacaktır.

Siklohekzan benimseyebileceği konformasyonel şekillerden en düşük enerjili olduğu sandalye konformasyonunda bulunmayı tercih etmektedir. Siklohekzanın her bir karbon atomunun taşıdığı hidrojenlerden biri aksiyel diğeri ekvatoryal olmak üzere iki farklı pozisyonda bulunmaktadır. Siklohekzana bağlanan herhangi bir sübstitüent ekvatoryal konumda olduğunda konformerin enerjisi daha azdır ve büyük hacimli gruplarda ekvatoryal ve aksiyel konformerler arasındaki enerji farkı daha da büyümektedir. Bu nedenle büyük hacimli gruplar halkanın ekvatoryal konumuna yerleşmeyi tercih etmektedir (Clayden ve ark. 2001 pp. 457-460).

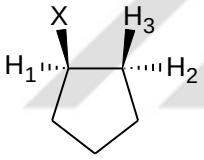
Siklohekzandaki aksiyel ve ekvatoryal protonlar ^{1}H-NMR spektrumlarında farklı yerlerde rezonansa gelebilmektedir. Kimyasal kayma değerleri arasındaki fark yaklaşık δ 0,5 ppm'dir. Bu farklılık siklohekzanın karbon-karbon bağlarının oluşturduğu anizotropik etkiden kaynaklanmaktadır. Bu etkiden dolayı ekvatoryal protonlara ait pikler göreceli olarak aksiyel protonlara ait piklere göre daha aşağı alanda izlenir. Bu fark, ekvatoryal protonların karbon-karbon tek bağlarının meydana getirdiği antiperdeleme bölgesinde bulunmasıyla açıklanmıştır (Balcı 2005 pp.70).

Sandalye şeklindeki siklohekzan için geminal protonlarının etkileşme sabiti $^{2}J_{HH}$= -13 Hz iken; visinal protonlarda etkileşme sabiti $^{3}J_{aa}$= 8-13 Hz (aksiyel-aksiyel), $^{3}J_{ae}$= 2-5 Hz (aksiyel-ekvatoryal) ve $^{3}J_{ee}$= 2-5 Hz (ekvatoryal-ekvatoryal)'dir (Balcı 2005 pp. 108, 117).



$^{2}J_{HH}$= -13 Hz
$^{3}J_{aa}$= 8-13 Hz
$^{3}J_{ae}$= 2-5 Hz
$^{3}J_{ee}$= 2-5 Hz

Siklopentan dört karbon atomunu aynı düzlemde bir karbon atomunu ise bu düzlemin altında ve üstünde yer alacağı açık bir mektup zarfı şekline benzeyen bir konformasyonu benimsemektedir ve halkadaki atomlar hızla aynı düzlemde olmayacak şekilde yer değiştirirler. Bir zaman dilimi içinde halkanın ortalama konformasyonu düzlemsedir ve durum karbon atomlarının üzerindeki visinal hidrojenlerin cis-trans olarak iki farklı şekilde etkileşmelerine neden olmaktadır. Siklopentanlarda her iki etkileşme sabiti yaklaşık olarak eşit değerler almaktadır. Balcıya göre bu etkileşimler J= 5-10 Hz, Williams ve Fleming'e göre J= 1-9 Hz dolaylarındadır (Balcı 2005 pp. 118; Williams ve Fleming 1989 pp. 109).



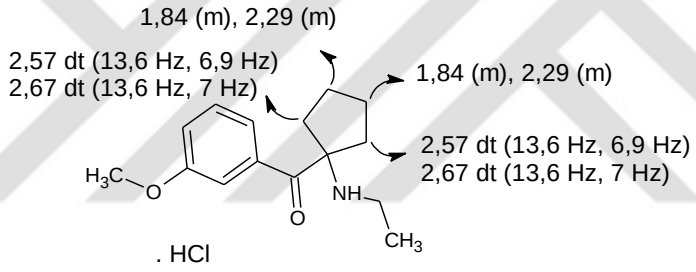
$J_{cis}(J_{1,2})$= 1-9 ; $J_{cis}(J_{1,2})$= 5-10

$J_{trans}(J_{1,3})$= 1-9 ; $J_{trans}(J_{1,3})$= 5-10

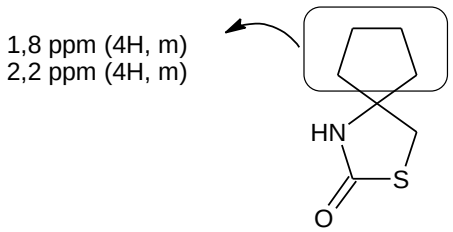
2-Fenoksi-*N*'-siklopentilidenasetohidrazid bileşiğinin (**4a**) sülfanilasetik asit ve 2-sülfanilpropanoik asit ile reaksiyonlarıyla kazanılan **6a** ve **6h** maddelerinin ^{1}H-NMR spektrumlarında, 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan halkasında, siklopentan artığından kaynaklanan, 6 ve 9-konumlarındaki metilen hidrojenleri benzer alanlarda ve pik şekillerinde izlenmektedir. Yorumlar yapılırken **6a** maddesinin HSQC spekrumundan da yararlanılmıştır (Şekil 4-176).

Spektrumlarda sırası ile δ 1,52-1,62 ppm'de ve δ 1,49-1,62 ppm'de gözlenen 4 hidrojen integralde multipletler 7 ve 8-konumlarına ait hidrojenlerdir. **6a** bileşiğinin spektrumunda δ 1,76 ppm'de izlenen 2H integrallik dubletin tripleti (dt) (J=13 Hz, 6 Hz) spiro halkanın 6 ve 9-konumlarındaki iki hidrojene ait olarak değerlendirilmiştir. Aynı pik **6h** bileşiğinin spektrumunda diastereoizomeriden dolayı, δ 1,72 ve δ 1,80 ppm'lerde birer hidrojen integralli, iki dubletin tripleti (dt) olarak olarak izlenmiş, ancak bu piklerde geminal etkileşimler 13 Hz olarak izlenirken, visinal etkileşimlerin

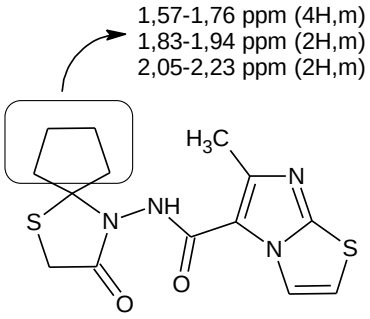
değeri, piklerin bazı bölgeleri üstüste çıktığı için, ortalama bir değer olarak 6 Hz ölçülmüştür. **6a** ve **6h** maddelerinde 6 ve 9-konumlarındaki diğer iki proton ise sırasıyla δ 1,95-2,07 ppm'de ve δ 1,95-2,15 ppm'de (2H) multiplet olarak gözlenmiştir. Değerlendirmeler, Hays ve arkadaşlarının anestezik metoksetaminin sentezi, analizi ve karakterizasyonunu yaptıkları çalışmada yan ürün olarak elde edilen [1-(etilamino)siklopentil](3-metoksifenil)metanon hidroklorürün 600 MHz de kaydedilen ^{1}H-NMR spektrumunda siklopentil artığının 3 ve 4-konumlarındaki protonların bir arada ve multiplet, 2 ve 5-konumundakileri protonların ise 13,6 Hz ve 7,0 Hz lik etkileşimler ile iki dubletin tripleti değerlendirmeleri ile uyum içindedir. (Hays ve ark. 2016). Yapısında siklopentan artığı taşıyan benzer bileşiklerin yeraldığı çalışmaların ^{1}H-NMR spektrumları da incelendiğinde siklopentan artığının metilen protonlarının benzer kimyasal kaymalarla ve çoğunlukla multiplet olarak izlendikleri görülmektedir (El-Zohry 1992; Hozien ve ark.1993; Ur 2001).



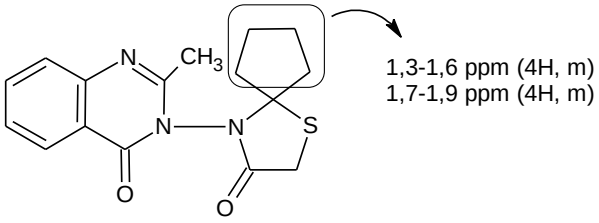
(Hays ve ark. 2016)



(El-Zohry 1992)

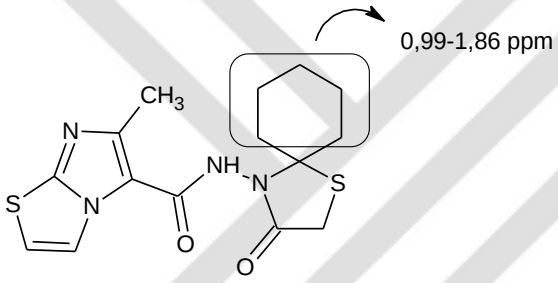


(Ur 2001)

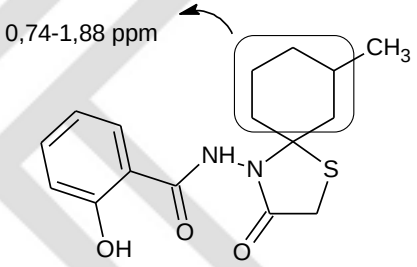


(Hozien ve ark. 1993)

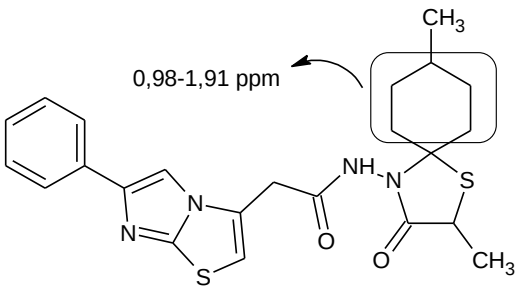
1-Tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on sistemini taşıyan bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumlarında siklohekzan artığı üzerindeki metilen protonları δ 0,74-1,91 ppm aralığında izlenmektedir (Ulusoy 2002; Ur ve ark. 2004; Güzel ve ark. 2006a; Tanrıver 2010; Göktaş ve ark. 2015).



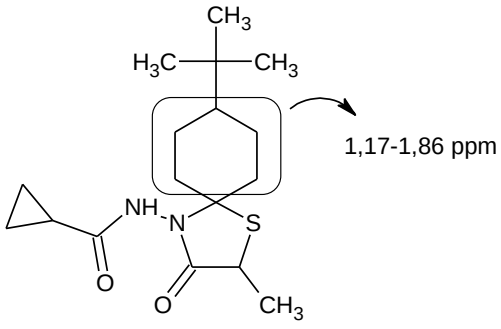
(Ur ve ark. 2004)



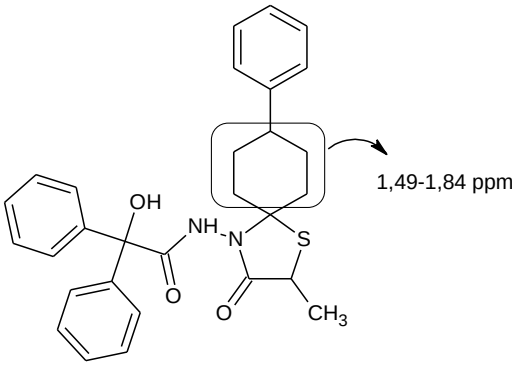
(Göktaş ve ark. 2015)



(Ulusoy ve ark. 2002)



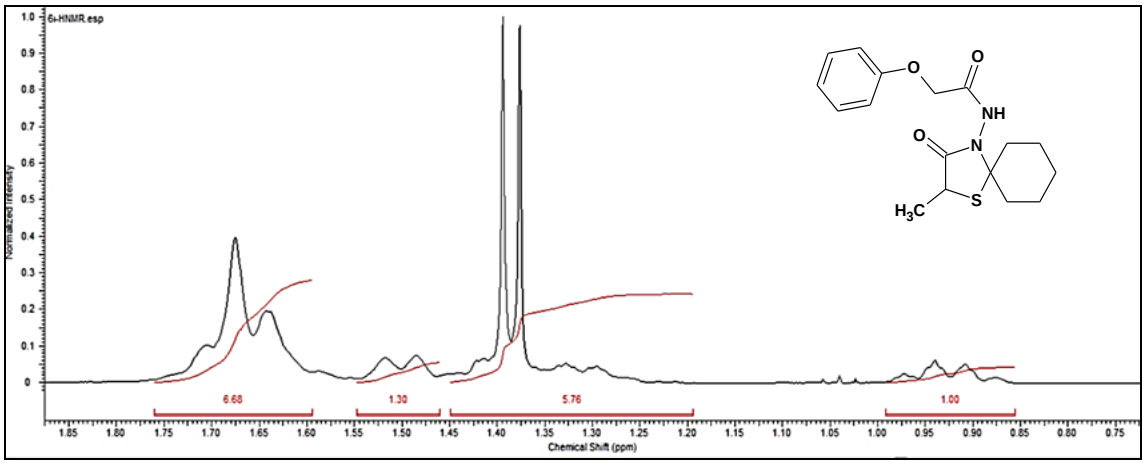
(Tanrıverdi 2010)



(Güzel ve ark. 2006a)

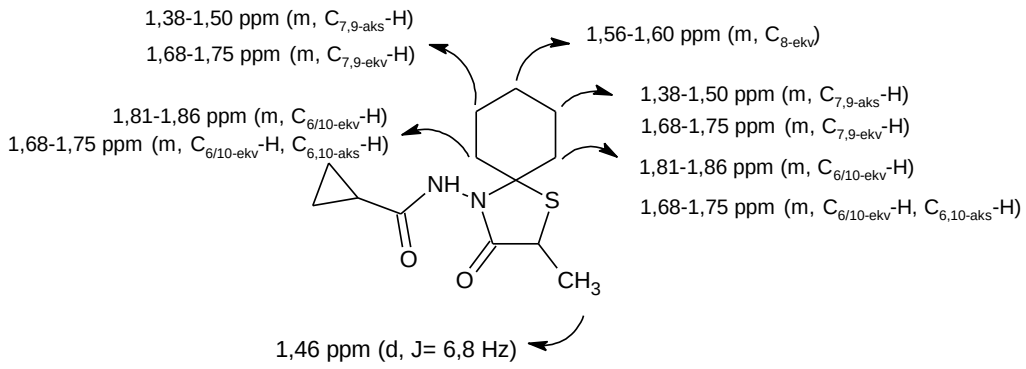
6b-f ve **6ı-m** bileşiklerinin yapılarında ortak olarak taşıdıkları siklohekzan artığına ait metilen protonları literatürle benzer olarak δ 0,62-2,40 ppm'de rezonansa gelmektedir.

2-Fenoksi-*N*'-siklohekzilidenasetohidrazid (**4b**) bileşiğinin 2-sülfanilpropanoik asit ile reaksiyonlarıyla kazanılan **6ı** maddesinin ^{1}H-NMR spektrumunda, 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan halkasında, 8-konumundaki aksiyel hidrojen δ 0,92 ppm'de geminal ve aksiyel-aksiyel etkileşimleri ile yaygın quartet olarak izlenirken, aynı konumdaki ekvatoryal hidrojen de δ 1,50 ppm'de yaygın geminal etkileşimle yaygın dublet görünümünde izlenmektedir. Her iki pik için etkileşme değişmezleri 13 Hz dir. Aksiyel-ekvatoryal ilişkiler kaydedilememiştir. Spiro halkadaki diğer hidrojenler (6, 7, 9 ve 10 numaralı) 2H ve 6H integral değeri ile iki ayrı multiplet olarak rezonansa gelmişlerdir. 2-Metil hidrojenlerine ait pik δ 1,24-1,45 ppm aralığında 5H integrallik multiplet ile birarada çıkmıştır, oluşturduğu dublet ve etkileşim sabiti ile kolaylıkla ayırdedilebilmektedir (Şekil 5-7).

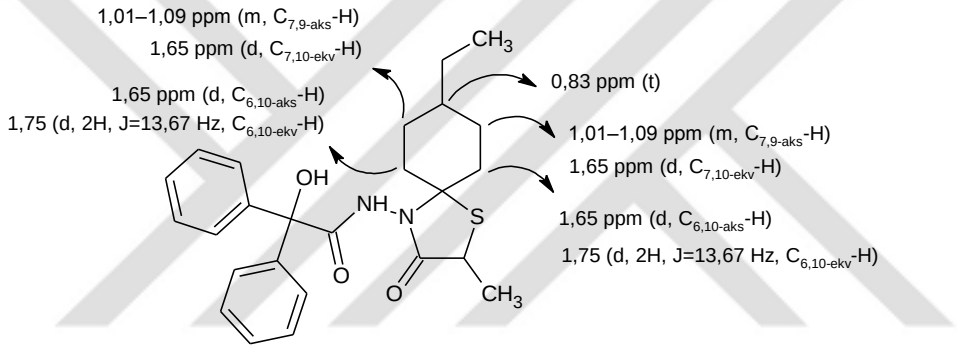


Şekil 5-7: 6ı bileşiğinin H-NMR spektrumu (0,75-1,85 ppm)

Spiro[4.5]dekan halka sistemini taşıyan yapılar için benzer analizler yapılmaktadır (Tanrıver 2010; Güzel ve ark. 2006b).



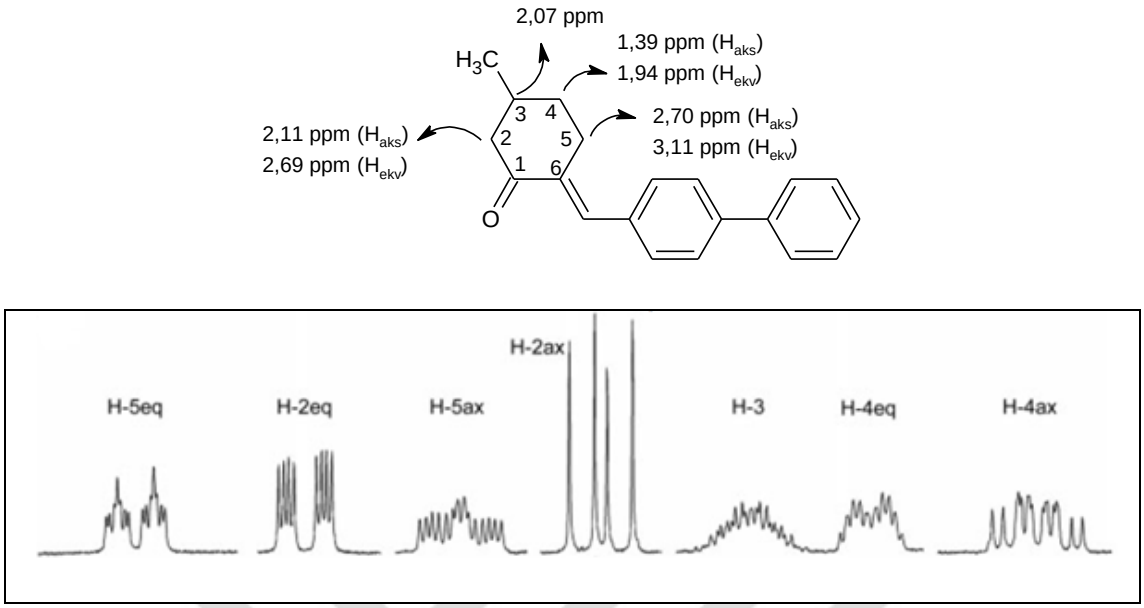
(Tanrıverdi 2010)



(Güzel ve ark. 2006b)

Keton komponenti olarak 3-metilsiklohekzanondan hareketle elde edilen **6b** ve **6i** maddelerinin ^{1}H-NMR spektrumlarında 7-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan halkasına ait hidrojenlerin kimyasal kayma değerleri ve pik şekilleri büyük oranda benzerlik göstermektedir. **6b** molekülünün, 7-metil grubuna komşu 8 nolu karbon atomundaki aksiyel hidrojen δ 0,62 ppm de quartetin dubleti, 7-konumundaki metil ise δ 0,83 ppm de dublet olarak izlenirken aynı hidrojenler **6i** molekülünde sırasıyla δ 0,62 ppm de ve δ 0,82 ppm de aynı bölünme sistemleriyle görülmektedir. **6b** ve **6i** moleküllerinin, metil grubuna komşu 8 nolu karbon atomundaki aksiyel hidrojenin oluşturduğu quartetin dubletinin bir benzerini Pivnenko ve arkadaşlarının 3-metilsiklohekzanonun ariliden türevlerini incelediği çalışmalarında görmekteyiz. Hem deneysel hem de hesaplama ile analiz edilen 4-aksiyal hidrojenin bir quartetin dubleti

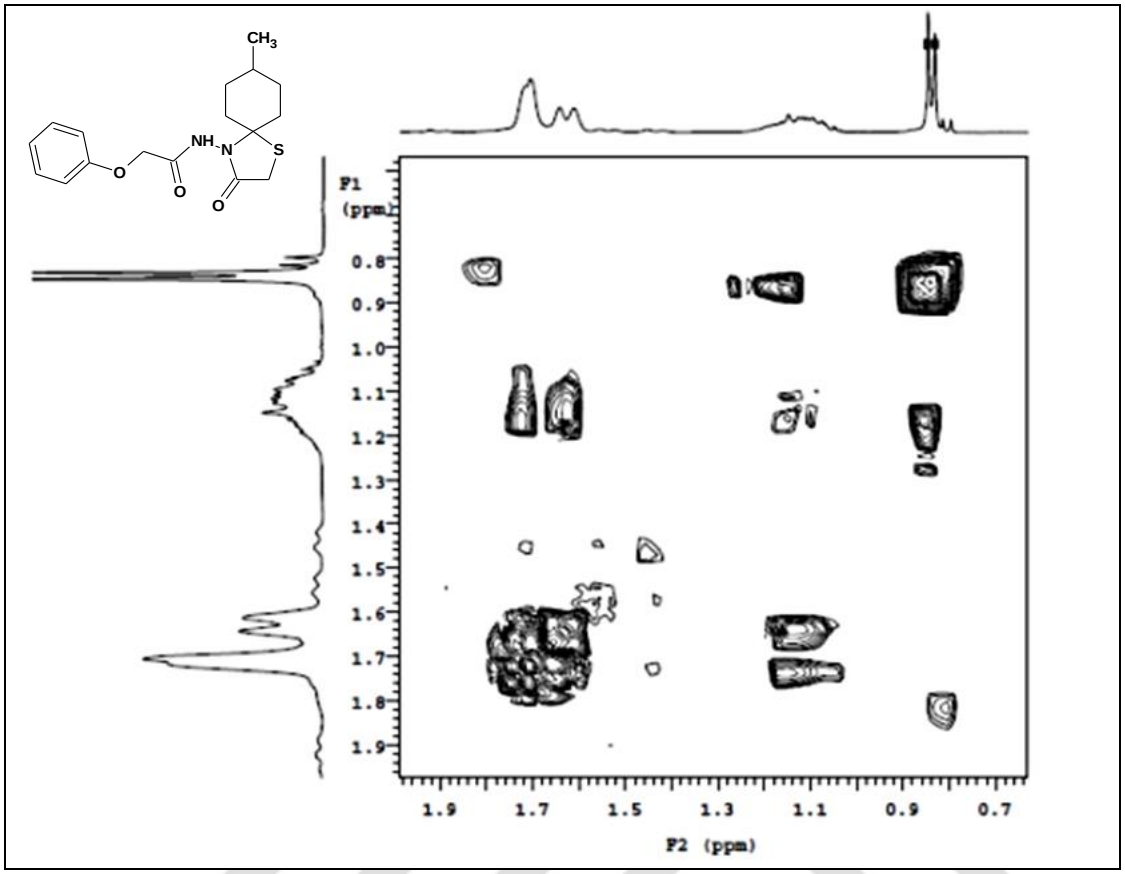
oluşturduğu ve yapıda en fazla gölgelenen proton olduğu kaydedilmiştir. (Pivnenko ve ark. 2003) (Şekil 5-8).



Şekil 5-8: 2-[([1,1'-bifenil]-4-il)metiliden]-5-metilsiklohekzan-1-on'un ^{1}H NMR spektrumu (0,9-2,9 ppm)

6b ve **6i**'de 7-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan sistemindeki diğer hidrojenler ise δ 1,21-1,74 ppm aralığında 8H integral değerinde multipletler oluşturmuştur. **6i** de 2-konumunda bulunan metil protonları δ 1,29-1,73 ppm'de bulunan multiplet içindedir.

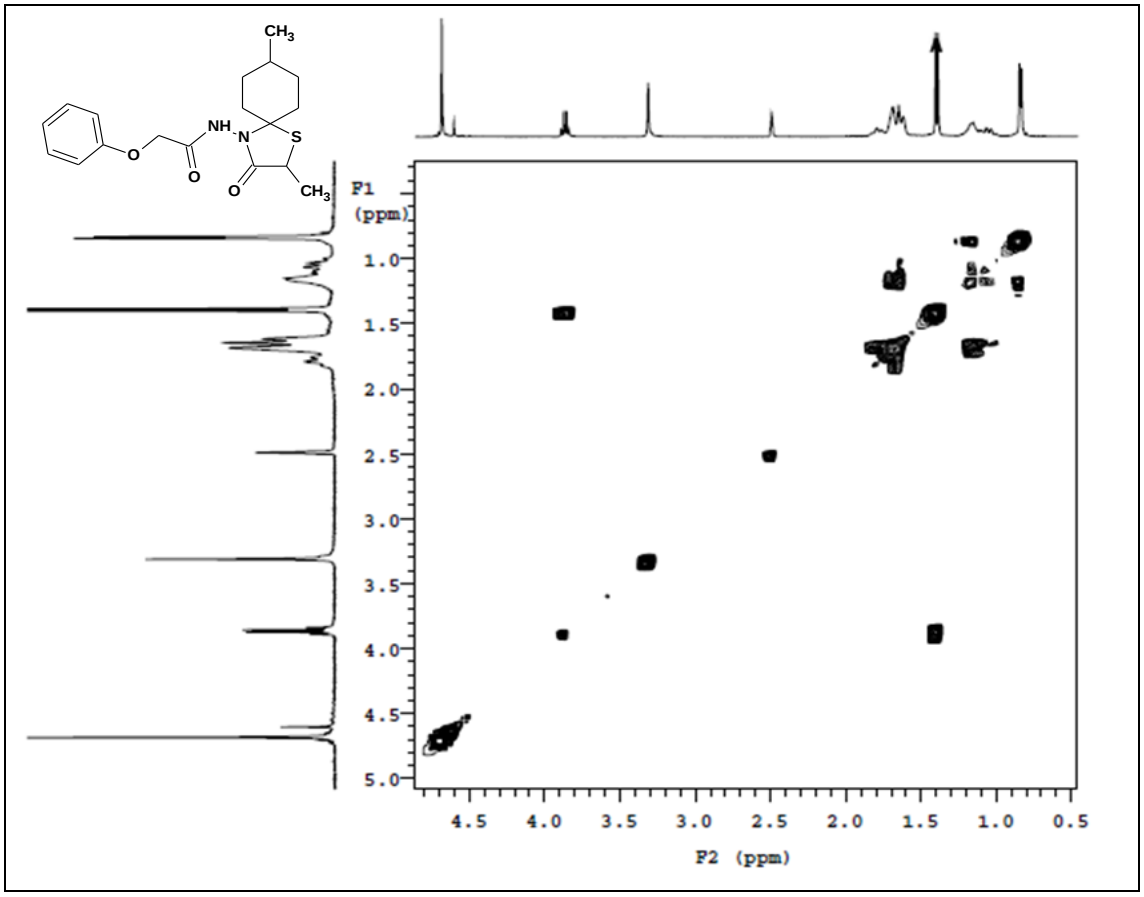
6c maddesinde spiro[4.5]dekan halkasındaki 2, 6, 7, 8, 9 ve 10 konumlarındaki hidrojenlere ait piklerin ayrımının desteklenmesi için proton-proton ilişkilerini gösteren COSY spektrumundan yararlanıldı. COSY etkileşimlerinden δ 1,03-1,22 ppm'deki 3 hidrojen integralli pikin δ 0,83 ppm de gözlenen 8-konumundaki metil protonları ile oluşturduğu çapraz pik bu multipletteki 8 numaralı hidrojene ait olduğunu gösterirken, δ 1,63 ppm de gözlenen iki hidrojenlik dublet ile de ilişkili olması, bu pikin aynı zamanda 7 ve 9 konumlarındaki aksiyal hidrojenlere de ait olduğunu göstermektedir. 7 ve 9-konumlarındaki ekvatoryal hidrojenlere ait olduğu belirlenen δ 1,63 ppm'deki ve etkileşme değişmezi 13 Hz olan dubletin δ 1,66-1,75 ppm'deki multiplet δ 1,63 deki 7 ve 9 numaralı aksiyal hidrojenlere ait pikler ile de ilişkili olması bu multipletin 6 ve 10-konumundaki hidrojenlere ait olduğunu desteklemiştir (Şekil 5-8).



Şekil 5-9: Madde 6c'nin δ 0,7-1,9 ppm arası COSY spektrumu

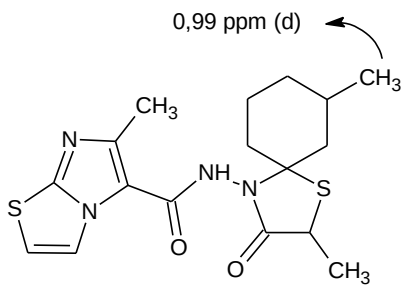
6j molekülü halkanın 2 numaralı karbon atomuna bağlı metil grubu dışında **6c** ile aynı yapıya sahiptir ve COSY spektrumu incelendiğinde, δ 0,82 ppm de yer alan 8 konumundaki metil protonuna ait dubletin, δ 1,00-1,25 ppm'deki üç hidrojenlik multipletle ilişkisi bu pikin **6c** dekine benzer şekilde 7 ve 9-konumlarındaki aksiyal hidrojenler ile 8-konumundaki hidrojene ait olduğunu göstermektedir. δ 1,00-1,25 ppm'deki multiplet δ 1,60-1,80 ppm'deki altı hidrojenlik multiplet ile de korelasyon içindedir. Bu bileşikte 6 ve 10-konumlarındaki hidrojenler ile 7 ve 9-konumlarındaki aksiyal hidrojenlerin kimyasal kaymaları yakın olduğu için ayrılamamış ve birarada gözlenmişlerdir. **6j** nin COSY spektrumunda ayrıca δ 1,38 ppm'deki üç hidrojen integrallik dublet ile δ 3,86 ppm'deki bir hidrojenlik quartetin de ilişkili oldukları görülmektedir. Bu bilgi de ilk pikin 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan halkasının 2-konumundaki metile ve ikinci pikin de 2-konumdaki hidrojene ait olduğunu

kanıtlamaktadır (Şekil 5-9). COSY spektrumlarında aromatik protonlar δ 7,32-6,93 ppm arasındaki çapraz pikler ile de değerlendirilebilmektedir.

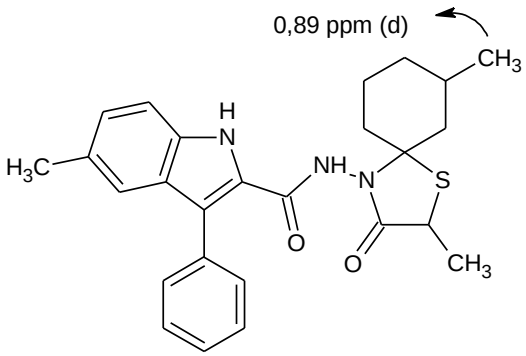


Şekil 5-10: Madde 6j'nin δ 0,5-5,0 ppm arası COSY spektrumu

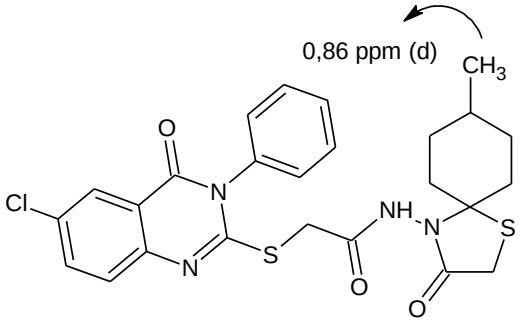
Deneysel bulgular ile 7 veya 8-konumlarındaki metil grubu protonları rezonansları (**6b**, **6c**, **6i** ve **6j)** literatüre uygun olarak δ 0,82-0,83 ppm'de dublet (J=6 Hz) olarak izlenmektedir (Karalı ve ark. 1998; Güzel ve ark. 2006a; Vanderlinden ve ark. 2010).



(Vanderlinden ve ark. 2010)



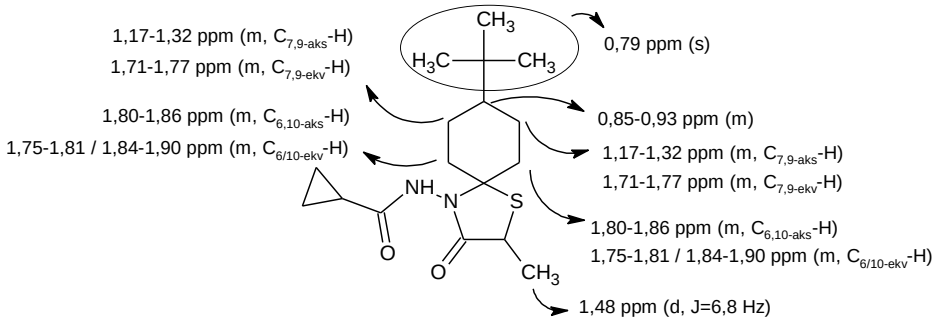
(Güzel ve ark. 2006)



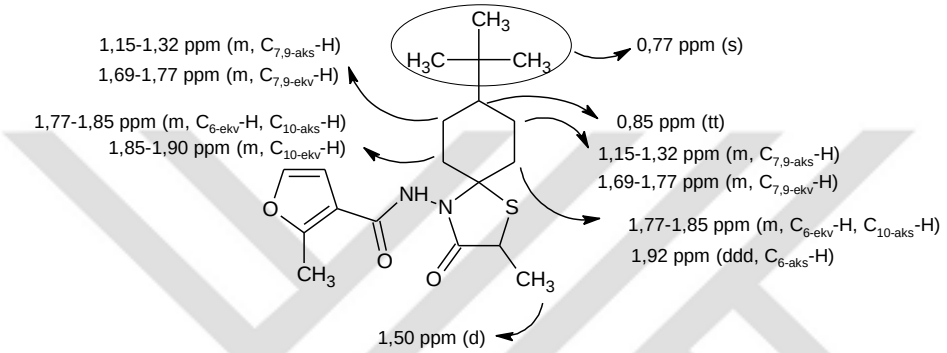
(Karalı ve ark. 1998)

6d ve **6k** bileşiklerinde 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan halkasının 8-konumunda *ter*-butil grubu bulunmaktadır ve ^{1}H-NMR spektrumunlarında halka hidrojenlerine ait pikler, diğer türevlerde olduğu gibi benzer görünümde olup, her iki maddede en fazla gölgelenen protonlar olarak 10H integral değerinde bir rezonans gözlenmiştir. Bu pikin içinde *ter*-butil grubunun hidrojenlerine ait pik singlet olarak saptanabildiği için spektrumlar yorumlanırken sırasıyla δ 0,70-0,90 ppm ve δ 0,70-0,89 ppm'deki multipletler 8-konumundaki hidrojene ait olarak değerlendirilmiş, *ter*-butil hidrojenleri de δ 0,81 ppm ile δ 0,80 ppm'lerdeki singletler olarak değerlendirilmiştir. Spektrumların sonraki alanında 2H ve 6H integralde iki multiplet bulunmaktadır. İlk multiplet daha fazla gölgelenecek olan 7 ve 9-konumlarındaki aksiyel hidrojenlere atfedilmiş, ikinci multipletin 7 ve 9-konumlarındaki ekvatoryal hidrojenler ile 6 ve 10-konumlarındaki hidrojenlere ait olduğu değerlendirmesi yapılmıştır.

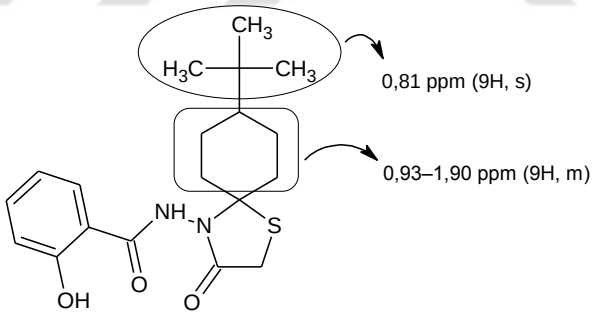
Benzer yapıdaki bileşikler için, Tanrıverdi ve Tansuyu $CDCl_3$, Göktaş ise DMSO-d_6 çözücüleri içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumlarında aşağıdaki değerleri vermişlerdir (Tanrıverdi 2010; Tansuyu 2010; Göktaş ve ark. 2015).



(Tanrıverdi 2010)



(Tansuyu 2010)

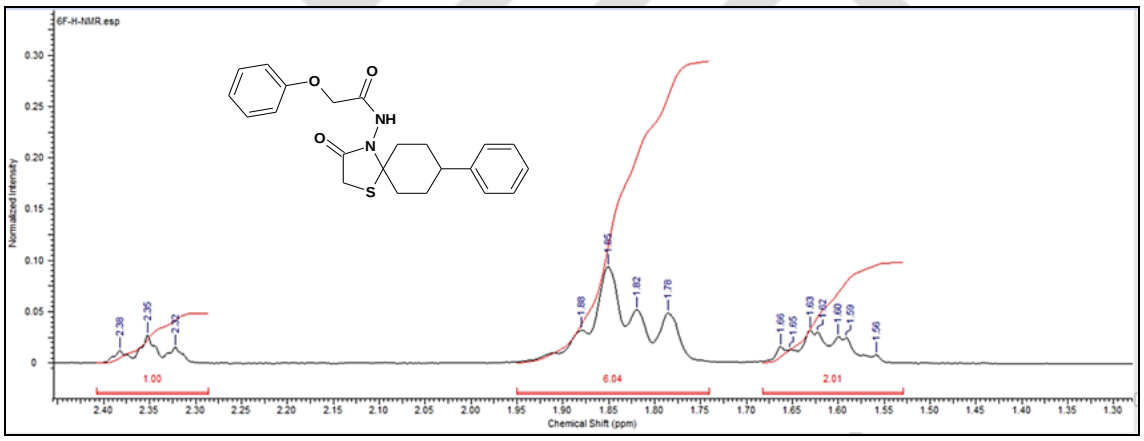


(Göktaş ve ark. 2015)

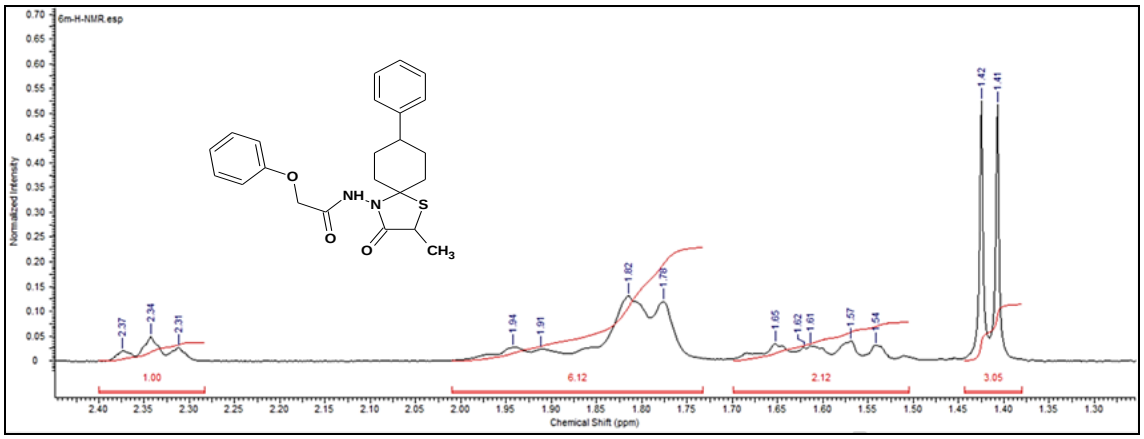
3-Okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan halkasında 8-konumunda triflorometil grubu taşıyan **6e** ve **6l** bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde 6 ve 10 konumlarındaki aksiyel hidrojenler sırasıyla δ 1,36-1,52 ppm ve δ 1,29-1,53 ppm'de, 6 ve 10 konumlarındaki ekvatoryal hidrojenler ile 7 ve 9-konumlarındaki hidrojenler δ 1,69-1,95 ppm ve δ 1,66-1,99 ppm'de, 8-konumundaki hidrojen ise δ 2,10-2,25 ppm ve δ 2,08-2,25 ppm'de multiplet pik şekilleri ile izlenmiştir. **6l** Maddesinin 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan halkasının 2-konumundaki metil hidrojenlerinin oluştuğu dubletin

kimyasal kayma değeri de **6ı-k** bileşiklerinde olduğu gibi δ 1,29-1,53 ppm'deki multipletin içinden ayırdedilmiştir.

6f ve **6m** bileşiklerinin 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan halkası 8-konumunda fenil sübstitüenti taşımaktadır. **6f** ve **6m** nin ^{1}H-NMR spektrumlarında 7 ve 9-konumlarındaki aksiyel hidrojenler sırasıyla δ 1,55-1,50 ppm ve δ 1,48-1,71 ppm'lerde iki hidrojen integralli multipletleri oluştururken, 7 ve 9-konumlarındaki ekvatoryal hidrojenler ile 6 ve 10-konumlarındaki hidrojenler δ 1,74-1,94 ppm ve δ 1,73-2,03 ppm'de, altı hidrojene karşı gelen multipletler halinde gözlenmişlerdir. 8-konumundaki hidrojen ise **6f** maddesinde 7 ve 9-konumlarındaki aksiyel hidrojenlerle (aksiyel-aksiyel, 13 Hz) ve ekvatoryal hidrojenlerle (aksiyel-ekvatoryel, 3Hz) etkileşerek δ 2,35 ppm'de tripletin tripleti (tt) bölünme şekli ile rezonansa gelmektedir. **6m** bileşiğinde ise aksiyel-aksiyel etkileşimler gözlenirken aksiyel-ekvatoryal etkileşim 400 MHz alınan spektrumda gözlenememekte ve δ 2,35 ppm'de yaygın bir triplet olarak izlenmiştir (Şekil 5-11 ve 5-12).



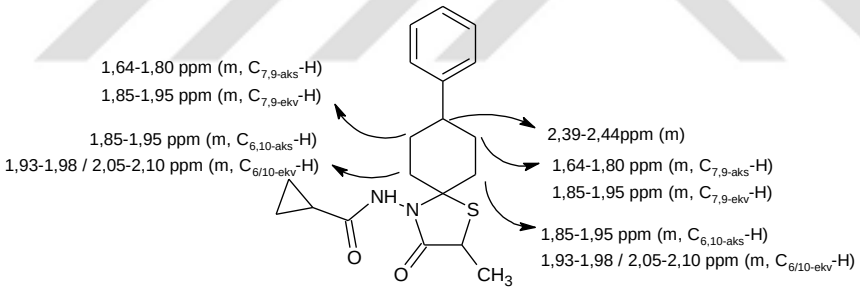
Şekil 5-11: Madde 6f'nin δ 1,30-2,40 ppm arası ^{1}H-NMR Spektrumu



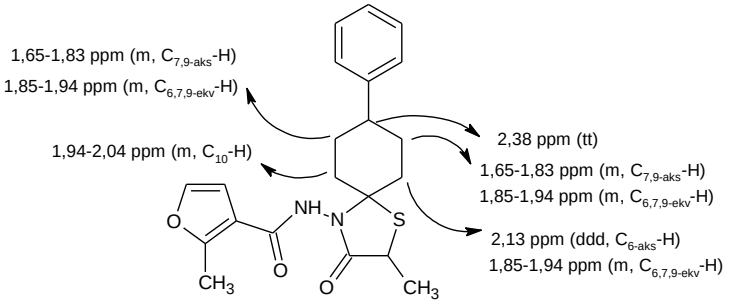
Şekil 5-12: Madde 6m'nin δ 1,30-2,40 ppm arası ^{1}H-NMR Spektrumu

8-konumundaki fenil halkası hidrojenlerinin bir tanesi (muhtemelen 4-konumu) maddelerin yapısında bulunan fenoksi halkası 3 ve 5-konumundaki hidrojenlerle bir arada rezonansa gelmiş, diğerleri 4H integral değeri ile δ 7,25-7,37 ppm aralığında saptanmıştır.

Aşağıda benzer yapıdaki bileşikler için, Tanrıverdi ve Tansuyu'nun ^{1}H-NMR spektrumlarında verdikleri değerler görülmektedir (Tanrıverdi 2010; Tansuyu 2010).



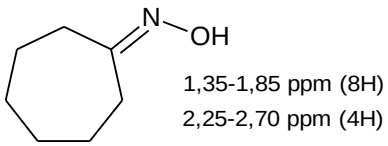
(Tanrıverdi 2010)



(Tansuyu 2010)

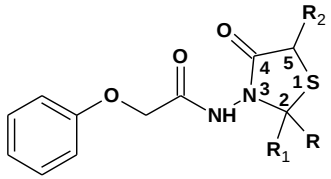
6g bileşiğinin 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.6]undekan artığının NMR spektrumunda δ 1,32-1,43 ppm, δ 1,43-1,68 ppm, δ 1,87 ppm, δ 1,99 ppm ve δ 3,57 ppm rezonansa gelen yedi metilen grubununun pikleri yeralmaktadır. 2-Konumundaki metilen protonları δ 3,57 ppm de ve daha önce değinildiği üzere iki hidrojene karşı gelen singleti oluşturmaktadır (Bakınız sayfa 268). Spiro karbon atomuna komşu olan 6 ve 11-konumunda bulunan metilen gruplarının protonları J =11,5 Hz ve J= 8 Hz etkileşim sabiteleri ile biri yaygın olmak üzere ikişer protonluk dubletin dubletleri halinde izlenmektedir. 6 ve 11-konumlarındaki protonların geminal (J^2 =11,5 Hz) ve 7 ve 10-konumundaki protonlar ile olan visinal etkileşimleri (J^3 = 8 Hz) sonucu oluşan bölünme şeklinin beklenen dubletin dubletinin dubleti halinde gözlenmemesi, visinal protonlardan biriyle bölünürken diğeri ile molekülün geometrisine bağlı olarak 90^o bir açı ile konumlanma olasılığı nedeniyle bölünmediği şeklinde düşünülmüştür. 8 ve 9-konumundaki protonlar δ 1,32-1,43 ppmdeki multiplet, 7 ve 10-konumundaki protonlar ise δ 1,43-1,68 ppmdeki multipletleri oluşturmaktadır.

Sikloheptanon oksimler ve sikloheptanon oksimlerin O-açiltürevleri ile ilgili bir araştırmada halkanın protonları sekiz ve dört hidrojene karşı gelen iki ayrı grup halinde kaydedilmiştir ve bir ayırıma gidilmemiştir (Zhukovskaya ve Dikusar 2010).



Sikloheptanon oksim

Tablo 5-16: *N*-(2-sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (5a-s) ^{1}H-NMR verileri



Madde	R	R_1	R_2	Fenoksi grubu				NH	Tiyazolidinon			Alifatik ve Aromatik Hidrojenler
				OCH_2	$C_{2,6}$-H	C_4-H	$C_{3,5}$-H		C_5-H	C_5-CH_3	C_2-H	
5a	CH_3	CH_3	H	4,70 (2H, s)	6,98-7,01 (3H, m)		7,29-7,33 (2H, m)	10,28 (1H, s)	3,66 (2H, s)	-	-	1,45 (6H, s, CH_3)
5b	CH_3	C_2H_5	H	4,65, 4,69 (2H, 2d, J=15 Hz)	6,93-6,97 (3H, m)		7,27-7,30 (2H, m)	10,20 (1H, s)	3,58 (2H, s)	-	-	0,90 (3H, t, J=7 Hz, $CH_2C\mathbf{H_3}$), 1,40 (3H, s, CH_3), 1,53-1,62;1,64-1,73 (1H, 1H, 2m, $C\mathbf{H_2}CH_3$)
5c	C_2H_5	C_2H_5	H	4,68 (2H, s)	6,94-6,97 (3H, m)		7,27-7,31 (2H, m)	10,04 (1H, s)	3,55 (2H, s)	-	-	0,92 (6H, t, J= 7 Hz, $CH_2C\mathbf{H_3}$), 1,59-1,71 (4H, m, $C\mathbf{H_2}CH_3$)
5d	H	C_6H_5	H	4,47, 4,52 (2H, 2d, J=15 Hz)	6,80 (2H, d, J=8 Hz)	6,92 (1H, td, J= 7,4 Hz, 1 Hz)	7,21 (2H, t, J=7,8 Hz)	10,46 (1H, s)	3,74 (1H, d, J=16 Hz, C_5-H_a), 3,88 (1H, dd, J=16 Hz, 1 Hz, C_5-H_b)	-	5,79 (1H, s)	7,33-7,44 (5H, m, fenil C_{2-6}-H)

Tablo 5-16 (devam)

Madde	R	R_1	R_2	Fenoksi grubu				NH	Tiyazolidinon			Alifatik ve Aromatik Hidrojenler
				OCH_2	$C_{2,6}$-H	C_4-H	$C_{3,5}$-H		C_5-H	C_5-CH_3	C_2-H	
5e	H	C_6H_4(2-CH_3)	H	4,50, 4,55 (2H, 2d, J=15 Hz)	6,82 (2H, dd, J=8 Hz, 1 Hz)	6,93-6,96 (1H, m)	7,18-7,27 (5H, fenil $C_{3,5}$-H ve 2-metilfenil $C_{4,5,6}$-H)	10,53 (1H, s)	3,77 (1H, d, J=16 Hz, C_5-H_a), 3,86 (1H, dd, J=16 Hz, J= 2Hz, C_5-H_b)	-	6,05 (1H, s)	2,25 (3H, s, CH_3),7,18-7,27 (5H, m, fenil $C_{3,5}$-H ve 2-metilfenil $C_{4,5,6}$-H), 7,47-7,49 (1H, m, 2-metilfenil C_3-H)
5f	H	C_6H_4(4-CH_3)	H	4,48, 4,53 (2H, 2d, J=15 Hz)	6,82 (2H, d, J=7,8 Hz)	6,95 (1H, t, J=7,5 Hz)	7,22-7,25 (2H, m)	10,41 (1H, s)	3,75 (1H, d, J=16 Hz, C_5-H_a), 3,87 (1H, dd, J=16 Hz, 2 Hz, C_5-H_b)	-	5,77 (1H, s)	2,31 (3H, s, CH_3), 7,19 (2H, d, J=8,3 Hz, 4-metilfenil $C_{3,5}$-H), 7,32 (2H, d, J=8,3 Hz, 4-metilfenil $C_{2,6}$-H)
5g	H	C_6H_4(4-Br)	H	4,50, 4,54 (2H, 2d, J=15 Hz)	6,82 (2H, d, J= 8 Hz)	6,95 (1H, t, J= 8 Hz)	7,21-7,26 (2H, m)	10,44 (1H, s)	3,75 (1H, d, J=16 Hz,C_5-H_a), 3,91 (1H, dd, J=16 Hz, 2 Hz, C_5-H_b)	-	5,80 (1H, s)	7,41 (2H, d, J= 8,3 Hz, 4-bromofenil $C_{2,6}$-H), 7,57 (2H, d, J=8,3 Hz, 4-bromofenil $C_{3,5}$-H)
5h	H	C_6H_4(4-Cl)	H	4,48, 4,52 (2H, 2d, J=15 Hz)	6,80 (2H, d, J=7 Hz)	6,93 (1H, t, J= 7 Hz)	7,21 (2H, t, J= 7 Hz)	10,39 (1H, s)	3,73 (1H, d, J=16 Hz, C_5-H_a), 3,89 (1H, dd, J=16 Hz, 2 Hz, C_5-H_b)	-	5,80 (1H, s)	7,41 (2H, d, J=8,5 Hz, 4-klorofenil $C_{2,6}$-H), 7,46 (2H, d, J=8,5 Hz, 4-klorofenil $C_{3,5}$-H)

Tablo 5-16 (devam)

Madde	**R**	**R_1**	**R_2**	**Fenoksi grubu**				**NH**	**Tiyazolidinon**			**Alifatik ve Aromatik Hidrojenler**
				OCH_2	**$C_{2,6}$-H**	**C_4-H**	**$C_{3,5}$-H**		**C_5-H**	**C_5-CH_3**	**C_2-H**	
5ı	H	C_6H_4(4-F)	H	4,49, 4,55 (2H, 2d, J=15 Hz)	6,81-6,84 (2H, m)	6,93-6,97 (1H, m)	7,18-7,52 (6H, m, 4-florofenil $C_{2,3,5,6}$-H ve fenil $C_{3,5}$-H)	10,44 (1H, s)	3,76 (1H, d, J=16 Hz, C_5-H_a), 3,90 (1H, dd, J=16 Hz, 2 Hz, C_5-H_b)	-	5,81 (1H, s)	7,18-7,52 (6H, m, 4-florofenil $C_{2,3,5,6}$-H ve fenil $C_{3,5}$-H)
5i	H	C_6H_4(2-OCH_3)	H	4,52, 4,57 (2H, 2d, J=15 Hz)	6,92-7,05 (3H, m, $C_{2,4,6}$-H)		7,21-7,25 (2H, m)	10,54 (1H, s)	3,68 (1H, d, J=16 Hz, C_5-H_a), 3,80 (1H, dd, J=16 Hz, 2 Hz, C_5-H_b)	-	6,05 (1H, s)	3,79 (3H, s, OCH_3), 6,84-6,86 (2H, m, 2-metoksifenil $C_{3,5}$-H), 7,29-7,36 (1H, m, 2-metoksifenil C_4-H), 7,41 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz, 2-metoksifenil C_6-H)
5j	H	C_6H_4(4-OCH_3)	H	4,48, 4,53 (2H, 2d, J=15 Hz)	6,92-6,96 (3H, m, $C_{2,4,6}$-H)		7,22-7,25 (2H, m)	10,40 (1H, s)	3,74 (1H, dd, J=16 Hz, 1 Hz, C_5-H_a), 3,87 (1H, dd, J=16 Hz, 2 Hz, C_5-H_b)	-	5,77 (1H, s)	3,77 (3H, s, OCH_3), 6,81-6,83 (2H, m, 4-metoksifenil $C_{3,5}$-H), 7,36-7,38 (2H, m, 4-metoksifenil $C_{2,6}$-H)
5k	CH_3	CH_3	CH_3	4,68 (2H, s)	6,94-6,99 (3H, m)		7,28-7,31 (2H, m)	10,33 (1H, s)	3,95 (1H, q, J=7 Hz)	1,40 (3H, d, J=7 Hz)	-	1,44 (6H, s, C_2-CH_3)
5l	C_2H_5	C_2H_5	CH_3	4,67 (2H, s)	6,94-6,97 (3H, m)		7,27-7,31 (2H, m)	10,04 (1H, s)	3,86 (1H, q, J=7 Hz)	1,39 (3H, d, J=7 Hz)	-	0,89, 0,93 (6H, 2t, J= 7 Hz, $CH_2C\mathbf{H_3}$), 1,56-1,73 (4H, m, $C\mathbf{H_2}CH_3$)

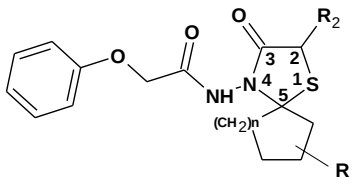
Tablo 5-16 (devam)

Madde	R	R_1	R_2	Fenoksi grubu				NH	Tiyazolidinon			Alifatik ve Aromatik Hidrojenler
				OCH_2	$C_{2,6}$-H	C_4-H	$C_{3,5}$-H		C_5-H	C_5-CH_3	C_2-H	
5m	H	C_6H_5	CH_3	4,46, 4,47, 4,52, 4,53 (2H, 4d, J=15 Hz)	6,80 (2H, d, J=7 Hz)	6,92 (1H, t, J= 7,3 Hz)	7,19-7,23 (2H, m)	10,49 (1H, s)	4,04, 4,11, 4,22 (1H, 3q, J=7 Hz)	1,47-1,54 (3H, m)	5,78 (1H, s)	7,35-7,57 (5H, m, fenil C_{2-6}-H)
5n	H	C_6H_4(4-CH_3)	CH_3	4,48, 4,49, 4,52, 4,53 (2H, 4d, J=15 Hz)	6,81-6,86 (2H, m)	6,94-6,97 (1H, m)	7,21-7,26 (2H, m)	10,45 (1H, s)	4,04, 4,13 (1H, q, qd, J=7 Hz, 2 Hz)	1,50, 1,51 (3H, 2d, J=7 Hz)	5,76, 5,77 (1H, s, d, J= 2 Hz)	2,32 (3H, s, CH_3), 7,18-7,20 (2H, m, 4-metilfenil $C_{3,5}$-H), 7,32 (2H, d, J=8 Hz, 4-metilfenil $C_{2,6}$-H)
5o	H	C_6H_4(4-Br)	CH_3	4,50, 4,51, 4,53, 4,54 (2H, 4d, J=15 Hz)	6,80-6,85 (2H, m)	6,93-7,00 (1H, m)	7,21-7,27 (2H, m)	10,48 (1H, s)	4,06, 4,17 (1H, q, qd, J=7 Hz, 2 Hz)	1,50, 1,52 (3H, 2d, J=7 Hz)	5,79 (1H, s)	7,40, 7,41 (2H, 2d, J=8 Hz, 4-bromofenil $C_{2,6}$-H), 7,56, 7,58 (2H, d, J=8 Hz, 4-bromofenil $C_{3,5}$-H)
5ö	H	C_6H_4(4-Cl)	CH_3	4,48, 4,49, 4,53, 4,54 (2H, 4d, J=15 Hz)	6,79-6,83 (2H, m)	6,91-6,98 (1H, m)	7,18-7,25 (2H, m)	10,44 (1H, s)	4,05, 4,15 (1H, q, qd, J=7 Hz, 2 Hz)	1,46-1,54 (3H, m)	5,79 (1H, s)	7,40-7,47 (4H, m, 4-klorofenil $C_{2,3,5,6}$-H)
5p	H	C_6H_4(4-F)	CH_3	4,49, 4,50, 4,54, 4,55 (2H, 4d, J=15 Hz)	6,80-6,85 (2H, m)	6,93-6,97 (1H, m)	7,18-7,51 (6H, m, 4-florofenil $C_{2,3,5,6}$-H ve fenil $C_{3,5}$-H)	10,46 (1H, s)	4,06, 4,16 (1H, q, qd, J=7 Hz, 2 Hz)	1,51, 1,52 (3H, 2d, J=7 Hz)	5,81 (1H, s)	7,18-7,51 (6H, m, 4-florofenil $C_{2,3,5,6}$-H ve fenil $C_{3,5}$-H)

Tablo 5-16 (devam)

Madde	**R**	**R_1**	**R_2**	**Fenoksi grubu**				**NH**	**Tiyazolidinon**			**Alifatik ve Aromatik Hidrojenler**
				OCH_2	**$C_{2,6}$-H**	**C_4-H**	**$C_{3,5}$-H**		**C_5-H**	**C_5-CH_3**	**C_2-H**	
5r	H	C_6H_4(2-OCH_3)	CH_3	4,52, 4,53, 4,57, 4,58 (2H, 4d, J=15 Hz)	6,92-7,05 (3H, m, $C_{2,4,6}$-H)		7,21-7,26 (2H, m)	10,59 (1H, s)	4,00, 4,05 (1H, q, qd, J=7 Hz, 1,5 Hz)	1,45, 1,47 (3H, 2d, J=7 Hz)	6,00, 6,10 (1H, s, d, J=1,5 Hz)	3,78, 3,79 (3H, 2s, OCH_3), 6,84-6,88 (2H, m, 2-metoksifenil $C_{3,5}$-H), 7,31-7,36 (1H, m, 2-metoksifenil C_4-H),7,41, 7,46 (1H, 2dd, J=8 Hz, 2Hz, 2-metoksifenil C_6-H)
5s	H	C_6H_4(3-OCH_3)	CH_3	4,50, 4,51, 4,55, 4,56 (2H, 4d, J=15 Hz)	6,91-7,02 (4H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H ve 3-metoksifenil C_2-H)		7,21-7,25 (2H, m)	10,53 (1H, s)	4,05, 4,14 (1H, q, qd, J=7 Hz, 1,6 Hz)	1,51 (3H, t, J=7 Hz)	5,78, 5,79 (1H, s, d, J=1,6 Hz)	3,76 (3H, s, OCH_3), 6,82-6,86 (2H, m, 3-metoksifenil C_{4-5}-H), 6,91-7,02 (4H, m, fenil $C_{2,4,6}$-H ve 3-metoksifenil C_2-H), 7,28-7,32 (1H, m, 3-metoksifenil C_6-H)

Tablo 5-17: *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (6a-m) ^{1}H-NMR verileri



Madde	R	R_2	n	Fenoksimetil grubu			NH	Spiro halka		
				OCH_2	$C_{2,4,6}$-H	$C_{3,5}$-H		C_2-H	C_2-CH_3	Alifatik ve Aromatik hidrojenler
6a	H	H	1	4,68 (2H, s)	6,95-6,99 (3H, m)	7,27-7,32 (2H, m)	10,36 (1H, s)	3,64 (2H, s)	-	1,52-1,62 (4H, m, $C_{7,8}$-H), 1,76 (2H, dt, J=13 Hz, 6 Hz, $C_{6,9}$-H); 1,95-2,07 (2H, m, $C_{6,9}$-H)
6b	3-CH_3	H	2	4,69 (2H, s)	6,95-7,00 (3H, m)	7,27-7,32 (2H, m)	10,29 (1H, s)	3,56 (2H, s)	-	0,62 (1H, qd, J=13 Hz, 3Hz, $C_{8\text{-aks}}$-H), 0,83 (3H, d, J=6 Hz, C_7-CH_3), 1,21-1,74 (8H, m, C_6-H, C_7-H, $C_{8\text{-ekv}}$-H, C_9-H ve C_{10}-H)
6c	4-CH_3	H	2	4,68 (2H, s)	6,95-7,00 (3H, m)	7,27-7,32 (2H, m)	10,33 (1H, s)	3,57 (2H, s)	-	0,83 (3H, d, J=6 Hz, CH_3), 1,03-1,22 (3H, m, $C_{7\text{-aks}}$-H, C_8-H ve $C_{9\text{-aks}}$-H), 1,63 (2H, d, J= 13 Hz, $C_{7,9\text{-ekv}}$-H), 1,66-1,75 ($C_{6,10}$-H)
6d	4-$C(CH_3)_3$	H	2	4,68 (2H, s)	6,95-7,00 (3H, m)	7,27-7,32 (2H, m)	10,30 (1H, s)	3,55 (2H, s)	-	0,70-0,90 (1H, m, C_8-H), 0,81 (9H, s, *ter*-butil CH_3), 1,07-1,23 (2H, m, $C_{7,9\text{-aks}}$-H), 1,54-1,71 (6H, m, $C_{7,9\text{-ekv}}$-H ve $C_{6,10}$-H)

Tablo 5-17 (devam)

Madde	R	R_2	n	Fenoksimetil grubu			NH	Spiro halka		
				OCH_2	$C_{2,4,6}$-H	$C_{3,5}$-H		C_2-H	C_2-CH_3	Alifatik ve Aromatik hidrojenler
6e	4-CF_3	H	2	4,69 (2H, s)	6,97-7,03 (3H, m)	7,31-7,35 (2H, m)	10,38 (1H, s)	3,63 (2H, s)	-	1,36-1,52 (2H, m, $C_{6,10\text{-aks}}$-H), 1,69-1,95 (6H, m, $C_{6,10\text{-ekv}}$-H ve $C_{7,9}$-H), 2,10-2,25 (1H, m, $C_{8\text{-aks}}$-H)
6f	4-C_6H_5	H	2	4,72 (2H, s)	6,96-7,07 (3H, m)	7,14-7,22 (3H, m, C_8-fenil hidrojeni ile birlikte)	10,36 (1H, s)	3,61 (2H,s)	-	1,55-1,70 (2H, m, $C_{7,9\text{-aks}}$-H, 1,74-1,94 (6H, m, $C_{7,9\text{-ekv}}$-H ve $C_{6,10}$-H), 2,35 (1H, tt, J=13 Hz, 3 Hz, C_8-H), 7,14-7,22 (3H, m, fenil C_8-H ve fenoksifenil $C_{3,5}$-H), 7,25-7,37 (4H, m, fenil)
6g	H	H	3	4,70 (2H, s)	6,96-7,01 (3H, m)	7,29-7,33 (2H, m)	10,33 (1H, s)	3,57 (2H, s)	-	1,32-1,43 (4H, m, $C_{8,9}$-H), 1,43-1,68 (4H, m, $C_{7,10}$-H), 1,87 (2H, dd, J=11,5 Hz, 8 Hz, $C_{6/11}$-H), 1,99 (2H, yaygın dd, J=11,5 Hz, 8 Hz, $C_{6/11}$-H)
6h	H	CH_3	1	4,68 (2H, s)	6,95-6,99 (3H, m)	7,28-7,32 (2H, m)	10,39 (1H, s)	3,92 (1H, q, J=7 Hz)	1,41 (3H, d, J=7 Hz)	1,49-1,62 (4H, m, $C_{7,8}$-H), 1,72, 1,80 (1H, 1H, dt, J=13 Hz, 6 Hz, $C_{6,9}$-H); 1,95-2,15 (2H, m, $C_{6,9}$-H)

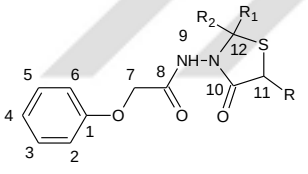
Tablo 5-17 (devam)

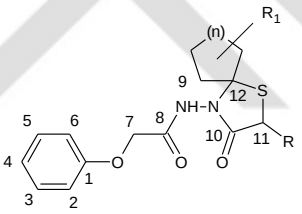
Madde	R	R_2	n	Fenoksimetil grubu			NH	Spiro halka		
				OCH_2	$C_{2,4,6}$-H	$C_{3,5}$-H		C_2-H	C_2-CH_3	Alifatik ve Aromatik hidrojenler
6ı	H	CH_3	2	4,69 (2H, s)	6,96-7,02 (3H, m)	7,29-7,34 (2H, m)	10,37 (1H, s)	3,87 (1H, q, J=7 Hz)	1,39 (3H, d, J=7 Hz)	0,92 (1H, yaygın q, J=13 Hz, $C_{8\text{-aks}}$-H), 1,24-1,45 (2H, m, $C_{7,9\text{-aks}}$-H), 1,50 (1H, yaygın d, J=13 Hz, $C_{8\text{-ekv}}$-H), 1,56-1,78 (6H, m, $C_{6,10}$-H, $C_{7,9\text{-ekv}}$-H)
6i	3-CH_3	CH_3	2	4,68 (2H, s)	6,95-7,00 (3H, m)	7,27-7,32 (2H, m)	10,33 (1H, s)	3,86 (1H, q, J=7 Hz)	1,39 (3H, d, J=7 Hz)	0,62 (1H, qd, J=13 Hz, 3Hz, $C_{8\text{-aks}}$-H), 0,82 (3H, d, J=7 Hz, C_7-CH_3), 1,29-1,73 (8H, m, C_6-H, C_7-H, $C_{8\text{-ekv}}$-H, C_9-H ve C_{10}-H)
6j	4-CH_3	CH_3	2	4,68 (2H, s)	6,93-6,99 (3H, m)	7,26-7,32 (2H, m)	10,31 (1H, s)	3,86 (1H, q, J=7 Hz)	1,38 (3H, d, J= 7 Hz)	0,82 (3H, d, J=6 Hz, C_8-CH_3), 0,96-1,25 (3H, m, $C_{7,9\text{-aks}}$ ve C_8-H), 1,56-1,85 (6H, m, $C_{6,10}$-H, $C_{7,9\text{-ekv}}$-H)
6k	4-$C(CH_3)_3$	CH_3	2	4,68 (2H, s)	6,94-7,00 (3H, m)	7,27-7,31 (2H, m)	10,34 (1H, s)	3,85 (1H, q, J=7 Hz)	1,38 (3H, d, J=7 Hz)	0,70-0,89 (1H, m, C_8-H), 0,80 (9H, s, *ter*-butil CH_3), 1,04-1,24 (2H, m, $C_{7,9\text{-aks}}$-H), 1,54-1,79 (6H, m, $C_{7,9\text{-ekv}}$-H, $C_{6,10}$-H)
6l	4-CF_3	CH_3	2	4,66 (2H, s)	6,94-7,00 (3H, m)	7,28-7,32 (2H, m)	10,40 (1H, s)	3,92 (1H, q, J=7 Hz)	1,39 (3H, d, J=7 Hz)	1,29-1,53 (2H, m, $C_{6,10\text{-aks}}$-H), 1,66-1,99 (6H, m, $C_{6,10\text{-ekv}}$-H ve $C_{7,9}$-H), 2,08-2,25 (1H, m, C_8-H)
6m	4-C_6H_5	CH_3	2	4,73 (2H, s)	6,95-7,06 (3H, m)	7,14-7,21 (3H, m, C_8- fenil hidrojeni ile birlikte)	10,44 (1H, s)	3,93 (1H, q, J=8 Hz)	1,43 (3H, d, J=8 Hz)	1,48-1,71 (2H, m, $C_{7,9\text{-aks}}$-H), 1,73-2,03 (6H, m, $C_{7,9\text{-ekv}}$-H, $C_{6\text{-}10}$-H), 2,35 (1H, yaygın t, J=13 Hz, C_8-H), 7,14-7,21 (3H, m, fenoksifenil $C_{3,5}$-H ile birlikte), 7,25-7,37 (4H, m, fenil)

5.4.4. *N*-(sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid (5) ve *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksi asetamid türevlerinin (6) ^{13}C-NMR Verileri

Çalışmamızda sentezlenen bileşiklerin oluşumlarını desteklemek için bileşiklerin ^{13}C-NMR (proton decoupled) (**5a-s** ve **6a-d, 6f-m)**, APT (Attached Proton Test) (**5c, 5e-g, 5ı, 5j, 5l, 5n, 5p-s** ve **6a, 6b, 6d, 6e-h, 6ı)** ve DEPT (Distortionless Enhanced by Polarization Transfer) (**5b, 5d, 5k, 5m, 5ö** ve **6ı, 6j-m**) spektrumları alınarak karbonların kimyasal kayma değerleri belirlenmiştir. Ayrıca örnek olarak seçilen **5b**, **5f**, **5h**, **6a-c**, **6i** ve **6j** bileşiklerinde daha ayrıntılı incelemek için karbon-hidrojen ilişkilerini ortaya koyan HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) deneyi uygulanmış; **6c** ve **6j** bileşiklerinde ise uzak mesafe karbon-hidrojen ilişkilerini gösteren HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) deneylerinden faydalanılmıştır.

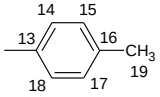
5b, **5f**, **5h**, **6a-c**, **6i** ve **6j** bileşiklerindeki ^{13}C-^{1}H ilişkilerinin daha kolay ifade edilebilmesi için 2D spektrumların analizlerinde genel nomenklatür numaralandırma kurallarına dikkat edilmeksizin aşağıdaki gibi numaralandırma yapılmıştır.



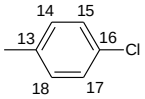


5b= R_1: CH_3, R_2: CH_2-CH_3

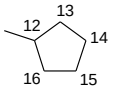
5f= R_1: H , R_2:



5h= R_1: H , R_2:

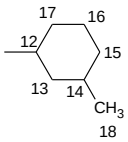


6a= n:1, R_1:



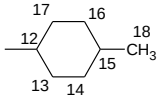
R: H

6b= n:2, R_1:



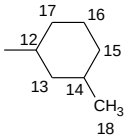
R: H

6c= n:2, R_1:



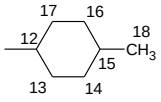
R: H

6i= n:2, R_1:



R: CH_3

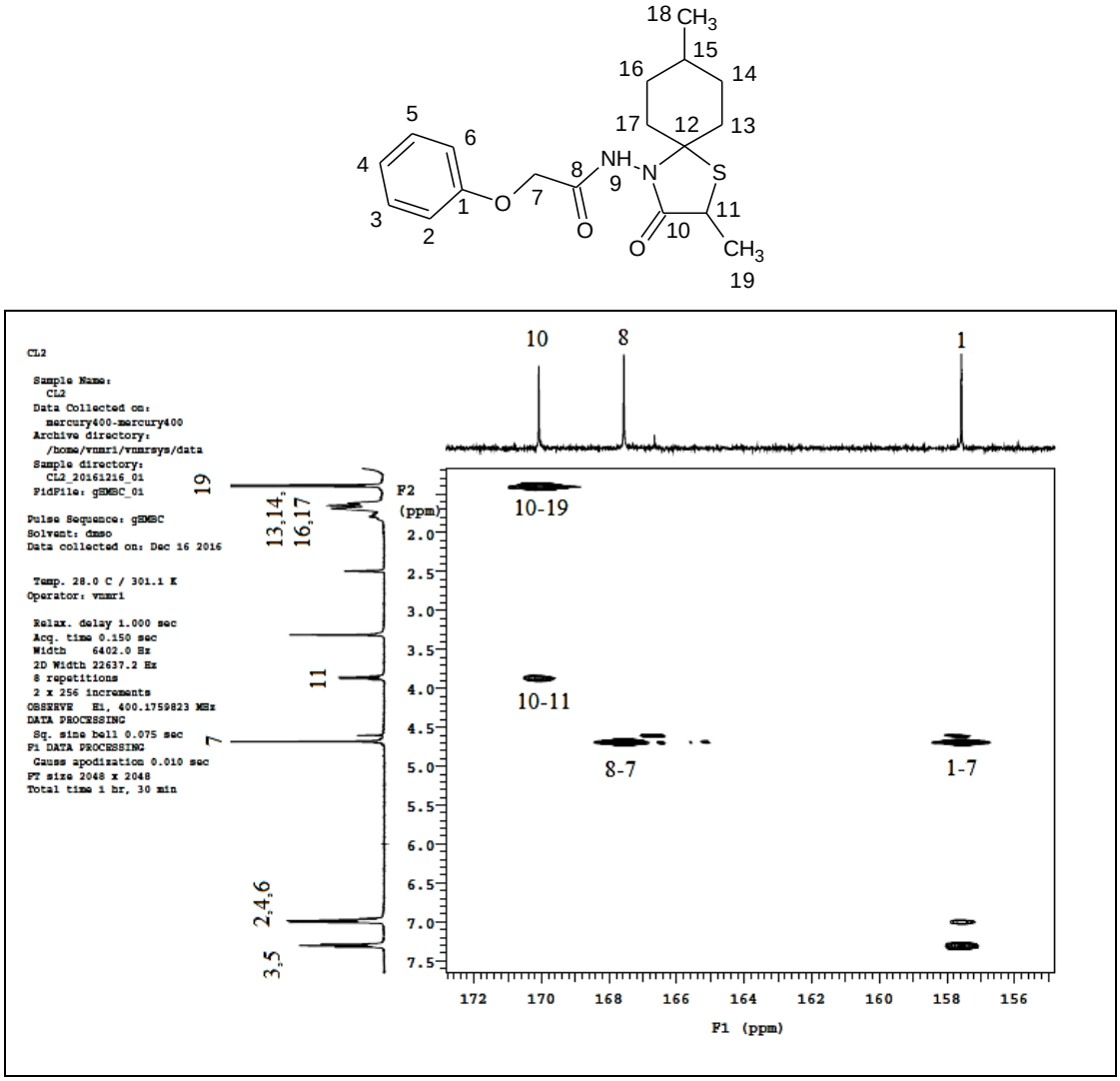
6j= n:2, R_1:



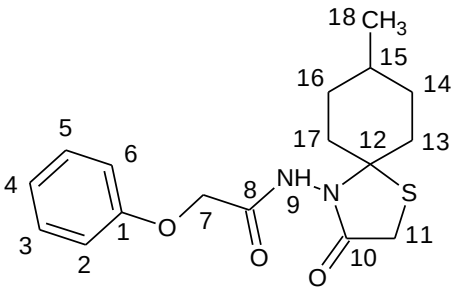
R: CH_3

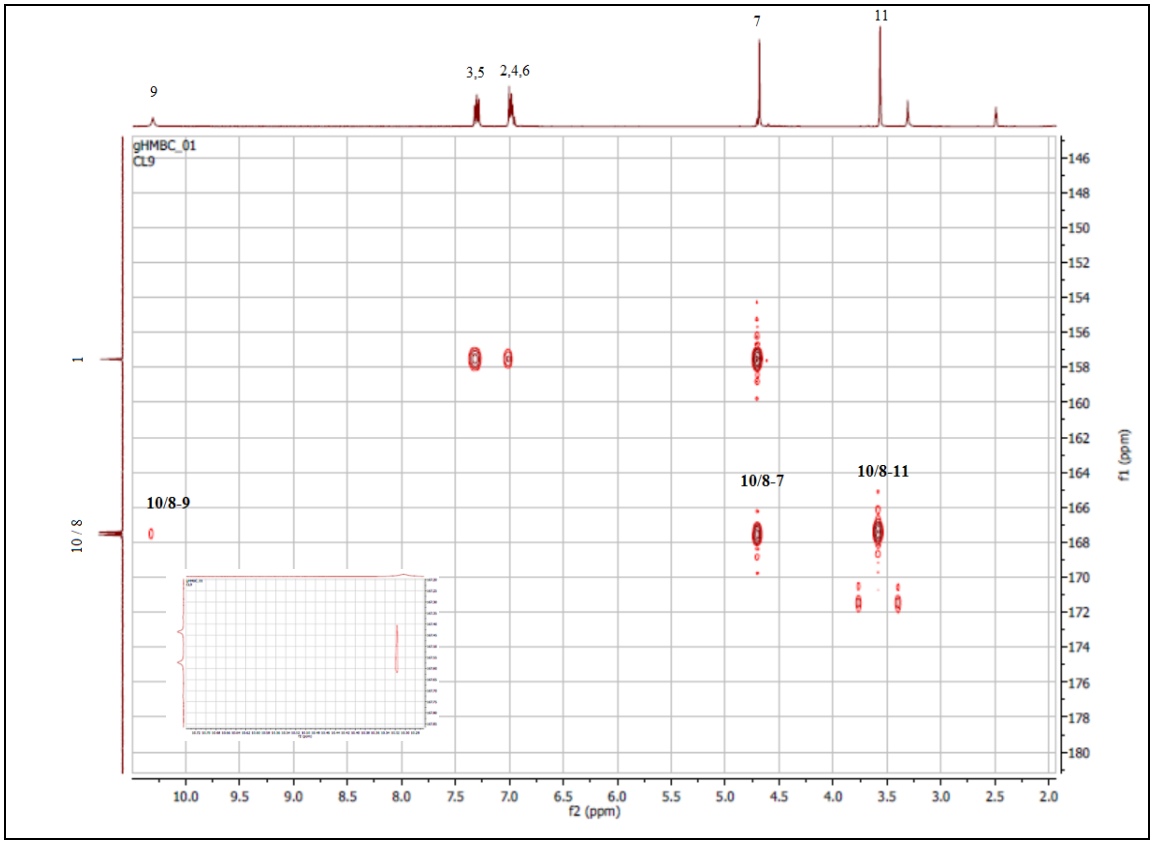
Karbonil grupları çeşitlilik göstermelerine (amit, aldehit v.b. gibi) rağmen bu gruba ait karbon atomları spektrumlarda δ 160-220 ppm gibi yüksek kimyasal kayma değerleri ile hemen kolayca ayrılabilen karbon atomları olup (Kemp 1987 pp. 148) spektrumlarımızda δ 166,69-172,99 aralığındaki rezonanslar karbonil gruplarından kaynaklanan sinyaller olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerimizde yer alan iki karbonil grubunun (CONH ve halka içi CO) rezonanslarına ait pikler HMBC deneyi uygulanarak ayırt edilmiş, ayrıca literatür verileri ile de desteklenmiştir.

6j bileşiğinin HMBC spektrumu incelendiğinde (Şekil 5-13), ^{13}C skalasında δ 170,11 ppm'de izlenen pikin ^{1}H skalasındaki 11 ve 19 numaradaki hidrojen atomlarının pikleri ile ilişkili olması nedeniyle bu pik 10 numaralı (halka içi CO) karbonil karbonuna ait olarak; δ 167,59 ppm'de izlenen pik ise 7 numaradaki hidrojen atomunun piki ile ilişkide olmasından dolayı 8 numaradaki (CONH) karbonil karbonuna ait rezonanslar olarak değerlendirilmiştir. **6j** nin spektrumunda karbonil gruplarının karbon atomlarının, azot atomları üzerindeki hidrojenler ile beklenen ilişkileri ise izlenememektedir. Diğer örnek bileşik merkaptoasetik asitten türetilen spiro türevlerden biri olup (**6c)**, spektrumunda (Şekil 5-14) karbonil gruplarının karbon atomları rezonansları δ 167,45 ve 167,59 ppm değerlerinde bulunmaktadır. Merkaptoasetik asitten türetilen spiro türevlerin (**6a-g**) ^{13}C spektrumlarında her iki karbonil grubunun kimyasal kaymaları son derece yakın olduğundan her iki grubun rezonanslarının ayırımını yapabilmek güçleşmektedir. Karbon atomlarının (8 ve 10) 11 nolu hidrojen atomları ile olan ilişkileri gösteren çapraz pikler örtüşmekte olup iki karbonil karbon atomunun rezonanslarının ayırımına olanak vermemektedir. Karbonil karbonlarının azot atomu (9) üzerindeki hidrojen ile de ilişkili oldukları ancak, ilişkinin 167,59 ppm deki sinyal ile daha bir güçlü olarak izlendiği ve literatür değerleri ile birlikte 10 numaralı karbon atomundan kaynaklanabileceği şeklinde değerlendirilmiştir.



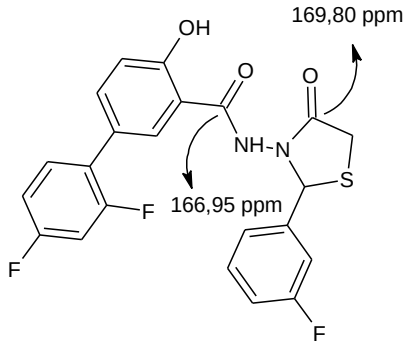
Şekil 5-13: Madde 6j'nin HMBC spektrumu (156-172 ppm)



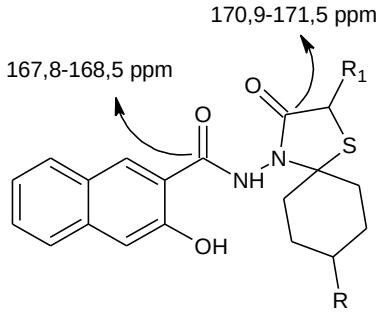


Şekil 5-14: Madde 6c'nin HMBC spektrumu (146-180 ppm)

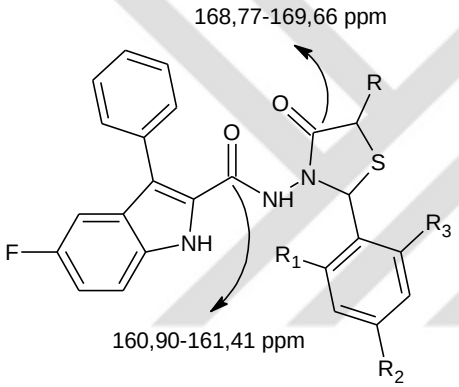
Benzer yapıdaki bileşiklerin söz konusu karbonil karbonları rezonansları için (halka içi CO/CONH) δ 167,8-168,5 / 170,9-171,5 ppm (Göktaş ve ark. 2015), δ 166,95 / 169,80 ppm (Küçükgüzel ve ark. 2006), δ 168,77-169,66 / 160,90-161,41 ppm (Cihan-Üstündağ ve ark. 2016) ve δ 157,40-158,72 / 170,69-173,88 ppm (İsaoğlu 2015) değerleri verilmektedir.



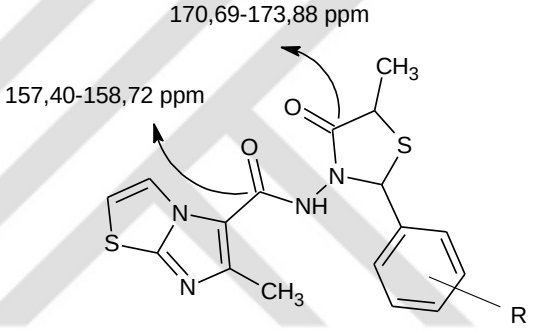
(Küçükgüzel 2006)



(Göktaş ve ark. 2015)



(Cihan-Üstündağ ve ark. 2016)



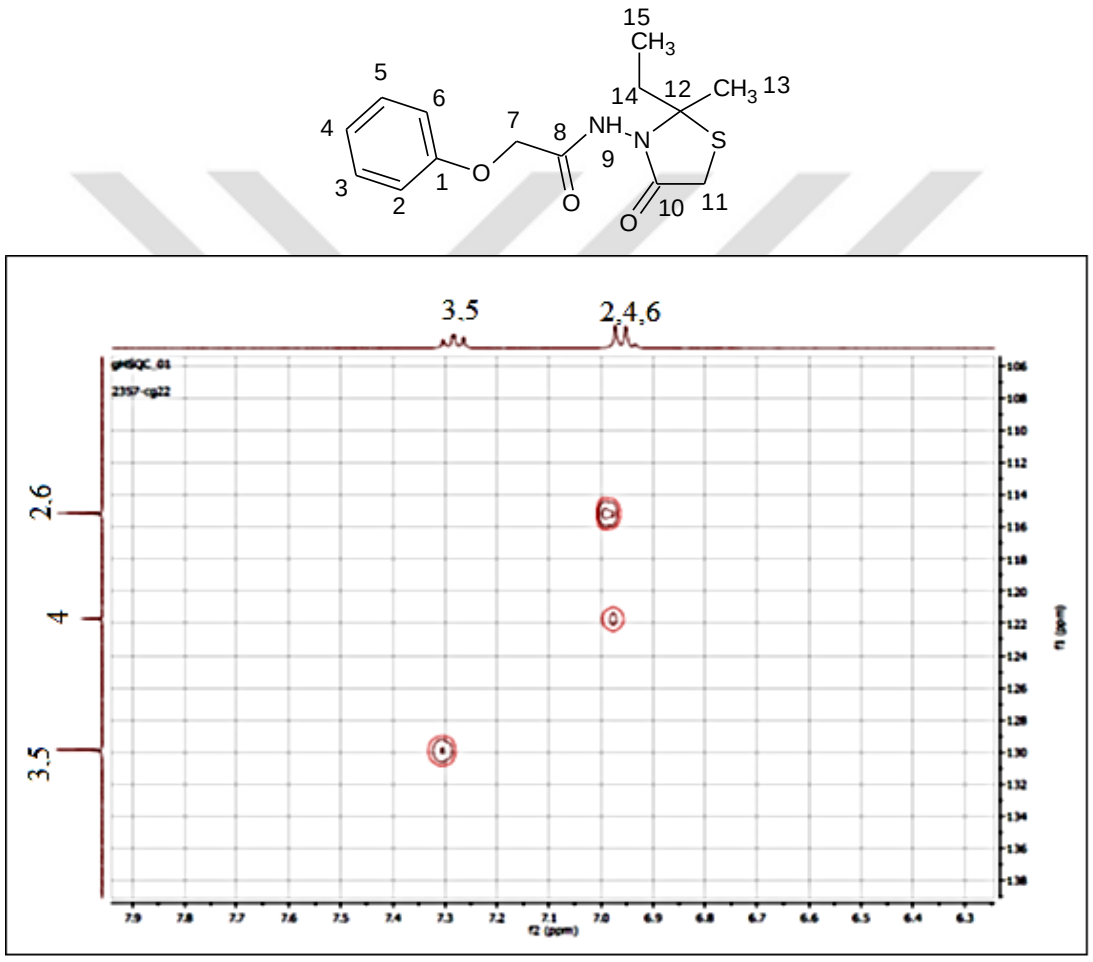
(İsaoğlu 2015)

Yukarıdaki değerlendirme temel alınarak **5a-s** ve **6a-m** türevlerinin ^{13}C-NMR spektrumlarında, halka içi karbonil grubu karbon atomlarının rezonansları δ 167,59-172,99 ppm aralığında, daha yukarı alandaki rezonanslar, δ 166,69-168,23 ppm, ise CONH grubu karbon atomlarına ait olarak kabul edilmiştir.

2-Sülfanilpropanoik asit (tiyolaktik asit) ile oluşturduğumuz diastereomerik **5m-s** bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumlarında çoğunlukla ikili izlenen proton rezonanslarına paralel şekilde karbon atomlarının rezonansları da ^{13}C-NMR spektrumlarında beklenecegi üzere tekli, ikili veya üçlü pikler halinde yer almaktadır.

5b, **5f**, **5h**, **6a**, **6b**, **6c**, **6i** ve **6j** türevlerinin HSQC spektrumlarında sp^2 atomların rezonansa geldiği 110-140 ppm (F_1 skalası)- 6-8 ppm (F_2 skalası) bölgesinde benzer çapraz pikler izlenmektedir. Bileşiklerde δ 6,80-7,00 ppm aralığındaki fenil halkasının 2, 4, 6-konumlu protonlarına ait sinyallerin ^{13}C skalasındaki δ 114,69-115,29

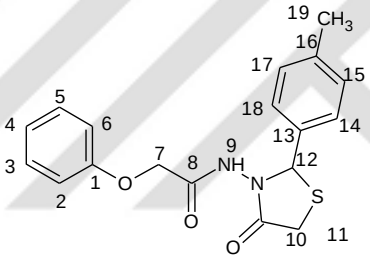
ve δ 121,20-121,80 ppm deki sinyaller ile, δ 7,22-7,32 ppm aralığındaki 3 ve 5-konumlu protonların sinyallerinin ise δ 129,41-129,91 ppm aralığındaki sinyaller ile çapraz pikler oluşturduğu görülmektedir. Şekil 5-15 te (**5b**) izlenen çapraz pikler δ 114,70 ppm de görülen rezonansın fenil halkasının 2 ve 6, δ 121,26 ppm deki rezonansın 4 ve δ 129,41 ppm deki rezonansın ise 3 ve 5-konumlarındaki karbon atomlarına ait olduğunu göstermektedir. Bileşiğin spektrumda izlenme olanağı bulunmayan 1 konumundaki tersiyer karbon atomu ^{13}C spektrumunda δ 157,63 ppm de kolaylıkla ayırt edilebilmektedir (Şekil 4-67 ve Şekil 4-68).

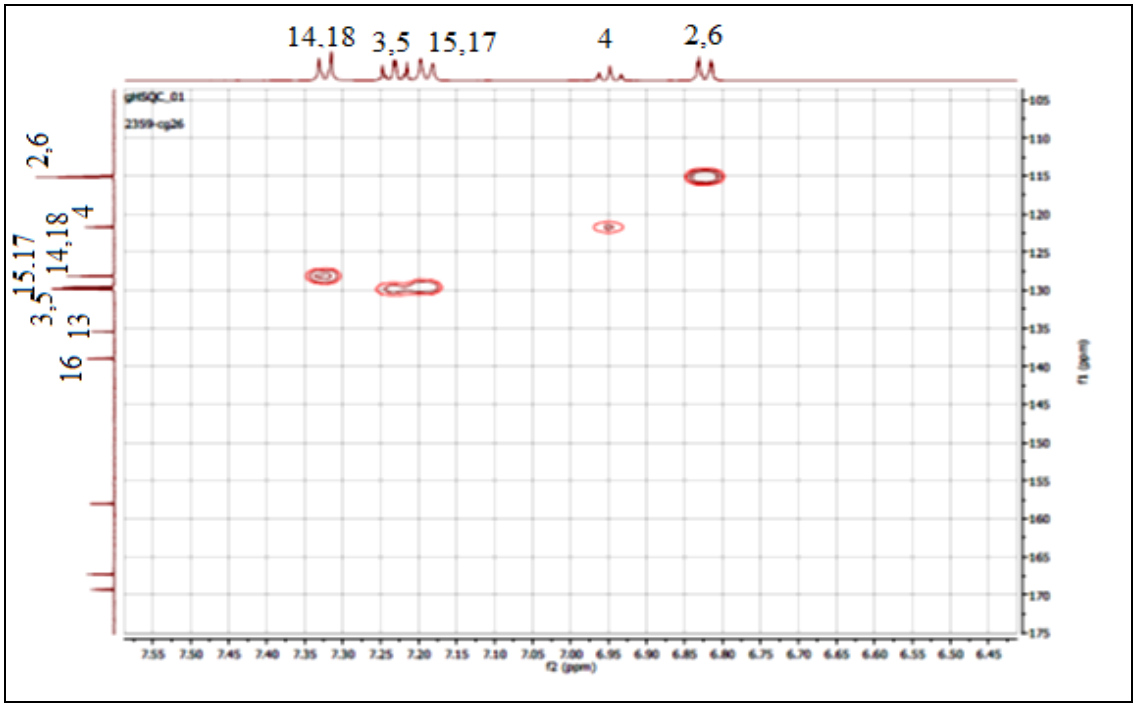


Şekil 5-15: Madde 5b'nin HSQC Spektrumu (106-138 ppm)

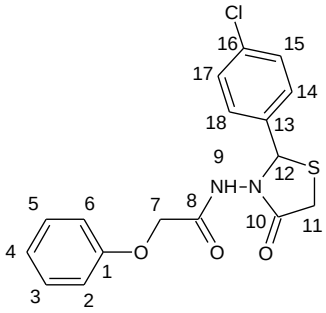
5f ve **5h** bileşiklerinin taşıdığı iki aromatik halkanın (fenil ile 4-metilfenil/4-klorofenil) karbon ve hidrojen atomlarının spektrumlardaki kimyasal kaymaları HSQC deneyi aracılığıyla belirlenebilmektedir. **5f** nin (Şekil 5-16) fenil-2/6, 4 ve 3/5 ile 4-metilfenil-15/17 ve 14/18 numaralı karbon atomları taşıdıkları protonlar ile çapraz pikler oluşturmaktadır. **5f** nin $^{1}HNMR$ spektrumunda (Şekil 4-88) δ 7,19 ppm'deki

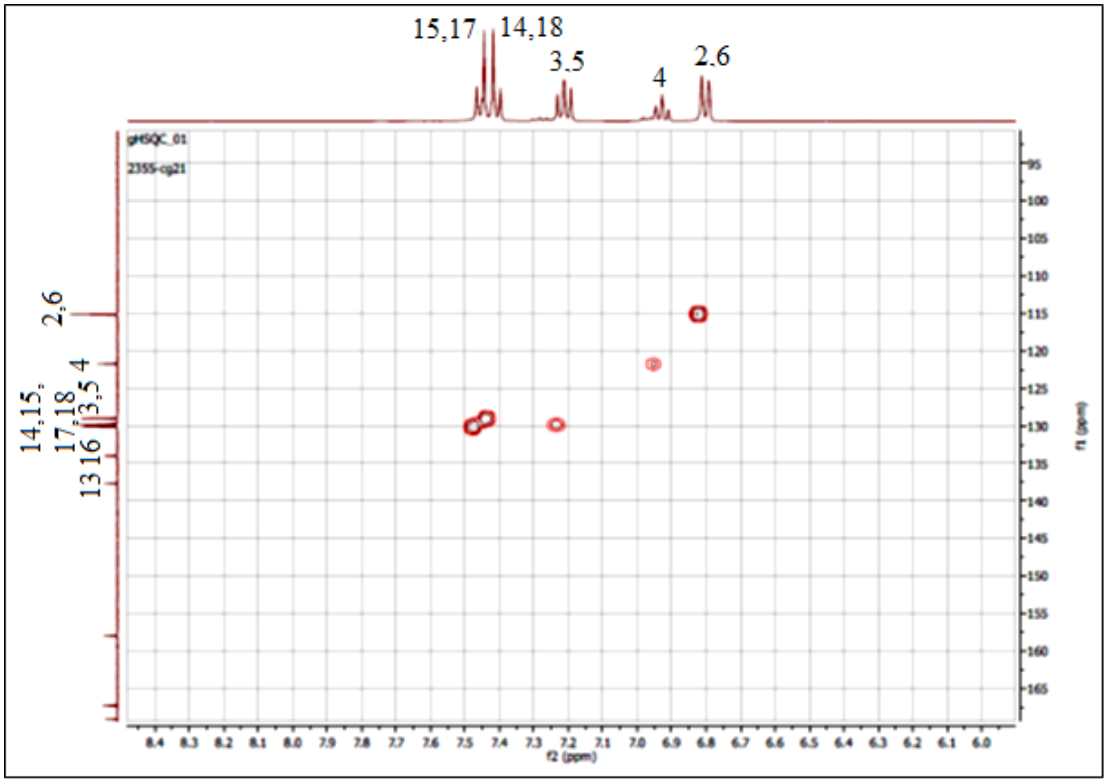
dublet $C_{15,17}$-H ve δ 7,32 ppm'de dublet ise $C_{14,18}$-H protonlarından kaynaklı olarak yorumlanmıştı. Bileşiğin δ 128,16 ppm ile δ 7,32 ppm ve δ 129,61 ppm ile δ 7,19 ppm de rezonansa gelen piklerin ilişkileri 4-metilfenil grubunun 14/18 ve 15/17 karbonlarının ayrımına olanak vermektedir. F1 skalasında δ 158 ppm'de izlenen pik, çapraz pik oluşturmaması ve **5b, 6a-c, 6i ve 6j** nin HSQC spektrumlarında da izlenen kimyasal kayma değerine çok yakın bir değerde yer alması göz önüne alınmış ve 1 numalı karbon atomunun sinyali olarak değerlendirilmiştir. **5h** bileşiğinin spektrumunda δ 7,41 ppm deki dublet $C_{14,18}$-H ve δ 7,46 ppm deki dublet ise $C_{15,17}$-H rezonansları olarak değerlendirilmişti. HSQC spektrumunda δ 128,47 ppm deki karbon atomunun δ 7,46 ppm deki protonla ilişkide olması bu sinyalin 4-klorofenil-15/17 karbonlarına ait olduğunu, δ 129,59 ppm deki karbon atomunun ise δ 7,41 ppm deki protonla ilişkisi bu sinyalin de 4-klorofenil-14/18 karbonlarına ait olduğunu ortaya koymaktadır. 1 Numaralı karbon atomu ile ilgili sinyal spektrumda δ 157,47 ppm de bulunmaktadır (Şekil 5-17).





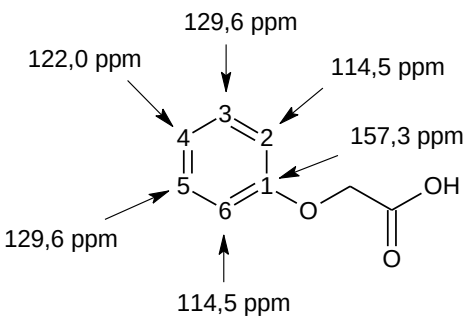
Şekil 5-16: Madde 5f'nin HSQC Spektrumu (105-175 ppm)



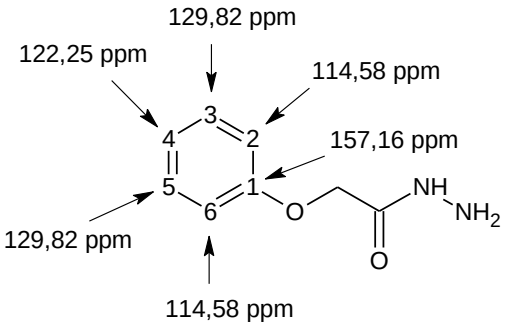


Şekil 5-17: Madde 5h'nin HSQC Spektrumu (95-165 ppm)

HSQC spektrumu aracılığıyla **5a-s** ve **6a-m** türevlerinin ortak fenil grubu karbonlarına ait rezonans değerleri C_2 ve C_6 için δ 114,54-115,84 ppm, C_4 için δ 121,18-121,84 ppm ve C_3 ve C_5 için δ 129,06-130,73 ppm olarak değerlendirilmiştir. C_1 ipso karbonu ise δ 157,47-158,18 ppm'de rezonansa gelmiştir, bu rezonanslar ilkel maddelerimiz olan 2-fenoksiasetikasit ve 2-fenoksiasetohidrazit ile uyumludur (SDBS 6191, Jime´nez 2010).



(Jime´nez 2010)



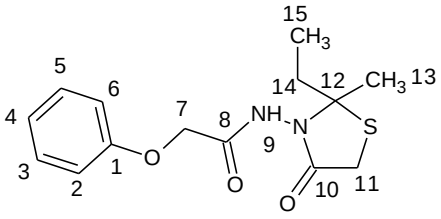
(SDBS 6191)

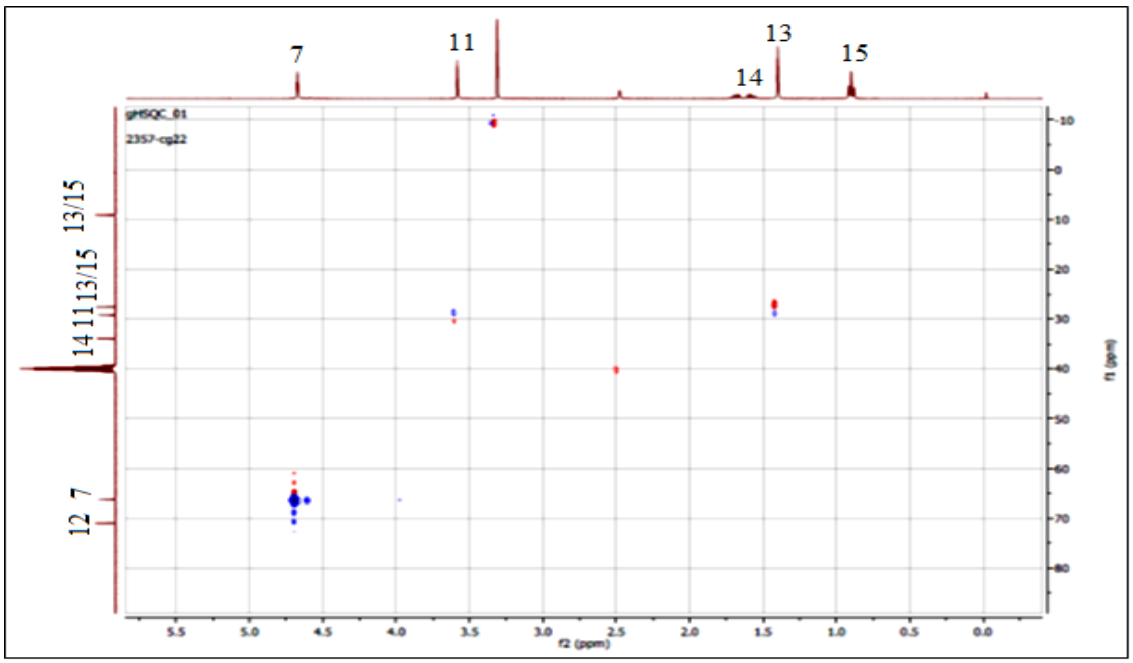
5f nin 4-metilfenil-15/17 karbon atomları δ 129,61 ppm ve 14/18 karbon atomları δ 128,16 ppm de yer aldıkları değerlendirilmiştir. Spektrumlarda δ 135,42 ppm ve δ 138,96 ppm'de bulunan rezonanslar ise 13/16-konumlu karbon atomlarından kaynaklanmaktadır. 13 numaralı karbon atomunun tiyazol halkasının azot ve kükürt atomlarının elektronegativiteleri nedeniyle 16-konumlu karbon atomununkine göre daha yüksek bir kimyasal kayma göstermesi beklenmektedir. Beklentimiz doğrultusunda Mestra Nova 12.0.1 programında çizdiğimiz bileşiğimizin tahmini ^{13}C spektrumunda 13-konumlu tersiyer karbon atomu δ 137,55 ppm ve metil grubunun bağlı ipso karbon ise δ 138,50 ppm de gözlenmektedir ve bu bağlamda 13 numaralı karbon atomu sinyalinin δ 135,42 ppm de ve 16 numaralı karbon atomu sinyalinin ise δ 138,96 ppm de yer aldığını söylemek mümkündür.

Benzer şekilde **5h** nin 14/18 ile 15/17 numaralandırdığımız karbon atomlarının kimyasal kaymalarının çok yakın oldukları, δ 128,47 ppm deki sinyalin 15/17 ve δ 129,59 ppm deki sinyalin ise 14/18 konumu karbon atomları ile ilgili oldukları HSQC spektrumu aracılığı ile değerlendirilmişti. Kuramsal spektrumda ise ilgili karbon atomlarının ait kimyasal kaymaları sırasıyla δ 128,07 ve 129,67 ppm yine çok yakın rezonanslar olarak uyum içindedir. Kuramsal spektrum dayanaklı olarak bileşiğin klor atomuna bağlı ipso karbon atomunun kimyasal kayması δ 133,47 ppm olarak belirlenirken diğer karbon atomunun rezonansı δ 137,15 ppm de değerlendirilmiştir.

Yaklaşımıza göre **5e** (C_2-2-metilfenil), **5g** (C_2-4-bromofenil), **5ı** (C_2-4-florofenil), **5i** (C_2-2-metoksifenil), **5j** (C_2-4-metoksifenil) türevlerinin C_2-fenil karbon atomlarının rezonanslarının kimyasal kaymaları Tablo 5-18 de yer almaktadır ve **5f** ve **5h** nin HSQC spektrumundan belirlenen rezonans değerleri ile paralellik içindedir.

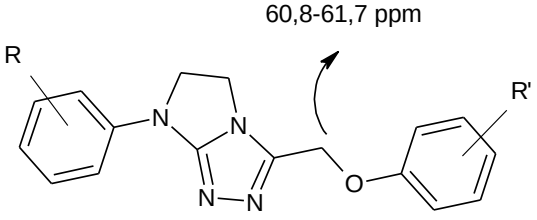
Bileşiklerin ortak olarak taşıdığı diğer bir grup olan metilen (OCH_2) karbon atomları δ 65,54-66,52 ppm aralığında rezonansa gelmektedir. **5a-j** (4-tiyazolidinon halkası, 5-konumu) ve **6a-g** (spirotiyazolidinon halkası, 2-konumu) bileşiklerinin metilen karbonları ise δ 27,76-37,30 ppm aralığında izlenmektedir. Örnek olarak seçtiğimiz **5b** bileşiğinin HSQC spektrumunu incelediğinde (Şekil 5-18) ^{1}H skalasındaki δ 4,65 ppm ve 4,69 ppm yer alan OCH_2 protonundan kaynaklanan iki dublet ^{13}C skalasında bulunan δ 65,77 ppm deki OCH_2 karbon atomu ile çapraz pik oluşturmaktadır. **5b** nin 5-konumu metilen karbonunun δ 28,71 ppm de sinyal oluşturduğu δ 3,58 ppm deki metilen protonları ile gösterdiği ilişkiden kolaylıkla belirlenebilmektedir. Moleküldeki diğer metilen protonunun oluşturduğu iki multiplet (δ 1,53-1,62; 1,64-1,73 ppm) için beklenen çapraz pik izlenememekte olup, aynı bileşiğin DEPT (Şekil 4-68) spektrumunda δ 33,47 ppm de ve CH_2 rezonansları arasında yer almaktadır. ^{1}H skalasında δ 1,40 ppm de rezonansa gelen CH_3 grubunun oluşturduğu singletin ise ^{13}C skalasındaki δ 27,11 ppm deki pik ile ilişkili olduğu görülmektedir. δ 0,90 ppm deki tripleti veren diğer metil grubu da ($CH_2\mathbf{CH_3}$) çapraz pik oluşturmamış olup, bileşiğin DEPT spektrumunda δ 8,64 ppm deki sinyal ile doğrulanmaktadır.



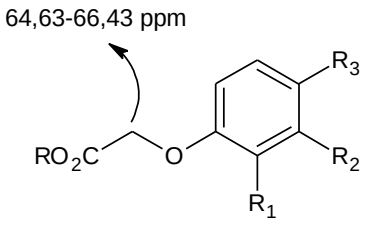


Şekil 5-18: Madde 5b'nin HSQC Spektrumu (0-80 ppm)

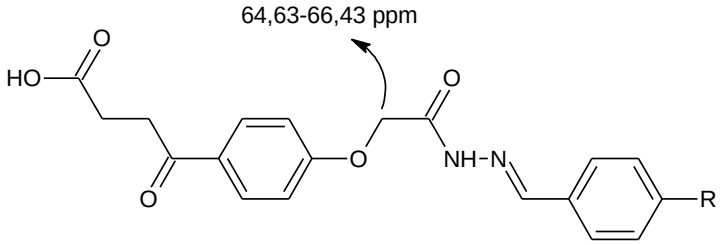
Benzer yapılarda OCH_2 grubu karbon atomlarının rezonansları için Sztanke ve arkadaşları δ 60,8-61,7 ppm, Jime´nez ve arkadaşları δ 64,6-67,3 ppm, Turan-Zitouni ve arkadaşları ise δ 64,63-66,43 ppm değerlerini vermişlerdir (Sztanke ve ark. 2007; Jime´nez ve ark. 2010; Turan-Zitouni ve ark. 2015).



(Sztanke ve ark. 2007)



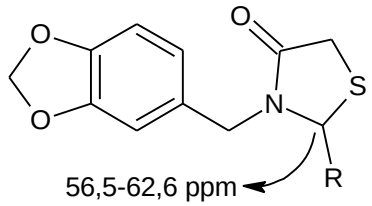
(Jime´nez ve ark. 2010)



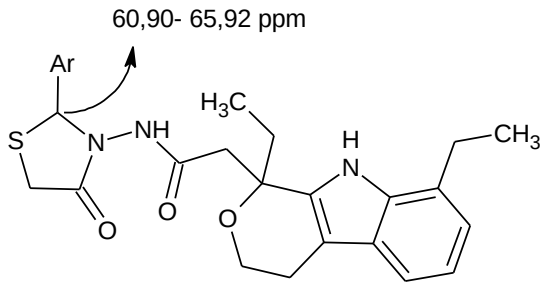
(Turan-Zitouni ve ark. 2015)

^{13}C-NMR spektrumlarının sağladığı ve halka kapanışını gösteren destekleyicilerden biri de 4-tiyazolidinondaki 2-konumlu karbon atomu ile spirotiyazolidinondaki 5-konumlu spiro karbon atomunun rezonanslarının izlenmesidir. Bu karbon atomu, katerner olduğu **5a-e** ve **6a-m** bileşiklerinde δ 64,74-76,15 ppm'de izlenirken, tersiyer olduğu **5d-s** türevlerinde δ 56,12-62,01 ppm'de rezonansa gelmektedir.

Literatürde **5d-s** türevlerine benzer yapılarda 4-tiyazolidinon halkasının 2-konumundaki tersiyer karbon için; Gomes ve arkadaşları δ 56,5-62,6 ppm, Çıkla ve arkadaşları δ 60,90-65,92 ppm değerlerini verirken; **6a-m** bileşiklerine benzer şekilde spirotiyazolidinon halkasının 5-konumuna ait katerner karbonu için Göktaş ve arkadaşları δ 71,6-73,1 ppm, Kocabalkanlı ve arkadaşları ise δ 71,13-72,98 ppm değerlerini bildirmişlerdir (Gomes ve ark. 2010; Çıkla ve ark. 2013; Göktaş ve ark. 2015; Kocabalkanlı ve ark. 2017).



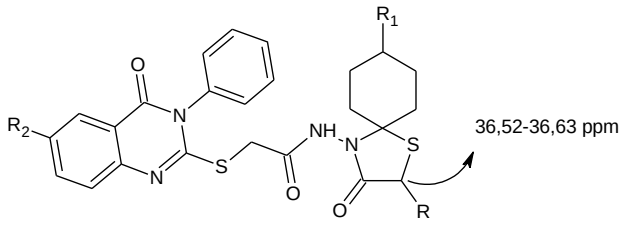
(Gomes ve ark. 2010)



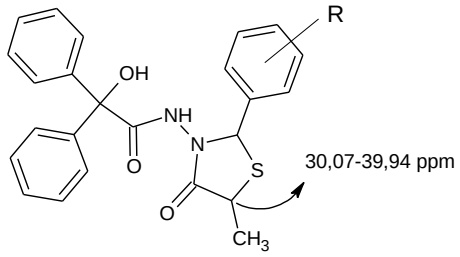
(Çıkla ve ark. 2013)

4-Tiyazolidinonda 5-, spirotiyazolidinonda ise 2-konumunda ortak grup olarak bulunan karbon atomu δ 27,76-39,01 ppm'de izlenmektedir. Literatürde bu karbon atomu için değişik kimyasal kayma değerleri verilmiştir. Karalı ve arkadaşları δ 36,52-

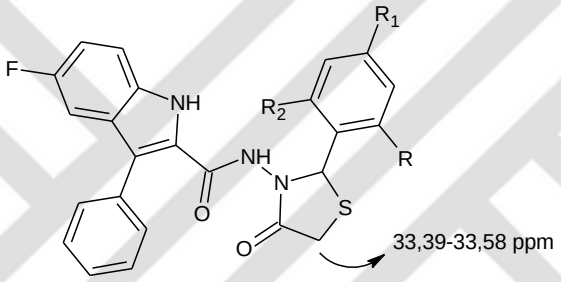
36,63 ppm, Güzel ve Salman δ 30,07-39,94 ppm, Cihan-Üstündağ ve arkadaşları ise δ 33,39-33,58 ppm değerlerini vermişlerdir (Karalı ve ark. 1998; Güzel ve Salman 2009; Cihan-Üstündağ ve ark. 2016)



(Karalı ve ark. 1998)



(Güzel ve Salman 2009)



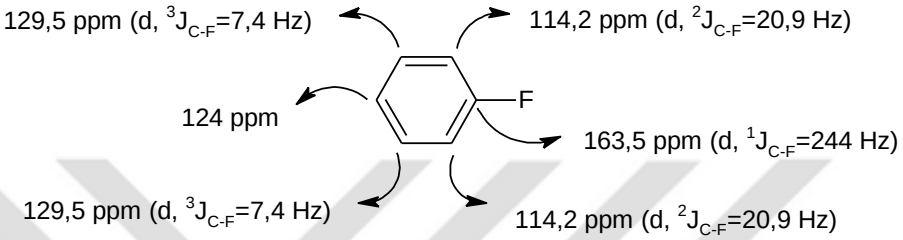
(Cihan-Üstündağ ve ark. 2016)

Tiyolaktik asitten türetilen **5k-s** ve **6h-m** numaralı tiyazolidinon bileşiklerindeki metil karbon atomu δ 18,46-20,72 ppm'de yeralmaktadır.

5e ve **5f** numaralı türevlerin fenil halkasındaki metil grupları karbon atomları sırasıyla δ 18,84 ve 21,27 ppm'de bulunmaktadır. **5n** numaralı türevde ise 4-metilfenil grubunun metil karbonu (21,26 ppm), 5-konumlu metil karbonu (izomeri nedeniyle 19,84 ppm ve 20,38 ppm) ile birlikte yeralmaktadır. **5i**, **5j**, **5r** ve **5s** bileşiklerinin taşıdığı metoksi grubu karbonları sırasıyla δ 56,16 ppm, 55,68 ppm, 55,33, 55,20 ppm ve 55,58 ppm'de rezonansa gelmektedir (Erdek, SDBS 2338, 3376, 1680, 1678, 1293).

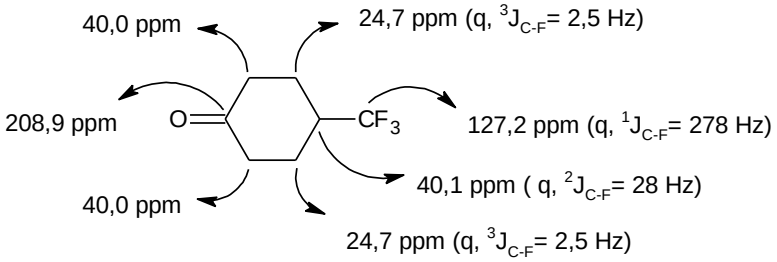
5ı ve **5p** bileşikleri 4-tiyazolidinon halkasının 2-konumundaki fenil halkasında flor taşımaktadır. Organik bir bileşikte flor atomun bulunması spin sayısının ½ olması nedeniyle çevresindeki hidrojen ve karbon atomlarının spinleri ile etkileşerek bileşiğin spektrumlarını karmaşık hale getirebilmektedir. Florobenzenin ^{13}C spektrumunda 3,5-karbon atomları δ 129,5 ppm de $^{3}J_{C-F}$= 7,4 Hz ve 2,6-karbon atomları 142,2 ppm de $^{2}J_{C-F}$= 20,9 Hz etkileşim sabitleri ile dubletler oluşturuken, 1-konumlu karbon atomu

(ipso) 163,5 ppm de $^{1}J_{C-F}$= 244 Hz etkileşim sabiti olan bir diğer dubleti oluşturmaktadır (Miyajima ve ark. 1972). **5ı** ve **5p** bileşiklerinin 4-florofenil karbon atomları uyumlu olarak sırasıyla C_4 karbonu δ 162,81 / 162,84, 162,75 ppm (d, $^{1}J_{C-F}$= 243 Hz), C_3 ve C_5 karbon atomları δ 115,88 / 115,93, 115,86 ppm (d, $^{2}J_{C-F}$= 20-21 Hz), C_2 ve C_6 karbon atomları δ 130,52 / 130,76, 130,43 ppm (d, $^{3}J_{C-F}$= 7,5-8,7 Hz) değerlerinde izlenirken; C_1 karbonu δ 134,79 / 133,96, 134,86 ppm'de gözlenmiştir. **5p** bileşiğinin spektrumda stereoizomeriden kaynaklanan çiftli pikler izlenmektedir.



(Miyajima ve ark. 1972)

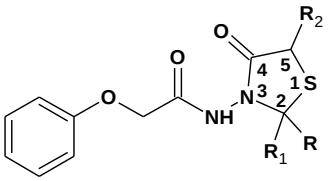
Sentez ilkel bileşiği olarak kullandığımız 4-triflorometilsiklohekzanonun destekleyici ^{13}C spektral verileri aşağıda verilmektedir (Legros, 2002).



(Legros, 2002)

Spirotiyazolidinon halkasının 8-konumunda triflorometil sübstitüentini taşıyan **6e** ve **6l** bileşiklerine ait CF_3 ve C_8 karbonları literatür verilerine benzer şekilde sırasıyla; δ 128,13 / 127,65 ppm (q, $^{1}J_{C-F}$= 277 Hz), δ 39,00 / 39,49 ppm (q, $^{2}J_{C-F}$=26 Hz) değerlerinde gözlenmiştir. Bileşiğin C_6, C_7, C_9 ve C_{10} karbonları δ 21,43-35,71 ppm aralığında gözlenmiş, pikler birlikte değerlendirilmiştir.

Tablo 5-18: *N*-(2-sübstitüe 4-okso-1,3-tiyazolidin-3-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (5a-s) ^{13}C-NMR verileri



Madde	R	R_1	R_2	Fenoksimetil grubu			CONH	Tiyazolidinon				C_2 konumundaki sübstitüent karbonları
				OCH_2	C_1	$C_{2\text{-}6}$		C_2	C_5	C_5-CH_3	C=O	
5a	CH_3	CH_3	H	66,42	158,08	115,22, 121,79, 129,91	167,57	66,73	29,45	-	168,04	29,06 (CH_3)
5b	CH_3	C_2H_5	H	65,77	157,63	114,70, 121,26, 129,41	167,29	70,56	28,71	-	167,71	8,64 (CH_2**CH_3**), 27,11 (CH_3), 33,47 (**CH_2**CH_3)
5c	C_2H_5	C_2H_5	H	66,01	158,17	115,11, 121,68, 129,88	168,05	75,38	32,21	-	168,30	8,87 (CH_2**CH_3**), 29,25 (**CH_2**CH_3)
5d	H	C_6H_5	H	65,70	157,52	114,62, 121,26, 129,38	166,86	61,50	29,20	-	168,88	127,64, 128,58, 128,99 (fenil $C_{2'\text{-}6'}$), 138,09 (fenil $C_{1'}$)
5e	H	C_6H_4(2-CH_3)	H	66,10	157,98	115,08, 121,75, 129,85	167,47	58,99	29,50	-	169,68	18,84 (CH_3), 126,97 (2-metilfenil C_5), 128,99 (2-metilfenil $C_{4,6}$), 131,14 (2-metilfenil C_3), 136,18 (2-metilfenil C_2), 136,34 (2-metilfenil C_1)
5f	H	C_6H_4(4-CH_3)	H	66,08	158,00	115,10, 121,73, 129,85	167,28	62,01	29,72	-	169,30	21,27 (CH_3), 128,16 (4-metilfenil $C_{2,6}$), 129,61 (4-metilfenil $C_{3,5}$), 135,42 (4-metilfenil C_1), 138,96 (4-metilfenil C_4)

Tablo 5-18 (devam)

Madde	R	R_1	R_2	Fenoksimetil grubu			CONH	Tiyazolidinon				C_2 konumundaki sübstitüent karbonları
				OCH_2	C_1	C_{2-6}		C_2	C_5	C_5-CH_3	C=O	
5g	H	C_6H_4(4-Br)	H	66,18	157,96	115,10, 121,76, 129,84	167,35	61,46	29,62	-	169,15	122,67 (4-bromofenil C_4), 130,42 (4-bromofenil $C_{2,6}$), 131,96 (4-bromofenil $C_{3,5}$), 138,14 (4-bromofenil C_1)
5h	H	C_6H_4(4-Cl)	H	65,71	157,47	114,60, 121,22, 129,28	166,78	60,86	29,08	-	168,55	128,47 (4-klorofenil $C_{3,5}$), 129,59 (4-klorofenil $C_{2,6}$), 133,47 (4-klorofenil C_4), 137,15 (4-klorofenil C_1)
5ı	H	C_6H_4(4-F)	H	66,17	157,98	115,10, 121,75, 129,84	167,33	61,43	29,65	-	169,13	115,88 (d, $^2J_{C-F}$= 20 Hz, 4-florofenil $C_{3,5}$), 130,52 (d, $^3J_{C-F}$= 7,5 Hz, 4-florofenil $C_{2,6}$), 134,79 (4-florofenil C_1), 162,81 (d, $^1J_{C-F}$= 243 Hz, 4-florofenil C_4)
5i	H	C_6H_4(2-OCH_3)	H	66,10	158,02	115,11, 121,72, 129,85	167,40	56,77	29,32	-	169,72	56,16 (OCH_3), 111,73 (2-metoksifenil C_3), 114,93 (2-metoksifenil C_5), 121,00 (2-metoksifenil C_1), 130,31 (2-metoksifenil $C_{4,6}$), 157,33 (2-metoksifenil C_2)
5j	H	C_6H_4(4-OCH_3)	H	66,10	158,00	115,10, 121,73, 129,84	167,23	61,90	29,75	-	169,16	55,68 (OCH_3), 114,38 (4-metoksifenil $C_{3,5}$), 129,76 (4-metoksifenil $C_{2,6}$), 129,97 (4-metoksifenil C_1), 160,26 (4-metoksifenil C_4)

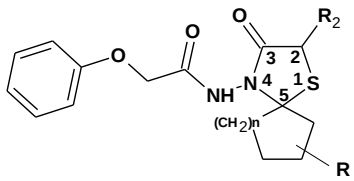
Tablo 5-18 (devam)

Madde	R	R_1	R_2	Fenoksimetil grubu			CONH	Tiyazolidinon				C_2 konumundaki sübstitüent karbonları
				OCH_2	C_1	C_{2-6}		C_2	C_5	C_5-CH_3	C=O	
5k	CH_3	CH_3	CH_3	65,84	157,52	114,65, 121,21, 129,34	167,43	64,74	37,36	19,17	169,61	29,34, 29,42 (CH_3)
5l	C_2H_5	C_2H_5	CH_3	65,96	158,18	115,09, 121,65, 129,88	168,23	74,05	37,73	20,23	170,59	9,03 (CH_2**CH_3**), 31,93, 32,26 (**CH_2**CH_3)
5m	H	C_6H_5	CH_3	65,54	152,65, 157,44	114,54, 114,61, 121,18, 129,29, 129,35	166,84 166,94	60,16, 60,51	38,10, 38,45	19,36 19,83	170,12, 171,77	125,74, 126,36, 127,18, 127,23, 127,48, 127,80, 128,27, 128,38, 128,52, 128,75, 128,87, 128,97, 130,73, 133,47 (fenil $C_{2'-6'}$),137,29, 139,28 (fenil $C_{1'}$)
5n	H	C_6H_4(4-CH_3)	CH_3	66,07	157,98, 158,01	115,09, 121,72, 129,84	167,24, 167,33	60,67, 60,94	38,57, 38,97	19,84, 20,38	172,18, 172,25	21,26 (CH_3), 128,08, 128,40 (4-metilfenil $C_{2,6}$), 129,63, 129,87 (4-metilfenil $C_{3,5}$), 134,69, 135,51 (4-metilfenil C_1), 138,83, 139,04 (4-metilfenil C_4)
5o	H	C_6H_4(4-Br)	CH_3	66,18	157,94, 157,97	115,10, 115,17, 121,76, 129,84, 129,86	167,31, 167,41	60,14, 60,44	38,47, 39,01	19,98, 20,23	172,12, 172,99	122,54, 122,76 (4-bromofenil C_4), 130,36, 130,66 (4-bromofenil $C_{2,6}$), 131,94, 132,01(4-bromofenil $C_{3,5}$), 137,37, 138,24 (4-bromofenil C_1)

Tablo 5-18 (devam)

Madde	R	R_1	R_2	Fenoksimetil grubu			CONH	Tiyazolidinon				C_2 konumundaki sübstitüent karbonları
				OCH_2	C_1	C_{2-6}		C_2	C_5	C_5-CH_3	C=O	
5ö	H	C_6H_4(4-Cl)	CH_3	65,69, 65,96	157,46, 157,68	114,61, 114,68, 121,20, 121,27, 129,34, 129,37/ 129,58, 129,89	166,83, 166,93	59,57, 59,87	37,99, 38,52	19,48, 19,74	171,50, 171,63	128,53, 128,56 (4-klorofenil $C_{3,5}$), 129,34, 129,37 / 129,58, 129,89 (4-klorofenil $C_{2,6}$), 133,41, 133,60 (4-klorofenil C_4), 136,45, 137,32 (4-klorofenil C_1)
5p	H	C_6H_4(4-F)	CH_3	66,18	157,95, 157,98	115,10, 115,84, 116,02, 121,76, 129,84, 129,86, 130,73	167,30, 167,39	60,12, 60,39	38,52, 39,00	19,90, 20,30	172,02, 172,11	115,86, 115,93 (d, $^2J_{C-F}$= 21 Hz, 4-florofenil $C_{3,5}$), 130,43, 130,76 (d, $^3J_{C-F}$= 8,7 Hz, 4-florofenil $C_{2,6}$), 133,96, 134,86 (4-florofenil C_1), 162,84, 162,75 (d, $^1J_{C-F}$= 243 Hz, 4-florofenil C_4)
5r	H	C_6H_4(2-OCH_3)	CH_3	66,10, 66,15	157,98, 158,02	115,12, 121,19, 121,72, 129,84, 129,86	167,34, 167,49	56,12, 56,13	37,83, 38,74	19,61, 20,72	172,37, 172,75	55,20, 55,33 (OCH_3), 111,69 (2-metoksifenil C_3), 120,97 (2-metoksifenil C_5), 126,79, 127,25 (2-metoksifenil C_1), 130,23 (2-metoksifenil $C_{4,6}$), 157,30, 157,37 (2-metoksifenil C_2)
5s	H	C_6H_4(3-OCH_3)	CH_3	66,15	157,99	115,09, 115,12, 121,74, 129,84	167,31, 167,41	60,86, 60,95	38,48, 39,00	20,00, 20,26	172,28, 172,36	55,58 (OCH_3), 113,00, 113,33 (3-metoksifenil C_2), 120,08, 120,38 (3-metoksifenil $C_{4,6}$), 130,16, 130,18 (3-metoksifenil C_5), 139,60, 140,31 (3-metoksifenil C_1), 159,89 (3-metoksifenil C_3)

Tablo 5-19: *N*-(sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il/[4.5]dek-4-il/[4.6]undek-4-il)-2-fenoksiasetamid türevlerinin (6a-m) ^{13}C-NMR verileri



Madde	R	R_2	n	Fenoksimetil grubu			CONH	Spiro halka				
				OCH_2	C_1	C_{2-6}		C_2	C_5	C_2-CH_3	C=O	Alifatik karbonlar
6a	H	H	1	66,49	158,01	115,23, 121,81, 129,89	167,87	29,17	76,15	-	168,13	22,94 ($C_{7,8}$), 38,42 ($C_{6,9}$)
6b	3-CH_3	H	2	66,41	158,00	115,29, 121,80, 129,91	167,84	28,35	72,62	-	168,06	22,45 (C_7-CH_3), 22,83 (C_9), 29,92 (C_7), 33,06 (C_8), 36,73 (C_{10}), 45,39 (C_6)
6c	4-CH_3	H	2	65,95	157,56	114,77, 121,27, 129,38	167,45	27,76	71,99	-	167,59	21,76 (C_8-CH_3), 30,38 (C_8), 31,28, 36,54 ($C_{6,7,9,10}$)
6d	4-$C(CH_3)_3$	H	2	66,47	158,01	115,32, 121,81, 129,89	167,95	28,27	72,64	-	168,02	24,11 ($C_{7,9}$), 27,74 (*ter*-butil CH_3), 32,34 (C_8-C), 37,35 ($C_{6,10}$), 46,13 (C_8)
6e	4-CF_3	H	2	66,46	158,04	115,31, 121,79, 129,94	167,93	28,23	71,47	-	168,19	22,06, 35,25 ($C_{6,7,9,10}$), 39,00 (q,$^2JC_{-F}$=26 Hz, C_8), 124,80, 128,13 (q,$^1J_{C-F}$= 277 Hz, CF_3)

Tablo 5-19 (devam)

Madde	R	R_2	n	Fenoksimetil grubu			CONH	Spiro halka				
				OCH_2	C_1	C_{2-6}		C_2	C_5	C_2-CH_3	C=O	Alifatik karbonlar
6f	4-C_6H_5	H	2	66,52	158,05	115,17, 115,35, 121,84, 129,91, 129,96	168,00	37,30	72,17	-	168,14	28,34, 30,88 ($C_{6,7,9,10}$), 41,93 (C_8), 126,59, 127,00, 128,85, (fenil C_{2-6}), 146,24 (fenil C_1)
6g	H	H	3	66,43	158,06	115,22, 121,79, 129,90	167,42	28,60	74,79	-	168,07	22,62, 28,53 (C_{6-11})
6h	H	CH_3	1	66,50	158,02	115,23, 121,81, 129,89	168,10	38,08	74,68	19,62	170,57	23,03, 23,10, 38,80 (C_{6-9})
6ı	H	CH_3	2	65,90	157,50	114,72, 121,23, 129,35	167,52	37,75	70,73	19,58	169,97	22,59, 23,03, 23,80, 36,57 ve 36,86 (C_{6-10})
6i	3-CH_3	CH_3	2	66,41	158,00	115,28, 121,79, 129,91	168,03	37,16	71,24	19,90	170,46	22,54 (C_7-CH_3), 23,12 (C_9), 29,78 (C_7), 33,06 (C_8), 36,78 (C_{10}), 46,22 (C_6)
6j	4-CH_3	CH_3	2	65,96	157,58	114,69, 114,78, 121,20, 121,29, 129,42	166,69, 167,59	36,65	70,65	19,65	170,11	21,81 (C_8-CH_3), 30,38 (C_8), 31,13, 31,62, 36,65 ve 37,53 ($C_{6,7,9,10}$)

Tablo 5-19 (devam)

Madde	R	R_2	n	Fenoksimetil grubu			CONH	Spiro halka				
				OCH_2	C_1	C_{2-6}		C_2	C_5	C_2-CH_3	C=O	Alifatik karbonlar
6k	4-$C(CH_3)_3$	CH_3	2	65,90	157,47 157,50	114,61, 114,76, 121,24, 129,33	166,50 167,43	36,60	70,73	19,50	170,04	23,38, 23,82, 36,90, 37,60 ($C_{6,7,9,10}$), 27,16 (*ter*-butil CH_3), 31,77 (C_8-C), 45,50 (C_8)
6l	4-CF_3	CH_3	2	65,99	157,57	114,83, 121,32, 129,47	167,71	36,73	69,67	19,51	170,08	21,43, 21,86, 34,90, 35,71 ($C_{6,7,9,10}$), 39,49 (q, $^2J_{C-F}$=26 Hz, C_8), 127,65 (q,$^1J_{C-F}$= 277 Hz, CF_3)
6m	4-C_6H_5	CH_3	2	65,96	157,52	114,79, 121,28, 129,40	167,57	36,69	70,26	18,46	170,07	30,12, 30,68, 36,85, 37,71 ($C_{6,7,9,10}$), 41,36 (C_8), 126,03, 128,30 (fenil C_{2-6}), 145,72 (C_1)

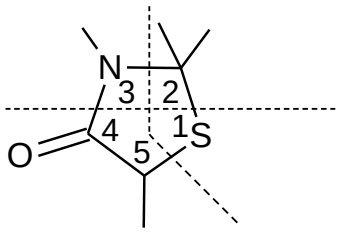
5.4.5. Kütle Verileri

Sentez edilen bileşiklerin oluşumlarını desteklemek üzere kütle spektrumları alınarak molekül ağırlıkları doğrulanmıştır. Uygulamada elektrosprey iyonlaştırma (ESI) yöntemi kullanılmıştır. Elektrosprey iyonizasyonu (ESI), sıvı faz ayrıştırma yöntemlerinin kütle spektrometresi (MS) ile on-line bağlanması için en önemli iyonizasyon tekniklerinden biri haline gelmiştir. Büyük veya küçük moleküler yapılı bileşikler ile oda ısısında ve atmosferik basınçta çalışmaya olanak veren basit ve olasılıkla en yumuşak iyonlaştırma tekniğidir (Bruins, 1998). Pozitif ve negatif modlarda oluşturulan pozitif $[M+H]^+$ veya negatif $[M-H]^-$ iyonlar aracılığıya moleküler iyonun saptanmasına olanak verir. Bazik özellik gösteren moleküller genellikle pozitif iyonizasyona ($[M+H]^+$) duyarlı iken; asidik özellikteki moleküller negatif iyonizasyona ($[M-H]^-$) karşı duyarlı olmaktadır (Gaskell, 1997).

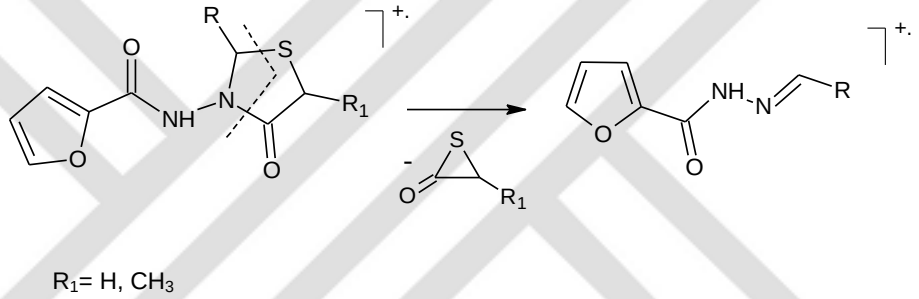
Elekrosprey iyonizasyonu üç basamakta gerçekleşir; elektrikle yüklü damlacıkların üretilmesi ile başlar, damlacıklardan iyonların serbest bırakılması ve atmosferik basınçta iyonların vakum altında kütle analizörüne ulaşması ile son bulur (Bruins, 1998).

ESI yönteminde kuvvetli asit veya baz özelliği göstermeyen bileşiklerde iyonizasyonu kolaylaştırmak için mobil faza eser miktarda çeşitli iyonlar ilave edilebilir. (+) ESI yönteminde Na^+, Li^+, NH_4^+ vb tuzlar; (-) ESI yönteminde ise Cl^- iyonları bu amaçla kullanılmaktadır. (+) ESI yöntemi uygulanan bileşiklerin spektrumlarında $[M+H]^+$ / $[M-H]^-$ piklerinin yanı sıra $[M+Na]^+$, $[M+NH_4]^+$, $[M+Li]^+$ v.b. iyonlar, (-) ESI yöntemi uygulanan spektrumlarda da $[M+Cl]^-$ v.b. iyonlar gözlenebilir (Cech, 2001; Cai, 2006).

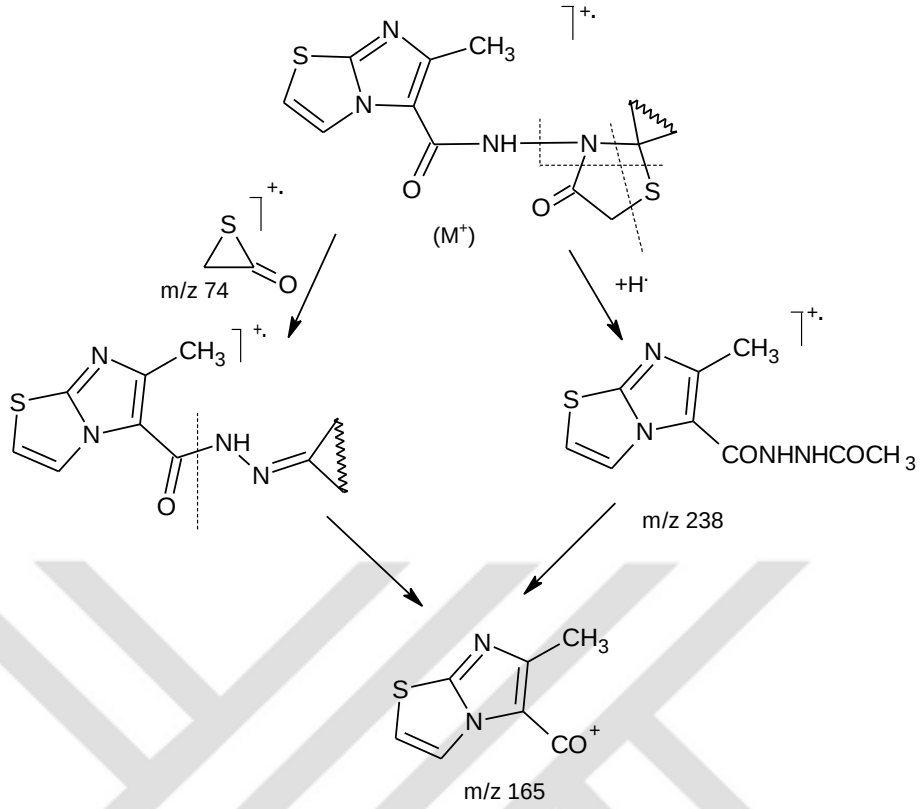
2-Alkil/sikloalkil/ariliden-4-okso-1,3-tiyazolidin halka sistemini taşıyan bileşiklerin kütle spektrumlarına ilişkin literatürde elektron çarptırma (EI) yönteminde başlıca iyonların halkanın 1,2-3,4 veya 2,3-1,5 bağlarının kırılması sonucu oluştuğu izlenmektedir.



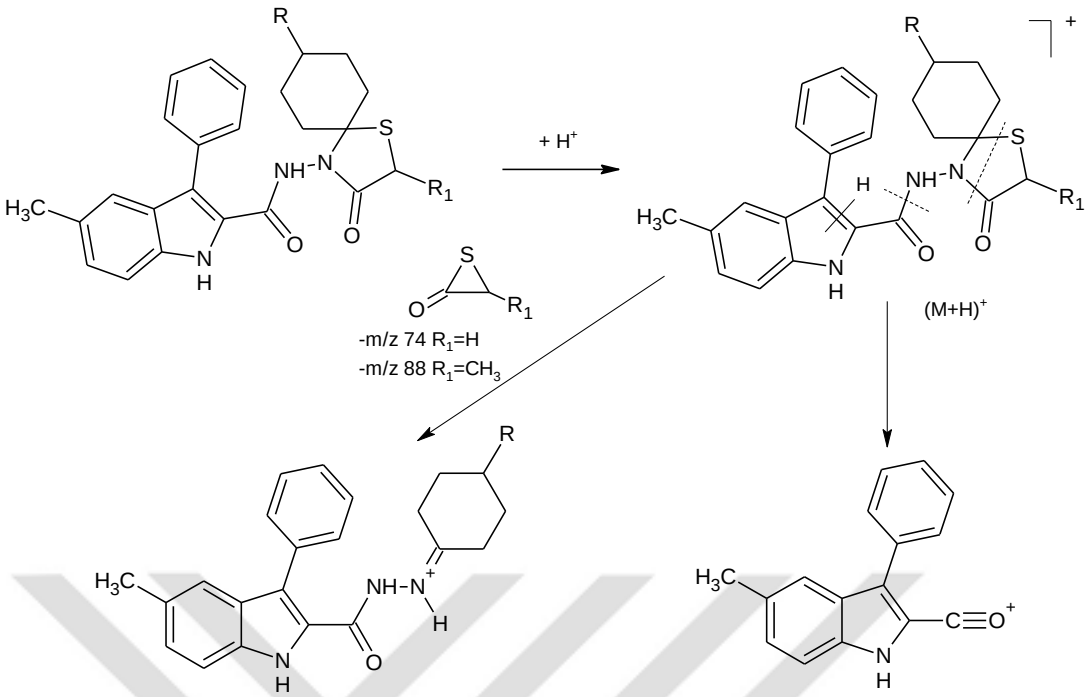
3-[(2-Furil)karbonil]amino-4-tiyazolidinon türevlerinin elektron çarptırma yöntemi (EI-MS) kullanılarak oluşturulan kütle spektrumlarında moleküler iyonlar yanında 4-tiyazolidinon halkasının 1,2-3,4 bağlarının kırılması ile M-74 veya M-88 iyonları izlenmektedir (Çapan ve ark. 1996).



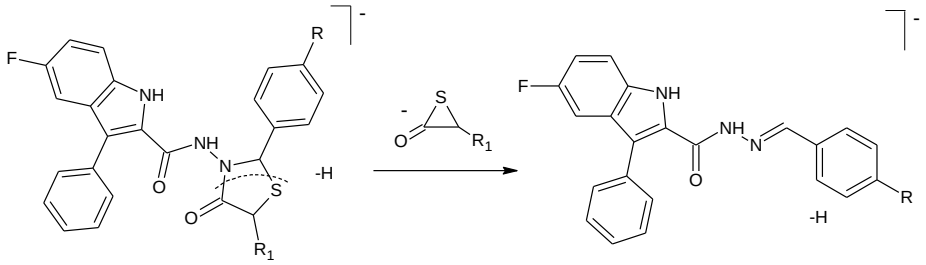
Benzer bir araştırmada 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid türevlerinin alkil/sikloalkil ketonlarla reaksiyonu ile kazanılan hidrazonların tiyoglikolik asit ile kondensasyonu sonrası oluşan 4-tiyazolidinon türevlerinde, elektron çarptırma modunda 4-tiyazolidinon halka sistemindeki parçalanmanın 1,2-3,4 üzerinden ve m/z 74 iyonunun oluşumuyla gerçekleştiği görülmektedir. 2,3-1,5 bağlarının kırılması da m/z 238 iyonunu oluşturmaktadır. Moleküllerde CO-N veya N-N bağlarının kırılması üzerinden m/z 165 iyonu temel piki oluşmaktadır (Ur ve ark. 2004).



Daha yumuşak bir iyonlaştırma yöntemi olan atmosfer basınçlı kimyasal iyonlaştırma (APCI) kütle spektroskopisi kullanılarak 5-metil-*N*-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]-dek-4-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-karboksamid türevlerinin molekül ağırlıklarının doğrulandığı çalışmada, quasimoleküler $(M+H)^+$ iyon piklerinin yanı sıra bileşiklere bağlı olarak M-74 veya M-88 parçalarının atılması ile oluşan hidrazon türevleri temel piki oluşturmakta ve CO-NH bağı kırılması sonucunda oluşan m/z 234'e ait katyon gözlenmektedir. (Güzel ve ark. 2006b).



Yapısal benzerliği olan 4-tiyazolidinon türevlerinin elektrosprey iyonlaştırma yöntemi ile negatif modda alınan kütle spektrumları da benzer şekilde $[M-H]^-$ moleküler iyon piklerini ve yapıdan atılan M-74 ve M-88 parçaları üzerinden aldehid hidrazon yapılarına uyan negatif iyonları vermektedir (Cihan 2010).

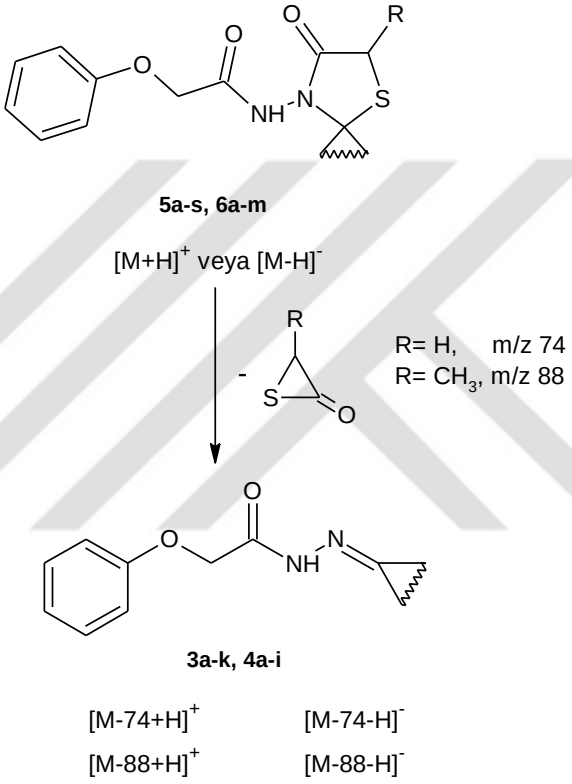


R_1= H, CH_3

5a-s ve **6a-m** bileşiklerinin elektrosprey iyonlaştırma (ESI) yöntemi ile alınan spektrumlarında $[M+H]^+$ veya $[M-H]^-$ iyonları değişen bağıl bolluklarda izlenmiş olup bileşiklerin molekül ağırlıkları ve böylelikle moleküler yapıları doğruluğu desteklenmiştir.

5a-s ve **6a-m** bileşiklerinin spektrumları literatüre benzer şekilde 1,2-3,4 bağlarının kırılması üzerinde oluşan yüksek bağıl bollukları olan hidrazon türevlerinin iyonlarını içermektedir. Bu iyonlar moleküler iyonlardan M-74 veya M-88 parçalarının kayıpları ile oluşmuş ancak m/z 150 den düşük moleküler parçaların analiz esnasında kaydedilmedikleri için spektrumlarda yer almamaktadırlar.

Şekil 5-19: 5a-s ve 6a-m bileşiklerinde iyonlaşmalar (ESI)



Yapısında brom sübstitüenti taşıyan **5g** ve **5o** türevlerinde bromun izotoplarından kaynaklanan yaklaşık 1:1 oranında $[M+H]^+$ ve $[(M+2)+H]^+$, **5h** ve **5ö** bileşiklerinde ise klor sübstitüentinden dolayı, klorun izotoplarından kaynaklanan yaklaşık 3:1 oranında $[M+H]^+$ ve $[(M+2)+H]^+$ moleküler iyon pikleri görülmektedir.

Tablo 5-20: 5a-s bileşiklerinin ESI kütle spektrumlarında izlenen moleküler ve ortak iyonlar

Bileşik	M.A.	$[M+H]^+$ (%)	$[M-H]^-$ (%)	$[(M+H)-74]^+$ veya $[(M-H)-74]^-$ (%)	$[(M+H)-88]^+$ veya $[(M-H)-88]^-$ (%)	$[M+Na]^+$ veya $[M+Cl]^-$ (%)
5a	280,34	281 (35)	-	207 (100)	-	303 (80)
5b	294,36	295 (100)	-	221 (65)	-	317 (70)
5c	308,39	309 (60)	-	235 (59)	-	331 (100)
5d	328,38	329 (100)	-	255 (45)	-	351 (18)
5e	342,41	343 (70)	-	269 (95)	-	365 (100)
5f	342,41	343 (100)	-	269 (42)	-	365 (40)
5g	407,28	409 (42) 407 (37)	-	335 (40) 333 (48)	-	431 (30) 429 (40)
5h	362,83	365 (33) 363 (100)	-	291 (45) 289 (25)	-	387 (20) 385 (30)
5ı	346,37	-	345 (100)	271 (62)	-	381 (8)
5i	358,41	359 (100)	-	285 (100)	-	381 (60)
5j	358,41	359 (40)	-	285 (40)	-	381 (100)
5k	294,36	295 (100)	-	-	207 (98)	317 (88)
5l	322,42	-	321 (100)	-	233 (31)	357 (6)
5m	342,41	343 (80)	-	-	255 (65)	365 (100)
5n	356,43	357 (85)	-	-	269 (100)	379 (95)
5o	421,30	423 (80) 421 (70)	-	-	335 (100) 333 (85)	445 (20) 443 (20)
5ö	376,85	379 (35) 377 (80)	-	-	291 (30) 289 (100)	402 (22) 400 (50)

Tablo 5-20 (devam)

Bileşik	M.A.	$[M+H]^+$ (%)	$[M-H]^-$ (%)	$[(M+H)-74]^+$ veya $[(M-H)-74]^-$ (%)	$[(M+H)-88]^+$ veya $[(M-H)-88]^-$ (%)	$[M+Na]^+$ veya $[M+Cl]^-$ (%)
5p	360,40	361 (90)	-	-	273 (20)	383 (100)
5r	372,43	373 (100)	-	-	285 (50)	395 (90)
5s	372,43	373 (100)	-	-	285 (60)	395 (98)

Tablo 5-21: 6a-m bileşiklerinin ESI kütle spektrumlarında izlenen moleküler ve ortak iyonlar

Bileşik	M.A.	$[M+H]^+$ (%)	$[M-H]^-$ (%)	$[(M+H)-74]^+$ veya $[(M-H)-74]^-$ (%)	$[(M+H)-88]^+$ veya $[(M-H)-88]^-$ (%)	$[M+Na]^+$ veya $[M+Cl]^-$ (%)
6a	306,38	307 (100)	-	233 (90)	-	329 (50)
6b	334,43	335 (100)	-	261 (40)	-	357 (50)
6c	334,43	-	333 (100)	259 (32)	-	-
6d	376,51	-	375 (100)	301 (22)	-	411 (52)
6e	388,40	-	387 (100)	313 (20)	-	-
6f	396,50	-	395 (100)	321 (12)	-	431 (12)
6g	334,43	335 (80)	-	261 (90)	-	357 (100)
6h	320,40	-	319 (100)	-	245 (8)	-
6ı	334,43	335 (85)	-	-	247 (75)	357 (100)
6i	348,45	349 (100)	-	-	261 (38)	371 (40)
6j	348,45	-	347 (100)	-	259 (25)	-
6k	390,53	391 (100)	-	-	303 (40)	413 (75)
6l	402,43	403 (100)	-	-	315 (72)	425 (32)
6m	410,52	-	409 (100)	-	321 (10)	-

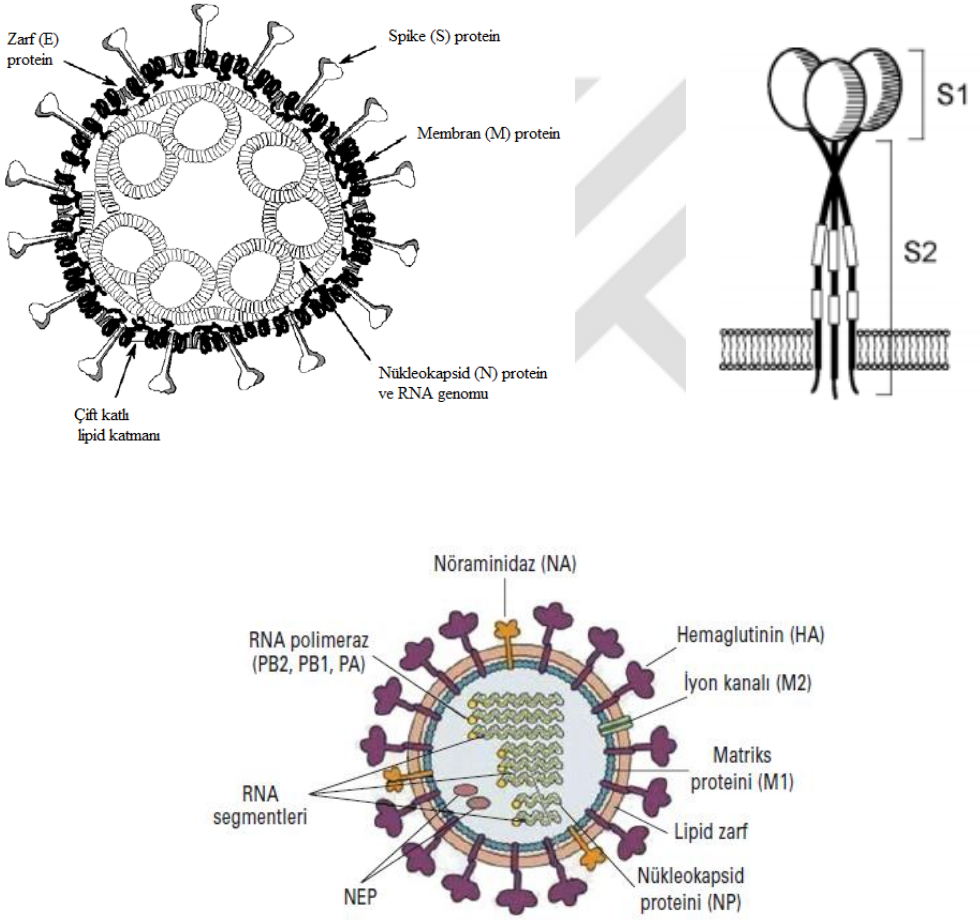
5.5. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

5.5.1. Antiviral etkinlikler

Bileşiklerin (**4h, 5a-s, 6a-m**) MDCK, HEL ve Vero hücre kültürlerinde seçilmiş olan DNA ve RNA virüslerine karşı antiviral etkinlikleri, minumum sitotoksik konsantrasyonları (MCC) ve etkin konsantrasyonları (EC_{50}) araştırılmıştır (Tablo 4-2, 4-3 ve 4-4). *N*-[2-metil-3-okso-8-(trifloromethil)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il]-2-fenoksiasetamid (**6l)** ve *N*-(2-metil-8-fenil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)-2-fenoksiasetamid (**6m)** bileşiklerinin Coronavirüs'lere karşı etkin olduğu gözlenmiştir (**6l**, 45 μM, **6m**, 8,9 μM). Referans bileşik olarak *Urtica dioica* agglutinin kullanılmıştır. Diğer virüslere karşı test edilen konsantrasyonlarda bir etkinlik gözlenmemiştir.

Zarflı RNA virüsler ailesinden Coronavirüsler, memelilerde ve kuşlarda yaygın şekilde dağılmış olup, esas olarak solunum ya da enterik ve bazı durumlarda nörolojik hastalıklara ya da hepatite sebep olurlar. Coronavirüslere karşı kullanılmak üzere geliştirilen onaylı bir yapı da bulunmamaktadır (Ulaşlı ve ark. 2013). 2003 yılında ciddi akut solunum sendromu (SARS) tanımlaması ile bilinen Hong Kong'ta ortaya çıkan salgında hastalardan izole edilen Coronavirüsün hastalıkla ilgili birincil neden olabileceği ileri sürülmüştür (Peiris ve ark. 2003). RNA virüsü olan Coronavirüslerinin yine bir RNA virüsü olan influenza virüsleri ile yapısal, konakçı hücrelere giriş ve bir araya gelişleri benzerlik göstermektedir. Coronavirüslerde viral zarfın üç protein bileşeni vardır (Şekil 5-20). Bunlardan en belirgin olanı reseptör bağlanmasına ve viral ve konakçı hücre zarının kaynaşmasına aracılık eden S glikoproteinidir. S proteini büyük bir N-ekzo, C-endo transmembran protein olup coronavirüslere özgün yüzeysel çıkıntılar (spike) oluşturmak üzere trimerler halinde bir araya gelmektedir. Yüzeysel çıkıntıyı oluşturan iki bölümden daha değişken olanı, S1 bölümü konakçı hücrenin reseptörüne bağlanan kısımdır. Bağlanma, influenza hemagglutinin (HA) proteinin davranışına benzeyen (Vanderlinden ve ark. 2010) ve virion ile hücre zarı arasındaki füzyona aracılık eden ve S2 bölümünün uğradığı bir konformasyonal değişim ile reseptör-aracılı endositoz sonucu konakçı hücreye giriş ve daha sonra asidik pH da endozom zarı ile kaynaşma ile sonuçlanır (Masters 2006). Daha önceki bir araştırmada 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan barındıran bazı türevlerin, örneğin 6-metil-*N*-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-5-

karboksamid, influenza A/H3N2 üzerinde etkin oldukları ve bunu viral hemagglutinin üzerinden konakçı hücreye bağlanan virüsün hücre içinde girişte hemagglutinin uğradığı komformasyonel değişikliği engelleyerek sağladıkları gösterilmişti (Vanderlinden ve ark. 2010). Benzer yapıdaki bileşiklerimizden **6l** ve **6m** de gözlemlediğimiz korumanın yine benzer şekilde hücre içine girişe karışan S proteini üzerinden gerçekleşmekte olduğunu söylemek olasıdır. Daha ayrıntılı araştırma gerektiren bu yaklaşım yanında bu bileşikleri diğer olası aktif bileşikler için önder bileşikler olarak nitelendirmek mümkündür.



Şekil 5-20: Corona ve İnfluenza virüslerinin yapısı (Masters 2006; Us 2010)

5.5.2. HepG2/C3A hücre hatlarındaki biyolojik etkinlikleri

Bileşiklerin (**4h, 5a-s, 6a-m**) HepG2/C3A hücre hatları üzerinde test edilen antikanser aktivite taramasında dört bileşiğin biyolojik aktif oldukları gözlenmiştir. Potens sıralaması **6f** > **6d** > **6c** > **6b** olarak ifade edilebilir. Diğer bileşiklerin hücre proliferasyonu üzerine bir etki oluşturmadığı görülmüştür. Literatürde benzer bir çalışmada 5-florourasilin (5-FU) aynı hücre hattında IC_{50} değeri 0,323 mM olarak bulunmuştur (Pascale ve ark. 2015). Bundan dolayı **6d**, **6f** ve **6c** bileşiklerinin 5-FU'ya potensinin daha düşük olduğunu ve farmasötik yönden kullanılabilirliklerinin kısıtlı olduğunu söylemek mümkündür. Yapı etki ilişkileri açısında ele alındığında aktif bileşiklerin 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il-2-fenoksiasetamid iskeletine sahip oldukları görülmektedir. 8-Konumunda yer alan grupların hacimlerindeki büyümenin aktivitenin artmasında rol alması olası görünmektedir. Bileşiklerin etkinlikleri farklı hücre boylarında farklı metabolik yolaklar üzerine etki edebileceğinden başka malign hücre hatlarında farklılık gösterebilir.

KAYNAKLAR

Abdel Hamid, H.M., Sayed Ramadan, E., Hagar, M. ve El Ashry, E.S.H. (2004). Synthesis of Aryloxyacetic Acids, Esters and Hydrazides Assisted by Microwave Irradiation. *Synthetic Communications*, **34**(3), 377-382.

Abraham, R.J., Mobli, M. ve Smith, R.J. (2003). ^{1}H chemical shifts in NMR: Part 19^{+}. Carbonyl anisotropies and steric effects in aromatic aldehydes and ketones. *Magnetic Resonance In Chemistry,* **41,** 26-36.

Adimule, V., Medapa, S., Kumar, L.S. ve Rao, P.K. (2014). Novel Substituted Phenoxy Derivatives of 2-Chloro-N-{5-[2-(4-Methoxy-Phenyl)-Pyridin-3-yl]-[1,3,4]Thiadiazol-2-yl}-Acetamides: Synthesis, Characterization and invitro Anticancer Properties. *Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences,* **2**(2), 130-137.

Arya, K., Rawat, D. S., Dandia, A. ve Sasai, H. (2012). Bronsted acidic ionic liquids: Green, efficient and reusable catalyst for synthesis of fluorinated spiro [indolethiazinones/thiazolidinones] as antihistamic agents. *Journal of Fluorine Chemistry,* **137**, 117-122.

Baltazzi, E. ve Delavigne, R. (1955). Hydrazides of the Phenoxyacetic acid series and derivatives. *Comptes Rendus,* **241**, 633-635.

Badawi, H.M. (2010a). Comparative study between the X-ray, DFT and Møller–Plesset structure of solid phenoxyacetohydrazide. *Journal of Molecular Structure*, **984,** 209-213.

Badawi, H.M. (2010b). DFT versus Møller–Plesset conformational profile and vibrational assignments of non-planar phenoxyacetic acid and 2,3,4,5,6-pentafluorophenoxyacetic acid. *Journal of Molecular Structure*, **977**, 67-71.

Balcı, M. (2005). *Basic ^{1}H- ^{13}C-NMR Spectroscopy.* Hollanda: Elsevier.

Begum, S., Bharathi, K. ve Prasad, K.V.S.R.G. (2016). Mini review on therapeutic profile of phenoxy acids and their derivatives. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, **8**(10), 66-71.

Braga, A.L., Milani, P., Vargas, F., Paixao, M.W. ve Sehnem, J.A. (2006). Modular chiral thiazolidine catalysts in asymmetric aryl transfer reactions. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 2793-2797.

Bruins, A.P. (1998). Mechanistic aspects of electrospray ionization. *Journal of Chromatography A*, **794**, 345-357.

Brown, F. C. (1961). 4-Thiazolidinones. *Chemical Reviews*, **61**(5), 463-521.

Cai, S. ve Syage, J. (2006). Comparison Of Atmospheric Pressure Photoionization, Atmospheric Pressure Chemical Ionization, And Electrospray Ionization Mass Spectrometry For Analysis Of Lipids. *Analytical Chemistry*, **78**, 1191-1199.

Cech, N.B. ve Enke, C.G. (2001). Practıcal Implıcatıons Of Some Recent Studıes In Electrospray Ionızatıon Fundamentals. *Mass Spectrometry Reviews,* **20**, 362-387.

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

Cesur, N., Cesur, Z., Güner, H. ve Kasımoğulları, Ö. (2002). Synthesis of Some New Imidazothiazoles. *Fused Heterocycles*, **8**(5), 433-438.

Chandra, J.N., Malviya, M., Sadashiva, C.T., Subhash, M.N. ve Rangappa, K.S. (2008) Effect of novel arecoline thiazolidinones as muscarinic receptor 1 agonist in Alzheimer's dementia models. *Neurochemistry International*, **52**, 376-383.

Chary, T.J.M., Reddy, C.V.N. ve Murthy, A.K. (1992). Synthesis of 1,3-diphenylpyrazoles with substituted thiazolidinone, Δ^2-1,2,4-oxadiazoline, Δ^2-pyrazoline or Δ^2-isoxazoline moiety at position-4. *Indian Journal of Chemistry*, **31B,** 495-498.

Cihan, G. (2005). *İndol Türevi Spiroheterosiklik Bileşikler Üzerinde Çalışmalar.* (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul, Türkiye.

Cihan, G. (2010). *İndol halkası taşıyan benziliden hidrazid ve 4-tiyazolidinon türevi bileşikler üzerine araştırmalar.* (Doktora Tezi), İstanbul, Türkiye.

Cihan-Üstündağ, G. ve Çapan, G. (2012). Synthesis and evaluation of functionalized indoles as antimycobacterial and anticancer agents. *Mol Divers*, **16**,525–539.

Cihan-Üstündağ, G., Şatana, D., Özhan, G. ve Çapan, G. (2016). Indole-based hydrazide-hydrazones and 4-thiazolidinones: synthesis and evaluation as antitubercular and anticancer agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **31**(3), 369-380.

Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. ve Wothers, P. (2001). *Organic Chemistry*. New York: Oxford.

Çapan, G., Ulusoy, N., Ergenç, N., Ekinci, A. C. ve Vidin, A. (1996). 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.

Çapan, G., Ulusoy, N., Ergenç, N. ve Kiraz, M. (1999). New 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: Synthesis and antifungal activity. *Monatshefte für Chemie,* **130**, 1399-1407.

Çıkla, P., Özsavcı, D., Bingöl-Özakpınar, O., Şener, A., Çevik, O., Özbaş-Turan, S. ve ark. (2013). Synthesis, cytotoxicity and pro-apoptosis activity of etodolac hydrazide derivatives as anticancer agents. *Archiv der Pharmazie,* **346,** 367-379.

Deep, A., Kumar, P., Narasımhan, B., Ramasamy, K., Lim, S.M., Mani, V. ve ark. (2016). Synthesis, Antimicrobial, Anticancer Evaluation and Qsar Studıes of Thiazolidin-4-one Derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica,* **73**, 93-106.

Demir, H. (2010). Piridin-3-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul, Türkiye.

Desai, N.C., Vaghani, H.V. ve Shihora, P.N. (2013). A new hybrid approach and *in vitro* antimicrobial evaluation of novel 4(3*H*)-quinazolinones and thiazolidinone motifs. *Journal of Fluorine Chemistry,* **153,** 39-47.

Dhumal, S.T., Deshmukh, A.R., Khillare, L.D., Arkile, M., Sarkar, D. Ve Mane R.A. (2017). Synthesis and Antitubercular activity of New Thiazolidinones with Pyrazinyl and Thiazolyl Scaffolds. *Journal of Heterocyclic Chemistry,* **54,** 125-130.

Dinh, N.H., Tuyet Lan, H.T., Thu Trang, T.T. ve Hoan, P.V. (2010). Synthesis and NMR Spectroscopic Characteristics of a Series of Hydrazide-Hydrazones Containing Furoxan Ring Derived from Isoeugenoxyacetic Acid. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **49**, 814-822.

Diurno, M.V., Mazzoni, O., Piscopo, E., Calignano, A., Giordano, F. ve Bolognese, A. (1992). Synthesis and antihistaminic activity of some thiazolidin-4-ones. *Journal of Medicinal Chemistry,* **35,** 2910-2912.

Dwivedi, J., Devi, K., Asmat, Y, Jain, S. ve Sharma, S. (2016). Synthesis, characterization, antibacterial and antiepileptic studies of some novel thiazolidinone derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*, **20**, S16-S20.

Ebrahimi, S., Mobinikhaldei, A. ve Eibagi, H. (2011). An efficient and convenient protocol for the synthesis of thiazolidin-4-ones. *Phosphorus, Sulfur and Silicon,* **186,** 2279-2285.

El-Zahar, M.I., Kamel, M.M. ve Anwar, M.M. (1994). New tetrahydronaphthyl thiazole derivatives. *Pharmazie,* **49**, 616-617.

El-Zohry, M.F. (1992). One-Pot Synthesis Of 2-Spirothiazolidin-4-One Derivatives. *Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis,* **24**(1), 81-83.

El-Zohry, M.F., Awad, I.M.A. ve Abdel-Hafez, A.A. (1993). Spiroheterocycles related to 1-oxa-4-thiaspiro[4,4]nonan-2-one and 1-oxa-4-thiospiro[4,5]decan-2-one. *Archiv der Pharmazie,* **326**, 115-118.

Erdik, E. (2008). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. (5th ed.). Ankara: Gazi Büro Kitabevi.

Ergenç, N., Gürsoy, A. ve Ateş, Ö. (1999). *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*. (5th ed.). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi yayınları.

Erlenmayer, H. ve Oberlin, V. (1947). Zur kenntnis der thiazolidone-(4). *Helvetica Chimica Acta,* **30**, 1329-1335.

Fessenden, R.J., Fessenden, J.S. ve Logue, M.W. (2001). *Organik Kimya*. (6th ed.). Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.

Fritzsche, P. (1879). Ueber Oxyphenylessigsäure. *Journal für Praktische Chemie*, **20**(2), 267-300.

Gaskell, S.J. (1997). Electrospray : Principles and Practice. *Journal Of Mass Spectrometry*, **32**, 677-688.

Garric, J., Léger, J.M., Grelard, A., Ohkita, M. ve Huc, I. (2003). Solid state and solution conformation of 2-pyridinecarboxylic acid hydrazides: a new structural motif for foldamers. *Tetrahedron Letters*, **44**, 1421-1424.

Giacosa, P. (1879). Vortheilhafte Darstellung der Phenolglycolsäure und über die Pyrogallotriglycolsäure. *Journal für Praktische Chemie*, **19**(2), 396-399.

Gomes, C.R.B, Moretha, M., Facchinettia, V., Souzaa, M.V.N., Júniora, W.T.V., Lourençob, M.C.S. ve Cunicoa, W. (2010). Synthesis and Antimycobacterial Activity of 2-aryl-3-(arylmethyl)-1,3-thiazolidin-4-ones. *Letters in Drug Design & Discovery,* **7**, 353-358.

Göktaş, F., Vanderlinden, E., Naesens, L., Cesur, N., Cesur, Z. (2012). Microwave assisted synthesis and anti-influenza virus activity of 1-adamantyl subsituted N-(1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-4yl)carboxamide derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* **20**, 7155-7159.

Göktaş, F., Vanderlinden, E., Naesens, L., Cesur, Z., Cesur, N. ve Taş, P. (2015). Synthesis and Structure-Activity Relationship of N-(3-Oxo-1-Thia-4-Azaspiro[4.5]Decan-4-Yl)Carboxamide Inhibitors of Influenza Virus Hemagglutinin Mediated Fusion. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **190**, 1075-1087.

Gürsoy, E. (2012). *İmidazo[2,1-b]tiyazol Türevi Keton Hidrazon ve Spirotiyazolidinonlar Üzerinde Çalışmalar*. (Doktora Tezi), İstanbul, Türkiye.

Güzel, Ö. ve Salman, A. (2009). Synthesis and biological evaluation of new 4-thiazolidinone derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **24**(4), 1015-1023.

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

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

Hays, P.A., Casale, J.F. ve Berrier, A.L. (2016). The Characterization of 2-(3-Methoxyphenyl)-2-(ethylamino)cyclohexanone(Methoxetamine). *Microgram Journal*, **9**(1), 3-17.

Himmelreich, U., Tschwatschal, F. ve Borsdorf, R. (1993). Spektroskopische Untersuchungenan Derivaten des 2,4-Dichlorphenoxyessigsäurehydrazids. *Monatshefte für Chemie*, **124**, 1041-1051.

Hiremath, S.P., Bajji, A.C. ve Biradar, J.S. (1989). Synthesis of indothiazoles and indolothiazolidinones. *Indian Journal of Chemistry*, **28B,** 824-828.

Hogale, M.B., Uthale, A.C. ve Nikam, B.P. (1991). Synthesis and antimicrobial activity of N^{10}-arylidenehydrazidophenothiazine and their 4-thiazolidinones and 2-azetidinones. *Indian Journal of Chemistry*, **30B,** 717-720.

Hozien, Z.A., Ahmed, A.E.N. ve El-Zohry, M.F. (1993). Synthesis of some new spirothiazolidinones incorporated with quinazoline moiety. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, **58**, 1944-1952.

Hussain, A.Z., Meeran, M.N. ve Sankar, A. (2016). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of 5-Substituted indole-2,3-dione Based 4-Thiazolidione Derivatives. *Chemical Science Transactions*, **5**(1), 265-271.

İsaoğlu, M. (2015). *İmidazo[2,1-B]Tiyazol Türevi Bazı Tiyazolidinonların Sentezleri Ve Karakterizasyonları.* (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul, Türkiye.

Jain, S., Kumar, A., Kumar, M. ve Jain, N. (2016). Synthesis and antibacterial studies of 2-aryl-3-alkanamido-4H-thiazolidin-4-one derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, **9**, S290-S295.

Jiménez, F., Cruz, M.D.C., Zúniga, C., Martinez, M.A., Chamorro, G., Diaz, F. ve ark. (2010). Aryloxyacetic esters structurally related to α-Asarone as potential antifungal agents. *Medicinal Chemistry Research*, **19**(1), 33-57.

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

Kamel, M.M., Ali, H.I., Anwar, M.M., Mohamed, N.A. ve Soliman, A.M. (2010). Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel Sulfonamide-Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry***, 45:** 572-580.

Kaminskyy, D., Khyluk, D., Vasylenko, O., Zaprutko, L. ve Lesyk, R. (2011). A Facile Synthesis and Anticancer Activity Evaluation of Spiro[Thiazolidinone-Isatin] Conjugates. *Scientia Pharmaceutica*, **79**, 763–777.

Karalı, N., İlhan, E., Gürsoy, A. ve Kiraz, M. (1998). 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.

Kato, T., Ozaki, T., Tamura, K., Suzuki, Y., Akima, M. ve Ohi, N. (1998). Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. 1. 2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(aminopropyl)thiazolidinones. *Journal of Medicinal Chemistry*, **41,** 4309-4316.

Kemp, W. (1987). *Organic Spectroscopy.* (2nd ed.). New York: Gale Cengage Learning.

Kulkarni, R.A. ve Save, V.V. Syntheses of tetrahydrobenzothiazole derivatives as potential antibacterial compounds. *Journal of Indian Chemical Society,* 1988; **65:** 429-431.

Kumar, K.S.S., Swaroop, T.R., Harsha, K.B., Narasimhamurthy, K.H. ve Rangappa, K.S. (2012). T3P ®-DMSO mediated one pot cascade protocol for the synthesis of 4-thiazolidinones from alcohols. *Tetrahedron Letters,* **53,** 5619-5623.

Kumar, B.C., Reddy, K.R.V. ve Khan, F. (2013). Synthesis, Characterization And Antimicrobial Activity Of Some New N^1-Substituted-Pyrazol-4-Carbaldehyde Bearing 2, 4-Dichloro Phenyl Moiety. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, **2**(5), 55-59.

Kumudha, D., Venkatanarayanan, R., Kalavathi, T. ve Reddy, R.R. (2015). Synthesis And Pharmacologıcal Investigation Of Some Schiff's Bases, 4-Thiazolidinones Having 1,2,4-Triazole Moiety. *World Journal of Pharmaceutical Research,* **4**(6), 1339-1356.

Kunzler, A., Neuenfeldt, P.D., Das Neves, A.M., Pereira, C.M.P., Marques, G.H., Nascente ve ark. (2013). Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl)ethyl)thiazolidinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 74-80.

Küçükgüzel, G., Kocatepe, A., Clercq, E.D., Şahin, F. ve Güllüce, M. (2006). Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**, 353–359.

Kocabalkanlı, A., Cihan-Üstündağ, G., Naesens, L., Mataracı-Kara, E., Nassozi, M. ve Çapan, G. (2017). Diclofenac-Based Hydrazones and Spirothiazolidinones: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Properties. *Archiv der Pharmazie*, **350**, e1700010.

Legros, J., Crousse, B., Bonnet-Delpon, D., Begue, J. ve Maruta, M. (2002). Trifluoromethylcyclohexane as a new solvent? Limits of us. *Tetrahedron*, **58**, 4067-4070.

Levrand, B., Fieber, W., Lehn, J.M. ve Herrmann, A. (2007). Controlled Release of Volatile Aldehydes and Ketones from Dynamic Mixtures Generated by Reversible Hydrazone Formation. *Helvetica Chimica Acta*, **90**, 2281-2314.

Li, J., Li, H ve Li, H. (2004). An efficient synthesis of aryloxyacetic acid and arylthioacetic acid esters. *Journal of Chemical Research*, 416-417.

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

Mali, J.R., Pratap, U.R., Netankar, P.D. ve Mane, R.A. (2009). An efficient synthetic route for quinazolinyl 4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*, **50,** 5025-5027.

March, J. (2007). *Advanced Organic Chemistry.* (6th ed.). New Jersey: John Wiley & Sons.

Masters, P.S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. Advances in Virus Research, **66**, 193-292.

Mirek, J. (1958). Urethans as regulators of plant growth. *Zeszyty Naukowe Universytetu Jagiellonskiego*, **4**, 163-170.

Miyajima, G., Akiyama, H. ve Nishimoto, K. (1972). Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy-Vii : Para-Substituted Fluorobenzenes. *Organic Magnetic Resonance*,**4**, 811-823.

Mukhtar, S., Rahman, M., Ansari, W.H., Lemiere, G., Groot, A. ve Dommisse, R. (1999). Bifunctional Derivative of p,p'-Dichlorochalcone. Part II. Synthesis of a Novel Compound 2-[2-Carboxymethylthio-2-(4-chlorophenyl)ethyl]-2-(4-chlorophenyl)-4-thiazolidinone. *Molecules*, **4**, 232-237.

Nandagokula, C., Poojary, B., Vittal, S., Shenoy, S., Shetty, P. ve Tangavelu, A. (2013). Synthesis, characterization, and biological evaluation of some N-aryl hydrazones and their 2,3-disubstituted-4-thiazolidinone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **22**, 253-266.

Neuenfeldt, P.D., Drawanz B.B., Siqueira G.M., Gomes C.R.B., Wardell, S.M.S.V., Flores, A.F.C. ve ark. (2010). Efficient solvent-free synthesis of thiazolidin-4-ones from phenylhydrazine and 2,4-dinitrophenylhydrazine. *Tetrahedron Letters*, **51**, 3106–3108.

Neuenfeldt, P.D., Duval A.R., Drawanz, B.B., Rosales, P.F., Gomes, C.R.B., Pereira, C.M.P. ve ark. (2011). Efficient sonochemical synthesis of thiazolidinones from piperonilamine. *Ultrasonics Sonochemistry*, **18**, 65-67.

Niazi, S., Javali, C., Paramesh, M. ve Shivaraja, S. (2010). Study Of Influence Of Linkers And Substitutions On Antimicrobial Activity Of Some Schiff Bases. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **3**(2), 108-112.

Ogibin, Y.N. ve Nikishin, G. (1966). Homolytic chloroformylation of alkyl aryl ethers. A new synthesis of α-phenoxyalkanoic acids. *Doklady Akademii Nauk SSSR***, 170**(2)**,** 347-350.

Özkırımlı, S., Kazan, F. ve Tunalı, Y. (2009). Synthesis, antibacterial and antifungal activities of 3-(1,2,4-triazol-3-yl)-4-thiazolidinones. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **24**(2), 447-452.

Pandeya, S.N., Agarwal, A.K., Singh, A. ve Stables, J.P. (2003). Design and synthesis of semicarbazones and their bio-isosteric analogues as potent anticonvulsants: The role of hydrogen bonding. *Acta Pharmaceutica*, **53**, 15-24.

Parmar, K.A. ve Parajapati, S.N. (2015). Formation and Biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives for their pharmacological activity. *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, **61**, 84-93.

Parthiban, P., Rathika, P., Park, K.S. ve Jeong, Y.T. (2010). Synthesis, complete NMR spectral assignments, and antifungal screening of new 2,4-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one oxime derivatives. *Monatshefte für Chemie,* **141**, 79-93.

Pascale, F., Bedouet, L., Baylatry, M., Namur, J ve Laurent, A. (2015). Comparative Chemosensitivity of VX2 and HCC Cell Lines to Drugs Used in TACE. *Anticancer Research*, **35**, 6497-6504.

Patel, N.B. ve Shaikh, F.M. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of new 4-thiazolidinone derivatives containing 2-amino-6-methoxybenzothiazole. *Saudi Pharmaceutical Journal,* **18,** 129-136.

Patel, D., Kumari, P. ve Patel, N. (2012). Synthesis and biological evaluation of some thiazolidinones as antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **48**, 354-362.

Patel, N.B., Patel, H.R., Shaikh, F.M. ve Rajani, D. (2014). New 4-thiazolidinones from 5-ethyl pyridine-2-ethanol: their antibacterial, antifungal, and antitubercular activity. *Medicinal Chemistry Research*, **23**, 1360-1370.

Patel, N.P. ve Patel, Y.S. (2015). Synthesis and some novel transformations of a spiro 4-thiazolinone derivative and its antimicrobial activities. *Cogent Chemistry*,**1,** 1048558.

Patel, N.B. ve Patel, M.D. (2017). Synthesis and evaluation of antibacterial and antifungal activities of 4-thiazolidinones and 2-azetidinones derivatives from chalcone. *Medicinal Chemistry Research,* **26**, 1772-1783.

Peiris, J.S.M., Lai, S.T., Poon, L.L.M., Guan, Y., Yam, L.Y.C, Lim, W. ve ark. (2003). Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, **361**, 1319-1325.

Pivnenko, N.S., Krivoshey, A.I. ve Kutulya, L.A. (2003). Study of molecular structures for arylidene derivatives of 3*R*-methylcyclohexanone by ^{1}H NMR and molecular simulation. *Magnetıc Resonance In Chemıstry*, **41**, 517-525.

Podyachev, S.N., Litvinov, I.A., Shagidullin, R.R, Buzykin, B.I., Bauer, I. ve Osyanina, D.V. (2007). Structure and spectroscopic characteristics of 4-*tert*-butylphenoxyacetylhydrazones of arylaldehydes. *Spectrochimica Acta Part A*, **66**, 250-261.

Ponnuswamy A., Shanmugavelan, P., Nagarajan, S. ve Sathishkumar, M. (2012). The First One-Pot, Solvent-Free, Microwave-Accelerated, Three-Component Synthesis of Spirothiazolidin-4-ones via Staudinger/Aza-Wittig Coupling/Cyclization. *Helvetica Chimica Acta*, **95,** 922-928.

Prasad, D., Preetam, A. ve Nath, M. (2012). DBSA catalyzed, one-pot three-component "on water" green protocol for the synthesis of 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones. *RSC Advances*, **2**, 3133-3140.

Pratap, U.R, Jawale, D.V., Bhosle, M.R. ve Mane, R.A. (2011). Saccharomyces cerevisiae catalyzed one-pot three component synthesis of 2,3-diaryl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*, **52**, 1689-1691.

Rani, P., Pal, D., Hegde, R.R. ve Hashim, S.R. (2014). Anticancer, Anti-Inflammatory, and Analgesic Activities of Synthesized 2-(Substituted phenoxy) Acetamide Derivatives. *BioMed Research International*, http://dx.doi.org/10.1155/2014/386473.

Rao, A., Carbone, A., Chimirri, A., Clercq, E.D., Monforte, A.M., Monforte, P. ve ark. (2003). Synthesis and anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones. *Farmaco*, **58**, 115-120.

Rawal, R.K., Srivastava, T., Haq, W. ve Katti, S.B. (2004). An expeditious synthesis of thiazolidinones and tetrahydro-1,3-thiazin-4-ones. *Journal of Chemical Research*, **5**, 368-369.

Rawal, R.K., Tripathi, R., Katti, S.B., Pannecouque, C. ve De Clercq, E. (2007). Synthesis and evaluation of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-pyrimidinyl-1,3-thiazolidin-4-one analogues as anti-HIV-1 agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 3134-3142.

Raza, S., Srivastava, S.P., Srivastava, D.S., Srivastava, A.K., Haq, W. ve Katti, S.B. (2013). Thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one derivatives analogous to rosiglitazone as potential antihyperglycemic and antidyslipidemic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry,* **63,** 611-620.

Ried, W. ve Köcher, E. (1960). Umsetzungen Von Carbonsaurehydraziden Mit 1.3-Diketonen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **631**, 185-194.

Ried, W. ve Schleimer, B. (1959). Ubern –Sübstituierte-α-Pyridone und Bis-[pyridone-(2)-yle-(1)]. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **626**, 106-113.

Rogolino, D., Carcelli, M., Bacchi, A., Compari, C., Contardi, L., Fisicaro, E., Gatti, A., Sechi, M., Stevaert, A. ve Naesens, L. (2015). A versatile salicyl hydrazonic ligand and its metal complexes as antiviral agents. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **150**, 9-17.

Salunkhe, D.G., Jagdale, M.H., Swami, S.S. ve Salunkhe, M.M. (1986). Polymer supported periodate: convenient method for oxidation of hydrazides. *Current Science*, **55**(18), 922-3.

Samadhiya, P., Sharma, R., Srivastana, S.K. ve Srivastava S.D. (2014). Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as antitubercular and antimicrobial agents. *Arabian Journal of Chemistry*, **7**, 657-665.

SDBS. SDBS No: 1293. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=1293.

SDBS. SDBS No: 1678. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=1678.

SDBS. SDBS No: 1680. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=1680.

SDBS. SDBS No: 2338. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=2338.

SDBS. SDBS No: 12586. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=12586.

SDBS. SDBS No: 3376. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=3376.

SDBS. SDBS No: 6191. http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_disp.cgi?sdbsno=6191.

Shelke, S.H., Mhaske, P.C., Nandave, M., Narkhade, S., Walhekar, N.M. ve Bobade, V.D. (2012). Synthesis and pharmacological evaluation of a novel series of 3-aryl-2-(2-substituted-4-methylthiazole-5-yl)thiazolidin-4-one as possible antiinflammatory and antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **22,** 6373-6376.

Silverstein, R.M., Webster, F.X. ve Kiemle, D.J. (2005). *Spectrometric İdentification of Organic Compounds*. (7th ed.). New York: John Wiley & Sons.

Solankee, A.N., Patel K.P. ve Patel R.B. (2012). A facile synthesis and studies of some new 4-thiazolidinones and 5-arylidenes. *Pelagia Research Library*, **3**(1), 117-122.

Solomons, G. ve Fryhle, C. (2002). *Organik Kimya*.(7th ed.). İstanbul: Literatür Kitabevi.

Srivastava, T., Haq, W. ve Katti, S.B. (2002). Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *Tetrahedron*, **58**, 7619-7624.

Surrey, A.R. (1947). The preparation of 4-thiazolidones by the reaction of thioglycolicacid with Schiff bases. *Journal of the American Chemical Society*, **69**, 2911-2912.

Sztanke, K., Tuzimski, T., Rzymowska, J., Pasternak, K. ve Kandefer-Szerszen, M. (2008). Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 404-419.

Tanrıver, K. (2010). *Bazı siklopropankarbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması*. (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul, Türkiye.

Tansuyu, M. (2010). *2-Metilfuran-3-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması.* (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul, Türkiye.

Thakare, M.P., Kumar, P., Kumar, N. ve Pandey, S.K. (2014). Silica gel promoted environment-friendly synthesis of 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*,**55**, 2463-2466.

Tierney, J. (1989). The formation of 2,3-disubstituted thiazolidin-4-ones from S-α'-amino mercaptoacetic acid derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **26**, 997-1001.

Tripathi, A.C., Gupta, S.J., Fatima, G.N., Sonar, P.K., Verma, A., Saraf, S.K. (2014). 4-Thiazolidinones: The advances continue… *European Journal of Medicinal Chemistry*, **72**, 52-77.

Turan-Zitouni, G., Yurttaş¸ L., Kaplancıklı, Z.A., Can, Ö.D. ve Özkay, Ü.D. (2015). Synthesis and anti-nociceptive, anti-inflammatory activities of new aroyl propionic acid derivatives including N-acylhydrazone motif. *Medicinal Chemistry Research*, **24**, 2406–2416.

Ulaşlı, M., Bayraktar, R. ve Bozgeyik, İ. (2013). Coronavirüslerin replikasyonları. *Gaziantep Tıp Dergisi*, **19**(3), 141-148.

Ulusoy, N. (2002). Synthesis and Antituberculosis Activity of Cycloalkylidenehydrazide and 4-Aza- 1-thiaspiro[4.5]decan-3-one Derivatives of Imidazo[2,1-b]thiazole. *Arzneimittel Forschung - Drug Research,* **52**(7), 565-571.

Ur, F. (2001). *Yeni 6-metilimidazo[2,1-b]tiyazol-5-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması.* (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul, Türkiye.

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

Us, A.D. (2010). Pandemik influenza infeksiyonunda etyopatogenez ve laboratuvar tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **41**, 13-27.

Van Alphen, J. (1927). The action of trichloracetic acid on phenols. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique*, **46**, 144-149.

Van der Meer, F.J., de Haan, C.A., Schuurman, N.M., Haijema, B.J., Verheije, M.H., Bosch, B.J., Balzarini, J. ve Egberink, H.F. **(**2007). The carbohydrate-binding plant lectins and the non-peptidic antibiotic pradimicin A target the glycans of the coronavirus envelope glycoproteins. *Journal of Antimicrobial Chemotheraphy*, **60**,741-9.

Van Essen, H. ve Beets, M.G.J. (1957). Phenoxyacetic acid. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique*, **76**, 128. Erişim 18.10.2017, https://scifinder.cas.org.

Vanderlinden, E., Göktaş, F., Cesur, Z., Froeyen, M., Reed, M.L., Russell, C.J ve ark. (2010). Novel inhibitors of influenza virus fusion: Structure-activity relationship and interaction with the viral hemagglutinin. *Journal of Virology,* **84:** 4277-4288.

Vasincu, I.M., Apotrosoaei, M., Panzariu, A.T., Buron, F., Routier, S. ve Profire, L. (2014). Synthesis and Biological Evaluation of New 1,3-Thiazolidine-4-one Derivatives of 2-(4-Isobutylphenyl)propionic Acid. *Molecules*, **19**, 15005-15025.

Wei, T.B., Liu, H., Li, M.L. ve Zhang, Y.M. (2005). Rapid and high-yield synthesis of aryloxyacetyl hydrazides under microwave irradiation and with phase transfer catalysis. *Synthetic Communications*, **35**, 1759-1764.

Weidlich, T., Pokorny, M., Padelkova, Z. ve Ruzicka, A. (2007). Aryl ethyl ethers prepared by ethylation using diethyl carbonate. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **1**(1), 53-59.

Williams, D.H. ve Fleming, I. (1989). *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*. (4th ed.). London: McGRAW-HILL Book Company Europe.

Yadav, A.K., Kumar, M., Yadav, T. ve Jain, R. (2009). An ionic liquid mediated one-pot synthesis of substituted thiazolidinones and benzimidazoles. *Tetrahedron Letters*, **50**, 5031-5034.

Yang, Q., Wang, X., Li, Z., Sun, L. Ve You, Q. (2008). Microwave-Assisted Esterification of Diverse Carboxylic Acids and Chiral Amino Acids. *Synthetic Communications*, **38**, 4107-4115.

Yar, M.S., Bakht, M.A., Siddiqui, A.A., Abdullah, M.M. ve Clercq, E.D. (2009). Synthesis and evaluation of in vitro antiviral activity of novel phenoxy acetic acid derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **24**(3), 876-882.

Zawadowska, I. (1961). The reaction of ethyl acetoacetate with some hydrazides of phenoxyacetic acids. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **18**, 401-407.

Zhang, X., Li, X., Li, D., Qu, G., Wang, J. ve Loiseau, P.M. (2009). Ionic liquid mediated and promoted eco-friendly preparation of thiazolidinone and pyrimidine nucleoside–thiazolidinone hybrids and their antiparasitic activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 6280-6283.

Zhukovskaya, N.A. ve Dikusar, E.A. (2010). O-Acyl Derivatives of Cyclopentanone and Cycloheptanone Oximes. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **46**(2), 180-185.

Zopun, M. (2013). *İndol Türevi Spirotiyazolidinonların Sentezi Ve Yapılarının Aydınlatılması*. (Yüksek Lisans Tezi), İstanbul, Türkiye.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

FENOKSİASETAMİD YAPISI TAŞIYAN TİYAZOLİDİNONLAR ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

ORIJINALLIK RAPORU

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

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%2
2	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	%2
3	aves.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	Göktaş, Füsun, Evelien Vanderlinden, Lieve Naesens, Zafer Cesur, Nesrin Cesur, and Pınar Taş. "Synthesis and structure-activity relationship of N-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-4-yl)carboxamide inhibitors of influenza virus hemagglutinin mediated fusion", Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements, 2014. Yayın	%1
5	Güzel, Özlen, and Aydın Salman. "Synthesis and biological evaluation of new 4-thiazolidinone derivatives", Journal of Enzyme	%1