T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

2-METİLFURAN-3-KARBOHİDRAZİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

MERVE TANSUYU

DANIŞMAN
PROF. DR. ZAFER CESUR

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

İSTANBUL-2010

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Farmasötik Kimya Yüksek Lisans Programında 2701080120 / Merve Tansuyu tarafından hazırlanan 2-Metilfuran-3-karbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması başlıklı Yülsek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

28 / 12 / 2010

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) İmzası

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

2.Prof. Dr. İlkay Küçükgüzel (Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı)

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

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

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

BEYAN

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

Merve Tansuyu



İTHAF

Canım Aileme

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca anabilim dalının tüm olanaklarından faydalanabilme imkanı sunan, bilgi ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sumru Özkırımlı'ya, tezin her aşamasında birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerini büyük bir içtenlik, sabır ve özveri ile benimle paylaşarak yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Zafer Cesur'a tüm içtenliğimle teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca samimiyet ve hoşgörü ile yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nesrin Cesur başta olmak üzere Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, sorduğum tüm sorulara içtenlikle yanıt veren Dr. Füsun Ur Göktaş'a, desteklerini her zaman hissettiğim sevgili Görkem Ermut, Gökçe Cihan ve anabilim dalımızın tüm çalışanları ile çalışma arkadaşlarıma ve yüksek lisans sürecimin her anında beraber olmaktan gurur duyduğum ve şanslı hissettiğim manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım arkadaşlarım sevgili Tuğba Özkan, Hale Demir, Merih Kızılırmak ve Pınar Taş'a candan teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında verdiğim kararlara inanarak beni destekleyen, bitmeyen sevgileri ve fedakarlıklarıyla beni bugünlere getiren sevgili anneme, babama ve kardeşime; güvenini, desteğini ve sabrını her zaman yanımda hissettiğim sevgili Mustafa Kırayoğlu'na sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 4216

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİİ
ÖZET ..... Xİİİ
ABSTRACT ..... XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. İnfluenza virüsleri 3
2.2. İnfluenza virüslerinde moleküler hedefler: hemaglutinin, diğer hedefler ve virüsün replikasyonunu inhibe eden bileşikler 6
2.3. 2-Metilfuran-3-karbohidrazid ve ilgili çalışmalar 13
2.4. Tiyaazaspiroalkanonlar (sikloalkanspiro-2-tiyazolidin-4-onlar) 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 40
3.1. Araç ve Gereçler 40
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 40
3.1.2. Kullanılan Cihazlar 40
3.2. Kromatografik Çalışmalar 40
3.3. Genel Sentez Şeması 41
3.4. Sentez Yöntemi 41
3.4.1. 2-Metilfuran-3-karbohidrazid (2) 41
3.4.2. N-{8-(non-sübstitüe/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il}-2-metilfuran-3-karboksamid (3a-f) 41
4. BULGULAR 42
4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular 42
4.1.1. 2-Metilfuran-3-karbohidrazid (2) 42

4.1.2. N-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (3a) 45
4.1.3. N-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (3b) 51
4.1.4. N-(8-etil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (3c) 57
4.1.5. N-(2-metil-3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (3d) 63
4.1.6. N-(8-*ter*-butil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (3e) 70
4.1.7. N-(8-fenil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (3f) 75
4.2. Biyolojik Etki Araştırmalarına Ait Bulgular 81
4.2.1. Anti-influenza Etki Araştırma Bulguları 81
5. TARTIŞMA 84
5.1. 2-Metilfuran-3-karbohidrazid (2) 84
5.2. N-{8-(non-sübstitüe/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il}-2-metilfuran-3-karboksamid (3a-f) 85
5.3. Spektral Verilerin Tartışılması 93
5.3.1. UV Verilerinin Tartışılması 93
5.3.2. IR Verilerinin Tartışılması 94
5.3.3. ^{1}H-NMR Verilerinin Tartışılması 98
5.3.4. ^{13}C-NMR Verilerinin Tartışılması 112
5.3.5. Kütle Spektroskopisi Verilerinin Tartışılması 137
5.3.5.1. MS-1 Verilerinin Tartışılması 138
5.3.5.2. MS-2 Verilerinin Tartışılması 138
5.4. Biyolojik Aktivite Sonuçlarının Tartışılması 142
5.4.1. Anti-influenza Aktivite Araştırmaları 142
KAYNAKLAR 144
ÖZGEÇMİŞ 154

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: İnfluenza virüsünün antijenik tipleri ve türlere göre dağılımları (9) 5
Tablo 4-1: MDCK hücre kültürlerinde anti-influenza virus aktivitesi ve sitotoksisite .. 83
Tablo 5-1: 3a-f'nin bazı analitik verileri ve reaksiyon verimleri..... 92
Tablo 5-2: 2 ve 3a-f'nin UV verileri..... 94
Tablo 5-3: 2 ve 3a-f'nin IR verileri 97
Tablo 5-4: 2 ve 3a-f'nin ortak protonlarının* kimyasal kaymaları (δ ppm)..... 99
Tablo 5-5: Ortak karbon atomlarına* ait ^{13}C-NMR bulguları (HMBC) (δ ppm)..... 116
Tablo 5-6: 3a-f'nin kütle spektrumu verileri 139

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: İnfluenza virüs parçacıkları (10) 4
Şekil 2-2: Pandemik influenza meydana getiren iki mekanizma (7) 6
Şekil 2-3: İnfluenza virüslerinin replikasyonu (10) 10
Şekil 4-1: 2'nin IR spektrumu (KBr) 43
Şekil 4-2: 2'nin ^{1}H-NMR spektrumu 44
Şekil 4-3: 2'nin D_2O değişimli ^{1}H-NMR spektrumu 44
Şekil 4-4: 3a'nın IR spektrumu (KBr) 46
Şekil 4-5: 3a'nın ^{1}H-NMR spektrumu 47
Şekil 4-6: 3a'nın ^{1}H-NMR spektrumu (1,0-2,4 ppm) 47
Şekil 4-7: 3a'nın HMBC spektrumu 48
Şekil 4-8: 3a'nın DEPT spektrumu 49
Şekil 4-9: 3a'nın DEPT spektrumu (13-40 ppm) 49
Şekil 4-10: 3a'nın kütle spektrumu (ESI-MS) 50
Şekil 4-11: 3a'nın kütle spektrumu (ESI-MS2) 50
Şekil 4-12: 3b'nin IR spektrumu (KBr) 52
Şekil 4-13: 3b'nin ^{1}H-NMR spektrumu 52
Şekil 4-14: 3b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (0,7-3,9 ppm) 53
Şekil 4-15: 3b'nin HMBC spektrumu 54
Şekil 4-16: 3b'nin DEPT spektrumu 54
Şekil 4-17: 3b'nin DEPT spektrumu (0-40 ppm) 55
Şekil 4-18: 3b'nin kütle spektrumu (ESI-MS) 56
Şekil 4-19: 3b'nin kütle spektrumu (ESI-MS2) 56
Şekil 4-20: 3c'nin IR spektrumu (KBr) 58
Şekil 4-21: 3c'nin ^{1}H-NMR spektrumu 58
Şekil 4-22: 3c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (0,8-2,4 ppm) 59
Şekil 4-23: 3c'nin APT spektrumu 60
Şekil 4-24: 3c'nin APT spektrumu (10-40 ppm) 61
Şekil 4-25: 3c'nin HMBC spektrumu 60
Şekil 4-26: 3c'nin kütle spektrumu (ESI-MS) 62
Şekil 4-27: 3c'nin kütle spektrumu (ESI-MS2) 62
Şekil 4-28: 3d'nin IR spektrumu (KBr) 64

Şekil 4-29: 3d'nin ^{1}H-NMR spektrumu 64
Şekil 4-30: 3d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (0,6-3,9 ppm) 65
Şekil 4-31: 3d'nin HSQC spektrumu 66
Şekil 4-32: 3d'nin APT spektrumu 67
Şekil 4-33: 3d'nin APT spektrumu (13-40 ppm) 67
Şekil 4-34: 3c'nin HMBC spektrumu 68
Şekil 4-35: 3d'nin kütle spektrumu (ESI-MS) 69
Şekil 4-36: 3d'nin kütle spektrumu (ESI-MS2) 69
Şekil 4-37: 3e'nin IR spektrumu (KBr) 71
Şekil 4-38: 3e'nin ^{1}H-NMR spektrumu 71
Şekil 4-39: 3e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (0,6-2,6 ppm) 72
Şekil 4-40: 3e'nin HMBC spektrumu 73
Şekil 4-41: 3e'nin DEPT spektrumu 73
Şekil 4-42: 3e'nin kütle spektrumu (ESI-MS) 74
Şekil 4-43: 3e'nin kütle spektrumu (ESI-MS2) 75
Şekil 4-44: 3f'nin IR spektrumu (KBr) 76
Şekil 4-45: 3f'nin ^{1}H-NMR spektrumu 77
Şekil 4-46: 3f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (1,2-2,5 ppm) 77
Şekil 4-47: 3f'nin HMBC spektrumu 78
Şekil 4-48: 3f'nin DEPT spektrumu 79
Şekil 4-49: 3f'nin DEPT spektrumu (12-42 ppm) 79
Şekil 4-50: 3f'nin kütle spektrumu (ESI-MS) 80
Şekil 4-51: 3f'nin kütle spektrumu (ESI-MS2) 81
Şekil 5-1: 3a'nın COSY spektrumu (0,9-2,1 ppm) 106
Şekil 5-2: 3a'nın HMBC spektrumu (140-175 ppm) 114
Şekil 5-3: 3b'nin HMBC spektrumu (104-176 ppm) 115
Şekil 5-4: 3d'nin HSQC spektrumu (106-142 ppm) 117
Şekil 5-5: 3a'nin HMBC spektrumu (71-115 ppm) 118
Şekil 5-6: 3a'nın HMBC spektrumu (0-40 ppm) 120
Şekil 5-7: 3a'nın HSQC spektrumu (31-44 ppm) 121
Şekil 5-8: 3e'nin HSQC spektrumu (0-60 ppm) 121
Şekil 5-9: 3b'nin HMBC spektrumu (0-70 ppm) 123
Şekil 5-10: 3b'nin HSQC spektrumu (12-38 ppm) 123

Şekil 5-11: 3d’nin HMBC spektrumu (0-40 ppm)..... 125
Şekil 5-12: 3c’nin HMBC spektrumu (0-40 ppm)..... 129
Şekil 5-13: 3c’nin HMBC spektrumu (0-40 ppm)..... 130
Şekil 5-14: 3b’nin HMBC spektrumu (0-70 ppm)..... 131
Şekil 5-15: 3c’nin HMBC spektrumu (0-40 ppm)..... 132
Şekil 5-16: 3d’nin HMBC spektrumu (0-40 ppm)..... 134
Şekil 5-17: 3e’nin HMBC spektrumu (0-70 ppm)..... 135
Şekil 5-18: 3f’nin HMBC spektrumu (110-170 ppm) 136
Şekil 5-19: 3a-f’nin MS-2 fragmentasyonu 140
Şekil 5-20: 3a-f’nin MS-2 fragmentasyonu 140
Şekil 5-21: 3a-f’nin MS-2 fragmentasyonu 141

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Kullanılan Semboller

δ ……...….. Kimyasal Kayma

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

Kullanılan Kısaltmalar

APT ..... Attached Proton Test

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

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

HMBC ……... Heteronuclear Multi Bond Coherence

HSQC …….... Heteronuclear Single Quantum Coherence

IR ..... Infrared

MS …….. Mass Spectrometry

NMR ……... Nuclear Magnetic Resonance

UV ……... Ultraviolet

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

frn ..... furan halkası

g.b. ……. Gerilme Bandı

e.b. ……... Eğilme Bandı

asim ..... asimetrik

sim ..... simetrik

MDCK ……..... Mardin Darby köpek böbrek hücreleri

SK_{50} ……..... %50 sitotoksik konsantrasyon

MSK ……..... minimum sitotoksik konsantrasyon

EK_{50} ……..... %50 etkili konsantrasyon

MTS ..... 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2*H*-tetrazolyum

SPE …… sitopatik etki

μM …….. mikromolar

ÖZET

Tansuyu M. 2-Metilfuran-3-karbohidrazid Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya A.D. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. (2010).

Bu çalışmada, 2-metilfuran-3-karboksamid artığı taşıyan altı yeni spiroheterosiklik bileşik, N-(2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (**3a**), N-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (**3b**), N-(8-etil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (**3c**), N-(2-metil-3-okso-8-propil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (**3d**), N-(8-*ter*-bütil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (**3e**) ve N-(8-fenil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (**3f**) sentez edildi. Bunun için, metil 2-metilfuran-3-karboksilat (**1**) ve hidrazin hidratın reaksiyonundan elde edilen 2-metilfuran-3-karbohidrazid (**2**), 4-(nonsübstitüe/alkil/aril)siklohekzanonlar ile Dean-Stark su ayıracında N'-[4-(nonsübstitüe/alkil/aril)siklohekziliden]-2-metilfuran-3-karbohidrazid ara ürünlerini oluşturmak üzere reaksiyona sokuldu. Daha sonra siklokondensasyon reaksiyonu, istenen N-{8-(nonsübstitüteü/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il}-2-metilfuran-3-karboksamidleri (**3a-f**) vermek üzere 2-merkaptopropanoik asit ilavesi ile tamamlandı. Ürünlerin oluşumları ile ilgili mekanizmalar tartışıldı ve bileşiklerin yapıları elemental analiz ve UV, IR, ^{1}H-NMR, HMBC, HSQC, DEPT ve kütle spektrumlarından sağlanan veriler aracılığı ile doğrulandı. Bileşik **3a-f** anti-influenza aktivite açısından değerlendirilmiştir. **3b**, **3c** ve **3d'**nin influenza A/H3N2 virus'e karşı aktif oldukları saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Metil 2-metilfuran-3-karboksilat, 2-metilfuran-3-karbohidrazid, tiyazolidinon, spiro, anti-influenza aktivite.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. **Proje No:** T-4216

ABSTRACT

Tansuyu M. Synthesis and Structure Identification of 2-Methylfuran-3-carbohydrazide Derivatives. Istanbul University Institute of Health Science, Pharmaceutical Chemistry Department. M. Sc. Thesis. Istanbul. (2010).

In this study, six new spiroheterocyclic compounds bearing a 2-methylfuran-3-carboxamide moiety; N-(2-methyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-2-methylfuran-3-carboxamide (**3a**), N-(2,8-dimethyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-2-methylfuran-3-carboxamide (**3b**), N-(8-ethyl-2-methyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-2-methylfuran-3-carboxamide (**3c**), N-(2-methyl-3-oxo-8-propyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-2-methylfuran-3-carboxamide (**3d**), N-(8-*tert*-butyl-2-methyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-2-methylfuran-3-carboxamide (**3e**) and N-(2-methyl-3-oxo-8-phenyl-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl)-2-methylfuran-3-carboxamide (**3f**) were synthesized. Thus 2-methylfuran-3-carbohydrazide (**2**) obtained from the reaction of methyl 2-methylfuran-3-carboxylate (**1**) and hydrazine hydrate were reacted with 4-(nonsubstituted/alkyl/aryl)cyclohexanones to give N'-[4-(nonsubstituted/alkyl/aryl) cyclohexylidene]-2-methylfuran-3-carbohydrazides as intermediate compounds, using a Dean-Stark water separator. Then the cyclocondensation reaction were completed by the addition of 2-mercaptopropanoic acid to afford the desired N-{8-(nonsubstituted/alkyl/aryl)-2-methyl-3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.5]dec-4-yl}-2-methylfuran-3-carboxamides (**3a-f**). The reaction mechanisms involved in the formation of the products were discussed and the structures of the compounds were confirmed by means of elemental analysis and the data obtained from UV, IR, ^{1}H-NMR, HMBC, HSQC, DEPT and mass spectra. Compounds **3a-f** were evaluated for anti-influenza activity. **3b**, **3c** and **3d** were found to be active against influenza A/H3N2 virus.

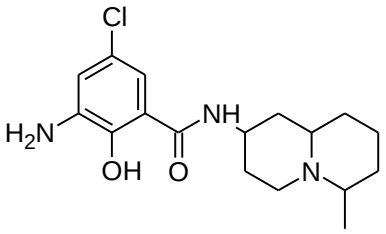
Key Words: Methyl 2-methylfuran-3-carboxylate, 2-methylfuran-3-carbohydrazide, thiazolidinone, spiro, anti-influenza activity.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. **Project No.** T-4216

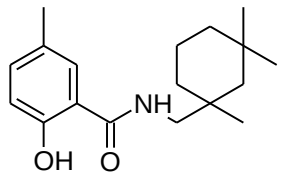
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde influenza virüs enfeksiyonlarının tedavisinde ve önlenmesinde, M2 iyon kanal blokerleri (amantadin ve rimantadin) ve nöraminidaz (NA) inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir) kullanılmaktır. İnfluenza A'nın sadece duyarlı türlerine etkisi olan amantadin ve rimantadinin klinik kullanımları, dirençli virüslerin görülüş sıklığındaki artışlar nedeniyle kısıtlı kalmaktadır. NA inhibitörleri ise, tüm nöraminidaz alt tipleri üzerinde etkili olmaları ve ilaç direncine karşı daha yüksek korumaya sahip olmaları yönünden M2 iyon kanal blokerlerinden daha avantajlıdır. Ancak ortaya çıkabilecek büyük influenza epidemilerine karşı farklı viral hedefler üzerinde etkili olacak yeni antivirallerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu yöndeki ilgi çekici stratejilerden biri virüs hemaglutininin anahtar rol üstlendiği influenza virüsünün konakçı hücreye girişinin bloke edilme işlemidir (1).

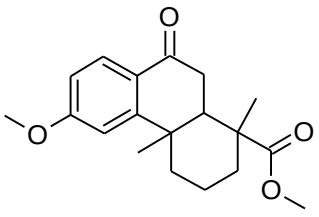
Bazı bileşiklerin (BMY-27709, BMS-199945, 180299 ve stachyfline), influenza virüslerin viral genomunun endozomdan serbestlenmesi için hemaglutinin (HA) proteininin virüs girişi için doğal olarak meydana getirdiği konformasyon değişikliğini; HA proteini ile doğrudan etkileşerek inhibe ettiği bildirilmektedir. Bu bileşiklerden BMY-27709 ve BMS-19945, bir aromatik sistem ile nonaromatik siklik bir sistemi bağlayan amid yapısı ile karakterize ortak kimyasal benzerlik göstermektedir (2-6).



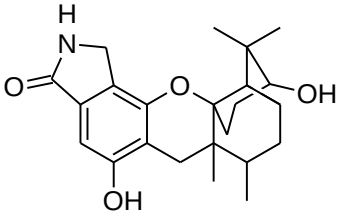
BMY-27709



BMS-199945

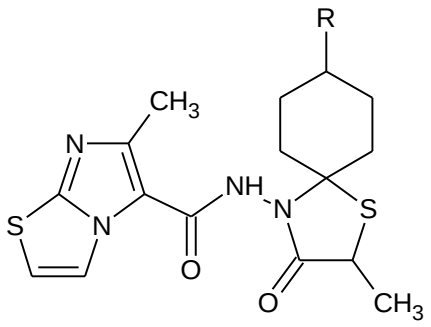


180299

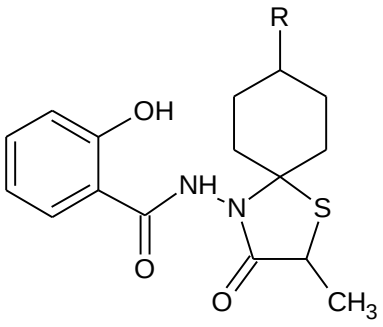


Stachiflin

Anabilim dalımızda yapılan bir çalışmada aromatik sistem olarak imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve o-hidroksifenil, nonaromatik siklik sistem olarak ise 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan sistemini amid bağı ile bağlayan bileşiklerin (I ve II) influenza A H3N2 virüsünü bilinen antiviral bileşikler ile (oseltamir karboksilat, ribavirin, amantadin ve rimantadin) karşılaştırılabilir ölçüde inhibe ettiği ve bunu HA proteinini doğrudan etkileyerek sağladığı belirlenmiştir (1).



I



II

Yukarıda bahsedilen araştırmanın devamı niteliğindeki bu çalışmada; önceki çalışmada kullanılan aromatik sistem değiştirilerek, 2-metilfuran taşıyan 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan yapısındaki bileşiklerin sentezine yönelinecektir.

Bu amaçla 2-metilfuran-3-karbohidrazidin, 4-konumundan (non)sübstitüe siklohekzanon türevleri olan ketonların ve 2-merkaptopropanoik asidin tek basamak üzerinde yürüyen siklokondensasyon reaksiyonu sonucu N-{8-(nonsübstitüe/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il}-2-metilfuran-3-karboksamid yapısında bileşiklerin sentezi, spektral özelliklerinin incelenmesi (UV, IR, 1H-NMR, HMBC, HSQC, DEPT ve kütle spektroskopileri), yapılarının aydınlatılması ve anti-influenza özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

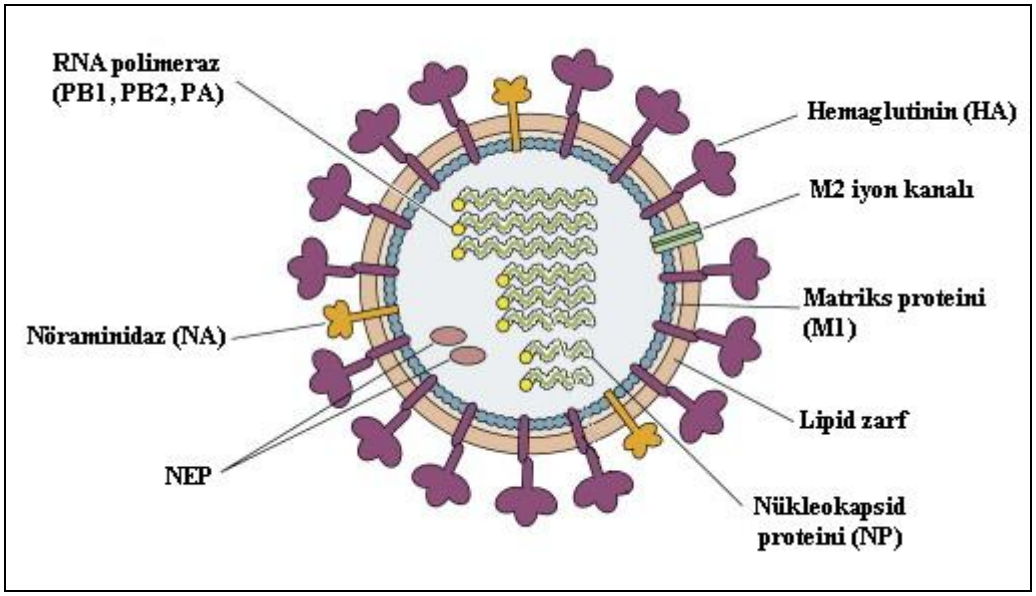
2.1. İnfluenza virüsleri

Ani başlayan ve hızlı bir şekilde yayılma eğilimi gösteren solunum sistemi hastalıklarının başlıca etkenleri virüslerdir. Bu tabloya bazen ikincil bakteriyel infeksiyonların da eklenmesiyle dünya genelinde insan sağlığını tehlikeye sokan ciddi durumlar ortaya çıkmaktadır (3).

İnsan influenza A (H3N2, H1N1) ve B enfeksiyonları tehlikesi, Güneydoğu Asya'daki kuş influenza virüsü (H5N1) salgınları ve yeni insan ya da kuş influenza A çeşitleri ile pandemilerin oluşma ihtimali, etkili antiviral ajanların eksikliğini düşündürmektedir (7). Pandemilerin önlenmesi için nöraminidaz inhibitörlerinin bu gruptan özellikle oseltamivir'in (Tamiflu®) stoklanması gibi çeşitli koruyucu ve tedavi edici stratejiler hazırlanmaktadır (8).

İnfluenza virüsleri, Orthomyxoviridae ailesinden parçalara ayrılmış genomlu RNA virüslerdir. Beş cinsi bulunan ailenin üçünü oluştururlar; influenza virüs A, influenza virüs B ve influenza virüs C olarak adlandırılırlar. İnfluenza A ve B sekiz segmentli, influenza C yedi segmentli genoma sahiptir (9). Negatif iplikli sekiz parçadan oluşan viral RNA, dokuz adet yapısal {polimeraz bazik (PB1, PB2), polimeraz asidik (PA), nükleoprotein (NP), matriks proteini (M1, M2), hemaglutinin (HA), nöraminidaz (NA), nüklear eksport protein (NEP)} ve bir adet yapısal olmayan protein (NS1) kodlar (Şekil 2-1). Viriyon içindeki her bir negatif tek iplikli RNA parçası, NP ve üç alt üniteden oluşan RNA polimeraz (PB1, PB2, PA) ile ilişkide olup virüsün ribonükleoprotein (RNP) yapısını oluşturur (10). İnfluenza A virüslerinin insanları, kuşları ve memelileri enfekte edebilen, hemaglutinin ve nöraminidaz (HA ve NA) yüzey antijenleri ile tanımlanan farklı alt türleri bulunur. Sadece insanları enfekte eden influenza B virüsleri ise alt tür çeşitliliği göstermemektedir. İnfluenza B virüsleri epidemilere neden olabilirler ancak insan dışındaki konakçılarda yeni antijenik varyasyonlarının birikimi olmadığından pandemilere neden olmazlar. İnfluenza C virüsleri insanlardan başka domuzlarda da hastalık yapar ancak bu virüsler insan popülasyonunda epidemi ya da pandemilere neden olmazlar (9).

Reverse genetik teknikleri kullanarak, Taubenberger ve arkadaşlarının 1918 influenza A virüsünün genetik yapısını ve daha sonra Tumpey ve arkadaşlarının virüsün gelişimini açıklamaları, güncel moleküler biyolojinin önemli başarıları olup influenza salgınlarının esaslarının kavranmasını sağlamıştır (11). Yine son yıllardaki viroloji çalışmaları ile virüsün replikasyon mekanizması açıklanmış ve ilaç tasarımına yol gösteren hemaglutinin (HA), nöraminidaz (sialidaz, NA), matriks proteinleri (M1 ve M2) ve endonükleaz gibi bazı moleküler hedefler tanımlanmıştır (12) (Şekil 2-1).



Şekil 2-1: İnfluenza virüs parçacıkları (10)

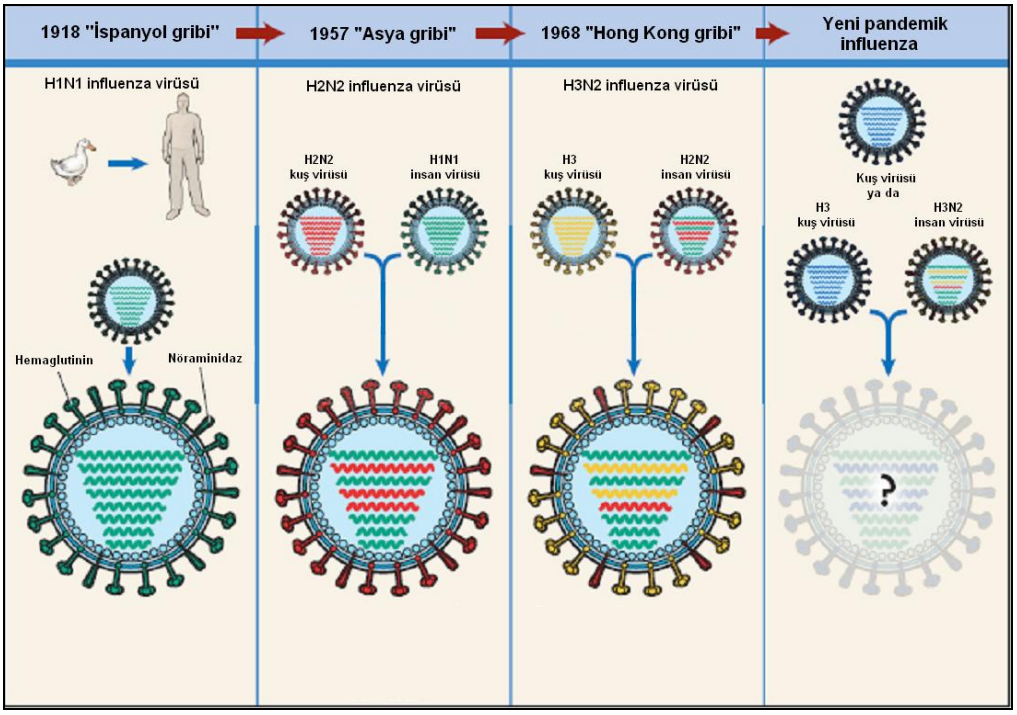
Günümüzde 15 faklı H ve 9 farklı N antijenik tip tanımlanmıştır (Tablo 2-1) ve bunların neredeyse tüm kombinasyonları su kuşlarında görülmektedir (9).

Tablo 2-1: İnfluenza virüsünün antijenik tipleri ve türlere göre dağılımları (9)

Alt tip	Su kuşları	İnsanlar	Domuzlar	Atlar	Diğer memeliler
H alt tür					
H1	Var	Var	Var	Yok	Yok
H2	Var	Var	Yok	Yok	Yok
H3	Var	Var	Var	Var	Yok
H4	Var	Yok	Yok	Yok	Var (Fok)
H5	Var	Var	Yok	Yok	Yok
H6	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
H7	Var	Var	Yok	Var	Var (Fok)
H8	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
H9	Var	Var	Yok	Yok	Yok
H10	Var	Yok	Yok	Yok	Var (vizon)
H11	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
H12	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
H13	Var	Yok	Yok	Yok	Var (Balina)
H14	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
H15	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
N alt tür					
N1	Var	Var	Var	Yok	Yok
N2	Var	Var	Var	Yok	Var (Balina)
N3	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
N4	Var	Yok	Yok	Yok	Var (vizon)
N5	Var	Yok	Yok	Yok	Var (Fok)
N6	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
N7	Var	Var	Yok	Var	Var (Fok)
N8	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
N9	Var	Yok	Yok	Yok	Var (Balina)

Prensipte influenza pandemileri iki mekanizma ile meydana gelebilir (Şekil2-2). Bu mekanizmalardan ilki 1918'de İspanyol gribinde (H1N1) olduğu gibi virüsün hayvandan insana direk bulaşmasıdır. İkincisi ise 1957'de Asya gribinde (H2N2) ve 1968'de Hong Kong gribinde (H3N2) olduğu gibi kuş influenza virüsü ile insan

influenza virüslerinin birleşimi sonucu oluşan yeni virüsün insanda hastalık meydana getirmesidir. Parçalı genom, influenza A virüsünün diğer influenza A virüsleri ile genetik materyalini değiştirmesine olanak vermektedir. 1918'de ''İspanyol gribi'' H1N1 virüsü insanlarda çoğalmaya uyum sağlamıştır. 1957 ve 1968'de yeniden birleşim olayı (reassortment) ile ''Asya gribi'' H2N2 virüsü kuş türlerinden üç genetik parça (hemaglutinin (HA), nöraminidaz (NA) ve polimeraz (PB1) geni), ''Hong Kong gribi'' H3N2 virüsü ise kuş türlerinden iki genetik parça (HA ve PB1) kazanmıştır. Yeni birleşim olayları (reassortment) ise olası görünmektedir (7) (Şekil 2-2).



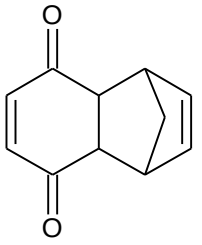
Şekil 2-2: Pandemik influenza meydana getiren iki mekanizma (7)

2.2. İnfluenza virüslerinde moleküler hedefler: hemaglutinin, diğer hedefler ve virüsün replikasyonunu inhibe eden bileşikler

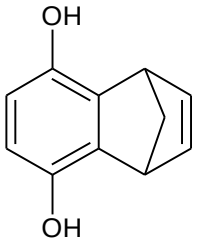
1975'de Klenk ve arkadaşları, yine 1975'de Lazarowitz ve Choppin HA'nın alt birimlerine bölünmesinin virüsün replikasyonu ve infektivitesi için gerekli olduğunu tespit ederken, 1981'de Wilson ve arkadaşlarının, 1985'de Daniel ve arkadaşlarının, 1993'de Carr ve Kim'in ve 1994'de Bullough ve arkadaşlarının yaptıkları genetik, biyokimyasal ve kristalografik çalışmalar ile HA'nın yapısı ve virüsün yaşam

döngüsündeki fonksiyonu hakkında detaylı bilgiler elde edilmiştir. Bu çalışmalarda HA öncül protein olarak sentezlenmiş ve sonrasında konakçı hücre proteazları ile HA_1 ve HA_2 alt birimlerine ayrılmışlardır (14).

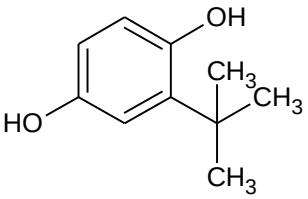
1993'te Bodian ve arkadaşları (83K, 83A) (13), 1996, 1997'de Luo ve arkadaşları (BMY-27709) (3,6), 1997'de Hoffman ve arkadaşları (TBHQ) (14) HA'nın membran füzyon fonksiyonunu inhibe eden çeşitli küçük moleküller bildirmişlerdir. 1998'de Staschke ve arkadaşları, kültür ortamında influenza A/Kawasaki/86 (H1N1) virüsünün replikasyonunu inhibe eden bir bileşik (180299) sentezleyerek; HA'nın düşük pH ile indüklenen konformasyonel değişiminin inhibisyonu hakkındaki biyokimyasal ve genetik çalışmalara öncülük etmişlerdir (4).



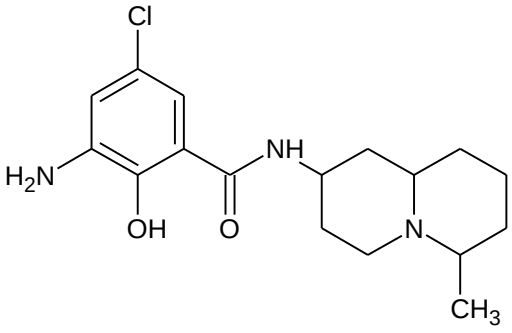
83K



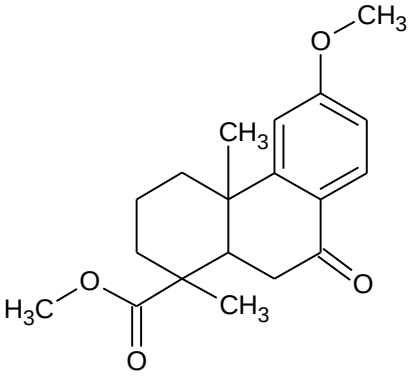
83A



TBHQ



BMY-27709

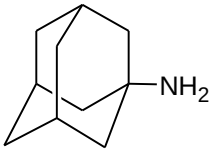


180299

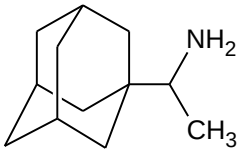
İnfluenza viriyonları sialik asid reseptörlerine bağlanmadan sonra hücre içine endositoz ile alınır (7). Bu işlem influenza virüslerinde bir trimerik glikoprotein olan hemaglutinin aracılığıyla gerçekleşmektedir. Virüsün yaşam döngüsünde hemaglutinin iki görevi bulunmaktadır. İlki, konakçı hücre membranında bulunan sialik asid içeren reseptörler ile etkileşerek virüsün konakçı hücreye bağlanmasını sağlamak; ikincisi ise düşük pH'lı endozom içinde konformasyonel değişikliğe uğrayarak membran füzyonuna aracılık etmektir (4).

HA trimeri, özdeş üç monomerden oluşmaktadır. Monomerlerin herbiri HA_1 ve HA_2 olarak adlandırılan ve disülfid bağı ile bağlı bulunan iki protein alt birimi içermektedir. İnfluenza virüsünün konakçı hücreye girişi HA_1 alt biriminin sialik asid içeren reseptörlere bağlanması aracılığıyla olmaktadır (5). Nötral pH'da HA, olgunlaşmış virüs parçaçıklarında kararsız bir konformasyon gösterir ve viral enfeksiyonun başlaması sırasında hücre reseptörünün tanınmasına aracılık eder (4). Endozom içindeki düşük pH'da HA'nın konformasyonel olarak yeniden düzenlenmesi sonucu önceden HA trimerinde gömülü pozisyonda yeralan ve füzyon peptidi olarak adlandırılan HA_2'nin hidrofobik NH_2-terminal amino asid artığı serbest kalmaktadır. Bu füzyon peptidinin endozomal membrana eklenmesi ve buna ilaveten protein ve hedef lipitteki konformasyonel değişimler sonucu viral ve endozomal membran füzyonu ve füzyon porlarının oluşumu gerçekleşir. Bu işlemle birlikte viral membrandaki M2 proteini iyon kanalı görevi görerek, viriyonun içine protonların alınımını sağlar ki bu M1 proteininin viral ribonükleoproteinlerden (RNP) ayrılmasına neden olur. M1 proteininden ayrılan ve RNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonundan sorumlu olan RNP kompleksinin konakçı hücrenin sitoplazmasına salınması ile viral RNA genlerin çekirdeğe girişi ve mRNA sentezi başlayabilir (15) (Şekil2-3).

İnfluenza virüs replikasyonunu inhibe eden ilk sentetik bileşik ise adamantadin olmuştur. Bahsedildiği gibi düşük pH'da HA aracılığı ile gerçekleşen viral ve endozomal membranın füzyonunun ardından, M2 kanalları aracılığıyla H^+ iyonlarının girişi sonucu virüsün koruyucu kılıfından çıkması ve viral RNA genlerin sitoplazmaya salınımının gerçekleşmesi M2 kanal blokerleri olarak da tanımlanan adamantan (amin) türevleri tarafından engellenmektedir. Bu bileşikler endozom içerisindeki viriyonların içine H^+ iyonlarının göçünü bloke ederek, viral RNA genlerinin sitoplazmaya serbest bırakılma aşamasını, dolayısıyla virüsün replikasyonunu inhibe etmektedirler. Adamantan türevleri amantadin ve rimantadin influenza A virüs enfeksiyonlarının tedavisi ve profilaksisi için kullanılmaktadır. Ancak kullanımları, hızlı ilaç direnci ortaya çıkışı ve özellikle amantadinin merkezi sinir sisteminde meydana getirdiği yan etkiler nedeniyle sınırlıdır. Bu eksiklikler amantadin ya da rimantadinin, kuş ya da insan influenza virüs enfeksiyonlarının tedavisinde tek başlarına kullanılmalarını riske atmaktadır (7).

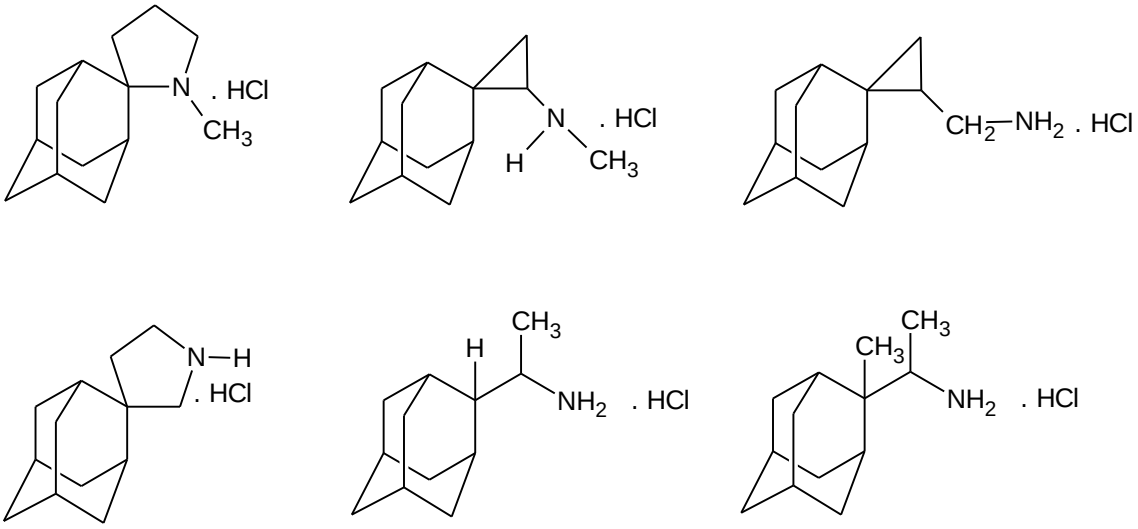


Amantadin



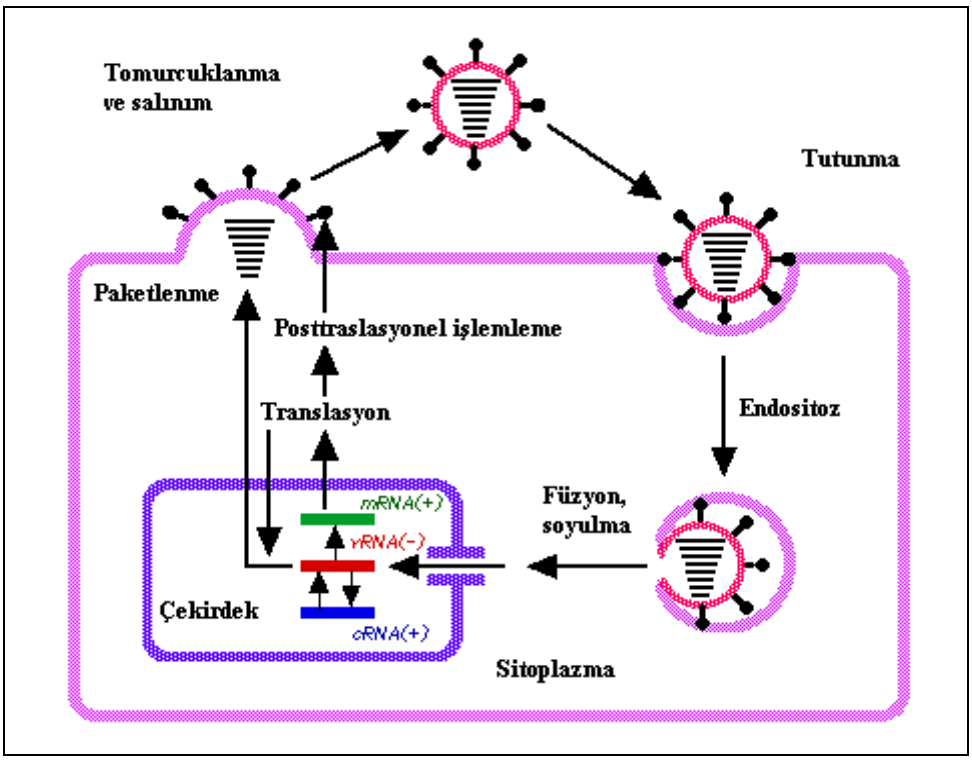
Rimantadin

İnfluenzaya karşı oldukça etkili olan aminoadamantan türevleri sentezlenmiş ve bunların çoğunun dikkat çekici biyolojik aktiviteye ve güçlü selektiviteye sahip olduklarını görülmüştür (16).



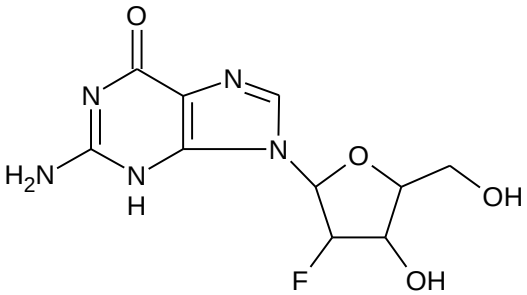
Çekirdeğe giren viral RNA gen parçalarnın transkripsiyonu RNA polimeraz kompleksi (PB1, PB2, PA) tarafından yapılır. Negatip iplikli viral RNA'lardan iki tip pozitif polariteli RNA transkripsiyonu yapılmaktadır. Bunlardan poliadenillenmiş transkriptler mRNA olarak işlev görürken, poliadenillenmemiş cRNA'lar (complete RNA) yeni üretilecek vRNA'lar (viral RNA) için kalıp görevi görür. Sitoplazmaya taşınan mRNA'lardan ise erken proteinlerin translasyonu gerçekleşir ve sentezlenen yüzey proteinleri (HA, NA, M2) hücrenin salgısal yolağına (golgi) girerek glikozillenir ve hücre membranına taşınır. Diğer taraftan PA, PB1, PB2 ve NP proteinleri çekirdeğe geri dönerek cRNA'lardan vRNA ipliklerinin transkripsiyonunu yapar. Yeni sentezlenen negatif ipliklerin çoğu vRNA'yı oluştururken, bazıları da tekrar mRNA sentezine katılır (10) (Şekil2-3). Bahsedildiği gibi RNA'nın replikasyon ve

transkripsiyonu çekirdek içinde gerçekleşir ve bu işlem viral RNA polimeraz (ya da endonükleaz) inhibitörleri ya da inozin 5'-monofosfat dehidrogenaz (IMP dehidrogenaz) (hücresel enzim) inhibitörleri tarafından bloke edilebilmektedir (7).

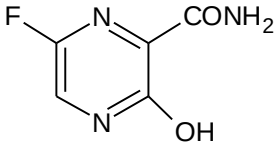


Şekil 2-3: İnfluenza virüslerinin replikasyonu (10)

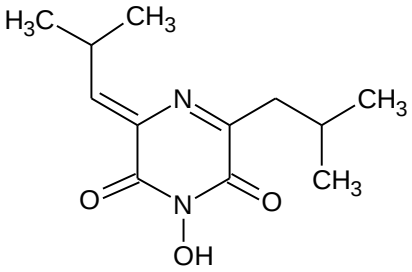
Viral RNA polimeraz inhibitörü olan 2'-deoksi-2'-fluoroguanosin influenza virüs transkripsiyonu engelleyicisi olarak tanımlanmıştır (17). Ayrıca sübstitüe bir pirazin olan T705'nin influenza A, B ve C'ye karşı etkili olduğu ve deneysel olarak influenza A/PR/8/34 ile enfekte edilmiş fareleri korumada oseltamivirden daha etkili olduğu rapor edilmiştir. Bileşik, hücresel enzimler tarafından bir nükleobaz olarak algılanmakta ve daha sonra viral polimerazı inhibe edecek olan ribofuranosil-5'-trifosfat metabolitine dönüştürülerek etki etmektedir. 1990'ların ortalarında flutimid influenza endonükleaz inhibitörü olarak bildirilmiştir (8).



2'-Deoksi-2'-fluoroguanozin

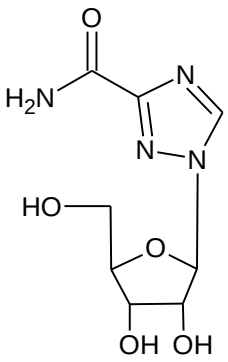


T705

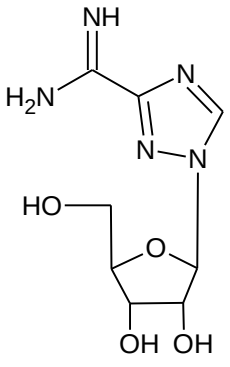


Flutimid

IMP dehidrojenaz inhibitorü olan ribavirin influenza A ve B virüs enfeksiyonlarının tedavisinde otuz yılı aşkındır kullanılmaktadır. Ribavirinin karboksamidin analoğu olan viramidin influenza virüs enfeksiyonlarında ribavirine benzer etkinlik göstermesine rağmen viramidinin düşük toksisitesi dikkate alınarak H5N1 dahil influenza A virüs enfeksiyonlarının tedavisi için daha ilgi çekici olduğu düşünülmektedir (8).



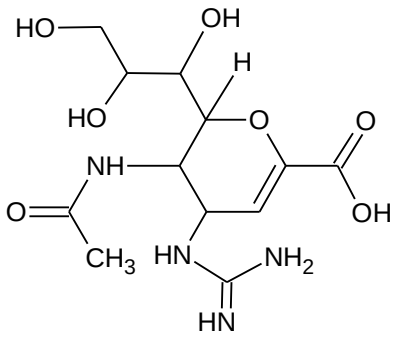
Ribavirin



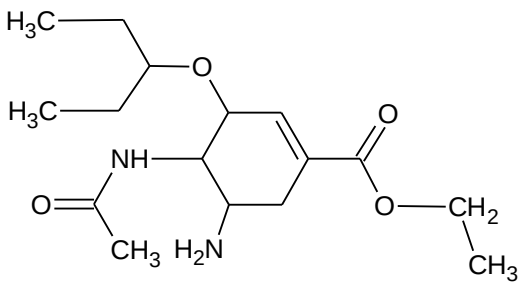
Viramidin

İnfluenza virüsünün konakçı hücrenin N-asetilnöraminik asid (NANA, sialik asid) içeren reseptörleri ile etkileşebilmesi için viral hemaglutinine (HA) ihtiyaç

duyduğundan bahsedilmişti. Viral nöraminidaz ise, daha sonra hücre dış yüzey glikoproteininden NANA'yı ayırma işlevini görür. Bu şekilde enfekte olan hücrelerden viriyonların ayrılışı ve diğer konakçı hücrelere yayılması gerçekleşir. Yeni oluşan virus parçacıklarının serbest bırakılmasının engellenmesi zanamivir ve oseltamivir gibi nöraminidaz inhibitörleri tarafından gerçekleştirilir (7). Nöraminidaz inhibitörleri nöraminidazın tüm alt türlerine karşı etkili olup bu özelliği ile influenza türlerinin meydana getirebileceği epidemi ve pandemilerden korunmada anahtar bileşikler olmuşlar ve influenza A'nın sadece duyarlı türlerine etkisi olan adamantan türevlerine üstünlük sağlamışlardır (18)



Zanamivir



Oseltamivir

İnterferonun antiviral etki mekanizması aydınlatılamasa da influenza virüsünü inhibe ettiği bilinmektedir. 1985 yılında Ransohoff ve arkadaşları rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş rekombinant insan interferon alfa A'nın influenza virüs replikasyonu üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla, MDCK (Mardin Darby köpek böbrek hücreleri) hücreleri ile çalışmışlardır. İnfluenza virüsü ile enfekte MDCK hücrelerine, düşük dozda interferon uygulandığında virüsün polimeraz genlerinin transkripsiyonunun kısıtlandığını; yüksek konsantrasyonda interferon uygulandığında ise virüsün tüm primer transkripsiyonlarının belirgin şekilde inhibe edildiğini saptamışlardır (19).

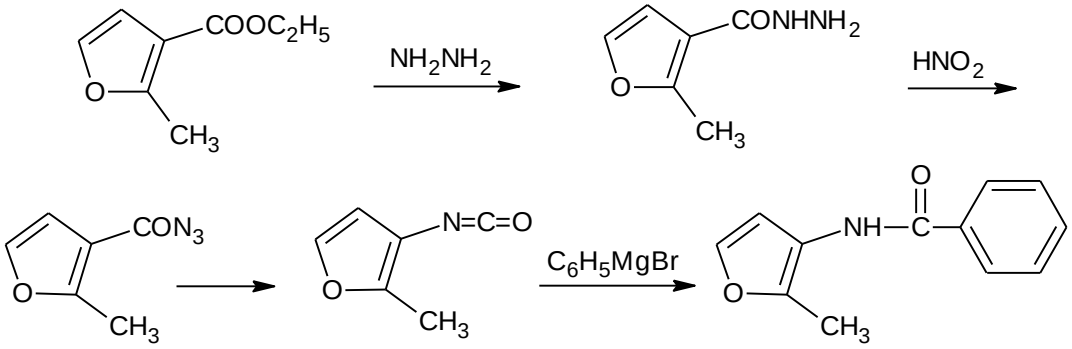
Viral moleküler hedeflerden biri olan NSA1, influenza A virüsünün patojenliğine ve virülansına katkıda bulunan, çok fonksiyonlu, yapısal olmayan, dimerik viral bir proteindir. NSA1, influenza virüsü ile enfekte olmuş konakçının virüse karşı gösterdiği interferon esaslı direnç sistemini baskılamaktadır. Günümüzde NSA1 proteinin influenza virüs enfeksiyonu sırasındaki fonksiyonu, yapısal analizi ve bu

proteini oluşturan N ve C teminalleri ilgi çekici, araştırma alanları olarak görülmektedir (20).

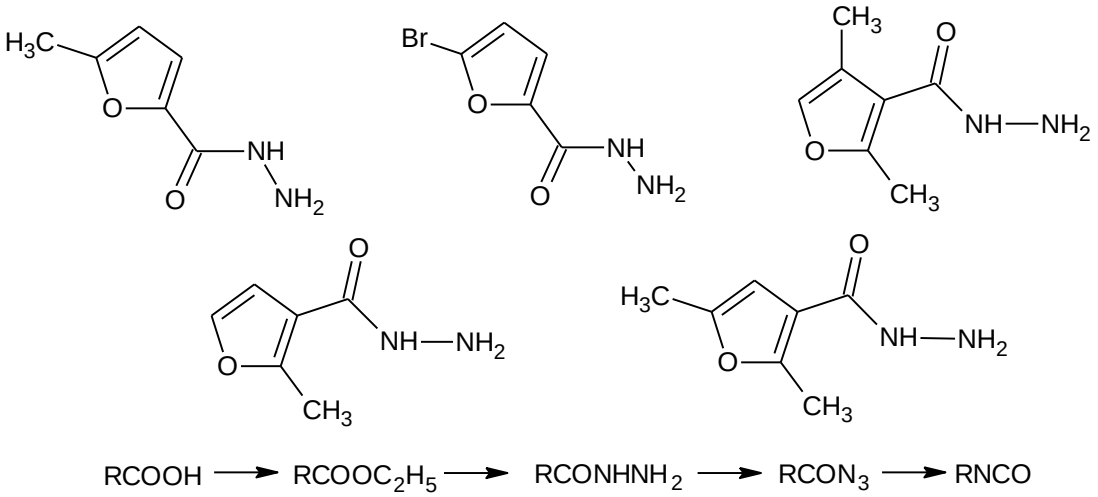
İnfluenza virüs enfeksiyonunda önemli fonksiyonları bulunan diğer bir protein ise viral nükleoprotein (NP)'dir. Antijenik yapısı halen tam olarak aydınlatılamasa da, son zamanlardaki çalışmalar NP'nin yeni antiviral hedeflerden biri olabileceğini göstermektedir (21).

2.3. 2-Metilfuran-3-karbohidrazid ve ilgili çalışmalar

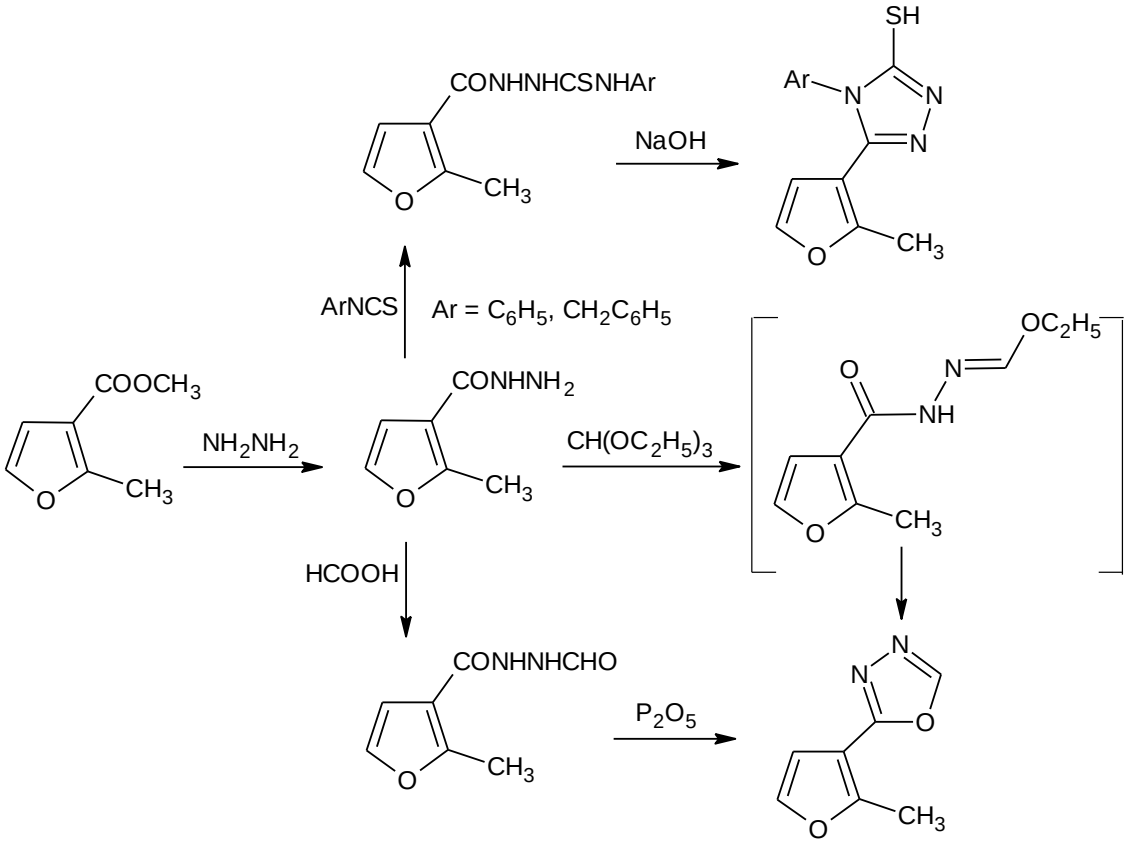
Çalışmamızda aromatik sistemi oluşturmada kullanılan 2-metilfuran-3-karbohidrazid, ilk kez 1934 yılında Burtner'in 3-açilaminofuranları sentezlemeyi amaçladığı çalışmasında etil 2-metil-3-furoat ve hidrazin hidrat kullanılarak %91 verimle elde edilmiş ve sulu metanolden billurlandırıldıktan sonra erime derecesi 148 ^{o}C olarak kaydedilmiştir. Bu hidrazid önce azide sonra isosiyanata dönüştürülmüş, isosiyanata fenilmagnezyum bromür katımı ve ardından yapılan hidroliz ile 3-benzoilaminofuran elde edilmiştir (22).



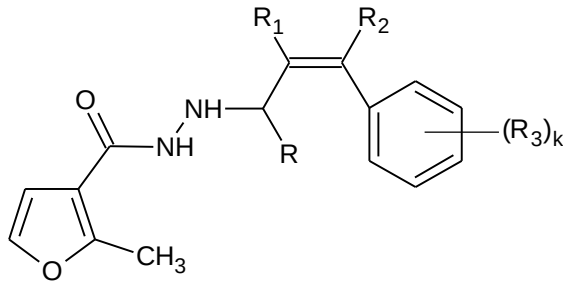
Aynı yıl Blomquist ve Stevenson'ın bazı furil isosiyanatların hazırlanılışlarını ve reaksiyonlarını inceledikleri çalışmasında, ilgili furoik esterler hidrazin hidrat ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılılarak içinde 2-metilfuran-3-karbohidrazidin de yer aldığı 2-furoil hidrazidler veya 3-furoil hidrazidler sentezlenmiştir. Hidrazidler toluen, seyreltilmiş alkol ya da sudan billurlandırılarak saflaştırılmıştır. Sentezlenen furoil hidrazidler, ilgili isosiyanatların hazırlanmasında kullanılmıştır (23).



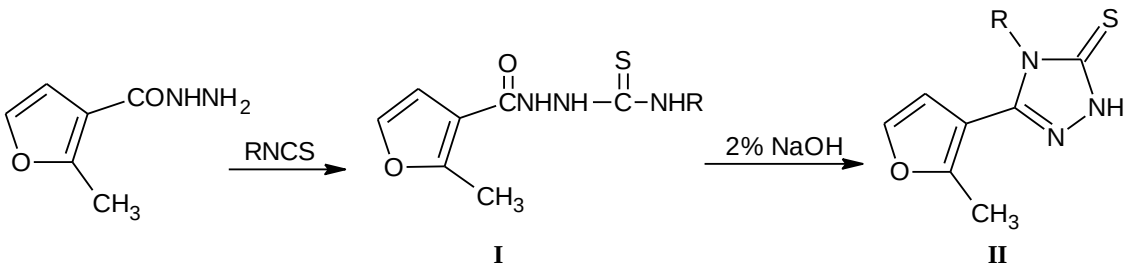
2003 yılında Shehata bazı 1,2,4-triazol ve furan içeren bileşikleri sentezlediği ve antifungal aktivitelerini incelediği çalışmasında, metil 2-metilfuran-3-karboksilat ve hidrazin hidratı oda ısısında metanol içinde etkileştirerek %85 verimle 2-metilfuran-3-karbohidrazidi elde etmiş ve etanolden billurlandırdıktan sonra erime derecesini 145-146 ^{o}C olarak kaydetmiştir. 2-Metilfuran-3-karbohidrazidi kullanarak 4-fenil ya da benzil-3-(2-metil-3-furil)-2,4-dihidro(3*H*)-1,2,4-triazol-5-tiyol ve 2-(2-metil-3-furil)-1,3,4-oksadiazolü sentezlemiştir (24).



Bileşik 2006 yılında Hofmann ve arkadaşlarına ait ve evcil hayvan zararlıları (böcekler ve solucanlar) üzerinde etkili hidrazid türevi bileşiklerin sentez edildiği patent çalışmasında bir ara ürün olarak yer almaktadır (25).



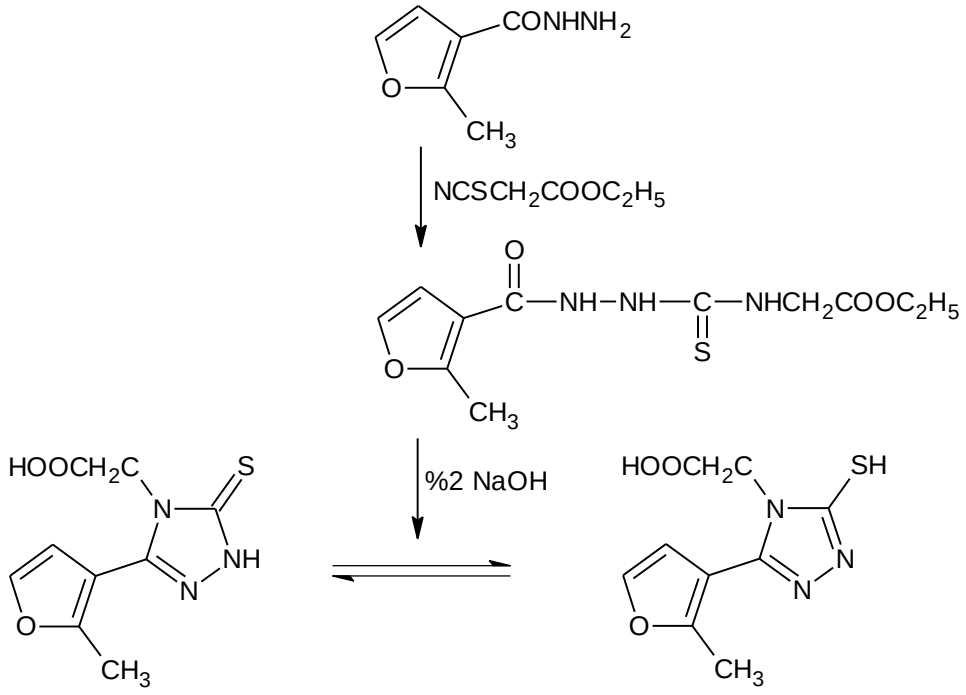
2-Metilfuran-3-karbohidrazid, 2008 yıllında Siwek ve arkadaşları tarafından 4-sübstitüe-1,2,4-triazolin-5-tiyonların 3- konumunda furan parçası içeren türevlerini sentezledikleri ve farmakolojik etkilerini araştırdıkları çalışmasında da elde edilmiştir. Çalışmalarında, başlangıç maddesi olan 2-metilfuran-3-karbohidrazidin ilgili isotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan elde ettikleri tiyosemikarbazid türevlerinden (**I**) 1,2,4-triazolleri (**II**) sentezleyerek farmakolojik aktivitelerini incelemişler (26).



I **II**

R = C_6H_5, $C_6H_4OCH_3$(2), C_6H_{11}

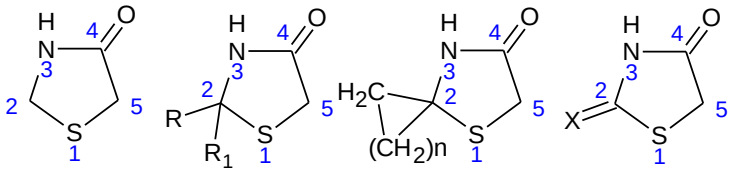
Aynı yıl Siwek ve arkadaşları yaptıkları bir başka çalışmada da yine 2-metilfuran-3-karbohidrazidi başlangıç maddesi olarak seçmiş ve tiyosemikarbazid türevi üzerinden 4-[3-(2-metilfuran-3-il)-5-tiyokso-1,2,4-triazolin-4-il]asetik asidi (**I**) sentezlemişler ve bileşiğin tiyon-tiyol tautomerlerinin oluşumunu X-ışınları kristallografisi analizleri ile açıklamaya yönelmişlerdir (27).



I

2.4. Tiyaazaspiroalkanonlar (sikloalkanspiro-2-tiyazolidin-4-onlar)

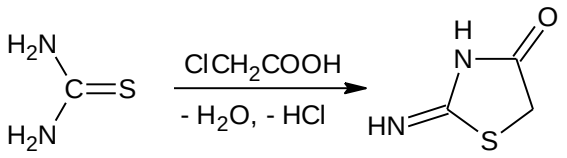
Genel formülü aşağıda gösterilen 4-tiyazolidinonlar, 4 konumunda okso grubunun yer aldığı 1,3-tiyazolidin türevleridir (**I**, **II**, **III** ve **IV**). Sistem 2, 3 ve 5 konumlarında sübstitüentler taşıyabilir.



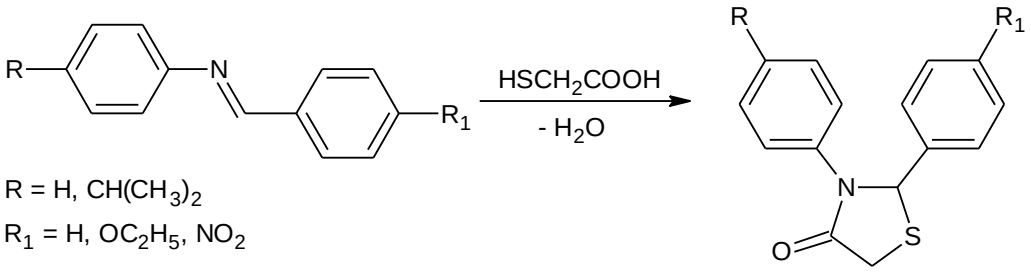
I **II** **III** **IV**

Halkanın 2 konumu gözönüne alındığında bu konumda yer alacak değişik atom ya da atom grupları ile **II** (2-alkil/aril–4-tiyazolidinon), **III** (sikloalkanspiro-2-tiyazolidin-4-on) ve **IV** (2,4-tiyazolidindion X=O; rodanin, 2-tiyokso-4-tiyazolidinon X=S; psödotiyohidantoin, 2-imino-4-tiyazolidinon X=NH(R); 2-hidrazino-4-tiyazolidinon X=N-NH_2(R)) yapısındaki türevleri oluşturulabilir.

Literatürde 4-tiyazolidinon yapısındaki ilk bileşik 1873 yılında tiyoüre ve kloroasetik asidin reaksiyonundan kazanılan 2-imino-4-tiyazolidinondur. Bileşik aynı zamanda psödotiyohidantoin olarak da bilinmektedir (28).



1947'deki Erlenmeyer ve Oberlin'in 4-tiyazolidinonlar ile ilgili çalışması, tez kapsamındaki bileşiklerin halka yapısının oluşturulmasında kullanılan sentez yöntemi ile ilgili ilk kaynaktır. Bu çalışmada aromatik aminleri, aromatik aldehitler ile reaksiyona sokarak oluşturulan aldimin yapısındaki bileşiklere merkaptoasetik asit (tiyoglikolik asit) katarak 4-tiyazolidinon yapısında bileşiklerin elde edildiği bildirilmektedir (29).



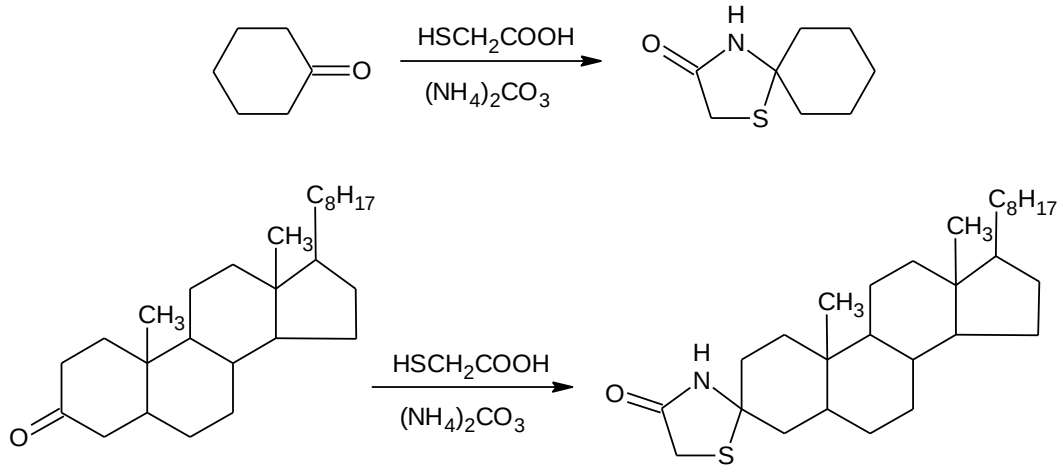
Reaksiyonda karbonil komponenti olarak siklik ketonların kullanılması halinde **III** yapısını gösteren spiro bileşikler meydana gelmektedir.

Erlenmeyer ve Oberlin'in çalışmasını izleyen yıllardaki imin fonksiyonel grubu taşıyan bileşiklere merkaptoalkanoik asitlerin katımı reaksiyonu ile meydana getirilen 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikler ile ilgili literatür incelendiğinde, imin yapısını oluşturmak üzere amin komponenti olarak çoğunlukla amonyak veya amonyum tuzlarının, alifatik-aromatik primer aminlerin, hidroksil aminlerin, hidrazinlerin, hidrazidlerin, semikarbazidlerin ve tiyosemikarbazidlerin, karbonil bileşikleri olarak da alifatik-aromatik aldehit veya siklik-asiklik ketonların kullanılmakta olduğu görülmektedir.

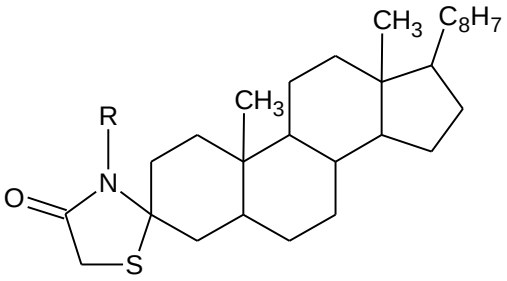
Tiyaazaspiroalkanonları sentez etmek üzere siklik ketonların merkaptoalkanoik asitler ile önce ketalizasyona uğratıldığı ve oluşan oksaazaspiroalkanonların amin bileşikleri ile etkileştirildiği, siklik ketonların imin oluşturmak üzere amin bileşikleri ile reaksiyona sokulduğu ve daha sonra merkaptoalkanoik asitler ile siklokondensasyonun gerçekleştirildiği ve çalışmamızda da kullandığımız reaktantların tek aşamalı siklokondensasyon reaksiyonu ile etkileştirildiği araştırmalarla ilgili öne çıkan literatür bu bölümde ele alınacaktır.

Söz konusu literatür gözden geçirildiğinde yapılan çalışmalarda elde edilen sikloalkanspiro-2-tiyazolidin-4-onların biyolojik etkinliklerinin ve yapı-etki ilişkilerinin incelenmesi açısından antibakteriyel (34-36, 38, 39, 41, 42, 45, 49, 51, 54, 57, 63, 65, 69-72), antifungal (34-36, 38, 39, 41, 45, 51, 53, 55, 57, 59, 63, 65, 70-72), antimikobakteriyel (58, 62-64, 66, 67), antihipertensif (44, 45), analjezik (44), anti-HIV (68), antikanser (65, 66, 72), insektisid (40), antiviral (1, 72) ve antihelmintik (70) etki araştırmalarının ele alındığı görülmektedir.

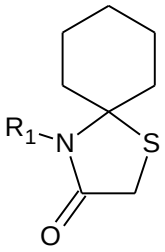
1965'de Crossley ve arkadaşları, çeşitli tiyazolidin, tiyazolidinon ve tetrahidro-1,3-tiyazinlerin Raney nikeli ile desülfürizasyon koşullarını inceledikleri çalışmalarında 5α-kolestan-3α-on ve siklohekzanonu keton komponentleri olarak kullanmış, bu bileşiklerin merkaptoasetik asit ve amonyum karbonat ile siklizasyonlarından spirotiyazolidinonları elde etmişlerdir (30).



1975’de Paryzek ve Kielczewski siklohekzanon ve 5α-kolestan-3-onu merkaptoasetik asit ve sübstitüe aminler ile etkileştirerek spirotiyazolidinon yapısında bileşikler kazanmışlardır (31).

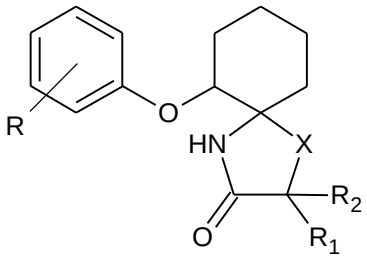


R = C_6H_5, $CH_2C_6H_5$



R_1 = H, CH_3, C_6H_5, $CH_2C_6H_5$

1976’da Mauvernay ve arkadaşları tarafından yapılan bir patent çalışmasında 2-klorosiklohekzanonun sübstitüe fenollerle reaksiyonundan kazanılan 2-fenoksisiklohekzanonların 2,2-disübstitüe-2-hidroksi/2-merkaptoasetik asidler ve amonyum karbonat ile siklokondensasyonu sonucunda spirooksazolinon/spirotiyazolidinon yapısında bileşikler kazanılmıştır (32).



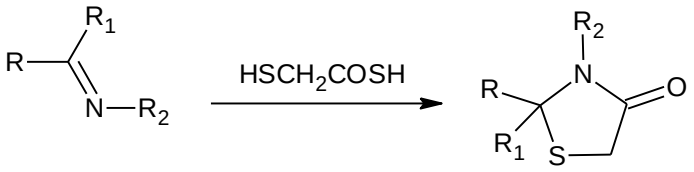
X = O, S

R = H, 2-CH_3, 3-CH_3, 3-Cl, 4-CH_3, 4-Cl, 4-F

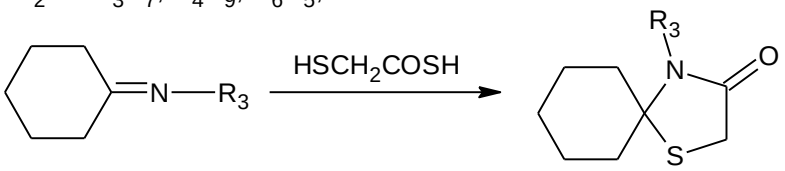
R_1 = H, CH_3

R_2 = CH_3, C_6H_5

1977’de Satsumabayashi ve arkadaşları çeşitli imin ve oksimlerin 2-merkaptotiyosetik asit ile siklizasyonundan 4-tiyazolidinon ve 3-hidroksi-4-tiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmişler; imin ve oksim yapısının siklohekzanondan oluşturulduğu bileşiklerden spiro halka sistemlerini meydana getirmişlerdir (33).

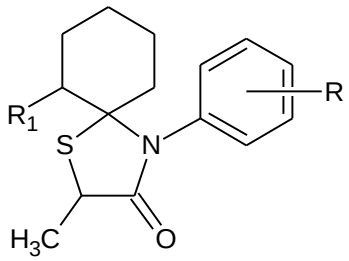


R = CH_3, i-C_3H_7, C_6H_5, $C_6H_4Cl(4)$, $C_6H_4OCH_3(4)$, $C_6H_4NO_2(4)$
R_1 = H, CH_3
R_2 = i-C_3H_7, C_4H_9, C_6H_5, OH



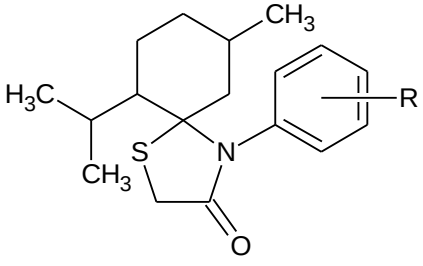
R_3 = C_6H_5, $C_6H_4Cl(4)$, OH

1978'de Mehta ve Parikh siklohekzanon ve 2-metilsiklohekzanonu aromatik aminlerle reaksiyona sokmuşlar, oluşan Schiff bazlarını izole etmeden 2-merkaptopropanoik asit (tiyolaktik asit) ilavesi ile reaksiyonu sürdürerek 4-aril-2-metil-6-(non)sübstitüe-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerini elde etmişlerdir (34).



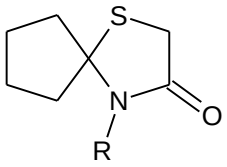
R_1 = H, CH_3
R = H, CH_3, Cl, NO_2, OCH_3

1979'da Khunt ve ark. (-)-mentonu değişik aromatik aminler ve merkaptoasetik asit ile reaksiyona sokarak L(+)-4-aril-6-izopropil-9-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerini elde etmişlerdir (35).

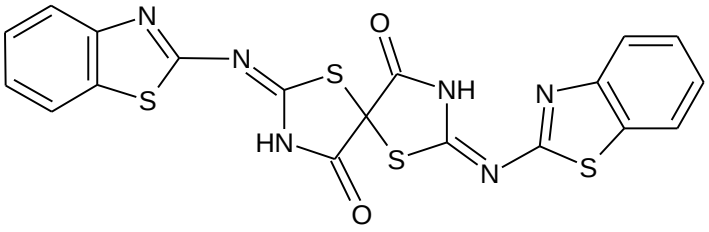


R = H, 2-CH_3, 3-CH_3, 4-CH_3, 2-OCH_3, 3-OCH_3, 4-OCH_3, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl

Aynı yıl Behara ve Nayak, 2 farklı spirotiyazolidinon sentezleme amacı ile yürüttükleri bir çalışmada, siklik ketonları (siklopentanon, siklohekzanon ve kamfor) merkaptoasetik asit ve çeşitli aminlerle (amonyak, anilin, 4-metoksianilin, 4-kloroanilin4-fenil-1,3-tiyazol-2-amin, 1,3-benzotiyazol-2-amin, piridin-2-amin) kondanse ederek (**I**) örneğindeki gibi spiro merkezi, tiyazolidin-4-on halkasının 2-konumunda bulunan birinci tür spirotiyazolidinonları; heterosiklik tiyoüreler ile dibromomalonik asidi kondanse ederek (**II**) örneğindeki gibi spiro merkezi, tiyazolidin-4-on halkasının 5- konumunda bulunan ikinci tür spirotiyazolidinonları elde etmişlerdir (36).

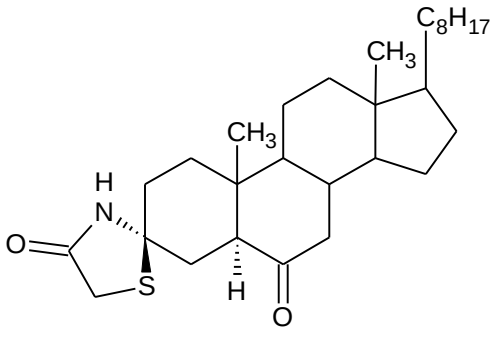


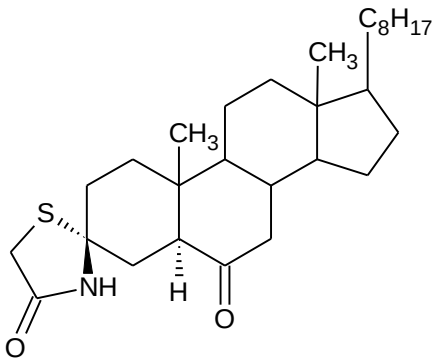
I



II

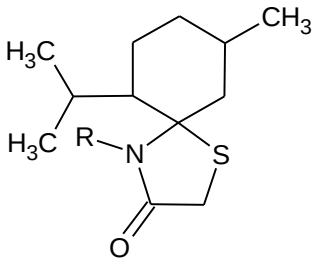
1981'de Shafiullah ve arkadaşları, 5α-kolestan-3,6-dionu merkaptoasetik asit ile ısıtarak S/R-spiro(5α-kolestan-6-on-3,2')tiyazolidin-4' olarak isimlendirdikleri iki izomerik bileşik kazanmışlar ve bileşiklerdeki spiro karbonun konfigürasyonunu ^{1}H-NMR verilerine dayanarak açıklamışlardır (37).





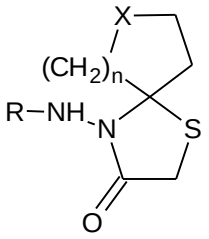
1984'te Jotani ve arkadaşları (+)-izometonu ilk olarak aromatik amin bileşiği ile ısıtmış, daha sonra elde ettikleri yeni reaksiyon ortamına merkaptoasetik asit eklemişler

ve ısıtarak optik olarak aktif D-(-)-4-aril-6-izopropil-9-metil-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-onları hazırlamışlardır (38)



R = $C_6H_4CH_3$(3), $C_6H_4NO_2$(2), $C_6H_4NO_2$(4), naftil

1985'te Reddy ve arkadaşları sikloalkanon hidrazonlar ile merkaptoasetik asidi reaksiyona sokarak ya da sikloalkanon, hidrazin türevi ve merkaptoasetik asidi aynı reaksiyon ortamında etkileştirerek spirotiyazolidinon yapısındaki bileşikleri kazanmışlardır (39).

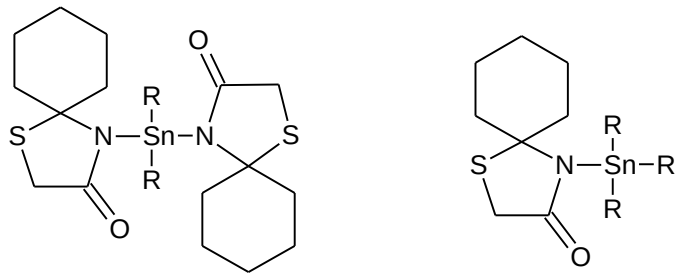


n=1, 2

R = CH_3, C_6H_5, $SO_2C_6H_5$, 2-piridinil, 2-kinol

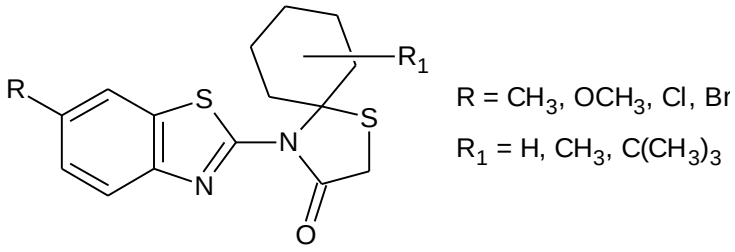
X = CH_2, N-CH_3

Aynı yıl Siddiqi ve arkadaşları siklohekzanon, merkaptoasetik asit ve amonyum karbonat kullanarak sentezledikleri spirotiyazolidinonun organo kalay (IV) halojenürler ile kalay komplekslerini oluşturmuşlar, elde ettikleri komplekslerin yapılarını spektroskopik yöntemlerle aydınlatmışlardır (40).

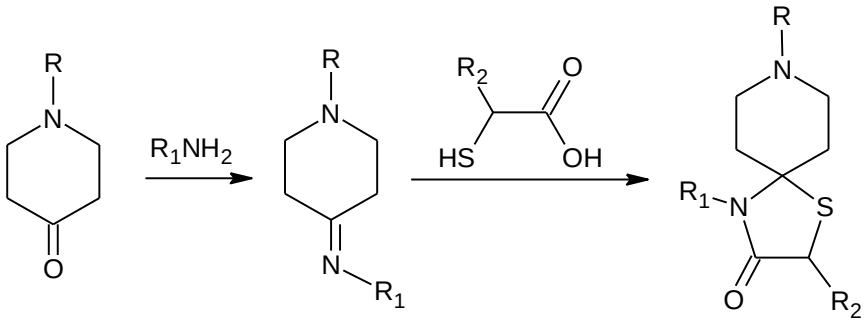


R = CH_3, C_4H_9, C_6H_5

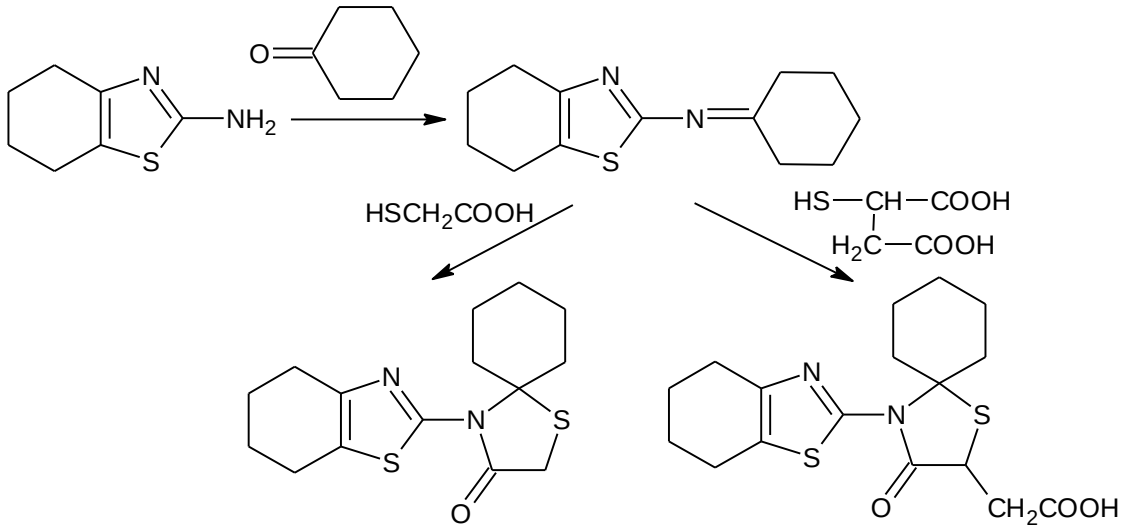
1987'de El-Telbany ve arkadaşları 2-aminobenzotiyazolleri, siklohekzanon ve merkaptoasetik asit ile ısıtarak benzotiyazolilspirotiyazolidinon türevi bileşikler elde etmişlerdir (41).



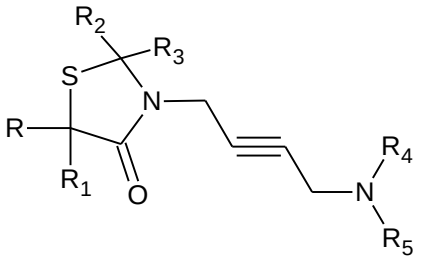
Aynı yıl Menendez ve arkadaşları keton türevi olarak 4-piperidinon türevlerini kullandıkları çalışmalarında, 1-metil ve 1-benzil-4-piperidinonun aromatik aminlerle reaksiyonundan elde ettikleri imin türevlerini merkaptoalkanoik asidler ile siklize ederek 1-tiya-4,8-diazaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerini kazanmışlardır (42).



1988'de Kulkarni ve Save 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiyazolün siklohekzanonla kondensasyonundan kazandıkları bileşiğin merkaptoasetik asit veya 2-merkaptobutandioik asit (merkaptosüksinik asit) ile siklokondensasyonu sonucu spirotiyazolidinon türevi bileşikler elde etmişlerdir (43).



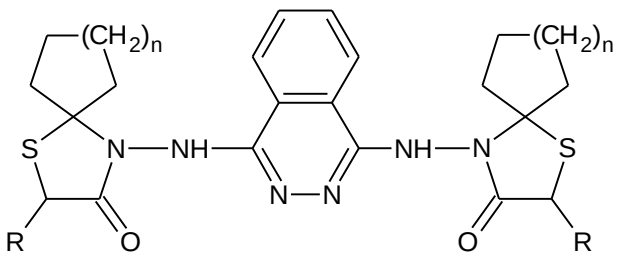
1991'de Hrib bir patent çalışması kapsamında hazırladığı tiyazolidinon türevleri arasında spirotiyazolidinonları da sentezlemiştir (44).



R, R_1, R_2, R_3 = H, alkil C_1-C_6, spirosikloalkan $(CH_2)_{5-8}$

R_4, R_5 = sübstitüe piperidinon ve piperazino

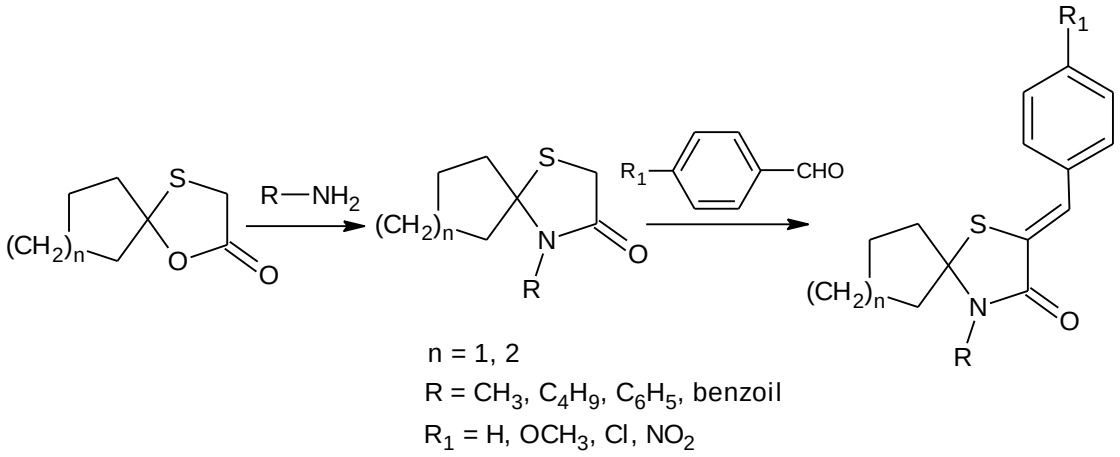
1992'de Upadhyay ve arkadaşları siklik ketonlar ve ftalazinden oluşturdukları hidrazonları sübstitüe merkaptoasetik asit ile siklokondensasyona sokarak çeşitli spirotiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir (45).



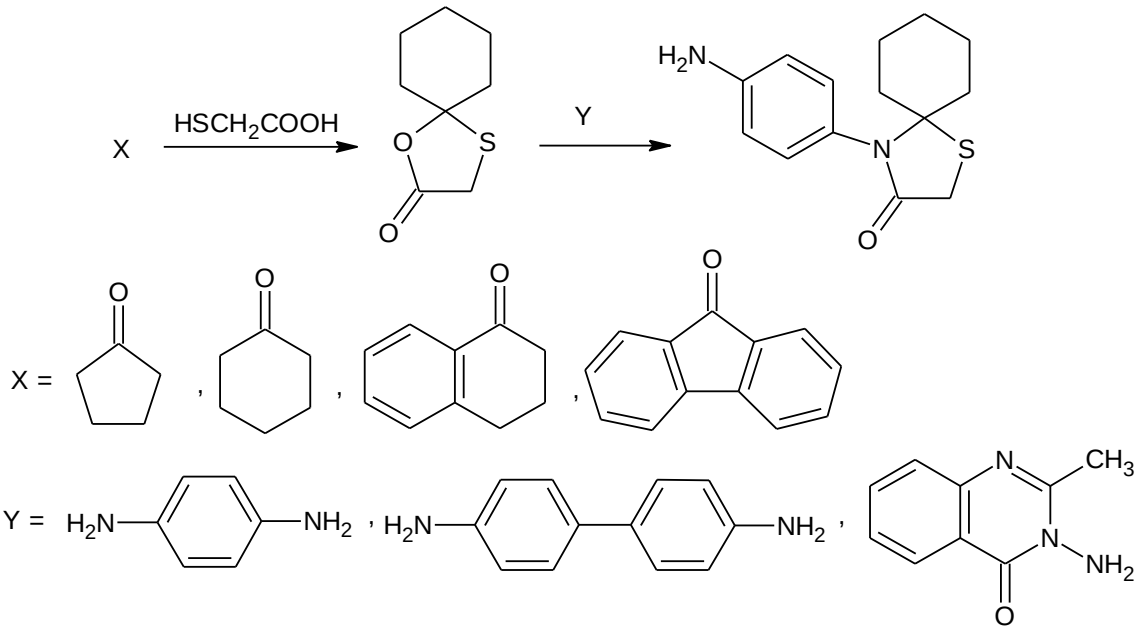
n=1, 2, 3, 4

R = H, CH_3, CH_2COOH

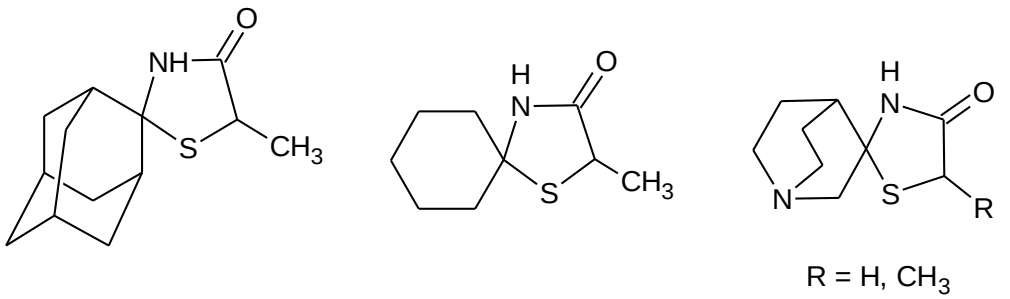
1993'de El-Zohry ve arkadaşları siklopentanon veya siklohekzanonun p-toluensülfonik asit ve merkaptoasetik asit ile siklizasyonu sonucu oluşturdukları oksatiyaspiroalkanonları, sübstitüe aminlerle etkileştirerek tiyaazaspiroalkanonlar elde etmişlerdir (46).



Aynı yıl Hozien ve arkadaşları siklopentanon, siklohekzanon, 1-tetralon, florenon ve antron gibi siklik ketonların merkaptoasetik asit ile siklizasyonundan kazandıkları spirooksatiyolanonları p-diaminobenzen, benzidin ve 3-amino-2-metilkinazolin-4-on ile etkileştirerek karşılık gelen spirotiyazolidinonları elde etmişlerdir (47).

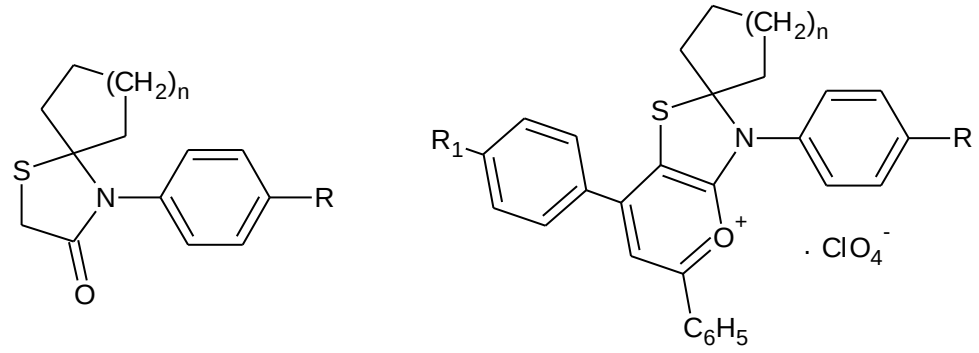


1994’te Lavrora ve arkadaşları siklik ketonları merkaptoasetik asit veya 2-merkaptopropanoik asit ve amonyum tuzları ile birlikte reaksiyona sokarak spirotiyazolidinon türevi bileşikler sentezlemişlerdir (48).



R = H, CH_3

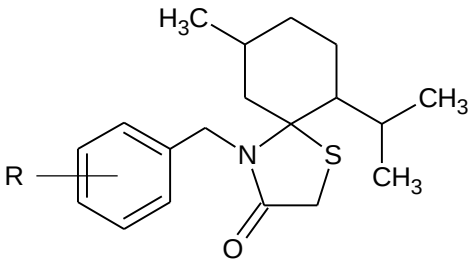
1995’te Al-Ahmadi ve arkadaşları 1-oksa-4-tiyaspiro[4.4]nonan-2-on veya 1-oksa-4-tiyaspiro[4.5]dekan-2-onu anilin ve p-kloroanilin ile reaksiyona sokarak ilgili spirotiyazolidinonları (**I**) kazanmışlar ve bu bileşikleri şalkonlar ile etkileştirerek elde ettikleri bileşikleri, asetik anhidrit ve perklorik asit ile reaksiyona sokarak spiroheterosiklik pirilyum tuzlarını (**II**) sentezlemişlerdir (49).



I **II**

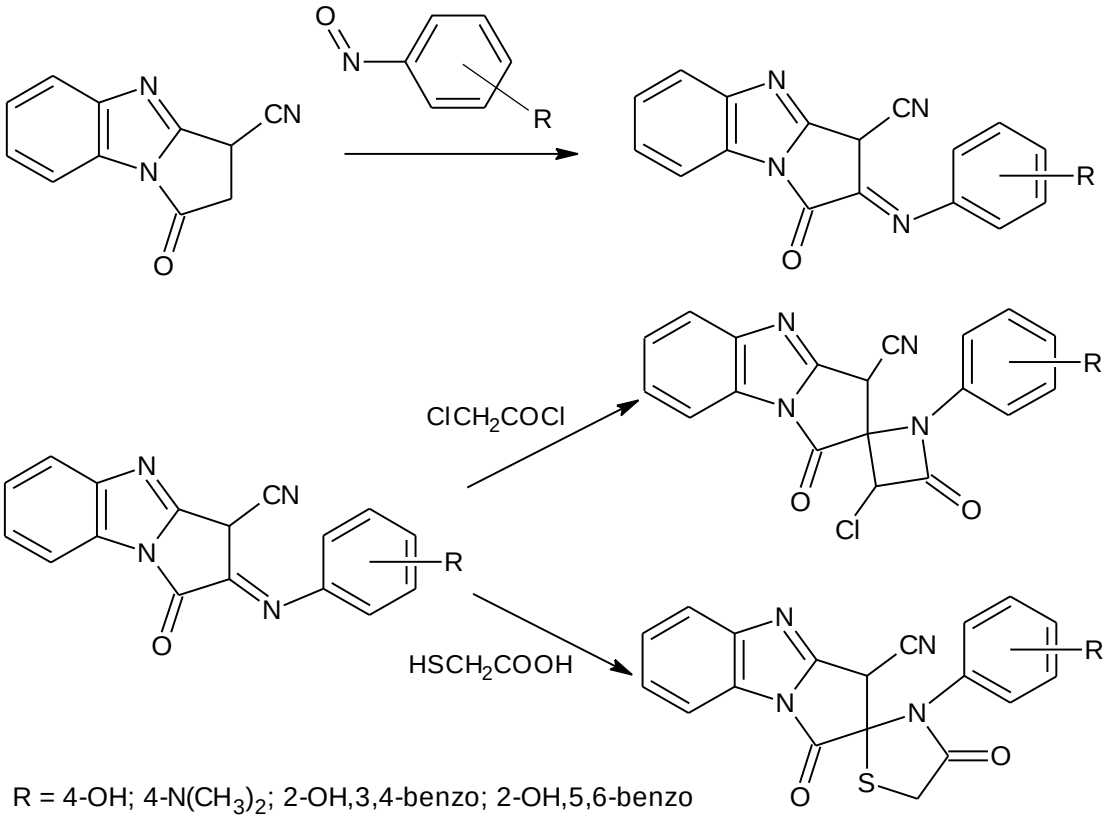
n = 1, 2 R = H, Cl R_1 = H, Cl, OCH_3, NO_2

Aynı yıl Altenbach ve arkadaşları L-mentonun, merkaptoasetik asit ve benzilamin türevleri ile asetilizasyonundan kendilerinin spirosiklik N,S-asetaller olarak tanımladıkları spirotiyazolidinonları kazanmışlardır (50).



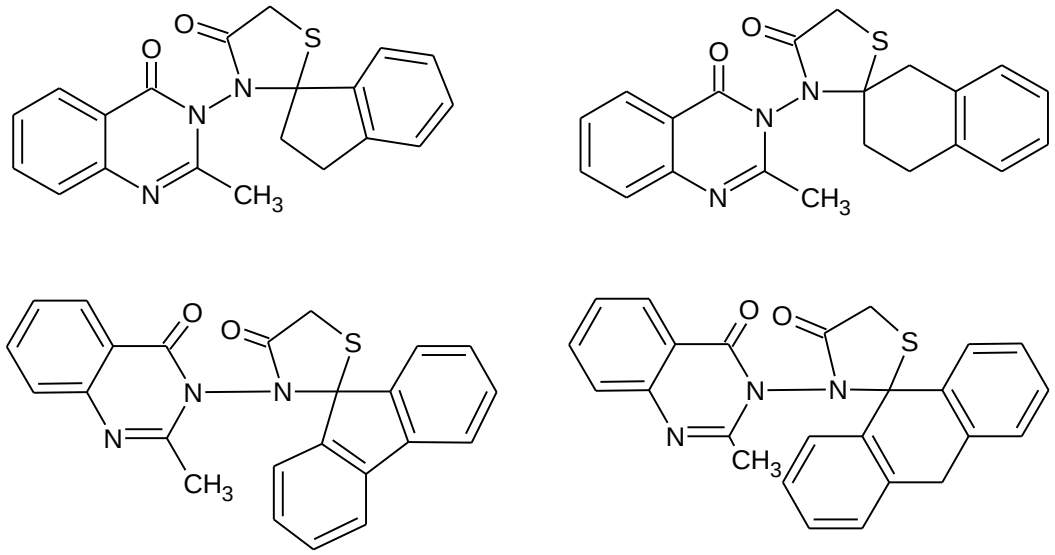
R = H, allil, 2-hekzenil

Aynı yıl bir başka çalışmada Khalafallah ve arkadaşları 2-siyanometilbenzimidazol ve kloroasetil klorürü reaksiyona sokarak kazandıkları ve 3-siyano-2,3-dihidropirolo[1,2-*a*]benzimidazol-1(*H*)-on olarak adlandırdıkları yapıyı aromatik nitrozo bileşikleri ile kondanse ederek oluşturdukları 2-arilimino fonksiyonuna kloroasetil klorür veya merkaptoasetik asit katarak spiroazetidinon ve spirotiyazolidinon yapısında bileşikler sentezlemişlerdir (51).

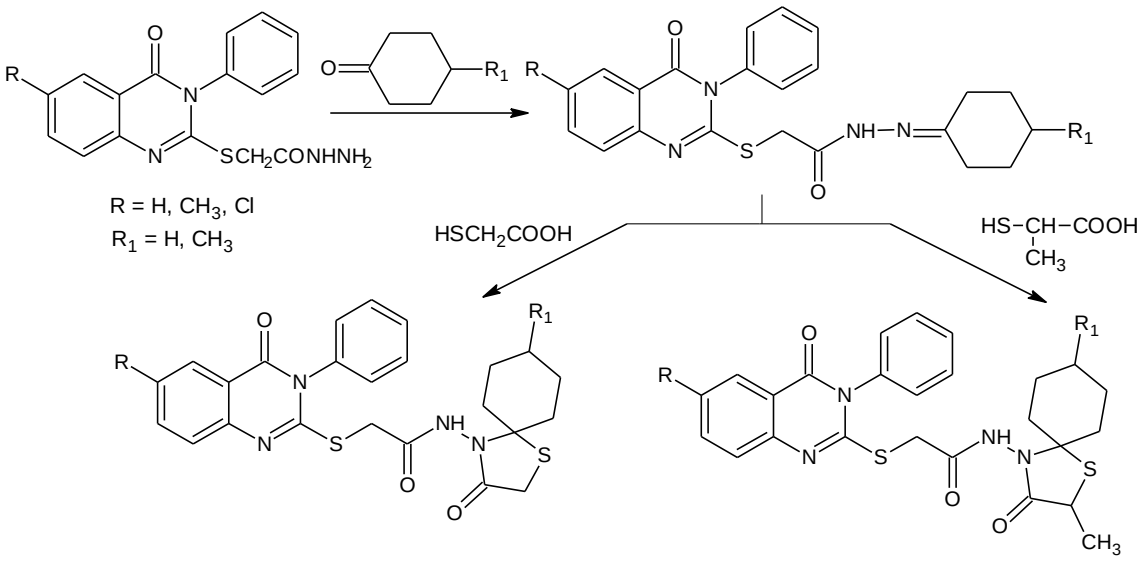


R = 4-OH; 4-N(CH_3)$_2$; 2-OH,3,4-benzo; 2-OH,5,6-benzo

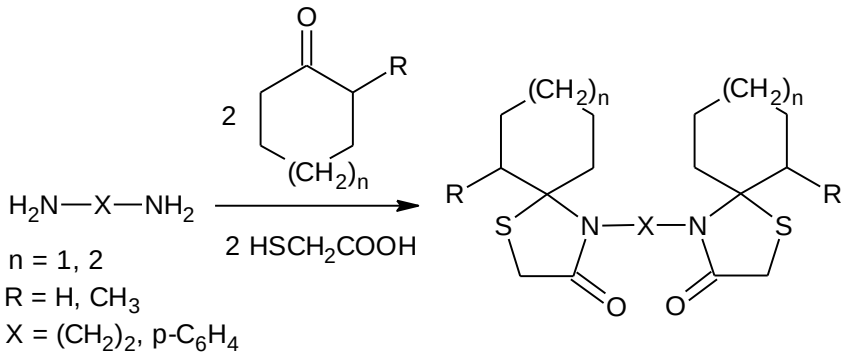
1998'de Al-Thebeiti ve El-Zohry 3-amino-2-metil-4(3*H*)-kinazolinonu 1-indanon, 1-tetralon, florenon ve antron ile kondense ederek kazandıkları bileşikleri merkaptoasetik asit ile siklokondensasyona sokarak karşılık gelen spiro yapıları elde etmişlerdir (52).



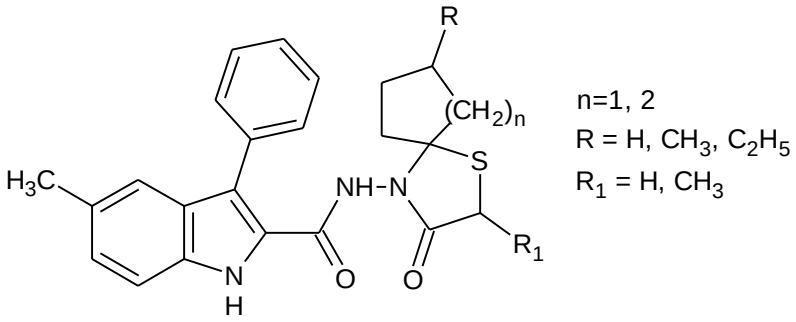
Aynı yıl Karalı ve arkadaşları 2-[(6-(non)sübstitüe-4okso-3-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il)sülfanil]asetohidrazid ile (non)sübstitüe siklohekzanonu reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazonları merkaptoasetik asit ve 2-merkaptopropanoik asitler ile siklize ederek 4-[(3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il)merkaptoasetilamino]-4-aza-1-tiyaspiro[4,5]dekan-3-onları sentezlemişlerdir (53).



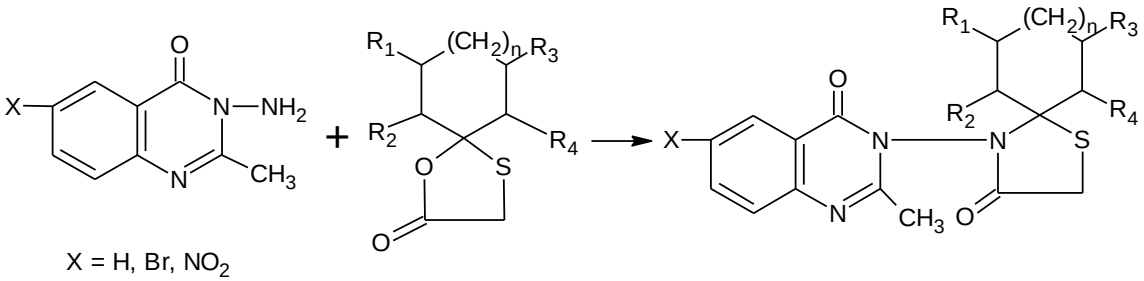
1999'da Rafat M. Shaker amin komponenti olarak seçtiği 1,2-etandiamin ve 1,4-benzendiamini siklik ketonlar ve merkaptoasetik asit ile reaksiyona sokarak çeşitli bis-spirotiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmişlerdir (54).



2000'de Öztürk, 3-fenil-5-metil-1(*H*)-indol-2-karbohidrazidin siklik ketonlarla reaksiyonundan elde ettiği hidrazon türevlerini merkaptoasetik ve 2-merkaptopropanoik asidle siklize ederek 3-fenil-5-metil-N-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]nonan-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid ve 3-fenil-5-metil-N-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)-1*H*-indol-2-karboksamid yapısında bileşikler sentezlemiştir (55).



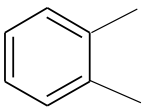
2001'de El-Zohry ve arkadaşları 3-(3*H*)-aminokinazolin-4-on türevlerini, 2-spiro-1,3-oksotiyolan-5-on türevleri ile reaksiyona sokarak 3-[3'(2'-spirotiyazolidin-4'-on)]kinazolin-4-onları elde etmişlerdir (56).

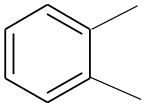


X = H, Br, NO_2

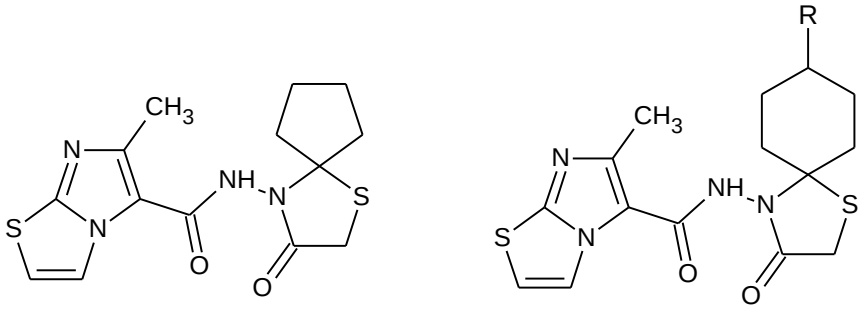
n = 0, 1

R_1, R_2, R_3, R_4 = H

R_1, R_2, R_3, R_4 = 

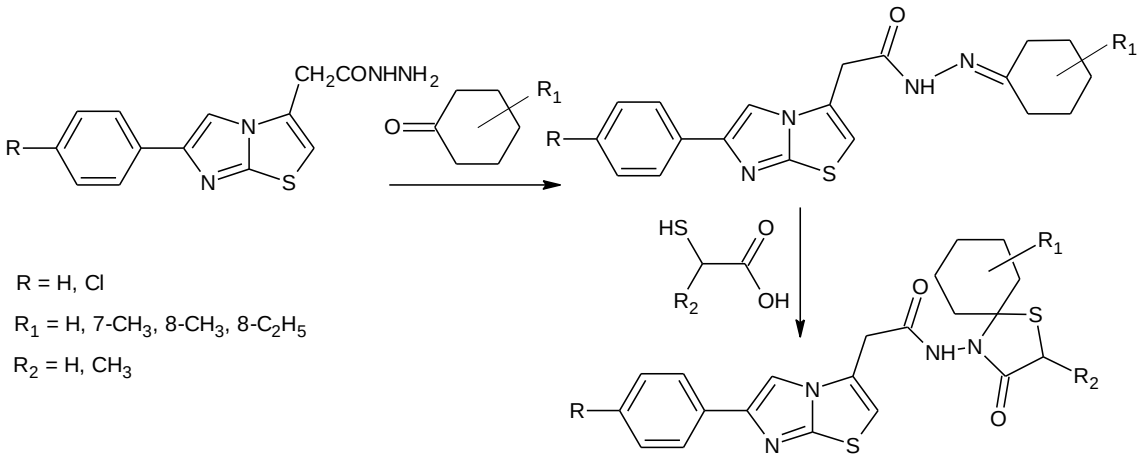
R_1, R_2 = H; R_3, R_4 = 

Aynı yıl Ur yüksek lisans tez çalışması kapsamında 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazidi siklopentanon ve (non)sübstitüe siklohekzanonlar ile kondanse ederek oluşturduğu hidrazon türevlerinin merkaptoasetik asid ile reaksiyonundan 6-metil-N-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non-4-il)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksamid ve 6-metil-N-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksamid yapısında bileşikler kazanmıştır (57).

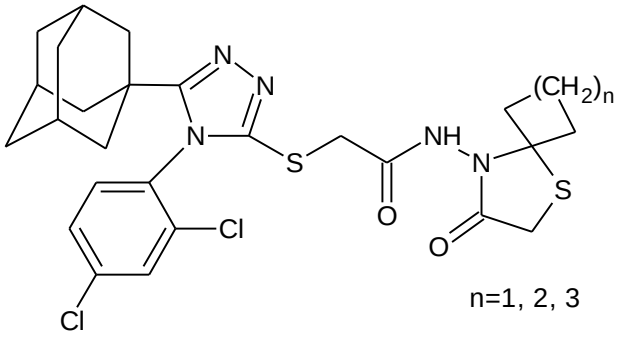


R = H, CH_3, C_2H_5

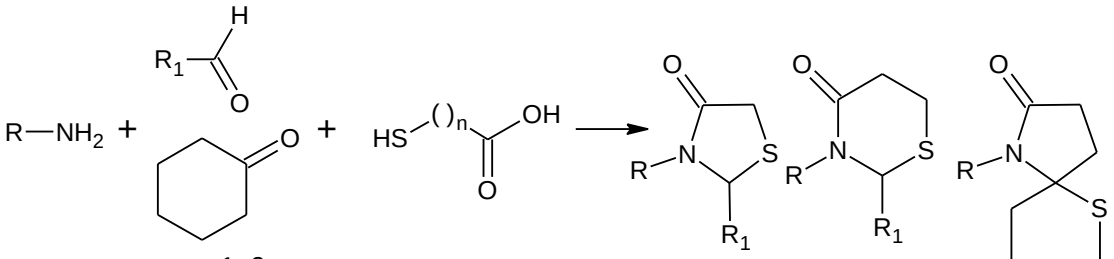
2002'de Ulusoy, (6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetik asid hidrazidleri (non)sübstitüe siklohekzanonlar ile reaksiyona sokarak, yeni N^2-sikloalkiliden-(6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*] tiyazol-3-il) asetik asit hidrazidleri sentezlemiştir. Bu bileşikleri merkaptoasetik asit veya 2-merkaptopropanoik asit ile ısıtarak, 4-[[(6-fenil/4-klorofenilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)asetil]amino]-4-aza-1-tiyaspiro[4,5]dekan-3-onları elde etmiştir (58).



Aynı yıl Papakonstantinou-Garoufalias ve arkadaşları N-[4-(2,4-diklorofenil)-5-adamantil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]merkaptoasetik asit hidrazidinden başlayarak sentezledikleri sübstitüe hidrazonlara merkaptoasetik asit katımıyla spirotiyazolidinon yapısında bileşikler elde etmişlerdir (59).



Yine 2002 yılında Srivastava ve arkadaşları uzun zincirli aminler ya da amino asid esterlerini aldehid ya da ketonlar ve merkaptoalkanoik asidler ile etkileştirerek 4-tiyazolidinon, 4-metatiyazanon ve tiyaazaspirodekanon yapısında bileşikler elde etmişlerdir (60).

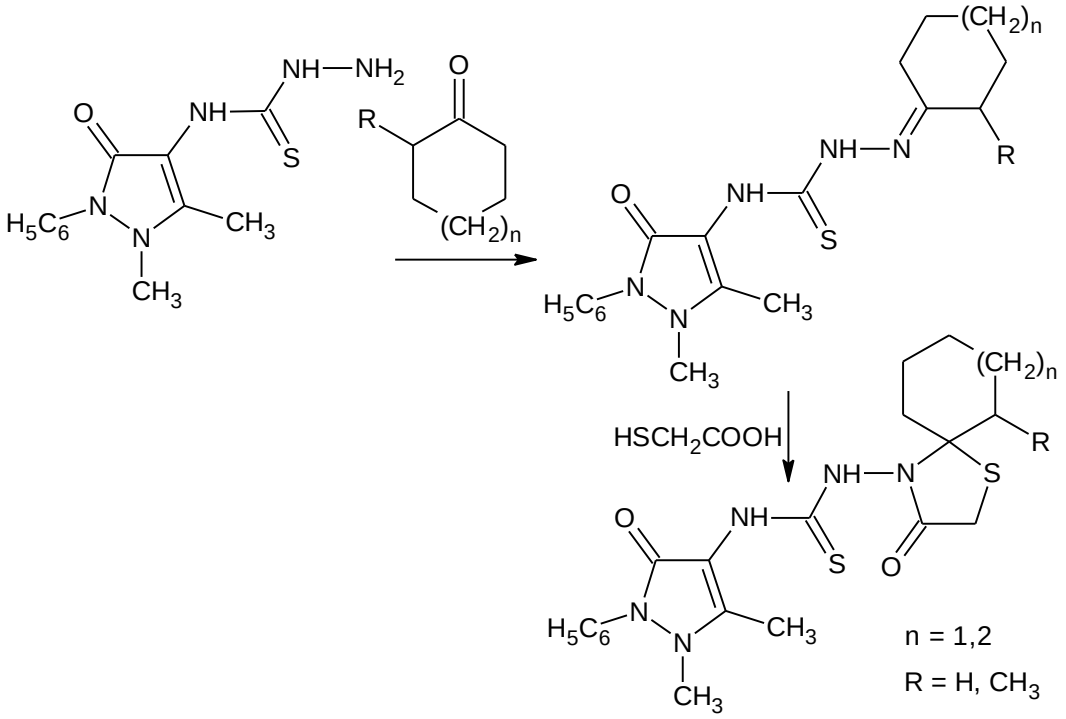


n = 1, 2

R = CH(CH$_2$Ph)COOMe, C_6H_5, benzil, sikloheksil, n-butil, n-oktil, isopropil

R_1 = C_6H_5, $C_6H_4Cl(4)$, $C_6H_4OCH_3(2)$, 1-naftil, 4-siyanofenil

2003 yılında Shaker 4-(2,3-dimetil-1-fenil-pirazolon-5-il-4)-tiyosemikarbazidin sikloalkanonlarla kondensasyonundan elde ettiği yeni tiyosemikarbazon türevlerini merkaptoasetik asit ile reaksiyona sokarak spirotiyazolidinon yapısında bileşikler sentezlemiştir (61).

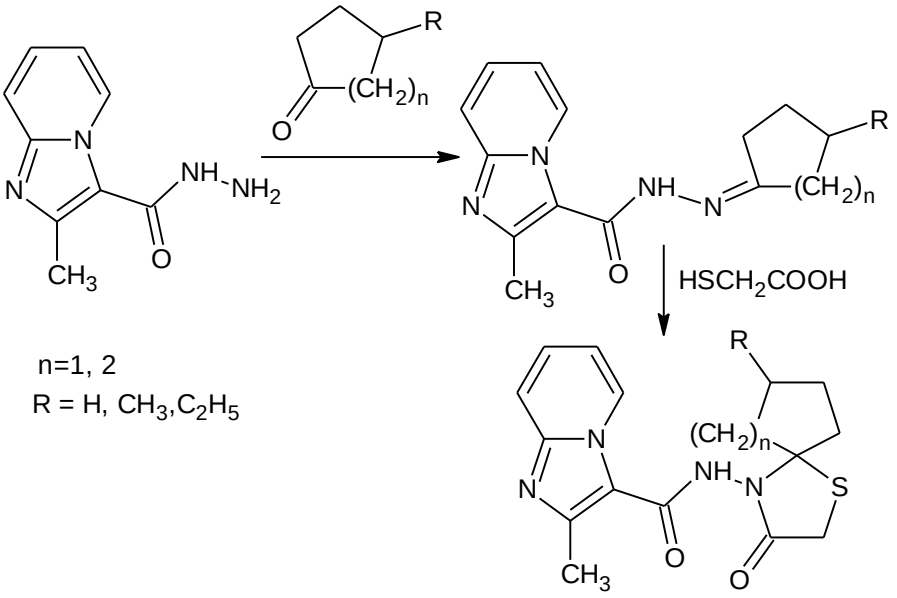


n = 1,2

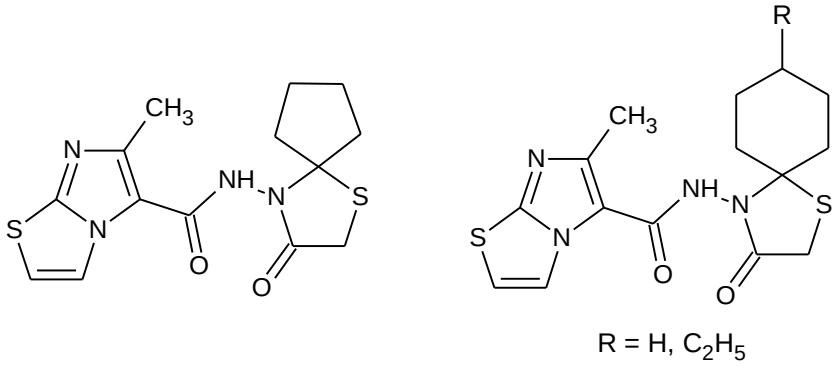
R = H, CH_3

2004 yılında Kasımoğulları ve Cesur, izoniazidin biyoizosterik türevi olan 2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksilik asit hidrazidi ile (non)sübstitüe sikloalkanonları reaksiyona sokarak elde ettikleri hidrazonları merkaptoasetik asit katımıyla siklize ederek N-{7/8-(non)sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-

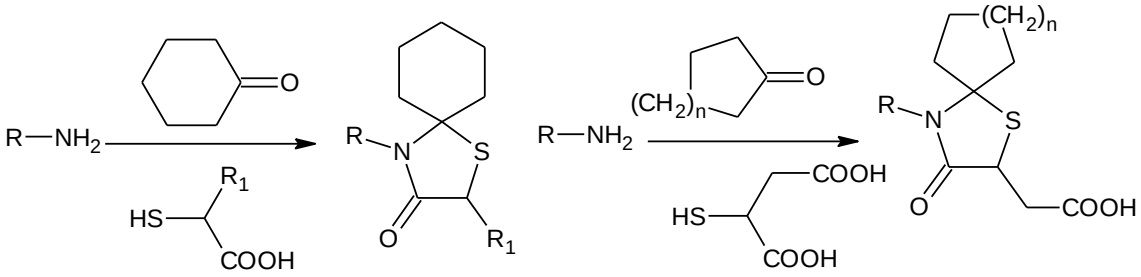
azaspiro[4.4]non/[4.5]des-4-il}-2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksamidleri sentezlemişlerdir (62).



Aynı yıl Ur ve arkadaşları 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid ile (non)sübstitüe sikloalkanonları reaksiyona sokarak oluşturdukları hidrazonlara merkaptoasetik asit katarak imidazo[2,1-*b*]tiyazol çekirdeği taşıyan spirotiyazolidinon yapılarını kazanmışlardır (63).

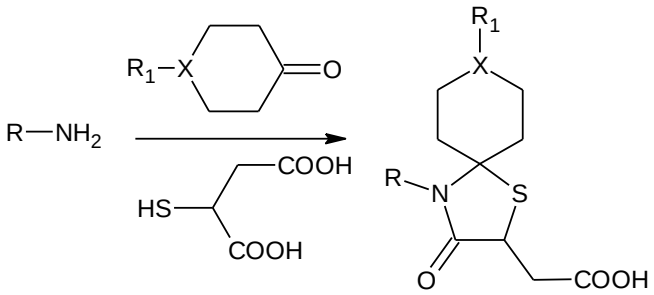


2005'de yapılan bir çalışmada Srivastava ve arkadaşları uzun zincirli (C_8-C_{12}) aminleri, benzilamini, (hetero)siklik ketonları ve merkaptoalkanoik asitleri reaksiyona sokmuşlar ve çeşitli spiroheterosiklik bileşikler elde etmişlerdir (64).



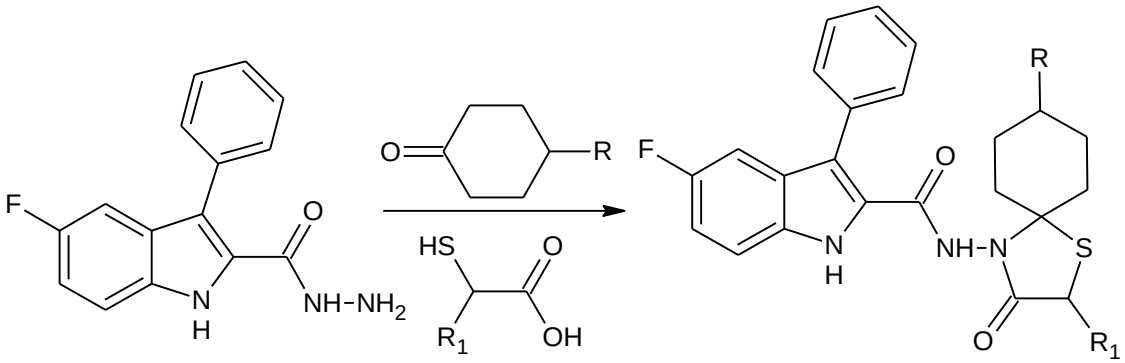
$R = C_8H_{17}, C_{12}H_{25}, CH_2C_6H_5; R_1 = H, CH_3$

$R = C_8H_{17}, C_{12}H_{25}$ n = 1, 2, 3, 4



$R = C_{12}H_{25}$ R_1 = t-butil, boc X = CH, N

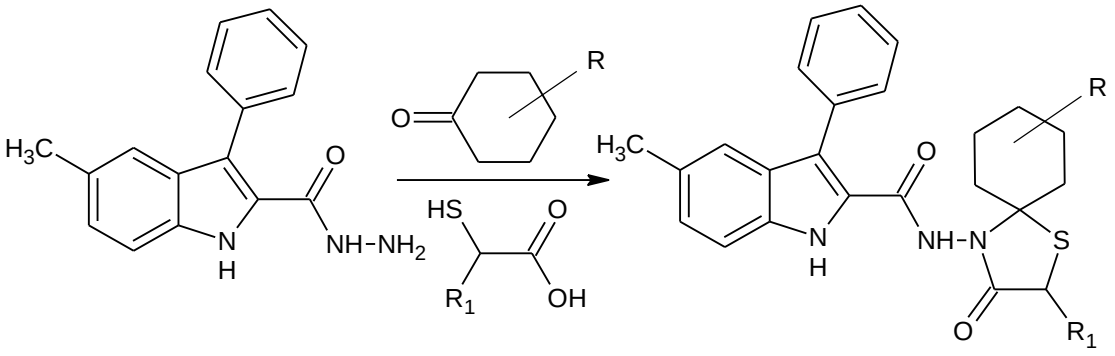
Aynı yıl Cihan 3-fenil-5-floro-1*H*-indol-2-karbohidrazide, (non)sübstitüe siklohekzanon ve merkaptoasetik asit ya da 2-merkaptopropanoik asit katarak 3-fenil-5-floro-N-[2/8-(non)sübstitüe 3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il]-1*H*-indol-2-karboksamidleri elde etmiştir (65).



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

$R_1 = H, CH_3$

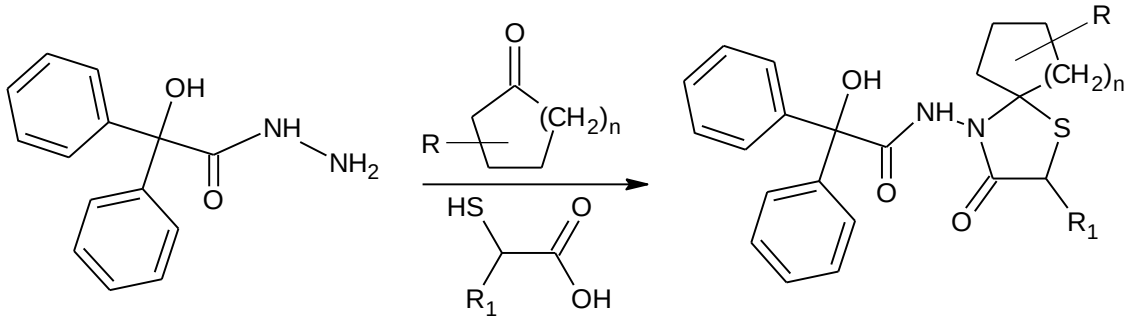
2006'da Güzel ve arkadaşları 5-metil-3-fenil-1*H*-indol-2-karboksilik hidrazidi, (non)sübstitüe siklohekzanon ve merkaptoasetik asid ya da 2-merkaptopropanoik asit ile reaksiyona sokarak çeşitli spirotiyazolidinonlar sentezlemişlerdir (66).



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

R_1 = H, CH_3

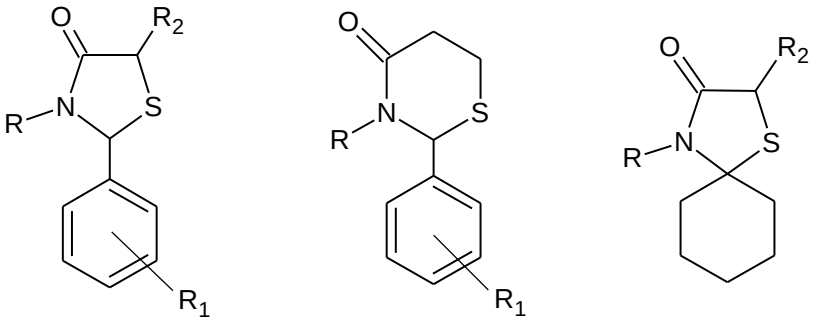
Yine Güzel ve arkadaşları aynı yıl, 2-hidroksi-2,2-difenilasetohidrazid, siklik ketonlar ve merkaptoalkanoik asidleri tek aşamada etkileştirerek 2-hidroksi-N-(3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.4]non/[4.5]dek-4-il)-2,2-difenilasetamid türevlerini elde etmişlerdir (67).



R = H, 6-CH_3, 7-CH_3, 8-CH_3, 8-C_2H_5, 8-C_3H_7, 8-C_6H_5

n = 1, 2 R_1 = H, CH_3

2007 yılında Rawal ve arkadaşları uygun aromatik amini, (non)sübstitüe benzaldehit ya da siklohekzanon ve merkaptoasetik asit, 2-merkaptopropanoik asit ve 3-merkaptopropanoik asit ile reaksiyona sokarak 4-tiyazolidinon, 4-metatiyazanon ve tiyaazaspirodekanon yapısında bileşikler elde etmişlerdir (68).

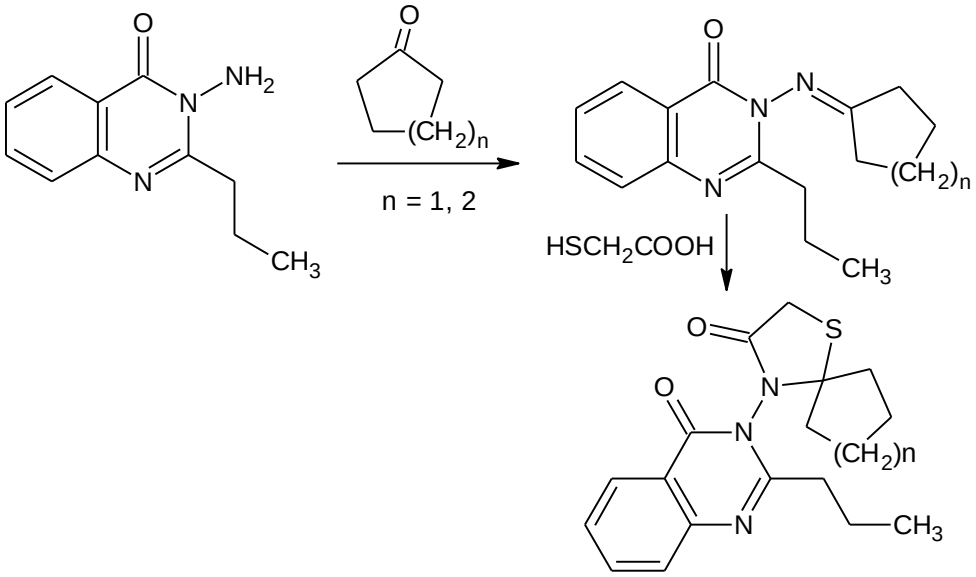


R = furan-2-ilmetil, 5-metilfuran-2-ilmetil, piridin-2-il, pirimidin-2-il, sikloh

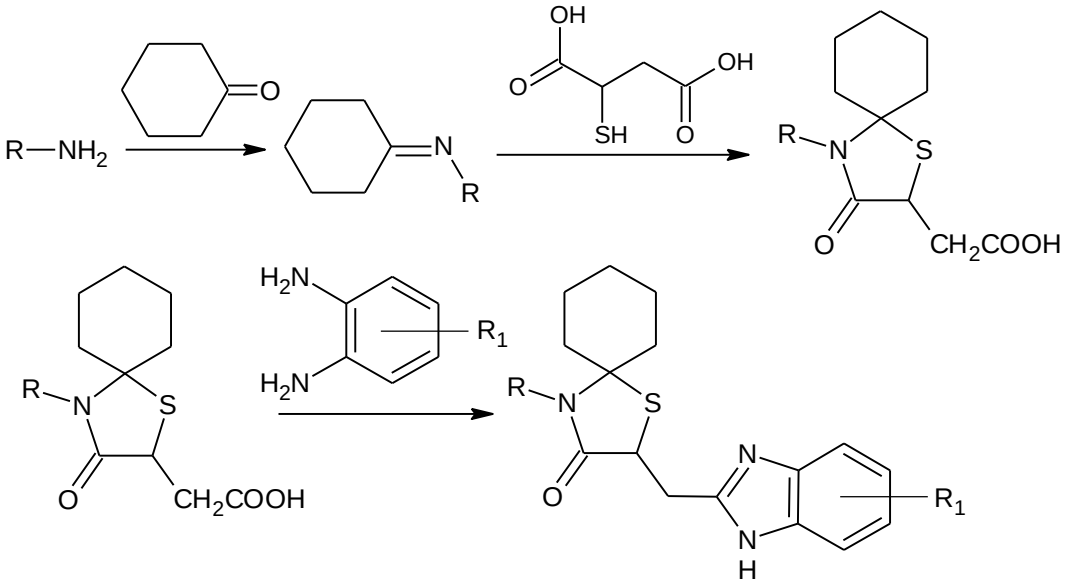
R_1 = H, 4-N$(CH_3)_2$, 2-Cl, 6-Cl, 2-F, 6-F, 2-OCH_3, 4-OCH_3, 6-OCH_3

R_2 = H, CH_3

2008'de Eissa ve arkadaşlarının bazı yeni 2-propil-4(3*H*)-kinazolinon türevlerini sentezledikleri çalışmalarında, 3-amino-2-propilkinazolin-4(3*H*)-onun siklopentanon ve siklohekzanon ile reaksiyonundan elde ettikleri 3-(siklopentilidin/heksilidinamino)-2-propilkinazolino-4(3*H*)-onu merkaptoasetik asit ile etkileştirerek spiro yapılar elde etmişlerdir (69).



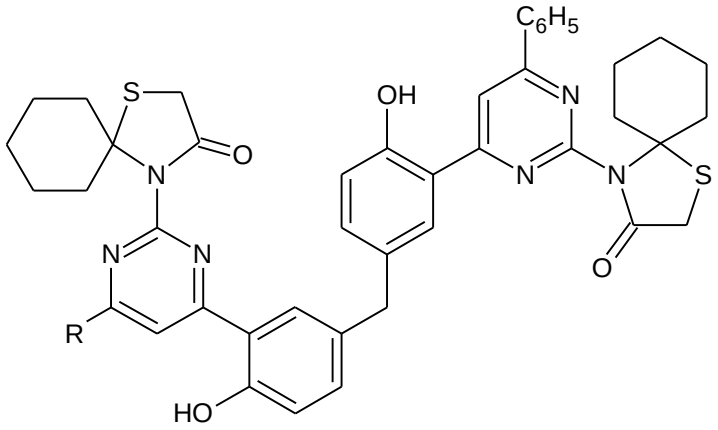
Aynı yıl Srinivas ve arkadaşları siklohekzanonun aril aminler ile kondensasyonundan elde ettikleri iminleri öncelikle 2-merkaptobutandioik asit ile reaksiyona sokarak 2-(3-okso-4-aril-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dek-2-il)asetik asidi, sonrasında elde ettikleri bu ürün ile o-fenilendiamini etkileştirerek 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-ilmetil)-4-aril-1-tiya-4-azaspiro[4,5]dekan-3-onu sentezlemişlerdir (70).



R = C_6H_5, $C_6H_4OH(3)$, $C_6H_4Cl(4)$, $C_6H_4NO_2(4)$, $C_6H_4CH_3(4)$

R_1 = H, 3-Cl

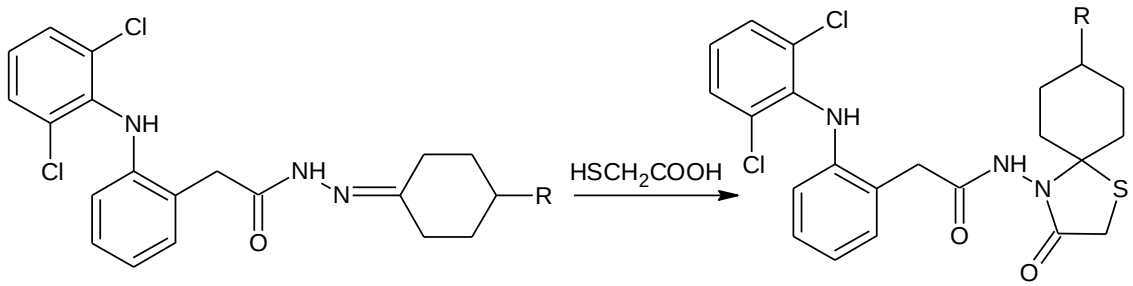
Yine 2008'de Srinivas ve arkadaşları metilen-bis-2-aminopirimidinlerin siklohekzanon ile reaksiyonundan elde ettikleri metilen-bis-(N-sikloheksiliden-N-pirimidin)in merkaptoasetik asit ile siklokondensasyonu sonucu metilen-bis-pirimidinil-spiro-4-tiyazolidinon türevi bileşikler sentezlemişlerdir (71).



R = C_6H_5, $C_6H_4Br(4)$, $C_6H_4NO_2(4)$, $C_6H_4Cl(4)$, $C_6H_4OCH_3(4)$, $C_6H_4OH(2)$, 2-furil, 2-tiyeni

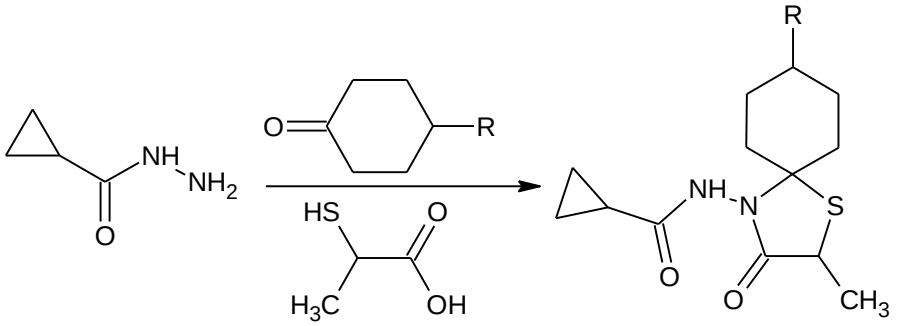
2009'da Nassozi 2-{2-[(2,6-diklorofenil)amino]fenil}asetohidrazidin karşı gelen siklohekzanon türevleri ile reaksiyonundan kazandığı N'-sübstitüe sikloheksilidenhidrazidleri, merkaptoasetik asit ile ısıtması sonucunda 2-{2-[(2,6-

diklorofenil)amino]fenil}-N-(8-sübstitüe-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dek-4-il)asetamidleri sentezlemiştir (72).



R = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_6H_5

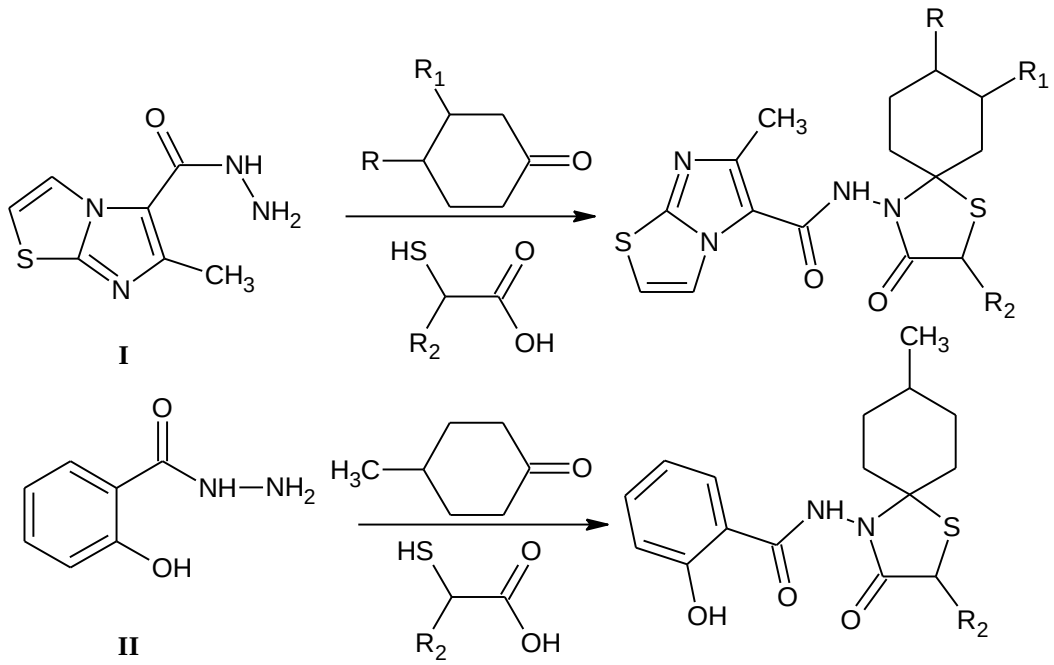
Aynı yıl Tanrıver, yüksek lisans çalışması kapsamında sentezlediği siklopropankarbohidrazid ile 4-(nonsübstitüe/aril/alkil)siklohekzanonu ısıtılarak karşı gelen hidrazon ara bileşikleri sentezlenmiş ardından reaksiyon karışımına 2-merkaptopropanoik asit ilavesiyle bir süre daha ısıtılarak karşı gelen hidrazon ara bileşiklerinin asit ile siklokondensasyonu sonucu N-{8-(non-sübstitüe/alkil/aril)-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il}siklopropankarboksamidleri elde etmiştir (73).



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

2010'da Vanderlinden ve arkadaşları 6-metilimidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karbohidrazid (**I**) ve 2-hidroksibenzohidrazidi (**II**) uygun siklik keton ile ısıtmış, ardından reaksiyon ortamına merkaptoasetik asit ya da 2-merkaptopropanoik asit

ekleyerek bir süre daha ısıtmış ve N-(1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-4-il)karboksamid türevlerini sentezlemişlerdir (1).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Metil 2-metilfuran-3-karboksilat (Aldrich), hidrazin hidrat (Merck), siklohekzanon (Merck), 4-metilsiklohekzanon (Aldrich), 4-etilsiklohekzanon (Merck), 4-propilsiklohekzanon (Fluka), 4-*ter*-butilsiklohekzanon (Merck), 4-fenilsiklohekzanon (Fluka), 2-merkaptopropanoik asit (2-sülfanilpropanoik asit) (Merck).

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

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

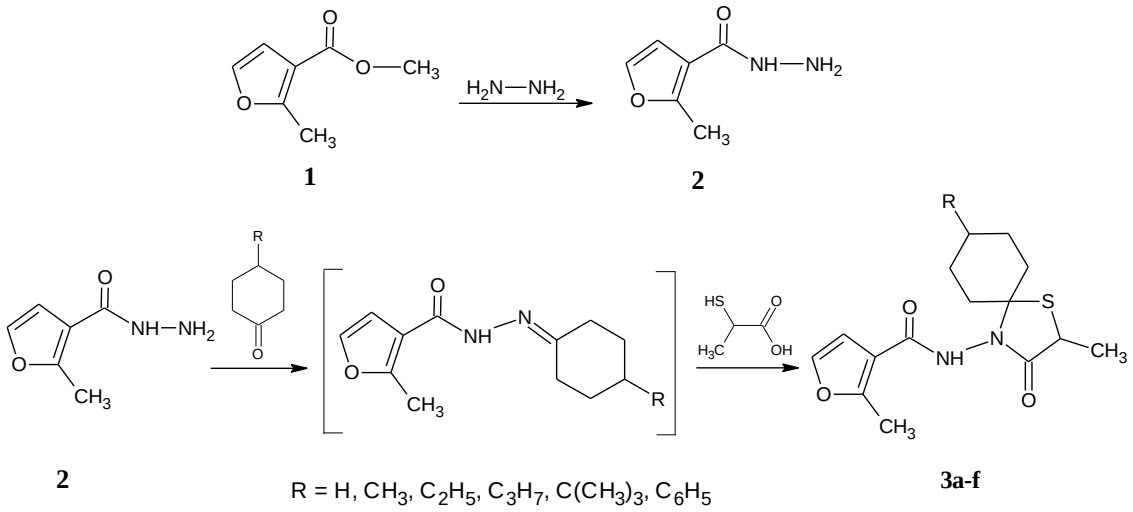
3.2. Kromatografik Çalışmalar

Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile, adsorban olarak 0,25 mm kalınlığındaki Silikajel 60 F_{254} ile kaplanmış alüminyum plaklarda (Merck 1.05554) kloroform-metanol (90-10) çözücü sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Maddelere ait lekeler UV ışık (254 nm) altında mor renkli olarak görülmüştür.

---

* Spektrumlar 5 mg madde 100 ml çözülerek alınmıştır.

3.3. Genel Sentez Şeması



3.4. Sentez Yöntemi

3.4.1. 2-Metilfuran-3-karbohidrazid (2)

0,026 mol **1**'e (metil 2-metilfuran-3-karboksilat), 12 ml alkol (%96) ve 0,26 mol hidrazin hidrat (%98) ilave edilir. Reaksiyon karışımı on altı saat geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda ısıtılır. Bir gece bekletilir. Çöken madde süzülür, buzlu suyla yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır.

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

0,005 mol **2**'nin, 30 ml susuz benzendeki çözeltisine 0,01 mol 4-(non-sübstitüe/aril/alkil)siklohekzanon bileşiği eklenir. Reaksiyon karışımı Dean-Stark tuzağı kullanılarak geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılır. Bu işlemin ardından reaksiyon karışımına 6 ml 2-merkaptopropanoik asit ilave edilir ve ısıtıcıda on iki-on altı saat daha reflüks edilerek ısıtılır. Benzen alçak basınç altında uzaklaştırılır ve kalan yağımsı artık doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ile muamele edilerek asid fazlası nötralize edilir. Oluşan ürün (**3a-f**) katılaşıncaya kadar buzdolabında bekletilir. Ham ürün süzülür, su ile yıkanır ve kurutulur, uygun bir çözücüden veya çözücü karışımından billurlandırılarak saflaştırılır.

4. BULGULAR

4.1. Sentezi Yapılan Maddelere Ait Bulgular

4.1.1. 2-Metilfuran-3-karbohidrazid (2)

3,3 ml (0,026 mol) **1** ve 12,7 ml (0,26 mol) hidrazin hidrattan 3.4.1'de verilen sentez yöntemine göre elde edilir. Çöken ham ürün süzülür, buzlu distile su ile yıkanır, kurutulur ve ham olarak kullanılır. Verim 2,95 g (% 81,23).

Beyaz renkli iğne şeklinde billurlar, 150-151 ^{o}C'da erir.

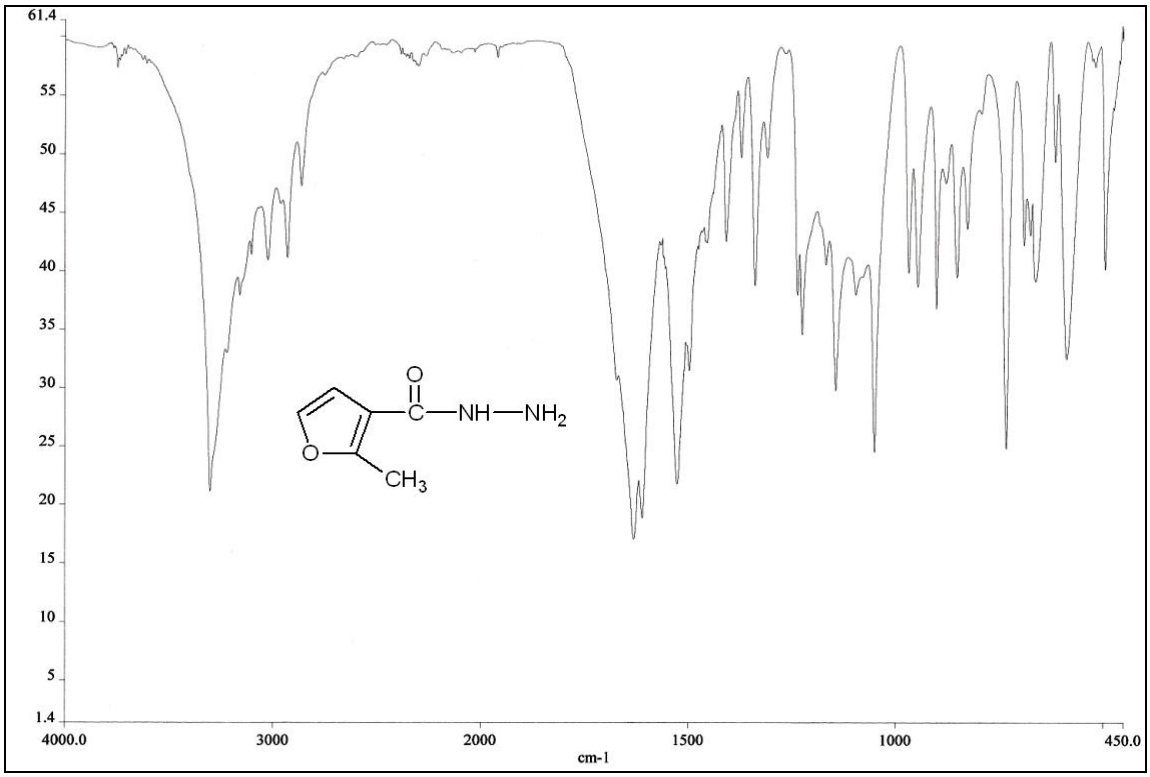
Kromatografi (İTK): 2-R_f: 0,45

Spektral Bulgular:

UV λ(EtOH)maks : 216 nm (ε 6830); 239 nm (ε 6256)

IR (KBr) ν (cm^{-1})

3300, 3220 (N-H gerilme bandları); 3101 (aromatik C-H gerilme bandı); 2930, 2855 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik, simetrik); 1630 (amid C=O gerilme bandı); 1610 (aromatik C=C gerilme bandı); 1525 (N-H eğilme bandı); 1448, 1369 (alifatik C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1402 (amid C-N gerilme bandı); 1167 (C-O-C gerilme bandı).



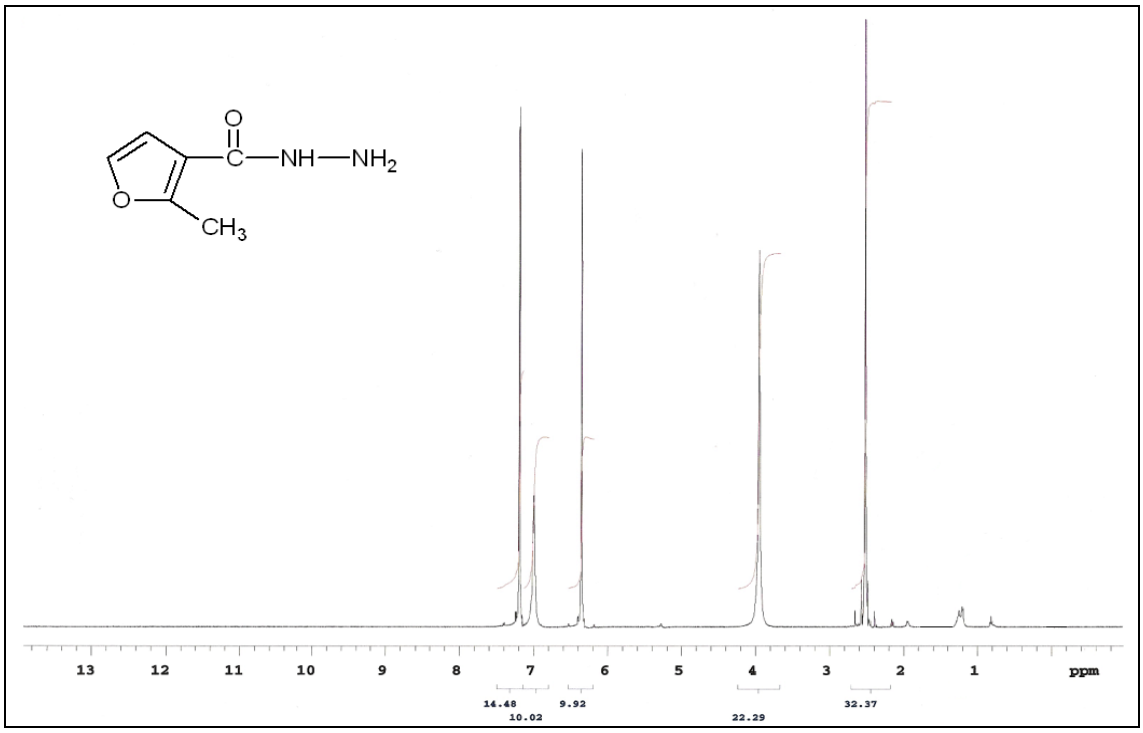
Şekil 4-1: 2'nin IR spektrumu (KBr)

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

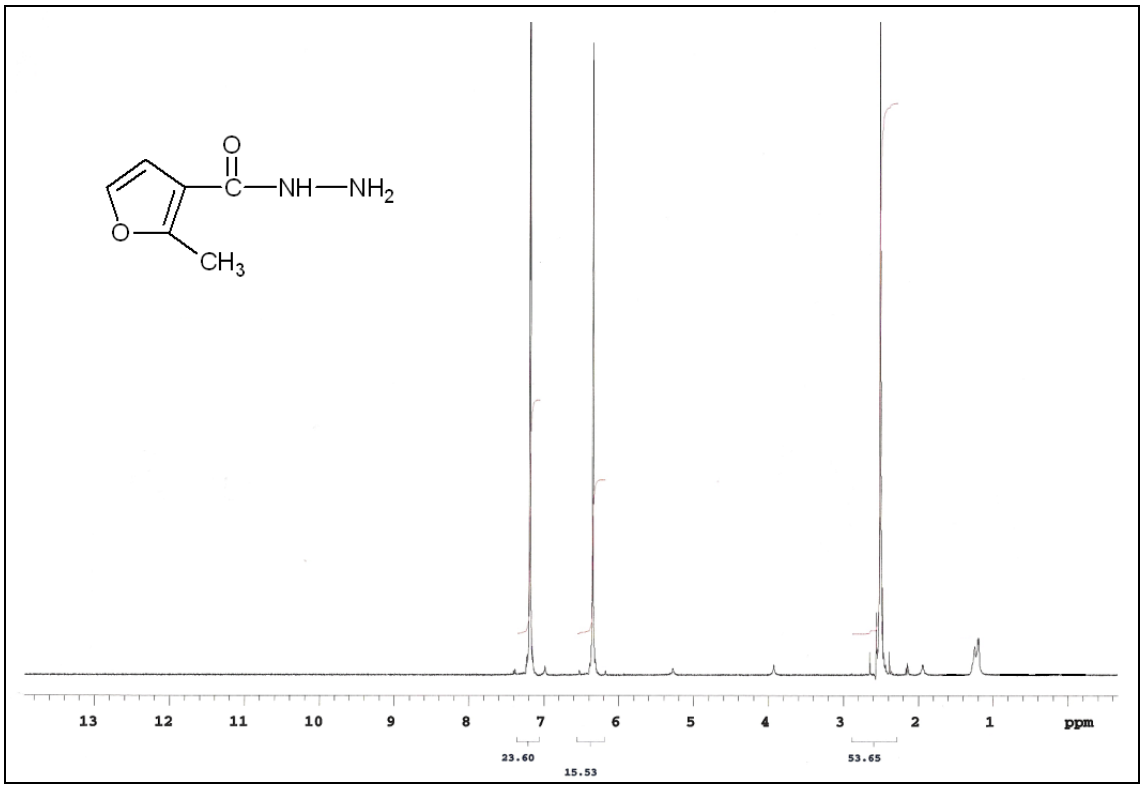
7,20 ($CDCl_3$); 7,19 (1H, d, ^{3}J=0,97 Hz, frn-5-H); 7,00 (1H, s, NH); 6,35 (1H, d, ^{3}J=0,97 Hz, frn-4-H); 3,96 (2H, s, NH_2); 2,52 (3H, s, frn-2-C$\underline{H}_3$).

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

7,20 ($CDCl_3$); 7,19 (1H, d, ^{3}J=0,97 Hz, frn-5-H); 6,35 (1H, d, ^{3}J=0,97 Hz, frn-4-H); 2,52 (3H, s, frn-2-C$\underline{H}_3$).



Şekil 4-2: 2'nin ^{1}H-NMR spektrumu



Şekil 4-3: 2'nin D_2O değişimli ^{1}H-NMR spektrumu

Elemental Analiz: $C_6H_8N_2O_2$ için hesaplanan C: %51,42; H: %5,75; N: %19,99. Bulunan C: %51,18; H: %5,96; N: %19,81.

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

0,70 g (0.005 mol) **2**, 0,98 g (0.01 mol) siklohekzanon ve 6 ml 2-merkaptopropanoik asitten 3.4.2'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,70 g (% 45,43).

Beyaz renkli iğne şeklinde kristaller, 173-175 ^{o}C'da erir. Suda çözünmez; etanolde az çözünür; eter, aseton ve kloroformda çözünür.

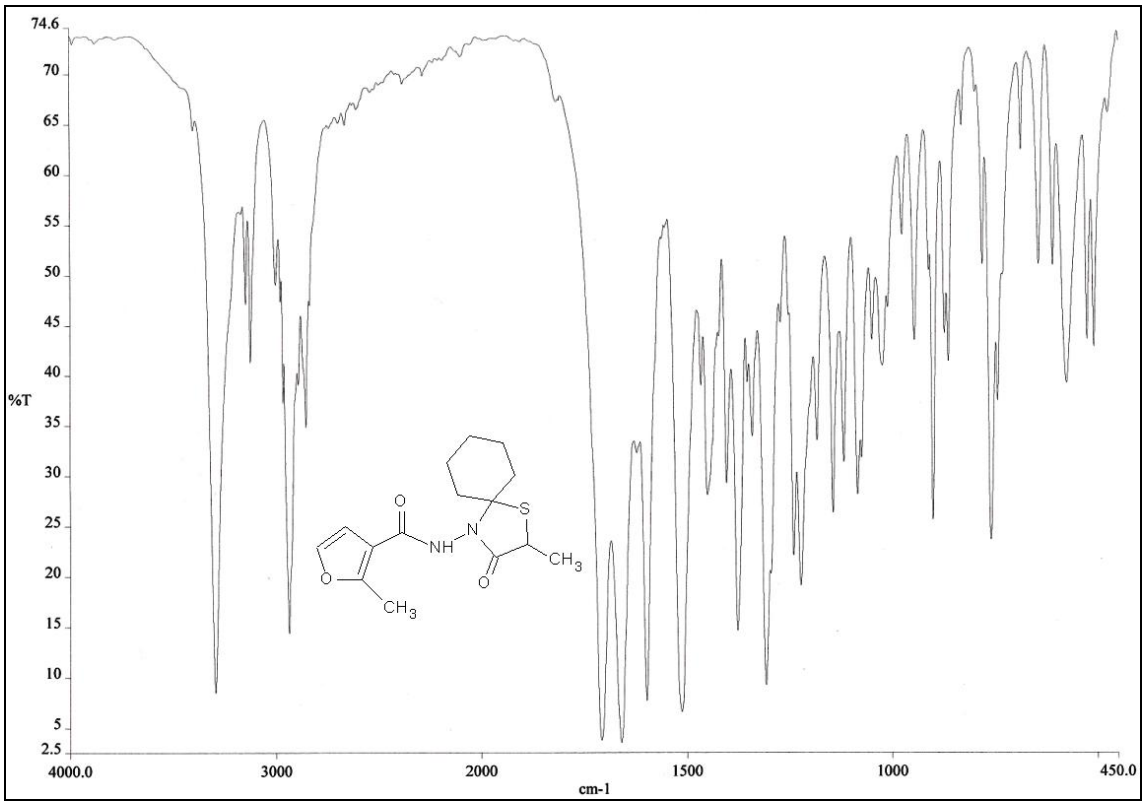
Kromatografi (İTK): 2-R_f: 0,50, 3a-R_f: 0,66

Spektral Bulgular:

UV λ(EtOH)maks : 218 nm (ε 6629); 244 nm (ε 5956)

IR (KBr) ν (cm^{-1})

3294 (N-H gerilme bandı); 3125 (aromatik C-H gerilme bandı); 2967, 2938, 2855 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik, simetrik); 1708 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1660 (amid C=O gerilme bandı); 1599 (aromatik C=C gerilme bandı); 1513 (N-H eğilme bandı); 1450, 1377 (alifatik C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1404 (amid C-N gerilme bandı); 1184 (C-O-C gerilme bandı); 687 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı).



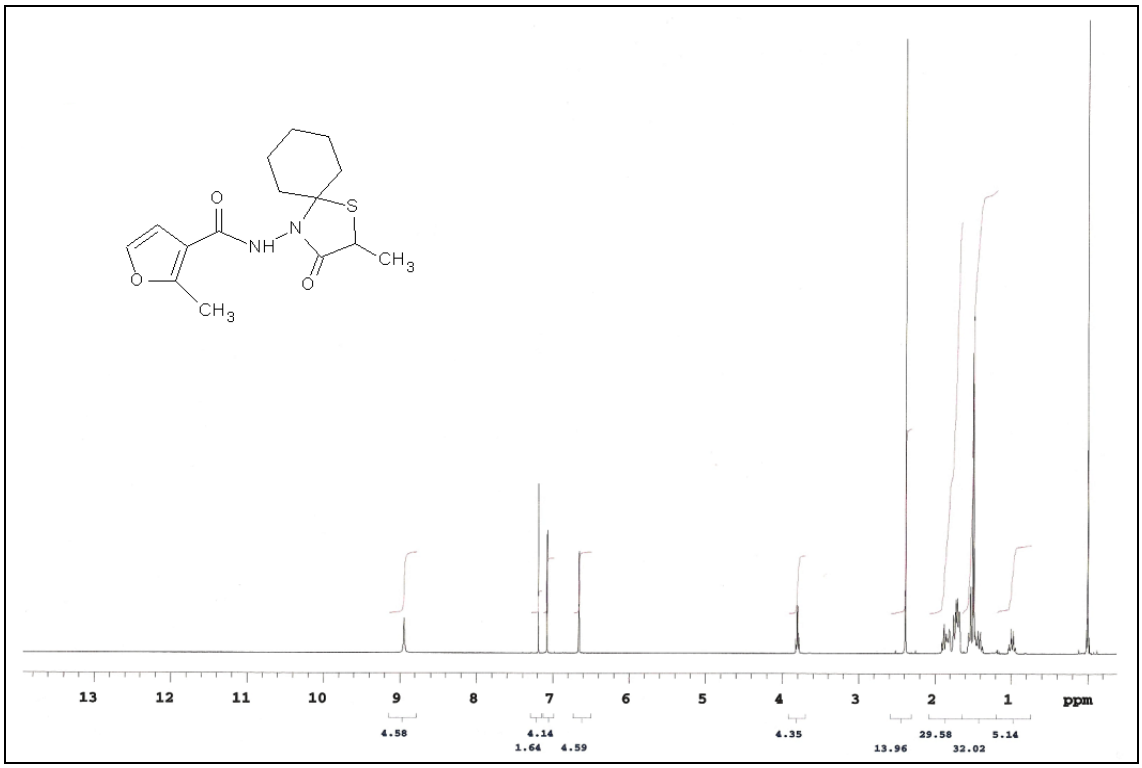
Şekil 4-4: 3a'nın IR spektrumu (KBr)

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

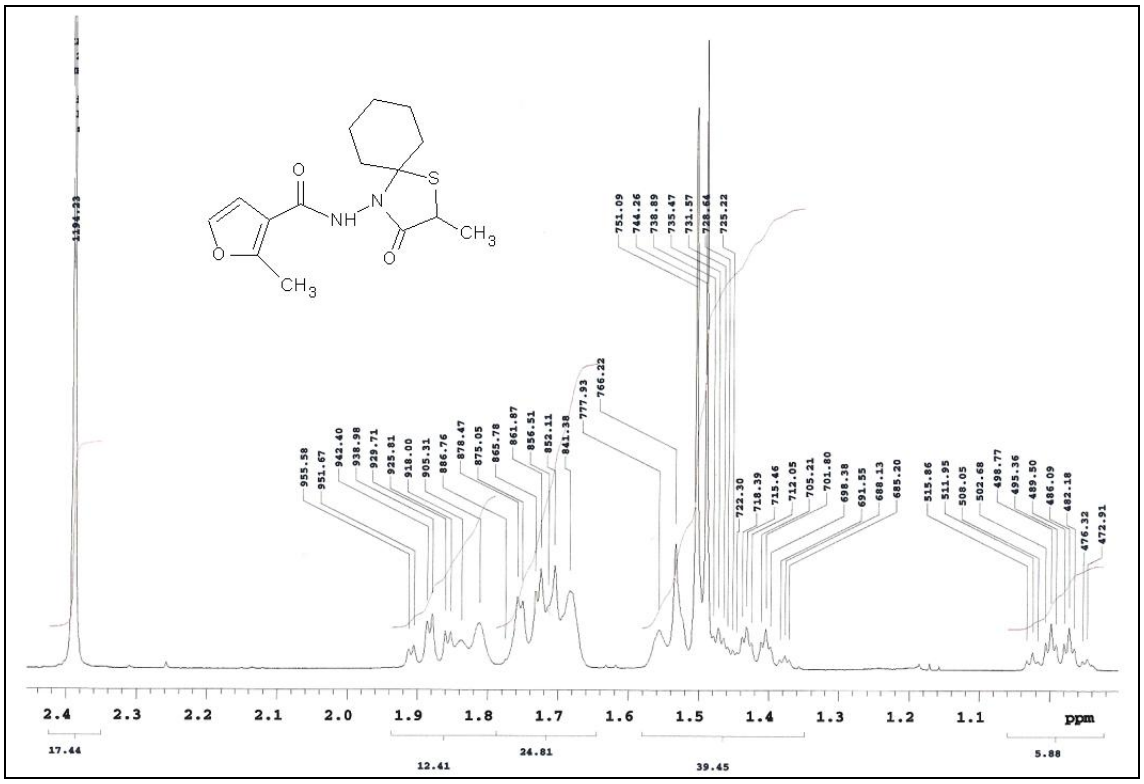
8,85 (1H, s, NH); 7,19 ($CDCl_3$); 7,07 (1H, d, ^{3}J=1,95 Hz, frn-5-H); 6,65 (1H, d, ^{3}J=1,95 Hz, frn-4-H); 3,79 (1H, k, ^{3}J=6,83 Hz, SC<u>H</u>); 2,39 (3H, s, frn-2-C<u>H</u>$_3$); 1,88 (1H, ddd, ^{3}J=13,18 Hz, ^{3}J=3,90 Hz, sty-6$_{aksiyel}$-H); 1,82 (1H, d, ^{2}J=12,69 Hz, sty-10$_{ekvatoryel}$-H); 1,74 (1H, d, ^{2}J=12,69 Hz, sty-6$_{ekvatoryel}$-H); 1,73 (1H, d, ^{3}J=13,18 Hz, sty-10$_{aksiyel}$-H); 1,72-1,65 (2H, m, sty-7$_{ekvatoryel}$-H ve sty-9$_{ekvatoryel}$-H); 1,58-1,51 (1H, m, sty-8$_{ekvatoryel}$-H); 1,49 (3H, d, ^{3}J=6,83 Hz, sty-2-C<u>H</u>$_3$); 1,51-1,36 (2H, m, sty-7$_{aksiyel}$-H ve sty-9$_{aksiyel}$-H); 1,04-0,93 (1H, m, sty-8$_{aksiyel}$-H).

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

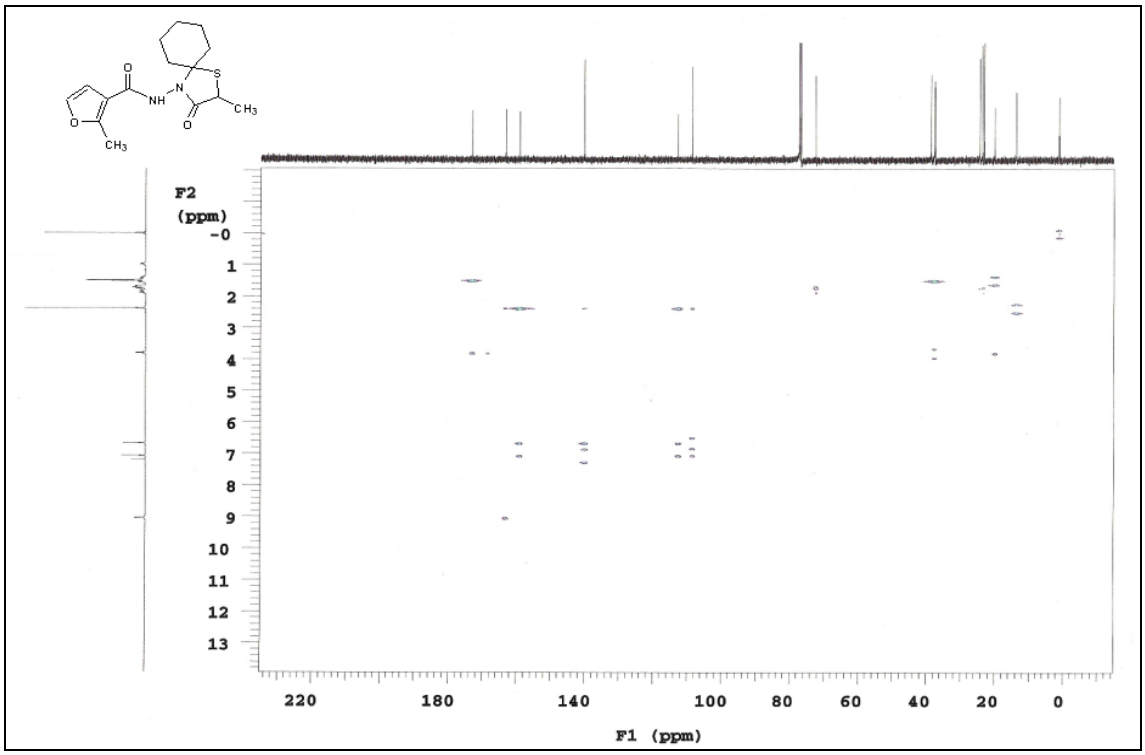
173,23 (sty-C_3); 163,34 (NH<u>C</u>O); 159,32 (frn-C_2); 140,29 (frn-C_5); 112,87 (frn-C_3); 108,75 (frn-C_4); 77,47, 77,22 ve 76.97 (t, $CDCl_3$); 72,61 (sty-C_5); 38,80 ve 37,64 (sty-C_6 ve sty-C_{10}); 37,82 (sty-C_2); 24,59 (sty-C_8); 23,73 ve 23,25 (sty-C_7 ve sty-C_9); 20,11 (sty-C_2-<u>C</u>H$_3$); 13,79 (frn-C_2-<u>C</u>H$_3$).



Şekil 4-5: 3a'nın ^{1}H-NMR spektrumu



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



Şekil 4-7: 3a'nın HMBC spektrumu

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

140,28 (frn-C_5); 108,75 (frn-C_4); 38,80 ve 37,63 (sty-C_6 ve sty-C_{10}); 37,82 (sty-C_2); 24,59 (sty-C_8); 23,73 ve 23,25 (sty-C_7 ve sty-C_9); 20,12 (sty-C_2-$\underline{C}H_3$); 13,79 (frn-C_2-$\underline{C}H_3$).

Kütle Spektrumu

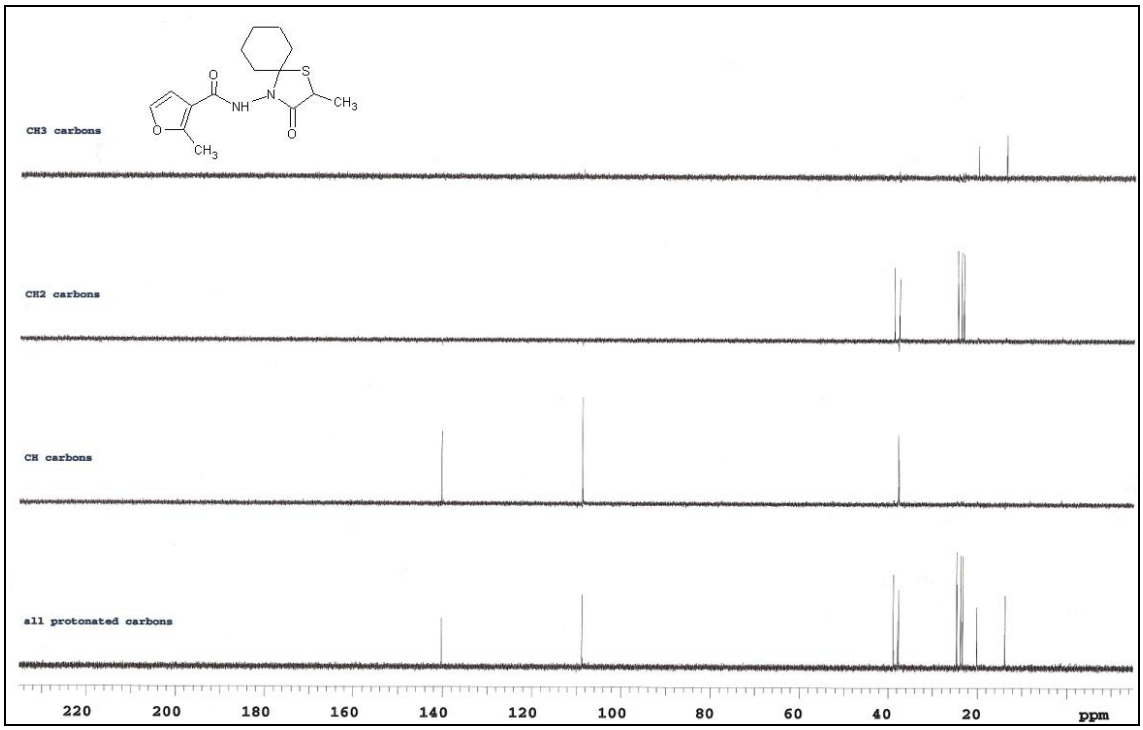
ESI (-) MS m/z (%)

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

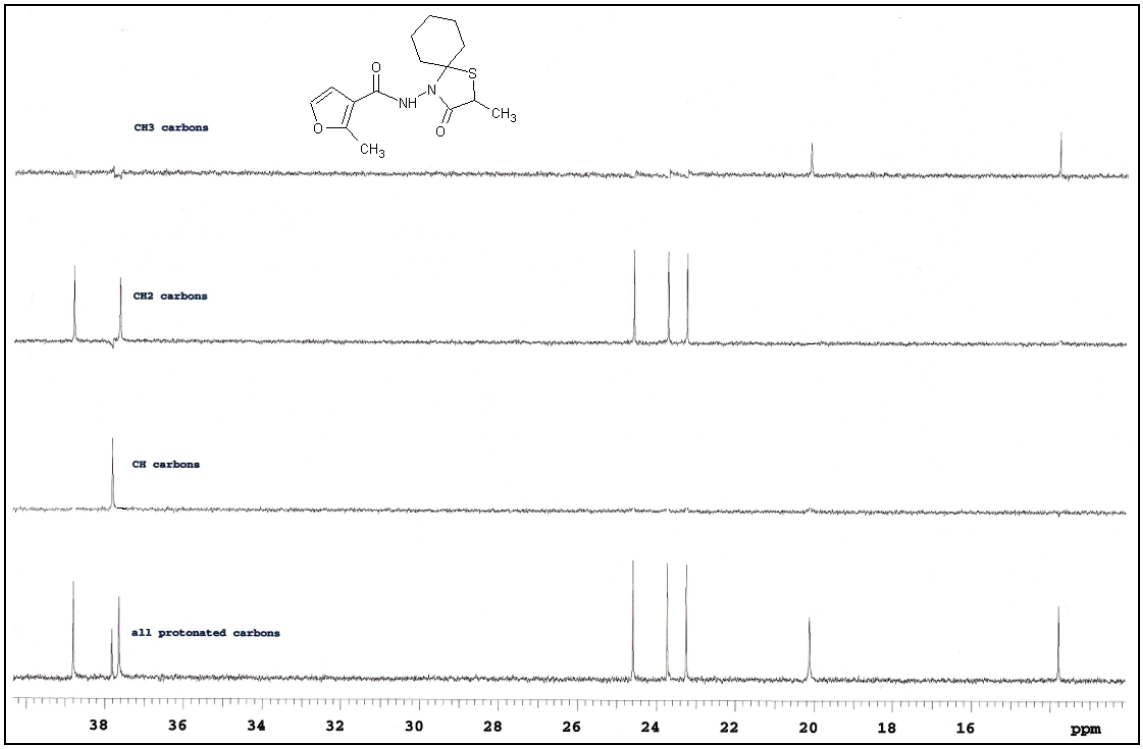
ESI (-) MS2 m/z (%)

307 ($[M-H]^-$, 38,8); 263 (18,82); 235 (46,94); 219 (100); 141 (75,00).

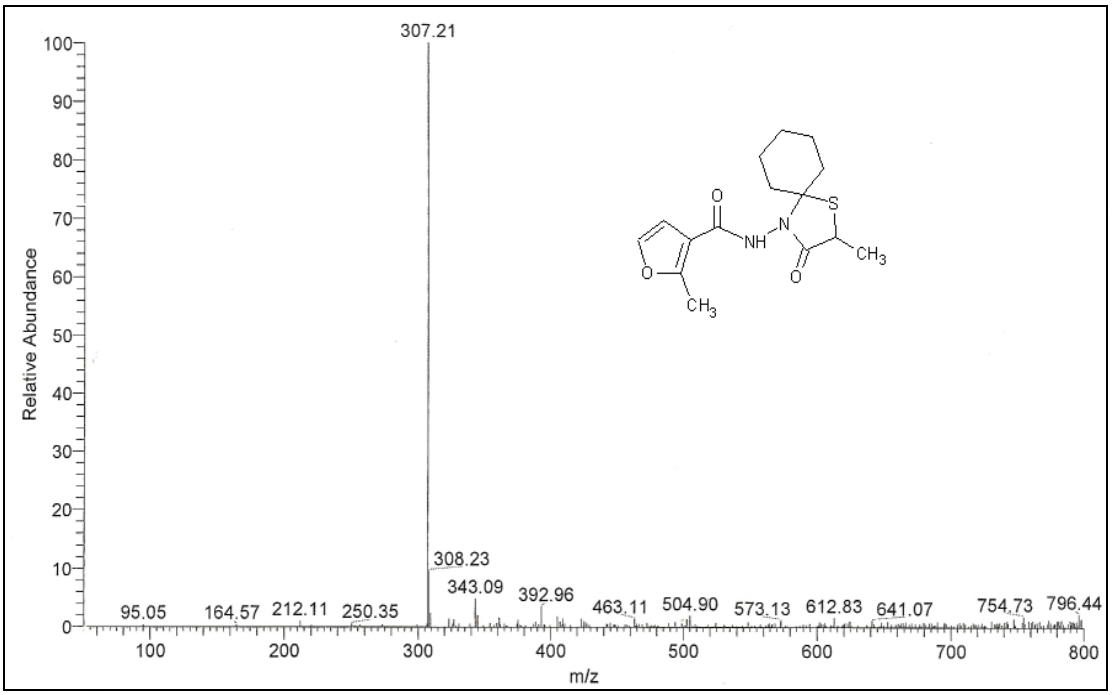
Elemental Analiz: $C_{15}H_{20}N_2O_3S$ için hesaplanan C: %58,42; H: %6,54; N: %9,08. Bulunan C: %58,52; H: %6,19; N: %9,02.



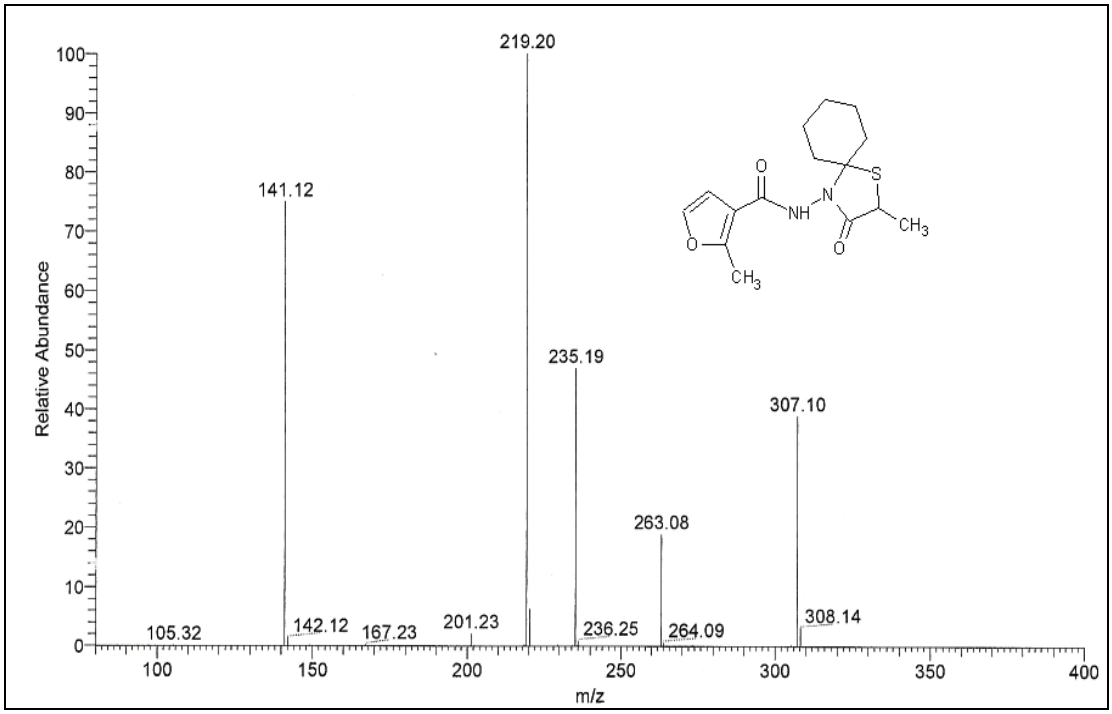
Şekil 4-8: 3a'nın DEPT spektrumu



Şekil 4-9: 3a'nın DEPT spektrumu (13-40 ppm)



Şekil 4-10: 3a'nın kütle spektrumu (ESI-MS)



Şekil 4-11: 3a'nın kütle spektrumu (ESI-MS2)

4.1.3. N-(2,8-dimetil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (3b)

0,70 g (0.005 mol) **2**, 1,12 g (0.01 mol) 4-metilsiklohekzanon ve 6 ml 2-merkaptopropanoik asitten 3.4.2'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün eterden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,28 g (% 17,30).

Beyaz renkli kristal toz, 168-169 ^{o}C'da erir. Suda çözünmez; eterde sıcakta çözünür; aseton, etil asetat ve etanolde iyi çözünür.

Kromatografi (İTK): 2-R_f: 0,46, 3a-R_f: 0,71

Spektral Bulgular:

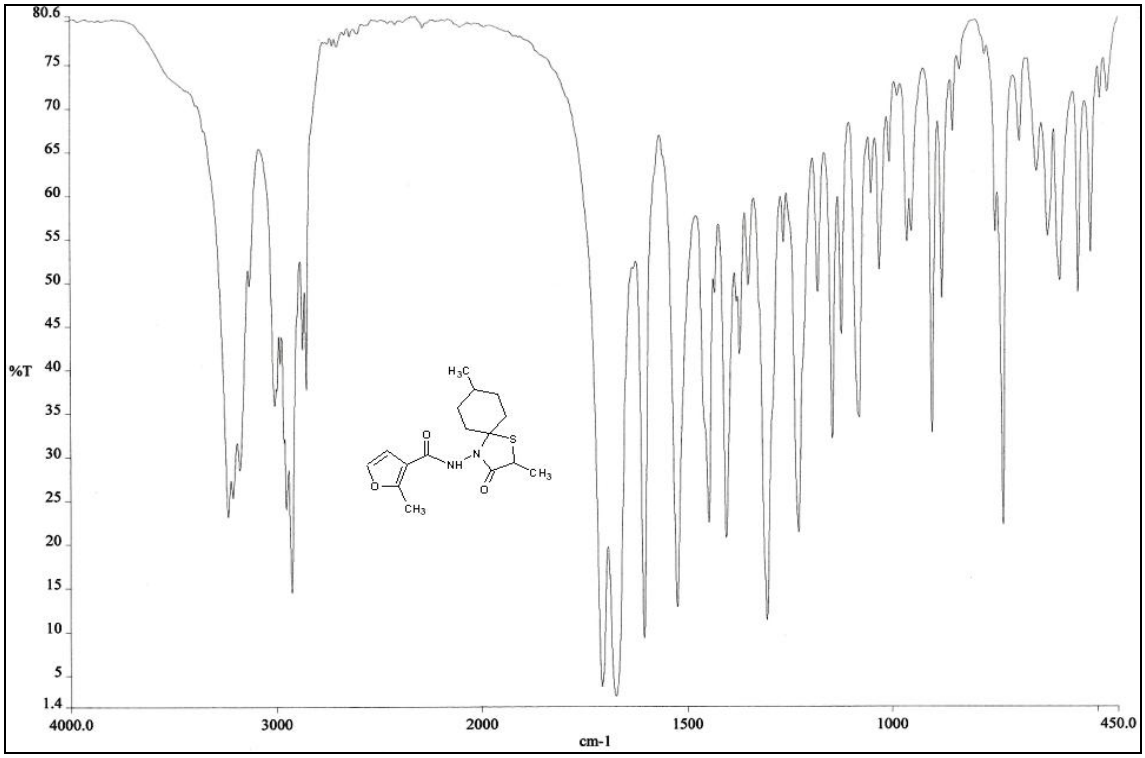
UV λ(EtOH)maks : 217 nm (ε 6844); 244 nm (ε 6168)

IR (KBr) ν (cm^{-1})

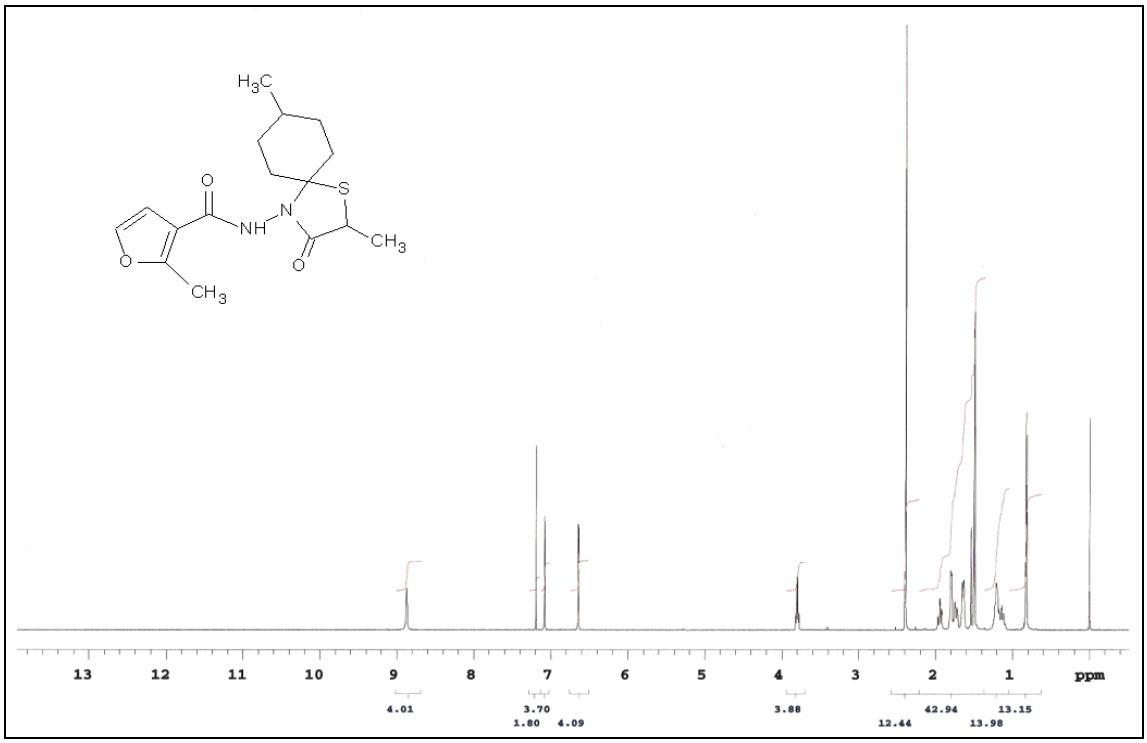
3234, 3210 (N-H gerilme bandları); 3130 (aromatik C-H gerilme bandı); 2951, 2924, 2870, 2852 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik, simetrik); 1708 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1673 (amid C=O gerilme bandı); 1605 (aromatik C=C gerilme bandı); 1524 (N-H eğilme bandı); 1446, 1370 (alifatik C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1403 (amid C-N gerilme bandı); 1180 (C-O-C gerilme bandı); 687 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı).

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

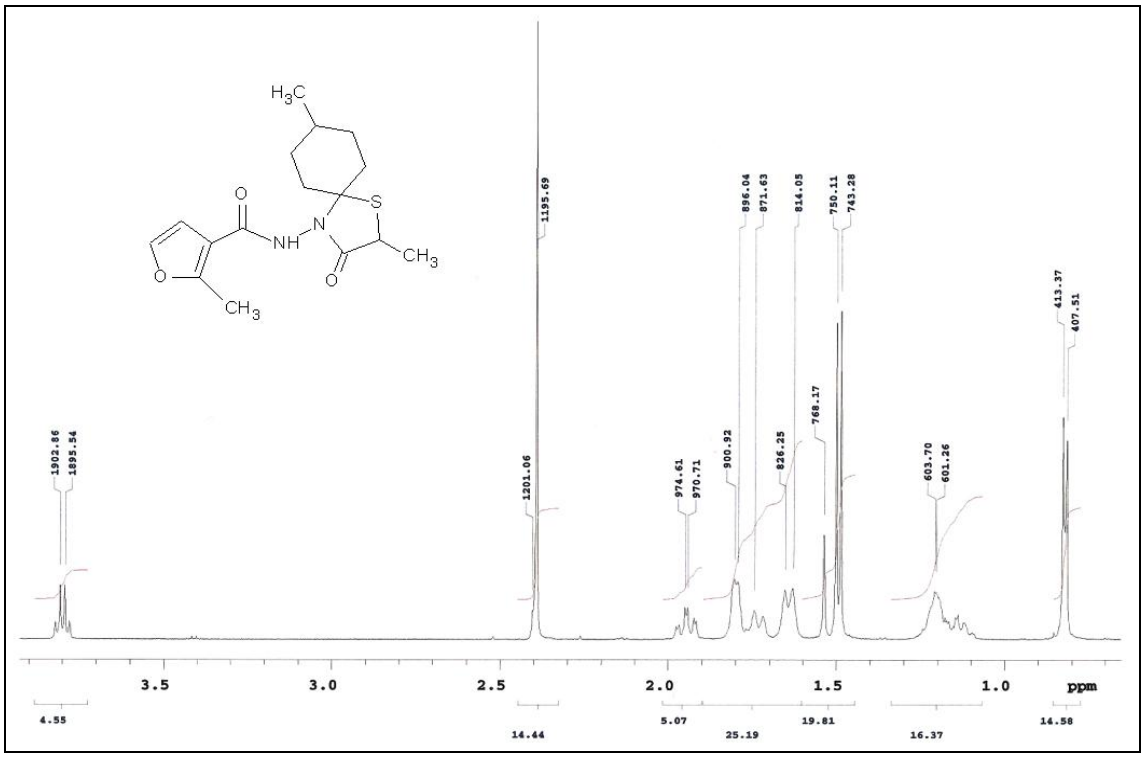
8,87 (1H, s, NH); 7,19 ($CDCl_3$); 7,08 (1H, d, ^{3}J=1,95 Hz, frn-5-H); 6,64 (1H, d, ^{3}J=1,95 Hz, frn-4-H); 3,79 (1H, k, ^{3}J=6,83 Hz, SC<u>H</u>); 2,39 (3H, s, frn-2-C<u>H</u>$_3$); 1,94 (1H, ddd, ^{3}J=13,18 Hz, ^{3}J=3,90 Hz, sty-6$_{aksiyel}$-H); 1,85-1,76 (2H, m, sty-10$_{ekvatoryel}$-H ve sty-10$_{aksiyel}$-H); 1,73 (1H, d, ^{2}J=12,69 Hz, sty-6$_{ekvatoryel}$-H); 1,68-1,60 (2H, m, sty-7$_{ekvatoryel}$-H ve sty-9$_{ekvatoryel}$-H); 1,49 (3H, d, ^{3}J=6,83 Hz, sty-2-C<u>H</u>$_3$); 1,26-1,08 (3H, m, sty-7$_{aksiyel}$-H, sty-9$_{aksiyel}$-H ve sty-8-H); 0,82 (3H, d, ^{3}J=5,86, sty-8-C<u>H</u>$_3$).



Şekil 4-12: 3b'nin IR spektrumu (KBr)



Şekil 4-13: 3b'nin ^{1}H-NMR spektrumu



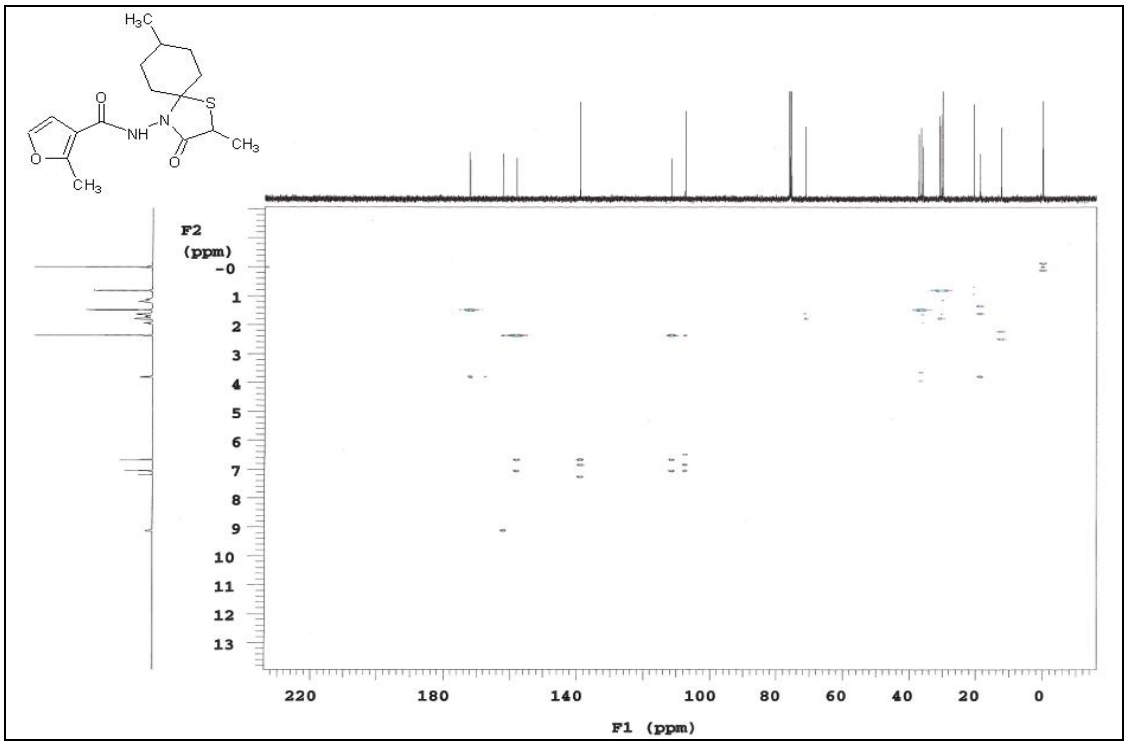
Şekil 4-14: 3b'nin ^{1}H-NMR spektrumu (0,7-3,9 ppm)

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

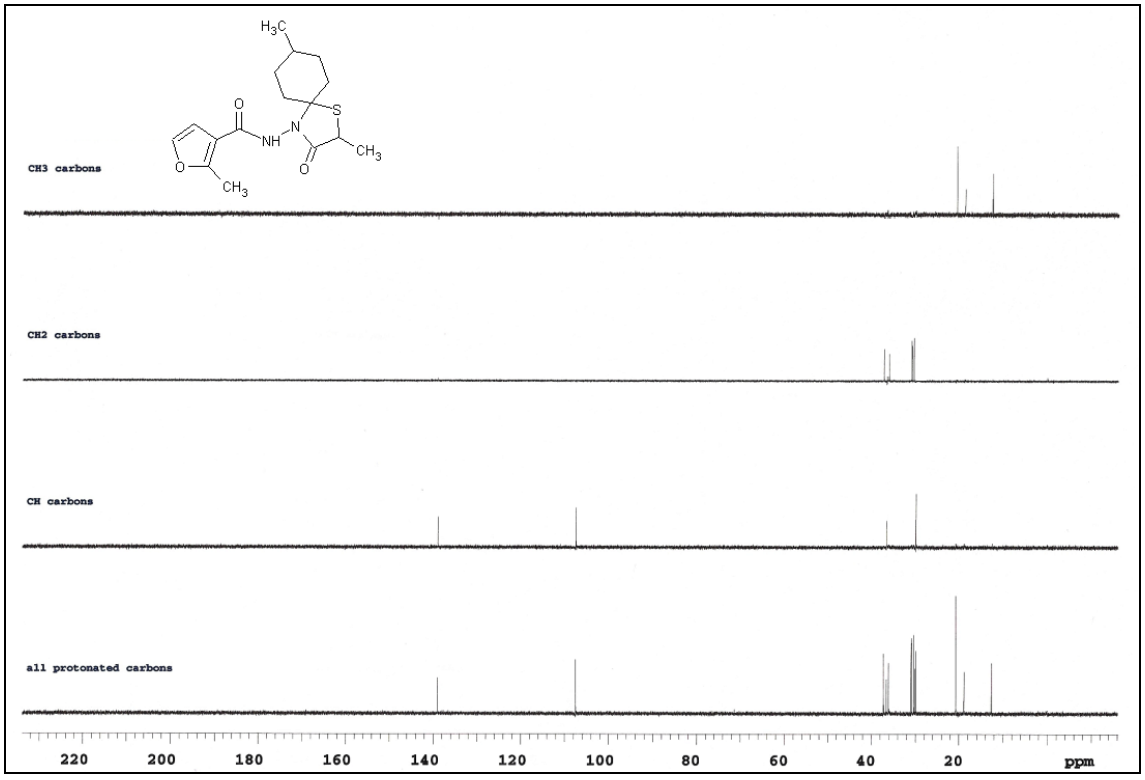
172,13 (sty-C_3); 162,08 (NH<u>C</u>O); 158,08 (frn-C_2); 139,03 (frn-C_5); 111,61 (frn-C_3); 107,54 (frn-C_4); 76,26, 76,01 ve 75,75 (t, $CDCl_3$); 71,29 (sty-C_5); 37,32 ve 36,14 (sty-C_6 ve sty-C_{10}); 36,61 (sty-C_2); 30,96 ve 30,46 (sty-C_7 ve sty-C_9); 30,03 (sty-C_8); 20,79 (sty-C_8-<u>C</u>H_3); 18,88 (sty-C_2-<u>C</u>H_3); 12,56 (frn-C_2-<u>C</u>H_3).

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

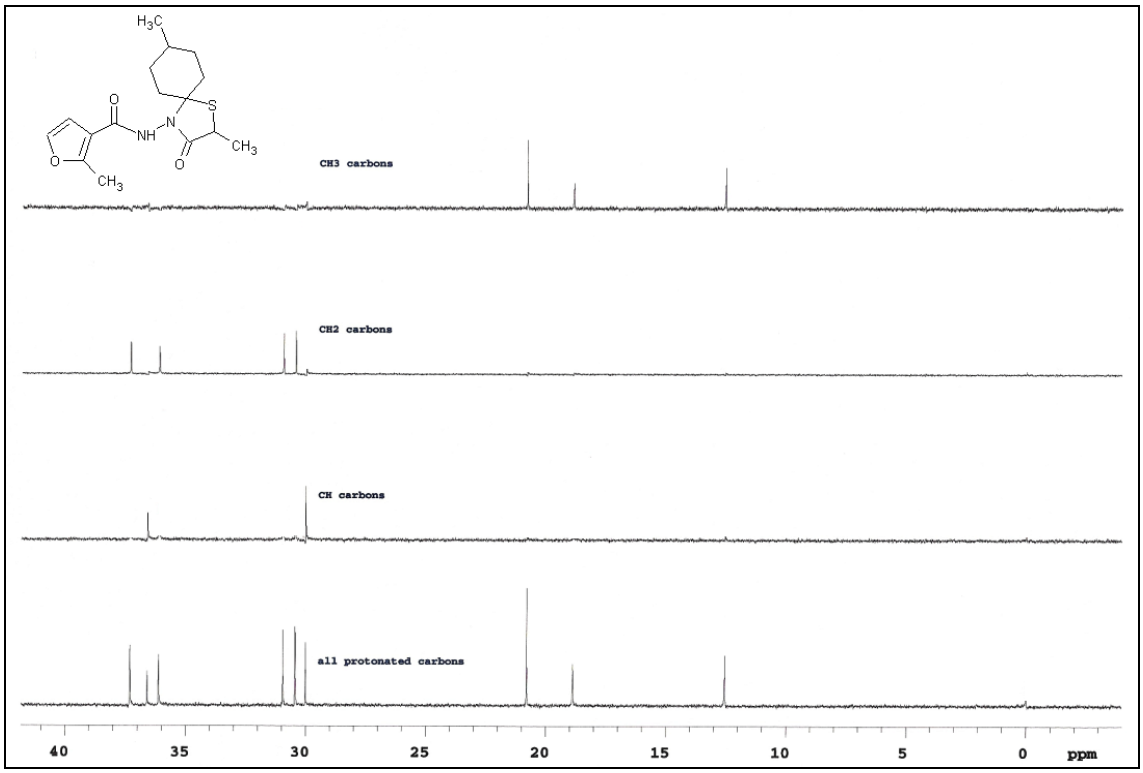
139,03 (frn-C_5); 107,52 (frn-C_4); 37,30 ve 36,12 (sty-C_6 ve sty-C_{10}); 36,60 (sty-C_2); 30,95 ve 30,44 (sty-C_7 ve sty-C_9); 30,02 (sty-C_8); 20,79 (sty-C_8-<u>C</u>H_3); 18,88 (sty-C_2-<u>C</u>H_3); 12,55 (frn-C_2-<u>C</u>H_3).



Şekil 4-15: 3b'nin HMBC spektrumu



Şekil 4-16: 3b'nin DEPT spektrumu



Şekil 4-17: 3b'nin DEPT spektrumu (0-40 ppm)

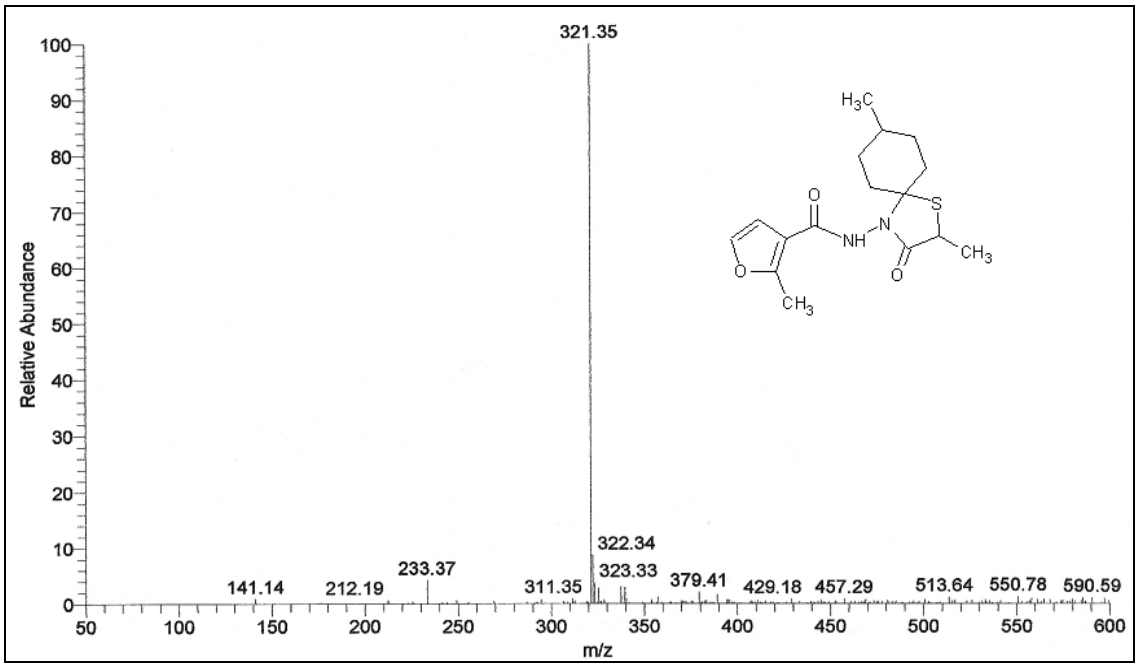
Kütle Spektrumu

ESI (-) MS m/z (%)

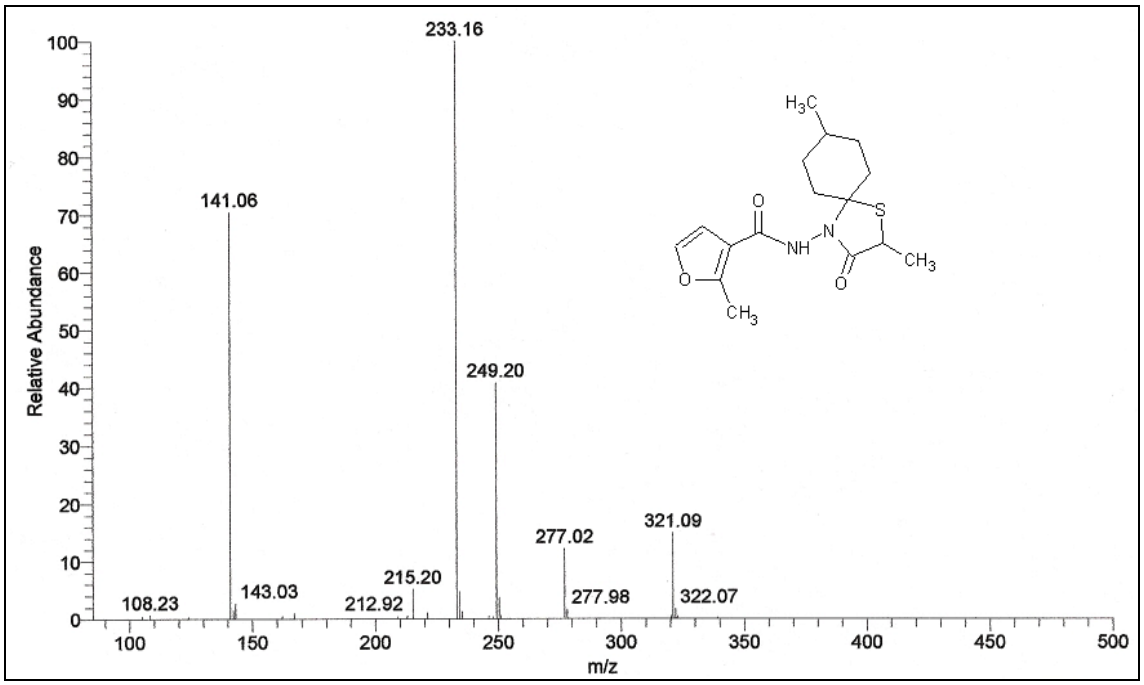
321 ([M-H]$^-$, 100).

ESI (-) MS2 m/z (%)

321 ([M-H]$^-$, 14,90); 277 (12,15); 249 (40,83); 233 (100); 141 (70,46).



Şekil 4-18: 3b'nin kütle spektrumu (ESI-MS)



Şekil 4-19: 3b'nin kütle spektrumu (ESI-MS2)

Elemental Analiz: $C_{16}H_{22}N_2O_3S$ için hesaplanan C: %59,60; H: %6,88; N: %8,69. Bulunan C: %59,54; H: %6,84; N: %8,55.

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

0,70 g (0.005 mol) **2**, 1,26 g (0.01 mol) 4-etilsiklohekzanon ve 6 ml 2-sülfanilpropanoik asitten 3.4.2'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün hekzandan billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,88 g (% 52,35).

Beyaz renkli kristal toz, 160-162 ^{o}C'de erir. Suda çözünmez; hekzanda az çözünür; aseton, etil asetat ve eterde çözünür; kloroform ve etanolde iyi çözünür.

Kromatografi (İTK): 2-R_f: 0,43, 3c-R_f: 0,72

Spektral Bulgular:

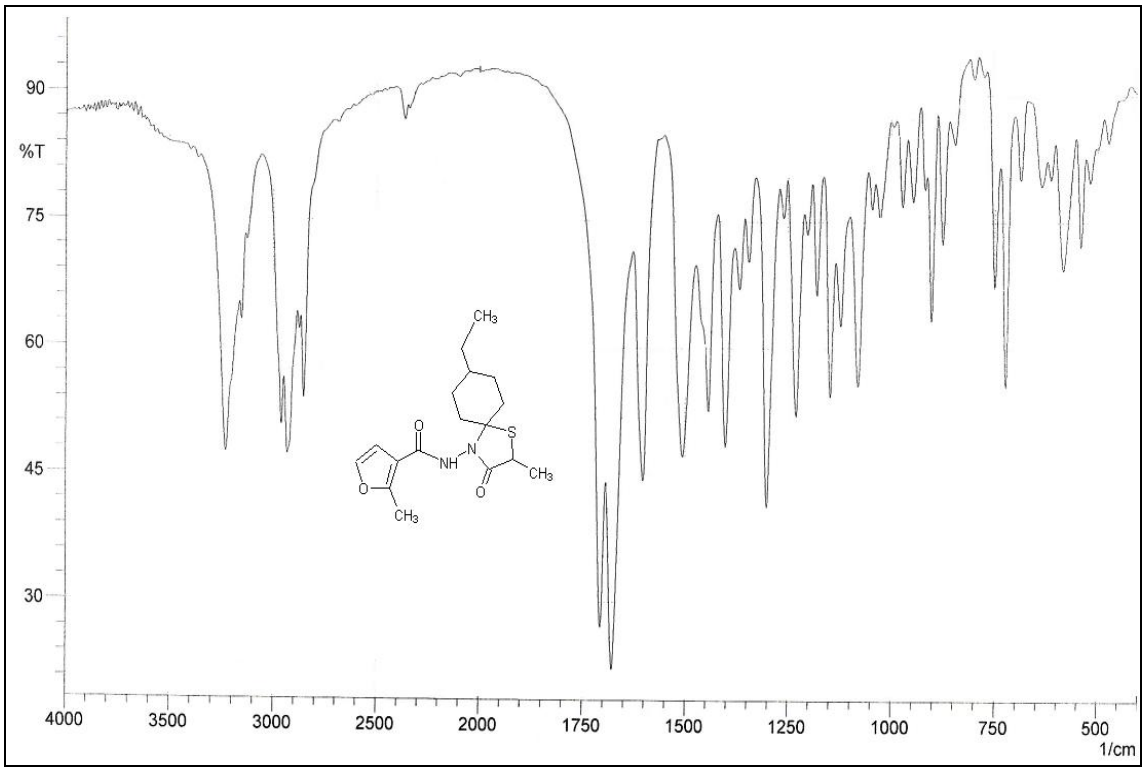
UV λ(EtOH)maks : 217 nm (ε 7359); 243 nm (ε 6188)

IR (KBr) ν (cm^{-1})

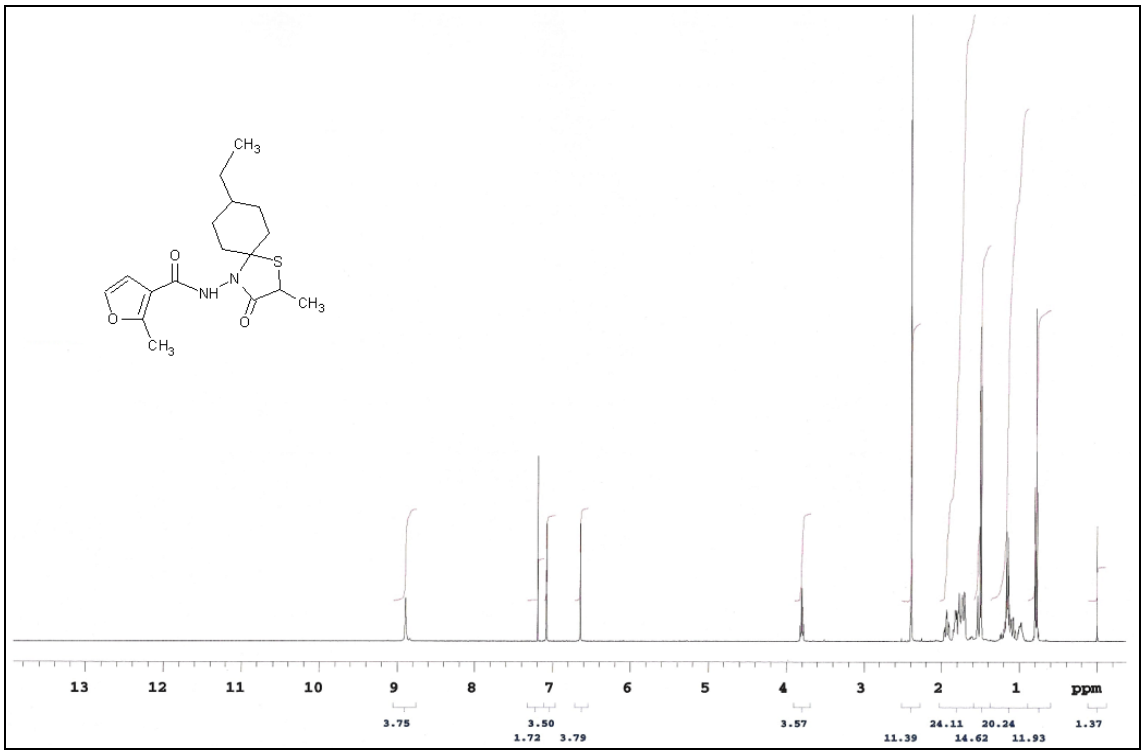
3227 (N-H gerilme bandı); 3126 (aromatik C-H gerilme bandı); 2960, 2932, 2874, 2853 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik, simetrik); 1705 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1678 (amid C=O gerilme bandı); 1602 (aromatik C=C gerilme bandı); 1506 (N-H eğilme bandı); 1443, 1367 (alifatik C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1402 (amid C-N gerilme bandı); 1179 (C-O-C gerilme bandı); 690 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı).

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

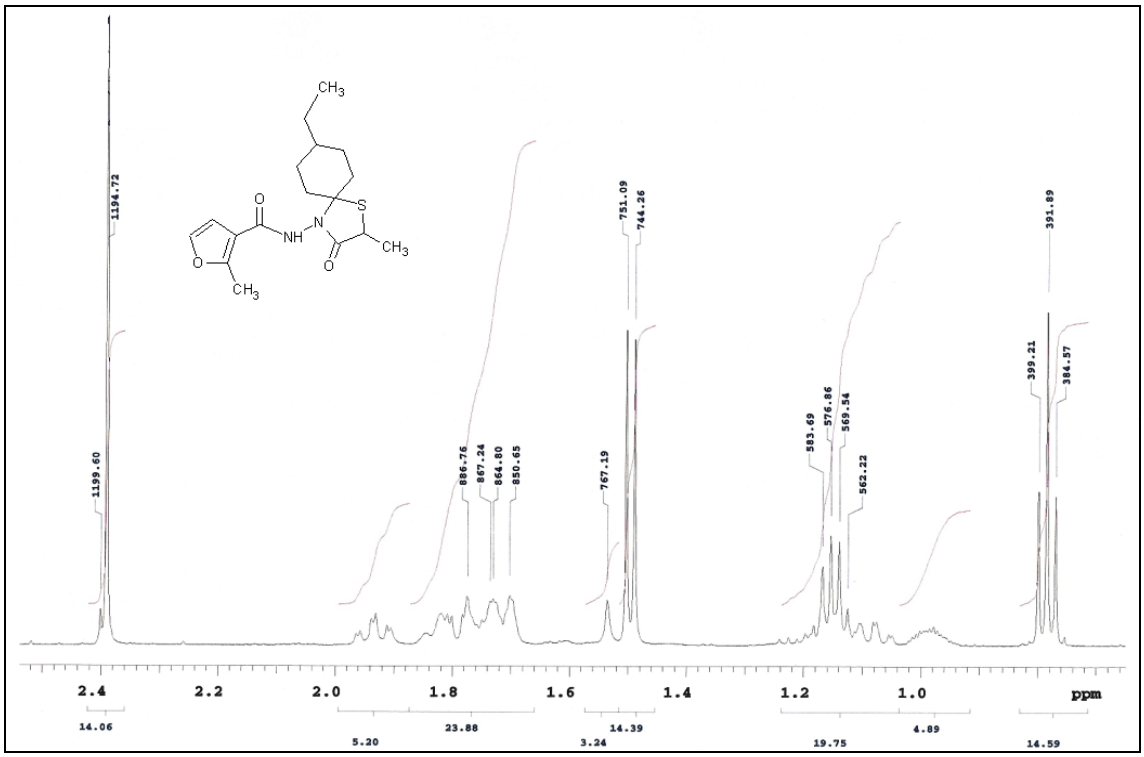
8,89 (1H, s, NH); 7,19 ($CDCl_3$); 7,07 (1H, d, ^{3}J=1,95 Hz, frn-5-H); 6,64 (1H, d, ^{3}J=1,95 Hz, frn-4-H); 3,79 (1H, k, ^{3}J=6,83 Hz, SC<u>H</u>); 2,39 (3H, s, frn-2-C<u>H</u>$_3$); 1,93 (1H, ddd, ^{3}J=13,18 Hz, ^{3}J=3,90 Hz, sty-6$_{aksiyel}$-H); 1,83 (1H, d, ^{2}J=12,69 Hz, sty-10$_{ekvatoryel}$-H); 1,81-1,68 (4H, m, sty-6$_{ekvatoryel}$-H, sty-10$_{aksiyel}$-H, sty-7$_{ekvatoryel}$-H ve sty-9$_{ekvatoryel}$-H); 1,49 (3H, d, ^{3}J=6,83 Hz, sty-2-C<u>H</u>$_3$); 1,15 (2H, kuin., ^{3}J=7,32 Hz, sty-8-C<u>H</u>$_2$); 1,28-1,03 (2H, m, sty-7$_{aksiyel}$-H ve sty-9$_{aksiyel}$-H); 1,03-0,93 (1H, m, sty-8-H); 0,78 (3H, t, ^{3}J=7,32 Hz, sty-8-CH_2C<u>H</u>$_3$).



Şekil 4-20: 3c'nin IR spektrumu (KBr)



Şekil 4-21: 3c'nin ^{1}H-NMR spektrumu



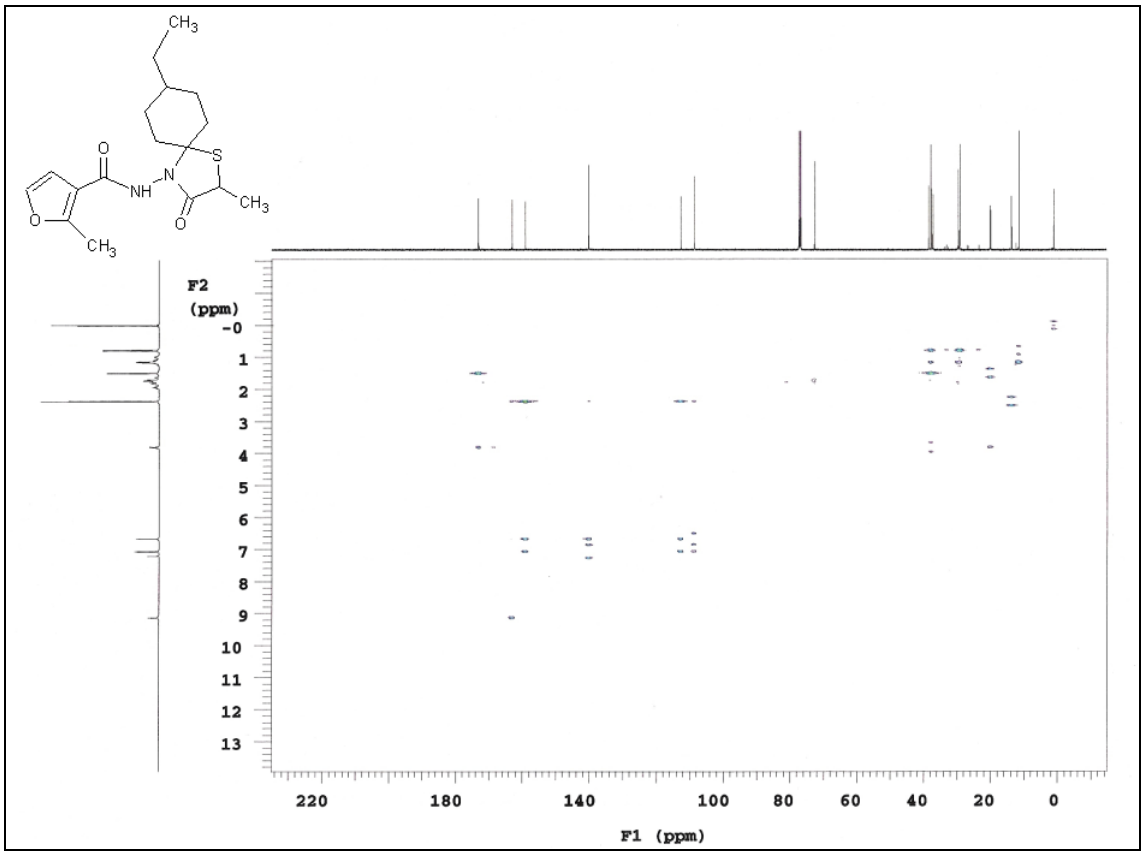
Şekil 4-22: 3c'nin ^{1}H-NMR spektrumu (0,8-2,4 ppm)

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

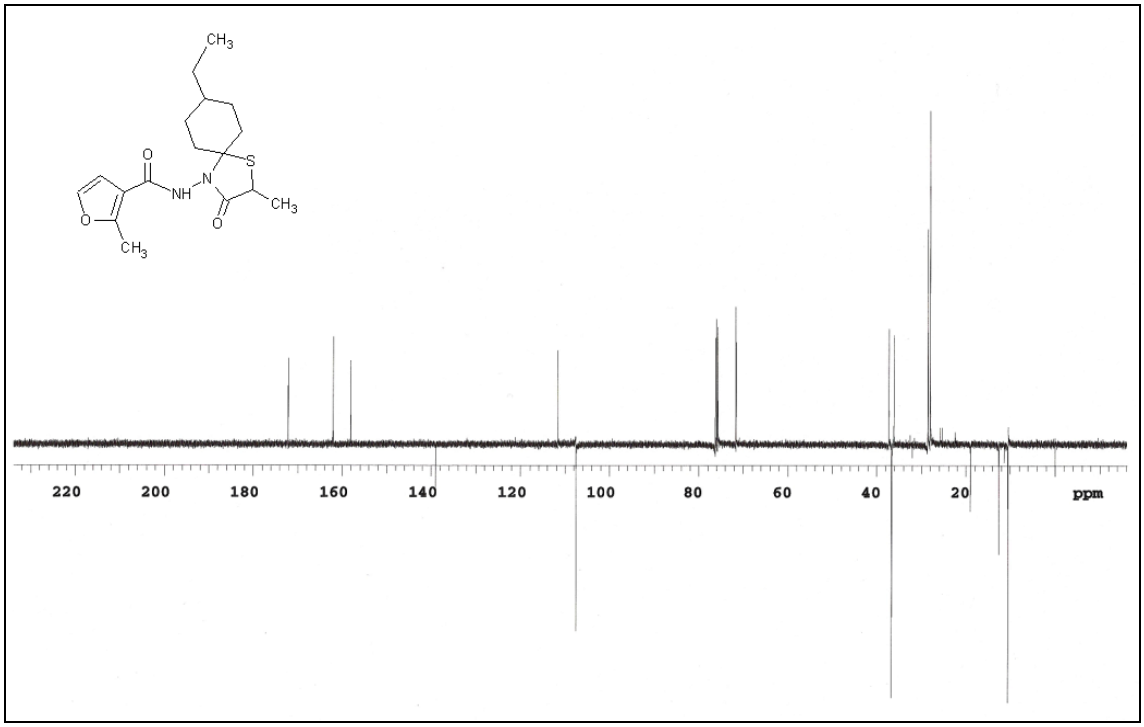
173,34 (sty-C_3); 163,28 (NH<u>C</u>O); 159,30 (frn-C_2); 140,26 (frn-C_5); 112,84 (frn-C_3); 108,77 (frn-C_4); 77,48, 77,23 ve 76,98 (t, $CDCl_3$); 72,83 (sty-C_5); 38,53 ve 37,36 (sty-C_6 ve sty-C_{10}); 37,89 (sty-C_8); 37,84 (sty-C_2); 29,80 ve 29,28 (sty-C_7 ve sty-C_9); 29,33 (sty-C_8-<u>C</u>H_2); 20,14 (sty-C_2-<u>C</u>H_3); 13,78 (frn-C_2-<u>C</u>H_3); 11,66 (sty-C_8-CH_2<u>C</u>H_3).

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

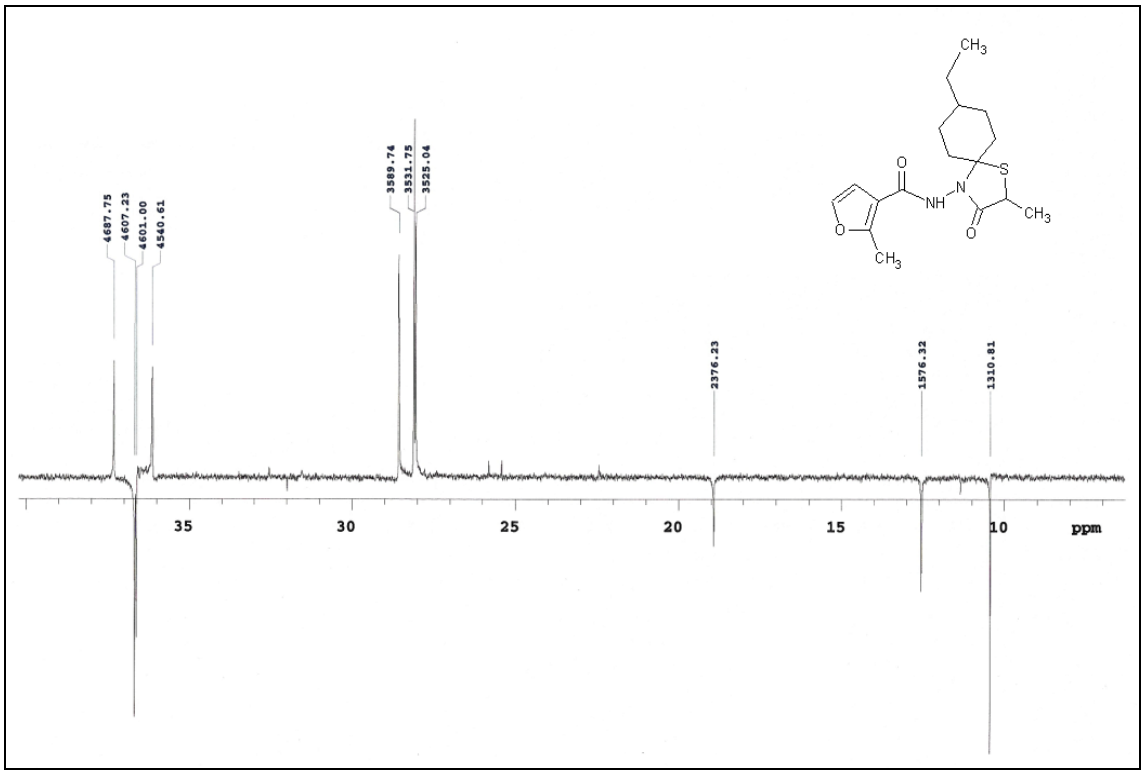
172,12 (sty-C_3); 162,05 (NH<u>C</u>O); 158,07 (frn-C_2); 139,02 (frn-C_5); 111,62 (frn-C_3); 107,54 (frn-C_4); 76,25, 75,99 ve 75,74 (t, $CDCl_3$); 71,60 (sty-C_5); 37,30 ve 36,13 (sty-C_6 ve sty-C_{10}); 36,66 (sty-C_8); 36,61 (sty-C_2); 28,56 ve 28,05 (sty-C_7 ve sty-C_9); 28,10 (sty-C_8-<u>C</u>H_2); 18,91 (sty-C_2-<u>C</u>H_3); 12,54 (frn-C_2-<u>C</u>H_3); 10,43(sty-C_8-CH_2<u>C</u>H_3).



Şekil 4-23: 3c'nin HMBC spektrumu



Şekil 4-24: 3c'nin APT spektrumu



Şekil 4-25: 3c'nin APT spektrumu (10-40 ppm)

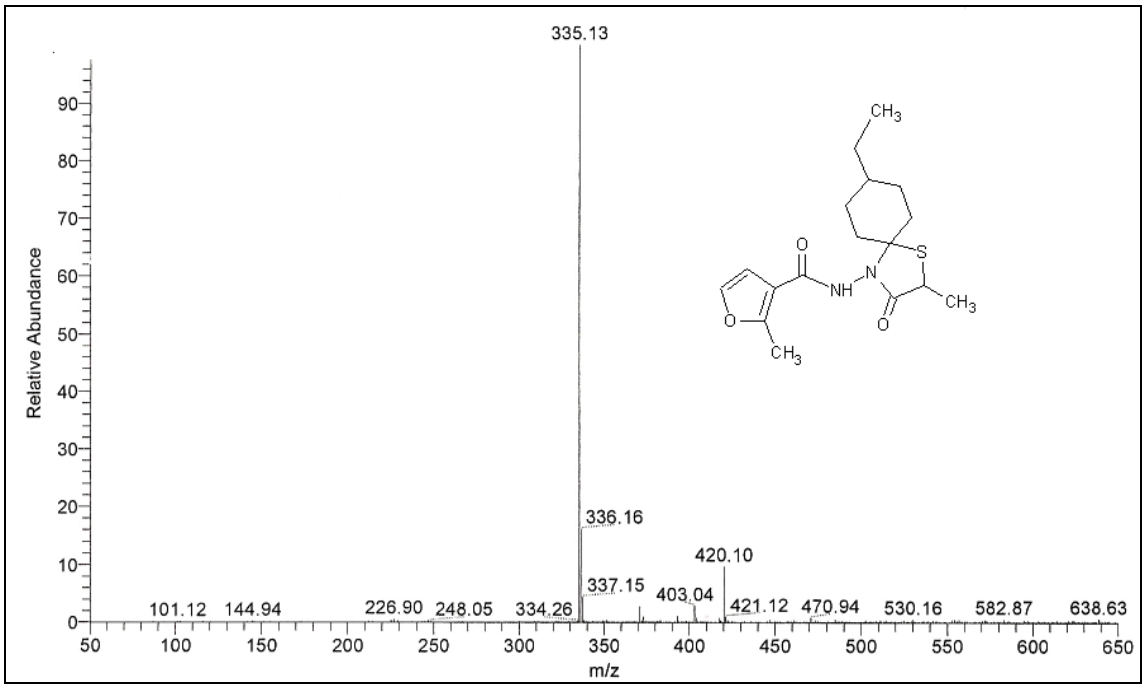
Kütle Spektrumu

ESI (-) MS m/z (%)

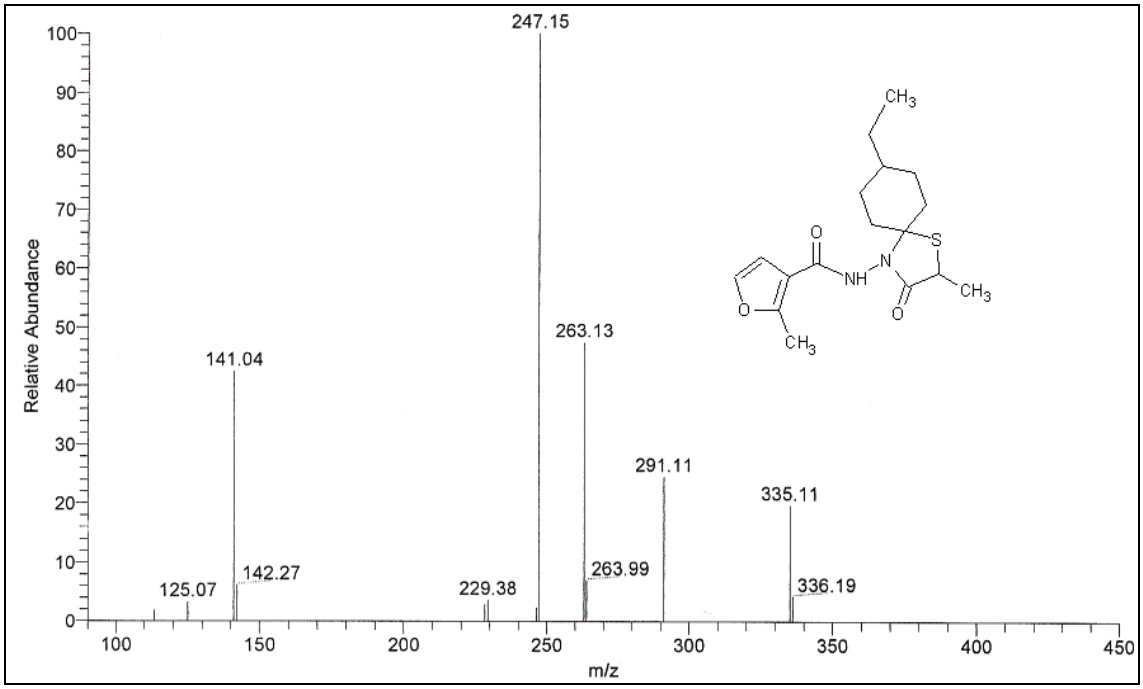
335 ([M-H]$^-$, 100).

ESI (-) MS2 m/z (%)

335 ([M-H]$^-$, 18,82); 291 (26,80);263 (48,48); 247 (100); 141 (43,28).



Şekil 4-26: 3c'nin kütle spektrumu (ESI-MS)



Şekil 4-27: 3c'nin kütle spektrumu (ESI-MS2)

Elemental Analiz: $C_{17}H_{24}N_2O_3S$. 0,5 H_2O için hesaplanan C: %59,10; H: %7,29; N: %8,11. Bulunan C: %59,68; H: %7,17; N: %8,23.

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

0,70 g (0.005 mol) **2**, 1,40 g (0.01 mol) 4-propilsiklohekzanon ve 6 ml 2-merkaptopropanoik asitten 3.4.2'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün hekzandan billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 0,71 g (% 40,32).

Beyaz renkli kristal toz, 172-174 ^{o}C'da erir. Suda çözünmez; hekzanda az çözünür; asetonda, eterde, etil asetatta ve etanolde iyi çözünür.

Kromatografi (İTK): 2-R_f: 0,45, **3a**-R_f: 0,65

Spektral Bulgular:

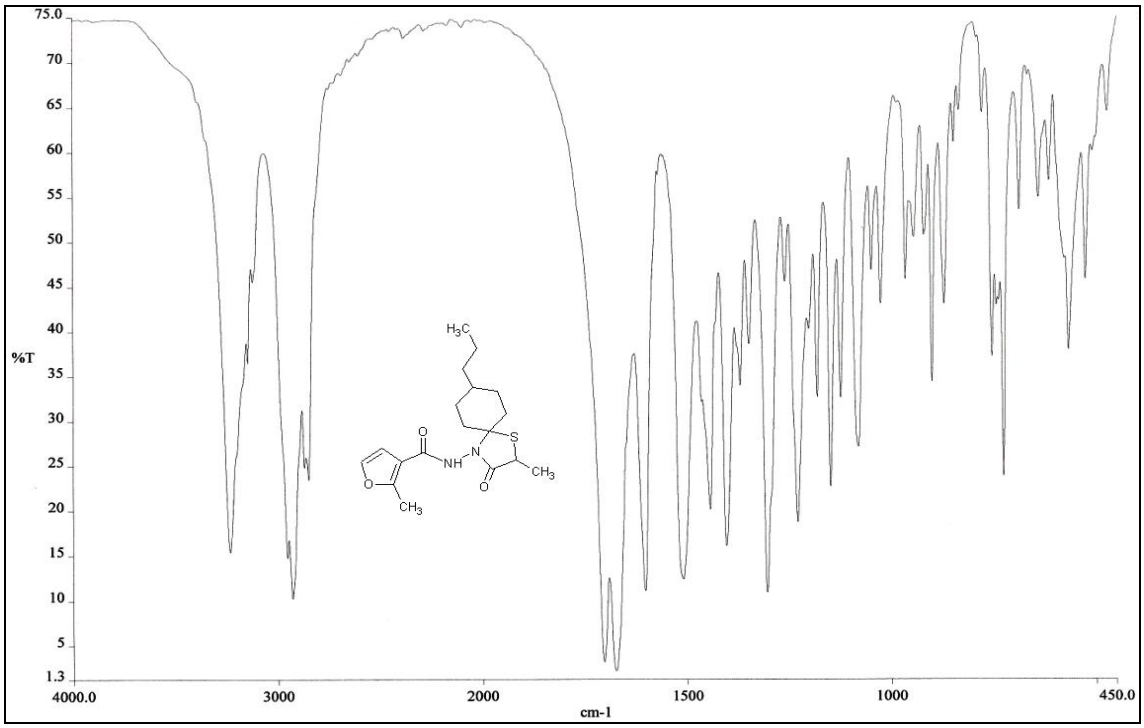
UV λ(EtOH)maks : 219 nm (ε 6085); 244 nm (ε 6226)

IR (KBr) ν (cm^{-1})

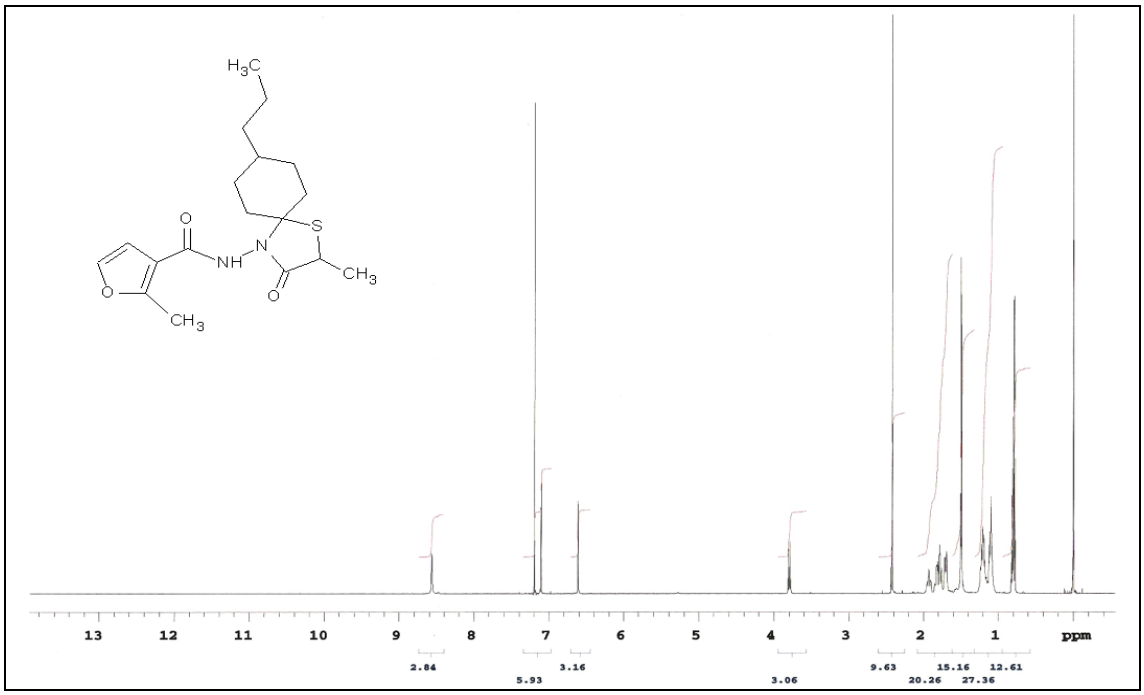
3234 (N-H gerilme bandı); 3123 (aromatik C-H gerilme bandı); 2954, 2929, 2871, 2849 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik, simetrik); 1704 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1675 (amid C=O gerilme bandı); 1603 (aromatik C=C gerilme bandı); 1509 (N-H eğilme bandı); 1443, 1370 (alifatik C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1403 (amid C-N gerilme bandı); 1181 (C-O-C gerilme bandı); 687 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı).

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

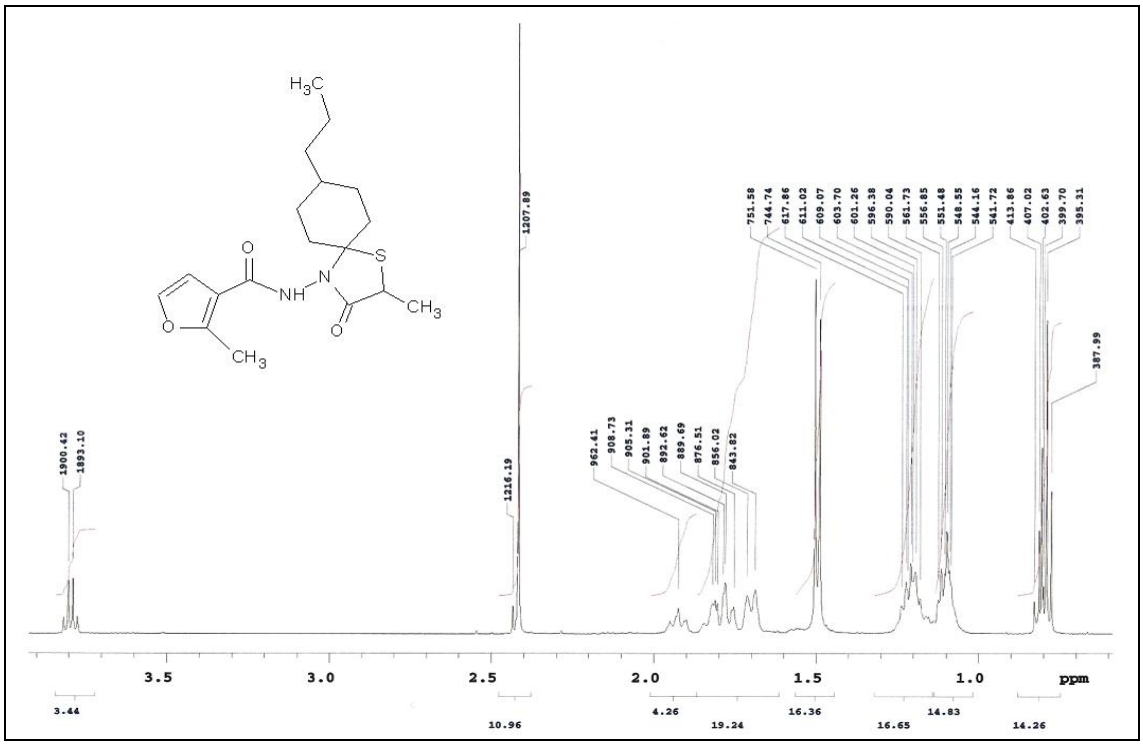
8,56 (1H, s, NH); 7,19 ($CDCl_3$); 7,10 (1H, d, ^{3}J=1,95 Hz, frn-5-H); 6,60 (1H, d, ^{3}J=1,95 Hz, frn-4-H); 3,79 (1H, k, ^{3}J=6,83 Hz, SC<u>H</u>); 2,41 (3H, s, frn-2-C<u>H</u>$_3$); 1,93 (1H, ddd, ^{3}J=13,18 Hz, ^{3}J=3,90 Hz, sty-6$_{aksiyel}$-H); 1,83 (1H, d, ^{2}J=12,69 Hz sty-10$_{ekvatoryel}$-H); 1,81-1,73 (2H, m, sty-6$_{ekvatoryel}$-H ve sty-10$_{aksiyel}$-H); 1,73-1,66 (2H, m, sty-7$_{ekvatoryel}$-H ve sty-9$_{ekvatoryel}$-H); 1,49 (3H, d, ^{3}J=6,83 Hz, sty-2-C<u>H</u>$_3$); 1,20 (2H, m, sty-8-CH_2C<u>H</u>$_2$); 1,27-1,05 (3H, m, sty-7$_{aksiyel}$-H, sty-9-$_{aksiyel}$-H ve sty-8-H); 1,10 (2H, m, sty-C_8-C<u>H</u>$_2$); 0,81 ve 0,79 (3H, tt, ^{3}J=7,32 Hz, sty-8-CH_2CH_2C<u>H</u>$_3$).



Şekil 4-28: 3d'nin IR spektrumu (KBr)



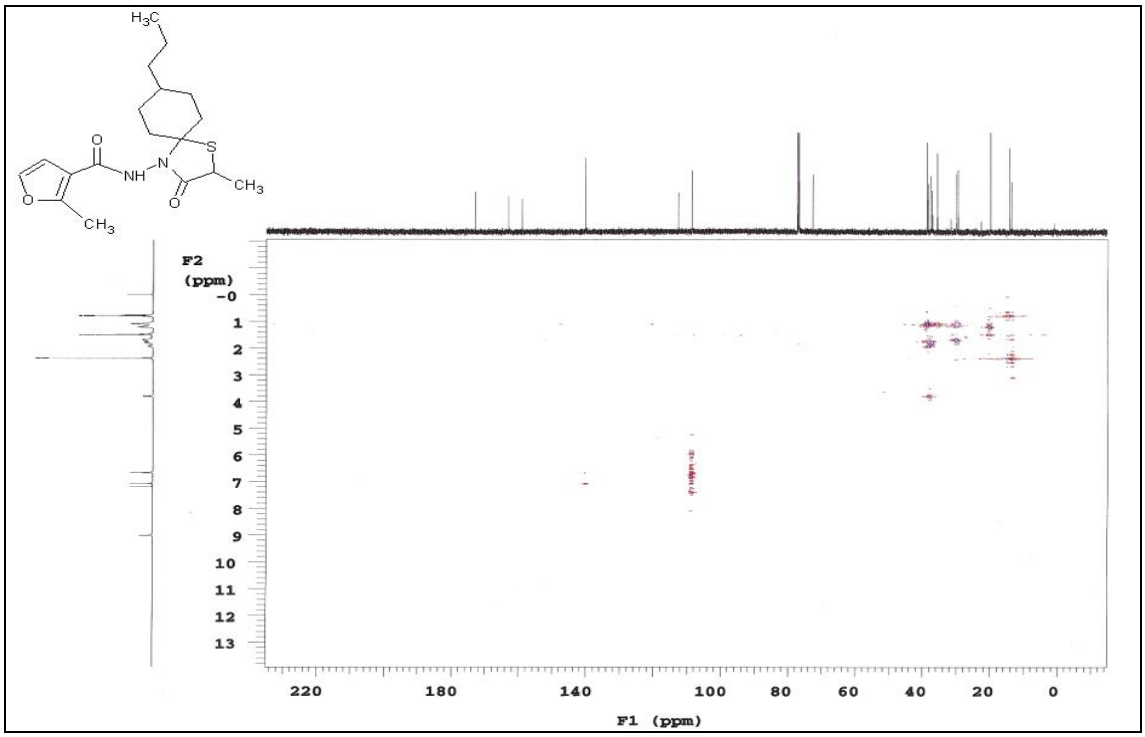
Şekil 4-29: 3d'nin ^{1}H-NMR spektrumu



Şekil 4-30: 3d'nin ^{1}H-NMR spektrumu (0,6-3,9 ppm)

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

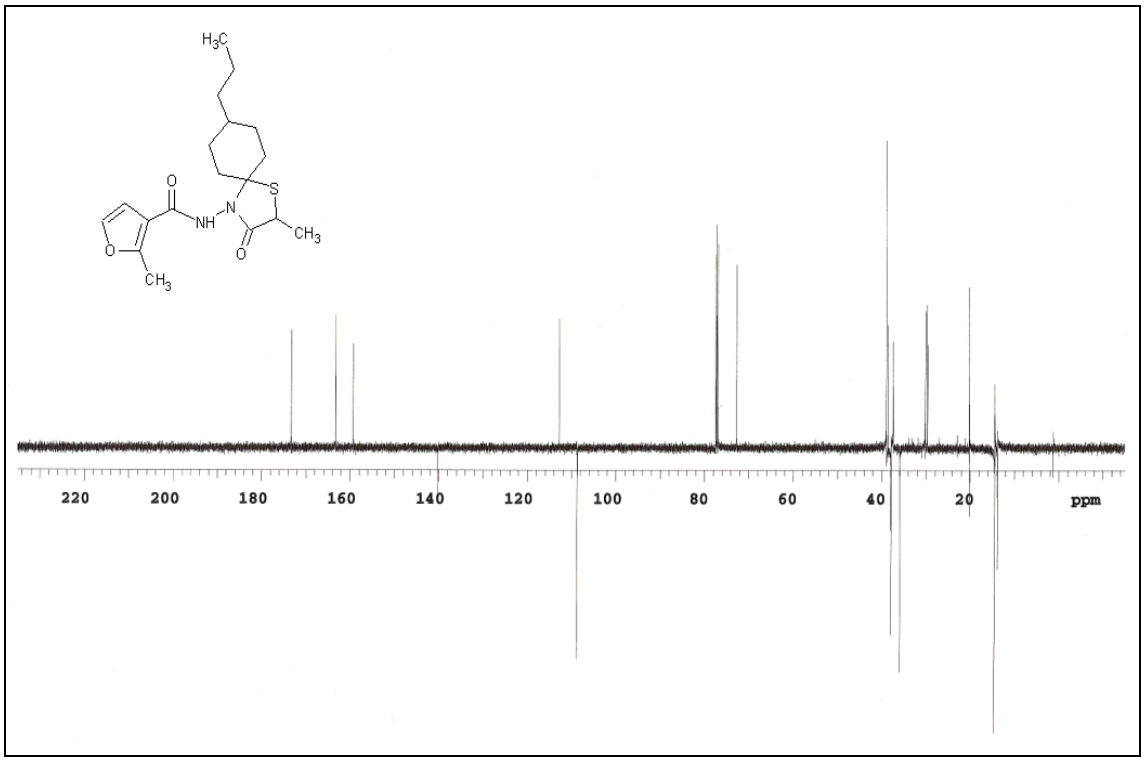
173,31 (sty-C_3); 163,32 (NH<u>C</u>O); 159,33 (frn-C_2); 140,30 (frn-C_5); 112,84 (frn-C_3); 108,74 (frn-C_4); 77,48, 77,23 ve 76,98 (t, $CDCl_3$); 72,80 (sty-C_5); 38,93 (sty-C_8-<u>C</u>H_2); 38,55 ve 37,40 (sty-C_6 ve sty-C_{10}); 37,84 (sty-C_2); 35,83 (sty-C_8); 30,16 ve 29,66 (sty-C_7 ve sty-C_9); 20,21 (sty-C_8-CH_2<u>C</u>H_2); 20,14 (sty-C_2-<u>C</u>H_3); 14,43 (sty-8-CH_2CH_2<u>C</u>H_3); 13,79 (frn-C_2-<u>C</u>H_3).



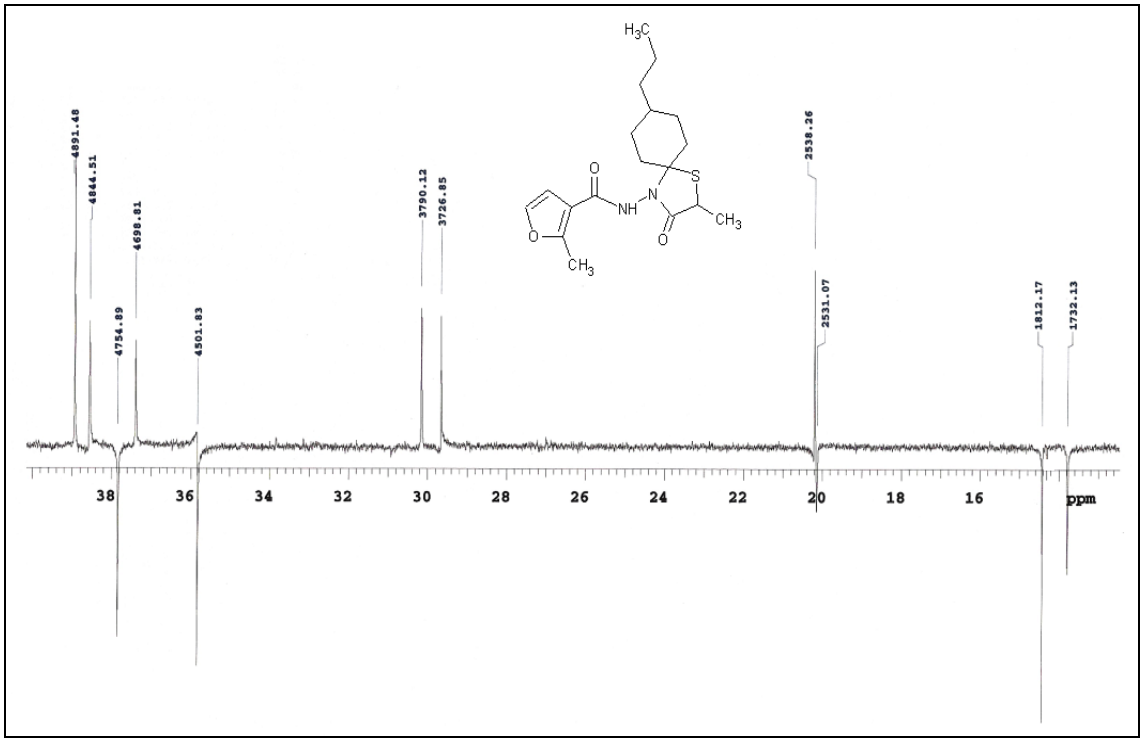
Şekil 4-31: 3d'nin HSQC spektrumu

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

173,33 (sty-C_3); 163,30 (NH<u>C</u>O); 159,32 (frn-C_2); 140,27 (frn-C_5); 112,84 (frn-C_3); 108,76 (frn-C_4); 77,48, 77,23 ve 76,97 (t, $CDCl_3$); 72,81 (sty-C_5); 38,92 (sty-C_8-<u>C</u>H_2); 38,55 ve 37,39 (sty-C_6 ve sty-C_{10}); 37,84 (sty-C_2); 35,82 (sty-C_8); 30,16 ve 29,66 (sty-C_7 ve sty-C_9); 20,20 (sty-C_8-CH_2<u>C</u>H_2); 20,14 (sty-C_2-<u>C</u>H_3); 14,42 (sty-C_8-CH_2CH_2<u>C</u>H_3); 13,78 (frn-C_2-<u>C</u>H_3).



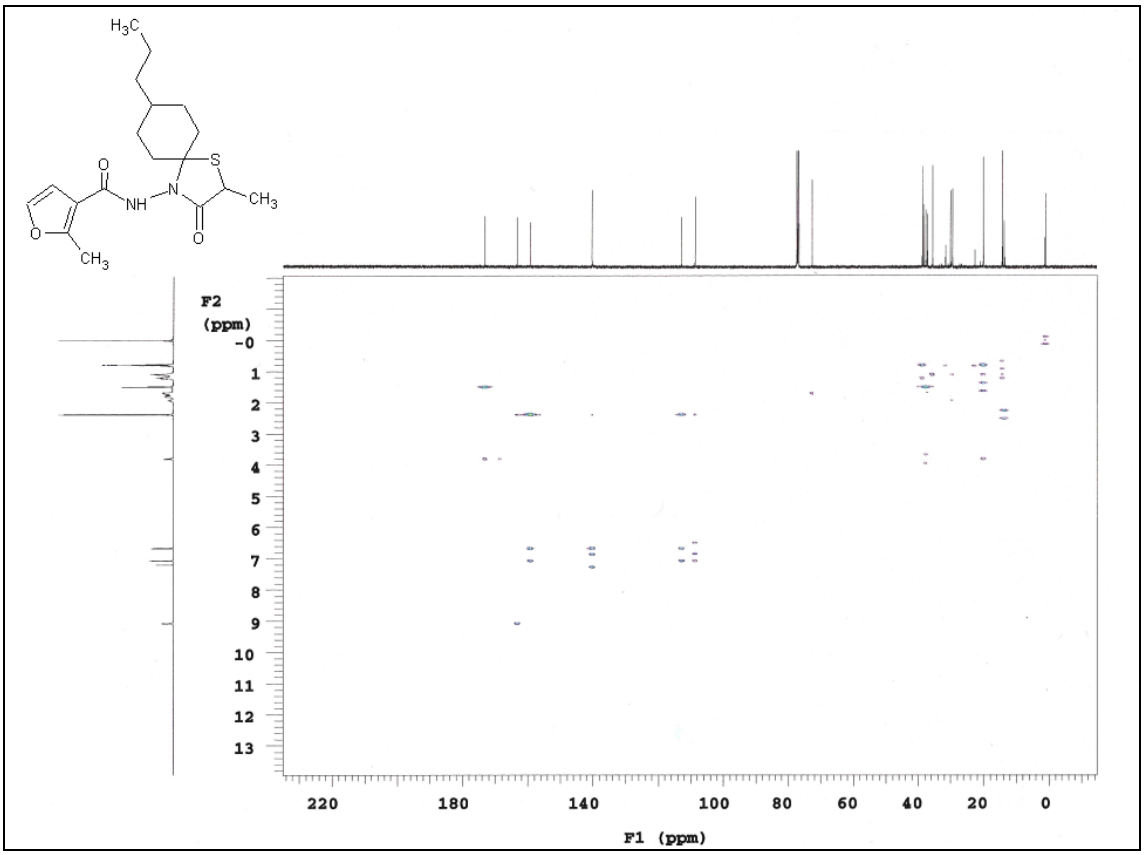
Şekil 4-32: 3d'nin APT spektrumu



Şekil 4-33: 3d'nin APT spektrumu (13-40 ppm)

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

173,31 (sty-C_3); 163,30 (NH<u>C</u>O); 159,32 (frn-C_2); 140,28 (frn-C_5); 112,85 (frn-C_3); 108,75 (frn-C_4); 77,48, 77,23 ve 76,98 (t, $CDCl_3$); 72,80 (sty-C_5); 38,93 (sty-C_8-<u>C</u>H_2); 38,55 ve 37,40 (sty-C_6 ve sty-C_{10}); 37,84 (sty-C_2); 35,83 (sty-C_8); 30,16 ve 29,66 (sty-C_7 ve sty-C_9); 20,20 (sty-C_8-CH_2<u>C</u>H_2); 20,14 (sty-C_2-<u>C</u>H_3); 14,42 (sty-8-CH_2CH_2<u>C</u>H_3); 13,79 (frn-C_2-<u>C</u>H_3).



Şekil 4-34: 3c'nin HMBC spektrumu

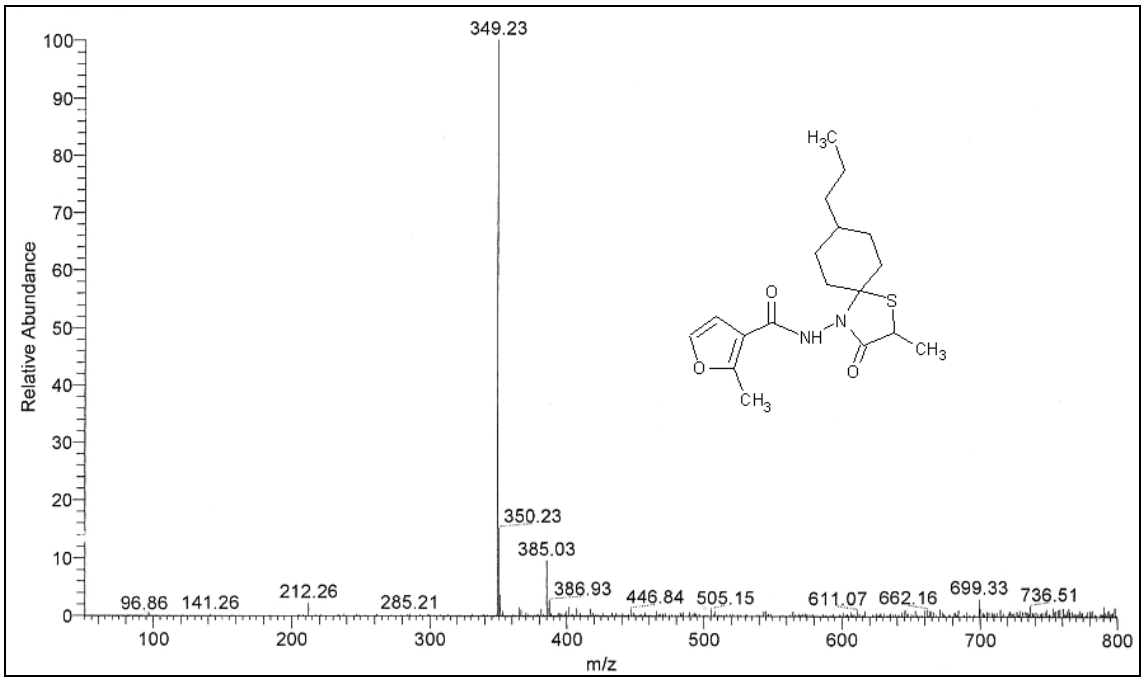
Kütle Spektrumu

ESI (-) MS m/z (%)

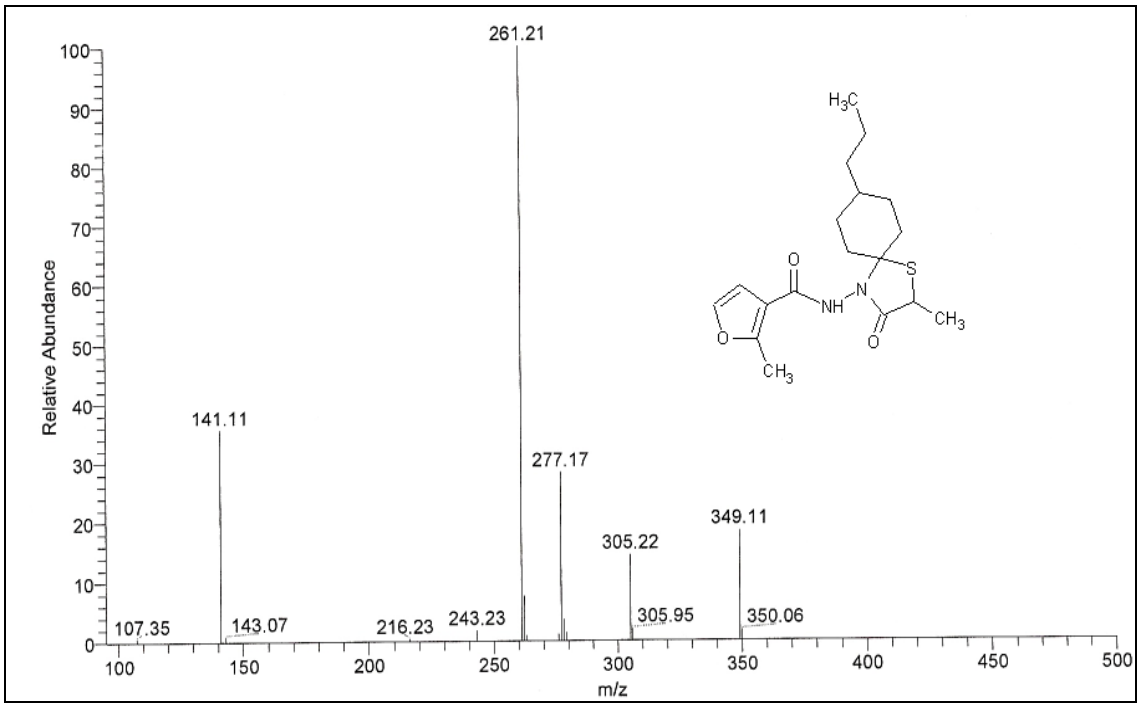
349 ($[M-H]^-$, 100).

ESI (-) MS2 m/z (%)

349 ($[M-H]^-$, 18,32); 305 (14,27); 277 (28,17); 261 (100); 141 (35,56).



Şekil 4-35: 3d'nin kütle spektrumu (ESI-MS)



Şekil 4-36: 3d'nin kütle spektrumu (ESI-MS2)

Elemental Analiz: $C_{18}H_{26}N_2O_3S$. 0,25 H_2O için hesaplanan C: %60,90; H: %7,52; N: %7,89. Bulunan C: %60,81; H: %7,40; N: %7,52.

4.1.6. N-(8-*ter*-butil-2-metil-3-okso-1-tiya-4-azaspiro[4.5]des-4-il)-2-metilfuran-3-karboksamid (3e)

0,70 g (0.005 mol) **2**, 1,54 g (0.01 mol) 4-*tet*-butilsiklohekzanon ve 6 ml 2-merkaptopropanoik asitten 3.3.2'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1,02 g (% 56,31).

Beyaz renkli kristal toz, 226-228 ^{o}C'da erir. Su ve eterde çözünmez; etanolde az çözünür; aseton, etil asetat ve kloroformda çözünür.

Kromatografi (İTK): 2-R_f: 0,48, **3a**-R_f: 0,69

Spektral Bulgular:

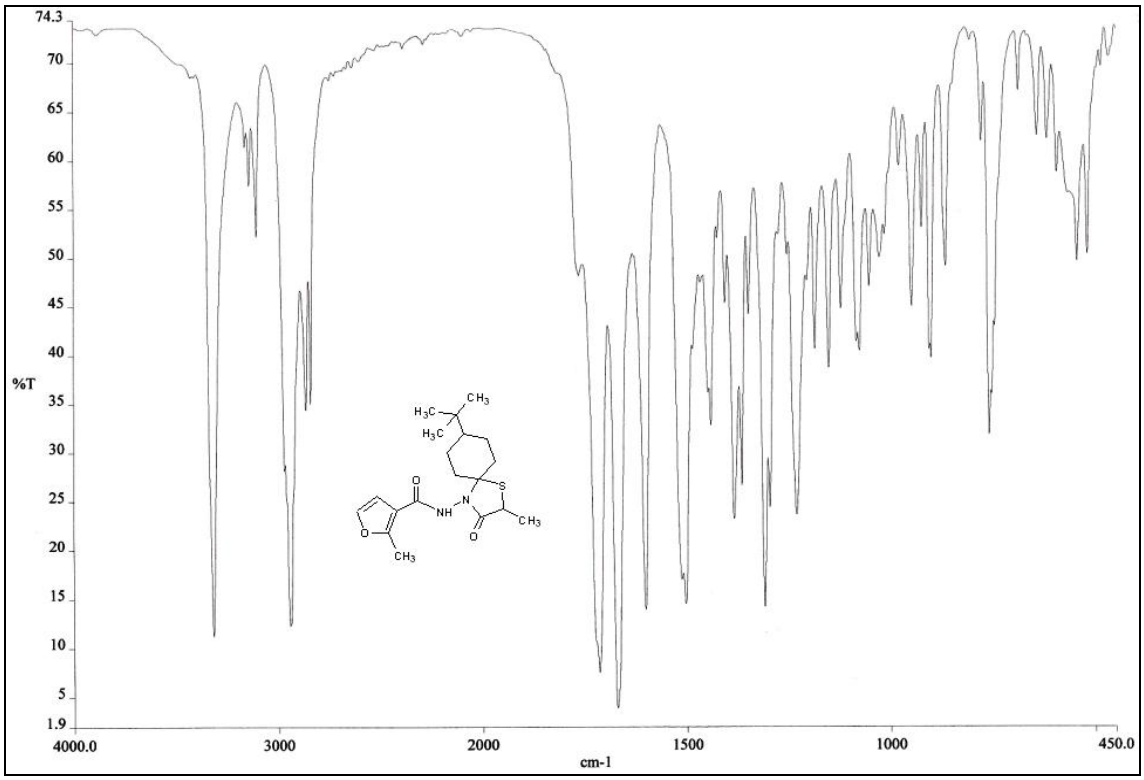
UV λ(EtOH)maks : 214 nm (ε 6134); 244 nm (ε 4440)

IR (KBr) ν (cm^{-1})

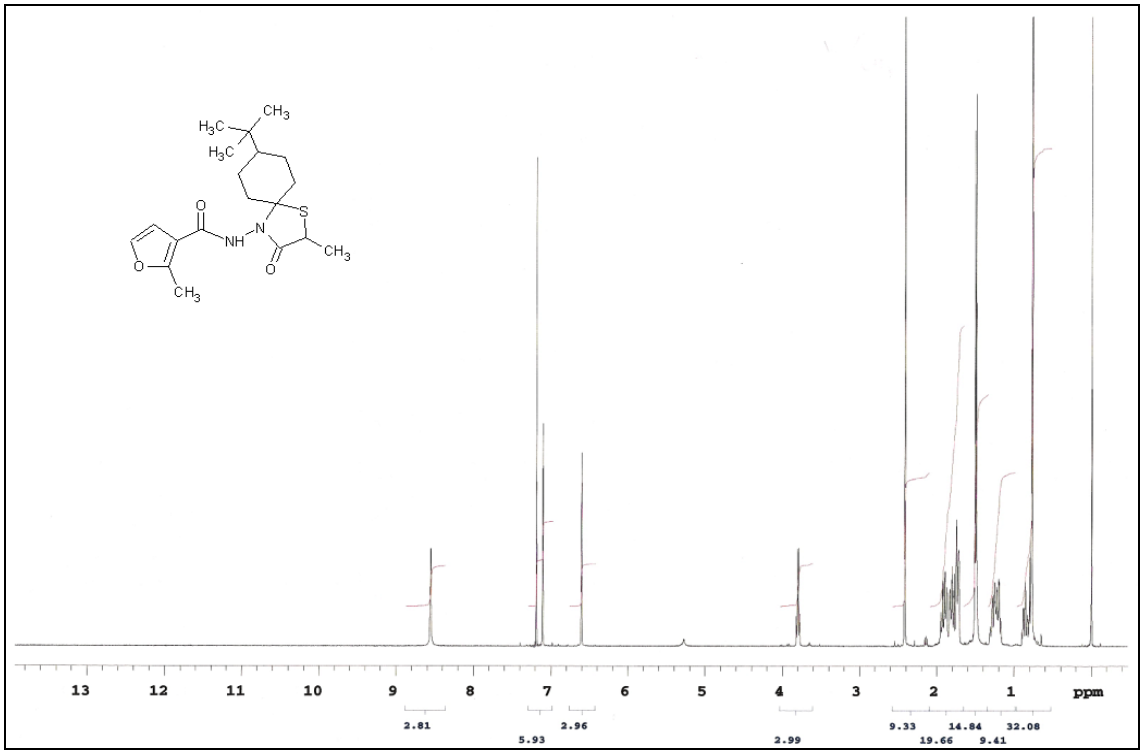
3319 (N-H gerilme bandı); 3106 (aromatik C-H gerilme bandı); 2943, 2864, 2841 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik, simetrik); 1715 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1671 (amid C=O gerilme bandı); 1602 (aromatik C=C gerilme bandı); 1512 (N-H eğilme bandı); 1441, 1365 (alifatik C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1405 (amid C-N gerilme bandı); 1185 (C-O-C gerilme bandı); 687 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı).

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

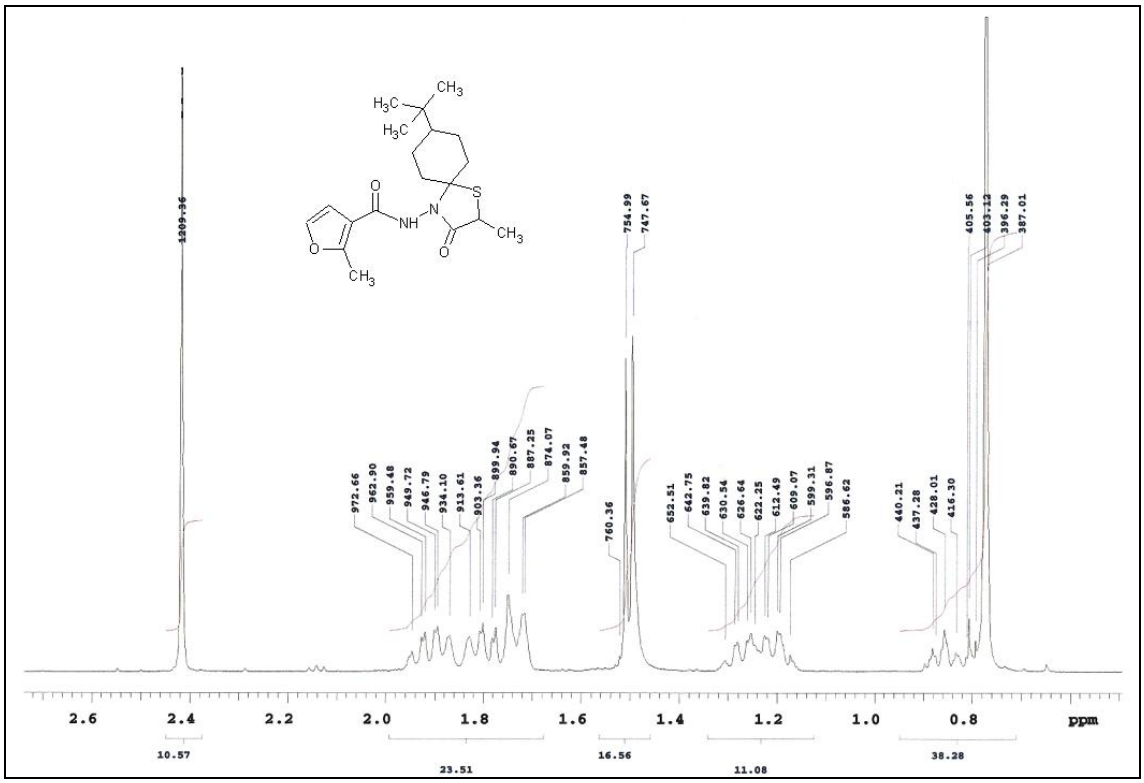
8,55 (1H, s, NH); 7,19 ($CDCl_3$); 7,10 (1H, d, ^{3}J=1,95 Hz, frn-5-H); 6,60 (1H, d, ^{3}J=1,95 Hz, frn-4-H); 3,79 (1H, k, ^{3}J=6,83 Hz, SC<u>H</u>); 2,42 (3H, s, frn-2-C<u>H</u>$_3$); 1,92 (1H, ddd, ^{3}J=13,18 Hz, ^{3}J=3,90 Hz, sty-6$_{aksiyel}$-H); 1,90-1,85 (1H, m, sty-10$_{ekvatoryel}$-H); 1,85-1,77 (2H, m, sty-6$_{ekvatoryel}$-H ve sty-10$_{aksiyel}$-H); 1,77-1,69 (2H, m, sty-7$_{ekvatoryel}$-H ve sty-9$_{ekvatoryel}$-H); 1,50 (3H, d, ^{3}J=6,83 Hz, sty-2-C<u>H</u>$_3$); 1,32-1,15 (2H, m, sty-7$_{aksiyel}$-H ve sty-9$_{aksiyel}$-H); 0,85 (1H, tt, ^{3}J=12,20 Hz, ^{3}J= 2,93 Hz, sty-8-H); 0,77 (9H, s, sty-8-C(C<u>H</u>$_3$)$_3$).



Şekil 4-37: 3e'nin IR spektrumu (KBr)



Şekil 4-38: 3e'nin ^{1}H-NMR spektrumu



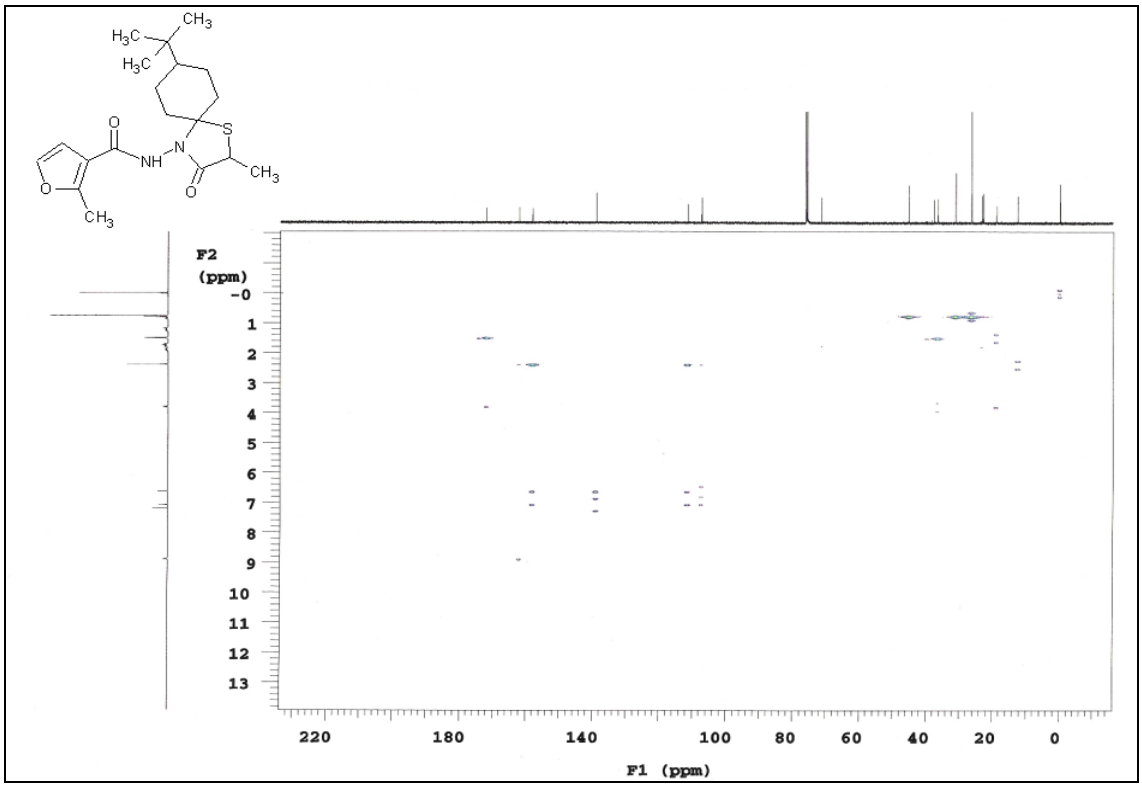
Şekil 4-39: 3e'nin ^{1}H-NMR spektrumu (0,6-2,6 ppm)

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

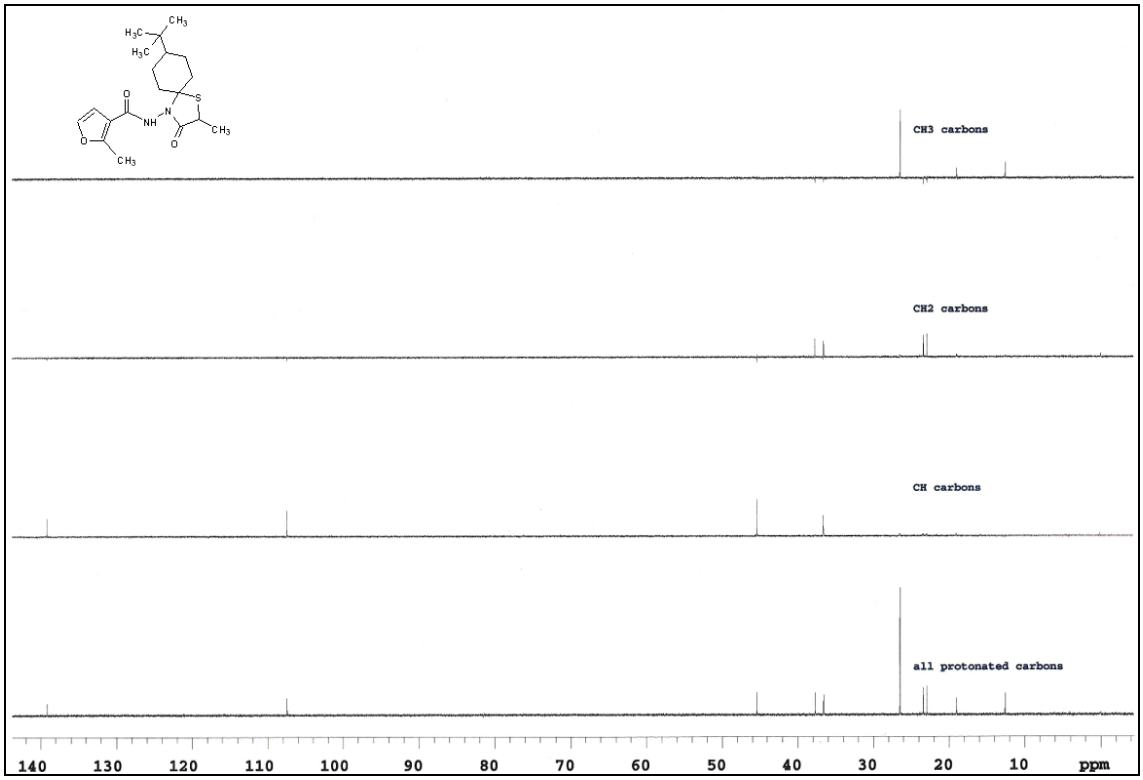
171,98 (sty-C_3); 162,12 (NH<u>C</u>O); 158,12 (frn-C_2); 139,13 (frn-C_5); 111,63 (frn-C_3); 107,47 (frn-C_4); 76,25, 76,00 ve 75,74 (t, $CDCl_3$); 71,37 (sty-C_5); 45,35 (sty-C_8); 37,68 ve 36,56 (sty-C_6 ve sty-C_{10}); 36,61 (sty-C_2); 31,23 (sty-C_8-<u>C</u>); 26,45 (sty-C_8-C(<u>C</u>H_3)$_3$); 23,37 ve 22,92 (sty-C_7 ve sty-C_9); 19,00 (sty-C_2-<u>C</u>H_3); 12,58 (frn-C_2-<u>C</u>H_3).

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

139,12 (frn-C_5); 107,45 (frn-C_4); 45,34 (sty-C_8); 37,67 ve 36,54 (sty-C_6 ve sty-C_{10}); 36,60 (sty-C_2); 26,44 (sty-C_8-C(<u>C</u>H_3)$_3$); 23,36 ve 22,91 (sty-C_7 ve sty-C_9); 19,00 (sty-C_2-<u>C</u>H_3); 12,57 (frn-C_2-<u>C</u>H_3).



Şekil 4-40: 3e'nin HMBC spektrumu



Şekil 4-41: 3e'nin DEPT spektrumu

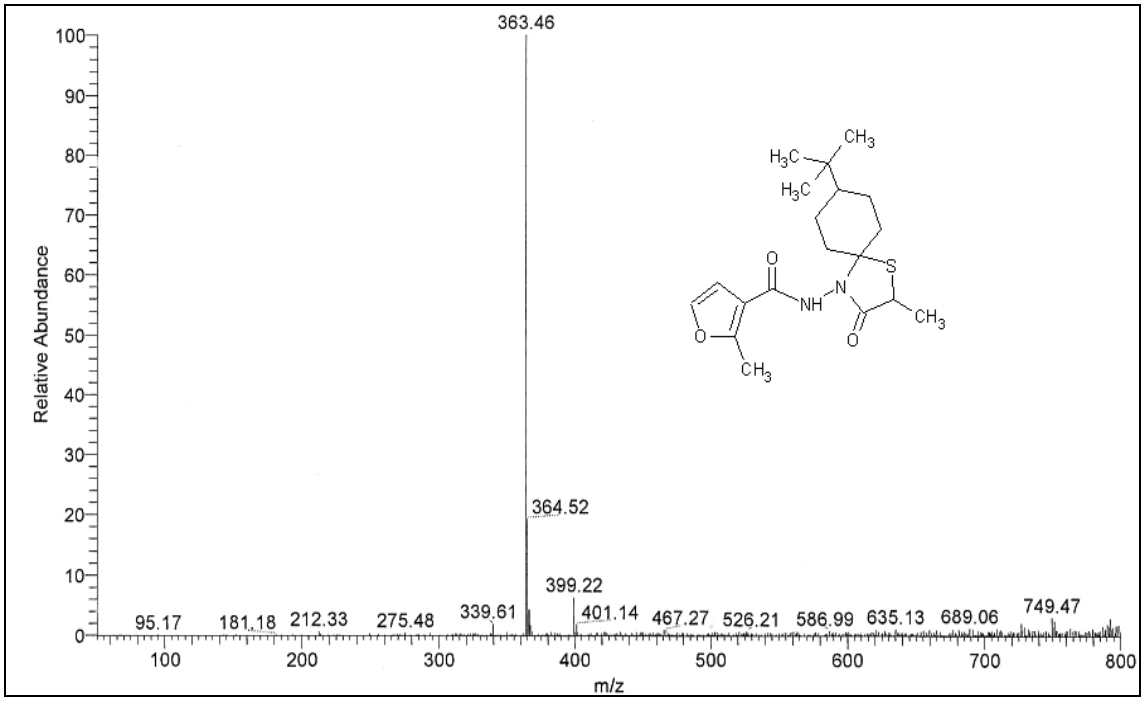
Kütle Spektrumu

ESI (-) MS m/z (%)

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

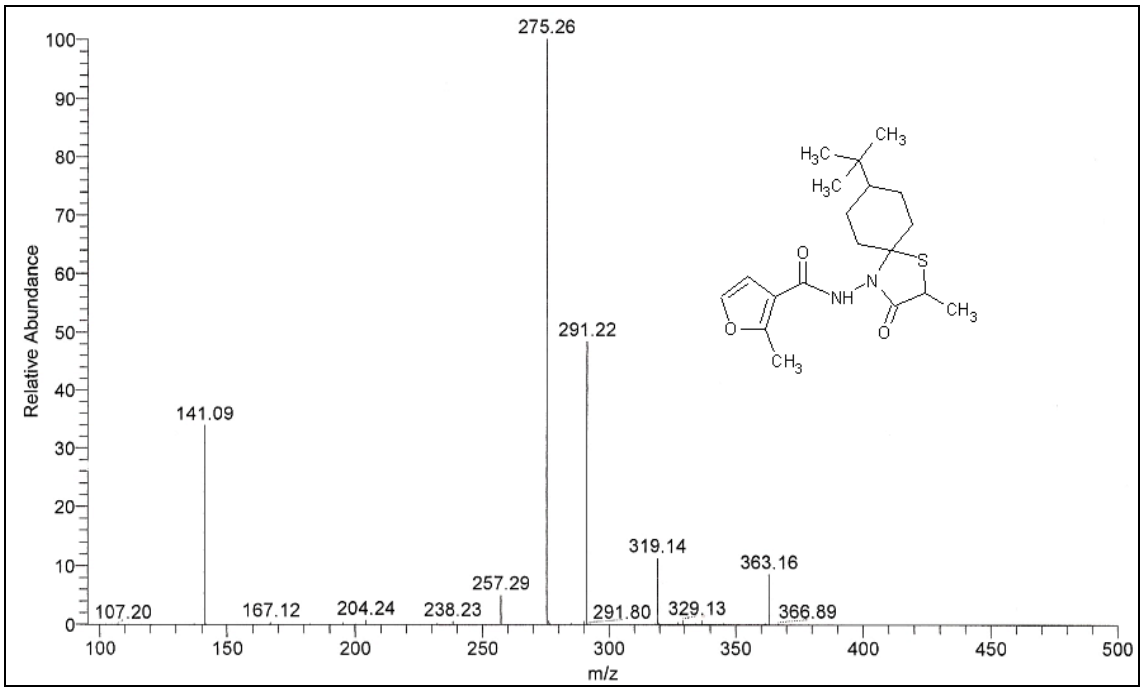
ESI (-) MS2 m/z (%)

363 ([M-H]$^-$, 8,52); 319 (11,26); 291 (48,27); 275 (100); 141 (33,87).



Şekil 4-42: 3e'nin kütle spektrumu (ESI-MS)

Elemental Analiz: $C_{19}H_{28}N_2O_3S$ için hesaplanan C: %62,61; H: %7,74; N: %7,69. Bulunan C: %62,76; H: %7,46; N: %7,16.



Şekil 4-43: 3e'nin kütle spektrumu (ESI-MS2)

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

0,70 g (0.005 mol) **2**, 1,74 g (0.01 mol) 4-fenilsiklohekzanon ve 6 ml 2-merkaptopropanoik asitten 3.4.2'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Ham ürün etanol/su karışımından billurlandırılarak saflaştırılır. Verim 1,20 g (% 60,23).

Beyaz renkli kristal toz, 218-220 ^{o}C'da erir. Suda çözünmez; etanol, aseton ve etil asetatta çözünür; kloroformda iyi çözünür.

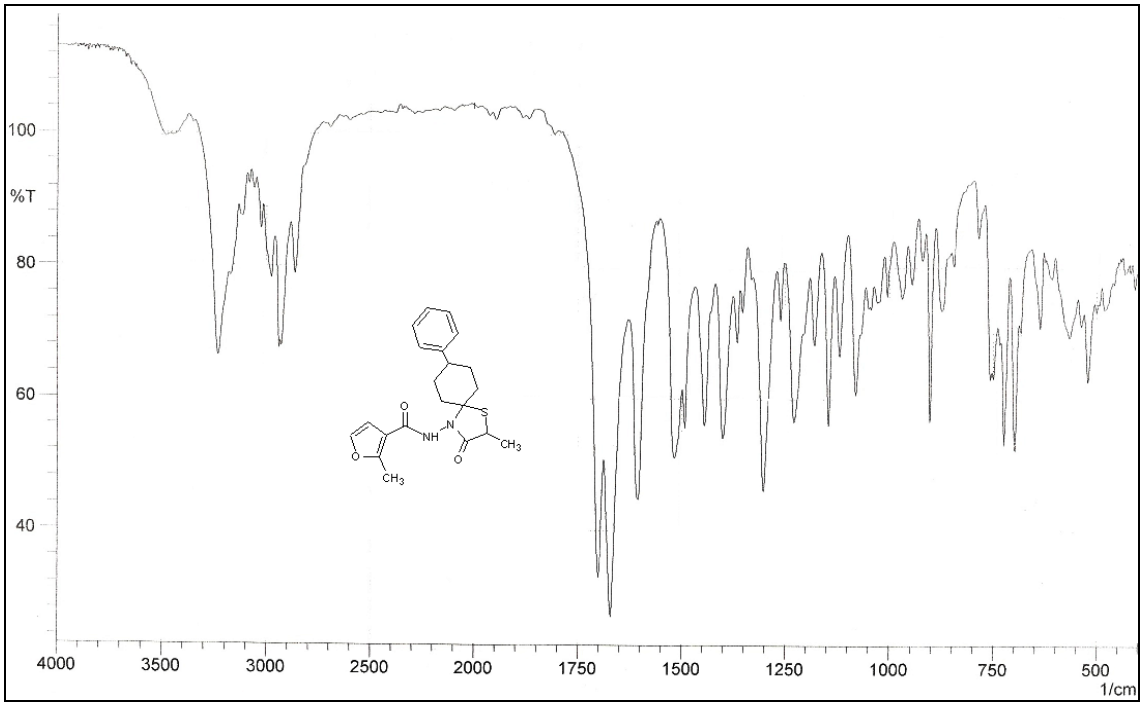
Kromatografi (İTK): 2-R_f: 0,47, **3a**-R_f: 0,61

Spektral Bulgular:

UV λ(EtOH)maks : 216 nm (ε 9991); 245 nm (ε 5878)

IR (KBr) ν (cm^{-1})

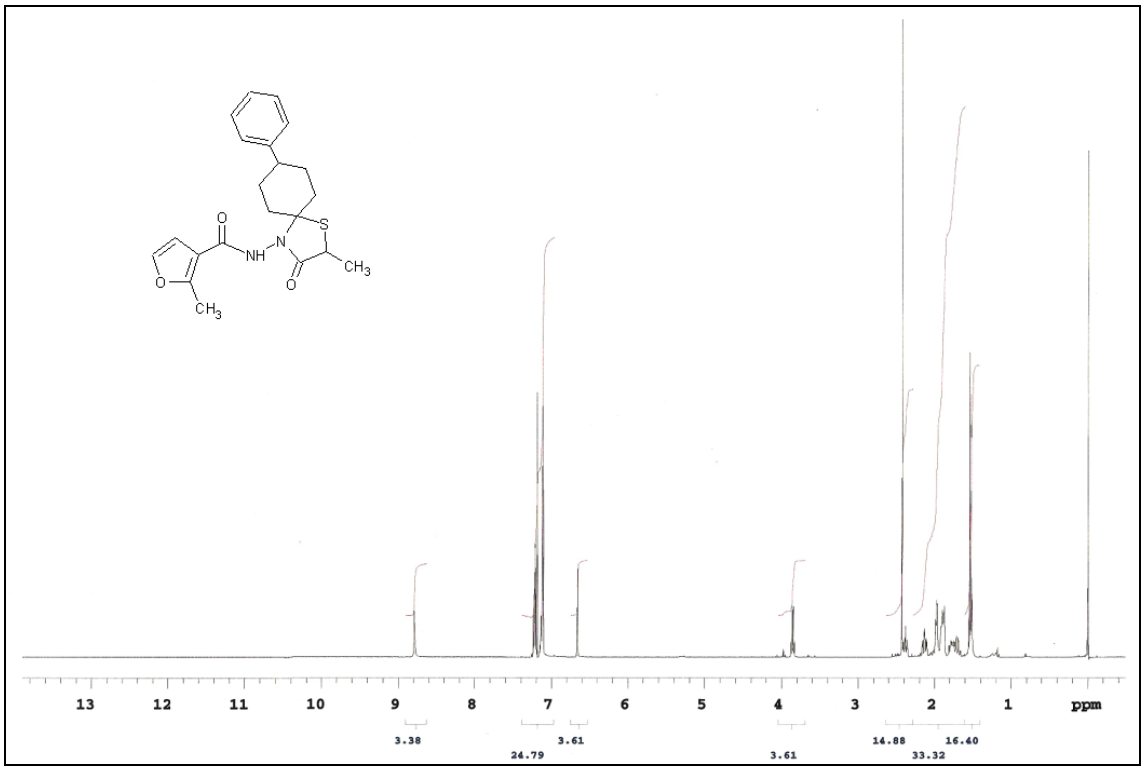
3233 (N-H gerilme bandı); 3113 (aromatik C-H gerilme bandı); 2939, 2930, 2864 (alifatik C-H gerilme bandları -asimetrik, simetrik); 1701 (tiyazolidinon C=O gerilme bandı); 1670 (amid C=O gerilme bandı); 1608 (aromatik C=C gerilme bandı); 1518 (N-H eğilme bandı); 1444, 1365 (alifatik C-H eğilme bandları -asimetrik, simetrik); 1402 (amid C-N gerilme bandı); 1179 (C-O-C gerilme bandı); 700 (tiyazolidinon halka içi C-S-C gerilme bandı).



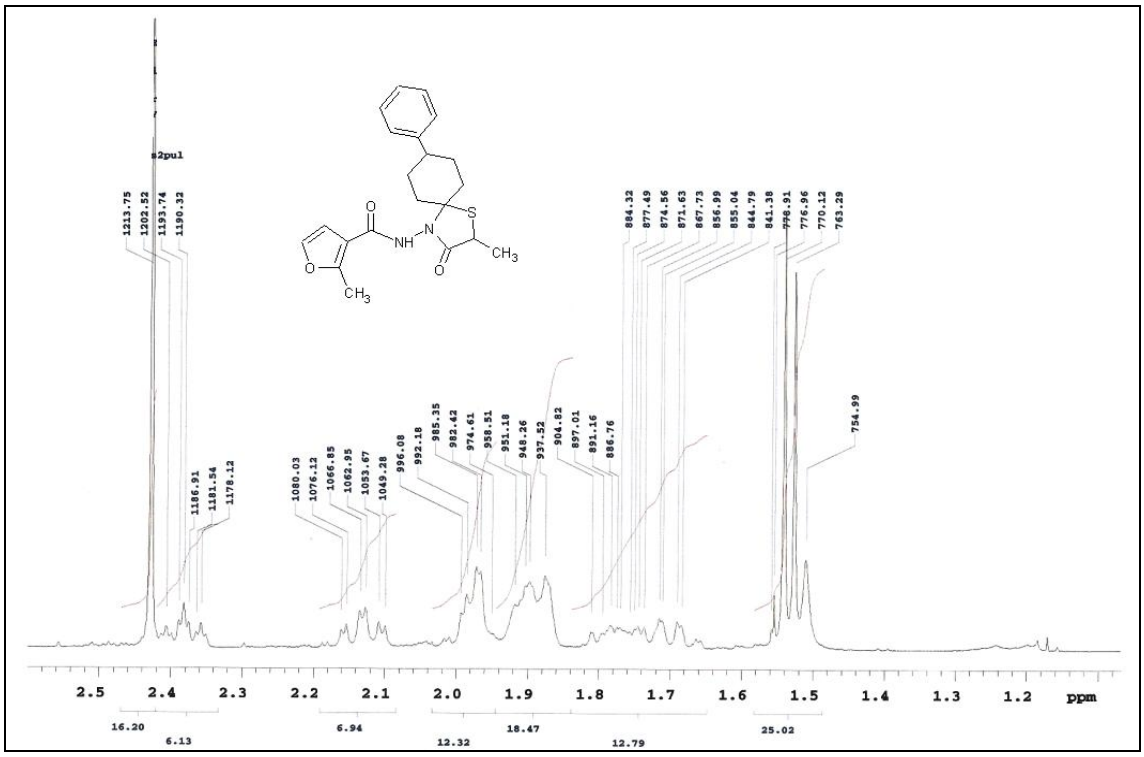
Şekil 4-44: 3f'nin IR spektrumu (KBr)

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

8,79 (1H, s, NH); 7,27-7,19 (2H, m, fenil-3-H ve fenil-5-H); 7,19 ($CDCl_3$); 7,17-7,08 (4H, m, fenil-2-H, fenil-6-H, fenil-4-H ve frn-5-H); 6,66 (1H, d, ^{3}J=1,95 Hz, frn-4-H); 3,75 (1H, k, ^{3}J=6,83 Hz, SC<u>H</u>); 2,42 (3H, s, frn-2-C<u>H</u>$_3$); 2,38 (1H, tt, ^{3}J=12,20 Hz, ^{3}J=3,42 Hz, sty-8-H); 2,13 (1H, ddd, ^{3}J=13,18 Hz, ^{3}J=3,90 Hz, sty-$6_{aksiyel}$-H); 2,04-1,94 (2H, m, sty-$10_{ekvatoryel}$-H ve sty-$10_{aksiyel}$-H); 1,94-1,85 (3H, m, sty-$6_{ekvatoryel}$-H, sty-$7_{ekvatoryel}$-H ve sty-$9_{ekvatoryel}$-H); 1,83-1,65 (2H, m, sty-$7_{aksiyel}$-H ve sty-$9_{aksiyel}$-H); 1,53 (3H, d, ^{3}J =6,83 Hz, sty-2-C<u>H</u>$_3$).



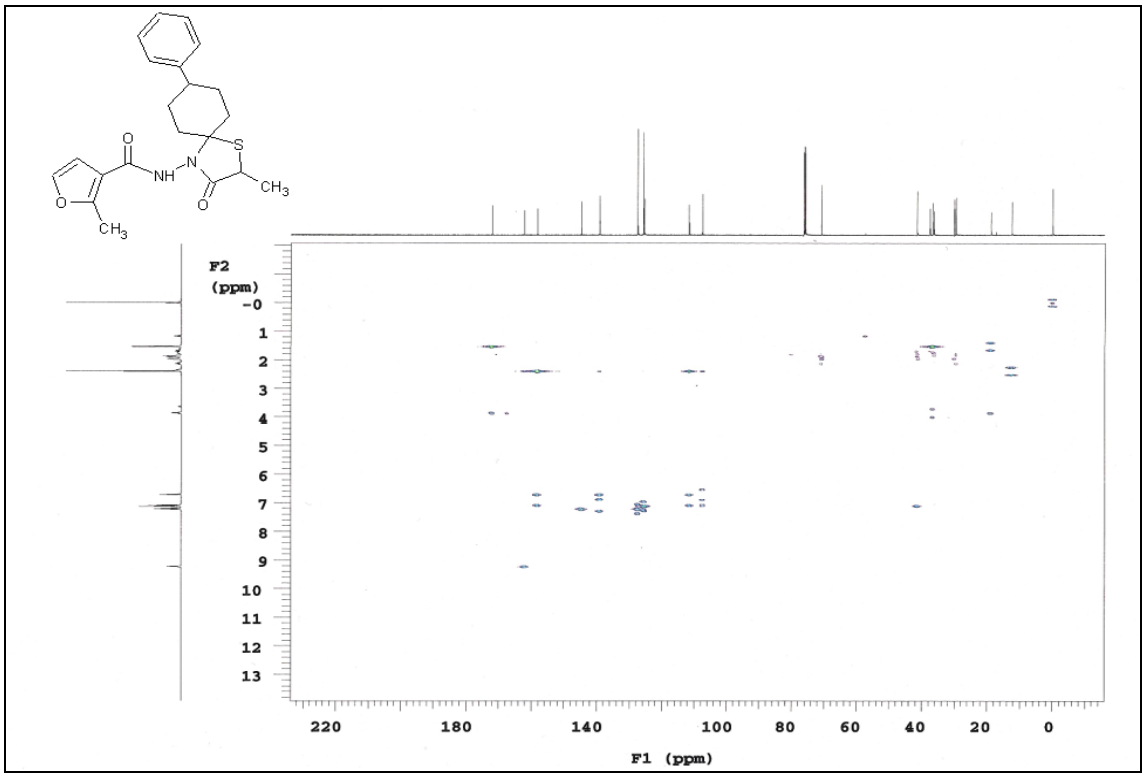
Şekil 4-45: 3f'nin ^{1}H-NMR spektrumu



Şekil 4-46: 3f'nin ^{1}H-NMR spektrumu (1,2-2,5 ppm)

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

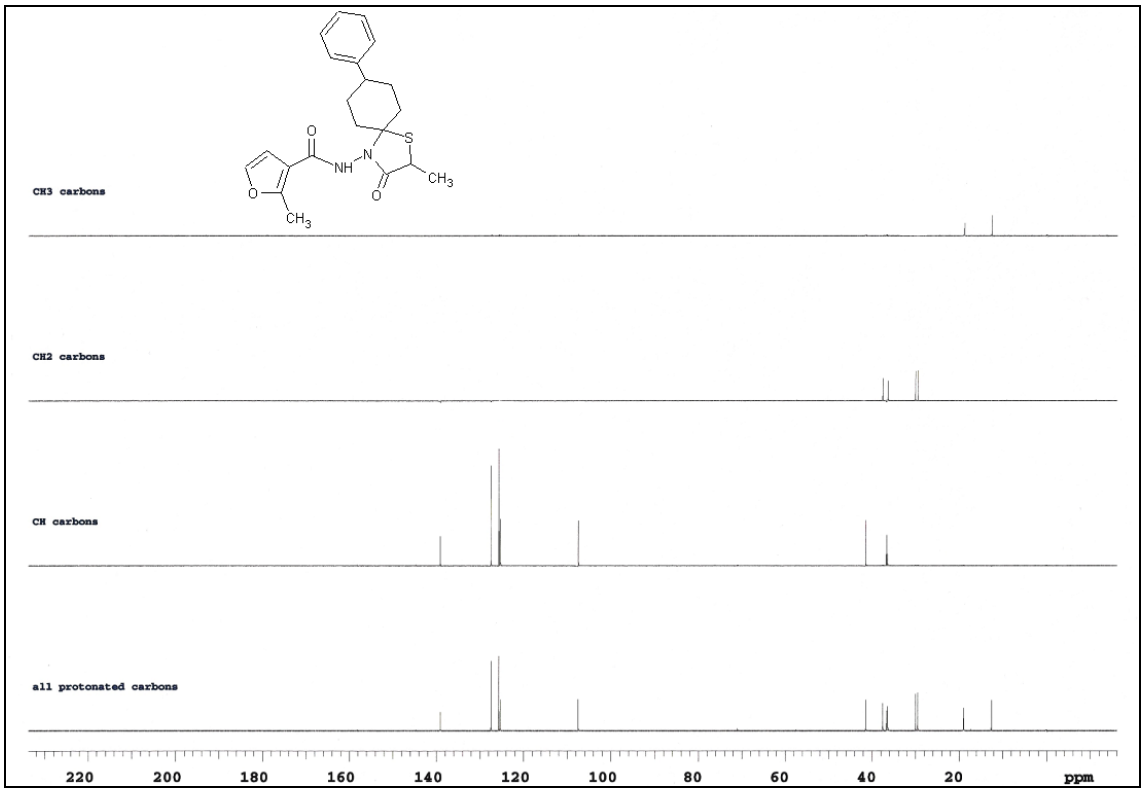
172,17 (sty-C_3); 162,16 (NH<u>C</u>O); 158,23 (frn-C_2); 144,67 (fenil-C_1); 139,10 (frn-C_5); 127,45 (fenil-C_3 ve fenil-C_5); 125,68 (fenil-C_2 ve fenil-C_6); 125,31 (fenil-C_4); 111,57 (frn-C_3); 107,53 (frn-C_4); 76,26, 76,00 ve 75,75 (t, $CDCl_3$); 70,91 (sty-C_5); 41,46 (sty-C_8); 37,59 ve 36,45 (sty-C_6 ve sty-C_{10}); 36,73 (sty-C_2); 30,06 ve 29,53 (sty-C_7 ve sty-C_9); 18,93 (sty-C_2-<u>C</u>H_3); 12,59 (frn-C_2-<u>C</u>H_3).



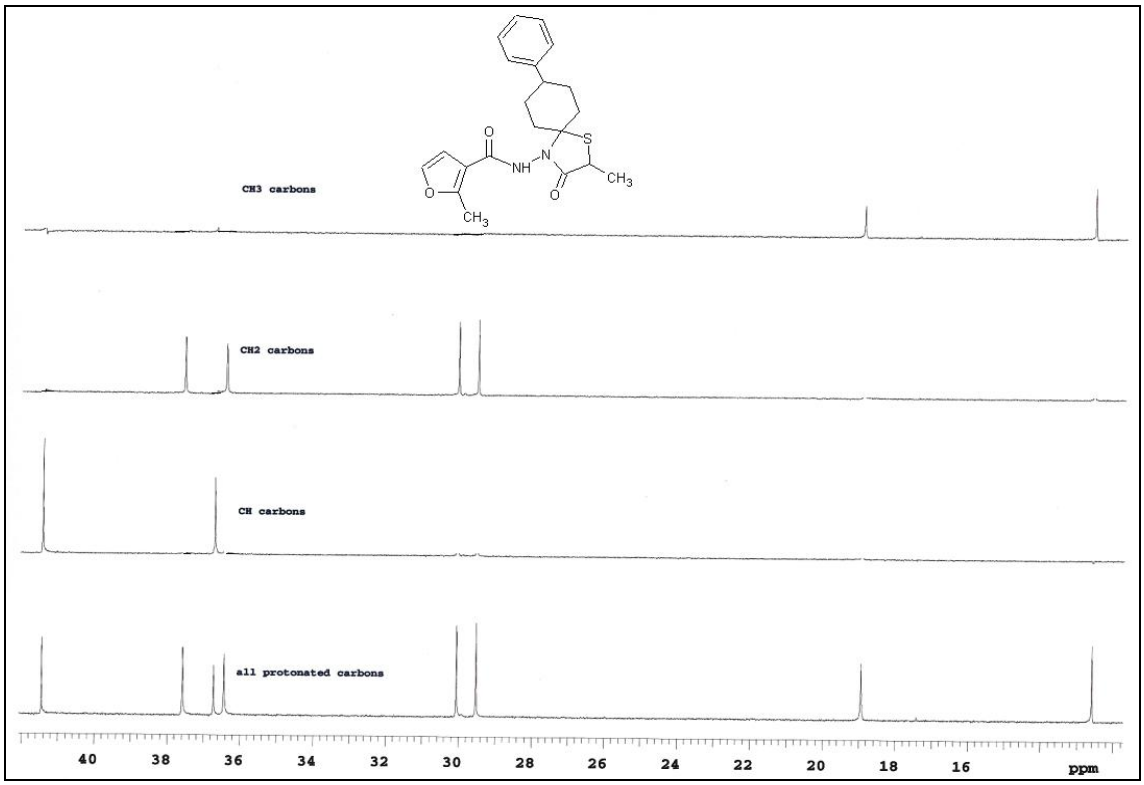
Şekil 4-47: 3f'nin HMBC spektrumu

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

139,09 (frn-C_5); 127,45 (fenil-C_3 ve fenil-C_5); 125,69 (fenil-C_2 ve fenil-C_6); 125,32 (fenil-C_4); 107,53 (frn-C_4); 41,45 (sty-C_8); 37,59 ve 36,45 (sty-C_6 ve sty-C_{10}); 36,73 (sty-C_2); 30,06 ve 29,53 (sty-C_7 ve sty-C_9); 18,94 (sty-C_2-<u>C</u>H_3); 12,59 (frn-C_2-<u>C</u>H_3).



Şekil 4-48: 3f'nin DEPT spektrumu



Şekil 4-49: 3f'nin DEPT spektrumu (12-42 ppm)

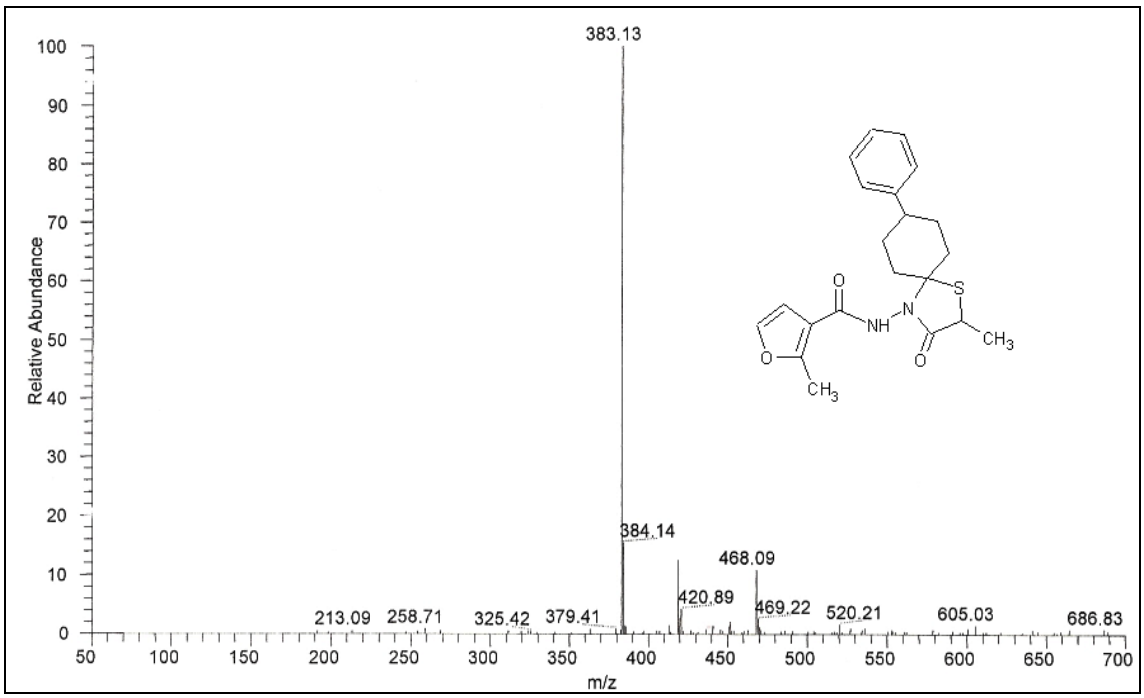
Kütle Spektrumu

ESI (-) MS m/z (%)

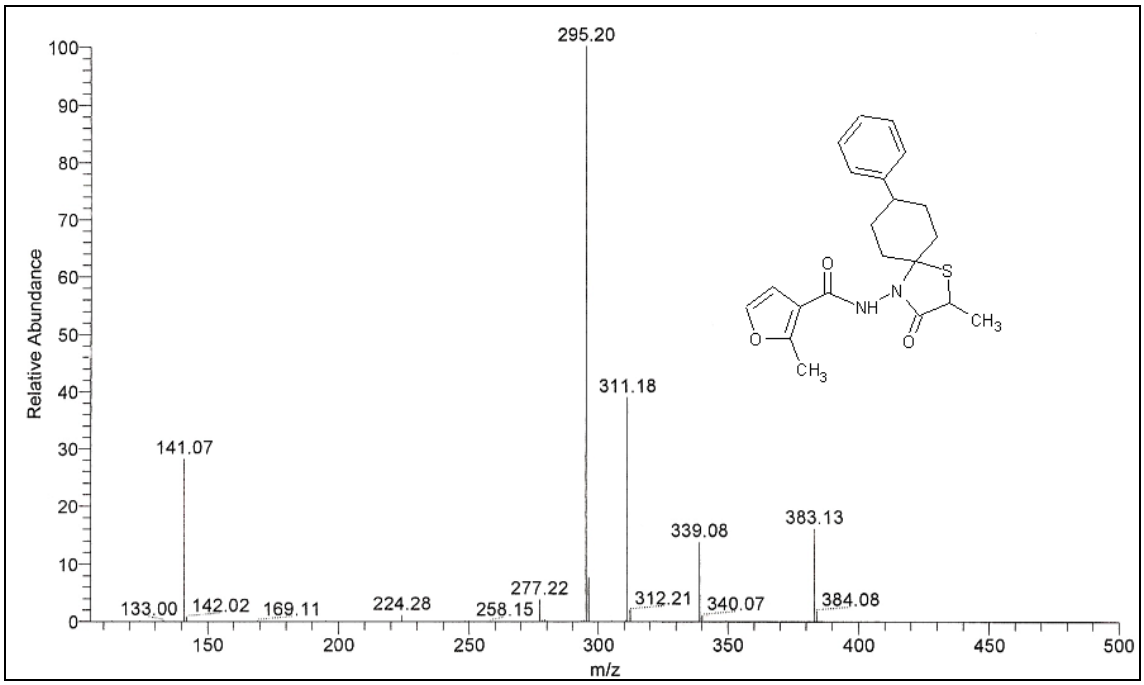
383 ([M-H]$^-$, 100).

ESI (-) MS2 m/z (%)

383 ([M-H]$^-$, 16,05); 339 (13,70); 311 (38,89); 295 (100); 141 (28,16).



Şekil 4-50: 3f'nin kütle spektrumu (ESI-MS)



Şekil 4-51: 3f'nin kütle spektrumu (ESI-MS2)

Elemental Analiz: $C_{21}H_{24}N_2O_3S$ için hesaplanan C: %65,60; H: %6,29; N: %7,29. Bulunan C: %65,39; H: %6,17; N: %8,59.

4.2. Biyolojik Etki Araştırmalarına Ait Bulgular

4.2.1. Anti-influenza Etki Araştırma Bulguları

3a-f maddelerinin influenza A H1N1, influenza A H3N2 ve influenza B virüslerine karşı antiviral etkileri MDCK hücre kültürlerinde Katolik Üniversitesi, Rega Medikal Araştırmalar Enstitüsü Laboratuvarlarında Leuven, Belçika, oseltamir karboksilat, ribavirin, amantadin ve rimantadin ile antiviral etkileri kıyaslamalı olarak araştırılmış ve antiviral etki sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Anti-influenza aktivite testlerinde bileşiklerimizin %50 sitotoksik konsantrasyon (SK_{50}), minimum sitotoksik konsantrasyon (MSK) ve %50 etkili konsantrasyon (EK_{50}) değerleri ölçülmüştür.

%50 sitotoksik konsantrasyonlar kolorimetrik formazan esaslı 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfofenil)-2*H*-tetrazolyum deneyi (MTS deneyi) ile hücrelerin yaşama kabiliyeti ölçülerek belirlenmiştir.

Minimum sitotoksik konsantrasyonlar (MSK) ise normal hücre morfolojisinde mikroskop ile tanımlanabilir değişmeye yol açan minimum bileşik konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır.

%50 etkili konsantrasyon veya virüsün indüklediği sitopatik etkinin %50'sini inhibe eden konsantrasyon (EK_{50}); sitopatik etkinin (SPE) görsel olarak değerlendirilmesi veya kolorimetrik formazan esaslı MTS deneyi ile hücrelerin yaşama kabiliyetlerinin ölçülmesi ile belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalarla ilgili protokol aşağıda kısaca özetlenmiştir (1):

Test bileşiklerinin anti-influenza aktiviteleri, sitopatik etki (SPE) azalması deneyi aracılığı ile değerlendirilmiştir. Deney için MDCK hücreleri enfeksiyondan on altı saat önce 96-kuyucuklu plakalara kuyucuk başına 7500 hücre gelecek şekilde ekilmiş, 35 ^{o}C'de çoğalmaya bırakılmıştır. Test edilecek bileşikler değişen konsantrasyonlarda (molar konsantrasyon, μM) seyreltilerek influenza virüsleri ile birlikte hücrelere eklenmiştir. İnfeksiyon sonrasının 3. gününde %50 etkili konsantrasyon veya virüsün indüklediği sitopatik etkinin %50'sini inhibe eden konsantrasyon (EK_{50}) ile birlikte bileşiklerin hücre morfolojisinde minimal değişikliğe neden olan konsantrasyon (MSK) olarak ifade edilen sitotoksik konsantrasyon mikroskop aracılığıyla tayin edilmiştir. Veriler, formazan esaslı MTS deneyi ile hücrelerin yaşama kabiliyeti ölçülerek doğrulanmıştır. EK_{50} ve %50 sitotoksik konsantrasyon (SK_{50}) değerlerinin hesaplanması için spektrofotometrik veriler kullanılmıştır.

Tablo 4-1: MDCK hücre kültürlerinde anti-influenza virus aktivitesi ve sitotoksisite

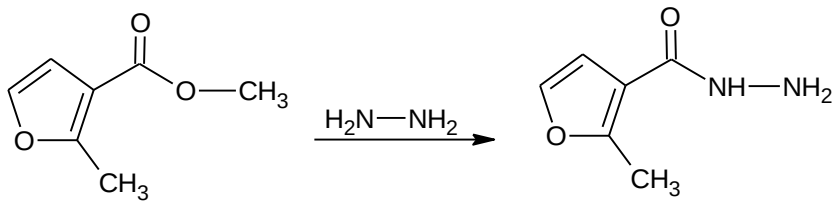
Bileşik	Sitotoksisite (µM)		Antiviral EK_{50} (µM)					
	SK_{50}	MSK	İnfluenza A H1N1		İnfluenza A H3N2		İnfluenza B	
			Görsel SPE	MTS	Görsel SPE	MTS	Görsel SPE	MTS
3a	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
3b	>100	>100	>100	>100	12	8,5	>100	>100
3c	>100	>100	>100	>100	1,2	0,9	>100	>100
3d	>100	>100	>100	>100	0,8	0,9	>100	>100
3e	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
3f	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Oseltamivir karboksilat	>100	>100	69,7	68,9	9,2	8,6	78	71,5
Ribavirin	>100	≥100	10,8	10,5	9,2	9,7	7,6	7,6
Amantadin	>500	>500	265	285	2,9	3,5	>500	>500
Rimantadin	>500	>500	266	275	0,1	0,07	>500	>500

5. TARTIŞMA

5.1. 2-Metilfuran-3-karbohidrazid (2)

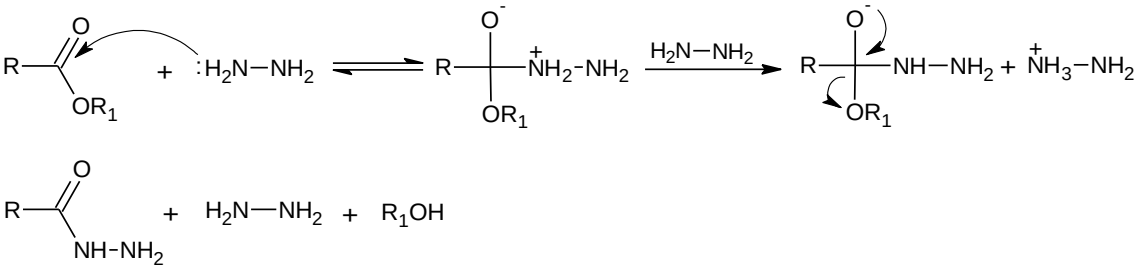
Tez çalışmasında başlangıç maddesi olarak kullanılan 2-metilfuran-3-karbohidrazid ilk defa 1934 yılında Robert R. Burther tarafından etil 2-metil-3-furoat ve hidrazin hidrat kullanılarak %91 verimle elde edilmiştir. Sentezlenen ham hidrazid su içeren metanolden kristallendirilerek saflaştırılmış ve billurların erime derecesi 148 ^{o}C olarak saptanmıştır (22).

Çalışmamızda kullandığımız 2-metilfuran-3-karbohidrazid (**2**), metil 2-metilfuran-3-karboksilatın (**1**) hidrazin hidrat ile etanollü ortamda on altı saat ısıtılmasıyla %81 verimle sentezlenmiştir.



1 **2**

Esterler ile hidrazin arasında reaksiyon, hidrazinin karbonil grubuna nükleofilik atak yapması ile başlar. Reaksiyonda hidrazin en az iki ekivalan mol kullanılır, bir molü nükleofil olarak atak yaparak, diğer molü ise proton transferi sırasında baz olarak görev alır (74).



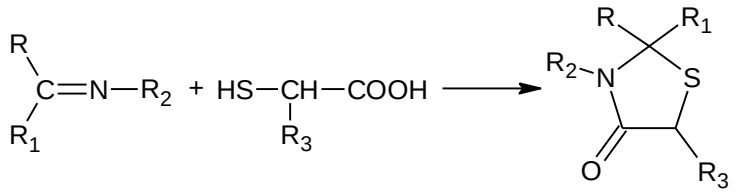
Hidrazid oluşumu sonucu, karbonil grubuna komşu azot ile birlikte diğer azotun da nükleofilliği azalır ve diaçilhidrazin oluşumu güçleşir. Diaçilhidrazin ancak çok uzun

süreli ısıtmalarda veya daha şiddetli şartlar uygulandığında görülür. Ortamda hidrazin fazlası bulundurularak diaçilhidrazin (sekonder hidrazid) oluşumu tamamen engellenebilir.

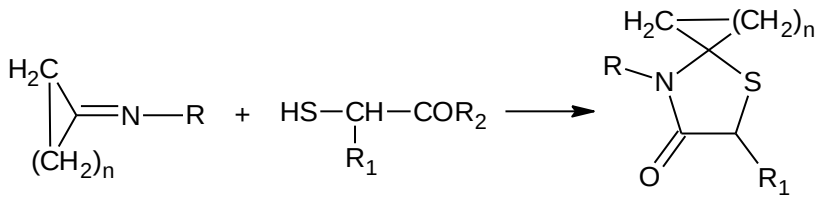
Reaksiyon, çözücüsüz ortamda ya da etanol, dimetilformamid ve diğer organik çözücüler içinde yürütülebilir. Esterin aktivitesine bağlı olarak reaksiyon, oda sıcaklığında kendiliğinden veya uygun bir süre ısı uygulanarak gerçekleştirilebilir.

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

Sübstitüe 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşiklerin sentezinde sıkça kullanılan yöntem aldehid ya da ketonlarla oluşturulan imin yapısındaki bileşiklere merkaptoalkanoik asid veya türevlerinin katımıdır.



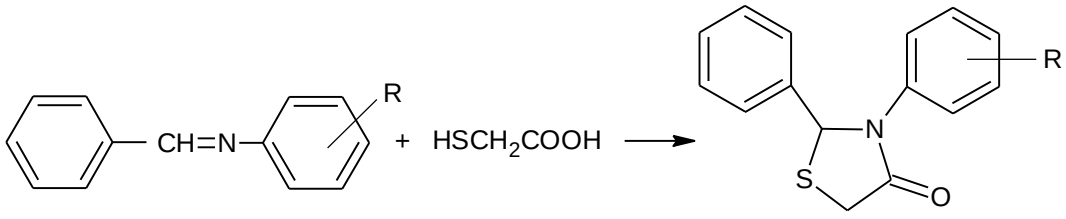
Keton bileşiği olarak siklik ketonların seçilmesi ile tiyazolidinon halkasının 2-konumundaki karbon atomunun ortak kullanıldığı spirotiyazolidinonlar kazanılabilir. Bu bileşikler sistematik isimlendirmede IUPAC kurallarına göre spiroalkanlar olarak isimlendirilir.



Bu katım reaksiyonunun ilk örneği 1947'de Erlenmeyer ve Oberlin'in çalışmasında görülmektedir. Tüberkülostatik etkili olabileceğini düşündükleri 2,3-

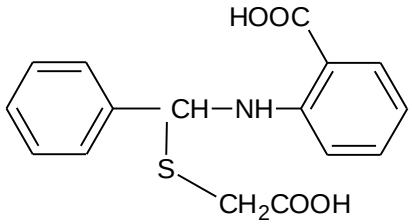
difenil-4-tiyazolidinonu elde etmek amacıyla Erlenmeyer ve Oberlin, benzilidenanilin ve merkaptoasetik asidi etanollü ortamda etkileştirmişler ve reaksiyonun çok düşük verimle (%0.1) sonuçlandığını saptamışlardır. Aynı reaksiyonu susuz eterli ortamda yürüttüklerinde verimin %60'a ulaştığını belirlemişlerdir. Anilin, benzaldehid ve merkaptoasetik asidi aynı anda ve susuz eter içinde etkileştirdiklerinde ise 2,3-difenil-4-tiyazolidinonun %38 verimle elde edildiğini belirlemişlerdir (29).

Aynı yıl Surrey 4-tiyazolidinonları oluşturmak amacıyla Shiff bazları ve merkaptoasetik asidin çeşitli çözücüler içindeki reaksiyonlarını incelemiş, çözücü olarak susuz benzen kullanılmasının ve oluşan suyun devamlı şekilde reaksiyon ortamından uzaklaştırılmasının en iyi sonucu veren yöntem olduğunu saptamıştır. Bazı reaksiyonlarda Shiff bazını da aynı çözücü içinde hazırlamış ve reaksiyon ortamından hesaplanan miktarda su ayrıldıktan sonra ortama merkaptoasetik asit ilave ederek reaksiyonu sürdürmüştür. Araştırmacı 2,3-difenil-4-tiyazolidinonun sentezi için değişik reaksiyon koşullarını incelemiş, veriminin oda ısısında, çözücüsüz çalışıldığında %35; alkol veya glasiyel asetik asit içinde %12 olduğunu bildirmiştir. Halka kapanışını etil merkaptoasetat ve benzilidenanilin kullanarak Skellysolve E içinde denediğinde ise reaksiyonun yine yürüdüğünü ancak düşük bir verimle (%8) sonuçlandığını saptamıştır.



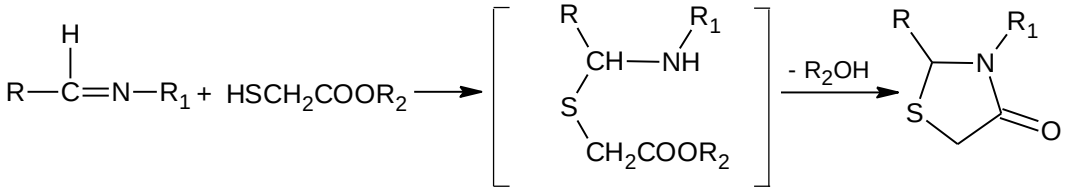
R = H, 3-Cl, 4-Cl, 2-OH, 4-OH, 3-COOH, 4-COOH, 4-$COOC_2H_5$, 4-OCH_3

Surrey siklizasyonu benziliden-2-karboksianilin ile benzen içinde yürüttüğünde merkaptoasetik asit ilavesi ile derhal bir katım ara ürününün (**I**) meydana geldiğini ileri sürmüş, reaksiyon süresinin uzatılması ile ara ürünün kaybolduğunu ve 4-tiyazolidinon oluşumunun gerçekleştiğini belirtmiştir (75).



I

1948'de Troutman ve Long 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinonların sentezlerini inceledikleri çalışmalarında, aromatik aldehitler ve aromatik veya alifatik aminlerden oluşan imin yapısındaki bileşiklerle merkaptoasetik asit esterleri arasındaki reaksiyonun, tiyol grubunun azometin karbonuna katımıyla başladığını ve azotun protonlanmasını takiben alkol çıkışı ile siklizasyonun gerçekleştiğini önermişlerdir (76).



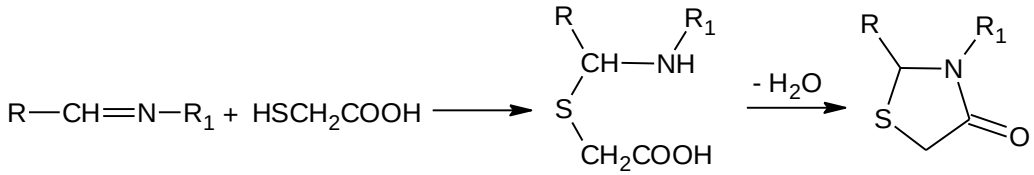
R = C_6H_5, $C_6H_4NH_2$(3), C_6H_4Cl(4), $C_6H_4NO_2$(3), 2-furil, 2-tiyenil

R_1 = CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, n-C_4H_9, $C_6H_4CH_3$(4), allil

R_2 = CH_3, C_2H_5

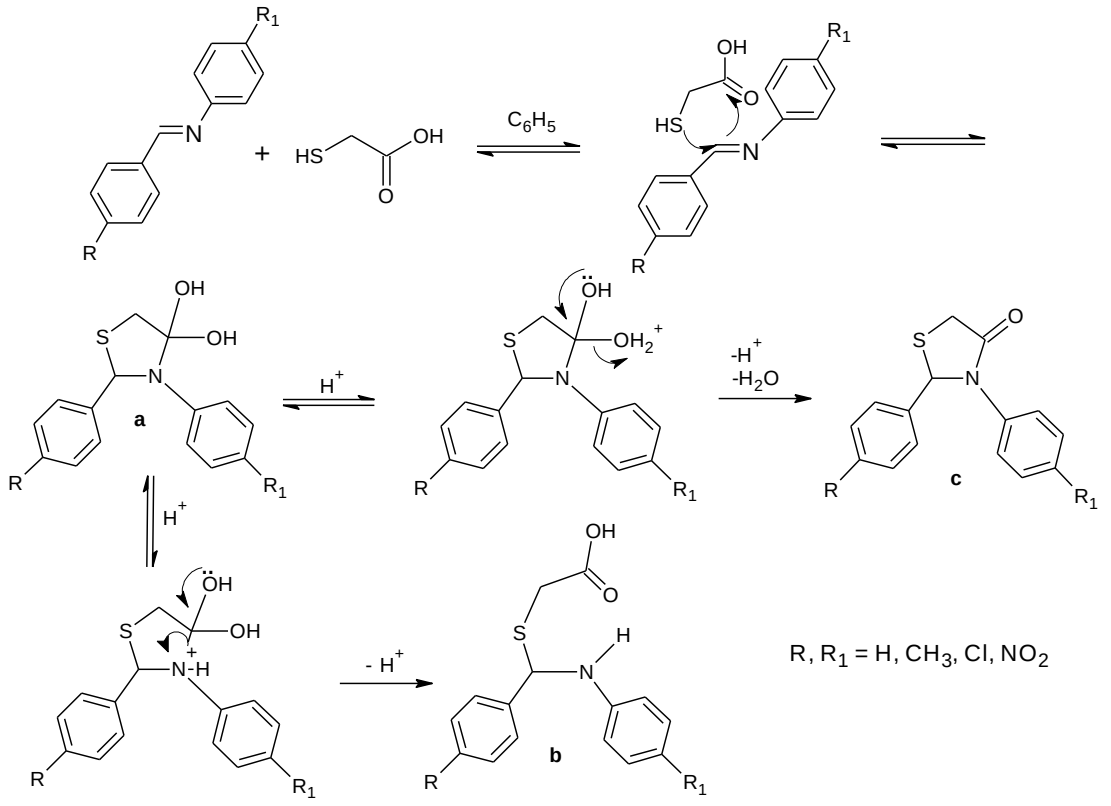
Reaksiyon mekanizmasına önemli bir katkı 1989 yılında Tierney tarafından yapılmıştır. Tierney benzilidenanilinler veya bazı alifatik aldehitlerin aromatik aminler ile oluşturduğu iminlerin merkaptoasetik asit ile reaksiyon ve reaksiyon hızlarını incelemiştir. Reaksiyonun Surrey'in çalışması ile parelellik gösterdiği ancak asetaldehit, hekzanal ve oktanal kullanılarak oluşturulan iminler ile siklizasyon reaksiyonun yürümediği belirlenmiştir. Buna karşılık alkil grupları, azot üzerindeki aromatik gruplarla yer değiştirdiğinde 4-tiyazolidinon oluşum hızının son derece yüksek olduğu saptanmış ve bu durum alkil artığının azottaki ortaklanmamış elektron çiftinin kullanılabilirliğini ve buna bağlı olarak iminin bazikliğinin arttırmasına bağlanmıştır. ^{1}H-NMR aracılığıyla reaksiyonun ara ürününün belirlenmesine de yönelinmiş, benzilidenanilin ve merkaptoasetik asidin reaksiyonu NMR tüpünde gerçekleştirilmiştir.

Benzilidenanilinin metin protonu 8,9 ppm'de singlet, reaksiyon ısısının arttırılmasıyla oluşması beklenen ara ürünün metin protonu 6,05 ppm'de singlet ve nihayet meydana gelen 2,3-difenil-4-tiyazolidinonun metin protonu ise 6,45 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir (77).



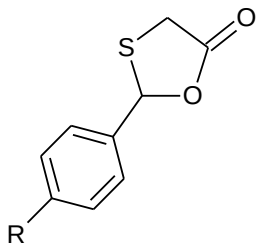
R = CH_3, C_5H_{11}, C_7H_{15}, C_6H_5, CCl_3, $C_6H_4NO_2(4)$, $C_6H_4CH_3(4)$, $C_6H_4OCH_3(4)$
R_1 = C_6H_5, $C_6H_4NO_2(4)$, $C_6H_4NO_2(3)$, C_6H_4 Cl(4), $C_6H_4Cl(3)$, $C_6H_4OCH_3(4)$

Bolognese ve arkadaşlarının 2004 yılındaki çalışması ısıtma veya mikrodalga uygulamaları ile reaksiyonun oluşum mekanizması ve reaksiyon veriminin değişimine yönelik diğer bir çalışmadır. Mikrodalga uygulaması ile reaksiyon süresinin kısaldığını ve ürün saflığının arttığını bildiren araştırmacılar, reaksiyon için aşağıdaki mekanizmayı önermişlerdir.



^{1}H-NMR ile reaksiyonun ilerlemesini izleyen Bolognese ve arkadaşları mikrodalga uygulandıktan sonra ara ürün gözlemediklerini, sadece başlangıç maddelerine ve 4-tiyazolidinon **c** ($R,R_1=CH_3$) yapısına ait proton sinyalleri gözlediklerini bildirmişlerdir. Isı uygulama yönteminde ise başlangıç maddeleri ve az oranda **c**, özellikle **a** ($R,R_1=CH_3$) ve **b**'ye ($R,R_1=CH_3$) ait reaksiyon süresi ile artan sinyaller izlemişler; ısıtmaya devam edildiğinde **a** ve **b**'nin oranının sabitleşip azaldığını ve çözeltide ana ürün olarak **c**'nin oluştuğunu saptamışlardır. Geçiş ürünlerinden **a**'da metin protonu 5,77 ppm'de (d, J=1,5), **b**'de 5,29 ppm'de (s) ve **c**'de ise 6,01 ppm'de (d, J=1,77) ölçülmüştür. Halkalı yapılar olan **a** ve **c**'nin uzun alan etkileşimini gösteren metin protonlarındaki kimyasal kayma farkının **a**'nın daha fazla bükülmüş olan halka geometrisi ile açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

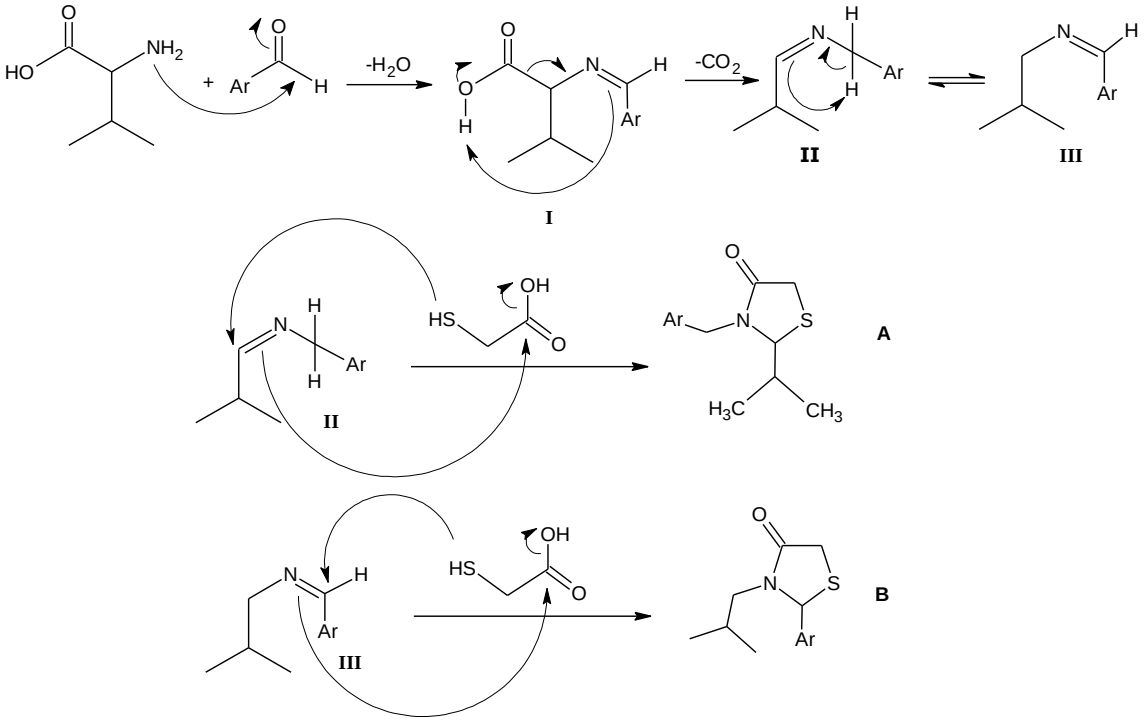
Bu arada imine, merkaptoalkanoik asidin ilavesiyle 60 ^{o}C ya da daha yüksek temperatürlerde oksatiyolan yapısında bir yan ürün **d** ($R=CH_3$) oluştuğunu da gözlemişler, bunun sonucu olarak reaksiyon koşullarında iminin dayanıklı olmadığını ve oksatiyolan yapısındaki yan ürünün oluşabileceğini ve tiyazolidinon veriminin azaldığını belirtmişlerdir (78).



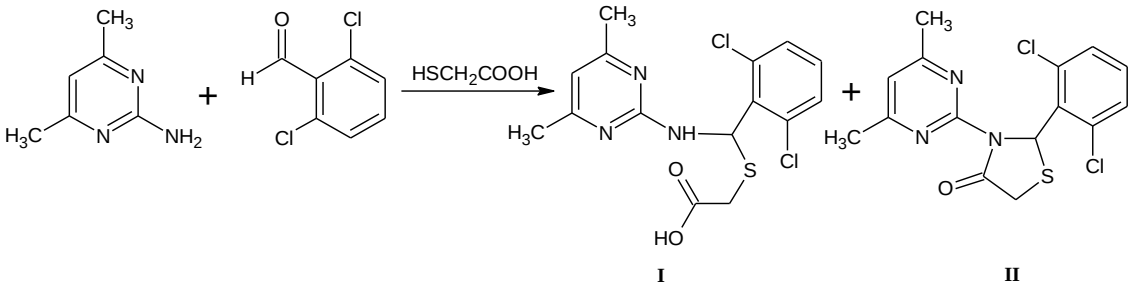
d

Cunico ve arkadaşları 2007 yılında aminoasit valin, aromatik aldehidler ve merkaptosetik asit ile yürüttükleri çalışmada 4-tiyazolidinon oluşumu için benzer mekanizmayı önermişlerdir.

Başlangıçta valin ve aromatik aldehidden **I**'in oluştuğunu, ısı ile dekarboksilasyon sonucu **II** ve **III**'ün meydana geldiğini ve sonuçta merkaptosetik asidle reaksiyonla 4-tiyazolidinon türevinin 2 ve 3 konumunda farklı sübstitüent içeren **A** ve **B** izomerlerinin oluştuğunu belirlemişlerdir (79).



2009 yılında Chen ve arkadaşlarının 4,6-dimetil-2-aminopirimidin, 2,6-diklorobenzaldehit ve merkaptoasetik asit ile yürüttükleri mikrodalga uygulamalı tek aşamalı reaksiyonda merkaptoasetik asidin oluşan imine nükleofilik katımı sonucu büyük oranda (**I**) yapısının elde edildiğini ve ancak 4-tiyazolidinonun (**II**) reaksiyon ortamına su çekici bir ajan olan disiklokarbodiiimidin katımı ile meydana geldiğini bildirmişlerdir (80).



Bütün bu çalışmalar reaksiyonun ilerleyişinin her ne kadar reaktantların yapılarına bağlı gözükse de, 4-tiyazolidinon oluşumunun öncelikle imin yapısına merkaptoalkanoik asidin nükleofilik hücumu ile başladığı ve daha sonra halka kapanışının tercih edildiği bir yolağı izlediğini göstermektedir.

Literatürde yer alan 2-alkil/aril/spiro-4-tiyazolidinonlarla ilgili çalışmalar incelendiğinde, az sayıda örnek dışında 4-tiyazolidinon türevlerinde halka azotunun amonyak, amonyum karbonat ya da asetat, hidroksilamin, sübstitüe amin, sübstitüe hidrazin ve hidrazid, semikarbazid, tiyosemikarbazid; 2 konumundaki karbon ve sübstitüentlerin aldehid veya ketonlar; 1 konumundaki kükürt atomunun merkaptoalkanoik asit ve esterleri tarafından sağlandığı görülmektedir.

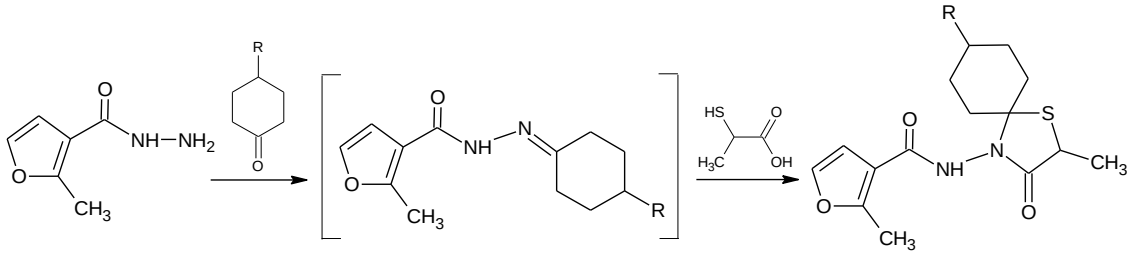
Reaksiyon daha önce değinildiği gibi iki ayrı yöntemle yürütülebilir. Birinci yöntem iki aşamalıdır. İmin fonksiyonel grubunu taşıyan bileşik ayrı bir yöntemle oluşturulup izole edildikten sonra merkaptoalkanoik asidle etkileştirilir. İkinci yöntem tek aşamalı olup primer amin ve karbonil gruplarını taşıyan bileşiklerden oluşan imin türevleri izole edilmeden aynı ortama merkaptoalkanoik asid türevlerinin katılması ile reaksiyon gerçekleştirilir.

Az sayıda da olsa literatürde karbonil bileşiğinin merkaptoalkanoik asidle etkileştirilmesi ile kazanılan oksatiyolan yapısına, amino grubunu içeren bileşiğin katılması sonucunda iki aşamada kazanılmış 4-tiyazolidinon sistemlerine de rastlanmaktadır (46, 47, 56).

Reaksiyon çözücüsü olarak benzen, toluen, tetrahidrofuran, eter, DMF, dioksan, etanol kullanılmakta (75, 41, 64, 81, 33, 71, 61, 82) ortamda oluşan su, su çekici ajanlar çinko klorür (70, 71, 81, 82), disiklohekzilkarbodiimid (DCC) (60, 64, 68), fosfor pentaoksit (29), sodyum sülfat (83) ile ya da azeotrop oluşturularak Dean-Stark su tuzağı yardımı ile ortamdan uzaklaştırılmaktadır (62, 66, 67).

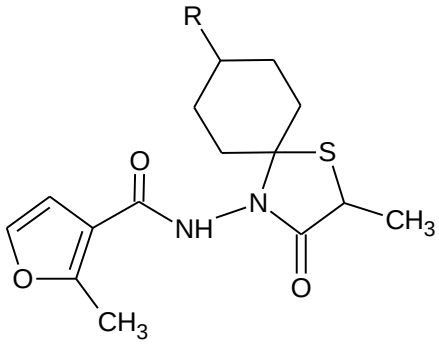
Son yıllarda 4-tiyazolidinonlar yukarıda söz edilen alışılagelmiş sıvı fazdaki reaksiyonlar yanında, katı fazda ya da yine sıvı fazda su çekici ajanlar kullanılarak, silisyum klorür ile kuru kuruya ısıtarak, iyonik sıvılar ve mikrodalga uygulaması ile de kazanılmıştır (78, 80, 84-87).

Tez kapsamındaki **3a-f** bileşikleri benzen içinde 2-metilfuran-3-karbohidrazid (**2**) ile 4-(nonsübstitüe/aril/alkil)siklohekzanonnun iki saat ısıtılmasının ardından reaksiyon karışımına 2-merkaptopropanoik asit ilavesiyle on iki saat daha ısıtılması sonucunda elde edilmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin (**3a-f**) fiziksel özellikleri ve reaksiyon verimleri Tablo 5-1'de verilmiştir.



2 R = H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, $C(CH_3)_3$, C_6H_5 **3a-f**

Tablo 5-1: 3a-f'nin bazı analitik verileri ve reaksiyon verimleri



Bileşik	R	Kapalı Formül (Molekül Ağırlığı)	Verim (%)	Ergime Derecesi (^{0}C)	Elemental Analiz (Hesaplanan/Bulunan)		
					%C	%H	%N
3a	H	$C_{15}H_{20}N_2O_3S$ (308,39)	45,43	173-175	58,42 58,52	6,54 6,19	9,08 9,02
3b	CH_3	$C_{16}H_{22}N_2O_3S$ (322,42)	17,30	168-169	59,60 59,54	6,88 6,84	8,69 8,55
3c	C_2H_5	$C_{17}H_{24}N_2O_3S$. 0,5 H_2O (336,45)	52,35	160-162	60,69 59,68	7,19 7,17	8,33 8,23
3d	C_3H_7	$C_{18}H_{26}N_2O_3S$. 0,25 H_2O (350,47)	40,32	172-174	61,69 60,81	7,48 7,40	7,99 7,52
3e	$C(CH_3)_3$	$C_{19}H_{28}N_2O_3S$ (364,50)	56,31	226-228	62,61 62,76	7,74 7,46	7,69 7,16
3f	C_6H_5	$C_{21}H_{24}N_2O_3S$ (384,49)	60,23	218-220	65,60 65,39	6,29 6,17	7,29 8,59

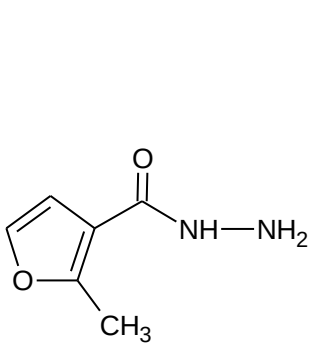
5.3. Spektral Verilerin Tartışılması

5.3.1. UV Verilerinin Tartışılması

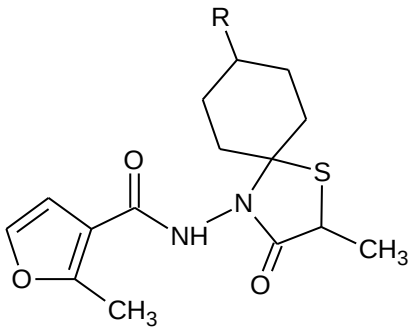
2 ve **3a-f** bileşiklerinin etanol içinde alınan UV spektrumlarında 214-219 nm ve 239-245 nm aralığında aralığında iki absorpsiyon maksimumu izlenmektedir. Furan halkasının kendisi heksan içinde alınan UV spektrumunda iki çifte bağından kaynağını alan bir maksimum (207 nm (ε_{maks}=9120)) göstermektedir (88). Beş üyeli heteroaromatik bileşiklerin spektrumlarının yorumlanması basit olamayıp, yorumlar 200 nm ve 238 nm dolaylarında absorpsiyon yapan bir cis-dien analoğu olan siklopentadienin spektrumu ile karşılaştırılarak yapılmıştır ve 200 nm civarlarındaki bandın benzenin E2 bandına daha uzun dalga boyundaki bandın ise B bandına karşı geldiği ileri sürülmüştür (89). Beş üyeli halkaların oksokromik ve kromoforik sübstitüsyonları esas molekülün bantlarında batokromik kaymalara ve bandların şiddetlerinde artmalara yol açmaktadır.

Sentez ilkel maddesi olarak kullandığımız 2-metilfuran-3-karbohidrazid beş üyeli furanın kromofor gruplarına ek olarak bir de karbonil grubu taşımakta olup UV spektrumunun π-π^* ve n-π^* geçişlerinden kaynaklanan bir spektrum olması beklenmektedir (90). **2**'nin spektrumunda maksimum değerleri 216 nm ve 239 nm'de izlenen spektrum, beş üyeli heteroaromatik bileşiklerin oksokromik ve kromoforik sübstitüsyonu sonucu ortaya çıkan spektrumdaki batokromik kaymalar olarak görülmektedir. Tek aşamalı olarak yütüttüğümüz halka kapanışı reaksiyonu sonucu sentez ettiğmiz **3a-f**'nin UV spektrumlarında ise yapılara eklenen ikinci bir karbonil grubu spektrumlarda önemli bir değişiklik oluşturmamıştır. Söz konusu absorpsiyon maksimumları 214-219 nm ve 243-245 nm aralığında ve **2**'nin spektrumu ile kıyaslandığında ikinci absopsiyon maksimumu beş nanometre kadar bir batokromik kayma yapmış olarak izlenmektedir. **3f**'nin spektrumunda ise 8 konumunda yer alan fenil grubunun absorspsiyona etkisi 216 nm'de meydana gelen absopsiyon maksimumunun şiddetindeki artış ile olmuştur. Bileşik **2** ve **3a-f**'nin UV verileri bir arada Tablo 5-2'de verilmektedir.

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



2



3a-f

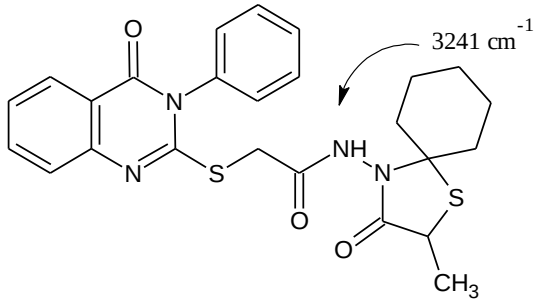
Bileşik	**R**	**λ_{maks} EtOH nm (ε)**	
2	-	216 (6830)	239 (6256)
3a	H	218 (6629)	244 (5956)
3b	CH_3	217 (6844)	244 (6168)
3c	C_2H_5	217 (7359)	243 (6188)
3d	C_3H_7	219 (6085)	244 (6226)
3e	$C(CH_3)_3$	214 (6134)	244 (4440)
3f	C_6H_5	216 (9991)	245 (5878)

5.3.2. IR Verilerinin Tartışılması

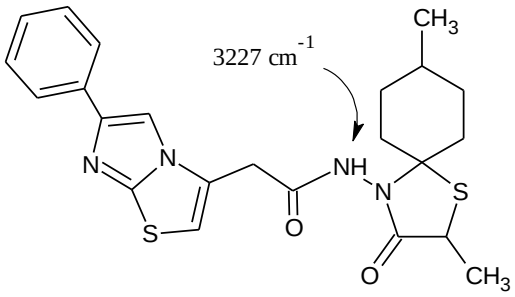
Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin ilkel maddesi olan 2-metilfuran-3-karbohidrazid (**2**) literatürde kayıtlı olmasına rağmen spektral verileri ile ilgili ayrıntılı bilgiye rastlanılmamıştır. Sentez edilen bileşikte, infrared alanında önemli bandlar olan N-H gerilme ve C=O gerilme (amid I) titreşimleri sırasıyla, 3300, 3220 cm^{-1} ve 1630 cm^{-1}'de izlenmektedir. 1525 cm^{-1}'de sekonder amine ait NH eğilme ve 1448 ve 1369 cm^{-1}'de alifatik C-H eğilme bantları yer almaktadır. Amid grubu C-N bağı ise 1402 cm^{-1}'de absorbsiyon yapmaktadır.

3a-f bileşiklerinin amid grubundan ileri gelen N-H gerilme bantları 3319-3210 cm^{-1} aralığında, **3b** bileşiğinde çift bant, diğer bileşiklerinde tek bant olarak görülmektedir (Tablo 5-3). Benzer yapıdaki bileşiklerin kazanıldığı bazı makalelerde

spirotiyazolidinon yapısına 4 konumundan bağlı amid grubuna ait N-H gerilme bandının 3375 cm^{-1} ile 3125 cm^{-1} arasında gözlenmesinin (53, 58, 63, 66) yanı sıra **3a-f** bileşiklerin IR spektrumlarında izlenen değerlerin, N-H gerilme bandının beklendiği 3400-3200 cm^{-1} aralığında (91) bulunması, yapıların doğruluğunu desteklemektedir.



(53)

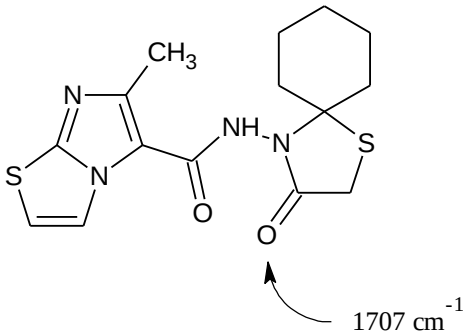


(58)

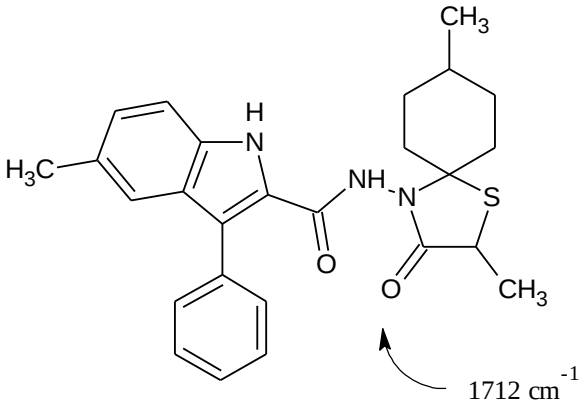
2 ve **3a-f** bileşiklerinin yapılarında bulunan furan halkasına ait ve 3100 cm^{-1} civarında (92, 93) izlenmesi gereken aromatik C-H gerilme bantları 3130-3101 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir (Tablo 5-3). 1999'da Günay ve arkadaşları monosübstitüe furan halkası taşıyan bileşikler kazandıkları çalışmalarında aromatik C-H gerilme bantlarını 3176-3096 cm^{-1} aralığında (94), 2002'de Ulusoy ve arkadaşları ise 3116-2957 cm^{-1} aralığında (95) gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

2 ve **3a-f** bileşiklerinin yapılarında bulunan alifatik C-H gerilme bantları 2967 cm^{-1} ile 2841 cm^{-1} arasında gözlemlenmiştir (Tablo 5-3). Yürüttükleri çalışmalar çerçevesinde, 2000'de Öztürk bu bandı 2973-2849 cm^{-1} aralığında (55) tespit ettiğini, 2001'de Ur 2959-2850 cm^{-1} aralığında (57) gözlemlediğini ve 2005'te Cihan 2982-2848 cm^{-1} aralığında (65) izlediğini bildirmiştir.

3a-f bileşiklerinin yapılarında bulunan tiyazolidinon üzerindeki karbonil grubuna ait C=O gerilme bantları 1715-1701 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3). Yapıca benzer bileşiklerin kazanıldığı bazı yayınlar incelendiğinde, spirotiyazolidinon yapısında 3 konumundaki karbonile ait C=O gerilme bandının 2004'de Ur ve arkadaşları tarafından 1708-1681 cm^{-1} aralığında (63), 2006'da Güzel ve arkadaşları tarafından 1713-1692 cm^{-1} aralığında bildirildiği görülmektedir (66).

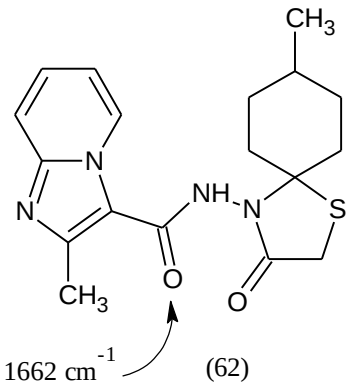


(63)

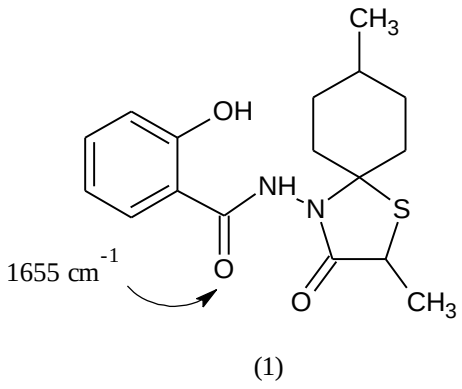


(66)

3a-f bileşiklerinin yapılarında bulunan NHCO grubuna ait ve 1640 cm^{-1} civarında (96) izlenmesi gereken C=O gerilme bantları 1678-1660 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3). Amid karboniline ait gerilme bandını; 2004'de Kasımoğulları ve arkadaşları 1679-1654 cm^{-1} aralığında (62), 2010'da Vanderlinden ve arkadaşları 1672-1655 cm^{-1} aralığında (1) gözlemlemişlerdir.



(62)



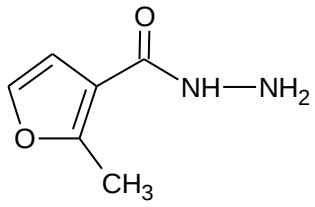
(1)

3a-f bileşiklerinin yapılarında bulunan furan halkasından ileri gelen aromatik C=C gerilme bantları 1608-1599 cm^{-1} aralığında; taşıdıkları amid grubundan ileri gelen N-H eğilme bantları ise 1524-1506 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3).

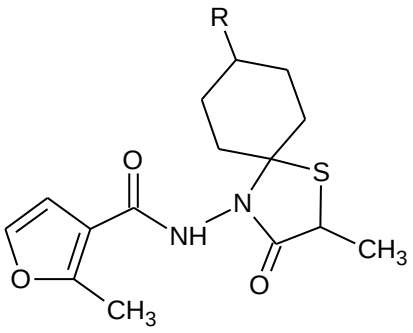
3a-f bileşiklerine ait ve 1450 cm^{-1} civarında (97) beklenen alifatik C-H asimetrik eğilme bandı 1450-1441 cm^{-1} aralığında; 1370 cm^{-1} civarında (97) beklenen alifatik C-H simetrik eğilme bandı 1377-1365 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3).

2 ve **3a-f** bileşiklerinin taşıdıkları amid grubundan ileri gelen ve 1420-1405 cm^{-1} aralığında (96) izlenmesi gereken C-N gerilme bantları 1405-1402 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3).

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



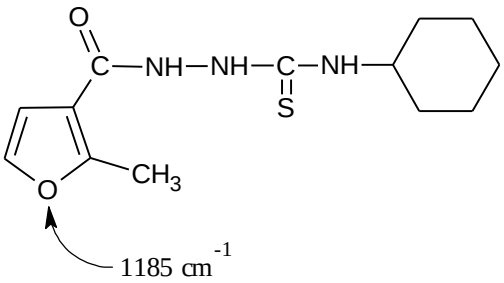
2



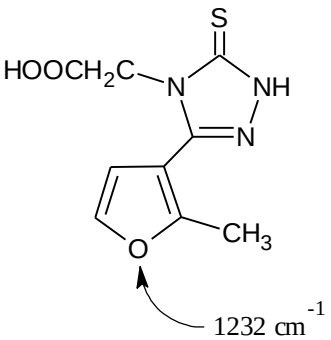
3a-f

Band	**2**	**3a**	**3b**	**3c**	**3d**	**3e**	**3f**
		R = H	**R = CH_3**	**R = C_2H_5**	**R = C_3H_7**	**R = $C(CH_3)_3$**	**R = C_6H_5**
N-H g.b.	3300 3220	3294	3234 3210	3227	3234	3319	3233
Aromatik C-H g.b.	3101	3125	3130	3126	3123	3106	3113
Alifatik C-H g.b. (asim-sim)	2930 2855	2967 2938 2855	2951 2924 2870 2852	2960 2932 2874 2853	2954 2929 2871 2849	2943 2864 2841	2939 2930 2864
Tiyazolidinon C=O g.b.	-	1708	1708	1705	1704	1715	1701
Amid C=O g.b.	1630	1660	1673	1678	1675	1671	1670
Aromatik C=C g.b.	1610	1599	1605	1602	1603	1602	1608
N-H e.b.	1525	1513	1524	1506	1509	1512	1518
Alifatik C-H e.b. (asim-sim)	1448 1369	1450 1377	1446 1370	1443 1367	1443 1370	1441 1365	1444 1365
Amid C-N g.b.	1402	1404	1403	1402	1403	1405	1402
C-O-C g.b.	1167	1184	1180	1179	1181	1185	1179
C-S-C g.b.	-	687	687	690	687	687	700

2 ve **3a-f** bileşiklerinin yapılarında bulunan furan halkasından ileri gelen C-O-C gerilme bandı 1185-1167 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3). Siwek ve arkadaşlarının 2008'de yayınladıkları iki ayrı çalışmada C-O-C gerilme bandının 1258 cm^{-1} ile 1184 cm^{-1} arasında değişen değerlerde gözlendiği bildirilmektedir (26, 27).



(26)



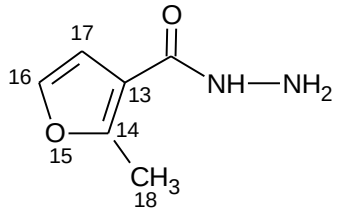
(27)

3a-f bileşiklerinin taşıdıkları tiyazolidinon çekirdeğinden ileri gelen ve 695-655 cm^{-1} aralığında (98) izlenmesi gereken C-S-C gerilme bantları 700-687 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir (Tablo 5-3). Tiyazolidinon yapısından kaynaklanan bu C-S-C gerilme bantlarını 1988'de Patel ve Parekh 700-690 cm^{-1} aralığında (99), 1993'te El-Zohry ve arkadaşları 720-675 cm^{-1} aralığında (46) ve 1996'da Joshi ve arkadaşları 680-670 cm^{-1} aralığında (100) tespit etmişlerdir.

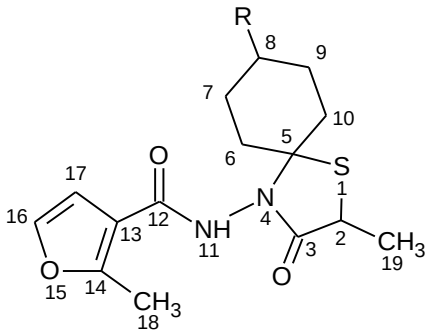
5.3.3. ^{1}H-NMR Verilerinin Tartışılması

Tez kapsamında sentezlenen **3a-f** bileşiklerinin hareket maddesi olan 2-metilfuran-3-karbohidrazidin (**2**) $CDCl_3$ içinde alınan ^{1}H-NMR verileri incelendiğinde, CONH protonuna ait pik δ 7,00 ppm'de izlenmiştir (Tablo 5-4). NH_2 grubuna ait pik ise δ 3,96 ppm'de izlenmiştir. Her iki pik singlet şeklinde gözlemlenmiştir. Bileşik **2**'nin D_2O değişimli ^{1}H-NMR spektrumu (Şekil 4-3) incelendiğinde; önceki spektrumda (Şekil 4-2) izlenen δ 7,00 ppm'deki ve δ 3,96 ppm'deki piklerin kalkması, bu kimyasal kayma değerlerine sahip protonların hetero atomlar üzerinde bulunduklarına kanıt oluşturmaktadır.

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



2

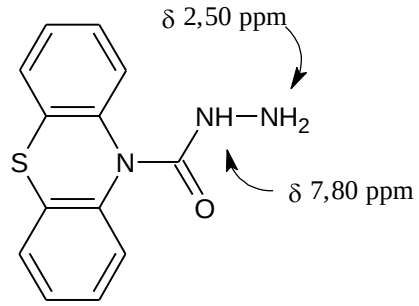


3a-f

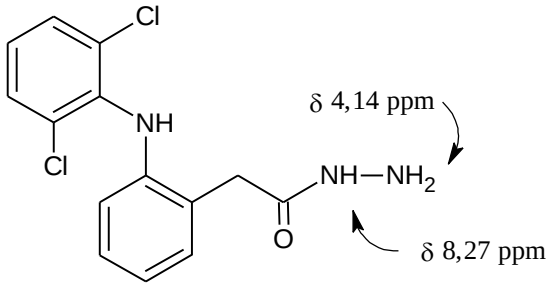
Proton Konumu	**2**	**3a**	**3b**	**3c**	**3d**	**3e**	**3f**
		R=H	**R=CH_3**	**R=C_2H_5**	**R=C_3H_7**	**R=C_4H_9**	**R=C_6H_5**
CONH	7,00	8,85	8,87	8,89	8,56	8,55	8,79
16	7,19	7,07	7,08	7,07	7,10	7,10	7,17-7,08
17	6,35	6,65	6,64	6,64	6,60	6,60	6,66
SCH	-	3,79	3,79	3,79	3,79	3,79	3,75
18	2,52	2,39	2,39	2,39	2,41	2,42	2,42
6 aks	-	1,88	1,94	1,93	1,93	1,92	2,13
10 ekv	-	1,82	1,85-1,76	1,83	1,83	1,90-1,85	2,04-1,94
6 ekv	-	1,74	1,73	1,81-1,68	1,81-1,73	1,85-1,77	1,94-1,85
10 aks	-	1,73	1,85-1,76	1,81-1,68	1,81-1,73	1,85-1,77	2,04-1,94
7 ekv ve 9 ekv	-	1,72-1,65	1,68-1,60	1,81-1,68	1,73-1,66	1,77-1,69	1,94-1,85
7 aks ve 9 aks	-	1,51-1,36	1,26-1,08	1,28-1,03	1,27-1,05	1,32-1,15	1,83-1,65
19	-	1,49	1,49	1,49	1,49	1,50	1,53
8	-	1,58-1,51 1,04-0,93	1,26-1,08	1,03-0,93	1,27-1,05	0,85	2,38

* Numaralandırmada nomenklatür kuralları göz önüne alınmamıştır.

Yapısında karbohidrazid artığı taşıyan bazı bileşiklerde NH protonuna ait pikin δ 7,21-8,27 ppm ve NH_2 grubuna ait pikin δ 2,50-4,14 ppm aralığında saptandığı gözlemlenmektedir (72, 73, 81).

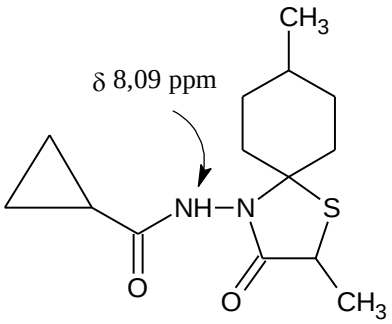


(81)

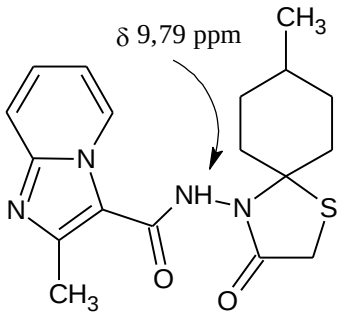


(72)

3a-f'nin yapısında bulunan karboksamid grubunun NH pikinin de δ 8,55-8,89 ppm arasında değiştiği gözlenmiştir. Benzer yapıda bileşiklerin sentezlendiği çalışmalarda CONH protononuna ait kimyasal kayma değerinin δ 7,42-10,45 ppm aralığında değiştiği saptanmıştır (62, 66, 67, 73).

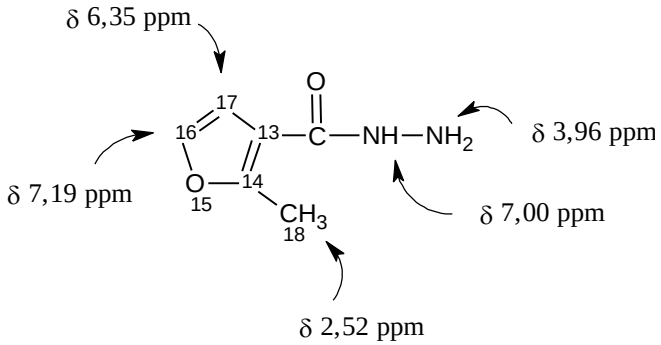


(73)

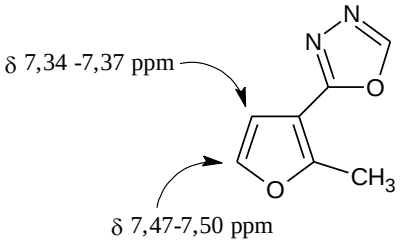


(62)

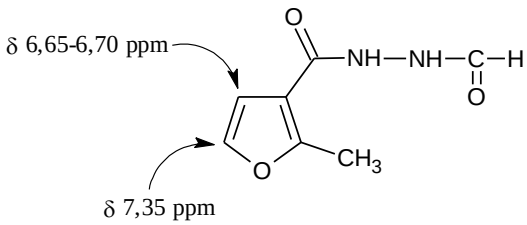
Bileşik **2**'nin ^{1}H-NMR spektrumunda 16 ve 17 konumundaki (konumlandırmalarda, sayfa 99'da kullanılan sistem izlenmektedir) protonlara ait dublet şeklindeki piklerin sırasıyla δ 7,19 ppm (^{3}J=0,97 Hz) ve 6,35 ppm'de (^{3}J=0,97 Hz); 18 konumundaki metil protonlarına ait singlet şeklindeki pikin ise δ 2,52 ppm'de izlendiği saptanmıştır (Tablo 5-4).



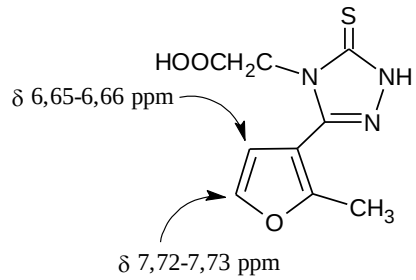
3a-e bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde 16 ve 17 konumundaki protonlara ait dublet şeklindeki piklerin sırasıyla δ 7,07-7,10 ppm (^{3}J=1,95 Hz) ve δ 6,60-6,65 ppm (^{3}J=1,95 Hz) arasında değiştiği saptanmıştır. **3f**'de 16 konumundaki protona ait pik δ 7,08-7,17 ppm aralığında fenil-4-H, fenil-2-H ve fenil-6-H ile birlikte multiplet şeklinde, 17 konumundaki protona ait pik ise δ 6,66 ppm'de dublet (^{3}J=1,95 Hz) şeklinde izlenmiştir (Tablo 5-4). 2003'de Shehata 2-metilfuran halkası içeren bileşikleri sentezlediği çalışmasında, aromatik protonlara ait kimyasal kayma değerlerini δ 6,65-7,85 ppm aralığında; Siwek ve arkadaşları ise 2008'de yaptıkları iki ayrı çalışmada, bu protonlara ait kimyasal kayma değerlerini sırasıyla δ 7,42-7,76 ve δ 5,60-6,93 ppm aralığında izlemişlerdir (24, 26, 27).



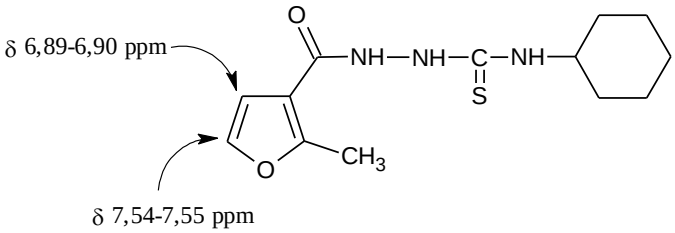
(24)



(24)

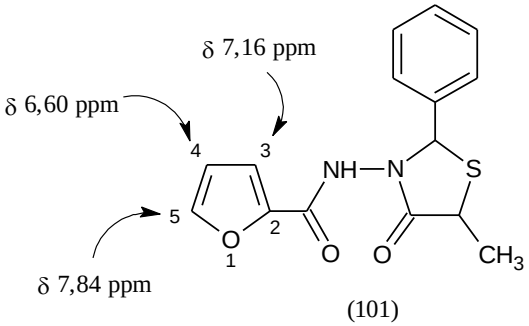


(27)

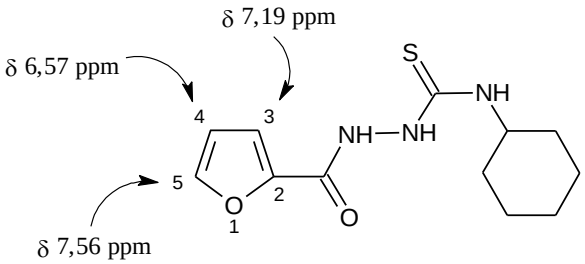


(26)

Yapısında furil artığı taşıyan bazı bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde, furan-5-H protonuna ait pikin δ 7,56-7,92 ppm; furan-3-H ve furan-4-H protonlara ait piklerin δ 7,13-7,31 ppm ve δ 6,57-6,67 ppm aralığında yer aldığı gözlenmiştir (101, 102).

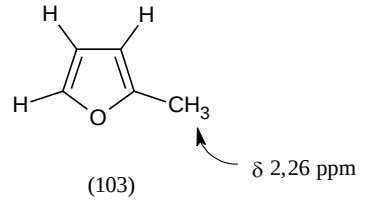


(101)

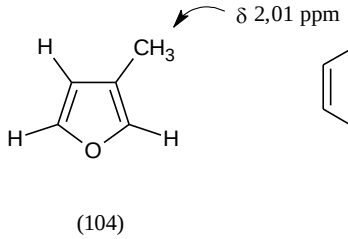


(102)

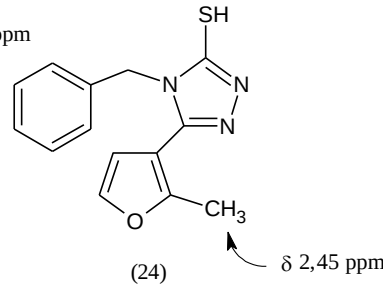
2-Metilfuranda δ 2,26 ppm'de (103), 3-metilfuranda δ 2,01 ppm'de (104) singlet şeklinde izlenen metil protonları **3a-f** bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumlarında δ 2,39-2,42 ppm aralığında singlet şeklinde izlenmektedir (Tablo 5-4). Benzer yapıdaki bileşiklerin kazanıldığı bazı makalelerde bu protonlara ait kimyasal kayma değerlerinin δ 2,28-2,54 ppm arasında gözlemlendiği bildirilmiştir (26, 27, 24).



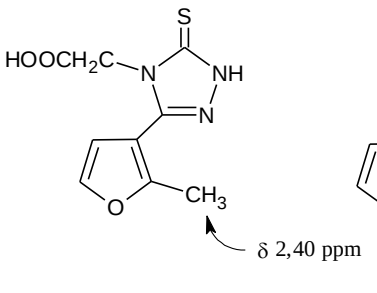
(103)



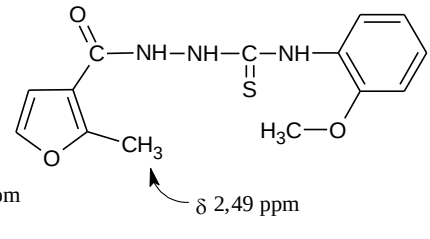
(104)



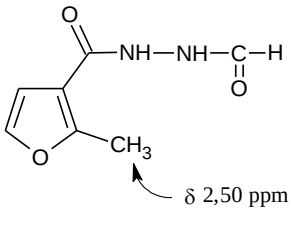
(24)



(27)

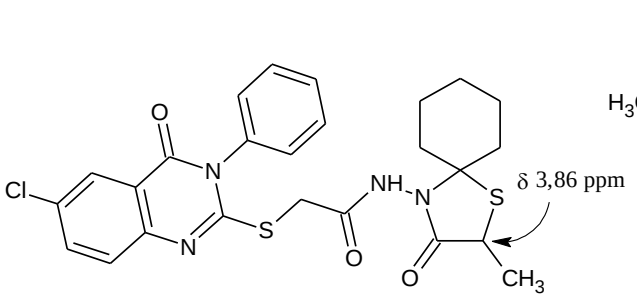


(26)

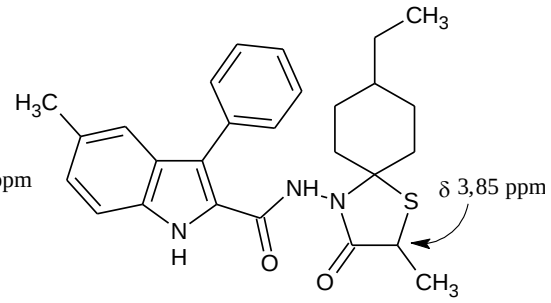


(24)

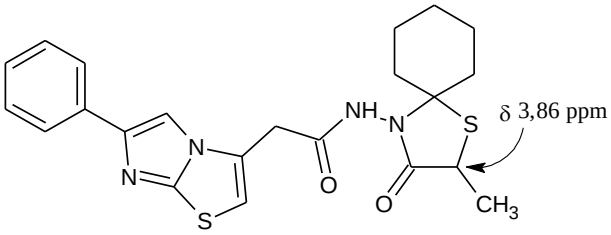
3a-f bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde 2 konumundaki (konumlandırmalarda, sayfa 99'da kullanılan sistem izlenmektedir) protona ait kuvartet şeklindeki pikin δ 3,75-3,79 ppm arasında değiştiği saptanmıştır (Tablo 5-4). 1998'de Karalı ve arkadaşları, sentezledikleri bileşiklerde bu protona ait kimyasal kayma değerlerini δ 3,84-3,86 ppm aralığında izlemişlerdir (53). Elde ettikleri bileşiklerin aynı konumlarındaki protonun kimyasal kayma değerlerini, 2000'de Öztürk δ 3,84-3,85 ppm arasında (55), 2002'de Ulusoy δ 3,86'da (58) ve 2009'da Tanrıver δ 3,72-3,78 ppm (73) arasında değiştiğini bildirmişlerdir.



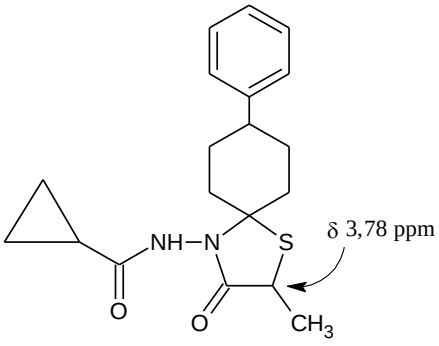
(53)



(55)



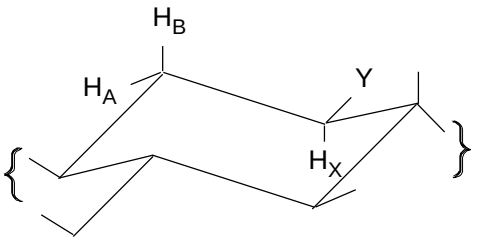
(58)



(73)

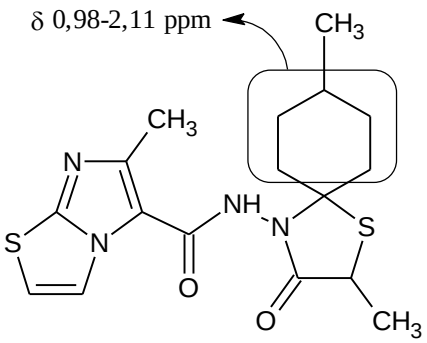
Yapısında siklohekzan artığı bulunan bileşiklerde siklohekzanın karbon-karbon bağlarının oluşturduğu bağ anizotropisinin etkisi görülmektedir. Bu etki sebebiyle siklohekzana ait protonlar ekvatoryel ve aksiyel olmak üzere ayrı ayrı rezonansa gelebilirler ve göreceli olarak ekvatoryel protonlara ait pikler aşağı alanda, aksiyel protonlara ait pikler daha yukarı alanda izlenir. Pikler arasında yaklaşık δ 0,5 ppm fark vardır. Bu fark, ekvatoryel protonların, karbon-karbon tek bağlarının oluşturduğu antiperdeleme bölgesinde bulunmasından kaynaklanmaktadır (105).

Sandalye tipli bir siklohekzanın tipik ^{1}H-^{1}H etkileşme sabiti (J) değerleri, visinal ($^{3}J_{HH}$) $J_{1,2}$=12 (aksiyel-aksiyel), 3 Hz (ekvatoryel-aksiyel ya da ekvatoryel-ekvatoryel) ve geminal ($^{2}J_{HH}$) J=12,5 Hz'dir (106). Aynı karbon üzerindeki ekvatoryel ve aksiyel yerleşmiş ve konformasyonel olarak kilitlenmiş altı üyeli bir halkada aynı karbon üzerindeki ekvatoryel ve aksiyel hidrojenler bir ABX ya da bir ABC bölünme sisteminin AB kısmını oluşturabilirler. Örneğin H_A ekvatoryel, H_B aksiyele göre yaklaşık 0,1 ile 0,7 ppm kadar daha az gölgelenmiştir. $^{2}J_{AB}$ yaklaşık 12-15 Hz dir. $^{3}J_{BX}$ (aksiyel-aksiyel) 5-10 Hz civarında olup $^{3}J_{AX}$ aksiyel-ekvatoryel 2-3 Hz civarındadır (107).

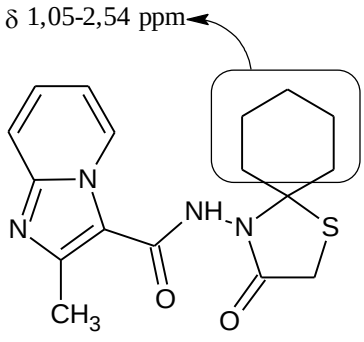


Bileşiklerimizi oluşturan spiro sistemde bulunan 6, 7, 8, 9 ve 10 konumlarındaki protonlar rijidite sebebiyle aksiyel ya da ekvatoryel olarak tanımlanabilir ve spirosiklohekzan halka yapısı içinde kilitlenmiş durumdadırlar. Böyle bir sistemde çok çeşitli etkileşim kombinasyonları ortaya çıkabilir ve protonların kimyasal kayma değerlerinin birbirine yakın olduğu sistem çok karmaşık görünmektedir.

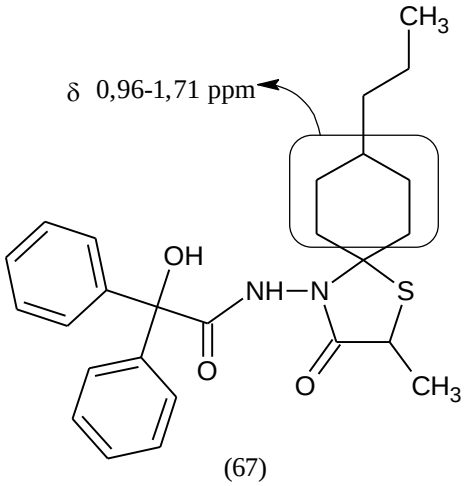
Yapısında 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on sistemini taşıyan benzer bileşiklerin elde edildiği bazı çalışmalar incelendiğinde DMSO-d_6 içinde alınan spektrumlarda siklohekzan artığı üzerindeki protonların tamamının δ 0,80-2,54 ppm arasında izlendiği bildirilmektedir (1, 55, 57-59, 62, 63, 65-67).



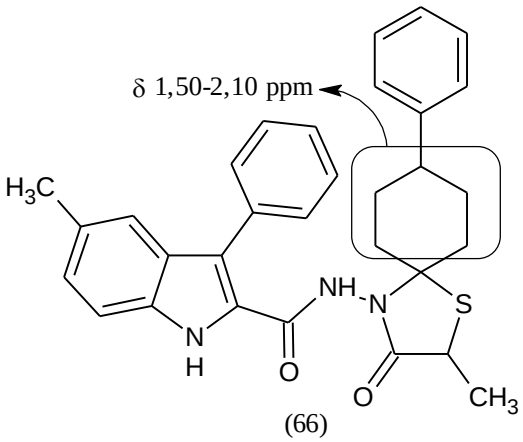
(1)



(62)



(67)

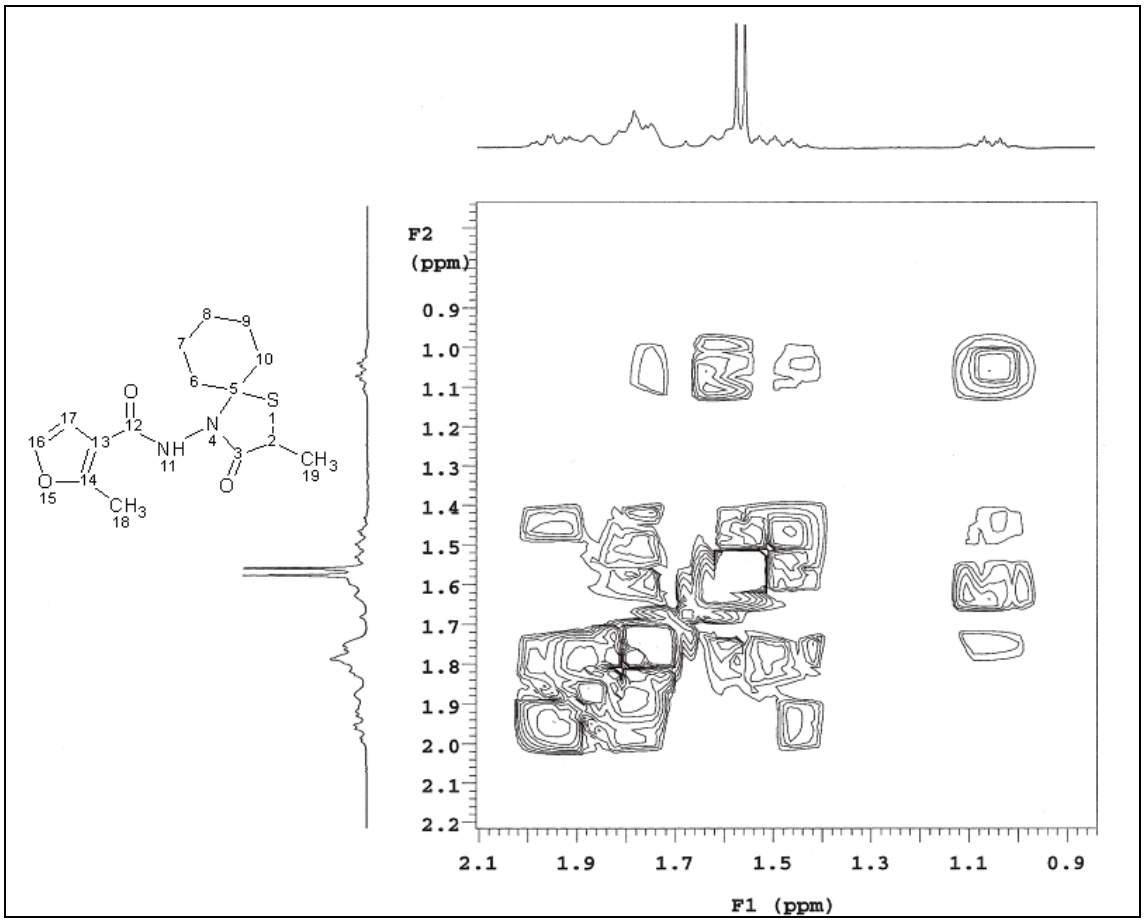


(66)

3a-f bileşiklerinin yapısındaki siklohekzan artığının taşıdığı tüm protonlar δ 0,81-2,13 ppm aralığında rezonansa gelmiştir (Tablo 5-4). **3f** bileşiğinde izlenen kimyasal kayma farklılıklarının diğer bileşiklerin kimyasal kayma değerlerinden yüksek olması, 8 konumundaki aromatik halkanın, spiro sistemin siklohekzan kısmı üzerindeki negatif indüktif etkisinden kaynaklandığı şeklinde açıklanabilir.

500 MHz'lik spektrofotometre ile alınan spektrumlarımız bu karmaşık görünümlü etkileşimlerin hangi protonlardan kaynaklandığının anlaşılabilmesine önemli ölçüde izin vermektedir. Bileşiklerimizin sözkonusu aralıkta rezonansa gelen ilk sinyalleri 6 ve 10 (**3f** hariç-söz konusu aralıkta ikinci sırada yer almaktadır) konumunda yer alan dört protondan kaynağını almaktadır. Bu dört proton 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on sisteminde kimyasal olarak ekivalan olmaları ve sistemin 7, 8 ve 9 konumlarında yerleşmiş diğer protonlarından daha az gölgelenmeleri nedeniyle daha düşük alanda rezonansa gelmektedirler. Bütün bileşiklerde merkezi δ 1,88-2,13 ppm aralığında izlenen proton sistemin 6 ile işaretlenmiş aksiyel protonudur. Kuramsal olarak dört dublet (dddd) olarak beklenen 6 konumunda aksiyel yönelmiş bu proton, **3a-f** spektrumlarında iki dubletin kimyasal kaymalarının hemen hemen aynı olması nedeni ile dublet dublet dublet (ddd) olarak izlenmektedir. Bu proton 6 konumunda yer alan 6 ekvatoryel protonu ile geminal etkileşim içindedir. Bu etkileşim **3a'**nın COSY spektrumunda izlenmektedir (Bakınız Şekil 5-1). Söz konusu protonun kimyasal kaymasının diğer kanıtını ise 7 aksiyel protonu ile yaptığı ^{3}J=13,18 Hz ve 7 ekvatoryel protonu ile yaptığı ^{3}J=3,90 Hz'lik bölünme sistemidir. Göreceli olarak ekvatoryel protonlara ait piklerin aksiyel protonlara göre yaklaşık δ 0,5 ppm fark ile aşağı alanda

izlenmesi beklenirken aksiyel protonun sistemin bu bölgesinde daha düşük alanda rezonansa gelmesi yakınlardaki karbonil grubunun oluşturduğu anizotropik etki altında kalışı ile açıklanabilir. **3a**, **3c** ve **3d** bileşiklerinde bu protonu izleyen yaygın dublet 10 konumunda yer alan protona aittir ve aynı karbon atomu üzerindeki diğer proton (10 aksiyel) ile geminal etkileşim içindedir (^{2}J=12,69 Hz). Bu etkileşim COSY spektrumunda izlenmektedir (Bakınız **3a**'nın COSY spektrumu, Şekil 5-1). 10 ekvatoryel yerleşmiş proton olarak yorumladığımız protona ait dublette 10 ekvatoryel-9 aksiyel ve 10 ekvatoryel-9 ekvatoryel etkileşimler multipletler olarak yer almakta ancak etkileşim sabitlerinin hesaplanmasına olanak vermemektedir.



Şekil 5-1: 3a'nın COSY spektrumu (0,9-2,1 ppm)

3a'nın NMR spektrumunda δ 1,65-1,79 ppm aralığında yer alan dört proton entegral değeri olan diğer multiplet 6 ekvatoryel, 10 aksiyel, 7 ve 9 ekvatoryel protonlarından kaynağını almaktadır. Multipletin içinde ayırt edilebilen, merkezleri

sırasıyla δ 1,74 ve δ 1,73 ppm olan iki dublet yine 6 ve 10 konumlarında yer alan protonlar ile ilgili olup ilki aynı karbon atomları üzerinde yer alan 6 ekvatoryel-6 aksiyel etkileşiminden kaynaklanmakta ve ^{2}J=12,69 Hz'lik bir ekileşim sabiti göstermektedir. ^{3}J=13,18 Hz'lik etkileşim sabiti ile 10 aksiyel-9 aksiyel etkileşimi ise dublet çiftinin ikincisini meydana getirmektedir. 7 ve 9 ekvatoryel protonları olarak nitelendirdiğimiz protonların ve daha önce irdelediğimiz 6 ve 10 protonların sistemdeki yerleşim yerleri DEPT, HSQC, HMBC ve COSY spektrumları ile desteklenmektedir. Merkezi δ 1,54 ppm'de bulunan ve 8 aksiyel ile geminal etkileşim yaparak oluşan yaygın dublet, 8 ekvatoryel protondan kaynaklanmakta ve çözücünün su piki ile karışmış olarak izlenmektedir. δ 1,36-1,51 ppm aralığında metil (19 numara ile işaretli), 7 ve 9 konumlu aksiyel protonlar yer almaktadır. Metil grubu sistemin 2 konumundaki hidrojen ile etkileşimle δ 1,49 ppm'de ^{3}J=6,83 Hz'lik dubleti meydana getirmektedir. Bu dublet bileşiklerimizde (**3a-f**) δ 1,49-1,53 ppm aralığında ve aynı etkileşim sabiti ile yer almaktadır. 9 aksiyel protonu kısmen de olsa etkileşim analizine olanak vermektedir. Komşusu olan 8 ve 10 protonları ile ^{3}J=13,18 Hz, ^{3}J=3,41 Hz değerlerinde etkileşim sabitleri ile bölünmektedir. **3a** bileşiğinin NMR spektrumunda en yüksek alanda izlenen proton, 8 aksiyel protonu olup δ 0,98 ppm merkezli bir dubletler topluluğu halinde rezonansa gelmekte ve 8 ekvatoryel olarak yerleşen proton ile geminal etkileşimde bulunmaktadır. Bu etkileşim COSY spektrumunda izlenebilmektedir (Bakınız Şekil 5-1). Proton ^{3}J=13,18 Hz'lik etkişim sabiti değeri ile komşusundaki 7 ve 9 aksiyel protonları ile dubletler oluşturmaktadır. Bu dubletler ^{3}J=3,90 ve ^{3}J=3,41 Hz'lik aksiyel-ekvatoryel (ekvatoryel-ekvatoryel) etkileşimleri göstermektedir.

3b-e bileşiklerinde molekülün 8 konumu alkil (metil, etil, propil ve *ter*-butil), **3f** bileşiğinde ise fenil grubu ile sübstitüe durumdadır. Ekvatoryel olarak yerleşmiş olan bu grupların sübstitüent taşımayan **3a'**ya göre spiro sistemin geometrisi ve elektronik yapısı üzerinde etkili olduğu ve bu etki spiro sistem üzerindeki hidrojenlerin NMR spektrumlarında izlenmektedir. **3b-f**'nin NMR spektrumlarında üç dublet halinde izlenen 6 aksiyel protonunun 7 aksiyel ve ekvatoryel etkileşimleri (^{3}J=13,18 Hz ve ^{3}J=3,90 Hz) izlenebilmektedir. **3b**'nin 10 aksiyel ve 10 ekvatoryel protonları δ 1,76-1,85 ppm'de aynı yerde rezonansa gelerek multiplet oluşturmaktadır. Bileşiğin 6 ekvatoryel protonu ise merkezi δ 1,73 ppm olmak üzere ^{2}J=12,69 Hz geminal etkileşim

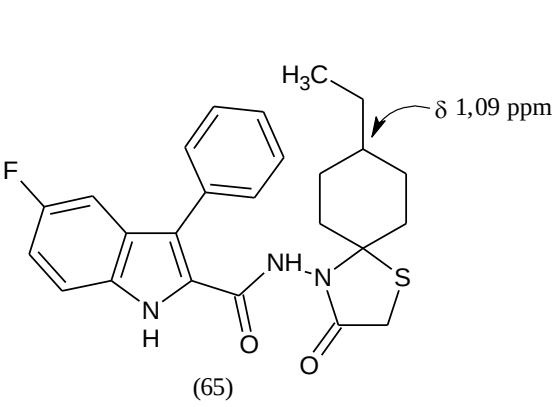
yapan yaygın bir dublet oluşturmaktadır. **3c**'nin spektrumu 6 ekvatoryel, 10 aksiyel, 7 ve 9 ekvatoryel protonları δ 1,81-1,68 ppm aralığında etkileşim analizine olanak vermeyen multipletler halinde rezonansa gelmişlerdir. **3e**'nin 10 ekvatoryel protonu, kısmen 6 aksiyel protonu ile örtüşmüş haldedir ve benzer örtüşme 10 aksiyel ile 6 ekvatoryel protonlarının sinyallerinde de izlenmektedir. **3e**'nin spektrumunda merkezi δ 1,79 ppm olan dublet dublet 6 ekvatoryel protondan kaynaklanmaktadır (^{2}J=12,69 Hz ve ^{3}J=3,42 Hz). **3f**'nin 10 ekvatoryel ve aksiyel protonları δ 1,94-2,04 ppm aralığında, 6, 7 ve 9 ekvatoryel protonları δ 1,85-1,94 ppm aralığında etkileşim analizine olanak vermeyecek şekilde multipletler oluşturarak rezonansa gelmektedirler. **3b**, **3d** ve **3e**'nin 7 ve 9 ekvatoryel protonları δ 1,80-1,70 ppm'de birlikte rezonansa gelerek multiplet oluşturmaktadır. **3c**, **3e** ve **3f'**de 7 ve 9 aksiyel yönlenmiş protonlar δ 1,03-1,83 ppm bölgesinde dublet ve triplet topluluklarından oluşmuş ancak analize olanak vermemektedir. Ancak topluluk içinde yer alan sinyaller grubunda daha yüksek alanda kalan pikler grubunun, 7 aksiyel protonlarından kaynaklandığı HSQC spektrumlarından anlaşılmaktadır. (Bakınız **3e**'nin HSQC spektrumu, Şekil 5-8).

8 konumu alkil (metil, etil, propil ve *ter*-butil) ve fenil sübstitüe olan bileşiklerde aksiyel yerleşmiş 8 protonu, **3b**, **3c**, **3d** ve **3e**'nin NMR spektrumlarında δ 0,85-1,27 ppm aralığında, **3f**'de ise aromatik halkanın yol açtığı elektron çekici etki ile δ 2,38 ppm merkezli tripletin tripleti halinde rezonansa gelmektedir. **3b** ve **3d** spektrumlarında multipletler halinde izlenen 8 protonu **3b**'de 7 ve 9 aksiyel, **3d**'de ise 7 ve 9 aksiyel protonlar ve **3d**'nin propil artığı ikinci metilen protonu (14 konumlu) sinyalleri ile birlikte yer almaktadır. 8 protonu **3c**'nin spektrumunda δ 0,93-1,03 ppm aralığındadır. **3e**'nin spektrumunda δ 0,85 ppm merkezli tripletin tripleti, 7 ve 9 aksiyel protonları ile (^{3}J=12,20 Hz) ve 7 ve 9 ekvatoryel protonları ile etkileşimler (^{3}J=2,93 Hz) sonucu oluşmuştur. Benzer bölünmeyi (δ 2,38 ppm merkezli, tripletin tripleti) **3f** 8 protonu göstermekte olup 7 ve 9 aksiyel protonlar (^{3}J=12,20 Hz) ve 7 ve 9 ekvatoryel protonları ile etkileşimler (^{3}J=3,42 Hz) sonucu meydana gelmektedir.

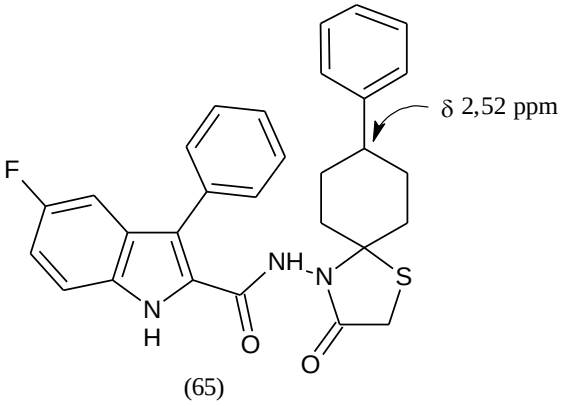
Yaptığımız analize katkısı olan literatür aşağıda özetlenmiştir.

2005'te Cihan, sentezlediği bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumlarında 8 konumundaki protonun kimyasal kayma değerinin, aynı konumda alifatik sübstitüent taşıyan bileşiklerde δ 1,00-1,38 ppm aralığında, aromatik sübstitüent taşıyan

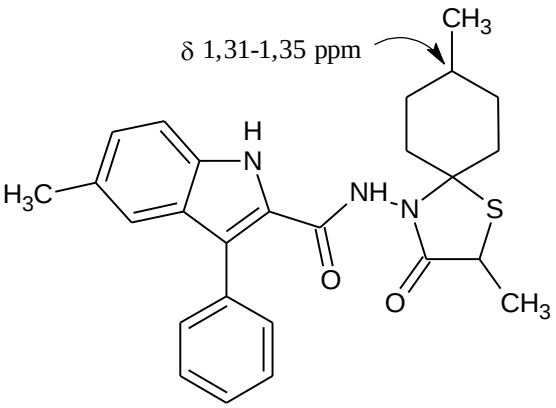
bileşiklerde ise δ 2,52 ppm'de gözlendiğini bildirmiştir (65). 2006'da Güzel ve arkadaşları çalışmalarında kazandıkları bileşiklerde, 8 konumundaki protonun δ 0,83-2,10 ppm aralığında rezonansa geldiğini tespit etmiştir (66, 67).



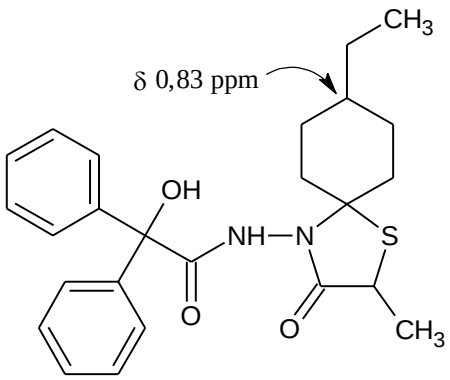
(65)



(65)

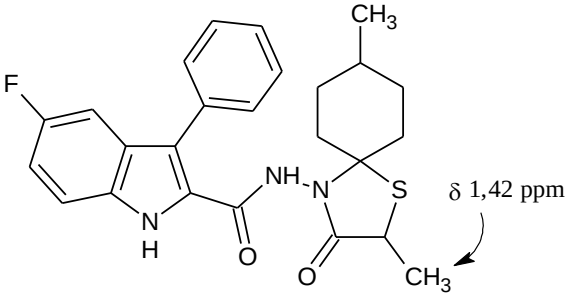


(66)

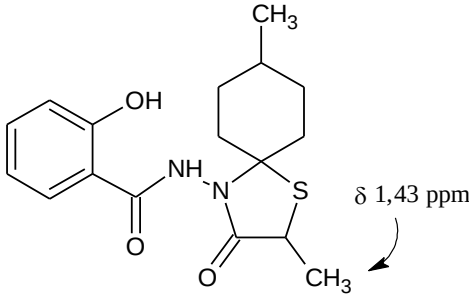


(67)

2005'de Cihan 19 konumundaki protonlara ait kimyasal kayma değerinin δ 1,32-1,46 ppm aralığında dublet şeklinde (65), 2010'da Vanderlinden ve arkadaşları δ 1,46-1,57 ppm aralığında dublet şeklinde (1) gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

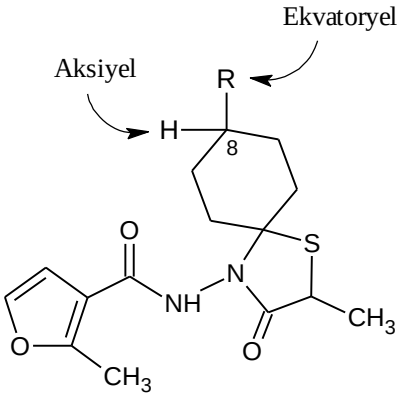


(65)

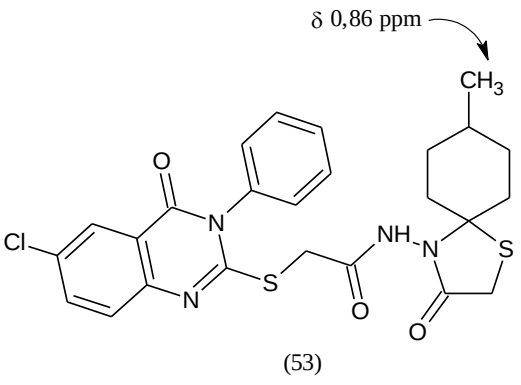


(1)

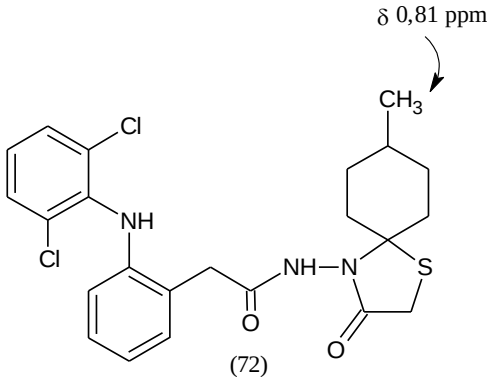
Bileşiklerinin taşıdıkları ortak protonların yanı sıra **3b-f** maddelerinin 8 konumunda sahip oldukları sübstitüentlere ait protonların ^{1}H-NMR spektrumlarındaki yerleri, sübstitüentin yapısının aromatik, alifatik, düz zincirli veya dallanmış zincirli oluşuna göre değişiklik göstermektedir.



3b bileşiğinin 8 konumundaki metil grubuna ait pikler δ 0,82 ppm'de dublet (^{3}J=5,86 Hz) şeklinde kaydedilmiştir. Sentezledikleri bileşiklerin 8 konumlarındaki metil grubuna ait pikleri; 1998'de Karalı ve arkadaşları δ 0,86 ppm'de (53), 2001'de Ur δ 0,90 ppm'de (57), 2002'te Ulusoy δ 0,82 ppm'de (58) ve 2009'da Nassozi δ 0,81 ppm'de (72) izlemişlerdir.



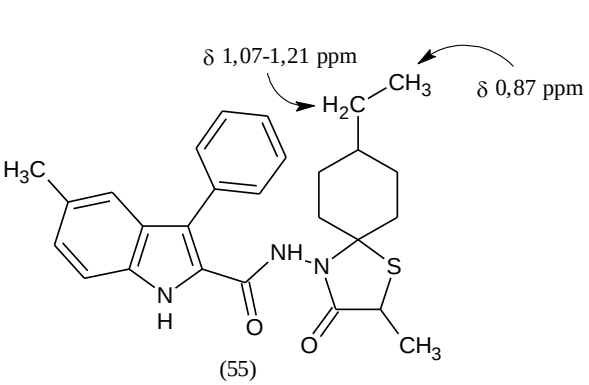
(53)



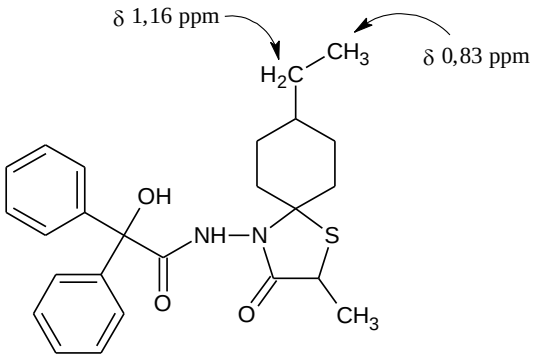
(72)

3c bileşiğinin 8 konumundaki etil grubunun -CH_2- protonlarına ait pikler merkezi δ 1,15 ppm'de kuintet (^{3}J=7,32 Hz) şeklinde, -CH_3 protonlarına ait pikler ise δ 0,78 ppm'de triplet (^{3}J=7,32 Hz) şeklinde gözlemlenmiştir. 2000'de Öztürk, yürüttüğü çalışmada elde ettiği maddelerden 8 konumunda etil grubu taşıyan bileşiklerde, -CH_2-

protonlarına ait pikleri δ 1,07-1,21 ppm aralığında multiplet olarak, metil protonlarına ait pikleri ise δ 0,87 ppm'de triplet şeklinde izlemiştir (55). 2006'da Güzel ve arkadaşlarının sentezledikleri 8 konumunda etil grubu taşıyan bileşikte -CH_2- protonlarına ait pikler δ 1,16 ppm'de kuintet olarak, metil protonlarına ait pikler ise δ 0,83 ppm'de triplet şeklinde bildirilmiştir (67).

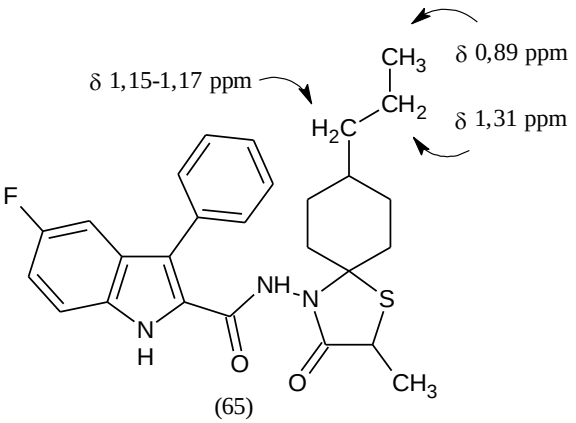


(55)

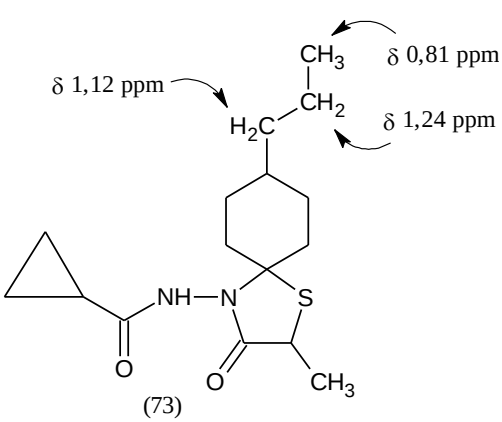


(67)

3d bileşiğinin 8 konumundaki propil uzantısının -C<u>H</u>$_2$CH$_2$CH$_3$ protonlarına ait pikler merkezi δ 1,10 ppm'de multiplet şeklinde, -CH$_2$C<u>H</u>$_2$CH$_3$ protonlarına ait pikler merkezi δ 1,20 ppm'de multiplet şeklinde ve -CH$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_3$ protonlarına ait pikler δ 0,79 ve δ 0,81 ppm'de toplam üç protona karşılık gelen iki triplet (^{3}J=7,32 Hz) halinde izlenmiştir (olasılıkla iki farklı uzaysal çevreleri olduğu için). Benzer bileşiklerin kazanıldığı bazı çalışmalarda, propil uzantısının -C<u>H</u>$_2$CH$_2$CH$_3$ protonlarına ait piklerin δ 1,10-1,17 ppm aralığında kuvartet şeklinde, -CH$_2$C<u>H</u>$_2$CH$_3$ protonlarına ait piklerin δ 1,14-1,32 ppm aralığında multiplet şeklinde ve -CH$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_3$ protonlarına ait piklerin δ 0,75-0,89 ppm aralığında triplet şeklinde görüldüğü bildirilmiştir (65-67, 73).



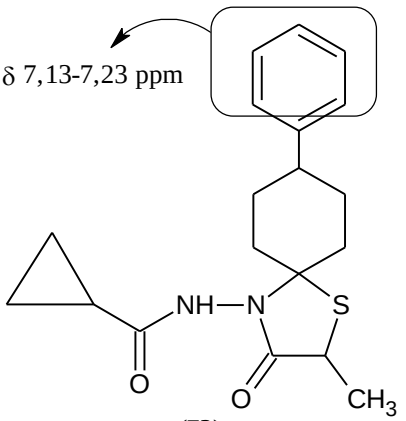
(65)



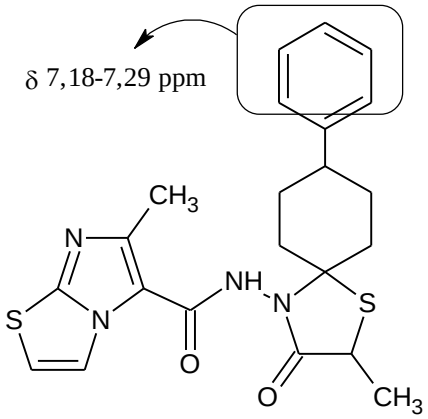
(73)

3e bileşiğinin 8 konumundaki *ter*-bütil grubunun metil protonlarına ait pik δ 0,77 ppm'de keskin bir singlet olarak saptanmıştır.

3f bileşiğinin 8 konumundaki fenil sübstitüentinin C_3-H ve C_5-H protonlarına ait pikler δ 7,19-7,27 ppm'de multiplet şeklinde, C_4-H, C_2-H ve C_6-H protonlarına ait pikler δ 7,08-7,17 ppm'de multiplet şeklinde tespit edilmiştir. 2009'da Tanrıver sentezlediği bileşiklerin 8 konumundaki fenil sübstitüentinin protonlarına ait pikleri; δ 7,13-7,23 ppm aralığında (73), 2010'da Vanderlinden ve arkadaşları ise; δ 6,99-7,29 ppm aralığında gözlediklerini bildirmişlerdir (1).



(73)



(1)

5.3.4. ^{13}C-NMR Verilerinin Tartışılması

Çalışmamızda bileşiklerimizin ^{13}C kimyasal kayma değerleri, HMBC, DEPT ve APT spektrumlarından yararlanılarak belirlenmiş olup protonların kimyasal kayma değerleri ve bağlı bulundukları karbonların kimyasal değerleri belirlenmiştir. Elde edilen değerler bazı bileşiklerde HSQC spektrumları ile ilişkilendirilmiştir.

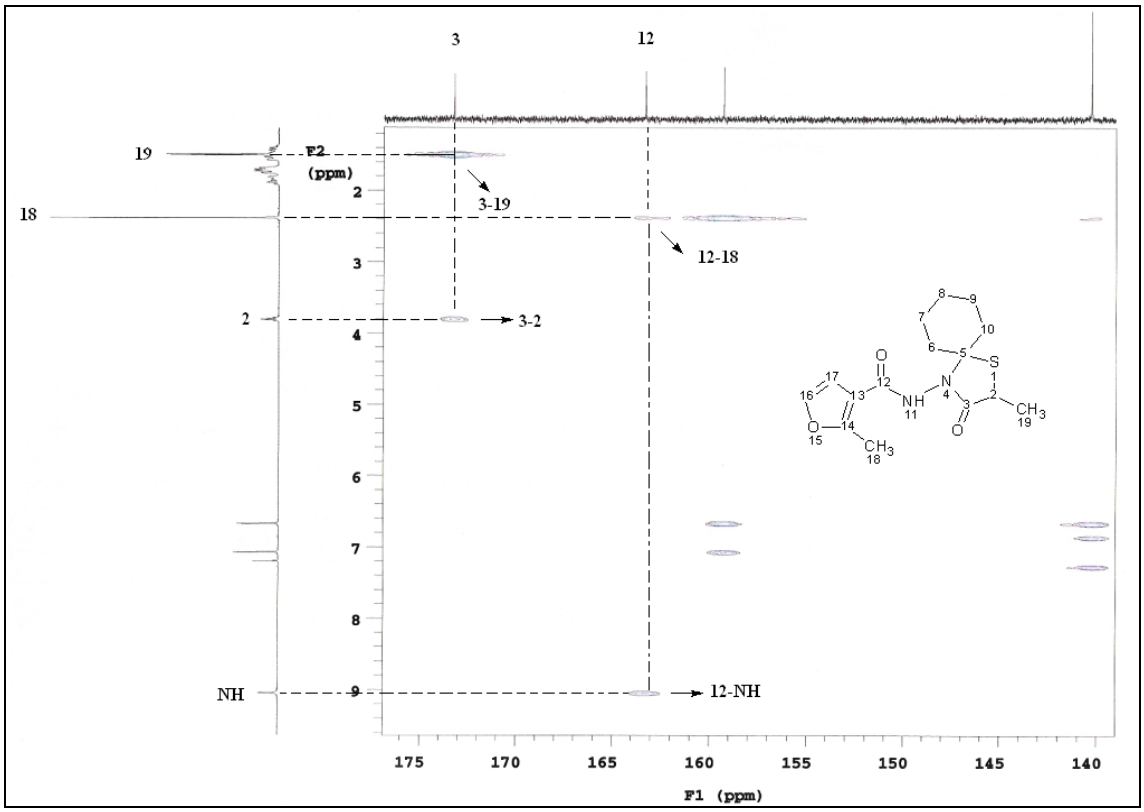
HMBC (**H**eteronuclear **M**ulti **B**ond **C**oherence) deneyi ile bir ya da daha fazla bağ uzaklığında ^{13}C-^{1}H ilişkileri gösterilerek yapı hakkında ayrıntılı bilgi edinilebilmektedir. Doğrudan olmasa bile böyle bir spektrum aracılığıyla bir molekülde bulunan karbon-karbon ilişkileri ortaya konur. Bu yöntemin avantajlarından biri de katerner karbonların çevresi hakkında önemli bilgilerin elde edilmesidir. Değerlendirme için moleküllerin hem ^{1}H-NMR hem de ^{13}C-NMR bilgilerinin ilişkilendirilmesi gereklidir.

DEPT (**D**istortionless **E**nhanced by **P**olarization **T**ransfer) ölçümünde molekülde bulunan primer, sekonder, tersiyer ve katerner karbonlar arasında ayrım yapılabilmekte ancak bileşikte yer alan katerner karbonlar spektrumda gözlenmemektedir. **APT (A**ttached **P**roton **T**est) yönteminde ise katerner, metil (CH_3), metilen (CH_2) veya metin (CH) karbonlarına ait tüm pikler spektrumda yer almaktadır. Bunlardan katerner ve metilen karbonlarına ait pikler yukarı doğru, metin ve metil karbonlarına ait pikler ise aşağı doğru kaydedilmektedir.

Ayrıca ^{13}C ve ^{1}H çekirdekleri arasındaki etkileşimi gösteren **HSQC** (**H**eteronuclear **S**ingle **Q**uantum **C**orrelation) yöntemi ile karbon atomları ve bunlara doğrudan bağlı olan protonlar arasındaki etkileşim tespit edilebilmektedir.

Bileşiklerimizin ^{13}C-NMR spektrumları ayrıca alınmamış olup bileşiklerimizdeki karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri HMBC spektrumlarında yer alan F_1 skalasından sağlanmıştır. Bütün bileşiklerde bulunan aynı karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri Tablo 5-5'de topluca verilmiş bulunmaktadır.

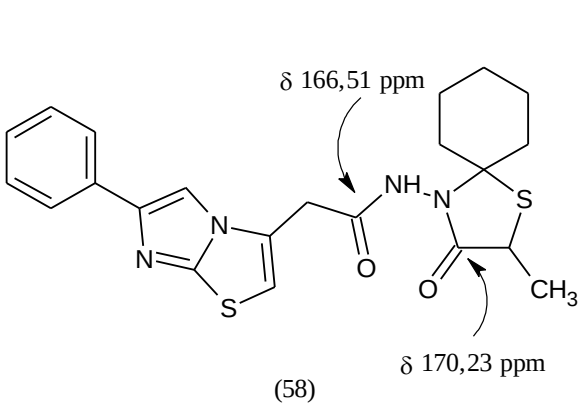
Spektumlarda az gölgelenen karbon atomları karbonil gruplarının karbon atomlarıdır. Amid ve spiro sistem üzerinde yer alan bu karbonil grubu karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri HMBC spektrumları aracılığıyla kolaylıkla belirlenmiştir. 3 numaralı karbonunun spektrumdaki yeri 2 ve 19 konumlarındaki protonlar ile ilişkili olmasıyla kesinleştirilmiştir (**3a**'nın HMBC spektrumu örnek spektrum olarak alınmıştır, Şekil 5-2). **3a-f** bileşiklerinde 3 numara ile işaretli karbonil karbon atomunun (konumlandırmalarda, sayfa 99'da kullanılan sistem izlenmektedir) kimyasal kayma değerlerinin δ 171,98-173,34 ppm aralığında değiştiği görülmektedir (Tablo 5-5).



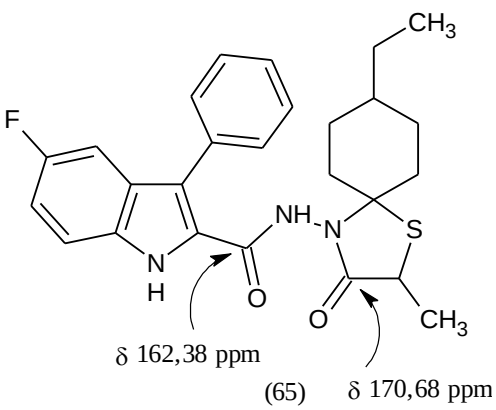
Şekil 5-2: 3a'nın HMBC spektrumu (140-175 ppm)

Diğer karbonil karbonunun (12 numara ile işaretli) rezonans değeri ise δ 162,08-168,28 ppm aralığında olup (Tablo 5-5) 18 konumundaki metil protonları ve amid grubunun NH protonu ile ilişki göstermesiyle saptanmıştır (Şekil 5-2).

Benzer yapıdaki bileşiklerin yer aldığı çalışmalarda; tiyazolidinon çekirdeğindeki karbonil karbonuna ait rezonans değerlerinin δ 167,64-182,17 ppm aralığında, CONH karbonunun kimyasal kayma değerinin ise δ 162,19-170,67 ppm aralığında değiştiği bildirilmektedir (53, 58, 65-67).

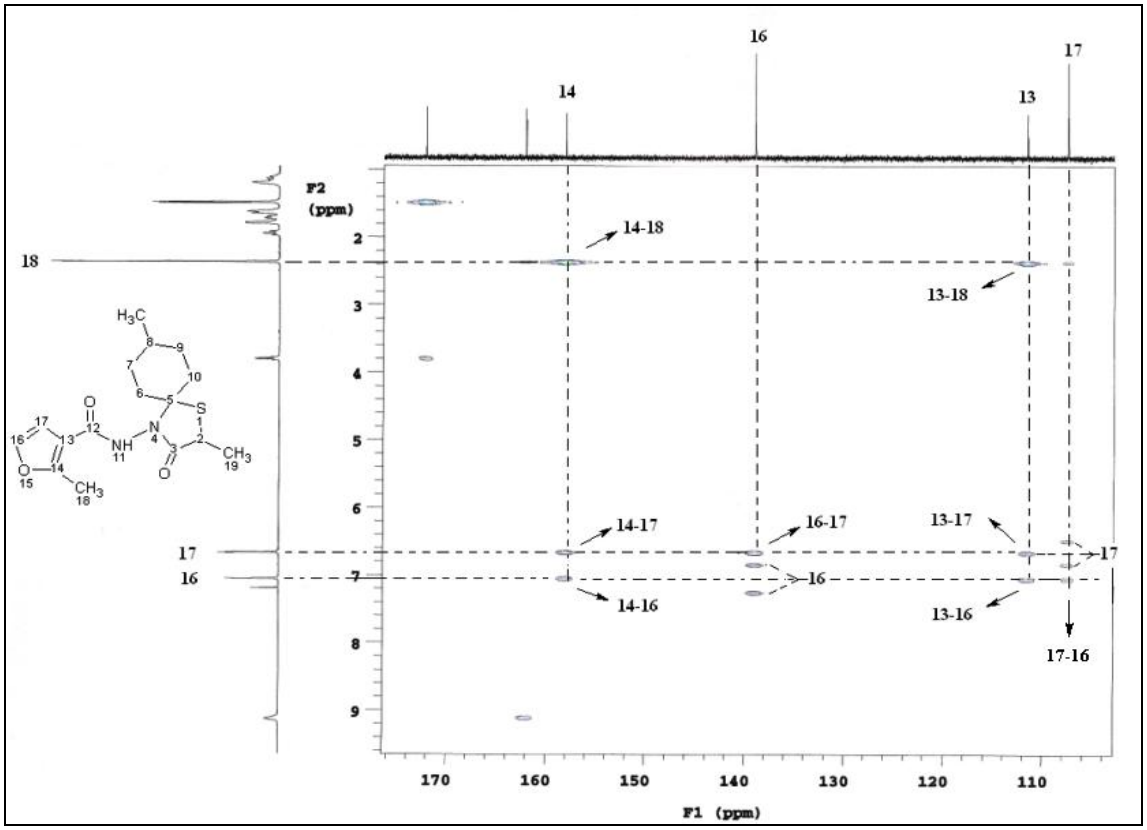


(58)



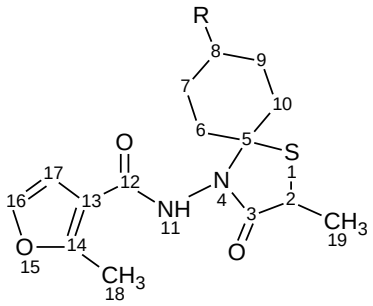
(65) δ 170,68 ppm

3a-f bileşiklerinin ^{13}C-NMR spektrumlarına bakıldığında, 14 numaralı karbonun kimyasal kayma değerinin δ 158,08-159,32 ppm aralığında, 13 numaralı karbonun kimyasal kayma değerinin ise δ 111,57-112,87 ppm aralığında değiştiği gözlenmektedir (Tablo 5-5). Spektrumlarda 14 ve 13 numaraları ile işaretlenen karbonlara ait piklerin, 18, 17 ve 16 konumundaki protonların pikleriyle ilişkili olduğu gözlenmektedir (**3b**'nin HMBC spektrumu örnek spektrum olarak alınmıştır, Şekil 5-3).



Şekil 5-3: 3b'nin HMBC spektrumu (104-176 ppm)

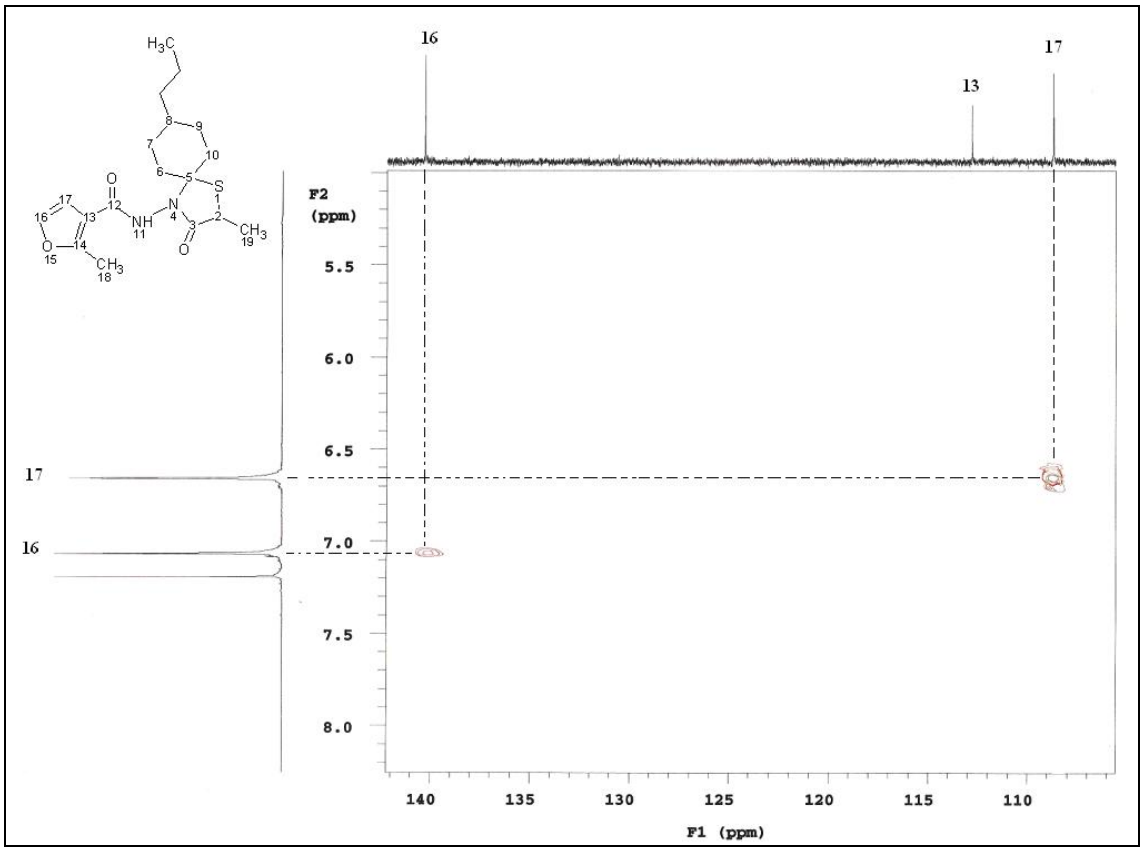
Tablo 5-5: Ortak karbon atomlarına* ait ^{13}C-NMR bulguları (HMBC) (δ ppm)



Karbon Konumu	3a (R = H)	3b (R = CH_3)	3c (R = C_2H_5)	3d (R = C_3H_7)	3e (R = $C(CH_3)_3$)	3f (R = C_6H_5)
3	173,23	172,13	173,34	173,31	171,98	172,17
12	163,34	162,08	168,28	163,30	162,12	162,16
14	159,32	158,08	159,30	159,32	158,12	158,23
16	140,29	139,03	140,26	140,28	139,13	139,10
13	112,87	111,61	112,84	112,85	111,63	111,57
17	108,75	107,54	108,77	108,75	107,47	107,53
5	72,61	71,29	72,83	72,80	71,37	70,91
2	37,82	36,61	37,84	37,84	36,61	36,73
6	38,80	37,32	38,53	38,55	37,68	37,59
10	37,64	36,14	37,36	37,40	36,56	36,45
7	23,73	30,96	29,80	30,16	23,37	30,06
9	23,25	30,46	29,28	29,66	22,92	29,53
8	24,59	30,03	37,89	35,83	45,35	41,46
19	20,11	18,88	20,14	20,14	19,00	18,93
18	13,79	12,56	13,78	13,79	12,58	12,59

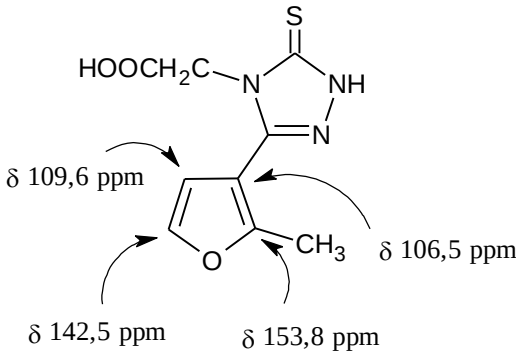
* Numaralandırmada nomenklatür kuralları dikkate alınmamıştır.

HMBC spektrumlarında, **3a-f** bileşiklerinin taşıdıkları 2-metilfuran halkasının hidrojen taşıyan 16 numaralı karbonunun kimyasal kayma değerinin δ 139,03-140,29 ppm aralığında; 17 numaralı karbonunun kimyasal kayma değerinin δ 107,47-108,77 ppm aralığında değiştiği gözlenmektedir (Tablo 5-5). 16 ve 17 konumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri, sırasıyla 17 ve 16 konumlarındaki protonlar ve kendilerine bağlı protonlar ile ilişkilerinden (Şekil 5-3) ayrıca HSQC spektrumlarından yararlanılarak kesinleştirilmiştir (**3d**'nin HSQC spektrumu örnek spektrum olarak alınmıştır, Şekil 5-4).



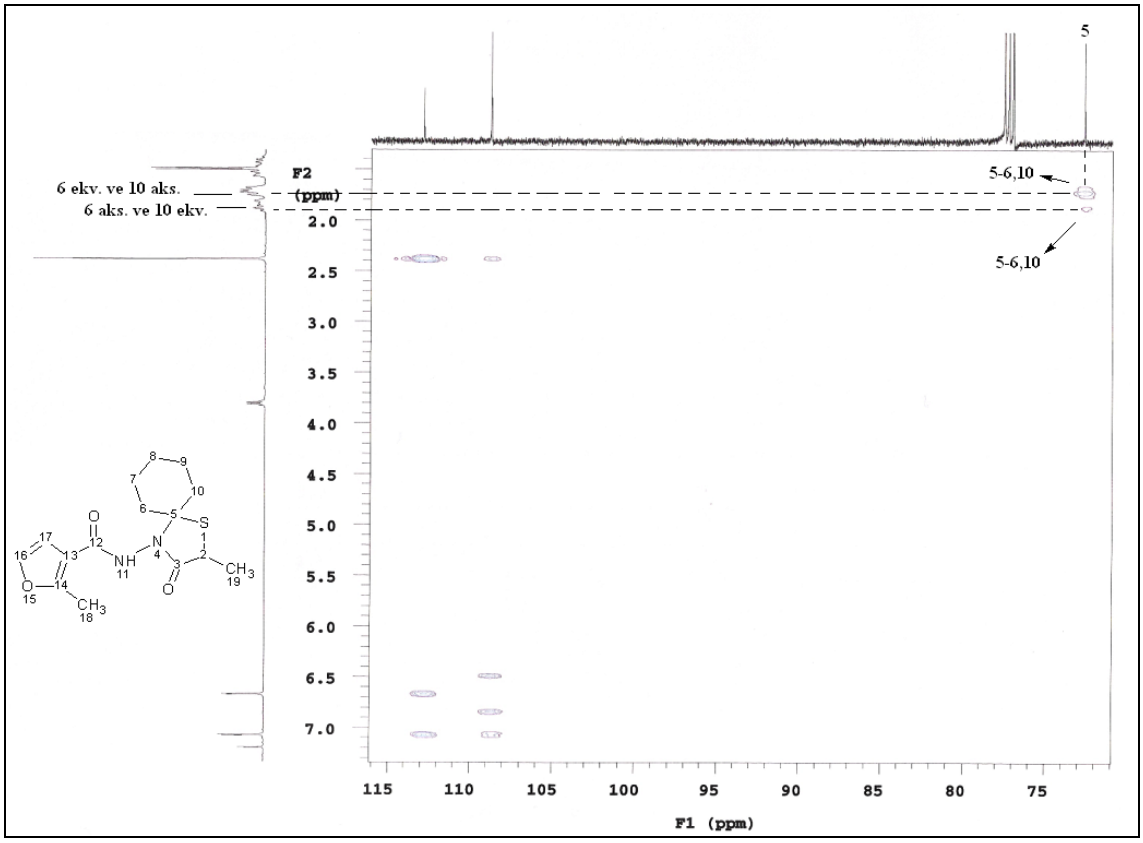
Şekil 5-4: 3d'nin HSQC spektrumu (106-142 ppm)

2008'de Siwek ve arkadaşları yürüttükleri iki çalışmada, yapısında 2-metilfuran halkası taşıyan bazı bileşikler hazırlamış ve bu bileşiklerde furan halkasına ait karbonların atomlarının (13, 14, 16 ve 17) δ 106,5-142,5 ppm aralığında rezonansa geldiklerini bildirmiştir (26, 27).



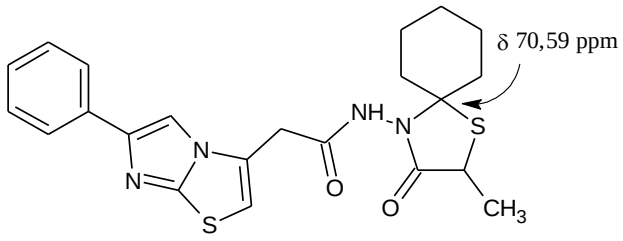
(27)

Bileşiklerimizde spiro karbon atomunun (5 numaralı karbon atomu) kimyasal kayma değeri δ 70,91-72,83 ppm aralığında gözlenmektedir (Tablo 5-5). 5 numaralı karbonunun spektrumdaki yeri 6 ve 10 konumlarındaki protonlar ile ilişkili olmasıyla saptanmıştır (**3a**'nın HMBC spektrumu örnek spektrum olarak alınmıştır, Şekil 5-5).

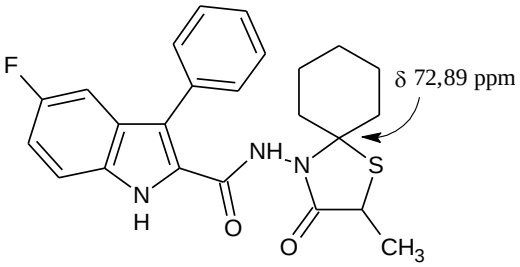


Şekil 5-5: 3a'nin HMBC spektrumu (71-115 ppm)

Benzer yapılı bileşiklerde 5 numaralı karbon atomunun 1998'de Karalı ve arkadaşları δ 70,69-72,01 ppm (53); 2002'de Ulusoy δ 70,59-71,91 ppm (58), 2005'de Cihan δ 71,03-72,89 ppm (65) ve 2009'da Tanrıver δ 70,22-72,19 ppm aralığında rezonansa geldiğini (73) bildirmektedirler.



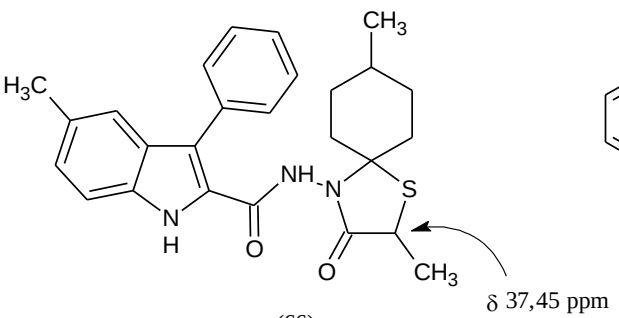
(58)



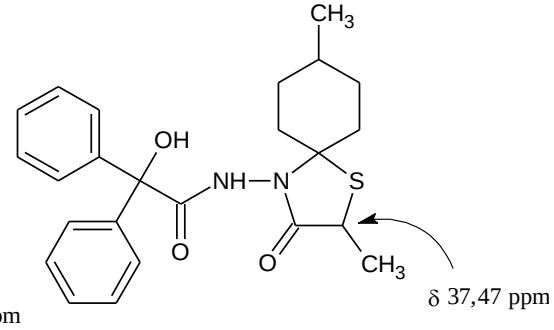
(65)

3a-f bileşiklerinin metil grubunun bağlı olduğu 2 numaralı karbonunun kimyasal kayma değeri δ 36,61-37,84 ppm aralığında yer almaktadır (Tablo 5-5). 2 numaralı karbonun spektrumdaki yeri 19 konumundaki protonlar ve kendilerine bağlı proton ile ilişkili olmasıyla belirlenmiştir (**3a**'nın HMBC spektrumu örnek spektrum olarak alınmıştır, Şekil 5-6). Karbonun kimyasal kayma değeri **3c** ve **3d**'nin APT spektrumlarında izlenen negatif pikler (sırasıyla δ 36,61 ve δ 37, 84 ppm) ve **3a**, **3b**, **3e** ve **3f'**nin DEPT spektrumunlarında CH karbonları (δ 36,60-37,82 ppm aralığında) arasında izlenmesi ile de ayrıca doğrulanmıştır. **3a**'nın HSQC spektrumunda 2 numaralı karbonun kendi protonu ile oluşturduğu çapraz pik, karbonun kimyasal kayması için kanıtlayıcı diğer bir bilgiyi sağlamaktadır (Şekil 5-7).

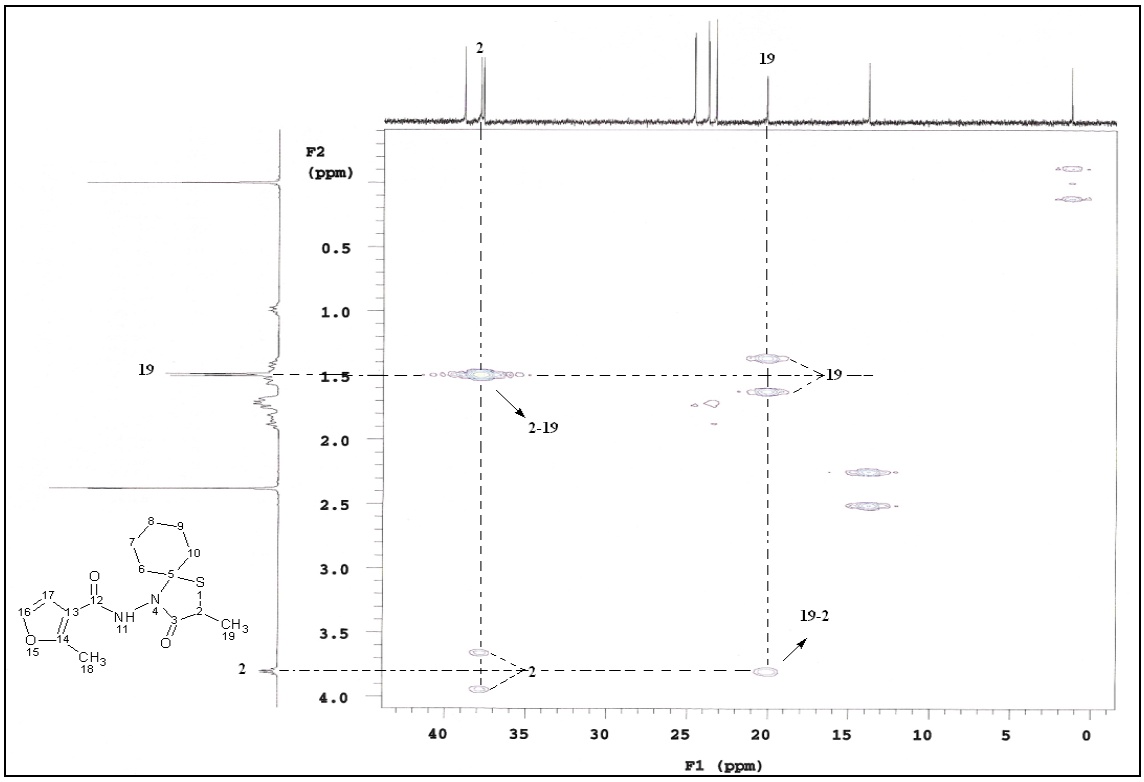
2006'da Güzel ve arkadaşları, yürüttükleri iki ayrı çalışmada sentezledikleri bileşiklerin 2 konumundaki karbona ait kimyasal kayma değerlerini δ 37,45-37,47 ppm olarak izlemişlerdir (66, 67).



(66)

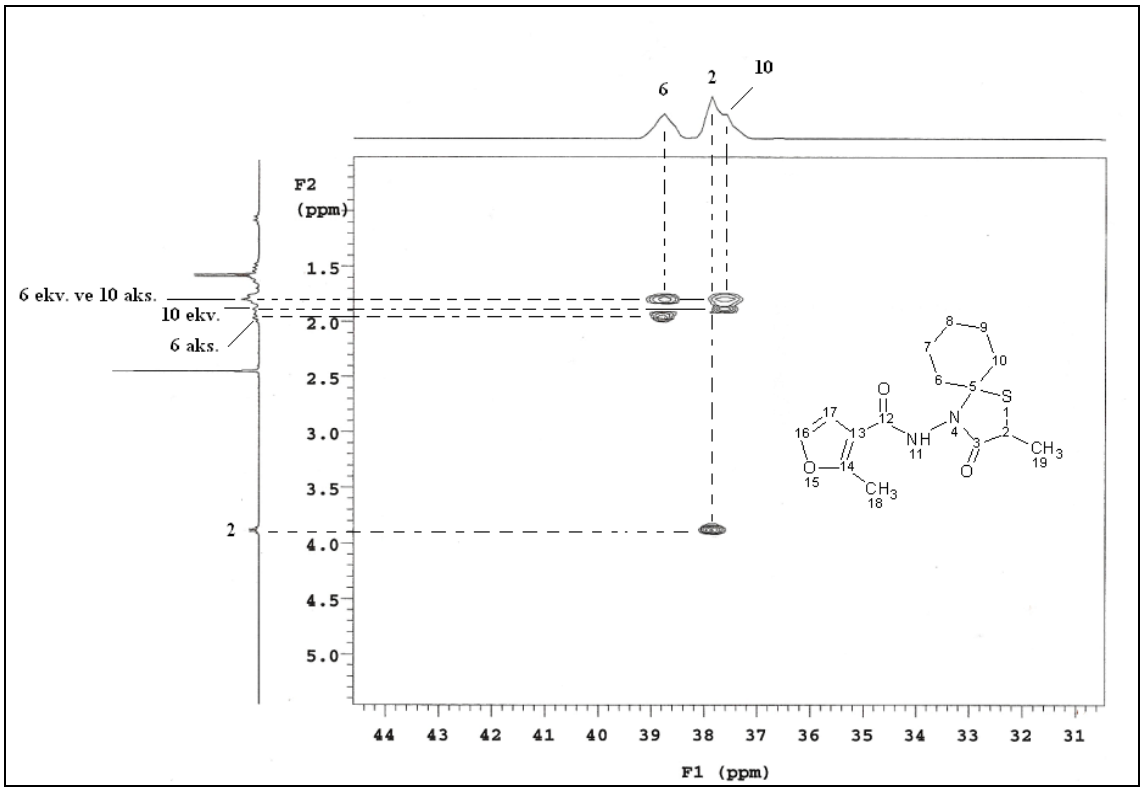


(67)

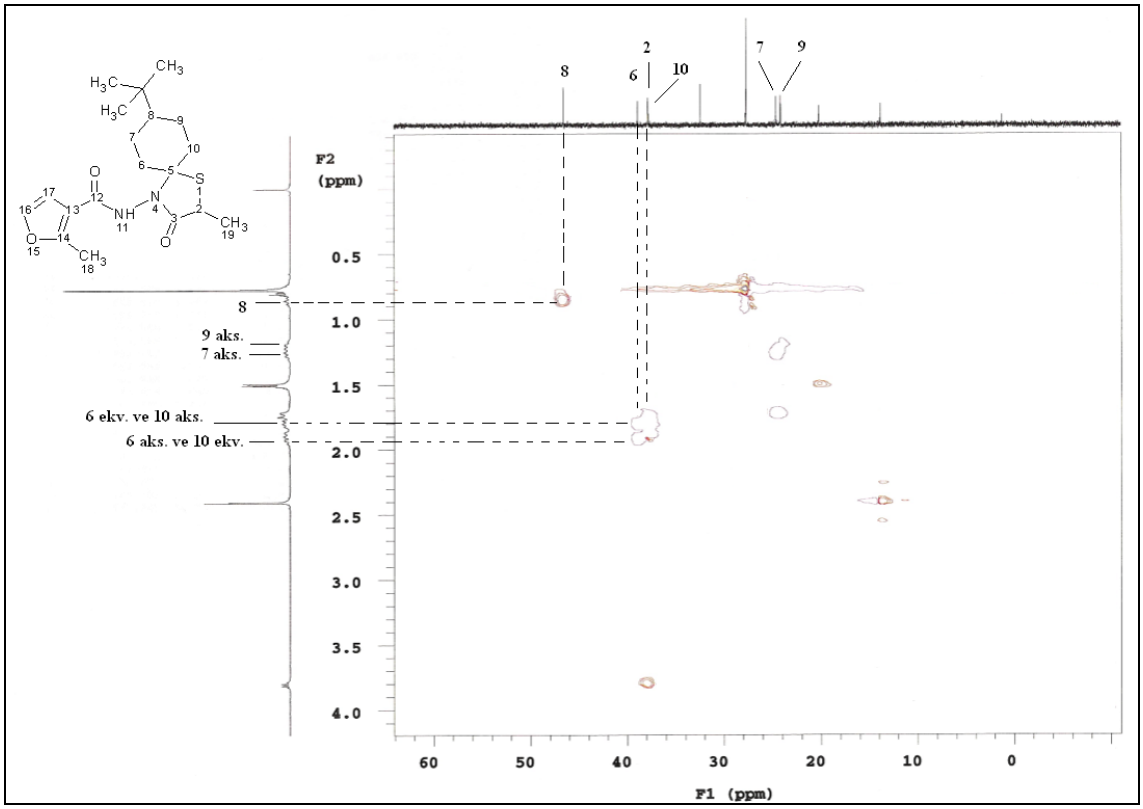


Şekil 5-6: 3a'nın HMBC spektrumu (0-40 ppm)

3a-f'nin ^{13}C-NMR spektrumları (HMBC) (**3a**, **3b**, **3e** ve **3f** bileşikleri için DEPT ve **3c**, **3d** bileşikleri için APT spektrumları) incelendiğinde; 6 ve 10 numaralı karbonların aralarında yaklaşık δ 1 ppm fark bulunan iki pik vererek rezonansa geldikleri gözlenmiştir. Bu piklerin ilki δ 37,32-38,80 ppm aralığında, ikincisi δ 36,14-37,64 ppm aralığında kaydedilmiş (Tablo 5-5) ve kimyasal kayma değerleri HSQC spektrumlarından yararlanılarak kendi protonları ile ilişkilerinden belirlenmiştir (**3a** ve **3e**'nin HSQC spektrumları aşağıda örnek spektrumlar olarak verilmiştir, Şekil 5-7, Şekil 5-8).

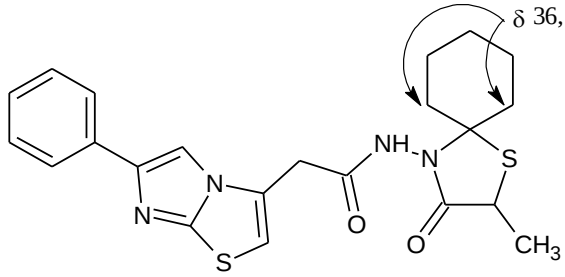


Şekil 5-7: 3a'nın HSQC spektrumu (31-44 ppm)

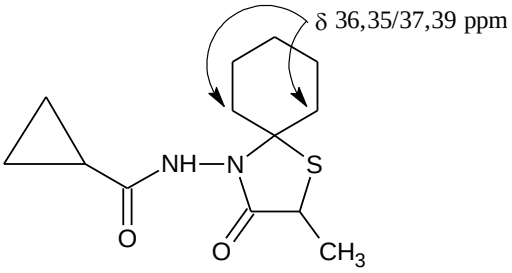


Şekil 5-8: 3e'nin HSQC spektrumu (0-60 ppm)

Yapılarında 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on sistemini söz konusu eden bazı bazı çalışmalar incelendiğinde; 6 ve 10 numaralı karbonların kimyasal kayma değerlerinin δ 36,35-39,76 ppm aralığında bilidirildiği görülmektedir (55, 57, 58, 65-67, 73).



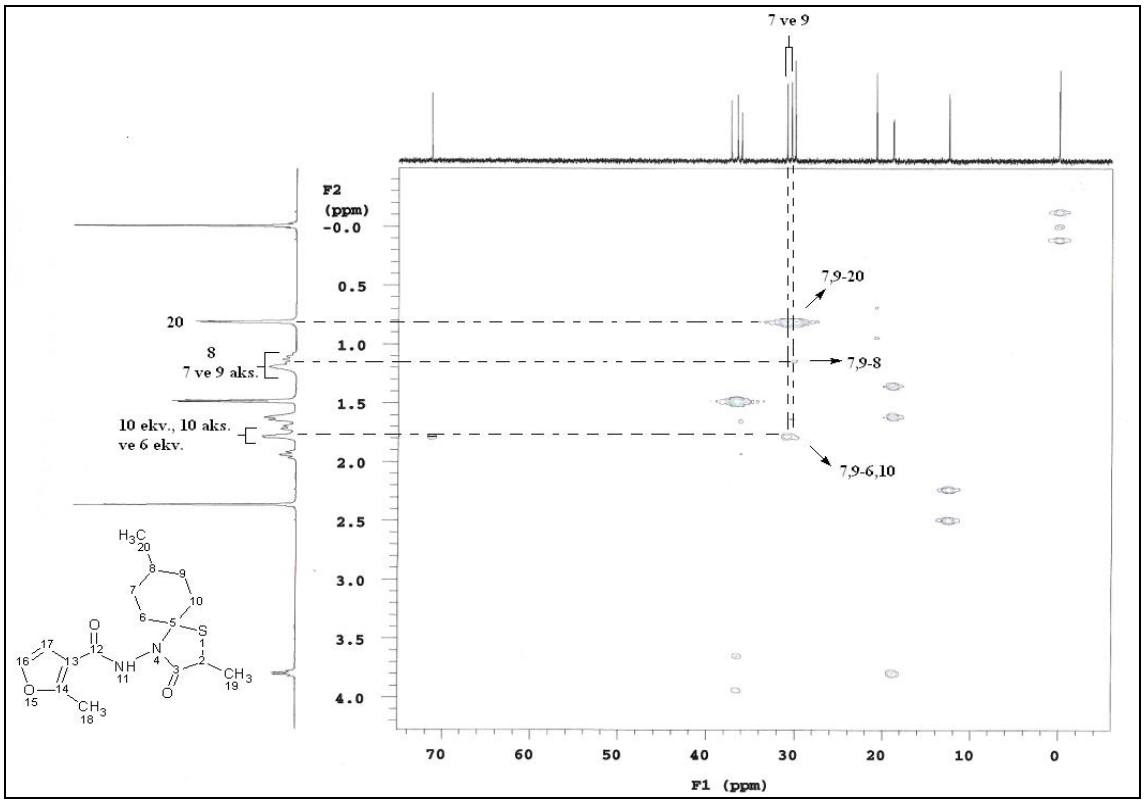
(58)



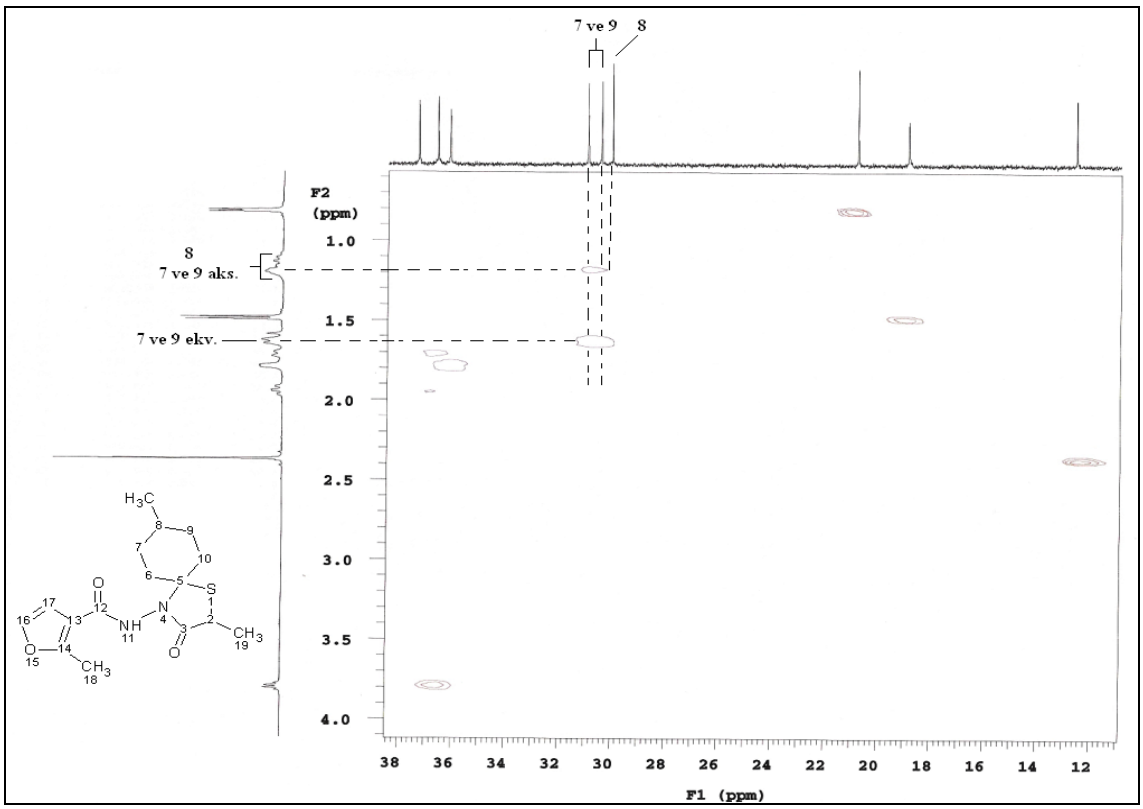
(73)

7 ve 9 numaralı karbonların kimyasal kayma değerlerini belirlemek üzere **3a-f**'nin ^{13}C-NMR spektrumları (HMBC) (**3a**, **3b**, **3e** ve **3f** bileşikleri için DEPT ve **3c**, **3d** bileşikleri için APT spektrumları) ele alındığında, söz konusu karbonların δ 22,92-30,96 ppm aralığında (Tablo 5-5) birbirine çok daha yakın kimyasal kayma değerlerine sahip oldukları anlaşılmaktadır.

7 ve 9 numaralı karbonların HMBC spektrumundaki yerleri 8, 6 ve 10 konumlarındaki protonlar ve **3b-f** bileşiklerindeki 8 numaralı karbona bağlı bulunan sübstitüentin (20 numaralı karbon) üzerindeki protonlar ile ilişkili olmasıyla saptanmıştır (**3b**'nin HMBC spektrumu örnek spektrum olarak alınmıştır, Şekil 5-9). Ayrıca HSQC spektrumunda 7 ve 9 numaralı karbonların kendi protonları ile olan ilişkileri tespit edilmiştir (**3b**'nin HSQC spektrumu örnek spektrum olarak alınmıştır, Şekil 5-10).

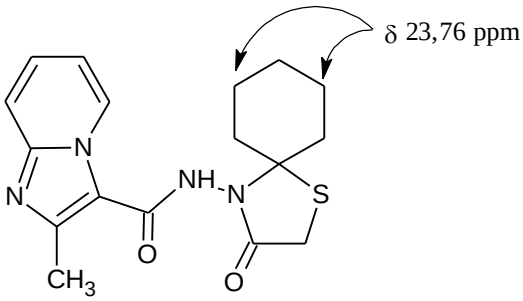


Şekil 5-9: 3b'nin HMBC spektrumu (0-70 ppm)

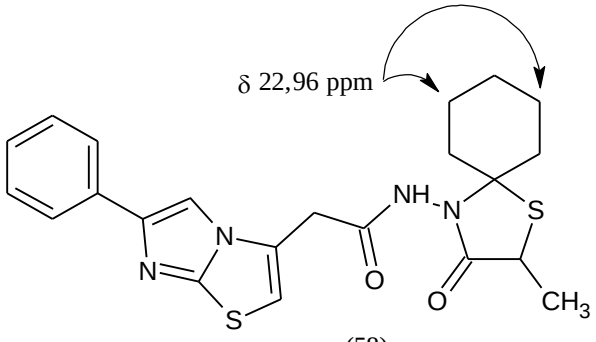


Şekil 5-10: 3b'nin HSQC spektrumu (12-38 ppm)

7 ve 9 numaralı karbonların kimyasal kayma değerleri, bileşiklerin 8 konumundaki sübstitüentlerin farklı özelliklere sahip olmasından dolayı yaklaşık δ 9 ppm'e kadar değişikliğe uğrayabilmektedir. Kasımoğulları ve Cesur 2004'de yürüttüğü çalışma kapsamında elde ettiği bileşiklerde, 7 ve 9 numaralı karbonların rezonansa geldiği değerleri δ 23,76 ppm gözlemlemişlerdir (62). 2002'de Ulusoy ise sentezledikleri bileşiklerde 7 ve 9 numaralı karbonların kimyasal kayma değerlerini δ 22,96-23,70 ppm aralığında bildirmiştir (58).

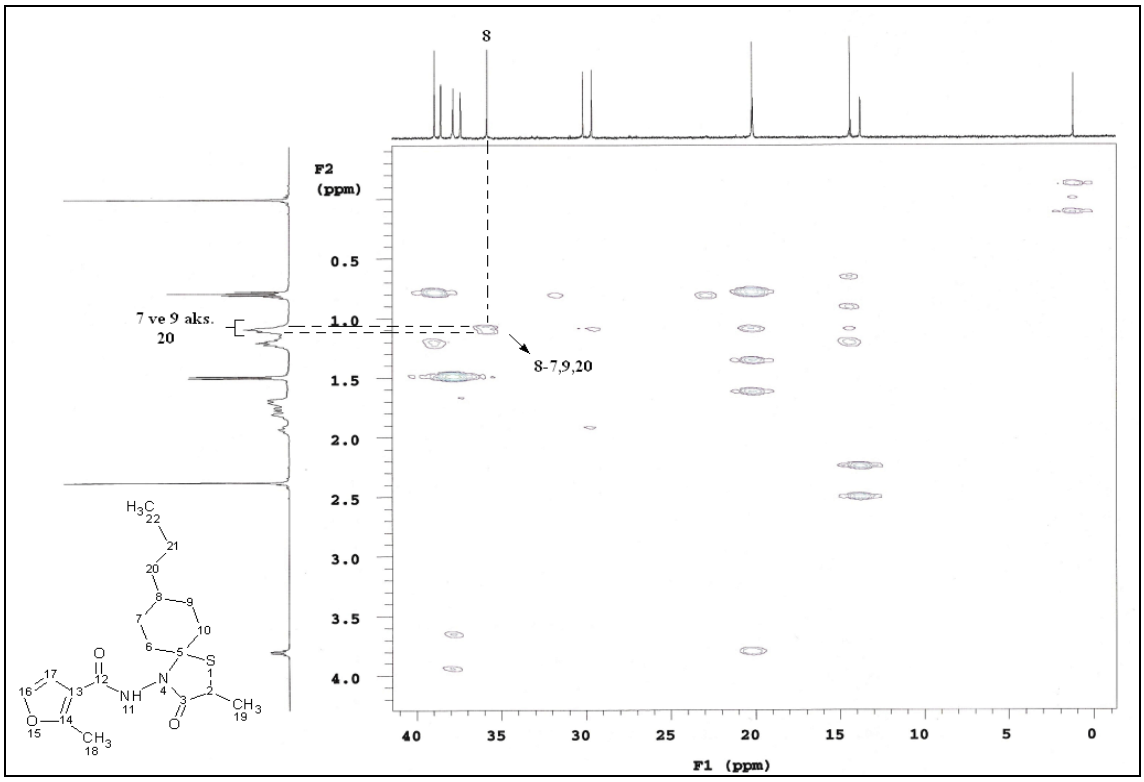


(62)



(58)

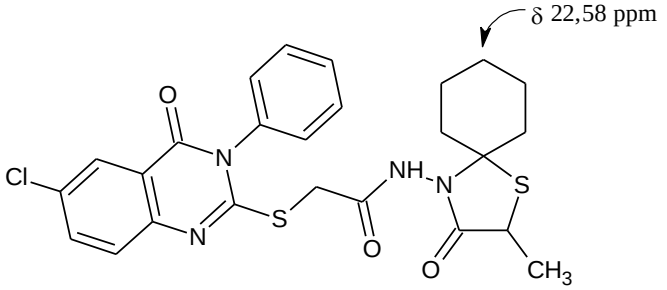
3a-f'nin ^{13}C-NMR spektrumlarında bileşiklere ait 8 numaralı karbonun δ 24,59-45,35 ppm aralığında (Tablo 5-5) rezonansa geldiği gözlenmiştir. HMBC spektrumundan yararlanılarak; 8 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri 7, 9 ve 20 konumlarındaki protonlar ile ilişkilerine (**3d**'nin HMBC spektrumu örnek spektrum olarak alınmıştır, Şekil 5-11) ve HSQC spektrumlarından yararlanılarak kendi protonu ile ilişkisine dayanarak saptanmıştır (Şekil 5-8, Şekil 5-10).



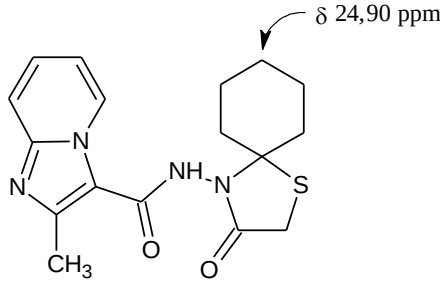
Şekil 5-11: 3d'nin HMBC spektrumu (0-40 ppm)

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

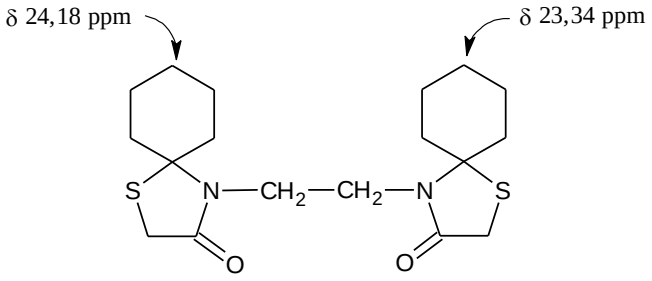
Bu konumda sübstitüent taşımayan **3a** bileşiğinde 8 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri δ 24,59 ppm olarak saptanmıştır (Tablo 5-5). 8 konumunda sübstitüent içermeyen, yapıca benzer bileşiklerin kazanıldığı yayınlar incelendiğinde bu karbonun δ 22,53-24,90 ppm aralığında rezonansa geldiği gözlenmiştir (53, 54, 58, 62, 65, 67, 73).



(53)

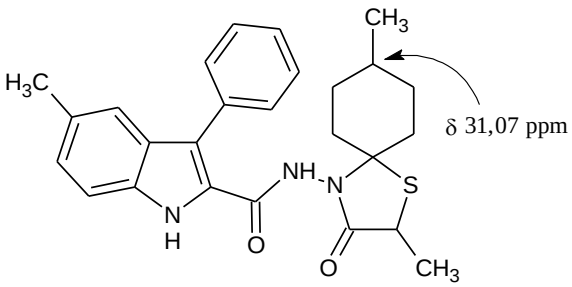


(62)

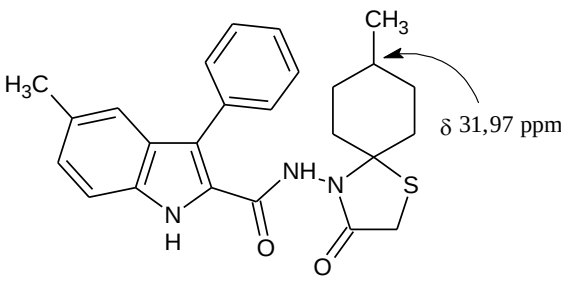


(54)

3b bileşiğinde 8 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri HMBC spektrumunda; δ 30,03 ppm (Tablo 5-5), DEPT spektrumunda δ 30,02 ppm olarak izlenmiştir. 2000'de Öztürk, tez çalışması kapsamında kazandığı maddelerden 8 konumunda metil taşıyan bileşiğin 8 numaralı karbonuna ait kimyasal kayma değerini δ 31,97 ppm'de tespit etmiştir (55). 2006'da Güzel ve arkadaşları yürüttükleri bir çalışmada, elde ettikleri maddelerden 8 konumunda metil sübstitüentini taşıyan bileşikte, 8 numaralı karbonunun kimyasal kayma değerini δ 31,07 ppm'de izlemişlerdir (66).

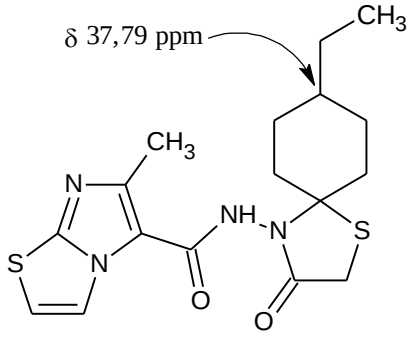


(66)

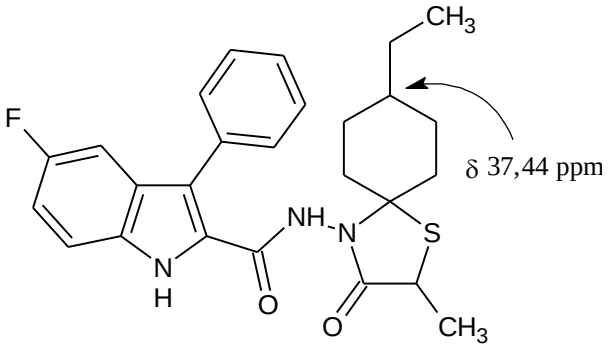


(55)

3c bileşiğinde 8 konumundaki karbonun kimyasal kayma değeri; HMBC spektrumunda δ 37,89 ppm (Tablo 5-5), APT spektrumunda δ 36,66 ppm olarak tespit edilmiştir. 2001'de Ur, tez çalışması kapsamında kazandığı maddelerden 8 konumunda etil taşıyan bileşiğin 8 numaralı karbonuna ait kimyasal kayma değerini δ 37,79 ppm'de tespit etmiştir (57). 2005'te Cihan, 8 konumunda etil artığı bulunduran bileşikleri sentezlendiği çalışmasında, 8 numaralı karbona ait piki δ 37,44-37,69 ppm aralığında izlemiştir (65).

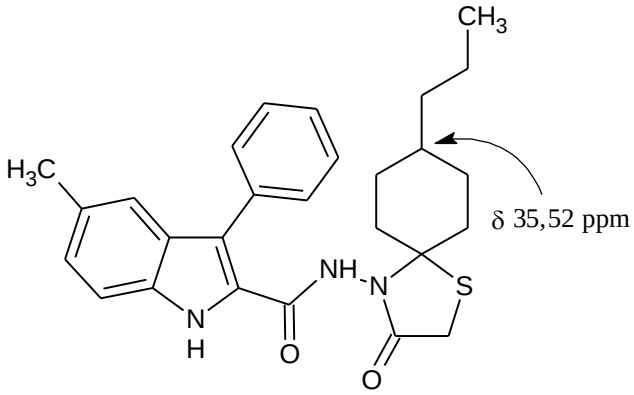


(57)

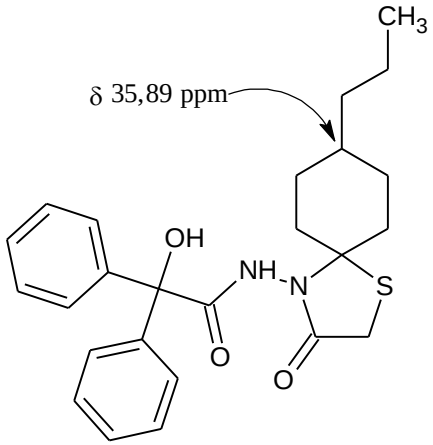


(65)

3d bileşiğinde 8 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri; HMBC spektrumunda δ 35,83 ppm (Tablo 5-5), APT spektrumunda δ 35,82 ppm olarak kaydedilmiştir. 8 konumunda n-propil grubu bulunduran spirotiyazolidinon yapısındaki bileşiklerin sentezlendiği yayınlarda, 8 konumundaki karbonun kimyasal kayma değerinin δ 35,52-35,89 ppm aralığında değiştiği bildirilmektedir (65-67).

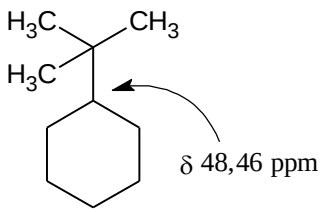


(66)

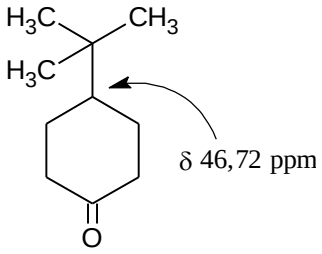


(67)

3e bileşiğinde 8 komundaki karbonun kimyasal kayma değeri; HMBC spektrumunda δ 45,35 ppm (Tablo 5-5), DEPT spektrumunda δ 45,34 ppm olarak saptanmıştır. *ter*-Butilsiklohekzan yapısı taşıyan *ter*-butilsiklohekzan, *ter*-butilsiklohekzanon, *cis* ve *trans*-4-t*er*-butilsiklohekzankarboksilik asit bileşiklerinin kayıtlı ^{13}C-NMR spektrumları incelendiğinde 8 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri δ 46,72-48,46 ppm aralığında gözlenmiştir (108-111).

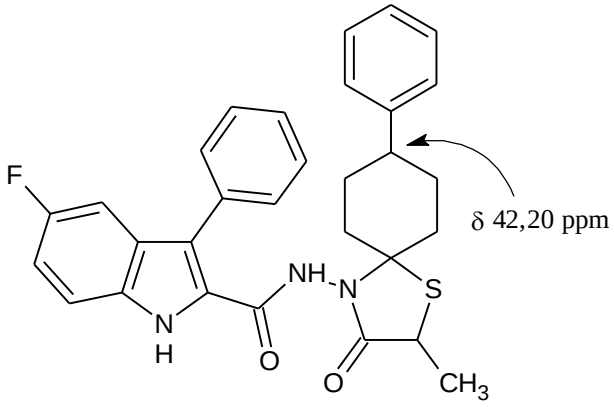


(108)

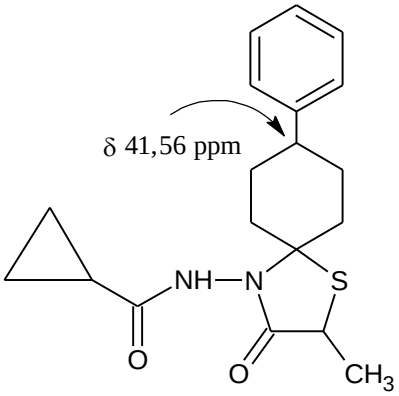


(109)

3f bileşiğinde 8 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri δ 41,46 ppm (Tablo 5-5), DEPT spektrumunda δ 41,45 ppm olarak kaydedilmiştir. 2005'te Cihan ve 2009'da Tanrıver yüksek lisans tezi kapsamında yürüttükleri çalışmalarında 8 konumunda fenil sübstitüenti taşıyan benzer yapıda bileşikler kazanmışlar ve bu karbonun kimyasal kayma değerini sırasıyla δ 42,20 ppm ve δ 41,56 ppm'de izlediklerini bildirmişlerdir (65, 73).

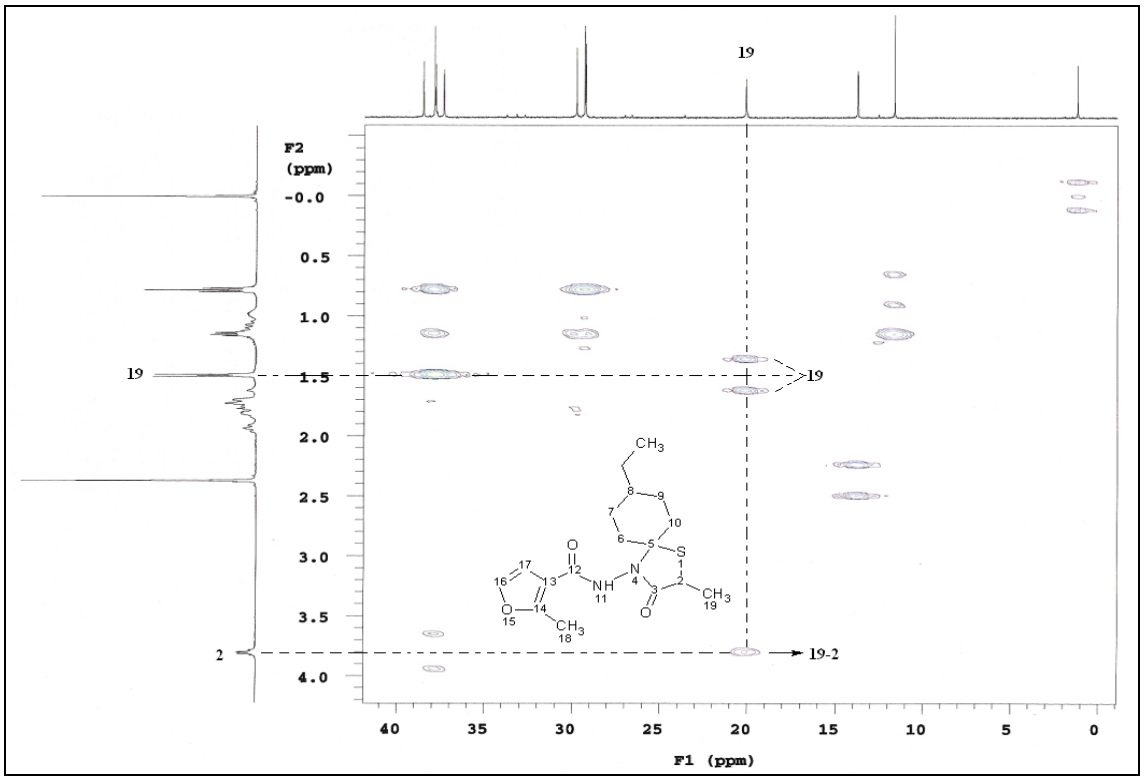


(65)



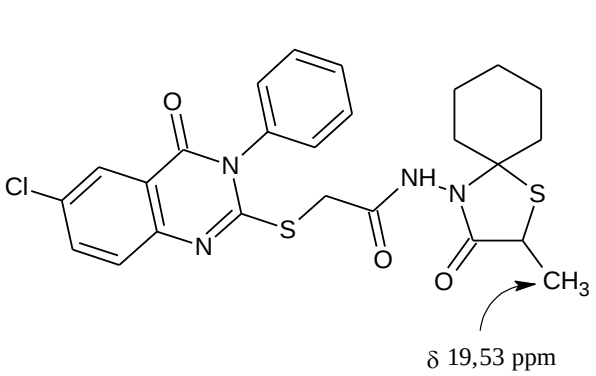
(73)

Bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrumlarında 19 numaralı metil karbonunun kimyasal kayma değerinin δ 18,88-20,14 ppm aralığında değiştiği gözlenmektedir (Tablo 5-5). HMBC spektrumundan 19 konumundaki karbon atomunun 2 konumundaki proton ve kendi protonlarıyla ilişkili olduğu anlaşılmaktadır (**3c**'nin HMBC spektrumu aşağıda örnek spektrum olarak verilmiştir, Şekil 5-12).



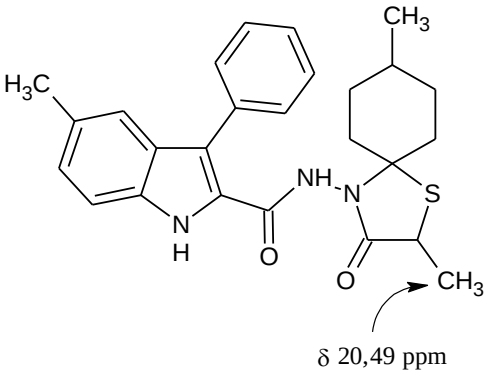
Şekil 5-12: 3c'nin HMBC spektrumu (0-40 ppm)

Benzer sistem ile çalışan Karalı ve arkadaşları 1998'de elde ettikleri bileşiklerde 19 numaralı karbonun kimyasal kayma değerini δ 19,53 ppm'de (53), 2006'da Güzel ve arkadaşları, ise sentezlediği bileşiklerde 19 konumundaki karbonun kimyasal kayma değerini δ 20,49 ppm'de izlemişlerdir (66).



δ 19,53 ppm

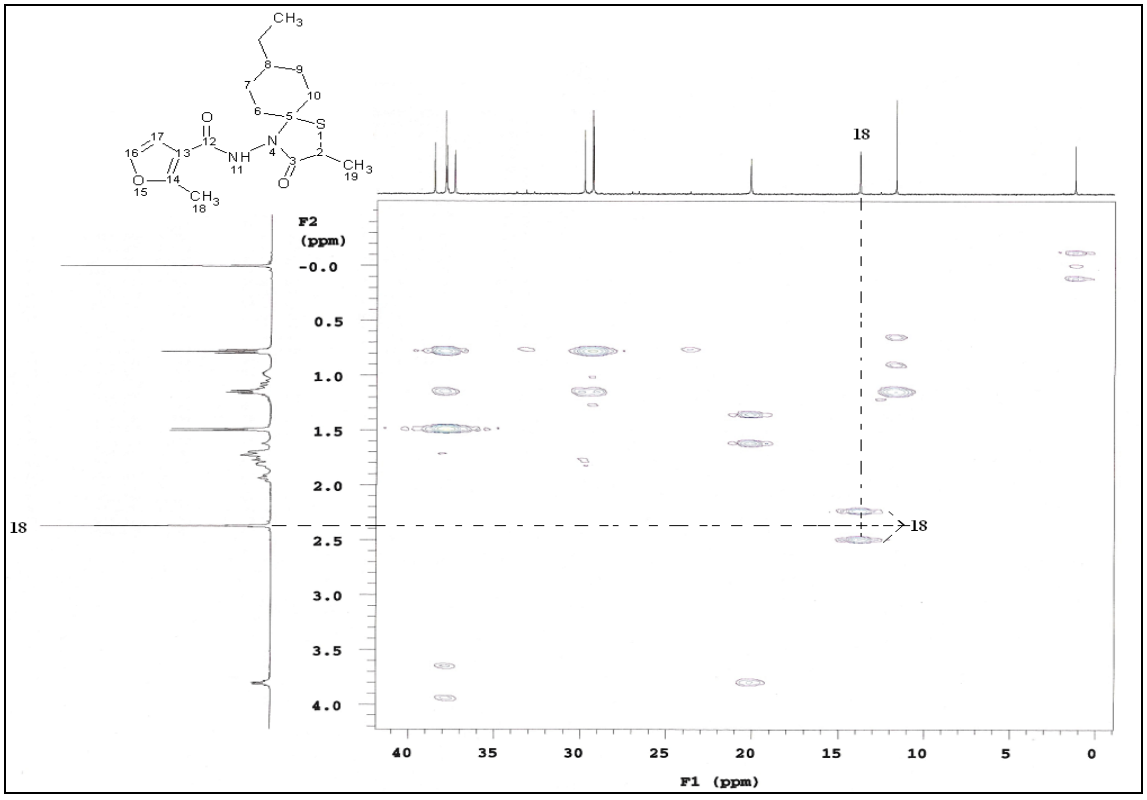
(53)



δ 20,49 ppm

(66)

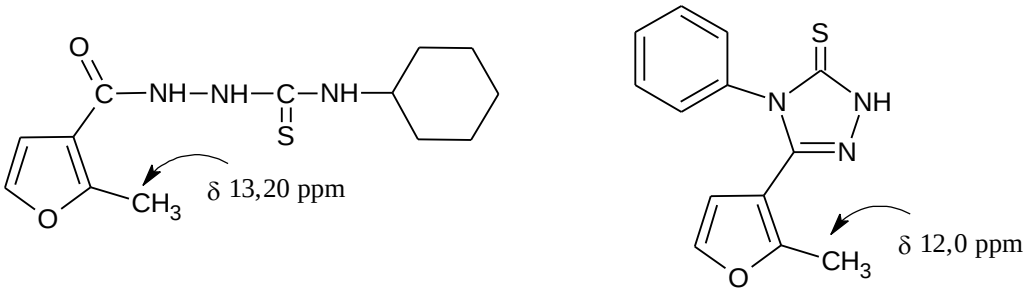
Furan halkasında yer alan 18 numaralı metil karbonuna ait kimyasal kayma değeri δ 12,56-13,79 ppm aralığında olup (Tablo 5-5), kendi protonları ile oluşturduğu çapraz pikler ile yapıda yer alan diğer metil gruplarından ayrılabilmiştir (**3c**'nin HMBC spektrumu örnek spektrum olarak alınmıştır, Şekil 5-13).



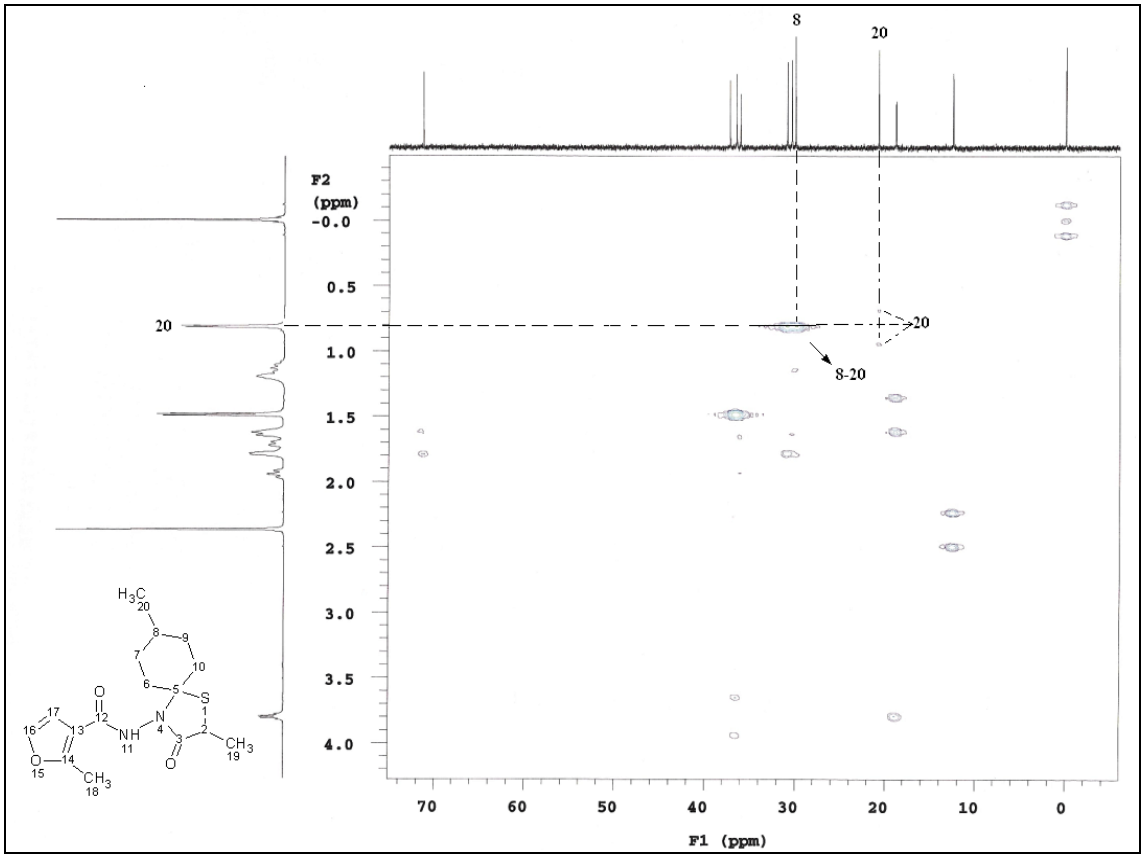
Şekil 5-13: 3c'nin HMBC spektrumu (0-40 ppm)

2008'de Siwek ve arkadaşlarının 2-metilfuran halkası taşıyan bileşiklerle ilgili çalışmasında metil karbonunun δ 12,0-13,3 ppm aralığında rezonansa geldiklerini

bildirmesi yapılarımızdaki 18 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri ile parelellik göstermektedir (26).

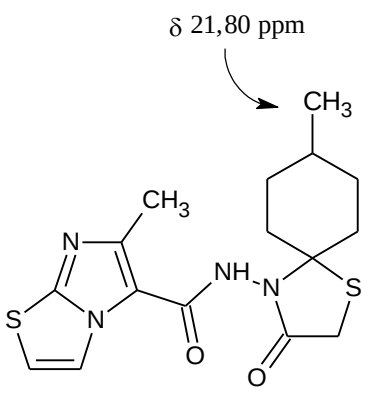


3b bileşiğinde, 8 numaralı karbona bağlı olan 20 numaralı karbon, HMBC ve DEPT ölçümlerinde δ 20,79 ppm'de izlenmektedir. HMBC spektrumundan yararlanılarak; 20 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri kendi protonları ile kesişim noktasına eşit uzaklıkta bulunan simetrik kontur pikleriyle tespit edilmiştir (Şekil 5-14).

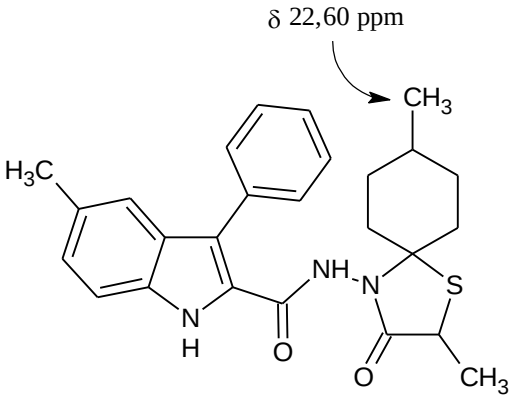


Şekil 5-14: 3b'nin HMBC spektrumu (0-70 ppm)

Benzer bileşiklerde söz konusu karbonun kimyasal kayma değerinin δ 21,80-22,60 ppm aralığında değiştiği gözlenmiştir (55, 57, 66, 67).

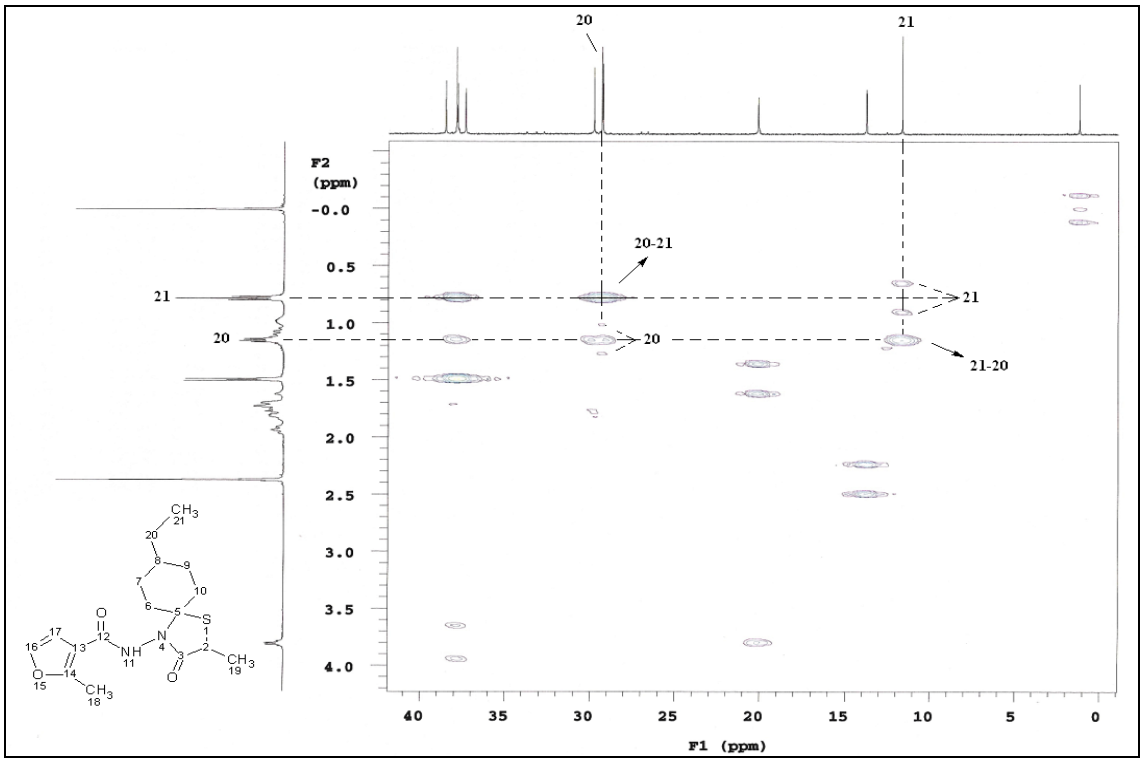


(57)



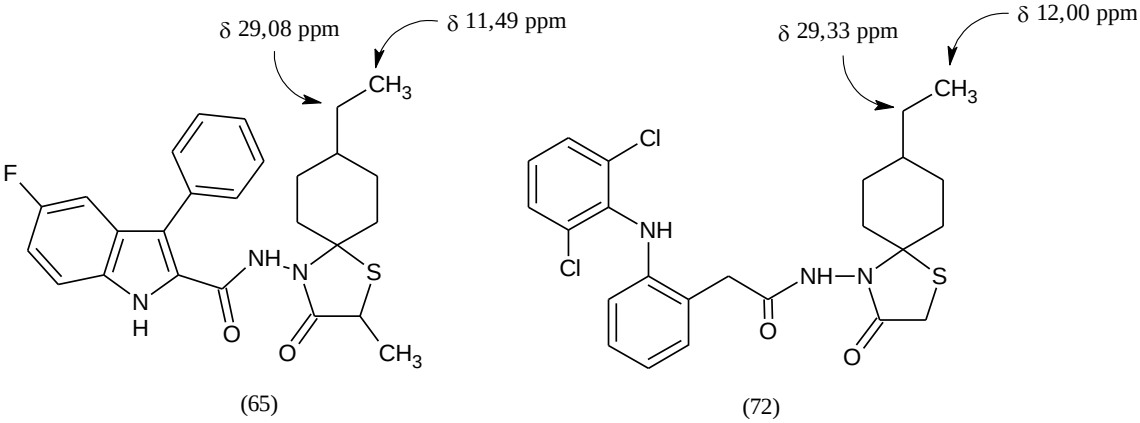
(66)

3c bileşiğinde, 8 numaralı karbona bağlı olan 20 konumundaki karbon δ 29,33 ppm'de, 21 konumundaki karbon ise δ 11,66 ppm'de izlenmiştir. HMBC spektrumundan yararlanılarak; 20 ve 21 konumlarındaki karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri, sırasıyla 21 ve 20 konumlarındaki protonlar ve kendilerine bağlı protonlar ile ilişkilerinden tespit edilmiştir (Şekil 5-15).



Şekil 5-15: 3c'nin HMBC spektrumu (0-40 ppm)

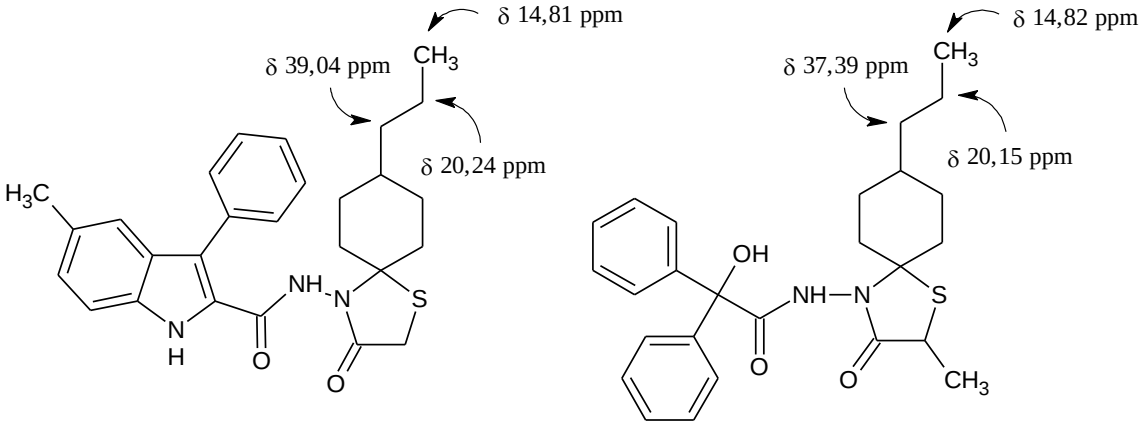
2005'te Cihan, yürüttüğü çalışma kapsamında 8 numaralı karbonunda etil grubu taşıyan maddeler elde etmiş ve bu bileşiklerde, 20 konumundaki karbonun kimyasal kayma değerini δ 29,45-29,47 ppm aralığında, 21 konumundaki karbonun kimyasal kayma değerini δ 12,10-12,75 ppm aralığında gözlemlemiştir (65). 2009'da Nassozi 8 konumunda etil taşıyan benzer yapıda bir bileşik sentezlemiş ve bu bileşikte, 20 numaralı karbonun kimyasal kayma değerini δ 29,33 ppm'de, 21 numaralı karbonun kimyasal kayma değerini ise δ 12,00 ppm'de izlemiştir (72).



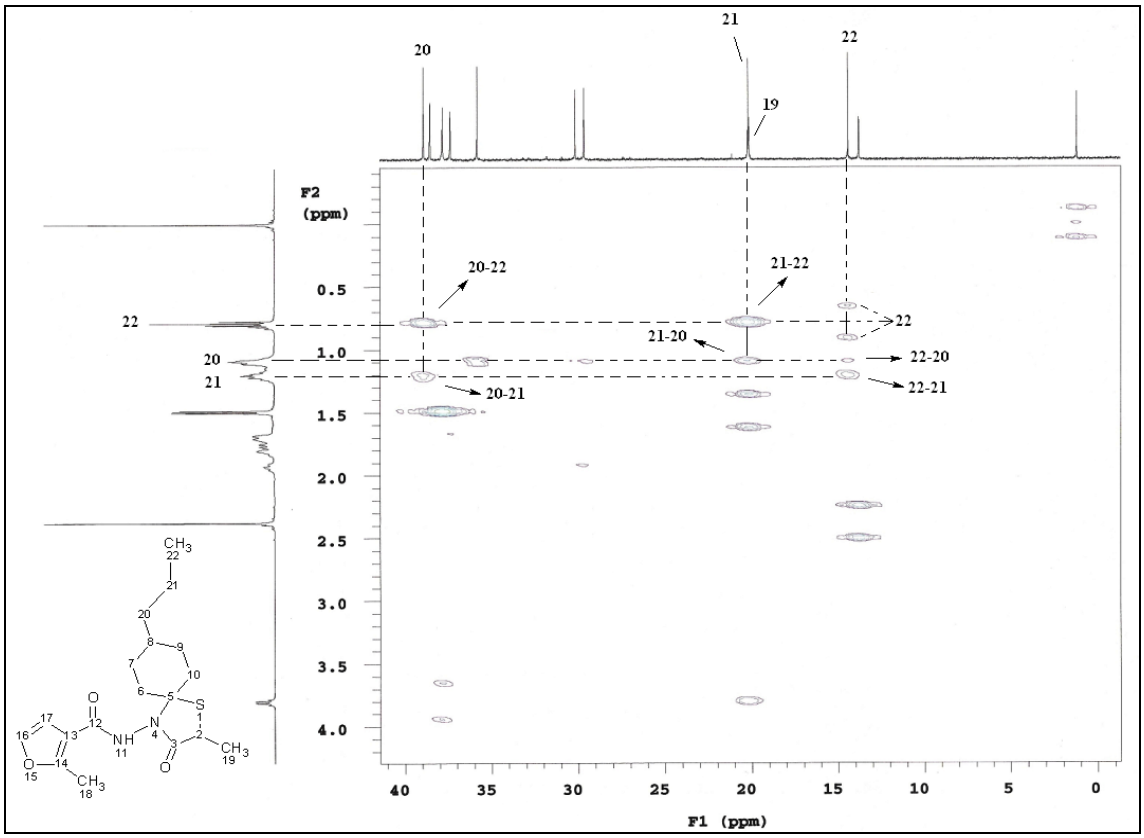
(65) (72)

3d bileşiğinde, 20 konumundaki karbon δ 38,93 ppm'de, 21 konumundaki karbon δ 20,20 ppm'de ve 22 konumundaki karbon ise δ 14,42 ppm'de izlenmiştir. **3d** bileşiğinin HMBC spektrumundan yararlanılarak 20 konumundaki karbonun kimyasal kayma değeri; 21 ve 22 konumlarındaki protonlar ile ilişkilerinden tespit edilmiştir (Şekil 5-16). Benzer şekilde 21 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri; 20 ve 22 konumlarındaki protonlar ile ilişkili olmasıyla saptanmıştır (Şekil 5-16). 22 numaralı karbonun kimyasal kayma değeri ise; 20 ve 21 konumundaki protonlar ve kendi protonları ile ilişkili olmasıyla gözlenmiştir (Şekil 5-16).

8 konumunda n-propil sübstitüenti taşıyan bazı bileşiklerde, 20 numaralı karbonun kimyasal kayma değerinin δ 37,39-39,04 ppm aralığında, 21 numaralı karbonun kimyasal kayma değerinin δ 19,99-20,24 ppm aralığında ve 22 numaralı karbonun kimyasal kayma değerinin δ 14,57-14,82 ppm aralığında izlendiği bildirilmektedir (65-67).



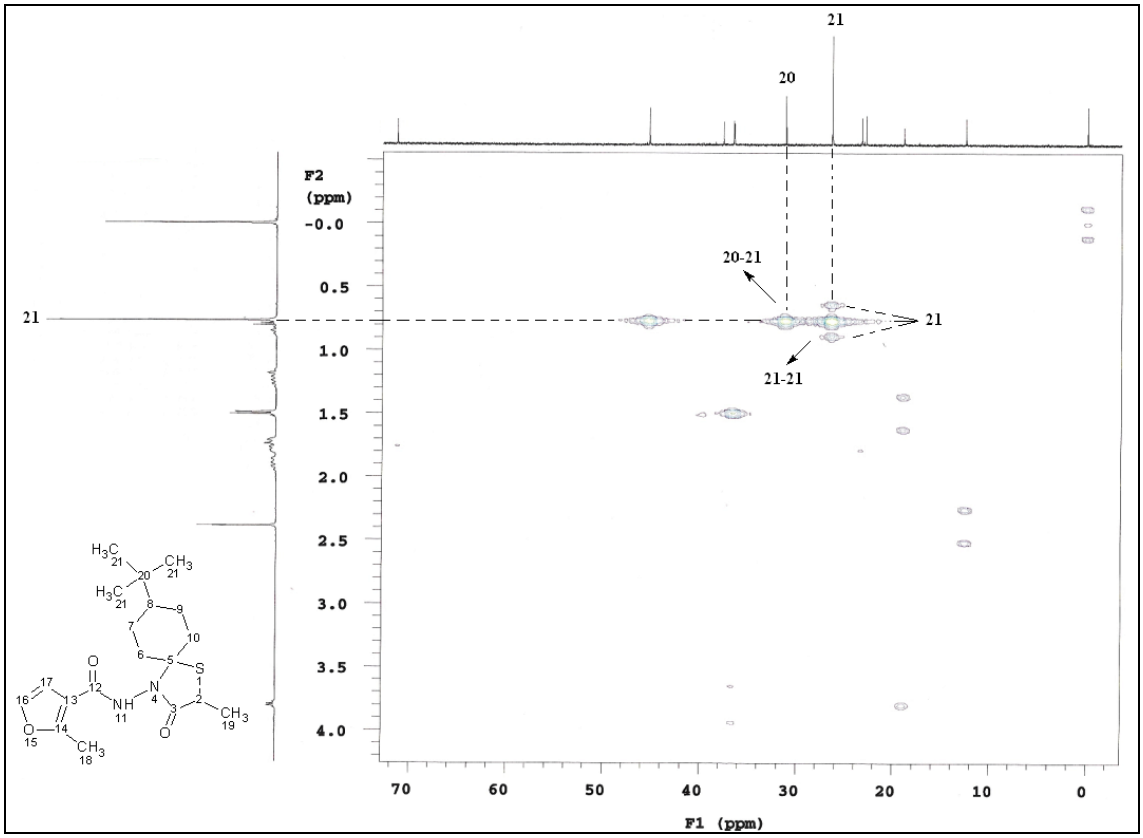
(66) (67)



Şekil 5-16: 3d'nin HMBC spektrumu (0-40 ppm)

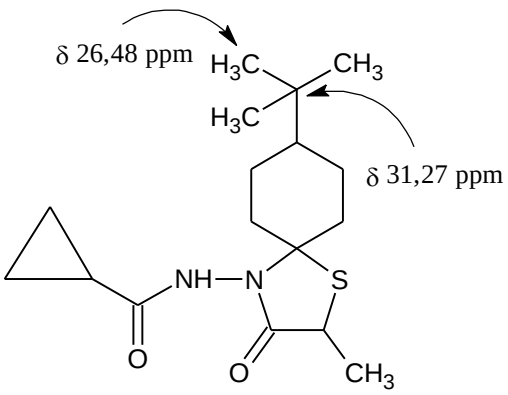
3e bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda, 20 konumundaki karbonun kimyasal kayma değeri δ 31,23 ppm'de, 21 konumundaki karbonların kimyasal kayma değeri ise δ 26,45 ppm'de izlenmiştir. HMBC spektrumundan yararlanılarak 20 konumundaki karbonun kimyasal kayma değeri; 21 konumlarındaki protonlar ile ilişki göstermesiyle,

21 konumlarındaki karbonların kimyasal kayma değeri ise; kendi protonları ile oluşturduğu çapraz pikler ile belirlenmiştir (Şekil 5-17).

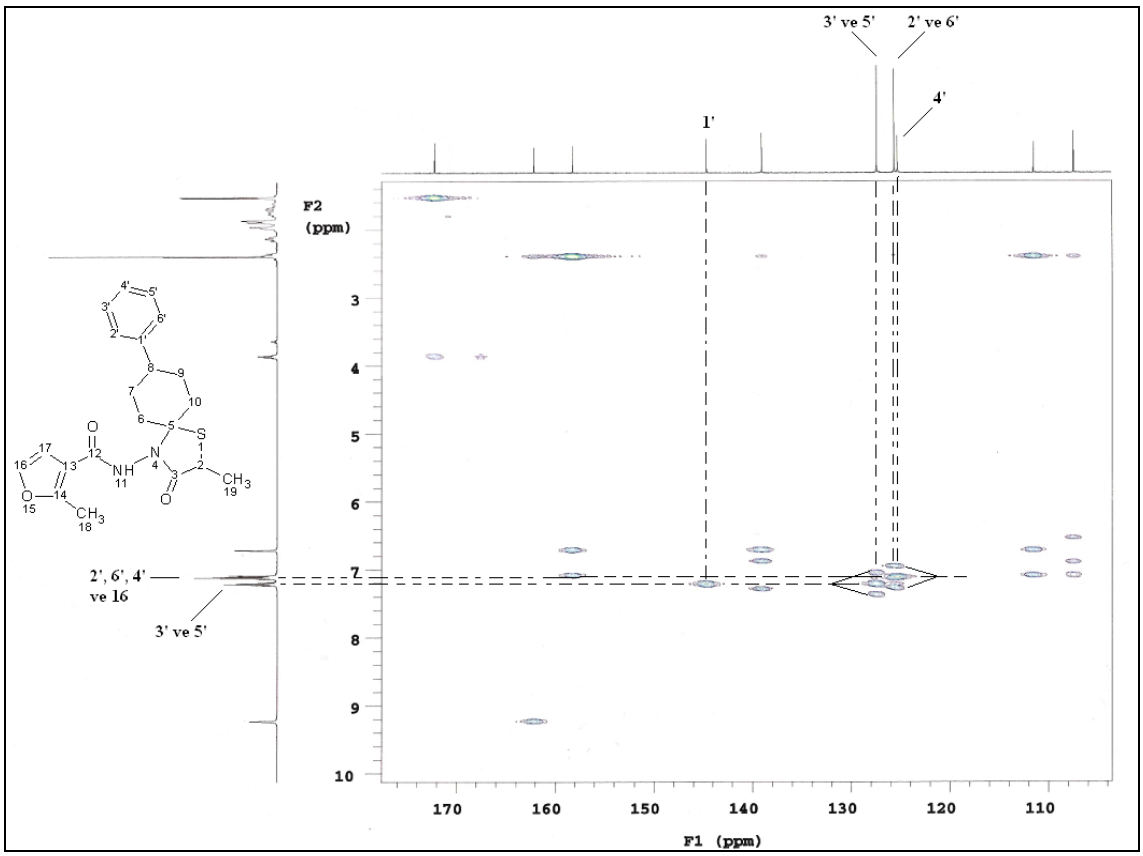


Şekil 5-17: 3e'nin HMBC spektrumu (0-70 ppm)

2009'da Tanrıver yüksek lisans tezi kapsamında yürüttüğü çalışmada 8 konumunda *ter*-butil sübstitüenti taşıyan benzer yapıda bir bileşik sentezlemiş ve bu bileşikte, 20 konumundaki karbonun kimyasal kayma değerini δ 31,27 ppm'de, 21 konumundaki karbonun kimyasal kayma değerini δ 26,48 ppm'de izlenmiştir (73).

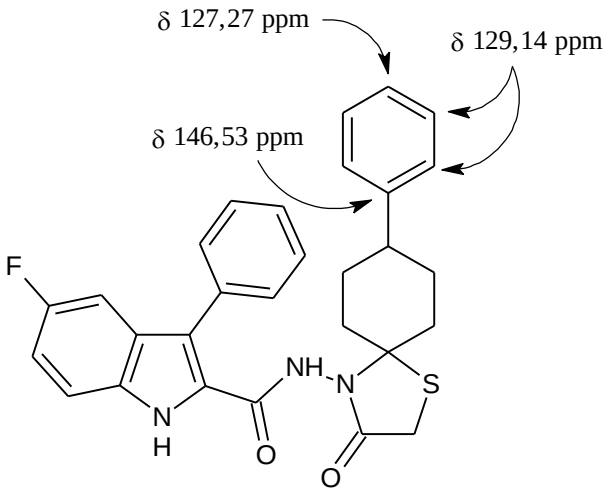


3f bileşiğinin HMBC spektrumunda, 1’ numaralı karbonun kimyasal kayma değeri δ 144,67 ppm, 2’ ve 6’ numaralı karbonların kimyasal kayma değerleri δ 125,68 ppm, 3’ ve 5’ numaralı karbonların kimyasal kayma değerleri δ 127,45 ppm ve 4’ numaralı karbonun kimyasal kayma değeri δ 125,31 ppm olarak değerlendirilmiştir. 1’ konumundaki karbonunun kimyasal kayma değeri; tersiyer bir karbon atomu olması nedeniyle DEPT spektrumunda yer almaması ve HMBC spektrumunda gösterdiği 3’ ve 5’ konumlarındaki protonlar ile ilişkisinden saptanmıştır (Şekil 5-18). 2’ ve 6’ numaralı karbonların spektrumdaki yerleri 3’, 5’ ve 4’ konumlarındaki protonlar, kendi taşıdıkları protonlar ile ilişki göstermesi (simetrik lekeler halinde izlenmekte), 2’(6’) ve 6’(2’) karbon-hidrojen çapraz piklerinin gözlenmesiyle kesinleştirilmiştir (Şekil 5-18). Benzer şekilde, 3’ ve 5’ konumlarındaki karbonların kimyasal kayma değerleri; kendi taşıdıkları protonlar ile ilişki göstermesi (simetrik lekeler), 3’(5’) ve 5’(3’) karbon-hidrojen çapraz piklerinin gözlenmesiyle belirlenmiştir (Şekil 5-18). 4’ numaralı karbonun kimyasal kayma değeri ise; 2’ ve 6’ konumlarındaki protonların pikleriyle ilişki göstermesiyle saptanmıştır (Şekil 5-18).



Şekil 5-18: 3f’nin HMBC spektrumu (110-170 ppm)

2005'te Cihan, yüksek lisans tezi kapsamında yürüttüğü çalışmalarda 8 konumunda fenil sübstitüenti taşıyan benzer yapıda bileşikler kazanmış; 1' numaralı karbonun kimyasal kayma değerinin δ 146,53-146,54 ppm arasında, 2' ve 6' numaralı karbonların kimyasal kayma değerinin δ 127,27-129,14 ppm arasında, 3' ve 5' numaralı karbonların kimyasal kayma değerinin δ 129,14-129,15 ppm arasında değiştiğini ve 4' konumundaki karbonun kimyasal kayma değerinin δ 127,27 ppm'de izlendiğini bildirmiştir (65).



5.3.5. Kütle Spektroskopisi Verilerinin Tartışılması

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

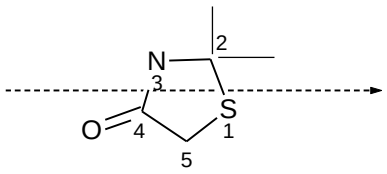
5.3.5.1. MS-1 Verilerinin Tartışılması

ESI-MS negatif iyonizasyon yöntemi ile kütle ölçümleri yapılan **3a-f** bileşiklerinde moleküler iyon $[M-H]^-$, bileşiklerin yapısındaki azota bağlı hidrojenin kopması ile oluşmuştur. **3a-f** bileşiklerinin birinci kütle spektrumlarında (MS-1), moleküler iyonun $[M-H]^-$ pikinin temel piki oluşturduğu gözlenmiştir (Tablo 5-6).

5.3.5.2. MS-2 Verilerinin Tartışılması

ESI-MS negatif iyonizasyon yöntemi ile kütle ölçümleri yapılan **3a-f** bileşiklerinde ilk iyon analizöründen çıkan $[M-H]^-$ moleküler iyonları çarpışma hücresinde helyum ile parçalanmış ve bileşiklerin ikinci kütle spektrumları (MS-2) elde edilmiştir. Bileşiklerin ikinci kütle spektrumlarında moleküler anyonlar yine izlenmektedir. İkinci kütle spektrumları (MS-2) diğer bazı fragment iyonların analizine olanak tanıdığından bu bölümde moleküler yapının aydınlatılmasına katkıda bulunacak bazı iyonların belirlenmesine çalışılacaktır.

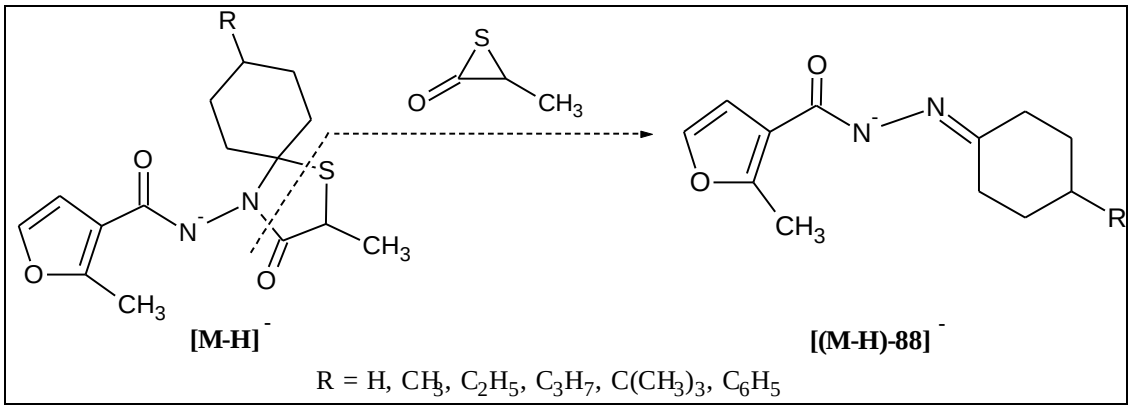
2-sübstitüe 4-tiyazolidinon sisteminin başlıca parçalanma ürünlerinden birinin; 1,2 ve 3,4 bağlarının kırılması ile oluşabileceği, 1996'da Çapan ve arkadaşları tarafından (101) bildirilmiştir.



3a-f bileşiklerinin MS-2 spektrumları incelendiğinde; literatürde bildirildiği şekilde moleküllerimizin 4-tiyazolidinon kısımlarında 1,2 ve 3,4 bağlarının kırılması izlenmekte ve bileşiklerden 3-metiltiyiran-2-on kaybı ile (Şekil 5-19), maddelerin karşı gelen hidrazon anyonlarının oluştuğu gözlenmektedir. Spektrumlarda temel piki de oluşturan bu anyonlar, bileşiklerin 8 konumlarındaki (konumlandırmalarda, sayfa 99'da kullanılan sistem izlenmektedir) sübstitüentlerine bağlı olarak farklı m/z değerini (**3a**: m/z=219, **3b**: m/z=233, **3c**: m/z=247, **3d**: m/z=261, **3e**: m/z=275, **3f**: m/z=295) almaktadır.

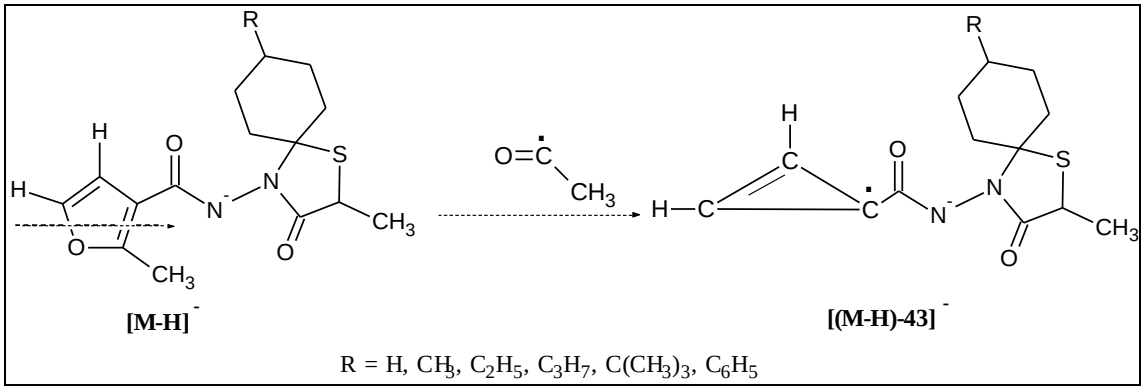
Tablo 5-6: 3a-f'nin kütle spektrumu verileri

		MS-1 Spektrumu	**MS-2 Spektrumu**	
Bileşik	**R**	**Moleküler İyon $[M-H]^-$ (Bağıl Bolluk)**	**Moleküler İyon $[M-H]^-$ (Bağıl Bolluk)**	**Fragmentler (Bağıl Bolluk)**
3a	H	307 (100)	307 (38,8)	263 (18,8) 235(46,9) 219 (100) 141 (75)
3b	CH_3	321 (100)	321 (14,9)	277 (12,1) 249 (40,8) 233 (100) 141 (70,4)
3c	C_2H_5	335 (100)	335 (18,8)	291 (26,8) 263 (48,4) 247 (100) 141 (43,2)
3d	C_3H_7	349 (100)	349 (18,3)	305 (14,2) 277 (28,1) 261 (100) 141 (35,5)
3e	$C(CH_3)_3$	363 (100)	363 (8,5)	319 (11,2) 291 (48,2) 275 (100) 141 (33,8)
3f	C_6H_5	383 (100)	383 (16)	339 (13,7) 311 (38,9) 295 (100) 141 (28,1)



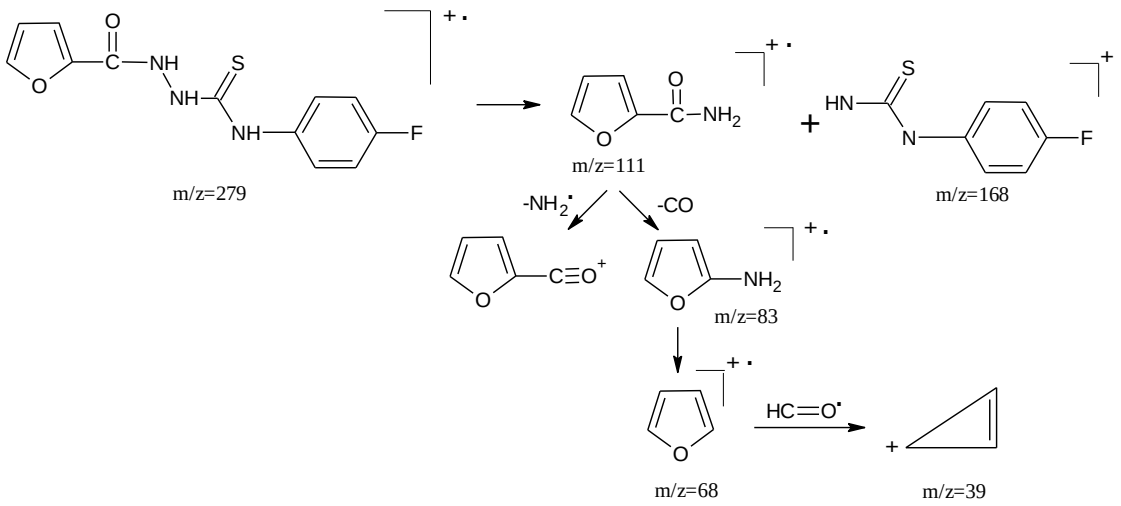
Şekil 5-19: 3a-f'nin MS-2 fragmentasyonu

3a-f'nin kütle spektrumlarında 3-metiltiyiran-2-on atımına ek olarak, yapıların furan yapısı içeren bölümünden iki benzer yol üzerinden fragmentasyonlar izlenmektedir. Moleküler iyonlardan asetil radikalinin kaybı ile (Şekil 5-20) karşı gelen radikal anyonlar çok düşük bağıl bolluk şiddetleri ile (**3a**: m/z=264, **3b**: m/z=278, **3d**: m/z=306, **3f**: m/z=340) gözlenmektedir. **3c** ve **3e**'nin spektrumlarında ise büyük olasılıkla düşük bağıl bollukta olmaları nedeniyle bu iyonlar kaydedilememiştir.

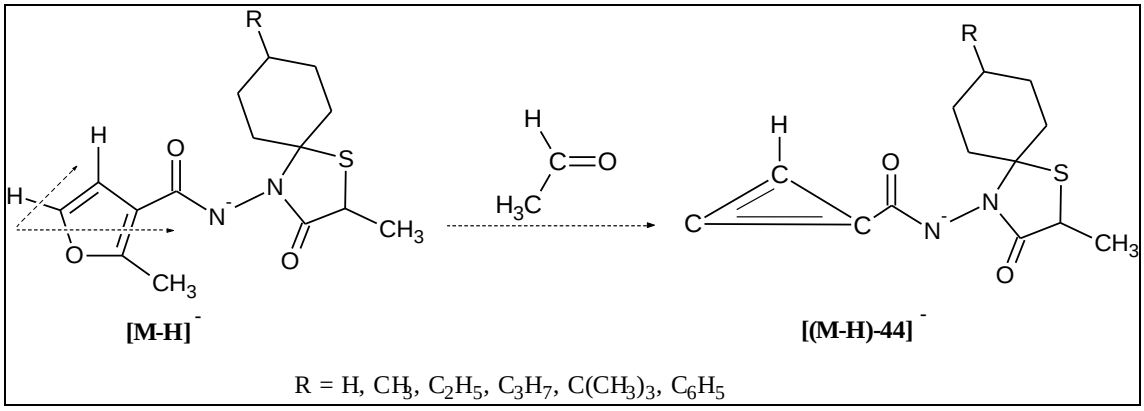


Şekil 5-20: 3a-f'nin MS-2 fragmentasyonu

Aynı fragmentasyon yolu, Çapan ve arkadaşlarının sentez ettikleri furan türevlerinin elektron çarptırma yöntemi ile kaydedilmiş kütle spektrumları için de önerilmiştir (102). Furan halkasının 1,2 ve 1,5 bağlarının 193 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınımı ile kırılabildiği ve oluşan ürünlerin karbon monoksit ve siklopropen olduğu, fragmentasyonun oluşumu hakkında destekleyici bir bilgi sağlamaktadır (112).



Buna karşılık yukarıda bahsedilen iyonlardan bir birim daha düşük moleküler ağırlıklar ile izlenmekte olan iyonlar, bütün bileşiklerde bağıl bollukları ölçülebilir değerlerde izlenmekte (**3a**: m/z=263, **3b**: m/z=277, **3c**: m/z=291, **3d**: m/z=305, **3e**: m/z=319, **3f**: m/z=339) ve molekülün aynı konumundan asetaldehit ayrılması ile gerçekleşmiş görünmektedirler (Şekil 5-21).



Şekil 5-21: 3a-f'nin MS-2 fragmentasyonu

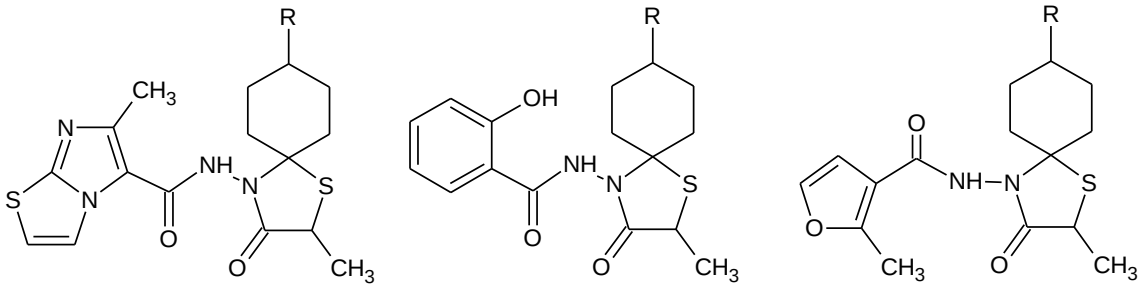
5.4. Biyolojik Aktivite Sonuçlarının Tartışılması

5.4.1. Anti-influenza Aktivite Araştırmaları

3a-f maddelerinin influenza A H1N1, influenza A H3N2 ve influenza B virüslerine karşı antiviral etkileri MDCK hücre kültürlerinde araştırılmıştır. Referans olarak kullanılan bileşikler (oseltamir karboksilat, ribavirin, amantadin ve rimantadin) ile kıyaslandığında **3a**, **3e** ve **3f** bileşiklerinin her üç suşa anti-influenza aktivite göstermedikleri belirlerlenirken, **3b**, **3c** ve **3d** bileşiklerinin influenza A H3N2 üzerinde referans bileşiklerin aktiviteleri ile karşılaştırılabilir düzeyde antiviral aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir (Tablo 1). Bileşiklerden **3b** için belirlenen EK_{50}, EK_{50} düzeylerinin ölçülmesine aracılık eden SPE'nin görsel olarak belirlenmesi deneyinde 12 μM ve MTS deneyinde ise 8,5 μM olarak ölçülmüştür. EK_{50}, **3c** ve **3d** bileşiklerinde ise görsel olarak belirleme deneyinde sırasıyla 1,2 μM ve 0,8 μM ve MTS deneyinde her iki bileşik için 0,9 μM olarak bulunmuştur. Bütün bileşikler denen en yüksek konsantrasyonda (100 μM) sitotoksisite göstermemişlerdir. **3c** ve **3d**'nin influenza A H3N2 virüsüne göstermiş olduğu anti-influenza etkinlik antiviral bileşikler oseltamir karboksilat, ribavirin ve amantadinin etkinlikleri ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Rimantadin ise her üç bileşikten daha düşük molar konsantrasyonda antiviral etki göstermektedir. Bulunan sonuçlar bileşiklerin yapıları ile antiviral etkinlikleri arasında yapı-etki ilişkisinin kurulabilmesine olanan vermektedir. Antiviral etki spiro sistemin 8 konumunda alkil gruplarının yer aldığı bileşiklerde izlenmekte olup ve en yüksek etkiyi propil grubu taşıyan, **3d** göstermektedir. Etil taşıyan **3c** ise metil taşıyan **3b**'den daha etkin bulunmuştur. 8 konumunun nonsübstitüe olması veya bu konumda büyük hacimli grupların yerleşmesi antiviral etkinliği ortadan kaldırmaktadır. **3f**'nin aynı zamanda aromatik olması hacmin yanısıra aromatik olma özelliğininde bileşiğin antiviral özelliğine olumsuz etkide bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu durum 8 konumundaki sübstitüentin boyutunun etki üzerindeki bir rolü olduğuna işaret etmektedir.

Ulaşılan bu bulgular anabilim dalımızda yapılan ve çalışmamıza ışık tutan çalışmanın sonuçları ile de örtüşmüş durumdadır. Sözkonusu araştırmada aromatik sistem olarak imidazo[2,1-*b*]tiyazol ve 2-hidroksifenil, nonaromatik halkalı sistem olarak ise 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan sistemini amid bağı ile bağlayan bileşiklerin influenza A H1N1 ve influenza B virüslerine etki göstermedikleri ancak (I ve II)

influenza A H3N2 virüsünü inhibe ettikleri ve bunu HA proteinini doğrudan etkileyerek sağladığı belirlenmişti (1).



I **II** **3a-f**

Bu çalışmamızda aromatik sistem olarak furan kullanılmış olup, amid grubunun hemen yanında, furan halkasının 2 konumu, imidazo[2,1-*b*]tiyazol sisteminin 6 konumundaki metil ve fenil halkasının 2 konumundaki hidroksil (metil izosteri) grupları ile eşdeğer tutulmak üzere metil grubu taşıyacak şekilde tasarlanmıştır. Sitemin aromatik olmayan bölümü ise 8 konumu dışında 1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan olarak sabit tutulmuştur. **3b-d**'nin inhibisyon mekanizmasın da benzer yapılı bileşiklerin etki mekanizmalarında olduğu gibi HA proteininin doğrudan etkilenmesi ile ilgili olması büyük bir olasılık içindedir. Böylece araştırmamız influenza A H3N2 inhibisyonu yapabilecek diğer bileşiklerin tasarımına olanak verecek yapı-etki ilişkileri verilerini de ortaya koymuş olmaktadır.

KAYNAKLAR

1- Vanderlinden E, Göktaş F, Cesur Z, Froeyen M, Reed M L, Russell C J ve ark. Novel inhibitors of influenza fusion: structure-activity relationship and interaction with the viral hemaglutinin. *J Virol* 2010; **84**: 4277-4288.

2- Yoshimoto J, Kakui M, Iwasaki H, Fujiwara T, Sugimoto H, Hattori N. Identification of novel HA conformational change inhibitor of human influenza virus. *Arch Virol* 1999; **144**: 865-878.

3- Luo G, Colonno R, Krystal M. Characterization of a hemagglutinin-specific inhibitor of influenza A virus. *Virology* 1996; **226**: 66-76.

4- Stascke KA, Hatch SD, Tang JC, Hornback WJ, Munroe JE, Colacino JM, Muesing MA. Inhibition of influenza virüs hemagglutinin-mediated membrane fusion by a compound releated to podocarpic acid. *Virology* 1998; **248**: 264-274.

5- Cianci C, Yu KL, Dischino DD, Harte W, Deshpande M, Luo G ve ark. pH-Dependent changes in photoaffinity labeling patterns of the H1 influenza virus hemagglutinin by using an inhibitor of viral fusion. *J Virol* 1999; **73**: 1785-1794.

6- Luo G, Torri A, Harte WE, Danetz S, Cianci C, Tiley L ve ark. Molecular mechanism underlying the action of a novel fusion inhibitor of influenza A virus. *J Virol* 1997; **71**: 4062-4070.

7- De Clercq E. Antiviral agent active against influenza A viruses. *Nat Rev Drug Discovery* 2006; **5**: 1015-1025.

8- De Clercq E, Neyts J. Avian influenza A (H5N1) infection: targets and strategies for chemotherapeutic intervention. *Trends Pharmacol Sci* 2007; **28**: 280-285.

9- Kaye D, Pringle CR. Avian influenza viruses and their implication for human health. *Clin Infect Dis* 2005; **40**: 108-112.

10- Us AD. Pandemik influenza infeksiyonunda etyopatogenez ve laboratuvar tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2010; **41**: 13-47.

11- Belshe RB. The origins of pandemic influenza-Lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2209-2211.

12- Zhang J, Wang Q, Fang H, Xu W, Liu A, Du G. Design, synthesis, inhibitory activity and SAR studies of hydrophobic *p*-aminosalicylic acid derivates as neuraminidase inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2008; **16**: 3839-3847.

13- Bodian DL, Yamasaki RB, Buswell RL, Stearns JF, White JM, Kuntz ID. Inhibition of the fusion-including conformational change of influenza hemagglutinin by benzoquinones and hydroquinones. *Biochemistry* 1993; **32**: 2967-2978.

14- Hoffman LR, Kuntz ID, White JM. Structure-based identification of an inducer of the low-pH conformational change in the influenza virus hemagglutinin: irreversible inhibition of infectivity. *J Virol* 1997; **71**: 8808-8820.

15- Plotch SJ, O'Hara B, Morin J, Plant O, Larocque J, Bloom JD ve ark. Inhibition of influenza A virus replication by compounds interfering with the fusogenic function of the viral hemagglutinin. *J Virol* 1999; **73**: 140-151.

16- Zoidis G, Fytas C, Papanastasiou I, Foscolos GB, Fytas G, Padalko E ve ark. Heterocylic rimantadine analogues with antiviral activity. *Bioorg Med Chem* 2006; **14**: 3341-3348

17- Tisdale M, Ellis M, Klumpp K, Court S, Ford M. Inhibition of influenza virus transcription by 2'-deoxy-2'-fluoroguanosine. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39**: 2454-2458.

18- Moscana A. Drug therapy: Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1363-1373.

19- Ransohoff RM, Maroney PA, Nayak DP, Chambers TM, Nilsen TW. Effect of human alpha A interferon on influenza virüs replication in MDCK cells. *J Virol* 1985; **56**: 1049-1052.

20- Lin D, Lan J, Zhang Z. Structure and function of the NS1 protein of influenza A virus. *Acta Biochim Biophys Sin* 2007; **39**: 155-162.

21- Krug RM, Aramini JM. Emerging antiviral targets for influenza A virus. *Trends Pharmacol Sci* 2009; **30**: 269-277.

22- Burtner RR. Orientation in the furan nucleus. VIII. β-Acylaminofurans. *J Am Chem Soc* 1934; **56**: 666-667.

23- Blomquist AT, Stevenson HB. The preperation and reactions of some furyl isocyanates. *J Am Chem Soc* 1934; **56**: 146-149.

24- Shehata IA. Synthesis and antifungal activity of some new 1,2,4-triazole and furan containing compounds. *Saudi Pharm J* 2003; **11**: 87-96.

25- Hofmann M, Rack M, Kuhn DG, Culbertson DL, Anspaugh D. Hydrazide compounds for combating animal pests. 2006; WO2006058730.

26- Siwek A, Wujec M, Dobosz M, Jagiełło-Wójtowicz E, Chodkowska A, Kleinrok A ve ark. Synthesis and pharmacological properties of 3-(2-methyl-furan-3-yl)-4-substituted-Δ^2-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Cent Eur J Chem* 2008; **6**: 47-53.

27- Siwek A, Wujec M, Wawrzycka-Gorczyca I, Dobosz M, Paneth P. Thiol-thione tautomeric forms recognition on the example of 4-[3-(2-methyl-furan-3-yl)-5-thioxo-1,2,4-triazolin-4-yl]acetic acid. *Heteroat Chem* 2008; **19**: 337-344.

28- Volhard J. Pseudohydantoine. *Ann* 1873; **166**: 383.

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

30- Crossley NS, Djerassi C, Kielczewski MA. Studies in organic sulphur compounds. Part XVII. The synthesis of previously inaccessible acylated enamines by desulphurisation of thiazolidines. *J Chem Soc* 1965; 6253-6264.

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

32- Mauvernay RY, Bush N, Moleyre J, Simond J, Monteil A. 6-Aryloxy-2-oxo-1-aza-oxa (oder -thia) -spiro[4,5]-decane, Verfahren zu ihrer herstellung und sie enthaltende arzneimittel. 1976; DE 2542154.

33- Satsumabayashi S, Motoki S, Murata K, Takahashi A. Reaction of mercaptothiocarboxylic acid with compounds containing C=N-bonds; A convenient synthesis of some 4-oxotetrahydrothiazole derivatives. *Synthesis* 1977; **12**: 881-883.

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

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

36- Behera RK, Nayak A. Studies on thiazolidinones. Part VI. Synthesis of C_2- and C_5-spirothiazolidinones. *Indian J Chem, Sect B: Org Chem Incl Med Chem* 1979; **18B**: 141-143. Ref CA 1980; **92**: 94287y.

37- Shafiullah, Ali H, Ansari MR. Synthesis of steroidal spirothiazolidinones: Reaction of 5α-cholestane-3,6-dione with β-mercaptoacetic acid. *J Indian Chem Soc* 1981; **58**: 1211-1212.

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

39- Reddy RR, Iyengar DS, Bhalerao UT. The reaction of cycloalkanonhydrazones with mercaptoacetic acid. Synthesis of novel *N*-aminospirothiazolidinones. *J Heterocycl Chem* 1985; **22**: 321-323.

40- Siddiqi KS, Kureshy RI, Khan NH, Khan LA, Tabassum S, Zaidi SAA. Characterization & toxicity of organotin (IV) halide complexes of cyclohexanone spirothiazolidinone & 3-aminorhodanine. *Indian J Chem, Sect A: Inorg, Bio-inorg, Phys, Theor Anal Chem* 1985; **24A**: 954-956.

41- El-Telbany FA, Essawy M, Ismail M, El-Kersh T. A simple one-step synthesis of some new 4-(6-substituted benzothiazol-2-yl)-1-thia-4-azaspiro[5:4]decan-3-one derivatives as potential antimicrobial agents. *Egypt J Pharm Sci* 1987; **28**: 33-40. Ref CA 1988; **108**: 150360e.

42- Menendez JC, Delgado-Irrıbarren A, Sollhuber MM. Sintesis y actividad antibacteriana de algunas 1-tia-4,8-diazaespiro [4.5] decan-3-onas, tiazolo [2,3-a] isoquinolin-3-onas y 1,3-tiazino [2,3-a] isoquinolin-4-onas. *An Real Acad Farm* 1987; **53**: 238-248.

43- Kulkarni RA, Save VV. Syntheses of tetrahydrobenzothiazole derivatives as potential antibacterial compounds. *J Indian Chem Soc* 1988; **65**: 429-431.

44- Hrib NJ. 4-[3-(4-Oxothiazolidinyl)]butynylamines, a process for their preparation and their use as medicaments. 1991; EP 0 452 850.

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

46- El-Zohry MF, Awad IMA, Abdel-Hafez AA. Spiroheterocycles related to 1-oxa-4-thiaspiro[4,4]nonan-2-one and 1-oxa-4-thiospiro[4,5]decan-2-one. *Arch Pharm* 1993; **326**: 115-118.

47- Hozien ZA, Ahmed AEHN, El-Zohry MF. Synthesis of some new spirothiazolidinones incorporated with quinazoline moiety. *Collect Czech Chem Commun* 1993; **58**: 1944-1952. Ref CA 1994; **120**: 217520a.

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

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

50- Altenbach HJ, Roth PR, Brauer DJ. Synthesis of epimeric pure spiro N,S-acetals of L-menthone. *Liebigs Ann* 1995; **8**: 1427-1431. Ref CA 1995; **123**: 169613u.

51- Khalafallah AK, Selim MA, Abu El-hamd RM, Elmaghraby MA, Soleiman HA, Raslan MA. Novel synthesis of some new fused/spiro heterocyclic compounds and their biological activity. *Indian J Chem, Sect B: Org Chem Incl Med Chem* 1995; **34B**: 1066-1070.

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

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

54- Shaker RM. One-pot synthesis of novel 1,1'-and 1,4-bridged bis-thiazolidinone derivatives and their antimicrobial activity. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem* 1999; **149**: 7-14.

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

56- El-Zohry MF, Al-Ahmadi AA, Aquily FA. Synthesis and cyclization of 3-[3'(2'-spirothiazolidin-4'-onyl)] quinazolin-4-one derivatives. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem* 2001; **175**: 1-14.

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

58- Ulusoy N. Synthesis and antituberculosis activity of cycloalkylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of imidazo[2,1-*b*]thiazole. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2002; **52**: 565-571.

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

60- Srivastava T, Haq W, Katti SB. Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *Tetrahedron* 2002; **58**: 7619-7624.

61- Shaker RM. Synthesis of 1-(2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolone-5-yl-4)-2-mercapto-1',5-cycloalkane-spiro[1,3]thiazolo[3,4-b]-1,2,4-triazole derivatives. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem* 2003; **178**: 1175-1182.

62- Kasımoğulları BÖ, Cesur Z. Fused heterocycles: Synthesis of some new imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives. *Molecules* 2004; **9**:894-901.

63- Ur F, Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synthesis of some new 6-methylimidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carbohydrazide derivatives and their antimicrobial activities. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2004; **54**: 125-129.

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

65- Cihan G. İndol türevi spiroheterosiklik bileşikler üzerinde çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AD. Yüksek Lisans Tezi. 2005; İstanbul.

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

67- Güzel Ö, İlhan E, Salman A. Synthesis and antimycobacterial activity of new 2-hydroxy-*N*-(3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4.4]non-4-yl)/(3-oxo-1-thia-4-

azaspiro[4.5]dec-4-yl)-2,2-diphenylacetamide derivatives. *Monatsh Chem* 2006; **137**: 795-801.

68- Rawal RK, Tripathi RK, Katti SB, Pannecouque C, De Clercq E. Synthesis and biological evaluation of 2,3-diaryl substituted-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. *Med Chem* 2007; **3**: 355-363.

69- Eissa AMF, El-metwally AM, El-hashash MA, El-gohary AMF. Synthesis and biological evaluation of some new 2-propyl-4(3H)-quinazolinone derivatives as anti-bacteria. *J Korean Chem Soc* 2008; **52**: 328-337.

70- Srinivas A, Nagaraj A, Reddy ChS. Synthesis and nematicidal activity of 2-(1H-benzo[*d*]imidazol-2ylmethyl)-4-aryl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-3-one. *Indian J Chem, Sect B: Org Chem Incl Med Chem* 2008; **47B**: 787-791.

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

72- Nassozi M. Diklofenak'tan hareketle substitüe 1-tiya-4-azaspiro[4-.5]dekan-3-on türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AB. Yüksek Lisans Tezi. 2009; İstanbul.

73- Tanrıver K. Bazı siklopropankarbohidrazid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya AB. Yüksek Lisans Tezi. 2009; İstanbul.

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

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

76- Troutman HD, Long LM. The synthesis of 2,3-disubstituted-4-thiazolidones. *J Am Chem Soc* 1948; **70**: 3436-3439.

77- Tierney J. The Formation of 2,3-disubstituted thiazolidin-4-ones from S-α'-aminomercaptoacetic acid derivatives. *J Heterocycl Chem* 1989; **26**: 997-1001.

78- Bolognese A, Correale G, Manfra M, Lavecchia A, Novellino E, Barone V. Thiazolidin-4-one formation. Mechanistic and synthetic aspects of the reaction of imines and mercaptoacetic acid under microwave and conventional heating. *Org Biomol Chem* 2004; **2:** 2809-2813.

79- Cunico W, Gomes CRB, Ferreira MLG, Capri LR, Soares M, Wardell SMSV. One-pot synthesis of 2-isopropyl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-phenyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-ones from valine, arenaldehydes and mercaptoacetic acid. *Tetrahedron Lett* 2007; **48**: 6217-6220.

80- Chen H, Bai J, Jiao L, Guo Z, Yin Q, Li X. Design, microwave-assisted synthesis and HIV-RT inhibitory activity of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-(4,6-dimethyl-5-(un)substituted-pyrimidin-2-yl)-thiazolidin-4-ones. *Bioorg Med Chem* 2009; **17**: 3980-3986.

81- Hogale MB, Uthale AC, Nikam BP. Synthesis and antimicrobial activity of N^{10}-arylidenehydrazidophenothiazine and their 4-thiazolidinones and 2-azetidinones. *Indian J Chem, Sect B: Org Chem Incl Med Chem* 1991; **30B**: 717-720.

82- Ramalakhsmi N, Aruloly L, Arunkumar S, Ilango K, Puratchikody A. Synthesis and biological evaluation of some novel nicotinic acid derivatives. *Malaysian Journal of Science* 2009; **28**: 197-203.

83- Abdel-Rahman RM, El-Gendy Z, Mahmaud MB. Biologically active thiazolidinone part-I. Synthesis and fungitoxicities of thiazolidiones and their derivatives from o-aminothiophenol. *J Indian Chem Soc* 1990; **67**: 61-64.

84- Holmes CP, Chinn JP, Look GC, Gordon EM, Gallop MA. Strategies for combinatorial organic synthesis: Solution and polymer-supported synthesis of 4-thiazolidinones and 4-metathiazanones derived from amino acids. *J Org Chem* 1995; **60:** 7328-7333.

85- Fragala-Dubreuil J, Bazureau JP. Efficient combination of task-specific ionic liquid and microwave dielectric heating applied to one-pot three component synthesis of a small library of 4-thiazolidinones. *Tetrahedron* 2003; **59**: 6121-6130.

86- Mali JR, Pratap UR, Netankar PD, Mane RA. An efficient synthetic route for quinazolinyl 4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett* 2009; **50**: 5025-5027.

87- Yadav AK, Kumar M, Yadav T, Jain R. An ionic liquid mediated one-pot synthesis of substituted thiazolidinones and benzimidazoles. *Tetrahedron Lett* 2009; **50**: 5031-5034.

88- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 3. Baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2005. s. 40.

89- Silverstein RM, Bassler GC, Morril TC. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 1981. s. 326.

90- Abu-Eittah RH, Hammed MM. Studies on the electronic absorption spectra of some selected furan derivatives. Molecular orbital calculations. *Bull Chem Soc Jpn* 1984; **57**: 844-851.

91- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 3. Baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2005. s. 104.

92- SDBS. Spectrum no: 2803 (IR). Erişim 13.05.2010, http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.

93- SDBS. Spectrum no: 9353 (IR). Erişim 13.05.2010, http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.

94- Günay NS, Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Ötük G, Kaya D. 5-Nitroimidazole derivatives as possible antibacterial and antifungal agents. *Farmaco* 1999; **54**: 826-831.

95- Ulusoy N, Ateş Ö, Küçükbasmacı Ö, Kiraz M, Yeğenoğlu Y. Synthesis, characterization, and evaluation of antimicrobial activity of some 1,2,4-triazole derivatives bearing an antipyryl moiety. *Monatsh Chem* 2003; **134**: 465-474.

96- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 3. Baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2005. s. 122.

97- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 3. Baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2005. s. 109.

98- Erdik E. *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. 3. Baskı. Ankara, TR: Gazi Kitabevi; 2005. s. 123.

99- Patel CL, Parekh H. Studies on thiazolidinones. Part-XII. Preparation and antimicrobial activity of 2-aryl-3-*p*-(2',4'-diethylamino-*s*-triazin-6'-ylaminobenzoylamino-5*H*/methyl-4-thiazolidinones. *J Indian Chem Soc* 1988; **65**: 574-576.

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

101- Çapan G, Ulusoy N, Ergenç N, Ekinci AC, Vidin A. Synthesis and anticonvulsant activity of new 3-[(2-furyl)carbonyl]amino-4-thiazolidinone and

2-[(2-furyl)carbonyl]hydrazono-4-thiazoline derivatives. *Farmaco* 1996; **51**: 729-732.

102- Çapan G, Ergenç N, Ötük G. Synthesis and biological evaluation of 4-alkyl/aryl-1-(2-furoyl)-3-thiosemicarbazides and 4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-5-(2-furyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *J Fac Pharm İstanbul* 1990-92; **26-28**: 23-30.

103- SDBS. Spectrum no: 2803 (^{1}H-NMR). Erişim 13.05.2010, http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.

104- SDBS. Spectrum no: 9353 (^{1}H-NMR). Erişim 13.05.2010, http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.

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

106- Jacobsen NE. *NMR Spectroscopy Explained: Simlified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology*. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2007; s. 28, 29.

107- Silverstein RM, Bassler GC, Morril TC. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 1981; s. 206.

108- SDBS. Spectrum no: 4328 (^{13}C-NMR). Erişim 25.05.2010, http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.

109- SDBS. Spectrum no: 843 (^{13}C-NMR). Erişim 25.05.2010, http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.

110- SDBS. Spectrum no: 11786 (^{13}C-NMR). Erişim 25.05.2010, http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.

111- SDBS. Spectrum no: 11787 (^{13}C-NMR). Erişim 25.05.2010, http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.

112- Wang JJ, Hemmi N, Suits AG. UV photodissociation dynamics of furan. Erişim 15.09.2010, http://www.als.lbl.gov/als/compedium/AbstractManager/uploads/furan.pdf.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	MERVE	**Soyadı**	TANSUYU
Doğ.Yeri	İSTANBUL	**Doğ.Tar.**	13.07.1986
Uyruğu	T.C.	**TC Kim No**	20516202514
Email	mervetansuyu@gmail.com	**Tel**	05393306380

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi/Eczacılık Fak./Farmasötik Kimya ABD	
Lisans	İstanbul Üniversitesi/Eczacılık Fakültesi	2008
Lise	Bahçelievler Anadolu Lisesi	2004

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	İyi	İyi	İyi	-	-

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

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	76,598	78,856	

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office Programları	Çok iyi
ACDLabs Chemsketch	Çok iyi

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

June 2010: Synthesis of some new N-(1-thia-4-azaspiro[4,5]decane-4-yl)carboxamides as possible inhibitors of influenza virus fusion Pınar Taş, Merve Tansuyu, Füsun Ur, Zafer Cesur, Nesrin Cesur. Third International Meeting on Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, June 9-12, 2010, Istanbul by Marmara University, Faculty of Pharmacy (Poster).

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Müzik dinlemek, sinema ve tiyatro.