TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SÜLFANİLAMİT'TEN HAREKETLE BAZI YENİ TİYAZOLİDİN-4-ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

ÜMİT DEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr.Öğr.Üyesi ESRA TATAR

İSTANBUL – 2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SÜLFANİLAMİT'TEN HAREKETLE BAZI YENİ TİYAZOLİDİN-4-ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

ÜMİT DEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr.Öğr.Üyesi ESRA TATAR

İSTANBUL – 2018

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans

Anabilim Dalı : FARMASÖTİK KİMYA

Tez Sahibi : ÜMİT DEMİR

Tez Başlığı : **Sülfanilamit'ten hareketle bazı yeni tiyazolidin-4-on bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması**

Sınav Yeri : FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

Sınav Tarihi : 06/08/2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	**Kurumu**	**İmza**
Doç.Dr.Esra TATAR	Marmara Üniversitesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)		
Prof.Dr.İlkay KÜÇÜKGÜZEL	Marmara Üniversitesi	
Doç.Dr.Füsun GÖKTAŞ	İstanbul Üniversitesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 05/09/2018 tarih ve 14 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Göksel ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

-Sınav evrakları 3 iş günü içinde ıslak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.
-Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

BEYAN

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

06.08.2018

Ümit DEMİR

İmza



Yüksek lisans çalışmalarım boyunca bilgi, deneyim ve sevgilerini benimle paylaşma inceliği gösteren değerli tez danışman hocam Sayın Dr.Öğr.Üyesi Esra TATAR'a ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Hocam Prof. Dr. İlkay KÜÇÜKGÜZEL'e, teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her anında maddi ve manevi desteklerini üzerimden hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli canım aileme minnet ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET **1**

2. SUMMARY **2**

3. GİRİŞ VE AMAÇ **3**

4. GENEL BİLGİLER **5**

4.1. 1,3-Tiyazolidin-4-On Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etkileri Hakkında Bilgi **5**

4.2. 5-Ariliden-1,3-Tiyazolidin-4-On Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etkileri Hakkında Bilgiler **12**

4.3. Sülfonamit Yapılı Bileşiklerin Biyolojik Etkileri Hakkında Bilgi **22**

5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ VE YÖNTEM) **30**

5.1. Araç ve Gereçler **30**

5.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 30

5.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar 30

5.2. Genel Sentez Yöntemleri **31**

5.2.1. 2-kloro-*N*-(4-sulfamoilfenil)asetamit [1] 31

5.2.3. 4-({5-[(Sübstitüe aril)metilliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il}amino)benzen-1-sülfonamit türevleri [3-14] 31

5.3. Kromatografik Çalışmalar **32**

5.3.1. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi Çalışmaları 32

6. BULGULAR **33**

7. TARTIŞMA VE SONUÇ **62**

8. KAYNAKLAR **82**

9. ÖZGEÇMİŞ **96**

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. 3-14]Bileşiklerinin bazı fizikokimyasal özellikleri.……..…….. 68

Tablo 2. Bileşikler **3-14**'ün IR bulguları.……. 70

Tablo 3. Bileşikler **3-14**'ün ^{1}H-NMR bulguları.……..……. 71

Tablo 4. Bileşikler **3-14**'ün ^{1}H-NMR bulguları. (Sülfonamit iskeleti)…...….. 74

Tablo 5. Bileşikler **3**, **4**, **6**, **10-12**'nin ^{13}C-NMR bulguları (ppm).…..... 80

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Günümüzde reçete edilmekte olan antibakteriyel etkili sülfonam türevi bileşikler.…….……. 23

Şekil 2. Sülfanilamit'e ait HPLC Kromatogramı……..…..……..... 33

Şekil 3. Sülfanilamit'e ait UV spektrumu..…...……..…… 34

Şekil 4. Bileşik **1**'e ait HPLC Kromatogramı.…….……... 34

Şekil 5. Bileşik **1**'e ait UV spektrumu..…….…….…… 35

Şekil 6. Bileşik **1**'e ait IR spektrumu.……...…….……...……. 35

Şekil 7. Bileşik **2**'ye ait IR spektrumu.……...…… 36

Şekil 8. Bileşik **2**'ye ait ^{1}H-NMR spektrumu.…….…… 37

Şekil 9. Bileşik **2**'ye ait ^{13}C-NMR spektrumu……...…….…… 37

Şekil 10. Bileşik **3**'e ait IR spektrumu……...…….…… 39

Şekil 11. Bileşik **3**' e ait ^{1}H-NMR spektrumu.……..…….. 39

Şekil 12. Bileşik **3**'e ait ^{13}C-NMR spektrumu.……...…… 40

Şekil 13. Bileşik **4**'e ait IR spektrumu.……...…… 41

Şekil 14. Bileşik **4**'e ait ^{1}H-NMR spektrumu.…….…….……... 41

Şekil 15. Bileşik **4**'e ait ^{13}C-NMR spektrumu.……... 42

Şekil 16. Bileşik **5**'e ait IR spektrumu.……...…… 43

Şekil 17. Bileşik **5**'e ait 1H-NMR spektrumu.…….……...…… 44

Şekil 18. Bileşik **6**'ya ait IR spektrumu.……..…..... 45

Şekil 19. Bileşik **6**'ya ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 46

Şekil 20. Bileşik **6'**ya ait ^{13}C-NMR spektrumu..... 46

Şekil 21. Bileşik **7**'ye ait IR spektrumu..... 48

Şekil 22. Bileşik **7**'ye ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 48

Şekil 23. Bileşik **8**'e ait IR spektrumu..... 49

Şekil 24. Bileşik **8**'e ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 50

Şekil 25. Bileşik **9**'a ait IR spektrumu..... 51

Şekil 26. Bileşik **9**'a ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 52

Şekil 27. Bileşik **10'**a ait IR spektrumu..... 53

Şekil 28. Bileşik **10**'a ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 53

Şekil 29. Bileşik **10'**a ait ^{13}C-NMR spektrumu..... 54

Şekil 30. Bileşik **11**'e ait IR spektrumu..... 55

Şekil 31. Bileşik **11'**e ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 56

Şekil 32. Bileşik **11**'e ait ^{13}C-NMR spektrumu..... 56

Şekil 33. Bileşik **12**'ye ait IR spektrumu..... 57

Şekil 34. Bileşik **12**'ye ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 58

Şekil 35. Bileşik **12**'ye ait ^{13}C-NMR spektrumu..... 58

Şekil 36. Bileşik **13**'e ait IR spektrumu..... 59

Şekil 37. Bileşik **13**'e ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 60

Şekil 38. Bileşik **14**'e ait IR spektrumu..... 61

Şekil 39. Bileşik **14**'e ait ^{1}H-NMR spektrumu..... 61

Şekil 40. 1-14 bileşiklerinin sentezi..... 62

Şekil 41. Aminlerden hareketle 2-kloro-*N*-sübstitüe kloroasetamit için öneriler sentez mekanizması.....63

Şekil 42. 2-Kloro-*N*-sübstitüe kloroasetamitler'den hareketle 1,3-tiyazolidin-4-on oluşum mekanizması.....65

Şekil 43. 5-Ariliden-1,3-tiyazolidin-4-onların oluşum mekanizması..... 67

KISALTMA ve SİMGELER

ALD_{50}	Yaklaşık Öldürücü Doz (Approximate lethal dose)
ALR-2	Aldoz redüktaz enzimi
Ar	Aromatik
ark.	Arkadaşları
CC_{50}	% 50 Sitotoksik Konsantrasyon
COSY	Korelasyon Spektroskopisi (Correlation Spectroscopy)
D	Dublet
DMAD	Dimetilasetilendikarboksilat
DCC	Disiklohekzilkarbodiimid
DCM	Diklorometan
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMSO-d_6	Döteryumlanmış Dimetilsülfoksit
e.b.	Eğilme bandı
e.d.	Erime derecesi
EC_{50}	% 50 Etkili Konsantrasyon
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
ESI	Elektron sprey iyonizasyonu

g.b.	Gerilme bandı
HCV	Hepatit C Virüsü
Hz	Hertz
IC_{50}	% 50 İnhibisyon sağlayan derişim
GI_{50}	%50 Büyüme inhibisyonu
TGI	Toplam büyüme inhibisyonu
IR	İnfrared (Kızılötesi)
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
J	Etkileşme değişmezi
LMW-PTP	Düşük molekül ağırlıklı protein tirozin fosfataz
LOX	Lipooksijenaz enzimi
M	Çoklu pik (Multiplet)
MBK	Minimum bakterisid derişimi
MES	Maksimal Elektroşok
MFK	Minimum fungisit derişimi
MHz	Megahertz
MİK	İnhibisyon sağlayan en düşük derişim
MTT	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans

NOE	Nuclear Overhauser Effect
NS5B	Yapısal olmayan 5B proteini (Non-structural 5B protein)
p.o.	Ağız yoluyla
Ppm	Parts per million (Milyonda bir)
PPA	Polifosforik asit
PTP	Protein tirozin fosfataz
Rf	Retention factor (Alıkonma Faktörü)
Rt	Retention time (Alıkonma zamanı)
S	Singlet (Tekli pik)
SHP-2	Protein tirozin fosfataz nonreseptörü
TEA	Trietilamin
THF	Tetrahidrofuran
UV	Ultraviyole (Morötesi)
YBSK	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (High Pressure Liquid Chromatography- HPLC)
Δ	Kimyasal kayma
$\bar{\nu}_{maks.}$	Maksimum absorbsiyon gösteren dalga sayısı

1. ÖZET

SÜLFANİLAMİT'TEN HAREKETLE BAZI YENİ TİYAZOLİDİN-4-ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

ÜMİT DEMİR

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Esra TATAR

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

Amaç: Anabilim dalımızda son yıllarda yapılan çalışmalarda 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin bazılarının antiviral ve antikanser etki göstermesi ve son yıllarda bu bileşikler ile yapılan çalışmalardaki artış bizi 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşikler sentezlemeye yönlendirmiştir.

Gereç ve Yöntem: Tezimizin konusunu oluşturan 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-onlar'ın sentezinde başlangıç maddesi olarak sülfanilamit kullanılmıştır. Sülfanilamit'in kloroasetil klorür ile tepkimesinden 2-kloro-N-(4-sulfamoilfenil) asetamit **[1]** elde edilmiştir. Bileşik **1**'in etanollü ortamda amonyum tiyosiyanat ile ısıtılması sonucunda karşılık gelen 4-tiyazolidinon halkası **[2]** kapatılmıştır. Bileşik **2**'nin, sodyum metoksit çözeltisi içerisinde seçilen aromatik aldehitlerle ısıtılması sonucunda hedeflenen ariliden türevleri **[3-14]** sentezlenmiştir.

Bulgular: Sentezlenen bileşiklerin saflıkları elementel analiz verileri ile doğrulanmıştır. Yapı aydınlatma çalışmalarında ise IR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektral yöntemleri kullanılmıştır.

Sonuçlar : Çalışmamız kapsamında sentezlenen bileşiklerin antiviral ve antikanser etkinliklerinin araştırılması düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: 1,3-Tiyazolidin-4-on, 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on, sülfanilamit, antikanser etki, antiviral etki.

2. SUMMARY

SYNTHESIS and CHARACTERIZATION of SOME NEW THIAZOLIDINE-4-ONE COMPOUNDS DERIVED FROM SULFONAMIDE

ÜMİT DEMİR

Advisor: Asst.Prof. Esra TATAR

DEPARTMENT of PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

Aim: Recent scientific attempts of our department on several 5-arylidene-1,3-thiazolidin-4-one derivatives have yielded some derivatives with antiviral and anticancer activities and also an increasing number of studies on these type of compounds encouraged us to pursue our efforts to synthesize 5-arylidene-1,3-thiazolidine-4-ones.

Materials and Method: Sulfanilamide was selected as the starting compound to synthesize 5-arylidene-1,3-thiazolidine-4-ones within context of our thesis. Through the reaction of sulfanilamide with chloroacetyl chloride, 2-chloro-N-[4-(sulphamoilphenil)acetamide **[1]** was gained. 1,3-Thiazolidine-4-one ring system **[2]** was gained by refluxing compound **1** and ammonium thiocyanate in ethanol. Targeted arilidene compounds **[3-14]** were synthesized by the reaction of compound **2** with appropriate aromatic aldehydes in sodium methoxyde solution.

Findings: Purity of the synthesized compounds is confirmed by elementel analysis data. Their structures were elucidated by the use of their IR, ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR spectral data.

Results: The synthesized compounds are considered to be evaluated for their antiviral and anticancer activity.

Keywords: 1,3-Thiazolidine-4-one, 5-arylidene-1,3-thiazolidine-4-one, sulfanilamide, anticancer activity, antiviral activity.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hidrazit-hidrazonlarından ve 1-açil-4-alkil/aril/arilalkil tiyosemikarbazitlerden türeyen 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin olmasının yanı sıra 2-kloro-*N*-aril/heteroaril asetamit'lerden türeyen 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerine de son yıllarda literatürde rastlanmaktadır.

1,3-Tiyazolidin-4-on yapısı içeren bileşiklerden (Löscher ve ark., 1991), ralitolin'nin antikonvülsan ilaç olarak kullanılması, hücresel prostaglandin ve lökotrien üretimini ikili olarak inhibe eden darbufelon'un antienflamatuvar, spiklomazin'in psikotrop, etozolin'in diüretik ve antihipertansif, deksetozolin'in antihipertansif, ozolinon'un diüretik, mezolidon'un antiülser etkiler göstermesi ve tiyazolidimisin'in *Streptomyces* türlerine karşı etkinliğinin olması (Johnson ve ark., 2011), 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin farklı etkilere sahip olabileceğini göstermiş ve bu nedenle çalışmamızın temelini oluşturmuştur.

Rawal ve arkadaşları tarafından sentezlenen bileşiklerinden 2-(4-florofenil)-3-(piridin-2-il)-1,3-tiyazolidin-4-on ve 2-(2,6-diklorofenil)-3-(furan-2-il-etil)-5-metil-1,3-tiyazolidin-4-on 0,25 mM'da HCV NS5B'ye karşı %95 ve üzerinde inhibisyon göstermiştir. İnhibisyon değerleri sırasıyla %98±0,9, %97,8±0,8 dir. IC_{50} değerleri ise sırasıyla 31,9±1,2 µM, 32,2±1,1 µM, olarak bulunmuştur (Rawal ve ark., 2008). Bir başka çalışmada ise 2,4-difloro-4-hidroksikarbonilfenil-3-karboksilik asit [2-(5-nitro-2-furil/sübstitüe fenil)-4-tiyazolidinon-3-il]amit türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin HCV NS5B polimeraza karşı 45-47 µM derişimlerinde inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir (Kaushik-Basu ve ark., 2008).

Anabilim dalımızda sentezlenen bileşiklerden 2-(5-nitro-2-furil)-3-{[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil)amino}-4-tiyazolidinon ve 2-(4-florofenil)-3-{[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil)amino}-4-tiyazolidinonlar'un *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı 6,25 µg/ml derişimde sırasıyla % 90 ve % 98 oranında inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir (Küçükgüzel ve ark., 2002). Anabilim dalımızda yapılan bir başka çalışmada 2-[[5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-5-(2,6-diklorobenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiği HCV NS5B polimerazı 5,6 µM derişimde inhibe etmiştir (Küçükgüzel ve ark., 2013).

Tez kapsamında sentezlenen orijinal bileşiklerin başlangıç maddesi olarak sülfanilamit seçilmiştir. Sülfonamitlerin, klinik ve farmasötik önemlerini belirten çok sayıda araştırma makalesi mevcuttur. Sülfonamitler'in; antimikrobiyal, antimalaryal, anti-HIV, antitümöral, antidiyabetik, diüretik, antitiroid etkileri literatürde bildirilmiştir (Akdemir ve ark., 2016, Awadallah ve ark., 2015).

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada (Mujumdar ve ark., 2016, Küçükbay ve ark., 2016) sülfonamitlerin çinko içeren bir metalloenzim karbonik anhidraz (CA) inhibitörü rollerine dikkat çekilmektedir. Birçok sülfonamit yapılı CA inhibitörünün glokom, gastro-duedenal ülserleri, asit-baz dengesizliğinin giderilmesi ve birçok nörolojik hastalığın tedavisi amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir.

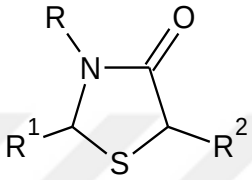
Ayrıca, karbonik anhidrazların ekstraselüler aktif bölgeye sahip transmembran izoformları hCAIX ve HCAXII, tümor hipoksisi tarafından indüklenmiş bazı kanser tipleri ile ilişkilendirilir. Bu durumda bu enzimleri aşırı üreten birincil tümörlerin metastazların tedavisi için geliştirilen ve faz 1 klinik çalışmaları devam etmekte olan bir sülfonamit CA IX/XII inhibitörünün varlığı bu iki izoformun, antitümör ilaç tasarımı için uygun hedefler olduğunu göstermektedir (Awadallah ve ark., 2015).

Yaptığımız literatür araştırmasından edindiğimiz bilgileri de dikkate alarak tasarladığımız 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve antikanser, antiviral etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. 1,3-Tiyazolidin-4-On Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etkileri Hakkında Bilgi

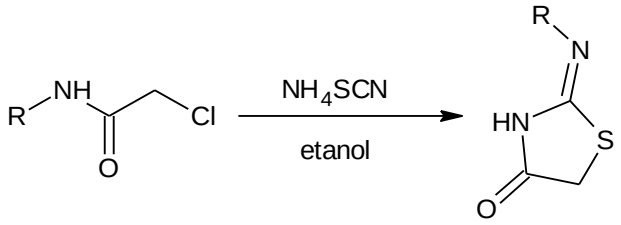
Volhard tarafından 1873 yılında tiyoüre ve kloroasetik asidin tepkimesi sonucunda 1,3-tiyazolidin-4-on bileşiği kazanılmıştır. Bileşiğin bir diğer ismi de psödo tiyohidantoindir.



Literatür çalışmaları incelendiğinde tiyazolidin-4-on bileşiklerinin antienflamatuvar (Kumar ve ark., 2003), antiviral (Rao ve ark., 2004), (Balzarini ve ark. 2009), (Rawal ve ark., 2007), (Rawal ve ark., 2008), antimikrobiyal (Vicini ve ark., 2006), (Vicini ve ark., 2008), antikonvülsan (Ulusoy ve ark., 1998), antimikobakteriyel (Küçükgüzel ve ark., 2002), antikanser (Şenkardeş ve ark., 2015), (Kulabaş ve ark., 2017) gibi çeşitli biyolojik etkiler gösterdiği görülmüştür.

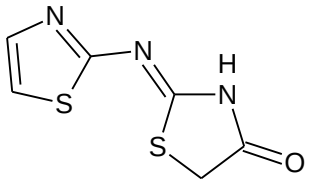
1,3-tiyazolidin-4-on halkasının sentez yöntemleri incelendiğinde ise bu halkanın çeşitli yöntemler kullanılarak elde edilebildiği görülmüştür.

1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezi için kullanılan yöntemlerden biri; 2-kloroasetmit türevlerinin amonyum/potasyum tiyosiyanat ile etanol/aseton içeren ortamda tepkimeye uğratılmasıdır (Apostolidis ve ark., 2013, Liu ve ark., 2000, Kulabaş ve ark., 2017).

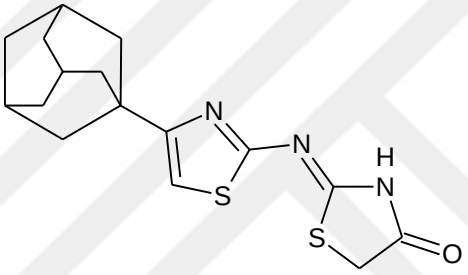


2006 yılında yapılan bir çalışmada 2-kloro-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit'in, etanollü ortamda amonyum tiyoisyanat ile tepkimesinden 2-(tiyazol-2-ilimino)-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğini elde etmişlerdir. Bileşiğin antimikrobakteriyel etkileri

araştırılmış ve MİK değerleri sırasıyla *Bacillus subtilis*'e karşı 50 µg/mL; *Haemophilus influenzae*'ya karşı 1,5 µg/mL olarak belirlenmiştir (Vicini ve ark., 2006).

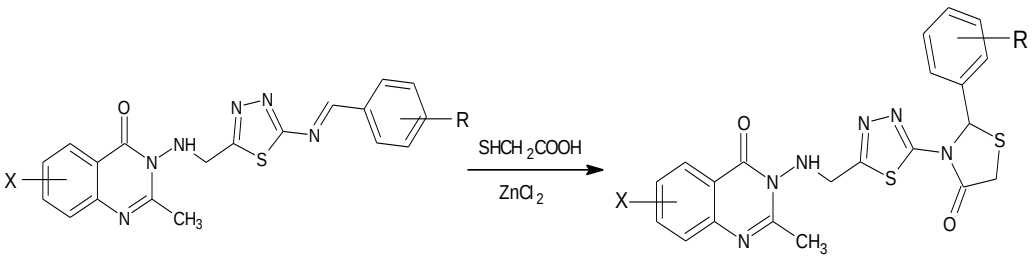


Kouatly ve ark. (Kouatly ve ark., 2010), çalışmalarında; 2-kloro-*N*-[(4-adamantil)-1,3-tiyazoli-2-il]asetamit'in amonyum tiyosiyanat ile tepkimesinden ilgili 1,3-tiyazolidin-4-on türevini elde etmişlerdir. Bileşiğin antifungal etkileri incelenmiş ve MİK değerleri 0,60-2,38 $x10^{-2}$ µmol/mL arasında bulunmuştur.

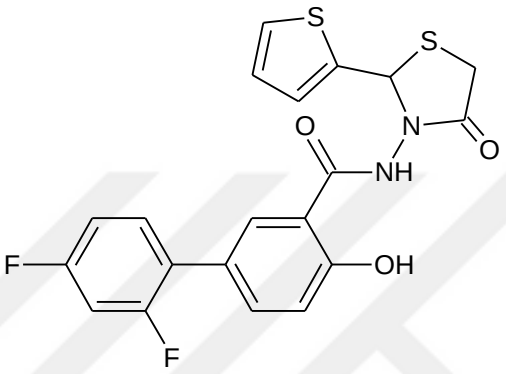


İmin türevi bileşiklerin; susuz çinko klorürlü ortamda, tiyogliklolik/tiyolaktik asit ile tepkimesi sonucunda 1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşikler elde edilmiştir (Archana ve ark., 2002; Kumar ve ark., 2003; Panwar ve ark., 2011).

Archana ve ark. (Archana ve ark., 2002), çalışmalarında; amin türevi bileşiklerinin susuz çinko klorür ve tiyoglikolik asit varlığındaki tepkimesinden 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin, standart ilaç olarak fenitoin sodyum ve lamotrijinin kullanıldığı deney modelinde %80-90 antikonvülsan etki gösterdiği bildirilmiştir.

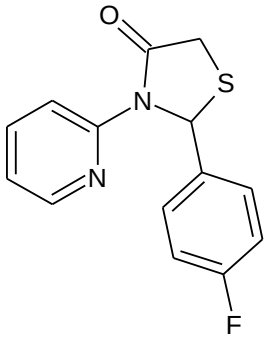


Şenkardeş ve ark. (Şenkardeş ve ark., 2015), bir seri hidrazid türevini tiyoglikolik asit ile susuz toluen içerisinde Dean-Stark düzeneği kullanarak ısıtmak suretiyle 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini kazanmışladır. Elde edilen bileşiklerin antikanser etkinlikleri 60 hücre hattında araştırılmıştır. 2′,4′-Difloro-4-hidroksi-*N*-[4-okso-2-(tiyofen-2-il)-1,3-tiyazolidin-3-il]bifenil-3-karboksamit bileşiği K-532 hücre hattında 10 μM derişimde %58,59 oranında hücre büyümesini inhibe etmiştir. Aynı bileşiğin aynı hücre hattında IC_{50} değeri 5,2 μM olarak tespit edilmiştir.

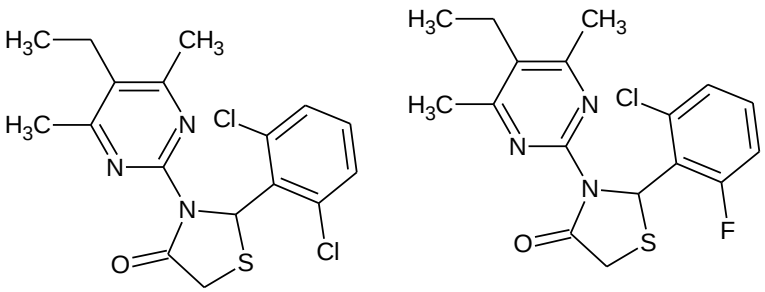


Amin türevi bileşiklerin aldehit türevleri ile THF içerisinde DCC ile tepkimesi sonucunda da 1,3-tiyazolidin-4-on türevleri kazanılmıştır (Rawal ve ark., 2008-1; Chen ve ark., 2009; Balzarini ve ark., 2009).

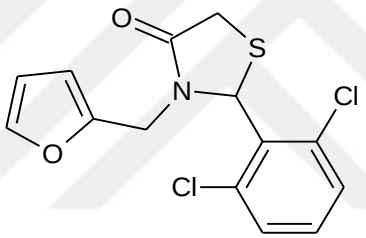
Rawal ve ark., çalışmalarında heteroarilaminleri ve sübstitüe benzaldehitleri THF içerisinde DCC ile tepkimeye sokarak tiyazolidin-4-on halkasını elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşikler içerisinde 2-(4-florofenil)-3-(piridin-2-il)-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin antiviral etkisi araştırılmış ve HCV NS5B polimeraz enzimine karşı 31,9 μM değerinde inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir. (Rawal ve ark., 2008-1)



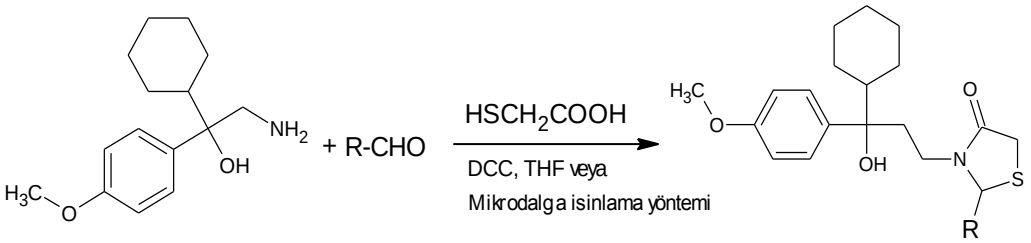
Bir başka çalışmada aynı sentez yöntemi kullanılarak çeşitli tiyazolidin-4-on türevleri kazanılmıştır. Bileşiklerin HIV ters transkriptaz enzimine karşı inhibisyon değerleri 0,26 ve 0,23 μM olarak tespit edilmiştir (Chen ve ark., 2009).



Benzer sentez yöntemi ile sentezlenen *N*-sübstitüe-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin antiviral etkileri incelendiğinde 2-(2,6-diklorofenil)-3-furan-2-ilmetil-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin HIV-1_{IIIB} ye karşı etkisi olduğu görülmüş ve EC_{50} değeri 0,204 μM olarak bildirilmiştir (Rawal ve ark., 2005).

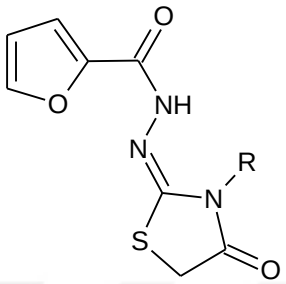


Tek basamaklı sentez yöntemi kullanılarak yapılan başka bir çalışmada; alkol türevi bileşiklerin çeşitli aldehitlerle tiyoglikolik asit varlığında tepkimesinden tiyazolidin-4-on yapılı bileşikler elde edilmiştir. Tepkimede DCC halka kapatma ajanı olarak kullanılmıştır (Kavitha ve ark., 2006).

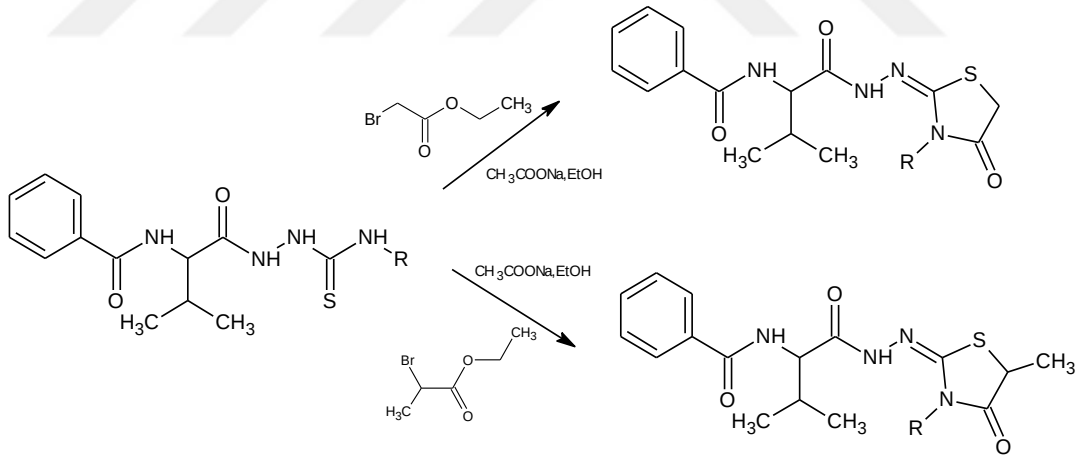


Tiyosemikarbazit/tiyoüre türevi bileşiklerin, etil bromoasetat ile susuz sodyum asetat varlığında tepkimesinden 3-aril/alkiltiyazolidin-4-on türevi bileşikler elde edilmiştir (Küçükgüzel ve ark., 2002; Cesur ve ark., 2002; Tatar ve ark., 2010; Tatar ve ark., 2012; Kulabaş ve ark., 2017).

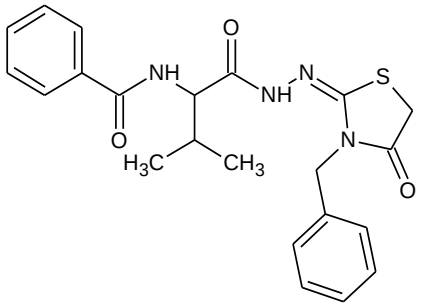
Ergenç ve ark. mutlak etanol içerisinde susuz sodyum asetat varlığında tiyosemikarbazitleri ve etil bromoasetatı tepkimeye sokarak çeşitli 4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlardır. Bileşiklerden 1-(2-furoilhidrazino)-3-metil-4-tiyazolidinonun MES testinde 50 mg/kg dozda %50 koruma sağladığı gözlenmiştir (Ergenç ve ark.,1994).



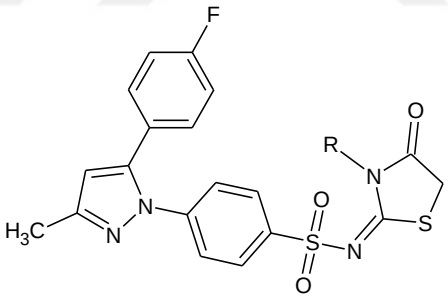
Tatar ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada sübstitüe tiyosemikarbazitleri etil bromoasetat ile mutlak etanol içerisinde sodyum asetat varlığında tepkimeye sokarak sübstitüe 1,3-tiyazolidin-4-onları elde etmişlerdir. Etil bromoasetat yerine etil 2-bromopropanoat kullanarak 5-metil-1,3-tiyazolidin-4-onları kazanmışlardır (Tatar ve ark., 2012).



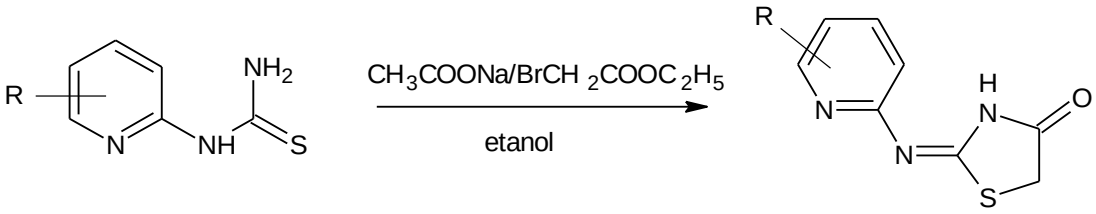
Araştırmacılar sentezledikleri seriden aşağıda açık formülü verilen bileşiğin 100 μM'da HCV NS5B RdRP'ye karşı % 6,4 inhibisyon gösterdiğini bildirmişlerdir (Tatar ve ark., 2012).



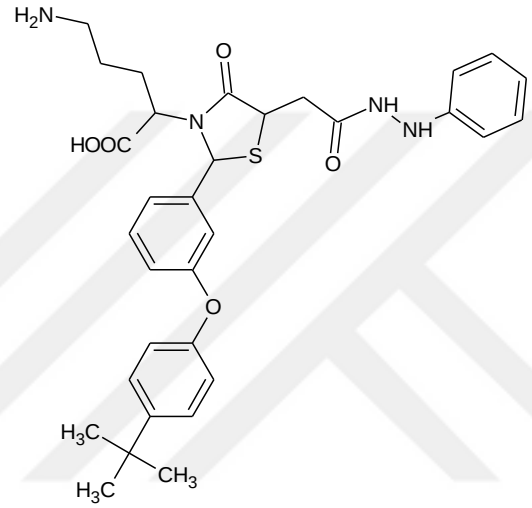
Küçükgüzel ve ark. sentezledikleri sülfoniltiyoüre türevlerini kuru etanol içerisinde etil α-bromoasetat ve susuz sodyum asetat ile tepkimeye sokarak *N*-(3-sübstitüearil/alkil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-ilden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifloro-metil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit'leri kazanmışlardır. Bileşiklerin analjezik, antioksidan, antikanser, anti-HCV etkileri araştırılmıştır. 100 μM'da HCV-NS5B ye karşı % inhibisyon değerleri 8,2-31,3 arasında bulunmuştur (Küçükgüzel ve ark., 2013).



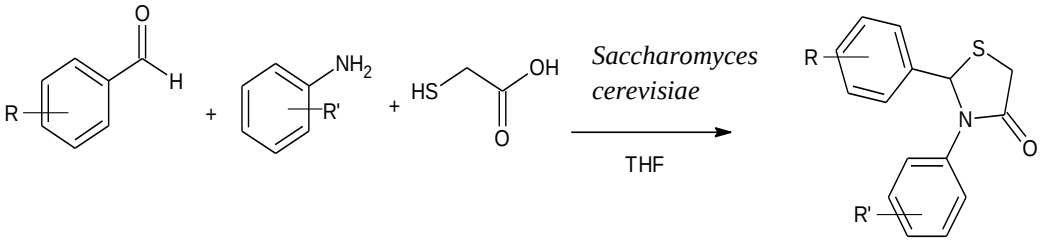
Kulabaş ve arkadaşları, tiyoüre türevi bileşiklerinden etanollü ortamda etilbromoasetat/sodyumasetat varlığında 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşikleri elde etmişlerdir. Bileşiklerin antikanser etkinlikleri araştırılmış ve (2*Z*)-2-[(4-kloropiridin-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin HeLa hücre hattında %35,82 oranında hücre büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Kulabaş ve ark., 2017).



4-tiyazolidinon türevleri peptidoglikan biyosentezinde prekürsor olan bakteriyel enzim Mur B'ye karşı da biyolojik etki gösterdiği bildirilmiştir (Andres ve ark., 2000).



Pratap ve ark., 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin sentezi için *Saccharomyces cerevisiae* mayasını sübstitüe aromatik aldehitler ve aromatik aminler ile tiyoglikolik asit içeren ortamda THF içerisinde tepkimeye sokmuşlardır. Tepkime verimlerinin %51-72 arasında olduğunu bildirmişlerdir (Pratap ve ark., 2011).

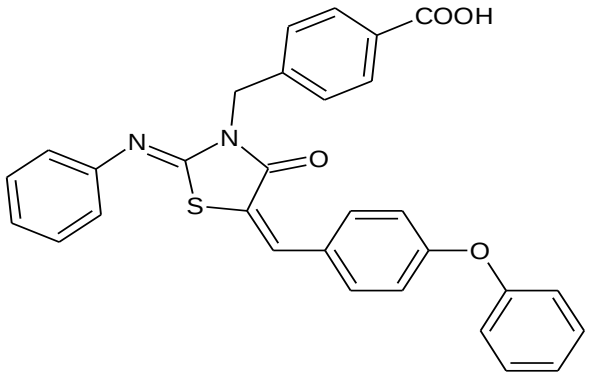


4.2. 5-Ariliden-1,3-Tiyazolidin-4-On Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etkileri Hakkında Bilgiler

5-Ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin; antibakteriyel (Mullick ve ark., 2010), (Vicini ve ark., 2006), antienflamatuvar (Kouatly ve ark., 2018; Ottana ve ark., 2005; Abdelazeem ve ark., 2015), protein tirozin fosfataz inhibitörü (Ottana ve ark., 2009), antiviral (Küçükgüzel ve ark., 2013; Çakır ve ark., 2014), antikanser (Havrylyuk ve ark., 2010; Revelant ve ark., 2015; Rashid ve ark., 2014), antimikobakteriyel (Tatar ve ark., 2010), GSK-3β inhibitörü (Arfeen ve ark., 2016), aldoz redüktaz inhibitörü (Maccari ve ark., 2011) etki gösterdikleri bilinmektedir.

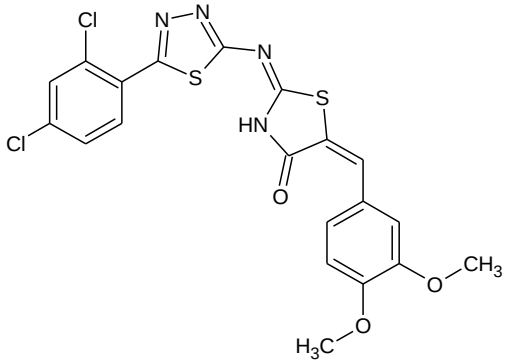
5-Ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezi için literatür incelendiği zaman en çok kullanılan sentez yöntemlerinden birinin; 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin piperidinli ortamda etanol içerisinde aromatik aldehitler ile tepkimeye uğratılması olduğu görülmüştür (Ottana ve ark., 2005; Ottana ve ark., 2007; Ottana ve ark., 2011; Mushtaque ve ark.; Zhou ve ark., 2008; Pan ve ark., 2010).

Ottana ve ark. 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada bu sentez yöntemi ile elde ettikleri 4-[(5-ariliden-4-okso-2-feniliminotiyazolidin-3-il)metil]benzoik asitlerin PTP1B'ye karşı etkilerini incelemişler ve 4-[(5-(4-fenoksibenziliden)-4-okso-2-feniliminotiyazolidin-3-il)metil]benzoik asit bileşiğinin 1,1 μM'da inhibisyon gösterdiğini bildirilmişlerdir (Ottana ve ark. 2009).

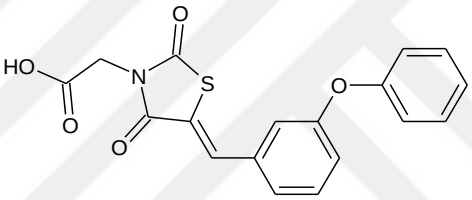


Mullick ve ark., 2010 yılında yaptıkları çalışmada aynı yöntem ile sentezledikleri 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin antibakteriyel ve antifungal etkilerini incelemişlerdir. 2-[{5-(2,4-Diklorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-imino]-5-(3,4-dimetoksibenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin 100 μg/mL'de

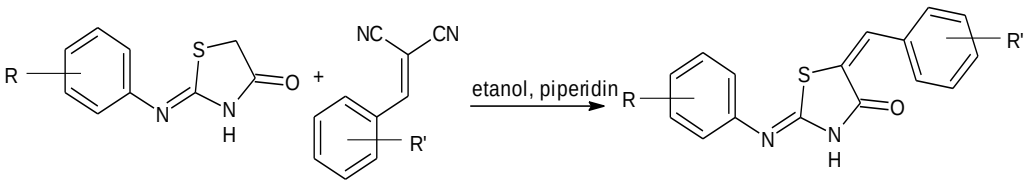
inhibisyon zonu değerlerini 12,43-15,43 mm olarak ölçmüşlerdir (Mullick ve ark., 2010).



Aynı sentez yönteminin kullanıldığı bir başka çalışmada Maccari ve ark., 5-(3-fenoksiariliden)-2,4-tiyazolidin-4-on bileşiğinin ALR-2 inhibitörü olarak 6,14 µM'da etkili olduğu bildirilmiştir (Maccari ve ark.,2005).



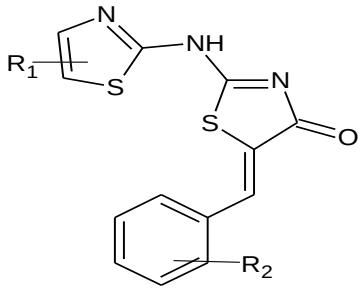
Bir başka çalışma grubu ise 4-tiyazolidinonları etanol içerisinde piperidin varlığında ariliden malonnitriller ile tepkimeye sokarak 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on' ları kazanmışlardır (Behbehani ve Ibrahim,2012).



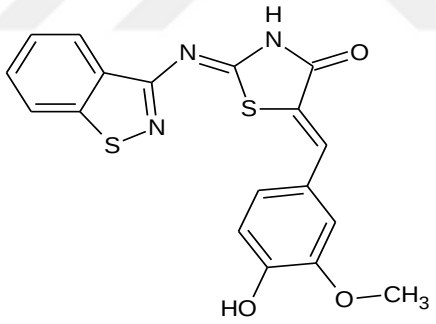
5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezinden kullanılan bir diğer yöntem ise 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin aromatik aldehitler ile sodyum asetat ve buzlu asetik asit içerisinde ısıtılmasıdır (Geronikaki ve ark., 2008; Vicini ve ark., 2006; Havryluk ve ark., 2010; Kouatly ve ark., 2010).

Kouatly ve arkadaşları, (Kouatly ve ark. 2018) çalışmalarında; 4-tiyazolidinon türevlerini asetik asit ve sodyum asetatlı ortamda uygun aldehitler ile tepkimeye sokarak 5-ariliden türevlerini elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin potansiyel

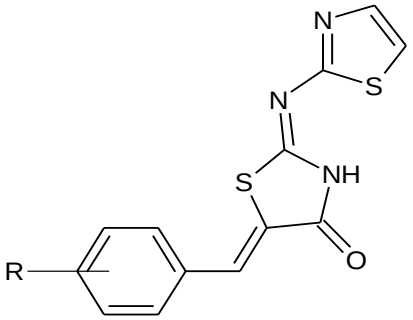
COX-1 ve LOX inhibitörü olarak etki gösterebilecekleri bildirilmiş, çalışmalarda indometazinden daha iyi etki gösterebilecekleri bildirilmiştir.



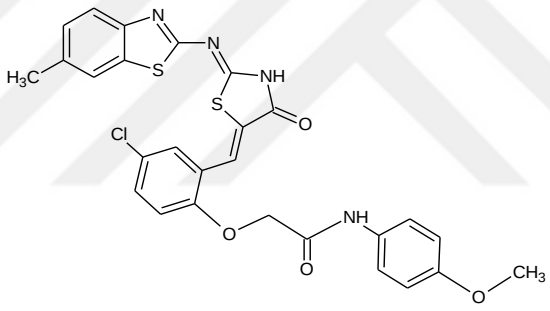
Crasci ve ark., (2015); 2-benzoizotiyazol-3-ilimino-4-tiyazolidin türevi bileşiklerini uygun sübstitüe aldehitler ile sodyumasetat ile tamponlanmış asetik asitli ortamda tepkimeye sokarak 2-benzoizotiyazol-3-ilimino-5-benziliden-4-tiyazolidin türevi bileşikleri elde etmişlerdir. Bileşikler içerisinde 2-(benzo[*d*]izotiyazol-3-ilimino)-5-(3-metoksi-4-hidroksibenziliden)tiyazolidin-4-on'un MMP-3'e (matriks metalloproteinaz) karşı 3,15 µM değerinde inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir. Aynı bileşiğin ORAC yöntemi ile antioksidan aktivitesi çalışılmış ve IC_{50}=1,35TE/µM olarak bulunmuştur (Crasci ve ark., 2015).



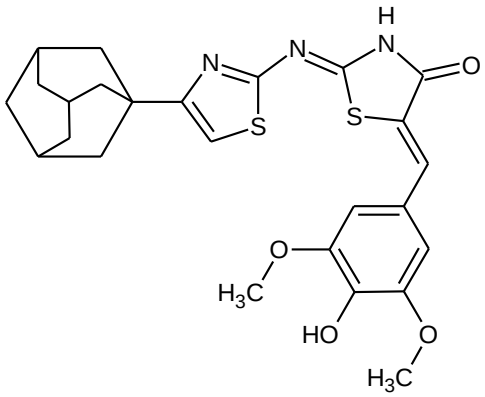
Vicini ve ark., yaptıkları çalışmada benzer sentez yöntemini kullanarak 2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevi bileşikleri elde etmişlerdir. Sentezlenen türevlerin *Bacillus subtilis'*a karşı MİK değerleri 0,3-6 µg/mL; *Staphylococcus aureus*'a karşı inhibisyon değerleri ise 1,5-25 µg/mL olarak tespit edilmiştir (Vicini ve ark., 2006).



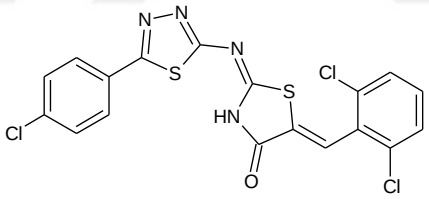
Havruyluk ve ark., çalışmalarında 5-ariliden-2-(6-metilbenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinon türevi bileşiklerinin çeşitli hücre hatlarında antikanser etki çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Bileşiklerden 2-{4-kloro-2-[2-(6-metil-benzo-tiyazol-2-ilimino)-4-okso-tiyazolidin-5-ilidenmetil]-fenoksi}-*N*-(4-metoksi-fenil)-asetamit bileşiğinin özellikle küçük hücreli olmayan akciğer kanserine karşı potansiyel inhibitör özelliği taşıdığı görülmüştür (Havrylyuk ve ark., 2010).



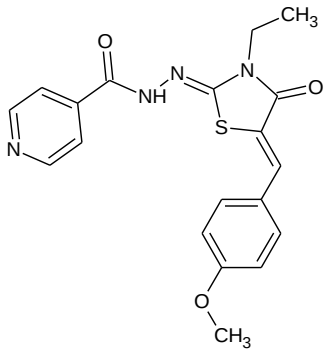
Kouatly ve arkadaşları (Kouatly ve ark., 2010) elde ettikleri 2-{[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiyazol-2-il]imino}-5-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin; antifungal etki çalışmasında MİK değerlerinin 0,52-1,57 x 10^{-2} µmol/mL, antibakteriyel etki çalışmasında MİK değerlerinin ise 1,05-4,19 x10^{-2} µmol/mL arasında olduğunu bildirmişlerdir.



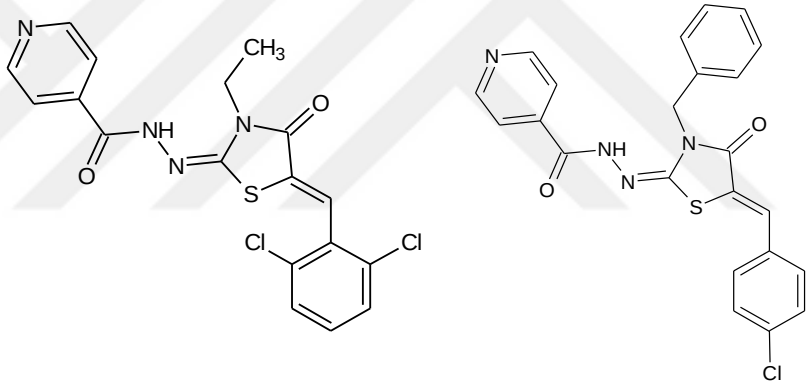
2013 yılında yapılan bir çalışmada; 2-[(5-sübstitüe aril-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri ile ilgili aromatik aldehitleri sodyum metoksitli veya buzlu asetik asitli ortamda tepkimeye sokarak 5-sübstitüe benziliden-2-[(5-sübstitüe aril-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini kazanmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin HCV NS5B polimeraz enzimine karşı inhibisyon etkileri incelenmiş ve 5-(2,6-diklorobenziliden)-2-[(5-(4-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino]-1,3-tiyazolidin-4-on'un ilgili enzimi 5,6 ±1,1 μM derişimde inhibe ettiği bildirilmiştir (Küçükgüzel ve ark., 2013-1).



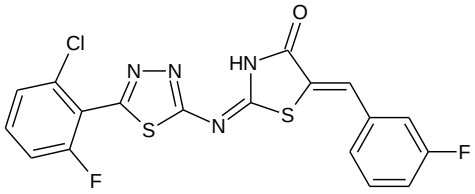
Araştırmacılar (Tatar ve ark., 2010) 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sodyum metoksitli ortamda çeşitli aldehitlerle tepkimesinden 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini elde etmişlerdir. *N*′-[5-(4-metoksibenziliden)-3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]izonikotinohidrazit *M.tuberculosis H37Rv*'ye karşı en etkili bileşik olarak tespit edilmiştir (IC_{90} = 2,039 μM, IC_{50} = 1,267 μM).



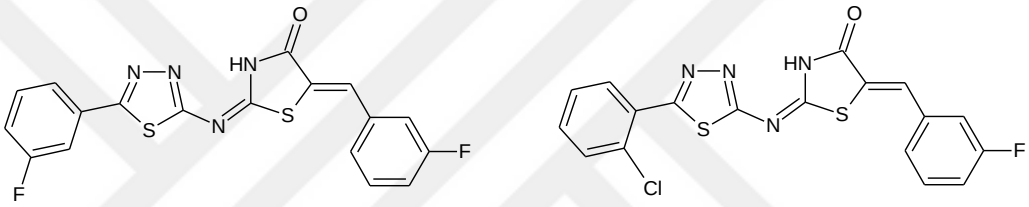
Bileşiklerin antiviral etkinlikleri araştırıldığında ise *N′*-[5-(2,6-dikloro-benziliden)-3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]izonikotinohidrazit ve *N′*- [4-kloro-benziliden)-3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]izonikotinohidrazit'in para-influenza 3'e karşı MİK değerleri 4,8 µg/mL olarak bildirilmiştir (Tatar ve ark., 2010).



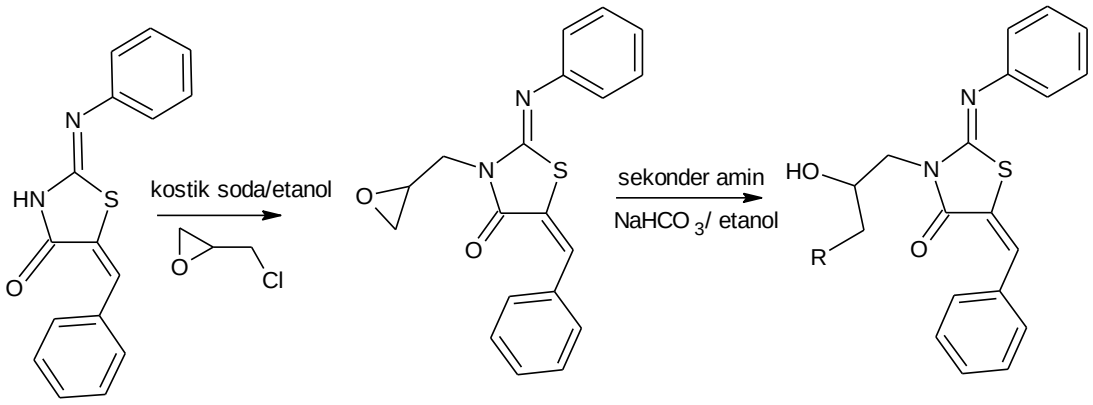
Çakır ve arkadaşları (Çakır ve ark., 2015), çalışmalarında 2-{[5-(sübstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino}-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini sodyum metoksit varlığında metanol içerisinde çeşitli aromatik aldehitler ile tepkimeye sokarak 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini kazanmışlardır. Elde edilen bileşiklerden 5-(3-florobenziliden)-2-{[5-(2-kloro-6-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino}-1,3-tiyazolidin-4-on'un HCV NS5B polimeraz enzimine karşı 25,3 ±1,7 µM derişimde inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir.



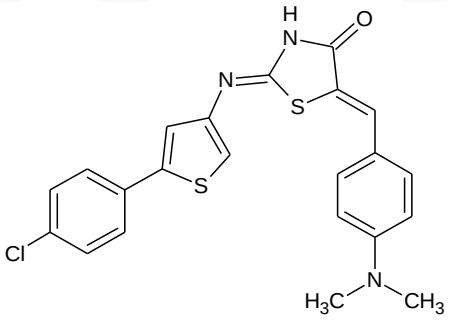
Aynı bileşiklerin Deng virüsüne karşı etkinliği araştırılmış ve DENV-2 NS5 RdRp enzimi için IC_{50} değerleri belirlenmiştir. 2-[[5-(3-Florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-5-(3-florobenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on ve 2-[[5-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]imino]-5-(3-florobenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin IC_{50} değerleri sırasıyla 2,3 ve 2,1 μM olarak bildirilmiştir (Manvar ve ark., 2016).



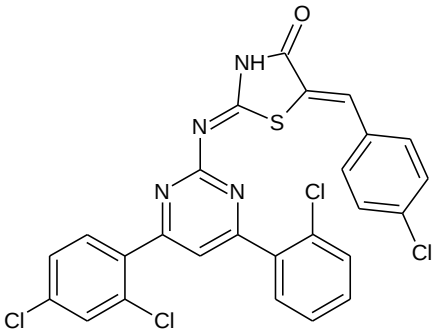
2-Fenilimino-4-tiyazolidinon'un benzaldehit ile etanollü ortamda sodyum asetat varlığında tepkimesinden 5-benziliden-2-(fenilimino)-tiyazolidin-4-on bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin epiklorhidrin ile tepkimesi sonucunda tiyazolidin-4-on halkasının 3.konumuna 2,3-epoksipropil halkası eklenmiştir. Oluşturulan epoksi bileşiğinin çeşitli sekonder aminlerle, $NaHCO_3$ /etanol ortamında tepkimesinden sekonder alkol türevi bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen seriden 5-benziliden-3-(2-hidroksi-3-(piperazin-1-il)propil)-2-fenilimino-4-tiyazolidinon'un en yüksek antihipertansif etkiyi gösterdiği bildirilmiştir (Bahalgat ve ark., 2014).



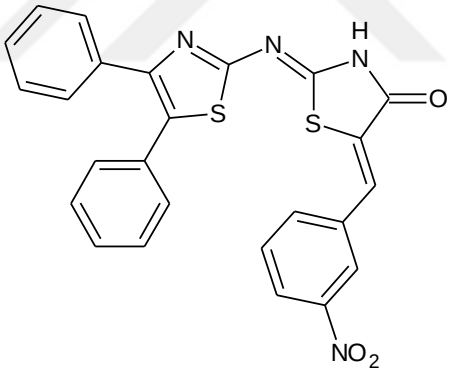
2015 yılında yayınlanan bir çalışma kapsamında sentezlenen 2-[5-(4-klorofenil)-3-tiyenil]-imino-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiği çeşitli aldehitler ile pirolidin varlığında metanollü ortamda ısıtılarak 2-{[5-(4-klorofenil)-3-tiyenil]imino}-5-(sübstitüebenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden; 2-{[5-(4-klorofenil)-3-tiyenil]imino}-5-(4-dimetilaminobenziliden)-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiğinin çeşitli hücre hatlarında yapılan çalışmalar sonucunda IC_{50} değerlerinin 0,5-1,5 μM değerleri arasında olduğu bildirilmiştir (Revelant ve ark., 2015).



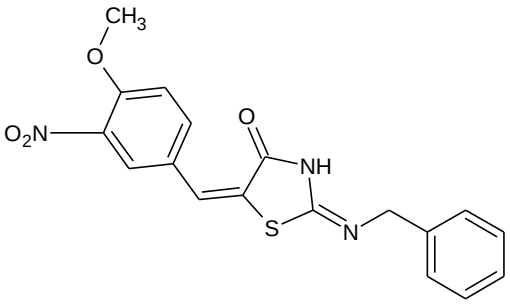
2-(4-(2-Klorofenil)-6-(2,4-diklorofenil)pirimidin-2-ilimino)tiyazolidin-4-on'un sübstitüe aldehitler ile susuz sodyum asetat varlığında 10-15 dakika 350 W gücünde çalışan mikrodalga sentezleyicide tepkimesi sonucunda 2-(4-(2-klorofenil)-6-(2,4-diklorofenil)pirimidin-2-il-imino)-5-sübstitüe tiyazolidin-4-on türevlerini elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşikler içerisinde 5-(4-klorobenziliden)-2-(4-(2-klorofenil)-6-(2,4-diklorofenil)-pirimidin-2-ilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğinin MDA-MB-435 (cilt kanseri) hücre hattında %32,13 oranında hücre büyümesini engellediği bildirilmiştir (Rashid ve ark., 2014).



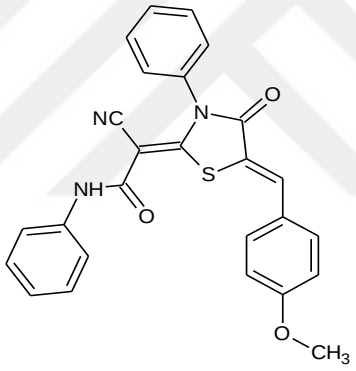
Abdelazeem ve arkadaşları (Abdelazeem ve ark., 2015), 4,5-difenil-1,3-tiyazol-2-amin ile kloroasetil klorürü tepkimeye sokarak 2-((4,5-difeniltiyazol-2-il)imino)tiyazolidin-4-on bileşiğini elde etmişlerdir. Bu bileşiğin çeşitli sübstitüe aldehitler ile amonyum asetat varlığında toluen içerisinde tepkimesi sonucunda 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri kazanılmıştır. Bu bileşikler içerisinde 2-((4,5-difeniltiyazol-2-il)imino)-5-(3-nitrobenziliden)-tiyazolidin-4-on bileşiği COX-1'e karşı 2,03 μM, COX-2'ye karşı 6,74 μM değerlerinde inhibisyon göstermiştir.



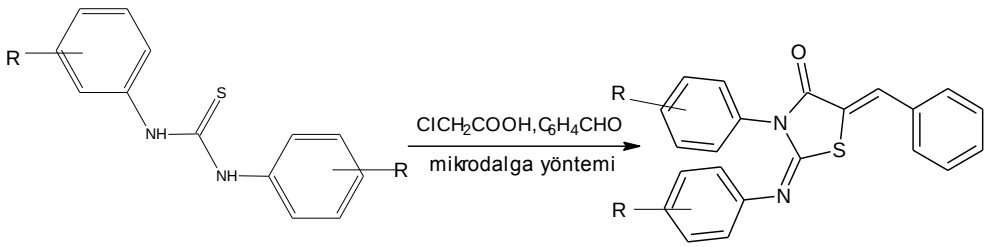
Bir başka çalışmada ise sübstitüe tiyoüre bileşiklerini α-kloroetil asetat ile sodyum asetat varlığında etanol içerisinde tepkimeye sokarak 4-iminotiyazolidinon türevi bileşikler kazanılmıştır. Bu bileşikleri sodyum asetat/asetik asitli ortamda sübstitüe benzaldehitlerle tepkimesi sonucunda da 5-sübstitüebenziliden-tiyazolidin-4-on türevlerini elde etmişlerdir. Seri içerisinde 5-(4-metoksi-3-nitrobenziliden)-(2-benzilimino)tiyazolidin-4-on bileşiği GSK-3β'ye (glikojen sentaz kinaz-3β) karşı 2,1 nM'da etki göstermiştir (Arfeen ve ark., 2016).



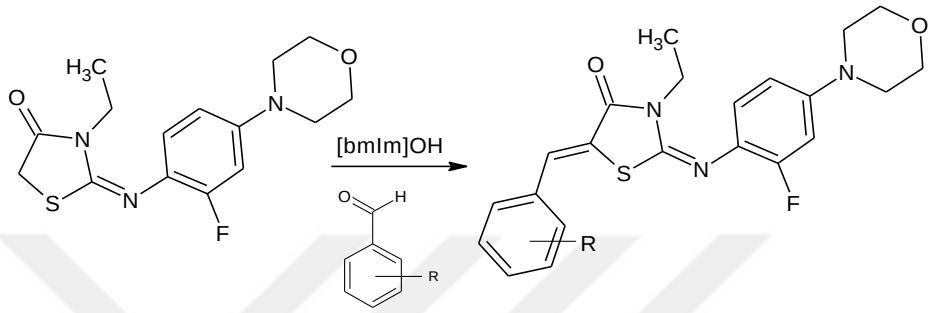
2012 yılında yapılan bir çalışmada; tiyazolidin-4-onların, TEA varlığında DMF içerisinde aromatik aldehitler ile tepkimesinden 5-ariliden türevleri sentezlenmiş ve ilgili bileşiklerin çeşitli kanser türlerine karşı etkinlikleri araştırılmıştır. Çalışmalar sonucunda (2*Z*,5*Z*)-2-siyano-2-[5-(4-metoksibenziliden)-4-okso-3-fenil-tiyazolidin-2-iliden]-*N*-fenilasetamit bileşiğinin kolon kanseri hücrelerine karşı 6,61 µM derişimde etkili olduğunu bildirilmiştir (George, 2012).



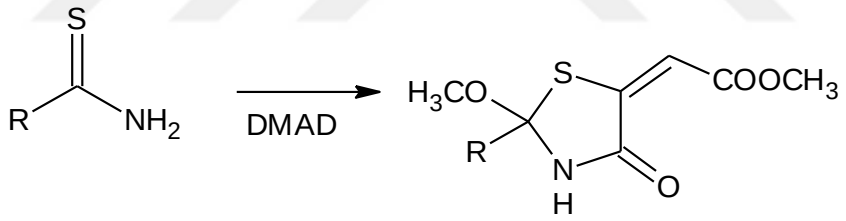
Tiyoüre türevlerinin çözücüsüz ortamda mikrodalga ışınlama yöntemi (110°C, 20 dk, 50 watt) kullanılarak kloroasetik asit varlığında benzaldehit ile tepkimesi sonucunda 5-ariliden-2-imino-4-tiyazolidinonların %70-82 verimle elde edildiği bildirilmiştir (Abdel-aziz ve ark., 2010).



2-İmino-*N*-sübstitüe-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri, sübstitüe benzaldehitler ile [bmIm]OH (1-butil-3-metil imidazoliyum hidroksit) varlığında tepkimeye sokularak 5-ariliden-2-imino-*N*-sübstitüe-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri elde edilmiştir (Patil ve ark., 2011).



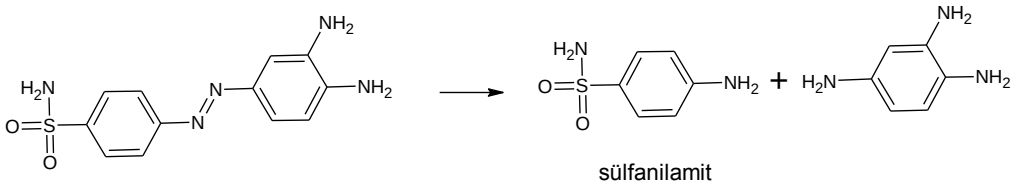
Çözücüsüz ortamda yapılan bir çalışmada ise tiyoamitlerin dimetil asetilendikarboksilat (DMAD) ile tepkimesinden tiyazolidinonlar kazanılmıştır (Rudnichenko ve ark., 2004).



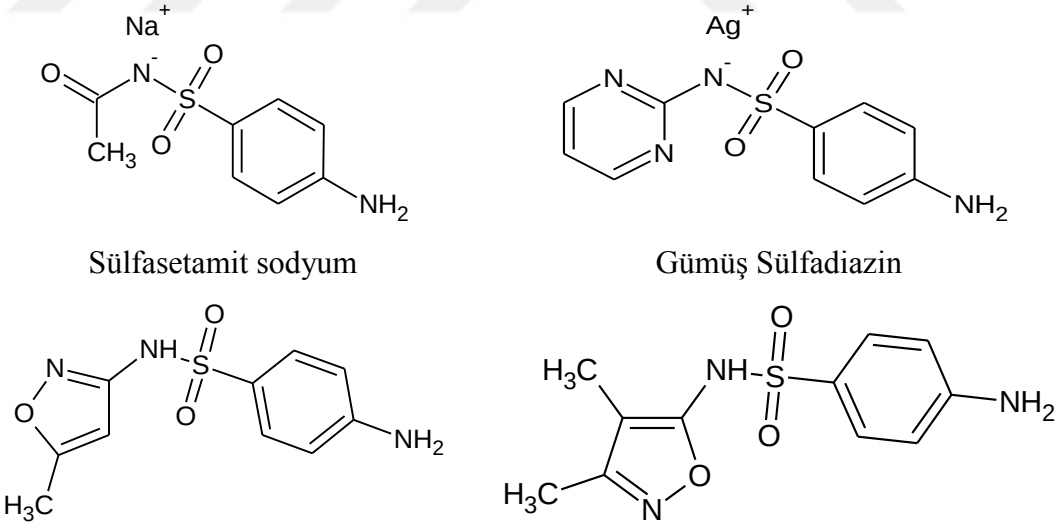
4.3. Sülfonamit Yapılı Bileşiklerin Biyolojik Etkileri Hakkında Bilgi

1920'li yılların sonunda Alman kimya endüstrisi çalışanları, bakteri ve parazitlere bağlanarak letal etki gösterebilecek orijinal boyar maddeler sentezlemiş ve biyolojik etkilerini araştırmıştır. Bayer AG laboratuvarlarında Josef Klarer ve Fritz Mietzsch tarafından sentezlenen sülfonamidokrisoidin'in (KI-730 ya da ticari ismiyle Prontosil) antibakteriyel etkisi Gerhard Domagk tarafından çeşitli hayvan modelleri kullanılarak araştırılmıştır. Domagk, 1932 yılında, Prontosil'in farelerdeki streptokok enfeksiyonlarına karşı etkili olduğunu tespit etmiştir. Bakteri kültürleri üzerinde etkisi denenen bileşiğin inaktif olduğu görülmüştür. *In vitro* etkisiz *in vivo*

olarak antibakteriyal etkili bileşiğin etkisinin sülfanilamit metabolitinden ileri geldiği saptanmıştır (Aminov, 2017).



Sülfanilamit üretim maliyetinin düşük olması ve yapının kimyasal açıdan kolay modifiye edilebilir olması nedeniyle çok sayıda sülfonamit türevi bileşik sentezlenmiştir. Yapılan bir araştırmada, 1937-1943 yılları arasında klinik kullanıma sunulan sülfa ilaçlarının anne ölümlerini %24-36, zatürre kaynaklı ölümleri %17-32, kızıl hastalığı kaynaklı ölümleri %52-65 oranında azalttığı bildirilmiştir. Günümüzde sülfa ilaçları; idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ve HIV/AIDS hastalarına uygulanan koruyucu tedavi kapsamında kullanılmaktadır. Sülfonamit yapılı bileşikler; p-aminobenzoik asitten hareketle dihidropteroik asit oluşumu için gerekli olan dihidropteroik asit sentetaz enziminin yarışmalı inhibitörleridir (Aminov, 2017).



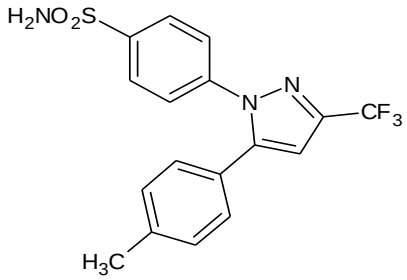
Şekil 1. Günümüzde reçete edilmekte olan antibakteriyel etkili sülfonamit türevi bileşikler.

Antibakteriyal etkinliklerine ek olarak sülfonamitler antidiyabetik, diüretik (azosemid), antimigren (sumatriptan), antikonvülsan ve antiretroviral etkinlik de göstermektedir (Aminov, 2017; Dai ve ark. 2011). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada sülfoanamit yapısı taşıyan bileşiklerin siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimini inhibe ettiği bildirilmiş ve ilgili bileşiklerin antienflamatuvar özellikleri antikanser etki potansiyelleri ile de ilişkilendirilmiştir (Liu ve ark., 2015).

Doku hasarına neden olan uyaranlar, hücre membranında yer alan fofolipidlerden fosfolipaz A2 enzimi aracılığı ile araşidonik asid oluşumuna neden olur. Araşidonik asid tüm eikozanodilerin (prostanoidlerin) kaynağını oluşturmaktadır. Non-steroidal antienflamatuvarlardan daha güçlü anti-enflamatuvar etki gösteren glukokortikoidler fosfolipaz A2 enzimi üzerine inhibitor etki gösterirler. Araşidonik asid ise COX izoenzimleri ile önce prostaglandin (PG) G'ye sonra PGH2 'ye dönüşmektedir. Daha sonra bir seri ardışık tepkime ile PGD2, PGE2, PGF2α, PGI2 (prostasiklin) ve tromboksan A2 (TXA2) üretimi gerçekleşmektedir. Non-steroidal antienflamatuvarların, antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik etki açısından temel mekanizmaları sikoloksijenaz enzimleri (COX1 ve COX-2) ile prostanoid biyosentezinin inhibisyonudur. COX-1 izoenzimi; endotel, monositler, gastrointestinal epitel hücreleri ve trombositlerde bulunmaktadır. COX-1 izoenzimi ile oluşan prostanoidler birçok fizyolojik olayda düzenleyici rol oynamaktadır. Bunlar arasında PGE2 ve PGI2 aracılığı ile gastrik mukozanın korunması ve renal kan akımının düzenlenmesi, TXA2 aracılığı ile trombosit agregasyonu sayılabilir. Bu enzimin inhibisyonu ile non-steroidal antienflamatuvarların çok iyi bilinen yan etkileri ortaya çıkmaktadır. COX-2 izoenzimi ise lökositler, vasküler düz kas hücreleri ve sinoviyositlerde bulunmaktadır. Üretimi mitojenler, sitokinler ve endotoksin gibi ancak bir uyarı ile aktivitesi artmakta ve enflamasyondan sorumlu prostanoid sentezini kontrol etmektedir. Genel olarak COX-2 inhibisyonu non-steroidal antienflamatuvarların istenen etkilerini sağlamaktadır (Küçükgüzel ve ark., 2013).

Normal fizyolojik koşullarda COX-2 ekspresyonu düşükken özellikle agresif tümör vakalarında COX-2 ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Gastrik kanserlerde COX-2 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Kolorektal kanser vakalarında ise anjiyogenesisin artan hücre içi COX-2 ekspresyonu ile indüklendiği

bildirilmiştir. Meme karsinomu, prostat kanseri, mesane karsinomu, baş ve boyunda görülen skuamöz hücre karsinomu, pankreas kanseri ve akciğer kanserinde ise COX-2 ekspresyonunun kanserin oluşumu ve ilerlemesinde etkili bir faktör olduğu tespit edilmiştir. COX-2 enziminin seçici COX-2 inhibitörleri ile inhibisyonunun tümörün ışın tedavisine ve kemoterapötiklerle yapılan tedaviye cevabını artacağını düşündürmektedir. Koksib'ler olarak tanımlanan seçici COX-2 enzim inhibitörlerinin artan COX-2 ekspresyonu ile indüklenen tümör büyümesini ve metastazı inhibe ettiği tespit edilmiştir. FDA tarafından onaylanarak klinik kullanıma sunulan koksib'lerden –selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, aprikoksib, etorikoksib ve lumarikoksib- sadece selekoksib günümüzde reçete edilmektedir (Liu ve ark., 2015).



Selekoksib

COX-2 enziminin COX aktif bögesi, yaklaşık olarak 8Å genişliğinde, 25Å uzunluğunda dar ve hidrofobik bir kanal olarak tanımlanmaktadır. Enzimin dışa açıldığı bölge hücre zarı komşuluğundadır. Enzimin bu yapısı hidrofobik özellikteki aminoasitlerin enzimin aktif bölgesini içeren tünele kolaylıkla yerleşmesini sağlar. Peroksidaz katalitik bölgesi ise enzimin yüzeyindedir ve bu bölge ve çözücü moleküllerinin kolayla erişebileceği bir yapıdır, His374 yapısına bağlı olarak bulunan bir Hem kofaktörü taşır. COX-2 enziminin COX aktif bölgesi üç amino asit yapısının farklılaşmasıyla ile COX-1 enziminin COX aktif bölgesinden ayrılır Val523, Arg513 ve Val 343. Bu farklılık; COX-2 enziminde substrat bağlanma cebinde %17 oranında genişleme sağlar ve enzimin daha hacimli yapıları bağlayabilmesine olanak sağladığı için substrat çeşitliliğine olanak verir (Regulski ve ark., 2016).

COX-2-selekoksib kristali ile yapılan X-ışını kristallografisi çalışmalarında selekoksib'in enzime bağlı halde *cis*-stilben benzeri bir konformasyona sahip olduğu ve bu konformasyonun COX-2 enziminin Val523, Arg513 ve Val 343 bölgesi ile etkileşime aşağıda açıklanan şekilde etkileşime neden olduğu belirtilmiştir (Regulski ve ark., 2016).

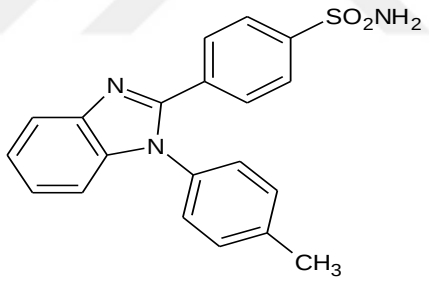
(i) Sülfonamit yapısına ait oksijen atomları hidrofilik cepte bulunan His75, Arg499 ve Gln178 amino asitleri ile hidrojen bağı yapar.

(ii) Pirazol halkası ve trifluorometil artığı enzimin hidrofobik kanalını oluşturan Ser339, Gly512, Leu338, Val509, Tyr341, Arg106 amino asitleri ile Van der Waals etkileşimleri yapar.

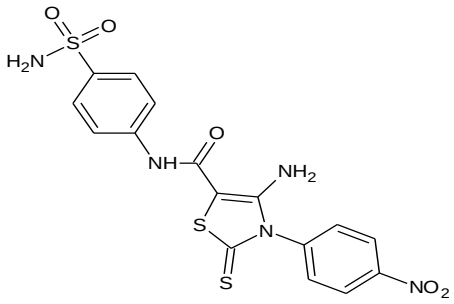
(iii) p-metil süsbtitüe aril yapısı ana hidrofobik kanaldaki Tyr371ve Ser516 ile Van der Waals etkileşimleri yapar.

Meme kanseri için geliştirilen fare modellerinde yapılan COX-2 inhibisyonunun meme kanseri gelişimini engellediği bildirilmiştir. İndometazin, flurbiprofen ve aspirin gibi seçici olamayan COX inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda ise karsinojenle indüklenen tümörlerin görülme sıklığının azaldığı belirtilmiştir. Seçici COX-2 inhibitörleri olan nimesulid ve selekoksib ile yapılan çalışmalarda tümörogenesis başlamasının geciktiği ve hastalık insidansının düştüğü saptanmıştır. Meme kanseri hücreleri kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalarda selekoksib'in kaspaz 3 ve kaspaz 9'u uyararak intrinsik apoptoz döngüsünü aktive ettiği bildirilmiştir. Selekoksib'in hücre döngüsüne etkisinin araştırıldığı çalışmalarda ise G_1 fazını baskıladığı, bu durumun da hücre bölünmesini baskılayarak S ve G_2/M safhasındaki hücrelerin sayısını azalttığı bildirilmiştir (Regulski ve ark., 2016).

Yerokun ve Winfield (Yerokun ve Winfield, 2014), serbest sülfonamit grubu taşıyan LLW-3-6 rumuzlu bileşiğin COX-2 enzimine selekoksibe benzer şekilde bağlandığını ve PC3 prostat kanseri hücre hattında selekoksibe kıyasla kanserli hücrelerin sayısını daha yüksek oranda azalttığını bildirmişlerdir.

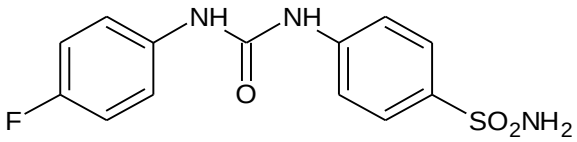


Ghorab ve arkadaşları (Ghorab ve ark., 2015), sentezledikleri serbest sülfonamit grubu taşıyan bileşiklerinin MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerine karşı IC_{50}: 66,6 µM derişimde etkili olduğunu, aynı hücre hattına karşı 5-fluorourasil'in IC_{50} değerinin ise 77,28 µM olduğunu bildirmişlerdir.



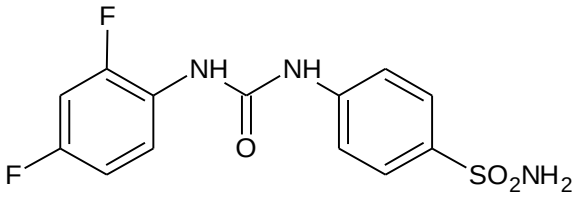
Son yıllarda yapılan birçok çalışmada (Mujumdar ve ark., 2016, Küçükbay ve ark., 2016) sülfonamitlerin çinko içeren bir metalloenzim karbonik anhidraz (CA) inhibitörü rollerine dikkat çekilmektedir. Birçok sülfonamit yapılı CA inhibitörünün glokom, gastro-duedenal ülserleri, asit-baz dengesizliğinin giderilmesi ve birçok nörolojik hastalığın tedavisi amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir.

Ayrıca, karbonik anhidrazların ekstraselüler aktif bölgeye sahip transmembran izoformları insan karbonik anhidraz IX (hCAIX) ve hCAXII, tümor hipoksisi tarafından indüklenmiş bazı kanser tipleri ile ilişkilendirilir. Bu durumda bu enzimleri aşırı üreten birincil tümörlerin metastazların tedavisi için geliştirilen ve faz 1 klinik çalışmaları devam etmekte olan bir sülfonamit CA IX/XII inhibitörünün varlığı bu iki izoformun, antitümör ilaç tasarımı için uygun hedefler olduğunu göstermektedir (Awadallah ve ark., 2015). Faz I çalışmaları devam eden SLC-0111 rumuzlu bileşiğin transmembran izoformları olan CA IX/XII'nin seçici inhibitörü olduğu bilinmektedir (Congiu ve ark., 2015).

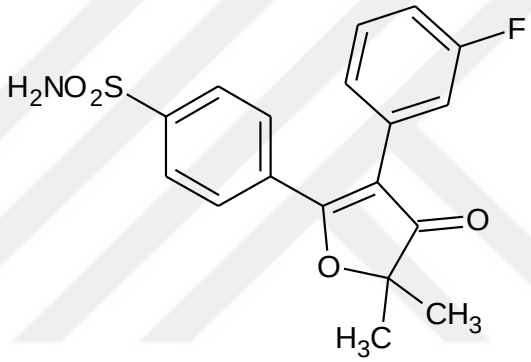


SLC-0111

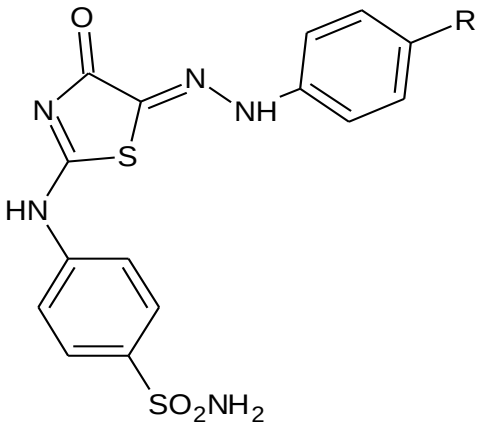
Carta ve arkadaşları (Carta ve ark., 2017) tarafından sentezledikleri SLC-0111 analoglarının hCAIX'u 3,7-9,6 nM derişimde inhibe ettiğini bildirmişlerdir.



Kim ve arkadaşları (Kim ve ark., 2014), serbest sülfonamit grubu taşıyan CG100649 rumuzlu bileşiğin hem COX-2 hem de karbonik anhidraz I ve II'yi inhibe etiğini ve fare modellerinde oluşturulan premalign ve malign lezyonları azaltarak kısmen de olsa tümör hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığını bildirmişlerdir.



Abdel Gawad ve arkadaşları (Abdel Gawad ve ark., 2016) sentezledikleri bir seri 4-(tiyazol-2-ilamino)benzensülfonamit yapılı bileşiğin; MCF-7 meme kanseri hücre hattında mikromolar düzeyde inhibisyon göstermelerine ek olarak hCAIX'u 5,6-29,2 nM derişimde inhibe ettiğini bildirmişlerdir.



5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ VE YÖNTEM)

5.1. Araç ve Gereçler

5.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Etanol (Sigma Aldrich), metanol (Merck-LiChrosolv), glasiyel asetik asit (Merck), kloroasetil klorür (Fluka), trietilamin (%99, Riedel de Haen), DMF (Sigma Aldrich), diklorometan (Merck), 1,4-dioksan (Merck), amonyum tiyosiyanat (%99, Riedel de Haen), sülfanilamit (%99, Sigma-Aldrich), 3-florobenzaldehit (%97, Sigma Aldrich), 2,6-diflorobenzaldehit (%98, Sigma-Aldrich), 2-klorobenzaldehit (%98, Fluka), 4-klorobenzaldehit (%98, Fluka), 2,4-diklorobenzaldehit (%98, Fluka), 3,4-diklorobenzaldehit (%95, Aldrich), 2,6-diklorobenzaldehit (%98, Fluka), 4-bromobenzaldehit (%99, Aldrich), 4-metoksibenzaldehit (%98, Aldrich), 3-fenoksibenzaldehit (%98, Aldrich), 3-furankarboksaldehit (%97, Aldrich), furan-2-karboksaldehit (%98, Sigma-Aldrich).

5.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar

Infared Spektrofotometresi	Schimadzu FTIR Affinity-1
Nükleer Manyetik Rezonans Spektrofotometresi	Bruker AVANCE-DPX 300 MHz-600 MHz
Elementel Analiz Cihazı	Leco CHNS 932
Erime Derecesi Tayin Cihazı	Schmelzpunktbestimmer SMP II
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi	Agilent 1100 Series
Kolon	ACE-3 C_{18} (4x100 mm) kolon
Pompa	1311A Quat pompa
Dedektör	G 1315B DAD
Enjeksiyon Valfi	Rheodyne 7725i
Kaydedici	HP Vectra VL-DOO DT Hewlett Packard Deskjet 840C

5.2. Genel Sentez Yöntemleri

5.2.1. 2-kloro-*N*-(4-sulfamoilfenil)asetamit [1]

1.054 g (0.003 mol) sülfanilamit tartılır. 10 ml DMF içerisinde çözündürülür. Üzerine 1 ml TEA (0.0035 mol) eklenir. Oda sıcaklığında karıştırlırken 0.56 ml (0.0035 mol) kloroasetil klorür damla damla eklenir. Kloroasetil klorür'ün eklenmesi tamamlanınca tepkime ortamı 60-65°C'de en az 12 saat ısıtılır. Oda sıcaklığına soğutulan ortama buzlu su eklenir, bir gece buzdolabında bekletilip süzülür. Etanolden bir kez billurlandırılır. Saflık kontrolü HPLC ile yapılır.

5.2.2. 4-[(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il)amino]benzen-1-sülfonamit [2]

2g (0.008 mol) bileşik **1** ve 1.25g (0.016 mol) NH_4SCN yaklaşık 30 ml mutlak etanol içinde 6 saat ısıtılır. Oda sıcaklığına soğutulan ortamdaki çökelti süzülür. Suyla yıkanır, etanolden bir kez billurlandırılır.

5.2.3. 4-({5-[(Sübstitüe aril)metilliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il}amino)benzen-1-sülfonamit türevleri [3-14]

0,1 Mol bileşik **2** sodyum metoksit çözeltisi içinde ısıtılarak çözündürüldükten sonra ortama 0.15 mol ilgili aromatik aldehit ilave edilir. Geri soğutucu altında ısıtılır. Ürün oluşumu ince tabaka kromatografisi ile takip edilir. Tepkime sonunda ortam buzlu asetik asit ile nötralize edilir. Ham ürün uygun bir çözücüden billurlandırılarak saflaştırılır.

5.3. Kromatografik Çalışmalar

5.3.1. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi Çalışmaları

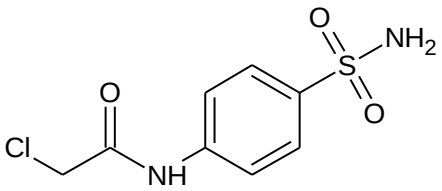
Bileşik **1**'in saflık kontrolünde uygulanan, Zıt Fazlı Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (RP-HPLC) yönteminde; Agilent 1100 Series Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi cihazı, ACE-3 C_{18} (4x100 mm) kolon, 1311A Quat pompa, G 1315A DAD detektör, yazılım programı Chem Station A-08.03 [847]-2000 olan HP Vectra VL-DOO DT bilgisayar kullanılmıştır. Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde kullanılan isokratik çözücü sistemi kromatografik çalışmalar için kullanılabilecek saflıkta (HPLC-grade) olup mobil faz oranı şu şekildedir: % 25 asetonitril pH 5.94 TEA-Fosfat tamponu

Sentezlenip saflaştırılan bileşik **1** ve başlangıç maddesi olan sülfanilamit, asetonitrilde çözündürülmeleri ile hazırlanan stok çözeltiler hedef derişime (10 µg/ml) mobil fazla seyreltilmiştir. Çözeltiler, 100 µl hacminde, mobil fazın akış hızı 1 ml/dk olan sisteme enjekte edilmiştir. Bileşiklere ait pikler PDA detektör ile dalga boyu 254,4 nm'de incelenmiştir. Bileşiklerin alıkonma zamanları saptanmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektral Bulgular

6.1.1. 2-kloro-*N*-(4-sülfamoilfenil)asetamit [1]



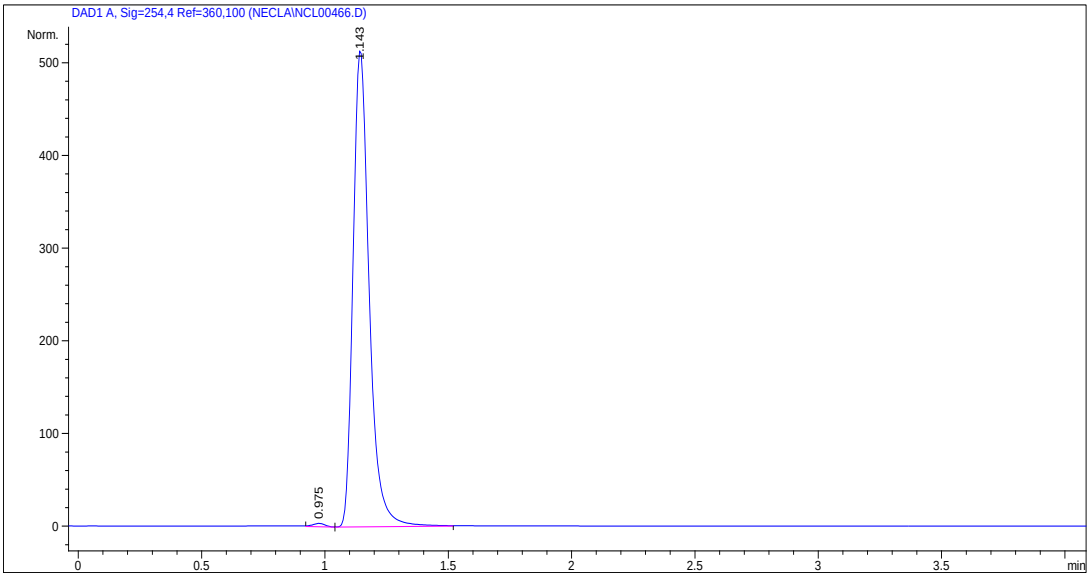
1,054 g (0,003 mol) sülfanilamit ve 0,56 ml (0,0035 mol) kloroasetil klorürden hareketle 5.2.1.'de verilen yönteme göre elde edilir. Etanolden bir kez billurlandırılır. Saflık kontrolü HPLC ile yapılır.

Verim : % 61

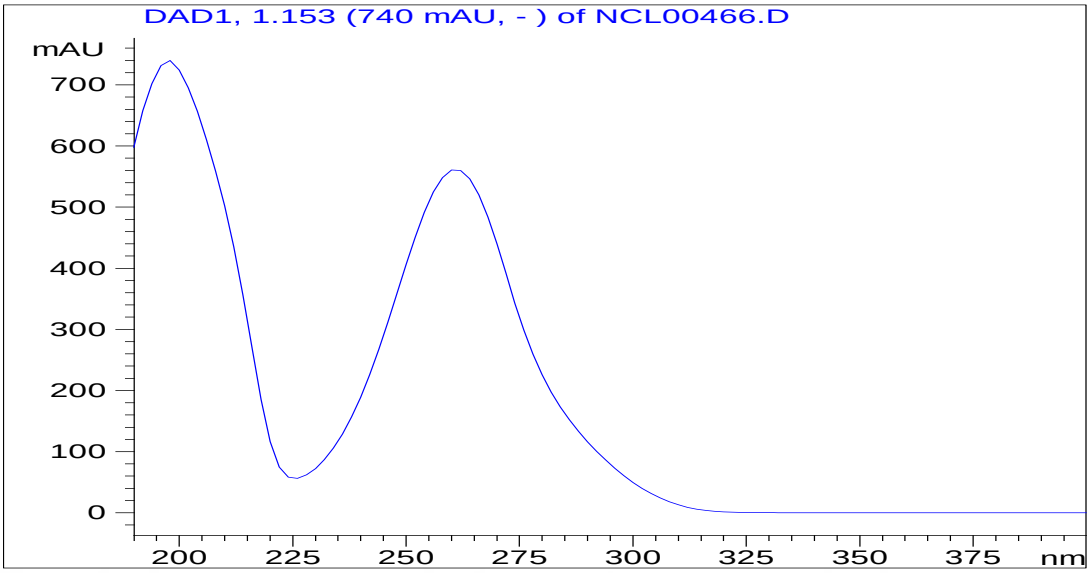
E.d. : 219°C (Lit. 215-219°C; Ed.Geistlich Soehne, Patent: DE2357591; 1974).

Görünüm: Sütlü kahverengi iğnemsi kristal.

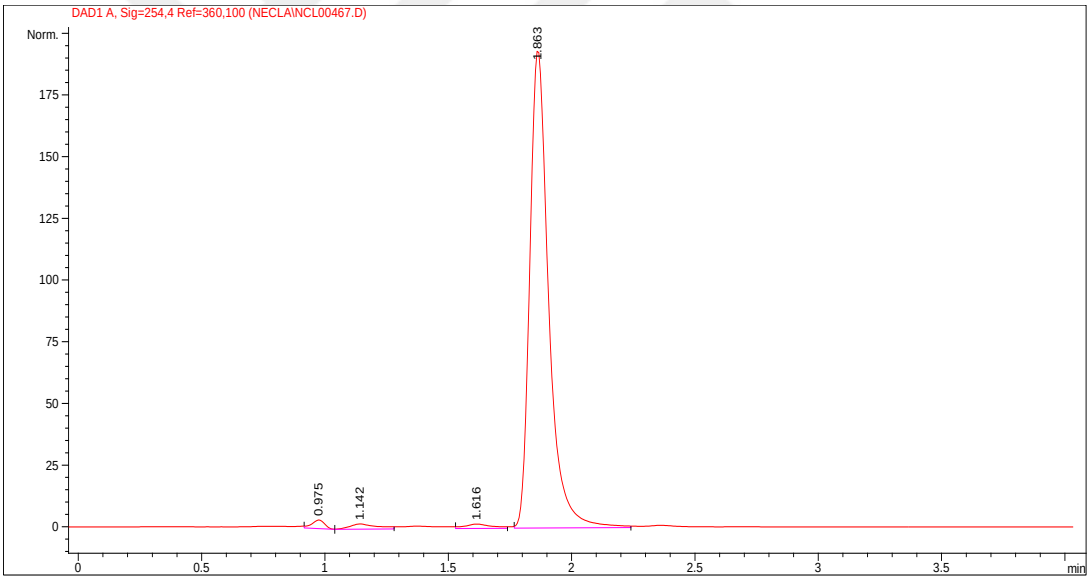
Çözünürlük: Aseton, DMF ve DMSO'de çözünür.



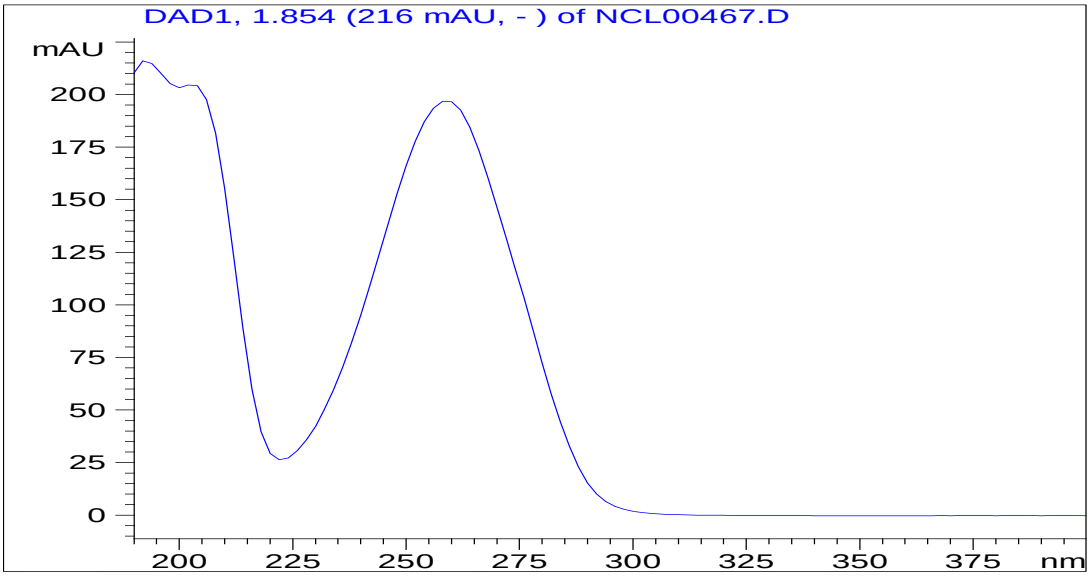
Şekil 2. Sülfanilamit'e ait HPLC Kromatogramı.



Şekil 3. Sülfanilamit'e ait UV spektrumu.



Şekil 4. Bileşik **1**'e ait HPLC Kromatogramı.

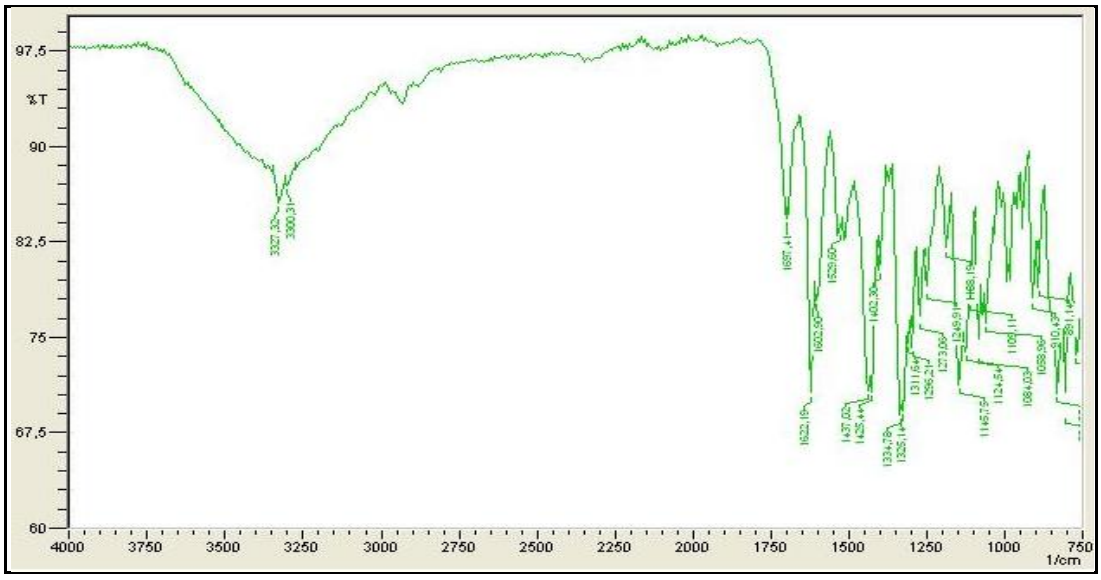


Şekil 5. Bileşik **1**'e ait UV spektrumu.

SPEKTRAL BULGULAR

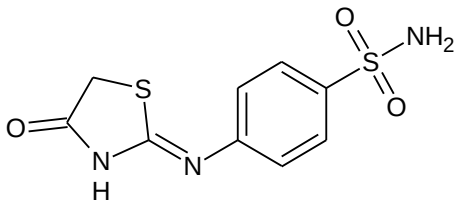
IR Spektrumu

$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}): 3337 ve 3300 (N-H g.t.), 1697 (C=O g.t), 1622 ve 1602 (N-H e.t.), 1529 (ar. C=C g.t.), 1437 ve 1425 (ar. C=C g.t.), 1334 ve 1325 (SO_2 a.g.t.), 1145 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 6. Bileşik **[1]**'e ait IR spektrumu.

6.1.2. 4-[(4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)amino]benzen-1-sülfonamit [2]



Verim : %40

E.d. : 264ºC (dekompoze) (Lit. 250-252°C-Mohamed ve ark., 2017; 244-246°C-Awadallah ve ark., 2015; 244-246°C-Ghorab ve ark., 2012; 240°C –Mahboobi ve ark., 2006).

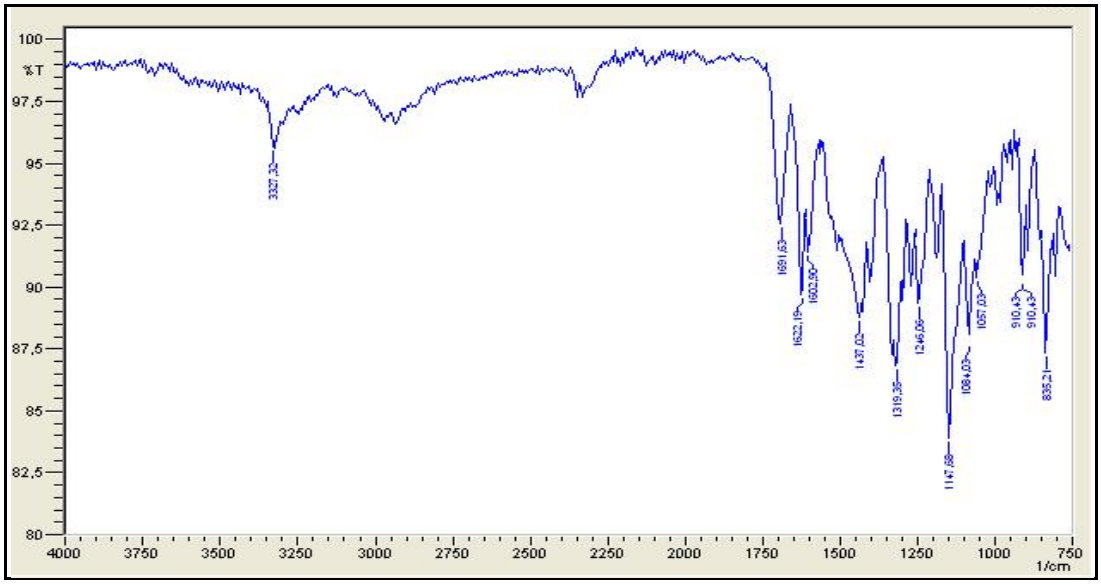
Görünüm: Kahverengi toz madde.

Çözünürlük: Aseton, DMF ve DMSO'de çözünür.

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

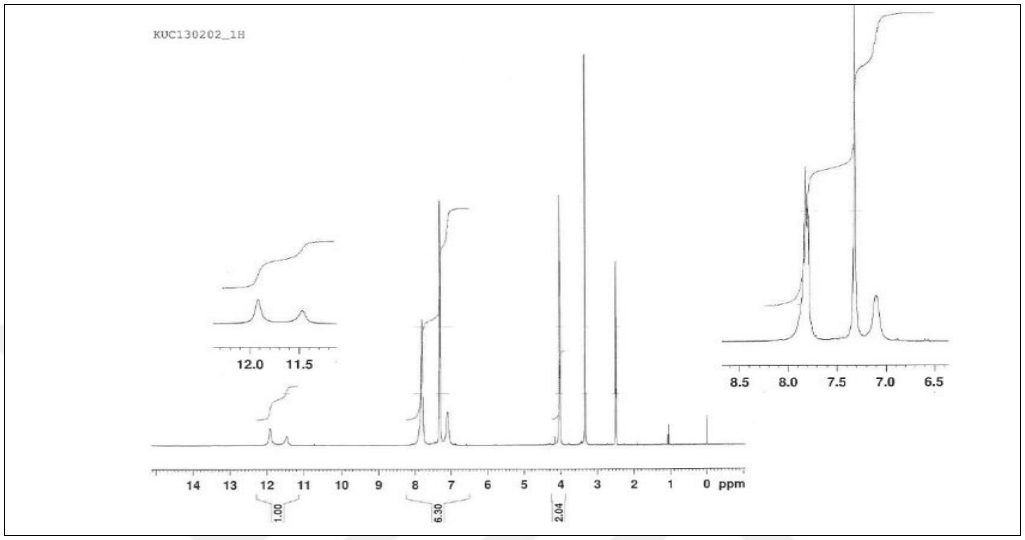
$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}): 3327 (N-H g.t.), 1691 (C=O g.t), 1622 ve 1602 (N-H e.t. ve C=N g.t.), 1437 (ar. C=C g.t.), 1319 (SO_2 a.g.t.), 1147 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 7. Bileşik **2**'ye ait IR spektrumu.

^{1}H-NMR Spektrumu

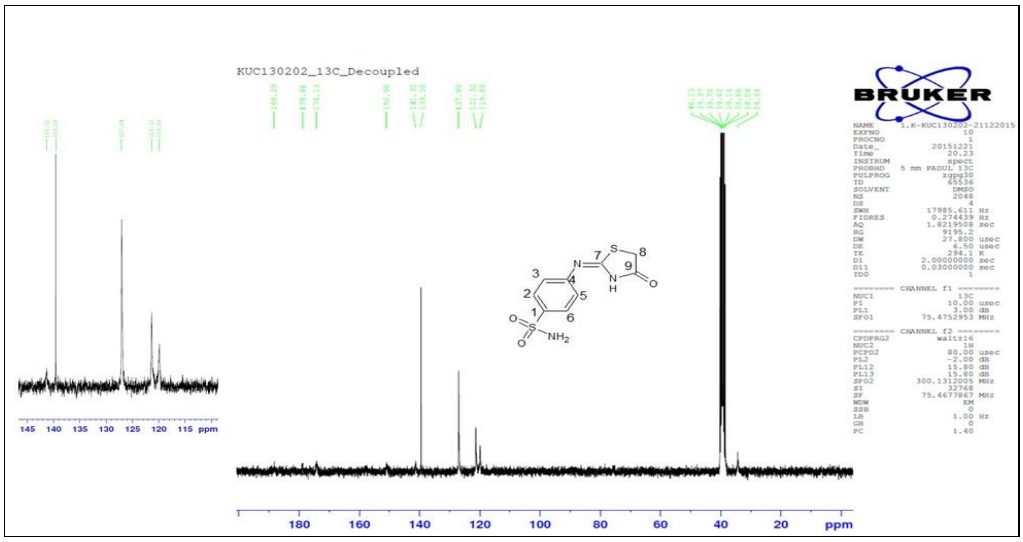
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,03 (2H, s, tiyazolidinon-SCH_2-), 7,10, 7,32 ve 7,81 (s, s ve d, *J=8,1 Hz*, 6H, Ar-H, SO_2NH_2), 11,46 ve 11,92 (s ve s,1H, tiyazolidinon-NH).



Şekil 8. Bileşik **2**'ye ait ^{1}H-NMR spektrumu.

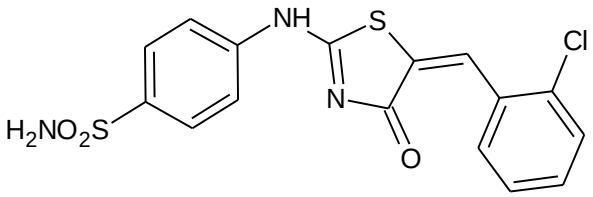
^{13}C-NMR Spektrumu

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 34,34 (C8), 38,58-40,25 (DMSO), 119,89 ve 121,32 (C3 ve C5), 127,04 (C2 ve C6), 139,58 (C4), 141,32 (C1), 150,96 (C7), 174,13 ve 178,81 (C9).



Şekil 9. Bileşik **2**'ye ait ^{13}C-NMR spektrumu.

6.1.3. 4-({5-[(2-Klorofenil)metilliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il} amino) benzen-1-sülfonamit [3]



Verim : % 30

E.d. : 305,5-306 °C

Görünüm: Tarçın rengi toz madde.

Çözünürlük: DMF ve DMSO'de çözünür.

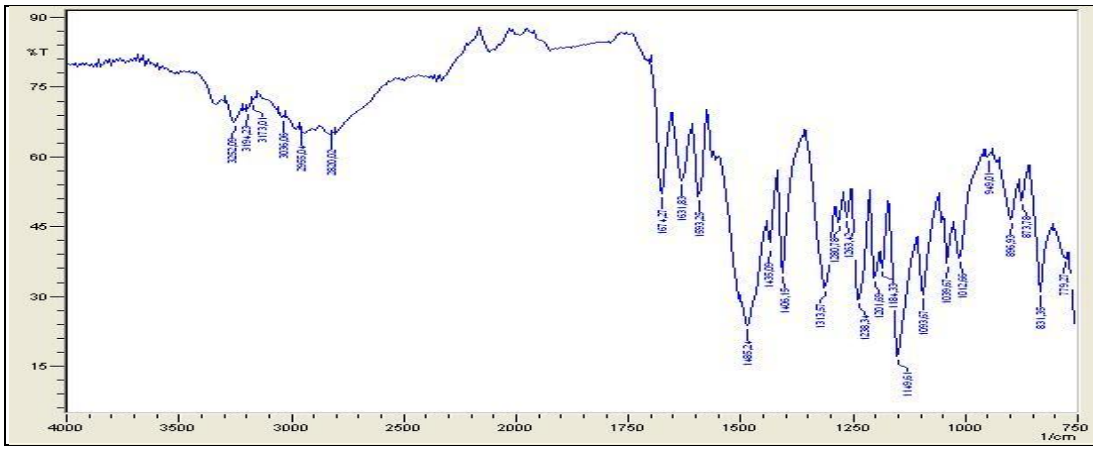
Elementel analiz :

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan ($C_{16}H_{12}ClN_3O_3S_2$)	**48,79**	**3,07**	**10,67**	**16,28**
Hesaplanan ($C_{16}H_{12}ClN_3O_3S_2$ 1 mol H_2O ile)	**46,66**	**3,43**	**10,20**	**15,57**
Bulunan	**46,78**	**3,41**	**9,90**	**15,23**

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

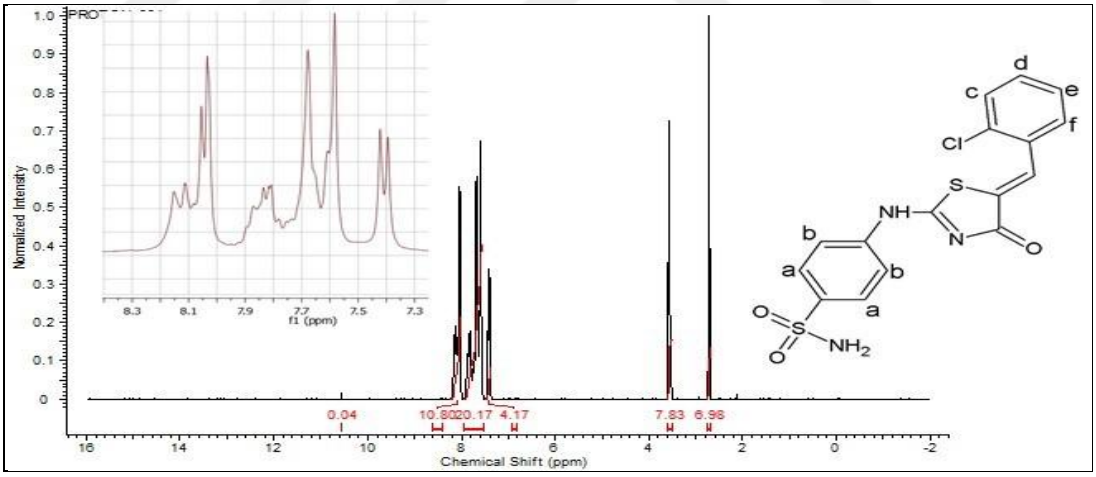
$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}): 3252, 3194 ve 3170 (N-H g.t.), 3036 (=C-H g.t.), 1674 (C=O g.t), 1631 (N-H e.t. ve C=N g.t.), 1593, 1485 (ar. C=C g.t.), 1313 (SO_2 a.g.t.), 1149 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 10. Bileşik **3**'e ait IR spektrumu.

^{1}H-NMR Spektrumu

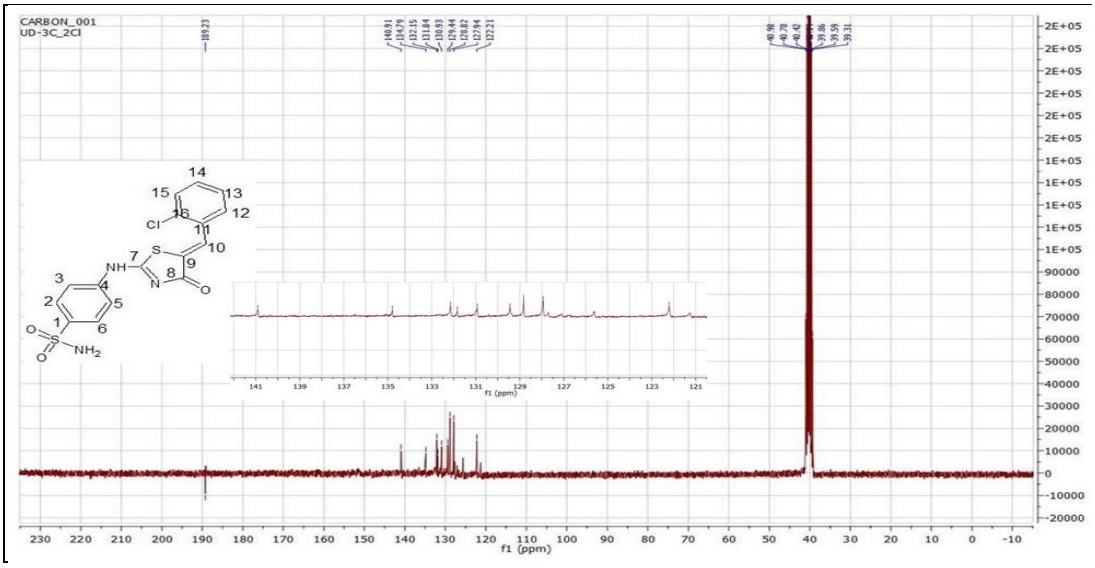
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,71-2,72 (DMSO), 3,57 (DMSO-H_2O), 7,39 (d, *J=9* Hz, 2H, ArH_b), 7,58 (s, 2H, -SO_2NH_2), 7,61-7,89 (m, 5H, ArH_c, ArH_d, ArH_e, ArH_f, =CH-Ar), 8,03 (d, *J=9* Hz, 2H, ArH_a), 8,12 ve 8,15 (s ve s, 1H, NH-).



Şekil 11. Bileşik **3**'e ait ^{1}H-NMR spektrumu.

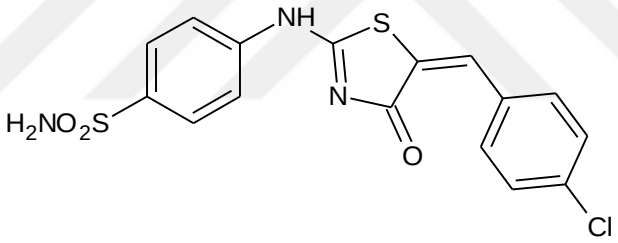
^{13}C-NMR Spektrumu

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 39,31-40,98 (DMSO), 121,29 (C3 ve C5), 122,21 (C10), 125,61 (C13), 127,69 ve 127,94 (C2 ve C6), 128,82 (C12), 129,44 (C9), 130,93 (C15), 131,84 (C14), 132,15 (C11), 134,79 (C16), 140,91 (C1).



Şekil 12. Bileşik **3**'e ait ^{13}C-NMR spektrumu.

6.1.4. 4-({5-[(4-Klorofenil)metilliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il} amino) benzen-1-sülfonamit [4]



Verim : % 17

E.d. : 335-339ºC (Lit. >300°C-Mohamed ve ark., 2017).

Görünüm: Açık kahverengi toz madde.

Çözünürlük: DMF ve DMSO'de çözünür.

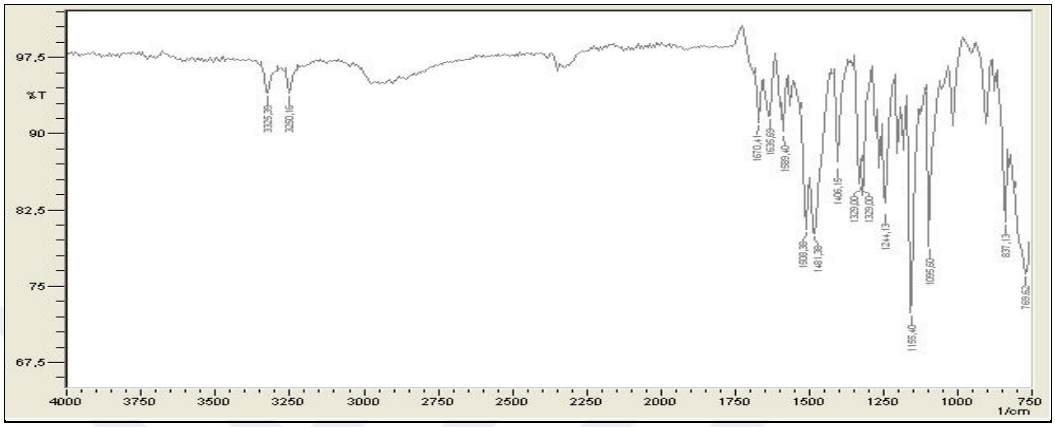
Elementel analiz :

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan ($C_{16}H_{12}ClN_3O_3S_2$)	**48,79**	**3,07**	**10,67**	**16,28**
Hesaplanan ($C_{16}H_{12}ClN_3O_3S_2$ ¼ mol H_2O ile)	**48,24**	**3,16**	**10,55**	**16,10**
Bulunan	**48,32**	**3,33**	**10,41**	**16,01**

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

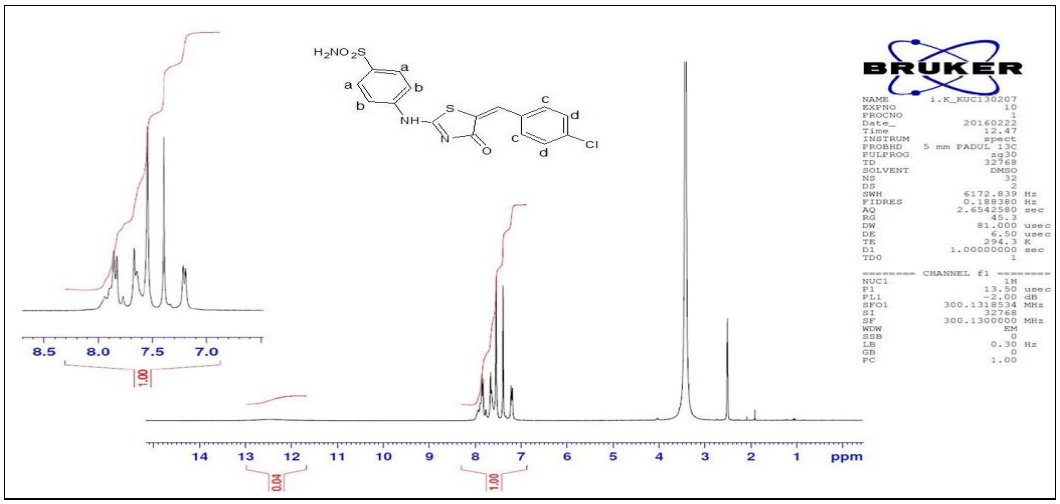
$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}): 3325 ve 3250 (N-H g.t.), 1670 (C=O g.t), 1635 (N-H e.t. ve C=N g.t.), 1589, 1508, 1481 (ar. C=C g.t.), 1329 (SO_2 a.g.t.), 1155 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 13. Bileşik **4**'e ait IR spektrumu.

^{1}H-NMR Spektrumu

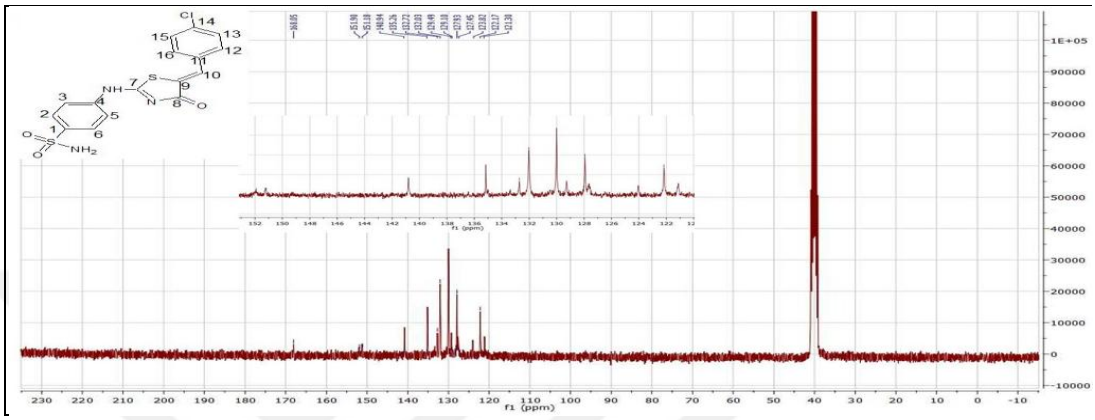
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,20 (d, 2H, *J=8,1* Hz, $-SO_2NH_2$), 7,39 (s, 2H, ArH_d), 7,54 (s, 3H, ArH_c ve =CH-Ar), 7,65 (d, 2H, *J=7,5 Hz*, ArH_b), 7,77-7,94 (m, 3H, ArH_a ve –NH-), 12,44 (ys, integrali ihmal edilecek kadar küçük tiyazolidinon-NH-protonu)



Şekil 14. Bileşik **4**'e ait ^{1}H-NMR spektrumu.

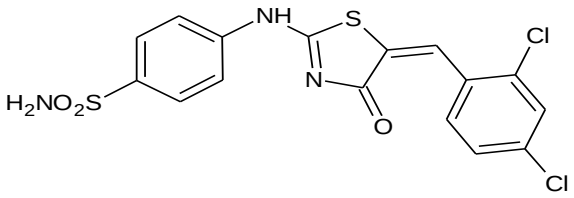
^{13}C-NMR Spektrumu

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 39,31-40,98 (DMSO), 121,8 (C3 ve C5), 122,17 (C2 ve C6), 123,82 (C9), 127,45 ve 127,93 (C13 ve C15), 129,10 ve 129,49 (C12 ve C16) 132,03 ((C11), 132,72 (C10), 135,26 (C14), 140,94 (C1), 151,18 ve 151,90 (C4), 168,05 (C8).



Şekil 15. Bileşik **4**'e ait ^{13}C-NMR spektrumu.

6.1.5. 4-({5-[(2,4-Diklorofenil)metilliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il} amino)benzen-1-sülfonamit [5]



Verim : % 28

E.d. : 281,0-281,6ºC

Görünüm: Açık kahverengi toz madde.

Çözünürlük: DMF ve DMSO'de çözünür.

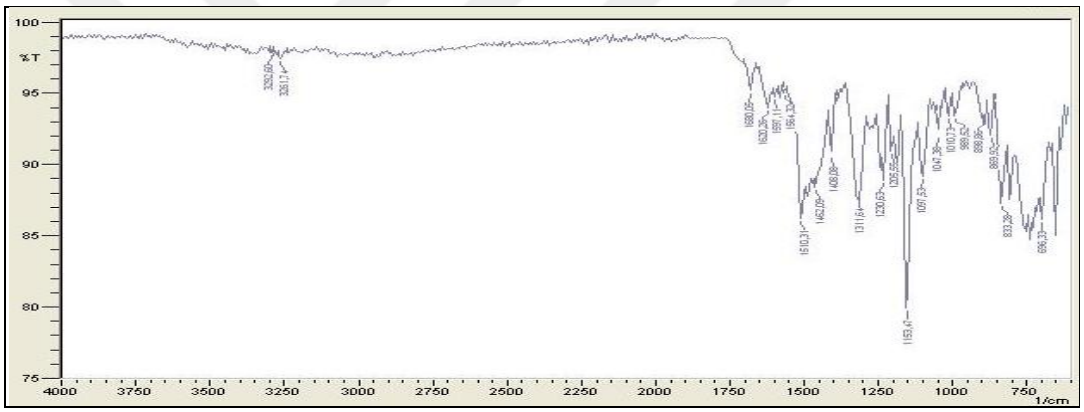
Elementel analiz :

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan ($C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_3S_2$)	**44,87**	**2,59**	**9,81**	**14,97**
Hesaplanan ($C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_3S_2$ ¾ mol H_2O ile)	**43,49**	**2,85**	**9,51**	**14,51**
Bulunan	**43,20**	**2,84**	**9,48**	**15,02**

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

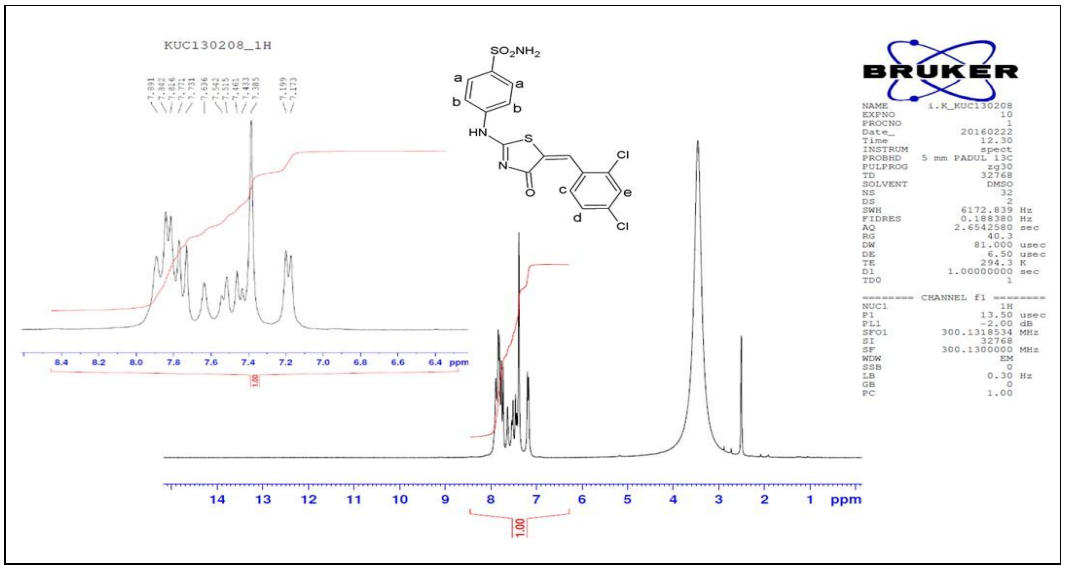
$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}): 3292 ve 3261 (N-H g.t.), 1680 (C=O g.t), 1620 (N-H e.t. ve C=N g.t.), 1510, 1452 (ar. C=C g.t.), 1311 (SO_2 a.g.t.), 1153 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 16. Bileşik **5**'e ait IR spektrumu.

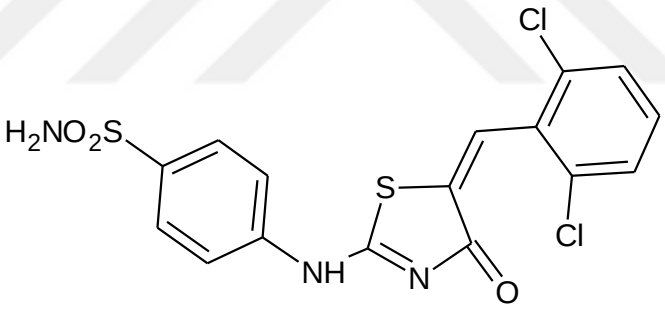
^{1}H-NMR Spektrumu

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,19 (d, 2H, *J=7,8 Hz*, $-SO_2NH_2$), 7,39 (s, 1H, ArH_e), 7,45 (d, 1H, *J=8,4 Hz*, ArH_d), 7,53 (d, 1H, *J=8,1Hz*, ArH_c), 7,64 (s, 1H, =C-H), 7,75 (d, 2H, *J=12 Hz*, ArH_b), 7,83 (d, 2H, *J=7,8 Hz*, ArH_a), 7,89 (s, 1H, -NH-).



Şekil 17. Bileşik **5**'e ait ^{1}H-NMR spektrumu

6.1.6. 4-({5-[(2,6-Diklorofenil)metilliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il} amino)benzen-1-sülfonamit [6]



Verim : %15

E.d. : 204,5-205 ºC

Görünüm: Açık sarı renkli toz madde.

Çözünürlük: DMF ve DMSO'de çözünür.

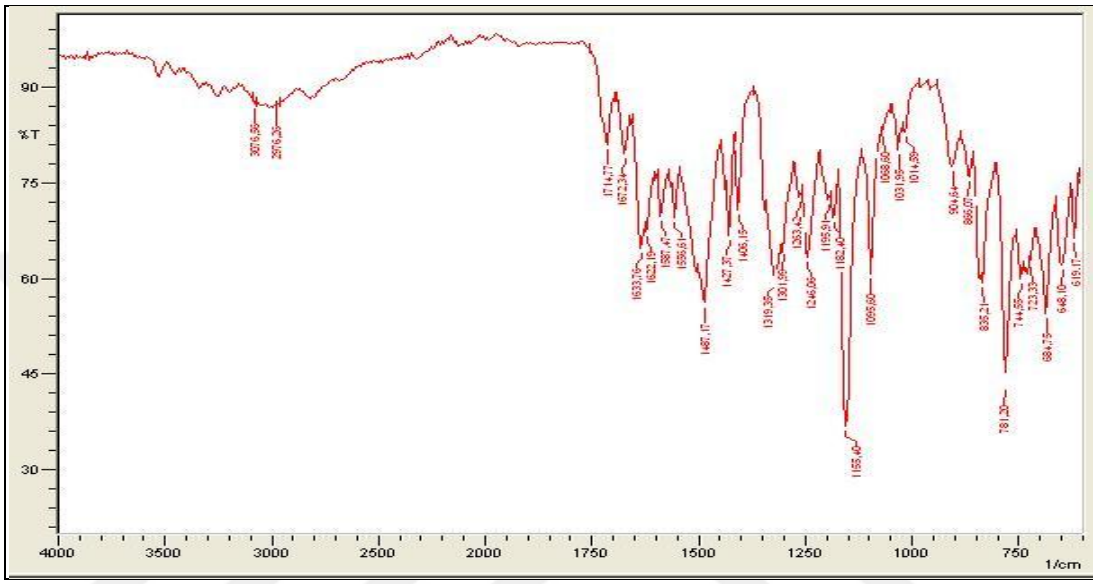
Elementel analiz :

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan ($C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_3S_2$)	**44,87**	**2,59**	**9,81**	**14,97**
Hesaplanan ($C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_3S_2$ ½ mol H_2O ile)	**43,94**	**2,77**	**9,61**	**14,66**
Bulunan	**44,29**	**3,07**	**9,16**	**14,03**

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

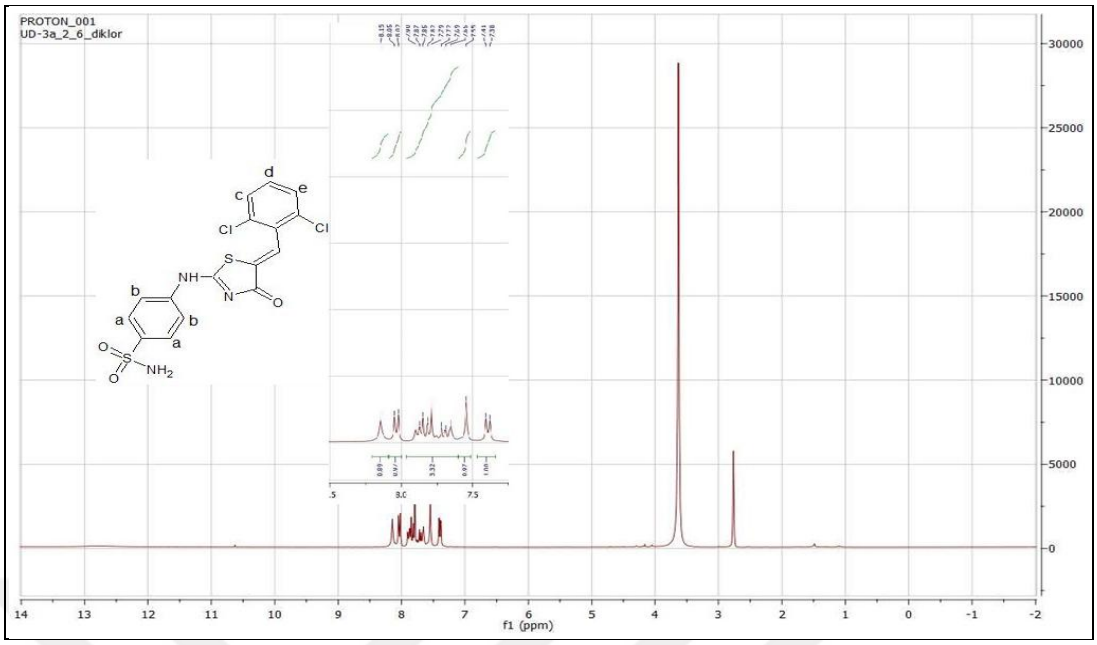
$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}): 3252, 3194 ve 3170 (N-H g.t.), 3076 (=C-H g.t.), 1714 ve 1670 (C=O g.t), 1633 ve 1622 (N-H e.t. ve C=N g.t.), 1587, 1556, 1487 (ar. C=C g.t.), 1319 (SO_2 a.g.t.), 1155 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 18. Bileşik **6**'ya ait IR spektrumu.

^{1}H-NMR Spektrumu

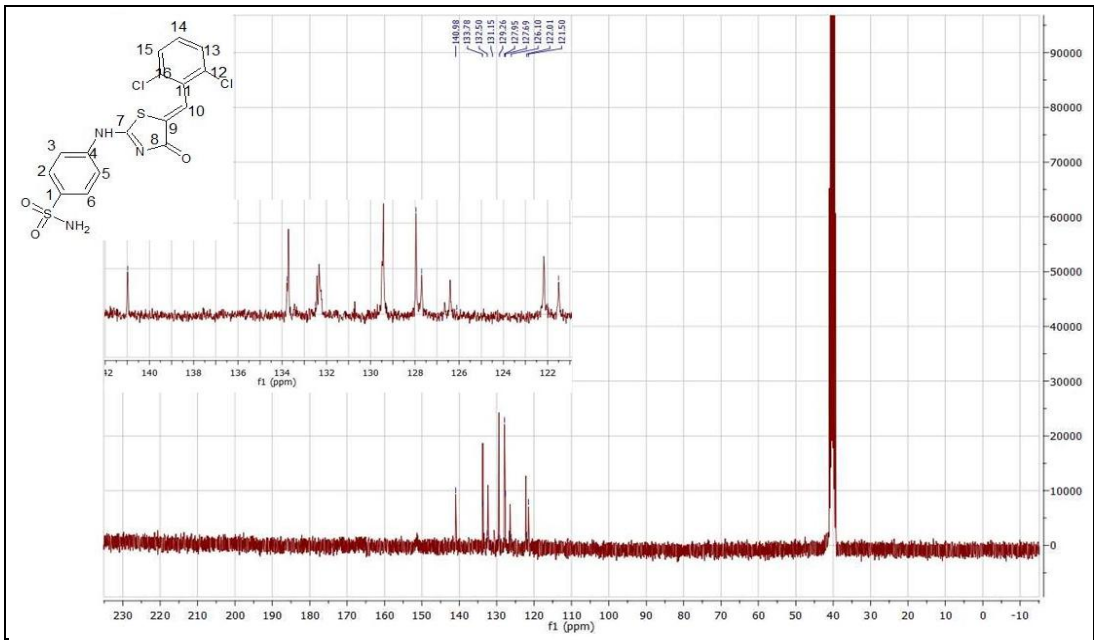
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,38 (d, *J=9* Hz, 2H, ArH_b), 7,56 (s, 2H, $-SO_2NH_2$), 7,66-7,90 (m, 4H, ArH_c, ArH_d, $Ar\text{-}H_e$, =CH-Ar), 8,02 (d, *J=9* Hz, 2H, ArH_a), 8,15 (s, 1H, NH-).



Şekil 19. Bileşik **6**'ya ait ^{1}H-NMR spektrumu.

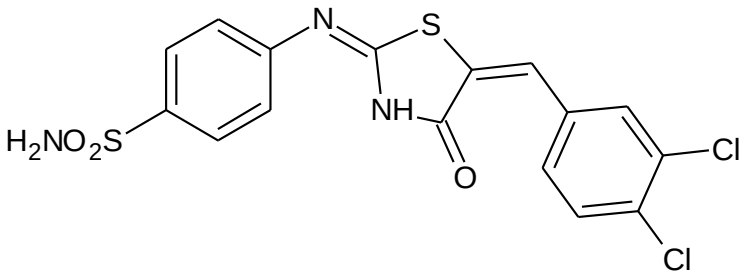
^{13}C-NMR Spektrumu

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 39,34-41,02 (DMSO), 121,50 (C3 ve C5), 122,01 (C10), 126,10 (C2 ve C6), 127,69 (C9), 127,95 (C13 ve C15), 129,26 (C14), 131,15 (C11), 132,50 (C12 ve C16), 138,2 (C1), 140,49 (C4).



Şekil 20. Bileşik **6'**ya ait ^{13}C-NMR spektrumu

6.1.7. 4-({5-[(3,4-Diklorofenil)metilliden]-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden} amino)benzen-1-sülfonamit [7]



Verim : % 25

E.d. : 317ºC (dekompoze)

Görünüm: Açık kahverengi toz madde.

Çözünürlük: DMF ve DMSO'de çözünür.

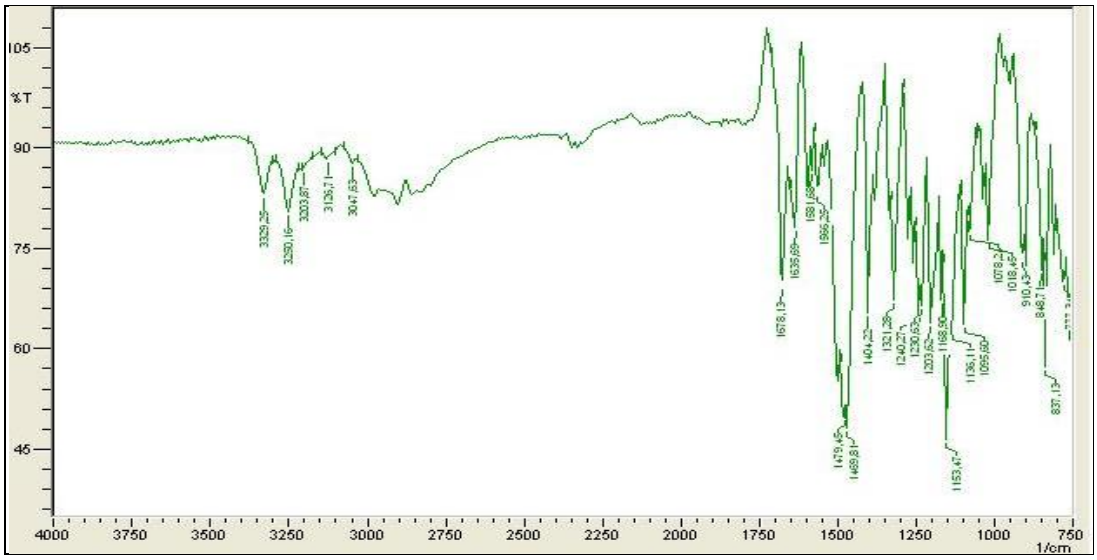
Elementel analiz :

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan ($C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_3S_2$)	**44,87**	**2,59**	**9,81**	**14,97**
Hesaplanan ($C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_3S_2$ ¼ mol H_2O ile)	**44,40**	**2,68**	**9,71**	**14,82**
Bulunan	**44,55**	**2,83**	**9,68**	**15,61**

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

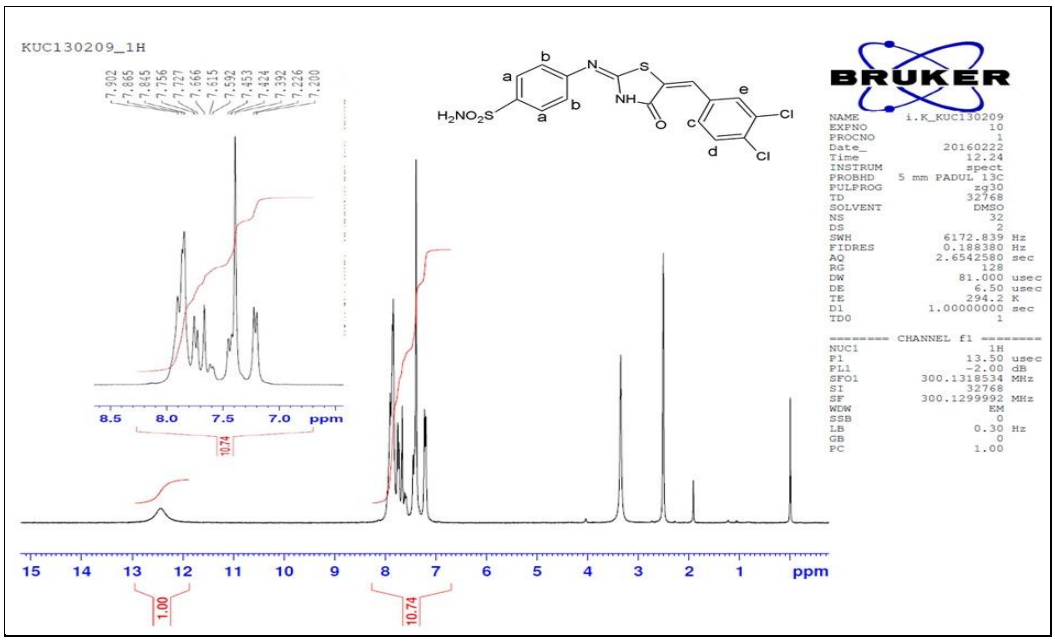
$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}): 3329, 3250 ve 3125 (N-H g.t.), 3047 (ar. C=C-H g.t.), 1678 (C=O g.t), 1635 (N-H e.t. ve C=N g.t.), 1581 ve 1538, 1479 ve 1459 (ar. C=C g.t.), 1311(SO_2 a.g.t.), 1153 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 21. Bileşik **7**'ye ait IR spektrumu.

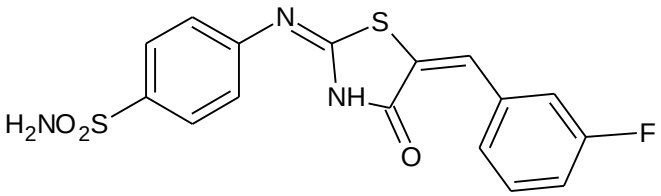
^{1}H-NMR Spektrumu

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,21 (d, 2H, *J=7,8 Hz*, -SO_2NH_2), 7,39 (s, 1H, ArH_e), 7,44 ve 7,60 (2d, 1H, *J=8,7 Hz, J= 6,9 Hz*, ArH_d), 7,66 (s, 1H, =C-H), 7,74 (d, 1H, *J=8,7 Hz*, ArH_c), 7,87 (d, 4H, *J=17,1 Hz*, ArH_a ve ArH_b), 12.43 (s, 1H,-NH-).



Şekil 22. Bileşik **7**'ye ait ^{1}H-NMR spektrumu.

6.1.8. 4-({5-[(3-Florofenil)metilliden]-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden} amino)benzen-1-sülfonamit [8]



Verim : % 56

E.d. : 208ºC

Görünüm: Açık kahverengi toz madde.

Çözünürlük: DMF ve DMSO'de çözünür.

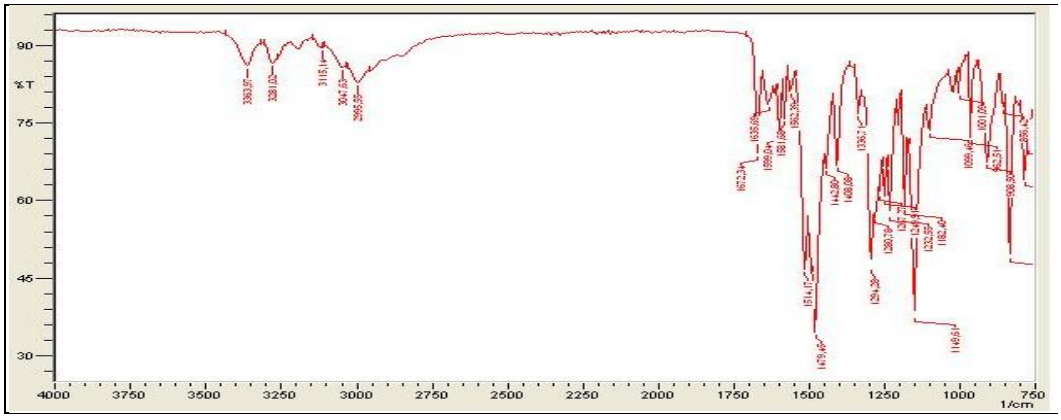
Elementel analiz :

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan ($C_{16}H_{12}FN_3O_3S_2$)	**50,92**	**3,20**	**11,13**	**16,99**
Bulunan	**50,33**	**3,49**	**10,97**	**16,60**

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

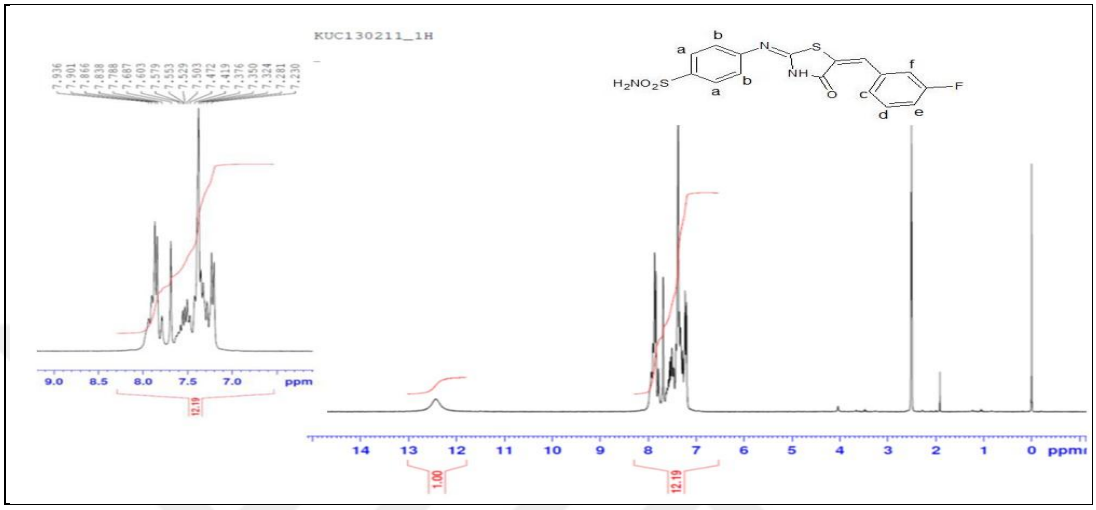
$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}): 3353, 3281 ve 3115 (N-H g.t.), 3047 (aromatik C-H g.t.), 1672 (C=O g.t), 1635 (N-H e.t. ve C=N g.t.), 1599, 1581, 1514 ve 1479 (aromatik C=C g.t.), 1336 (SO_2 a.g.t.), 1149 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 23. Bileşik **8**'e ait IR spektrumu.

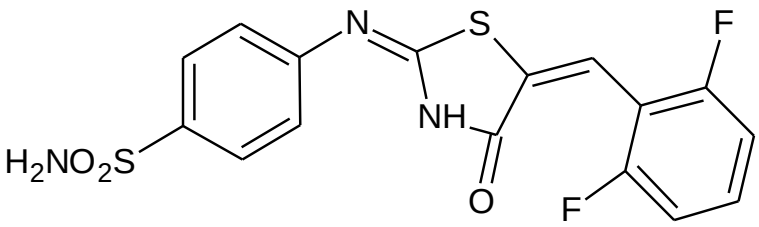
^{1}H-NMR Spektrumu

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,25 (d, 2H, *J=15,3 Hz*, -SO_2NH_2), 7,32-7,94 (m, 9H, ArH_a, ArH_b, ArH_c, ArH_d, ArH_e, ArH_f, =C-H), 12,44 (ys, 1H, tiyazolidinon-NH-protonu)



Şekil 24. Bileşik **8**'e ait ^{1}H-NMR spektrumu.

6.1.9. 4-({5-[(2,6-Diflorofenil)metilliden]-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden} amino)benzen-1-sülfonamit [9]



Verim : %12

E.d. : 254ºC

Görünüm: Açık kahverengi toz madde.

Çözünürlük: DMF ve DMSO'de çözünür.

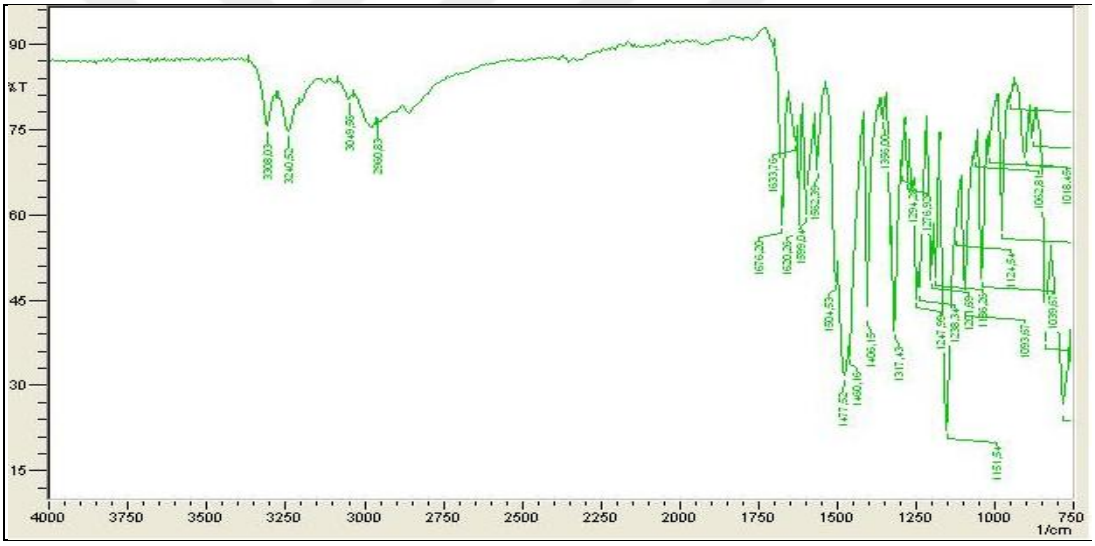
Elementel analiz :

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan ($C_{16}H_{11}F_2N_3O_3S_2$)	**48,60**	**2,80**	**10,63**	**16,22**
Hesaplanan ($C_{16}H_{11}F_2N_3O_3S_2$ 1 mol H_2O ile)	**46,48**	**3,17**	**10,16**	**15,51**
Bulunan	**46,66**	**3,10**	**10,47**	**16,96**

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

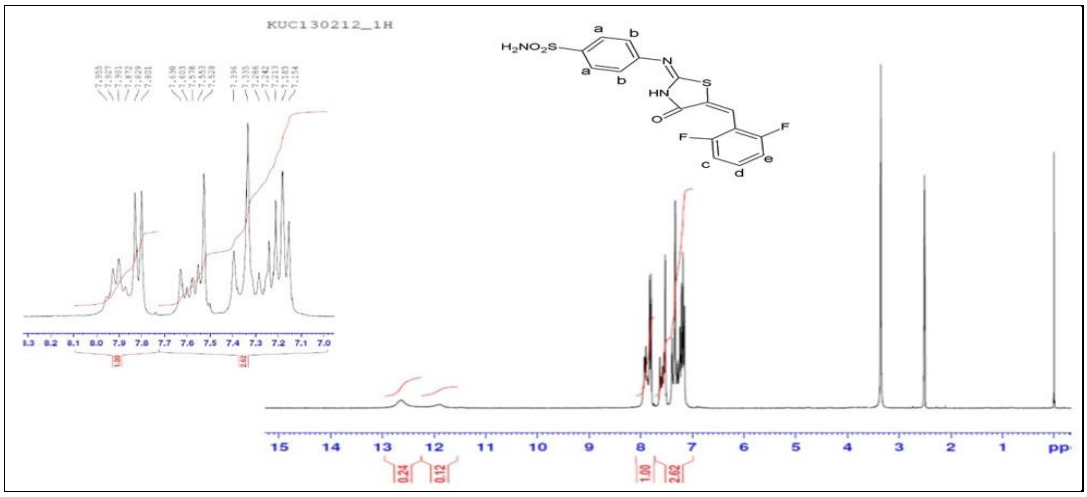
$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}): 3308 ve 3240 (N-H g.t.), 3047 (aromatik C-H g.t.), 1676 (C=O g.t), 1633 ve 1620 (N-H e.t. ve C=N g.t.), 1599, 1562, 1504 ve 1477 (ar. C=C g.t.), 1317 (SO_2 a.g.t.), 1151 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 25. Bileşik **9**'a ait IR spektrumu.

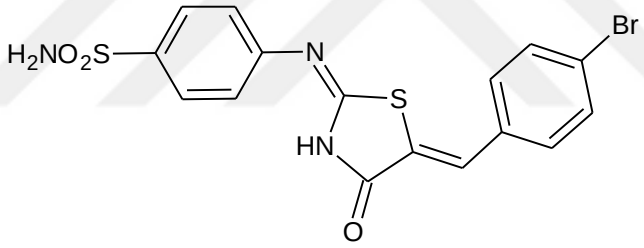
^{1}H-NMR Spektrumu

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,18-7,39 (m, 5H, $-SO_2NH_2$, ArH_c, ArH_e, =C-H), 7,53-7,63 (m, 2H, ArH_b,), 7,80-7,95 (m, 3H, ArH_a, ArH_d), 11,95 ve 12,64 (2ys, 1H, -NH-).



Şekil 26. Bileşik **9**'a ait ^{1}H-NMR spektrumu.

6.1.10. 4-({5-[(4-Bromofenil)metilliden]-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden} amino)benzen-1-sülfonamit [10]



Verim : %20

E.d. : 317-318ºC

Görünüm: Açık turuncu renkli toz madde.

Çözünürlük: DMF ve DMSO'de çözünür.

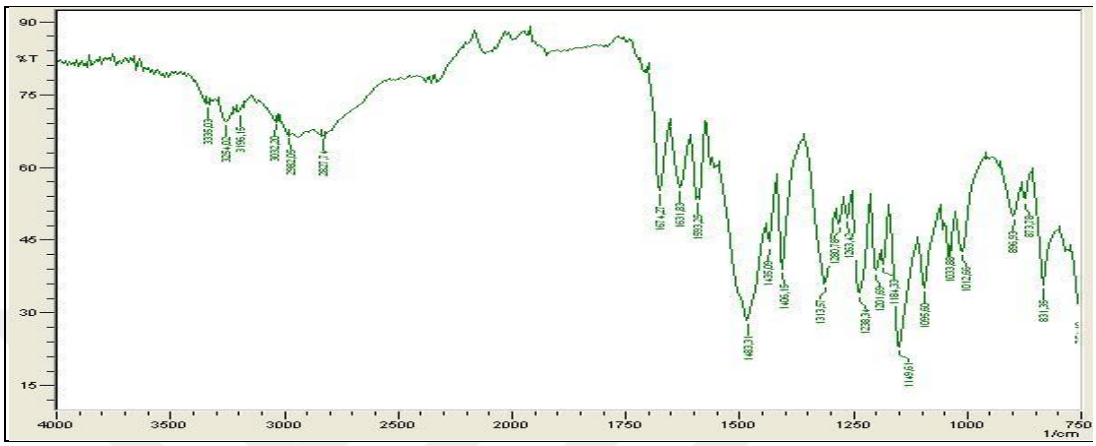
Elementel analiz :

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan ($C_{16}H_{12}BrN_3O_3S_2$)	**43,84**	**2,76**	**9,59**	**14,63**
Hesaplanan ($C_{16}H_{12}BrN_3O_3S_2$ 1 mol H_2O ile)	**42,11**	**3,09**	**9,21**	**14,05**
Bulunan	**41,97**	**2,99**	**8,33**	**14,09**

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

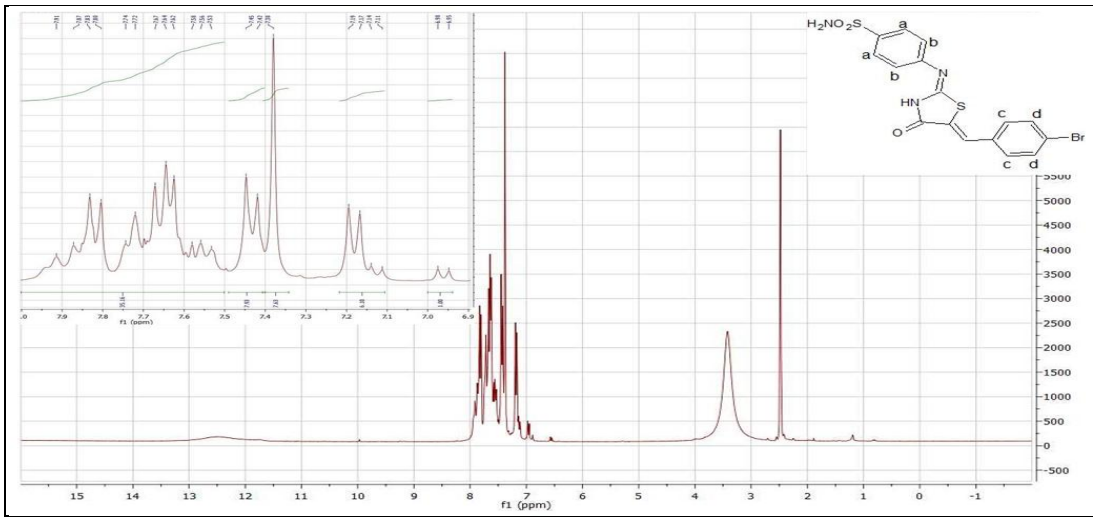
$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}):3335, 3254 ve 3196 (N-H g.t.), 3032 (=C-H g.t.), 1674 (C=O g.t), 1631 (N-H e.t. ve C=N g.t.), 1593, 1483 (ar. C=C g.t.), 1313 (SO_2 a.g.t.), 1149 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 27. Bileşik **10'**a ait IR spektrumu.

^{1}H-NMR Spektrumu

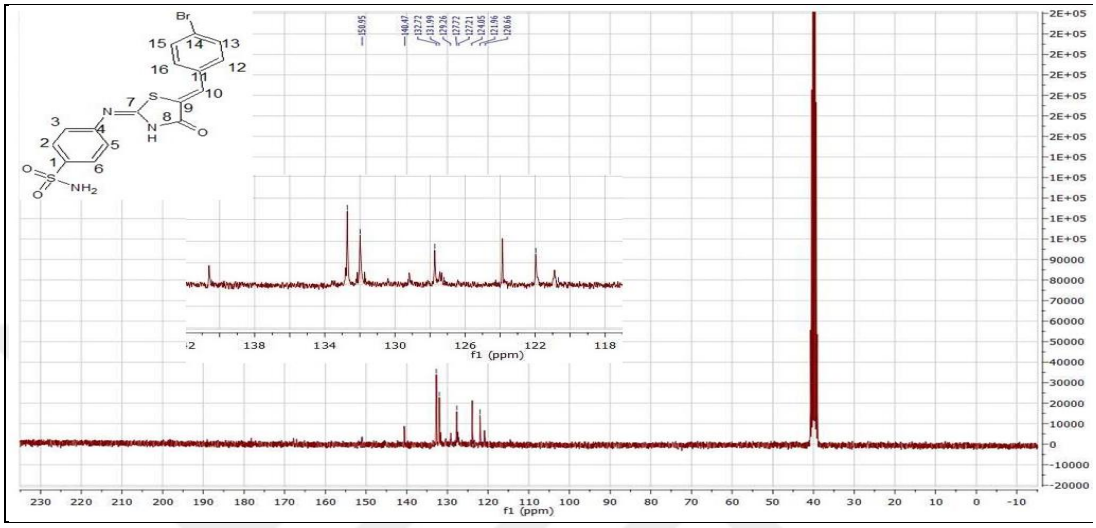
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 6,97, 7,13 ve 7.17 (3d, *J=6,95* Hz, 2H, ArH_c), 7,38 (s, 2H, $-SO_2NH_2$), 7,43 (d, *J=9* Hz, 2H, ArH_b), 7,53-7,67 (m, 2H, ArH_d), 7,72 (s, 1H, =CH-Ar), 7,80-7,91 (m, 2H, ArH_a), 12,50 (s, 1H, NH-).



Şekil 28. Bileşik **10**'a ait ^{1}H-NMR spektrumu.

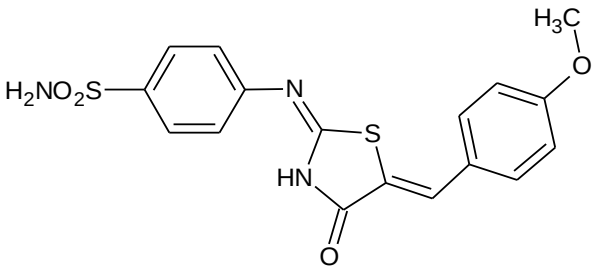
^{13}C-NMR Spektrumu

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 39,34-41,02 (DMSO), 120,66 (C3 ve C5), 121,96 (C14), 124,05 (C2 ve C6), 127,21 (C9), 127,72 (C12 ve C16), 129,26 (C11), 131,99 (C13 ve C15), 132,72 (C10), 140,47 (C1), 150,95 (C4).



Şekil 29. Bileşik **10'**a ait ^{13}C-NMR spektrumu.

6.1.11. 4-({5-[(4-Metoksifenil)metilliden]-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden} amino)benzen-1-sülfonamit [11]



Verim : %25

E.d. : 330-331ºC (Lit. 278-280°C-Mohamed ve ark., 2017).

Görünüm: Açık sarı renkli toz madde.

Çözünürlük: DMF ve DMSO'de çözünür.

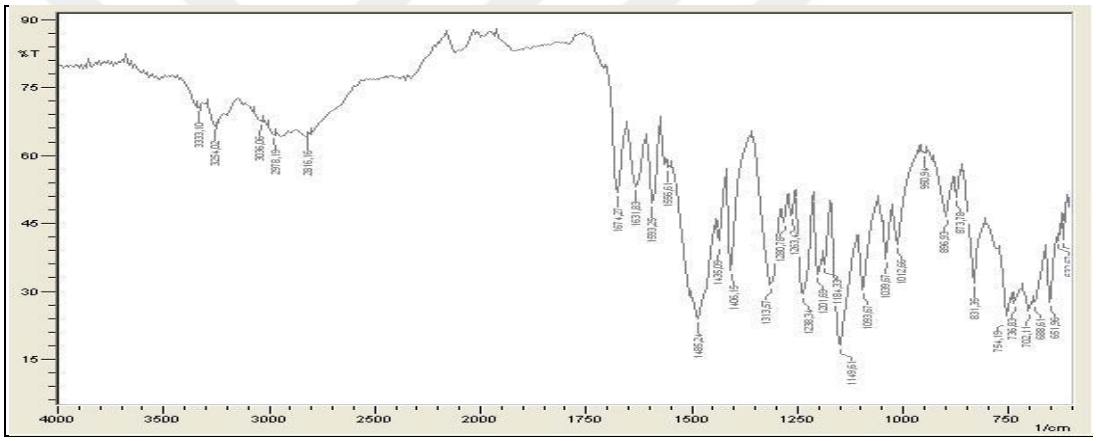
Elementel analiz :

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan ($C_{17}H_{15}N_3O_4S_2$)	**52,43**	**3,88**	**10,79**	**16,47**
Hesaplanan ($C_{17}H_{15}N_3O_4S_2$ ½ mol H_2O ile)	**51,24**	**4,05**	**10,55**	**16,09**
Bulunan	**51,10**	**3,97**	**10,45**	**15,83**

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

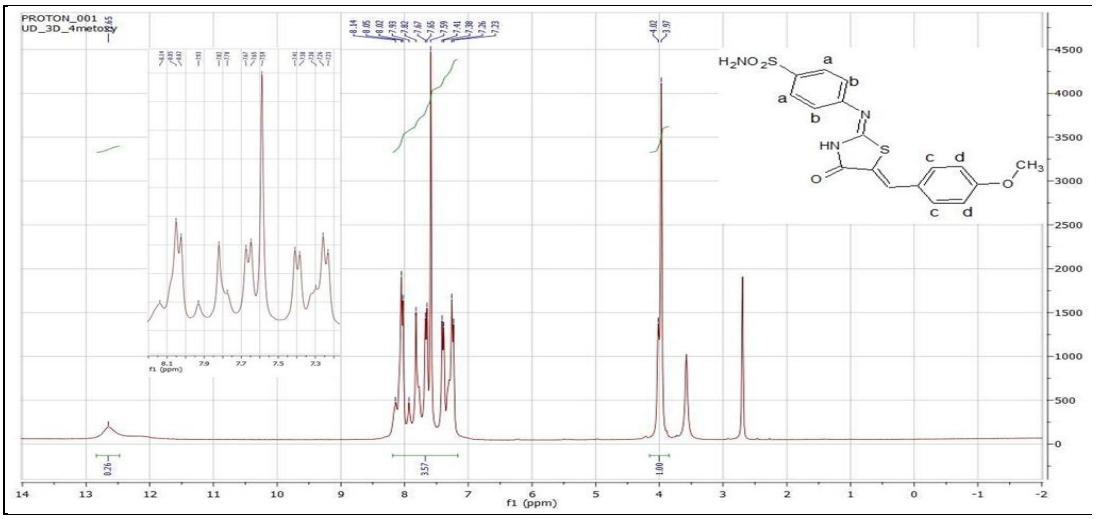
$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}): 3333 ve 3254 (N-H g.t.), 3036 (=C-H g.t.), 1674 (C=O g.t), 1631 (N-H e.t. ve C=N g.t.), 1593 ve 1485 (ar. C=C g.t.), 1313 (SO_2 a.g.t.), 1149 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 30. Bileşik **11**'e ait IR spektrumu.

^{1}H-NMR Spektrumu

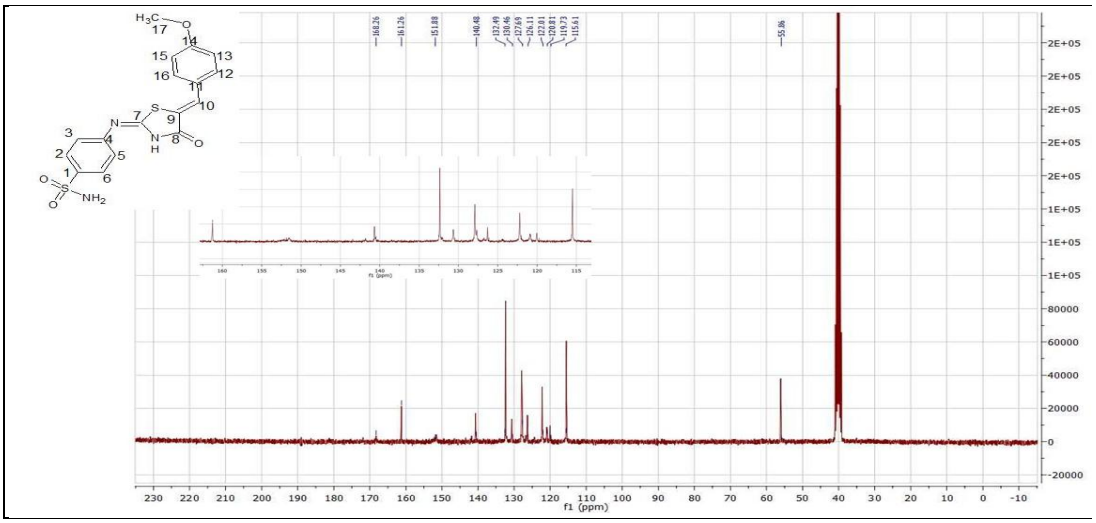
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,97 ve 4,02 (s ve s, 3H, OCH_3), 7,25 (d, *J=9* Hz, 2H, ArH_d), 7,39 (d, *J=9* Hz, 2H, ArH_b), 7,59 (s, 2H, $-SO_2NH_2$), 7,66 (d, *J=6* Hz, 2H, ArH_c), 7,78 ve 7,82 (2s, 1H, =CH-Ar), 7,93-8,14 (m, 2H, ArH_a), 12,65 (s, 1H, NH-).



Şekil 31. Bileşik **11'**e ait ^{1}H-NMR spektrumu.

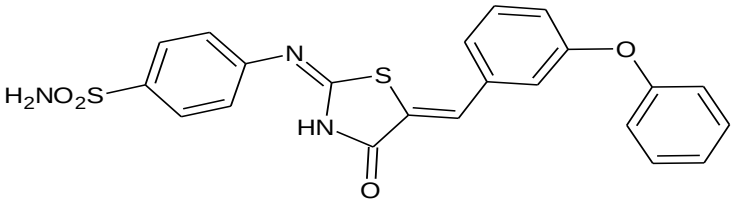
^{13}C-NMR Spektrumu

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 39,34-41,02 (DMSO), 55,86 (C17), 115,61 (C13 ve C15), 119,73 (C3 ve C5), 121,96 (C14), 120,81 (C11), 122,01 (C2 ve C6), 126,11 (C9), 127,69 (C12 ve C16), 132,49 (C10), 140,48 (C1), 151,88 (C4), 161,26 (C7 ve C14), 168,26 (C8).



Şekil 32. Bileşik **11**'e ait ^{13}C-NMR spektrumu.

6.1.12. 4-({5-[(3-Fenoksifenil)metilliden]-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden} amino)benzen-1-sülfonamit [12]



Verim :%20

E.d. : 302 ºC

Görünüm: Açık sarı renkli toz madde.

Çözünürlük: DMF ve DMSO'de çözünür.

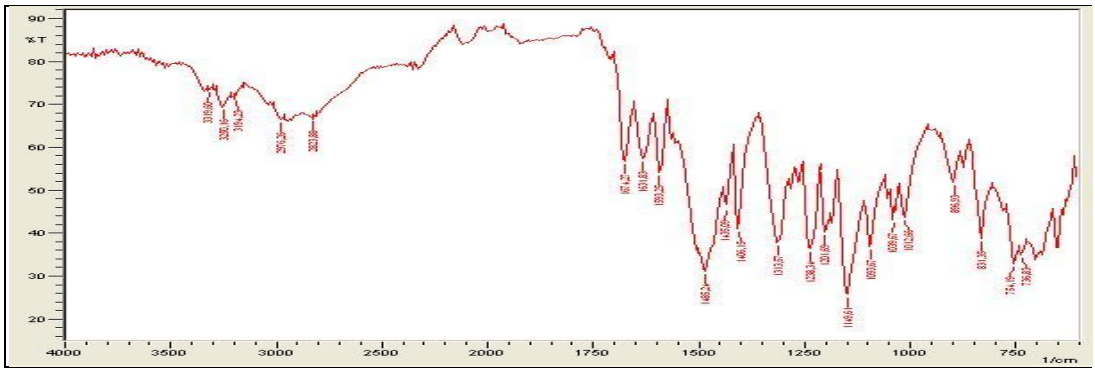
Elementel analiz :

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan ($C_{22}H_{17}N_3O_4S_2$)	**58,52**	**3,79**	**9,31**	**14,20**
Hesaplanan ($C_{22}H_{17}N_3O_4S_2$ 1 mol H_2O ile)	**56,28**	**4,08**	**8,95**	**13,66**
Bulunan	**56,21**	**3,94**	**8,71**	**13,27**

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

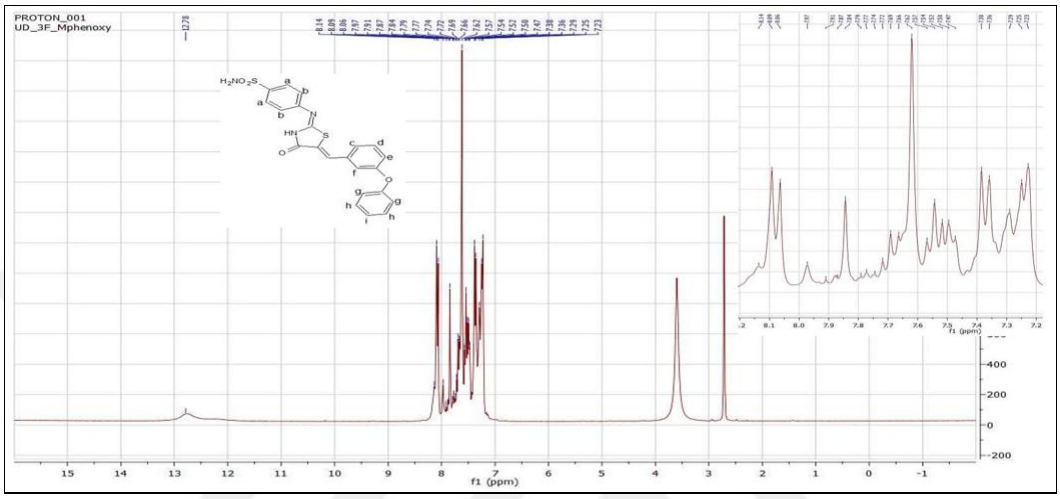
$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}): 3319, 3290 ve 3194 (N-H g.t.), 3076 (=C-H g.t.), 1674 (C=O g.t), 1631 (N-H e.t. ve C=N g.t.), 1593 ve 1485 (ar. C=C g.t.), 1313 (SO_2 a.g.t.), 1149 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 33. Bileşik **12**'ye ait IR spektrumu.

^{1}H-NMR Spektrumu

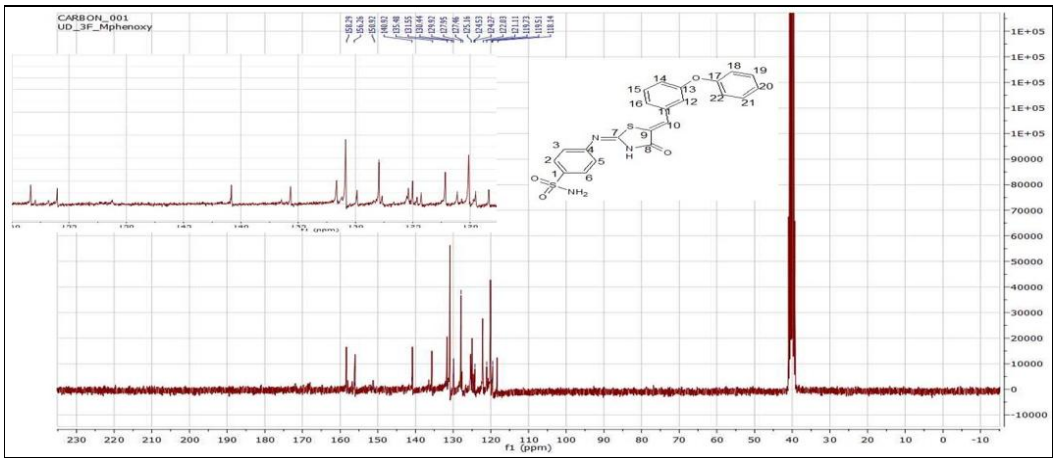
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,24 (d, *J=6* Hz, 2H, ArH_g), 7,29 (s, 1, ArH_f), 7,38 (d, *J=6* Hz, 2H, ArH_b), 7,43-7,57 (m, 3H, ArH_e, ArH_h) 7,62 (s, 2H, $-SO_2NH_2$), 7,66-7,73 (m, 2H, ArH_c, ArH_d), 7,84 ve 7,97(2s, 1H, =CH-Ar), 8,08 (d, *J=9* Hz, 2H, ArH_a), 12,78 (s, 1H, NH-).



Şekil 34. Bileşik **12**'ye ait ^{1}H-NMR spektrumu.

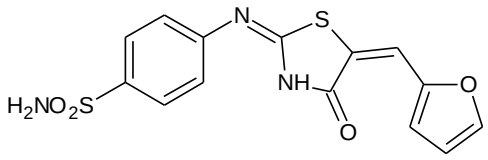
^{13}C-NMR Spektrumu

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 39,34-41,02 (DMSO), 118,40 (C11), 119,51 ve 119,73 (C22 ve C18), 121,11 (C14), 122,03 (C3 ve C5), 124,27 ve 124,53 (C20), 125,16 (C16), 127,46 (C2 ve C6), 127,95 (C9), 129,92 (C19 ve C21), 130,44 (C15), 131,55 (C10), 135,48 (C11), 140,92 (C1), 150,92 (C4), 156,26 (C17), 158,29 (C13).



Şekil 35. Bileşik **12**'ye ait ^{13}C-NMR spektrumu.

6.1.13. 4-({5-[(Furan-2-il)metilliden]-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden} amino)benzen-1-sülfonamit [13]



Verim : % 14

E.d. : 271ºC (d)

Görünüm: Kahverengi toz madde.

Çözünürlük: DMF ve DMSO'de çözünür.

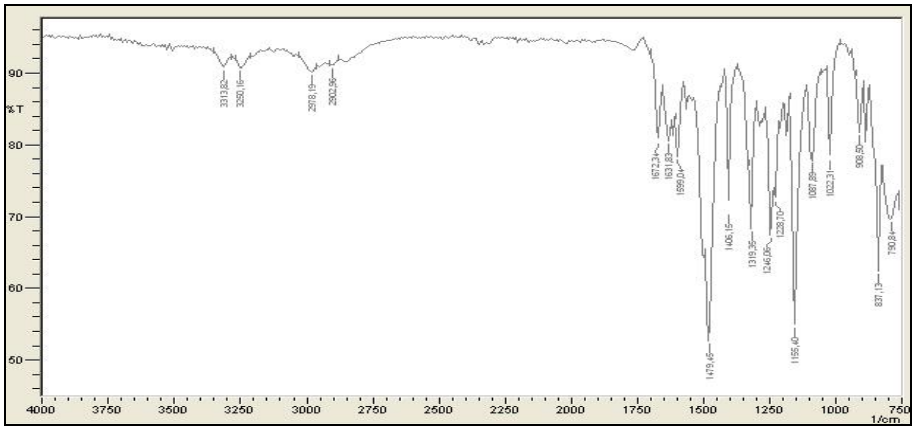
Elementel analiz :

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan ($C_{14}H_{11}N_3O_4S_2$)	**48,13**	**3,17**	**12,03**	**18,36**
Hesaplanan ($C_{14}H_{11}N_3O_4S_2$ ½ mol H_2O ile)	**46,92**	**3,37**	**11,72**	**17,89**
Bulunan	**47,01**	**3,56**	**11,93**	**16,91**

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

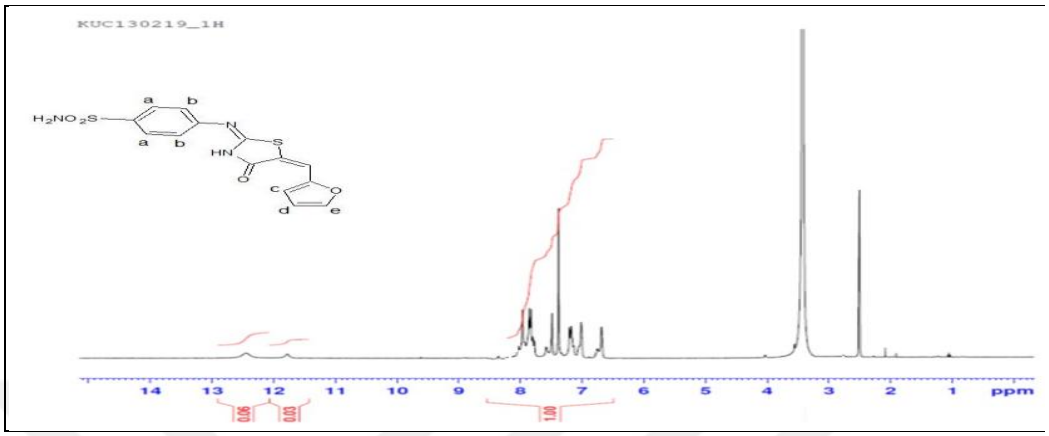
$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}): 3313 ve 3290 (N-H g.t.), 1672 (C=O g.t), 1631 (N-H e.t. ve C=N g.t.), 1599 ve 1479 (aromatik C=C g.t.), 1319 (SO_2 a.g.t.), 1155 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 36. Bileşik **13**'e ait IR spektrumu.

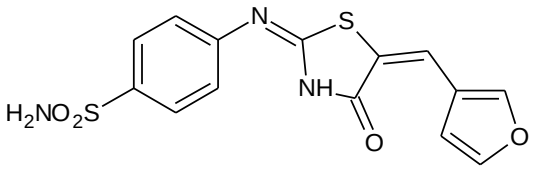
^{1}H-NMR Spektrumu

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 6,75 ve 6,86 (2s, 1H, ArH_d), 7,02-8,04 (m, 9H, -SO_2NH_2 , ArH_a, ArH_b, =C-H, ArH_c, ArH_e), 11,78 ve 12,45 (2s, 1H, -NH-).



Şekil 37. Bileşik **13**'e ait ^{1}H-NMR spektrumu.

6.1.14. 4-({5-[(Furan-3-il)metilliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il} amino)benzen-1-sülfonamit [14]



Verim : % 15

E.d. : 321ºC (d)

Görünüm: Kahverengi toz madde.

Çözünürlük: DMF ve DMSO'de çözünür.

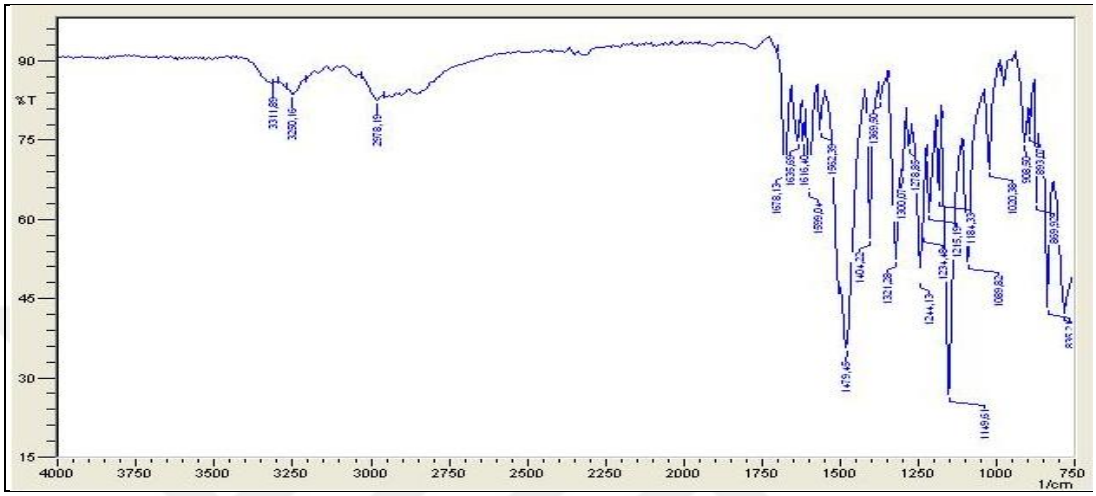
Elementel analiz :

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan ($C_{14}H_{11}N_3O_4S_2$)	**48,13**	**3,17**	**12,03**	**18,36**
Hesaplanan ($C_{14}H_{11}N_3O_4S_2$ ¼ mol H_2O ile)	**47,51**	**3,28**	**11,87**	**18,12**
Bulunan	**47,73**	**3,49**	**11,75**	**17,74**

SPEKTRAL BULGULAR

IR Spektrumu

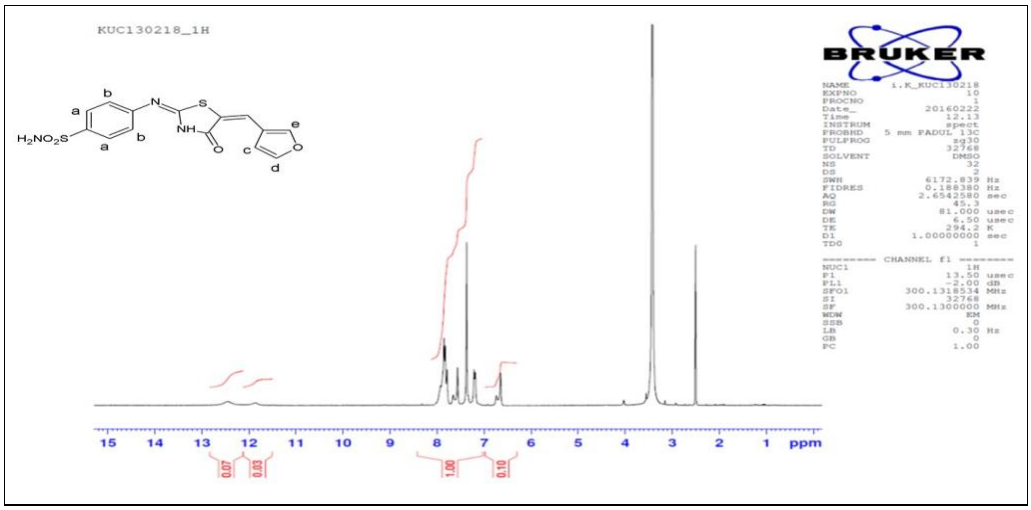
$\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}): 3311 ve 3290 (N-H g.t.), 1678 (C=O g.t), 1635 ve 1616 (N-H e.t. ve C=N g.t.), 1599, ve 1479 (aromatik C=C g.t.), 1321 (SO_2 a.g.t.), 1149 (SO_2 s.g.t.).



Şekil 38. Bileşik **14**'e ait IR spektrumu.

^{1}H-NMR Spektrumu

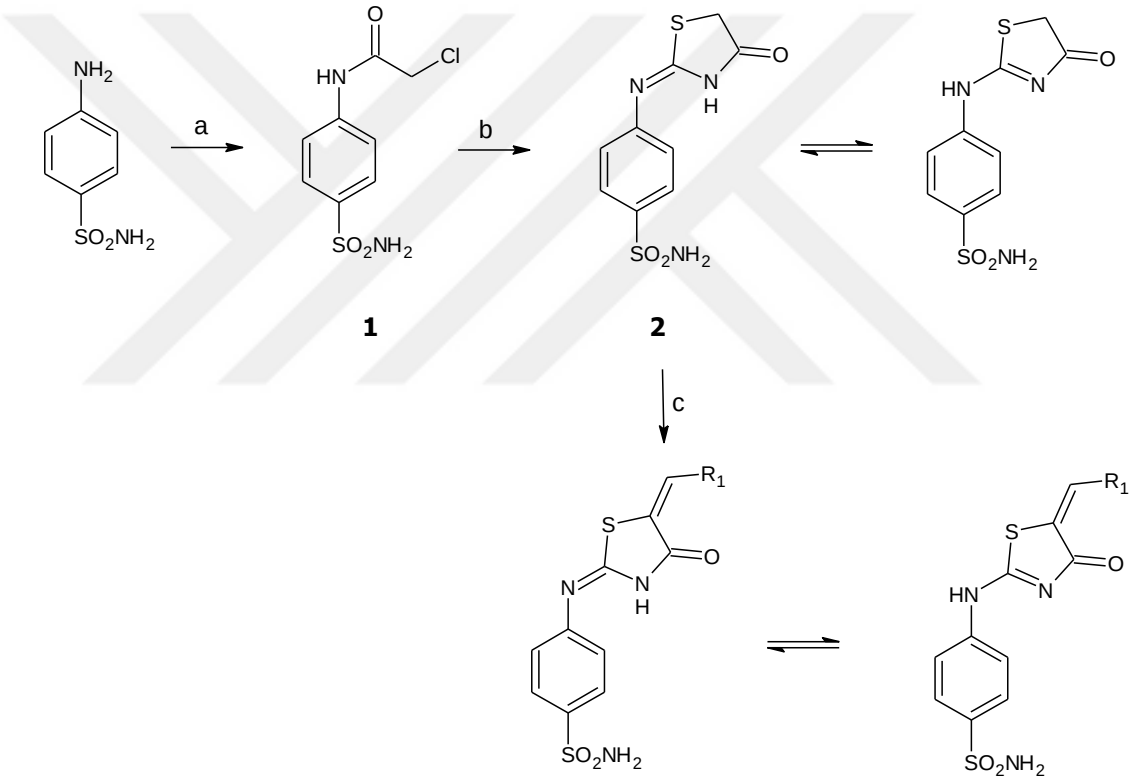
(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 6,65 ve 6,74 (2s, 1H, ArH_c), 7,20 (d, 1H, *J= 7,5 Hz*, ArH_d), 7,37 (s, 2H, $-SO_2NH_2$), 7,57 ve 7,66 (2s, 1H, =C-H), 7,89-7,93 (m, 4H, ArH_a, ArH_b), 8,17 (s, 1H, ArH_e), 11,85 ve 12,45 (2s, 1H, -NH-)



Şekil 39. Bileşik **14**'e ait ^{1}H-NMR spektrumu.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tezimizin konusunu oluşturan 1,3-tiyazolidin-4-onlar'ın sentezinde başlangıç maddesi olarak sülfanilamit kullanılmıştır. Sülfanilamit'in kloroasetil klorürile tepkimesinden 2-kloro-*N*-(4-sulfamoilfenil)asetamit **[1]** elde edilmiştir. Bileşik **1**'in etanollü ortamda amonyum tiyosiyanat ile ısıtılması sonucunda karşılık gelen 4-tiyazolidinon halkası **[2]** kapatılmıştır. Bileşik **2**'nin, susuz sodyum asetat varlığında seçilen aromatik aldehitlerle ısıtlması sonucunda hedeflenen ariliden türevleri **[3-14]** sentezlenmiştir.



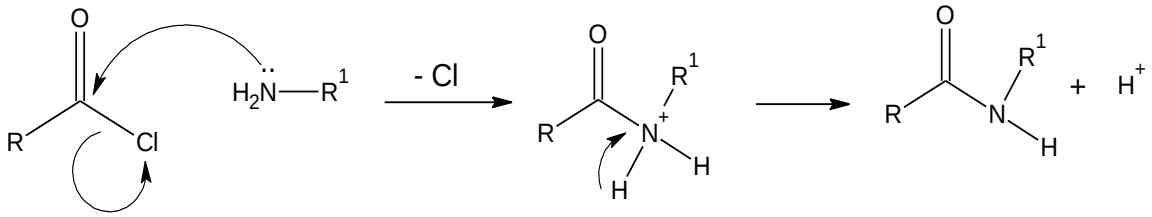
3-14

Kullanılan kimyasallar ve tepkime koşulları : (a) $ClCH_2COCl$, TEA, DMF, oda sıcaklığı-60-65ºC ; (b) NH_4SCN, etanol; (c) R_1-CHO, sodyum metoksit çözeltisi, metanol

Şekil 40. 1-14 bileşiklerinin sentezi.

Bileşik	R_1	Bileşik	R_1
3	2-klorofenil	**9**	2,6-difluorofenil
4	4-klorofenil	**10**	4-bromofenil
5	2,4-diklorofenil	**11**	4-metoksifenil
6	2,6-diklorofenil	**12**	3-fenoksifenil
7	3,4-diklorofenil	**13**	furan-2-il
8	3-fluorofenil	**14**	furan-3-il

Sülfanilamit'in dimetilformamit ve trietilamin varlığında kloroasetil klorür ile tepkimesi sonucunda 2-kloro-*N*-(4-sulfamoilfenil)asetamit **[1]** elde edilmiştir. Tepkime mekanizması incelendiğinde sübstitüe aminlerdeki nükleofilik merkez olan azot atomunun açil klorürdeki karbonil grubunun elektronegatifliğinden dolayı kısmî pozitif olarak yüklenen karbona hücum ettiği ve HCl çıkışı ile tepkimenin sonlandığı düşünülmektedir.



Şekil 41. Aminlerden hareketle 2-kloro-*N*-sübstitüe kloroasetamit için önerilen sentez mekanizması.

Sentezlenen bileşik **1**'in saflığı yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi ile kontrol edilmiştir, bileşiğe ait alıkonma zamanı 1,86 dakika olarak tespit edilmiştir. Bileşiğe ait erime noktası 219°C olarak tespit edilmiş; sonuç literatürde bildirilen değerle (215-219°C; Ed.Geistlich Soehne, Patent: DE2357591; 1974) uyumlu bulunmuştur.

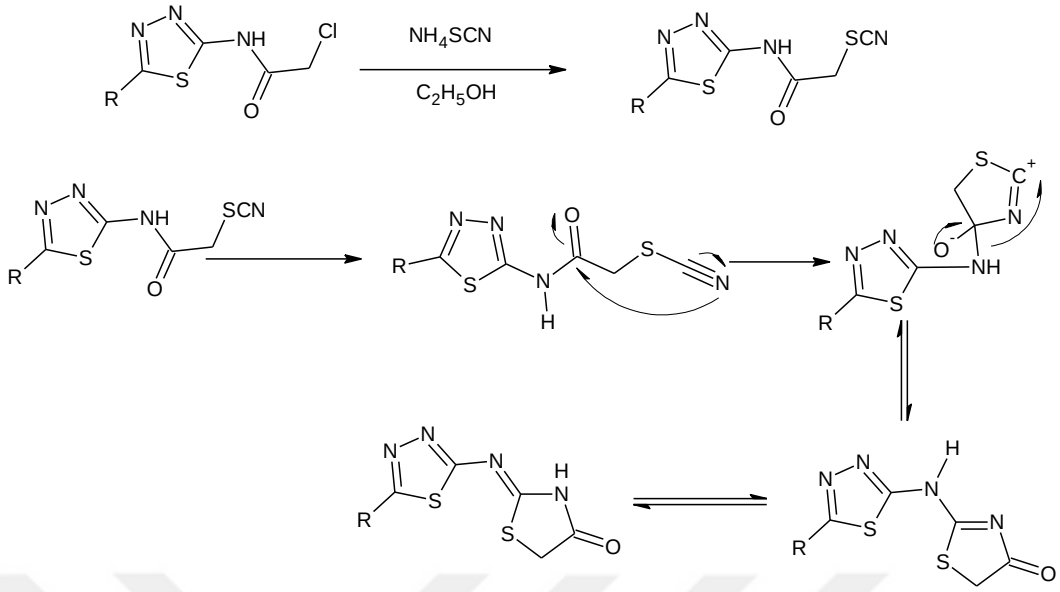
Bileşik **1**'in IR spektrumu incelendiğinde N-H, C=O gerilme titreşimlerine ve N-H eğilme titreşimlerine ait bantlar sırasıyla 3337 ve 3300 cm^{-1}, 1697 cm^{-1}, 1622 ve 1602 cm^{-1} değerlerinde literatüre uyumlu olarak gözlenmiştir.

Literatürde (Mullick ve ark., 2010) 2-amino-1,3,4-tiyadiazollerden hareketle sentezlenen kloroasetamit türevlerinin IR spektrumlarında N-H, C=O, C=N gerilme titreşimlerine ait bantların sırasıyla 3374-3130 cm^{-1}, 1695-1583 cm^{-1} ve 1577-1535 cm^{-1} arasında değişen değerlerde tespit edildiği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise (Wang ve ark., 2008) N-H, C=O ve C=N gerilme titreşimlerine ait bantların sırasıyla 3201-3163 cm^{-1}, 1713-1702 cm^{-1} ve 1616-1571 cm^{-1} değerlerinde gözlendiği belirtilmiştir. Behbehani ve Ibrahim (Behbehani ve Ibrahim, 2012) sentezledikleri kloroasetamit türevi bileşiklerin N-H gerilme titreşimlerine ait bantları 3354-3275 cm^{-1}'de, C=O gerilme titreşimlerine ait bantları ise 1686-1658 cm^{-1}'de tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

2-kloro-*N*-(4-sulfamoilfenil)asetamit'in **[1]** etanol içerisinde amonyum tiyosiyanat ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılması sonucu 4-[(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il)amino]benzen-1-sülfonamit **[2]** kazanılmıştır.

Bileşik **2**'nin saflık kontrolü için elementel analiz yöntemine başvurulmuş ve bileşiğin elementel analiz sonuçları incelediğinde hesaplanan ve bulunan değerlerin sentezlenen yapıyı destekler nitelikte olduğu görülmüştür. Ayrıca sentezlenen tiyazolidin-4-on **[2]** türevinin erime derecesinin (264°C) de ilkel maddesi olan kloroasetamit türevinin **[1]** erime derecesinden (219°C) farklı olduğu tespit edilmiştir.

2-Kloro-*N*-sübstitüe asetamitler'den hareketle 1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin sentezine ait mekanizma literatürde (Vicini ve ark., 2006) şu şekilde gösterilmiştir.



Şekil 42. 2-Kloro-*N*-sübstitüe kloroasetamitler'den hareketle 1,3-tiyazolidin-4-on oluşum mekanizması.

Bileşik **2**'nin IR spektrumu incelendiğinde tiyazolidin-4-on halkasının kapandığına işaret eden C=O gerilme titreşimine ait bant 1691 cm^{-1}'de tespit edilmiştir. İlgili literatürde 1,3-tiyazolidin-4-on yapılarının karbonil gruplarına ait bantlar şu değerlerde bildirilmiştir: 1696-1751 cm^{-1} (Mullick ve ark., 2010), 1702-1705 cm^{-1} (Vicini ve ark., 2008), 1680-1720 cm^{-1} (Havrylyuk ve ark., 2010), 1710-1736 cm^{-1} (Chen ve ark., 2009), 1682-1724 cm^{-1} (Rawal ve ark., 2008), 1692-1709 cm^{-1} (Rawal ve ark., 2007), 1650-1720 cm^{-1} (Mushtaque ve ark., 2012), 1701-1725 cm^{-1} (Tatar ve ark., 2008), 1718-1726 cm^{-1} (Tatar ve ark., 2012), 1736-1747 cm^{-1} (George, 2012).

Bileşik **2**'nin IR spektrumu incelendiğinde C=N gerilme titreşimleri N-H eğilme titreşimleri ile birlikte 1622 ve 1602 cm^{-1}'de tespit edilmiştir. Literatürde C=N gerilme titreşimlerinin 1610-1590 cm^{-1} (İlhan ve ark., 1992) ve 1627-1689 cm^{-1} (Mushtaque ve ark., 2012) aralığında ve 1593 cm^{-1}'de (Mullick ve ark.,2010) tespit edildiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise C=N gerilme titreşimlerine ait bantların aromatik yapıya ait C=C gerilme titreşimine ait bantlarla birlikte 1645, 1596, 1564, 1520 cm^{-1}'lerde gözlendiği belirtilmiştir (Fahmy ve ark., 2002). Bileşik **2**'nin IR spektrumlarında N-H gerilme titreşimlerine ait bant 3327 cm^{-1} de

gözlenmiştir. Literatürde N-H gerilme titreşimlerine ait bantlar 3117 cm^{-1} ve 3105 cm^{-1} değerlerinde tespit edilmiştir (Küçükgüzel ve ark., 2013).

Bileşik **2**'nin ^{1}H-NMR spektrumu incelendiğinde; tiyazolidin-4-on halkasının kapandığına işaret eden S-CH_2 protonlarına ait sinyal 4,03 ppm'de tespit edilmiştir. Mahboobi ve arkadaşları (Mahboobi ve ark., 2006) sentezledikleri 4-[(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il)amino]benzen-1-sülfonamit'in S-CH_2 protonlarına ait sinyali 4,03 ppm'de tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Literatürlerde 1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin (Patel ve ark., 2005, Mullick ve ark., 2010, Vicini ve ark., 2008) halka içi -SCH_2- protonlarının sırasıyla 4,10 ppm, 4,15 ppm, 3,64-4,51 ppm, 4,03-4,05 ppm aralığında singlet görünümlü pikler olarak izlendiği bildirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda halka içi -SCH_2- protonlarının 3,90-4,06 ppm (Cesur ve ark., 2002), 3,66-3,82 ppm (Rawal ve ark., 2005), 3,7-4,2 ppm (Rawal ve ark., 2008), 3,74-4,11 ppm (Tatar ve ark., 2008), 4,04-4,14 ppm (Tatar ve ark., 2010) 4,02-4,12 ppm (Tatar ve ark., 2012) arasında da gözlendiği belirtilmiştir.

Bileşik **2**'nin ^{1}H-NMR spektrumunda tiyazolidinon halkasının N-H protonu 11,46 ve 11,92 ppm'de singlet görünümlü iki sinyal olarak tespit edilmiştir. Bahsi geçen protonun literatürde 12,22-12,38 ppm'de (Küçükgüzel ve ark., 2013), 12,86 ppm (Mullick ve ark., 2010), 12,18-12,27 ppm (Vicini ve ark., 2008), 12,63-12,77 ppm (Kouatly ve ark., 2010), 11,74 ppm (Aridoss ve ark., 2009) değerlerinde singlet görünümlü pikler halinde izlendiği bildirilmiştir. Mahboobi ve arkadaşları (Mahboobi ve ark., 2006) sentezledikleri 4-[(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il)amino]benzen-1-sülfonamit'in tiyazolidinon halkasının N-H protonunu 11,75 ppm'de singlet görünümlü tek sinyal olarak izlediklerini bildirmişlerdir.

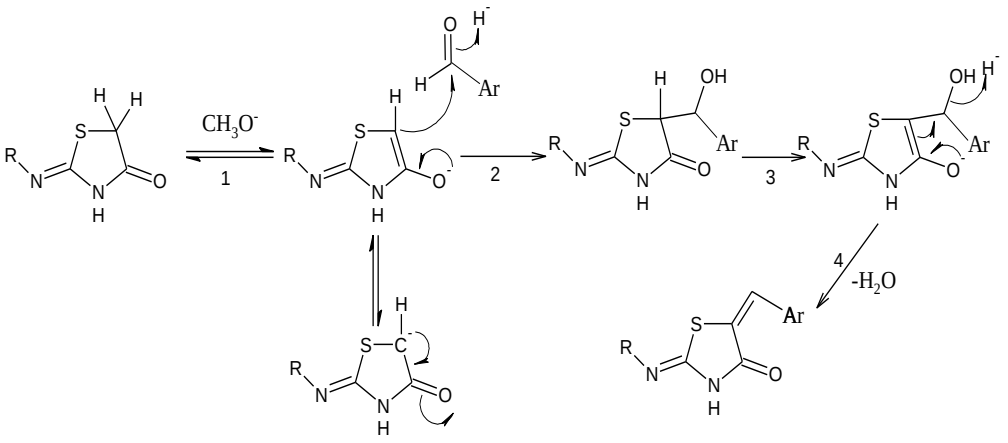
Bileşik **2**'nin ^{13}C-NMR spektrumları incelendiğinde elde edilen bulguların literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. 1,3-tiyazolidin-4-on yapısının 5. konumundaki –**C**H_2 karbonu 34,34 ppm'de gözlenmiştir. Bahsi geçen protonun literatürde 36,23-36,44 ppm (Küçükgüzel ve ark., 2013), 33,3 ppm (Tatar ve ark., 2008), 32,5 ppm (Ottana ve ark., 2005), 33,72 ppm (Küçükgüzel ve ark., 2006) değerlerinde tespit edildiği bildirilmiştir.

Bileşik **2**'nin -NH-**C**=N karbonu 150,96 ppm'de izlenmiştir. Literatürde ise -NH-**C**=N karbonunun 166,89 ve 166,93 ppm (Küçükgüzel ve ark., 2013), 159,8 ppm

(Tatar ve ark., 2008), 154,0 ppm (Ottana ve ark., 2005), 156,19 ppm (Küçükgüzel ve ark., 2006) değerlerinde gözlendiği bildirilmiştir.

Bileşik **2**'nin 1,3-tiyazolidin-4-on halkasının karbonil grubuna ait karbon 174,13 ve 178,81 ppm'de tespit edilmiştir. Literatürde ise C=O karbonunun 174,57 ppm (Küçükgüzel ve ark., 2013), 173,5 ppm (Tatar ve ark., 2008), 171,60 ppm (Ottana ve ark., 2005), 171,90 ppm (Küçükgüzel ve ark., 2006) değerlerinde tespit edildiği bildirilmiştir.

4-[(4-Okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il)amino]benzen-1-sülfonamit'in **[2]** metanol içerisinde sodyum metoksit varlığında 2-klorobenzaldehit, 4-klorobenzldehit, 2,4-diklorobenzaldehit, 2,6-diklorobenzaldehit, 3,4-diklorobenzaldehit, 3-floro-benzaldehit, 2,6-diflorobenzaldehit, 4-bromobenzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 3-fenoksibenzaldehit, furan-2-karbaldehit ve furan-3-karbaldehit ile su banyosu üzerinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılması sonucunda 4-({5-[(sübstitüe aril)metilliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il}amino)benzen-1-sülfonamit'ler **[3-14]** sentezlenmiştir. 4-({5-[(Sübstitüe aril)metilliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il}amino)benzen-1-sülfonamit'lerin **[3-14]** elde edilmesine ait mekanizma Şekil 43'de gösterilmiştir. Tiyazolidinon bileşiğinin 5. konumundaki aktif hidrojenlerden birinin sodyum metoksit tarafından koparılmasını takiben meydana gelen tautomerizasyon ile oluşan karbanyon aldehit karboniline atak yaparak diğer hidrojenini de kaybeder. Oluşan yapının tautomerizasyonu sonucunda su çıkışı ile 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on bileşikleri kazanılır.



Şekil 43. 5-Ariliden-1,3-tiyazolidin-4-onların oluşum mekanizması.

Bileşikler **3-14**'ün saflık kontrollerinde elementel analiz yöntemine başvurulmuş ve bileşiklerin elementel analiz sonuçları incelediğinde hesaplanan ve bulunan değerlerin sentezlenen yapıları destekler nitelikte olduğu görülmüştür. Ayrıca sentezlenen bileşikler **3-14**'ün erime derecelerinin de ilkel maddeleri olan bileşik **2**'nin erime derecesinden farklı olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 1. 3-14 Bileşiklerinin bazı fizikokimyasal özellikleri.

Bileşik	**Molekül formülü**	**M.A.[a] (g/mol)**	**Verim[b] (%)**	**E.d.[c] (°C)**	**Elementel analiz (hesaplanan/bulunan)**			
					C	**H**	**N**	**S**
3	$C_{16}H_{12}ClN_3O_3S_2.H_2O$	411,88	30	305,5-306	46,66/ 46,78	3,43/ 3,41	10,20/ 9,90	15,57/ 15,23
4	$C_{16}H_{12}ClN_3O_3S_2.¼H_2O$	398,37	17	335-339	48,24/ 48,32	3,16/ 3,33	10,55/ 10,41	16,10/ 16,01
	E.d. : Lit. >300°C (Mohamed ve ark., 2017).							
5	$C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_3S_2.¾H_2O$	441,82	28	281-281,6	43,49/ 43,20	2,85/ 2,84	9,51/ 9,48	14,51/ 15,02
6	$C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_3S_2.½H_2O$	437,32	15	204,5-205	43,94/ 44,29	2,77/ 3,07	9,61/ 9,16	14,66/ 14,03
7	$C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_3S_2.¼H_2O$	432,81	25	317	44,40/ 44,55	2,68/ 2,83	9,71/ 9,68	14,82/ 15,61
8	$C_{16}H_{12}FN_3O_3S_2$	377,41	56	208	50,92/ 50,33	3,20/ 3,49	11,13/ 10,97	16,99/ 16,60
9	$C_{16}H_{11}F_2N_3O_3S_2.H_2O$	413,42	12	254	46,48/ 46,66	3,17/ 3,10	10,16/ 10,47	15,51/ 16,96
10	$C_{16}H_{12}BrN_3O_3S_2.H_2O$	456,33	20	317-318	42,11/ 41,97	3,09/ 2,99	9,21/ 8,33	14,05/ 14,09
11	$C_{17}H_{15}N_3O_4S_2.½H_2O$	398,45	25	330-331	51,24/ 51,10	4,05/ 3,97	10,55/ 10,45	16,09/ 15,83
	E.d. : Lit. 278-280°C (Mohamed ve ark., 2017).							
12	$C_{22}H_{17}N_3O_4S_2.H_2O$	469,53	20	302	56,28/ ,21	4,08/ 3,94	8,95/ 8,71	13,66/ 13,27
13	$C_{14}H_{11}N_3O_4S_2.½H_2O$	358,38	14	271(d)	46,92/ 47,01	3,37/ 3,56	11,72/ 11,93	17,89/ 16,91
14	$C_{14}H_{11}N_3O_4S_2.¼H_2O$	353,88	15	321(d)	47,51/ 47,73	3,28/ 3,49	11,87/ 11,75	18,12/ 17,74

Çalışmamız kapsamında sentezlenen bileşikler **3-14**'ün IR spektrumları incelendiğinde N-H gerilme titreşimlerine ait bantlar 3353-3115 cm^{-1} değerleri arasında gözlenmiştir. Bileşik **1**'in IR spektrumunda N-H gerilme titreşimlerine ait bantlar 3337 ve 3300 cm^{-1} değerleri arasında, bileşik **2**'nin IR spektrumunda ise N-H gerilme titreşimlerine ait bant 3327 cm^{-1}'de gözlenmiştir. Ariliden yapısındaki bileşikler **3-14**'ün IR spektrumlarında ise başlangıç maddeleri olan bileşik **2**'nin IR spektrumunda bulunmayan ve değerleri 3290-3115 cm^{-1} arasında değişen bir ya da iki farklı band tespit edilmiştir. Literatürde; N-H gerilme titreşimlerine ait bantlar ise 3225- 3374 cm^{-1} (Mullick ve ark. , 2010), 3087-3149 cm^{-1} (Vicini ve ark., 2006), 3072 -3156 cm^{-1} (Vicini ve ark., 2008), 3075-3100 cm^{-1} (Kouatly ve ark., 2010), 3292-3112 cm^{-1} (Behbehani ve ark., 2012) değerlerinde gözlendiği bildirilmiştir.

Bileşikler **3-14**'ün IR spektrumlarında C=O gerilme titreşimlerine ait bantlar 1714-1670 cm^{-1} değerleri arasında gözlenmiştir. Bileşik **6**'nın IR spektrumunda serisindeki diğer bileşiklerden farklı olarak C=O gerime titreşimlerine ait band iki noktada; 1714 cm^{-1} ve 1670 cm^{-1}'de gözlenmiştir. Literatürlerde C=O gerilme titreşimlerine ait bantların 1700-1691 cm^{-1} (Panwar ve ark., 2011), 1658-1769 cm^{-1} (Mullick ve ark., 2010), 1697-1718 cm^{-1} (Vicini ve ark., 2006), 1687- 1720 cm^{-1} (Vicini ve ark., 2008), 1720-1699 cm^{-1} (Kouatly ve ark., 2010), 1692-1733 cm^{-1} (Behbehani ve ark., 2012) değerlerinde tespit edildiği bildirilmiştir.

Bileşikler **3-14**'ün IR spektrumlarında, N-H eğilme titreşimleri ve C=N gerilme titreşimlerine ait bantlar ise 1635-1616 cm^{-1} değerleri arasında gözlenmiştir. Literatürde C=N gerilme titreşimlerinin 1610-1590 cm^{-1} (İlhan ve Ergenç, 1992) ve 1627-1689 cm^{-1} (Mushtaque ve ark., 2012) aralığında, 1593 cm^{-1}'de (Mullick ve ark., 2010) ve 1590 cm^{-1}'de (Cesur, 1987) tespit edildiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise C=N gerilme titreşimlerine ait bantların aromatik yapıya ait C=C gerilme titreşimine ait bantlarla birlikte 1645, 1596, 1564, 1520 cm^{-1}'lerde gözlendiği belirtilmiştir (Fahmy ve ark., 2002).

Tablo 2. Bileşikler **3-14**'ün IR bulguları.

Bileşik	**Sülfonamit iskeletine ait olduğu düşünüen bantlar** (cm^{-1})			**5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on yapısına ait olduğu düşünüen bantlar** (cm^{-1})		
	N-H g.t.	**SO_2 a.g.t.**	**SO_2 s.g.t.**	**N-H g.t.**	**C=O g.t.**	**N-H g.t. ve C=N g.t.**
3	-	1319	1149	3252, 3194, 3170	1674	1631
4	3325	1329	1155	3250	1670	1635
	Lit.: 3325, 3250, 3201, 3045, 1670, 1635, 1589 (Mohamed ve ark., 2017)					
5	-	1311	1155	3292, 3261	1680	1620
6	-	1319	1155	3252, 3194, 3170	1714, 1670	1633, 1622
7	3329	1311	1153	3250, 3125	1678	1635
8	3353	1336	1149	3281, 3115	1672	1635
9	3308	1317	1151	3240	1676	1633, 1620
10	3325	1313	1149	3254, 3196	1674	1631
11	3333	1313	1149	3254	1674	1631
	Lit.: 3325, 3250, 3100, 3050, 1670, 1637, 1595 (Mohamed ve ark., 2017)					
12	3319	1313	1149	3290, 3194	1674	1631
13	3313	1319	1155	3290	1672	1630
14	3313	1321	1149	3290	1678	1635, 1616

Bileşikler **3-14**'ün DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde bileşiklerin oluştuğunun en karakteristik kanıtı =C**H**-Ar protonunun literatüre uygun değerler arasında izlenmesi olmuştur. Bileşik **5, 7** ve **10**'un ^{1}H-NMR spektrumlarında bahsi geçen proton sırasıyla 7,64, 7,66 ve 7,72 ppm'de singlet görünümlü tek bir sinyal olarak izlenirken; bileşik **11**, **12** ve **14**'ün ^{1}H-NMR spektrumlarında sırasıyla 7,78 ve 7,82, 7,84 ve 7,97, 7,57 ve 7,66 ppm'lerde integralleri toplamı bir protona eşdeğer olan singlet görünümlü ikişer sinyal olarak izlenmiştir. Serideki diğer bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumlarında ise =C**H**-Ar protonu aromatik protonlara ait sinyallerle birlikte gözlenmiştir. Arilidene ait C-**H**

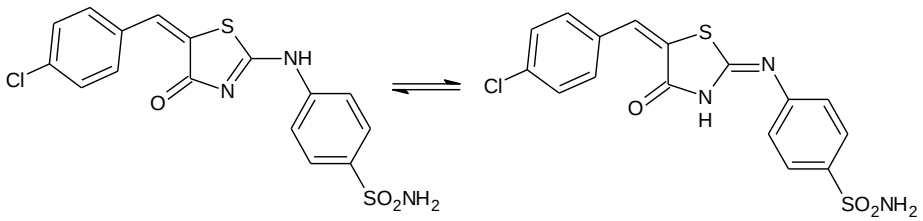
protonunun (=C**H**-Ar) literatürde; 7,72-7,97 ppm (Bruno ve ark., 2002), 7,51-8,30 ppm (Zhou ve ark., 2008), 7,63-7,72 ppm (Vicini ve ark., 2006 ve 2008), 7,59-7,97 ppm (Kouatly ve ark., 2010), 7,37-7,46 ppm (Mullick ve ark., 2010), 6,4-8,00 ppm (Behbehani ve ark., 2012), 7,70-7,75 (Ottana ve ark., 2005) ppm değerlerinde singlet görünümlü sinyaller şeklinde; 7,62-7,72 ppm (Havrylyuk ve ark., 2010), 7,75-7,95 ppm (Panwar ve ark., 2011), 7,87-8,59 ppm (Maccari ve ark., 2005), 7,28-8,11 ppm (Tatar ve ark., 2008), 7,64-7,71 ppm (Ashok ve ark., 2007), 7,83-7,91 ppm (George, 2012), 7,65-8,35 ppm (Mushtaque ve ark., 2012), 7,72-7,80 ppm (Tatar ve ark.,2010), 7,76-8,30 ppm (Kasmi-Mir ve ark., 2006), 7,82-7,94 (Seelam ve ark., 2011), 7,76-7,89 ppm (Havrylyuk ve ark., 2010) aralığındaki değerlerde singlet görünümlü sinyaller şeklinde veya aromatik protonlarla birlikte izlendiği bildirilmiştir.

Tablo 3. Bileşikler **3-14**'ün ^{1}H-NMR bulguları.

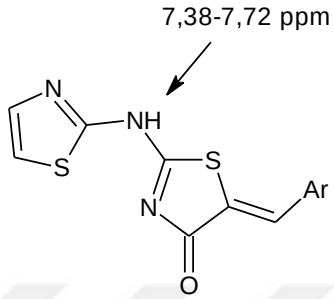
Bileşik	**5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on yapısına ait olduğu düşünülen sinyaller**		
	=C**H**-Ar	**Aromatik protonlar**	-N**H**-
3	7,61-7,89, m, 5H		8,12 ve 8,15, 2s, 1H
4	7,39, s, 2H 7,54, s, 3H		12,44, ys, integrali ihmal edilecek kadar düşük ve 7,77-7,94, m, 3H Aromatik protonlar ile birlikte
5	7,64, s, 1H	7,39, s, 1H 7,45, d, 1H 7,53, d, 1H	7,89, s, 1H
6	7,66-7,90, m, 4H		8,15, s, 1H
7	7,66, s, 1H	7,39, s, 1H 7,44 ve 7,60, 2d, 1H 7,74, d, 1H	12,43, s, 1H
8	7,32-7,94, m, 9H		12,44, ys, 1H
9	7,18-7,39, m, 5H 7,80-7,95, m, 3H		11,95 ve 12,64, 2ys, 1H
10	7,72, s, 1H	6,97, 7,13, 7,17, 3d, 2H 7,53-7,67, m, 2H	12,50, s, 1H
11	7,78 ve 7,82, 2s, 1H	7,25, d, 2H 7,66, d, 2H	12,65, s, 1H
12	7,84 ve 7,97, 2s, 1H	7,24, d, 2H 7,29, s, 1H 7,43-7,57, m, 3H 7,66-7,73, m, 2H	12,78, s, 1H
13	6,75 ve 6,86, 2s, 1H 7,02-8,04, m, 9H		11,78 ve 12,45, 2s, 1H
14	7,57 ve 7,66, 2s, 1H	6,65 ve 6,74, 2s, 1H 7,20, d, 1H 8,17, s, 1H	11,85 ve 12,45, 2s, 1H

Bileşikler **7, 8** ve **10-12**'nin DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde, tiyazolidinon halkasına ait N-H protonu sırasıyla 12,43, 12,44, 12,50, 12,65 ve 12,78 ppm'lerde singlet görünümünde sinyaller izlenmiştir. Bileşikler **9, 13** ve **14**'e ait ^{1}H-NMR spektrumlarında bahsi geçen proton sırasıyla 11,95-12,64, 11,78-12,45, 11,85-12,45 ppm değerlerinde integralleri toplamı bir protona eşdeğer olan singlet görünümlü ikişer sinyal olarak izlenmiştir. Literatürler daha ayrıntılı incelediğinde 1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin sentezlenirken iminotiyazolidinon veya aminotiyazolon şeklinde halkanın kapanabileceği bilgisinden hareketle N-H protonun sinyalinin 12-13 ppm aralığında gözlenmesinin halkanın 1,3-tiyazolidin-4-on yapısında kapandığının bir kanıtı olarak sunulmuştur. Araştırmacılar, bahsi geçen protonu singlet görünümlü sinyaller halinde 10,98-12,19 ppm (Mullick ve ark., 2010), 12,53-12,86 ppm (Viccini ve ark., 2006), 12,31-13,06 (Viccini ve ark., 2008), 12,62-12,91 ppm (Havrylyuk ve ark., 2010), 12,71-12,75 ppm (Kouatly ve ark., 2010), 11,81-13,07 ppm (Behbehani ve ark., 2012), 11,78-11,82 ppm (Aridoss ve ark., 2009), 12,58-13,93 ppm (Tomasic ve ark., 2010), 11,16-11,29 ppm (Stojanovic ve ark., 2007) değerlerinde izlediklerini bildirmektedirler.

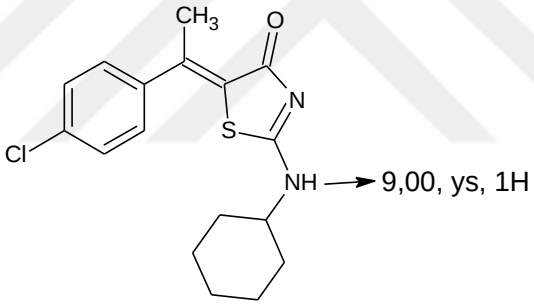
Bileşik **4**'e ait ^{1}H-NMR spektrumunda ise tiyazolidinon halkasına ait N-H protonu 12,44 ppm'de integrali ihmal edilecek kadar düşük bir yaygın singlet sinyal olarak tespit edilmiştir. Ancak, aynı ^{1}H-NMR spektrumunda 7,77-7,94 ppm aralığında aromatik protonlarla birlikte aminotiyazolon formunda kapandığı düşünülen halka yapısının dışında kalan sekonder amin yapısına ait, integrali yaklaşık bir protona eşdeğer N-H protonunun varlığı DMSO-d_6 içerisinde bileşik **4**'ün ağırlıklı olarak aminotiyazolon formunu tercih ettiği düşüncemizi desteklemektedir.



Apostolidis ve ark. (Apostolidis ve ark., 2013) tarafından yapılan çalışmada elde edilen ^{1}H-NMR verileri de bu düşüncemizi destekler niteliktedir. Araştırmacılar sentez sonucunda elde ettikleri aminotiyazolon yapısındaki bileşiklerin N-H protonlarının ^{1}H-NMR spektrumunda 7,38-7,72 ppm aralığında olduğunu bildirmişlerdir.

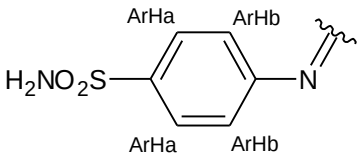


Mukhopadhyay ve Ray (Mukhopadhyay ve Ray, 2011) sentezledikleri 5-[1-(4-klorofenil)etiliden]-2-siklohekzilaminotiyazol-4-on bileşiğinin N-H protonunu ^{1}H-NMR spektrumunda 9,0 ppm'de tepit ettiklerini bildirmişlerdir.

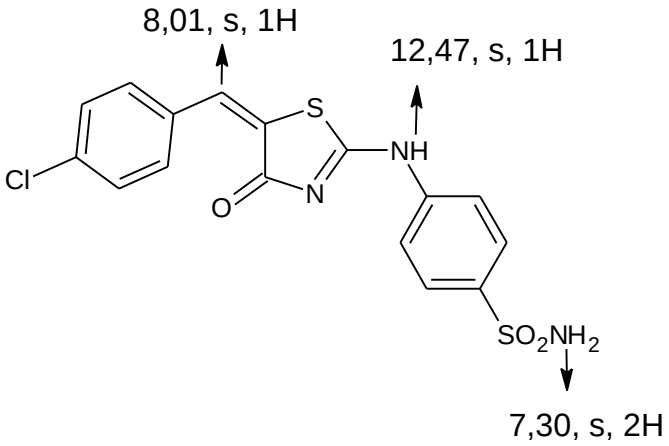


Apostolidis ve arkadaşlarının (Apostolidis ve ark., 2013) ve Mukhopadhyay ve Ray'ın (Mukhopadhyay ve Ray, 2011) bulgularına benzer şekilde sentezlediğimiz seriden bileşik **3, 5** ve **6**'nın N-H protonları da 7,89-8,15 ppm değerlerinde singlet olarak ya da integralleri toplamı bir protona eşdeğer olan singlet görünümlü ikişer sinyal olarak izlenmiştir.

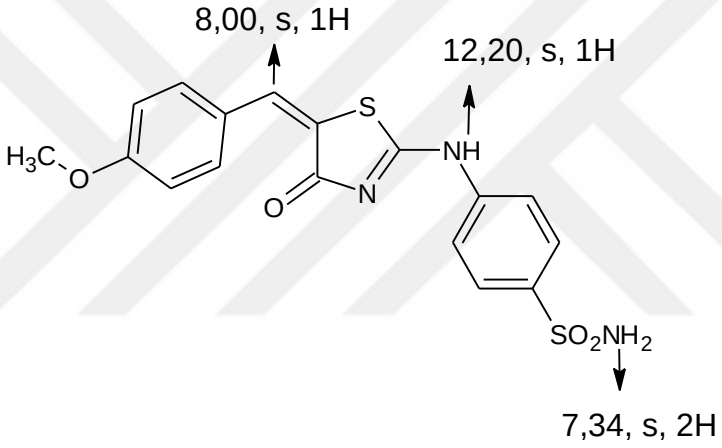
Tablo 4. Bileşikler **3-14**'ün ^{1}H-NMR bulguları. (Sülfonamit iskeleti)

Bileşik	**Sülfonamit iskeletine ait olduğu düşünüen sinyaller** 		
	SO_2**NH$_2$**	**ArHa**	**ArHb**
3	7,58, s, 2H	8,03, d, 2H	7,39, d, 2H
4	7,20, s, 2H	7,77-7,94, m, 3H -NH- protonu ile birlikte	7,65, d, 2H
5	7,19, d, 2H	7,83, d, 2H	7,75, d, 2H
6	7,56, s, 2H	8,02, d, 2H	7,38, d, 2H
7	7,21, d, 2H	7,87, d, 4H	
8	7,25, d, 2H	7,32-7,94, m, 9H	
9	7,18-7,39, m, 5H Aromatik protonlar ile birlikte	7,80-7,95, m, 3H	7,53-7,63, m, 2H
10	7,38, s, 2H	7,80-7,91, m, 2H	7,43, d, 2H
11	7,59, s, 2H	7,93-8,14, m, 2H	7,39, d, 2H
12	7,62, s, 2H	8,08, d, 2H	7,38, d, 2H
13	7,02-8,04, m, 9H		
14	7,37, s, 2H	7,89-7,93, m, 4H	

Mohamed ve arkadaşları (Mohamed ve ark., 2017) tez çalışmamız kapsamında sentezlediğimiz bileşik **4** ve **11**'i aminotiyazolon formunda elde ettiklerini bildirmişlerdir. İlgili makalede bileşiklere ait ^{1}H-NMR spektrumlarını işe aşağıdaki şekilde yorumlamışlardır.



Aromatik protonlar : 7,18-7,99, m, 8H

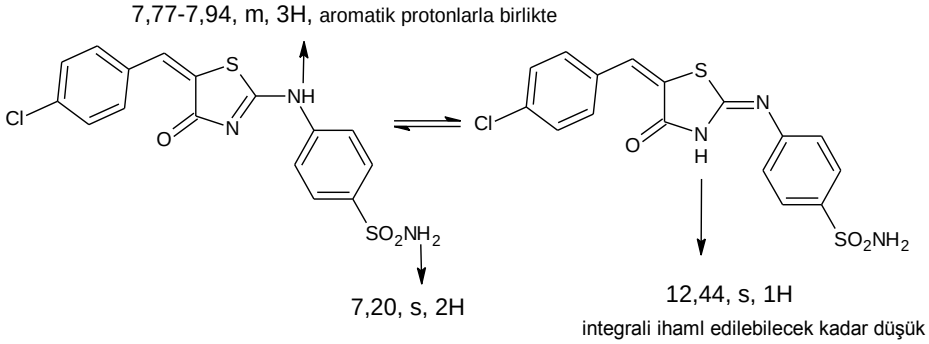


Aromatik protonlar : 7,06-7,97, m, 8H

Lit. Mohamed ve ark., 2017

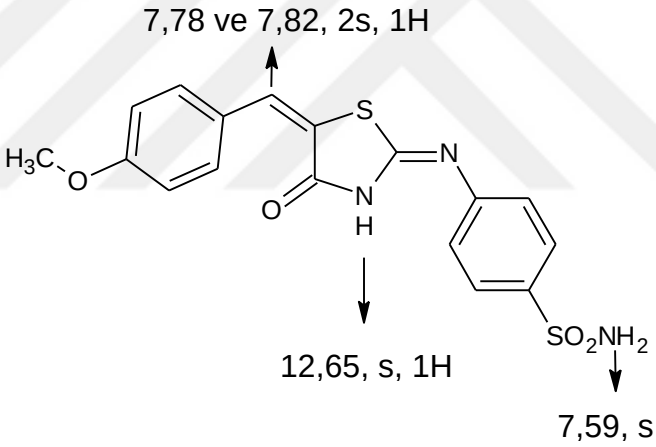
Yaptığımız tez çalışması kapsamında; biz, bileşik **4**'ü 4-({5-[(4-klorofenil)metilliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il}amino)benzen-1-sülfonamit, bileşik **11**'i ise 4-({5-[(4-metoksifenil)metilliden]-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden}amino)benzen-1-sülfonamit olarak Mohamed ve arkadaşlarından (Mohamed ve ark., 2017) farklı şekilde rapor etmekteyiz.

Bileşik



4

Aromatik protonlar :
7,39, s, 2H ve 7,54, s, 3H
7,65, d, 2H
7,77-7,94, m, 3H, -NH- protonu ile birlikte

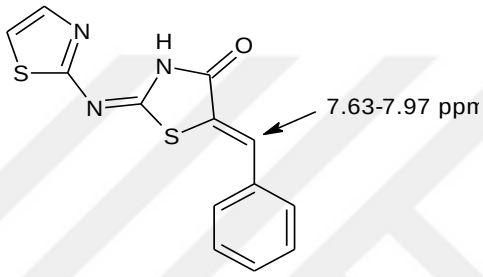


11

Aromatik protonlar :
7,25, d, 2H ve 7,39, d, 2H,
7,66, d, 2H
7,93-8,14, m, 2H

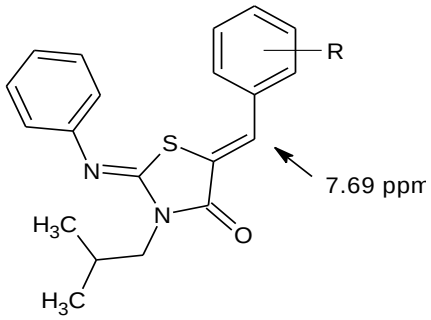
Literatürler incelendiğinde 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşikler için C=C bağı etrafında bir *E, Z* geometrik izomeri durumunun söz konusu olduğu görülmüştür. Vicini ve arkadaşları, 2006 ve 2008 yılında yaptıkları çalışmalarda

sentezledikleri 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin ^{1}H-NMR spektrumlarında metin protonunun sinyalinin gözlendiği kimyasal alana göre sentezledikleri yapıların *Z* izomeri olduğunu savunmuşlardır (Vicini ve ark., 2006; Vicini ve ark., 2008). Bunun nedeni olarak metin protonunun *Z* izomer durumunda karbonil grubunun kuvvetli gölgelememe etkisinden dolayı yüksek kimyasal kayma değerlerinde (7,63-7,97 ppm aralığında) rezonans olmasını göstermişlerdir. *E* izomeri olma durumunda ise kükürt atomunun daha düşük gölgelememe etkisinden dolayı metin protonlarının daha düşük kimyasal kayma değerlerinde gözleneceği öngürüsünde bulunmuşlardır.



Z izomer, Lit. Vicini ve ark., 2006.

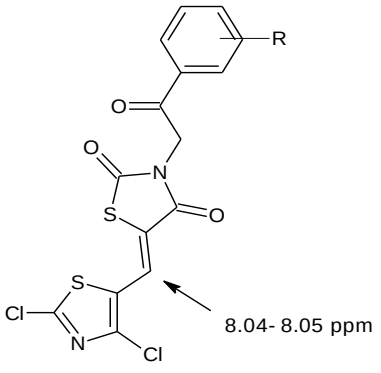
Mushtaque ve arkadaşları (Mushtaque ve ark., 2012), sentezledikleri 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-onların *E* veya *Z* izomeri durumuna ekzosiklik C=C ve C=N bağlarını inceleyerek karar verilebileceğini bildirmişlerdir. Bunu kanıtlamak için elde ettikleri bileşiklere ^{1}H-^{1}H COSY-NMR yöntemi uygulamışlardır. İkinci karbona bağlı aromatik halkaya ait protonlar ile ariliden kısmındaki protonların güçlü bir şekilde etkileştiklerini ve bu etkileşiminin de C=C ekzosiklik bağının *Z* konfigürasyonunda bulunduğunun bir belirtisi olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar C=C ekzosiklik bağının *Z* konfigürasyonunda olduğunun bir diğer kanıtının da yapıdaki metin protunun sinyalinin ^{1}H-NMR spektrumunda yüksek kimyasal kayma değerlerinde (7,69 ppm) singlet olarak gözlenmesi olduğunu belirtmişlerdir.



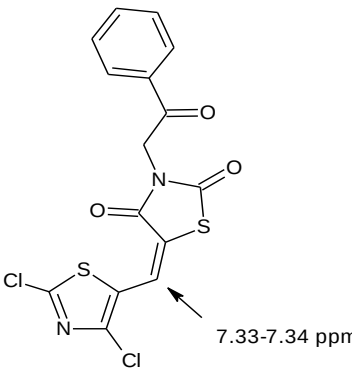
2*Z*, 5*Z* izomeri

Lit. Mushtaque ve ark., 2012

Dündar-Bozdağ ve arkadaşları (Dündar-Bozdağ ve ark., 2007) yılında yaptıkları çalışmalarında sentezledikleri 5-ariliden-2,4-tiyazolidindionlar'ın ^{1}H-NMR spektrumlarını incelediklerinde metin protonlarının sinyallerinin C=C bağının konfigürasyon durumuna göre değiştiğini gözlemlemişlerdir. Bileşiklerin *E* izomerlerinde tiyazolidindion halkasının birinci konumundaki kükürt atomunun daha düşük gölgelememe etkisinden dolayı metin proton sinyalleri daha düşük kimyasal kayma değerlerinde gözlenmekte olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar sentezledikleri 5-ariliden-2,4-tiyazolidindionlar'ın *Z* izomeri halinde bulunması durumunda metin protonlarını 8.05-8.04 ppm aralığında gözlerken, *E* izomeri halinde bulunması durumunda 7,34-7,33 ppm aralığında gözlemlemişlerdir.



Z izomeri



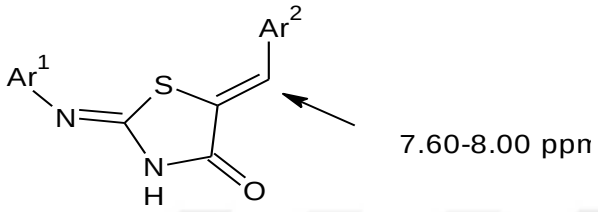
E izomeri

Lit. Dündar-Bozdağ ve ark., 2007

Benzer şekilde Ottana ve arkadaşları (Ottana ve ark., 2005) yılında yaptıkları çalışma sonucunda elde ettikleri 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin C=C bandının *Z* konfigürasyonunda olduğunu X-ışını kristallografi ve ^{1}H-NMR

spektroskopisi yöntemleri ile kanıtlamışlardır. Araştırmacılar 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerinin metin protonlarının sinyallerini yüksek kimyasal kayma değerlerinde (7,70-7,75 ppm) gözlemişlerdir.

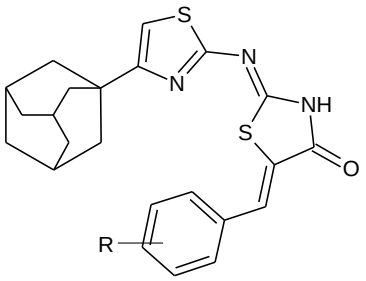
Behbehani ve İbrahim (Behbehani ve İbrahim, 2012) yaptıkları çalışmada elde ettikleri 2-arilimino-5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin (2Z,5Z) izomeri durumunda olduğunu yaptıkları X-ışını kristallografi çalışması ile kanıtlamışlardır.



2Z,5Z izomeri

Lit. Behbehani ve İbrahim, 2012

Bir başka araştırma grubu (Kouatly ve ark., 2010) izomeri durumunu aydınlatmak için 2D-NOESY NMR spektroskopisi yöntemini kullanılmışlardır. Bu çalışmada adamantan halkası ile aromatik halka protonlarının NOE sinyalleri temel alınmış ve bu iki yapının uzayda birbirlerine yakın konumda bulundukları anlaşılmıştır. Yapılan moleküler modelleme çalışmaları sonucunda ise sadece 2Z,5Z izomerinin adamantan halkası ve aromatik halka arasındaki uzaklığı NMR bulgularını doğrular şekilde sağladığı görülmüştür.



2Z,5Z izomeri

Lit. Kouatly ve ark., 2010

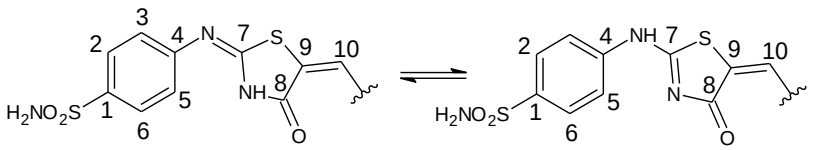
Benzer şekilde Havrylyuk ve arkadaşları (Havrylyuk ve ark., 2010) elde ettikleri 5-ariliden-2-(6-metilbenzotiyazol-2-ilimino)-4-tiyazolidinonlarını metin protonları H-NMR spektrumunda 7,62-7,72 ppm arasında tespit ettiklerini belirtmişler ve başka bir araştırma grubunun (Vicini ve ark., 2008) çalışmasına atıfta bulunarak

bileşiklerinin *Z* izomeri formunda olduğunu savunmuşlardır. Aynı şekilde Kasmi-Mir ve arkadaşları da (Kasmi-Mir ve ark., 2006) elde ettikleri 5-ariliden-2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin metin protonlarını ^{1}H-NMR spektrumunda 7,76-8,30 ppm arasında gözlemlemişler ve literatüre (Vicini ve ark., 2006; Ottana ve ark., 2005; Look ve ark., 1996) atıfta bulunarak bileşiklerinin *Z* izomeri olduğunu savunmuşlardır. George (George, 2012) 2012 yılında yaptığı çalışmada *Z* izomeri durumunda metin protonunun 7,83-7,91 ppm aralığında gözlendiğini bildirmiştir.

Bileşikler **3-14**'ün DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde =C**H**-Ar protonunun 7,02-7,97 ppm arasında izlenmesi bahsi geçen literatür bilgilerinin ışığında sentezlediğimiz 5-ariliden-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerinin *Z* izomeri olduğunu düşündürmektedir.

Bileşikler **3-14**'ten oluşan seriden bazı türevler seçilerek DMSO-d_6 içerisinde ^{13}C-NMR spektrumları alınmıştır. Elde edilen spektrumlar incelendiğinde ariliden artığının metin grubuna ait karbonun (C10) ve 1,3-tiyazolidin-4-on halkasının 5. konumundaki karbonun (C9) aromatik karbonlarla birlikte sırasıyla 122,21-132,72 ppm ve 123,82-129,44 ppm aralıklarında rezonans olduğu tespit edilmiştir. Ariliden artığının metin karbonu literatürde 133-162 ppm (Küçükgüzel ve ark., 2013-1), 131-134,8 ppm (Maccari ve ark., 2007), 135,1 ppm (Tatar ve ark., 2008), 148-148,93 ppm (Mushtaque ve ark., 2012), 124,8 ppm (Desai ve ark., 2013-1), 145,7 ppm (Desai ve ark., 2013-2) değerlerinde tespit edilmiştir.

Tablo 5. Bileşikler **3**, **4**, **6**, **10**-**12**'nin ^{13}C-NMR bulguları (ppm).

Bileşik				
	C7	**C8**	**C9**	**C10**
3	-	-	129,44	122,21
4	-	168,05	123,82	132,72
6	-	-	127,69	122,01
10	-	-	127,21	132,72
11	161,26	168,26	126,11	132,49
12	-	-	127,95	131,55

Bileşikler **4** ve **11**'in karbonil grubuna ait karbon atomları (C8) sırasıyla 168,05 ve 168,26 ppm'de tespit edilmiş ancak diğer bileşiklerin karbonil grubuna ait karbon

atomları izlenememiştir. İlgili literatür incelendiğinde C=O grubunun karbonunun 167-172 ppm (Küçükgüzel ve ark., 2013-1), 168-169 ppm (Havrylyuk ve ark., 2010), 161,4-162,1 (George, 2012), 166,14-168,22 (Mushtaque ve ark., 2012), 167,2 (Tatar ve ark., 2008), 165,6 ppm (Desai ve ark., 2013-1), 167,3 ppm (Desai ve ark., 2013-2) değerlerinde gözlendiği tespit edilmiştir.

Bileşiklerimize ait IR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektral bulguları incelendiğinde tez kapsamında sentezlenmesi hedeflenen ariliden türevi bileşiklerin **[3-14]** istenilen şekilde kazanıldığı tespit edilmiştir. Çalışmamız kapsamında sentezlenen bileşiklerin antikanser ve antiviral etkinliklerinin araştırılması düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

Abdelazeem AH, Salama SA, Maghrabi İA. Design, synthesis and anti-inflammatory evaluation of novel diphenylthiazole-thiazolidinone hybrids. Arch Der Pharm. 2015; 348: 518-530.

Abdel-Aziz HA, El-Zahabi HSA, Dawood KM. Microwave-assisted synthesis and *in-vitro* anti-tumor activity of 1,3,4-triaryl-5-*N*-arylpyrazole-carboxamides. Eur J Med Chem. 2010; 45: 2427-2432.

Abdel Gawad NM, Amin NH, Elsaadi MT, Mohamed FMM, Angeli A, De Luca V, Capasso C, Supuran CT. Synthesis of 4-(thiazol-2-ylamino)benzenesulfonamides with carbonic anhydrase I, II and IX inhibitory activity and cytotoxic effects against breast cancer cell lines. Bioorg Med Chem. 2016; 24(13): 3043-3051.

Akdemir A, Güzel-Akdemir Ö, Karalı N, Supuran CT. Isatin analogs as novel inhibitors of *Candida* spp. β-carbonic anhydrase enzymes. Bioorg Med Chem. 2016; 24(8): 1648-1652.

Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. Biochem Pharmacol. 2017; 133 :4-19.

Andres CJ, Bronson JJ, D'Andrea SV, Deshpande MS, Falk PJ, Grant-Young KA, Harte WE, Ho H, Misco PF, Robertson JG, Stock D, Sun Y, Walsh AW. 4-Thiazolidinones: Novel inhibitors of the bacterial enzyme MurB. Bioorg Med Chem Lett. 2000; 10: 715-717.

Archana, Srivastava VK, Kumar A. Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazolin-4(3*H*)-ones as potential anticonvulsant agents. Eur J Med Chem. 2002; 37: 873-882.

Arfeen M, Bhagat S, Patel R, Prasad S, Roy I, Chakraborti AK, Bharatam PV. Design, synthesis and biological evaluation of 5-benzylidene-2-iminothiazolidin-4-ones as selective GSK-3β inhibitors. Eur J Med Chem. *2016;* 121:727-736.

Aridoss G, Amirthaganesan S, Kim MS, Kim JT, Jeong YT. Synthesis, spectral and biological evaluation of some new thiazolidinones and thiazoles based on t-3-alkyl-r-2,c-6-diarylpiperidin-4-ones. Eur J Med Chem. 2009;44: 4199–4210.

Apostolidis J, Liaras K, Geronikaki A, Litina DH, Gavalas A, Sokovic M, Glamoclija J, Ciric A. Synthesis and biological evaluation of some 5-arylidene-2-(1,3-thiazol-2-ylimino)-1,3-thiazolidin-4-ones as dual anti-inflammatory/antimicrobial agents. Bioorg Med Chem. 2013; 21: 532-539.

Ashok M, Holla BS, Kumari NS. Convenient one pot synthesis of some novel derivatives of thiazolo[2,3-b]dihydropyrimidinone possessing 4-methylthiophenyl moiety and evaluation of their antibacterial and antifungal activities. Eur J Med Chem. 2007; 42(3): 380-385.

Awadallah FM, El-Waei TA, Hanna MM, Abbas SE, Ceruso M, Oz BE, Guler OO, Supuran CT. Synthesis, carbonic anhydrase inhibition and cytotoxic activity of novelchromone-based sulfonamide derivatives. Eur J Med Chem. 2015;96: 425-435.

Balzarini J, Orzeszko-Krzesińska B, Maurin JK, Orzeszko A. Synthesis and anti-HIV studies of 2- and 3-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones. Eur J Med Chem. 2009; 44:303-311.

Behbehani H, Ibrahim HM. 4-Thiazolidinones in heterocyclic synthesis: Synthesis of novel enaminones, azolopyrimidines and 2-arylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. Molecules. 2012;17: 6362-6385.

Bhalgat CM, Varda PV, Bothara KG, Bhandari SV, Gandhi J, Ramesh B. Synthesis and pharmacological screenin of some antihypertenasive agents possessing 5-benzylidene-2-(phenylimino)-thiazolidin-4-on ring. Eur J Med Chem. 2014; 76: 580-588.

Bruno G, Costantino L, Curinga C, Maccari R, Monforte F, Nicolo F, Ottana R, Vigorita MG. Synthesis and aldose reductase ınhibitory activity of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. Bioorg Med Chem. 2002; 10: 1077-1084.

Carta F, Vullo D, Osman SM, AlOthman Z, Supuran CT. Synthesis and carbonic anhydrase inhibition of a series of SLC-0111 analogs. Bioorg Med Chem. 2017; 25(9): 2569-2576.

Cesur N, Birteksöz S, Ötük G. Synhtesis and biological evaluation of some new thiosemicarbazide, 4-thiazolidinone, 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives bearing imidazo[1,2-α]pyridine moiety. Acta Pharm Turcica 2002; 44: 23-41.

Cesur Z. Synthesis of 4-thiazolidinones. Pharmazie 1987; 42: 716-717.

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.

Congiu C, Onnis V, Deplano A, Balboni G, Dedeoglu N, Supuran CT. Synthesis of sulfonamides incorporating piperazinyl-ureido moieties and their carbonic anhydrase I, II, IX and XII inhibitory activity. Bioorg Med Chem Lett. 2015; 25(18): 3850-3853.

Crasci L, Vicini P, Incerti M, Cardile V, Avando S, Panica A. 2-Benzisothiazoylimino-5-benzylidene-4-thiazolodinones as protective agents aganist catilage destruction. Bioorg Med Chem. 2015*;* 23: 1551-1156.

Çakir G, Küçükgüzel İ, Guhamazumder R, Tatar E, Manvar D, Basu A, Patel BA, Zia J, Talele TT, Kaushik-Basu N. Novel 4-thiazolidinones as non-nucleoside inhibitors of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase. Arch Pharm (Weinheim). 2015; 348(1): 10-22.

Dai HX, Stepan AF, Plummer MS, Zhang YH, Yu JQ. Divergent C-H functionalizations directed by sulfonamide pharmacophores: late-stage diversification as a tool for drug discovery. J Am Chem Soc. 2011; 133(18): 7222-7228.

Desai NC, Vaghani HV, Shihora PN. A new hybrid approach and *in vitro* antimicrobial evaluation of novel 4(3*H*)-quinazolinones and thiazolidinone motifs. J Fluorine Chem. 2013-1;153: 39-47.

Desai NC, Rajpara KM, Joshi VV. Microwave induced synthesis of fluorobenzamides containing thiazole and thiazolidine as promising antimicrobial analogs. J Fluorine Chem. 2013-2; 145: 102-111.

Dündar Bozdağ O, Özgen Ö, Menteşe A, Altanlar N, Atlı O, Kendi E, Ertan R. Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazolyl thiazolidine-2,4-dion derivatives. Bio Med Chem. 2007; 15: 6012-6017.

Ergenç N, Çapan G. Synthesis and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidone and 4-thiazoline derivatives. Farmaco. 1994; 49(2): 133-135.

Fahmy HTY, Rostom SAF, Bekhit AA. Synthesis and antitumor evaluation of new polysubstituted thiazole and derived thiazolo[4,5-d]pyrimidine systems. Arch Pharm Pharm Med Chem. 2002; 335: 213-222.

George RF. Stereoselective synthesis and QSAR study of cytotoxic 2-(4-oxo-thiazolidine-2-yldene)-2-cynano-*N*-arylacetamides. Eur J Med Chem. 2012; 47: 377-386.

Geronikaki A, Eleftheriou P, Vicini P, Alam I, Dixit A and Saxena AK. 2-Thiazolylimino heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as new agents with SHP-2 inhibitory action. J Med Chem. 2008; 51: 5221–5228.

Ghorab MM, Shaaban MA, Refaat HM, Heiba HI, Ibrahim SS. Anticancer and radiosensitizing evaluation of some new pyranothiazole-Schiff bases bearing the biologically active sulfonamide moiety. Eur J Med Chem. 2012; 53: 403-407.

Ghorab MM, Alsaid MS, Abdullah-al-Dhfyan, Arafa RK. Cytotoxic activity of some novel sulfonamide derivatives. Acta Pol Pharm. 2015; 72(1) :79-87.

Havrylyuk D, Mosula L, Zimenkovsky B, Vasylenko O, Gzella A, Lesyk R. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety. Eur J Med Chem. 2010; 45: 5012-5021.

İlhan E, Ergenç N. Synthese und reaktivität von 3-substituierten thiazolidin-2,4-dion-2-(α,α-diphenyl-α-hydroxyacetyl)hydrazonen. Arch Pharm (Weinheim). 1992; 325: 453-454.

Johnson AR, Marletta MA, Dyer RD. Slow-binding inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-2 with darbufelone, an isoform selective antiinflammatory di-*tert*-butyl phenol. Biochemistry. 2011; 40: 7736-7745.

Kasmi-Mir S, Djafri A, Paquin L, Hamelin J, Rahmouni M. One-pot synthesis of 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones under microwave irradiation. Molecules. 2006;11: 597-602.

Kaushik-Basu N, Bopda-Waffo A, Talele TT, Basu A, Chen Y, Küçükgüzel ŞG. 4-Thiazolidinones: a novel class of hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors. Front Biosci. 2008;13: 3857-3868.

Kavitha CV, Basappa, Swamy SN, Mantelingu K, Doreswamy S, Sridhar MA, Prasad JS, Rangappa KS. Synthesis of new bioactive venlafaxine analogs: Novel thiazolidin-4-ones as antimicrobials. Bioorg Med Chem. 2006; 14: 2290-2299.

Kim SH, Margalit O, Katoh H, Wang D, Wu H, Xia D, Holla VR, Yang P, DuBois RN. CG100649, a novel COX-2 inhibitor, inhibits colorectal adenoma and carcinoma growth in mouse models. Invest New Drugs. 2014; 32(6): 1105-1112.

Kouatly O, Geronikaki A, Zoumpoulakis P, Camoutsis C, Sokovic M, Ćiric A, Glamoclija J. Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs. Bioorg Med Chem. 2010; 18: 426–432.

Kouatly O, Eleftheriou Ph, Petrou A, Hadjipavlou-Litina D, Geronikaki A. Docking assisted design of novel 4-adamantanyl-2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as potent NSAIDs. SAR QSAR Environ Res. 2018; 29(2): 83-101.

Kumar A, Bansal D, Bajaj K, Sharma S, Archana, Srivastava VK. Synthesis of some newer derivatives of 2-amino benzoic acids as potent anti-inflammatory and analgesic agents. Bioorg Med Chem. 2003; 11: 5281-5291.

Kulabaş N, Özakpınar ÖB, Özsavcı D, Leyssen P, Neyts J, Küçükgüzel İ. Synthesis, characterization and biological evaluation of thioureas, acylthioureas and 4-thiazolidinones as anticancer and antiviral agents. Marmara Pharm J. 2017; 21(2): 371-384.

Küçükbay FZ, Küçükbay H, Tanc M, Supuran CT. Synthesis and carbonic anhydrase I, II, IV and XII inhibitory properties of *N*-protected amino acid - sulfonamide conjugates. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016; 31(6): 1476-1483.

Küçükgüzel İ, Satılmış G, Gurukumar KR, Basu A, Tatar E, Nichols DB, Talele TT, Kaushik-Basu N. 2-Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as a new class of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase. Eur J Med Chem. 2013-1; 69: 931–941.

Küçükgüzel ŞG, Oruç EE, Rollas S, Şahin F, Özbek A. Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. Eur J Med Chem. 2002; 37: 197–206.

Küçükgüzel ŞG, Coşkun İ, Aydın A, Aktay G, Gürsoy Ş, Çevik Ö, Özakpınar ÖB, Özsavcı D, Şener A, Kaushik-Basu N, Basu A, Talele TT. Synthesis and characterization of celecoxib derivatives as possible anti-ınflammatory, analgesic, antioxidant, anticancer and anti-HCV Agents. Molecules. 2013; 18: 3595-3614

Liu HL, Li Z, Anthonsen T. Synthesis and fungicidal activity of 2-imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and their 5-arylidene derivatives. Molecules. 2000; 5: 1055-1061.

Liu R, Xu KP, Tan GS. Cyclooxygenase-2 inhibitors in lung cancer treatment: Bench to bed. Eur J Pharmacol. 2015; 769: 127-133.

Look GC, Schullek JR, Holmes CP, Chinn JP, Gordon EM, Gallop MA. The identification of cyclooxygenase-I inhibitors from 4-thiazolidinone combinatorial libraries. Bioorg Med Chem Lett. 1996; 6(6): 707-712.

Löscher W, Von Hodenberg A, Nolting B, Fassbender CP, Taylor C. Ralitoline: A reevaluation of anticonvulsant profile and determination of active plasma concentrations in comparison with prototype antiepileptic drugs in mice. Epilepsia. 1991; 32(4): 560-568.

Maccari R, Ottana R, Curinga C, Vigorita MG, Rakowitz D, Steindhl T, Langer T. Structure–activity relationships and molecular modelling of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones active as aldose reductase inhibitors. Bioorg Med Chem. 2005; 13: 2809-2823.

Maccari R, Paoli P, Ottana R, Jacomelli M, Ciurleo R, Manao G, Steindhl T, Langer T, Vigorita MG, Camici G. 5-Arylidene-2,4-thiazolidinediones as inhibitors of protein tyrosine phosphatases. Bioorg Med Chem. 2007; 15: 5137-5149.

Mahboobi S, Sellmer A, Höcher H, Eichhorn E, Bär T, Schmidt M, Maier T, Stadlwieser JF, Beckers TL. *N*-[4-(imidazol-1-yl)thiazol-2-yl]phenylamines. A novel class of highly potent colchicine site binding tubulin inhibitors: synthesis and cytotoxic activity on selected human cancer cell lines. J Med Chem. 2006; 49(19): 5769-76.

Manvar D, Küçükgüzel İ, Erensoy G, Tatar E, Deryabaşoğulları G, Reddy H, Talele TT, Çevik Ö, Basu NK. Discovery of conjugated thiazolidinone-thiadiazole scaffold as dengue virüs polymerase inhibitors. Biochem Biophys Res Commun. 2016; 469: 743-747.

Mohamed KO, Nissan YM, El-Malah AA, Ahmed WA, Ibrahim DM, Sakr TM, Motaleb MA. Design, synthesis and biological evaluation of some novel sulfonamide derivatives as apoptosis inducers. Eur J Med Chem. 2017; 135: 424-433.

Mujumdar P, Teruya K, Tonissen KF, Vullo D, Supuran CT, Peat TS, Poulsen SA. An unusual natural product primary sulfonamide: Synthesis, carbonic anhydrase ınhibition and protein X-ray structures of Psammaplin C. J Med Chem. 2016; 59(11): 5462-5470.

Mukhopadyay C, Ray S. Synthesisi of 2-amino-5-alkylidenethiazole-4-ones from ketones, rhodanines and amines with the aid of re-usable heterogeneous silica-pyridine based catalyst. Tetrahedron. 2011; 67(41): 7936-7945.

Mullick P, Khan SA, Verma S, Alam O. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new thiadiazole derivatives. Bull Korean Chem Soc. 2010; 31(8): 2345-2350.

Mushtaque Md, Avecilla F, Azam A. Synthesis, characterization and structure optimization of a series of thiazolidinone derivatives as *Entamoeba histolytica* inhibitors. Eur J Med Chem. 2012; 55: 439-448.

Ottana R, Maccari R, Barreca ML, Bruno G, Rotondo A, Rossi A, Chiricosta G, Di-Paola R, Sautebin L, Cuzzocread S, Vigorita MG. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. Bioorg Med Chem. 2005; 13: 4243–4252.

Ottana R, Maccari R, Ciurleo R, Paoli P, Jacomelli M, Manao G, Camici G, Laggner C, Langer T. 5-Arylidene-2-phenylimino-4-thiazolidinones as PTP1B and LMW-PTP inhibitors. Bioorg Med Chem. 2009; 17: 1928-1937.

Panwar H, Chaudhary N, Singh S, Chawla A. Studies on some bioactive 1,1-*bis* (2-benzylidene-5-arylidene-1,3-thiadiazolidin-4-one) cyclopropane. J Korean Chem Soc. 2011; 55(6): 994-999.

Patel VM, Desai KR. Clean and efficient microwave solvent-free synthesis of some antimicrobial compounds from 2-aminothiadiazine. Indian J Chem. 2005; 44B: 2158-2162.

Patil SG, Bagul RR, Swami MS, Kotharkar N, Darade K. Synthesis of 5-benzylidene-3-(3-fluoro-4-yl-morpholin-4-ylphenylimino)-thiazolidin-4-one derivatives catalyzed by [BmIm]OH and their anti-microbial activity. Chin Chem Lett. 2011; 22: 883-886.

Pratap UR, Jawale DV, Bhosle MR, Mane RA. *Saccharomyces cerevisiae* catalyzed one-pot three component synthesis of 2,3-diaryl-4-thiazolidinones. Tetrahedron Lett. 2011; 52: 1689-1691.

Rao A, Balzarini J, Carbone A, Chimirri A, De Clercq E, Monforte AM, Monforte P, Pannecouque C, Zappalà M. 2-(2,6-Dihalophenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1,3-thiazolidin-4-ones as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Antiviral Res. 2004; 63(2): 79-84.

Rashid M, Husain A, Shaharyar M, Mishra R, Hussain A, Afzal O. Design and synthesis of pyrimidine molecules endowed with thiazolidin-4-one as new anticancer agents. Eur J Med Chem. 2014; 83: 630-645.

Rawal RK, Prabhakar YS, Katti SB, De Clercq E. 2-(Aryl)-3-furan-2-ylmethyl-thiazolidin-4-ones as selective HIV-RT inhibitors. Bioorg Med Chem. 2005; 13: 6771-6776.

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

Rawal RK, Katti SB, Kaushik-Basu N, Arora P, Pan Z. Non-nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B RNA-dependant RNA polymerase: 2-Aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidine-4-one derivatives. Bioorg Med Chem Lett. 2008-1; 18(23): 6110–6114.

Rawal RK, Tripathi R, Kati SB, Pannecouque C, De Clercq E. Design, synthesis of 2-(2,6-dibromophenyl)-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. Eur J Med Chem. 2008-2; 43 (12): 2800-2806.

Regulski M, Regulska K, Prukała W, Piotrowska H, Stanisz B, Murias M. COX-2 inhibitors: a novel strategy in the management of breast cancer. Drug Discov Today. 2016; 21(4): 598-615.

Revelant G, Villaume SH, Dunand S, Kirsch G, Schohn H, Hesse S. Synthesis and biological evaluation of novel 2-heteroarylimino-1,3-thiazolidin-4-one as potential anti-tumor agents. Eur J Med Chem. 2015; 94: 102-112.

Rudnichenko AV, Timoshenko VM, Chernega AN, Nesterenko AM, Shermolovich YG. Addition reactions of 2-polyfloroalkyl substituted 1,3-thiazolin-4-one derivatives. J Flor Chem. 2004; 125: 1351–1356.

Seelam N, Shrivastava SP. Synthesis and *in-vitro* activity of some new class of thiazolidinone and their arylidene derivatives. Bull Korean Chem Soc. 2011; 32(11): 3996-4000.

Stojanovic MB, Markovic R. Carbon–bromine cleavage by dimethyl sulfoxide: the key step of C(5) functionalization of push–pull 2-alkylidene-4-oxothiazolidine vinyl bromides. Tetrahedron Lett. 2007; 48:1695–1698.

Şenkardeş S, Özakpınar ÖB, Özsavcı D, Şener A, Çevik Ö, Küçükgüzel ŞG. Synthesis of diflunisal thiazolidinones as anticancer agents. Anticancer Agents Med Chem. 2015; 16: 1266-1274.

Tatar E, Küçükgüzel İ, De Clercq E, Şahin F, Güllüce M. Synthesis, characterization and screening of antimicrobial, antituberculosis, antiviral and anticancer activity of novel 1,3-thiazolidine-4-ones derived from 1-[2-(benzoylamino)-4-(methylthio)-butyryl]-4-alkyl/arylalkylthiosemicarbazides. Arkivoc. 2008; 14: 191-210.

Tatar E, Küçükgüzel İ, Küçükgüzel ŞG, Yılmaz-Demircan F, De Clercq E, Andrei G, Snoeck R, Pannecouque C, Şahin F, Bayrak ÖF. Synthesis, anti-tuberculosis and antiviral activity of novel 2-isonicotinoylhydrazono-5-arylidene-4-thiazolidinones. Int J Drug Des Disc. 2010; 1: 19-32.

Tatar E, Küçükgüzel İ, De Clercq E, Krishnan R, Kaushik-Basu N. Synthesis and characterization and antiviral evaluation of 1,3-thiazolidine-4-one derivatives bearing L-valine side chain. Marmara Pharm J. 2012; 16: 181-193.

Tomasic T, Zidar N, Mueller-Premru M, Kikelj D, Masic LP. Synthesis and antibacterial activity of 5-ylidenethiazolidin-4-ones and 5-benzylidene-4,6-pyrimidinediones. Eur J Med Chem. 2010; 45: 1667–1672.

Ulusoy N, Çapan G, Ergenç N, Ekinci AC, Vidin A. Synthesis, characterization and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidinone and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives. Acta Pharm Turcica. 1998; XXXX (1): 5-8.

Vicini P, Geronikaki A, Anastasia K, Incerti M, Zani F. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. Bioorg Med Chem. 2006*;* 14(11) : 3859-3864.

Vicini P, Geronikaki A, Incerti M, Zani F, Dearden J, Hewitt M. 2-Heteroarylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: synthesis and structure-activity relationship. Bioorg Med Chem. 2008; 16: 3714-3724.

Volhard J. Ueber glycolylsulfoharnstoff. Justus Liebigs Ann Chem. 1873; 166(3): 383-384.

Wang XC, Huang GL, Quan ZJ, Lv CW, Yang WL. Synthesis of 2-(5-substituted-1,3,4-thiadiazolo-2-ylimino)-4-thiazolidinones under microwave irradiation. Synth Commun. 2008; 38(6): 973-982.

Yerokun T, Winfield LL. LLW-3-6 and celecoxib impacts growth in prostate cancer cells and subcellular localization of COX-2. Anticancer Res. 2014; 34(9): 4755-4759.

Zhou H, Wu S, Zhai S, Liu A, Sun Y, Li R, Zhang Y, Ekins S, Swaan PW, Fang B, Zhang B, Yan B. Design, synthesis, cytoselective toxicity, structure–activity relationships, and pharmacophore of thiazolidinone derivatives targeting drug-resistant lung cancer cells. J Med Chem. 2008; 51: 1242-1251.

9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ümit	**Soyadı**	DEMİR
Doğum Yeri	Kars	**Doğum Tarihi**	12.04.1986
Uyruğu	T.C.	**Tel**	505 3980246
E-mail	umit__demir@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Doktora/Uzmanlık	-	-
Yüksek Lisans	-	-
Lisans	Ege Üniversitesi Fen.Fak.Kimya Bölümü	2009
Lise	İlhami Ertem Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Polifarma İlaç Sanayi	Üretim Müdürü	2017-2018
2.	Deva Holding	Ar-Ge Farmasötik Geliştirme Uzm.	2013-2017
3.	Sanp vel İlaç Sanayi	Üretim Uzman Yrd.	2011-2012

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***
İngilizce	İyi	İyi	İyi

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

Yabancı Dil Sınav Notu [#]								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
-	-	-	-	-	-	-	-	-

[#] Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

[#] KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	72.68	59.39	40.17
(Diğer) Puanı	-	-	-

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Ms Dos , Microsoft Office (world, exel, power point)	Çok İyi
WMS/SAP/ Netsis	Çok İyi
Minitab, Chemsketch	Çok İyi

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

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları/Ödülleri/Diğer